

スタチン系薬と筋肉障害



スタチン系薬(プラバスタチン等)はHMG-CoA還元酵素阻害作用で血清コレステロール値を下げる薬ですが、**横紋筋融解症**という重大な副作用を持っていることでも有名です。その機序はスタチンによるHMG-CoA還元酵素阻害が、同時に筋肉細胞にエネルギーを供給するATPを電子伝達系で産生する一構成成分**ユビキノン(CoQ10)**の**合成も阻害**してしまう**薬理作用型**であるというのが今の一般的な認識だと思っていました。従ってスタチン系で見られる重大な副作用の**ミオパチー**やその他の副作用である**筋肉痛、筋痙攣、筋脱力**などの筋肉関連の副作用は横紋筋融解症に関連した**薬理作用型の副作用**だと私はぼんやりと思っていました。そんな中、癌化学療法における「**末梢神経障害**」の支持療法症例問題の資料を作成していた中で、ある記事に眼が止まってしまったところからの話になります(恐らく、それなら知っていますと思われる薬剤師の皆さんも大勢おられるかもしれませんが・・・)。

1) 神経細胞について

末梢神経障害を理解するには神経細胞を知る必要があります(以下、ガイトン生理学から抜粋)。

右図は神経細胞のイメージ図ですが、神経細胞は大きく①細胞体、②軸索、③神経終末に区分できます。

①細胞体：核や樹状突起が存在しています。

1) 物質的機能：核内DNAの情報に基づき神経伝達物質の合成に必要な酵素、神経ペプチド、その他蛋白質を合成する場になります。

2) 電氣的機能：樹状突起には他の神経終末とシナプスを形成し、様々な神経伝達物質に対する受容体とそれに連動するイオンチャンネルが多数存在

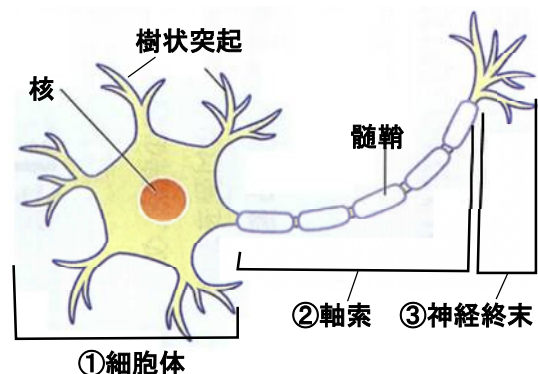
しています。**興奮性神経終末**からの神経伝達物質の受容体への結合は**Naチャンネル**を開口し細胞内に**Na⁺を流入**させ細胞内電位を**+側**に傾けます。**抑制性神経終末**からの神経伝達物質の受容体への結合は**Clチャンネル**を開口し細胞内に**Cl⁻を流入**させ細胞内電位をより**-側**に傾けます。

細胞体と軸索のつなぎ目には**Naチャンネルが豊富に存在**しており、細胞体内の**電位の総和**の結果が**+**であれば**Naチャンネルが開口し活動電位が発生**し、**-**であれば**活動電位は発生しません**。

②軸索：髓鞘が付いている軸索は有髓神経と呼ばれ、無い軸索は無髓神経と呼ばれます。

1) 物質的機能：軸索は細胞体内で合成され小胞にくるまれた各種蛋白質を軸索流に乗せて神経終末へと移動させる**通路**になります。移動速度は1日数cm程度でしかありません。

2) 電氣的機能：髓鞘は**シュワン細胞**が幾重にも軸索に巻き付いた構造をしています。シュワン細胞は**スフィンゴミエリン**と呼ばれる**脂質**に富んでいるためイオンの透過性が極端に悪くなり髓鞘部分は**実質絶縁体**となっています。髓鞘と髓鞘の間のくびれた部分は**ランビエ絞輪**と呼ばれるシュワン細胞が無い部分でここには**Naチャンネルが豊富に存在**し軸索内の電位変化に反応してチャンネルを開口して**Na⁺を軸索内に引き込み、活動電位が発生**します。細胞体と軸索のつなぎ目付近で



発生した活動電位は髄鞘を飛び越えた形で神経終末へと伝達していきます。これを**跳躍伝導**と呼び、電気信号を無随神経より格段に早く伝えることができます。小さな無随神経の伝導速度が0.25 m/秒に対して大きな有随神経では100 m/秒の速度にまで達します。

③神経終末：活動電位による細胞内電位変化で開口するCaチャンネルが存在しています。

- 1) **物質的機能**：細胞体から軸索を通ってきた神経伝達物質合成酵素により**神経伝達物質が合成**されて小胞内に蓄えられます(一部の神経伝達物質は細胞体でも合成される)。小胞に包まれて移動してきた**神経ペプチド**も終末で蓄えられ放出されるのを待っています。
- 2) **電氣的機能**：ランビエ絞輪を跳躍してきた活動電位(細胞内電位の正電位化)の影響を受けて、**Caチャンネルが開口**し、細胞外からCa²⁺が神経終末に流入してきます。Ca²⁺は小胞に働きかけ、終末部の膜への融合、さらに内容物の放出へとつながります。かくしてその神経細胞専用の神経伝達物質や神経ペプチドが次の樹状突起にある受容体や標的細胞にアタックしていきます。

2) 抗癌剤による末梢神経障害

ここからは主に「加藤明彦著：いまさら訊けないがん支持療法Q&A, 中外医学社, 2018年」からの抜粋になります。末梢神経障害を起こす神経細胞の部位は**細胞体、軸索、髄鞘**の3カ所に大別されるようです。また抗癌剤の種類によって障害を与える部位が異なります。

- ①**細胞体への影響**：神経細胞の**本体部分**になるので場合によっては**細胞死**にもつながり、障害の**影響が大きく残る**ため抗癌剤を中止しても回復には時間が長くなり、場合によっては困難ともされます。シスプラチン、オキサリプラチンなど白金製剤の抗癌剤に多いとされます。
- ②**軸索への影響**：各種蛋白質の移動通路であり、かつ活動電位の伝導路なので様々な手足のしびれや痛み、さらに**遠位部の筋萎縮が起こる**場合もあるようですが、細胞体本体への影響は少ないため、早期の薬剤中止によって改善は可能とされます。パクリタキセルやビンクリスチンなどの抗癌剤の他に、コルヒチン、**HMG-CoA還元酵素阻害剤**(著書の中では**HMG-CoA還元酵素剤**と表記されていましたがスタチン系で間違いないでしょう)も含まれます。
- ③**髄鞘への影響**：髄鞘が一時的に脱落して活動電位の速度は遅くなっても細胞体や軸索機能は残されているので、早期に薬剤を中止すれば改善は可能とされます。筋萎縮と筋力低下などの運動神経障害を起こしやすいとされます。インターフェロンの他、アミオダロンやタクロリムスの名前が挙がっていました。

3) まとめ

私自身の勝手な思い込みで、**スタチン系の筋肉がらみの副作用は全て横紋筋融解症がらみでユビキノ合成阻害という薬理作用型**と考えていましたが、末梢神経細胞の**軸索への直接的な作用**も影響しているようです。

抗癌剤による急性以外の手足のしびれ等の末梢神経障害は投与後**2, 3週間**程度経過してから発症してくるようなので、副作用の機序別分類では早期に発現するであろう薬理作用型というよりもある程度時間経過を要する**薬物毒性型**と考えた方が妥当かもしれません。

スタチン系薬剤が、もし軸索上のランビエ絞輪にあるNaチャンネルを特異的に阻害する**副次的な薬理作用**を示すとしたら、心臓等に存在するNaチャンネルにも重大な影響を与えているはずですが、添付文書を見る限り心血管系に大きなダメージを及ぼすような副作用の項目は見当たりません。

従って、スタチン系薬剤の筋肉障害の副作用機序は**ユビキノ合成抑制がらみの薬理作用型と末梢神経軸索障害がらみの薬物毒性型の2つが混在**しているのではないかと思った次第です。

(終わり)