スタチン投与の調整

防衛医科大学校抗加齢血管内科教授
池　脇　克　則
（聞き手　山内俊一）

ストロングスタチンを使用して高コレステロール血症の管理を行っていることが多いのですが、最少量（例えばアトルバスタチン（5mg）、ピタバスタチン（1mg）など）を使用するとLDL値がかなり低下する症例が多く、一般に下げ過ぎることでの弊害はないといわれていますが、さらにスタチンを減量したい場合、隔日投与や３日に１回程度の投与としています。採血上はこれでガイドライン通りのコントロールが可能な印象ですが、割線のない錠剤を1/2に割ったほうがよいのでしょうか。粉砕には抵抗を持つ方もいます。最近のエビデンスを含め、最も適切な投与方法をご教示ください。

＜三重県開業医＞

山内　ストロングスタチンがよく効いて最少量になり、さらに減量する場合、隔日投与や３日に１回の投与にするか、割線がない錠剤をさらに小さく割っていいのか、そういった質問ですが。

池脇　実際の臨床の現場では、患者さんが下がり過ぎを心配して、もう少し減量できないかということは確かにあると思います。以前は下がり過ぎに対しての危惧、心配は大きかったのですが、今はそういう下がり過ぎの弊害はほとんどないです。ただ、海外ではスタチンで、主に筋肉に副作用の症状が出る方に関してこういう使い方をするのです。そうでなければ、原則毎日のんでいただくのが今の流れです。

山内　そうしますと、仮にLDLが60mg/dL、50mg/dLと、非常に下がってきた場合でも、そのまま続けていってもいいというのが、一つの原則と考えてよいのですね。

池脇　幾つかのエビデンスの観点からすると、治療しているわけではないのですけれども、例えば我々も生まれてすぐの臍帯血のLDLは50mg/dLぐら

いだといわれていますし、アフリカ大陸の狩猟民族ですとか、アラスカなどのイヌイット、彼らも50～70mg/dLぐらいなので、そのぐらいあれば十分です。また、最近の積極的な介入試験ではLDLが50mg/dLという数字も出てきて、その安全性も示されていますので、50mg/dLぐらいまでは大丈夫だろうと考えていただいていいと思います。

山内　あとはむしろ医療外での問題になってしまうのですね。

池脇　そうですね。そうはいっても、やはり患者さんが心配されるということであれば、その対処の方法として、質問のように、アトルバスタチン５mg、ピタバスタチン１mgならば、それ以上小さい粒がないので、２日に１回、３日に１回というのは、現実的な方法だと思います。

山内　この場合、減らすやり方にはこういう隔日投与もあるだろうし、量自体を例えば半分に割ったり粉砕するとか、さらに少量にしていくという２通りあると思うのですが、先生のお考えでは少量にして毎日続けるほうがベターだということでしょうか。

池脇　錠剤を砕いて半分にするかどうかということですか。

山内　ないし、さらに減らしていって、場合によっては粉砕してでも、とにかく毎日一定量入れていったほうがいいという。

池脇　薬の効果、血行動態から考えると、やはり毎日のほうがいいと思います。アトルバスタチン、ピタバスタチンは半減期が10時間ぐらいですので、いわゆるスタンダードスタチンといわれるものは数時間ぐらいしかないのです。ですから、そういったものに対して２日に１回、３日に１回だと、２日あるいは３日のうちの一部しか効いていませんので、もし２日に１回、３日に１回でしたら、半減期がある程度長いものが必要だと思います。

山内　具体的に長いものとは、どのようなものなのでしょうか。

池脇　一番長いのは、ロスバスタチンで、だいたい20時間ぐらい。あと、スタチン以外ですと、エゼチミブは薬が腸管循環し、数日、体にとどまるので、２日に１回でもいいのではないかと思います。

山内　そういった薬剤に切り換えるのも一つの手であるわけですね。

池脇　そうですね。ロスバスタチンは一番効くスタチンですので、果たして下げ過ぎを気にされている患者さんに対して使っていいのかどうかは別にしても、薬物動態から考えると、そういったもののほうがLDLの変動も小さく抑えられるのではないかと思います。

山内　今のお話に出てきた変動ですが、これは血糖の世界では随分有名になりましたけれども、コレステロールも変動があるとまずいという話は出て

きているのでしょうか。

池脇　つい最近ですが、アトルバスタチンを使った介入試験のサブ解析で、それぞれの患者さんのLDL-Cの変動幅とイベントの関係を見ると、やはり変動幅が大きい方のほうがイベントが多かったというデータが出てきました。そういう意味では、血糖あるいは血圧と同じように考えたほうがいいのかもしれません。

山内　実際、かなり強い薬剤ですので、抑えるときは相当下げるけれども、抜くとリバウンドで上がることがありうるのでしょうね。

池脇　あると思います。どうしてLDL-Cの変動幅が大きいと心血管イベントが増えるのかという、その機序まではわかっていないのですけれども、現象としてはそういった結果が出てきました。

山内　最初に先生がおっしゃったように、欧米では横紋筋融解の関係で隔日とかが出てくるということですが、逆にいいますと、量を減らせば副作用は少なくなるものなのでしょうか。

池脇　やはり症状は、同じ薬剤であれば用量依存性、あるいはスタンダードスタチンよりもストロングスタチンのほうが出やすいという傾向はあります。

山内　少量をうまく使うというのもコツですね。

池脇　そうだと思います。

山内　あと、これはよく知られていますけれども、夕方から夜間にかけて投与する方法がありますが、こうしたシフトも、一つの技術になってくるのでしょうね。

池脇　それも半減期と関係がありまして、スタンダードスタチンで半減期が短い、初期のスタチンに関しては、夜間投与のほうが推奨されています。半減期が長いものに関しては原則どの時間帯でも変わりません。

山内　あとは実際に隔日投与とか、３日に１回といいますと、患者さんが忘れてしまったりすることもあるでしょうね。

池脇　副作用を避けるためにこういった隔日、３日に１回という方もいらっしゃいますけれども、やはりのみ忘れは多くなりますね。

山内　実際、コレステロールだけ高い方もいますけれども、大抵は高血圧や糖尿病を併用すると、ほかの薬剤が毎日きちっと入っていて、１剤だけ２日に１回、３日に１回というのは、かえってのみ忘れにつながるケースもありますね。

池脇　現実的にはそれが問題になるかもしれません。

山内　よくほかの薬剤ではレスポンダー、ノンレスポンダーという言い方があって、効果に個人差が随分あるのですが、この方面の薬剤にも個人差はあるのでしょうか。

池脇　あります。低下率というのは正規分布しないことが知られています。とてもよく効く方もいらっしゃれば、効かない方もいらっしゃるのは、スタチンに特徴的なのかどうかわかりませんけれども、以前からいわれています。

山内　民族差が随分あるような気もしますが、いかがでしょうか。

池脇　民族差に関しては、だいたいどこのデータを見てもそういう傾向があるのは事実ですので、あまりないと思います。

山内　アメリカなどでは随分高投与量が見られるような気がするのですが。

池脇　そうなのです。アトルバスタチンですと、欧米では80mgですから、とんでもなく大量にのむのですが、それでも下がらない方もいらっしゃるのも事実です。おそらくそういう方は、もともと細胞の中のコレステロール合成が低く抑えられている方、逆にいうとコレステロール吸収が亢進している方はあまりスタチンは効かないです。

山内　ちなみに、家族性のものと過食によるものは純然と分けられないケースもあるのですが、どちらのほうが効きやすいとかのデータはあるのでしょうか。

池脇　それはあまりないと思います。

山内　基本的には酵素系に関して同じような動きになってきてしまっている。

池脇　そうだと思います。

山内　そのあたりの個人差の問題がもう少し詰められていって、よりよく個々人にマッチした治療法が出てくると、本日の質問のあたりもより適切な答えが出てくるという感じですね。

池脇　そうですね。

山内　ありがとうございました。