

冠動脈疾患のリスク管理：脂質異常症

横手幸太郎

Yokote K: Risk management in patients with coronary heart disease: dyslipidemia. J Jpn Coron Assoc 2009; 15: 154-158

I. はじめに

冠動脈疾患の既往がある二次予防対象者は、一次予防対象者に比べて将来のイベント発生リスクが高いが、その一方で、LDL 低下療法によって得られるイベント抑制効果も大きい。このため、冠動脈疾患をもつ患者の脂質管理は、何をおいても的確に実施されなければならない。本総説では、冠動脈疾患患者の再発予防を目的とした脂質管理について述べたい。

II. まず LDL コレステロール 100 mg/dl 未満を達成する

冠動脈疾患の発症予防を目的とした脂質管理における第一の標的は LDL コレステロール (LDL-C) である。これは、1) LDL-C の増加が冠動脈リスクを高めること、2) LDL-C 低下療法により冠動脈リスクを低減できること、3) スタチンを初めとする有効な脂質低下治療薬を臨床使用できること、をよりどころとする。

動脈硬化性疾患予防ガイドラインでは、冠動脈疾患の既往者において、LDL-C を 100 mg/dl 未満に管理することが推奨されている (表 1)^{1, 2)}。本ガイドラインでは、患者の冠動脈リスクに応じて LDL-C の管理目標値をより低く設定しており、前述のように、二次予防における再発リスクは特に高いことから、一次予防の中リスク群 (II: 140 mg/dl 未満) や高リスク群 (III: 120 mg/dl 未満) に比べても、より厳しい管理目標が定められているのである。二次予防患者における LDL-C の管理目標を 100 mg/dl 未満とする考え方は、欧米のガイドラインとも共通し、臨床に携わる者にとって今や世界の“常識”と捉える必要がある。

二次予防のなかでも特にリスクが高いと考えられる患者に対し、米国では、70 mg/dl 未満への LDL-C 低下がオプションとして推奨されている³⁾。日本人におけるエビデンスの不足から、わが国ではそこまで踏み込んだ提言はされていない。しかし、このような“積極的脂質低下治

療”を行うことにより粥状動脈硬化プラークの退縮が得られるとの報告も増えているため、イベント発症後早期の患者や不安定プラークの存在が疑われる症例などでは、薬剤の副作用などに十分注意を払いながらより強力な治療も有用と考えられる。

III. 生活習慣の改善とともに、必要な薬物治療は躊躇しない

脂質異常症の発症には、多くの場合、食事を含めた生活習慣が関与する。このため、生活習慣に是正の余地がある患者では、二次予防・一次予防の別を問わず生活習慣の改善を試みる。一次予防の場合、通常は 3～6 カ月間にわたって生活習慣改善を試み、なお血清脂質値が管理目標値に達しない場合に、個々の症例のリスクに応じて、薬物治療が考慮される (図 1)。しかし、二次予防の症例では、生活習慣の是正を待つ間にイベントを再発する危険性もある。このため、受診時 LDL-C が 100 mg/dl 以上の場合には、まず薬物治療をスタートし、同時に無理のない生活習慣改善を併用、後日、LDL-C 100 mg/dl 未満を維持できる範囲で薬物の減量や休薬を試みるのも現実的な選択肢である。日本人約 500 人に 1 人の割合で見られる家族性高コレステロール血症の場合には、生活習慣の改善と薬物療法だけで LDL-C 100 mg/dl 未満を達成することは難しく、LDL 吸着療法の併用を必要とすることも多い。

生活習慣改善の基本は、冠動脈疾患の有無に関わらず、①禁煙、②食生活の是正、③身体活動の増加、④適正体重の維持と内臓脂肪の減少、を 4 つの柱とする。詳しい内容と方法については、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 年版」ならびに「動脈硬化予防のための脂質異常症治療ガイド」を参照されたい^{1, 2)}。LDL-C の低下を目的とした食事療法では、1 日のコレステロール摂取量を 300 mg 以下に抑える。一方、肥満者においては、減量、特に内臓脂肪の減少に配慮した総エネルギー量の制限も重要であり、これはインスリン感受性の増加や血中 TG および TC の低下をもたらすことが知られている。

千葉大学大学院医学研究院細胞治療学(糖尿病・代謝・内分泌内科)(〒260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1)

表1 リスク別脂質管理目標値

治療方針の原則	カテゴリー		脂質管理目標値(mg/dl)		
		LDL-C 以外の* 主要危険因子	LDL-C	HDL-C	TG
一次予防 まず生活習慣の改善を 行った後、薬物治療の 適応を考慮する	I (低リスク群)	0	<160		
	II (中リスク群)	1~2	<140		
	III (高リスク群)	3以上	<120	≥40	<150
二次予防 生活習慣の改善とともに 薬物治療を考慮する		冠動脈疾患の既往	<100		

脂質管理と同時に他の危険因子(喫煙、高血圧や糖尿病の治療など)を是正する必要がある。

* LDL-C 値以外の主要危険因子

加齢(男性 ≥45 歳、女性 ≥55 歳)、高血圧、糖尿病(耐糖能異常を含む)、喫煙、冠動脈疾患の家族歴、低HDL-C血症(<40 mg/dl)

・糖尿病、脳梗塞、閉塞性動脈硬化症の合併はカテゴリー III とする。

Copyright © 2007 日本動脈硬化学会。動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 年版。日本動脈硬化学会編。Table 3

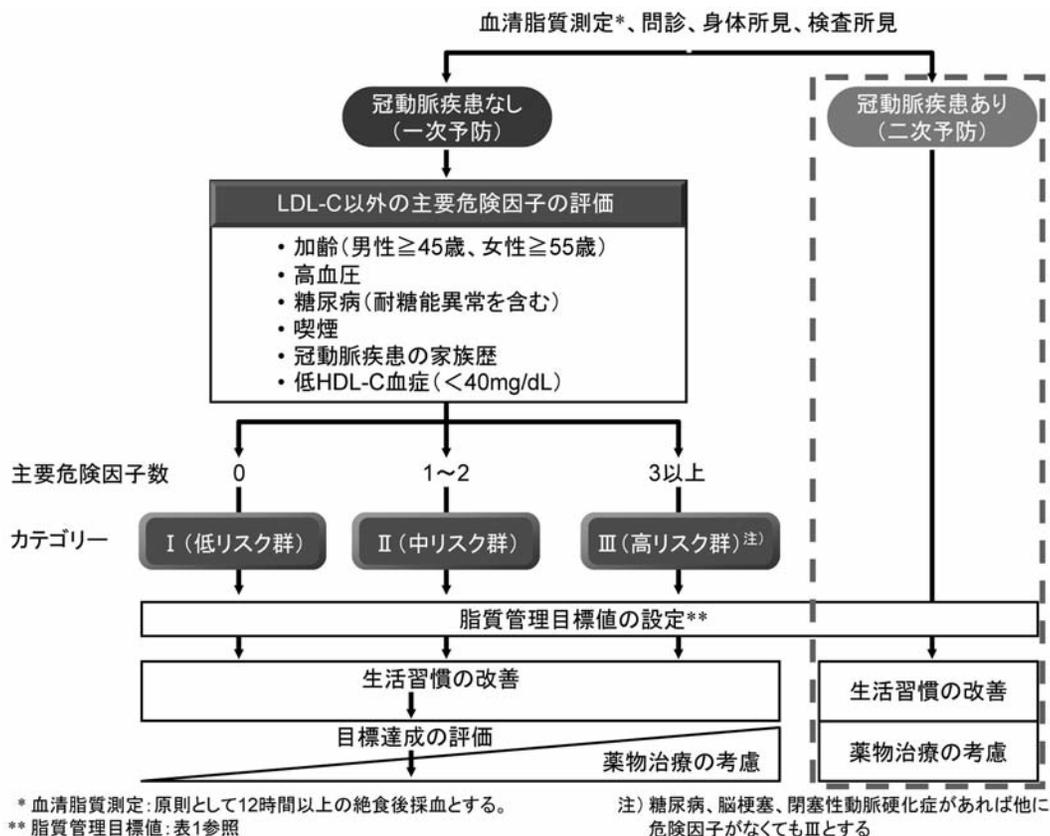


図1 カテゴリーと管理目標からみた治療方針

Copyright © 2007 日本動脈硬化学会。動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 年版。日本動脈硬化学会編。Fig. 1

表2 脂質異常症治療薬の種類と特性(文献1)より引用改変)

分類	LDL-C	TC	TG	HDL-C	主な一般名
スタチン	↓↓↓	↓↓	↓	↑	プラバスタチン, シンバスタチン, フルバスタチン, アトルバスタチン, ピタバスタチン, ロスバスタチン
陰イオン交換樹脂	↓↓	↓	-	↑	コレステラミン, コレスチミド
フィブラート系薬	↓	↓	↓↓↓	↑↑	クロフィブラート, クリノフィブラート, ベザフィブラート, フェノフィブラート
ニコチン酸誘導体	↓	↓	↓↓	↑	ニコチン酸トコフェノール, ニコモール, ニセリトール
プロブコール	↓	↓	-	↓↓	プロブコール
EPA	-	-	↓	-	イコサンペント酸エチル
エゼチミブ	↓↓	↓↓	↓	↑	エゼチミブ

↓↓↓: ≤-25% ↓↓: -20 ~ 25% ↓: -10 ~ 20%

↑: 10 ~ 20% ↑↑: 20 ~ 30% ↑↑↑: ≥30% -: -10 ~ 10%

Copyright © 2007 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007年版. 日本動脈硬化学会編. Table 14

IV. 薬物治療の中心はスタチンである

表2に主な脂質異常症治療薬とその性質を示す。薬剤によって、LDL-C, TG, HDL-Cに対する作用がそれぞれ異なるため、目的に応じた薬剤の選択が必要となる。LDL低下療法は、様々な背景の患者において心血管イベントを抑制することが国内外の研究から明らかにされており、特にハイリスク群では総死亡率の低下や脳卒中予防も期待することができる。LDL-Cを低下させる主な薬剤には、HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)、陰イオン交換樹脂(レジン)、小腸コレステロールトランスポーター阻害剤(エゼチミブ)、ニコチン酸誘導体などがある。なかでもスタチンは強力なLDL-C低下効果を示し、豊富なエビデンスが蓄積している。またスタチンには、単にLDL-C低下によらない血管壁への直接的保護作用(いわゆる多面的効果; pleiotropic effect)が数多く報告されている。

冠動脈疾患の既往者において、LDL-Cが管理目標の100 mg/dl未満に達していない場合には、生活習慣の改善を試みるとともに、スタチンの投与による達成を図る。生活習慣改善とスタチン投与を併用してもなお管理目標に至らない場合は、スタチンの増量または他の脂質異常症治療薬との併用療法を考慮する。アトルバスタチン(リピトール®)、ピタバスタチン(リバロ®)、ロスバスタチン(クレストール®)など、俗にストロングスタチンとも呼ばれる新世代スタチンの登場により、単独投与でも100 mg/dl未満の達成が可能となった。一方、スタチン投与により肝臓でのコレステロール合成が低下すると、これに呼応して小腸からのコレステロール吸収が増加することが知られている。このため、レジンやエゼチミブなど、コレステロールの吸収阻害作用をもつ薬剤とスタチンを併用することで、強力なLDL-C低下効果を期待でき

る。ただし、併用療法によるLDL-C 100 mg/dl未満の達成が、スタチン単剤による場合と同等に心血管イベント抑制効果をもたらすのかは明らかにされていない。

副作用などの理由によってスタチンを服用できない患者には、LDL-C低下作用をもつスタチン以外の薬剤を用いる。スタチンの重篤な副作用として横紋筋融解症が有名だが、頻度はさほど高いものではない。日常的に遭遇しやすいのは、肝障害やCK上昇を伴わない筋力低下、それに胃腸障害やしびれなどの非特異的の症状である。スタチン以外の薬剤としては、レジンやニコチン酸誘導体による心血管予防効果が確立している。レジンの場合、コレステロール以外にも種々の薬剤を吸着してしまうことがあるため、服用時間に注意を払う必要がある。ニコチン酸誘導体は、しばしば不快な顔面紅潮をもたらすが、アスピリンの内服により予防することができるため、後者を常用することの多い冠動脈疾患既往者では比較的問題となりにくい。なお、さらなるLDL-C低下作用は期待しにくいものの、スタチンと高純度エイコサペンタエン酸(EPA製剤)の併用は、スタチン単独に比べ心血管リスクを減少させることが日本人の検討から明らかにされている⁴⁾。

V. 高TG血症合併例では、non-HDLコレステロールの管理を考慮する

高TG血症が顕著な場合でも、冠動脈疾患患者ではTG値に惑わされることなく、まずLDL-C 100 mg/dl未満を目標に管理を行う。高TG血症は動脈硬化性疾患の独立した危険因子であるが、その寄与度はLDL-Cに比べて低く、また介入による心血管イベント予防効果もLDL-CがTGに勝るためである。二次予防患者のリスクをできる限り減らすために、LDL-Cが管理目標を達成したのち高TG血症が残存する場合には、次いでその管理を図る。高

TG血症に対する介入には、現在2通りの考え方がある。TG値そのものを管理指標とする考え方と non-HDL コレステロール(non-HDL-C)を標的にする考え方である。

通常は、TG値 150 mg/dl 未満を目標に管理が行われている。TG値はインスリン感受性に影響されやすいため、まず、運動や減量などの生活習慣改善を試み、効果不十分の場合にはフィブラート系薬剤やニコチン酸誘導体を用いる。スタチンとフィブラートの併用は横紋筋融解症の発症リスクを高めるため、腎機能障害者では併用が禁忌であり、また高齢者においても注意を払う。1000 mg/dlを超える高TG血症では、膵炎の発症リスクが高まるため、LDL-Cの高低に関わらず、フィブラートの使用を含めた介入が必要である。

一方、non-HDL-Cは総コレステロール(TC)からHDL-Cを差し引いた値である。これは、LDL-C以外にレムナトリポ蛋白(以下レムナント)などあらゆる動脈硬化惹起性リポ蛋白に含まれるコレステロールの総量を表す。高TG血症患者では、VLDLやレムナントなどTGに富むリポ蛋白が増加しているため、その中に含まれるコレステロールの絶対量も増加し、動脈硬化進展への寄与度が増すと考えられている。Non-HDL-Cの管理目標値としては、“LDL-Cの管理目標値に30 mg/dlを上乗せした値”が提唱されている⁵⁾。すなわち、二次予防患者におけるnon-HDL-Cの管理目標は $100+30=130$ mg/dl 未満となる。Non-HDL-Cが由来するLDL、レムナント、VLDLといったアポB含有リポ蛋白は、スタチンの使用により低下する。このため、LDL-C低下作用の強いスタチンはnon-HDL-C低下作用にも優れている⁶⁾。自験では、エゼチミブ、フィブラートなどもスタチンに次ぐnon-HDL-C低下効果を有する。

Non-HDL-Cの活用には、ハイリスク患者の脂質管理を簡潔にする意義もある(図2)。すなわち、通常の脂質管理では、第一標的となるLDL-Cの管理を達成したのち、冠動脈疾患患者に重なることの多い高TG血症、低HDL-C血症など複数のリスクの多面的な解決を試みねばならず、多くの薬剤を併用する必要性にも直面する。これに対してnon-HDL-Cは、スタチンによって有効に低下させることができるため、その目標値の上からも、LDL-Cの延長線上でいわば“一元的に”コレステロールの管理を行うことができるのである。

VI. HDL-Cを意識した脂質異常症管理

LDL-Cを第1標的、そして高TG血症においてはnon-HDL-Cを第2標的として管理が実施したのち、脂質の面から患者のリスクをより低下させるために考慮すべき第3の標的はHDL-Cである。HDLはコレステロールの逆転送経路を担うリポ蛋白であり、泡沫化マクロファージからのコレステロール引き抜きに加え、抗酸化作用、抗炎症作用をもつと考えられている。ただし、現在のとこ

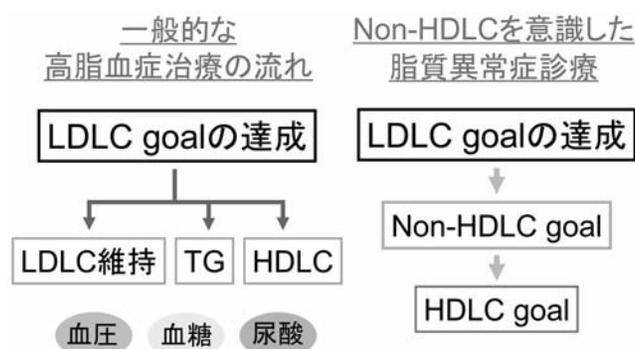


図2 実地診療における non-HDL-C 利用の可能性

Copyright © 2009 医歯薬出版株式会社. 横手幸太郎: 脂質検査項目 7) non-HDL コレステロール. Medical Technology, 37 (2):154-158, 2009. p.157. Fig. 3

ろ、有効にHDL-Cを上昇させ、それがイベント予防効果に直接結びつくと考えられる薬剤は少ない。図3は、TNT試験というアトルバスタチンを用いた二次予防試験の解析結果である⁷⁾。この成績によると、LDL-Cが70 mg/dl 未満と積極的脂質低下が達成された群においても、HDL-Cが60 mg/dl 以上と高値の場合には、さらなるイベントリスクの低下が認められた。すなわち、スタチンの使用によるHDL-Cの上昇は、LDL-Cと独立して冠動脈リスクの減少に有効な可能性がある。LDL-Cの低下とHDL-Cの上昇を同時に評価する指標として、昨今LDL-C/HDL-C比が注目されている。ハイリスクな症例では、LDL-Cの管理目標を達成した場合の次の指標として活用が期待できる。LDL-C/HDL-C比1.5未満では、既存の冠動脈プラークが退縮するとのIVUS(血管内超音波)を用いた成績も欧米で報告されているが、この“退縮”が真にイベント抑制とリンクするか否かは未解明である。また、日本人の二次予防におけるLDL-C/HDL-C比の適性値が1.5未満、2.0未満、あるいは2.5未満のいずれであるかといった検討も今後委ねられる。

HDL-Cの上昇をもたらす新しい薬剤としてCETP(cholesterol ester transfer protein, コレステリルエステル転送タンパク)阻害薬がある。CETPは、HDL上のコレステリルエステル(CE)をVLDLやLDLなどのアポB含有リポ蛋白へ、逆にトリグリセライドをアポB含有リポ蛋白からHDLへとそれぞれ転送する働きを担うタンパクである。CETP阻害薬の一つトルセトラピブを用いた臨床試験が海外で実施され、60~70%という著しいHDL-C上昇作用を示したものの、ハイリスク患者における心血管イベント、冠動脈疾患患者における冠動脈プラーク厚、そして家族性高コレステロール血症患者における頸動脈内膜中膜厚などを減少させる効果は認められなかった^{8, 9)}。ただし、トルセトラピブはCETP阻害活性とは独立して血圧上昇作用やアルドステロン様作用を示すことから、HDL-C上昇による抗動脈硬化作用を相殺してしまった、という

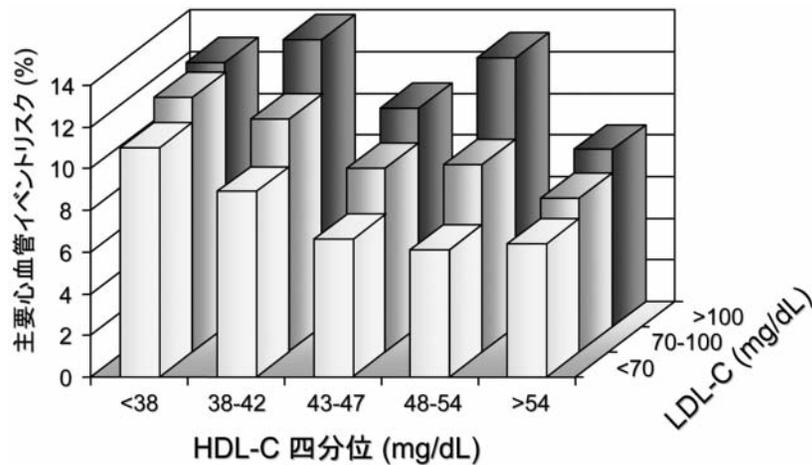


図3 TNT試験における主要心血管イベントの発生リスクとLDL-C, HDL-Cレベル

考え方がある¹⁰⁾。現在、血圧に対する影響がなく、トルセトラピブに比べマイルドな CETP 阻害活性を示す複数の薬剤の臨床試験が海外で進行中であり、それらの結果がこの系統の薬剤の意義を結論付けられると思われる。

VII. おわりに

冠動脈疾患の再発予防を目的とした脂質異常症の管理について、その基本となる最近の考え方を紹介した。適切な脂質低下療法の実施は、冠動脈疾患の再発を30～40%減少させる。この数値を多いと考えるか、少ないと捉えるかは個人の価値観に委ねられる。しかし、安全かつ有効な治療法が確立している今日、冠動脈疾患をもつ患者の診療に従事するすべての医師が、その専門分野の別を問わず、望ましい脂質管理のあり方を理解し、実践できる必要がある。

文 献

- 1) 日本動脈硬化学会編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007年版, 2007
- 2) 日本動脈硬化学会編：動脈硬化予防のための脂質異常症治療ガイド, 2008
- 3) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; **285**: 2486-2497
- 4) Yokotoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K; Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators: Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients

(JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; **369**: 1090-1098

- 5) Shimano H, Arai H, Harada-Shiba M, Ueshima H, Ohta T, Yamashita S, Gotoda T, Kiyohara Y, Hayashi T, Kobayashi J, Shimamoto K, Bujo H, Ishibashi S, Shirai K, Oikawa S, Saito Y, Yamada N: Proposed guidelines for hypertriglyceridemia in Japan with non-HDL-cholesterol as the second target. *J Atheroscler Thromb* 2008; **15**: 116-121
- 6) Yokote K, Bujo H, Hanaoka H, Shinomiya M, Mikami K, Miyashita Y, Nishikawa T, Kodama T, Tada N, Saito Y: Multicenter collaborative randomized parallel group comparative study of pitavastatin and atorvastatin in Japanese hypercholesterolemic patients: Collaborative study on Hypercholesterolemia drug Intervention and their Benefits for Atherosclerosis prevention (CHIBA study). *Atherosclerosis* 2008; **201**: 345-352
- 7) Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V, Fruchart JC: Treating to New Targets Investigators: HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007; **357**: 1301-1310
- 8) Nissen SE, Tardif J-C, Nicolls SJ, Revkin JH, Shear CL, Duggan WT, Ruzyllo W, Bachinsky WB, Lasala GP, Tuzcu EM; ILLUSTRATE Investigators: Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2007; **356**: 1304-1316
- 9) Barter P, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD, Shear CL, Revkin JH, Buhr KA, Fisher MR, Tall AR, Brewer B; ILLUMINATE Investigators: Effect of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; **357**: 2109-2122
- 10) Nicolls SJ, Tuzcu M, Brennan DM, Tardif JC, Nissen SE: Cholesteryl ester transfer protein inhibition, high-density lipoprotein raising, and progression of coronary atherosclerosis. *Circulation* 2008; **118**: 2506-2514