

非スタチン系高脂血症治療

自衛隊中央病院臨床医学教育・研究部長

伊藤 利光

(聞き手 池脇克則)

非スタチン系高脂血症治療についてご教示ください。

<東京都開業医>

池脇 伊藤先生、日本のガイドラインも、最近のアメリカのガイドラインも、スタチンを前面に押し出して、それ以外の薬に関してあまり触れられていないような傾向もあります。ぜひここでスタチン以外の治療薬、その使い方まで先生に教えていただきたいと思っています。

最近スタチンとは違う機序のLDL低下薬としてエゼチミブがありますが、新しいエビデンスはあるのでしょうか。

伊藤 スタチンがエビデンスとしては一番多く持っているのは間違いないと思います。ただ、2014年、高リスクの急性の冠症候群を持っている患者さんにおいて、エゼチミブとシンバスタチンを併用し、より強力なLDLコレステロール低下をしたところ、心血管のイベントリスクが有意に抑制されたというデータが出ました。これは、スタ

チン以外で明確な冠動脈疾患の抑制エビデンスができたということでは画期的な話だったと思います。2014年のAHAでも発表されたと思いますが、improve-it、これによってスタチン以外のコレステロール低下療法に対する考え方が少し変わったような感じも受けています。

池脇 基本的なところですが、スタチンは細胞のコレステロールの合成を阻害する。一方、エゼチミブは小腸でのコレステロール吸収を阻害する。全く違う作用機序ということですね。

伊藤 おっしゃるとおりです。エゼチミブはコレステロールの吸収を抑制するので、吸収に携わっています。NPC1L1という分子がありますが、その分子を左右することによりコレステロールの吸収を抑制するメカニズムでコレステロールを低下させます。

池脇 LDLを下げる際に、スタチン用量を倍にしても思ったほど下がらないのですけれども、作用機序の違う薬を併せると、けっこう下がる印象があります。

伊藤 基本にはスタチンも限界がありまして、ある程度たくさん使ったところで、だんだんプラトーに達してくる特性があるのです。そのプラトーになったところに作用の違うエゼチミブを使いますと、より低下が著しくなることは明らかになっています。

池脇 コレステロール吸収が亢進している方は、冠動脈疾患をお持ちの方ですとか、糖尿病や肥満の方が多いといわれています。まさにそれがimprove-itで示されたと考えてよいですか。

伊藤 おっしゃるとおりだと思います。基本的にエゼチミブも、今までのスタディは全部エビデンスとして明らかになったわけではなく、コレステロールの吸収が亢進している状況をしっかりと診断し、適切に投与していくことが重要ではないかと思います。

実際に、4Sというシンバスタチンの治験のパイロット研究では、スタチンに反応しない、明らかにコレステロールの吸収が亢進していると明確になったグループ、いわゆるコレステロール吸収でないと効かないグループがすでに指摘をされていたのですから、脂肪肝がある症例であったり、2型糖尿病を有する症例であったり、さらなる

症例の絞り込みをすることによって、より効果的な薬になるかと思っています。

池脇 次に、疾患を中心とした話に移ります。糖尿病は、スタチンの適応疾患になっていますが、糖尿病患者の典型的な脂質異常は、LDLが高いというよりも、中性脂肪が高く、HDLが低いといわれています。そうしますと違うタイプの薬を使ったほうがいいのではと思いますがいかがでしょうか。

伊藤 私ども、糖尿病の外来をやっていますと、糖尿病2,000万人時代といえますか、どんどん患者さんが増えて、動脈硬化性疾患の合併症例も増えている印象を持っています。

ただ、糖尿病の場合には、動脈硬化も重要ですが、細小血管障害、例えば網膜症など、その他の合併症の抑制も重要になります。その点では、高中性脂肪（TG）血症、いわゆる糖尿病に合併する脂質異常をコントロールすることは非常に重要だと思います。そういう意味では、脂質の降下薬の一つであるフィブレートが網膜症の進展抑制に有効であったというエビデンスがありますので、高TG血症を有するような糖尿病患者さんには、合併症を防止する意味でフィブレートは一つの選択肢になるかと思っています。

池脇 フィブレートに関しては、ポジティブなスタディ、ネガティブなスタディなど様々で、それを総合的にメ

タ解析をすると、中性脂肪が高くて、HDLが低いような患者さんでは効くとか、あるいは今言われたような網膜症に対しては効く。そういったことでうまく使っていけばいいのでしょうか。

伊藤 おっしゃるとおり、症例の絞り込みが非常に重要になっていくのではないかと思います。そういう意味では、糖尿病の患者さんにおける軽症のコレステロール血症の場合、スタチンがファーストチョイスにはなりますが、症例によっては軽度のコレステロールであれば、陰イオンの交換樹脂、それが実際に糖も下げるし、コレステロールも下げるというエビデンスがあります。メカニズムとしては、胆汁酸が作用するTGR5という分子がありますが、そのTGR5を活性化すると、基礎代謝が亢進し、血糖が改善することがありますので、HbA1cが7.5%前後、LDLコレステロールが160mg/dlぐらい、それぐらいの軽症の脂質異常の場合にはこの陰イオン交換樹脂も一つの選択肢になるかと思っています。

池脇 若干のみにくい薬ではありませんけれども、LDLコレステロール以外の血糖に対するいい影響があるのですか。

伊藤 はい。

池脇 最後に、これは特に日本でよく使われている ω 3脂肪酸に関してはどうでしょうか。

伊藤 必ずしもすべてがいいエビデ

ンスとなっていないのはご承知のとおりだと思うのですが、日本人の冠動脈疾患が少ない理由の一つにこの ω 3脂肪酸の摂取があるかと思えます。特に、EPAに関しては、JELISという日本のスタディがありまして、特に1次予防の場合にもリスクの因子が重積する症例により高い有用性があるといわれていますし、また2次予防、すでに冠動脈疾患を有する患者さんにおいては、不安定狭心症などのイベントを高率に抑制したことがありますので、冠動脈疾患の患者さんで、症例をうまく見極めることによって、EPAがより効果的に効くのではないかと思っています。

池脇 確かにEPAを含む ω 3脂肪酸の疫学に関しては、以前からイヌイットのデータですとか、日本国内でも漁村と山間部で心血管疾患の発症が違うということで ω 3脂肪酸がいいことははっきりしています。一方、介入になってくるとなかなか難しいところがありましたが、JELISでは、少なくとも日本人においてスタチンとの併用で、特にリスクの高い方で効果がありました。なぜ特にリスクの高い方で効果が出てきたのでしょうか。

伊藤 先生がご指摘になりました漁村の人たちの寿命が長いことに関しては、いまだにわかっていないEPAのいろいろな多面的な要素があろうかと思っています。もちろん、脂質に関する効果

だけではなくて、血小板に対する効果であったり、一部の ω 3脂肪酸では不整脈を抑制するメカニズムもありますので、 ω 3脂肪酸の今後のベーシックな検討により、また明らかになる部分があると思いますが、現状では日本のJELISの中でこの冠動脈疾患に関してイベント抑制が明確に出たことは、動脈硬化疾患予防ガイドラインでも明確に高リスクの脂質異常症に対してEPA製剤という記載がありますので、一つの選択肢としてスタチンに加えるのも必要ではないかと思っています。

池脇 確かに脂肪酸の場合は、言い方は悪いかもしれませんが、健

康食品のような感じで、あまり副作用を気にしなくてもいいと、ましてやリスクの高い方でEPAをアドオンしておく、特に心血管疾患の予防効果があるということになれば、臨床実地の医師も使いやすいですね。

伊藤 おっしゃるとおりです。doseの問題もあろうかと思いますが、doseによっては中性脂肪が下がらないdoseもありますので、これも対象を見極めながら、脂質の異常の有無、あるいは冠動脈疾患の有無をしっかりと見極めたうえで投与する分には比較的安全に使える薬ではないかと思っています。

池脇 ありがとうございます。