

フィブラートとその使い方

日本医科大学内分泌糖尿病代謝内科学教授

及川 眞一

(聞き手 大西 真)

大西 及川先生、脂質異常症の最新情報のシリーズとしまして、フィブラートとその使い方について、教えていただきたいと思います。

まず、フィブラートですが、どういった特徴がある薬なのでしょう。

及川 以前はトリグリセライドの吸収ですとか合成を抑制して、主にトリグリセライドを下げる薬だといわれていました。しかし、最近の研究では肝臓の中のPPAR- α の発現を特異的に増強しまして、その結果、トリグリセライドの合成などが低下するのではないかという所見が得られるようになりました。作用機序もはっきりしてきたということです。

ただ、一方で、コレステロールの胆汁中排泄作用もあるのではないかとされています。したがって胆石形成性があるといわれていますので、注意が必要です。齧歯類では胆道系のがんを発生させるといわれていますが、ヒトではそのような報告はありません。ヒトと齧歯類は代謝が異なるということ

だと思います。

大西 実際、フィブラートを臨床の現場で使う場合は、主として高TG血症が主な対象になるのでしょうか。

及川 そのようなフェノタイプが治療ターゲットになると思います。したがって、高TG血症、単にTGだけが高い症例というのは、本当に動脈硬化に関連するののかという問題があるのですが、背景に糖尿病などがあると、リスクになることが指摘されています。また、疫学的にも高TG血症はリスクだということが証明されましたので、治療のターゲットになるだろうと思います。

大西 実際、どのようになったらフィブラートを使うと考えられているのでしょうか。

及川 これがなかなか悩ましいところであります。日本動脈硬化学会の新しいガイドラインにおきましても、トリグリセライドはリスクである、トリグリセライド150以上を高TG血症のクライテリアにしましょうと書かれて

はいますが、それではどこからどの辺まで下げたらいいのかという明確な答えはありません。

先ほどお話ししましたように、高TG血症がリスクになるということは確かにみられます。TGを低下させる治療を行ってイベント抑制効果をみますと、ポジティブなデータ、ネガティブなデータが様々あります。しかし、ではどこまで下げたらいいのかという正解は得られていません。この点はスタチンでも同様と思います。その辺が今後、治療の問題点として出てくるだろうと思います。

大西 フィブラートには主に2種類の薬があると聞いていますけれども、差異や何か注意する点などありましたら、教えていただけますでしょうか。

及川 ベザフィブラートはTGの低下作用につきましては若干他の薬剤に比べて弱いかもかもしれませんが、別の意味ではPPAR- γ などにも作用するのではないかということがいわれています。種々のPPARに幅広く作用している可能性が考えられています。特に、PPARの中でもPPAR- δ というものはインスリン抵抗性を改善させる一つの分子ではないかということもいわれていますので、その辺がベザフィブラートのおもしろい点かと思えます。

一方、フェノフィブラートは特異的なPPAR- α のアゴニストであります。これは炎症反応などを抑制する作用が

強いだろうということがいわれております。それぞれ特徴のある薬剤が2種類あるということになります。

大西 特に耐糖能を改善させたり、いろいろなことがいわれていると思います。糖尿病の患者さんではよい適応だったり、いろいろなスタディをやられているようにうかがっていますが、そのあたりを教えていただけますでしょうか。

及川 大規模な臨床研究で最も有名なのはFIELD研究と呼ばれているものでして、これは2型糖尿病の患者さんを対象として、フェノフィブラートを投与された研究です。調査項目としては、心血管イベントの抑制を見たということになります。すべての症例についての解析では有意性は認められませんでした。しかし、高TG、あるいは低HDLコレステロール血症の患者さんを抽出してまとめますと、有意なイベント抑制が認められています。

一方、2型糖尿病が対象ですので、網膜症の進展について、あるいは腎症の進展についても検討されています。これを見ますと、網膜症の増悪、あるいは光凝固に至る例が有意に抑制されていました。また、アルブミン尿の出現も有意に抑制されていました。このようなことから、フェノフィブラートは細小血管障害に対しても抑制的に作用するのではないかと考えられています。

もう一つはACCORD研究です。これは高血糖を強力に素早く低下させる群と、マイルドに低下させる群とで比較されました。6年ぐらい観察されたのですが、残念ながら、非常に強力に血糖を下げた群と、そうでない群との差異は認められませんでした。むしろ死亡率は、血糖を強力に下げたほうが、多いのではないかと考えられました。いろいろな議論がありますが、低血糖の問題ではないかと考えられています。

この研究の中でACCORD LIPIDというサブ研究がありまして、そこでフェノフィブラートなどが用いられて解析がなされました。ここでも背景因子として、低HDL、高TG血症、このような因子を持っている方においては心血管イベントを有意に抑制したという結果が出されております。しかし、これはあくまでもサブ解析のデータでありまして、やはり主目的としてこういった目標を置いた研究でないと、研究の質的な面としては弱いと思われまます。ですから、よさそうではあるけれども、まだ今後、こういう面で検証する必要があるのではないかというのが一般的な考えだろうと思います。

大西 中性脂肪だけが低いという人もいますけれども、コレステロールも高いなど、いろいろなケースがあると思います。ほかのスタチンなどと併用する場合、気をつけたほうがいい点は何かありますか。

及川 スタチンとの併用につきましては、当局から注意するようという勧告があったほどでして、現場ではそういう意味で注意が払われていると思います。実臨床ではなかなか単剤では効果が得られにくく、併用せざるを得ないということがありますので、副作用に注意しながら見れば、あまり恐れることもないかと考えています。特に、腎障害がなければ併用も可と考えています。したがって、注意深く、患者さんの観察を怠らなければ、そういったところは回避できるのではないかと思います。

また、最近ではエゼチミブというコレステロール吸収阻害薬が出ています。この薬剤とフィブラート系の薬剤を併用すると、より効果が得やすいことが指摘されています。LDLコレステロールとトリグリセライドの両者に対する効果が得やすいのではないかとということが考えられています。日本ではその併用の前向き研究が今進行中でして、年内に症例固定が行われて、さらに追跡調査が行われる予定になっています。

大西 フィブラート自体で注意しなければいけない副作用のようなものについて教えていただけますでしょうか。一般的に、例えば腎機能低下の問題はいろいろあるのでしょうか。

及川 肝機能についてですが、ベザフィブラートについてはあまり言われておりません。フェノフィブラートに

つきましては、投与開始後数カ月、AST、ALTが上昇するという現象があります。ただ、これが細胞障害性、臓器障害性に働いているかは必ずしも指摘されていません。特に、LDHなどは上昇しないということがあります。AST、ALTの合成が亢進されるのではないかというところの議論で終わってしまして、肝障害性はないのではないかと考えられています。その証拠に、数カ月たちますと正常に戻ってきます。そういう意味では定期的に肝機能検査をフォロ

ーすることは必要だと思います。

ただし、先生が今おっしゃったように、腎機能低下の例につきましては、かなり慎重な投与が必要かと思います。二次性の高脂血症、甲状腺機能低下症などを見逃して、TGが高い症例と思い、このフィブラート系を用いますと、かなりの確率でCKが上昇し、横紋筋融解症に至る可能性があるということに注意すべきだと思います。

大西 どうもありがとうございます。