

Vascular Street

特集

生活習慣病は本当にエビデンス通りに治療するだけで良いのだろうか？



福岡大学 医学部心臓・血管内科学
教授 朔 啓二郎 先生



順天堂大学 代謝内科学・先進糖尿病治療学
准教授 弘世 貴久 先生



福岡大学病院 循環器内科
診療教授 三浦 伸一郎 先生



福岡大学病院 循環器内科
講師 河村 彰 先生



福岡大学病院 循環器内科
講師 上原 吉就 先生

はじめに

エビデンスベーストメディシン (EBM) は、1) 医師個人の経験や勘に頼るのではなく、ランダム化コントロール試験 (Randomized Controlled Trial: RCT) により証明されたデータに基づいて治療を行うこと、2) 施設や医師によってレベルや質にばらつきがない均質で効率的な医療が享受できる、しかし、3) 治療効率の期待値が高くなるが個々人の薬剤への反応性などは考慮されない、4) 本来の EBM はエビデンスに立脚した上でそこに Experience 等を生かした医療を行うべきであるとする、弘世先生のお話をお伺いしたい。

弘世 スタチンに関しては多くのエビデンスがありますので、中性脂肪が高い方に対してどうすべきか、お話ししたいと思います。実際、食後の血液中的中性脂肪が高いと心臓病のリスクになるのは阪大の磯先生のデータにあります。それでは中性脂肪と LDL-C が両方高い場合はどうしたらいいのでしょうか。所謂、タイ

プ IIb の脂質異常症の場合です。特に糖尿病を合併している場合ですね。最近は強力なスタチンが出てきましたが、実臨床では中性脂肪はほとんど下がらず、HDL-C に至ってはコレステロールプールが下がるためむしろ低くなるケースの方が多いように感じます。しかし、フィブラートをスタチンに追加すると薬剤部から

注意勧告の電話がかかってくる。決して禁忌ではないですが、よく注意されますね。確かに LDL-C 低下群の中でも TG 高値がリスクが高いのは PROVEIT-TIMI22でも証明されています。メタボリックシンドローム、つまりインスリン抵抗性がベースにある方の高 LDL-C 血症の主な原因ですが、1) コレステロール産生亢進、2) 肝における LDL 受容体の機能不全、3) コレステロール摂取過多、4) VLDL の代謝障害、等が上げられます。つまり VLDL からレムナントを超えて LDL ができてきますが、LPL (リポ蛋白リパーゼ) の働きが悪いとこの経路が遅くなり、レムナントの所で代謝が止まってしまう。レムナントは LDL 受容体で処理できないので、蓄積しますね。特にメタボリックシンドロームの方は LPL の機能低下が指摘されてます。また LDL の産生は高い、それでタイプ IIb のフェノタイプができてくるわけです。同時に HDL の産生も低下します。従って IIb の場合は LPL が一元的にターゲットになる可能性があります。

さて、一般に成長ホルモンとか様々なサイトカインは膜の上に存在している受容体に結合して、そのシグナルによって転写因子を活性化して核内の DNA に伝え、色々な生物学的アクションを起こしてきます。核内受容体というのは核内もしくは細胞質に浮かんでいる受容体ですが、脂溶性のホルモンや薬剤は膜の脂質層を楽々通るので、それが受容体にくっついて、その状態で転写因子として働いてきます。これにフィブラート薬やチアゾリジンがありますが、それが PPAR にくっついて、核内に移動し RXR とヘテロダイマーをつかって、ターゲットとなる遺伝子の上流にくっついて遺伝子の転写活性を司るわけです。その結果、標的遺伝子の LPL の活性を出してくるんですね。従って、タイプ IIb の方においては、LPL の活性化は TG を下げるのみならず HDL を上げ、LDL を低下させる、つまり一元的な治療になる可能性があります。IIb のタイプはかなり多様性があり、つまりインスリン抵抗性がメインの場合、VLDL の産生はそこそこで、LPL 活性が低下しており IDL のところで代謝がよど

試験デザイン

調査期間 2003年6月～2005年9月
調査方法 中央登録方式
調査対象 以下の基準を満たす
糖尿病および糖代謝異常合併脂質異常症患者

血清トリグリセライド値 150mg/dL 以上
または 血清総コレステロール値 220mg/dL 以上

かつ

糖尿病として診断された患者
または 直近の空腹時血糖値が110mg/dL以上の患者

観察期間 投与開始から24週間
調査施設数 1066施設
登録症例数 6449例
安全性評価対象症例数 5978例
有効性評価対象症例数 4542例

図1

むのですが、LDL 産生が高い場合、あるいは LDL 受容体の機能が悪いと、LPL が悪くなくても IIa のタイプに近い状態になってきます。

J-BENEFIT 試験があります。これは市販後調査ですが、糖代謝異常、糖尿病がある、TG が高く LDL-C が高い方にベザトールを投与したのです。LDL-C は変化しないで、TG や HDL-C は改善する。そこで、投与する前の LDL-C の値で分析するとおもしろい結果が出てきました。つまり、LDL-C が低いヒトにとってはベザトールを投与するとさっきの LPL の活性が良くなって LDL の方に流れる、したがって LDL-C が少し増加することもあります。これらは比較的安全な LDL だと思われれます。そして140mg/dL 以上の LDL-C の

トリグリセライド値の変動

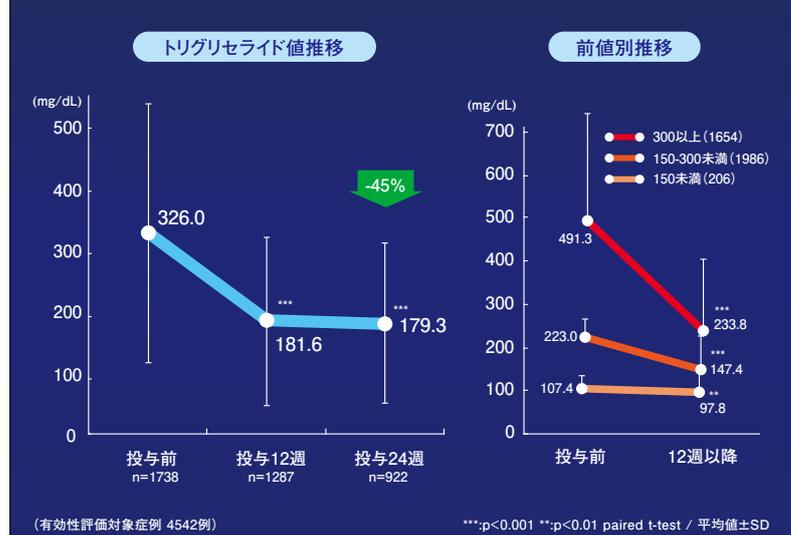


図2

方は低下してます。4人に一人は LDL-C が下がるようです。さらに LDL-C が160mg/dL 以上の方はかなり低下します。LDL-C が160以上のタイプ IIb にベザフィブラート投与にすると、LDL < 140mg/dL になる方がおよそ40%です。120mg/dL 以下にもってこれるケースも5人に一人います。スタチンは様々な効果が期待できますが、今、目の前にいるメタボリックシンドロームの方にもフィブラートの恩恵を受けれる方がたくさんいます。したがって、PPAR のターゲットジーンが LPL、これが流れ出すと三つの脂質異常がなおる。ピオグリタゾンやロシグリタゾンで LDL-C が上がったデータもありますが、LPL にアタックするのは重要なことなのです。つまり平均値をとると大勢の方に引っ張られてそれ程効果がなくみえるかもしれませんが、1個人にとってもっと適切な治療がある可能性があるということになります。

インスリン抵抗性患者に12週間、食事、運動療法をしますと、実際100kg 方が6kg 減量するのですが、6%の体重変化によって血圧も中性脂肪も下がってきます。しかしアディポネクチン、遊離脂肪酸は変わっていない、しかし、全体的に良くなっている。骨格筋の細胞内の中性脂肪含量を見ても、MRS 法では測定していますが、実は筋肉に関しては、3ヶ月では減少しない。肝細胞内の脂肪は40%減少、肝の糖の取り込みは倍に上がります。肝細胞内の脂肪が下がっていたわけです。

適度な量の内臓脂肪と皮下脂肪があれば TNF、アディポネクチンも適度にできて、肝臓も筋肉のインスリンに対する反応を保っている。しかし、内臓脂肪が溜まってくるとアディポネクチンが下がり TNF がでる。これが内臓脂肪悪役中心説になってきます。遊離脂肪酸が上がると、それから中性脂肪がつくられて、肝や筋が脂肪化する。ダイエットするとアディポネクチンや遊離脂肪酸は変化しませんが、ダイ

エットは直接的に肝の脂肪化を防ぐ、そうすると肝のインスリン抵抗性が改善します。したがって、肝の脂肪化を抑える薬は有効だと思います。メトフォルミンは肝細胞脂肪が減少し、欧米では肥満の方に良く使われています。さらにピオグリタゾンでも同じような効果が報告されている。しかしこれらは糖尿病の薬です。目の前の患者さんが糖尿病でなく、メタボリックな場合はどうしますか？ ベザトールは非アルコール性脂肪肝に劇的な効果が報告されました。つまり血液中の TG のみ

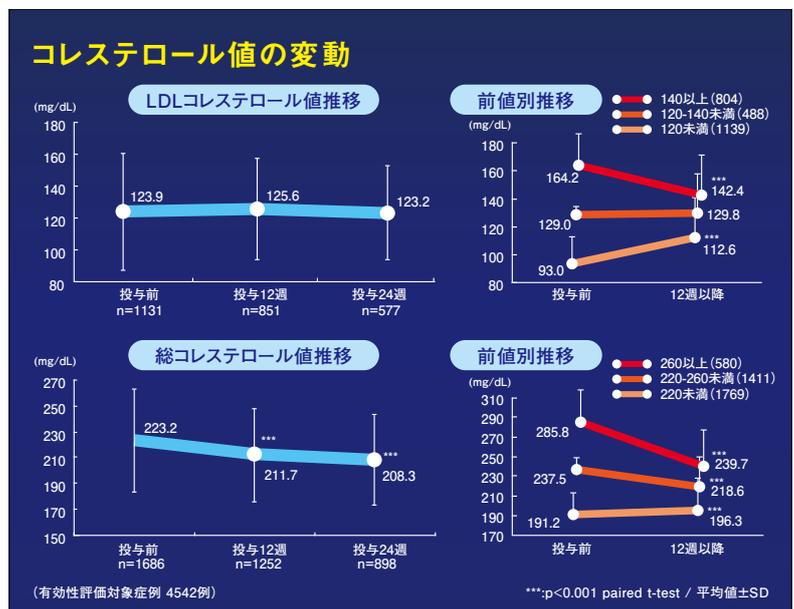


図3

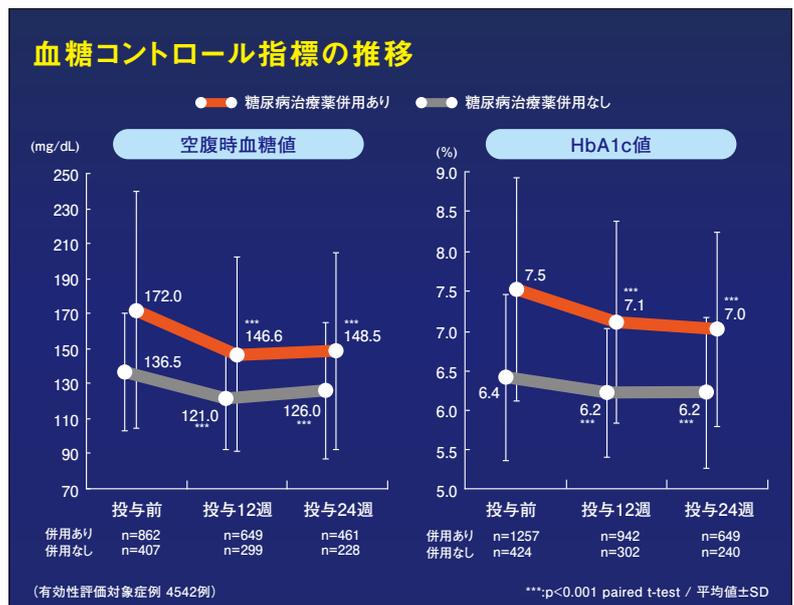


図4

ならず肝における脂質異常状態にも良い働きをしている。肝は、内臓脂肪に加えてメタボリックシンドロームの基礎でもあるインスリン抵抗性を治療する可能性もあります。

たとえば、SU 剤と ARB を使って治療している方にベザトールを追加すると、肝機能も HbA1c も下がることがよくあります。ALT は肝細胞内の中性脂肪を反映していますが、正常化します。患者さんの食事療法の変化は ALT の値で見てください。HbA1c が良くなったことも注目したい点です。インスリン治療中の方にベ

ザトールを加えますと、インスリンが効き過ぎるケースがあります。JBENEFIT でも HbA1c は下がって、糖代謝を改善します。糖尿病でない方に関してそうですね。空腹時血糖が下がってます。ベザトールで血圧も低下してくるデータもあります。フィブラートは一剤でメタボリックシンドロームのそれぞれの因子に対しての総合的な介入ができることがあります。それで、フィブラートはメタボリックモデュレータとして印象づけた方がいいのではないかと考えてます。

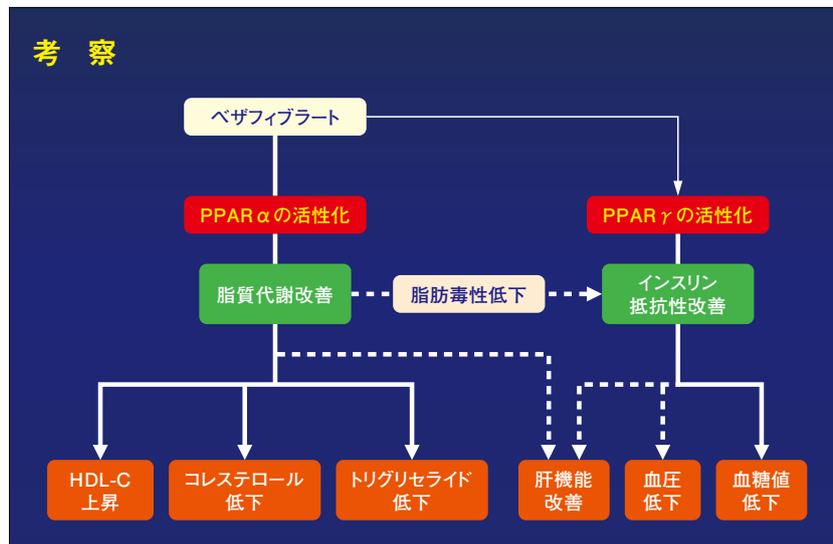


図5

Prof.K Saku's Commentary

市販後調査 J-BENEFIT 試験によるとベザフィブラート(製品名:ベザトール)は、糖尿病患者の脂質異常を総合的に改善し、糖尿病治療薬の有無にかかわらず、血糖コントロール指標を改善した。6000例を超える大規模調査で、特筆すべき副作用は認められなかった。さて、今日のお話の中で、非アルコール性脂肪性肝炎(Non-alcoholic steatohepatitis;NASH)もできました。NASHとは中性脂肪を主とする脂肪の蓄積が肝細胞に起こり、飲酒歴がないのにアルコール性肝障害と同様の病理所見が認められることが大きな特徴です。更に NASH 患者には肥満や糖尿病・脂質異常症

などを背景に持つ人が多く、現在では生活習慣病としての NASH の重要性が認識されつつあります。ストロングスタチンはあまり NASH を改善しません。フィブラートとエゼチミブに関してですが、まだデータがありませんが2剤の併用は効果的と思います。一般的には糖尿病のファーストラインドラッグはスタチンですが、症例によってはフィブラートも重要なポジションにあります。中性脂肪が高いときは遺伝的なものもあるし、LPL が悪いか、様々な原因のコンビネーションがあるので、まずフィブラートのレスポンスを見つける必要もあるようです。