

スタチン不耐に関するステートメント

日本において遠藤章博士により発見されたスタチンは、肝臓のコレステロール生合成を阻害し、血中 LDL コレステロールを低下させることで、狭心症や心筋梗塞に代表される動脈硬化性心血管疾患の 1 次および 2 次予防に有用な薬剤である。特に 2 次予防や家族性高コレステロール血症などの遺伝性脂質代謝異常症に代表されるハイリスク症例では、長期に亘っての投与が不可欠である(1)。

スタチン治療の継続には、良好な服薬アドヒアランスが基本であるが、他の生活習慣病治療薬同様、実臨床においてそのアドヒアランスは十分ではなく、1 年で 10-30%が継続困難に陥るとも言われる(2,3)。のみならず、アドヒアランス低下が動脈硬化性心血管疾患予防効果減弱につながることも知られている(2)。アドヒアランスの改善と維持には、筋障害や肝障害など服用に伴う有害事象への適切な対策がカギである(4)。有害事象の中心である筋障害については、重篤な副作用である横紋筋融解症を懸念するが故に、軽度の筋症状を理由にスタチン服用困難（不耐）例と認識され、十分な LDL コレステロール低下が達成されず、その結果動脈硬化性心血管疾患予防が十分にはなされない症例が相当数潜在するとの報告がある(3)。また、筋症状の遺伝的背景は欧米人と日本人では異なるとの報告(5)や、筋症状の 1/3 は再現性に乏しいとの前向き無作為割付クロスオーバー試験の報告(6)を考慮すると、日本人における実態を把握し、発生機序の解明と実効ある対策の早急な確立が望まれる。

スタチン以外の LDL コレステロール低下薬として、2007 年に小腸コレステロールトランスporter 阻害薬が、2016 年に PCSK 9 阻害抗体薬が、それぞれ日本で上市された。2014 年には前者について、2017 年には後者について、それぞれ動脈硬化性心血管疾患予防効果が欧米の大規模臨床試験で確認され、日本人を対象にこれらの効果を支持する知見も増えている。従って、スタチン不耐の場合には、スタチン以外の LDL コレステロール低下薬物療法による治療が現実的選択肢であると言えるが、PCSK9 阻害抗体薬の臨床適応は最大用量のスタチンとの併用が原則であり、スタチン不耐例への単独投与は認められていない。

以上から、LDL コレステロール低下療法の導入と継続に当たり、スタチンの継続服用が困難な「不耐」について正しく認識し、治療対象である各個人に最も適した治療手段を選択できる道筋を示すことが、日本における動脈硬化性心血管疾患予防の unmet medical needs としての重要課題と言えよう。このような現状を鑑み、日本動脈硬化学会では、日本人におけるスタチン不耐について、実態調査を通じてその頻度と臨床像を明らかにするとともに、適切な LDL コレステロール低下療法が実践されるべく、スタチン不耐の診療指針の作成を開始することとした。

2017 年 5 月

一般社団法人日本動脈硬化学会

理事長 山下静也

スタチン不耐ワーキンググループ委員長 梶波康二

参考文献

- (1) Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, et al. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan—2012 version. *J Atheroscler Thromb* 2013;20:517-523.
- (2) Fitchett DH, Hegele RA, Verma S. Statin intolerance. *Circulation* 2015;131:e389-e391.
- (3) Kajinami K, Nagar SP, Meyers J, et al. Treatment utilization patterns and possible statin intolerance among high-risk patients in a real-world Japanese population. Presented in the 81st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Mar 19, 2017 (Kanazawa).
- (4) Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015;36:1012-1022.
- (5) Sai K, Kajinami K, Akao H, et al. A possible role for *HLA-DRB1*04:06* in statin-related myopathy in Japanese patients. *Drug Metab Pharmacokinet* 2016;31:467-470.
- (6) Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance. The GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:1580-1590.