

表 2 高脂血症治療薬

	一般名(主な製品名)	禁 忌	原則禁忌
ス タ チ ン	プラバスタチン (メバロチン)	本剤過敏症, 妊婦, 授乳婦	腎機能低下時にフィブラート と併用
	シンバスタチン (リポバス)	本剤過敏症, 重篤な肝障害, 妊 婦, 授乳婦, イトラコナゾール またはミコナゾール投与中	腎機能低下時にフィブラート と併用
	フルバスタチン (ローコール)	本剤過敏症, 重篤な肝障害, 妊 婦, 授乳婦	腎機能低下時にフィブラート と併用
	アトルバスタチン (リピトール)	本剤過敏症, 肝機能低下(急性 ・慢性肝炎の急性増悪, 肝硬変, 肝癌, 黄疸), 妊婦, 授乳婦	腎機能低下時にフィブラート と併用
	ピタバスタチン (リパロ)	本剤過敏症, 重篤な肝障害また は胆道閉塞, 妊婦	腎機能低下時にフィブラート と併用 シクロスポリンとの併用禁忌
	ロスバスタチン (クレストール)	本剤過敏症, 肝機能低下(急性 ・慢性肝炎の急性増悪, 肝硬変, 肝癌, 黄疸), 妊婦, 授乳婦, シ クロスポリン投与中	腎機能低下時にフィブラート と併用 シクロスポリンとの併用禁忌
陰 イ オン 交 換 樹 脂	コレステラミン (クエストラン)	完全胆道閉塞, 本剤過敏症, イ オパノ酸を用いた胆嚢・胆管撮 影患者	
	コレステミド (コレバイン)	胆道完全閉塞, 本剤過敏症	

増大させることにより, 外因性コレステロールの吸収を阻害, また排泄量増大による胆汁酸減少を補償するために, 肝ではコレステロールから胆汁酸への異化が亢進し, 血中コレステロールを低下させる。したがって, 胆道閉塞により

胆汁が腸管に排泄されない患者では禁忌である。なお LDL コレステロールは低下するが, トリグリセリドが上昇することが多いので注意が必要である(表 2)。

## の注意点

相互作用	副作用
フィブラート, 免疫抑制薬, ニコチン酸との併用注意	重大な副作用は横紋筋融解症, 肝障害, 血小板減少, ミオパチー, 末梢神経障害, 過敏症状, その他の副作用は発疹, 下痢, 胃不快感など
イトラコナゾール, ミコナゾールとは併用禁忌, フィブラート, ニコチン酸, シクロスポリン, エリスロマイシン, クラリスロマイシン, HIVプロテアーゼ阻害薬との併用注意	重大な副作用は横紋筋融解症, 肝障害, 肝炎, 黄疸, 血小板減少, ミオパチー, 末梢神経障害, 過敏症候群, その他の副作用は発疹, そう痒, 腹痛, 嘔気, 嘔吐, 筋肉痛, 頭痛, 倦怠感, 下痢, 便秘, AST・ALT・LDH・CK上昇など
フィブラート, 免疫抑制薬, ニコチン酸, エリスロマイシン, ワルファリン, コレスチラミン, ベザフィブラート, シメチジン, ラニチジン, オメプラゾール, リファンピシン, ジゴキシンの併用注意	重大な副作用は横紋筋融解症, 肝障害, ミオパチー, 過敏症候群, その他の副作用はAST・ALT・ $\gamma$ -GTP・LDH・CK上昇, 胃不快感, 発疹, 嘔気, 胸やけ, 腹痛, 下痢など
フィブラート, 免疫抑制薬, ニコチン酸, アゾール系抗真菌薬, エリスロマイシン, クラリスロマイシン, 陰イオン交換樹脂, ジゴキシンの併用注意	重大な副作用は横紋筋融解症, 肝障害, ミオパチー, 黄疸, 過敏症, 血小板・出血凝血障害, 皮膚・皮膚付属器障害, その他の副作用は胃不快感, そう痒感, 手指しびれ, 不眠, 下痢, 胸やけ, 便秘, 頭痛, 全身倦怠, AST・ALT・ $\gamma$ -GTP・LDH・CK上昇, テストステロン低下など
フィブラート, ニコチン酸, コレスチラミンとの併用注意	重大な副作用は横紋筋融解症, ミオパチー, 肝障害, 黄疸, 血小板減少, その他の副作用はじんま疹, 紅斑, 口内炎, 頻尿, 筋けいれん, 脱力感, 不眠, AST・ALT・ $\gamma$ -GTP・LDH・CK上昇, 発疹, 胃不快感など
フィブラート, ニコチン酸, アゾール系抗真菌薬, マクロライド, ワルファリン, 制酸剤との併用注意	重大な副作用は横紋筋融解症, 肝障害, 肝炎, ミオパチー, 黄疸, 過敏症, その他の副作用は筋肉痛, そう痒症, 発疹, じんま疹, 腹痛, 便秘, 頭痛, 全身倦怠, AST・ALT・ $\gamma$ -GTP・LDH・CK上昇, 活動性めまい, 蛋白尿, 嘔気, 無力症など
イオパノ酸は併用禁忌, アカルボース, ワルファリン, チアジド系降圧利尿薬, クロルタリドン, メチクラム, メフルシド, フェニルブタゾン, テトラサイクリン, フェノバルビタール, バンコマイシン, ステロイド薬, 甲状腺ホルモン製剤, ジギタリス, フルバスタチン, ケノデオキシコール酸, プロスシラリジンなどは併用注意	便秘, 胃・腹部膨満感, 食欲不振, 嘔気・嘔吐, AST・ALT・ALP上昇など
酸性薬物(フェニルブタゾン, ワルファリン, クロロチアジドなど), テトラサイクリン, フェノバルビタール, 甲状腺ホルモン製剤, ジギタリス, ケノデオキシコール酸, イオパノ酸との併用注意	便秘, 腹部膨満感, 嘔気, 腹痛など

## e. フィブラート

VLDLの異化促進, 合成阻害により, 主にトリグリセリドが低下する. またLDLコレステロールの低下, HDLコレステロール増加も認める. 腎機能低下を有する患者は原則禁忌で,

特にスタチンとの併用は治療上やむを得ない場合にかぎり, 患者への十分な説明と定期的な問診と採血(一般的には最初の3カ月は毎月, その後は3カ月ごと)を含めた注意深い観察が必要である(表2).

(表 2 つづき)

	一般名(主な製品名)	禁 忌	原則禁忌
フ イ ブ ラ ー ト	クロフィブラート (デリバ)	胆石, 妊婦, 授乳婦	腎機能低下時にスタチンと併用
	ベザフィブラート (ベザトール SR, ベザリップ)	人工透析患者, 重篤な腎障害, 血清クレアチニン値 2.0mg/dl 以上, 本剤過敏症, 妊婦	腎機能低下時にスタチンと併用
	フェノフィブラート (リピディル)	本剤過敏症, 肝障害, 中等度以上の腎障害(血清クレアチニン値 2.5mg/dl 以上), 胆嚢疾患, 妊婦, 授乳婦	腎機能低下時にスタチンと併用
ニ コ チ ン 酸 誘 導 体	ニコチン酸トコフェロール (ユベラニコチネート, ユベラ N)		
	ニコモール (コレキサミン)	重症低血圧症, 出血の持続患者	
	ニセリトロール (ベリシット)	重症低血圧症, 動脈出血, 本剤過敏症	
そ の 他	プロブコール (シンレスタール, ロレルコ)	本剤過敏症, 重篤な心室性不整脈, テルフェナジンまたはアステミゾール投与中の患者, 妊婦	
	イコサペント酸エチル (エパデール, エパデール S)	出血患者	

#### f. ニコチン酸誘導体

消化管からのコレステロールおよびトリグリセリドの吸収を抑制し, コレステロールの排泄促進によりコレステロールおよびトリグリセリドを低下させる。血小板凝集抑制作用を有しているため, 出血が持続している患者には禁忌であり, 末梢血管拡張作用を有しているため, 重症低血圧患者にも禁忌である。眼内圧が上昇する可能性があり, 緑内障患者にも慎重投与の必要がある(表 2)。

### 3. 高脂血症治療が粥状動脈硬化症に与える影響

急性冠症候群は, 冠動脈内不安定プラークの

破綻およびそれに続く冠動脈内血栓形成に起因すると考えられており<sup>4-7)</sup>, その治療戦略は動脈硬化の退縮よりはむしろ, プラークの安定化と血栓形成防止である。プラークの安定化には, 十分厚い fibrous cap と小さく活動性の低い lipid core がその安定性を規定するが, 厚い fibrous cap にはコラーゲンをはじめとする細胞外マトリックスとその産生細胞である血管平滑筋が含まれている。そして主に lipid core に存在するマクロファージから産生されるコラーゲン分解酵素が fibrous cap に存在するコラーゲン含有量を決定する大きな役割を果たしている<sup>7)</sup>。高脂血症ウサギの大動脈粥状硬化病変を用いた著者らの検討では, コレステロール低下

相互作用	副作用
スタチンは原則併用禁忌, ワルファリン, 経口糖尿病薬は併用注意	重大な副作用は横紋筋融解症, その他の副作用は白血球数変動, 肝腫脹, AST・ALT・LDH・CK上昇, 胆石, 筋肉痛, 発疹, 頭痛, 悪心, 食欲不振, 胃部不快感, 便秘, 下痢, 胸部圧迫感, 心悸亢進, 不整脈, 性欲減退など
スタチン, ワルファリン, グリベンクラミドは併用注意	重大な副作用は横紋筋融解症, アナフィラキシー様症状, 肝機能障害, 黄疸, 皮膚粘膜眼症候群, その他の副作用はAST・ALT・CK・クレアチニン・BUN上昇など
スタチン, ワルファリン, グリベンクラミド, 陰イオン交換樹脂は併用注意	重大な副作用は横紋筋融解症, 肝障害, その他の副作用は胃部不快感, 嘔気, 発疹, 黄疸, 筋症状, AST・ALT・ $\gamma$ -GTP・CK・クレアチニン・BUN上昇, 好酸球増加, 赤血球数減少など 食欲不振, 胃部不快感, 胃痛, 悪心, 下痢, 便秘など
スタチンは併用注意	顔面潮紅, 熱感, 発疹, 発赤など
スタチンは併用注意	重大な副作用は血小板減少, その他の副作用は潮紅, 発赤, そう痒感, 食欲不振など
シクロスポリン, クロフィブラートは併用注意	重篤な副作用は心室性不整脈, 失神, 消化管出血, 末梢神経炎, 横紋筋融解症, その他の副作用は下痢, 腹痛, 嘔気, 嘔吐, 食欲不振, 発疹, そう痒など
抗凝固薬, 抗血小板薬は併用注意	発疹, そう痒感, 貧血, 悪心, 胃部不快感, 下痢, AST・ALT・ $\gamma$ -GTP・CK・ALP上昇, 黄疸, 女性化乳房など

に伴い, 粥状硬化病変のコラーゲン含有量が増加し, プラークが安定化することを示した<sup>8-10)</sup>. そのほかにも, コレステロール低下は, 粥状硬化病変局所における血栓形成性や血管内皮機能を改善するなど, 動脈硬化病変の質的変化を来すことが示されており, それらの質的改善が急性冠症候群の発症を減少させる大きな機序の一つであると考えられる.

### おわりに

昨今, 多数のスタチン・フィブラートに関する

大規模臨床試験が発表されており, コレステロール低下が心血管イベントを抑制することが, 欧米のみならず, 日本でも証明されている<sup>11)</sup>. ただし動脈硬化の進展には高脂血症だけでなく, 高血圧, 糖尿病, 喫煙といった複数の因子が強く関与しており, 多くの因子を治療する必要が生じる. 高脂血症治療はその中の一つであり, 特に薬物療法においては副作用の発現に十分留意しながら, 治療を行っていく必要がある.

## ■ 文 献

- 1) 日本循環器学会“運動に関する診療基準委員会”(班長 村山正博): 運動負荷試験に関する診療基準(1988年度報告), 運動療法に関する診療基準(1989年度報告). *Jpn Circ J* 55: 379-397, 1991.
- 2) 中谷矩章: 各スタチンの常用量と脂質降下作用の比較. *薬のサイエンス* 2: 59, 1999.
- 3) Edmundowicz D, et al: Comparing treatment success with statins: Results from the atorvastatin comparative cholesterol efficacy and safety study (ACCESS). *Atherosclerosis* 151(1): 277, 2000.
- 4) Fuster V, et al: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 326: 242-250, 1992.
- 5) Fuster V, et al: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 326: 310-318, 1992.
- 6) Davies MJ, et al: Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 69: 377-381, 1993.
- 7) Libby P: Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 91: 2844-2850, 1995.
- 8) Aikawa M, et al: Lipid lowering by diet reduces matrix metalloproteinase activity and increases collagen content of rabbit atheroma: a potential mechanism of lesion stabilization. *Circulation* 97: 2433-2444, 1998.
- 9) Aikawa M, et al: An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation* 103: 276-283, 2001.
- 10) Fukumoto Y, et al: Statins alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atheroma of watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Circulation* 103: 993-999, 2001.
- 11) Nakamura H, et al: MEGA Study Group: Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 368: 1155-1163, 2006.

## 高脂血症治療薬

## ■ 高脂血症に対する薬物療法と注意点

## a. コレステロール治療目標

生活指導、食事療法によっても LDL コレステロール 125 mg/dL 以上の患者には高コレステロール血症薬物療法を行う。これまでの欧米および日本で行われた大規模臨床試験の結果から、HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)投与により虚血性心疾患患者の死亡率低下が明らかとなっており、既に冠動脈疾患を発症している患者の高脂血症治療は、一次予防の患者より更に嚴重に行う必要がある。日本動脈硬化学会動脈硬化性疾患診療ガイドラインでは、冠危険因子の有無により治療目標値は異なるが、冠動脈疾患を有する場合は、LDL コレステロール 100 mg/dL 未満である。

## b. スタチン

スタチンが最もコレステロール低下作用が強く、LDL コレステロール値 20-50% の低下が期待でき、現在最も使用頻度の高い高脂血症治療薬である。コレステロール生合成経路において、スタチンは HMG-CoA からメパロン酸への過程を触媒する律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を特異的・拮抗的に阻害することによりコレステロール合成を抑制する。これにより肝細胞内コレステロール含量を低下させ、LDL 受容体活性が増強し、血中から肝細胞内への LDL の取り込みが増加することで、血清中の LDL コレステロールが低下する。

スタチンの副作用として、特に注意が必要なのが横紋筋融解症であり、高齢者および腎機能低下例における筋肉痛、CK 上昇、血中・尿中ミオグロビンの上昇では薬剤を中止すべきである。特にフィブラート、ニコチン酸製剤、シクロスポリン、エリスロマイシン等との併用でその頻度が高まる。スタチンの禁忌として過敏症の既往歴、重篤な肝障害、妊娠が、原則禁忌として、腎機能低下時におけるフィブラートの併用があげられるが、必要であれば、患者にその旨を十分説明し、定期的な問診と採血(一般的には最初の3カ月は毎月、その後は3カ月ごと)を含めた注意深い観察が必要である。

## c. 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)

生体内のコレステロールには、主に肝臓で合成される内因性コレステロールと小腸で吸収される外因性コレステロールがある。更に小腸で吸収されるコレステロールには、肝臓から小腸に排泄される胆汁性コレステロールと、食事に含まれる食事性コレステロールがあり、本薬剤は小腸においてこれらの胆汁性および食事性コレステロールの吸収

表1 高脂血症治療薬の注意点

一般名(主な製品名)		禁忌
スタチン	プラバスタチン (メバロチン)	本剤過敏症, 妊婦, 授乳婦
	シンバスタチン (リポバス)	本剤過敏症, 重篤な肝障害, 妊婦, 授乳婦, イトラコナゾールまたはミコナゾール, アタザナビル投与中
	フルバスタチン (ローコール)	本剤過敏症, 重篤な肝障害, 妊婦, 授乳婦
	アトルバスタチン (リピトール)	本剤過敏症, 肝機能低下(急性・慢性肝炎の急性増悪, 肝硬変, 肝癌, 黄疸), 妊婦, 授乳婦
	ピタバスタチン (リパロ)	本剤過敏症, 重篤な肝障害または胆道閉塞, シクロスポリン投与患者, 妊婦, 授乳婦
	ロスバスタチン (クレストール)	本剤過敏症, 肝機能低下(急性・慢性肝炎の急性増悪, 肝硬変, 肝癌, 黄疸), 妊婦, 授乳婦, シクロスポリン投与中
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 (ゼチーア)	本剤過敏症, スタチンを併用する場合, 重篤な肝機能障害のある患者
陰イオン交換樹脂	コレステラミン (クエストラン)	完全胆道閉塞, 本剤過敏症, イオパノ酸を用いた胆嚢・胆管撮影患者
	コレステミド (コレバイン)	胆道完全閉塞, 本剤過敏症, 腸閉塞

を選択的に阻害することにより, 血中のコレステロールを効果的に減少させる作用を有するもので, 既存の高脂血症治療薬(スタチン, フィブラート等)とは全く異なる新しい作用メカニズムをもつ高脂血症治療薬として, 2007年6月, 日本で発売となった。

原則禁忌	相互作用
腎機能低下時にフィブ ラートと併用	フィブラート, 免疫抑制薬, ニコチン酸との併用注意
腎機能低下時にフィブ ラートと併用	イトラコナゾール, ミコナゾール, アタザナビルとは併用禁忌, フィブラート, ニコチン酸, ダナゾール, シクロスポリン, エリスロ マイシン, クラリスロマイシン(マインベース), テリスロマイシン, HIVプロテアーゼ阻害薬との併用注意
腎機能低下時にフィブ ラートと併用	フィブラート, 免疫抑制薬, ニコチン酸, エリスロマイシン, ワル ファリン, コレスチラミン, ベザフィブラート, シメチジン, ラニチ ジン, オメプラゾール, フルコナゾール, ホスフルコナゾール, リ ファンピシン, ジゴキシンとの併用注意
腎機能低下時にフィブ ラートと併用	フィブラート, 免疫抑制薬, ニコチン酸, アゾール系抗真菌薬, エリ スロマイシン, クラリスロマイシン(マインベース), 陰イオン交換樹 脂, ジゴキシン, 経口避妊薬, HIVプロテアーゼ阻害薬との併用注意
腎機能低下時にフィブ ラートと併用 シクロスポリンとの併 用禁忌	フィブラート, ニコチン酸, コレスチラミンとの併用注意
腎機能低下時にフィブ ラートと併用 シクロスポリンとの併 用禁忌	フィブラート, ニコチン酸, アゾール系抗真菌薬, マクロライド, ワ ルファリン, 制酸薬との併用注意
	陰イオン交換樹脂との併用でエゼチミブの血中濃度が低下, シクロ スポリンとの併用でエゼチミブおよびシクロスポリンの血中濃度上 昇, ワルファリン等のクマリン系抗凝固薬でPT-INRの上昇あり, 併用注意
	アカルボース, ワルファリン, サイアザイド薬, 抗リウマチ薬, NSAID, 免疫抑制薬, ラロキシフェン, フィブラート, クロルタリ ドン, メチクラム, メフルシド, テトラサイクリン, フェノバルビタ ール, バンコマイシン, ステロイド薬, 甲状腺ホルモン製剤, ジギタ リス, フルバスタチン, ケノデオキシコール酸, プロスシラリジン 等は併用注意
	酸性薬物(ワルファリン, クロロチアジド等), テトラサイクリン, フェノバルビタール, 甲状腺およびチロキシン製剤, ジギタリス, ケノデオキシコール酸との併用注意

エゼチミブの副作用として、スタチンを併用する場合、重篤な肝機能障害のある患者には禁忌で、陰イオン交換樹脂との併用でエゼチミブの血中濃度が低下、シクロスポリンとの併用でエゼチミブおよびシクロスポリンの血中濃度上昇、ワルファリン等のクマ



(表1つづき)

一般名(主な製品名)		禁忌
フィブラート	クロフィブラート (クロフィブラート, ヒPOSEロール, ビノグラック)	胆石, 妊婦, 授乳婦
	ベザフィブラート (ベザトールSR, ベザリップ)	人工透析患者, 重篤な腎障害, 血清クレアチニン値2.0mg/dL以上, 本剤過敏症, 妊婦
	フェノフィブラート (リピディル)	本剤過敏症, 肝障害, 中等度以上の腎障害(血清クレアチニン値2.5mg/dL以上), 胆嚢疾患, 妊婦, 授乳婦
ニコチン酸	ニコチン酸トコフェロール (ユベラニコチネート, ユベラN)	
	ニコモール (コレキサミン)	重症低血圧症, 出血の持続患者
	ニセリトロール (ペリシット)	重症低血圧症, 動脈出血, 本剤過敏症
その他	プロブコール (シンレスタール, ロレルコ)	本剤過敏症, 重篤な心室性不整脈, テルフェナジンまたはアステミゾール投与中の患者, 妊婦
	イコサペント酸エチル (エパデール, エパデールS)	出血患者

リン系抗凝固薬でPT-INRが上昇するとの報告があり, 併用には注意を要する。

#### d. プロブコール

コレステロールの胆汁中への異化排泄促進作用が主で, 総コレステロールを低下させるが, HDLコレステロールも低下させることが多い。本薬剤には強い抗酸化作用があり, これに関連すると考えられる抗動脈硬化作用があるが, 失神発作を伴う心室性不整脈が出現する可能性があるため注意が必要である。多源性心室性期外収縮の多発等重篤な心室性不整脈を有する患者や, テルフェナジンもしくはアステミゾール投与中だとQT延長, 心室性不整脈を引き起こすため禁忌である。

#### e. 陰イオン交換樹脂(レジン)

腸管内で胆汁酸と結合してその糞中排泄量を増大させることにより, 外因性コレステロールの吸収を阻害, また排泄量増大による胆汁酸減少を補償するために, 肝ではコレステロールから胆汁酸への異化が亢進し, 血中コレステロールを低下させる。したがって, 胆道閉塞により胆汁が腸管に排泄されない患者では禁忌である。なおLDLコレステロールは低下するが, トリグリセリドが上昇することが多いので注意が必要である。

原則禁忌	相互作用
腎機能低下時にスタチンと併用	スタチンは原則併用禁忌，ワルファリン，経口糖尿病薬は併用注意
腎機能低下時にスタチンと併用	スタチン，ワルファリン，グリベンクラミド，リファンピシン，フルバスタチン，ナテグリニド，インスリン，陰イオン交換樹脂は併用注意
腎機能低下時にスタチンと併用	スタチン，ワルファリン，グリベンクラミド，陰イオン交換樹脂，シクロスポリンは併用注意
	スタチンは併用注意
	スタチンは併用注意
	シクロスポリン，クロフィブラートは併用注意
	抗凝固薬，抗血小板薬は併用注意

#### f. フィブラート

VLDLの異化促進，合成阻害により，主にトリグリセリドが低下する。またLDLコレステロールの低下，HDLコレステロール増加も認める。腎機能低下を有する患者は原則禁忌で，特にスタチン系薬剤との併用は治療上やむを得ない場合にかぎり，患者への十分な説明と定期的な問診と採血（一般的には最初の3カ月は毎月，その後は3カ月ごと）を含めた注意深い観察が必要である。

#### g. ニコチン酸

消化管からのコレステロールおよびトリグリセリドの吸収を抑制し，コレステロールの排泄促進によりコレステロールおよびトリグリセリドを低下させる。血小板凝集抑制作用を有しているため，出血が持続している患者には禁忌であり，末梢血管拡張作用を有しているため，重症低血圧患者にも禁忌である。眼内圧が上昇する可能性があり，緑内障患者にも慎重投与の必要がある。

各疾患における脂質異常症のとり扱い

# 冠 動 脈 疾 患

福 本 義 弘      下 川 宏 明

月刊 臨 牀 と 研 究 別 冊

平 成 20 年 8 月 発 行

第 85 卷 第 8 号

## 特集/脂質異常症治療の進歩

各疾患における脂質異常症のとり扱い

## 冠 動 脈 疾 患

福 本 義 弘 下 川 宏 明

## は じ め に

わが国では、食生活の欧米化とともに脂質異常症や肥満が多く認められるようになり、特にこの20年間の日本人のコレステロールレベルは米国のそれと同程度にまで上昇している。それに加え、高血圧、糖尿病、喫煙、ストレスなどの多くの因子が関与し、若年者でさえ、冠動脈粥状硬化が進展、その粥状硬化プラークが破綻することにより冠動脈内が血栓により閉塞して、急性心筋梗塞を発症するようになっている。現在、日本での心臓死による死亡率は第2位であり、第3位の脳血管障害死と併せた動脈硬化性疾患による死亡数は、第1位の悪性新生物死に匹敵する。

冠動脈疾患の予防とは動脈硬化性疾患の予防であり、それには生活習慣を是正し、多数の動脈硬化危険因子を修正する必要がある。そのためにはまず食生活を改善し、適度な運動を継続する習慣をつけ、禁煙、塩分制限、飲酒制限に努め、ストレスに関するカウンセリングなどを行い、さらに必要に応じ薬物療法を行うことになる。本稿では、その一環としての脂質異常症の治療方法およびその意義、脂質異常症治療薬の副作用について概説する。

## I. 生活習慣の是正

## 1. 食事療法

わが国では食生活の欧米化とともにコレステロール値の増加が認められているが、その一方、オリーブ油摂取習慣のある地中海沿岸諸国では、総コレステロール値が低く虚血性心疾患の発症頻度が低いことから、オレイン酸のLDL低下作用が注目されている。また、青魚を多く食するエスキモーに虚血性心疾患の発症率が低いことから、青魚に多く含まれるEPAやDHA (docosa-

hexaenoic acid) などの $\omega$ -3系多価不飽和脂肪酸も注目を浴びている。これら不飽和脂肪酸摂取は、リポ蛋白に対する直接効果以外に血栓症の抑制や免疫反応の低下などのメカニズムによって動脈硬化進展予防に好影響を与える可能性がある。ただし動脈硬化の進展予防のために魚、野菜を多く食事に取り入れることは好ましいが、とくに補助食品を使用する必要はない。すなわち野菜、海藻、魚介類などを多く摂取し、肉類は脂肪の少ない鶏肉(皮、卵を除く)や子牛などにし、卵やレバーなどコレステロールの多い食品や飽和脂肪酸の多い乳製品、牛肉などはなるべく避ける。ショ糖を多く含む菓子類や果糖の多い果物、アルコールの過剰摂取はトリグリセリド値を上昇させるので、これらを制限する。食物繊維は胆汁酸中のコレステロール再吸収を阻害する作用があり1日25~30g摂取するようにする。抗酸化作用のあるビタミンA, C, E摂取量の増加により心血管系のリスクが低下すると疫学的成績があり、これらを多く含む野菜や薬物の摂取は望ましいし、紅茶や赤ワインには抗動脈硬化作用が示唆されているポリフェノール系抗酸化物の総称であるフラボノイドが含まれており、これらも好ましい。また肥満は虚血性心疾患の独立した危険因子であることがフラミンガム研究で示されており、食事療法、運動療法により是正する必要がある。

## 2. 運動療法

フラミンガム研究によると、身体活動が低い者ほど冠動脈疾患や血管疾患が増加することが示されている。心筋梗塞後は運動療法を中心にした心臓リハビリテーションにより活動能力の向上、心筋灌流の改善、治療コンプライアンスの向上、クオリティ・オブ・ライフの改善、心血管系死亡の減少、虚血症状の軽減、粥状硬化の安定化、その後の冠動脈イベントリスクの低下などの効果が期

待できる。運動療法に用いられる処方は、トレッドミルテストなどより運動終了時に得られた最大心拍数の60%~80%または最大酸素摂取量の40~85%に相当する歩行、ジョギング、水泳、サイクリングなど全身運動を20~30分、その前後で5~10分間のウォーミングアップとクーリングダウンを設け、週3~5回程度行うものが一般的に推奨されている<sup>1)</sup>。このような運動療法により、運動耐容能の増加、安静時および一定運動負荷時における心筋酸素消費量の低下が得られる。運動療法は自律神経系に対しても効果的で、心筋梗塞後は交感神経が早期に回復し、副交感神経は3~5ヵ月にわたり、あるいはさらに時間をかけて徐々に回復するようである。しかしながら、検査室における運動負荷試験と日常生活における運動では性質を異にし、日常生活で急に階段を上ったり、バスや電車で遅れまいと急に走り出たりすると、胸痛を訴えることがあることを考慮する必要がある。日常生活における各種運動時の患者自身による管理としては自己脈の計り方(10秒の6倍もしくは15秒の4倍)を指導し、最高心拍数をコントロールする。

### 3. 禁煙指導

わが国の喫煙人口は先進国の中では最も高い。次第に減少傾向にはあるものの、若年者と女性の喫煙率はむしろ増加している。喫煙が日本人の虚血性心疾患における危険因子であることは明らかであり、特に若年発症の虚血性心疾患患者の大部分は喫煙者である。急性心筋梗塞患者において、禁煙は必須であり、禁煙を実行すると、禁煙後1年で再梗塞率と死亡率はほぼ半減し、その後徐々に減少し数年で非喫煙者のレベルに達する。しかしながら3割~半数の急性心筋梗塞患者は禁煙後6~12ヵ月以内に喫煙を再開している。禁煙開始直後の患者ではニコチンガムまたはニコチンパッチにより、ニコチン禁断症状が緩和されることが示されている。この製剤の活性物質ニコチンには交感神経様作用があるため、心筋梗塞急性期での使用は推奨されないが、ガムやパッチに含有されるニコチン量はタバコよりも非常に低いため、急性離脱症状がみられる場合には、喫煙の再開よりもこれらの製剤のほうがよいと思われる。また最近、受動喫煙の問題が注目されており、受動喫煙者は軽喫煙者に匹敵するレベルで頸動脈壁が肥厚し、血管内皮依存性血管拡張作用低下、運動耐容

能低下、HDL コレステロール低下、LDL コレステロール上昇、血小板凝集能亢進などが生じる。梗塞後の受動喫煙については今後の研究が必要であるが、筆者らは可能な限り受動喫煙を回避するよう指導している。

### 4. 飲 酒

日系米国人を調査したホノルル研究によると、飲酒は虚血性心疾患の発症を抑制し、フラミンガム研究においても、男性では飲酒により心筋梗塞、狭心症が減少、女性では狭心症が減少することが示された。適度な飲酒はHDL コレステロールを上昇させ、動脈硬化性病変を減少させるが、過剰になると肝でのVLDL合成が促進され、血中トリグリセリドが上昇し、HDL コレステロールが低下する。アルコールの過剰摂取は高トリグリセリド血症の主要な原因になっているので、こうした例では適量の飲酒に減らすよりもむしろ禁酒が望ましい。

我々は日常診療において、まずこのような生活習慣を是正するよう指導している。一部の患者では十分是正されるが、多くの場合不十分である。したがって薬物療法を行うことになる。

## II. 脂質異常症に対する薬物療法と注意点

### 1. コレステロール治療目標

生活指導、食事療法によってもLDL コレステロール125mg/dl以上の患者には薬物療法を行う。これまでの欧米および日本で行われた大規模臨床試験の結果から、HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)投与により虚血性心疾患患者の死亡率低下が明らかとなっており、すでに冠動脈疾患を発症している患者の脂質異常症治療は、一次予防の患者よりさらに厳重に行う必要がある。日本動脈硬化学会脂質異常症診療ガイドラインでは、冠危険因子の有無により治療目標値は異なるが、冠動脈疾患を有する場合は、LDL コレステロール100mg/dl未満である。わが国で脂質異常症に投与できる薬物は、スタチン、プロブコールおよび陰イオン交換樹脂(レジン)、さらにトリグリセライド低下効果を合わせ持つ薬物として、フィブラート、ニコチン酸誘導体があげられる。最もコレステロール低下作用の強いスタチンでは、LDL コレステロール値20~50%の低下が期待でき、最も使用頻度の高い脂質異常症治療薬である。

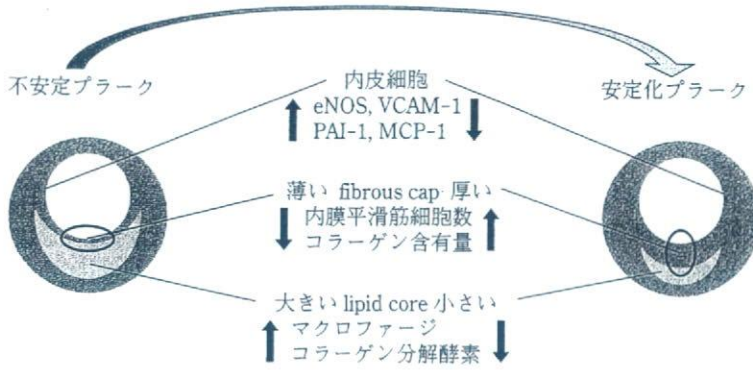


図 1 スタチンによるコレステロール治療

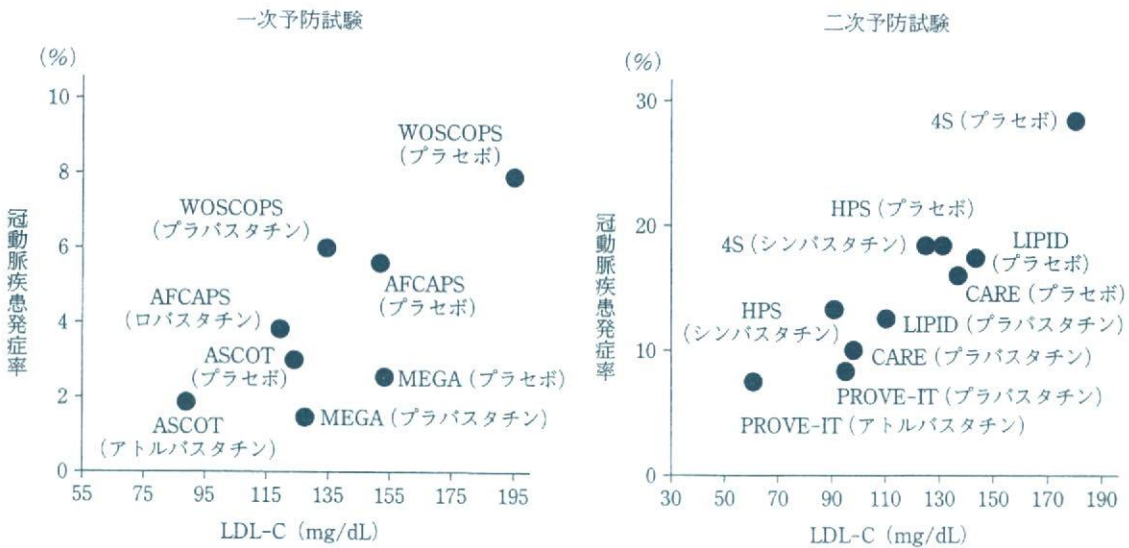


図 2

患者にも慎重投与の必要がある。

### Ⅲ. 高 LDL 血症治療が粥状動脈硬化症に与える影響

急性冠症候群は、冠動脈内不安定プラークの破綻およびそれに続く冠動脈内血栓形成に起因すると考えられており<sup>4)~6)</sup>、その最初の治療戦略は動脈硬化の退縮よりはむしろ、プラークの安定化と血栓形成防止である。プラークの安定化には、十分厚い fibrous cap と小さく活動性の低い lipid core がその安定性を規定するが、厚い fibrous cap にはコラーゲンを初めとする細胞外マトリックスとその産生細胞である血管平滑筋が含まれている。そして主に lipid core に存在するマクロファージから産生されるコラーゲン分解酵素が fibrous cap に存在するコラーゲン含有量を決定

する大きな役割を果たしている<sup>6)</sup>。高 LDL 血症ウサギの大動脈粥状硬化病変を用いた我々の検討では、LDL コレステロール低下に伴い、粥状硬化病変のコラーゲン含有量が増加し、プラークが安定化することを示した<sup>7)8)</sup>。その他にも、LDL コレステロール低下は、粥状硬化病変局所における血栓形成性や血管内皮機能を改善するなど、動脈硬化病変の質的変化を来すことが示されており、それらの質的改善が急性冠症候群の発症を減少する大きな機序の1つであると考えられる (図1)。さらに最近では、ストロングスタチンによる LDL コレステロールの厳格なコントロールが粥状動脈硬化を退縮させると報告されている<sup>9)</sup>。したがって、現在では脂質異常症のコントロールが冠動脈疾患治療の大きな柱となっている。

#### Ⅳ. LDL コレステロール低下 治療が冠動脈疾患イベント 発症率に与える影響

昨今、多数のスタチン系・フィブラート系薬剤に関する大規模臨床試験が発表されており、LDL コレステロール低下が心血管イベントを抑制することが示されている。いずれの大規模試験においても、一次予防、二次予防ともに、より積極的に LDL コレステロールを低下させると、直線的に冠動脈疾患イベント発症率が低下することが報告されている(図2)。

一次予防試験では、英国で行われたプラバスタチンによる WOSCOPS 試験、ロバスタチンによる AFCAPS 試験、アトルバスタチンによる ASCOT 試験、わが国で行われた MEGA スタディ<sup>10)</sup> などがあり、二次予防試験では、スウェーデン、ノルウェーなどで行われたシンバスタチンによる 4S 試験、オーストラリア、ニュージーランドで行われたプラバスタチンによる LIPID 試験、米国で行われたプラバスタチンによる CARE 試験、シンバスタチンによる HPS 試験、アトルバスタチンによる PROVE-IT 試験などがあり、いずれも LDL コレステロールの低下により心血管イベントが抑制されることが、欧米のみならず、日本でも証明されている。特にハイリスク患者を対象とする場合には、より厳格な LDL コレステロールのコントロールが重要であることがわかる。

#### 最 後 に

本稿において、LDL コレステロール低下が心血管イベント抑制に重要であることを示してきた。ただし動脈硬化の進展には脂質異常症だけでなく、高血圧、糖尿病、喫煙といった複数の因子が強く関与しており、多くの因子を治療する必要が生じる。脂質異常症治療はその中の1つであり、特に

薬物療法においては副作用の発現に十分留意しながら、治療を行っていく必要がある。

#### 文 献

- 1) 日本循環器学会“運動に関する診療基準委員会”(班長村山正博): 運動負荷試験に関する診療基準(1988年度報告), 運動療法に関する診療基準(1989年度報告). *Jpn Circ J*, 55: 379-397, 1991.
- 2) 中谷矩章: 薬のサイエンス, 2: 59, 1998.
- 3) Edmundowicz, D., Andrews, T. C., Shear, C. L.: Comparing treatment success with statins: Results from the atorvastatin comparative cholesterol efficacy and safety study (ACCESS). *Atherosclerosis*, 151: 1: 277, 2000.
- 4) Fuster, V., Badimon, L., Badimon, J. J., Chesebro, J. H.: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 326: 242-250, 310-318, 1992.
- 5) Davies, M. J., Richardson, P. D., Woolf, N., Katz, D. R., Mann, J.: Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J*, 69: 377-381, 1993.
- 6) Libby, P., Aikawa, M.: Stabilization of atherosclerotic plaques: new mechanisms and clinical targets. *Nat Med*, 11: 1257-1262, 2002.
- 7) Aikawa, M., Rabkin, E., Sugiyama, S., Voglic, S. J., Fukumoto, Y., Furukawa, Y., Shiomi, M., Schoen, F. J., Libby, P.: An HMG-CoA Reductase Inhibitor, Cerivastatin, Suppresses Growth of Macrophages Expressing Matrix Metalloproteinases and Tissue Factor In Vivo and In Vitro. *Circulation*, 103: 276-283, 2001.
- 8) Fukumoto, Y., Libby, P., Rabkin, E., Hill, C. C., Enomoto, M., Hirouchi, Y., Shiomi, M., Aikawa, M.: Statins alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atheroma of watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Circulation*, 103: 993-999, 2001.
- 9) Nicholls, S. J., Tuzcu, E. M., Sipahi, I., Grasso, A. W., Schoenhagen, P., Hu, T., Wolski, K., Crowe, T., Desai, M. Y., Hazen, S. L., Kapadia, S. R., Nissen, S. E.: Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA*, 297: 499-508, 2007.
- 10) Nakamura, H., Arakawa, W., Itakura, H., Kitabatake, A., Goto, Y., Toyota, T., Nakaya, N., Nishimoto, S., Muranaka, M., Yamamoto, A., Mizuno, K., Ohashi, Y.: Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA study): a prospective randomized controlled trial. *Lancet*, 368: 1155-1163, 2006.

Ⅲ

虚血性不全心の病態に迫る



## III. 虚血性不全心の病態に迫る

# 1. 虚血性不全心とは？ —病態と疫学—

## はじめに

人口の高齢化や生活様式の欧米化に伴い、わが国でも脂質異常症や肥満症が増加し、特にこの20年間の日本人のコレステロールレベルは米国のそれと同程度にまで上昇している（図1）。それに加え、高血圧、糖尿病、喫煙、ストレスなどの多くの因子が関与し、若年者でさえ、冠動脈硬化症が進展し、虚血性心疾患を有するようになっている。現在、わが国では心疾患による死亡率が増加傾向にあり、その死亡率は第2位である（図2）。なかでも虚血性心疾患を基礎疾患とする心不全（虚血性心不全）が増加傾向にあることは現在のわが国における解決すべき課題の一つである。

これまでの疫学調査などにより、虚血性心不全は非虚血性心不全に比べ、予後不良であることが示されている<sup>1)</sup>。このことは、われわれの日常診療でも実感することであり、非虚血性心不全に比し、虚血性心不全の治療に難渋するケースが多いようである。一般には、非虚血性心不全も虚血性心不全も、アンジオテンシン変換酵素 angiotensin converting enzyme (ACE) 阻害薬、β遮断薬、利尿薬といった慢性心不全に対する治療を行うが、その一方で、虚血性心不全患者で機能していない残存心筋に対し血行再建ができれば、心機能が回復する可能性があるため、積極的に血行再建を行

う。このように、虚血性心不全と非虚血性心不全では治療オプションが変わる可能性があり、すべての心不全患者において、その基礎疾患を検討する必要がある。

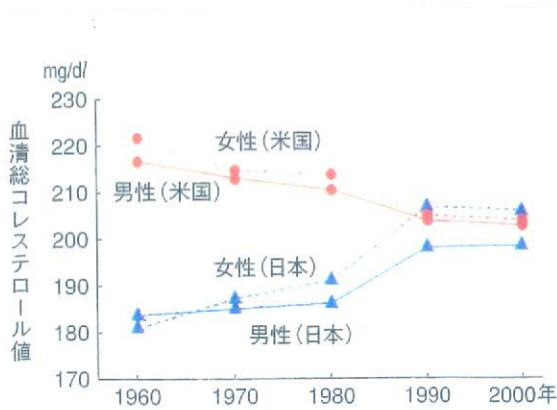
本稿では、虚血性不全心の病態および疫学に關し、概説する。

## 1. 虚血性不全心の病態

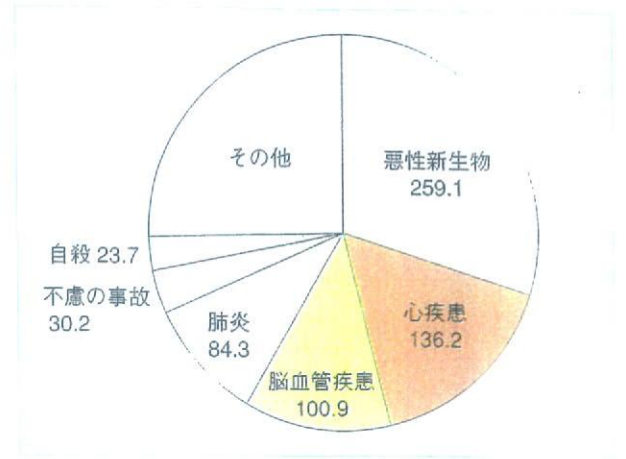
虚血性不全心とは1970年にBurchら<sup>2)</sup>が初めて使用した用語で、一般に冠動脈硬化症による虚血性心疾患を原因とする心機能低下状態を示すが、心筋虚血による左室瘤や乳頭筋不全による僧帽弁閉鎖不全も含まれる。虚血性不全心は、心筋梗塞後の心機能低下、慢性心筋虚血のための冬眠心筋 hibernated myocardium、びまん性の左室線維化、多発性心筋梗塞などによって生じる。

心筋梗塞後の心機能低下は、梗塞部位の心筋壊死だけで心機能低下の大きな原因となる。心機能低下を決定する最も重要な因子は、①梗塞サイズ、②責任病変の残存狭窄程度および、③梗塞巣の残存心筋の有無である。しかしながら単発の心筋梗塞であっても、心筋梗塞後の加療が不十分な場合、不全心の原因は梗塞部位にとどまらない。すなわち、心筋梗塞後の梗塞部位は菲薄化し線維化を生じるが、降圧などの加療が不十分であれば、次第に梗塞部位が拡張伸展し、心機能低下を補うための残存心筋が肥大し、さらに左室全体の拡張が生じ、難治性の心不全に至ることが明らかになっている（図3）。これを急性心筋梗塞後の左室リモデリングといい、機序の一つにレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系・交感神経系などの亢進が関与していることが示されている<sup>3)</sup>。

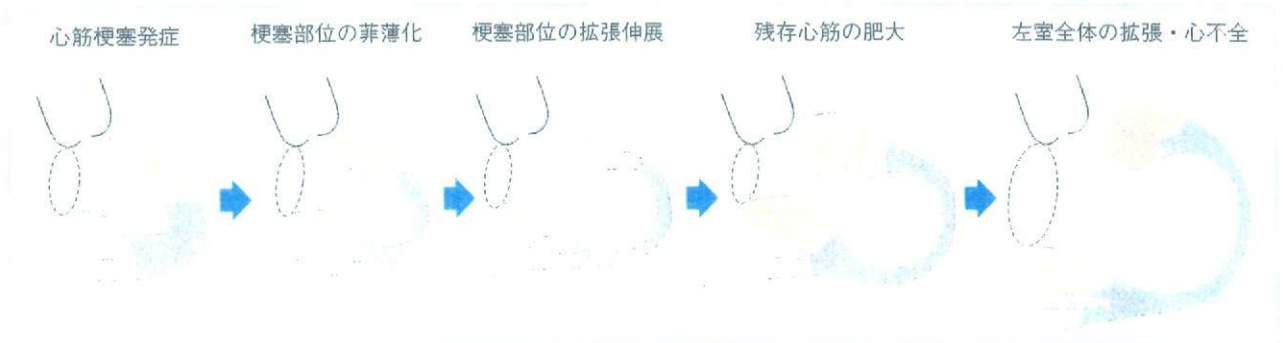
左室リモデリングにおけるレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系・交感神経系の関与は、急性心筋梗塞の二次予防の大規模臨床試験でも示されている。すなわち、ACE阻害薬を用いたメタアナリシス<sup>4)</sup>において、ACE阻害薬が心機能の低下した症例ほど死亡率および心不全や再梗塞発症を有意に抑制することが示されており、また



[図1] 日本と米国におけるコレステロールレベルの推移  
日本人のコレステロールレベルは米国と同程度にまで上昇している。



[図2] 現在のわが国の死因  
わが国では心疾患による死亡率は現在第2位である。



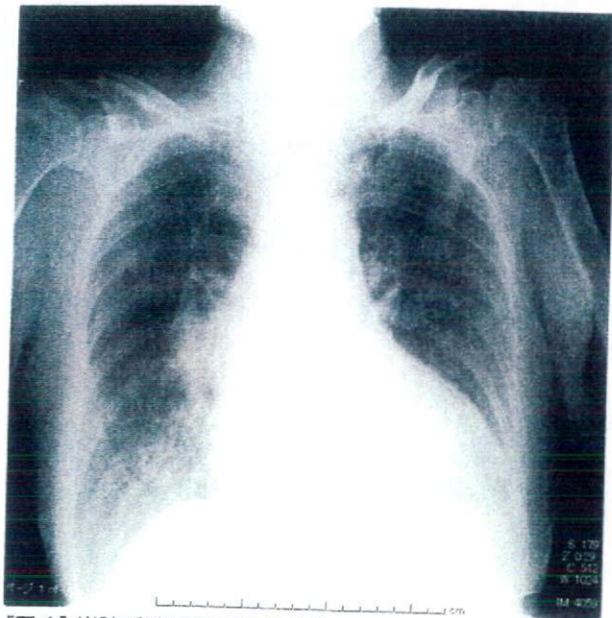
[図3] 急性心筋梗塞後の左室リモデリング  
心筋梗塞後、梗塞部位は菲薄化し線維化を生じ、次第に梗塞部位が拡張伸展、残存心筋が肥大し、さらに左室全体の拡張が生じ、難治性の心不全に至る。

アンジオテンシンII受容体拮抗薬 angiotensin II receptor blocker (ARB) による心血管事故抑制効果、さらに急性心筋梗塞に対する ACE 阻害薬と ARB を比較した OPTIMAAL (Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan)<sup>5)</sup> や VALIANT<sup>6)</sup> などの大規模臨床試験において、ARB も ACE 阻害薬と同様に虚血性心不全の発症などを含めた心血管事故を予防することが示されたことから、虚血性心不全の発症にレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系が関与していることが示された。

同様に、β遮断薬も、虚血性心疾患の治療薬の中で最も早くから心筋梗塞発症、突然死などの心事故予防効果が証明されてきた薬剤である。これ

まで BHAT (β-Blocker Heart Attack Trial)<sup>7)</sup> をはじめ数多くの心筋梗塞に対する大規模臨床試験が行われ、1985年には Yusuf ら<sup>8)</sup> により、これらの大規模臨床試験を解析した結果、全死亡率および非致死性心筋梗塞の発症が減少することが報告されたことから、交感神経系の亢進が関与していることが示されている。

一方、慢性虚血性心疾患を有する患者で明らかな狭心症症状や心筋梗塞の既往がない無痛性心筋虚血例もあり、このような症例では特発性拡張型心筋症との鑑別が困難な場合もある。日常診療においても、明らかな狭心症症状がなく、慢性心筋虚血による冬眠心筋を原因とする虚血性心不全をしばしば経験する。以下に自験例を示す。



【図4】当院受診時の胸部X線像  
 著明な肺うっ血と心陰影拡大を認めた。

## 2. 症例

患者：78歳，女性

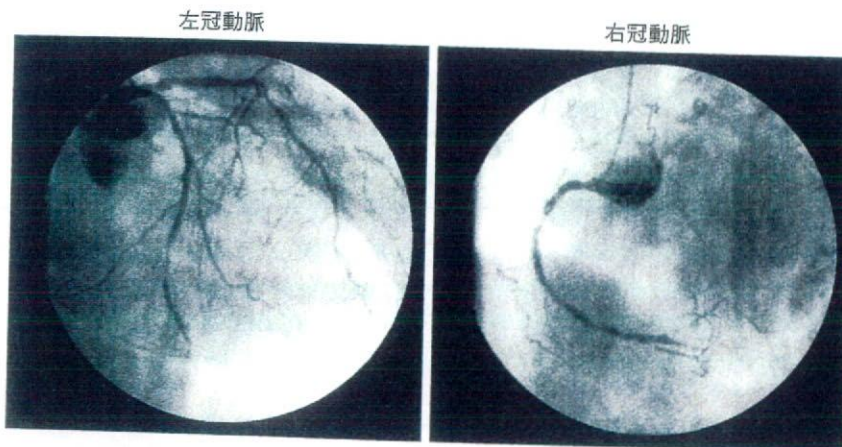
主訴：胸苦。

家族歴：兄に心筋梗塞の既往あり。

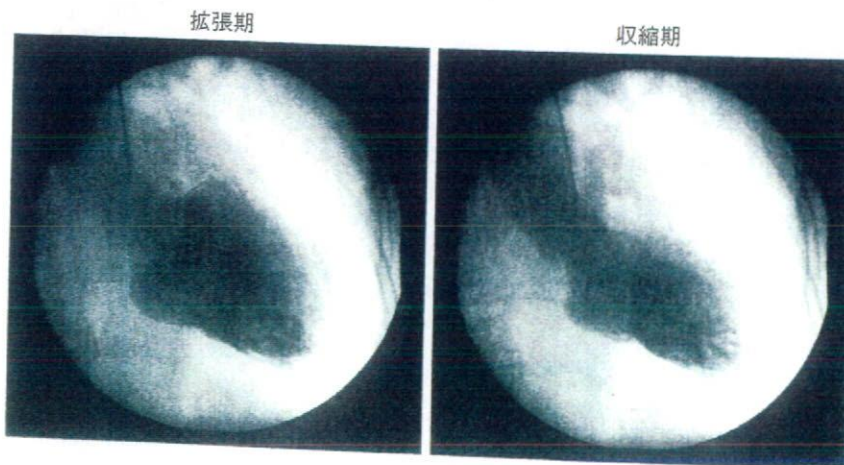
既往歴：脂質代謝異常。

生活歴：喫煙なし。

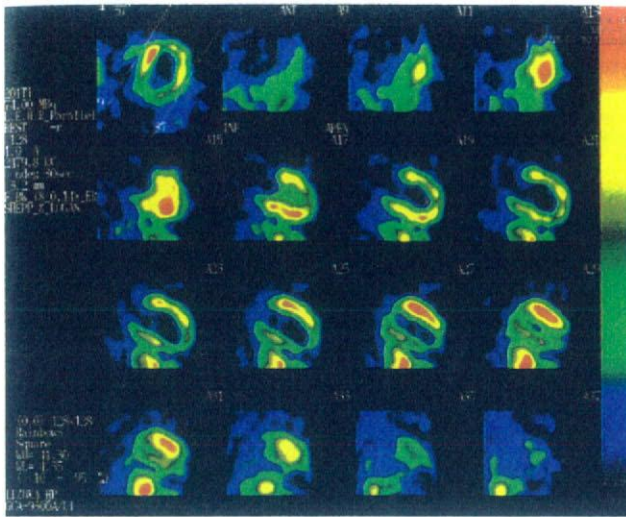
現病歴：これまで胸部症状はなく，心疾患も指摘されていなかった。12月24日，感冒様症状があり，12月25日より発熱・呼吸苦が出現したため，近医受診後，当院に紹介入院となった。胸部X線像上，肺うっ血を認め（図4），心電図上，前胸部誘導でST低下があり，心エコー上も全体に壁運動が低下していたが，asynergyを認めたため，急性冠症候群を疑い，緊急心臓カテーテル検査を施行した。冠動脈造影上3枝病変を認め（図5），左室造影でも左室駆出率24%と著明な壁運



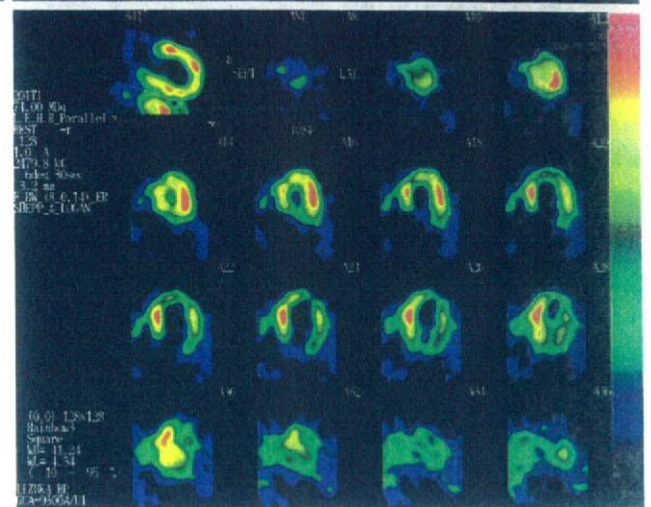
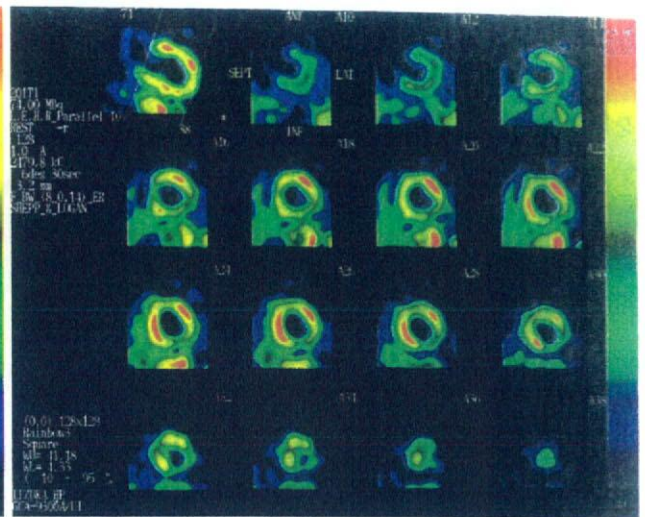
【図5】冠動脈造影  
 3枝病変を認めたが，造影遅延は認めなかった。



【図6】左室造影  
 著明な壁運動低下を認めた。



[図7] 安静時タリウム心筋シンチ  
左室の大部分に残存心筋を確認した。



動低下を認めた(図6)。本症例は心筋逸脱酵素の上昇がなく、また冠動脈造影上、有意冠狭窄はなかったものの、造影遅延はなかったため、感冒をきっかけとした虚血性心不全の増悪と診断し、まず血管拡張薬・利尿薬にて心不全の加療を行った。安定期に安静時タリウム心筋シンチグラフィで左室の大部分に残存心筋があることを確認し(図7)、冠動脈バイパス術 coronary artery bypass graft (CABG) を施行した。

このような冬眠心筋による虚血性不全心の場合、心筋虚血の解除により、心機能が改善する可能性が高く、残存心筋の有無を確認することが重要である。なお、残存心筋の確認には心筋シンチグラフィや心臓MRIが非常に有用である。

### 3. 虚血性不全心の治療

虚血性心不全患者に対する治療は、まず虚血の改善が重要であり、ついでレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬、 $\beta$ 遮断薬、利尿薬などの非虚血性慢性心不全に対する治療と同様の治療となる。したがって、動脈硬化症に対する治療と慢性心不全に対する治療を組み合わせる治療になるが、見落とされやすい点・患者サイドの認識が不十分な点として、まず生活習慣の見直しは重要である。そのためにはまず食生活を改善し、適度な運動を継続する習慣をつけ、禁煙、塩分制限、飲酒制限に努め、ストレスに陥るのを防ぐ。リングなどを行い、さらに必要に応じて薬物療法を行うことになる。