

ニコチン酸とHDL

東京慈恵会医科大学臨床検査医学教授

吉田 博

(聞き手 齊藤郁夫)

齊藤 ニコチン酸とHDLということ
でおうかがいいたします。

ニコチン酸はいつごろから使われて
いるのでしょうか。

吉田 ニコチン酸はけっこう古くか
ら使われているもので、50年以上前か
らその脂質低下作用が認められていま
した。LDLコレステロール、トリグリ
セライドを下げ、そして虚血性心疾患
の強力な危険因子であるLp (a)を低下
させるなど、ユニークな薬剤であるこ
とがわかっていました。併せて、今話
題のHDLコレステロールを上昇させる、
そのような効果もはっきりと認められ
ている薬剤です。

齊藤 今、日本ではどんな薬がある
のでしょうか。

吉田 脂質低下薬あるいは脂質改善
薬として代表的なものとしてスタチン
がありまして、これはLDLコレステロ
ールをよく下げます。併せて、軽度で
はありますが中性脂肪を下げ、HDLコ
レステロールを上昇させます。

一方、中性脂肪を本格的に下げる薬

剤としましては、フィブラート系の薬
剤があります。また、これはHDLコレ
ステロールを上げる作用も持っていま
す。

その中で、ニコチン酸の血清脂質改
善作用については、LDLコレステロ
ールを若干低下させ、HDLコレステロ
ールをしっかり上昇させるという、画期
的な薬剤の一つとして確認されていま
すが、この薬剤の作用は中性脂肪を低
下させることが基盤となっています。

齊藤 薬としてはどんなものがある
のですか。

吉田 ニコチン酸は、実際、日本で
使われている場合においては、ニコチ
ン酸誘導体として使用しています。そ
の中には、ニコチン酸トコフェロール、
ニコモール、ニセリトロールなどがあ
ります。

齊藤 この薬はメカニズムが幾つか
あるということですか。

吉田 中性脂肪をよく低下させる作
用が基盤にあるわけですが、実は最近、
ニコチン酸の受容体が発見されまして、

その受容体に対してニコチン酸が働きかける。その結果、例えば脂肪組織における脂肪分解が抑制されて、脂肪組織から肝臓への脂肪酸の動員が減少し、そして肝臓からのVLDLの合成分泌が抑えられる。そのようにして中性脂肪が低下することが作用の一つです。

そしてまた、中性脂肪を分解するリポ蛋白リパーゼを活性化させて、VLDLなどの中性脂肪リッチリポ蛋白の異化を促進させる効果を持っています。

齊藤 ニコチン酸を用いた研究が行われつつあるということですか。

吉田 このように中性脂肪を低下させ、HDLコレステロールを上昇させる薬剤として、実は古くから臨床試験が報告されていました。

皮切りはコロナリドラッグプロジェクトで、心筋梗塞の患者さん、8,300例の男性を対象にした臨床試験でした。それによりますと、ニコチン酸群とプラセボ群を比較して、明確にニコチン酸群において心筋梗塞の発症を抑制した、そのような成績が報告されています。

齊藤 以前からの研究ですね。最近はどうなのがありますか。

吉田 その後、家族性高コレステロール血症を対象にしたFATS試験など、様々な臨床試験が行われる中、冠動脈疾患の進展を半減させる、あるいは退縮に向かうだろうという効果がニコチン酸にも認められるという報告があり

ます。最近ではARBITER 2、あるいはARBITER 3という、ニコチン酸を使用した臨床試験が数々報告されています。これは、冠動脈心疾患を有していて、HDLコレステロールが低い患者さんが対象になっているわけですが、評価項目は頸動脈のIMTです。ニコチン酸によりHDLコレステロールが21%上昇し、それを反映して頸動脈のIMTが退縮に向かうことが報告されていますが、その成績が1年間、2年間のフォローアップにおいても再現性を確認されました。

齊藤 エゼチミブとニコチン酸を比較した研究もありますか。

吉田 臨床研究のシリーズの中でARBITER 6という報告がありますが、これはエゼチミブ群とニコチン酸群の比較研究です。このケースにはスタチンを使ってLDLコレステロールを十分管理していることが基本にある中で行われた試験です。そうしますと、LDLコレステロールはエゼチミブ群でさらに有意に減少するわけですが、HDLコレステロールはニコチン酸群において有意に上昇します。このように脂質の改善については二面性が報告されました。

それを受けまして、エゼチミブ群とニコチン酸群で評価項目である頸動脈のIMTを検討したところ、エゼチミブ群と違い、ニコチン酸群で有意に頸動脈のIMTの退縮傾向が確認されました。

齊藤 心血管イベントはどうだったのでしょうか。

吉田 そのような動脈硬化の退縮傾向を裏付けるかのように、実は心血管イベントの成績も報告されているわけです。N数が300例を超える程度ですから、統計力の弱さがある中で解釈になります。エゼチミブ群と比べまして、ニコチン酸群において心血管イベントが少ないと報告されております。

齊藤 そうなりますと、HDLが非常に重要だということなのでしょう。

吉田 HDLコレステロールの上昇というのがその説明になるわけですが、ではHDLがなぜそのように動脈硬化性疾患を抑えるのかにつきましては、基本となるメカニズムとしてHDLコレステロールの逆転送系があります。そのほかに、抗炎症作用、抗酸化作用など、とてもマルチプルなHDLの作用が確認されています。

齊藤 HDLの逆転送系というのはどういうものなのでしょう。

吉田 HDLの逆転送系は、末梢の細胞組織にたまっているコレステロールを引き抜く、そのステップから始まります。アポ蛋白A1、すなわち、HDL構成のアポ蛋白が末梢組織のABC-A1を介しましてコレステロールを引き抜き、その後、そのHDLはLCATやCETPなどを介して成熟化してアポ蛋白B含有リポ蛋白へコレステロールが転送され、肝臓へコレステロールを返してい

く。そのような仕組みがコレステロールの逆転送系です。

その中でニコチン酸は、最近わかったことの一つですけれども、先ほどのHDLコレステロールの引き抜きにかかわるカギとなる分子、ABC-A1の発現を増やすことが報告されていて、そのようなメカニズムを介してHDLコレステロールがニコチン酸によって上昇するのだということがわかってきます。

齊藤 最近発表された日本の動脈硬化のガイドラインのニコチン酸誘導体の位置づけはどうですか。

吉田 「動脈硬化の予防ガイドライン2012」によりますと、LDLコレステロールが高い場合、それを治療する薬物としてはスタチンがまず推奨されますが、スタチンを使ってもまだゴールに達しない、あるいは、中性脂肪が高い、またはHDLコレステロールが低いなどのときに、幾つかの薬剤を併用して治療する必要性が出てきます。その中で、TGが高い、HDLコレステロールが低い場合は、例えばニコチン酸、フィブラートなどがその治療薬となります。

齊藤 エビデンスとしてはどのようなものがあるのでしょうか。

吉田 基本的にはLDLコレステロールが70mg/dlぐらいまで低下しても動脈硬化のリスクをまだ残しているという残余リスクの中において、さらにLDL

コレステロールをスタチンを使って下げるのか、あるいはニコチン酸を使ってHDLコレステロールを上昇させるのかという選択肢を我々は持っています。

その中で、一つの大きな臨床試験が2012年、発表されています。「AIM-HIGH」というスタディでして、これは動脈硬化性疾患を有し、平均年齢63歳で5年以上スタチンを服用している患者さんが対象です。それらに、ニコチン酸を併用した群、そしてスタチンだけで治療したプラセボ群の2群に割り付けて、その後、心血管イベントを評価していくわけですが、実はこの2群間において心血管イベントの発症頻度に違いがなかったと報告されています。

また有意ではないものの、脳梗塞の患者さんがニコチン酸群より若干多くみられたため、この「AIM-HIGH」というスタディは3年のところで臨床試験を閉じることになり、そこで論文が報告されたわけです。

齊藤 この試験では両群のLDL-Cを同じように下げておいて、HDLの差を見たいということがあったわけですね。若干この薬では無理だったということでしょうか。

吉田 そのことが類推されると思います。スタチンとニコチン酸を併用することによってLDLコレステロールはより厳格に下がりますし、それに合わせてスタチン単独群においては増量を

図ることになり、高用量のスタチンが使用された可能性がある。あるいは、エゼチミブの併用者が多い。そのようなことが実は患者構成の分析の中から明らかになっています。

齊藤 さらに大規模な試験で検討されているわけですか。

吉田 HDLコレステロールを上昇させる薬剤というのは今非常に注目されていてまして、例えばCETP、コレステロールエステル転送蛋白を阻害する薬などが臨床研究開発されていますが、なかなかうまく進んでいません。そのような中で、そのほかにHDLコレステロールを上昇させる薬剤はないか、そうしたところから、ニコチン酸が非常に注目されているわけです。

そして、先ほどの試験は対象者数が3,000名ぐらいでしたが、今、2万5,000名ぐらいを対象としまして、HPS 2-THRIVEという臨床試験が行われています。

この特徴は、ニコチン酸は実はフラッシング、顔面紅潮という副作用がありますが、それを抑えるPGD 2受容体阻害薬というものが併用されています。ニコチン酸を使わない群は、スタチンとエゼチミブを使って、どちらにしてもLDLコレステロールは70mg/dlにコントロールされている中で、この2群間、ニコチン酸群とニコチン酸を使っていない群で、心血管イベントにどれぐらい違いがあるかを評価するという

臨床試験が今動いています。その成績に期待したいと思います。

齊藤 どうもありがとうございました。