

高HDL-コレステロールの成因と意義

大阪大学循環器内科教授

山下 静也

(聞き手 大西 真)

大西 山下先生、高HDL-コレステロールの成因と意義ということで、お話をうかがいたいと思います。

まず、HDLの代謝ですが、そのあたりから教えていただけますか。

山下 HDLをつくっている蛋白は主にアポ蛋白A 1という蛋白と、コレステロールとかリン脂質が球状になって存在するわけですが、HDLというのは動脈硬化巣にたまったコレステロールを取り出して、それを最終的に肝臓に運んでいき、胆汁酸にして捨てる、そういう動脈硬化を防御する働きがあります。コレステロールをHDLが取ってきたあとは、LCATという酵素でコレステロールがエステル化されて、HDLの中心部分にたまっていくわけですが、それ以上たまり過ぎないように、ヒトではコレステロールエステル転送蛋白、CETPという蛋白がありまして、それがVLDLとかIDLとかLDLというようなアポBを含有するリポ蛋白にコレステロールエステルを転送します。

そのコレステロールエステルを転送されて受け取った側のリポ蛋白が最終的には肝臓のLDL受容体によって取り込まれるということで、いったんHDLを介してコレステロールを取ってきて、最終的にはアポBを含有するリポ蛋白に転送して、それが肝臓に戻ってくる、そういう過程で働いています。したがって、HDLというのは動脈硬化を防ぐリポ蛋白であるということになります。

大西 今回のテーマでありますHDLコレステロールが高くなる場合の原因について教えていただけますか。

山下 今申しましたHDLの中のコレステロールエステルを転送するCETPという蛋白があるのですが、これが欠損しますと、HDLの中のコレステロールエステルがどんどんたまっていくって、HDLコレステロール値は高くなっていくわけなんです。それがわが国の高HDLコレステロール血症のだいたい7割～7割5分ぐらいを占めています。

それ以外にも、遺伝性でないような疾患がありまして、例えば長期間、ア

ルコールを大量に飲んでいるというような場合であるとか、特徴的なのは原発性胆汁性肝硬変、PBCという状態です。PBCの場合には必ずHDLコレステロールが増加してきて、胆汁酸も増加してきます。肝機能異常があって、HDLコレステロールが高いという症例があったら、それはひょっとするとPBCではないかということで、いろいろPBCに特徴的な抗体を調べていく必要があるかと思えます。

大西 気をつけなければいけないということですね。今お話がありましたCETP欠損の意義ですが、特に動脈硬化との関連について教えていただけますか。

山下 CETP欠損はわが国ではけっこう頻度が高いわけで、大きく分けて2つ、大きな遺伝子の異常がありまして、CETP遺伝子のイントロン14のスプライスドナーサイトのGがAに変わる変異、これは蛋白が減ってしまいますので、活性がすごく落ちてくるという変異です。もう1つはD442Gという変異がありまして、蛋白はあるけれども活性がおかしくなってしまうという変異なのですけれども、その変異の場合には蛋白量はそんなに落ちないということで、少し活性への影響が違うのです。

わが国は両方の変異が多いのですが、特にイントロン14の変異が秋田県の大曲（現在は大仙市）地域にすごく多い

ということがわかりまして、この地域で疫学的な調査を昔行ったのですけれども、そういうCETP欠損によってHDLコレステロールの高い方がけっこう集まっていました。そういう方々の動脈硬化を調べてみると、例えばHDLコレステロールが高いにもかかわらず、安静時に虚血性の心電図の変化が非常に多かったり、狭心症を起こしていたり、心筋梗塞になっていたり、あるいは頸動脈のエコーで動脈硬化を調べてみると、同じ年齢の方々に比べると、動脈硬化がむしろ進行していました。頸動脈エコーでプラークスコアで見ると、同じ年齢の人に比べると、プラークスコアが進行していたということで、例えばHDLコレステロールが100mg/dl以上に極端に高いというような場合には、必ずしも動脈硬化が予防できていない、防げていないというのがわかってきました。

大西 今までですと、HDLコレステロールが高いといいというような常識がありましたけれども、必ずしもそうではないこともあるということですね。

山下 そうですね。今まで製薬会社のほうがHDLコレステロールを上げるお薬としてCETP阻害薬というものをずっと開発していたわけですが、これは今でも全世界でまだ開発されていて、一番最初にトルセトラピブというお薬が開発されて、これは臨床試験、大規模試験が幾つか行われたのです。その

試験で、スタチンに加えてCETP阻害薬を使うとスタチン単独に比べてHDLコレステロールが60%ぐらい上がって、しかもLDLコレステロールが20%ぐらい下がるということで、非常にリスクが減るだろうと思われたのですけれども、ILLUMINATE試験を行ってイベントの評価をしてみますと、スタチンをベースにCETP阻害薬を使うと、逆にイベントがものすごく増えてしまって、特に心血管イベントが増えたことによって総死亡率が増えてしまったので、1年半ぐらいで試験が中止になってしまいました。

同じときに、ILLUSTRATE試験、これは冠動脈のプラークのボリュームを見ていくという試験ですけれども、それもCETP阻害薬を使ってHDLコレステロールを上げたにもかかわらず、プラークのボリュームが減らなかったという結果になりました。

また、これらの2つの試験と並行して、別にARRIANCE 1、ARRIANCE 2という試験が行われたのですけれども、これは同じプロトコルで、スタチンをベースにCETP阻害薬を使うか、使わないかということでやったのですけれども、それも頸動脈のエコーを見てみると、進行が抑制できなかったという結果だったのです。

結局、4つの試験が同時に失敗してしまったということです。ただ、トルセトラピブというお薬は4 mmHgほど血

圧を上げるという副作用がありまして、それはアルドステロンというものを増やすことによって血圧が上がってしまうという理由があったのですけれども。それ以外のCETP阻害薬として、ダルセトラピブであるとか、アナセトラピブという薬が開発中だったのです。

ダルセトラピブも、2012年5月の初めにある会社が開発を中止しました。その理由は、イベント試験をやっていたのですが、CETP阻害薬を使ってHDLコレステロールを上げることはできませんでしたが、その薬はLDLコレステロールは下がりにくいという特徴が少しあったのです。HDLコレステロールを上げたけれどもイベントには差がなかったということで開発が中止になってしまったわけです。

そういうことで、2つ、大きなCETP阻害薬が中止になってしまいまして、まだ幾つか開発中の薬はあるのですけれども、なかなかイベントの低下にはつなげていないというのが現状です。

大西 そうしますと、CETP阻害薬の開発はなかなか多難だということですね。

山下 はい。

大西 次に、臨床の現場でHDLコレステロールが高い人を見た場合、どうしたらいいかということをおうかがいたいのですけれども、まず幾つ以上だと高いのでしょうか。

山下 一般的にはHDLコレステロー

ルが100mg/dl以上というところですが、それぐらい高い人というのはそんなに多くないですので、そういう中でいろいろな成因を調べていくということになるかと思えます。

大西 まずどういった検査から始めたらよろしいでしょうか。

山下 保険はまだ通っていないのですけれども、CETPの蛋白量を測っていく。あるいは、昔は活性を測るという方法もあったのですが、日常臨床では保険が通っていないということで、少し難しいかなと思えます。

そうしますと、CETP欠損の見分け方ですけれども、血液中のアポ蛋白A1に比べてHDLコレステロールが非常に多すぎるということが1点と、あとアポ蛋白のC3、それからEという蛋白がすごく増えるのです。トリグリセライドが高くなくてもそういうものが増えて、HDLコレステロールも高いというので、それがけっこう特徴になります。

そういう方が来られたら、実際どうするかということですが、まず動脈硬化の所見、例えば狭心症があったり、心筋梗塞になっていたり、脳梗塞になっていないかどうか病歴を聞いたうえで、あとは動脈硬化の評価という意味で、最低でも頸動脈のエコーの検査で、プラークがないかどうか、IMTが肥厚していないかどうか、そういうことを調べていただくことになるかと

思えます。

もちろん心臓のほうに関しては、トレッドミルの検査とか、あるいはエルゴメーターの検査とか、そういう負荷テストをやっていただく。これがたいへんであれば、最低でもマスターの負荷心電図はぜひともやっていただきたいと思えます。

大西 そういう検査で異常が見つかった場合は、一般的な高脂血症の治療をするということですね。

山下 そうですね。動脈硬化が見つかれば、治療ということになるかと思えます。

大西 LDLコレステロールが高い人もいらっしゃるでしょうし。

山下 LDLコレステロールが高い場合は、LDLコレステロールを下げるためにスタチンを併用するとか、あるいはエゼチミブのようなコレステロール吸収阻害薬を使うとか、あるいはLDLコレステロールの酸化を抑えてコレステロールの逆転送を促進させるという薬として、プロブコールという昔からの薬があります。そういう薬物は抗酸化効果も強いですし、抗動脈硬化作用も非常に強いので、動脈硬化があることがわかった高HDLコレステロール血症の場合にはおそらく有効だと思います。

大西 昔からある薬ですけれども、有効だということですね。

山下 はい。

大西 薬物療法のほかに、患者さんに一般的な生活指導はどのようにされていますでしょうか。

山下 例えば、たばこを吸われる方などは非常に強いリスクになりますので、たばこはできるだけやめていただくということが大事ですし、運動をあまりされない方などはできるだけ運動をしていただく。糖尿病なども、悪い方はちゃんと糖尿病の治療をしないと

いけませんし、血圧の高い方などは血圧の治療もしないといけないということになります。アルコールを大量に飲みますと、特にHDLコレステロールがもともと高い人はさらに上がりますので、アルコールは適度に、ほどほどに、休肝日も設けていただくことが大事ではないかと思います。

大西 どうもありがとうございます。