

脂質異常症（従来の高脂血症）

動脈硬化は、脂質異常症・高血圧・糖尿病・肥満・喫煙などが原因（Fig.1）で、次第に進行していきます（Fig.2）。その部位の血栓形成や完全閉塞を来すことにより、それより末梢の血行障害を起こし、虚血性心疾患（心筋梗塞や狭心症）・脳梗塞・下肢閉塞性動脈硬化症（ASO）を発症します。また、動脈硬化の危険因子は、慢性腎臓病（CKD）の危険因子でもあります。

Fig.1 危険因子から動脈硬化に至る機序

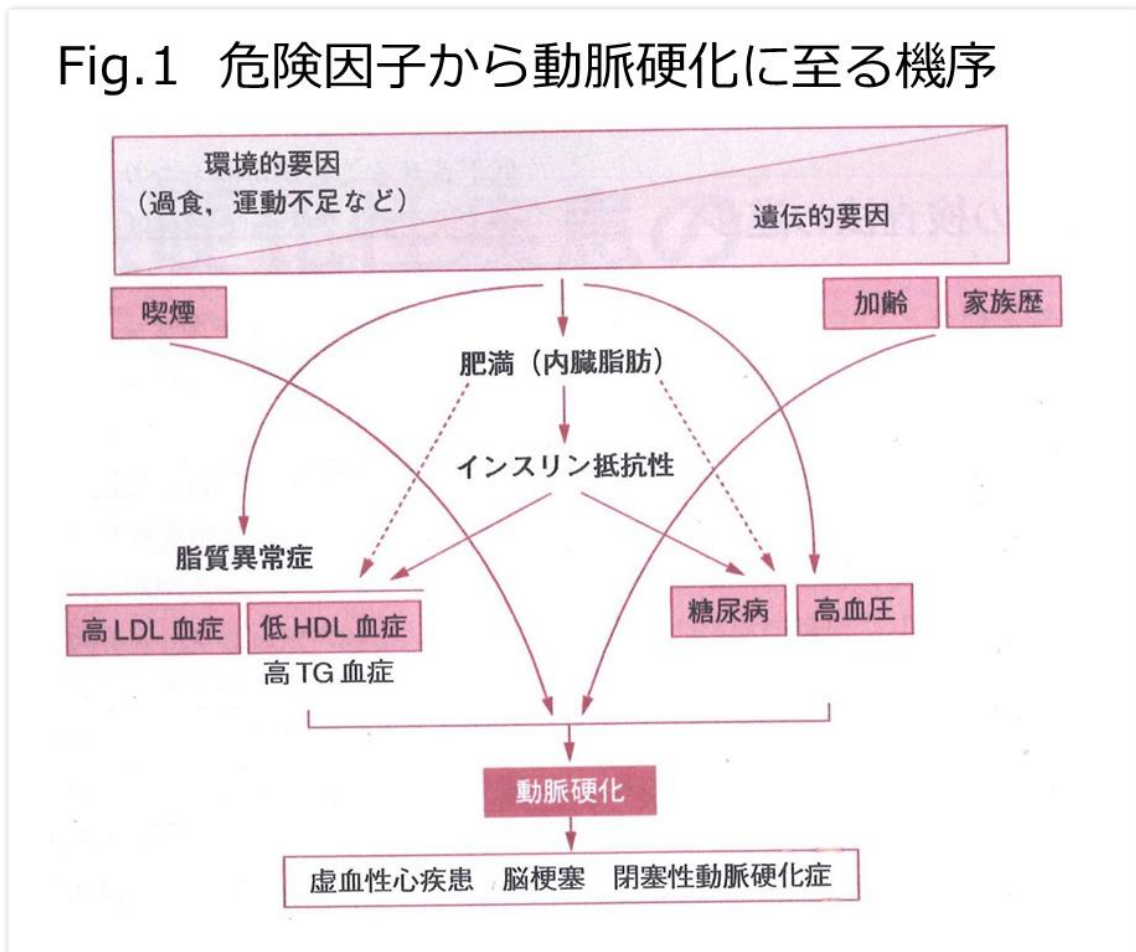
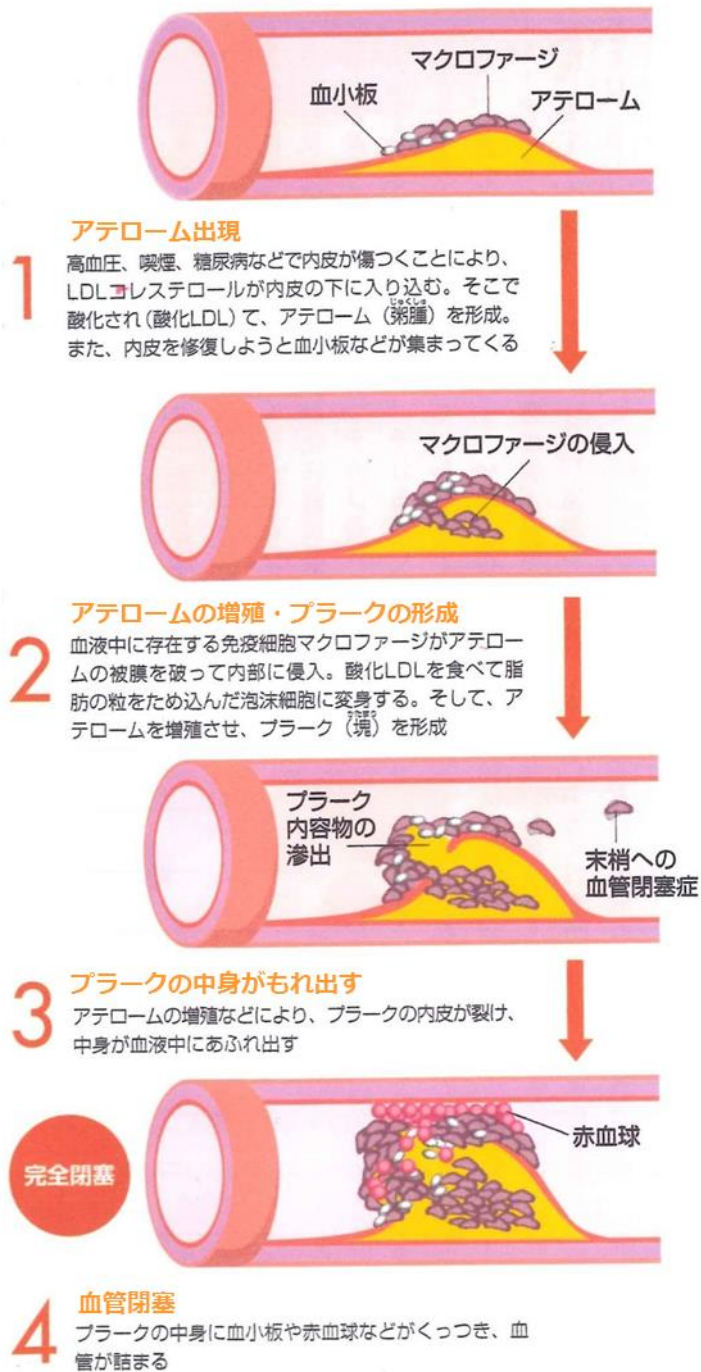


Fig.2 動脈硬化のプロセス



平成 28 年の厚生労働省人口動態調査では、**動脈硬化性疾患**(心筋梗塞を中心とした虚血性心疾患と脳梗塞・脳出血を中心とした脳血管障害)による**死亡数は、約 18 万人**で、全死亡数(約 131 万人)の**15%**を占めています(Fig.3)。動脈硬化性疾患の最大の危険因

子である脂質異常症にて 206 万人が治療されています（平成 28 年）。

Fig.3

死 因 簡 単 分 類 コ ー ド	死 因	平 成 28 年						平 成 27 年	
		死 亡 数 (人)			死 亡 率			死亡数 (人)	死亡率
		総 数	男	女	総 数	男	女	総 数	総 数
	総 数	1 307 748	674 733	633 015	1 046.0	1 108.5	986.7	1 290 444	1 029.7
09000	循環器系の疾患	339 847	161 575	178 272	271.8	265.5	277.9	339 134	270.6
09100	高血圧性疾患	6 841	2 720	4 121	5.5	4.5	6.4	6 726	5.4
09101	高血圧性心疾患及び心腎疾患	3 097	1 142	1 955	2.5	1.9	3.0	3 213	2.6
09102	その他の高血圧性疾患	3 744	1 578	2 166	3.0	2.6	3.4	3 513	2.8
09200	心疾患（高血圧性を除く）	198 006	93 419	104 587	158.4	153.5	163.0	196 113	156.5
09201	慢性リウマチ性心疾患	2 266	741	1 525	1.8	1.2	2.4	2 313	1.8
09202	急性心筋梗塞	35 926	20 470	15 456	28.7	33.6	24.1	37 222	29.7
09203	その他の虚血性心疾患	34 534	19 959	14 575	27.6	32.8	22.7	34 451	27.5
09204	慢性非リウマチ性心内膜疾患	11 044	3 493	7 551	8.8	5.7	11.8	10 656	8.5
09205	心筋症	3 800	2 149	1 651	3.0	3.5	2.6	3 831	3.1
09206	不整脈及び伝導障害	31 045	15 121	15 924	24.8	24.8	24.8	30 300	24.2
09207	心不全	73 545	28 254	45 291	58.8	46.4	70.6	71 860	57.3
09208	その他の心疾患	5 846	3 232	2 614	4.7	5.3	4.1	5 480	4.4
09300	脳血管疾患	109 320	52 706	56 614	87.4	86.6	88.2	111 973	89.4
09301	くも膜下出血	12 318	4 556	7 762	9.9	7.5	12.1	12 476	10.0
09302	脳内出血	31 975	17 538	14 437	25.6	28.8	22.5	32 113	25.6
09303	脳梗塞	62 277	29 384	32 893	49.8	48.3	51.3	64 523	51.5
09304	その他の脳血管疾患	2 750	1 228	1 522	2.2	2.0	2.4	2 861	2.3
09400	大動脈瘤及び解離	18 145	9 268	8 877	14.5	15.2	13.8	16 887	13.5
09500	その他の循環器系の疾患	7 535	3 462	4 073	6.0	5.7	6.3	7 435	5.9

動脈硬化性疾患予防のためには、脂質異常症はもとより高血圧、糖尿病、メタボリック症候群、慢性腎臓病（CKD）、喫煙など極めて多岐にわたる動脈硬化の危険因子（Fig.4）を包括的に管理することが重要です。

Fig.4 動脈硬化性疾患予防の包括管理すべき危険因子

- ① 脂質異常症(特に高コレステロール血症)、② 高血圧、
- ③ 糖尿病・耐糖能異常、④ 喫煙(受動喫煙も含めて)、
- ⑤ メタボリック症候群、⑥ 慢性腎臓病(CKD)、
- ⑦ 冠動脈疾患・非心原性脳梗塞の既往、
- ⑧ 抹消動脈疾患(PAD)・腹部大動脈瘤、
- ⑨ 早発性冠動脈疾患の家族歴、⑩ 年齢・性別

検診等で、脂質異常症を指摘された場合、**原発性**(一次性, Fig.5)か、**続発性**(二次性, Fig.6)かを鑑別診断し、治療方針を決定します。続発性の場合、高コレステロール血症・高トリグリセライド血症のいずれにしても、その原因疾患の治療および原因を排除することにより改善します。

Fig.5 原発性高脂血症の分類

1. 原発性高カイロミクロン血症

- ① 家族性リポ蛋白リパーゼ (LPL) 欠損症
- ② アポリポ蛋白C-II 欠損症
- ③ 原発性V型高脂血症
- ④ その他の原因不明の高カイロミクロン血症

2. 原発性高コレステロール血症

- ① 家族性高コレステロール血症
- ② 家族性複合型高脂血症

3. 内因性高トリグリセライド血症

- ① 家族性IV型高脂血症
- ② 突発性高トリグリセライド血症

4. 家族性III型高脂血症

5. 原発性高HDLコレステロール血症

Fig.6 続発性高脂血症の分類

A. 高コレステロール血症

- 1) 甲状腺機能低下症
- 2) ネフローゼ症候群
- 3) 原発性胆汁性肝硬変
- 4) 閉塞性黄疸
- 5) 糖尿病
- 6) クッシング症候群
- 7) 薬剤 (利尿薬・ β 遮断薬・コルチコステロイド・経口避妊薬・サイクロスポリンなど)

B. 高トリグリセライド血症

- 1) 飲酒
- 2) 肥満
- 3) 糖尿病
- 4) クッシング症候群
- 5) 尿毒症
- 6) SLE
- 7) 血清蛋白異常症
- 8) 薬剤 (利尿薬・非選択性 β 遮断薬・コルチコステロイド・エストロゲン・レチノイドなど)

動脈硬化の最大の危険因子は、高コレステロール血症です。特に悪玉コレステロール（LDL-C）が高値で、LH比（悪玉コレステロール／善玉コレステロール）が高値の場合、心筋梗塞・脳卒中の危険性が大です。LH比<2 なら、その危険性は低くなります。特に虚血性心疾患（冠動脈疾患）において、高コレステロール血症の程度が致死率に関係してきます（Fig.7）。また、善玉コレステロール（HDL-C）低値は、冠動脈疾患の単独の危険因子（Fig.8）でもあります。心筋梗塞・脳卒中の既往がある場合は、再発予防のためには、LH比<1.5 が望ましい。

Fig.7 総コレステロール値と冠動脈疾患死亡の
相対危険度（男女） NIPPON DATA 80²³⁾

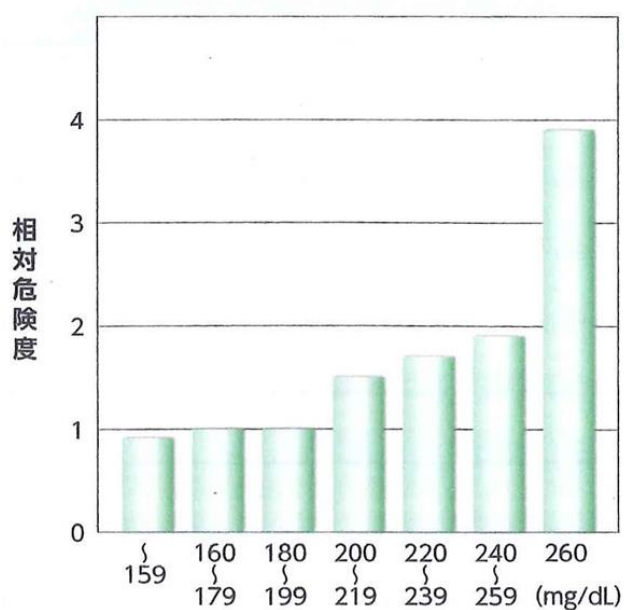
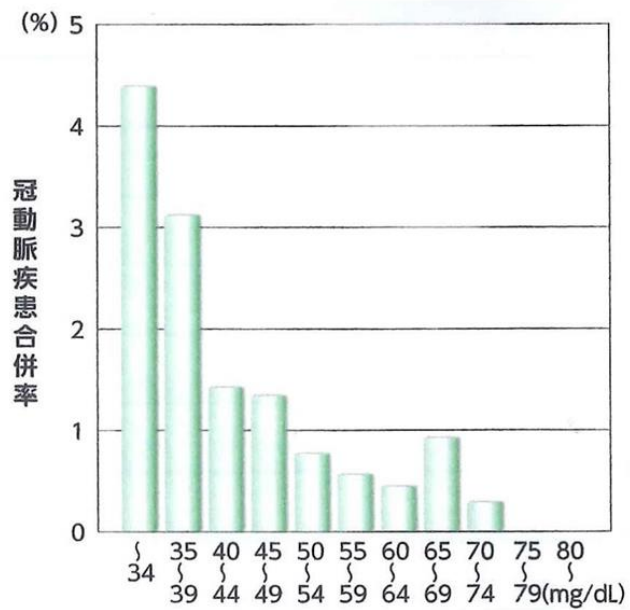


Fig.8 HDLコレステロール値と冠動脈疾患合併率



女性の場合、閉経を契機に卵巣からのエストロゲン産生が激減し (Fig.9)、総コレステロールおよび LDL-C が急に高くなり (Fig.10)、虚血性心疾患の発症率が、閉経前に比し、次第に増加し、男性と大差なくなってきました (Fig.11)。

Fig.9 エストロゲン分泌量の推移

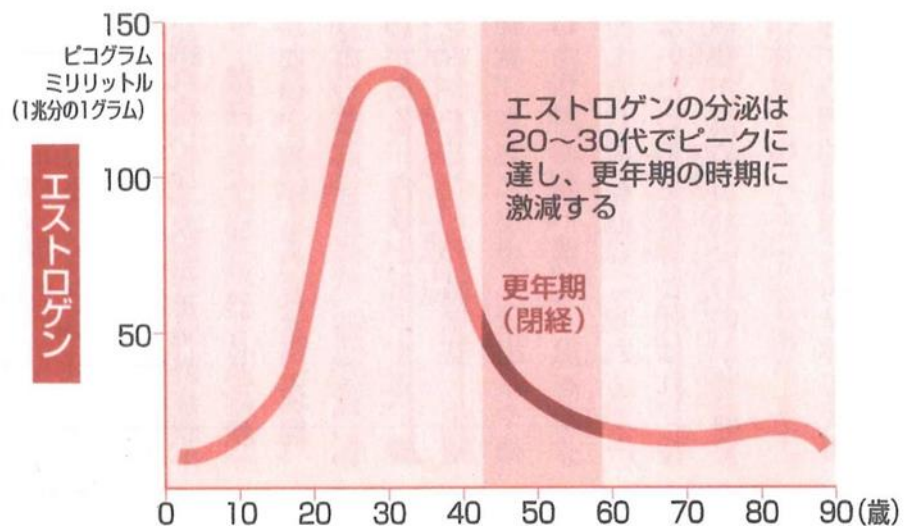


Fig.10 日本人の血清総コレステロール値

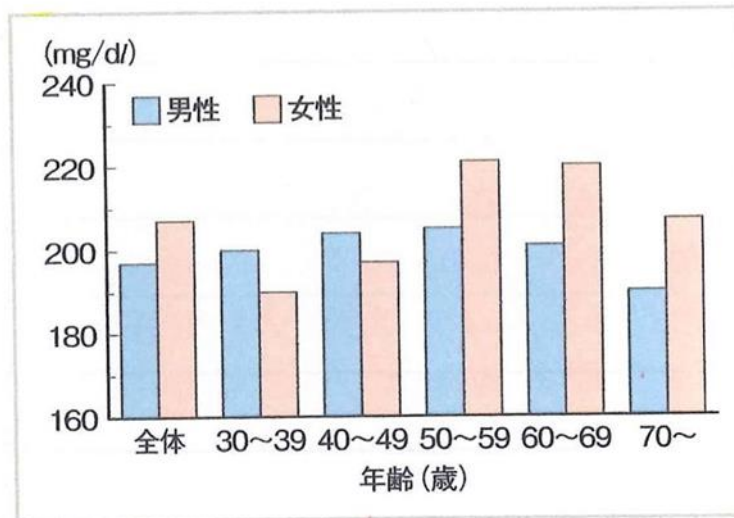
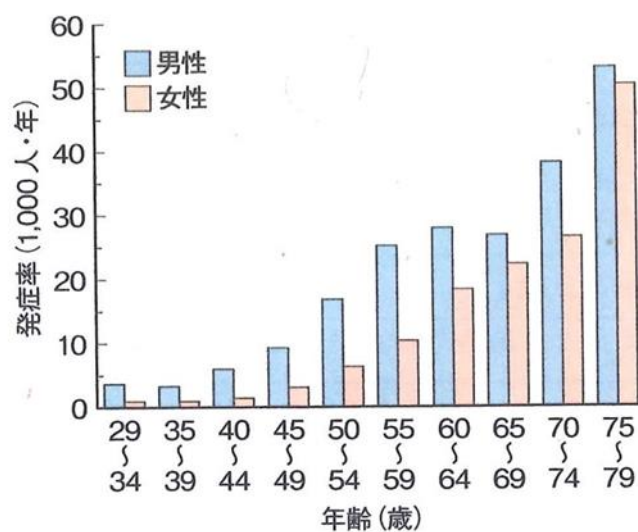


Fig.11 虚血性心疾患の発症率



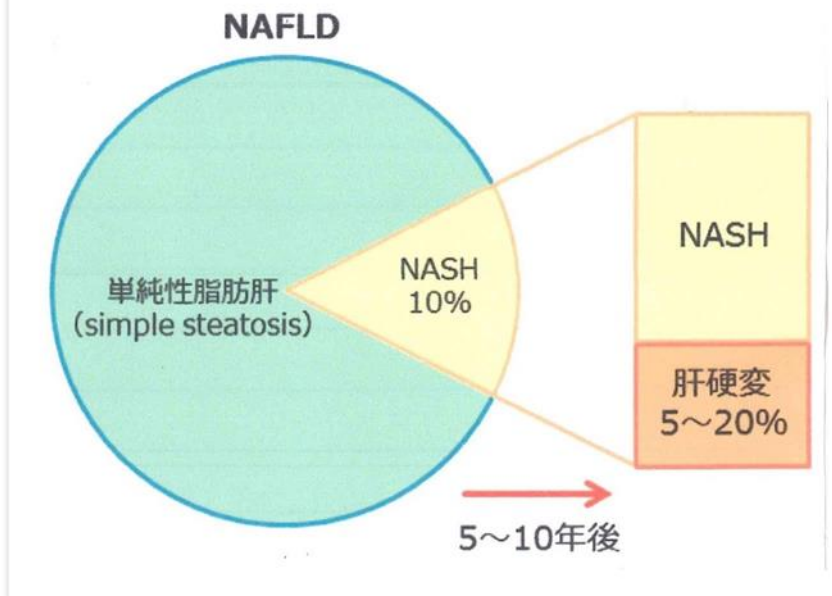
メタボリック症候群 (Fig.12) は、動脈硬化の危険因子です。

Fig.12 **メタボリックシンドロームの診断基準**

腹腔内脂肪蓄積	
ウエスト周囲長	男性 $\geq 85\text{cm}$ 女性 $\geq 90\text{cm}$
(内臓脂肪面積 男女とも $\geq 100\text{cm}^2$ に相当)	
上記に加え以下のうち2項目以上	
高TG血症	$\geq 150\text{mg/dL}$
かつ／または	
低HDLコレステロール血症	$< 40\text{mg/dL}$ 男女とも
収縮期血圧	$\geq 130\text{mmHg}$
かつ／または	
拡張期血圧	$\geq 85\text{mmHg}$
空腹時高血糖	$\geq 110\text{mg/dL}$

高トリグリセライド（TG；中性脂肪）血症は、メタボリック症候群の危険因子で、皮下脂肪も腹部内臓脂肪も脂肪肝の脂肪も、中性脂肪です。近年、脂肪肝から肝硬変⇒肝がんまで移行する **NASH**（非アルコール性脂肪肝炎）も注目されていますので（Fig.13）、脂肪肝の原因でもある高トリグリセライド血症も要注意です。

Fig.13 NAFLDの病態



アルコールも含めたカロリーを取りすぎが一番の原因で、その取り過ぎたカロリーの消費不足（有酸素運動のしなさ過ぎ）も一因となっています。1日摂取カロリーから基礎代謝量および消費カロリーを引いたものが、余剰カロリーとして体内に蓄積されていきます。また、中性脂肪が異常高値（1000mg/dl以上）の場合、急性膵炎を来たすことがありますので、早急な対応が必要です。

■診断

家族性高コレステロール血症の場合は、皮膚の黄色腫（Fig.14）・アキレス腱肥厚（Fig.15）・角膜輪（Fig.16）等の身体所見を認めます。その他の脂質異常症はほとんど無症状で、身体所見もありません。健診や他疾患にて血液検査して、たまたま診断されることが多いようです。

Fig.14 家族性高コレステロール血症

眼瞼黄色腫



手の黄色腫



臀部の結節性黄色腫



Fig.15 家族性高コレステロール血症

アキレス腱の肥厚



Fig.16

角膜輪



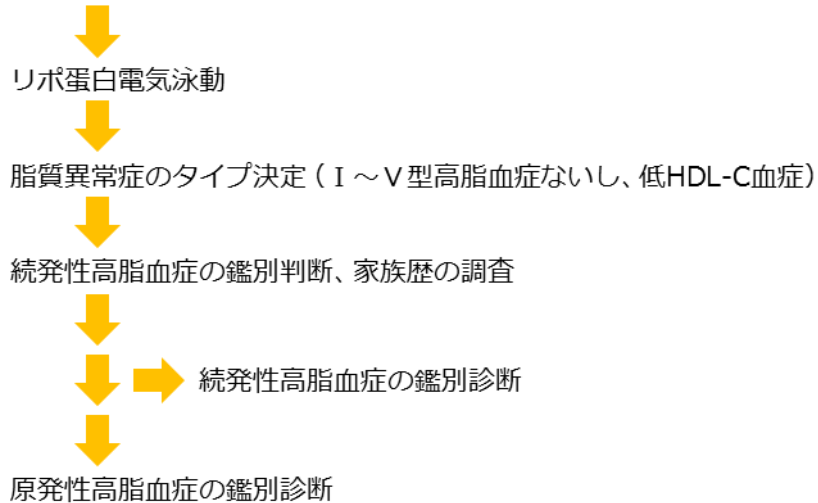
空腹時採血による LDL-C、HDL-C、トリグリセライド（TG）の測定値による診断基準（Fig.17）にて、脂質異常症が診断されます。次に、原発性 or 続発性の鑑別をします（Fig.18）。

Fig.17 脂質異常症の診断基準（空腹時採血）

LDLコレステロール	140mg/dL以上	高LDLコレステロール血症
	120～139mg/dL	境界域高LDLコレステロール血症
HDLコレステロール	40mg/dL未満	低HDLコレステロール血症
トリグリセライド	150mg/dL以上	高トリグリセライド血症

Fig.18 脂質異常症の診断手順

LDL-C : 140mg/dL以上
TG : 150mg/dL以上
HDL-C : 40mg/dL未満



■治療

まずは、動脈硬化性疾患の予防として、生活習慣の改善が基本となります (Fig.19)。

Fig.19 動脈硬化性疾患予防のための生活習慣の改善

1. 禁煙し、受動喫煙を回避する
2. 過食を抑え、標準体重を維持する
3. 肉の脂身、乳製品、卵黄の摂取を抑え、魚類、大豆製品の摂取を増やす
4. 野菜、果物、未精製穀類、海藻の摂取を増やす
5. 食塩を多く含む食品の摂取を控える
6. アルコールの過剰摂取を控える
7. 有酸素運動を毎日30分以上行う

1) 食事療法 (Fig.20) : 肉類・卵・乳製品を控えめに！

Fig.20 食事療法の実際

ポイント

- 伝統的な日本食 (The Japan Diet) は動脈硬化性疾患の予防に有効である。
- 過食を抑え、標準体重を維持する
- 肉の脂身、乳製品、卵黄の摂取を抑え、魚類、大豆製品の摂取を増やす。
- 野菜、果物、未精製穀類、海藻の摂取を増やす。
- 食塩を多く含む食品の摂取を控える。
- アルコールの過剰摂取を控える。
- 食習慣・食行動を修正する。
- 食品と薬物の相互作用に注意する。
- 炭水化物を含めた総摂取カロリーを減らす。

2) 運動療法 (Fig.21) : 有酸素運動を 5 日/週 以上、1 日 30 分以上を！

Fig.21 運動療法

- 体力を維持もしくは増加させる。
- 動脈硬化性疾患やメタボリックシンドロームの予防・治療効果がある。
- HDL-Cを増やし、TGを減らす。
- インスリン感受性を高める。
- ストレスを解消し、骨密度や脳機能を高め、QOLを改善する。
- 運動療法として、中等度強度の有酸素運動を毎日30分以上続けることがよい。

3) 薬物療法

高コレステロール血症・高グリセライド血症の治療薬には、多種多様な薬剤 (Fig.22) が見られますが、その各々に副作用 (Fig.23) も見られます。特に筋肉痛をともなう横紋筋融解症・肝障害は要注意です。服用開始後、十分な経過観察が必要です。HDL-C を増加させるには、禁煙と運動しかありません。

Fig.22 脂質異常症治療薬の特徴

分 類	LDL-C	TG	HDL-C	non HDL-C	主な一般名
スタチン	↓↓↓	↓	↑	↓↓↓	プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン
陰イオン交換樹脂	↓↓	↑	↑	↓↓	コレスチミド、コレステラミン
小腸コレステロール トランスポーター阻害薬	↓↓	↓	↑	↓↓	エゼチミブ
フィブラート系薬	↓	↓↓↓	↑↑	↓	ベザフィブラート、フェノフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート
ニコチン酸誘導体	↓	↓↓	↑	↓	ニセリトロール、ニコモール、ニコチン酸トコフェロール
プロブコール	↓	—	↓↓	↓	プロブコール
多価不飽和脂肪酸	—	↓	—	—	イコサペント酸エチル、オメガ-3脂肪酸エチル

↓↓↓: ≤-25% ↓↓: -20~-25% ↓: -10~-20%
 ↑: 10~20% ↑↑: 20~30% —: -10~10%

Fig.23 脂質異常症治療薬で注意すべき副作用

種 類	副 作 用
スタチン	横紋筋融解症、筋肉痛や脱力感などミオパチー様症状、肝障害、認知機能障害、空腹時血糖値およびHbA1c値の上昇、間質性肺炎など
陰イオン交換樹脂	消化器症状 ※ジギタリス、ワルファリンとの併用ではそれら薬剤の薬効を減ずることがあるので、注意が必要である。
小腸コレステロール トランスポーター阻害薬	消化器症状、肝障害、CK上昇
フィブラート系薬	横紋筋融解症、肝障害など
ニコチン酸誘導体	顔面潮紅や頭痛など ※日本人では多いといわれているが、慣れの現象があり、少量から開始し、漸増するか、アスピリンを併用することで解決できる。
プロブコール	可逆性のQT延長や消化器症状など
多価不飽和脂肪酸	消化器症状、出血傾向や発疹など

治療目標値は、他の動脈硬化の危険因子の有無および重複にもよりますが、LDL-C<120（冠動脈疾患の既往のある場合、<100）、TG<150、HDL-C>40 およびLH比<2を目指します。

高コレステロール血症以外の動脈硬化の危険因子がなく、LDL-C が高値（160 以上）でも、LH 比がそれ程高くなければ（<3）、食事・運動療法で、経過観察しても良いでしょ

う。

動脈硬化の所見である胸部レントゲン・CT にて動脈の石灰化像、頸動脈超音波検査によるプラーク・狭窄像などの所見を認めた場合は、特に症状がなくても、動脈硬化の危険因子の治療（特に高コレステロール血症）を開始する必要があります。

＜参考資料＞

①動脈硬化のトータルマネジメント；medicina8,2007、②ぐんぐん健康になる**食事・運動・医学の事典** 法研、③厚生労働省人口動態調査 2016、④動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド 2013 年版、⑤動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版、⑥**そうだったんだ！脂質異常症** 文光堂