

# 28. 高脂血症

中谷 矩章

## ■確定診断に要する検査

高脂血症の診断には、12時間以上の絶食状態において、血清あるいは血漿中の総コレステロール(TC)、中性脂肪(トリグリセリド; TG)、HDL-コレステロール(HDL-C)の濃度を測定することが必須である。LDL-コレステロール(LDL-C)に関しては、血清TG濃度が400mg/dlまではFriedewaldの式 $[LDL-C = TC - (HDL-C) - TG/5]$ を用いて計算により求めることでよいが、 $TG \geq 400mg/dl$ の場合あるいは食後採血の場合はLDL-Cを直接法により求め、逆にTGを計算で求めるようにする。

高脂血症の診断には、平成14年に日本動脈硬化学会から発表された表1の基準が用いられている。平成13年6月の同学会で、高コレステロール血症の診断基準を $TC \geq 240mg/dl$ 、 $LDL-C \geq 160mg/dl$ とする案が提示されたが、最終的には元のままとすることに決まった。そして、コレステロールの適正域、境界域は設けないことになった。

## ■病態把握のための検査

脂質は水に不溶であり、血液中ではリポ蛋白の形で存在しているため、脂質代謝の異常はリポ蛋白の代謝異常として捉えることが望ましい。

このためには、正確には超遠心法によるリポ蛋白の分析が必要となるが、臨床的にはLDL-C、HDL-Cの測定、リポ蛋白の電気泳動、アポ蛋白、RLP、Lp(a)の測定を行うことでよい(表2)。

HDL-CおよびアポA-Iの変動はHDLの増減を意味しており、LDL-CおよびアポBの変動はLDLの増減を意味していると考えることができる。

また、HDL-CとアポA-Iの比、LDL-CとアポBの比をみることで、それぞれHDLとLDLの粒子サイズを推測することができる。

さらに、HDLにはアポA-Iのみを含有するLpA-I粒子とアポA-I、A-IIを含有するLpA-I/A-II粒子の2種類があることが知られているが、A-I/A-IIの比の増減をみることで、どちらの粒子の変動が大きいかわかる。ちなみに抗動脈硬化作用を有するのはLpA-I粒子であり、LpA-I/A-II粒子の抗動脈硬化作用は弱いと考えられている。

アポB/A-Iの比は、動脈硬化指数として用いられている $[TC - (HDL-C)/HDL-C]$ とともに動脈硬化のよい

表1 高脂血症の診断基準

|                |                 |
|----------------|-----------------|
| 高コレステロール血症     |                 |
| 血清総コレステロール     | $\geq 220mg/dl$ |
| 血清LDL-コレステロール  | $\geq 140mg/dl$ |
| 高トリグリセリド血症     |                 |
| 血清トリグリセリド      | $\geq 150mg/dl$ |
| 低HDL-コレステロール血症 |                 |
| 血清HDL-コレステロール  | $< 40mg/dl$     |

表2 病態把握のための検査

|  |
|--|
| LDL-C, HDL-C,<br>アポ蛋白(A-I, A-II, B, C-II, C-III, E)<br>RLP(remnant like particle)<br>Lp(a)<br>LPL(lipoprotein lipase)<br>LCAT(lecithin cholesterol acyltransferase)<br>HTGL(hepatic TG lipase)*<br>CETP(cholesterol-ester transfer protein)* |
|--|

\*保険適用外

指標となる。

アポC-II/C-IIIの比をみることによりVLDL代謝の難易度を推定することが可能であるし、アポEの定量は $\beta$ -VLDL、IDLの量を推定するのに役立つ。また、アポEのアイソフォームをみることはコレステロールの処理とアルツハイマー病の予測に役立つ。

RLP(remnant like particle)の測定は食後高脂血症の判定に必要であり、Lp(a)の測定は血栓のできやすさを予測するのに重要である。

## ■高脂血症のタイプ分類

治療に際しては、高脂血症をWHOの表現型分類(表3)に従って6つのタイプに分け、それに基づいて治療方針を決定するのが実用的である。

高脂血症には、コレステロールのみが増加するもの、トリグリセリドのみが増加するもの、両者が増加するものがある。高コレステロール血症のみの場合、HDL-Cが正常であればIIa型と決めてよいが、高トリグリセリド血症を伴う場合にはIIb型、III型、V型の鑑別をしなくてはならない。また、高トリグリセリド血症のみの場合はI型かIV型ということになるが、I型は極めて稀なので、ほとんどの場合IV型と考えてよい。

表3 高脂血症のWHO分類

| 型        | I            | IIa            | IIb              | III                        | IV               | V               |
|----------|--------------|----------------|------------------|----------------------------|------------------|-----------------|
| 増加するリポ蛋白 | カイロミクロン      | LDL            | VLDL<br>LDL      | $\beta$ -VLDL<br>or<br>IDL | VLDL             | カイロミクロン<br>VLDL |
| 血清脂質     | TC~<br>TG↑↑↑ | TC↑~↑↑↑<br>TG~ | TC↑~↑↑<br>TG↑~↑↑ | TC↑↑<br>TG↑↑               | TC~ or ↑<br>TG↑↑ | TC↑~↑↑<br>TG↑↑↑ |

TC：総コレステロール，TG：トリグリセリド

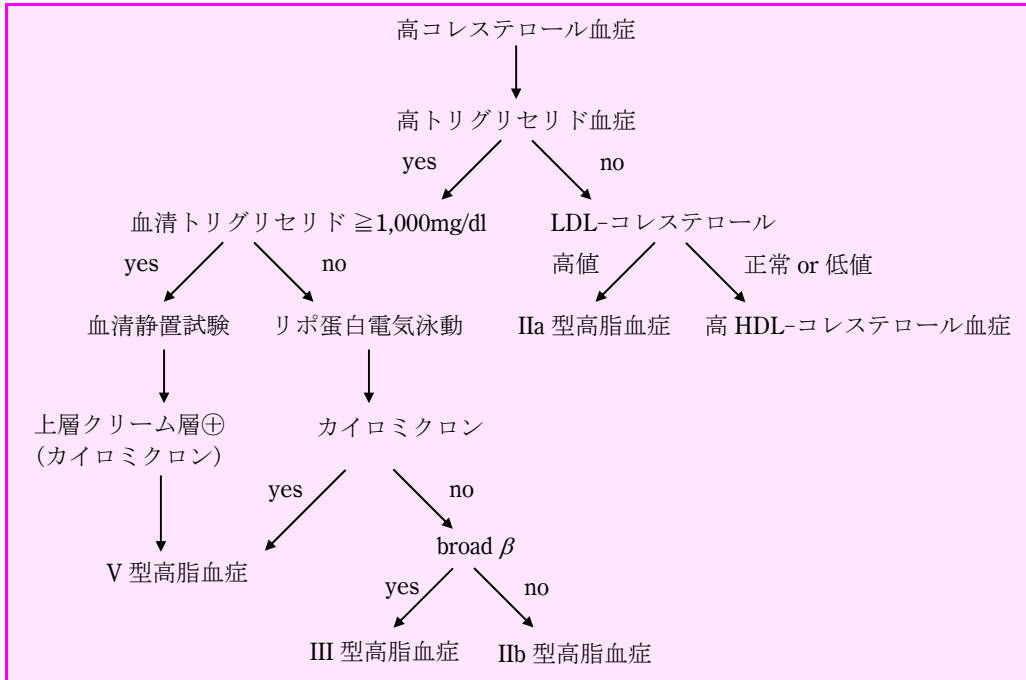


図1 高コレステロール血症のタイプ分類

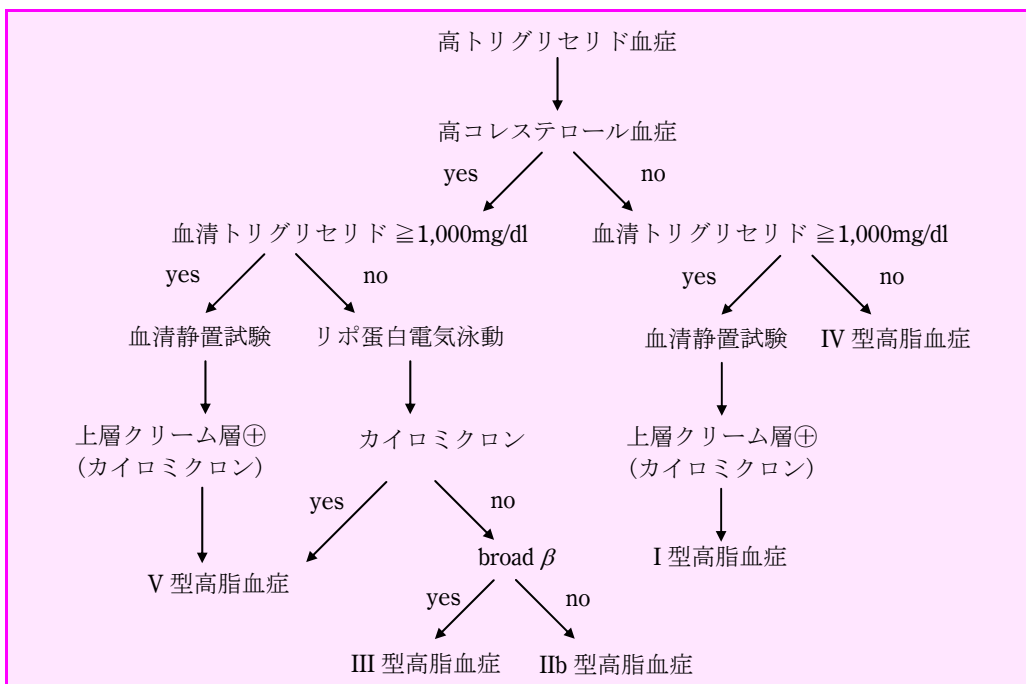


図2 高トリグリセリド血症のタイプ分類

表4 二次性高脂血症

| 原因疾患           | 高脂血症タイプ      |
|----------------|--------------|
| <b>内分泌代謝疾患</b> |              |
| 糖尿病            | IV, IIb, (V) |
| 甲状腺機能低下症       | IIa, (III)   |
| クッシング症候群       | IIb, IIa     |
| 肥満             | IIb, IV      |
| 先端肥大症          | IV           |
| 神経性食思不振症       | IIa          |
| 糖原病            | IV, (V)      |
| ウェルナー症候群       | IIa          |
| ポルフィリア         | IIa          |
| 妊娠             | IIb          |
| 痛風             | IV           |
| <b>肝疾患</b>     |              |
| 閉塞性黄疸          | IIa          |
| 肝癌             | IIa          |
| 肝炎             | IV           |
| <b>腎疾患</b>     |              |
| ネフローゼ症候群       | IIa, IIb     |
| 慢性腎不全          | IV, (III)    |
| <b>免疫異常</b>    |              |
| SLE            | IV, (V, III) |
| 骨髄腫            | IV           |
| <b>薬剤性その他</b>  |              |
| ステロイドホルモン      | IIb, IIa     |
| サイアザイド         | IIb, IV      |
| β遮断薬           | IV           |
| 経口避妊薬          | IV, (V)      |
| アルコール          | IV, (V)      |

表5 二次性高脂血症診断のための検査

|   |
|---|
| 身長, 体重, BMI   |
| 尿(蛋白, 糖, 潜血, 沈渣)  |
| 末梢血(RBC, Hb, Ht, WBC, WBC分画, 血小板数)  |
| 血清総蛋白, 蛋白分画   |
| 肝機能 [T-Bil, D-Bil, ZTT, AST(GOT), ALT(GPT), LD(LDH), ALP, γ-GT(γ-GTP), コリンエステラーゼ] |
| 腎機能 [UN(BUN), クレアチニン]   |
| 尿酸, CK  |
| 血糖, HbA1c, IRI  |
| FT3, FT4, TSH   |
| コルチゾール, ACTH  |
| 成長ホルモン  |
| 尿中ポリフィリン体   |
| 血沈, CRP   |
| 抗核抗体, 抗DNA抗体  |
| 腹部エコー, 腹部CT   |

表6 原発性高脂血症

1. 原発性高カイロミクロン血症  
 家族性リポ蛋白リパーゼ欠損症  
 アポ蛋白 C-II 欠損症  
 原発性 V 型高脂血症  
 特発性高カイロミクロン血症
2. 原発性高コレステロール血症  
 家族性高コレステロール血症  
 家族性複合型高脂血症  
 特発性高コレステロール血症
3. 内因性高トリグリセリド血症  
 家族性 IV 型高脂血症  
 特発性高トリグリセリド血症
4. 家族性 III 型高脂血症
5. 原発性高 HDL-コレステロール血症

高脂血症の各タイプの診断手順を、高コレステロール血症の立場からと高トリグリセリド血症の立場からに分けて、フローチャートで図1と2に示した。

高コレステロール血症に高トリグリセリド血症の合併を認めた場合、TG 値が 1,000mg/dl 以上あればカイロミクロン血症があることがほぼ間違いないので、血清を 48 時間冷蔵庫に静置させて上層のクリーム層の出現を見てカイロミクロンの存在を確認することでよいが、TG 値が 1,000mg/dl 未満の場合は、アガロース電気泳動を行ってカイロミクロンと broad β の有無を見る必要がある。

### ■ 原発性および二次性高脂血症の鑑別

高脂血症を認めた場合、それが原発性か二次性かを決めなくてはならない。

二次性高脂血症をもたらす疾患と、それによりもたらされる高脂血症の主なタイプを表4に示した。原疾患の発見においてさほど難しいものはなく、臨床所見と一般的検査(表5)により発見されるものがほとんどである。

るが、軽症の甲状腺機能低下症を見落とさないように気を付けなければならない。

二次性高脂血症が除外されれば残りは原発性高脂血症である。原発性高脂血症には表6に示すようなものがあり、それぞれの確認には表7に示すような検査が必要となるが、一般にはタイプ分類を行って治療方針をたてることで十分である。

### ■ フォローアップ時の検査

TC, TG, HDL-Cの3種類の測定を行い、LDL-C、動脈硬化指数を計算により求める。測定時期は、まず治療開始後最初の3ヵ月間は4週ごとに測定を行い、それ以後は3ヵ月ごとに測定を繰り返す(表8)。

副作用に対するチェックは、自覚症状、他覚症状に

表7 原発性高脂血症診断のための検査

|                    |   |
|--------------------|---|
| 家族性リポ蛋白リパーゼ欠損症     | ヘパリン静注後リポ蛋白リパーゼ活性測定<br>アポ C-II 測定<br>高脂肪食負荷, 高炭水化物食負荷     |
| アポ蛋白 C-II 欠損症      | アポ C-II 測定<br>アポ C-II 添加後リポ蛋白リパーゼ活性測定<br>高脂肪食負荷, 高炭水化物食負荷 |
| 原発性 V 型高脂血症        | 血清静置試験<br>リポ蛋白リパーゼ, アポ C-II 測定<br>高脂肪食負荷, 高炭水化物食負荷        |
| 特発性高カイロミクロン血症      | 抗 LPL 抗体  |
| 家族性高コレステロール血症      | アキレス腱の X 線軟線撮影<br>LDL レセプター活性測定                           |
| 家族性複合型高脂血症         | 家系調査  |
| 特発性高コレステロール血症      | 家系調査  |
| 家族性 IV 型高脂血症       | IRI, 血清静置試験<br>家系調査                                       |
| 家族性 III 型高脂血症      | リポ蛋白電気泳動<br>アポ E 測定<br>アポ E 等電点電気泳動                       |
| 原発性高 HDL-コレステロール血症 | CETP, HTGL  |

表8 血清脂質およびリポ蛋白検査の時期

|             | 治療前 |     |    | 治療後 |    |     |    |    |     |         |
|-------------|-----|-----|----|-----|----|-----|----|----|-----|---------|
|             | -8W | -4W | 0W | 4W  | 8W | 12W | 6M | 9M | 12M |         |
| 総コレステロール    | ○   | ○   | ○  | ○   | ○  | ○   | ○  | ○  | ○   | 以後3ヵ月ごと |
| トリグリセリド     | ○   | ○   | ○  | ○   | ○  | ○   | ○  | ○  | ○   | 〃       |
| HDL-コレステロール | ○   | ○   | ○  | ○   | ○  | ○   | ○  | ○  | ○   | 〃       |
| LDL-コレステロール | ○   | ○   | ○  | ○   | ○  | ○   | ○  | ○  | ○   | 〃       |
| 動脈硬化指数      | ○   | ○   | ○  | ○   | ○  | ○   | ○  | ○  | ○   | 〃       |

表9 副作用に対する検査の時期

|      | 治療前 |     |    | 治療後 |    |     |    |    |     |         |
|------|-----|-----|----|-----|----|-----|----|----|-----|---------|
|      | -8W | -4W | 0W | 4W  | 8W | 12W | 6M | 9M | 12M |         |
| 自覚症状 |     | 受信時 |    |     |    | 受信時 |    |    |     |         |
| 他覚症状 |     | 〃   |    |     |    | 〃   |    |    |     |         |
| 末梢血  | ○   | ○   | ○  | ○   | ○  | ○   | ○  | ○  | ○   | 以後6ヵ月ごと |
| 血液化学 | ○   | ○   | ○  | ○   | ○  | ○   | ○  | ○  | ○   | 以後3ヵ月ごと |
| 検尿   | ○   |     | ○  |     |    | ○   | ○  |    | ○   | 以後6ヵ月ごと |

については受診ごと, 末梢血, 血液化学検査を表9のスケジュールにしたがって, 最初の3ヵ月間は4週ごと, 以後1年までは3ヵ月ごと, 1年以降は3ヵ月あるいは6ヵ月ごとに行う。

血液化学としては, ALT, LD, ALP,  $\gamma$ -GT, クレアチニン, 尿酸, CK を必ず測定する。

参考文献

1) 中谷矩章 : 高脂血症の診断と治療の手びき, 東京 :

ヴァンメディカル, 1999

2) 日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドライン検討委員会 : 高脂血症診療ガイドライン I. 成人高脂血症の診断基準, 治療適用基準, 治療目標値. 動脈硬化 25 : 1, 1997

3) 垂井清一郎, 編 : 厚生省特定疾患「原発性高脂血症」調査研究班 昭和 62 年度研究報告書 1998. p26

(平成 15 年 9 月脱稿)