

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

薬理と治療 (1993.08) 21巻8号:2679～2684.

シンバスタチン(リポバス)の血清脂質,アポ蛋白および血中Lipoprotein(a)
に対する比較

関口雅友、三浦貴徳、船越 龍、衛藤雅昭、牧野 勲

シンバスタチン (リポバス) の 血清脂質, アポ蛋白および 血中 Lipoprotein(a) に対する効果

上川町立病院

関 口 雅 友 三 浦 貴 徳 船 越 龍

旭川医科大学 第二内科

衛 藤 雅 昭 牧 野 勲

はじめに

これまでの疫学調査により, 冠動脈硬化症に高コレステロール血症が重要な危険因子であることが判明し, さらに血中コレステロールを低下させることにより, 虚血性心疾患の発症を減少させることが明らかになっている¹⁻³⁾。

血中のコレステロールを低下させる薬剤は, 現在まで多くの作用機序の異なるものが開発され, 臨床の場で使用されたが, 肝でのコレステロール合成阻害剤である HMG-CoA reductase inhibitor の登場により, 高脂血症の治療が大きく変化している。これまで, HMG-CoA reductase inhibitor として pravastatin (Mevastatin), lovastatin (Mevacor) が商品化されているが, 今回新しく simvastatin (Lipovas) が開発された。この薬剤は従来のものに比べ, コレステロール合成阻害能力が強く, 肝臓で選択的に作用するため, 高脂血症患者における治療薬剤として期待される。そこで今回, 当院通院中の高脂血症患者にシンバスタチンを12週経口投

与し, 血清脂質, アポ蛋白に対する効果とその安全性を検討した。さらに, 最近注目されている動脈硬化の危険因子 lipoprotein(a) に対するシンバスタチンの効果を検討した。

I 対象と方法

当院外来通院中の, 血清総コレステロール値が 220 mg/dl 以上の高脂血症患者37名を対象とした。平均年齢は, 64±9 歳 (48~79 歳) で, 重篤な肝, 腎疾患のある者, 血糖コントロール不良の糖尿病患者は除外した(表 1)。また, 家族性高コレステロール血症患者は含まれていない。

シンバスタチン 5 mg を 1 日 1 回夕食後に投与し, 投与前, 2 週後, 4 週後, 8 週後, 12 週後の朝食前に採血した。検査項目は, 総コレステロール (T. Cho), HDL-コレステロール (HDL-Cho), 中性脂肪 (TG), アポ蛋白 A-I (Apo A-I), アポ蛋白 B (Apo B), アポ蛋白 E (Apo E) とした。LDL-コレステロール (LDL-Cho) は, Friedewald の計算式より求めた⁴⁾。

Effects of Simvastatin (Lipovas) on Serum Lipids, Apolipoproteins and Lp(a) in Patients with Hyperlipidemia

Masatomo Sekiguchi: Kamikawa Town Hospital, *et al.*

表 1 患者背景

性 別	男	10
	女	27
WHO 分類	Ⅱ a	22
	Ⅱ b	15
合 併 症	高血圧症	22
	肥満	18
	糖尿病	4
	虚血性心疾患	10

また, atherogenic index (動脈硬化指数 A.I.) は計算式

$$A.I. = (T.Chol - HDL-Chol) / HDL-Chol$$

より求めた。アポ蛋白は免疫比濁法, lipoprotein(a) は ELISA 法 (コスモ・バイオ社, Tint Eliza Lp(a) キット) で測定した。

統計的解析は, Student's *t*-test を用いた。

II 結 果

1 血清脂質の変動

シンバスタチンを投与した37症例の総コレステロール, LDL-コレステロール, HDL-コレステロール, 中性脂肪の12週間にわたる変化を表 2 に示した。

総コレステロール値は, 投与前の 261 ± 28 mg/dl から投与12週後 198 ± 23 mg/dl と有意に低下した。効果の発現は早く投与前値に対する変化率は, 2週後にすでに -23.8% を示し以後同程度の変化率が維持されていた。LDL-コレステロールの推移は, 総コレステロールと同様のパターンを示したが, すべての週において総コレステロールよりも大きな低下率が得られ, 12週後では -34.8% の低下率を示した。HDL-コレステロールは8週目まで有意な変化を示さなかったが, 12週目には, 投与前に比べ $+5.6\%$ の有意な増加を示した。中性脂肪については, 4週目より有意な減少を示し, 12週目では -17.5% の変化率を示した。また, 動脈硬化指数は投与前 4.1 ± 1.4 に対し, 投与後12週目では 2.8 ± 1.3 と, -33.5% の有意な減少を示した。

2 アポ蛋白の変動

表 3 にアポ蛋白の推移を示す。アポ蛋白 A-I は観察期間中, 有意な変化を示さなかった。アポ蛋白 B は投与前 111 ± 16 mg/dl から投与後2週目より有意に減少し, 12週目には 85 ± 18 mg/dl へ有意な減少を示した。アポ蛋白 E は, 4週目には 20% 以上の減少を示し, その後8週と12週目には 17% 台の減少率であった。アポ蛋

表 2 血清脂質の変化

	0週 (n=37)	2週 (n=28)	4週 (n=35)	8週 (n=33)	12週 (n=37)
TC (mg/dl)	261 ± 28	$199 \pm 23^{***}$	$197 \pm 25^{***}$	$206 \pm 27^{***}$	$198 \pm 23^{***}$
変化率 (%)		-23.8^{***}	-23.3^{***}	-21.2^{***}	-24.3^{***}
LDL-C (mg/dl)	177 ± 31	$119 \pm 24^{***}$	$122 \pm 25^{***}$	$125 \pm 29^{***}$	$117 \pm 25^{***}$
変化率 (%)		-32.1^{***}	-30.8^{***}	-29.4^{***}	-34.8^{***}
HDL-C (mg/dl)	54.8 ± 15.2	54.7 ± 14.7	53.7 ± 14.7	55.9 ± 14.5	$57.0 \pm 15.7^*$
変化率 (%)					$+5.6^*$
TG (mg/dl)	146 ± 71	123 ± 40	$121 \pm 38^{**}$	$120 \pm 38^*$	$120 \pm 54^*$
変化率 (%)			-19.5^{**}	-17.0^*	-17.5^*
A.I.	4.1 ± 1.4	$2.9 \pm 1.1^{***}$	$3.0 \pm 1.1^{***}$	$2.9 \pm 1.2^{***}$	$2.8 \pm 1.3^{***}$
変化率 (%)		-28.1^{***}	-28.2^{***}	-29.4^{***}	-33.5^{***}

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs before

(mean \pm SD)

白B/アポ蛋白A-I は投与前 0.88 ± 0.19 より、2週目で 0.71 ± 0.17 へ有意に減少し、12週目では -22.4% の減少が観察された。

3 血中 lipoprotein(a) の変動

37名の患者から無作為に14名を選び、4週、8週、12週のいずれかのポイントで採血し、前値と比較した(図1)。lipoprotein(a) は、シンバスタチン投与前 20.6 ± 12.6 mg/dl に対し投与後 20.0 ± 13.3 mg/dl と有意な変化はみられなかった。

4 副作用および臨床検査値異常

本薬剤による自覚症状の異常は観察されなかった。臨床検査では、肝腎機能には異常を認めなかったが、CPK の高値が36例中12例(33

%) に認められた。しかし、シンバスタチン投与前の CPK を測定しておらず、投与前との比較における上昇という意味ではなく、シンバスタチン投与期間において、CPK が高値を示した症例である。また、12例の CPK の実測値は、正常上限の2倍程度であり、薬剤中止に至る症例はなかった。

III 考 察

現在使用されている高脂血症治療剤の作用機序には、①肝におけるコレステロール合成阻害、②コレステロールの異化排泄促進、③コレステロールの腸管からの吸収抑制、④リポ蛋白リパーゼ活性化などがある。シンバスタチンは

表3 アポ蛋白の変化

	0週 (n=37)	2週 (n=28)	4週 (n=35)	8週 (n=32)	12週 (n=35)
Apo A-I (mg/dl)	132±24	131±25	133±24	128±23	130±25
Apo B (mg/dl)	111±16	90±13***	87±15***	88±14***	85±18***
変化率(%)		19.0***	-22.1***	-21.3***	-23.9***
Apo E (mg/dl)	7.2±2.1	5.7±1.3***	5.4±1.4***	5.9±1.4**	5.9±2.1**
変化率(%)		-18.7**	-25.4***	-17.8**	-17.9**
Apo B/Apo A-I	0.88±0.19	0.71±0.17***	0.69±0.18***	0.70±0.18***	0.68±0.20***
変化率(%)		-17.8***	-21.3***	-21.1***	-22.4***

** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs before

(mean±SD)

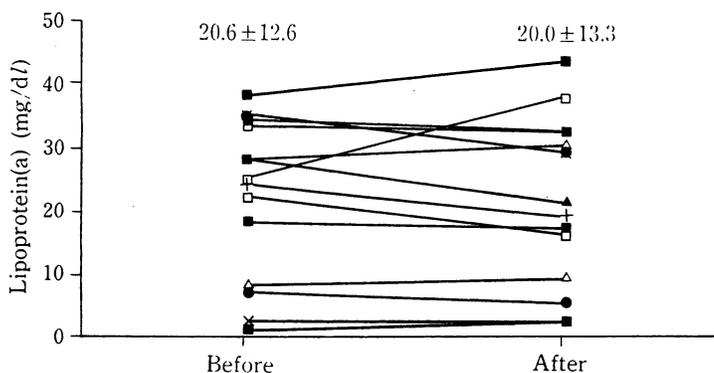


図1 血中 lipoprotein(a) の変動

①に属し、コレステロール生合成の律速酵素の 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl co-enzyme A (HMG-CoA) reductase に対して、競合的に拮抗し合成活性を抑え、コレステロールの生成を低下させる。また、国内では pravastatin (Mevastatin)について発売された新しい HMG-CoA 還元酵素阻害剤の一つである。

さて、今回の報告でシンバスタチンを夕1回として投与したのは、コレステロール生合成の日内変動を考慮したことによる。すなわち、コレステロール合成は昼間に比較し夜間で高いことが動物およびヒトで報告されている⁵⁾。ただ、朝1回投与に比較しコンプライアンスの悪化が懸念されたが、実際に投与して服用に問題はなかった。

血清脂質に対するシンバスタチンの効果は、総コレステロールでは前値の 24.3% を、LDL-コレステロールでは前値の 34.8% を減少させ、これまでの高脂血症治療剤のなかでも非常に強力なコレステロール低下作用を示した。一方、HDL-コレステロールに関しては、12週目に +5.6% の増加を示したが、これまでの報告よりやや上昇率が悪いのは、投与前の HDL-コレステロールがやや高めであることが一因と考えられる。これまでの文献では、HDL-コレステロールが 40 mg/dl 以下の症例で +20% の上昇を認めている⁶⁾。中性脂肪については -17.5% の減少が観察され、投与前値が高いほど低下率が大きい傾向がみられた。atherogenic index は、総コレステロールと HDL-コレステロールによって決められる数値であり、投与前値から 12週目まで有意な減少を示し、-33.5% の低下が観察された。HDL の主要構成蛋白であるアポ蛋白 A-I は、本剤の投与により変化は認められなかった。シンバスタチンによって HDL-コレステロールは有意に増加したにもかかわらず、アポ蛋白 A-I が増加しなかったことは今後検討すべき問題である。LDL の主要構成蛋白であるアポ蛋白 B は本剤投与後有意な減少を示し、LDL-コレステロールと同様な変化を示した。アポ蛋白 E は、4週目に -25.4% の減少を

示し、12週目では -17.9% と減少率が低下した。このような変化は、アポ蛋白 E が VLDL の構成蛋白であると同時に、HDL にも一部存在するためと考えられる。アポ蛋白 B/アポ蛋白 A-I は冠動脈硬化症の新しい index として取り上げられており、本剤投与後 -22.4% の有意な減少が観察された。

lipoprotein(a) は、アポ蛋白 B-100 に apolipoprotein(a) が S-S 結合した構造を有するリポ蛋白で、新しい動脈硬化の危険因子と考えられており、冠動脈硬化症患者において血中濃度の高値を示すことが報告されている⁷⁾。また、著者らは糖尿病患者においても血中 lipoprotein(a) の上昇を認めている⁸⁾。これまで HMG-CoA 還元酵素阻害剤の血中 lipoprotein(a) 値に及ぼす影響について数編報告されているが、変化しないとの報告と増加するとの報告があり一致していない。今回の検討では、シンバスタチン投与前後で lipoprotein(a) は変化がみられなかった。この結果は、投与前の lipoprotein(a) の値が 20.6 ± 12.6 mg/dl とほぼ正常域にあり、40 mg/dl 以上の高値を有する者がいなかったことを考慮する必要がある⁹⁾。安全性において自覚症状を認めたものはみられず、因果関係のある副作用は 1 例もなかった。一方、臨床検査値異常で、CPK の高値が 12例 (33%) に認められたことはこれまでの報告に比較し、頻度が高い。pravastatin, probucol, clofibrate 系の薬剤でも CPK の上昇は報告されているが、その頻度は 5% 程度である。しかし、今回残念ながらシンバスタチン投与前の CPK を測定しておらず、CPK の上昇がシンバスタチンによるものとは言い切れない。一般に CPK の上昇は、筋肉の疲労や注射によっても影響を受け、今回投薬を受けた患者のなかに畑作業や酪農に従事する者が少なからずいたことは考慮しなければならない。今後の課題として、本薬剤による CPK の上昇が一過性のものであるか、あるいは増悪するものであるか、その経過を慎重に観察し検討する必要がある。

ま と め

II型高脂血症患者37名に、HMG-CoA還元酵素阻害剤の一つであるシンバスタチン(Lipovas)を5mg/day, 12週間投与し、血清脂質、アポ蛋白、Lp(a)への影響と安全性について検討し、以下の結果を得た。

1) 総コレステロールとLDL-コレステロールは2週目より安定した有意な低下を示し、12週後の低下率はそれぞれ、24.3%と34.8%であった。また中性脂肪においても有意な低下を示し、その低下率は17.5%であった。一方、HDL-コレステロールは12週目で有意な上昇(5.6%)を示した。さらに動脈硬化指数は、安定した低下が観察され、その低下率は33.5%を示した。

2) アポ蛋白 A-I には、有意な変動を認めなかったが、アポ蛋白 B, アポ蛋白 E を有意に減少させた。

3) lipoprotein (a) には有意な変動を認めなかった。

4) CPK の高値を認めたが、正常上限の2倍程度であり、中止に至る症例はなかった。

以上より、シンバスタチン(Lipovas)は、高脂血症に対する高い臨床的有用性と安全性を示した。

文 献

- 1) Kannel WB, Castelli WP, Gordon T *et al*: Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease; The Framingham study. *Ann Intern Med* 74: 1-12, 1971
- 2) Lipid Research Clinics Program: The Lipid

Research Clinics coronary primary prevention trial results; Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 251: 351-364, 1984

- 3) Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics coronary primary prevention trial results; The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 251: 365-374, 1984
- 4) Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preventive ultracentrifuge. *Clin Chem* 18: 499-502, 1972
- 5) 斎藤康, 吉田尚, 中谷矩章, 秦葭哉ほか: 高脂血症患者に対する Simvastatin (MK-733) の投与方法の検討; 二重盲検法による朝・夕比較試験. *臨床医* 5: 2041-2074, 1989
- 6) MK-733 研究会(会長 五島雄一郎): Simvastatin (MK-733) の血清脂質・リポ蛋白異常に対する効果; Clinofibrate との二重盲検比較試験による臨床的有用性の比較. *Geriat Med* 28: 1309-1378, 1990
- 7) Kostner GM, Avogaro P, Cazzolato G *et al*: Lipoprotein (a) and the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis* 38: 51-61, 1981
- 8) 田中宏志, 関口雅友, 森川秋月: NIDDM 患者における血中 Lipoprotein(a) 濃度の上昇と血糖コントロールの関連性. *糖尿病* 34: 1047-1053, 1991
- 9) 玉地寛光, 布施川雄一, Emilio・秀幸・森口ほか: HMG-CoA reductase inhibitor の高脂血症患者 Lipoprotein(a) [Lp(a)] 値に及ぼす影響. *Geriat Med* 29: 611-616, 1991

**Effects of Simvastatin (Lipovas)
on Serum Lipids, Apolipoproteins and Lp(a)
in Patients with Hyperlipidemia**

Masatomo Sekiguchi¹⁾, Takanori Miura¹⁾, Ryo Funakoshi¹⁾,
Masaaki Eto²⁾ and Isao Makino²⁾

¹⁾ *Kamikawa Town Hospital*

²⁾ *The 2nd Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College*

Simvastatin (Lipovas), a new potent inhibitor of HMG-CoA reductase, was given to 37 patients with primary hypercholesterolemia in daily dose of 5 mg for 12 weeks. On the treatments significant reductions in total cholesterol (24.3%), low-density lipoprotein cholesterol (34.8%), total triglycerides (17.5%) and atherogenic index (33.5%) were observed at the 12th week. A significant increase in high-density lipoprotein cholesterol (5.6%) was achieved. Apolipoprotein B and E were reduced significantly but serum Lp(a) levels were not affected. Side effects were limited to slight increases in creatine phosphokinase and no patients withdrew from the study.

* * *