



薬物相互作用 (17—脂質異常症治療薬の相互作用)

河崎陽一, 松永 尚, 千堂年昭*

岡山大学病院 薬剤部

Drug interaction (17. Combination with Hyperlipidemia)

Yoichi Kawasaki, Hisashi Matsunaga, Toshiaki Sendo*

Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

はじめに

近年, 食生活習慣の欧米化に伴い脂肪摂取率は増大傾向にあり, 日本人のコレステロールレベルは男女ともに上昇している。2007年版動脈硬化症予防ガイドラインでは, 高LDLコレステロール血症を140mg/dl以上と定義し, 動脈硬化性疾患発症, とくに冠動脈疾患におけるエビデンスレベルAの最も重要な危険因子であるとしている¹⁾。

動脈硬化性疾患の予防または治療においては, 食事や運動などの生活習慣の改善が基本である。すでに冠動脈疾患の既往がある場合や, 既往がない患者でも生活習慣改善の効果が十分でない場合には薬物療法の適応となる。脂質異常症には多くの種類の薬剤が使用され, 長期にわたる投与が行われることも多いが, 脂質異常症治療薬の多くは骨格筋障害や肝障害を引き起こす可能性もある。各薬剤の特徴を理解し, 病態に応じた薬剤選択と副作用に対する注意が必要である。表1に脂質異常症治療薬の薬効に基づく分類と各脂質に対するおよその効果を示した²⁾。

平成21年12月受理
*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1
電話: 086-235-7640
FAX: 086-235-7794
E-mail: sendou@md.okayama-u.ac.jp

脂質異常症に使用される主な医薬品

1. スタチン系薬剤

わが国で世界に先駆けて開発されたHMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)の作用機序と細胞内のコレステロール調節の関係を図1に示す。スタチンのLDL-コレステロール(LDL-C)低下機序は, ①スタチンがコレステロール合成の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を阻害し, 細胞内コレステロール量が低下, ②小胞体膜に結合しているステロール調節因子結合蛋白(SREBP)が膜から切り放され核内に移行, ③LDL受容体遺伝子の転写が活性化, ④LDL受容体の合成が亢進, ⑤細胞膜でのLDL受容体発現が増加, ⑥LDLのクリアランスが上昇することで, その結果, 循環血中のLDLが減少する。動脈硬化の形成機序はLDLの動脈壁への侵入と沈着から始まる炎症反応であり, 血中からLDL粒子を減少させることは動脈硬化の予防において最も有用な手段

である。

2. フィブレート系薬剤

脂質異常症治療薬としてのフィブレート系薬剤の作用は, 主にトリグリセライド(TG)の低下, HDL-コレステロール(HDL-C)の上昇, LDL-Cの低下である。もっともLDL-C低下率はスタチンと比較してかなり低い。主な作用機序はフィブレート系薬剤がペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体(peroxisome proliferator activated receptor: PPAR)- α を活性化することによる。その結果, 肝内の遊離脂肪酸の酸化を惹起し, 中性脂肪豊富リポ蛋白合成を抑制する。また, リポ蛋白リパーゼ(LPL)の遺伝子発現を誘導し, 中性脂肪の分解を促進する。PPAR- α 活性化により, 中性脂肪豊

表1 脂質異常症治療薬の特性

分類	LDL-C	TC	TG	HDL-C
スタチン系薬剤	↓↓↓	↓↓	↓	↑
フィブレート系薬剤	↓	↓	↓↓↓	↑↑
陰イオン交換樹脂	↓↓	↓	—	↑
エゼチミブ	↓	↓	—	—
EPA製剤	—	—	↓	—
ニコチン酸誘導体	↓	↓	↓↓	↑
プロブコール製剤	↓	↓	—	↓↓

↓↓↓: $\leq -25\%$, ↓↓: $-20 \sim -25\%$, ↓: $-10 \sim 20\%$, ↑: $10 \sim 20\%$, ↑↑: $20 \sim 30\%$, —: $-10 \sim 10\%$

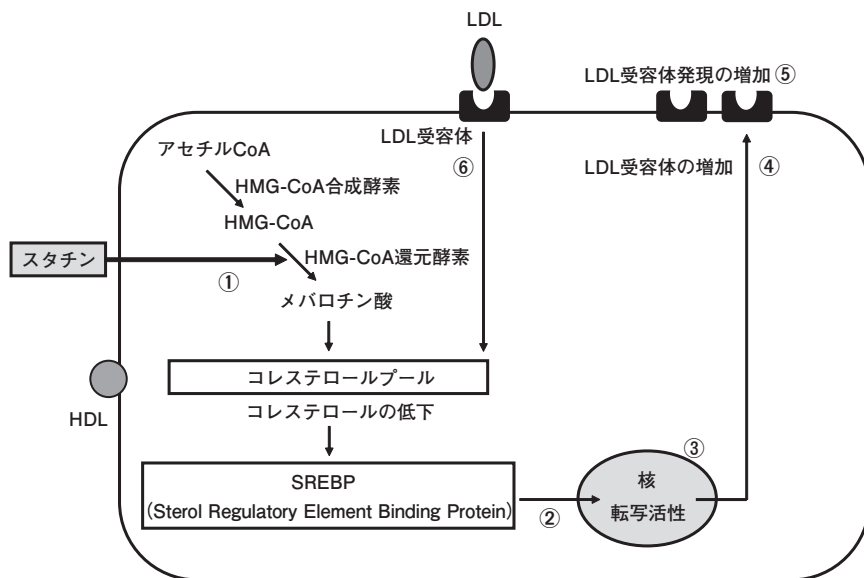


図1 細胞内のコレステロール調節とスタチンの作用

富リポ蛋白の分解を遅らせるアポC-Ⅲの合成を抑制し、中性脂肪低下に働く。HDL代謝に関しては、腫瘍アポ蛋白である、アポA-I、アポA-IIの遺伝子発現や生体内合成率を亢進し、HDL-Cが増加する。さらに、Small dense LDLの粒子数を減少、LDLサイズを増加させ、抗動脈硬化作用を有する。わが国では、第二世代に属するベザフィブラート、フェノフィブラートが主に使用されている。

フィブラート系薬剤の安全性はきわめて高いが、腎代謝性のため腎障害のある症例には使用できない。

3. 陰イオン交換樹脂 (レジン)

陰イオン交換樹脂は、生体内に吸収されることなく腸管内で胆汁酸と結合し、胆汁酸の再吸収を阻害して糞中への排泄を増加させる。胆汁酸の腸管循環を阻害されるため、肝臓での胆汁酸合成が促進される。その結果、肝臓でのコレステロールから胆汁酸への異化が進みLDL受容体が増加する。このため、血中LDL-C濃度が低下する。このような作用機序から、胆道が完全閉塞した患者で

は禁忌とされている。また、陰イオン交換樹脂は肝臓でのHMG-CoA還元酵素の活性も亢進させる。したがって、スタチン系薬剤と陰イオン交換樹脂との併用は理論的に極めて合理的である。

4. 小腸コレステロールトランスポーター阻害薬

新しい作用機序の脂質代謝改善薬で、エゼチミブ(ゼチア)が2007年6月に発売された。小腸粘膜に存在するコレステロールトランスポーター(NPC1L1: Niemann-Pick C1 Like 1)に結合し、食事および胆汁中のコレステロールの吸収を選択的に阻害する³⁾。陰イオン交換樹脂と同様に肝臓でのHMG-CoA還元酵素の活性は代償的に亢進されるため、スタチン系薬剤との併用は有用である。陰イオン交換樹脂とは異なり、コレステロールの吸収を選択的に阻害するため併用薬剤の吸収は阻害しない。

エゼチミブは小腸から吸収され、主要活性代謝物であるグルクロン酸抱合体に代謝される。エゼチミブ抱合体は胆汁中に排泄されたのち、一

部は腸内細菌叢による脱抱合をうけ再吸収される。最終的な排泄経路は大部分が糞中である。肝機能障害のある患者ではその重症度に比例してAUCが増加する。

5. エイコサペンタエン酸 (EPA) 製剤

1970年以降、疫学研究により魚摂取や魚油由来のn-3不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸(EPA)やドコサヘキサエン酸(DHA)の摂取が冠動脈疾患の予防に有用である可能性が指摘されてきた。一方、実験的検討により、EPAは肝臓におけるVLDLの分泌低下、アポ蛋白Bの分泌低下、ミトコンドリアにおける脂肪酸のβ酸化亢進を介した脂肪酸・中性脂肪の合成低下を生じることによって血中中性脂肪値を低下させることが明らかにされた。また、EPAはPPAR-αのリガンドとしてPPAR-αを活性化することによってアポ蛋白A-Iおよびアポ蛋白A-IIの転写活性化・アポ蛋白C-Ⅲの発現抑制・リポ蛋白リパーゼの抑制・脂肪酸酸化の促進を生じ、HDL-Cの増加およびVLDLコレステロールの低下を生じることが示されている。

6. ニコチン酸誘導体

ニコチン酸誘導体の標的の1つはホルモン感受性リパーゼであり、この活性を抑制することにより脂肪組織での脂肪分解を抑制し、遊離脂肪酸の肝臓への流入を低下させることによって肝臓でのリポ蛋白合成を抑制する。また、ニコチン酸誘導体は、リポ蛋白リパーゼを活性化しVLDLなどのリポ蛋白の異化を促進する一方、遊離脂肪酸動員の抑制による中性脂肪低下作用を有している。また、動脈硬化惹起性リポ蛋白であるLp(a)低下作用とアポ蛋白A-Iの異化抑制によるHDL上昇作用が示されている。スタチン系薬剤との併用に

よる脂質異常症改善効果は、わが国においても報告されているが、冠動脈疾患に対するニコチン酸誘導体の予防効果については以前に大規模臨床試験の報告はあるものも最近のエビデンスは乏しい⁴⁾。

7. プロブコール製剤

プロブコールは、主に胆汁中へコレステロールの排出を促進することによってLDL-Cを低下させる。一方、コレステロールのトランスポーターである ABCA-1 の抑制、コレステロールエステル輸送蛋白の活性化、HDL 受容体 SR-B 1 の活性化によって HDL を低下させる。また、プロブコールの大きな特徴は、抗酸化作用であり酸化 LDL の生成を抑制することによりマクロファージの泡沫化と動脈硬化巣の形成を抑制することが WHHL ウサギにおいて示されている⁵⁾。以上のような薬理作用から、プロブコールは臨床的に黄色腫に対する退縮効果が知られ、LDL-C 低下作用に加えて抗酸化作用を有することから動脈硬化性疾患予防に有用であると期待されるが、HDL 低下作用ももつため低 HDL 血症患者に対する投与は慎重に行わなければならない。副作用として、肝障害に加えて、QT 延長に伴う心室性不整脈が重大な副作用として知られており使用が限定される。

主な治療薬の使用禁忌および薬物相互作用

1. スタチン系薬剤

妊婦、妊娠の可能性のある女性では禁忌で、授乳中でも避けるべきである。また、小児における安全性は確立していない。

わが国で発売されているスタチン系薬剤では種類によって添付文書に併用禁忌あるいは併用注意、もしくは記載なし等さまざまで統一はされていないが、総合して抗真菌薬（イトラコナゾール、ミコナゾール）やシクロスポリンは併用禁忌と考えるべきである。その他の免疫抑制薬、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、HIV プロテアーゼ阻害薬、H₂ ブロッカーなどは併用注意であり、その他、薬物代謝酵素チトクロム P450 (CYP) 活性の影響を受ける薬物との併用にも気をつける。

フィブレート系薬剤との併用は筋原性疾患の発症頻度を増加させるため避けるのが望ましい。特に腎機能障害や高齢者の場合に注意すべきである。また重症には至りにくいとはされているが、単独でも「横紋筋融解症」を発症させる報告があるニコチン酸誘導体（ナイアシン）も併用の際は注意すべきである。

グレープフルーツジュースは CYP3A4 を阻害することから、シンバスタチンやアトロバスタチンなど

の血中濃度を上昇させる⁶⁾（表2）、食品やハーブなどの健康食品にも注意が必要である。

2. フィブレート系薬剤

透析患者や腎機能障害患者への投与は、「横紋筋融解症」などの筋障害のリスクが高い。血清クレアチニン 1.5mg/dl 以上では少量投与など慎重に対応し、2.0mg/dl 以上で禁忌とされている。スタチン系薬剤同様に、妊婦や妊娠の可能性のある女性では禁忌である。授乳中も避けさせる。また小児における安全性は確立していない。

フィブレート系薬剤は、インスリン抵抗性を改善する効果があるため、経口血糖降下薬（SU薬など）やインスリン療法との併用で低血糖発作を起こす可能性がある。またワルファリンの併用で出血傾向が増加する可能性もある。

3. 陰イオン交換樹脂（レジン）

ジギタリス、ワルファリン、甲状腺製剤およびチアジド系利尿薬など多くの薬剤を吸着し、吸収を阻害するため、併用する場合は間隔をあけるなどの適切な服薬指導が必要である。

4. 小腸コレステロールトランスポーター阻害薬

シクロスポリンにより総エゼチミブの血中濃度が上昇する。フィブレート系薬剤との併用⁷⁾は、胆汁中のコレステロール濃度の上昇により胆

表2 グレープフルーツジュースとスタチン系薬剤との相互作用

一般名	商品名	相互作用
シンバスタチン	リビトール	CYP3A4で代謝されるので血中濃度が上昇するという報告あり。
アトロバスタチンカルシウム水和物	リボバス	CYP3A4で代謝されるがシンバスタチンより影響は少ない。
フルバスタチンナトリウム	ローコール	ほとんど CYP2A9 で代謝されるので、影響はほとんどない。一部は CYP3A4 でも代謝される。相互作用を起こす可能性あり。
ピタバスタチンカルシウム	リバロ	CYP3Aにより代謝されない（CYP2C9でわずかに代謝される）ので相互作用なし。
プラバスタチンナトリウム	メバロチン	水溶性なので、CYP3Aにより代謝されないので相互作用なし。

石形成が促進される可能性があり、併用しないことが望ましい。

おわりに

脂質異常症の治療の基本は、まず食事療法や運動療法であることを患者に理解させ、実践させることである。薬物療法には様々な脂質異常症治療薬が使用される。単独の脂質異常症治療薬でコントロール不良の場合は、増量や併用が行われる。各薬剤の作用機序や特徴ならびに相互作用などを考慮し、副作用に十分に注意しながら、患者個々の病態に応じた効果的な薬物治療を行っていく必要がある。

引用文献

- 1) 日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007版，日本動脈硬化学会編，協和企画，東京（2007）。
- 2) 山本香代子，大石了三：脂質異常症治療薬．臨床と研究（2008）85，1081-1086.
- 3) Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, Yao X, Hoos LM, Tetzloff G, Iyer SP, Maguire M, Golovko A, Zeng M, Wang L, Murgolo N : Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption, Science, (2004) 303, 1201-1204.
- 4) 木下 誠，鈴木浩明，松島昭彦ほか：高脂血症に対するニセリトロール，プラバスタチン併用効果の検討．動脈硬化（1998）26，95-102.
- 5) Kita T, Nagano Y, Yokode M, Ishii K, Kume N, Ooshima A, Yosida H, Kawai C : Probucol prevents the progression of atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit, an animal model for familial hypercholesterolemia. Proc Natl Acad Sci USA (1987) 84, 5928-5931.
- 6) 藤岡由夫：動脈硬化およびその予防に対する薬物治療Q & A, 薬局（2008）59, 243-250.
- 7) Moon YS, Chun P, Chung S : Ezetimibe and fenofibrate combination therapy for mixed hyperlipidemia. Drug Today (2007) 43, 35-45.