

脂質代謝異常の病態と管理

木庭 新治¹ 平野 勉²

要 旨：メタボリックシンドローム(MetS)の診断基準における血清脂質異常はトリグリセリド(TG)の増加またはHDLコレステロールの低下であり，独立した冠危険因子であるLDLコレステロールの増加は含まれない。しかし，LDL粒子の質的異常がみられ，大粒子LDLは減少し，小粒子LDLが著増する。内臓脂肪の増加とインスリン抵抗性は相互に関連し，小粒子LDLの形成に関与する。MetSの治療は生活習慣の改善が必須であるが，薬物としてはフィブラートやスタチンが有効である。(J Jpn Coll Angiol, 2006, 46: 441-448)

Key words: metabolic syndrome, visceral adiposity, insulin resistance, coronary heart disease, small dense LDL

はじめに

メタボリックシンドローム(MetS)の診断基準における血清脂質異常はトリグリセリド(TG)の増加または高比重リポ蛋白コレステロール(high density lipoprotein-C: HDL-C)の低下であり，独立した冠危険因子である低比重リポ蛋白コレステロール(low density lipoprotein-C: LDL-C)の増加は含まれない^{1,2)}。しかし，LDL粒子の質的異常，すなわち小粒子LDL(small dense LDL)の増加が動脈硬化惹起性脂質異常の特徴と考えられている。small dense LDLの形成にはTGリッチリポ蛋白異常，インスリン抵抗性や内臓脂肪の蓄積が関連する。

メタボリックシンドロームと LDL粒子組成の変化

リポ蛋白には亜分画が存在し，一般にLDLは超遠心法によりLDL-K($d = 1.025 \sim 1.034$)，LDL-I($d = 1.034 \sim 1.044$)，LDL-II($d = 1.044 \sim 1.063$)の3分画または，濃度勾配非変性ゲル電気泳動により大粒子LDL優位(パターンA, large buoyant LDL)と小粒子LDL優位(パターンB, small dense LDL)の2分画に分類する。若年者ではLDL-I，LDL-IIが多く，高齢者や冠動脈疾患患者ではLDL-IIIが増加していることが多い。small dense LDLは

LDL-IIIに相当し，通常のLDL粒子に比べLDL受容体に対する親和性が低く，血中での停滞時間が長く，動脈壁のプロテオグリカンへの親和性が高く，小型ゆえ血管壁を透過しやすく，酸化変性を受けやすい特徴をもち，酸化LDLとなり，動脈壁のマクロファージに取り込まれて，コレステロール沈着を起こしやすいことが指摘されている³⁾。

LDL粒子サイズを規定する最も強力な因子はTGで，LDL粒子径は空腹時および食後のTG値と有意な負相関を示し，パターンBの人は空腹時または食後高TG血症を有する。超遠心法を用いたGriffinらの研究では，LDL-IIIが血清TG値と正相関を示し，TG 1.5mmol/L(= 133mg/dL)以上でその関係はより増強され高TG血症ではLDL-IIIは高値を示す⁴⁾。一方，LDL-IとLDL-IIIは二相性変化を示し，TG 1.5mmol/L以上ではむしろ負相関を示した。核磁気共鳴を用いた最近のFramingham Heart Studyでの解析でもこれを指示する結果が得られた⁵⁾。血清TG値の増加またはHDL-Cの低下とともにLDL粒子数は増加したが，LDL-C値はTG 300mg/dl以上またはHDL-C 40mg/dl未満ではむしろ低下し，コレステロール含量の少ないsmall dense LDL粒子数の増加を示した(Fig. 1)。米国コレステロール教育プログラム成人治療第III版(National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III: NCEP-ATP III)のMetSの診断基準 5

¹昭和大学医学部第三内科

²昭和大学医学部第一内科

2006年7月7日受理

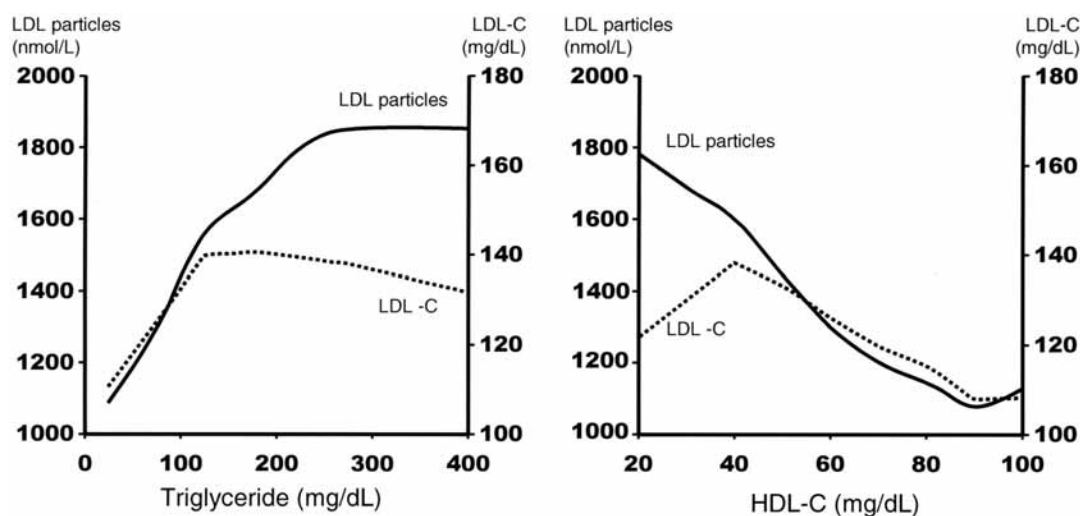


Figure 1 Relations of total LDL particle number and LDL cholesterol (LDL-C) value to the plasma level of triglyceride (TG) and HDL-C in Framingham Offspring Study.

Curves represent mean age-adjusted LDL particle number and LDL-C.

© 2006 American Heart Association, Inc. All rights reserved. Kathiresan S, Otovas JD, Sullivan LM et al: Increased small low-density lipoprotein particle number: a prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2006, 113: 20–29.

因子の保有数の増加とともにsmall LDL粒子数は増加し、large LDL粒子数は減少した(Fig. 2)。また、MetS例ではlarge超低比重リポ蛋白(very low density lipoprotein: VLDL)粒子数と血清アポ蛋白B値が有意に高値で、large HDL粒子数が有意に少なかった。アポ蛋白BはVLDL、VLDLレムナントやLDL粒子の構成蛋白として1粒子に1分子存在することから、その血中濃度はこれらの粒子数を反映する。一方、アポ蛋白A-1はHDL粒子数を反映する。したがって、アポ蛋白B/A-1比がMetS例では上昇する。スウェーデンの50歳男性を平均26年間観察した研究では、アポ蛋白B/A-1比がMetSの診断基準5因子の保有数と強く相関し、MetSに該当した50歳男性でアポ蛋白B/A-1比が0.9以上を満たした人は26年間の心筋梗塞発症率が著明に高かった(Fig. 3)。さらに、アポ蛋白B/A-1比がインスリンランプ法で測定したインスリン感受性と有意な負相関を示した。糖尿病と心血管疾患の既往のない45～64歳の黒人および白人米国人男女12,089人を11年間観察したAtherosclerosis Risk in Communities studyの解析で、NCEP-ATP IIIの診断基準で男女とも23～24%がMetSと診断され、年齢、人種、LDL-C値、喫煙で補正したハザード比は男性の冠動脈疾患と女性の冠動脈疾患およ

び脳卒中で有意に高かったが、診断基準の5項目の中では高血圧と低HDL-C血症が冠動脈疾患の独立した寄与因子であり、低HDL-C血症の重要性が確認された(Fig. 4)。

MetSの病態には内臓脂肪の蓄積とインスリン抵抗性が重要であり、これらが脂質異常と密接に関連している。岡崎らは高速液体クロマトグラフィーを用いて肥満男性のリポ蛋白分画を分析し、内臓脂肪蓄積が進むに連れて、small dense LDL-C、very small dense LDL-Cは著明に増加し、large LDL-Cはむしろ有意に減少したことを報告し、内臓脂肪の蓄積とsmall dense LDLの関連を明らかにした(Fig. 5)。内臓脂肪の蓄積はインスリン抵抗性を生じることが明らかになり、内臓脂肪、インスリン抵抗性、small dense LDLが密接に関連して動脈硬化を促進させる。

以上から、MetSではTGリッチVLDLやsmall dense LDLが著明に増加し、コレステロールリッチのlarge LDLはむしろ減少するため、LDL-C値は上昇せずに、アポ蛋白BおよびTG値が高値を示す。また、HDL粒子が減少し、HDL-Cとアポ蛋白A-1値は低下する。このリポ蛋白異常が冠動脈疾患発症の強力な危険因子となる。

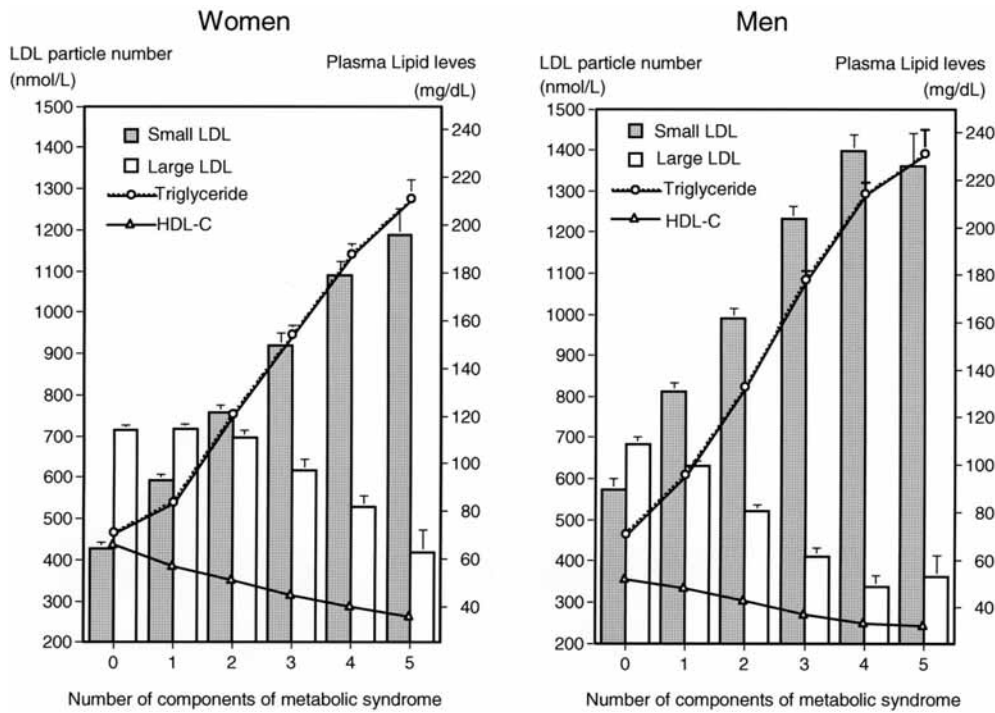


Figure 2 Plasma levels of TG and HDL-C, and nuclear magnetic resonance (NMR)-determined large LDL and small LDL particle number with increasing number of ATP-III metabolic syndrome features. Based on reference 5.

リポ蛋白異常の機序

インスリンは肝臓でのVLDLの合成・分泌に影響するが、VLDLの亜分画により異なる。インスリンはTG含有量の少ない小型のVLDL(VLDL₂)アポ蛋白Bの合成には影響しないが、TG含有量の多い大型のVLDL(VLDL₁)アポ蛋白Bの合成を抑制する⁹⁾。カイロミクロンやVLDLの代謝に関与するリポ蛋白リパーゼ(lipoprotein lipase: LPL)はインスリン依存性酵素の一つで、カイロミクロンとVLDLの両者が豊富に存在する場合にはカイロミクロンの方がLPLに優先的に代謝される¹⁰⁾。インスリン抵抗性ではVLDL₁の産生が増加し、LPL活性が低下するためVLDLクリアランスの低下やレムナトリポ蛋白の蓄積を生じる。糖尿病ではブドウ糖や遊離脂肪酸の増加がVLDL産生増加をもたらす。さらに最近、インスリン抵抗性で空腹時の高インスリン血症を有する人では、小腸におけるアポ蛋白B48の産生が増加し、高脂肪食摂取で、カイロミクロンやカイロミクロンレムナントが増加し、食後高TG血症を生じ

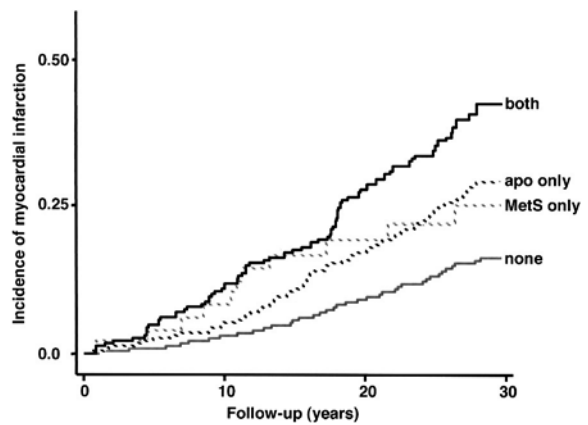


Figure 3 Cumulative incidence of fatal and non-fatal myocardial infarction in four groups.

Apolipoprotein B/A-1 ratio > 0.9 only (apo only), modified ATP-III metabolic syndrome, both of these risk factors, and none of them, determined at age 50. $p < 0.0001$ for differences between groups.

© 2006 American Heart Association, Inc. All rights reserved. Lind L, Vessby B, Sundstrom J: The apolipoprotein B/AI ratio and the metabolic syndrome independently predict risk for myocardial infarction in middle-aged men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26: 406-410.

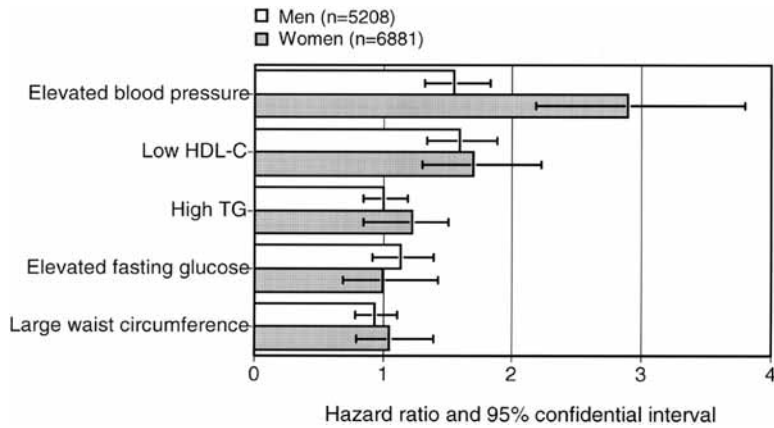


Figure 4 Adjusted hazard ratios and 95% confidence interval of coronary heart disease for each component of the ATP-III metabolic syndrome in ARIC study. Adjusted for age, race, LDL-C. Based on reference 7.

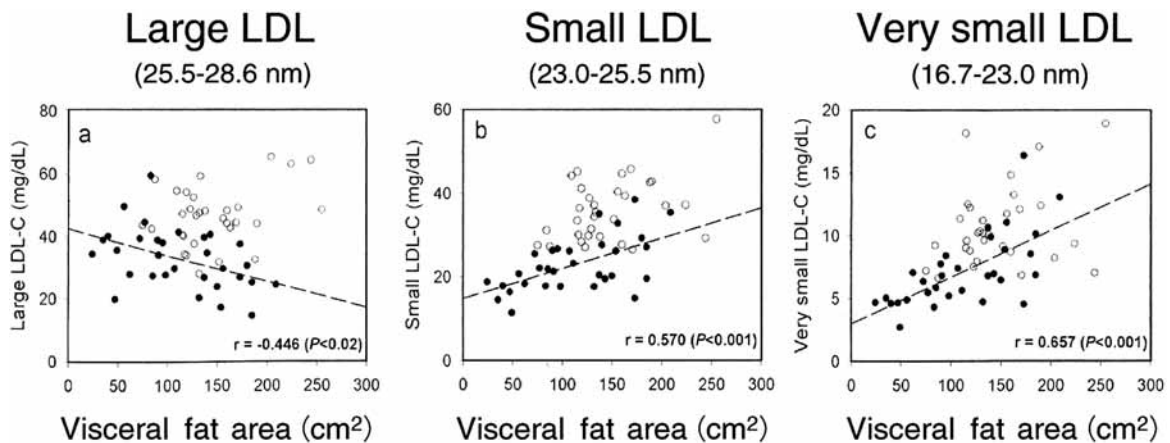


Figure 5 Scatter plots of visceral fat area evaluated by computed tomographic scanning against large LDL-C, small LDL-C, and very small LDL-C for high LDL-C group (LDL-C \geq 130 mg/dL, n = 31) and low LDL-C group (LDL-C < 130 mg/dL, n = 31). Dashed lines represents a linear regression for low LDL-C group. Correlation coefficients and p-values are presented for low LDL-C group.

© 2005 American Heart Association, Inc. All rights reserved. Okazaki M, Usui S, Ishigami M et al: Identification of unique lipoprotein subclasses for visceral obesity by component analysis of cholesterol profile in high-performance liquid chromatography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25: 578-584.

やすいことが示された¹¹⁾。安定同位体を用いたkinetic studyによるとTG含有量がより多いVLDL₁は小型のVLDL₂よりも代謝速度が遅く、これがsmall dense LDLになりやすいことが示されているが、この過程には内臓脂肪の蓄積と関連した肝性TGリパーゼ (hepatic triglyceride lipase: HTGL) の活性増加も関与している^{3, 12, 13)}。また、LDLの代謝も粒子サイズにより異なり、正常TG血症の通常サイズのLDLの残存時間は約2日に対し、中等度

高TG血症でのsmall dense LDLのそれは5日と延長している⁹⁾。VLDL₁やカイロミクロンレムナントが増加すると、これらリポ蛋白のTGがコレステロールエステル転送蛋白を介してHDLに転送され、このTGがLDLに転送され、LDLのTGがHTGLにより加水分解されsmall dense LDLが形成されるが、この際、HDL粒子は小型化する^{12, 13)}。HDLと肝臓の受容体 (scavenger receptor class B type 1: SR-BI) との親和性もHDL粒子の大き

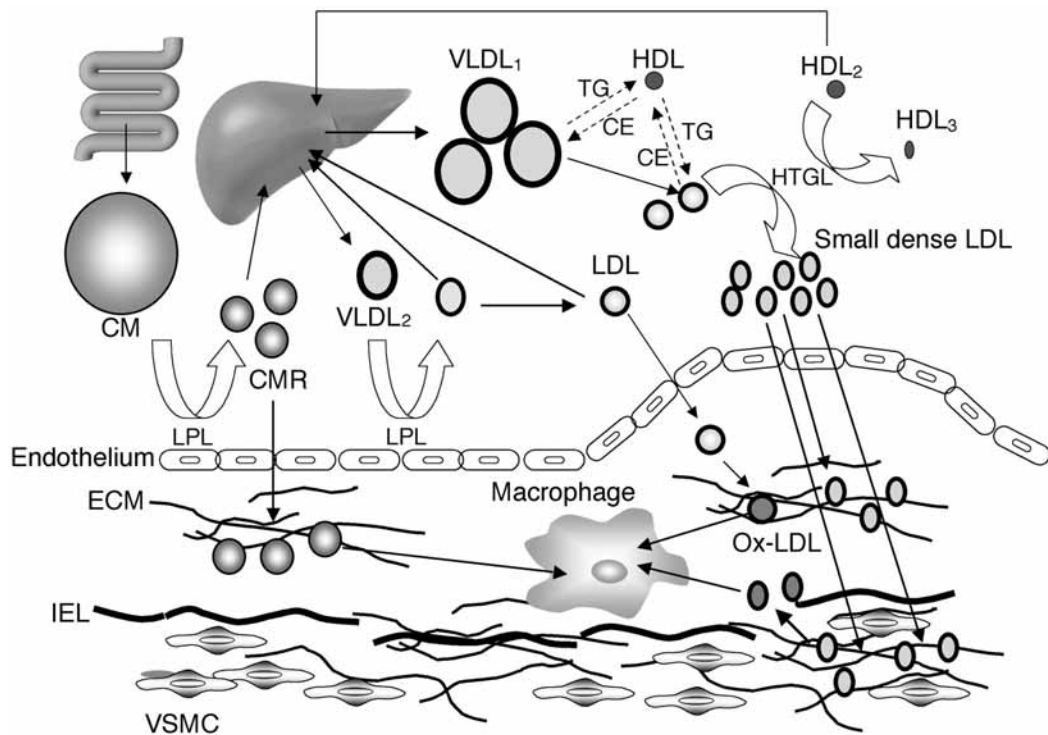


Figure 6 Formation and metabolism of chylomicron remnants and small dense LDL and lipoprotein accumulation in arterial wall.

CM: chylomicron, CMR: chylomicron remnant, LPL: lipoprotein lipase, CE: cholesterol ester, TG: triglyceride, HTGL: hepatic triglyceride lipase, ECM: extracellular matrix, IEL: internal elastic lamina, Ox-LDL: oxidized LDL, VSMC: vascular smooth muscle cell

さにより異なり，SR-BIは大粒子HDLから選択的にコレステロールを取り込む。小粒子HDLが増加し，さらにレシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ活性が低下すると，コレステロール逆転送系が障害され，動脈硬化が進行する^{14,15)}。

血管壁へのリポ蛋白の蓄積はリポ蛋白により異なり，カイロミクロンレムナントとsmall dense LDLは沈着しやすい。small dense LDLは酸化されやすく，酸化LDLやカイロミクロンレムナントはマクロファージに取り込まれ，動脈硬化の形成に関与する¹⁶⁻¹⁸⁾。以上の機序をFig. 6に示した。

メタボリックシンドロームの治療

過食・運動不足は肥満，インスリン抵抗性，高TG血症，低HDL-C血症をもたらすため，MetSの治療には食事療法，有酸素運動が必須である。食事療法としては，摂取総カロリーと消費カロリーを考慮して標準体

重1kg当たり25～30kcalとし，標準体重の維持を図る。糖質，特に単糖類・二糖類の摂取を制限し，脂肪，特に飽和脂肪酸の摂取を制限する。食物繊維を十分摂取する。しかし，食事療法・運動療法の実践を持続することは実際，非常に困難であり，軽い減食や日常の身体活動量を増やすように努めさせる。生活習慣の是正に加え，薬物療法としてフィブラートおよびスタチンのエビデンスがある。

フィブラートは核内転写調節因子であるperoxisome proliferators-activating receptor α (PPAR- α)に結合してLPLの合成を促進し，TGを低下させ，アポ蛋白A-1，A-2産生を促進させてHDL-C，特にlarge HDLを増加させることから，MetSに有用である。フィブラートの作用で重要なことはLDL粒子のリモデリングに関与することで，小粒子から大粒子に変化させる。生じたlarge buoyant LDLはLDL受容体に取り込まれるため，LDL-Cとアポ蛋白Bが軽度ながら低下する¹⁹⁾。The Bezafibrate

Infarction Prevention study (BIP)は、心筋梗塞発症後6カ月以上5年以内、冠動脈造影または核医学検査で診断した安定冠動脈疾患、または6カ月以内に冠動脈バイパス手術を含む血行再建術を施行したいずれかに該当する40~74歳の冠動脈疾患患者15,524人を対象に総コレステロール180~250mg/dl, LDL-C 180mg/dl以下(50歳未満では160mg/dl以下), HDL-C 45mg/dlかつTG 300mg/dl以下の基準を満たした男性2,825人、女性265人を無作為にベザフィブラート1日400mgとプラセボに分けたイスラエルでの二重盲検比較試験で、高TG血症(200mg/dl以上)患者ではベザフィブラート群で主要エンドポイント(致死性または非致死性心筋梗塞の発症、突然死)の累積発生率が有意に少なかった²⁰⁾。冠動脈疾患患者におけるインスリン抵抗性の経時的変化を観察したBIPサブ解析では、プラセボ群でインスリン抵抗性が登録時に比べ2年後に有意に上昇したのに対して、ベザフィブラート群では変化しなかった²¹⁾。MetS患者1,470例を対象にしたサブ解析では、心筋梗塞や主要エンドポイントの発生がベザフィブラート群で有意に少なかった²²⁾。フィブラートにはPPAR- α だけでなくPPAR- γ に対する活性化作用もあり、インスリン感受性を改善し、MetSに有効である。

脂質低下薬で冠動脈イベント抑制効果が確立されているスタチンは細胞内のコレステロール合成を抑制することによりLDL受容体発現を増加させ、VLDL, IDL (intermediate density lipoprotein)やLDLを肝臓に取り込み、血中でのアポ蛋白B含有リポ蛋白粒子数を減少させるため、アポ蛋白Bの増加したMetSには有効である。いずれのスタチンも血清TG値を用量依存的に10~40%低下させる²³⁾。スタチンはLDL粒子の構成には変化を生じないが、すべての分画のLDL粒子数を減少させることから、small dense LDLの絶対数も減少させることが示されている²⁴⁾。West of Scotland Coronary Prevention Studyは、高LDL-C血症患者にスタチンを投与し、冠動脈疾患の初発抑制が得られることを初めて実証した試験である。その後のサブ解析で、MetS合併の有無によるスタチンの効果を比較したところ、プラバスタチンによる冠動脈イベントの相対リスク低下はMetSの有無にかかわらず同程度にみられたが、絶対リスクはMetS群でより大きく低下した²⁵⁾。高LDL-C血症2,268人に対して、プラバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチンを投与した研究で

は、いずれのスタチンも用量依存的にLDL-C, TG, non-HDL-Cを低下させたが、高用量のロスバスタチンの効果が最も大きかった²⁶⁾。

まとめ

MetSは動脈硬化惹起性TGリッチリポ蛋白とsmall dense LDL粒子数の増加とコレステロール逆転送系の障害であり、LDL-C値が正常範囲でも、動脈硬化は進行する。この成因には内臓脂肪蓄積とインスリン抵抗性が密接に関連する。MetSの治療には食事療法、運動療法が必須である。薬物療法としてフィブラートおよびスタチンの一次・二次予防効果のエビデンスがあり、病態に応じどちらかまたは両者併用を選択する。

文 献

- 1)メタボリックシンドローム診断基準検討委員会：メタボリックシンドロームの定義と診断基準．日本内科学会雑誌，2005，94：794-809．
- 2)Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et al: Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 2005, 112: 2735-2752.
- 3)Berneis KK, Krauss RM: Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res*, 2002, 43: 1363-1379.
- 4)Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW et al: Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis*, 1994, 106: 241-253.
- 5)Kathiresan S, Otovas JD, Sullivan LM et al: Increased small low-density lipoprotein particle number: a prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2006, 113: 20-29.
- 6)Lind L, Vessby B, Sundstrom J: The apolipoprotein B/AI ratio and the metabolic syndrome independently predict risk for myocardial infarction in middle-aged men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26: 406-410.
- 7)McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ et al: The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care*, 2005, 28: 385-390.
- 8)Okazaki M, Usui S, Ishigami M et al: Identification of unique lipoprotein subclasses for visceral obesity by component analysis of cholesterol profile in high-performance

- liquid chromatography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, **25**: 578–584.
- 9) Packard CJ, Demant T, Stewart JP et al: Apolipoprotein B metabolism and the distribution of VLDL and LDL subfractions. *J Lipid Res*, 2000, **41**: 305–318.
- 10) Karpe F: Postprandial lipid metabolism in relation to coronary heart disease. *Proc Nutr Soc*, 1997, **56**: 671–678.
- 11) Duez H, Lamarche B, Uffelman KD et al: Hyperinsulinemia is associated with increased production rate of intestinal apolipoprotein B-48-containing lipoproteins in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, **26**: 1357–1363.
- 12) Miller JS, Packard CJ: Heterogeneity of apolipoprotein B-100-containing lipoproteins: what we have learnt from kinetic studies. *Curr Opin Lipidol*, 1998, **9**: 197–202.
- 13) Carr MC, Hokanson JE, Deeb SS et al: A hepatic lipase gene promoter polymorphism attenuates the increase in hepatic lipase activity with increasing intra-abdominal fat in women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, **19**: 2701–2707.
- 14) Webb NR, deBeer MC, Asztalos BF et al: Remodeling of HDL remnants generated by scavenger receptor class B type I. *J Lipid Res*, 2004, **45**: 1666–1673.
- 15) Assman G, Schulte H, von Eckardstein A et al: High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis*, 1996, **124** (Suppl): S11–20.
- 16) Khalil MF, Wagner WD, Goldberg IJ: Molecular interactions leading to lipoprotein retention and the initiation of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, **24**: 2211–2218.
- 17) Proctor SD, Vine DF, Mamo JC: Arterial permeability and efflux of apolipoprotein B-containing lipoproteins assessed by in situ perfusion and three-dimensional quantitative confocal microscopy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, **24**: 2162–2167.
- 18) Berneis K, Shames DM, Blanche PJ et al: Plasma clearance of human low-density lipoprotein in human apolipoprotein B transgenic mice is related to particle diameter. *Metabolism*, 2004, **53**: 483–487.
- 19) Chapman MJ: Fibrates in 2003: therapeutic action in atherogenic dyslipidemia and future perspectives. *Atherosclerosis*, 2003, **171**: 1–13.
- 20) The BIP Study Group: Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation*, 2000, **102**: 21–27.
- 21) Tenenbaum A, Fisman EZ, Boyko V et al: Attenuation of progression of insulin resistance in patients with coronary artery disease by bezafibrate. *Arch Intern Med*, 2006, **166**: 737–741.
- 22) Tenenbaum A, Motro M, Fisman Ez et al: Bezafibrate for the secondary prevention of myocardial infarction in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med*, 2005, **165**: 1154–1160.
- 23) Stein EA, Lane M, Laskarzewski P: Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol*, 1998, **81** (4A): 66B–69B.
- 24) Guerin M, Egger P, Soudant C et al: Dose-dependent action of atorvastatin in type II B hyperlipidemia: preferential and progressive reduction of atherogenic apoB-containing lipoprotein subclasses (VLDL-2, IDL, small dense LDL) and stimulation of cellular cholesterol efflux. *Atherosclerosis*, 2002, **163**: 287–296.
- 25) Sattar N, Gaw A, Scherbakova O et al: Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*, 2003, **108**: 414–419.
- 26) Deedwania PC, Hunninghake DB, Bays HE et al: Effects of rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on atherogenic dyslipidemia in patients with characteristics of the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*, 2005, **95**: 360–366.

Dyslipidemia of the Metabolic Syndrome

Shinji Koba¹ and Tsutomu Hirano²

¹The Third Department of Internal Medicine, Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan

²The First Department of Internal Medicine, Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan

Key words: metabolic syndrome, visceral adiposity, insulin resistance, coronary heart disease, small dense LDL

Dyslipidemia in the criteria for the metabolic syndrome (MetS) includes unelevated LDL-cholesterol levels, but high triglycerides and/or low HDL-cholesterols. However, a qualitative abnormality in LDL, indicating predominance of small dense LDL (sd-LDL), is recognized as atherogenic dyslipidemia of the MetS. Increases in visceral fat area, elevated triglycerides, and/or decreased HDL-cholesterols are strongly correlated with an increase in sd-LDL particles while somewhat correlated with a decrease in large LDL particles. Visceral adiposity and insulin resistance are associated with fasting and postprandial overproduction of chylomicrons and triglyceride-rich large VLDLs which results in the formation of sd-LDLs through triglyceride exchange and subsequent hydrolysis. (*J Jpn Coll Angiol*, 2006, **46**: 441–448)