

高脂血症治療薬（教科書527ページ）

高脂血症と動脈硬化

高脂血症は何の自覚症状もない
高脂血症→動脈硬化→虚血性心疾患

高脂血症

血清総コレステロール（Chl）値

200mg/dl未満が理想、ただし基準は時代によって変化する
（多くてもいいという説）

220で食餌療法、240超えると高Chl血症として薬物治療開始
HDLが40mg/dl以下で異常
LDLが140を超えると異常

中性脂肪（トリグリセリド；TG）

150mg/dl以上で異常

患者数（1990年30歳以上での調査）

Chl 240mg以上が男452万人、女733万人（合計1185万人）

東北に少なく、関西に多い

最近では若年性の高コレステロール血症が問題に

最近、推定2300万人という報告もあるが、基準も上がってきている

日本では平成2年から10年にかけて倍増。アメリカでは減少中

TG 300mg/dl以上、男123万人、女54万人

TGはアメリカ並食生活の変化によるコレステロール摂取量の増大

総カロリーに占める脂肪摂取量は50年代の10%から現在は25%に

（アメリカでは40%）

コレステロールも100mgから300mg前後に

① 血清リポタンパク質の代謝

コレステロール（Chl）は食餌から1/3であとは生合成に由来する

Chlは小腸から吸収される

Chlは胆汁酸に代謝されて胆汁排泄されるので、腸肝循環をする

吸収されたChlはカイロミクロンに

LPLが水解、遊離脂肪酸を放出し、レムナント（残遺体）に

記号はアポ蛋白

肝臓でTG担体のVLDLが産生

LPLが水解、遊離脂肪酸を放出し、Chl主体のLDLになる

LDLは肝臓から組織へChlを運搬（だから悪玉）

余ったLDLは酸化されて酸化LDLとなる

HDLはリポタンパク質主体で末梢組織からChlを引き抜く（だから善玉）

LCAT：レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ

② WHOによるタイプ分類

臨床的にIIa, IIb, IVが多い

I型は動脈硬化を関連はないが、急性膵炎を起こしやすい。脂肪とアルコール制限

IIa型はLDL受容体の欠損と考えられる。IIb型はChl合成の亢進

II型はアテローム性動脈硬化症に

IV型は脂肪肝→肝硬変、糖尿病

③ 虚血性心疾患のリスクファクター

高脂血症、高血圧、ストレス、喫煙、糖尿病、遺伝的素因

しかし高脂血症がもっとも重要

アテローム（粥状物質）の生成。血管内壁にべっとり。

動脈硬化から心筋梗塞、脳梗塞へ→プリント⑥

④ 動脈硬化のでき方

血清LDLが増えると単球が血管内皮下に侵入、マクロファージに分化する

マクロファージがスカベンジャーレセプターを発現

変性（酸化）LDLを取り込む

普通の細胞ならLDLレセプターが減少するがマクロファージは泡沫細胞になる

⑤ 泡沫細胞が集まって壊れる、繊維化

高脂血症治療薬

基本は食餌療法（低Chl食、カロリー制限、アルコール制限、糖質・脂肪制限）

(1) HMG CoAレダクターゼ阻害薬

アセチルCoA→→メバロン酸→→スクワレン→→コレステロール

Chl生合成の律速段階はHMG-CoA からメバロン酸への還元酵素→プリント⑨

強力、副作用少ない（肝臓に特異的）

プラバスタチン

大きな市場。三共メバロチン国内1000億円/年（1日160円の薬価）

副作用少ないため爆発的に使われた。

副作用：筋融解、筋肉痛（CK上昇）、肝障害、妊婦禁忌

シンバスタチン（プロドラッグ）

肝臓の細胞で open acid form に転換→プリント⑩

脂溶性があり、中枢症状が出やすいとも

フルバスタチン、アトルバスタチンなど続々、世界で最も売上高のある医薬品群

(2) クロフィブラートなどのフィブラート系薬物 →プリント⑦

1960年代より使用

肝臓でのVLDL合成を阻害＝TG低下が強い
作用点が長らく不明だったがPPAR α であることが最近判明した

副作用：胆石（胆汁中へのChI排泄増加），横紋筋融解症，無顆粒血症
タンパク結合率が高い
妊婦禁忌
昔はこれが使われたが，最近急激に減少

- (3) ニコチン酸（ナイアシン） →プリント⑧
ビタミンB群のひとつだが，脂肪組織のアデニル酸シクラーゼ抑制
cAMP産生抑制を介して遊離脂肪酸の動員を減少させる
TGが低下するため，VLDLの合成，分泌が減少
HDL増加作用も顕著，閉塞性動脈硬化症の末梢循環障害に用いる
大量に用いなくては効かない
副作用：血管拡張（フラッシュ），かゆみ
植物ステロールも吸収阻害
- (4) プロブコール
肝臓でのLDL処理，ChIの胆汁酸への異化促進
活性酸素のスキャベンジャーで酸化（変性）LDLの生成を防ぐ
副作用：心室性不整脈（QT延長），妊婦に禁忌，下痢
- (5) コlestチラミン
陰イオン交換樹脂
経口吸収されないので腸管内で胆汁酸と結合吸着，ChI吸収阻害
1日10g，多くの薬物を吸着する
副作用：便秘
- (6) デキストラン硫酸
LPL活性化，TG低下
静注も可能，過敏症，抗凝固作用
- (7) イコサペント酸エチル（EPA）
エスキモーに虚血性心疾患が少ない疫学調査がヒント
ドコサヘキサエン酸
TG低下，VLDL低下，血小板凝集抑制もある