

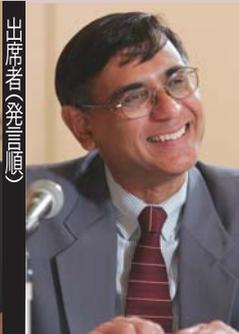
Vascular Street

特集

腸管におけるコレステロールトランスポーターとコレステロール吸収阻害の意義



司会
福岡大学医学部第二内科
主任教授
医学博士
朔 啓二郎先生



テキサス大学
心臓病学
教授
Claude R.
Benedict先生



福岡大学病院
循環器科
講師
三浦伸一郎先生



福岡大学医学研究科
循環生理化学
今泉 聡先生



福岡大学医学研究科
循環生理化学
有島宏明先生

はじめに

朔 一昨年、米国心臓病学会(AHA)で、Dr. Claude Benedict教授と対談をしたのですが、彼の論理的かつ軽妙な語り口調に感激し、是非皆さんにご紹介したく思っていました。今回、日本循環器学会(名古屋)に来られたので、皆さんとラウンドテーブルで脂質低下療法についてディスカッションしたく思っています。まず、Benedict先生のご紹介をさせていただきますが、先生は出身がセイロン島、現在のスリランカです。OxfordやJohns HopkinsやTrontoでフェローシップをとられましたが、現在は米国ヒューストンのテキサス大学のCardiologyの教授をされています。さて、今日のテーマですが、スタチンのコレステロール低下の重要性と問題点、それからスタチンはコレステロール合成を抑制するのですが、コレステロール吸収阻害はどのような意味があるか、腸管におけるコレステロールトランスポーターの発見もふまえて考えていきたいと思えます。

「LDL-C値—ハイリスク患者の目標達成率は低い」

Benedict 日本人のデータをみてもコレステロール低下は心臓病の相対危険率を低下します。低用量スタチンのトライアルでも一次予防が可能ですし、服薬コンプライアンスが良い患者群の方がリスク低下がさらに大きいことから、もっと下げればもっと良いデータがでる可能性はかなり期待

できます。しかし、[図1](#)をみてもわかるように、日本人の糖尿病・脳卒中・心臓病患者をはじめハイリスクの症例のLDL-Cの目標達成率は低リスク群のそれと比べてかなり悪く、約30%程度ですね。この傾向は欧米でも同様です。もし安全性が高く若干LDL-C低下作用が弱いプラバスタチンを投与したとすれば、目標達成率はもっと低下すると思えます。しかし、欧米と違って日本人のデータで大変興味あることは、特に高齢者においてですが、LDL-C低下により心臓病のみならず脳卒中が低下するdual benefitがあることです([図2](#))。

三浦 スタチンを服薬してもLDL-Cが目標値まで低

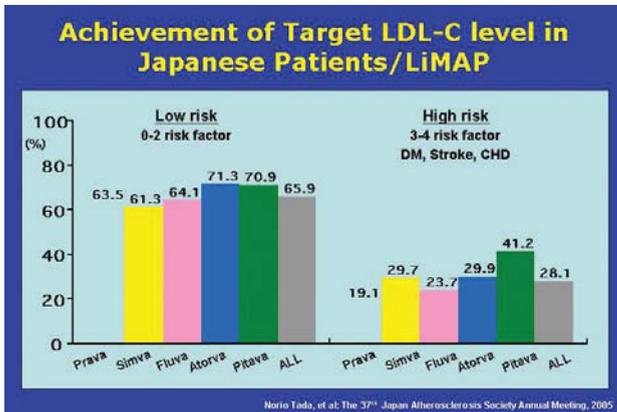


図1

Endpoint	LDL-C 130-134mg/dL (n=334) ¹⁾	LDL-C 123-127mg/dL (n=331) ²⁾
Cerebrovascular disease	19	12
Cardiac disease	19	13
Peripheral vascular disease	3	3
Sudden death	1	1
Total	42	29 *

Subject: Patients with hypercholesterolemia (aged ≤ 60 , n=665)
 Method: Eligible patients were allowed with pravastatin 5mg/d or 10-20mg/d
 Duration: 3.9 years (Mean)
 1) pravastatin 5mg/d
 2) pravastatin 10-20mg/d
 * : p<0.046
 Ito H et al.: J Atheroscler Thromb, 8, 33-44, 2001

図2

下しない理由として、コンプライアンスが悪くなる、あるいはスタチンの効きが悪くなる、などの理由があると思いますが、日本人の理由はどこにあると思われますか？

Benedict IDEAL試験の結果がなんとなくそれを説明してくれます。IDEALはシンバスタチン20mg、40mgとアトルバスタチン40、80mg、どちらが良いかの二次予防試験ですが、米国でもアトルバスタチン40-80mgは通常用量ではありません。IDEALでは、587人（13%）の方はアトルバスタチン用量を80mgから40mgに下げたのです。スタチンの用量をあげれば必ず副作用が出現して、患者様は服薬を中止します。臨床研究を遂行するには、ドースダウンが必要になってきます。副作用、これは重要なことですが、これを重視すると低用量の使用が多くなるでしょうね。従って、効果としては二の次になるわけです。日本では安全性がかなり重視されている結果と思われます。

今泉 REVERSAL(図3)それから最近報告されたAS-TEROIDのデータですが、動脈硬化巣の容積の進展を防ぐには、治療前のLDL-Cの50%に持って

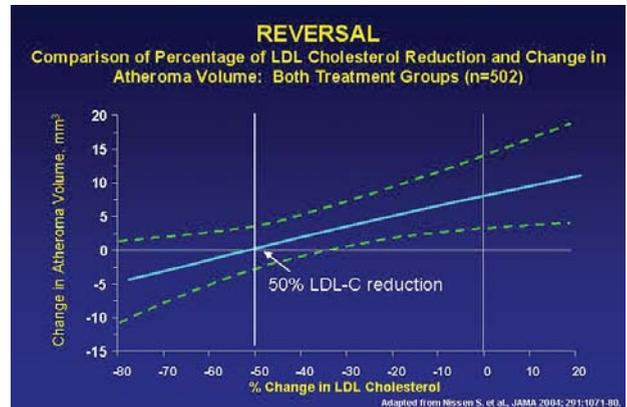


図3

くことがレポートされました。PROVE-ITはIVUSでプラーク容積をみたのではなくアウトカムをみた研究ですが、これも高用量スタチンによる積極的脂質低下療法が指示されたものです。米国では一般的に高用量スタチンを受け入れているということでしょうか？

Benedict そう考えてよいと思います。ただ注意しないといけないことがありますね。私たちが診ている患者様はバイパス術や血管形成術をされている方で、血管病態としてはむしろend-stageですね。人は歳をとって、動脈硬化はさらに進展します。これに対し、高用量スタチンは残されたオプションです。PROVE-ITも急性冠症候群を対象にした面白い研究です。先生が言われたようにLDL-Cをずいぶん下げてそれが良かった、しかしこのグラフ(図4)を注意深くみてください。高用量スタチンでもイベントは起こっていることです。したがって副作用だけが問題ではなく、スタチンにもlimitationがありますね。

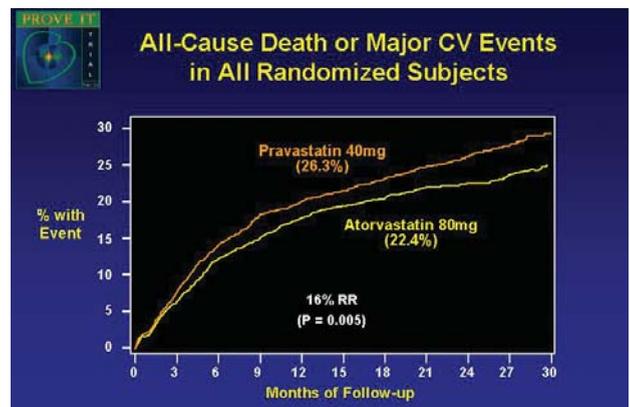


図4

「スタチンによるコレステロール合成阻害がコレステロール吸収に及ぼす影響」

有島 PROVE-ITのデータですが、長期間ではLDL-C低下効果が減少することです。この研究では服薬コンプライアンスは大変良いため、服薬率のためにLDL-C低下が弱くなったのではありませんね。6か月位からスタチンの効果が減退してきますが、どのように考えればいいですか？

Benedict 多くの臨床研究で認められる現象ですね。体内のコレステロールの50%は合成に影響されないプールです。そのうち、30%は食べ物から入ってくるものと、70%は胆汁中のコレステロールによるものです。これらは吸収された分泌され、全体のコレステロールを平衡状態に保っています。1987年、Kesaniemi教授のデータですが、血中LDL-C値とコレステロール吸収の間には明らかな正相関があります。Grundy教授のデータでも、肥満患者では胆汁中へのコレステロール排泄が正常人(普通1000mg)に比較して2.5倍あり、腸管へのコレステロールが増し、吸収も増加します。(図5)

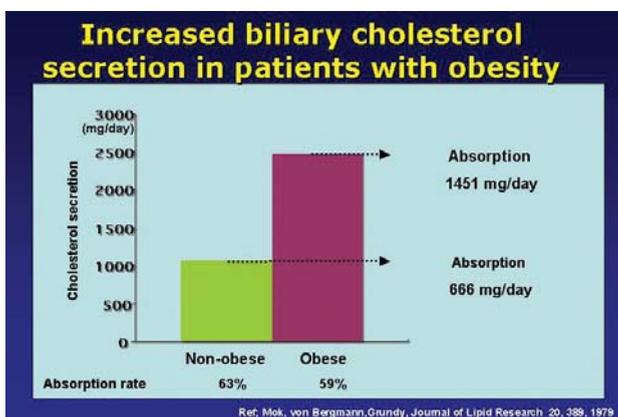


図5

朔 一般臨床でも、中年の女性、肥満があって、右季肋部痛があるときは胆石症を考えますね。コレステロールが胆汁中に過剰になると、胆石を作りやすくなります。Framingham Offspring (図6)に、コレステロール吸収と合成のバランスをみているのがありますが、心臓病の家族歴があるケースは植物ス

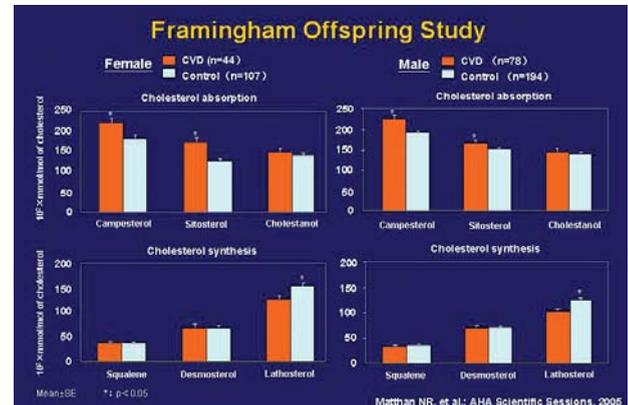


図6

テロールやコレステロールの吸収が多く、心臓病の家族歴がない方が、コレステロール合成系の指標であるlathosterolがむしろ高く出ています。これから言えることは、コレステロールの吸収には遺伝的特性がある可能性が高いということですね。Benedict先生、コレステロールの吸収や合成の指標を参考にし高LDL-C血症治療を考える必要がありますか？

Benedict シンバスタチンもアトルバスタチンも共に肝でのコレステロール合成をブロックします。Lathosterolは合成の指標ですが、どちらの薬剤も同様に合成をブロックしますが、コレステロールの吸収はどちらも増加します。アトルバスタチンはコレステロールの吸収をよりアップレギュレートしますね。LDL-Cをどんと低下させたら、コレステロールの吸収がかなり増加した訳です。私たちの体の中で吸収と合成がバランスをとっている、つまり利尿薬でカリウムが低下する作用に似てますね。

三浦 コレステロールの吸収プロセスが合成系のプロセスと振り子の関係になっていることが良くわかりましたが、このことを示したエビデンスは他にありますか？臨床データで知りたいのですが。

Benedict 4Sの後ろ向きデータ (図7) があります。800名の患者様の黄色がプラセボ群、赤がシンバスタチン投与群です。これによると、コレステロール吸収の増大は冠イベント増大に関連する可能性があります。PROVE-ITで私が言いましたように、アトルバスタチン80mg服薬してもまだlimitationがある理由として、スタチンで合成をさらにブロックしても吸収が増えれば結果的に相殺される可能性がある、つまりこのカテゴリーに入ってくるとよくありません。

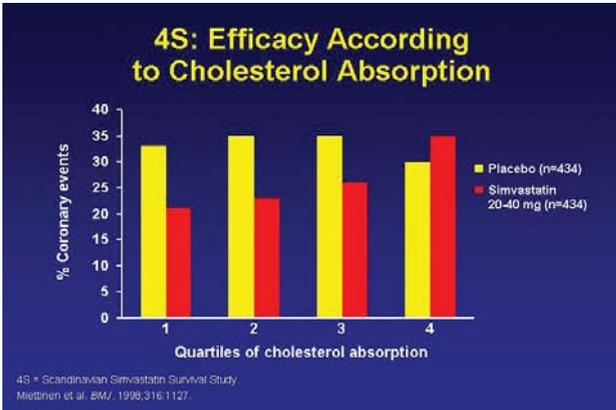


図7

「腸管におけるコレステロールの トランスポーターと その阻害薬」

朔 従って、スタチンとコレステロールの吸収阻害薬の併用は大きな意味がありますね。それで、コレステロールの吸収をつかさどるトランスポーターの研究やそれをブロックする薬剤の開発が注目されてきました。腸管の絨毛のbrush borderにコ

レステロールのトランスポーターがあることが証明されましたが、Benedict先生、これについて説明してください。

Benedict Niemann-Pick C1L1蛋白 (図8) がその蛋白です。DNAシーケンスから、1) 細胞表面にある膜蛋白で、2) Niemann-Pick C1に似たコレステロール搬送に関与する、3) コレステロールにより発現が制御される、4) ステロールセンシングドメインを有する、5) 蛋白発現は空腸の腸上皮細胞のみである。これは、いくつかのサブタイプがある可能性もありますが、コレステロールや植物性ステロールを特異的にトランスポートします。植物性ステロールは体に害があるので吸収後直ぐに腸管へ再排泄しますが、コレステロールはエステル化され中性脂肪と一緒にカイロミクロンに作られ門脈に分泌されます。このトランスポーターは胆汁酸や脂肪とはなんら作用せずに、コレステロールのみ関与してきます。したがって、このトランスポーターの阻害薬が注目されてます。

上原 カイロミクロンが門脈を經由して肝臓に行ってコレステロール、つまりLDL合成の原料になるわけですから、それをストップするのは大変意味のあることですね。トランスポーターの阻害薬は、肝臓

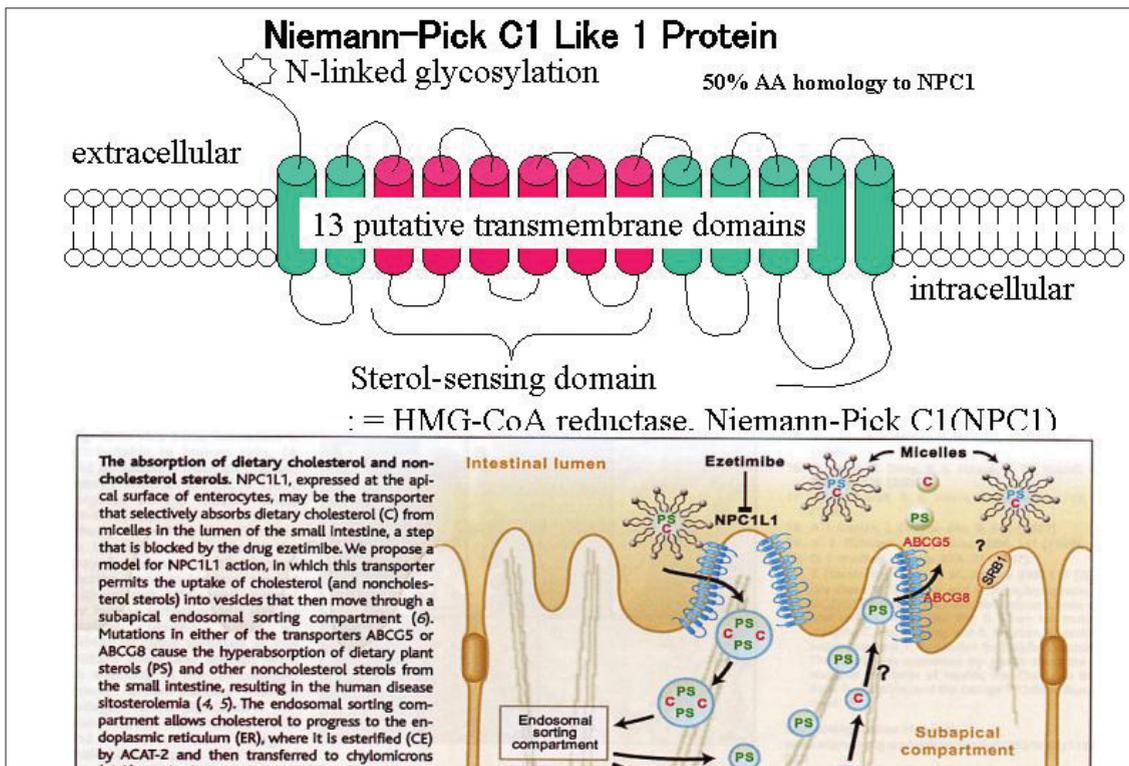


図8



福岡大学病院神経・健康管理科
上原吉就先生

でのコレステロールのアップレギュレーションに影響を与えますか？また、このトランスポーターは中性脂肪代謝においてはどのように考えたらいいのですか？

Benedict 肝でのコレステロール合成を2-3%アップレギュレートしますね。コレステロールの吸収は肝臓での合成にはほとんど影響を与えませんが、逆に合成の低下は吸収に大きな影響を与えますね。上に示した4Sの結果がそれを支持します。肝臓はコレステロールと中性脂肪の宝庫です。ここで中性脂肪豊富リポ蛋白や胆汁酸が作られコレステロールの含量が少なくなると

LDL受容体をアップレギュレートします。コレステロールプールが減少すると腸管に捨てられるコレステロールも低下してきます(図9)。さて、炭水化物は中性脂肪を合成してきます。特に糖尿病患者において、中性脂肪の低下は重要になってきますが、多くは炭水化物摂取と関連しますね。高中性脂肪血症患者で中性脂肪が1000mg/dlこえる方にはほとんど影響しませんが、中性脂肪が600-700mg/dl以下になってくると、カイロミクロン形成阻害による中性脂肪の低下に貢献できます。NPC1L1蛋白をノックアウトしたマウスの肝臓の脂肪はほとんど無くなる、つまりカイロミクロンを肝に運ばないことによるコレステロール輸送のみならず、中性脂肪も運ばない、このことは脂肪、あるいは脂肪に関連したカロリーの生産にも影響

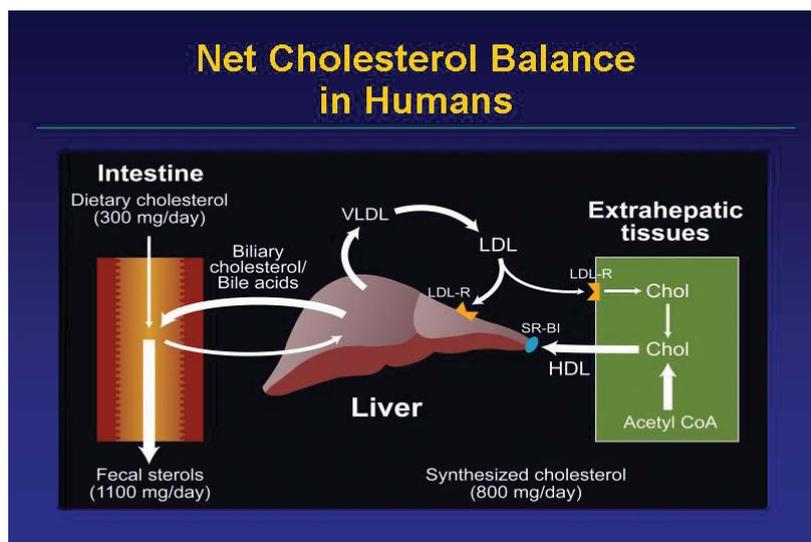


図9

を与えます。コレステロールの選択的吸収阻害薬で2型糖尿病を標的にした研究がありますが、良いプロトコルだと思いますね。同様に、コレステロールの選択的吸収阻害薬とフィブラート薬のコンビネーションも考えられますね。



福岡大学第二内科
張 波先生

張 コレステロールの選択的阻害薬が発売されれば、それは多面的作用を有することができますか？それには、例えばCRPなどのマーカーにも影響すれば可能性はあると思われませんか？LDLの亜分画や酸化・変性LDLに対する影響はどうでしょう？

Benedict 高感度CRPの問題は、動脈硬化や血管イベントの独立したマーカーとなっていないことです。ヨーロッパでのPRO-CAMスタディや最近のINTERHEARTスタディですが、ともに4万から6万人をエントリーした研究ですが、高感度CRPとは何ら関係がありません。コレステロールというスタチンを用いたJUPITERスタディはLDL-Cが中程度高く、CRPが高い人を治

療すれば、さらに結果が良くなることを期待した研究ですが、まだ答えが出ていません。おそらく、LDL-Cが心臓病にとっての一番のプレディクターとして考えられますが、LDL-Cに独立して高感度CRPをさげる薬剤は今のところありません。また、酸化・変性LDLに対する影響はこれからの研究テーマですね。

朔 本日は大変有意義なラウンドテーブルを有難うございました。皆さんの活発な議論、有難うございました。

Prof. Saku's commentary

LDL-C低下は重要であり、現代人には優先すべきオプションである。コレステロールの合成・吸収のバランスの重要性が理解できた。遺伝的背景もこれに絡んでくるが、スタチンでコレステロール合成阻害を激しく行くと、コレステロール吸収に関する機序がアップレギュレートし、それが生体でどのように働くかが問題である。選択的コレステロール吸収阻害薬が作られた後に、膜蛋白が同定されたが、それを標的にした治療薬に今後大きな期待をしたい。

