



# ステロイド投与中の高脂血症の治療

医療法人社団日翔会 まえだクリニック

前田裕弘\*

## はじめに

ステロイドの長期投与は高脂血症を引き起こし、動脈硬化を発症することが知られている。高脂血症の存在に関係なくステロイド療法を継続しなければならない症例にとって深刻な問題である。今回、ステロイド誘発性高脂血症患者の臨床経過とペマフィブラートによる効果を示す。

ペマフィブラートは、高トリグリセリド血症の治療薬として日本で承認された選択的 PPAR $\alpha$  モジュレーター (SPPARM $\alpha$ ) であり<sup>1)2)</sup>、PPAR $\alpha$  リガンド結合ポケットに対する立体構造的に促進された親和性と、改善された PPAR $\alpha$  選択性を持っている。*In vitro* での評価では、ペマフィブラートは、フェノフィブリン酸 (フェノフィブラートの活性代謝物) よりも 2,500 倍以上低い濃度 (より低い濃度で作用する) を必要とし、同様のレベルのヒト PPAR $\alpha$  活性化を有しており、核受容体 PPAR $\gamma$  または  $\delta$  活性化と比較して、PPAR $\alpha$  に対して 5,000 倍以上高い選択性を示している<sup>3)</sup>。IVUS を用いた海外の大規模臨床試験のメタアナリシスでは、LDL-C が 70 mg/dL 以下に抑えられていても、高トリグリセリド値により冠動脈プラーク容積率が上昇することが示唆されている<sup>4)</sup>。しかし、トリグリセリドを減らすことによる心血管イベントの抑制効果に関する報告は十分ではないため、ペマフィブラートの心血管イベント抑制効果を検証するための PROMINENT 試験が現在進行中である<sup>3)</sup>。

ステロイドは強い抗炎症作用や免疫抑制作用など特異的な薬理作用を有するため、膠原病、ネフローゼ症候群、白血病などの治療に用いられることが多い。こうした患者にとって、多くの場合ステロイド投与は不可欠であり、他に有効な治療法はない。しかし、ステロイドを長期投与する患者においては、短期間のステロイド投与では問題にはならない、高脂血症による将来的な動脈硬化発症が問題となる。

本稿では、ステロイド誘発性高脂血症患者の治療について、症例を中心に報告する。

## Case Presentation

### 【症例 1】

下肢のしびれで来院した 40 代の症例で、脳脊髄液検査や神経学的検査でギラン・バレー症候群と診断された。Figure 1 に示すように、プレドニゾロン 60 mg の投与を開始した。

治療開始から 2 カ月後、トリグリセリド (TG) 濃度が大幅に上昇し、LDL-コレステロール (LDL-C) 濃度がわずかに上昇した。そのため、ペマフィブラート 0.2 mg の投与を開始した。

本剤投与開始から 2 カ月後、TG 濃度、LDL-C 濃度は正常化し、その後プレドニゾロン投与を継続した。

### 【症例 2】

60 代の女性で、シェーグレン症候群 (口唇生検で診断) と診断され、口の渇きと目の乾きがあった。プレドニゾロン 30 mg が投与されたが (Figure 2),

\*連絡責任者: 〒590-0111 大阪府堺市南区三原台 1-1-3 ジョイパーク泉ヶ丘 2F

TEL: 072-349-9703 FAX: 072-349-9708 E-mail: maeda@maeda.clinic

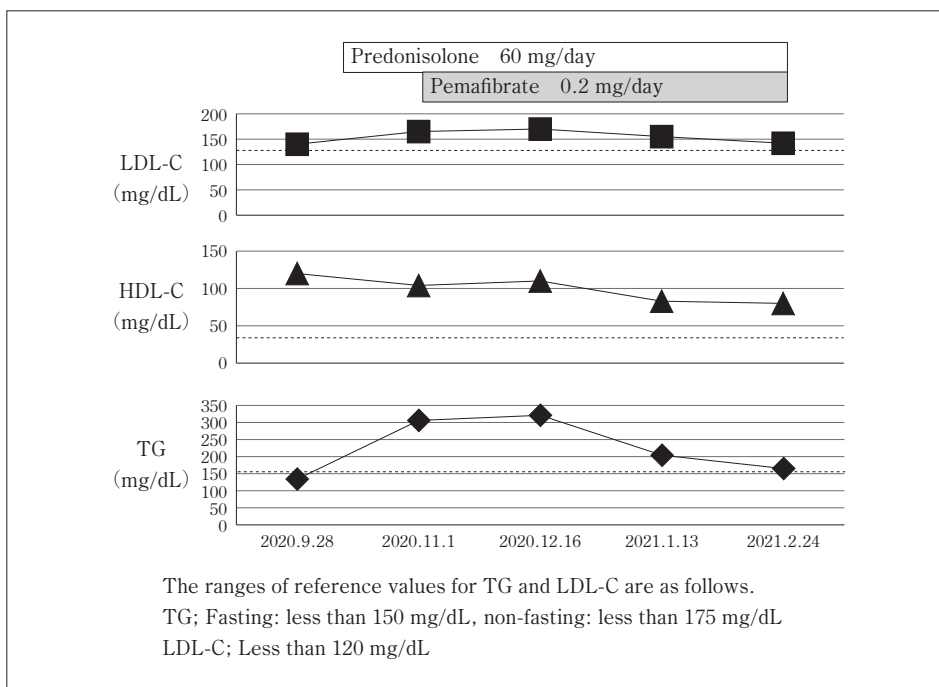


Figure 1 Clinical course of a patient with Guillain-Barré syndrome

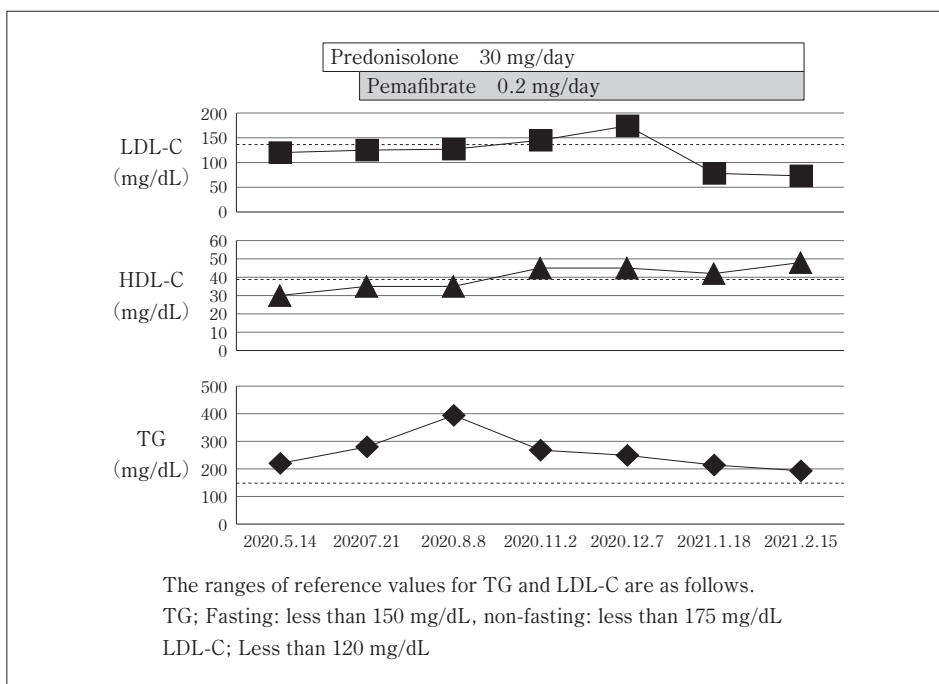


Figure 2 Clinical course of a patient with Sjögren's syndrome

投与2カ月後にTGの上昇を認めたため、ペマフィブラート0.2 mgが開始された。

TG濃度は投与後4カ月から徐々に低下し始め、7カ月後には正常になった。

\*

これらの2症例は二次性高脂血症であり、真性糖

尿病、甲状腺障害、ネフローゼ症候群、アルコール摂取、肥満、クッシング病は否定された。また、これらの2例の臨床経過においてペマフィブラートによる薬物性有害事象は観察されなかった。

## 考 察

ステロイドによる脂質異常症には、直接作用による原発性脂質異常症と、食欲増進や中心性肥満に伴う二次性脂質異常症がある。肝臓および白色脂肪組織におけるグルココルチコイド受容体 (GR) 発現の抑制は、グルコースおよび脂質代謝を改善する<sup>5)</sup>。ステロイドによる一次代謝異常は、主に肝臓や脂肪組織への影響によるものと考えられている。サルコイドーシス、ブドウ膜炎、全身性エリテマトーデス (SLE)、およびステロイド単独で治療された気管支喘息の患者に関する観察研究でも、高頻度の脂質異常症が報告されている<sup>6)</sup>。健康な被験者を対象とした小規模で短期間 (約1週間) の前向き研究では、HDL-コレステロール (HDL-C) の増加が示されたが、LDL-C、総コレステロール (TC)、およびTG濃度は変化しなかった。一方、気管支喘息、臓器移植後、および関節リウマチに関する観察研究では、TC、TG、およびLDL-C濃度の上昇があったが、HDL-C濃度は変化しなかった<sup>6)</sup>。これらの研究では基礎疾患の差異はあるが、脂質代謝への影響はステロイド投与期間によるものかもしれない。

ステロイドによってインスリン抵抗性が引き起こされると、肝臓でVLDL合成が促進され、LDL-CおよびTG濃度が上昇する。ステロイドは末梢のリポタンパク質リパーゼ (LPL) 活性を増加させ、TG加水分解を促進するため、TGの増加はLDL-Cの増加よりも遅いと考えられる。インスリン抵抗性が出現すると、肝臓でのTG産生が増加し、高トリグリセリド血症をきたす。さらに、インスリン抵抗性によるLPL活性の低下は、VLDLの異化障害を引き起こし、TG濃度の上昇を促進する<sup>6)</sup>。

内因性コルチゾールまたは合成ステロイドによる過剰なグルココルチコイド効果は、心血管疾患のリスクを高める<sup>7)</sup>。ステロイドを服用すると心血管イベントが有意に増加し (オッズ比1.25, 95%信頼区間1.21-1.29)、対照研究で心血管イベントが発生する<sup>8)</sup>。SLE患者を対象とした研究では、ステロイド療法の効果よりも原疾患の活動性が動脈硬化の発症に強く関連していることが報告されているが<sup>9)</sup>、ステロイドが動脈硬化に寄与している可能性がある。

以上のことから、ステロイド誘発性高脂血症に対してペマフィブラートを投与して脂質代謝を正常化することで、将来の心血管イベントのリスクを低下させることができると思われる。

## 結 論

現在、ステロイド性高脂血症の治療法は確立されていない。原疾患、年齢、性別などによって治療基準が変わることがあるが、今回提示した症例においては、ステロイド誘発性高脂血症に対するペマフィブラートの投与により良好な反応が示され、薬剤性動脈硬化を予防する可能性が示唆された。

## 利 益 相 反

本研究に関連する利益相反はない。

## 患 者 の 同 意

使用したすべての手順の目的と性質を十分に説明した後、各患者または被験者から書面による同意を得ている。

## References

- 1) Fruchart JC (2017) Pemafibrate (K-877), a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator for management of atherogenic dyslipidaemia. *Cardiovasc Diabetol* **16**: 124.
- 2) Pawlak M, Lefebvre P, Staels B (2015) Molecular mechanism of PPAR $\alpha$  action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* **62**: 720-733.
- 3) Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM, Glynn RJ, Amarenco P, *et al.* (2018) Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J* **206**: 80-93.
- 4) Puri R, Nissen SE, Shao M, Elshazly MB, Kataoka Y, *et al.* (2016) Non-HDL Cholesterol and Triglycerides: Implications for Coronary Atheroma Progression and Clinical Events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **36**: 2220-2228.
- 5) Watts LM, Manchem VP, Leedom TA, Rivard AL, McKay RA, *et al.* (2005) Reduction of hepatic and adipose tissue glucocorticoid receptor expression with antisense oligonucleotides improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic rodents without causing systemic glucocorticoid antagonism. *Diabetes* **54**: 1846-1853.
- 6) Strohmayer EA, Krakoff LR (2011) Glucocorticoids and cardiovascular risk factors. *Endocrinol Metab Clin North Am* **40**: 409-417.

- 7) Walker BR (2007) Glucocorticoids and cardiovascular disease. *Eur J Endocrinol* **157**: 545-559.
- 8) Souverein PC, Berard A, Van Staa TP, Cooper C, Egberts AC, *et al.* (2004) Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case control study. *Heart* **90**: 859-865.
- 9) Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, *et al.* (2003) Premature coronary artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* **349**: 2407-2415.

---

## Treatment for Hyperlipidemia During Steroid Administration

Yasuhiro MAEDA

Maeda Clinic

### Abstract

It has been known that administration of steroid for long periods induce hyperlipidemia resulting in onset of arteriosclerosis. The problem is exacerbated by the fact that when indicated, steroid therapy must be continued regardless of the presence of hyperlipidemia.

Pemafibrate is a selective PPAR $\alpha$  modulator (SPPARM $\alpha$ ) approved in Japan for the treatment of hypertriglyceridemia and has a conformationally promoted affinity for the PPAR $\alpha$  ligand-binding pocket and improved PPAR $\alpha$  selectivity. Since steroids have specific pharmacological characteristics, such as strong anti-inflammatory and immunosuppressive actions, they are often used for the treatment of collagen disease, nephrotic syndrome, leukemia, etc. In many cases, steroid administration is essential for patients and there are no other effective treatment alternatives. However, as the number of patients being administered steroids for long periods increases, hyperlipidemia has become a problem due to future onset of arteriosclerosis, which is not a problem in patients who have steroids for a short term. In this paper, we report the treatment of patients with steroid-induced hyperlipidemia, focusing on cases, with a review of the literature.

**Key word:** steroid-induced hyperlipidemia, pemafibrate, Guillain-Barré syndrome, Sjögren's syndrome

---