

薬剤紹介

種々の抗動脈硬化作用を有するイコサペント酸エチル（エパデール）の基礎と臨床

内藤 滋人*, 谷口 興一*

はじめに

ω -3 多価不飽和脂肪酸のイコサペント酸（以下 EPA）が虚血性心疾患や閉塞性動脈硬化症などの動脈硬化性疾患の発症，進展を抑制する可能性があることを初めて示したのは，デンマークの Dyerberg らのグループである。彼らは，グリーンランドのエスキモー人に対する長年にわたる疫学調査の結果より，海棲類を主食とするエスキモー人の血清総コレステロール（T-Chol），トリグリセリド（TG），低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）が低値であることを示した¹⁾。さらに彼らは，エスキモー人の摂取する魚肉や海獣肉中に多量に含まれる EPA に注目し，EPA の血中濃度がエスキモー人ではデンマーク人に比し極めて高く，さらには，エスキモー人における虚血性心疾患等の血栓性・動脈硬化性疾患の罹患率が低いことを報告している²⁻⁴⁾。

以後，世界的に EPA の研究が盛んに行われるようになり，臨床薬理的検討から，血小板凝集抑制作用，血液レオロジー改善作用，動脈硬化および動脈伸展抑制作用，血清脂質改善作用等の様々な薬理作用が明らかにされた。

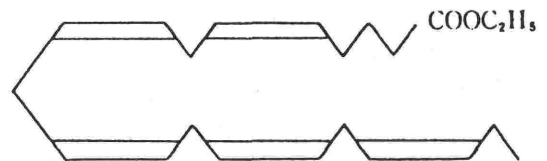
エパデールは，図 1 に示すような構造を有し，EPA をエチルエステル化し，高純度に精製した EPA 製剤である。本邦では既に，閉塞性動脈硬化症の治療薬として臨床の有用性が確率され市販されているが，近年「高脂血症」の適応が追加され，さらに使用頻度が増す薬物であると思われる。

薬理作用

(1) 血小板凝集抑制作用

エパデールは，ラット，ウサギ，ヒトにおいて，コラーゲン，ADP，アラキドン酸（AA）による血小板凝集を抑制する。

ウサギにエパデール 30 mg または 300 mg/kg/day を 4 週間経口投与することにより，コラーゲン 6 μ g/ml による血小板凝集は，有意に抑制される⁵⁾（図 2）。同時に，エパデール 30 mg または 300 mg/kg/day を 4 週間経口投与されたウサギの血小板リン脂質中の EPA 含量および EPA/AA 比は，用量依存的に有意に上昇し，さらには，コラーゲン凝集惹起時のトロンボキサン B₂ 産生が有意に抑制されることより⁵⁾（図 2），エパデールの血小板凝集抑制作用の機序として，血小板リン脂質中の EPA 含量を増加させ，血小板からのアラキドン酸代謝を競合的に阻害することにより，トロンボキサン A₂ 産生を抑制するものと考えられる。



化学名：ethyl all-cis-5,8,11,14,
17-icosapentaenoate
分子式：C₂₂H₃₄O₂
分子量：330.51

図 1 イコサペント酸エチルの構造式

*群馬県立循環器病センター

(2) 血液レオロジー改善作用

エパデールは赤血球膜中に取り込まれ、その特異的性質により膜の流動性を高めるとともに、外的ストレスに対して膜を強化し、赤血球変形能を良くすることにより、血液粘度を改善させる (図3).

小林ら⁶⁾は、EPA 摂取量の多い漁村部の住民の血液粘度が有意に低いことに注目し、健常人に EPA 3.6 g/day を服用させ、赤血球の脆弱性を検討したところ、赤血球変形能は改善し、赤血球の溶血開始値も改善していた。さらに、EPA に富んだ赤血球膜において、回転粘度計を用いてスト

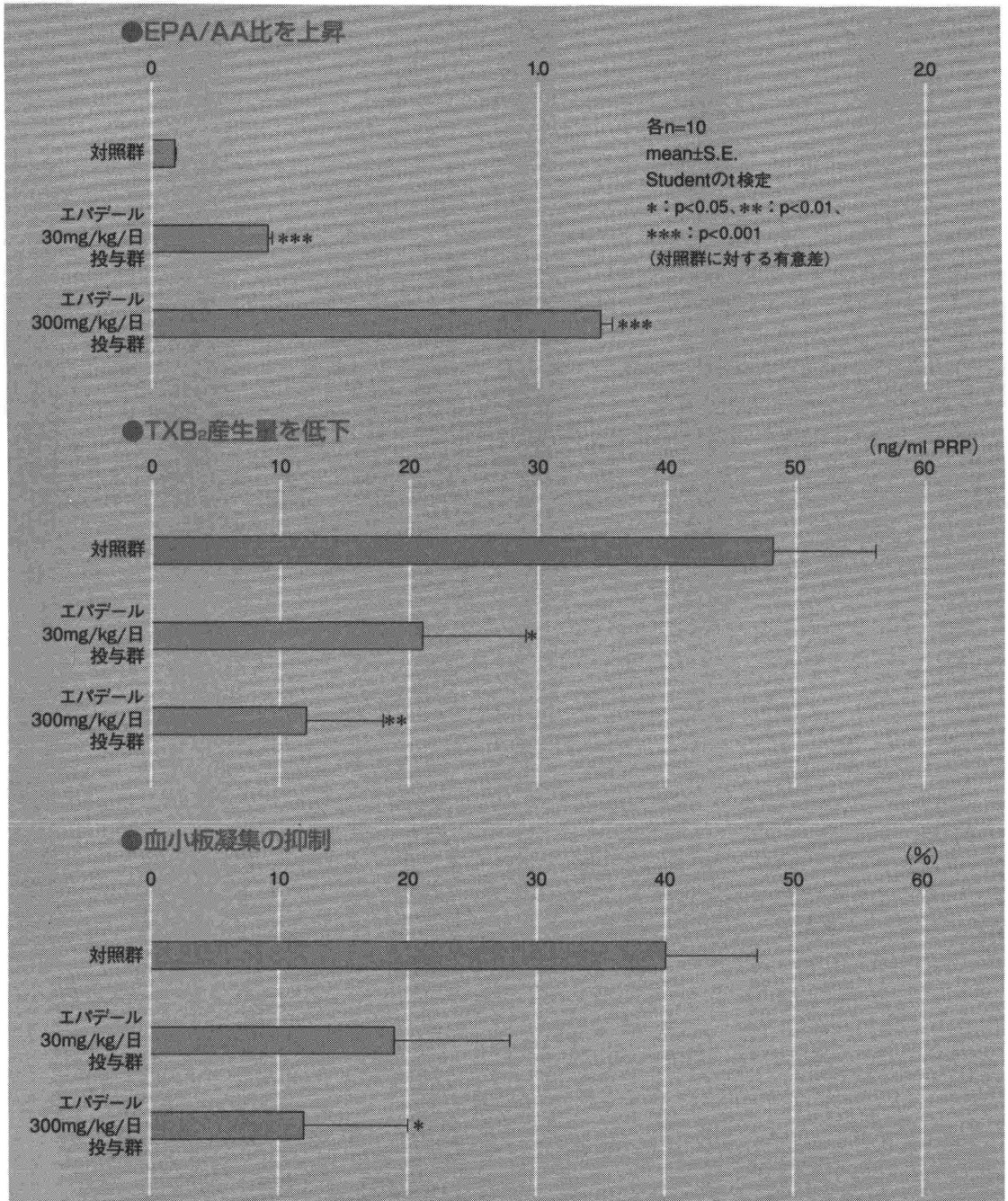


図2 エパデールの血小板凝集抑制作用 (文献5) より引用)

レスをかけることにより赤血球から放出されるADP量を蛍光法にて測定したところ、ADP放出量は有意に低下しており、EPAに富んだ赤血球膜は外的ストレスに対して強化されていた。

(3) 動脈硬化および動脈伸展抑制作用

エパデールは動脈硬化の初期病変である内膜肥厚の進展を抑制する。

岩本らは^{7,8)}、ウサギの頸動脈カフ被包モデル（ポリエチレン製、内径2mm、長さ15mm）を用いて、飼育方法（普通食、0.5%コレステロール食）およびエパデール経口投与（600mg/day）の有無によって分けた4群間において、内膜肥厚の進展を病理組織学的に比較検討した。内弾性板に囲まれている面積に対する内膜面積の比は、コレステロール食の2群間においてエパデール投与群において有意に低値である（図4）。また、中膜面積に対する内膜面積の比は、普通食の2群間においてエパデール投与群において有意に低値である（図4）。

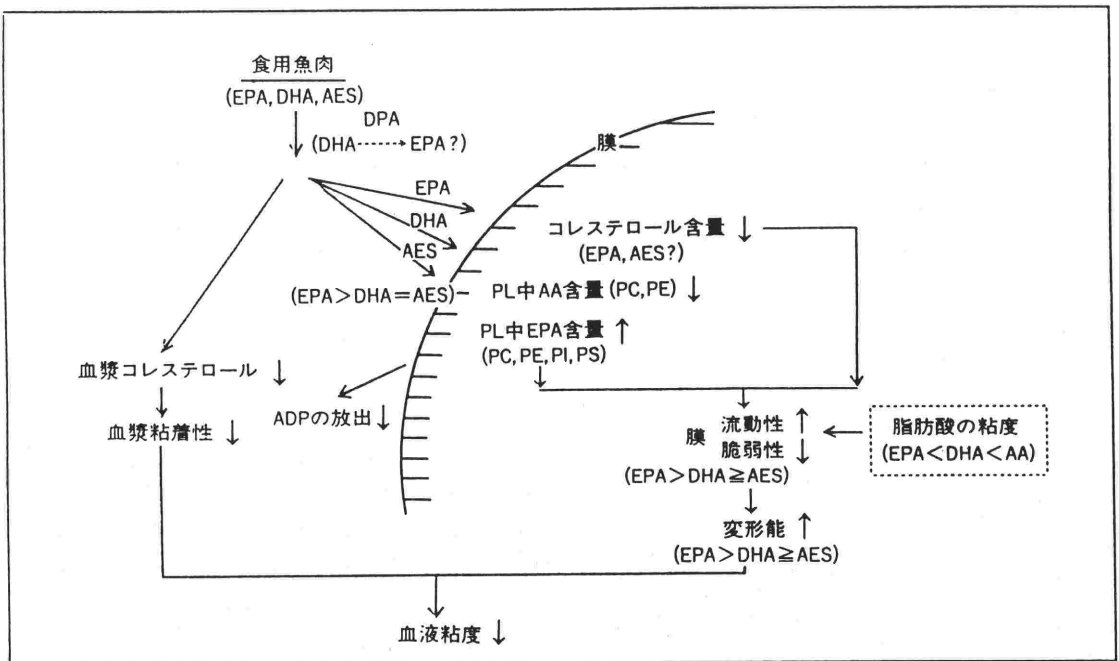
内膜肥厚には平滑筋細胞やマクロファージの増生がみられ、また、白血球浸潤や内皮細胞剥離に伴う血小板凝集が観察されることから、EPAの内膜肥厚抑制作用は、このプロセスのいずれかを阻止するものと考えられる。

エパデールの動脈伸展性低下の抑制作用に関して、溝田らは⁹⁾ウサギの摘出大動脈を用いて、摘出大動脈への各内圧における緩衝液量により伸展性を定量化したところ、1%コレステロール食+エパデール30mg/kg/day群では普通食群と動脈伸展性に有意差はない。

さらに、エパデール300mg/kg/dayを1%コレステロール食飼育ウサギに12週間経口投与したところ、1%コレステロール食による大動脈および大腿動脈の脈波速度（PWV）の増大は有意に抑制され、普通食飼育ウサギとほぼ同程度である¹⁰⁾（図5）。

(4) 血清脂質改善作用

エパデールの血清脂質改善作用の機序としては、



EPA：エイコサペントエン酸，DHA：ドコサヘキサエン酸，AES：アミノエタンスルホン酸（タウリン），AA：アラキドン酸，PL：リン脂質，DPA：ドコサペントエン酸，ADP：アデノシン二リン酸，PC：ホスファチジルコリン，PE：ホスファチジルエタノールアミン，PI：ホスファチジルイノシトール，PS：ホスファチジルセリン

図3 エパデールの血液粘度改善の作用機序（文献6）より引用

肝コレステロール生合成抑制, 肝からの VLDL 分泌抑制, 腸管からのコレステロール, 脂肪酸の吸収抑制, 胆汁排泄促進作用に加え, リポ蛋白の構成成分として取り込まれることにより, リポ蛋白の異化を亢進させるという特徴的な作用機序を有するものと考えられている。

体内薬物動態

健康成人男子にエパデール1800 mg あるいは2700 mg を食後に単回経口投与したところ, 投与6時間後に血漿中濃度は最高値を示し, 24時間後には前値に復した。また, 1回600 mg あるいは900 mg を1日3回連日経口投与したところ, 血漿中濃度は投与開始1週間後に定常状態に達した。

用法, 用量

エパデールカプセル300は, 1カプセル中にイコサペント酸エチルを300 mg 含有する軟カプセルである。

(1) 閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍, 疼痛および冷感の改善

イコサペント酸エチルとして, 通常, 成人1回600 mg を1日3回, 毎食直後に経口投与する。

(2) 高脂血症

イコサペント酸エチルとして, 通常, 成人1回600 mg を1日3回, 毎食直後に経口投与する。ただし, トリグリセリドの異常を呈する場合には, その程度により, 1回900 mg, 1日3回まで増量できる。

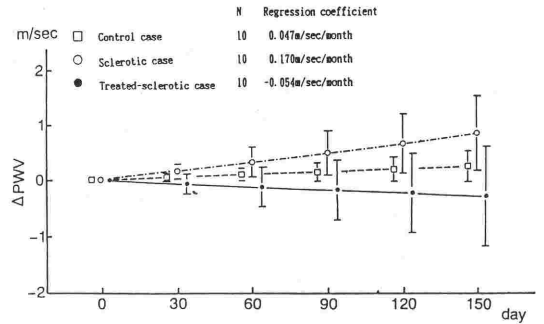


図5 大動脈脈波速度 (PWV) を指標としたエパデールの動脈伸展性の低下の抑制効果 (文献10) より引用)

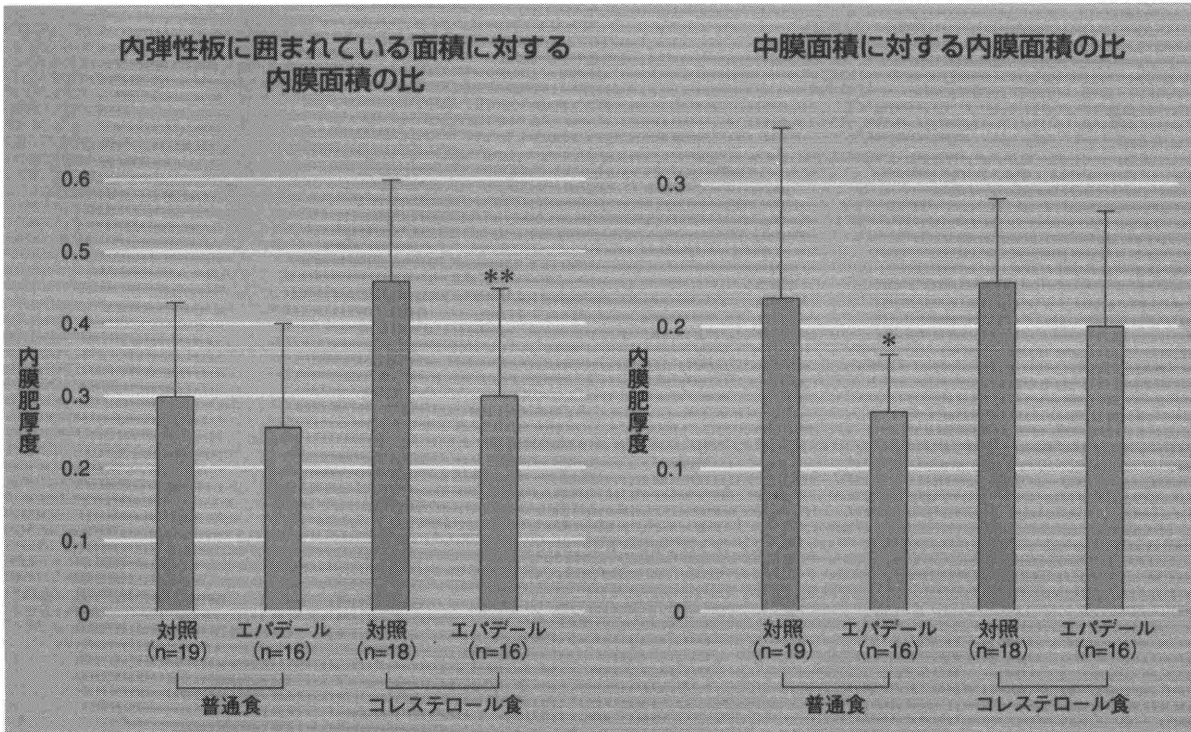


図4 エパデールの内膜肥厚抑制効果 (文献7) より引用)

臨床効果

(1) 閉塞性動脈硬化症

閉塞性動脈硬化症はその進展とともに、四肢のシビレ感、間歇性跛行、安静時疼痛、四肢の潰瘍形成等の症状を呈する。

エパデールは、閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛および冷感に優れた改善効果を発揮する。

潰瘍、安静時疼痛および冷感などの虚血諸症状を有する閉塞性動脈硬化症患者に対して、エパ

デール1800 mg/day の経口投与を行った二重盲検試験を含む臨床試験¹¹⁻¹³⁾において、その全般改善度は、軽度改善以上で78.3%，またその有用度はやや有用以上で88.2%であった（図6）。さらに、症状別改善度においても、潰瘍の大きさは、やや縮小以上で78.4%，安静時疼痛は、軽度改善以上で83.3%，冷感は、軽度改善以上で60.6%といずれも非常に優れた結果であった（図6）。

(2) 高脂血症

エパデールは WHO 分類の II b, IV 型の高脂血

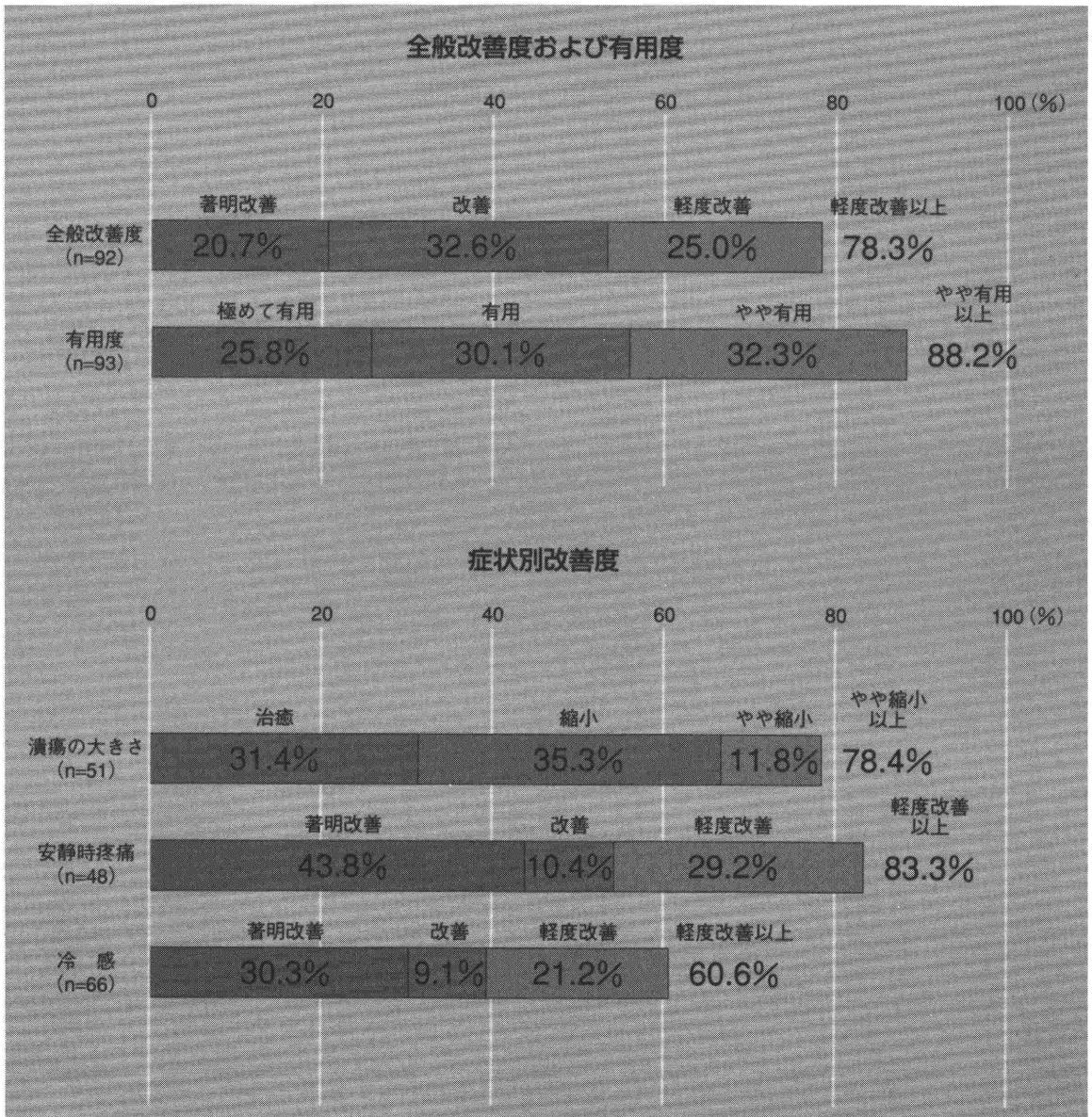


図6 エパデールの閉塞性動脈硬化症に対する臨床効果

症に優れた臨床効果を発揮する。また、特にトリグリセリド以上を伴う高脂血症に対し非常に有効である^{14,15)}。

以下に、投与開始時における血清総コレステロールが220 mg/dl 以上、血清トリグリセリドが150 mg/dl 以上の高脂血症患者に対してエパデール2700 mg/day を長期間経口投与した、multi-center study の成績を示す¹⁴⁾。

血清総コレステロールの変化率の推移と投与前値と最終評価時との比較を図7に示す。血清総コレステロールの変化率は、投与8週後から28週後まで有意に低下している。また最終評価時では6.3%と投与前値と比較し有意に低下している。血清トリグリセリドの変化率の推移と投与前値と最終評価時との比較を図8に示す。血清トリグリセリドの変化率は、投与4週後から40週後まで8.0-14.1%の低下率を示している。また最終評価時では投与前値と比較し有意差を認めなかったものの、12.4%の低下率を示している。

我々は、エパデールの経皮的冠動脈形成術(PTCA)後の再狭窄抑制効果に関して検討を行った際に、PTCA 施行84例において血清脂質の変動に関しても検討を行った¹⁶⁾。エパデール1800 mg/day の経口投与を行った群において、血清総

コレステロール値は209 mg/dl から192 mg/dl へ、血清トリグリセリド値は163 mg/dl から132 mg/dl へ、血清リポ蛋白(a) (LP(a)) 値は27.8 mg/dl から22.8 mg/dl へとそれぞれ有意の低下を示した(図9)。

エパデールのPTCA後の再狭窄抑制効果に関しては、我々の成績ではエパデールの投与をPTCA後より始めたためか、有意の効果は認められなかったが、滝澤らは、PTCA 施行8週間前よりエパデールの投与を行ったところ、PTCA後の再狭窄は有意に抑制されたと報告している¹⁷⁾。

副作用

臨床試験および市販後の副作用調査により報告された症例5367例中、143例(2.7%)に副作用が認められている。その主なものは、悪心、嘔吐(0.5%)、下痢(0.2%)、胃、腹部不快感(0.2%)、胸やけ(0.1%)等の消化器症状、発疹等の過敏症状(0.4%)、肝機能異常(0.2%)、皮下出血、血尿等の出血傾向(0.1%)等であり、いずれも重篤なものは認められなかった。

おわりに

エパデールは、疫学的検討に端を発し、その後

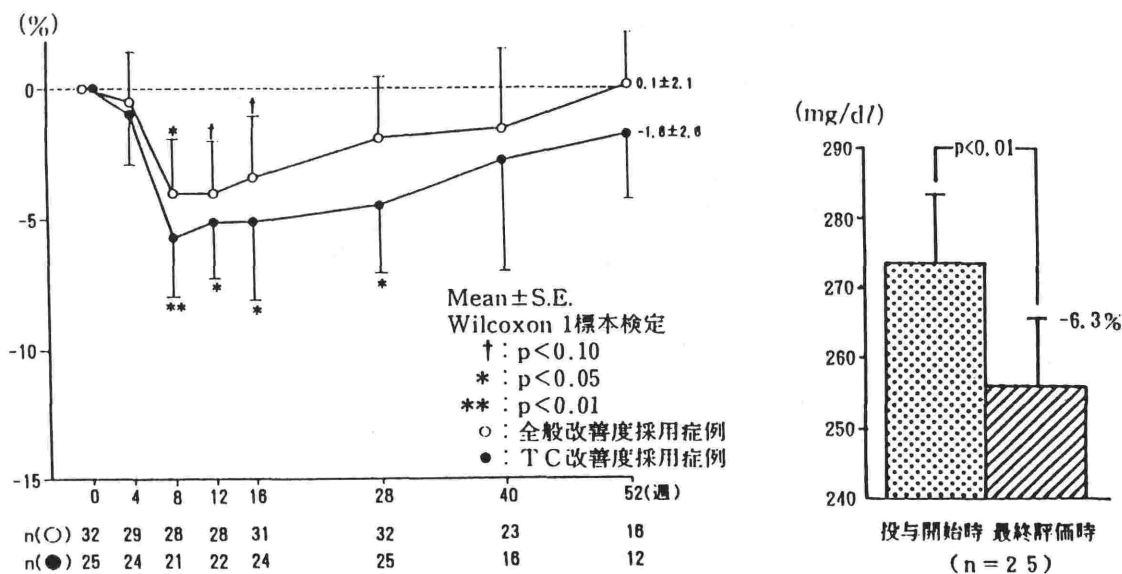


図7 血清総コレステロール(変化率)の推移と最終評価時における血清総コレステロールの変動(文献¹⁴⁾より引用)

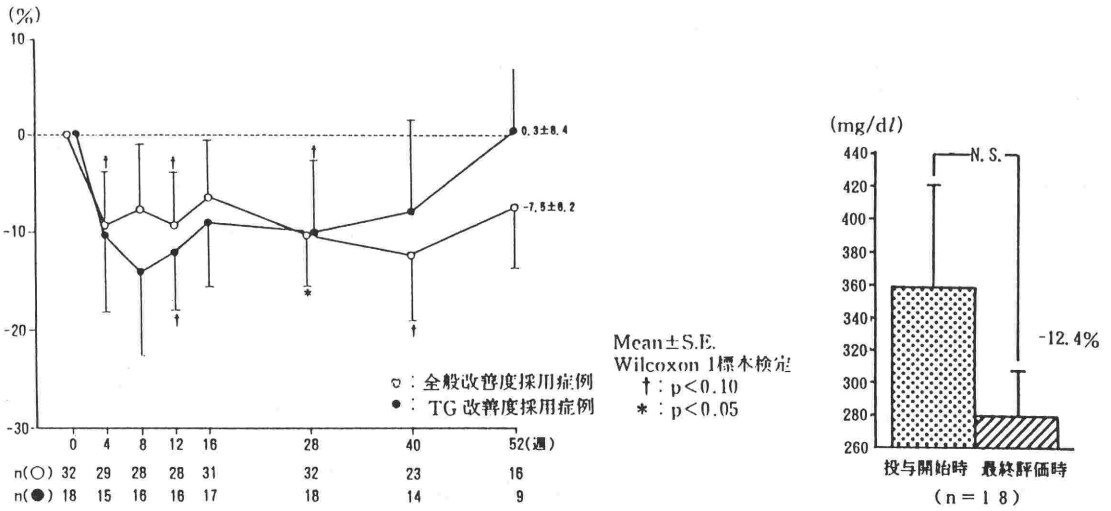
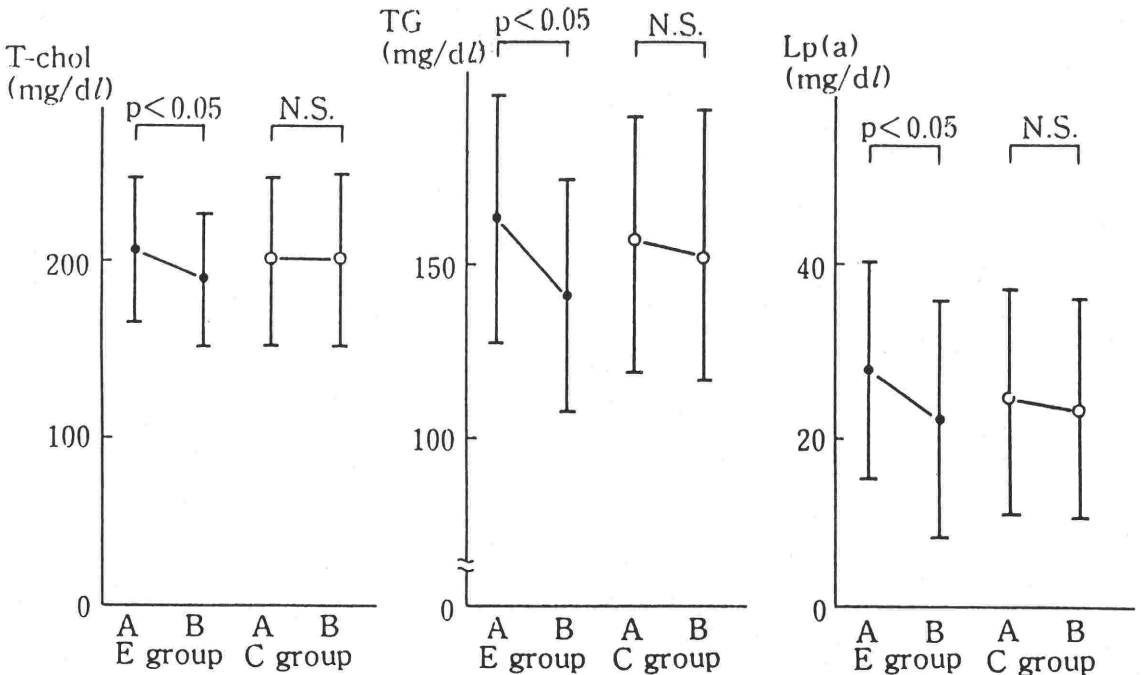


図8 血清トリグリセリド（変化率）の推移と最終評価時における血清トリグリセリドの変動（文献14）より引用）



All means mean ± SD, A : pre-PTCA, B : re-study, E group : EPA group, C group : control group, T-chol : total cholesterol, TG : triglyceride, Lp (a) : lipoprotein (a)

図9 エパデール投与前後における総コレステロール、トリグリセリド、リポプロテイン(a)の変動（文献16）より引用）

の薬理的検討により、血小板凝集抑制作用、血液レオロジー改善作用、動脈硬化および動脈伸展抑制作用、血清脂質改善作用等の動脈硬化抑制の方向に働く種々の作用を有する非常に興味深い薬物である。

今後は狭心症、心筋梗塞、脳梗塞等の将来的に増加するであろう動脈硬化性疾患に対して、その適応が拡大されていくものと思われ、今後の検討が待たれるところである。

文 献

- 1) Bang H, Dyerberg J, Nielsen AB: Plasma lipid and lipoprotein pattern in Greenlandic West-Coast Eskimos. *Lancet* 1143-1145, 1971
- 2) Bang H, Dyerberg J, Hjorne N: The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand* 200: 69-73, 1976
- 3) Dyerberg J, Bang H, Stoffersen E, et al: Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet* 117-11, 1978
- 4) Kromann N, Green A: Epidemiological studies in the Upernavik District, Greenland. *Acta Med Scand* 208: 401-406, 1980
- 5) Sato M, Yukio Katsuki, Kaoru Fukuhara, et al: *Biol Pharm Bull* 16(4): 362-367, 1993
- 6) 小林 悟: 多価不飽和脂肪酸と血液レオロジー 治療学 25: 45-47, 1991
- 7) 岩本俊彦: ウサギ頸動脈カフ被包モデルの内膜肥厚におよぼすイコサペンタ酸エチルの影響. 動脈硬化 21: 443-448, 1993
- 8) 岩本俊彦: ウサギ頸動脈カフ被包モデルにみられた動脈壁の病理組織学的検討 — 高コレステロール血症およびイコサペンタ酸エチルの影響 —. 脈管学 35: 109-117, 1995
- 9) 溝田雅洋, 甲木由紀夫, 水口 清ほか: エイコサペンタエン酸エチルエステル (EPA-E) の高コレステロール食飼育家兎における薬理学的研究. 日薬理誌 91: 255-266, 1988
- 10) 荒井一步, 齊藤光代, 荒井親雄ほか: 家兎硬化動脈の機能と構築障害 — Eicosapentaenoic acid (EPA) の作用 —. 動脈硬化 22: 759-767, 1995
- 11) 阿部忠昭, 桜田 徹, 栗林良正ほか: 末梢循環障害に対する MND-21 の治療成績. 臨床医薬 3: 351-360, 1987
- 12) 安野憲一, 堀 豪一, 川田忠典ほか: MND-21 の慢性動脈閉塞症に対する治療成績. 臨床医薬 3: 481-490, 1987
- 13) 桜井健司, 佐野文男, 鷺尾正彦ほか: MND-21 の慢性動脈閉塞症に対する臨床試験成績. 臨床医薬 3: 605-612, 1987
- 14) 高久史磨, 山田信博, 板倉弘重ほか: イコサペンタ酸エチル (MND-21) の高脂血症を対象とした長期投与試験における有効性および安全性の検討. 臨床医薬 7: 2567-2589, 1991
- 15) 都島基夫, 西大條靖子, 山村 卓ほか: イコサペンタ酸エチル (MND-21) の高脂血症患者に対する長期投与による臨床的有用性の検討. 臨床医薬 7: 1783-1799, 1991
- 16) 内藤滋人, 大島 茂, 長谷川修ほか: エイコサペンタエン酸の PTCA 後再狭窄抑制効果に関する検討 — 血漿リポ蛋白質 a (Lp(a)) 値との関連を含めて —. *Jpn J Interv Cardiol* 8: 166-172, 1993
- 17) 滝澤明憲, 小野寺智哉, 山本一博ほか: PTCA 後再狭窄に対するエイコサペンタエン酸の術前投与の有効性. *Jpn J Interv Cardiol* 8: 618-626, 1993