令和5年1月31日発行

JCVA会誌 Vol.10 No.1 2023

心血管薬物療法

Cardiovascular Pharmacotherapy

第10巻 1号

特集：脂質低下療法アップデート

編集委員長：認定NPO法人日本心血管協会理事
北里大学医学部 循環器内科学　阿古　潤哉

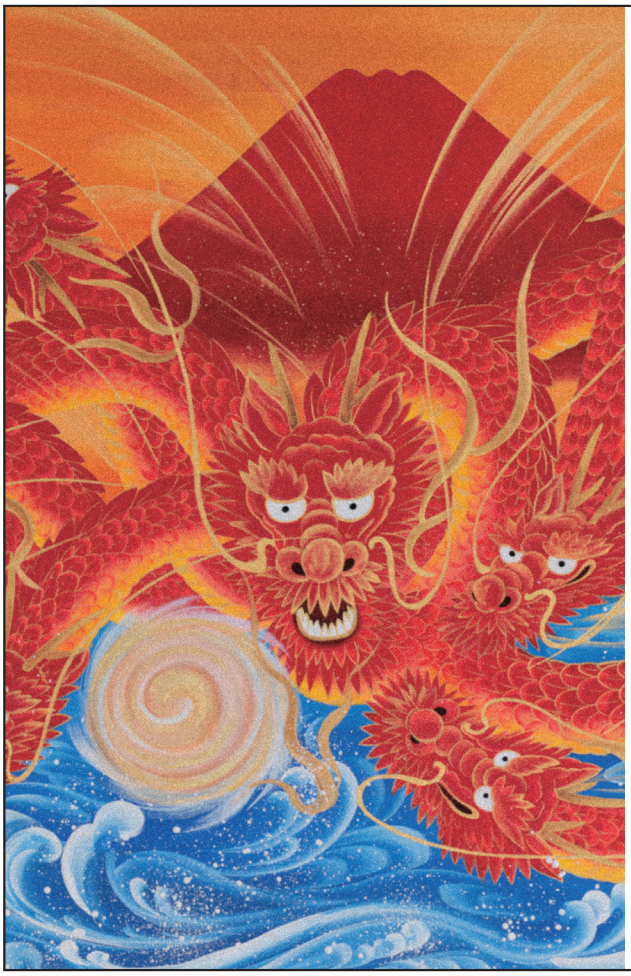
■ Review

2022年版動脈硬化学会ガイドライン改訂のポイント
今後注目される新たなLDLコレステロール低下療法
リスクファクターとしてのLp(a)
動脈硬化性心血管疾患における中性脂肪の現況と展望
EPAをめぐるコントロバーシー
家族性高コレステロール血症(FH)について
―新たな話題も含めて―

■ JCVA研究会

第7回COPD・CKD・糖尿病と心血管疾患研究会
第10回脂質・糖代謝異常と心血管疾患
～最新知見とホットトピックス～

認定NPO法人 日本心血管協会
Japan Cardiovascular Association (JCVA)



HMG-CoA還元酵素阻害剤／
小腸コレステロールトランスポーター阻害剤配合剤

薬価基準収載

リバゼブ®配合錠 LD HD

ピタバスタチンカルシウム水和物・エゼチミブ配合錠

LIVAZEBE®

処方箋医薬品：注意ー医師等の処方箋により使用すること

新発売

「効能又は効果」、「用法及び用量」、「禁忌を含む注意事項等情報」
等については電子添文をご参照ください。

製造販売元（文献請求先及び問い合わせ先）
興和株式會社
東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

2022年12月作成

高脂血症治療剤

薬価基準収載

パルモディア®錠0.1mg

PARMODIA® TAB. 0.1mg（ペマフィブラート錠）

処方箋医薬品：注意ー医師等の処方箋により使用すること

「効能又は効果」、「用法及び用量」、「禁忌を含む注意事項等情報」
等については電子添文をご参照ください。

製造販売元（文献請求先及び問い合わせ先）
興和株式會社
東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

2022年12月作成

心血管薬物療法　第10巻　第1号

― 特集：脂質低下療法アップデート ―

JCVA 会誌「心血管薬物療法」第 10 巻編集委員長
認定 NPO 法人日本心血管協会理事
北里大学医学部 循環器内科学
阿古　潤哉

目次

巻頭言

編集委員長のことば …… 2
阿古　潤哉
北里大学医学医学部循環器内科学

Review

1）2022 年版動脈硬化学会ガイドライン改訂のポイント …… 3
錦戸　利幸、野出　孝一
佐賀大学医学部 循環器内科

2）今後注目される新たな LDL コレステロール低下療法 …… 10
野村　章洋
金沢大学融合研究域融合科学系スマート創成科学類 / 循環器内科

3）リスクファクターとしての Lp(a) …… 17
南　尚賢
北里大学医学部循環器内科学

4）動脈硬化性心血管疾患における中性脂肪の現況と展望 …… 23
深瀬　達也、土肥　智貴
順天堂大学 大学院医学部研究科 循環器内科講座学

5）EPA をめぐるコントロバーシー …… 31
田中　君枝[1]、佐田　政隆[2]
[1] 順天堂大学 医学部 臨床検査医学講座
[2] 徳島大学大学院 医歯薬学研究部 循環器内科学

6）家族性高コレステロール血症 (FH) について …… 38
―新たな話題も含めて―
小林　淳二
井上記念病院健康管理センター / 千葉大学内分泌代謝・血液・老年内科学

JCVA 研究会報告

第 7 回 COPD・CKD・糖尿病と心血管疾患研究会 …… 47
(2022 年 1 月 27 日)

第 10 回脂質・糖代謝異常と心血管疾患 …… 49
(2022 年 8 月 4 日)

編集委員長のことば

北里大学医学医学部循環器内科学
阿古 潤哉

このたび、日本心血管協会（Japan Cardiovascular Association: JCVA）会誌である「心血管薬物療法」第 10 巻の編集を担当することになりました北里大学の阿古潤哉です。

心血管疾患は疾病の治療も重要ですが、その予防はさらに重要です。さまざまな基礎的検討や疫学的研究さらには多くの介入研究の結果からも、動脈硬化性疾患の予防において脂質に対する介入が重要であることは疑う余地がありません。スタチンに始まる LDL コレステロール低下療法は、心血管疾患の一次予防、二次予防において常にその有効性を示してきています。PCSK9 阻害剤をはじめとして、スタチン以外の LDL コレステロール低下の選択肢も増えてきています。また、LP(a)は古くからリスクファクターとして知られていましたが、ようやくそこに介入する薬剤も開発されてきており今後の展開が注目されます。中性脂肪や EPA に対する介入試験はいくつかの相反する結果を示しており、その解釈をめぐって議論が続いています。家族性高コレステロール血症(FH)は多くの遺伝子が同定されてきており、臨床的には多くの患者が診断されずにいる可能性が示唆されています。このようなさまざまな脂質低下療法の進歩も含めて、日本動脈硬化学会は 2022 年にガイドラインを改定しました。

さて、この心血管薬物療法第 10 巻ではこの領域のエキスパートの先生方に脂質低下療法に関する話題を執筆いただきました。動脈硬化学会のガイドライン改定のポイントに始まる総説は、いずれの項目も今注目される領域であり、Up-to-date の知識の整理ができるのではないかと考えます。本書を執筆いただいた先生方に感謝申し上げるとともに、読者である皆様方には本書が診療あるいは研究の一助となればと考えております。最後までお読みいただければ幸いです。

Review

2022 年版動脈硬化学会ガイドライン改訂のポイント

錦戸　利幸、野出　孝一

佐賀大学医学部循環器内科

要旨

2022 年に改訂された動脈硬化性疾患予防ガイドラインについて、前回からの改訂点を中心に述べる。今回は脂質管理目標値設定のための動脈硬化性疾患の絶対リスク評価において、冠動脈疾患にアテローム血栓性脳梗塞を合わせてエンドポイントとした久山町研究スコアが採用された。そして、二次予防の対象疾患にアテローム血栓性脳梗塞が加わり LDL-C 値を 100mg/dL 未満に管理することが推奨され、特に高リスク病態においては 70 mg/dL 未満への厳格な脂質管理が提言された。また、糖尿病患者の一次予防で喫煙や合併症を伴っている場合には LDL-C 値 100 mg/dL 未満を目標にすることが提案されている。さらに、トリグリセライドの評価においては随時（非空腹時）の基準値が今回新たに設定されることとなった。

キーワード　動脈硬化性疾患、アテローム血栓性脳梗塞、脂質異常症、コレステロール、糖尿病

今回の動脈硬化性疾患予防ガイドライン改訂のポイント

動脈硬化性疾患は心筋梗塞・狭心症などの冠動脈疾患や脳卒中などの動脈硬化によって引き起こされる様々な病態の総称で、発症予防には脂質異常症をはじめ、喫煙・高血圧・耐糖能異常といったリスク因子の管理が重要となる。2022 年 7 月日本動脈硬化学会は「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」を５年ぶりに改訂して 2022 年度版を刊行した [1)]。同ガイドラインは動脈硬化のリスクを包括的に管理して、特に脂質異常症に対する早期検査と適切な治療による動脈硬化性疾患の発症予防を目指して作成されている。今回の改訂においては最新のエビデンスを提示するために前回同様に文献のシステマティック･レビューを行ってステートメントが作成された。

前回 2017 年度版からの主な改訂点として、①脂質管理目標値設定のための動脈硬化性疾患の絶対リスク評価において、冠動脈疾患にアテローム血栓性脳梗塞を合わせた動脈硬化性疾患をエンドポイントとした久山町研究スコアを採用、②二次予防の対象としてアテローム血栓性脳梗塞が追加され、LDL コレステロール (LDL-C) の管理目標値を 100 mg/dL 未満、二次予防の中で特にリスクが高い「急性冠症候群」「家族性高コレステロール血症」「糖尿病」「冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞の合併」において管理目標値を 70 mg/dL 未満へ設定、③随時（非空腹時）トリグリセライド (TG) の基準値を設定、④糖尿病がある場合の LDL-C 管理目標値の層別化、⑤近年の研究や臨床現場からの要望を踏まえて脂質異常症検査・潜在性動脈硬化・非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)/ 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH)・生活習慣の改善に飲酒を追加・健康行動理論に基づく保健指導・慢性腎臓病（CKD）リスク管理･続発性脂質異常症の項目追加が挙げられる。本稿ではこれらの変更点を中心に概説する。

二次予防の対象としてアテローム性脳梗塞を追加し、動脈硬化性疾患の絶対リスク評価法として久山町研究スコアを採用

2017 年度版ガイドラインでは冠動脈疾患発症をエンドポイントとした吹田スコアが採用されていたが、今回の改訂版では脂質管理目標値設定のための動脈硬化性疾患の絶対リスク評価手法として久山町研究のスコアを採用している。その理由としては、

久山町研究ではLDL-C値を評価に用いていること、粥状動脈硬化に起因しているアテローム血栓性脳梗塞を冠動脈疾患とともにアウトカムとしていたことが挙げられる。動脈硬化性疾患予防のための各国の診療ガイドラインでは、動脈硬化性疾患の発症確率、または死亡確率という絶対リスクに基づいた脂質管理の方法が採用されており、米国ACC/AHAや欧州ESC/EASのガイドライン[2)3)]においては冠動脈疾患だけの推計値ではなく致死性・非致死性心筋梗塞とともに脳卒中を合わせた脳心血管病の絶対リスクが推計されている。脳卒中は、その病型からクモ膜下出血・脳出血・脳梗塞に大別され、脳梗塞は一般的にアテローム血栓性脳梗塞、心原性脳梗塞、ラクナ脳梗塞に分けられる。久山町研究の第３次コホート（1988年）、J-MUSIC（2000年）、脳卒中データバンク（2021年）において脳梗塞患者の25～33%はアテローム血栓性脳梗塞であり、近年増加傾向であることが示されている[4)～6)]。また、アテローム血栓性脳梗塞は心原性脳梗塞やラクナ脳梗塞とは異なり病因が粥状硬化であり、脳梗塞の病型別にリスクを検討した久山町研究においてLDL-C値の上昇が発症の危険因子であることが示されていることからも冠動脈疾患と同様に脂質管理が重要である[7)]。わが国で行われたJ-STARSは、日本人の心原性脳塞栓症を除く脳梗塞を対象としてプラバスタチン投与の効果をプラセボと比較したところ、主要評価項目である脳卒中・一過性脳虚血は両群間で有意差はなかったものの、アテローム血栓性脳梗塞の発症率はプラバスタチン投与により有意に低下した[8)]。以上から、今回のガイドラインではアテローム血栓性脳梗塞が冠動脈疾患とともに動脈硬化性心血管疾患としてアウトカムに加わり、二次予防の対象に追加された。そして、動脈硬化性疾患の絶対リスク評価のために久山町研究のリスクスコアが採用されることとなった。

脂質管理目標値の設定には久山町研究スコアに基づく絶対リスクを用いたフローチャートが作成されている。（図１、図２）ガイドラインで用いられた久山町スコアはオリジナルのものと少し異なっており、動脈硬化性疾患発症予測モデルにおける危険因子のうち糖尿病と慢性腎臓病（CKD）の指標となる蛋白尿が以前のものには含まれていたが、糖尿病

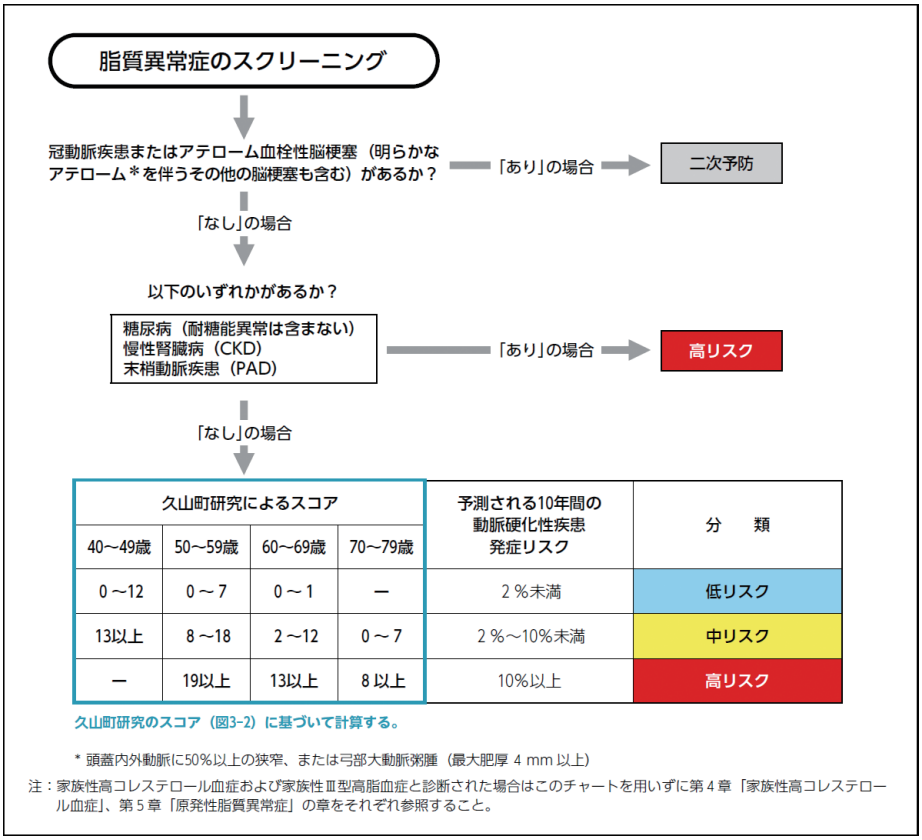


図１　脂質管理目標値設定のためのフローチャート
（動脈硬化学会2022年度版　動脈硬化性疾患予防ガイドラインより転載）

①性別	ポイント
女性	0
男性	7

②収縮期血圧	ポイント
<120 mmHg	0
120～129 mmHg	1
130～139 mmHg	2
140～159 mmHg	3
160 mmHg ～	4

③糖代謝異常（糖尿病は含まない）	ポイント
なし	0
あり	1

④血清 LDL-C	ポイント
<120 mg/dL	0
120～139 mg/dL	1
140～159 mg/dL	2
160 mg/dL ～	3

⑤血清 HDL-C	ポイント
60 mg/dL ～	0
40～59 mg/dL	1
<40 mg/dL	2

⑥喫煙	ポイント
なし	0
あり	2

注１：過去喫煙者は⑥喫煙はなしとする。

①～⑥のポイント合計	点

右表のポイント合計より年齢階級別の絶対リスクを推計する。

ポイント合計	40～49歳	50～59歳	60～69歳	70～79歳
0	<1.0%	<1.0%	1.7%	3.4%
1	<1.0%	<1.0%	1.9%	3.9%
2	<1.0%	<1.0%	2.2%	4.5%
3	<1.0%	1.1%	2.6%	5.2%
4	<1.0%	1.3%	3.0%	6.0%
5	<1.0%	1.4%	3.4%	6.9%
6	<1.0%	1.7%	3.9%	7.9%
7	<1.0%	1.9%	4.5%	9.1%
8	1.1%	2.2%	5.2%	10.4%
9	1.3%	2.6%	6.0%	11.9%
10	1.4%	3.0%	6.9%	13.6%
11	1.7%	3.4%	7.9%	15.5%
12	1.9%	3.9%	9.1%	17.7%
13	2.2%	4.5%	10.4%	20.2%
14	2.6%	5.2%	11.9%	22.9%
15	3.0%	6.0%	13.6%	25.9%
16	3.4%	6.9%	15.5%	29.3%
17	3.9%	7.9%	17.7%	33.0%
18	4.5%	9.1%	20.2%	37.0%
19	5.2%	10.4%	22.9%	41.1%

図２　久山町スコアによる動脈硬化性疾患の発症予測モデル
（動脈硬化学会 2022 年度版　動脈硬化性疾患予防ガイドラインより転載）

と CKD は高リスク病態となるため除外され、一方で耐糖能異常はリスクを上昇させる因子であることから新たに追加された[9]。また、運動習慣の有無については日常診療で常に聴取していない可能性があり除外されている。二次予防においては新たにアテローム血栓性脳梗塞が対象に加わり、管理目標値は前回同様に 100 mg/dL 未満ではあるが、その中でも「急性冠症候群」「家族性高コレステロール血症」「糖尿病」「冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞の合併」ではリスクが特に高い病態であるため 70 mg/dL 未満と以前より分かりやすく設定されている。以上から一次予防と二次予防のリスク区分別脂質管理目標値は図３・図４のように新たに設定されている。薬物治療においてはスタチンを第一選択薬とするが、エゼチミブ・PCSK9 阻害薬などの非スタチン系薬剤による LDL-C 低下量と脳心血管イベント抑制効果はスタチンと同様に示されており管理目標値に達しない場合には併用することが推奨された。

複数の大規模臨床試験により LDL-C 値の管理は「lower the better」が示されており、国外のガイドラインにおける二次予防では全ての患者に対して高強度スタチンによって LDL-C 70 mg/dL 未満[2]、欧州では 50 mg/dL 未満[3]を目標として積極的に低下させることが推奨されている。一方、日本における今回のガイドライン改訂では高リスク病態においてのみ LDL-C 70 mg/dL 未満を推奨することとなった。しかしながら、日本人の安定冠動脈疾患患者を対象とした REAL-CAD 試験は、二次予防における高用量ピタバスタチンによる厳格なコレステロール治療の効果を検討した大規模臨床試験であるが、LDL-C 値は 76.6 mg/dL まで低下し、低用量ピタバスタチン投与群と比較して心血管イベントの複合エンドポイントは 19％有意に低下することが示されている[10]。現在、高コレステロール血症の治療薬にはインクリシランやベンペド酸などの新たな機序の薬剤が続々と開発されてきており、今後の新しいエビデンスによっては今回より厳格な目標値の設定が検討されるかもしれない。

随時（非空腹時）の トリグリセライドの基準値設定

TG 高値と冠動脈疾患の発症リスク上昇との関連は多くの研究で示されている。日本の研究でも空腹時 TG 値が 150 mg/dL 以上で冠動脈疾患の発症が増加することが報告されており、高 TG 血症は心血管疾患の独立したリスクファクターであった[11][12]。血清 TG 値は食事の影響を受けやすいことから従来か

ら空腹時採血で評価が行われてきた。しかしながら、空腹時 TG 値は食事中の脂質含有量や食事からの経過時間によって変動するためリスク評価マーカーとしては不十分であり、近年の研究では随時採血でも空腹時採血と同等かそれ以上の心血管疾患発症に対する予測能を示すことが報告されている[13]。高 TG 血症ではリポ蛋白代謝異常により TG に富んだリポ蛋白が増加するが、TG がリポ蛋白リパーゼにより加水分解されると小粒子化してレムナントとなる。食後に増加するレムナントリポ蛋白には動脈硬化惹起性があることが報告されており、血中に滞留すると酸化 LDL と同様に血管内皮下の動脈硬化プラークに蓄積し、さらにレムナント粒子の増加は small dense LDL を増加させることから動脈硬化の進行を促すこととなる。そのため、食後 TG 値の上昇は心血管イベントのリスク評価において有用な可能性がある。わが国の疫学調査において随時 TG 値が 1 mmol/L (88.6 mg/dL) 上昇あたり冠動脈疾患発症リスクは 1.34 倍増加し、167 mg/dL 以上になるとリスクが 3 倍以上に増加していた[14]。また、NIPPON DATA90 では随時 TG 値と心血管死の間には U 字型の関連があり、随時 TG 値 210 mg/dL 以上は、150 ～ 179mg /dL よりも有意に心血管死亡率が上昇することと報告されている[15]。一方、欧米の大規模観察研究では随時 TG 値が 175 mg/dL 以上で心血管イベントの発症リスクが 2 倍以上になることが示されており[16)17]、欧州 ESC/EAS ガイドラインでは随時 TG 値 175 mg/dL 以上を高 TG と規定している[18]。そのため、今回のガイドライン改訂においては、これらの整合性を考慮して高 TG 血症の診断に随時 TG 値 175 mg/dL 以上という基準値が追加されている。（図 3）非空腹時のみ TG 値が高値を示すような場合であっても高 TG 血症と診断することができるため、心血管リスクの高い患者の見落としを減らすことが期待される。しかしながら、日本人の食事や脂質代謝の傾向から食後 TG 値の基準値は欧米と異なる可能性があり、日本人における基準値については今後の大規模研究によって検討が必要であろう。

糖尿病がある場合の LDL-C 管理目標値の層別化

糖尿病は動脈硬化性疾患の重要な危険因子であり、冠動脈疾患や脳血管障害の発症率が約 1.5 ～

治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値（mg/dL）			
		LDL-C	Non-HDL-C	TG	HDL-C
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後薬物療法の適用を考慮する	低リスク	＜160	＜190	＜150（空腹時）*** ＜175（随時）	≧40
	中リスク	＜140	＜170		
	高リスク	＜120 ＜100*	＜150 ＜130*		
二次予防 生活習慣の是正とともに薬物治療を考慮する	冠動脈疾患またはアテローム血栓性脳梗塞（明らかなアテローム**** を伴うその他の脳梗塞を含む）の既往	＜100 ＜70**	＜130 ＜100**		

- * 糖尿病において、PAD、細小血管症（網膜症、腎症、神経障害）合併時、または喫煙ありの場合に考慮する。（第 3 章 5.2参照）
- **「急性冠症候群」、「家族性高コレステロール血症」、「糖尿病」、「冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞（明らかなアテロームを伴うその他の脳梗塞を含む）」の 4 病態のいずれかを合併する場合に考慮する。
- 一次予防における管理目標達成の手段は非薬物療法が基本であるが、いずれの管理区分においても LDL-C が 180 mg/dL 以上の場合は薬物治療を考慮する。家族性高コレステロール血症の可能性も念頭に置いておく。（第 4 章参照）
- まず LDL-C の管理目標値を達成し、次に non-HDL-C の達成を目指す。LDL-C の管理目標を達成しても non-HDL-C が高い場合は高 TG 血症を伴うことが多く、その管理が重要となる。低 HDL-C については基本的には生活習慣の改善で対処すべきである。
- これらの値はあくまでも到達努力目標であり、一次予防（低・中リスク）においては LDL-C 低下率20～30%も目標値としてなり得る。
- ***10時間以上の絶食を「空腹時」とする。ただし水やお茶などカロリーのない水分の摂取は可とする。それ以外の条件を「随時」とする。
- **** 頭蓋内外動脈の50%以上の狭窄、または弓部大動脈粥腫（最大肥厚 4 mm 以上）

図３　リスク区分別脂質管理目標値
（動脈硬化学会 2022 年度版　動脈硬化性疾患予防ガイドラインより転載）

- 急性冠症候群
- 家族性高コレステロール血症
- 糖尿病
- 冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞（明らかなアテロームを伴うその他の脳梗塞を含む）の合併

図４　二次予防において厳格な管理が必要な高リスク病態（動脈硬化学会 2022 年度版　動脈硬化性疾患予防ガイドラインより転載）

3.5 倍に上昇することが示されている[19～21]。糖尿病患者に対するスタチンによる LDL-C 低下療法の効果は海外の複数の研究で報告されており、スタチンの大規模臨床試験 14 件をメタ解析した研究で糖尿病患者を対象として分析した結果では、1 次予防のために投与されたスタチンによって LDL-C を 39 mg/dL 低下するごとに、主要心血管イベント 21% 低下、全死亡 ９％低下、脳血管障害 21％低下と有意に心血管イベントのリスクを減少した[22]。CARDS 試験は糖尿病患者を対象とした初めての一次予防大規模臨床試験で、網膜症・アルブミン尿・喫煙・高血圧の少なくとも１つを有する冠動脈疾患既往のない患者に対するアトルバスタチンの効果を検討している。その結果、LDL-C は 81.6 mg/dL まで減少し、プラセボと比較して主要心血管イベント発生率は 37％低下して全死亡も 27% 低下した[23]。これらの試験は糖尿病患者の１次予防においてスタチンによる厳格な脂質低下療法が有用であることを示している。

一方、日本人における糖尿病患者の１次予防についてのエビデンスとして EMPATHY 試験がある。冠動脈疾患の既往のない、網膜症を有する 2 型糖尿病患者 5,042 人を対象として目標 LDL-C 値 70 mg/dL 未満の強化療法群と目標値 100-120 mg/dL の通常療法群とを比較し、心血管疾患発症と心血管疾患死の複合エンドポイントを平均追跡期間 37 か月で検討している。その結果、LDL-C 値は強化療法群で 76.5 mg/dL まで減少し、主要アウトカムで有意差は認めなかったものの、探索的解析では強化療法群で脳血管イベントは 48% 低下していた[24]。また、日本において高血圧・脂質異常症を合併している２型糖尿病患者を対象に血糖・脂質・血圧の包括的な強化療法の有効性を検討した J-DOIT3 では、糖尿病と血圧のコントロールが影響するものの、平均 LDL-C 値が通常療法群 104 mg/dL に対して強化療法群で 85 mg/dL まで低下しており、総死亡・心筋梗塞・脳卒中の複合エンドポイントで有意差はなかったが事後解析にて脳卒中に対しては強化治療で有意にリスク減少効果を認めている[25]。2017 年度版ガイドラインにおいて糖尿病患者の一次予防における LDL-C の管理目標値は 120 mg/dL 未満とされていたが、今回のガイドラインでは糖尿病患者全体に対する目標値は従来通りであるものの、その中でも特にリスクが高い末梢動脈疾患、細小血管症（網膜症・腎症・神経障害）、喫煙のいずれかに該当する場合は厳格化して LDL-C 100 mg/dL 未満とされた。さらに、前述の通り二次予防においては糖尿病によってリスクが特に上昇することから目標値は LDL-C 70 mg/dL 未満とより厳格に設定されている。

新たな項目の追加

① アポリポ蛋白・リポ蛋白 (a)・遊離脂肪酸などを含めた脂質異常症検査と、頸動脈超音波検査の内膜中膜複合体（Intima-media thickness: IMT）・足関節上腕血圧比（ankle-brachial index: ABI）・脈波伝播速度（baPWV: brachial-ankle Pulse Wave Velocity）・心臓足首血管指数（CAVI：cardio ankle vascular index）などの潜在性動脈硬化指標の意義付けが記載された。

② 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)/ 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) は脂質代謝異常と関連しており、動脈硬化性心血管疾患の発症や死亡が高率となることから高リスク病態として加えられた。日本人の NAFLD/NASH 患者を対象とした心血管イベントをアウトカムとする大規模試験のデータはまだないため今後評価していく必要がある。

③ 生活習慣において動脈硬化性疾患の一次・二次予防のため飲酒頻度やアルコール摂取量を減らすことが勧められた。多量飲酒が動脈硬化性疾患の危険因子であることは多くの疫学研究で示されている。アルコール摂取量は 1 日 25g 以下（目安量：日本酒 1 合、もしくはビール中瓶 1 本相

当まで）で、できるだけ控えることが推奨された。

④ リスク管理において健康行動理論に基づく保健指導は、一般的な指導と比較して脂質管理や受療行動を促すことで減量や脂質値の改善につながる可能性があり推奨された。また、グループ介入や動機付け面接を保健指導に取り入れることも有効と示されている。

⑤ CKD における心血管イベント抑制には、それ以外の血圧・糖尿病・脂質などの古典的危険因子に対する包括的なリスク管理が重要であり、降圧薬（ACE 阻害薬・アンギオテンシン II 受容体拮抗薬）や血糖降下薬（SGLT2 阻害薬）とともにスタチンやエゼチミブによる脂質低下療法が推奨された。さらに、CKD では高 TG 血症と低 HDL-C 血症を呈しやすいことから n-3 系多価不飽和脂肪酸製剤あるいは選択的 PPARα モジュレーター（SPPARMα）の使用を考慮することについても記載された。しかしながら、CKD 患者において高 TG や低 HDL-C に対する薬物治療介入による腎保護効果や心血管イベント抑制についてのエビデンスはまだない。SPPARMα の心血管イベントに対する有効性を検証した PROMINENT 試験では、2022 年の中間解析で一次エンドポイント達成の見込みがなくなったため中止されている。

⑥ 家族性高コレステロール血症の診断におけるアキレス健肥厚の判定基準が変更された。以前は X 線撮影でのカットオフ値が 9mm であったが、2021 年の日本人の家族性高コレステロール血症患者におけるデータから特異度・感度を考慮して、男性 8.0mm 以上・女性 7.5mm 以上へ変更となり超音波検査法での評価も採用された。

⑦ 原発性高カイロミクロン血症やシトステロール血症などの原発性脂質異常症に加えて、甲状腺機能低下症やネフローゼ症候群などの他の疾患や薬物によって引き起こされる続発性脂質異常症の項目が追加された。脂質異常症の 30 ～ 40％は続発性脂質異常症であり、治療は原疾患に対する治療や原因薬物の変更または中止となるため鑑別を行うことは重要である。

まとめ

動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年度版の前回から改訂されたポイントを中心に述べた。今回の改訂ではアテローム血栓性脳梗塞にも焦点を当てて動脈硬化性疾患の発症予防および再発予防を積極的に行うために、動脈硬化リスクをより包括的に管理予防することを目指して作成されている。本ガイドラインが日常診療で活用されて予防と治療に役立っていくことを期待したい。

[利益相反]
錦戸利幸：なし
野出孝一：講演料：アステラス製薬、アストラゼネカ、日本ベーリンガーインゲルハイム、第一三共、日本イーライリリー、田辺三菱製薬、MSD、ノバルティスファーマ、小野薬品工業、大塚製薬
研究費：旭化成、アステラス製薬、田辺三菱製薬、帝人ファーマ、日本ベーリンガーインゲルハイム、ノバルティスファーマ、富士薬品、持田製薬
奨学寄付：第一三共、田辺三菱製薬、帝人ファーマ、日本メドトロニック、バイエル

参考文献

1) 日本動脈硬化学会 : 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年度版
2) Grundy S, Stone N, Bailey A, et al: 2018 AHA /ACC /AACVPR /AAPA /ABC /ACPM /ADA /AGS /APhA /ASPC /NLA /PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 139: e1082-e143, 2019.
3) Mach F, Baigent C, Catapano A, et al: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 41: 111-188, 2020.
4) Kubo M, Hata J, Doi Y, et al: Secular trends in the incidence of and risk factors for ischemic stroke and its subtypes in Japanese population. Circulation 118: 2672-2678, 2008.
5) Kimura K, Kazui S, Minematsu K. et al: Analysis of 16,922 patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan. A hospital-based

prospective registration study. Cerebrovasc Dis 18: 47-56, 2004.
6) 国循脳卒中データバンク編集委員会 : 脳卒中治療データバンク 2021. 中山書店 2021.
7) Imamura T, Doi Y, Arima H, et al: LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. Stroke 40: 382-388, 2009.
8) Hosomi N, Nagai Y, Kohriyama T, et al: The Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS): A Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study. EBioMedicine 2: 1071-8, 2015.
9) Kadowaki S, Okamura T, Hozawa A, et al: Relationship of elevated casual blood glucose level with coronary heart disease, cardiovascular disease and all-cause mortality in a representative sample of the Japanese population. NIPPON DATA80. Diabetologia 51: 575-82, 2008.
10) Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, et al: High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease (REAL-CAD): A Randomized Superiority Trial. Circulation 137: 1997-2009, 2018.
11) Noda H, Iso H, Saito I, et al: The impact of the metabolic syndrome and its components on the incidence of ischemic heart disease and stroke. Hypertens Res 32: 289-98, 2009.
12) Higashiyama A, Wakabayashi I, Okamura T, et al: The risk of fasting triglycerides and its related indices for ischemic cardiovascular disease in Japanese community. J Atheroscler Thromb 28: 1275-1288, 2021.
13) Iso H, Imano H, Yamagishi K, et al: Fasting and non-fasting triglycerides and risk of ischemic cardiovascular disease in Japanese men and women (CIRCS). Atherosclerosis 237: 361-8, 2014.
14) Iso H, Naito Y, Sato S, Kitamura A, et al: Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. Am J Epidemiol 153: 490-9, 2001.
15) Hirata A, Okamura T, Hirata T, et al: Relationship between non-fasting triglycerides and cardiovascular disease mortality in a 20-year follow-up study of a Japanese general population: NIPPON DATA90. J Epidemiol 32: 303-313, 2022.
16) Nordestgaard BG, Varbo A: Triglycerides and cardiovascular disease. Lancet 384: 626-35, 2014.
17) Driver SL, Martin S, Gluckmanet T, et al: Fasting or Nonfasting Lipid Measurements: It Depends on the Question. J Am Coll Cardiol 67: 1227-34, 2016.
18) Nordestggrd BG, Langsted A, Mora S, et al: Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points-a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Eur Heart J 37:1944-58, 2016.
19) Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 339: 229-34, 1998.
20) Iso H, Imano H, Kitamura A, et al: Type 2 diabetes and risk of non-embolic ischaemic stroke in Japanese men and women. Diabetologia 47: 2137-44, 2004.
21) Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, et al: Diabetes and Mortality Following Acute Coronary Syndromes. JAMA 298: 765-75, 2007.
22) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet 371: 117-25, 2008.
23) Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 364: 685-96, 2004.
24) Itoh H, Komuro I, Takeuchi M, et al: Intensive Treat-to-Target Statin Therapy in High-Risk Japanese Patients With Hypercholesterolemia and Diabetic Retinopathy: Report of a Randomized Study. Diabetes Care 41:1275-84, 2018.
25) Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, et al: Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 5: 951-964, 2017.

Review

新たな LDL コレステロール低下療法

野村　章洋 [1,2]

1. 金沢大学融合研究域融合科学系スマート創成科学類 / 循環器内科
2. 一般社団法人 CureApp Institute

要旨

今後注目される新たな LDL コレステロール低下療法として、プレシジョン医療から脂質に関連する遺伝子を標的としたゲノム創薬、そしてそこに使用されるバイオ技術とその技術を用いたモノクローナル抗体、アンチセンスオリゴヌクレオチド、siRNA、そしてゲノム編集技術が挙げられる。このように様々な新しいターゲットと技術を用いた薬剤が開発されているが、現状では必ずしも全てが臨床試験で有効性と安全性が示され新薬として上市されているわけではない。しかしながら、いくつかの技術を用いた新しいタイプの LDL コレステロール低下療法は、半年を超える投与間隔で必要十分な LDL コレステロール低下効果が得られ、ゲノム編集はともすれば 1 度きりの投与で生涯にわたる LDL コレステロール低減効果を得られる可能性を秘める。臨床現場で使用ができるさらなる新しい LDL コレステロール低下療法の登場にも期待する。

キーワード　ゲノム創薬、モノクローナル抗体、アンチセンスオリゴヌクレオチド、siRNA、CRISPR

1．はじめに

現代の医療は、プレシジョン医療の研究と社会実装により大きく飛躍を遂げています。プレシジョン医療という言葉が大きく取り沙汰されるようになったのは、約 8 年前の 2015 年 1 月 30 日、当時のアメリカ大統領バラク・オバマ氏が行った“The Precision Medicine Initiative”の演説に遡ります [1)]。プレシジョン医療は、日本では「精密医療」と直訳されていることもありますが、簡潔に言えば患者を適切に層別化、グループ化をし、そのグループに対して最適な介入を行うことを目指す医療です。プレシジョン医療の究極の目標は、このグループの人数が複数名ではなくて 1 名となり、真の個別化医療あるいはテーラーメイド医療を実現することですが、現状その実現にはまだ途方もない研究と労力とお金が必要であると考えられます。そのため、まずはその前段階での達成目標としてのグループ化医療の実現、と考えていただいても良いかもしれません。つまり、あえて精密という言葉を使うのであれば、精密に「グループ化する」医療＝プレシジョン医療、という説明が、若干理解がしやすいと思われます。

このように患者を何かしらグループ化して適切な介入を行う、というのは別に 8 年前に突然始まったわけではありません。古くからの例として、輸血の際に血液型（= グループ化）が一致した血液を輸血すると溶血性副作用が大きく減少する [2)]、というのが良く挙げられますが、ほかにも家族性高コレステロール血症（FH）の患者を臨床的に診断し、その方に対してスタチン製剤をはじめとした脂質降下薬を投与する [3)]、といった病気の診断（= グループ化）とそれに対する適切な治療薬の選択も、広い意味ではプレシジョン医療のひとつに該当します。では、そのような従来行ってきた医療と何が違うのかというと、この 2015 年以降のプレシジョン医療は、治療介入をすべき患者集団（= グループ化）を、今現在の最新のテクノロジーを駆使することでより詳細かつ正確に選定する、というのが特徴です。そしてこの最新のテクノロジーとして、ひとつはハイスループットシークエンスという比較的安価かつ短時間で解析ができる最新機器を用いた網羅的ゲノム解析、そしてもうひとつはウェアラブルデバイス等か

ら得られた生体・環境情報の収集と解析です。このような最新のテクノロージを積極的に活用して従来よりも精密かつ細分化して患者をグループ化し、そのグループに対して最適な治療を行い、最大限の効果を得て副作用も最小化する、というのがプレシジョン医療の目標です。

循環器分野におけるプレシジョン医療は、がん化学療法分野でのゲノム創薬の成功事例にならってゲノム解析の領域から展開されており、主にメンデルランダム化研究によりゲノム解析により将来の心血管疾患の発症リスクが非常に高い、あるいは低い患者のグループを選定する研究が世界で進められています[4)]。研究により、リスクが高いグループに対してはそこに特化した最適な治療を行うことにより将来の心血管疾患の発症を抑制する、あるいはリスクが低いグループを対象として、そのリスクが低くなるような「保護的（protective）な」遺伝領域を解析することで、ゲノム創薬に繋げる、といった研究と医薬品開発が進められています。

特に心血管疾患に関連するゲノム解析では、ある遺伝子の機能が上昇する機能獲得型（gain-of-function）変異、あるいは減弱あるいは消失するような機能喪失型（loss-of-function）変異の解析により、様々な創薬のターゲットとなる遺伝子が見いだされています。ゲノム解析の結果から治療薬の開発がなされ成功した最たる事例としては、*PCSK9* 遺伝子の研究開発が挙げられます。*PCSK9* 遺伝子は、2003 年に Abifadel らがその機能獲得型変異が LDL コレステロールを上昇させ、FH の原因となることが判明して以来、脂質異常症の治療ターゲットとして注目されました[5)]。一方、*PCSK9* 遺伝子の機能喪失型変異については人種差があり、特に黒人に保有率が高い可能性が示唆されていました。そこで 2006 年に Cohen らは、約 3300 人の黒人ならびに 9500 人の白人における *PCSK9* 遺伝子の機能喪失型変異、ならびに変異保因者と非保因者において LDL コレステロール値と心血管疾患の有病率に差があるかどうかを検討しました。結果、*PCSK9* 遺伝子の機能喪失型変異保因者は、非保因者に比較して 50-90% ほど LDL コレステロール値が低下し、心血管疾患のリスクも LDL-C の低減に比例して 50-90% 有意に低下することを示しました[6)]。これにより、PCSK9 を阻害することで、大きく LDL-C を低下させ、その結果として心血管疾患の発症というハードエンドポイントも低下させうるという遺伝学的な強い根拠に後押しされて PCSK9 阻害薬が進みました。最終的に約 10 年後を経て複数の PCSK9 阻害薬の第 III 層試験で心血管疾患に対する有意な低減効果が得られ[7,8)]、PCSK9 阻害薬（エボロクマブ，アリロクマブ）が現在臨床現場において処方が可能となりました。

現在、LDL コレステロール値を下げるゲノム創薬として注目されているターゲット遺伝子は、前述の *PCSK9* 遺伝子のほか、様々な開発中止を経て現在 5 剤目の挑戦となっている *CETP* 遺伝子（オビセトラピブ）[9)]、家族性複合型低脂血症の原因となる *APOB* 遺伝子や *ANGPTL3* 遺伝子が挙げられます[10)]。以降は、このような遺伝子をターゲットとしたゲノム創薬とその実用化技術、ならびに研究開発の現状と展望について概説します。

２．LDL コレステロール降下療法に用いられるモノクローナル抗体製剤と新たなバイオ技術

前述の PCSK9 阻害薬であるエボロクマブとアリロクマブは、いずれも遺伝子組み換え技術を応用した完全ヒト抗 PCSK9 モノクローナル抗体製剤（mAb）です。mAb は抗体における抗原との結合特異性が非常に高い性質を利用し、標的とする蛋白質や受容体に対する中和抗体や、受容体に結合して活性化するアゴニストとしての作用をもたせることができます[11)]。エボロクマブやアリロクマブは、血中の PCSK9（蛋白質）に特異的に結合し、PCSK9 を介した LDL 受容体の分解を阻害することで肝細胞表面上の LDL 受容体の発現が増加し、結果として血中の LDL コレステロール濃度を低下させる作用を発揮します。

PCSK9 以外を標的とする LDL コレステロールを低下させる mAb としては、ANGPTL3 をターゲットとするエビナクマブが挙げられます。*ANGPTL3* 遺伝子は、2010 年に家族性複合型低脂質血症の原因遺伝子のひとつであることが家系解析で報告されて以来[12)]、メンデルランダム化研究でも *ANGPTL3*

遺伝子の機能喪失型変異保因者は非保因者と比較してLDLコレステロールならびにトリグリセライドが著明に低値で、心血管疾患の有病率も有意に低いことが示され[13,14]、ANGPTL3はコレステロール治療のターゲットとして注目されています。ANGPTL3は肝臓で生成・分泌され、リポ蛋白リパーゼ（LPL）と血管内皮リパーゼ（EL）を阻害することで脂質代謝を制御しています。ANGPTL3阻害薬は、このANGPTL3の機能を阻害することでLPLならびにELに対する抑制が解除され、結果として血中のトリグリセライドだけでなく、VLDLのプロセシングとクリアランスが促進されることにより血中LDLコレステロールの低下作用も期待できます[15]。エビナクマブは12歳以上のホモ接合型FH患者65名を対象とした第III相治験（ランダム化比較試験）において、エビナクマブ使用を投与された介入群はプラセボ群と比較して有意にLDLコレステロール値を低下させることが示されました（介入群 -47.1%, プラセボ群 +1.9%; 両群差 -49.0%; P<0.001）[16]。本結果によりエビナクマブは2021年に12歳以上のホモ接合型FH患者に対する治療薬として米国食品医薬品局（FDA）ならびに欧州医薬品庁（EMA）の承認が得られており、日本においては未承認ですが、本薬剤の承認申請に向けた動きに期待します。

ゲノム創薬においてLDLコレステロールを標的とした治療法の開発には、現在は生成タンパク質を標的とするmAbだけでなく、より上流のmessenger RNA（mRNA）も標的とする核酸医薬であるアンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）やRNA干渉（RNAi）、さらに上流のDNAを標的としたCRISPR（Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats）によるゲノム編集など､多岐にわたります。次章からは、このような新しいLDLコレステロール降下療法に用いられるバイオ技術とその技術を用いた薬剤について説明します。

３．核酸医薬とアンチセンスオリゴヌクレオチド

核酸医薬とは、「核酸」を使用することで、遺伝子発現におけるセントラルドグマにおいてRNAや生成蛋白質を標的とすることで、病気の治療を目指す医薬品を指します。これにより従来の薬剤と比較して、より長期間かつ効果的な薬効を発揮することが期待されています。しかし、特にmRNAを標的とした場合、mRNAは主に血中ではなく細胞内や核内に存在するため、開発した核酸医薬が、①血中や組織内で分解されず安定し、かつ②標的の存在する細胞内あるいは核内に確実に輸送され局在化させることができること、を両立させる必要があります[17]。

このような核酸医薬の実用化を阻む問題を解決に導くバイオ技術のひとつがASOです。ASOは13～30塩基からなる1本鎖の核酸高分子（DNA or RNA）であり、主に標的のmRNA（センス鎖）に相補性のあるアンチセンスをコードすることで標的のmRNAに結合することで不活化します。ASOのベースとなる1本鎖の核酸高分子は、そのままの状態では非常に不安定で分解されやすく、また薬効が得られるように投与量が多くなると不必要に体内の炎症を惹起してしまう可能性もあるため、ヌクレオチド間の結合部位にある全てのリン基を硫黄（S）化（phosphorothioate）するといった骨格修飾や糖鎖修飾、核酸塩基修飾などを行うことで、ASOの安定性とともに有効性、そしてoff-targetへの影響の最小化を含めた安全性を担保しています[17]。ASOはその標的となるmRNAの不活化方法により、①RNA-DNAヘテロ二重鎖を認識して切断するリボヌクレアーゼH（RNase H）を介した標的mRNAの切断と分解を誘導するものと、②標的となるmRNAに持続的に結合し二本鎖を形成し続けることで標的の機能の抑制するものの2種類に分けられます[18]。

LDLコレステロール降下療法に用いられるASOとしては、肝臓において*APOB*遺伝子から生成されるapo-B100をターゲットとしたミポメルセンが挙げられます。Apo-B100はリポ蛋白粒子の表面に存在する重要なアポリポ蛋白であり、apo-B100の機能が阻害されると肝臓からのリポ蛋白粒子の合成が低下し、またリポ蛋白粒子の肝臓への再取り込みが促進されることで血中LDLコレステロールが減少します。実際、*APOB*遺伝子の機能喪失型変異は家族性複合型低脂血症の原因となることが前述の*ANGPTL3*遺伝子よりも先に知られており、またメ

ンデルランダム化研究でも *APOB* 遺伝子の機能喪失型変異と血中 LDL コレステロール値の低下ならびに心血管疾患に対する保護的な効果との関連も示されており、コレステロールの治療ターゲットとして期待されていました[19]。ミポメルセンは 1 本鎖の DNA 高分子であり、apo-B100 をコードする mRNA の標的センス鎖に結合し、前述の①の不活化方法により標的 mRNA の切断と分解を誘導することで薬効を発揮します。ミポメルセンは 12 歳以上のホモ接合型 FH 患者 51 名を対象とした第 III 相治験（二重盲検ランダム化比較試験）において、ミポメルセンを投与された介入群はプラセボ群と比較して有意に LDL コレステロール値を低下させることが示されました（介入群 -24.7%, プラセボ群 -3.3%; P<0.0003）[16]。しかし、有害事象としてアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が正常上限の 3 倍以上に上昇する有害事象がミポメルセン介入群の 12％にみられ（プラセボ群は 0%）、副作用の懸念も示されていました。本結果によりミポメルセンは 2013 年に 12 歳以上のホモ接合型 FH 患者に対する治療薬として FDA の承認が得られましたが、EMA や日本では承認が得られず、現在では限定的な処方に終始しています。

そのほか、PCKS9 に対する ASO として開発されている AZD8233 が第 IIb 相試験において著明な LDL コレステロール低下作用を示し第 III 相試験に向けた準備を進めています[20]。一方、ANGPTL3 に対する ASO として開発されていたブパノルセンは、効果が期待できる水準に達せず、また副作用の懸念もあるということで第 III 相試験を前に開発が中止されています[21]。

4．RNA 干渉と siRNA

ASO とともに RNA に関連する核酸医薬として注目されているのが siRNA（small interfering RNA）です。siRNA は、RNA 干渉（RNA inference, RNAi）という相補的な塩基配列をもつ mRNA からの翻訳が阻害される現象のうち、2 本鎖 RNA によって誘導されるものを薬理応用したものです[22]。siRNA は主に 20~25 塩基対の構造をもつ 2 本鎖 RNA で、標的とする mRNA のセンス鎖とその相補アンチセンス鎖（ガイド鎖）が組み合わさった構造をしています。siRNA が細胞質内に入ると、RNA 誘導サイレンシング複合体（RISC complex）を介して標的とする mRNA に結合し切断することで、その下流の遺伝子発現と蛋白生成を抑制することが可能です。ここで、ASO は前述の phosphorothioate など修飾により核酸高分子が良くデザインされていれば、細胞質内の担送を追加考慮しなくても細胞質内に取り込まれ薬効を発揮できますが[23]、siRNA はそのままでは細胞膜を通過できないため、siRNA の細胞質に入るための担送方法について siRNA の核酸デザインとは別に考慮する必要があります。この細胞質内への担送方法については様々な方法が提案されていますが、現在は主に① siRNA に N- アセチルガラクトサミン（GalNAc）を結合させることで、肝細胞表面に特異的に発現するアシアロ糖蛋白（ASGP）受容体を介して肝細胞質内への選択的取り込みを誘導するもの（GalNAc-siRNA）と、② siRNA を脂質ナノ粒子（Lipid nanoparticle, LNP）に内包して細胞質内に担送する方法が実用化されており、いずれも肝臓をターゲットとする治療分野において高効率な臓器特異的な siRNA の導入とその臨床的有効性が示されています[17,18]。

LDL コレステロール降下療法に用いられる siRNA の代表はインクリシランです。インクリシランは PCSK9 を標的とした GalNAc-siRNA であり、肝臓において PCSK9 mRNA を阻害することで結果として血中 LDL コレステロール値を低下させます。インクリシランはヘテロ接合型 FH 患者 482 名を対象とした第 III 相試験（ORION-9）において、脂質降下薬を最大量投与した上で半年に 1 回インクリシランを投与した介入群は、プラセボ群と比較して第 510 日において有意に LDL コレステロール値を低下させました（介入群 -39.7%, プラセボ群 +8.2%; P<0.001）[24]。また、動脈硬化性疾患を有する、あるいは心血管発症リスクの高い患者合計 3,200 名を対象としたグローバル臨床試験（ORION-10, -11）の統合解析においても、インクリシラン介入群の LDL コレステロール低下降下は約 -50% にまで達し、プラセボ群と比較して有意に LDL コレステロール値を低下させることが示されました[25]。本結果によりインクリシランはヘテロ接合型 FH、ならび

に LDL コレステロール値が既存治療では治療ターゲットに達していない動脈硬化性心疾患を有する患者に対する治療薬として、2020 年に EMA ならびに 2021 年に FDA の承認を得ました。本剤も日本では未承認ではありますが、現在承認申請に向けた臨床試験が日本でも進められており、mAb と比較して半年に 1 回投与という大きな利点がある本薬剤を用いた将来の LDL コレステロール管理にも期待いたします。

5．CRISPR によるゲノム編集

遺伝子発現のセントラルドグマにおいて核酸医薬よりもさらに上流のターゲット、すなわち DNA そのものを編集して、生涯にわたる治療効果をもたらす可能性を秘めたバイオ技術がゲノム編集（gene editing）です。ゲノム編集は Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats（CRISPR）技術の登場により飛躍的に進歩し、特に最近では一塩基単位での正確な編集まで可能となったため、ヒトへの応用とともに特定の遺伝子が関係する疾患の治療を目指した非臨床ならびに臨床試験が始まっています [10]。脂質分野においては、カニクイザルを対象とし CRISPR による一塩基編集技術を用いて高コレステロール血症治療を目指す非臨床試験の結果が公開されています [26]。この試験では、PCSK9 遺伝子の exon 1 と intron 1 の間のスプライスドナー部位の GT 塩基と GC 塩基に編集してスプライス異常を引き起こす、つまり人為的に機能喪失型変異を導入する CRISPR を前章でお話した LNP を担体として肝細胞に取り込ませることで、高効率で肝細胞内の標的ゲノム領域における遺伝子編集が行えることが示されました。またその結果として血中 PCSK9 値は 81%、そして血中 LDL コレステロール値も 65％減少し、その効果は少なくとも 8 ヶ月にわたり持続することが示されました [26]。このような非臨床試験の結果を経て、同ゲノム編集技術のヒトを対象とした第 Ib 相試験が現在ニュージーランドで行われています [27]。

ゲノム編集については、技術的には可能であったとしても、倫理的な観点、そして法整備の観点から、世界的にヒトへの応用については様々に議論が繰り返されています。前段落でご紹介した技術を含め、現在疾患の治療を目的としたゲノム編集は、治療を受けた個人のみがその効果を得る体細胞を対象としており、そのゲノムの改変が将来の子孫に受け継がれる可能性がある生殖細胞は対象としていません。このあたりは体細胞を標的としているとはいえ、予期せぬ off-target 効果を含めてその有効性と安全性を慎重に検討を重ねる必要がありますが、現時点での医療では治療法がない、あるいは治療が難しい疾患に対する根治療法に繋がる可能性を秘めており、安全性と有効性、そして倫理観と革新性のバランスを取りながら、未来のために少しずつ臨床応用を進めなくてはいけない分野でもあると考えます。

6．まとめ

本稿では、今後注目される新たな LDL コレステロール低下療法と題して、プレシジョン医療から脂質に関連する遺伝子を標的としたゲノム創薬、そしてそこに使用されるバイオ技術とその技術を用いた mAb、ASO、siRNA などの薬剤、さらにはゲノム編集技術についても概説しました。様々な新しいターゲットと技術を用いた薬剤が開発されていますが、必ずしも全てが臨床試験で有効性と安全性が示され新薬として上市されるわけではなく、治療ターゲットが明確なゲノム創薬であってもその治療薬開発における創薬デザインと臨床試験の難しさを示す現状となっています。しかしながら、いくつかの技術は、半年を超える投与間隔で必要十分な LDL コレステロール低下効果が得られ、ゲノム編集はともすれば 1 度きりの投与（one and done）で生涯にわたる LDL コレステロール低減効果を得られる可能性を秘めています。今後も、臨床現場で使用ができる新しい LDL コレステロール低下療法の登場に期待します。

[利益相反]
本執筆内容に関する COI はございません。

参考文献

1) The White House. The Precision Medicine Initiative. URL from: https://obamawhitehouse.archives.gov/precision-medicine.

2) Landsteiner K. Ueber Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes. 1901 [Agglutination phenomena of normal human blood]. Wien Klin Wochenschr. 2001 Oct 30;113(20-21):768-9. German.
3) 日本動脈硬化学会 . 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版 . URL from: https://www.j-athero.org/jp/wp-content/uploads/publications/pdf/GL2022_s/jas_gl2022_2_220926.pdf
4) Khera AV, Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. Nat Rev Genet. 2017 Jun;18(6):331-344. doi: 10.1038/nrg.2016.160. Epub 2017 Mar 13.
5) Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet. 2003 Jun;34(2):154-6. doi: 10.1038/ng1161.
6) Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med. 2006 Mar 23;354(12):1264-72.
7) Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017 May 4;376(18):1713-1722.
8) Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2018 Nov 29;379(22):2097-2107.
9) Nicholls SJ, Ditmarsch M, Kastelein JJ, et al. Lipid lowering effects of the CETP inhibitor obicetrapib in combination with high-intensity statins: a randomized phase 2 trial. Nat Med. 2022 Aug;28(8):1672-1678.
10) Libby, P., Tokgözoğlu, L. Chasing LDL cholesterol to the bottom — PCSK9 in perspective. *Nat Cardiovasc Res* 1, 554–561 (2022).
11) 高橋 信明ほか . 抗体医薬の技術戦略 . 日薬理誌 147, 235-240 (2016).
12) Musunuru K, Pirruccello JP, Do R, et al. Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia. N Engl J Med. 2010 Dec 2;363(23):2220-7.
13) Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, et al. Genetic and Pharmacologic Inactivation of ANGPTL3 and Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017 Jul 20;377(3):211-221.
14) Stitziel NO, Khera AV, Wang X, et al. ANGPTL3 Deficiency and Protection Against Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol. 2017 Apr 25;69(16):2054-2063.
15) Adam RC, Mintah IJ, Alexa-Braun CA, et al. Angiopoietin-like protein 3 governs LDL-cholesterol levels through endothelial lipase-dependent VLDL clearance. J Lipid Res. 2020 Sep;61(9):1271-1286.
16) Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al.Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2020 Aug 20;383(8):711-720.
17) Kulkarni JA, Witzigmann D, Thomson SB, et al. The current landscape of nucleic acid therapeutics. Nat Nanotechnol. 2021 Jun;16(6):630-643. doi: 10.1038/s41565-021-00898-0. Epub 2021 May 31. Erratum in: Nat Nanotechnol. 2021 Jul;16(7):841.
18) Roberts TC, Langer R, Wood MJA. Advances in oligonucleotide drug delivery. Nat Rev Drug Discov. 2020 Oct;19(10):673-694. doi: 10.1038/s41573-020-0075-7. Epub 2020 Aug 11.
19) Peloso GM*, Nomura A*, Khera AV, et al. Rare Protein-Truncating Variants in APOB, Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol, and Protection Against Coronary Heart Disease. Circ Genom Precis Med. 2019 May;12(5):e002376.
20) Koren M, Hofherr A, Schumi J, et al. ETESIAN: A PHASE 2B STUDY OF THE EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF AZD8233, A PCSK9-TARGETED ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDE, IN PATIENTS WITH DYSLIPIDEMIA. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Mar, 79 (9_Supplement) 1475.
21) Pfizer, Inc. Pfizer and Ionis Announce Discontinuation of Vupanorsen Clinical Development Program. URL from: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-ionis-announce-discontinuation-vupanorsen.
22) 井上貴雄 , 佐々木澄美 , 吉田徳幸 . 核酸医薬開発の現状と今後の展望 . Drug Delivery System. 2019 34-2.
23) Crooke ST, Wang S, Vickers TA, et al. Cellular uptake and trafficking of antisense oligonucleotides. Nat Biotechnol. 2017 Mar;35(3):230-237.
24) Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2020 Apr 16;382(16):1520-1530.

25) Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med. 2020 Apr 16;382(16):1507-1519.
26) Musunuru K, Chadwick AC, Mizoguchi T, et al. In vivo CRISPR base editing of PCSK9 durably lowers cholesterol in primates. Nature. 2021 May;593(7859):429-434.
27) Verve takes base editors into humans. Nat Biotechnol. 2022 Aug;40(8):1159.

Review

リスクファクターとしての Lp(a)

南　尚賢

北里大学医学部循環器内科学

要旨

リポプロテイン a [Lp(a)] は日常臨床で簡便に測定することができるバイオマーカーであり、その血中濃度と心筋梗塞などの心血管疾患発症リスク増加との関連が報告されている。Lp(a) の血中レベルは、個人の生涯を通じてほぼ一定であるとされており、後天的な要因による変動は少ないとされる。おおよそ 30mg/dL ないしは 50mg/dL がカットオフ値として提唱されており、心血管疾患発症リスクの層別化など、日常臨床での活用が模索されている。近年、PCSK9 阻害薬やインクリシラン、アンチセンスオリゴヌクレオチドなどの薬剤が Lp(a) 低下作用を有することが報告され、残余リスクとしての Lp(a) と、その低下に伴う疾患発症予防や臨床予後改善の可能性が注目されている。

キーワード　動脈硬化性疾患・脂質異常症・脂質低下療法・残余リスク

はじめに

リポプロテイン a [Lipoprotein a; 以下 Lp(a)] は、アポリポ蛋白 B (apo B) を含む low-density lipoprotein (LDL) 様粒子と、プラスミノーゲン様の構造を有するアポリポ蛋白 (a) [Apo(a)] セグメントが結合した構造を持つリポ蛋白である（図 1）。Lp(a) の血中濃度は主に LPA 遺伝子によって規定されるため、小児期にほぼ確立され、後天的または環境的な影響は受けにくいとされる。アジアの一般人口においては、中央値が 8–14 mg/dL と報告されており、黒人 (39 mg/dL)、ヒスパニック系 (19 mg/dL)、アラブ系 (15 mg/dL) よりも低いとされている [1]（図 2）。高 Lp(a) 血症患者では、心筋梗塞、虚血性脳卒中、大動脈弁狭窄症などの心血管疾患の発症リスクが高いことが、様々な臨床研究やゲノムワイド関連研究、メンデルランダム化研究等で示されている [2-4]。これらのリスク上昇は、酸化 LDL と同様のマクロファージ活性化を介した動脈硬化巣進展に加え、apo(a) による血栓形成促進作用が関与しているとされている。高 Lp(a) 血症は、他の脂質 profile と独立した心血管イベントのリスクであることが示されており [2]、

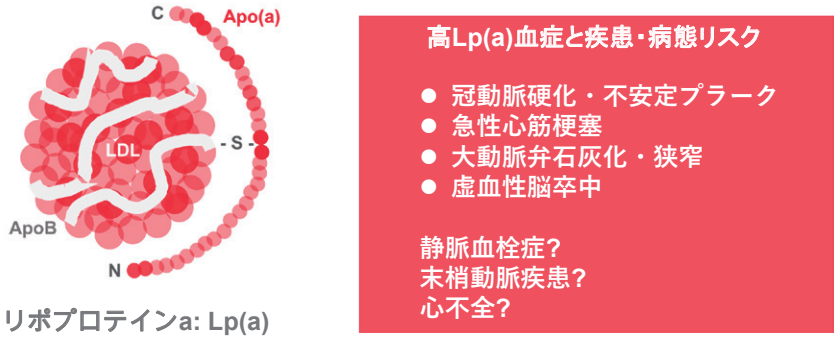


図 1　リポプロテイン a の構造とその心血管病リスク（文献 5 より引用・一部加工）
リポポロテイン a は、apo B を含む LDL 様粒子と、プラスミノーゲンと相同性を有する apo(a) セグメントがジスルフィド結合した独特の形態を有する。Apo(a) には Kringle と呼ばれる大型の環状ドメインが複数存在し、主に KringleIV-2 リピート数の遺伝的差異が、人種間における Lp(a) の分子量や血漿濃度の差異、疾患発症リスクとの関連に影響していると考えられている。

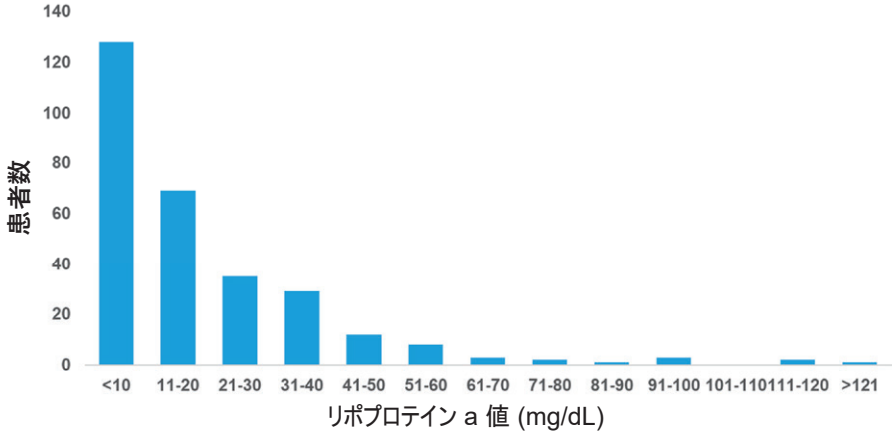


図 2　リポプロテイン a 値の分布
当院において、経皮的冠動脈形成術の適応となった患者 293 人の血中 Lp(a) 濃度の分布を示した。中央値は 12mg/dL。Lp(a) 値は一般的に性差はないとされ、*LPA* 遺伝子により生下時からほぼ規定され、生涯変動は少ないとされる。

既存のスタチン中心の脂質低下療法を受けている二次予防患者の、いわゆる残余リスクの一つであると認識されつつある。また、プロタンパク質転換酵素サブチリシン / ケキシン 9 型 (PCSK9) 阻害剤、インクリシランおよびアンチセンスオリゴヌクレオチド製剤などが、Lp(a) レベルを低下させることが報告されており、今後 Lp(a) をターゲットとした治療とそれに伴う臨床予後改善効果に期待がされている [5]。本稿では、高 Lp(a) 血症の臨床的意義、日常診療における Lp(a) の評価、および高 Lp(a) 血症患者に対する潜在的な治療アプローチについて概説する。

高 Lp(a) 血症と冠動脈疾患

これまでの報告では、血中 Lp(a) 濃度がおおよそ 30 mg/dL ないしは 50mg/dL を超える者で、心血管疾患発症リスクが有意に高いと報告されている。一般集団を対象とした Copenhagen City Heart Study では、Lp(a) レベルが 30 mg/dL を超えると心筋梗塞発症リスクが有意に増加し、30–76mg/dL のコホートで調整ハザード比 1.6（95% 信頼区間 [CI], 1.1–2.2, 対 5 mg/dL 未満のコホート）、77–117mg/dL のコホートで 1.9（95% CI, 1.2–3.0, 同）であったことが示された [3]。また、ベースラインの Lp(a) 濃度のデータを有し、その後の長期臨床予後が検討された患者を対象とした 36 の前向き試験 (n=126,634) のメタ解析では、心筋梗塞発症のリスクが Lp(a) >24 mg/dL で有意に上昇し、Lp(a) レベルの増加に従って曲線的に増加することが示されている [2]。これら臨床試験に加え、ゲノムワイド関連解析においても、Lp(a) が 30 mg/dL を超えると心筋梗塞を含む冠動脈疾患の発症リスクが有意となり、47 mg/dL 以上でさらなるリスクの増加がみられると報告されている [6]。

冠動脈疾患患者における Lp(a) 値と、その後の心血管イベント再発の関連も複数の研究により示されている。Yoon らは経皮的冠動脈形成術を施行した患者を対象に、Lp(a) 値と虚血性心血管イベント再発の関連を検討し、ベースラインの Lp(a) 値が 30mg/dL より高い患者では、それ以下の患者に比し、追跡期間の中央値 7.4 年間でイベント再発が有意に多かったと報告している（ハザード比 1.17, 95% CI, 1.05–1.30）[7]。彼らは、Lp(a) によるアテローム性動脈硬化の進展に加えて、平滑筋細胞の増殖促進が結果に関与している可能性について言及している。

冠動脈造影や冠動脈 CT を用いた評価により、高 Lp(a) 血症と冠動脈狭窄の数や程度の増加との関連が示されている [8,9]。また近年、光干渉断層法 (optical coherence tomography: OCT) を用いた複数の研究により、Lp(a) 値と冠動脈不安定プラークの存在との関連が報告されている。我々は OCT を用いた検討により、Lp(a) 値が冠動脈責任病変における thin-cap fibroatheroma (TCFA) の存在に対する独立した因子となることを示した [10]。さらに、LDL-C が 100 mg/dL 以上の患者群において、Lp(a) が 25 mg/dL 以上の患者は、それ未満の患者に比し、TCFA の有病率が有意に高いことを明らかにした。また、急性冠症候

群患者の非責任病変を OCT を用いて観察した検討により、Lp(a) が 30mg/dL 以上の患者では、それ未満の患者に比べて TCFA の頻度が多く (38 vs. 22%)、より大きな脂質性プラークが存在していることが明らかになった[11]。これらの結果は、Lp(a) 高値の患者において、心血管イベントの再発率が高いことの理由の一端を説明していると考えられる。

高 Lp(a) 血症と大動脈弁狭窄

Lp(a) 高値と大動脈弁の石灰化および狭窄との関連は、いくつかの研究で報告されている。一般集団を対象とした検討では、約 20 年に渡る観察期間において、Lp(a) 高値は大動脈弁狭窄症の罹患と有意に相関し、20–64 mg/dL の患者において、調整ハザード比が 1.6 (95% CI, 1.1–2.4) 、65–90 mg/dL の患者においては 2.0 (95% CI, 1.2–3.4) であったと報告されている[12]。また、大動脈弁狭窄症例 (Vmax >2.0 m/s) を対象に、心臓超音波検査や CT・positron emission tomography など、複数のモダリティを用いて Lp(a) の大動脈弁に対する影響を検討した報告がある[13]。それによると、高 Lp(a) 血症は大動脈弁の石灰化を促進し、大動脈弁通過血流速度を上昇させ、その後の大動脈弁置換と死亡のリスク上昇と相関していたと報告されている。Lp(a) による大動脈弁劣化の機序は未だ明らかではないが、アルカリホスファターゼ活性の亢進や、ヒドロキシアパタイト・アポトーシス・シグナル伝達タンパク質のリン酸化などの増加が関与していると示唆されている[14]。

高 Lp(a) 血症と虚血性脳卒中

高 Lp(a) 血症が虚血性脳卒中発症のリスクになることは、これまで複数の研究により報告されており、20–40 mg/dL がそのカットオフ値として報告されている。Li らはコホート研究の結果から、急性虚血性脳卒中を発症した患者は、対照群と比し有意に血中 Lp(a) 濃度が高いことを示した (33 vs. 15 mg/dL)[15]。さらに、高 Lp(a) 血症は虚血性脳卒中発症の独立した因子であるとし、30mg/dL 以上の患者はそれ未満の患者に比し、急性虚血性脳卒中の発症リスクが 2.23 倍であったと報告している。また、van Dam-Nolen らは症候性の頸動脈狭窄を有する患者を対象に、Lp(a) 値と頸動脈プラークの関連について検討を行い、Lp(a) 値は不安定プラークや高度狭窄の存在と有意な相関関係があることを明らかにしている[16]。

高 Lp(a) 血症とその他の疾患

Lp(a) 値と末梢動脈疾患の関連性が、メンデルランダム化研究によって示されている。Levin らは、Lp(a) 10 mg/dL の増加に対する末梢動脈疾患発症のオッズが 1.04 [95% CI, 1.03–1.04] と算出されたとし、その相関は apoB と独立していたと報告している[17]。Lp(a) は静脈血栓塞栓症や心不全など、他疾患との関連性も示唆されているが、現状では十分なエビデンスに乏しい。

日常臨床における Lp(a) 測定と解釈

Lp(a) は、日常臨床における生化学的検査の一環として簡便に測定でき、実施料として 107 点，判断料として 144 点が，3 カ月に 1 回保険請求において算定できる。現状では、どのような患者を対象として測定すべきであるかは議論の余地があり、動脈硬化学会のガイドラインではその対象者に関して明示はされていない[18]。一方、欧米のガイドラインにおいては、測定を考慮する対象について言及されており、表 1 にその概要を記す[19-21]。Lp(a) 値は生涯に渡り大きな変動はないとされるが、他のリポプロテインと同様、甲状腺機能低下やネフローゼの存在、閉経によるエストロゲン低下により増加するとされる。また、炎症や外傷による変動も報告されており、測定のタイミングや値の解釈に注意を要する[18]。Lp(a) の分子量は、遺伝的に決定される apo(a) セグメント内の Kringle 反復の数に依存し、血中濃度や疾患発症との関連性に人種差があることが示されている[1]。従って、これまでの研究で報告されている値を、そのまま本邦における日常臨床に当てはめることができるかに関しては議論の余地がある。現在の日本の保険診療においては、Lp(a) 値をターゲットとした薬剤投与は認められていないため、測定結果の患者に対する告知に際しては十分な配慮が求められる。

表 1　欧米のガイドラインにおけるリポプロテイン a 値の測定の対象（文献 5 より引用・一部加工）
リポプロテイン a 値はおおかた遺伝的に規定されているとされ、繰り返しの測定は推奨されていない。ただし、腎疾患や甲状腺機能機能低下、閉経や炎症による値の変動も示唆されているため、測定のタイミングや値の解釈には注意を要する。本邦では 3 か月に 1 度、保険請求で算定可能であるため、修飾因子による影響に懸念がある場合は再検も検討が必要である。

対象	リポプロテインa測定の推奨
全成人を対象とした少なくとも生涯一回のスクリーニング	考慮すべき[20,21]. ∵リポプロテインa高値は将来の心血管病発症リスクとの関連が示されている。また、生涯に渡りその値の変動が少ないとされている。
早発性心血管疾患の家族歴を有する成人	推奨 [19–21]. ∵リポプロテインa値に応じた、動脈硬化性疾患に対する早期治療介入の共有意思決定に寄与する可能性がある。
心血管病を有する患者	考慮すべき[21]. ∵リポプロテインa高値は心血管病再発との相関が示されている。
繰り返しの測定	推奨しない[19–21]. ∵リポプロテインa値は生涯に渡りその値の変動が少ないとされている。

Lp(a) に対する薬物的介入の可能性

現在のところ、いくつかの薬物が血中 Lp(a) 濃度を低下させる可能性を有することが報告されている（表 2）。今後は、Lp(a) の低下による、臨床予後改善効果の検証に期待がかかる。

ビタミン B3 としても知られるナイアシンは、血中 LDL-C、およびトリグリセリドのレベルを低下させることが知られているが、Lp(a) レベルを 20 − 30％減少させることも報告されている [22]。一方、ナイアシン投与による心血管イベント抑制効果は証明されておらず、スタチンとの併用による副作用発現リスクの増加に懸念がある。

薬理学的機序は不明であるが、PCSK9 阻害剤により、Lp(a) が 7–36% 低下することが示されている。Fourier 試験のサブ解析では、最大耐用量のスタチンを中心とした治療に加え、エボロクマブを投与した群において、Lp(a) がベースラインから中央値で 27% 低下したと報告された [23]。また、エボロクマブ投与による心血管イベントの減少は、ベースラインの Lp(a) がより高いコホートにおいて有意であったことが示され、Lp(a) 低下による心血管イベント抑制効果を示唆している可能性がある。

インクリシランは、PCSK9 合成の阻害によって LDL-C を減少させる低分子干渉 RNA 製剤であり、年 2 回の皮下注射による投与の安全性と有効性が実証されている。現在 ORION-4 試験 (NCT03705234) において、その心血管イベント抑制効果が検証中である。薬理学的機序は不明だが、投与により Lp(a) が 12–26% 低下することが報告されている [24]。

APO(a)-LRx はアンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) であり、肝細胞に迅速かつ特異的に取り込まれ、apo(a) の合成阻害と Lp(a) の強力な低下をもたらすことが報告されている。心血管疾患を有し、Lp(a) 値が 60mg/dL 以上の患者を対象とした無作為化比較試験において、APO(a)-LRx 製剤を週 20 mg

表 2　リポプロテイン a 値に影響を及ぼす薬剤（文献 5 より引用・一部加工）
現在のところ、リポプロテイン a 低下に伴う心血管イベント発症リスクの低下効果を直接証明した無作為化比較試験は存在しない。ASOs; アンチセンスオリゴヌクレオチド

薬剤	リポプロテインa値	リポプロテインa値低下に伴う心血管イベント低下作用
スタチン	9 − 20% 上昇	-
ナイアシン	20 − 30% 低下	不明
エボロクマブ・アリロクマブ	7 − 30% 低下	サブ解析によりLDL-C値低下と独立した効果が示唆されている
インクリシラン	12 − 26% 低下	不明
Apo(a)-L_{Rx} (ASOs)	35 − 91% 低下	心血管病患者を対象とした研究が進行中
ミポメルセン	24 − 32% 低下	不明

の用量で投与すると、6 か月後には Lp(a) レベルが 80% 低下し、98% 以上の患者で Lp(a) 値が 50mg/dL 未満になったと報告されている [25]。現在進行中の第 3 相試験 [Lp(a)HORIZON 試験 : NCT04023552] において、心血管疾患患者の臨床転帰に対する APO(a)-LRx 製剤の治療効果が検証中である。また、ミポメルセンも apo B の合成を阻害するように設計された ASO であり、LDL-C・Lp(a) をそれぞれ 24%・32% 低下させる作用があることが報告されている [26]。

まとめ

Lp(a) と心血管疾患発症リスクの相関は、様々な観察研究・遺伝学的アプローチ・メンデルランダム化研究などにより明らかとなってきた。一方、日常臨床における測定対象の絞り込みや値の解釈、年齢や性別による臨床的意義に関しては、さらなる研究成果や議論が必要と考えられる。また、Lp(a) をターゲットとした薬剤の開発が進んでおり、その臨床効果の証明が待たれるところである。

[利益相反]
本論文の著者は、アムジェン・アステラス製薬・ノバルティスより講演料およびコンサルタント料を得ている。

引用文献

1) Tsimikas S, Fazio S, Ferdinand KC, et al. NHLBI working group recommendations to reduce lipoprotein(a)-mediated risk of cardiovascular disease and aortic stenosis. J Am Coll Cardiol 71:177–92, 2018.
2) Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. JAMA 302:412–23,2009.
3) Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. JAMA 301:2331–9, 2009.
4) Clarke R, Peden JF, Hopewell JC, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. N Engl J Med 361:2518–28, 2009.
5) Minami Y, Kinoshita D, Muramatsu Y, Nagata T, Ako J. Role of Lipoprotein(a) in Cardiovascular Disease: A Review of Clinical Practice. Journal of Asian Pacific Society of Cardiology 1:e11, 2022.
6) Kamstrup PR, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and improved cardiovascular risk prediction. J Am Coll Cardiol 61:1146–56, 2013.
7) Yoon YH, Ahn JM, Kang DY, et al. Association of lipoprotein(a) with recurrent ischemic events following percutaneous coronary intervention. JACC Cardiovasc Interv 14:2059–68, 2021.
8) Dahlen GH, Guyton JR, Attar M, et al. Association of levels of lipoprotein Lp(a), plasma lipids, and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. Circulation 74:758–65, 1986.
9) Kral BG, Kalyani RR, Yanek LR, et al. Relation of plasma lipoprotein(a) to subclinical coronary plaque volumes, three-vessel and left main coronary disease, and severe coronary stenoses in apparently healthy African-Americans with a family history of early-onset coronary artery disease. Am J Cardiol 118:656–61, 2016.
10) Muramatsu Y, Minami Y, Kato A, et al. Lipoprotein (a) level is associated with plaque vulnerability in patients with coronary artery disease: an optical coherence tomography study. Int J Cardiol Heart Vasc 24:100382, 2019.
11) Kato A, Kinoshita D, Nagata T, et al. Lipoprotein (a) levels and vulnerable characteristics in nonculprit plaque in patients with acute coronary syndrome. Int J Cardiol Heart Vasc 43: 101120, 2022.
12) Kamstrup PR, Tybjærg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. J Am Coll Cardiol 63:470–7, 2014.
13) Zheng KH, Tsimikas S, Pawade T, et al. Lipoprotein(a) and oxidized phospholipids promote valve calcification in patients with aortic stenosis. J Am Coll Cardiol 73:2150–62, 2019.
14) Yu B, Hafiane A, Thanassoulis G, et al. Lipoprotein(a) induces human aortic valve interstitial cell calcification. JACC Basic Transl Sci 2:358–71, 2017.
15) Li SY, Gao Y, Ma WN, et al. The relationship between serum lipoprotein (a) levels and ischemic stroke risk: a cohort study in the Chinese population.

Inflammation 37:686–93, 2014.
16) van Dam-Nolen DHK, van Dijk AC, Crombag GAJC, et al. Lipoprotein(a) levels and atherosclerotic plaque characteristics in the carotid artery: the Plaque at RISK (PARISK) study. Atherosclerosis 329:22–9, 2021.
17) Levin MG, Zuber V, Walker VM, et al. Prioritizing the role of major lipoproteins and subfractions as risk factors for peripheral artery disease. Circulation 144:353–64, 2021.
18) 日本動脈硬化学会 (編). 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版 , 2022.
19) Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. Correction to: 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 139:e1182–6, 2019.
20) Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 41:111–88, 2020.
21) Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in adults. Can J Cardiol 37:1129–50, 2021.
22) Albers JJ, Slee A, O' Brien KD, et al. Relationship of apolipoproteins A-1 and B, and lipoprotein(a) to cardiovascular outcomes: the AIM-HIGH trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes). J Am Coll Cardiol 62:1575–9, 2013.
23) O' Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk. Circulation 139:1483–92, 2019.
24) Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. N Engl J Med 382:1507–19, 2020.
25) Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, et al. Lipoprotein(a) reduction in persons with cardiovascular disease. N Engl J Med 382:244–55, 2020.
26) Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 375:998–1006, 2010.

Review

動脈硬化性心血管疾患における中性脂肪の現況と展望

深瀬　達也、土肥　智貴

順天堂大学・大学院医学部研究科 循環器内科講座学

要旨

高 TG 血症は動脈硬化性心血管疾患の残余リスクとして注目されている。薬剤介入で血清 TG 値の減少および血清 HDL-C の増加、small dense LDL の減少に加えて、血管炎症を抑制し動脈硬化病変の進展抑制が期待される。しかしながら、フィブラートの心血管事故抑制効果はいまだに確立されておらず、近年では PPARα の活性化および選択性を高めることを目的としたペマフィブラートが開発され、大規模臨床研究が行われたものの心血管イベント抑制効果は示されなかった。一方、ω-3 脂肪酸においてはスタチンへの追加で一次・二次予防効果が示されている他、冠動脈プラーク退縮効果も報告されている。最新の大規模臨床研究でも心血管事故抑制効果が報告されており、スタチン併用下での高 TG 血症への治療アプローチとして予後改善が見込まれる。

キーワード　中性脂肪、動脈硬化性心血管疾患、フィブラート、ナイアシン、ω-3 脂肪酸

1．はじめに

脂質異常症は動脈硬化性心血管疾患の重要な危険因子であり、とりわけ低比重リポ蛋白コレステロール（low-density lipoprotein cholesterol：LDL-C）は動脈硬化の進展に強く影響することが知られている。現在まで数多の介入試験において、HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるスタチン製剤を主とした積極的な LDL-C 低下療法が心血管事故の発症および再発を予防することが報告されている。しかしながら、それでもなお心血管事故は残存し続けており、この残余リスクの解明ならびに治療戦略が非常に重要である。その一つが中性脂肪（triglyceride：TG）であり、TG の増加は LDL 粒子組成に影響し、動脈硬化惹起性の高い small dense LDL の上昇を招く。また、従来のガイドラインにおける診断基準には空腹時 TG 値のみが設けられていたが、日本動脈硬化学会の最新のガイドラインでは新たに随時 TG 値も加えられた[1]。本項では、TG が動脈硬化性心血管疾患に及ぼす影響とその治療効果に関する臨床試験を解説するとともに、TG における今後の展望に関して言及する。

2．TG の代謝経路

TG の代謝においては外因性経路と内因性経路の 2 つに大別される（図 1）[2]。

食事由来の TG は小腸から吸収され、microsomal triglyceride transfer protein（MTP）によりアポリポ蛋白 B48 に付加され、カイロミクロンとなり全身の組織に運ばれる。カイロミクロンが内部に含む TG はリポ蛋白質リパーゼ（lipoprotein lipase：LPL）により分解され粒子が小さくなり、コレステロールに富んだカイロミクロンレムナントとなり肝臓へ取り込まれる。

肝臓内では、食事由来の TG の他、血漿から取り込まれた脂肪酸ならびにリソソームによる TG に富むリポ蛋白質の分解後に放出される脂肪酸、グルコースから生成される脂肪酸（de novo lipogenesis）から合成された TG は、MTP によりアポリポ蛋白 B100 に付加され、超低比重リポ蛋白コレステロール（very low-density lipoprotein cholesterol：VLDL）として血中に分泌される。この VLDL は LPL により中間比重リポ蛋白コレステロールとなり、更に肝性リパーゼの作用により LDL へ代謝される。最終的に LDL は LDL 受容体を介して肝臓に取り込まれ

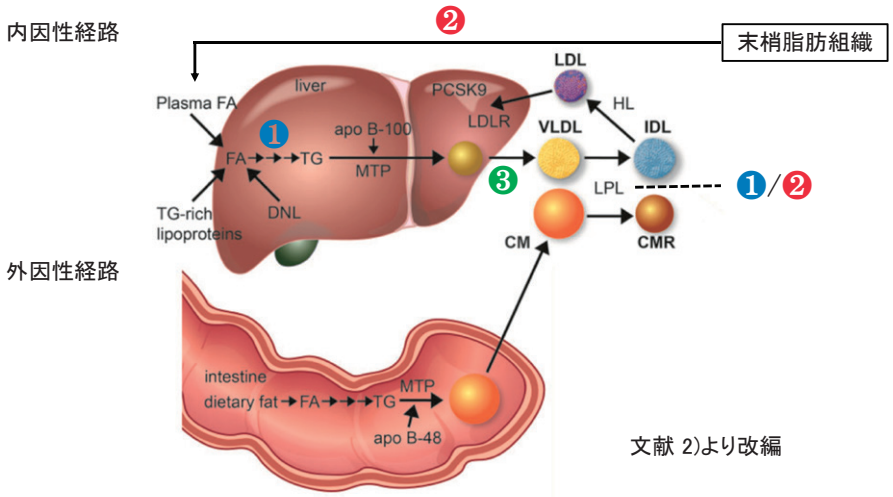


図 1　ApoB: apolipoprotein B, CM: chylomicron, CMR: chylomicron remnant, DNL: de novo lipogenesis, FA: fatty acid, HL: hepatic triglyceride lipase, IDL: intermediate-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein, LDL-R: low-density lipoprotein receptor, LPL: lipoprotein lipase, MTP: microsomal triglyceride transfer protein, PCSK9: proprotein convertase subtilisin kexin 9, TG: triglyceride, VLDL: very low-density lipoprotein.

回収されるが、Proprotein convertase subtilisin/kexin 9（PCSK9）はその活性を低下させる作用がある。

3．高 TG 血症に対する保存的治療ならびに治療薬

高 TG 血症に対しては、まずライフスタイルの改善を主とした保存的治療を行うべきであると考えられる。中でも、アルコール消費は高 TG 血症と強く関連しており、禁酒が非常に重要である。また、食事内容の改善（カロリーの制限、スクロース・フルクトースの制限、トランス脂肪酸の制限、魚油や多価不飽和脂肪酸の積極的摂取）、有酸素運動および減量は血清 TG 濃度の低下に寄与するため、推奨されるライフスタイルのもう 1 つの基礎となる。

上記のようなライフスタイルの改善に努めても血清 TG が高値の場合には、薬物治療の介入が検討される。スタチン、エゼチミブ、PCSK9 阻害薬、フィブラート、ニコチン酸誘導体、ω-3 脂肪酸といった実臨床で用いられている脂質低下薬は、TG レベルに影響を与える。LDL-C 低下薬であるスタチン、エゼチミブ、PCSK9 阻害剤の TG レベルへの影響は中程度（5-15%）とされているものの、フィブラート、ニコチン酸誘導体、ω-3 脂肪酸ではより強度である（図２）。さらには、LDL-C や高比重リポ蛋白コレステロール（high-density lipoprotein cholesterol：HDL-C）の血中濃度にも影響し得ることが報告されている。

フィブラート

現在本邦で認可されているフィブラート製剤は、ベザフィブラート（ベザトール SR® 錠）、フェノフィブラート（リピディル® 錠、他）、クロフィブラート（クロフィブラート® カプセル）に加えて、選択的 PPARα モジュレーターであるペマフィブラート（パルモディア® 錠）が挙げられる。主な薬理作用としては、核内受容体の 1 つであるペルオキシソーム増殖剤応答性レセプター（peroxisome proliferator-activated receptor：PPAR）のうち、脂肪の酸化などに関与する PPARα 型が活性化される点である。PPARα が活性化されると、脂肪酸の β 酸化が亢進し肝臓内での TG の合成が抑制される、かつ血管内皮の LPL 活性亢進により TG の分解が促進される（図 1 - ❶）。また、HDL の構成タンパク質であるアポリポ蛋白 A-I/A-II の転写を促進して、HDL-C の増加にも寄与するとされる。

しかしながら、従来のフィブラート製剤は PPARα への選択性が低い上に、肝障害やクレアチニン値上昇、スタチンとの併用に伴う横紋筋融解の出現等の副作用も臨床的に懸念されていた。そのため、PPARα の活性化および選択性を高め標的遺伝子の発現を制御すると共に、より高い安全性を有する新規フィブラート製剤がペマフィブラートであり、2018 年 6 月より本邦で臨床的に使用されることとなった。第 II/III 相フェノフィブラートとの比較検証試験では、TG 高値かつ HDL-C 低値を示す脂質

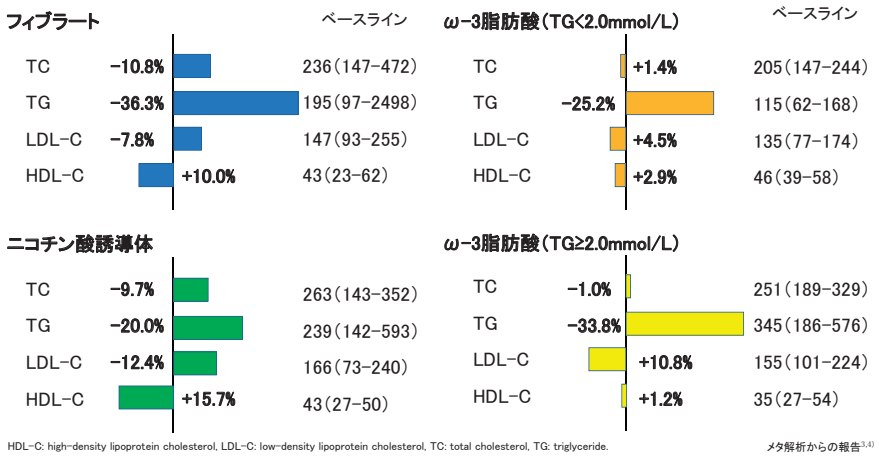
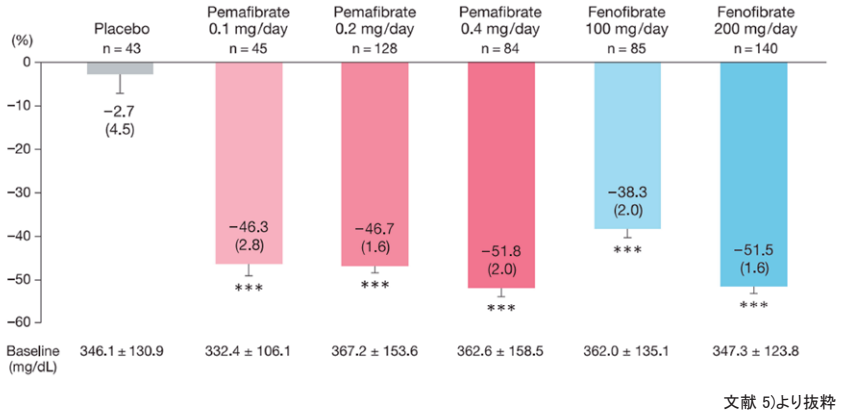


図 2



文献 5)より抜粋

図 3

異常症患者に対してプラセボ、ペマフィブラート錠 0.2mg/ 日または 0.4mg/ 日を 1 日 2 回に分けて朝夕食後、微粉化フェノフィブラートカプセル 100mg/ 日または 200mg/ 日を 1 日 1 回朝食後で 12 週間投与した際、空腹時血清 TG 値の変化率は図 3 の通り示された [5]。ペマフィブラート錠各群のプラセボ群に対する優越性に加えて、ペマフィブラート錠 0.2mg/ 日群および 0.4mg/ 日群の微粉化フェノフィブラートカプセル 200mg/ 日群に対する非劣性が認められた。さらには、HDL-C の上昇効果も併せて認められた。

一方で、副作用の発現率はプラセボ群と明らかな相違はなく、スタチンとの併用でも安全性および有効性が示されている [6]。また、ペマフィブラートは主に胆汁排泄型であり、腎機能低下例でも血中濃度の増加なく安全に使用できる。

ニコチン酸誘導体

現在本邦で認可されているニコチン酸誘導体は、トコフェロールニコチン酸エステル（ユベラ N® カプセル）、ニセリトロール（ペリシット® 錠）、ニコモール（コレキサミン® 錠）が挙げられる。作用機序としては、ホルモン感受性リパーゼの活性化を抑制することにより、末梢脂肪組織での脂肪分解を抑制し遊離脂肪酸の肝臓への流入を減少させる結果、肝臓でのリポ蛋白合成を抑制する。また、LPL を活性化し VLDL などのリポ蛋白の異化を促進する（図 1 - ❷）。さらに、アポリポ蛋白 A-I の異化を抑制することで HDL-C 上昇作用を示す。しかしながら、ニコチン酸誘導体はフィブラート製剤と比較して TG 低下作用は弱い。また、副作用として掻痒感や末梢血管拡張による顔面紅潮などが使用上で問題となる。

ω-3 脂肪酸

現在本邦で認可されているω-3 脂肪酸製剤は、イコサペント酸エチル（エパデール®カプセル、他）、ω-3 脂肪酸エチル（ロトリガ®カプセル）が挙げられる。作用機序としては、肝臓での VLDL 合成を抑制し TG を低下させる一方、わずかながら HDL-C の上昇効果も認められる（図 1 - ❸）。しかしながら、ω-3 脂肪酸はフィブラート製剤やニコチン酸誘導体と比較して TG 低下作用は弱い。また、副作用として出血を助長させることが報告されており、易出血性の場合には注意して投与することが望ましい。

4．TG と動脈硬化性心血管疾患

空腹時血清 TG 高値は心血管疾患の独立した危険因子であることは、以前から多くの臨床試験で示されている[7-10]。さらに、2016 年に欧州心臓病学会誌にて、心血管疾患のリスク評価に空腹時 TG 値が非空腹時 TG 値より優れているというエビデンスは存在せず、空腹時より非空腹時の採血検体を用いる利便性を説明した上で、新たに非空腹時 TG 値 175mg/dL 以上が異常値と定義された[11]。この度、本邦においても日本動脈硬化学会の最新ガイドラインで同様の基準値が新たに設けられている[1]。

高 TG 血症では、「レムナントリポ蛋白の増加」や「small dense LDL の増加」、「HDL の低下」、「メタボリックシンドロームや糖尿病に代表されるインスリン抵抗性」、「血管内皮細胞の炎症反応増強」などの動脈硬化リスクを抱えており、これらが多面的に影響することで動脈硬化性心血管疾患の発症につながる。特に、レムナントリポ蛋白および small dense LDL は、動脈壁のマクロファージに容易に取り込まれ、マクロファージの泡沫化を促進し動脈硬化巣を形成するため、動脈硬化惹起性が非常に高いことが特徴的である。レムナントリポ蛋白は外因性経路で生成されるカイロミクロンの代謝産物である CM レムナントと、内因性経路で生成される VLDL の代謝産物である VLDL レムナントの 2 種類が存在する。レムナントリポ蛋白は血清 TG 値と強い正の相関関係にあり、心血管事故の独立した危険因子となり得る[9,12,13]。加えて、TG に富むリポ蛋白は LDL を異化変性させることで small dense LDL の増加に関与しており、small dense LDL 自体も心血管事故の独立した危険因子となり得ることより、LDL-C の量だけでなく質にも十分注意を払う必要がある[14]。そのため、厳格な LDL-C 低下療法は勿論のこと、高 TG 血症への治療介入も重要な位置づけにあると考えるべきである。また、高 TG 血症に関連した低 HDL-C 血症やインスリン抵抗性増加、高感度 CRP 高値なども冠動脈疾患発症の危険因子であることが報告されており、包括的な治療効果も期待される[15-17]。

冠動脈プラークに関しては、LDL-C 低下療法によるプラークの退縮および安定化が多く示されている一方、高 TG 血症への薬物治療によるプラークへの効果は限られている。LDL-C の低下率が比較的大きいニコチン酸誘導体では有意な結果は示されておらず、フィブラートに関しても動物実験のみであり[18]、現在フェノフィブラートを用いた無作為化比較試験が進行中である[19]。近年、ω-3 脂肪酸においては冠動脈プラークの退縮効果が報告されており、実臨床において冠動脈疾患の予防や進展抑制に期待がかかる[20,21]。

5．フィブラートを用いた臨床試験

フィブラートの心血管事故抑制効果は、いまだに確立していない。今までに大規模臨床試験として成功しているのは、表 1 で示した通りゲムフィブロジルを用いた Helsinki Heart Study（HHS）と VA-HIT study のみであり、他の試験では軒並み心血管事故抑制効果は認められていない。脂質異常症のうち LDL-C が最も心血管疾患に影響することより、スタチンを主とした積極的な LDL-C 低下療法が推奨されるようになり、コホート全体では明らかな治療効果は示せていないが、高 TG 血症や低 HDL-C 血症、2 型糖尿病などを対象としたサブグループ解析では心血管アウトカムに対する有効な抑制効果が報告されている。

最近報告された第 III 相臨床試験 PROMINENT study は、世界 24 か国による長期多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験であり、高 TG 血症（TG 200-499 mg/dL）かつ低 HDL-C 血症（HDL-C ≤ 40 mg/dL）を有する 2 型糖尿病患者を対象とし、ス

タチンにペマフィブラートを併用して心血管事故の発症および再発抑制効果を検証した[30]。参加者数は10497人、追跡期間の中央値は3.4年であり、ペマフィブラート群およびプラセボ群で心血管イベント発症率に有意差は無く、サブグループ解析においても明らかな効果は認められなかった。さらに、ペマフィブラート群では腎機能障害および静脈血栓症の発生率が高い一方、非アルコール性脂肪肝の発生率は低い結果であった。これらの結果を踏まえてフィブラート製剤の臨床意義については更なる議論が必要であろう。

6．ニコチン酸誘導体を用いた臨床試験

ニコチン酸誘導体は、第3章で示した通り血清HDL-C値を大幅に増加させ、血清TGおよびLDL-C値を低下させることより、心血管事故の抑制効果に期待されている。しかしながら、スタチン単独療法と比較したAIM-HIGH studyならびにHPS2-THRIVE studyでは、心血管事故の抑制効果は示されないどころか、ニコチン酸誘導体追加群で皮膚関連や耐糖能異常、消化管症状などの有害事象が多い結果であった[31,32]。以上より、ニコチン酸誘導体は

表1　心血管アウトカムに対するフィブラートの影響に関する大規模臨床試験の比較

臨床試験	HHS (1987)[22,23]	VA-HIT(1999)[24,25]	BIP(2000)[26]	FIELD(2005)[27,28]	ACCORD(2010)[29]	PROMINENT(2022)[30]
使用薬剤	Gemfibrozil	Gemfibrozil	Bezafibrate	Fenofibrate	Fenofibrate	Pemafibrate
参加者数(人)	4081	2531	3090	9795	5518	10497
スタチン併用	該当なし	該当なし	該当なし	ベースライン:0% vs. 0% フォローアップ:93% vs. 94%	ベースライン:59% vs. 60% フォローアップ:80% vs. 81%	ベースライン:96% vs. 96% フォローアップ:93% vs. 93%
対象患者	40-55歳 男性のみ 心血管疾患なし Non-HDL-C ≥200 mg/dL	74歳未満 男性のみ 心血管疾患あり HDL-C ≤40 mg/dL LDL-C ≤140mg/dL TG ≤300mg/dL	45-74歳 心血管疾患あり HDL-C ≤45 mg/dL LDL-C ≤180 mg/dL TG ≤300 mg/dL	50-75歳 2型糖尿病 TC 116-251 mg/dL TG 89-443 mg/dL	40-79歳(心血管疾患 or リスク≥2; 55-79歳) 2型糖尿病 HDL-C ≤55 mg/dL(女性/黒人)、≤50 mg/dL(その他) LDL-C 60-180mg/dL TG ≤750 mg/dL(未治療) TG ≤400 mg/dL(治療中)	動脈硬化性心血管疾患なし: 男性 ≥50歳、女性 ≥55歳 動脈硬化性心血管疾患あり:≥18歳 2型糖尿病 HDL-C ≤40 mg/dL TG 200-499 mg/dL
心血管アウトカム	非致死性心筋梗塞、心血管死	非致死性心筋梗塞、心血管死	致死性/非致死性心筋梗塞、突然死	非致死性心筋梗塞、心血管死	非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、心血管死	心筋梗塞、脳卒中、緊急血行再建を要する不安定狭心症、心血管死
平均追跡期間	5.0年	5.1年	6.2年	5.0年	4.7年	3.4年(中央値)
相対リスク減少	−34%(p<0.02)	−22%(p=0.006)	−7%(p=0.24)	−11%(p=0.16)	−8%(p=0.32)	+3% (p=0.67)
サブグループ解析						
対象患者	LDL-C/HDL-C >5.0 TG >204 mg/dL	HDL-C ≤40 mg/dL TG >180 mg/dL	TG ≥200 mg/dL	HDL-C <40 mg/dL(男性) HDL-C <50 mg/dL(女性) TG >150 mg/dL	HDL-C ≤34 mg/dL TG ≥204 mg/dL	いずれのサブグループ解析でも有意差なし
相対リスク減少	−72%(p<0.005)	−28%(p<0.05)	−40%(p=0.02)	−27%(p=0.005)	−29%(p<0.05)	

表2　心血管アウトカムに対するニコチン酸誘導体およびω-3脂肪酸の影響に関する大規模臨床試験の比較

臨床試験	AIM-HIGH(2011)[31]	HPS2-THRIVE(2014)[32]	JELIS(2007)[33]	REDUCE-IT(2019)[34]
使用薬剤	ER-Niacin	ER-Niacin + Laropiprant	Icosapent ethyl 1.8g	Icosapent ethyl 4g
参加者数(人)	3414	25673	18645 一次/二次予防:14981/3664	8179
スタチン併用	いずれの試験も介入群および対照群ともにスタチン併用あり			
対象患者	45歳以上 心血管疾患あり HDL-C <40 mg/dL(男性) HDL-C <50 mg/dL(女性) LDL-C <180 mg/dL TG 150-400 mg/dL	50-80歳 心血管疾患 or 糖尿病あり	40-75歳(男性) 閉経後-75歳(女性) TC ≥251 mg/dL	心血管疾患患者: ≥45歳 2型糖尿病患者+リスク≥1: ≥50歳 LDL-C 41-100mg/dL TG 150-499 mg/dL スタチン内服 ≥4週間
心血管アウトカム	非致死性心筋梗塞、脳梗塞、急性冠症候群、血行再建術(冠動脈、脳血管)、心血管死	非致死性心筋梗塞、脳卒中、血行再建術(冠動脈、非冠動脈)、心血管死	致死的/非致死性心筋梗塞、不安定狭心症、血管形成術、ステント留置、CABG、突然死	非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、冠血行再建術、不安定狭心症、心血管死
平均追跡期間	3.0年	3.9年	4.6年	4.9年
相対リスク減少	+2%(p=0.80)	−4%(p=0.29)	−19%(p=0.011) 一次/二次予防: −18%(N/S)/−19%(p=0.048)	−25%(p<0.001)

血清 HDL-C や TG 値を改善させるものの、転帰に対するスタチンへの上乗せ効果は認められず、どのような患者背景に効果が得られるのか更なる研究が求められる。

7．ω-3 脂肪酸を用いた臨床試験

1980 年代から本邦を含め、魚類 / 魚油 / ω-3 多価不飽和脂肪酸の摂取量と冠血管疾患の発症および死亡とに逆相関の関係性があることが報告されている。中でも、本邦においてイコサペント酸エチルを用いた大規模臨床試験である JELIS study は、日本人高コレステロール血症患者を対象に、スタチン単独群とスタチン + 高純度 EPA 製剤群における心血管事故の一次および二次予防効果を調べる目的で行われた。全患者における心血管エンドポイントの累積発症率は、スタチン + 高純度 EPA 製剤群で 19% と有意な低下が示された。さらに、一次予防群全体では有意なイベント抑制は認めなかったものの、高 TG 血症および低 HDL-C 血症のサブグループでは、スタチン + 高純度 EPA 製剤群が心血管事故の発症率を有意に 53% 減少させた。また、二次予防群や糖代謝異常患者においてもスタチン + 高純度 EPA 製剤群における有意なイベント抑制効果が示されており、スタチン製剤への上乗せ効果が期待される結果であった。さらに、近年ではより高用量の高純度 EPA 製剤を用いて行われた REDUCE-IT study が報告されている。本邦で行われた JELIS study は open-label であったものの、本試験は二重盲検で行われており、かつ JELIS study ではソフトエンドポイントにおける抑制効果が示されているものの、本試験では不安定狭心症や冠血行再建術を除くハードエンドポイントにおいても有意な抑制効果が得られたことは非常に興味深い結果であった。スタチンによる血清 LDL-C 値の十分なコントロールにも関わらず高い心血管リスクを有する患者において、高い TG 値は残存リスクとして一定の根拠を持つ内容であり、血清 TG 値の低下だけでなくレムナントリポ蛋白や small dense LDL といったリポ蛋白の質的改善も強く寄与しているかもしれない。

さらには、慢性冠動脈疾患患者における EPA 製剤の二次予防効果の検討として、本邦で行われた RESPECT-EPA study が挙げられる。スタチンを内服している慢性冠動脈疾患を有した 20-79 歳の患者 3844 人のうち、血中 EPA/AA 比＜ 0.4 を満たした EPA 製剤群（1800mg）1225 人とコントロール群 1235 人の非盲検無作為化比較試験である。全死亡ならびに心血管死は両群で有意差を認めないものの、冠動脈イベントにおいては EPA 製剤群で有意に減少しており、スタチン併用下での EPA 製剤の臨床的効果に今後期待が高まる結果であった。

8．中性脂肪治療における今後の展望

スタチンを主流とした厳格な LDL-C 低下療法が推奨されるようになっている現代において、スタチンを凌駕するその他の脂質低下薬剤は今のところない。しかしながら、TG は残余リスクとして極めて重要な脂質プロファイルの一つであり、TG への治療介入は血清 TG の低下および血清 HDL-C の増加といった量的側面だけでなく、リポ蛋白やプラーク性状の変化といった質的側面にも影響することが期待でき、今後更なる研究が必要であると考える。また、メタボリックシンドロームや 2 型糖尿病を有する患者では、TG への治療介入によるより一層の心血管事故の抑制効果に期待できることより、患者背景に沿った薬剤の選択は臨床的に極めて重要であると思われる。

[利益相反]　なし

参照文献

1) 日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版
2) Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, et al : Clinical review on triglycerides. Eur Heart J 41(1):99c-109c, 2020
3) Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJ, et al : Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Coll Cardiol 45(2):185-197, 2005
4) Harris WS : n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. Am J Clin Nutr 65(5 Suppl):1645s-1654s, 1997

5) Arai H, Yamashita S, Yokote K, et al : Efficacy and Safety of Pemafibrate Versus Fenofibrate in Patients with High Triglyceride and Low HDL Cholesterol Levels: A Multicenter, Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Trial. J Atheroscler Thromb 25(6):521-538, 2018
6) Arai H, Yamashita S, Yokote K, et al : Efficacy and safety of K-877, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator (SPPARMα), in combination with statin treatment: Two randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trials in patients with dyslipidaemia. Atherosclerosis 261:144-152, 2017
7) Hokanson JE, Austin MA : Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. J Cardiovasc Risk 3(2):213-219, 1996
8) Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al : Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. Circulation 115(4):450-458, 2007
9) Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, et al : Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. JAMA 298(3):299-308, 2007
10) Miller M, Cannon CP, Murphy SA, et al : Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. J Am Coll Cardiol 51(7):724-730, 2008
11) Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al : Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points-a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Eur Heart J 37(25):1944-1958, 2016
12) Nakamura T, Obata JE, Hirano M, et al : Predictive value of remnant lipoprotein for cardiovascular events in patients with coronary artery disease after achievement of LDL-cholesterol goals. Atherosclerosis 218(1):163-167, 2011
13) Fujihara Y, Nakamura T, Horikoshi T, et al : Remnant Lipoproteins Are Residual Risk Factor for Future Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Artery Disease and On-Statin Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels <70 mg/dL. Circ J 83(6):1302-1308, 2019
14) Hoogeveen RC, Gaubatz JW, Sun W, et al : Small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 34(5):1069-1077, 2014
15) Kitamura A, Iso H, Naito Y, et al : High-density lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men. Circulation 89(6):2533-2539, 1994
16) Bressler P, Bailey SR, Matsuda M, et al : Insulin resistance and coronary artery disease. Diabetologia 39(11):1345-1350, 1996
17) Carrero JJ, Andersson Franko M, Obergfell A, et al : hsCRP Level and the Risk of Death or Recurrent Cardiovascular Events in Patients With Myocardial Infarction: a Healthcare-Based Study. J Am Heart Assoc 8(11):e012638, 2019
18) Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al : Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. N Engl J Med 382(15):1395-1407, 2020
19) Kwon TG, Jang AY, Kim SW, et al : Design and rationale of a randomized control trial testing the effectiveness of combined therapy with STAtin plus FENOfibrate and statin alone in non-diabetic, combined dyslipidemia patients with non-intervened intermediate coronary artery disease - STAFENO study. Trials 21(1):353, 2020
20) Budoff MJ, Bhatt DL, Kinninger A, et al : Effect of icosapent ethyl on progression of coronary atherosclerosis in patients with elevated triglycerides on statin therapy: final results of the EVAPORATE trial. Eur Heart J 41(40):3925-3932, 2020
21) Motoyama S, Nagahara Y, Sarai M, et al : Effect of Omega-3 Fatty Acids on Coronary Plaque Morphology - A Serial Computed Tomography Angiography Study. Circ J 86(5):831-842, 2022
22) Frick MH, Elo O, Haapa K, et al : Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of

coronary heart disease. N Engl J Med 317(20):1237-1245, 1987

23) Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, et al : Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. Circulation 85(1):37-45, 1992

24) Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al : Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. N Engl J Med 341(6):410-418, 1999

25) Robins SJ, Collins D, Wittes JT, et al : Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. JAMA 285(12):1585-1591, 2001

26) Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study : Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. Circulation 102(1):21-27, 2000

27) Keech A, Simes RJ, Barter P, et al : Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet 366(9500):1849-1861, 2005

28) Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al : Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. Diabetes Care 32(3):493-498, 2009

29) Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al : Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 362(17):1563-1574, 2010

30) Pradhan AD, Glynn RJ, Fruchart JC, et al : Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. N Engl J Med. Nov 5, 2022. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210645.

31) Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al : Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. N Engl J Med 365(24):2255-2267, 2011

32) Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al : Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. N Engl J Med 371(3):203-212, 2014

33) Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al : Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. Lancet 369(9567):1090-1098, 2007

34) Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al : Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. N Engl J Med 380(1):11-22, 2019

Review

EPA をめぐるコントロバーシー

田中　君枝[1]、佐田　政隆[2]

[1] 順天堂大学医学部臨床検査医学講座
[2] 徳島大学大学院医歯薬学研究部　循環器内科学

要旨

オメガ 3 系多価不飽和脂肪酸に含まれるエイコサペンタエン酸 (EPA) とドコサヘキサエン酸 (DHA) は、植物や魚介類に多く含まれ、中性脂肪を低下させるなどの脂質異常改善効果の他、血管内皮機能改善作用、抗血小板凝集・抗血小板作用、抗炎症作用など、動脈硬化性疾患抑制に好ましい多面的作用を持つ。EPA/DHA 補充療法の心血管イベント発症抑制効果の検討は、様々な研究デザインで実施されており、その有効性は一定しては示されてはいない。今後、適切な投与対象、投与量等が検討され、標準治療によっても残余リスクのある患者の予後改善への有効性が明らかとなることが期待される。

キーワード　エイコサペンタエン酸 (eicosapentaenoic acid; EPA)、ドコサヘキサエン酸 (docosahexaenoic acid; DHA)、n-3 系多価不飽和脂肪酸 (n-3 polyunsaturated fatty acid; n-3 PUFA)、心血管イベント発症抑制、動脈硬化

1．はじめに

エイコサペンタエン酸 (eicosapentaenoic acid; EPA) やドコサヘキサエン酸 (docosahexaenoic acid; DHA) はオメガ 3 系多価不飽和脂肪酸 (omega-3 polyunsaturated fatty acid; n-3 PUFA) に属し、植物や魚介類に多く含まれる。n-3 PUFA の心血管イベント発症抑制における有効性は、1970 年台に報告された疫学調査で、グリーンランドのイヌイットが、デンマーク人と比べて心筋梗塞の発症率が低く、これは中性脂肪（triglyceride; TG）が低いことに起因し、遺伝的要因ではなく食事の影響であると考えられたことで、長く注目を集めている[1)]。初期に行われた観察研究では、食事による魚摂取や n-3 PUFA 補充療法の心血管疾患イベント発症抑制効果に関する好ましい結果が多数報告された。しかし、その後大規模なランダム化比較試験が行われてきたが、n-3 PUFA 補充療法の有効性については、有効性があったという報告があるものの、無効であったという研究が多く、一定の見解が得られていない。本稿では、最近の n-3 PUFA に関する臨床試験および今後の展望を述べる。

2．EPA と DHA

脂肪を構成する脂肪酸は、長鎖炭化水素のカルボン酸であり、炭素鎖に単結合のみをもつ飽和脂肪酸と、二重結合をもつ不飽和脂肪酸に分けられる。飽和脂肪酸は主に動物性の脂肪に含まれ、不飽和脂肪酸は植物や魚の脂肪に多く含まれる。不飽和脂肪酸には、二重結合が 1 つである一価不飽和脂肪酸と、2 つ以上である多価不飽和脂肪酸が含まれる。一価不飽和脂肪酸にはオリーブ油に多く含まれるオレイン酸などがある。多価不飽和脂肪酸はさらに炭素 - 炭素二重結合の位置により、n-3 系と n-6 系に分けられる（図 1）。

魚介類に含まれる EPA/DHA の多くは、海産の微生物によって生産されたものが、食物連鎖の過程で凝縮されたものである。また、n-6 系のリノール酸は体内でアラキドン酸 (arachidonic acid; AA) となり、ここからプロスタグランジン、トロンボキサン (tromboxane;TX)、ロイコトリエンなどのエイコサノイドが生合成される（図 2）。α- リノレン酸、EPA、DHA やリノール酸などは体内の様々な機能にとって重要であるが、ヒトの体内では合成するこ

脂肪酸			
飽和脂肪酸	不飽和脂肪酸		
動物性脂肪 バター ラード　など	一価不飽和脂肪酸	多価不飽和脂肪酸 （必須脂肪酸）	
	n－９系	n－3系	n－6系
	オレイン酸 オリーブオイル 菜種油 アーモンド油 など	α-リノレン酸 EPA　DHA えごま油 亜麻仁油　など	リノール酸 ゴマ油 大豆油 コーン油など

図１　脂肪酸の分類
n-3 系、n-6 系多価不飽和脂肪酸は必須脂肪酸である。n-3 系多価不飽和脂肪酸は、植物性油ではえごま油や亜麻仁油に含まれる。

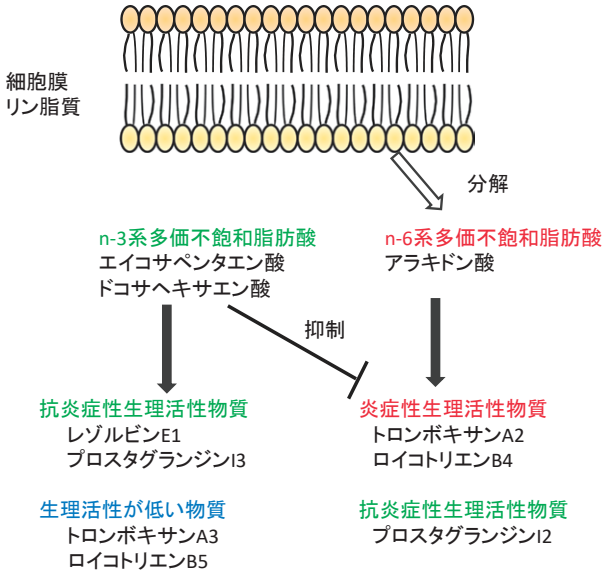


図２　n-3 と n-6 系多価不飽和脂肪酸の代謝と作用
n-3 系多価不飽和脂肪酸（n-3 PUFA）は、n-6 系不飽和脂肪酸（n-6 PUFA）からの炎症性生理活性物質の産生系に拮抗的に作用することに加え、n-3 PUFA の抗炎症性生理活性物質が産生されることにより炎症抑制作用を発揮していると考えられている。n-3 PUFA から産生されるトロンボキサン A3、ロイコトリエン B5 は、n-6 PUFA から産生される炎症性生理活性物質であるトロンボキサン A2、ロイコトリエン B4 と比べ、生理活性が低い。

とができず､摂取する必要がある必須脂肪酸である。ヒトはEPA/DHA を主に魚介類から摂取しているが、EPA/DHA を含む魚油サプリメントも販売されている。n-3 PUFA は肝臓からの TG 分泌を抑制し、さらに血中からの TG 消失を促進することにより TG を低下させる [2)]。日本では高純度 EPA 製剤は医薬品として以前から使用されていたが、EPA/DHA 製剤は 2013 年 1 月から高 TG 血症の治療に使用可能となった。EPA/DHA 製剤の高容量は、従来からの高純度 EPA 製剤よりも、TG 低下効果が高いことが特徴である。また、LDL-C の中でも小型化 LDL-C は動脈硬化惹起性が高いことが知られているが、EPA/DHA 製剤は LDL-C サイズを大型化する作用が報告されており、動脈硬化リスクを効果的に低減させる可能性も期待される。

３．n-3 PUFA の多面的作用

n-3 PUFA は血中脂質を低下させるほか、血管内皮機能改善作用、血小板凝集抑制作用、抗血小板作用、抗炎症作用など、動脈硬化病変形成を直接抑制する多面的作用を持つことが知られている。血管内皮機能改善については、冠動脈疾患患者を対象として、n-3 PUFA を長期間投与した前後で前腕血流の増加がみられ、この効果は、内皮型一酸化窒素合成酵素の産生および活性が増加し、内皮細胞の一酸化窒素産生が亢進したことによると考えられた [3)]。血小板凝集抑制に関しては、Ex vivo で、コラーゲンならびにアデノシン二リン酸によって誘発される血小板凝集を抑制することが報告されている [4)]。n-3 PUFA 単独でも血小板凝集能を抑制するが、クロピドグレルなどのチエノピリジン系抗血小板薬に対する上乗せ効果も認められている [5)]。注目すべきことは、n-3 PUFA が、単独投与ならびに抗血栓薬との併用において、凝固に関するパラメーターを変化させることがなく出血性イベントを増加させることがなかったことである [6)]。n-3 PUFA による抗血小板機能の機序としては、n-3 PUFA は n-6 PUFA から産生される AA と競合し、TXA2 の産生を抑制すると考えられる（図 2）。さらに n-3 PUFA は、血管内皮細胞の接着因子やケモカインの発現を低下させ、炎症細胞の内皮細胞への接着を抑制し、抗炎症作用をもたらす [7)]。n-3 PUFA は AA と拮抗し、AA から産生される炎症惹起性エイコサノイド（TX、ロイコトリエン）の産生を抑制して、抗炎症性物質の産生を維持することによっても抗炎症効果を示すと考えられる（図 2）。

また、最近では、n-3 PUFA 由来の新しい抗炎症性脂質メディエーターも同定されている。n-3 PUFA にチトクロム P450 あるいはメチル化されたシクロ

オキシゲナーゼ 2 が作用することで 18R- ヒドロキシエイコサペンタエン酸 (18R-HEPE) が生成され、その 18R-HEPE に 5- リポキシゲナーゼが働くとレゾルビン E1 が産生される [8]。生成されたレゾルビン E1 は、強力な抗炎症作用を発揮する [8]（図 2）。

ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 α(peroxisome proliferator-activated receptor-α, PPARα) は炎症のさまざまなシグナル伝達との相互作用により炎症反応を調節している核内受容体であるが、EPA は血管内皮細胞やマクロファージの PPARα の発現や活性を強めているという報告がある [9]。

さらには、各種脂肪酸が細胞膜表面の受容体のリガンドとして特異的に作用することも報告されている。遊離脂肪酸受容体の G protein-coupled receptor（GPR120）に n-3 PUFA である DHA を含む長鎖脂肪酸がアゴニストとして作用し、腸管細胞からのグルカゴン様ペプチド -1 (glucagon-like peptide-1; GLP-1) 分泌を促すことが報告されている [10]。また、マクロファージや脂肪細胞の GPR120 を DHA で刺激をしたところ、リポポリサッカライド依存性の炎症性サイトカイン分泌が有意に抑制され、炎症性マクロファージの活性抑制作用によってインスリン抵抗性改善につながることが示唆された [11]。

また、n-3 PUFA によって脂肪細胞から、抗炎症性アディポカインであるアディポネクチンの分泌が増加するという報告もある [12]。このような多面的作用により、n-3 PUFA は抗動脈硬化作用を発揮していると考えられる（図 3）。ヒトの頸動脈プラークの内膜切除標本を組織学的に解析した研究でも、n-3 PUFA の投与によって動脈病変が安定化することが示されている [13, 14]。また、筆者らはストロングスタチンに EPA 製剤を上乗せすることで、ヒト冠動脈プラークが安定化することを血管内超音波で確認した [15]。

この他、n-3 PUFA には、心室性不整脈 [16] や心房細動 [17] などの不整脈抑制作用があり、抗不整脈薬として新 Vaughan Williams 分類では第 VII 群（アップストリーム標的薬）に分類されている [18]。癌の抑制作用も報告されており [19]、総死亡率や入院率の低下に寄与している可能性がある（図 3）。

4．n-3 PUFA の心血管イベント発症抑制効果を裏付ける臨床研究結果

以上のように n-3 PUFA 製剤には脂質低下作用の他、直接的な抗動脈硬化作用が期待され、心血管イベント発症を減少させるかどうか前向きの大規模臨床研究が実施されてきた。イタリアで最初に行われた GISSI-Prevenzione 研究では、心筋梗塞発症後 3 か月以内の患者 11,324 人を対象とし、EPA/DHA 製剤を 1 日あたり 1g 投与する群と、ビタミン E300mg 投与の併用群、単独群、非投与群を比較した。3.5 年の経過観察で、EPA/DHA 投与群（単独、併用）は、非投与群と比べ、全死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中の複合一次エンドポイント発症が有意に低下し、それは全死亡が 14%、心血管死が 17% したことによるものであった [20]。ビタミン E 単独投与群ではこのような効果はみられず、EPA/DHA とビタミン E 併用群では、EPA/DHA 単独投与群と同等であった。また、日本で行われた JELIS 研究では、高コレステロール血症患者 18,645 人に、スタチンに一日 1.8g の EPA を追加投与することによって、中央値 4.6 年の観察期間中に一次予防と二次予防合わせて、主要心血管イベントが有意に 19% 減少した [21]。

また、2019 年に報告された REDUCE-IT 研究では、高 TG 血症を伴う心血管疾患既往者 8,179 人を対象に、スタチンに 4g という高容量の EPA 製剤を上乗せすることで、ミネラルオイルを投与したプラセボ群に比べ、中央値 4.9 年の観察期間で、心血管イベント発症が 25% も減少することが示された [22]。

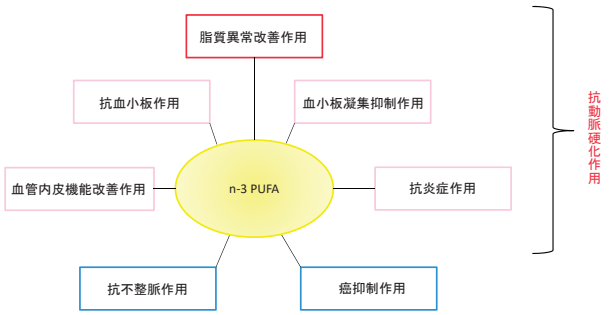


図 3　n-3 系多価不飽和脂肪酸の多面的作用
n-3 系多価不飽和脂肪酸（n-3 PUFA）は多面的作用を持ち、抗動脈硬化作用を発揮する他、抗不整脈作用、癌抑制作用も持つ。

5．n-3 PUFA の有意な心血管イベント発症抑制効果を示せなかった臨床研究結果

しかし、n-3 PUFA の有意な心血管イベント発症抑制効果を示せなかった大規模臨床研究も複数報告されている。2012 年に報告された ORIGIN 研究では[23]、耐糖能異常または糖尿病を合併した、心血管イベント発症の高リスク患者 12,536 人に、一日あたり 1g の n-3 PUFA またはプラセボ（オリーブオイル）を、インスリン治療または標準治療に追加し、平均 6.2 年間観察したところ、中性脂肪は n-3 PUFA 製剤投与群で有意に低下したが、一次エンドポイントとした心血管疾患死および、主要血管イベントや、総死亡、不整脈による死亡においては、n-3 PUFA 投与群とプラセボ群を比較し有意な改善は認めなかった。また、2018 年に報告された ASCEND 研究では[24]、15,480 人の動脈硬化性心血管疾患を持たない糖尿病患者を対象に、一日 1g の n-3 PUFA または同量のオリーブオイルの補充摂取により、一次アウトカムとして、重篤な血管イベントの初発（致死的でない心筋梗塞や脳卒中、一過性脳虚血発作、確認された頭蓋内出血を除く血管死）、二次複合アウトカムとして、重篤な血管イベントの初発または血行再建術の実施に有意差が生じるかどうか評価された。平均 7.4 年の観察の結果、一次、二次アウトカムとも、n-3 PUFA 摂取群とオリーブオイル摂取群で有意な差は認めなかった。

2019 年に米国から報告された VITAL 研究では[25]、男性 50 歳以上、女性 55 歳以上の 25,871 人を対象に、ビタミン D3（一日 2000IU）と n-3 PUFA（一日 1g）の補充摂取がプラセボ（オリーブオイル）より心血管疾患と癌の一次予防に有効であるかどうかが、2x2 要因デザイン試験で検討された。中央値 5.3 年の観察により、一次エンドポイントとした主要心血管イベントの発症率および浸潤癌の発症率、二次エンドポイントとした心血管疾患による死亡、癌による死亡、総死亡などに有意差は認めなかった。

2020 年に報告された STRENGTH 研究では[26]、スタチンを投与されている、心血管リスクが高く、高 TG 血症および高比重リポ蛋白コレステロール (high density lipoprotein cholesterol; HDL-C) の低い 13,078 人を対象に、一日 4g の高容量の n-3 PUFA 補充摂取は、プラセボ（コーン油）摂取と比較し、一次主要評価項目とした心血管死、致死的でない心筋梗塞、致死的でない脳卒中、冠動脈再建術、入院を要する不安定狭心症の複合の発症抑制に関して、有効性を証明することはできなかった。

6．異なる結果が生じた原因として考えられること

このように、n-3 PUFA 補充摂取による心血管イベント発症抑制効果を検討した臨床研究の結果が乖離してしまった理由として、盲検法の違い以外にも、それぞれの研究デザインが異なることがまず考えられる。ORIGN 研究、ASCEND 研究、VITAL 研究いずれも、n-3 PUFA 補充摂取が 1 日 1g と低用量で、心血管イベントを抑えるには投与量が不十分であった可能性が高い。また、REDUCE-IT 研究と STRENGTH 研究では、同じ一日 4g の高容量補充摂取を用いているが、この乖離については、STRENGH 研究では、心血管保護効果を発揮するに十分なほど EPA の血中濃度が十分に上がっていなかった可能性、DHA には、LDL-C 上昇作用などの好ましくない作用があり、EPA の心血管保護効果を打ち消した可能性、対象群にプラセボとして使用された油種が違うことが結果に影響した可能性、REDUCE-IT 研究では高リスクな二次予防患者の比率が高かったことが結果に影響した可能性、などの理由が推測されていた（図 4）。その後に発表され

n-3 PUFA大規模臨床研究の結果が乖離する原因となり得ること

✓対象患者　脂質異常症の程度（TC、LDL-C、TG、HDL-C）
他の動脈硬化性疾患リスク因子の合併（糖尿病、高血圧）
これらの複合による動脈硬化性疾患リスクの程度の違い

✓投与量　一日投与量　低用量（≦1g）or 高容量

✓投与によるn-3 PUFA血中濃度の変化の程度

✓プラセボとするオイルの種類　コーン油（n-6系）、オリーブ油(n-9系)
ミネラルオイルなど

✓投与観察期間

図 4　n-3 系多価不飽和脂肪酸大規模臨床研究の結果が乖離する原因となり得ること
研究デザインの相違により、n-3 系多価不飽和脂肪酸（n-3 PUFA）の心疾患イベント発症抑制の有効性の結果が異なると考えられる。

たSTRENGTH研究の二次解析の結果によると、心血管リスクの高い患者で、EPAの血中濃度が十分に上昇していても心血管イベントは減少せず、血中DHA濃度が上昇しても、心血管イベントが増加しなかった[27]。なぜSTRENGTH研究ではn-3 PUFAの有効性を示す結果が出なかったのか不明であるが、研究の対象となった心血管疾患高リスクの患者では、この観察期間では、標準的スタチン治療が行われている場合には、n-3 PUFAの心血管イベント発症抑制の上乗せ効果は認められないということになる。

7．n-3 PUFA補充療法に今後期待されること

以上のように、わが国で行われたJELIS研究などではn-3 PUFA補充療法の心血管イベント発症抑制効果が示唆されたものの、その後の欧米からの報告では、n-3 PUFA補充療法の有効性は一定していない。日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版 (https://www.j-athero.org/jp/jas_gl2022/) では、「冠動脈疾患や脳梗塞の既往、糖尿病などの高リスク患者で、スタチンでLDL-Cが適切に管理された条件において、脳心血管イベントの予防目的として、高TG血症に対するEPAの併用投与を推奨する」ことは、エビデンスレベル1+（質の高いランダム化比較試験およびそれらのメタ解析/システマティックレビュー）で推奨されている。大規模臨床研究での結果は現在のところ一定していないが、n-3 PUFA補充投与によってスタチン治療後の残余リスクを低下させることが可能な患者群がいるはずである。血中EPA/AA比は慢性炎症の指標として冠動脈疾患や脳卒中のリスク評価や診療経過の観察に有用である可能性がある[28]。EPA/AA比が極端に低く、動脈硬化が進行していく患者やTGが高い患者では、積極的にn-3 PUFA製剤の使用を検討すべきと思われる。n-3 PUFA製剤には、フィブラートと異なり、スタチンとの併用による横紋筋融解症の副作用を懸念する必要がない利点がある。今後、n-3 PUFA投与に適切な患者を対象として、適切なプロトコールでの大規模臨床試験が行われ、n-3 PUFAの有効性が示されることが期待される。

8．おわりに

n-3 PUFAは脂質異常改善効果の他、多岐にわたり心血管系に好ましい効果をもたらす。多様な患者を対象として、スタチンなどの標準治療にn-3 PUFAを上乗せした臨床研究では、有効性を示すことができなかった報告もあるが、今後は、血中LDL-C濃度、ヘモグロビンA1c、血圧などと並んで、血中のEAP/AA比が測定され、投与が必要な患者に充分量のn-3 PUFA補充療法が行われることで、心血管インベント発症抑制効果が明らかに示されることが期待される。

[利益相反]
佐田政隆先生
・企業や営利を目的とした団体より、会議の出席（発表、助言など）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当、**講演料**などの報酬
田辺三菱製薬㈱、第一三共㈱、バイエル薬品㈱、ノバルティスファーマ㈱、武田薬品工業㈱、日本ベーリンガーインゲルハイム㈱、興和㈱
・企業や営利を目的とした団体が提供する**研究費**
バイエル薬品㈱
・企業や営利を目的とした団体が提供する**奨学（奨励）寄附金**
武田薬品工業㈱、田辺三菱製薬㈱、第一三共㈱、大塚製薬㈱

参考文献

1) Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen E, Moncada S, Vane JR. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? Lancet. 1978;2(8081):117-9.
2) Ikeda I, Cha JY, Yanagita T, Nakatani N, Oogami K, Imaizumi K, et al. Effects of dietary alpha-linolenic, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on hepatic lipogenesis and beta-oxidation in rats. Biosci Biotechnol Biochem. 1998;62(4):675-80.
3) Tagawa H, Shimokawa H, Tagawa T, Kuroiwa-Matsumoto M, Hirooka Y, Takeshita A. Long-term treatment with eicosapentaenoic acid augments both

nitric oxide-mediated and non-nitric oxide-mediated endothelium-dependent forearm vasodilatation in patients with coronary artery disease. J Cardiovasc Pharmacol. 1999;33(4):633-40.

4) Sato M, Katsuki Y, Fukuhara K, Kawano H, Mizota M, Hamada Y, et al. Effects of highly purified ethyl all-cis-5,8,11,14,17-icosapentaenoate (EPA-E) on rabbit platelets. Biol Pharm Bull. 1993;16(4):362-7.

5) Gajos G, Rostoff P, Undas A, Piwowarska W. Effects of polyunsaturated omega-3 fatty acids on responsiveness to dual antiplatelet therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the OMEGA-PCI (OMEGA-3 fatty acids after pci to modify responsiveness to dual antiplatelet therapy) study. J Am Coll Cardiol. 2010;55(16):1671-8.

6) Jeansen S, Witkamp RF, Garthoff JA, van Helvoort A, Calder PC. Fish oil LC-PUFAs do not affect blood coagulation parameters and bleeding manifestations: Analysis of 8 clinical studies with selected patient groups on omega-3-enriched medical nutrition. Clin Nutr. 2018;37(3):948-57.

7) Matsumoto M, Sata M, Fukuda D, Tanaka K, Soma M, Hirata Y, et al. Orally administered eicosapentaenoic acid reduces and stabilizes atherosclerotic lesions in ApoE-deficient mice. Atherosclerosis. 2008;197(2):524-33.

8) Arita M, Bianchini F, Aliberti J, Sher A, Chiang N, Hong S, et al. Stereochemical assignment, antiinflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. J Exp Med. 2005;201(5):713-22.

9) Michaud SE, Renier G. Direct regulatory effect of fatty acids on macrophage lipoprotein lipase: potential role of PPARs. Diabetes. 2001;50(3):660-6.

10) Hirasawa A, Tsumaya K, Awaji T, Katsuma S, Adachi T, Yamada M, et al. Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120. Nat Med. 2005;11(1):90-4.

11) Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, Imamura T, Morinaga H, Fan W, et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. Cell. 2010;142(5):687-98.

12) Itoh M, Suganami T, Satoh N, Tanimoto-Koyama K, Yuan X, Tanaka M, et al. Increased adiponectin secretion by highly purified eicosapentaenoic acid in rodent models of obesity and human obese subjects. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007;27(9):1918-25.

13) Thies F, Garry JM, Yaqoob P, Rerkasem K, Williams J, Shearman CP, et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerotic plaques: a randomised controlled trial. Lancet. 2003;361(9356):477-85.

14) Cawood AL, Ding R, Napper FL, Young RH, Williams JA, Ward MJ, et al. Eicosapentaenoic acid (EPA) from highly concentrated n-3 fatty acid ethyl esters is incorporated into advanced atherosclerotic plaques and higher plaque EPA is associated with decreased plaque inflammation and increased stability. Atherosclerosis. 2010;212(1):252-9.

15) Niki T, Wakatsuki T, Yamaguchi K, Taketani Y, Oeduka H, Kusunose K, et al. Effects of the Addition of Eicosapentaenoic Acid to Strong Statin Therapy on Inflammatory Cytokines and Coronary Plaque Components Assessed by Integrated Backscatter Intravascular Ultrasound. Circ J. 2016;80(2):450-60.

16) Schrepf R, Limmert T, Claus Weber P, Theisen K, Sellmayer A. Immediate effects of n-3 fatty acid infusion on the induction of sustained ventricular tachycardia. Lancet. 2004;363(9419):1441-2.

17) Calo L, Bianconi L, Colivicchi F, Lamberti F, Loricchio ML, de Ruvo E, et al. N-3 Fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. J Am Coll Cardiol. 2005;45(10):1723-8.

18) Lei M, Wu L, Terrar DA, Huang CL. Modernized Classification of Cardiac Antiarrhythmic Drugs. Circulation. 2018;138(17):1879-96.

19) Gerber M. Omega-3 fatty acids and cancers: a systematic update review of epidemiological studies. Br J Nutr. 2012;107 Suppl 2:S228-39.

20) Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Lancet. 1999;354(9177):447-55.

21) Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a

randomised open-label, blinded endpoint analysis. Lancet. 2007;369(9567):1090-8.

22) Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2019;380(1):11-22.

23) Investigators OT, Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Diaz R, Dyal L, et al. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. N Engl J Med. 2012;367(4):309-18.

24) Group ASC, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, et al. Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 2018;379(16):1540-50.

25) Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. N Engl J Med. 2019;380(1):23-32.

26) Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;324(22):2268-80.

27) Nissen SE, Lincoff AM, Wolski K, Ballantyne CM, Kastelein JJP, Ridker PM, et al. Association Between Achieved omega-3 Fatty Acid Levels and Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With High Cardiovascular Risk: A Secondary Analysis of the STRENGTH Trial. JAMA Cardiol. 2021.

28) Ninomiya T, Nagata M, Hata J, Hirakawa Y, Ozawa M, Yoshida D, et al. Association between ratio of serum eicosapentaenoic acid to arachidonic acid and risk of cardiovascular disease: the Hisayama Study. Atherosclerosis. 2013;231(2):261-7.

Review

家族性高コレステロール血症（FH）について
―新たな話題も含めて―

小林　淳二

井上記念病院健康管理センター / 千葉大学内分泌代謝・血液・老年内科学

要旨

家族性高コレステロール血症（FH）は、低密度リポタンパク質（LDL）コレステロールの上昇、腱黄色腫、早期冠動脈疾患の 3 つを特徴とする疾患である。

FH の病態が LDL- 受容体（LDL-R）異常に起因することは 1970 年代に米国テキサスの Brown と Goldstein に明らかにされた。

FH の診断は高 LDL 血症に加えて動脈硬化性心血管疾患（ASCVD）や黄色腫の有無や家族歴に基づくが FH 遺伝子の DNA 解析を行わないと診断困難な場合にしばしば遭遇する。LDL-R または Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) の遺伝子変異は FH の診断に極めて有用であり、それらは合わせて 0.005 の頻度と推定され、日本の一般人口の 1/199 に相当する。最近上記二つの遺伝子に加えアポ B-100 の変異も我が国で報告された。スタチンや抗 PCSK9 モノクローナル抗体は、ヘテロ接合体性 FH(ヘテロ FH) 患者の治療に極めて有効な薬剤である。1990 年代半ばから国内外での多くの臨床研究で、スタチンの長期投与により ASCVD が改善されることが相次いで報告された。2010 年代になると抗 PCSK9 モノクローナル抗体による ASCVD 改善効果も国内外で明らかになっている。

ホモ FH 患者において上記 2 薬はヘテロ FH と比較し効果は限定的であり、LDL アフェレーシスが基本的治療法である。過去に肝移植や遺伝子治療が試みられているが、侵襲が多い治療法であり普及していない。経口薬剤として 2016 年にロミタピドが国内で承認された。更に、注射薬として angiopoietin-like 3 protein inhibitors (ANGPTL3 阻害薬 evinacumab) が FDA に 2021 年承認され、国内は治験終了済みで申請中である。

キーワード　家族性高コレステロール血症、LDL 受容体、スタチン、PCSK9

はじめに

家族性高コレステロール血症（FH）は、低比重リポ蛋白（LDL）コレステロール（LDL-C）が高値で、動脈硬化性心疾患（ASCVD）を合併する遺伝性疾患であり、高コレステロール血症と ASCVD のモデル疾患である [1]。

日本における最初のホモ接合型 FH（ホモ FH）と考えられる症例は、1922 年に Yamakawa と Kashiwabara によって報告された [2]。この 35 歳の男性は、著明な高コレステロール血症（526 mg/dL）と顕著な皮膚黄色腫症と重篤な ASCVD の症状・徴候を示した。

高コレステロール血症と ASCVD および皮膚や腱の黄色腫との関連が徐々に明らかになったのは 1950 年代の血清コレステロール測定が普及してからのことである [3]。

Fredrickson ら [4] は、遺伝性リポ蛋白代謝異常症の分類を検討したが、表現型の分類から遺伝子型の解明には至っていない。

この総説では、FH について、その研究の歴史、臨床的表現型と遺伝子型診断、およびその治療の進歩について、最近の話題にも言及し述べていく。

FH の分子生物学的病態

1974 年、Brown と Goldstein [5] は、ホモ FH の症例から FH の病態解明を開始し、その病態が LDL- 受容体（LDL-R）異常に起因することを明らかにした。

ホモ FH 由来の fibroblast を用いた実験結果から当初彼らは FH の成因としてコレステロール合成酵素 (HMG CoA reductase) の制御異常を仮説としていた。後の実験結果から修正し、ホモ FH 由来の fibroblast が LDL からコレステロールを取り込むことが出来ないことが成因であることを突き止めた。彼らは 1985 年にノーベル生理学・医学賞を受賞した [8]。

山本は Brown と Goldstein と共同で、19 番染色体短腕に位置し、839 個のアミノ酸をコードする LDL-R 遺伝子のクローニングに成功した [6]。この遺伝子の異常は FH の成因であり、LDL-R 遺伝子には 1200 以上の変異が報告されている [7]。

2003 年、FH の成因として LDL-R 変異そのものではなく、LDL-R の分解をもたらす proprotein convertase subtilisin/kexin type 9（PCSK9）の機能獲得型変異が示された [8]。すなわち、PCSK9 活性が高まる結果 LDL-R の数や活性が減少し、LDL-R 異常による FH の臨床像に類似するというものである [8, 9]。逆に PCSK9 の機能喪失型変異保有者は血清 LDL が低く心筋梗塞発症が極めて少ない [10]。

APOB 遺伝子変異は FH の一成因として海外では以前から知られていたが我が国では報告例がなかった。最近、堀ら [11] は LDLR および PCSK9 遺伝子に変異を持たない 123 家系 216 家族について全エクソームシークエンスを実施し海外では既知だった APOB 遺伝子 p.(Arg3527Gln) 変異を日本の 1 家族で同定した。

上記 3 つの遺伝子に加え、常染色体劣性高コレステロール血症（ARH）遺伝子（LDLRAP1）[12, 13] の報告もある。

FH の診断基準

従来 FH の診断は主に皮膚や腱の黄色腫の存在に基づいていた。特にホモ FH では小児期に臀部などの黄色腫に親が気づき医療機関を受診し著明な高コレステロール血症を指摘され FH 発見のきっかけとなる。ヘテロ FH の場合、典型的には腱黄色腫を伴う高コレステロール血症で診断される一方腱黄色腫を有さないことも多く注意すべき点である。

2022 年改訂された動脈硬化性疾患予防ガイドでの FH 診断基準を示す（表 1）。

大きな改定点はアキレス腱厚である。X 線画像で測定したアキレス腱厚は従来 9mm だったが今回の改定で男性 8mm、女性 7.5mm となった。これは国内多施設の共同研究結果から算出された成績に基づく [14]（図 1）。更にエコーでの診断基準も追加され男性で 6mm、女性 5.5mm となっている。小児の診断基準を（表 2）に示す。“未治療時の LDL-C 値 140mg/dL 以上”は変更ないが、新たに“複数回確認”が追加された。2017 年版の“2 親等以内”という表現がなくなり“親または同胞”あるいは“祖父母または親”となった。

FH 関連遺伝子の異常により診断された FH の臨床的重篤度

FH 関連遺伝子の異常により診断されたヘテロ FH 症例は、非常に多様であり血清コレステロール値が変異により異なることは明らかである。

LDL-R の遺伝子型の不均一性が、臨床的な表現型のバリエーションを生み出している（図 2）。

他の FH 関連遺伝子に関しても同様の変異が確認されている。馬渕らは遺伝子調査により LDL-R 変異、PCSK9 変異、古典的遺伝子変異が不明なホモ

表 1　成人（15 歳以上）家族性高コレステロール血症の診断基準

1. 高LDL血症（未治療時のLDL－C値　180mg/dL以上
2. 腱黄色腫（手背、肘、膝等またはアキレス腱肥厚）あるいは皮膚結節性黄色腫
3. FHあるいは早発性冠動脈疾患の家族歴（第一度近親者）

●他の原発性･続発性脂質異常症を除外して上で診断する。
●既に薬物治療中の場合、治療のきっかけとなった脂質値を参考にする。
●アキレス腱肥厚はX線撮影により男性8.0mm以上、女性7.5mm以上、あるいは超音波により男性6.0mm以上、女性5.5mm以上にて診断する。
●皮膚結節性黄色腫に眼瞼黄色腫は含まない。
●早発性冠動脈疾患は男性55歳未満、女性65歳未満で発症した冠動脈疾患と定義する。
●2項目以上を満たす場合にFHと診断する。
●2項目以上を満たさない場合でもLDL-Cが250mg/dL以上の場合、あるいは2または3を満たしLDL-Cが160mg/dL以上の場合はFHを強く疑う。
●FH病原性遺伝子変異がある場合はFHと診断する。
●FHホモ接合体が疑われる場合は遺伝学的検査による診断が望ましい。診断が難しいFHヘテロ接合体疑いも遺伝学的検査が有用である。
●この診断基準はFHホモ接合体にも当てはまる。
●FHと診断した場合、家族についても調べることが強く推奨される。

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版

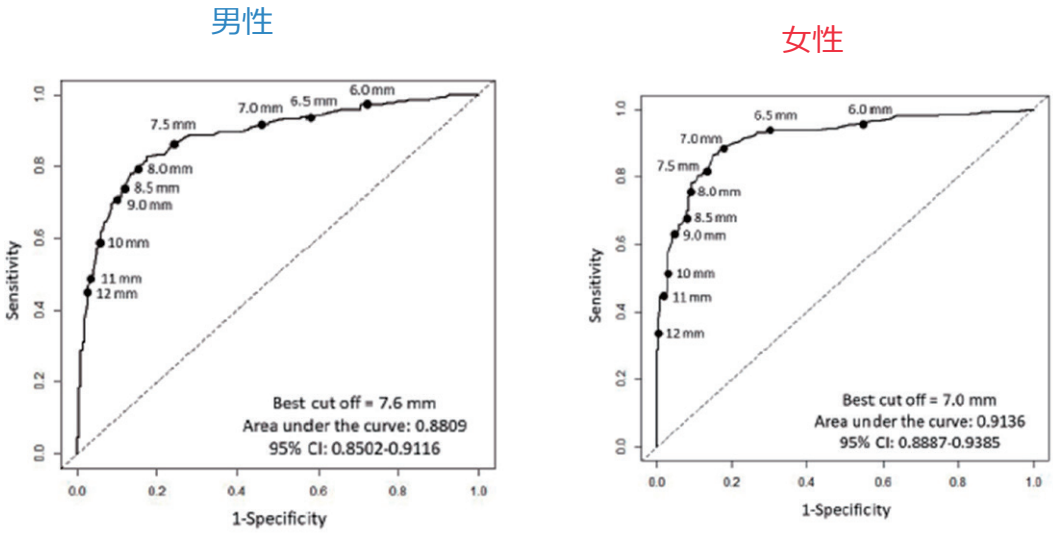


図 1　家族性高コレステロール血症（FH）の変異の有無を予測する ATT の最適なカットオフ値を決定するための ROC 曲線解析（男女別）　　文献 14 より引用

表 2　小児（15 歳未満）家族性高コレステロール血症の診断基準

1. 高LDL血症（未治療時のLDL－C値　140mg/dL以上、複数回確認）

2. FHの家族歴（親または同胞）

3. 親のLDL-Cが180mg/dL以上または早発性冠動脈疾患の家族歴（祖父母または親）

他の原発性･続発性高LDL-C血症を除外し、
項目1と2で、FHと診断する。
項目1と3で、FH疑いと診断する。
本人のLDL-C180mg/dL以上の場合はFHと診断する。

●LDL-Cが250以上の場合や黄色腫が認めらる場合、ホモ接合体を鑑別する。
●本人にFH病原性遺伝子変異がある場合はFHと診断する。親または同胞にFH病原性遺伝子変異が判明すればFHの家族歴（項目2）に加える。
●早発性冠動脈疾患は男性55歳未満、女性65歳未満で発症した冠動脈疾患と定義する。
●FH疑い例は更なる精査や脂質低下療法が必要である。

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版

FH 患者の血漿コレステロール値を比較し、明らかな違いを報告している（図 3）。血清総コレステロール値は LDL-R 変異＞ PCSK9 変異＞ ARH 変異の順である [16]。FH 関連遺伝子の種類と予後との関係について明らかになってきている。

最近多田ら [17] は臨床的 FH の症例の中で変異（—）例、ミスセンス変異例と蛋白短縮変異例の重症度を比較し、蛋白短縮変異例において血清 LDL が高値、かつ生命予後が悪いと報告している。

土井ら [18] は PCSK9 単独例、LDLR 変異単独と LDLR+PCSK9 変異例を比較し、LDLR+PCSK9 変異例 >LDLR 変異単独 >PCSK9 単独例の順に予後が悪いことを報告している。

FH の頻度

従来一般人口における FH の頻度は一部の地域を除き世界的にヘテロ FH で 1/500、ホモ FH で 100 万人に 1 人と推定されていた。最近、もっと多いことが明らかになってきている。

馬渕ら [9] は北陸の FH を調査し FH 遺伝子変異の割合は LDL-R で 73%、PCSK9 で 6.6% に対し、残り 20.8% では変異が検出されないとしている [19, 20]。LDL-R 変異体ヘテロ接合体の頻度は 0.0034、PCSK9 変異体ヘテロ接合体の頻度は 0.0016 と推定され合計頻度は 0.005 であり、北陸地方の一般人口の 1/199 に相当する [12]。北欧の一般市民を対象にした直接スクリーニングで、ヘテロ FH 患者は約 1/200 の頻度であると報告されている [21]。これらより、以前想定されていたヘテロ FH 頻度の一般人口の 1/500 よりかなり高い頻度と考えられる。

FH は冠動脈のハイリスクであるが、一方で冠動脈疾患患者での FH の頻度がどれくらいかは興味深い。Nanchen らは若年急性冠症候群（ACS）患者 1451 例において Dutch Lipid Clinic のアルゴリズムでは、70 人（4.8%、95%CI 3.8-6.1%）　が probable/definite

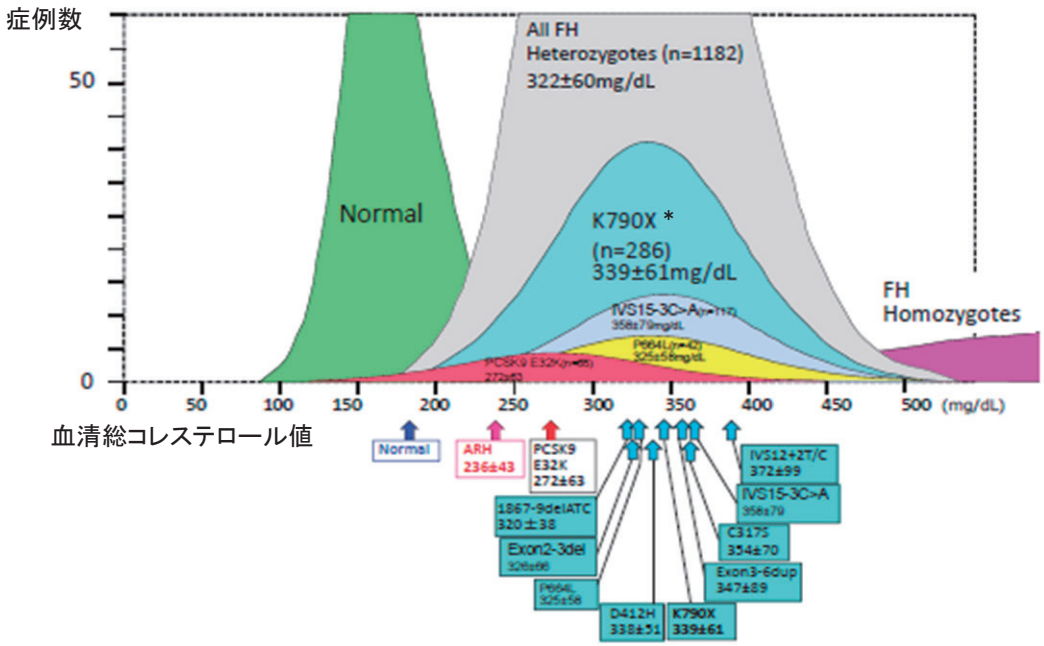


図 2　さまざまな遺伝子型のヘテロ FH 患者における血清総コレステロール値分布
血清総コレステロール値は平均± SD で示す。
＊ K790X, 近年はシグナルペプチドを加えて p.K811X と記載 他変異も同様　文献 16 より引用

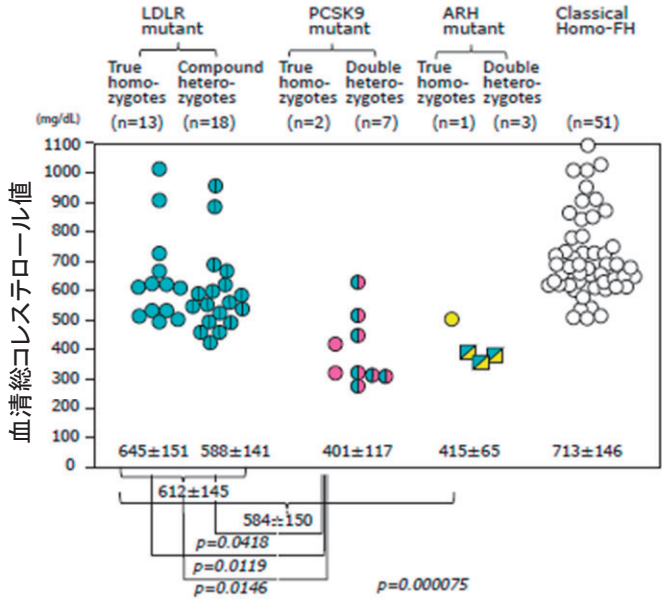


図 3　遺伝子型の異なるホモ FH 患者の血清総コレステロール値。LDL-R 変異体によるホモ FH の血清コレステロール値は、PCSK9 E32K によるホモ FH や常染色体劣性遺伝のホモ FH よりも高い。
文献 16 より引用

FH と判定され、684 人（47%、95%CI 44.6-49%）が FH の可能性があったと報告している [22]。欧州の研究ではあるが、若年 ACS に遭遇した場合、約半数で FH の可能性を否定できないことになる。

ヘテロ FH の治療法

1971 年、遠藤は、コレステロール合成酵素（HMG-CoA 還元酵素）阻害剤の探索を開始した。6000 種類のカビからの代謝物をスクリーニングし、HMG-CoA 還元酵素阻害剤（コンパクチン）を同定した [23]。

1980 年、山本ら[24]は FH を含む 11 例の高コレステロール血症患者にコンパクチンを投与した成績を本邦で初めて報告した。4~8W 投与でヘテロ FH と複合型高脂血症において総コレステロール (TC) が平均 27% 低下した。一方ホモ FH では TC 低下は殆どないが結節性黄色腫の退縮がみられた。

翌年馬渕らは 7 例のヘテロ FH 症例にコンパクチンを投与した成績を報告している[25]。コンパクチンを 24W 投与したヘテロ FH 患者では LDL-C は 29% 減少したが、HDL-C は変化しなかった。Brown と Goldstein[26]は、この論文に対し「LDL 受容体を上げることで血漿コレステロールを下げる」と題する論説を同号に掲載している。その後、コンパクチンに陰イオン交換樹脂コレスチラミンを併用すると、LDL-C 値のさらなる低下が観察された[27]。

エゼチミブは小腸からのコレステロール吸収を抑制し、血中コレステロール値を低下させる。副作用も少なくスタチンとの相性が良いので FH 治療薬としてスタチン併用薬として普及している。エゼチミブの急性冠症候群既往患者に対する強化スタチン療法への上乗せ効果が IMPROVE-IT 試験において示された[28]。

ヘテロ FH への治療として陰イオン交換樹脂はスタチン、エゼチミブ併用しその次の併用薬として使用されることが多い。また我が国ではプロブコールが併用されることもある。

スタチンによる LDL-C の低下率は 20% ～ 55% である。この低下は LDL-R 数を上昇させることに起因する[29]。ヘテロ FH 患者の LDL-R 遺伝子の異常を改善することは不可能であるが、スタチンの投与により、もう一方の正常な LDL-R 遺伝子の発現を補強することにより、LDL-R 活性に影響を与えることができる[30]。

スタチンに抗 PCSK9 モノクローナル抗体 evolocumab と併用することで、LDL-C 値の劇的な低下が観察される[31]。また、日常診療において時折遭遇するスタチン不耐症例などでは良い適応となる。隔週に 140mg 皮下注あるいは 1 か月に一度 420mg 皮下注投与するのが一般的である。

更に RNA 干渉を利用して肝臓での PCSK9 の産生を阻害する新しい治療薬として、低分子干渉 RNA（small interfering RNA；siRNA）製剤インクリシラン（inclisiran）[32]が開発され 2021 年米国 FDA で承認された。投与間隔は 90 日に一度あるいは半年に一度の皮下注となる。我が国では現在承認申請中である。

ホモ FH の治療法

ホモ FH 患者では、スタチンや抗 PCSK9 モノクローナル抗体は両薬ともに LDLR 増加による LDL 低下をその機序とするためその効果はやや限定的である。特に LDLR 活性をほとんど持たないタイプでは効果を期待できない。その他の治療として、これまで肝移植や LDL-R 遺伝子治療の導入が試みられてきたが患者の負担が大きく、普及していない。

現在最も確立している治療法が LDL- アフェレーシスである。馬渕らは LDL-R D280Y/D280Y によるホモ FH の男性患者（S.Y.）に、LDL- アフェレーシスによる治療を 35 年以上継続した[16]。重度の黄色腫症は急速に縮小し（図 4）頻繁に起きていた狭心症発作はほとんど消失した[16]。

承認されているその他の治療薬として、ミクロソームトリグリセリド転送蛋白（MTP）阻害剤ロミタピド[33, 34]がある。MTP は小腸でのカイロミクロン形成や肝臓での超低密度リポ蛋白の形成に必須である。投与により血漿コレステロールは低下するが、その作用機序から脂肪肝や下痢が生じることがあり厳格な脂肪制限が必要である[35]。

図 4　男性ホモ FH 患者における LDL アフェレーシス前と開始 3 年後の黄色腫の変化
文献 16 より引用

最近では、注射製剤 angiopoietin-like 3 protein inhibitors (ANGPTL3 阻害薬 evinacumab) [36] が米国 FDA に 2021 年承認、国内は治験終了済みで申請中である。

FH に起因する死亡原因、死亡年齢とスタチンの影響

馬渕らはスタチン以前（1991 年以前）の時代に、冠動脈疾患 (CAD) の発症を調査した。10 人のホモ FH 患者と 692 人のヘテロ FH 患者を対象に冠動脈疾患（CAD）の発症を調査した。心筋梗塞を発症した患者のうち、男性ヘテロ FH 97 人、女性ヘテロ FH 41 人であった。男性では 30 歳代、女性では 40 歳代に初めて認められた（図 5）。

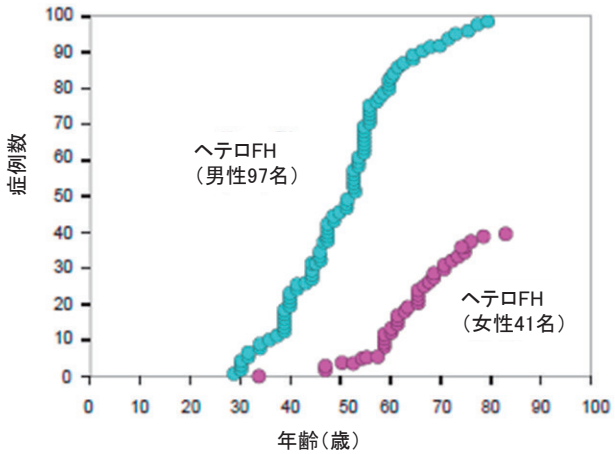


図 5　家族性高コレステロール血症患者における心筋梗塞累積症例数
文献 16 より改変

一方、死亡したヘテロ FH 患者 107 人のうち 74 人（69%）において CAD が死因であった。死亡時の平均年齢は、男性のヘテロ FH では 59 ± 13 歳 (n=62) で、女性のヘテロ FH では 69 ± 9 歳 (n=45) であった（表 3）。一方ホモ FH の死亡年齢は 28 ± 13 歳 (n=7) であった。スタチンは発売以来、ASCVD の予防と治療に大きく貢献しているので FH 患者寿命にどの程度影響したかは極めて興味深い。スタチン前とスタチン時代の FH 患者の寿命の変化を比較した成績がある。ヘテロ FH の死亡時年齢は、スタチン前の 63.3 ± 12.3 歳から 75.9 ± 12.4 歳へと 12.6 歳上昇した（表 4）。一方、ホモ FH 患者の死亡年齢はスタチン前には 28 ± 13 歳であったが、スタチン時代には 59 ± 20 歳と 30 年延びた（表 4）。

表 3　スタチン時代前の FH 患者の死因　文献 16 より改変

	男性ヘテロFH			女性ヘテロFH		
	N	%	死亡年齢	N	%	死亡年齢
動脈硬化性心血管疾患	45	72.6		29	64.4	
心筋梗塞	25	40.3	57±12	20	44.4	70±9
突然死	14	22.6	54±15	6	13.3	69±7
心不全	2	3.2	76±2	3	6.7	68±10
バイパス手術	4	6.5	62±7	0	0	
脳卒中	3	4.8	63±5	7	15.6	71±4
悪性腫瘍	9	14.5	60±9	5	11.1	64±13
他	5	8.1	64±20	4	8.9	73±12
合計	62	100	59±13	45	100	69±9

表 4　スタチン時代前後の FH 患者の平均死亡年齢変化
文献 16 より改変

	M/F	登録年	年齢（登録時）	TC値（登録時）	死亡年	平均年齢（死亡時）
ホモFH						
スタチン前	2/5	1976.6	25.9y	706	1979.0	28.4y
スタチン後	4/3	1985.0	42.9y	621	2001.0	58.7y
						+30.3y
ヘテロFH						
スタチン前	62/46	1980.2	59.5y	357	1984.1	63.3y
スタチン後	51/42	1985.0	57.4y	334	2001.7	75.9y
						+12.6y

FH の治療開始年齢

ホモ FH は 10 代で心不全によって死亡する可能性もあり幼児の時期であろうと診断確定後ただちに治療開始すべきである。

ヘテロ FH では、治療開始年齢に関し従来議論がある。Luirink IK ら [37] は、遺伝学的診断された FH 親とカスケードスクリーニングにより FH と診断された子との予後を約 20 年間のスタチン投与中の追跡調査で比較している。子では 13 歳でスタチン治療開始となり、遅い年齢でスタチン治療開始となった親より心血管イベント非罹患生存率の差が歴然とした（図 6）。多田ら [38] は、治療開始年齢が早い方が良いことを示唆する興味深い複合ヘテロ FH 兄弟例を報告している。二人とも LDLR に（NM_000527.4(LDLR):c.2054C ＞ T（p.Pro685Leu）/ NM_000527.4(LDLR):c.2431A ＞ T（p.Lys811Ter）の複合ヘテロ変異を有していた。兄は 23 歳で LDL アフェレーシス治療を開始したがその後冠動脈イベントを繰り返したが、15 歳から LDL アフェレーシス治療を開始した弟は長期間冠動脈イベントがなかった。

我が国では 10 歳以上小児 FH の脂質低下薬としてピタバスタチンが承認されている。

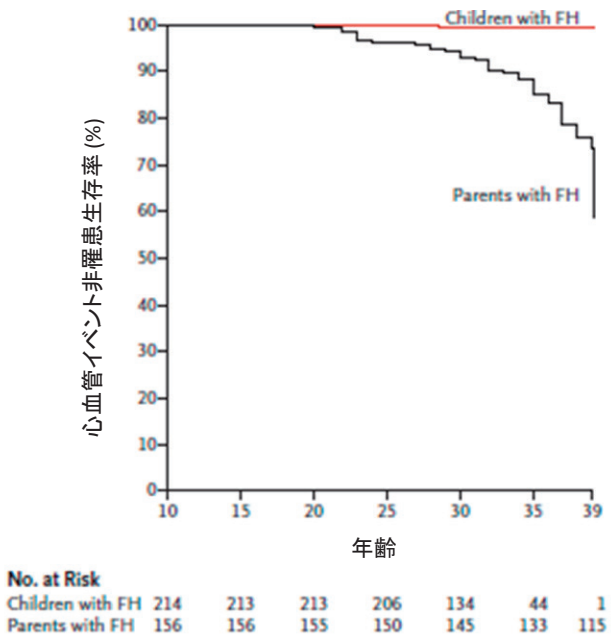


図 6　小児期にスタチン治療を開始した家族性高コレステロール血症（FH）患者と、それよりずっと後にスタチン治療が開始された両親の Kaplan-Meier 曲線
文献 37 より改変

リアルワードでの FH の治療実態について 2022 年、762 例のヘテロ FH と 7 例のホモ FH に対する脂質低下療法（PCSK9 阻害剤は含まない）の有効性および安全性に関するリアルワードでの 4 年間の追跡調査結果が報告された [39]。 殆どの症例で、ASCVD の一次予防および二次予防のためのガイドラインでの血清 LDL-C の目標値が達成されておらず、より積極的な LDL-C 低下と残存リスクの適切な管理が必要であることが示唆された。

2013 年、デンマークの研究者らにより我が国の FH 診断率が 1% 未満と推測する報告 [40] がなされた。スタチン普及により健診やドックでも LDL-C 値が目立たないこと、腱黄色腫がない時点で FH を否定してしまうことなどがその一因として推測される。現在、我が国でも 9 ～ 10 歳の小児を対象としたユニバーサルスクリーニングの手法で小児 FH の早期発見に積極的に取り組む自治体もあり [41]、今後このような動きが高まれば、わが国での FH 診断率の向上へ繋がると期待される。

最後に過去 40 年余りの FH 診療の変遷を示す（表 5）[42]。FH の一般人口における頻度の算出、原因遺伝子、治療法に大きな進歩がみられている。

表 5　家族性高コレステロール血症 (FH) の変遷
文献 42 より改変

	1980's	2020
頻度　ヘテロ	1：500	1：250～300
頻度　ホモ	1：100万人	1：30万人
遺伝形式	常染色体優性	さまざま
遺伝子	LDL-R　アポB	LDL-R　アポB PCSK9　LDLRAP1
臨床徴候	腱黄色腫、角膜輪、眼瞼黄色腫、早発性ASCVD、AS	腱黄色腫、角膜輪、眼瞼黄色腫、早発性ASCVD、AS
診断	臨床診断	臨床診断 DNA
治療法	スタチン、レジン、ナイアシン、アフェレーシス	スタチン、レジン、ナイアシン、アフェレーシス エゼチミブ、ロミタピド、PCSK9阻害薬 mRNA/RNAi、ベンペド酸、エビナクマブ

おわりに

FH は生来 LDL が非常に高く冠動脈疾患ハイリスクである。日常診療で二次性のものではない高コレステロール血症患者に遭遇した時、常に FH を念頭にいれ確定診断へと進める。黄色腫がなくても FH を否定できないことを強調したい。FH と診断したらその子供を対象にカスケードスクリーニングを行い診断し治療の機会を逸しないことが重要である。

[利益相反]
本論文に関する COI 特にありません。

文献

1) Goldstein JL, Hobbs HH and Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In the Metabolic and molecular bases of inherited disease. ed. by Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D, Childs B, Kinzler K and Vogelstein B. McGraw- Hill Professional. 8th ed. 2000
2) Yamakawa S, Kashiwabara M. Relationship between pathogenesis of xanthoma and disturbance of lipid metabolism (in Japanese). Tohoku Igakuzasshi 6: 322-336, 1922
3) Mabuchi H, Tatami R, Haba T, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia in Japan. Am J Med. 65: 290-297, 1978
4) Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat transport in lipoproteins - an integrated approach to mechanisms and disorders. N Engl J Med. 276: 34-42, 94-103, 148-156, 215- 225, 273-281, 1967
5) Brown MS, Goldstein JL. Familial

hypercholesterolemia: defective binding of lipoproteins to cultured fibroblasts associated with impaired regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity. Proc Natl Acad Sci U S A. 71: 788-792, 1974

6) Yamamoto T, Davis CG, Brown MS, et al. The human LDL receptor: a cysteine-rich protein with multiple Alu sequences in its mRNA. Cell. 39: 27-38, 1984

7) Usifo E, Leigh SE, Whittall RA, et al. Low density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment. Ann Hum Genet. 76: 387-401, 2012

8) Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet. 34: 154-156, 2003

9) Mabuchi H, Nohara A, Noguchi T, et al. Genotypic and phenotypic features in homozygous familial hypercholesterolemia caused by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) gain-of-function mutation. Atherosclerosis. 236: 54-61, 2014

10) Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med. 354:1264-1272, 2006

11) Hori M, Takahashi A, Son C, et al. The first Japanese cases of familial hypercholesterolemia due to a known pathogenic APOB gene variant, c.10580 G>A: p.(Arg3527Gln). J Clin Lipidol. 14:482-486, 2020

12) Harada-Shiba M, Takagi A, Miyamoto Y, et al. Clinical features and genetic analysis of autosomal recessive hypercholesterolemia. J Clin Endocrinol Metab. 88: 2541-2547, 2003

13) Tada H, Kawashiri MA, Ohtani R, et al. A novel type of familial hypercholesterolemia: double heterozygous mutations in LDL receptor and LDL receptor adaptor protein 1 gene. Atherosclerosis.219: 663-666, 2011

14) Tada H, Hori M, Matsuki K, et al. Achilles Tendon Thickness Assessed by X-ray Predicting a Pathogenic Mutation in Familial Hypercholesterolemia Gene. J Atheroscler Thromb. 29: 816-824, 2022

15) Raal FJ, Sjouke B, Hovingh GK, Isaac BF. Phenotype diversity among patients with homozygous familial hypercholesterolemia: A cohort study Atherosclerosis. 248: 238-244, 2016

16) Mabuchi H : J Atheroscler Thromb, 24: 189-207, 2017

17) Tada H, Kojima N, Yamagami K, et al. Effects of Different Types of Pathogenic Variants on Phenotypes of Familial Hypercholesterolemia. Front Genet.13: 872056.2022

18) Doi T, Hori M, Harada-Shiba M, et al. Patients With LDLR and PCSK9 Gene Variants Experienced Higher Incidence of Cardiovascular Outcomes in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. J Am Heart Assoc. 10:e018263. 2021

19) Yu W, Nohara A, Higashikata T, et al. Molecular genetic analysis of familial hypercholesterolemia: spectrum and regional difference of LDL receptor gene mutations in Japanese population. Atherosclerosis.165: 335-42,2002. Erratum in: Atherosclerosis. 174: 399-400, 2004

20) Nohara A, Yagi K, Inazu A, et al. Absence of familial defective apolipoprotein B-100 in Japanese patients with familial hypercholesterolaemia. Lancet. 345: 1438, 1995

21) Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 34: 3478-3490a, 2013

22) Nanchen D, Gencer B, Auer R, et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in patients with acute coronary syndromes. Eur Heart J. 36: 2438-2445.2015

23) Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. J Lipid Res. 33:1569-1582, 1992

24) Yamamoto A, Sudo H, Endo A. Therapeutic effects of ML-236B in primary hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 35:259-266, 1980

25) Mabuchi H, Haba T, Tatami R, et al. Effect of an inhibitor of 3-hydroxy-3-methyglutaryl coenzyme A reductase on serum lipoproteins and ubiquinone-10-levels in patients with familial hypercholesterolemia. N Engl J Med. 305: 478-482, 1981

26) Brown MS, Goldstein JL. Lowering plasma cholesterol by raising LDL receptors. N Engl J Med 305: 515-517, 1981
27) Mabuchi H, Sakai T, Sakai Y, et al. Reduction of serum cholesterol in heterozygous patients with familial hypercholesterolemia. Additive effects of compactin and cholestyramine. N Engl J Med. 308: 609-613, 1983
28) Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 372: 2387-2397, 2015
29) Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. N Engl J Med. 366: 1108-1118, 2012
30) Young SG, Fong LG. Lowering plasma cholesterol by raising LDL receptors--revisited. N Engl J Med. 366: 1154-1155, 2012
31) Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. Lancet. 390: 1962-1971, 2017
32) Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med. 382:1507-1519, 2020
33) Rader DJ, Kastelein JJ. Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Circulation. 129: 1022-1032, 2014
34) Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al.Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. Lancet. 381:40-46, 2013
35) Mabuchi H, Nohara A. MTP inhibitor for treating severe LDL -cholesterolemia. Clin Lipidol 8: 387-389, 2013
36) Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 383: 711-720, 2020
37) Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 381: 1547-1556, 2019
38) Tada H, Usui S, Sakata K, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Level cannot be too Low: Considerations from Clinical Trials, Human Genetics, and Biology. J Atheroscler Thromb. 27: 489-498, 2020
39) Yamashita S, Masuda D, Harada-Shiba M, et al. Effectiveness and Safety of Lipid-Lowering Drug Treatments in Japanese Patients with Familial Hypercholesterolemia: Familial Hypercholesterolemia Expert Forum (FAME) Study. J Atheroscler Thromb. 29: 608-638, 2022
40) Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 34: 3478-3490a, 2013
41) Matsunaga K, Mizobuchi A, Ying Fu H, Ishikawa S, Tada H, Kawashiri MA, Yokota I, Sasaki T, Ito S, Kunikata J, Iwase T, Hirao T, Yokoyama K, Hoshikawa Y, Fujisawa T, Dobashi K, Kusaka T, Minamino T. Universal Screening for Familial Hypercholesterolemia in Children in Kagawa, Japan. J Atheroscler Thromb. 29: 839-849,2022
42) Hegele RA 2020 FH Global Summit Session 1 The Future of Genetics and Heart Disease

JCVA 研究会報告

2022年1月27日（木）
日本ベーリンガーインゲルハイム(株)
京滋北陸支店より Web 配信

第7回COPD・CKD・糖尿病と心血管疾患研究会

参加者

座長　松原 欣也　先生　（まつばらクリニック 院長）

演者　美馬　晶　先生　（大阪医科薬科大学 腎臓内科 教授）

特別講演

座長　佐田 政隆　先生　（徳島大学大学院医歯薬学研究部 循環器内科学分野 教授）

演者　伊藤　浩　先生　（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 循環器内科学 教授）

Keynote Lecture Ⅰ

座長：松原 欣也 先生（まつばらクリニック 院長）

腎症を合併した2型糖尿病治療を再考する ～高齢化が進む未来へ向けて～

演者：美馬　晶 先生
大阪医科薬科大学 腎臓内科 教授

SGLT2 阻害薬による腎保護作用を示す大規模臨床試験が報告されている。empagliflozin を高い心血管イベント発症リスクを有する 2 型糖尿病患者に投与した EMPA-REG OUTCOME において empagliflozin は著明な心血管病関連死抑制と eGFR 保持、アルブミン尿抑制といった腎保護作用を示した。また、canagliflozin による CANVAS Program、dapagliflozin による DECLARE-TIMI58、さらに顕性アルブミン尿を有する DKD 患者を対象とした CLEDENCE の結果を鑑みると SGLT2 阻害薬による腎保護作用は確かなものである。さらに非糖尿病患者が半数近くエントリーされた dapagliflozin を用いた DAPA-CKD の結果は SGLT2 阻害薬による腎保護作用は血糖非依存的である可能性を示唆する。同様に非糖尿病患者が多く含まれる EMPEROR-reduced, DAPA-HF は HFrEF における SGLT2 阻害薬の有効性を示した。これらの試験における eGFR 低下速度は empagliflozin あるいは dapagliflozin 群においてプラセボ群に比して小さいことから、SGLT2 阻害薬による腎保護作用が心不全の抑制に寄与していると考えられる。

高齢化に伴い CKD, 心不全パンデミックが予想される中、一連の SGLT2 阻害薬による心・腎に対する保護作用が明らかにされた結果はこれらの治療に対して一筋の光明をもたらした。

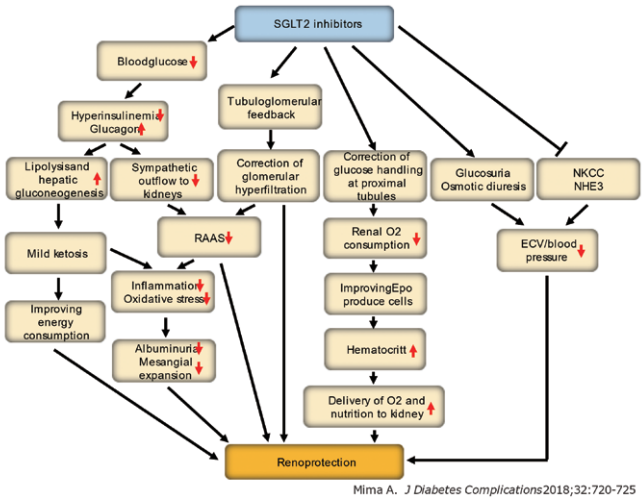


図 1　SGLT2 阻害薬による腎保護作用メカニズム

共催：認定 NPO 法人日本心血管協会／京都府医師会／京都循環器医会日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 / 日本イーライリリー株式会社

特別講演

座長：佐田 政隆 先生（徳島大学大学院医歯薬学研究部 循環器内科学分野 教授）

SGLT2 阻害薬から心不全を考える

演者：伊藤　浩 先生
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 循環器内科学 教授

SGLT2 阻害薬の作用機序は近位尿細管における Na^+ とグルコースの再吸収を抑制するというシンプルなものである。にもかかわらず、糖尿病治療薬から心不全治療に有効であることがわかり、心不全の発症機序に関して再考するきっかけとなった (inverse translational research)。現在 SGLT2 阻害薬の心不全に対する作用機序として以下のものがあげられている。

1. Na 利尿・浸透圧利尿
2. 血圧低下
3. 心筋エネルギー代謝改善
4. 交感神経抑制
5. 心臓 Na^+/H^+ exchanger 抑制
6. RAA 系抑制
7. 炎症抑制・炎症鎮静化
8. エリスロポエチン増加と貧血改善
9. 血管機能改善
10. Autophagy と lysosomal degradation の亢進
11. 体重減少と心膜脂肪減少
12. 心臓リモデリング抑制、心肥大の退縮

心不全に対する SGLT2 阻害薬の作用機序に関しては今後新たな展開が期待されるが、心不全患者が増加している臨床現場では既に必須の薬剤である。

JCVA 研究会報告

2022年8月4日（木）
興和株式会社
京都支店より WEB 配信

第10回脂質・糖代謝異常と心血管疾患
～最新知見とホットトピックス～

参加者

学術情報提供　興和株式会社 京都支店

招請講演①

座長　**沢村 達也** 先生　（信州大学 医学部 分子病態学教室 教授）

演者　**吉田 雅幸** 先生　（東京医科歯科大学大学院 先進倫理医科学分野 教授
認定 NPO 法人日本心血管協会（JCVA）副理事長）

招請講演②

座長　**佐田 政隆** 先生　（徳島大学大学院医歯薬学研究部 循環器内科学分野 教授
認定 NPO 法人日本心血管協会（JCVA）副理事長）

演者　**木庭 新治** 先生　（昭和大学歯学部全身管理歯科学講座総合内科学部門
兼担昭和大学医学部内科学講座循環器内科学部門 教授）

招請講演③

座長　**野出 孝一** 先生　（佐賀大学医学部内科学講座 主任教授）

演者　**斯波真理子** 先生　（大阪医科薬科大学病院 循環器センター 特務教授）

Closing remarks　**古川 啓三** 先生　（京都田辺中央病院 院長（京都循環器医会 会長））

招請講演①

座長：沢村 達也 先生（信州大学 医学部 分子病態学教室 教授）

動脈硬化症病態メカニズムの最新知見と改訂ガイドライン

演者：吉田 雅幸 先生
東京医科歯科大学大学院 先進倫理医科学分野 教授
認定 NPO 法人日本心血管協会（JCVA）副理事長

世界に類をみない超高齢社会を迎えて日本において、アンチエイジングによる老化防止、健康寿命延長の実現における動脈硬化性疾患の予防は最重要課題である。動脈硬化性疾患は高齢者の主たる死因であるだけでなく、それらの後遺症による ADL・QOL の低下も健康寿命延長の阻害因子となる。

2022 年に日本動脈硬化学会が提示した「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」では 20-30％の LDL-C 低下を目標のひとつとしているが、実際に減少する心血管イベントは 30％程度にすぎず、いわゆる残余リスク対策が重要となる。この、残余リスクとして食後高脂血症に注目が集まっている。空腹時トリグリセリド（TG）値が正常範囲内であっても、代謝異常が存在する、TG 含有リポ蛋白であるレムナント様リポ蛋白コレステロール（RLP-C）の上昇や small dense LDL(sdLDL) の上昇が起こる。これらの脂質成分は単なる脂質マーカーではなく実際に動脈硬化惹起性や炎症惹起性が高い。

本講演では、2022 年ガイドラインの重要ポイントと脂質異常を背景とした動脈硬化炎症病態のメカニズムについての再診知見と紹介する。

共催：京都府医師会／京都循環器医会／認定 NPO 法人 日本心血管協会（JCVA）／興和株式会社

招請講演②

座長：佐田 政隆 先生（徳島大学大学院医歯薬学研究部 循環器内科学分野 教授
認定 NPO 法人日本心血管協会（JCVA）副理事長）

冠動脈疾患の超悪玉コレステロール small dense LDL と中性脂肪

演者：木庭 新治 先生
昭和大学歯学部全身管理歯科学講座総合内科学部門
兼担昭和大学医学部内科学講座循環器内科学部門 教授

LDL の中で、比重が重く粒子径の小さい small dense LDL (sdLDL) は、① LDL 受容体との結合親和性が低く、循環血中滞在時間が長い。②動脈壁への透過性が高く、蓄積しやすい。③被酸化性、被糖化性が高く、陰性荷電 LDL が豊富など様々な機序により動脈硬化惹起性が高い。LDL 粒子径測定の標準法は非変性ゲル電気泳動法である。我々は冠動脈疾患 (CAD) と健康人の症例対照研究で、sdLDL の定性評価に基づき CAD では、① 病型や糖尿病の合併に関わらず、sdLDL が優位である。② VLDL と sdLDL 分画が多い。③糖代謝異常や食後高脂血症と sdLDL が関連することなどを報告した。

デンカ株式会社が開発した sdLDL コレステロール (sdLDL-C) 定量法を用いて sdLDL-C と LDL-C から sdLDL-C を引いて算出した large buoyant LDL (lbLDL)-C を比較した。急性冠症候群 (ACS) では LDL-C と sdLDL-C が健康人に比し有意に高値であったが lbLDL-C は同等であった。安定 CAD では LDL-C は同等、lbLDL-C はむしろ低値で、臨床的および冠動脈造影上の重症例ほど sdLDL-C が有意に高値であった。その後同じ sdLDL-C 定量法を用いた国内外の複数の疫学研究で、sdLDL-C 高値が CAD 発症を予知したことが示された。

ACS 発症時の冠動脈吸引血清を用いて超遠心法により LDL 画分を回収し、陰イオン交換カラムでさらに分画した。健康人に比し、ACS では陰性荷電 LDL と酸化脂質が約 3 倍多かった。光干渉断層法 (OCT) を用いて脂質低下薬未服用の ACS 患者の冠動脈病変と sdLDL-C との関連を検証した。冠動脈内皮被膜の正常例に比し、plaque rupture 例や Plaque erosion でも脂質成分の豊富な例では sdLDL-C が有意に高値であった。プラーク内のコレステロール結晶の存在やマクロファージの蓄積の増加と sdLDL-C が有意に関連した。重症冠動脈プラークに sdLDL-C が強く関与した。安定 CAD での sdLDL-C 高値が将来の心血管イベント発症や冠動脈病変の早期の進行を予知したことを報告し、後に中国からの研究でも確認された。

トリグリセライド (TG) 高値と CAD 発症との因果関係は複数のメンデルランダム化解析で示されている。アポリポ蛋白 B の濃度で換算すると、LDL-C 低下量の 5 倍の TG 低下量は同等の CAD リスク抑制が示された。sdLDL の生成には TG の代謝障害が強く関与する。TG と LDL-C の両者と正相関する sdLDL-C は最も重要な CAD の危険因子で、超悪玉コレステロールである。

招請講演③

座長：野出 孝一 先生（佐賀大学医学部内科学講座 主任教授）

動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 ～家族性高コレステロール血症の変更点～

演者：斯波 真理子 先生
大阪医科薬科大学病院 循環器センター 特務教授

家族性高コレステロール血症（Familial Hypercholesterolemia : FH）は、高 LDL コレステロール（LDL-C）血症、早発性冠動脈疾患、皮膚 / 腱黄色腫を 3 主徴とする遺伝性疾患である。FH のほとんどは常染色体性顕性（優性）遺伝形式をとる。FH は冠動脈疾患の罹患頻度が極端に高く、FH ヘテロ接合体では未治療の男性で 30 ～ 50 歳、女性で 50 ～ 70 歳の間に心筋梗塞や狭心症などの冠動脈疾患を発症することが多い。そのため、早期診断と厳格なリスクコントロールによる動脈硬化の発症・進展の予防がきわめて重要である。

動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 では、FH の診断基準として、アキレス腱の厚さの最適化、エコーでの測定が加わり、FH を強く疑う群が設置された。

1）LDL-C 値 180mg/dL 以上、
2）腱黄色腫あるいは皮膚結節性黄色腫（アキレス腱肥厚はX線撮影により男性 8.0 mm 以上、女性 7.5 mm 以上、あるいは超音波により男性 6.0 mm 以上、女性 5.5 mm 以上にて診断する。）
3）FH あるいは早発性冠動脈疾患の家族歴（第一度近親者）の 2 項目以上を満たす場合に診断される。

また、今回より、2 項目以上を満たさない場合でも、LDL-C が 250 mg/dL 以上の場合、あるいは 2 または 3 を満たし LDL-C が 160 mg/dL 以上の場合は FH を強く疑う、FH 病原性遺伝子変異がある場合は FH と診断する、が加わった。FH を強く疑う場合、FH に準じた治療を推奨している。FH ヘテロ接合体の治療は、生活習慣改善、適正体重の指導と同時に脂質低下療法を開始し、LDL-C 値の管理目標値は、一次予防で 100mg/dL 未満、二次予防で 70mg/dL 未満とされた。

小児では、

1）LDL-C 値 140mg/dL 以上
2）FH の家族歴
3）親の LDL-C が 180mg/dL 以上、または早発性冠動脈疾患の家族歴

となり、1 と 2 で FH、1 と 3 で FH 疑い、本人の LDL-C が 180mg/dL 以上の場合、FH と診断、1 のみでも 250mg/dL 以上は FH,180mg/dL 以上は FH 疑いと診断する、となった。小児の FH または FH 疑いの場合、10 歳以上で、LDL-C 値が 180mg/dL 以上で、生活習慣の改善にても LDL-C が 180mg/dL 以上が持続する場合、薬物療法開始を検討すること、第一選択薬はスタチンであるとされた。

認定特定非営利活動法人　日本心血管協会 定款

第１章　総則

（名称）
第１条 この法人は、認定特定非営利活動法人日本心血管協会（Japan Cardiovascular Association）という。

（事務所）
第２条 この法人は、主たる事務所を京都府京都市伏見区深草枯木町15番地ルミエール藤ノ森407に置く。

第２章　目的及び事業

（目的）
第３条 この法人は、心臓血管系疾患の薬物療法の研究及び医療従事者への教育、ならびに心臓血管疾患についての一般市民への啓発と予防に関する事業を推進し、国際交流を深めることにより、我が国における心臓血管系疾患の予防医学及び薬物療法の進歩普及に貢献し、国際的レベルでの健康増進及び医療の発展に寄与することを目的とする。

（特定非営利活動の種類）
第４条　この法人は、前条の目的を達成するため、次に掲げる種類の特定非営利活動を行う。
⑴保健、医療又は福祉の増進を図る活動
⑵社会教育の推進を図る活動
⑶学術、文化、芸術又はスポーツの振興を図る活動
⑷国際協力の活動
⑸科学技術の振興を図る活動

（事業）
第５条　この法人は、第３条の目的を達成するため、特定非営利活動に係る事業として、次の事業を行う。
①心臓血管系疾患の薬物療法に関する学術集会、研究会、教育研修会及び市民公開講座の開催
②心臓血管系疾患の薬物療法に関する情報提供及び情報伝達のためのホームページ運営事業
③その他、この法人の目的を達成するために必要な事業

第３章　会員

（種別）
第６条　この法人の会員は、次の２種とし、正会員をもって特定非営利活動促進法（以下「法」という。）上の社員とする。
⑴　正会員　この法人の目的に賛同して入会した個人及び団体。なお、正会員のうち、この法人の発展に多年の著しい功労のあった学識経験者で総会において承認された

者を特別名誉会員とする。
(2) 賛助会員　この法人の活動を賛助するために入会した個人及び団体

（入会）
第７条　会員の入会について、特に条件は定めない。
２　会員として入会しようとするものは、会員の種別を記載した入会申込書により、理事長に申し込むものとし、理事長は、正当な理由がない限り、入会を認めなければならない。
３　理事長は、前項のものの入会を認めないときは、速やかに、理由を付した書面をもって本人にその旨を通知しなければならない。

（会費）
第８条 会員は、総会において別に定める会費を納入しなければならない。

（会員の資格の喪失）
第９条　会員が次の各号の一に該当するに至ったときは、その資格を喪失する。
(1) 退会届の提出をしたとき。
(2) 本人が死亡し、又は会員である団体が消滅したとき。
(3) 継続して３年以上会費を滞納したとき。
(4) 除名されたとき。

（退会）
第 10 条 会員は、理事長が別に定める退会届を理事長に提出して、任意に退会することができる。

（除名）
第 11 条 会員が次の各号の一に該当するに至ったときは、総会の議決により、これを除名することができる。この場合、その会員に対し、議決の前に弁明の機会を与えなければならない。
(1) この定款に違反したとき。
(2) この法人の名誉を傷つけ、又は目的に反する行為をしたとき。

（拠出金品の不返還）
第 12 条 既納の会費及びその他の拠出金品は、返還しない。

第４章　役員及び職員

（種別及び定数）
第 13 条 この法人に次の役員を置く。
(1) 理　事　３人以上２０人以内
(2) 監　事　１人以上３人以内
２　理事のうち、１人を理事長、５人以内を副理事長とする。

（選任等）
第 14 条 理事及び監事は、総会において選任する。
２　理事長及び副理事長は、理事会において選任する。

３　役員のうちには、それぞれの役員について、その配偶者若しくは３親等以内の親族が１人を超えて含まれ、又は当該役員並びにその配偶者及び３親等以内の親族が役員の総数の３分の１を超えて含まれることになってはならない。
４　監事は、理事又はこの法人の職員を兼ねることができない。

（職務）
第 15 条 理事長は、この法人を代表し、その業務を総理する。
２　理事長以外の理事は、この法人の業務について、この法人を代表しない。
３　副理事長は、理事長を補佐し、理事長に事故あるとき又は理事長が欠けたときは、理事長があらかじめ指名した順序によって、その職務を代行する。
４　理事は、理事会を構成し、この定款の定め及び理事会の議決に基づき、この法人の業務を執行する。
５　監事は、次に掲げる職務を行う。
(1) 理事の業務執行の状況を監査すること。
(2) この法人の財産の状況を監査すること。
(3) 前２号の規定による監査の結果、この法人の業務又は財産に関し不正の行為又は法令若しくは定款に違反する重大な事実があることを発見した場合には、これを総会又は所轄庁に報告すること。
(4) 前号の報告をするため必要がある場合には、総会を招集すること。
(5) 理事の業務執行の状況又はこの法人の財産の状況について、理事に意見を述べ、若しくは理事会の招集を請求すること。

（任期等）
第 16 条 役員の任期は、１年とする。ただし、再任を妨げない。
２　前項の規定にかかわらず、総会で後任の役員が選任されていない場合に限り、任期の末日後最初の総会が終結するまでその任期を伸長する。
３　補欠のため、又は増員によって就任した役員の任期は、それぞれの前任者又は現任者の任期の残存期間とする。
４　役員は、辞任又は任期満了後においても、後任者が就任するまでは、その職務を行わなければならない。
（欠員補充）
第 17 条 理事又は監事のうち、その定数の３分の１を超える者が欠けたときは、遅滞なくこれを補充しなければならない。

（解任）
第 18 条 役員が次の各号の一に該当するに至ったときは、総会の議決により、これを解任することができる。この場合、その役員に対し、議決する前に弁明の機会を与えなければならない。
(1) 心身の故障のため、職務の遂行に堪えないと認められるとき。
(2) 職務上の義務違反その他役員としてふさわしくない行為があったとき。

（報酬等）
第 19 条 役員は、無報酬とする。
２　役員には、その職務を執行するために要した費用を弁償することができる。
３　前２項に関し必要な事項は、総会の議決を経て、理事長が別に定める。

（職員）
第 20 条 この法人に、事務局長その他の職員を置くことができる。

２　職員は、理事長が任免する。

第５章　総会

（種別）
第 21 条 この法人の総会は、通常総会及び臨時総会の２種とする。

（構成）
第 22 条 総会は、正会員をもって構成する。

（権能）
第 23 条 総会は、以下の事項について議決する。
(1) 定款の変更
(2) 解散
(3) 合併
(4) 事業計画及び活動予算並びにその変更
(5) 事業報告及び活動決算
(6) 役員の選任又は解任及び職務
(7) 特別名誉会員の承認
(8) 会費の額
(9) 借入金（その事業年度内の収益をもって償還する短期借入金を除く。第５０条において同じ。）その他新たな義務の負担及び権利の放棄
(10) 事務局の組織及び運営
(11) その他運営に関する重要事項

（開催）
第 24 条 通常総会は、毎年１回開催する。
２　臨時総会は、次の各号の一に該当する場合に開催する。
(1) 理事会が必要と認め招集の請求をしたとき。
(2) 正会員総数の５分の１以上から会議の目的である事項を記載した書面又は電磁的方法をもって招集の請求があったとき。
(3) 第１５条第５項第４号の規定により、監事から招集があったとき。

（招集）
第 25 条 総会は、前条第２項第３号の場合を除き、理事長が招集する。
２　理事長は、前条第２項第１号及び第２号の規定による請求があったときは、その日から９０日以内に臨時総会を招集しなければならない。
３　総会を招集するときは、会議の日時、場所、目的及び審議事項を記載した書面又は電磁的方法により、少なくとも５日前までに通知しなければならない。

（議長）
第 26 条 総会の議長は、理事長とする。

（定足数）
第 27 条 総会は、正会員総数の５分の１以上の出席がなければ開会することができない。

（議決）
第 28 条 総会における議決事項は、第２５条第３項の規定によってあらかじめ通知した事

項とする。
２　総会の議事は、この定款に規定するもののほか、出席した正会員の過半数をもって決し、可否同数のときは、議長の決するところによる。
３　理事又は社員が総会の目的である事項について提案した場合において、社員の全員が書面又は電磁的記録により同意の意思表示をしたときは、当該提案を可決する旨の社員総会の決議があったものとみなす。

（表決権等）
第 29 条 各正会員の表決権は、平等とする。
２　やむを得ない理由のため総会に出席できない正会員は、あらかじめ通知された事項について書面若しくは電磁的方法をもって表決し、又は他の正会員を代理人として表決を委任することができる。
３　前項の規定により表決した正会員は、第２７条、第２８条第２項、第３０条第１項第２号及び第５１条の適用については、総会に出席したものとみなす。
４　総会の議決について、特別の利害関係を有する正会員は、その議事の議決に加わることができない。

（議事録）
第 30 条 総会の議事については、次の事項を記載した議事録を作成しなければならない。
(1) 日時及び場所
(2) 正会員総数及び出席者数（書面若しくは電磁的方法による表決者又は表決委任者がある場合にあっては、その数を付記すること。）
(3) 審議事項
(4) 議事の経過の概要及び議決の結果
(5) 議事録署名人の選任に関する事項
２　議事録には、議長及びその会議において選任された議事録署名人 1 人以上が署名、押印しなければならない。
３　前２項の規定に関わらず、正会員全員が書面又は電磁的記録により同意の意思表示をしたことにより、総会の決議があったとみなされた場合においては、次の事項を記載した議事録を作成しなければならない。
(1) 総会の決議があったものとみなされた事項の内容
(2) 前号の事項の提案をした者の氏名又は名称
(3) 総会の決議があったものとみなされた日
(4) 議事録の作成を行った者の氏名

第６章　理事会

（構成）
第 31 条 理事会は、理事をもって構成する。
２　監事及び特別名誉会員（理事である特別名誉会員を除く。）は、理事会に出席して発言することができる。ただし、表決件は有しないものとする。

附則
この定款変更認証の日から施行する。

（権能）
第 32 条 理事会は、この定款で定めるもののほか、次の事項を議決する。
(1) 総会に付議すべき事項

(2) 総会の議決した事項の執行に関する事項
(3) その他総会の議決を要しない会務の執行に関する事項

（開催）
第 33 条 理事会は、次の各号の一に該当する場合に開催する。
(1) 理事長が必要と認めたとき。
(2) 理事総数の過半数以上から会議の目的である事項を記載した書面をもって招集の請求があったとき。
(3) 第１５条第５項第５号の規定により、監事から招集の請求があったとき。
（招集）
第 34 条 理事会は、理事長が招集する。
２　理事長は、前条第２号及び第３号の規定による請求があったときは、その日から３０日以内に理事会を招集しなければならない。
３　理事会を招集するときは、会議の日時、場所、目的及び審議事項を記載した書面又は電磁的方法により、少なくとも５日前までに通知しなければならない。

（議長）
第 35 条 理事会の議長は、理事長がこれに当たる。

（議決）
第 36 条 理事会における議決事項は、第３４条第３項の規定によってあらかじめ通知した事項とする。
２　理事会の議事は、理事総数の過半数をもって決し、可否同数のときは、議長の決するところによる。
３　理事長が理事会の目的である事項について提案した場合において、理事の全員が書面又は電磁的方法により同意の意思表示をしたときは、当該提案を可決する旨の理事会の決議があったものとみなす。

（表決権等）
第 37 条 各理事の表決権は、平等とする。
２　やむを得ない理由のため理事会に出席できない理事は、あらかじめ通知された事項について書面又は電磁的方法をもって表決することができる。
３　前項の規定により表決した理事は、前条第２項及び次条第１項第２号の適用については、理事会に出席したものとみなす。
４　理事会の議決について、特別の利害関係を有する理事は、その議事の議決に加わることができない。

（議事録）
第 38 条 理事会の議事については、次の事項を記載した議事録を作成しなければならない。
(1) 日時及び場所
(2) 理事総数、出席者数及び出席者氏名（書面又は電磁的方法による表決者にあっては、その旨を付記すること。）
(3) 審議事項
(4) 議事の経過の概要及び議決の結果
(5) 議事録署名人の選任に関する事項
２　議事録には、議長及びその会議において選任された議事録署名人 1 人以上が署名、押印しなければならない。
３　前２項の規定に関わらず、理事全員が書類又は電磁的記録により同意の意思表示を

したことにより、理事会の決議があったとみなされた場合においては、次の事項を記載した議事録を作成しなければならない。
（1）理事会の決議があったものとみなされた事項の内容
（2）前号の事項の提案をした者の氏名又は名称
（3）理事会の決議があったものとみなされた日
（4）議事録の作成を行った者の氏名

第７章　資産及び会計

（資産の構成）
第 39 条 この法人の資産は、次の各号に掲げるものをもって構成する。
(1) 設立当初の財産目録に記載された資産
(2) 会費
(3) 寄附金品
(4) 財産から生じる収益
(5) 事業に伴う収益
(6) その他の収益

（資産の区分）
第 40 条 この法人の資産は、特定非営利活動に係る事業に関する資産の１種とする。

（資産の管理）
第 41 条 この法人の資産は、理事長が管理し、その方法は、総会の議決を経て、理事長が別に定める。

（会計の原則）
第 42 条 この法人の会計は、法第２７条各号に掲げる原則に従って行うものとする。

（会計の区分）
第 43 条 この法人の会計は、特定非営利活動に係る事業に関する会計の１種とする。

（事業計画及び予算）
第 44 条 この法人の事業計画及びこれに伴う活動予算は、理事長が作成し、総会の議決を経なければならない。

（暫定予算）
第 45 条 前条の規定にかかわらず、やむを得ない理由により予算が成立しないときは、理事長は、理事会の議決を経て、予算成立の日まで前事業年度の予算に準じ収益費用を講じることができる。
２　前項の収益費用は、新たに成立した予算の収益費用とみなす。

（予備費の設定及び使用）
第 46 条 予算超過又は予算外の支出に充てるため、予算中に予備費を設けることができる。
２　予備費を使用するときは、理事会の議決を経なければならない。

（予算の追加及び更正）

第 47 条 予算成立後にやむを得ない事由が生じたときは、総会の議決を経て、既定予算の追加又は更正をすることができる。

（事業報告及び決算）

第 48 条 この法人の事業報告書、活動計算書、貸借対照表及び財産目録等の決算に関する書類は、毎事業年度終了後、速やかに、理事長が作成し、監事の監査を受け、総会の議決を経なければならない。

２　決算上剰余金を生じたときは、次事業年度に繰り越すものとする。

（事業年度）

第 49 条 この法人の事業年度は、毎年４月１日に始まり翌年３月３１日に終わる。

（臨機の措置）

第 50 条 予算をもって定めるもののほか、借入金の借入れその他新たな義務の負担をし、又は権利の放棄をしようとするときは、総会の議決を経なければならない。

第８章　定款の変更、解散及び合併

（定款の変更）

第 51 条 この法人が定款を変更しようとするときは、総会に出席した正会員の４分の３以上の多数による議決を経、かつ、法第２５条第３項に規定する以下の事項を変更する場合、所轄庁の認証を得なければならない。

(1) 目的
(2) 名称
(3) その行う特定非営利活動の種類及び当該特定非営利活動に係る事業の種類
(4) 主たる事務所及びその他の事務所の所在地（所轄庁変更を伴うものに限る。）
(5) 社員の資格の得喪に関する事項
(6) 役員に関する事項（役員の定数に関する事項を除く）
(7) 会議に関する事項
(8) その他の事業を行う場合における、その種類その他当該その他の事業に関する事項
(9) 解散に関する事項（残余財産の帰属すべき事項に限る）
(10) 定款の変更に関する事項

（解散）

第 52 条 この法人は、次に掲げる事由により解散する。

(1) 総会の決議
(2) 目的とする特定非営利活動に係る事業の成功の不能
(3) 正会員の欠亡
(4) 合併
(5) 破産手続き開始の決定
(6) 所轄庁による設立の認証の取消し

２　前項第１号の事由によりこの法人が解散するときは、正会員総数の４分の３以上の承諾を得なければならない。

３　第１項第２号の事由により解散するときは、所轄庁の認定を得なければならない。

（残余財産の帰属）

第 53 条 この法人が解散（合併又は破産による解散を除く。）したときに残存する財産は、法第１１条第３項に掲げる者のうち、総会で議決したものに譲渡するものとする。

（合併）
第 54 条 この法人が合併しようとするときは、総会において正会員総数の４分の３以上の多数による議決を経、かつ、所轄庁の認証を得なければならない。

第９章　公告の方法

（公告の方法）
第 55 条 この法人の公告は、この法人の掲示場に掲示するとともに、官報に掲載して行う。ただし、法第 28 条の 2 第 1 項に規定する貸借対照表の公告については、この法人のホームページに掲載して行う。

第 10 章　雑則

（細則）
第 56 条 この定款の施行について必要な細則は、理事会の議決を経て、理事長がこれを定める。

附　則

１　この定款は、この法人の成立の日から施行する。
２　この法人の設立当初の役員は、次に掲げる者とする。

理事長	長谷川　浩二
副理事長	佐田　政
理事	吉田　雅幸
理事	沢村　達也
理事	池田　　徳
理事	野出　孝一
監事	森本　達也

３　この法人の設立当初の役員の任期は、第１６条第１項の規定にかかわらず、成立の日から 2013 年 5 月 31 日までとする。
４　この法人の設立当初の事業計画及び活動予算は、第４４条の規定にかかわらず、設立総会の定めるところによるものとする。
５　この法人の設立当初の事業年度は、第４９条の規定にかかわらず、成立の日からその事業年度末までとする。
６　この法人の設立当初の会費は、第８条の規定にかかわらず、次に掲げる額とする。
(1) 正会員会費
一口　5,000 円（一口以上）
(2) 賛助会員会費
一口　5,000 円（二十口以上）

附則

この定款は、定款変更認証の日から施行する。

附則

この定款は、定款変更認証の日から施行する。

附則

この定款は、定款変更認証の日から施行する。

■ 認定 NPO 法人　日本心血管協会　役員名簿

理事長	池田 隆徳	東邦大学医学部 循環器内科 教授
副理事長	佐田 政隆	徳島大学医学部 循環器内科 教授
	吉田 雅幸	東京医科歯科大学 生命倫理研究センター 教授
	沢村 達也	信州大学医学部 分子病態学教室 教授
	野出 孝一	佐賀大学医学部 循環器内科 教授
理事	中村 真潮	陽だまりの丘なかむら内科　院長
	高橋 尚彦	大分大学循環器内科・臨床検査診断学 教授
	阿古 潤哉	北里大学環器内科学 教授
	室原 豊明	名古屋大学環器内科学 教授
監事	森本 達也	静岡県立大学 薬学部 教授
特別名誉会員	長谷川 浩二	国立病院機構京都医療センター展開医療研究部 部長

入 会 申 込 書

日本心血管協会　理事長　殿

<table>
<tr><td>フリガナ</td><td></td><td></td><td rowspan="2">男
・
女</td><td colspan="2">生年月日</td></tr>
<tr><td>氏　名</td><td></td><td></td><td colspan="2">西暦　　年　　月　　日</td></tr>
<tr><td>卒業校</td><td colspan="2"></td><td colspan="3">卒業年／　西暦　　年卒</td></tr>
<tr><td>自　宅
住　所</td><td colspan="5">〒　　－
都・道
府・県
TEL.　　FAX.</td></tr>
<tr><td colspan="3">勤務先名称:</td><td colspan="3">部署名:
職名:</td></tr>
<tr><td rowspan="2">勤務先
住　所</td><td colspan="5">〒　　－
都・道
府・県
TEL.　　FAX.</td></tr>
<tr><td colspan="5">E-mail:</td></tr>
<tr><td colspan="6">職　種　　1. 医師　2. 薬剤師　3. コ・メディカル(薬剤師以外)
4. 医学・薬学研究者(医師・薬剤師以外)
5. その他(　　)</td></tr>
<tr><td colspan="6">専門分野または興味のある分野(複数回答可)　1. 冠動脈疾患　2. 心不全　3. 高血圧　4. 不整脈　5. 心臓病学一般
6. その他(　　)</td></tr>
</table>

郵送、ファックス、E-mail 添付にて下記までお申し込みください。
〒112-0012　東京都文京区大塚 5-3-13　小石川アーバン 4F　一般社団法人　学会支援機構
JCVA会員管理事務局
Tel: 03-5981-6011　　Fax: 03-5981-6012　　E-mail: j-iscp@asas-mail.jp

個人情報は学会支援機構のプライバシーポリシー
http://www.asas.or.jp/asas_contents/about04.html により、細心の注意を払って管理いたします。

以下は事務局使用欄

受付日

投　稿　規　定

本会誌「心血管薬物療法」は認定特定非営利活動(NPO)法人日本心血管協会の機関誌であり、同法人の定款第 5 条第二項に基づき、心血管薬物療法及び予防医学関連の学術論文と共に、最新の情報を掲載し、日本心血管協会会員を始め、医師、薬剤師、医学研究者などの医療従事者に広く情報提供することを目的とする。

1．本誌への投稿論文の筆頭著者は原則、認定 NPO 法人日本心血管協会の正会員でなければならない。しかし，編集委員長が依頼する原稿に関してはこの限りではない。

2．本誌には学術論文と情報提供主体の報告論文が対象となるが，概ね以下のカテゴリーに分けて受けつける。ただし、他誌に掲載または投稿中のものは受けつけない。

(1)　Review（総説）：一定の視点，一定の論点を持ったレビュー学術論文を採用する。時代のトピックス、最新の研究成果、心血管医学・医療に関する高い識見、新しい考え方等に関する意見を解説する記事などを歓迎する。本誌読者が多職種よりなることから、できるだけわかりやすく解説することを旨とする。

(2)　報告（学会・研究会報告）：心血管協会が主催または共催する学術集会や研究会のまとめ、あるいは国際的学術集会や研究会の発表で速報性のあるものについての報告を採用する。

(3)　その他：学会・研究会の案内や開催記録、研究会抄録意見交換、医療情報（情報と資料、施設紹介、研究室紹介、くすり紹介、図書紹介、国際学会関連の学術情報ならびに関連記事）など読者にとって有用な意見、情報を採用する。学会・研究会案内や開催記録などは編集委員長が認めたものを掲載する。

3. 原稿作成の手引き

(1) 原稿は原則として日本語で、すべて A4 判用紙に Word にて作成する。

(2) タイトル頁：タイトルページには標題、著者名、所属，著者連絡先（電話・FAX 番号、e－mail）を明記する。

(3) 要旨とキーワード：和文の要旨を 300 字以内で、論文の概要が具体的にわかるように書き、和・英のキーワード（5 個程度）を重要な順に列記する。

(4) 利益相反に関する記述：本誌の論文では、利害関係が想定される企業等との関わり（利益相反）について、透明性が確保され、適正に管理されなければならない。このため、必要と考えられる論文には、利益相反状況を記載しなければならない。

(5) 引用文献：文献は引用順とし共著文献の著者名については、5 名以上の場合は 3 名連記のうえ、…ほか、 …et al と記入する。（書式は下記を参照）
また、欧文雑誌の略名は、最近の Index Medius に従う。

●雑誌の場合

番号)著者名 ［姓・名］：論文名.雑誌名 巻数(号数) ：頁〔論文の起始頁ー最終頁], 西暦発行年号

●単行本の場合

番号）著者名 ［姓・名］：書名（編者名）.発行所，発行地，西暦発行年号, p 起始頁ー最終頁

［例］1)井上 栄，坂口正博，住吉慶介ほか：医学のあゆみ 138:251-255，1998

2)Johnson J, Stade BJ, Holzmann B, et al : De novo expression of intercellular-adhesion Molecule 1 in melanoma correlates with increased risk of metastasis. Proc Natl Acad Sci USA 86: 641-644, 1989

3)田中信明：血管壁細胞の代謝と機能（熊野 誠，永井幸雄 編）.メデイカルレビュー社，東京, 1994，p64-66

4)Schulz KH: Allergic Reaction to Drug(de Wick AL ed). Springer-Verlag, Berlin, 1983, p145-14

（6）図表の説明文：図および写真は、番号と図題名を記載する。各図の挿入希望箇所を明確に指示する。

（7）雑誌や単行本に発表された資料を転載する場合：著作権所有者の使用許可書のコピーを添付する。

4　原稿の種類と書き方の指針

（1）原稿の枚数・様式など：

① 本文はワードファイルにて 8,000 字程度（図・表・写真は 400 字に換算）とする。

② 論文要旨は 300 字程度、キーワード 5 個程度とする。

③ 図表は一括して添付し、その標題および説明書きは各図表の下にご記入する（標題および 説明書きは日本語［和文・カタカナ］とする)。また，図・表・写真等の挿入箇所は明確に指示すること。復雑な図（臓器のイラストなど）はなるべく鮮明なものを使用すること。

④ 写真は本書では原則としてカラーで使用する。データにての送付の場合には、350dpi 以上の解像度で、できればパワーポイント保存（不可能な場合は jpeg でも可）での提出であると、印刷物として十分に仕上がる。仕上がりのサイズに特に指定のある場合はその旨を記入すること。

⑤ 図について、出版物からの転載・引用物については、ご送稿前に掲載許可を取得すること。(出典、掲載にあたって版元出版社からの連絡事項等ある場合は明記すること)。

⑥ 薬品名は原則として一般名をカタカナで記入すること。商品薬品名を使用の際は、必要に応じて、(®, TM, SM）等標章を挿入すること。

⑦　論文中たびたび繰り返される用語の代わりに略語を用いる場合は、初出時に正式な語を用い、その後に（ ）の形で記入すること。その際、 その語に一般的な日本語がある場合、下記のとおり記入すること。

［例］細胞間接着分子(intercellular adhesion molecule-1; ICAM-1)

その他文中の用語については、文部科学省 日本医学会 共編 学術用語集〈医学編〉を基準とすること。

⑧　著者校正は原則として 1 回とする。また、 原稿締切日を過ぎた後の受付分については、日程の都合上、ファクシミリにて校正をお願いする場合もある。

⑨　原稿については、編集の都合上、用語、送り仮名など前頁に従って編集部を統一する場合がある。

5. 原稿の送り先：原稿データおよび「心血管薬物療法」投稿添付用紙を原則 MS－Word 版を e－mail にて下記へ送信する。

認定 NPO 日本心血管協会事務局　email: medical@j-iscp.com

なお、「心血管薬物療法」編集室から受領の連絡が 3 営業日以内にない場合は筆頭筆者より確認すること。図表はそのまま掲載可能な品質のよいものであること。e－mail にて送付できない図表等は郵送すること。なお、ファイル送付等にあたってのセキュリティ管理については著者が責任を持ってこれを行うこと。

6. 著作権（copyright）

（1）本誌に掲載された全ての論文の著作権は、本会に帰属する。

（2）本誌掲載記事の転載・複写に関する手続き：本誌掲載記事を他の紙面に転載・複写するときは認定 NPO 法人日本心血管協会の許可を得ること（転載許可願を使用）。

7.　論文掲載の採否

編集委員長で決定する。

8. 付則（変動内容を含む事項の指針）

この規程は、2019 年 4 月 1 日から施行する。

BAYER
より良い
明日へ
患者さんとそのご家族の「満たされない願い」に応えるため、
革新的な新薬をいち早くお届けすることが私たちの使命です。
医薬品の開発を通じて人々の
クオリティ・オブ・ライフの向上に貢献していきます。
バイエル薬品株式会社 https://pharma.bayer.jp
Science for a better life
PP-OTH-JP-0437-03-06