脂質異常症に対する治療のトピックス

渡邊 真規, 中村 正人

Mami Watanabe and Masato Nakamura: **The topics of treatment for dyslipidemia.**

J Jpn Coron Assoc 2017; 23: 108-112

I. はじめに

虚血性心疾患の二次予防においては、高血圧・糖尿病とならび、脂質管理が重要である。

脂質異常症の治療においてスタチン治療が第1選択薬であることには変わりはないが、新規の脂質低下療法の出現によりさらなるLDLコレステロール (LDL-C) の低下が可能となった。

また、家族性高コレステロール血症 (familial hypercholesterolemia: FH) における心血管イベントの発症に関してLDL-Cの累積といった考え方が提唱され、FH患者のリスク管理への関心も高まっている。

II. 脂質異常症のスクリーニング

脂質異常症のスクリーニングには、総コレステロール (total cholesterol: TC)、中性脂肪 (triglyceride: TG)、HDL-コレステロール (HDL-C)、LDL-C、non HDL-Cをルーチンの採血で測定することが重要である。日本動脈硬化学会では、LDL-CはFriedewald式 ($\text{LDL-C mg/dl} = \text{TC} - \text{HDL-C} - \text{TG}/5$) による計算式で求めることを基本としている。TGが400 mg/dl以上の場合や空腹時採血が困難である場合は、Friedewald式でのLDL-Cの算出は困難であるため、non HDL-Cの測定が参考となる。non HDL-Cは、TCよりHDL-Cを除することで簡単に求めることができる。non HDL-Cの基準値は、LDL-Cに30 mg/dlを加えた値とされている。

脂質の採血は空腹時に行うのが望ましいとされてきたが、TC、HDL-C、LDL-Cは空腹時・非空腹時で大きな差異がないことが知られている。TGは食事の影響を受け、平均で26 mg/dl高値または低値を示すことが知られており¹⁾、TG異常値の経過観察に関しては空腹時採血が推奨される。

III. 脂質管理目標について

二次予防におけるLDL-C管理目標は、わが国では日本動

脈硬化学会でLDL-C < 100 mg/dl, HDL-C $\geq$ 40 mg/dl, TG < 150 mg/dl, nonHDL-C < 130 mg/dlと定められている (Table 1)²⁾。

しかしながら、欧米のガイドラインでは脂質異常症に対するアプローチの方法が異なる。2013年のAHA/ACC (American Heart Association/American College of Cardiology) のガイドラインでは、LDL-Cの具体的な管理目標値は明確に設定されておらず、適応となる患者は①ASCVD既往、②LDL-C > 190 mg/dl、③LDL-Cが70~189 mg/dlで40~75歳の糖尿病患者、④LDL-Cが70~189 mg/dlで40~75歳の非糖尿病患者のうち10年のASCVDリスクが7.5%以上に限定し、中強度~高強度のスタチンを導入することとしていた。つまり、高リスクの症例においてはLDL-C値にかかわらず、高容量のスタチン服薬を推奨するといった“Fire and forget”の考え方である³⁾。

ESC/EACのガイドラインでは、RCT (randomized controlled trial) のエビデンスを考慮したりリスク低減を推奨しており、LDL-C低下作用とリスク低下効果が相関する点に重点を置いている。高リスク例ではLDL-C < 100 mg/dl、きわめて高リスク例ではLDL-C < 70 mg/dl、少なくとも50%以上の低下させることが推奨された⁴⁾。管理目標値を設定する“target to treat”にすることで、アドヒアランスの向上につながると考えられている。

日本の二次予防の管理目標値は欧州とくらべると高値であるが、より高リスクな急性冠症候群、糖尿病、慢性腎臓病、PVD (polyvascular disease) の合併例などにおいては、主治医の判断でより厳格なLDL-C管理が個々に行われるべきであるとされている²⁾。

IV. 薬物療法

現在、わが国で使用されている脂質異常症治療薬には、HMG-CoA還元酵素阻害薬 (スタチン)、小腸コレステロールトランスポーター阻害薬 (エゼチミブ)、陰イオン交換樹脂 (レジン)、ニコチン酸誘導体、プロブコール、フィブラート、多価不飽和脂肪酸、PCSK9阻害薬、MTP阻害薬があげられる。おのおのの脂質異常症治療薬の特性と注意すべき副作用をTable 2に示す⁵⁾。

1. HMG-CoA 還元酵素阻害薬：スタチン

高 LDL 血症に対する第 1 選択薬はスタチンであり、心血管イベントの二次予防において、スタチンによる脂質介入の有益性は多くの大規模臨床試験によって確立されたものとなっている。1994 年に発表された 4S 試験では、シンバスタチンにより LDL-C が 35% 低下し、総死亡は 30%、冠動脈疾患再発リスクは 41% 減少したという結果であった⁶⁾。その後スタチンによる LDL-C 低下療法の有効性が続々と報告されているが、そのメタ解析の結果が Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration により 2012 年に発表されている。スタチンを用いた 27 の無作為比較試験、174,000 例のメタ解析の結果、LDL-C を 1mmol/l (約 39 mg/dl) 低下させると主要心血管イベントが 22% 抑制され、総死亡も 10% 有意に低下することが示された (Fig. 1)⁷⁾。つまり心血管イベントの再発抑制に関しては、“the lower, the better” という仮説が正しいことが示された。

スタチンの副作用としては横紋筋融解症が最も有名であるが、1~3 症例/10 万例/年と非常にまれである。CK 上昇のない筋肉痛・筋肉の張りといった自覚症状を認めることが多

いが、投薬中止による症状の改善、再開による症状の増悪により診断される。心血管リスクの高い症例においては、スタチンの継続内服が不可能であることは致命的であり、減量しなくても継続できることが望ましい。その他の副作用としては、空腹時血糖および HbA1c 値の上昇、糖尿病発症リスクの上昇が知られている。

2. 小腸コレステロールトランスポーター阻害薬：エゼチミブ

エゼチミブは、小腸上部の刷子縁膜上に存在する Niemann-Pick C1 Like1 (NPC1L1) を介した食事や胆汁酸由来のコレステロールの吸収を阻害することにより、LDL-C の上昇を抑制する薬剤である。スタチンとの併用療法では、LDL-C を 23~24% 低下させることが知られている。IMPROVE-IT 試験は 18,144 例の急性冠症候群患者を対象に行った試験であるが、シンバスタチン 40 mg にエゼチミブ 10 mg を併用することにより、LDL-C を平均 53.2 mg/dl まで低下させ、シンバスタチン単独群よりも 16.7 mg/dl 低下させた。また、7 年間の F/U で心血管イベントをさらに 2% 低下することも示され、エゼチミブとスタチン併用による LDL-C 低下がイベント抑制において有益であることが示された⁸⁾。今日の診療においては、スタチンについて選択される薬剤に位置付けられている。

3. 陰イオン交換樹脂：レジン

腸管内で胆汁酸と結合して小腸での胆汁酸の再吸収を抑制、便中への排泄を促進し、コレステロールから胆汁酸への異化を促進する。その結果、肝細胞内のコレステロールプールが減少し、LDL 受容体の増加、LDL-C の血中から肝臓への取り込みの亢進が起き、血中の LDL-C が減少する。副作用としては、消化器症状があげられる。

4. PCSK9 阻害薬

PCSK9 はおもに肝臓で産生されるプロタンパクであり、血中に分泌され、LDL-C/LDL 受容体複合体に結合し、肝細胞に

Table 1 リスク区分別脂質管理目標値

治療方針 の原因	管理区分	脂質管理目標値 (mg/dl)			
		LDL-C	HDL-C	TG	Non HDL-C
一次予防	低リスク	< 160			< 190
	中リスク	< 140			< 170
	高リスク	< 120	≥ 40	< 150	< 150
二次予防	冠動脈疾患の既往	< 100			< 130

Table 2 脂質異常症治療薬の特性と注意すべき副作用

分類	特性			副作用
	LDL-C Non HDL-C	TG	HDL-C	
スタチン	↓↓↓ ~ ↓ ↓ ↓ ↓	↓	- ~ ↑	横紋筋融解症、筋肉痛や脱力感などミオパチー様症状、肝障害、空腹時血糖・HbA1c 上昇
エゼチミブ	↓↓↓	↓	↑	消化器症状、肝障害、CK 上昇
レジン	↓↓↓	↑	↑	消化器症状、脂溶性ビタミンの吸収障害ジギタリス・ワルファリンの併用注意
ニコチン酸誘導体	↓	↓↓↓	↑	顔面紅潮、頭痛など
プロブコール	↓	-	↓↓↓	可逆性の QT 延長や消化器症状など
フィブラート	↓	↓↓↓	↑↑	横紋筋融解症、肝障害など
多価不飽和脂肪酸	-	↓	-	消化器症状、出血傾向や発疹など
PCSK9 阻害薬	↓↓↓ ↓ ↓	↓↓↓	↑	注射部位反応、鼻咽頭炎、胃腸炎、肝障害、CK 上昇
MTP 阻害薬	↓↓↓ ↓	↓↓↓ ↓	↓	肝炎、肝機能障害、胃腸障害

↓↓↓ ↓ ↓ ↓ : ≤ - 50%, ↓ ↓ ↓ ↓ : - 50 ~ - 30%, ↓ ↓ ↓ : - 30 ~ - 20%, ↓ : - 10 ~ - 20%,
↑ ↑ ↑ : 20 ~ 30%, ↑ : 10 ~ 20%, - : - 10 ~ 10%

Fig. 1 無作為比較試験における LDL-C 低下作用と心血管イベント抑制効果⁷⁾

取り込まれる。この際、PCSK9 が LDL 受容体と結合していると、LDL 受容体は肝細胞表面へ戻らずにリソゾームで分解されてしまう。本来、LDL 受容体は 30 時間の寿命のなかで 150 回リサイクルされて血中の LDL-C を肝細胞内に取り込むが、PCSK9 は LDL 受容体の分解を誘導することによって、LDL 受容体のリサイクリングを制御し、血中の LDL-C をコントロールしている。

PCSK9 機能獲得型遺伝子変異では、LDL 受容体と PCSK9 の結合が亢進することにより、LDL 受容体のリサイクルが減少し、血中の LDL-C が著明に増加し、早発性冠動脈疾患が増えることが知られている。その一方で、PCSK9 機能喪失型遺伝子変異では、LDL 受容体のリサイクルが障害されないため、LDL 受容体は増加し LDL-C は著明に低下する。ARIC 試験では、PCSK9 機能喪失型遺伝子変異が認められた人の LDL-C 値は 28% 低く、冠動脈疾患発生率が 88% も低いという結果が示された⁹⁾。これらの成績により PCSK9 を標的とした治療の可能性が示唆され、モノクローナル抗体による PCSK9 阻害薬が誕生した。

この薬剤は完全ヒト型モノクローナル抗体で、抗体のアミノ酸配列が 100% ヒトと同じものであることから、中和抗体産生リスクが低く、安全性が高いとされている。PCSK9 と結合して作用を阻害することで、LDL 受容体のリサイクリングを増加させ、LDL-C を低下させるのが本薬剤の作用機序である。

わが国では 2016 年よりエボロクマブ (Repatha[®], Amgen 社)、アリロクマブ (Praluent[®], Regeneron/Sanofi Aventis 社) が使用可能である。アリロクマブは 75 mg を 2 週間に 1 回投与、効果不十分の場合は 150 mg まで増量可能である。エボロクマブは 140 mg を 2 週間に 1 回投与または 420 mg を 4 週間に 1 回投与が可能であり、LDL アフェレーシスを行うようなホ

Table 3 アリロクマブ、エボロクマブの Pivotal 試験

Trial	Patients	Drug and doses	Duration	Mean LDL-C reduction
ODYSSEY	N=2,341	Alirocumab	78weeks	122.7mg/dl
LONGTERM	Alirocumab: 1,553	75-150mg		↓ 52.8%
	Control: 788	biweekly		57.9mg/dl
OSLER-1	N = 4,465	Evolocumab	11.1months	120mg/dl
&OSLER-2	Evolocumab: 2,976	140mg biweekly		↓ 60%
	Placebo: 1,489	420mg monthly		48mg/dl

モ FH 患者においては 420 mg を 2 週間に 1 回投与まで増量可能である。

アリロクマブ、エボロクマブの pivotal 試験を Table3 に示す。いずれの trial も LDL-C を平均 52.8~60% 低下させる効果が示された。また、non HDL-C、アポリポ蛋白 B、TC、リポ蛋白 (a)、空腹時の TG を低下させ、HDL-C を軽度増加させる効果も認められた^{10,11)}。

また、国内の第Ⅲ相試験の ODYSSEY JAPAN trial (アリロクマブ)¹²⁾、YUKAWA-2 trial (エボロクマブ)¹³⁾ において、LDL-C 値を平均 62.5%~75.9% 低下させる効果を認め、日本人における有効性も示されている。

スタチンにエボロクマブを併用し、冠動脈プラーク退縮効果を検討した GLAGOV trial では、76 週時点でのアテローム容積率 (PAV) はエボロクマブ群で 0.95% と有意に減少しており、エボロクマブのプラーク退縮効果が認められた¹⁴⁾。

また、ACC2017 で発表された FOURIER trial では、心血管高リスク症例における心血管死、心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症による入院、冠動脈再建術のイベント発生をエボロクマブ群で 15% 有意に減少させた。また MACE (major adverse cardiovascular events) も 20% 有意に減少させ、エボロクマブに特異的な副作用を認めず、中和抗体の産生も認めなかったという結果であった¹⁵⁾。

PCSK9 阻害薬の使用により LDL-C 値を劇的に低下させることが可能であり、高リスク群でのイベント抑制効果があることは証明されたが、2~4 週間ごとの注射が必要であり、薬価が高いことから、cost-effective な治療対象は依然として明らかでない。

5. MTP 阻害薬

MTP (microsomal triglyceride transfer protein) 阻害薬であるロタミピドは、MTP 阻害により肝臓における VLDL 産生を低下させ、LDL-C・TG 低下作用を示す薬剤で、わが国での適応は FH ホモ接合体患者に限定されている。他の薬物療法では効果を示さなかった症例においても LDL-C を約 50% 低下させる。副作用としては、肝臓の脂肪蓄積による肝機能障害が高頻度で発現することが知られており、今後の長期的安全性に関しては検討が必要である。

V. 家族性高コレステロール血症について

家族性高コレステロール血症 (FH) とは、高 LDL-C 血症

Fig. 2 LDL-C の累積と冠動脈疾患発症の関係¹⁶⁾

Fig. 3 成人FHヘテロ接合体治療のフローチャート⁵⁾

*1 スタチン不耐性患者の場合、別のスタチンの処方や投与間隔を考慮し、できる限り最大耐用量まで増量する。

*2 PCSK9阻害薬を開始するときには専門医に相談することが望ましい。

*3 PCSK9阻害薬はLDLアフェレシス時に除去されるため、アフェレシス後に皮下注射する。

を背景に早発性冠動脈疾患・腱黄色腫を呈する遺伝性疾患である。LDL受容体遺伝子・ApoB遺伝子・PCSK9遺伝子変異による常染色体優性遺伝疾患で、ヘテロ接合体は一般人口の約200～500人に1人、ホモ接合体は約16万～100万人に1人の頻度で認められるが、わが国での診断率は1%未満¹⁶⁾ともいわれている。その理由としては、急性冠症候群急性期の採血では平常に比較してLDL-C値が低値であること、スタチン内服の普及によりLDL-Cが140 mg/dl程度にコントロールされている症例は増加していること、FHに対する関心が低いことがあげられる。

FH患者では、生誕時からLDL-Cが高値であるため、生涯の累積LDL-C値が早期に閾値に達することで、若年で冠動脈疾患を発症すると考えられている。喫煙・高血圧・糖尿病

などの他の冠危険因子を有すると、より早期に冠動脈疾患を発症する (Fig. 2)¹⁶⁾。

日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版²⁾によると、1. 高LDL-C血症 (未治療時のLDL-C値 ≥ 180 mg/dl)、2. 腱黄色腫 (手背、肘、膝などの腱黄色腫あるいはアキレス腱肥厚) あるいは皮膚結節性黄色腫、3. FHあるいは早発性冠動脈疾患 (男性55歳未満、女性65歳未満) の家族歴 (2親等以内の血族) のなかの2項目以上が当てはまれば、FHヘテロ接合体と診断される。甲状腺機能低下症やネフローゼ症候群などの続発性高脂血症は除外するが、LDL-C ≥ 250 mg/dlの場合はFHが強く疑われる。また、一般的によくみられる眼瞼黄色腫は皮膚結節性黄色腫には含まれない。アキレス腱肥厚は9 mm以上で診断され、FHに特徴的な所見であるが、必ずしも100%の症例で認められるわけではない。そのため、FHが疑われる症例では診断基準を満たさなくても、遺伝子検査による診断を行うことが推奨されている。

FHの治療の基本は、LDL-Cの厳格な管理による早発性冠動脈疾患などの動脈硬化症の発症予防であり、早期診断と厳格な治療が必要である。まずは生活習慣の改善・運動療法を行うが、運動療法を始める前には冠動脈など動脈硬化性疾患のスクリーニングは重要である。成人ヘテロFH接合体のLDL-C管理目標値は100 mg/dl未満とするが、目標値に到達できない場合でも治療前値の50%未満を目指すことが重要である。また、冠動脈疾患既往のある二次予防症例においては、より厳格なLDL-Cのコントロールが必要である。

成人ヘテロFH接合体の薬物療法はスタチンが第一選択薬であるが、スタチンのみでは管理目標値に到達しないことが多く、エゼチミブ、PCSK9阻害薬などの併用が必要となる (Fig. 3)⁵⁾。

VI. おわりに

心血管疾患発症抑制に対する脂質低下療法の有効性は、ス

タチンなどを用いた大規模臨床研究により証明されており、高リスク群において積極的に脂質低下療法を行うことでベネフィットを得られる“lower is better”という考え方が浸透しつつある。

スタチンを増量しても6%ルールという限界によりLDL-Cの管理目標が達成できない症例も多かったが、PCSK9阻害薬の登場によりLDL-Cを50 mg/dl未満にまで下げることが可能となり、この強力なLDL-C低下作用により心血管イベントの抑制効果も証明された。

また、新規の薬剤の開発も進んでいる。RNA干渉と呼ばれる現象を利用して肝細胞でのPCSK9合成を直接的に阻害するinclisiranは、単回投与90日後に平均で51%のLDL-C低下を認め、効果は180日持続し、特異的な有害事象は認められなかった¹⁷⁾。inclisiranの忍容性は良好であり、年に2~3回の投与でLDL-Cを低下させることができる薬剤として期待されている。

最後に、PCSK9阻害薬の登場により、従来不可能とされた領域にまでLDL-Cを低下させることが可能となった。また、この薬剤により“lower is better”のコンセプトがLDL-Cを50 mg/dlまで低下させても持続することが証明された。

今後は、“どのような患者を対象に”“いつまで使用するべきか”といったテーラーメイドの治療の時代に移行していくのであろう。

本論文に関して、開示すべき利益相反関係はない。

文 献

- 1) Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) joint consensus initiative: Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points — a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J* 2016; **37**: 1944–1958
- 2) 日本動脈硬化学会編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012年版. 日本動脈硬化学会
- 3) Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; **63**: 2889–2934
- 4) Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al: 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other

- Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; **37**: 2315–2381
- 5) 日本動脈硬化学会 編：動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド 2013年版改訂版. 日本動脈硬化学会
- 6) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; **344**: 1383–1389
- 7) Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators; Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al: The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; **380**: 581–590
- 8) Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al; IMPROVE-IT Investigators: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; **372**: 2387–2397
- 9) Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, et al: Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; **354**: 1264–1272
- 10) Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al; ODYSSEY LONG TERM Investigators: Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; **372**: 1489–1499
- 11) Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al; Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER): Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *New Engl J Med* 2015; **372**: 1500–1509
- 12) Teramoto T, Kobayashi M, Tasaki H, et al: Efficacy and safety of alirocumab in Japanese patients with heterozygous familial hypercholesterolemia or at high cardiovascular risk with hypercholesterolemia not adequately controlled with statins – ODYSSEY JAPAN randomized controlled trial. *Circ J* 2016; **80**: 1980–1987
- 13) Kiyosue A, Honarpour N, Kurtz C, et al: A phase 3 study of evolocumab (AMG 145) in statin-treated Japanese patients at high cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2016; **117**: 40–47
- 14) Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al: Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; **316**: 2373–2384
- 15) Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators: Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; **376**: 1713–1722
- 16) Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel: Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; **34**: 3478–3490
- 17) Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al: ORION-1 Inclisiran inhibits PCSK9 synthesis by RNA interference. *AHA* 2016.