脂質異常症治療の現状と 心血管病残余リスクへの対応

Moti L. Kashyap¹⁾, 朔 啓二郎²⁾

- 1) Atherosclerosis Research Center and Cholesterol Clinic, Gerontology Section/
GRMEC HCG, Long Beach VA Medical Center/University of California, Irvine, USA,
2) 福岡大学医学部心臓・血管内科学

はじめに

動脈硬化性心血管疾患 (ASCVD) の一次・二次予防は、スタチンによる脂質低下療法によりある程度可能になったが、解決できない多くの問題が残存する。つまり、高用量スタチン療法にも

かかわらず残存するリスクにどう対処すべきか、LDL-C はどこまで下げるか、non-HDL-C の位置づけ、中性脂肪および HDL-C への介入など、以前からの論議とあまり変化がないのも事実である。2013 ACC/AHA 血中コレステロールのガイドラインを実臨床でどのように捉えればいいのか

図1 演者の Moti L. Kashyap 教授と座長の朔啓二郎教授

[Key words] 動脈硬化性心血管疾患 (ASCVD), 2013 ACC/AHA 血中コレステロールのガイドライン, The National Lipid Association のガイドライン, 心血管病残余リスク

表1 大規模臨床研究でのイベント*

臨床研究	総数	イベント (コントロール群)	イベント (スタチン群)	%リスク 低下 [†]	%回避不可 イベント
4S/CARE/WOSCOPS/AFCAPS/LIPID ¹⁻⁵⁾	30,817	2,042	1,490	26	74
HPS ⁶⁾	20,536	1,212	898	27	74
PROSPER ⁷⁾	5,804	356	292	19	82
ALLHAT-LLT ⁸⁾	10,355	421	380	9	91
ASCOT-LLA ⁹⁾	10,305	154	100	36	64
TOTAL	77,817	4,185	3,160	25	75

* Nonfatal MI/CHD death; AFCAPS also included unstable angina; [†] weighted average

ろうか？ 一方, The National Lipid Association (米国) のガイドラインでは non-HDL-C の重要性や治療ターゲットを示している。リポ蛋白のさらなる亜分画分析からのリスク因子の探索, HDL や HDL 関連の機能を増強するための方略, HDL-C 増加薬, アポ A-I 模倣ペプチドの展望, 様々な脂質膜輸送体の機能からのアプローチ, 脂質転送蛋白阻害薬の現状と対策, 抗酸化・抗炎症機能の分子機構のさらなる解明, 内因性・外因性中性脂肪代謝への対策, PCSK9 抗体の現状, メタボリックシンドローム, 糖尿病, 慢性腎臓病など各種病態への対応や脂質修飾薬開発の最新情報から近未来の可能性を考えてみたい。

心血管病の残余リスク

過去のいくつかの大規模臨床研究の結果¹⁻⁹⁾, 薬剤による心血管リスク低下は25%, 回避できないイベントリスクが依然75%残っているが, これに対する対応が必要である (表1)。日本を除く多くの国の心血管疾患ハイリスク患者の LDL-C の目標値が70 mg/dL 未満になっているが, その値に到達しても避けられないリスクがなお75%あると考えていい。残余リスクに対する考え方として, ①LDL-C を70 mg/dL 未満よりさらに下方に積極的に下げる, ②低 HDL-C 血症, 高 TG 血症, 高 Lp(a) に対する治療を行う, ③修正可能な他のリスク, たとえば糖尿病, 高血圧, 喫煙などに対するケアの充実などのアプローチがある。

さて, 脂質代謝の解明やコレステロール低下薬の開発は, 家族性高コレステロール血症 (FH) の病態生理の解明から生まれた結果ともいえる。代謝異常の原因追求から, 生体での正常な代謝パスウェイが理解できたよい例だ。FH は LDL 受容体の loss of function (LOF) の遺伝子変異のため生じる常染色体優性遺伝である。同じ FH でも, LDL 受容体に結合するアポ B の遺伝子変異によるものもあるが, それは家族性欠陥アポリポ蛋白 B-100血症 (familial defective apolipoprotein B-100: FDB) と呼ばれる。2003年, LDL 受容体やアポ B に変異がなく PCSK9 に変異がある家族性高コレステロール血症が報告された。その後, PCSK9 を過発現させたマウスは高 LDL-C 血症になった。したがって, PCSK9 遺伝子の LOF や gain of function (GOF) があるはずである。Dallas Heart Study の対象者のなかから LDL-C が低い方の PCSK9 遺伝子解析から2つのナンセンス変異 (Y142X, C679X) が報告¹⁰⁾されたが, LDL-C を40%程度低下させ, 心血管病のリスクも少なかった¹¹⁾。それゆえ, 心血管病の治療標的として PCSK9 が脚光を浴び始めた。PCSK9 は LDL 受容体と結合し, 結合体のまま細胞内ライソゾームに移動し受容体が分解され, 結果的に細胞表面への LDL 受容体リサイクリングを抑制する。そのため, 血中 LDL の処理が遅れ血中 LDL-C が上昇する。血中 PCSK9 蛋白の増加が上述のプロセスに関与するため, その抗体薬が臨床の場に出てきたのである。FDA で認可された

表2 PCSK9 インヒビターの種類 (含, 開発中)

Investigational Product	Company	Stage
Monoclonal antibodies		
Alirocumab (SAR236553, REGN727)	Sanofi (Regeneron)	FDA Approved Summer 2015
Evolocumab (AMG 145)	Amgen	
Bococizumab (PF-0490615/RN316)	Pfizer (Rinat)	Phase III
MPSK 3169A (RG7652)	Genentech (Roche)	Phase II
LY3015014	Lilly	Phase II
PCSK9 protein binding fragment		
Bristol Myers Squibb/Adnexus	BMS-962476 (Adnectin)	Phase I
PCSK9 synthesis inhibitor/siRNA		
Alnylam/The Medicines Co	ALN-PCS02	Phase I
Small molecule		
Serometrix	SX-PCK9	Preclinical

(文献13を一部改変)

ヒト抗 PCSK9 モノクローナル抗体製剤が、エボロクマブとアリロクマブである。PCSK9 モノクローナル抗体はスタチンとの併用で用いられる。2週間に1回、もしくは1ヵ月に1回皮下注するだけで、従来の治療より約60~70%程度 LDL-C が低下する。当然、LDL 受容体と PCSK9 は結合するので、ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症 (FH) には効果的である。エボロクマブはホモ FH にも30~40%の LDL-C の低下が認められたが、アリロクマブではホモ FH には治験を実施していない。アリロクマブは LDL の粒子数が63.3%低下、主に大型の LDL 粒子の低下が71.3%だった。ほかのリポ蛋白分画では大型 HDL が44.6%増加、小型 VLDL の低下が33.4%だった。粒子のサイズは LDL には変化なかったが、HDL と VLDL の粒子サイズは有意に大きくなっていた¹²⁾。いずれにせよ、TG、HDL-C 値に及ぼす効果は大きくないが、リポ蛋白プロファイルは少し変化がある。少なくともアリロクマブに関しては、LDL-C と LDL 粒子数に不一致性 (discordant) があるケースにおいて有用であることは確かである。また、どちらの薬剤も Lp(a) 値を低下させたが、これは期待されていなかった現象である。その他、PCSK9 を標的としたいくつかの創薬 (binding fragment, synthesis inhibitors/siRNA,

小分子阻害薬) が開発されている (表2)¹³⁾。RNAi アプローチもそのひとつで、ヒトでの早期探索試験¹⁾も実施されている¹⁴⁾。この場合、PCSK9 モノクローナル抗体の2~4週に1回の従来の投与 (皮下注) ではなく、3~6ヵ月に1回と皮下注の回数も抑えることができそうである。ちなみに RNAi による遺伝子機能の抑制は、ゲノム DNA を破壊するのではなく、単に遺伝子発現をノックダウン (抑制) する方法である。

LDL-C が高いことは心臓病発症に必須と考えることができる。心臓病になるには LDL-C に曝露された状態、つまり、1年間でどれだけコレステロール (cumulative LDL-C: g-year) に曝露され、心臓病が発症する閾値に達していたかが重要である。LDL 受容体が異常である FH ホモ接合体は小児期までに、ヘテロ FH は早期中年までに閾値に達するが、PCSK9 のヘテロの LOF はそれに達する時期が確かに遅い。そのような閾値の算定も詳細に検討されると、リスク軽減につながる可能性がある。2つの PCSK9 インヒビターは副作用が少なく¹⁵⁾、現在、心血管病のアウトカム研究が継続しているが、ともによい結果が期待できるはずである。アリロクマブのイベントに関するデータ¹⁵⁾によると、PCSK9 モノクローナル抗体を使用することによってごく早期からイベント

図2 AIM-HIGH Trialの心血管イベントとベースラインの脂質値

回避できるため、スタチンに上乗せしさらなる LDL-C 低下は、現在までのデータからはハイリスク患者の残余リスク低下に効果があると考えられる。最近、血中 PCSK9 濃度は LDL-C やその他の慣習的なリスクとは関係なく心血管病の予後・予測因子となりうる報告¹⁶⁾まで出てきた。

低 HDL-C 血症と高 TG 血症の合併

5,518名の糖尿病患者にシンバスタチン群、シンバスタチンとフェノフィブラート群で4.7年追跡した ACCORD 研究¹⁷⁾や、スタチンとナイアシン群、スタチン強化群の2群においてイベントを観察した AIM-HIGH Trial¹⁸⁾においても、プライマリーエンドポイントはネガティブだったが、サブ解析の低 HDL-C 血症+高 TG 血症群において有意なイベントの低下がみられた(図2)¹⁹⁾。つまり、ACCORD と AIM-HIGH Trial において、LDL-C も標的値に達した症例で低 HDL-C 血症+高 TG 血症群では、フィブラートやナイアシンをアドオンすることによってさらに 1/3 リスクが低下した。サブ解析からは、そのような仮説を生み出すことができた。つまり残余リスクに対応する手段として、HDL/TG ベースに考えると新しい PPAR α アゴニストである Pemafibrate, CETP 阻害薬が候補にあがる。しかし、CETP 阻

害薬の Torcetrapib, Dalcetrapib, Evacetrapib の3剤のトライアルはすでにイベント増加や効果不足のため中止になり、Anacetrapib のみ臨床試験が走っているが、CETP 阻害薬にはあまり期待できない可能性が高い。むしろ、アポ A-I を基本とした治療法である Fukuoka University アポ A-I-mimetic peptide (FAMP)-ABCA1 dependent²⁰⁾, Recombinant アポ A-I Milano, アポ A-I mimetic peptides (D-4F, L-4F, Rev. D-4F), Reconstituted HDL などは HDL の機能増加とも関連するためまだ可能性がある。その他、残余リスク軽減としてのアポ C-III インヒビターもその可能性があり、早期臨床試験が動いている。

脂質治療の実際

さて、2013ACC/AHA の成人における動脈硬化性心血管リスクを下げるためのコレステロール治療のガイドライン²¹⁾をお示ししたい。概要としては、健康な生活習慣の遵守、スタチンでの利益がある患者群へのスタチンの投与、医師-患者間でのディスカッション、10年動脈硬化性心血管病(ASCVD)の評価をする、適切なスタチン(強力なスタチン)投与の必要がある、治療ターゲットとしての明確な値(LDL-C および non-HDL-C)はエビデンスとして十分でない、ライフスタイル

表3 ASCVD リスクカテゴリー分類

Risk Category	Criteria
Low	<ul style="list-style-type: none"> • 0-1 major ASCVD risk factors • Consider other risk indicators, if known
Moderate	<ul style="list-style-type: none"> • 2 major ASCVD risk factors • Consider quantitative risk scoring • Consider other risk indicators
High	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 3 major ASCVD risk factors • Diabetes mellitus (type 1 or 2) <ul style="list-style-type: none"> • 0-1 other major ASCVD risk factors, and • No evidence of end organ damage • Chronic kidney disease Stage 3B or 4 • LDL-C ≥ 190 mg/dl (severe hypercholesterolemia) • Quantitative risk score reaching the high risk threshold
Very High	<ul style="list-style-type: none"> • ASCVD • Diabetes mellitus (type 1 or 2) <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 other major ASCVD risk factors or • Evidence of end organ damage

とスタチンのアドヒアランスを定期的にモニターすることなどがあげられている。ここで、スタチンが利益を生む患者群は次の4つとされている。①臨床的に動脈硬化性心血管病（ASCVD）が明確な群、②LDL-Cが190 mg/dL以上、年齢21歳以上、③一次予防で、糖尿病で年齢40～75歳でLDL-C 70～189 mg/dL、④一次予防、非糖尿病で、年齢40～75歳でLDL-C 70～189 mg/dL、10年間ASCVDリスク7.5%以上。スタチンが利するグループの意味は、この範囲外の患者にスタチンが利をなさない、もしくはスタチンを投与すべきではないことではない。一方、スタチンが利益を生まないグループはリスクが不明瞭である場合、また、①早発性のASCVD、②ライフタイムリスクが上昇しているケース、③LDL-Cが160 mg/dL以上の場合、④hs-CRPが2以上の場合、⑤冠動脈カルシウムスコアが300 Agaston以上の場合、⑥ABI<0.9、⑦GFR/CKDの場合、などはスタチンの効果は明確ではなく臨床医と患者との間でのディスカッションが必要である。ACC/AHAのガイドライン²¹⁾はあまりにランダム化試験（RCT）のみの論文を重視しスタチンベースのトライアルを標的にしたもののだが、米国のNa-

表4 脂質治療ゴール

Risk Category	Treatment Goal		
	Non-HDL-C	LDL-C	Apo B
Low	<130	<100	<90
Moderate	<130	<100	<90
High	<130	<100	<90
Very High	<100	<70	<80

tional Lipid Association (NLA) のコメントは少し違っていて、リスクカテゴリーをlow, moderate, high, very highの4段階に分け（表3）、それぞれに到達目標を明示している（表4）。ここで重要なことは、ガイドラインは臨床的な判断にとって代わるものではなく、心臓病や脳卒中発症を患者から守るためにベストの選択肢を選ぶため、患者と医師間のディスカッションを可能にするものである。当然、個々人のプロフィールや希望をベースにする必要がある。このような考え方でガイドラインは取り扱うべきであろう。以上まとめると、この50年間の臨床研究でLDL-C低下は明らかに心血管病のイベントリスクを25～30%低下させた。しかし、70%のリスクは残余しており、残余リスクに対するチャレンジが最も重要な

予防的心臓病学である。生活習慣の修正は絶えず重点化されている。さらに過激に LDL-C を低下させる PCSK9 抗体が出現したが、長期的トライアルは現在継続しているのでその結果を待つ必要があるが、今のところ安全でイベントも軽減している。大規模研究からは、スタチンベースでフェノフィブラートやニアシンを追加することで、極端に低い HDL-C と高 TG 血症群においては 1/3 の残余リスクの低下があったことはこれからの方向性を示している。CETP 阻害薬のデータからは HDL-C 増加の誤ったメカニズムが存在するようだ。むしろ HDL においては HDL 機能の亢進に着目すべきである。現在の米国 ACC/AHA ガイドラインはランダム化無作為臨床研究とスタチンベースのトライアルにのみ材料としたガイドラインで治療の標的値を言及していない。米国の National Lipid Association はリスク管理をより包括的に示し、目標 LDL-C と non-HDL-C のターゲット値を発表した。結論として、LDL-C をコントロールしたうえで、さらに残余リスク低下ができる可能性を明らかにすること、ここを標的とした脂質修飾できる新薬の開発は必要と考える。

おわりに

AIM-HIGH, HPS2 THRIVE, ACCORD など、いくつかの大規模トライアルの主要評価項目がネガティブだった原因としてランダム化した症例の非均一性 (heterogeneity) があげられる。それゆえ、均一なグループの効果が希釈されている可能性が高い。しかし、それらのサブグループ解析はいくつかの重要な仮説を引き出させてくれた。将来的な脂質治療の標的は、LDL-C 低下作用が強い PCSK9 インヒビターの使い方、極端に低い HDL-C 血症と高 TG 血症群のようで、すでにいくつかの研究が走っている。新規薬剤の開発も興味あるところであるが、PPAR α アゴニスト、ABCA1 スティムレーター [たとえば Fukuoka University アポ A-I Mimetic Peptide (FAMP)

など]、アポ C-III inhibitors などが考えられる。生活習慣の是正がもたらす経済効果ははかりしれないが、同時に生活習慣の改善が何らハードエンドポイントに影響しなかったとのデータもある。心血管リスク低下のためのインターベンションは生活習慣でもなく、薬でもないかもしれないが、なによりマナーとしての生活習慣の改善は現代社会には必須である。

著者の COI (conflicts of interest) 開示: Moti L. Kashyap: 研究助成 (Amgen, Sanofi, Eli-Lilly, Merck, Amylin, Arisaph, Glaxo-Smith Kline, Pfizer, and NIH), 朔啓二郎: 研究・教育助成, コンサルト料, 講演料: MSD 株式会社, ファイザー株式会社, ノバルティスファーマ株式会社, 武田薬品工業株式会社, バイエル薬品株式会社, イーライリリー株式会社, 寄付講座: MSD 株式会社

文 献

- 1) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; **344**: 1383-1389
- 2) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; **335**: 1001-1009
- 3) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia: West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1301-1307
- 4) Downs JR, Clearfield M, Weis S et al: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; **279**: 1615-1622
- 5) The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; **339**: 1349-1357
- 6) Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/

- BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; **360**: 7-22
- 7) Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; **360**: 1623-1630
 - 8) Officers A, Coordinators for the ACRGTA and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack T: Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; **288**: 2998-3007
 - 9) Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; **361**: 1149-1158
 - 10) Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK et al: Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet* 2005; **37**: 161-165
 - 11) 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
 - 12) Koren MJ, Kereiakes D, Pourfarzib R et al: Effect of PCSK9 Inhibition by Alirocumab on Lipoprotein Particle Concentrations Determined by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *J Am Heart Assoc*. 2015; 4.
 - 13) Stein E, Swergold G: Potential of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Based Therapeutics. *Current Atherosclerosis Reports* 2013; **15**: 213
 - 14) <http://www.alnylam.com/capella/presentations/positive-initial-phase-1-data-aln-pcssc-esc2015/>. 2016.
 - 15) Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al: Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; **372**: 1489-1499
 - 16) Leander K, Malarstig A, Van't Hooft FM et al: Circulating Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Predicts Future Risk of Cardiovascular Events Independently of Established Risk Factors. *Circulation* 2016; **133**: 1230-1239
 - 17) Accord Study Group, Ginsberg HN, Elam MB et al: Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; **362**: 1563-1574
 - 18) Aim-High Investigators, Boden WE, Probstfield JL et al: Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; **365**: 2255-2267
 - 19) Guyton JR, Slee AE, Anderson T et al: Relationship of lipoproteins to cardiovascular events: the AIM-HIGH Trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes). *J Am Coll Cardiol*, 2013; **62**: 1580-1584
 - 20) Uehara Y, Ando S, Yahiro E et al: FAMP, a novel apoA-I mimetic peptide, suppresses aortic plaque formation through promotion of biological HDL function in ApoE-deficient mice. *J Am Heart Assoc* 2013; **2**: e000048
 - 21) Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al: 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. *Circulation* 2014; **129**: S1-S45

*

*

*