

HDLコレステロール

防衛医科大学校教授

池 脇 克 則

(聞き手 山内俊一)

HDLコレステロールが高値の患者さんが健診の再検査で来られます。LDL、中性脂肪は正常でHDLコレステロールは110~200mg/dl以上の方もおられます。精査、指導管理はどうすればいいでしょうか。特にHDLコレステロール200mg/dl以上、LDL145mg/dlの方はどうしたらいいでしょうか、ご教示ください。

<佐賀県開業医>

山内 池脇先生、HDLというのは善玉コレステロールと名づけられているので、高ければ高くていいのではないかというふうに、ついなりがちなのですが、このケース、例えば200mg/dl以上になりますと、少しぎよっとするというところはありますね。

池脇 そういう意味では、病的な、著明な高HDL血症といっていいかもしれません。HDLが善玉といわれている根拠というのは、疫学で、横軸がHDLのコレステロール、縦軸が心血管疾患の発症率としたとき、よくごらんになるかと思うのですが、左端のほうはHDLがたかだか20~30mg/dl、右端はだいたい70~80mg/dlぐらいなのです。そこの中ではきれいに負の相関

を示します。したがってHDLがさらに高い場合にどうなるかというのは、まだはっきりとわかっていないのです。

そういう意味では、ご質問のHDLが110mg/dl以上、場合によっては200mg/dl以上の方のリスクについては、よくわからないのです。

HDL100mg/dl以上の著名な高HDL血症患者のHDL代謝に関与する因子の研究から、半数以上でCETPという蛋白の活性が低下している、あるいは欠損しているということがわかっています。

CETPは、コレステロールエステル転送蛋白といいまして、本来は飢餓遺伝子の一つです。コレステロールは貴重ですから、いろいろなり蛋白の中で、コレステロールエステルをうまく

再分布して、とことん使おうということでCETPというのがあります。基本的にはHDLからLDLにコレステロールエステルを渡して、そのかわりに中性脂肪をHDLのほうにという、交換反応を担うのですけれども、そのCETP活性が遺伝的に低下しているとHDLが上がります。100mg/dl以上の方では、だいたい2人に1人、あるいはそれ以上がCETP欠損症と考えていいと思います。

山内 先生のような専門家の方でも、HDLが非常に高い方をみるのはそう多くはないということでしょうか。

池脇 そうですね。私も年に数例、紹介も含めてみるぐらいで、逆にいいますと、健診では100mg/dl以上の方がいらっしゃるのですけれども、今のところ、はっきりしないので、様子を見て、あまり病院に紹介されるということがないのが現状ではないかと思えます。

山内 善玉だからというところで片づけられている可能性もあるわけですね。

池脇 本当にまれにですけれども、家族的に高い方が集積していて、角膜混濁を来す、場合によっては心血管疾患を合併するというような肝性リパーゼの活性の低下という非常にまれな疾患の場合には、どう治療していくかというのを考えないといけないのですけれども、圧倒的に多いCETP欠損症の

場合は、そもそもそれに対して治療することが意味があるかどうかかわかっていませんので、現時点では積極的な治療の適応にはなりません。

山内 ご質問で精査という言葉が出てきますが、精査というのは、そうしますとCETP活性を測るということですね。

池脇 残念ながら、これはまだ保険適用になっていません。超遠心でリポ蛋白を分離して脂質を測るというものなかなか難しいですし、精査もなかなか難しいのが現状だと思います。

山内 保険で認められている範囲内ですが、脂質異常症のⅢ型と考えて、頸動脈エコーなどをやっておくというのはいかがなのでしょう。

池脇 HDLが高いということが、逆に何か悪さをしているかどうかということになると、最終的に血管に来るわけですから、先生がおっしゃったように、一番簡便なのは頸動脈のエコーで評価することです。もしプラークを認めた場合ですが、わが国の一部の専門家はHDLを下げる働きがあるプロブコールの投与を勧めています。私自身は、LDLを下げる治療のほうが適応と考えています。

山内 ちょうどこのご質問にあります。HDLが200mg/dl以上、LDLが145mg/dlでやや高め、こういったケースへの対応としてはLDLを下げるのがよいのでしょうか。

池脇 LDLが145mg/dlは、厳密には高LDL血症の範疇に入りますので、そういった画像を使って、動脈硬化があるということでしたら、LDLを下げる薬、一般的にはスタチン、場合によってはエゼチミブ、こういったものを投与されるのがいいのではないのでしょうか。

山内 先生もあまりご経験は多くはないということですが、例えばLDLが高い方のLDLを改善していった場合、HDLは下がってくるような印象はお持ちでしょうか。

池脇 プロブコールを使わないかぎりには、HDLも一緒に下がってくることはないと思います。

山内 これからいろいろ解明していかなければいけない点が非常に多いところになりますね。

そうしますと、次にHDLの最近の話題とかトピックスのあたりも含めておろかがいしたいのですが。

池脇 ご質問は、著明な高HDL血症に対してどうするかということなのですが、やはりHDLに関して一番の問題は低HDL血症です。この病態に対しては、基本的に考え方が2つありまして、低HDL血症ですから量を増やすという考え方と、HDLの質の改善、すなわちHDLの機能をよくしようという考え方です。

量を増やそうということに関しては、先ほど言いましたCETP、これを阻害

する薬が幾つか開発されています。現在、欧米ではそれを使ったフェーズⅢ試験が進行中で、ヒトにおいて臨床的に有益かどうか明らかになると期待されています。

山内 それはHDLを増やしていく。

池脇 そうです。

山内 LDLに対してはいかがですか。

池脇 CETP阻害によってHDLが上昇しますと、LDLは減少します。今開発されているCETP阻害薬の中で、比較的強めのCETP阻害薬は、HDLが倍以上に上昇して、LDLが40~50%低下します。ですから、従来の疫学から考えると、低LDL、高HDLを呈するわけですから、心血管疾患発症の予防効果が期待されているのですけれども、最初に開発されたCETP阻害薬のフェーズⅢ試験で悪い結果が出たものですから、CETP阻害薬の臨床効果は予想できない状況です。

ただ、そのCETP阻害薬は、血圧を上げる副作用があったので、それが原因ではないかということで、そういった副作用のないピュアなCETP阻害薬が現在進行中のフェーズⅢ試験で使われています。

山内 よく最近、HDLとLDLの比を取る血管リスクの評価法を見かけますが、それについてはいかがですか。

池脇 確かにハイリスクな方の特に二次予防でLDL/HDL比を1.5未満にとというのは、血管内超音波（IVUS）の

試験から示されましたが、きちんとしたエビデンスとしてとらえられるレベルではありません。ただ、循環器の先生方は好んで使われていますので、今後とも検証していかないといけないと思います。

山内 最後に、物事は何でもそうですが、ある物質が非常に多いというときには、量のほかに質の問題というものがでてまいります。HDLというのも、これは測定方法が幾つかあるかと存じますが、例えばHDLにいろいろな亜型、サブタイプとか、そういったものはあ

るのでしょうか。

池脇 HDLには様々な炎症や免疫に関与する蛋白が存在しており、それらの蛋白の組成によってHDL機能が違うという考え方があります。先ほど言いましたCETP阻害薬を投与しますと、HDLの抗動脈硬化作用の一つであるコレステロール逆転送作用が障害されて、dysfunctional HDLではないかという意見もあります。今後HDL機能の評価が重要になってくると思います。

山内 どうもありがとうございました。