

TG高値患者の治療と合併症リスク

東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科助教

岡崎 啓明

(聞き手 池脇克則)

外来にて、高トリグリセリド血症の方をみる機会は多くあります。TG値が1,000 mg/dL以上の場合、急性膵炎の発症リスクが高まるので留意が必要とのことで、当然治療薬等を処方しますが、TG値が正常範囲内に収まることは少ないです。TG値が改善しきらない方の急性膵炎以外の合併症発症リスクは、治療中のTG値と同程度の数値の未治療患者さんの自然史と同じなのでしょうか。それとも高いのでしょうか。

<愛知県開業医>

池脇 中性脂肪 (TG) が高い方というのは、男性で、けっこうお酒を飲まれる方が多いように思うのですけれども、いかがでしょうか。

岡崎 私の外来でもお酒を飲む方の高TG血症がすごく多いです。人によって、お酒をスパッとやめて、治療薬がいらなくなるぐらい下がってしまう人も中にはいますけれども、なかなか難渋して、TGが3,000、4,000mg/dLというケースもあります。

池脇 お酒による高TG血症は今回の質問とはズれるかもしれませんがけれども、今はスタチンですとかエゼチミブ等々、コレステロールを下げること

に関しては確実に下げられる時代になりました。しかし、TGはなかなか薬を出したら終わりとはならないところもあると思いますけれども。

岡崎 薬が効かないケースは実際かなり多いです。3,000~4,000mg/dLぐらいで外来に来て、何とか薬や生活指導で1,000mg/dLを切ってくれればと管理しますけれども、1,000mg/dLを超えてくると急性膵炎のリスクが増えてきますし、難しいことも多いです。

池脇 まさに今回の質問はTG、空腹時だと思います。1,000mg/dLを超えるような著明な高TG血症とっていいのでしょうか、これに関してある意

味、特殊な状況だと思うのですが、具体的にどのような疾患がそこにあるのでしょうか。

岡崎 TGが1,000mg/dLを超えると、定義的にはその中にカイロミクロンといわれるリポ蛋白が含まれている高カイロミクロン血症という状態になります。分類でいうと、国家試験に出てくるような1型、5型、そういうタイプの高脂血症になります（表1）。

鑑別としては、まず二次性の高カイロミクロン血症の除外が大切になりますけれども、内分泌疾患や薬剤性ものをまず除外していきます。除外されたとなると、そういった二次性ではない、例えば遺伝子異常によるような原発性の高カイロミクロン血症ということになります。

池脇 今はあまりやらなくなっていると思いますけれども、血清を静置しておいて、いわゆる上にクリームが浮かぶのが高カイロミクロン血症ですね。

岡崎 はい。カイロミクロンは小腸から出てくる、体内で一番サイズの大きいリポ蛋白なので、静置すると一番先に浮かび上がってきて、牛乳のようなクリーム状の白色になってきます。例えばTG 4,000mg/dLは4%ミルクに相当しますね。

池脇 これが急性膵炎のリスクになるとは、どういう機序なのでしょう。

岡崎 まだそこまで機序がはっきりとわかっていないのですが、カ

イロミクロン中のTGが分解されて出てくる脂肪酸の毒性であるとか、それが膵臓の中の微小循環を阻害してしまうとかで、膵臓の炎症を起こしてしまいます。臨床的には、カイロミクロンが高くても、TGが30,000mg/dL近くでも、全然急性膵炎にならない人もいれば、逆にTGが1,000mg/dLを切っているけれども、治療をやめてしまうと、急性膵炎を繰り返してしまうケースもあるので、人によって、カイロミクロンが急性膵炎を起こす閾値にはかなり差異があります。

池脇 昔からいわれているけれども、案外よくわかっていないのですね。そういう状況で治療して、スッと正常に戻ることはむしろ少なく、例えばTG 1,000mg/dLが500mg/dLぐらまで下がった。けれども、まだ高TG血症が残っているという状況で、そのリスク、これはたぶん、膵炎以外の動脈硬化も含めたという意味かもしれませんが、どうなのでしょう。

岡崎 そこはすごく大事なところだと思うのです。膵炎にはならないけれども、TGがまだ500mg/dL近く残っている場合に、それが動脈硬化を起こさないかどうか。これまでそういった原発性高脂血症の方を対象にした予後を調査する研究はあまり大きなたちでは行われてこなかったの、これからはそういった方々を対象にした、膵炎や動脈硬化を含めた予後の調査が大事

になってくると思っています。

今、厚生労働省の原発性高脂血症研究班を母体にしたPROLIPID研究という疫学調査がスタートしたところです。TGが幾つぐらいの人が実際に膵炎になったり、動脈硬化になったり、特にどのような特徴の高TG血症の方がそうなるのかがわかってくと、たいへん参考になってくるかと思えます。

池脇 先生が言われた1型は、TGが数千から数万という疾患ですがけれども、主にはカイロミクロンが血中にうっ滞していて、カイロミクロンはサイズの血管内皮のすき間から血管壁には侵入できないので、明らかな動脈硬化との関連はいわれていないように思えます。疾患によって動脈硬化とのかわりは様々なのでしょうか。

岡崎 はい、例えば高カイロミクロン血症を起こす原因遺伝子という点からみても、動脈硬化を起こしやすいものとそうでないものがわかってきています。古典的によく知られているリポ蛋白リパーゼ (LPL) の場合、LPL欠損症は高カイロミクロン血症を起こしますが、動脈硬化になりやすいかどうかは議論のあるところです。一方で、最近脚光を浴びている遺伝子で、アポA5という遺伝子がありまして、アポA5の遺伝子異常の場合は、TGが上がるだけではなくて、同時に動脈硬化のリスクも増えてきます。

LPLとアポA5というのとはともにTG

分解を担いますけれども、異なる機能もありますので、そういった違いが動脈硬化を起こすかどうかの違いにつながると考えられています。大きなカイロミクロンやVLDL自体は血管壁に沈着しませんが、それらが代謝されたレムナントやsmall dense LDLは血管に溜まりますので、そのあたりに違いがあるのでしょうか。

池脇 アポA5というのは臨床で普通には測れない検査のように思うのですけれども、どうですか。

岡崎 外注検査などでアポA5の蛋白としての濃度は測れますが、遺伝子変異となると研究室レベルとなります。

池脇 そういう意味では、著明な高TG血症の場合にはリポ蛋白リパーゼの蛋白量は測れますので、それが極端に低いようでしたら、先ほどのLPL欠損症を考えるとということになり、そうでなければ、場合によってはアポA5の異常ということになってくると、多少動脈硬化との関与も疑われていることとなりますね。

岡崎 そうですね。ちなみにアポA5の場合、その欠損は著しい高カイロミクロン血症に、その機能低下型の遺伝子変異はIV型程度でTGが1,000mg/dLいかないぐらいの表現型になります。どんな遺伝子異常や表現型の場合に、どんな病気になりやすいのか、そういった観点も大事になりますね (表1)。

池脇 著明な高TG血症を治療した

表1 脂質異常症の分類 [WHO (Fredrickson分類)]

表現型	増加する リポ蛋白	コレステロール (mg/dL)	トリグリセライド (mg/dL)	代表的な 原因遺伝子・病態	合併症
I	カイロミクロン	<260	>1,000	LPL、アポC-II、 LMF1、GPIHBP1	急性膵炎
II a	LDL	>300	<150	LDLR、PCSK9、 ARH、アポB、 ABCG5/G8	動脈硬化
II b	LDL VLDL	>300	150~300		動脈硬化
III	レムナント	350~500	350~500	アポE	動脈硬化
IV	VLDL	<260	200~1,000	糖尿病	動脈硬化
V	カイロミクロン VLDL	>300	>1,000	アポA-V、糖尿病、 アルコール多飲	急性膵炎

(注)「高脂血症、低脂血症」最新内科学大系9 (中山書店) を改変

* 続発性高TG血症の原因となる疾患、薬剤リスト

【併存疾患】糖尿病、腎臓病 (ネフローゼ症候群)、神経性食思不振症、リポジストロフィー、Weber-Christian病、甲状腺機能低下症、先端巨大症、クッシング症候群、ネルソン症候群、自己免疫機序による高TG血症をきたしうる疾患 (ITP、Graves病など)、異常蛋白血症、多発性骨髄腫、SLE、悪性リンパ腫、リンパ性白血病、サルコイドーシスなど

【薬剤性】エストロゲン、ステロイド、利尿剤、βブロッカー、レジン、抗精神病薬 [選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI)]、瘻瘡治療薬、HIV治療薬、免疫抑制剤など

【生活・環境要因】飲酒、妊娠、肥満など

けれども、正常にならない。その人と同じぐらいの、おそらく治療していない高中性脂肪血症の人と比べて、リスクはどうなのでしょう。

岡崎 けっこう難しい質問だと思います。TGを下げたけれども、まだリスクが残っているのかどうか。

池脇 治療した段階でのリスクならば、先ほど先生に答えていただいた内容ですね。

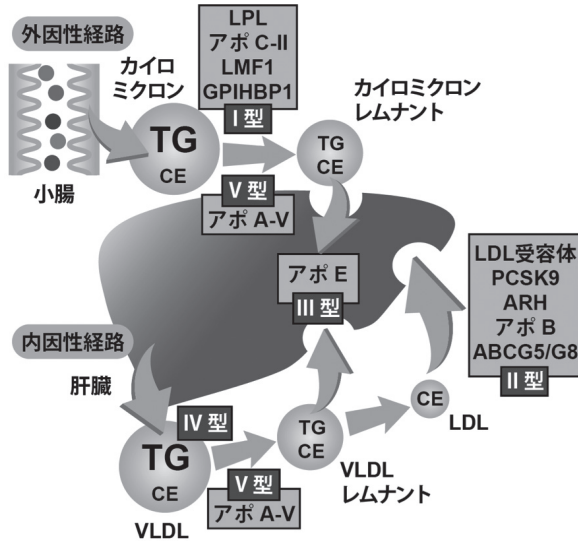
岡崎 はい。

池脇 最後に、私がいつも悩むのは、そういったTGが高い方で、フィブラ

ートを中心にして治療して、中性脂肪は下がるのですけれども、最初低かったLDLが上がってくる場合があります。LDLは独立した動脈硬化の危険因子なので、これは放っておいていいのか。先生はどうお考えですか。

岡崎 そこもすごく難しい質問で、実際にそれを治療薬で抑えていくのも非常に難しいのですけれども、高TG血症に伴って上がってきたLDLというのは、例えばsmall dense的な動脈硬化になりやすいようなものという可能性もあります。例えば、糖尿病の方で

図1 リポ蛋白代謝経路



リポ蛋白はトリグリセリド (TG)-richリポ蛋白として合成・分泌され、TGが水解されることにより小型化していく [比率としてコレステロールエステル (CE) が多くなる]。TGの水解産物である遊離脂肪酸は、末梢組織に取り込まれてエネルギー源となる。リポ蛋白の代謝物であるレムナントとLDLは肝臓や末梢組織にコレステロール源として取り込まれる。

出るような大きいサイズのVLDLは、small denseの増加につながるといわれます。そういうことからすると、高TG血症の治療で上がってくるLDLが超悪玉なのか、電気泳動でリポ蛋白のサイズを見たり、LDLの移動度を見たりするのも参考になるかと思います(図1)。

池脇 私は腎機能を見て、もし併用が大丈夫そうであれば、フィブラートを始めた後、スタチンを併用すること

もあるのですが、なかなか日本だとやりにくい状況もありますね。

岡崎 そうですね。ただ海外の大規模な試験で、FIELD試験やACCORD LIPID試験とか、スタチンとの併用で安全性に差はなかったという報告もあるので、昔よりは使いやすいかと思います。

池脇 どうもありがとうございました。