

## II. 高TG血症治療の現状と展望

### 3. 高TG血症治療薬としての フィブラート系薬

地方独立行政法人りんくう総合医療センター  
病院長  
大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学・総  
合地域医療学寄附講座 特任教授  
山下 静也

#### [Summary]

高LDLコレステロール (LDL-C) 血症, 高トリグリセライド (TG) 血症, 低HDLコレステロール (HDL-C) 血症に代表される脂質異常症は重要な動脈硬化の危険因子である。脂質異常症の治療, 特にHMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)を中心とした治療薬によるLDL-C値の低下は冠動脈疾患の発症・死亡率を有意に抑制することがCholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborationのメタ解析<sup>1)</sup>で証明されているが, LDL-Cを低下させた症例でもなお心血管イベントはゼロにはならないことから, Beyond cholesterolあるいはBeyond LDL-Cという概念が提唱された。この残余リスクのなかには, 低HDL-C血症, 高TG血症, 高Lp(a)血症などの脂質異常症のほか, 高血圧, インスリン抵抗性や耐糖能異常(糖尿病), メタボリックシンドローム, 炎症, 喫煙などが含まれている。本稿ではスタチン治療中の患者の残余リスクとして, 特に高TG血症ではレムナント, small dense LDLの増加や低HDL-C血症が背景に存在することが多く, これらが粥状動脈硬化の発症・進展に大きく関与している。そのため, 高TG血症の治療が重要となるが, フィブラート系薬は最もTG低下作用が強い。FIELD試験やACCORD Lipid試験など, フィブラート系薬の心血管イベントへの影響に関して検討した試験ではフィブラート系薬の一次エンドポイントの有意な減少は確認されていないが, 高TG血症かつ低HDL-C血症の患者に限定したサブ解析では心血管イベントリスクの有意な低下が報告されている。さらに, フィブラート系薬剤のメタ解析では冠動脈疾患のリスク, 糖尿病性網膜症を有意に軽減することが報告されている。最近, PPAR $\alpha$ に対する選択性をより高めたselective PPAR $\alpha$  modulator (SPPARM $\alpha$ )として, pemafibrateが開発中であり, その有効性と副作用の頻度が少ないことが注目されている。

#### Key Words:

フィブラート □ 高トリグリセライド血症 □ レムナント □  
SPPARM $\alpha$

#### スタチン投与下の残余リスクとしての 高TG血症

高TG血症は冠動脈疾患の患者にしばしば合併するものの, その粥状動脈硬化との関連性についてはしばしば議論されてきた。家族性リポ蛋白リパーゼ(LPL)欠損症はカイロミクロンやVLDL中のTGを加水分解するLPL遺伝子異常に起因し, 通常I型高脂血症の表現型を呈する。血漿はクリーム状でTGは1,000mg/dL以上に上昇し, 発疹性黄色腫, 膝炎, 網膜脂血症などを合併するが, 動脈硬化性疾患は増加しない。家族性複合型高脂血症(familial combined hyperlipidemia; FCHL)はIIb型高脂血症を基盤に, 食事などの影響でIIa型やIV型などの種々の表現型を呈する遺伝性高脂血症で, 動脈硬化惹起性のsmall dense (sd) LDLの存在を特徴とする頻度的に最も多い疾患である。FCHLは動脈硬化惹起性が強いが, その診断にはリポ蛋白のPAG電気泳動でsd LDLの存在を確認する。家族性III型高脂血症はPAG電気泳動やアガロース電気泳動により, 健常人ではわずかしか存在しない中間体のレムナントリポ蛋白(VLDLレムナント [intermediate density lipoprotein; IDL]やカイロミクロンレムナント)や $\beta$ -VLDL(電気泳動で $\beta$ 位に泳動されるコレステロールに富んだVLDL)が蓄積する高脂血症である。電気泳動でVLDLとLDLのピークが融合するbroad  $\beta$ バンドを確認する。その