

動脈硬化惹起性の食後 高脂血症の成因・病態と治療

第43回函館臨床動脈硬化診断フォーラム

@函館国際ホテル

2014. 8. 21

大阪大学大学院医学系研究科
循環器内科学講座・総合地域医療学寄附講座

山下 静也

本日のトピックス

- 高TG血症、高レムナント血症の臨床的意義
- レムナントの評価法
- 食後の血清リポ蛋白・アポ蛋白の変動
- 食後高脂血症と粥状動脈硬化
- 頸動脈硬化症・冠動脈疾患とアポB48
- 食後高脂血症の薬物治療

本日のトピックス

- 高TG血症、高レムナント血症の臨床的意義
- レムナントの評価法
- 食後の血清リポ蛋白・アポ蛋白の変動
- 食後高脂血症と粥状動脈硬化
- 頸動脈硬化症・冠動脈疾患とアポB48
- 食後高脂血症の薬物治療

トリグリセライドと冠動脈疾患

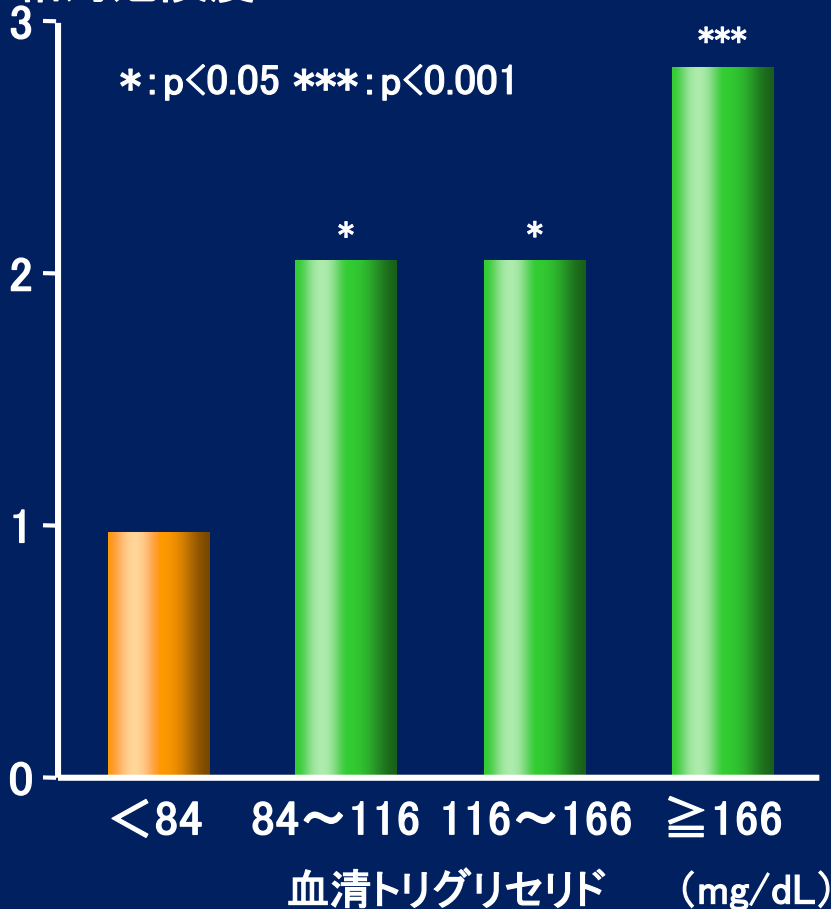
(日本人11,068例・15.5年追跡)

(年齢、BMI、TC、喫煙、高血圧、飲酒、血糖、食後時間、閉経により補正)

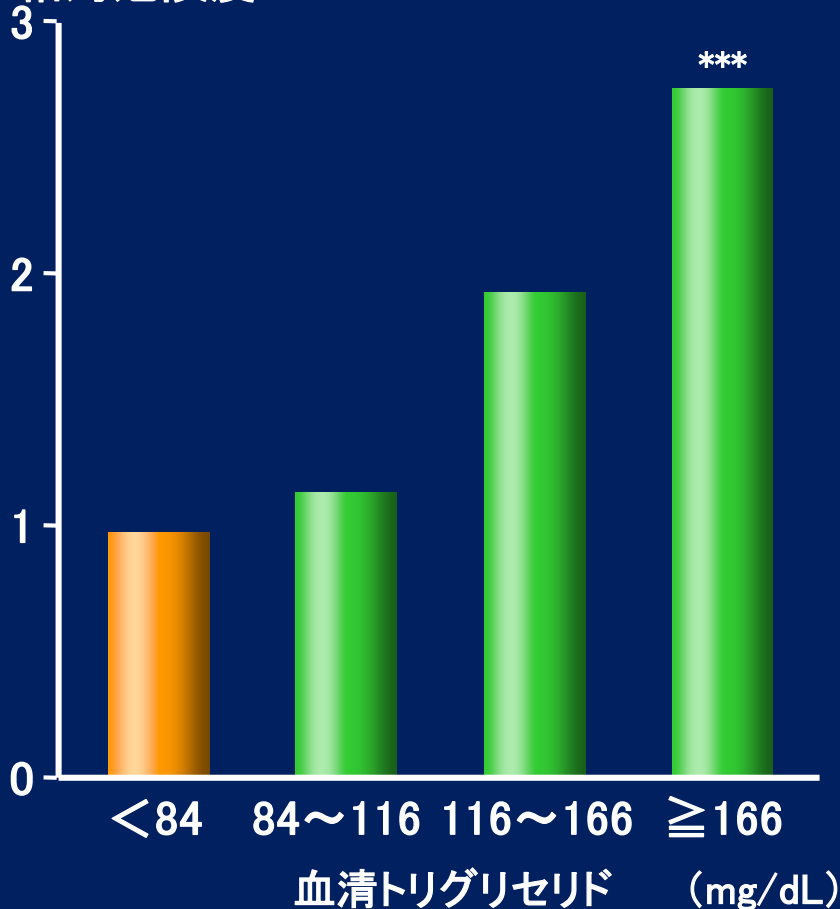
男性

女性

相対危険度



相対危険度



TGと冠動脈疾患の関係を検討した 大規模疫学調査(17 study)のMeta Anallysis

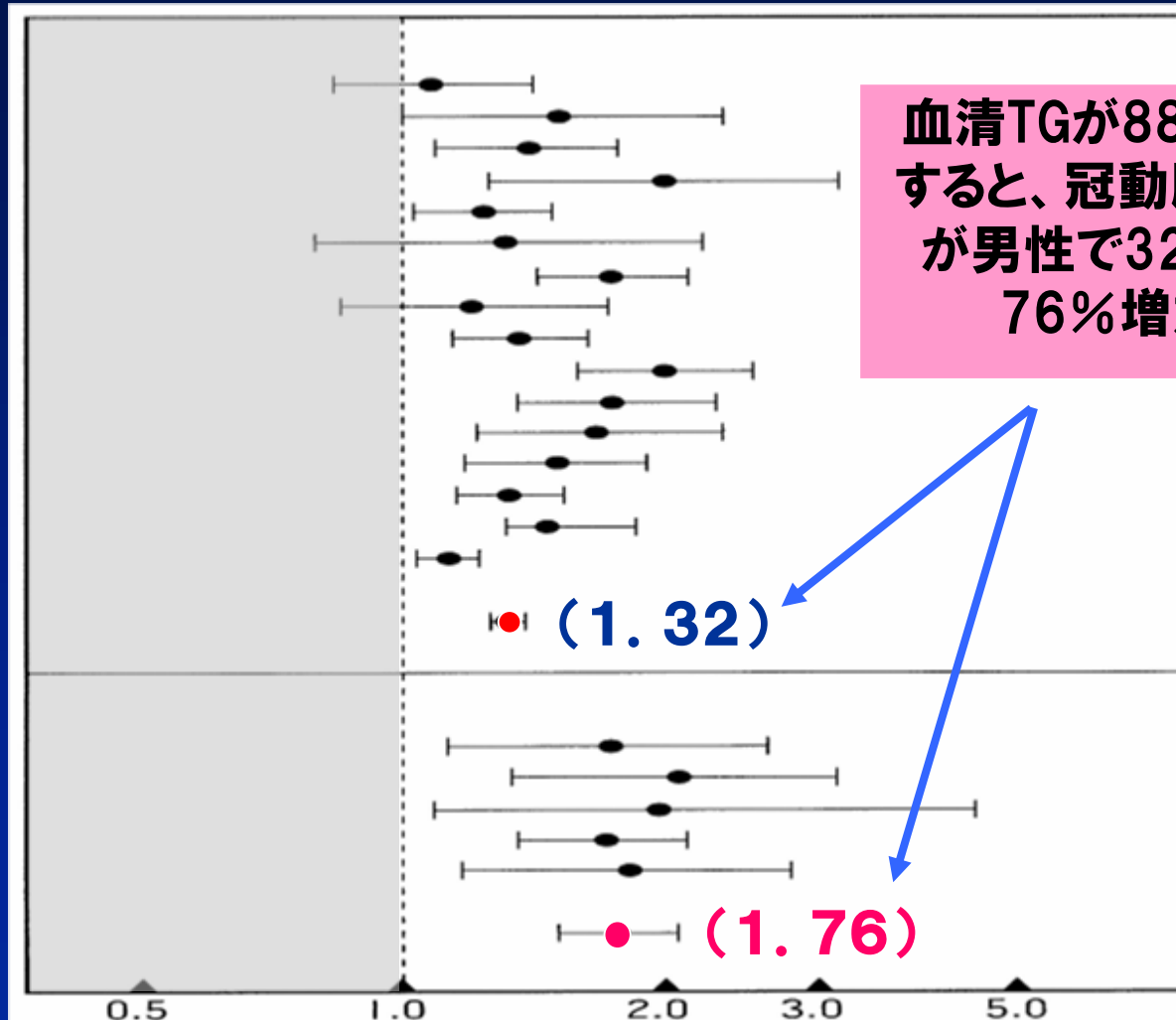
大規模試験名

大規模試験名	男性
CES	(n=294)
GM	(n=834)
RS(IV)	(n=1,332)
NAS	(n=1,437)
S-SLIC	(n=1,648)
CHS	(n=1,711)
UPPS	(n=2,322)
FHS	(n=2,536)
WCGS	(n=2,966)
ROG	(n=3,395)
SPS	(n=3,488)
NKP	(n=4,057)
LRC	(n=4,129)
PROCAM	(n=4,407)
CSCHDS	(n=4,860)
PPS	(n=6,999)

計 (n=46,413)

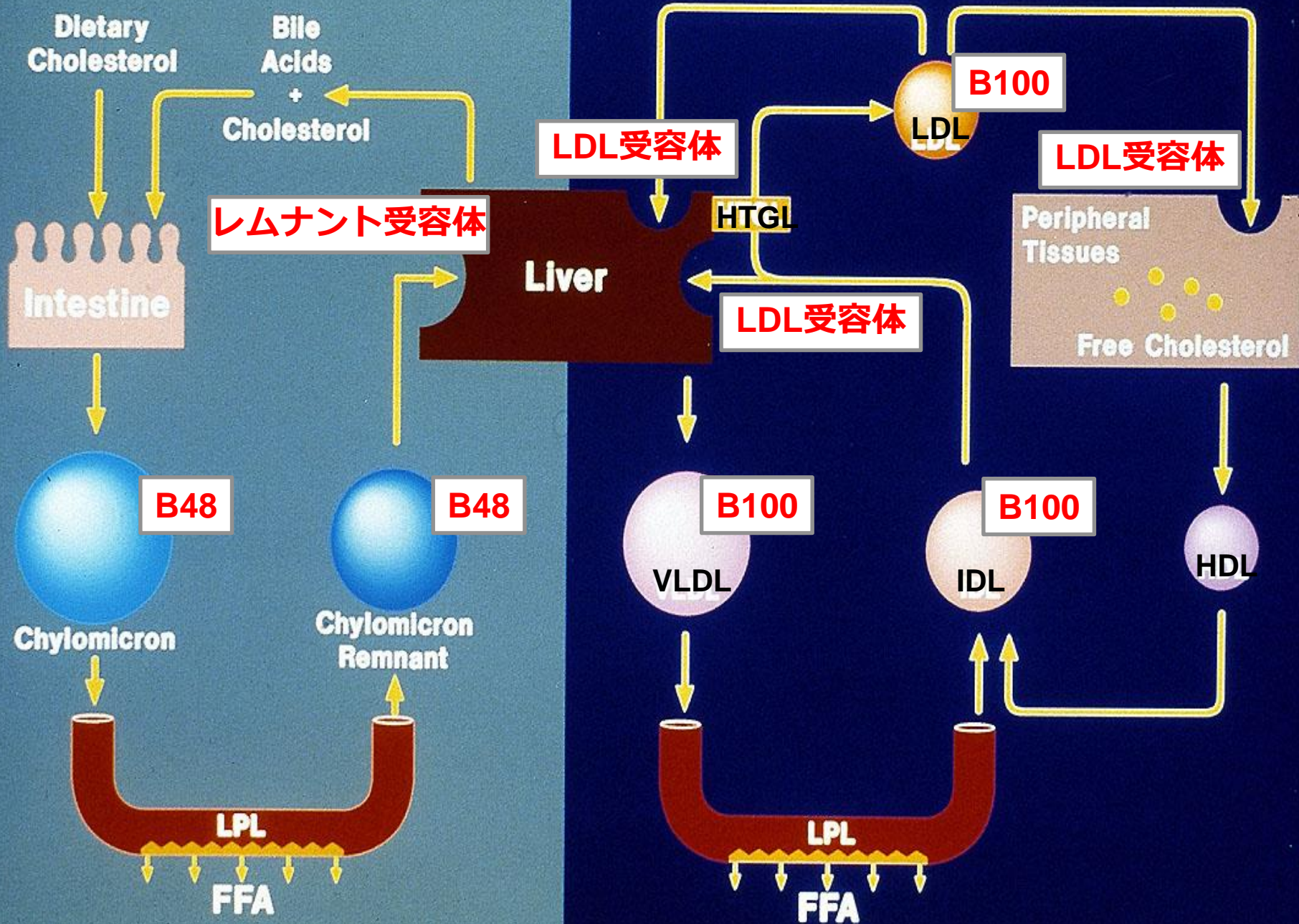
大規模試験名	女性
CES	(n=319)
GW	(n=1,462)
SPS	(n=2,738)
FHS	(n=2,969)
LRC	(n=3,376)

計 (n=10,864)



血清TGが88mg/dL上昇すると、冠動脈疾患リスクが男性で32%、女性で76%増加する。

リポ蛋白代謝の外因性経路と内因性経路



高トリグリセリド血症の成因

- **遺伝性高トリグリセリド血症**
 - LPL欠損症
 - アポC-II欠損症
 - 家族性複合型高脂血症
 - 家族性III型高脂血症（アポE2/2またはアポE欠損）
 - 家族性IV型高脂血症 など
- **二次性高トリグリセリド血症**
 - 飲酒、糖尿病、肥満症、腎不全、甲状腺機能低下症、クッシング症候群
 - 薬物：ステロイドホルモン、降圧利尿剤、 β 遮断薬

原発性高カイロミクロン血症

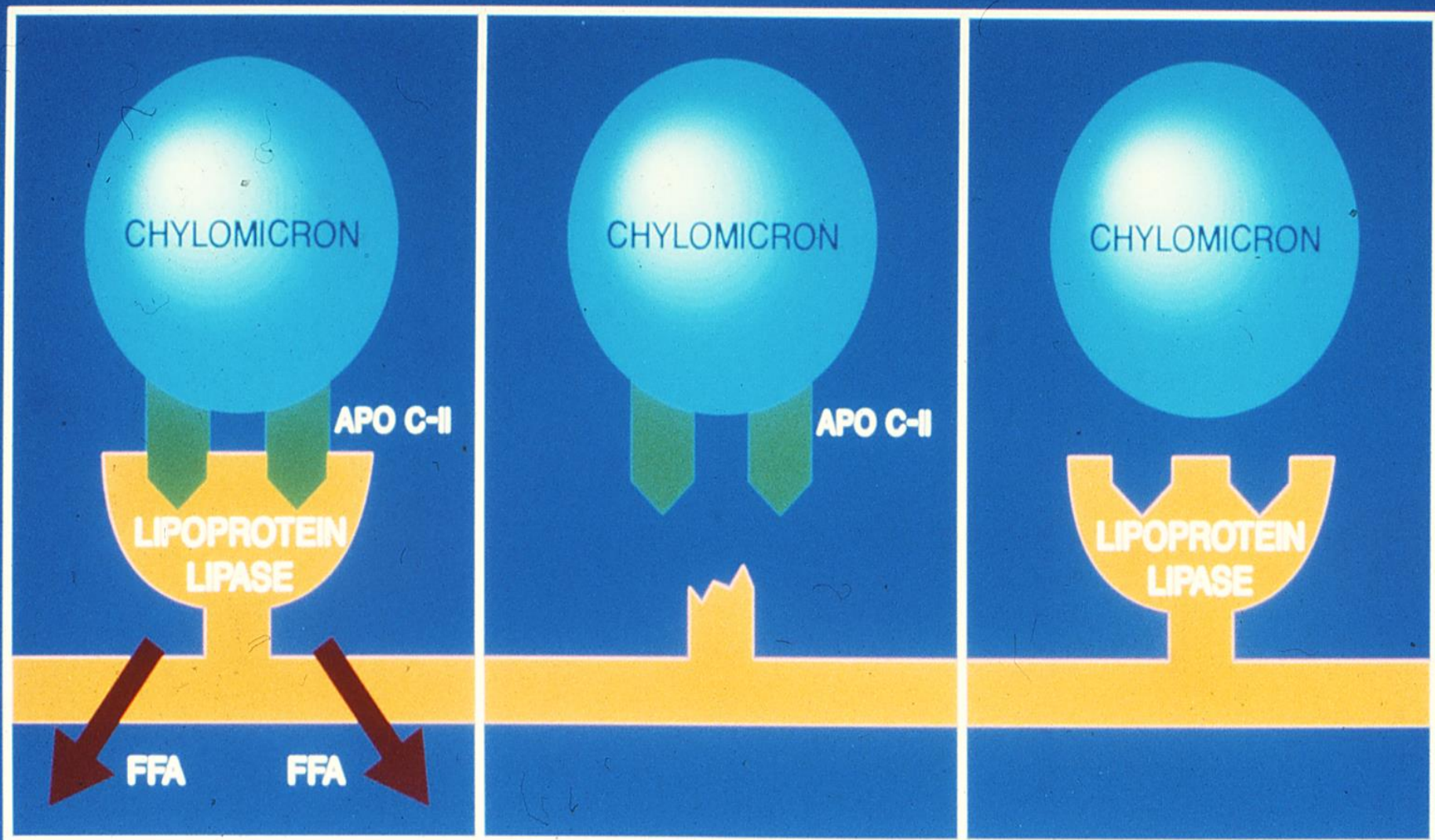
- **家族性リポ蛋白リパーゼ (LPL) 欠損症**
常染色体劣性遺伝
著明な高TG血症 (通常TG > 1000 mg/dl) I型
難治性胼炎・発疹性黄色腫・網膜脂血症
治療：厳重な脂肪摂取制限、中鎖脂肪酸
- **家族性アポ蛋白C-II欠損症**
常染色体劣性遺伝
著明な高TG血症 (通常TG > 1000 mg/dl) V型が多い
治療：厳重な脂肪摂取制限

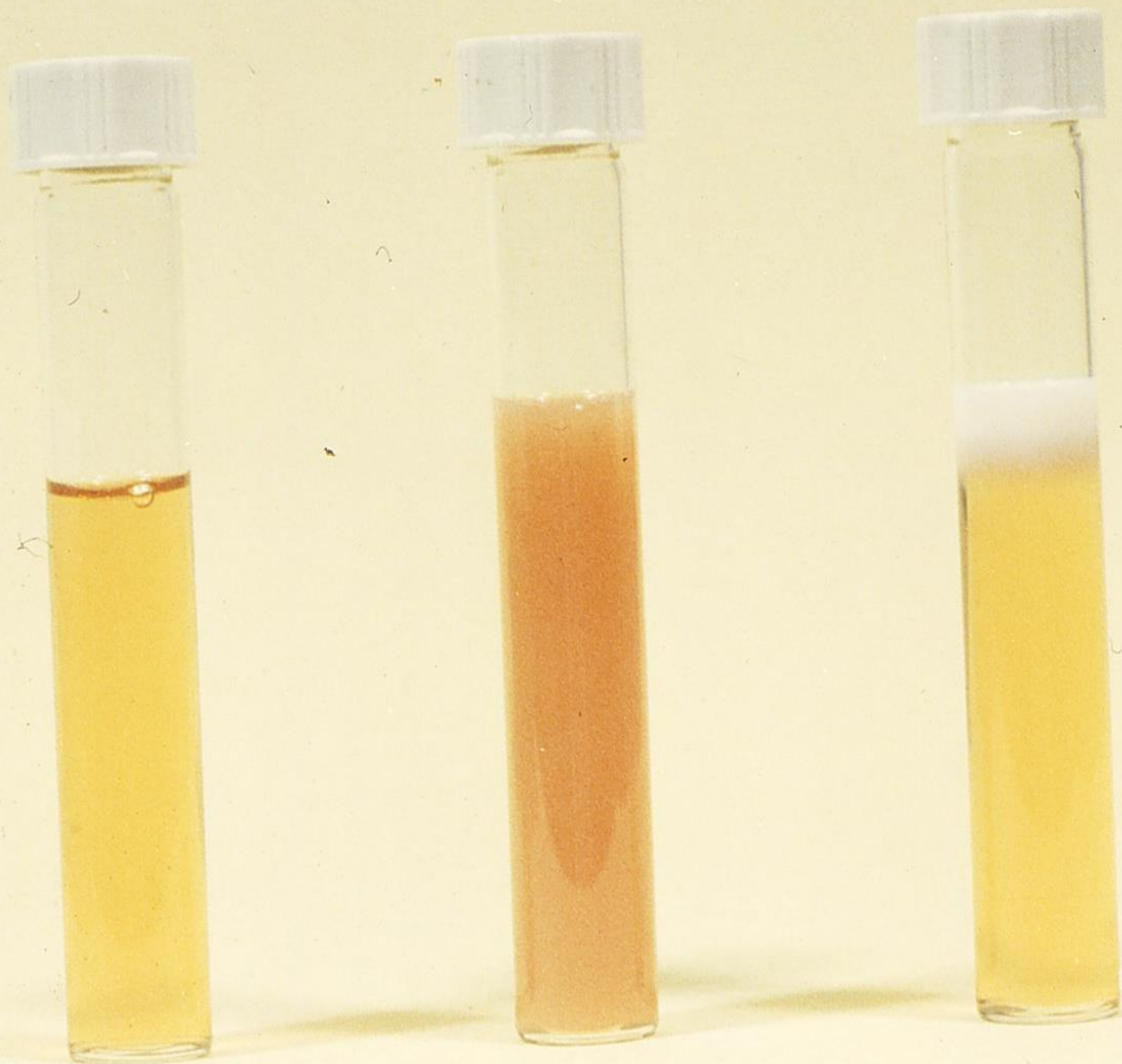
CHYLOMICRONAEMIA SYNDROME

NORMAL

**LIPOPROTEIN LIPASE
DEFICIENCY**

APO C-II DEFICIENCY





家族性LPL欠損症の発疹性黄色腫



LPL欠損症の網膜脂血症 (Lipemia retinalis)



高中性脂肪血症における動脈硬化惹起性

増加するリポ蛋白

動脈硬化惹起性



カイロミクロン ↑

(-)

VLDL ↑

(±)~(+)

レムナント ↑

(++)

Small dense LDL ↑

(++)

HDL-C ↓

(++)

Small dense LDLの特徴

- LDLが小型化したものでTGに富む
- LDL受容体に親和性が低い
- 血管壁に入りやすく、停滞しやすい
- 酸化変性を受けやすい

→ 動脈硬化を起こさせやすい超悪玉LDL

本日のトピックス

- 高TG血症、高レムナント血症の臨床的意義
- レムナントの評価法
- 食後の血清リポ蛋白・アポ蛋白の変動
- 食後高脂血症と粥状動脈硬化
- 頸動脈硬化症・冠動脈疾患とアポB48
- 食後高脂血症の薬物治療

レムナントとは？

TG-richリポ蛋白の中間代謝産物

Chylomicron $\xrightarrow{\text{LPL}}$

Chylomicron Remnant

VLDL $\xrightarrow{\text{LPL}}$

IDL (VLDL Remnant)

$\xrightarrow{\text{HTGL}}$ LDL

レムナントリポ蛋白の測定法

電気泳動法

アガロース電気泳動 (broad β パターン)

PAGディスク電気泳動 (midband、broad β パターン)

超遠心法

IDLコレステロール定量

Immunoaffinity chromatographyを用いる方法

RLP-コレステロール (RLP-C)

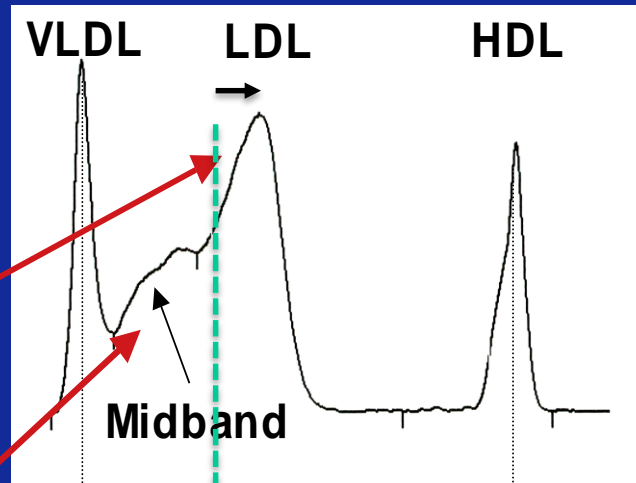
直接測定法 (RemL-C)

アポB48測定 (ELISA, CLEIA法)

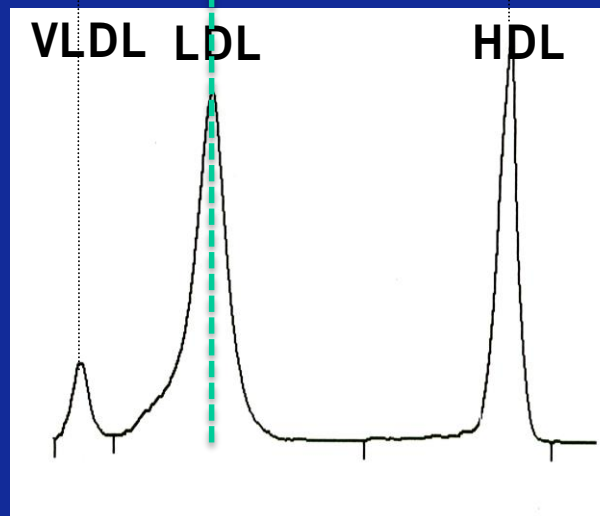
PAG Disc Electrophoresis

Small dense LDL

レムナント蓄積



TC 231 mg/dl
TG 367 mg/dl
HDL-C 35 mg/dl



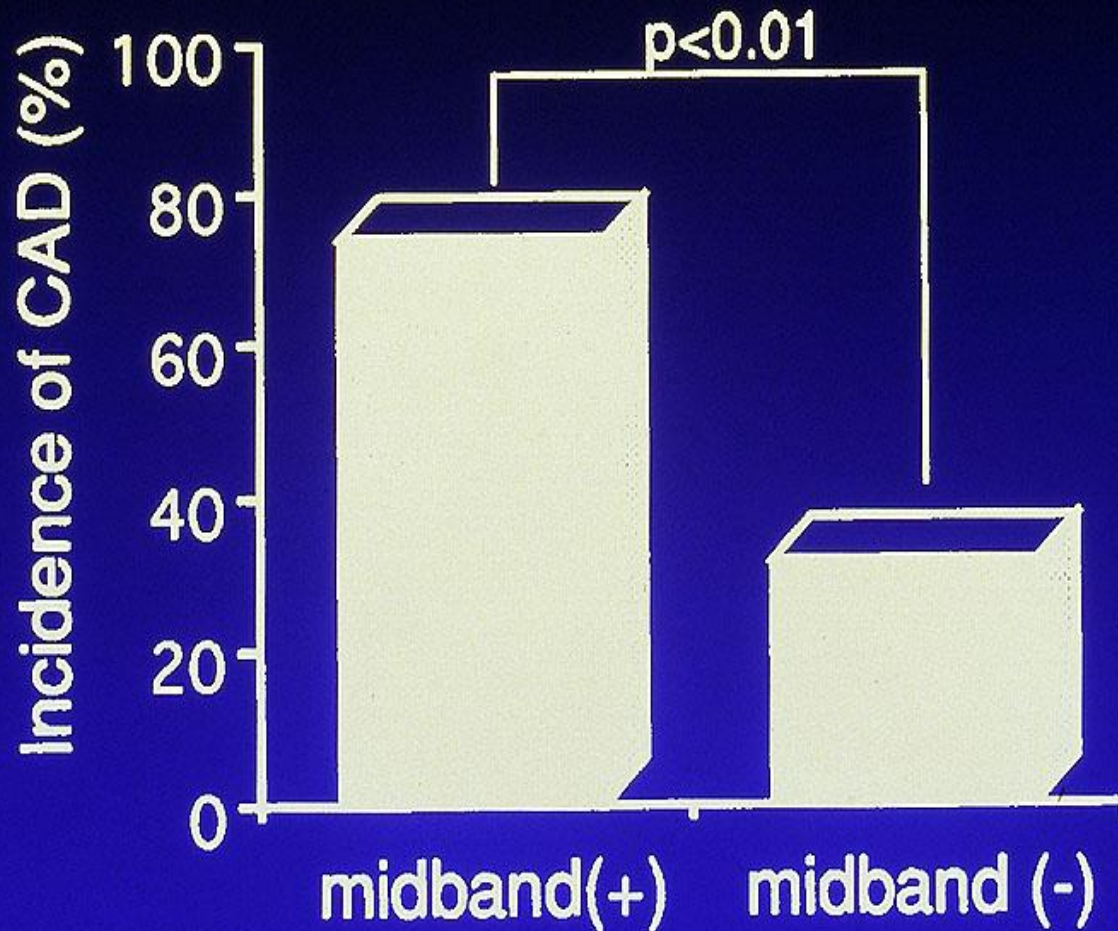
TC 192 mg/dl
TG 85 mg/dl
HDL-C 56 mg/dl

Serum lipids and lipoproteins in patients with myocardial Infarction

	Myocardial Infarction	Control
Male		
Number	70	23
T-CH	208 ± 44	197 ± 31
TG	158 ± 84*	116 ± 63
HDL-CH	36 ± 8***	48 ± 14
VLDL-CH	24 ± 18	16 ± 15
VLDL-TG	83 ± 73	59 ± 52
VLDL-(CH/TG)	0.31 ± 0.07*	0.27 ± 0.08
IDL-CH	11 ± 5*	8 ± 4
IDL-TG	15 ± 10*	10 ± 6
LDL-CH	136 ± 41	124 ± 27
Female		
Number	27	10
T-CH	237 ± 47	209 ± 45
TG	161 ± 57***	82 ± 21
HDL-CH	41 ± 11**	57 ± 19
VLDL-CH	24 ± 23*	8 ± 5
VLDL-TG	77 ± 84	30 ± 15
VLDL-(CH/TG)	0.31 ± 0.07	0.26 ± 0.10
IDL-CH	17 ± 9*	9 ± 5
IDL-TG	20 ± 8***	10 ± 5
LDL-CH	156 ± 36	135 ± 27

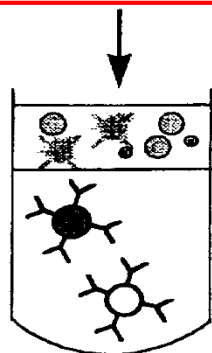
*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 Mean±SD




Incidence of CAD in FH Heterozygotes with and without Midband





日本抗体研 (JIMRO) “RLP-C”の測定原理

Serum (5 uL)
+
RLP separation gel (300 uL)

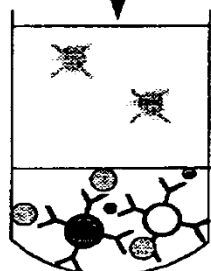


 RLP
 LDL + some VLDL
 HDL

 Sepharose + anti-apo B-100
 Sepharose + anti-apo A-I

抗APO A-I、B-100抗体固定化担体で処理: 3時間
on an automated RLP mixer

Let RLP separation gel separate for 15 min



RLP: 非吸着画分

その他のリポ蛋白: 沈殿

動脈硬化性疾患診療ガイドライン採用
(日本動脈硬化学会)

虚血性心疾患一次予防ガイドライン採用
(日本循環器学会)

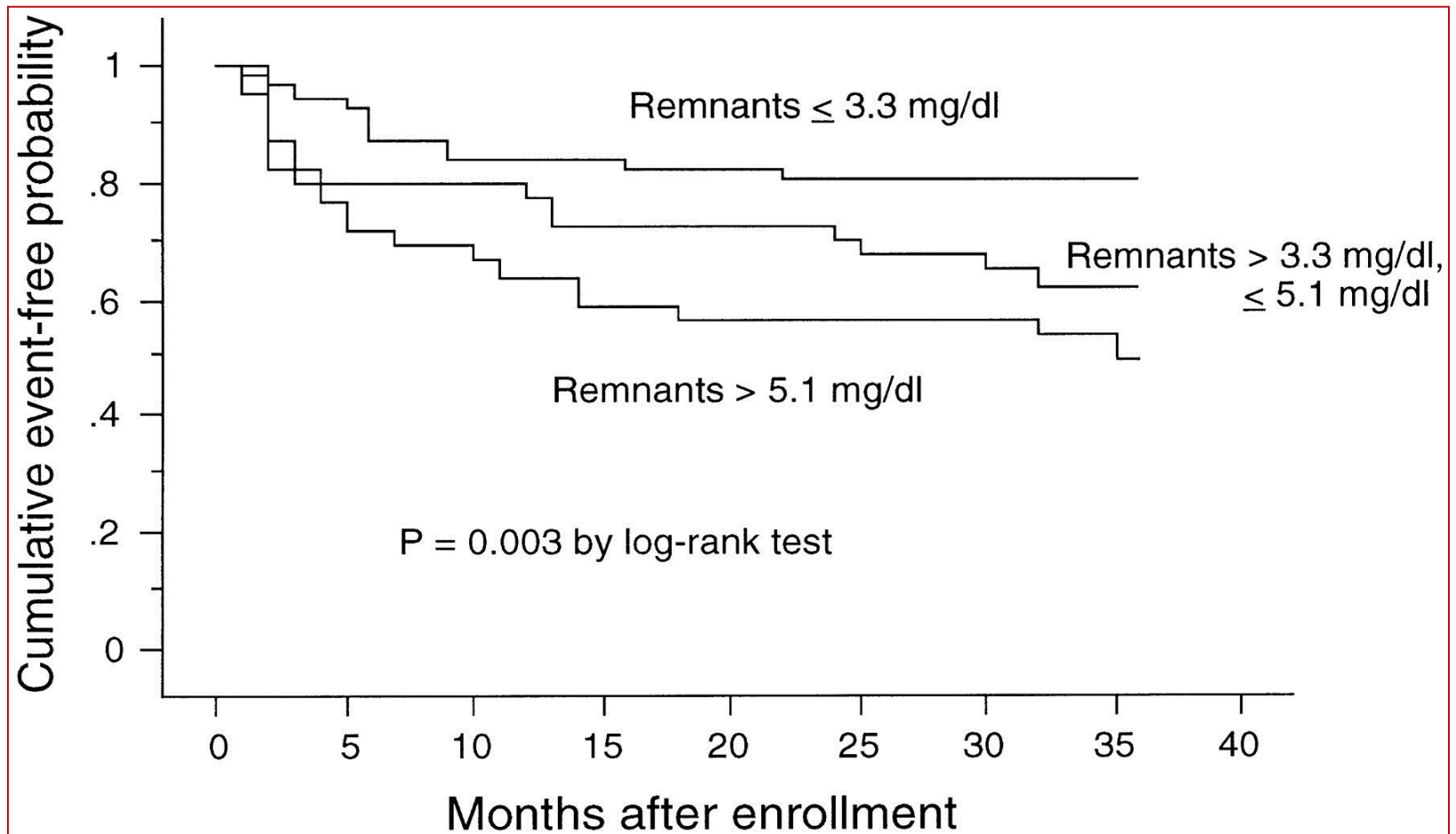
FDA承認:

- ・冠動脈疾患の危険因子(2000)
- ・家族性III型高脂血漿症(1999)

1993年 保険収載(日本)
2012年 保険点数200点

Fig. 1 Schematic procedure of separation and determination of remnant-like particles.

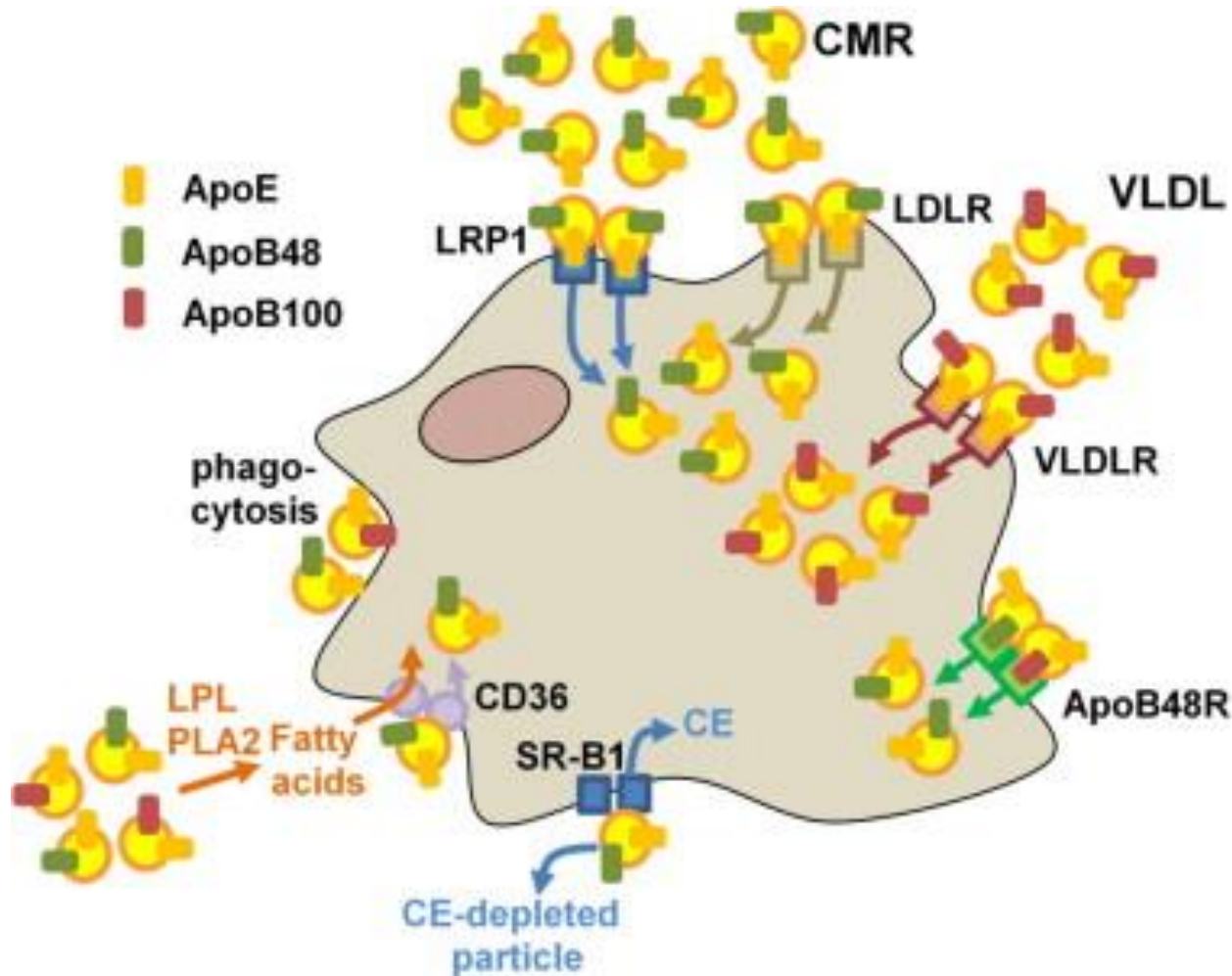
虚血性心疾患のHigh risk status



レムナントリポ蛋白はなぜ問題か？

- カイロミクロンレムナント及びIDL（VLDLレムナント）のいずれも、酸化変性を受けずにマクロファージに取り込まれ、泡沫化させる
- レムナントの増加を**早期に検査し、早期に治療開始**することが**粥状動脈硬化症の発症・進展の防止に繋がる！**

Mechanisms of Uptake of TG-rich Lipoproteins by Macrophages

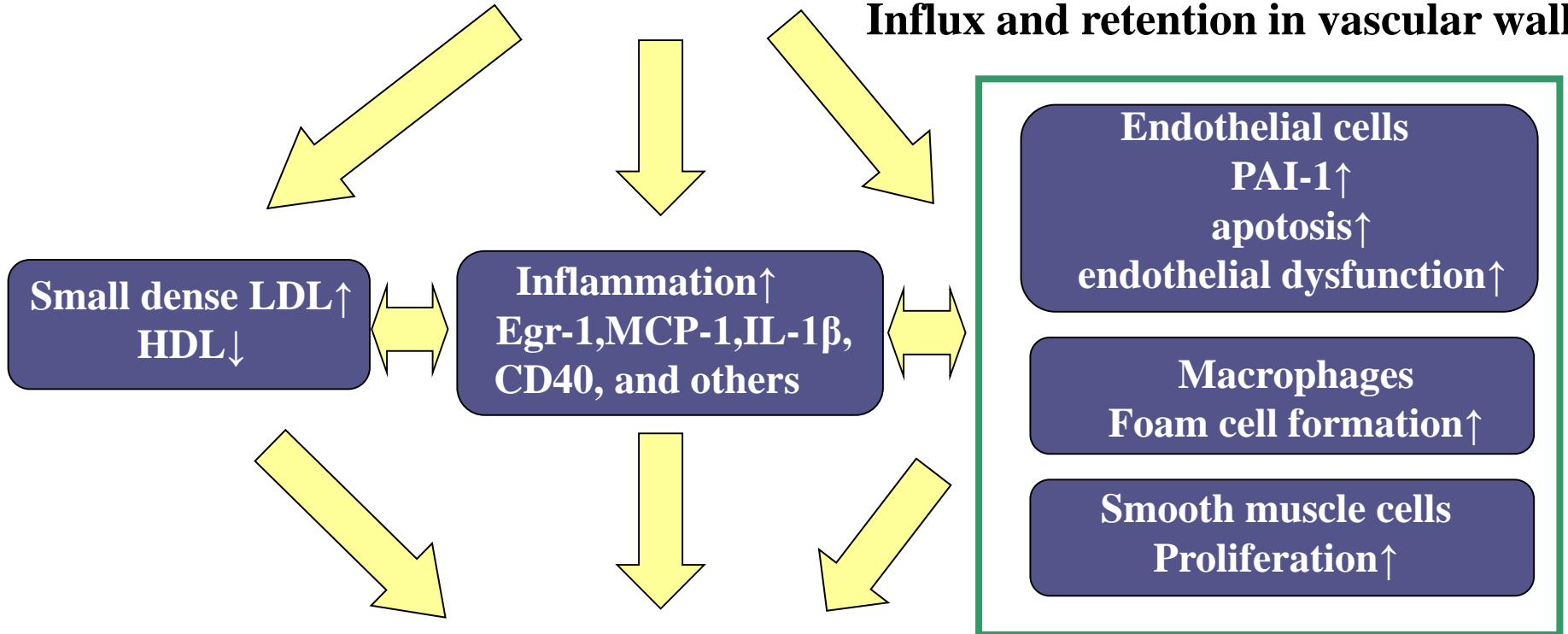


TRL are taken up by macrophages by receptor-mediated and non receptor-mediated routes. Uptake via LDLR, LRP1 and VLDLR is apoE-dependent and uptake via apoB48R is apoB dependent

カイルミクロンレムナントによる動脈硬化の進展

Chylomicron Remnants

Influx and retention in vascular wall



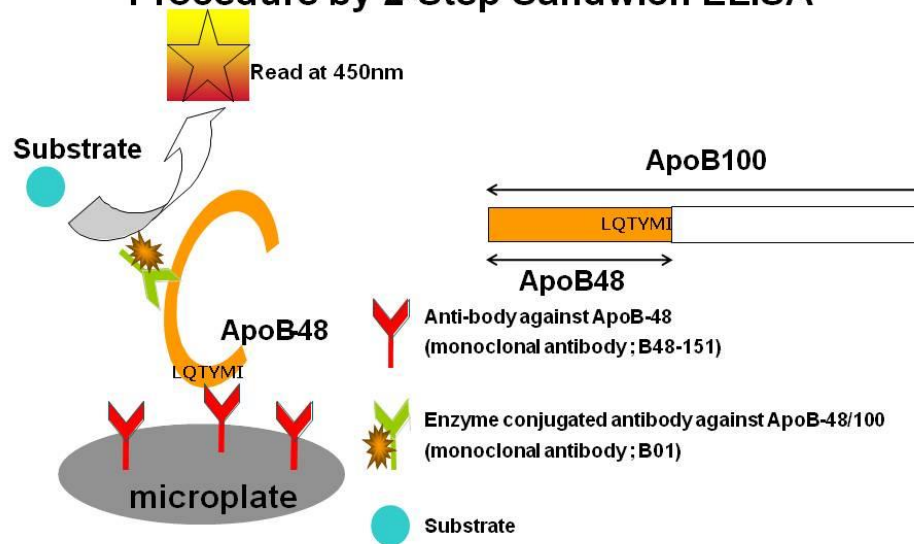
Atherosclerotic lesion formation

Measurement of fasting serum apoB-48 levels in normolipidemic and hyperlipidemic subjects by ELISA¹

Naohiko Sakai,^{2,3,*} Yoshiaki Uchida,^{2,†} Koji Ohashi,^{*} Toshiyuki Hibuse,^{*} Yasuhiko Saika,^{*} Yoshiaki Tomari,^{*} Shinji Kihara,^{*} Hisatoyo Hiraoka,^{*} Tadashi Nakamura,^{*} Satoru Ito,^{4,†} Shizuya Yamashita,^{*} and Yuji Matsuzawa^{*}

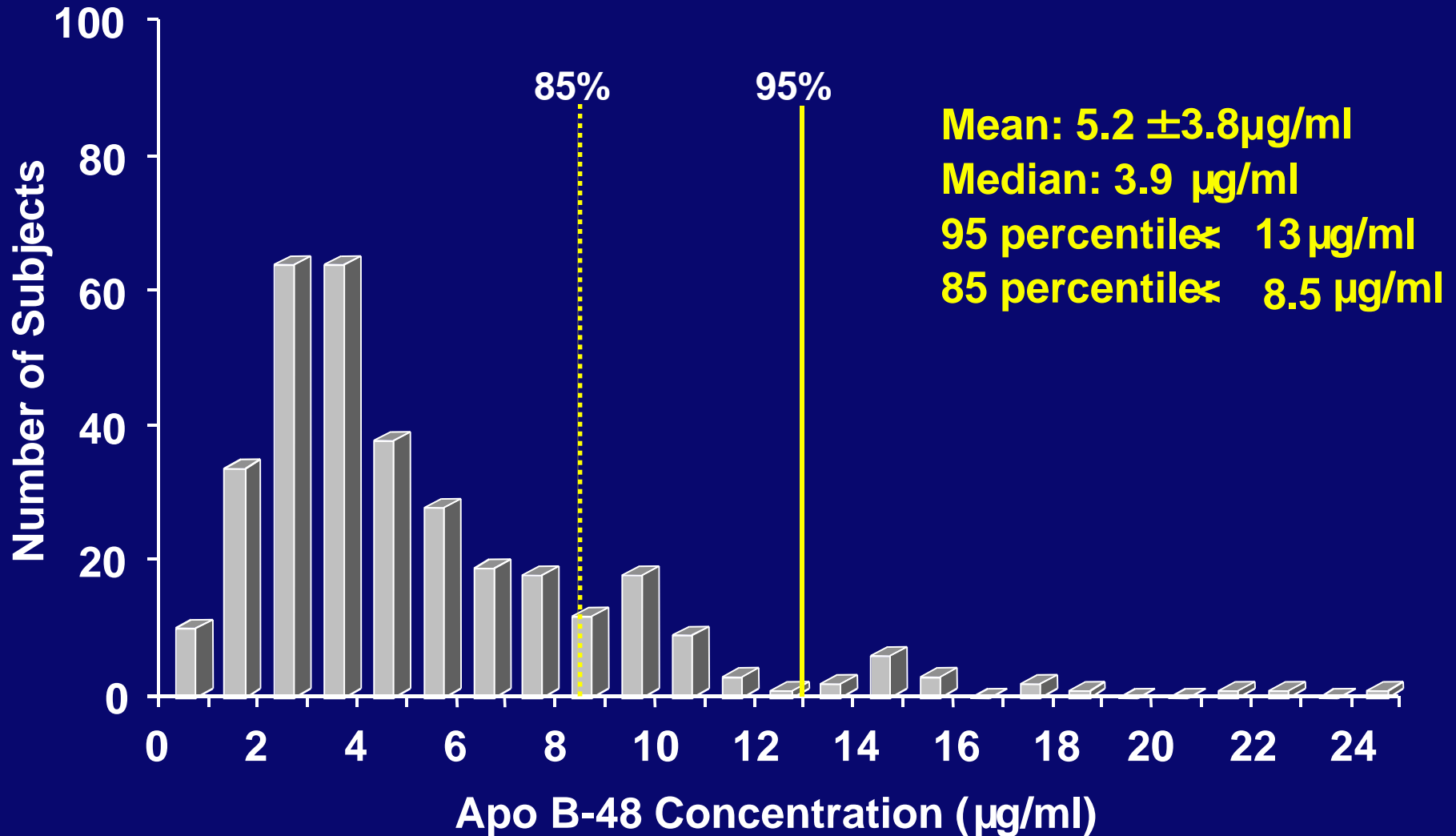
Department of Internal Medicine and Molecular Science,^{*} Osaka University Graduate School of Medicine, B5, 2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan; and Diagnostic Research Laboratories,[†] Fujirebio, Inc., 51 Komiya-cho, Hachioji, Tokyo 192-0031, Japan

Schematic Representation of apoB-48 Assay Procedure by 2-Step Sandwich ELISA

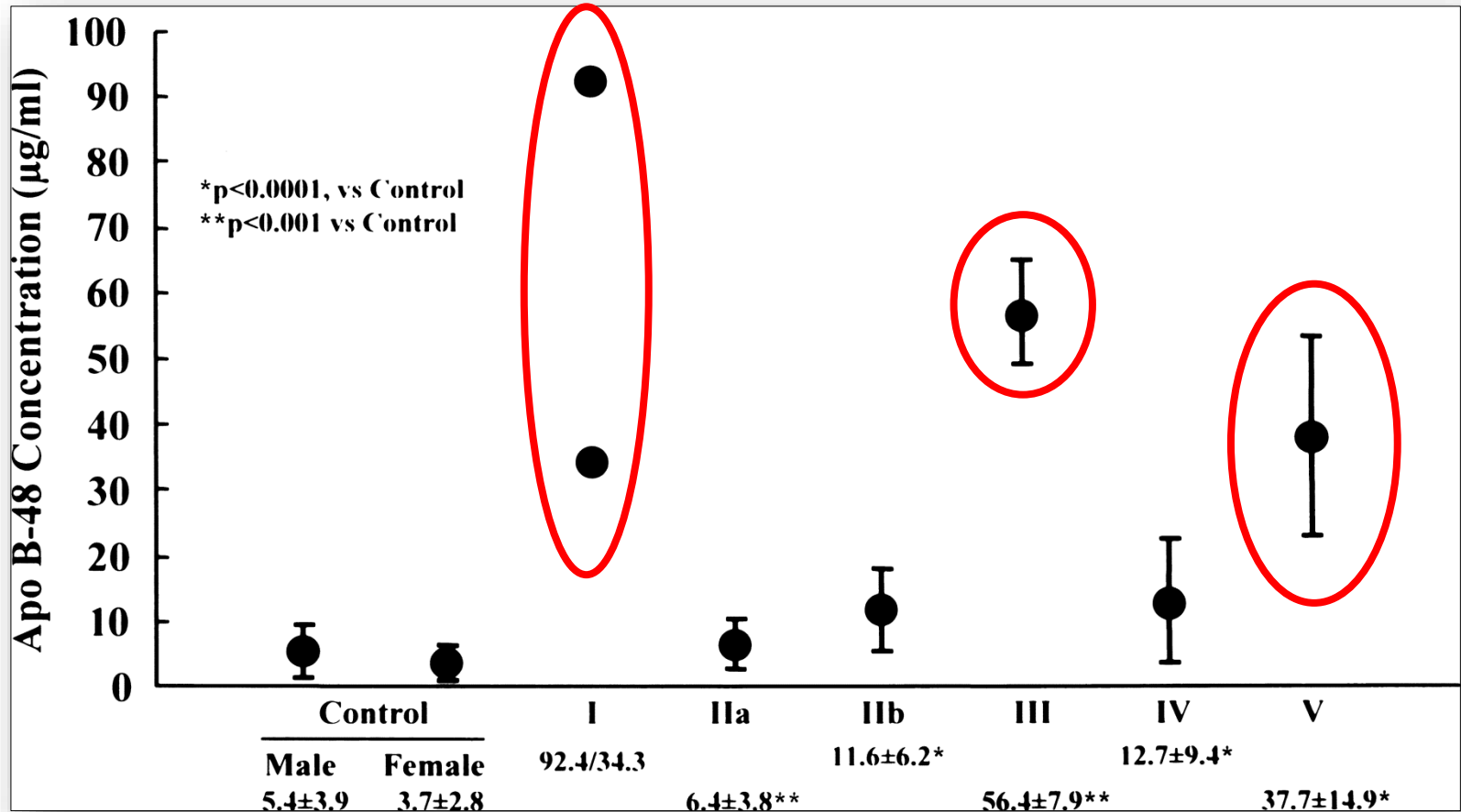


(Sakai N. et al, J Lipid Res, 2003;44:1256).

正脂血症者(n=335)における空腹時 血清apoB-48値の分布



原発性高脂血症各病型におけるapoB-48濃度



高レムナント血症の成因

原発性

家族性III型高脂血症

(アポE2/2、アポE欠損症)

肝性リパーゼ(HTGL)欠損症

家族性高コレステロール血症(FH)

家族性IV型高脂血症

家族性V型高脂血症

二次性

疾患 : 糖尿病

肥満症 (内臓脂肪型肥満)

腎疾患 (ネフローゼ、腎不全)

甲状腺機能低下症

重症の肝障害

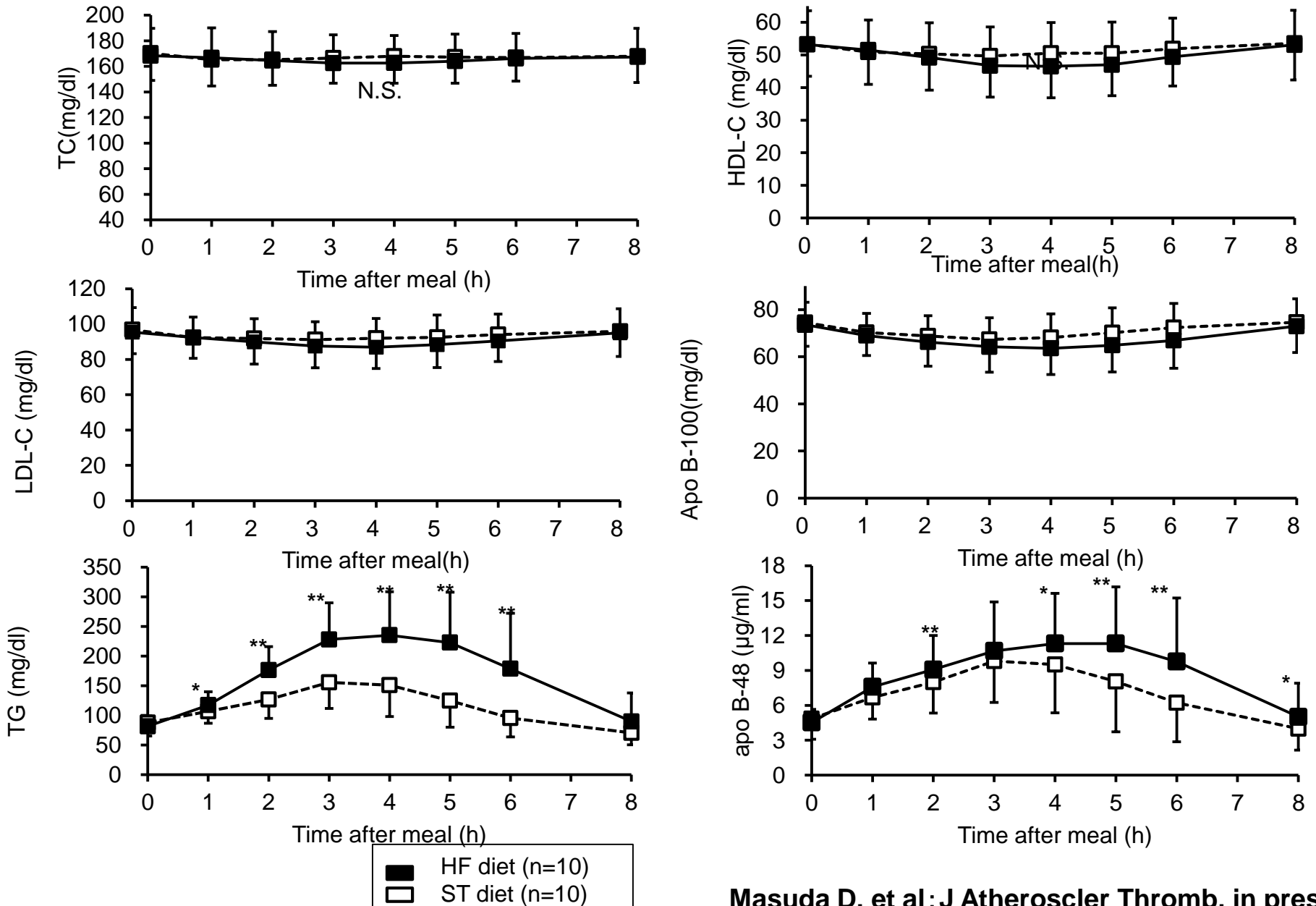
食事性: 高コレステロール食、高脂肪食

薬剤 : ステロイド投与

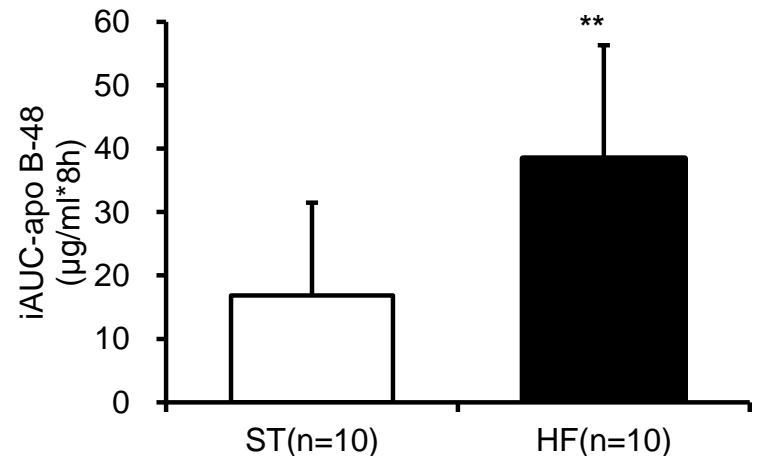
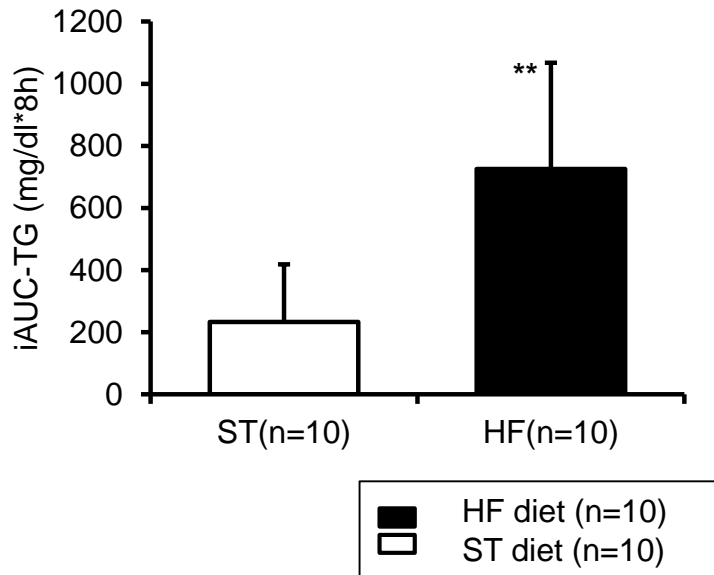
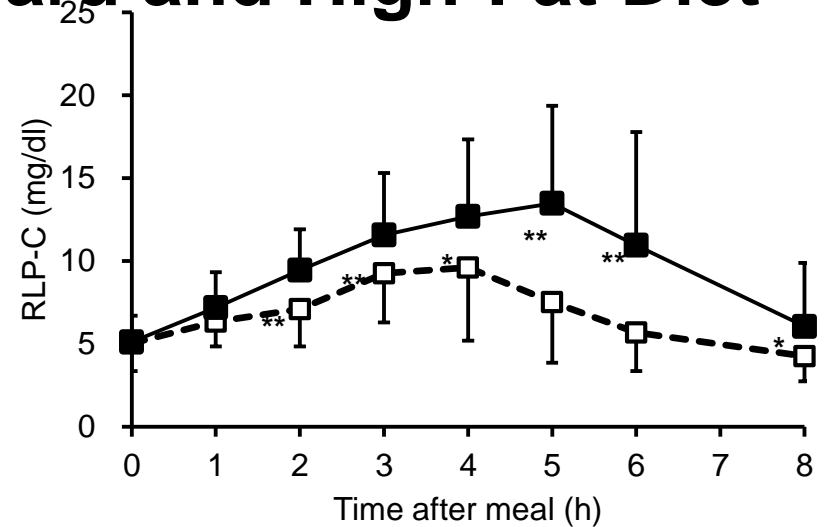
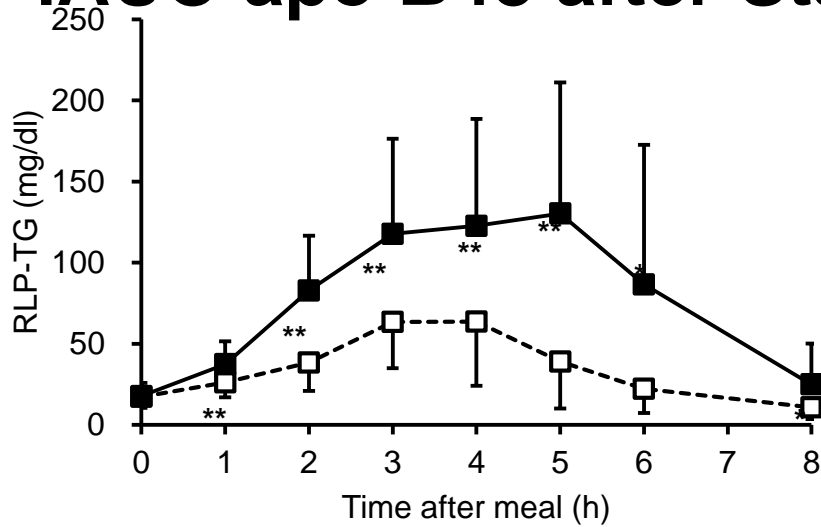
本日のトピックス

- 高TG血症、高レムナント血症の臨床的意義
- レムナントの評価法
- 食後の血清リポ蛋白・アポ蛋白の変動
- 食後高脂血症と粥状動脈硬化
- 頸動脈硬化症・冠動脈疾患とアポB48
- 食後高脂血症の薬物治療

Changes of Lipids and Lipoproteins after Standard and High-Fat Diet



Changes of Serum RLP-TG, RLP-C, iAUC-TG and iAUC-apo B48 after Standard and High-Fat Diet



**P<0.01

空腹時アポB48と食後高脂血症

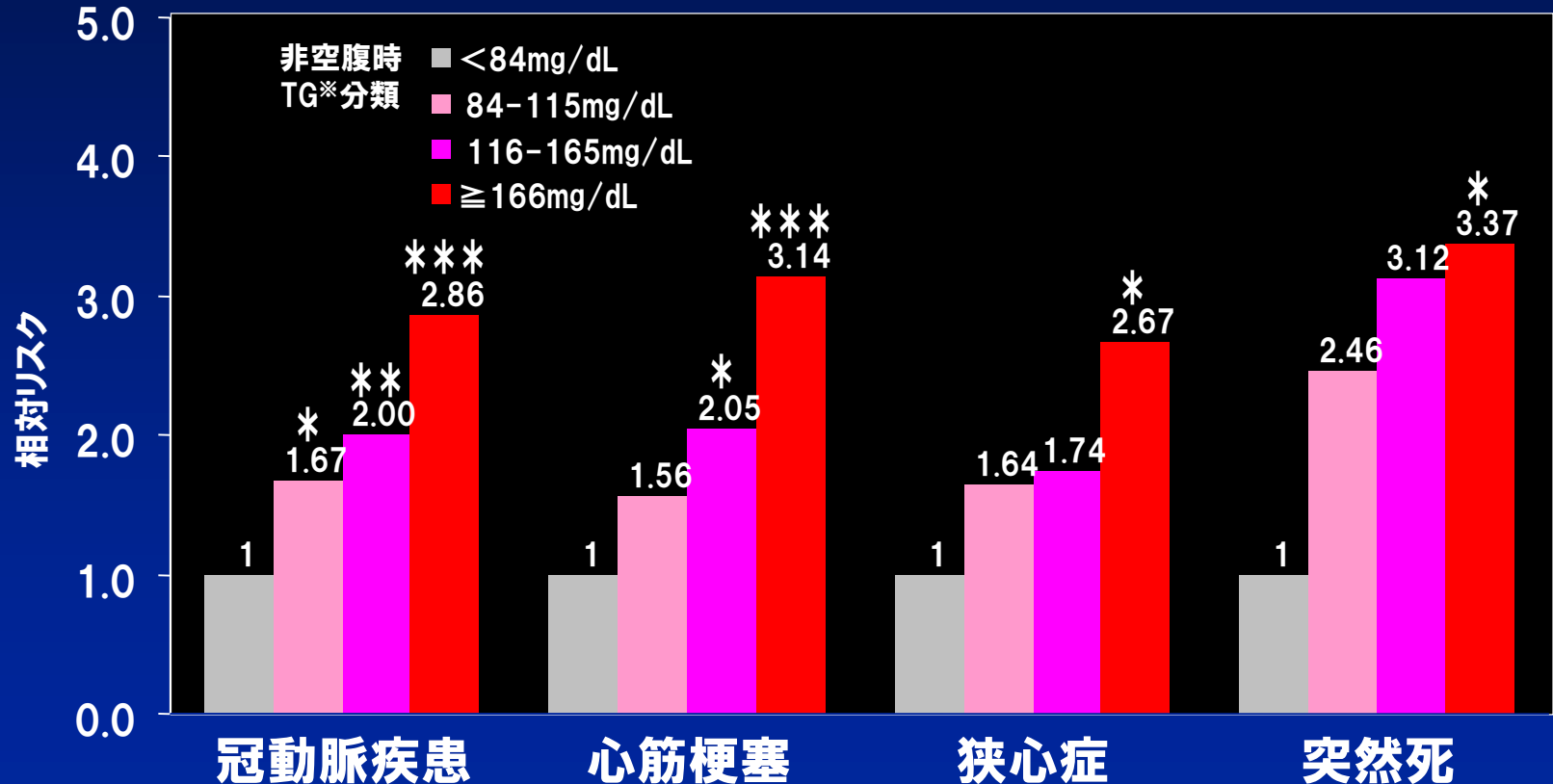
脂肪負荷テストをしなくても、
空腹時のアポB48を測定すれば、
食後高脂血症の存在を予想する
ことが可能である

本日のトピックス

- 高TG血症、高レムナント血症の臨床的意義
- レムナントの評価法
- 食後の血清リポ蛋白・アポ蛋白の変動
- 食後高脂血症と粥状動脈硬化
- 頸動脈硬化症・冠動脈疾患とアポB48
- 食後高脂血症の薬物治療

食後高脂血症(非空腹時高値)は 心血管疾患のリスク因子となる

■対象: 正常コレステロール値の日本人11,068例



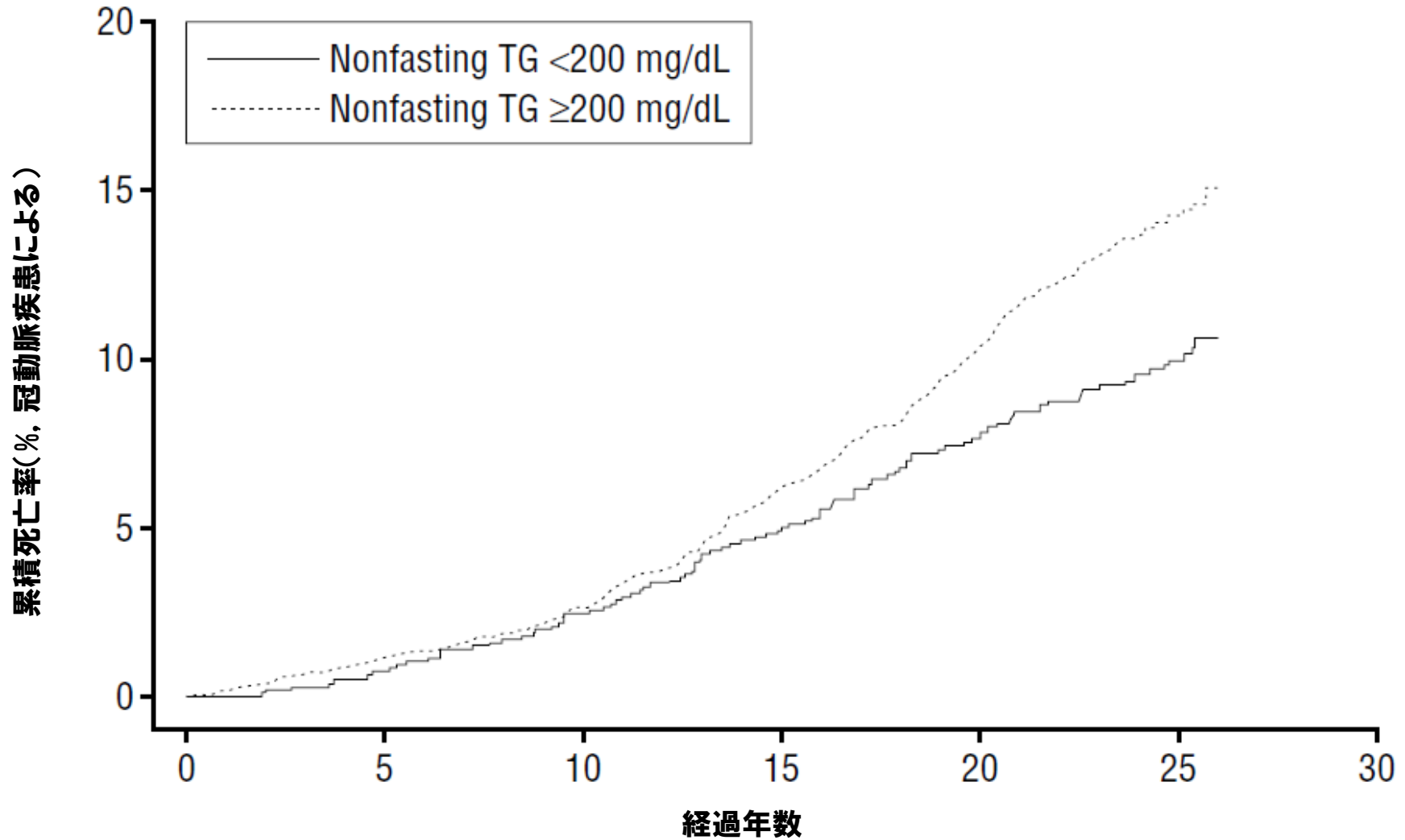
*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$

※: 測定時間は82%が食後2時間以内

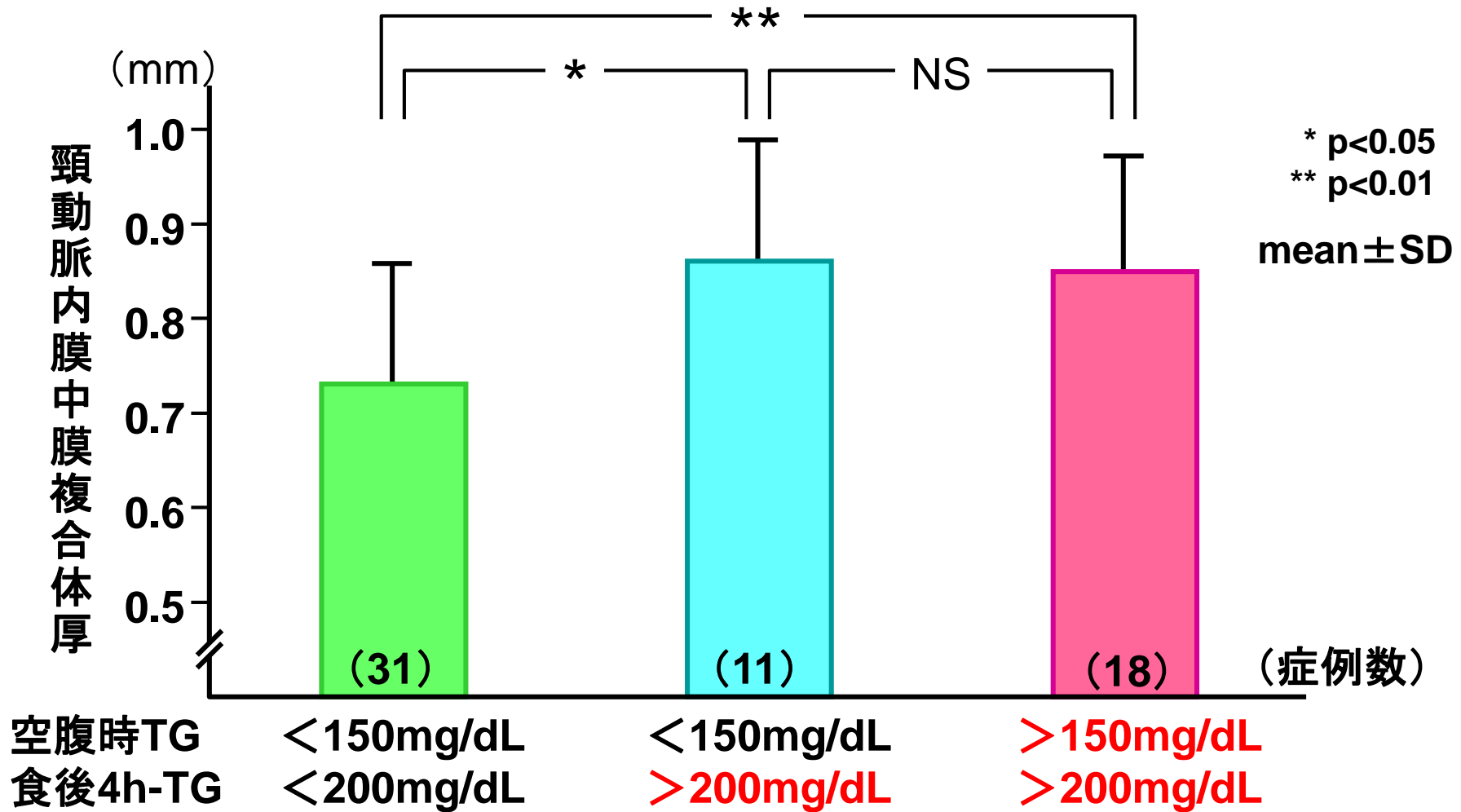
(Iso H et al. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 490-499)

食後高脂血症は冠動脈疾患死のリスクになる

■対象: MRFIT登録患者2,809例



食後トリグリセリド値がIMTと関係する



2型糖尿病患者61例を対象に、食後4時間の血清トリグリセリド値と頸動脈IMTの関係を検討した。

非空腹時トリグリセライドおよび総コレステロールに応じた虚血性脳卒中のリスク

トリグリセライド (mg/dL)

被験者(%) / イベント

トリグリセライド 総コレステロール

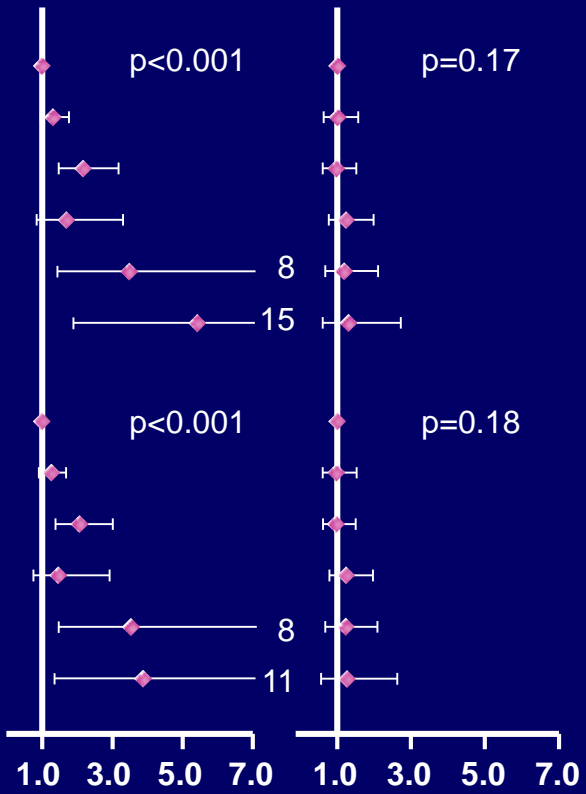
総コレステロール (mg/dL)

被験者(%) / イベント

女性

年齢調整

<89	2,210 (29) / 183
89~176	3,985 (53) / 451
177~265	985 (13) / 146
266~353	241 (3) / 29
354~442	96 (1) / 17
≥443	62 (1) / 11



<193	1,167 (15) / 76
193~231	2,246 (30) / 218
232~270	2,197 (29) / 259
271~308	1,300 (17) / 187
309~347	480 (6) / 69
≥348	189 (2) / 28

多変量調整*

<89	2,210 (29) / 183
89~176	3,985 (53) / 451
177~265	985 (13) / 146
266~353	241 (3) / 29
354~442	96 (1) / 17
≥443	62 (1) / 11

<193	1,167 (15) / 76
193~231	2,246 (30) / 218
232~270	2,197 (29) / 259
271~308	1,300 (17) / 187
309~347	480 (6) / 69
≥348	189 (2) / 28

ハザード比 (95%信頼区間)

* : 年齢、性別、高血圧、喫煙、アルコール摂取量、心房細動、脂質低下療法、ホルモン補充療法、閉経状態で調整

対象 : Copenhagen City Heart Studyに参加した女性7,579例

方法 : ベースライン時に非空腹時トリグリセライドおよび総コレステロールを測定、層別化し、その後最大33年間の前向き追跡調査を行い、各群の虚血性脳卒中発症リスクを検討した。

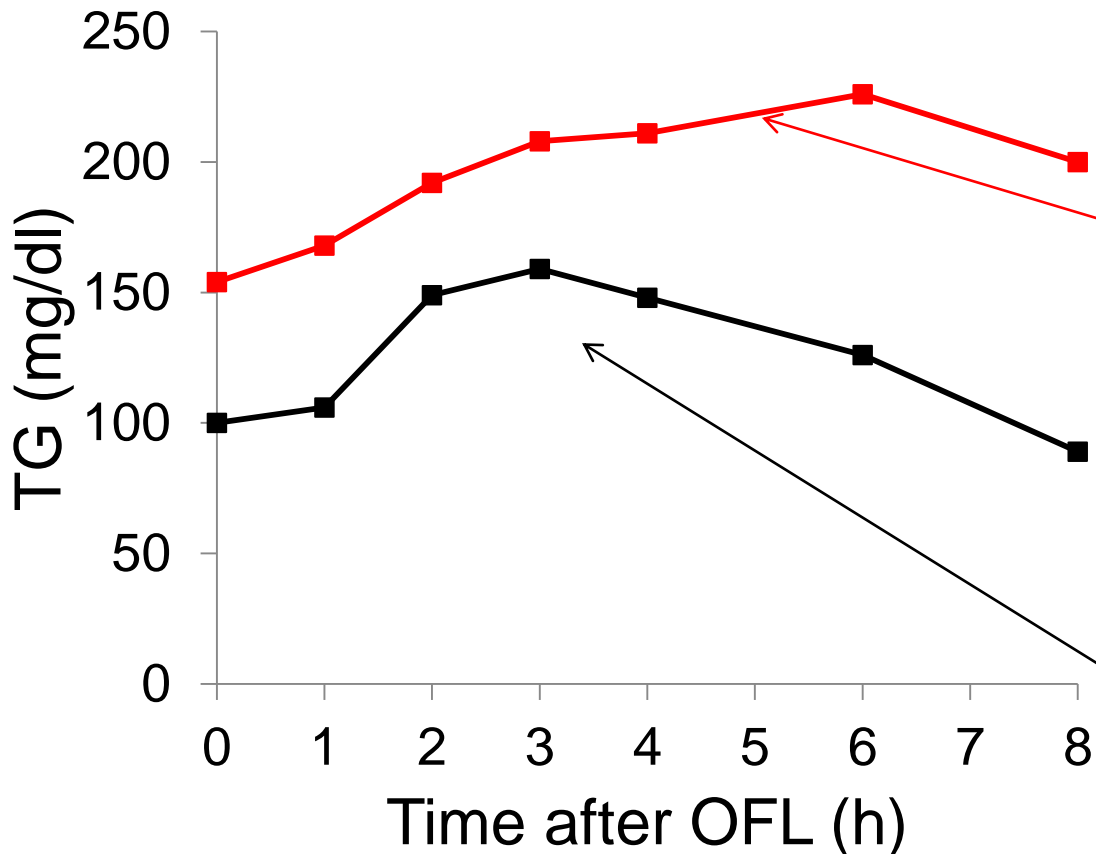
食後高脂血症とは

食後にカイロミクロンレムナントを中心としたTG-rich lipoproteinsが血中に蓄積し、高TG血症が遷延した状態で、動脈硬化惹起性である

(Zilversmit 1979)

I Ib型高脂血症に伴う食後高脂血症 -脂肪負荷試験-

■ 正常群 ■ IIb型高脂血症患者

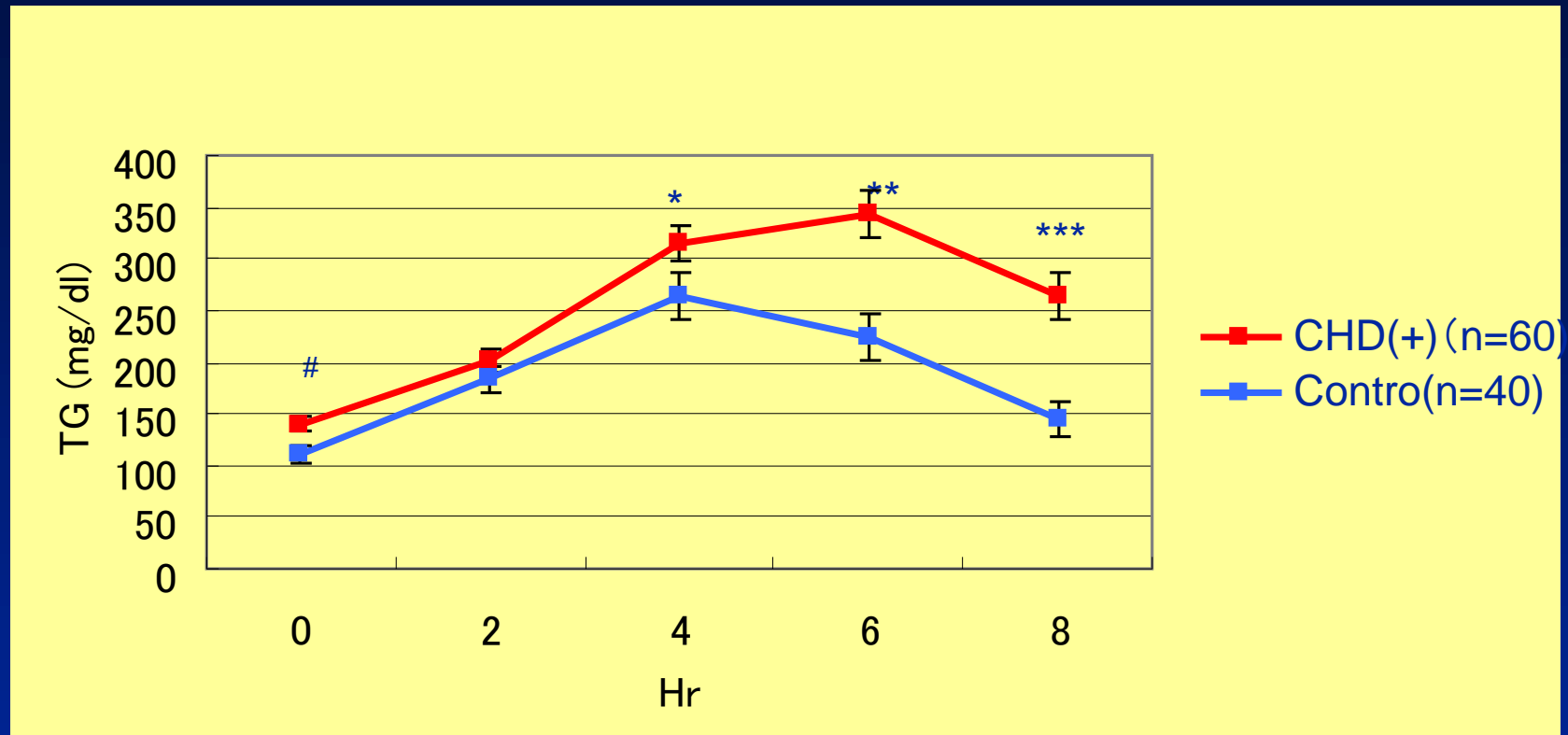


- TG peakの遅延
- TG低下の遅延
- 空腹時でのTG高値

- 正常では食後3-4時間にTGのpeak
- 6-8時間後に空腹時TG値に戻る

(終夜絶食ののち30%fat含有オフトクリームを体表面積1m²当り30g摂取)

冠動脈疾患患者および健常コントロールにおける 高脂肪食負荷後の血清中性脂肪濃度



$P < 0.05$ (CHD(+)) vs control)

* $P < 0.05$ (CHD(+)) vs control), ** $P < 0.01$ (CHD(+)) vs control), *** $P < 0.01$ (CHD(+)) vs control)

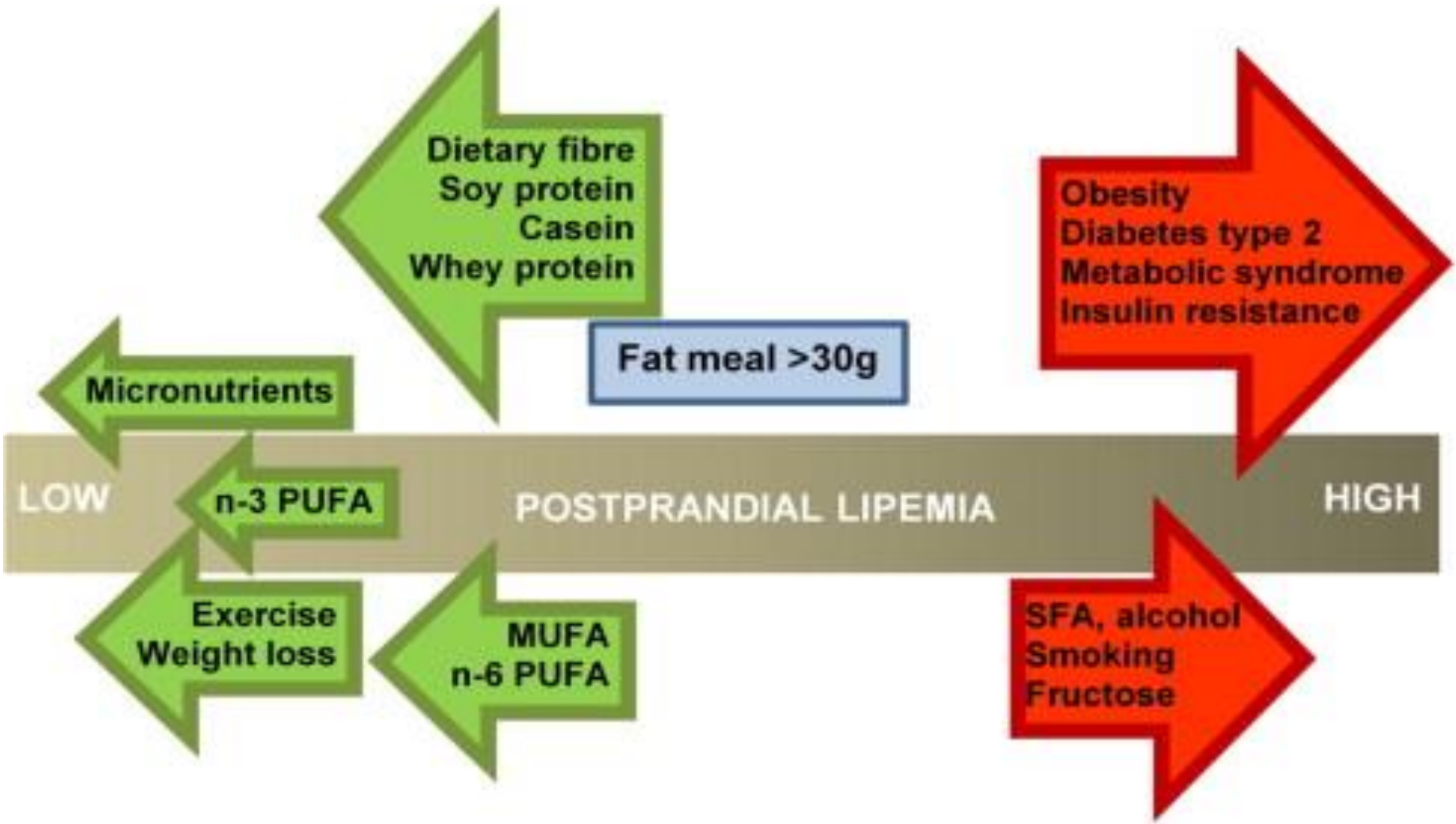
fatty meal contained 729 kcal per square meter of body surface and consisted of 5.3 g protein, 24.75 g carbohydrate, 240 mg cholesterol, and 65.2 g fat (from heavy whipping cream) with a polyunsaturated to saturated fat ratio of 0.06

Patsh JR et al: *ATVB* 12:1336-1345, 1992

Factors and Diseases Affecting Postprandial Hypertriglyceridemia

	Extent of change in postprandial lipaemia
Dietary factors	
Amount of fat (meal)	+++
Type of fat (meal)	+ / - (depending on type of fat)
Type of fat (habitual diet)	+ / - (depending on type of fat)
Carbohydrates	++
Protein (meal)	No / - (depending on type of protein)
Alcohol	++
Fibre	No / - (depending on type of fibre)
Lifestyle factors	
Physical exercise	- -
Tobacco use	++
Physiological factors	
Gender	+ (males)
Age	+
Menopausal status	+ (postmenopausal status)
Physiopathology	
Fasting triacylglycerolaemia	+++
Central obesity	++
Insulin resistance/type 2 diabetes	++

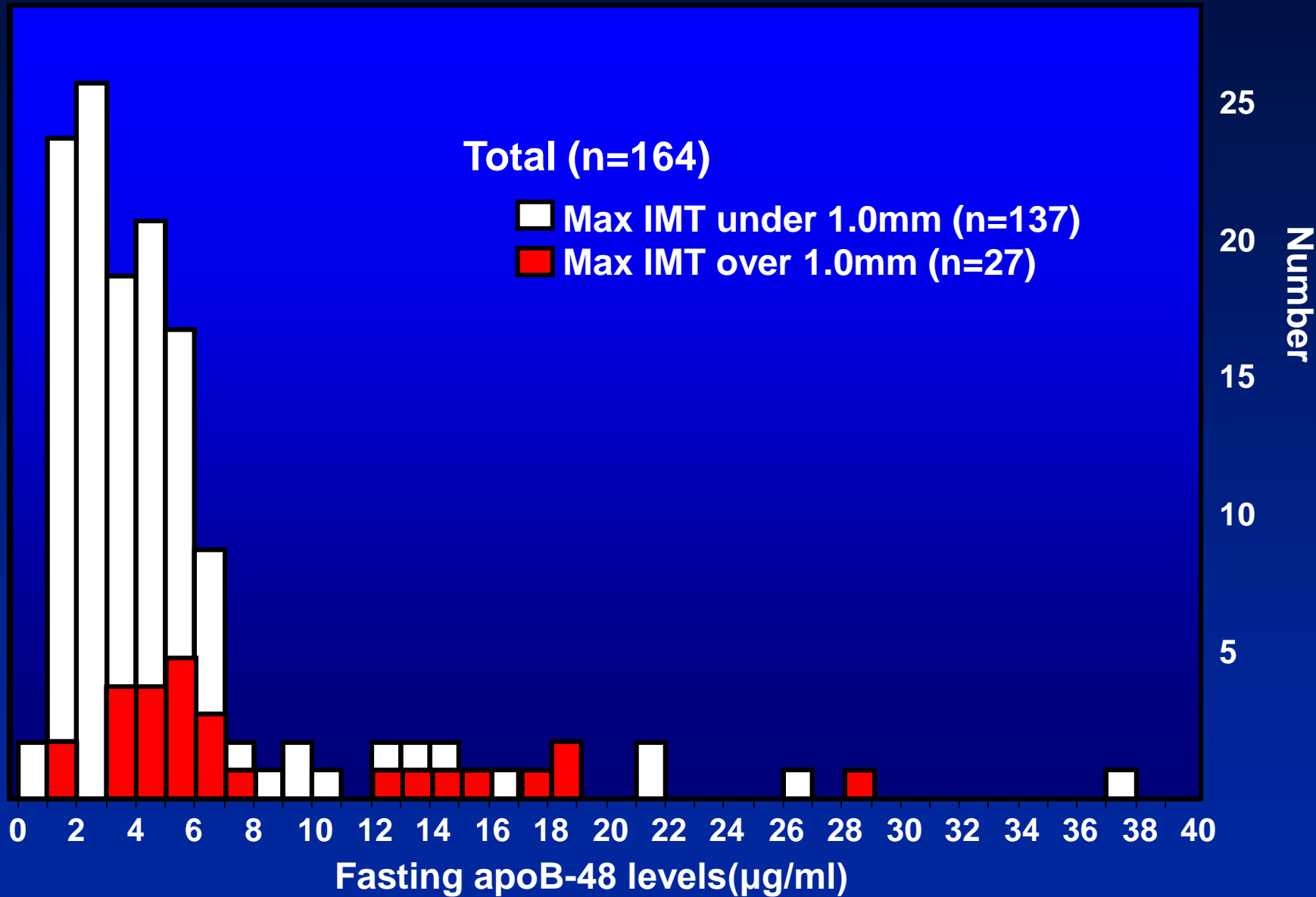
Factors Affecting Postprandial Hyperlipidemia



本日のトピックス

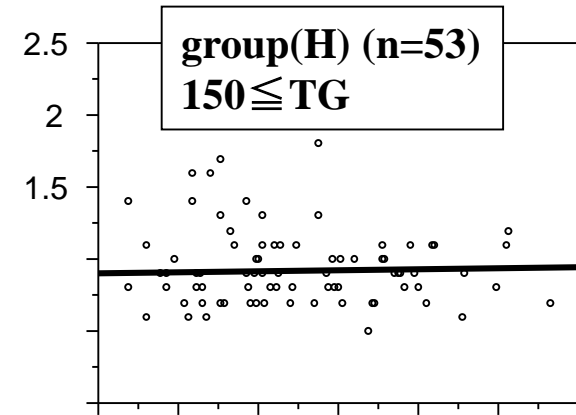
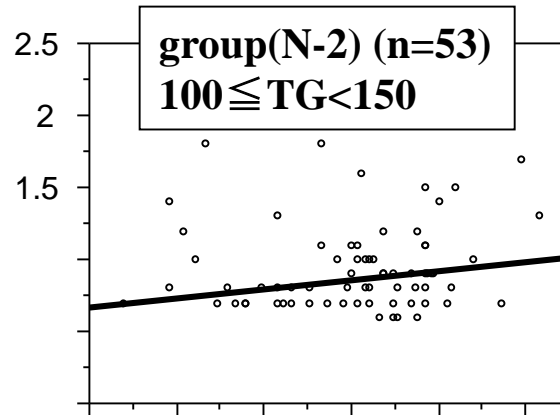
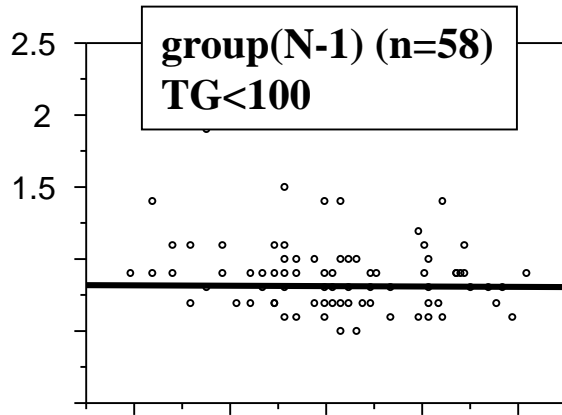
- 高TG血症、高レムナント血症の臨床的意義
- レムナントの評価法
- 食後の血清リポ蛋白・アポ蛋白の変動
- 食後高脂血症と粥状動脈硬化
- 頸動脈硬化症・冠動脈疾患とアポB48
- 食後高脂血症の薬物治療

Distribution of Fasting Serum ApoB-48 Levels in Subjects With or Without Intima Media Thickness of Carotid Arteries



空腹時apoB-48はTG正常群 ($100 < TG \leq 150 \text{mg/dl}$) において頸動脈IMTと相関する

Nakatani K, Masuda D, Yamashita S et al, *Atherosclerosis*. 2011;218(1):226–32.

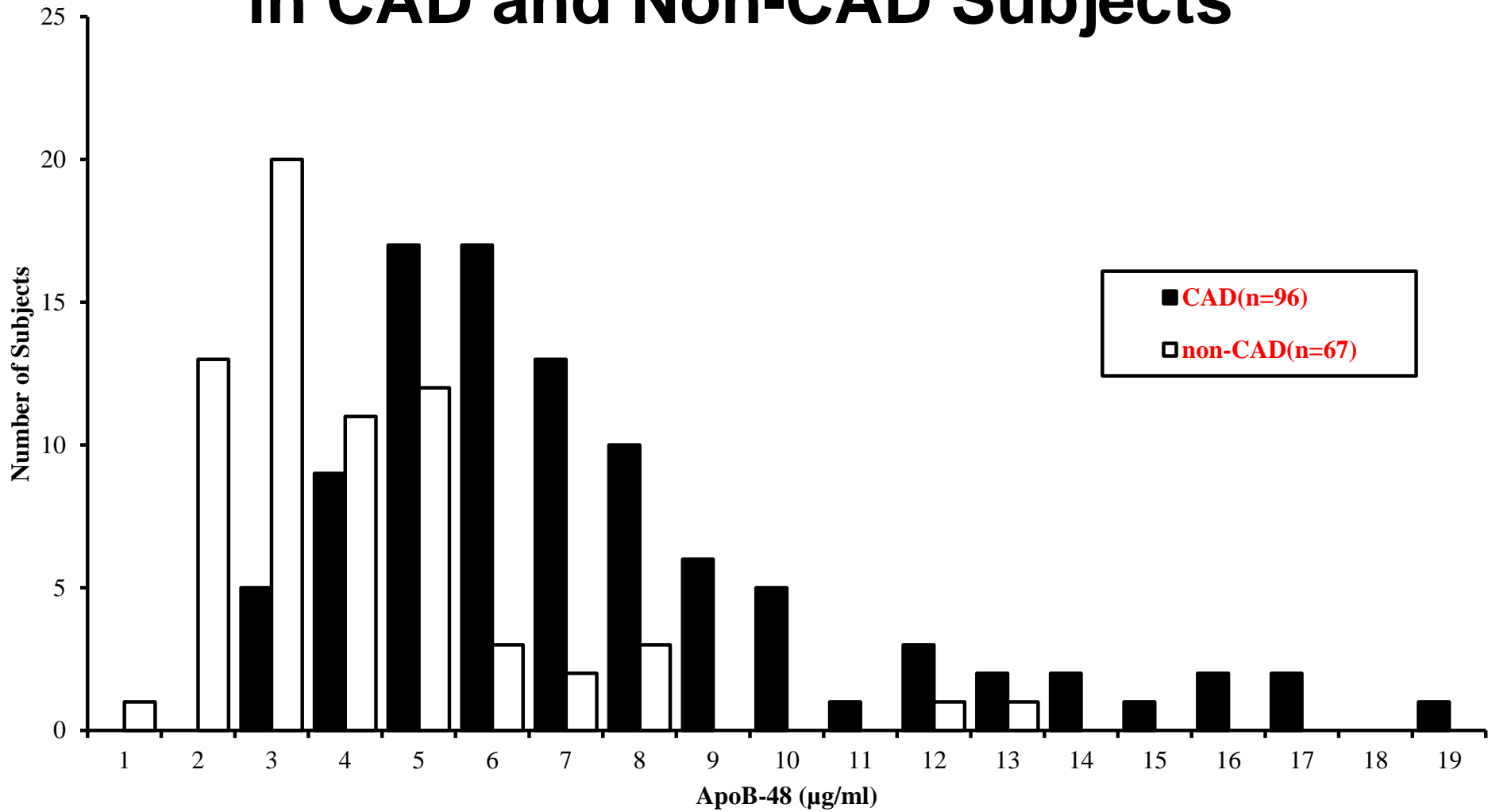


	all subjects		group (N-1) TG < 100		group (N-2) $100 \leq TG < 150$		group (H) $150 \leq TG$	
	F value	p value	F value	p value	F value	p value	F value	p value
Age	18.889	<0.0001	not remain		5.51	0.023	12.603	0.0009
sBP	6.467	0.0120	not remain		not remain		8.249	0.0060
ln apoB-48	5.542	0.0198	not remain		5.106	0.0283	not remain	
HbA1c	2.541	0.1129	6.123	0.0164	2.098	0.1538	not remain	

Stepwise Multiple Regression Analysis of Max-IMT

(Stepwise multiple regression analysis was used to determine independent predictors of max-IMT measurement with p value-to-enter and p value-to-retain set at 0.20. explanatory variables; Age, sBP, dBP, TC, ln TG, LDL-C, HDL-C, apoB-48, apoB-100, ln RemL-C, FPG, HbA1c, ln HOMA-IR, and IRI)

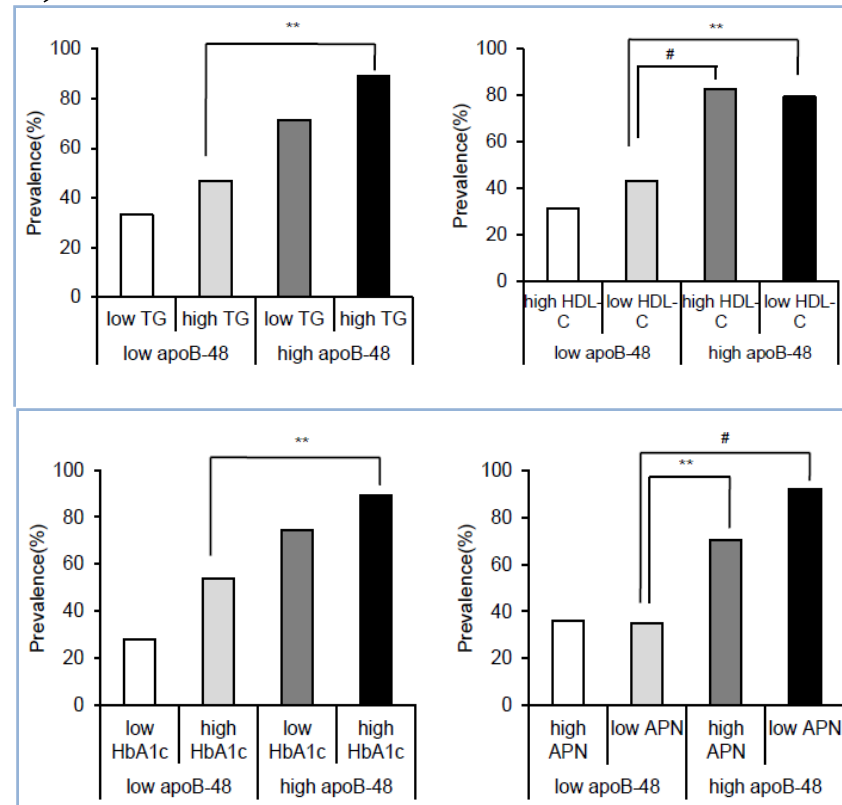
Distribution of Fasting Serum Apo B48 Levels in CAD and Non-CAD Subjects



空腹時apoB-48は冠動脈疾患罹患率と相関し、apoB-48高値はMetSのリスク因子との併存により罹患率を増悪する

Masuda D, Yamashita S et al, *Eur J Clin Invest*

	Univariate p value	Multivariate p value
age	0.1581	-
sex	0.3698	-
Log-BMI	0.4645	-
Smoking	0.0492	-
TC	0.7440	-
LDL-C	0.8508	-
HDL-C	0.0085	0.3721
TG	0.0017	0.1098
Systolic BP	0.9747	-
Diastolic BP	0.6757	-
FPG	0.0081	0.6110
HbA1c	0.0008	0.3036
Log-apoB-48	<0.0001	<0.0001
Log-APN	0.0239	0.6039



- TG ≥ 150 mg/dl、HDL-C ≤ 40 mg/dl、HbA1c $\geq 5.8\%$ 、adiponectin(APN) < 4.0 μ g/mlとそうではない集団においてCAD罹患率を比較
- apoB-48値 < 5.0 μ g/mlおよびapoB-48値 ≥ 5.0 μ g/mlで4群に分けて罹患率の有意差を検討(by chi-square test)

Univariate and Multivariate Analyses of correlations between CHD and various parameters
 Univariate; Pearson's correlation analysis,
 Multivariate; Stepwise multiple regression analysis.

本日のトピックス

- 高TG血症、高レムナント血症の臨床的意義
- レムナントの評価法
- 食後の血清リポ蛋白・アポ蛋白の変動
- 食後高脂血症と粥状動脈硬化
- 頸動脈硬化症・冠動脈疾患とアポB48
- 食後高脂血症の薬物治療

■空腹時および食後高脂血症は動脈硬化性疾患のリスク状態であるが、その中心にはカイロミクロンレムナントの蓄積が存在し、空腹時apoB-48濃度値は食後高脂血症および動脈硬化性疾患に相関している

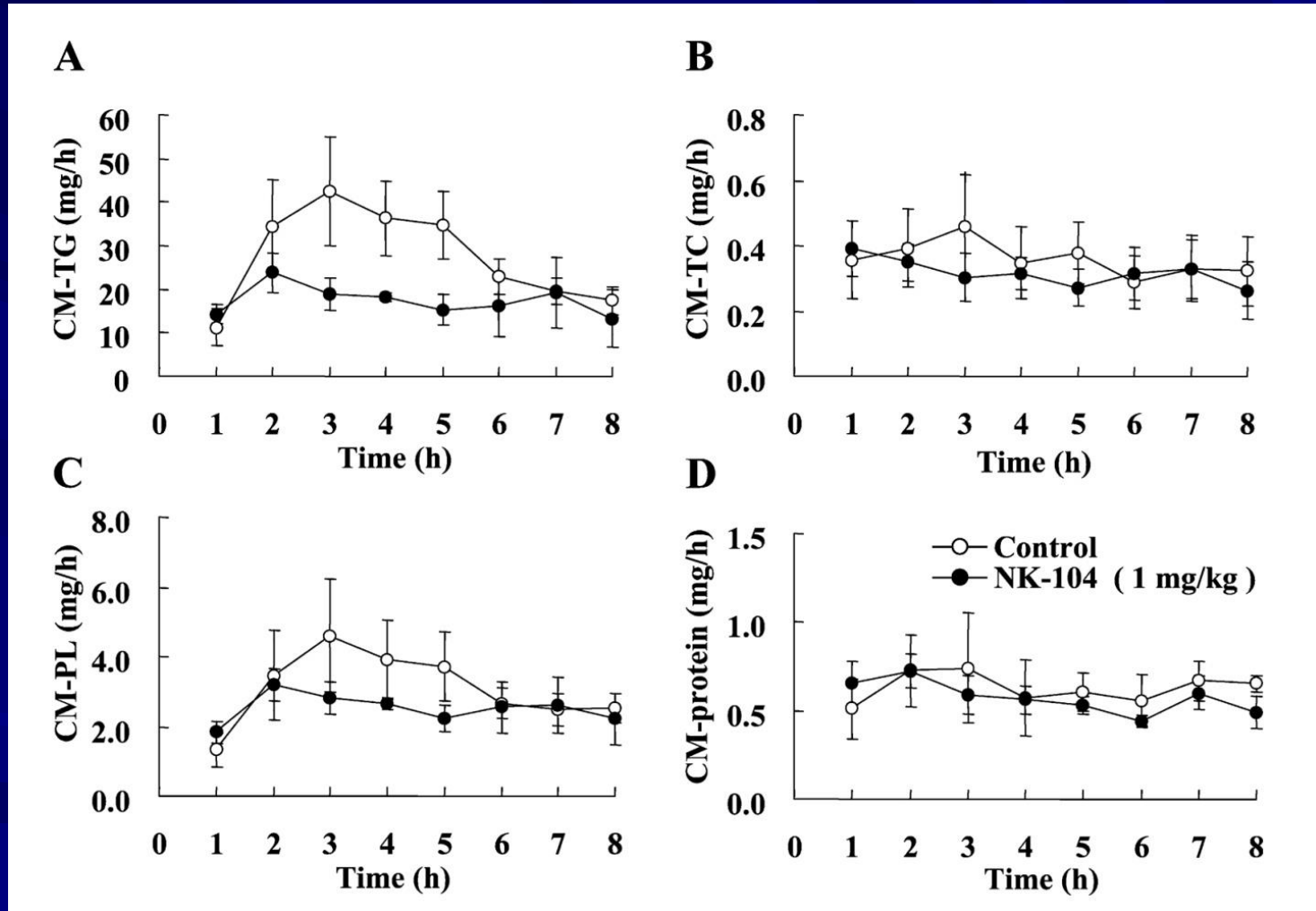


**食後のカイロミクロンレムナント蓄積に対する
治療介入が必要である**

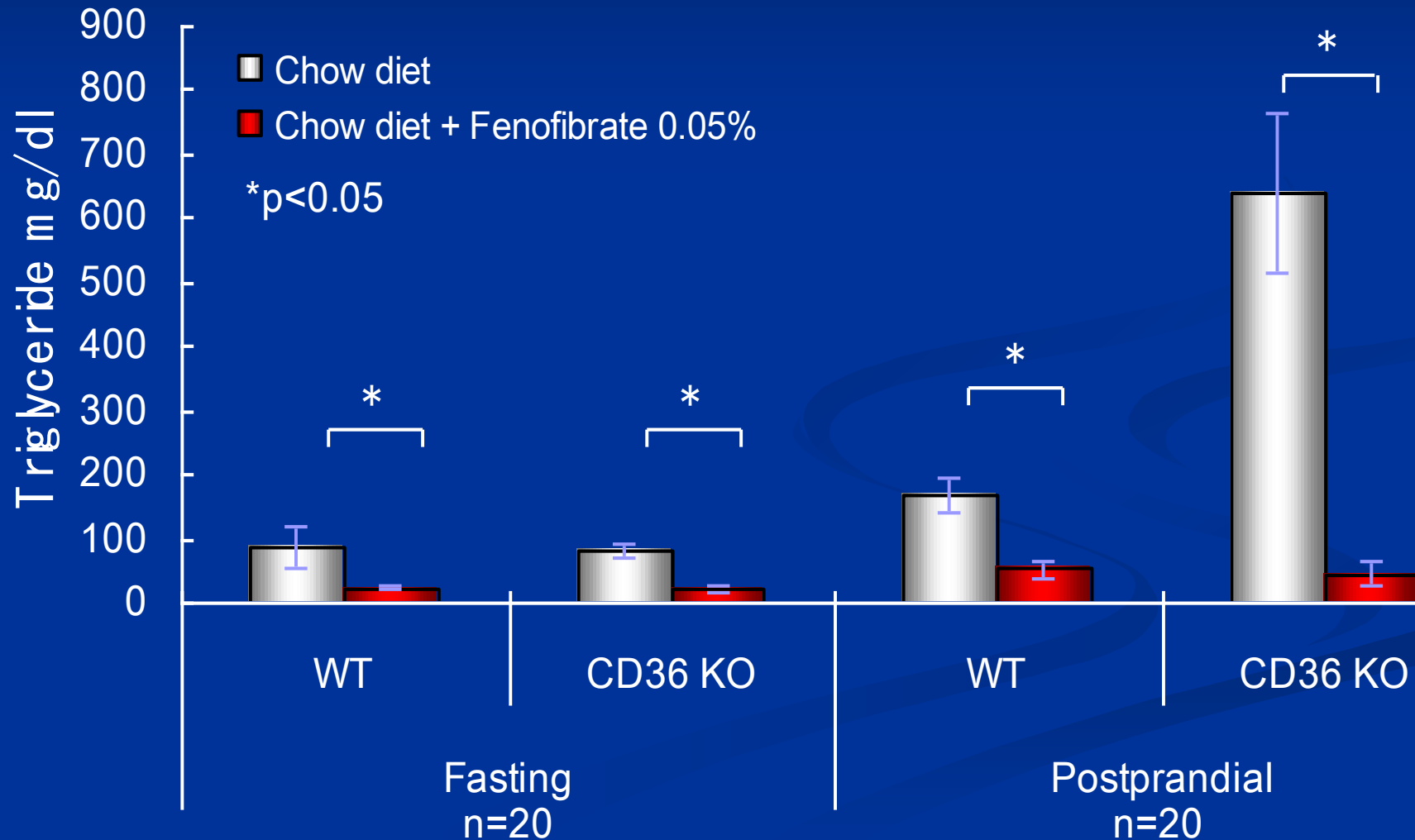
食後高脂血症の薬物治療

- スタチン
- フィブラート
- エゼチミブ
- EPA、EPA/DHA製剤
- 一部の糖尿病治療薬
- その他

Effect of Pitavastatin on Chylomicron Secretion into Lymph after OFL of Rats



Administration of Fenofibrate Reduces Fasting and Postprandial Plasma Triglyceride Concentrations in Wild-type and CD36-null Mice



Ezetimibeの作用機序

食事由来コレステロール
(250-500 mg)

胆汁由来コレステロール
(1000 mg)

Intestinal Enterocyte

Cholesterol Intake

Luminal Cholesterol

Bile Acids

Micellar Cholesterol

Absorption
~50%

Chol. Syn.

ABCG5
ABCG8

Phytosterols

SR-B1

NPC1L1

Cholesterol Esters

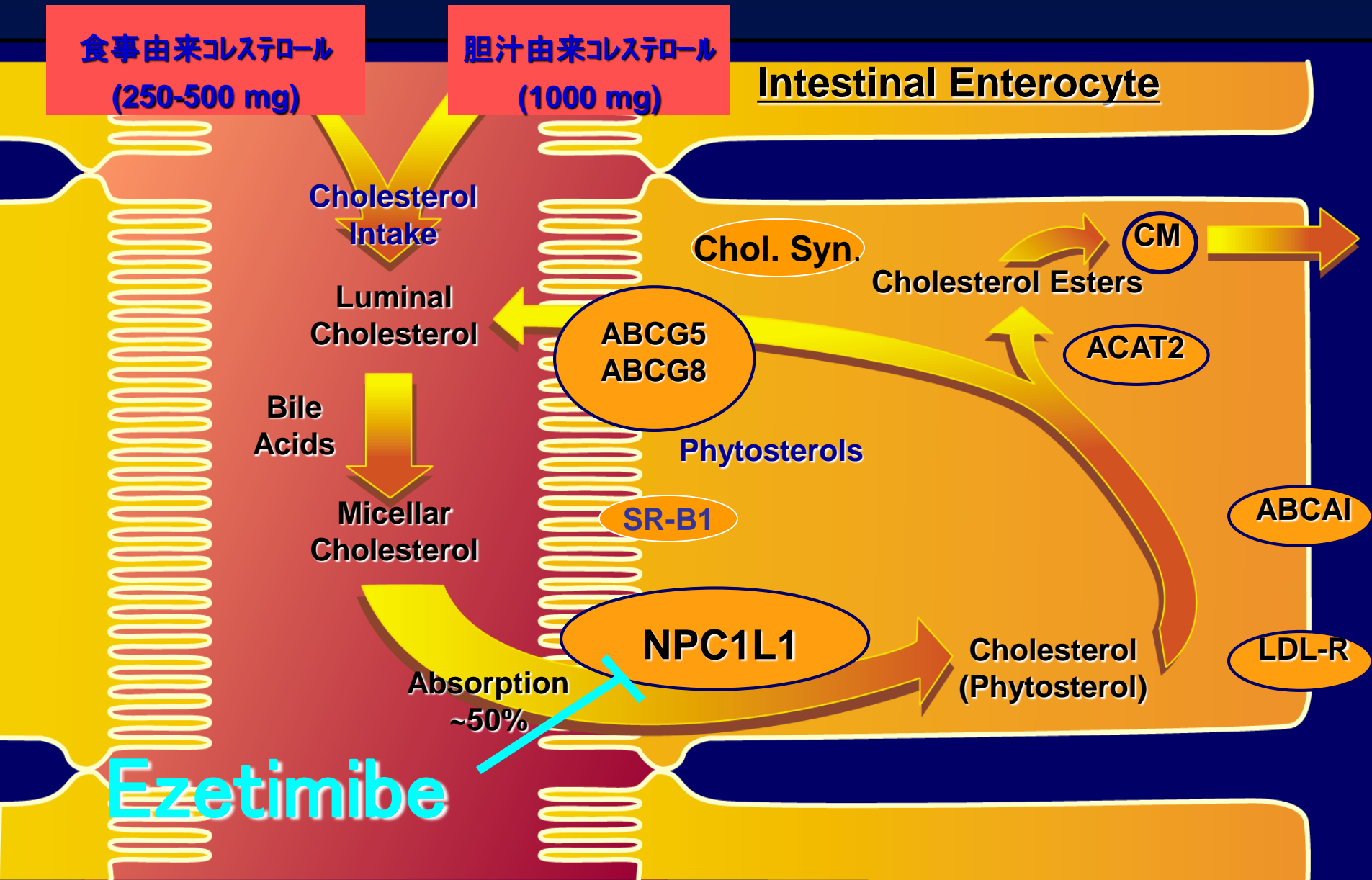
ACAT2

CM

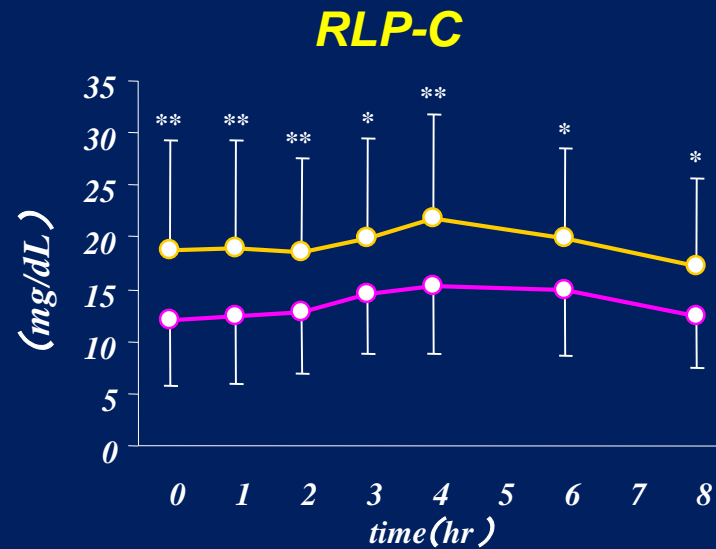
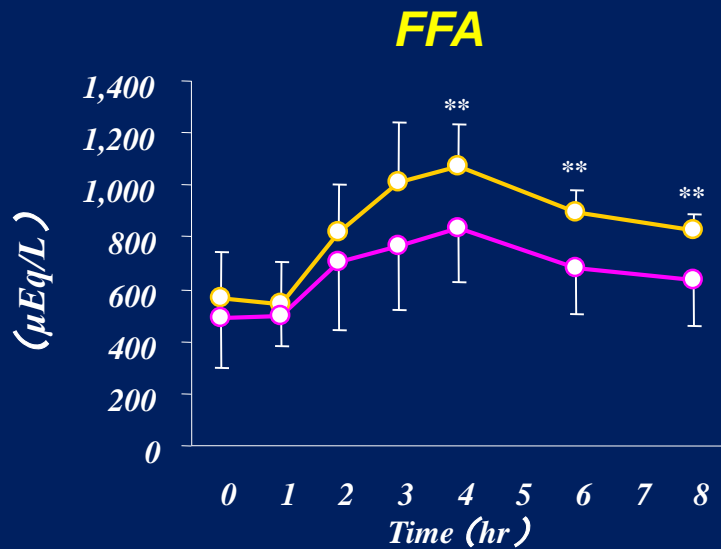
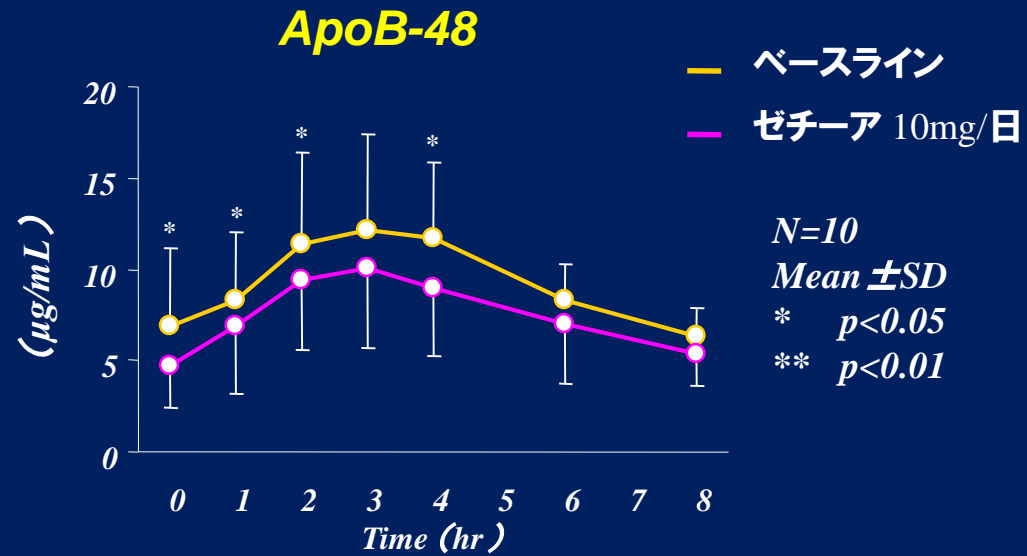
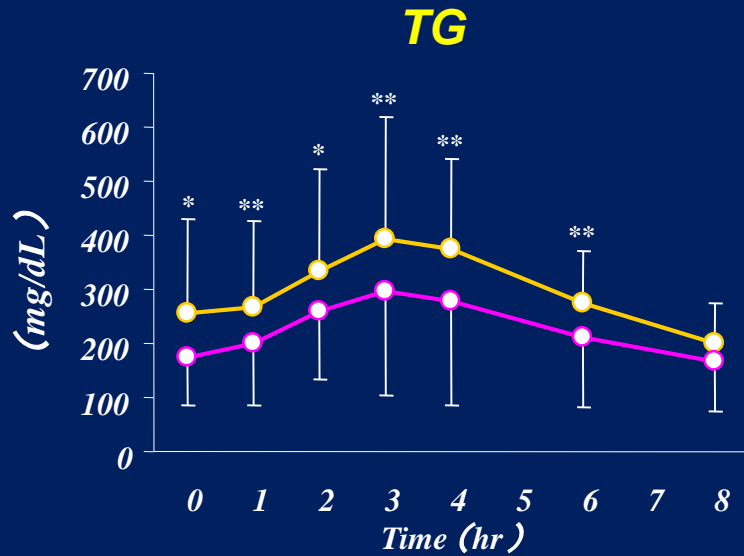
ABCA1

LDL-R

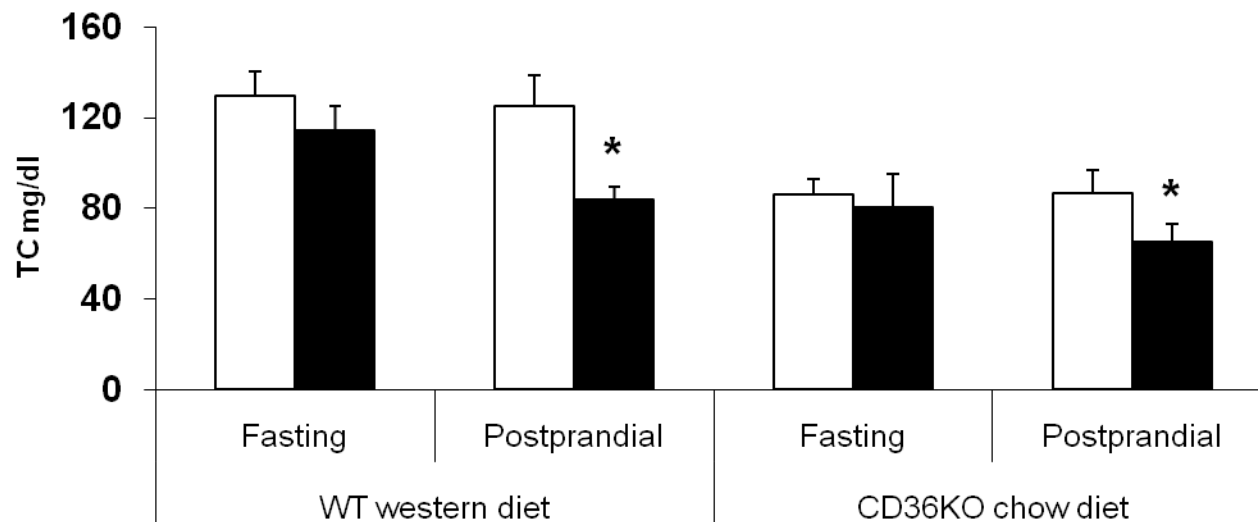
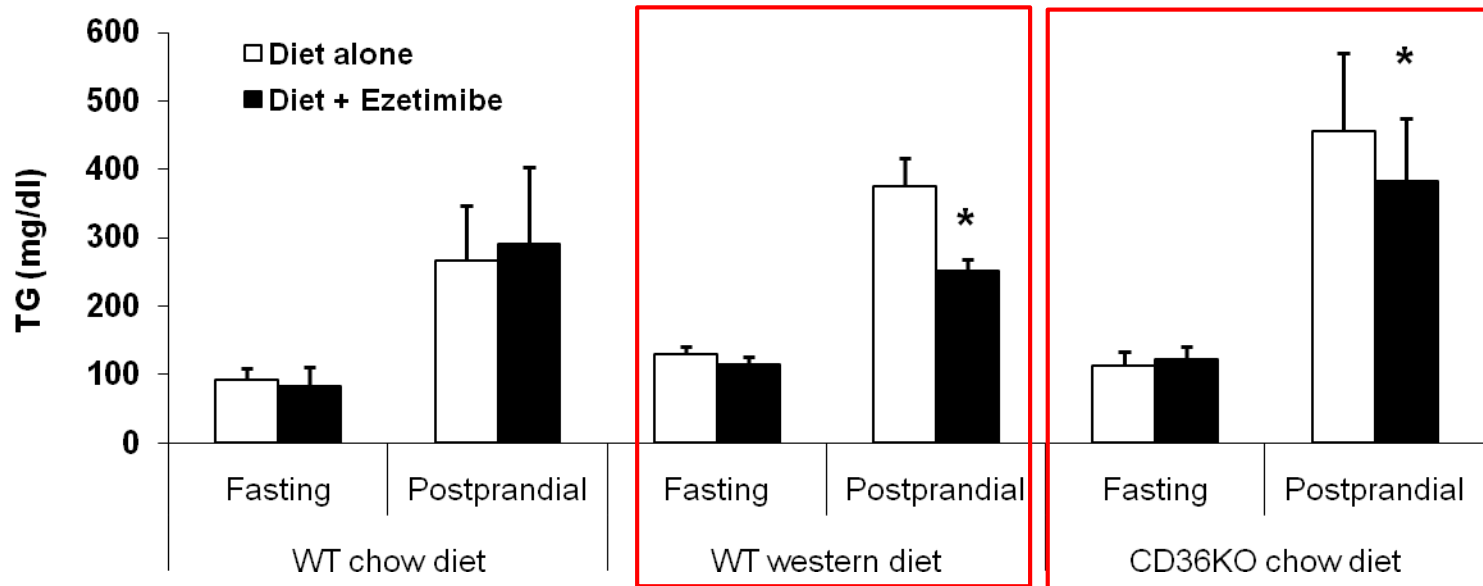
Ezetimibe



エゼチミブの食後高脂血症に及ぼす効果

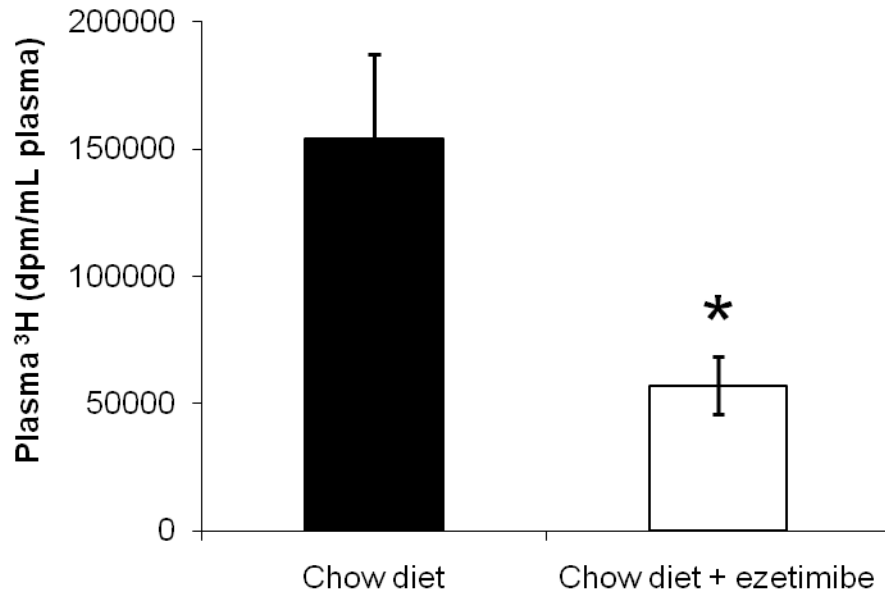


Ezetimibe Reduces Postprandial Cholesterol and TG Levels

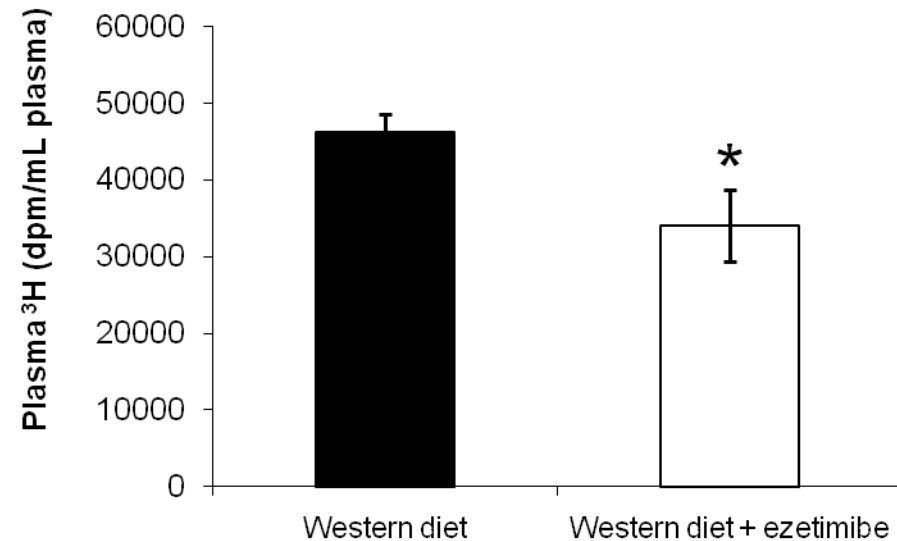


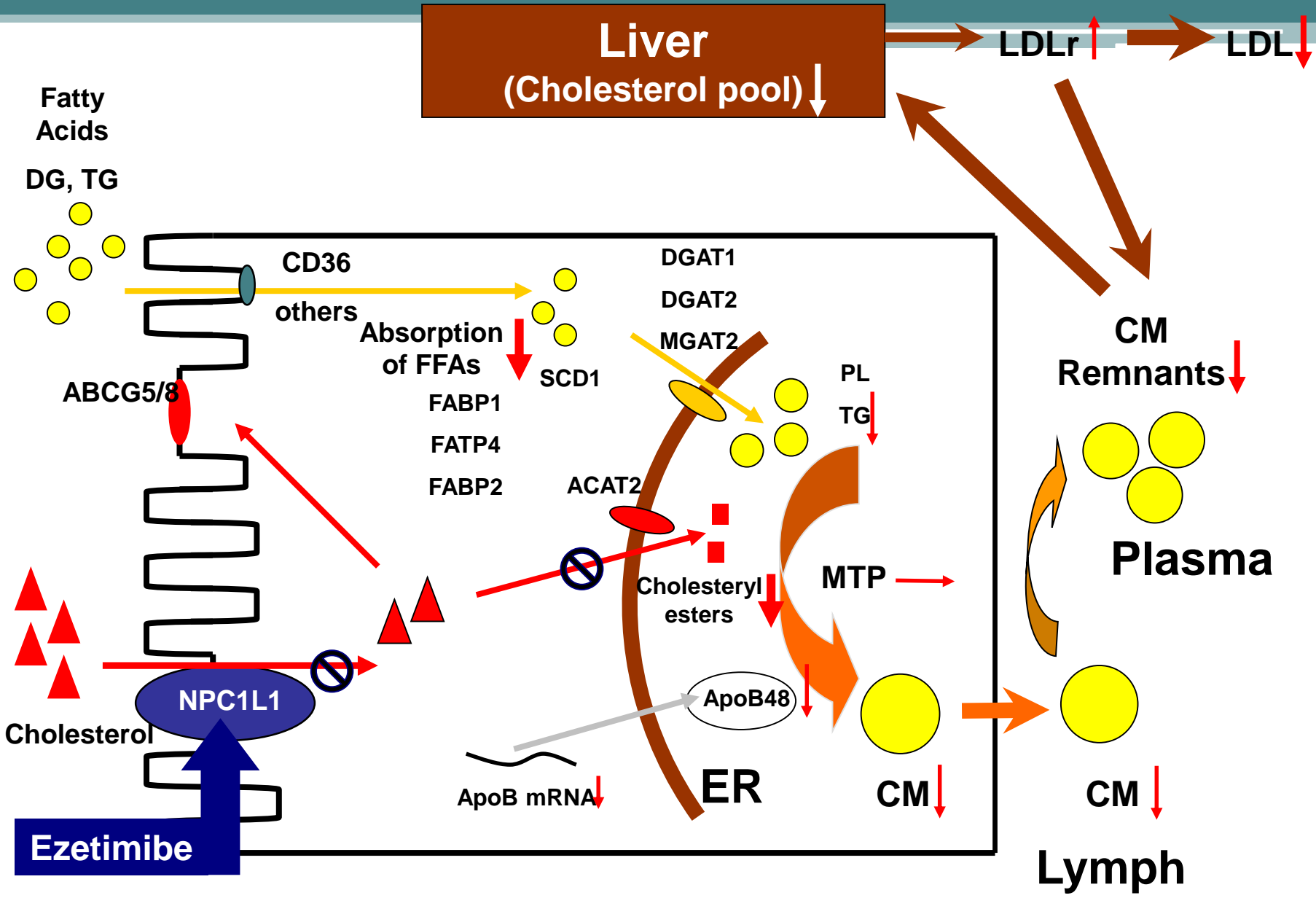
Ezetimibeは小腸での³H-labeledオレイン酸の吸収を抑制する (CD36KOマウスおよびWTマウス)

Intestinal absorption of labeled triolein in CD36KO mice



Intestinal absorption of labeled triolein in WT mice





Liver
(Cholesterol pool) ↓

LDLr ↑ → LDL ↓

CM Remnants ↓

Plasma

CM ↓
Lymph

Fatty Acids
DG, TG

CD36
others

ABCG5/8

Absorption of FFAs

SCD1

FABP1
FATP4
FABP2

DGAT1
DGAT2
MGAT2

PL
TG ↓

ACAT2

Cholesteryl esters ↓

MTP →

ApoB48 ↓

ER

CM ↓

Cholesterol

NPC1L1

Ezetimibe

ApoB mRNA ↓

食後高脂血症の薬物治療

■ スタチン

■ フィブラート

■ エゼチミブ

■ EPA、EPA/DHA製剤

■ 糖尿病治療薬

■ その他

食後高脂血症の薬物治療

- スタチン
- フィブラート
- エゼチミブ
- EPA、EPA/DHA製剤
- 糖尿病治療薬
- その他

Take Home Messages

- **レムナントの増加を評価することは重要である**
- **食後高脂血症は粥状動脈硬化を引き起こす**
- **食後高脂血症ではカイロミクロンレムナントの代謝が遅延する**
- **空腹時アポB48レベルは頸動脈IMT肥厚や冠動脈疾患と関連する**
- **脂質異常症治療薬や一部の糖尿病治療薬で食後高脂血症が改善する**