

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患等総合研究事業

各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の

総合的検討

(臨床研究実施チームの整備)

平成16年度 総括研究報告書

分担研究者 渡邊 裕司

(浜松医科大学医学部教授)

平成17 (2005) 年 4月

厚生科学研究費補助金
循環器総合研究事業

各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の総合的検討

(臨床研究実施チームの整備)

平成16年度 総括研究報告書

分担研究者 渡邊 裕司

平成17(2005)年 4月

目次

- I. 総括研究報告者
高脂血症治療患者を対象とした大規模研究と血管内皮機能評価----- 1
渡邊 裕司

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）
（総括）研究報告書

高脂血症治療患者を対象とした大規模研究と血管内皮機能評価
（臨床研究実施チームの整備）

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 万里（浜松医科大学医学部臨床薬理学講座）

研究要旨

糖尿病性心血管病は、耐糖能障害の段階から急速に進展し、今後、高齢罹患者における心血管病合併の著増が懸念される。糖尿病に合併する心血管病の予防には、血糖降下療法以上に高脂血症治療が有用であることが示されている。本研究は井口昭久氏（名古屋大学）を主任研究者とする全体研究として各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果と作用機序を検討するものであり、我々は平成16年度研究として、浜松医科大学附属病院における HMG-CoA 還元酵素阻害薬 pravastatin 服用患者を対象とした調査研究(研究1)と、心血管病の surrogate marker とされる血管内皮機能の新たな評価法の有用性について検討した(研究2)。研究1では、高脂血症治療薬である pravastatin を投与されている患者について、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、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解析した。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、さらに検討する必要があると考えられた。研究2では、近赤外光による組織酸素モニター法を応用した非侵襲的血管内皮機能評価法(TRS法)を開発し、その信頼性、有効性について従来法と比較検討した。高齢者糖尿病患者では、血管内皮機能障害が心血管病の発症・進展に深く関与しており、TRS法は信頼性の高い血管機能評価法として高齢者における心血管病の早期発見や治療薬の有効性評価に有用と思われた。

【研究 1】

A. 採択された研究事業での研究概要

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。

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）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。

B. 採択された研究事業での研究実績

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 年以内の頻度が高くと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。

C. 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、浜松医科大学附属病院において 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病院における 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。

D. 健康危険情報

なし

【研究 2】

A. 採択された研究事業での研究概要

高齢者の糖尿病患者では、血管内皮機能の障害が心血管疾患などの合併症発症や進展に深く関わっている。血管内皮機能は、これまで主に反応性充血時の血流変化を、ストレインゲージプレチスモグラフィ(SGP)により前腕部周囲長の変化から解析したり、ドップラーエコー法により血管径の変化を計測することにより評価されてきたが、これらの測定法は変動幅や検者間の差が大きく、微細な筋肉運動によっても測定値が変化するなどの問題点が指摘されている。

本研究では、このような問題点を解決するため、浜松ホトニクス(株)と共同して新たに近赤外時間分解計測(NIR-TRS)システムを用いた非侵襲的血管内皮機能評価法を開発し、反応性充血時の血流量変化を NIR-TRS システム(TRS-10, Hamamatsu Photonics K.K.)と従来法である SGP(EC-5R, Hokanson)にて同時計測し、近赤外分光法による血管機能評価の有用性、信頼性について評価した。高齢者 15 名を対象とし、Basal blood flow は Rapid cuff inflator (Hokanson)を用い左上腕部を 40 mmHg で 10 秒間圧迫、10 秒間解放するサイクルを 3 サイクル行い評価した。反応性充血は左上腕部を 250 mmHg で 3 分間駆血し、駆血解除直後より前腕部の血流反応を、Basal blood flow 評価時と同様に 40 mmHg で 10 秒間圧迫、10 秒間解放するサイクルを繰り返し評価した。血流反応の変化は SGP 法と近赤外光による TRS 法により同時測定し、両測定法の再現性や体動が測定値に及ぼす影響について検討した。

B. 採択された研究事業での研究実績

TRS法は、時間応答関数を測定するために、時間相関単一光子計数法を採用している。非侵襲的かつ連続的に生体組織内のオキシヘモグロビン、デオキシヘモグロビン、全ヘモグロビン量の絶対量変化が測定可能である。全ヘモグロビン量が血液量に相関することを利用し、全ヘモグロビン量の時間変化の最大値をblood flow index (BFI)とし、血流量の指標とした。光ファイバーに結ばれた測定プローブ(3x5 cm, 重さ30g)を体表に装着するのみで前腕血流の変化が、リアルタイムで測定可能であった。両測定法による反応性充血時の血流量測定値は良く相関した(p < 0.001, R=0.83)。しかし、TRS法は体動時による影響が少なく、検者間の測定誤差もストレインゲージプレチスモ法に比し有意に低値であった。さらに日々変動(ストレインゲージプレチスモ法: 35 ± 17 %; TRS法: 12 ± 4 %, p < 0.001)および個体内変動もTRS法で有意に低値であった。

C. 考察

TRS法は簡便で信頼性の高い血管機能評価法であることが示された。本法は、高齢者の血管障害の評価や、治療薬の有効性評価に有用と考えられ、今後、対象人数を拡大し、TRS法による計測値と臨床におけるアウトカムとの関連性を検証することが必要と思われる。

D. 健康危険情報

なし

E. その他実施した臨床研究・治験の概要及び実績

1. カルシウム拮抗薬アムロジピンと高脂血症治療薬シンバスタシンの薬物相互作用の検討(臨床研究)

役割: 分担医師

実施症例数: 8

論文・発表の有・無: あり

業績目録の番号: 43

2. 薬物代謝酵素CYP2C9の遺伝子多型がベンズプロマロンの薬物動態と尿酸排泄作用に及ぼす影響の検討(臨床研究)

役割: 責任医師

実施症例数: 15

論文・発表の有・無: なし

3. 肺高血圧症治療薬ボセンタンによる肝障害と関連遺伝子多型の検討(臨床研究)

役割: 責任医師

実施症例数: 18

論文・発表の有・無: なし

4. CS-872第I相試験

(単回点鼻投与における安全性、薬力学及び薬物動態の検討(治験))

役割: 分担医師

実施症例数: 71

論文・発表の有・無: なし

5. TAK-242の健康成人を対象とした臨床第I相試験

(30分間静脈内点滴による1日3回反復投与試験)(治験)

役割: 分担医師

実施症例数: 10

論文・発表の有・無: なし

6. TAK-242の健康成人を対象とした臨床第I相試験

(持続投与72時間持続静脈内点滴投与試験)(治験)

役割: 分担医師

実施症例数: 10

論文・発表の有・無: なし

Fig. 1

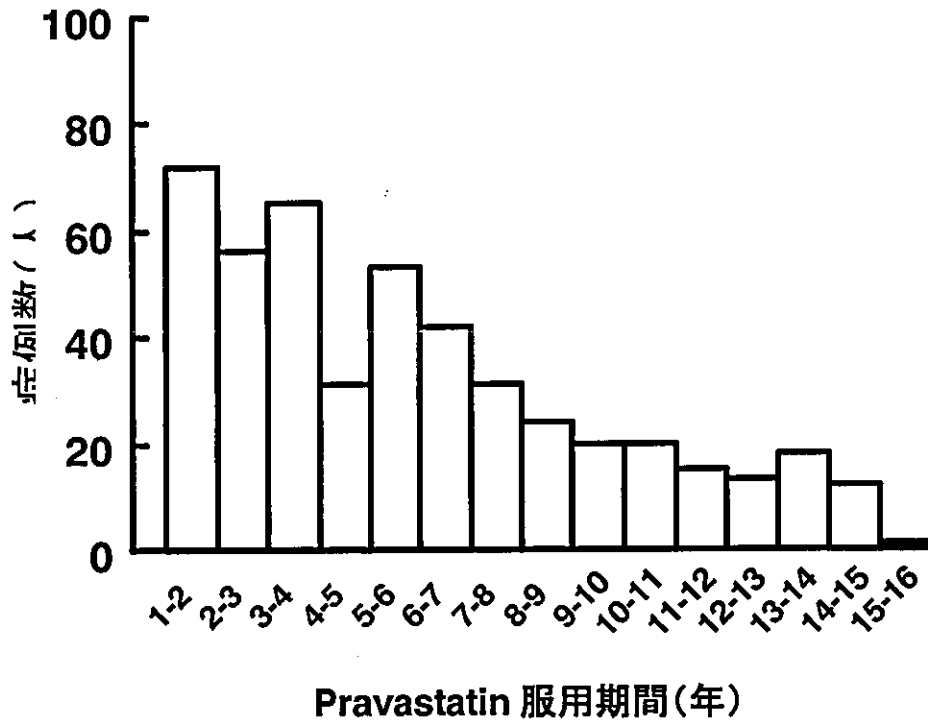


Fig. 1

対象患者における pravastatin 服用期間の分布

Fig. 2

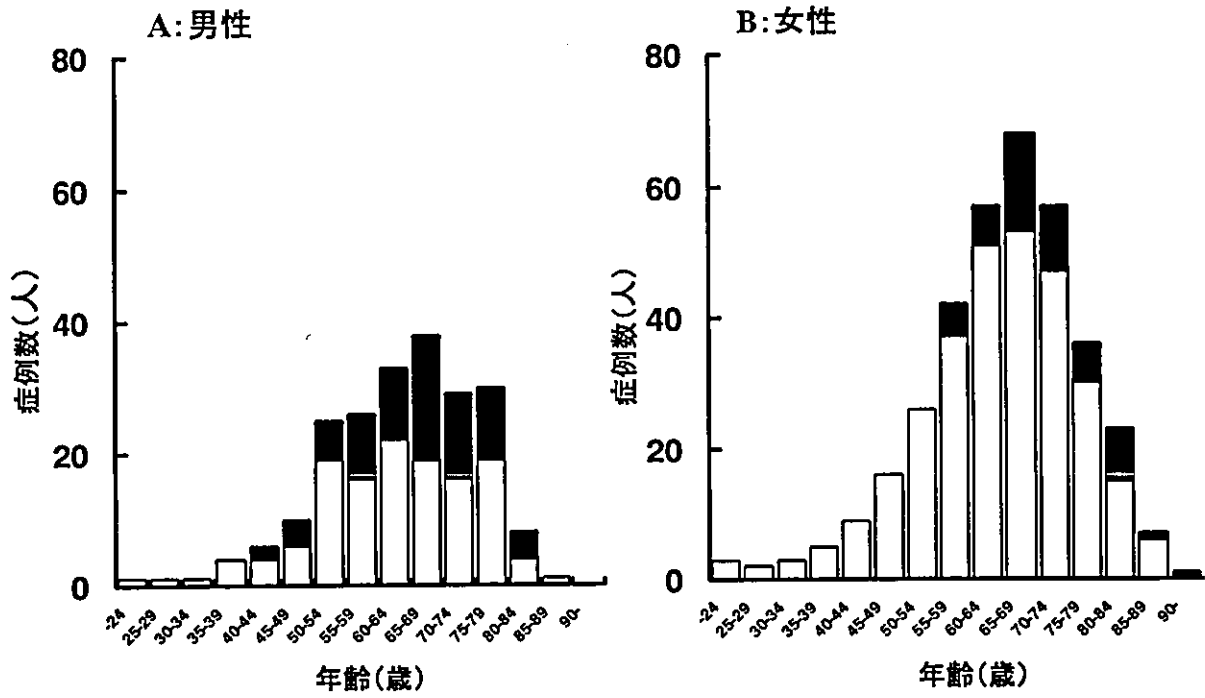


Fig. 2

Pravastatin 服用中の男性患者(A)および女性患者(B)における年齢分布と虚血性心疾患の既往。

□:虚血性心疾患の既往なし

■:虚血性心疾患の既往あり

Fig. 3

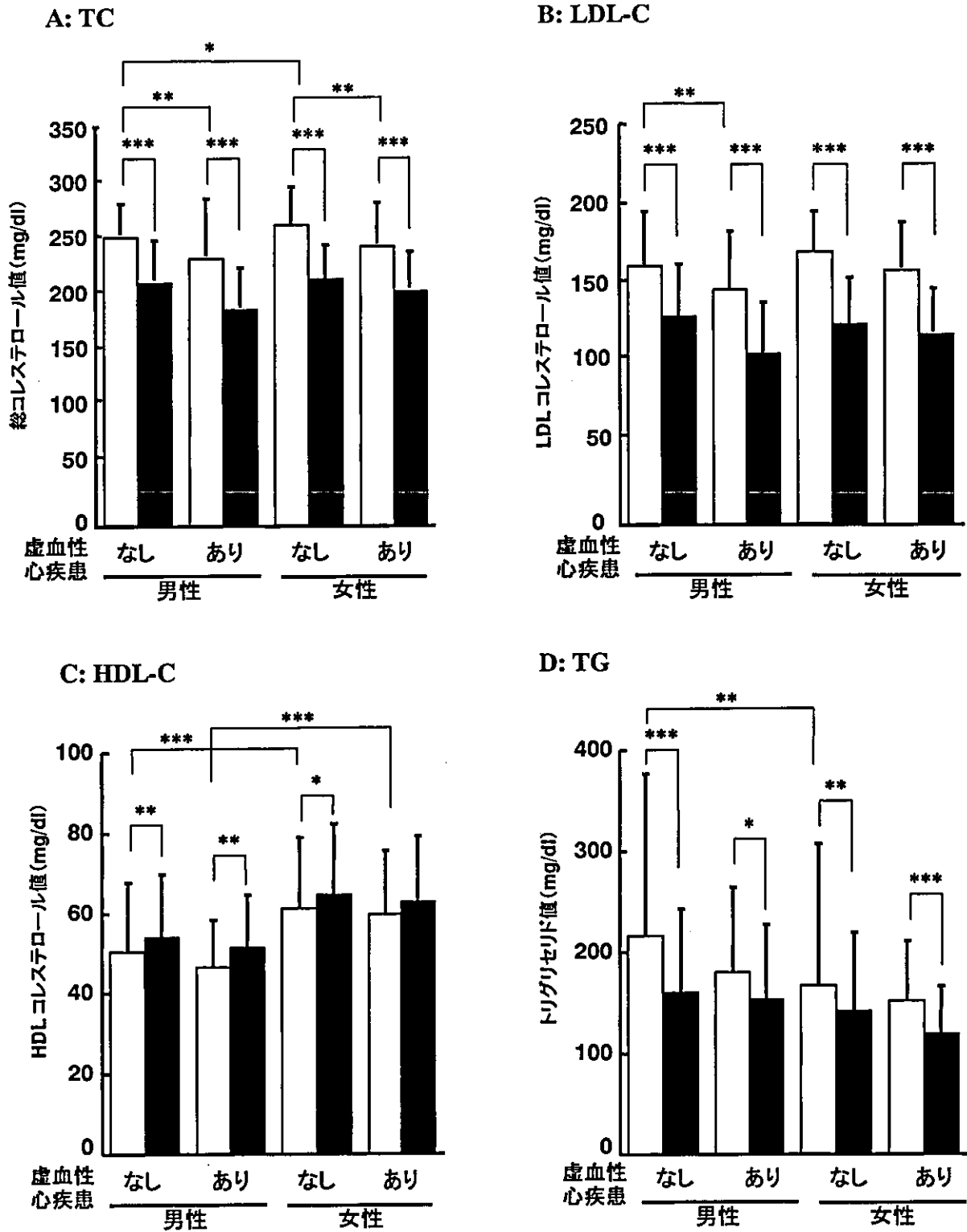


Fig. 3

性別および心血管疾患の既往で層別化した対象患者の pravastatin 服用開始前 (□) および服用後 (■) における総コレステロール (A)、LDL コレステロール (B)、HDL コレステロール (C) ならびにトリグリセリド (D)。*、**、***は統計学的有意差 *P<0.05、**P<0.01、***P<0.001 を示す。

Table 1 調査時における pravastatin 服用患者の背景および既往歴

	男性	女性	全体
症例数	213 (37.4%)	356 (62.6%)	569 (100%)
年齢 [歳]	63.2±11.6	64.2±12.2	63.9±12.0
身長 [cm]	164.3±6.2	151.8±6.1	156.5±6.1
体重 [kg]	63.2±10.0	52.0±8.9	56.2±9.3
Pravastatin 服用期間 [月]	48.9±40.4	59.5±46.5	55.5±44.6
喫煙	63 (11.1%)	31 (5.4%)	94 (16.5%)
既往歴			
虚血性心疾患	80 (14.1%)	52 (9.1%)	132 (23.2%)
糖尿病	73 (12.8%)	126 (22.1%)	199 (34.9%)
高血圧	141 (24.8%)	206 (36.2%)	347 (61.0%)

データは症例数または平均値±標準偏差で表した。

(): 全症例 (569 例) に対する割合

Table 2 pravastatin 服用患者の糖尿病既往の有無における服用開始前および服用後の臨床検査値

臨床検査値	糖尿病の既往	調査症例数	服用開始前	服用後
AST	なし	220	24.3±12.7	23.0±10.0
	あり	132	22.8±9.2	22.8±13.9
ALT	なし	221	23.0±10.0	21.7±16.8
	あり	129	22.8±12.4	22.2±20.6
CPK	なし	192	106±83	108±58
	あり	116	99.8±93.3	115±106
BUN	なし	208	16.4±5.2	16.9±6.2
	あり	130	16.8±7.0	18.4±9.1**
s-Cre	なし	199	0.819±0.300	0.838±0.336
	あり	131	0.770±0.367	0.909±0.615***
BS	なし	107	104±19	105±23
	あり	118	163±74	153±84
Hb _{A1C}	なし	53	5.57±0.49	5.59±0.54
	あり	104	7.64±1.74	7.37±1.61*

データは平均値±標準偏差で表した。

*, **, ***は統計学的有意差、*P<0.05、**P<0.01、***P<0.001

AST:アスパラギンアミノトランスフェラーゼ、GPT:アラニンアミノトランスフェラーゼ、CK:クレアチンキナーゼ、s-Cre:クレアチニン、BUN:尿素窒素、BS:随時血糖、Hb_{A1C}:ヘモグロビン A1C

Table 3 Pravastatin 服用期間に対する患者背景および既往歴

	Pravastatin 服用期間 [月]			
	0.9 – 22.1	22.1 – 50.8	50.9 – 87.2	87.5 – 174.5
症例数	118	119	119	118
男性	56 (48%)	40 (34%)	49 (41%)	33 (28%)
年齢 [歳]	59.4±13.2	64.2±11.7	64.6±11.9	65.4±11.0
喫煙	23 (19%)	21 (18%)	18 (15%)	16 (14%)
既往歴				
虚血性心疾患	36 (31%)	30 (25%)	23 (19%)	21 (18%)
糖尿病	39 (33%)	34 (29%)	41 (34%)	48 (41%)
高血圧	63 (53%)	79 (66%)	72 (61%)	76 (64%)

データは症例数または平均値±標準偏差で表した。

(): 各四分位の症例数に対する割合