

2 月度学術講演会

日 時	2月23日（土）午後2時
演 題	「脂質低下療法は誰にどこまで必要か？」
講 師	大阪市立大学大学院 医学研究科 循環器病態内科学 准教授 島田建永先生
出席者数	19名
共 催	武田薬品工業株式会社
情報提供	ベネット錠 75mg の有用性と安全性
担 当	富永良子

はじめに

本邦において、この 20-30 年間で、動脈硬化性疾患すなわち心筋梗塞、脳梗塞は増えている。日本動脈硬化学会の脂質異常症の定義は LDL-コレステロール (LDL-C) 140 mg/dl 以上 HDL-コレステロール (HDL-C) 40 mg/dl 以下、TG150 mg/dl 以上とされている。1992 年より 42000 人のデータを追跡した J-LIT (Japan Lipid Intervention Trial) より導き出したものと思われる。しかし、J-LIT では TG150-299 mg/dl は心血管イベントの発症に有意差はなかった。脂質異常症の定義の根拠となる研究は少ない。

動脈硬化性疾患予防ガイドライン（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）

リスク区分別脂質管理目標値

治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値 (mg/dl)			
		LDL-C	HDL-C	TG	non 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	カテゴリー I	< 160	≥ 40	< 150	< 190
	カテゴリー II	< 140			< 170
	カテゴリー III	< 120			< 150
二次予防 生活習慣の是正とともに薬物療法を考慮する	冠動脈疾患の既往	< 100			< 130

日本の前向きコホート研究である久山町研究の結果によると、LDL-C 高値で心血管イベントを発症している。久山町研究では脂質異常症患者数は増加していないが、この 30 年間で耐糖能異常 (IGT) が圧倒的に増加している。40 歳以上の男性、55 歳以上の女性の多くが IGT であり、原因は脂肪肝、脂肪筋と考えられる。

食生活について

循環器疾患の患者には脂肪肝が多い。脂肪肝、脂肪筋になると空腹時血糖は正常でも食後高血糖になりやすい。日本人の肥満は増えたが、1日の摂取カロリーは2200kcal程度で、カロリーはあまり変化していない。しかし炭水化物の摂取は約半分に減り、すべての食物に脂肪が含まれ、日本人の脂質摂取量は増加の一途である。特に魚の摂取は減っている。このため、動脈硬化性疾患が増えたのではないかと。

脂肪酸は飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸、多価不飽和脂肪酸がある。多価不飽和脂肪酸は、生体内では合成されないため、食物を通じて摂取しなければ種々の欠乏症状を起こす必須栄養素の一つである。ω6系とω3系があり、ω6系は肉、卵に多く含まれアラキドン酸となり、ω3系はEPA（エイコサペンタエン酸）、DHA（ドコサヘキサエン酸）で魚に多く含まれる不飽和脂肪酸である。EPA、DHAは動脈硬化を防止する。（しかし魚はフライにするとDHA、EPAは消失する。）

本邦の研究から、狭心症患者の8-9割はIGTであることが判明している。現在の糖尿病の診断基準は、空腹時血糖126mg/dl以上、随時血糖200mg/dl以上であり、随時血糖140-200mg/dlはIGTである。空腹時血糖110mg/dlは正常とされている。しかし久山町研究より、空腹時血糖113mg/dl以上で糖尿病の可能性が高い。Circulationに掲載されたシンガポールの論文では、ファーストフード（ハンバーガー、ピザ、ポテト、フライドチキン等）を週2回摂取すると心血管イベント発症率が50%増えたという結果だった。日本とシンガポールの食生活は類似しているため、今後、日本人も動脈硬化性疾患発症の若年化がおこるであろう。

コレステロールについて

米国のフラミンガム研究により、LDL-Cを低くコントロールする重要性は周知されているが、LDL-Cをどこまで下げるべきなのかは、まだわかっていない。米国では8倍量のスタチンを投与する研究がなされ、良い結果を得ているが、どのように臨床応用するかは未定である。

JCAD (Japanese coronary artery disease) study (全国217施設、フォローアップ率は86.8%)は、2001年からの患者データより、冠動脈造影で75%以上狭窄を認め、なんらかの心血管イベントを発症した患者1万人を集め解析した。その結果、心筋梗塞や狭心症の患者は高血圧、脂質異常症、IGTを複数合併していることが判明した。リスクファクターを多くもつほど、イベント発症率も増えるが、スタチンを投与することで、イベント発症を3割抑制することができた。この研究で、急性冠症候群 (Acute coronary syndrome; ACS 主に急性心筋梗塞、不安定狭心症、心臓突然死を含めた概念) 患者のうち、スタチン非使用例でLDL/HDL \leq 2の群と、LDL/HDL $>$ 2の群でイベント発症率に有意差は無かった。LDL/HDL \leq 1.5でも有意差は無かった。スタチンを使用しても有意差は無かったが、総コレステロール値が低い人のイベント発症が増えるという逆転現象が起きた。コレステロール値を極端に下げると他の合併症がおこる可能性もあり、すべきではない。治療中のコレステロール値と予後はあまり関係がないという結果であった。LDL-Cが増加した人、non-HDL-Cが増加した人、HDLが低下した人は、予後不良の可能性はある。

CRPについて

コレステロール値にかわるサロゲートマーカー（代用マーカー）として高感度CRP（小数点以下2桁のCRP値）を考えている。CRP \geq 0.2-0.3 (mg/dl) 以上はリスクファクターであり、欧米では独立危険因子として認められているが、日本では未承認である。JCAD studyのサブ解析では、CRP \geq 0.1で有意差を認めた。スタチンを内服していると、CRPは低下し、炎症が抑えられた。米国では、JUPITER study (LDL-C正常でCRP \geq 0.2の患者に高用量スタチンを投与し心血管イベントが44%減少)の結果より、FDAはCRP高値に対しスタチン投与を認めた。2010年のヨーロッパ糖尿病学会では、総コレステロール値 \geq 135mg/dlでスタチンを開始することを提案した。つまり糖尿病になった時点でスタチンを開始しようということである。ACSでも同じであろう。

では、CRP、LDL-C も正常な人にスタチンの投与はどうか？ランセットに掲載された論文によると、この場合も予後は良好であった。

プラーク診断について

OCT (optical coherence tomography ; 光干渉断層計) は IVUS (血管内エコー法) の 10 倍の空間解像度 (0.01 mm) をもつ。これにより、病理学的に不安定、つまり膜が薄く破れやすい粥腫 (プラーク) - thin capped fibroatheroma という一かどうか診断することがほぼ可能になった。しかし、OCT は 2 泊 3 日の入院を要し、50 万円もかかる高額で侵襲のある検査である。

これにかわる検査として冠動脈 CT がある。CT は比較的非侵襲的で、日帰りで検査を行うことができる。冠動脈 CT 上、不安定プラークとみなされる所見は、①血管サイズの拡大 (positive remodeling)、②CT 値の低下、③リングライクサイン (プラークを覆う線維性被膜の菲薄化) である。CT で不安定プラークの診断はほぼ可能と考えている。大阪市立大学病院でこの 3 つの所見を認めた患者の経過観察をしたところ、2 年以内で 35% (3 人に 1 人) が心筋梗塞を発症した。このような患者の脂質管理はどうするのか。LDL-C の数値をできるだけ下げることには意味がなく、LDL-C 値の増加や変化が良くないので、このような患者にはスタチンに加え、EPA を投与している。

EPA について

EPA は中性脂肪 (TG) を下げるが LDL-C は変わらない。EPA の効果発現の作用機序について、遊離脂肪酸受容体である GPR120 に注目している。GPR120 は脂肪細胞のマクロファージに存在し、炎症を誘導する転写因子 NF- κ B を抑制して抗炎症作用を発揮し、インスリン感受性の低下を抑制する。また GPR120 は腸管にも発現し、腸管内分泌細胞からのインクレチン (GLP-1) 分泌に関与している。 ω 3 系不飽和脂肪酸は GPR120 に結合してインクレチン分泌を増加させる。糖尿病患者において、EPA および DHA の摂取量と DDP-4 阻害薬による HbA1c 低下作用に有意な正相関があることが示されている。

結論

LDL-C 70 mg/dl 程度であれば副作用は認めなかった。どこまで LDL-C を下げるかということに固執せず、急性心筋梗塞など動脈硬化に由来する疾患には、冠動脈ステントなどの局所治療だけでなく、高血圧、糖尿病など多面的な包括医療が必要であり、スタチンと EPA の投与が適していると考えている。