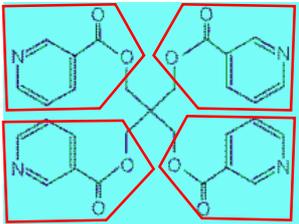
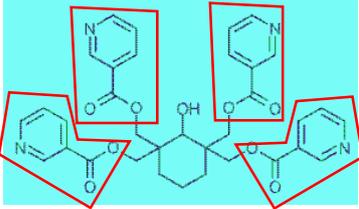
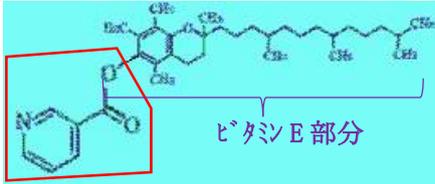


ニコチン酸放出マシン

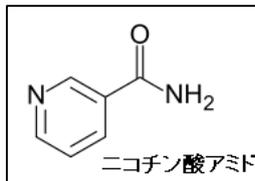
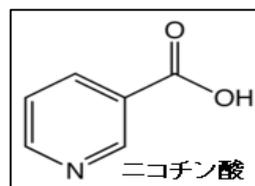
本ニュース 446 号関連の話題になります。血清中性脂肪の低下薬としてはフィブラート系薬が第1 選択薬でニコチン酸誘導体の脂質異常症への処方例はあまり目にしなくなった印象もありますが…

1) ニコチン酸誘導体の種類

現在、医療用で利用されているニコチン酸誘導体は次の3種類があります。

一般名	先発薬名	適応症	構造式
ニセリトロール	ペリシット錠	<ul style="list-style-type: none"> 高脂血症改善 末梢循環障害の改善 	
ニコモール	コレキサミン錠	<ul style="list-style-type: none"> 高脂血症 末梢血行障害の改善 	
トコフェロールニコチン酸エステル	ユベラNカプセル	<ul style="list-style-type: none"> 高脂血症 高血圧の随伴症状 末梢循環障害 	

構造式からニセリトロールとニコモールはニコチン酸(右図)を4つも抱え込んだエステル結合(赤枠部分)をした形になっており、まるでニコチン酸放出マシンのようです。トコフェロールニコチン酸エステルは文字どおりニコチン酸とトコフェロール(ビタミンE)がエステル結合をした形です。各薬剤とも代謝されニコチン酸およびさらにニコチン酸アミド、その他の構造体に変化していきますが、どうも各構造自体が血中の中性脂肪減少に役立つのではなく、加水分解されて出てきたニコチン酸およびその代謝物のニコチン酸アミド(右図)が脂質代謝改善に作用しているようです。ペリシット®錠のインタビューフォーム概要欄では「ニコチン酸に抗高脂血症作用が1955年には報告されていた」との記載があり、ニコチン酸自体に高脂血症(現、脂質異常症)を改善する作用があったことが分かりますし、ニセリトロール自体が「ニコチン酸へ徐々に変化するプロドラッグ」との記載もあります。



2) ナイアシンとしての適応と薬理作用

ニコチン酸およびニコチン酸アミドは総称してナイアシンと呼ばれるビタミンB群の1つになります。登録販売者用テキストでは「皮膚や粘膜の機能を維持することを助ける」とあり、また医療用のニ

コチン酸アミドには散剤があり「ニコチン酸欠乏症として口内炎、舌炎、皮膚炎、失神、メニエル症候群、末梢循環障害、耳鳴、難聴」などに適応を持っています。しかし脂質異常に関する適応が無い点が前述した「ニコチン酸に抗高脂血症作用あり」の記述が本当だろうか？という疑いを誘います。

生化学的な観点からはナイアシンはNADH(ニコチンアミド・アデニンジヌクレオチド)やNADPH(ニコチンアミド・アデニンジヌクレオチリン酸)の構造の一部に含まれており、体内でのいくつもの酸化還元に関与する酵素の補酵素として作用します。前述した適応症に対する作用機序の中にはニコチン酸欠乏で抑制されていた酸化還元反応の復活が関与しているかもしれません。糖質代謝への関与が多いですが、その他に「脂肪酸のβ酸化の反応の一部にも利用」されていますので、脂質異常症に対して何らかの酸化還元反応の改善が関与するのではないかと考えられます。ニコチン酸誘導体の薬理作用は「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版」では「①脂肪細胞のホルモン感受性リパーゼ(HSL)の活性化を抑制し脂肪細胞内での中性脂肪分解を抑制し遊離脂肪酸の肝臓への流入を減少させることで肝臓でのVLDL(中性脂肪含有率が高い)合成・放出を抑制させ、結果として血中の中性脂肪(TG)値を下げる、②HDL合成に必要な蛋白質の異化を抑制して血中のHDLを上げる」という機序で説明されています。

ちなみに①でいうホルモン感受性リパーゼとは脂肪細胞にあるβ3受容体にアドレナリンやノルアドレナリンが作用して活性化されるリパーゼという意味になります。

3) ナイアシン受容体の存在

前記のような作用機序が想定されていますが、まだまだ詳細は不明だということでナイアシンの脂質異常への作用を研究しているグループが結構あるようです。その中で「**ナイアシン受容体(GPR109A)**」という用語を見つけました。脂肪細胞にはアドレナリンのβ3受容体以外にも多くの受容体が存在していますが、その中にナイアシン専用の受容体も存在しているということです。そしてG蛋白共役型受容体であるナイアシン受容体をナイアシンが刺激すると中性脂肪の分解抑制が起こり、まさにニコチン酸誘導体の作用機序①のような現象が起こるとされています(PMID:33550969 等)。これだけでは説明がつかないので他の機構も考える余地ありとする他論文がある一方でナイアシン受容体を刺激する薬を開発する動きもあるようです。ここではこれ以上深入りせず今後の動向を見守りたいと思いますが、フィブラート系薬を超える血清中性脂肪値の減少は期待できないような予感だけはします。

4) 3 製剤のうち、どれが最も効果が出るのか

ニコチン酸誘導体制剤の効果が単純に薬剤自体に含まれる「**ニコチン酸の数**」だけで決まるとしたら前述の3剤はどれが最もニコチン酸の数多くて効果が期待できるのでしょうか？1日最大用量を投与した時のニコチン酸のmol数を計算してみます(下表；参考値としてニコチン酸アミド製剤も併記)。

一般名	分子量	含有ニコチン酸数	1日最大用量	ニコチン酸1日最大mol数
ニセリトロール	556.52	4個	750mg	5.4mmol
ニコモール	640.64	4個	600~1200mg	7.5mmol
トコフェロールニコチン酸エステル	535.8	1個	300~600mg	1.1mmol
ニコチン酸アミド	122.12	1個	25~200mg	1.6mmol

以上のようにニコモールの最大投与量の時が最もニコチン酸投与数が多くなり、ニコモールに軍配が上がりそうですが、1日600mgにするとニセリトロールを下回り、トコフェロールニコチン酸エステルもトコフェロールがどこまで効果に関与するかが未知のため、臨床効果をニコチン酸数だけで予測するのは難しいという結論になりそうです。ただニコチン酸アミド製品はニコチン酸数がニコモールの2割程度なので恐らく脂質代謝異常対応濃度には達しないためその適応が無いのかもしれませんが。(終わり)