

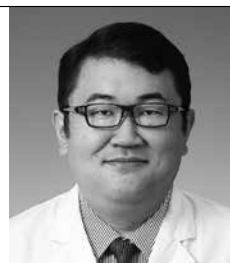
食後高脂血症と動脈硬化

食後高脂血症と糖尿病は動脈硬化を発症させるリスクであり、脂質の管理が重要である。いずれもきちんとしたリスクの評価を行い、早期に治療介入することが重要である。日本動脈硬化学会プレスセミナーでは、増田大作氏(りんくう総合医療センター)が食後高脂血症について、矢作直也氏(筑波大学)が糖尿病と動脈硬化について解説した。

講演1 食後高脂血症

増田大作 *Daisaku Masuda*

りんくう総合医療センター りんくうウェルネスケア研究センター /
日本動脈硬化学会 広報・啓発委員, 学術委員会栄養部会



食後(非空腹時)のトリグリセライド高値も 脳心血管疾患のリスクとなる

日本人の定期健康診断(職域)でなんらかの所見がみられるのは約53%で、検診を受けた人の3分の1に脂質異常(高LDL-Cと高トリグリセライド[TG]あるいは低HDL-C血症)が存在し、増加傾向にある。日本動脈硬化学会では脂質異常症の有無を起点に動脈硬化リスクを総合的に評価することを推奨している¹⁾。コレステロールを下げると狭心症や心筋梗塞が減少することが明らかになっているが、 TG も空腹時、非空腹時にかかわらず上昇すると将来の冠動脈疾患や脳梗塞の発症や死亡が予測される¹⁾。

終夜空腹にして牛乳由来クリームを服用する脂肪負荷試験では、正常な脂質代謝では TG 値が約3時間でピークとなり、徐々に低下し6~8時間で空腹時の値に戻る。しかし、食後高脂血症(postprandial hyperlipidemia: PH)では TG のピークが正常より高値となり、遅延し、6~8時間後でも TG 値は高いままである。PHには狭心症や糖尿病、コレステロールと TG が高値の脂質異常症などが多くみられ、動脈硬化性疾患

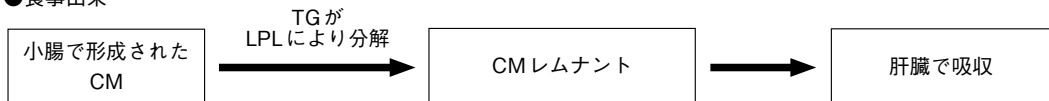
が増加する。

正常コレステロール値の日本人11,068人を対象に平均15.5年間追跡したIsoらの疫学調査では、非空腹時(食後)の TG 値が高いほど冠動脈疾患、心筋梗塞、狭心症、突然死の相対リスクが上昇しており²⁾、空腹時より非空腹時(食後)の TG 値の変動のほうが動脈硬化のリスクを反映することが示唆された。

食後高脂血症で増加している レムナントの評価方法

リポ蛋白の代謝は食事由来と肝臓由来の2系統がある(図)。食事由来の TG やコレステロールなどは小腸で吸収されカイロミクロン(CM)となり、リポタンパク質リパーゼ(LPL)により分解されCMレムナントとなり肝臓で吸収される。一方、肝臓で合成された TG とコレステロールは超低比重リポ蛋白(VLDL)に含まれ、これがLPLで分解されVLDLレムナントとなり、さらにさまざまな代謝を受けてコレステロールが豊富なLDLとなり末梢組織に取り込まれる。HDLは末梢組織のコレステロールを引き抜き肝臓に戻し動脈硬化を改善する。

●食事由来



●肝臓由来

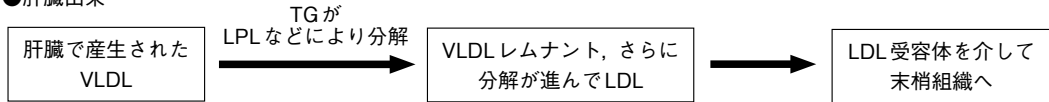


図 リポ蛋白の代謝—LDLとレムナント

これまで動脈硬化性疾患の中心はLDLであると考えられてきたが、最近の研究でTGがまだ残っているCMレムナント、VLDLレムナントも動脈硬化を発症させることがわかってきており、特に糖尿病患者ではTGが上昇しHDL-Cが低値となる独特なパターンを示す。また、食後でもTGを含んだCMレムナントが貯まっている状態が食後高脂血症を発症させる。

レムナントを評価する指標には、レムナントコレステロール濃度、non-HDL-C濃度、われわれが開発したアポB-48濃度の3つがある。レムナントコレステロール濃度は、CMレムナントとVLDLレムナントのコレステロール成分のみの濃度を測定したものである。LDL-Cが正常範囲である100 mg/dL以下の人での検討で、レムナントが低値から次第に高値になるにしたがい心血管疾患の発症リスクが上昇する。ただ、レムナントコレステロールの測定は保険診療上3ヵ月に1回しか測定できない。より簡単な方法として、総コレステロールからHDL-Cを引いたnon-HDL-C濃度がある。non-HDL-CにはCM/VLDLレムナントおよびLDL-C等が含まれるため、レムナントおよびLDL-C両者の上昇の指標となる。久山町研究ではnon-HDL-Cが高値を示す場合は脳心血管疾患の発症率が上がることが示されている³⁾。特に、治療が始められてLDL-Cがスタチンなどで低下しても糖尿病や食後高脂血症の患者でnon-HDL-Cが依然として高値を示す場合はまだ動脈硬化リスクがあり、他剤や食事・運動療法などでコントロールする必要がある。

われわれは小腸由来のCMとその代謝された

CMレムナントの量を評価するために、1粒子に1個だけ含まれるアポB-48濃度の測定計を開発した。検討の結果、空腹時血清アポB-48レベルが冠動脈狭窄と有意に相関することを明らかにした⁴⁾。これら3項目を参考にレムナントを評価することが、さらなる動脈硬化リスクの低減につながる。

脂質異常症の治療

食事療法と運動療法が重要である。動脈硬化を予防するための日本食パターンの食事(The Japan Diet)が推奨され⁵⁾、過食を抑え、適正体重を維持する、肉の脂身や牛脂、ラード、バター、乳製品の摂取を抑え、魚や大豆、野菜、海藻、きのこの摂取を増やす、食塩を控えるなどが望ましい⁶⁾。

さらに、中等度以上の有酸素運動をメインに、定期的に(毎日30分以上を目標に)行うことが望ましい⁶⁾。食事・運動療法でも目標を達成できない場合には薬物療法が選択されるが、各個人の病態に応じて治療目標が設定されている(HPに掲載あり)。

まとめ

TG濃度の上昇は空腹時だけでなく非空腹時(食後)も同様に、動脈硬化を背景にした脳心血管疾患を増加させ、その背景にはLDLやレムナントなどの動脈硬化リポ蛋白の増加が強いかかわっている。

LDL-CやTG、HDL-Cの評価のみならず、レムナントコレステロール、Non-HDL-C、アポB-48濃度測定などがリスクを評価する指標の候補となる。

文 献

- 1) 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017年版. 2017.
- 2) Iso H, et al. Am J Epidemiol 2001;153:490-9.
- 3) Imamura T, et al. Atherosclerosis 2014;233:343-8.

- 4) Masuda D, et al. Eur J Clin Invest 2012;42:992-9.
- 5) 日本動脈硬化学会. The Japan Diet : 動脈硬化を知る×動脈硬化を予防する食事. http://www.j-athero.org/general/pdf/TJD_digest.pdf
- 6) 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症診療ガイド 2018年版. 2018.

講演2 糖尿病と動脈硬化

矢作直也 Naoya Yahagi

筑波大学医学医療系内分泌代謝・糖尿病内科 /

日本動脈硬化学会 広報・啓発委員, 学術委員会脂質代謝部会



糖尿病と動脈硬化の関係

糖尿病には血管の合併症がよくみられ, 特有の病態は細小血管障害(毛細血管などの障害)であり, 微小循環障害や代謝障害により網膜症や腎症, 神経症が起こる。一方, 糖尿病によって促進される動脈硬化症は大血管障害といわれ, 脳血管障害や虚血性心疾患などが含まれる¹⁾。今回は大血管障害と糖尿病について述べる。

久山町研究では, 前糖尿病状態から脳梗塞や冠動脈疾患を起こしやすく, 動脈硬化のリスクが増加していることが示されている²⁾。2型糖尿病発症前の前糖尿病状態(境界型耐糖能異常)の時期は通常, 10年程度であるが, この間にすでに動脈硬化のリスクが上昇してくるため, 早期発見, 早期介入が必要である¹⁾。

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017³⁾の第4章包括的リスク管理で, 糖尿病は冠動脈疾患の二次予防に次ぐ高リスクとして記載されており, 管理目標値はLDL-C 120 mg/dL未満, non-HDL-C 150 mg/dL未満である。さらに他の高リスク病態(非心原性脳梗塞, 末梢動脈疾患, 慢性腎臓病, メタボリックシンドローム, 主要危険因子の重複, 喫煙)を合併する時は, 二次予防に準じてより厳格にLDL-C 100 mg/dL未満, non-HDL-C 130 mg/dL未満を管理目標値とすること, 場合によってはLDL-C 70 mg/dL未満

も考慮されることが記載されている。これらはLDL-Cは低いほど心血管イベントが減少するというエビデンスに基づくものである。

糖尿病大血管障害への対策

1 包括的管理

包括的管理とは, 血糖・血圧・脂質などを総合的に管理することである。Steno-2試験では集中的多因子治療による厳格な血糖・血圧・脂質のトータルケアで, 心血管死および心血管イベントリスクの有意な低下が示された⁴⁾。

2 LDL-Cに対する薬物療法(表)

糖尿病患者の動脈硬化を減少させるための一つの有効な方法はコレステロールを低下させることである。コレステロールの低下にはHMG-CoA還元酵素阻害薬であるスタチンが有効である。スタチンがコレステロール合成を抑制することにより肝細胞内のコレステロールが減少すると, 転写因子であるSREBP-2(Sterol regulatory element-binding protein 2)が活性化してLDL-C受容体が増加しLDL-Cの取り込みが増える。LDL-C受容体はLDLのみならずアポEを介してレムナントも取り込んでいる。CARDS試験では, LDL-C値が高くない2型糖尿病患者において, アトルバスタチン投与群で, プラセボ群に比べて心血管イベント(急性冠動脈疾患+血行再建術+脳卒中の合計)が37%低下することが

表 脂質異常症治療薬と糖尿病への作用

薬剤	作用	糖尿病への作用
スタチン	SREBP-2の活性化によるLDL-C受容体の増加, レムナントも取り込む	心血管イベントが37%低下 (CARDS試験) ⁵⁾
エゼチミブ	小腸においてNPC1L1を阻害することでLDL-Cが低下	シンバスタチン+エゼチミブでベネフィットあり (IMPROVE-IT試験) ⁶⁾
PCSK9阻害薬	PCSK9の阻害によりLDL-C受容体が増加, 血中LDL-Cが低下	心血管イベントが有意に減少 (FOURIER試験) ⁷⁾

報告されている⁵⁾。

エゼチミブは小腸においてコレステロールの吸収を担うコレステロールトランスポーターのNPC1L1を阻害することでLDL-Cを低下させる。IMPROVE-IT試験では、シンバスタチンにエゼチミブを追加すると、糖尿病合併患者で有意なベネフィットが得られることが報告されている⁶⁾。

PCSK9阻害薬はヒト型モノクローナル抗体製剤で注射剤である。PCSK9を阻害することで、肝細胞表面にあるLDL-C受容体を増加させ、血中LDL-Cを低下させる。FOURIER試験では、PCSK9阻害薬は高コレステロール血症のない糖尿病患者においても心血管イベントを有意に減少させた⁷⁾。

3 血糖降下薬の効果

糖尿病の大血管障害に対して、多くの臨床研究で血糖降下薬の投薬期間が5～10年程度では効果はみられなかった。一方、10年以上の長期経過の中では、治療初期の厳格な血糖コントロールが心筋梗塞などの発症をその後も減少させている遺産効果(legacy effect)がみられ、早期に厳格な血糖降下薬による治療介入が重要であることが示された。

糖尿病の早期発見に向けた 新たな取り組み

われわれは2010年から2017年にかけて、東京都足立区、徳島県の薬局の店頭で指先でHbA1cを測定する装置を常設し、糖尿病・予備群の早期発見のため無料で指先検査を行ってきた(「糖尿病診断アクセス革命」プロジェクト)⁸⁾。これらの成果により、2014年3月31日に厚生労働省

より臨床検査技師法に基づく告示の改正が公布され、自ら採取した検体について診療の用に供さない生化学的検査を行う施設が新たに「検体測定室」として認められた。その後、全国各地の薬局等を中心に新設が進み、2020年1月31日現在で検体測定室数は1762件となっている。検査項目もHbA1cをはじめTG, LDL-C, HDL-Cなどが1000箇所以上の検体測定室で測定可能となり、糖尿病に加え、家族性高コレステロール血症や食後高脂血症などの脂質異常症のスクリーニングにも有用と考えている。

指先HbA1c検査の医療経済的効果を分析したところ、費用は減少し質調整生存年が上がり、高い費用対効果があることが明らかとなった⁹⁾。

ま と め

糖尿病の大血管障害のリスクは境界型耐糖能異常の時期から増加しており、血糖・血圧・脂質を含めた包括的な管理が必要である。また、血糖降下薬の効果がみられるまでには時間がかかるため、早期からの治療介入が重要である。

文 献

- 1) 矢作直也. 糖尿病診断アクセス革命. SCICUS; 2010.
- 2) Fujishima M, et al. Diabetes 1996;45:S14-6.
- 3) 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017年版. 2017.
- 4) Gaede P, et al. N Engl J Med 2003;348:383-93.
- 5) Colhoun HM, et al. Lancet 2004;364:685-96.
- 6) Giugliano RP, et al. Circulation 2018;137:1571-82.
- 7) Sabatine MS, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5: 941-50.
- 8) 糖尿病診断アクセス革命. <http://a1c.umin.jp/> (2020年4月13日閲覧)
- 9) Shono A, et al. Diabetes Care 2018;41:1218-26.