

講演要旨（平成 30 年 10 月 13 日）

【特別講演 2】「包括的資質コントロールで予後改善を目指す スタチン再評価と新たな SPPARM $\alpha$  への期待」

演者

順天堂大学大学院医学研究科 循環器内科 准教授  
岩田 洋先生

座長

福井大学医学部附属病院 診療教授 内分泌代謝内科 科長  
此下忠志

我が国の国民の健康を脅かす心筋梗塞を代表とする心血管病の防止には、禁煙はもとより、血圧、血糖の管理とともに脂質の管理が重要であることは論を俟たない。脂質異常症管理のための介入療法は、主に LDL-コレステロール下の目的で HMG-CoA 還元酵素阻害剤（通称スタチン）を投与することが主流として定着しているが、近年も新たな介入法として PCSK9 阻害薬が登場しており、さらに最新の脂質異常症への介入法として SPPARM $\alpha$  の登場が注目されている。岩田先生はこれらを踏まえ、この領域の最新の状況についてご講演された。ご講演は主に 3 部で構成された。

#### 1. スタチンによる診療の経過と再評価

20 世紀末に登場したスタチンが各種の心血管病の発症を抑制することは 2010 年の Lancet 誌の論文などでもまとめられている。岩田先生らの順天堂大学の J-PACT 研究でもスタチンの有効性が確認されている。アジア人に関するエビデンスが少ないとの懸念があったが、EMPATHY 研究で日本人でも有効との成績が示された。さらにかねてからの疑問点として LDL-コレステロールをどこまで下げるべきかについては、PCSK9 阻害薬の登場により評価が可能となり、LDL-コレステロール 30mg/dl まで下げても有意差をもって好ましいという成績が出ている。一方、LDL-コレステロールの下げ幅とリスクの低下には一定の相関が知られているが、PCSK9 阻害薬によるリスクの低下度は、予測あるいは期待されるよりも少ないことが明らかとなっている。いわゆるスタチンの多面的作用（プレオトロピック効果）による差異が想定されており、その中でも岩田先生は抗炎症作用の影響を想定しておられる。

#### 2. 炎症と動脈硬化

炎症と動脈硬化の関係は未だ新しいテーマである。高感度 CRP が心血管病のリスクマ

カーとなることが知られている。一方ステロイドや NSAIDs による抗炎症療法は心血管病のリスクを上昇させる。しかしスタチンによる高感度 CRP の低下はリスクの低下と関連する。抗 IL1 $\beta$  抗体による高感度 CRP は脂質への影響がないにもかかわらず、心血管病のリスクを低下することが知られている。一方 PCSK9 阻害薬には抗炎症作用は無い。

### 3. 中性脂肪の重要性と SPPARM $\alpha$ の登場

中性脂肪 (TG) による心血管病のリスクの増大はゆるがせにできない。TG を低下せしめる介入としては PPAR $\alpha$  のライガンドであるフィブラート系薬剤が有効である。主にアポタンパクの転写に影響し効果を発揮する。従来のフィブラートであるフェノフィブラートは高感度 CRP を低下させることが知られている一方、ACCORD Lipid 研究でスタチンへの上乘せ成績では心血管病のリスクを低下するエビデンスは得られず、血清クレアチニンを上昇させるなどの結果が得られている。最新の薬剤としてペマフィブラートが登場した。この薬剤は PPAR $\alpha$  と結合し、その立体構造を変化させることで、特定の (中性脂肪低下や HDL-C 合成促進に関わる) 遺伝子の発現を高める効果を発揮するため、高選択な PPAR $\alpha$  モジュレーター、Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Modulator  $\alpha$  の略号として SPPARM $\alpha$  (スパームアルファ) と呼ばれる。この薬剤は TNF $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  などの炎症関連物質を低下させることが示されている。岩田先生らのブタモデルなどでも、血管腔の拡大、ステントモデルでの新生内膜の減少、TNF $\alpha$ 、MMP9 の低下などが確認されている。また高感度 CRP の低下も報告されている。スタチンによる残余リスクに対するペマフィブラートの効果を調べる研究である PROMINENT trial の成績がまたれるところである。

以上、我が国の脂質異常症診療に関して、最新の情報と岩田先生のご専門である「炎症と動脈硬化」の観点から、独自の基礎研究の成績も踏まえた最新の脂質異常症治療戦略について概説された。内容は高度にして分かりやすく、また実臨床に即したものであり当地の臨床医の診療内容の向上に大いに資するものと強く感じられた。