

2020年12月12日 福井県内科医会学術講演会

東邦大学医療センター佐倉病院糖尿病・内分泌・代謝センター教授の龍野一郎先生から「脂質異常症の新展開-残余リスクとして的高中性脂肪血症を考える-」という演題名で講演を拝聴した。

以下に座長コメントを記載する。

冠動脈疾患における資質管理は、数多くの大規模臨床研究によりスタチン投与による LDL-C 低下療法が一次予防、二次予防に有効であることが報告されている。しかしスタチン介入により LDL-C を低下させてもイベント抑制には限界があり、いわゆる残余リスクが存在している。近年はいかに残余リスクに介入するかが問題となっている。

多くのコホート研究やメタ解析より中性脂肪が冠動脈疾患の独立した危険因子であることが報告されており、残余リスクのひとつとして注目されている。CIRC において、空腹時、非空腹時ともに中性脂肪が高くなると心血管イベントが増加することが認められており、日本人においても中性脂肪は見逃すことができない残余リスクである。

高中性脂肪血症に対する薬物治療は、 $\omega 3$  多価不飽和脂肪酸やフィブラートが推奨されている。海外の報告では $\omega 3$  多価不飽和脂肪酸は総死亡、突然死、心血管死を抑制することが報告されている(GISS-Prevention)。国内においても EPA 製剤の投与により 19%の心血管イベント抑制効果が報告されている(JELIS)。

フィブラート系薬は PPAR $\alpha$ を活性化することにより脂肪酸分解を活性化し、インスリン抵抗性改善作用や血中脂質リスクの抑制、さらに抗炎症作用による動脈硬化抑制作用が確認されている。しかしゲムフィブラートを用いた FIELD Study では冠疾患死 + 非致死性心筋梗塞の発症を抑制することはできなかった。一次エンドポイントは結果が得られなかったが、一次予防におけるサブ解析では 25%、二次エンドポイントの全心血管イベントにおいても 19%と有意なイベント抑制が認められた。FIELD Study で特徴的なのはフェノフィブラート投与により糖尿病性網膜症や下肢切断への有効性が認められたことであり、糖尿病合併症に対する効果が示された。

このような現状で新たに開発されたのが選択的 PPAR $\alpha$ モジュレーター（パルモディア）である。パルモディアは PPAR $\alpha$  への選択性が高いのが特徴である。さらにパルモディアは、好ましい標的遺伝子を選択的に調節し、好ましくない遺伝子には影響を与えないのが特徴である。肝細胞を用いた基礎試験では、VLDLR や ABCA1、ACOX1 などフェノフィブラートでは誘導されない遺伝子がパルモディアで誘導されることが報告されている。実際の臨床においても、40%以上の中性

脂肪低下作用と優れた HDL-C 上昇が認められている。また、糖尿病患者においても中性脂肪低下、HDL-C 上昇が認められている。

さらにスタチン併用においても単独投与と同じ効果が得られており、パルモディは非常に低用量で優れた効果が発揮することが可能な薬剤と言える。一方副作用発現が少ないことが治験で確認されている。

現在、高中性脂肪血症かつ低 HDL-C 血症を伴う 2 型糖尿病患者を対象として心血管疾患発症と再発予防を検討する PRIMINENT 試験が進行中であり結果が期待される。

スタチン残余リスクとしての中性脂肪、それに対するパルモディアへの期待が理解できた素晴らしい講演でした。

(あらい内科クリニック院長 新井 芳行)