

## レムナントコレステロールと動脈硬化

増田 大作

りんくう総合医療センター りんくうウェルネスケア研究センター

本邦では生活環境の欧米化に伴い動脈硬化性心血管疾患のイベント発症が増加しており、そのリスクファクターとしての脂質異常症に対する診断と治療の重要性は増加している。本邦の職域における健康診断において有所見者のうち最も高頻度なものは脂質異常であり、ここ数十年で急激な増加を示している。脂質異常に対する診断と治療をすべての該当者に適切に実施することは本邦における心血管イベントの抑制のためにも最も重要であり、それを通じて生活の質を低下させることなく健康長寿を維持すること強く望まれる。日本動脈硬化学会では多くの臨床データのエビデンスを基に「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」を策定し、包括的なリスク評価の重要性が説かれている。脂質異常を有する患者は様々なリスク因子をもとに吹田スコアを用いて将来 10 年間の冠動脈疾患イベントの発症リスクを算定し、その結果リスクの重みに応じて目標となる LDL コレステロール値が推奨されスタチンをはじめとする強力な治療介入が進められ有効な結果が得られている。しかしながら、LDL コレステロール値を低下させるだけでは心血管イベントを撲滅するには至らず、依然としてイベントは発症する。

この”残余リスク”の一つとして高トリグリセライド (TG) 血症が存在し、確かに TG 値の上昇 ( $\geq 150\text{mg/dl}$ ) と心血管イベントの増加に相関があり独立したリスクファクターではあるが、TG 値が上昇すればするほど心血管疾患イベントが増加するわけではない。従来から空腹時だけではなく食後の TG 値がより上昇する症例において心血管イベントと相関することが知られており、食後高脂血症と呼ばれている。近年ヨーロッパ動脈硬化学会からも食後採血での TG 値評価が可能であるとのステートメントが発表されその重要性が高まっている。高 TG 血症において増加しているのは小腸あるいは肝臓で産生された TG リッチリポ蛋白およびその代謝産物のレムナントリポ蛋白である。近年、レムナントリポ蛋白の蓄積は心血管リスクが上昇することが示されている。実際、基礎的な検討においてもレムナントリポ蛋白は代謝異常の出現のみならず血小板の凝集・PAI-1 の活性化やマクロファージの泡沫化を介して動脈硬化プラークの形成や破綻に関与していることが示され、しかも LDL のように酸化をうけずに動脈硬化をきたすことからより高い動脈硬化惹起性があるのではないかと推測されている。レムナント

の蓄積をスクリーニングする簡便な方法としては non-HDL コレステロール値であるが、本邦ではレムナントの定量的評価系としてはそのコレステロール濃度を測定する方法 (RLP-C あるいは RemL-C) の測定が可能である。抗アポ A-1 抗体と抗アポ B-100 抗体によるリポタンパク除去である前者の場合はカイロミクロンなどの残存があるため界面活性剤を用いた後者がより合理的である。実際にレムナントコレステロールの高値は様々な代謝異常や心血管疾患のイベント発症に関連するとの多くのデータがあり、すでに保険収載され測定が可能である。ただ、レムナントは小腸および肝臓の 2 臓器を由来としており、いずれのレムナントの増加によるものかわからず独立した評価が求められていた。

そこで我々はレムナントのうち小腸由来カイロミクロンレムナント (CM-R) を定量的に評価するアポ (リポ蛋白) B-48 濃度の測定系を開発した (ELISA 法及び CLEIA 法)。これは原発性高脂血症やメタボリックシンドローム、慢性腎臓病症例で増加し、また頸動脈における血管壁肥厚や冠動脈の狭窄に有意に相関することから、CM-R による動脈硬化惹起性の適切で独立した評価マーカーたりうると考えている。特に近年、本邦でも糖尿病症例の増加に伴い脂質異常特にレムナント増加を合併している症例の増加があり、このアポ B-48 濃度は動脈硬化惹起性を直接示唆するマーカーとして重要であると考えられる。

このように、心血管イベントリスクのスクリーニングにおいても治療効果の評価においても、従来の脂質測定 (LDL コレステロール、TG、HDL コレステロール) の測定だけではなく、その背景にあるリポタンパク代謝の評価が重要である。特に、LDL コレステロールがコントロール可能となった現代においては、残余リスクとしての TG 濃度の増減だけを考慮するのではなく、実際に動脈硬化惹起性に関連するレムナントリポ蛋白の増減についても把握することが必要である。そのためには、レムナントコレステロールおよび血清アポ B-48 濃度測定などにより、レムナントリポ蛋白の増減を直接的に評価することが極めて重要であると考えられる。