

の特徴と診療の現況を1996年より毎年調査している。

メタボリックシンドロームは、インスリン抵抗性を背景に、耐糖能障害を含む糖尿病、(腹部)肥満、高血圧、血清脂質異常などの心血管リスクファクターの重積が、心血管疾患のリスクを著しく上昇させる病態である。2型糖尿病または耐糖能異常は、メタボリックシンドロームを構成する因子の一つであり、メタボリックシンドロームの病態背景とされるインスリン抵抗性とも関係が深い。

現在世界的に汎用されているメタボリックシンドロームの診断基準としては、World Health Organization (WHO)によるものと米国National Cholesterol Education Program (NCEP)によるもの、さらに2005年に発表されたInternational Diabetes Federationの世界共通診断基準の3種類が挙げられる(表1)。IDF基準に先立って発表された日本の診断基準は、dyslipidemiaの扱いが異なる以外はほとんど共通である。

これまでのWHOまたはNCEPの診断基準を用いた欧米の研究においては、2型糖尿病患者中におけるメタボリックシンドローム患者の比率はいずれ

も70-90%ときわめて高率であることが報告されている。2型糖尿病患者ではもともと、非糖尿病患者と比較して心血管疾患のリスクが数倍以上高いことが知られているが、これらの先行研究でも、解析対象者に心血管疾患既往者が含まれている。これらの心血管疾患罹患者が、すでに多くの心血管リスクファクターを有していることから、上記のような極端に高い数値に結びついた可能性も考えられる。一方、心血管既往者を除いた2型糖尿病患者中におけるメタボリックシンドロームの頻度は知られていなかった。

またメタボリックシンドロームは本来、心血管疾患の高リスク者を効率的にスクリーニングして、予防的介入治療に役立てることを目的として、診断基準が定められてきた。しかしメタボリックシンドローム診断基準の日本人における臨床的意義(すなわち、前向き研究に基づく、心血管疾患予測における有用性)はまだ十分実証されていない。

もともと心血管疾患の高リスク集団である2型糖尿病患者において、メタボリックシンドローム診断が冠動脈疾患・脳卒中発症に及ぼす影響を明らかにすることは、極めて心血管疾患のリスクの高い対象者を発見し、その

心血管疾患を未然に防ぐために有効である。したがって今回は、日本人2型糖尿病患者におけるメタボリックシンドロームの合併率、ならびに日本人2型糖尿病患者におけるWHO, NCEP, IDFの診断基準によるメタボリックシンドローム診断が冠動脈疾患・脳卒中発症に及ぼす影響について、JDCSのデータを用いて検討した。

## B. 研究方法

JDCSは、全国59ヶ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<sub>1c</sub> 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9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。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。

このJDCS登録患者のうち、WHO, NCEP, IDFの診断基準に含まれる検査項目のすべてのデータが揃っている患者を対象に解析を行った。これらの診断基準に含まれる検査項目のうち、NCEP基準の「腹部肥満」の項（腹囲が男性

102cm以上、女性89cm以上）は、先行研究により、すでにアジア人を対象とした際には適当でないことが明らかにされているので、これに換えて日本肥満学会の基準（男性85cm、女性90cm以上）を用いた。心血管疾患としては、虚血性心疾患（狭心症または心筋梗塞）、および脳卒中とし、あらかじめ定められたプロトコールに基づいて判定された。

（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登録患者の、開始時における各診断基準に基づくメタボリックシンドローム患者の割合を求めたところ、WHO基準では男性51%、女性53%、NCEP基準では男性45%、女性38%、IDF基準では男性32%、女性9%であった。

次に3種類のメタボリックシンドロームの基準とそれらの構成因子基準に当てはまる患者の、そうでない患者に対する冠動脈疾患ならびに脳卒中リスク（ハザード比）の上昇の有無を表3に示した。それによると、女性

糖尿病患者では、WHO基準のメタボリックシンドロームを満たした場合（すでに存在する糖尿病に加え、他の項目2個以上を合わせ持った場合）は、約3倍の有意な心血管疾患リスクの上昇がみられた。しかしNCEP基準は、これによりメタボリックシンドロームと診断された患者とそうでない患者との間で、心血管疾患リスクの有意な違いはみられず、その発症予測に有用とは言えなかった。

一方男性糖尿病患者では、WHO基準によりメタボリックシンドロームと診断された患者とそうでない患者との間に、心血管疾患リスクの有意な違いはみられなかった。NCEP基準によりメタボリックシンドロームと診断された患者は、それ以外の患者と比較して心血管疾患リスクは有意に上昇したものの、その上昇度は、「トリグリセリド上昇（150 mg/dl以上）」一項目を満たした場合のリスク上昇度に及ばず、メタボリックシンドロームより、むしろトリグリセリド上昇を単独で合併したときの方が、心血管疾患の発症リスクを大きく上昇させることが示唆された。

一方、日本の診断基準とIDFの国際診断基準はいずれも腹囲がメタボリックシンドローム診断の必須項目と

なっているのが特徴である。すなわち腹囲が男性85cm，女性90 cm（日本人の場合）を超えていなければ、その他の項目をすべて満たしていてもメタボリックシンドロームとは診断されない。両診断基準は、トリグリセリドとHDLコレステロールの扱い以外はほぼ同一である。このうちIDF診断基準をJDCS患者のデータにあてはめて解析したところ、従来のWHO、NCEP診断基準よりむしろ心血管疾患予知能が低く、男性患者においても女性患者においても、虚血性心疾患・脳卒中いずれのハザード比も有意には上昇させなかった（表3）。

#### D. 考察

JDCSの登録患者には、心血管疾患既往のない2型糖尿病患者が登録されている。WHOやNCEPの診断基準を用いると、心血管疾患既往がない2型糖尿病患者中においても、メタボリックシンドロームの患者はかなり高率に存在することが明らかになった。

米国糖尿病学会と欧州糖尿病学会の合同ステートメントでは、2型糖尿病患者をさらにメタボリックシンドロームと診断しても臨床的価値がないため、2型糖尿病は、メタボリックシンドロームの診断からは除外すべ

きであると述べている。これは二重に診断しても、もともと心血管疾患の高リスク群である2型糖尿病患者に対する治療を及ぼさないという考え方に基づくようである。

しかし米国国民栄養調査 (National Health and Nutrition Examination Survey; NHANES) の断面研究では、糖尿病患者であってもメタボリックシンドロームを合併していなければ、糖尿病もメタボリックシンドロームも有さない者と冠動脈疾患有病率は変わらないという結果が発表されている。またこれまで欧米で行われた、2型糖尿病対象のコホート研究 (表2) の多くでは、メタボリックシンドロームを合併した糖尿病患者は、合併しない糖尿病患者より心血管疾患のリスクが有意に高まることが報告されている。したがって少なくとも欧米人においては、メタボリックシンドロームを合併した2型糖尿病患者は、もともと心血管疾患発症リスクが高い2型糖尿病患者のうちでもさらにリスクが高い群として、集中的な治療介入のターゲットになりうる。

その一方、日本人2型糖尿病における欧米の定義に基づくメタボリックシンドロームの診断が、それほど臨床的に有用とは言えないという事実は、

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すれば、このような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つと思われる。

現在メタボリックシンドロームの臨床的意義をめぐっては米国・欧州糖尿病学会などからは見直しの機運がみられる一方、その揺り返しもみられており、やや混沌とした印象さえ受ける。複数の診断基準の存在も問題を複雑にしている。このような状況の中で、基本に立ち返って日本人の心血管疾患ならびに心血管死亡を減らすためのエビデンスを地道に蓄積すること、さらに日本人患者の予後予測に役立つ科学的診断基準を作り出していくことが、将来の我々の日常診療の質を高めていくのに重要ではないかと思われる。

## E. 結論

JDCSの中間解析結果から、2型糖尿病とメタボリックシンドロームの関係について、これまでの欧米のデー

タとは異なった結果が得られた。これは日本人（または東アジア人）に適したメタボリックシンドロームの診断基準の必要性を示唆する。

#### F. 研究発表（研究論文）

- (1) Sone H, Mizuno S, Yoshimura Y, Yamazaki Y, Katayama S, Saito Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complications Study (JDACS) Group. Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in Asian diabetic patients? –Analysis from the Japan Diabetes Complications Study–. *Diabetes Care* 28: 1463-1471, 2005.
- (2) Sone H, Mizuno S, Yamada N. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 352:1925-7, 2005.
- (3) Sone H, Tanaka S, Ishibashi S, Yamasaki Y, Oikawa S, Ito H, Saito Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Japan Diabetes Complications Study (JDACS) Group. The new worldwide definition of metabolic syndrome is not a better diagnostic predictor of cardiovascular disease in Japanese diabetic patients than the existing definitions. *Additional analysis*

from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 29: 145-147, 2006

- (4) 曾根博仁. 特集「糖尿病診療の Quality of care を向上させたい」日本人の血糖コントロールの現状 糖尿病診療マスター 4: 21-25, 2006.
- (5) 曾根博仁, 山田信博. 日本人の糖尿病治療の前向き研究 内科 97: 16-21, 2006
- (6) 曾根博仁. 特集最新の高脂血症治療とエビデンス. 高脂血症治療による糖尿病の発症ならびに動脈硬化合併症への効果 最新医学 60: 2410-2420, 2005.
- (7) 曾根博仁, 山田信博. 特集虚血性心疾患 2006. メタボリックシンドロームと虚血性心疾患. 成人病と生活習慣病 35: 1104-1111, 2005.

- #### G. 知的財産権の出願・登録状況
- 該当するものは特になし

表1 主なメタボリックシンドロームの診断基準または定義  
 (\*それぞれの異常に対する薬物治療を実施している場合も含む)

診断基準の種類	WHO修正基準	NCEP-ATPIII	IDF新基準	日本の新基準
判定	2型糖尿病、耐糖能障害、空腹時高血糖、インスリン抵抗性のうち何れかと、下記のうち2つ以上を満たすもの	下記のうち3つ以上を満たすもの	腹囲と他の2つ (腹囲閾値は人種により異なる)	腹囲と他の2つ
(腹部)肥満	BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> またはウェスト/ヒップ比 > 0.90 (男性) > 0.85 (女性)	腹囲 > 102 cm (男性) > 89 cm (女性)	腹囲(日本人の場合) ≥ 85 cm (男性) ≥ 90 cm (女性)	腹囲 ≥ 85 cm (男性) ≥ 90 cm (女性)
トリグリセリド (mg/dL)	≥ 150	≥ 150 (=1.70 mmol/L)	≥ 150 *	≥ 150 *
HDL-コレステロール (mg/dL)	または < 35 (男性) < 39 (女性)	< 40 (男性) < 50 (女性)	< 40 (男性) < 50 (女性) *	または < 40 *
血圧 (mmHg)	≥ 140/90	≥ 130/85	≥ 130/85 *	≥ 130/85 *
空腹時血糖 (mg/dL)		≥ 110 (=6.1 mmol/L)	≥ 100 *	≥ 110 *
尿中微量アルブミン	> 20 ug/分または > 30 ug/gクレアチニン			

表2 糖尿病(DM)患者を対象にした前向き研究における、メタボリックシンドローム(MS)による心血管疾患発症リスクのハザード比(HR)(95%信頼区間)。有意に上昇しているHRを示す。

報告	対象	追跡期間	使用されたMSの定義	冠動脈疾患発症または死亡*のHR	脳卒中発症または死亡*のHR	心血管疾患全体の発症または死亡*のHR
Isomaa B, et al. 2001 (Botnia Study)	北欧人2型DM患者777人	6.9年	WHO	2.23 (p<0.001)		1.15(0.68-1.94) *
Bonora E, et al. 2003 (Verona Diabetes Complications Study)	イタリア人2型DM患者559人	4.5年	WHO	4.89 (1.16-20.67)		
Gimeno Orna, et al. 2004	スペイン人2型DM患者318人	4.6 +/- 1.5年	WHO 4 因子すべて	7.4 (1.3-41.1)		5.0 (1.6-15.9)
Bruno G, et al. 2004 (Casale Monferrato Study)	イタリア人2型DM患者1565人	11年	WHO	1.01(0.78-1.28)*		
Hiller TA, et al. 2005 (Study of Osteoporotic Fractures)	米国人高齢女性DM患者682人	12.2年	NCEP	3.3 (1.6-6.9)* (MS非合併DMでは0.6(0.1-4.7))		2.8 (1.6-4.8)* (MS非合併DMでは0.3(0.0-2.4))
			WHO	2.6 (1.2-5.7)* (MS非合併DMでは1.3(0.4-4.0))		2.0 (1.1-3.8)* (MS非合併DMでは1.3(0.6-2.9))
Guzder RN, et al. 2006	英国人新規診断	5年	Modified	1.86 (0.88-3.91)		2.00 (1.10-3.62)

(Poole Diabetes Study)	2型DM患者428人		NCEP				死亡率 <b>1.5%</b> (MS非合併DMでは <b>1.6%</b> ( $p=0.78$ ))
Ko GT, et al. 2006	中国人2型DM患者5202人	2.1年	Modified NCEP				死亡率 <b>2.0%</b> (MS非合併DMでは <b>0.8%</b> ( $p=0.016$ ))
			WHO				
Juutilainen A, et al. 2006	フィンランド人2型DM患者1059人	18年	Modified WHO				男性 <b>1.6 (1.1-2.2) *</b> 女性 <b>1.1 (0.8-1.6) *</b>
JDCS group, 2005, 2006	日本人2型糖尿病患者1424人	8年	Modified NCEP	男性 <b>1.9 (1.0-3.6)</b> 女性 <b>1.7 (0.7-4.0)</b>	男性 <b>1.4 (0.7-2.8)</b> 女性 <b>1.3 (0.6-2.8)</b>		男性 <b>1.8 (1.1-2.8)</b> 女性 <b>1.4 (0.8-2.5)</b>
			WHO	男性 <b>1.3 (0.7-2.4)</b> 女性 <b>2.8 (1.0-7.9)</b>	男性 <b>2.0 (0.9-4.1)</b> 女性 <b>3.7 (1.4-9.9)</b>		男性 <b>1.6 (1.0-2.6)</b> 女性 <b>3.2 (1.6-6.5)</b>
			IDF	男性 <b>1.7 (0.9-3.2)</b> 女性 <b>1.2 (0.3-4.9)</b>	男性 <b>1.1 (0.6-2.3)</b> 女性 <b>1.1 (0.3-4.1)</b>		男性 <b>1.5 (0.9-2.4)</b> 女性 <b>1.1 (0.4-3.0)</b>



表3 WHO, NCEP-ATPIII, IDFによるメタボリックシンドローム診断基準ならびにそれらを構成する各項目を満たした2型糖尿病患者の比率(%)、および満たした患者群が満たさなかった患者群に対し動脈硬化疾患リスクが何倍上昇したか(ハザード比)を示した。()内は95%信頼区間で、をつけたものが統計的に有意な上昇とみなされたもの。なおNCEP基準の腹部肥満の閾値については日本肥満学会の基準に置き換えて解析した。

個別項目	登録時有病率(%)		冠動脈疾患ハザード比		脳卒中ハザード比		冠動脈疾患または脳卒中ハザード比	
	男	女	男	女	男	女	男	女
<b>1a</b> BMI>30 or ウエスト/ヒップ比 >0.90 (男性), >0.85 (女性)	39.4	37.5	1.3 (0.7, 2.5)	1.2 (0.5, 3.0)	1.3 (0.7, 2.6)	1.1 (0.5, 2.3)	1.4 (0.8, 2.2)	1.2 (0.6, 2.1)
<b>1b</b> 腹囲 ≥ 85cm (男性), 90 cm (女性)	36.7	9.6	1.7 (0.9, 3.0)	1.0 (0.2, 4.4)	0.90(0.4, 1.9)	1.1 (0.3, 3.7)	1.3 (0.8, 2.1)	1.1 (0.4, 2.8)
<b>2a</b> 収縮期血圧 ≥140 または拡張期血圧 ≥90 mmHg	38.9	38.9	0.8 (0.4, 1.6)	1.0 (0.4, 2.6)	2.1 (1.1, 4.3)	2.4 (1.1, 5.5)	1.3 (0.8, 2.1)	1.8 (1.0, 3.2)
<b>2b</b> 収縮期血圧 ≥130 または拡張期血圧 ≥85 mmHg	60.7	62.2	0.9 (0.5, 1.6)	0.9 (0.4, 2.2)	1.4 (0.7, 2.9)	1.8 (0.7, 4.5)	1.1 (0.6, 1.7)	1.2 (0.7, 2.4)
<b>2c</b> 収縮期血圧 ≥130 または拡張期血圧 ≥85 mmHg またはそのための薬物治療	64.1	68.8	1.0(0.5, 2.0)	1.1(0.4, 2.8)	2.1(0.9, 4.8)	1.6(0.6, 4.4)	1.3(0.8, 2.2)	1.3(0.6, 2.6)
<b>3a</b> トリグリセリド (TG) ≥150 mg/dL	24.8	21.0	2.9 (1.6, 5.3)	1.7 (0.6, 4.4)	1.1 (0.5, 2.4)	0.7 (0.2, 1.9)	2.0 (1.2, 3.2)	1.1 (0.5, 2.2)
<b>3b</b> トリグリセリド (TG) ≥150 mg/dL またはそのための薬物治療	26.5	23.4	2.9 (1.6, 5.5)	2.0(0.8, 5.0)	1.1(0.5, 2.4)	0.6(0.2, 1.8)	2.0 (1.2, 3.2)	1.1(0.6, 2.3)
<b>4</b> HDLコレステロール (HDL-C) ≤ 40 mg/dL	19.3	36.3	1.8 (0.9, 3.5)	1.5 (0.6, 3.6)	1.0 (0.4, 2.5)	1.3 (0.6, 2.9)	1.6 (0.9, 2.6)	1.3 (0.7, 2.4)
<b>5a</b> TG ≥150 mg/dL or HDL-C <35 mg/dL	28.5	27.0	2.8 (1.6, 5.2)	1.8 (0.7, 4.5)	0.9 (0.4, 1.9)	1.6 (0.7, 3.5)	1.8 (1.1, 2.9)	1.6 (0.9, 2.9)

5b HDL cholesterol < 40 mg/dL (男性), 50 mg/dL (女性) またはそのための薬物治療	19.3	36.3	1.8(0.9, 3.5)	1.5(0.6, 3.5)	1.0(0.4, 2.4)	1.3(0.6, 2.9)	1.5(0.9, 2.6)	1.3(0.7, 2.4)
6 尿中アルブミン排泄率 > 30 µg/g CRE	51.2	57.7	1.2(0.6, 2.3)	2.9(0.9, 8.7)	1.8(0.9, 3.8)	1.1(0.5, 2.4)	1.4(0.9, 2.3)	1.6(0.8, 3.0)

**WHO診断基準によるメタボリックシ**

ンドローム (糖尿病以外に1a, 2a, 5a, 6のうち2つ以上)	51.2	52.5	1.3(0.7, 2.4)	2.8(1.0, 7.9)	2.0(0.9, 4.1)	3.7(1.4, 9.9)	1.6(1.0, 2.6)	3.2(1.6, 6.5)
------------------------------------	------	------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------

**NCEP-ATPIII診断基準によるメタボ**

リックシンδροーム (糖尿病以外に1b, 2b, 3a, 4のうち2つ以上)	45.0	38.0	1.9(1.0, 3.6)	1.7(0.7, 4.0)	1.4(0.7, 2.8)	1.3(0.6, 2.8)	1.8(1.1, 2.8)	1.4(0.8, 2.5)
---	------	------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------

**IDF診断基準によるメタボリックシ**

ンドローム (糖尿病以外に1bを満たした上, 2c, 3b, 5bのうち1つ以上)	32.0	9.2	1.7(0.9, 3.2)	1.2(0.3, 4.9)	1.1(0.6, 2.3)	1.1(0.3, 4.1)	1.5(0.9, 2.4)	1.1(0.4, 3.0)
---	------	-----	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------

## 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

各種高脂血症治療薬の糖尿病性血管病予防効果の総合的研究（臨床研究実施チームの整備）  
—糖尿病が薬剤溶出ステントの挿入後のステント上の新生内膜形成に及ぼす影響の検討—

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ステント上の新生内膜形成、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した。糖尿病の存在は再狭窄には到らないものの新生内膜肥厚を増強することが判明した。今後、頸動脈の動脈硬化の進展、血清バイオマーカーとの関係を高脂血症治療薬影響との関連で検討する予定である

## A. 研究目的

薬剤用出性ステントの出現により、PCI後の再狭窄は著明に減少した。一方においてステント挿入後のステント上の新生内膜形成、内皮修復が障害され、血栓形成を増加させる懸念がなされている。そして糖尿病、脂質代謝障害は、血管の修復過程を障害することが考えられる。本研究では、薬剤溶出ステント挿入後のステント上の新生内膜形成に及ぼす、糖尿病の影響を検討する。そして、各種高脂血症治療薬の及ぼす影響、さらには冠動脈以外の血管での動脈硬化病変の進展といかに関係するか、さらに種々の血清バイオマーカーの修復過程への関与を検討する。

## 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、その際に光干渉波断層(OCT)カテーテルを用いステントストラップ上の薄い新生内膜形成の程度を評価する。また、ステント挿入時、並びに6ヶ月後の時点で頸動脈エコーを記録し、内膜肥厚の進展を評価する。さらにこれらの血管病変と各種バイオマーカーとの間関係を検討する。測定バイオマーカーとして、CRPIL-6、TLR-4などを測定する。

（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. 研究成果

（倫理面への配慮）

研究開始当初は、冠動脈造影による再狭窄の有無を主たる研究目的としていたが、糖尿病患者(DM群; n=15)、非糖尿病患者(非DM群, n=24)においては、再狭窄症

例数が2例と再狭窄が極めて少く比較検討は困難であった。一方OCTカテーテルによるステントストラップ上の新生内膜肥厚の検討では、平均新生内膜厚が、DM群では、78 $\mu$ mであったが、DM群では123 $\mu$ mであり、糖尿病の存在は再狭窄に到らないものの、新生内膜肥厚を増強することが判明した。スタチンの投与の有無による影響、さらには種々のバイオマーカーとの関係を検討する予定である。

## D&amp;E. 考察および結論

薬剤用出性ステント挿入後の冠動脈病変に関し、糖尿の存在は再狭窄に到らないまでも、ストラップ上の新生内膜増生を増強させる。

## G. 研究発表

論文発表

- Shinohara M, Kawashima S, et al. Xonogenic smooth muscle cell immunization reduces neointimal formation balloon-injured rabbit carotid artery. Cardiovasc Res 68:249, 2005  
学会発表
- Mtasumoto D, Shite J, et al. OCT visualize tin neointima on Shirolimus-eluting stent more precisely than IVUS at 6 month follow up  
第70回日本循環器病学会総会

## H. 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教授）

研究協力者：中村 玲子（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）

影山美智代（浜松医科大学医学部臨床薬理学講座）

内田 信也（静岡県立大学大学院薬学研究科）

後藤真寿美（静岡県立大学大学院薬学研究科）

研究要旨

スタチン系薬物の体内動態や臨床効果の個人間較差の要因に薬物トランスポーターの遺伝的多型性が示唆され、健常人においては organic anion transporting polypeptide C (OATP-C) の遺伝子多型がプラバスタチンの体内動態に影響を及ぼすことが報告された。しかし、高脂血症患者における、スタチンの臨床効果に及ぼす薬物トランスポーターの遺伝的多型の影響について不明である。平成 17 年度は、浜松医科大学附属病院において文書同意を取得したプラバスタチン投与患者 81 名およびアトルバスタチン投与患者 73 名の計 154 例を対象とし、スタチン投与後の血清脂質値変化と薬物トランスポーター遺伝子多型の関係を解析した。OATP-C (\*1a, \*1b, \*5, \*15) および OATP-B (C1457T) の遺伝子多型解析は、PCR 法にて増幅し、その後シーケンスを行い判定した。プラバスタチン、アトルバスタチン投与により総コレステロール及び LDL コレステロールは有意に低下したが、その変化率は OATP-C および OATP-B 遺伝子型間で有意な差異は認められなかった。スタチンのコレステロール低下作用の個人差については、他のトランスポーターや他因子との総合的な検討が必要と考えられた。

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、スタチンのコレステロール低下作用には個人差があることが明らかとなっている。ス

スタチン系薬物の体内動態や臨床効果の個人間較差の要因に薬物トランスポーターの遺伝的多型性が示唆され、健常人においては organic anion transporting polypeptide C (OATP-C)の遺伝子多型がプラバスタチンの体内動態に影響を及ぼすことが報告された。しかし、高脂血症患者における、スタチン

の臨床効果に及ぼす薬物トランスポーターの遺伝的多型の影響について不明である。本研究では、スタチン投与後の血清脂質値変化と薬物トランスポーター遺伝子多型の関係を解析することを目的とした。

## B. 研究方法

浜松医科大学附属病院においてプラバスタチンおよびアトルバスタチンを服用している患者のうち、スタチン服用開始時の情報がカルテより得られ、かつ服用開始時のスタチンがプラバスタチンまたはアトルバスタチンであった患者で、研究協力医師が主治医であり文書による同意が得られた154名（男性；85名、女性；69名、年齢；31～84歳）を対象とした。対象患者より採血を行い（薬剤服用後12時間から24時間後）、OATP-C (\*1a, \*1b, \*5, \*15) およびOATP-B (C1457T) を解析した。DNAはDNA Extractor WB Kitを用いて抽出した。カルテより対象患者の血清脂質値、腎・肝機能検査値、併用薬等をretrospectiveに調査した。本研究は浜松医科大学倫理委員会の承認を得て施行した。

### B-1) OATP-C (A388G および T521C) の genotyping

対象患者の末梢血より抽出したDNAを用いて、OATP-CのA388GとT521Cの解析を、Nozawaらの報告に従い制限酵素断片長多型(PCR-RFLP)法またはAllele-specific PCR法により行った。

### B-2) OATP-B (C1457T) の genotyping

対象患者の末梢血より抽出したDNAを用

いて、OATP-B\*3 (C1457T) の解析をNozawaらの報告にPCR-RFLP法により行った。

### B-3) 統計解析

データは平均値±標準偏差で表示した。スタチン服用前および服用1、3、6と12ヵ月後の血清脂質値および脂質変化率の統計学的有意差検定にはFriedman testを用い、危険率5%未満であった場合Dunn's testを用いて危険率5%未満を有意差ありと判定した。また遺伝子型間の脂質変化率の統計学的有意差検定には、2群の場合はMann-Whitney U-testを、3群以上の場合はKruskal-Wallis testをそれぞれ用いて危険率5%未満を有意差ありと判定した。

## C. 研究結果

### C-1) 対象患者のプラバスタチンおよびアトルバスタチン服用開始時の背景

対象患者の遺伝子検体採集時の背景を図1に示す。

### C-2) 対象患者の OATP-C および OATP-B の遺伝子型 (図2)

OATP-CについてはOATP-C\*1b/\*1b (34.4%)とOATP-C\*1a/\*1b (33.7%)がほぼ同数で頻度が高く、OATP-C\*1b/\*15、OATP-C\*1a/\*1a、OATP-C\*1a/\*15と続いた。OATP-C\*5 alleleをもつ患者は認められなかった。OATP-B (C1457T) については、C/Cが45.5%、C/Tが49.4%、T/Tが5.2%であった。

### C-3) OATP-C 遺伝子型におけるプラバスタチンおよびアトルバスタチンによる TC 値の変化 (図3)

体重当たりの投与量で補正したプラバスタ

チン服用患者およびアトルバスタチン服用患者の総コレステロール低下率は、OATP-C の遺伝子型間で有意な差を認めず、補正しない場合でも同様であった。

C-4) OATP-C 遺伝子型におけるプラバスタチンおよびアトルバスタチンによる LDL-C 値の変化 (図 4)

体重当たりの投与量で補正したプラバスタチン服用患者およびアトルバスタチン服用患者の LDL-コレステロール低下率は、OATP-C の遺伝子型間で有意な差を認めず、補正しない場合でも同様であった。

C-5) OATP-C 遺伝子型におけるプラバスタチンおよびアトルバスタチン投与後の TC 値の経時的変化 (図 5)

スタチン服用開始前、服用後 1、3、6 および 12 ヶ月の TC 値を全て測定していた患者のこれら時点での TC 変化率(% change/dose(mg/kg b.w.)) は、プラバスタチンおよびアトルバスタチン服用 1 ヶ月でほぼ一定の状態に達した。プラバスタチンおよびアトルバスタチン服用 1、3、6 および 12 ヶ月後において、TC 変化率は OATP-C 遺伝子間で有意な差は認められなかった。

C-6) プラバスタチンおよびアトルバスタチン服用 12 ヶ月後の TC 変化率 (図 6)

プラバスタチン服用 12 ヶ月後の TC 変化率 (% change/dose(mg/kg b.w.)) は、OATP-C 遺伝子型間で有意な差異は認められなかった ( $p = 0.1679$ , Kruskal-Wallis test)。アトルバスタチン服用 12 ヶ月後の TC 変化率 (% change/dose(mg/kg b.w.)) においても、OATP-C 遺伝子型間で有意な差異は認めら

れなかった ( $p = 0.2814$ , Kruskal-Wallis test)。

C-7) OATP-B 遺伝子多型の影響 (図 7)

プラバスタチンおよびアトルバスタチン服用 1、3、6 および 12 ヶ月後において、TC および LDL-C 変化率は OATP-B 遺伝子間で有意な差は認められなかった。さらに OATP-C が\*1b/\*1b であり、スタチン服用開始前、服用後 1、3、6 および 12 ヶ月の TC 値を全て測定していた患者を抽出し、TC 変化率 (% change/dose(mg/kg b.w.)); スタチン一日投与量と体重で補正した TC 変化率) を OATP-B genotype 別に解析したが、TC 変化率 (% change/dose(mg/kg b.w.)) は、OATP-B 遺伝子間で有意な差は認められなかった。

#### D. 考察

本研究では、プラバスタチンおよびアトルバスタチンのコレステロール低下作用に及ぼす OATP-C ならびに OATP-B 遺伝子多型の影響を検討した。浜松医科大学附属病院においてプラバスタチンおよびアトルバスタチンを服用している患者のうち、スタチン服用開始時の情報がカルテおよび病院オーダリングシステムより調査し得て服用開始時のスタチンがプラバスタチンまたはアトルバスタチンであった症例は、それぞれ 81 例および 73 例であった。本研究では OATP-C\*5 allele を持つ患者は全く認められなかったが、これまでの報告においても日本人における OATP-C\*5 allele 頻度は低く同様の結果が得られたと考えられる。

OATP-C\*5 allele の頻度は European-

American において 14 %と比較的高く、人種間で allele 頻度が異なることが示されている。

対象患者のうちスタチン服用開始前および服用 1、3、6 と 12 ヶ月後の TC および LDL-C を全て測定していた患者を OATP-C および OATP-B の遺伝子型で分けたところ、症例数の少なさから有意な変化が認められなかった遺伝子型もあるが、全体として服用 1 ヶ月後には TC および LDL-C は顕著に低下した。スタチンの一日投与量と体重で補正した TC 低下率 (%/ dose (mg/kg b.w.)) と LDL-C 低下率 (%/ dose (mg/kg b.w.)) の経時変化は、OATP-C および OATP-B のいずれの遺伝子型も服用 1 ヶ月以降ほぼ一定の状態に達したが、OATP-C および OATP-B の遺伝子型間で有意な差異は認められなかった。スタチン服用 12 ヶ月後の TC 変化率 (%/ dose (mg/kg b.w.)) を OATP-C および OATP-B の各遺伝子型別に示したが、同遺伝子型でも個人差が大きく、遺伝子型間で統計的に有意な差は認められなかった。そこで、OATP-C の遺伝子型が同一の患者において OATP-B の遺伝子型の影響を検討した。OATP-C が \*1b/\*1b である患者における OATP-B 遺伝子型別の TC 低下率 (%/ dose (mg/kg b.w.)) の経時変化は、プラバスタチンを服用している OATP-B\*3/\*3 の患者およびアトルバスタチンを服用している OATP-B\*1/\*3 の患者では OATP-B\*1/\*1 の患者と比較し低い推移を示したが、遺伝子型間で有意な差は認められなかった。スタチン服用 12 ヶ月後の TC 変化率 (%/ dose

(mg/kg b.w.)) を OATP-B の遺伝子型別に個々の患者ごと示したが、OATP-B\*3 allele を持つことで TC 低下率が低くなる傾向があるが有意な差は認められなかった。これまでに、ヒトにおいて OATP-C 遺伝子の多型がプラバスタチンの薬物動態に影響を及ぼすことがいくつか報告されている。OATP-C\*15 allele を持つ被験者ではプラバスタチンの非腎クリアランスが低下し血中薬物濃度時間曲線下面積 (area under the blood concentration-time curve; AUC) が高くなること、また、OATP-C\*1b allele を持つ被験者ではプラバスタチンの AUC が低下し OATP-C\*5 allele を持つ被験者では上昇することが示されている。さらに、OATP-C\*15B allele または OATP-C\*17 allele を持つ被験者ではプラバスタチンの AUC が上昇することも報告されており、OATP-C の T521C (OATP-C\*5 allele または OATP-C\*15 allele) 多型はプラバスタチンの肝取り込みの低下に、OATP-C の A388G (OATP-C\*1b allele) 多型はプラバスタチンの肝取り込みの促進にそれぞれ関与している可能性が示唆されている。肝臓はスタチンの標的臓器であるため、スタチンの肝取り込みが変化することでスタチンの肝濃度も変化しコレステロール低下効果に影響を及ぼす可能性が考えられる。このような背景のもと、本研究ではこれら OATP 遺伝子の多型がスタチンのコレステロール低下作用に及ぼす影響を検討したが、上述のように OATP-C および OATP-B の遺伝子型によりコレステロール低下作用に有意な差は認められなかった。

## E. 結論

本研究はレトロスペクティブな調査ではあるが、OATP-C および OATP-B の二つのトランスポーターの遺伝子における計 3 箇所の SNPs を解析し、これら遺伝子多型のプラバスタチンおよびアトルバスタチンのコレステロール低下作用に及ぼす影響を経時的に検討した。プラバスタチンおよびアトルバスタチンのコレステロール低下作用の個人差に及ぼす因子は OATP-C および OATP-B の遺伝子多型だけでは説明ができず、他のトランスポーターや薬物代謝酵素、薬物受容体などの遺伝子解析や、他因子の影響を総合的に評価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

1) Nishio S., Watanabe H., Uchida S., Hayashi H., Ohashi K.: Interaction between amlodipine and simvastatin in patients with hypercholesterolemia and hypertension. *Hypertension Research* 28: 223-227, 2005.

2) 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* 36: 81-87, 2005.

3) 後藤真寿美、内田信也、渡邊裕司、中野眞汎、大橋京一、浜松医科大学附属病院

における HMG-CoA 還元酵素阻害薬の使用実態調査、*臨床薬理*, 35: 162S, 2004

### 2. 学会発表

1) S. Uchida, H. Watanabe, S. Misaka, M. Goto, H. Katoh, H. Satoh, H. Terada, I. Ieiri, H. Hayashi, Y. Sugiyama, S. Yamada, K. Ohashi: Influences of Genetic Polymorphism of OATP-C on Cholesterol Lowering Effects of Pravastatin and Atorvastatin. 13<sup>th</sup> NA ISSX Meeting/ 20<sup>th</sup> JSSX Meeting, 2005 October. (Hawaii, USA)

2) S. Uchida, H. Watanabe, M. Goto, T. Maeda, H. Hashimoto, M. Nakano, K. Ohashi: Risk factors of the patients given HMG-CoA reductase inhibitors in Japan. 2nd Pharmaceutical Sciences World Congress, 2004 June (Kyoto).

3) S. Uchida, H. Watanabe, M. Goto, H. Katoh, H. Satoh, H. Terada, I. Ieiri, S. Yamada, Y. Sugiyama, H. Hayashi, K. Ohashi: Influences of genetic polymorphisms of OATP-C on cholesterol lowering effects of pravastatin and atorvastatin. 12<sup>th</sup> Annual Meeting of Pacific Rim Association for Clinical Pharmacogenetics, Kyoto, Japan, 17-18 Apr. 2005

4) 循環器学会 3月

5) 後藤真寿美、内田信也、渡邊裕司、前田利男、南 智、鈴木崇代、見崎芳枝、井上達秀、中野眞汎、大橋京一: HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) 服用患者における背景因子と血清脂質値、第 10 回日本薬剤疫学会学術総会 (福岡) 2004 年 11 月

6) 内田信也、渡邊裕司、後藤真寿美、前



田利男、中野眞汎、大橋京一：HMG-CoA  
還元酵素阻害薬投与による臨床検査値の変  
動、第 25 回日本臨床薬理学会年会（静岡）  
2004 年 9 月

7) 後藤真寿美, 内田信也, 渡邊裕司, 中  
野眞汎, 大橋京一、浜松医科大学附属病院  
における HMG-CoA 還元酵素阻害薬の使用  
実態調査、第 24 回日本臨床薬理学会年会  
（横浜）2003 年 12 月

#### 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

### 採血時における対象患者の背景

	Pravastatin	Atorvastatin
例数	81	73
男/女	40 / 41	45 / 28
年齢 (歳)	68.9±9.5	63.1±9.6
体重 (kg)	58.8±9.9	63.8±11.7
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.6±3.0	24.7±3.4
一日投与量 (mg)	9.3±3.1	11.8±7.0
投与期間 (年)	4.5±4.2	4.6±3.8
平均値±SD		

図 1

### 対象患者のOATP-CおよびOATP-Bの遺伝子型

	Pravastatin	Atorvastatin
<b>OATP-C</b>		
*1a/*1a	8 (11.0 %)	8 (9.9 %)
*1a/*1b	27 (37.0 %)	25 (30.9 %)
*1a/*15	9 (12.3 %)	5 (6.2 %)
*1b/*1b	21 (28.8 %)	32 (39.5 %)
*1b/*15	7 (9.6 %)	10 (12.3 %)
*15/*15	1 (1.4 %)	1 (1.2 %)
<b>OATP-B (C1457T)</b>		
C/C	33 (40.7 %)	37 (50.7 %)
C/T	42 (51.9 %)	34 (46.6 %)
T/T	6 (7.4 %)	2 (2.7 %)

図 2

## OATP-C遺伝子型におけるプラバスタチンとアトルバスタチンによる総コレステロールの変化率

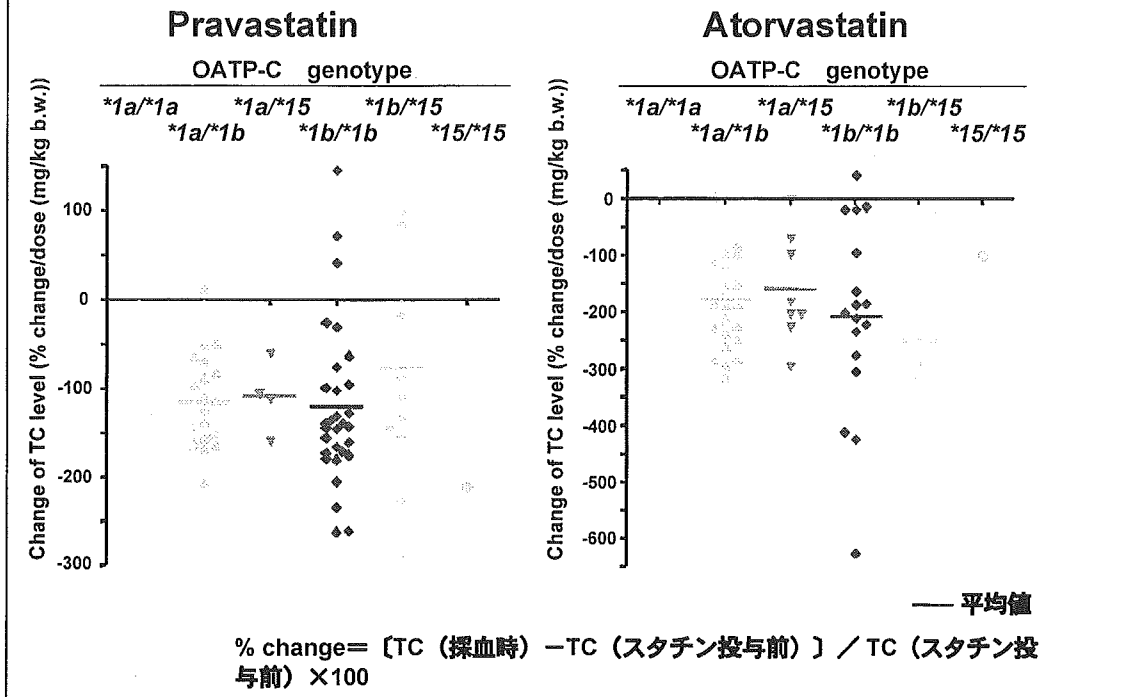


図 3

## OATP-C遺伝子型におけるプラバスタチンとアトルバスタチンによるLDLコレステロールの変化率

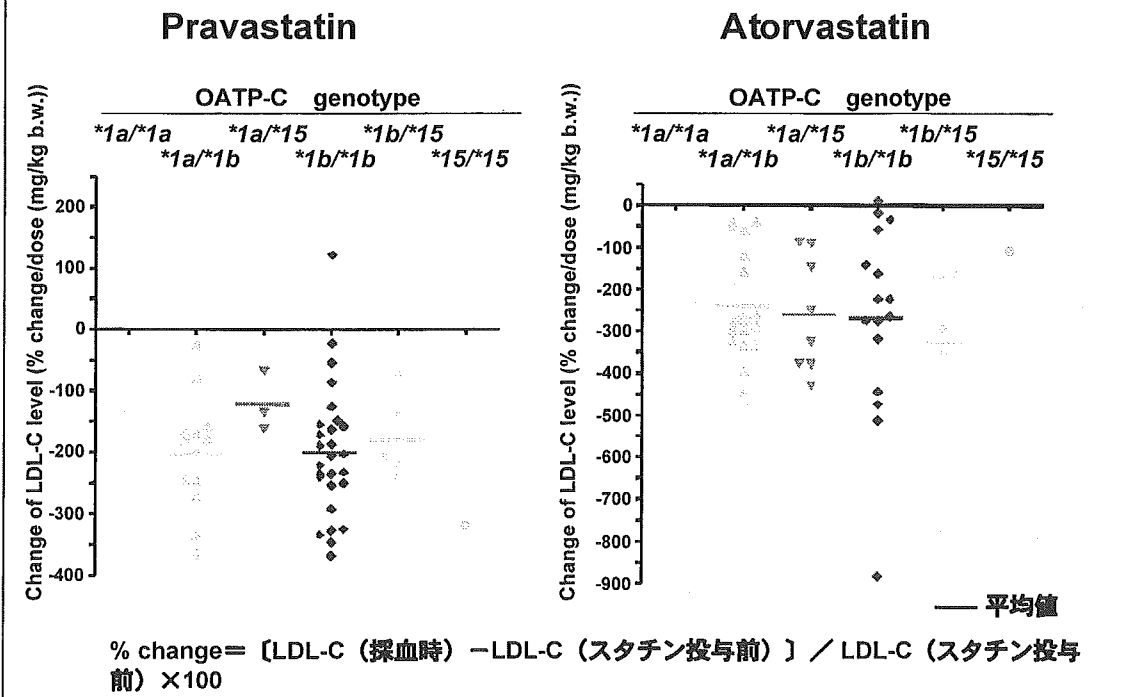


図 4

## プラバスタチンとアトルバスタチンによる総コレステロール変化率の経時変化

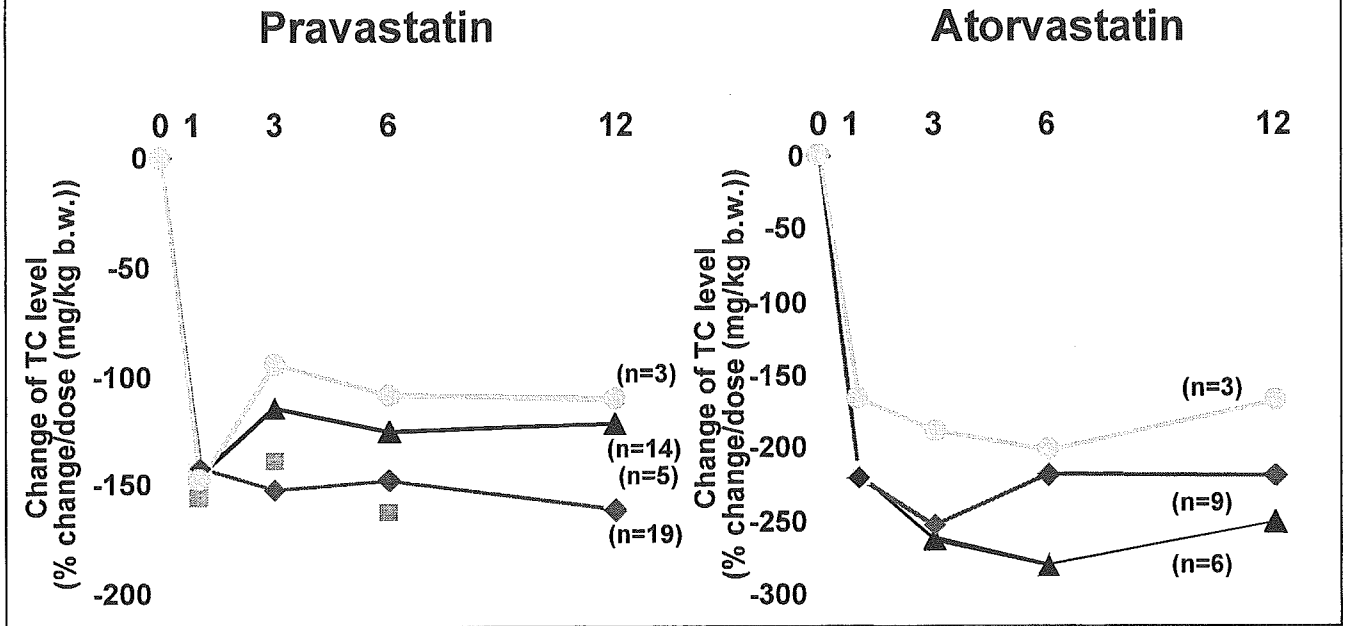


図 5

## プラバスタチンとアトルバスタチン投与後12ヶ月における総コレステロール変化率

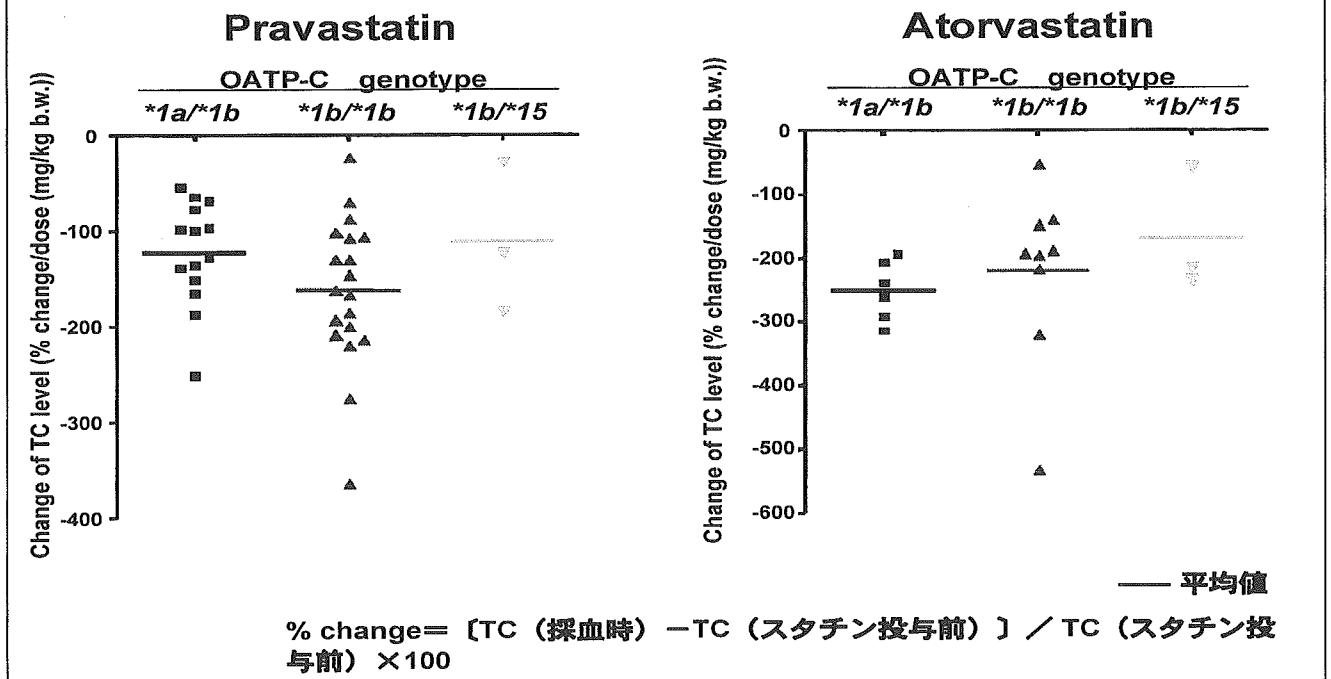


図 6