

新しいスタチン系薬剤 アトルバスタチン

大野 富雄*, 大島 茂**, 谷口 興一**

はじめに

近年、スタチン系薬物を使用したコレステロール低下療法の冠動脈疾患予防効果を実証した大規模臨床試験が次々と報告されている。冠動脈疾患における積極的なコレステロール低下療法の重要性は確立された感があるが、理想的なコレステロール値にまで下げることが現在の種々の薬物をもってしても困難なことが多い。目標を達成しうる強力で安全な薬物が望まれるところであるが、2000年5月より、本邦でも現在最も強力なスタチンのひとつであるアトルバスタチンが使用できるようになり、その臨床効果に期待が寄せられている。

化学構造

アトルバスタチンは1986年米国ワーナーランバート社により合成されたHMG-CoA還元酵素阻害剤である。その構造と代謝産物を図1に示す。

薬物代謝、薬理作用

アトルバスタチンの強いコレステロール低下作用はHMG-CoA還元酵素に対する持続的な阻害作用によるもので、肝臓における高い集積性と長時間における分布がその効果の強さに反映している。さらにアトルバスタチンに存在する2つの活性代謝物が薬理作用を持つことも、その強い臨床効果に影響している。アトルバスタチンはHepG2細胞において濃度依存的にHMG-CoA還元酵素を阻害し、IC50値で比較した場合シンバスタチンと同等、プラバスタチンの5倍の作用を

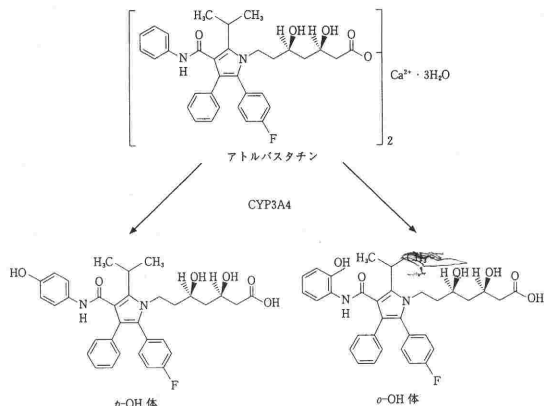


図1 アトルバスタチンおよび活性代謝物

持つ¹⁾。さらにアトルバスタチンの2種の代謝産物にも母薬と同等のHMG-CoA還元酵素阻害作用が認められている²⁾。この代謝産物にも薬効があることと、高率に腸肝循環を営むことで強力なコレステロール低下作用を発揮するものと考えられる。またアトルバスタチンのトリグリセリド低下作用については、トリグリセリド合成の抑制ではなく、肝細胞からのVLDL粒子の分泌抑制によることが示唆されている³⁾。

用法、用量

日本ではリピトールの商品名で5 mg, 10 mg錠が発売されている。高コレステロール血症に対しては1日20 mgまで、家族性高コレステロール血症に対しては1日40 mgまで増量できる。

臨床効果

アトルバスタチンはLDLコレステロール低下

*群馬県立心臓血管センター内科

** 同 循環器内科

作用が極めて強力であり、またトリグリセリドも有意に低下させることが示されており、現在最も強力なスタチンと考えられている。

日本における用量検索試験成績では、二重盲検法により2.5 mg-20 mg/日の投与効果を検討したところ、総コレステロール及びLDLコレステロール低下率が2.5 mgでは-20%および-29%、5 mgでは-25%および-32%、10 mgでは-30%および-40%、20 mgでは-34%および-49%であった⁴⁾。また長期投与試験によると投与4週後から52週後までほぼ安定した脂質改善効果がみられた。有害事象の発現率は11.8%、臨床検査値異常変動発現率は41.5%であったが大部分は継続投与可能であった。

次にアトルバスタチンを用いた大規模臨床試験について概説する。

MIRACL (myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering)⁵⁾ 図2, 図3

急性冠症候群に強力なコレステロール低下療法がどのような効果をもたらすかをみたものである。

急性冠症候群の3086例を入院後24-96時間以内にアトルバスタチン80 mg投与群とプラセボ群とに分け16週にわたって経過を追った。第1次エンドポイントは総死亡、非致死的心筋梗塞、心停止後蘇生例、狭心症の増悪による再入院とし、第2次エンドポイントは脳卒中、CABG、PTCA、心不全悪化などとした。アトルバスタチン群ではLDLが124 mg/dlから72 mg/dlに低下した。第1次エンドポイントはアトルバスタチン群で有意に16%減少し、効果は4週後からみられた。狭心症の増悪と緊急入院は有意に減少し、脳卒中も50%減少させた。この study により急性冠症候群においても脂質低下の早期積極的介入により有意の虚血イベントの低下がみられることが示唆された。

AVERT (atorvastatin versus revascularization treatment)⁶⁾ 図4

安定型狭心症にたいしてPTCAに通常の脂質低下療法をおこなった場合とアトルバスタチンによる積極的な脂質低下療法を行った場合の虚血性イベントの発現を比較検討したものである。虚血性イベントの発症率は、PTCA群で21%であった

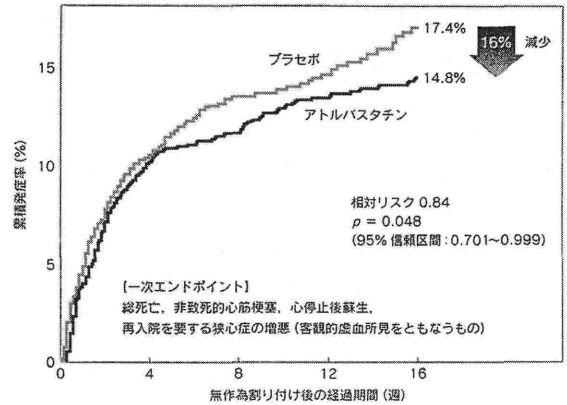


図2 MIRACLにおける第一次エンドポイントの累積発症頻度 (文献⁵⁾より引用)

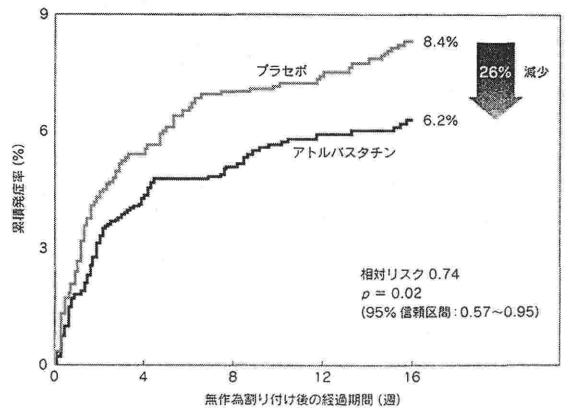


図3 MIRACLにおける狭心症増悪の累積発症頻度 (文献⁵⁾より引用)

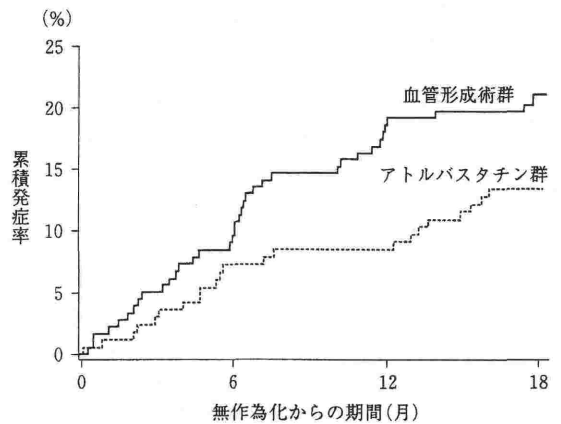


図4 AVERTにおける虚血性イベントの初発の累積発症率 (文献⁶⁾より引用)

のに対して、アトルバスタチン群では13%に低下していた。またアトルバスタチン治療群ではPTCA群に比較して虚血性イベントの初発までの期間が有意に延長していた。このようにアトルバスタチンによる積極的脂質低下療法が冠動脈インターベンションにも劣らない効果を持つ事が示された。虚血性イベントの発症においてアトルバスタチン群が優れていた事は、積極的な脂質低下療法がプラークの安定化をはかったり、新たなプラークを抑制するためと考えられている。

ASAP (atorvastatin vs simvastatin on atherosclerosis progression)⁷⁾ 図5

FHヘテロ接合体を対象にコレステロール低下療法による動脈硬化抑制作用の検証を目的とした臨床研究である。アトルバスタチン80mgあるいはシンバスタチン40mgを無作為に割り付け2年間投与した結果前者のLDLコレステロールの低下率は-51%であったのに対して後者では-41%であった。この間の頸動脈内中膜複合体厚の変化は、アトルバスタチン群で平均-0.031mmと減少傾向であったのに対しシンバスタチン投与群では+0.036と増加傾向で、両群間の変化量に有意差を認めた。頸動脈内中膜複合体厚の変化はLDLの低下率が大きいほど、また治療後のLDL値が低いほど大きく、動脈硬化の退縮のためには強力なコレステロール低下が必要なことが示され

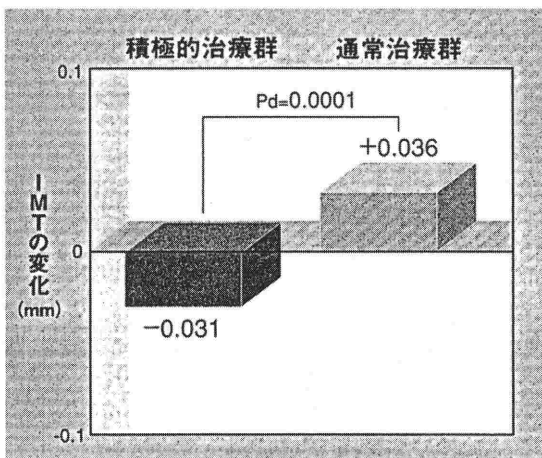


図5 ASAPにおける頸動脈内中膜複合体の治療後の変化 (積極的治療群=アトルバスタチン使用群)
(文献⁷⁾より引用)

た。

さらに現在進行中の大規模臨床試験として以下のようなものがある。

TNT (treating new target study)

LDLコレステロールにおいて the lower, the better がいわれているが、どの程度のLDL値が適当であるかを明らかにするため、冠動脈疾患2次予防のLDL基準値の設定を検討するスタディである。10000例の冠動脈疾患既往を持つ症例にアトルバスタチンを10mgから80mg投与し、心血管イベントの推移をみるものである。

ALLIANCE (aggressive lipid lowering initiation abates new cardiac events study)

アトルバスタチンを最高80mgにまで増量してLDLコレステロールを80mg/dl以下にコントロールした群と通常治療群とを比較して冠動脈疾患2次予防の効果をみるものである。

SPARCL (stroke prevention by aggressive reduction of cholesterol levels)

コレステロール低下療法と脳血管障害との関係を見るスタディであり、4200例をアトルバスタチン80mg投与群とプラセボ投与群に無作為に割り付ける現在進行中の2重盲検試験である。

安全性

HMG-CoA還元酵素阻害剤は長期投与されることが多い薬物であり、併用薬との相互作用に注意する必要がある。フィブレート系薬物との併用時の横紋筋融解症には十分注意が必要であり、また肝臓のチトクロームP450のCYP3A4で主に代謝されることより同じ代謝経路を持つ薬物との併用では血中濃度の上昇に注意が必要となる。またジゴキシンとの併用でジゴキシン濃度が上昇するとの報告もあり、血中濃度のモニターが必要である⁸⁾。承認時のデータでは副作用は総症例897例で78例(8.7%)にみとめられ、おもなものは胃部不快感、掻痒感、下痢、胸焼け、便秘、頭痛などであった。また肝機能障害など臨床検査値異常変動も他のスタチン同様認められたが、通常の使用量ではほとんどが継続可能であった。

おわりに

第三世代のスタチンともいわれるアトルバスタチンは強力なコレステロール低下作用を持ち、積極的コレステロール低下による冠動脈疾患予防効果が続々と報告されてきており、コレステロール低下療法は新しい局面をむかえつつある。今後は欧米の成績だけでなく日本人での臨床成績から至適用量、効果などを検討し有効かつ安全に使用し、動脈硬化の予防、治療に役立てていくことが期待される。

文献

- 1) 船津敏之, 田中秀行, 白田真治: 新規 HMG-CoA 還元酵素阻害薬 YM548 の HepG2 細胞における HMG-CoA 還元酵素阻害作用及びコレステロール合成抑制作用. 薬理と治療 26(9):1435-1441, 1998
- 2) 橋本 匡, 渡辺 隆, 樋口三朗: アトルバスタチンのヒト体内動態の特徴. Prog Med 20:991-998, 2000
- 3) Burnett JR, Wilcox LJ, Telford DE, et al: Inhibition of HMG-CoA reductase by atorvastatin decreases both VLDL and LDL apolipoprotein B production in miniature pigs. Arterioscl Thromb Vasc Biol 17:2589-2600, 1997
- 4) J-CLAS Study Group: Efficacy of atorvastatin in primary hypercholesterolemia. Japan Cholesterol Lowering Atorvastatin Study(J-CLAS) Group. Am J Cardiol 79:1248-1252, 1997
- 5) Schwartz CG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al: Effect of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes, the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA 285:1711-1718, 2001
- 6) Pitt B, Waters D, Brown WV, et al: Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease(AVERT). N Engl J Med 341:70-76, 1999
- 7) Smilde TJ, Wissen SV, Wolkersheim H, et al: Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomized, double blind trial. Lancet 357:577-581, 2001
- 8) Boyd RA, Stern RH, Stewart BH, et al: Atorvastatin coadministration may increase digoxin concentration by inhibition of intestinal P-glycoprotein-mediated secretion. J Clin Pharmacol 40:91-98, 2000