

薬剤紹介

新しい高脂血症治療剤フェノフィブラート
(リパンチル)の基礎と臨床

大野 富雄*, 谷口 興一**

はじめに

フィブラート系薬物は主に血中トリグリセリドを低下させる目的で使用されてきたが、最近の新世代のフィブラート系薬物は血清トリグリセリドを低下させるだけでなく、LDL コレステロール低下作用や HDL コレステロール上昇作用を持ち、IIb 型高脂血症や VLDL の増加する IV 型高脂血症、さらにレムナントのうっ滞する III 型高脂血症の治療に有用である。さらに最近になり、フィブラート系薬物の一つであるフェノフィブラートが肝細胞の核内受容体 peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) を活性化し脂質代謝に関連する種々の蛋白の発現を調節して脂質低下作用を発揮することが明らかとなり¹⁾、その多彩な作用に注目が集まっている。フェノフィブラートはフランスで1975年に発売され、その後80カ国以上で広く使用されており、日本では1999年3月に承認されリパンチルという商品名で発売されている。

構造

フェノフィブラートはフィブラート系化合物であり化学名 isopropyl-2-(4-(4-chlorobenzoyl)phenoxy)-2-methylpropionate(IUPAC)で構造式を図1に示す。

薬理作用

作用部位, 作用機序

フェノフィブラートは肝臓において、核内受容体 peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) を活性化して種々の蛋白質の発現を調節する。このことにより脂質代謝を総合的に改善させ、血清コレステロールと血清トリグリセリドを低下させると共に、血清 HDL コレステロールを増加させる¹⁾。フェノフィブラートの作用機序を図2に示す。

1. 血清コレステロール低下作用

フェノフィブラートは PPAR α を活性化してアポ C-III の発現を抑制し、IDL 等のトリグリセリド rich リポ蛋白 (レムナント) の血中からの消失を促進させる。

レムナント消失促進により肝臓内に取り込まれるコレステロールを増加させて、コレステロール生合成を抑制する^{2~4)}。

2. 血清トリグリセリド低下作用

フェノフィブラートは PPAR α を活性化してリポ蛋白リパーゼを増加させると共に⁵⁾ LPL 活性を抑制するアポ C-III の発現を抑制して⁶⁾、血清トリグリセリドの加水分解を促進する。さらに PPAR α の活性化により脂肪酸輸送タンパク質を増加させ、血中の遊離脂肪酸の肝臓への取り込み

構造式

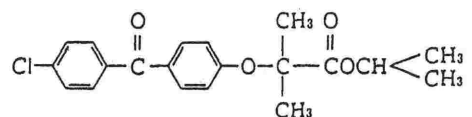


図1 フェノフィブラートの構造式

*群馬県立循環器病センター内科

** 同 循環器内科

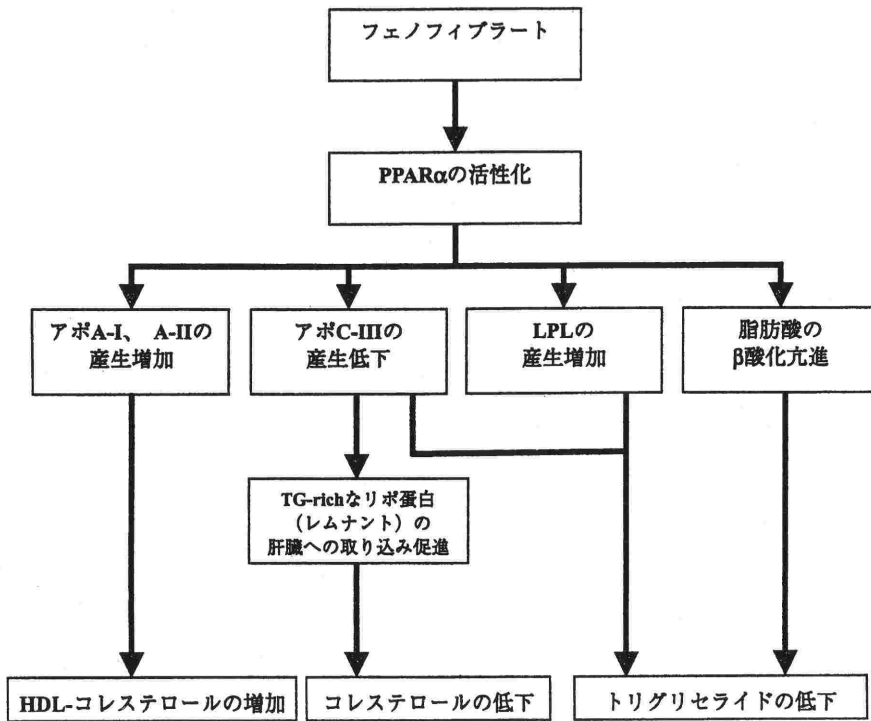


図2 フェノフィブラートの作用機序

を促進させるとともにミトコンドリアでの脂肪酸β酸化を亢進させて、トリグリセリド生合成を抑制する¹⁾。

3. 血清 HDL コレステロール増加作用

フェノフィブラートは PPARα を活性化して HDL の主要タンパク質であるアポ A-I⁷⁾ 及びアポ A-II⁸⁾ の発現を増加させて血清 HDL コレステロールを増加させる。

体内薬物動態

フェノフィブラートは腸管吸収後速やかに活性代謝物であるフェノフィブリン酸に代謝され血中にはフェノフィブリン酸として存在する。フェノフィブラートは腎排泄型の薬物であり、ほとんどが尿中に排泄される⁹⁾。

用法、用量

通常、成人にはフェノフィブラートとして1日1回200 mg - 300 mgを食後に投与する。

製薬として、リパンチルカプセル100 mg, 150 mg

がある。

臨床効果

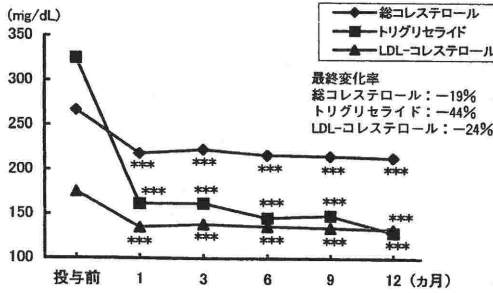
1. 長期投与試験 (図3)

血清総コレステロール220 mg/dl以上、中性脂肪150 mg/dl以上のいずれか、もしくは両者を満たす高脂血症患者135例に行われた12ヶ月にわたる長期投与試験では、投与後1ヶ月より総コレステロール、中性脂肪の有意の低下と、HDL コレステロールの有意の上昇が認められ、最終変化率は総コレステロール-19%、中性脂肪-44%、LDL コレステロール-24%、HDL コレステロール+24%であった^{10,11)}。

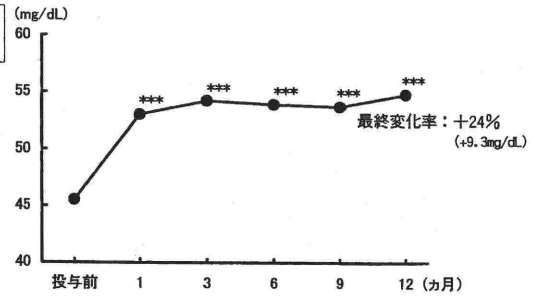
2. Lp (a) 濃度に及ぼす影響 (図4)

Lp (a) は動脈硬化性の心血管障害の危険因子として注目されているが、Lp (a) の前値20 mg/dl以上のLp (a) 高値例では12ヶ月にわたりフェノフィブラートを投与した場合、12ヶ月間安定した低下作用を示し、最終変化率は-17.3%であった¹¹⁾。

総コレステロール、LDL-コレステロール、
トリグリセライド値の推移 (300mg/日)



HDL-コレステロール値の推移 (300mg/日)



*** : p < 0.001 (Bonferroni 型多重比較)

図3 長期投与試験の成績 (文献12より引用)

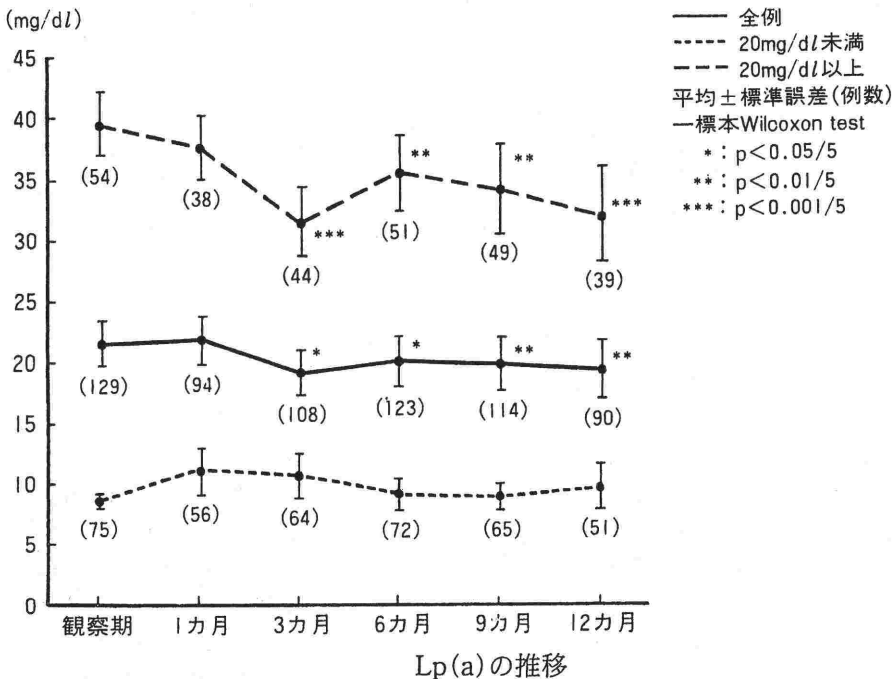


図4 フェノフィブラートのLp(a)に対する効果 (文献12より引用)

3. Small dense LDL に及ぼす影響

small dense LDLは通常のLDLよりもより動脈硬化惹起性の強いリポ蛋白として認識されているが、2型糖尿病患者32例に対して12週にわたってフェノフィブラート200mgを投与した結果では、51%のsmall dense LDL低下作用を示した。なおスタチンではこのようなsmall dense LDL低下作用

用は認められなかった¹²⁾。

4. HDL粒子サイズ及びリポ蛋白リパーゼ活性に及ぼす影響

フェノフィブラート300mgを8週間投与した結果では、抗動脈硬化性の強い小型HDL(HDL3)を増加させ、またリポ蛋白リパーゼ活性を高めることにより血清トリグリセライドを低下させること

ができた¹³⁾.

5. 高尿酸血症を合併する高脂血症に対する効果

高尿酸血症を合併する高脂血症患者への投与では、投与前の尿酸値 $8.2 \pm 0.2 \text{ mg/dl}$ であったもの

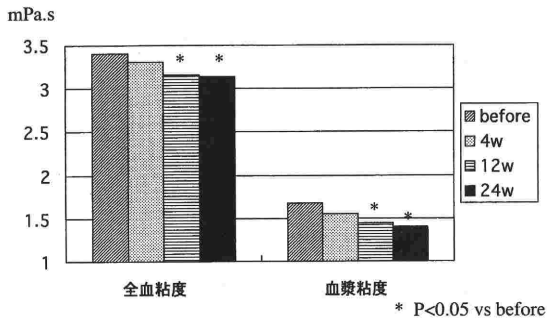


図5 血液粘度に及ぼすフェノフィブラートの効果

が投与後4週間で $5.7 \pm 0.2 \text{ mg/dl}$ (-30.8%)まで低下し、その効果は継続して認められた¹⁴⁾.

6. 血液レオロジーに対する効果 (図5)

著者らがIIb型高脂血症にフェノフィブラート300mgを投与した結果では、投与4週よりフィブリノーゲンの低下が認められ、12週より有意な血液粘度、血漿粘度の低下が認められた。高脂血症患者のレオロジー異常の是正にフェノフィブラートは効果的であった。またスタチン系薬物でこの効果は認められなかった。

7. 大規模臨床試験の結果 (図6)

DAIS (The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study) は2型糖尿病患者における脂質代謝異常をフェノフィブラートで改善することにより、冠動脈硬化の進展を抑制しうるか否かを定量的冠動脈造影で検証する、プラセボを対照とした2重盲

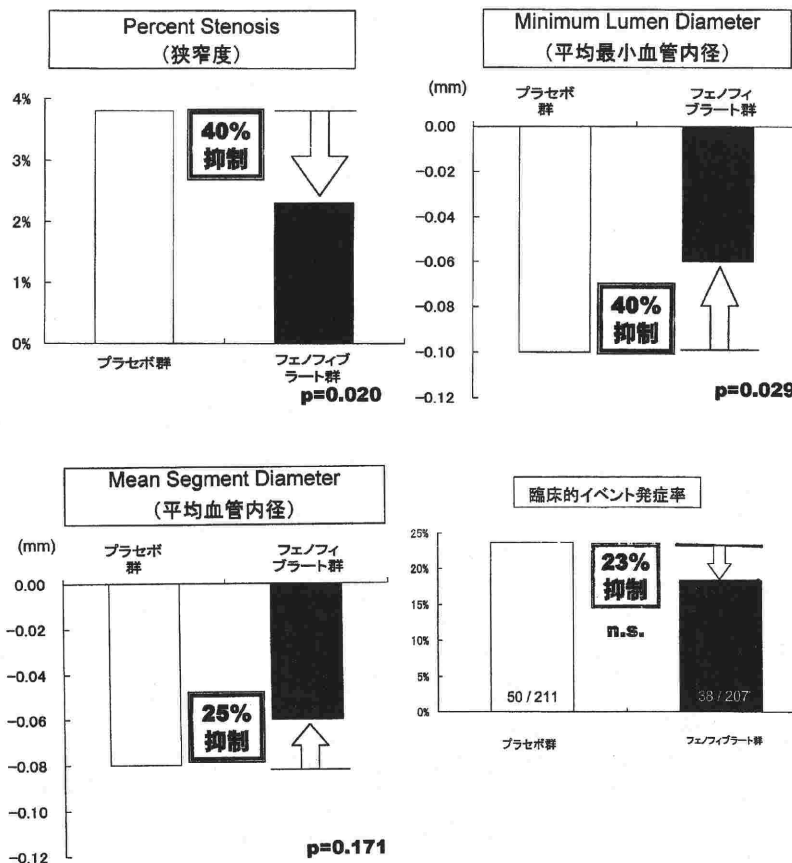


図6 DAISの成績

検比較試験であり、2000年6月の国際動脈硬化学会でその結果が発表された。フェノフィブラート投与群では冠動脈造影で評価した、冠動脈硬化病変の指標となる平均最小血管内径の減少が40%有意に抑制され、狭窄度の増加も40%有意に抑制された。またび慢性変化の指標となる平均血管内径の減少も25%抑制を示した。冠動脈造影を施行した症例という条件があるため、他の大規模試験よりも症例数が少なくなり統計的有意差は今回は出なかったが、心血管イベントが全体で23%抑制された。これらの結果は糖尿病患者への脂質介入が冠動脈硬化進展抑制に有用であることを示した最初のものである¹⁵⁾。

副作用

フェノフィブラートの承認時までの臨床試験において、GOT, GPT, γ GTPの軽度の一過性上昇が約20%の症例で認められた。この肝機能異常については次のような機序が考えられている^{16,17)}。図7

1. フェノフィブラートはPPAR α の活性化を介してGOT, GPTの遺伝子発現を促進する。
2. フェノフィブラートにより活性化されたりポ蛋白リパーゼの作用を介して血中のトリグリセリドから遊離脂肪酸が増加する。そして増加した遊離脂肪酸は肝臓に取り込まれる。

3. 肝臓に取り込まれた遊離脂肪酸はフェノフィブラートとともにPPAR α を活性化しGOT, GPTの産生が増加し、血中のGOT, GPTも上昇する。

この肝機能上昇は一過性であり、脂質の改善とともに、GOT, GPTの産生増加作用も減弱し肝機能は正常化してくる。その他、ほかのフィブラート系薬物と比べて特別な副作用はない。

まとめ

我が国の冠動脈疾患患者ではIIa型だけでなくIIb型高脂血症患者が多く認められており、コレステロールの管理とともに、高トリグリセリドに対する対策が求められている。フェノフィブラートはLDLに対してもスタチンと遜色ない効果を持ち、かつ強力に中性脂肪を低下させる薬物であり、IIb型高脂血症では第一選択となりうる薬物である。

さらにDAISによって糖尿病患者の冠動脈硬化抑制作用が証明され、特に高トリグリセリド血症を合併しやすい糖尿病患者での脂質管理に有用である。現在、DAISに続いてUKLDS, FIELDなどのフェノフィブラートを使用した世界的な大規模臨床試験が進行中でありその結果が注目される。

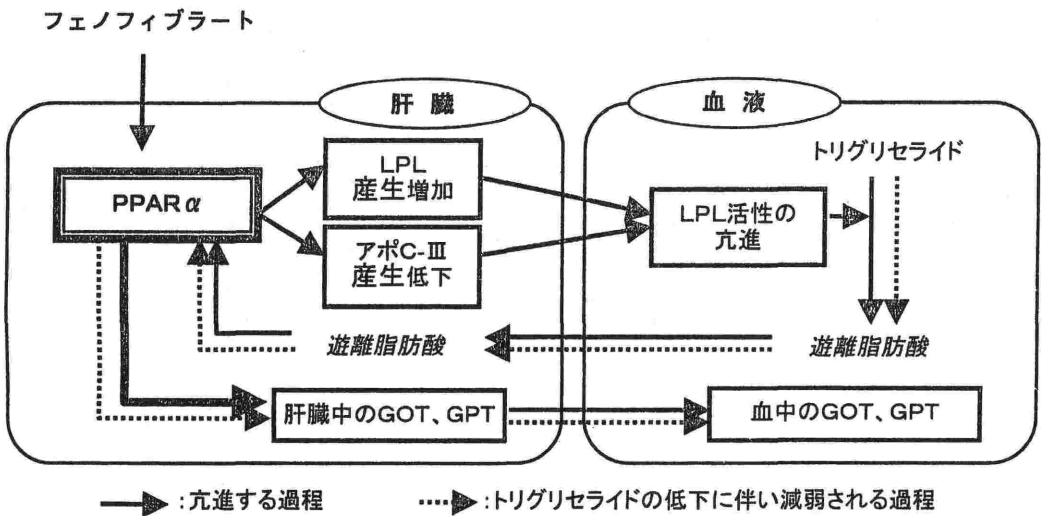


図7 フェノフィブラート投与時のトランスアミナーゼ上昇の機序

文 献

- 1) Schoonjans K, Staels B, Auwerx J : Role of peroxisome proliferator-activated receptor(PPAR) in mediating the effects of fibrates and fatty acids on gene expression. *J Lip Res* 37 : 907-925, 1996
- 2) 藤島正敏, 吉成元孝, 山本 操ら : 高脂血症を伴うインスリン非依存型糖尿病患者における GRS-001 (fenofibrate 製剤) のリポ蛋白, 糖代謝, 血液凝固能への影響. *Prog Med* 15 : 159-176, 1995
- 3) 荒川礼次郎, 田中十志也, 坂本容子ら : フェノフィブラートの血清脂質低下作用機序に関する研究 (第1報) *薬理と治療* 23 : 189-195, 1995
- 4) 永山隆, 土屋亜紀子, 加西宏高ら : フェノフィブラートの血清脂質低下作用機序に関する研究 (第2報) *薬理と治療* 23 : 197-203, 1995
- 5) Schoonjans K, Peinado-Onsurbe J, Lefebvre A, et al : PPAR α and PPAR γ activators direct a distinct tissue-specific transcriptional response via a PPRE in the lipoprotein lipase gene. *EMBO J* 15 : 5336-5348, 1996
- 6) Staels B, Vu-Dac N, Kosykh V, et al : Fibrate down-regulate apolipoprotein CIII expression independent of induction of peroxisomal acyl coenzyme A oxidase. *J Clin Invest* 95 : 705-712, 1995
- 7) Vu-Dac N, Schoonjans K, Laine B, et al : Negative regulation of the human apolipoprotein A1 promoter by fibrate can be attenuated by the interaction of peroxisome proliferator-activated receptor with its response element. *J Biol Chem* 269 : 31012-31018, 1994
- 8) Vu-Dac N, Schoonjac K, Kosykh V, et al : Fibrates increase human apolipoprotein AIII expression through activation of the peroxisome proliferator-activated receptor. *J Clin Invest* 96 : 741-750, 1995
- 9) 中谷矩章, 五島雄一郎, 茂木正行 : ヒトにおけるフェノフィブラートの体内動態. グレラン製薬社内資料
- 10) 板倉弘重, 五島雄一郎, 八杉忠雄ら : 高脂血症患者に対する GRS-001 長期投与における安全性と有効性の検討. *Prog Med* 17 : 635-659, 1997
- 11) 五島雄一郎, 斉藤康, 板倉弘重ら : 高脂血症に対する GRS-001 (Fenofibrate 製剤) の臨床的有用性の検討. *Geriat Med* 33 : 909-938, 1995
- 12) Feher M, Caslake M, Foxton J, et al : Atherogenic lipoprotein phenotype in type 2 diabetes: reversal with micronized fenofibrate. *Diabetes metab res rev* 15 : 395-399, 1999
- 13) 佐々木淳, 山本匡介, 上田正人ら : 高トリグリセライド血症患者 (II b, IV, V型) におけるリポ蛋白及びリポ蛋白リパーゼ活性に及ぼす Fenofibrate(GRS-001) の臨床効果. *臨床評価* 23 : 31-57, 1995
- 14) 赤岡家雄, 細谷龍男, 藤森 新ら : 高尿酸血症を伴う高脂血症患者に対する GRS-001 (fenofibrate 製剤) の臨床効果. *Prog Med* 15 : 1088-1109, 1995
- 15) Steiner G : 第12回国際動脈硬化学会(ストックホルム)
- 16) 荒川礼二郎, 田中十志也, 森 敏男ら : フェノフィブリン酸による肝トランスアミナーゼ合成促進作用に及ぼすオレイン酸の効果. *薬理と治療* 25 : 21-28, 1997
- 17) Edgar A, Tomkiewicz C, Costet P, et al : フェノフォブラートは PPAR α 依存的経路によりトランスアミナーゼ遺伝子発現を修飾する. フルニエ社社内資料