

二次予防の脂質管理

2025年12月8日 TTC
公立香住病院 総合診療科 園田 幸恵

参考文献



2017-2018 年度活動

急性冠症候群ガイドライン (2018 年改訂版)
JCS 2018 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndrome

2017-2018 年度活動

慢性冠動脈疾患診断ガイドライン (2018 年改訂版)
JCS 2018 Guideline on Diagnosis of Chronic Coronary Heart Diseases

**動脈硬化性疾患予防
ガイドライン**

2022 年版

Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines
for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2022

はじめに

- LDL-Cの上昇は心筋梗塞、不安定狭心症、心血管死亡など
動脈硬化性心血管疾患(ASCVD)のリスク上昇と関連
- 冠動脈疾患患者において、スタチンを中心とした脂質低下療法
により心血管イベントを抑制するエビデンスが蓄積されている

脂質管理目標値

| | LDL-C (mg/dL) |
|------------------------------------|---------------|
| 二次予防 冠動脈疾患または アテローム血栓性脳梗塞の既往 | < 100 < 70 |

急性冠症候群

家族性高コレステロール血症 (FH)、糖尿病、
冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞の合併

動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版

※ 急性心筋梗塞既往患者におけるLDL-C<70mg/dL達成率は約30%

J Atheroscler Thromb 30(11): 1622–1634, 2023

欧洲

- ◆ **Very high risk: $LDL-C < 55 \text{ mg/dL}$ (Class 1)**

動脈硬化性心血管疾患 (ASCVD)

CKD G4～G5、主要臓器障害を伴う糖尿病

- ◆ **Extreme risk : $LDL-C < 40 \text{ mg/dL}$ (Class 2b)**

最大限のスタチン内服中のASCVD再燃

複数の心血管疾患

米国

- Very high risk ASCVD患者で最大耐用量のスタチンを使用しても
LDL-C \geq 70 mg/dLであればエゼチミブ/PCSK9阻害薬追加 (Class 2a)
2018 AHA/ACC 脂質管理ガイドライン
- 複数のASCVDの合併
ひとつの主要ASCVDイベント + 複数のハイリスク因子
(65歳以上、FH、DM、HT、CKD、喫煙 など)
→**LDL-C 50%以上の低下かつ < 55 mg/dL**
2022 ACC脂質管理 エキスパート・コンセンサス
- ACS患者で最大耐用量のスタチンを使用しても
LDL-C \geq 55 mg/dLであればエゼチミブ/PCSK9阻害薬
and/or ベムペド酸追加 (Class 2a)
2025 ACC/AHA 急性冠症候群ガイドライン

非スタチン系脂質低下薬の大規模試験

| 試験名 | 対象 | n数 | 治療 | 追跡期間 | LDL-C 達成値 (mg/dL) | 主要エンドポイント 発生率 | HR p値 |
|---------------------|-------|--------|-------------------|------|-------------------------|------------------|------------------|
| FOURIER | ASCVD | 27,564 | エボロクマブ | 2.2年 | 30 | 9.8% | 0.85 p<0.001 |
| | | | プラセボ | | 86 | 11.3% | |
| ODYSSEY OUTCOMES | ACS | 18,924 | アリロクマブ | 2.8年 | 48 | 9.5% | 0.85 p<0.001 |
| | | | プラセボ | | 93 | 11.1% | |
| IMPROVE-IT | ACS | 18,144 | シンバスタチン +エゼチミブ | 6年 | 53.2 | 32.7% | 0.936 p=0.016 |
| | | | シンバスタチンのみ | | 69.9 | 34.7% | |

N Eng J Med 372(25):2387–2397,2015, N Eng J Med 376(18):1713–1722,2017, N Eng J Med 379(22):2097–2107,2018

(2024年 日本動脈硬化学会学術集会)

・ASCVDの脂質管理目標における提言

| ASCVD | LDL-C目標値 (mg/dL) |
|--|--|
| 冠動脈疾患(CAD) | 急性冠症候群(ACS) ^a <hr/> ^a 発症後1年以内を目安とする |
| | 慢性冠症候群(CCS) ^b <hr/> ^b ACS発症後約1年以上あるいは安定CAD (労作性狭心症を含む) |
| アテローム血栓性脳梗塞(ATBI) ^d | <70 |
| 末梢動脈疾患(PAD) ^e | <70 |
| Polyvascular Disease(PVD) ^f | <55 |

- ^a 発症後1年以内を目安とする
^b ACS発症後約1年以上あるいは安定CAD
(労作性狭心症を含む)
^c CCSにおけるリスク因子を複数有する

^d CAD、ATBI、PADのうち2つ以上の合併

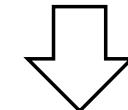
※ リスク因子：

DM、CKD、FH、再発冠動脈疾患、多枝・左主幹部・分岐部・3本以上の冠動脈病变部ステント留置

表 89 二次予防における脂質代謝異常改善薬投与の推奨とエビデンスレベル

| | 推奨 クラス | エビデンス レベル |
|---|-----------|--------------|
| ストロング・スタチンを忍容可能な最大用量で投与する ⁹⁶³⁻⁹⁷⁰⁾ | I | A |
| FHの患者で、最大用量のスタチンを用いても LDL-C 値が 70 mg/dL に到達しない場合に、PCSK-9 阻害薬投与を考慮する ^{967, 971-973)} | IIa | B |
| 最大用量のスタチンを用いても LDL-C 値が 70 mg/dL に到達しない高リスク患者に対して、エゼチミブ投与を考慮する ^{966, 969, 974-977)} | IIa | B |
| 最大用量のスタチンを用いても LDL-C 値が 70 mg/dL に到達しない高リスク患者に対して、PCSK-9 阻害薬投与を考慮してもよい ^{967, 978-980)} | IIb | B |
| 低 HDL-C 血症を伴う高 TG 血症患者に対して、フィブラート製剤の投与を考慮してもよい ⁹⁸¹⁾ | IIb | C |
| スタチンに高純度 EPA 製剤の併用を考慮してもよい ^{982, 1008)} | IIb | B |

- 最大用量ストロングスタチン
- LDL-Cが目標に達しない場合やハイリスク症例



非スタチン製剤の追加が推奨

急性冠症候群ガイドライン（2018年改訂版）

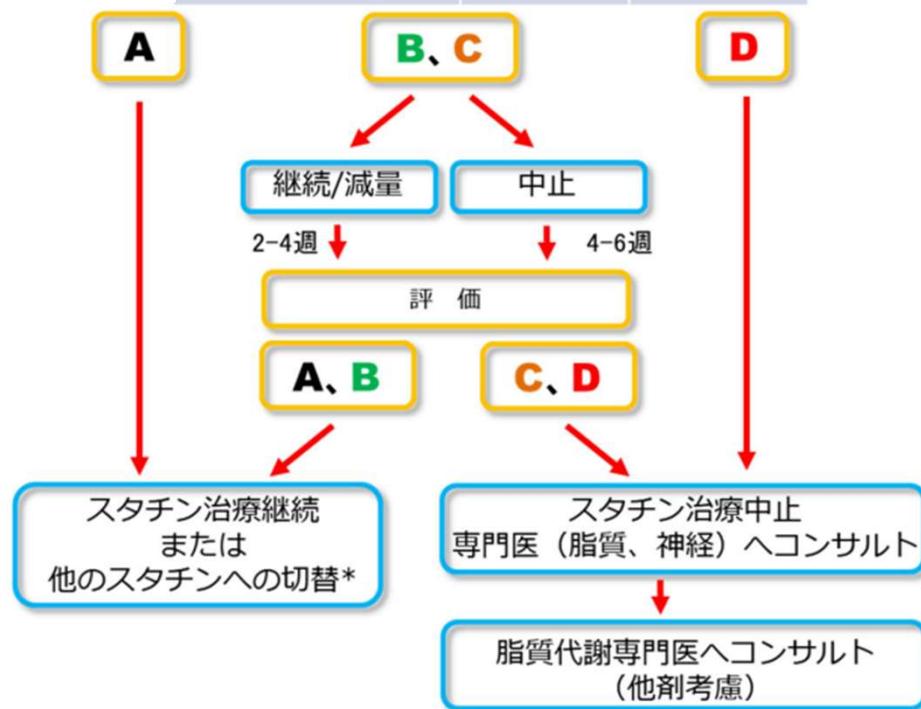
スタチン

- ・肝臓でコレステロール合成酵素のHMG-CoA還元酵素を阻害
→コレステロール合成阻害、LDL受容体増加し血中LDL低下
- ・高用量ストロングスタチンでLDL-C 30~50%程度低下
ロスバスタチン $\geq 10\text{mg}$
アトルバスタチン $\geq 20\text{mg}$
ピタバスタチン4mg
- ・厳格な脂質低下を行う必要のある場合、**スタチン単独での十分な低減は困難**

スタチン不耐 筋障害

| CK | 筋症状 | |
|----------------|-----|-----|
| | (-) | (+) |
| < x4 ULN | A | B |
| x4 ≤ < x10 ULN | B | C |
| X10 ULN ≤ | C | D |

ULN : 基準値



- スタチン内服患者の約9%に
スタチン不耐患者が存在

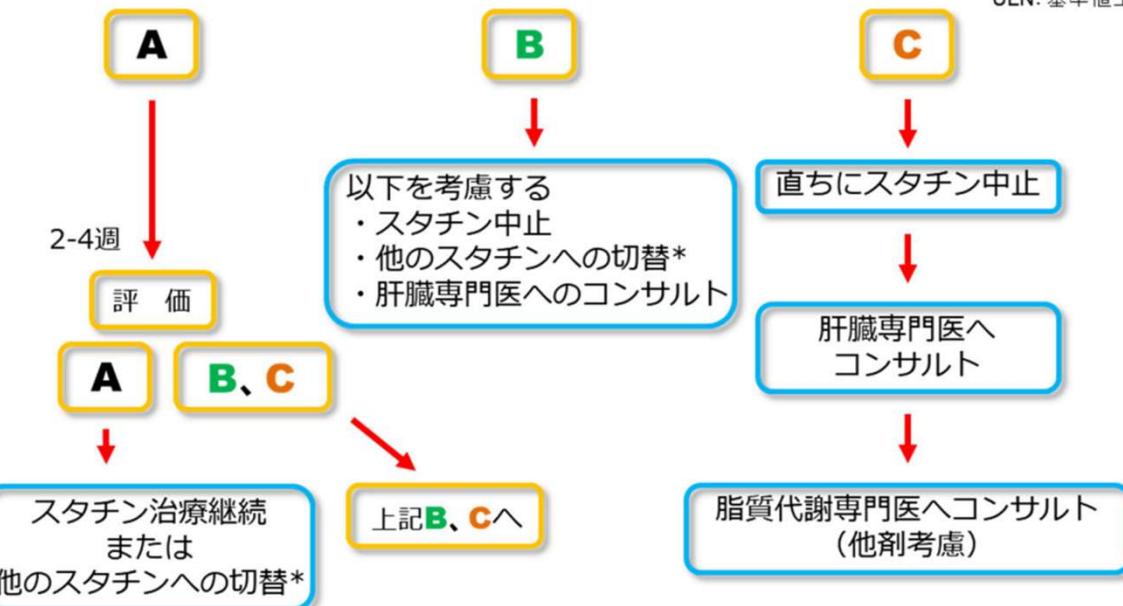
Eur Heart J 43(34):3213–3223, 2022

日本動脈硬化学会 スタチン不耐に関する診療指針2018

スタチン不耐 肝機能障害

| | $ULN < ALT \leq 3 \times ULN$ | $ALT > 3 \times ULN$ |
|---------------------------------|-------------------------------|----------------------|
| $ULN < T.Bil \leq 2 \times ULN$ | A | B |
| $T.Bil > 2 \times ULN$ | B | C |

ULN: 基準値上限



- 多くの場合一過性
- 稀に肝不全や自己免疫性肝炎を発症
- 必要時、休薬や専門医へコンサルトを考慮

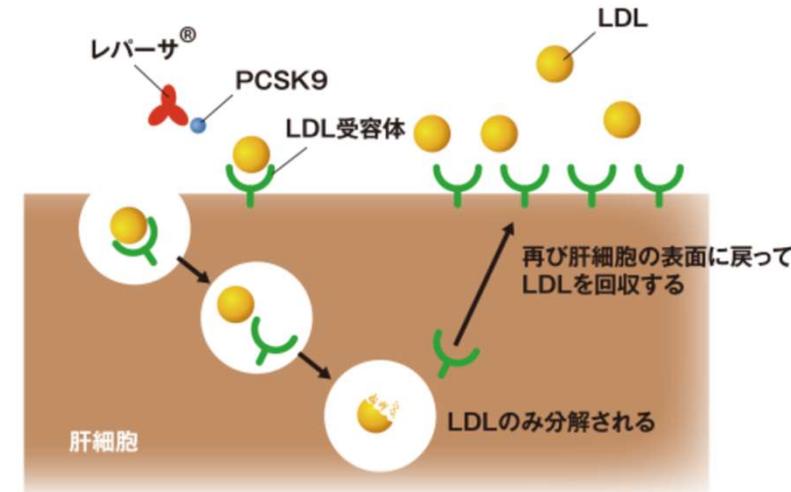
エゼチミブ

- ・小腸コレステロールトランスポーターを阻害
- ・胆汁性および食事性コレステロールの吸収を阻害する
- ・スタチンとの併用でLDL-Cをさらに15~20%低下

| | | |
|---|-----|---|
| 最大用量のスタチンを用いてもLDL-C値が70 mg/dLに到達しない高リスク患者に対して、エゼチミブ投与を考慮する <small>966, 969, 974-977)</small> | IIa | B |
|---|-----|---|

PCSK9阻害薬

- PCSK9(LDL受容体分解促進蛋白)を阻害
→血中LDL-Cの肝細胞内取り込み促進



- レパーサ®140mg 2週間に1回 自己注射 約19万円/年 (3割負担)
- レクビオ® 3か月後、以降6カ月に1回 約24万/年 (3割負担)
- スタチンとの併用でLDL-Cをさらに50~70%低下
- 副作用は注射部位の局所反応程度

PCSK9阻害薬の適正使用

- スタチンを中心とするLDL-C低下療法
- エゼチミブ等の併用やスタチン最大耐用量までの增量
- スタチン不耐

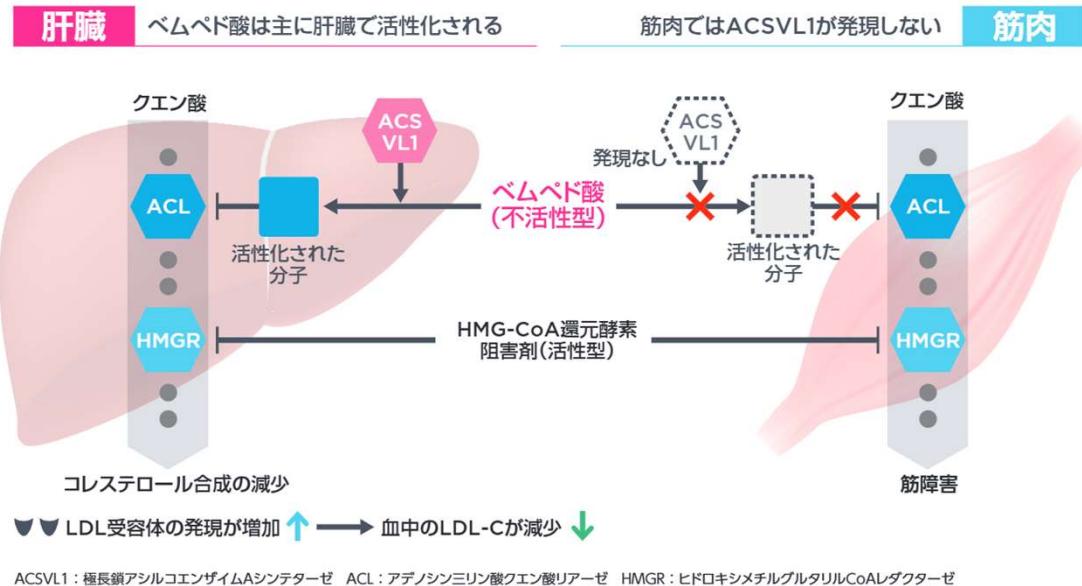
効果不十分**

PCSK9阻害薬の使用を考慮

- ・ エゼチミブ併用でも効果不十分なら、改めてFHを疑う
- ・ 高血圧、糖尿病、喫煙も十分にコントロールしたうえで開始検討
- ・ FH以外で開始が必要な場合は専門医に相談

ベムペド酸

- ・肝臓で活性化
→ATPクエン酸リアーゼ阻害
→コレステロール合成低下
LDL受容体増加



大塚製薬株式会社 ネクセトール錠®適正使用ガイド

- ・2025年9月に承認取得、2025年11月より発売開始
- ・LDL-Cを約20～25%程度低下
- ・骨格筋にはACSVL1がなく、筋障害のリスクが低い
- ・スタチンで効果不十分または副作用等で使用できない場合

まとめ

- ・ 二次予防の脂質管理では、リスクがあればLDL-C 70mg/dL未満を目標とし、今後はより厳格化することが予想される
- ・ 目標値達成には非スタチン療法の使用も検討する必要がある

質問事項

- ・ 高齢者の脂質異常にについてはどのように管理していますか？
- ・ PCSK9阻害薬やペムベド酸の採用や使用はされていますか？