

AMCoR

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

Progress in Medicine (2006.11) 26巻11号:2719～2723.

高トリグリセライド血症患者における血清脂質の量的、質的異常に対する
フェノフィブラートの改善効果

岡田瑞穂, 岩島保法, 浅川美華, 吉田 威

研究報告

高トリグリセライド血症患者における血清脂質の量的, 質的異常に対するフェノフィブラートの改善効果

Okada Mizuho
岡田 瑞穂^{1), *}Iwashima Yasunori
岩島 保法¹⁾Asakawa Mika
浅川 美華¹⁾Yoshida Takeshi
吉田 威¹⁾

はじめに

近年, ライフスタイルの欧米化に伴い, 高脂血症患者の増加が問題となっており, 終末像ともいえる心筋梗塞, 脳梗塞などの動脈硬化症発症との関連も注目されている。

当院では, 平成13年11月に高脂血症専門外来を, また平成17年2月に新たに糖尿病・生活習慣病センターを開設し, 高脂血症に加え, 栄養・代謝関連疾患に特化した診療を専門外来で行っている。

LDL-コレステロール(LDL-C)は動脈硬化症発症の確立した危険因子であるが, 高中性脂肪(TG)血症が動脈硬化症の発症と関係していることも, 日本人において徐々に明らかとなっている^{1,2)}。2005年4月, わが国でも新たにメタボリックシンドロームの診断基準が発表され³⁾, その危険因子として肥満, 高血圧, 耐糖能異常, 脂質代謝異常が取り上げられている。脂質代謝異常は, 高TG血症および低HDL-コレステロール(HDL-C)血症が, メタボリックシンドロームの一症候として位置づけられており, 高TG血症管理のさらなる重要性が注目されてきている。

今回われわれは, 糖代謝の影響を除外し, 純粋な脂質への介入効果を検討する目的で, 糖尿病を有さない高TG血症患者を対象に, PPAR α 選択性の高い高脂血症治療薬フェノフィブラート(リピディル[®], 科研製薬)による脂質改善効果, 特に脂質の量的・質的異常

の改善効果について検討した。

対象と方法

当院高脂血症外来に3カ月以上通院中で, 糖尿病あるいは心・脳血管疾患を合併しない患者を対象とした。高TG血症を呈した患者のうち, 微粉化フェノフィブラート100または200 mg/日を単独投与した患者28例(100 mg/日:25例, 200 mg/日:3例)について, フェノフィブラート投与前, ならびに投与12週後のBMI, 総コレステロール(TC), TG, LDL-C, HDL-C, レムナント様リポ蛋白コレステロール(RLP-C), アポ蛋白A I (アポA I), B(アポB)の各項目について検討を行った。結果は平均 \pm 標準誤差(SE)で示し, 投与前後における統計学的検定はpaired t-testにて行い, $p < 0.05$ を有意差ありとした。

なお, 対象患者には調査目的を説明の上, 検査などの同意を得た。

結 果

1. 患者背景

まず, 高脂血症外来に通院中の165例(男性96例, 女性69例)を分析した。その内訳は, 食事療法のみ27例, 家族性高コレステロール血症(FH)17例, 薬物療法施行中の患者121例であった。平均年齢は, FH群, 薬物療法施行群でそれぞれ54歳, 57歳であるのに対し, 食事療法群は48歳と若年傾向がみられた。BMIはいずれも24以上で, 全体的に肥満傾向にあり, 特に食事療法

1) 医療法人社団慶友会吉田病院糖尿病・生活習慣病センター
*内科部長

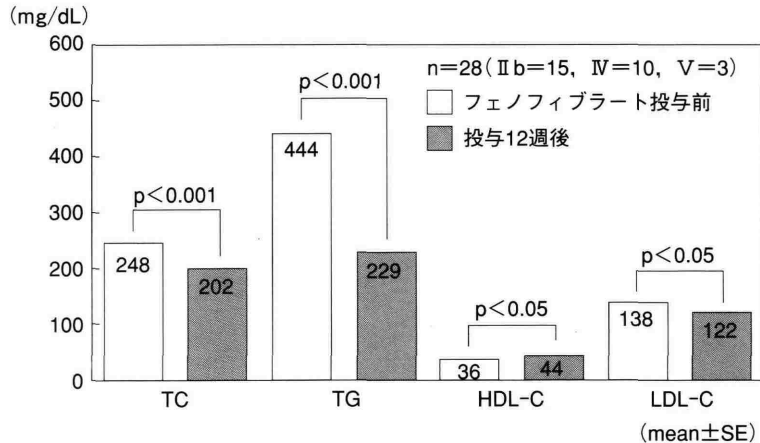


図1 フェノフィブラートの血清脂質に対する効果

表1 患者背景

N(M/F)	28例(19/9)	TC(mg/dL)	248 ± 8.4
II b	15例	TG(mg/dL)	444 ± 42.1
IV	10例	HDL-C(mg/dL)	36 ± 1.4
V	3例	LDL-C(mg/dL)	138 ± 8.0
年齢(歳)	52 ± 2.5	RLP-C(mg/dL)	16.3 ± 1.3
BMI(kg/m ²)	23.8 ± 1.1	アポB(mg/dL)	124 ± 10

(mean ± SE)

群ではBMI 25.5と、他と比較して肥満の程度が強かった。165例における高脂血症のWHO分類では、TCのみが高いII a型が40%、TC、TGがともに高いII b型が45%、TGのみが高いIV型、V型がそれぞれ13%、2%と、高脂血症外来通院中の患者の60%はTGが高い症例であった。

なお、今回の検討対象となった高TG血症28例の患者背景を表1に示す。WHO分類では、II b型15例、IV型10例およびV型3例であり、投与前のTG値は平均444 mg/dL、HDL-C値は36 mg/dLと高TG血症のみならず、低HDL-C血症も呈していた。

2. フェノフィブラート投与前後の血清脂質の変化 (図1)

フェノフィブラートを投与した28例における投与前後の血清脂質の平均値は、それぞれTCが248 ± 8.4 mg/dLから202 ± 5.1 mg/dLへ(p < 0.001)、またTGは444 ± 42.1 mg/dLから229 ± 20.8 mg/dL(p < 0.001)へ、LDL-Cも138 ± 8.0 mg/dLから122 ± 4.3 mg/dL(p < 0.05)へと有意な低下が認められた。一方、HDL-Cは36 ± 1.4 mg/dLから44 ± 1.6 mg/dL(p < 0.05)と有意な上昇を認めた。

TGの投与前値が444 mg/dLと高値であったため、投与後は229 mg/dLと完全に正常な150 mg/dLまでには至っていないものの、40%以上の低下がみられた。一方、LDL-C値は138 mg/dLから122 mg/dLと有意な減少を示しているが、なかには正常範囲ではあるがフェノフィブラート投与後に上昇した患者もみられた。

3. フェノフィブラート投与前後の脂質組成に対する効果

そこで、アポBの変化に注目した。アポBはLDL 1粒子と一対一で結合しており、アポB量はLDL粒子数とみなすことができる。フェノフィブラート投与12週後、アポBは124 ± 10 mg/dLから94 ± 8 mg/dL(p < 0.001)と有意に減少しており、LDL粒子数の減少が示唆された。

LDL-C/アポB比の推移を図2に示す。LDL-C/アポB比は、LDL 1粒子当たりのLDL-C量を表すもので、LDL粒子が大型化するとLDL-C/アポB比が上昇し、小型化によりsmall dense LDLが出現するとこの値は低くなる。フェノフィブラート投与により、投与前1.11 ± 0.03から投与後1.30 ± 0.04(p < 0.01)へと有意に増加した。

平野らによる従来の報告⁴⁾では、LDL-C/アポB比が1.2以下でsmall dense LDLの出現頻度が高くなるとされている。高TG血症患者の場合、未治療ではLDL粒子が小型化し、small dense LDLが多く含まれるが、フェノフィブラート投与により、TGが低下するばかりでなく、LDL粒子が大型化することが確認された。

また、図右にはアポB/AIの推移を示す。アポB/AIの比は、動脈硬化指数として用いられている“(TC-HDL-C)/HDL-C”とともに、動脈硬化の良い指標と

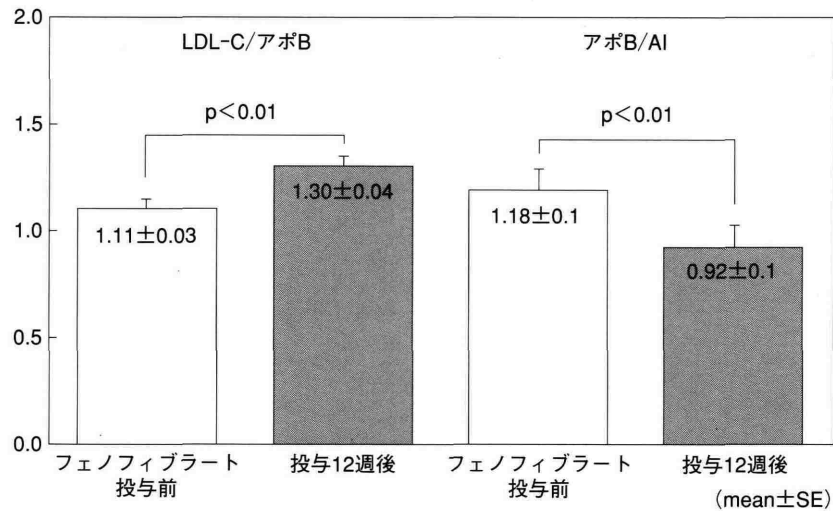


図2 フェノフィブラートの脂質組成に対する効果

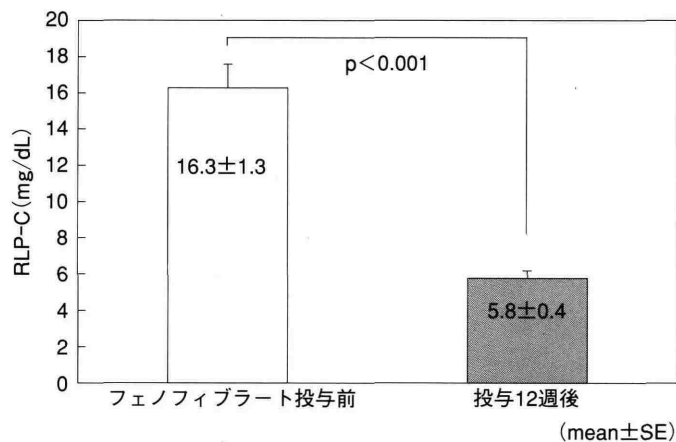


図3 フェノフィブラートのRLP-Cに対する効果

考えられている。アポAIはHDL-Cの指標である。フェノフィブラート投与によりアポB/AI比は1.18 ± 0.1から0.92 ± 0.1へと有意(p < 0.01)に低下した。すなわち、動脈硬化に対して抑制的に作用することが解明された。

4. フェノフィブラート投与前後のRLP-Cの変化

RLP-Cの値は、フェノフィブラート投与により、16.3 ± 1.3 mg/dLから5.8 ± 0.4 mg/dL (p < 0.001)と著明に減少した(図3)。

5. フェノフィブラート投与前後のPAG測定パターンの変化

代表的な症例(46歳、男性、フェノフィブラート200 mg/日)におけるフェノフィブラート投与前後のポリアクリルアミドゲル(PAG)電気泳動波形パターン(図4)を検討した。フェノフィブラート投与により、VLDLおよびLDLのピークが低下するとともに、LDL

の分画の幅が狭まり、VLDL側にシフトしているのがわかる。また、VLDLとLDLのピーク間におけるレムナントに相当する小さなピークの消失も認めた。このように、LDL粒子サイズが均一化するとともに、大型化していることがわかる。

なお、副作用および臨床検査値の有意な変動は試験期間中に認められなかった。

考 察

LDL-Cは心血管イベント発症の確立した危険因子であるが、TGもイベント発症に関係していることが、近年、徐々に明らかとなっている。日本においてもIso¹⁾による日本人男女11,068例を対象にした15.5年間の調査では、随時採血下のTG値が84 mg/dL未満に比べ、117~166 mg/dLでは冠動脈疾患発症リスクが

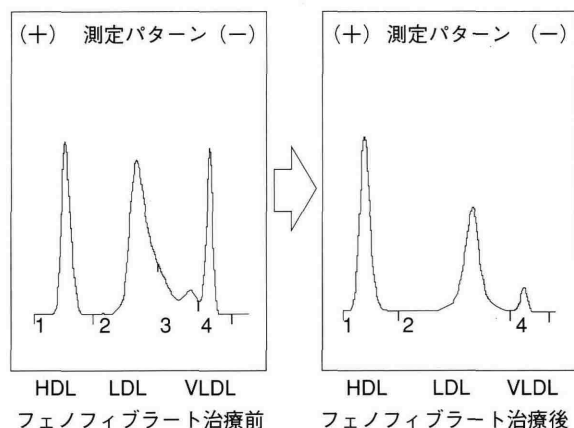


図4 症例のリポ蛋白分画精密測定・PAG電気泳動法パターンの変化

2倍, 167 mg/dL以上では2.86倍と有意に増加していた。また, Satohら²⁾による北海道における企業労働者の中年男性6,966名を対象にした10年間の調査では, 空腹時採血下のTG値が78 mg/dL以下に比べ, 111~161 mg/dLでは冠動脈疾患発症リスクが4.44倍, 162 mg/dL以上は4.87倍と有意に増加しており, 多変量解析においても, 空腹時TGは冠動脈疾患の独立した危険因子であることが確認された。米国のFramingham研究では⁵⁾, ほぼ同じTG値の冠動脈疾患発症率が約1.5倍くらいであることを考慮すると, わが国における高TG血症は, より強いリスクであることが想定される。

2005年4月にわが国のメタボリックシンドローム診断基準が発表された³⁾。その定義と診断基準の中で, メタボリックシンドロームの病態として挙げられている「動脈硬化惹起性リポ蛋白異常」は, 日常臨床検査では「高TG血症」と「低HDL-C血症」と記載されている。特にメタボリックシンドロームにみられる高TG血症は, 「レムナトリポ蛋白の増加」, 「アポB増加」, 「小粒子LDL」を伴っているとされており, 高TG血症では血清脂質の量とそれに伴う質の管理が重要となってきた。

今回われわれは, 糖尿病を合併しない高TG血症患者28例において, フェノフィブラートによる血清脂質の量的・質的改善効果を検討した。糖尿病合併患者を除外した理由は, 糖代謝異常による血清脂質への影響を防ぎ, 純粋な脂質介入による効果を検討したかったからである。また高脂血症治療薬では, 脂質代謝に関与する核内受容体PPAR α の選択性が特に高いリガンドとして, フィブラート系薬剤の中でもフェノフィブ

ラートを用いた。

フェノフィブラートの12週間投与により, 血清脂質の“量”に関しては, TG, HDL-C, TCおよびLDL-Cにおいて有意な改善効果を認めた。特に12週後のTG値は, 444 mg/dLから229 mg/dLへと40%以上の強力な低下作用が認められた。また血清脂質の“質”に関しては, リポ蛋白分画精密測定により, アポBおよびアポAIを測定した。その結果, アポBは124 mg/dLから94 mg/dLへと有意に減少していた。さらにLDL粒子サイズに関する検討では, 現在, small dense LDLを直接測定する方法も開発されているが保険適応になっていないため, 従来の平野らによる報告⁴⁾をもとに, LDL-C/アポB比を算出した。LDL-C/アポB比はLDL 1粒子当たりのLDL-C量を表すので, このLDL-C/アポB比が増大することは, LDL粒子サイズが増大していることを表している。フェノフィブラート投与により, LDL-C/アポB比は投与前1.11から12週後に1.30へと有意に増加し, small dense LDLの出現頻度が高くなるとされている1.2を超える値に改善された。

フェノフィブラートがLDL粒子サイズを増大し, small dense LDLを改善することは, 2型糖尿病患者を対象にした大規模臨床試験DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study)においても認められており⁶⁾, 今回のわれわれの検討でも同様な効果が確認された。そしてPAGの電気泳動波形パターンを検討した症例においても, フェノフィブラート投与によりLDL粒子サイズの均一化と大型化が確認でき, 血清脂質の量的, 質的改善効果が認められた。

われわれはフェノフィブラートと同様に, アトルバスタチンにより2型糖尿病を合併した高脂血症患者において, LDL粒子サイズの改善を認めている⁷⁾。しかしTG低下効果に関しては, われわれが検討したアトルバスタチン⁷⁾, さらにはロスバスタチン⁸⁾よりも劇的に, フェノフィブラートは強力なTG低下効果を有することからも, 高TG血症におけるフェノフィブラートの使用意義は高いと考えられた。

動脈硬化惹起性が高いレムナトリポ蛋白の簡便な測定方法としては, 現在, RLP-Cの測定が保険適応となっている。RLP-CはFramingham研究でも認められた冠動脈疾患の危険因子であり⁹⁾, 日本循環器学会の『虚血性心疾患の一次予防ガイドライン』および日本動脈硬化学会の『動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002年版』に, 新たな危険因子の1つとして採用されている^{10,11)}。今回の検討でRLP-Cは16.3 mg/dLから

5.8 mg/dLへと著明に減少し、フェノフィブラートによる質的改善が認められた。

このフェノフィブラートのレムナント低下作用は、アトルバスタチンのレムナント低下作用⁷⁾よりも強力であった。

フェノフィブラートの最新エビデンスとして、2005年11月にFIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes)が発表された¹²⁾。対象は2型糖尿病患者約1万例という、いわゆる「大規模臨床試験」であるが、フェノフィブラートの5年以上の投与により、心血管イベントの有意な抑制と糖尿病網膜症・腎症などの細小血管症の有意な進展抑制も確認された。細小血管症の進展抑制機序については現時点で明らかになっていないが、糖尿病腎症の進展にレムナントが関与しているというEtoらの報告や¹³⁾、糖尿病腎症の進展抑制にはPPAR α が重要な因子として関与している報告¹⁴⁾などがあり、フェノフィブラートによる細小血管症の進展抑制には、血清脂質改善効果のほか、多面的な作用が関与している可能性が考えられる。今後、われわれもフェノフィブラートを用いて、2型糖尿病に合併した高脂血症に対する血清脂質改善効果および多面的効果についても検討してみたい。

おわりに

フェノフィブラートは、中性脂肪が高いIIb型、IV型およびV型の高脂血症患者において、血清脂質の量的異常を改善するばかりでなく、RLP-C低下およびLDL粒子サイズの是正など、血清脂質の質的異常に対しても改善効果を有しており、高TG血症患者の治療に有用であることが認められた。

文 献

- 1) Iso H, Naito Y, Sato S, et al : Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. *Am J Epidemiol* 2001 ; **153** : 490-499.
- 2) Satoh H, Nishino T, Tomita K, et al : Fasting triglyceride is a significant risk factor for coronary artery disease in middle-aged Japanese men. *Circ J* 2006 ; **70** : 227-231.
- 3) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会 : メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日内会誌* 2005 ; **94** : 794-809.
- 4) 平野 勉, 芳野 原 : 新しい動脈硬化危険マーカーとその意義 小型LDL. *Prog Med* 1999 ; **19** : 1854-1859.
- 5) Castelli WP : Epidemiology of triglycerides : a view from Framingham. *Am J Cardiol* 1992 ; **70** : 3H-9H.
- 6) Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC, et al ; DAIS Group : Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease : the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Circulation* 2003 ; **107** : 1733-1737.
- 7) 岡田瑞穂, 岩島保法, 吉田 威 : 高脂血症を伴う2型糖尿病患者におけるアトルバスタチンの脂質の量的, 質的異常に対する効果. *糖尿病* 2005 ; **48** (Suppl.2) : S85.
- 8) 岡田瑞穂, 岩島保法, 吉田 威 : 高脂血症を伴う2型糖尿病患者におけるロスバスタチンの脂質低下作用の検討. *糖尿病* 2006 ; **49** (Suppl.1) : S205.
- 9) McNamara JR, Shah PK, Nakajima K, et al : Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women : results from the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 2001 ; **154** : 229-236.
- 10) 日本循環器学会学術委員会 : 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(1999-2000年度合同研究班報告) 虚血性心疾患の一次予防ガイドライン. *Jap Circ J* 2001 ; **65** (Suppl.V) : 999-1065.
- 11) 日本動脈硬化学会編 : 動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002年版, 日本動脈硬化学会, 東京, 2002 : pp.9-17.
- 12) FIELD study investigators : Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study) : randomised controlled trial. *Lancet* 2005 ; **366** : 1849-1861.
- 13) Eto M, Saito M, Okada M, et al : Apolipoprotein E genetic polymorphism, remnant lipoproteins, and nephropathy in type 2 diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 2002 ; **40** : 243-251.
- 14) Park CW, Kim HW, Ko SH, et al : Accelerated diabetic nephropathy in mice lacking the peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Diabetes* 2006 ; **55** : 885-893.