

—■特集・メタボリックシンドローム—

については、さらに未解決の部分も多い。例えば、①高齢者のメタボリックシンドロームを若年者と同様に扱ってよいか、②診断基準に当てはまらない“メタボリックシンドローム類似の病態(例:内臓脂肪の蓄積が顕著でないリスク複合症例)”をどう扱うべきか、などは十分な検討が必要と考えられる。

文 献

- 1) Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults-The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 6 (suppl 2) : 51S-209S, 1998.
- 2) Lakka TA, Laaksonen DE, Lakka HM, et al: Sedentary lifestyle, poor cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 35 : 1279-1286, 2003.
- 3) Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344 : 1343-1350, 2001.
- 4) Rosenson RS : New approaches in the intensive management of cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Curr Probl Cardiol* 30 : 241-278, 2005.
- 5) Diabetes Prevention Program Research Group : Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346 : 393-403, 2002.
- 6) UK Prospective Diabetes Study Group : Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352 : 854-865, 1998.
- 7) Ghazzi MN, Perez JE, Antonucci TK, et al : Cardiac and glycemic benefits of troglitazone treatment in NIDDM. *Diabetes* 46 : 433-439, 1997.
- 8) Tominaga M, Igarashi M, Eguchi H, et al : Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 22 : 920-924, 1999.
- 9) Delorme S, Chiasson JL: Acarbose in the prevention of cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Pharmacol* 5 : 184-189, 2005.
- 10) Pyorala K, Ballantyne CM, Gumbiner B, et al : Reduction of cardiovascular events by simvastatin in nondiabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome: subgroup analyses of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 27 : 1735-1740, 2004.
- 11) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285 : 2486-2497, 2001.
- 12) 日本動脈硬化学会: 動脈硬化性疾患診療ガイドライン 2002年版. 2002.
- 13) Rubins HB : Triglycerides and coronary heart disease : implications of recent clinical trials. *J Cardiovasc Risk* 7 : 339-345, 2000.
- 14) Bergman AJ, Murphy G, Burke J, et al : Simvastatin does not have a clinically significant pharmacokinetic interaction with fenofibrate in humans. *J Clin Pharmacol* 44 : 1054-1062, 2004.
- 15) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al : Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 42 : 1206-1252, 2003.
- 16) Scheen AJ : Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin-Angiotensin system. *Drugs* 64 : 2537-2565, 2004.
- 17) Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al : AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke : 2002 Update : Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 107 : 499-511, 2003.
- 18) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会: メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日内医誌 94 : 188-203, 2005.

Medical Practice

2005 vol. 22 no. 7 別冊

高脂血症治療薬を使用するうえでの注意点
—多剤併用時に気をつけること—

本城 聡・横手幸太郎

東京 文光堂 本郷

● CK 値が正常値であったとしても必ずしも安全ではない。

表 2 スタチン系以外で併用に注意を要する高脂血症薬

| 薬剤名 | 併用に注意を要する薬剤 | 注意を要する理由 |
|----------|---|--------------------------|
| フィブラート系 | ワーファリン | 抗凝血作用の増強 |
| | スルホニル尿素系血糖降下薬 | 低血糖 |
| | スタチン系高脂血症薬 | 筋傷害の危険増強 |
| プロブコール | シクロスポリン | シクロスポリンの血中濃度低下 |
| | 抗不整脈薬 | プロブコール自体に QT 延長の副作用があるため |
| ニコチン酸 | スタチン系高脂血症薬 | 筋傷害の危険増強 |
| コレステラミン | イオパノ酸 | 造影効果減弱 |
| | ワーファリン サイアザイド系利尿薬 クロルタリドン メチ克蘭 メフルシド 非ステロイド系抗炎症薬 テトラサイクリン フェノバルビタール 塩酸バンコマイシン 副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン ジギタリス ケノデオキシコール酸 プロスシラリジン 抗リウマチ薬 | 吸収を阻害 |
| コレステミド | イオパノ酸 | 造影効果減弱 |
| | 酸性薬物 ・フェニルブタゾン ・ワーファリン ・クロルチアジドなど テトラサイクリン フェノバルビタール 甲状腺ホルモン ジギタリス ケノデオキシコール酸 | 吸収を阻害 |
| エイコサペント酸 | 抗凝血剤, 血小板抑制剤 | 出血作用の増強 |

場合、現在安全性について最もエビデンスの蓄積があるのはプラバスタチンであり、第一選択とされるべきである。また、ピタバスタチンについて

も P 450 での代謝が少ないことから、今後安全性の高い薬剤として考慮されていくと思われる。

- フィブラート系薬剤とスタチンとの併用例で横紋筋融解をきたした症例を調査すると、その半数以上は腎障害を持つ患者への投与で発症していた。
- スタチン系薬剤の投与例には肝機能、腎機能の測定、さらに基礎値としてのCK値の測定、また二次性高脂血症のスクリーニングもかねて甲状腺機能もチェックしておくことが望ましいと思われる。

フィブラート系高脂血症薬は冒頭のゲムフィブロジルで知られるようになった。米国での調査では、スタチン的一种であるロバスタチンでは単独投与で横紋筋融解の発症頻度は0.15%で合ったのに対し、ロバスタチンとゲムフィブロジルとを併用した場合には5%にまで上昇がみられ、このためフィブラートとスタチンの併用による危険性ということが議論されるようになった。ただ、ゲムフィブロジルはP450で代謝を受ける薬剤であるが、他のフィブラート系薬剤はP450とのかかわりはない。このため、肝の代謝経路であるグルクロン酸抱合の部位でスタチンと競合するのではないかとの説もある。

これまでフィブラート系薬剤とスタチンとの併用例で横紋筋融解をきたした症例を調査すると、その半数以上は腎障害を持つ患者への投与で発症していた。このため現在は添付文書上“臨床検査上腎機能に異常が見られた患者については原則併用禁忌”とされている。また、フィブラート系薬剤単独投与の場合でも腎機能障害を持つ患者では投与規定を設けている(ベザフィブラートの場合、血中Cre 2.0 mg/dl 以上で投与禁忌)。

腎機能正常の症例であっても、現在多くのフィブラート系薬の添付文書ではスタチン系薬剤との併用は“併用注意”と記載されていることが多い。ただ、臨床試験上は必ずしも筋傷害のリスクを上昇させた報告ばかりではなく、今後この点には検討が必要であるだろう。

シクロスポリンとの併用は本邦ではそれほど有名ではないが、移植治療の盛んな米国では知られている。先に述べたようにCYP3A4との競合作用を持ち、シンバスタチンとの併用例では、筋傷害が13.3%*に出現したとの報告もある。しかし、同時にCYP競合のないプラバスタチンとシクロスポリンを併用した場合、筋炎のリスクは増

加しないこともまた報告された⁴⁾。このため米国ではプラバスタチンはシクロスポリンとの併用をFDAより認可された唯一のスタチンとなっている(ただし日本ではプラバスタチンも添付文書上は併用注意薬である)。

他にスタチンとの併用で筋傷害が報告されている薬剤は、表1のほかに、ニコチン酸、ニューキノロン系抗生物質、テオフィリン、甘草を含む漢方薬などである。

*母集団が45であることを付言しておきたい。

スタチンによる横紋筋融解症を防ぐために ● スタチン系薬剤の投与例には肝機能、腎機能の測定、さらに基礎値としてのCK値の測定、また二次性高脂血症のスクリーニングもかねて甲状腺機能もチェックしておくことが望ましいと思われる。

ATPIIIのガイドラインでは無症状で定期的にCKを測定することを必ずしも推奨はしていない。しかし、診察ごとに筋痛・筋力低下などの症状についての問診は必須であり、有症状の際には直ちにCKを測定するべきである。CKが正常の10倍以上の場合、投与中止が必要である。また、CK値が正常値であったとしても必ずしも安全ではない。実際にCK正常で筋症状を認めた症例から筋生検を行い、ミオパチーの確定診断に至った症例の報告もあり⁵⁾、慎重な観察とCKの定期的チェックが必要であり、疑わしければ投与中止・他剤への変更を検討するべきであろう。横紋筋融解症に至らない筋傷害の場合、投与中止から4週間以内には正常に復するケースが大半であり、中止以上の処置が必要となることはまれである。

投与開始の時点から、症例によって投与薬の種類は検討されるべきである。特に多剤併用例の

- 併用薬の中で特に知られているのはフィブラート系高脂血症薬とシクロスポリンである。

- ② 無症状で正常の10倍以上のCK上昇。
 - ③ CK上昇を伴う筋肉症状。
 - ④ CKが正常の10倍以上に上昇し、筋肉症状があり、ミオグロビン尿症、腎機能障害を伴うもの。
- と4段階に分類し、③を筋炎、④を横紋筋融解症と定義している。

スタチンによる筋傷害の発症機序には不明な点が多い。現在最も有力視されている説は、薬剤によるCoQ(ユビキノン)の減少説である。CoQはミトコンドリア呼吸鎖の中核となる物質で、コレステロール生合成系と共通の経路で合成されている。したがって、スタチンのHMG-CoA還元酵素(CoQの生成より上流の系である)阻害作用によってCoQの産生も抑制され、ミトコンドリア機能不全をきたし筋細胞にダメージを与えるのである。

筋傷害や横紋筋融解症をきたす危険因子としては、冒頭のように他薬剤との併用が知られているが、他の危険因子にも触れておきたい。以下に順に述べる。

1. 薬剤の用量

臨床的にも、脂溶性スタチンでは用量依存的に筋傷害の発現頻度が増していくことが観察されている。米国FDCの報告によると、シンバスタチンの投与量と筋傷害の頻度の関係は20mg/日で0.02%、40mg/日で0.07%、80mg/日で0.3%であり、明らかに投与量と相関を示していた。前項の1で述べたとおり、脂溶性薬剤はその血中濃度に比例して細胞内に移行することがその原因と考察されている。

2. 患者側背景

一般にスタチンの筋炎を増強するとされる患者側因子としては、急性ないし慢性の腎機能障害、閉塞性黄疸、遺伝性筋疾患(筋ジストロフィー)、

表1 薬剤とそれを代謝するCYP

| | |
|--------|--|
| CYP3A4 | ケトコナゾール イトラコナゾール エリスロマイシン クラリスロマイシン ジルチアゼム ニフェジピン ベラパミル シメチジン オメプラゾール シクロスポリン グレープフルーツジュース |
| CYP2C9 | フェニトイン ワーファリン ロサルタン ジクロフェナク |

アルコール多飲、感染症の併発、高齢、そして甲状腺機能低下などがあげられている。特に甲状腺機能低下は、高脂血症の潜在的原因として気づかれずにいることもあり、この場合はスタチン投与を契機として筋傷害を示し、初めて顕在化することもあるので注意が必要である。

3. 併用薬

前述(表1)のように、チトクロームP450と競合する薬を投与すれば、スタチンの血中濃度に影響を及ぼすことがありうる。実際にボランティアの協力を得て、HIVプロテアーゼ阻害薬とスタチンを内服併用したところ、シンバスタチン(禁忌薬)の血中濃度は3059%、アトルバスタチンでは79%上昇したことが確認されている。なお、CYP3A4で代謝を受けないプラバスタチンでは0%の上昇であった³⁾。理論的には表1に示す薬すべてでスタチンの血中濃度異常をきたしうるが、これらの併用薬の中で特に知られているのはフィブラート系高脂血症薬とシクロスポリンである。

高脂血症治療薬を使用するうえでの注意点

—多剤併用時に気をつけること—

本城 聡・横手幸太郎

千葉大学大学院医学研究院細胞治療学糖尿病代謝・内分泌内科/ほんじょう・さとし よこて・こうたろう

はじめに ●

高脂血症は糖尿病・高血圧などと並び動脈硬化性疾患の重要な危険因子の一つであり、その治療の重要性は広く認識されている。これまで各種の高脂血症治療薬が開発されてきたが、なかでもHMG-CoA還元酵素阻害薬は別名スタチンとも呼ばれ、最も使用されている高脂血症薬である。スタチンの冠動脈疾患に対する一次予防と二次予防における有効性はいずれも大規模臨床試験で立証され、また同時に安全性も高い薬剤として頻用されている^{1,2)}。

しかし、2001年8月、米国でスタチン系薬剤の一つ、セリバスタチン(商品名バイコール、セルグ)の副作用で、横紋筋融解症によって31名が死亡したことが報告され、米国、ついで日本でも発売中止になるという事件があった。この31例中、12例まではフィブラート系高脂血症薬であるゲムフィプロジル(日本では未認可)との併用例であり、薬物相互作用の観点からもその安全性が検証されるようになった。以下、高脂血症薬の注意すべき副作用と薬物相互作用について、その代表的なものであるスタチン系薬剤と横紋筋融解症を中心に述べる。

スタチン系薬剤の特性について ●

まず、スタチン系薬剤と横紋筋融解症との関連を考えるうえで、スタチンの重要な特性2点に触れておきたい。臓器特異性と体内動態である。

1. 臓器特異性

2005年1月現在、日本において認可されているスタチン系薬剤は、プラバスタチン(商品名メバロチン)、シンバスタチン(商品名リポバス)、フルバスタチン(商品名ローコール)、アトルバスタチン(商品名リピートル)、ピタバスタチン(商品名リパロ)の5種類である。このうち親水性な

のはプラバスタチンのみで、他の4種類はいずれも脂溶性である。水溶性スタチンは肝臓に存在する有機アニオントランスポーターで肝に特異的に取り込まれるため、肝以外の臓器に対する影響が少ないが、脂溶性スタチンは、血中濃度依存的に受動的に各細胞に取り込まれるため、他臓器—特にこの場合は筋—に対する影響が強くなる。4種類を脂溶性の強い順に並べるとシンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチンの順になる。なお冒頭のセリバスタチンはきわめて脂溶性の強い薬剤であった。

2. 体内動態

チトクロームP450と呼ばれる酵素は脂溶性薬物の水溶性を高めて排泄を促す薬物代謝酵素である。分子種が複数あり、そのうちCYP3A4はシンバスタチン・アトルバスタチンの代謝に関係し、CYP2C9はフルバスタチンの代謝に関係する。プラバスタチンは水溶性であるためP450による代謝を受けず、またピタバスタチンも脂溶性ではあるが、ほとんどP450による代謝を受けないことが知られている。

これらP450で代謝される薬剤は前述のスタチンとの薬物相互作用を考えるうえで重要となる。CYP3A4、およびCYP2C9で代謝されるスタチン以外の薬剤を表1に示す。

横紋筋融解症について ●

横紋筋融解症は全身の骨格筋の変性・壊死により、ミオグロビンなどの筋細胞内成分が血液中に流出した病態である。流出成分が腎尿細管に負荷をかけることから、急性腎不全なども併発する。現在ACC/AHA/NHCBではスタチンに伴う筋傷害として、

①クレアチニンキナーゼ(以下CK)上昇を伴わない筋肉痛。

スタチン以外の高脂血症薬について ●

スタチン以外の高脂血症薬で併用時に注意が必要とされるものとしては、フィブラート系高脂血症薬、プロブコールなどがあり、これらを表2に示す。

ただし、なかには止むを得ずに併用せざるを得ない場合もあり、このような場合は配慮が必要となる。例えば、コレステミドの場合、表2に示した薬剤の吸収を阻害することが知られており、このような場合は内服時間をずらすことで対処することが多い。

おわりに ●

高脂血症薬の重要性は近年ますます高まりつつある。また、高齢化社会の到来に伴い、複数疾患が並存し、多剤併用をやむなくされる症例も増えつつある。治療にあたっては常にこれらの副作用や、薬物相互作用を念頭におきながら進めるようにしていきたい。

本稿をご高覧頂いた千葉大学医学部細胞治療学教室の齋藤 康教授に感謝申し上げます。

文 献

- 1) Shepherd, J., Cobbe, S. M., Ford, I. et al. : Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* **333** : 1301, 1995
- 2) Sacks, F. M., Pfeffer, M. A., Moye, L. A. et al. : The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* **335** : 1001, 1996
- 3) Fichtenbaum, C. J., Gerber, J. G., Rosenkranz, S. L. et al. : Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers : ACTG Study A5047. *AIDS* **16** : 569, 2002
- 4) Keogh, A., Macdonald, P., Kaan, A. et al. : Efficacy and safety of pravastatin vs simvastatin after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* **19** : 529, 2000
- 5) Phillips, P. S., Haas, R. H., Bannykh, S. et al. : Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med* **137** : 581, 2002

臨床医の知恵

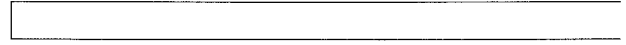
気軽に読めてためになる、先輩からの金言集！

川崎市立川崎病院 鈴木 厚 著

◎ A5判・168頁 定価2,100円(本体2,000円+税5%)

どんな優秀な医者も、研修医時代は先輩の指導なしには何もできない。また良い臨床医になるのに必要なことは、病気を知る前に人間を知ることである。本書は、著者の豊かな臨床経験と深い人間理解をベースに日々書き重ねられてできた金言集。若き臨床医へ先輩医師から贈る貴重なアドバイスである。 **文光堂**

THE BONE 別刷



(株)メディカルレビュー社

〒541 大阪市中央区平野町 1-7-3 吉田ビル TEL 06-6223-1468

〒113 東京都文京区湯島 3-19-11 イトーピア湯島ビル TEL 03-3835-3041

血管石灰化治療のアプローチ：スタチン

Statin therapy for vascular calcification

横手幸太郎・齋藤 康

Koutaro Yokote (助手), Yasushi Saito (教授) / 千葉大学大学院医学研究院細胞治療学(糖尿病・代謝・内分泌内科)

key words

血管壁の石灰化は、従来考えられてきた“退行・変性的”な変化ではなく、局所の炎症や骨形成様変化を伴うダイナミックな過程であることがわかってきた。そして、粥状動脈硬化症の危険因子である高脂血症には、血管や弁の石灰化を促進する作用がある。一方、血中脂質を低下させることによって血管石灰化を防ぐこともできる。特にスタチンは、その強力な脂質低下作用のみならず、いわゆる多面的効果を通じて血管石灰化抑制の有力手段となることが期待される。

スタチン
高脂血症
多面的効果
炎症
弁石灰化

はじめに

近年、血管壁の石灰化が動脈硬化病変の形成と密接にかかわり、心血管イベントのリスクマーカーにもなることが明らかにされてきた。その背景にはさまざまな機序が想定されているが、一つには高脂血症とそれに伴う血管壁の炎症が石灰化の誘因になるものと推測されている。事実、脂質低下療法が血管壁の石灰化を抑制し得ることが臨床研究により示されている。特に、日常臨床における高脂血症治療のスタンダードとなっているスタチン(HMG-CoA還元酵素阻害剤)は、血管石灰化の抑制に有効であることが臨床研究・基礎研究の両面から示唆され、強力なLDL(低比重リポ蛋白)コレス

テロール低下作用に加えて、いわゆる多面的効果(pleiotropic effect)の観点からも注目される。これらの背景を踏まえ、本稿では血管石灰化に対する新しい治療法としてのスタチンの可能性について述べる。

高脂血症・炎症と血管石灰化

高LDLコレステロール血症に代表される高脂血症が粥状動脈硬化の促進因子であることは、いまや疑いのない事実である。各種の疫学的検討から、血管壁、特に内膜の石灰化もまた高脂血症と関連し、その局在はしばしば動脈硬化巣に一致することが指摘されている。臨床的に、冠動脈石灰化の程度は年齢に関係なく血中LDLコレステ

ロール値と正の相関を示し¹⁾²⁾、逆にHDL(高比重リポ蛋白)コレステロール値とは負の相関を示す³⁾。ちなみにPohleらは、血中LDLコレステロール値が130mg/dLを超える患者では、それ以下の患者に比べて冠動脈石灰化の進行が速いと報告している²⁾。また動物モデルを用いた検討では、高脂肪食餌負荷が動脈壁にmatrix vesicle(基質小胞)と呼ばれる骨塩沈着の“核(nucleation)”となる構造を出現させることが示されている⁴⁾。

一方、心臓の弁組織も加齢に伴い硬化性変化を遂げ、しばしば狭窄性変化をきたす。その過程も、かつては退行性変化と考えられていたが、近年の研究から炎症細胞浸潤や血管新生、骨化などを伴うダイナミックな変化であり⁵⁾、

病理学的に動脈硬化病変と類似することが明らかとなった。そして、弁石灰化の進行もまた、血中 LDL コレステロール値と相関することがわかっている²⁶⁾。ブタなどの生体材料を用いた人工弁の石灰化についても同様の観察がなされている⁷⁾。

In vitro では、さまざまな炎症刺激が血管壁の石灰化をもたらすことが知られている。Minimally oxidize LDL やイソプロスタグランジン E₂ などの高脂血症状態と関連する炎症性脂質、tumor necrosis factor α (TNF α) などの炎症性サイトカインは単球/マクロファージを活性化し、骨形成マーカーであるアルカリフォスファターゼの発現を上昇させ、カルシウム沈着を促す⁸⁾⁻¹⁰⁾。また *In vivo* でも、高脂血症がマウス大動脈の石灰化を誘導することが実験的に証明されている¹¹⁾。血管壁の石灰化をもたらす要因の数々と、高脂血症とのかわりについて図1に示す。

脂質低下療法と血管石灰化

前述のように、多くの事実が高脂血症と血管石灰化の関連を指し示している。それでは、高脂血症を治療することによって血管壁の石灰化を予防することができるのだろうか。つい10数年前までは、強力なコレステロール低下薬が存在しなかったため、血管石灰化に及ぼす脂質低下療法の効果を実証するのは困難であった。そのようななか、LDL 受容体の欠損を原因として著しい高 LDL 血症をきたす家族性高

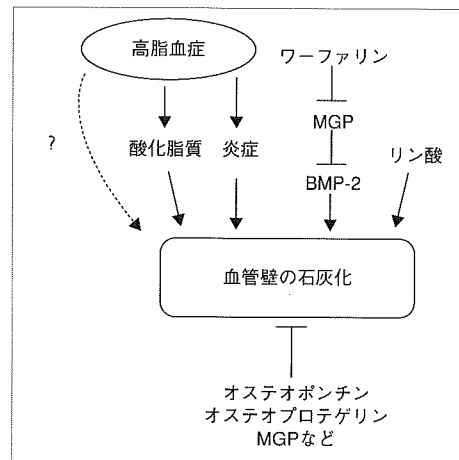


図1 血管壁の石灰化をもたらす要因の数々と高脂血症とのかわり

MGP : matrix Gla protein,
BMP : bone morphogenic protein

コレステロール血症のホモ接合体患者を対象に、血漿交換を施して血中 LDL コレステロール値を低下させたところ、石灰化を伴う大動脈弁狭窄が著明に改善したという初期の報告がある¹²⁾。その後、スタチンの出現によって、有意かつ定常的に血中 LDL の低下を実現できるようになり、コレステロールの低下が血管組織の石灰化軽減をもたらすことが実証されるようになった。動物実験では、サルの高脂血症モデルにプラバスタチンを投与した検討や、ApoE ノックアウトマウスにシンバスタチンを投与した検討から、それぞれ粥状動脈硬化巣の進行抑制とプラーク安定化がもたらされるだけでなく、病変部の石灰化も抑制されることが明らかとなった¹³⁾¹⁴⁾。臨床的な検討でも、スタチン非投与群、あるいはスタチンを投与したものの LDL コレステロール値が120mg/dL を超えてい

た群では冠動脈の石灰化が進行したのに対し、スタチン投与により LDL コレステロール値を120mg/dL 未満に保つことができた群では石灰化スコアの悪化がみられなかったという結果が、電子ビーム CT (electron beam computed tomographic scanning : EBCT) による非侵襲的評価を用いて示されている(図2)¹⁵⁾。その後、他施設における前向き研究でも同様の観察がなされている¹⁶⁾。また、後ろ向き研究ではあるが、大動脈弁石灰化の進行抑制におけるスタチンの有効性も示唆されている¹⁷⁾。以上の事実より、脂質低下療法は動脈硬化に関連した血管組織石灰化の進展抑制に有効と考えられる。一方、すでに形成された石灰化を可逆的に縮小・軽減できるというエビデンスはいまだ得られていない。

スタチンの多面的効果と 血管石灰化抑制

スタチンは、図3に示すように、HMG-CoA還元酵素の阻害を介して、いわゆるメバロン酸カスケードに働き、内因性のコレステロール合成を抑制する。その結果、細胞表面におけるLDL受容体発現を上昇させ、主に肝へのLDL取り込みを促して高コレステロール血症を改善させる。この際、ファルネシルピロリン酸やゲラニルゲラニルピロリン酸といった、いわゆるイソプレノイドの産生も抑制される。イソプレノイドはさまざまな細胞内蛋白の脂質修飾を介して細胞内情報伝達に影響を及ぼすため、スタチンにはコレステロール低下作用とは独立した細胞機能修飾効果があるものと想定されている。それが、いわゆるスタチンの多面的効果であり、表に示すように、内皮保護作用や炎症抑制作用をはじめとして多岐にわたるとされる¹⁸⁾。たとえば、大規模臨床試験でみられるスタチンの心血管イベント抑制効果は、“コレステロールの下げ幅”だけから予想される効果よりも大きい、という事実がしばしば指摘され、スタチンの多面的効果に対する臨床的な裏付けと考えられている。一方、スタチンはマトリクス代謝、炎症機転など骨・石灰化代謝にも深く関連するさまざまな過程を修飾し、また骨粗鬆症に対する予防効果も指摘されていることから¹⁹⁾、単に脂質低下作用だけではなく、その多面的効果を通じて血管壁石灰化の抑制に働いている可能性がある。事実、

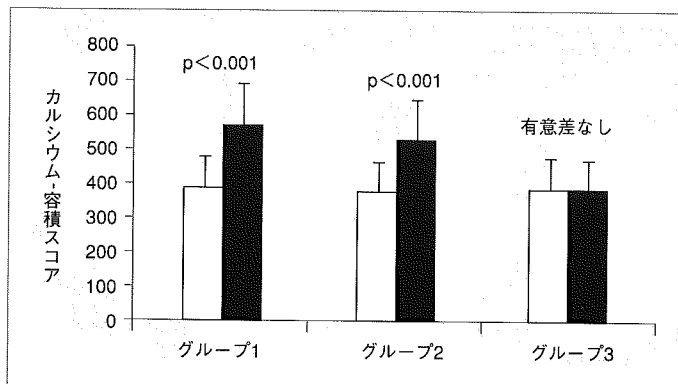


図2 スタチンは冠動脈壁における石灰化の進行を抑制する
白いグラフはベースライン、黒いグラフは12~15ヵ月後の時点で電子ビームCTにより評価した血管壁のカルシウム容積スコアを示す。対象者はいずれも冠動脈性心疾患の既往がない者であり、グループ1はスタチンを投与されなかった群、グループ2はスタチンを投与されたものの平均血中LDLコレステロール値が120mg/dL以上であった群、そしてグループ3はスタチンを投与され、かつ平均血中LDLコレステロール値が120mg/dL未満であった群を示す。なお、カルシウム容積スコアは、血管壁における石灰化プラークの程度を定量的に表す指標の一つである。

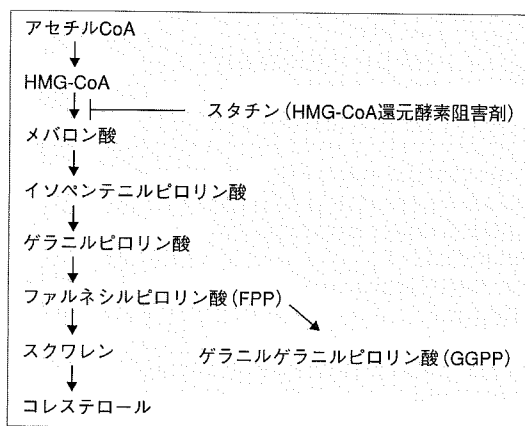


図3 メバロン酸カスケードとスタチンの作用点

Williamsらは、総コレステロール値や血中HDLコレステロール値に影響を与えない用量のプラバスタチンを高脂肪餌とともにサルに与えた場合においても、スタチンが動脈硬化巣におけるマクロファージ数の減少と石灰化の

抑制をもたらすことを報告している¹⁹⁾。我々は、スタチンが低分子量G蛋白Rhoの活性を抑制し、動脈硬化および石灰化と深く関連するオステオポンチン蛋白の血管平滑筋細胞における発現を *in vitro* および *in vivo* で抑制するこ

表 血管壁におけるスタチンの多面的効果

| | |
|-------------|--|
| 内皮細胞 | ↑ eNOS の発現・活性 ↑ tPA の発現 ↓ PAI-1 の発現 ↓ ET-1 合成・発現 ↑ 活性酸素 ↑ PPAR- α 発現 ↓ 炎症性サイトカイン (IL-1 β , IL-6, COX-2) 発現 ↓ MHC class II 発現 |
| 平滑筋細胞 | ↓ 遊走・増殖 ↓ 活性酸素 ↓ Rac-1 による NADH オキシダーゼ活性 ↓ AT ₁ 受容体発現 ↑ アポトーシス |
| 血小板 | ↓ 血小板反応性 ↓ トロンボキサン A ₂ 生成 |
| 単球/M ϕ | ↓ M ϕ 増殖 ↓ MMP 発現・分泌 ↓ 組織因子発現・分泌 ↓ iNOS 発現 ↓ 炎症性サイトカイン (TNF α , IL-1 β , IL-6) ↓ MCP-1 分泌 ↓ IL-8 分泌 |
| 血管炎症 | ↓ hs-CRP ↓ 白血球・内皮細胞接着 ↓ 接着分子発現 ↓ NF- κ B 活性化 |

eNOS : endothelial nitric oxide synthase,
 tPA : tissue plasminogen activator,
 PAI-1 : plasminogen activator inhibitor-1,
 ET-1 : endothelin-1,
 PPAR- α : peroxisome proliferator activated receptor- α ,
 IL : interleukin,
 COX-2 : cyclooxygenase-2,
 MHC : major histocompatibility complex,
 NADH : nicotinamide-adenine dinucleotide,
 M ϕ : macrophage,
 MMP : matrix metalloproteinase,
 iNOS : inducible NOS,
 TNF α : tumor necrosis factor α ,
 MCP-1 : monocyte chemoattractant protein-1,
 NF- κ B : nuclear factor- κ B

(文献18)より引用改変)

とを見出ししている²⁰⁾²¹⁾。糖尿病患者の動脈壁はしばしば高度な石灰化を伴うことが知られているため、その治療的意義が期待される。

おわりに

血管壁の石灰化は動脈硬化の程度を反映している場合が多く、特に冠動脈石灰化は将来の死亡や心筋梗塞の発症の予知因子になることが、種々の臨床的観察から明らかにされている²²⁾²³⁾。これは、粥状動脈硬化病変の形成と石灰化の形成がともに高脂血症の影響を強く受けることを考えれば納得できる事実である。スタチンがその強力なコレステロール低下作用と、おそらくは多面的効果を介して動脈硬化プラークの安定化および石灰化の軽減をもたらす事実は、“石灰化の評価”が、その患者の治療効果やリスクの経時的変化の指標として有望であることを強く示唆する。近年、注目される EBCT など、非侵襲的に冠動脈石灰化を検出できる手段として有力であり、今後のさらに幅広い活用が望まれる。

一方、さらに踏み込んで治療を考えた場合、石灰化したヒト動脈硬化病変にはカテプシン K や酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼなどを発現する破骨細胞様の細胞の存在も報告されている²⁴⁾²⁵⁾。これらの血管壁細胞が真に破骨細胞としての機能を果たし得るのであれば、その活性化を通じて血管壁の石灰化を治療することも可能と考えられ、スタチンの効果、ならびにその延長線にある新しい薬剤の開発が期待

される。

文献

- 1) Bild DE, Folsom AR, Lowe LP, et al : Prevalence and correlates of coronary calcification in black and white young adults ; the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **21** : 852-857, 2001
- 2) Pohle K, Maffert R, Ropers D, et al : Progression aortic valve calcification ; association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. *Circulation* **104** : 1927-1932, 2001
- 3) Kuller LH, Matthews KA, Sutton-Tyrrell K, et al : Coronary and aortic calcification among women 8 years after menopause and their postmenopausal risk factors ; the healthy women study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **19** : 2189-2198, 1999
- 4) Hsu HH, Camacho NP, Sun F, et al : Isolation of calcifiable vesicles from aortas of rabbits fed with high cholesterol diets. *Atherosclerosis* **153** : 337-348, 2000
- 5) Mohler ER III, Gannon F, Reynolds C, et al : Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* **103** : 1522-1528, 2001
- 6) Summers RM, Andrasko-Bourgeois J, Feuerstein IM, et al : Evaluation of the aortic root by MRI ; insights from patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* **98** : 509-518, 1998
- 7) Farivar RS, Cohn LH : Hypercholesterolemia is a risk factor for bioprosthetic valve calcification and explantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* **126** : 969-975, 2003
- 8) Parhami F, Morrow AD, Balucan J, et al : Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation ; a possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **17** : 680-687, 1997
- 9) Tintut Y, Patel J, Parhami F, et al : Tumor necrosis factor-alpha promotes *in vitro* calcification of vascular cells via the cAMP pathway. *Circulation* **102** : 2636-2642, 2000
- 10) Tintut Y, Patel J, Territo M, et al : Monocyte/macrophage regulation of vascular calcification *in vitro*. *Circulation* **105** : 650-655, 2002
- 11) Parhami F, Jackson SM, Tintut Y, et al : Atherogenic diet and minimally oxidized low density lipoprotein inhibit osteogenic and promote adipogenic differentiation of marrow stromal cells. *J Bone Miner Res* **14** : 2067-2078, 1999
- 12) Keller C, Schmitz H, Theisen K, et al : Regression of valvular aortic stenosis due to homozygous familial hypercholesterolemia following plasmapheresis. *Klin Wochenschr* **64** : 338-341, 1986
- 13) Williams JK, Sukhova GK, Herrington DM, et al : Pravastatin has cholesterol-lowering independent effects on the artery wall of atherosclerotic monkeys. *J Am Coll Cardiol* **31** : 684-691, 1998
- 14) Bea F, Blessing E, Bennett B, et al : Simvastatin promotes atherosclerotic plaque stability in apoE-deficient mice independently of lipid-lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **22** : 1832-1837, 2002
- 15) Callister TQ, Raggi P, Cooil B, et al : Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. *N Engl J Med* **339** : 1972-1978, 1998
- 16) Achenbach S, Ropers D, Pohle K, et al : Influence of lipid-lowering therapy on the progression of coronary artery calcification ; a prospective evaluation. *Circulation* **106** : 1077-1082, 2002
- 17) Shavelle DM, Takasu J, Budoff MJ, et al : HMG CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium. *Lancet* **359** : 1125-1126, 2002
- 18) Takemoto M, Liao JK : Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **21** : 1712-1719, 2001
- 19) Chan KA, Andrade SE, Boles M, et al : Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. *Lancet* **355** : 2185-2188, 2000
- 20) Takemoto M, Kitahara M, Yokote K, et al : NK-104, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, reduces osteopontin expression by rat aortic smooth muscle cells. *Br J Pharmacol* **133** : 83-88, 2001
- 21) Kawamura H, Yokote K, Asaumi S, et al : High glucose-induced upregulation of osteopontin is mediated via Rho/Rho kinase pathway in cultured rat aortic smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **24** : 276-281, 2004
- 22) Hasdai D, Bell MR, Grill DE, et al : Outcome \geq 10 years after successful percutaneous transluminal coronary

- angioplasty. *Am J Cardiol* **79** : 1005-1011, 1997
- 23) Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, et al : Survival of medically treated patients with the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Circulation* **66** : 562-568, 1982
- 24) Min H, Morony S, Sarosi I, et al : Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. *J Exp Med* **192** : 463-474, 2000
- 25) Jeziorska M, McCollum C, Wooley DE, et al : Observations on bone formation and remodelling in advanced atherosclerotic lesions of human carotid arteries. *Virchows Arch* **433** : 559-565, 1998

日本臨牀 63 卷 増刊号 8 (2005 年 8 月 28 日発行) 別刷

広範囲 血液・尿化学検査 免疫学的検査

—その数値をどう読むか—

[第 6 版]

(4)

IX. プロスタノイド, サイトカイン, 増殖因子, ケモカイン

血小板由来増殖因子 (PDGF)

横手幸太郎 森 聖二郎

IX プロスタノイド, サイトカイン, 増殖因子, ケモカイン

血小板由来増殖因子 (PDGF)

Platelet-derived growth factor (PDGF)

横手幸太郎¹ 森 聖二郎²

Key words: 血小板由来増殖因子, 動脈硬化, 骨髄増殖性疾患, 悪性腫瘍, 糖尿病

1. 概 説

血小板由来増殖因子 (PDGF) は, 主に間葉系細胞の増殖を促す血小板中の因子として同定され, 構造の類似した A 鎖と B 鎖がジスルフィド結合した二量体分子であることが明らかとなった¹⁾. 一方, 血小板以外の多くの細胞でも PDGF が合成され, 様々な状況でその分泌動態も変化することが知られている. PDGF 分子には, AB ヘテロ二量体のほか, AA, BB のホモ二量体が存在する.

これに対して, 近年, EST (expressed-sequence tag) データベースを用いた VEGF (vascular endothelial growth factor, 本誌 VEGF の稿参照) 類似遺伝子の探索過程で, PDGF/VEGF ファミリーに属する 2 つの遺伝子が発見された. 機能解析の結果, それらは新しい PDGF であることが判明し, PDGF-C, PDGF-D としてそれぞれ報告された²⁾. PDGF-C, D については, 現在までに CC および DD のホモ二量体のみが確認されている.

PDGF の受容体は α と β の 2 種類が同定されている. PDGF が細胞外領域に結合すると受容体も二量体を形成し, 細胞内領域のチロシンキナーゼが活性化され, シグナル伝達を開始される. その結果, 細胞の増殖・遊走・脱分化・細胞外マトリクス産生など多彩な生物反応が惹起される.

PDGF 受容体のリガンドに対する親和性には差があり, α 受容体は PDGF-A, B, C, D のすべてと結合し得るが, β 受容体は PDGF-B, D とのみ結合すると考えられている. PDGF の

つのアイソフォームと受容体との結合の組み合わせを図 1 に示す.

PDGF-A, B は胎生期に肺, 腎臓, 微小血管などの臓器発生にかかわるほか, 成体においても創傷治癒過程で重要な働きをしている³⁾. 疾病との関連では, PDGF-B の遺伝子が癌遺伝子 *v-sis* のプロトオンコジーンであることが判明し, 事実, 多型膠芽細胞腫や皮膚線維肉腫など, ある種の悪性腫瘍の発症機転にかかわることが示されている. 幾つかの細胞増殖性疾患では PDGF 受容体の変異も報告され, 5 番と 12 番染色体の転座を示す慢性骨髄性白血病で β 受容体と転写因子 ETV6 (旧称 TEL) との遺伝子融合が, 特発性好酸球增多症候群や消化管原発間葉系腫瘍 (gastrointestinal stromal tumors: GISTs) で α 受容体の遺伝子変異が示されている. いずれの変異も受容体キナーゼの構成的活性化をもたらし, 細胞増殖に寄与すると考えられている. また, 粥状動脈硬化の発症過程において, 内皮傷害に引き続く中膜平滑筋細胞の形質変換と脱分化平滑筋細胞の内膜への遊走, 更に内皮下での増殖・細胞外マトリクス産生による肥厚内膜形成というすべての過程で, PDGF は主導的役割を果たす⁴⁾.

これに対して PDGF-C, D の生体における意義については不明な点が多いが, これまでに Ewing 肉腫の発症と関連して PDGF-C, メサンギウム増殖性糸球体腎炎や腎尿細管間質障害の発症と進展に関連して PDGF-D の役割が示唆されている.

¹Koutaro Yokote: Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Chiba University Hospital 千葉大学医学部附属病院 糖尿病・代謝・内分泌内科 ²Seihiro Mori: Department of Internal Medicine, Higashi-Matsudo Municipal Hospital 松戸市立東松戸病院 内科

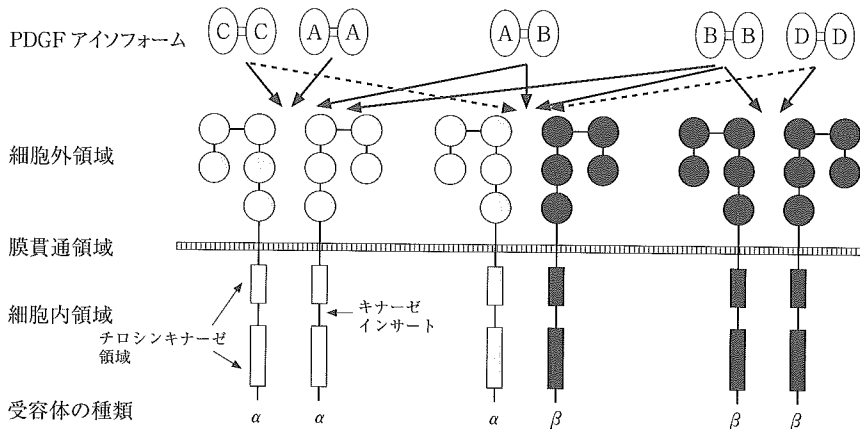


図1 PDGF α , β 受容体の構造と5種類のPDGFアイソフォームの結合特異性

実線は、それぞれのPDGFアイソフォームと結合し、活性化される受容体二量体の組み合わせを示す。PDGF-CCおよびDDは破線で示すヘテロ二量体も活性化し得ると報告されているが、その生物学的意義は不明である。

2. 検査の目的

各種病態とPDGFとのかかわりがまだ明確とはなっていないため、その濃度測定も一般臨床レベルには普及していない。またPDGFは、主に病変部局所でオートクライン(自己分泌)やパラクライン(傍分泌)に作用すると考えられており、各種体液中の濃度が鋭敏に病勢を反映しない可能性がある。したがって、現時点におけるPDGF濃度測定の主たる目的は、各種病態におけるその役割の解明であり、研究室レベルで行われている場合が多い。

3. 試料の採取方法、保存条件

血液検体の場合、一般には抗凝固剤としてsodium citrateとtheophyllineを添加したスピッツを用いて採血を行い、速やかに血漿を分離した後、 -20°C 以下に凍結保存する。その他の体液の採取方法ならびに保存法は特に定められていない。

4. 測定法

PDGF-AA, AB, BBについては、特異抗体を用いた高感度のELISA法が開発され、血液をはじめとする各種体液中のPDGF濃度を測定することができる。R & D社などからキット製品の

購入が可能である。

5. 基準値

測定する施設によって若干異なる成績が報告されているが、血漿中PDGF濃度は一般に $0.1\text{--}2.3\text{ ng/ml}$ とされる⁵⁾。血清の場合は血小板由来のPDGFが多量に含まれるため、 $10\text{--}20\text{ ng/ml}$ と高値をとる。尿中クレアチニンとの比で表した尿中PDGF排泄率は、健常者において $0\text{--}11\text{ ng/mmol/creatinine}$ であったと報告されている⁶⁾。

また、脳槽から採取した脳脊髄液中のPDGF濃度をELISAで測定した成績によると、健常者では $885.0\pm 104.5\text{ pg/ml}$ であったと報告されている。

6. 生理的変動(測定に影響を及ぼす因子)

dipyridamoleを服用している患者では、血小板からのPDGF放出が抑制されており、そのため血清PDGF濃度が低値を示すとされる。

7. 臨床的意義(異常値を示す疾患)(表1)

若年発症の心筋梗塞後生存者で血管造影上明らかな冠動脈硬化所見を有する患者において、血漿ならびに血清中のPDGF濃度が同年齢の健常者に比し増加していたとの報告がある⁷⁾。この結果から、粥状動脈硬化の発症に流血中の

表1 PDGF値が異常を示す疾患

| 疾患 | 血漿 | 血清 | 血小板 | 尿 | 脳脊髄液 | 腫瘍囊胞液 |
|-----------------------|----|----|-----|---|------|-------|
| 不安定狭心症 | 低下 | | | | | |
| 急性心筋梗塞 (発症後24時間以内) | 低下 | | | | | |
| 急性心筋梗塞 | 増加 | 増加 | | | | |
| 骨髄線維症 | 増加 | | | | | |
| 本態性血小板增多症 | 増加 | | | | | |
| 脳腫瘍 | | | | | | 増加 |
| くも膜下出血 | | | | | 増加 | |
| 強皮症 | 増加 | | | | | |

PDGFも関与する可能性が示唆される。一方、急性心筋梗塞発症後24時間以内の超急性期患者や不安定狭心症の患者では逆に血漿PDGF値に低下がみられ、血管病変局所の組織修復に伴うPDGF消費の増加を反映した可能性がある。更に不安定狭心症の患者では血漿PDGF値が正常範囲にあったと報告され、虚血性心疾患の病型と病期によってPDGFの役割に違いのあることが示唆される。

糖尿病、特にインスリン依存性糖尿病患者(≒現在の1型糖尿病患者と読み替えることができる)の血小板中PDGF量は、健常者に比べ低値を示したとの報告がある⁸⁾。これは血小板からのPDGF放出が増加しているためと推測され、糖尿病血管合併症発症への寄与が示唆される。同様にインスリン依存性糖尿病患者では、健常者に比して尿中へのPDGF排泄量が増加していたとの報告もある。特に微量アルブミン尿ないし顕性腎症を有する患者では、正常アルブミン尿の患者に比べて尿中PDGF排泄率が有意に増加していたという。しかし、両群間にはかなりのオーバーラップが認められ、尿中PDGF排泄率を将来の腎症発症予測に用いることは困難であると結論されている。

真性多血症、特発性骨髄線維症、本態性血小板增多症などの骨髄増殖性疾患では、血小板中PDGF量が低下しており、一方で血漿ならびに尿中PDGF濃度は増加していたと報告されている。これは、病変部位における血小板からのPDGF放出増加によるものと考えられるが、血

小板中PDGF量と骨髄線維化の程度との間には、明らかな関連性が認められなかったとしている。もっとも、busulfanとprednisoloneの併用療法によって、血小板中のPDGF含量が正常化したとの報告もあり、病態に深く関与することは確かと思われる⁹⁾。

数種類の原発性脳腫瘍あるいは転移性脳腫瘍において、腫瘍の囊胞性病変部位より採取した囊胞液中のPDGF濃度が高値を示したことが報告されており¹⁰⁾、自ら分泌するPDGFが腫瘍の発育にかかわることが示唆された。このほか、乳癌の転移・進展に伴い血漿PDGF値の増加がみられたとの報告もある。

くも膜下出血発症後1-3日後に手術を受けた患者の脳槽から採取した脳脊髄液中のPDGF濃度が、健常者のものより有意に増加していたと報告されている。更に血管攣縮合併症例のPDGF濃度は非合併例に比べ有意に高値を示したことから、PDGFの血管平滑筋収縮作用が、くも膜下出血に伴う血管攣縮に寄与する可能性がある。

このほか、強皮症でも血漿PDGF濃度の増加が報告され、その病態への関与が示唆される。

8. 関連検査項目

測定したPDGFが血小板由来のものか、あるいは他の細胞が分泌したものを鑑別する目的で、同時に β -thromboglobulinを測定する場合があります。両者とも増加していれば、血小板由来と判断することができる。

■ 文献

- 1) Heldin C-H, Westermark B: *Physiol Rev* **79**: 1283-1316, 1999.
- 2) Li X, Eriksson U: *Cytokine Growth Factor Rev* **14**: 91-98, 2003.
- 3) 横手幸太郎: 厳選用語シリーズサイトカイン・増殖因子(菅村和夫, 宮園浩平編), p199-205, 羊土社, 2005.
- 4) Ross R: *Nature* **362**: 801-809, 1993.
- 5) Gersuk GM, et al: *Blood* **74**: 2330-2334, 1989.
- 6) Fagerudd JA, et al: *Kidney Int Suppl* **63**: S195-S197, 1997.
- 7) Nilsson J, et al: *Atherosclerosis* **61**: 237-243, 1986.
- 8) Guillausseau PJ, et al: *Eur J Clin Invest* **19**: 172-175, 1989.
- 9) Baglin TP, et al: *Br J Haematol* **69**: 483-486, 1988.
- 10) Nister M, et al: *Br J Cancer* **69**: 952-956, 1994.

生活習慣病の最前線

5章 動脈硬化

1. 発症病理

TGF- β シグナリングの役割

横手幸太郎, 小林一貴, 齋藤 康

Molecular Medicine Vol.42 2005 臨時増刊号 (p.296~300の別刷)

中山書店