

要注意、エゼチミブとワルファリンの薬物相互作用

2015/2/25

心房細動に合併する心原性脳塞栓は寝たきり老人の主要原因となるなど、超高齢化社会を迎えたわが国では喫緊の課題となっている。その予防に使用されるワルファリンは、VitK依存性凝固因子II、VII、IX、Xの活性化を抑制することにより抗凝固作用を示す。VitKは脂溶性ビタミンであり体内で合成することができず、生体内のVitKレベルは食事性に摂取されるVitKに正比例する。このため、ワルファリン服用中の患者はクロレラ、ホウレンソウ、納豆などのVitKを多く含む食事が制限される。ところが驚くことに腸からVitKを吸収する機序は今まで分かっていなかった。

今回取り上げる東京大学医学部薬剤部からの論文では、腸からのVitK吸収はコレステロールトランスポーターのNieman-Pick C1-like 1 (NPC1L1) により行われることが、初めて明らかとなった。

論文

NPC1L1は腸からのVitK吸収の主要制御因子であり、warfarin治療の修飾因子である

NPC1L1 is a key regulator of intestinal vitamin K absorption and a modulator of warfarin therapy

T Takada et al.

[Science Translational Medicine 2015;7:275ra23](#)

ワルファリン作用は、併用薬の影響をしばしば受けることも特徴の1つである。NPC1L1は脂質異常症治療薬エゼチミブ（商品名ゼチーア）の標的分子であり、本論文ではワルファリン服用者でエゼチミブを併用すると、肝臓でのVitKレベルが低下しワルファリン作用が増強することも示された。

●腸からのVitK吸収はNPC1L1依存的

筆者らは、NPC1L1がVitKと同じ脂溶性ビタミンのVitEの腸でのトランスポーターであること、VitK吸収がNPC1L1発現が豊富な上部小腸で主に行われることから、NPC1LをVitK取り込み経路の候補として*in vitro*および*in vivo*での検討を行っ

た。図1は*in vitro*の検討であり、NPC1L1を発現させた小腸上皮細胞ではVitKの吸収が著しく増加しており（図1上）、これはNPC1L1阻害薬エゼチミブで抑制された（図1下）。

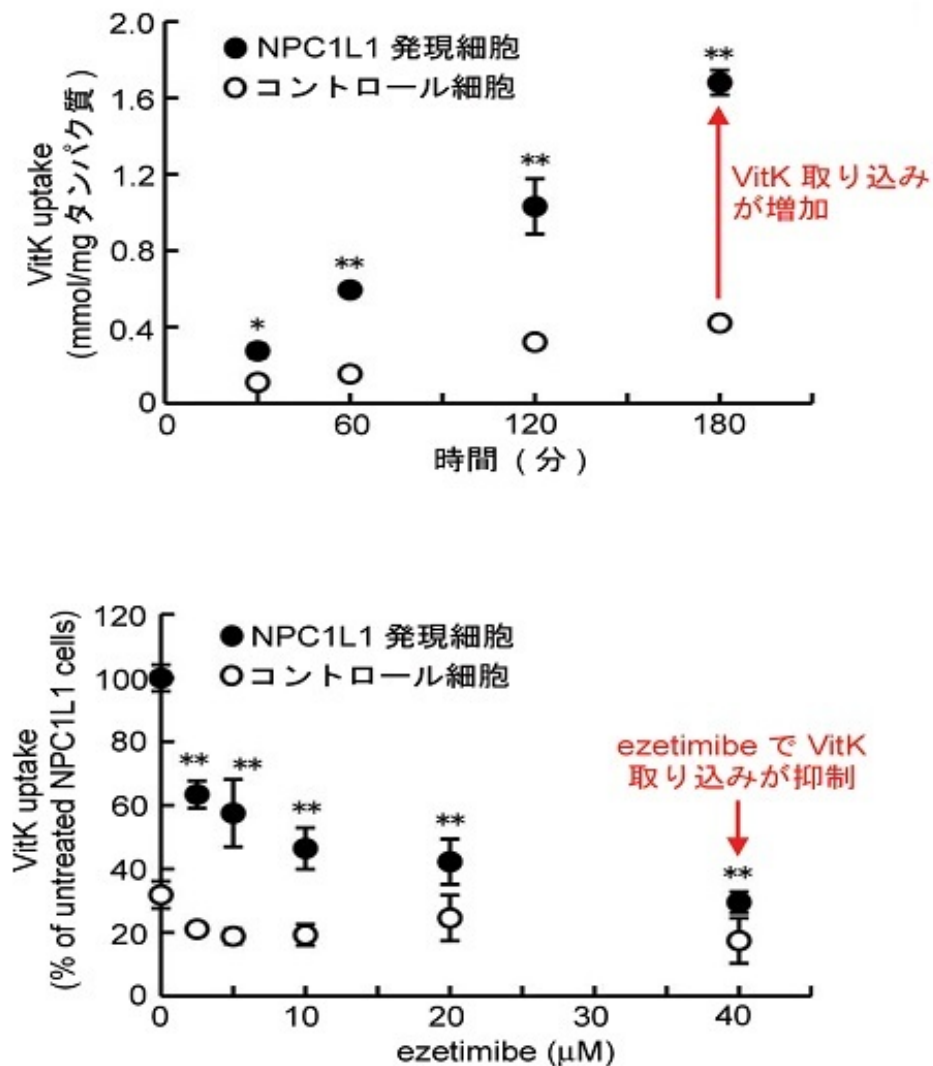


図1 *in vitro*の細胞レベルでの検討

上；NPC1L1発現細胞によるVitK取り込み増加

下；エゼチミブによるVitK取り込みの抑制

図2は*in vivo*の検討であり、野生型マウスにエゼチミブを投与する投与量に対する血漿・肝臓VitK量の割合が有意に低下している。一方、NPC1L1 KOマウスでは投与量に対する血漿・肝臓VitK量が野生型に比べて著しく少なく、エゼチミブによって有意な低下がみられていない。

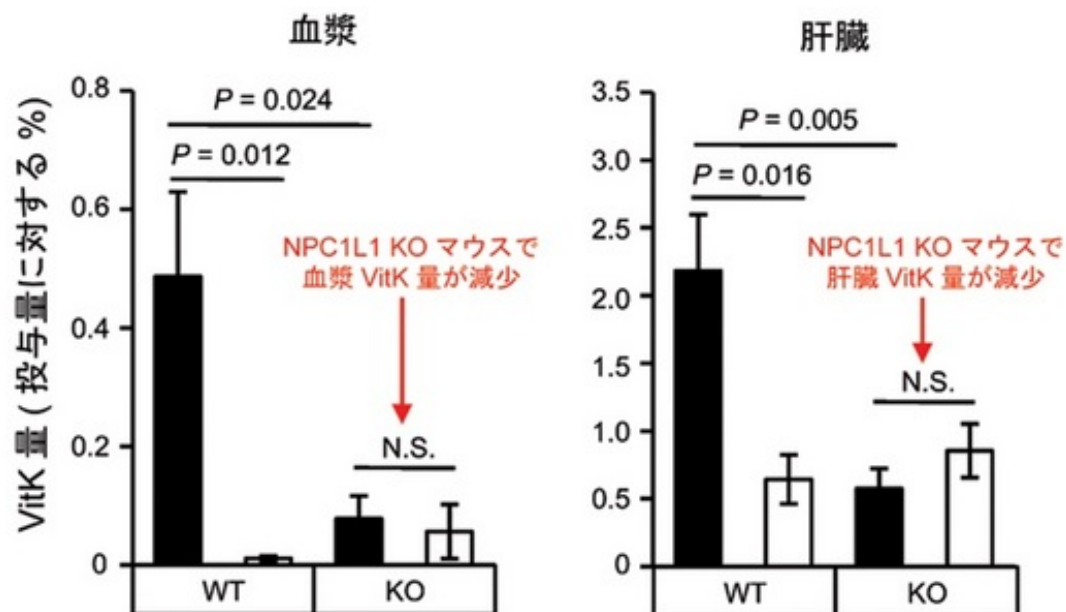


図2 *In vivo*のマウス個体での検討

以上の*in vitro*および*in vivo*両方の検討から、腸からのVitK吸収はNPC1L1依存性に行われることが証明されたと考えられる。

●ワルファリンとエゼチミブの薬物相互作用

筆者らは次にワルファリンとエゼチミブの薬物相互作用をラットとヒトの両方で検討している。図3はラットでの検討であり、ワルファリンとエゼチミブを併用するワルファリンの血中濃度は影響を受けないが（図3B）、VitK濃度は低下しプロトロンビン時間（PT）は延長した（図3A、3C）。これより、腸からのVitK吸収を抑制することにより肝臓でのVitK濃度が低下し、ワルファリン作用が増強したと考えられる（図3D）。

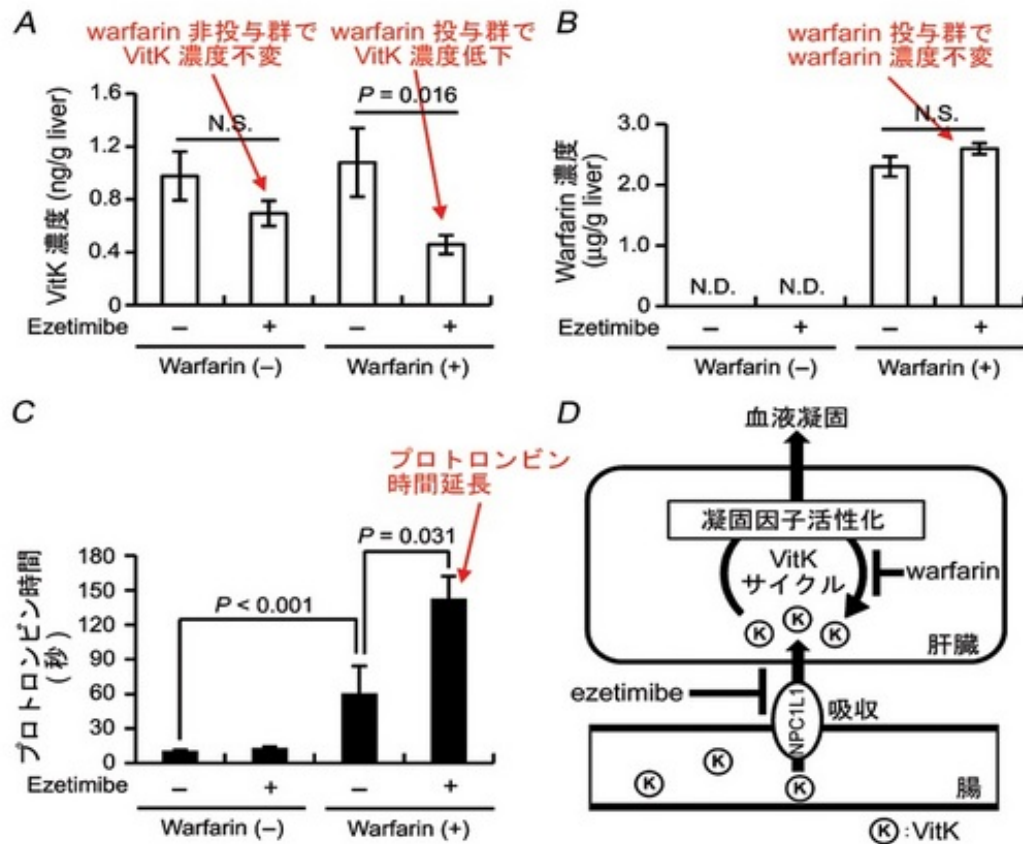


図3. マウス個体での薬物相互作用の検討

A ; ワルファリン投与群でのみエゼチミブで肝臓VitK濃度が減少。

B ; エゼチミブ投与はワルファリン濃度には影響しない。

C ; ワルファリン投与群でのエゼチミブでプロトロンビン時間が延長。

D ; ワルファリンとエゼチミブ相互作用のシェーマ。エゼチミブによりVitK吸収、ひいては肝臓でのVitK量を減らすことによりワルファリン作用が増強。

図4ではヒトで、retrospectiveにワルファリン非服用者・ワルファリン服用者でエゼチミブ前後のPT-INRを比較している。ワルファリン服用者（図4右）でエゼチミブ投与後に85%以上でPT-INRが延長した。PT-INRがエゼチミブ投与前は至適範囲であった3人でエゼチミブ投与後PT-INRが3以上となっている。

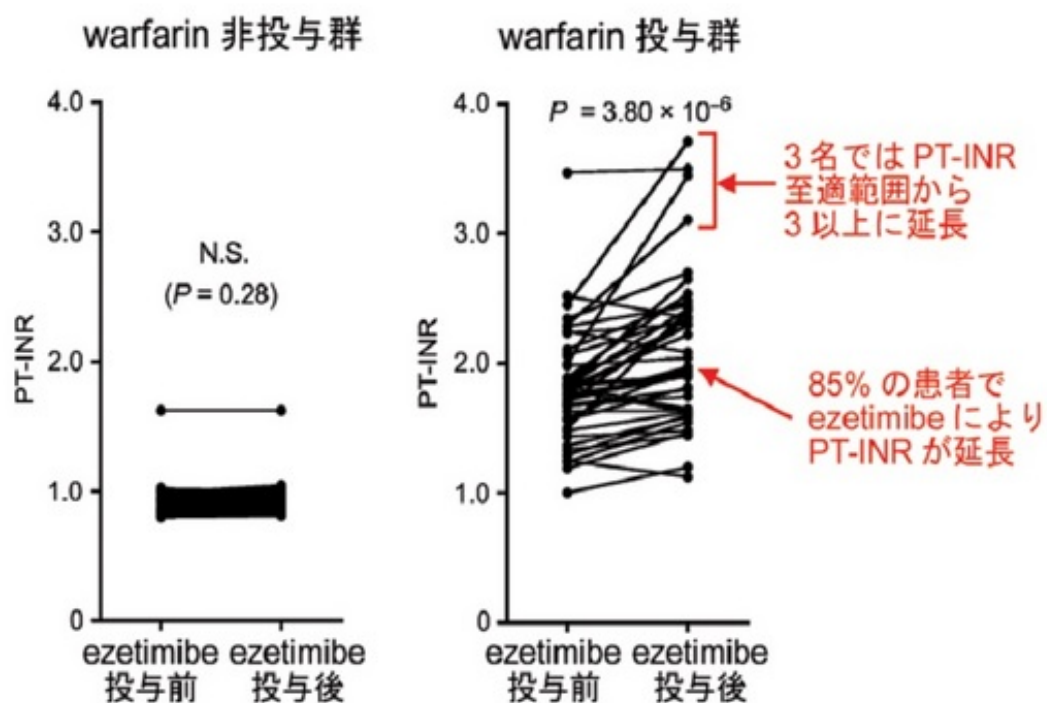


図4 ヒトでのワルファリンとエゼチミブの薬物相互作用

●まとめ

以上の結果から、次の2つの結論が導き出された。

- ✓腸からのVitKの吸収にはコレステロール吸収に使われるNPC1L1が利用される。
- ✓ワルファリンとNPC1L1阻害薬エゼチミブは薬物相互作用を示し、ワルファリン投与患者にエゼチミブを投与するとワルファリン作用が増強する。