

脂質異常症—治療薬の選択と治療戦略

日本医科大学付属病院糖尿病・内分泌代謝内科

教授 及川 眞一

●はじめに●

脂質異常症の治療選択は原疾患に基づいて行われます。したがって、脂質異常症を惹起するもとの疾患、原疾患の存在を明らかにすることから始めなければなりません。このような続発性の高脂血症を出現させる原疾患に対する治療後、なお脂質異常症を認める例について治療を考慮することになります。それは動脈硬化発症リスクとしての脂質異常症に対する治療効果を期待して行うことになります。ここでは動脈硬化学会が刊行した「動脈硬化性疾患予防のための脂質治療ガイド2013」を中心にお話ししたいと思います。

●薬物療法の適応●

薬物療法を開始するときには、生活習慣の問題も考慮されなければなりません。生活習慣の改善を十分に行うことは治療の原則です。したがって薬物療法を考慮する際には、以下の基準を考慮して行うことが大切です。

- ① 生活習慣の改善を行っても、なお十分な脂質管理が得られない例では「絶対リスク」に応じた薬物療法を考慮します。この絶対リスクはガイドラインで示されています。
- ② この絶対リスクを参考にして、高リスク群と診断された例では薬物療法を考えます。すなわち、冠動脈疾患の既往例、家族性高コレステロール血症例では基本的に、薬物療法が必要と考えられます。これらの例においても薬物療法と同時に生活習慣の改善を進めることが大切です。
- ③ カテゴリー I であってもLDL-C \geq 180mg/dlを持続する例では薬物療法が考慮されます。すなわち、一次予防例では合併する病態の包括管理とともに、薬物療法による早期のLDL-C管理を開始することが考慮されます。
- ④ 若年者あるいは女性で絶対リスクが低い場合には、薬物療法は控えるべきであると考えられます。すなわち一次予防で絶対リスクが低い例では、生活習慣の改善を基本として診療します。
- ⑤ 以上のように脂質管理目標値はあくまでも目標値であり、薬物療法開始基準値ではな

いということを理解してください。これらは脂質異常症治療ガイド2013に示されているとおりです。

●薬物療法の原則●

LDL-Cの低下療法は様々な臨床介入研究の結果から、確立された脂質低下療法と考えられます。しかし、症例によってはLDL-Cがそれほど高値とならない例でも強力なスタチンが投与され、血清コレステロール値は軽度の低下しか認められない例も経験されます。LDL-Cの重要性が認識されていますが、症例の高脂血症診断が不正確なためにLDL-C高値として診断されている例が認められます。したがって、高脂血症の診断を的確に行い、LDL-C上昇のための高コレステロール血症であるか否かの見極めが必要となります。高LDL-C血症の有無を鑑別して、スタチン治療の適応となるか否かを考えることができます。また、薬物療法を積極的に行うべきかどうかの判断は一次予防、二次予防の考え方が重要です。一次予防についてはカテゴリー別の判断を参考にして薬物投与の是非を考えることができます。

●疾患別にみる薬物療法●

① II a型高脂血症としての高コレステロール血症

いわゆるII a型高脂血症というものはLDL-Cのみが異常高値となっているものです。LDL-C低下療法ではこのような例がスタチン治療の適応となります。このなかで最も重要な疾患は家族性高コレステロール血症、いわゆるFHです。この診断基準は「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年」の第9章に詳しく述べられています。LDL-C \geq 180mg/dlを示してもアキレス腱肥厚を示さない例を少なからず経験します。家族歴が不明である例（特に大都市在住の例）も多く、FHが疑われても、確診とならない例はまれではありません。このような例ではリスクチャートが有用であり、また、臨床的な動脈硬化診断を行って、そのリスクを考える必要があります。また、FHの診断基準にあてはまらず、必ずしも遺伝的な背景が明らかではない症例も認められます。このような例では診療ガイドラインを参考にして、集中的な治療を行うべきかどうかを判断することが必要となります。これらを総合的に判断し、LDL-Cの低下療法を積極的に行うかどうかを判断することが求められます。

② 複合型高脂血症、あるいはII b型高脂血症

このような例では多彩なリポ蛋白増加を示します。TC（総コレステロール）、TG（中性脂肪）ともに高値となるような、いわゆるII b型高脂血症と呼ばれるものです。このような病態ではVLDL、レムナント、LDL-Cが増加しています。このような例では一般的にHDL-Cは低下しています。このようなりポ蛋白組成から、LDL-C低下を期待してスタチンが用いられます。一方、このような高脂血症は続発性高脂血症として出現することが多く経験されます。慢性腎臓病、甲状腺機能低下症の存在に注意することが必要です。このような続発性高脂血症例では脂質低下薬の副作用が生じやすいと考えられ、薬物治療前に原疾患の有無を診断することは副作用を回避するためにも必須といえることができます。甲状腺機能低下によるものでは、機能が正常に維持されれば、脂質異常症も正常化するものです。

原発性高脂血症としては家族性複合型高脂血症、いわゆるFCHLを考慮します。この特徴は同一症例で経過中にⅡa型高脂血症、Ⅱb型高脂血症、Ⅳ型高脂血症など、多彩な高脂血症を呈するといわれています。食事の影響を受けやすく、多彩な変化はこのような要因が強いとも考えられます。したがって、薬物療法を開始する前には十分な食事療法を行い、その変動を見極めることが必要です。遺伝的な疾患として診断するには、脂質異常症治療ガイドに示したような基準で行うことが勧められています。

家族性複合型高脂血症の治療はLDL-Cが増加することがFHに準じて行うことが勧められています。食事療法を十分に行った後、スタチン、エゼチミブ、フィブラート、ニコチン酸誘導体などの併用療法も考慮されます。

③ Ⅲ型高脂血症

Ⅲ型高脂血症も続発性に出現することがあります。慢性腎臓病CKDなどが原因で出現する高脂血症では腎機能の正常化を得ることは困難です。CKDが原疾患であっても脂質低下薬の投与が考慮されます。甲状腺機能低下症では、正常甲状腺機能となった後の脂質値をみて薬物療法を考えることとなります。

家族性Ⅲ型高脂血症は遺伝的な背景を持った脂質異常症ですが、食事療法に対する反応性は良いとされています。この病態では一般的にLDL-Cは増加しません。したがってスタチンが第一選択薬となるかどうかについては議論のあるところですが、一般的にはフィブラート薬剤が第一に選択されます。その後のリポ蛋白・脂質プロフィールを検証し、また、動脈硬化性疾患の有無を確認するなど、個々の症例のリスクを考慮してスタチンなどを積極的に用いるかどうか検討される例があります。

④ 高カイロミクロン血症

カイロミクロンが増加する原因として糖尿病、過食などが挙げられます。特に食事性の因子を考慮するためには厳密な空腹時採血—前夜の過食、飲酒を避け、10~12時間絶食の後に検査すること、また午前中の検体について検討することが望ましいと思われます。一般的にTG \geq 500mg/dlではTCも増加し、高カイロミクロン血症が考えられます。しかし、高カイロミクロン血症と考えられる症例のなかに家族性Ⅲ型高脂血症も存在します。すなわち、家族性Ⅲ型高脂血症でも、食事性の影響が強ければカイロミクロン主体の高脂血症となります。このようなことから診断には注意が必要です。高カイロミクロン血症で認められる高コレステロール血症はLDL-Cの増加ではなく、カイロミクロン-コレステロールとカイロミクロン・レムナントの増加による高コレステロール血症です。したがって、スタチンの適応はありません。一方、食事療法によってTGが低下すると、経過の中でLDL-Cが上昇する例が経験されます。このような例ではガイドラインに沿って計画的な治療を考慮することとなります。

家族性高カイロミクロン血症では家族性リポ蛋白リパーゼ欠損症、アポリポ蛋白CⅡ欠損症、原発性Ⅴ型高脂血症を区別して考えます。原発性Ⅴ型高脂血症ではLPLやアポCⅡに異常を認めない例で高カイロミクロン血症を来す例を指しますが、食事性因子の関連性を正確に排除することが必要です。LPL異常、アポCⅡ異常による家族性高カイロミクロン血症

では薬剤効果は期待できません。食事療法によって急性膵炎を回避することが診療の目標となる。妊娠を希望する女性については、さらに厳密な食事療法が必要となります。

●まとめ●

脂質異常症治療薬の特性と副作用について整理しておく必要があります。本日は脂質異常症の病態を見据えた薬剤選択の考え方をお話ししました。単に脂質値の高低で薬剤を選択することは薬剤の特性を引き出すことができず、また副作用を招きやすいことを理解すべきです。病態に応じた薬剤選択と脂質低下療法の最終目標である臓器障害の防止を目指した治療法を考慮して、診療にあたりたいと考えています。