

変がスタチン投与により軽快することが認められた<sup>20)21)</sup>。さらに、リウマチ性関節炎患者を対象としたランダム化プラセボ対照試験であるTARA試験では、標準治療にアトルバスタチンを加えた場合に、炎症マーカーを改善するばかりでなく、臨床的な疾患活動性に対しても有意な効果が認められた(図5)<sup>22)</sup>。

### 2. 骨代謝に対する作用

GTP結合蛋白のイソプレニル化を調節することにより、スタチンは破骨細胞に対して抑制的に作用する<sup>23)</sup>。また、スタチンがマウスでの骨形成を刺激し、骨芽細胞でのBMP-2発現を促進することが報告されている<sup>24)</sup>。観察研究では、スタチン使用が閉経後の女性を含む対象者の骨折リスクを軽減することが示唆されたが<sup>25)</sup>、同じデータベースに基づく別の検討では骨折リスクの低下は認められなかった<sup>26)</sup>。またLIPID試験では、プラバスタチン投与群とプラセボ投与群で骨折率は同等であった。今後、骨折リスクをエンドポイントとし、スタチンの有効性を検証する臨床試験が必要であろう。

### 3. 痴呆およびがんに対する作用

観察研究では、アルツハイマー病を含むさまざまな痴呆症状のリスクを有意に低下させることが示唆されている。一方、PROSPER試験およびHPS試験のサブ解析では、エンドポイントとはされなかった認知機能に、プラセボ投与群とスタチン投与群で有意差を認めなかった。

表1 スタチン一次予防試験における脂質変化と虚血性心疾患リスク低下率

試験名	LDL-コレステロール		CHD相対 リスク低下 (RRR)
	前値	mg/dl (%変化)	
WOSCOPS	192	142 (-26)	-31
AFCAPS/TexCAPS	150	115 (-25)	-37
ALLHAT-LLT	146	105 (-28)	-9
ASCOT-LLA	133	87 (-35)	-36
CARDS	118	71 (-40)	-37
MEGA	157	128 (-18)	-33

がんに対しては、スタチンが種々のがん細胞に対してアポトーシスを誘導し、細胞周期を停止させ、分化を誘導すること、培養乳がん細胞に対しては増殖と浸潤を抑制することが示されている<sup>27)</sup>。当初は、スタチン治療によって乳がんや消化器がんのリスクが高まるのではないかと危惧されたが、現在その懸念は払拭され、最近のケースコントロール研究では、閉経後の女性の乳がんリスクをむしろ低下させ、種々のがんに対するリスクを20%軽減すること<sup>28)</sup>、さらに、北イスラエルの住民を対象とした研究では、スタチンを5年以上使用することで、大腸がんの相対リスクを47%低下させることが示されている<sup>29)</sup>。

### 日本人に対するスタチンの多面的作用

欧米と比べ虚血性心疾患の発症リスクが低い日本人においても、スタチンが心血管イベント

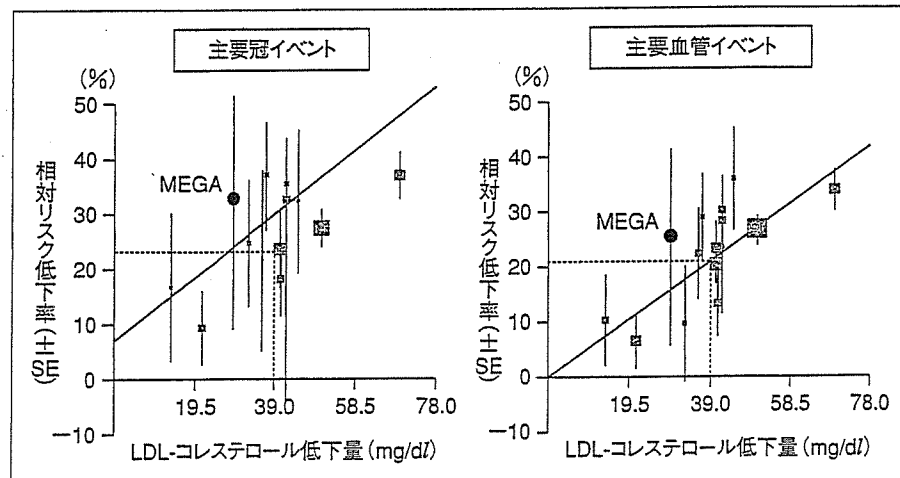


図6 スタチンによるLDL-コレステロール低下と相対的心血管イベント抑制率

抑制に有効であることがMEGA Studyによって明らかにされた。MEGA Studyは、総コレステロール220~270mg/dlの日本人高脂血症患者においてプラバスタチンの虚血性心疾患に対する一次予防効果を検討したものであるが、プラバスタチン群のLDLコレステロール低下率は18%と、スタチンを用い欧米で実施された大規模臨床試験結果と比較すると低いにもかかわらず、虚血性心疾患の相対リスク低下率は33%で、欧米のLDLコレステロール低下率25~40%の試験と同程度であった(表1)。これまでのスタチンを用いたランダム化試験のメタアナリシスから、LDLコレステロール低下量と主要イベント抑制作用の関係を検討すると、LDL低下量が大きいほど相対リスク低下率が高くなる傾向が観察される(図6)。MEGA Studyの結果は、この図表中でもっとも左上に近くプロットされ、わずかなLDLコレステロール低下で大きな相対リスク低下が得られたことを示している(図6)。すなわち、これまでの試験の中でもっとも効率のよい試験結果であり、LDLコレステロール低下を超えた多面的作用がもっとも発揮された試験であったといえるかもしれない。

#### おわりに

スタチンの多面的作用が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などのイソプレノイドに依存的であり、コレステロールレベルとは独立したものであるとしても、スタチンは両者の上流に存在するメバロン酸産生を阻害するため、臨床試験結果からは多面的作用とコレステロール低下作用が一見相関するようにみえても不思議ではない。欧米の臨床試験結果で示される「LDLコレステロールは低いほど良い」というスタチンの脂質低下作用とイベント抑制作用との相関が日本人においても認められるのか、また、MEGA Studyで示された効率的な相対リスク低下が、真に「日本人はスタチンの多面的作用の恩恵を享受しやすい」ことを意味するのか、解決すべき課題は多い。スタチンの多面的作用の機序を解明することで、新たなくすりの開発や、心血管疾患を含むさまざまな病態の治療成績向上がもたらされることを期待している。

#### 文 献

- 1) Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, et al. Statin effects beyond lipid lowering—are they clinically relevant? *Eur Heart J* 2003 ; 24 : 225.
- 2) Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990 ; 343 : 425.
- 3) Van Aelst L, D'Souza-Schorey C. Rho GTPases and signaling networks. *Genes Dev* 1997 ; 11 : 2295.
- 4) Rikitake Y, Liao JK. Rho GTPases, statins, and nitric oxide. *Circ Res* 2005 ; 97 : 1232.
- 5) Laufs U, La Fata V, Plutzky J, et al. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998 ; 97 : 1129.
- 6) Gonzalez-Fernandez F, Jimenez A, Lopez-Blaya A, et al. Cerivastatin prevents tumor necrosis factor-alpha-induced downregulation of endothelial nitric oxide synthase : role of endothelial cytosolic proteins. *Atherosclerosis* 2001 ; 155 : 6L.
- 7) Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, et al. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med* 2000 ; 6 : 1004.
- 8) Llevadot J, Murasawa S, Kureishi Y, et al. HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *J Clin Invest* 2001 ; 108 : 399.
- 9) Liao JK. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins. *J Clin Invest* 2002 ; 110 : 285.
- 10) Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, et al. Pravastatin treatment increases collagen content and de-creases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques : implications for plaque stabilization. *Circulation* 2001 ; 103 : 926.
- 11) O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997 ; 95 : 1126.
- 12) Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, et al. Simvastatin versus ezetimibe, pleiotropic and lipid lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation* 2005 ; 111 : 2356.

- 13) Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999 ; 100 : 230.
- 14) Ortego M, Bustos C, Hernandez-Presa MA, et al. Atorvastatin reduces NF-kappa B activation and chemokine expression in vascular smooth muscle cells and mononuclear cells. *Atherosclerosis* 1999 ; 147 : 253.
- 15) Zeuke S, Ulmer AJ, Kusumoto S, et al. TLR4-mediated inflammatory activation of human coronary artery endothelial cells by LPS. *Cardiovasc Res* 2002 ; 56 : 126.
- 16) Methe H, Kim JO, Kofler S, et al. Statins decrease toll-like receptor 4 expression and downstream signaling in human CD14<sup>+</sup> monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005 ; 25 : 1439.
- 17) Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis : a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 ; 291 : 1071.
- 18) Kobashigawa JA. Statins in solid organ transplantation : is there an immunosuppressive effect? *Am J Transplant* 2004 ; 4 : 1013.
- 19) Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, et al. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000 ; 6 : 1399.
- 20) Sena A, Pedrosa R, Graca Morais M. Therapeutic potential of lovastatin in multiple sclerosis. *J Neurol* 2003 ; 250 : 754.
- 21) Vollmer T, Key L, Durkalski V, et al. Oral simvastatin treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2004 ; 363 : 1607.
- 22) McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al. Trial of atorvastatin in rheumatoid arthritis (TARA) : double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004 ; 363 : 2015.
- 23) Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM, et al. Alendronate mechanism of action : geranyl-geraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999 ; 96 : 133.
- 24) Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation *in vitro* and in rodents by statins. *Science* 1999 ; 286 : 1946.
- 25) Chan KA, Andrade SE, Boles M, et al. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. *Lancet* 2000 ; 355 : 2185.
- 26) van Staa TP, Wegman S, de Vries F, et al. Use of statins and risk of fractures. *JAMA* 2001 ; 285 : 1850.
- 27) Mo H, Elson CE. Studies of the isoprenoid-mediated inhibition of mevalonate synthesis applied to cancer chemotherapy and chemoprevention. *Exp Biol Med (Maywood)* 2004 ; 229 : 567.
- 28) Boudreau DM, Gardner JS, Malone KE, et al. The association between 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A inhibitor use and breast carcinoma risk among postmenopausal women : a case-control study. *Cancer* 2004 ; 100 : 2308.
- 29) Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD, et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2184.

\* \* \*