

## 9. ステロイド薬を用いるときに気をつけるべき脂質代謝異常

琉球大学大学院医学研究科内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座(第二内科) 講師  
山川 研

同 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座(第二内科) 教授  
益崎 裕章

### [Summary]

ステロイド薬は長期的な服用が必要となる場合が多く、糖・脂質代謝に影響を及ぼす。ステロイド薬の作用によって高LDLコレステロールおよび高中性脂肪血症などの脂質代謝異常が引き起こされる。これらの脂質代謝異常は、一般的な場合と同様に治療することがコンセンサスとなっている。ステロイド薬の適応となる原疾患自体も心血管リスクとなることが多いが、ステロイド薬も血圧や糖・脂質代謝異常などの心血管リスク因子を増悪させる。心血管病変の抑制のためには脂質代謝異常のみならず、他のリスク因子も含めたリスク管理が重要である。

### Key Words :

ステロイド □ グルココルチコイド □ 脂質異常症 □  
心血管リスク

### はじめに

ステロイド薬(合成グルココルチコイド)は1950年代に薬効が確認されて以来、膠原病、ネフローゼ症候群の治療や臓器移植後の薬物療法として一般的に用いられている。

副腎皮質ホルモンのひとつであるグルココルチコイドは分子量300~500程度で、脂溶性が高い。血液中にはほとんどがアルブミンなどの血漿蛋白と結合して存在している。遊離した一部のグルココルチコイドが細胞膜を通過し、細胞内に進入して作用を現す。ステロイド薬の標的分子であるグルココルチコイドレセプター(glucocorticoid receptor: GR)は核内受容体のひとつであり、ほぼすべての細胞に発現している。リガンドによって活性化されたGRは標的遺伝子の転写を活性化したり、抑制したりして多彩な薬理作用をもたらす(表)<sup>1)</sup>。核内のGRを介した作用(genomic effect)はプレドニゾン換算で約1 mg/kgでピークに達するとされている。それ以上の用量はGRを介さない作用(non-genomic effect)を期待して投与されている。しかしながら、各組織におけるグルココルチコイドの標的遺伝子や他の転写因子との相互作用は十分解明されたとはいえず、薬理作用や副作用の面でもグルココルチコイドの作用機序には不明な部分も多い。

表 グルココルチコイドによって調節される遺伝子

遺伝子名	機能	発現調節
Glutamine synthetase	アミノ酸代謝	促進
TAT	アミノ酸異化	促進
Tryptophan oxygenase	アミノ酸異化	促進
PEPCK (liver)	糖新生	促進
G6Pase	糖新生	促進
Angiotensinogen	アンジオテンシン I 前駆体; 血管収縮, 電解質バランス他	促進
Leptin	エネルギー代謝	促進
VLDLR	リポ蛋白代謝	促進
PEPCK (adipose)	グリセロール新生	抑制
aP2	細胞内脂質輸送, 脂質代謝	促進
GLUT4	糖輸送	促進
HSL	脂肪分解	促進
LPL	脂質代謝	促進
TNF- $\alpha$	炎症, アポトーシス	抑制
Osteocalcin	骨芽細胞マーカー	抑制
CRH	副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン	抑制
POMC	下垂体ホルモン前駆体	抑制
Prolactin	生殖ホルモン	抑制
Proliferin	血管新生	抑制
Glycoprotein hormone $\alpha$ -subunit	性腺刺激ホルモンサブユニット	抑制
IL-6	炎症性サイトカイン	抑制
IL-8	炎症性サイトカイン	抑制
Collagenase	マトリックスプロテアーゼ	抑制
ICAM-1	炎症反応	抑制

TAT: tyrosine aminotransferase, PEPCK: phosphoenolpyruvate carboxykinase, G6Pase: glucose-6-phosphatase, VLDLR: very low density lipoprotein receptor, aP2: adipocyte fatty acid binding protein or A-FABP, GLUT-4: glucose transporter 4, HSL: hormone sensitive lipase, LPL: lipoprotein lipase, TNF- $\alpha$ : tumor necrosis factor  $\alpha$ , CRH: corticotropin-releasing hormone, POMC: proopiomelanocortin, IL-6: interleukin 6, IL-8: interleukin 8, ICAM-1: intercellular adhesion molecule I

(文献1より引用)

### ステロイド薬による脂質代謝異常

臓器移植を受けた患者の45～80%に脂質異常症が認められるとの報告がある<sup>2)</sup>。これらの中には他の免疫抑制剤の影響も含まれていると思われるが、ステロイド薬単剤で治療されているサルコイドーシス、ぶどう膜炎、全身性エリテマトーデス(SLE)および気管支喘息患者を対象にした観察研究でも、脂質異常症の頻度が高いことが報告されて

いる<sup>2)</sup>。これらの疾患では長期的なステロイド薬の服用を必要とするケースが多く、慢性期に糖・脂質代謝に及ぼす影響は無視できないものがある。ステロイド薬の副作用は多彩で個人差も大きいですが、一般的に投与する用量と期間に応じて発生頻度や重篤度が増してゆく。

ステロイド薬による脂質代謝異常は直接作用による一次的なもの、食思の亢進や中心性肥満に伴う二次的なものがある。Wattsらは肝臓および白色脂肪組織においてGRの発現を抑制すると、糖・脂質代謝が改善することを報告

している<sup>3)</sup>。ステロイド薬によってもたらされる一次的な代謝異常は、主に肝臓および脂肪組織への作用によってもたらされていると考えられる。

グルココルチコイドは健常人と基礎疾患を有する人とは異なる薬効を示す。健常人を対象にした小規模かつ短期間(1週間程度)の前向き研究では、HDLコレステロール(HDL-C)の上昇を認めたが、LDLコレステロール(LDL-C)は不変で、総コレステロール(TC)とトリグリセライド(TG)の値は一定しなかった。一方で気管支喘息、臓器移植後および関節リウマチを対象にした観察研究では、TC、TGおよびLDL-Cの上昇を認めるもHDL-Cの値は一定しなかったとされている<sup>2)</sup>。これらの研究では基礎疾患の違いもあるが、ステロイド薬の投与期間によっても脂質代謝に与える影響が異なった可能性がある。一部の疾患で報告されているHDL-Cの上昇が、抗動脈硬化的に作用するかどうかに関しては結論が出ていない。このようなグルココルチコイドによる脂質代謝異常の機序は、まだ十分に解明されているとはいえない。グルココルチコイドによってインスリン抵抗性が引き起こされると、肝臓においてVLDLの合成が促進され、LDL-CとTGが増加する。グルココルチコイドは末梢でのリポ蛋白リパーゼ(lipoprotein lipase: LPL)活性を上昇させ、TGの加水分解が促進されるため、TGの上昇はLDL-Cよりも緩やかだと考えられる。インスリン抵抗性が進展してくると、肝臓でのTG産生が亢進し高TG血症となる。また、インスリン抵抗性によるLPLの活性低下はVLDLの異化障害を引き起こし、TGの増加が促進される<sup>2,4)</sup>。

細胞内で不活性型のコルチゾンを活性型のコルチゾールに変換する11 $\beta$ 位水酸化ステロイド脱水素酵素1型(11 $\beta$ -HSD1)は、脂肪細胞の機能異常を引き起こし、肥満に伴う代謝異常の中心的役割を果たしている<sup>5)</sup>。クッシング症候群において、グルココルチコイド作用によって皮下脂肪よりも内臓脂肪組織の11 $\beta$ -HSD1活性が上昇していることが示されている<sup>6)</sup>。ステロイド薬の作用も内臓脂肪と皮下脂肪では異なると考えられ、内臓脂肪における11 $\beta$ -HSD1

活性亢進が脂肪生成を促進し、中心性肥満をもたらすと考えられる。蓄積した内臓脂肪からはさまざまなアディポサイトカインが放出され、二次的な代謝異常の要因となる。このような脂質代謝異常は高用量かつ投与期間が長いほど顕著になってくる。したがって副作用の発現を抑制するためには、可能な限りの低用量で治療することが重要である。また、連日投与よりも隔日投与の方が糖・脂質代謝に及ぼす影響が少ないことも報告されている<sup>2,4)</sup>。

## ステロイド薬による脂質代謝異常の治療

ステロイド薬による食思の亢進が糖および脂質代謝異常の増悪因子にもなるので、摂取カロリーの制限は必須である。しかしながら食餌療法のみで十分な効果を上げることは困難であり、薬物療法が必要となる場合が多い。

ステロイド薬服用下における脂質異常症において、薬物介入が心血管イベント抑制効果を示したとする明らかなエビデンスはない。しかしながら多くの観察研究でステロイド薬服用が心血管疾患のリスクであること、および脂質異常症が確立された心血管リスクであることから、一般的な脂質異常症と同様に治療するというのがコンセンサスとなっている。

一般的に高LDL-Cに対しては費用対効果および認容性の点からもスタチンが推奨されている。高中性脂肪血症にはフィブラートを用いるが、スタチンとの併用で横紋筋融解症が懸念される場合にはn-3脂肪酸製剤であるエイコサペンタエン酸を用いてもよい<sup>7)</sup>。Christ-Crainらは動物実験ではあるが、ステロイド薬の糖・脂質代謝に対する作用にAMP-activated protein kinase (AMPK)が関与しており、メトホルミンがAMPK活性を介してステロイド薬の副作用を改善することを報告している<sup>8)</sup>。ステロイド薬による脂質代謝異常にメトホルミンも有用である可能性がある。また、11 $\beta$ -HSD1の選択的阻害剤がメタボリックシンドロームをはじめとする脂肪組織の機能異常と、それに

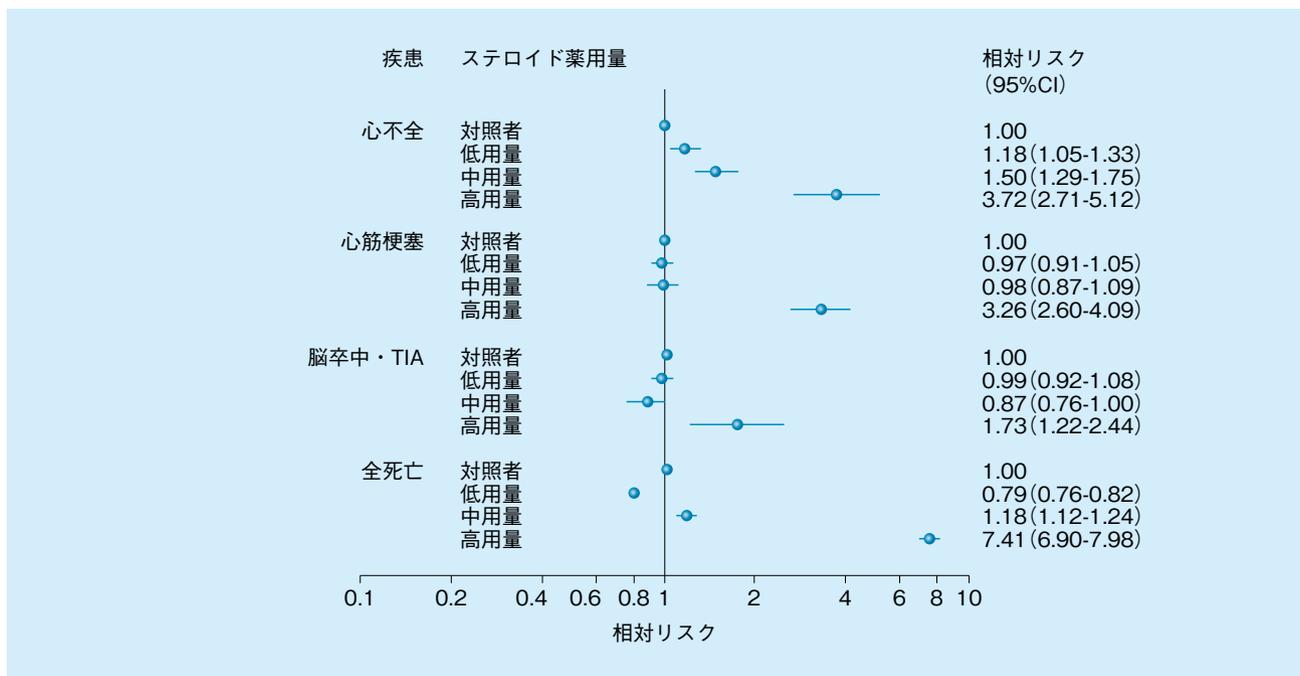


図1 ステロイド薬服用の心血管疾患リスクに及ぼす影響

68,781人のステロイド薬を服用している成人と82,202人の対照者を4年間追跡した。ステロイド薬服用量は低用量(吸入、経鼻その他の局所投与)、中用量(1日7.5 mg未満)および高用量(1日7.5 mg以上)に分類した。相対リスクは年齢、性別、治療薬、糖尿病、癌および腎臓病で調整した  
Transient ischaemic attack (TIA) :一過性脳虚血発作

(文献9より引用)

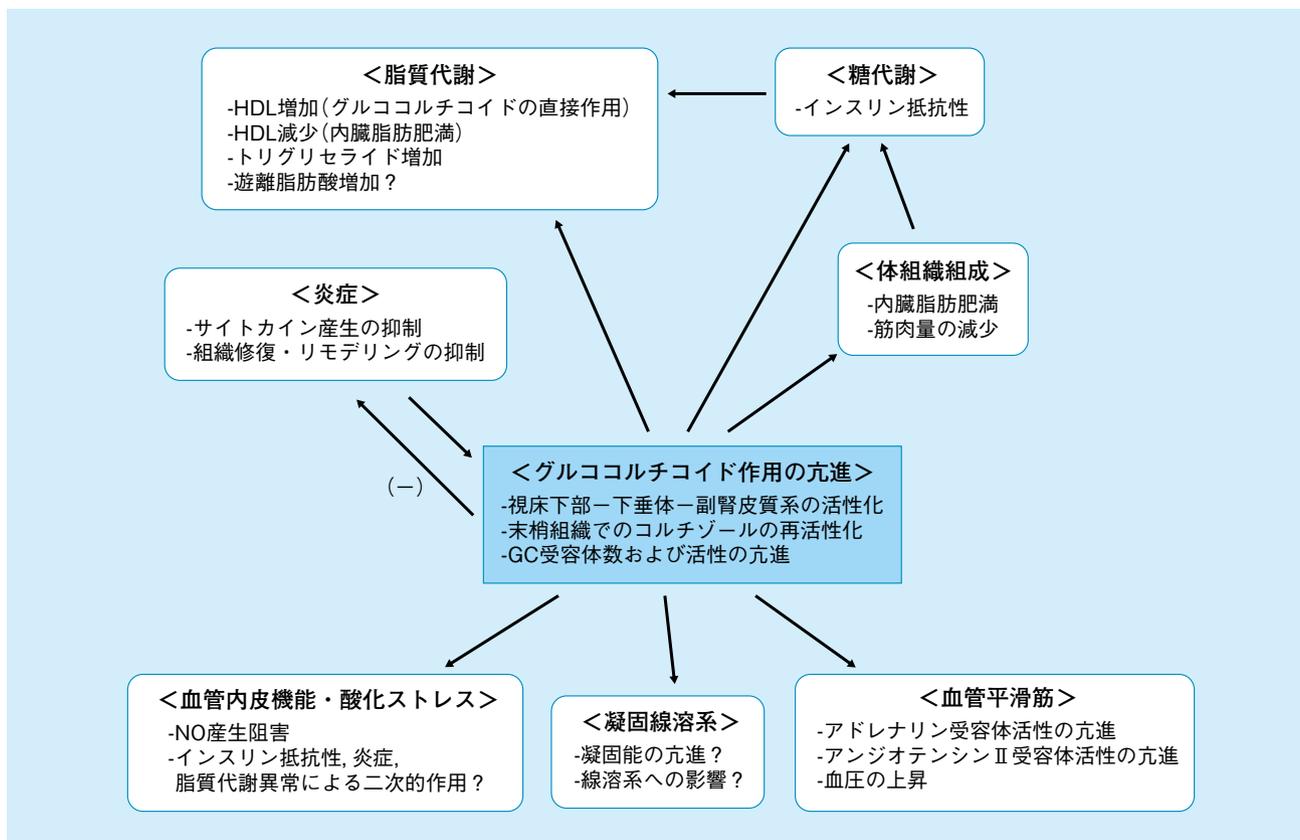
よって引き起こされる種々の代謝異常の治療薬として期待されている<sup>9)</sup>。将来的にはステロイド薬による代謝異常の治療薬としても期待できる。

### グルココルチコイドと心血管リスク

内因性のコルチゾールにせよ、合成ステロイド薬にせよ、過剰なグルココルチコイド作用は心血管疾患のリスクを高める(図1)<sup>9)</sup>。クッシング症候群患者では心血管疾患による死亡率が一般人口の2~4倍とされており、動脈硬化の指標である前腕での血流依存性血管拡張反応の低下や<sup>10)</sup>、頸動脈の中膜の肥厚も報告されている<sup>11)</sup>。このようなグルココルチコイドによる動脈硬化性の変化は高血圧よりも、

むしろ糖や脂質などの代謝性因子の影響の方が大きいという指摘もある。

ステロイド薬の服用と心血管イベントの発症をみた症例対照研究では、ステロイド薬服用は心血管イベントを有意に増加(オッズ比 1.25, 95%信頼区間 1.21-1.29)させていた<sup>12)</sup>。しかしながら、この研究では原疾患の活動性とステロイド薬の副作用によるリスクを分離して検証することができない。全身性エリテマトーデス患者を対象にした研究では、ステロイド薬服用よりも原疾患の活動性が動脈硬化の進展に関連していたとする報告もある<sup>13)</sup>。関節リウマチ患者においても心血管疾患の発症が一般人口よりも多いことが明らかとなっている。その要因として慢性炎症による酸化ストレスが血管内皮機能障害を引き起こすことや凝固能の亢進が指摘されている。ステロイド薬の影響を調べ



図② グルココルチコイドはさまざまな心血管リスクに影響を及ぼす

(文献15より引用)

た観察研究では、リウマチ因子が陽性の群においてのみ、ステロイド薬服用が心血管イベントのリスクになっていたことが報告されている<sup>14)</sup>。

ステロイド薬投与の適応となる疾患は一樣ではなく、原疾患そのものが心血管合併症を伴うこともあるため、ステロイド薬の副作用としての心血管リスクを厳密に検証することは容易ではない。高血圧、肥満、糖・脂質代謝異常などステロイド薬によってもたらされる心血管リスクの変化も一樣ではない。ステロイド薬の影響したリスク因子を個別に評価することは現実的に難しい。

## おわりに

ステロイド薬投与に伴い、脂質異常のみならずさまざまな心血管リスクが影響を受ける。血圧の変化や糖・脂質代謝異常などの各リスク因子の寄与度を厳密に評価することは困難だが、多くの観察研究や症例報告が、ステロイド薬の動脈硬化促進作用を支持している。本稿で取り上げたような脂質代謝異常の治療の先に心血管イベントの抑制を見据えているのならば、当然ながら他のリスク因子にも配慮した総合的なリスク管理が重要である(図②)<sup>15)</sup>。

■文献

- 1) Wang M: The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the Metabolic Syndrome. *Nutr Metab (Lond)* **2** (1): 3, 2005
- 2) Strohmayr EA, Krakoff LR: Glucocorticoids and cardiovascular risk factors. *Endocrinol Metab Clin North Am* **40** (2): 409-417, 2011
- 3) Watts LM, Manchem VP, Leedom TA et al: Reduction of hepatic and adipose tissue glucocorticoid receptor expression with antisense oligonucleotides improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic rodents without causing systemic glucocorticoid antagonism. *Diabetes* **54** (6): 1846-1853, 2005
- 4) Sholter DE, Armstrong PW: Adverse effects of corticosteroids on the cardiovascular system. *Can J Cardiol* **16** (4): 505-511, 2000
- 5) Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H et al: A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* **294** (5549): 2166-2170, 2001
- 6) Whitworth JA, Williamson PM, Mangos G et al: Cardiovascular consequences of cortisol excess. *Vasc Health Risk Manag* **1** (4): 291-299, 2005
- 7) Trence DL: Management of patients on chronic glucocorticoid therapy: an endocrine perspective. *Prim Care* **30** (3): 593-605, 2003
- 8) Christ-Crain M, Kola B, Lolli F et al: AMP-activated protein kinase mediates glucocorticoid-induced metabolic changes: a novel mechanism in Cushing's syndrome. *FASEB J* **22** (6): 1672-1683, 2008
- 9) Walker BR: Glucocorticoids and cardiovascular disease. *Eur J Endocrinol* **157** (5): 545-559, 2007
- 10) Baykan M, Erem C, Gedikli O et al: Impairment of flow-mediated vasodilatation of brachial artery in patients with Cushing's Syndrome. *Endocrine* **31** (3): 300-304, 2007
- 11) Albiger N, Testa RM, Almoto B et al: Patients with Cushing's syndrome have increased intimal media thickness at different vascular levels: comparison with a population matched for similar cardiovascular risk factors. *Horm Metab Res* **38** (6): 405-410, 2006
- 12) Sovereign PC, Berard A, Van Staa TP et al: Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart* **90** (8): 859-865, 2004
- 13) Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK et al: Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* **349** (25): 2407-2415, 2003
- 14) Davis JM 3rd, Maradit Kremers H, Crowson CS et al: Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* **56** (3): 820-830, 2007
- 15) Girod JP, Brotman DJ: Does altered glucocorticoid homeostasis increase cardiovascular risk? *Cardiovasc Res* **64** (2): 217-226, 2004