

一般社団法人 スマートウェルネスコミュニティ協議会 第1回市民公開講座 in 岡崎

講演③

「血管の老い」を防ぐ薬

自治医科大学教授 薬理学講座 臨床薬理学部門

内科学講座 循環器内科学部門

今井 靖

血管の老いを防ぐ薬とは

自治医科大学 薬理学講座 臨床薬理学部門
内科学講座 循環器内科学部門
今 井 靖



自治医科大学 今井 靖

発表者の COI 開示

本発表につきまして開示すべきCOI関係にある
企業等はありません

薬物とは

目的

原因療法
対症療法
補充療法
予防療法



歴史的には
植物由来

ヤナギ樹脂から得た抽出物（鎮痛作用）
ジギタリス 浮腫に対する治療

鉱物由来

水銀、硫黄、銀（硝酸銀）、砒素など

＜現在の薬物＞

化学合成

植物・動物由来のもの

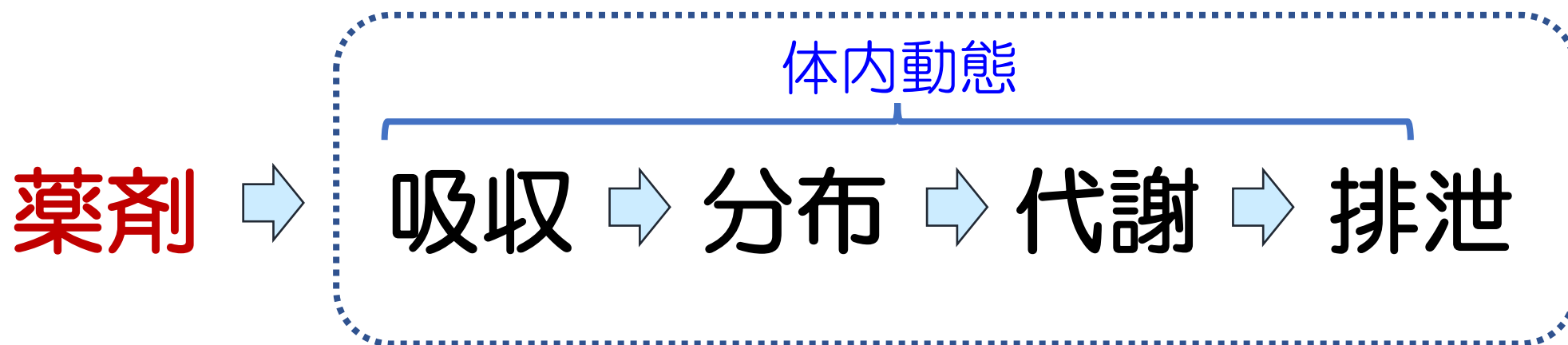
遺伝子工学によるもの

本来生体に存在するものを薬物として
投与するもの

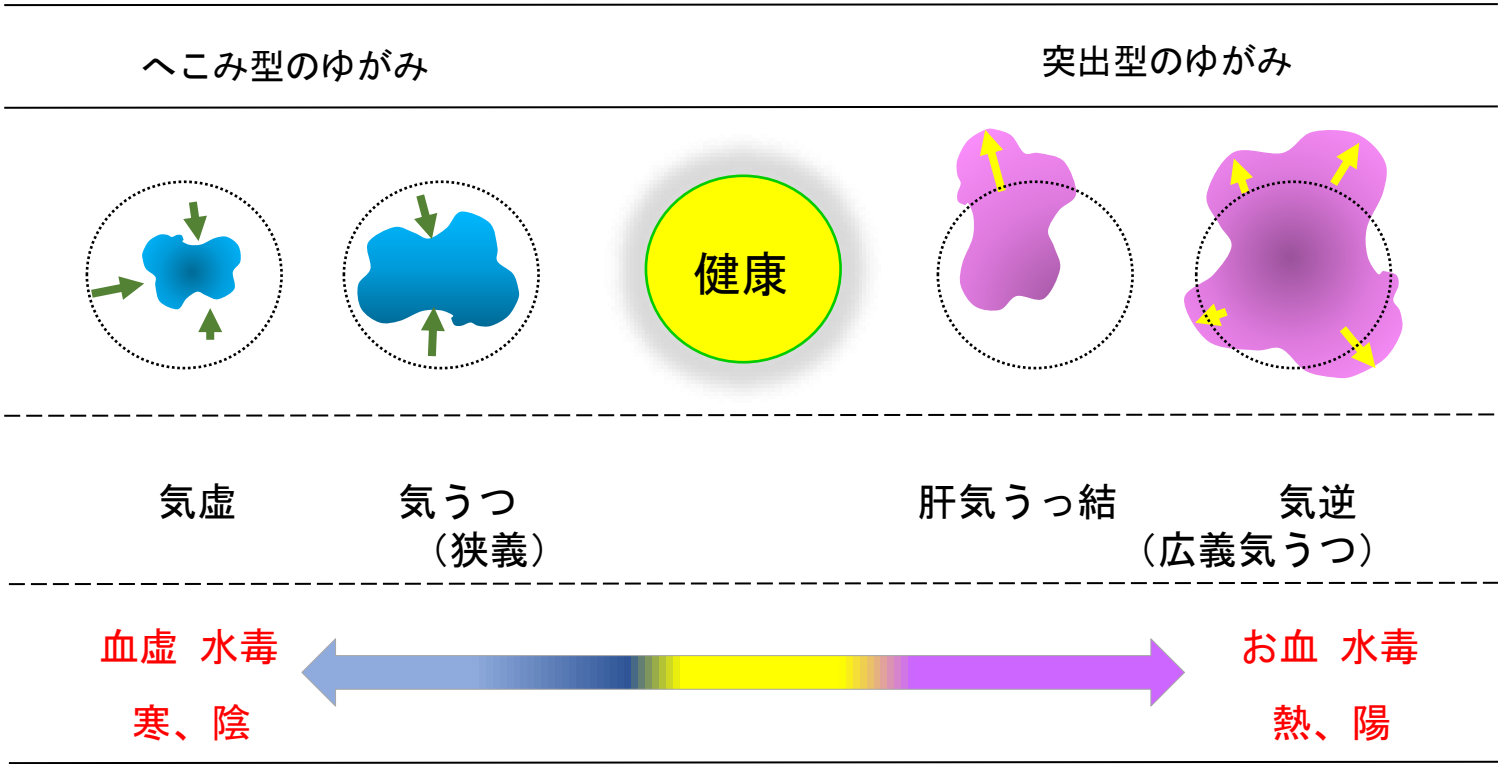
（インスリン、甲状腺ホルモンなど）

薬物動態

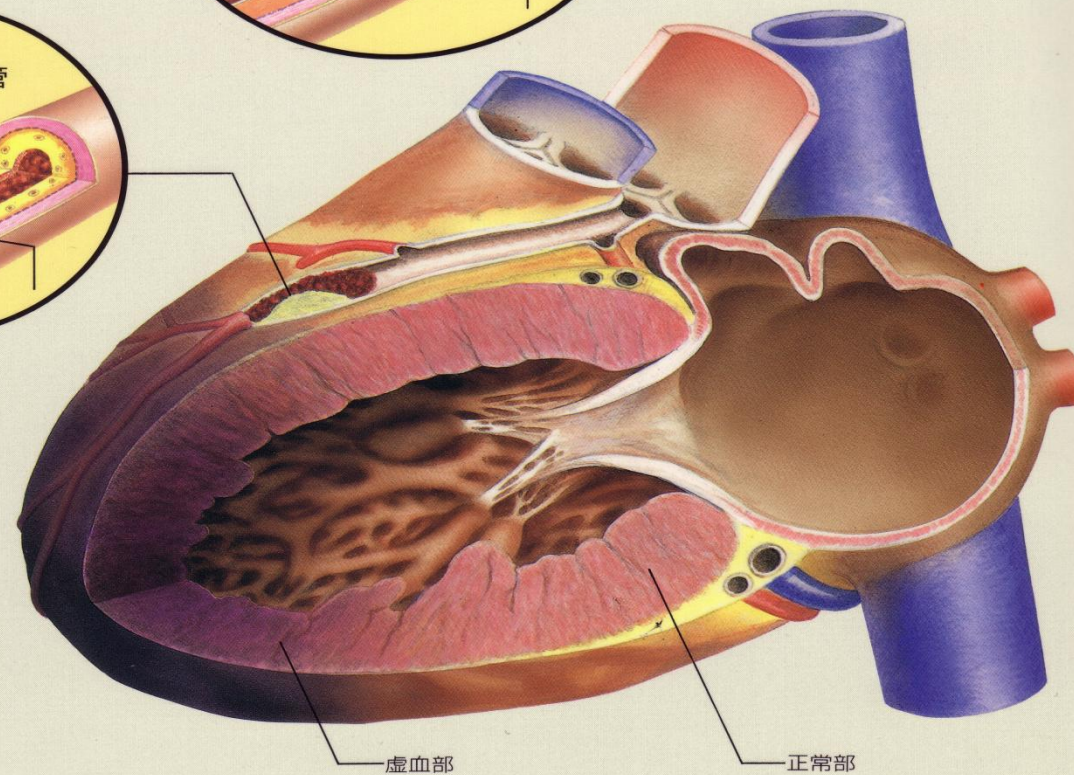
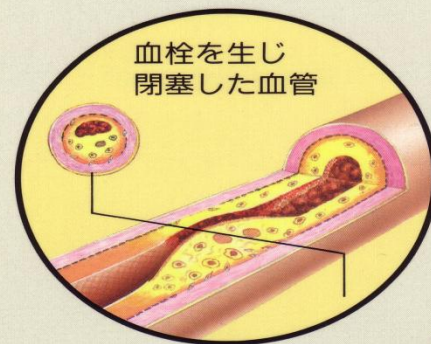
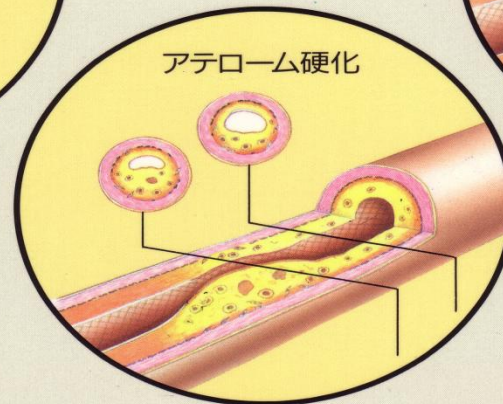
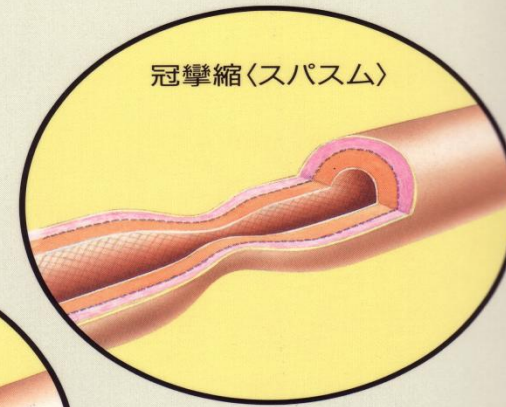
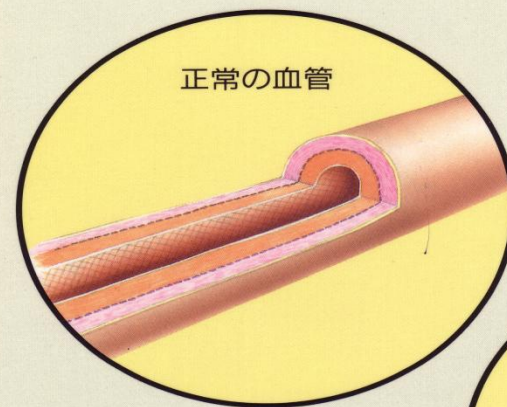
肝臓・腎臓病などの合併疾患、小児・高齢者などで状況が異なる
お一人お一人に合わせた適切な“くすり”の使い方が必要



健康と不健康：中庸（丁度良い具合）を目指す

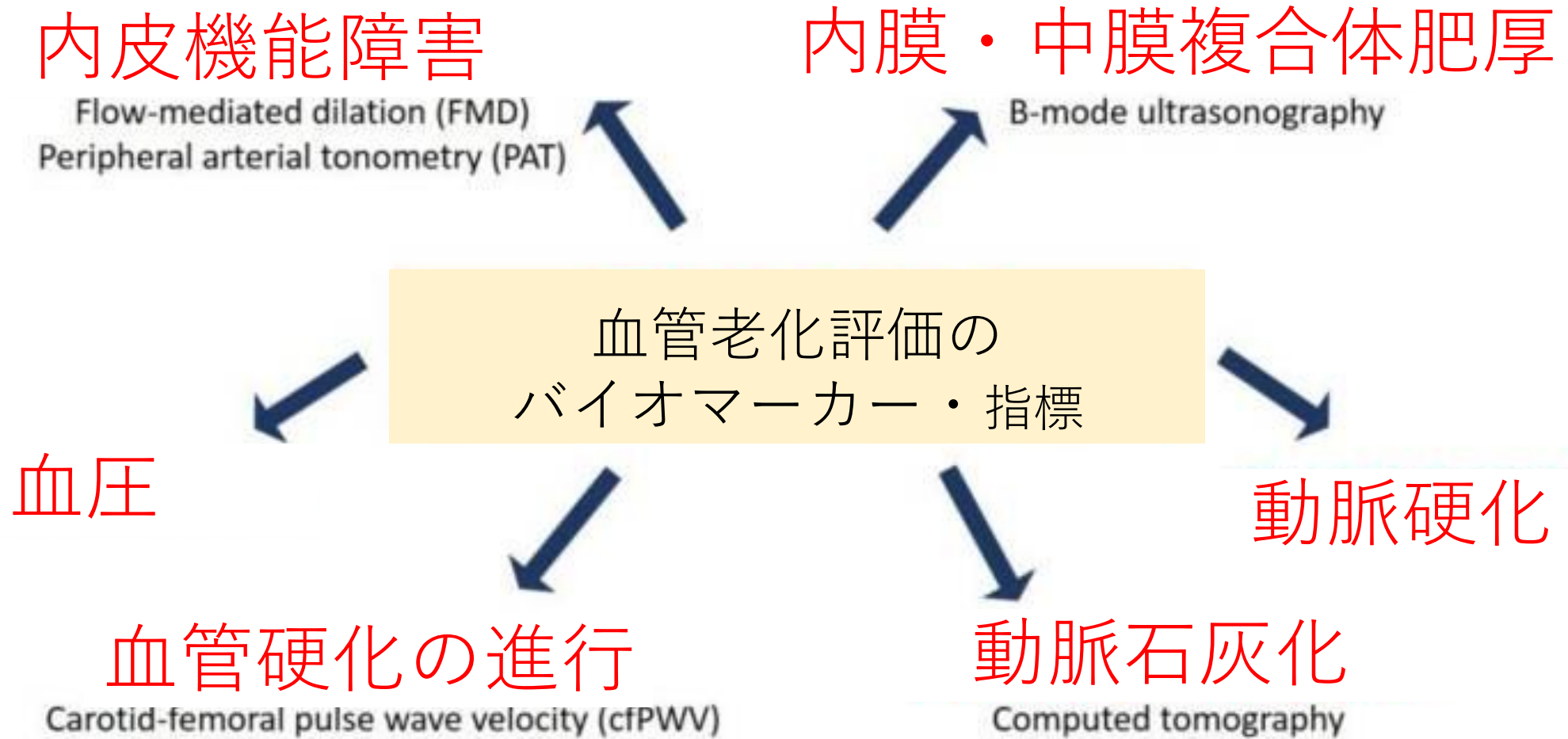


冠動脈病変

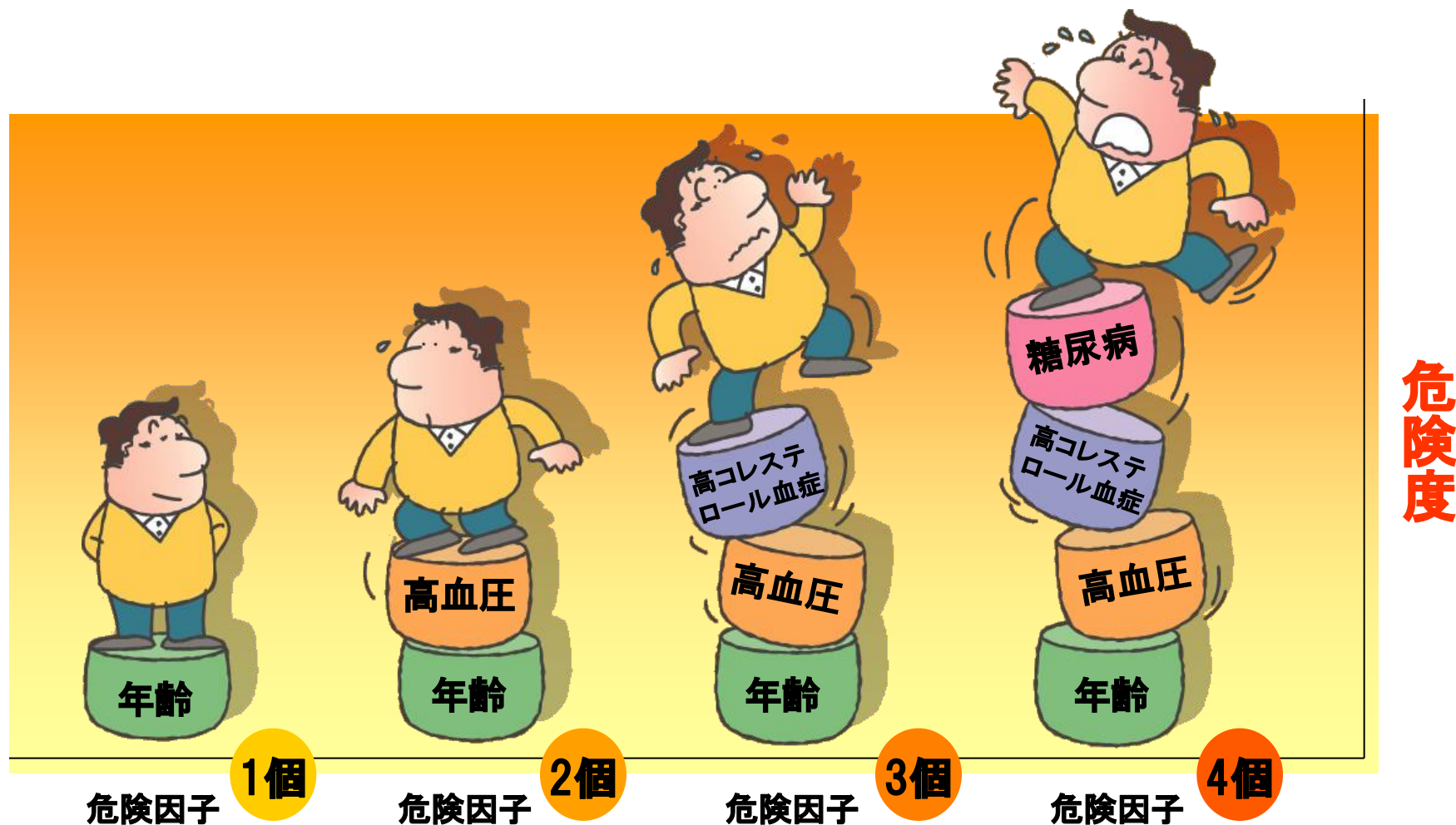


虚血部

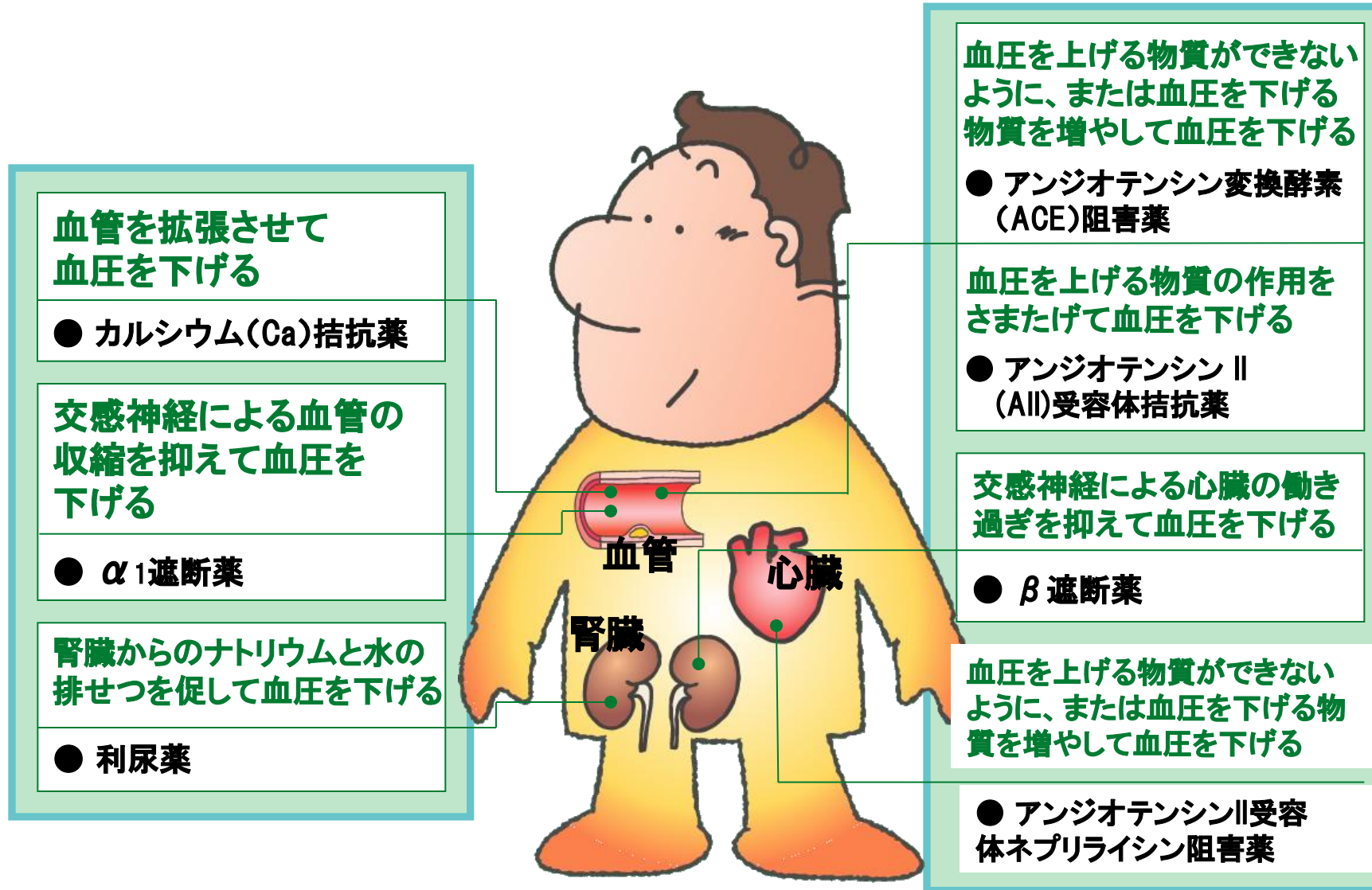
正常部



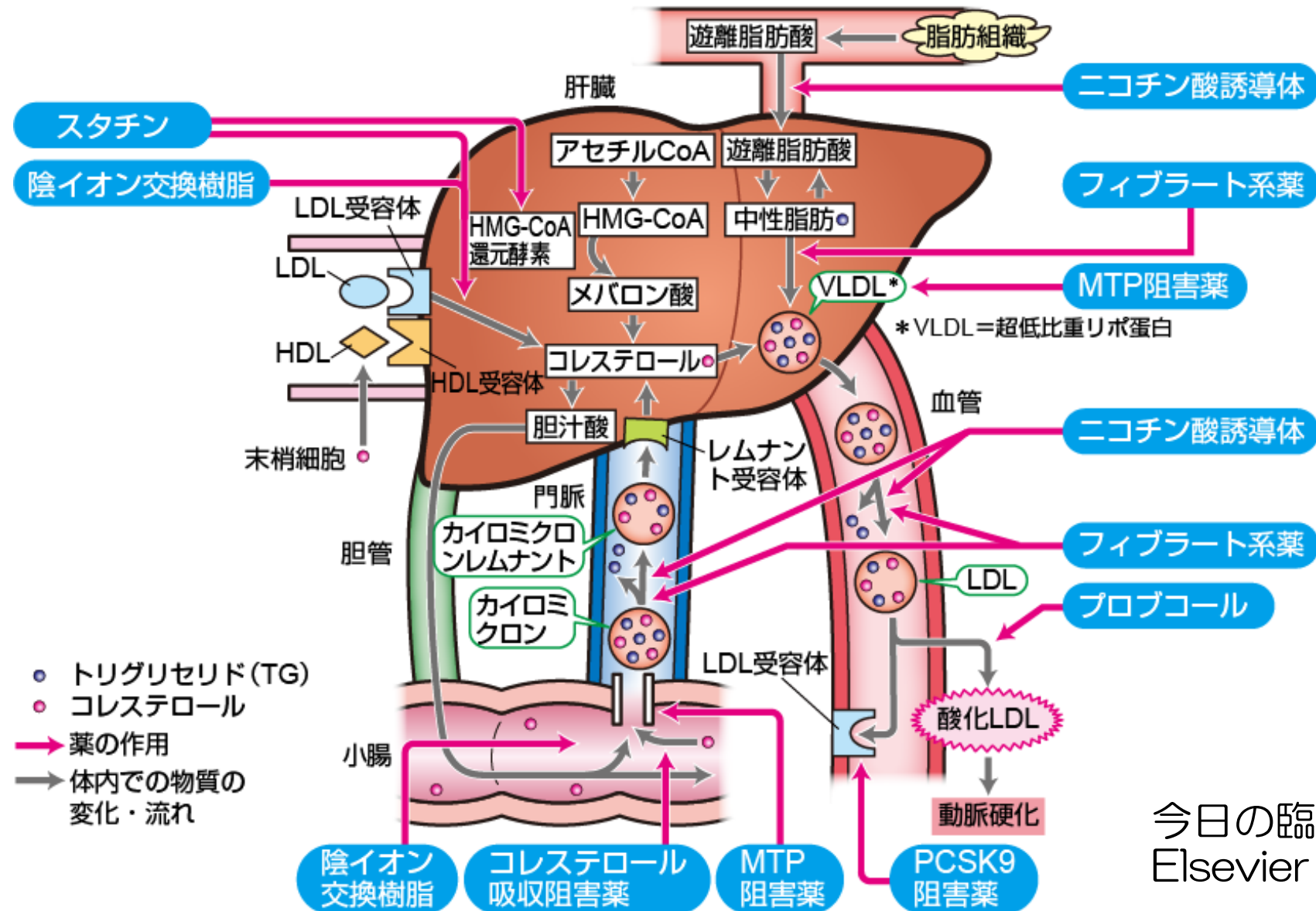
危険因子が重なると 血管合併症の危険度が急激に高まります



高血圧の治療薬（降圧薬）



脂質異常症（高脂血症） 治療薬



今日の臨床サポート
Elsevier Japan より引用

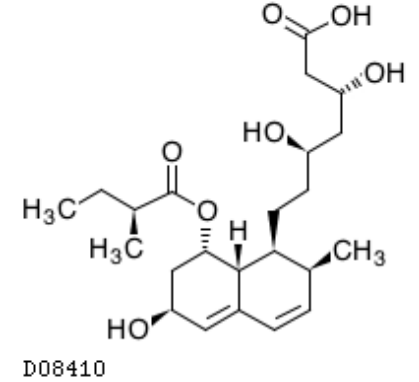
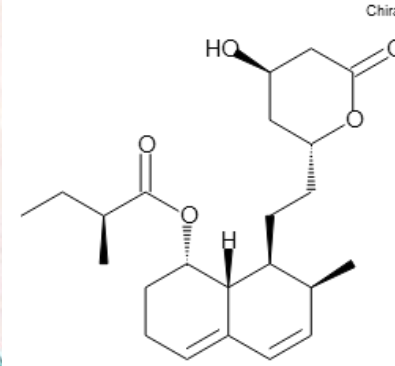
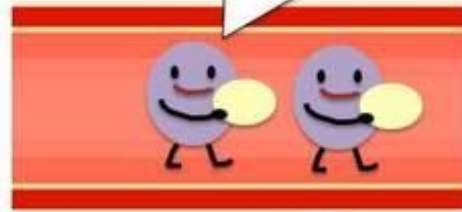
スタチン HMG-CoA還元酵素阻害薬

体内でつくられるコレステロール



血管

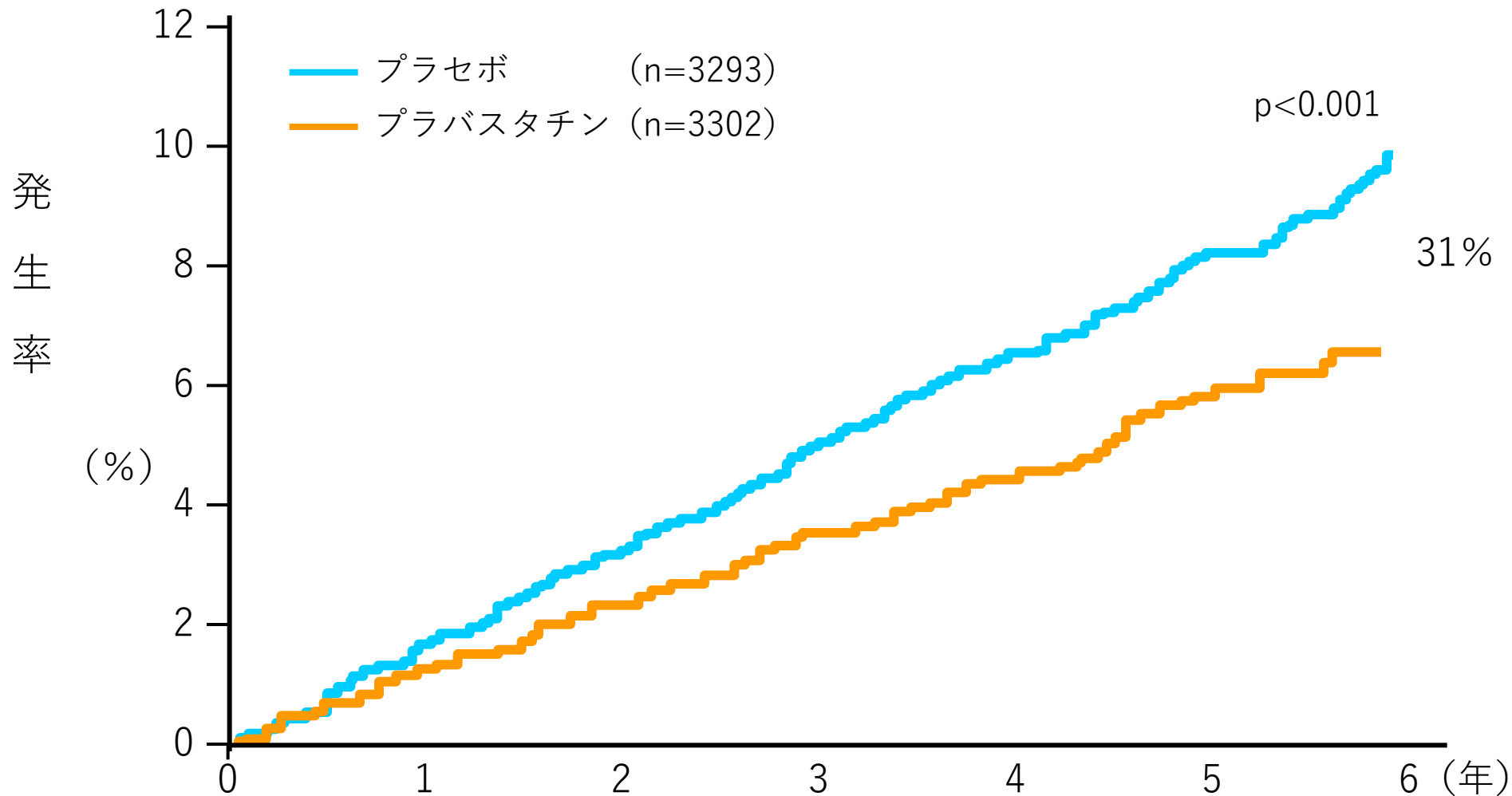
LDLコレステロールとして
身体の各組織へ...



HMG-CoAをメバロン酸に変換する
HMG-CoA還元酵素を阻害し、肝細胞内
でのコレステロール合成を抑制するに
より**SREBP-2**を活性化

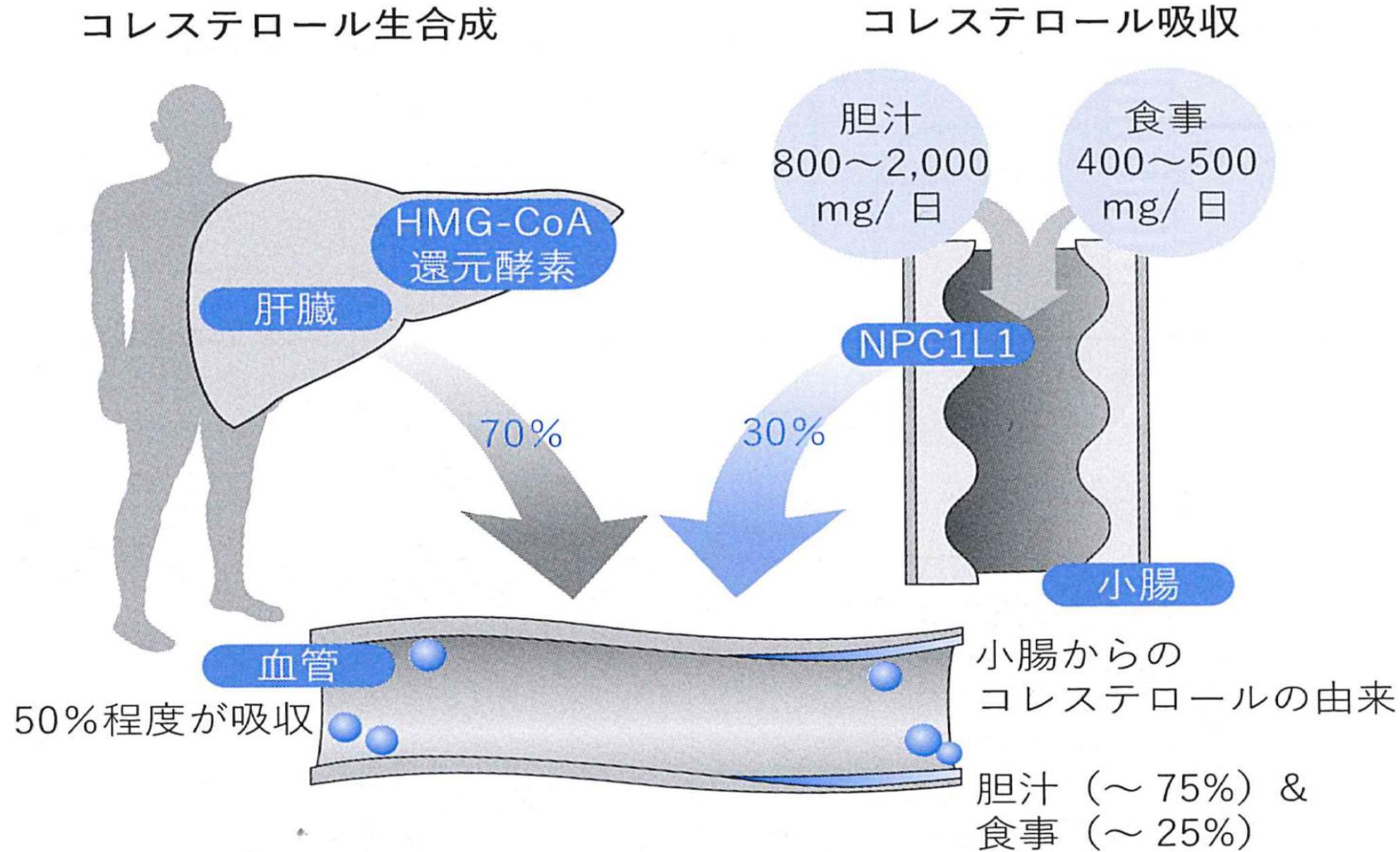
その結果、LDL受容体の合成を亢進させ、
LDLの取り込みを増やし血中LDLコレス
テロールを低下させる

プラバスタチンは生命予後を改善する 非致死性心筋梗塞と冠動脈疾患死の発生率



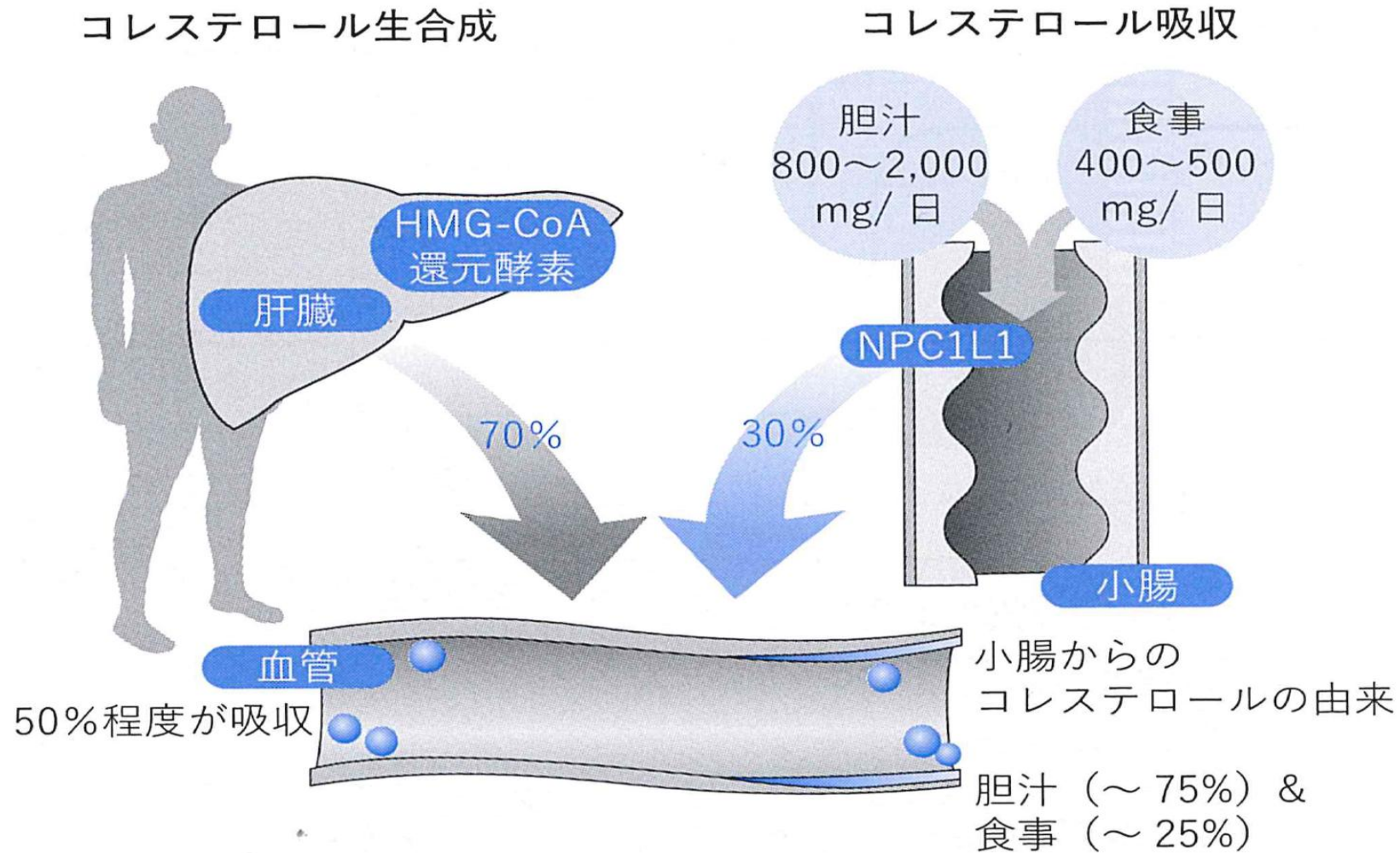
Shepherd, J., et al.: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group, New England Journal of Medicine, 1995; 333(20): 1301-1307, Fig.2を一部改変

コレステロールは食事よりも体内での合成される方が多い



引用 健康寿命を考えた日常頻用薬の選び方・使い方
藤村昭夫先生 企画編集 診断と治療社2024

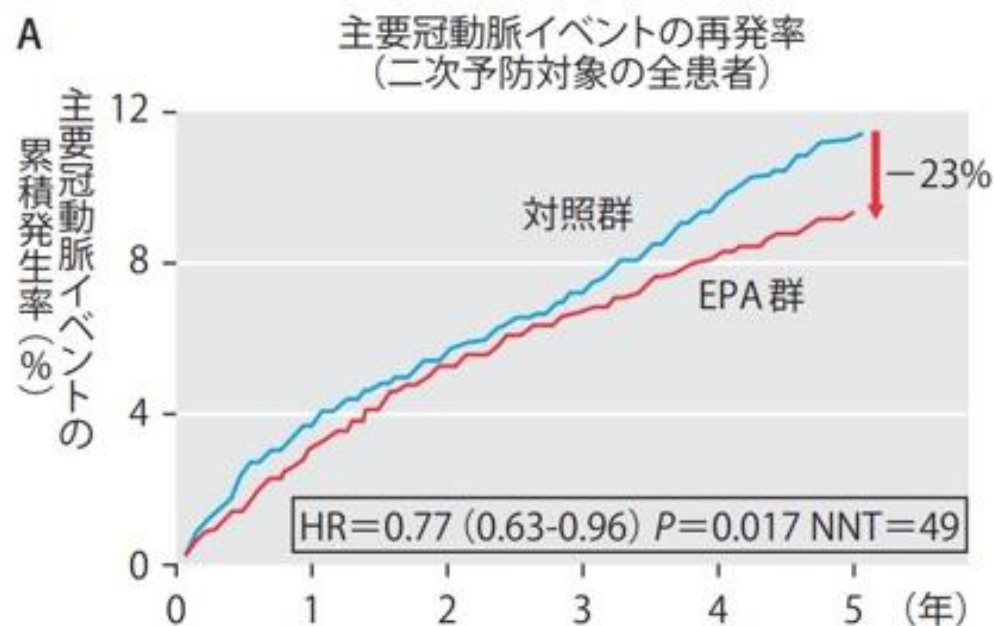
コレステロール吸収抑制薬： 小腸コレステロールトランスポーター阻害薬エゼチミブ



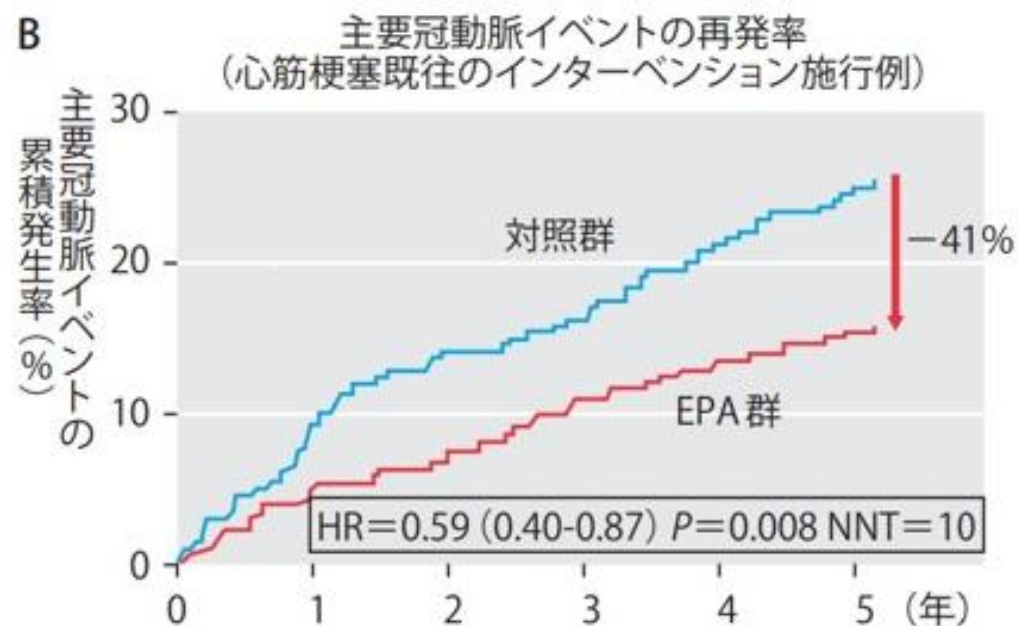
引用 健康寿命を考えた日常頻用薬の選び方・使い方
藤村昭夫先生 企画編集 診断と治療社2024

EPA製剤 JELIS研究

日本人を対象とした二次予防のエビデンス



	観察期間					
症例数						
対照群	1,841	1,727	1,658	1,592	1,514	1,450
EPA群	1,823	1,719	1,638	1,566	1,504	1,442



	観察期間					
症例数						
対照群	247	218	205	196	182	171
EPA群	290	268	258	240	227	217

メタボリック症候群（日本）

内臓脂肪(腹腔内脂肪)蓄積

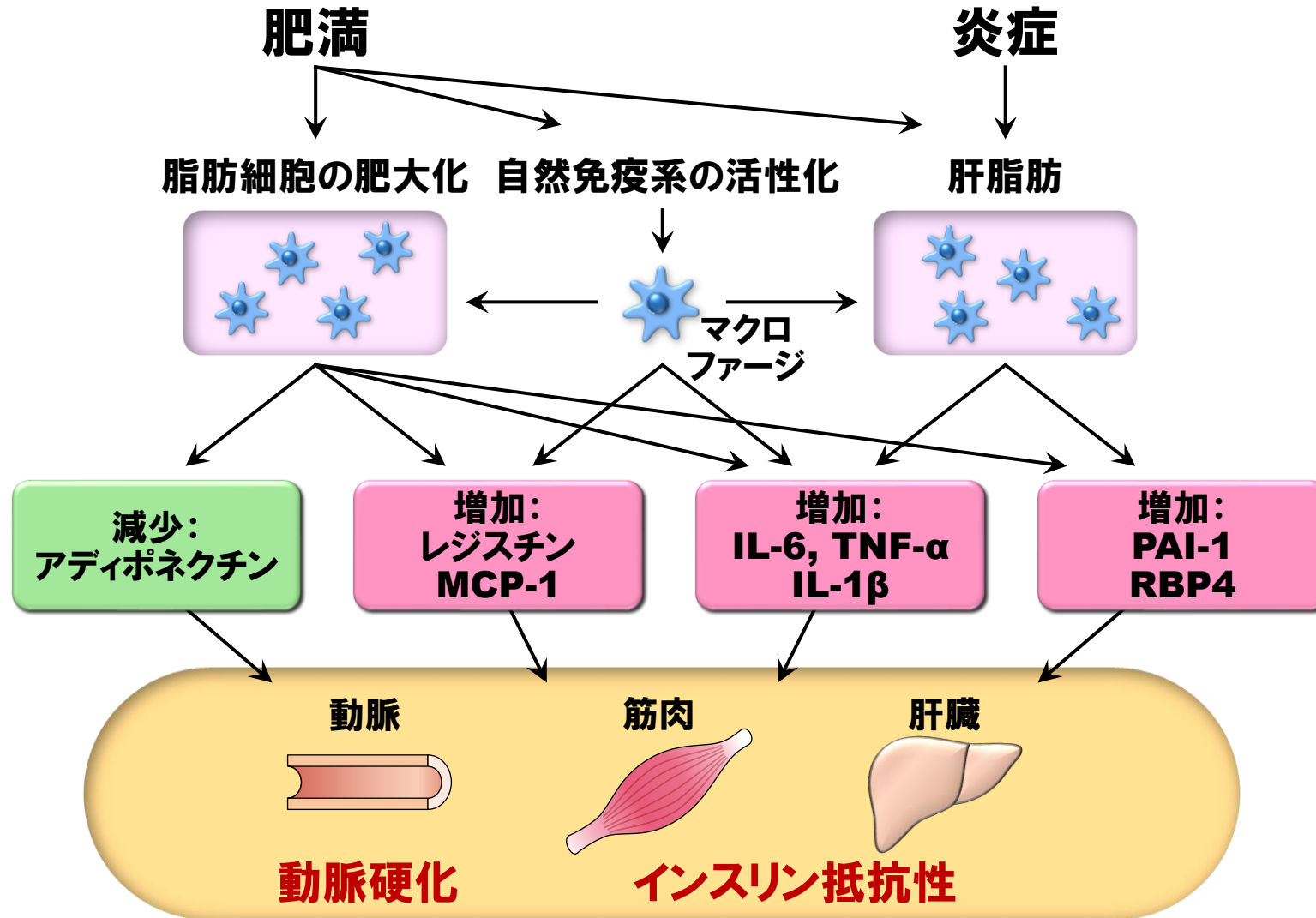
ウエスト周囲径 男性 ≥ 85 cm
女性 ≥ 90 cm
(内臓脂肪面積 男女とも ≥ 100 cm²に相当)

上記に加え以下のうち2項目以上

高トリグリセライド血症 かつ／または 低HDLコレステロール血症	≥ 150 mg/dl < 40 mg/dl 男女とも
----------------------------------------	----------------------------------------------

収縮期血圧	≥ 130 mmHg
かつ／または	
拡張期血圧	≥ 85 mmHg
空腹時高血糖	≥ 110 mg/dl

肥満に伴うアディポカイン異常とインスリン抵抗性



肥満 と 動脈硬化性冠動脈疾患

大阪・吹田研究

ウエスト周囲長の心筋梗塞・脳卒中の年齢調整ハザード比は
男性(85cm, 日本基準)では有意ではなかったが、
女性(90cm以上)で1.64(1.09-2.46)と有意に高値

動脈硬化性冠動脈疾患で見た場合、
男性では65歳未満でのみ有意 HR 2.92(1.54-5.55)
女性では年齢によらず有意
65歳未満 5.39(1.82-15.98)
65歳以上 1.83(1.05-3.18)

メトホルミンによる心血管イベント抑制 UKPDS

肥満を伴う2型糖尿病患者

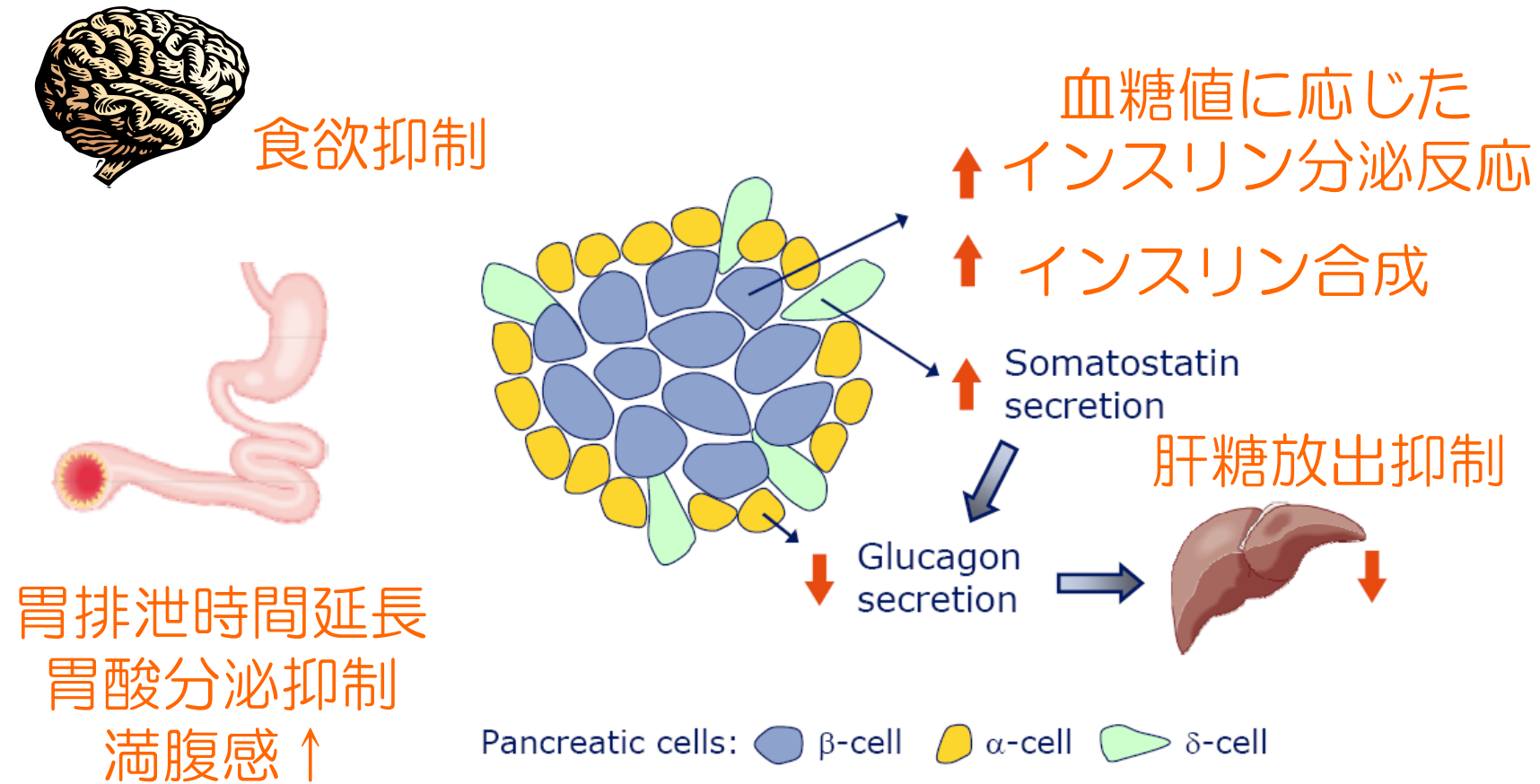
	頻度		相対リスク	検定 (p)
	メトホルミン	従来療法	対従来療法	
糖尿病関連エンドポイント	29.8	43.3	0.68 (32%低下)	0.0023
糖尿病関連死	7.5	12.7	0.58 (42%低下)	0.017
全死亡率	13.5	20.6	0.64 (36%低下)	0.011

数字は1,000人年当たりのイベント発生数

UKPDS Group: Lancet, 352, 854, 1998.

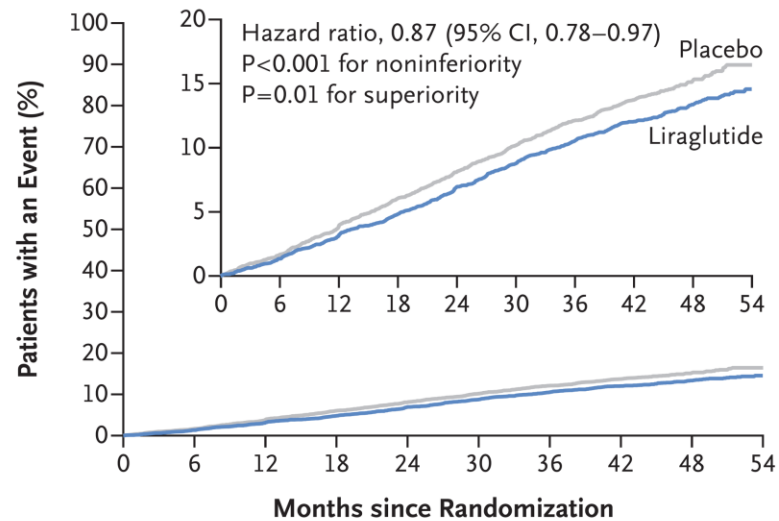
グルカゴン様ペプチド 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)

小腸のL細胞から分泌



GLP-1受容体作動薬リラグルチド 心血管イベント抑制効果

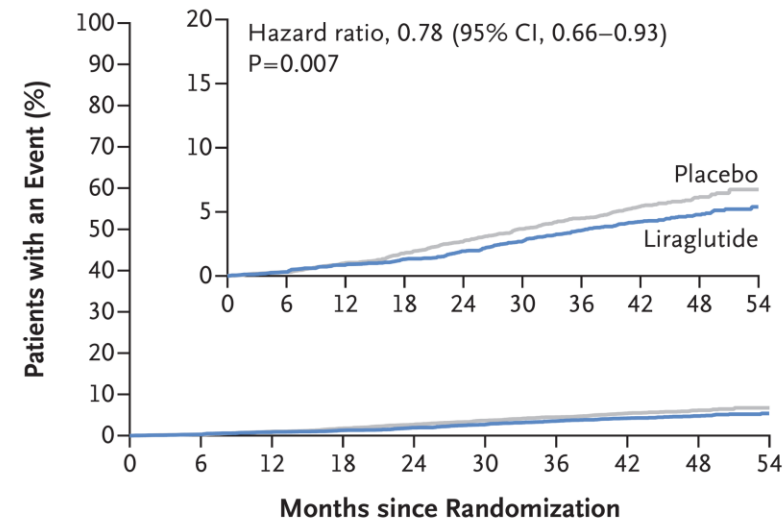
リラグルチド



No. at Risk

Liraglutide	4668	4593	4496	4400	4280	4172	4072	3982	1562	424
Placebo	4672	4588	4473	4352	4237	4123	4010	3914	1543	407

セマグルチド



No. at Risk

Liraglutide	4668	4641	4599	4558	4505	4445	4382	4322	1723	484
Placebo	4672	4648	4601	4546	4479	4407	4338	4267	1709	465

Primary Outcome: death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke

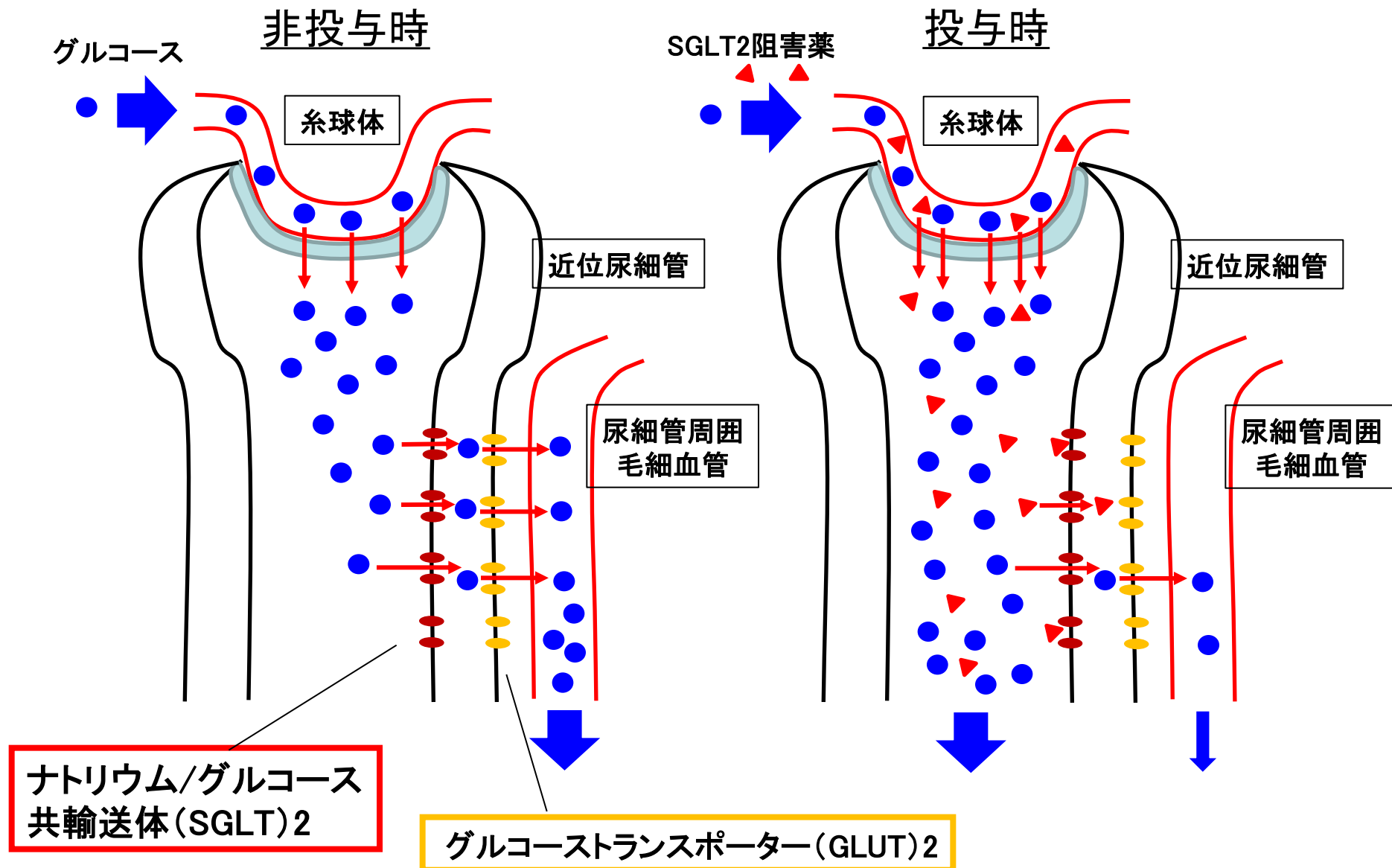
LEADER試験

N Engl J Med. 2016;375:311–322

SUSTAIN-6試験

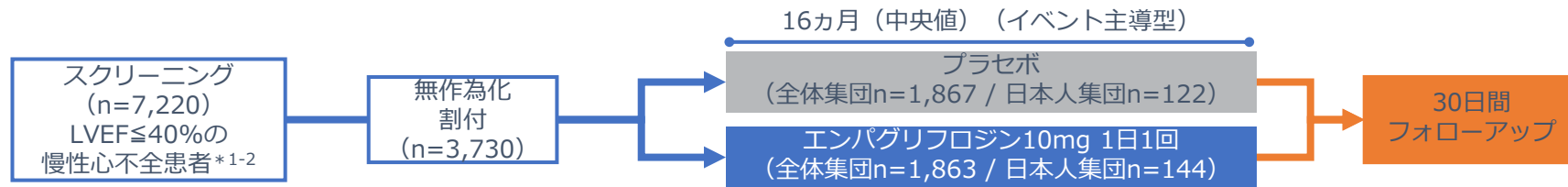
N Engl J Med. 2016;375:1834–1844

SGLT2阻害薬 血糖降下・体重減少効果

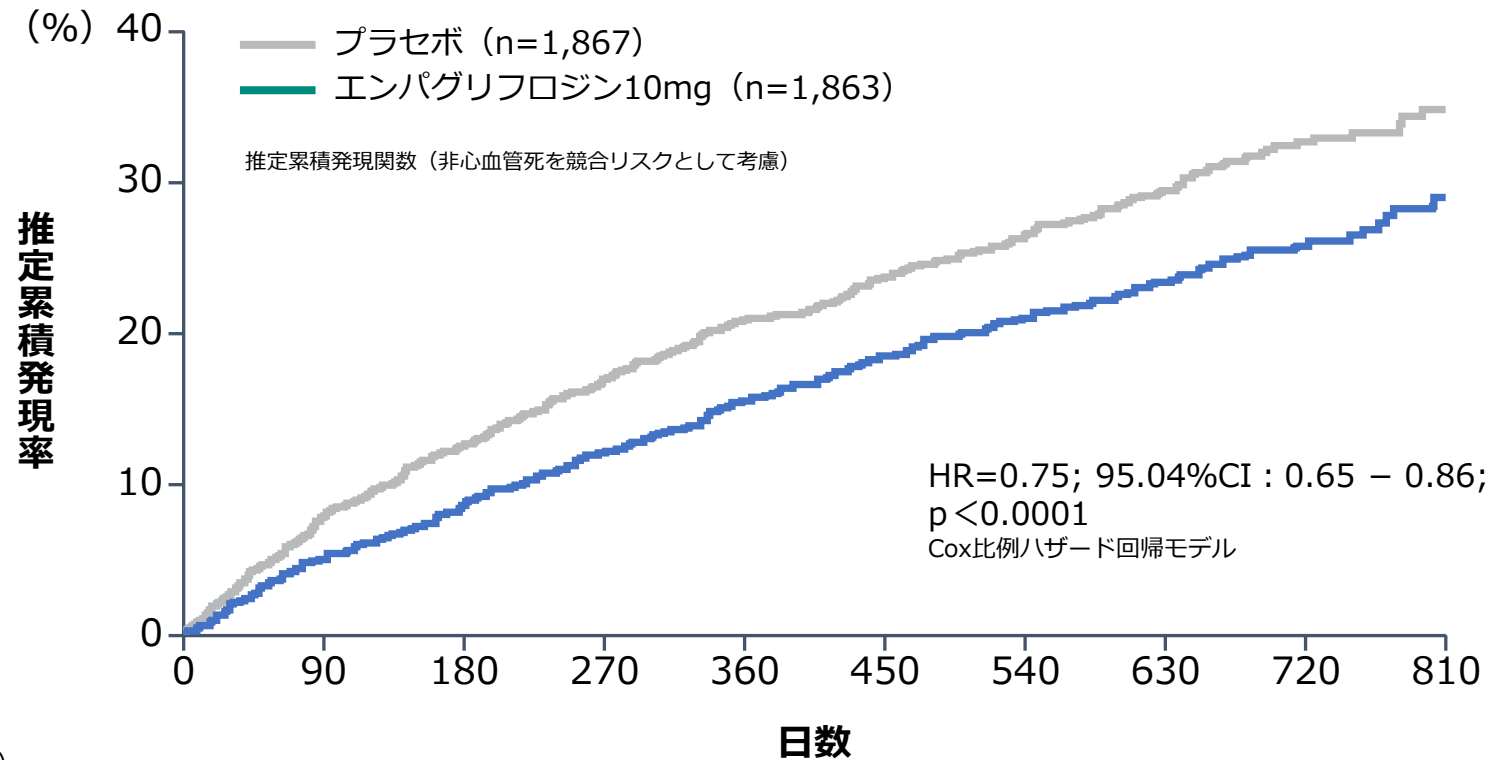


臓器保護効果 心不全への効果 EMPEROR reduced

心血管死または心不全による入院の初回発現までの期間



* 1 NYHA分類：Ⅱ～Ⅳ、* 2 eGFR (CKD-EPI) $\text{cr} : 20\text{mL/min/1.73m}^2$ 以上



症例数 (n)

プラセボ	1,867	1,715	1,612	1,345	1,108	854	611	410	224	109
エンパグリフロジン 10mg	1,863	1,763	1,677	1,424	1,172	909	645	423	231	101

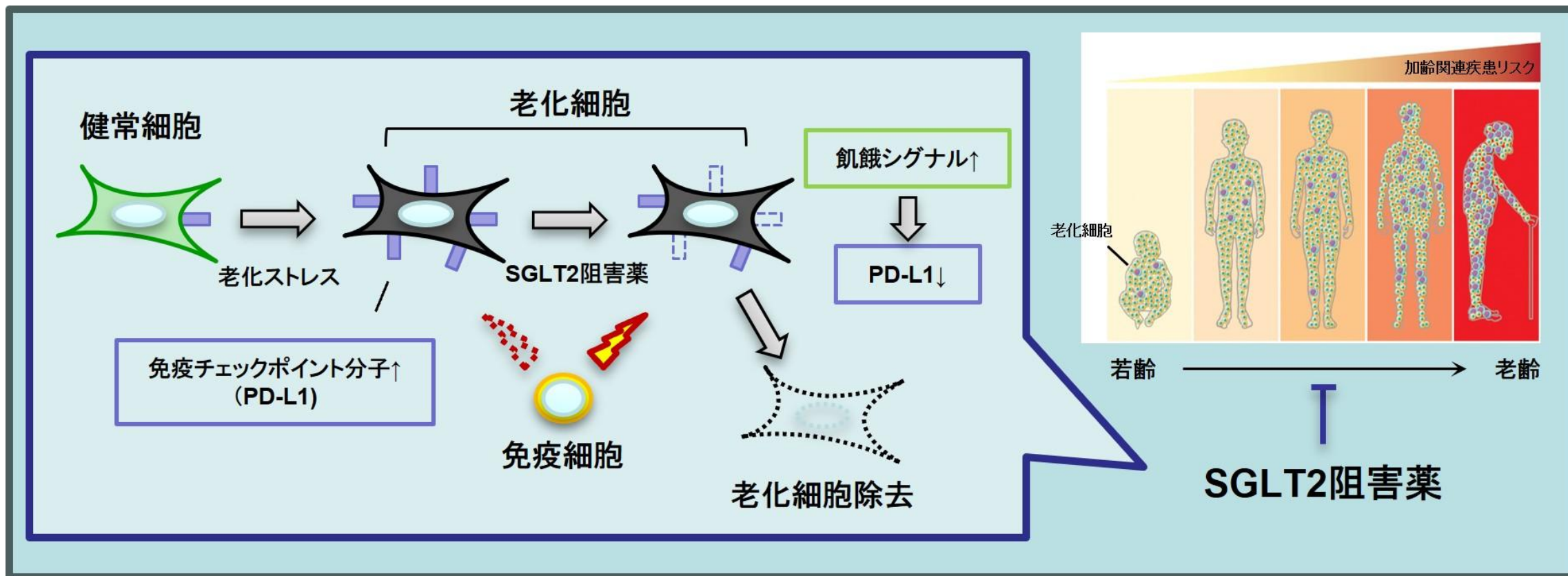
HR : ハザード比、CI : 信頼区間

Cox回帰モデルには、年齢、ベースラインのeGFR(CKD-EPI)cr、地域、ベースラインの糖尿病の状態、性別、ベースラインのLVEF、および投与群を因子として含めた。

SGLT2阻害薬に抗加齢効果がある

Katsuumi G et al. SGLT2 inhibition eliminates senescent cells and alleviates pathological aging
Nature Aging 2024;4(7):926-938

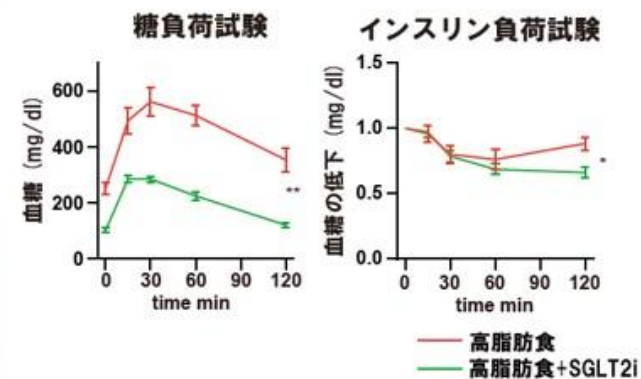
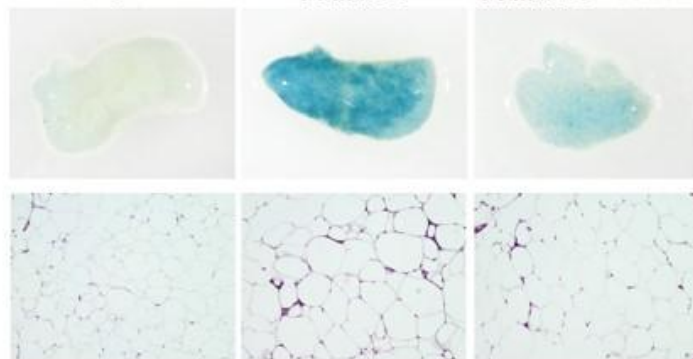
順天堂大学医学部ホームページから引用



肥満マウスモデル

細胞老化染色（上段）と HE 染色（下段）

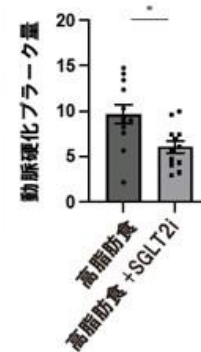
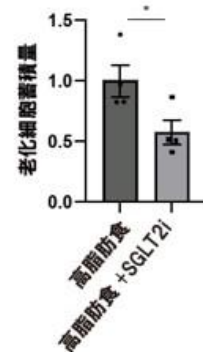
コントロール 高脂肪食 高脂肪食 +SGLT2i



動脈硬化マウスモデル

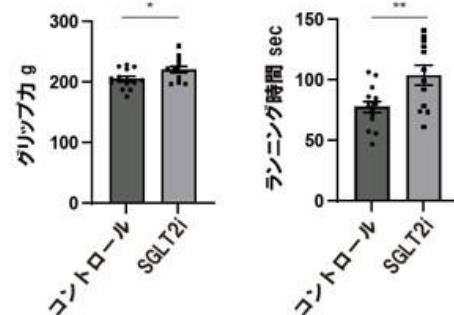
細胞老化染色

高脂肪食 高脂肪食 +SGLT2i



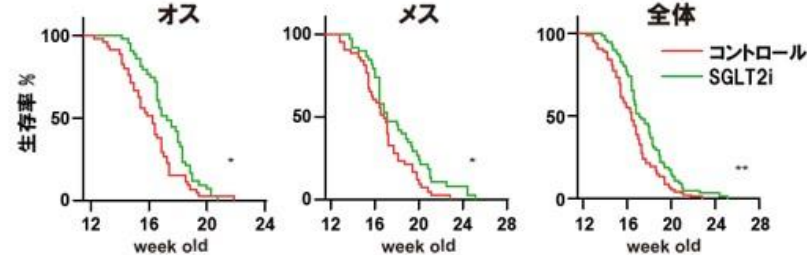
高齢マウス

フレイル指標



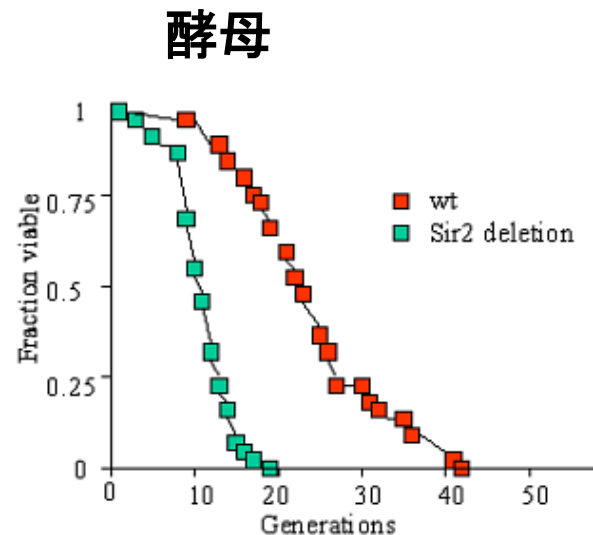
早老症マウスモデル

生存率

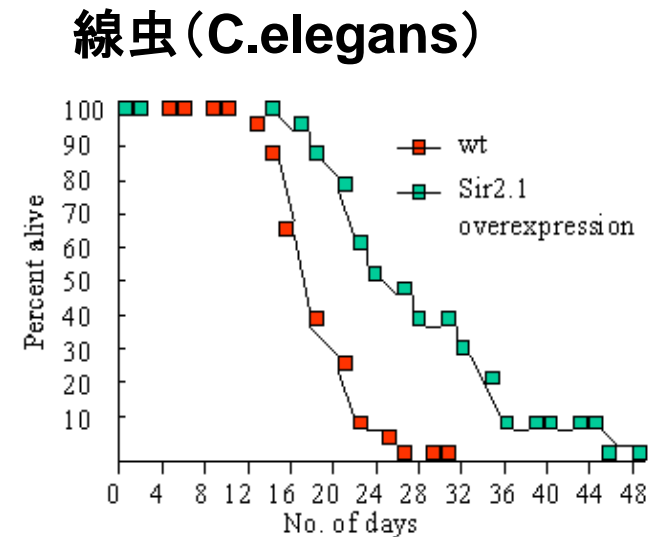


Sirtuin family (サーチュイン) と 老化

- Sir 2 (silent information regulator-2) は、NAD⁺依存性ヒストン脱アセチル化酵素として機能し、下等生物（古細菌，酵母など）から哺乳類に至るまで高度に保存されている
- Sir2 はDNA修復やストレス耐性、または長寿形質に重要な役割を果たしている



(Lin SJ et al., 2000)










(Tissenbaum et al., 2001)

Sirtuin family (サーチュイン) と 老化

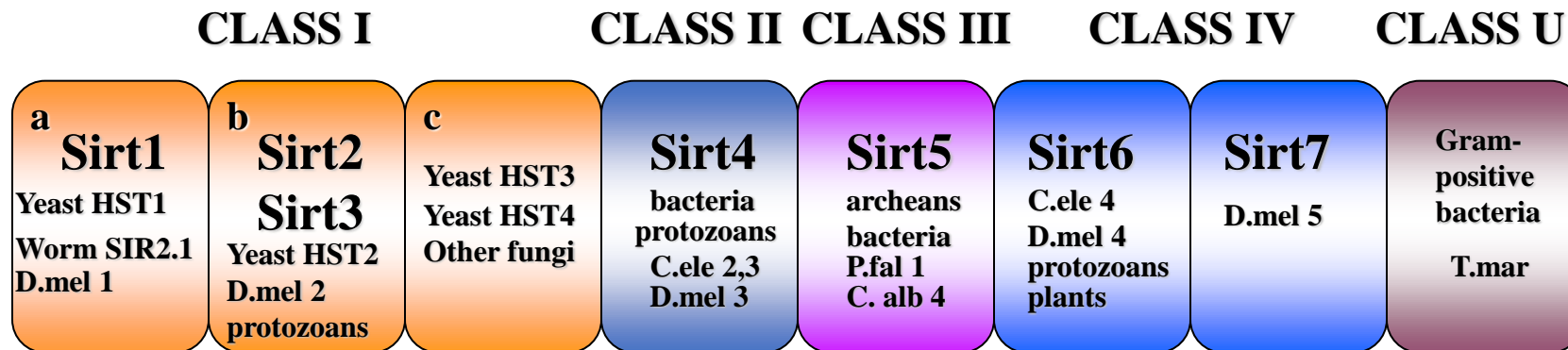
- Sir 2 (silent information regulator-2)は、NAD⁺依存性ヒストン脱アセチル化酵素として機能し、 下等生物（古細菌，酵母など）から哺乳類に至るまで高度に保存されている
- Sir2 はDNA修復やストレス耐性、または長寿形質に重要な役割を果たしている
- Sirt 1はSir2の哺乳類ホモログである
- Sirt 1をはじめとするSirtuin familyは哺乳類の臓器にまんべんなく発現している（血管、脳、骨、骨格筋 など）
- Sirtuinの発現を制御することにより、種々の老年疾患（動脈硬化，認知症，骨粗鬆症），虚弱，筋萎縮など高齢者特有の病態を、未病の段階から一元的に予防，治療できる可能性がある

ヒトにおけるサーチュインの仲間

			KDa
Sirt1		EUCHROMATIN	62.0
Sirt2		CYTOPLASM	41.5
Sirt3		MITOCHONDRIA	43.6
Sirt4		MITOCHONDRIA	35.2
Sirt5		MITOCHONDRIA	33.9
Sirt6		HETERO- CHROMATIN	39.1
Sirt7		NUCLEOLUS	44.8

DAC;NAD⁺dependent deacetylase

ART;mono-ADP-ribosyl-transferase



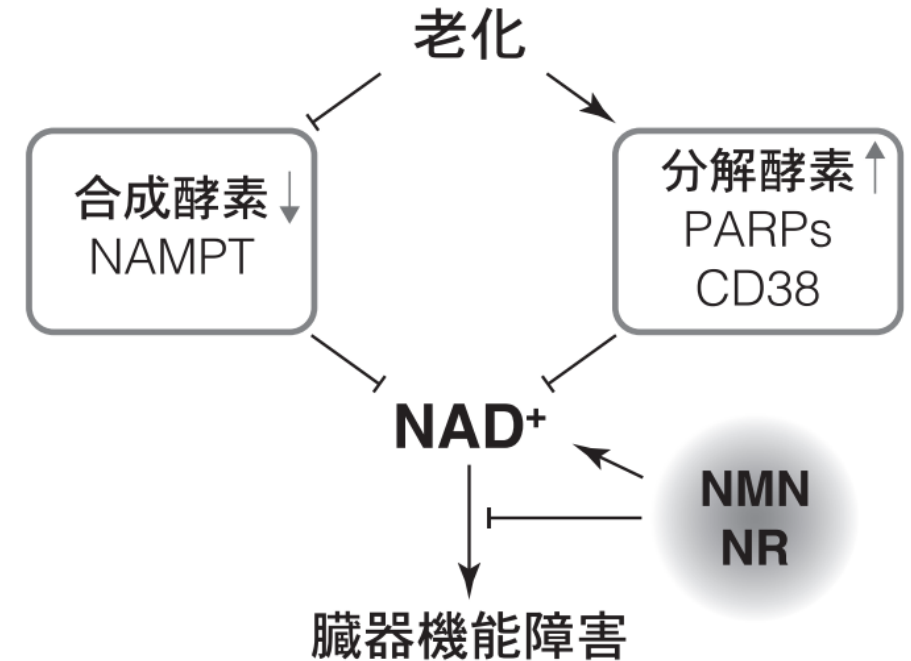
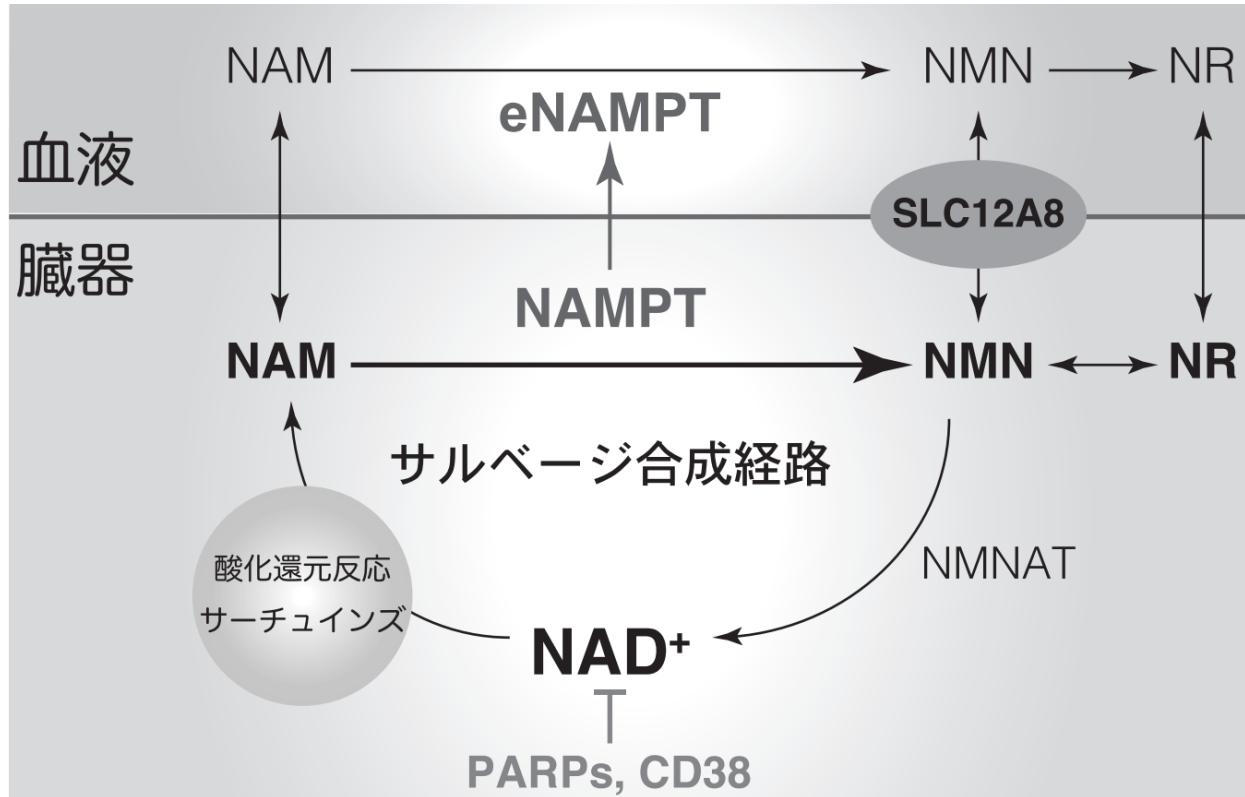
Only in eukaryotes

Only in eukaryotes

Nicotinamide mononucleotide(NAD⁺中間代謝産物) への期待

NADは、細胞内のミトコンドリアにおけるエネルギーの産出に欠かせない補酵素でサーチュイン活性化作用を有する

山口慎太郎、伊藤裕 他 日本老年医学会雑誌
2020;57:212-223

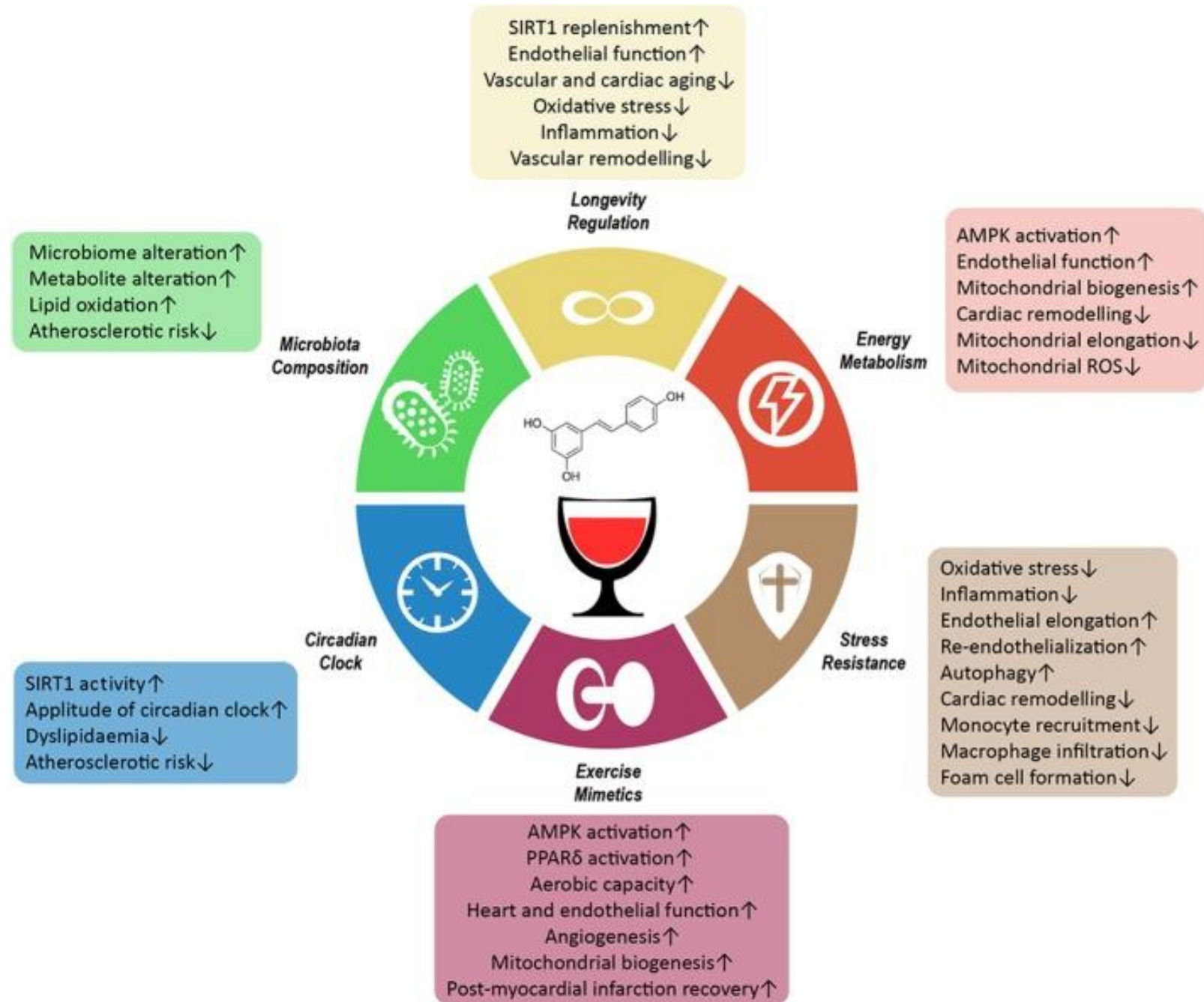


老化に伴う NAD⁺の合成低下および分解促進により臓器内 NAD⁺量は減少する。NAD⁺量の減少は、種々の臓器機能障害、老化関連疾患の病態形成に関与する。NMN, NR に代表される NAD⁺中間代謝産物は NAD⁺量を増加・回復させ、抗老化作用・健康増進作用を発揮し、健康長寿を実現する可能性を与えている。

レスベラトロール

ブドウ果皮、ピーナッツ、ブルーベリー
などに含まれるポリフェノール

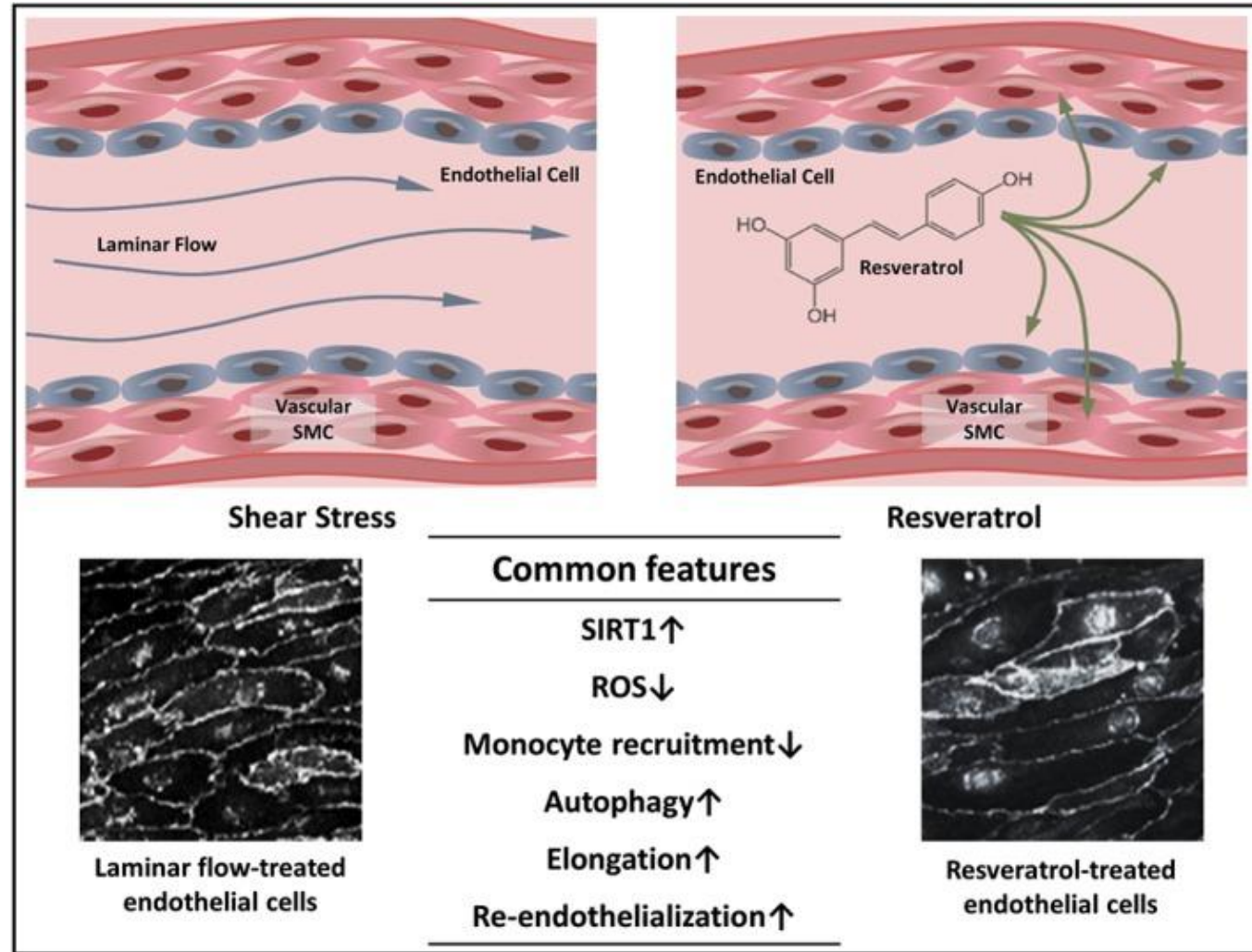
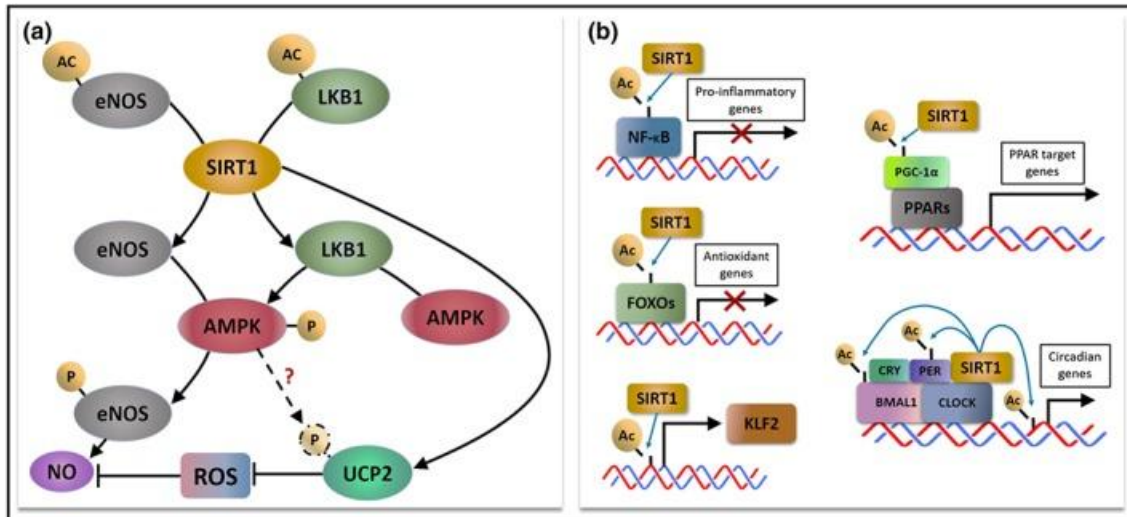
Br J Pharmacol 2019;177:1258–1277



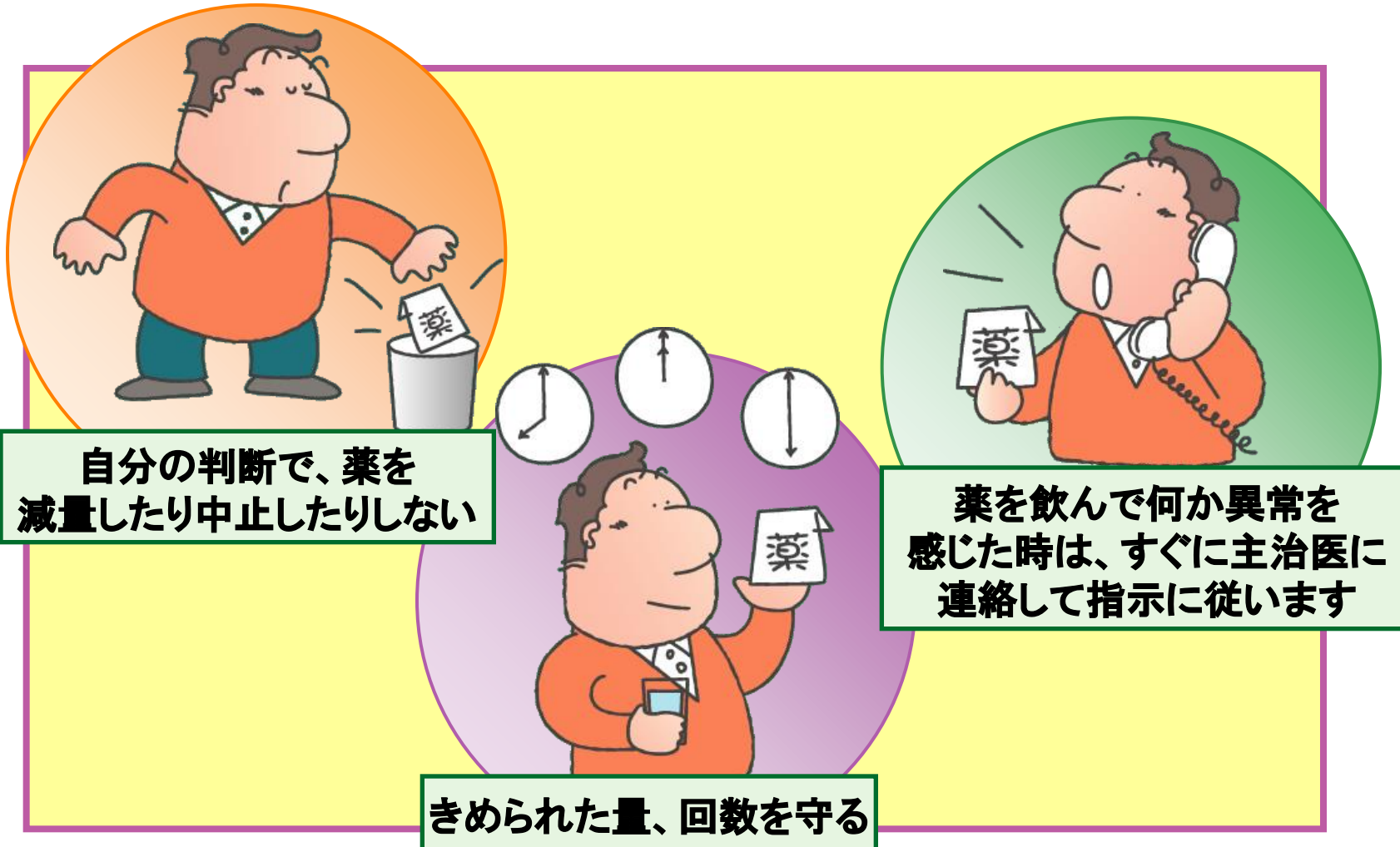
レスベラトロール

ブドウ果皮、ピーナッツ、ブルーベリー
などに含まれるポリフェノール

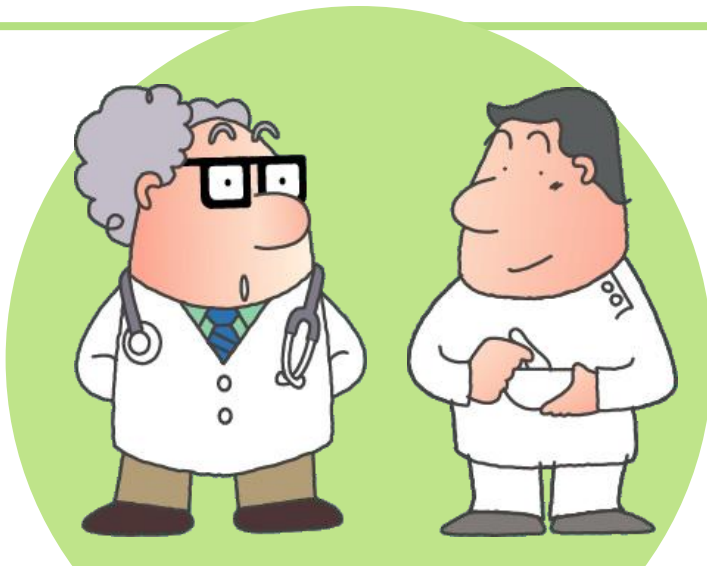
Br J Pharmacol 2019;177:1258–1277



服薬上注意していただきたいこと



薬の相互作用を防ぐために



他の薬を飲んでいる時は
医師や薬剤師に相談しましょう

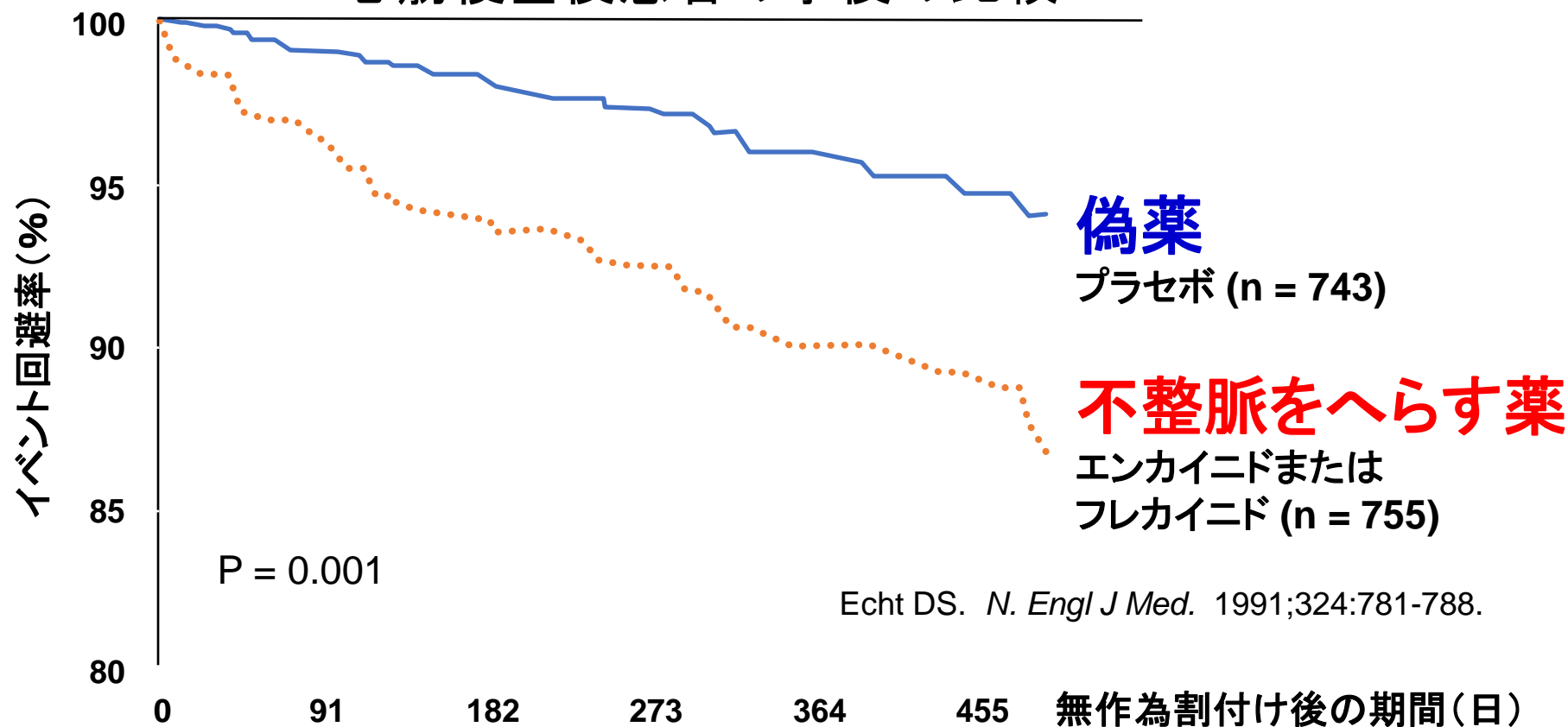


薬は水か湯冷ましで飲みましょう
お茶やジュース、牛乳などでは
効果が変わってしまう場合があります。

不整脈を減らす薬を飲むとかえって寿命が縮む？

CAST-I試験

心筋梗塞後患者の予後の比較



症状を緩和するくすりが長生き・予後改善につながるとは限らない

まとめ

- 毎日の有酸素運動、カロリー控えめのバランスが取れた食事、十分な睡眠　を取るなど　生活習慣の改善・良好な状態の維持
- ヒトは血管から老いる：心臓血管病の既往がある方は再発予防、未発症の方は心臓血管病にならないよう、適切な“くすり”を服用
- 抗加齢効果・予後改善薬は“目にみえる”効果は必ずしもないことが多い。他方、症状緩和薬が時として寿命を縮めることがある
- “くすり”はお一人お一人に最適化する必要性があり、かかりつけ医の指示に従い確実に服用。疑問や不安があれば医師・薬剤師に相談
- 広告や口コミといった不確かな情報から自己判断しないこと



ご清聴
ありがとうございました

自治医科大学 循環器内科学部門



自治医科大学 臨床薬理学部門



自治医科大学附属病院 薬剤部

