

フェノフィブラートとスタチンの併用療法

Tanaka Akira
田中 明*

はじめに

フィブラート系薬剤とスタチンの併用は横紋筋融解症を発症し、腎機能を悪化させることがあることから併用注意となっている。特に、血清クレアチニン(Cr)値の異常を認める症例は、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ慎重に併用する、原則併用禁忌となっており、重篤な腎機能障害がある場合(血清Cr値がフェノフィブラート2.5 mg/dL以上、ベザフィブラート2.0 mg/dL以上)は使用禁忌である。

しかし、高トリグリセリド(TG)血症と高LDLコレステロール(LDL C)血症を合併するb型高脂血症の場合、高TG血症の適応であるフィブラート系薬剤を用いるとLDL Cの低下が十分でなく、高LDL C血症の適応であるスタチンを用いるとTGの低下が十分でないことが多く、この場合、フィブラート系薬剤とスタチンの併用が有用である。腎機能障害のない症例においては、筋肉痛、脱力感などの筋症状や血清クレアチンキナーゼ(CK)値や尿中・血中ミオグロビンをモニターすることにより安全に併用効果を得ることができると考える。

本稿では、スタチンにフェノフィブラートを併用した3例を提示して、考察を加えた。

症例提示

1. 症例1(図1)

症例1は80歳の男性で、糖尿病、高血圧、肥満の合併はないが、血清Cr値が正常値をわずかに超えており(Cr: 1.04~1.23 mg/dL)、高尿酸血症を合併した症例である。

未治療時の総コレステロール(TC)値は188 mg/dL、TG値は433 mg/dL、HDLコレステロール(HDL C)値は29 mg/dLで、高TG血症を認める型高脂血症を呈していた。フィブラート系薬剤のベザフィブラート400 mgの投与を開始して血清TG値は209 mg/dL、121 mg/dLと低下を認めたが、血清TC値は220 mg/dL、231 mg/dLと高値であった。そこで、プラバスタチン10 mgの併用を開始し、血清TC値は189 mg/dL、217 mg/dLと低下を認めた。

ベザフィブラートとプラバスタチンの併用により、血清TC値およびTG値ともにコントロールされていたが、血清Cr値が正常値をわずかに超え、軽度の腎機能障害を認めることが気になり、スタチンとの併用を避けるため、プラバスタチンを中止してコレステチミド1,500 mgに変更した。コレステチミドは陰イオン交換樹脂剤の1つで、腸管内のコレステロールを吸着することにより血清TC値低下作用を示すコレステロール低下薬である。しかし、ベザフィブラートとコレステチミドの併用では血清TC値、LDL C値の低下が十分でなく、結局、血清CK値などをモニターし、横紋筋融解症の発症に注意しながらプラバスタチンを併用することにした。

* 関東学院大学人間環境学部健康栄養学科教授/東京医科歯科大学医学部臨床教授

	アラプリノール 100 mg 200 mg			プラバスタチン 20 mg			アトルバスタチン 10 mg			
	プラバスタチン 20 mg	アラプリノール 100 mg	アラプリノール 200 mg	プラバスタチン 20 mg	アラプリノール 100 mg	アラプリノール 200 mg	アトルバスタチン 10 mg	アラプリノール 100 mg	アラプリノール 200 mg	
TC (mg/dL)	244	223	279	222	216	204	248	223	212	201
TG (mg/dL)	394	274	144	303	124	230	192	160	158	168
HDL-C (mg/dL)	32	47	54	47	47	37	54	64	59	53
LDL-C (mg/dL)	-	-	-	-	-	-	-	128	134	125
UA (mg/dL)	-	-	-	7.2	8.4	8.3	8.2	7.2	6.9	7.4
Cr (mg/dL)	-	-	-	0.9	0.9	0.7	0.8	0.8	0.8	0.7
血糖値 (mg/dL)	-	-	-	-	95	96	94	94	92	98
体重 (kg)	-	65.0	64.8	66.6	68.4	72.4	73.0	76.8	77.4	76.2

図3 症例3(60歳, 男性)の経過

TC: 総コレステロール, TG: トリグリセリド, HDL C: HDLコレステロール, LDL C: LDLコレステロール, UA: 尿酸, Cr: クレアチニン.

を開始した。血清脂質値については、アトルバスタチンにより血清TC値, LDL C値はコントロールされていたが、ベザフィブラート服用が分2のために服薬コンプライアンスが悪く、食事・運動療法の実行にもむらがあり、血清TG値は大きく変動を認めた。服薬コンプライアンスを良くするために、ベザフィブラート400 mg朝夕食後分2からフェノフィブラート100 mg朝食後分1に変更した。フェノフィブラート100 mg朝食後分1とアトルバスタチン10 mg夕食後分1の併用により服薬コンプライアンスが改善し、血清脂質値とともに血清尿酸値も5.8 mg/dLと低下した。

3. 症例3(図3)

症例3は60歳の男性で、腎機能障害、糖尿病はないが、肥満と高尿酸血症を認めた症例である。

未治療時は血清TC値244 mg/dL, 血清TG値394 mg/dLと高TC血症および高TG血症を合併するb型高脂血症を呈していた。高TC血症に対してプラバスタチン20 mgを投与したが、血清TG値は274 mg/dLと低下が十分でなく、ベザフィブラート400 mgに切り替えたが、血清TC値は279 mg/dLと十分ではなかった。結局、プラバスタチン20 mgにベザフィブラート400 mgを併用した。しかし、血清TC値248 mg/dLと低下が十分でないために、プラバスタチン20 mgをアトルバスタチン10 mgに変更した。ベザフィブラート400 mgとアトルバスタチン10 mgの併用により、血清TC値, LDL C値および血清TG値はほぼコントロールされた。

本例は高尿酸血症を合併しており、アラプリノール

100 mg投与を開始したが、血清尿酸値は8.3 mg/dLと低下が十分でなく、200 mgに増量した。フェノフィブラートは血清TG値低下作用と同時に血清尿酸値低下作用があるため¹⁾、アラプリノールを中止して、ベザフィブラート400 mgをフェノフィブラート100 mgに変更した。フェノフィブラートとアトルバスタチンの併用により、アラプリノール中止後も、血清尿酸値7.4 mg/dLと低値を維持でき、血清脂質値もほぼコントロールされた。

考 察

症例1は軽度の血清Cr値上昇を認めた症例である。フィブラート系薬剤とスタチンの併用を避けるために、スタチンの代わりにコレステリドを用いたが、効果が十分でなく、結局、横紋筋融解症の発症に注意しながらフィブラート系薬剤とスタチンを併用した。本例は高尿酸血症を合併したため、血清尿酸値低下作用のあるフェノフィブラートを用いた。

本症例ではうまくいかなかったが、高TC血症が軽症の場合は、フィブラート系薬剤に陰イオン交換樹脂(コレチスミドなど)を併用することにより、血清TCおよびTGの良好なコントロールを得ることができる場合もあり、特に、腎機能障害例では試してみる価値がある。

米国 National Cholesterol Education Program (NCEP)のAdult Treatment Panel(ATP)のガイド

ラインでは²⁾、高TG血症、低HDL C血症の治療薬としてフィブラート系薬剤とともにニコチン酸を推奨しており、横紋筋融解症を避けるためにスタチンとニコチン酸の併用が考えられる。しかし、ニコチン酸により十分な効果を得るためには高用量が必要であり、日本で発売されているニコチン酸誘導体では不十分である。また、ニコチン酸の高用量投与はほてり感などの副作用が出現し、服薬継続の障害となる。

症例2は薬剤服用のコンプライアンスが悪いことからフィブラート系薬剤としてフェノフィブラートを用いた症例である。フェノフィブラートは1日1回食後投与で良好なコントロールを得ることができ、コンプライアンスの改善が期待できる。スタチンとの併用では、スタチンは夕食後投与が有効であり、同時服用を避けるため、フェノフィブラートは朝食後の投与とした。本症例は肥満、糖尿病、高血圧、高脂血症を合併した動脈硬化の高リスク例であり、食事・運動療法の徹底とともに薬剤の確実な服用が重要である。

症例3は、フィブラート系薬剤とスタチンの併用を避けるために、それぞれの単独投与を試みたが、十分な脂質低下効果が得られず、結局、両者を併用せざるを得なかった症例である。また、高尿酸血症の合併があり、アロプリノールを投与していたが、ベザフィブラートを血清尿酸値低下作用のあるフェノフィブラートに変更することにより、アロプリノールを中止できた症例である。

本稿で示した3例ともに、フィブラート系薬剤とスタチン併用中、薬剤投与の中止を必要とする血清CK値の上昇や筋症状を認めず、横紋筋融解症などの副作用への注意は必要であるが、フィブラート系薬剤とスタチンの併用は安全に行えると考えられる。

スタチンやフィブラート系薬剤を用いている場合、血清CK値はどのくらいの高値で薬剤を中止すべきかの明確な根拠はないが、正常上限の3倍程度である

500 mg/dLを目安にするとの意見が多いようである。検査前日の登山などの過剰運動は、血清CK値を上昇させるので注意を要する。また、血清CK値の高値が甲状腺機能低下症によることがある。

フィブラート系薬剤とスタチンの併用を検討した最近の報告には、411例を対象としてフェノフィブラートとシンバスタチンの併用を報告したThe SAFARI Trial³⁾、56例を対象としてフェノフィブラートとアトルバスタチンの併用を報告したKohらの論文⁴⁾があるが、いずれの報告も併用の有用性と安全性を認めている。

ま と め

フェノフィブラートとスタチンを併用した3症例を提示した。フェノフィブラートは1日1回の投与で良好なコントロールを得ることができ、血清尿酸値の低下効果もあり、スタチンとの併用療法においても有用である。

文 献

- 1) de la Serna G, Cadarso C: Fenofibrate decreases plasma fibrinogen, improves lipid profile, and reduces uricemia. *Clin Pharmacol Ther* 1999; **66**: 166-172.
- 2) Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, et al: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel Guidelines. *Circulation* 2004; **110**: 227-239.
- 3) Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, et al: Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (The SAFARI trial). *Am J Cardiol* 2005; **95**: 462-468.
- 4) Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al: Additive beneficial effects of fenofibrate combined with atorvastatin in the treatment of combined hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**: 1649-1653.