

オメガ-3 脂肪酸エチル (ロトリガ[®]粒状カプセル) の使用経験

菅 原 明¹⁾

大和田 直 樹²⁾

伊 藤 貞 嘉³⁾

要 約

オメガ-3 脂肪酸エチル (ロトリガ[®]粒状カプセル) を 34 例に投与したところ、中性脂肪・LDL-コレステロールの減少傾向ならびに HDL-コレステロールの上昇傾向が認められた。中性脂肪の減少は、2 型糖尿病合併例、BMI 高値例、中性脂肪高値例ほど顕著な傾向が認められた。オメガ-3 脂肪酸エチルは、動脈硬化のリスクを有する症例には今後積極的に使用すべき薬剤であると考えられた。

はじめに

2013 年、わが国でオメガ-3 脂肪酸エチル (ロトリガ[®]粒状カプセル) が上市された。本薬剤は、その常用量 (2 g) 中にイコサペンタエン酸 (EPA) (約 930 mg) に加えてドコサヘキサエン酸 (DHA) (約 750 mg) が含まれている¹⁾ ことが特徴である。オメガ-3 脂肪酸エチルは、その中性脂肪降下作用²⁾ に加えて、血小板凝集抑制作用³⁾ や細胞膜の流動性の促進作用⁴⁾ により、抗動脈硬化作用や抗不整脈作用を招来すると考えられている。これらを裏付ける結果として、オメガ-3 脂肪酸エチル (1 g) を心筋梗塞急性期患者に長期投与した GISSI-Prevenzione⁵⁾ や慢性心不全患者に長期投与した GISSI-HF⁶⁾ にて、有意な総死亡等の減少が認められている。

本稿では、オメガ-3 脂肪酸エチルの我々の使用経験を報告する。

対象および方法

表 1 に示す 34 例を対象とした。うち、男性 (M) 14 例、女性 (F) 20 例であった。年齢は 29 ~ 81 歳 [平均 67.4 ± 12.3 (SD) 歳]、BMI は 18.2 ~ 36.6 [平均 26.1 ± 4.5 (SD): 25 以上 16 例] であった。また、高血圧合併は 31 例に、2 型糖尿病合併は 10 例に認められた。なお、DPP-4 阻害薬は 7 例で、スタチン系薬剤は 21 例で、EPA 製剤 (常用量 1.8 g) は 25 例で、それぞれ投与されていた。

薬剤の追加・(EPA 製剤からの) 変更に関しては、各患者に文書で説明した後、各人から口頭で了解を得た。

常用量オメガ-3 脂肪酸エチルの投与開始前と投与開始後 4 週間目にそれぞれ空腹採血を行い、中性脂肪、LDL-コレステロール (LDL)、HDL-コレステロール (HDL) を測定した。また、2 型糖尿病を合併した 10 例では、空腹時血糖と HbA1c (JDS 値) も併せて測定した。

結 果

表 2 に示されるように、中性脂肪はオメガ-3 脂肪酸エチルの投与開始前に比して投与開始後では

1) 東北大学大学院医学系研究科 分子内分泌学分野

2) 宮城県立がんセンター 糖尿病・内分泌代謝科

3) 東北大学大学院医学系研究科 腎・高血圧・内分泌学分野

表1 対 象

	性別	年齢	BMI	高血圧	糖尿病	DPP-4 阻害薬	スタチン	EPA
1	M	68	23.8	あり	なし	なし	あり	あり
2	F	64	24.6	あり	なし	なし	あり	あり
3	F	29	20.3	なし	なし	なし	あり	なし
4	F	66	29.9	あり	あり	なし	あり	あり
5	F	79	22.1	あり	なし	なし	なし	あり
6	F	78	30.5	あり	なし	なし	あり	あり
7	M	70	23.2	あり	なし	なし	なし	なし
8	M	41	36.6	あり	あり	なし	なし	なし
9	F	43	35.4	あり	あり	なし	あり	なし
10	F	81	27.8	あり	あり	あり	なし	あり
11	F	70	22.3	あり	なし	なし	あり	あり
12	M	75	23.2	あり	なし	なし	なし	あり
13	F	73	18.2	あり	なし	なし	あり	なし
14	M	60	20.6	あり	なし	なし	なし	なし
15	M	44	24.3	なし	なし	なし	なし	なし
16	F	81	21.8	あり	なし	なし	なし	あり
17	F	74	26.2	あり	あり	あり	あり	あり
18	M	69	26.2	あり	あり	あり	なし	あり
19	F	70	31.9	あり	なし	なし	なし	あり
20	M	75	27.7	あり	なし	なし	あり	あり
21	F	70	34.1	あり	あり	あり	あり	あり
22	M	68	24.3	あり	なし	なし	あり	あり
23	F	79	27.2	あり	あり	あり	あり	なし
24	M	72	24.0	あり	なし	なし	あり	あり
25	F	73	21.9	あり	なし	なし	なし	あり
26	M	68	27.2	あり	なし	なし	あり	あり
27	M	65	23.3	あり	なし	なし	なし	あり
28	F	62	25.6	あり	なし	なし	あり	あり
29	M	73	24.3	あり	なし	なし	あり	なし
30	F	74	21.5	なし	なし	なし	あり	あり
31	F	67	29.9	あり	なし	なし	あり	あり
32	F	81	32.6	あり	あり	あり	なし	あり
33	M	54	28.8	あり	あり	あり	あり	あり
34	F	76	24.9	あり	なし	なし	あり	あり

表2 結 果

	中性脂肪		LDL-コレステロール		HDL-コレステロール	
	開始前	開始後	開始前	開始後	開始前	開始後
1	88	82	112	104	48	49
2	67	80	115	126	59	61
3	299	216	184	117	69	52
4	123	122	94	101	63	65
5	86	51	105	103	53	66
6	134	133	131	120	40	40
7	112	89	124	106	60	62
8	274	214	169	146	43	40
9	119	101	81	80	45	47
10	91	65	138	134	29	30
11	116	81	108	91	49	55
12	199	250	84	94	64	61
13	75	79	124	126	66	67
14	62	88	92	92	42	45
15	124	207	176	182	55	52
16	67	75	76	89	55	56
17	203	154	114	118	53	51
18	198	143	104	103	44	45
19	126	139	109	115	43	49
20	166	190	106	93	54	56
21	96	93	85	73	41	44
22	157	119	107	87	48	40
23	106	84	156	105	60	60
24	204	144	78	89	45	55
25	43	59	100	100	65	74
26	150	136	127	133	36	54
27	111	72	80	69	67	65
28	87	155	107	131	56	57
29	127	91	125	127	50	48
30	65	62	110	97	40	41
31	107	93	105	124	66	69
32	99	87	98	98	47	45
33	136	193	131	97	60	54
34	52	52	104	108	68	66

22例で低下が認められ、その平均値は投与開始前 125.6 ± 59.3 (SD) mg/dL から投与開始後 117.6 ± 53.4 (SD) mg/dL と減少傾向が認められた。また、LDL はオメガ-3 脂肪酸エチルの投与開始前に比して投与開始後では17例で低下が認められ、その平均値は投与開始前 113.5 ± 26.9 (SD) mg/dL から投与開始後 108.2 ± 22.4 (SD) mg/dL と減少傾向が認められた。一方で、HDL はオメガ-3 脂肪酸エチルの投与開始前に比して投与開始後では21例で上昇が認められ、その平均値は投与開始前 52.4 ± 10.4 (SD) mg/dL から投与開始後 53.6 ± 10.1 (SD) mg/dL と上昇傾向が認められた。

中性脂肪の推移に関して、以下に示すようにさらなる解析を行った。スタチン系薬剤使用21例にお

いては、オメガ-3 脂肪酸エチルの投与開始前に比して投与開始後では中性脂肪は15例で低下が認められ、その平均値は投与開始前 127.5 ± 57.1 (SD) mg/dL から投与開始後 117.1 ± 45.2 (SD) mg/dL と減少傾向が認められた。一方、常用量 EPA 製剤からオメガ-3 脂肪酸エチルへの切り替え例24例においては、切り替え前に比して切り替え後では中性脂肪は16例で低下が認められ、その平均値は切り替え前 122.0 ± 46.5 (SD) mg/dL から切り替え後 115.5 ± 50.3 (SD) mg/dL と減少傾向が認められた。2型糖尿病合併10例においては、オメガ-3 脂肪酸エチルの投与開始前に比して投与開始後では中性脂肪は9例で低下が認められ、その平均値は投与開始前 144.5 ± 60.6 (SD) mg/dL から投与開始後

125.6 ± 49.5 (SD) mg/dL と減少傾向が認められた。また、BMI が 25 以上の 16 例においては、オメガ-3 脂肪酸エチルの投与開始前に比して投与開始後では中性脂肪は 12 例で低下が認められ、その平均値は投与開始前 138.4 ± 50.4 (SD) mg/dL から投与開始後 131.4 ± 43.2 (SD) mg/dL と減少傾向が認められた。さらに、オメガ-3 脂肪酸エチル投与開始前の中性脂肪が 200 mg/dL を超えていた 4 例では、全例で投与開始後の中性脂肪の低下が認められ、その平均値は投与開始前 245.0 ± 49.0 (SD) mg/dL から投与開始後 182.0 ± 38.3 (SD) mg/dL と有意 ($p < 0.01$) な減少が認められた。

次に、2 型糖尿病合併 10 例において、空腹時血糖と HbA1c (JDS 値) の検討を行った。空腹時血糖値はオメガ-3 脂肪酸エチルの投与開始前に比して投与開始後では 7 例で低下が認められ、その平均値は投与開始前 122.8 ± 26.1 (SD) mg/dL から投与開始後 118.7 ± 16.6 (SD) mg/dL と減少傾向が認められた。一方、HbA1c 値はオメガ-3 脂肪酸エチルの投与開始前に比して投与開始後では 4 例で低下 (3 例で不変) が認められ、その平均値は投与開始前 6.25 ± 0.38 (SD) % (JDS 値) から投与開始後 6.20 ± 0.47 (SD) % (JDS 値) と減少傾向が認められた。

考 察

中性脂肪は、HDL 低下や small dense LDL 増加を介して、LDL とは独立して動脈硬化を促進させる⁷⁾ことが知られている。今回我々は、34 例においてオメガ-3 脂肪酸エチルを追加もしくは EPA 製剤から変更したが、中性脂肪の平均値は低下傾向が認められ、その傾向は 2 型糖尿病患者、肥満患者、高中性脂肪血症患者でより顕著であった。興味深いことに、EPA 製剤から切り替え例 24 例においても、中性脂肪の平均値は低下が認められた。また、オメガ-3 脂肪酸エチル開始前に最も中性脂肪が高値 (299 mg/dL) であった症例 3 を長期フォローしたところ、8 カ月程度かけて正常範囲 (150 mg/dL 未満) 内への低下が認められた (data not shown)。GISSI-Prevenzione⁵⁾でも同様の結果が示されていることから、オメガ-3 脂肪酸エチルは中性脂肪を長期間かけて徐々に低下させるものと考えられた。

中性脂肪以外のオメガ-3 脂肪酸エチルの治療効果の指標としては、血中脂肪酸 4 分画 [EPA, DHA, アラキドン酸 (AA), EPA/AA 比等] の測定が有用である。我々の検討では、オメガ-3 脂肪酸エチルの投与開始前に比して投与開始後では、AA は軽度減少、EPA は著増、DHA は漸増する傾向が見られ、EPA/AA 比は 3 倍前後の増加が認められた (data not shown)。また、興味深いことに、EPA 製剤からの変更例でも (DHA のみならず) EPA の増加が認められた (data not shown) が、1 日 2 回投与から 1 回投与に伴うアドヒアランスの改善が関与している可能性が考えられた。

近年、オメガ-3 脂肪酸が DPP-4 阻害薬の薬効を増強する⁸⁾こと、ならびにインスリン分泌を増加させる⁹⁾ことが報告されている。さらに、オメガ-3 脂肪酸が GPR120 を介してインスリン分泌¹⁰⁾・インスリン抵抗性¹¹⁾を改善させることも報告されていることから、糖尿病に対するオメガ-3 脂肪酸エチルの効果が注目されている。今回我々は、2 型糖尿病合併 10 例における空腹時血糖と HbA1c (JDS 値) をオメガ-3 脂肪酸エチル投与開始前後で比較したところ、両者ともに低下傾向が認められた。投与開始後 4 週間の時点では、HbA1c は 4 例で低下・3 例で不変であったが、長期間のフォローアップにては、6 例で HbA1c の低下傾向が認められた (data not shown) ことから、オメガ-3 脂肪酸エチルは症例によっては 2 型糖尿病にも有効である可能性が示唆された。

オメガ-3 脂肪酸エチルは JELIS 試験¹²⁾にて既に評価の確立した EPA 製剤に比して DHA も含まれており、EPA 製剤に比して優れた効果が期待される。また、EPA 製剤が 1 日 2 回投与であったのに対し、オメガ-3 脂肪酸エチルは 1 回投与であることから、アドヒアランスの向上も期待できる。また、一部の 2 型糖尿病患者に有効である可能性もあることから、オメガ-3 脂肪酸エチルは、高中性脂肪血症の有無にかかわらず、動脈硬化のリスクを有する症例には今後積極的に使用すべき薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 龍野一郎, 齋藤 康: 新規脂質異常症改善薬オメガ-3 脂肪酸エチル (ロトリガ, EPA・DHA 製剤). 日本臨

- 床 **71** (増刊号 3) : 703-708, 2013.
- 2) Wei MY, Jacobson TA: Effects of eicosapentaenoic acid versus docosahexaenoic acid on serum lipids: a systematic review and meta-analysis. *Curr Atheroscler Rep* **13**: 474-483, 2011.
 - 3) 大城康一: 循環器疾患患者における EPA の血小板凝集抑制作用について. *循環 plus* **13** : 7-9, 2013.
 - 4) Pignier C, Revenaz C, Raully-Lestienne I, et al: Direct protective effects of poly-unsaturated fatty acids, DHA and EPA, against activation of cardiac late sodium current: a mechanism for ischemia selectivity. *Basic Res Cardiol* **102**: 553-564, 2007.
 - 5) Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al: Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* **105**: 1897-1903, 2002.
 - 6) GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al: Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **372**: 1223-1230, 2008.
 - 7) Ginsberg HN: Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* **106**: 453-458, 2000.
 - 8) Iwasaki M, Hoshian F, Tsuji T, et al: Predicting efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: Association of glycosylated hemoglobin reduction with serum eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid levels. *J Diabetes Investig* **3**: 464-467, 2012.
 - 9) Morishita M, Tanaka T, Shida T, et al: Usefulness of colon targeted DHA and EPA as novel diabetes medications that promote intrinsic GLP-1 secretion. *J Control Release* **132**: 99-104, 2008.
 - 10) Morgan NG, Dhayal S: G-protein coupled receptors mediating long chain fatty acid signalling in the pancreatic beta-cell. *Biochem Pharmacol* **78**: 1419-1927, 2009.
 - 11) Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, et al: GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell* **142**: 687-698, 2010.
 - 12) Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al: Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* **369**: 1090-1098, 2007.
-