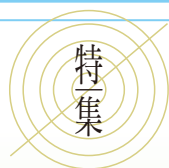


Vascular Street



第4回 FUKUOKA Fibrate Forum (FFF)

◎パネルディスカッション

「よりよい脂質管理を目指して」

場所：ホテルオークラ福岡



【司会】

福岡大学心臓・血管内科学 教授

朔 啓二郎 先生

【パネリスト】

国立循環器病センターバイオサイエンス部 室長

斯波 真理子 先生

福岡大学臨床検査医学 教授

松永 彰 先生

中村大学短期大学部食物栄養科 教授

秀平 キヨミ 先生

福岡大学病院薬剤部 副薬剤部長

鷺山 厚司 先生

脂質異常症の治療の現状とその効果

朔 動脈硬化学会のガイドラインの説明を松永先生からお願いします。

松永 動脈硬化性疾患の予防ガイドラインですが、まず一次予防と二次予防に分けられてます。つまり、冠動脈疾患をすでに起こした人を二次予防、起こしていない人を一次予防として、LDL-C 以外の主要危険因子の数でカテゴリーを分けます。LDL-C 以外の危険因子は、加齢、男性では45歳以上、女性では55歳以上です。次に高血圧、糖尿病これは耐糖能異常も含まれます。

それから喫煙、冠動脈疾患の家族歴、低 HDL-C 血症、これらがいくつあるかで低リスク群、中リスク群、高リスク群に分けます。危険因子がゼロの方が低リスク、中リスク群が1つから2つ、高リスク群が3以上のリスクを有する場合で、それに伴って LDL-C の目標値がそれぞれ160、140、120 mg/dL 未満に決められました。どんな検査データでも正常値が幾つ以上だから異常という話になるのですが、LDL-C だけはそれぞれの患者さんに応じて目標が違います。ある人は158

で良いけども、ある人は120未満でないため、そして、二次予防の場合(冠動脈疾患の既往のある人)は、LDL-Cを100mg/dL未満にします。どの人にとってもHDL-Cは40以上、中性脂肪は150未満になりました。糖尿病、脳こうそく、閉そく性動脈硬化症の合併はカテゴリIII(高リスク群)で、LDL-Cで120mg/dL未満に管理することになります。

朔 以前、高脂血症といていた診断が脂質異常症という名前に変わりました。一番大きな理由は、善玉コレステロールであるHDL-Cが低いのに高脂血症というのはちょっとおかしい。だから、悪玉のLDL-Cが高い、中性脂肪が高い、善玉のHDL-Cが低い、つまり、リポ蛋白のプロフィールが悪くなっている意味で脂質異常症という診断名に変わりました。ただし、保険病名はまだ高脂血症になっています。斯波先生、最近LDL-Cの測定が問題になってますがどう対応した方がいいでしょうか？

斯波 LDL-C = 総コレステロール - (HDL-C) - 中性脂肪 / 5、この値でLDL-Cは計算できます。中性脂肪が400mg/dL以上の場合は、直接法でLDL-Cを測定することになってますが、それほど正確に計れるものではないですね。中性脂肪が400mg/dL以上のときにはいずれにせよ不確かな値になります。

朔 脂質異常症治療薬はいろいろありますが、一番重要なものは生活習慣の改善です。生活習慣の改善というのは、まず食事、それから適正体重にする、禁煙ですが、はじめに食事の話を書平先生にお伺いします。

秀平 食事療法というのは第1段階と第2段階に分かれてまして、1段階ではバランスの良い食事を指導します。これは炭水化物が55～60%といわれますが、一般に60%までしか取れません。さらに取りましても単純糖質が多くなります。たんぱく質が15～20%、脂質が20～25%、コレステロールが300mg以下、食物繊維が25g、アルコールは200calで25g以下です。それを3カ月継続しても改善がなかった場合に、疾患ごとに食事療法をやっていきます(第2段階)。さて、高LDL-C血症の場合には脂質の制限を総エネルギーの20%以下にすることと、コレステロールの摂取量を200mg以下にする。飽和脂肪酸と不飽和脂肪酸のエネルギーの比率ですけれども、これをいちいち計算して食

べるというのは面倒です。アルコールはやめて、炭水化物の中でも単純糖質、特に砂糖や果糖を減らすように指導します。中性脂肪が800mg/dLとかになると膵炎を起こすので脂肪のエネルギー量を15%以下にします。15%以下というのは、調味料としての脂肪はほとんどありませんので、蒸したり、煮たりです。食事そのものが脂肪を持っていますから、一般的にはまずいですね。また、肥満が悪いということで、まず現体重の5%、3ヶ月から6ヶ月かけて減らすよう指導します。脂肪の1Kgは約7000kcalですので、1ヶ月に1Kg減らす。1Kというのは毎日250Kcalくらい減らす。250Kcalといいますと、どらやき1個くらいですね。これがケーキですと350Kcalくらいになります。

松永 脂肪酸のおさらいをしますと、脂肪酸は三つの脂肪酸にグリセリンがくっついたものです。その脂肪酸の中には、飽和脂肪酸と不飽和脂肪酸があり、飽和脂肪酸は常温で固体、不飽和脂肪酸の中にはオリーブ油やキャノーラ油(菜種油)があります。また、n-6系、n-3系というのは、脂肪酸というのは炭素に水素が3つくっついて、何番目に二重結合があるかによって、例えば6番目にあるからn-6系となります。

秀平 よく考えますと私が小さいときは菜種油だけでした。以前、福岡大学病院でもかなりn-6系を使って揚げ物、ドレッシングを作っていましたけども、その後、脂質酸化の問題がでできました。n-3系、今これは青魚とかシソ油で、一価不飽和脂肪酸というのはLDLだけを下げ、酸化しにくい、TGも下げる。魚油はTGを下げて血栓予防になるということで、最近はシソ油もデパートなどで売られています。(図1)

朔 油を運ぶときに固めて運びたいというときに、水を添加して固めていました。その油を使ったものがトランス脂肪酸で、普通、油ものは油臭くなるんですけども油臭くならない。こういうものが今非常に使われるようになって、マーガリン、それから植物性のショートニング、フライドポテト、スナックにたくさん入っていて、サクサク感や食感がよくなる。これが、アメリカでは2年くらい前から問題になりましたね。

秀平 日本では規制はされていませんけど、たくさん摂っている場合は良くありませんね。2008年の調査ですけれども、大体52～53gくらいの油を取っているの

脂肪酸の種類	多く含む食品	働きの特徴
飽和脂肪酸 (S) (saturated fatty acid) パルミチン酸など	バター、卵黄 肉の脂身 ヤシ油、パーム油	・ 血中LDLが増加し、 動脈硬化を進める
一価不飽和脂肪酸 (M) (monounsaturated fatty acid) オレイン酸など	オリーブ油 キャノーラ油 (菜種油)	・ LDL低下作用 ・ 酸化されにくい ・ TGを下げる
多価不飽和脂肪酸 (P) (polyunsaturated fatty acid)	n-6系 リノール酸 アラキドン酸	・ TG・VLDL・LDL低下作用 ・ 過剰摂取でHDL低下、 LDLの被酸化性増大
	n-3系 αリノレン酸 IPA・DHA	・ 肝臓でのVLDLの合成を 抑制し、血清TGを低下さ せる(血栓予防)

※ 第6次改定 日本人の栄養所要量 S:M:P=3:4:3、n-6系:n-3系= 4:1

図1

すが、8割が魚や肉、食品からの油で、いろいろ話題にする調味料の油というのは、約23%で12g前後です。ですから、動物性の油をどのように減らすかということになるわけです。また、重要なことは、油を調理した後に保存する場合には極力空気に触れないように、とにかくフタをする。光にさらさない。残った油はとにかく暗いところに置く。温度の高いところに置かないことです。

(図2)

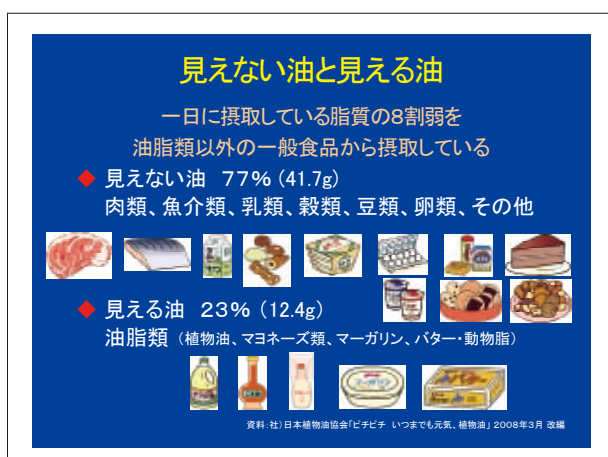


図2

松永 卵に関する指導はどうかさってますか？

秀平 卵が駄目という真面目な患者さんは10年ぐらい食べないんですよ。そうすると病院に入院すると卵がでるので、私達が呼び出されて「卵を食べたらいいな

いのになぜだすの？」と質問されたことがあります。卵黄にはコレステロールが200mg位入っていますから、そのときは魚料理にしています。1日単位ですと卵は食べられないけれども、あれは駄目、これは駄目ではなく、量を考えて調理する、楽しみながら食べるというのが私の指導法です。にぎり寿司もコレステロールが高い。そうするとにぎり寿司を食べられないとまたがっかりされますが、毎日お寿司を食べるわけじゃないからいいですよと言ってます。どのくらいの量を食べるかを是非聞いていただきたいと思います。そうしないと非常に偏った食事になります。

中性脂肪が高い子供さんがいて、「何を食べておられますか」と聞くと「果汁100%のジュースを1リットルぐらい飲んで、唐揚げを食べて、いろいろ食べて・・・」、果汁100%のジュースも10%は砂糖ですから、とにかく中性脂肪ができてきます。バナナなら1本、リンゴなら半分。適量のアルコールというのはビールなら中ビン1本。食物繊維ですけど、食物繊維は水溶性と不溶性があります。水溶性の食物繊維というのは、例えばネギを切るとなかにドロツとしたものが入ってますね。昆布を水につけるとどろどろしたものができますが、あれが水溶性です。これは血栓

予防、コレステロールを下げるのに良い働きをする。しかし、食品には水溶性だけを含んだものと言うのはありません。どちらも含んでいます。食物繊維も25g取りなさいというのですが、国民健康栄養調査ではそんなに摂れてません。野菜を350g食べなさいというのですが、私が計算しても7から9、10gがなかなか摂れない。もう一つは、塩分濃度を気にして下さい。塩分は国民健康栄養調査によりますと11gです。男性は10g未満で女性は8g未満が推奨されているから、あとちょっと我慢すればいい。例えばラーメンを食べに行ったらスープを全部飲むと7gです。ですから、スープは飲まないとか、それで3g減る。すき焼きなどは砂糖と醤油の佃煮ですから、でもあんなものは毎日食べません。豆腐は一丁食べたなら他の食事は要らなくなります。一般に私たちは食べすぎなんです。つまり、考えながら食べるというのがいちばんの食事療法だと思います。

朔 次は脂質異常症の薬物治療について斯波先生にお願いします。今日はターゲットが高中性脂肪血症ですが、フィブラートのメタ解析が2010年のLancetにのりました。この図3に示すように、18のトライアルと45,058人のデータから、冠イベントに関しては18%のリスク低下がありました。総死亡や脳卒中、突然死などには影響が無かったデータですね。フェノフィブラートが使用された試験は3つしかありません。

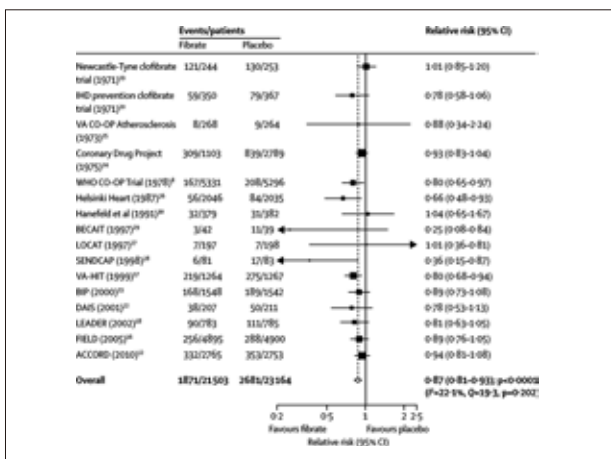


図3

斯波 やはり、一般的には中性脂肪が高い場合はフィブラート、それからLDL-Cが高い場合はスタチン、エゼチミブ、それから陰イオン交換樹脂、こういったものを使用します。メタボリックシンドロームにはフィブラートが良かったというデータはいくつかあります。例えばこれはACCORD試験のデータですが、シンバスタチンとフェノフィブラートを併用すると高TG+低HDL-C患者の心血管イベント抑制率は有意に31%低下しています。(図4)

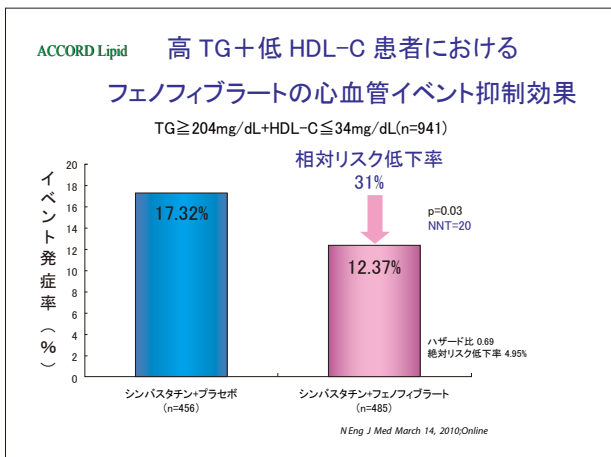


図4

フィブラート薬の中では、ベザフィブラート、クリノフィブラートは胆石を形成しやすい副作用もあります。ベザフィブラートは特に胆石のときには禁忌になっています。フェノフィブラートの血清脂質改善効果ですが、総コレステロールは12%から17%下がります。トリグリセリドが40%から48%。LDL-Cが18%から25%低下します。つまりフェノフィブラートはLDL-Cも下げることが出来ます。ただし、それほど強い効果ではないので、患者さんを選んで、特に中性脂肪が高い人とか、中性脂肪とLDL-Cが少し高い、そういう例では使いやすい。また、HDL-Cをあげる作用もあります。フィブラートはリポ蛋白質リパーゼの活性を上げますがそれによって中性脂肪を下げ、その分解産物からHDLができるわけです。PPAR αの活性化を介してアポA-IやアポA-IIを増加してHDLを上昇させる作用もあります。アポC-IIIの産生低下で中性脂肪豊富リポ蛋白質の合成低下でコレステロールを低下させ、LPLの産生増加で中性脂肪が低下します。フェノフィブラートの大規模臨床試験のFIELDスタディーですが、冠動脈イベントについては、一次予防で25%下げ、心筋梗塞で24%の頻度を下げることが分かりましたし、第二次評価項目として総心血管イベントを11%下げる。総心血管イベント一次予防として、19%下げることが分かっていますし、血行再建を受ける人も21%から20%下げることが分かりました。特にメタボリックシンドロームに対してフィブラートは非常に改善効果があります。

そこで問題です。では、こういう人たちにどういふ薬を選択したらよいかを練習問題をしてみましょう。(図5)

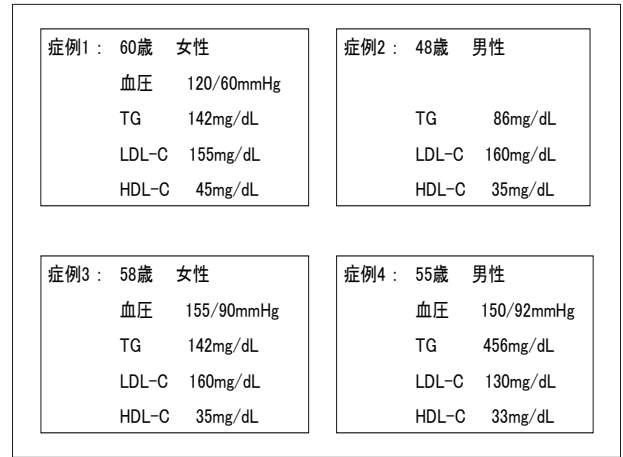


図5

まず、症例は60歳女性、血圧が120/60mmHg。中性脂肪が142、HDL-Cが45、LDL-Cが155、こういう人は結構いますよね。まず、リスクファクターとしては、女性であれば55歳以上ですから加齢のリスクがあります。つまりリスクファクターが一つということは、中リスク群になります。だから、LDL-Cの目標値は140mg/dLになります。ですので、このLDL-Cが155で、ターゲットがLDL-Cが140、何%下げるべきかを計算すると $155-140/155$ で9.7%下げるべきだということです。では、9.7%下げるスタチンはどれかと言いますと、どれも当てはまります。それから、フェブラートもチョイスとして可能です。

では、つぎに48歳の男性(症例2)で高血圧があつてタバコを1日1箱、お父さんが心筋梗塞で亡くなっている。LDL-Cが160、中性脂肪が86、HDL-Cが35、こういう例ではどういうリスクになるかという、山ほどのリスクですね。加齢、高血圧、喫煙、冠動脈疾患家族歴、低HDL-C血症、リスクが五つもあります。ということは、高リスクなので、LDL-Cの目標値が120未満になります。ということは、この人はLDL-Cが166なので何%下げるかを計算すると27.8%。ということは、やはりストロングスタチンを選ばなくてはならない。

では、症例3、58歳の女性。血圧が155/90、LDL-Cが160、中性脂肪は142、HDL-Cは35、そうしますとこのリスクが3個なのでLDL-Cは120mg/dL未満。計算すると25%下げないといけない。25%だったらやはりストロングスタチンですね。さっき9%、10%を下げる場合に、従来のスタチンでもいけると言いましたが、実は、ストロングスタチンは、どれも半減期が長いんですね。だから、2日に1回投与するオプションもあります。これは非常に医療費が安く済みますが、スタチンの会社のかたはすごく嫌な顔をされます。

つぎに、最後の問題です。症例4、男性55歳、血圧が150/92、高血圧がありますね。LDL-Cが130、中性脂肪が456、HDL-C33、ということはリスクが三つありますから、LDL-Cは120未満にしなければいけない。それから、中性脂肪は150未満にしなければいけないので、そうするとLDL-Cを何%下げるかを計算すると7.7%。中性脂肪は67.1%も下げないといけない。これはフィブラートを使うべき症例ですね。フィブラートだ

けでかなりコントロールできるかと思えますし、LDL-Cがもう少し高い場合ですと、フェノフィブラートとスタチン併用でコントロール出来ます。

朔 薬物治療の注意点を鷺山先生お願いします。

鷺山 フィブラートは腎代謝なので、腎障害には注意が必要です。フェノフィブラートはクレアチニン2.5以上では禁忌です。クレアチニン1.5まではとりあえず注意でということになります。(図6)

	Ros	Ator	Pra	Fluv	Feno	Ezeti	Omega3
T1/2,h	20.8	15-30	1.3-2.8	0.5-2.3			
Urinary excretion,%	10	<2	20	6			
CYP-3A4 metabolism	No	Yes	No	No			
CYP metabolism	2C9	3A4	sulfation	2C9			
GFR 60-90 ml/min/1.73m ²	No	No	No	ND	↓ to 50%	No	No
GFR 15-59 ml/min/1.73m ²	5-10mg	No	No	ND	↓ to 25%	No	No
GFR <15 ml/min/1.73m ²	5-10mg	No	No	ND	Avoid	No	No

図6

フェノフィブラートは肝障害時は禁忌になっていますので、フェノについては肝機能、腎機能が悪いときは注意です。いろいろなメーカーが注意喚起文章を作ってくれています。こういったものを利用しながら患者さんにご説明していくのが薬剤師の役目です。クレアチニン1.5になったら、フィブラート系の薬剤は使わない方がいいですね。それから、薬物相互作用で重要なのが、ワルファリンです。ワルファリンは、安全域がかなり限られています。特にベザフィブラートやフェノフィブラートと一緒に服薬した場合に、INRが上がってしまって出血傾向が出てくることがあるので、ワルファリンをのんでいる人はフィブラートは注意した方がいいですね。

臨床上でお使いになることが多いかと思いますが、スタチン、フィブラートの併用ですが、メタボリックシンドロームのときやはり併用が効果的です。薬剤師というのは何を見ているかという、処方が出たときに用法、用量をチェックしてます。そのときに相互作用、二つの薬で何か出てこないかをみていきます。患者さんへの説明ですが、まず食事療法、運動療法の大切さを薬剤師の視点からも説明します。それから、薬効について患者

さんに説明をしますが、どんなことに効くか、薬の作用機序と、どんなふう効くのかを分かりやすく説明します。副作用については、だるい、力が入らない、痺れる、尿が茶色くなってきた、こういった前駆症状で出るわけですが、これを見落とさないように患者さんに説明する。服薬始めの3カ月ぐらいが肝心で、のみ始めて日ごろと違って力が入らない、筋肉が痛い、腰が痛い、何もしてないのにそういうことがあったらすぐにスタッフに教えてくださいねと言いながらやっています。患者さんを第一発見者にするということによって副作用を防いでいく。患者さんから真の情報を特に重要にしています。副作用の重篤化を防ぐというのが我々薬剤師の使命だと思っておりますので、このような事を考えながら処方を見て説明を行っています。

朔 服薬指導をされるときに、患者さんが不安に思うような指導というのは有るのでしょうか。例えば、こういう異変が起こりますよと言ったときに、不安になられる患者さんは多いのですか？

鷺山 結構、いらっしゃると思いますね。伝え方にもよるとは思いますけど、例えば血をサラサラにするためのお薬だけど、内出血を起こしたらいけないのでと話す。そうすると調子がいいから飲まないとか、内出血を起こさないように半分だけのんで調整をしていますとか、ということがあります。

朔 スタチンとフィブラートを僕は処方するんですけど、よく電話がかかってくるんですけど、やはりその時の説明はかなり重篤な感じで説明されるわけではないんですよね。

鷺山 そうですね。状態にもよるとは思いますけど、やはり脂質が一剤だけではおさまらないので、併用することによって落とす。それとコレステロールだけではなくて中性脂肪を落とさなければいけないので、この二つを落とすことによって今の状態を改善するんですよという形になると思います。原則禁忌というのは、あくまでも絶対使っては駄目ではなくて、非常に注意しながら使ってくださいということですので、この部分に関して理解を得ないといけないと思いますが、腎障害を起こさないようにという注意や、前駆症状を分かりやすく伝えて、何かあったらすぐに伝えてください、そういったもので僕たちはみていますという伝え方ですね。

朔 妊娠している人にスタチンを使ってはダメなんですかね。

斯波 催奇形性が強くて、2004年に妊娠の最初の3カ月にスタチンを投与してしまった人のフォローアップということで、かなりシリアスな奇形の報告があります。だから、絶対に投与してはならないですね。

朔 鷺山先生、やはり妊娠のときの服薬指導は変わってきますよね。

鷺山 産婦人科の病棟では、妊婦さん自身が非常に神経質になっていますよね。薬に対して神経質になっていますので、この薬を飲んだら異常があるんじゃないかとか、死産が多くなるんじゃないかというのはすごく気にされています。

斯波 先生のおっしゃった通り、スタチンは禁忌の情報などに載っていますし、フィブラートも妊娠すると使ってはいけないという話になるので、それで妊産婦の方で治療がどうしても必要な時にはどうしたらいいんだろうと、逆に質問したいなというぐらいです。しかし、妊娠は10ヶ月ですので使用は控える、我慢しますね。あと、授乳期もやはりやめなくてはならないし、その間はずっと我慢して見えています。

朔 本日は楽しい話を有り難うございました。食事と薬の管理は大変重要ですので、多くの機会で、医師、薬剤師、栄養士と一緒にした研究会を開催したいと考えています。

