

Ⅲ. FH治療の位置付け

2. プロブコール

地方独立行政法人りんくう総合医療センター
院長
大阪大学大学院循環器内科学・総合地域医療
学寄附講座 特任教授
山下 静也

[Summary]

プロブコールは古くから、広く脂質異常症(高脂血症)患者に対して投与されており、その特徴はLDLコレステロール(LDL-C)低下作用に加えて、強力な抗酸化作用、抗動脈硬化作用を併せもつ点できわめてユニークな薬剤である。特に、従来非常に治療抵抗性であるLDL受容体を欠損する家族性高コレステロール血症(FH)のホモ接合体においても、LDL-Cの低下と結節性黄色腫やアキレス腱黄色腫の著明な退縮が報告されており、粥状動脈硬化進展や経皮的冠動脈インターベンション(PCI)術後の再狭窄抑制効果もある。プロブコールはHDLコレステロール(HDL-C)を特徴的に減少させるが、それは粥状動脈硬化の進展とは関連せず、コレステロールエステル転送蛋白(CETP)や肝臓のスカルベンジャー受容体クラスBタイプI(SR-BI)などの発現増加を介して、コレステロール逆転送系を活性化させる結果とも考えられる。HDL-Cの低下にもかかわらず、最近、プロブコールの心血管イベントの強い再発抑制作用が後ろ向き研究で示されてきており、古くに開発された薬ではあるが、効果的には斬新な薬剤である。

Key Words:

プロブコール □抗酸化作用 □LDL □HDL □黄色腫 □
コレステロール逆転送系

はじめに

プロブコール(図①)は食品の酸化防止剤として使用されている butylated hydroxytoluene (BHT)が2つ結合した化学構造を有する。プロブコールはLDL-C低下作用に加えて、強力な抗酸化作用、抗動脈硬化作用、黄色腫の退縮作用を有する点が特徴的である。プロブコールはタイヤのゴムの酸化防止剤として開発されたが、動物への投与実験でコレステロール低下効果が証明され、そののちの高LDL-C血症の治療薬としての開発が始まった。プロブコールは、従来非常に治療抵抗性であるLDL受容体を欠損するFHホモ接合体のLDL-Cを低下させるだけでなく、結節性黄色腫やアキレス腱黄色腫を著明に退縮させることをわれわれのグループが報告した¹⁾。

そののちの基礎研究・臨床研究の結果、プロブコールは抗酸化作用を中心とした薬理作用、脂質異常症に対する臨床効果、動脈硬化症の防御・退縮作用などを有することが明らかになっているが²⁾、HDL-Cを低下させることも特徴的である。しかしながら、HDL-Cの低下にもかかわらず、プロブコールの心血管イベントの強い再発抑制作用が最近の後ろ向き研究で示されてきた^{3, 4)}。本稿ではプロブコール投与の臨床的意義に関する最新知見を紹介する。さらに、プロブコールのアナログであるサクシノブコール(図②)が海外で開発中であったが、その大規模試験の結果も発表さ