

10. スタチン系薬が有する多面的作用(プレイオトロピック効果)

HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン系薬）は、現在わが国では6成分が上市され（表1），高脂血症治療薬として動脈硬化性疾患の予防に繁用されている。

表1 HMG-CoA還元酵素阻害薬

一般名		主な商品名（メーカー）
水溶性	プラバスタチン	メバロチン（第一三共）
	ロスバスタチン	クレストール（アストラゼネカ，塩野義）
脂溶性	シンバスタチン	リポバス（万有）
	アトルバスタチン	リピトール（アステラス，ファイザー）
	ピタバスタチン	リバロ（興和，第一三共）
	フルバスタチン	ローコール（ノバルティス，田辺三菱）

最近、スタチン系薬が本来有する強力なLDLコレステロール低下作用とは別に、血管内皮機能改善作用、心筋保護作用、抗炎症作用、骨形成促進作用、免疫抑制作用なども有することが報告され、これら多面的な作用（プレイオトロピック効果：pleiotropic effects）に関心が寄せられている。

理論的には、どのスタチン系薬にも多面的な作用があることが推測されるが、その作用は各薬物の特性（脂溶性、各組織への移行性等の多くのパラメータ）により異なる。また作用の中には、in vitroや動物実験に留まり、ヒトでの報告はなく、実際に臨床の場でどのように作用が発現するのか不明なものもあり、今後のさらなる研究によるEBMの確立が待たれるところである。

[多面的作用（pleiotropic effects）の発現機序]

スタチン系薬は内因性コレステロール生合成経路において、律速段階であるHMG-CoAからメバロン酸に変換するHMG-CoA還元酵素を拮抗的に阻害して、コレステロールの生合成を抑制する。肝細胞内コレステロール含量の減少により、LDL受容体活性が増加し、血中から肝細胞内へのLDLの取り込みが増加して血中LDLコレステロール値が低下する。

また同時に、メバロン酸代謝経路における中間代謝産物であるイソプレノイド（ファルネシルピロリン酸：FPP、ゲラニルゲラニルピロリン酸：GGPP）の产生も抑制する結果、多面的作用を発現することが推測される（図1）。

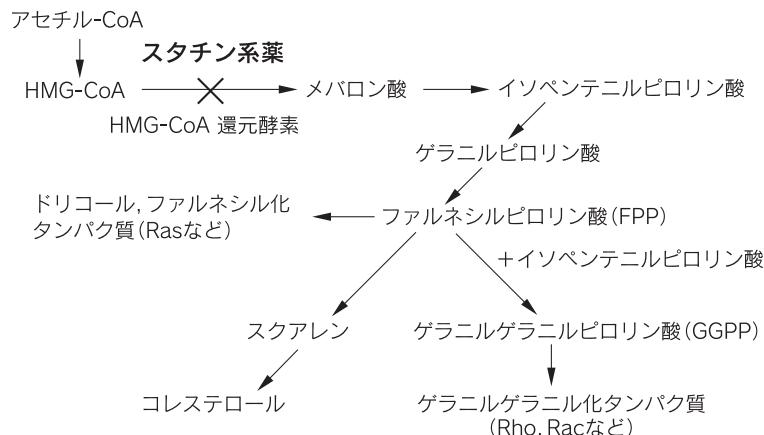


図1 コレステロール生合成経路と中間代謝産物

イソプレノイド (FPP, GGPP) は、細胞内シグナル伝達系に重要な役割を果たしている低分子量GTP結合蛋白質であるRho, Rac や Ras の活性化に関与している。Rho, Rac や Ras は、イソプレノイドによる脂質修飾（イソプレニル化：ファルネシル基やゲラニルゲラニル基などの脂質をタンパク質に付加すること）を受けて細胞膜近傍に局在化し、多くの細胞機能の発現に関与している。動脈硬化と炎症においては、Rho, Rac や Ras は悪影響を及ぼす。

[循環器系（心血管系）への作用]

数多くの大規模臨床試験で、スタチン系薬は血清脂質レベルとは無関係に、心血管イベント（労作性狭心症、不安定狭心症、急性心筋梗塞、脳梗塞）の発症・進展を抑制する効果が示されている。これはLDL-コレステロール低下作用によるコレステロール値の改善の他に、コレステロールに依存しない血管や心臓への直接作用が示唆され、以下の作用が報告されている。

- ・抗酸化作用

活性酸素種の產生酵素 NAD(P)H oxidaseを抑制して活性酸素種を減少させ、抗酸化酵素カタラーゼ等の產生促進および一酸化窒素（NO）の活性を増加して、抗酸化作用により心血管イベントの発症・進展を防止する。

- ・血管内皮細胞の機能改善

血管内皮細胞の一酸化窒素合成酵素（eNOS : endothelial NO Synthase）の発現が増加し、一酸化窒素（NO）の產生を高め、血管を弛緩させる。また内皮由来の血管収縮因子で、血管傷害や動脈硬化促進に働くエンドセリン-1（ET-1）を抑制する。

- ・不安定plaqueの安定化

plaqueの不安定化を促進するMMP（マトリックス・メタロプロテアーゼ）等のプロテアーゼ活性を低下させ、plaque内のコラーゲンの集積を増加させてplaqueを安定化する。

- ・血小板凝集を抑制し、血栓形成を防止

- ・血管平滑筋細胞の増殖抑制およびアポトーシスを誘導し、血管内腔狭窄を抑制

- ・血管の炎症抑制

動脈硬化血管壁の障害された血管内皮細胞への炎症性細胞（単球、マクロファージ等）の接着・浸潤を防止する。

- ・血管新生の促進作用（血管内皮前駆細胞の増加）

- ・心筋における一酸化窒素（NO）やアデノシン產生能亢進、心筋肥大と間質の線維化を抑制し、心室拡張能を改善、炎症性サイトカイン產生抑制等による心筋保護作用

[循環器系（心血管系）以外への作用]

- ・骨形成の促進作用（骨折リスクの減少、骨密度の増加）

骨芽細胞分化促進因子のBMP-2（Bone Morphogenetic Protein-2）を増加させて骨形成を促進。

- ・アルツハイマー型認知症の発症リスクを減少（ β アミロイド蛋白量が減少）

- ・糖尿病の発症リスクを減少、インスリン抵抗性を改善

- ・加齢黄斑変性症や白内障の発症リスクを減少

- ・癌細胞の成長を抑制

- ・腎障害の改善

- ・免疫抑制作用（心移植、腎移植の生着率を向上）

- ・炎症性サイトカイン（TNF α , IL-6 等）の產生を抑制

[文献]

平瀬徹明ら：医学のあゆみ 218 (1) : 111, 2006.

吉田雅幸 : ibid. 204 (6) : 447, 2003.

- 成富博章 : ibid. 212 (8) : 778, 2005.
- 辻 信介ら : 医学のあゆみ 212 (9) : 791, 2005, 日本病院薬剤師会雑誌 42 (6) : 733, 2006.
- 関谷元博ら : 治療学 36 (5) : 496, 2002.
- 柴崎 学 : ファルマシア 39 (4) : 320, 2003, 臨床と研究 81 (6) : 949, 2004.
- 代田浩之 : 日経CME 5, 2003年9月号.
- 小松弥郷ら : 最新医学 55 (9) : 2231, 2000.
- 岡崎仁昭ら : 日本臨床免疫学会会誌 27 (6) : 357, 2004.
- Takemoto M. et al. : Arterioscler Thromb Vasc Biol. 21 (11) : 1712, 2001.