

第4回 動脈硬化予防啓発分科会シンポジウム

「脂質異常症の薬物治療」

今井 靖

自治医科大学 臨床薬理学兼循環器内科学
教授



Smart Wellness Community



スマート ウェルネス コミュニティ 協議会

脂質異常症に対する薬物療法

自治医科大学 薬理学講座 臨床薬理学部門
内科学講座 循環器内科学部門
今 井 靖

自治医科大学 今井 靖

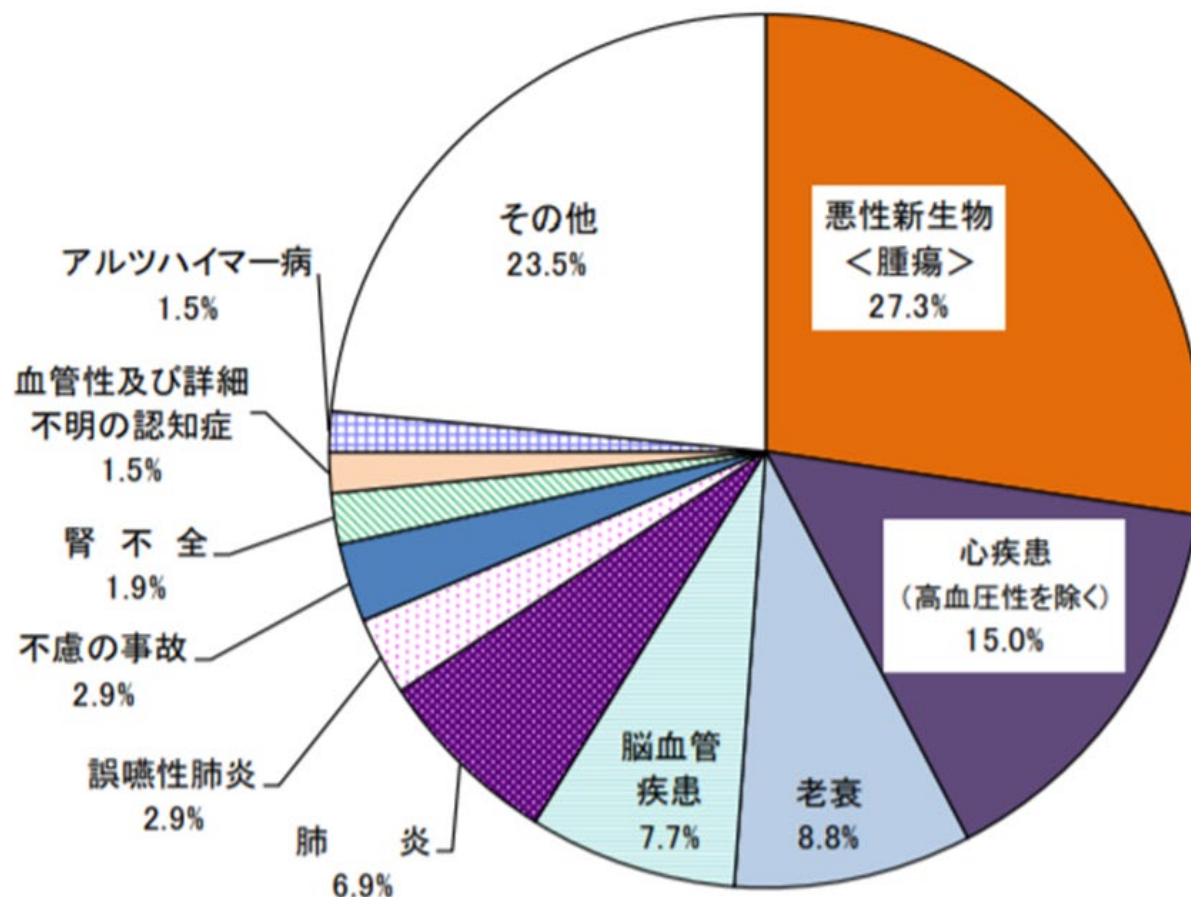
発表者の COI 開示

本発表につきまして開示すべきCOI関係にある
企業等はありません

日本人口動態統計 2019

厚生労働省資料より

図5 主な死因の構成割合（令和元年(2019)）

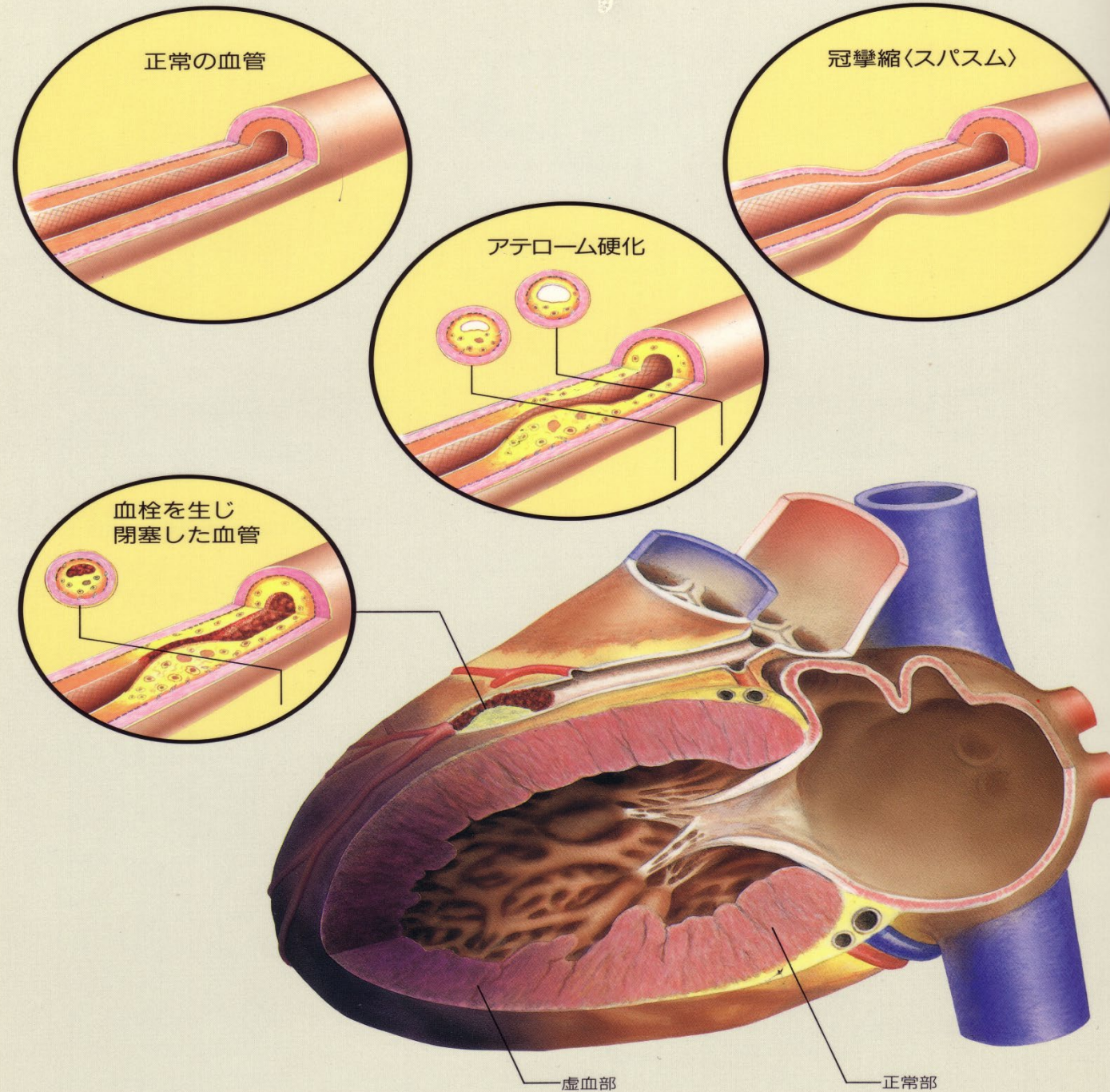


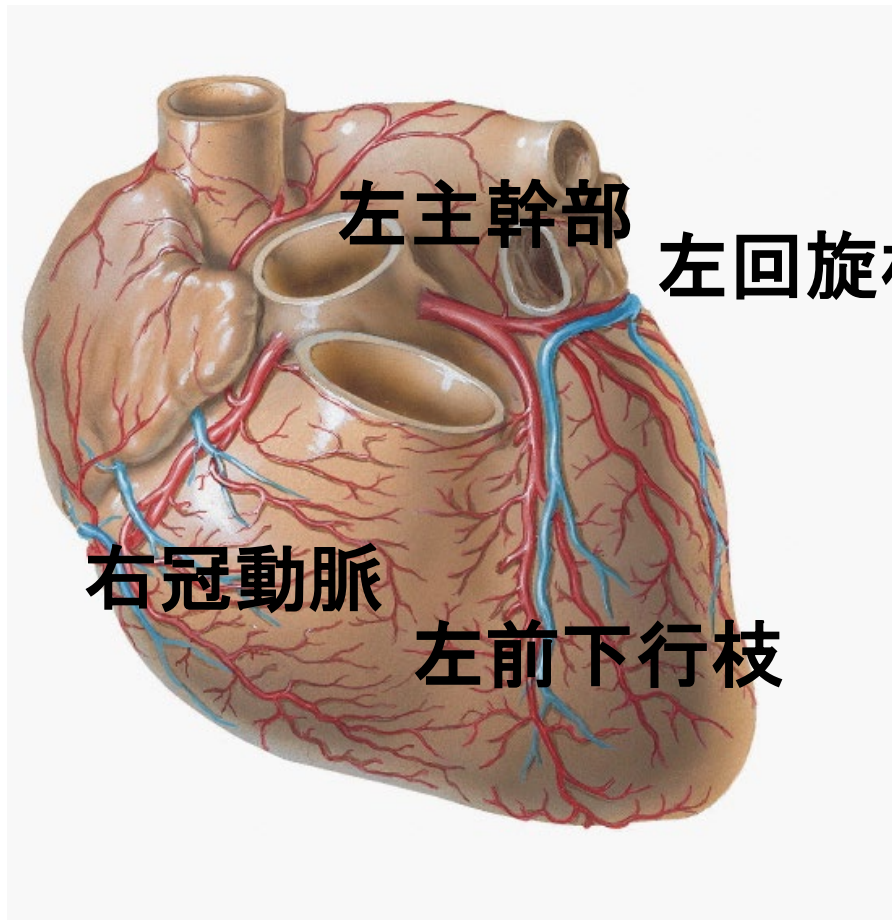
本邦の循環器診療の実態 2019

JROAD(The Japanese Registry Of All cardiac and vascular Diseases)

日本循環器学会ホームページ 資料より引用

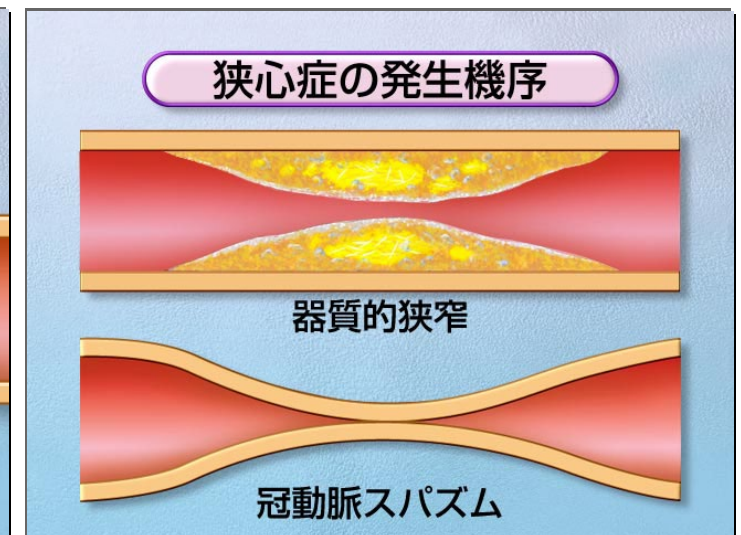
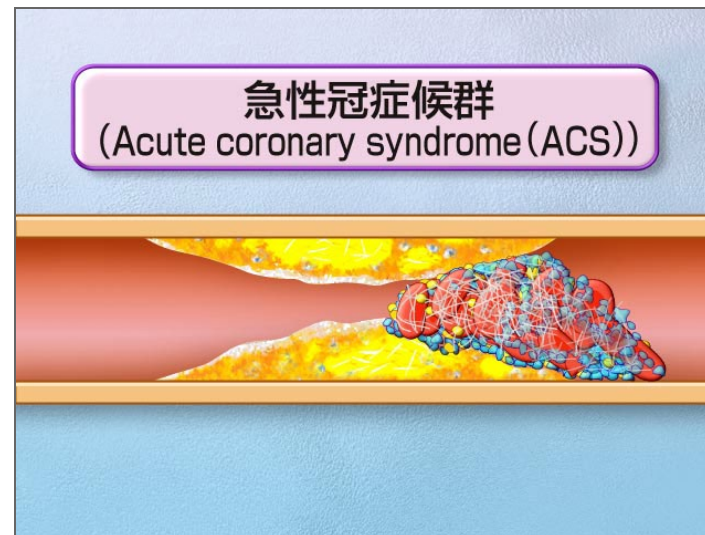
急性心筋梗塞	75,733	(6,442)
心不全(入院)	289,599	(22,999)
急性大動脈解離	23,630	(2,893)
冠動脈造影	490,728	
PCI(冠動脈インターベンション)	271,090	
緊急PCI	78,420	





＜狭心症の代表的な症状＞

- ・ 胸が万力で挟まれる
- ・ 胸が締めつけられる
- ・ 胸が圧迫される

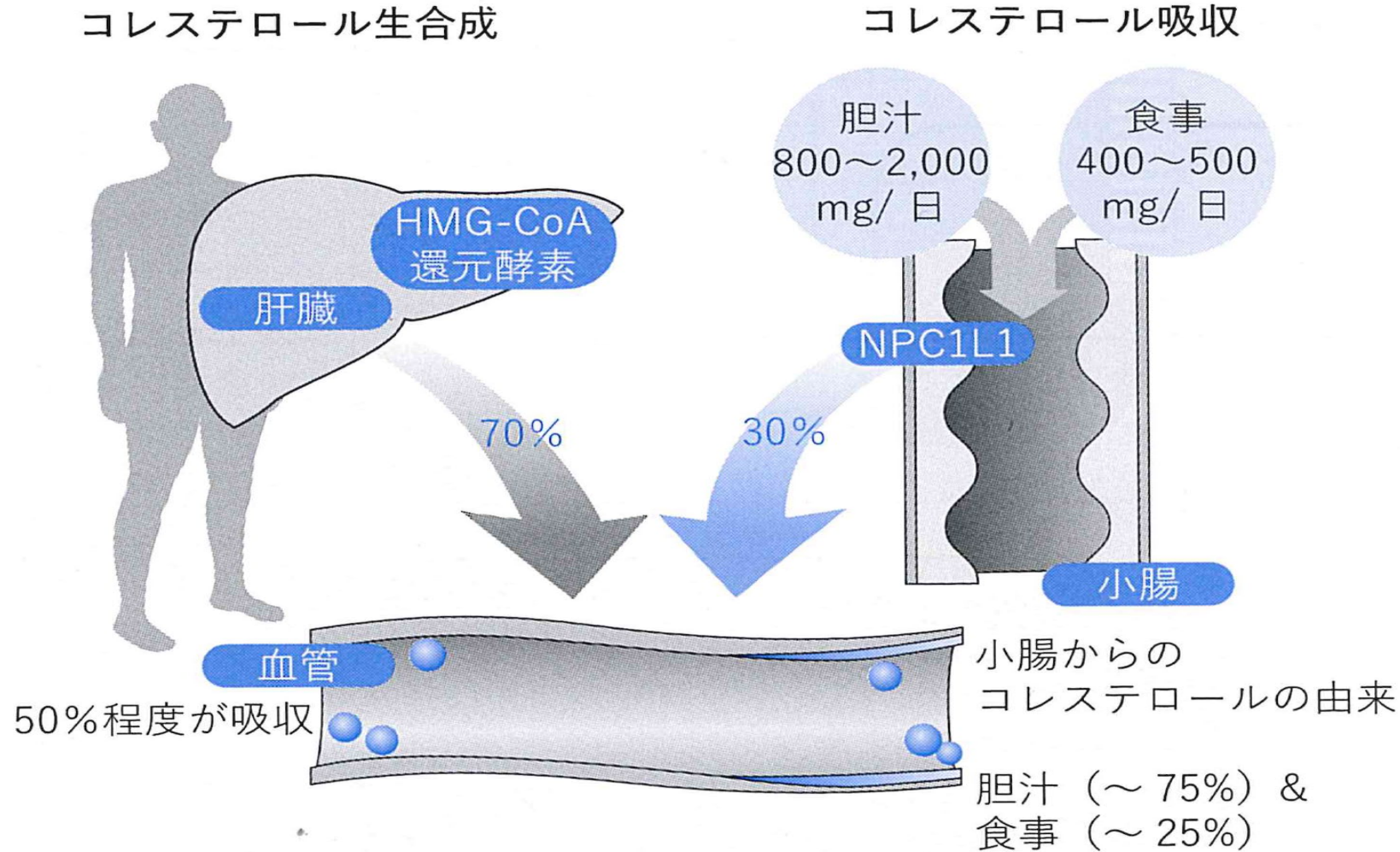


脂質異常症の管理目標

治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値 (mg/dL)			
		LDL-C	Non-HDL-C	TG	HDL-C
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	<150 (空腹時) *** <175 (随時)	≥40
	中リスク	<140	<170		
	高リスク	<120 <100*	<150 <130*		
二次予防 生活習慣の是正とともに薬物治療を考慮する	冠動脈疾患またはアテローム血栓性脳梗塞（明らかなアテローム****を伴うその他の脳梗塞を含む）の既往	<100 <70**	<130 <100**		

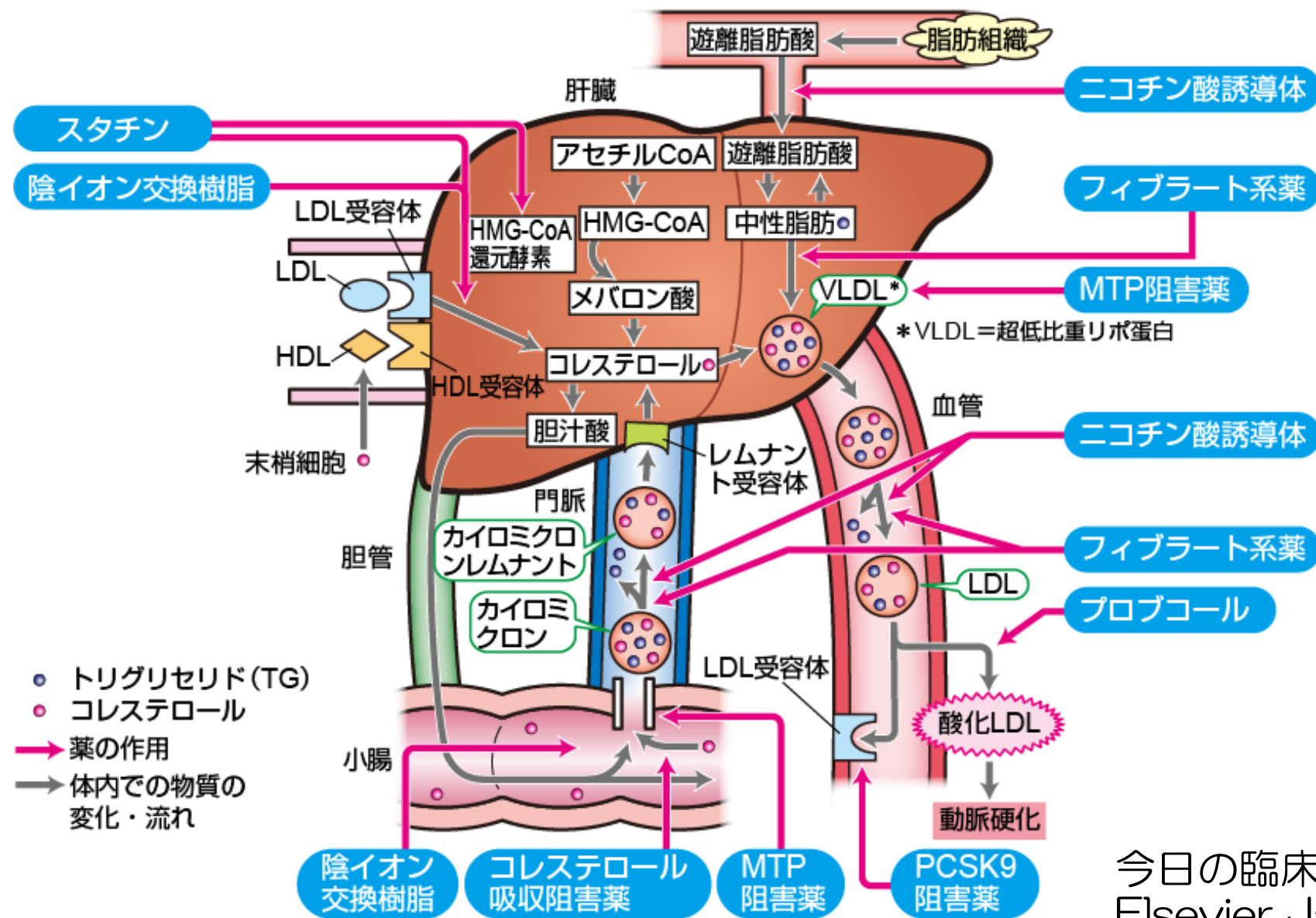
動脈硬化性疾患予防のための
脂質異常症診療ガイド 2023

コレステロールは食事よりも体内での合成される方が多い



引用 健康寿命を考えた日常頻用薬の選び方・使い方
藤村昭夫先生 企画編集 診断と治療社2024

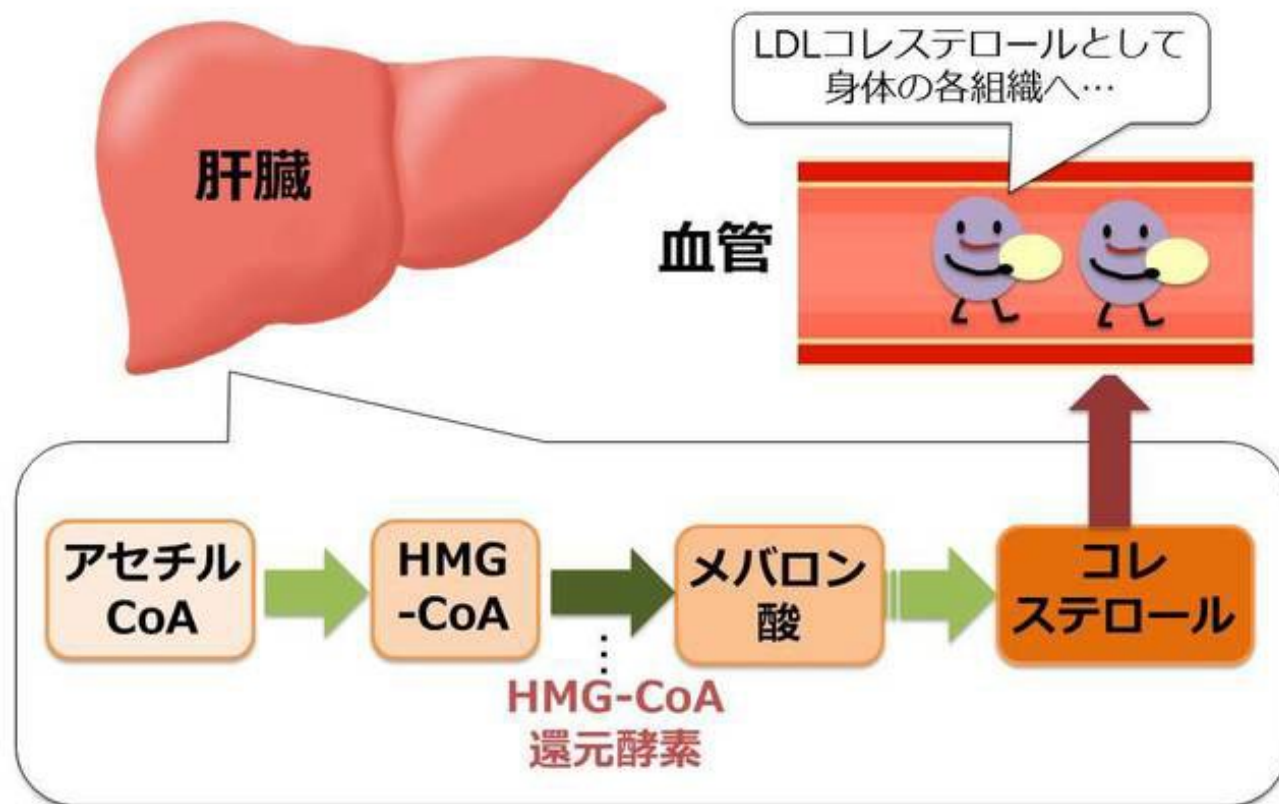
脂質異常症 治療薬一覧



今日の臨床サポート
Elsevier Japan より引用

スタチン HMG-CoA還元酵素阻害薬

体内でつくられるコレステロール



HMG-CoAをメバロン酸に変換する **HMG-CoA還元酵素**を阻害し、肝細胞内でのコレステロール合成を抑制することにより**SREBP-2**を活性化。

その結果、LDL受容体の合成を亢進させ、LDLの取り込みを増やし、血中LDLコレステロールを低下させる。

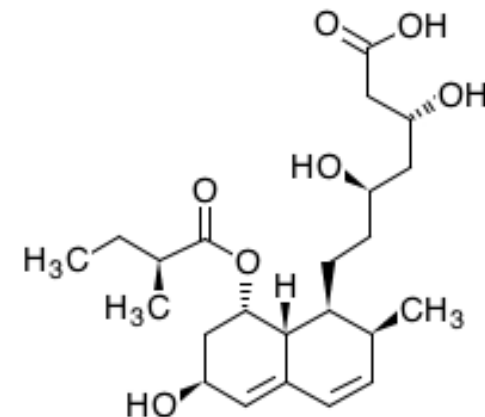
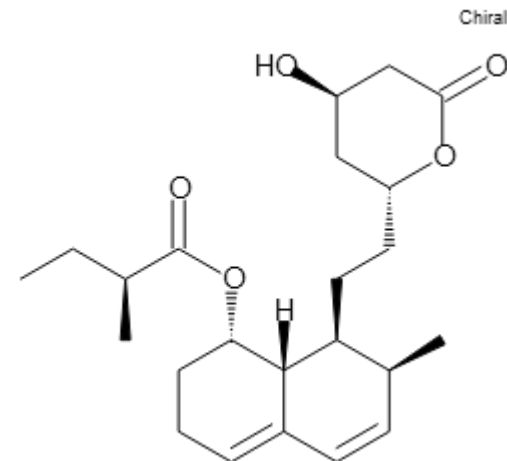
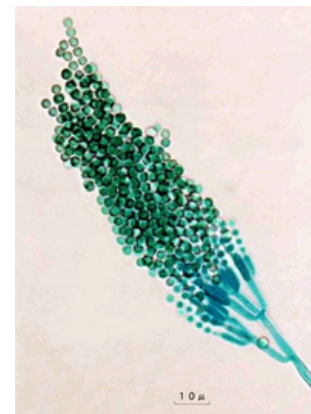
動脈硬化の“ペニシリン”

スタチンの発見 遠藤 章 博士

三共製薬研究所研究員であった1971年から1973年の2年間で6千株もの菌類を培養

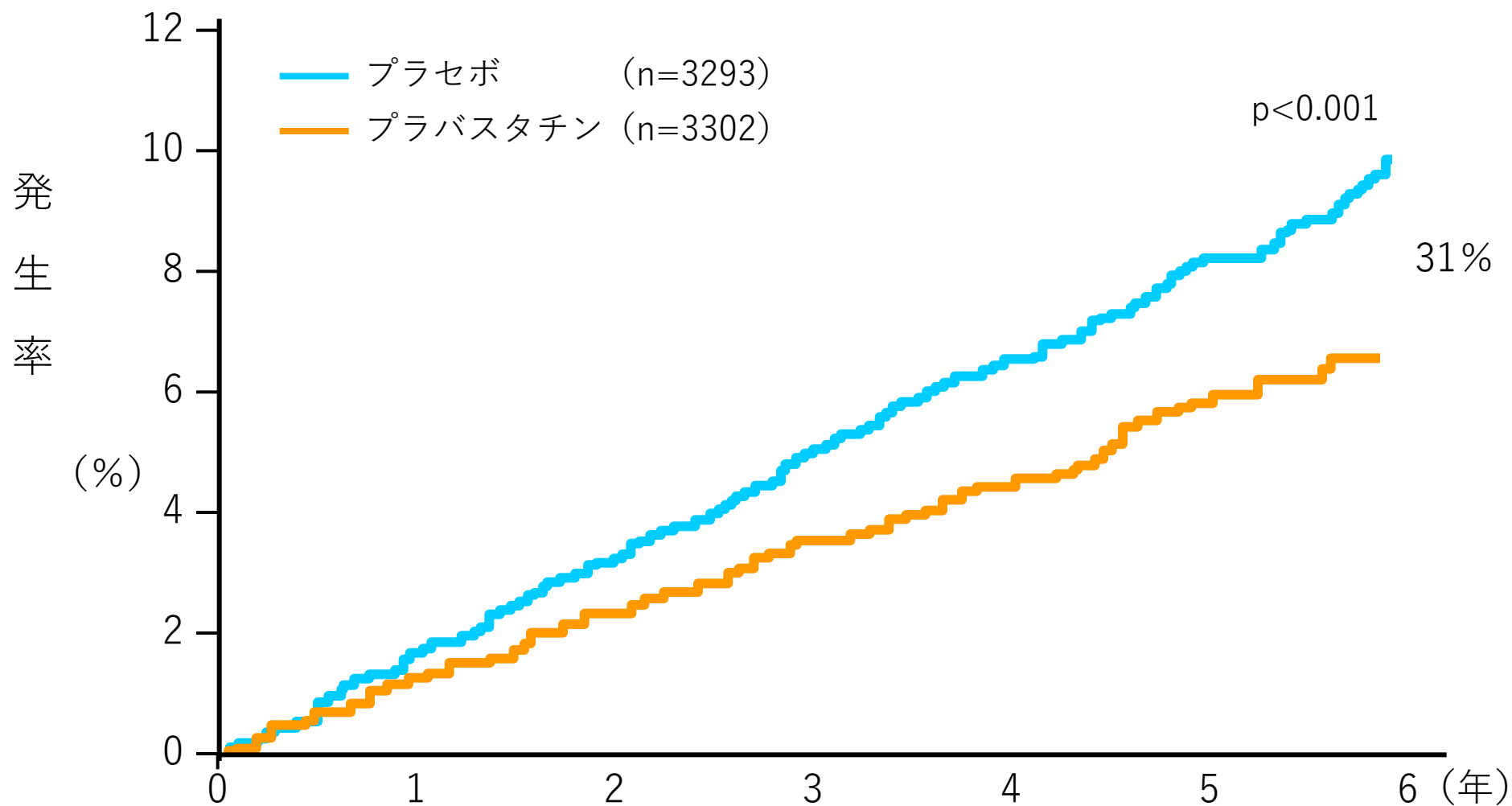
青カビの一種 *Penicillium citrinum* が作る物質からコンパクチン（メバスタチン）を発見

ここから類似する化合物プラバスタチン（メバロチン）を三共製薬株式会社が発売



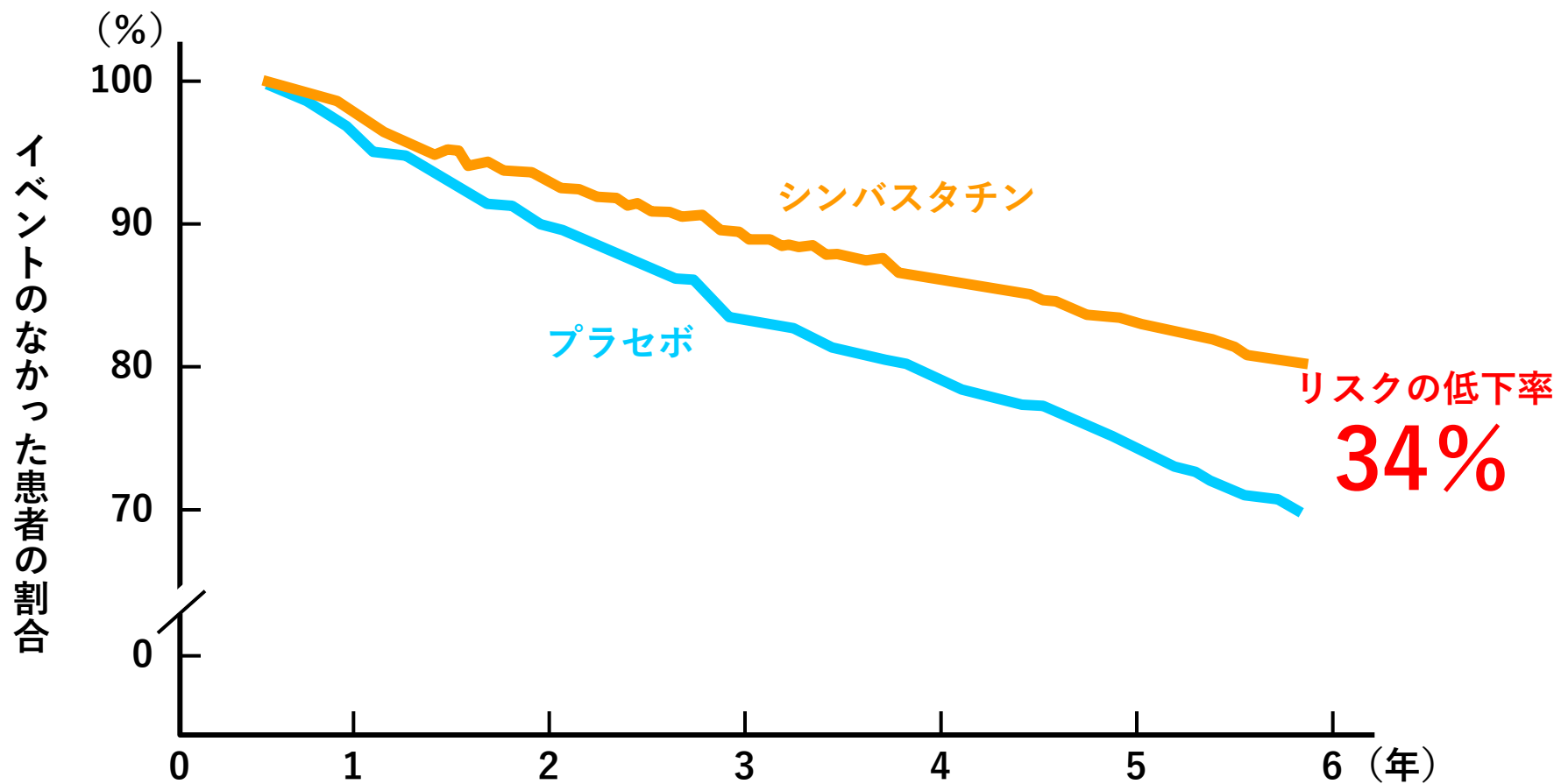
D08410

プラバスタチンは生命予後を改善する 非致死性心筋梗塞と冠動脈疾患死の発生率



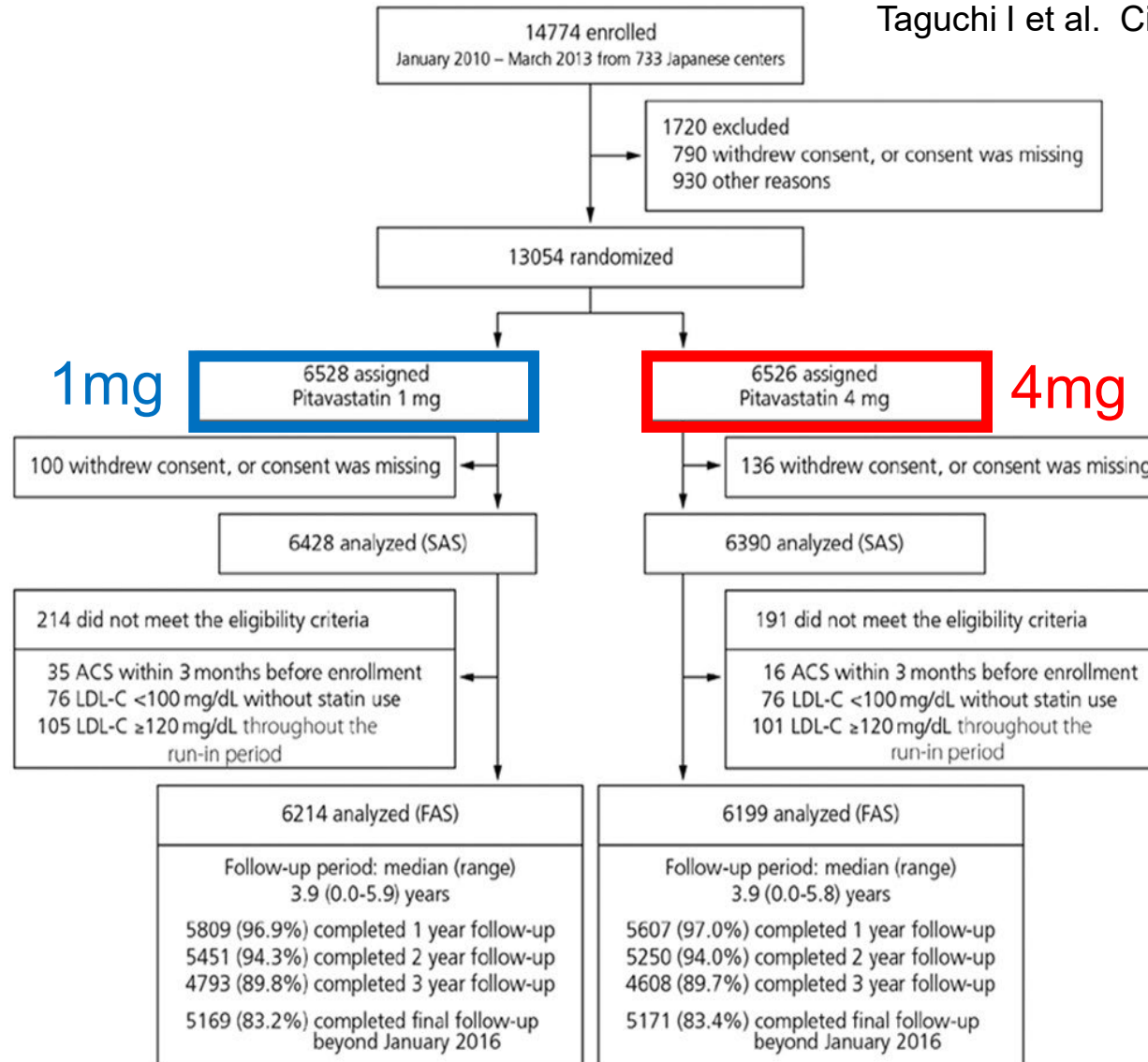
Shepherd, J., et al.: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group, New England Journal of Medicine, 1995; 333(20): 1301-1307, Fig.2を一部改変

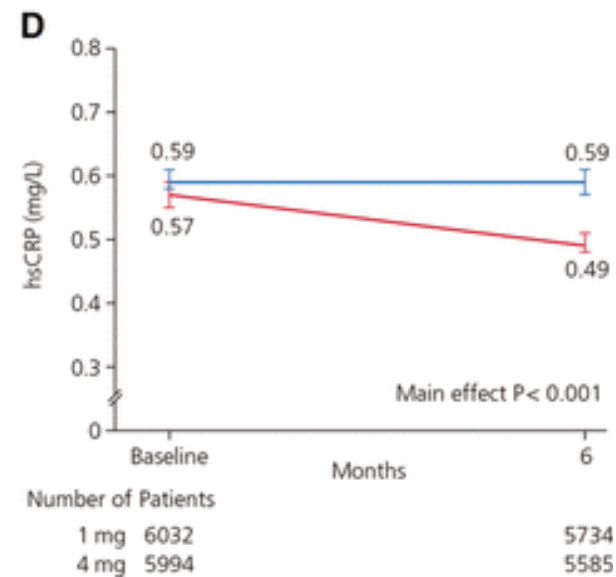
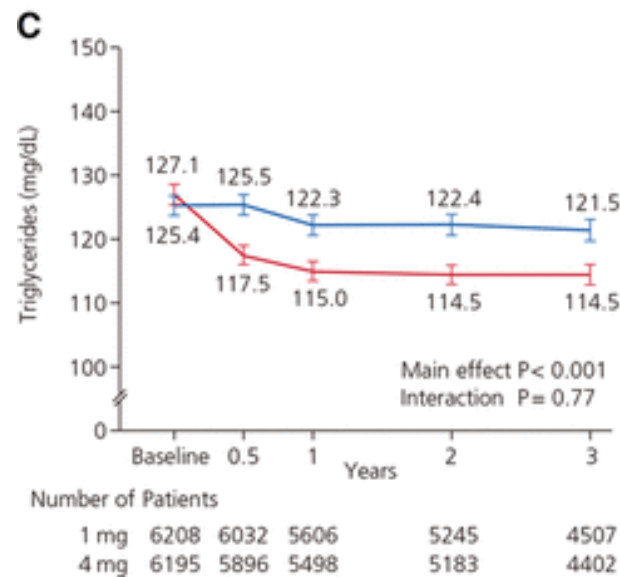
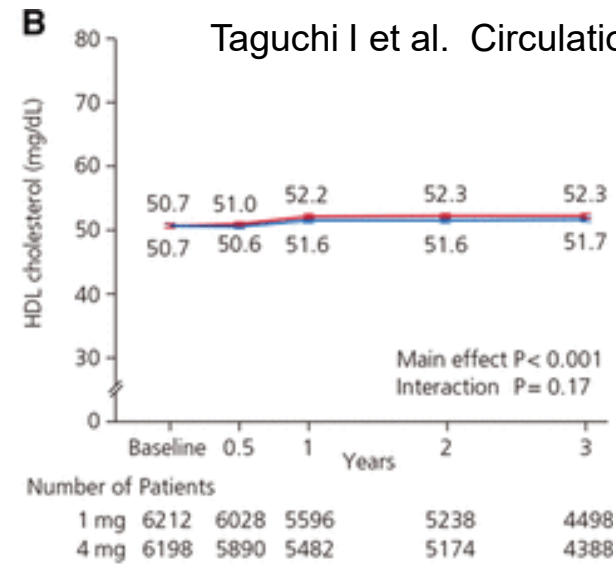
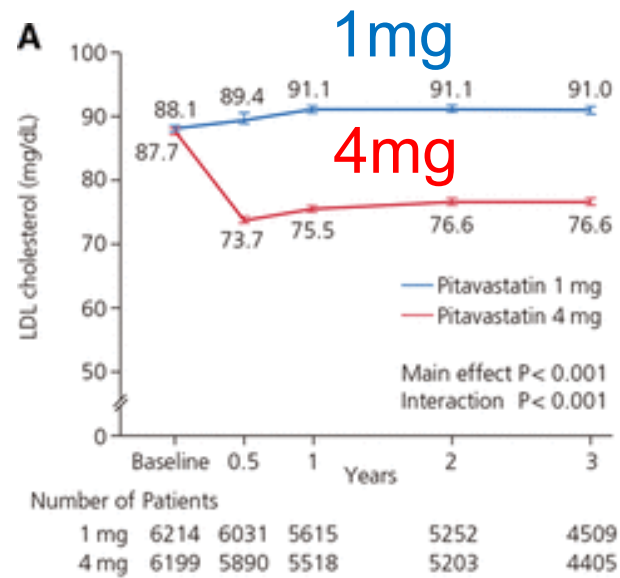
主要冠動脈イベント



重大な心臓病予防には高用量スタチンが低用量スタチンに優れる ピタバスタチン 1mg vs 4mg の比較

Taguchi I et al. Circulation.2018; 137:1997-2009

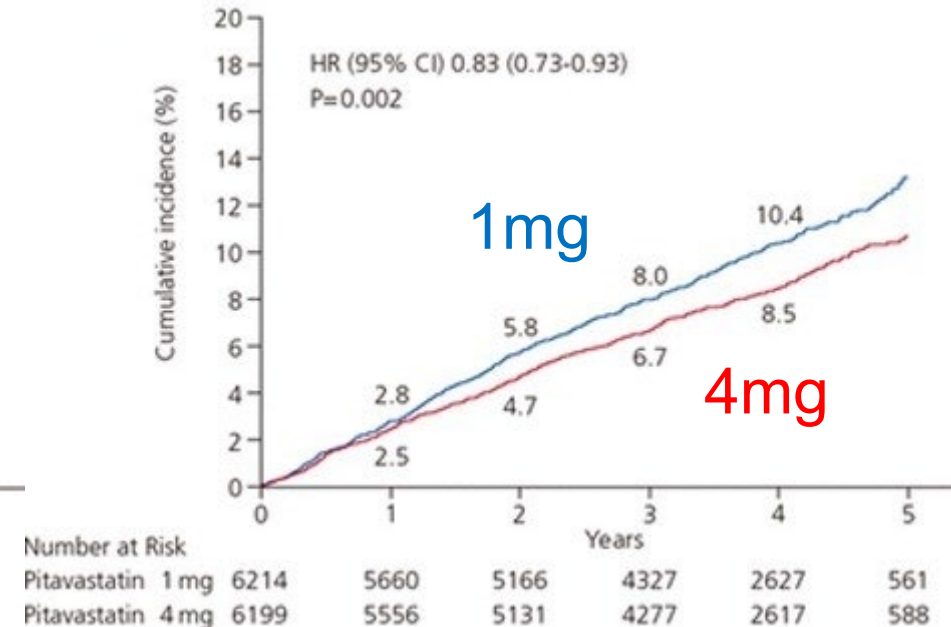
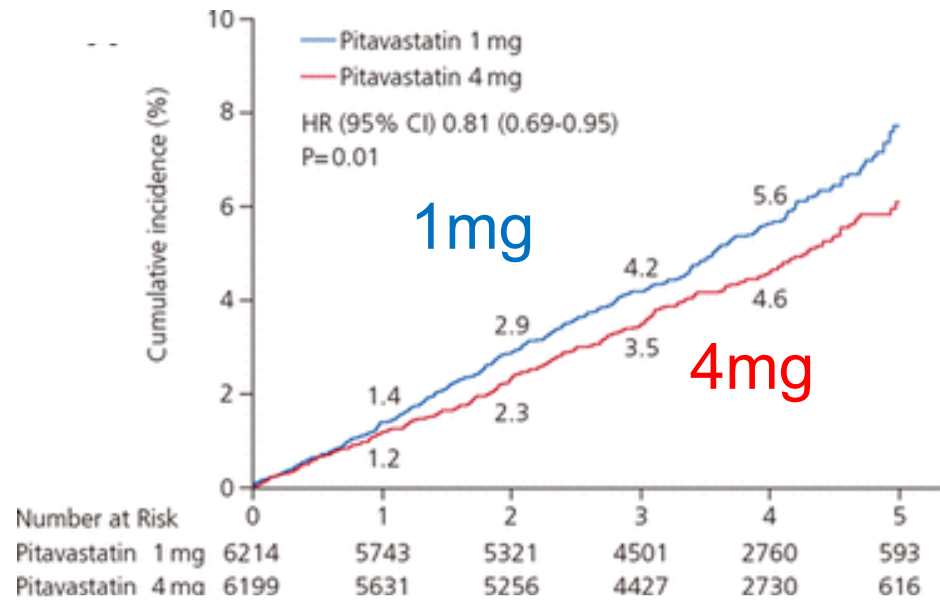




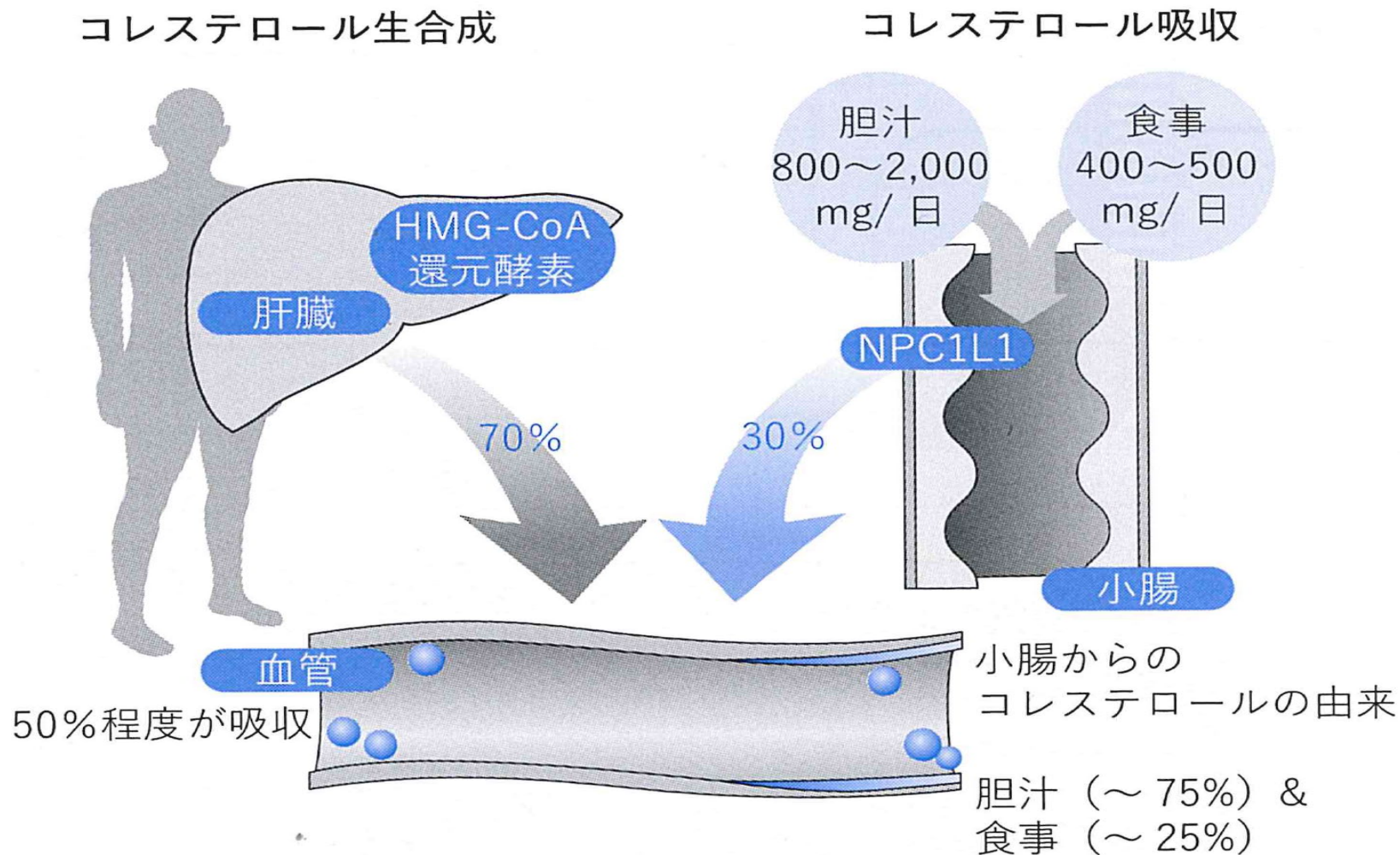
重大な心臓病予防には高用量スタチンが低用量スタチンに優れる ピタバスタチン 1mg vs 4mg の比較

cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal ischemic stroke, or unstable angina requiring emergency hospitalization

cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal ischemic stroke, or unstable angina requiring emergency hospitalization + **REVASCULARIZATION**



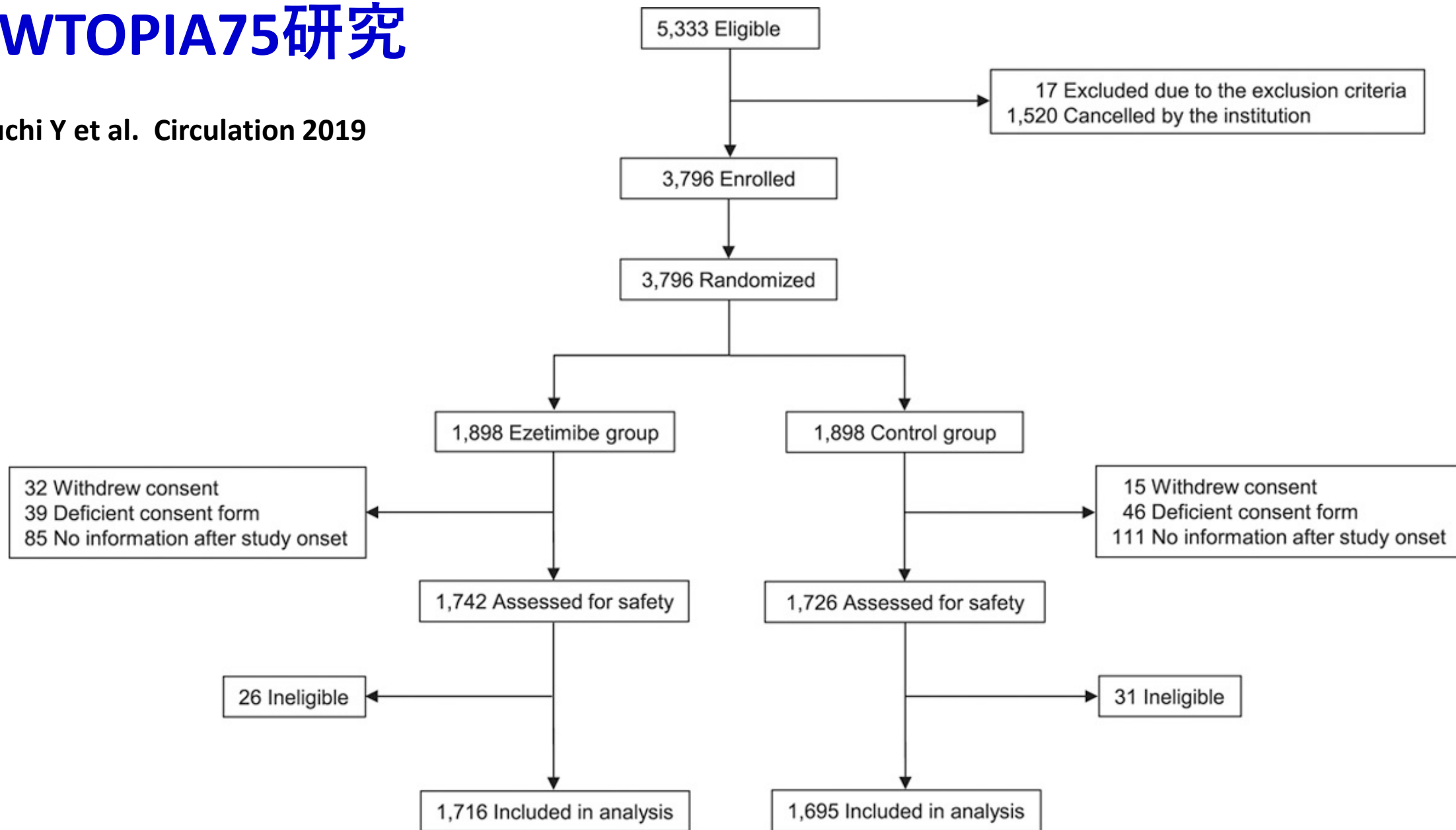
コレステロール吸収抑制薬： 小腸コレステロールトランスポーター阻害薬エゼチミブ



引用 健康寿命を考えた日常頻用薬の選び方・使い方
藤村昭夫先生 企画編集 診断と治療社2024

EWTOPIA75研究

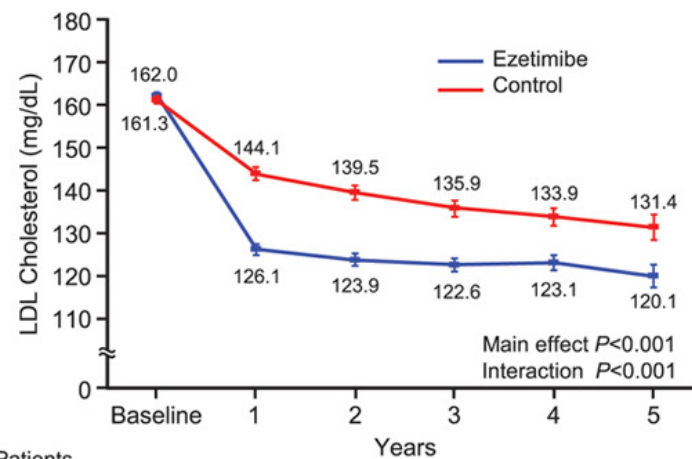
Ouchi Y et al. Circulation 2019



EWTOPIA75研究

Ouchi Y et al. Circulation 2019

A

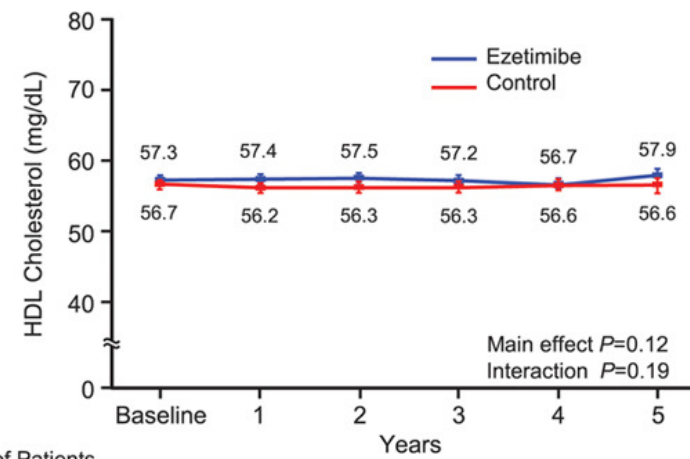


Number of Patients

Ezetimibe
Control

1700	1489	1245	1009	685	311
1685	1464	1227	1023	706	314

B

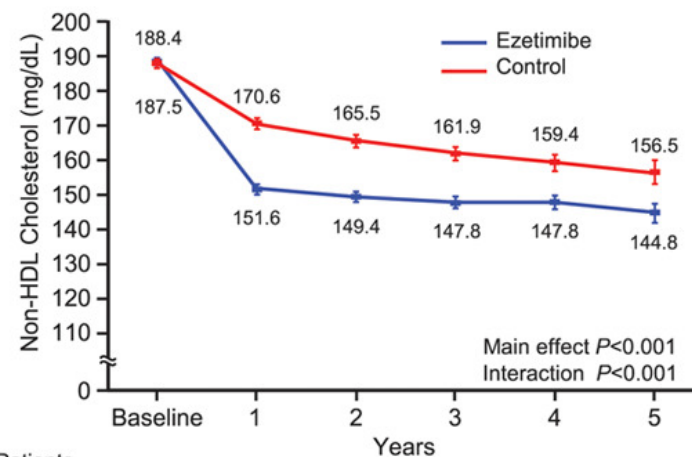


Number of Patients

Ezetimibe
Control

1700	1508	1259	1018	701	318
1685	1484	1244	1028	718	319

C

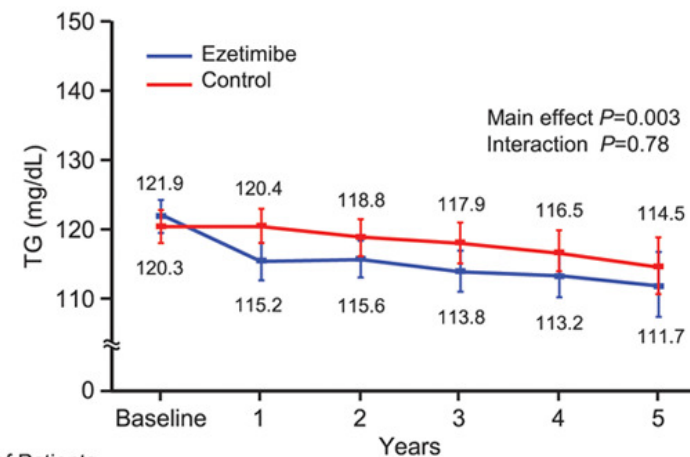


Number of Patients

Ezetimibe
Control

1700	1490	1247	1009	687	311
1685	1466	1230	1024	707	314

D



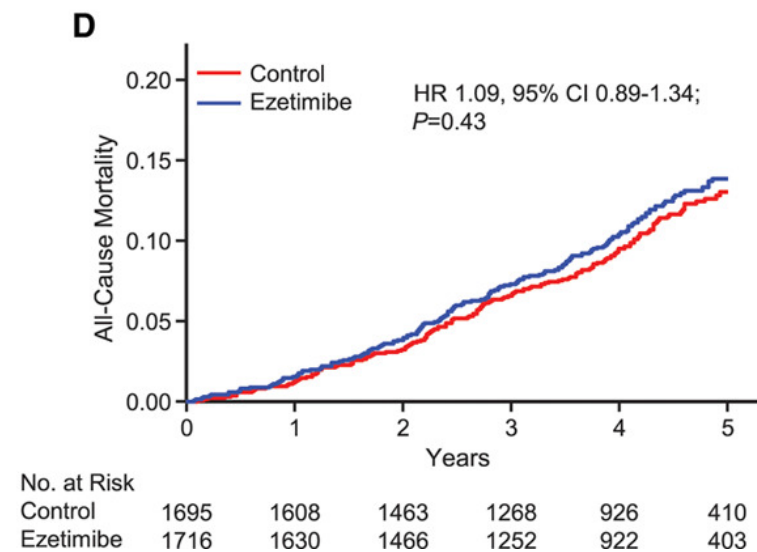
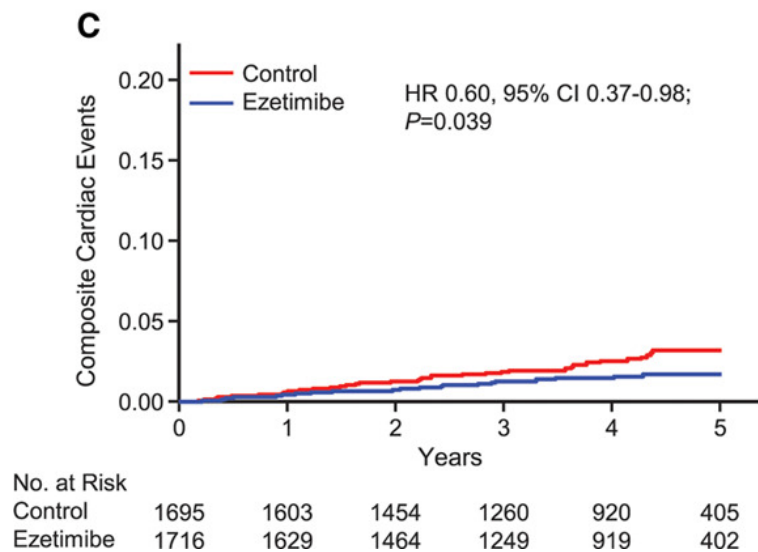
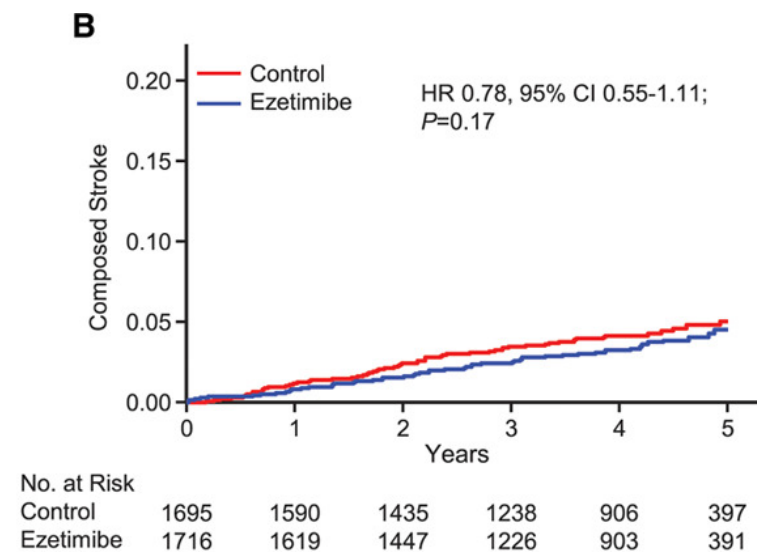
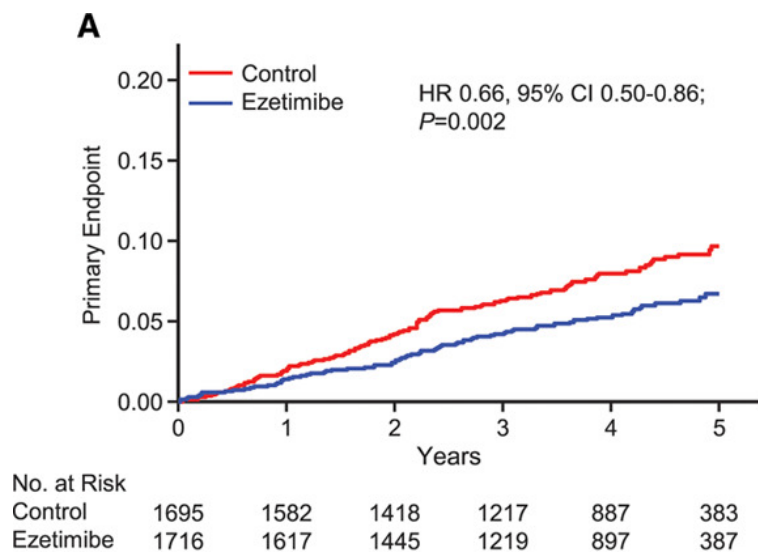
Number of Patients

Ezetimibe
Control

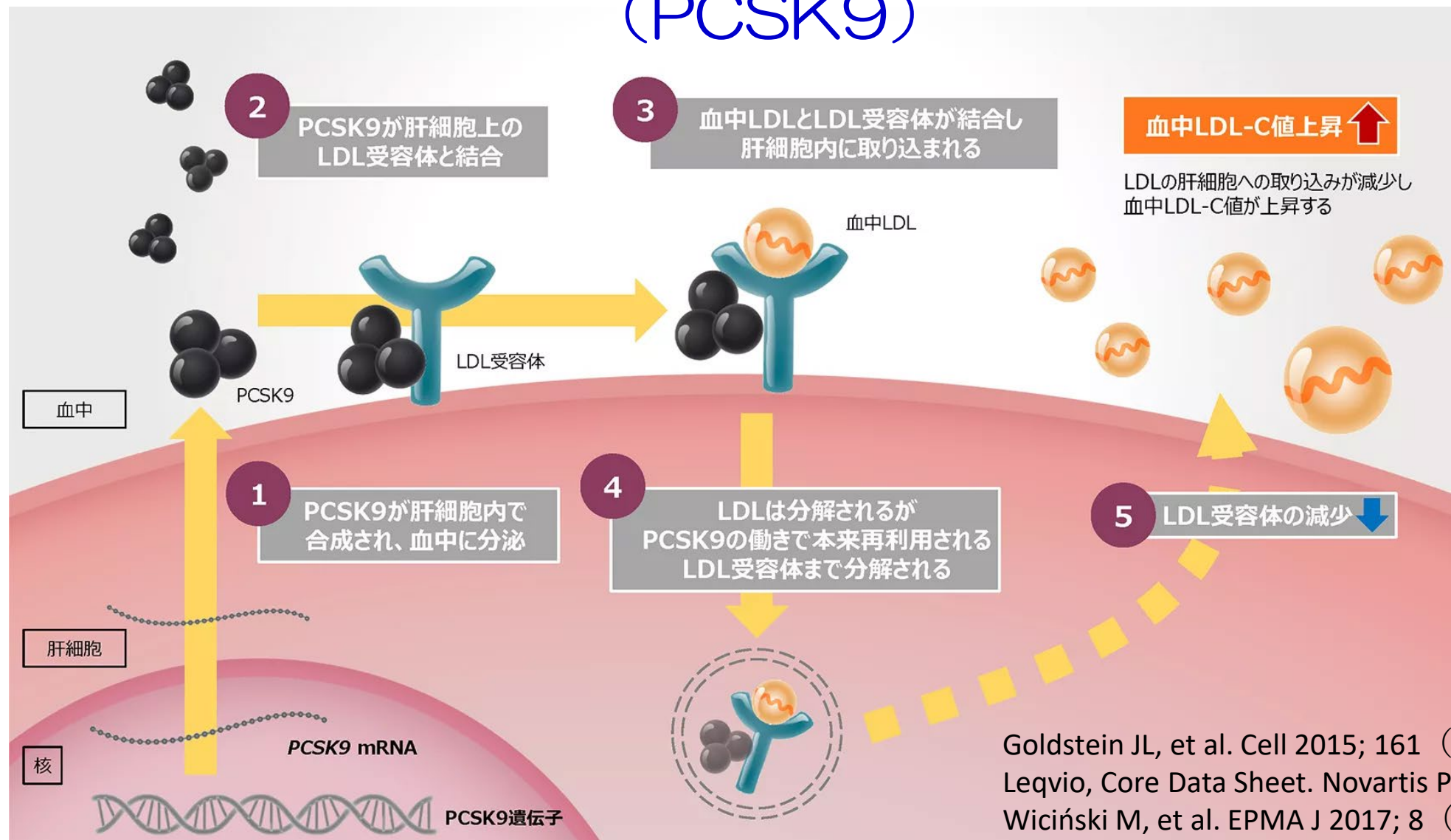
1700	1507	1258	1019	699	317
1685	1484	1242	1029	717	321

EWTOPIA75研究

Ouchi Y et al. Circulation 2019

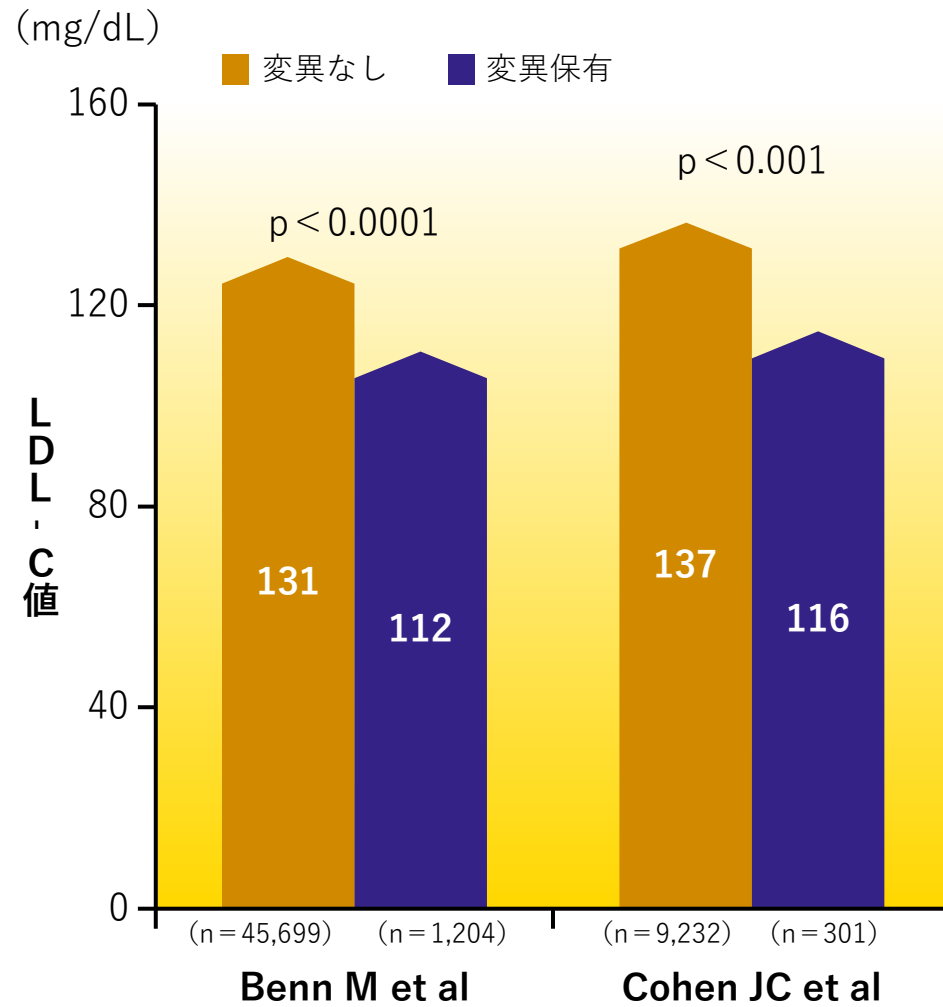


プロ蛋白質転換酵素サブチリシン/ケキシン9型 (PCSK9)

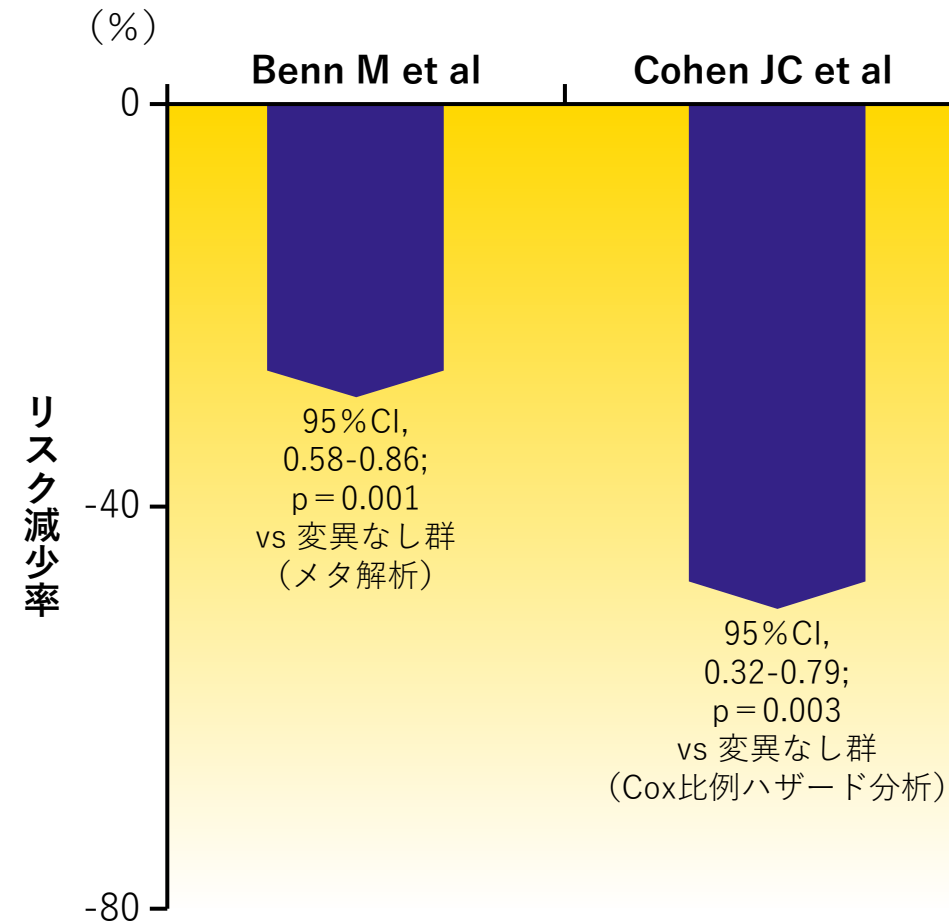


Goldstein JL, et al. Cell 2015; 161 (1) : 161-172.
 Leqvio, Core Data Sheet. Novartis Pharma AG; 2020.
 Wiciński M, et al. EPMA J 2017; 8 (4) : 391-402.
 Mach F, et al. Eur Heart J 2020; 41 (1) : 111-188.
 Khvorova A. N Engl J Med 2017; 376 (1) : 4-7.

PCSK9遺伝子変異有無別 平均LDL-C値



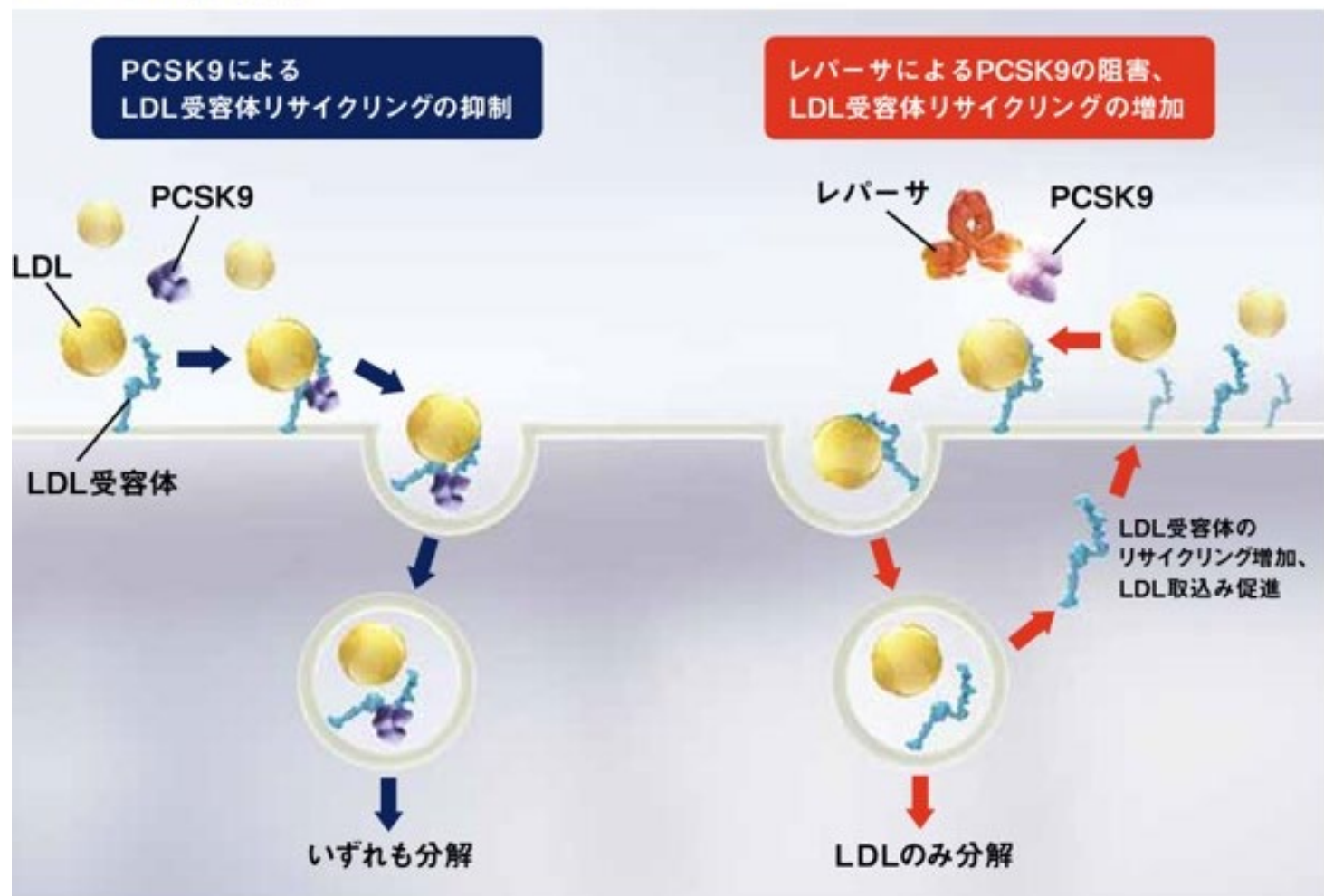
PCSK9遺伝子変異例の 虚血性心疾患発症リスク



Benn M et al.: J Am Coll Cardiol 55:2833-2842, 2010
Cohen JC et al.: NEJM 354 :1264-1272, 2008

抗体医薬 抗PCSK9抗体

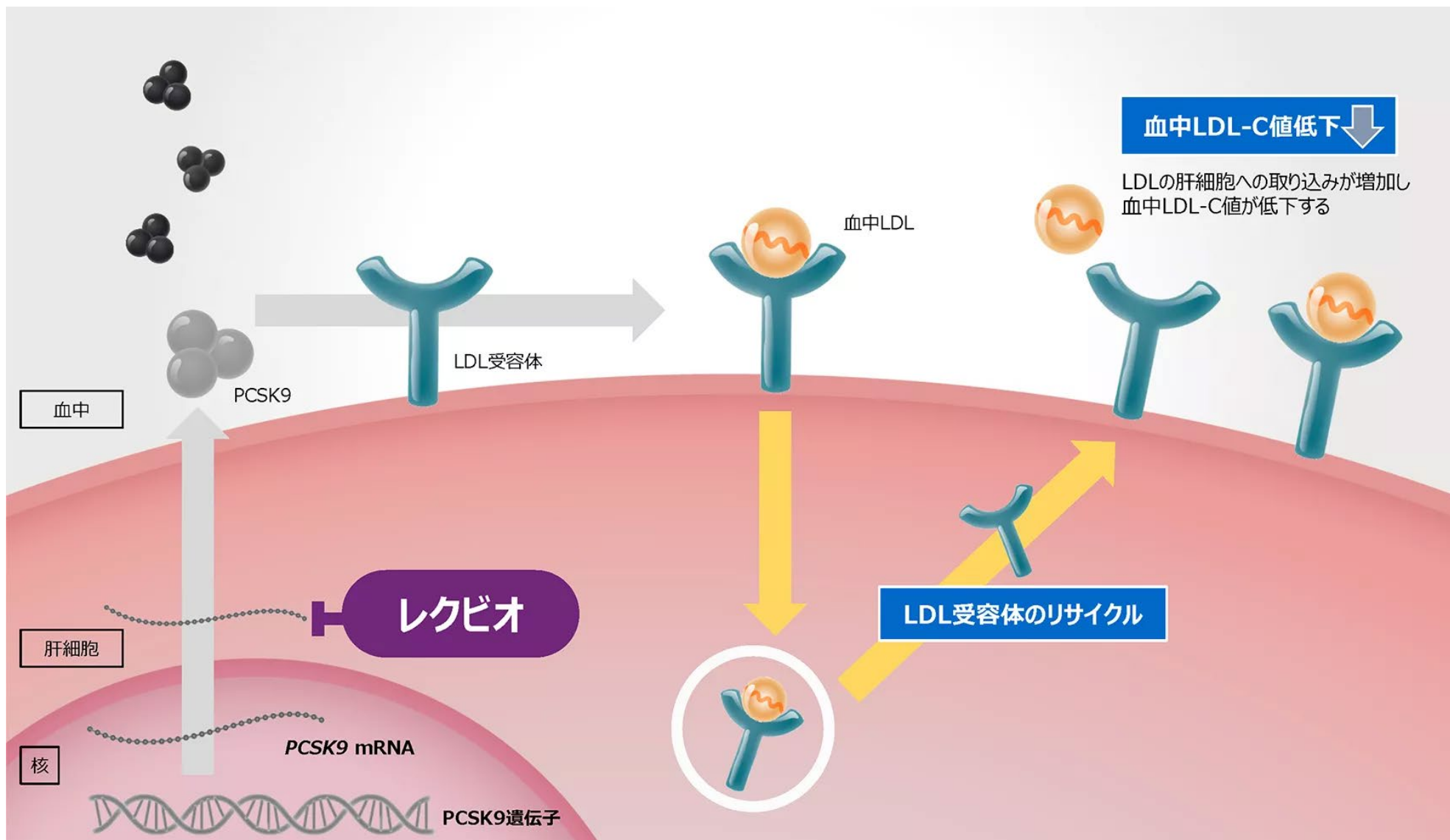
レパーサの作用機序



【監修】国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター 理事長* 荒井 秀典 先生

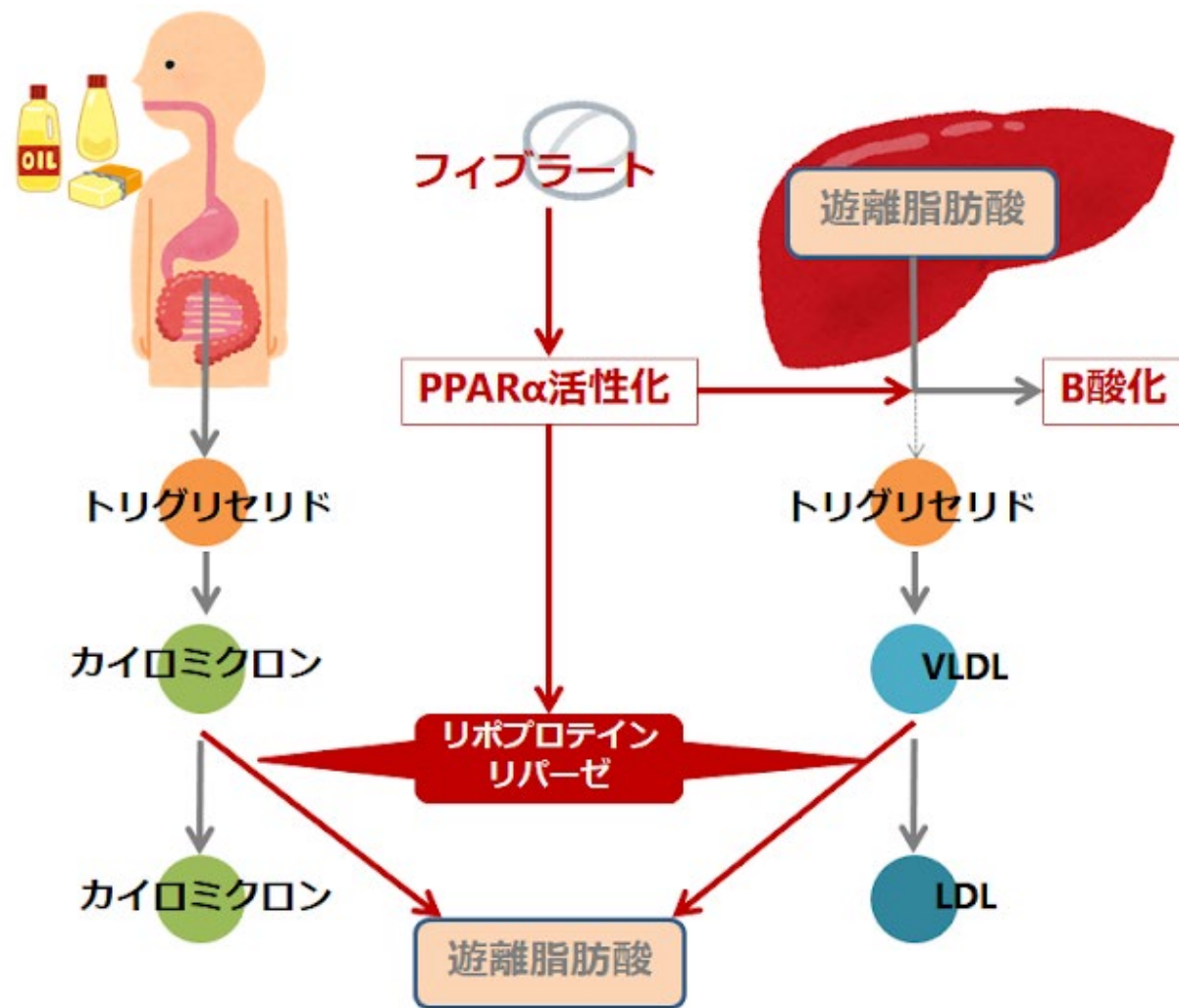
*: ご所属・役職名等は2024年8月時点のものです。

PCSK9遺伝子の抑制：siRNA製剤



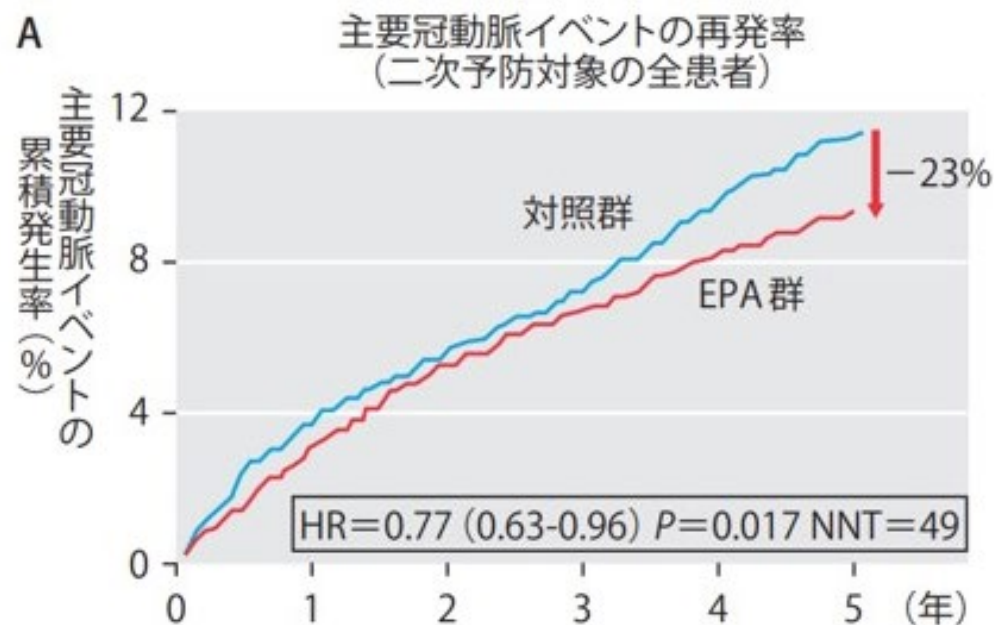
フィブラート製剤

中性脂肪・コレステロールともに低下させる

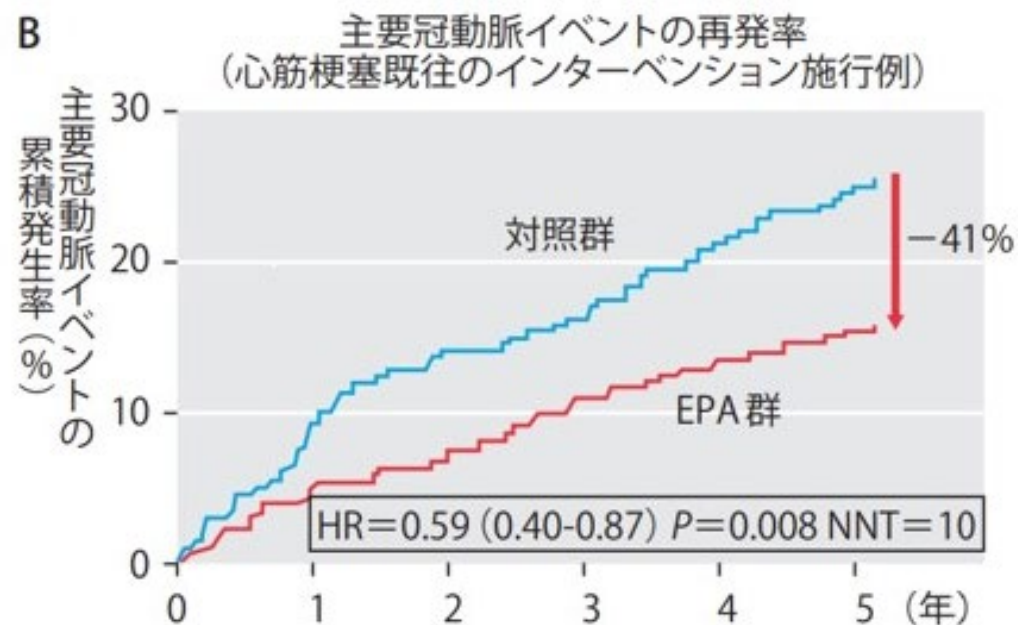


EPA製剤 JELIS研究

日本人を対象とした二次予防のエビデンス



症例数	観察期間						
	対照群	1,841	1,727	1,658	1,592	1,514	1,450
EPA群	1,823	1,719	1,638	1,566	1,504	1,442	



症例数		観察期間						
		対照群	EPA群	247	218	205	196	182
		247	218	205	196	182	171	
		EPA群	290	268	258	240	227	217

プロブコール

ポイント（薬理・病態）：

- 1.LDL-Cとともに、HDL-Cも下げる効果がある。LDL-Cの低下効果は15～25%程度である。
- 2.大規模試験の結果が存在しないため、スタチンなどが使えない症例で用いられる。

同種・同効薬の特徴：

- 1.LDL-Cは軽度下げ、HDL-Cを中等度下げる効果を持つ。

陰イオン交換樹脂（レジン）

ポイント（薬理・病態）：

- 1.陰イオン交換樹脂（レジン）は、腸管にある胆汁酸が再び肝臓に戻るとき、薬が胆汁酸と結合して腸管での再吸収を阻害し腸肝循環を阻害することにより血液中的のコレステロールの胆汁酸への変換・排泄を促進する。
- 2.通常、高LDL-C血症治療の第1選択薬はスタチンだが、スタチンが使用しにくい状況（妊婦、妊娠の可能性のある女性、小児など）ではレジンや小腸コレステロールトランスポート阻害薬なども第1選択薬となる。
- 2.服用量が多いのでコップ半分以上の水で服用する。服用が困難なためコンプライアンスに注意が必要である。
- 1.大規模臨床試験にて、冠動脈疾患の抑制効果が認められている。
- 2.また、レジンとスタチンを併用することによりスタチンのLDL-C低下効果が増強されることが知られている。
- 3.現在、コレスチラミン（クエストランなど）、コレスチミド（コレバインなど）等が発売されている。

同種・同効薬の特徴：

- 1.LDL-Cを中等度下げ、HDL-Cを軽度上昇させる効果がある。

ニコチン酸系薬

ポイント（薬理・病態）：

- 1.血中に存在する脂質の1つである遊離脂肪酸は、脂肪組織から放出されTGに変わっていく。ニコチン酸誘導体は脂肪の分解を抑制して遊離脂肪酸を減らし、その放出を少なくすることでTG値を下げる。
- 2.LDL-C、TG、リポ蛋白（a）を下げる効果があるため、高LDL-C血症、高TG血症、レムナントリポ蛋白が増加する脂質異常症に効果がある。ニコチン酸誘導体3.0 g/日の投与でTGは26%低下する。
- 3.現在、ヘプロニカート（ヘプロニカートなど）、ニコモール（コレキサミンなど）、ニセリトロール（ペリシットなど）、ニコチン酸（ナイクリンなど）、ニコチン酸アミド（ニコチン酸アミドなど）が発売されている。

同種・同効薬の特徴：

- 1.TGを中等度下げ、HDL-Cを軽度上昇させる効果を持つ。LDL-Cは軽度低下する。
- 2.主に低HDL-C血症、高TG血症に用いられる。

分類	LDL-C	Non-HDL-C	TG	HDL-C	副作用	主な一般名
スタチン	↓↓	↓↓	↓	- ~ ↑	横紋筋融解症、筋肉痛や脱力感などミオパチー様症状、CK 上昇、肝障害、空腹時血糖値およびHbA1c 値の上昇、間質性肺炎など	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
小腸コレステロール トランスポーター阻害薬	↓↓	↓↓	↓	↑	肝障害、CK 上昇 ※ ワルファリンとの併用でワルファリンの薬効増強を認めることがあるので注意が必要である	エゼチミブ
陰イオン交換樹脂	↓↓	↓↓	↑	↑	消化器症状 ※エゼチミブ、ジギタリス、ワルファリン、甲状腺およびチロキシン製剤との併用ではそれら薬剤の薬効を減ずることがあるので注意が必要である	コレスチミド、コレスチラミン
プロブコール	↓	↓	-	↓↓	可逆性のQT 延長や消化器症状など	プロブコール
PCSK9 阻害薬	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓ ~ ↓↓	- ~ ↑	注射部位反応、鼻咽頭炎、胃腸炎、肝障害、CK 上昇など	エボロクマブ
MTP 阻害薬※	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓	肝炎、肝機能障害、胃腸障害	ロミタピド
フィブラート系薬	↑ ~ ↓	↓	↓↓↓	↑↑	横紋筋融解症、胆石症、肝障害など	ベザフィブラート、フェノフィブラート、クロフィブラート
選択的PPARα モジュレーター	↑ ~ ↓	↓	↓↓↓	↑↑	横紋筋融解症、胆石症など	ペマフィブラート
ニコチン酸誘導体	↓	↓	↓↓	↑	顔面潮紅や掻痒感、肝障害など	ニコモール、ニコチン酸トコフェロール
n-3 系多価不飽和脂肪酸	-	-	↓	-	消化器症状、出血傾向や発疹など	イコサペント酸エチル、オメガ-3脂肪酸エチル

※ホモFH 患者が適応 ↓↓↓↓ : ≤ -50% ↓↓↓ : -50 ~ -30% ↓↓ : -30 ~ -20% ↓ : -20 ~ -10% - : -10 ~ 10% ↑ : 10 ~ 20% ↑↑ : 20 ~ 30%



脂質異常症の管理目標

スタチンを中心とした治療薬を
単独あるいは組み合わせた的確な治療を進めていきましょう

治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値 (mg/dL)			
		LDL-C	Non-HDL-C	TG	HDL-C
一次予防 まず生活習慣の改善を行なった後薬物療法の適用を考慮する	低リスク	<160	<190	<150 (空腹時) ***	≥40
	中リスク	<140	<170		
	高リスク	<120 <100*	<150 <130*		
二次予防 生活習慣の是正とともに薬物治療を考慮する	冠動脈疾患またはアテローム血栓性脳梗塞（明らかなアテローム****を伴うその他の脳梗塞を含む）の既往	<100 <70**	<130 <100**	<175 (随時)	

動脈硬化性疾患予防のための
脂質異常症診療ガイド 2023