

スタチン

市原和夫*

はじめに

著者が、水溶性(親水性)スタチンと脂溶性(親油性, 疎水性)スタチンの心機能に対する影響の相違について最初の論文を発表したのが1993年である¹⁾。その後、スタチンの冠動脈疾患、虚血性心疾患予防効果に関する数多くの臨床試験結果が世界中で発表され、著者が指摘した懸念が実証されることになる^{2~4)}。途中、世界一斉にセリバスタチンの販売が中止され、著者もLancetに警告の小文⁵⁾を寄せたが、誰も関心を示さなかった。スタチンの心疾患予防効果についてはクラスエフェクトを言い、セリバスタチンの例についてはクラスエフェクトを口にしない。スタチン間の相違について10年言い続けてきたが、日本の医薬品に関連する人達には理解できないのかと、著者は半ば諦めていた。ところが、某メーカーが「スタチンの脂溶性・水溶性の相違についての以前の報告は間違いだったと訂正する論文が相次いでいる」と説明していると最近耳にし、非常に憤りを覚えた。『循環制御』編集部がチャンスを与えてくれたので、批判覚悟で、今一度スタチンに対する著者の考えを述べる。

心筋スタニング現象

狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患は、種々の要因によって冠動脈局所に血液通過障害が起こって、その冠動脈の支配領域心筋組織に酸素や栄養を供給できなくなって発症する。心筋組織が「虚血」になるという。特に心筋組織は、その拍動に要する膨大なエネルギー(ATP)を脂肪酸や糖質を酸素のもとで燃焼して獲得する(好氣的エネルギー産

生)ので、虚血によって基質と酸素の供給が一瞬でも途絶えることは、心筋組織の拍動に甚大な影響を与える。収縮エネルギーを獲得できないためか、あるいはエネルギーを温存するためか、虚血になるとその局所の心筋収縮力は急速に低下し、ほとんどその動きを止めてしまう。通常、狭心症では虚血は一過性であり、冠動脈通過障害が解消されると虚血であった部位に再び動脈血液が流れ込み(再灌流)、その心筋組織は収縮-弛緩を再開する。ただし、この時の心筋収縮は虚血前の収縮に元通り回復することはなく、虚血の程度に応じた心筋収縮不全が認められる。もちろん、虚血が30分以上継続すると心筋梗塞になり、それが広範囲にわたると心拍動停止に至る。短時間(多分、最大で10数分、20分未満)でも虚血に曝された心筋では、虚血が解消されてもその収縮力は直ぐには元に戻らないことを「スタニング現象」という⁶⁾。スタンガンのスタンと同義で、「気絶する」、「動かなくなる」という意味である。この低下した心筋収縮力が完全に虚血前に戻るには数日を要する。この現象は、臨床においても重要な意味を持つ。仕事ある人が狭心症発作を起こしたと仮定する。その患者の心筋虚血部位の収縮性はほとんど失われている。うずくまって安静にするか、ニトログリセリン錠を携帯していればそれを口に含む。数分後、狭心症発作が寛解して患者はまた、仕事に戻る。その人(患者?)は、自分の状態は完全に元に戻ったと勘違いする。発作時、虚血であった心筋組織の収縮力は完全に戻ってはいない。無理をすると同じ部位で、また虚血が起こる。この2回目の虚血が解消した時の収縮力回復は、1回目の虚血後よりもさらに悪化する。著者の本来の研究は、このスタニング現象を如何に早く軽減するか、である。

*北海道薬科大学医療薬学科薬理学分野

動物実験による心筋スタニングの再現

実験用ビーグルをペントバルビタールで麻酔し、人工呼吸下に開胸して、左室前壁を露出し、左冠動脈前下行枝の起始部を剥離する。その冠動脈に絹糸を掛け、いつでも結紮(縛る)することができるようにする。ただしあとで、縛った糸をほどいて冠動脈閉塞を解除できるような方法で縛る。結紮によって冠動脈血流が遮断された部位の心筋組織は、あっという間にチアノーゼになり、その部位に装着しておいた超音波クリスタルで測定する心筋壁長変化に影響が認められる。

すなわち、正常な心筋では収縮期に局所心筋壁長は短縮し、拡張期に伸長する。両期の壁長の差が大きいほど、収縮力が強い、元気な心臓といえる。心臓は、左室内腔に最大に血液を充満させ、駆出する。冠動脈血流が途絶えて、収縮のためのエネルギーが好氣的に効率良く獲得できなくなると、虚血部位の心筋収縮力は低下する。心拍動が停止しているわけではないので、虚血部以外の心筋は収縮し、収縮期の心室内圧は上昇する。この時、虚血部位の心筋収縮性は失われているので、内圧上昇に伴い虚血部位の心筋は外に押し出されるようになる。超音波クリスタルで測定する虚血部心筋壁長は、収縮期にかえて伸長する。このような方法で心筋収縮力を測定し、虚血時および再灌流時の心筋収縮力を経時的に観察した結果を図1に示す。心筋収縮力は、 $[(\text{拡張期心筋壁長}) - (\text{収縮期心筋壁長})] / (\text{拡張期心筋壁長})$ を計算し、冠動脈結紮直前の値を100%として表

わしてある。冠動脈を結紮すると、虚血部位の心筋収縮力は急速に低下し、負の値となる。虚血15分後に結紮を解除し虚血であった部位を再灌流すると、低下していた心筋収縮力は虚血前値方向へと回復する。しかし、再灌流2時間後の収縮率は虚血前値の約50%前後と、決して虚血前値までには至らない。この部分は正常な心筋収縮をしていない。心筋スタニング現象である。

プラバスタチンとシンバスタチンの影響

上記実験の前に、ビーグルにプラバスタチン4mg/kg、シンバスタチン2mg/kgを1日1回、3週間連続経口投与した。すなわち、プラバスタチン投与群の動物とシンバスタチン投与群の動物で心筋スタニング現象を再現し、図2に示す。虚血によって低下する心筋収縮力は両薬物投与群間に差

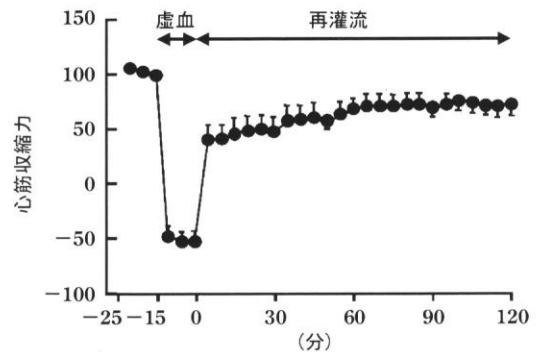


図1 虚血後再灌流時の心筋収縮力の回復不全 (スタニング現象)

麻酔開胸犬の左冠動脈前下行枝を結紮(虚血)し、15分後に結紮を解除した(再灌流)。

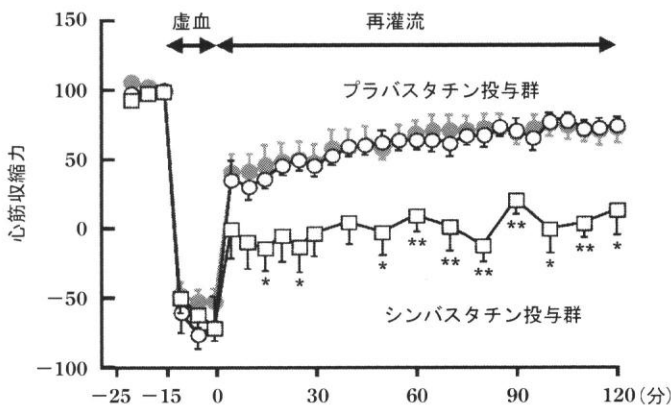


図2 心筋スタニング現象に及ぼすプラバスタチンとシンバスタチンの影響

ビーグルにプラバスタチン4mg/kg、シンバスタチン2mg/kgを1日1回、3週間連続経口投与した。

*P<0.05; **P<0.01, 薬物を投与していない動物群()との比較

を認めないが、再灌流によって回復する心筋収縮力は両群間に明らかな差を認める。もちろん、プラバスタチン投与群の動物でも、薬物を投与していない時と同程度のスタニング現象が観察される。プラバスタチンが良い効果を現わすことはない。

一方、シンバスタチン投与群の動物では、観察されるスタニング現象が、薬物を投与していない動物あるいはプラバスタチンを投与した動物で観察されるものよりも更に悪化している。前述したように、初回であれ、慢性的であれ狭心症発作後の、虚血であった心筋部位の収縮力は数日間収縮機能不全が続く。この収縮不全が、シンバスタチン服用によって更に重篤になることが患者にとって良い筈はない。

水溶性スタチンと脂溶性スタチン

もはや詳しく述べる必要もないが、水溶性物質は脂溶性物質よりも、磷脂質二重層で構成される細胞膜の通過性に劣る。プラバスタチンは水溶性物質であり、細胞膜通過性に劣り、シンバスタチンは脂溶性物質であって細胞膜通過性に優る。通常の細胞内に、シンバスタチンは容易に移行できるが、プラバスタチンにはできない。肝細胞は解毒組織ゆえ、体内に侵入した異物は肝臓で代謝・無毒化される。水溶性異物として例外ではない。この水溶性異物を肝細胞内に取り込むのが膜上に存在する有機アニオン輸送担体である。水溶性プラバスタチンはこの担体を經由して肝細胞内に侵入し、コレステロール生合成経路の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を阻害する。この酵素は HMG-CoA という化合物をメバロン酸に変換する。このメバロン酸合成系は、生体細胞に普遍的に存在し、細胞にとって必須な成分を供給している。多過ぎると厄介であるが、コレステロール自体も生体にとって必須成分である。水溶性であれ、脂溶性であれスタチンが肝細胞内の HMG-CoA 還元酵素を阻害して、最終的に患者の高コレステロール血症を是正してくれることは臨床治療上有意義である。一方、肝細胞以外の細胞内でこの酵素が阻害されると、その細胞に特有の生体必須成分の合成が抑制される。プラバスタチンは、輸送担体のない細胞には非常に入りにくい。脂溶性スタチンは担体の有無に拘らず、細胞内に移行し、この

酵素を阻害する。したがって、脂溶性が高く、種々の臓器の細胞内に入りうるスタチンは、その細胞の必須成分の合成を抑制する。

心筋細胞の場合

一例として心筋細胞について説明する。心筋は、収縮-弛緩(拍動)を繰り返し、いわゆる血液ポンプとして働く。筋収縮のためのエネルギーはミトコンドリアの電子伝達系で産生される ATP として供給される。この電子伝達系の構成成分のひとつにユビキノン(コエンザイム Q₁₀)がある。生化学の教科書には、肝臓で合成されたユビキノンは、血流に乗って種々の臓器細胞に運ばれ、細胞内のミトコンドリアに入り込んで電子伝達系の一員として働くと記述されている。ユビキノン生合成を促進させるような刺激を心筋細胞に与えると、同時に HMG-CoA 還元酵素活性も上昇するという報告⁷⁾や、心筋ミトコンドリア内にポリプレニルトランスフェラーゼというユビキノン合成の最終段階に必要な酵素がたくさん含まれるという報告⁸⁾がある。これらの知見は、肝臓由来のパーツを利用するにしても、心臓に必要なユビキノンは最終的に心筋細胞内、しかもミトコンドリア内で完成されることを強く示唆する(図3)。この時、心筋細胞内で産生される部品は、メバロン酸を前駆体とする 10 個のイソプレノイドである。もし、脂溶性スタチンが有機アニオン輸送担体のない心筋細胞内に移行して HMG-CoA 還元酵素を阻害すると、メバロン酸生成が抑制され、部品であるイソプレノイドが不足するのでユビキノン生合成ができなくなる。ミト

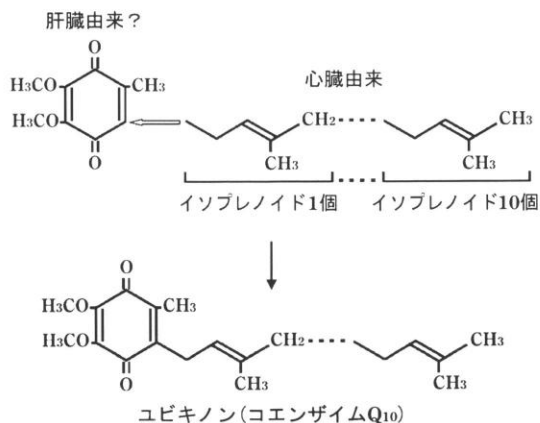


図3 心筋細胞内のユビキノン生成

コンドリア電子伝達系による ATP 産生が障害され、場合によっては心筋収縮エネルギーの供給不足を起こす。これが、シンバスタチンによる心筋スタニング現象悪化の原因の一つかもしれない。もちろん著者の研究室は、シンバスタチンを投与したビーグルやラットの心筋組織ではユビキノン含量が低下し、ミトコンドリア呼吸機能が劣化し、ATP 量が低下していること等を確認している⁹⁾。これらの現象は、決してシンバスタチン固有のものではなく、脂溶性といわれる全スタチンに共通して認められ、当然のことながら、短時間虚血後に再灌流したときのスタニング現象の悪化も全ての脂溶性スタチンに共通して観察される¹⁰⁾。

ユビキノン(コエンザイム Q₁₀)補充療法は無意味!

昨今のサプリメント流行りで、コエンザイム Q₁₀ の名前を広告等でよく見る。「コエンザイム Q₁₀ を補充すると、脂溶性スタチンを服用しても良いか?」という質問を何度も受ける。著者は、ある意味で正しいので「そうですね」と答える場合もあるが、本音は「賛成」ではない。そもそも「解毒薬を摂取して、毒を服用しても良いか?」と同じではないか(言い過ぎ?)。学問的な理由もある。メバロン酸経路はユビキノン以外にも、その細胞にとって重要な多くの物質を合成する。図4に示すように、メバロン酸からできる炭素数5個のイソプレノイドを基本単位として、2個つなぐとゲラニルピロリン酸、3個でファルネシルピロリン酸、4個でゲラニルゲラニルピロリン酸という長い鎖状の分子になる。あとの二つは、細胞内情報伝達系に欠かせない成

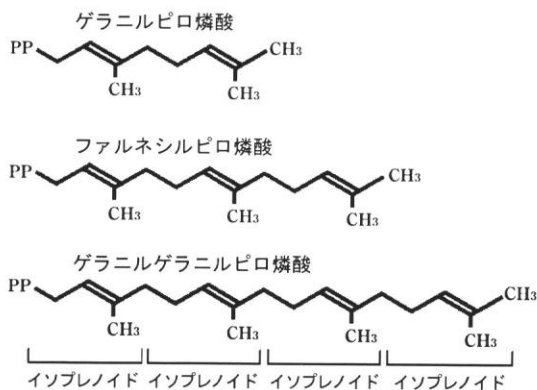


図4 メバロン酸由来物質

下の二つの物質が細胞内情報伝達に必須。

分である。多くのホルモン、神経伝達物質、薬物は、細胞膜上にあつて、細胞外に顔を出している「受容体」に結合し、その受容体に応じた変化を細胞内に惹き起こす。この時重要な役割を果たすが、GTP 結合蛋白質(G 蛋白質)である。GDP が結合するこの蛋白質は、生理的に不活性な状態では、細胞質内に存在する。受容体刺激を受け、活性化状態になるためには、この G 蛋白質は細胞膜の内側に寄り、細胞膜にしっかりと固定されて、GDP と GTP の交換が行われなければならない。細胞膜固定に使われるのが、G 蛋白質に結合しているファルネシル基、ゲラニルゲラニル基である。長い炭素鎖を細胞膜の磷脂質二重層の疎水性部分に打ち込み、まるで船が錨を下ろして停泊するのに似ている。すなわち、受容体刺激によって G 蛋白質が活性化されるためには、細胞内に十分な量のファルネシルピロリン酸、ゲラニルゲラニルピロリン酸が存在することが不可欠である。

心筋細胞膜に存在するアドレナリン β_1 受容体にアドレナリンが結合すると、細胞内で G 蛋白質が活性化される。活性化された G 蛋白質は次に、アデニル酸シクラーゼを活性化し、サイクリック AMP 産生を促進する。このサイクリック AMP が、心筋収縮力の増強を惹き起こす。虚血によって停止していた心筋収縮を、再灌流時に回復させるために、交感神経系からノルアドレナリンが遊離する。ノルアドレナリンも、 β_1 受容体→G 蛋白質→アデニル酸シクラーゼ→サイクリック AMP を経て心筋収縮力を増強し、再灌流時の収縮回復に寄与する。脂溶性スタチンが心筋細胞内に移行して、メバロン酸生合成を抑制すると、ユビキノンだけではなく、ファルネシルピロリン酸、ゲラニルゲラニルピロリン酸の供給不足も起こる。脂溶性スタチンによって、G 蛋白質活性化が障害されると、いくら交感神経が働いてノルアドレナリンを放出しても、収縮回復は期待できない。コエンザイム Q₁₀ を補充しても、意味がないと思う所以である。

長期臨床試験

スタチンを被験薬とした長期臨床試験が 1993 年以來たくさん報告されている。初期の臨床試験のコーディネーターは、血清コレステロールを下げ、動脈硬化を改善しさえすれば、間違いなく虚血性

心疾患を予防できると信じていたので、特段の配慮もなく、スタチン服用患者の血清コレステロール値と虚血性心疾患の発症率や心事故発生率の相関を調べた。1993～1994年のMARS(ロバスタチン)³⁾、CCAIT(ロバスタチン)⁴⁾、MAAS(シンバスタチン)⁵⁾と立て続けに、スタチンはコレステロールを下げ動脈硬化を改善しても、有意な心疾患予防効果を示さないと報告された。全て脂溶性スタチンである。1994年に発表された4S試験¹¹⁾は、以後のスタチン臨床応用のバイブルともなるのだが、シンバスタチンでコレステロール低下、動脈硬化改善に伴って心疾患予防効果を有意に認めた。ただし、この試験は2次予防試験であり、心筋梗塞を含む心疾患既往歴があって、試験開始前コレステロールの平均値が260mg/dlとかなり高値の患者を対象としている。すなわちリスクの高い患者を数多く集めた、かなり高度に計画された試験といえる。多少ユビキノン生合成が抑制されても、余りあるコレステロール低下作用と動脈硬化改善作用で心疾患予防効果を発揮できたと考える。一方、1995年に発表されたPLAC-Iに始まるプラバスタチンを被験薬とする多くの臨床試験はどれもコレステロール低下と心疾患予防効果が相関する^{12～14)}。4Sとプラバスタチンの臨床試験結果から、スタチンで血清コレステロールを低下させれば心疾患を予防できるというクラスエフェクトが言われる。しかしその後1997～2001年のLCAS(フルバスタチン)¹⁵⁾、FLORIDA(フルバスタチン)¹⁶⁾、MIRACL(アトルバスタチン)試験¹⁷⁾でも、脂溶性スタチンは、はっきりとした心疾患予防効果を示していない。このようなことを言うと、〇〇〇試験では、脂溶性スタチンが有意な心疾患予防効果を示していると反論される。その多くは、兵隊さんに対象を限ったり、高血圧、糖尿病が進行した患者を対象にしたりと非常に苦労してプロトコルを作成していることが窺える。マルチプルでハイリスクの非常に危険な状態の患者からリスクを一つでも除いてやると、その患者には劇的効果が現われる、と考えるのは科学者にあるまじきことか。著者は、脂溶性スタチンで心疾患予防効果があったという報告を決して疑ってはいない。脂溶性スタチンでは心疾患予防効果がなかったという報告もあることを無視するな、と言っているの

ある。著者は、Lancet²⁾に寄稿した小文を執筆した以降に発表された臨床試験については、申し訳ないが、殆ど目を通していないし、その気力もない。プラバスタチンのMEGAスタディ(執筆時点で開錠されていない)でさえも、もうたくさんという思いである。

プラバスタチンのジェネリック医薬品

正直言って、福井大学医学部薬剤部長の政田教授の講演を拝聴するまでは、脂溶性スタチンを使うのだったらプラバスタチンのジェネリックの方がまだましと思っていた。特許失効後、プラバスタチンのジェネリック医薬品が現在22種類も臨床に供給されている。アメリカでは「ジェネリック医薬品は先発医薬品と同等ではない」ことから物事が始まり、日本では「両者は同等である」ことが大前提であるという。日本では溶解性試験をクリアすればジェネリック医薬品として認められる。薬剤師関連雑誌¹⁸⁾で、ある大学教授が「発売以来10数年経過し、有効性・安全性が確立している先発品と同等だから大丈夫」、「行政がお墨付きを与えているのだから疑う余地はない」と発言しているという記事を見て、開いた口が塞がらなかった。アスピリンが1899年に世に出て、小児のライ症候群との関連性が疑われるのはその100年後である。抗痲呆薬としてデビューした一群の薬剤は、約10年後に「有効性なし」として発売中止になっている。

問題は、ジェネリック医薬品が、甘い基準で、一品目に対して余りにも多くの種類が認可されることにある。確かに、その中には先発品と同等と認めても良いものもある。一方、粗悪品もあるかもしれない。現場の薬剤師がそれを見極めるための情報はほとんどない。実際の判断基準は、「薬価が安いから」、「大手メーカーだから」、「タレントの〇〇〇〇が宣伝しているから」かもしれない。ある薬剤師は、一生懸命調べて「このジェネリック医薬品のAUCは先発品のAUCと同等である」というデータを得て、そのジェネリックを採用したとする。それでも、ほとんど無限にある他の項目、例えば毒性試験一つにしても同等ということにはならない。最近、色々な科の臨床医から「先発品からジェネリックに変えたら、効き目が悪くなった」という声を聞く。但し、全てのジェネリックではな

い。薬剤ジャーナル(対象疾患・症状)によって、ジェネリック医薬品でも良い場合とそうでない場合があるように思う。医療費削減を叫んで、消費者や薬剤師にジェネリックをむやみに押し付けるだけでなく、医薬に関する官・産・学が真剣に考えなければ、日本ではジェネリック医薬品すら育たない。

おわりに

『循環制御』の読者諸兄は、麻酔科医で日常手術場での循環管理に携わる先生方と思う。循環管理(血圧管理だけでも)を伴うのであれば手術内容は何であれ、もしその患者が脂溶性スタチンを服用している場合は、1~2週間前(期間の根拠はない)からスタチンを切ることを基本的には勧めたい。非常に高いコレステロールの患者は?と聞かれても、著者に答はない。あとは担当者が判断することと突き放すのも無責任か。

変人がかなり偏った考えを披瀝した。正直、ここまで言いたいことを吐き出したことはない。著者の所属する薬理学会の雑誌からも同様のテーマで原稿を依頼されているが、スタチンに対する思いの全てを吐露した本文と似通ってしまうと思う。決して2重投稿ではなく、分野の異なる多くの人達に、自分の考えを訴えたいと願う故と予め言い訳をしておく。

文 献

- 1) Ichihara K, Satoh K, Abiko Y: Influences of pravastatin and simvastatin, HMG-CoA reductase inhibitors, on myocardial stunning in dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22: 852-6.
- 2) Ichihara K, Satoh K: Disparity between angiographic regression and clinical event rates with hydrophobic statins. *Lancet* 2002; 359: 2195-8.
- 3) Blankenhorn DH, Azen SP, Krams DM, et al: Coronary angiographic changes with lovastatin therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). *Ann Internal Med* 1993; 119: 969-76.
- 4) Waters D, Higginson L, Gladstone P, et al: Effects of monotherapy with an HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography. The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (CCAIT). *Circulation* 1994; 89: 959-68.
- 5) Oliver MF, Feyter PJ, Lubsen J, et al: Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet* 1994; 344: 633-8.
- 6) Braunwald E, Kloner RA: The stunned myocardium: prolonged postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66: 1146-9.
- 7) Shimizu S, Yamamoto T, Sugawara H, et al: Possible involvement of 3-hydroxymethylglutaryl-CoA reductase in determining side-chain length of ubiquinone in rat heart. *Arch Biochem Biophys* 1991; 284: 35-9.
- 8) Alam SS, Nambudiri AMD, Rudney H: 4-Hydroxybenzoate: polyprenyl transferase and the prenylation of 4-aminobenzoate in mammalian tissues. *Arch Biochem Biophys* 1975; 171: 183-90.
- 9) Satoh K, Yamato A, Nakai T, et al: Effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on mitochondrial respiration in ischaemic dog hearts. *Br J Pharmacol* 1995; 116: 1894-8.
- 10) Satoh K, Ichihara K: Lipophilic HMG-CoA reductase inhibitors increase myocardial stunning in dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 256-62.
- 11) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
- 12) Pitt B, Mancini GBJ, Ellis SG, et al: Pravastatin limitation of atherosclerosis in the coronary arteries (PLAC I): Reduction in atherosclerosis Progression and clinical events. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1133-9.
- 13) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *New Eng J Med* 1995; 333: 1301-7.
- 14) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
- 15) Herd JA, Ballantyne CM, Farmer JA, et al: Effects of fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study [LCAS]). *Am J Cardiol* 1997; 80: 278-86.
- 16) Liem A, van Boven AJ, Withagen AP, et al: Fluvastatin in acute myocardial infarction: effects on early and late ischemia and events: the FLORIDA Trial. *Circulation* 2000; 102: -d2672.
- 17) Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al: Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-8.
- 18) 特集「スタチンを究める」: *日経 DI* 2005; 95(9月号): 12-21.