

血液透析患者におけるニセリトロール服用時の 血中ニコチン酸濃度

雜賀保至* 児玉直也 木村圭吾 藤井良一
大谷晴久** 宗正敏 味村啓司
前田孝夫 湯川進

Plasma nicotinic acid levels in hemodialysis patients after the administration of nericitrol

Yasushi SAIKA*, Naoya KODAMA, Keigo KIMURA, Ryouichi FUJII, Haruhisa OHTANI**,
Masatoshi MUNE, Keiji MIMURA, Takao MAEDA, and Susumu YUKAWA

* Department of Internal Medicine, Ryoushukai Fujii Hospital, Osaka,

** The Third Department of Internal Medicine, Wakayama Medical College, Wakayama, Japan

Lp(a) has recently begun to attract attention as a risk factor of atherosclerotic disease, especially of ischemic heart disease.

The Lp(a) concentration in the serum was shown to be important for chronic hemodialysis patients who have high mortality due to cardiovascular disease. Nicotinic acid derivatives, which are recognized for their capacity to lower the serum Lp(a) concentration, are effective against a high Lp(a) concentration in hemodialysis patients.

In this study, nericitrol which is a nicotinic acid derivative was tested on hemodialysis patients and healthy controls by investigating the serum nicotinic acid level. Serum nicotinic acid concentration was also measured by the severity of renal dysfunction of patients untreated by nericitrol.

The blood nicotinic acid concentration in healthy controls ($n=4$) was changed after 2hrs by the administration of nericitrol from 9.8 ± 1.4 ng/ml to 192.7 ± 23.1 ng/ml then slowly decreased. Chronic hemodialysis patients who take nericitrol every day showed the highest nicotinic acid serum concentration (500~1,000 ng/ml) on the day without hemodialysis and the serum level decreased with dialysis for 4hrs to 25~80%.

There was no significant difference in the nicotinic acid level in the serum between healthy controls ($n=10$), chronic glomerulonephritis patients ($n=7$), chronic renal failure patients ($n=8$) and chronic hemodialysis patients ($n=17$). Lp(a) concentration in the serum, however, was increased with greater severity of renal dysfunction. The side effect was not observed in any cases administered nericitrol.

These data suggest nicotinate derivatives are effective for hemodialysis patients. High nicotinic acid level in the serum after treatment with nericitrol was lowered by dialysis. It is plausible that the nicotinate level in patients without nericitrol treatment did not influence the Lp(a) concentration, because there was no increase in the nicotinate level of the serum even if the patients had renal dysfunction.

Jpn J Nephrol 1999; 41: 430-435.

Key words: blood nicotinic acid concentration, hemodialysis, variable renal diseases, nericitrol

はじめに

近年、透析患者の死因は虚血性心疾患を含む心血管障害

が多くを占めていることより、今後の透析医療には動脈硬化対策による心血管病変の予防が大きな課題となろうと思われる¹⁾。

Lipoprotein(a) [Lp(a)]はLDLの遺伝的変異として報告されたが²⁾、今日、動脈硬化の独立した危険因子として注目されている³⁾。このLp(a)は内包するアポ蛋白(a) [apo(a)]がプラスミノーゲンとの構造上の相同性を有することから、線溶系の阻害因子としての可能性が報告され⁴⁾、これが動脈硬化進展に関与するのではないかとして注目を浴びている。現に、高Lp(a)血症を呈する患者において、動脈硬化性疾患の発症が高頻度に認められる^{5,6)}。この高Lp(a)血症に対して、ニコチン酸製剤が有効であると報告されている^{7,8)}。

われわれも、これまでに高Lp(a)血症透析患者に対しニコチン酸製剤であるニセリトロール(ペリシット[®])を投与し、血清Lp(a)濃度が低下することを報告してきた。今回、血液透析患者におけるニセリトロール服用時の血中ニコチン酸濃度の経時的推移を健常者と比較し検討した。また、ニセリトロール未服用時における血中ニコチン酸濃度と腎機能障害の程度との関連についても検討した。

対象と方法

1. 研究 1

ニセリトロール服用後の血中ニコチン酸濃度の推移を健常者と血液透析患者において検討した。

対象は健常者4例と血液透析患者4例。血液透析患者は全例週3回の透析を受けている入院患者で、ニセリトロールを1日2回(朝食、夕食後)、1回当たり250mgを連日服用していた。なお、他のニコチン酸製剤の服薬はされていない。

方法は、健常者においては朝食(軽食)摂取1時間後にニセリトロール250mgを服用し、服用前、服用後1, 2, 4, 6時間後に血中ニコチン酸濃度を測定した。血液透析患者では、連続する透析日および非透析日の2日間で、Fig. 1に示すスケジュールに沿って採血を実施し、血中ニコチン酸濃度を測定した。薬剤服用方法は透析日では透析1時間前(朝食または昼食後)と夕食後にニセリトロールを各250mg服用した。非透析日も透析日と同じスケジュールで同量のニセリトロールを服用した。調査日以外は全例、朝食および夕食後にニセリトロールを服薬していたため、午前透析の患者と午後透析の患者では、調査開始時点におけるニセリトロール服薬間隔に差があり、午前透析の患者では調査開始時直前の服薬間隔は約12時間となるのに比較し、午後透析の患者では約17時間となっていた。

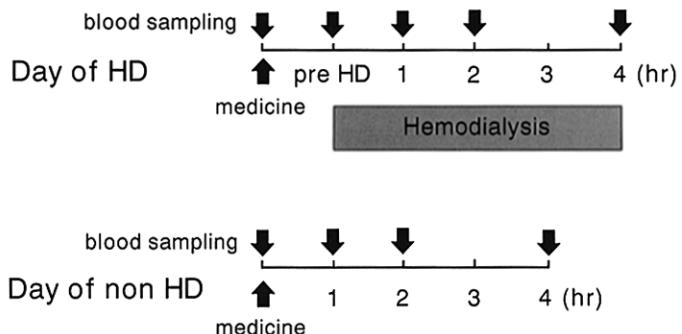


Fig. 1. Scheme of the blood sampling schedule
HD : hemodialysis

2. 研究 2

健常者、慢性腎炎患者、保存期慢性腎不全患者、血液透析患者と4群に分けニセリトロール未服用時の血中ニコチン酸濃度と各種血清脂質濃度を比較検討した。なお、食事摂取と血中ニコチン酸濃度の関係を明らかにする目的で、食事摂取時間は特定せず、各人の最終食事摂取から採血までの時間(食後経過時間)を調査し、血中ニコチン酸濃度との関係を比較検討した。

対象は、健常者10例、慢性腎炎患者7例、保存期慢性腎不全患者8例、血液透析患者17例であった。

方法は、ニコチン酸製剤未服用者において食後経過時間を調査のうえ、血中ニコチン酸濃度を測定した。また、同時に血清中Lp(a)濃度、TC、HDL-C濃度を測定し、ニコチン酸濃度との関係を比較検討した。

[血液処理方法および血中ニコチン酸の定量法]

血液は、採取後早急に遠心分離(4°C, 3,000 rpm, 10分)をし、血清を分取し、定量操作まで-80°Cにて凍結保存した。ニコチン酸は室温の血液中ではニコチン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼにより代謝されるため、分取した血液は遠心分離まで氷水中にて保存し、かつ採血から凍結保存までの血液処理を30分以内に行った。

血中ニコチン酸の定量は、内部標準物質にd4-ニコチン酸を用い、除蛋白および除脂質後、ガスクロマトグラム-質量分析計にて行った(定量限界: 10 ng/ml)。

[統計解析]

統計学的検定は、服用前後で対応のあるt検定を用い、有意水準は両側5%(p<0.05)とし、すべての結果は平均±標準誤差として表示した。

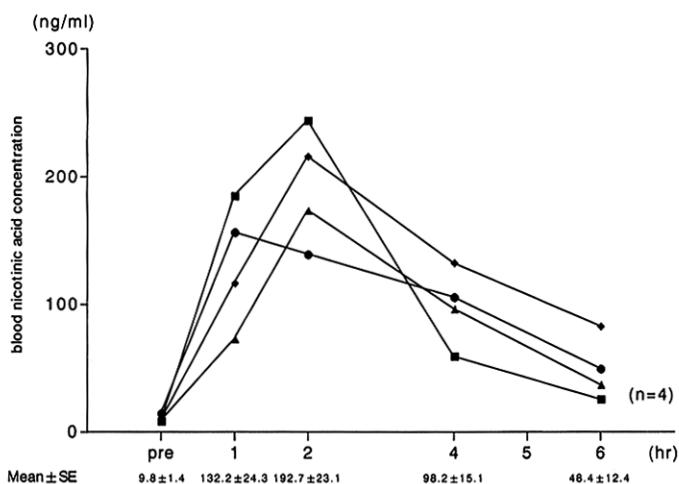


Fig. 2. Blood nicotinic acid concentrations after oral administration of niseritrol to healthy subjects (dose : niseritrol 250 mg/body)

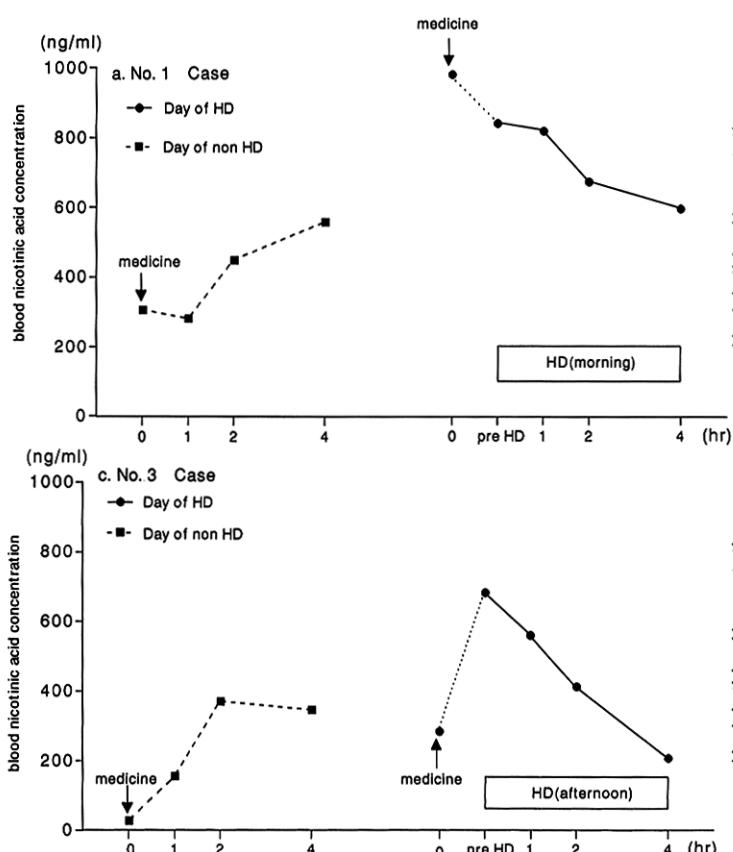
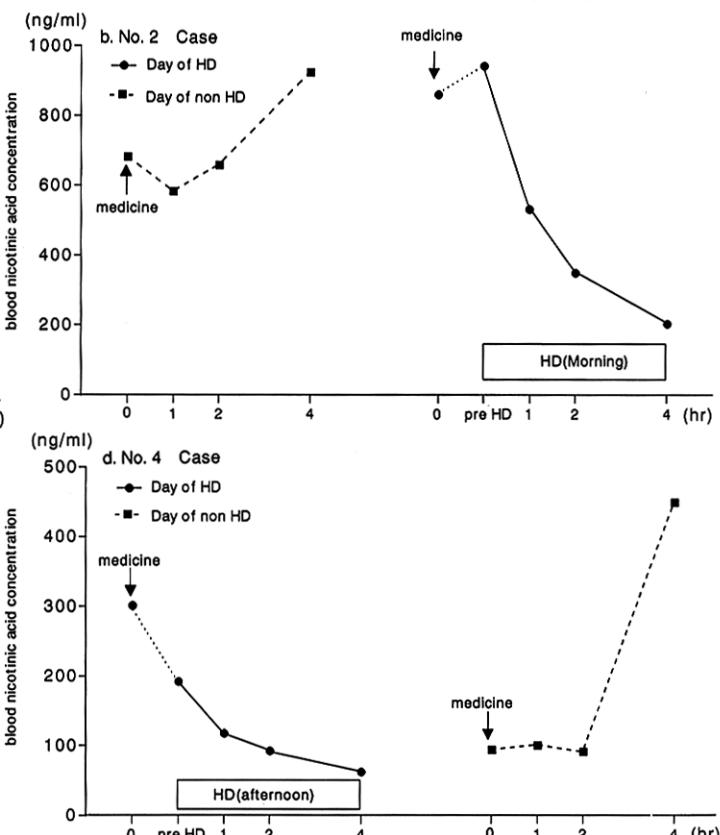


Fig. 3. Blood nicotinic acid concentration after administration of niseritrol to hemodialysis patients
HD : hemodialysis, dose : niseritrol 250 mg × 2/day/body



結果

1. 研究 1

1) 健常者におけるニセリトロール服用後の血中ニコチン酸濃度の推移

健常者におけるニセリトロール服用後の血中ニコチン酸濃度の推移を Fig. 2 に示した。血中ニコチン酸濃度は、服用後 1.8 ± 0.3 hr に最高濃度 ($C_{max} : 197.0 \pm 19.9$ ng/ml) に到達し、その後半減期 2.4 ± 0.4 hr で消失した。 $AUC_{0-\infty}$ は

845 ± 103 ng · hr/ml であった。

2) 血液透析患者における血中ニコチン酸濃度の推移

Fig. 3 に血液透析患者における血中ニコチン酸濃度の推移を示した。症例 No 1~4 とも非透析日のニセリトロール服用により、健常者に比べニコチン酸濃度の上昇が認められた。また、透析日においては透析開始後、ニセリトロール服用にもかかわらずニコチン酸血中濃度の低下が認められ、透析によりニコチン酸が除去されることが確認された。また、非透析日、透析日の順での調査となった症例

Table. Comparison of blood nicotinic acid in various renal diseases

	healthy subjects (A)	chronic nephritis (B)	chronic renal failure (C)	hemodialysis (D)
numbers	10	7	8	17
age	60.9±4.9	48.0±5.3	59.1±4.6	58.2±2.2
nicotinic acid	15.2±4.3	9.1±1.5	11.8±2.1	13.9±1.5
Lp(a)	13.7±3.4	17.2±5.2	18.4±4.5	20.9±5.4
TC	192.0±10.6	174.6±11.4	165.4±12.6	179.4±9.7
HDL-C	46.9±5.8	43.7±3.6	38.5±3.0	34.5±2.5
serum creatinine [#]	0.9±0.1	1.03±0.16	5.88±1.19	10.6±0.59

: A vs B : NS, A vs C : p<0.01, A vs D : p<0.01, B vs C : p<0.05, B vs D : p<0.01,
C vs D : p<0.01, Mean±SE

No 1~3においては、透析日の服用開始時の値が前日の非透析日での服用開始時の値より高値を示した。服薬間隔との関連では、服薬間隔が約17時間となる午後透析の症例No 3で試験開始時となる非透析時の服薬開始時の値が低値になっていた。それに比べ、服薬間隔が12時間となる午前透析の症例No 1, 2は、試験開始時で300~700 ng/mlを示しており、服薬間隔により血中濃度に差が見られた。透析間隔については4例とも週3回であり、比較検討はできなかった。

なお、ニセリトロール服用による副作用は認められなかった。

2. 研究2

Tableにニセリトロール未服用時における腎機能別各群間の血中ニコチン酸濃度の比較結果を示したが、血中ニコチン酸濃度は各群間で有意な差は見られず、腎機能低下による影響は見られなかった。血清Lp(a)濃度については血清クレアチニン濃度と同様、健常者、慢性腎炎、保存期慢性腎不全、血液透析患者の順で高値となつたが、有意差は認められなかった。また、血清Lp(a)濃度、TC、HDL-Cと血中ニコチン酸濃度との相関はいずれも認められなかつた。Fig. 4に食後経過時間別の血中ニコチン酸濃度を示す。その結果、食後経過時間とニコチン酸濃度は有意な関係を認めず、血中ニコチン酸濃度への食事の影響は少ないことが示唆された。

考 察

近年、高Lp(a)血症が虚血性心疾患のリスクファクターとして注目をあびているが、血液透析患者の心血管障害においてもその関与が指摘されている^{9,10}。血清Lp(a)濃度については、抗高脂血症剤の中でニコチン酸製剤が唯一低

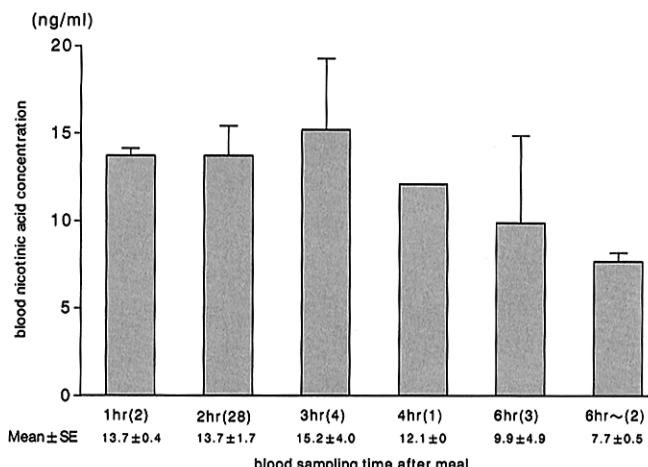


Fig. 4. Influence of the meal on blood nicotinic acid concentration
() : numbers

下作用を示すと報告されているが^{5,6,11,12}、われわれも高Lp(a)血症の透析患者に対しニコチン酸製剤を投与し血清Lp(a)濃度の有意な低下を報告してきた¹³。

これまで、ニコチン酸製剤は非透析患者において虚血性心疾患の予防効果が確認されている。すなわち、Coronary Drug Project(CDP)では心筋梗塞患者8,341例の男性を対象に2次予防効果を検討し、非致死性心筋梗塞の再発が有意に抑制されたことが報告されている¹⁴。このほか、A-C bypass術後例ではBlankenhornら¹⁵により、PTCA術後症例では水谷ら¹⁶により、冠動脈の平均狭窄率の減少が報告されている。また、心電図のST低下に対してはOlssonら¹⁷によりその改善効果が報告されている。このようにニコチン酸製剤は虚血性心疾患患者での動脈硬化の進展防止もしくは改善作用を有することが報告されている。

血液透析患者におけるニセリトロールの有効性と安全性

については、脂質改善作用に加え、血清 Lp(a) 濃度低下作用も得られるとの報告^{12,13,18)}がなされているものの、ニセリトロール服用による血中ニコチン酸濃度について検討した報告はない。そこで今回、血液透析患者でのニセリトロール服用による血中ニコチン酸濃度の推移を透析との関連を含めて検討した。

血液透析患者におけるニセリトロール服用後の血中ニコチン酸濃度は、健常人の最高血中濃度に対し約 2~4 倍以上昇するが、透析により消失することを確認した。また、服用により副作用は認められなかった。ラット¹⁹⁾およびヒト²⁰⁾にニセリトロールを投与した時の血中存在型であるニコチン酸は、ニコチヌル酸、ニコチン酸アミドなどへの代謝により消失し、ニコチン酸の尿中排泄率は投与量の 5%未満であることが報告されている。これらのことから、ニセリトロール服用時の透析患者における血中ニコチン酸濃度の上昇は、腎機能低下の影響によりニコチン酸の代謝クリアランスが低下したためと考えられた。また、ニセリトロール未服用の状態では、血中ニコチン酸濃度は 10~15 ng/ml であり、ニセリトロール服薬時の血中ニコチン酸濃度は 100 ng/ml 以上である。ニセリトロール投与は血中ニコチン酸濃度に対し、食事などによる日内変動をはるかに上回る影響を及ぼすことが明らかになった。

今回の試験では、1 回 250 mg、1 日 2 回投与で副作用もなく、臨床上問題は認められなかった。血中ニコチン酸濃度は非透析日に最高となったが、高脂血症治療に用いる場合、このような高濃度は必要ないと思われるため、血液透析患者ではさらに用量を減量してもよいと思われた。また、服薬間隔が長くなることにより血中濃度の上昇抑制が認められたため、血液透析患者での最高血中濃度の上昇を抑えるためには、1 回量を下げることとともに通常の投与間隔よりも長い服薬間隔とすることが考えられた。しかし、今回は症例数が少なく、さらに症例数を増やして検討する必要があると思われた。

次に、腎疾患患者においてニセリトロール未服用時の血清 Lp(a) 濃度と血中ニコチン酸濃度の関係を検討した。腎機能低下の程度は血清クレアチニン値で表示しており、健常者、慢性腎炎、保存期慢性腎不全、血液透析患者の順に有意に高値となっており、血清 Lp(a) 濃度もこれに伴い高値をとる傾向にあった。一方、血中ニコチン酸濃度については腎機能の程度にかかわらず各群での有意な濃度差は見られなかった。このことより、ニセリトロール未服用時においては、腎機能低下に伴う血清 Lp(a) 濃度の上昇には血中ニコチン酸濃度は関与していないと考えられ、ニコチン

酸が血清 Lp(a) 濃度低下に関与するにはニセリトロール服用に伴う高濃度の血中ニコチン酸濃度が必要であることが示唆された。

血中ニコチン酸濃度への食事の影響については、ニセリトロール未服用患者で食後経過時間と血中濃度の関係を検討した結果、血中ニコチン酸濃度への食事の影響は少ないことが明らかになった。

以上、血液透析患者においてはニセリトロール服用時の高濃度の血中ニコチン酸は血液透析にて十分に除去されることがわかった。ニセリトロール未服用時の血中ニコチン酸濃度および血清 Lp(a) 濃度について検討したところ、血中ニコチン酸濃度は食事の影響を受けにくく食後も低値であり、また腎機能が低下しても血中ニコチン酸濃度は上昇しないため、未服用時の血中ニコチン酸は血清 Lp(a) 濃度に影響しないものと考えられた。

文 献

- Rostand SG, Brunzell JD, Cannon R. Cardiovascular complications in renal failure(ed). J Am Soc Nephrol 1991; 2: 1053-1062.
- Berg K. A new serum type system in man the Lp system. Acta Path 1963; 59: 369-382.
- Rosengren A, Wihelmsen L, Eriksson E, Risberg B, Wedel H. Lipoprotein(a) and coronary heart disease: a prospective case-control study in a general population sample of middle aged men. BMJ 1990; 301: 1248-1251.
- McLean JM, Tomlinson JE. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. Nature 1987; 300: 132-137.
- Rosengren A, Wihelmsen L, Eriksson E, Risberg B, Wedel H. Lipoprotein(a) and coronary heart disease: a prospective case-control study in a general population sample of middle aged men. BMJ 1990; 301: 1248-1251.
- Sigurdsson G, Baldursdottir A, Sigvaldason H, Agnarsson U, Thorgeirsson G, Sigfusson N. Predictive value of apolipoproteins in a prospective survey of coronary artery disease in men. Am J Cardiol 1992; 69: 1251-1254.
- Carlson LA, Hamsten A, Asplund A. Pronounced lowering of serum levels of lipoprotein Lp(a) in hyperlipidaemic subjects treated with nicotinic acid. J Intern Med 1989; 226: 271-276.
- Teramoto T, Yamada N, Shimano H, Oka Y, Itakura H, Saito Y, Morisaki N, Shirai K, Ishikawa T, Tada N, Ito H, Yamanouchi T, Matsushima T, Kawakami M, Murase T, Okubo M, Totsuka Y, Kikuchi M. Dose-dependent effect of nericin on plasma lipoprotein-a. Scand J Clin Lab Invest 1996; 56: 359-365.
- Heimann P, Josephson MA, Fellner. Elevated lipoprotein

- (a) levels in renal transplantation and hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1991; 11: 470-474.
10. Barbagallo CM, Averna MR, Sparacino V. Lipoprotein(a) levels in end-stage renal failure and renal transplantation. *Nephron* 1993; 64: 560-564.
11. 普天間新生, 宮井宏暢, 山中敏孝, 渡邊孝子, 塩野 信, 加藤克己, 宮谷和男. 高 Lp(a)血症の透析患者に対するニセリトロールの臨床効果. *腎と透析* 1994; 37: 173-177.
12. Nakahama H, Nakanishi T, Uyama O, Sugita M, Miyazaki M, Yokokawa T, Okamura K, Tanaka Y, Shirai D. Niceritrol reduces plasma lipoprotein(a) levels in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Renal Failure* 1993; 15 (2): 189-193.
13. 雜賀保至, 木村圭吾, 児玉直也, 藤井良一, 湯川 進: 透析患者の高 Lp(a)血症について. *透析会誌* 1994; 27: 1445-1450.
14. Canner PL, Berge KG. Fifteen year mortality in coronary drug project patients: Long-term benefit with niacin. *JACC* 1986; 8: 1245-1255.
15. Blankenhorn DH, Nessim SA, Jonson RL, Sanmarco M, Azen SP, Cashin-Hemphill L. Beneficial effects of combined corestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 1987; 257: 3233-3240.
16. 水谷 登, 市川 忍, 水谷嘉孝, 前川正人, 朝田 淳, 羅哲也, 國見知明, 森 光春, 鈴木 聰, 小林 正, 渡辺務. PTCA 後の再狭窄に対する Niceritrol および Clino-fibrate の効果. *Ther Res* 1991; 12: 1159-1170.
17. Olsson AG, Ekelund LG. Reduction of exercise-induced ST segment depressions following longterm serum lipid lowering by drugs in hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1983; 47: 297-303.
18. Seo H, Matsui N, Niinomi M, Ogawa K, Takatsuki K. Effect of niceritrol on the glucose metabolism in type II diabetes mellitus associated with hyperlipidemia. *Current Therapeutic Research* 1988; 44(2): 189-199.
19. 浅井 優, 浅野 修, 馬場茂雄, 横島徹喜. Pentaerythritol tetranicotinateの生体内動態に関する研究(第1報). *応用薬理* 1977; 14: 913-930.
20. 末永栄一, 山田武敏, 浅井 優, 増田俊一. 未発表(㈱三和科学研究所 社内資料).