

Fig. 2 Number of male (A) and female (B) patients with coronary heart disease (CHD, ■) or without CHD (□)

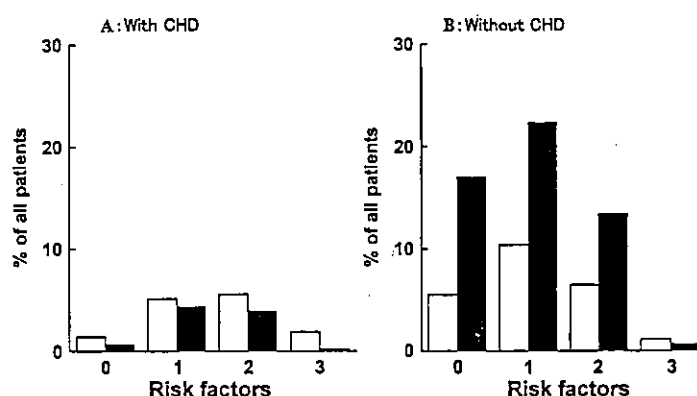


Fig. 3 Number of risk factors (smoking, diabetes mellitus and hypertension) in the patients with (A) and without (B) coronary heart disease (CHD)

Data are % of all patients (n=569).

□ : Male, ■ : Female

糖 (BS) およびヘモグロビン A_{1c} (HbA_{1c}) 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。

成績

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 年以内の頻度が最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 歳から 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 (Fig. 3)。

Pravastatin 服用開始前後における血清脂質値の調

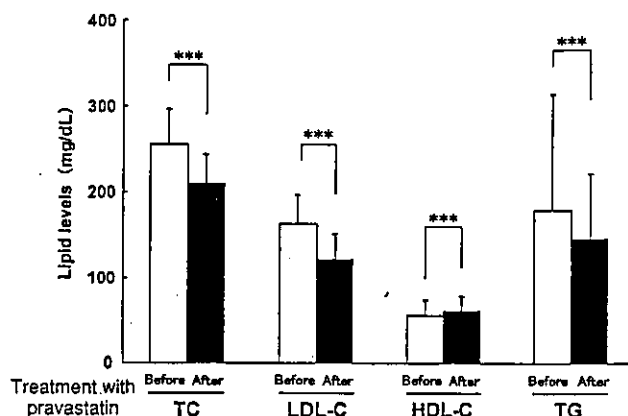


Fig. 4 Lipid profiles in the patients before (□) and after (■) the treatment with pravastatin
TC: Total cholesterol, LDL-C: LDL cholesterol, HDL-C: HDL cholesterol, TG: triglyceride, *** $p < 0.001$

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 (Fig. 4)。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. 5)。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 (Fig. 5 A)。

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、HbA_{1c}は有意に低値を示した。

考 察

本研究では、わ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⁹⁾。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、比較的有用性の低いと考えられる一次予防であると推察された。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⁹⁾、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、とく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 mg/dL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^{4-6,10-12)}。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^{5,6,11,12)}、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

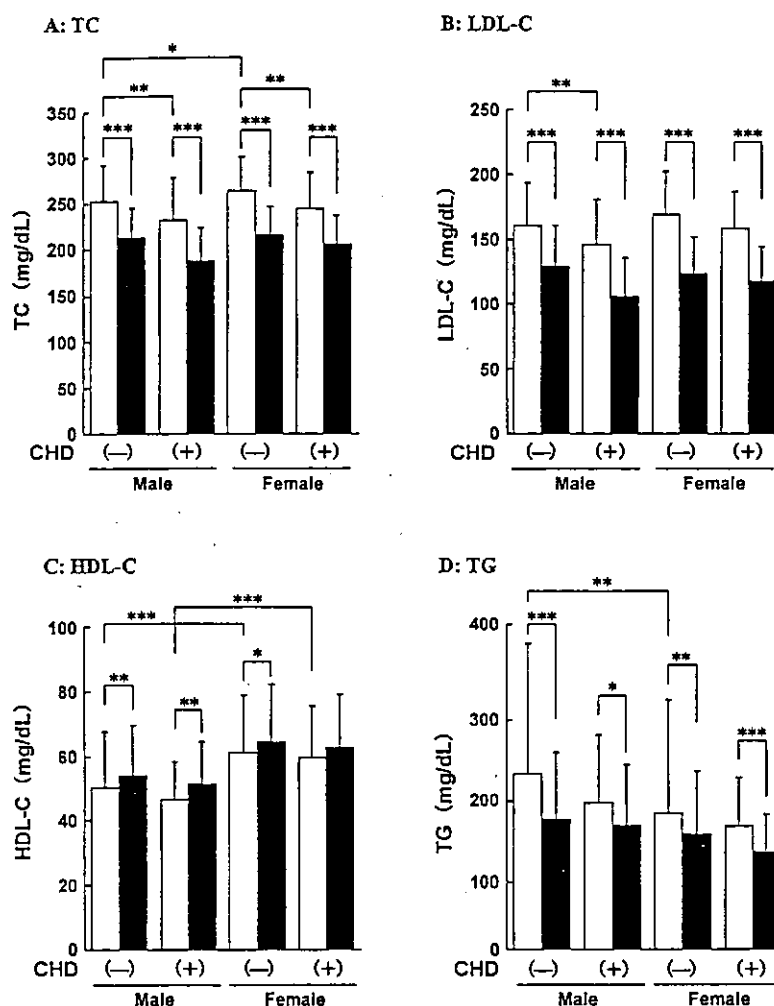


Fig. 5 Lipid profiles before (□) and after (■) the treatment with pravastatin in male and female patients with or without coronary heart disease (CHD)

TC : Total cholesterol, LDL-C : LDL cholesterol, HDL-C : HDL cholesterol, TG : triglyceride, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Table 2 Laboratory data before and after the treatment with pravastatin in the patients with or without diabetes mellitus

Laboratory data	Diabetes mellitus	Number of patients	Before pravastatin	After pravastatin
AST	-	220	24.3±12.7	23.0±10.0
	+	132	22.8±9.2	22.8±13.9
ALT	-	221	23.0±10.0	21.7±16.8
	+	129	22.8±12.4	22.2±20.6
CPK	-	192	106±83	108±58
	+	116	99.8±93.3	115±106
BUN	-	208	16.4±5.2	16.9±6.2
	+	130	16.8±7.0	18.4±9.1**
s-Cre	-	199	0.819±0.300	0.838±0.336
	+	131	0.770±0.367	0.909±0.615***
BS	-	107	104±19	105±23
	+	118	163±74	153±84
HbA _{1c}	-	53	5.57±0.49	5.59±0.54
	+	104	7.64±1.74	7.37±1.61*

Values are mean ± SD, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

AST : L-aspartate aminotransferase, ALT : L-alanine aminotransferase, CK : creatine kinase, s-Cre : serum creatinine, BUN : blood urea nitrogen, BS : blood glucose, HbA_{1c} : hemoglobin A_{1c}

Table 3 Demographic characteristics of the patients in the quartile treatment periods with pravastatin

	Periods with pravastatin [month]			
	0.9-22.1	22.1-50.8	50.9-87.2	87.5-174.5
Number of patients	118	119	119	118
Male	56 (48%)	40 (34%)	49 (41%)	33 (28%)
Age* [years]	59.4±13.2	64.2±11.7	64.6±11.9	65.4±11.0
Smoking*	23 (19%)	21 (18%)	18 (15%)	16 (14%)
Risk factors				
Coronary heart disease	36 (31%)	30 (25%)	23 (19%)	21 (18%)
Diabetes mellitus	39 (33%)	34 (29%)	41 (34%)	48 (41%)
Hypertension	63 (53%)	79 (66%)	72 (61%)	76 (64%)

Values are number of patients or mean±SD.

(): % of numbers in the quartile treatment periods with pravastatin.

*Data at the point of the survey are presented.

下作用を示すものである。

今回興味深いことに、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、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HbA_{1c}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、HbA_{1c}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併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。したがって調査対象には、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(Fig.1)。このうちとく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、来院は続けているとしても副作用や十分な効果がみ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(Table 3)。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。したがって、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。

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いま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。

謝辞

本研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業：H15-リスク-045；長寿科学総合研究事業：H16-長寿-001；循環器疾患等総合研究事業：16120201）および文部科学省（テラーメイド医療基盤整備プロジェクト）の補助により行われた。

文 献

- Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986 ; 256 : 2835-8.
- Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986 ; 256 : 2823-8.
- 清原裕地. 日本動脈硬化学会・日本糖尿病学会合同委員会. 地域住民中の糖尿病患者における循環器疾患発症とその危険因子の関連—久山町研究—. *糖尿病合併症* 2000 ; 14 : 80-4.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1301-7.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1001-9.
- Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1349-57.
- Saito I, Folsom AR, Aono H, Ozawa H, Ikebe T, Yamashita T. Comparison of fatal coronary heart disease occurrence based on population surveys in Japan and the USA. *Int J Epidemiol* 2000 ; 29 : 837-44.
- 渡邊裕司. Evidence Based Medicine (EBM) と臨床薬理. エビデンスを使う. 循環器領域—臨床決断とエビデンス. *臨床薬理* 2003 ; 34 : 223-7.
- 日本クリニカル・エビデンス編集委員会（監修）. クリニカル・エビデンス *ISSUE9* 日本語版. 日経 BP 社, 2004 : 166-8.
- Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in Japanese men with moderate hypercholesterolemia : the Kyushu Lipid Intervention Study. *J Atheroscler Thromb* 2000 ; 7 : 110-21.
- Ito H, Ouchi Y, Ohashi Y, Saito Y, Ishikawa T, Nakamura H, Orimo H. A comparison of low versus standard dose pravastatin therapy for the prevention of cardiovascular events in the elderly : the pravastatin anti-atherosclerosis trial in the elderly (PATE). *J Atheroscler Thromb* 2001 ; 8 : 33-44.
- Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H, J-LIT Study Group. Japan Lipid Intervention Trial. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J* 2002 ; 66 : 1087-95.