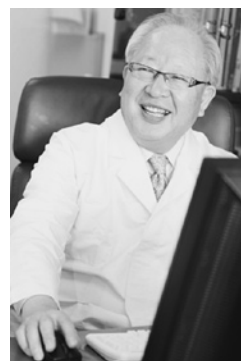


教育講演 第48回 日本赤十字社医学会総会

「脂質代謝異常症と動脈硬化」

京都大学名誉教授、神戸市立医療センター中央市民病院長
地方独立法人 神戸市民病院機構 理事

きた とおる
北 徹



2012年7月に発表された男子の平均寿命は79.55歳で、女子は85.90歳です。昭和22年に、はじめて男女の平均寿命が50歳を越えました。この年の女子の平均寿命は54.0歳、この年からさかのぼること、50年で、わずか10歳ぐらいいしか、平均寿命は延びていませんが（明治31年44.3歳）、それ以降は著明に延びています（平成14年84.9歳）。

平均寿命の推移を図1に示しています。結核は昭和30年ぐらいいまでに急激に減っています。感染症も同じことです。これはストレプトマイシンとかペニシリンなどの抗生物質の発見が原因です。乳幼児の死亡率、栄養状態、公衆衛生などもバックグラウンドとしての平均寿命の推移に関係しています。一方、三大疾病を見ますと悪性腫瘍では次第に増加して、今や日本人の死因の三分の一を占めています。脳血管障害では昭和40年をピークに減っております。公衆衛生的な力と行政的な力が脳出血の撲滅に貢献したことが示唆されています。しかし、こま

でが下げ止まりで今は増えつつあります。アテローム性の変化が脳血管のほうにも出現しており、その脳梗塞の増加が原因です。心筋梗塞を含めた心疾患はこのように増加しています。平成になり若干減っていますが、これは死因の調査のやり直しで、すべて心不全になっていたものに対して訂正がおこなわれたからであります。このように生活習慣に起因した疾病が、増加していることをこの図は意味しています。

35歳から74歳までの死亡率をすべての心血管イベント、冠動脈疾患と脳卒中に分けて、諸外国間で比較しますとロシア、ブルガリア、ルーマニア、中国が死亡率の上位を占めます。これらの国々と比較しますと、日本はかなり低く、心筋梗塞の発症率と死亡率は、欧米の約三分の一とも、四分の一ともいわれています。

1980年代、おそらく日本もこれから動脈硬化性疾患が増えてくるだろうということで、脳血管障害、心血管障害のベースにあるものは何か――というのが私の研究の動機になりました。1947年にボストンの郊外のフラミンガムで、心筋梗塞、脳梗塞などで亡くなられた方々の病歴から、動脈硬化の促進に関係している因子を調査しました。その結果、危険因子（リスクファクター）という概念を生み出しました。図2は動脈硬化血管の解剖図を示します。大中動脈は外膜、血管平滑筋を中心とした中膜、一番中側の一層の内膜からできています。いろいろなリスクファクターがあると、それらが血管壁に刺激を与えて、その結果、マクロファージ、Tリンパ球、Bリンパ球、白血球という炎症細胞、それから血管を構成している構成細胞との戦いが始まり、そこに炎症性のサイ

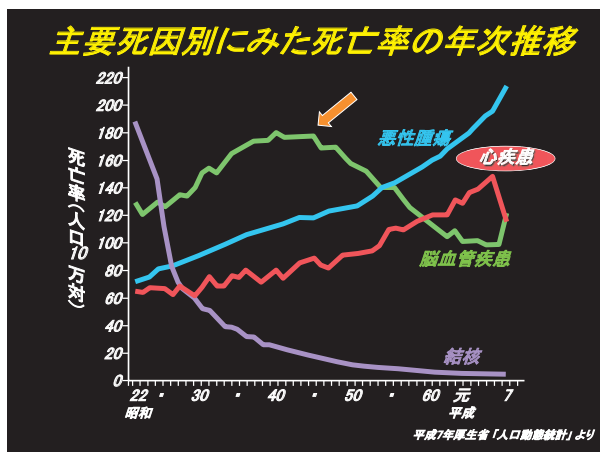


図1

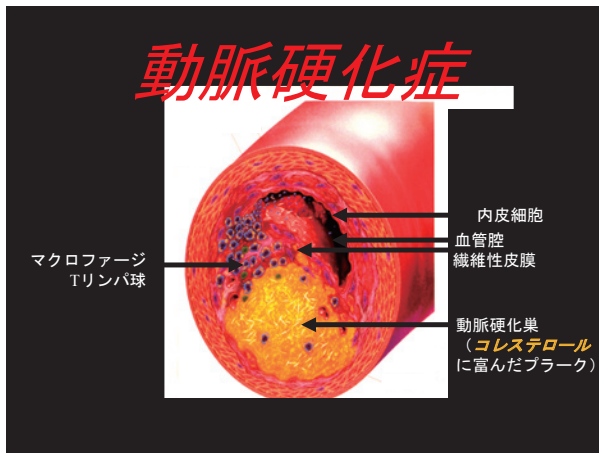


図2

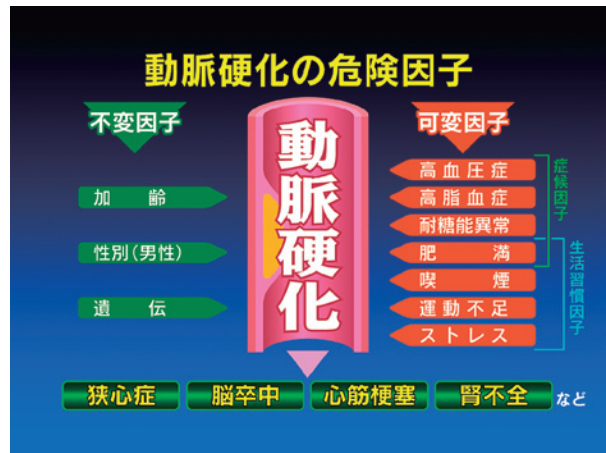


図3

トカインが関係して、このように血管に炎症性変化がでてきます。最近では、この場所に血液中のコレステロールが大量にたまって、最終的にここの一部が破れて血栓で血管が途絶するというのが、動脈硬化のなれの果てと理解されています。

血管障害については罹患後が大切です。心血管障害と若干異なり、脳血管障害の場合にはやっかいな後遺症が問題となります。要介護疾患の原因疾患として脳血管障害は29%を占めます。脳血管障害に関する研究は、今後、必要になってくるところなのですが、なぜか日本では、循環器内科といっても、心臓を研究する教室が大変多く、神経内科は変性疾患に興味を持ち、脳血管障害を専門にする教室が非常に少ないのが現状です。

急性冠症候群 (acute coronary syndrome) について説明します。人間は、だいたい10歳代から、冠動脈に動脈硬化の兆しがすでに生じています。最初は血管壁の周囲のある場所に変化が起こってきますが、そこに高脂血症、喫煙、糖尿病というリスクファクターが重なると、プラークが大きくなってきます。われわれ動脈硬化をやっている人たちは、最初はこのプラークが大きくなって、最終的に血流を途絶することが心筋梗塞病変をもたらすものと勝手に解釈をしていたのですが、実際、それは違うということが報告されたのが、1980年代です。プラークがある程度大きくなると、破綻します。そこに血栓ができるということが、最終的な心筋梗塞のイベントであるということが確

立されました。この血栓が、ある程度の大きさで、まだ血流が十分に途絶されていない状態のことを不安定狭心症ですし、完全に途絶すると、最終動脈ですから、当然、心筋が壊死する心筋梗塞となります。このプラークが破綻をするメカニズムと、いつ、そのプラークが破綻するのか、どういうプラークが破綻をするのかということが、一つの非常に大きな焦点となっています。

一般的にいわれていますことは、コレステロールを中心としたリピッドが血管壁にたまりましても、非常に厚い繊維性の皮膜で覆われている場合は、なかなか破れません。これを安定プラークといっています。一方、この皮膜が非常に薄く、リピッドがたくさんたまっていて、ここに炎症性の細胞がいっぱい集まってきているのが不安定プラークといわれていまして、これを探して行くということが重要で、いろいろな角度から研究が行われていますが、残念ながら、もうすぐ破裂をするぞということまでは分かっていないというのが現状です。

図3は、先程述べました危険因子をまとめたものです。加齢現象、それから性別です。基本的には、男子は女子に比べて10年、動脈硬化性の変化が早いといわれていますが、最近では、女性の方々が更年期以降、長生きをされますので、その意味でだんだん男性に近づいていきます。女性ホルモンの影響があると思われます。遺伝的なバックグラウンドも動かし難い危険因子です。もう一方は、操作ができる危険因子です。高血圧、コレステロールを含めた

脂質異常症、耐糖能異常、肥満、喫煙、運動不足、ストレスなどがあります。このように危険因子が整理をされて、われわれ日本動脈硬化学会では、今年、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 版を、寺本民生先生を委員長にして発表させていただいています。基本的には、動脈硬化性疾患予防として、動脈硬化のあらゆる危険因子を包括的にマネージしていこうというのが、われわれの学会の方針です。日本人の発症頻度が低いということですから、予防を重要視する立場で、ガイドラインを作らせていただいています。

血液中のコレステロールというのは水に溶けませんから、その運び屋が必要です。すなわち、運び屋のなかにコレステロールが包まれて、血液中を必要とする臓器まで運ばれていきます。主な運び屋として LDL (low density lipoprotein) があり、それに包まれているものがコレステロールであります。Goldstein と Brown は、LDL の受け皿の LDL 受容体を発見して、1985 年にノーベル生理学・医学賞を受賞しました。LDL コレステロールの値は 140mg/dl までが正常であり、総コレステロールに直すと 220mg/dl です。LDL コレステロールが高いほど、しかも高齢者ほど心血管イベントの発症率が高いというデータは世界各国から出ています (図 4)。このように LDL コレステロールというのは、血中に多過ぎると、動脈硬化を惹起することは、すでに認識されています。

コレステロールというのは、なぜ必要なのでしょう？一つは、女性ホルモン、男性ホルモン、あるいはストレスのときに出てきます副腎皮質ホルモンの原料になっています。ですからこれは生体にとって必須です。女性ホルモンをつくる臓器、男性ホルモンをつくる臓器、副腎皮質に LDL 由来のコレステロールが供給されます。

食事からもコレステロールは入ってきます。だいたい 1 日の食事から入ってくるコレステロール量は、卵 2 個分、500mg ぐらいです。一方、体の中で作られたコレステロールは、胆汁酸と一緒にあって、1 日 800~2,000 mg ぐらいが腸管に出てまいります。その両方を足した

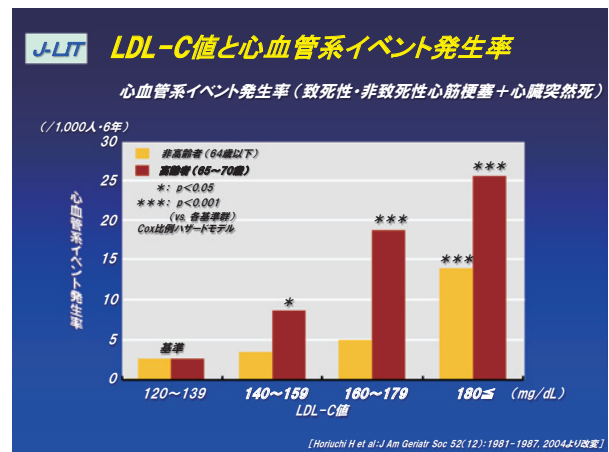


図 4

50%が、再び腸肝循環で再吸収をされて、再利用されます。

油がついた手にせっけんをつけたら、油がいつの間にか溶けてなくなったように見えますよね。このせっけんというのは、油に溶ける性質と、水に溶ける性質と、両方持っていますから、油が中に入って、水に溶ける側のせっけんが、水と親和性を持つミセルという状態で、あたかも水に溶けたような格好で現れます。それと同じような作用をしているのが、この胆汁酸だと思っていただいたら結構です。これはまたコレステロールを原料に肝臓で作られているのです。ですから胆汁酸は脂肪の吸収には不可欠ですが、それをつくるためにはコレステロールがいります。従って肝臓もコレステロールを必要としている臓器だと言い換えることもできます。

さらにわれわれ人間の体細胞の膜の形成にはコレステロールが必須です。体でよく細胞がつくられるのは、精子です。それから土肥先生のご専門の血液細胞も骨髄で作られています。皮膚の細胞もそうです。コレステロールを強く要求しています。ところが、脳の細胞とか心臓というのは、それ以上、分裂しませんから、自前でコレステロールをつくるだけで、十分賄えています。コレステロールを非常に必要としているところは、自分でつくるコレステロールよりも、LDL で運ばれてくるコレステロール (LDL 1 粒子中 1500 のコレステリルエステルが含まれています) を利用したほうが、効率がいいということをご理解願いたいと思います。

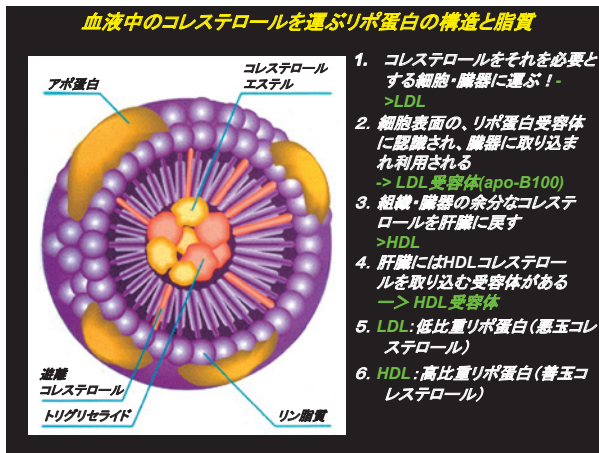


図5

グリセロール骨格に脂肪酸が3つエステル結合しているのを中性脂肪とっています。中性脂肪が加水分解をされたら脂肪酸になり、筋肉のエネルギー源として使用されたり、お尻とか腹部に脂肪として蓄えられます。これも体にとって必須です。この中性脂肪もコレステロールも水に溶けません。血液中のコレステロールというのは、3番目の炭素のOH基に脂肪酸がエステル結合をしています。ですから、コレステロールといっても、ほとんどがコレステリルエステルとして存在します。これも水に溶けませんから、コレステロールを必要としている臓器に血液中を運ばれないといけないのです。

その運び屋がリポタンパクと呼ばれます。リポタンパクは共通した骨格を有しており、このようにリン脂質の膜からできています(図5)。このリン脂質は、外側に水に溶ける性質、内側に油に溶ける性質、すなわち二極性の性質を持っています。リン脂質の膜に包まれた部分にコレステリルエステルと中性脂肪があります。リポタンパクというのは、構造タンパクを持つことによって機能が発揮されます。別名アポリポタンパクと呼ばれており、いくつかの種類があるということが知られています。

血液中のコレステロールの70%がLDLによって運ばれています。ですから、われわれの血液中のコレステロールというのは、ほとんどLDLの中へ運ばれたコレステロールと理解をしていただければいいわけです。LDLコレステロールは増えすぎると、動脈硬化性疾患になるので悪玉と呼ばれているのですが、体

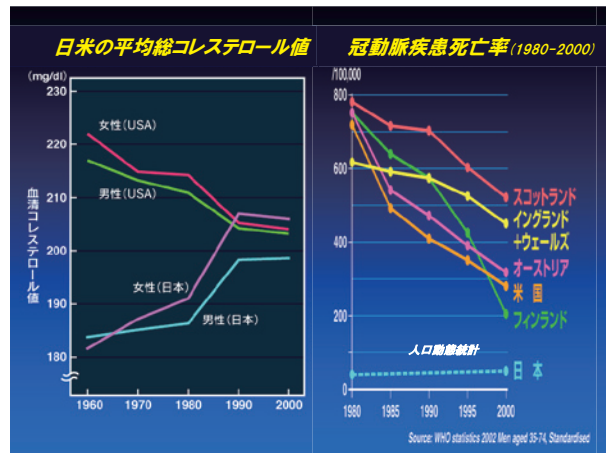


図6

にとって必要なものです。必要な臓器までLDLが行きますと、LDL受容体が、その臓器の細胞で待ち構えているのです。LDLの構造タンパクのアポタンパクのなかで、アポタンパクB-100がLDL受容体に結合して、細胞の中に取り込まれて、ライソゾームというところで消化をされて、コレステロールが使われます。これがステロイドになったり、胆汁酸になったり、細胞の膜の表面の成分として利用される仕組みが明らかになってまいりました。

一方、血管にたまった、先ほどのプラークのコレステロールは、HDL(High density lipoprotein)によって運び出されて肝臓に戻ってきますので、善玉といわれています。心筋梗塞などになっている人のHDLを調べると、低い人が多いというのが、知られています。

日本とアメリカのコレステロールの動態というのが、1960年ぐらいから10年おきに調査されています。わが国では、1980年に関本先生が、最初に動態を報告して、2000年には、私が調査させていただきました。日本では図6に示すように近年男女ともに平均コレステロール値がどんどん増えております。女子はとうとうアメリカ人を抜きました。逆にアメリカでは男女ともに減ってきております。私が留学をしましたのは、1980年ですが、このころ『タイム』の表紙に、ハムエッグで卵を2つ、これは危険だというのが出ていました。キャンペーンで行政的に、コレステロールを下げる運動が行われていまして、その結果、1980年から、わずか20年のあいだに、コレステロール値は下がり、

10万人あたりに冠動脈疾患による死亡率は著明に低下しました。フィンランドでは、10万人あたりの死亡数が約750人だったのが、コレステロールを減らすキャンペーン、それから薬剤の効果もあるのですが、200人、すなわち約四分の一に減っています。この行政的なキャンペーンというのが著明に功を奏しているということを見ていただいただけでも、生活習慣がものすごく大事だということがお分かりいただけるとと思います。日本はもともと発症頻度が低いですから、これが将来、どちらの方向へ向かうのか興味を持っています。ここでは日本はこういう状態であるのご理解いただければと思います。

このLDLを人為的に下げることができれば、冠動脈疾患の発症、あるいは死亡率に影響することが期待され、大規模臨床試験がおこなわれることになりました。スタチンという肝臓のLDL受容体を増加させる薬剤でLDLコレステロールを下げてやると、イベントが減っているという確固たる研究結果が日本でも出されており、これは疑う余地がない事実ということです。

時代の変遷とともにリスクファクターも変わってきています。九州における久山町スタディーによると、肥満、高コレステロール血症、糖尿病では、冠動脈疾患患者の頻度が増えてきていますが、一方高血圧については食塩制限で明らかに減ってきています。沖縄において以前平均寿命は、1番ないしはランキングの上位を誇っていたのですが、平成になってから低下し始め、平成12年には、男子の平均寿命が日本国内で26番まで下がりました。これには米軍の沖縄駐留による欧米型の食事の影響が関与していることが十分に考えられます。

次に家族性高コレステロール血症という疾患を紹介します。先ほど述べたLDL受容体の発見者であるGoldsteinとBrownが、1976年に『Cell』に報告した論文を見て、私は留学を考え、その後そこで指導を受けることとなります。本疾患は、血液中の70%のコレステロールを運ぶ、LDLを認識するLDL受容体が遺伝的に欠損する病気です。常染色体性優性遺伝ですから、ヘテロ接合体、母親、父

親、いずれかから、この素因の遺伝子を引き継いでしまいますと発症します。500人に1人です。ホモ接合体の場合には、両方この遺伝子を受け継ぐ場合であり、100万人に1人の割合で出現します。LDLコレステロールは、正常が140mg/dl以下と申しましたが、ヘテロの場合にはだいたい200-300mg/dl、ホモの場合は500-1,000mg/dlの値を示します。アキレス腱が左右とも太い人は、(アキレス腱にコレステロールが沈着するアキレス腱黄色腫)腱断裂がない限り、この病気である可能性が75%の確率であり、非常に診断価値が高いのが特徴です。この病気のもう一つの特徴は、非常に早期に動脈硬化が進行して、心筋梗塞で亡くなるという事実です。金沢大学第二内科の馬淵名誉教授が、家族性高コレステロール血症のヘテロ接合体で、死因の60~70%が心筋梗塞であったというデータを発表しておられます。このように、この病気を通して、なぜLDLが高くなるかがわかるし、高くなれば、なぜ動脈硬化になるのかについて研究できるわけです。

この病気の患者さんをどうやって見つけるのでしょうか?コレステロールの非常に高い方がいらしたら、疑われます。しかし遺伝的にHDLが高い人も除外する必要があります。LDLコレステロールの高い人は治療が必要です。まず、発端者が見つければ、近親者のなかに突然亡くなられた、あるいは心筋梗塞の方がおられるかを調べます。高コレステロール血症の人がいるかの調査も必要です。今、われわれは治療のすべ(食事療法とスタチン系薬剤使用)を持っていますので、この患者さんたちを救うことは可能です。これは忘れてはならない、非常に重要な疾病です。

家族性高コレステロール血症と同じ病態のウサギを神戸大学の動物実験施設の渡辺嘉雄教授が見つけれられました。彼は、たまたま飼っていたウサギのなかに、コレステロール高値のウサギを見つけたのです。私がちょうど1980年にアメリカで留学していた時、渡辺先生から共同研究がしたいという旨の手紙が来て、Goldsteinと相談した結果、私がおそのウサギを使わせていただくことになり、日本に取りに帰りました。そのウサギを用い、LDL代謝を調

べ、肝臓に発現している LDL 受容体の発現量が一番重要であること、血液中の LDL の 70% が肝臓で代謝を受けていることがわかりました。

そうこうするうちに、たまたまストリー・ジョーンズという 8 歳の家族性高コレステロール血症ホモ接合体の娘が、残念ながら 2 回目の心筋梗塞の発作を起こし、パークランド・メモリアル・ホスピタルという、私の留学先の病院、（これはケネディがオズワルドに襲われて運ばれた病院として非常に有名なところ）に運ばれました。そこで彼女は肝臓と心臓の同時移植を受けることになりました。彼女の LDL 受容体はホモ接合体の異常であり、LDL コレステロール値は手術前には 1,000mg/dl と異常高値だったのですが、正常人の肝臓を移植したら、300mg/dl にまで低下しました。人の LDL の代謝の 70% が、肝臓の LDL 受容体によって賄われているということが、人でも証明されました。残念ながら彼女はその 15 年前後に、享年 20 才台で、劇症肝炎で亡くなりました。

家族性高コレステロール血症の臨床像としては黄色腫があげられます。眼瞼黄色腫は必ずしもコレステロールが高くない人にも見られることがあり、それはなぜか分かっていません。今一つ眼球に白いリング状のものができることがあり (arcus corneae)、そこにはコレステロールがたまっており、手背伸筋黄色腫やアキレス腱肥厚 (9 mm 以上) とともに、この病気に特徴的なサインとされております。

LDL コレステロールを低下療法で防げる虚血性疾患は 30% がマックスです。残りの時間は、LDL コレステロール以外の動脈硬化性疾患の危険因子について述べさせていただきます。これについては大阪大学第二内科名誉教授、今は住友病院の院長、メタボリックシンドロームの提唱者、松澤佑次先生と一緒に私どもも研究をやらせていただきました。

心筋梗塞を発症された方々を、10 年間さかのぼり、血清コレステロール、血圧、空腹時血糖、中性脂肪、BMI などの危険因子を調べ、コントロールとして、似たような年齢でイベントを起こしていない大会社の社員の健診データと比較しましたところ、すべての項目におい

て、心筋梗塞発症者が有意の高値を示しました。

LDL コレステロールは分かっていますから、それ以外の BMI とか、高血圧とか、血糖とか中性脂肪の 4 因子のうちいくつ持っていたら、虚血性心疾患になる率がどうなるかということをおッズ比で見たところ、危険因子 0 では 1.0、1 では 5.1、2 では 9.7、3-4 では 31.3 であり、危険因子が重なれば重なるほど、リスクが高くなるということが中村正氏等による研究から判明しました。

そうすると、今のこのいくつかの危険因子が集まっている人というのは、偶然集まっているのか、必然的に集まっているのかということになります。

基本的に虚血性心疾患を持っていない人と持っている人とで、へそのところで輪切りにした CT を比較した大阪大学第二内科の成績を図 7 に示します。虚血性心疾患になっている人は、コントロールに比べて、明らかに腹腔内にいっぱい脂肪細胞すなわち内臓脂肪がたまっております。BMI は両者間に差は認めませんが、図左の虚血性心疾患を有する患者がコレステロール、中性脂肪、空腹時血糖および血圧の軽度高値、HDL の軽度低値を示しております。内臓脂肪がたまっている人というのは、リスクをたくさん持ち合わせる可能性が非常に高いということで、高 LDL コレステロール血症以外の一つの大きな病態として、メタボリックシンドロームと呼ばれております。相撲取りは、ほとんど全部図 7 の右に属します。太っている割

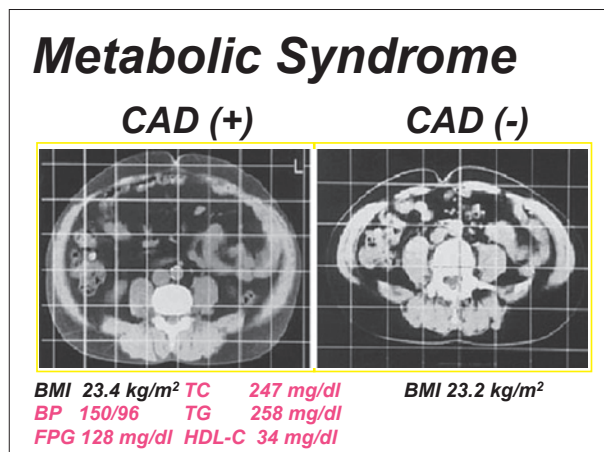


図 7

に内臓脂肪がありません。しかし相撲取りの中でも内臓障害を起こしている人は図左に属します。

人類がいつから現れたのか知りませんが、ついこの50年間は肥満の人がテレビの近くにおいて、足の指か何かでテレビのチャンネルを変えて、横に、ビールを飲みながらピーナツを食べる、そのような生活をしている人が増えているのは確かです。昔は、食事の材料を採るのに探し回って、なんとかその日暮らしをしていたので、われわれの体には、食べたものを効率よく吸収し、体内に取り込む節約遺伝子が十分に備わっており、一方、たまった脂肪に蓄積されたエネルギーは、非常に少ないエネルギーで効率よく運動ができます。そのような状態に体が作られていると仮定しますと、栄養過剰かつ運動不足になると、それはもう大変なことになります。確かに最近、肥満者や肥満児が増えています。

日本人の栄養素摂取量を、縄文時代から平安時代、江戸時代、昭和30年、平成10年にかけて、調べられた清野裕先生（京都大学名誉教授、現在関西電力病院院長）のデータによりますと、摂取カロリー、糖質、タンパク質はほとんど変わっていないのに比べて、脂肪特に動物性脂肪の摂取量が、平成になり、急激に増加しております（昭和30年と比べて、それぞれ約3倍と19倍）。このように急に、動物性の脂肪の摂取と、トータルの脂肪摂取量が増えてきていることが、じわじわ、ボディーブロー的に効

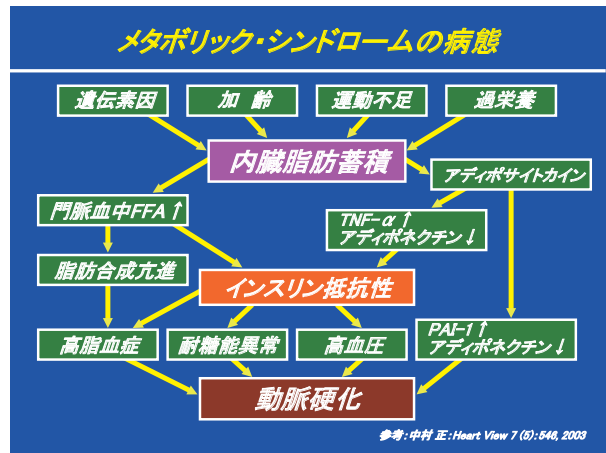


図8

いてくるのではないかと思います。

遺伝とか加齢など、防ぎきれない危険因子もありますが、LDL 以外の一つの病態として、運動不足、過栄養に基づく内臓肥満が中心病態として考えられているメタボリックシンドローム（図8）が重要な位置を占めます。この病態は一人の人がLDL 以外のいくつかの危険因子を併せ持つことが特徴です。

2002年にWHOが、2001年に5,650万人の方が亡くなっておられるのですが、心血管イベントによる死亡が30%と発表しています。悪性腫瘍は13%です。あとは乳幼児の死亡とか、低栄養とかいろいろあります。心血管イベントを注意しよう、特に東南アジア、中国、日本のメタボリックシンドロームをできるだけ予防するというのが、21世紀の初頭に警告として出されています。