

## 脂質異常症

帝京大学内科教授

木下 誠

(聞き手 池脇克則)

脂質異常症の治療についてご教示ください。

スタチンとフィブラートの併用は、治療上やむを得ない場合に限るとされています。スタチンを使うとLDLコレステロールは下がってもTGが500mg/dL以上の高値となり、フィブラートを使うとLDLコレステロールが高くなる場合は、どのような治療をすればよいのでしょうか。フィブラートを使っても、空腹時でTGは200mg/dL前後です。スタチンを使うとLDLコレステロールは120~150mg/dL程度には下がります。肥満がある方にこのような傾向があるようにも思いますが、たいへん痩せている方（食事をほとんど取らない）でこのような症例もあります。いずれの場合においても、どのような治療がよいかご教示ください。

<山口県勤務医>

**池脇** 質問ではLDLコレステロールも高い、なおかつ中性脂肪も高い複合型の高脂血症についての治療ということですが、まず複合型の高脂血症、どういう病態を考えたらいいのでしょうか。

**木下** LDLコレステロールとトリグリセリドがともに高いというときには、高脂血症のタイプ分類でいいますと、IIb型、III型、IV型の高脂血症が可能性として考えられると思います。III型の高脂血症というのはかなり特殊な病

態で、 $\beta$  VLDLという、VLDLとLDLの中間のリポ蛋白が増える状態で、これはかなり特殊な病態だと考えます。一般的に見る病態としては、LDLとVLDLがともに増えているIIb型か、VLDLがすごく増えて、コレステロール、トリグリセリドが上がったように見えるIV型か、この2つのタイプがあるのではないかと思います。

**池脇** そうしますと、III型という比較的まれな疾患を除くと、いわゆるIIbかIVかということ、これは、LDL

コレステロールが高いことに関してはリスクとして認識されているわけですが、こういったトリグリセリドが絡むような病態というのは、将来の冠動脈疾患のリスクとしてどのように考えられているのでしょうか。

**木下** トリグリセリドが高い場合には、冠動脈疾患のリスクとしては当然LDLコレステロールが高いのに比べるとリスクは低いと思います。ただ、今まで予防試験の結果から確認されていることは、糖尿病とか二次予防、そういったリスクが非常に高いときには高トリグリセリド血症もかなりの動脈硬化性疾患のリスクになってくるということがわかっています。

**池脇** トリグリセリドそのものがリスクなのか、あるいはよくトリグリセリドが高いとLDLコレステロールが小さくなるか、あるいは善玉のHDLコレステロールが低いとか、そのあたりが動脈硬化のリスクを高めるとか、いろいろあるようですね。今の時点ではLDLコレステロールほどのリスクではないという理解でよろしいのでしょうか。

**木下** そうですね。LDLコレステロールに比べるとリスクとしては低いと思います。ただ、現実に非常にリスクの高い人の高トリグリセリド血症を治療すると疾患の予防ができるということが確認されていますので、トリグリセリドを下げる必要がある場合も十分

にありうるということだと思います。

**池脇** ちょっと話がずれるかもしれませんが、トリグリセリドが高い、特に男性でということになると、けっこうアルコール絡みのものが多いように思うのですが、どうでしょうか。

**木下** トリグリセリドが高くなる原因は、大ざっぱに言ってしまうと、食べ過ぎを含めた肥満もしくはアルコール多飲、この2つです。トリグリセリドが高いときにはそういった生活習慣を是正するというのがコレステロール以上に重要になってくると思います。

**池脇** 質問では、LDLコレステロールが高い、そしてトリグリセリドが高いということになって、できればそれを包括的に正常化したいというご希望で、使う薬としてスタチン、フィbrateが挙がっているのですが、このあたりの治療をどういうふうにしていくか。確かにちょっと悩ましいところがあるように思うのですが、どうでしょう。

**木下** まず、今問題となっている脂質異常の中心がどこにあるかをみなければいけないと思います。先ほど言ったように、LDLコレステロールが高いというのが何といてもリスクとなりますので、その人にとってLDLコレステロールを下げるのが一番なのか、もしくはLDLコレステロールはほんのちょっと高いだけで、トリグリセリドが

非常に高いのが問題なのか、それを見極めることが必要です。それによりスタチンを使うのか、フィブラートを先に使うのかといった初期治療の選択をすべきだと思います。

**池脇** 確かに、私の少ない経験でも、トリグリセリドがすごく高い人というのは、逆にLDLコレステロールを直接法で測りますと、けっこう低いように思うのですけれども、そのあたり、トリグリセリドとLDLコレステロールというのはある程度の負の相関があるのでしょうか。

**木下** 症例数を集めてみると、軽い負の相関が出てきます。ただ、どうしてもトリグリセリドが高いときには見かけの総コレステロールが高くなってしまいますので、ついそれにつられて、LDLコレステロールはさほど高くはないのだけでも、スタチンから投与してしまうということもあります。本来はトリグリセリドが高いと認識したら、スタチンではなくて、フィブラートなど別の薬剤のほうがいいということもあると思います。

**池脇** 今回の質問に関しては、治療前のトリグリセリド、LDLコレステロールの値がないので、はっきりしないところもあるのですけれども、スタチンを使うとLDLコレステロールは下がるのだけれども、トリグリセリドが500mg/dL以上になってしまう。逆に、フィブラートを使うとLDLコレステロ

ールが高くなるというような症例で、どのように治療したらよいのか。これは難しいですね。どうなのでしょう。

**木下** 一番よくある可能性は、スタチンを使ってトリグリセリドが思ったほど下がってこないとか、もしくはスタチンを使ったらトリグリセリドがさらに上がってしまったということがありうると思うのです。

本来、スタチンを使うとトリグリセリドは10%ぐらいは下がるのですけれども、けっこう上がる人がおられるのも確かです。そのときに、かなり経験が豊富な先生であれば、注意しながらフィブラートを併用するというのもできると思うのですけれども、添付文書などで腎障害があると併用は原則禁忌とか書かれていますので、それがもしやりにくいとなったら、別に併用する可能性の薬としては、エゼチミブとかニコチン酸とかEPAとか、そういうものを試してみられるのも手かなと思います。

**池脇** 確認ですけれども、フィブラートを使うとLDLコレステロールが上がってしまうというのはどういうことなのでしょう。

**木下** 本来、フィブラートはLDLコレステロールを10%近くは下げる薬なのですけれども、実際、LDLコレステロールが上がる方はそこそこおられます。これは私の推測ですけれども、フィブラートでVLDLからLDLへの転換

を早めたときに、増えてきたLDLの処理が十分にできない人が、結果的にLDLコレステロールが上がるのかなと思っています。つまり、体のLDL受容体の活性が思ったほど高くない人、そういう人がフィブラート投与後にLDLコレステロールが上がるのかなと思っています。

**池脇** トリグリセリドが高い方というのは、大きなVLDLからLDLの代謝がうまくいっていないところに、フィブラートで比較的それがスムーズにいったら、LDLのほうにどんどん流れてくる。それをうまく処理できない状況で逆に上がってしまう。副作用等々を考えなければ、そういう状況はスタチンでLDL受容体を活性化することによってLDLを下げるという併用が補完的のいいような気がするのですけれども。

**木下** それは理屈上は非常に理にかなった治療になるのですけれども。

**池脇** これはなかなか難しいことであるかもしれませんが、そういった併用をするということになると、最近併用するメリットがきちんと出ているのかどうか、エビデンスがあるのかどうかということも気になる先生もいらっしゃるかもしれませんが、現時点ではどうなのでしょう。

**木下** スタチンとフィブラートを併用して冠動脈疾患のイベントが減るというデータは出ています。これは当然欧米でのデータです。それから、スタ

チンとフィブラートを併用した結果、横紋筋融解症を代表とする副作用が増えたというデータも特別ありません。したがって、欧米では日本以上に両者の併用はなされているのですけれども、日本の場合には、先ほど言いましたように、添付文書に腎機能障害があるときには併用は原則禁忌という文言がありますので、むやみやたらと併用をするのもお勧めしかねるかなと思います。

**池脇** スタチンの使い方、スタチンの種類でちょっと先生のご意見を聞きたいのですけれども、スタチンを使ってLDLコレステロールが下がって、でもトリグリセリドは上がってしまったということで、ひよっとするとスタチンの働き、力価というのでしょうか、ストロングスタチンであれば、トリグリセリドもある程度下がるということは期待できないのでしょうか。

**木下** データからすると、少し期待はできると思います。ただ、トリグリセリドの低下率は、ストロングスタチンでもレギュラースタチンでも、そんなに極端に違いはないので、スタチンを変えたらがらっと様相が変わるといったことはちょっと期待しにくいかなと思っています。

**池脇** 日本は $\omega$ 3脂肪酸、EPAに関しては立派なエビデンスもあって、スタチンを併用することでクリニカルなメリットもあったということですので、

そういう意味ではこういった複合型の場合に、特に日本のこの状況の中ではスタチンに $\omega$ 3脂肪酸の併用は比較的  
安全な併用療法と考えていいでしょうか。

**木下**  $\omega$ 3脂肪酸とかEPAというのは、トリグリセリドの低下率はそれ

ほど強くはないのです。ただ、数字はさほど極端には変わらなくても、イベントは抑えているということはわかっていますから、イベント抑制という究極的な目的から考えると、EPAなり、EPA + DHAは有効だと思います。

**池脇** ありがとうございました。