

## 動脈硬化と脂質異常症 ～脂質異常症治療薬の最新情報～

寺本 民生

帝京大学臨床研究センター

### Paradigm Shift of the Treatment of Dyslipidemia for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases

Tamio Teramoto

Teikyo Academic Research Center, Teikyo University

(日本医科大学医学会雑誌 2017; 13: 199-204)

**Key words:** LDL-receptor, statin, EBM, PCSK9, ezetimibe

2016年は、脂質異常症とくに高コレステロール血症治療薬の大きな転換点を迎えた年である。これまで、スタチンで高コレステロール血症治療法が構築され、かつ高コレステロール血症治療が動脈硬化予防を発揮するというエビデンスを構築してきた。問題はLDL-コレステロール (LDL-C) については lower is better とする考え方が浸透する中、which is the optimal goal という課題が持ち上がってきた。このような clinical question に答えることができる薬剤が登場したのである。しかし、このような治療法も本当の革新的な違いを示したかという点、「LDL 受容体パスウェイ」という概念でまとめれば、単純な shift といってもいいかもしれない。

本稿においては、高コレステロール血症治療の進歩について、これまでの大きな流れをまとめ、われわれが手にした治療法が持つ意義についてまとめておきたい。

#### 1. 高コレステロール血症治療の歴史

動脈硬化性血管疾患とコレステロールの関係は、古く1800年代から推定されていたが、科学的には1910年 Adolf Otto Reinhold Windaus により動脈硬化薬

の粥腫の中に化学物質としてのコレステロールを検出したことに始まる。次に、これを Nikolai N. Anichkov たちが動物実験でコレステロールを食事負荷することにより動脈硬化を作成することに成功し、しかもそこにコレステロールエステルを貪食する細胞、すなわち泡沫細胞を検出した功績は大きいと考えられる。その後、リポタンパクに関する研究が進んだが、最も大きな功績は1976年 Goldstein, Brown により発見された LDL 受容体<sup>1</sup>である。これにより、生体内のコレステロール上昇メカニズム、動脈硬化発症メカニズムが明らかとなるのである。

一方、1948年に開始されたフラミンガム研究により、高コレステロール血症が一つの危険因子であることがはっきりし、1958年に開始されわが国も参加した Seven Counties Study では、わが国のような心筋梗塞の少ない国と心筋梗塞の多い北米や北欧の国々との比較から、心筋梗塞の多い国では血清コレステロール値 (TC) が高いこと、さらには食事中のコレステロールや、飽和脂肪酸摂取量が多いことが判明し、食事内容が TC の決定因子になっていることを示した。その後、1976年に LDL 受容体が発見され、発見者である Goldstein, Brown がノーベル賞を受賞したことから、盛んに LDL 受容体パスウェイの制御系の研究

Correspondence to Tamio Teramoto, Teikyo Academic Research Center, Teikyo University, 2-11-1 Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173-8605, Japan

E-mail: ttera@med.teikyo-u.ac.jp

Journal Website (<http://www2.nms.ac.jp/jmanms/>)

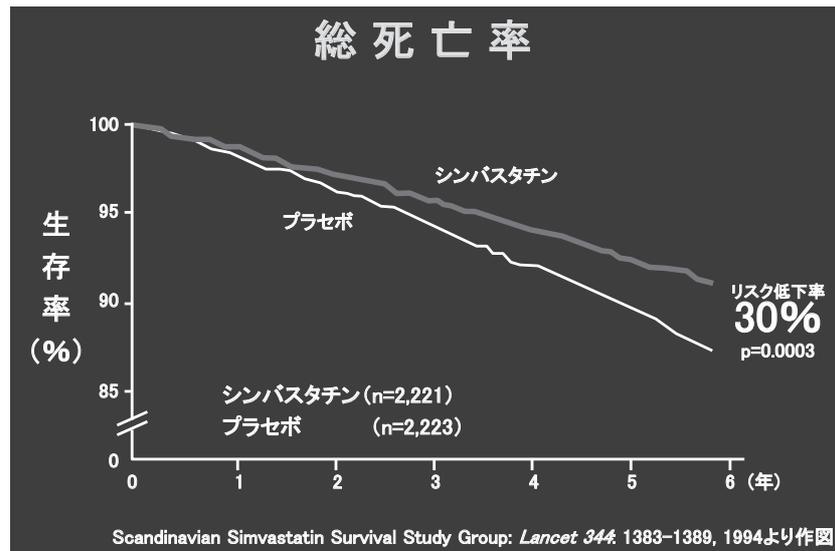


図1 大規模臨床試験4Sにおける成績

がなされるようになった。その結果、LDL受容体の合成を抑制するものとして、食事中的コレステロールや飽和脂肪酸があることが動物実験で証明され、さらにはヒトの研究でも明らかにされた。このような基礎的研究から、LDL受容体パスウェイの基本的な考え方が確立され、その重要性も認識されるようになった。つまり、食事中的コレステロールや飽和脂肪酸がLDL受容体の合成を抑制することにより血中LDL-Cが上昇することが明らかにされたことにより、LDL受容体パスウェイを活性化する因子が求められるようになった。

## 2. スタチンの発見と臨床試験

LDL受容体が発見された同年である1976年にわが国の遠藤章博士によりスタチンが発見された<sup>2</sup>。これは、コレステロール治療に重大なターニングポイントをもたらした。上記のように、LDL受容体の挙動により血中LDL-Cの値が決まるとすれば、LDL受容体を上昇させる薬剤があれば、LDL-Cを確実に低下させることができる。スタチンがこのような作用を示すことはわが国の馬淵宏教授や山本章博士により報告され、本格的な大規模臨床試験が開始された。1994年、オスロで4Sという試験<sup>3</sup>が報告された。これは、4,444人の二次予防の患者を2群にわけて、一方をスタチン、一方をプラセボに割り付け5年間フォローした試験である。Primary endpointは総死亡であるが、見事に30%の有意な低下を示したのである(図1)。このことが報告されて、Cholesterol Treatment

Trialist Collaborators (CTTC) というグループが結成され、今後同様の試験が行われることを考えて、これらをメタ解析をすることにしたのである。その結果2010年にメタ解析の結果が発表され<sup>4</sup>、LDL-Cを1mmol(約39mg/dL)低下させることにより、有意にイベント抑制が起こることが判明し、さらにより強力にLDL-Cを低下させることにより、よりイベント抑制が期待できることが明らかになったのである(図2)。ここにきて、コレステロール仮説はほぼ証明されたと言ってもいいのではないかと思われる。Windausのコレステロール発見から100年である。

## 3. 残された課題

スタチンによるLDL-C低下療法による心血管イベント(CVD)抑制効果、総死亡抑制効果は、一躍高コレステロール血症治療のEBMとして脚光を浴び、多くのほかの生活習慣病の治療エビデンスにも火が付いた。高血圧も多くのエビデンスを証明することとなり、糖尿病もそれなりのエビデンスを示すこととなり、EBM時代の到来に大きく寄与した。

とはいえ、CVDの抑制率は20~40%であり、残余リスクの問題が浮上してきた。ここに登場するのがメタボリックシンドロームであるが、同時に十分なLDL-Cの管理ができていないとする立場もあった。

しばらくはストロングスタチンの高用量を用いた臨床試験が盛んに行われ、徐々にCVD抑制効果は上がっていたが、それでも40%止まりであった。2013年に発表されたACC/AHAガイドライン<sup>5</sup>ではエビデ

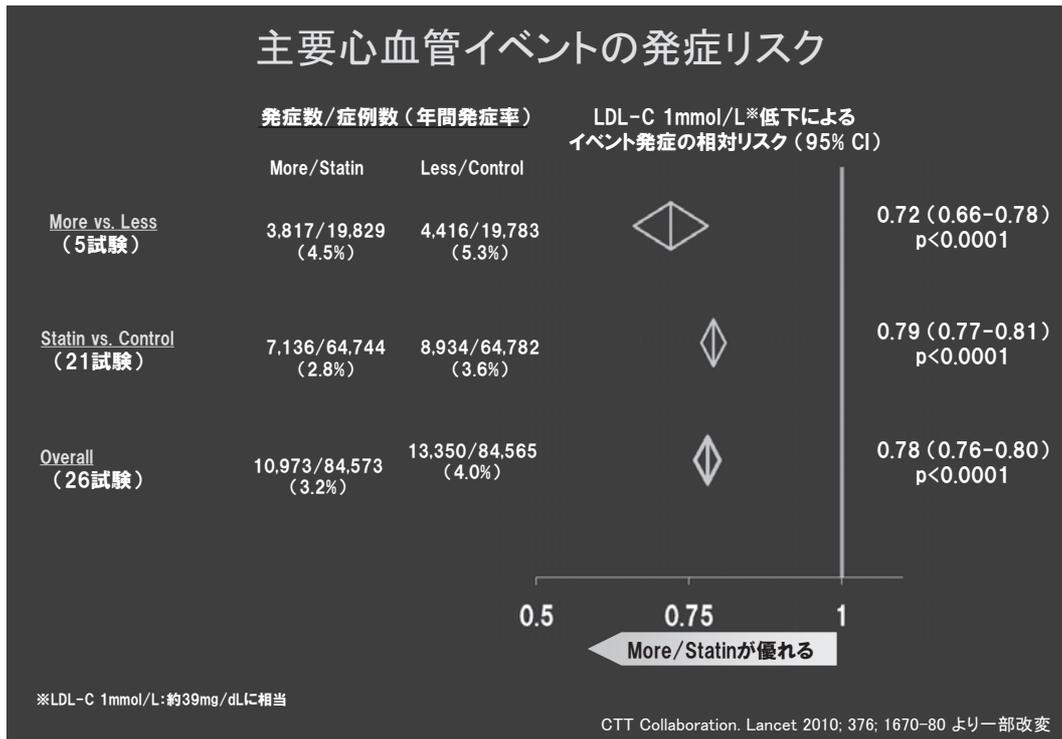


図2 大規模臨床試験のメタ解析

ンスを重視するとすれば、リスクの高い患者を同定し、その患者にはスタチンを使うべきとするいわば“Fire and Forget”という治療概念を公表した。この発表には多くの反論も起こり、たとえ、スタチンを高用量用いた場合でも個々人のLDL-Cの低下率には差があり、下がった群ではよりイベントの低下率が大きくなっていることもエビデンスとして示された。しかし、スタチン以外でのエビデンスは2013年の時点では確立されていなかった。

2014年のAHA Late Breaking Clinical Trialで発表されたACSを対象としたIMPROVE-IT試験は、スタチンにエゼチミブを加えることでLDL-Cを約17mg/dL低下させることにより、イベントを約6%有意に抑制したことを報告した。この論文は2015年のN. Engl. J. Med<sup>6</sup>に発表されたが、そのEditorialに取り上げられ、lower is betterというタイトルとともにスタチン以外の薬剤で初めてより効果があることが証明されたlandmark試験であると評された。つまり、スタチンが重要というわけではなく確実にLDL-Cを低下させることが重要であることが証明されたのである。したがって、再びTreat to Targetという治療ストラテジーが浮かび上がってきたのである。この試験で、重要なポイントは、より強力にLDL-Cを低下させることの意義は糖尿病合併例で顕著であるということでもある。治療対象者を明確にすることがTreat to

Targetの重要なポイントである。

#### 4. 高コレステロール血症治療のパラダイムシフト ～PCSK9阻害薬の登場～

2003年にPCSK9という蛋白がSeiderらのグループによりクローニングされた<sup>7</sup>。同年、LDL受容体に異常のない家族性高コレステロール血症(FH)の患者の検討を行っていたフランスの研究者らがPCSK9の遺伝子に異常のあることを発見<sup>8</sup>して以来、高LDL血症とPCSK9の関係が注目されるようになった。

PCSK9はLDL受容体に親和性の高い蛋白で、血中でLDL受容体に結合すると、それまでLDL受容体は細胞内と細胞膜の間をrecyclingしていたものが遮断されて、リソソームで分解されてrecyclingされず、細胞表面には戻れなくなるのである(図3)。つまり、PCSK9が増えたり、その作用が強力になる(機能獲得型という)と細胞表面のLDL受容体が減少し、血中LDLが上昇するのである。先に発見されたFHの家系は、PCSK9の機能獲得型であることが証明されている。一方、逆に機能低下型の遺伝子異常も報告されており、この場合は細胞表面のLDL受容体のrecyclingが抑制されないで血中LDLは極端に低下する。このような遺伝子異常を持つ患者(といえるか疑問が残るが?)がARIC studyという住民健診

## LDL-受容体のrecyclingとPCSK9の作用 PCSK9阻害の治療コンセプト

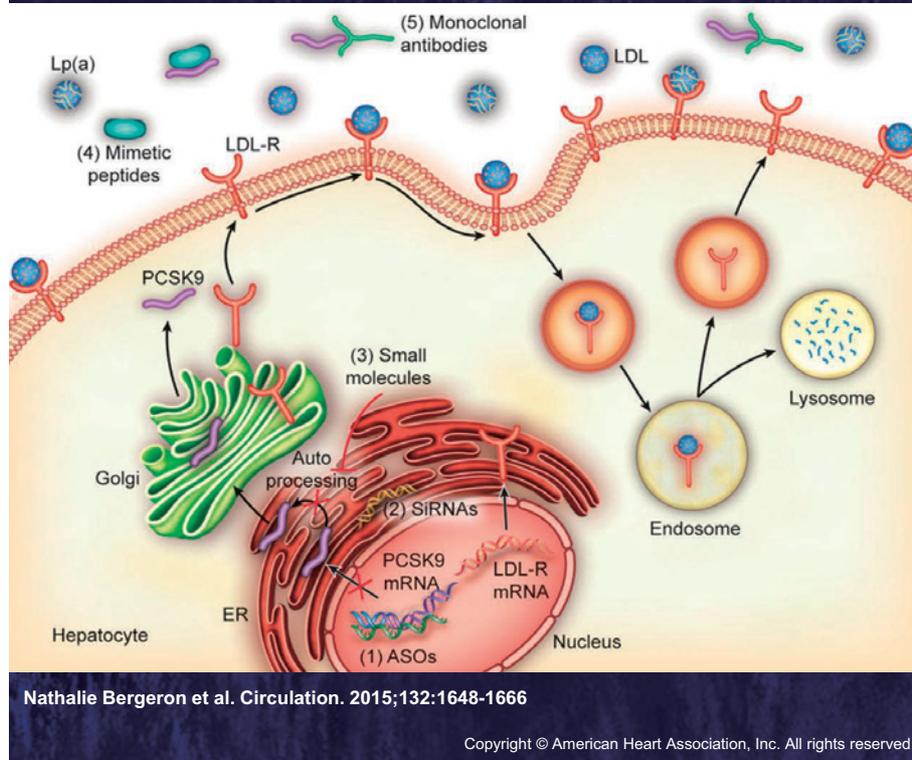


図3

の対象者の中に86人見つかり、彼らのLDL-Cはきわめて低く、かつCVDイベントも極端に少ないことが判明した。さらに、ほとんどPCSK9の機能が消失した複合型ホモの患者(?)が報告されたが、該当者の健康状態には全く問題なく、インテリジェンスも保たれていることがわかっている。

このような背景からPCSK9阻害薬が開発されたのであるが、その中でモノクローナル抗体が選択された。もちろん遺伝的に合成を抑制することや細胞内でのPCSK9のプロセッシングを抑制する薬剤なども考えられたが、PCSK9の作用点が細胞表面のLDL受容体であることから最も確実に安全な治療法ということでモノクローナル抗体が選択されたのである。

生活習慣病である高LDL血症の患者に対して注射薬を用いるということは発想の転換を迫られることではあるが、強力な治療薬を必要としている症例では考慮すべき薬剤であるものと思われる。

さらに重要なことは、スタチンの限界である。スタチンは6%ルールという現象があり、スタチンを倍量に増量しても効果は6%しか増加しないというのである。この原因として、スタチンにはLDL受容体合成

亢進とともに、LDL受容体を分解に導くPCSK9の合成亢進もたらすことによる可能性が示されている。したがって、スタチンを用いている患者ではよりPCSK9阻害薬が有効であるのである。

さて、その有効性であるが、わが国で行われた第2相試験、3相試験ではスタチン単独に比較して、併用することにより60~70%のLDL-C低下効果がある。したがって、LDL-Cの値はほぼ50mg/dL以下(場合によっては0mg/dL)にまで低下させることは可能となったのである。つまり、本薬剤を用いることにより、LDL-Cはいかようにもコントロールができる時代を迎えたといえる。

2017年3月のN. Engl. J. Med.に発表された本治療薬の二次予防症例(27,564例)に対する大規模臨床試験の結果がある<sup>9</sup>。スタチン単独療法にPCSK9に対するモノクローナル抗体であるエボロクマブという薬剤を2週間に1回皮下注射すると、LDL-Cは62%低下し、絶対値としては40mg/dLくらいにまで低下する。大きな副作用は試験期間である平均2.2年間では観察されなかったが、その間に起こった心血管イベントを見ると、エボロクマブを用いた群はスタチン単独

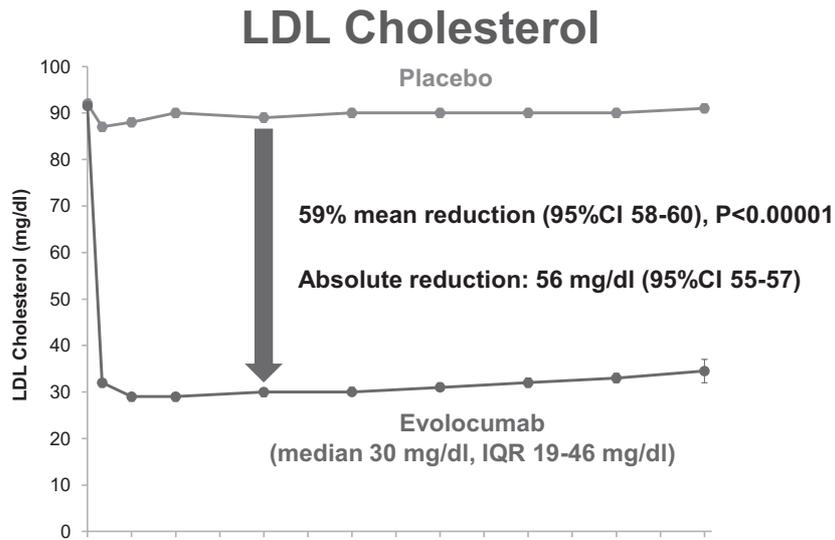


図 4-1 PCSK9 阻害薬による LDL-C 低下効果

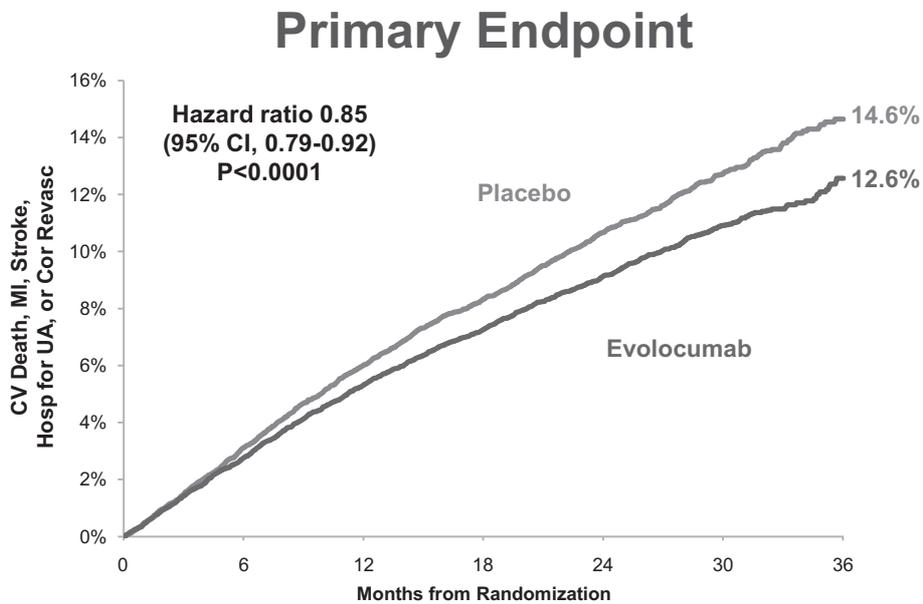


図 4-2 PCSK9 阻害薬によるイベント抑制効果

群に比較して、約 15% のイベント抑制効果が認められた(図 4)。本試験では、糖尿病の有無や治療前 LDL-C の値にかかわらずイベント抑制効果を示しており、二次予防という高リスク群であれば、ここまで LDL-C を低下させることがイベントの再発抑制に大きく寄与する可能性が示唆されたものと思われる。来年には、もう一つの PCSK9 抗体であるアリロクマブという薬剤による大規模臨床試験が発表される予定であり、PCSK9 治療薬の意義も確立されるものと期待される。

### 5. おわりに

これらの薬剤による大規模臨床試験を見ると、少なくとも LDL-C や血圧を低下させることが脳・心血管病予防に有効であることが示されてきたといえるが、これらの試験はあくまでもその有効性を見るための“研究”である。したがって、たとえば5年間でその結果を出すためには、強力に LDL-C を下げる必要があるのである。しかし、このことから学んだことは少なくとも LDL-C を低くしておけば、イベントを低減できるということでもある。生涯という意味で考える

と、若い時から長期に LDL-C を低く保っていれば、イベントも減少できることは言うまでもない。食事療法や、運動療法はそのような観点から行うべきであり、短期的な効果を期待するというよりも長期的に健全な生活を営むことがいかに重要かということを示しているものと思われる。

高コレステロール血症治療のパラダイムシフトは、LDL-C を薬剤で自由にコントロールできる時代になったからこそ、再び小児期からのコレステロール管理が必要であり、食事療法や運動療法の意義を改めて考える時期に来ているものと思われる。

もう一つ重要な点は、LDL-C のコントロールには LDL 受容体パスウェイを活性化することが重要であるということである。スタチンもそうであるが、PCSK9 阻害も LDL 受容体パスウェイを活性化させることが重要な作用機序であることを再確認する必要がある。その意味でも食事療法による LDL 受容体パスウェイの活性化ということを小児期からしていた日本食の意義は大きいと思われる。

#### 文 献

1. Brown MS, Goldstein JL : Familial hypercholesterolemia: A genetic defect in the low-density lipoprotein receptor. *N Engl J Med* 1976; 294: 1386-1390.
2. Endo A, Kuroda M, Tanzawa K: Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by ML-236A and ML-236B fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity. *FEBS Lett* 1976; 72: 323-326.
3. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al: Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-1681.
5. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al: 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; S0735-1097.
6. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al: Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-2397.
7. Seidah NG, Awan Z, Chrétien M, Mbikay M: PCSK9: a key modulator of cardiovascular health. *Circ Res* 2014; 114: 1022-1036.
8. Abifadel M, Varret M, Rabès JP: Mutations in PCSK 9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34: 154-156.
9. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al: FOURIER Steering Committee and Investigators: Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713-1722.

(受付：2017年6月6日)

(受理：2017年6月17日)