

薬物治療の適用とその意義

神奈川工科大学応用バイオ科学部栄養生命科学科教授

石川 俊次

（聞き手 大西 真）

大西 石川先生、脂質異常症の最新情報のシリーズということで、薬物治療の適用とその意義についていろいろ教えていただきたいと思います。

初めに、脂質異常症における薬物療法はどういった場合に適用になるか、そのあたりから教えていただけますでしょうか。

石川 脂質異常症の治療の基本は、食生活の是正とか、身体活動の増加や適正体重の維持、および禁煙などの生活習慣の改善ですが、一次予防においては生活習慣の改善を十分試みるにもかかわらず、LDLコレステロールが管理目標値に達しない場合、薬物療法を考慮することになります。二次予防の場合には、もっと積極的に薬物療法を併用することが多いです。

大西 実際に患者さんのリスク評価はどのようにしたらよろしいでしょうか。

石川 2012年に発行された日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患予防ガイドラインの改訂版では、従来の相対的評

価ではなく、絶対リスク評価をもとに患者さんのカテゴリー分類を行うようになりました。

簡単に説明させていただきますと、すでに冠動脈疾患の既往があれば二次予防、既往がなければ一次予防として扱いますが、一次予防グループはさらに3つのカテゴリーに分類されます。糖尿病、慢性腎臓病（CKD）、非心原性脳梗塞、末梢動脈硬化疾患があればカテゴリーⅢとします。それらの病気がない場合には、全国的な疫学調査の日本データ80に基づく10年間の冠動脈疾患の死亡確率が0.5%未満だったらカテゴリーⅠ、0.5～2%未満までがカテゴリーⅡ、2%以上をカテゴリーⅢとします。さらに、低HDLコレステロール血症とか早発性冠動脈疾患の家族歴、耐糖能異常（糖尿病は含まない）のうち1つ以上を有すると、カテゴリーを1段階上げることになっています。

大西 きちんとカテゴリーが分類されているということですね。

石川 そうなのです。

大西 次に、患者さんの管理目標値はどのように決めていらっしゃいますでしょうか。

石川 LDLコレステロールの管理目標値は、カテゴリーⅠだと160mg/dℓ未満です。カテゴリーⅡは140mg/dℓ未満、カテゴリーⅢが120mg/dℓ未満、二次予防群ですと100mg/dℓ未満としています。カテゴリーが高いほどリスクが高いわけで、その分だけ厳しい管理目標値を掲げることになります。また、一次予防群でも二次予防群でもそうですが、中性脂肪(TG)は150mg/dℓ未満、HDLコレステロールは40mg/dℓ以上と、それぞれ目標値を決めています。

大西 実際にLDLコレステロールが高い患者さんですが、どのような薬を使って治療したらよろしいでしょうか。

石川 まずスタチンです。スタチンの種類により異なりますけれども、LDLコレステロールの低下は20~50%と強力です。一次予防試験のWOSCOPSやわが国のMEGA Studyなどで動脈硬化疾患を減少させる効果が明らかにされています。副作用も少なく、世界中の多くの高脂血症患者がスタチンを服用しています。

しかし、若年者とか閉経前女性などは絶対リスクが低いので、たとえ管理目標値に達していない場合でも、生活習慣の改善のみで経過観察することができる可能性を考え、簡単にスタチンは処方しないという考えもあります。

ただし、LDLコレステロールが180mg/dℓ以上を持続する患者さんの場合には、家族性高コレステロール血症の可能性も考えて、薬物療法を考慮することが妥当だと思います。

大西 一方で、いろいろリスクのある方がいらっしゃいますが、そういう方の場合はどうでしょうか。

石川 例えば、2型の糖尿病とかCKDとか非心原性脳梗塞とか末梢動脈硬化などを合併する場合には、高リスクなので、早期から薬物療法を用いた積極的なLDLコレステロール低下療法を開始すべきです。二次予防の大規模臨床試験でも、スタチンによるLDLコレステロール低下療法が有効であることが、4S Study、CARE、LIPID Studyなどで確認されています。

それから、急性冠症候群に対するスタチン投与の安全性や心血管イベント抑制効果が報告されています。しかも長期的な心血管イベント抑制に発症早期からの厳格な脂質管理が重要であることも示されていますので、もっと積極的に脂質管理をしたほうがいいと考えられています。

大西 だいぶ様変わりしてきたということですね。それでは次に、LDLコレステロールを下げる薬として、今お話にあったスタチン以外にはどのような薬がありますか。

石川 一つは、昔からある薬ですが、陰イオン交換樹脂で、コレステリドと

かコレステラミンです。これはLDLコレステロールが高い脂質異常症が適用になりますが、副作用などでスタチンが使いにくい場合に適用になり、特に妊娠中あるいは妊娠の可能性がある場合は陰イオン交換樹脂が第一選択となります。便秘とか腹部膨満感などの副作用があります。吸収しないということもあり、重篤な副作用がないのが利点であると思います。

大西 ほかにはいかがですか。

石川 プロブコールがあります。これもLDLコレステロールが高い脂質異常症が対象ですが、黄色腫の退縮効果が認められていたり、強力な抗酸化作用を有しています。ただし、LDLコレステロールだけではなくて、HDLコレステロールも低下させるのが特徴で、そのために今あまり使われなくなってきました。

大西 それでは次に、中性脂肪が高い場合やHDLコレステロールが低い場合にはどのような薬が使われますか。

石川 高TG血症患者は実に多くいらっしゃいます。TGが高いのは、肝疾患や脳卒中のリスクであることも事実です。しかし、TGを低下させることのベネフィットを明白に示すエビデンスはまだ意外に少ないのです。TGが1,000mg/dlを超えるほど高いと、急性膵炎を予防しなければいけないので、まずフィブラート系薬剤投与が試みられます。EPAなどを含む魚油も使用さ

れます。TGが200~500mg/dl程度ですと、動脈硬化性疾患のリスクを低下させる目的でTGを低下させ、HDLコレステロールを上昇させるための治療薬を試みることも多いです。

大西 具体的なそれぞれの薬についておうかがいしたいのですけれども、まずフィブラートはいかがですか。

石川 これはTGを30~60%ぐらい減少させて、HDLコレステロールを5~15%ぐらい増加させます。LDLコレステロール値への影響は一定ではありません。フィブラートの冠動脈疾患予防研究というのがありますけれども、なかなか対象全体で統計学的に有意ない結果が出ているわけではありません。サブグループ解析をしてみて、高TGとか低HDLコレステロールのはっきりしたサブグループのみに冠動脈疾患のリスクを減少させるということが示されているのです。そこで対象の患者さんを選ばなければいけないというところがあります。

スタチンがLDLコレステロールだけでなく、TGを下げるということも重要視されています。LDLコレステロールも高く、TGが200~500mg/dlぐらいではスタチンがよく使われますし、実際にTG低下に有効です。各種スタチンのTGの低下効果を比較した米国の研究では、ロスバスタチンが20~25%ぐらい、シンバスタチンで20~28%、アトルバスタチンで12~18%、プラバ

スタチンで8~13%低下しています。

スタチンは、LDLコレステロールやnon-HDLコレステロール、アポBも減少させますし、大規模臨床試験で、TGが高い群でも、TGが高くない群でも、どちらも有意に冠疾患発症を減少させるという事実があります。やはりスタチンはたいへん重要な薬になっていると思います。

大西 最近、魚の脂が注目されていますけれども、EPAはいかがでしょうか。

石川 EPA、DHAですが、これらn-3系脂肪酸というのはTGを低下させるほかに、抗不整脈、抗凝固、抗炎症、内皮機能改善効果とか、血圧低下効果もあります。わが国で施行されたJELISというスタディでは、スタチンを服用している高コレステロール患者にEPAを併用した群では、有意な心血管イベントの二次予防効果が認められたのです。

大西 ニコチン酸も時々使われますね。

石川 これは昔から使われている薬で、TGを低下させますし、HDLコレステロールを増加させます。LDLコレステロールも低下させ、Lp(a)を低下

させます。ただ、皮膚のフラッシングとか、かゆみなどの副作用のため、使用する頻度はあまり多くないと思います。

大西 ハイリスクの方の場合、単剤だけでなく、併用する場合もありますが、この考え方はいかがでしょうか。

石川 複合型高脂血症とか混合型高脂血症で、LDLコレステロールも高いし、TGも高い、non-HDLコレステロールも高いような患者さんの場合には、いろいろな薬を組み合わせる必要があります。スタチンをまず使うことが多いのですが、その他にいろいろなものが加えられます。一つの候補はエゼチミブです。これを併用することによってスタチンの極量に達するぐらいまでにLDLコレステロールを下げる効果があるし、TGを下げる作用とか、HDLコレステロールを上げる効果が認められています。

フィブラートやn-3系脂肪酸と、ニコチン酸も使うことがありますが、フィブラートとスタチンの併用ではミオパチー、横紋筋融解症が出現することがあるので、十分な注意が必要です。

大西 どうもありがとうございます。