

脂質異常症治療の将来

防衛医科大学校抗加齢血管内科教授

池 脇 克 則

(聞き手 中村治雄)

中村 池脇先生、まず冒頭でうかがいたいのは、今、動脈硬化の主犯格として、脂質の面でいうとLDLだといわれていますが、それ以外に共犯者が幾つかいるわけですね。HDLとか、あるいはLp (a) とか、small denseとか、そういう共犯者をどうしたらいいでしょうか。

池脇 確かに、LDLに関してはスタチンという薬で、先生がMEGA studyでお示しになって、極めて有効であるということがわかってきました。ではそれ以外の脂質異常に対してどういうアプローチがあるのかということで、中性脂肪、small dense LDL、それとリンクした形で低HDL、それに対してどうアプローチするのか。なかなかこれは難しいところで、一般的には中性脂肪が高く低HDL血症といいますと、従来でしたらフィブラートを使うわけですが、フィブラートでは十分なエビデンスが示されていません。

中村 糖尿病では。

池脇 ある程度そういった脂質異常

に局限すると効いているという、後づけの解析がありますけれども、なかなかガイドラインのうでそれを推奨するほどのエビデンスではないですし、small dense LDLも悪玉だということが様々なコホートスタディでいわれてはいますけれども、small dense LDLを何か特異的に治療するといっても、なかなかないですし。

中村 基本的には中性脂肪をたたいてあげればいわけでしょう。

池脇 小さなLDLが大型化するという意味で、そういう意味では高中性脂肪血症の治療に準じたかたちでsmall dense LDLもよくなるのかと思いますけれども。

もう1点、Lp (a) については、リスクだとする論文も出ていますけれども、有効な薬物がなく、そのあたりで行き詰まりを感じているところです。

中村 まだまだ将来この辺が問題であるということでしょうか。

池脇 そうですね。

中村 今度は少し治療に話を向けた

いのですが、家族性高コレステロール血症（FH）の治療は、例数は少ないにしても、なかなかいい方法がない。例えば、PCSK-9というものをたたいてやるということでも、FHだとして、異常なレセプターがどんどん増えたとしても、あまり効率はよくないだろう。何か将来、FHの治療で、こういった方向へいくのではないかという示唆はありますか。

池脇 おそらくホモ接合体のFHですと、いくら治療によってLDL受容体の発現を増やしても、増やしたLDL受容体そのものが機能しないので意味がないのですけれども、ヘテロに限っていますと、半分は正常ですし、何らかの方法で、すなわちスタチン以外の方法でさらに発現を増やすということは有効ではないかと思っています。2011年来、PCSK-9の阻害薬、残念ながら、のみ薬ではなくて抗体治療ですけれども、FHの患者さんを含めてLDLコレステロールを4割から、場合によっては7割ぐらい減らしています。

中村 やってみる価値はあると思いますね、確かに。

池脇 もちろん、先生もFHのヘテロ接合体患者さんをたくさんご覧になって、私も時々感じますがけれども、何しろ治療前値がすごく高いので、スタチン、最近ではゼチーアを併用しても、まだ100mg/dl後半ぐらいの患者さんがけっこういらして、もう一押しそれを

下げたいというところに、このPCSK-9が使えるのではないかと期待しているところです。

中村 話がPCSK-9になったので、その辺をもう少し詳しくうかがいたいのですけれども、先生が言われたように、抗体だというのは、僕も使っていて、生体に対して、それに対する抗体ができる。何度かやっていくうちに何が問題か心配になるのですけれども、この辺はどうですか。

池脇 私も不勉強で、リウマチ領域での抗体治療はどうかというの知らないのですけれども、今のPCSK-9の治療というのも、PhaseⅡですとせいぜい12週ぐらいですし、ようやく今PhaseⅢが始まって、より長期の効果と安全性が見られるようになってきました。そういったところで免疫学的な異常がないかどうかとか、一部では血圧が上がる可能性も指摘されていますので、きちんとした検証を経て安全性が確立される必要があります。

中村 やはりのみ薬で欲しいですね。

池脇 日本で治験に参加している先生から聞いたのですけれども、2ccの注射を1日に3回しないといけないというのは、なかなか患者さんにとっては苦痛かなと思います。

中村 PCSK-9のインヒビションのお話が出たので、CETPの阻害、4つぐらい出てきて、2つほどだめになってしまったのですけれども、あと残っ

ている2つ、その辺に希望が持てるかどうか。

池脇 これはどなたに聞くかによって、いいという人と、そうではないという人に答えが分かれまして、私はCETP阻害はいいという立場ですから、多少バイアスがかかっているかもしれません。1つ目のトラセトロビクはCETPを阻害して、HDLコレステロールは70%ぐらい上がったのですけれども、血圧が上昇するということがあって、どうもそれが結果を悪い方向に傾けたのではないかと。

最近発表された報告でも心血管疾患抑制効果は示されませんでした。この試験ではダルセトラヒブという比較的マイルドなCETP阻害薬が使われました。現在残っている2剤は、HDLコレステロールを2倍、あるいはそれ以上にして、LDLコレステロールも3割前後は下げます。また、Lp(a)も下げるといっているので、まだ希望は持てると思っています。

中村 REVEAL試験なども始まりだしたわけですね。

池脇 強力なCETP阻害作用をもつアナセトラピグを使ったPhase II試験では、イベント数が少ないと報告されましたので、今進行中のPhase III試験の結果に期待したいところです。

中村 ジェネティックなアプローチをしてHDLコレステロールを上げても意味がないよという、ハーバードの人

たちの集計がありますね。あの辺はどうですか。

池脇 mendelian randomization studyという新しい手法で、SNPでもともとHDLコレステロールが低い人、高い人で、イベントに影響しているかどうかを見ると、HDLのSNPではほとんど影響がなくて、LDLのSNPは予想どおり差があったということです。ただ、あのときに見たSNPは、内皮リパーゼ (endothelial lipase) というものでして、HDL代謝での役割がはっきりしないものでした。CETPですとか、肝性リパーゼですとか、そういうもののSNPでの検討が必要だと思います。

中村 CETP阻害のスニップ、CETPのスニップを見ていました。それだけはポジティブに出ている。HDLに絡むスニップを全部集計してしまっているのです。それだから、HDLの上がりもそう大したことはない。

池脇 この研究はけっこうなインパクトがあって、HDLが善玉であるということ。

中村 妨害してしまった。

池脇 そうですね。しかし、HDLの創薬に関してはまだ幾つか残っていますので、何とかそれでいい結果が出ればいいかなと思います。

中村 僕は、個人的にですけれども、エビデンスがそろっているのがMEGA studyのサブ解析で、今度の循環器学会でプレナリーで話すのですが、やは

りHDLにもターゲットがあって、60mg/dlを超えなければ意味がないのではないか。とって、120mg/dl以上にするとdisfunctionalなものも出てくるような気もして。

池脇 そのあたりはなかなか難しいところですが、先生のMEGA studyはCTTの低リスクの方の解析が最近出て、

むしろ低リスクの人でスタチンが有効だということですので、まさにMEGA studyが非常に重要なデータを出した。

中村 日本人が本当に低リスクかどうかは別としてね。きょうはいろいろ問題点が、将来に残っているということでお話をいただきました。ありがとうございました。

後記にかえて

小誌をご愛読いただきまして誠にありがとうございます。

※第57巻7月号をお届けいたします。

※〔DOCTOR-SALON〕欄には、10篇を収録いたしました。

※〔KYORIN-Symposia〕欄には、「脂質異常症の最新情報」シリーズの最終回として、5篇を収録いたしました。

※〔海外文献紹介〕欄には、糖尿病・動脈硬化の2篇を収録いたしました。

※ご執筆（ご登場）賜りました先生方には厚く御礼申し上げます。