

困る脂質異常症と治療薬のイマドキの使い方



金沢大学附属病院循環器内科病院臨床准教授

多田隼人

2003年金沢大学医学部医学科卒業。金沢大学附属病院内科研修医、循環器内科医員、米国マサチューセッツ総合病院ヒトゲノム研究所特別研究員、金沢大学附属病院循環器内科助教を経て2026年より現職。家族性高コレステロール血症などの原発性脂質異常症に関する診療や研究、ガイドライン策定に取り組んでいる。

私が伝えたいこと

- 高LDLコレステロール (LDL-C) 血症は common disease ではあるが、まずは正確な診断 (特に原発性か続発性かの鑑別) が重要である。
- 家族性高コレステロール血症 (FH) の早期診断・治療はきわめて重要であり、日常診療において見逃してはならない。
- 目標とする LDL-C 値を明確に設定し、達成に向けた治療戦略をたてるべきである。
- LDL-C 低下薬は数多く存在するが、スタチンが治療の基本である。一方、非スタチン製剤については、各薬剤の LDL-C 低下効果や特徴を理解した上でスタチンとの併用を積極的に考慮する。
- リポ蛋白 (a) [Lp (a)] への関心が高まっており、現在、核酸医薬や低分子化合物による治療薬の開発が進められている。
- さらに新たな薬剤の開発も進んでおり、将来的には遺伝子編集技術を用いた治療が検討されている。

1 LDL-C 低下療法百花繚乱時代に	p02
2 高LDL-C血症に遭遇した場合にまずやるべきこと	p03
3 高LDL-C血症に対する治療目標設定	p06
4 スタチンの使いわけ	p08
5 スタチン不耐例に対する対応	p09
6 非スタチン製剤の考え方	p10
7 脂質代謝改善薬の今後の展望	p19
8 アンメットニーズに応える新薬開発	p23

HTML版
スマホでも読みやすいブラウザ表示です。本コンテンツ購入後、無料会員登録することでご利用いただけます。

無料会員登録
無料会員登録の手順の解説です。

オリジナルコンテンツ
日本医事新報社のオリジナル Web コンテンツや関連書籍を検索できます。

【ご利用にあたって】

本コンテンツに記載されている事項に関しては、発行時点における最新の情報に基づき、正確を期するよう、著者・出版社は最善の努力を払っております。しかし、医学・医療は日進月歩であり、記載された内容が正確かつ完全であると保証するものではありません。したがって、実際、診断・治療等を行うにあたっては、読者ご自身で細心の注意を払われるようお願いいたします。本コンテンツに記載されている事項が、その後の医学・医療の進歩により本コンテンツ発行後に変更された場合、その診断法・治療法・医薬品・検査法・疾患への適応等による不測の事故に対して、著者ならびに出版社は、その責を負いかねますのでご了承下さい。

1 LDL-C低下療法百花繚乱時代に

脂質異常症は日常診療で高頻度に遭遇する common disease である。特に高LDLコレステロール (low-density lipoprotein cholesterol: LDL-C) 血症は冠動脈疾患の重要なリスク因子であり、治療標的でもある。1989年のプラバスタチンの登場以降、いわゆるストロングスタチンが開発され、さらに近年ではエゼチミブ、プロ蛋白質転換酵素サブチリシン/ケキシシン9型 (proprotein convertase subtilisin/kexin type9: PCSK9) 阻害薬、ベムペド酸などの非スタチン製剤も登場したことにより、LDL-C低下療法の選択肢は大きく広がった(表1)。一方で、多くの薬剤が登場したことにより、どのような患者に対してどの薬剤をどの程度使用するかという新たな課題も生じている。このようなLDL-C低下療法百花繚乱時代において、本稿がより適切なLDL-C低下療法を知って頂くきっかけとなれば幸いである。

アイコン説明

-  注意事項/課題・問題点
-  補足的事項/エッセンス
-  お役立ち/スキルアップ
-  関連情報へのリンク



Link 〈Web医事新報掲載記事〉

高LDLコレステロール血症 [私の治療]



表1 主なLDL-C低下療法の特徴

薬剤クラス	代表薬剤	作用機序	LDL-C低下率 (目安)	投与方法	主な特徴
スタチン	アトルバスタチン、 ロスバスタチンなど	HMG-CoA還元酵素阻害 →LDL受容体発現↑	30~50%以上 (高強度で50~60%)	経口	心血管イベント抑制のエビデンスが豊富。まず第一選択
エゼチミブ	エゼチミブ	小腸NPC1L1阻害 →コレステロール吸収抑制	15~25%	経口	スタチン併用で相加効果。IMPROVE-IT試験でイベント抑制効果あり
レジン (陰イオン交換樹脂)	コレスチラミン、コレスチミド	胆汁酸吸着 →LDL受容体発現↑	10~20%	経口	古典的薬剤。副作用として便秘、消化器症状が多い
PCSK9阻害薬 (モノクローナル抗体)	エボロクマブ	PCSK9阻害 →LDL受容体分解抑制	50~60%	皮下注 (2~4週ごと)	FHや高リスク例で強力。イベント抑制エビデンスあり
PCSK9阻害薬 (siRNA)	インクリシラン	PCSK9mRNA分解 →PCSK9産生抑制	50%前後	皮下注 (初回・3カ月後・以後6カ月ごと)	6カ月に1回で良い新規薬。治療アドヒアランスの向上
ATPクエン酸 リアーゼ阻害薬	ベムペド酸	肝臓のATPクエン酸リアーゼ (ACL) 阻害→コレステロール合成経路抑制	20~25%	経口	スタチン不耐例に使用可能
LDLアフェレシス		アポB含有リポ蛋白吸着・除去	40~70%	何らかの血管アクセスが必要	毎週~隔週の治療により平均LDL-C値を30~50%程度低く維持可能
MTP阻害薬	ロミタピド	VLDL/カイロミクロン形成抑制	~50%	経口	FHホモ接合体にのみ適応。肝障害に注意
ANGPTL3阻害薬	エビナクマブ	ANGPTL3阻害→LPL/ELの活性化→VLDL産生・代謝改善	50%	点滴静注 (4週ごと)	FHホモ接合体にのみ適応。小児に対しても使用可能

PCSK9: プロ蛋白質転換酵素サブチリシン/ケキシシン9型, FH: 家族性高コレステロール血症, MTP: ミクロソームトリグリセリド転送蛋白質, VLDL: 超低比重リポ蛋白, ANGPTL3: アンジオポエチン様蛋白3, LPL: リポ蛋白リパーゼ, EL: 内皮リパーゼ

2 高LDL-C血症に遭遇した場合にまずやるべきこと

高LDL-C血症に遭遇した場合にまずやるべきことは、ほかの疾患でもそうであるように、原発性・続発性の鑑別である。

原発性の高LDL-C血症においてきわめて重要なものとして、家族性高コレステロール血症 (familial hypercholesterolemia: FH) が挙げられる。FHは、一般人口の300人に1人程度存在する比較的高頻度の疾患である。未治療の場合には高頻度に冠動脈疾患を発症するため、診断はきわめて重要である。未治療時のLDL-C値が180mg/dL以上の場合にはFHを疑う必要がある。日常診療で高頻度に認められるのは通常、ヘテロ接合体であり、LDL受容体やその関連分子であるアポリポ蛋白BないしPCSK9に病理性遺伝子変異を1つ有することで発症すると考えられている。

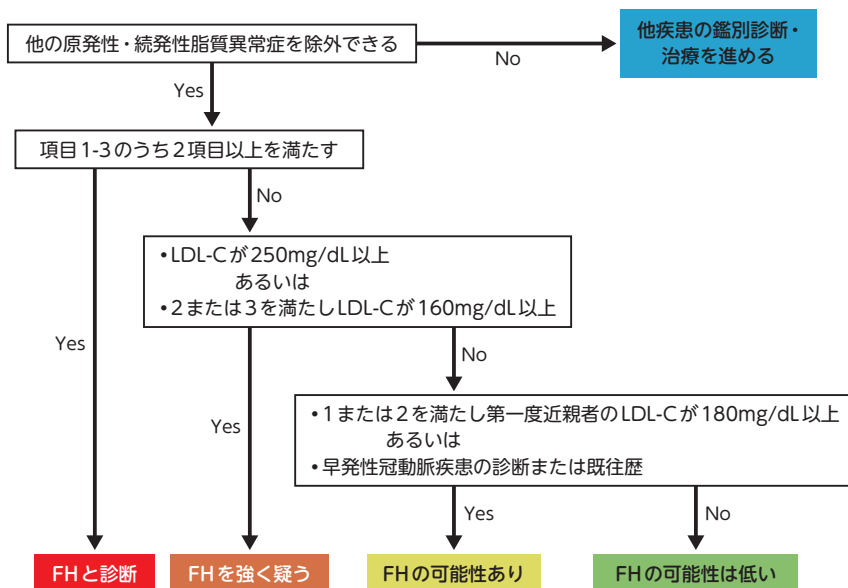
診断には、LDL-C値に加え、**図1**¹⁾に示す家族歴の聴取や身体所見の評価が重要である。また、遺伝学的検査は確定診断のみならず、リスク層別化にも有用であることから、実施を考慮すべきである。特に、LDL-C値が250mg/dL以上である場合には、FHを強く疑うべきである(**図1**)¹⁾²⁾。

FH遺伝学的検査について

FH遺伝学的検査の保険点数は5000点であり、FHヘテロ接合体が疑われる場合にも適応となる。ただし、臨床診断を満たす症例における陽性率(感度)が60~70%であり³⁾、遺伝学的検査で病的バリエーションが検出されなくてもFHの診断を否定するものではないことに注意が必要である。

図1 成人(15歳以上)FH診断のフローチャート

1. 高LDL-C血症(未治療時のLDL-C値180mg/dL以上)
2. 腱黄色腫(手背、肘、膝等またはアキレス腱肥厚)あるいは皮膚結節性黄色腫
3. FHあるいは早発性冠動脈疾患の家族歴(第一度近親者)



- FHと診断した場合は治療のフローチャートへ。
- FHが強く疑われる場合はFHに準じた治療が強く推奨される。
- FHの可能性がある場合は生活指導のもと経過観察を行い、ハイリスクの症例においては積極的な薬物療法を考慮する。

FH: 家族性高コレステロール血症

(文献1より転載)

なお、わが国におけるFHの診断率は、レセプトデータベース研究によるとわずか2.6%とされており⁴⁾、ほとんどが未診断、あるいは不適切に診断されていると推定される。

LDL受容体やその関連分子の遺伝子に病的バリエーションを2つ有するFHホモ接合体(指定難病)の場合には、小児期から著明な高LDL-C血症を呈するとともに、特徴的な皮膚黄色腫を認めることが知られており、そのような症例の診断・治療については、専門医に相談すべきである。また、遺伝学的検査やLDL受容体活性測定においてホモ接合体の確定診断(definite)が得られない場合でも、LDL-C値が370mg/dL以上、あるいは小児期より皮膚黄色腫が存在するなど、重度の高コレステロール血症の徴候を認め、薬物療法に抵抗性を示す場合には、ほぼ確定(probable)としてFHホモ接合体と診断される(表2)。



Link 〈Web医事新報掲載記事〉

家族性高コレステロール血症(小児)
[私の治療]



表2 わが国におけるFHホモ接合体の診断基準(指定難病)

definite
LDL代謝経路に関わる遺伝子の遺伝学的検査、あるいはLDL受容体活性測定によってFHホモ接合体と診断されるもの
probable
空腹時定常状態の総コレステロール値が450mg/dL(LDL-C値が370mg/dL)以上、あるいは小児期より皮膚黄色腫を認めるなど、重度の高コレステロール血症を示し、薬物療法に抵抗性を示すもの

さて、LDL-C基礎値が不明な場合にはどのようにすればよいかであるが、実臨床においては、患者が既にスタチンなどのLDL-C低下療法下であり、本人への病歴聴取だけではLDL-C基礎値が不明で、診断に苦慮することがある。そのような場合、筆者は患者本人に治療を開始した医療機関名を思い出して頂き、当該医療機関に診療情報の問い合わせを行う。または、患者本人に健康診断を受けた検査機関へ検査結果の再送付の手続きを行って頂くなどして、できるだけ確実かつ正確な方法でLDL-C基礎値を確認するようにしている。記録が古くて保存されていない、あるいは医療機関の閉鎖などに伴い、どうしても不明な場合には、治療内容にもよるが、治療下のLDL-C値を0.7で除することでLDL-C基礎値を推定する方法も研究上用いられている。たとえば、アトルバスタチン10mgで治療中の患者のLDL-C値が126mg/dLであれば、LDL-C基礎値は180mg/dLであると推定され、家族歴や身体所見によってFHと診断される可能性がある。ただし、患者の服薬コンプライアンスや薬物治療への反応性などを個別に勘案することが必要である。このような場合にこそ、遺伝学的検査が診断に有用である。

また、きわめてLDL-C値が高い(おおむね400mg/dL以上)状態であり、原発性の高LDL-C血症が疑われる場合には、前述のようにFHホモ接合体を疑うべきであるが、シトステロール血症と呼ばれる潜性(劣性)遺伝性疾患の可能性も考慮すべきである。FHホモ接合体とシトステロール血症は、著明な高LDL-C血症、腱黄色腫、早発性冠動脈疾患という三主



る。治療としては、高LDL-C血症に対する薬物療法と並行して禁煙指導を行い、LDL-C低下薬には、基本的に第一選択薬としてスタチンを選択する。LDL-C管理目標値が120mg/dL未満であるため、現状の160mg/dLから逆算し、25%以上の低下が得られる薬剤・用量を選択する。わが国では複数種類のスタチンが選択可能であるが、25%以上の低下をめざす場合には、基本的にはアトルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンのいわゆるストロングスタチンの中から選択することとなる。

2 高リスク病態を併発する二次予防例に対する高LDL-C管理目標値は<70mg/dL

症例 65歳、女性。糖尿病の治療中であったが、3年前に心筋梗塞を発症し、経皮的冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention: PCI) を受けた。高LDL-C血症 (140mg/dL) を呈している。

当然、薬物治療が必要であるが、本例は既に冠動脈疾患を発症しており、二次予防例となる。二次予防例に対するLDL-C管理目標値は100mg/dL未満となっているが、このような二次予防例のうち、急性冠症候群、FH、糖尿病、冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞のいずれかを併発する場合には再発リスクが高いことが知られており、その場合にはLDL-C管理目標値は70mg/dL未満となる。本例は、これらの4項目のうち急性冠症候群、糖尿病の2項目に該当するため、LDL-C管理目標値は70mg/dL未満となる。現在のLDL-C値が140mg/dLであることをふまえると、50%以上のLDL-C低下が必要となる。ストロングスタチンの最大用量を用いても、通常40~45%程度の低下効果しか得られないことが知られており、スタチン単剤での治療では不十分となる。このような場合には、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) を追加投与する。スタチンが肝臓におけるコレステロール生合成の阻害薬であるのに対して、エゼチミブは作用機序が異なるため、併用によりさらなるLDL-C低下効果が期待できる。一般的にはスタチンと併用することでさらに25%程度のLDL-C低下効果が期待できるため、これらの併用により本例のLDL-C値はガイドライン管理目標値に到達できる可能性が高い。また、エゼチミブの臨床試験では、糖尿病を有する患者群で心血管イベントをより低減させたとの報告もあり、糖尿病を有する患者に適している。

関連コンテンツ

家族性高コレステロール血症診断のためのアキレス腱厚測定法
家族性高コレステロール血症診断のためのアキレス腱厚測定法：道倉雅仁著、25頁。FH診断の中でも重要なアキレス腱厚の測定方法にフォーカスしました。特に、2022年のガイドライン改訂で追加された超音波法について、機器の条件設定やプローブの選択、患者の体勢、プローブの動かし方から肥厚の判定時の注意点まで詳しくレクチャーします。ポイントとなる部分は、動画も交えて解説しています。



4 スタチンの使いわけ

1989年のプラバスタチンの登場以来、わが国では6種類のスタチンが使

用可能である。スタチンはLDL-C低下効果によって、スタンダードスタチンとストロングスタチンに分類され、ストロングスタチンはスタンダードスタチンと比較して、よりLDL-C低下効果を有するとされる。

スタチン	
スタンダードスタチン	ストロングスタチン
・プラバスタチン	・アトルバスタチン
・シンバスタチン	・ピタバスタチン
・フルバスタチン	・ロスバスタチン

LDL-C低下効果

スタンダードスタチン < ストロングスタチン

前述の目標設定に引き続き、各薬剤の低下効果に応じてスタチン製剤を選択することになるが、実際には一次予防例も含めてLDL-C値は“the lower, the better”であることが示されている。したがって、特記すべき事情がなければ、まずストロングスタチンを用いるべきである。しかし、後述するように、スタチン不耐患者が一定割合存在するため、そのような場合には、スタンダードスタチンに切り替えてみるのも1つのやり方である。実際にストロングスタチンにおいて不耐であると考えられた症例が、スタンダードスタチンで忍容性があるという症例も多数存在する。

ストロングスタチンの中で、筆者はロスバスタチンを使用することが多い。その理由は、FH診療において、ロスバスタチンは初期用量の2.5mg/日から最大20mg/日まで8倍量まで増量可能なため、最大用量を用いた場合にロスバスタチンのLDL-C低下効果が最も大きいことが期待されるからである。



スタチンの生みの親である遠藤章博士

スタチンの生みの親である遠藤章博士は1971年に三共（現第一三共）でコレステロール合成阻害物質の探索を開始し、6000株に及ぶカビ・キノコの検討を行った。その結果、1973年に、コメに生えた青カビ（*Penicillium citrinum*）からコンパクチンを発見した。コンパクチンは、コレステロール合成の律速酵素を阻害するスタチンの原型である。この発見は、後のメバロチンなどの開発につながり、心筋梗塞や脳梗塞の予防に革命をもたらした。

5 スタチン不耐例に対する対応

高LDL-C血症に対する薬物療法の中心はスタチンである。わが国で生まれた本薬剤が世界中の脂質異常症患者に使用され、動脈硬化性疾患の抑制に多大な貢献をしていることは誠に誇らしい。一方で、1～数%の患者ではスタチン不耐が認められる⁷⁾。スタチン不耐にはいくつかの形式があり、筋肉痛などの症状を伴うもの、あるいは症状を伴わないものの、検査値異常（肝酵素上昇や筋逸脱酵素上昇など）がみられる場合がある。スタチン不耐の場合には、エゼチミブ、および/またはPCSK9阻害薬（エボロクマブあるいはインクリシラン）が考慮される。通常、PCSK9阻害薬は、スタチン製剤の最大耐用量との併用が原則であるが、スタチン不耐の場合にはスタチン製剤との併用は不要である。しかし、そもそもスタチン不耐の診断には特段の注意が必要である。

スタチン不耐と考えられる患者においては、ノセボ効果による影響も考慮する必要がある。ノセボ効果を理解する上で、プラセボ効果は重要な概念