

3-14. 高HDL血症(HDL160mg/dl)に理想的な処方内容をご教示下さい

- 45歳男性、職域の健康診断にて、総コレステロール 220mg/dl, HDL160mg/dl, LDL110mg/dl, TG140mg/dl と、高HDL血症を指摘されましたが、
- 理想的な処方内容をご教示下さい
(未だ、CETP阻害剤は発売されていないため)

解答

- 処方の必要はないように思われます
- 2013年現在、HDL高値を示す方のリスクは、この方のように極端な高値であったとしても、高くないと考えられています
- むしろ、こうした家系の方の研究によってApo A Milanoといった特殊な製剤の開発へと繋がっていますので、この方は純粋に幸運を祝っていただいてもよろしいかと思えます

3-15. 高HDL血症への対応 (CETP阻害薬)

- 住民健診などでHDL200mg/dl以上の極めて高値の方がおられます
- HDLも極めて高値であれば動脈硬化を促進するリスクとなるのでしょうか。
- 現状ではHDL低下作用のある薬剤は多数存在しますがHDLを低下させるCETP阻害剤の開発についてご教示頂ければと存じます。

解答

- CETP阻害薬についての開発状況について付記させていただきます
- 2013年現在、Pfeizer社のtorcetrapibのILLUMINATE試験をはじめとして、実はあまり芳しい結果はでておらず、おそらくスタチンほどの実力はないのではないかと考える向きが多数です
- いまGlaxo社がanacetrapibの二次予防の臨床試験を走らせていますが、それが最後の希望でしょうか

3-4. LDL/HDL比

- 54歳の男性症例について相談させていただきます
- 2年前に急性心筋梗塞で左前下行枝に薬剤溶出性ステントを留置し、その後、同部位の再狭窄に対して1度、新規病変に対して2度ステント留置を行っています
- 冠動脈危険因子は元々は喫煙、高血圧、脂質異常症がありましたが現在は禁煙しており、血圧は120/70程度にコントロールされています
- 脂質に関してはリピトール10mg服用によりLDL 89と十分に低下しておりますが、冠動脈病変の進行を認めており何か手を打たなければ同じことの繰り返しかと危惧します
- ちなみにHDLは38と低めです
- LDL/HDL比<2にコントロールすべきということもいわれていますが、LDLが89と低値でもさらにリピトールの増量などを試みLDL/HDL比<2を目指すべきでしょうか？
- そして、LDL/HDL比に関しては実際にエビデンスがあるのでしょうか？

解答

- LDL/HDL比に関してはいまのところ「サブ解析などによる傍証がある」といった程度かと思えます
- エビデンスがはっきりしておりますのはやはりLDLの絶対値です
- PROVE-IT TIMI 22やAtoZなどの大規模臨床試験がその代表的なものです。欧米のターゲットは日本より低く70mg/dl以下です
- ほかに現在ILLUMINATEなどといった試験を筆頭にHDLを恣意的に上昇させる薬剤(CETP阻害剤)が試されていますが、この薬剤でHDLを上昇させてもLDL低下のときのような確定的な結果は得られておりません
- なので、現在のガイドラインなどではHDLは治療の明確なターゲットとなっておりません。
- 上記の方はなかなか難しい方なのですが、打つ手立てとしてはリピトールをそのまま二倍量の20mgに、そして食事や運動療法をこころがけていくといったところになるかと思えます

2-5. スタチンの副次効果について

- スタチンの作用に血管内皮細胞の機能を改善するとか、高齢者で肺炎のリスクが下がるなどの本来の作用以外が期待できると聞いたことがあるのですが、何かエビデンスがあるのでしょうか？
- ご教授のほどよろしくお祈りします

解答

- JUPITOR という臨床試験があります
- これは既にLDLがコントロールされているものの高感度CRPが高い群でロスバスタチンの使用を試したのですが、このランダム化によってその心血管系イベントの抑制効果が示されました
- NEJM誌 DOI: 10.1056/NEJMoa0807646
- この試験の解釈として有力なのが、スタチンの脂質低下効果を越えた、主に抗炎症作用によって予後の改善がはかられたというものです

2-7. スタチン製剤の6%ルール

- 以前よりスタチン製剤は常容量から倍量に増量してもコレステロール値に対する効果は6%改善するだけといわれていましたが、製剤によっては、これ以上の効果が認められるようです
- 各スタチン製剤の常容量から倍量に増量した場合の効果について教えてください

解答

- 率直にお答えすると、世界的なスタチンの常用量と日本のスタチンの用量がかなり異なりますので、なかなかこの問題を論じるのは難しいかと思えます
- 1. 世界的なスタチンの常用量と比べると日本のスタチンの量はだいたい1/3 から1/2の量から始まりますので、日本で倍量投与してようやく世界的には通常量だったということとはよくある話です
- ですので、倍量で6%ということは「ない」のではないのでしょうか？
- 2. 仮にLDLがそれほど改善しなくとも、日本人はスタチンに対する感受性がMEGAなどの大規模なデータをみても高いようですので(Lancet. 2006;368(9542):1155-63.)、わずかに落ちるだけでも予後の改善効果は期待できると思えます

2-11. 内頸動脈のプラークについて

- 冠動脈疾患の二次予防では、冠動脈内のプラークの縮小がストロングスタチンによる治療で確認されていますが、内頸動脈におけるプラークでもストロングスタチンで縮小させることが可能なのでしょうか？

解答

- 内頸動脈の狭窄症に関してスタチンの有用性を証明したきちんとした大規模な臨床研究は存在しません
- ただプラークの安定化や縮小を示す傍証的なデータは存在しますし、やはり特にアジア人で顕著にその影響は認められるようです
- おそらくその中で一番有名なものは最近掲載されたJART研究でしょう
• これは Rosuvastatin 対 Pravastatin で Rosuvastatin の内頸動脈プラーク退縮の優位性を示した研究です
- Circ J. 2012;76(1):221-9
- スタチンの有効性を示す臨床的な傍証としては、その導入にともなう頸動脈狭窄症の患者さんの予後が、CEA や CAS (ステント) をやるとやらないにかかわらず、極めてよくなってきているというデータが挙げられます (Arch Neurol. 2010;67(2):180.)
- このあたりまだ議論の余地が残されていますが、現在のところ、スタチン、特にストロングスタチンは頸動脈プラークの退縮をもたらしながら臨床的な予後の改善につながっていると解釈して問題ないかと思えます

フィブレート系薬剤の使い分け

- 以前からベザフィブレートばかりをTG上昇症例（特にメタボな方）を中心に処方していましたが、訪問するMRよりエビデンスレベルが高く、高尿酸血症にもガイドライン上掲載されているフェノフィブレートの投与を強く勧められました
- 選択の基準としては尿酸などを考慮に入れるべきでしょうか？また、どのように選択の基準を置かれていますでしょうか？

解答

- フェノフィブレートは2005年のFIELD研究を含め、エビデンスが確かに豊富なのですが、そのMRの方がおっしゃるほどの差（クラスエフェクト）はなかろうと思います
 - TG上昇例に対する使用であればそれほど目くらまを立てる必要はないのではないのでしょうか？
- これがたとえば、スタチンがどうしても使えない高LDL血症の方であったりすると、エビデンスのはっきりしているフェノフィブレートを優先させる場合もあります