

Drugs for Dyslipidemia

1、脂質異常症とコレステロール

脂質異常症は、動脈硬化症の重要な危険因子であり、脳卒中や虚血性心疾患の発症に深く関係している。

2007年4月に、日本動脈硬化学会は、動脈硬化のリスクとして、従来の総コレステロール (T-Chol) 値を採用せず、その代わりに LDL コレステロール (LDL-Chol) 値を採用することにした。

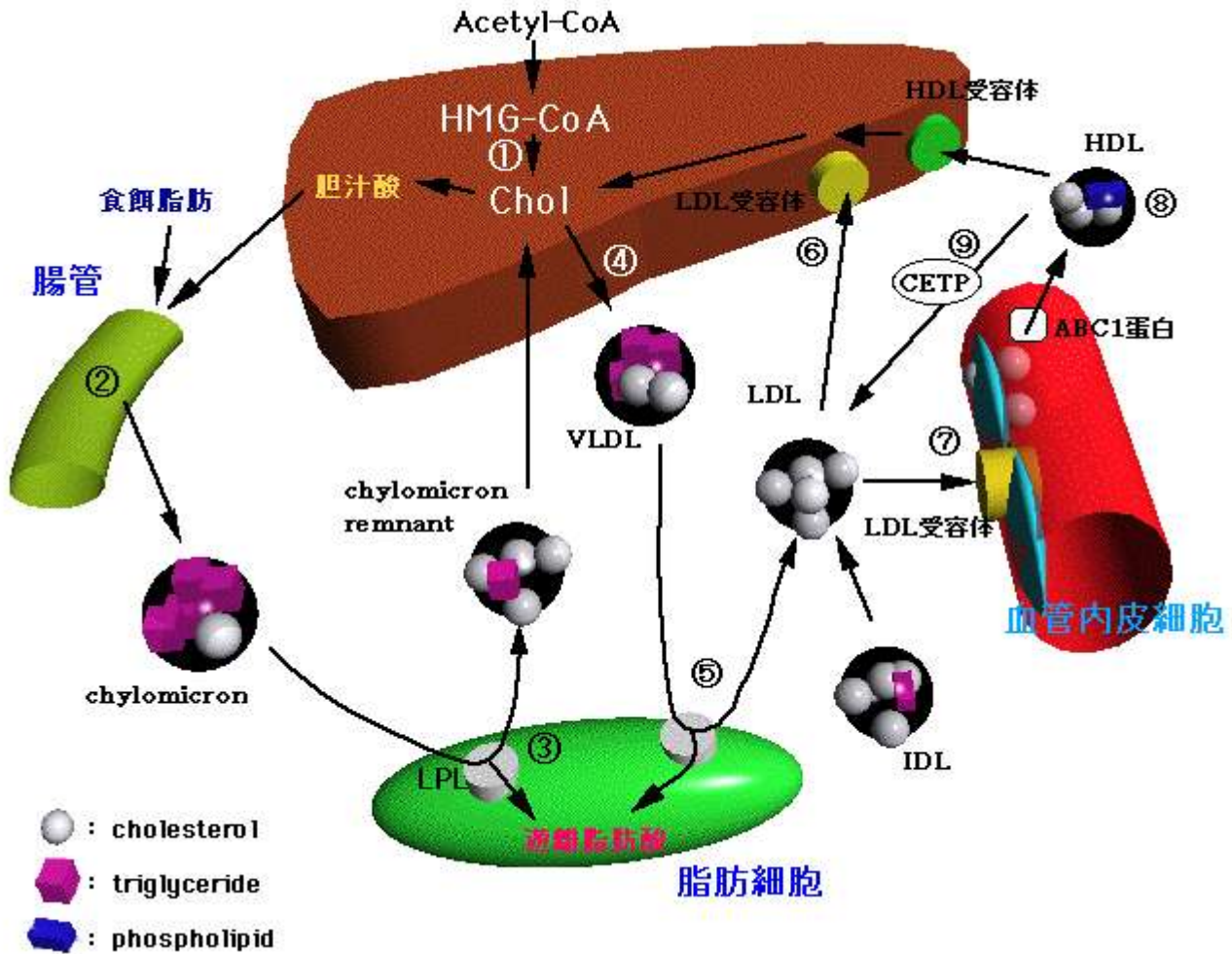
糖尿病などがない場合は、LDL-Chol 値は 160mg/dl 以下を正常としている。

また、高脂血症の変わりに、脂質異常症 (dyslipidemia) を用いることにした。

コレステロールの由来	一日量	組織での合成割合
食事から摂取	0.3-0.5g	
生体内で合成 (内因性コレステロール)	1-1.2g	肝臓で 50%合成 腸管で 15% 皮膚で 35%

従って、内因性コレステロール合成を抑制する治療薬が必要とされる。

血中脂質	輸送蛋白	超遠心分析で多く含まれる分画
cholesterol	lipoprotein	LDL(low density lipoprotein)
triglyceride	lipoprotein	VLDL(very low density lipoprotein)
phospholipid	lipoprotein	HDL(high density lipoprotein)
free fatty acid	albumin	



血漿リポ蛋白の種類と代謝

食餌中の triglyceride (TG) と cholesterol (chol) は、腸管で吸収され(2)、TG を主体とした大きな複合体 (chylomicron 粒子) を形成し、血中に入る。chylomicron 中の TG は、組織の lipoprotein lipase (LPL) で脂肪酸に分解される(3)。残滓粒子 (chylomicron remnant) は、肝臓で捕捉され処理される。

一方、内因性 Chol の合成は、AcetylCoA から、律速酵素の HMGCoA 還元酵素 (HMGCoA reductase) を経て合成される(1)。内因性 chol は、VLDL として血中に放出される(4)。VLDL は、LPL により TG を除去され、chol を主体とする LDL になる(5)。肝臓および血管内皮細胞は、LDL 受容体を持ち、chol を取り込む。

余剰の chol は、マクロファージにより貪食され、泡沫細胞となり、血管内皮に chol の蓄積をきたす(7)。

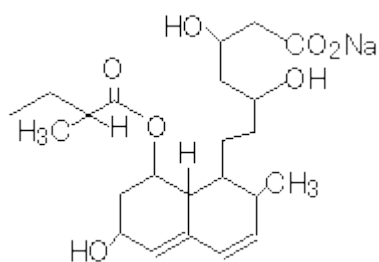
一方、動脈壁などの肝外組織においては、過剰の chol はエステル型で蓄積されるが、HDL が存在すると遊離 chol として ABC1 蛋白 (トランスポーター) を介して細胞外へ輸送され、HDL 粒子に取り込まれ(8)、肝臓の HDL 受容体より回収される (コレステロール逆輸送系と呼ばれる)。HDL 受容体は、SR-BI (scavenger receptor class B type I) である。また、HDL は、CETP (コレステロール輸送蛋白) により LDL へ転送される(9)。LDL-Chol が高く、HDL-Chol が低い場合に、動脈硬化が進行する。

2、抗脂質異常症薬

薬物投与は、LDL コレステロールを 160mg/dL 以下にコントロールすることを目標にする。

参考:[中年女性のコレステロール値については議論があります。](#)

分類(図の番号と対応)	薬物	作用機作と副作用
1)コレステロール合成阻害	pravastatin simvastatin rosuvastatin atorvastatin pitavastatin	HMGCoA reductase を阻害する、小腸と肝臓の酵素を選択的に阻害する。副作用は過敏症状、下痢、肝障害、CPK の上昇、尿酸の上昇。 pitavastatin は、CYP で代謝されない非代謝型スタチン。
2)コレステロール吸収阻害と代謝促進	cholestyramine colestimide	陰イオン交換樹脂で、胆汁酸と吸着し、胆汁酸の再吸収を減少させる。このため、chol から胆汁酸合成経路が活性化され、血漿 chol が減少する。副作用は胃腸障害、そう痒。
3)小腸コレステロールトランスポーター阻害薬	ezetimibe	小腸上部の刷子縁膜に存在するコレステロール輸送体 NPC1L1 を特異的に阻害する。胆汁性と食事性のコレステロールの吸収を約 50%抑える。副作用は胃腸障害。
4)血中リポタンパク分解促進、リパーゼ活性化	clofibrate bezafibrate	LPL 活性を増加させることにより、主として血清 TG を減少させる。副作用は下痢、めまい、発疹。
5)ニコチン酸	nicomol	肝臓からの VLDL 放出の抑制。
6)その他	probucol	chol の胆汁中への異化排泄促進と、chol 生合成の初期段階を抑制し LDL 合成を抑える。 高酸化作用がある。 副作用は、心室性不整脈、消化器症状、発疹など。



pravastatin

3、話題

ヘルシンキ大学から、simvastatin を10年間投与した約 2,000 人の患者について、プラセボ群（最初5年間はプラセボ投与で、後半5年間は simvastatin 投与、約 2,000 人）との生存率の比較が報告された。10年間 simvastatin を投与した群において、心血管疾患の死亡率が17%、冠血管疾患による死亡率が24%、発癌率12%低かった。

(T.E.Strandberg et. al., Lancet, 364, 771, 2004)

カナダの MacMaster 大学から、LDL コレステロール(LDL-C)の低下と DHL コレステロール(DHL-C)の上昇のどちらが心血管による死亡率と関連しているかについて、108 研究(約 30 万人)のメタ解析結果が報告された。10mg/dl の LDL-C 低下は、心血管死の罹患・死亡率を 7~4%低下させたが、10mg/dl の HDL-C 上昇はほとんど影響がなかった。以上のことより、心血管疾患治療で、LDL-C の低下を重視すべきであることが支持された。(M.Briel et al, MBJ, Feb 16;338:b92, 2009)

英国の心疾患予防グループは、血管疾患リスクのある約 2 万人を2グループに分けて、一方は simvastatin (40mg)を投与し、他方はプラセボで、約 5 年間追跡して、脳心血管疾患の発生率を調べた。投与群では LDL-コレステロールが 39mg/dL 低下した。これと比例して、脳心血管疾患の罹患と死亡率もプラセボに比べて減少(23%)した。

さらに simvastatin 投与を中止して 5 年間追跡したところ、脳心血管疾患の罹患と死亡率の減少は持続した。

また、癌の罹患率は simvastatin 投与グループで増加しなかった。これらの結果は、早期のスタチン治療の開始と長期間の投与が有効であることを示している。

Heart Protection Study Collaborative Group, Lancet, 378, 2013, 2011.

(2012/1/18)