

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、

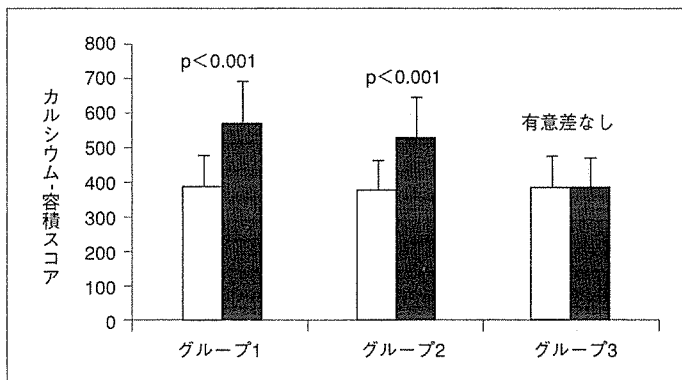


図2 スタチンは冠動脈壁における石灰化の進行を抑制する。白いグラフはベースライン、黒いグラフは12~15ヶ月後の時点で電子ビームCTにより評価した血管壁のカルシウム容積スコアを示す。対象者はいずれも冠動脈性心疾患の既往がない者であり、グループ1はスタチンを投与されなかった群、グループ2はスタチンを投与されたものの平均血中LDLコレステロール値が120mg/dL以上であった群、そしてグループ3はスタチンを投与され、かつ平均血中LDLコレステロール値が120mg/dL未満であった群を示す。なお、カルシウム容積スコアは、血管壁における石灰化プラークの程度を定量的に表す指標の一つである。

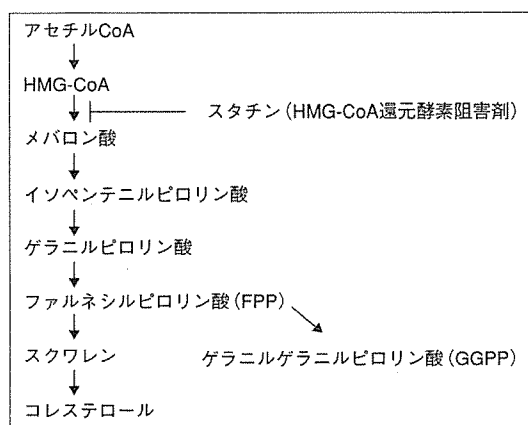


図3 メバロン酸カスケードとスタチンの作用点

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薬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¹³⁾。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 などは、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上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, Cool 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

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、セルダ)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ブロジル(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(商品名リピトール)、ピタバスタチン(商品名リバロ)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。

- 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。

- 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、スタチンの一種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、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、ミオパシ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

● 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
フィブレート系	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 メチクラム 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。

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

特集 メタボリックシンドローム

11. メタボリックシンドロームの
治療戦略横手幸太郎^{*1)}・齋藤 康^{*2)}

メタボリックシンドロームの治療目的は、心血管病の発症リスクを低減させることにある。メタボリックシンドロームは、運動不足や過栄養を背景として、内臓脂肪の蓄積とインスリン抵抗性を生じ、耐糖能障害、動脈硬化惹起性リポ蛋白異常、高血圧など複数の動脈硬化リスクファクターが重積した状態である。このため、生活習慣の改善を通じて内臓脂肪量を減少させ、インスリン感受性を高めることが治療の基本となる。さらに患者のリスクに応じて、個々の代謝性リスクファクターを総合的に管理することが必要である。その実施にあたっては、エビデンスに基づく適正な薬剤の選択が望ましい。

1. はじめに：メタボリックシンドロームの治療目的

メタボリックシンドロームの治療目的は、心血管病の発症リスクを低減させることにある。メタボリックシンドロームは、運動不足や過栄養を背景として内臓脂肪の蓄積とインスリン抵抗性、耐糖能障害、動脈硬化惹起性リポ蛋白異常（以下、脂質代謝異常）、高血圧など複数の動脈硬化リスクファクターが重積した状態である。従って、その治療の根幹は生活習慣の改善にあり、さらには個々のリスクファクターを総合的に管理することが必要となる。このような事実を踏まえ、本稿ではメタボリックシンドローム治療の考え方とその実際について述べる。

2. メタボリックシンドロームをもたらす要因の解消：生活習慣の改善

メタボリックシンドロームの病態の模式図を図1に示す。メタボリックシンドロームの構成要素

は、発症基盤となる「背景因子」と、その結果として生じる動脈硬化促進性の代謝異常症、すなわち「血管障害因子」とに大別することができる。背景因子には、“運動不足、過栄養、遺伝素因、加齢”と“肥満”とくに内臓脂肪蓄積が含まれる。

メタボリックシンドローム治療の基本戦略は、その病態をもたらす“背景因子”を解消することにある。遺伝素因や加齢に対する介入は、現在行うことができないため、治療の主眼は運動不足や過度の栄養摂取を是正することによる肥満の解消、つまり“生活習慣の改善”に置かれる。

欧米では、1日のカロリー摂取を500～1,000 kcal低下させ、0.5～1 kgの体重減少を目安に、1年程度の期間に7～10%の体重減少を達成することを推奨している¹⁾。これに対して日本人の場合には、欧米人に比べて肥満の程度が顕著でない症例も多く、体重あるいはBMI (body mass index)に加え、ウエスト周囲径の減少（つまり内臓脂肪の減量）に着目した生活指導が奏功する場合がある。

*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）¹⁾（よこて・こうたろう）

²⁾教授（さいとう・やすし）

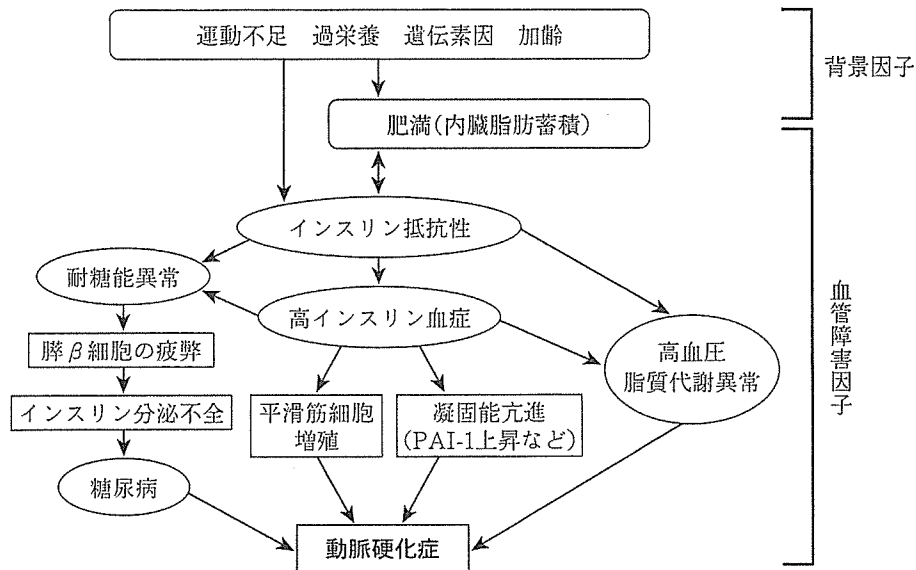


図1 メタボリックシンドロームの構成要素

メタボリックシンドロームは、運動不足・過栄養・遺伝素因・加齢といったその成因に関わる“背景因子”と、その結果として生じるインスリン抵抗性、耐糖能異常、脂質代謝異常、高血圧などの“血管障害因子”によって構成される。肥満（内臓脂肪蓄積）は、その両者にまたがる中心的な要因と考えられる。

PAI：plasminogen activator inhibitor

(筆者ら作成)

運動については、中程度の強度で毎日20～30分ずつ、規則的に継続することにより、メタボリックシンドロームのすべてのリスクファクターを改善させ得ることが報告されている²⁾。日常生活の中に適度な運動を取り入れることが難しいご時世ではあるが、例えば余暇を家でゴロゴロして過ごすことが多いとすれば、ウォーキング、ジョギング、水泳、テニス、ゴルフなどのスポーツに置き換えていくことが推奨される。メタボリックシンドロームと重なる部分が多いと考えられる耐糖能異常（IGT：impaired glucose tolerance）者に対する減量と運動の組み合わせは、やはり心血管疾患の重要なリスクである2型糖尿病の新規発症を減らす効果があることも実証されている³⁾。

メタボリックシンドロームは、それ自体には自覚症状を伴わない場合が多いため、生活習慣の改善を指導するにあたり患者のモチベーションをいかに高めるかが、現実的には重要な課題となる。体重やウエスト周囲径の減少に伴って、リスクとなる代謝異常が少しでも軽減された場合、それを数値などで患者に示してこまめに実感させることは、実地臨床において大切な工夫と考えられる。

3. メタボリックシンドロームを構成する代謝性リスクファクターの管理

通常、生活習慣の改善を通じて内臓脂肪の減少に成功すれば、メタボリックシンドロームを構成する個々のリスクファクター（インスリン抵抗性、脂質代謝異常、高血圧）にも改善がもたらされる。しかし、先述のように、遺伝的素因や加齢といった操作不能の要因もまたメタボリックシンドロームの成り立ちに関わるため、運動や食事への介入だけでは十分な成果を得られない場合がある。さらに日常生活の制約から、生活習慣の改善を実現できない症例も少なくない。

このような場合には、メタボリックシンドロームの臨床的帰結である心血管疾患を予防するために、個々のリスクファクターに対する介入、特に薬物治療が必要となる。（表1）。ここでは、それぞれのリスクファクターに分けて、治療戦略の各論を述べる。

1) インスリン抵抗性と高血糖

現在、組織のインスリン感受性改善効果をもたらす薬剤として、ビッグアナイドとチアゾリジン誘

表1 メタボリックシンドロームに対する治療の目標と方法の概要

メタボリックシンドロームに対する治療は、運動不足の解消や栄養摂取過多の防止といった生活習慣の是正を基本とし、また血管障害に直接関わる個別のリスクファクターの管理を併用していく。

< A. 生活習慣の改善 >

- ① 目標：1年間で7～10%の体重減少，適度な運動の励行，飽和脂肪酸・コレステロール摂取の減量，禁煙
- ② 方法：カロリー制限，毎日30分程度の運動，1日300mg未満のコレステロール制限，総カロリーに占める脂肪の割合を20～25%程度に，禁煙

< B. インスリン抵抗性，高血糖の是正 >

- ① 目標：空腹時・食後血糖値の是正，HbA_{1c}値を7%未満に。
- ② 方法：生活習慣の改善，適切な血糖降下剤の投与。

< C. 脂質代謝異常の是正 >

- ① 目標：LDLコレステロール値，トリグリセリド値，HDLコレステロール値の適正化
- ② 方法：リスクに応じた管理目標の達成（図2参照），必要に応じてスタチン，フィbrate系薬剤を投与。

< D. 高血圧の是正 >

- ① 目標：血圧値135/85mmHg未満，糖尿病の場合には130/80mmHg未満。
- ② 方法：生活習慣の改善，適切な降圧剤投与。

< E. 易血栓性・易炎症性状態の是正 >

- ① 目標：血栓形成の予防。
- ② 方法：ハイリスク患者に対し，抗血小板療法を実施。炎症に対する治療は未確立。

HbA_{1c}：ヘモグロビンA_{1c}，LDL：低比重リポ蛋白，HDL：高比重リポ蛋白（筆者ら作成）

導体の2系統を臨床使用することができる。メトホルミンに代表されるビグアニド剤の主たる作用臓器は肝であるのに対し，チアゾリジン誘導体は脂肪および骨格筋に働くとされる⁴⁾。前者は少なくともその作用の一部をAMP(アデノシン-リン酸)キナーゼに依存し，後者は核内受容体peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- γ の活性化を介して効果を発現すると考えられている。PPAR- γ と α の両者を活性化し，糖代謝，脂質代謝の両面で有効性が期待される，いわゆるdual agonistの開発も進んでいる。

耐糖能異常を示す患者らにメトホルミンを投与すると，2型糖尿病の発症頻度を有意に低下させられることが報告されている⁵⁾。その効果は特に，若年の肥満者の場合に顕著であった。また，United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 34において，メトホルミンは通常療法（食事・運動療法のみ）に比べ，糖尿病関連死亡，糖尿病関連エンドポイント，心筋梗塞のいずれについても相対リスクを有意に低下させた⁶⁾。これに対して

インスリンやスルホニルウレア剤を用いた治療群では，心血管疾患リスクを減少させることはできなかったことから，メトホルミンのインスリン感受性増強作用あるいはそれ以外の効果（例えば，血管壁細胞に対する直接作用）が，動脈硬化性疾患の予防に有効であった可能性がある。

チアゾリジン誘導体については，まだ臨床的エビデンスの集積が十分ではないが，2型糖尿病の発症を遅延させる可能性に加え，血圧降下，HDL（高比重リポ蛋白）コレステロールの上昇，LDL（低比重リポ蛋白）組成の変化など，複数の代謝パラメーターに好影響を与えることが報告されている⁷⁾。また，血管壁細胞に直接作用して抗炎症効果をもたらすことも実験レベルで示されており，現在進行中の複数の臨床試験の結果によって，メタボリックシンドロームに対する有力な武器となるかもしれない。

糖尿病には至らない耐糖能異常における動脈硬化進展の機序として，食後高血糖の関与が指摘されている⁸⁾。食後高血糖を標的とした治療薬であ

■特集・メタボリックシンドローム

表2 動脈硬化診療ガイドラインに基づく患者カテゴリー別管理目標値

日本動脈硬化学会による診療ガイドラインでは、冠動脈疾患の危険因子に基づくカテゴリー分類によって脂質の管理目標値が定められている。

患者カテゴリー			脂質管理目標値 (mg/dL)			
	冠動脈疾患	LDL-C 以外の 主要冠危険因子	TC	LDL-C	HDL-C	TG
A	なし	0	< 240	< 160	≥ 40	< 150
B1	なし	1	< 220	< 140		
B2		2				
B3		3	< 200	< 120		
B4		≥ 4				
C	あり		< 180	< 100		

LDL-C：低比重リポ蛋白-コレステロール，TC：総コレステロール

HDL-C：高比重リポ蛋白-コレステロール，TG：トリグリセリド (文献 12 より)

る α グルコシダーゼ阻害剤アカルボースは、耐糖能異常に対して投与された場合、2型糖尿病の新規発症を減少させ、心血管疾患の発症リスクならびに頸動脈内膜-中膜厚 (IMT) の増加を抑制することが、Study To Prevent Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM) 試験で報告されている⁹⁾。

ただし、これらの薬剤は現在のところ、わが国では“糖尿病”患者に対してのみ保険適用となっているため、非糖尿病のメタボリックシンドローム患者には用いることができない。

2) 動脈硬化惹起性脂質代謝異常

メタボリックシンドロームで問題となる脂質代謝異常は、血中トリグリセリド、アポB、小型LDL粒子の増加やHDLコレステロールの低下をその特徴とする。HMG-CoA還元酵素阻害剤(スタチン)は、血中のアポB含有リポ蛋白の減少を通じてメタボリックシンドローム患者の心血管リスクを低下させることが、数多くの大規模臨床試験の結果から示唆されている¹⁰⁾。元来、スタチンは高コレステロール血症(高LDLコレステロール血症)を第一の標的とした治療薬であるが、このような理由から、高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール血症を主体とするメタボリックシンドロームに対しても、有効な治療手段と考えられる。

メタボリックシンドロームに対してスタチンを

用いた場合の脂質管理目標は、まだ具体的には提示されていない。そこで一つの目安となるのは、米国 National Cholesterol Education Panel (NCEP) のガイドライン ATP (Adult Treatment Panel) III が提唱する“non-HDLコレステロール”の考え方であろう¹¹⁾。

日本のガイドラインに準拠する形に置き換えると、まずLDLコレステロールについては、動脈硬化診療ガイドライン(表2)¹²⁾に沿って、リスクの多寡に応じた管理目標を設定する。この目標値を達成し得た場合の次なる管理目標として、non-HDLコレステロール、すなわち「総コレステロールからHDLコレステロールを差し引いた値」に注目し、LDLコレステロールの管理目標(例：カテゴリーCの場合は100mg/dL未満)に30を足した値(例：カテゴリーCの場合は“130”mg/dL未満)を設定し、その達成を試みるのである。この30という数値は、VLDL(超低比重リポ蛋白)あるいはレムナントリポ蛋白に含まれるコレステロールの量をおよそ反映すると考えれば良い。

PPAR- α のアゴニストであり、血中トリグリセリド低下作用、HDLコレステロール増加作用、LDL粒子サイズの改善作用を併せ持つフィブラート系薬剤は、メタボリックシンドローム治療薬として理にかなった薬剤と言える。事実、これまでに行われた臨床研究の成績も、その有効性を裏付けている¹³⁾。

糖尿病合併例など、メタボリックシンドロームに高LDLコレステロール血症を伴う場合には、スタチンとフィブラートの併用も推奨される。スタチン・フィブラート併用療法では、副作用として横紋筋融解症の危険性が懸念されるが、欧米で多く使用されるジェムフィブロジルと比較して、わが国で用いられるフェノフィブラートはスタチンとの併用による筋障害発現の頻度が低いと報告されている¹⁴⁾。従って、腎機能障害例など副作用発現リスクが大きい場合を除いて、心血管疾患予防を目的とした治療の有用性が高いと判断される症例では、躊躇なく併用療法を選択すべきと考える。

3) 高血圧

軽症高血圧の場合には、減量・運動・塩分制限といった生活習慣への介入により、十分な改善効果を得られる場合がある。一方、薬剤による高血圧治療が心血管疾患の発現を有意に抑制し得ることも、既に数多くの大規模臨床試験により実証されている¹⁵⁾。糖尿病患者では、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤(ARB)など、レニン・アンジオテンシン(RAS)系の阻害剤が、他の降圧剤に比べて心血管イベントの発症抑制に有効との成績も得られているが、メタボリックシンドロームに対する降圧剤の種類の優劣については結論が得られていない。興味深いことに、これらRAS系の阻害剤には、2型糖尿病の新規発症を低下させる作用があるとの成績も示されており、さらに広い視野での検討が必要かもしれない¹⁶⁾。

4) 易血栓性・易炎症性状態

メタボリックシンドロームでは、血中にフィブリノーゲン、PAI(plasminogen activator inhibitor)-Iや他の血液凝固関連因子が増加しやすいと考えられている。動脈血栓症を予防するために、低用量のアスピリンを投与することは十分に論理的な選択であるが、心血管疾患の既往がないメタボリックシンドローム患者におけるその有効性については、現在のところエビデンスがない。

メタボリックシンドロームの成因と密接に関連して、腹部内臓脂肪に由来する炎症性サイトカインの役割が注目されている。TNF(腫瘍壊死因子)- α やインターロイキン-6(IL-6)に代表されるこれらのサイトカインは、インスリン感受性の低下

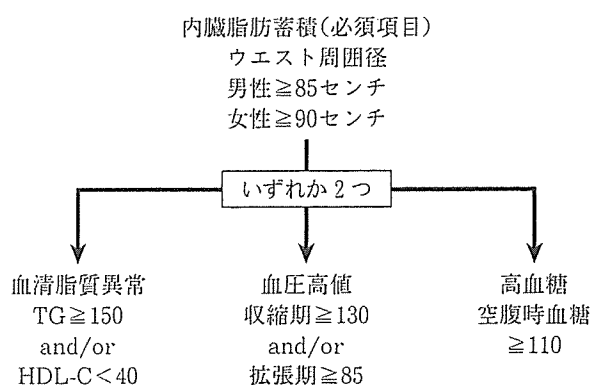


図2 わが国におけるメタボリックシンドローム診断基準のフローチャート(2005年日本内科学会ほか)

内臓脂肪蓄積の存在に重きを置いた診断基準となっている。日本人における心血管疾患への個々のリスクファクターの寄与度については、今後さらなる検証が必要であろう。

TG: トリグリセリド

HDL-C: 高比重リポ蛋白-コレステロール

(文献18より)

に寄与すると考えられている。また昨今、動脈硬化病変の成り立ちに炎症性機転が重要な役割を果たすとの考え方が主流となり、CRP(C反応性蛋白)など急性期反応物質の血中レベル上昇も、心血管疾患の新しいリスクマーカーとして注目されている¹⁷⁾。

スタチン、フィブラート、チアゾリジン誘導体などの薬剤は、脂質代謝・糖代謝を改善させる働きとは別に、血中CRP濃度を低下させる作用を持つことが報告されている。とはいえ、「炎症」そのものを標的としたメタボリックシンドロームの治療法は現在のところ確立されておらず、その有効性も含めて今後さらに検討されるべき課題である。

4. おわりに: 今後の課題

メタボリックシンドロームは、高コレステロール血症に対する治療だけでは防ぐことのできない心血管疾患の新しいリスクとして、さまざまな分野から注目を集めている。わが国でも、2005年4月にその診断基準(図2)が提示されたばかりであり¹⁸⁾、今後、種々の治療法とその有効性が検証されていくはずである。

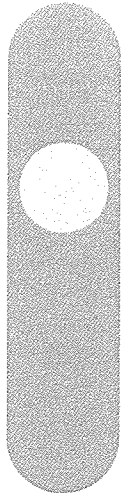
一方、非典型的な症例に対する治療法と有効性

—■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.



● 総 説

薬 物 療 法

* 千葉大学医学部附属病院 糖尿病・代謝・内分泌内科 (細胞治療学)

** 同 教授

横手 幸太郎* 齋 藤 康**

|| 要 旨 ||

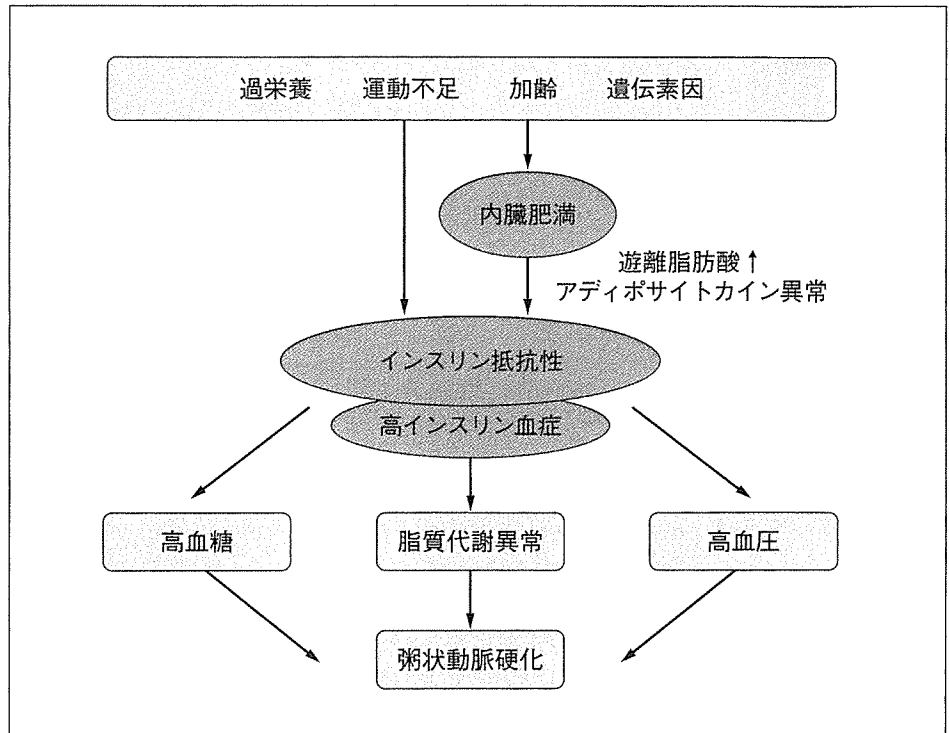
メタボリックシンドロームの治療で最も大切なのはライフスタイルの改善だが、現代人の暮らしの中でそれを実践するのは容易でない。また、メタボリックシンドロームは動脈硬化リスクの高い病態であるがゆえに、心血管イベントの発症抑制を目的とした迅速かつ有効な対応が必要となる。本疾患における薬物療法の意義はまさにそこにある。メタボリックシンドロームの病態を考慮した薬物療法について考える。

はじめに：メタボリックシンドロームの治療目的

メタボリックシンドロームとは、過栄養（高カロリー・高脂肪摂取）、運動不足、加齢や遺伝素因を背景として内臓脂肪の蓄積とインスリン抵抗性、耐糖能障害、動脈硬化惹起性リポタンパク異常（以下、脂質代謝異常）、高血圧など複数の動脈硬化危険因子が重積した状態であり（図1）、その治療の主目的は、心血管病の発症リスクを低減させることにある¹⁾。したがって、発症の基盤となる生活習慣（ライフスタイル）の改善こそが治療の基本となるわけだが、現代の社会生活では、食べ過ぎを戒め、適度な運動習慣を維持することは決してやさしいことではない。また、動脈硬化リスクの高い病態であるがゆえに、

キーワード：メタボリックシンドローム，インスリン抵抗性，
マルチプルリスク，集学的治療

図1 メタボリックシンドロームの病態



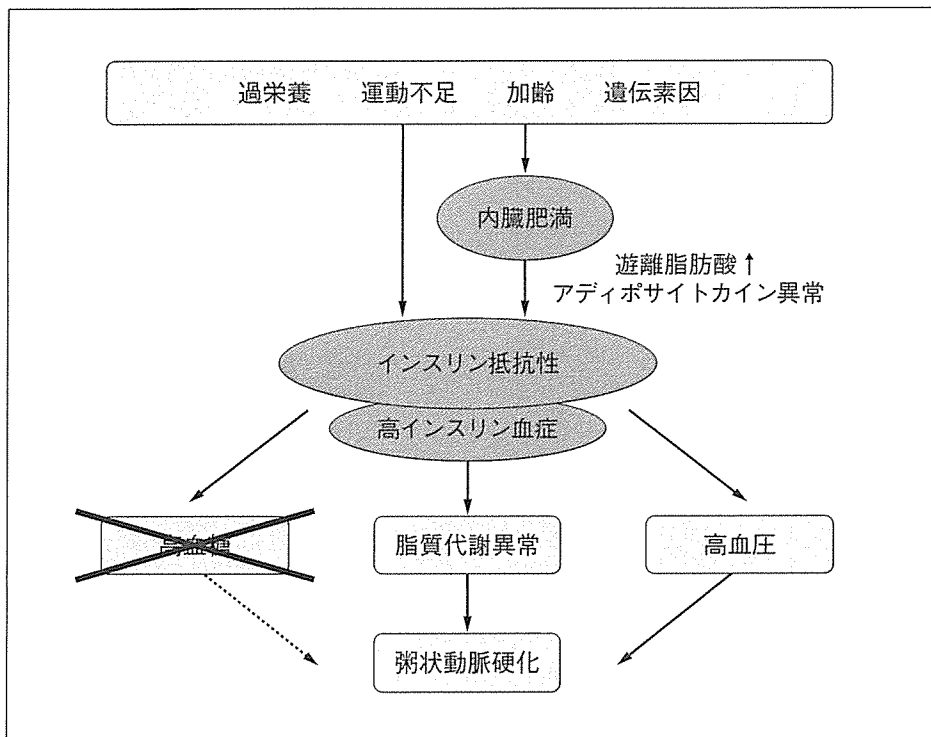
メタボリックシンドロームは、その根本的な原因となる ① 過栄養・運動不足・加齢・遺伝素因などの背景因子、その結果として生じる ② 肥満およびインスリン抵抗性、そして ③ 高血糖 (耐糖能異常)、脂質代謝異常、高血圧といった直接的な血管障害因子 (危険因子) から構成され、粥状動脈硬化症を促進する。

それを少しでも軽減させるための迅速かつ有効な対応が必要となる。そして、メタボリックシンドロームに対する薬物療法の意義はまさにそこにある。本稿では、メタボリックシンドロームの病態の各要素に着目し、薬物による管理とその有効性について論じる。

マルチプルリスクを標的とした薬物治療の考え方

メタボリックシンドロームは、複数の動脈硬化リスクが重積した状態であることから、その単一リスクの管理に成功しても、他のリスクの管理が十分でなければ、最終的なアウトプットである粥状動脈硬化やその結果として生じる心血管イベントを抑制することが難しい。その好例として、UKPDS の知見が挙げられる²⁾。すなわち、メタボリックシンドロームを示すことが多い2型糖尿病患者において高血糖の管理を徹底した場合、網膜症や腎症など細小血管障害の発症と進展を抑制することはできたが、心筋梗塞や脳卒中の発症を有意に防ぐこ

図2 単一のリスクを管理しただけではメタボリックシンドロームの血管障害は防ぐことができない

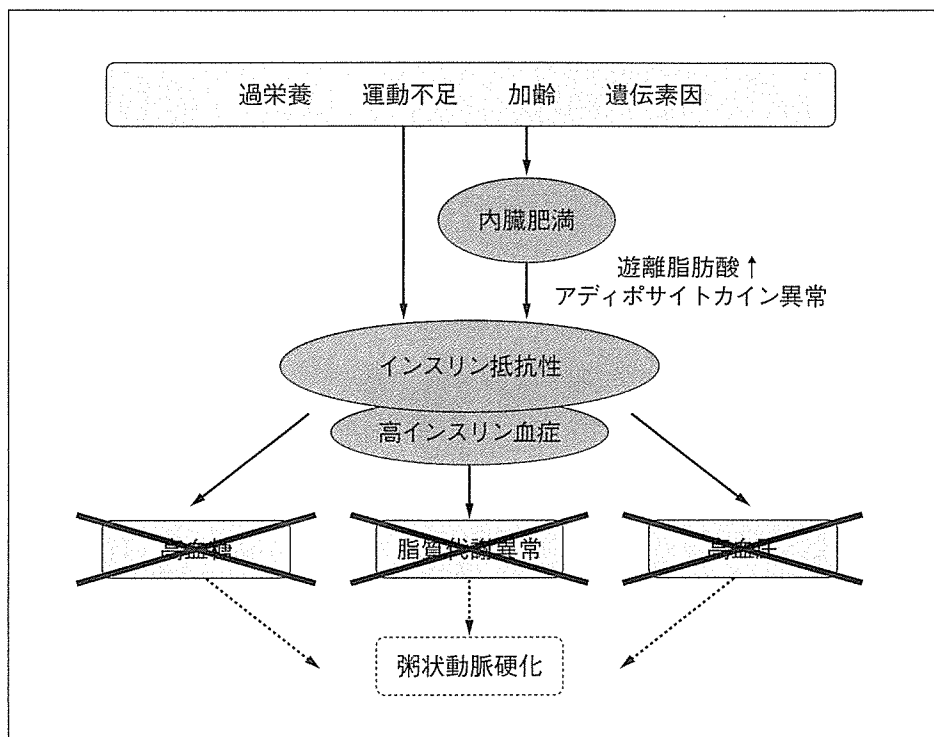


メタボリックシンドロームをリスクの重積という観点でとらえると、例えば“高血糖”だけを是正したところで、最終的なアウトプットである粥状動脈硬化を防ぐことはできない。2型糖尿病患者における高血糖の是正が、細小血管障害を予防することはできて、心血管イベントを抑制しえなかった事実は、このような病態を反映している可能性がある。

とはできなかった。これをメタボリックシンドロームの病態にあてはめて解釈すると図2のようになる。つまり、高血糖だけを抑制しても、脂質代謝異常や高血圧の管理が不十分であれば動脈硬化を予防することはできない。これは1つの考え方に過ぎないが、メタボリックシンドロームや2型糖尿病における動脈硬化の成因を考察するうえで示唆的と思われる。

では、重なるリスクを1つずつ管理すれば心血管イベントを防ぐことができるのだろうか？ Steno-2 study の成績がその答えを暗示していると言えよう³⁾。デンマークで行われたこの臨床研究は、アルブミン尿を伴う2型糖尿病患者 315 人を2群に割り付け、強化集学的療法（以下、強化療法と略）または通常療法のいずれかを実施したものである。ここで言う強化療法とは、全例にアスピリンとアンジオテ

図3 重積する危険因子を標的とした薬物療法



各種の降圧薬，高脂血症治療薬，そして経口血糖降下薬やインスリン製剤を用いることにより，メタボリックシンドロームにみられる複数の危険因子を1つずつ管理することができる。特に，HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）や長時間作用型カルシウム拮抗薬，アンジオテンシンII受容体拮抗薬などの開発により，脂質ならびに血圧の管理は日常診療においても比較的容易となっている。2型糖尿病患者においては，重積するリスクを万遍なく管理することで心血管イベントの有意な抑制を得られることが実証されている。

略語：巻末の「今号の略語」参照

ンシン変換酵素阻害薬（ACE阻害薬）を投与し，さらに血圧値を130/80 mmHg未満，ヘモグロビンA_{1c} (HbA_{1c}) 値を6.5%未満，総コレステロール (TC) 値を175 mg/dl未満，トリグリセリド (TG) 値を150 mg/dl未満に至らしめるよう生活指導と薬物投与による総合的な治療を施すという徹底したものであった。そのような強化療法にもかかわらず，結果的にHbA_{1c} 値は通常療法群との間に有意差をもたらしえなかったのだが，TC 値および収縮期血圧値については強化療法群で有意な低下がみられた。このような管理状況のもと，平均7.8年の追跡を経た結果は，強化療法群において心血管イベントが53%抑制されるという衝撃的なものであった。つまり，図3にその概念を示すように，重積するリスクを1つずつ丁寧に管理する努力

を重ねれば、一定以上の効果をもって粥状動脈硬化の進展を抑制できるらしい。

Steno-2 study の強化療法群において血清 TC 値と収縮期血圧値に有意な低下がみられた背景に、薬物療法の有効性があったことは想像に難くない。すなわち、HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン）に代表される脂質低下薬と、カルシウム拮抗薬、ACE 阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）に代表される降圧剤など、副作用が少なく、薬効の強い薬剤の貢献である。

そこで次に、マルチプルリスクを標的とした薬物治療について、もう少し具体的に述べてみたい。

マルチプルリスクを標的とした薬物治療の実際

1. 高血糖（耐糖能障害）

Steno-2 の成績にも反映されているように、現在用いることのできる種々の薬物療法を駆使しても血糖管理は難しい。2型糖尿病に対する決定的な治療薬・予防薬がない現状では、インスリン分泌不足の患者にはスルホニル尿素（SU）剤やグリニド系薬剤、インスリン製剤、インスリン抵抗性が強い患者にはビグアナイド系薬剤やチアゾリジン誘導体といった、個々の患者の病態特性を考慮した薬剤選択と積極的な併用療法が血糖管理の基本となる。インスリン感受性を標的とした治療については後述する。

糖尿病には至らない耐糖能異常における動脈硬化進展の機序として、食後高血糖の関与が指摘されている⁴⁾。食後高血糖を標的とした治療薬である α グルコシダーゼ阻害薬アカルボースを耐糖能異常の患者に対して投与すると、2型糖尿病の新規発症を減少させ、心血管疾患の発症リスクならびに内中膜複合体厚（IMT）の増加を抑制することが STOP-NIDDM 試験で報告されており、注目される⁵⁾。

2. 脂質代謝異常

メタボリックシンドロームで問題となる脂質代謝異常は、血中 TG、アポ B、小型低比重リポタンパク質（LDL）粒子の増加や高比重リポタンパク質コレステロール（HDL-C）の低下をその特徴とする。元来、高 LDL コレステロール（LDL-C）血症を標的とした治療薬