

[テキストを入力]

臨床医からの質問

1. 家族性高コレステロール血症 (FH) では急性心筋梗塞 (AMI) が多いとする証拠は？
2. 昔は診断方法が進歩していなかったため、AMI の診断はどれほど信用できるか？
3. 不明な部分が多いため、脂質低下医療は怪しいのでは？

本学会 (コレステロール委員会) からの回答

1 と 2 に関して：

心筋梗塞そのものが文献上出てきたのは 20 世紀初頭です。AMI の診断は、進化していますが、それでも限界があります。狭心症と AMI の診断範囲が広すぎるため、急性冠症候群 (不安定狭心症 + AMI + 虚血性心臓突然死) という概念が出てきたくらいです。

1970 年代のアメリカでの研究ですが、心臓突然死 (SCD) を剖検したところ、58% に急性の冠動脈疾患が見つかっています<sup>1)</sup>。残りは、冠動脈血栓が剖検までに溶けてしまった可能性もありますが、全く何もない可能性すらあります。一般臨床で、モニターもつけられないような急死の場合、心筋梗塞と診断しても、半数近くは疑問が残るかと思います。先生のご指摘のように、AMI の診断は一般レベルでは、必ずしも確実ではありません。

以上を踏まえて、FH と虚血性心疾患 (IHD) の関連を調べた横断的研究 (垂井報告)<sup>2)</sup> があるのでそれを見てみましょう。

図 1 は男性 171 名と女性 217 名の FH 患者と男性 566 名と女性 486 名の non-FH II 型高脂血症 (LDL あるいは LDL+VLDL が高値) の患者の IHD 合併率を見たものです。男性では 22.2% 対 6.4% で、3.5 倍 IHD 合併症が FH で多くなっています (女性では 1.6 倍多い)。診断基準等の問題はありますが、やはり、FH では IHD が多く (恐らく AMI も多い) なっているようです。

388名のFHと1052名のnon-FH (IIaとIIb型) での虚血性心疾患合併率の比較。

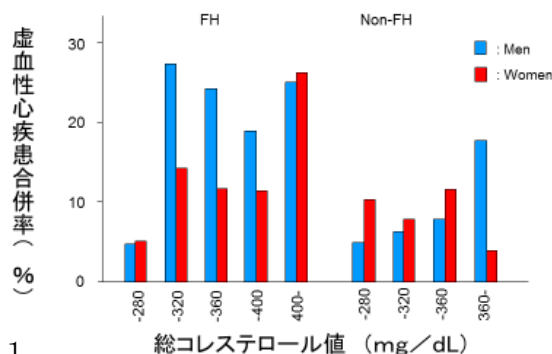


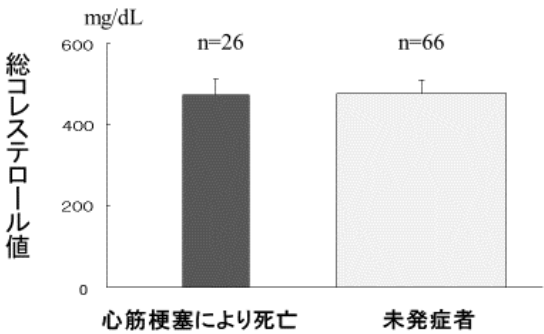
図 1

FHは、LDL受容体の活性低下、あるいは総コレステロール260mg/dL以上で、アキレス腱の肥厚(あるいは、第一度近親者にFH)とした。垂井報告 1987

[テキストを入力]

なお「垂井報告」の P14 に「FH においては、血清 Chol、LDL-Chol と IHD の発生率の関連は存在しなかった」との記載があります。このような現象は世界中で認められています（図 2 および表 1）。これは、コレステロールがあまりに高いためにそれ以上高くても影響が出ないという、いわゆる天井効果ではないことが、分かっています。コレステロールが 700 程度に上昇する、ホモタイプでは、AMI になる率が、一般に見られるヘテロタイプよりさらに高い事が判明しているからです（天井がありません）。

図 2 ヘテロ型家族性高コレステロール血症患者での心筋梗塞による死亡者と未発症者のコレステロール値



未発症時 (68-70 年) にコレステロール値を測定し、15 年間追跡。

Miettinen TA et al Atherosclerosis 1988;8:163-7

表 1

ヘテロ型家族性高コレステロール血症患者での心筋梗塞発症の有無とコレステロール値

| 著者<br>調査方法                  | 雑誌名<br>発表年                              | 対象疾患                | 測定項目※<br>(mmol/L)  | 発症者のコレ<br>ステロール値                           | 未発症者のコ<br>レステロール                            | 有意差    | 採血条件<br>(追跡期間)            |
|-----------------------------|-----------------------------------------|---------------------|--------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|--------|---------------------------|
| Miettinen TA et al<br>前向き研究 | Arteriosclerosis<br>1988;8:163-7        | 冠動脈疾患<br>68-70 年に開始 | TC                 | 12.0 ± 0.6<br>n=26                         | 12.1 ± 0.3<br>n=66                          | -      | 検査値は未治療時<br>(追跡期間 = 15 年) |
| Hill JS et al<br>横断的研究      | Arterioscler<br>Thromb<br>1991;11:290-7 | 冠動脈疾患<br>冠動脈疾患      | 男 LDL-C<br>女 LDL-C | 7.13 ± 1.5<br>n=47<br>7.25 ± 2.0<br>n=28   | 6.51 ± 1.4<br>n=68<br>7.01 ± 1.6<br>n=147   | +<br>- | 検査値は未治療時                  |
| Ferrières J et al<br>横断的研究  | Circulation<br>1995;92:290-5            | 冠動脈疾患<br>冠動脈疾患      | 男 LDL-C<br>女 LDL-C | 7.29 ± 1.28<br>n=54<br>7.85 ± 1.71<br>n=35 | 7.11 ± 1.26<br>n=82<br>7.00 ± 1.51<br>n=112 | -<br>+ | 検査値は未治療時                  |
| Kroon AA et al<br>横断的研究     | J Intern Med<br>1985;238:451-9          | 末梢動脈閉塞              | LDL-C              | 8.73 ± 2.08<br>n=21                        | 9.19 ± 2.09<br>n=47                         | -      | 検査値は未治療時                  |
| Hopkins PN et al<br>横断的研究   | Am J Cardiol<br>2001;87:547-53          | 冠動脈疾患               | LDL-C<br>(mg/dL)   | 178 ± 68<br>n=68                           | 213 ± 62<br>n=194                           | + (逆)  | 脂質低下薬は 3 週<br>以上中止後に採血    |
| Jansen AC et al<br>横断的研究    | J Intern Med<br>2004;256:482-90         | 冠動脈疾患               | LDL-C              | 7.45 ± 2.18<br>n=782                       | 7.37 ± 1.84<br>n=1618                       | -      | 脂質低下薬は 6 週<br>以上中止後に採血    |

7 mmol/L=270 mg/dL; 8 mmol/L=309 mg/dL; 12 mmol/L=463 mg/dLとなる。※:LDL-C=LDL-コレステロール; TC=総コレステロール。

この結果は、天井効果ではない。ホモ型では、コレステロール値がもっと高く、心筋梗塞をもっと起こしやすいため。

[テキストを入力]

「家族性」に関しては LDL 受容体の遺伝子解析が進んできて、特に問題はないと思います。

FH ではコレステロールが高いことが AMI の原因と一般に考えられていますが、発症者と未発症者とで、上記のようにコレステロール値に差がないことから、その原因はコレステロールではないと思われます。原因はいくつか考えられますが、その一つは、LDL 受容体と同時に遺伝すると思われる血栓止血関連の異常です。

Sugrue DD ら<sup>3)</sup>によりますと、FH で冠動脈疾患のある人と、ない人では総コレステロールおよび LDL-コレステロールの値に差はなかったのですが（表 1 には記載していない）、冠動脈疾患をもっている人では、ない人と比較し有意にフィブリノーゲンと凝固因子 VIII が高値となっていました。このように原因は血栓止血系が大きくからんでいる可能性があります。

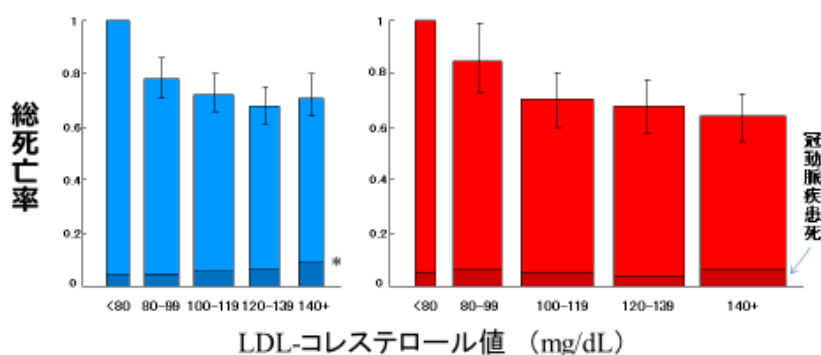
また、LDL 受容体がヘテロタイプでは半分不足しているため、血管壁への栄養補給が滞り、動脈硬化が進む可能性があります。実際、LDL には、細胞修復に必要なコレステロールの他に、内皮細胞の栄養となるトリグリセリドや抗酸化ビタミンがかなり含まれているため、LDL 受容体の不足は血管壁の栄養不足になります。

[テキストを入力]

3 に関して：

図3および4に LDL コレステロールと総死亡率の関連を示しました。コレステロールが危険だとする考え方は、もっとも重要な指標である総死亡率で否定されたことになります。このほか、LDL は病原体に非特異的に接着して、免疫がない時点から感染症を予防する事ができます<sup>4)</sup>。そこで、感染症が死亡の大きな部分を占めていた 19 世紀では、FH の人たちの方が一般人より長寿であったことが説明できます<sup>5)</sup>。

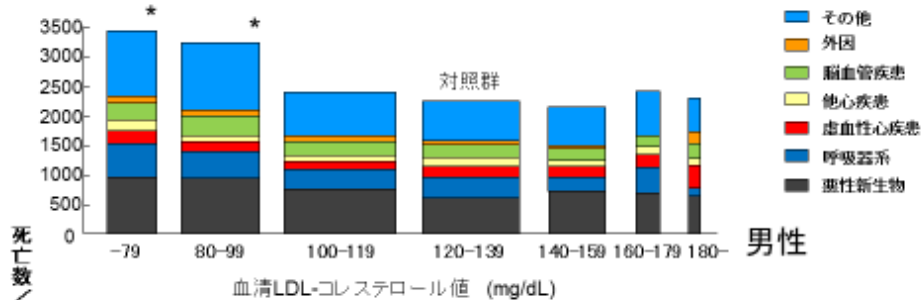
図3 茨城県でのLDL-Cと総死亡率／冠動脈疾患死亡率



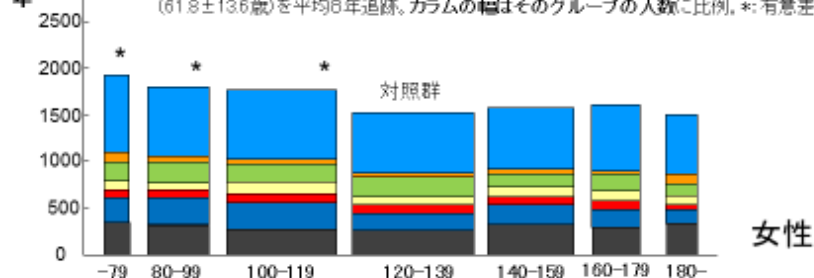
冠動脈疾患および脳卒中の既往のない40-79歳の男女計9万人以上を10.3年追跡。ハザード比は年齢その他の心血管系危険因子で補正(多変量解析)。カラムの幅は追跡した人年に比例。冠動脈疾患死は総死亡者数との比例。最初の2年間を除いても大きな傾斜はない。\*:有意差あり。

Noda H et al. J Intern Med 2010;267:576-587

図4



伊勢原市(人口約10万人)で1987年~2006年の19年間に老人基本健診を受診した人で、早期死亡者を除くため2回以上健診を受診した男性9,949人(64.9±11.3歳)、女性16,172人(61.8±13.6歳)を平均8年追跡。カラムの幅はそのグループの人数に比例。\*:有意差あり。



Ogushi Y et al. World Rev Nutr Diet 2009;100:63

[テキストを入力]

上記のように、FH の場合、細胞内ではコレステロール供給不足の状態になりますので、コレステロール生合成が亢進するという代謝適応が見られています。血中コレステロール値が高いことは、スカベンジャー受容体を介した取り込みの促進につながるでしょう。このようなときにコレステロール合成阻害剤、スタチンを使うことのリスク・ベネフィットを考える必要があります。

企業中心の臨床論文について相次ぐ不祥事が見られたことを背景に、EU で罰則付きの新規制が作られ、2004 年に発効しました。その後に行われた FH に対する RCT 試験では、「スタチンは LDL-C 値を有意に下げたものの心疾患予防という点で有意な効果は認められなかった」と報告しています<sup>6)</sup>。

一方、薬理作用の面からの研究が進み、スタチンは、

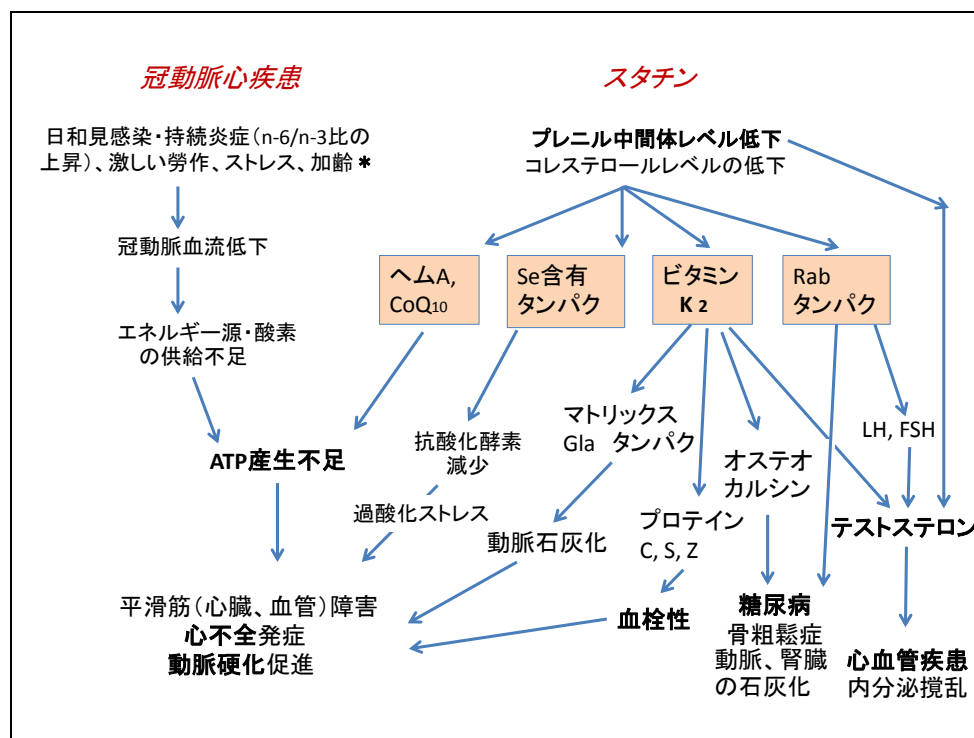
- ① ミトコンドリア毒として働き、すべての細胞でエネルギー源として使われる ATP の産生あるいはケトン体合成を抑制すること、
- ② 微量元素の Se を含むタンパクの合成を抑え (GSH ペルオキシダーゼなど)、過酸化ストレスを上げること、そして心不全を促進すること、
- ③ ビタミン K<sub>2</sub> の生合成を阻害し、動脈、腎臓の石灰化を促進すること、骨ホルモン (オステオカルシン) の活性化を阻害し脳の神経伝達物質のバランスを変え、学習、記憶能力を下げて不安誘発、うつ症状を増やすこと、内分泌かく乱作用を示すこと、糖尿病を発症させること、

など多様な有害作用を示します。これらに基づき、スタチンは長期的にはほとんど使えないものであるという議論が進んでいます (図 5) <sup>6)</sup>。

[テキストを入力]

図 5 スタチンは動脈硬化、心不全を促進し、糖尿病を発症する

Okuyama H et al. Expert Rev Clin Pharmacol 2015; 8:189-99 を改変。



現在の世界の趨勢を見ますと、米国の心臓学会/心臓協会はスタチン療法を保持しており日本の多くの臨床医もそれに追随していますが、英国では大衆紙〔SUNDAY EXPRESS〕のレベルでスタチン問題のキャンペーンが展開されており、王立病院医師や英国医学会副会長なども問題点を指摘しています。

FH の場合といえども、スタチンのベネフィットがリスクを上回る、というエビデンスは示されていません。

#### 参考文献

- 1) Liberthson RR et al. Circulation. 1974; 49: 790-798.
- 2) 厚生省特定疾患 原発性高脂血症調査研究班 昭和 61 年度研究報告書 (班長 垂井清一郎)、1987 年 3 月
- 3) Sugrue DD et al. Br Heart J. 1985;53:265-268.
- 4) Hamazaki T et al. Ann Nutr Metab 2015;66(suppl 4):1-116. Table 2-B  
<http://www.karger.com/Journal/Issue/266692>
- 5) 上記 4) の Figure 3-5
- 6) Okuyama H et al. Expert Rev Clin Pharmacol 2015; 8(2):189-99