

# ケーススタディ！

# 生活習慣病薬の使い方

## —脂質異常症治療薬編

本コンテンツはハイブリッド版です。PDF だけでなくスマホ等でも読みやすい HTML 版も併せてご利用いただけます。

▶HTML 版のご利用に当たっては、PDF データダウンロード後に弊社よりメールにてお知らせするシリアルナンバーが必要です。

▶シリアルナンバー付きのメールはご購入から 3 営業日以内にお送り致します。

▶弊社サイトでの無料会員登録後、シリアルナンバーを入力することで HTML 版をご利用いただけます。登録手続きの詳細は <https://www.jmedj.co.jp/page/resistration01/> をご参照ください。

▶登録手続

### 1 スタチン ————— p2

澤口 潤 (金沢医科大学医学部循環器内科学)

梶波康二 (金沢医科大学医学部循環器内科学主任教授)

### 2 PCSK9 阻害薬 ————— p14

南 尚賢 (北里大学医学部循環器内科診療講師)

阿古潤哉 (北里大学医学部循環器内科主任教授)

### 3 コレステロール吸収阻害薬 ————— p22

辻田賢一 (熊本大学大学院生命科学研究部循環器内科学教授)

### 4 フィブレート系薬 (PPAR $\alpha$ 修飾薬) ————— p31

塚本和久 (帝京大学医学部内科学主任教授)

▶販売サイトはこちら

日本医事新報社では、Webオリジナルコンテンツを制作・販売しています。

▶Webコンテンツ一覧

# 1 スタチン

澤口 潤 (金沢医科大学医学部循環器内科学)

梶波康二 (金沢医科大学医学部循環器内科学主任教授)

## 1. 名医から読者へのメッセージ

脂質異常症、特に血中LDLコレステロール (LDL-C) の増加は、心筋梗塞や狭心症など動脈硬化性心血管疾患 (atherosclerotic cardiovascular disease : ASCVD) にとって最大の危険因子である。この「常識」は、コレステロール生合成の律速段階であるHMG-CoA還元酵素の拮抗的阻害薬スタチンが開発され、ヒトにおけるLDL-C低下療法が効果的かつ安全に達成されたことで確立された。

ASCVD再発予防 (二次予防) においては、高用量スタチンを柱として早期から強力に治療介入することが望ましく、LDL-C 100mg/dL未満、さらには70mg/dL未満が管理目標とされている。初発予防 (一次予防) においては、糖尿病など他の動脈硬化リスクの状況に応じて層別化した管理目標値が推奨されている。

LDL-C低下療法の実現には、長期にわたる良好なアドヒアランス維持が重要であり、服用の動機づけに加えて、服用に伴って生じうる有害事象、特に筋障害に関するノセボ効果 (逆偽薬効果) への正しい理解と対処が不可欠である。

## 2. 基本情報

### 1 基本的な使い方・考え方

高LDL-C血症治療の中心的役割を果たす薬剤である。経口投与されたスタチンは、消化管上皮細胞ならびに肝細胞表面に存在するトランスポーターを介して肝細胞内に到達する。そこでコレステロール生合成の律速段階であるHMG-CoA還元酵素を拮抗的に阻害するため、肝細胞内のコレステロールプールが減少する。その結果、LDL受容体遺伝子発現増加、さらに

は肝細胞表面の受容体活性の亢進が生じ、最終的には血中LDL-Cが低下する<sup>1)2)</sup> (図1)。

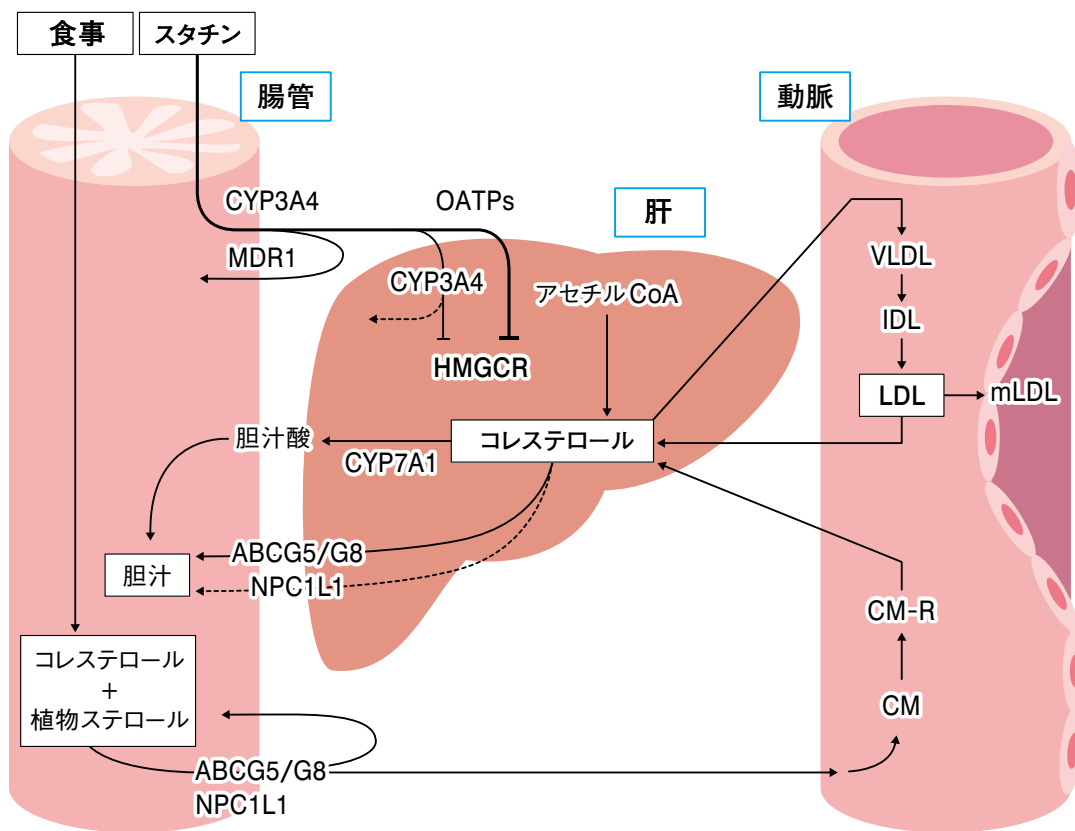


図1 コレステロール代謝とスタチンによるLDL-C低下

経口投与されたスタチンは、消化管上皮さらには肝細胞表面のトランスポーターを介して肝細胞に到達する。そこでコレステロール生合成の律速段階であるHMG-CoA還元酵素(HMGCR)を拮抗的に阻害するため、肝細胞内ではコレステロールが減少する。これを受け、LDL受容体遺伝子発現が増加し、肝細胞表面の受容体増加を介して血中LDLの取り込みが増え、最終的には血中LDL-C低下が達成される

## 2 用法・用量

2022年9月現在、日本では6種類(プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチン)が使用可能である。LDL-C低下作用に基づいて分類した場合、低強度(low-intensity)では30%未満の、中強度(moderate-intensity)では30~50%の、高強度(high-intensity)では50%以上のLDL-C低下が期待できる(表1)。

**表1** スタチンの種類別の代謝排泄経路および投与量とLDL-C低下率の関係(国内承認されたもの)

スタチンの種類	主な代謝排泄	低強度	中強度	高強度
		LDL-C低下率 <30%	LDL-C低下率 30~50%	LDL-C低下率 ≥50%
プラバスタチン	胆汁および 尿中排泄	10~20	NA	NA
シンバスタチン	CYP3A4	5~10	20	NA
フルバスタチン	CYP2C9	20~40	60	NA
アトルバスタチン	CYP3A4	5	10~20	40
ロスバスタチン	主に胆汁排泄	2.5	5~10	20
ピタバスタチン	主に胆汁排泄	1	2~4	NA

数値はすべて1日投与量(mg), NA: not applicable

米国心臓病学会(ACC)/米国心臓協会(AHA)タスクフォースの分類<sup>10)</sup>を日本の投与量を考慮して改変した

有害事象がみられず、開始用量によるLDL-C低下効果が不十分であれば、最大耐用量までの増量を考慮する。ただし、増量した場合に用量反応性が低下することが知られている。たとえば、1日投与量を10mgから20mgへ、さらには40mgへそれぞれ倍増させた際のLDL-C低下率の増加は、ともに6%前後にとどまる。「6%ルール」と呼ばれるこの現象には、HMG-CoA還元酵素やLDL受容体調節因子PCSK9の発現増加などが関与している。

スタチン単独で効果不十分な場合、胆汁酸を腸管内で吸着することで腸肝循環を妨げ、便中排泄を促す陰イオン交換樹脂(レジン)や、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)が使用される。作用機序の異なる薬剤の併用は、薬効発揮および有害事象軽減の両面から推奨されるアプローチである。これらの併用によっても管理目標値を達成できない場合は、PCSK9阻害薬追加を検討する<sup>1)2)</sup>。これら薬剤の詳細については、別項を参照されたい。

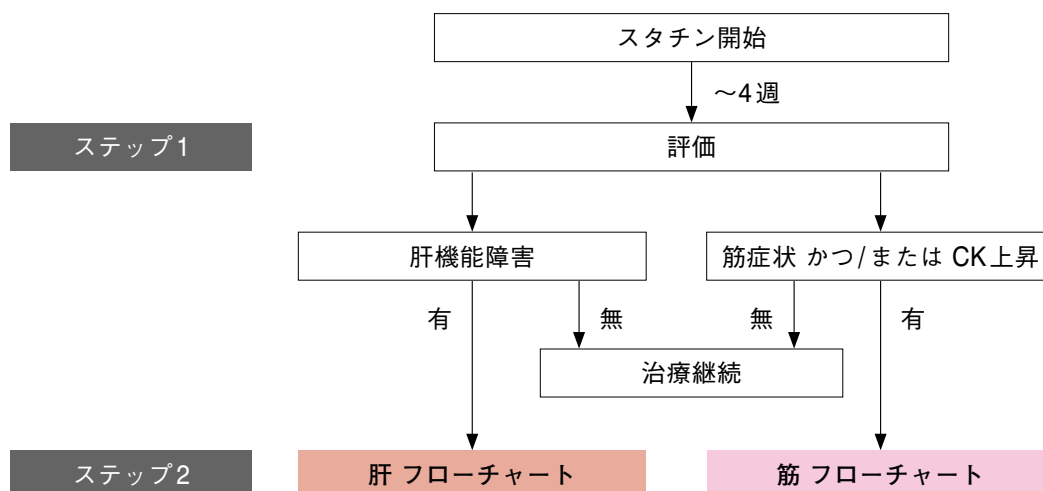
### 1) 副作用

スタチン投与に伴う有害事象の中で、頻度が高くかつ科学的エビデンスを備えたものとして、筋障害、肝酵素上昇、新規糖尿病発症が挙げられる。

米国における実臨床での10万人余りの後ろ向き調査によると、スタチン関連有害事象による服薬中断は全体の17.4%で、服薬継続困難理由は筋障害(7.2%)、全身症状(2.3%)、肝障害(2.1%)の順に高頻度であったという<sup>3)</sup>。

日本における同種の情報は十分とは言えないが、公表された論文を対象としたシステマティックレビューおよびスタチン関連製薬企業からの市販後調査を中心とした提出資料の分析からは、継続服用困難な頻度は0~10%/年と推測される<sup>4)</sup>。しかし、開発治験を含むランダム化研究と市販後調査とでは、スタチン投与に関連するこれら有害事象の発生頻度には大きな乖離がみられ、欧米も日本も状況は同じである。筋障害には、血清クレアチンキナーゼ(creatin kinase:CK)値に代表される検査値異常のほか、筋痛や筋力低下といった自覚症状が含まれることから、主観的要素の関与は小さくない。

スタチン投与に伴う筋症状に関し、クロスオーバー法とプラセボを組み合わせることで、ノセボ効果を科学的に証明した研究が複数報告されており<sup>5)~7)</sup>、スタチン投与に際しては必須の認識となっている。日本動脈硬化学会は関連各学会と共同で、スタチン継続服用が困難となった場合の対処指針を取りまとめ、「スタチン不耐に関する診療指針2018」として公表している<sup>4)</sup>。同指針では、CK値と筋症状の2点に着目した対処法がわかりやすく提示されている(図2, 3)<sup>4)</sup>。



ステップ1：臨床的適応に従ってスタチンの投与が開始された場合、4週間後を目安に自覚症状ならびに検査値（脂質、肝機能、CK など）を評価する

ステップ2：筋症状かつ/またはCK値上昇が認められた場合は「筋フローチャート」を、肝機能異常が認められた場合は「肝フローチャート」に進む

スタチン投与の適応ならびに投与量等については、日本動脈硬化学会編「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版」ならびに「動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症診療ガイド2018年版」、さらには各薬剤の添付文書を参照されたい

## 図2 初回スタチン投与時の有害事象（筋障害、肝機能障害）に対する推奨アプローチ

〔日本動脈硬化学会（編）：スタチン不耐に関する診療指針2018 日本動脈硬化学会，2018より転載〕