

ied all over the world. The contribution of statins in preventing cardiovascular events has already been proven. Therefore, in order to avoid adverse effects, knowledge of the characteristics of each statin and a patient's vulnerability to certain adverse effects is necessary.

REFERENCES

- [1] Panel, N. C. E. *Circulation*, **2002**, *106*, 3143.
- [2] Grundy, S. M.; Cleeman, J. I.; Merz, C. N.; Brewer, H. B. Jr.; Clark, L. T.; Hunninghake, D. B.; Pasternak, R. C.; Smith, S. C. Jr.; Stone, N. J. *Circulation*, **2004**, *110*, 227.
- [3] Furberg, C. D.; Pitt, B. *Curr. Control Trials Cardiovasc. Med.*, **2001**, *2*, 205.
- [4] de Lemos, J. A.; Blazing, M. A.; Wiviott, S. D.; Lewis, E. F.; Fox, K. A.; White, H. D.; Rouleau, J. L.; Pedersen, T. R.; Gardner, L. H.; Mukherjee, R.; Ramsey, K. E.; Palmisano, J.; Bilheimer, D. W.; Pfeffer, M. A.; Califf, R. M.; Braunwald, E. *JAMA*, **2004**, *292*, 1307.
- [5] *Lancet*, **2002**, *360*, 7.
- [6] *Lancet*, **1994**, *344*, 1383.
- [7] Sacks, F. M.; Pfeffer, M. A.; Moye, L. A.; Rouleau, J. L.; Rutherford, J. D.; Cole, T. G.; Brown, L.; Warnica, J. W.; Arnold, J. M.; Wun, C. C.; Davis, B. R.; Braunwald, E. *N. Engl. J. Med.*, **1996**, *335*, 1001.
- [8] *N. Engl. J. Med.*, **1998**, *339*, 1349.
- [9] Jukema, J. W.; Bruschke, A. V.; van Boven, A. J.; Reiber, J. H.; Bal, E. T.; Zwinderman, A. H.; Jansen, H.; Boerma, G. J.; van Rappard, F. M.; Lie, K. I., on behalf of the REGRESS Study Group Interuniversity Cardiology Institute Utrecht Netherlands. *Circulation*, **1995**, *91*, 2528.
- [10] Shepherd, J.; Cobbe, S. M.; Ford, I.; Isles, C. G.; Lorimer, A. R.; MacFarlane, P. W.; McKillop, J. H.; Packard, C. J. *N. Engl. J. Med.*, **1995**, *333*, 1301.
- [11] Pitt, B.; Mancini, G. B.; Ellis, S. G.; Rosman, H. S.; Park, J. S.; McGovern, M. E. *J. Am. College Cardiol.*, **1995**, *26*, 1133.
- [12] Serruys, P. W.; Foley, D. P.; Jackson, G.; Bonnier, H.; Macaya, C.; Vrolix, M.; Branzi, A.; Shepherd, J.; Suryapranata, H.; de Feyter, P. J.; Melkert, R.; van Es, G. A.; Pfister, P. *J. Eur. Heart J.*, **1999**, *20*, 58.
- [13] Serruys, P. W.; de Feyter, P.; Macaya, C.; Kokott, N.; Puel, J.; Vrolix, M.; Branzi, A.; Bertolami, M. C.; Jackson, G.; Strauss, B.; Meier, B. *JAMA*, **2002**, *287*, 3215.
- [14] Riegger, G.; Abletshauser, C.; Ludwig, M.; Schwandt, P.; Widimsky, J.; Weidinger, G.; Welzel, D. *Atherosclerosis*, **1999**, *144*, 263.
- [15] Schwartz, G. G.; Olsson, A. G.; Ezekowitz, M. D.; Ganz, P.; Oliver, M. F.; Waters, D.; Zeiher, A.; Chaitman, B. R.; Leslie, S.; Stern, T. *JAMA*, **2001**, *285*, 1711.
- [16] Colhoun, H. M.; Betteridge, D. J.; Durrington, P. N.; Hitman, G. A.; Neil, H. A.; Livingstone, S. J.; Thomason, M. J.; Mackness, M. I.; Charlton-Menys, V.; Fuller, J. H. *Lancet*, **2004**, *364*, 685.
- [17] Davidson, M.; Ma, P.; Stein, E. A.; Gotto, A. M. Jr.; Raza, A.; Chitra, R.; Hutchinson, H. *Am. J. Cardiol.*, **2002**, *89*, 268.
- [18] Ballantyne, C. M.; Hourii, J.; Notarbartolo, A.; Melani, L.; Lipka, L. J.; Suresh, R.; Sun, S.; LeBeaut, A. P.; Sager, P. T.; Veltri, E. P. *Circulation*, **2003**, *107*, 2409.
- [19] LaRosa, J. C.; Grundy, S. M.; Waters, D. D.; Shear, C.; Barter, P.; Fruchart, J. C.; Gotto, A. M.; Greten, H.; Kastelein, J. J.; Shepherd, J.; Wenger, N. K. *N. Engl. J. Med.*, **2005**, *352*, 1425.
- [20] Davidson, M. H. *Expert Opin. Drug Safety*, **2004**, *3*, 547.
- [21] Matsuzawa, Y.; Kita, T.; Mabuchi, H.; Matsuzaki, M.; Nakaya, N.; Oikawa, S.; Saito, Y.; Sasaki, J.; Shimamoto, K.; Itakura, H. *Circ. J.*, **2003**, *67*, 287.
- [22] Cziraky, M. J.; Willey, V. J.; McKenney, J. M.; Kamat, S. A.; Fisher, M. D.; Guyton, J. R.; Jacobson, T. A.; Davidson, M. H. *Am. J. Cardiol.*, **2006**, *97*, 61C.
- [23] Graham, D. J.; Staffa, J. A.; Shatin, D.; Andrade, S. E.; Schech, S. D.; La Grenade, L.; Gurwitz, J. H.; Chan, K. A.; Goodman, M. J.; Platt, R. *JAMA*, **2004**, *292*, 2585.
- [24] Prueksaritanont, T.; Zhao, J. J.; Ma, B.; Roadcap, B. A.; Tang, C.; Qiu, Y.; Liu, L.; Lin, J. H.; Pearson, P. G.; Baillie, T. A. *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.*, **2002**, *301*, 1042.
- [25] Tobert, J. A. *Am. J. Cardiol.*, **1988**, *62*, 28J.
- [26] Armitage, J. *Lancet*, **2007**, *370*, 1781.
- [27] Gaist, D.; Rodriguez, L. A.; Huerta, C.; Hallas, J.; Sindrup, S. H. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*, **2001**, *12*, 565.
- [28] Nambudiri, A. M.; Ranganathan, S.; Rudney, H. *J. Biol. Chem.*, **1980**, *255*, 5894.
- [29] Berthold, H. K.; Naini, A.; Di Mauro, S.; Hallikainen, M.; Gylling, H.; Krone, W.; Gouni-Berthold, I. *Drug Saf.*, **2006**, *29*, 703.
- [30] Mortensen, S. A.; Leth, A.; Agner, E.; Rohde, M. *Mol. Aspects Med.*, **1997**, *18 Suppl*, S137.
- [31] Mabuchi, H.; Higashikata, T.; Kawashiri, M.; Katsuda, S.; Mizuno, M.; Nohara, A.; Inazu, A.; Koizumi, J.; Kobayashi, J. *J. Atheroscler. Thromb.*, **2005**, *12*, 111.
- [32] Lamperti, C.; Naini, A. B.; Lucchini, V.; Prella, A.; Bresolin, N.; Moggi, M.; Sciacco, M.; Kaufmann, P.; DiMauro, S. *Arch. Neurol.*, **2005**, *62*, 1709.
- [33] Hanai, J. I.; Cao, P.; Tanksale, P.; Imamura, S.; Koshimizu, E.; Zhao, J.; Kishi, S.; Yamashita, M.; Phillips, P. S.; Sukhatme, V. P.; Lecker, S. H. *J. Clin. Invest.*, **2007**, *117*, 3940.
- [34] Pfeffer, M. A.; Keech, A.; Sacks, F. M.; Cobbe, S. M.; Tonkin, A.; Byington, R. P.; Davis, B. R.; Friedman, C. P.; Braunwald, E. *Circulation*, **2002**, *105*, 2341.
- [35] Pedersen, T. R.; Berg, K.; Cook, T. J.; Faergeman, O.; Haghfelt, T.; Kjekshus, J.; Miettinen, T.; Musliner, T. A.; Olsson, A. G.; Pyorala, K.; Thorgeirsson, G.; Tobert, J. A.; Wedel, H.; Wilhelmsen, L. *Arch. Internal Med.*, **1996**, *156*, 2085.
- [36] Peters, T. K.; Mehra, M.; Muratti, E. N. *Am. J. Hypertens*, **1993**, *6*, 340S.
- [37] Kinnman, N.; Hultcrantz, R. *J. Internal Med.*, **2001**, *250*, 183.
- [38] Law, M.; Rudnicka, A. R. *Am. J. Cardiol.*, **2006**, *97*, 52C.
- [39] Davidson, M. H.; Robinson, J. G. *J. Am. College Cardiol.*, **2007**, *49*, 1753.
- [40] Jacobson, T. A. *The American J. cardiology*, **2006**, *97*, 44C.
- [41] Alsheikh-Ali, A. A.; Ambrose, M. S.; Kuvin, J. T.; Karas, R. H. *Circulation*, **2005**, *111*, 3051.
- [42] Fried, L. F.; Orchard, T. J.; Kasiske, B. L. *Kidney Int.*, **2001**, *59*, 260.
- [43] Fellstrom, B.; Holdaas, H.; Jardine, A. G.; Holme, I.; Nyberg, G.; Fauchald, P.; Gronhagen-Riska, C.; Madsen, S.; Neumayer, H. H.; Cole, E.; Maes, B.; Ambuhl, P.; Olsson, A. G.; Hartmann, A.; Logan, J. O.; Pedersen, T. R. *Kidney Int.*, **2004**, *66*, 1549.
- [44] Law, M. R.; Wald, N. J.; Rudnicka, A. R. *BMJ (Clin. Res. Ed.)*, **2003**, *326*, 1423.
- [45] Chong, P. H.; Boskovich, A.; Stevkovic, N.; Bartt, R. E. *Pharmacotherapy*, **2004**, *24*, 1194.
- [46] Bellosta, S.; Paoletti, R.; Corsini, A. *Circulation*, **2004**, *109*, III50.
- [47] Wilkinson, G. *Pharmacokinetics: the dynamics of drug absorption, distribution and elimination*, Hardman JG, G. A. Ed. McGraw Hill: New York, (2001); 971.
- [48] Neuvonen, P. J.; Kantola, T.; Kivisto, K. T. *Clin. Pharmacol. Therapeut.*, **1998**, *63*, 332.
- [49] Kantola, T.; Kivisto, K. T.; Neuvonen, P. J. *Clin. Pharmacol. Therapeut.*, **1998**, *64*, 177.
- [50] Neuvonen, P. J.; Jalava, K. M. *Clin. Pharmacol. Therapeut.*, **1996**, *60*, 54.
- [51] Everett, D. W.; Chando, T. J.; Didonato, G. C.; Singhvi, S. M.; Pan, H. Y.; Weinstein, S. H. *Drug Metab. Dispos. Biol. Fate Chem.*, **1991**, *19*, 740.
- [52] Omar, M. A.; Wilson, J. P. *Ann. Pharmacother.*, **2002**, *36*, 288.

家族性高コレステロール血症 (FH)

斯波真理子

循環器病研究の進歩(通巻50号)
Vol.XXXI No.1(2010.11)p.25~33

家族性高コレステロール血症 (FH)

斯波真理子

I. はじめに

家族性高コレステロール血症 (Familial Hypercholesterolemia : FH) は、高コレステロール血症、皮膚および腱黄色腫、若年性動脈硬化症による冠動脈疾患 (CAD) などを主徴とする遺伝性疾患であり、常染色体優性遺伝形式をとる¹。原因遺伝子としては古くから LDL 受容体遺伝子が知られているが、近年、LDL 受容体の機能に関わる Proprotein Convertase, Subtilisin/Kexin-Type 9 (PCSK9) や Autosomal Recessive Hypercholesterolemia (ARH) などの遺伝子の報告もなされている^{2,3)}。FH ヘテロ接合体患者は 500 人に 1 人以上、ホモ接合体患者は 100 万人に 1 人以上の頻度で認められ、わが国における FH 患者総数は、25 万人以上と推定される。FH は遺伝性代謝疾患のなかでも最も高頻度であり、日常診療において高頻度で遭遇する。CAD、大動脈弁狭窄、大動脈瘤等の動脈硬化による

血管疾患を高率に引き起こすため、FH の診療においては早期診断および早期治療による動脈硬化症の発症、進展の予防が重要である。

本稿では、FH の臨床像、診断法、遺伝子解析、スタチンを中心とした治療法について、これまで得られた知見をもとに解説する。

II. FH の臨床像

1. 血清脂質値

FH ヘテロ接合体の臨床所見で最初に現れるのは、高 LDL コレステロール血症である。多くの例において出生時より明らかな高 LDL コレステロール血症が認められるが⁴、これが唯一の臨床症状である⁵。血清総コレステロール値は、230 ~ 500mg/dL (LDL コレステロール値は 150 ~ 420mg/dL) であり、日本^{6,7)} および欧米^{8,9)} の報告でも同様であるが、いずれの場合も個々の症例による血漿コレステロール値のばらつきは大きい (図 1)。

FH ホモ接合体の血清総コレステロール値は 450 ~ 1,200mg/dL (LDL コレステロール値は 370 ~ 900mg/dL) であり、乳児期より著明に高値をとることが多い。

2. 角膜輪と黄色腫

FH ヘテロ接合体の角膜輪や腱黄色腫は 10 歳代後半から現れ、30 歳までに半分の症例に現れる。死亡するまでには、80% の症例でこれらの症状が出現する⁸⁾。角膜輪は、初期には半月状に見えることもあり、脛を挙上して観察する必要がある。腱黄色腫はアキレス腱のものが最もよく知られており、診断に

— Key word —
familial hypercholesterolemia
LDL 受容体
PCSK9
Autosomal Recessive Hypercholesterolemia
冠動脈疾患

Familial Hypercholesterolemia
Mariko Harada-Shiba :
Department of Molecular Pharmacology,
National Cerebral and Cardiovascular Center Research
Institute
国立循環器病研究センター研究所 分子薬理部

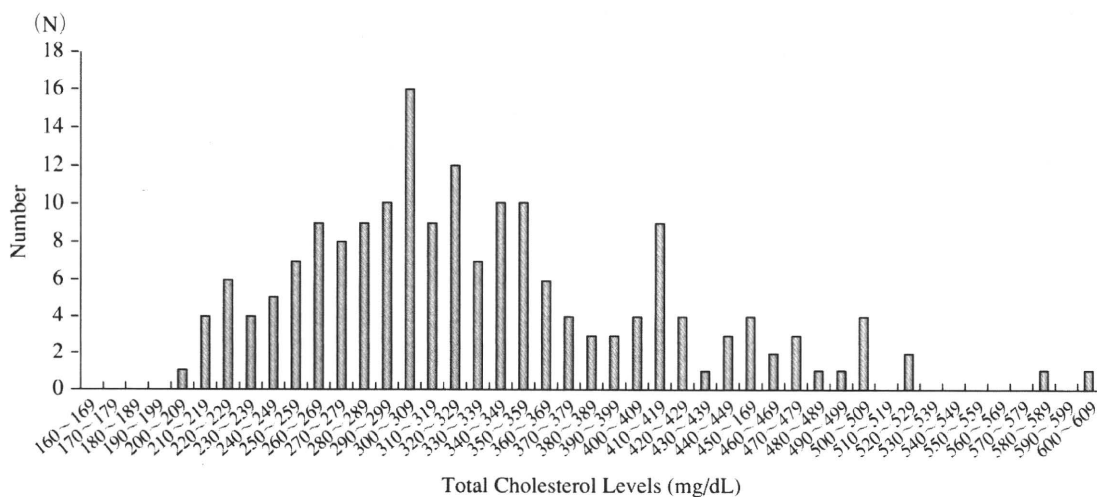


図1. FHヘテロ接合体の初診時の総コレステロール値の分布



図2. 皮膚黄色腫

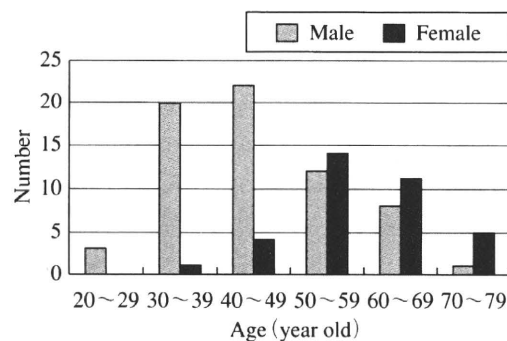


図3. FHヘテロ接合体の初発冠動脈疾患の年齢別分布

用いられるが、手背伸筋腱にも発生する¹⁰⁾。視診のみでも診断できることがあるが、触診が最も重要であり、正常と比較して硬く、肥厚したアキレス腱が触診される。X線軟線撮影により、9mm以上を異常とする¹¹⁾。眼瞼黄色腫はFHに特異的なものではなく、正脂血症の患者にも認められる。

FHホモ接合体は、出生時より著明な高LDLコレステロール血症を呈し、皮膚黄色腫が特徴的である(図2)。

3. 動脈硬化

FHヘテロ接合体における動脈硬化の起こり方には、症例による個体差が大きいが、男性のほうがCADを罹患する年齢が若く、罹患頻度も高い。我々は、CADの罹患年齢は、男性では平均46歳、女性では平均59歳であり、男性のほうが若年齢に分布すること(図3)、CADの罹患頻度も男性患者のほうが高いことを報告した¹²⁾。FHヘテロ接合体において、冠動脈疾患発症のリスク解析では、男

性、加齢、喫煙、高血圧、糖尿病、高LDLコレステロール血症、低HDL血症、BMI、CADの家族歴を有することなどがあることを報告した¹³⁾。その他のリスク因子としては、高トリグリセリド血症、高Lp(a)血症、高ホモシステイン血症などの報告がなされている。

冠動脈硬化のほか、若年性動脈硬化は大動脈には腹部大動脈瘤として現れることがあり、その頻度は約26%と報告されている。脳血管疾患については、馬淵らはFHの死亡例41例の中での脳卒中死亡率が、一般日本人のものと同じであることを報告している。閉塞性動脈硬化症は、8~16%のFH例に合併する。

Ⅲ. FHに関わる遺伝子の解析

1. LDL受容体遺伝子と蛋白

LDL受容体は860個のアミノ酸からなる1本鎖の糖蛋白で、その遺伝子は第19番染色体短腕上に存在し、全長約45kbで、17個のイントロン、18個のエキソンからなる¹⁴⁾。

現在明らかになっているLDL受容体遺伝子変異は、ミスセンス/ナンセンス変異481、欠失変異224、挿入変異75、スプライシング変異58、挿入および欠失の複合変異15、発現調節因子変異12、Complex rearrangements 1と、合計866種類に及ぶ¹⁵⁾。日本人において頻度の高い変異としては、エキソン7のC317S¹⁶⁾、エキソン14のP664L¹⁷⁾、エキソン17のK790X¹⁸⁾などが報告されている¹⁹⁾。これらの遺伝子変異の結果、ヘテロ接合体ではLDL受容体活性は健常人の50%前後に、ホモ接合体では20%以下に低下している。

2. ARH遺伝子

1991年、我々は血清TC値が500~600mg/dL、多発黄色腫、アキレス腱肥厚、若年性動脈硬化症を伴い、臨床的にはFHホモ接

合体と考えられたが、皮膚線維芽細胞のLDL受容体活性に異常を認めなかった姉弟例を報告した²⁰⁾。姉弟間でLDL受容体遺伝子のハロタイプが異なることから、LDL受容体遺伝子以外の遺伝子変異であること、母は正脂血症であり、親族にも高コレステロール血症はなく、血族結婚による姉弟のみが症状を呈することから、劣性遺伝型式をとる病気であることが示唆された。その後イタリアのサルデーニヤをはじめ、レバノン、アメリカ、イランなど様々な国で同様の症例報告が続いたが、2001年、GarciaらはARH家系のポジショナルクローニングによりARH遺伝子を同定した²¹⁾。ARH遺伝子は染色体1p35に位置し、9つのエキソンと8つのイントロンから構成される25Kbの大きさで、308個のアミノ酸をコードし、170個のモチーフを有する。

この遺伝子情報をもとに、我々は患者ゲノムDNAを用い、各エキソン部をPCR法で増幅しシーケンシングを行った。第6エキソンにはCが8つ連続する部位が存在するが、患者DNAではCが1塩基挿入され、9個のCが連続しており、その結果フレームシフトを起こして、220番目のアミノ酸が終止コドンとなっていた³⁾。日本では我々が報告した家系のほか、金沢から1家系の報告がある。

ARHは、常染色体性劣性遺伝型式をとることでその名前が付けられたが、最近、我々はヘテロ接合体においても高コレステロール血症を示す変異についての報告を行った²²⁾。

3. PCSK9遺伝子

1999年、VerretらはLDL受容体、ApoBともに関連のない常染色体優性遺伝形式をとる高脂血症の13家計を報告し、それをFH3と呼んだ。さらに2003年、Abifadelらによりポジショナルクローニングが行われ、同部位内にPCSK9遺伝子が同定された²⁾。PCSK9はセ

リンプロテアーゼの一種であり、神経細胞のアポトーシスを制御するNARC-1(neural apoptosis-regulated convertase)をコードするとされていた。

PCSK9遺伝子の機能獲得型変異が生じると高LDLコレステロール血症，機能低下型変異が生じると低LDLコレステロール血症を示すことが知られている²⁾。

Ⅳ. FHヘテロ接合体の診断

FHヘテロ接合体の診断は，未治療時のLDLコレステロール値が高値であること，高LDL血症に伴う身体症状である腱黄色腫や角膜輪の存在，若年性動脈硬化症の症状である，若年性CAD(発症年齢：男性55歳未満，女性65歳未満)の存在などが診断の根拠となる。また，若年性CADや高LDL血症の家族歴も診断の助けとなる。診断基準(案)を表1に記す。LDL受容体活性は，健常人の80%未満でFHと診断できる。表1の基準を用いると，点数の合計が8以上でFHヘテロ接合体を確定診断，6以上8未満ではFHヘテロ接合体の疑いがある，となる。

1. FHヘテロ接合体のリスクの診断

FHヘテロ接合体患者の臨床症状は，症例によって動脈硬化の発症年齢や進展速度に大きな幅があることが知られている。FHヘテロ接合体の動脈硬化発症，進展を決定している主要リスク因子として，年齢，性別，アキレス腱肥厚，LDL受容体遺伝子変異の部位，HDLコレステロール値などが報告されている。これらの主要リスク因子を表2に示す。これらの主要リスク因子の数を評価して，治療の指標とすることができる。

2. FHヘテロ接合体のリスクカテゴリー

個人のリスクに応じた治療を行うことは，国際的に認められている概念である²³⁾。FH

ヘテロ接合体において，所有する主要リスクの数(表2)に応じて中リスク群，高リスク群に分類する。

3. FHの動脈硬化の診断

FH患者は，診断時に一度は専門医を受診して動脈硬化症の診断も行うこと，さらに，半年～1年ごとに専門医でフォローし，動脈硬化性疾患の早期診断，早期治療に努めるべ

表1. FH IndexによるFHの診断(成人用)

1. 未治療時のLDLコレステロール値

LDL-Cholesterol levels	
160～179mg/dL	1点
180～199mg/dL	2点
200mg/dL ≤	4点

2. 家族歴(2親等以内)

以下の項目に該当の場合 4点

- ・若年性冠動脈疾患
(男性<55歳，女性<65歳)
- ・LDLコレステロール値≥180mg/dL(≥15歳)

FHと診断されている 6点

3. 黄色腫について以下の項目に該当の場合

..... 6点

- ・腱黄色腫または皮膚結節性黄色腫の存在が確認される
- ・X線撮影またはゼロラジオグラフィーによるアキレス腱肥厚の判定(側面で最大径が9mm以上)

4. 角膜輪(<50歳)あるいは

若年性冠動脈疾患(男性<55歳，女性<65歳)
..... 4点

5. LDL受容体や関連遺伝子の変異が認められた場合

..... 8点

LDL受容体活性低下(健常人の80%未満)は，診断の参考になり得る。

6点≤FHの疑いが濃い 8点≤FHと確定診断

(原発性高脂血症調査研究班平成19年度報告書)

表2. FHヘテロ接合体の主要なリスク因子

1. 年齢 男性：≥ 30歳 女性：≥ 45歳または閉経後
2. 喫煙：現在の喫煙
3. 若年性冠動脈疾患（一親等の親類の男性< 55歳あるいは女性< 65歳）の家族歴
4. 未治療時のLDLコレステロール：> 270mg/dLあるいはアキレス腱厚(> 15mm)
5. HDLコレステロール：< 40mg/dLまたはトリグリセライド：150mg/dL
6. 糖尿病（耐糖能異常を含む）
7. 高血圧(> 140/90)

きである。FHヘテロ接合体は1～2年ごとにCADの診断を行う。また、このほかには、ankle-brachial blood pressure index (ABI)、頸動脈エコー、腹部エコーを行い、大腿動脈、頸動脈の動脈硬化および腹部大動脈瘤の評価を行う。

V. FHの治療

FHの治療の基本は、CADなど若年齢で起きる動脈硬化症の発症および進展の予防であり、早期診断と適切な治療が最も重要である。FHはできるだけ早期に診断を下し、低脂肪食などの正しい食生活を子供時代から身につけると同時に、喫煙、肥満などの動脈硬化症の増悪因子をしっかりと避け、高血圧や糖尿病を厳格にコントロールする。しかしながら、生活習慣の改善のみでは、LDLコレステロール値を安全域まで十分に低下させることは困難であり、以下に記述する薬物療法を必要とする。

1. FHヘテロ接合体患者のコントロール目標

FHヘテロ接合体のLDLコレステロール目標値は、患者が有する主要リスクに応じて設定する（表3）。すなわち、中リスク群は

表3. カテゴリーリスクに応じた目標LDLコレステロール値

カテゴリー	主要リスクの数	目標LDL-C値 (mg/dL)
中等度リスク	0～1	120
高リスク	2つ以上 あるいは冠動脈、頸動脈などに明らかな動脈硬化による狭窄を認める	100

120mg/dL、高リスク群は100mg/dLとする。

2. FHヘテロ接合体患者の薬物療法

FHヘテロ接合体患者に対する薬物療法については、コレステロール合成経路の律速酵素であるHMGCoA還元酵素阻害薬（スタチン）が第一選択である。FHヘテロ接合体に対しては、LDLコレステロール値の低下効率から考えると、ストロングスタチンが第一選択薬になる場合が多い。

スタチンは初期用量から増量し、LDLコレステロール値の低下効果は用量依存적であるが、副作用の頻度と重症度も増すことがある。スタチンに加えて、他の薬効を有する薬剤を併用すると、よりLDLコレステロールの低下効果が得られることが報告されている。スタチン単剤で十分な効果が得られない場合、コレステロール吸収阻害剤であるエゼチミブ、胆汁酸吸着レジンであるコレステラミンやコレステチミド、あるいはプロブコールなどが併用されている。

薬物治療開始後、3カ月間は毎月、問診で筋痛などの筋肉の症状の有無を問い、LDLコレステロール、HDLコレステロール、トリグリセライドを測定して効果の判定を行うと同時に、AST、ALTなどの肝機能をはじめCPKを測定して、副作用の発現に注意する。

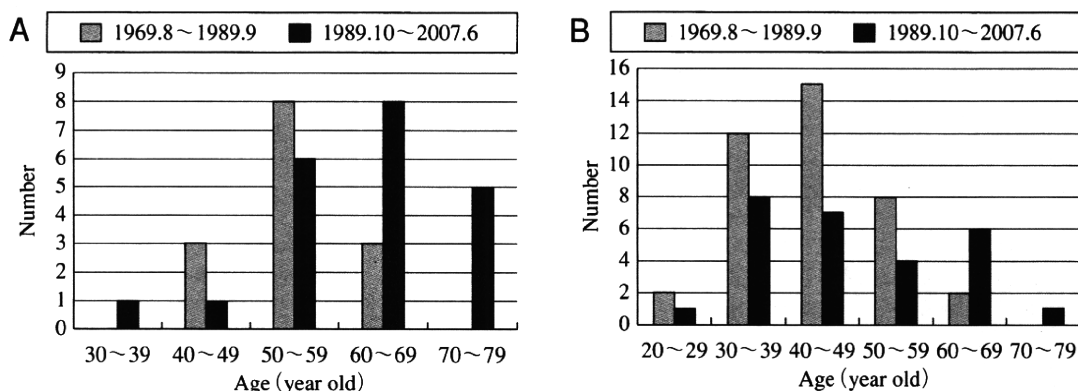


図4. FHヘテロ接合体の冠動脈疾患初発年齢の分布(A:女性、B:男性) スタチン販売前(1969.8~1989.9)とスタチン販売後(1989.10~2007.6)の比較。

3カ月後からは、3カ月に1回は上記の検査を行い、副作用の中でも最も重篤な横紋筋融解症を見逃さないように注意する。

3. FHヘテロ接合体患者に対するスタチンの効果

我々は、国立循環器病研究センターに受診歴のあるFHヘテロ接合体患者329例について、スタチンのCAD発症への効果を調べた¹²⁾。329例中、CADを有する例は101例であり、CAD発症時にスタチンを服用していた群の発症時の年齢は58.8歳、服用していなかった群の発症時の年齢は47.6歳であった。また、CADの発症の年代を、最初のスタチンであるプラバスタチンが販売された1989年10月の以前と以後で区切って解析を行うと、1989年10月以後にCADを引き起こした群は、以前に引き起こした群に比べて男女とも年齢は高齢に傾いていた(図4A・B)。これらの年齢差について、喫煙習慣、性別、LDLコレステロール値、スタチン服用の有無、アスピリン服用の有無、プロブコール服用の有無、レジンを服用の有無を交絡因子として解析を行うと、スタチン服用の有無の因子のみが、年齢差を解消した。これらのことか

ら、スタチンはFHヘテロ接合体の予後に重大な効果を有することが示された。

4. FHヘテロ接合体患者のLDLアフェレーシス療法

薬物を使用しても血清総コレステロール値が250mg/dL以下に低下せず、明らかな冠動脈硬化を有する場合、体外循環により血漿LDLを直接取り除くLDLアフェレーシスの適応となる(健康保険が適用される)。日本人において、CADを有するFHヘテロ接合体に対するLDLアフェレーシスの有効性を証明するデータが複数報告されている。強力なLDLコレステロール値低下作用を持つストロングスタチンが販売されてから、これらのスタチンとの併用で、より厳密なLDLコレステロールの管理が可能になった。

5. FHホモ接合体患者の治療

1) FHホモ接合体の薬物療法

胆汁酸吸着レジンをスタチンなど、LDL低下薬の薬効の主要な部分はLDL受容体の活性の増加によるものであり、FHホモ接合体は、FHヘテロ接合体に比べて薬剤に対する反応性が非常に悪い。そのため、1~2週

間に1回のLDLアフェレーシス治療が必要である。LDLアフェレーシス施行下に、FHホモ接合体に対するアトルバスタチンの効果を調べたところ、平均のLDLコレステロール値は20%低下した²⁴⁾。プロブコールは、FHホモ接合体に対しても一定の総コレステロール値の低下効果があり(LDLとHDLの低下)、またそれ以上に皮膚黄色腫の縮小、消失を認める報告がある^{25,26)}。現在、FHホモ接合体に対する薬物療法は、LDLアフェレーシス開始前の乳幼児に対して行い、LDLアフェレーシス開始後の患者に対しては、治療施行にて低下したLDLの再上昇を抑制する補助的な目的、あるいはpleiotropic effectを期待して行う。我々は、コレステロール吸収阻害剤であるエゼチミブが、FHホモ接合体のコレステロール値の再上昇を遅らせる効果があることを報告している²⁷⁾。

2) FHホモ接合体のLDLアフェレーシス療法

①LDLアフェレーシスの治療開始時期

FHホモ接合体はLDLアフェレーシスの絶対適応であり、できる限り早期にLDLアフェレーシス治療を開始すべきである。現実的な治療開始の時期は、ベッド上で臥床し体外循環施行が可能となる4~6歳ごろからとなるが、3.5歳時に開始した例の報告もある²⁸⁾。乳児期にすでに冠動脈狭窄や完全閉塞、大動脈弁狭窄や弁上狭窄を有する例も存在し、開始の時期が遅くなるほど予後が悪くなるので、できる限り早期に治療を開始することが勧められる²⁹⁾。

②LDLアフェレーシスの方法

現在、日本で行われているLDLアフェレーシス療法には大きく分けて、単純血漿交換療法、二重膜濾過法、LDL吸着療法の3種類存在する。

<選択的LDL吸着療法>

LDLがデキストラン硫酸に選択的に結合する事実をもとに日本で開発されたのが

LDL吸着法である^{30,31)}。陰性に荷電したデキストラン硫酸をリガンドとして多孔質ビーズに固定したカラムを通過させ、プラスに荷電したアポリポ蛋白Bを含むリポ蛋白[VLDL, LDL, Lp(a)]を特異的に除去する方法である。LDL吸着カラムは陰性荷電を持つため、抗凝固剤にヘパリンを用いた場合、血液凝固系を活性化しブラディキニンが上昇することが知られており、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤との併用はブラディキニン産生を急上昇させアナフィラキシー症状を引き起こすことがあるため禁忌である^{32,33)}。抗凝固剤を併用しなければならない場合、ナファモスタットメジレートに変更する必要がある³⁴⁾。

③FHホモ接合体に対するLDLアフェレーシスの長期治療効果

FHホモ接合体に対するLDLアフェレーシス治療の長期効果については、皮膚黄色腫の退縮、狭心症の症状の軽快、冠動脈の動脈硬化性病変の進展の抑制、退縮効果など、長期間の良好な治療効果の報告も多く、我々も国立循環器病研究センターの例について報告している^{29,35~37)}。一方、FHホモ接合体に対して、LDLアフェレーシスの導入が遅れると、心筋梗塞での死亡例の報告もあり³⁷⁾、早期のLDLアフェレーシスの導入が望まれる。

6. 特定疾患認定について

家族性高コレステロール血症ホモ接合体が特定疾患として医療費補助の対象になることが決定し、平成21年10月1日より施行された。認定基準は、LDL代謝経路に関わる遺伝子の遺伝子解析、あるいはLDL受容体活性測定にて確定診断が下される確実例に加えて、ほぼ確実例として著明な高コレステロール血症、あるいは小児期よりの皮膚黄色腫の存在や薬剤治療に抵抗する患者が認定の対象となっている。

§ 文献

- 1) Goldstein JL, Brown MS : Familial hypercholesterolemia. New York, McGraw-Hill, 2863-2913, 2001.
- 2) Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al : Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154-156.
- 3) Harada-Shiba M, Takagi A, Miyamoto Y, et al : Clinical features and genetic analysis of autosomal recessive hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2541-2547.
- 4) Kwiterovich PO Jr, Levy RI, Fredrickson DS : Neonatal diagnosis of familial type-II hyperlipoproteinaemia. *Lancet* 1973;1:118-121.
- 5) Kwiterovich PO Jr, Fredrickson DS, Levy RI : Familial hypercholesterolemia (one form of familial type II hyperlipoproteinemia). A study of its biochemical, genetic and clinical presentation in childhood. *J Clin Invest* 1974;53:1237-1249.
- 6) Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, et al : Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1989;79:225-232.
- 7) Bujo H, Takahashi K, Saito Y, et al : Clinical features of familial hypercholesterolemia in Japan in a database from 1996-1998 by the research committee of the ministry of health, labour and welfare of Japan. *J Atheroscler Thromb* 2004; 11:146-151.
- 8) Schrott HG, Goldstein JL, Hazzard WR, et al : Familial hypercholesterolemia in a large indred. Evidence for a monogenic mechanism. *Ann Intern Med* 1972;76:711-720.
- 9) Fredrickson DS LR : Familial hyperlipoproteinemia. New York, McGraw-Hill, 545, 1972.
- 10) Heiberger A : The lipoprotein and lipid pattern in xanthomatosis. *Acta Med Scand* 1975;198:183-195.
- 11) Mabuchi H, Ito S, Haba T, et al : Discrimination of familial hypercholesterolemia and secondary hypercholesterolemia by Achilles' tendon thickness. *Atherosclerosis* 1977;28:61-68.
- 12) Harada-Shiba M, Sugisawa T, Makino H, et al : Impact of statin treatment on the clinical fate of heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:667-674.
- 13) Jo J, Nagaya N, Miyahara Y, et al : Transplantation of genetically engineered mesenchymal stem cells improves cardiac function in rats with myocardial infarction: benefit of a novel nonviral vector, cationized dextran. *Tissue Eng* 2007;13:313-322.
- 14) Lindgren V, Luskey KL, Russell DW, et al : Human genes involved in cholesterol metabolism: chromosomal mapping of the loci for the low density lipoprotein receptor and 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase with cDNA probes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82:8567-8571.
- 15) Cooper DN, Stenson PD, Phillips AD, et al : The human gene mutation database at the institute of medical genetics in Cardiff. *Biological databases*, 2007.
- 16) Funahashi T, Yamashita S, Maruyama T, et al : A compound heterozygote for familial hypercholesterolaemia with a homozygous mother. *J Intern Med* 1996;239:187-190.
- 17) Soutar AK, Knight BL, Patel DD : Identification of a point mutation in growth factor repeat C of the low density lipoprotein-receptor gene in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia that affects ligand binding and intracellular movement of receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:4166-4170.
- 18) Maruyama T, Miyake Y, Tajima S, et al : Common mutations in the low-density-lipoprotein-receptor gene causing familial hypercholesterolemia in the Japanese population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1713-1718.
- 19) Maruyama T, Yamashita S, Matsuzawa Y, et al : Mutations in Japanese subjects with primary hyperlipidemia--results from the Research Committee of the Ministry of Health and Welfare of Japan since 1996. *J Atheroscler Thromb* 2004;11:131-145.
- 20) Harada-Shiba M, Tajima S, Yokoyama S, et al : Siblings with normal LDL receptor activity and severe hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb* 1992;12:1071-1078.
- 21) Garcia CK, Wilund K, Arca M, et al : Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science* 2001;292:1394-1398.
- 22) Harada K, Miyamoto Y, Morisaki H, et al : A novel Thr56Met mutation of the autosomal recessive hypercholesterolemia gene associated with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2010;17: 131-140.
- 23) 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;285:1434-1503.
- 24) Yamamoto A, Harada-Shiba M, Kawaguchi A, et al : The effect of atorvastatin on serum lipids and lipoproteins in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis therapy. *Atherosclerosis* 2000;153:89-98.
 - 25) Yamamoto A, Matsuzawa Y, Kishino B, et al : Effects of probucol on homozygous cases of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1983;48:157-166.
 - 26) Baker SG, Joffe BI, Mendelsohn D, et al : Treatment of homozygous familial hypercholesterolaemia with probucol. *S Afr Med J* 1982;62:7-11.
 - 27) Yamamoto A, Harada-Shiba M, Endo M, et al : The effect of ezetimibe on serum lipids and lipoproteins in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis therapy. *Atherosclerosis* 2006;186:126-131.
 - 28) Stefanutti C, Di Giacomo S, Vivenzio A, et al : Low-density lipoprotein apheresis in a patient aged 3.5 years. *Acta Paediatr* 2001;90:694-701.
 - 29) Makino H, Harada-Shiba M : Long-term effect of low-density lipoprotein apheresis in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Ther Apher Dial* 2003;7:397-401.
 - 30) Yokoyama S, Hayashi R, Kikkawa T, et al : Specific sorbent of apolipoprotein B-containing lipoproteins for plasmapheresis. Characterization and experimental use in hypercholesterolemic rabbits. *Arteriosclerosis* 1984;4:276-282.
 - 31) Yokoyama S, Hayashi R, Satani M, et al : Selective removal of low density lipoprotein by plasmapheresis in familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis* 1985;5:613-622.
 - 32) Kojima S, Harada-Shiba, Yamamoto A : Plasma constituents other than low-density lipoprotein adsorbed by dextran-sulfate column. *Ther Apher* 1997;1:309-313.
 - 33) Bambauer R, Olbricht CJ, Schoeppe E : Low-density lipoprotein apheresis for prevention and regression of atherosclerosis: clinical results. *Ther Apher* 1997;1:242-248.
 - 34) Kojima S, Harada-Shiba M, Nomura S, et al : Effect of nafamostat mesilate on bradykinin generation during low-density lipoprotein apheresis using a dextran sulfate cellulose column. *ASAIO Trans* 1991;37:644-648.
 - 35) Mol MJ, Stalenhoef AF : Homozygous familial hypercholesterolaemia: metabolic studies and treatment with LDL apheresis. *Neth J Med* 1990;36:279-287.
 - 36) Naito C, Yamamoto A, Saito Y, et al : Long term effect of LDL apheresis in Japan. *LDL Apheresis Study Group. Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol* 1991;19:19-26.
 - 37) Yamamoto A, Harada-Shiba M, Kawaguchi A, et al : Apheresis technology for prevention and regression of atherosclerosis. *Ther Apher* 2001;5:221-225.

Heart View 別刷

メジカルビュー社

〒162-0845 東京都新宿区市谷本村町2-30

TEL 03(5228)2050

特集

日常診療で活かす
最新のエビデンス

治す

9-b

循環器疾患に関する大規模臨床試験 脂質異常症

▶ *Large-scale clinical trials for cardiovascular disease:
Dyslipidemia*

横野久士 (国立循環器病センター動脈硬化代謝内科)
斯波真理子 (国立循環器病センター研究所バイオサイエンス部)

脂質代謝異常は冠動脈疾患の重要な危険因子の1つであり、これまで冠動脈イベント抑制のための脂質代謝異常治療薬の大規模介入試験が行われている。そのなかでもスタチンは高コレステロール血症のみならず、糖尿病や高血圧といった他の心血管危険因子を有する患者の心血管イベントの一次予防あるいは二次予防をみた大規模臨床研究において心血管イベントや総死亡を減少させることが明らかにされてきており、これらのエビデンスを基に脂質代謝異常の管理目標に関するガイドラインが定められてきた。その一方で、他の脂質代謝異常治療薬に関してはまだまだエビデンスに乏しく、冠動脈イベントへの効果が確立されているとはいえない。本稿では、これまで行われたわが国での主な大規模臨床試験の結果と最近わが国で行われた試験に関して解説する。

スタチンの心血管イベント抑制に関するエビデンス

欧米でスタチン投与による心血管イベント発症の一次予防、二次予防に関するエビデンスは数多く存在する。代表的なものを解説する。

(1)スタチンによる一次予防効果のエビデンス

●外国におけるプラバスタチンを用いた大規模研究

高コレステロール血症に対して初めてスタチンによる一次予防効果を示した試験としてThe West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)

治す 9-b

がある¹⁾。この試験は大規模無作為化プラセボ対照二重盲検化一次予防試験で、LDLコレステロール(LDL-C) 155~233mg/dLの男性を対象にプラバスタチン40mg/日群とプラセボ群に無作為割り付けし、平均4.9年間追跡している。プラバスタチン群でLDL-Cが平均20%低下し、非致死性心筋梗塞および冠動脈疾患死が31%低下した(p<0.001)。この試験により、スタチン投与が安全な冠動脈疾患の一次予防に有用であることが示されたといえる。しかし、この試験では、用いられている投与量がわが国で用いられている投与量よりかなり多いこと、女性に関するデータがないことが問題であった。

●わが国におけるプラバスタチンを用いた大規模試験

わが国では最近、プラバスタチンを用いた一次予防試験として、ハイリス

ク群における一次予防のエビデンス Management of Elevated cholesterol in the primary prevention Group of Adult Japanese (MEGA study) が発表された²⁾。これは総コレステロール値 220~270mg/dLの中等度の高コレステロール血症の患者を対象に行われ、プラバスタチン10~20mg/日群と食事療法単独群に割り付けたPROBE法による試験である。この試験ではわが国で通常用いられている投与量で、LDL-Cの低下率は18%と欧米の臨床試験より低いものの、心血管病リスクの低下に関しては33%という結果を得ている(図1)。この試験は、わが国でのスタチンによる一次予防のエビデンスとしての意義はもちろんのこと、女性においてもプラバスタチンに冠動脈イベント抑制効果があることが示されたことも重要な知見である。

●アトルバスタチンを用いた大規模試験

高コレステロール血症を認めない心血管病ハイリスク群、すなわち糖尿病あるいは高血圧患者に関しても、大規模臨床研究でスタチンによる心血管イベント抑制効果が認められている。高コレステロール血症を有しない(LDL-C 160mg/dL以下)糖尿病患者を対象に行われたアトルバスタチンによる介入試験 Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study (CARDS)において、観察期間4.75年で、アトルバスタチン投与が一次エンドポイントである急性冠イベント、冠血行再建術、脳卒中のリスクを37%低下させたことが報告された³⁾。また高血圧があり、総コレステロール値250mg/dL以下の例に対してもアトルバスタチンによる介入試験 Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) が行われている⁴⁾。この試験でも、アトルバスタチン投与群においてLDL-C値は平均38mg/dL低下を認め、非致死性心筋梗塞と致死性冠動脈疾患の累積発症率は36%低下を認めた。このように、明らかな高コレステロール血症でなくても他の冠動脈危険因子をもつようなハイリスク群に対して、スタチンによる積極的な介入が有用であることが示された。またこれら2つの試験はいずれも投与量がアトルバスタチン10mgであり、わが国で用いられている標準用量であることから臨床的意義は大きいと考えられる。

●ロスバスタチンを用いた大規模試験

最近、ロスバスタチンを用いた、高コ

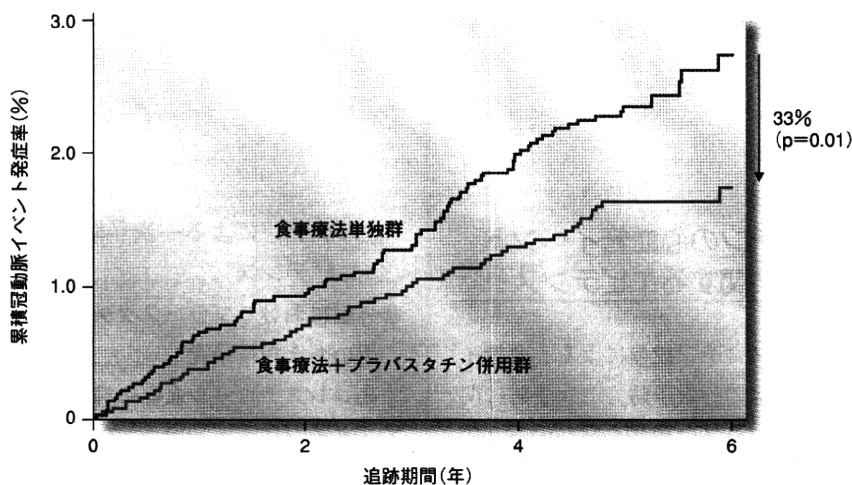


図1 MEGA study(文献2より引用)

レステロール血症などのリスクをもたない高感度CRP高値の患者を対象とした研究Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)においてもスタチンの有用性が示されている⁵⁾。

(2)スタチンによる二次予防効果のエビデンス

明らかな冠動脈疾患の既往をもつ患者の再発予防、いわゆる二次予防に関してのスタチンの有効性に関するランドマークスタディとしては、シンバスタチンを用いたThe Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)がある⁶⁾。この研究により、シンバスタチンで総コレステロール値を25%低下させると冠動脈イベントの抑制のみならず総死亡も減少させることが初めて示された(図2)。その他にもプラバスタチンを用いたThe Cholesterol and Recurrent Events (CARE)試験⁷⁾、The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)試験⁸⁾や、フルバスタチンを用いた初回PCI成功例での二次予防試験であるLescol Intervention Prevention Study (LIPS)⁹⁾など数多く存在する。すなわちこれらの結果から冠動脈疾患の二次予防に関してはスタチンを用いた積極的脂質低下療法を行うことが、十分にコンセンサスを得ているといえる。

●スタチン投与のタイミングに

関する大規模試験

二次予防に関して、どのタイミング

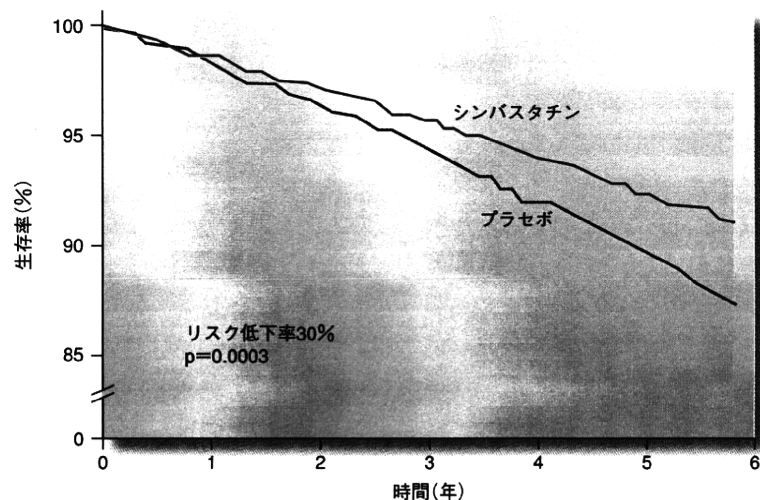


図2 4S study(文献6より引用)

からスタチンを投与するべきかという問題に関しては、冠動脈イベント発症急性期からスタチンを開始することの有効性を調べた試験がなされている。Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL)試験においては、冠動脈イベント発症24~96時間後からのアトルバスタチン80mgの投与により、16週間の治療期間において、イベント再発抑制を認めたことが報告されている¹⁰⁾。わが国においても Multicenter Study for Aggressive Lipid Lowering Strategy by HMGCoA Reductase Inhibitors in Patients with AMI (MUSASHI-AMI)にて、急性心筋梗塞患者のスタチンの急性期からの投与(96時間以内)により、その後の緊急入院を要する心不全、心筋虚血を対照群より有意に減少させたという結果を得ている。

●スタチン療法の効果・安全性を検証する大規模試験

これまでのスタチンを用いた大規模臨床研究のメタ解析からは、一次予防、二次予防いずれにおいてもLDL-Cをできるだけ下げたほうが心血管イベント抑制効果が高いことが示唆されている¹¹⁾(図3)、より強くLDL-C値を下げるためにはより強力なスタチン療法を行う必要がある、その効果・安全性を検証する必要がある。この疑問について、どのくらいの量のスタチンを用いてどこまでLDL-Cを下げるかについて、同一薬剤で投与量を変えて検討した試験としてTreating New Target (TNT)試験がある¹²⁾。この研究はアトルバスタチン10mg投与群(LDL-C 101mg/dLまで低下)と80mg投与群(LDL-C 77mg/dLまで低下)で比較し、10mgと80mg投与のハザード比は0.78であり、

治す 9-b

有意に冠動脈疾患の再発を抑制した。しかしながら、80mg投与群は有意に肝酵素の上昇を認めた。またシンバスタチン20mg(LDL-C 101mg/dLまで低下)とアトルバスタチン80mg(LDL-C 81mg/dLまで低下)を比較した試験においてはハザード比0.89と有意差がなくアトルバスタチンの高容量群では肝機能の悪化例が有意に多かった。これらの結果から、二次予防に関してはLDL-Cを積極的に下げることが妥当であると考えられるが、高容量のスタチンを用いてさらなるLDL-C値の低下を試みることにしては、リスクとベネフィットを考えながら、慎重に適応を判断していくべきと考えられる。

その他の脂質異常症治療薬のエビデンス

(1) フィブレート系薬剤

スタチン以外の脂質異常症治療薬に関してもいくつかの大規模臨床研究が行われている。フィブレート系薬剤ではジェムフィプロジルを用いた一次予防試験であるHelsinki Heart Studyで冠動脈イベントがプラセボ群に比し33%減少したことが報告されている¹³⁾。その一方で二次予防試験であるフェノフィブレートを用いたFenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study (FIELD) 試験¹⁴⁾やベザフィブレートを用いたBezafibrate Infarction Prevention Study (BIP) 試験¹⁵⁾ではイベント再発を抑制する傾向はあったものの、有意差を認めなかつ

た。このように、フィブレート使用による冠動脈イベント抑制に関してはまだ結論が出ておらず、わが国におけるエビデンスも存在しないのが現状である。

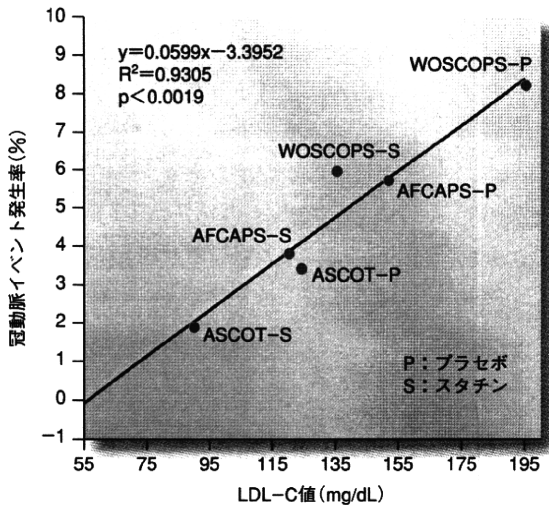
(2) エイコサペンタエン酸(EPA)

エイコサペンタエン酸(EPA)に関してはわが国で行われたJapan EPA lipid Intervention Study (JELIS) 研究において、スタチンがすでに投与されている患者に対してもEPAを上乗せ投与することにより冠動脈イベントが有意に抑制されることが示された(19%のリスク低下)¹⁶⁾。

(3) エゼチミブ

最近わが国でも使用可能となったコレステロール吸収阻害薬であるエゼチミブに関してもSimvastatin and

a: 一次予防のエビデンス



b: 二次予防のエビデンス

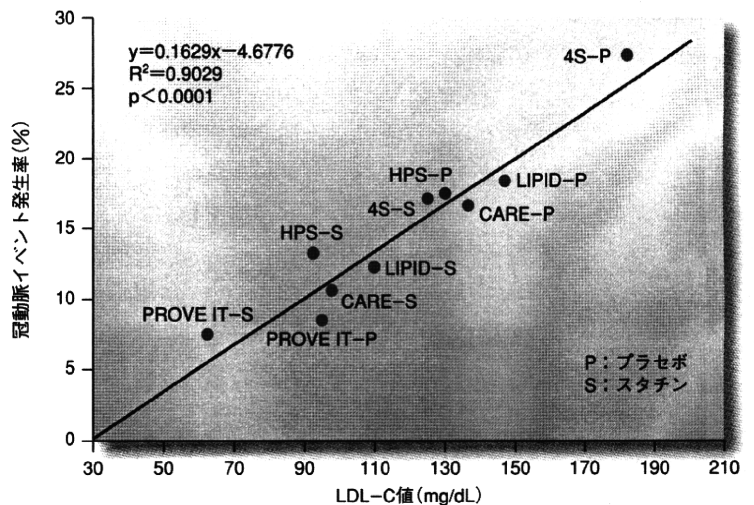


図3 一次予防のエビデンスと二次予防のエビデンス

Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS) 研究がある。この研究では高コレステロール血症に伴う大動脈弁狭窄症に対してシンバスタチン+エゼチミブにより、強力にLDL-Cを低下させる治療はシンバスタチン単独に対し優位性が示せなかったが、冠動脈イベントに関しては有意に抑制していた(ハザード比0.78)¹⁷⁾。一方Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression

(ENHANCE)試験において、家族性高コレステロール血症の患者を対象にシンバスタチンへのエゼチミブ上乗せ投与の効果を見ていたが、エゼチミブ投与は有意なLDL-C値低下(シンバスタチン単独群に比し約50mg/dLの低下)を認めるものの、頸動脈内膜中膜肥厚に関してはシンバスタチン単独群と有意差がなかった¹⁸⁾。この薬剤の心血管イベントの予防効果に関する効果についてはさらなるデータの蓄積を待

つ必要がある。

結論

心血管病のハイリスク群に対しては早期から積極的にスタチンを用いて治療すべきであるということはすでに証明されたといえるが、スタチン以外の薬剤を積極的に併用していくべきかについては、今後のエビデンスが待たれる。

文献

- 1) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 333: 1301-1307, 1995.
- 2) Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al: Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 368: 1155-1163, 2006.
- 3) Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 364: 685-696, 2004.
- 4) Sever PS, Dahlöf 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 randomized controlled trial. *Lancet* 364: 685-696, 2004.
- 5) Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al: Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 359: 2195-2207, 2008.
- 6) Scandinavian simvastatin survival study group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease; the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Lancet* 344: 1383-1389, 1994.
- 7) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al: The effects of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 335: 1001-1009, 1996.
- 8) The Long-Term Investigation with Pravastatin in Ischemic 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* 339: 1349-1357, 1998.
- 9) Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, et al: Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA* 287: 3215-3222, 2002.
- 10) Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al: for the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) study investigators: Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes; the MIRACL study; a randomized controlled trial. *JAMA* 285: 1711-1718, 2001.
- 11) O'Keefe JH, Cordain L, Harris WH, et al: Optimal Low Density Lipoprotein is 50-70 mg/dl. Lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol* 43: 2142-2146, 2004.
- 12) LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al: Intensive lipid lowering with atorvastatin patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 352: 1425-1435, 2005.
- 13) Frick MH, Elo O, Haapa K, et al: Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 317: 1237-1245, 1987.
- 14) Keech A, Simes RJ, Barter P, et al; FIELD study investigators: Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet* 366: 1849-1861, 2005.
- 15) BIP study group: Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the bezafibrate infarction prevention study. *Circulation* 102: 21-27, 2000.
- 16) Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al: Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 369: 1090-1098, 2007.
- 17) Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al: SEAS Investigators: Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 359: 1343-1356, 2008.
- 18) Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al: ENHANCE Investigators: Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 358: 1431-1443, 2008.

特集

脂質異常症治療の展望と課題

脂質異常症の薬物療法および非薬物療法

斯波真理子

呼吸と循環

第56巻 第11号 別刷

2008年11月15日 発行

医学書院

特集 脂質異常症治療の展望と課題

脂質異常症の薬物療法および非薬物療法*

斯波 真理子¹

はじめに

Framingham studyにおいて、動脈硬化の発症や進展における「危険因子」という言葉が最初に使用され、喫煙、年齢、高コレステロール血症、加齢、高血圧などの危険因子の重積により引き起こされるという概念が確立した¹⁾。これらの危険因子のなかでも高コレステロール血症は極めて重要な因子とされており、その後の多くの疫学スタディや介入試験のエビデンスに基づいて国内外において診断基準やガイドラインが発表されてきた。わが国において2007年に発表された「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」²⁾では、従来、高脂血症と呼ばれていた病態を脂質異常症とし、その診断および治療目標においてLDLコレステロール値に軸を置いている。

本稿では、動脈硬化症の予防を目的とした脂質異常症の薬物療法および非薬物療法を解説する。

脂質異常症の診断

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版では、従来まで「高脂血症」と呼ばれていた病態について、重要な脂質異常である低HDL血症を含む表現としては適切でないこと、そして諸外国の記載と統一するための意図もあって「脂質異常症：dyslipidemia」と呼ばれるようになった。脂質異常症の診断については、表1に示すように、

表1 脂質異常症の診断基準(空腹時採血)

高LDLコレステロール血症	LDLコレステロール ≥ 140 mg/dl
低HDLコレステロール血症	HDLコレステロール < 40 mg/dl
高トリグリセライド血症	トリグリセライド ≥ 150 mg/dl

この診断基準は薬物療法の開始基準を表記しているものではない。

薬物療法の適応に関しては他の危険因子も勘案し決定されるべきである。

LDL-Cは直接測定法を用いるかFriedewaldの式で計算する。
〔LDL-C=TC-HDL-C-TG/5 (TGが400 mg/dl未満の場合)〕

TGが400 mg/dl以上の場合には直接測定法にてLDL-Cを測定する。
(動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版より引用)

高LDLコレステロール血症、低HDLコレステロール血症、高トリグリセライド血症としての基準値が設定された。

脂質異常症の薬物療法

1. 脂質異常症の薬物治療開始時期

動脈硬化性疾患の予防においては、治療の基本は食生活の是正や身体運動の増加、適正体重の維持および禁煙などの生活習慣の改善である。

動脈硬化性疾患の一次予防、二次予防については、リスク別脂質管理目標値が設定されている(表2)。LDL-C以外の主要危険因子として、加齢、高血圧、糖尿病(耐糖能異常)、喫煙、冠動脈疾患(coronary artery disease; CAD)の家族歴、低HDL-C血症が挙げられ、一次予防について

* Drug and Non-drug Therapy for Dyslipidemia

¹ 国立循環器病センター研究所バイオサイエンス部(〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1) Mariko Harada-Shiba: Department of Bioscience, National Cardiovascular Center Research Institute

表2 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 主要冠危険因子*	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	≥40	<150
	II(中リスク群)	1~2	<140		
	III(高リスク群)	3以上	<120		
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を是正する必要がある(禁煙、高血圧や糖尿病の治療など)。

・脳梗塞、閉塞性動脈硬化症の合併はカテゴリー III, 糖尿病があればカテゴリー III 扱いとする。

・家族性高コレステロール血症についてはガイドラインの別章を参照

*LDL-C以外の主要冠危険因子

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(<40mg/dl)

表3 高脂血症治療薬の特性

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	—	—	↓	—	イコサペント酸エチル

↓↓↓: -25%~, ↓↓: -20~25%, ↓: -10~20%, ↑: 10~20%, ↑↑: 20~30%, ↑↑↑: 30%~, —: -10~10%

は、これらの主要危険因子を有する数に応じて低リスク群、中リスク群、高リスク群にカテゴリー分類され、それぞれのリスクに応じた脂質管理目標値が設定された。二次予防については、LDL-Cは100mg/dl未満とされた。また、制御可能な危険因子(高血圧、糖尿病、喫煙)については、厳格に是正することは何よりも重要である。

一次予防においては、低~中リスクの場合、3~6カ月、生活習慣の改善を行ったにもかかわらずLDL-C管理目標値に到達しない場合に薬物療法の開始を検討すべきである。高リスクや二次予防の場合、および家族性高コレステロール血症の場合には、生活習慣の改善を図るとともに、LDL-C管理目標値に到達していない例について極めて早期に薬物療法の開始を検討すべきであ

る。

2. 脂質異常症の治療薬

脂質異常症の治療薬として代表的なものの特性を表3に示す。

1) HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)

スタチンは、コレステロール合成の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を競合的に阻害することによりコレステロール合成を抑制し、LDL受容体の合成を促進して血中LDL-Cの減少を来す。LDL-C値が増加するIIa型やIIb型高脂血症、III型高脂血症が適応になる。高LDL-C血症に対しては第一選択薬である。

三共株式会社の遠藤章博士らのグループによって糸状菌から単離されたもの(ML-236B;メバスタチン)がスタチンの最初のものである³⁾。現