

高脂血症の管理（総説）NEJM, Oct.17.2019

（心血管疾患予防のための脂質管理）

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院 早朝カンファ 2020. 1.

Lipid Management for the Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease
(Review Article)

著者

Erin D. Michos, M.D., Roger S. Blumenthal, M.D.

Ciccarone Center for the Prevention of Cardiovascular Disease,
Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore

M.H.S., John W. McEvoy,

National Institute for Prevention and Cardiovascular Health,
National University of Ireland

NEJM, Oct.17, 2019 に高脂血症管理の総説がありました。

2018 年に ACC-AHA (American College of Cardiology-American Heart Association) によるコレステロール管理のガイドラインが出て、更に 2019 年心血管疾患予防のガイドラインが出ました。これらのガイドラインは下記、当西伊豆健育会病院ホームページにまとめてあります。

[高コレステロール血症の治療\(ガイドライン\) JAMA, Feb.4, 2019](#)

(2018 ACC-AHA 高コレステロール血症ガイドライン、
JAMA Feb.4, 2019 西伊豆早朝カンファ)

[虚血性心疾患の一次予防\(総説\) The Lancet, Aug.24, 2019](#)

(虚血性心疾患の一次予防 Primary prevention of ischaemic heart disease:
The Lancet, Aug.24, 2019 西伊豆早朝カンファ)

本日のこの NEJM 総説「高脂血症の管理」はこれらを元にしたものでさほど目新しいことはありません。

最重要点は下記 14 点です。

【高脂血症の管理 NEJM 総説 Oct.17, 2019 最重要点 14】

- ① LDL コレステロールは「lower is better !」, 10mg/dl 未満にしても副作用はない。
- ② 患者とリスク因子相談、今後 10 年リスク示せ。境界値なら CAC スコアも。

【今後 10 年心血管リスク】 www.cvriskcalculator.com/

- ③ 地中海食を摂り加工肉・砂糖入り飲料減らし週最低 150 分の運動を！
- ④ LDL ≥ 190 の場合や糖尿病・急性冠症候群で LDL ≥ 70 も即スタチン開始。
- ⑤ IHD 予防に LDL < 100, 再発 < 70, 低リスク < 116. 高リスクは LDL 5 割、中リスク 3 割削減。

- ⑥ 心血管リスク境界値では Coronary artery calcium (CAC) score 計算も可。
- ⑦ アセチル CoA→HMG-CoA→メバロン酸→コレステロール。スタチンは HMG-CoA→メバロン酸の阻害。
- ⑧ HMG-CoA→ケトン 3 種。β OH 酪酸は尿検不能。Ketosis で BG↑は DM、↓は飢餓。
- ⑨ スタチンの利益はリスクを上回る。長期間使用で年々効果が高まる。
- ⑩ 胆汁は石鹼と同様、油とミセル（中心が疎水、周辺が親水）を作り水溶性に。
- ⑪ ゼチーアはコレステロールの小腸と肝細胞吸収時働く NPC1L1 蛋白阻害、LDL 削減の第 2 選択。
- ⑫ PCSK9 阻害薬は LDL 受容体分解阻害、LDL 低下。LDL 降下薬の第 3 選択。
- ⑬ スタチンにより LDL↓だが TG↑の時 EPA,DHA が心血管リスク減少に有効かも。
- ⑭ スタチンの上乗せ薬 bempedoic acid は安上がりで有効かも。

1. LDL コレステロールは「lower is better !」,10mg/dl 未満にしても副作用はない。

横須賀米海軍基地のすぐ前に CoCo 壺番屋のカレーハウスがあります。

以前、この店に入って驚いたのは客の半数以上が米兵とその家族だったことでした。

店員も普通に英語で応対していました。チラッとみた限りほぼ全員がカツカレーを食べていました。沖縄に赴任した米兵も本国に帰ってから「もういちど CoCo 壺のカレーを食べたい」という人も多いようです。以前、テレビを見ていたら「一日三食、吉野家の牛丼でもいい」という米国人もいました。

トンカツは、私達は洋食だと思っていますが欧米人は和食だと思っているようです。

以前、米国家庭医療学会会長の John Frey が西伊豆に奥様と来られました。

昼に町のトンカツ屋に案内したのですが、夫婦で眼の色を変えて食べ完食でした。

東ドイツのワイマールに行ったときゲーテの家の前の食堂で Wiener Schnitzel というカツレツの先祖らしいものを食べたのですが肉は薄いしワラジのようで

日本のトンカツの方がよっぽどうまいと思いました。トンカツ、ご飯、キャベツ、ウスターソース、味噌汁って絶妙の組み合わせです。

欧米では現在、食事は地中海食がベストということになってきました。

和食は地中海食と似ていますから今後ますます和食は海外でブームになっていくでしょう。和食も少し塩分を減らせば最強ではないでしょうか。

地中海食では推奨する肉はトリと魚であって、赤い肉（豚、牛）を避けます。

「最悪が加工肉（ハム、ソーセージ、ベーコン、ハンバーグ）と砂糖入り飲料」です。

加工肉は大腸癌のリスクでもあります。

小生、昨年大腸癌の手術をしました。The Lancet の大腸癌総説は下記、西伊豆健育会病院ホームページにあります。興味津々でまとめました。

[大腸癌\(seminar\) The Lancet,Oct.19,2019](#)

（大腸癌・セミナー The Lancet,Oct.19,2019 西伊豆早朝カンファランス）

コレステロールはステロイドの骨格ですし胆汁酸の主要成分でもありますから、小生今まで LDL だって人体には必要なものだろうと思っていました。国内でも LDL は下げ過ぎるべきでないと言われていました。ところがこの数年で LDL コレステロールは「lower is better !」であってなんと「LDL<10 mg/dl であっても支障はない」という意外な展開になってきました。下げるほど心血管リスクは低下していくのです。

横須賀米海軍基地のすぐ横に戦艦三笠記念館があります。三笠とは日本海海戦でロシアのバルチック艦隊に圧勝した連合艦隊の旗艦です。この船は英国のマンチェスター北西、Barrow-in-Furness でヴィッカー社により 1902 年竣工し日本へ回航されました。Z 旗が掲げられたのはこの船のマストだったのかと艦橋に立って感動しました。第二次大戦後、東郷平八郎を尊敬していた米海軍のニミッツ提督が荒れ果てた三笠を見て激怒し私費を投じて修理、展示されました。

日本海海戦直前、東郷司令長官は「皇国の興廃この一戦にあり各員一層奮励努力せよ」の Z 旗を三笠上に掲げます。なぜ Z なのかというと、アルファベットの最後の文字で「後がない」という意味です。これは英語では「The fate of the Empire depends upon today's battle : let every man do his utmost.」

と訳され世界中を駆け巡りました。以前我が家にロシア大使館の親子がホームステイしたのですが、ロシア大使館員は全員戦艦三笠を見学するとのことでした。東郷平八郎を祀った東郷神社は原宿竹下通りのすぐ横にあり博物館が併設されています。

イギリスのポーツマスにネルソン提督の戦艦 HMS Victory が同じように展示されています。HMS とは His (Her) Majesty's Ship (陛下の船) という意味です。2 年前家内とここを訪れました。多くの小中学生が見学していました。英国人にとってここは聖地なのです。東郷平八郎はロンドンの商船学校留学時代、この戦艦 Victory を見学しています。また岩倉具視の遣欧米使節団もここを見学しました。

1805 年 10 月 5 日、スペイン南西沖でトラファルガル海戦が勃発しました。大英帝国海軍とスペイン・フランス連合艦隊との激突です。開戦直前、次第に敵艦隊が接近し息詰まるような沈黙の中、甲板上でイギリス国歌と Rule Britannia 【統（す）べよブリタニア】が演奏されます。Rule Britannia は日韓ワールドカップサッカーの時、イングランドのサポーター達が通奏低音のように繰り返し歌っていました。昨年、東京のホテルに泊まった時、ラグビーワールドカップのアイルランドのサポーター達がいきました。頭に「合格」と書いたハチマキをしていたのには笑ってしまいました。

ネルソンは開戦直前、信号旗で「英国は各員が自らの義務を果たすことを期待する。England expects everyman will do his duty。」と伝えました。当初ネルソンは expect でなく confide (信頼する)としたのですが、士官から「expect なら信号旗の語彙がありますが confide だと 1 字ずつ揚げなければならず時間がかかります」と言われ急を要することから expect としました。

東郷平八郎の Z 旗はネルソンに倣ったのだなとわかりました。

ネルソンはこの戦いの最中にマスカット銃で狙撃され戦死します。

死ぬ直前、軍医に「体内で血液が噴出しているのを感じる。また両下肢の感覚がない」と言っています。大動脈と脊髄損傷だったのでしょう。体内での血液噴出を感じるというのには驚きます。

甲板上に「ここにネルソン倒る。Here Nelson Fell 21st October 1805」の 10 cm 四方位の金属板が貼ってありました。

コレステロールが冠動脈疾患のリスクとわかったのは意外に新しく 1961 年の Framingham study です。その後 LDL コレステロールが原因であることがわかりました。

HDL コレステロールが善玉であるとわかったのもこの Framingham study で小生が研修医の頃でした。

しかしながら、この数年で確実にになってきたのは LDL コレステロールについては「Lower is better !」であることです。LDL レベルと動脈硬化には強い相関があります。

LDL を 39 mg/dl 下げる毎に心血管イベントは 22%、全死亡率は 10%低下します。

今回の新ガイドラインでは従来の LDL 上限値のみでなく、削減%も記載されています。

LDL と心血管リスクは直線状の相関があり、なんと LDL が 10 mg/dl 以下になってもそれによる害はないと言うのです。

2. 患者とリスク因子相談、今後 10 年リスク示せ。境界値なら CAC スコアも。

【今後 10 年心血管リスク】 www.cvriskcalculator.com/

今回、小生この総説を読んで自分の脂質検査を改めてやってみました。

驚いたのは Tch232, HDL73, LDL151, TG115 とかつてなく LDL が上昇していたことです。小生最近赤い肉（豚、牛）はあまり食べないし加工肉（ハム、ソーセージ、ベーコン、ハンバーガー）も控えてトリ、魚が中心ですので不思議に思いました。

タバコは吸わないし週 3 日 walking もしているし・・・。永平寺僧侶みたい。

この総説によると患者と様々な心血管リスク因子と一緒に話し合えとのこと。リスク因子とは次のようなものです。

【動脈硬化性心血管疾患のリスク因子】

- ・ 高血圧
- ・ 糖尿病
- ・ 喫煙
- ・ 子癇前症状（preeclampsia：妊娠中の高血圧、尿蛋白）既往、
- ・ 早い閉経、
- ・ リウマチ疾患、
- ・ HIV 感染、
- ・ 若年冠動脈疾患の家族歴、
- ・ 南アジアの祖先、
- ・ 慢性腎障害、
- ・ 中性脂肪高値、
- ・ ABI（Ankle-Brachial Index）<0.9、
- ・ 高感度 CRP 高値>2 mg/L、lipoprotein(a)高値、apolipoprotein B 高値

ひとつ驚いたのはリスク因子の中に「南アジアの血統」が入っていることです。

南アジアとはインド、アフガニスタン、バングラデシュ、ブータン、ネパール、モルジブ、パキスタン、スリランカあたりの国のようです。

南太平洋とは書いてありません。ハワイへ行った時、曙関のような体格のポリネシア人が決してまれでないのに大変驚きました。スーパーマーケットで糖尿病食の本を売っていたので見たところギトギトの料理のオンパレードでした。

なお 75 歳以上での RCT のデータはありませんので 75 歳以上の方とは患者の寿命、好みその他を相談して意思決定共有（shared decision making）の上で決めます。

また今後 10 年の心血管リスクを下記のサイトで計算し、患者さんに示した上でスタチンを開始します。外来で患者さんの目の前でこの 10 年リスクを計算してあげると会話の良い材料になると思います。外来のパソコンの「お気に入り」に是非入れて下さい。

【ACC-AHA 今後 10 年内の動脈硬化性心血管疾患リスク計算】

www.cvriskcalculator.com/

(ACC-AHA Risk Calculator to estimate the risk of atherosclerotic cardiovascular disease within 10 years)

ACC-AHA とは American College of Cardiology- American Heart Association です。

「college」は大学でなく協会、団体の意味です。

上記の計算に必要なのは年齢、性、人種、Tch、HDL、sBP、dBP、高血圧治療有無、糖尿病歴、喫煙有無です。ただし年齢は 40-75 歳です。75 歳以上の研究はないのです。また LDL は 70-190 mgの間であることが条件です。

これに小生の検査結果を入れたところ 10 年内の心血管リスクは 9.2%で、7.5%以上なので中等度から強度スタチンを開始せよとのことでした。ガーン！！！！

なおスタチンはこの計算機の中の推奨は以下の通りでした。

【中等度スタチン (moderate intensity statin) 】

- atrovastatin10 mg(リピトール)

国内 1 日 1 回 10 mg/錠、1 日 20 mgまで。家族性高脂血症では国内 40 mgまで。

- pravastatin40 mg (メバロチン)

国内 1 日 1 回 10 mg/錠、1 日 20 mgまで。

- simvastatin20-40 mg (リポバス)

国内 5, 10, 20mg/錠、1 日 1 回 5 mg〜20 mgまで。

【強力スタチン (high intensity statin) 】とは

- atrovastatin40-80mg(リピトール)と驚くような量です。

国内 1 日 1 回 10 mg/錠、1 日 20 mgまで。家族性高脂血症では国内 40 mgまで。

3. 地中海食を摂り加工肉・砂糖入り飲料減らし週最低 150 分の運動を！

コレステロール改善の推奨ダイエットは地中海食 (Mediterranean diet) や 1995 年頃 DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) study で使われた DASH combination diet (果物、野菜豊富で低塩、低脂肪。地中海食と似る) を主としてそれに可溶性繊維 (soluble fiber)、ナッツ、大豆を摂ることです。可溶性繊維とは野菜、果肉、種、ブロッコリー、芽キャベツ、ナッツ、大麦、オーツ麦の外皮 (oat bran)、オオバコ (psyllium, えっ?) などです。

なおオオバコの種皮を psyllium と言い欧米では下剤として使います。

この種皮は食物繊維で植物粘液 (plant mucilage) を含み水分を吸収してゲル様になります。これを靴で踏むと靴底にくっついて他の地域へ運ばれます。

このためにオオバコは道端に多いのです。漢方薬では「車前草」と言います。

ただし漢方薬では下剤でなく去痰、鎮咳、利尿薬として使うようです。

ナッツ (tree nuts) とはアーモンド、ペカン、クルミ、ピスタチオ、マカデミアなどで繊維や不飽和脂肪酸が豊富で LDL を減らします。

なおピーナッツは tree nuts ではなく畑に生えるので野菜です。

しかしそのタンパク質は tree nuts と似ており、ピーナッツアレルギーは tree nuts と交差性があるようです。

この NEJM 総説の付録 (Appendix) によると、ナッツ 1 日 1 人前 (1 serving: 1/4 カップ位) で LDL5 mg/dl 低下するようです。

摂取が多いほど冠疾患死亡率、全死亡率が低下します。

という訳で皆様、酒のつまみには柿の種（炭水化物）より、ナッツ（不飽和脂肪酸多い）にしましょう。

また食事中の野菜を増やすことにより肉蛋白を減らせます。野菜 30g/日で LDL が 5-10%低下します。

地中海食要点は下記 3 つです。

【地中海食 Mediterranean diet 要点 3 つ】

- ・摂るべきは玄米、全粒粉（茶色のパン）、果物、野菜、低脂肪乳製品、鶏肉、魚、豆、ナッツ、オリーブ油。
- ・控えるべきは赤い肉（red meat：豚、牛）、バター、ラード、菓子、最悪は加工肉（ハム、ソーセージ、ベーコン、ハンバーガー）と砂糖入り飲料。
- ・赤ワインを 1－2 杯（白ワインではない）。

本日、外来に来られた 65 歳女性の検査データが A1c9.5、血糖 280 に突然上昇していました。食生活を聞いてみると昨年夏頃から水分補給にコーラやジュースを飲んでいたと言うのです。本日も風邪を引いたとかで OS-1 を持参していました。ペットボトル症候群です。

調べたところ OS-1 にはブドウ糖 1.8g/100ml が入っていますから 500ml 飲んだらブドウ糖 9g です。正常血糖値 100 mg/dl、血液 4L とすると体内にはブドウ糖は 4g あれば十分です。突然体内にブドウ糖 9g も入ってきたら体はパニックです。OS-1 も脱水時には問題ないけど常時飲むようなものではありません。この女性は、OS-1 は健康に良いと信じ切っていました。

普通の缶コーヒーも 1 本で糖は 6-10g、微糖缶コーヒーでも 3-5g あるようです。砂糖入り缶コーヒーは摂るべきではありません。

繰り返します。「最悪の食品は加工肉（ハム、ソーセージ、ベーコン、ハンバーガー）と砂糖入り飲料です！」。

この女性には、今後水分補給には砂糖入り飲料でなく、お茶、砂糖なしの紅茶、ブラックコーヒーにして頂き 1 カ月後に血糖、A1c を再検することとしました。

以前、テレビを見ていたら北欧の夫婦が日本茶に凝り、お茶を入れる温度、蒸らす時間等、色々細かく蘊蓄（うんちく）を垂れながら自宅の和室でお茶を淹れて、最後に角砂糖をどっさり入れたのには意表を突かれました。すべてがだいなしです。

なお運動は AHA ガイドラインでは最低週 150 分の運動です。1 日最低 21 分運動でよいのです。この程度なら通勤時歩けば可能です。病院内もできるだけ階段を歩きましょう。

4. LDL $\geq$ 190 の場合や糖尿病・急性冠症候群で LDL $\geq$ 70 も即スタチン開始。

なお LDL $\geq$ 190mg/dl の場合は家族性高コレステロール血症の可能性が高く

10 年リスク計算は不要で、四の五の言わず強力 statin を開始します。

ところで「四の五の言わず」ってなんでそう言うんだろうと、ふと疑問に思い調べたところ江戸時代にサイコロ賭博で丁（四）か半（五）が出るか迷うことから来ているのだそうで驚きました。「丁か半か」だったのですね。

以前、職員の結婚式の時、小生祝辞で「新郎は趣味としては競馬を嗜（たしな）まれています」と言ったところその場の空気が凍り付きました。それ以来、あまり祝辞を頼まれなくなりました。

高脂血症でスタチン開始後も LDL $\geq$ 100 mg/dl の場合は Ezetimibe(ゼチーア)や PCSK9（レパーサ、プラルエント）を考慮です。

また糖尿病患者で 40～75 歳で LDL $\geq$ 70mg/dl の場合も 10 年リスクの計算不要で中等度スタチンをとっとと開始せよとのことです。「糖尿病の場合はなんと LDL70 以上でスタチン開始」というのが驚きです。マジすか！！

長女がスイスに留学していた時、同じ音大のアニメ大好きで日本語を勉強したいというスイス人女学生と日本語とドイツ語の交換授業をしていました。

「日本ではおっさん達がバーチャルアイドルの初音ミクのコンサートに熱狂する」と、youtube を見せたところ「マジすか！！」とのことでした。語学教師の選択はよほど慎重でなければなりません。日本人なら誰でも良いってものじゃなさそうです。

以前、西伊豆にペルーから出稼ぎに来た一家がいました。

青年が食品工場で前腕裂創を負って救急室に来ました。美人のお姉さんが駆けつけて救急室に入るなり弟に向かって「何やってんだ！ この馬鹿野郎！」と叫んでいました。

急性冠症候群を最近経験した人や、リスク因子が多くて LDL $\geq$ 70 mg/dl の場合もスタチン最大量を用い、下がらねば ezetimibe（ゼチーア）、PCSK9（レパーサ、プラルエント）使用を考慮します。LDL を 39 mg/dl 下げる毎に心血管イベントは 22%、全死亡率は 10%低下するからです。

また強力スタチンによる治療は、より弱いスタチンよりも心血管リスクは 15%減少します。

小生、スタチンの強度は「くるめ、RAP」と暗記しております。「る」は「り」です。

スタチン強度はクレストール（rosvastatin）>リピトール（atrovastatin）>メバロチン

（pravastatin）です。今まではメバロチンから始めて恐る恐るリピトール→クレストールに変えていたのですが、最近は最初からクレストールを使うことが多くなりました。

強力スタチンによる治療は、より弱いスタチンよりも心血管リスクは 15%減少します。スタチン使用患者の大半で利益はリスクを上回ります。スタチンによる横紋筋融解リスクはごく低く（<0.1%）、重症肝障害は 0.001%です。患者の糖尿病発症リスクにもよりますが、糖尿病発症リスクが年 0.2%あるそうです。しかし利益はリスクを上回るのです。

なおスタチンによる筋肉痛は議論が多く RCT では筋肉痛の発症率は低いそうです。トライアルによる副作用の run-in (追い込み)が起こる可能性もあります。また nocebo 効果（マイナスのプラシーボ効果：deleterious placebo effect）かもしれないと言うのです。「スタチンで筋肉痛の副作用がある」と言われると「そう言えば筋肉が痛いような気がする」と催眠効果みたいになるのが nocebo 効果です。

スタチンの nocebo 効果については RCT で SAMSON (Self-Assessment Method for Statin Side Effects or Nocebo) が行われています。

なお 75 歳以上のデータはなく、中等、強力スタチン使用は合理的と思われますが polypharmacy（多薬剤投与）では患者と相談です。

5. IHD 予防に LDL<100,再発<70,低リスク<116. 高リスクは LDL5 割、中リスク 3 割削減。

2013 年の ACC-AHA ガイドラインでは LDL の「上限値のみ」を決めてスタチンで心血管疾患の ARR（absolute risk reduction 絶対危険減少）を増やすことに重点が置かれました。その後イベント発生減少は LDL 低下に比例することがわかり、2018ACC-AHAガイドラインでは LDL を下げる「上限値とパーセンテージ」の二つが決められました。

【今後 10 年のリスクと LDL 削減割合目標】

憶えるべき LDL の上限値は 100 と 70mg/dl です。虚血性心疾患 1 次予防が 100、二次予防（再発予防のこと）70mg/dl なのです。なお 2016 年のヨーロッパのガイドラインでは「低リスク患者でも LDL は 116mg/dl 以下にする」ことになっています。というわけで、皆様 LDL は 116、100、70 の 3 つを覚えましょう。

削減パーセンテージで覚えるのは 30%と 50%です。

今後 10 年の心血管リスクが高リスク群は LDL を 5 割下げ、中リスク群は 3 割下げるのです。心血管リスクによる LDL 削減目標は以下の通りです。

【心血管リスクによる LDL 削減目標】

- | | | |
|------------|------------|---------------------------|
| ・心血管リスク低い時 | <5% | ・ ライフスタイル改善のみ |
| ・心血管リスク境界値 | 5 ～7.5%未満 | ・ リスク因子ある時は LDL 下げる。 |
| ・心血管リスク中等価 | 7.5%～20%未満 | ・ 中等スタチンで LDL30%下げる。 |
| ・心血管リスク高値 | 20%以上 | ・ 強力スタチンで LDL を 50%以上下げる。 |

6. 心血管リスク境界値では Coronary artery calcium (CAC) score 計算も可。

心血管リスクが境界値や中等値でスタチン開始を迷った場合は、心臓 CT で冠動脈石灰化スコア (Coronary artery calcium (CAC) score) とか言うものでリスクを計測するのもよいそうです。

これは冠動脈の石灰化の CT 濃度 (HU:Hounsfield unit) に全スライスの石灰化面積を掛けた総量を見るものです。国内でも行われているようです。

例えば 1 スライスで石灰化が 4mm² で濃度 2HU なら $4 \times 2 = 8$ 、これを 50-60 スライス総和した CAC score を出すのです。この単位を Agatston unit と言います。

結果は 0~400 Agatston unit の間になります。

CAC score が 0 Agatston unit なら今後 10 年の ASCVD リスクは 5%未満です。

ただし DM、喫煙歴、ASCVD 家族歴が無い時です。

1~99 Agatston units なら ASCVD リスクは 55 歳以上で 7.5%以上あります。

100 Agatston units 以上はスタチン開始です。

この CAC score の米国の価格をネットで調べたところ 380 ドル (1 ドル 109.26 円として 41,519 円) でした。日本では保険は通りません。ある関西の病院では自費で 7,000 でした。

一方、心エコーの米国の値段を調べたところなんと 1 回 2,000 ドル (1 ドル 109.26 円として 218,520 円!!) でした。ガーン!! なお国内では心エコー (ドップラー含む) は 8,800 円 (2020 年現在) です。米国ではなぜエコーの方が CT より高いのでしょうか。CAC score は機械的に出せますから technical fee だけですが、エコーは人件費がかかり professional fee が高額だからでしょうか。

ネットで調べたところ米国で胸部と腹部の造影 CT を撮ると 5,172 ドル (1 ドル 109.26 円として 565,092 円) でした。これは技術料 (technical fee) に読影料 (professional fee) が加算されるからです。

更に CT のレンタル料、リース料、不動産費、職員人件費などが上乗せされるので地域によってかなり異なるようです。

以前、林寛之先生に当西伊豆健育会病院に講演に来て頂いた時聞いた話だと、米国で胸腹部造影 CT をまとめて撮るとなんと 200 万円位請求されるとのことで仰天しました。つくづく米国の医療制度は病んでいると思いました。本当に日本に生まれてよかった。

中国人が富良野で急病になり救急車を呼んだところへリが飛んできてしかも無料であるのに驚愕しています。中国では救急車も有料です。

ロシアに行ったときロシア人ガイドに医療事情を聞いたところ、医療費が無料というのは建前でろくな医療を受けられず、ちゃんとした医療を受けようと思ったらプライベートの病院にかかるとのことでした。モスクワで日本人が病気になったら米国系のプライベート病院にかかれと言われました。

7. アセチル CoA→HMG-CoA→メバロン酸→コレステロール。スタチンは HMG-CoA→メバロン酸の阻害。

コレステロールの代謝なんて小生、もはや忘却のかなたでした。この NEJM 総説に脂質代謝がなかなか詳しく説明されていました。補足しつつ説明します。

100m 走や重量挙げは息を止めても（酸素がない嫌気的条件でも）可能です。

これは筋肉には Embden-Meyerhoff 回路があるからです。

グルコースの代謝は嫌気的条件下で懐かしの Embden-Meyerhoff 回路でブドウ糖からピルビン酸に代謝されます。この過程で筋収縮に欠かせぬ ATP2 分子が生じます。ピルビン酸は状況に応じて多くの物に変化しますが、酸素がないとピルビン酸の多くは乳酸になり筋肉痛の原因となります。

一方、マラソンは短距離と違って必ず酸素が必要です。酸素があるとピルビン酸は乳酸でなく「アセチル CoA」となりここからやはり懐かしの TCA 回路が始まります。酸素で TCA 回路を回して最終的に ATP32 分子以上を得て筋肉を収縮させるのです。これがエアロビック・コンディション（有酸素運動）です。

ネットを色々調べたらこの TCA 回路は「オクイアサコ不倫」と覚えるのだそうです。即ちこの「アセチル CoA」とオキサロ酢酸が一緒になって
クエン酸→イソクエン酸→ α ケトグルタルサン→サクシニル CoA→コハク酸→
フマル酸→リンゴ酸→そして再びオキサロ酢酸となり 1 周します。
「オクイアサコ不倫」で TCA 回路 1 周です。

この TCA 回路では、ATP は產生されませんが水素 (H^+ 、プロトン) が捕捉されて NADH、FADH を產生、これによる水素イオンの濃度勾配を利用して次の電子伝達系回路 (Electron transport chain) で、ADP が ATP になり最終的に大量の ATP32 分子以上に変換されます。

プロトン (H^+) 砲と言えばスターウォーズや「風の谷のナウシカ」の巨神兵ですなあ。

この TCA 回路の始まりの「アセチル CoA」こそはなんとコレステロール合成の基になる物質であり、またケトン代謝の始まりでもありました。ちっとも知らなかった。

インスリンが低下するとブドウ糖の肝細胞内への取り込みが停止しブドウ糖を代謝できなくなり高血糖になります。

即ち Embden Meyerhof 回路の最初のブドウ糖が利用できないので、肝臓はなんとギアチェンジして脂肪酸を使い β 酸化という経路で「アセチル CoA」を造りだして TCA 回路を回そうとします。原子力発電から火力発電に変えるようなものです。

昔、天竜川の奥の病院にいた頃、暇な友人がいて、部屋に蠅が入って来たので1時間ずっと追い回したところ最後には飛べずに畳の上を這ったとのことでした。ATPを使い果たしたのです。

ナポレオンは1812年ロシア遠征を行いました。

9月14日モスクワに到着した時、当然ロシア側の使節がやって来ると思っていました。ところが使節は来ません。ロシア側は戦略的撤退を行ったのです。普通、戦争に負けた場合、敗者側が勝者に街の鍵を渡し、宿舎、食事の面倒を見ます。

モスクワに行った時小生、雀が丘（ポクロンナヤ広場）を訪ねました。80mの高台にあり下にモスクワ川が蛇行しモスクワ市内を見下ろせます。ここにはスターリン建築様式の壮大なモスクワ大学が建っています。丘の上では、若者がサックスで「モスクワ郊外の夕べ」を吹いていて感動しました。ナポレオンはここで使節を2日間待ちました。しかし使節は来ず食料の自給も不能となったのです。

兵士たちは豪華な食器でお茶、菓子を食べワインを飲むことはできましたがパンも肉もないという奇妙な状態になりました。兵士達は市内で、金銀、毛皮を漁りました。そして自然発生的にモスクワ大火となります。ナポレオンはなぜかここに長居しすぎました。兵士達は軍事の天才ナポレオンが万事解決してくれると信じていました。

9月14日にモスクワに到着し、そして10月13日ついに初雪が降ります。慌てて10月14日、ナポレオンは撤退を命じ19日撤退が始まりました。

11月3日が暖かった最後の日でした。11月6日には60cmの積雪がありました。キャンプファイアの周りの兵士が朝になったら全員凍死していたこともありました。11月8日雪が解け道は泥沼となり車輪が動かず多くの馬車が放棄されます。雪の上り坂では滑るので車を降りて徒歩で上がり、下りは座って滑り降りました。モスクワから105kmのモジャイスクで、モスクワで調達した食料はほぼ尽きてしまいます。失策だったのは往路と同じ経路を辿ったことでした。途中の町は往路の戦闘で荒廃していて食料がなかったのです。

3日間で大量の馬が死に、馬肉が食料となり輸送はますます困難となりました。肉があっても鍋がありません。士官がパリから連れてきたプードルや猫も食料となり、鍋には油として蠟燭、車軸のグリースも入れられ塩の代わりに火薬を使い嘔吐、下痢を起こしました。11月12日には気温は-23度まで低下します。テントもなく雪の原野で焚火をして夜を明かしたのです。銃を持つのも危険でした。低温で金属を触ると手の平に張り付いてしまい無理に引っ張ると手の皮膚が剥がれてしまうのです。

赤の広場の東側の入り口に 1812 祖国戦争記念館があり、ナポレオンの遠征の展示があります。ベラルーシに保存されていたナポレオンが乗ったという櫓がありました。驚いたことに座席がむき出しで幌もなく大変質素なものでした。

途中、ベレジナ渡河では雪の中、工兵たちが河の中に入って首まで水に浸かって橋を作り渡河しましたが多くが死亡しました。

77 万人がロシアに侵攻し最終的にフランスに帰着いたのは 5000 人でした。もしモスクワ撤退が 2 週間早ければ多くが助かったのではと言われます。

このナポレオンのモスクワ遠征は下記の本に圧倒的迫力で描かれています。
この著者の Adam Zamoyski は multilingual でロシア語、フランス語、ポーランド語文献を丹念に調べ上げて書いています。

1812 Napoleon's Fatal March on Moscow, Adam Zamoyski, William Collins, 2013

コレステロール合成ですが、アセチル CoA2 分子が合体してアセトアセチル CoA になります。

そしてこのアセトアセチル CoA に更にもう一つアセチル CoA が繋がって

「HMG-CoA」(なんだか聞いたことがある！) になります。

この HMG-CoA(ヒドロキシメチルグルタリル CoA)こそコレステロール合成の最初の物質です。

コレステロール合成は、HMG-CoA→メバロン酸→スクワレン→そしてコレステロールになります。スタチンは HMG-CoA をメバロン酸にする律速 (rate limiting) 酵素、HMG CoA reductase を阻害するのだそうです (合点！ガッテン！)。

それでメバロチンと言うのか。

8. HMG-CoA→ケトン 3 種。β OH 酪酸は尿検不能。Ketosis で BG↑は DM、↓は飢餓。

またインスリン欠乏の際のケトーシスも、この HMG-CoA が起点になります。

脳は低血糖でエネルギー源のグルコースがない場合、意外にもケトンエネルギーに使うのです。

HMG-CoA→アセト酢酸 (ケトン体) →β ヒドロキシ酪酸(ケトン体)→アセトン (呼気に出て匂う) に代謝されます。ケトン体とはこのアセト酢酸、β ヒドロキシ酪酸、アセトンの 3 つの総称なのだそうです。

なお尿ケトン体の検査法 (ニトロプルシド Na 法) は、アセト酢酸、アセトンとは反応しますがβ ヒドロキシ酪酸とは反応しません。ですから「尿ケトン陰性だからと言ってケトーシスではないとは言えず血中ケトンを測定する必要があります」。

「英雄色を好む。俺は色を好むから英雄だ」とは決して言えないのです。

またケトーシスの原因が飢餓による場合と、インスリン不足による糖質利用障害の場合があり、この鑑別は低血糖か高血糖かでわかります。
低血糖でケトーシスなら飢餓、高血糖でケトーシスならインスリン不足による糖質利用障害です。

9. スタチンの利益はリスクを上回る。長期間使用で年々効果が高まる。

スタチンはコレステロール合成の律速段階である HMG-CoA reductase の阻害薬で LDL コレステロールを減らし、また肝臓の LDL 受容体表出を増やして血中 LDL を減らします。

LDL を 39 mg/dl 下げる毎に心血管イベントは 22%、全死亡率は 10%低下します。
強力スタチンは弱いスタチンよりも心血管リスクを 15%減少させます。

スタチン使用患者の大半で利益はリスクを上回ります。

スタチンによる横紋筋融解リスクはごく低く (<0.1%)、重症肝障害は 0.001%です。
ただ糖尿病発症リスクが年間 0.2%あるそうです。しかし利益はリスクを上回るのです。
スタチンは開始したら一般に長期間使用します。その効果は 1 年目より 2、3、4 年目と強くなっていくからです。

先に述べたようにスタチンによる筋肉痛は議論が多く RCT では筋肉痛の発症率は低いとのことです。

10. 胆汁は石鹼と同様、油とミセル（中心が疎水、周辺が親水）を作り水溶性に。

肝臓で作られたコレステロールは酸化されて胆汁酸となり胆嚢に蓄積されます。
食物中の脂肪の多くは化学的に安定な中性脂肪ですが、十二指腸で膵臓のリパーゼにより脂肪滴 (triglyceride、グリセロールに脂肪酸が 3 つ付く) は分解されて、
グリセロール [三価アルコール、 $C_3H_5(OH)_3$ 、グリセリンと同じ] とモノグリセリド (グリセロールに脂肪酸が 1 つ付く)、脂肪酸などになります。

グリセロールはそのまま小腸上皮から吸収され、モノグリセリドと脂肪酸は胆嚢からの胆汁酸により乳化 (emulsify) され混合ミセル (疎水基が中心に、親水基が外側に集まり球体をつくり水溶性となる) を作り小腸から吸収されます。
食事中的コレステロールもこの混合ミセルに助けられて小腸から吸収されます。
胆汁酸中のコレステロールは回腸からまた回収されて腸肝循環と言います。

1 1. ゼチーアはコレステロールの小腸と肝細胞吸収時働く NPC1L1 蛋白阻害、LDL 削減の第 2 選択。

このミセルのコレステロールが小腸から吸収される時に NPC1L1 (Niemann-Pick C1-like 1) 蛋白が働きますがこの蛋白の働きを阻害するのが ezetimibe (ゼチーア)です。

昔、Niemann Pick 病というのを習いましたが、この NPC 1 または NPC2 蛋白異常の Niemann Pick C 型と、酸性スフィンゴミエリナーゼが欠損する A 型、B 型があります。肝臓、脾臓、骨髄にスフィンゴミエリン、コレステロール、糖脂質が蓄積して肝脾腫や神経症状を呈します。

胆汁酸の働きは石鹸とほぼ同じです。石鹸とは脂肪酸のナトリウム塩のことです。動物の胆汁を石鹸として使うこともできるのだそうです。胆嚢の中には液体石鹸が入っていると思えばよさそうです。石鹸は親油性（疎水性）の長い鎖状炭化水素基と親水性の Na が付いたカルボキシ基の部分からなります。

石鹸を水に溶かすとミセル（中心に疎水基、周辺に親水基の球状となる）になりますが中心の疎水基に油汚れを取り込みます。これを乳化作用（emulsification）と呼びます。ミセルの周辺は親水基ですから水に溶けます。だから水中で石鹸を使うと油が落とせるのです。このミセル粒子は大きいので光を散乱して溶液全体が白く濁り乳濁液になります。

胆汁酸は石鹸と同様に腸内の油をミセルで水溶性にしてから小腸から吸収するのです。この胆汁酸による乳化物は小腸から吸収された後、タンパク質と結合してカイロミクロン（リポ蛋白）になります。

カイロミクロンはリンパ管から吸収されます。一方、炭素鎖が 10 個以下の短い脂肪酸はブドウ糖やアミノ酸と一緒に門脈経由で肝臓に向かいます。

なお胆汁酸のほとんどは回腸で回収され腸肝循環と言います。つまり胆汁酸中のコレステロールが再吸収、再利用されるのです。

小腸から回収された胆汁酸のコレステロールを

肝細胞に取り込む時も NPC1L1 蛋白が働き、肝の LDL 受容体を表出します。

ezetimibe（ゼチーア）はここでもこの NPC1L1 蛋白を阻害します。

Ezetimibe を使用するのスタチンで副作用がある場合や、重症高コレステロール血症、スタチン最大量使用しても LDL 低下が不十分な場合です。スタチンに次ぐ第 2 選択薬です。下記の 2017 年の IMPROVE-IT でリポバスにゼチーア追加で LDL は 70→54mg/dl に減少し、ARR2%、RRR6%改善しました。

なおゼチーアは大変高額で 10 mg錠 175.1 円（2020 年現在）で 1 日 1 回の内服です。スタチンに次ぐ第 2 選択薬です。

【ゼチーアの RCT : IMPROVE-IT、NEJM 2017】

IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) で LDL $\leq$ 125mg/dl の急性冠症候群患者で simvastatin(リポバス)に加えて ezetimibe (ゼチーア)追加により心血管リスクは ARR (absolute risk reduction) 2%、RRR (relative risk reduction) 6%で 7 年間の NNT50。Simvastatin 単独で LDL 中央値 70 mg/dl、simvastatin+ezetimibe で 54 mg/dl になり追加効果が確認された。

1 2. PCSK9 阻害薬は LDL 受容体分解阻害、LDL 低下。LDL 降下薬の第 3 選択。

PCSK9 (proprotein convertase subtilisin-kexin type 9) は AKB48 みたいですが、血中から肝細胞へ LDL を取り込む際の LDL 受容体に結合して受容体分解 (receptor catabolism) を促進します。PCSK9 阻害薬 (プラルエント、レパーサ) はこの分解を阻止して血中 LDL の肝細胞内への取り込みを促進します。

家族性高コレステロール血症は、PCSK9 遺伝子変異により PCSK9 が機能を獲得 (gain-of-function mutation) したもので血中 LDL の肝細胞取り込みが低下し LDL が増加します。

逆に PCSK9 遺伝子の機能喪失 (loss-of-function mutation) の場合は低 LDL となり冠動脈疾患リスクは減少します。

PCSK9 阻害薬の alirocumab (プラルエント、22,948 円/75 mg、44,481 円/150 mg) は皮下注で投与する monoclonal antibody で血中からの LDL 除去を促進し、LDL を約 60%激減させます。Evolocumab(レパーサ、syringe24,136 円、pen 23,962 円)は lipoprotein(a)が平均 27%減少します。

PCSK9 阻害薬は家族性高脂血症の高リスク群で二次予防に、またスタチンで副作用のある場合や、スタチン+ezetimibe(ゼチーア)最大量でも LDL 低下が不十分な場合に用います。

LDL 削減の第 3 選択です。

LDL と心血管リスクは直線状の相関があり LDL が 10 mg/dl 以下になってもそれによる害はありません。しかし PCSK9 阻害薬の 3 年以上の安全性はまだわかっていません。また高価です。レパーサ 140 mg 24,565 円/シリンジは 2 週に 1 回 140 mg、または 4 週に 1 回 420 mg皮下注です。プラルエントは 75 mg 23,373 円を 2 週に 1 回 75 mg、または 4 週に 1 回 150 mg皮下注です (価格は 2020 年)。

PCSK9 阻害薬の RCT は、プラルエントの ODYSSEY (NEJM 2018)と レパーサの FOURIER (NEJM 2017) とがあります。

ホメロスのオデュッセイア (ODYSSEY) と言えば、「葡萄酒色の海に帆を馳せて」という言い方が何回もでてきます。なんて美しい表現だろうと思います。この言葉を聞くと途端に小生の中では「地中海世界への憧憬」がダブルクリックされます。ギリシャのペロポネソス半島にピロスという小さな美しい町があります。オリンピアの近くです。ここにオデュッセイアに出てくる賢将ネストルの館があり発掘されています。王座の前に炉があり、まさにテーレマコスが女神アテネとここにやってくる場所なのです。

「2 人がピロス人の集いの場に来るとそこにはネストルが息子たちと座っていて、周りには家来たちが肉を焼いたり刺したりして食事の用意をしていた。」まさか、神話の一場面の場を直接見るができるなんて思ってもいませんでした。学生の時ここを訪れ、王座と炉を見ながら深く感動しました。南国の丘のオリーブ畑に遺蹟はあり遠くに真っ青な地中海がありました。

【プラルエントの RCT, ODYSSEY:LDL38 mg/dl となり心血管イベントは ARR 1.6%減、RRR15%減】ODYSSEY OUTCOMES (NEJM 2018) は alirocumab(プラルエント)を過去に急性冠症候群既往がありスタチン最大量にも関わらず LDL $\geq$ 70mg/dl、非 HDL コレステロール $\geq$ 100 または apolipoproteinB $\geq$ 80 mg/dl の患者で 19,000 人を alirocumab とプラセボに分けた。Primary outcome は心筋梗塞、脳卒中、心血管死亡、狭心症による入院とした。トライアルは alirocumab の用量を調節して LDL を 25-50 mg/dl とした。中央値 2.8 年で平均 LDL は alirocumab 群で 38 mg/dl となり ARR(absolute risk reduction) 1.6%、RRR (relative risk reduction) 15%となった。全死亡率に有意差はなかった。

【レパーサの RCT, FOURIER :LDL30mg/dl に低下、心血管イベント ARR1.5%、RRR15%減】FOURIER(NEJM 2017,Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 inhibition in Subjects with Elevated Risk Trial)は 27,000 人の LDL $\geq$ 70 以上または非 HDL コレステロール $\geq$ 100 のスタチンに反応しない動脈硬化性心血管疾患患者で PCSK9 阻害薬 (evolocumab, レパーサ) とプラセボで RCT を行った。Primary outcome は心血管疾患による死亡、心筋梗塞、脳卒中、不安定性狭心症による入院、冠動脈 intervention とした。中央値 2.2 年で LDL 中央値は 30 mg/dl に低下、心血管疾患イベントはプラセボ群より 1.5%低下し、relative reduction15%であった。しかし死亡率に差はなかった。

1 3.スタチンにより LDL $\downarrow$ だが TG $\uparrow$ の時、EPA,DHA が心血管リスク減少に有効化かも。

n-3 脂肪酸とは多価不飽和脂肪酸のうち末端のメチル基より 3 番目の炭素に二重結合があるので n-3 系多価不飽和脂肪酸といいます。EPA、DHA、 α -リノレン酸などがあり魚介類や海棲類の脂肪に多いのです。

EPA(eicosapentaenoic acid)のイコサはギリシャ語の 20 のことで炭素鎖が 20 あるのでそういいます。ペンタはペンタゴンの語源で 5 ですが二重結合の数です。

小生、ギリシャ旅行したのが 21 歳の時で年齢を聞かれてイコシエナと答えていました。DHA(docosahaexaenoic acid)のドコサは 22 で炭素鎖が 22 あります。ヘキサは二重結合が 6 あるという意味です。

2018ACC-AHA のコレステロール管理のガイドラインでは EPA は議論されていません。しかしこの総説によると将来的に心血管疾患予防の鍵となるかもしれないとのことです。スタチンにより LDL 低下にも関わらず TG 高値の場合に高用量 EPA が有効 (promising) かもしれません。

現在、高中性脂肪血症を下げることの意味がまだよくわかっていません。最近の Up to Date (2020)によると中性脂肪 150~499mg/dl を軽度上昇、500~886mg/dl を中等度上昇、886 mg/dl 異常を高度上昇と分類しています。軽度から中等度だったらライフスタイル改善 (減量、運動、糖制限) し、886 以上だと膵炎を起こすことがあるので fibrate を使用します。

小生は数百の中性脂肪血症は、家族歴に心疾患、高脂血症がなければ放置しております。既に心血管疾患や糖尿病がありスタチンを内服しているのに TG>150 なら EPA 4g 使用しても良いのではとしています。多分、REDUCE-IT (NEJM, 2019)に基づく推奨だと思います (下記参照)。国内の EPA はエパデールが 300 mg/C です。ロトリガは 2g/包中、EPA930 mg、DHA750 mgです。

REDUCE-IT (NEJM 2019) では純化 EPA4g/日で心血管イベントがなんと 25%も減少したのです。ただし純化 EPA であって一般の魚油のサプリではありません。通販で売っているような怪しげなサプリではだめです。

GISSI(The Lancet 1999)と、日本発の JELIS(The Lancet 2007, Japan Eicosapentaenoic Acid Lipid Intervention Study)でも n-3 脂肪酸による冠疾患リスク減少が示唆されました。

しかしその他の、VITAL (NEJM 2019) と ASCEND (NEJM 2018)では n-3 脂肪酸 1g/日では心血管イベントに効果はありませんでした。また 77,917 人、10 トライアルのメタアナリシス (JAMA 2017) でもはっきりした効果はありませんでした (Associations of omega-3 fatty acid supplement use with cardiovascular disease risks)。

【REDUCE-IT : 純化 EPA4g/日で心血管イベント 25%減少】

REDUCE-IT(NEJM,2019, Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial): 動脈硬化性心血管疾患または糖尿病があり最低 1 つの血管リスク因子がありスタチンで LDL はコントロールされているが中性脂肪が 135~500mg/dl の患者で EPA4g/日でプラセボ群より心血管イベントは 25%有意に減少した。ただしこの研究で使われた EPA は高度に純化された登録商標 (proprietary) の Icoapent ethyl (EPA)であるので一般の魚油のサプリと混同すべきでない。

この研究での心血管リスク減少は中性脂肪 20%減少から推測されるリスク比減少を上回るものであり抗炎症効果、抗血栓効果などがあるのかもしれない。

現在、STRENGTH (Outcomes Study to Assess Statin Residual Risk Reduction with EpaNova

in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia Trial) が進行中で n-3 脂肪酸が「LDL がコントロールされながら高中性脂肪血症+低 HDL の患者で心血管疾患を減らすか否か」を調べています。

1 4. スタチンの上乗せ薬 bempedoic acid は安上がりで有効かも。

新たな薬として bempedoic acid とかいうのが 2019 年に American College of Cardiology で発表されました。まだ評価は定まっていません。スタチンに上乗せするのですが PCSK9 より安上がりようです。CLEAR Harmony 試験 (NEJM 2019) でスタチン最大量+bempedoic acid で LDL は平均 18%低下し重大な副作用がありませんでした。

Bempedoic acid は LDL 受容体で ATP クエン酸 lyase を阻止して LDL コレステロール合成を減らします。この代謝物は筋細胞にはない酵素を必要とするためスタチンのように筋肉に対する副作用がありません。 下記の RCT があります。

【Bempedoic acid の RCT】

- ・ CLEAR Harmony (NEJM 2019、Evaluation of Long-Term Safety and Tolerability of ETC-1002 in High-Risk Patients with Hyperlipidemia and High Cardiovascular Risk) Trial ではスタチン最大量+bempedoic acid で、プラセボに比べ LDL は平均 18%減少し重大な副作用はなかった。

- ・ CLEAR-OUTCOMES (Evaluation of Major Cardiovascular Events in Patients with, or at High Risk for Cardiovascular Disease Who Are Statin Intolerant Treated with Bempedoic Acid or Placebo) は心血管リスクが高くスタチンの副作用があり LDL $\geq$ 100 mg/dl の 12,600 人の患者で Bempedoic acid 追加の効果を調査中。

Bempedoic acid 以外の薬としては、Inclisiran があります。

PCSK9 messenger RNA をターゲットとした干渉 (interfering) RNA で PCSK9 の monoclonal 抗体より低量での効果が期待されています。Phase2 では用量依存性の PCSK9 と LDL 低下が見られました。

Orion-4 (A Randomized Trial Assessing the Effects of Inclisiran on Clinical Outcomes among People with Cardiovascular Disease) は心血管疾患患者で inclisiran がイベントを減らせるか調べています。

【高脂血症の管理 NEJM 総説 Oct.17, 2019 最重要点 14】

- ① LDL コレステロールは「lower is better !」,10mg/dl 未満にしても副作用はない。
- ② 患者とリスク因子相談、今後 10 年リスク示せ。境界値なら CAC スコアも。
【今後 10 年心血管リスク】 www.cvriskcalculator.com/
- ③ 地中海食を摂り加工肉・砂糖入り飲料減らし週最低 150 分の運動を！
- ④ LDL $\geq$ 190 の場合や糖尿病・急性冠症候群で LDL $\geq$ 70 も即スタチン開始。
- ⑤ IHD 予防に LDL<100,再発<70,低リスク<116. 高リスクは LDL5 割、中リスク 3 割削減。

- ⑥ 心血管リスク境界値では Coronary artery calcium (CAC) score 計算も可。
- ⑦ アセチル CoA $\rightarrow$ HMG-CoA $\rightarrow$ メバロン酸 $\rightarrow$ コレステロール。スタチンは HMG-CoA $\rightarrow$ メバロン酸の阻害。
- ⑧ HMG-CoA $\rightarrow$ ケトン 3 種。 β OH 酪酸は尿検不能。Ketosis で BG $\uparrow$ は DM、 $\downarrow$ は飢餓。
- ⑨ スタチンの利益はリスクを上回る。長期間使用で年々効果が高まる。
- ⑩ 胆汁は石鹼と同様、油とミセル（中心が疎水、周辺が親水）を作り水溶性に。

- ⑪ ゼチーアはコレステロールの小腸と肝細胞吸収時働く NPC1L1 蛋白阻害、LDL 削減の第 2 選択。
- ⑫ PCSK9 阻害薬は LDL 受容体分解阻害、LDL 低下。LDL 降下薬の第 3 選択。
- ⑬ スタチンにより LDL $\downarrow$ だが TG $\uparrow$ の時 EPA,DHA が心血管リスク減少に有効かも。
- ⑭ スタチンの上乗せ薬 bempedoic acid は安上がりで有効かも。