

9 月度学術講演会

日 時 9月9日(土) 午後2時
 演 題 LDL 低下療法の最近の話題 –JAS ガイドライン 2017 をふまえて–
 講 師 大阪警察病院 循環器内科 部長 樋口 義治 先生

LDL 低下療法の最近の話題についてお話しします。

「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017」について

今回の改訂では「2 次予防における高リスク病態での厳格な LDL 管理」と「家族性高コレステロール血症 (FH) の記載」が拡充しました。「2 次予防における高リスク病態での厳格な LDL 管理」については、2 次予防の「家族性高コレステロール血症」「急性冠症候群」「糖尿病+危険因子 (図の b を参照)」は LDL 値 70mg/dl 未満と厳格な目標が定められています。当院の PCI 患者さんの LDL 値の管理状況は 85.7mg/dl と 100mg/dl を切るもののもう少しコントロールが必要であることがわかります。

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	Non-HDL-C	TG	HDL-C
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後、 薬物療法の使用を考慮する	低リスク	<160	<190		
	中リスク	<140	<170		
二次予防 生活習慣の修正とともに 薬物療法を考慮する	高リスク	<120	<150	<150	≥40
	冠動脈疾患の既往	<100 (<70)*	<130 (<100)*		

* 冠動脈疾患リスクが低い患者、急性冠症候群の既往に罹患する、糖尿病でも他のリスク増大因子を合併しない患者に適用する。
 ※ 二次予防における家族性高コレステロール血症患者が該当する場合、厳格な目標値 (LDL-C: <70mg/dl, HDL-C: <40mg/dl) 以上の値が達成
 目標を要するものとす。家族性高コレステロール血症の可能性を念頭に置いて反(心)動脈硬化性疾患
 予防ガイドラインの脂質管理目標値 (LDL-C, TG, HDL-C) の適用を考慮する。
 ※ 心臓病は多くても治療開始目標値でも、一次予防(低・中リスク)においては LDL-C 値が 20%~30%、二次予防においては
 LDL-C 値が 50%以上を目標値とす。
 ※ 脂質管理(目標値以上)については注意を要する。

二次予防において
より厳格な管理が必要な患者病態

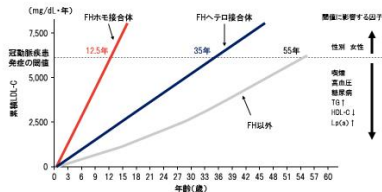
a	● 家族性高コレステロール血症
	● 急性冠症候群
b	● 糖尿病
	● 非心原性脳梗塞
	● 末梢動脈疾患 (PAD)
	● 慢性腎臓病 (CKD)
	● メタボリックシンドローム
	● 主要危険因子の重複
	● 喫煙

「脂質異常症の考え方」について

動脈硬化進展の責任物質は LDL です。LDL の異常には純粋に LDL 高値の「量的な異常」と TG 高値・HDL 低値 (メタボリックシンドローム、インシュリン抵抗性) による「質的な異常 (sd-LDL)」により変性 LDL が増加し動脈硬化が進展、冠動脈病変へとつながります。最近では累積 LDL という考え方があり、「タバコの本数」×「年数」と同じように「LDL 値」×「年数」と考え、閾値を越えると冠動脈疾患を発症と報告されています。FH ホモ接合体では早く成人前、FH ヘテロ接合体は 40 歳前後と、早発性冠動脈疾患のリスクが極めて高いだけでなく、FH ヘテロ接合体は 500 人に 1 人と少ない疾患ではありません。早期発見・治療が必要と考えています。

FH患者における累積LDL-Cと冠動脈疾患の発症

FH患者では生涯の累積LDL-C値が一定の値を超えると冠動脈疾患を発症すると考えられ、治療開始が適した患者や他の危険因子を有する患者では、より強力な脂質低下が求められる。



「LDL か beyond LDL か？」について

スタチンによるエビデンスは多く、1 次予防・2 次予防と LDL と冠動脈疾患の発症は相関し一直線上に並ぶものの、残存リスクの問題から beyond LDL といわれていました。NIPPON DATA80 や MRFIT からも Multiple Risk Factor の管理が示され、JELIS からは 1 次予防で 19%、2 次予防で 41%の冠動

脈疾患の発症を予防、2次予防でより効果を示しました。これは **beyond LDL** を読み解く鍵と考えます。しかし、個人的には、「動脈硬化進展の最終責任を負うのは **LDL**」、「**LDL** が泡沫細胞に取り込まれる事により動脈硬化が成立する」、「スタチンの膨大なエビデンスがある」、「プラーク退縮のエビデンスがある」事より、やはり **LDL** であると考えます。

では **JELIS** をどう読み解くかについて説明します。

1次予防は動脈硬化性疾患をおこさせないための予防であり、2次予防は再発させないための予防です。これをプラークの視点で考えてみましょう。

急性心筋梗塞では責任部位以外の他の血管（非梗塞責任血管）でも進展したプラークがあります。つまり 2次予防とは、非梗塞責任血管の“すでに出来てしまったプラークをどうするか”が重要になります。**Prospective Study** では責任病変以外のプラークについて観察していますが、「プラークの容積が高い」、「薄い繊維性皮膜」といった緊満したプラークが **Rupture** すると報告され、これを予防することが2次予防と考えます。

2次予防をプラークで考えると対策は、非梗塞責任血管の”既に出てしまったプラーク“を「**Rupture** させないようにする」あるいは「退縮させる」こととなります。

ラプチャーさせない（脆弱プラークを安定化させる）為には、炎症を抑え、細胞膜を抗炎症性に変化させることが重要です。その為には「**HDL** の **Pleiotropic effect**」と「膜を安定化させる（**EPA**）」必要があります。**HDL** は **LDL** を引き抜き **Endothelial function** を改善します。 ω -3系脂肪酸（**EPA**）は細胞膜を安定化させます。これより **JELIS** の結果は細胞膜を安定化させたことによるものと考えられます。

次にプラークを退縮させる為には、**LDL** をとにかく下げることです。スタチンは多くのエビデンスが報告されており、**LDL** とプラーク退縮に相関がみられます。**LDL** の数値には閾値が存在するようです。

beyond LDL か **LDL** かと考えますと、「プラークを安定化させる」、「**Rupture** させさせない」事も重要ですが、まずは **LDL** を下げる事が重要であると考えます。

「(超) 積極的 **LDL** 低下療法への期待」

今までの薬剤では **LDL** を下げることに限界がありましたが、新たな薬剤である **PCSK9** 阻害薬はさらに **LDL** を下げることができます。**Evolocumab** の **GLAGOV** 試験や **FOURIER** 試験ではプラーク退縮やイベント抑制効果が確認されています。

「まとめ」

治療のターゲットとして、まず、何の病気なのか？「**LDL** の病気なのか？」「**HDL** 下がり **TG** 上がる **メタボリックシンドローム**、**インシュリン抵抗性**が主病態なのか？」を考えます。



そして、プラーク的にはどの段階の予防が必要なのか？「いわゆる 1 次予防・2 次予防に関わらず、プラーク成長段階を想定して LDL lowering を行う」、「ハイリスクでは、プラークの退縮と安定化を図って、LDL (超) lowering 療法 (+膜の安定化)」を考えることがよろしいのではないかと考えます。

大阪警察病院 循環器内科 部長 樋口 義治

出席者数	18名
共催	アステラス製薬株式会社 アステラスアムジェンバイオフーマ株式会社
情報提供	レパーサ皮下注 140mg について
担当	徳田好勇