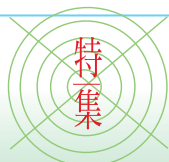


NPO法人 臨床応用科学
Clinical and Applied Science

Vascular Street



「エゼチミブのスタチン併用療法」

出席者（発言順）



◎ 座長
福岡大学
心臓・血管内科学
教授
朔 啓二郎 先生



Cardiovascular Biology
Research Laboratory,
Mount Sinai School
of Medicine, New York
教授
Juan J. Badimon 先生



福岡大学
薬理学
講師
上原 吉就 先生

はじめに

動脈硬化、冠動脈硬化症の進展には多くのファクターが関与するのは言うまでもない。性別、年齢、家族歴は修正できない因子だが、その他、生活習慣が絡んだ様々なリスクファクターがある。1960年代、米国では心発作後の死亡率は極めて高かったが、現在は90%以上生存する。当然、日本でも同様であるが、生存にまつわる心臓の慢性疾患、つまり心不全、高齢化による心房細動や弁膜症などによるヘルスコストが増大している。今日は、ニューヨーク Mount Sinai School of Medicine の Juan J. Badimon 先生に、スタチンと選択的コレステロール吸収阻害薬エゼチミブの併用療法についてお話を伺った。

朔 発展途上国においてすら、喫煙の増加、西洋化の食事スタイル、肥満、ストレスの増大が問題視されています。つまり先進国の後追い現象がすでに存在するわけです。14のトライアル、9万人のメタ解析から、スタチンで LDL-C が 40mg 低下するとすべてのイベントが 1/4 になりますが、残りの 3/4 をどうするか、これがセカンドステージで問題になってきます。

Badimon 高用量スタチンの成績だけまとめてみますと、表1に示すように IDEAL、TNT、PROVE-IT 試験では、CVD のイベント数を減らすには高用量スタチンが良いのですが、総死亡 (mortality) にまで影響は出ていませんね。

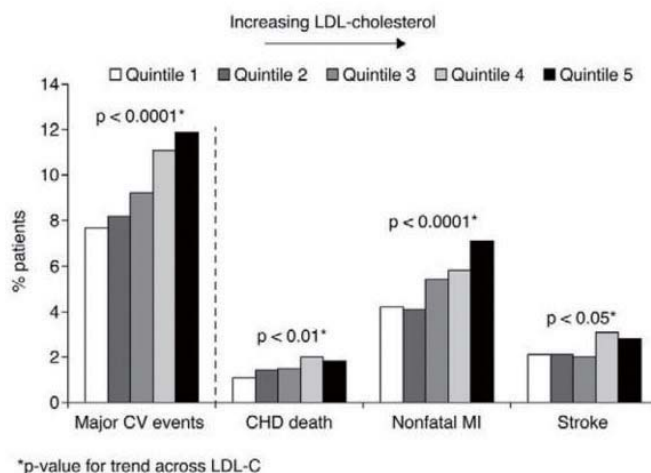
Am J Cardiology についで最近発表された LaRosa らの TNT のサブ解析 (Am J Cardiology 2007) によ

りますと、治療後の到達 LDL-C を五分位 (<64mg/dl、

TNT の解説: 安定した冠動脈疾患患者約 10,000 人を対象に、アトルバスタチン (80mg/day または 10mg/day) を用いて、LDL-C 値を 100mg/dL 未満に低下させることの臨床的有用性と安全性を検討した試験。一次エンドポイントである主要心血管イベントは、アトルバスタチン 80mg/day 群では 10mg/day 群に比べて 22%有意に低下した。

Trial	Statin Dose		LDL-C (mg/dl)		(p value)	
	High	Low	High	Low	mortality	CV events
IDEAL	Atorv-80	Simv-40	81	104	0.8	0.02
TNT	Atorv-80	Atorv-10	77	101	0.92	0.0001
PROVE-IT	Atorv-80	Simv-40	62	95	0.07	0.005

表1



*p-value for trend across LDL-C

図1

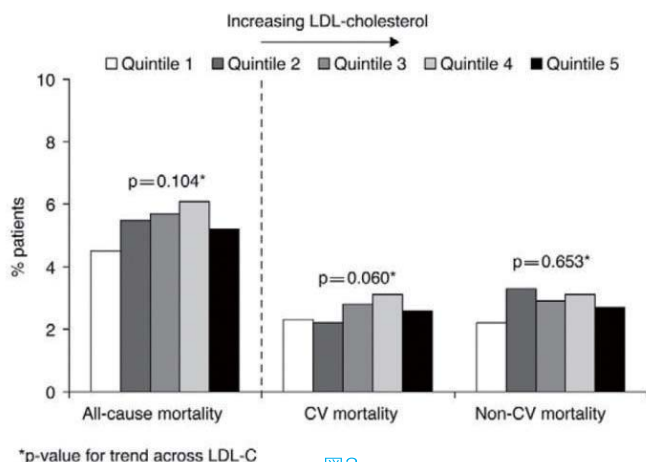


図2

64- < 77 mg/dl, 77- < 90 mg/dl, 90- < 106 mg/dl, 106 mg/dl 以上) に分けると、心血管系のイベントは LDL-C の低下とあわせて減少するのですが(図1)、総死亡率、心血管系死亡率、非心血管系死亡率に変化はありません(図2)。

上原 総合的に考えると、LDL-C は the lower, the better になりますね。しかし、高用量を使うとなると効果は強く出のですが、逆に副作用が心配になってきます。スタチンでも頭痛、筋肉症状、肝機能障害などがあります。

朔 日本も米国も同じだと思いますが、ガイドラインの目標 LDL-C 値に到達しないときにどうすればいいかが問題となります。上原先生、脂質代謝のメカニズムを説明してください。

上原 私たちは食事から脂肪を摂ります。腸管の微絨

毛を介しカイロミクロンが作られ肝臓に運ばれます。肝臓はそれを原料にして、VLDL, IDL, LDL を合成し血流にのせてきます。LDL は肝外組織にコレステロールを蓄積しますが、この図にはマクロファージの絵を描いて肝外組織の代表にしていますが、そのコレステロールは HDL により引き抜かれ肝へ戻されます(図3)。

Badimon この絵からもコレステロールの治療ストラテジーが明らかに二つ以上あることがわかります。一つはコレステロールの吸収を阻害すること、もう一つは肝臓でのコレステロールの合成を阻害する、つまりスタチンの作用です。肝臓は一日 800mg のコレステロールを合成し、食事から 300mg さらに吸収します。これは人間のエビデンスとして証明されてます。これをどのように効果的に除去するかです。もう一つ重要なパスウェイはマクロファージのコレステロールを如何に肝臓に運ぶかですが、これは運動、食生活、禁煙、減量と関連します。つまり HDL 機能が上がることで解決できます。

朔 今はスタチンの時代ですから、脂質異常症の治療のファーストチョイスはスタチンですが、目標の LDL-C 値に到達しないときの話をしたいと思います。例えばスタチン治療を開始しても、まだ LDL-C が高値で HDL-C は正常だとすると、スタチンとレジン、もしくはスタチンと選択的コレステロール吸収阻害薬エゼチミブの併用療法を考えます。糖尿病患者だと、スタチンの効果がそれ程でない場合もありますし、HDL-C 低値、中性脂肪が

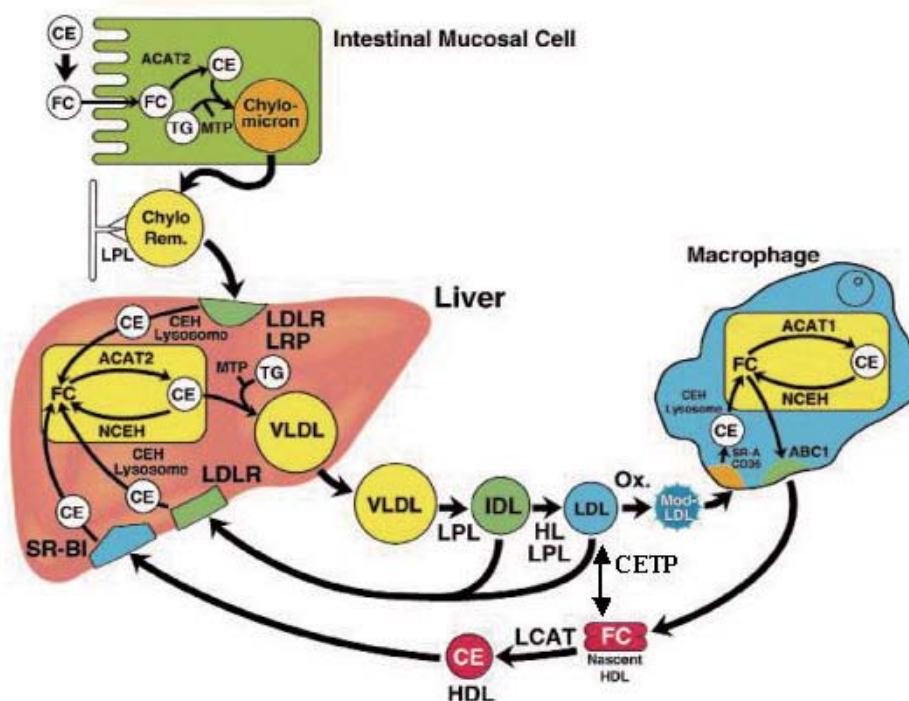


図3

Modified after Brewer B.

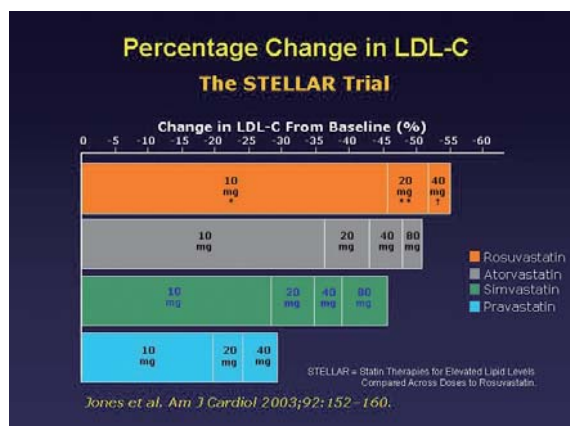


図4

高値ですね。スタチンとフィブラートの併用も安全だと思いますが、専門医しかこの併用はしていません。スタチンとニコチン酸の併用もありますが、ニコチン酸は日本ではほとんど使われませんね。

Badimon スタチンには、6%ルールがあります。用量を倍に増やしても効果は6%しか発揮できない。図4に示すのが、スタチン用量と効果のまとめですが、用量をふやしたからと言って、それ程効果はできません。高LDL-C血症の治療の原則は、合成阻害薬と吸収阻害薬の組み合わせ療法が生理的だと考えます。

上原 しかし、高用量を使わないとスタチンの多面的効果がなくなるとのコメントに対してどのように答えればよいでしょうか？

Badimon これに対する答えではありませんが、VYVA Study (Am Heart J 2005) とよばれる臨床研究を紹介します。アトルバスタチン単独と、エゼチミブとシンバスタチン併用の試験です。

アトルバスタチン (10, 20, 40, or 80 mg) とエゼチミブ / シンバスタチン (10/10, 10/20, 10/40, or 10/80 mg) での比較を図5に示します。LDL-Cは併用療法群がアトルバスタチン単独投与

群に比較し低下しましたが、高用量のアトルバスタチンに治療群ではHDL-Cが低下しています。これは併用療法ではみられませんね。CRPに関しても、アトルバスタチン単独群で高用量になるほど低下しますが、併用療法群でもそのトレンドがあります。LDL-Cが100mg/dl未満、あるいは70mg/dl未満になる確立も併用療法が

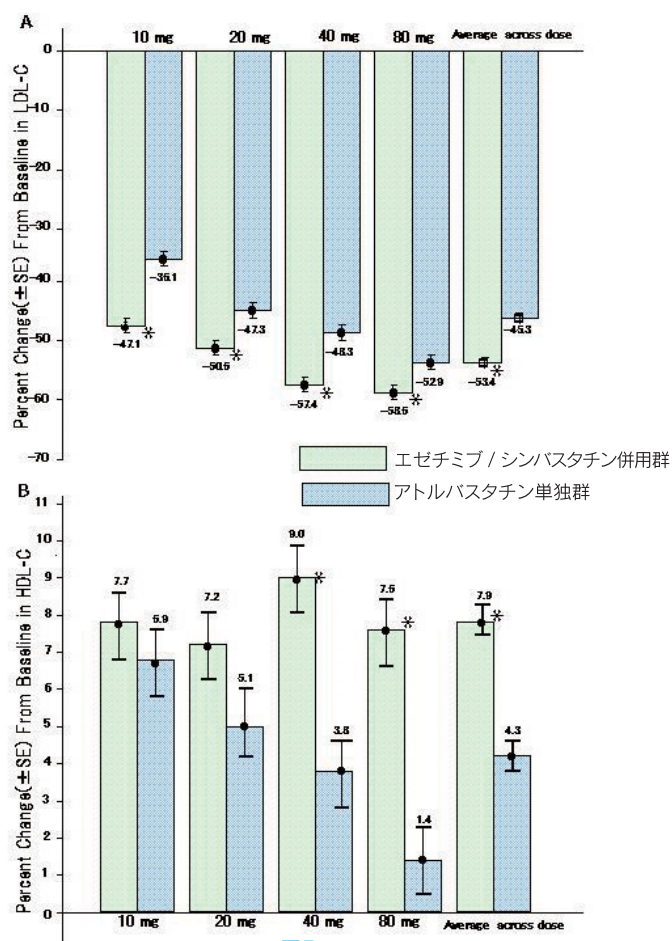


図5

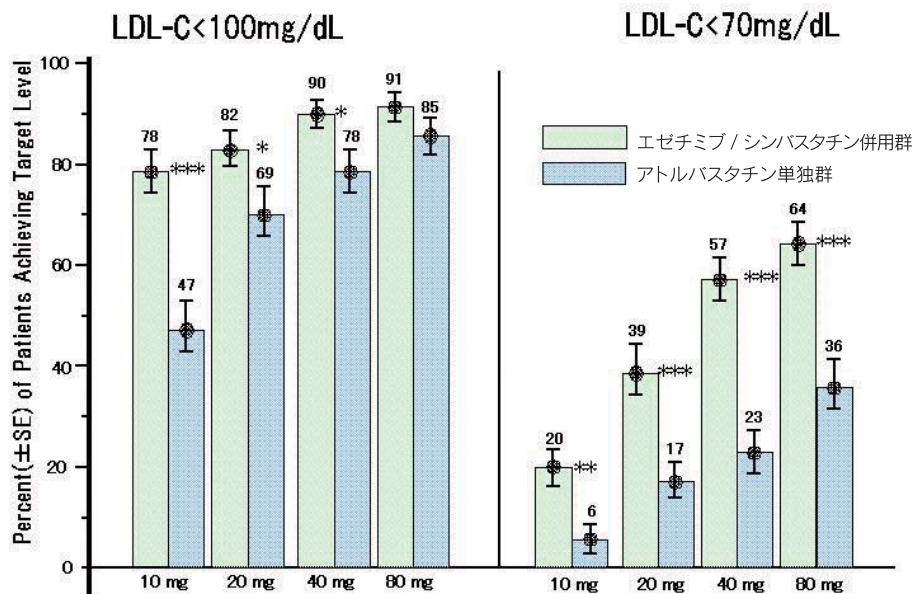


図6

高いのです(図6)。勿論、スタチン+エゼチミブ併用に関するハードエンドポイントのエビデンスはほとんどありませんが、エゼチミブはこの2年くらいで色々な臨床研究が報告されると思います。

朔 日本人のエゼチミブとスタチンの併用療法を紹介しましょう。福岡大学病院で行った約100名のFADE



FADE Fluvastatin Add-On to Ezetimibe (FADE) Trial

J Cardiol 2008

フルバスタチンとの併用

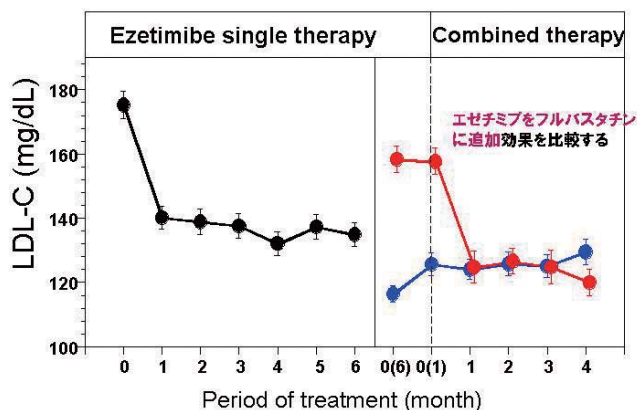


図7

Trialです(図7)。これはエゼチミブ単独療法を先行させ、効果不十分症例にスタチンを上乗せした1年間の研究ですが、効果不十分例には少量のフルバスタチン(20mg/日)を加えただけでさらに28mg/dlのLDL-C低下がみられました。本来、脂質異常症の治療の原則はコンビネーション治療だとBadimon先生が言われました。併用によるLDL-C低下効果は十分ですがさらなるハードなエンドポイントでのエビデンスが必要です。また、スタチンとエゼチミブ、一次予防ならどちらを先に投与しても問題ないと思います。

One-point lesson for medical students

Q. コレステロール逆転送(HDL)系にエゼチミブはどう働くのですか？

【解説】

エゼチミブは小腸上部からのコレステロール吸収の選択的阻害薬である。エゼチミブの標的蛋白はNiemann-Pick C1-Like1 (NPC1-L1) という膜輸送体で、ヒトでは小腸および肝臓に発現を認め、mRNA、proteinのレベルはともに十二指腸、空腸で高く、回腸で低い。免疫組織染色では、小腸上皮細胞のapical側への局在があり、これはNPC1-L1が小腸腔内のコレステロール吸収に関わることを示唆する。肝細胞においては、胆管に局在を認め、これはNPC1-L1が胆管腔内に排出されたコレステロールの再吸収に関わる。つまり、血中のコレステロール濃度はエゼチミブにより、小腸だけでなく肝臓のNPC1-L1を介しても調節されている。

コレステロール逆転送(RCT)は、HDLの主作用であり、HDLが末梢マクロファージのコレステロールを引き抜き、肝臓への輸送、それに引き続く胆汁、便中への排泄と、いくつかのステップに分かれている。その中において、肝臓から胆汁、小腸腔内へ排出されたコレステロールは、一部再びNPC1-L1を介して肝臓に再吸収されている。近年、Sehayekらは、マクロファージを腸管で再吸収される¹⁴C-Cholesterolと、再吸収されない³H-β-Sitostanolでラベルすることにより、RCTにおけるエゼチミブのコレステロール再吸収への影響を調べた。それによるとC57BL/6J femaleマウスにおいて、0.005% ezetimibe-diet群はコントロール食群に比べ、6倍の便中へのコレステロールの排出、86%のコレステロール再吸収率抑制を認めた。いまだ、臨床エビデンスの少ないエゼチミブではあるが、これらの知見は、将来のHDL治療の応用にも、重要な役割を持つ可能性がある。

RCT Study design to investigate Cholesterol Absorption
Ephraim Sehayek et. al ATVB 2008