

厚生科学研究費補助金（循環器等総合研究事業）

分担研究報告書

日本人2型糖尿病患者における肥満の現状と国際比較

曾根博仁¹ 山田信博²

筑波大学大学院臨床医学系 内分泌代謝糖尿病内科 講師¹ 教授²

研究要旨 糖尿病の予防・治療において肥満のコントロールはきわめて重要であると考えられている。わが国の2型糖尿病患者を対象にした大規模臨床研究 Japan Diabetes Complications Study (JDCS) の中間データを、英国の2型糖尿病患者を対象にした大規模臨床研究 United Kingdom Diabetes Prospective Study (UKPDS) のデータと比較検討したところ、わが国の2型糖尿病患者は白人糖尿病患者と比較して、肥満度が少ないにもかかわらず、単位体重あたりのエネルギー摂取量が多いことが判明した。また実際に過食で、なおかつ肥満している患者はごくわずかであることも明らかになった。したがって日本人の糖尿病の病態には、過食による肥満以外の要素もかなり大きく影響していることが示唆された。日本人糖尿病患者の特徴が年齢とともにどのように変化していくのかも含めて、今回の検討を高年齢糖尿病患者の病態解明に役立てる予定である。

A. 研究目的

日本において2型糖尿病は、戦後最も罹患率が増加した疾患の一つであり、その急増の主因がライフスタイルの急激な変化(食生活の欧米化や身体活動量低下)であることは疑いない。しかし日本における罹患率の高さと急増度は世界的にみても特徴的であり、ライフスタイル変化以外の要因(たとえば遺伝的背景)も考慮する必要がある。

Japan Diabetes Complications

Study (JDCS)¹⁻³⁾ は、わが国の2型糖尿病患者を対象にした大規模臨床研究である。今回は、JDCSの中間データを、英国の2型糖尿病患者を対象にした大規模臨床研究 United Kingdom Diabetes Prospective Study (UKPDS) のデータと相互比較することにより、わが国の2型糖尿病患者の特徴を見いだそうと試みた。

B. 研究方法

JDCS¹⁻³⁾は、全国 59 ケ所の糖尿病専門施設外来で経過観察中の、日本糖尿病学会の診断基準に合致する 45-70 歳（平均 59.4 歳）で HbA_{1c} 6.5%以上（平均 7.7%）の 2 型糖尿病患者 2205 名で平成 8 年に開始された。本年で 8 年目に入っているが、開始時の平均糖尿病罹患期間は 11.3 年であった（表 1）。開始後、血糖コントロール、脂質、血圧、細小血管（網膜症・腎症・神経障害）・心血管疾患（大血管合併症）など多くの項目について毎年調査を継続して現在に至っている。

（倫理面への配慮）

本研究のプロトコールは、すでに各施設の倫理委員会において承認されており、これまで倫理面で問題を生じたことはない。

C. 研究結果

JDCS 登録患者と、年齢・糖尿病罹患期間・血糖コントロールなどの背景因子がよく似た UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) のうち、白人の 2 型糖尿病患者とを比較してみると、白人患者では著しい肥満（平均 BMI 約

29）が存在するのに対して、日本人患者は平均的にはほとんど肥満していない（平均 BMI 約 23）ことが判明した⁴⁾（表 1）。さらにこれらの白人および日本人糖尿病患者の BMI を、それぞれの一般人口と比較してみると、白人患者は、白人一般人口（平均 BMI 約 24）と比較してもかなり肥満しているのに対して、日本人患者の BMI は、一般人口（平均 BMI 約 23）とほとんど変わらないことも判明した（表 1）。

しかしそれにも関わらず、栄養調査の結果より日本人患者と白人患者の平均摂取エネルギー量を比較してみると、いずれも平均 1600-1700 kcal でほとんど変わらないことが判明した⁴⁾（表 2）。表 3 に JDCS 登録患者における過食者と肥満者の比率の関係を示す。患者全体のうち約 1/4 が、一日の理想体重あたりの摂取エネルギーが 35 kcal/kg を超えている、いわば過食患者であったが、これらの過食患者のうち実際に肥満（BMI > 25）していたのは約 4 分の 1 に過ぎず、したがって 2 型糖尿病患者全体に占める「過食でなおかつ肥満している」患者の割合は、2 型糖尿病患者全体のわずかに約 5%であることが判明した⁵⁾。

D. 考察

同一人種内では、肥満者は非肥満者と比較して2型糖尿病を合併しやすいことは周知の事実であることより、2型糖尿病患者は過食により肥満していると思われがちである。しかし今回の検討では、日本人2型糖尿病患者は白人患者と比較して、平均肥満度は約2割も少ないにも関わらず、単位体重あたりのエネルギー摂取量は逆に約2割も多く、しかし実際に過食で肥満している患者は約5%に過ぎないことが判明した。

肥満者が減量して理想体重に近づけることは、2型糖尿病の予防と治療の基本ではあるが、日本人では肥満していなくても血糖コントロールが悪い患者が多いということも事実である。したがって日本人の糖尿病の病態には、過食による肥満以外の要素もかなり大きく影響していることが示唆される。

日本人におけるこのような糖尿病と肥満度との特徴的な関係が、どのような遺伝・環境的背景に基づくのかはまだ明らかではない。いずれにせよ糖尿病と肥満の関係、さらにその背景となるエネルギー効率が、欧米人と日本人ではこれほど異なるという事実は、日本人患者の診療には、欧米の研究結

果でなく日本人の大規模臨床データに基づくエビデンスが必要なことを示している。

今後は「高齢者糖尿病を対象とした前向き大規模臨床介入研究」とJDCSのデータを比較検討して、日本人糖尿病患者の特徴が年齢とともにどのように変化していくのかも含めて、高齢糖尿病患者の病態解明に役立てる予定である。

E. 結論

JDCSの中間解析結果から、2型糖尿病の基本的な病態背景である肥満について、これまでの欧米のデータに基づく教科書的常識とは異なった結果が得られつつある。すなわち、わが国の2型糖尿病患者は白人糖尿病患者と比較して、肥満度が少ないにも関わらず、単位体重あたりのエネルギー摂取量は多く、実際に過食で肥満している患者はごくわずかである。したがって日本人の糖尿病の病態には、過食による肥満以外の要素もかなり大きく影響していることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Sone H, Katagiri A, Ishibashi S, Abe R, Saito Y, Murase T, Yamashita H, Yajima Y, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N. Effects of lifestyle modifications on patients with type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study (JDCS) study design, baseline analysis and three year-interim report. *Horm Metab Res.* 2002; 34:509-15.
- (2) Sone H, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complication Study Group. Still a Chance for Diabetes Education . *Horm Metab Res.* 35: 334-335, 2003.
- (3) Sone H, Ito H, Saito Y, Yamashita H, Ishibashi S, Katayama S, Abe R, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N. The long-term effects of self-management education for patients with type 2 diabetes on glycemic control. *Diabetes Care.* 2002; 25:2115-6.
- (4) Sone H, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N. Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients. *Lancet.* 2003; 361:85.
- (5) Sone H, Yoshimura Y, Ito H, Ohashi Y, Yamada N, Japan Diabetes Complications Study Group. Energy intake and obesity in Japanese patients with type 2 diabetes. *Lancet* 363: 248-249, 2004
- (6) 曾根博仁, 山田信博. Metabolic Syndrome : 診断と治療の進歩-冠動脈疾患のリスク-. *内科学会誌* 93: 670-676, 2004.
- (7) 曾根博仁, 赤沼安夫, 山田信博, JDCS グループ 日本人糖尿病患者における動脈硬化性疾患の現状 : JDCS より. *糖尿病* 46 : 903-905, 2003.
- (8) 曾根博仁, 齋藤康, 吉村幸雄, 石橋俊, 井藤英喜, 山下英俊, 山崎義光, 片山茂裕, 大橋 靖雄, 赤沼 安夫, 山田 信博, JDCS グループ 医学と医療の最前線. *糖尿病と合併症-日本人における最近の動向-* 日本内科学会誌 93:2427-2434, 2004

G. 知的財産権の出願・登録状況
該当事項なし

表1 JDCS開始時とUKPDS（白人のみ）9年次との登録患者臨の臨床データの比較（文献4より改変引用）

	UKPDS (n=2015)	JDCS (n=2205)
年齢（歳）	62	59
糖尿病罹患期間（年）	9	11
血圧（mm Hg）	140/80	132/77
空腹時血糖（mg/dL）	147	158
Hb A _{1c} （%）	7.9	7.7
総コレステロール（mg/dL）	205	201
トリグリセリド（mg/dL）	137	125
BMI（kg/m ² ）	29.4	23.1
一般人口の平均BMI（kg/m ² ）	24.1	22.7

表2 JDCSとUKPDSの登録患者臨の食事調査データの比較（文献5より改変引用、担当：東京都多摩老人医療センター井藤英喜先生、四国大学吉村幸雄先生）（平均 ± 標準偏差、*のみ標準誤差）

	JDCS	UKPDS18
患者数（男/女）	1076 (576/500)	108 (61/47)
年齢（歳）	59.4 ± 7.4	55.1 ± 7.7
体重（kg）	58.6 ± 10.1	78.2 ± 12.2
BMI（kg/m ² ）	23.1 ± 3.0	27.9 ± 4.3
Hb A _{1c} （%）	7.7 ± 1.4	7.1 ± 1.5
エネルギー摂取量（kcal/日）	1580 ± 398	1650 ± 424
（男）	1778 ± 428	1797 ± 63*
（女）	1598 ± 390	1439 ± 44*
体重あたりエネルギー摂取量 （kcal/ kg/日）	27.0	21.1

表3 JDCS登録2型糖尿病患者における過食（摂取エネルギー>35kcal/理想体重kg）と肥満（BMI>25）の関係（文献5より改変引用、担当：東京都多摩老人医療センター井藤英喜先生、四国大学吉村幸雄先生）

	男性	女性
摂取エネルギー>35kcal/理想体重kgの患者比率(a)	19%	27%
上記のうちBMI>25の患者比率(b)	20%	29%
全体に占める「過食で肥満」している患者の比率 (a x b)	3.8%	7.8%

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト (参考)

雑誌

- (1) Sone H, Katagiri A, Ishibashi S, Abe R, Saito Y, Murase T, Yamashita H, Yajima Y, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N. Effects of lifestyle modifications on patients with type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study (JDACS) study design, baseline analysis and three year-interim report. *Horm Metab Res.* 2002; 34:509-15.
- (2) Sone H, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complication Study Group. Still a Chance for Diabetes Education . *Horm Metab Res.* 35: 334-335, 2003.
- (3) Sone H, Ito H, Saito Y, Yamashita H, Ishibashi S, Katayama S, Abe R, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N. The long-term effects of self-management education for patients with type 2 diabetes on glycemc control. *Diabetes Care.* 2002; 25:2115-6.
- (4) Sone H, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N. Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients. *Lancet.* 2003; 361:85.
- (5) Sone H, Yoshimura Y, Ito H, Ohashi Y, Yamada N, Japan Diabetes Complications Study Group. Energy intake and obesity in Japanese patients with type 2 diabetes. *Lancet* 363: 248-249, 2004
- (6) 曾根博仁, 山田信博. Metabolic Syndrome : 診断と治療の進歩-冠動脈疾患のリスク-. *内科学会誌* 93: 670-676, 2004.
- (7) 曾根博仁, 赤沼安夫, 山田信博, JDACS グループ 日本人糖尿病患者における動脈硬化性疾患の現状 : JDACS より. *糖尿病* 46 : 903-905, 2003.
- (8) 曾根博仁, 齋藤康, 吉村幸雄, 石橋俊, 井藤英喜, 山下英俊, 山崎義光, 片山茂裕, 大橋 靖雄, 赤沼 安夫, 山田 信博, JDACS グループ 医学と医療の最前線. *糖尿病と合併症-日本人における最近の動向-* *日本内科学会誌* 93:2427-2434, 2004

厚生労働科学研究費補助金（循環器等総合研究事業）
分担研究報告書

分担研究者 川嶋成乃亮 神戸大学大学院医学系研究科 助教授

研究要旨 糖尿病、耐糖能異常の有無が薬剤溶出ステントの挿入後の再狭窄、よび冠動脈以外の血管での動脈硬化の進展に及ぼす影響を検討する目的で、今年度は8名の患者の登録を行った。来年度において、ステント挿入6ヶ月後の判定を行う予定である。

A. 研究目的

糖尿病、耐糖能異常は心血管病進展の、重要な因子であり、PTCA後の再狭窄にも深く関係している。本研究では糖尿病、耐糖能異常の有無が薬剤溶出ステント挿入後の再狭窄、冠動脈以外の血管での動脈硬化の進展に及ぼす影響を検討する。また、再狭窄並びに動脈硬化進展と血清バイオマーカーとの関係を検討する。

B. 研究方法

神戸大学医学部附属病院に入院した、85歳以下の冠動脈疾患患者において、シロリムス溶出ステント挿入6ヶ月後にCAGを行い、糖尿病ならびに耐糖能異常を有す患者と有さない患者における、再狭窄の出現頻度の差を検討する。また、ステント後再狭窄の出現と他の部位での動脈硬化病変の進行、および血清バイオマーカーとの間の関係を検討する。測定バイオマーカーとして、CRP、IL-6、TLR-4などを測定し、他の部位の冠動脈以外の部位での動脈硬化病変の進行は、頸動脈エコーならびにPWVにて判定する。

（倫理面への配慮）

すべての対象患者からインフォームドコンセントを得てから研究を行う。

C. 研究結果

現在までに8名の患者よりインフォームドコンセント取得の上、登録を行った。ステント挿入前後のバイオマーカー、および、頸動脈エコー、PWVを記録し、6ヶ月後に判定する予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 川嶋成乃亮、酸化ストレスと動脈硬化、日本循環器予防学会誌 40巻、41-49頁、2005
- Shiraki R, Inoue N, Kawasaki S, Takei A, Kadotani M, Ohnishi Y, Ejiri J, Kobayashi H, Hirata K, Kawashima S, Yokoyama M, Expression of Toll-like receptor on human platelets. Thromb Res. 113:379-85, 2004
- Kawashima S, Yokoyama M. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis Arterioscler Thromb Vasc Biol 24: 998-1005, 2004

G. 知的財産権の出願・登録状況

- 特許取得
なし。
- 実用新案登録
なし
- その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（循環器等総合研究事業）
分担研究報告書

分担研究者 佐久間 一郎 北海道大学病院講師

研究要旨 アトルバスタチンはスタチンとしては第3世代ともいふべきものであるが、強力な LDL-C 低下作用を有し、TG 低下作用も強く、HDL-C も増加し、望ましい脂質改善効果が期待される薬剤である。本研究では、アトルバスタチンによる脂肪、リポ蛋白、アポ蛋白、さらに NMR を利用したリポ蛋白粒子のプロファイルへの効果を、プラバスタチンのそれと比較検討した。対象は、3ヶ月間以上のスタチン非投与のコントロール期間、3ヶ月間以上のアトルバスタチン 10mg 投与期間、3ヶ月間以上のプラバスタチン 10mg 投与期間の3期間を有し、採血に同意を得られた高脂血症患者 29 例（男性 13 例、女性 16 例）である。本検討の結果より、脂質低下作用に関しては第3世代のスタチンであるアトルバスタチン 10mg 投与が、第一世代のスタチンであるプラバスタチン 10mg 投与の約2倍の効果を有していた。アトルバスタチンはプラバスタチンに比べ、以前より強力な LDL-C 低下作用と ApoB 低下作用を有することが知られていたが、本検討により、さらに LDL 粒子数の低下を伴うことが証明され、これらの低下率もプラバスタチンより有意に高いことが明らかとなった。また、LDL 粒子のなかでもアトルバスタチンでは small LDL 粒子数の低下が著明であり、その結果、small dense LDL-C もより低下していた。結論として、アトルバスタチン 10mg 投与による脂肪、リポ蛋白、アポ蛋白、さらにリポ蛋白粒子のプロファイルへの効果を、プラバスタチン 10mg 投与のそれと比較検討したところ、アトルバスタチンはプラバスタチンに比し、強力かつ効果的に脂質プロファイルを改善した。また、small dense LDL-C 直接測定法の利用が有用であることが明らかとなった。

A. 研究目的

食事の欧米化が進んだわが国では、高脂血症を呈する症例が増加しつつあり、特に女性ではエストロゲンの作用低下に起因して閉経後にコレステロールが増加するため、50 歳代や 60 歳代の女性では、基準値を 220mg/dl とすると半数近くが高コレステロール血症と診断されるまでになっている。高脂血症の治療には、わが国で最初に開発されたスタチンが非常に有効であり、現在 5 種類のスタチンが上梓され、臨床応用されている。スタチンは第1世代ともいふべ

きプラバスタチンから、新製品が出されるたびにその力価が強くなり、脂質低下作用は強力となってきている。

脂質低下治療は、症例毎にどのレベルにまで脂質を改善するかを選択する必要がある。日本動脈硬化学会の指針によれば¹⁾、動脈硬化の危険因子を有しない症例では、LDL-C の目標値は 160mg/dl とされている。一方、すでに虚血性心疾患を有する症例では LDL コレステロール(-C)として 100mg/dl 未満まで低下させるべきとしており、現在米国ではさらにそれを 70mg/dl にまで下げ

るべきとなっている²⁾。従って、スタチンの投与方法も、その種類と用量を考えて行われるべきであろう。

また、虚血性心疾患など動脈硬化性疾患では、LDL-Cのみならず、HDL-C低値や中性脂肪(TG)高値も重要な因子であり、アポ蛋白としてはアポA1の低下やアポBの増加、またリポ蛋白としてレムナントや small dense LDL の増加が病態の促進に寄与することが知られている³⁾。さらに最新の NMR 測定法を用いたリポ蛋白の粒子サイズ測定により⁴⁾、大きな VLDL 粒子や小さな HDL 粒子の存在や、LDL 粒子数の増加が虚血性心疾患と関連することが報告されている⁵⁾。従って、スタチンによる治療の際には、これらの因子がどのように改善されるかが、スタチンによる動脈硬化疾患進展抑制に大いに関与することが予想される。

アトルバスタチンはスタチンとしては第3世代ともいえるべきものであるが、強力な LDL-C 低下作用を有し、TG 低下作用も強く、HDL-C も増加し、望ましい脂質改善効果が期待される薬剤である⁶⁾。本研究では、アトルバスタチンによる脂肪、リポ蛋白、アポ蛋白、さらにリポ蛋白粒子のプロファイルへの効果を、プラバスタチンのそれと比較検討した。

B. 研究方法

対象は、3ヶ月間以上のスタチン非投与のコントロール期間、3ヶ月間以上のアトルバスタチン 10mg 投与期間、3ヶ月間以上のプラバスタチン 10mg 投与期間の3期間を有し、採血に同意を得られた高脂血症患者 29 例(男性 13 例、女性 16 例、平均年齢

69.5±6.4(SD)歳)である。各期間の終了期に空腹時採血を行い、そのデータを基に3期間の検査プロファイルと比較検討した。

検査項目は総コレステロール(TC)、TG、HDL-C、Friedwald の式を用いた LDL-C、アポリポ蛋白(Apo) A1、ApoB、Lp(a)、RLP-C、直接測定法を用いた small dense LDL-C (sdLDL-C)⁷⁾、ポリアクリルアミドゲル電気泳動法による HDL、LDL と VLDL のピークより計測して small dense LDL を間接的に求める migration index (MI)⁸⁾、NMR Lipoprofile⁴⁾ を用いたリポ蛋白粒子のプロファイルである。リポ蛋白粒子プロファイルとしては、VLDL、LDL、HDL の各粒子数、さらに VLDL を large VLDL、medium VLDL、small VLDL の3分画、LDL を IDL、large LDL、small LDL の3分画、HDL を large HDL、medium HDL、small HDL の3分画に分けて測定値を解析した。なお、sdLDL-C は-80℃に保存した凍結血漿を、NMR Lipoprofile は-80℃に保存した凍結血清を用いて、他は採血直後の血漿を用いて測定を行った。

統計方法としてはコントロール期とスタチン投与後の比較を Wilcoxon 順位和検定により、各スタチン投与後の比較も Wilcoxon 順位和検定にて行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

(倫理面への配慮)

データの保管、抽出、使用については、厚生労働省の科学研究に関する倫理規定に従った。

C. 研究結果

TC はコントロール期の 252.7 mg/dl から、アトルバスタチンにより 177.8 mg/dl に 29.4%低下し、プラバスタチンにより 217.4

mg/dl に 13.7%低下した。両スタチンの低下作用は有意であり、両者間には有意差が認められた。TG はコントロール期の 159.9 mg/dl から、アトルバスタチンにより 113.6 mg/dl に 25.5%低下し、プラバスタチンにより 147.3 mg/dl に 1.9%低下した。アトルバスタチンの低下作用は有意であり、両スタチン間には有意差が認められた。HDL-C はコントロール期の 57.9 mg/dl から、アトルバスタチンにより 65.6mg/dl に 8.2%増加し、プラバスタチンにより 64.0 mg/dl に 6.1%増加した。両スタチンの増加作用は有意であった。LDL-C はコントロール期の 159.9 mg/dl から、アトルバスタチンにより 89.5 mg/dl に 43.8%低下し、プラバスタチンにより 124.0 mg/dl に 22.3%低下した。両スタチンの低下作用は有意であり、両者間には有意差が認められた。

ApoA1 はコントロール期の 139.3 mg/dl から、アトルバスタチンにより 142.9 mg/dl に 3.2%増加し、プラバスタチンにより 144.4 mg/dl に 4.3%増加した。プラバスタチンの増加作用は有意であった。ApoB はコントロール期の 126.9 mg/dl から、アトルバスタチンにより 82.9 mg/dl に 34.4%低下しプラバスタチンにより 108.4 mg/dl に 14.3%低下した。両スタチンの低下作用は有意であり、両者間には有意差が認められた。Lp(a) はコントロール期の 19.5 mg/dl から、アトルバスタチンにより 19.8 mg/dl に 3.4%増加し、プラバスタチンにより 20.0 mg/dl に 2.7%増加した。両スタチンの増加作用は有意ではなかった。

RLP-C はコントロール期の 7.03 mg/dl から、アトルバスタチンにより 4.19 mg/dl に 32.6%低下し、プラバスタチンにより 5.82

mg/dl に 9.3%低下した。アトルバスタチンの低下作用は有意であり、両スタチン間には有意差が認められた。SdLDL-C はコントロール期の 23.7 mg/dl から、アトルバスタチンにより 14.5 mg/dl に 29.3%低下し、プラバスタチンにより 19.1 mg/dl に 14.0%低下した。両スタチンの低下作用は有意であり、両者間には有意差が認められた。MI はコントロール期の 0.362 から、アトルバスタチンにより 0.340 に 5.9%低下し、プラバスタチンにより 0.345 に 4.6%低下した。両スタチンの低下作用は有意であった。

VLDL 総粒子数はコントロール期の 102.8 nmol/L から、アトルバスタチンにより 59.0 nmol/L に 44.4%低下し、プラバスタチンにより 86.5 nmol/L に 10.4%低下した。両スタチンの低下作用は有意であり、両者間には有意差が認められた。VLDL 粒子サイズではアトルバスタチンにより medium および small VLDL が有意に低下し、プラバスタチンにより small VLDL が有意に低下した。Small VLDL 低下作用について、両者間には有意差が認められた。

LDL 粒子数はコントロール期の 1498.6 nmol/L から、アトルバスタチンにより 1003.5 nmol/L に 30.5%低下し、プラバスタチンにより 1286.2 nmol/L に 12.0%低下した。両スタチンの低下作用は有意であり、両者間には有意差が認められた。LDL 粒子サイズに関しては、アトルバスタチンは IDL、large LDL、small LDL のすべてを有意に低下させ、プラバスタチンは large LDL のみを有意に低下させた。

HDL 粒子数はコントロール期の 24.9 nmol/L から、アトルバスタチンにより 27.1

nmol/L に 11.3%増加し、プラバスタチンにより 26.3 nmol/L に 6.8%増加した。両スタチンの増加作用は有意であった。HDL 粒子に関しては、両スタチンとも large HDL を有意に増加させた。

D. 考察

本検討の結果より、脂質低下作用に関しては第3世代のスタチンであるアトルバスタチン 10mg 投与が、第一世代のスタチンであるプラバスタチン 10mg 投与の約2倍の効果を有していたが、これはアトルバスタチンの臨床第 III 相治験における、アトルバスタチン 10mg 投与とプラバスタチン 10mg 投与との比較の際の結果とほぼ同様である⁶⁾。その結果ではアトルバスタチン 10mg とプラバスタチン 10mg による TC 低下率、TG 低下率、LDL-C 低下率はそれぞれ、29.3%と 14.5%、21.0%と 5.4%、41.8%と 21.5%であったが、今回の検討の結果ではそれぞれ、29.4%と 13.7%、25.5%と 1.9%、43.8%と 22.3%であった。臨床第 III 相治験における両薬の HDL-C 増加の平均値はそれぞれ、7.5mg/dl と 5.9mg/dl であったが、本検討ではそれぞれ 8.2mg/dl と 6.1mg/dl であった。

ApoA1 については、臨床第 III 相治験における両薬による増加率は 10%と 9%であったが、本検討では 3.2%と 4.3%であり、多少低めであった。ApoB については前治験における両薬のよる低下率は 36%と 17%であったが、本検討では 34.4%と 14.3%であり、ほぼ同等であった。

アトルバスタチンはプラバスタチンに比べ、以前より強力な LDL-C 低下作用と ApoB 低下作用を有することが知られていたが⁶⁾、

今回の検討により、さらに LDL 粒子数の低下を伴うことが証明され、これらの低下率もプラバスタチンより有意に高いことが明らかとなった。また、LDL 粒子のなかでもアトルバスタチンでは small LDL 粒子数の低下が著明であり、その結果、sdLDL-C もより低下していた。

アトルバスタチンのもうひとつの特徴は TG の強力な低下作用である。それは VLDL 分泌抑制作用によると想定されていたが⁹⁾、今回の検討により、実際に VLDL 粒子数の低下がもたらされており、それが証明されたことになる。また、RLP-C の低下と IDL 粒子数の低下、さらに small LDL 粒子数の低下と HDL 粒子、とくに large HDL 粒子数の増加を惹起しているが、これはアトルバスタチンの TG 強力な低下作用に付随する効果といえよう。

今回得られたアトルバスタチンの脂質改善効果のプロファイル、すなわち TG 低下、HDL-C 増加、LDL-C 低下、ApoB 低下、RLP-C 低下、sdLDL-C 低下、MI 低下、VLDL 総粒子数低下、LDL 総粒子数低下、small LDL 粒子数低下、HDL 総粒子増加、large HDL 増加は、すべて抗動脈硬化作用に資するものである。しかもそれらの作用のほとんどがプラバスタチンより強力であったことは、同用量のアトルバスタチンとプラバスタチンでは、脂質のプロファイル改善を介して、前者がより強力に動脈硬化予防に効果があることを示唆する。従って、すでに虚血性心疾患や動脈硬化性疾患を有する患者や、動脈硬化の危険因子を多数有する患者では、LDL-C を指標とした治療目標値も低く設定されていることから^{1, 2)}、より強力であるアトルバスタチンの使用が望ましいと考えられる。

Small dense LDL は強力な動脈硬化惹起粒子である³⁾。従来その測定には超遠心法が利用されていたが、特別な機器を必要とし、測定や時間に手間がかかり、操作に熟練を要するなど問題があった。そのためポリアクリルアミド電気泳動法を利用し、MIを求める方法で日常臨床では代用されていた。しかし、電気泳動により分子サイズで分離されたHDL、LDL、VLDL間の距離を利用するため、small dense LDLが増加するような病態では、HDLの小粒子化を伴うことがあり、一方、small dense LDLが減少する場合にはHDLの大粒子化を伴うことが多いため、MI値の差が出にくいのではないかとの指摘があった。それらに比し、今回の検討で用いたsdLDL直接測定法は、検体の前処置としてポリアニオンと二価の陽イオンにより、正常サイズ以上のLDL分画を除去した後、small dense LDL中のコレステロール量を測定するものである⁷⁾。今回の検討でも、アトルバスタチンとプラバスタチンによるMI値の低下に有意差は認められなかったものの、両スタチン間にsdLDL-Cには有意差が得られ、それはNMRを利用したsmall LDL粒子と同様の変化であった。従って、sdLDL-Cは両スタチンの効果を明確に差別化することが可能であり、非常に有用な検査法であることが示唆された。今回用いたNMR法によるリポ蛋白粒子プロファイル測定は、VLDL、LDL、HDL粒子に関し、詳細な情報を提供し、非常に有用な検査であるが、現在米国へ検体を送付し外注しなければ検査ができない。従って、現在のところ、リポ蛋白粒子プロファイルは、ポリアクリルアミド電気泳動法を利用せざるを得なかったが、今後sdLDL-C直接測定法を

利用し、検討を行うべきと思われる。

E. 結論

アトルバスタチン10mg投与による脂肪、リポ蛋白、アポ蛋白、さらにリポ蛋白粒子のプロファイルへの効果を、プラバスタチン10mg投与のそれと比較検討したところ、アトルバスタチンはプラバスタチンに比し、強力かつ効果的に脂質プロファイルを改善した。また、sdLDL-C直接測定法の利用が有用であることが明らかとなった。

F. 健康危険情報

特になし

参考文献

1. 日本動脈硬化学会(編):動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002年版、2002
2. Grundy, S.M., Cleeman, J.I., Merz, N.B. et al.: Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation* 110: 227-239, 2004
3. Austin, M.A., Breslow, J.L., Hennekens, C.H. et al.: Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* 260: 1917-1921, 1988
4. Otvos, J.D., Jeyarajah, E.J., Bennett, D.W. et al.: Development of a proton nuclear magnetic resonance spectroscopic method for determining plasma lipoprotein concentrations and subspecies distributions from a single, rapid

- measurement. Clin. Chem. 38: 1632-1638, 1992
5. Freedman, D.S., Otvos, J.D., Jeyarajah, E.J. et al.: Relation of lipoprotein subclasses as measured by proton nuclear magnetic resonance spectroscopy to coronary artery disease. *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* 18: 1046-1053, 1998
 6. Japan Cholesterol Lowering Atorvastatin Study (J-CLAS) Group: HMG-CoA還元酵素阻害薬 CI-981 (アトルバスタチン) の臨床効果—プラバスタチンを対照薬とした第 III 相二重盲検群間比較試験—. *Prog. Med.* 18: 2251-2300, 1998
 7. Hirano, T., Ito, Y., Saegusa, H. et al.: A novel and simple method for quantification of small dense low-density lipoprotein. *J. Lipid. Res.* 44: 2193-2201, 2003
 8. 三島康男ほか: PAG disk 電気泳動 (Lopophor) における低比重リポ蛋白分画の相対移動度に関する検討. *動脈硬化* 23: 884, 1996
 9. Burnett, J.R., Wilcox, L.J., Telford, D.E. et al.: Inhibition of HMG-CoA reductase by atorvastatin decreases both VLDL and LDL apolipoprotein B production in miniature pigs. *Artheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* 17: 2589-, 1997
 - Jin D, Sik Kim H, Cheon Lee K, Kyun Shin E, Sakuma I: Effects of fenofibrate on lipoproteins, vasomotor function, and serological markers of inflammation, plaque stabilization, and hemostasis. *Atherosclerosis.* 174(2): 379-383, 2004
 2. 佐久間一郎、芳野原、吉岡充弘、筒井裕之: アトルバスタチン10mg 投与とプラバスタチン10mg 投与による脂肪、リポ蛋白、アポ蛋白、およびリポ蛋白プロファイルへの効果の比較検討. *Prog. Med.* 24:2779-2783, 2004
 3. 佐久間一郎: ホルモン補充療法の臨床的作用、5) 脂質代謝、インスリン抵抗性、肥満. 改訂高齢女性の健康増進のためのホルモン補充療法ガイドライン. 武谷雄二、大内尉義編集. *メディカルレビュー社*、東京. pp152-159, 2004. 5. 15.
 4. 佐久間一郎: 日本人におけるコレステロールと冠動脈疾患および総死亡の関係. *性差と医療* 1(1): 19-24, 2004
 5. 佐久間一郎: 心血管イベントを予防する薬物治療は何か—ホルモン補充療法. *内科* 94(2): 327-330, 2004
 6. 佐久間一郎: 虚血性心疾患の一次予防ガイドラインとは? Q&A でわかる肥満と糖尿病 3(5): 784-787, 2004
 7. 佐久間一郎: ホルモン補充療法と虚血性心疾患. *Mebio* 21(11): 55-62, 2004
 8. 佐久間一郎: 閉経後女性の高コレステロール血症. *性差と医療* 1(5): 557-561, 2004
 9. 佐久間一郎: 内科学領域におけるホルモン補充療法の今後. *骨粗鬆症治療* 4(1):

G. 研究発表

論文発表

1. Kon Koh K, Yeal Ahn J, Hwan Han S, Kyu

2. 学会発表

1. Subrina Jesmin, Ichiro Sakuma, Yuichi Hattori, Akira Kitabatake, Takashi Miyauchi: Endothelin-1 and its Signaling Pathway is Upregulated in a Type 2 Diabetic Rat Heart: Potential Reversal by Calcium Channel Antagonism. 第68回日本循環器学会学術集会、東京、2004.3.29.
2. Noriaki Kishimoto, Ichiro Sakuma, Koujiro Ishii, Akira Kitabatake: asked Obesity in Young Women Manifest with Deteriorated Metabolic Indices and They are Reversed by Regular Exercise Practice. 第68回日本循環器学会学術集会、東京、2004.3.27.
3. Noriaki Kishimoto, Ichiro Sakuma, Toshio Hayashi, Hatsuyo Kano, Taku Tsunekawa, Masako Osawa, Mitsuteru Kosama, Satoshi Nawate, Takamitsu Soma, Kazuhiko Nagai, Hitoshi Chiba, Akihisa Iguchi: Simvastatin Prevents Thrombotic Occlusion of Internal Arterio-Venous Shunt in Dialysis Patients With Chronic Renal Failure And Improves Endothelial Function Due to Its Pleiotropic Effects. 第68回日本循環器学会学術集会、東京、2004.3.27.
4. 岸本憲明, 佐久間一郎, 石井好二郎, 北島 顕: 若年女性隠れ肥満症例でのリポ蛋白代謝とアディポネクチンについての検討. 第101回日本内科学会総会、東京、2004.4.8.
5. 岸本憲明, 佐久間一郎, 林登志雄, 加納初世, 恒川 卓, 大澤雅子, 児玉充央, 千葉仁志, 井口昭久: 血液透析患者へのシンバスタチン投与による血流依存性血管拡張の改善効果. 第25回日本臨床薬理学会年会、静岡、2004.9.18.
6. 岸本憲明, 西條泰明, 大山尚貢, 浦澤一史, 小林 毅, 佐久間一郎, 北島 顕, 岸 玲子: 北海道における急性心筋梗塞発症に対するマルチプルリスクファクターの意義について～症例対照研究からの検討～. 第18回日本疫学会総会、山形、2004.11.22.

H. 知的財産権の出願、登録状況

特になし

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）

分担研究報告書

分担研究者：渡邊 裕司（浜松医科大学医学部臨床薬理学講座助教授）

研究協力者：内田 信也（浜松医科大学医学部臨床薬理学講座）

西尾信一郎（浜松医科大学医学部臨床薬理学講座）

後藤真寿美（静岡県立大学大学院薬学研究科臨床薬剤学講座）

佐藤 万理（浜松医科大学医学部臨床薬理学講座）

研究要旨

HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）は、高コレステロール血症治療薬として臨床的に広く用いられている。今回我々は、浜松医科大学附属病院において pravastatin を投与されている患者 569 例を対象とし、カルテより身長、体重、年齢、喫煙歴および心血管疾患の既往、糖尿病および高血圧の有無について後ろ向き調査を行った。また、pravastatin 投与前後の血清脂質値と他の臨床検査値の変化について検討した。対象 569 例中、男性は 213 例（37%）、女性は 356 例（63%）であり、平均年齢は 63.9 歳であった。虚血性心疾患の既往を有しない患者は全体の 77% であり、さらに糖尿病、高血圧および喫煙のいずれのリスクファクターも有していない女性患者の割合は全体の 17% であった。対象患者の調査時における総コレステロール値（TC）および LDL コレステロール値は、pravastatin 投与開始前に比べそれぞれ 17.6% および 25.5% 有意に低値を示した。スタチン投与による臨床検査値の変動は、糖尿病の既往なし群では認められなかった。糖尿病を有する患者で pravastatin 服用後において HbA1C が有意に低下し、また腎機能検査値（s-Cre, BUN）の有意な上昇を認めた。糖尿病患者群におけるこれらの変化とスタチン投与の関係について、今後、前向きコホート研究により解析する必要があると考えられた。

A. 研究目的

HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）は強力な LDL コレステロール（LDL-C）低下作用を有することから、高脂血症治療の第一選択薬として用いられている。しかし、虚血性心疾患の絶対リスクが低い集団におけるスタチン投与の有効性は未だ確立していない。欧米諸国に比し虚血性心疾患の発生率が低いわが国において、どのような背景因子を持つ患者にスタチンが実際に投与され、またスタチン投与により臨床検査値がどのように変化するかを解析する事は、

今後、スタチンの適正使用を推進するためにも極めて重要と考えられる。

B. 研究方法

浜松医科大学附属病院において 2002 年 6 月から 2003 年 5 月の間に pravastatin（メバロチンイ）を投与された全患者（581 例）中、カルテおよび病院オーダリングシステムを調査し得た 569 例を対象とした。調査期間（2003 年 6 月から 2003 年 8 月）中の pravastatin 最終投与日における対象患者の身長、体重、年齢と喫煙歴ならびに虚血

性心疾患、糖尿病および高血圧の既往の有無について調査した。さらに pravastatin 服用前と調査時における血清脂質値が調査可能であった 478 例において総コレステロール (TC)、HDL コレステロール (HDL-C)、LDL コレステロール (LDL-C) およびトリグリセリド (TG) を調査した。pravastatin 服用前かつ調査時の臨床検査値をカルテないしオーダーリングシステム上から調査することが可能であった症例においては、アスパラギンアミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、クレアチンキナーゼ (CK)、クレアチニン (s-Cre)、尿素窒素 (BUN)、随時血糖 (BS) およびヘモグロビン A1C (HbA1C) についても調査した。データは平均値±標準偏差で表示した。統計学的解析は Student's t-test を用い、危険率 5%未満を有意差ありと判定した。本研究は浜松医科大学倫理委員会の承認の下に施行した。

C. 研究結果

調査した患者のうち男性は 213 例 (37.4%)、女性は 356 例 (62.6%) であり、女性患者が男性患者の 1.7 倍を占めた。対象患者の年齢は 63.9 ± 12.0 歳であり男女間に有意な差異は認められなかった (Table 1)。対象患者における Pravastatin 服用期間は 1 年以内の頻度をもっとも高く経時的に減少する傾向が認められた (Fig. 1)。また平均服用期間は 55.5 ± 44.6 月であった。対象患者の既往歴では高血圧が最も多く全体の 61.0%であった。次いで糖尿病が 34.9%、虚血性心疾患が 23.2%、喫煙が 16.5%であった (Table 1)。対象患者の年齢分布では男女ともに 65 から 69 歳にピーク

が認められ、49 歳以下の患者は全体の 10.7%であった。虚血性心疾患の既往のある患者は男性では 40 歳から認められたのに対し、女性では 55 歳からであった (Fig. 2)。虚血性心疾患の既往の有無について調べたところ、男性患者の 37.6% (全体の 14.1%) と女性患者の 14.6% (全体の 9.1%) では虚血性心疾患の既往を有していた。すなわち全対象患者の 23.2%が二次予防目的のスタチン使用であった (Table 1)。一方、全対象患者のうち 22%においては、虚血性心疾患の既往がなく、かつ喫煙歴、糖尿病、高血圧のいずれも有していなかった。その中で女性患者は 97 例 (17.1%) を占めた。Pravastatin 服用開始前後における血清脂質値の調査によると、対象患者の TC は 255 ± 41 mg/dl から 210 ± 34 mg/dl へと 17.6%有意に低下した。同様に LDL-C および TG はそれぞれ 25.5%および 18.7%有意に減少した。一方 HDL-C は 8.7%有意に増加した。さらに対象患者を性別および虚血性心疾患の既往によって層別化したところ、TC、LDL-C および TG は性別および虚血性心疾患の既往にかかわらずいずれの群においても有意に低下した (Fig. 3)。また HDL-C は女性で心血管疾患の既往がある群を除き有意に増加した。さらに男女ともに虚血性心疾患の既往がある群では既往なし群に比べ、また虚血性心疾患の既往にかかわらず、女性に比べ男性においてより低い TC レベルから pravastatin の投与が開始されていた。

Table 2 に pravastatin 服用患者における服用開始前および服用後の臨床検査値を、糖尿病既往あり群となし群に分けて示した。糖尿病既往なし群では、いずれの検査値に

においても服用前後で有意な差は認められなかった。一方、糖尿病既往あり群では pravastatin 服用後では、BUN および s-Cre は有意に高値を、HbA1C は有意に低値を示した。

D. 考察

本研究では、我が国においてスタチンがどのような背景を持つ患者に使用されているかを推測する目的で、浜松医科大学附属医院において pravastatin を投与されている患者の背景を調査し、さらに本薬剤が血清脂質値に及ぼす影響について検討した。

今回は pravastatin 服用患者の 569 症例の背景について調査した。この症例数は浜松医科大学附属医院における pravastatin 処方数の 98% にあたる。今回の対象患者において虚血性心疾患既往歴のある患者は全体の 23% のみであった。現在までに行われている大規模臨床試験から、虚血性心疾患の二次予防におけるスタチン投与の有用性は明確に示されているが、一次予防の場合には二次予防の場合に比べその有用性が低くなることが知られている。今回の調査から、わが国におけるスタチン投与患者の多くが、一次予防目的で投与されている事が推察された。また女性で虚血性心疾患、糖尿病、高血圧の既往および喫煙歴のない患者が全体の 17% 占めていた。虚血性心疾患に対するスタチン投与の有用性は、患者のベースラインリスクに依存することが明らかにされており、虚血性心疾患の絶対リスクが欧米諸国に比べ低いわが国において一次予防、特に高コレステロール血症のみを有する女性患者など、低リスク群に対するスタチンの有用性は十分に証明されている

とは言えない。今後 EBM の観点からも医療経済的な視点からも、日本人におけるスタチン投与の有用性の検証が必要であると思われる。

今回の対象患者のうち 478 症例（全症例の 84%）において、pravastatin 開始および調査時の血清脂質値が調査可能であった。Pravastatin 開始時の TC および LDL-C はそれぞれ 255 および 162 mg/dl であった。この値は欧米および日本で行われた大規模臨床試験でのスタチン開始時での値とほぼ同値かやや低い値である。今回、pravastatin の投与によって TC は 18%、LDL-C は 26% 有意に低下した。Pravastatin を用いた大規模臨床試験における TC および LDL-C の低下率はそれぞれ 20 および 25% 程度であることから、それらの試験同様、本研究結果は pravastatin の良好なコレステロール低下作用を示すものである。

今回興味深いこと、男女ともに虚血性心疾患の既往がある群では既往なし群に比べ、pravastatin はより低値の TC レベルから処方開始されていることが明らかとなった。また虚血性心疾患の既往にかかわらず、女性に比べ男性でより低い TC から pravastatin の処方が開始されていた。このことは、処方者が虚血性心疾患発症リスクを考慮し、男性や虚血性心疾患の既往のある患者に対して、より低い TC から投与を開始したものと考えられる。

スタチン投与による臨床検査値の変動は、糖尿病の既往なし群では認められなかった。糖尿病を有する患者で pravastatin 服用後において HbA1C が有意に低下していた。本研究では糖尿病の治療開始時期などの調

査は行っていないため、HbA1C が低下した理由は明らかではないが、pravastatin 服用期間中に糖尿病の治療が開始されたのではないかと思われる。さらに糖尿病を有する患者において腎機能検査値 (s-Cre, BUN) の有意な上昇を認めた。このメカニズムは明らかではないが、糖尿病の合併症として腎機能障害の頻度は高く、非糖尿病患者群では pravastatin 投与によっても s-Cre と BUN の有意な変化は認められないことから、糖尿病の自然経過を反映するものかもしれない。

今回の調査は浜松医科大学附属病院の pravastatin 服用患者を対象とした。本研究結果は大学病院のような特定機能病院のものであり、直接わが国全体の処方動向と一致するものではないかもしれない。一般病院や診療所などにおける同様な調査の結果と合わせて考慮する必要があるだろう。

さらに本研究では 2002 年 6 月から 1 年間の期間に pravastatin を投与されているほぼ全患者について調査し、2002 年 6 月からさかのぼって平均 4.5 年間の投与期間について調査した。従って調査対象には、長期間投与されている患者と比較的最近投与が開始されている患者が混在している (Table 1)。このうち特に長期間にわたって投与されている患者についてのデータの解釈には慎重でなければならない。すなわち数年前に投与が開始され、2002 年の 6 月から 1 年間の期間のいずれかの時点でも引き続き、pravastatin が投与されている患者は、数年前に投与開始となった患者の一部分と考えられ、死亡例、当該医療機関への来院を中止したものの、来院は続けているとしても副作用や十分な効果が見られないために投与

を中止または変更したもの、または逆に血清脂質の正常化などの理由で治療を中止したものなどは、本研究の調査対象には含まれていない。これらの理由で調査対象に含まれていない患者の患者背景と、調査対象に含まれている長期にわたって投与が続けられている患者の背景が相違する可能性は否定できない。Pravastatin 服用期間に対して対象患者の背景因子を検討したところ、年齢および虚血性心疾患の既往率以外の因子に関しては明らかな傾向は認められなかった。平均年齢は服用期間が長くなるほど高い傾向が認められた。さらに虚血性心疾患の既往患者の割合は服用期間が短いほど増加する傾向が認められた。この理由として長期投与患者では虚血性心疾患発症にともなう他剤への変更または患者の死亡や転院が潜在する可能性が考えられる。従って、今回の調査結果では pravastatin 服用患者の虚血性心疾患既往率を低く見積もっている可能性は否定できない。一方でこの結果は、最近になって pravastatin は一次予防に比べ二次予防に対し積極的に用いられるようになったことを示しているのかもしれない。

E. 結論

本研究の対象患者において pravastatin は血清コレステロール値を有意に低下しており、本剤の高脂血症治療における臨床的有用性が確認された。さらに処方者は心血管疾患発症リスクを考慮し、男性や虚血性心疾患の既往のある患者に対して、より低い TC 値から投与を開始していることが明らかとなった。

一方、本研究では比較的虚血性心疾患発症

リスクが低いと考えられる患者に対して pravastatin 処方頻度が高いことが明らかとなった。虚血性心疾患の既往がない女性など低リスク患者に対するスタチン使用の有用性については未だ十分に証明されているとは言えず、今後このような患者群に対するスタチン投与のエビデンス構築が必要と考えられる。さらに糖尿病を有する患者で HbA1C が低下し、また腎機能検査値の上昇を認めたが、これらの変化とスタチン投与の関係について、今後、前向きコホート研究により解析する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

渡邊裕司：EBM と臨床薬理-エビデンスをどう使う-高脂血症：WOSCOPS, J-LIT 等より スタチン系高脂血症薬使用「慎重派」 薬理と治療 32(9): 605-606, 2004.

内田信也，渡邊裕司，後藤真寿美，前田利男，橋本久邦，中野眞汎，大橋京一：HMG-CoA 還元酵素阻害薬 pravastatin 服用患者におけるリスクファクターと血清脂質値に関する調査 臨床薬理(in press)

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし