

## 低HDLコレステロール血症をみたら

自治医科大学内分泌代謝科教授

石橋 俊

（聞き手 齊藤郁夫）

**齊藤** 低HDLコレステロール血症ということでおうかがいいたします。低HDLの診断基準はどうなっていますか。

**石橋** 今の日本では、男性、女性ともに40mg/dl未満を低HDLコレステロールというふうにしています。

**齊藤** 臨床的な意義づけとしてはどう考えたらいいのでしょうか。

**石橋** 虚血性心疾患をはじめとする動脈硬化性疾患の発症率とHDLコレステロールの関係が逆相関になります。HDLコレステロールが低いほどイベント発症数が多くなりますから、血管イベントのハイリスクというふうに考えられていると思います。

**齊藤** LDLコレステロールも悪いわけですね。

**石橋** はい、そうです。

**齊藤** どちらもということでしょうか。

**石橋** 変動幅がLDLのほうが大きいのですから、LDLが高い人のほうがリスクとしてはかなり大きく効いてくると思います。けれども、一般的な疫学で

調べるかぎりには両方効いているというふうに考えていいと思います。

**齊藤** 低HDLコレステロールのある疾患の分類はどうですか。

**石橋** 原因があって低い場合と、原因がよく見つからなくて低い場合とがあります。前者の続発性といわれているものに薬物があります。プロブコールという脂質治療薬や男性ホルモンを使っていらっしゃる方は低い。

それから疾患としては、肝硬変などの肝疾患、潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患、全身感染症、特に敗血症とか重篤なタイプですけれども、あとは、リンパ腫のようなリンパ性増殖性疾患ではHDLが低下することがあります。

**齊藤** それから生活習慣もありますね。

**石橋** そうです。喫煙、肥満、糖尿病、運動不足で下がります。もともと低めの人がそういった生活習慣を持っていると、基準値の40mg/dlを切ってしまうということがあると思います。

**齊藤** 喫煙が最初に出ましたけれども、このメカニズムはある程度わかっているのでしょうか。

**石橋** コレステロールエステル転送蛋白をたくさんの方で測って、喫煙との関係を見ると、喫煙されている方がコレステロールエステル転送蛋白が高いということで、これが高いとHDLが下がるといわれていますので、おそらくそこを介している部分が一部あると思うのです。

**齊藤** 喫煙が関係している場合には禁煙をお勧めするということですね。

**石橋** もちろんそうです。

**齊藤** 糖尿病、肥満はどういうメカニズムになりますか。

**石橋** 両方とも肝臓でのTG、トリグリセライドを運ぶVLDLというリポ蛋白の合成亢進を伴います。血中でVLDLが増えると、HDLとの間に脂質の交換が起こるのです。そうすると、TGがVLDLからHDLに運ばれて、HDLの中のTGが壊れてということが起こり、HDLコレステロールがそれに伴って下がるということがいわれています。

それ以外に、コレステロールを組織から血中に運び上げるABCA1というコレステロールトランスポーターがあります。この働きは2型糖尿病があると落ちます。そうしますとHDLの産生障害も起こってきますから、そういったものが合わさってHDL低下に寄与しているのではないかというふうに理解

されています。

**齊藤** 運動不足。これはどうでしょうか。

**石橋** 運動、特に有酸素運動はHDLを上げます。特に肥満している方、2型糖尿病の方は一般に運動不足の方が多いので、ぜひHDLが低い場合には食事療法、肥満の解消と併せて、活発な有酸素運動をしていただければと思います。

**齊藤** 糖尿病も1型と2型ではちょっと違うのでしょうか。

**石橋** はい。今、2型糖尿病に限定して申し上げたのですけれども、1型糖尿病の方では一般的にインスリンを使わざるを得ないわけですので、インスリンを使って治療中で、ある程度血糖がコントロールされている1型糖尿病のHDLはむしろ高めになっていて、80mg/dl以上を超えているような方が少なくありません。ですから、一概に糖尿病といっても、インスリン欠乏が基本にある病態と、インスリン抵抗性といえますか、肥満とインスリン抵抗性が基本にある病態では、HDLの代謝は随分違ってくると思います。

**齊藤** 治療してみようということになりますと、どんな治療法があるのでしょうか。

**石橋** 今申し上げた生活習慣に原因がある場合は、当然生活習慣の改善といえますか、HDLを上げるような生活習慣にさせていただく。禁煙、運動、あ

とは肥満の解消ということが極めて大事だと思います。

また、高TG血症を伴っていると、それと逆相関してHDLが低くなるという関係がよく知られていますので、その場合、TGを下げると、シーソーのようにHDLが上がってきますから、TGを下げるのも大切です。

あとは、先ほど生活習慣で言い忘れましたけれども、アルコールはHDLを多少上げますので、全く飲まない人には多少のアルコールはHDLを上げる効果があるかもしれません。

それでも低い場合に、薬を使うかどうかということに関しては議論があります。

**齊藤** HDLを上げる薬ですね。

**石橋** そうです。

**齊藤** それはどんなものがあるのですか。

**石橋** 多くの脂質低下薬は、プロブコールを除いて、HDLを上げる作用があり、特に現時点で使われている薬では、ニコチン酸、フィブラート、スタチンの一部、それらがHDLを上げるといわれています。薬を使う目的は心血管イベントの発症抑制であって、必ずしもHDLを上げることにはならないのですけれども、HDLが低い方の場合には積極的に、特にニコチン酸系の薬を使ってもいいのではないかということがいわれています。

ただ、最近のエビデンスを見ると、

スタチンをすでに使っている方にニコチン酸を上乗せしてイベントが抑えられるというデータには必ずしもなっていないようなので、単剤でいく場合にはいいのですがけれども、スタチンと併用した場合には必ずしもそれは当てはまらないかもしれません。あと日本人ではどうしてもフラッシングとかの副作用で使いにくいということがあります。

**齊藤** HDLに特化して上げられればよくなるだろうというエビデンスはそう簡単には出ないということですか。

**石橋** CETP阻害薬が一番HDLを上げる作用が強く、倍以上上げます。4種類ぐらいの薬の開発が進行中です。そのうちの一つで最初に開発されたtorcetrapib（トルセトラピブ）を用いた臨床試験の結果が5年前に報告されました。しかし、残念ながら血圧も上げてしまって、イベントも増やしたために開発中止になったという経緯があります。その後続部隊が今、開発中です。そのサロゲートマーカで見ると、効くという方向のものが出ているので、最終的な結果を見て、それが使えるかどうかということを判断していくことになると思います。

**齊藤** HDLに集中して、そこにアプローチするという方策については、まだまだエビデンスが足りないということでしょうか。

**石橋** そう思います。HDLが低い病

態は悪いということはわかっているのですけれども、そこに薬物介入してイベントを抑えようということに関しては、まだもう少しエビデンスがいる。あるいは、別の方法を考えていく必要があるかなということを感じています。

**齊藤** 先生方は、HDLが非常に低い症例もご経験されているということですが、これはどういうものですか。

**石橋** メンデル遺伝を示すようなタイプの遺伝性のHDL欠損症といわれるものが3つぐらいあって、1つはアポA-I異常症、ABCA-Iの欠損症のタンジール病、レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) というコレステロールをリン脂質から転送する酵素の欠損症の3つが主要なHDL欠損の原因です。

この診断に関しては、HDLが10mg/dlを切るような重度のHDL低下を示して、ほかの臨床症状も、例えば腎障害とか、あと角膜混濁とかがあるので、そういったものを見ながら、どれに該当するかということ、最終的には専門家のレベルで遺伝子診断に持ってきます。ホモ接合体の頻度は極めて少

ないのですけれども、一般に例えばHDLが20mg/dlとか30mg/dlとか、そのぐらいの低い方をよくよく調べると、今申し上げた遺伝子の変異が見つかることがあります。

**齊藤** 頻度としてはどうなのでしょう。

**石橋** ホモ接合体型のいわゆる欠損症自身は、国内で、例えばタンジール病、LCAT欠損、アポA-I欠損にしても、合わせて数十例の報告ですから、極めて少ないと思います。ただ、ヘテロ接合体であれば、おそらく全体に対して数パーセントぐらいは変異があってもおかしくない。

日本ではまだ報告はないのですけれども、内皮リパーゼ欠損症のヘテロ接合体がHDLの低い人の中に数パーセントいるということが海外ではいわれています。

**齊藤** 今の非常に珍しいタイプの方と、先ほどからお話がある環境あるいは生活習慣由来、両方でHDLの、まだまだわからない点もあるけれども、多分重要だろうということですね。

**石橋** そうだと思います。

**齊藤** ありがとうございます。