

特 集

高脂血症—食事療法と薬物療法

自治医科大学内科学講座内分泌代謝学部門

石橋 俊

要 旨 高脂血症の治療は大きく食事療法と薬物療法からなる。食事療法はカロリーや脂肪の制限、脂肪酸組成などが重要である。薬物療法の有効性と安全性に関するエビデンスが蓄積されて来た。主要な治療薬にはスタチン、レジン、フィブラート、ニコチン酸、プロブコール、EPAなどがある。このうち、スタチンに関しては、1次予防と2次予防試験の双方で心血管イベントのみならず、死亡率抑制効果が証明されている。副作用や薬物相互作用などに配慮して適正な薬物療法を行いたい。

Key Words : 高脂血症, コレステロール, トリグリセリド, スタチン, 動脈硬化

1. はじめに

高脂血症も生活習慣病の一つに数えられ、動脈硬化の主要なリスクでもある。最近、遺伝子レベルからの原因解明が進み、優れた治療薬が開発された結果、その診断学と治療学ともに飛躍的な進歩を遂げている。これらの背景を踏まえて、昨年に「動脈硬化疾患診療ガイドライン2002」¹⁾が発表され、実地診療に活用されている。本稿では、高脂血症に関する話題のなかから、食事療法と薬物治療を取り上げてみたい。

2. 食事療法の実際

1) 第一段階の食事療法

最初から複雑な食事療法を指導するよりも、段階的に指導を進める方が実際的であるため、2段階からなる食事療法が推奨されている(表1)。第一段階では総摂取エネルギー、栄養素配分およびコレステロール摂取量を適正化する。脂肪を総エネルギーの20-25%に制限する。コレステロールは一日当たり300mg以下とする。卵黄やレバー、鶏肉の皮、バターなどのコレステロールの多い食品を制限する。バターの代わりにマーガリンを使う。食物繊維は25g/日以上にする。中でも水溶性のペクチン、グルコマンナン、グアガムなどは胆汁酸と結合して排泄を促進し、胆汁酸の再吸収を阻害して、コレ

ステロールから胆汁酸への異化を促進する事により血清コレステロール値を低下させるので、果物、豆類、海藻類、きのこ類、芋、穀を多く取るとよい。さらに、コレステロール低下作用のある大豆製品、魚肉の摂取、抗酸化作用のあるビタミンEを多く含む植物油、ビタミンCを多く含む果物、生野菜、β-カロチンを多く含む緑黄色野菜、フラボノイドを多く含む紅茶、緑茶、赤ワインの摂取を心掛ける。アルコールは25g/日以下に指導する。ビール大瓶一本、日本酒1合、ウイスキーダブル1杯程度の量である。適正エネルギーは標準体重あたり25-30kcalで求める。脂肪摂取量は総エネルギーの20-25%とし、肥満、高齢者、女性、運動量の少ない患者は標準体重/kgあたりの摂取エネルギー量を低めに指示する。この段階では詳細な食事内容への指導は不必要であるが、タンパク質は肉類を少なく、魚や大豆タンパクを増やすようにし、食物繊維の多い食品や、抗酸化作用の有る物質を多く含む野菜や果物といった食品の摂取を心掛ける。

2) 第二段階の食事療法

第一段階の食事療法で血清脂質が目標値に達しない場合、第二段階の食事療法を考慮する。第二段階では、病型別、すなわち高LDL-C血症、高トリグリセリド血症、この両者が併存する場合、および高カイロミクロン血症が存在するか否かにより食事療法の指導内容をより詳細にし、かつ、飽和、不飽和脂肪酸比率を考慮した指導を行う。

別刷請求先：石橋 俊

〒329-0498 栃木県河内郡南河内町薬師寺

3311-1

自治医科大学内科学講座内分泌代謝学部門

表1 高脂血症における食事療法の基本

第1段階 (総摂取エネルギー, 栄養素配分およびコレステロール摂取量の適正化)	
1) 総摂取エネルギーの適正化	適正エネルギー摂取量 = 標準体重* × 25 ~ 30 (kcal) * : 標準体重 = [身長(m)] ² × 22
2) 栄養素配分の適正化	炭水化物 : 60% タンパク : 15 ~ 20% (獣鳥肉より魚肉, 大豆タンパクを多くする) 脂 肪 : 20 ~ 25% (獣鳥性脂肪を少なくし, 植物性・魚類性脂肪を多くする) コレステロール : 1日 300 mg 以下 食物繊維 : 25 g 以上 アルコール : 25 g 以下 (他の合併症を考慮して指導する) その他 : ビタミン (C, E, B ₆ , B ₁₂ , 葉酸など) やポリフェノールの含量が多い野菜, 果物などの食品を多くとる (ただし, 果物は単糖類の含量も多いので摂取量は1日 80 ~ 100 kcal 以内が望ましい)
第1段階で血清脂質が目標値とならない場合は第2段階へ進む	
第2段階 (病型別食事療法と適正な脂肪酸摂取)	
1) 高LDL-C血症 (高コレステロール血症) が持続する場合	脂質制限の強化 : 脂肪由来エネルギーを総摂取エネルギーの20%以下 コレステロール摂取量の制限 : 1日 200 mg 以下 飽和脂肪酸/一価不飽和脂肪酸/多価不飽和脂肪酸の摂取比率 : 3/4/3 程度
2) 高トリグリセリド血症が持続する場合	アルコール : 禁酒 炭水化物の制限 : 炭水化物由来エネルギーを総摂取エネルギーの50%以下 単糖類 : 可能なかぎり制限, できれば1日 80 ~ 100 kcal 以内の果物を除き調味料のみでの使用とする
3) 高コレステロール血症と高トリグリセリド血症がともに持続する場合	1) と 2) で示した食事療法を併用する
4) 高カイロミクロン血症の場合	脂肪の制限 : 15%以下

(文献1より引用)

① 高LDL-C血症が持続する場合

具体的には, 高LDL-C血症では脂肪を総エネルギーの20%以下に制限する. コレステロールは一日当たり200 mg 以下とする. 飽和脂肪酸 (SFA) の摂取は肝臓のLDL受容体活性の低下をもたらし, その結果, 血中LDL濃度が増加する. n-6系の多価不飽和脂肪酸 (PUFA) であるリノール酸 (18:2) は, 血清LDLやVLDLを低下させるが, HDLも低下させたりLDLの被酸化能が亢進したりするなどの好ましくない作用も有する. n-3系PUFAにはαリノレン酸 (18:1), エイコサペンタエン酸 ((EPA, 20:5), ドコサヘキサエン酸 (DHA, 22:6) がある. 肝臓におけるTGやVLDLの合成を抑制するので, 魚を多く取るように指導する. EPA摂取が増加すると血小板凝集能も低下する. 一価不飽和脂肪酸 (MUFA) ではオレイン酸 (18:1) が代表的である. リノール酸よりは効果が少ないが, 糖質と置換された時LDLが低下する. また, リノール酸と異なり,

HDL-Cが低下せず, LDLの被酸化能が亢進しない. SFAは総エネルギー量の10%以下に制限する. PUFAも10%以下に制限する. MUFAの制限は不要で, その結果, SFA:MUFA:PUFAの比を3:4:3程度になる.

SFAは動物性脂肪や, やし油やパーム油などの輸入植物油に多く含まれる. n-6系PUFAのリノール酸はサフラワー油, ヒマワリ油, 大豆油, 綿実油などの植物油に多く含まれる. n-3系PUFAのαリノレン酸は大豆油やエゴマ油などの植物油に, EPAやDHAは魚介類に多く含まれる. MUFAのオレイン酸はオリーブ油やアボガド, 牛肉, 豚肉などの動物性食品に多く含まれる.

② 高トリグリセリド血症が持続する場合

高トリグリセリド血症が持続する場合には禁酒とし, 炭水化物は総エネルギーの50%以下に制限する. 単糖類は可能な限り制限する. 果糖やブドウ糖を多く含む果物を取り過ぎないように注意する. n-3系PUFAである

表2 高脂血症治療薬の特徴

	脂質低下作用	副作用	禁忌	減少が証明された指標
スタチン	LDL ↓ 18-55% HDL ↑ 5-15% TG ↓ 7-30%	ミオパシー 肝障害	絶対的：活動性、慢性肝疾患 相対的：併用薬*	主要冠イベント、冠血管死、冠インターベンション、脳卒中、総死亡
レジン	LDL ↓ 15-30% HDL ↑ 3-5% TG ↓ 不変または増加	胃腸障害 便秘 薬物吸収障害	絶対的：異ベータリポ蛋白血症 (TG > 400 mg/dl), 相対的：TG > 200 mg/dl	主要冠イベント、冠血管死
ニコチン酸	LDL ↓ 5-25% HDL ↑ 15-35% TG ↓ 20-50%	フラッシング 高血糖、尿酸上昇、上腹部疼痛、肝障害	絶対的：慢性肝疾患、重症痛風 相対的：糖尿病、高尿酸血症、消化性潰瘍	主要冠イベント、総死亡？
フィブラート	LDL ↓ 5-20% (時に増加) HDL ↑ 10-20% TG ↓ 20-50%	消化不良、胆石、ミオパシー、WHO スタディーでは非冠動脈死の増加	絶対的：重症腎疾患、重症肝疾患	主要冠イベント

*サイクロスポリン、マクロライド系抗生物質、抗真菌薬、CYP-450 阻害薬（フィブラートとニコチン酸は要注意）

EPA, DHAは肝臓におけるTGやVLDLの合成を抑制するので、魚を多く取るように指導する。

③ 高カイロミクロン血症の場合

高カイロミクロン血症が存在する時には、脂肪を総エネルギー量の15%以下に制限する。

3. 高脂血症治療薬

主要な高脂血症治療薬として、HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）、フィブラート、陰イオン交換樹脂（レジン）、ニコチン酸、n-3脂肪酸、ホルモン補充療法などがある。まだスタチンが現在ほど普及していなかった10年前には、それ以前に報告された大規模臨床試験のメタ解析の結果によると、血清脂質低下、冠動脈疾患発症、冠動脈疾患死などは脂質低下療法によって抑制されるが、総死亡は抑制されず、脂質低下療法の安全性については懐疑的な意見もあった。ところが、スタチンを用いた大規模臨床試験の結果が報告されるようになると、少なくとも、この薬剤種については、例外なく総死亡を抑制しており、動脈硬化治療薬としてのエビデンスが充実している（表2）²⁾。

1) HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）

スタチンは強力なLDLコレステロール低下作用、明確な作用機序、高い安全性が備わり、冠動脈疾患や総死亡の抑制効果についての確固としたエビデンスが報告されてきた。その結果、現在最も使用量の多い薬物種のひとつとなっている³⁾。

スタチンはコレステロール合成系の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を阻害する。その結果、肝細胞内のコレステロール需要を賄うべく、LDL受容体の発現が誘導され、血清中のLDLが取り込まれて、血清LDLコレステロール値が低下する。一部のスタチンにはVLDL合成抑制効果も報告されている。

現在日本で市販されているスタチンには、プラバスタチン（メバロチン）、シンバスタチン（リポバス）、フルバスタチン（ローコール）、アトルバスタチン（リピトール）、ピタバスタチン（NK-104）の5種類がある。セリバスタチン（セルタ、バイコール）は横紋筋融解症による死亡例が多数報告されたため発売中止となった。ロバスタチンは日本では未発売で、現在、申請中の薬剤に、ロスバスタチン（S4522）がある。

シンバスタチンとアトルバスタチンは肝臓のCYP3A4によって、フルバスタチンはCYP2C9によって代謝される。プラバスタチンは水溶性であるため、CYPによる代謝は受けない。フルバスタチンは水溶性・脂溶性双方の性質を有する。

各スタチンの血清脂質に対する効果を比較すると、市販されている薬剤の中ではアトルバスタチンの脂質低下作用が最も強力である。

スタチンは総じて安全性が高い。注意すべき副作用に、肝障害とミオパシーがある。トランスアミナーゼが正常上限の3倍を超える肝障害の出現頻度は、いずれのスタチンも1%前後で、用量依存的である。投薬を中止すれば、肝酵素異常は2-3ヶ月で正常化する。ミオパシーは筋肉痛・筋力低下を伴い、CPKが正常上限の10倍を

超える。0.1%程度の出現頻度で、やはり用量依存的である。発熱や倦怠感を伴う場合もある。ミオパシーの発症が見逃されて、投薬が継続されると、横紋筋融解とそれによる急性腎不全を呈することがある。従って、ミオパシーが疑われたら、速やかに投薬を中止する。ミオパシーの発症率を増加させる併用薬剤が知られている。その一部はCYP3A4の阻害剤であり、スタチンの代謝を遅らせて、血中濃度を上昇させる。これらの薬剤には、シクロスポリン、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ネファゾドン、アゾール系抗真菌薬、蛋白分解酵素阻害薬、ミベフラジルなどがある。フィブレートやニコチン酸との併用でもミオパシーの出現頻度が増加するが、この場合はスタチンの血中濃度上昇を伴わない。CYPで代謝を受けないプラバスタチンでもミオパシーは出現する。その他のミオパシー発症のリスクとして、肝障害、腎不全、甲状腺機能低下、高齢、重症感染症などがある。

従って、スタチンを投与する前に、肝機能とCPKを測定すべきである。肝機能も定期的に測定すべきであるが、CPKは突然上昇するケースが多いので、定期的に測定するよりも、筋肉痛・筋力低下・倦怠感・インフルエンザ様の症状を自覚したら速やかに医師に連絡するように指示をだすほうが重要である。その場合、スタチンを中止し、CPKを測定する。

治療目標を達成するために併用療法を行う場合がある。レジンとの併用は有効性と安全性が高い。フィブレートやニコチン酸とも併用しうるが、ミオパシーの発症率を増加させるので、注意すべきである。低容量は安全との報告もあるが、ハイリスク患者で、服薬習慣が正確で、副作用時の判断が的確にできる患者にのみ限定すべきであろう。

スタチンについては、充実したエビデンスが存在する。2次予防については、シンバスタチンを用いたScandinavian Simvastatin Survival Study (4S)、プラバスタチンを用いたCholesterol And Recurrent Events (CARE)とLong-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)が代表的である。1次予防については、プラバスタチンを用いたWest of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)とロバスタチンを用いたAir Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS)がある。1例の主要冠動脈疾患を予防するために何人の患者を治療する必要があるかを計算した(Number needed to treat: NNT)は前者ではベースラインのリスクが低いWOSCOPSでは42、4Sは15、CAREは33、LIPIDは28と計算されているが、年間のイベント発生率が2%以上

のハイリスク群に限定すると、WOSCOPSでもNNTは17まで減少する。AFCAPS/TexCAPSではHDL-Cが40mg/dl未満の患者でのイベント抑制効果が最大であった。

脳梗塞に対する予防効果も注目されている。メタ解析の結果によると2次予防試験でのみ抑制効果が示されている。

スタチンのイベント抑制効果は概ねLDL-C低下作用に起因すると考えられるが、LDL-C低下作用を介さないイベント抑制作用も推定され、スタチンの多面的作用(pleiotropic effects)と呼ばれている。その根拠として、例えばWOSCOPSにおいて、プラバスタチン投与後わずか6ヶ月以内にイベント抑制効果が観察される点、プラセボ投与群とプラバスタチン投与群のうちLDL-C値がオーバーラップする症例を選んだ場合、同等のLDL-C値であるにも関わらず、プラバスタチン投与群のイベント発症が有意に抑制されていた点などがある。

どこまでコレステロールを下げるべきかについては議論が分かれている。WOSCOPSでは、LDL低下率24%までは、致命的・非致命的CHDの発症を抑制したが、更に、24%以上39%まで低下させてもそれ以上の臨床的効果は得られなかった。CAREにおいても、LDLコレステロールを140から120mg/dlまで下げる効果は認められたが、それ以上のLDLコレステロール低下には効果がなかった。一方、4Sでは、LDLコレステロールは低ければ低い程、イベント発症も低くなっている。

2) フィブレート

フィブレートは核内受容体であるPPAR α に結合して、その活性を促進することによって、作用を発揮する。脂質低下作用については、リポタンパクリパーゼ(LPL)の発現誘導とアポC IIIの発現抑制によるTG-richリポタンパクの異化の亢進、肝臓における脂肪酸の β 酸化や ϵ 酸化を促進によって、肝臓でのTG合成が抑制され、その結果VLDL合成も抑制される、などの機序が想定されている。また、HDLの構成アポタンパクであるアポA-IやアポA-IIの転写を促進して、HDLコレステロールの増加にも寄与する。これらの脂質作用とは独立に、血管平滑筋増殖抑制作用、フィブリノーゲンやCRP抑制に反映される抗炎症作用なども、フィブレートの抗動脈硬化作用を担っていると考えられている。現在日本で市販されているフィブレートには、クロフィブレート(アモトリール、コレエナール、アルフィブレート)、シンフィブレート(リボクリン)、ベザフィブレート(ベザトールSR、ベザリップ)とフェノフィブレート(リバンチル)がある。

副作用として、肝障害とミオパシーが重要である。特にフェノフィブレートでは肝障害の発症頻度は高率で約25%に達する。しかし、一過性のことが多く、投与を継続中に自然軽快する場合が多い。横紋筋融解症は腎機能が低下した症例に発症しやすく、ベザフィブレートとフェノフィブレートでは血清クレアチニン値は2.0 mg/dl以上の症例には投与禁忌となっている。また、ワーファリンの作用を増強し、リファンピシンの併用で血中濃度が上昇するなどの薬物相互作用がある。

従来のフィブレートはTG低下作用が主で、WHO分類ではⅣ型やⅢ型高脂血症には第一選択薬で、Ⅱb型にも有効である。また、フェノフィブレートにはLDL-C低下作用も報告されている。

1次予防試験としてジェムフィプロジルを用いたHelsinki Heart Studyでは34%の致死性・非致死性心筋梗塞の発症が抑制された。2型糖尿病患者を対象にベザフィブレートを用いたSt. Mary's Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SEND CAP) Studyでは冠イベントを抑制が報告されている。2次予防では、ベザフィブレートを用いたBezafibrate Infarction Prevention (BIP) StudyやBezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT)があり、イベント抑制効果を示されている。ベザフィブレートを用いたVeterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT)では低HDL-Cの患者を対象としHDL-Cの増加を認めたがLDL-Cの減少は認めないという脂質プロフィールでもイベント発生を有意に抑制した。2型糖尿病にフェノフィブレートを用いたDiabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS)では、冠動脈の最小血管径の狭小化を阻止が報告されている。

3) 陰イオン交換樹脂 (レジン)

陰イオン交換樹脂は胆汁酸排泄促進剤とも呼ばれ、Lipid Research Clinic Coronary Primary Prevention Trial (LRC-CPPT)において、初めて冠イベントの抑制を証明した薬物でもある。日本ではコレステラミン (クエストラン) とコレステミド (コレバイン) の2種類が用いられている。

陰イオン交換樹脂は腸管内で胆汁酸を結合し、そのまま糞便中に排泄される。その結果、胆汁酸の腸肝循環が断たれて胆汁酸プールが減少し、胆汁酸合成が促進されるため、肝臓のコレステロール需要が高まり、LDL受容体が誘導される。

コレステラミンは8-12 g/日、コレステミドは3-4 g/日の投与で、LDL-C 10-30%の低下が期待できる。

前述のLRC-CPPTではコレステラミン24 g/日の投与によって、LDL-Cは20.3%低下している。コレステミド3-4 g/日の投与ではLDL-Cは19.0%低下し、HDL-Cは11.6%増加している。

陰イオン交換樹脂は腸管から吸収されないので安全性が高く、小児や妊娠の可能性のある若年女性にも投与可能である。

便秘や腹部膨満感などの消化器症状が頻度の高い副作用である。その他、脂溶性ビタミンの吸収障害を来す可能性があり、ビタミンK1欠乏による出血傾向の報告がある。また、吸収が阻害される薬物が知られる。

4) ニコチン酸

ニコチン酸の脂質低下機序は複数の作用点が想定されている。末梢脂肪組織における脂肪分解を抑制し、遊離脂肪酸の肝臓への流入が減少する結果、VLDL合成が抑制される。また、LPLを活性化してVLDLなどのTG-richリポタンパクの異化も促進される。Lp(a)低下作用を有する唯一の高脂血症薬である。

日本では誘導体のニセリトロール (ペリシット) とニコモール (コレキサミン) が市販されている。いずれも体内で徐々に分解されてニコチン酸を放出する徐放製剤である。常用量の750-1500 mg/日ではTG低下作用はあるが、LDL-C低下作用は弱い。HDL-Cが増加する。スタチンやフィブレートとの併用効果があるが、ミオパシーの発症頻度の増加に配慮する必要がある。

主な副作用に、末梢血管拡張に伴うフラッシング (皮膚紅潮) や皮膚の掻痒感がある。少量からの漸増やアスピリンの併用によってある程度抑制可能である。肝障害、消化性潰瘍、腹痛などの副作用もあり、活動性潰瘍、妊娠、痛風発作時、著明な高尿酸血症、慢性肝障害は使用禁忌である。また、2型糖尿病患者に投与すると、血糖が上昇したとの報告があり、使用にあたっては注意が必要である。

5) プロブコール

食品の酸化防止剤であるbutylated hydroxytoluene (BHT) が2つ結合した構造をとる。脂溶性で、血中でもリポタンパクとともに運搬される。LDL-C以外にHDL-Cに対しても低下作用を有する。プロブコールによるLDL-C低下は、LDL受容体を介さず、HDL低下作用はCETPの活性化を介していると考えられる。脂溶性のために脂肪組織に蓄積するため、効果が消失するには投与中止後1ヶ月近くを要する。シンレスタールとロレルコの2商品が販売されている。

冠イベント抑制のエビデンスは十分とはいえないが、

PTCA後の再狭窄に対するプロブコールの抑制効果が複数報告されている。また、FHホモ接合体の皮膚・黄色腫や眼瞼黄色腫の退縮効果が報告されている。

副作用は少ないが、下痢、軟便、吐気、腹部膨満、心窩部痛、鼓腸、消化不良、胸焼け、食指不振などの消化器症状が報告されている。その他、発疹、掻痒感、GOT、GPT、ALP、LDH上昇などの肝機能異常、CPK、尿酸、空腹時血糖の上昇などが報告されている。また、クロフィブレートとの併用で極端なHDL-Cの低下をきたした症例が報告され、可逆性のQT延長も報告されているため、重篤な心室性不整脈を有する症例や抗不整脈薬の併用時には注意が必要である。

文 献

- 1) 日本動脈硬化学会, 動脈硬化性疾患診療ガイドライン 2002年版
- 2) Bucher HC et al. Systemic Review on the Risk and Benefit of Different Cholesterol-Lowering Interventions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 19 : 187-195, 1999.
- 3) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 285 : 2486-2497, 2002.