

## 高脂血症の教えるもの

丸浜 喜亮

岩手医科大学 医学部 第一内科

### I、はじめに

高脂血症とは、血液中の脂質が異常に増加した状態を指す。脂質は疎水性であるため、血液ではすべて蛋白質におおわれた水溶性の粒子すなわちリポ蛋白として存在している。したがって、高脂血症は高リポ蛋白血症とも呼ばれている。

最近、高脂血症に関する分子生物学的な研究や遺伝子解析などの基礎的分野の著しい発展がみられている。しかしながら、原発性高脂血症および続発性高脂血症ともにその成因、病態の不明のタイプのものなお多数存在する。一方では高脂血症の疫学的、臨床的研究が大規模に行なわれており、動脈硬化ことに粥状動脈硬化の危険因子としての是正対策が確立されつつある。高脂血症対策の進歩の背景には栄養学的な理解の深まりとともに、ほとんどあらゆる脂質異常を是正させる各種の強力な薬物の開発が挙げられる。

ここでは、まず高脂血症の疫学に触れるとともに、高脂血症にかかわる体質的因子ならびに環境因子のうちとくに後者について重点的な検討を試みたい。さらに、粥状動脈硬化の危険因子としての高脂血症のかかわりについて解説し、高脂血症の是正方法の現状と新しい展開の可能性をのべてみたい。

### II、高脂血症の疫学

厚生省特定疾患研究班の検討によるとわが国での血清総コレステロール値はこの20年間で各年齢ごと平均10~20mg/dlの上昇を示している<sup>1)</sup>。とくに10才代および20才代の若年層での上昇が著明でアメリカの同世代の総コレステロール値を明らかに上廻るようになった。同研究班のその後の調査によると血清総コレステロール濃度と動脈硬化合併率は正相関を示し、HDL・コレステロールと動

脈硬化合併率は負の相関を示した<sup>2)</sup>。欧米で強調されている血清コレステロールと動脈硬化の関係がわが国でも確認されたことになるが、とくにわが国では今後若年層が問題となる。また、血清トリグリセリドは単独では動脈硬化と関連がないがコレステロールの上昇に加えてトリグリセリドが上昇すると、コレステロール単独上昇のときよりも催動脈硬化性が増強されることが示された<sup>2)</sup>。

血清脂質の正常値は正常者における分布から決定されるべきでなく、動脈硬化予防という立場から決定するのが望ましい。血清脂質値は一般に極めて広範囲に分布するので正常値の偏差の幅が大きい。総コレステロールは130~250 mg/dlの間に分布する。しかし、諸外国での成績あるいはわが国での疫学データから、血清総コレステロールは180 mg/dl前後、トリグリセリドは110mg/dl前後、HDL・コレステロールは50mg/dl前後が理想値であることが推定され<sup>3)</sup>。1987年の日本動脈硬化学会コンセンサス・コンファレンスにおいて血清総コレステロール220mg/dl以上、トリグリセリド150mg/dl以上、HDL・コレステロール40mg/dl以下をもって管理、治療を必要とする血清脂質異常値との合意がえられた。これはアメリカのNIHの1987年のガイドラインに<sup>4)</sup>ほぼ一致している。しかし若年者についてはまだ勧告が出ておらず、おそらく血清総コレステロールについては140~160mg/dl位を理想値とするとの案が出されるものと思われる。また、血清脂質値には若干とも性差があり、閉経前の女性では低値傾向を示し、閉経後は男性と同じになる。

### III、高脂血症と体質

他の疾病と同様に高脂血症は体質と環境因子の相互作用によって発症する。様々なタイプの高脂

血症があるが、それぞれのリポ蛋白部分の構成異常・機能異常さらにリポ蛋白に作用する酵素異常に起因することが遺伝子レベルで解明され、また、解明されつつある。このような場合、遺伝性が明確であり、環境因子というより体質が90%以上発症を支配している。

しかし、ここでは、集団検診などで拾い上げられる一般的な高脂血症者の体質について考えてみたい。一つの例として高コレステロール血症をとり上げると、体質は単一遺伝子性高コレステロール血症（リセプター遺伝子異常症）と多因子性高コレステロール血症に区分される。<sup>6)</sup> 後者は複数の遺伝子が体質の根底にあり、ある人では軽症の高コレステロール血症、また、ある人では中等度の高コレステロール血症を発現する。遺伝子の組み合わせでコレステロール上昇の強度が変わっている。また、環境因子（食習慣）の影響を受けやすい。家系内に高コレステロール血症の人が多い傾向にはあるが、その程度はまちまちでメンデルの法則には合わない。高脂肪食、高コレステロール食で悪化し、食事を是正すると血清コレステロール値も改善されやすい。外因性コレステロールの吸収、内因性コレステロールの合成あるいは異化分解にそれぞれ体質の差があり、組み合わせでコレステロールの上昇程度が異なってくるものと思われる。

高トリグリセリド血症、肥満あるいは糖尿病に関しても多因子遺伝によって発症すると思われるものが多い。日本人を含め東洋系の民族ではこの系列の多因子遺伝体質があるらしいことが最近示唆されている。例えばFujimotoら<sup>8)</sup>による移民日系人の住民検診では、肥満、インスリン非依存型糖尿病、動脈硬化性疾病が原住アメリカ白人の2～3倍多発している。移民日系人が白人以上に高脂肪食、高エネルギー食を摂取しているわけではなく、むしろ白人よりやや日本食に近いものを摂取しているのである。むしろ、日本人は白人よりも欧米流の食事に弱いと理解される。現在、わが国では国内において昔の移民と同様の環境変化が起こっている。小児成人病、若年成人病という言

葉の背景を考えてみる必要がある。

### III、高脂血症と環境

#### 1) 食事の変化

高脂血症体質をもつ日本人が従来から正脂血症であった原因は何であろうか。伝統的な和食が脂質低下食であったためと考えることもできる。また、和食組成に慣れ切った人種ではそのような遺伝子の組み合わせの変化で適応しており、突然の食事の西欧化の下では高脂血症体質になるとも判断される。兎は草食であるが、高脂肪・高コレステロール食を投与すると著明な高脂血症、動脈硬化を起こす。これらは必ずしも科学的な根拠にもとづく推論ではない。今後、遺伝子レベルで追及する必要のあるテーマであろう。

いずれにしても、飽和脂肪、コレステロール、単純糖質（精製糖）などが多くて、多価不飽和脂肪、食物繊維あるいは粗糖質（でんぷん）の少ない欧米風食事組成が日本人の高脂血症、糖尿病などの増加に関与している。食行動にも問題が多い。朝食抜き、夜満腹型が中高年以下の若い年代層に広がっている。これは単に高脂血症や肥満と関連するだけでなく、性格の変化にも関係があるという。<sup>7)</sup> 家族や学校での栄養教育にも欠陥が多い。

#### 2) 運動不足

運動不足は脂質異常をもたらす。すなわち、高トリグリセリド血症ならびに低HDL・コレステロール血症である。肥満も助長される。

#### 3) ストレス

ストレスは現代社会では不可避である。しかしその強度は性格、適応力などの個人的因子で変化する。ストレスにより血中遊離脂肪酸がまず増加し、次いでトリグリセリドが上昇する。その介在因子としてエピネフリンとコーチゾールの同時増加が挙げられ、とくにインスリン欠乏など糖尿病傾向のときにエピネフリン・コーチゾール反応が強まる。<sup>9)</sup> また、血中遊離脂肪酸の酸化によってストレスに対応するには脂肪酸のキャリアーであるカルニチン（食事由来）の欠乏は不利である。

現在、動脈硬化ともっとも関係が深いといわれるコレステロールとストレスの関係は明らかでないが、リラクセス訓練によりコレステロールは低下する。<sup>9)</sup> 一方、サルの実験ではタイプAパーソナリティに類似した条件の際に総コレステロール/HDLコレステロールの上昇により動脈硬化促進パターンとなるので、<sup>10)</sup> これが人間でのタイプAと心臓発作の関連を示唆しているかも知れない。

#### IV、高脂血症への対策

高脂血症への対策としては前項でのべた食事の変化、運動不足ならびにストレスへの対応が挙げられる。今後の課題は健康管理体制の強化、予防医学的医療の充実である。

食生活の改善においては、低脂肪・低コレステロール・高でんぷん・高繊維の典型的和食を復活させることである。<sup>11)</sup> しかしながら、高脂血症単独では病識はまったくないので、食生活の改善には十分な動機付けを行う必要がある。飽和脂肪やコレステロールの多い食品は美味しい。したがって時々はそれらを食べて満足し、常時摂取することは避けるといった指導をしている。また、現在は非常に強力な脂質低下剤が多種登場してきた。ビタミンなどの他剤の中に脂質低下剤を少量混ぜ、食事指導と同時に投与すると、食事療法への執着が強化されやすい。家族性高脂血症の際にもまず食習慣の是正から始めるが、この場合には脂質低下剤の使用は必須である。治療困難例においても今後は多剤併用により脂質レベルを理想値に近づけることが可能になろう。

若年者においてはライフスタイル全体の見直しの中で、とくに運動療法の強化にも努めたい。とくに肥満若年者には運動が有効なことが多い。

#### V、おわりに

高脂血症の全般について概説を試みた。「高脂血症の教えるもの」というテーマであったが筆者自身は日本の実状について少し頭の整理ができたように思っている。人間は本質的に怠惰であると

もいわれる。健康志向の習慣をどのように効果的に定着させるのか、今後の課題である。

#### VI、文献

- 1) 関本 博, 他: 厚生省特定疾患調査研究班・昭和60年度報告書.
- 2) 垂井 清一郎, 他: 厚生省特定疾患調査研究班・昭和62年度報告書.
- 3) 八杉 忠男: 動脈硬化発生予防の立場からみた望ましい血清脂質レベル. *Current Therapy*, 6, 8-11, 1988.
- 4) Cholesterol Treatment Recommendation for Adults-Highlights of 1987 Report. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel, NIH, 1987.
- 5) Motulsky, A.G.: The genetic hyperlipidemias. *New Engl. J. Med.* 294, 823-827, 1976.
- 6) Fujimoto, W.F., Leonetti, D.L. and Kinyoun, J.L.: Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance among second generation Japanese-American men. *Diabetes*, 36, 721-729, 1987.
- 7) 大沢 博: 食生活. *小児医学*, 23, 379-392, 1990.
- 8) Wagner, J.A., Horvath, S.M., Kitagawa, K. and Bolduan, N.W.: Comparisons of blood and urinary responses to cold exposures in young and old men and women. *J. Gerontol.*, 42, 173-179, 1987.
- 9) Dimsdale, J.E. and Herd, J.A.: Variability of plasma lipids in response to emotional arousal. *Psychosomatic Med.* 44, 413-430, 1982.
- 10) Kaplan, J.R., Manuk, S.B., Clarkson, T.B., Lusso, F.M., Taub, D.M. and Miller, E.W.: Social stress and atherosclerosis in normocholesterolemic monkeys. *Science*, 220, 733-735, 1983.
- 11) 唯是 康彦: 飽食と飢餓の時代 (FAO 統計). *朝日百科*, 110, 254-257, 1985.