

第60回昭和大学学会総会教育講演②

超悪玉コレステロールと超善玉コレステロール

昭和大学医学部内科学講座(糖尿病・代謝・内分泌内科学部門)

平野 勉

司会 続きまして、教育講演②を行います。座長の精神医学講座教授・岩波明先生、よろしく願いいたします。

岩波 それでは、教育講演の②としまして、平野勉先生にご講演いただきます。平野先生のご略歴をご紹介します。先生は昭和55年に昭和大学医学部をご卒業、その後第一内科に入局され、昭和59年に医学博士を取得されております。昭和60年からトロント大学に留学され、平成7年に昭和大学第一内科の講師、平成18年に第一内科の教授員外、そして平成24年10月から、昭和大学糖尿病代謝内分泌内科の教授として、今日に至っております。先生は非常にたくさんの業績をお持ちの上に、様々な学会の役員等を勤められておまして、この分野における日本の代表的な研究者、治療者として知られております。どうぞ、先生、よろしく願いいたします。

平野 今日お話ししたいのは、自分で名付けたニックネームでありますけど、超悪玉コレステロールと超善玉コレステロールというものです。超悪玉コレステロールは悪玉コレステロールと名付けた中村治雄先生から承諾をちょうだいいたしました。今日はコレステロールの話でありますけども、コレステロールと病態という事になりますと、一番大事なのは、特に冠状動脈硬化症、心筋梗塞、あるいは狭心症の原因になる冠状動脈の動脈硬化。これに関しまして、コレステロールっていうのは、やはり、非常に悪いという事になっております。われわれがよく利用するアポEノックアウトマウスという、コレステロールが400近くあるマウスであります。これ、黙って飼っておりますと、このように赤く染まっている場所がありますが、これがいわゆるコレステロールが溜まっているプラークという場所でありまして、このような動脈硬化が起こってまいりま

す。輪切りにいたしますと、このような事になります。ここに、マクロファージも浸潤してくるといいう、血管の炎症も伴ってくるという事になります。このアポEノックアウトマウスのコレステロールは非常に高いんでありますけれども、HDLはちょっと低い程度、中性脂肪はほとんど正常。血糖値はもちろん正常であります。という事で、コレステロールが動脈硬化の原因になっている事は、疑いのない事実だというふうに思われる訳です。

人ではどうかと言いますと、家族性高コレステロール血症、これはFHと略しますけれども、このFHと言われる常染色体優性遺伝の疾患では、悪玉のLDLコレステロール、これが診断基準では180以上、だいたい200を超える人がほとんどであります。そして、遺伝歴があると同時に特徴的なのは、アキレス腱が腫れると、膨らんでくる、硬いアキレス腱が触れるという、こんな事が起こりますが、この人たちは、アキレス腱にもコレステロールが溜まっておりますけれども、このFHは、一般の人に比べて、これからコロナリン・ハート・デシーズ、冠動脈疾患の事をCHDと言いますが、CHDの発症は13倍という、とてつもない高さであります。

そして、スタチンという優れたコレステロールの低下剤が出ましたので、この薬剤を飲みますと、一般的にFHは70%以上が心筋梗塞で亡くなりますが、死亡率がほんとに低いんですね。この事実からコレステロールがいかに動脈硬化の原因になっているか、というのが明らかであります。しかし、循環器の先生方は、意外にそういうふうに考えなかったという時代があります。これは、今から、1989年、ずいぶん前ですけれども、その頃は、コレステロールがほんとに動脈硬化を起こしているかどうかというのは、まだ議論の最中だったという事があります。ところで、ダニエル・スタインバーグという

有名な学者は、もう20年以上前にコレステロールの論争はすでに終わったと言っております。しかも、どうしてそんなに長くかかってしまったのかというのです。昨今、コレステロールは高いほうが寿命が長いとか、いろんな事言われて、まだコレステロールの論争が、まだ日本では続いている状況でありますけども、とくに、20年前に、コレステロールの論争は終わったという事があります。どうしてそんなに長くかかったのか。ダニエル・スタインバーグはこのスライドにありますように書いてありますけども。まず、動物実験の軽視ですね。動物実験を軽視していると、先ほどのアポEノックアウトマウスのように、コレステロールが高ければ動脈硬化を起こす動物を目の前にしても、人間にはそんな事起こらないだろうと。それから、循環器医は、新しい治療法とか、新しい診断法に夢中であって、それで頭がいっぱいだと。それがコレステロールのような地味な、そういう問題について、真剣に取り組んでいないというような事を言っている訳であります。

という事で、コレステロールと心筋梗塞などの動脈硬化性疾患というのは、もう、明らかな事実として、今は認知されておりますが、しかし、どうして、まだはっきりと言えないのかというと、例えば、心筋梗塞の人がここに来ました。では、採血したらコレステロールが高いかということ、決して高くない人もいるというような事実もあるからであります。

ところで、この悪玉コレステロール、高ければ高いほど血管の中に入ってまいりますし、これを血中に戻してあげる、こういう作用があるのがHDLというものです。ですから、同じコレステロールでありますけども、LDLは高いほうが悪くて、これは悪玉という事になりますし、HDLは元々コレステロールを持たない、そういった蛋白が血管の中に入って、コレステロールをからめ取って、血中に戻してくれるという事から、このHDLのコレステロールが多いほうが、動脈硬化を防ぐ力が強いというふうに解釈する訳です。では、中性脂肪はどうか。中性脂肪というと、動脈硬化性疾患と大いに関係がある訳でありますけども、コレステロールと大いに違うのは、中性脂肪が血管の中に入り込んで、中性脂肪の塊を作るという代謝はありません。中性脂肪はここに溜まっても、プラークのような形は絶対に形成しません。動脈壁内病的で病変を

起こすのはコレステロールであって、中性脂肪ではありません。では、この中性脂肪が高いと、どうして動脈硬化が起こりやすいかと言いますと、1つの説は、LDLが小さくなり超悪玉になることです。LDLが小さくなると血管の中に入りやすくなっていくという事が、1つです。もう1つはHDL、これはコレステロールをつまみ出してくれるというこのHDLの量が減ったり、機能が弱くなったりする。これは中性脂肪が高くなると、そういう事が起こりやすくなっていくという事になります。という事は、中性脂肪っていうのは、陰の悪役であって、真に動脈硬化を作っているのは、これはLDLコレステロールなんでありまして、LDLコレステロールは高いほうが心筋梗塞が多くなります。HDLは高いほうが心筋梗塞が少なくて、むしろ低いほうが多くなります。そして、中性脂肪は、高いほうが心筋梗塞の発症は高いという訳でありますけれども、循環器の先生は、それを、ほんとにそう感じているかということ、感じていなかった時代が、ずいぶん長いし、今もそうだと思います。

これは、昭和大学病院でCHD、冠動脈疾患を起こした人のコレステロールと起こしていない人のコレステロールでありますけども、実際はほとんど変わらない。決して、コレステロールが、心筋梗塞を起こした人で、うんと高い訳ではありません。しかし、不思議な事に、HDL、見てください。HDLはCHDではコントロールよりも低いですね。という事で、循環器の先生はLDL、または総コレステロールは、心筋梗塞の人ではそんなに高いと実感しませんが、どうも、この善玉のHDLはなんか低いようだということを感じている訳です。でもこれは、日本だけの、あるいは昭和だけの説ではありません。これはアメリカのフラミンガムスタディという、非常に有名な疫学研究でありますけども、これはCHDを起こした男性のLDLコレステロールの分布図であります。そして、このブルーは何かというと、これは正常人です。見てください。全く重なっております。即ち、LDLコレステロールが150でありましても、正常の人もいれば、心筋梗塞を起こしている人もいるという事で、この辺で全く差は見えてこない。ところが、LDLコレステロールが180近く、それ以上になりますと、CHDを起こしている人で、その頻度が高いという事になります。

即ち、LDL コレステロールがうんと高いと、やはり、FH のように心筋梗塞を起こす事がよくわかるんでありますけども、途中の段階の LDL コレステロールが 140 ぐらいでは、どっちかわからないという事になります。

では、HDL はどうかというと、この HDL はきわめてきれいにセパレートいたしまして、これは、CHD を持っている人で、やはり、HDL がかなり低いという事になります。動脈硬化の、粥状動脈硬化の原因は LDL コレステロールが溜まる事にありますが、血液でその状況を実際予知できるかということ、これは実はあんまり予知できない。つまり、原因物質といわゆるリスクマーカーとは、ずいぶん乖離するという事ですね。即ち、LDL は非常に鈍感なリスクマーカーという事になりますし、低 HDL というのは非常に敏感なリスクマーカーになります。しかし、LDL は鈍感なリスクマーカーであっても、原因物質である事は間違いないという事になります。

では、中性脂肪はどうかと言いますと、中性脂肪は CHD を起こしている人では、男性も女性も少し高いというのが一般的であります。どうしてかということ、CHD の多くの患者さんは、糖尿病を持っていたり、あるいはメタボリックシンドロームを持っている、あるいは肥満を持っているという人が多い訳です。こういう人たちは概ね、中性脂肪が高い事になりますので、中性脂肪は CHD の人多いというのは、どこの施設でも同じ事です。そして、HDL が低いというお話もいたしました。今日の主役は、ちょうど、この真ん中にありますが、これはアポ B というものです。これは、アポリポ蛋白というものでありますけども、6 種類ありますが、その中で最も重要なものがこのアポ B というものであります。このアポ B というのは何かということ、LDL 1 つの中にある 1 つの巨大な蛋白でありまして、1 つの LDL に 1 つしかありませんので、LDL の粒子の数を表すというふうに考えていただいて結構です。これが、コントロールと CHD のほうでは、CHD のほうで高いと、という事になります。ところで、このリスクマーカーという考えでいきますと、このアポ B というのは非常に鋭敏なリスクマーカーになっております。このアポ B とかノン HDL コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセライド、HDL コレステロールを、これ、リスクマーカーとしまして、5

部位に分けまして、一番高い人と一番低い人で、何倍心筋梗塞の発症頻度が高いかということ、アポ B が第一位であります。即ち、LDL のコレステロールよりも、LDL の粒子の数のほうが、リスクマーカーとしては鋭敏であるという事になります。そして、一番下の HDL、これは高いほうが 0.31 倍という事ですので、リスクが低くなっているという事で、これはアンチリスクファクター、ネガティブリスクファクターになる訳ですね。という事になりますと、アポ B と低 HDL コレステロールというのが、非常に強い CHD のリスクマーカーになる訳です。

LDL コレステロールが同じ 120 でありましても、アポ B は CHD のほうが多い。では LDL ではどういふ事が起こっているかということ、CHD の人では LDL の粒子の数が多い。でも、コレステロールが増えてこないという事は、1 つの粒子の中のコレステロールの含量が減っているという事になります。これが今日、お話したい第一番目の超悪玉コレステロールというものです。超悪玉コレステロール、正式な名称をスモールデンス LDL と言います。スモールデンス LDL というのは、一般の大型の LDL に比べて、コレステロールの含量が約半分になっている、こんな LDL です。大型の LDL を主に持っている人をパターン A と言います。そして、小型の LDL を主に持っている人をパターン B と言いますと、CHD の発症率はパターン B でパターン A の 3 倍高い。これは、LDL コレステロールの濃度にはよりません。このパターン A とパターン B を見るためには電気泳動法という難しい検査法が必要であります。上にあるのが大型の LDL。下に行くのが、これが小型の LDL という事で、25.5 nm を境として、これが A 型、これが B 型という事になります。パターン A の心筋梗塞の危険度を 1 と言いますと、パターン B はこのように、3 倍、心筋梗塞が増えるという事でありま。小型の LDL というのは、大型に比べると、動脈硬化を起こす力が強くなっていくという事になります。まだ薬を投与されていない患者さんで、カテーテル検査を受けて、狭窄を持っている人を CHD、狭窄を持たなかった人をコントロールと言いますと、LDL コレステロールには、両者に差がありませんが、このアポ B、LDL の粒子の数を表す数値は CHD で多い。そして、一番はっきり差が出たのが、このパターン B、小型の LDL を持っている

頻度でありまして、これは、CHDではなんと75%という事ですから、4人に3人が小型のLDLを持っていたという事になります。

この小型のLDLと普通サイズのLDLと、どうしてこんなに動脈硬化を起こすのに差があるかと言いますと、代表的な説は、大型のLDLに比べて、小型のLDLの血中の滞在時間が、極めて長いという事です。滞在時間が長いため、動脈硬化の原因物質として、動脈に長くいる訳です。その理由は、肝臓にありますLDL受容体という所に、最後には、LDLは取り込まれますけれども、そのLDL受容体とLDLの親和性が、大型のほうはいいんですけど、小型が良くないんですね。これがまず1つ。そして、この小型のLDLの表面構造が、非常に血管内皮のプロテオグリカンというムコ多糖と結合しやすい。そのためなかなか、流血中をスムーズに流れない。そして、小型なので、血管の壁を潜りやすい。もう1つは、病的な内皮とLDLが接触した時に、内皮側から酸化ストレスが加わります。この酸化ストレスを防止するビタミンとして、ビタミンEがありますが、この小型のLDLはコレステロールも少ないんでありますが、この脂溶性ビタミンの中でも、特にこのビタミンEが少ない。そのため酸化を非常によく受けてしまうという事になります。酸化を受けたLDLは酸化LDLと言いまして、非常に毒性の強い、動脈硬化を強く起こすものになります。この毒性の強いLDLを処理するために、流血中から単球が血管壁に侵入しマクロファージになって酸化LDLを処理しますので、この酸化LDLがマクロファージにどんどん取り込まれて、コレステロールの塊である泡沫細胞を形成するという事になります。そういう事から、スモールデンスLDLは様々な代謝から、血管壁に出て、酸化LDLのよき原料になるという事が動脈硬化を起こす理由に挙げられております。

このLDLの小型化というのは、中性脂肪（トリグリセライド）と非常に強い関係にあります。即ち、中性脂肪が高いほうが、LDLは小さくなるという事です。中性脂肪はそういう事から、動脈硬化に関係しているのではないかという事になります。中性脂肪はLDLサイズの最強の説明変数であって、約50%がLDLの大型小型を説明できるというふうに言われております。VLDLあるいは食事をした時

に作られるカイロマイクロンというものが中性脂肪を運搬いたします。このような粒子が増えてきたのが、高トリグリセライド血症という事になります。このトリグリセライド、リッチリポ蛋白（TRL）、これが血中で増えてきますと、LDLと血中で接触をするという事が起こります。TRLが増えますと、中性脂肪の多くの部分は濃度勾配で、LDL側に入ります。LDLは中性脂肪を受け取りますと、ここで中性脂肪が入った分だけ、コレステロールをお返しするという、このようなりピットトランスファーという現象が起こります。このLDLは中性脂肪が入り込むと、これはIDLという中間比重型リポ蛋白というリポ蛋白に、非常に近似してまいります。このIDLを分解する酵素として、肝臓にあります肝性リパーゼというのが、この中性脂肪を瞬く間に分解をしてくれます。そうなりますと、ここでできてきたLDLは、コレステロールをここでお返ししている、コレステロールの少ないLDLが出てまいります。即ち、中性脂肪が高くなると、LDLの中のコレステロールの含量が減ってくるという訳であります。もう1つ、この小型のLDLを作る代表的な病態といたしましては、インスリンの効かない状態、これはインシュリン抵抗性と言います。これは、メタボリックシンドロームあるいは2型糖尿病で起こる現象であります。インスリン抵抗性がありますと、肝臓からは大型のVLDL1というのが効率的に作られます。小型のVLDL2はインスリン抵抗性の影響は受けません。そして、このVLDL1は非常に中性脂肪に富んでいてLDLと、先ほどのリピッドトランスファーを生じ小型のLDLが誕生します。インスリン抵抗性がありますと、普通サイズのLDLよりも、小型のLDLが作られやすい、こういう事になります。例えば、インスリン抵抗性改善薬であるトログリタゾンというのを投与いたしますと、LDLのサイズは大きくなり、そしてパターンB、小型のLDLを主に持っている人が激減したという論文を昔発表しております。

さて、LDLコレステロールが130でありましても、正常の人もいれば、CHDの人もいます。健常人は、コレステロールをたっぷり含む事ができるLDLでコレステロールを運搬しております。一方、CHDの人はどちらかというとコレステロールの運搬能力の低い、コレステロールの含量の乏しいLDLを、個数を多くして運搬しております。LDLコレステ

ロールは健常人と CHD の差が見えないが、小型の LDL のコレステロールだけを拾いますと、こちらは 20 mg/dl、こちらは 50 mg/dl になりますので、この小型の 10、10 と書いた小型 LDL のコレステロールを比較すれば、差が見えます。私は新潟のデンカ生研という会社と一緒に小型の LDL のコレステロールだけを測るキットを開発いたしました。これは、小型の LDL コレステロールが何 mg/dl と、完全に定量化できますし、完全フルオートですから、これはオートアナライザーに入れて、ボタン 1 本で測れます。原理は極めて複雑なので、簡単にしか言いませんが、表面活性剤と、スフィンゴミエリナーゼという組み合わせで、小型 LDL だけを残して、他は全部失活させるような測定系を組みました。そういたしますと、この小型 LDL だけが、このコレステロールの測定系に乗るといふ事になります。

こうして、小型の LDL だけのコレステロールが測れるという事になって、コントロールと CHD で比較しますと、LDL コレステロールは CHD では決して高くありませんが、小型 LDL のコレステロールは、このように有意に上昇しております。これは、大阪の吹田研究という、吹田市で行われた住民検診でありまして、11 年前の検体を 10 年間フォローいたしましたして、どのぐらい心筋梗塞が起こったかというのを見た訳であります。その 11 年前の血清を、われわれのキットで測ってみました。スモールデンス LDL コレステロールを 25 mg/dl 以下を Q1 といたしますと、45 mg/dl 以上では、約 3 倍、心筋梗塞が多く発症する事が明らかになりました。すなわち、このスモールデンス LDL が、日本人でも非常に鋭敏なリスクマーカーであることが示されたという事になります。

このスモールデンス LDL のコレステロールというのは、先ほど、インスリン抵抗性と関係すると言いました。これは、横軸に何を取ったかと言いますと、内臓脂肪です。内臓脂肪の面積を取りまして、内臓脂肪の面積が 100 平方 cm を超えますとメタボリックシンドロームという事になります。メタボリックシンドロームになりますと、大型の LDL は減ってくるんですね。小型の LDL は増えてくる。ですから、メタボリックシンドロームっていうのは、LDL コレステロールはほとんど動きませんが、実は、質的には大きな変化がありまして、小型の

LDL だけが増えてくる。大型の LDL はむしろ減ってくるという、こんなような状況が出てまいります。という事で、LDL 全体を測りますと、全く LDL コレステロールは差がないという事になりますが、質的には非常に悪い LDL になっているという事になります。そこでわれわれは、このスモールデンス LDL、超悪玉コレステロールをもう 1 つの別名、メタボリック LDL とも呼んでおります。2 型の糖尿病は非常に心筋梗塞の多い、代表的な疾患であります。この 2 型糖尿病は血糖値がもちろん高い訳でありますけれども、血糖値が高いほうが心筋梗塞が多いかという、決してそうではなくて、2 型の糖尿病で心筋梗塞のリスクマーカーとして選ばれているのが、一番が、LDL コレステロールなんです。ヘモグロビン A1c を差し置いて、LDL コレステロールが高いほうが、心筋梗塞を起こす訳でありますけれども、それはどうしてかと言いますと、糖尿病は LDL コレステロールが若干増えます。しかし、若干でしかありません。元々糖尿病っていうのは、LDL コレステロールがうんと高くなる疾患には数えられておりません。しかし、LDL はある程度高くなります。このある程度の差は何に起因するかというと、ほとんど全てが小型の LDL の上昇によります。大型の LDL はむしろ減ってくるんですね。このわずかな LDL の差が、どうしてリスクマーカーとして鋭敏になってきたかという、これは動脈硬化性を 3 倍強い、スモールデンス LDL の上昇が、この LDL の上昇を引き招いているからだという事になる訳です。

これは、雪谷保健所で肥満女性を集めまして、洗足池を何周かしてもらって運動療法と、そして 27 kcal/kg の食事を 3 か月食べさせて、体重を 63 kg から、確か、60 kg、3 kg 痩せさせました。僅か 3 か月でも LDL は大型化しまして、小型の LDL を持つ人の頻度が 14 人から 9 人と減り、LDL の健全化が図れるという事になりました。

薬物療法ではどうでしょうか。上段はスタチン、これはピタバスタチンという薬でありますけれども、リバロという商品名で売られておりますが、これを飲みますと LDL コレステロールが下がりますけれども、大型と小型の LDL は全く同等に下がります。即ち、スタチンは LDL を全体的に下げまして、大型も小型も均等に下げますので、このスモールデンス LDL のコ

レステロールも低下してまいります。一方、これはフィブラート、即ち、中性脂肪を下げる薬でありますけれども、フィブラート製剤は中性脂肪を下げますが、この時起こる事は、中性脂肪が下がったと同時に、LDLが大型化いたします。そうなりますと、小型のLDLは下がりますけれども、大型のLDLは増えてくるという、こんな現象が起こってくる訳です。小型LDLを下げるのには効果がありますけれども、大型のLDLを少し増やしてしまうという事があります。どっちがいいかという、両方がいいんですけれども、両者の組み合わせというのは、いろんな横紋筋融解症などの懸念もありますので、下げ方によっては、やはり、スタチンのほうがいいだろうというふうに考えられます。

しかし、このスモールデンスLDL、まだ、いわゆるキット化はできましたが、保険点数が付いておりません。いわゆる、保険で診療する事が出来ません。外注では、研究としてはSRLで取り扱っております。しかし、われわれ日常の臨床でやる先生方には、是非、このスモールデンスLDLを実感してもらいたい。まあ、一般的な方法で、スモールデンスLDLを感じる方法があります。それは、まず、スモールデンスLDLはコレステロールが少ないLDLですから、LDLの個数を表すアポB、これは保険で測定が可能ですので、アポBを測定して、そして、LDLコレステロールを測定して、それを割り算をいたします。即ち、LDLコレステロール/アポB比というものを提唱しております。このLDLコレステロールとアポBを測って、この比が1.2以下、これはアポBが粒子の数ですから、1つの粒子の中のコレステロールの含量が少なくなればなるほど、LDLは小さくなっていくという事がわかります。この25.5nmというカットオフポイントは、LDLコレステロール/アポB比が1.2に相当します。

ところで、私は今、LDLウインドウというのを提唱しております。アポBを測定して、120以上あったら、LDLの粒子の数が多いという事です。そして、横軸は、LDLコレステロール/アポB比を取って、1.2以下、これはLDLがコレステロールが少なく粒子の直径が小さくなっているという事です。アポBが120以上で、かつ、LDLコレステロール/アポB比が1.2以下の人は非常にリスクだという事になります。

しかし、アポBというのは、馴染みがないという

先生方も多いと思いますが、このアポBに代わる指標は何かというと、実は、卑近な所にありまして、これはノンHDLコレステロールと言うものです。ノンHDLコレステロールというのは、総コレステロールからHDLコレステロールを引いたものでありますけれども、このノンHDLコレステロールとアポBは非常に強い相関をいたします。ノンHDLをアポBの代わりに使ってみると、このようなLDLウインドウが組み立てられます。これはアポBの代わりに、ノンHDLコレステロールを置きますから、これもLDLの粒子の数をおよそ表すと考えます。このノンHDLコレステロールの一応カットオフが170という事になっております。170以上あると、LDLの粒子の数が多いんだという事があります。横軸は何を置くかということ、これはLDLコレステロール/アポB比を置けませんので、代替として中性脂肪を置きます。中性脂肪が150以上ありますと、LDLの最大のサイズの説明変数であるトリグリセライドを横に配しますと、トリグリが高く、かつ、ノンHDLコレステロールが高い人。これが一番悪いという事になります。最近の吹田研究で奇しく同じような分類をしております。ノンHDLが高い人と低い人、そしてTGが高い人と低い人で4分いたしますと、一番心筋梗塞の発症頻度が高かったのが、ノンHDLコレステロールが高く、かつ、TGが高い人。われわれが提唱していた、いわゆるLDLウインドウの中のハイリスク群とピッタリ一致した訳でございます。

これから、超善玉というのを、軽く話させていたいただきたいと思いますが、これは、LDLと同じように、HDLにも、大きいHDLと小さいHDLがありますが、HDLの代謝というのは極めて複雑であります。到底、この代謝を今の限られた時間に話す事はできませんが、まず、コレステロールを奪ってきた、コレステロールはまず原始HDLというものからHDL3というのができまして、HDL3に、どんどんコレステロールが蓄積して行きますと、HDL2というものになります。しかし、コレステロールの代謝は難しく、このHDL2のコレステロールは他のリポ蛋白に転送されたり、あるいはある酵素によってHDL3に変わったりするので、非常に複雑な経路になります。こういうとりとめもないHDLでありますけれども、HDLとよく見られる関係としては、トリグリセライドとの関係ですね。よく、TGが高いとHDLが低い

と言いますけれども、これは、TG っていうのは正規分布しませんから、ログ変換をしますと、HDL コレステロールとログ変換した TG は、このように非常に強く相関いたします。R は 0.4 ぐらいの相関をいたします。

ところで、この 0.4 の相関は、HDL2 と HDL3、どちらが作っているかという、ほとんど全て HDL2 が作っております。すなわち、TG トリグリセライドと関係して動く HDL は 2 であって、3 ではないのです。という事になりますと、トリグリセライドが動いた時に連動するのは、あくまで、大型の HDL2 だけであります。3 はほとんど TG の影響を受けないという事になります。では、全体の HDL コレステロールと HDL2 コレステロール、HDL3 コレステロールはどういう相関になっているかという、どちらも、トータル HDL とは相関をいたしますが、どちらかという、HDL2 のほうが強い相関をいたします。なんと、HDL2 と HDL3 を取ってみますと、両者には全く相関がないという事になります。即ち、HDL は 2 つの大きな分化がありますけれども、両者は TG との相関についても違いますし、そして両者の関係は全くインディペンデントであるという事になります。

先ほど、内臓脂肪面積が増えれば増えるほど、小型の LDL が増えてくると言いましたが、実は内臓脂肪面積が増えれば増えるほど、HDL2 が減ってくるという、こういった事も認められておまして、メタボリックによく動くのは、この大型の HDL であって、小型の HDL はほとんどインディペンデントで全く動かないと、代謝的に動かないという事です。例えば、これは閉経女性ですね。女性は HDL が高い事は有名でありますけれども、閉経すると HDL が下がってまいります。その時の下がり、HDL2 が下がってきまして、HDL3 はむしろ増えてくるという事になりますから、今まで HDL を全体に測っていると、非常にリスクが、まだまだ見えてこない。HDL2 にしますと、非常にはっきりとして、そのようなリスクがわかってまいります。

この 2 と 3 というのは、非常に難しい測定方法でなければ、今まで測れませんでした。しかしわれわれは、2008 年に非常に簡単な沈殿法というもので、HDL3 だけをこの試験管の上に残す方法を考えまして、そして、HDL2 を測定するのは、トータル

HDL から引き算すればよろしいという方法を見つけました。今年 (2013 年) さらに、デンカ生研と一緒に HDL3 のホモジニアス法を開発いたしました。これは、オートアナライザーに入れて、ボタン 1 つで HDL3 だけが求まります。この HDL3 が求まりますと、2 が引き算で求まる事になります。今日は時間の関係で、この測定の原理については割愛をさせていただきます。HDL2 も HDL3 も、このプレチピテーション法、そしてホモジニアス法ともに、非常に超遠心との相関がいいという事で、もう、超遠心をしなくても、HDL2、3 が測れる時代になってまいりました。

さあ、それですね、では、心筋梗塞では HDL はどうなんだという、当然、HDL は CHD が低い訳でありますけれども、この低さを規定しているのは何かという、3 ではありません。ほとんど 2 であります。という事で、この超善玉と名付けた、この HDL2 が低いのが悪い訳であります。これは、女子栄養大学のヘルシースクールと共同いたしました。ちょっと小太りの女性に、また栄養指導と、そして運動指導をして、そして 6 か月 HDL を見てみました。HDL は残念ながら、その間動きませんでした。HDL2 と 3 を見ますと、HDL2 はこのように、6 か月で有意に増えてきて、そして、HDL3 はむしろ減ってくるという事になりましたので、HDL、運動すると増えてくるというのは、あくまで HDL2 が増えてくるという事になります。これは、昭和大学循環器内科の木庭先生たちのグループと一緒にやったものであります。冠動脈疾患の人は今、心臓リハビリと言って、罹患後に運動をして社会復帰をするという心臓リハビリがあります。HDL コレステロールが若干増えてきますが、これは有意差に至りませんでした。2 と 3 で分けると、2 はしっかりと上がって来るという事がわかりました。

これが最後のスライドでありますけれども、今まで、LDL コレステロールに関しても、HDL コレステロールに関しましても、その全体的に見ると、確かに 1 つ、リスクマーカーにはなりましたが、まだまだ鈍感なリスクマーカーに過ぎませんでした。という事で、コントロールと CHD の差をもっと深く見たいといった時に、われわれは小型の LDL、超悪玉コレステロール、HDL2 コレステロール、超善玉コレステロール、この 2 つを測って、割り算をし

た比がコントロールに比べてCHDははるかに高いという事がわかりました。

という事で、今後、臨床の現場で、このようなLDLあるいはHDLの垂分画と言われておりますけれども、このような、もっと直線的にリスクが見えるようなマーカーを使っていけば、いろんなCHDの人のリスクの管理ができるんじゃないか、というふうに考えております。どうもご清聴ありがとうございます。

司会 平野先生、非常にクリアカットな超悪玉と超善玉コレステロールのお話、ありがとうございます。フロアのほうから、1つ2つの質問受けられると思うんですが、どうぞ。

岩井 岩井と申しますけれども、素晴らしい発表ありがとうございます。先生、今日中にはなかったんですけども、コレステロール、一番ちょっと気になるのは、男性と女性で、結構、男性は直結するような感じですが、女性はそうでもないような感じがあるんですが、それ、私も酸化ストレスと酸化LDLの値を、相関を見ましたけども、そうすると、男性は非常に、酸化ストレスと酸化LDL、すごいスッキリ相関するんですが、女性はあんまり相関しないんですね。しかも、若い人のほうが相関して、年取ると相関しなくなっちゃうという、逆の関係があるんですが、1つはエストロゲンが関係しているんじゃないかなと思うんですが、他には何か、先生、ご存知でしたら教えていただければ、ご教示いただければと思うんですが。

平野 ありがとうございます。女性と男性でLDLのサイズを比較した例があるんですけども、女性は非常に大型なLDL1というものを持ちやすく、2、小さなLDL、中ぐらいのLDLはむしろ男性が多いんですけども、これはあくまで健常時でありますけど、女性は、どういう訳か、大型のLDLが多い。その裏の背景は、トリグリセライド代謝が、女性のほうがいいんですね。先ほど言ったTGとLDLのサイズとが極めて大きな関係になってますので、特に、若い女性男性は、もう、女性のほうが圧倒的にTGが低いんですね。これは、不思議な事に、女性のほうがむしろ、皮下脂肪なんか、脂肪係数っていいですか、何て言いましたっけね、係数

が高いにもかかわらず、中性脂肪、血中の中性脂肪値っていうのはそんなに高くないって事で、やはり、中性脂肪代謝の良い女性のほうが、LDLの小型化が少ないと、小型のLDLが少ないと、先ほど言った、酸化LDLになり難いという、そんな事ではないかなと思いますけど。

岩波 どうもありがとうございます。それでちょっと、私からお伺いしたいんですが、コレステロールについて健康に保つには、食事、いわゆる食事療法と運動ですね、どちらのほうが、より、効果的なのか教えていただければと思うんですが。

平野 わかりました。患者さんの処方箋に書いてあるんですけども、実は、トリグリセライドとコレステロールは別々に考えたほうがよろしいんですね。トリグリセライドはあくまでエネルギーなんですけども、コレステロールはエネルギー代謝は全く受けませんので、コレステロールはいくら食べてもエネルギーになりませんので、コレステロールを下げるには、やはり、エネルギーで燃やしても意味がないので、やはり、これは食事から入ってくるコレステロールの含量を減らす事が大事になります。それと、油の中で飽和脂肪酸と不飽和脂肪酸ってのがありますけども、飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸の比ってのが、LDLの異化速度に非常に関係しています。ですから、コレステロールが含まれない食品でも、飽和脂肪酸の多い食品を取ると、LDLの数値が上がってしまうという事で、どちらも食事と関係するんですね。ところが、トリグリセライドは食品も大いに影響しますけれども、運動すると、やっぱり、燃えてくれるという、遊離脂肪酸が燃えてくれるという事なので、エネルギー代謝の影響をモロに受けるのがTGです。やはり、コレステロールは運動よりはむしろ食事、中性脂肪はどちらも大事という事になると思います。

岩波 どうもありがとうございます。それでは時間ですので、このセッションを終わりにしたいと思います。じゃあ、もう一度先生に拍手をお願いいたします。

司会 平野先生、岩波先生、ありがとうございます。