

冠動脈疾患に対する脂質低下療法の意義

順天堂大学保健医療学部学部長／
順天堂大学大学院医学研究科循環器内科学特任教授

代田 浩之
(聞き手 中村治雄)

中村 代田先生、冠動脈疾患のある患者さん、あるいは将来起こりそうな人に対して、脂質をどう調整するか、先生のご意見を承りたいと思います。

一次予防、二次予防という分け方はどうかと思いますが、いずれにせよスタチンが基本になって使われています。それにエゼチミブを加えるとか、最近ではPCSK 9 阻害薬を加えるという方法があると思うのですが、代田先生ほどの辺までLDLコレステロールを下げておられるのでしょうか。

代田 今回は特に二次予防の患者さんのお話をするとのことですので、私自身は目標70mg/dL未満がほしいのところだと考えております。以前のガイドラインも一緒ですが、今回のガイドラインをご覧くださいますと、二次予防は原則的には100mg/dL未満になっていて、その中でさらにリスクの高い人、急性冠症候群や家族性高コレステロール血症などを合併した人たちは70mg/dL未満という記載になっています。二次予防はほしいというハイ

リスクな人が多いので、一般的に考えると70mg/dL未満ぐらいを目標とするのがよいかと思っています。

中村 一般的には、下げれば下げるほどいいという考え方で、欧米などは10mg/dLなど、かなりのところまで下げているかと思うのですが、先生はそういう例はありますか。

代田 特にPCSK 9 inhibitorが出始めて、非常に低いLDLコレステロールに到達することが可能な時代になってきました。実際にこういう薬を使うことによって、30mg/dLを切ったり、先生がおっしゃるように、10mg/dLぐらいになる方もいます。

中村 数はそう多くはないと思いますが、もしベースにスタチンが使えないような患者さんの場合は、先生はどうされますか。

代田 まずエゼチミブなどのスタチン以外の薬を使うことが最初だろうと思いますが、それでも十分に下がらない場合はPCSK 9 inhibitorがもう一つの選択肢になるだろうと思います。

表 リスク区分別管理目標値

治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値			
		LDL-C	Non-HDL-C	TG	HDL-C
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後、薬物療法の適応を考慮する	低リスク	<160	<190	<150	≥40
	中リスク	<140	<170		
	高リスク	<120	<150		
二次予防 生活習慣の是正と薬物治療を考慮する	冠動脈疾患の既往	<100 (<70)*	<130 (<100)*		

*家族性高コレステロール血症、急性冠症候群、およびハイリスク病態を合併した糖尿病のときに考慮する。

- 一次予防における管理目標達成の手段は非薬物療法が基本であるが、低リスクにおいてもLDL-C値が180mg/dL以上の場合は薬物治療を考慮するとともに、家族性高コレステロール血症の可能性を念願においておくこと。
- まずLDL-Cの管理目標値の達成を目指し、その後Non-HDL-Cの管理目標値の達成を目指す。
- これらの値はあくまで到達努力目標値であり、一次予防においてはLDL-C低下率20～30%、二次予防においてはLDL-C低下率50%以上も目標値となりうる。

中村 実際にそうになってきても、まだCHDを発症する人たちが出てくるわけです。それに対してよくresidual riskなど、幾つか脂質に関していわれていますが、トリグリセライド、レムナント、あるいはnon-HDLコレステロールをどう扱っていますか。

代田 中性脂肪も当然リスクであるという考え方が一般的ですし、最近では幾つかの疫学研究もそれを支持しています。一方で、中性脂肪をターゲットにした薬がイベントを抑制するかどうかについては、特にフィブラートなどではまだ決定的な結果になっておりません。私はスタチンをベースにしなから、中性脂肪が高い人はフィブラー

ト、最近ではSPPARM α という新しい薬も出てきていますが、中性脂肪に関してはそれらを使っています。私たちのデータを見ましても、空腹時の中性脂肪が100mg/dL未満の方から見て、200mg/dLを超すと10年の死亡率がだいたい2.2倍ぐらいになりますので、治療する必要があると考えています。

中村 たしか、先生のところでLP (a) もリスクだという仕事があったかと思いますが。

代田 私どもは、LP (a) を随分昔からやっています、独立したリスクであることと報告しています。二次予防のフィールドでもLP (a) が長期予後を規定するというのを、最近も報

図 1 Residual risks associated with CV events from the Juntendo PCI database

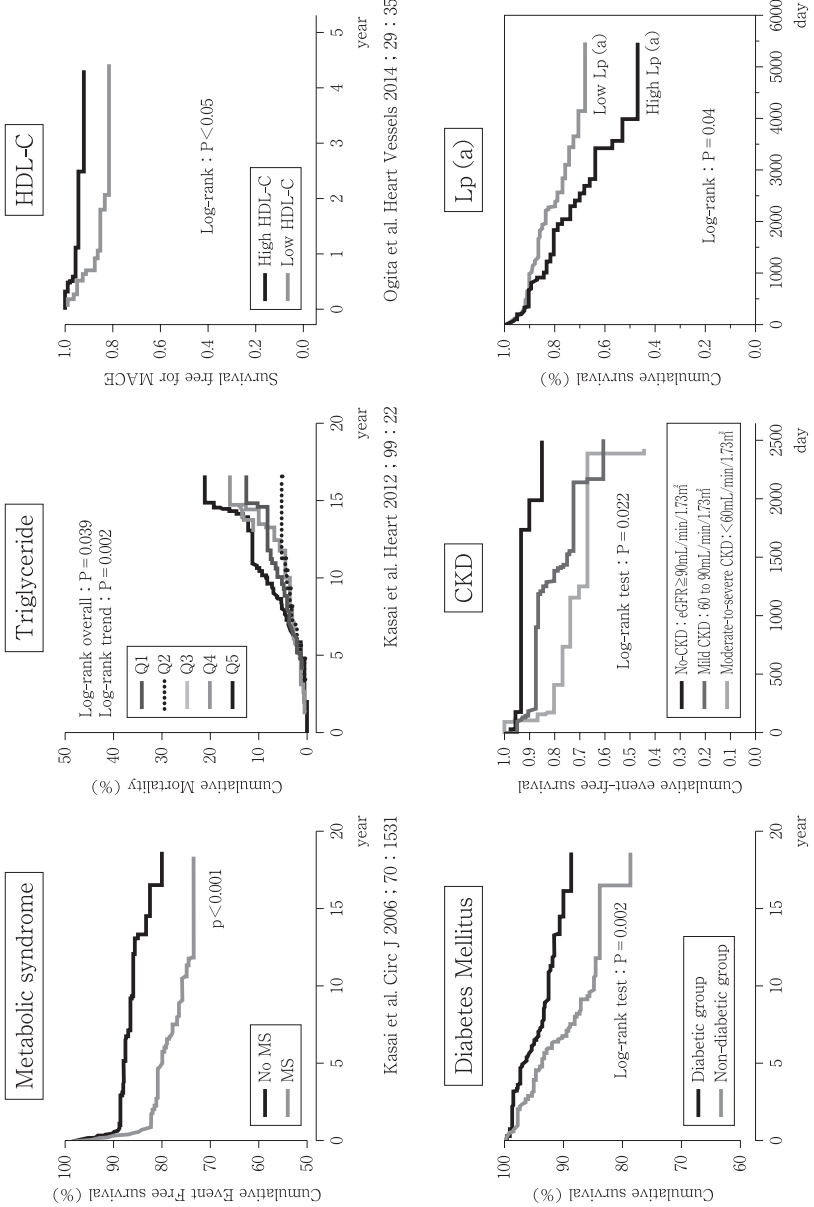
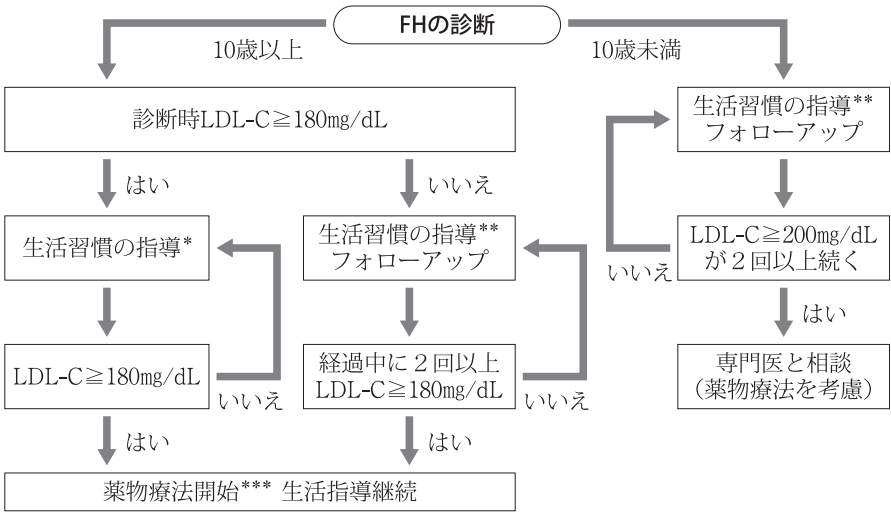


図2 小児FHヘテロ接合体治療のフローチャート



- * 1カ月程度の指導後にLDL-C値を評価する。180mg/dL未満であれば、定期的にフォローアップする。
- ** 生活習慣の指導を継続し、年に3回程度、LDL-C値を評価する。
- *** 第一選択薬はスタチンとする。最小用量から開始する。早発性冠動脈疾患の家族歴または糖尿病を合併している場合は、確実に管理目標値である140mg/dL未満を維持する。

告いたしました。ただ、LP (a) を下げる薬というのはなかなかなくて、かつてはニコチン酸を使うこともありましたが、それほど有効ではなく、それだけのエビデンスがなかったように思います。最近ではPCSK 9 inhibitorがLP (a) も下げることがわかってきましたので、まだエビデンスがあるわけではありませんが、今後、十分に検討する価値があると思います。

中村 CETP inhibitorが開発中にLP (a) もかなり下がって、僕らもこれは有望かと思ったときがあったのですが。

代田 CETP inhibitorは私たちもそれなりに興味があった薬でしたが、いずれの開発も中止になりました。臨床的有効性が示されていないので、この薬は残念ながら今のところ、私たちの視野には入っていません。

中村 セラミド、リン脂質に近い粒

子でしょうが、最近、フィンランドの人たちがあれもリスクだと言い出しているのですが、何かこの辺に関して先生のご意見はありますか。

代田 私どもはリン脂質に関して仕事を持っていないので、今後の報告を見なくてはいけないと思いますが、それを下げることでどの程度のメリットがあるかを証明して、それから臨床に入っていくのだらうと思います。

中村 コレステロールなどと同じぐらいの濃度を持っているのですから、何か働きをしているのかなという印象は持つのですが。

代田 確かに膜の中にもたくさんリン脂質があり、そういうものが機能的にも重要なものだらうと思いますが、リスクとしてどれぐらいのものかということは、詳細に調べる必要があると思います。

中村 あと問題は家族性高コレステロール血症 (FH) かと思いますが、代田先生はどう対応されているのでしょうか。

代田 FHについて、循環器の医師はこれまで必ずしも十分に診断をしてこなかったのです。私どもも幾つかの施設で調べてきましたが、急性冠症候群を発症した方の中で、特に60歳未満の方になると、5%ぐらいの方がFHであるという報告をいたしました。これは極めて高い率ですが、ハイリスクなグループを集めているので、当然そ

ういうことになります。それでも、日本はFHの患者さんの診断率が極めて低いという報告もあり、循環器の専門医がこの病態をしっかり把握して治療することが必要であると思います。それに加えて、その方のご家族のリスクも十分にサーベイし、啓発をしながら、必要であれば治療するところまで踏み込む必要があるのではないかと考えています。

中村 やはり基本的には治療はスタチンで始めて、順々に加えていくという方策になるのでしょうか。

代田 スタチンの高用量、そしてエゼチミブ、そしてPCSK 9 inhibitorということになります。必要があればLDLアフェレーシスも併用する必要のある症例もあるかもしれないと思っています。

中村 ターゲットは、先ほどご指摘いただいた70mg/dLを割るほうですね。

代田 今のガイドラインではFHを合併した二次予防は70mg/dL未満ということになっています。ただ、こういう方で発症されているのは病型としてさらに重症ですので、もう少し低いターゲットでもよいのではないかと私自身は思っています。

中村 子どもではどうされますか。

代田 私たちはお子さんを拝見することが少ないのですが、FHの患者さんでも、10歳を超える方はガイドライン上も薬物治療の適応になると考えら

れて、ピタバスタチンが認可されているようです。これがファーストチョイスというのが今のガイドラインだろうと思っています。

中村 成長期の子どものコレステロールを下げることはどうかという疑問を呈している人たちもいました。

代田 そうは言っても、FHは若年から動脈硬化が進行する病態ですので、そここのところは十分に理解していただく必要があると思います。

中村 親の承諾を得てということになりますか。

代田 そうですね。

中村 若い女性ではいかがですか。

代田 一次予防のことになりますが、これは以前から議論があって、前のガイドラインでは女性でもリスクを高く評価しすぎるのではないかという意見もありました。今のガイドラインでは、女性も絶対リスクを評価して、リスクが高ければ加療するということになります。一般的には閉経前の女性のコレステロールが高いだけで、ほかにリスクがなければ薬物治療の適応にならないと思っています。

中村 単にコレステロールが少し高く、例えば年齢が20～30歳ぐらいの若い女性は、食事療法か何かでいくのでしょうか。

代田 そうですね。これは原則的には非薬物療法で対応していただくことになります。

中村 あと、実際にスタチンを使って運動すると、たしかCKが上がりやすい方がいて、CKが高いのはスタチンのせいではないかといわれる場合もあるかと思うのですが。

代田 CKは運動でしばしば上がりますので、それだけをもってスタチンの副作用であると考えする必要はないように思います。

中村 いずれにせよ、患者さんがどういうLDLコレステロールの経過を取るのかによって、スタチン+エゼチミブ+PCSK9 inhibitorをさじ加減していく。さらに、他のリスクを考えて治療する、ということになるのでしょうか。

代田 はい。

中村 最後に、炎症の関与に対してのお考えを教えてください。IL-1 β 治療でCHDが減った試験がありますが。

代田 CANTOS試験は、LDL-Cがコントロールされているながら、高感度CRPの2 mg/L以上の2次予防患者に対する抗IL-1 β 抗体カナキヌマブの心事的抑制効果を示したものです。動脈硬化の炎症を治療して心事故が予防できたことは、貴重なエビデンスだと思います。しかし、すぐに臨床応用できるかということ、感染症のリスクやコストの問題など解決することが多いと思います。加えて、日本人は欧米人と比べて、CRPは低い傾向にあり、その適応症例の観点からも慎重な議論が必要です。

中村 ありがとうございます。