メタボリックシンドロームにおけるHDLコレステロール値は性差を考慮しなくてよいか？

はじめに
メタボリックシンドロームで認められる脂質異常はトリグリセライド値の増加とHDLコレステロール値の低下であり、small dense LDLの増加も特徴である。国内外の疫学調査により、HDLコレステロールの低値は独立した冠動脈疾患危険因子として確立されている。またHDLコレステロール値には性差があり、女性が男性より高値であることから欧米では男女で異なった基準値を設定している。わが国のメタボリックシンドローム診断基準は1）、男女ともに低HDLコレステロール血症の基準値は40mg/dl未満となっている。

本稿では、わが国のメタボリックシンドローム診断基準に用いられている低HDLコレステロール血症の基準値に、性差を考慮すべきか否か検討した。

HDLの代謝
HDLは、コレステロールの逆転送系に重要な役割を果たしている。HDLは不均一な粒子であり、主要なアポ蛋白は肝および小腸で産生されるアポA-Iである。コレステロール逆転送の最初のステップである未梢細胞からコレステロールの引き抜きは、細胞膜にあるATP-binding cassette transpoterA1（ABCA1）の作用を介しlipid poor apoA-Iに取り込まれ、原始(nascent)HDLとなる。さらに、レシンチン・コレステロールアシルトランスフェラーゼ（LCAT）の作用によりエステル化され、コレステロールエステルはHDL粒子の内部へ詰め込まれる。こうしてHDLは円盤状から球状となる。その間HDLは、カイロミクローム、VLDLがリポ蛋白リバーゼにより水解され生じた遊離コレステロール、リン脂質、アポCを受けとり、HDL3から成熟した粒子の大きなHDL2へと転換されている。

HDL内コレステロールエステルは、コレステロールエステル転送蛋白（CETP）によりVLDL、LDLへ運ばれ、LDLレセプターを介し肝臓に取り込まれる。一部は最近明らかにされたHDLレセプター（SR-B1）を介し、直接肝臓およびステロイドホルモン産生臓器に運ばれる。さらに、HDLはコレステロールの輸送だけでなく、抗酸化作用、急性相反応蛋白であるHプトグロビンの輸送などの抗炎症作用、抗血管作用、血管保護作用など多様な機能を有している。

HDLコレステロール基準値
メタボリックシンドロームにおける低HDLコレステロール血症の診断基準値は、わが国では男女ともHDLコレステロール値40mg/dl未満

Key words] HDLコレステロール、性差、メタボリックシンドローム、診断基準
表1 メタボリックシンドロームの診断基準値
HDLコレステロール（mg/dl）

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>男性</td>
<td>&lt;40</td>
<td>&lt;40</td>
<td>&lt;40</td>
</tr>
<tr>
<td>女性</td>
<td>&lt;40</td>
<td>&lt;50</td>
<td>&lt;50</td>
</tr>
</tbody>
</table>

IDF：国際糖尿病連合。

図1 HDLコレステロール値と年齢

である1）。海外では、国際糖尿病連合（IDF）および米国のATP IIIでは男性40 mg/dl未満、女性50 mg/dl未満、また世界保健機構（WHO）では男性35 mg/dl未満、女性39 mg/dl未満と、いずれも男性よりも女性が高く設定されている（表1）。海外の基準で女性のHDLコレステロール値が高く設定されている理由は、疫学調査の結果、女性が男性よりHDLコレステロール値がおよそ10 mg/dl高いことを考慮している。

表2 内臓肥満の有無と年齢調整HDLコレステロール値

<table>
<thead>
<tr>
<th>内臓肥満の有無</th>
<th>男性</th>
<th>女性</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>なし</td>
<td>57.7 ± 14.2</td>
<td>51.7 ± 13.9</td>
</tr>
<tr>
<td>あり</td>
<td>65.1 ± 14.5</td>
<td>59.8 ± 12.5</td>
</tr>
</tbody>
</table>

（文献2より引用）

図2 HDLコレステロール値の分布

内臓肥満と年齢調整HDLコレステロール値

わが国のメタボリックシンドロームの発症基準である男性85 cm以上、女性90 cm以上を内臓肥満と定義した1）。2000年の日本人の血清脂質調査の結果、内臓肥満の有無と年齢調整したHDLコレステロール値の関係においては、非内臓肥満群に比べ内臓肥満群では男性平均6 mg/dl、女性平均5.3 mg/dlと、男女ともに同等のHDLコレステロール値の低値を認めた（表2）。この結果は女性が男性よりHDLコレステロール値が高いが、内臓肥満によるHDLコレステロール値の低値には性差がないことを示している。

一般集団におけるHDLコレステロール値の分布

2000年に実施された日本人の血清脂質調査の結果、性、年齢別HDLコレステロール値の推移は加齢に伴い、男性では変化を認めなかったが、女性では、40歳代から緩やかに低下傾向を認めた（図1）2）。男性と比べ女性のHDLコレステロール値は、20歳代から70歳代まで一貫して高

日本循環器学会専門医誌 循環器専門医第17巻第1号 2009年3月

NII-Electronic Library Service
図3 低HDLコレステロール血症の頻度と性別・年齢

<table>
<thead>
<tr>
<th>年齢</th>
<th>20-29</th>
<th>30-39</th>
<th>40-49</th>
<th>50-59</th>
<th>60-69</th>
<th>70-79</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>HDL-C&lt;40mg/dl</td>
<td>8.29</td>
<td>12.17</td>
<td>17.71</td>
<td>10.97</td>
<td>6.89</td>
<td>13.25</td>
</tr>
</tbody>
</table>

表3 メタボリックシンドロームおよび代謝異常の頻度

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>男性(%)</th>
<th>女性(%)</th>
<th>全体(%)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>メタボリックシンドローム</td>
<td>12.1</td>
<td>1.7</td>
<td>7.8</td>
</tr>
<tr>
<td>内臓肥満</td>
<td>48.2</td>
<td>9.7</td>
<td>32.3</td>
</tr>
<tr>
<td>高トリグリセライド血症</td>
<td>31.3</td>
<td>11.2</td>
<td>23.0</td>
</tr>
<tr>
<td>低HDL-C血症</td>
<td>12.4</td>
<td>2.2</td>
<td>8.2</td>
</tr>
<tr>
<td>脂質代謝異常症</td>
<td>35.2</td>
<td>12.1</td>
<td>25.6</td>
</tr>
<tr>
<td>高血圧</td>
<td>25.4</td>
<td>19.5</td>
<td>22.9</td>
</tr>
<tr>
<td>耐糖能異常</td>
<td>14.4</td>
<td>7.0</td>
<td>11.3</td>
</tr>
</tbody>
</table>

（文献2より引用）

低HDLコレステロール血症の頻度

2000年の日本人の血清脂質調査の結果から、わが国の診断基準を用いたメタボリックシンドロームおよびメタボリックシンドロームを構成する代謝異常の頻度を表3に示した。メタボリックシンドロームの頻度は男性12.1％に比べ女性は1.7％と著しく低く、低HDLコレステロール血症の頻度も男性12.4％、女性2.2％と男性に比べ女性では著しい低値であった。また内臓肥満、脂質異常症、高トリグリセライド血症、高血圧、耐糖能異常いずれも男性に比べ女性の頻度が低かった。男性に比べ女性においてメタボリックシンドロームと内臓肥満の頻度が著しく低かった原因は、女性の内臓肥満診断基準（腹囲90cm以上）と考えられた。また女性において低HDLコレステロール血症頻度が著しく低かった原因は、低HDLコレステロール血症基準値（HDLコレステロール40mg/dl未満）が主な原因と考えられる。
栄養調査の結果と同じ傾向であった。

HDLコレステロール値と
冠動脈疾患発症・死亡リスク

男性6,408人を平均7.7年観察したKitamuraらの疫学調査によると、HDLコレステロール値40 mg/dl未満で心筋梗塞、虚血性疾患発症率が急に上昇することが示されている（図4）3）。約5万人の高コレステロール血症患者に全例simvastatinを投与し、冠動脈疾患と血清脂質値との関連を検討したJapan Lipid Intervention Study（JLIT）の性差解析において4）、HDLコレステロール値と冠動脈イベントは負の相関があり、男性では45 mg/dl未満で有意なリスクの上昇が、女性では有意ではないが50 mg/dl未満で急にリスクが上昇することが示されている（図5）。

また循環器疾患基礎調査対象者、約8,000人の追跡調査NIPPON DATA90における、10年追跡データのHDLコレステロール値と全死亡危険度の解析では、男女ともにHDLコレステロール値が低いほど全死亡危険度が高いことが示されている（図6、トレンドp値：男性0.05、女性0.02）5）。

メタボリックシンドロームにおける
低HDLコレステロール血症の診断基準値

わが国においても、男女ともにHDLコレステロール低値は冠動脈疾患の危険因子であること、女性は男性よりもHDLコレステロール値が約10 mg/dl高値であることが示されている。また男性はHDLコレステロール値40 mg/dl未満で、女性においては50 mg/dl未満では冠動脈疾患リスクが急に上昇することが示されている。わが国のメタボリックシンドロームにおける低HDLコレステロール血症基準値は、腹囲基準（90 cm以上）と同様に、女性の冠動脈疾患発症率（絶対リスク）が男性に比べ低いことからソフトに設定さ
冠動脈イベント：急性心筋梗塞，突然心臓死。
補正因子：年齢，高血圧症，糖尿病合併，BMI，心電図異常，CHD家族歴，喫煙習慣，飲酒。
***p<0.01, **p<0.001 vs 基準群。

図5 治療期間中HDLCコレステロール値と冠動脈イベントのリスク
（文献4より引用）

図6 HDLCコレステロール値と全死亡危険度
（文献5より引用）
れている。

メタボリックシンドロームという概念の設定は、生活習慣の修正により動脈硬化性疾患の危険因子や動脈硬化性疾患の発症を早期から予防することが目的である。メタボリックシンドロームはわが国においても増加傾向にあることから、動脈硬化性疾患の発症を増やさないためには、リスク保有者を広くスクリーニングする必要がある。そのためには基準値が厳しくなる。男性と比べ近藤

動脈イベント発症率の低い女性においても、生活習慣の改善でHDLコレステロール値の改善効果が得られることから（表4）6、わが国の女性に対する低HDLコレステロール血症の基準値を40 mg/dl未満から50 mg/dl未満に変更すべきと考える。

表4 HDLコレステロール値に及ぼす生活習慣改善の効果

<table>
<thead>
<tr>
<th></th>
<th>HDL-C値増加（%）</th>
<th>作用機序</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>有酸素運動</td>
<td>5-10</td>
<td>Pre-α-HDL↑, LPL↑, RCT↑</td>
</tr>
<tr>
<td>禁煙</td>
<td>5-10</td>
<td>LCAT↑, RCT↑</td>
</tr>
<tr>
<td>体重減少</td>
<td>0.35 mg/dl/kg</td>
<td>LCAT↑, LPL↑, RCT↑</td>
</tr>
<tr>
<td>アルコール摂取</td>
<td>5-15</td>
<td>ABCA-1↑, アポA-Ⅲ↑, CETP↓</td>
</tr>
<tr>
<td>食事 (n-3脂肪酸など)</td>
<td>0-5</td>
<td>LDL-C/HDL-C↓</td>
</tr>
</tbody>
</table>


(文献6より引用、改変)


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. 日内会誌 2005; 94: 188–203
4) Sasaki J, Kita T, Mabuchi H et al: Gender difference in

42