脂質異常症の最新情報（Ⅳ）

# 吸収阻害薬とLDL

東邦大学佐倉病院血管機能学教授／
誠仁会みはま病院研究開発部
**白　井　厚　治**
（聞き手　齊藤郁夫）

**齊藤**　吸収阻害薬ということで、おうかがいいたします。

これは消化管からのコレステロールの吸収を阻害するということになりますか。

**白井**　血中のコレステロールは、食物として入ってくるものと肝臓で合成されたものがありますが、吸収阻害薬は食物に含まれるコレステロールの吸収を抑えて、血中コレステロールを低下させるものです。

**齊藤**　食事からのコレステロールと、腸管循環の両方の阻害ということになりますか。

**白井**　そうですね。食べたコレステロールだけではなくて、コレステロールは腸管循環があり、それも抑えますので排泄促進作用も併せ持ちます。

**齊藤**　これにはどういったものがあるのでしょうか。

**白井**　スタンダード薬としては、コレステロールを吸着するコレスチラミンがあります。これは大規模スタディで、初めて冠動脈疾患の予防ができることを明らかにした薬ですが、１日12gを３回に分け水に溶かして服用するので、のみにくいという欠点がありました。その後、その点が改良されたコレスチミド（コレバイン）が発売されました。

**齊藤**　コレスチラミンはどうやって使っていたのでしょうか。

**白井**　一種の樹脂製剤で、４gの粒状のものを水200mℓに溶かして１日３回のむというもので、のみにくかったですね。

**齊藤**　かなり不便だった。その改善型がコレスチミド。これはどのように使うのでしょうか。

**白井**　これは１錠500mgですから、タブレットとしてやや大きいですが、１回３錠を１日２回服用するということで、たいへんのみやすくなりました。

**齊藤**　３錠を１日２回ということですね。どのぐらいの効果が見込まれるのですか。

**白井**　コレスチミドですと、総コレステロール値では12%、LDLコレステ

ロール値ではだいたい22％減少というふうに報告されています。

**齊藤**　単独使用というよりは、併用でしょうか。

**白井**　今、スタチン系は強力なものが出てきており、いろいろなエビデンスも出て、しかものみやすいことから、ファーストチョイスになりますね。しかし、スタチンで強力にコレステロール合成を阻害すると、生体では吸収が亢進するという機構があります。そこで吸収阻害薬を併用することによって、相乗効果が望めますので、併用が主になってきていると思います。

**齊藤**　スタチンでLDLの肝臓での合成を阻害すると、かえって吸収が増えてしまうということがあるのですか。

**白井**　はい、生体は元に戻ろうとするんですね。そのために、スタチンの投与量を多くすれば、直線的にLDLコレステロール値は低下せず、途中からプラトーになってしまいます。そのプラトーに達したとき、さらにスタチンを増やすよりは、吸収阻害薬を服用すると相乗効果が現れることは、エビデンスとしても出されております。

**齊藤**　逆に、吸収阻害薬だけを使うと、今度は合成が増えてしまうということもあるのですか。

**白井**　ありますね。食事療法を十分にせずに、ただ吸収阻害薬だけのんでいますと、肝臓でVLDLの合成が高まって、血中の中性脂肪の増加が見られることがあります。

**齊藤**　レジンに加え、新しい吸収阻害薬も出てきていますね。

**白井**　そうですね。エゼチミブが出てきたわけです。最初はメカニズムが必ずしも明確ではなかったのですけれども、その後、コレステロールを腸上皮が取り込むとき、ある装置が必要であることが判明し、それがニーマンピックC１ライクワンプロテインという装置です。コレステロールトランスポーターとも呼ばれていますけれども、これを介してコレステロールが吸収されることがわかってきました。エゼチミブはその吸収阻害薬ということがわかったわけです。

**齊藤**　先ほどのレジンとは別な機序で、より特異的というのでしょうか。

**白井**　そうですね。

**齊藤**　これはどういった使い方をすればいいのでしょうか。

**白井**　単独でも総コレステロール値が13％、またLDLコレステロール値も17％低下するということで、ファーストチョイス薬になるかと思われますが、抗動脈硬化作用の評価としてイベント発生調査が必ずしもポジティブではなかったことから、ファーストチョイスというよりは、むしろ先ほど申し上げたスタチンとの併用で有効性が高まるというのがこの薬の位置づけではないでしょうか。

**齊藤**　単独使用ではなくて、スタチ

ンをまず使ったあとにこれをということでしょうか。

**白井**　例えば、アトロバスタチン10mgに対して、４倍量の40mgを使っても、10mgによるLDLコレステロール値低下作用37％に対して、45％低下にとどまったものが、アトロバスタチン10mgにエゼチミブを投与しますと、53％下がったと報告されていて、併用がこの薬の特徴を発揮できる場ではないかと思います。

**齊藤**　副作用はどうですか。

**白井**　特に今のところ、単独でも、また併用でも、重篤な副作用は報告がなく、安心して使えると思います。

**齊藤**　もともとベースラインのLDLコレステロール値が高い患者さんとか、あるいはLDLコレステロール値をうんと下げたい患者さんが対象でしょうか。

**白井**　最良の適用症例は家族性高コレステロール血症です。ヘテロ型が400～500人に１人ぐらいいるといわれています。本例に対しては、スタチン単独では50％減はなかなか望めないので、エゼチミブ併用は、たいへん有効と思います。

もう一つは、動脈硬化予防として、今回のガイドラインでも１次予防と２次予防とに分けて、２次予防ではLDLコレステロールを100mg/dℓ以下というようなガイドラインが出ていますけれども、それを達成させるためには、併用が、副作用が少なくてよいということになっています。要するにターゲッティングし、重篤な対象に対して併用薬として選択される薬ではないかと思います。

**齊藤**　エゼチミブとレジンの併用もありうるのでしょうか。

**白井**　理論的には同じ系統ですけれども、実際、使ってみますと、相乗効果があります。そんなことで、先ほど申した家族性高コレステロール血症で、しかも冠動脈疾患がすでにあるような方に対しては、LDLコレステロール60mg/dℓを目指してスタチンに加えて、この両者も併用するということも実際の臨床の場では行われています。

**齊藤**　そうしますと、かなり効果が望まれると。

**白井**　かつては家族性高コレステロール血症というのは難病で、見ていてもイベントを起こした方が数多くおられましたが、この10年間ぐらいは本当にイベントが少なくて助かっています。ですから、この10～20年間の進歩は著しいものがあったと思います。

**齊藤**　スタチン、レジン、エゼチミブ、３剤併用でやる。それから、さらに強い併用もありうるのですか。

**白井**　抗動脈硬化作用ということを考えますと、さらに排泄促進として位置づけられているプロブコールがあります。抗酸化作用があったり、黄色腫を減らすというような特徴がありますし、また冠動脈疾患抑制効果が強いと

の報告も最近出され、本薬も場合によっては追加していくことがあります。

**齊藤**　４剤の併用ということですね。

**白井**　そうですね。４剤併用になります。アメリカでは２次予防をLDLコレステロール70mg/dℓとしていますが、十分可能ですね。

**齊藤**　スタチンでCPK上昇という話がありますけれども、併用でも特に大きな変化はないのでしょうか。

**白井**　もちろん注意しなければならないし、CPKが上がらなくても、スタチンの場合、筋肉痛があったりということがありますので、注意していくべきです。けれども、エゼチミブに関しては追加投与でそれがさらに増悪したということは、今のところ報告はなく、安心して使っていける組み合わせの薬と思います。

**齊藤**　吸収阻害薬といいますと、コレステロール類をたくさん食べる人にいいのではないかと思うのですけれども、それはどうなのでしょうか。

**白井**　過食による肥満症の方が、たっぷり食べて、薬をのむというのはおかしな話です。しかし、そんなに太っていない方で、体質的にLDLコレステロール値が高い場合、食事療法をしてもそんなに下がらない方がおられます。無理に食べないでいるとザルコペニー、筋肉萎縮症のような状態になってしまいますので、そういった方の場合には、食事できちっと、卵なり肉なり、ある程度は食べたうえで、こういった吸収阻害薬を服用するということになると思います。

**齊藤**　特に高齢者の方では、気をつけるということでしょうか。

**白井**　全体の栄養バランスを考えながら治療していくということではないかと思います。

**齊藤**　ありがとうございました。