



## 脂質異常症の薬

新島大輔<sup>†</sup> 西村富啓 鈴木義彦

IRYO Vol. 67 No. 12 (510-514) 2013

**【キーワード】** スタチン系薬剤, HMG-CoA 還元酵素阻害薬, フィブレート系薬剤, エゼチミブ, プロブコール

### 脂質異常症

脂質異常症とは血中の脂質, 具体的にはコレステロールやトリグリセリド (triglyceride; TG) が増加している状態である。脂質異常症が進行すると, 血管内にプラークが形成され, 心筋梗塞を中心とした心血管系疾患や脳梗塞等の脳血管疾患など動脈硬化性疾患が発症しやすくなる。動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012<sup>1)</sup>では, 低密度リポ蛋白質 (low-density lipoprotein; LDL), 高密度リポ蛋白質 (high-density lipoprotein; HDL), TG の血中濃度に基づいた脂質異常症の診断基準が示されている (表1)。

### 薬物治療

脂質異常症治療の目的は動脈硬化性疾患の予防である。薬物療法に先立ち, 食事療法 (コレステロール摂取制限, 脂肪酸摂取の適正化, アルコール摂取制限など), 運動療法, 禁煙などを行う。これにより各検査値が十分改善されない場合, 薬物療法を考慮する。動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012では, 動脈硬化性疾患発症の危険度に従い, カテゴリー別に各検査値の管理目標値が設定されている (表2)。薬剤の選択に関して, 高 LDL 患者にはスタチン系

薬剤が第一選択薬であり, 効果が不十分な場合はエゼチミブないしエイコサペンタエン酸 (eicosapentaenoic acid; EPA) 製剤を併用することが多い。高 TG 患者にはフィブレート系薬剤や EPA 製剤などを考慮する。また, 薬物療法を開始した後も食事療法や運動療法を疎かにしないよう注意すべきである。

### 薬理作用

主な治療薬の薬理作用, 特徴について解説する (図1, 表3)。

#### 1. スタチン系薬剤 (HMG-CoA 還元酵素阻害薬)

スタチン系薬剤はコレステロール生合成系の律速酵素である3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) 還元酵素を阻害し, 主に肝臓におけるコレステロール生合成を抑制する。その結果, 肝臓中のコレステロールが減少するため, 肝細胞膜上の LDL 受容体が増加し, 血中から LDL 取り込みが促進され, LDL が低下する。さらに本剤は LDL 低下作用以外に, 血管内皮細胞機能改善, 血小板機能改善, 単球・マクロファージの活性化抑制などの種々の抗動脈硬化作用を有することが示されている。

国立病院機構東京医療センター 薬剤科 †薬剤師  
別刷請求先: 新島大輔 国立病院機構東京医療センター 薬剤科 〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1  
e-mail: DNijima@ntmc.hosp.go.jp

(平成25年10月18日受付, 平成25年12月13日)

Hypolipidemic Agent

Daisuke Nijima, Takahiro Nishimura and Yoshihiko Suzuki, Pharmacy of NHO Tokyo Medical Center

(Received Oct. 18, 2013, Accepted Dec. 13, 2013)

**Key Words:** statin, HMG-CoA reductase inhibitor, fibrate, ezetimibe, probucol

表1 脂質異常症診断基準 ((文献1)より引用)

診断名	空腹時血中濃度
高 LDL コレステロール血症	LDL 140 mg/dl 以上
境界域高 LDL コレステロール血症 <sup>1)</sup>	LDL 120-139 mg/dl
低 HDL コレステロール血症	HDL 40 mg/dl 未満
高 TG 血症	TG 150 mg/dl 以上

1) 高リスク病態がないか検討し、治療の必要性を考慮する。

現在、本剤は脂質異常症治療薬として最も広く使用されており、高 LDL 患者に対する第一選択薬である。日本で使用されているスタチン系薬剤はプラバスタチン (メバロチン<sup>®</sup>)、シンバスタチン (リポバス<sup>®</sup>)、フルバスタチン (ローコール<sup>®</sup>) のスタンダードスタチンと半減期が長く LDL 低下作用が強力なアトルバスタチン (リピトール<sup>®</sup>)、ピタバスタチン (リバロ<sup>®</sup>)、ロスバスタチン (クレストール<sup>®</sup>) のストロングスタチンの2つに大別される (表4)。まずスタンダードスタチンを使用し、効果不十分な場合にストロングスタチンへの切り替えが検討されることが多い。代表的な副作用として、横紋筋融解症や肝機能障害が挙げられる。横紋筋融解症が進行し、重篤な腎不全を発症させないようにするために、手足のしびれ、筋肉痛、脱力感、褐色尿 (ミオグロビン尿) などの横紋筋融解症の初期症状を患者に理

解させる必要がある。また、コレステロールの生合成が夜間に亢進されるため<sup>2)</sup>、本剤は朝食後より夕食後に服用する方が効果的であるとされている<sup>3)</sup>。

## 2. フィブレート系薬剤

フィブレート系薬剤は核内受容体であるペルオキシゾーム増殖剤活性化受容体 (peroxisome proliferator-activated receptor ; PPAR) を活性化させる。その結果、TG に富むリポ蛋白質であるカイロミクロンの代謝に関与するリポ蛋白リパーゼ (lipoprotein lipase ; LPL) の発現量を増加させ、主として TG を低下させる。代表的な副作用として、スタチン系薬剤と同様の横紋筋融解症や肝機能障害、腎機能障害などが挙げられる。代表的なフィブレート系薬剤のベザフィブレート (ベザトール<sup>®</sup>SR, ベザリップ<sup>®</sup>) やフェノフィブレート (リピディル<sup>®</sup>, トライコア<sup>®</sup>) は腎排泄型薬剤であり、重篤な腎疾患患者に禁忌である。そのため、投与時には腎機能への慎重な対応が不可欠である。また、スタチン系薬剤とフィブレート系薬剤の併用は横紋筋融解症の発症リスクが増加するため、添付文書上は原則禁忌となっているが、ACCORD Lipid 試験において併用の安全性が証明されている<sup>4)</sup>。そのため、高 LDL 血症と高 TG 血症を合併する患者には併用される場合がある。

## 3. エゼチミブ

エゼチミブ (ゼチーア<sup>®</sup>) は小腸壁細胞に存在するコレステロールトランスポーターである NPC1L1

表2 脂質異常症患者カテゴリー別管理目標値 ((文献1)より引用)

治療方針の原則	カテゴリー		管理目標値 (mg/dl)			
		LDL 以外の冠危険因子 <sup>3)</sup>	LDL	HDL	TG	nonHDL-C <sup>4)</sup>
一次予防 <sup>1)</sup>	カテゴリー I	0	< 160	≥ 40	< 150	< 190
	カテゴリー II	1-2	< 140			< 170
	カテゴリー III	3 以上	< 120			< 150
二次予防 <sup>2)</sup>	冠動脈疾患の既往		< 100			< 130

1) 生活習慣の改善を行った後、薬物治療の適応を検討する。

2) 生活習慣の改善とともに薬物治療を検討する。

3) 加齢 (男性 45 歳以上, 女性 55 歳以上), 高血圧, 糖尿病, 喫煙, 冠動脈疾患家族歴, 低 HDL 血症が該当。

4) nonHDL-C は総コレステロールから HDL を引き、算出する。TG が 400 mg/dl 以上および食後採血の場合に使用する。

nonHDL-C の管理目標は高 TG 血症の場合に LDL の管理目標を達成した後の二次目標である。

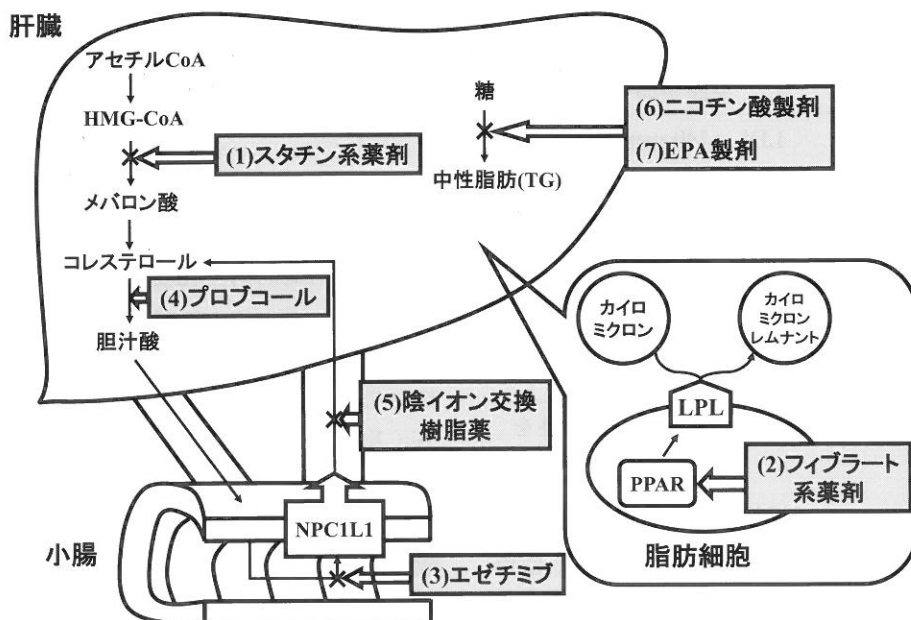


図1 各脂質異常症治療薬作用機序

表3 各脂質異常症治療薬の特性

分類	LDL	HDL	TG
スタチン系薬剤	↓↓↓	↑	↓
フィbrate系薬剤	↓	↑↑	↓↓↓
エゼチミブ	↓↓	↑	↓
プロブコール	↓	↓↓	→
陰イオン交換樹脂薬	↓↓	↑	→
ニコチン酸製剤	↓	↑	↓↓
EPA 製剤	→	→	↓

↓↓↓ : ≤ -25%    ↓↓ : -20 ~ -25%

↓ : -10 ~ -20%    → : -10 ~ 10%

↑ : 10 ~ 20%    ↑↑ : 20 ~ 30%

に結合し、小腸における胆汁性および食事性コレステロール吸収を阻害する。その結果、小腸壁細胞で産出されるカイロミクロン中のコレステロール含量を低下させる。また、本剤は小腸で吸収された後にグルクロン酸抱合を受け、腸肝循環を繰り返すことにより、持続的にコレステロールの吸収を阻害する。本剤により、小腸におけるコレステロール吸収率は約50%低下することが報告されている<sup>5)</sup>。単独投与でも有効であるが、スタチン系薬剤との併用により相乗的なLDL低下が期待できる。また、胆汁酸の排泄に影響を与えないため、胆汁酸中に含まれるビタミンAやビタミンDなどの脂溶性ビタミンや併

用薬剤の吸収を阻害しないことが特徴である。

#### 4. プロブコール

プロブコール（シンレスタール<sup>®</sup>、ロレルコ<sup>®</sup>）はコレステロールの胆汁中への異化排泄促進作用により、血中から肝臓へのLDLの取り込みを増加させ、LDLを低下させる。また強い抗酸化作用があり、これに関連すると考えられる抗動脈硬化作用をもつ。本剤はコレステロールエステル転送蛋白(cholesterol ester transfer protein; CETP)発現促進作用を有し、HDLをLDLや超低密度リポ蛋白質(very low-density lipoprotein; VLDL)へ転送させるため、HDLも低下させることが特徴である。しかし、このHDL低下の有害性は明らかになっていない。本剤はLDL受容体を介さずLDLを低下させる。そのため、LDL受容体遺伝子の異常による家族性高コレステロール血症の代表的な症状である黄色腫などに使用される。

#### 5. 陰イオン交換樹脂薬

コレステラミン（クエストラン<sup>®</sup>）やコレスチミド（コレバイン<sup>®</sup>）などの陰イオン交換樹脂薬は安定な炭化水素からなる高分子化合物である。本剤は消化管で胆汁酸を吸着し、その排泄促進作用により胆汁酸の腸肝循環を阻害し、コレステロールから胆汁酸への異化を亢進させる。その結果、肝臓のLDL受容体増加によるLDLの取り込みの亢進が生じ、

表4 スタチン系薬剤の比較

分類	一般名 (商品名)	性質	半減期 (時間)	尿中排泄率 (%)	主な代謝酵素	薬物 相互作用
	プラバスタチン (メバロチン <sup>®</sup> )	水溶性	2.5-2.7	10.7-11.8	-	少ない
スタンダード スタチン	シンバスタチン (リポバス <sup>®</sup> )	脂溶性	2.3-3.1	0.34-0.42	CYP3A4	
	フルバスタチン (ローコール <sup>®</sup> )	脂溶性	1.32	5	CYP2C9	
ストロング スタチン	アトルバスタチン (リピトール <sup>®</sup> )	脂溶性	9.44-10.69	1.2	CYP3A4	
	ピタバスタチン (リバロ <sup>®</sup> )	脂溶性	9.3-12.2	< 2	CYP2C9 <sup>1)</sup>	少ない
	ロスバスタチン (クレストール <sup>®</sup> )	水溶性	15.1-20.2	10.4	-	少ない

1) CYP2C9によりわずかに代謝される

LDLが低下する。本剤は消化管より吸収されず、すべて糞便中に排泄されるため安全性が高い。そのため、薬物療法をせざるを得ない小児や妊婦には第一選択薬となる。代表的な副作用として、便秘などの胃腸障害、脂溶性ビタミンや併用薬剤の吸収阻害などが挙げられる。また本剤は温水で服用すると膨張し、服用しづらくなるため、常温の水または冷水で服用する必要がある。

## 6. ニコチン酸製剤

ニコモール(コレキサミン<sup>®</sup>)やニセリトロール(ペリシット<sup>®</sup>)などのニコチン酸製剤はホルモン感受性リパーゼの活性化を抑制する。その結果、遊離脂肪酸の肝臓への流入を減少させ、肝臓でのリポ蛋白質合成を抑制し、TGを低下させる。またLPL活性を上昇させ、TG分解を促進する。代表的な副作用として、便秘などの胃腸障害や紅潮、掻痒感などがある。とくに空腹時の服用により紅潮や掻痒感の副作用発現が多くなるため、なるべく食直後に服用する。

## 7. EPA製剤

エパデル<sup>®</sup>などのEPA製剤はTGのVLDLへの取り込み阻害や肝臓におけるVLDLやTG、脂肪酸の合成阻害などにより、TGを低下させると考えられている。また、抗血小板作用や動脈の進展性保持作用などの作用も有し、閉塞性動脈硬化症に対して高い有用性が認められている。使用上の注意点と

して、空腹時に服用すると吸収が低下するため、なるべく食直後に服用する。また抗血小板作用を有するため、止血が困難となるおそれがある手術や出血をとともう可能性のある検査を実施する場合には、1週間前より本剤を休薬する必要がある。EPA製剤の類似薬として、EPAやドコサヘキサエン酸(docosahexaenoic acid; DHA)などが含まれるオメガ-3脂肪酸エチル製剤であるロトリガ<sup>®</sup>が2013年に販売開始となった。ロトリガ<sup>®</sup>は1日1-2回服用により、EPA製剤1日3回服用と同等もしくはそれ以上のTG低下作用をもたらす。

## トピックス

食生活の欧米化が進行し、脂質異常症を含む生活習慣病患者は増加傾向、また患者の高齢化も進行している。高血圧治療薬の分野において顕著であるが、この問題に対して脂質異常症治療薬においても配合剤が販売されている。具体的には高血圧治療薬であるアムロジピンとアトルバスタチンとの配合剤であるカデュエット<sup>®</sup>が2009年に販売開始となった。

カデュエット<sup>®</sup>はアムロジピンとアトルバスタチンの含有量に応じて1番から4番までの販売名がつけられており、患者の状態に応じた細やかな投与量調節が可能である。また海外では、エゼチミブとシンバスタチンの配合剤や2型糖尿病治療薬であるシタグリプチンとシンバスタチンとの配合剤が販売されている。これらの配合剤の登場が生活習慣病患者

の服薬コンプライアンス向上に寄与していると考えられる。

また、スタチン系薬剤は高LDL患者に対する第一選択薬として、広く使用されているが、2011年にリピトール<sup>®</sup>、2013年にリバロ<sup>®</sup>の特許が切れ、今後多くの後発医薬品の参入が見込まれている。新薬開発においては、ポストスタチンと期待されている新たな作用機序の CETP 阻害薬の開発が期待されている。CETP 阻害薬は LDL と HDL 間でコレステロールを交換する CETP を阻害し、HDL を上昇、LDL を低下させると考えられている。

**著者の利益相反：**本論文発表内容に関連して申告なし。

---

[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2012年版

- 2) J Jones PJ, Schoeller DA. Evidence for diurnal periodicity in human cholesterol synthesis. *J Lipid Res* 1990 ; 31 : 667-73.
- 3) Saito Y, Yoshida S, Nakaya N et al. Comparison between morning and evening doses of simvastatin in hyperlipidemic subjects. A double-blind comparative study. *Arterioscler Thromb* 1991 ; 11 : 816-26.
- 4) ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1563-74.
- 5) Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002 ; 106 : 1943-8.