

# 中性脂肪血症 Hypertriglyceridemia 要点

Clinical Practice: NEJM Sep. 6, 2007  
西伊豆早朝カンファランス 仲田 H19. 9

## 【症例】

45 歳、健康男性、スクリーニングにて中性脂肪高値。喫煙なし、ダイエットしておりアルコールは週 1 杯。運動をしており服薬無し。父親は交通事故で 55 歳で死亡、母親は 67 歳健康、兄 2 人健康。血圧正常、BMI 28、腹囲 96 cm、空腹時 TG400、Tch230、LDL120、HDL30、FBS90。甲状腺、腎機能正常。あなたの評価と治療は？

## 1. The Clinical Problem

高 TG は早期の冠動脈疾患 (premature coronary artery disease) に関連し、これは男性は 55 歳前、女性は 65 歳前に冠動脈疾患に罹患するものである。この年齢は非喫煙者では 5 年から 10 年遅れる。中性脂肪が冠動脈疾患や premature coronary artery disease を本当に起すのかどうかはまだ議論が多い。

高 TG は LDL の小さな濃密な粒子 (small, dense LDL particle) の増加や、HDL 成分の一つの HDL2 減少と強く相関する。高 TG を起す遺伝疾患がいくつかある。すなわち、familial combined hyperlipidemia (人口の 1%)、2 型 DM での residual dyslipidemia (人口の 5%)、そして familial hypoalphalipoproteinemia (人口の 1%) である。早期冠動脈疾患 (premature coronary artery disease) の 50% はこれら 3 疾患によるとされる。

一方、高 TG を起すもう一つの疾患、monogenic familial hypertriglyceridemia (人口の 1%) は早期冠動脈疾患は起さない。

肥満は高 TG と低 HDL を起す。二次性の高 TG を起すのは糖尿病の他に薬剤がある。高 TG を起す薬剤は、alcohol, estrogen, androgen, glucocorticoids, cyclosporine, tacrolimus, thiazide, ブロッカー, sertraline, protease inhibitor, valproate, isotretinoin などがある。

二次性の中性脂肪血症で複雑なものとして甲状腺機能低下症、腎不全末期、ネフローゼ、HIV 感染などがある。TG2000 以上の患者は常に遺伝性と二次性の両者が関与する。

## 2 . Strategies and Evidence

### a) 評価

中性脂肪血症ではまず家族歴、冠障害、薬剤、未治療のDMなどを確認する。

一親等（両親、兄弟）の premature coronary artery disease の家族歴は familial combined hyperlipidemia や familial hypoalphalipoproteinemia などを示唆する。

Xanthoma は軽度から中等度の中性脂肪血症では見られないが、存在する場合でも様々な hypertriglyceridemia 鑑別の役には立たない。BMI と腹囲を計測する。

中性脂肪が高く腹囲が大きい場合はインスリン抵抗性の良いマーカーであり、中性脂肪単独よりも冠動脈疾患の良いマーカーになる。腹囲（ヨーロッパ系アメリカ人で、男性 > 101.6cm、女性 > 88.9cm）は familial hypertriglyceridemia（中心性肥満：central adiposity、や心血管疾患のリスクはない）と familial combined hyperlipidemia, familial hypoalphalipoproteinemia との鑑別に役立つ。

食後の中性脂肪値と premature coronary artery disease との関連が最近報告されているが、中性脂肪値は朝食前の計測が原則である。

Familial combined hyperlipidemia では LDL は高値か正常である。

Familial combined hyperlipidemia と familial hypoalphalipoproteinemia では HDL は低い。この両者とも small, dense LDL particles が存在し premature coronary artery disease と関連する。動脈硬化の家族歴のない中性脂肪血症では、apolipoprotein B 計測が、familial combined hyperlipidemia（高値である）と familial hypertriglyceridemia（低値である）との鑑別に役立つ。

Non HDL cholesterol は Tchl から HDL を引いた値であり、TG rich lipoprotein であるが、LDL よりも心血管疾患の予測因子である。しかし non HDL cholesterol より apolipoproteinB の方が優れた予測因子である。LDL 粒子のサイズと濃度はリサーチに使われるが臨床では使われていない。

### b ) Management

中性脂肪が 1000 から 1500mg/L の場合は膵炎を起す可能性があり fibrate(ベザトールSR、リパンチルなど)の使用が必要である。しかし軽度から中等度の中性脂肪上昇を治療することが良いのかどうかよくわかっていない。

### c ) Lifestyle modification

減量により TG は軽度から中等度減少（22%位）し、HDL は HDL2 の上昇（43%位）の為に上昇する（9%位）。Small, dense LDL 粒子は 40%位まで減少する。体重を大きく減

らし維持するのは困難であるが中等度減量しても aerobic exercise を継続することにより中性脂肪減少を保つことができる。Aerobic exercise を週4時間程度行うことにより心肺を良好に保ち腹腔内脂肪を減少させ HDL を上昇させ TG を少し減少させることができる。

食事の脂肪を減らし炭水化物を増やすことで LDL と HDL が減少する。飽和脂肪酸の多い食事は炭水化物や monounsaturated fat, polyunsaturated fat に変えるのが合理的である。また simple sugar(特に fructose: 果糖)は食後の中性脂肪を上昇させるので控えるのが良い。果糖は炭酸飲料、フルーツジュース、コーンシロップに多く含まれているし、防腐剤や甘味料として使用されている。喫煙は冠動脈疾患出現を10年早める。禁煙により体重は増加することが多いが血中脂質は改善する。アルコールは動脈硬化による心血管疾患を減少させるが血圧を上げ脳出血のリスクが高まる。男性は1日あたり2 drinks, 女性は1 drink 程度が良い。TG が2000位の患者は禁酒すべきである。

#### d) 薬剤

中性脂肪のターゲットは膵炎予防以外にはっきりしたものは無い。

一般に中性脂肪血症では premature coronary disease の既往や家族歴がある時は投薬を考慮すべきである。薬剤は small, dense LDL particle を減らし HDL2 を上昇させるものを選ぶべきである。スタチン(メバロチン、リポバス、ローコール、リピトール、リパロ)が LDL を下げるファーストチョイスである。ニコチン酸(ユベラ N, コレキサミン、ペリシット)はスタチンの代替になり、スタチンとしばしば併用される。ニコチン酸は small, dense LDL particle を減らし HDL2 を上昇させる。

Fibrates(ベザトール SR, リパンチル)は TG を下げるが致死的な冠動脈疾患や全体的な死亡率の改善にはつながらない。軽度から中等度の中性脂肪血症のファーストチョイスとしては疑問である。また fibrates は胃腸の副作用も多い。

中性脂肪はニコチン酸使用で17から26%減少、スタチンで5%、fibrates で18から45%、ニコチン酸とスタチン併用で36%減少する。

#### e) 糖尿病患者の治療

2型 DM 患者で冠動脈疾患のリスクの高いものに対してはスタチン使用(LDL低下)が推奨される。2型 DM での中性脂肪血症でスタチンと fibrate 併用もよく使われる。

### 3 . Areas of Uncertainty (まだよく分からないこと)

家族歴を知らずに冠動脈疾患のリスクがあるかどうかは分からない。

冠動脈疾患予防の為に TG を下げる薬剤を使うかどうかは冠動脈疾患の家族歴の有無によ

る。冠動脈疾患があれば脂肪を下げる。スタチンで始めるべきかニコチン酸で始めるべきか、その併用が良いのかはまだはっきりしないし fibrate の役割もまだよくわからない。

## 4 . ガイドライン

National Cholesterol Education Program のガイドラインでは LDL 値に関しては推奨法があるが TG 値についてはない。TG1000 以上の場合、膵炎予防の為、fibrates を推奨している。LDL が目標値に達した後に TG がまだ 200mg/d l 以上なら、下げることを推奨しているがこの基になるデータはない。

## 5 . 冒頭の患者に対して

冒頭の患者は TG ( 400 ) 高値、HDL ( 30 ) 低値、LDL ( 120 ) は上昇していない。これだけでは 3 つの遺伝性中性脂肪血症のどれかはわからず若年性冠動脈疾患のリスクもわからない。まず詳細な家族歴を取るべきである。もし若年性の冠動脈疾患の家族歴があれば familial combined hyperlipidemia か familial hypoalphalipoproteinemia である。

もし中性脂肪血症の家族歴があっても冠動脈疾患がなければライフスタイルの改善のみで良いだろう。すなわち飽和脂肪酸の少ない食事で摂取カロリーを減らし aerobic exercise を勧める。もし冠動脈疾患の家族歴があれば familial combined hyperlipidemia か familial hypoalphalipoproteinemia であり薬剤治療を追加する。著者ならニコチン酸とスタチンを処方する。

## まとめ

- 1 . 中性脂肪血症はまず家族歴 ( 早期冠動脈疾患の有無 ) をよく聞きだせ。
- 2 . 早期冠動脈疾患 ( 男性は 55 歳前、女性 65 歳前 ) を起こす遺伝性高 TG 疾患は 3 つ。
- 3 . Familial combined hyperlipidemia(1%), 2 型 DM の residual dyslipidemia(5%), familial hypoalphalipoproteinemia(1%)の 3 つである。
- 4 . 甲状腺機能低下、腎不全末期、ネフローゼ、HIV でも高 TG 起こす。
- 5 . 中性脂肪高値 ( 1000 から 1500 ) は膵炎を起こすので fibrate など下げよ。
- 6 . 軽度から中等度の中性脂肪血症を下げることのよし悪しはよくわからない。
- 7 . 果糖は食後中性脂肪を上昇させる。
- 8 . 禁煙で体重は増加することが多いが血中脂質は改善する。
- 9 . 中性脂肪血症では早期冠動脈疾患の家族歴を聞きだせ。
- 10 . 早期冠動脈疾患の家族歴がなければライフスタイル改善 ( ダイエット、運動 ) 。
- 11 . 高 TG 血症で、早期冠動脈疾患の家族歴があれば薬剤投与。
- 12 . スタチンかニコチン酸、あるいはその併用がファーストチョイスか。
- 13 . Fibrates(ベザトール SR, ペリシット)は致死的冠動脈疾患のリスクを下げない。