

乳がん地域連携クリティカルパス勉強会（2023/12/5 松江赤十字病院）

# 乳がんのホルモン治療薬に伴う脂質異常症とその対応

松江市立病院 糖尿病・内分泌内科  
佐々木基史

# COI 開示

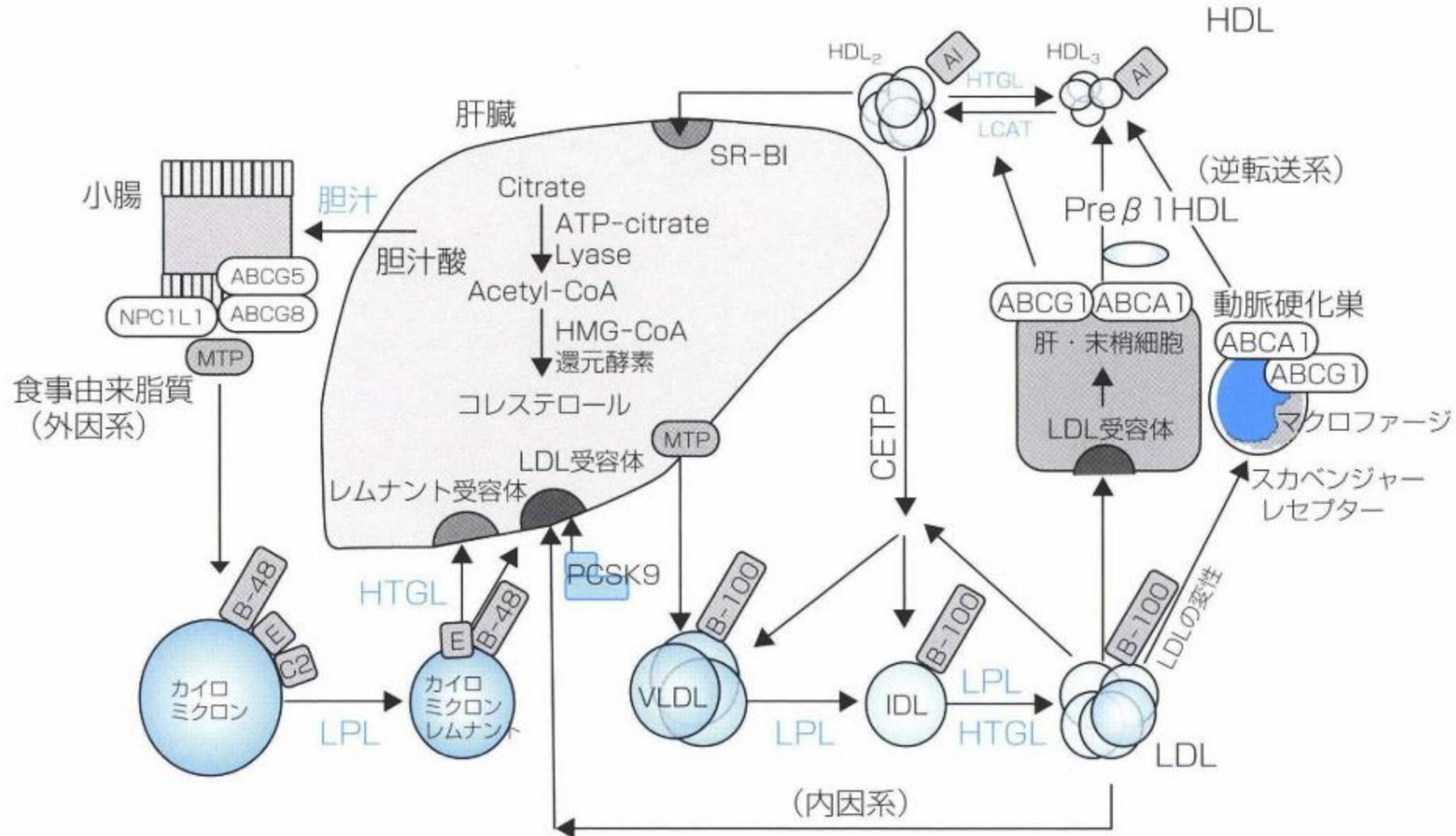
発表者名：◎佐々木 基史

本講演に関連し、開示すべきCOI関係にある企業はありません。

# 本日の内容

- ✓ 脂質異常症とは
- ✓ ホルモン療法と脂質異常症の関連
- ✓ 脂質異常症の治療

# リポ蛋白代謝におけるコレステロールの流れ



# 脂質異常症診断基準

LDL コレステロール	140 mg/dL 以上	高 LDL コレステロール血症
	120~139 mg/dL	境界域高 LDL コレステロール血症 **
HDL コレステロール	40 mg/dL 未満	低 HDL コレステロール血症
トリグリセライド	150 mg/dL 以上 (空腹時採血 *)	高トリグリセライド血症
	175 mg/dL 以上 (随時採血 *)	
Non-HDL コレステロール	170 mg/dL 以上	高 non-HDL コレステロール血症
	150~169 mg/dL	境界域高 non-HDL コレステロール血症 **

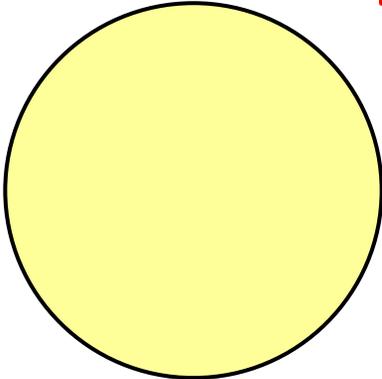
\* 基本的に10時間以上の絶食を「空腹時」とする。ただし水やお茶などカロリーのない水分の摂取は可とする。空腹時であることが確認できない場合を「随時」とする。

\*\* スクリーニングで境界域高 LDL-C 血症、境界域高 non-HDL-C 血症を示した場合は、高リスク病態がないか検討し、治療の必要性を考慮する。

- LDL-C は Friedewald 式 ( $TC - HDL-C - TG/5$ ) で計算する (ただし空腹時採血の場合のみ)。または直接法で求める。
- TG が 400 mg/dL 以上や随時採血の場合は non-HDL-C (=TC-HDL-C) か LDL-C 直接法を使用する。ただしスクリーニングで non-HDL-C を用いる時は、高 TG 血症を伴わない場合は LDL-C との差が +30 mg/dL より小さくなる可能性を念頭においてリスクを評価する。
- TG の基準値は空腹時採血と随時採血により異なる。
- HDL-C は単独では薬物介入の対象とはならない。

$$\text{non-HDL} = \text{T.Chol} - \text{HDL}$$

HDL以外の全ての悪玉コレステロールを総合的に評価

	<b>CM</b> カイロミクロン	<b>VLDL</b> 超低比重 リポ蛋白	<b>IDL</b> 中間型 リポ蛋白	<b>LDL</b> 低比重 リポ蛋白	<b>HDL</b> 高比重 リポ蛋白
<b>大きさの 目安</b>					
<b>直径 (nm)</b>	80 ~10,000	30 ~80	25 ~30	20 ~25	7.5 ~20
<b>比重 (g/mL)</b>	<0.951	0.951 ~1.006	1.006 ~1.019	1.019 ~1.063	1.063 ~1.210

# エストロゲンの脂質代謝、動脈硬化に対する影響

## 1) 脂質代謝に対する作用

### ✓ LDLコレステロールへの影響

コレステロール合成経路の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素の活性を抑制  
肝性トリグリセリドリパーゼ活性を抑制し、IDLからLDLへの異化を抑制  
肝臓でLDL受容体の数を増加

### ✓ 中性脂肪への影響

中性脂肪の分解を行うLPL活性に関与

### ✓ HDLコレステロールへの影響

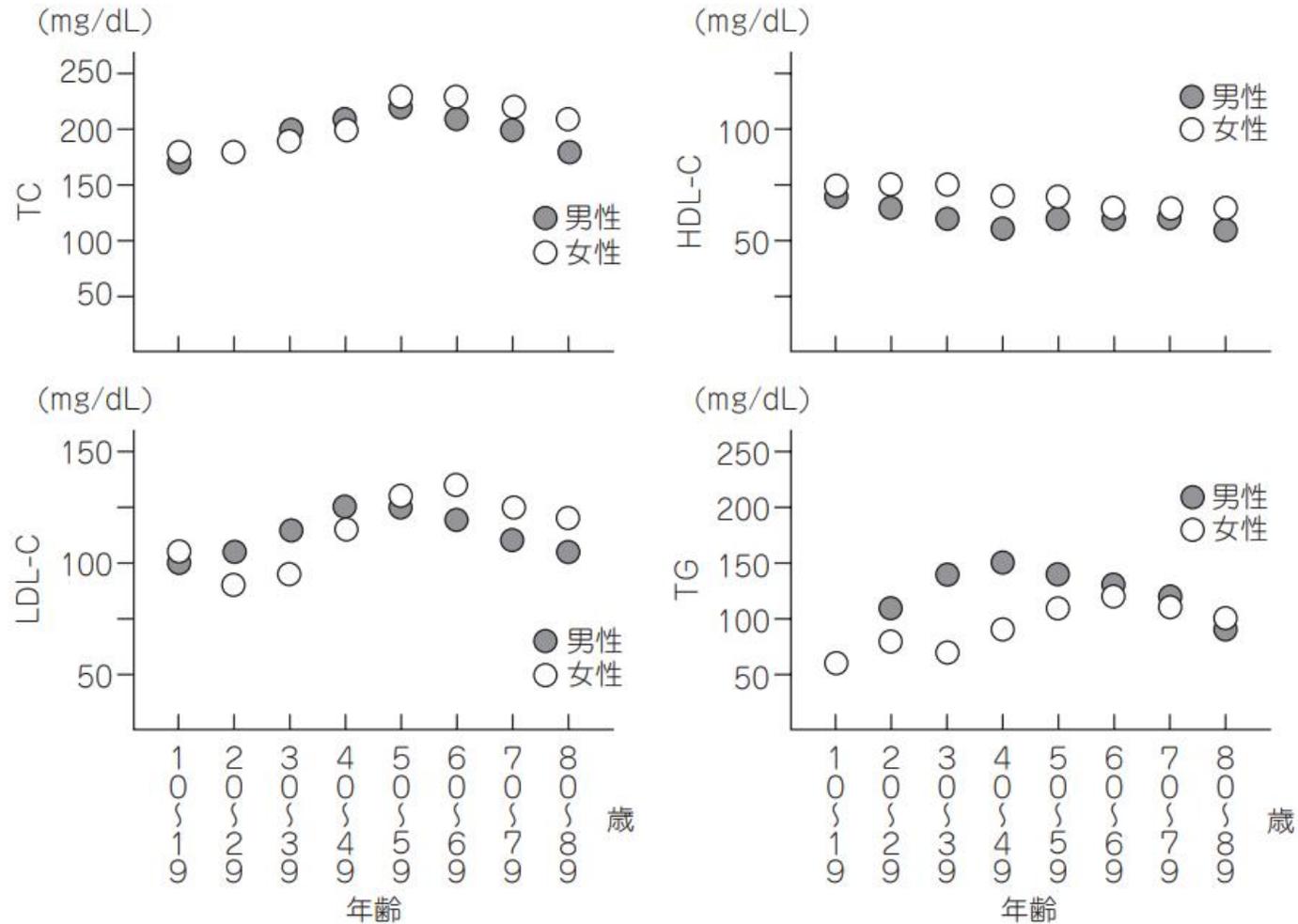
HDL-Cの産生を促進する。

## 2) 血管に対する直接作用

### ✓ 血管を拡張させるNOを産生

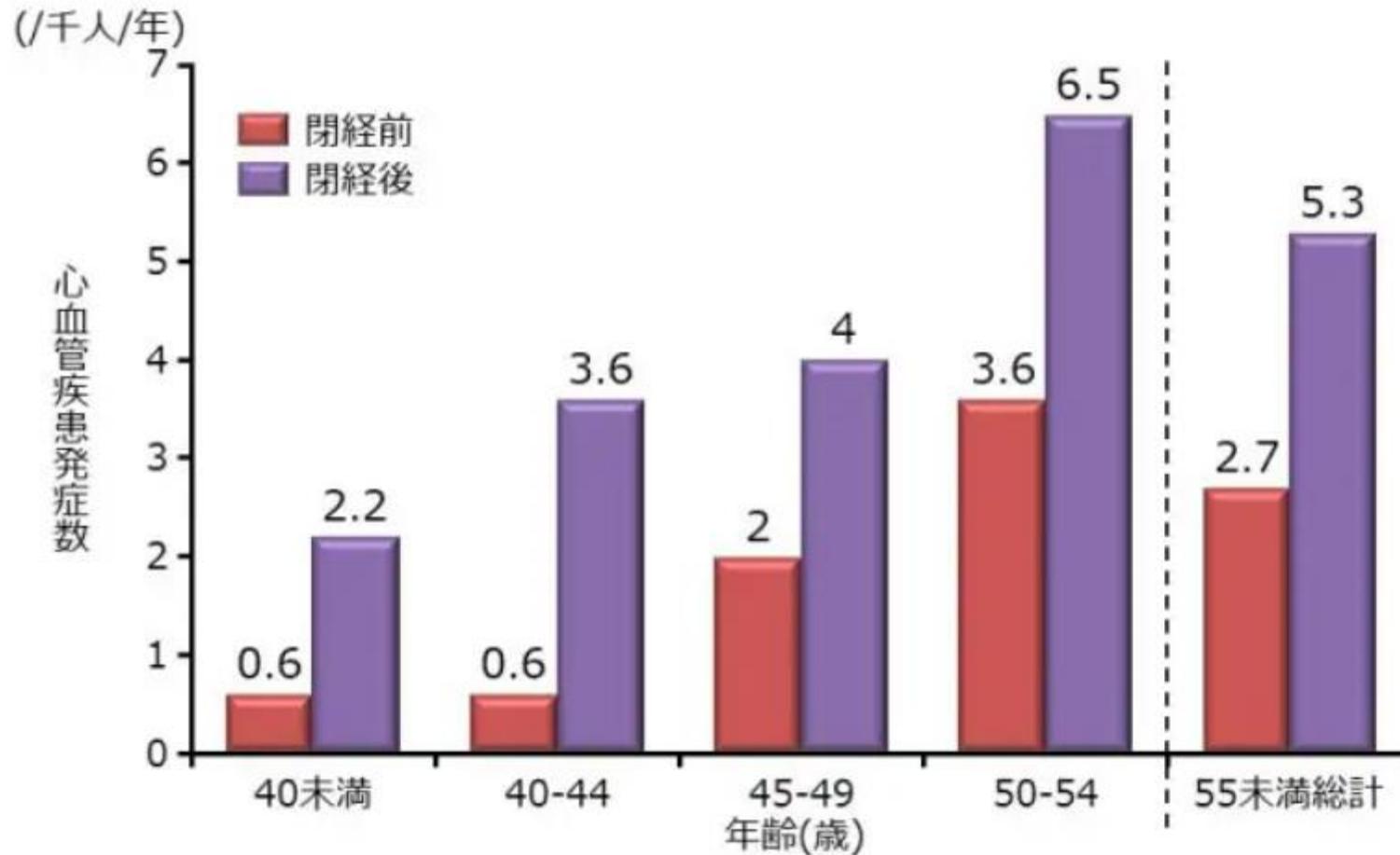
### ✓ 血管平滑筋の増殖を抑制

# 血清脂質の加齢による変化（日本人調査 2000年）



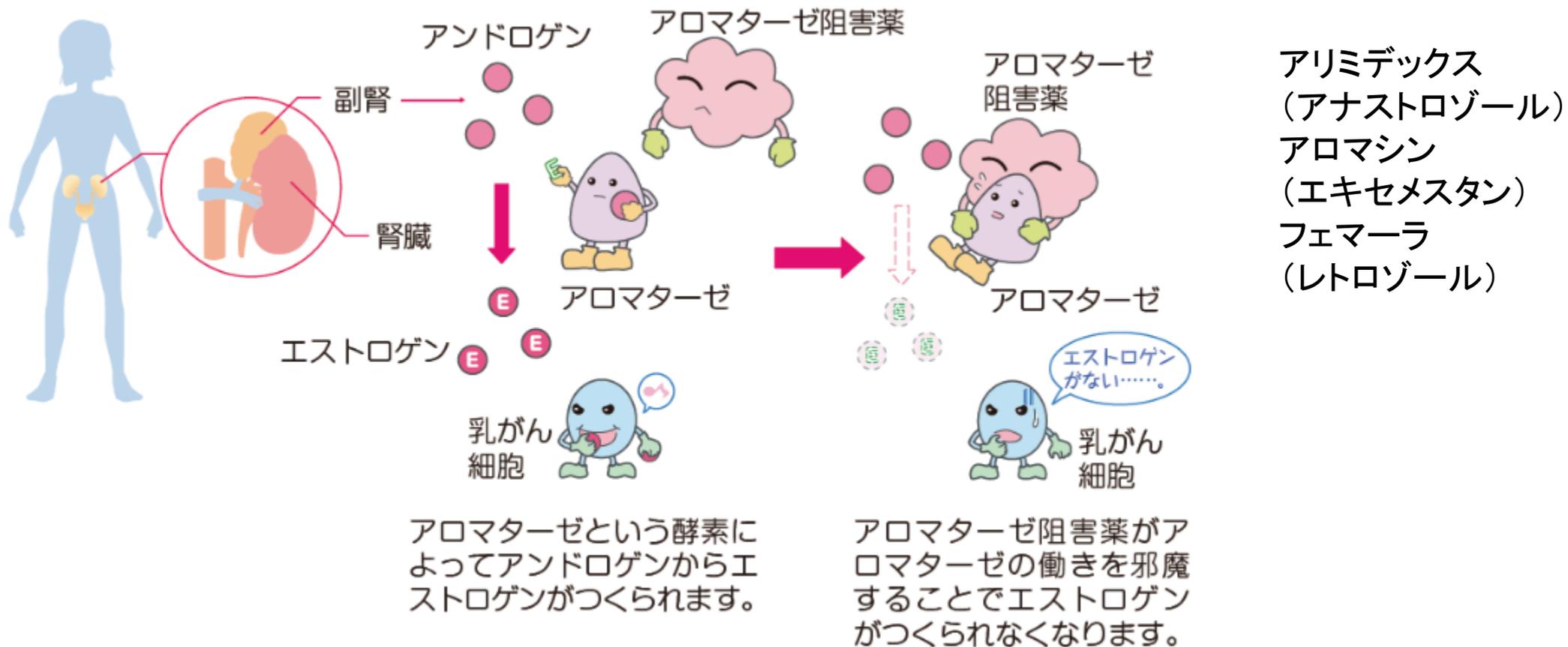
TC：総コレステロール， HDL-C：高比重リポ蛋白コレステロール，  
TG：トリグリセリド， LDL-C：低比重リポ蛋白コレステロール

# 閉経による冠動脈疾患発症率の変化





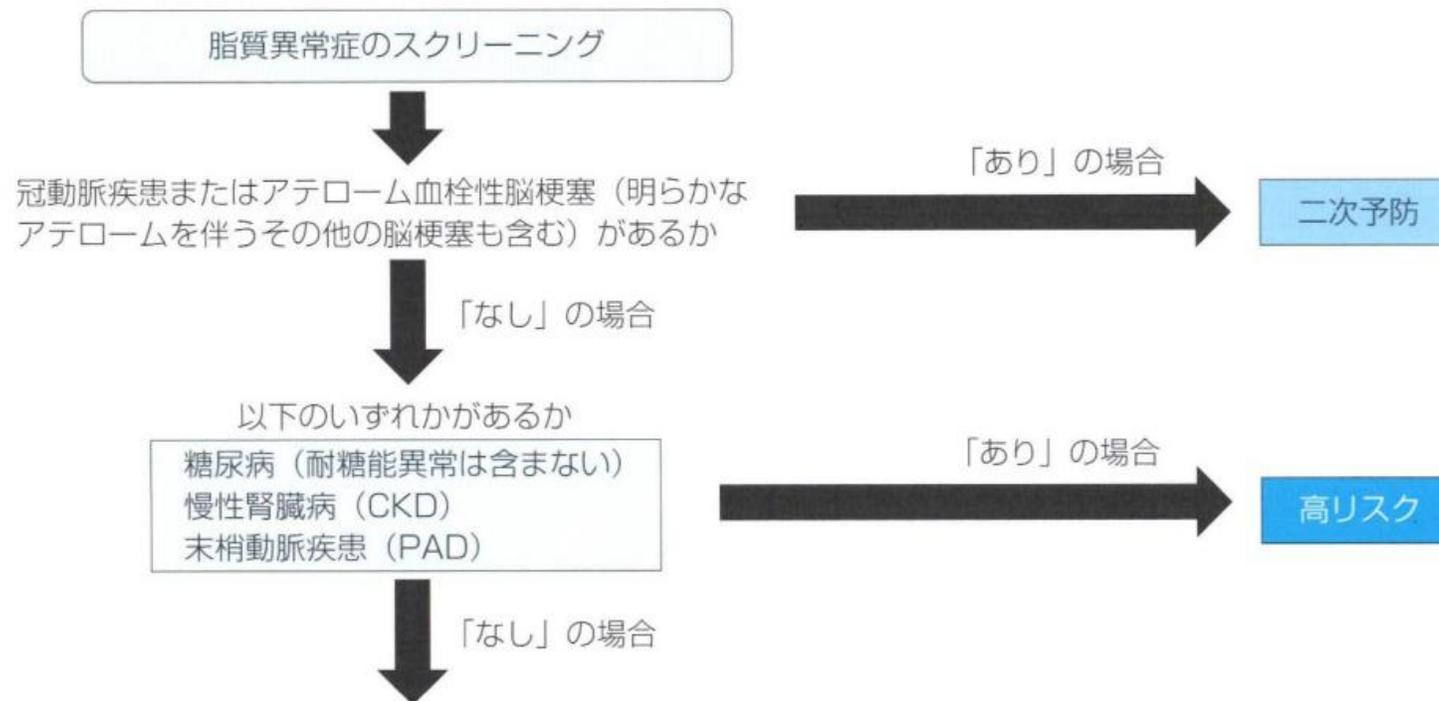
# 乳がんに対するホルモン療法



# 本日の内容

- ✓ 脂質異常症とは
- ✓ ホルモン療法と脂質異常症の関連
- ✓ 脂質異常症の治療

# 脂質管理目標値設定のためのフローチャート



久山町研究によるスコア				予測される10年間の 動脈硬化性疾患発症リスク	分類
40～49歳	50～59歳	60～69歳	70～79歳		
0～12	0～7	0～1	—	2%未満	低リスク
13以上	8～18	2～12	0～7	2%～10%未満	中リスク
—	19以上	13以上	8以上	10%以上	高リスク

# 久山町研究によるリスクスコア

①性別	ポイント
女性	0
男性	7

②収縮期血圧	ポイント
<120 mmHg	0
120~129 mmHg	1
130~139 mmHg	2
140~159 mmHg	3
160 mmHg~	4

③糖代謝異常（糖尿病は含まない）	ポイント
なし	0
あり	1

注1：過去喫煙者は⑥喫煙はなしとする。

①~⑥のポイント合計	点
------------	---

右表のポイント合計より年齢階級別の絶対リスクを推計する。

④血清LDL-C	ポイント
<120 mg/dL	0
120~139 mg/dL	1
140~159 mg/dL	2
160 mg/dL~	3

⑤血清HDL-C	ポイント
60 mg/dL~	0
40~59 mg/dL	1
<40 mg/dL	2

⑥喫煙	ポイント
なし	0
あり	2

ポイント合計	40~49歳	50~59歳	60~69歳	70~79歳
0	<1.0%	<1.0%	1.7%	3.4%
1	<1.0%	<1.0%	1.9%	3.9%
2	<1.0%	<1.0%	2.2%	4.5%
3	<1.0%	1.1%	2.6%	5.2%
4	<1.0%	1.3%	3.0%	6.0%
5	<1.0%	1.4%	3.4%	6.9%
6	<1.0%	1.7%	3.9%	7.9%
7	<1.0%	1.9%	4.5%	9.1%
8	1.1%	2.2%	5.2%	10.4%
9	1.3%	2.6%	6.0%	11.9%
10	1.4%	3.0%	6.9%	13.6%
11	1.7%	3.4%	7.9%	15.5%
12	1.9%	3.9%	9.1%	17.7%
13	2.2%	4.5%	10.4%	20.2%
14	2.6%	5.2%	11.9%	22.9%
15	3.0%	6.0%	13.6%	25.9%
16	3.4%	6.9%	15.5%	29.3%
17	3.9%	7.9%	17.7%	33.0%
18	4.5%	9.1%	20.2%	37.0%
19	5.2%	10.4%	22.9%	41.1%

10年間の発症

2%未満：低リスク  
2~10%未満：中リスク  
10%以上：高リスク

# リスク区分別の管理目標値

治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値 (mg/dL)			
		LDL-C	non-HDL-C	TG	HDL-C
一次予防 まず生活習慣の改善を行い、その後薬物療法の適用を考慮する	低リスク	<160	<190	<150(空腹時) <sup>*3</sup> <175(随時)	≥40
	中リスク	<140	<170		
	高リスク	<120 <100 <sup>*1</sup>	<150 <130 <sup>*1</sup>		
二次予防 生活習慣の是正とともに薬物治療を考慮する	冠動脈疾患またはアテローム血栓性脳梗塞(明らかなアテロームを伴うその他の脳梗塞を含む)の既往	<100 <70 <sup>*2</sup>	<130 <100 <sup>*2</sup>		

\*<sup>1</sup>糖尿病において、PAD、細小血管症(網膜症、腎症、神経障害)合併時、または喫煙ありの場合に考慮する。

\*<sup>2</sup>「急性冠症候群」、「家族性高コレステロール血症」、「糖尿病」、「冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞(明らかなアテロームを伴うその他の脳梗塞を含む)」の4病態のいずれかを合併する場合に考慮する。

- 一次予防における管理目標達成の手段は非薬物療法が基本であるが、いずれの管理区分においても LDL-C が 180 mg/dL 以上の場合は薬物治療を考慮する。家族性高コレステロール血症の可能性も念頭においておく。
- まず LDL-C の管理目標値を達成し、次に non-HDL-C の達成を目指す。LDL-C の管理目標を達成しても non-HDL-C が高い場合は高 TG 血症を伴うことが多く、その管理が重要となる。低 HDL-C については基本的には生活習慣の改善で対処すべきである。
- これらの値はあくまでも到達努力目標であり、一次予防(低・中リスク)においては LDL-C 低下率 20~30% も目標値としてなり得る。

\*<sup>3</sup>10 時間以上の絶食を「空腹時」とする。ただし水やお茶などカロリーのない水分の摂取は可とする。それ以外の条件を「随時」とする。

\*<sup>4</sup>頭蓋内外動脈の 50% 以上の狭窄、または弓部大動脈粥腫(最大肥厚 4 mm 以上)。

- 高齢者については別に考慮。

# 動脈硬化性疾患予防のための食事療法

1. 過食に注意し、適正な体重を維持する
● 総エネルギー摂取量 (kcal/日) は、一般に目標とする体重 (kg)*×身体活動量 (軽い労作で25~30、普通の労作で30~35、重い労作で35~) を目指す
2. 肉の脂身、動物脂、加工肉、鶏卵の大量摂取を控える 3. 魚の摂取を増やし、低脂肪乳製品を摂取する
● 脂肪エネルギー比率を20~25%、飽和脂肪酸エネルギー比率を7%未満、コレステロール摂取量を200 mg/日未満に抑える ● n-3系多価不飽和脂肪酸の摂取を増やす ● トランス脂肪酸の摂取を控える
4. 未精製穀類、緑黄色野菜を含めた野菜、海藻、大豆および大豆製品、ナッツ類の摂取量を増やす
● 炭水化物エネルギー比率を50~60%とし、食物繊維は25 g/日以上摂取を目標とする
5. 糖質含有量の少ない果物を適度に摂取し、果糖を含む加工食品の大量摂取を控える
6. アルコールの過剰摂取を控え、25 g/日以下に抑える
7. 食塩の摂取は6 g/日未満を目標にする

\*18歳から49歳：[身長 (m)]<sup>2</sup>×18.5~24.9 kg/m<sup>2</sup>、50歳から64歳：[身長 (m)]<sup>2</sup>×20.0~24.9 kg/m<sup>2</sup>、65歳から74歳：[身長 (m)]<sup>2</sup>×21.5~24.9 kg/m<sup>2</sup>、75歳以上：[身長 (m)]<sup>2</sup>×21.5~24.9 kg/m<sup>2</sup>とする

# 脂質異常症に対する薬物療法

分類	LDL-C	TG	HDL-C	non-HDL-C	主な一般名
スタチン (LDL-C低下作用により層別化して標記)	↓↓↓	↓	—～↑	↓↓↓	プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン
	↓↓↓↓			↓↓↓↓	アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン
小腸コレステロールトランスポーター阻害薬	↓↓↓	↓	↑	↓↓↓	エゼチミブ
陰イオン交換樹脂	↓↓↓	↑	↑	↓↓↓	コレスチミド、コレスチラミン
プロブコール	↓	—	↓↓↓	↓	プロブコール
PCSK9 阻害薬	↓↓↓↓↓	↓～↓↓↓	—～↑	↓↓↓↓↓	エボロクマブ
MTP 阻害薬*	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓	↓↓↓↓	ロミタピド
フィブラート系薬	↑～↓	↓↓↓↓	↑↑	↓	ベザフィブラート、フェノフィブラート、クロフィブラート
選択的 PPAR $\alpha$ モジュレーター	↑～↓	↓↓↓↓	↑↑	↓	ペマフィブラート
ニコチン酸誘導体	↓	↓↓	↑	↓	ニコモール、ニコチン酸トコフェロール
n-3 系多価不飽和脂肪酸	—	↓	—	—	イコサペント酸エチル、オメガ-3 脂肪酸エチル

マイルド  
ストロング

\* ホモ FH 患者が適応

↓↓↓↓↓: -50%以上   ↓↓↓↓: -50~-30%   ↓↓: -20~-30%   ↓: -10~-20%  
↑: 10~20%   ↑↑: 20~30%   —: -10~10%

# スタチン不耐とは

種々の理由によりスタチンの継続服用が困難な状態

主な理由：

- ✓ 服用に伴う有害事象の出現

スタチン関連筋症状（スタチンに関連して現れる全ての筋症状）

筋肉痛、こわばり、つり、違和感

横紋筋融解症

スタチン関連ミオパチー

- ✓ 健康上の問題と認知される程度の検査値異常

CK上昇

肝酵素上昇

2022年12月改訂

スタチン不耐に関する診療指針2018

梶波康二<sup>1)</sup>、塚本和久<sup>2)</sup>、木庭新治<sup>3)</sup>、井上郁夫<sup>4)</sup>、山川 正<sup>5)</sup>、鈴木重明<sup>6)</sup>、濱野忠則<sup>7)</sup>、  
齋藤英胤<sup>8)</sup>、斎藤嘉朗<sup>9)</sup>、増田智先<sup>10)</sup>、中山健夫<sup>11)</sup>、岡村智教<sup>12)</sup>、山下静也<sup>13)</sup>、  
加川建弘<sup>14)</sup>、金山純二<sup>15)</sup>、栗山 明<sup>16)</sup>、田中瑠美<sup>10)</sup>、平田あや<sup>12)</sup>：

スタチン不耐診療指針作成ワーキンググループ；

日本肝臓学会、日本神経学会、日本動脈硬化学会、日本薬物動態学会