

Pharmacotherapy Seminar

薬物療法セミナー(2)

Dyslipidemia

脂質異常症

(高脂血症)

(株)スギ薬局

DI 室

2022 年 1 月

Key words :

- ① 動脈硬化性疾患予防 GL2017 のターゲットは**冠動脈疾患発症予防**である。
- ② 腎機能低下者に対する**スタチンとフィブラートの併用**は**原則禁忌**から**削除**された。
- ③ **CKD** には LDL-Ch 値に関らずスタチン療法を推奨する (国際 CKDGL)。

1 「動脈硬化性疾患診療ガイドライン 2007」の改訂

日本動脈硬化学会は、心筋梗塞など動脈硬化性疾患の予防や治療の指標から従来の総 Ch 値 220mg/dl を外し、代わりに、**LDL-Ch 値 140mg/dl 以上などを判断基準**とする新しい診療ガイドラインを策定した。同学会が 2002 年に策定したガイドラインでも、220mg/dl 以上を「高 Ch 血症」とし、心筋梗塞などを防ぐには 220mg/dl 未満に抑えるよう求めてきた。「高 Ch」の中でも、HDL-Ch が多い場合には LDL-Ch は通常より低く、動脈硬化につながりにくく、日本人はこうしたケースが多いので、総 Ch を基準にすると、必要量以上の投薬が行われるなどの問題が分かってきた。このため、「**誤解の元**」となる**総 Ch を基準から外した**。

WHO、米国、日本などのガイドライン(GL)は総 Ch を重要としなくなった。

- 「高脂血症： hyperlipidemia」を「**脂質異常症： dyslipidemia**」の診断基準に変更した。
- **脂質異常診断基準** (2007、2013、2017GL 改訂)

LDL-Ch :	140 mg/dL 以上	高コレステロール血症
	120~139 mg/dL	境界領域高コレステロール血症
HDL-Ch :	40 mg/dL 未満	低 HDL コレステロール血症
トリグリセライド :	150 mg/dL 以上	トリグリセライド血症
Non-HDL-Ch :	170 mg/dL 以上	高 non-HDL コレステロール血症
	150~169 mg/dL	境界領域高 non-HDL コレステロール血症

*** 予防について**

- 一次予防：危険因子 (リスク) を減して、発病を防ぐ。
- 二次予防：早い段階で病気を発見して治療する。
- 三次予防：リハビリなどで病気を管理。

2 「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017」の改訂

(引用：日経メディカル Report 2017年2月23日)

本ガイドラインのターゲットは**冠動脈疾患**であることを強調している。絶対リスクの予測ツールに吹田スコア（吹田研究：大阪府吹田市、国立循環器病研究センター；吹田市都市部住民 5,800 人、冠動脈疾患 213 人）を採用した。小児を含めた家族性高コレステロール血症（FH）では、診断や治療のフローチャートが盛り込まれた、主な改訂点を以下に示す。

① クリニカルクエスションとシステマティックレビューを導入した。今回は第一歩として、危険因子の評価（脂質異常症）、絶対リスク評価、食事療法、薬物療法の項目で導入する。

② 絶対リスクの評価方法を変更した。**評価の視点を「死亡」から「発症」に改め、冠動脈疾患の発症を予測するツールを導入**した。2012年版ガイドラインでは、2006年に発表されたNIPPONDATA80のリスク評価チャートを採用していた。このコホート研究は、冠動脈疾患の死亡並びに脳卒中を含む全循環器疾患の死亡が予測対象のイベント（アウトカム）であった。2017年最終案では、**冠動脈疾患の発症をアウトカム指標とした吹田研究**（2014年報告）が採択された。死亡から発症へ変更したのは、より現実に対応したガイドラインにするという方針による。「一般の人は、例えば心筋梗塞で死ぬかどうかではなく、心筋梗塞を発症するのかどうかを気にしている」。予防ガイドラインとして実情にあったものになる。

③ 吹田研究では総コレステロールやLDL-Cのほか、HDL-Cも評価指標に用いられていた。

図1は、最終案に盛り込まれた吹田スコアを用いたフローチャートで、これに沿って、冠動脈疾患を予防するためのLDL-C管理目標が設定された。

本ガイドラインでは、吹田スコアは、(1)年齢、(2)性別、(3)喫煙、(4)血圧、(5)HDLコレステロール、(6)LDLコレステロール、(7)耐糖能異常、(8)早発性冠動脈疾患家族歴の8項目の合計点で求める（図2）。その得点に基づき、低リスク、中リスク、高リスクの3つのリスク区分に分類し、それぞれの**区分ごとに脂質管理の目標を定める**（表2）。

脂質管理目標値は、**LDL-Cを優先し、LDL-C目標値を達成した場合にNon-HDL-Cの管理目標値を目指す**ことになる。その際はHDL-C、TGの管理も重視することが注記されている。

吹田スコアの算出が煩雑であることから、ソフトの開発も進めている。危険因子の個数によってリスク区分を求める「簡易版」（図3）も盛り込まれている。

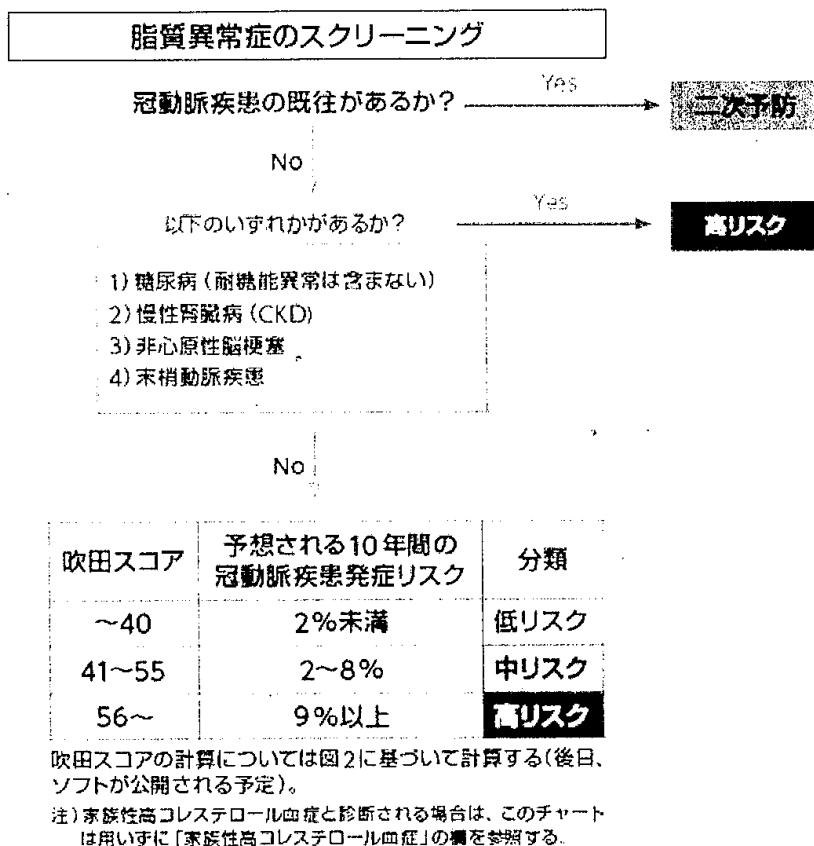


図1 冠動脈疾患予防から見たLDLコレステロール管理目標のための吹田スコアを用いたフローチャート

治療方針の原則	リスク区分	脂質管理目標値 (mg/dL)			
		LDL-C	Non-HDL-C	HDL-C	TG
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後、薬物療法の適用を考慮する	低リスク	<160	<190	≥40	<150
	中リスク	<140	<170		
	高リスク	<120	<150		
二次予防 生活習慣の是正とともに薬物治療を考慮する	冠動脈疾患の既往	<100	<130		

- 一次予防における管理目標達成の手段は非薬物療法が基本であるが、低リスクにおいてもLDL-C値が180mg/dL以上の場合は薬物治療を考慮してもよい。
- LDL-C値が180mg/dL以上の場合は、家族性高コレステロール血症の可能性を念頭に置いておくこと。
- まずLDL-Cの管理目標値の達成を目指し、達成後は引き続きNon-HDL-Cの管理目標値の達成を目指す。その際にはTG、HDL-Cの管理が重要である。
- これらの値はあくまでも到達努力目標値であり、一次予防(低・中リスク)においてはLDL-C低下率20~30%、二次予防においてはLDL-C低下率50%以上も目標値となり得る。
- 高齢者(75歳以上)については別に定める。

表2 リスク区分別脂質管理目標値

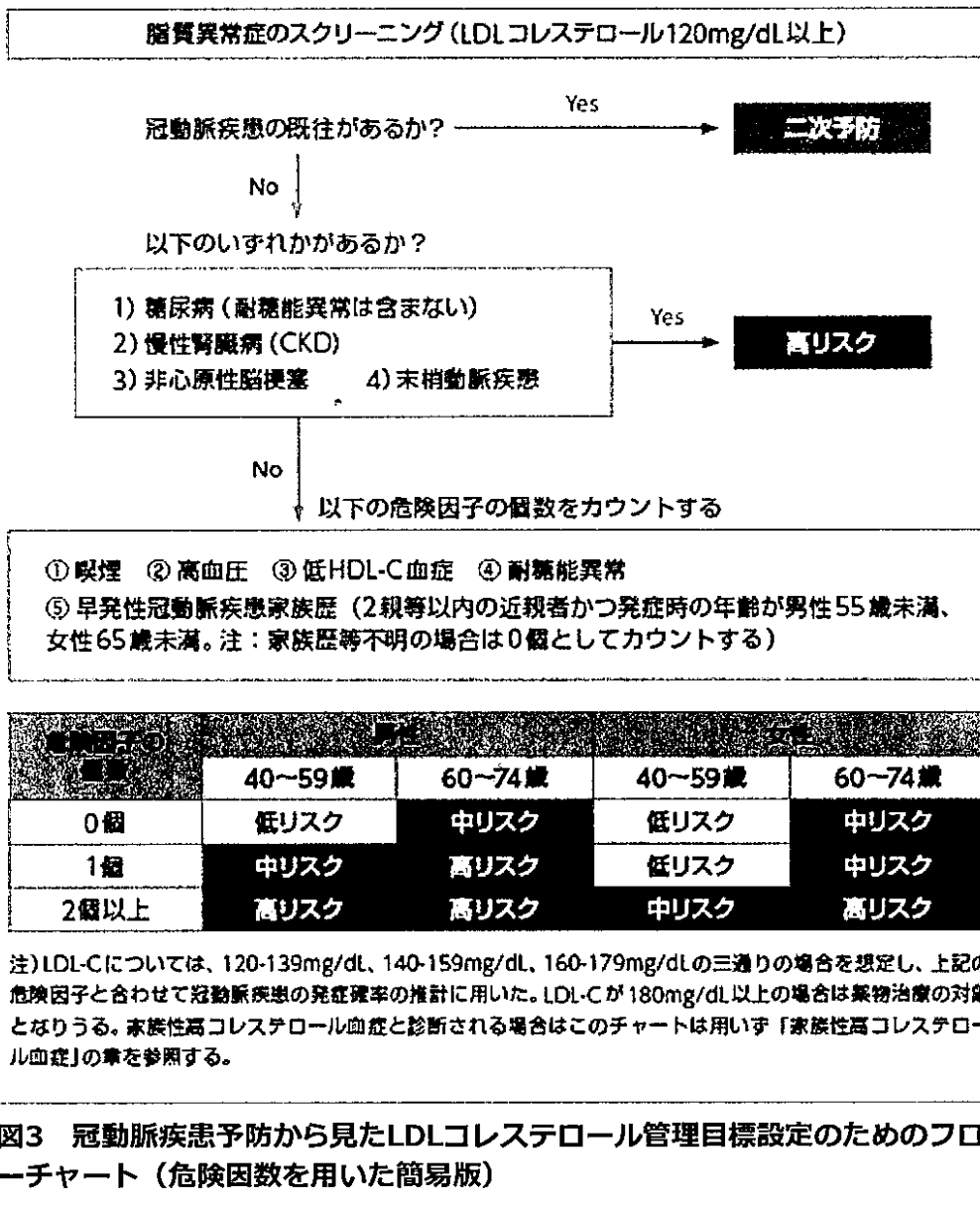
①年齢		②性別		④血圧	
35-44	30	男性	0	SBP < 120かつDBP < 80	-7
45-54	38	女性	-7	SBP120-139かつ またはDBP80-89	0
55-64	45	③喫煙		SBP140-159かつ またはDBP90-99	4
65-69	51	喫煙あり	5	SBP ≥ 160かつ またはDBP ≥ 100	6
70以上	53				

⑥HDL-C		⑥LDL-C		⑦耐糖能異常	
< 40	0	< 100	0	あり	5
40-59	-5	100-139	5	⑧早発性冠動脈疾患家族歴	
≥ 60	-6	140-159	7	あり	5
		160-179	10		
		≥ 180	11		

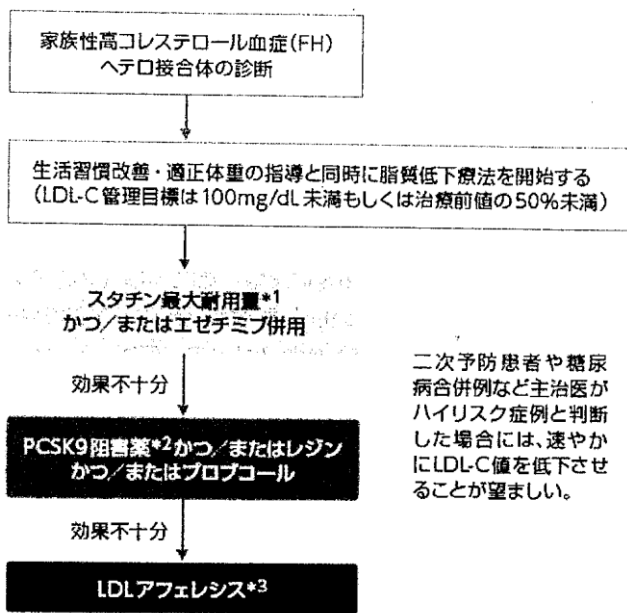
①～⑧の 合計得点	10年以内の冠動脈疾患 発症確率	発症確率の範囲		発症確率の 中央値
		最小値	最大値	
35以下	<1%		1.0%	0.5%
36-40	1%	1.3%	1.9%	1.6%
41-45	2%	2.1%	3.1%	2.6%
46-50	3%	3.4%	5.0%	4.2%
51-55	5%	5.0%	8.1%	6.6%
56-60	9%	8.9%	13.0%	11.0%
61-65	14%	14.0%	20.6%	17.3%
66-70	22%	22.4%	26.7%	24.6%
70超	>28%	28.1%		28.1%以上

図2 吹田スコアを用いた冠動脈疾患発症予測モデル

④冠動脈疾患の再発予防を目的とした管理目標値は、旧 GL の LDL-Ch100mg/dL 未満に加えて、**高リスク病態**（家族性高コレステロール血症：FH、急性冠症候群、慢性腎臓病：CKD、非心原性脳梗塞）を**合併した糖尿病は、LDL-Ch 70mg/dL 未満とした。**



⑤ 小児を含めた FH では診断や治療のフローチャートが盛り込まれる (図 4。小児 FH については別途予定)。このほか、診断基準や LDL-C 測定法、薬物療法などにも改訂点 (新薬の追加など) がある。診断基準では、Non-HDL-C が新たに盛り込まれ、また LDL-C 測定法では、Friedewald 式に加えて直接法での測定も追加される。なお、診断には空腹時採血を用いることになっているが、最終案では「10~12 時間以上の絶食」を「**10 時間以上の絶食**」と時間を明確にしている。薬物療法では新たに、2016 年に登場した **PCSK9 阻害薬** (プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシシ 9 型阻害薬) と **MTP 阻害薬** (ミクロソームトリグリセライド転送蛋白阻害薬) が盛り込まれる (表 3)。家族性 III 型高脂血症の注記が追加される。



二次予防患者や糖尿病合併例など主治医がハイリスク症例と判断した場合には、速やかにLDL-C値を低下させることが望ましい。

- *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 抗PCSK9抗体治療を開始する時には専門医に相談することが望ましい。
- *3 抗PCSK9抗体は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。

図4 成人（15歳以上）家族性高コレステロール血症（FH）ヘテロ接合体治療のフローチャート

分類	LDL-C	TG	HDL-C	Non-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	↓↓	↑	↑	↓↓	コレステリド、コレステラミン
小腸コレステロールトランスporter阻害薬	↓↓	↓	↑	↓↓	エゼチミブ
フィブラート系薬	↓	↓↓↓	↑↑	↓	ベザフィブラート、フェノフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート
ニコチン酸誘導体	↓	↓↓	↑	↓	ニセリトロール、ニコモール、ニコチン酸トコフェノール
プロブコール	↓	-	↓↓	↓	プロブコール
多価不飽和脂肪酸	-	↓	-	-	イコサセント酸エチル、オメガ-3脂肪酸エチル
PCSK9阻害薬	↓↓↓↓	↓~ ↓	~↑	↓↓↓↓	エボロクマブ、アリロクマブ
MTP阻害薬*	↓↓↓	↓↓↓	↓	↓↓↓	ロミタピド

*ホモ家族性高コレステロール血症患者が適応

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

表3 脂質異常症治療薬の特性

⑥PCSK9 阻害薬の使用に声明：日本動脈硬化学会

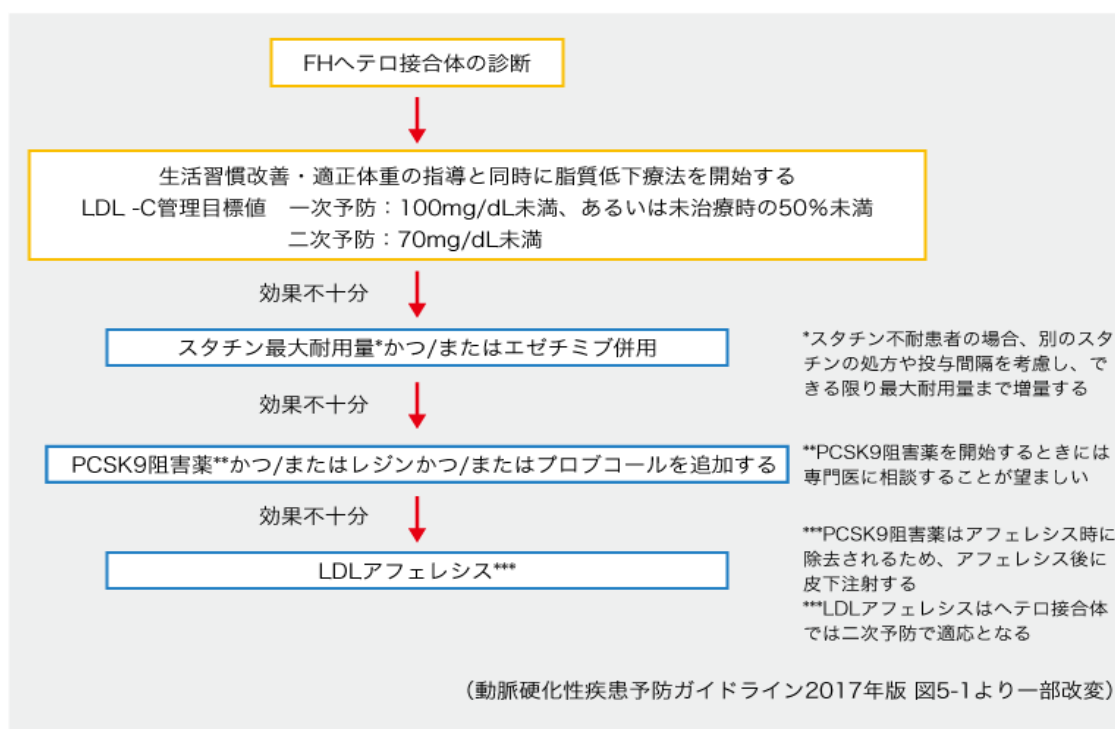
日本動脈硬化学会は2018年3月2日、**PCSK9 阻害薬の適正使用**を促すための声明文を発表した。学会が公表している「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版」(GL)を踏まえて、同薬の適正使用指針となる上記2つのフローチャートを示した。

(1)PCSK9 阻害薬は特に**冠動脈疾患の発症リスクが高い家族性高コレステロール血症 (FH) ヘテロ接合体の患者**と、冠動脈疾患の二次(再発)予防において**高リスク病態を合併する患者**を中心に使用されるべきであるとしている。

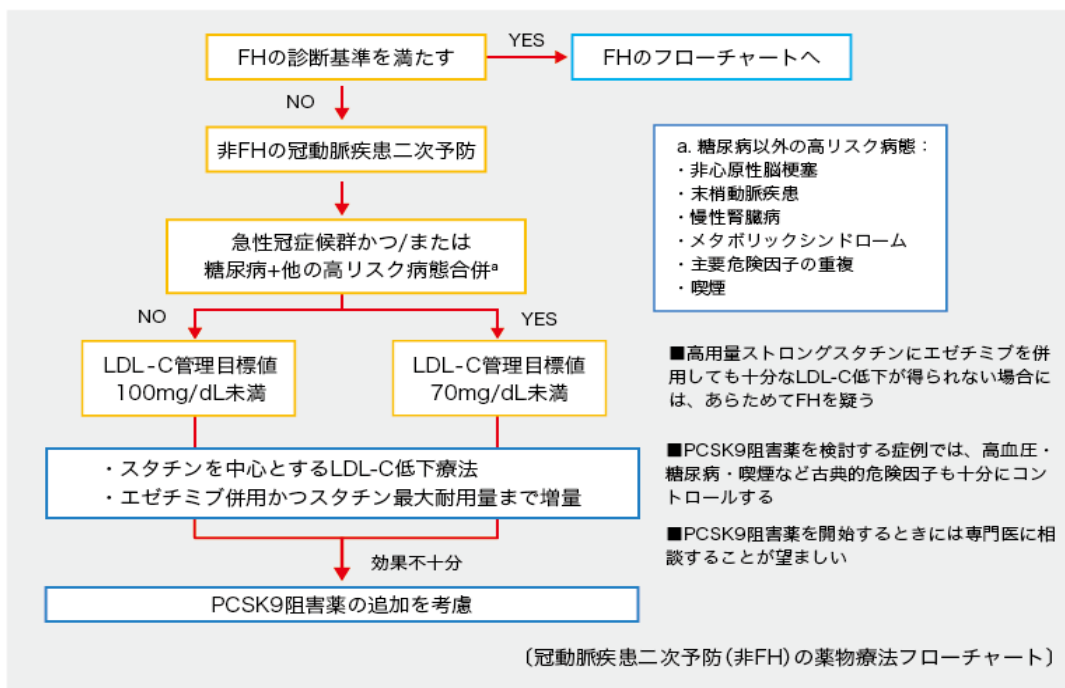
(2)FH 以外の患者の**冠動脈疾患の再発予防**におけるフローチャート(2)では、エゼチミブ併用かつスタチン最大耐用量でLDL-Cが管理目標値に達しない場合は、PCSK9 阻害薬の投与を考慮するとともに再度FHを疑う必要があるとした。

(Medical Tribune 2018.3.6)

(1)FHヘテロ接合体患者における治療フローチャート



(2) 非 FH 患者の冠動脈疾患の再発予防におけるフローチャート



3 高齢者のための脂質異常症ガイドライン 2017 (日本老年医学会)

日本老年医学会は、高齢者の脂質異常症と動脈硬化性疾患との関連はもとより、ADL 低下や認知症などとの関連などの計 13 のクリニカルクエスチョン (CQ) を設定。全ての CQ についてではないが、エビデンスの強さおよび推奨を示した。

① 高齢者の心血管イベント発症リスクの低下について

「**冠動脈疾患の再発予防効果が期待できる**」(推奨グレード A) となり、「前期高齢者 (75 歳未満) の高 LDL コレステロール血症に対するスタチン治療は冠動脈疾患、非心原性脳梗塞の初発予防が期待できる」(推奨グレード A) とする。「後期高齢者 (75 歳以上) の高 LDL-C 血症に対する脂質低下治療による初発予防効果は明らかでない」とする。日本動脈硬化学会 GL と同一である。

② ADL 低下との関連について、高トリグリセライド (TG) 血症と低 HDL-C 血症は関連性を示す十分なエビデンスはないとした。

③ 「**スタチン治療は ADL 低下と関係するか?**」については、脳心血管イベントの低下を介して**高齢者の ADL 低下を抑制する**とし、推奨グレードは「B」とされている。

④ 各脂質異常症と認知症発症との関連について、高 LDL-C 血症は認知症発症リスクに関する報告がさまざまあり**一定の傾向は認められない**。高 TG 血症も認知症発症との関連を示す十分なエビデンスがなく、さらに低 HDL-C 血症についても**一定の傾向は認められず**、いずれも推奨グレードの記載はない。

⑤アポ E4 は、**アルツハイマー型認知症との有意な関連**が症例対照研究、コホート研究およびシステマチックレビューとメタ解析で示されており、推奨グレードは A となった。

アポ E: アポリポ蛋白 E (ApoE) は VLDL、IDL、HDL などのリポ蛋白を構成している主要なアポリポ蛋白の一つである。ApoE の対立遺伝子 $\epsilon 4$ は、晩発性の家族性あるいは孤発性アルツハイマー病 (AD) の発症リスク因子で、 $\epsilon 4$ の遺伝子数が増加するほど AD の発症年齢が低下し、発症率が増加する。

⑥「**スタチンの内服は認知症発症を減らすか?**」については、発症リスクの低下を示唆する報告もあるが、**一定の傾向を認めない**としている (推奨グレードなし)。

⑦「**エンドオブライフにおいてスタチンの中止は可能か?**」に対しては、日本動脈硬化学会の GL にもあるように、**余命が 1 年以内の患者でスタチンを服薬中止することは安全**であり、QOL の向上や医療費の削減につながるとし、推奨グレード B となった。

(Medical Tribune 2017. 11. 1)

4 米国心臓協会 (AHA) による「**コレステロールガイドライン改訂 2018**」

おもな改訂ポイントとして、

(1) **CT による動脈硬化**の評価など精緻な**心疾患リスク評価**を行うこと、

コレステロール管理の目的は、**動脈硬化性心血管疾患 (ASCVD)** の発症予防にある。

(2) コレステロール値の管理が難しい高リスク患者に対しては、スタチン系薬に加えてエゼチミブや PCSK9 阻害薬などのより強力なコレステロール低下薬を併用すること。

最大耐用量による**スタチン**治療を行っても LDL コレステロール (LDL-C) が 70mg/dL 以上であれば、まず**エゼチミブ(ゼチーア)**の追加を、それでも 70mg/dL を切らない場合は **PCSK9 阻害薬**の追加を、それぞれ妥当とした (クラス IIa=中程度の推奨)。

(3) **9~11 歳の時点** (心疾患や高コレステロール血症の家族歴がある場合は **2 歳時点**) で

コレステロール値を測定し、生涯リスクを早期に評価することなどが盛り込まれた。

2018 年版からは、**小児も対象**になった。ASCVD 予防の基本は、早期からの健康な生活習慣の維持によって、その後の危険因子の発生そのものを防ぐこととした

(Care net 2018. 12. 4 、 日経メディカル 2018. 12. 10)

5 欧州心臓病学会会議 (ESC2019) による脂質異常症 GL 改訂

欧州心臓病学会 (ESC) / 欧州動脈硬化学会 (EAS) による新たな脂質ガイドライン(2019)では、LDL コレステロール低下に関し、大部分のリスクカテゴリーでこれまでよりも低い新規の目標値を用いる、積極的アプローチが採用されている。

本ガイドラインにおいて鍵となる重要な戦略は、「**低ければ低いほどよい**」である。以前からこの戦略が広く推奨されるようになったが、現在も、非常に低い LDL 値までと、王立内科学会フェローでオックスフォード大学 (英国) のガイドライン特別委員会の共同委員長である Dr. Colin Baigent はコメントした。

①10年間の心血管疾患による死亡リスクが10%以上と見積もられる**超ハイリスク者では、再発予防においては、55mg/dL 未満という LDL 目標値**を示し、最近複数回のイベントを経験した**最も高リスク (超高リスク)**な患者に対しては、**40mg/dL 未満**というさらに低い目標値を設定した。

②これらの目標値を達成するために、**高用量スタチン**と、**ezetimibe** および **PCSK9 (プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシシ 9 型) 阻害薬の追加**という治療オプションを用いて積極的に患者を治療すべきであると推奨している。

③米国心臓協会 (AHA) が 2014 年に公表した GL の「**LDL-C 値に関わらず全ての高リスク患者にスタチンを投与する**」との勧告とは異なる。

④本ガイドラインでは、高リスク患者特定の助けとなる新たな検査の使用が初めて推奨されている。その検査には、**冠動脈石灰化 (CAC) 画像検査**と**バイオマーカー検査**の両方が含まれている。患者のカルシウムスコアが非常に低いならば、心血管疾患リスクが非常に低いと確信を持って伝えることができる。これは欧州では新たな推奨であり、本ガイドラインを米国のガイドラインと一致させるものである

⑤**バイオマーカーについては、ApoB (カイロミクロン、レムナント、LDL を包む) は、アテローム硬化性リポ蛋白への曝露のより良好な指標**である可能性がある。トリグリセライド (TG) 高値、糖尿病、肥満、**LDL-C が非常に低値の患者**におけるリスク評価において、特に有用である可能性があるとして本ガイドラインでは記されている。

⑥全ての人でリポ蛋白 a (Lp (a)) の単回測定を実施することも推奨している。**Lp (a) の単回測定は、遺伝により Lp (a) 値が非常に高値で心血管疾患の生涯リスクが高い可能性**がある人を特定する助けとなる可能性がある

⑦本ガイドラインは、TG 高値の患者に対する高用量のエイコサペンタエン酸 (EPA) について、最近実施された REDUCE-IT 試験に基づく推奨もあり、スタチン治療にもかかわらず TG 値が 135~499mg/dL である高リスク患者において、**高用量の EPA (イコサペンタエン酸エチル) を使用することは合理的**であるとしている。

(CareNet Medscape 2019. 9. 13)

6 「動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療ガイド 2013」の改訂ポイント：

包括的な脂質管理へ

(寺本民生 日本動脈硬化学会理事長：KISSEI KUR Vol.6 No.3 2013 引用)

- ① 慢性腎臓病 (CKD) が高リスク病態として新しく加わった。**CKD 患者の死因は心血管イベントが最も多く、LDL-Ch を低下させると心血管疾患の発症が抑制**されることが最近の研究で示された。
 - ② 脳血管障害は総 Ch との関連が認められていないものの、**LDL-Ch を低下させると脳梗塞の発症リスクが抑制**されることが確認された。
 - ③ 末梢動脈疾患患者も冠動脈疾患合併率や心血管死亡率が高い。
 - ④ non HDL-Ch は、包括的評価に糖尿病、CKD がターゲットになるであろう。
 - ⑤ non HDL-Ch を低下させるには、LDL-Ch を低下させなければならないが、スタチンだけでは改善しないことが多い。本ガイドは、**フィブラート系薬剤の併用**を勧めている。スタチンとフィブラート系の併用には、横紋筋融解症が懸念されるが、ACCORD Lipid 試験では、併用と単独に差がなかった。**腎機能に異常がない患者はスタチンとフィブラート系の併用時の安全性は保障されてきた**とされた。本試験では心血管イベントに有効性を示さなかったが、TG 高値、HDL-Ch 低値の患者では心血管イベントが抑制された。**高 TG / 低 HDL-Ch 患者にフィブラート併用の理論根拠が得られてきている。**
- * **腎機能低下者に対するスタチンとフィブラートの併用は、原則禁忌から削除**された (厚労省 2018.10.16)。原則禁忌からの削除と同時に、「基本的な注意事項」に「腎機能に異常を持つ場合、両剤の併用は治療上やむを得ないと判断するときのみ」を追加した。やむを得ず併用する場合には、少量から投与開始するとともに、定期的に腎機能検査などを実施し、腎機能の悪化を認めた場合は直ちに投与を中止することが求められる。両剤の併用は、**欧米においては原則禁忌の制限なく長年併用**されていること、国内においても併用治療のニーズがあることなどから、2018年4月11日に日本動脈硬化学会が、併用に関する添付文書改訂の要望書を厚労省に提出していた。
- (DI online 2018.10.18)
- ⑥ 2型糖尿病を合併する脂質異常症 6,000 人を対象に**ベサフィブラート** (ベザトール SR) を検討した J-BENEFIT study において、6 ヶ月の観察結果、TG 値は 45.4%の有意な低下、**HDL-Ch 値は 14%の有意な上昇**が見られた。なお、HbA1c やトランスアミナーゼ (AST:GOT、ALT:GPT) などの改善効果も認められた。

7 二次目標として non HDL-Ch を定める

LDL-Ch を管理の一次目標とするとともに、non HDL-Ch が二次目標として定められた。とくに高 TG、低 HDL-C を伴う場合にリスク予測力が高まることが期待できる。また、非空腹時採血でも使用可能という利点もある。（non-HDL-Ch = 総 Ch - HDL-Ch）

具体的な**管理目標値は、LDL-Ch の目標値に 30 を加えた値**となる。糖尿病やメタボリックシンドロームでは高 TG や低 HDL-C を伴いやすいため、新たな指標として non HDL-C への配慮が求められる。non HDL-Ch は、**TG400mg/dL 以上**で Friedwald 式を LDL-Ch に適用できない場合に推奨された。

8 家族性高コレステロール血症

改訂では、近年ストロングスタチンの普及により、**家族性高コレステロール血症**が正確に診断されず十分な治療が行われていない可能性もあることから、これを単独で取り上げ、積極的な診断・治療の重要性を強調している。

家族性高コレステロール血症（FH）は、成人と小児の診断基準が作成された。

（LDL コレステロールは、肝臓の細胞表面にある LDL 受容体と呼ばれる蛋白によって細胞の中に取り込まれ、壊される。家族性高コレステロール血症は、**LDL 受容体の遺伝子やこれを働かせる遺伝子に異常があり、血液中の LDL コレステロールが細胞に取り込まれないで、血液の中に溜まって**しまう。遺伝子は、父親由来と母親由来の2つが一組となって出来ている。LDL 受容体やその働きに関わる遺伝子に、この両方に異常がある場合を「**ホモ接合体**」と言う、いずれか一方のみに異常が認められる場合を「**ヘテロ接合体**」と言う。症状は、**ホモ接合体**ではヘテロ接合体よりも数段重く、**薬剤による LDL コレステロール低下効果が期待できない**ことが多い。ヘテロ接合体では、症状がやや軽く、薬剤による治療が効果を上げる場合が多くなる。）

①**成人（15 歳以上）FH 診断基準** 以下の2項目があてはまる場合、FH とする。

- ・高 LDL 血症（未治療時 180mg/dL 以上）
- ・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
- ・FH あるいは若年性冠動脈疾患の家族歴（2 親等以内の血族）

②**小児 FH ヘテロ接合体診断基準**

- ・高コレステロール血症：未治療時の LDL-Ch 値 140mg/dL 以上
（総コレステロール値 220mg/dL 以上の場合は LDL-Ch 値を測定する）
- ・FH あるいは若年性冠動脈疾患の家族歴（2 親等以内の血族）
- ・**第一選択薬がレジシン製剤からスタチンに変更された**（2017GL）。

③**FH の治療目標**は LDL-Ch 100mg/dL 未満もしくは低下率 50%以上とする。

④ FHの薬物療法

ヘテロ接合体：PCSK9 阻害薬、スタチンを中心とした厳格な脂質管理

ホモ接合体及び薬物治療抵抗性のヘテロ接合体：PCSK9 阻害薬、スタチン

ホモ接合体：MTP 阻害薬、LDL アフェレシス治療を施行（2017GL）。

* アフェレシスとは、血液中の不必要な成分を取り除いて、きれいにした血液を再び戻すことである。LDL-アフェレシス療法は、専用の機械を用いて体から血液を取り出し、**吸着器で LDL-Ch を取り除き**、きれいになった血液はすべて体に戻される。治療時間は症例によるが約 3 時間程度である。

9 LDL 低下薬物療法開始の判断及び目標

① 低リスク者の薬物療法判断基準

低リスク者の薬物療法の導入の目安が設置された。LDL-Ch が 180mg/dL 以上を持続する場合には、**薬物療法**を考慮するとした（推奨レベルⅡa、エビデンスレベル C）。

LDL-Ch が 180mg/dL 以上であれば、FH の可能性も疑われ、危険な状態である。しかし、**180mg/dL 未満であれば、高リスク病態で無い限り薬物療法は必要ない**とされた。

② 高リスク者の薬物療法

従来通り、スタチンを推奨する（推奨レベルⅠ、エビデンスレベル A）とされた。高リスクの高 LDL-Ch 血症に対しては、スタチンへの併用薬として、これまで記載のあった EPA（**エパデール**：1 日 2 回）推奨レベルⅡa、エビデンスレベル B）のほか、エゼチミブ（**ゼチーア**）（推奨レベルⅡa、エビデンスレベル B）が加わった。**ロトリガ粒状 Cap**（オメガ-3 脂肪酸エチル、EPA+DHA：1 日 1 回）が新たに加わった（2013. 1. 発売）。

③ LDL-Ch はどこまで下げるべきか

これに取り組んだ海外の TNT（Treating to New Target）試験では、通常療法群（目標 LDL-Ch 値 100mg/dL）と強化療法群（同 70 mg/dL）を比較し、**強化療法群ではより高い心血管イベント予防効果を認めた**。米国ではこの結果をもとに、特にリスクが高い患者に対して 70 mg/dL を目標とする強化療法がおこなわれるようになった。我国では強化療法を肯定するエビデンスが十分ではないので、2012 年ガイドラインでは強化療法の目標値は表示していない。**二次予防の目標値である 100mg/dL を目指し**、必要あれば強化療法に取り組めばよいと記載されている。**高リスク病態を合併した糖尿病患者では、LDL-Ch 70mg/dL 未満**とした（2017GL）。

10 頸動脈 IMT、トランス型脂肪酸

動脈硬化進展度の評価法としての**頸動脈 IMT** (intima media thickness : エコー検査による内膜中膜複合体厚) の有用性、**トランス型脂肪酸** (LDL になり易い) **過剰摂取**の注意などが追加された。(2013GL)

11 2009 年版・脳卒中治療ガイドライン

① 脂質異常症には、LDL-Ch をターゲットとした、HMG-CoA 酵素阻害薬 (スタチン) の投与が推奨される (グレード A)。我国の脳卒中は大きく変化し、1960 年頃まで**脳出血**が圧倒的に多かったが、現在は**脳梗塞**の割合が増加している。

② この理由は、降圧療法の進歩があり、生活習慣の欧米化により、動脈硬化をきたしやすくなり、脳梗塞が増加した。従来は**ラクナ梗塞** (細い血管 (動脈) が詰まってしまうことで起こる小さな脳梗塞) が、多かったが、現在ではアテローム血栓性脳梗塞が増加している。**高齢化によって心房細動が増加し、心原性脳塞栓症**も増えている。したがって、2009 年脳卒中ガイドラインでは、脂質異常症治療が重要となり、**スタチンの使用がグレード A** となった。

12 慢性腎臓病 (CKD) 診療ガイド 2012 年

(引用 : CKD 診療ガイド 2012 を一般臨床に活かす、安田宜成 先生)

「**心腎連関**」 : 心臓と腎臓は密接に関連している。**腎機能が低下すると動脈硬化が進んで心血管イベントが増加する。心機能が低下すれば腎臓への血液が低下して腎障害が進む。「心腎連関」**が明らかになっている。

① **CKD では、脂質異常症の治療により、蛋白尿の減少と腎機能低下抑制、心血管イベントの発症抑制**も期待される。CKD・2012 年ガイドラインでは、**従来通り、LDL-Ch を 120mg/dL 未満 (可能であれば 100mg/dL 未満) にコントロール**することが重要としている。これは 2007 年から一貫している。LDL-CH の下がり過ぎを懸念する指摘があるが、LDL-CH は、70mg/dL まで下げても問題なく、かえって十分な治療効果が得られることがわかっている。

② 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 年版では、冠動脈疾患のリスクとして腎機能障害や蛋白尿は含まれておらず、場合によっては、CKD 患者は低リスク群となっていた。エビデンスの蓄積や CKD が心血管イベントの主要なリスクであるとの認識が高まり、**2012 年版・動脈硬化性疾患予防ガイドラインでは、CKD が糖尿病と並ぶ高リスク群として明確に規定**された。GFR が 60mL/分/1.73m² 未満の CKD では、LDL-CH の管理目標は 120mg/dL 未満となり、日本腎臓学会と同基準で合意を得た形となった。

CKD 患者の脂質管理では主にスタチンが使用され、近年、腎機能改善や蛋白低下に好影響をもたらす可能性を示唆するエビデンスが蓄積されつつある。

- ③ CKDにおいて、LDL-Chの増加やHDL-Chの低下があり、LDL-Ch値が指標とされている。最近注目されてきているのが、CKDの脂質値を評価するには、総合的な脂質マーカーである **non-HDL-Ch** (総 Ch - HDL-Ch) が有用と考えられている。米国のガイドラインでは、**LDL-Chの目標値に30を足した値をnon-HDL-Ch値の目標値**とされている。これが現実的な目標値といわれている。(2009年ガイドライン)
- ④ 腎不全でフィブラート系が禁忌の場合、LDL-Chがあまり増加せず、TGが増加する場合でも、**non-HDL-Chを下げるのにスタチンが選ばれる**。TGは変動しやすいので、non-HDL-Chは、高TG血症の管理目標に合理的で有用性が高くなってきている。(2009年ガイドライン)

13 2013年版 慢性腎臓病 (CKD) ガイドライン

- ① スタチン単独、スタチン・エゼチミブ (ゼチーア) 併用はCKDに安全に使用できる。
- ② **CKDの冠動脈疾患発症を抑制するため脂質低下療法を推奨する。**
- ③ **スタチンによる脂質低下療法は、CKDの蛋白尿を減少させ、腎機能障害の進行を抑制するため推奨する。**

14 慢性腎臓病の国際ガイドライン 2013 改訂

- ① 10年ぶりの改訂があり、成人CKD患者の脂質管理ガイドライン改訂の概要が発表された。治療アルゴリズムとして、スタチンをベースとしたレジメンが、**透析例** (透析患者において心血管リスク低下せず) **を除く全てのCKDステージの患者および腎移植者に推奨**された。
- ② **LDL-Ch値にかかわらずスタチンをベースとした治療を勧告**。脂質の評価は原則不要との内容である。米国心臓協会 (AHA)、米国心臓病学会 (ACC) は先に同様のガイドラインを発表した。

(MTPro 2013.12.11)

15 腎機能低下時のスタチンの投与量

腎機能低下時の薬剤使用における注意点と投与量（スタチンのみ抜粋）

④主に胆汁排泄性のため腎障害でも使用できる。しかし、腎機能低下例で頻度は低いが横紋筋融解症の報告があるため、CKDステージ3以上では、注意深い観察が必要である。

⑤難治性ネフローゼ症候群などでときに併用されるシクロスポリンとの薬物相互作用に注意

薬剤名 (一般名)	CCr(mL/分)			HD(透析)	透析性	濃度測定
	>50	10~50	<10			
アトルバスタチン カルシウム水和物	10~20mg分1 家族性高コレステロール血症では 最大40mg/日	腎機能正常者と同じ			×	
シンバスタチン	5~20mg分1				×	
ピタバスタチン カルシウム	1~2mg分1 最大投与量4mg/日				×	
プラバスタチン ナトリウム	10~20mg分1~2				×	
フルバスタチン ナトリウム	20~30mg分1夕 最大60mg/日				×	
ロスバスタチン カルシウム	2.5~10mg 家族性高コレステロール血症では 最大20mg/日分1			腎機能正常 者と同じ	CCr 30mL/分未満では 2.5mgより開始 最大5mg分1	

(日本腎臓学会, 編. CKD 診療ガイド 2012 より一部転載)

atorvastatin : リピトール、simvastatin : リポバス、pitavastatin : リバロ、pravastatin : メバロチン、fluvastatin : ローコール、rosuvastatin : クレストール

①スタチン系は主に胆汁酸排泄のため腎障害に使用できる。しかし、CKD ステージ3以上では、注意深い観察が必要である。但し、ロスバスタチン（クレストール）は、CCr 値（クレアチニンクリアランス、基準値：70~130ml/min）によって用量の調節が必要である。

②頻度は稀であるが、スタチンには横紋筋融解症の有害事象があり、腎機能が低下したCKD患者は副作用を起こし易いので、定期的に腎機能検査やクレアチンホスホキナーゼ（CPK）などの検査を行い慎重に使用する。

16 海外スタチン添付文書に「糖尿病発症リスク」を義務付け

スタチンによる糖尿病発症に関して、多くの報告がある。JUPITER 試験（N Eng J Med 2008; 359: 2195-2207）は、ロスバスタチン（クレストール）で心血管イベントの抑制に有用であったが、プラセボ群に比べ2型糖尿病発症リスクが27%有意に高いと報告した。その後、メタ解析がリスク上昇を報告した。スタチン投与下の閉経後女性で2型糖尿病の新規発症リスクが高いと報告（Arch Intern Med 2012; 172: 144-152）された。欧州医薬品庁が勧告し、ドイツは添付文書に糖尿病発症リスクを明記した。英国、米国は既に明記済みである。ベネフィットがリスクを上回ることからスタチンを中断しない。**高リスク（空腹時血糖 101~124mg/dL）者の投与に注意する。** (MTPro 2012.9.13)

17 ヒト抗 PCSK9 モノクローナル抗体

高 LDL-Ch 血症に対する治療標的分子として、新たに proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9:プロタンパク転換酵素サブチリシン/ケキシシ9型)が注目されている。2003年に PCSK9 が家族性高コレステロール血症の第3の原因遺伝子であることが報告された。その後の研究から **PCSK9 には LDL 受容体の分解を促進**する働きがあることが判明した。**PCSK9 の機能を阻害することで LDL 受容体の分解が抑制**され、血中の LDL-Ch を効率よく細胞内に取り込まれる。その結果、PCSK9 阻害剤は血中 LDL-Ch を低下させる。

スタチンによって細胞内(肝臓)のコレステロール生合成が抑制されると、転写因子である SREBP (sterol regulatory element-binding protein) が活性化されて **LDL 受容体の合成が亢進**する。その結果、**LDL の取り込み増加を介して血中 LDL-Ch が低下**するが、SREBP は **PCSK9 の合成も促進**する。これがスタチンを増量しても効果はあまり増強されない理由の一つとされる。

スタチンで増加した PCSK9 を抗体で取り去ることで、**相加的な LDL-Ch 低下効果が期待**できる。HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用することとされている。

エボロクマブ: evolocumab (遺伝子組換え)

レパーサ皮下注 140mg シリンジ・140mg ペン (発売: 2016. 4. 21)

① 効能・効果: 家族性コレステロール血症、高コレステロール血症、ただし、心血管イベントの発現リスクが高く、スタチン系薬で効果不十分な場合に限る。**HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用**することとされている。140mg シリンジ: 22, 948 円

② 用法・用量: **家族性ヘテロ接合体**及び高コレステロール血症では、成人に 140mg を2週間に1回または 420mg を4週間に1回皮下投与する。

家族性ホモ接合体に 420mg を4週間1回皮下投与するが、効果不十分な場合は 420mg を2週間に1回皮下投与する。

③ アステラス・アムジェン・バイオフーマによって PCSK9 阻害薬が開発され日本での Phase3 において、スタチン併用で evolocumab (レパーサ) 皮下注は、プラセボ皮下注と比較して、**LDL-Ch を 67~76%低下**させた。遮光、2~8°C で保存。自己注可 (2017. 5.)。

④ **OSLER 試験に参加した日本人患者のサブグループ**について、オープンラベルでエボロクマブが投与された期間の分析結果が LDL-C 値の低下が最長で5年持続し、安全性も確認された。

・OSLER-1 患者 (210 例) のベースライン LDL-C 値の平均は、142. 3mg/dL であり、この LDL-C 値の低下傾向は、オープン・エボロクマブ**期間が終了する5年目まで維持された (-58. 0% [19. 1%])**。

・OSLER-2 患者 (304 例) のベースライン LDL-C 値の平均は 105. 0mg/dL で、**試験が終了する3年目まで LDL-C 値低下が維持された (-62. 7% [25. 6%])**。

18 MTP 阻害薬 (ミクロゾームトリグリセリド転送蛋白:MTP の阻害)

ロミタピドメシル酸塩 (**ジャクスタピッド Cap** 5, 10, 20mg : 2016. 12 発売)

①肝臓と小腸でアポリポ蛋白 B (apoB) を含むリポ蛋白 (VLDL、カイロミクロン) の合成と分泌に関わる **MTP を選択的に阻害し、VLDL 産生と LDL 合成を抑制**して、LDL-Ch を低下させる新規**経口薬** (1日1回夕食後2時間以上あけて) である。5mgCap : 79,684.80円

②**家族性高 Ch 血症ホモ接合体の適応**で MTP 阻害薬が認可された。

家族性高 Ch 血症ホモ接合体患者は LDL 受容体が欠如しているため、LDL 受容体を介して LDL を低下させるスタチンなどでは十分な効果が得られない。本剤は **LDL 受容体を介さずに作用するために家族性高 Ch 血症ホモ接合体患者においても LDL-Ch 低下作用が期待される**

③国立循環器病研究センターは、家族性高 Ch 血症ホモ接合体患者 9 例に対する MTP 阻害薬 lomitapide の多施設共同第Ⅲ相オープンラベル試験の結果、26 週後の LDL-Ch 値を約 40% 有意に低下させた。6 例は家族性高 Ch 血症患者の LDL-Ch 目標値 100mg/dL 未満を、3 例は 70 mg/dL 未満を、それぞれ達成していた (26 週時点)。

(Medical Tribune 2016.8.4, 2016.9.1)

④副作用は下痢などの消化器症状や肝機能障害が報告されている。本剤は小腸の MTP を阻害し、カイロミクロンによる TG の吸収不良を起こすため、小腸中の脂肪の吸収不良に伴う **脂溶性栄養素の吸収不良**となることから、通常の食事に加えて脂溶性ビタミン及び必須脂肪酸の補充が必要である。ビタミンE、リノール酸、 α リノレン酸 (ALA)、エイコサペンタエン酸 (EPA) 及びドコサヘキサエン酸 (DHA) を含む**栄養補助食品を毎日摂取**する。

19 新規作用機序薬剤動向

1) **ApoCⅢアンチセンス阻害薬 : 血清アポリポ蛋白 C3 (アポ C3)。**

アンチセンスとは特定の遺伝子発現を抑制する RNA をいう。

①アポ C3 は **TG (トリグリセライド) リッチリポ蛋白**、とくに動脈硬化惹起性の強いレムナン トリポ蛋白の構成成分の 1 つで、主に肝臓で合成される。カイロミクロン、VLDL などに含まれる TG は、**リポ蛋白リパーゼ (LPL)** により分解され、遊離脂肪酸を放出してレムナン トリポ蛋白となる。この過程は**アポ C2 により活性化**されるが、逆に**アポ C3 は LPL による分解を阻害し、血清 TG 値を上昇**させる。

②また、中間比重リポ蛋白 (IDL) を LDL に変換する肝性リパーゼ (HL) の活性や HDL の remodeling を、高濃度のアポ C3 が抑制する。さらに、アポ C3 は TG リッチレムナン トリポ蛋白の肝臓での取り込みを抑制することも報告されており、**アポ C3 の過剰は高 TG 血症、高レムナン トリポ蛋白血症、食後高脂血症**を引き起こす。

③さらに、アポ C3 は**細胞内で TG 合成を促進し、肝臓での VLDL の合成と分泌を増加**させる。したがって、アポ C3 濃度の上昇は TG リッチリポ蛋白の分解のみならず、血中からのクリアランスの抑制を惹起し、動脈硬化惹起性である VLDL やカイロミクロンレムナン トリポ蛋白の血中蓄積を引き起こす。

(Care-net 2015.9.7)

④ApoCⅢ遺伝子の機能欠失型変異は TG 値の低下、虚血性血管疾患のリスク減少と関連し、APOC3 は心血管リスクの低減を目的とする薬剤の有望な新たな標的と考えられた。

その有効性が検証された ISIS 304801 は ApoCⅢの阻害薬であり、ApoCⅢの mRNA に結合して破壊し、その蛋白合成を阻害する。

⑤第Ⅱ相試験の薬剤投与は週に 1 回皮下注射で 13 週の経過で観察された。TG: 約 70%減少、HDL: 約 45%増加、しかし、LDL-Ch は用量依存的に増加していた。Non-HDL-Ch は有意な変化はなかった。副作用として注射部位の皮膚反応が報告され、自然に軽快した。肝・腎障害の報告はなかった。
(MTPro 2015. 8. 12)

2) PCSK9 合成阻害薬: inclisiran

PCSK9 を標的としたモノクローナル抗体 (PCSK9 阻害薬) とは異なる機序で LDL コレステロール (LDL-C) を低下させる PCSK9 合成阻害薬 inclisiran の第Ⅱ相試験 ORION-1 の中間解析結果が米国心臓協会学術集会 (AHA 2016、11 月 12~16 日) で発表された。

①Inclisiran は、PCSK9 に結合して作用を阻害するエボロクマブやアリロクマブといった抗 PCSK9 抗体とは異なり、RNA 干渉 (RNA interference ; RNAi) と呼ばれる現象を利用して肝細胞での PCSK9 の合成を直接的に阻害する。

②スタチンによる至適治療を受けても LDL-C 高値の心血管疾患 (CVD) および CVD 高リスク者を対象に、inclisiran 300mg を 1 回皮下投与した結果、投与から 90 日後に LDL-C が平均で 51%低下し、さらに初回投与から 90 日後に同用量を再投与する 2 回投与レジメンでは、180 日後も 57%の LDL-C 低下が示された。

③inclisiran の忍容性は良好で、治療に関連した安全性の問題も認められなかった。また、年 2~3 回の投与法が有望である可能性が示された。有効性と安全性、さらに用量や投与法を考慮すると、inclisiran は LDL-C の有意かつ持続的な低下を確実にもたらすのではないかと。また、そのことが心血管予後の改善に寄与する可能性があるとの見解が示された。

(Medical tribune 2016. 11. 22)

20 ω-3 脂肪酸の最近のエビデンス: トリグリセライドの「残余リスク」について

a. 魚油に多く含まれるオメガ 3 系多価不飽和脂肪酸 (ω-3 脂肪酸) の一種のエイコサペンタエン酸 (EPA) がある。多くの研究から心血管疾患予防効果が期待されてきたが、これまでの介入試験の結果は有効 (GISSI-PREVENZIONE 試験 2002) ・無効 (Omega 試験 2010、ORIGIN 試験 2012) が相半ばしている。

b. 同時期に報告された ASCEND 試験 2018 は、ω-3 脂肪酸の投与による心血管イベント抑制効果は認められなかった。しかし 2018 年秋に発表された REDUCE-IT 試験 2018 では、1 日 4g の高純度 EPA 製剤によって 25%もの心血管イベント減少を認めた。

c. 心血管疾患 (CVD) の初発・再発予防のために加療中の心血管 (CV) リスクを有する患者では、適切なスタチン療法によっても相当な残存 CV リスクが存在する。疫学研究などから、TG 上昇が CVD 増加のリスク増大の独立したマーカーであることは分かっているが、これま

で徐放性ナイアシン、フィブラート系薬など TG を低下させる薬剤をスタチンに上乘せした（無作為割り付け臨床試験）RCT では、CV イベントの減少は示されていない。

d. REDUCE-IT 試験 2018 の結果から、**スタチンとの併用による CV 残存リスク低減策として、EPA 製剤による TG 低下**が期待される。

21 レガシー（遺産）効果について

① 脂質異常症

・Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering (ASCOT-LLA) の成績では、心血管危険因子 3 つ以上をもつ 130mg/dl 前後とそれほど LDL-Ch が高くない高リスク高血圧患者にアトルバスタチン（リピトール）10mg/日群とプラセボ群を 3.3 年間服用させたところ、非致死的心筋梗塞＋致死的心動脈疾患が 35%も有意に低下した。本研究終了後、**2.2 年後調査したところ、LDL-Ch は両群で変わらなかったが、本試験終了時と同じ 36%低下**したままであった。このような「レガシー効果」を示唆している。早期からのスタチン投与による「プラーク安定化作用」などが推測されている。

・West of Scotland Coronary Prevention Study において、**平均 4.9 年間投与し、20 年後までの延長追跡結果を報告した**（Medical Tribune 臨床医学 2016.4.7）。

プラバスタチン群（メバロチン）はプラセボ群と比べ**全死亡率が有意に低く、これは主に心血管疾患による死亡の減少**に起因していた。プラバスタチン群は累積入院率が低く、減少率は、全ての冠動脈イベントが 18%、心筋梗塞が 24%、心不全が 35%と有意であった。

② 高血圧症

The trial of preventing hypertension (TROPHY) では、ARB のカンデサルタン（プロプレス）投与群、プラセボ群の 2 群に無作為に分け、3 年目以降の 2 年間は、どちらの群にもプラセボを投与したところ、**ARB 投与群は ARB 中止 2 年経過しても、血圧は 2.0mmHg 低いままであった**。RAS 抑制薬には、「早期からの AII 低下による血管のリモデリング抑制」等が推定されている。

③ 糖尿病

Diabetes Control and Complication trial (DCC) / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) の成績を「レガシー効果」または「メタボリック・メモリー（代謝の記憶）」と表現された。これは DCC 時代平均 6.5 年間の「厳格な血糖コントロール群」は、**その後の 11 年間も「通常の血糖コントロール群」に比較して、糖尿病合併症（網膜症、心筋梗塞、脳卒中など）は、有意に少ない**ことが報告されている。

22 2次性・薬剤性脂質異常症

- ・2次性脂質異常症：内分泌疾患（**甲状腺疾患**など）、肝疾患、腎疾患、SLE
- ・薬剤性脂質異常症：ステロイド：TG↑・TC(LDL)↑
 - サイアザイド系：TG↑・TC(LDL)↑
 - β2遮断薬：TG↑
 - 経口避妊薬：TG↑（TC(LDL)↑）
 - アルコール：TG↑・TC(LDL)↑

23 LH比について

LH比：LDL/HDL

心臓の血管の中がLH比によってどのように変化するのか、内視鏡で見た様子。

1以下：血管の内膜はツルツルで赤ちゃんの肌のような様子である。（きれいで、健康な状態）

1.5を上回ると：血管の壁に少しずつ動脈硬化の輪ができ始める。

2を超えると：ベッタリとコレステロールの塊、いわゆるプラークが血管全体にこびりついてくる。（Chの蓄積が増えて動脈硬化が疑われる）

2.5を超えると：コレステロールの塊がいつ破裂するかわからない末期的な状態になる。

LH比がよくコントロールされていれば、血管内はいつまでもきれいだ。この比が高くなるに連れて、病態が悪くなるのが判明している。（血栓ができている可能性あり、心筋梗塞のリスクあり）

（日本大学医学部附属板橋病院 心臓血管外科 秦 光賢先生）

・HDLが40mg/dLでは低いと言われている。LH比が2.5を超えると40歳以上では薬物療法に入る。LDL、HDLが正常値でも心筋梗塞が多発、LH比が重要。

・糖尿病、高血圧症は、1.5以上で治療。

24 脂質制限ガイドラインは間違っている？

（北里研究所病院糖尿病センター長 山田 悟 MPro 2015. 3. 16）

多くの学会のガイドラインは心血管疾患の予防のために脂質摂取を制限するよう求めてきた。わが国の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012」でも脂肪エネルギー比を20～25%にするようにとの記述がある。米国においては1977年に「Dietary goals for the United States 1st ed.」、英国においては1983年に「A discussion paper on proposals for nutritional guidelines for health education in Britain」と、脂質制限を求めるガイドラインが初めてつくられたが、逆に**高脂質食による介入で心血管疾患が予防される**ことを明らかにしたPREDIMED試験、**飽和脂肪酸をω-6 リノール酸（不飽和脂肪酸）に置換する介入でかえって心血管疾患が増える**ことを示したSydney Diet Heart Studyの結果が報告されて以降、脂質制限に対する批判論が世界的に噴出してきている。1983年以前に報告されていた**ランダム化比較試験（RCT）をメタ解析しても、脂肪制限は冠動脈疾患死や全死亡を全く予防**

できておらず、こうした英米のガイドラインはその成立時点から間違っていたとする論文が BMJ の姉妹誌 Open Heart に報告された。わが国の研究では、脂質摂取とさまざまなアウトカムとの間に相関がないか、負の相関がある。複数のコホート研究においてそうした負の相関が認められている。ここ数年間で報告された総脂質摂取と死亡率の関係もそうである。トランス脂肪酸を除いて最も心血管イベントと関連すると疑われている飽和脂肪酸に限定して、心血管イベントとの相関を見てもそうである。雑誌 Time (2014 年 6 月 23 日号) が表紙に「**Eat Butter**」という文字を載せ、脂質制限をやめるように (**ending the war on fat**) と全米に勧告したが、実は、わが国でも、昨年報告された日本人の食事摂取基準 2015 で、脂質摂取の目安量がエネルギー比率 20~30%とされ、食事摂取基準 2010 における 20~25% が緩和されていた。わが国でも脂質制限の時代は終焉を迎え始めているのかもしれない。

* 我が国の対応

①Ch 値：「食事で変わらず」日本動脈学会が声明 (2015. 5. 1)

日本動脈学会：食事で体内の Ch 値は大きく変わらないとした。食べるのを制限しても血中 Ch 値が低下する人と、しにくい人がいて、個人差が大きいと摂取基準の撤廃に賛同した。しかし、LDL-Ch の値が高い人は Ch の摂取制限が推奨される。食事については、脂質だけを減らすのではなく、食物繊維を多く含む大豆や海藻、野菜類を増やすことが大切とした。

(毎日新聞 2015. 5. 2)

②Ch 制限「不要」情報に注意

2015 年 2 月・「2015 米国民食事 GL」の報告書、2015 年 3 月・「2015 日本人食事摂取基準」がそれぞれ摂取制限を設けないと発表した。高 LDL-Ch 血症の人にも Ch 摂取制限がもはや必要ないとの誤解が広がることに懸念を示した。日本動脈硬化学会は、高 LDL-Ch 血症を含む脂質異常症による冠動脈疾患リスク低減の観点から、リスク区分に基づく脂質管理目標を定めている。同学会の GL では、肉の脂身、乳製品、卵黄の摂取を抑え、運動、生活習慣（煙草、アルコール、塩分など）の改善が必要とされている。

25 主な脂質異常症治療薬

(引用：動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療のエッセンス 改変)

① スタチン

プラバスタチン (メバロチン) シンバスタチン (リポバス)、
フルバスタチン (ローコール) 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)

② 陰イオン交換樹脂 (レジン製剤)

コレステラミン (クエストラン) コレスチミド (コレバイン)

③ 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)

④ フィブラート

ベザフィブラート (ベザトール SR)
フェノフィブラート (リピディル/トライコア)
クロフィブラート クリノフィブラート (リポクリン)
ペマフィブラート (パルモディア) (2018. 6. 1 発売)

⑤ ニコチン酸誘導体

トコフェロール (ユベラ N) ニセリトロール (ペリシット)
ニコモール (コレキサミン)

⑥ プロブコール

プロブコール (シンレスタール/ロレルコ)

⑦ 多価不飽和脂肪酸

イコサペント酸エチル (エパデール/エパデール S/ソルミラン)
オメガ-3 脂肪酸エチル (ロトリガ)

⑧ PCSK9 阻害薬 (ヒト型 PCSK9 モノクローナル抗体；遺伝子組み換え製剤)

エボロクマブ (レパーサ皮下注)

⑨ MTP 阻害薬 (ミクロゾームトリグリセリド転送蛋白阻害)

ロミタピドメシル酸塩 (ジャクスタピッド Cap)

⑩ 配合薬

エゼチミブ/アトルバスタチン (**アトーゼット**) (2018. 4. 23 発売)
エゼチミブ/ロスバスタチン (**ロスーゼット**) (2019. 5. 28 発売)

26 アトーゼット配合錠・ロスゼット錠への切り替え留意点

スタチンには LDL-C 低下作用に依存しない**血管内皮機能改善作用**や**心筋保護作用**、**プラーク安定化作用**などの多面的な効果が報告されている。スタチンによる数々のエビデンスは、LDL-C の低下作用だけではなく、この**プレイオトロピックエフェクト (pleiotropic effects)** によってもたらされている。

エゼチミブからアトーゼット配合錠やロスゼット錠への切り替えは不可となっている。スタチンが用いられずにエゼチミブを投与される患者というのは、過去にスタチンの忍容性に問題があったのかもしれない。そういった患者のリスクとならないように、との配慮もなされている。

(DI ONLINE Nikkei Drug Information 2018.8.20)

27 超高値 HDL-C は動脈硬化性心疾患 (ASCVD) と関連

ASCVD 死亡リスクは HDL-C 値 90mg/dL 以上群で有意に上昇した (同 2.37、1.37~4.09)。男女別に見た HR は男性 2.60 (95%CI 1.31~5.16)、女性 2.02 (同 0.81~5.01) で、男性でのみ有意なリスク上昇が認められた。

HDL の機能が注目され、特にコレステロール逆転送系の主たる機能であるコレステロール引き抜き能に着目した研究が盛んに行われている。**コレステロール引き抜き能は HDL-C 値と独立して CVD イベントと負の関連**を示したとする米国のコホート研究報告など、動脈硬化性疾患抑制における HDL の機能の重要性を示唆する知見が増えている

(Medical Tribune 2018.8.9)

最近、**心血管イベントには HDL の量が問題なのではなく**、末梢組織からのコレステロール引き抜き能が関係していることが示された。「HDL の量が多くても**コレステロールを引き抜く能力がないと動脈硬化は防げない**」とされている。

(Web 医事新報 No.4911, 2018.6.9)

症例1 血清コレステロールが高い42歳男性

RP	メバロチン 5mg錠	2錠	スタチン系
		分2 朝夕食後	14日

- ①Ⅱa型の高脂血症
- ②毎年の健康診断で、血清コレステロール（Ch）の高値を指摘されていた。身長170cm、体重60kgで肥満はない。
- ③初診時の血清脂質は、（総Ch 256mg/dl）、トリグリセライド（TG）96mg/dl、HDL-Ch 48mg/dl、LDL-Ch 189mg/dlであった。（総Ch）とLDL-Chに軽度の上昇があり、TGが正常範囲以内であることから、Ⅱa型の高脂血症と診断された。
- ④動脈硬化の危険因子として、タバコ1日20本がある。
- 処方根拠
- ①Ⅱa高脂血症は、主にLDLが増加しているタイプであり、臨床検査では（総Ch）とLDL-Chの上昇としてみられる。
- ②**肝臓でのLDLの異化（脂肪などを分解してエネルギーを産生する）が低下していること**が主因なので、これを促進する治療が主体となることから、HMG-CoA還元酵素阻害剤、陰イオン交換樹脂製剤、プロブコールなどが適応になる。通常は、HMG-CoA還元酵素阻害剤を第一選択薬とする。
- ③（総Chが280mg/dl）、**LDL-Chが200mg/dlまでの軽症及び中等症には、メバロチンを第一選択**とする。
- ④メバロチンは、HMG-CoA還元酵素阻害剤の中でも副作用が少なく、大規模臨床試験において、虚血性心疾患に対する一次予防及び二次予防の効果が証明されている。
- ⑤メバロチンは、朝夕分2投与で効果が高く、次いで夕食後1回、朝食後1回の投与の順となっている。
- ⑥**メバロチン1日10mgの投与で、（総Chの約16%の低下）、LDL-Chの約24%の低下**が得られるが、不十分な場合には1日投与量を20mgに増量する。
- ⑦**降圧剤の場合は、作用機序の異なる他剤を併用するが、HMG-CoA還元酵素阻害剤は、この理論があてはまらなく、増量する。**効果が不十分な場合は、陰イオン交換樹脂を併用するか、リピトール10mgに切り替える。
- （中谷矩章、医師が処方を決めるまで・高脂血症、日経D I クイズ 服薬指導・実践編2、pp. 30-31、2000年 改変）

症例 2 家族性高コレステロール血症の 29 歳男性

RP	リピトール 10mg 錠	2 錠	スタチン系
		分 1	夕食後 14 日

- ① 家族性高コレステロール、Ⅱ a 型高脂血症の重症例
- ② (総 Ch 413mg/dl)、LDL-Ch 347mg/dl、TG130mg/dl、HDL-Ch 40mg/dl で、アキレス腱肥厚 (右 13.8mm、左 13.6mm) があり、母親が高 Ch 血症である。
- ③ 最初から、20mg の投与を行った。(総 Ch は、256mg/dl)、LDL-Ch は、187mg/dl まで低下したが、不十分であるので、今後、40mg への増量、あるいはシンレスタールの併用が考えられる。

● 処方根拠

- ① 家族性高 Ch 血症などのⅡ a 型高脂血症の重症例は、HMG-CoA 還元酵素阻害剤の中でも最も血中 Ch 低下作用が強いリピトールの適応となる。
- ② リピトールは、1 日 10mg からの投与が原則で、(総 Ch の 30%)、LDL-Ch の 41% の低下が得られる。本例の場合、これでは不十分なので、最初から 20mg を投与した。
- ③ 家族性 Ch 症状：**アキレス腱の肥厚 → Ch の沈着、腱黄色腫の像あり、X 線撮影で肥厚度の最大巾が 9mm 以上であれば肥厚**とする。

LDL の算出： TG < 400mg/dL まで、下記の Friedewald の式計算で LDL を求める。 $\text{LDL-Ch} = \text{Tch} - (\text{HDLch}) - \text{TG}/5$ TG ≥ 400mg/dL の場合、食後採血の場合 LDL-Ch を直接法で求め TG を計算で求める。
--

(中谷矩章、医師が処方を決めるまで・高脂血症、日経 D I クイズ

服薬指導・実践編 2、pp. 31、2000 年 改変)

症例 3 血清コレステロールとトリグリセライドがともに高い 45 歳男性

Rp	リピディル 80mg 錠	2 Tab.	フィブラート系
		分 1	夕食後 14 日分

- ① Ⅱ b 型高脂血症
- ② VLDL (超低比重リポ蛋白) と LDL が増加
- ③ 身長 168cm、体重 79kg、BMI 28 と肥満しており、(総コレステロール 285mg/dl)、TG 420mg/dl、HDL-Ch 33mg/dl であった。TG が 400mg/dl 以上の場合には、LDL-Ch を計算によって求めることは出来ない。
- ④ 明らかな肥満が認められる場合は、食事療法、運動療法をきちんと守れば血清脂質は正常化する。
- ⑤ リピディルの投与により、(総 Ch は 214mg/dl へ)、TG は 211mg/dl へと低下、HDL-Ch は

45mg/dl へと上昇し、著明な改善が認められた。

● 処方根拠

① II b 型高脂血症では、VLDL の産生が亢進しているため、VLDL の産生を減少させるフィブラート系薬剤、ニコチン酸製剤、EPA 製剤が適応となるが、TG の増加と比較して Ch の増加の方が優位の場合には HMG-CoA 還元酵素阻害剤が第一選択となる。

②いずれの HMG-CoA 還元酵素阻害剤も TG を低下させるので、どれを用いてもよいが、重症例では TG の低下作用が最も強いリピートルを用いる。

③本例は、**アルコールの多飲の習慣があり、尿酸値も高いので、尿酸値を低下させる作用を併せ持つフィブラート系のリピディルが最もよい適応**と考えられる。

④HDL の上昇法：運動、適度のアルコールと蛋白質、肥満の低下

⑤HDL の高値：心配はいらない。心筋梗塞の発症が高いとも言われている（総 Ch が高くなるため）。

⑥血漿脂質の存在様式：

脂肪は難水性 → 血漿中は水溶性アポ蛋白となっている。グロブリンと結合してリポ蛋白として血中に存在する。遊離脂肪酸は主にアルブミンと結合した形で血中を運ばれる。→ 脂質異常症の病態生理は血漿脂質の増加や血管でのリポ蛋白代謝障害による。

⑦HDL：αリポ蛋白、LDL：βリポ蛋白、VLDL：Preβリポ蛋白 → 中性脂肪の上昇としてとらえられる。

*** リピディルのカプセルから錠剤に変更** (2011. 12. 19) ; 微粉化 Cap. から固体分散化錠に変更された。固体分散化し、**溶出性を向上させ吸収性を高めた**。Cap. の経過措置は 2013 年 3 月末まで。

67mg / Cap. = 53.3mg / Tab.

100mg / Cap. = 80mg / Tab.

(中谷矩章、医師が処方を決めるまで・高脂血症、日経 D I クイズ 服薬指導・実践編 2、pp. 31-32、2000 年、改変)

症例 4 糖尿病に II b 型高脂血症を合併した 52 歳女性

RP	メバロチン 10mg 錠	2 錠	
	分 2 朝夕食後		14 日
	エパデール S 600mg/包	3 包	EPA 製剤
	分 3 毎食直後に服用		14 日

・糖尿病患者では高脂血症の合併が多く認められ、頻度は約 50%である。糖尿病合併例では、TG の上昇が特徴的であり、IV型高脂血症の頻度が高いが、本例のような II b 型も多くみられる。身長 155cm、体重 62kg、BMI 25.8 で、(総 Ch 286mg/dl)、TG 280mg/dl、HDL-Ch 35mg/dl

①数年前に 2 型糖尿病と診断され、ダオニールを 1 日 2.5mg 服用している。

②メバロチン投与により Ch の低下には成功したが、高 TG 血症が残ったため、エパデールが追加された。その結果、(総 Ch)、LDL-Ch、TG、HDL-Ch の全てを正常化させた。

● 処方根拠

- ①糖尿病の治療を優先するが、同時に高脂血症の治療も行わなければならない。
 - ②糖尿病に合併した高脂血症の治療には、フィブレート系製剤、HMG-CoA還元酵素阻害剤EPA製剤を用いるのがよく、ニコチン酸製剤は糖代謝を悪くする可能性があるので用いない。
 - ③なお、IIb型の重症例には、陰イオン交換樹脂製剤のコレバインとリピディルやベザトールなどのフィブレート系製剤の併用がよい効果をもたらす。陰イオン交換樹脂製剤はTGを上昇させるといわれるが、あまり大きい上昇ではない。陰イオン交換樹脂は、フィブレート系製剤を吸着して吸収阻害をもたらすため、服用時間などをずらすなどの工夫が必要である。
- (中谷矩章、医師が処方を決めるまで・高脂血症、日経DIクイズ 服薬指導・実践編2、pp. 32-33、2000年 改変)

症例5 アルコールがやめられないIV型高脂血症の38歳男性

RP	リピディル 80mg錠	1錠
	分1	夕食後 14日分

- ①IV型高脂血症はVLDLが増加しているタイプであり、TGの上昇としてとらえられる。VLDLの中にはChが約20%含まれているため、(総Chの)軽度上昇も認められる。
- ②IV型は男性に圧倒的に多く、アルコールの多飲が大きな原因となっている。女性においても中年以降で肥満があり、甘いもの好きな場合にはTGの上昇を認めることがある。食事療法、運動療法が有効である。食事療法だけで正常化することが多い反面、食事療法を守らないと薬物療法の効果が出にくいという傾向がある。
- ③身長 176cm、体重 96kg、BMI 31、著しく肥満していた。学生時代はスポーツを盛んにやり、現在は商社マンで、接待が多く、アルコールは連日ビール1~2本、ウィスキー水割り3~4杯は飲んでいる。
- ④(総Ch 235mg/dl)、TG 485mg/dl、HDL-Ch 32mg/dl
- ⑤リピディル 80mgの投与により、TGは265mg/dlに、(総Chは212mg/dlに低下し)、HDL-Cは39mg/dlに上昇した。8週間後にリピディル 160mgに増量したところ、TGは220mg/dlへ、(総Chは201mg/dlへ)、HDL-Cは42mg/dlへとさらに改善した。
- ⑥TGは正常化していないが、リピディル 160mgにて継続している。

● 処方根拠

- ①TGがかなり高い場合には、リピディル 160mgあるいはベザトール SR 1日 400mgの投与が必要である。
- ②TGが300mg/dl程度であれば、リピディル 1日 53.3mgあるいはベザトール SR 1日 200mgで治療を開始する。このような少量でもTGは約40%低下する。
- ③本例よりも重症に対しては、リピディル 160mgあるいはベザトール SR 400mgにニコチン

酸製剤のペリシット 1500mg の追加を行うこともある。ニコチン酸製剤は皮膚の潮紅、かゆみの副作用があるので、少量から開始して徐々に増量する。この副作用を抑えるために、食事中に服用したり、非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs）を併用する。（中谷矩章、医師が処方を決めるまで・高脂血症、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 2、pp. 33、2000 年、改変）

症例 6 高尿酸血症と高脂血症を合併した患者・56 歳男性に適した薬剤は何か

RP	メバロチン 10mg 錠	1 錠	スタチン系
	ニバジール 4mg 錠	1 錠	Ca 拮抗剤
		分 1 朝食後	14 日分
	アロシトール 100mg 錠	3 錠	尿酸降下薬
		分 3 毎食後	14 日分
	リピディル 53.3mg 錠	1 錠	フィブラート系
		分 1 朝食後	14 日分

- ①高尿酸血症、高血圧症、高脂血症と診断され数年前から治療中。
- ②高尿酸血症、高脂血症が悪化したため追加された薬剤は何か。
 - 処方根拠
- ①**血中尿酸値が 7.0mg/dl 以上を高尿酸血症**。以前は痛風腎が悪化し、腎不全で死亡することが多かったが、薬剤などの開発もあり、早期診断、早期治療が可能になり、近年は、痛風腎に代わり、虚血性心疾患や脳血管疾患が高尿酸血症の死因の上位を占めるようになった。これは、高尿酸血症に、高脂血症、高血圧症、肥満、耐糖能異常を合併する頻度が高いためと考えられている。
- ②**高尿酸血症に合併した高脂血症では、特に TG 血症を示すことが多い**ことが知られており、TG 低下作用が強いフィブラート系の高脂血症用剤が使用される。
- ③フィブラート系の**リピディルは、TG を低下させるのと同時に腎からの尿酸排泄を促進**する作用も持っているのが特徴である。
- ④**メバロチンとリピディルの併用は、横紋筋融解症の発症のリスクが上昇するため、腎機能異常の場合は、「原則禁忌」と添付文書に記載されているため、今回が初めてなので、一応、処方医への疑義照会を行う。**
- ⑤横紋筋融解症：クレアチンキナーゼ：CK（別名 クレアチンホスホキナーゼ：CPK）の値は、正常の 10 倍を示す。運動でも 2～3 倍を示す。

CK の基準値は M：30～190 IU/l、F：20～150 IU/l

（今泉真知子、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 2、pp. 111-112、2000 年、改変）

症例7 抗生物質と脂質異常症治療薬が併用された46歳男性

RP1	メバロチン	10mg錠	2錠	スタチン系
		分2	朝食後・就寝前	14日分
RP2	アムロジン	5mg錠	1錠	Ca拮抗剤
	ディオバン	80mg錠	1錠	ARB
	ゼチーア	10mg錠	1錠	小腸TP阻害剤
		分1	朝食後	14日分
RP3	クラリシッド	200mg錠	2錠	マクロライド系抗生剤
		分2	朝夕食後	14日分

- ・脂質異常症と高血圧症で治療中、風邪を引き、抗生物質が処方された。
- ・メバロチンと抗生剤に相互作用がない脂質異常症治療薬が選択された。

● 処方根拠

*ゼチーア錠について

- ①ゼチーアは、小腸からの食事性・胆汁性コレステロールの吸収を選択的に阻害して、血中コレステロール値を低下させる。小腸の上皮細胞管腔側に発現する Niemann-Pick C1 Like 1 というコレステロール (Ch) の吸収にかかわる蛋白質 (トランスポーター) の機能を阻害する。本剤は LDL-Ch を約 18% 低下させ、スタチンとの併用でさらに効果が高い。
- ②ゼチーア 10mg 単独、メバロチン 10mg 単独、ゼチーア 10mg とメバロチン 10mg の併用の 3 群を比較したところ、LDL-Ch の低下率は、**ゼチーア単独：19%、メバロチン単独：20%、ゼチーアとメバロチンの併用：34%**であった。また、メバロチン 20mg 単独 (増量)：24% と併用群の低下率が有意に高かった。
- ③他のスタチン系のリポバス、リピトールも同様に、**常用量、倍量したときよりもゼチーアを併用した方が、LDL-Ch 低下率が高いとの臨床報告がある。**
- ④ゼチーアは、主にグルクロン酸抱合で代謝され、薬物代謝酵素系の CYP が関与しないので、多剤併用の患者に適するといわれている。併用注意は、陰イオン交換樹脂、シクロスポリン、クマリン系抗凝血剤である。
- ⑤クラリシッドは CYP3A4 を阻害し **3A4 で代謝されるリポバス、リピトールとは併用注意**である。
- ⑥海外で横紋筋融解症が報告されているので、ゼチーアをスタチンと併用する場合は、横紋筋融解症の初期症状を患者に知らせておくのが良いであろう。
- ⑦肝機能障害のある患者で本剤の血中濃度の上昇があり、2 型糖尿病患者では空腹時血糖の上昇が報告され、肝機能障害と糖尿病に対して慎重投与になっている。

(東風平 秀博、日経 D I クイズ 服薬指導・実践編 9、pp. 65-66、2007 年)

症例 8 高脂血症（2 次性脂質異常症）に脂質低下剤が処方されなかった 42 歳女性

RP1	チラージン S 25 μ g 錠	1 錠	甲状腺ホルモン剤
	分 1	朝食後	14 日分

・職場健診で高 Ch 血症を指摘され、通院している。最近の検査で甲状腺ホルモンの低下が判明した。患者は喫煙者である。甲状腺ホルモン剤のみの処方となった。

● 処方根拠

* 甲状腺機能低下症について

①甲状腺ホルモンが不足して起こる甲状腺機能低下症は、代謝機能を低下させ、寒気、むくみ、体重増加、徐脈、皮膚の乾燥、便秘、無気力、記憶力低下などの症状がある。これらの症状は徐々に進行するため、甲状腺機能低下が見逃されることが多い。無気力が強いとうつ病、高齢者で記憶力低下が目立つと認知症（老人性痴呆）と誤診されることもある。

甲状腺機能低下症は、高 Ch 血症を来たしやすことが古くから知られている。甲状腺ホルモンが、リポ蛋白代謝の中心臓器である肝臓に作用し、脂質代謝を調節しているためと考えられている。**LDL 受容体の活性が低下し、LDL-Ch が上昇するため、約 90%の患者が、高 Ch 血症を合併する。**このような甲状腺機能低下症による二次性高 Ch 血症は、高 Ch 血症全体の 12~15%をしめるが、甲状腺機能低下症に気づかれないまま、スタチンなどの脂質低下剤が漫然と投与されることがある。この場合、**原疾患の治療、甲状腺ホルモンの補充をしない限り、血清コレステロール値は正常化しない。**スタチンは甲状腺機能低下症に用いると横紋筋融解症が起きやすいので、添付文書は、慎重投与になっている。

②本症例は脂質低下剤ではなく、甲状腺ホルモン製剤のレボチロキシナトリウム（チラージン S）が処方された。

③喫煙も甲状腺機能に影響を与える。**たばこの煙の成分の一つであるチオシアネートは、抗甲状腺作用があり、**甲状腺でヨードの取り込みと甲状腺ホルモンの合成を抑制する。甲状腺機能低下により代謝機能の低下により、チオシアネートの影響をより受けやすいと言われている。**（チラージン服用者におけるタバコの注意）**

④甲状腺機能低下症の原因疾患として最も頻度の高い**慢性甲状腺炎（橋本病）**の女性患者 387 名の調査では、喫煙患者の 76%が甲状腺機能低下症を合併し、非喫煙患者では、35%であった。

⑤原発性甲状腺機能低下症において、喫煙患者は非喫煙患者に比べ、Ch 値が高いという報告がある。喫煙者の甲状腺機能低下症患者には、**禁煙を勧める**のが良い。

（東風平 秀博、日経 D I クイズ 服薬指導・実践編 7、pp. 59-60、2005 年）

症例 9 脂質異常症改善薬が追加された甲状腺機能低下症の 50 歳女性

RP1	チラージン S 25 μ g 錠	1 錠	甲状腺ホルモン剤
	分 1 朝食後		30 日分
RP2	ベサトール SR 200mg 錠	2 錠	フィブラート系
	分 2 朝・夕食後		30 日分

・甲状腺機能低下症と高コレステロール（Ch）血症の治療中である。甲状腺機能が改善したが、Ch は高値である。そこで、Ch 低下剤が追加処方された。

● 処方根拠

①二次性脂質異常症である甲状腺機能低下症による高 Ch 血症は比較的頻度が高い。脂質異常症患者のうち 10～20 人に 1 人は甲状腺機能低下症を有するといわれている。甲状腺ホルモンは Ch の合成を亢進させる一方で、その代謝も促進する。

甲状腺機能低下症によって甲状腺ホルモンが不足すると、LDL 受容体の活性が低下して LDL-Ch の代謝を阻害するようになる。その現象が Ch 合成の低下よりも強く現れるため、血中の **LDL-Ch（総 Ch）が上昇し、高 Ch 血症を発症**すると考えられている。**甲状腺機能亢進症**では、甲状腺ホルモンによる Ch の合成亢進作用が LDL 受容体活性化作用を上回るため、**高 Ch 血症を発症**する。甲状腺機能低下症は、顕性甲状腺機能低下症（甲状腺ホルモンが不足している）と潜在性甲状腺機能低下症（甲状腺ホルモン値が正常域にあっても甲状腺刺激ホルモン値が軽度に高値）の 2 分類されるが、前者の 7～9 割程度、後者の 5 割に高 Ch 血症が合併するといわれている。**甲状腺機能低下症による高 Ch 血症では、スタチン系（HMG-CoA 還元酵素阻害剤）を投与しても効果はみられないが、甲状腺ホルモンの補充によって高 Ch 血症が改善するケースが多い。**

②本症例のように、**甲状腺ホルモンの値が基準値に達した後も、高 Ch 血症が持続する例がある。**こうした患者に対しては、**通常の脂質異常症と同様の治療がされる。**

③**甲状腺機能低下症にスタチンは慎重投与になっている。**甲状腺機能低下症者は、**激しい運動、外傷、脂質異常症治療薬、毒物、腎不全などが誘因となって横紋筋融解症が起きやすいからである。**フィブラート系のベサトール SR は甲状腺機能低下症に関する記載がない。

（今泉真知子、日経 D I クイズ 服薬指導・実践編 9、pp. 75-76、2007 年 改変）

症例 10 胆石のため高脂血症治療薬が中断された 41 歳男性

RP1	ウルソ 100mg 錠	6 錠	利胆薬
	コスパノン 40mg 錠	6 錠	膵胆道・尿路系鎮痙剤
	分 3 毎食後		14 日分
RP2	ボルタレンサポ 25mg	2 個	NSAIDs
	疼痛時頓用		30 日分

①高脂血症と高血圧症で内科に通院している。ひどい腹痛により救急車で病院に搬送され、胆石による激痛であった。

②救急医より、これまで内科から処方されていたアダラート CR とベザトール SR の内、ベザトール SR 服用中止の指示があり、上記の処方箋が発行された。

● 処方根拠

①コレステロール胆石形成には、動物性脂肪の過剰摂取が関与している。胆石症全体の 8 割を占める。

②胆石の薬物療法には、ウルソデオキシコール酸（ウルソ）、ウラジログシエキス（ウロカルン）などを用いて胆石を溶解・排出する。

③内科処方であったベサフィブラート（ベザトール SR）やフェノフィブラート（リピディル）は、胆汁中への Ch の排泄促進作用があり、胆汁中 Ch 濃度の上昇による胆石の発生が報告されている。

④高脂血症患者にベザトール SR400mg/日を投与し、投与前後の胆汁脂質を比較したところ、胆汁中 Ch が有意に増加し、総胆汁酸は有意に低下した。胆石形成指数が有意に増加していた。

⑤リポクリンは胆石形成指数が増加せず、スタチンも胆石形成指数に変化は生じない。

⑥胆石形成指数 (Lithogenic Index) = コレステロール / (胆汁酸 + レシチン)

の比が増大→ミセル（油になじみやすい部分と水になじみやすい部分を持つ分子が、水の中で油になじみやすい部分を内側にして球状に集まったもの）形成が低下→コレステロール析出→結石形成

⑦本症例のようにベザトール SR 服用中に胆石症を発症した場合は、同剤の服用を中止して、代替薬を検討しなければならない。本症例は、ベザトール SR からエパデール S600 3 包へと処方の変更になった。

（東風平 秀博、日経 D I クイズ 服薬指導・実践編 7、pp. 57-58、2005 年）

症例 11 52 歳女性患者において高脂血症用剤で便秘が改善したのは何故か

RP	パントシン 100mg 錠	3 錠	パンテチン製剤
	ハイゼット 50mg 錠	6 錠	γ-オリザノール製剤
	分 3 毎食後		30 日分

- ・軽い高脂血症と診断され、1 ヶ月ほど前から治療中。
- ・更年期障害の時に服用したことのある「ハイゼット」であるが、高脂血症にも効果があるのか。上記処方薬を服用するようになってから、便通が良くなった気がするの、薬剤と関係があるか。

● 処方根拠

- ①高脂血症には、Ch 低下作用の強い HMG-CoA 還元酵素阻害剤が使用されることが多いが、軽度の高脂血症には、作用がマイルドな薬剤が使用されることがある。
- ②γ-オリザノール（ハイゼット）は、米糠油及び米胚芽油から抽出された植物由来の化合物であり、本剤は、「高脂血症」と「心身症（更年期障害、過敏性大腸症候群）における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ」の保険適応を有する。1日投与量は、高脂血症は 300mg であるのに対して、心身症は 10～50mg と大きな差がある。
 - ・ハイゼットは、Ch の腸管からの吸収を阻害し、排泄を促進することで、（血中の総 Ch を 5%ほど）低下させる。HMG-CoA 還元酵素阻害剤は（総 Ch を約 15～20%させること）と比較すると、効果はマイルドである。
- ④加えて、本剤は間脳の視床下部に作用し、自律神経や内分泌の機能失調を改善することで効果を発揮する。更年期障害の自律神経失調症状は、「間脳—下垂体—卵巣系」の内分泌バランスの異常が関与しているため、本剤の間脳への作用は効果的と考えられ、顔のほてり、不眠、頭痛、心悸亢進などを改善する。
- ⑤副作用は、中枢作用に関係する眠気や、嘔気、嘔吐、下痢などの消化器症状がある。重篤な副作用はない。
- ⑥パンテチン（パントシン）は、補酵素 A（CoA）の前駆物質であり、生体内のあらゆる組織で利用されるので、本剤の効能は幅広く、高脂血症（600mg/日）、弛緩性便秘・血液疾患の血小板並びに出血傾向の改善（300～600mg/日）、急・慢性湿疹などの保険適応があり、通常の投与量は、1日 30～180mg である。
- ⑦高脂血症に対しては、Ch の排泄促進により血中 Ch の低下作用、リポ蛋白リパーゼ活性上昇による血中 TG 低下作用など、リポ蛋白代謝を全般的に改善する。総 Ch の低下は、約 7% 程度である。
- ⑧本剤の弛緩性便秘の改善は、腸管運動を亢進するためである。CoA の生合性促進によってアセチルコリンが増加することによると言われている。
- ⑨本症例の便通の改善は、ハイゼットの副作用の可能性も否定できないが、パントシンの薬効であると考えられる。

（今泉真知子、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 1、pp. 119-120、2000 年 改変）

症例 12 48 歳男性患者において何故リピトールからリバロに処方変更されたか

RP	リバロ錠 2mg	1 錠	スタチン系
		分 1	夕食後 14 日分
	アダラート CR 錠 20mg	1 錠	Ca 拮抗剤
		分 1	朝食後 14 日分

・2 年程前から高脂血症で通院。今回、ふらつくことがあり、高血圧と診断され、前回迄処方されていたリピトールがリバロに変更され、アダラート CR が追加された。何故リバロに変更したか。

● 処方根拠

①我国では 6 種類の HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン系薬剤）がある。種類が増えたことにより臨床的な使い分けがされるようになり、そのポイントの一つとして薬物相互作用がある。

②スタチン系のいずれの薬剤もフィブレート系薬剤やニコチン酸との併用によって、横紋筋融解症が発現しやすくなるため併用注意である。また、シクロスポリンを併用するとスタチン系薬剤の血中濃度が上昇するため併用注意である。

③スタチンの製剤ごとに違いがあるのは薬物代謝酵素（CYP）を介した薬物相互作用である。

④CYP3A4；シンバスタチン（リポバス）、アトルバスタチン（リピトール）

CYP3A4 の阻害作用があるアゾール系経口抗真菌剤、マクロライド系抗生物質、グレープフルーツジュースなどとの併用で血中濃度の上昇が起こる可能性がある。

⑤CYP2C9；フルバスタチン（ローコール）

CYP2C9 で代謝されるワルファリンは競合阻害によって抗凝固作用が増強される。

⑥プラバスタチン（メバロチン）、ピタバスタチン（リバロ）は CYP で殆ど代謝されず、CYP を介した相互作用は起こりにくいと考えられている。

⑦ニフェジピン（アダラート）は主に CYP3A4 で代謝される。アトルバスタチン（リピトール）と併用すると CYP3A4 による競合阻害が起こる可能性があるため、CYP3A4 で代謝されないピタバスタチン（リバロ）に変更されたものと推測される。

⑧但し、アトルバスタチンとニフェジピン除放錠の相互作用を調べた臨床試験では、どちらの薬剤の血中濃度にも変化がなかった。

⑨リバロは、これまでスタチン系薬剤の中で最も作用が強いとされていたリピトールと同等の血中脂質低下作用を有すると言われている。

（今泉真知子、日経 D I クイズ 服薬指導・実践編 1、pp. 119-120、2000 年）

症例 13 55 歳男性患者において高脂血症用剤と総合ビタミン剤に相互作用はあるか

RP	メバロチン錠 10mg	1 錠	スタチン系
		分 1	朝食後 28 日分
	コレバイン錠 500mg	6 錠	イオン交換樹脂製剤
		分 2	朝夕食前 28 日分

①高脂血症と診断され通院している。コレステロールがなかなか下がらないので、今回、コレバインが追加となった。以前より服用している市販の総合ビタミン剤を続けたいが、処方箋薬との相互作用はないか。また、メバロチンも同時併用してよいか。

②陰イオン交換樹脂製剤のコレステミド（コレバイン）は腸管内で胆汁酸を吸着し糞中への排泄を促進することで、血中 LDL-Ch 値を低下させる。

③コレバインの注意点は、併用薬を腸管内で吸着し、吸収を阻害する可能性があることである。但し、吸着率は薬剤毎に大きく異なる。

④In vitro でのコレバインへの吸着率 (%) 試験の結果

高脂血症用剤

リポバス ; 33 メバロチン ; 16 ローコール ; 83
ベサトール ; 37 リポクリン ; 72

糖尿病用剤

グルコバイ ; 16 オイグルコン ; 67

抗血栓薬

ワーファリン ; 14 バッファリン ; 6 パナルジン ; 15
ドルナー ; 30 アンプラーグ ; 48 エパデール ; 12

抗菌剤

ケフラール ; 20 バナン ; 5 クラビット ; 57

消化性潰瘍用剤

ガスター ; 19 セルベックス ; 53

⑤In vitro におけるビタミン剤のコレバインへの吸着率 (%) 試験の結果

V. A; 57.9 V. D3; 54.0 V. E; 62.2 K1; 78.4

食事性ビタミンの吸収には影響がないと報告されている。

⑥本症例におけるコレバインとメバロチンの併用は、吸着率は 16%と比較的低いので問題はないであろう。

⑦一方、ビタミン剤は上記のように高率に吸着されるので、添付文書を参考にして、「**コレバイン服用の 1 時間以上前か、4~6 時間以上後に、ビタミン剤を服用するように**」と指示する。

(今泉真知子、日経 D I クイズ 服薬指導・実践編 6、pp. 97-98、2004 年)

症例 14 高脂血症・60 歳女性患者にアスピリンが処方されたのは何故か

Rp	ペリシット 250mg 錠	3 錠	ニコチン酸製剤
		分 3 毎食直後	30 日分
	バファリン配合錠 A330	1 錠	NSAIDs
		分 1 朝食直後	30 日分

①高脂血症で半年ほど前から治療中。先月から、夜寝ている時に足がつったり、階段の昇り降りがつらい感じがする。検査の結果、薬剤の副作用を疑い、投与されていたメバロチンを中止して、今回から上記 2 薬剤の処方となった。

②メバロチンからペリシットへの変更の理由はなにか。また、処方の変更に合わせて、バファリンが併用されたのは何故か。

● 処方根拠

①HMG-CoA 還元酵素阻害剤のメバロチンなどには、まれであるが横紋筋融解症やミオパチー (myo-pathy) などの筋肉の異常を伴う副作用が起きることがある。初期症状は、筋肉痛、足がつる、脱力感、尿の赤変などがある。これらの症状が認められた場合は、服用を中止し、直ちに受診を指示する。服用開始後 1 年以内に出現することが多い。本例も横紋筋融解症かミオパチーが疑われる。

②処方されたニコチン酸製剤のペリシットは、消化管からの脂質の吸収を抑制したり、Ch の排泄を促進して高脂血症を改善する。

③ニコチン酸製剤で問題となる副作用は、顔面潮紅 (フラッシング) である。服用を開始してから数週間以内に起きやすく、服用の継続により症状が軽減することが多い。

④顔面潮紅が起きるのは、プロスタグランジン (PG) 合成促進による血管拡張が原因と考えられている。そのため、ニコチン酸製剤に PG 合成阻害剤である NSAIDs を併用する副作用防止策が考案され、80 年代に実証され、アスピリン、インドメサシン、イブプロフェンなどの効果が確認されている。

⑤顔面潮紅は、空腹時の服用で起きやすいので、ニコチン酸製剤を食中や食直後服用して予防する。本例もペリシットとバファリンを胃腸障害の防止も兼ねて食直後に服用するよう指示している。

(笠原英城、日経 D I クイズ 服薬指導・実践編 2、pp. 125-126、2000 年 改変)

症例 15 40 歳男性患者において高脂血症用剤で注意すべき検査値は何か

RP	メバロチン 10mg 錠	2 錠	スタチン系
		分 2 朝夕食後	30 日分
	リピディル 80mg 錠	2 錠	フィブラート系
		分 1 夕食後	30 日分

①高脂血症と診断され、2 年程前から治療中。メバロチンのみを服用していたが、前回からリピディルが追加された。副作用を調べるため、血液検査が実施された。

②リピディルの追加で、最も出現の可能性が高い臨床検査値異常は何か。

● 処方根拠

①フィブラート系のリピディルは、肝細胞の核内受容体 PPAR α を活性化して種々のたんぱく質の合成を調節し、脂質代謝を改善することで、血中の TG と Ch を減少させる。承認前の臨床試験では、臨床検査値異常の発現率が 35.2%と比較的高値であった。肝機能検査値異常の頻度が高く、AST(GOT)上昇が 19%、ALT(GPT)上昇が 20%、 γ GTP 上昇が 17.4%に認められた。発売後に黄疸、肝炎などの肝機能障害例が報告された。

②この肝機能検査値の上昇は、本剤が PPAR α を介して肝細胞中の ALT や AST の mRNA 発現を促進させることが原因と考えられている。この肝機能検査値異常が軽微な場合は、投与継続により消失・改善する例が多い。リピディル投与開始 3 ヶ月後までは毎月、その後は 3 ヶ月に 1 度、肝機能検査を行い、AST または ALT が継続して正常上限の 2.5 倍あるいは 100 単位を超えた場合には投与を中止する。

③フィブラート系に HMG-CoA 還元酵素阻害剤を併用すると重篤な副作用である横紋筋融解症が発現しやすくなる。この 2 剤は単独でも横紋筋融解症を起こすことがあり、併用することでリスクが増大する。患者に初期症状を伝えて、早期に発見し休薬すれば速やかに回復するが、対応が遅れると腎不全や死亡に至ることもある。

④横紋筋融解症は、血液検査でミオクロビン、クレアチンキナーゼ (CK)、ALT などの急激な上昇がみられる。初期症状としては、手足の筋肉の痛みやしびれ、尿の赤褐色化、脱力、倦怠感などが知られている。臨床検査値が上昇しても、筋肉痛などの症状が出ない症例や、逆に、臨床検査値が正常範囲内のままで自覚症状があらわれるケースもあるので、検査値と自覚症状の両方をチェックすることが肝要である。

⑤HMG-CoA 還元酵素阻害剤とフィブラート系薬剤は、「併用注意」で、また、腎機能検査値に異常が認められる場合は、「原則併用禁忌」である。

⑥実際には、この 2 剤を併用する処方はいくつかある。本例のように、処方医は血液検査を行っていることから、相互作用に配慮していることが推測される。

(笠原英城、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 3、pp. 77- 78、2001 年、改変)

症例 16 高脂血症・38 歳女性患者はアルコールを摂取しても良いか？

RP	ベザトール S R 200mg 錠	2 錠	フィブラート系
		分 2	朝夕食後 14 日分

- ①定期健診で軽度の高脂血症が見つかり、1 年前から薬物治療中。
 ②「お酒を控えるように」と主治医に言われたが、どんな種類のアルコールで、どのぐらいの量までなら良いのか。処方薬とアルコールとの間に相互作用はあるか。

● 処方根拠

- ①高脂血症患者で飲酒が制限される最大の理由は、アルコールはカロリーが高く、飲酒により血中 TG 値が上昇するためである。したがって、どんな種類のアルコール類であっても、多量の摂取をしない。とくにビールは、単位アルコール量当たりのカロリーが最も高く、要注意である。
 ②あえて勧めるとすれば、「赤ワイン」である。疫学調査では、適量の赤ワインが虚血性心疾患の死亡率を下げる効果があると報告されている。赤ワインの量は 1 日グラス 2 杯程度が目安となる。
 ③赤ワインの有効成分は、タンニン（プロシアニゾン）などのポリフェノール系の抗酸化成分と考えられている。動脈硬化や虚血性心疾患の原因の一つは、血中の過量な LDL-Ch であるが、酸化された LDL に含まれる Ch が病態形成に重要な役割を果たしている。赤ワインの抗酸化成分は、LDL の酸化を防ぐことが証明されている。また、赤ワインには、血小板凝集抑制効果もある。ワイン以外のアルコールでは、逆に血小板凝集能が亢進してしまう。
 ④ベザトール SR と少量アルコールの間には、特記すべき相互作用は報告されていない。しかし、本例の場合、大量にアルコールを摂取すると高 TG 血症を再発することがある。

(清水雅子、日経 D I クイズ 服薬指導・実践編 1、pp. 83- 84、2000 年)

症例 17 エパデール服用中に避けたい食品は何か？

RP	エパデール S 600mg/包	3 包	EPA 製剤
		分 3	毎食直後 14 日分
	レニベース 5mg 錠	1 錠	ACEI
		分 1	朝食後 14 日分

- ①65 歳男性 高血圧で治療中。2 週間前から手足のしびれを感じるようになり受診したところ、閉塞性動脈硬化症に伴うしびれと診断され、エパデールが処方追加となった。
 ②エパデールは何故食直後服用なのか。また、摂取を控えた方が良いと考えられる食品は何か。

● 処方根拠

- ①エパデールは多価不飽和脂肪酸であり、抗血小板作用、動脈の伸展性保持作用、血清脂質低下作用など多面的な薬理作用を有し、閉塞性動脈硬化症と高脂血症に使用される。閉塞性動脈硬化症に伴うしびれなどの自覚症状を改善する。

②経口投与された脂肪酸が腸管から吸収されるには、胆汁が必要であることから、本剤の吸収にも胆汁が必要と考えられる。絶食下でエパデールを服用しても、血中濃度はほとんど上昇しない。したがって、本剤は、胆汁分泌の一番盛んな食直後の服用が推奨されている。

③リノール酸を多く含む食品の摂取を控えると、エパデールの効果が高まる。本剤の成分であるイコサペント酸は、 α -リノレン酸と並んで「n-3系」に分類され多価不飽和脂肪酸である。一方、マーガリンに含まれるリノール酸は「n-6系」に属する。摂取した脂肪酸のバランスに応じて、体内の細胞膜における脂肪酸のn-3/n-6比が変化する。

④イコサペント酸（n-3系）を多く取ると、血小板膜内のn-3系脂肪酸の割合が増え、n-6系が減少する。血小板膜内のn-3系脂肪酸からは、トロンボキサンA3（TXA3）が多く産生され、一方で、n-6系の代謝が競合阻害されて、TXA2の産生が抑制される。TXA3はTXA2よりも血小板凝集活性が弱く、結果として血小板凝集能が低下する。

⑤したがって、**エパデールを服用して n-3 系脂肪酸の割合を上げ、治療効果を高めるために、n-6 系脂肪酸の摂取量を減らす必要がある。リノール酸（n-6 系）を多く含むマーガリンを控えるようにする。**

（今泉真知子、日経D I クイズ 服薬指導・実践編1、pp. 141-142、2000年 改変）

症例 18 高脂血症患者に適した食用油は何か？

RP	ローコール 20mg 錠	1 錠	スタチン系
	分 1	夕食後	28 日分

①58歳女性 2年前に健康診断で高脂血症と診断され、治療中。

②患者は食事内容に関心があり、日本茶の動脈硬化に対する効果や適切な食用油についての説明を求めた。

③低比重リポ蛋白（LDL）の増加により、心筋梗塞などの動脈硬化性疾患が出現しやすくなる。特に酸化変性したLDLが動脈硬化に強く関わっていることが明らかになった。酸化LDLの増加を防ぐには、高脂血症用剤で血中脂質を低下させることが有効であるが、LDLの酸化を抑制する抗酸化物質も有効と考えられる。

④生体では、体内に存在する抗酸化物質が酸化LDLの産生を防いでおり、ビタミンE、ユビキノール、カロテノイド（ β カロチン、リコピン）などの脂溶性抗酸化物、そしてビタミンC、尿酸、アルブミンなどの水溶性抗酸化物質が役割を担っている。

⑤日本茶（緑茶）には、ポリフェノールの一種である「カテキン」があり、水溶性抗酸化物質として働き、動脈硬化予防効果があると考えられている。カテキンは紅茶やウーロン茶などにも含まれている。カテキン以外にも、赤ワインやブルーベリーのアントシアニン、渋み成分のタンニン、ブロッコリーやタマネギのケルセチン、大豆のイソフラボンなどのポリフェノールも、酸化LDL産生抑制作用が期待されている。

⑥ローコールは、LDL低下作用のほかに、LDLの酸化抑制作用が報告されている。

⑦食用油には、**動脈硬化の予防や高脂血症の改善を期待して α -リノレン酸（n-3系不飽和脂肪酸）を多く含む植物油を使用することが望ましい。**もう一つの必須脂肪酸であるリノール酸（n-6系不飽和脂肪酸）のバランスが重要であるが、リノール酸は穀類や肉類から必要量を摂取できるため、積極的に α -リノレン酸の摂取量を増やした方がよいと考えられている。

⑧ナタネ油や大豆油に α -リノレン酸が多いが、それ以上に多い**シソ油やエゴ油（ドレッシングとして）**がある。逆にサフラワー油やヒマワリ油ではリノール酸の含有率が高い。このほか、オリーブ油に多いオレイン酸も血清脂質を改善する。

⑨従来、バターよりマーガリンが健康に良いとして、マーガリンと同じサフラワー油（紅花油）が人気となった。しかし、リノール酸の摂取量と比例して、がんなどの生活習慣が上昇している。

（今泉真知子、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 4、pp. 105-106、2003年）

引用文献

- 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 1 2000 年
- 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 2 2000 年
医師が処方を決めるまで・高脂血症
- 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 3 2001 年
- 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 4 2003 年
- 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 5 2003 年
- 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 6 2004 年
- 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 7 2005 年
- 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 9 2007 年
- 治療薬ハンドブック 2015 pp. 650 じほう
- 棚橋紀夫、脳・心・腎の専門医が語る日本の脂質低下療法の現在；脳卒中治療における脂質管理の意義、Astellas Square、
4-5月号、Vol. 6 No. 2、5-6、2010
- 庄司哲雄、脳・心・腎の専門医が語る日本の脂質低下療法の現在；CKDを合併した脂質異常症の治療戦略、Astellas Square、
4-5月号、Vol. 6 No. 2、9-10、2010
- 番度行弘、ワンポイント・スキルアップ No. 32、レガシー効果とは何ですか、福井県医師会だより 第585号、19-21、2010
- 永生トピックス、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年度版、
No. 40、2007年7月21日
http://www.eisei.or.jp/medicine/14/pdf/eiseitopics_040_20070721.pdf
- 高脂血症治療の最前線、高脂血症治療.com、高脂血症の薬の使い方
<http://siketu.wakabagari.com/kousiketu2.html>
- 動脈硬化ガイドライン改訂へ、糖尿病ネットワーク事務局
<http://www.dm-net.co.jp/calendar/2012/017316.php>
- 動脈硬化性疾患ガイドライン2012、日経メディカルオンライン 2012. 6. 29
<http://medical.nikkeibp.co.jp/inc/all/special/athero/>
- 家族性高コレステロール血症は成人と小児の診断基準を作成
MT Pro (Medical Tribune) 2012. 5. 1
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1205/1205004.html>
- 高リスクの高LDL-CH血症、スタチンへのEPA・エゼチミブ併用を推奨
MT Pro (Medical Tribune) 2012. 5. 1
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1205/1205003.html>

- 悪玉 HDL、日経メディカル オンライン 2012. 3. 15
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/201203/523826.html>
- HDL 上昇薬の開発難航で徐放性ナイアシンに注目
 日経メディカル オンライン 2012. 7. 2
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/t175/201207/525578.html>
- 安田宜成、「CKD 診療ガイド 2012」を一般臨床に活かす、
 Astellas Square、No. 45(vol. 8、No. 4)、12-18、2012
- スタチン公的文書に「糖尿病発症リスク」ドイツでも
 MT Pro (Medical Tribune) 2012. 9. 13
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1209/1209036.html>
- 脂質異常症治療ガイド 2013 の改訂ポイント 包括的な脂質管理へ
 寺本民生 (日本動脈硬化学会理事長)、KISSEI KUR Vol. 6 No. 3 13-14 2013
- 透析例を除く全ての成人 CKD 患者にスタチンベースの治療を勧告
 MT Pro (Medical Tribune) 2013. 12. 11
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1312/1312027.html>
- 日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版
 一般社団法人日本動脈硬化学会 2012 年 6 月
- 日本動脈硬化学会、日本医師会：動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症治療
 のエッセンス 一般社団法人日本動脈硬化学会 2014 年
- 日本腎臓学会：慢性腎臓病診療ガイドライン 2013 年版
- BMJ 誌から HDL-Ch 値を高めても血管イベントは減少せず
 日経メディカル 2014. 8. 12
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/hotnews/bmj/201408/537879.html>
- LDL-Ch 監視は心リスク予防に必須 (米国心臓協会：AHA)
 臨床ニュース m3.com 2015. 3. 10
<http://www.m3.com/clinical/news/301933>
- 米 GL では目標値撤廃、でもやはり LDL-C は低いほど心血管予後に良い？
 MTPPro 2014. 8. 1
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1408/1408003.html>
- 脂質制限ガイドラインは間違っている？
 MTPPro Doctor's Eye 山田 悟 2015. 3. 16
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/doctoreye/dr150303.html>
- 抗 PCSK9 抗体の第Ⅲ相試験 5 報が一挙発表 ACC. 14
 MTPPro 2014. 4. 3

- 抗 PCSK9 抗体 evolocumab スタチン併用で LDL-C を 7 割前後低下 日本人患者で
ミクス Online 2015. 3. 26
<https://www.mixonline.jp/Article/tabid/55/artid/51349/Default.aspx>
- コレステロール制限「不要」情報に注意、日本動脈硬化学会
MTPPro 2015. 5. 7
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1505/1505010.html>
- LDL-C を 7 割下げる PCSK9 阻害薬が発売
日経メディカル 2016. 4. 12
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/201604/546516.html>
- 5 年のスタチン投与で長期間のレガシー効果
Medical Tribune 臨床医学 2016. 4. 7
<https://medical-tribune.co.jp/news/2016/0407503174/>
- 米コレステロールガイドライン実質改訂？
日経メディカル NEWS 2016. 4. 3
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/hotnews/int/201604/546381.html>
- キーワード MTP 阻害薬
Medical Tribune 2016. 9. 1
<https://medical-tribune.co.jp/rensai/2016/0901504479/>
- FH ホモ接合体の新薬で臨床成績を公表
Medical Tribune 学会レポート 2016. 8. 4
<https://medical-tribune.co.jp/news/2016/0804504313/>
- フィブラート以上に動脈硬化予防作用を期待できる薬剤の登場
ApoCIII アンチセンス阻害薬の第 II 相試験
MTPPro Doctor's Eye 山田 悟 2015. 8. 12
<https://medical-tribune.co.jp/mtpronews/doctoreye/dr150802.html>
- アポ蛋白 C3 のアンチセンス療法による難治性高トリグリセライド血症治療の新たな可能性 (解説: 山下 静也 氏) -407
Care-net 2015. 9. 7
<https://www.carenet.com/news/clear/journal/40547>
- 米でコレステロールガイドライン改訂、個別対応を推奨
Care-net 2018. 12. 4
<https://www.carenet.com/news/general/hdn/47096>
- 新しい米コレステロール管理 GL のアルゴリズム
日経メディカル 2018. 12. 10
<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/hotnews/int/201812/559018.html>

- 新機序薬、年 2~3 回投与で LDL-C 50%減
 PCSK9 合成阻害薬 inclisiran、第Ⅱ相試験の中間解析
 Medical Tribune 学会レポート 2016. 11. 22
<https://medical-tribune.co.jp/news/2016/1122505740/>
- 「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017」最終案を読み解く
 日経メディカル Report 2017. 2. 23
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/201702/550272.html>
- Extreme risk 群を新設、LDL-C 目標値を提示
 Medical Tribune ガイドライン・診断基準 2017. 5. 17
<https://medical-tribune.co.jp/news/2017/0517508503/>
- 動脈硬化予防 GL5 年ぶりに改訂
 Medical Tribune 2017. 7. 4
<https://medical-tribune.co.jp/news/2017/0704509285/>
- 高齢者のための脂質異常症ガイドライン（日本老年医学会）
 Medical Tribune 2017. 11. 1
<https://medical-tribune.co.jp/news/2017/1101511356/>
- 動脈硬化学会が PCSK9 阻害薬の使用に声明
 Medical Tribune 2018. 3. 6
<https://medical-tribune.co.jp/news/2018/0306513322/>
- 米でコレステロールガイドライン改訂、個別対応を推奨
 Carenet 2018. 12. 4
<http://www.dm-net.co.jp/healthdayjapan/2018/11/028682.php>
- 新しい米コレステロール管理 GL のアルゴリズム
 日経メディカル 2018. 12. 10
<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/hotnews/int/201812/559018.html>
- スタチンとフィブラート併用の原則禁忌が解除
 DI online 2018. 10. 18
<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/di/trend/201810/558260.html>
- トリグリセライド低下戦略、再び表舞台に
 Medical Tribune 2018. 11. 22
<https://medical-tribune.co.jp/news/2018/1122517188/>
- ω-3 は無効を裏付ける結果か
 山田 悟 Doctors Eye Medical Tribune 2019. 1. 21
<https://medical-tribune.co.jp/reasai/2019/0121518563/>

- 「残余リスク」への切り札として見直される EPA
日経メディカル 2019. 1. 24
<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/201901/559534.html>
- エボロクマブの長期追跡で LDL-C 低下効果の持続と安全性を確認
OSLER オープンラベル Extension 試験の結果
日経メディカル 2019. 6. 24
<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/hotnews/etc/201906/561080.html>
- アトーゼット配合錠へ切り替える際の注意点
DI ONLINE Nikkei Drug Information 2018. 8. 20
<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/di/column/yamamoto/201808/557384.html>
- 超高値 HDL-C は動脈硬化性心血管疾患と関連
大規模統合コホート研究 EPOCH-JAPAN
Medical Tribune 2018. 8. 9
https://medical-tribune.co.jp/news/2018/0809515360/index.html?_login=1#_login
- 高 HDL コレステロール血症には動脈硬化抑制機能があるか？【検査値からはコレステロール引き抜き能は判断不能。LDL コレステロール値で治療の要否を判断する】
Web 医事新報 No. 4911, 2018. 6. 9 p. 60
<https://www.jmedj.co.jp/journal/paper/detail.php?id=10038>
- 欧州の新・脂質ガイドラインが積極的アプローチを採用
CareNet Medscape 2019. 9. 13
<https://www.carenet.com/medscape/cardiology/000620.html>