

OATP-C*1b/*1bを有する患者におけるプラバスタチン とアトルバスタチンの総コレステロール変化率に及ぼす OATP-B (C1457T) 遺伝子多型の影響

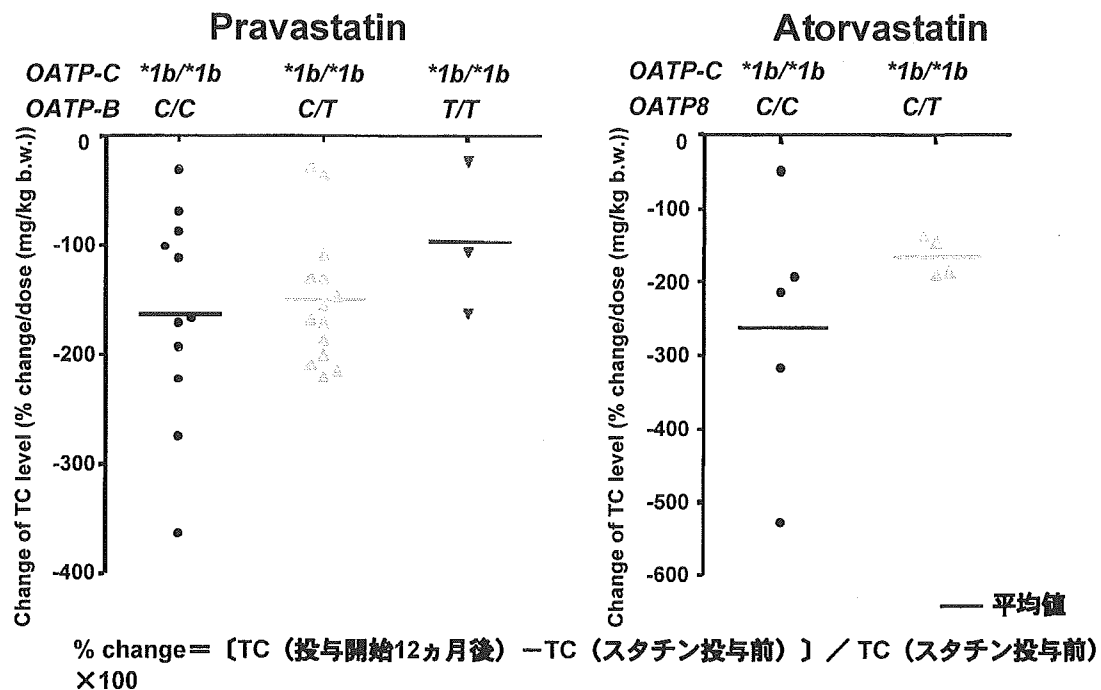


図 7

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 服部 良之 獨協医科大学内分泌代謝内科 助教授

研究要旨 各種高脂血症薬の糖尿病性心血管病進展予防効果
に関する検討

A. 研究目的

高脂血症を有する糖尿病患者の虚血性心血管病（心、脳血管障害、ASO）の発症を評価する。

B. 研究方法

スタチン群、フィブラート群およびコントロール群に分類し、登録し、それらの患者の一般所見、脂質分析に加え、動脈硬化所見の経過を見てゆく。

（倫理面への配慮）

プライバシーの匿名化を徹底する。

C. 研究結果

300名の登録を行った。現時点では心血管病の発症は認められていないが、動脈硬化所見（PWV、頸動脈IMT）の測定を、adiponectin等の血液データの測定とともに進めている。

D. 考察

糖尿病患者に高脂血症が合併すると大血管症の発症は明らかに促進されと考えられる。メタボリックシンドローム型の

糖尿病は心血管障害をおこしやすいと考えられ、我国のメタボリックシンドロームの診断基準に照らしての検討も行う。

E. 結論

高脂血症薬投与の糖尿病患者の虚血性心血管病の発症進展および危険因子に及ぼす影響を調べてゆく。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kase H et al. J Hypertens

23: 1375-1382,2005

Hattori Y et al. Diabetologia

48: 1066-1074,2005

Xi W et al. Biochem Biophys Res

Commun

332: 200-205,2005

Hattori S et al. Metabolism

54: 482-487,2005

2. 学会発表

第48回日本糖尿病学会

高血圧・酸化ストレスモデルラット
における低アディポネクチン血症

第78回日本内分泌学会

一酸化窒素産生阻害モデルラット
における低アディポネクチン血症

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

加齢による血管内皮機能低下とその機序

分担研究者 吉栖 正生

広島大学大学院医歯薬学総合研究科 教授

加齢により血管内皮機能が低下する機序をストレインゲージ・プレチスモグラフにより検討し、一酸化窒素合成酵素の補酵素であるテトラヒドロバイオプテリンの同時投与が有効であることから、その加齢による欠乏が示唆された。

A. 研究目的

血管内皮機能は、動脈硬化の危険因子（脂質代謝異常、高血圧、糖尿病、喫煙、肥満、加齢、閉経、ホモシステイン等）により低下することが知られており、その中でも加齢の影響は特に強いと考えられている。また、これら多くの病態において血管壁における酸化ストレスの増加が血管内皮機能低下の機序の一つであることが知られている。

本研究の目的は、加齢による血管内皮機能の低下における酸化ストレスの関与と、そのより詳細な機序をストレインゲージ・プレチスモグラフによる血管内皮機能測定により検討することにある。

B. 研究方法

心・脳血管疾患の既往歴や高血圧、高コレステロール血症、糖尿病、肝疾患、腎疾患、喫煙習慣のない37人の健康男性

（平均 41 ± 18 歳）を対象とした。血管内皮機能の評価として、左上腕動脈内に内皮依存性血管拡張物質アセチルコリン（3.75, 7.5, 15 $\mu\text{g}/\text{分}$,それぞれ5分間）または内皮非依存性血管拡張物質硝酸イソソルビド（ISDN: 0.75, 1.5, 3.0 $\mu\text{g}/\text{分}$,それぞれ5分間）を投与し、プレチスモグラフによって前腕血流量 forearm blood flow (FBF) の変化を測定した。

本研究では、一酸化窒素合成酵素（NOS）の補酵素であるテトラヒドロバイオプテリン（BH₄）に着目し、その動脈内同時投与（500 $\mu\text{g}/\text{分}$ ）の効果を検討した。BH₄の効果がNO産生を介するものであるか否かは、L-NMMAの動脈内同時投与により確認した。また、酸化ストレスの指標として血中 MDA-LDL と尿中 8-OHdG レベルを測定した。

倫理面の配慮：研究計画は広島大学

別紙3

医学部倫理委員会の承認を得ており、検査対象者に研究内容を説明し、同意を得ている。

C. 研究結果

年齢はアセチルコリンによる血管拡張（内皮依存性血管拡張）と逆相関し、酸化ストレス・マーカーである血中MDA-LDLおよび尿中8-OHdGレベルと相関した。

アセチルコリンによる血管拡張は、BH₄同時投与によって増強されたが、ISDNによる血管拡張は、BH₄同時投与により影響を受けなかった。このBH₄投与による内皮依存性血管拡張の改善はL-NMMA同時投与により阻害され、NOの増加によると考えられた。また、BH₄同時投与による内皮依存性血管拡張の改善は、年齢と相関を示した。

D. 考察

加齢により、生体内の酸化ストレスが増大し、内皮機能（内皮依存性血管拡張）が低下することは既報に一致した。また、BH₄同時投与による内皮依存性血管拡張改善効果はNO依存性であり、加齢によって内皮機能が低下した状況で、より顕著に認められる。

以上より、加齢による酸化ストレスの増大がNOSによるNO産生を抑制する一方で、NOSの補酵素であるBH₄の同時投与がそれに拮抗しNO産生を増加させると考えられる。

加齢による血管内皮機能の低下がBH₄の同時投与により改善することから、加齢により、組織中のBH₄欠乏が進行する可能性が

示唆される。

今後、様々な病態においても同様の検討を行うことにより、酸化ストレスの関与を含めた内皮機能低下の分子機序を詳細に解析することが可能となる。

E. 結論

本研究により、加齢による血管内皮機能低下の機序が、より詳細に明らかになり、その改善のストラテジーを検討することが可能となった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Noma K, Goto C, Nishioka K, Hara K, Kimura M, Umemura T, Jitsuiki D, Nakagawa K, Oshima T, Chayama K, Yoshizumi M, Higashi Y: Smoking, endothelial function, and Rho-kinase in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 25:2630-2635, 2005.
2. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Kimura M, Noma K, Hara K, Jitsuiki D, Goto C, Oshima T, Chayama K, Yoshizumi M: Tetrahydrobiopterin improves aging-related impairment of endothelium-dependent vasodilation through increase in nitric oxide production. *Atherosclerosis* In press, 2005.
3. Miho N, Ishida T, Kuwaba N, Ishida M, Shimote-Abe K, Tabuchi K, Oshima T,

別紙 3

Yoshizumi M, Chayama K: Role of the JNK pathway in thrombin-induced ICAM-1 expression in endothelial cells. Cardiovasc Res 68:289-298, 2005.

4. Ueda K, Goto C, Jitsuiki D, Umemura T, Nishioka K, Kimura M, Noma K, Nakagawa K, Oshima T, Yoshizumi M, Chayama K, Higashi Y: The nicorandil-induced vasodilation in humans is inhibited by miconazole. J Cardiovasc Pharmacol. 45:290-294, 2005.

G. 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

高齢者における歯牙の状態と生命予後に関する研究
分担研究者 大類 孝 東北大学病院老年科助教授

研究要旨 高齢者における歯牙の状態と生命予後の関係を明らかにするため、高齢者介護施設の入所者 403 名を対象として、各人の健康状態につき 2 年間にわたる前向き研究を施行した。対象者の平均年齢は 82.8 歳で、歯牙の状態によって、本人固有の歯牙もしくは部分入れ歯群 (Group A: n=99)、完全入れ歯群 (Group B: n=98) および歯がない不適合咬合群 (Group C: n=206) の 3 群に分け、各群におけるベースラインの糖尿病、高脂血症、心疾患の合併頻度、認知機能、日常生活動作 (ADL) を明らかにし、その後 2 年間にわたる観察研究を行った。その結果、ベースラインの歯牙の状態は、年齢、認知機能、ADL との相関が認められたが、糖尿病、高脂血症、心疾患との相関は認められなかった。また、Group C では Group A に比して有意に死亡率が高かった (相対リスク 1.84 倍、95%信頼区間 1.01-3.36, $p=0.047$)。結論として、歯牙の状態は、高齢者の生命予後を左右する重要な問題で、可能な限り歯科医に相談し、適切な咬合を保つ事が重要と考えられた。

A. 研究目的

わが国では今後高齢化社会の進行とともに、介護を必要とする高齢者の数は益々増加傾向にあり、高齢者介護施設のニーズも増加している。高齢者介護施設では、栄養摂取は重要な問題であり、可能であれば経管栄養よりは生理的な経口摂取が望ましいと言われている。本研究で私は、高齢者における経口摂取を左右する歯牙の残存状態と生命予後に関する前向き研究を行い、高齢者における歯牙の重要性について検討を行った。

B. 研究方法

仙台市近郊の高齢者介護施設に入所中の高齢者 403 名を対象とした。各入所者において、登録時に歯科医による歯牙の診察を行い、歯牙の状態によって、本人固有の歯牙もしくは部分入れ歯で咬合可能群 (Group A: n=99)、完全入れ歯で咬合可能群 (Group B: n=98) および歯がない不適合咬合群 (Group C: n=206) の 3 群に分け、各群におけるベースラインの糖尿病、高脂血症、心疾患の合併頻度、Mini-Mental State Examination (MMSE) を用いての認知機能、日常生活動作 (ADL) を明らかにし、その後の健康状態につき 2 年間にわたる前向き観察研究を行った。(倫理面での配慮) 研究においては、プライバシーの保護など倫理面での配慮を行った。

C. 研究結果

結果として、ベースラインの歯牙の状態は、

年齢、認知機能、ADL との相関が認められたが、糖尿病、高脂血症、心疾患との相関は認められなかった。また、Group C では Group A に比して有意に死亡率が高かった (相対リスク 1.84 倍、95%信頼区間 1.01-3.36, $p=0.047$)。¹⁾

D. 考察

高齢者では、免疫状態を正常に保つための栄養摂取は生命に直結する一大関心事である。そのためには、自らの歯牙もしくは入れ歯を用いての咬合をしっかりと行い、必要な栄養を生理的に口から摂取する事が重要である事が明らかにされた。また、咬合運動そのものが認知機能の維持、ADL の維持に寄与する可能性も示唆された。

E. 結論

歯牙の状態は、高齢者の生命予後を左右する重要な問題で、特に高齢者介護施設入所者においては ADL 低下者および歯牙の喪失者も多く、歯科医に積極的に相談し適切な咬合を保ち、可能な限り経口摂取を続ける事が重要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Yoshida M, Yoneyama T, Matsui T, Ohru T, Yamaya M, Arai H, Sasaki H. Dental status and mortality in the institutionalized elderly people. *Geriatr Gerontol Internat* (in press)

G. 知的財産権の出願 特になし。

分担研究報告書

高齢者における糖尿病をふくむ生活習慣病のマネジメントに関する研究

分担研究者 遠藤 英俊 国立長寿医療センター包括診療部長

研究要旨 糖尿病は単独でも心筋梗塞や脳梗塞の最大のリスクファクターである、しかし高齢者では糖尿病に加え、高脂質血症を合併する頻度が高く、さらに高いリスクファクターとなっている。しかし、近年スタチン製剤が頻用されるにあたり、その副作用や糖尿病性心血管病の進展に対してどういう効果があるのかについては十分に検討されているとはいえない。そこで我々分担研究として高齢者総合外来に通院中の高齢患者を対象に ADL、IADL に加え、認知機能、抑うつ、さらに QOL などの高齢者総合機能評価を行い、データベースを作成し、現状の糖尿病、高脂質血症の治療状況を調査し、縦断的研究を行うための基礎的調査を行うこととした。登録にあたり、糖尿病群、高脂質血症群、糖尿病と高脂質血症の合併群に分け、さらにスタチン製剤の使用の有無に分類した。対象者の平均年齢は 82 歳であり、糖尿病と高脂質血症の合併率は各々対象患者の約 10% であり、基本的に両者とも治療対象としておりほとんどが両者を合併していた。その血糖コントロールレベルは fairly good control であった。糖尿病と高コレステロール血症を合併したケースにスタチン製剤を投与し、継続的に心筋梗塞、狭心症、また脳梗塞、多発性脳梗塞などの合併症を経時的にマネジメントすることが重要であると考えられ研究を進めている。た。

A. 研究目的

糖尿病は単独でも心筋梗塞や脳梗塞の最大のリスクファクターである、しかし高齢者では糖尿病に加え、高脂質血症を合併する頻度が高く、さらに高いリスクファクターとなっている。しかし、近年スタチン製剤が頻用されるにあたり、その副作用や糖尿病性心血管病の進展に対してどういう効果があるのかについては十分に検討されているとはいえない。そこで初年度は高齢者

総合外来に通院中の高齢患者を対象に ADL、IADL に加え、認知機能、抑うつ、さらに QOL などの高齢者総合機能評価を行い、データベースを作成し、現状の糖尿病、高脂質血症の治療状況を調査し、縦断的研究を行うための基礎的調査を行った。

B. 研究方法

本研究は高齢者総合外来に通院中の高齢患者を対象に ADL、IADL に加え、認知機能、抑うつ、さらに QOL などの高齢者総合機能評価を行い、データベースを作成し、現状の糖尿病、高コレステロール血症の治療状

況を調査し、縦断的研究を行うための基礎的調査を行うこととした。登録にあたり、糖尿病群、高脂質血症群、糖尿病と高脂質血症の合併群に分け、さらにスタチン製剤の使用の有無に分類した。今後継続的に心筋梗塞、狭心症、また脳梗塞、多発性脳梗塞、その他の原因による死亡にエンドポイントを分類し、経時的に経過をみていく計画である。

(倫理面への配慮)

本研究はすべてコード化したデータで取扱、データ分析に個人名は用いていないため、データ入手時点で管理者以外は個人の特定はできない。

C. 研究結果

研究結果として、データベースは開発段階ではあるが、対象者の平均年齢は82歳であり、糖尿病と高脂質血症の合併症は10%であり、基本的に両者とも治療対象としていた。しかしそのコントロールはfairly good controlであった。しかしながら、高脂質血症の合併者はほとんどスタチン系の薬剤の投与がなされており、既治療群が多く、新規の患者は登録期間中には見あたらなかった。これは一般的に高齢患者において、外来レベルで糖尿病ならびに高脂質血症の治療ならびに予防的対応がなされているものと思われた。またたとえば心房細動や虚血性心疾患、その他脳血管障害の合併しているケースもあり、高齢患者における多臓器障害への対応の必要性があると思われた。

D. 考察

高齢者に多い2型糖尿病においても1型よりは程度は軽いが、脂質代謝異常がみられる。インスリン作用不足は脂肪組織のホルモン感受性リパーゼ活性を上昇させ脂肪

分解を引き起こすとともに、リポ蛋白リパーゼ活性を低下させる、その結果肝においては脂肪分解により供給されたFFAを材料としてVLDL合成が高まるが、LPLによるVLDLからHDLへの転換が障害されるため、高VLDL血症、低HDL血症をきたす。またカリモクロン・レムナントの増加やLDLの質的異常は動脈硬化を促進する一因ともなる(山田研太郎他、ダイナミックメディスン、西村書店)。そのためスタチン製剤の有効性が期待される。さらにスタチン製剤はアルツハイマー病の発症遅延にも有効でありという報告もあり、こうした総合的な治療や予防は生活習慣病のマネジメントとして重要である。

E. 結論

基礎的なデータを収集した。臨床的には年齢に合わせた治療、つまりそれほど厳格でないコントロールがなされていた。中でもスタチン製剤の効果について今後予後について検討していくことは有意義であると思われる。

F. 研究発表

1 論文・総説発表

研究発表

1. 論文発表

- 1) Onishi J, Suzuki U, Umegaki H, Endo H, Kawamura T, Imaizumi M, Iguchi A : Behavioral, psychological and physical symptoms in group homes for older adults with dementia. Int Psychogeriatr. :1-12,2006
- 2) Joji Onishi, Yusuke Suzuki, Hiroyuki Umegaki, Hidetoshi Endo, Takashi Kawamura, Akihisa Iguchi : A comparison of depressive mood of older adults in a community, nursing homes, and a

- geriatric hospital: factor analysis of geriatric depression scale. J Geriatr Psychiatry Neurol. 19(1):26-31,2006
- 3) Hideki Nomura, Hatsuyo Hayashi, Toshio Hayashi, Hidetoshi Endo, Hisayuki Miura, Shosuke Satake and Akihisa Iguchi : Bowel incontinence is related to improvement in basic activities of daily living in residents of long-term health care facilities for the elderly in Japan. Geriatrics and Gerontology International 5:48-52,2005
- 4) Joji Onishi, Yusuke Suzuki, Hiroyuki Umegaki, Akira Nakamura, Hidetoshi Endo, Akihisa Iguchi : Influence of behavioral and psychological symptoms of dementia(BPSD) and environment of care on caregivers' burden Archives of Gerontology and Geriatrics 41:159-168,2005
- 5) 三浦久幸、金山由美子、茂木七香、遠藤英俊 : 第1回プロジェクト研究論文 軽症認知症高齢者に対する音楽療法の効果と意義 ―生活自立度、認知機能、介護負担度、脳画像への影響について― 日本音楽療法学会誌 5(1):48-57,2005
- 6) 岡村菊雄、鷲見幸彦、遠藤英俊、徳田治彦、志賀幸夫、三浦久幸、野尻佳克 : 「水分を多く摂取することで、脳梗塞や心筋梗塞を予防できるか？」 システムティックレビュー 日本老年医学会雑誌 42(5):557-563,2005.9
- 7) 有園陽子、三浦久幸、遠藤英俊、藤田千恵 : 高齢者に対するナラティブ・ベイスト・メディシンの実践―軽度認知機能障害(MCI)と診断された女性の事例を通して考える 臨床心理学 5(6):827-837,2005.11
- 8) 遠藤英俊、三浦久之、佐竹昭介、小沢律恵、今井真理 : 高齢者への代替医療 臨床看護 31 : 302-304,2005
- 9) 渡辺智之、福田博美、宮尾克、水野裕、小長谷陽子、柴山漠人、志村ゆず、三浦久幸、遠藤英俊 : 痴呆性高齢者に対する音楽療法に関するシステムティックレビュー 愛知教育大学研究報告 54 : 57-61,2005
- 10) 遠藤英俊、三浦久幸、佐竹昭介 : 要介護認定と高齢者総合的機能評価 Geriatric Medicine 43(4):557-560,2005
- 11) 遠藤英俊 : 1.国立長寿医療センターにおける地域連携と老年医学への提言 日本老年医学会雑誌 42(3):291-293,2005
- 12) 遠藤英俊 : 認知症ケアの標準化をめざす「センター方式」って何ですか? エキスパートナース 21(11):18-20,2005
- 13) 遠藤英俊、大島伸一 : サクセスフルエイジング 看護のための最新医学講座「第二版」 17: 104-108,2005
- 14) 遠藤英俊 : 介護保険とアルツハイマー病 日本医師会雑誌 134(6): 1033-1036,2005
- 15) 栗山 勝、井形昭弘、佐々木健、月岡 関夫、遠藤英俊 : 痴呆診療 : 診断と治療の進歩と問題点 日本内科学会雑誌 94(8): 113-132,2005
- 16) 遠藤英俊 : 介護保険の改正と認知症ケアの新しい潮流 日本プライマリ・ケア学会誌 28(3): 161-168,2005
- 17) 遠藤英俊 : ここが変わる介護保険法―改正のポイント― 看護展望 30(12): 50-55,2005
- 18) 遠藤英俊 : 介護保険制度の現状と展望 クリニカルプラクティス 24(11): 1124-1128,2005

- 19) 遠藤英俊：認知機能を保つ のぼそう
健康長寿 : 59-63,2005
- 20) 遠藤英俊：特集 ケアマネジメントの
新潮流認知症のケアマネジメント ケアマ
ネジメント学 4: 24-28,2005
- 21) 遠藤英俊：病院における高齢者虐待(病
院の役割) 治療 87: 3283-3289,2005
- 22) 三浦久幸、佐竹昭介、藤澤道子紙谷博
子、遠藤英俊：高齢者糖尿病の管理のため
の総合的機能評価 日本臨牀 64:
106-111,2005

2. 学会発表

- 1) 遠藤英俊：高齢者虐待防止のための地域
システムの構築に関する調査研究 日本老
年医学会 2005.6.16
- 2) 遠藤英俊：一般病院から見た老年病専門
医の役割 日本老年医学会学術集会
2005.6.16
- 3) 遠藤英俊：介護保険法改正の流れ 市民
公開シンポジウム 2005.6.17

G. 知的所有権の出願・登録状況（予定
を含む）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

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

「ストロングスタチンによる脂質低下治療の有効性に関する検討」

分担研究者 横手 幸太郎 千葉大学助手

研究要旨

スタチン系高脂血症治療薬の有用性は近年疑いないものとなったが、日常診療において、個々の症例にどのスタチンを選択すればよいか、LDL-C だけでなく TG も高値の症例をどう治療するか、など未解決の問題も残る。そこで、本邦における2種類のストロングスタチン、アトルバスタチン (A) とピタバスタチン (P) の脂質改善効果を比較検討した。39 医療施設に通院中の高コレステロール血症を A10 mg 群と P2 mg 群とに無作為に割付け、4ヶ月の投与前後で血清脂質の変化を比較した。最終的有効解析対象例は191、平均年齢62歳、男女比は3:7、49%が糖尿病を合併していた。両群は同等の、TC、TG、NonHDL-C 低下作用を示し、HDL-C は P 群でのみ有意に増加した。有害事象の発現は両群で差がなかった。平均的日本人症例に対し、A、P は共に総合的な脂質改善作用を示すことが明らかとなった。

A. 研究目的

近年、高脂血症治療薬、特に LDL コレステロール (LDL-C) 低下薬としてのスタチン系薬剤の有用性は疑いないものとなったが、日常臨床の間では、それぞれの症例にどのスタチンを選択すればよいのか、あるいは、LDL-C だけでなくトリグリセリド (TG) も高値の症例はどう治療したらよいのか、などという未解決の問題も残っている。

そこで、LDL-C 低下作用が最も強いスタチンであり、その代謝経路が互いに異なるアトルバスタチンとピタバスタチンの比較研究を実施し、これらの薬剤が LDL-C とレムナントリポ蛋白質の双方を反映すると考えられている“non-HDL コレステロール[総コレステロール (TC) から HDL コレステロール (HDL-C) を引いた値]”

の低下に及ぼす影響を多施設共同にて検討する。

B. 研究方法

千葉県を中心として複数の医療施設（病院ならびに個人開業医）に呼びかけを行い、生活習慣病への介入を目的とした臨床治験ネットワークの構築を試みた。

糖尿病患者を含む高コレステロール血症患者を、アトルバスタチン投与群（アトルバスタチン群）とピタバスタチン投与群（ピタバスタチン群）の2群に無作為に割り付け、4週間の観察期間ののち、前者にはリピトール錠10mg、後者にはリバロ錠2mgを投与した。

1ヶ月ごとに計3ヶ月間、診察および血液検査を行い、non-HDL コレステロール (nonHDL-C)、TC、TG、

HDL-Cおよびその他の生化学的検査項目と副作用の発現について観察した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたり、千葉大学医学部倫理委員会の承認を得たのち、各被験者よりインフォームドコンセントを取得している。

C. 研究結果

39医療施設の参加による臨床治験ネットワークを構築しえた。

これらの施設において、本研究に対し、計251症例の高コレステロール血症患者の登録を行なった。このうち、不適格症例除外ののち、204例がスタチン投与へ以降、内訳はアトルバスタチン群が103例、ピタバスタチン群が101例であった。4ヶ月の観察期間を経て最終的な有効解析対象例は191例(アトルバスタチン群98例、ピタバスタチン群93例)となった。患者背景は平均年齢が62歳、男女比は3:7、49%が糖尿病、36%が高血圧を合併し、28%は日本内科学会等の診断基準によるメタボリックシンドロームに該当した。家族性高コレステロール血症患者は2.5%、心筋梗塞既往症例は1.5%、脳梗塞既往症例は3.9%であった

4ヶ月にわたる観察期間前後の、nonHDL-C、TC、LDL-C、TG低下率は、それぞれアトルバスタチン群で-40.3%、-31.1%、-44.1%、-10.7%、ピタバスタチ

ン群でそれぞれ-39.0%、-29.7%、-42.6%、-17.3%、いずれも統計学的に有意であった。いずれの項目についても、両薬剤群における低下率の比較では有意差はみられなかった。

なお、4ヶ月時点でのLDL-Cの絶対値はアトルバスタチン群が98.4mg/dl、ピタバスタチン群が100.4mg/dlであった。

HDL-Cについては、ピタバスタチン群で3.2%の有意な上昇(P=0.033)を認めたが、アトルバスタチン群の変化は1.7%(P=0.22)であった。

アトルバスタチン、ピタバスタチン各群とも重篤な副作用の発現はなく、有害事象の発現率は同等であった。

また、脂質値に及ぼす効果、有害事象の発現率は、両薬剤とも高齢者と若年者で同様であった。

D. 考察

本研究の対象となった被験者は、その男女比、年齢、各種生活習慣病の合併率などから、千葉県における一般病院を受診する高コレステロール血症患者の平均的プロファイルに合致するものと考えられる。

約半数に糖尿病患者を含むこれら高コレステロール患者において、スロングスタチンあるいは新世代スタチンと称されるアトルバスタチンとピタバスタチンはいずれも有効に各種脂質値の改善をもたらし、そのコンプライアンスも良好であった。特にL

DL-C 値については、リピトール錠 10 mg あるいはリバロ錠 2 mg の投与により、わが国の動脈硬化性疾患診療ガイドライン（日本動脈硬化学会、2002年）による糖尿病患者の管理目標値を十分に達成できることが示された。

本研究では、脂質値のほか、炎症マーカーや糖代謝関連の検査も行なっており、現在解析中のため、次年度の報告においてその全体像をお示しする予定である。

E. 結論

日本の平均的高コレステロール血症患者において、アトルバスタチンとピタバスタチンはいずれも有効に LDL-C および nonHDL-C を低下をもたらすことがさせる明らかとなった。

F. 健康危惧情報 特にありません。

G. 研究発表

1. 論文発表 英文原著

Kobayashi K, Yokote K, Fujimoto M, Yamashita K, Sakamoto A, Kitahara M, Kawamura H, Maezawa Y, Asaumi S, Tokuhisa T, Mori S, Saito Y. (2005) Targeted disruption of TGF- β -Smad3 signaling leads to enhanced neointimal hyperplasia with diminished matrix deposition in response to vascular injury. *Circ*

*Res.*96:904-912 (cover article).

Honjo S, Yokote K, Takada A, Maezawa Y, Kobayashi K, Sonezaki K, Saito Y. (2005) Etidronate ameliorates painful soft tissue calcification in Werner syndrome. *J Am Geriatr Soc* 53:2038-2039.

Maezawa Y, Yokote K, Sonezaki K, Fujimoto M, Kobayashi K, Kawamura H, Tokuyama T, Takemoto M, Ueda S, Kuwaki T, Mori S, Wahren J, Saito Y. (2006) Influence of C-peptide on Early Glomerular Changes in Diabetic Mice. *Diabetes Metab Res Rev*, *in press*.

Yokote K, Kobayashi K and Saito Y. (2006) Role of TGF- β /Smad3 signaling in response to vascular injury. *Trends Cardiovasc Med*, *in press*.

和文原著・総説

横手幸太郎、齋藤康. (2005) 動脈硬化. *日本臨床* 63 巻増刊号 2 : 250 - 254.

横手幸太郎. (2005) PDGF - A,B. サイトカイン・増殖因子用語ライブラリー, 菅村和夫, 宮園浩平, 宮澤恵二, 田中伸幸編, 羊土社 (東京) 199 - 200.

横手幸太郎. (2005) PDGF - C,D. サイトカイン・増殖因子用語ライブラリー, 菅村和夫, 宮園浩平, 宮澤恵二, 田中伸幸編, 羊土社 (東京) 201 - 202.

横手幸太郎. (2005) PDGF レセプター. サイトカイン・増殖因子用語ライ

ブラリー,菅村和夫,宮園浩平,宮澤恵二,田中伸幸編,羊土社(東京) 203 - 205.

横手幸太郎,前澤善朗,曾根崎桐子,齋藤康.(2005) 糖尿病合併症 - 腎症. Annual Review 内分泌,代謝 2005. 中外医学社(東京) 151-155.

前澤善朗,横手幸太郎.(2005) Cペプチドは糖尿病性腎症の初期変化を抑制する. 内分泌・糖尿病科 20: 279-286.

横手幸太郎,齋藤康.(2005) 血管石灰化へのアプローチ:スタチン. THE BONE 19: 201-206.

小林一貴,横手幸太郎,齋藤康.(2005) 増殖因子とその受容体-PDGF,TGF- β . 糖尿病カレントライブラリー③ 糖尿病と動脈硬化,柏木厚典 編. 文光堂. 55-59.

本城聡,横手幸太郎.(2005) 高脂血症治療薬を使用するうえでの注意点-多剤併用時に気をつけること-. Medical Practice(別冊)22-27.

横手幸太郎,森聖二郎.(2005) 血小板由来増殖因子(PDGF). 日本臨床 63, 増刊号 8:103-106.

徳山隆彦,横手幸太郎,齋藤康.(2005) シンバスタチン. 臨床麻酔 29: 1061-1063.

横手幸太郎,小林一貴,齋藤康.(2005) TGF- β シグナリングの役割. Molecular Medicine 42 臨時増刊号・生活習慣病の最前線:296-300.

横手幸太郎,齋藤康.(2005) インスリンと血管平滑筋細胞. 糖尿病学の進歩, 日本糖尿病学会 編. 診断と

治療社 39: 215-216.

横手幸太郎.(2005) Werner 症候群. 講義録 内分泌・代謝学, 寺本民生・片山茂裕 編, メジカルビュー社(東京),385-387.

横手幸太郎, 齋藤康.(2005) メタボリックシンドロームの治療戦略. 医薬ジャーナル 41:2485-2490.

横手幸太郎.(2005) 病的老化と性差. 日本老年医学会雑誌 42:627-629.

横手幸太郎, 齋藤康.(2005) メタボリックシンドロームの生活習慣指導:高齢者肥満への対応と指導. 日本医事新報 4257:39-44.

横手幸太郎, 齋藤康.(2005) メタボリックシンドローム:概念と展開. Mebio 23:66-71.

2. 学会発表

国際学会

2005年6月 米国糖尿病学会(米国, サンディエゴ)にて発表。

国内学会

2005年6月 日本老年医学会学術集会(東京)において発表。

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

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研究
高齢糖尿病患者の認知機能低下と関連する因子の検討
分担研究者 梅垣 宏行 名古屋大学医学部附属病院老年科助手

研究要旨

高齢糖尿病患者の認知機能の低下に関連する因子を検討したところ、Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) symbol test の得点低下と TNF- α の高値、the verbal memory (delayed recall) test と糖尿病性末梢神経障害の存在が、それぞれ関連することがあきらかになった。高齢糖尿病患者の認知機能の低下は、多くの因子が関与しているものと考えられる。

A. 研究目的

高齢糖尿病患者には、認知機能の低下が合併することが多いが、その齒小機序には不明な点が多い。非糖尿病患者の認知機能低下には、炎症が関与する可能性がして期されている。今回我々は、炎症性マーカーを含む、臨床指標と高齢糖尿病間者の認知機能との関連について検討した。

B. 研究方法

45 名の高齢糖尿病患者(平均 72.6 歳)の各種臨床指標、TNF- α 、interleukin-6、高感度 CRP の測定とともに、各種認知機能検査を施行した。各認知機能検査の下位 25% と上位 75% の 2 群間で。臨床指標および炎症マーカーの比較を行ない、統計学的に

有意な差のあった指標について、多重ロジスティック回帰分析を行なった。

(倫理面への配慮)

参加者には研究内容につき十分な説明を行った後、文書による同意をいただいた。データについては、匿名で処理され個人が特定されないように配慮した。

C. 研究結果

Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) symbol test score の得点の下位 25% 群は上位 75% 群と比較して、総コレステロール値と TNF- α が有意に高かった。Verbal memory (delayed recall) test では、下位 25% 群は上位 75% 群と比

較して神経障害の合併が有意に多く、拡張期血圧が有意に低かった。多重ロジスティック回帰分析では、WAIS-R においては TNF- α (OR = 44.49; 95% CI= 1.38-1426.30)が有意な因子となり、Verbal memory (delayed recall) test では、神経障害 (OR = 0.09; 95% CI = 0.01-0.84) が有意な因子となった。

D. 考察

今回の検討によって、高齢糖尿病患者においては、炎症マーカーも一部の認知機能の低下に関連することがあきらかになった。また、末梢神経障害も別の認知機能の低下と関連しており、末梢神経と中枢神経の両方に共通の障害機序が存在する可能性もあると考えられる。

高齢糖尿病患者の認知機能低下は、認知機能のカテゴリーによって関連する因子が異なり、単一の機序だけでは説明できない。従って、高齢糖尿病患者の認知機能低下には、複数の機序が関与している可能性がある。

E. 結論

高齢糖尿病患者では、TNF- α 高値と、末梢神経障害の存在が、それぞれ異なる認知機能の低下に関連していた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Adeli-Rankouhi S, Umegaki H, Zhu W, Suzuki Y, Kurotani S, Ieda S, Iguchi A
The entorhinal cortex regulates blood glucose level in response to microinjection of neostigmine into the hippocampus.
Neuroendocrinol lett. 2005, 26; 225-230

Thanos PK , Rivera SN, Weaver K, Grandy DK, Rubinstein M, Umegaki H , Wang GJ , Hitzemann R , Volkow ND
Dopamine D2R DNA transfer in dopamine D2 receptor-deficient mice: Effects on ethanol drinking.
Life Sciences 77 ,2005: 130-139

Fujishiro H. Umegaki H. Suzuki Y. Oohara-Kurotani S. Yamaguchi Y. Iguchi A. Dopamine D₂ receptor has a role in memory function.
Implications for dopamine-acetylcholine interaction in the ventral hippocampus.
Psychopharmacology 2005, 16;1-9

Onishi J, Suzuki Y, Umegaki H, Nakamura A, Endo H, Iguchi A.
Influence of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) and environment of care on caregivers' burden.
Arch Gerontol Geriatr. 2005 Sep-Oct;41(2):159-68.

Fujishiro H, Umegaki H, Isojima D,
Akatsu H, Iguchi A, Kosaka K

Depletion of cholinergic neurons in
nucleus of the medial septum and the
vertical limb of the diagonal band in
dementia with Lewy bodies.

Acta Neuropathol, 2006 19;1-6

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

本研究は臨床研究の実績にもとづき糖尿病合併高脂血症に対する薬物療法の医療経済効果を明らかにすることを目的とするが、今年度においては、閉経後女性の高脂血症を対象に経済評価分析のベースとなる医学的特性を反映したアセスメントモデルのプロトタイプを構築し、投与群と非投与群の虚血精神疾患の発症と患者数を推計・分析することによって薬物療法の有効性を考察した。

A. 研究目的

本研究は現在増加傾向にある糖尿病合併高脂血症患者と虚血性心疾患の発症リスクに対する薬物療法の臨床研究上の成果にもとづき、その抑制効果を医療経済の視点から評価することが目的である。本年度は、その分析の基礎となるアセスメントモデル構築、およびシミュレーション分析による冠動脈疾患(以下 CHD)の発症と患者数推計による一次予防効果測定を試みた。

B. 研究方法

アセスメントモデルのプロトタイプ構築とシミュレーション分析の条件は次の通りである。

1. 閉経後 50 歳女性、LDL-C が 170、糖尿病合併症 10 万人を初期条件とする。Mega Study に準拠し、投与群は食事療法とプラバスタチン併用群、非投与群は食事療法単独群とした。
2. LDL-C 抑制効果については Mega Study に準拠し、投与群では 0.78%、非投与群では 0.26%とした(年率)。
3. CHD 抑制効果について、投与群は JLIT Study による危険因子を糖尿病、HDL-C を 45 とし、加齢による LDL-C 増加に沿って算定した。非投与群については Mega Study より発症率の推移を算定した(年率)。

C. 研究結果

LDL-C の抑制効果により投与群では 75 歳で 140 を 95 歳で 120 を下回るが、非投与群では 98 歳まで 150 を下回ることはない。その差が CHD 発症者数・患者数に反映され、投与群では、70 歳でそれぞれ 5 人・56 人に過ぎないが、非投与群では 3,500 人・54,000 人になり、発症率も 61 歳で 5%、73 歳で 10%、85 歳では 15%を超える。

D. 考察

急激に血清脂質が増加する特異性をもつ閉経後女性を対象にしたプロトタイプのモデル分析でもスタチン系の薬物療法の CHD リスク軽減・抑制効果が示された。但し、今回の推計の基礎データはほとんど Mega Study と JLIT 調査結果にもとづいており、その整合性や利用上課題が残された。糖尿病の病態進行も含めて今回の分析結果を第一次近似とした分析が要である。

E. 結論

糖尿病合併高脂血症患者、虚血性心疾患の増加に対する高コレステロール治療薬による薬物療法の抑制効果が発症・患者数の推計により示され、アセスメントモデルの有効性が明らかにされた。

分担研究報告書

血清脂質管理値達成によるイベント発症予防に関するデータの解析方法の研究

分担研究者 久保田 潔（東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座）

研究要旨

【目的と方法】本研究（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）のプロトコル、調査票と、文献的考察から、高脂血症治療薬による高脂血症の治療における血清脂質管理値達成によるイベント発症予防に関するデータの解析方法を検討した。

【結果】コホート研究で得られるデータの解析でしばしば用いられる Cox 回帰分析は本研究では必ずしも適切な解析方法とは考えられない、「高脂血症治療薬使用の期間、あるいは非使用の期間においてイベント発生率は一定」との仮定のもとに、性・年齢などの交絡因子を調整する Poisson 回帰分析が以下の理由で有用と考えられる。即ち Poisson 回帰分析を用いることにより、[i]薬使用によるイベント発生と非使用によるイベント発生の発生率（ハザード）の比が得られるだけでなく、薬使用時および非使用時におけるイベント発生率の大きさそのものを推定することが可能であり、また[ii]薬による直接効果と間接効果の大きさを求めることができる。後者に関しては、高脂血症治療薬の使用の有無と血清脂質の正常化の有無によって観察期間を 4 つに区分して求めたそれぞれの期間におけるイベント発生率を用い、Robins & Greenland が提唱した方法によって間接効果と直接効果を推定することが可能と考えられる。

【考察と結論】本研究のデータ解析の主な方法としては Poisson 回帰分析が適切と考えられる。Poisson 回帰分析により得た値を元に、高脂血症治療薬効果を、血清脂質正常化を介した「間接効果」と血管壁への作用など血清脂質正常化から独立した「直接効果」に分けて評価することが可能である。高脂血症治療薬のイベント発生予防効果を、間接効果と直接作用に分けて評価することは、血清脂質管理値達成がイベント発生の予防に対してもつ意義を明らかにできる。ただし、間接効果と直接効果として得られた値が妥当であるためには、いくつかの前提条件が満たされる必要があり、適切な値が得られたとしても、解釈には慎重でなければならない。

A. 研究目的

血清脂質管理値達成によるイベント発症予防のためのデータの解析方法を検討する。

B. 方法

本研究（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）のプロトコル、調査票と、文献的考察¹⁻⁵⁾から血清脂質管理値達成によるイベント発症予防方法を明らかにするための解析方法を検討した。

C. 研究結果

1. 発生率 (Incidence Rate) の推定と Poisson 回帰分析の利用：本研究はコホート研究として実施されているが、コホート研究で得られたデータの解析手法としては、近年、臨床試験と同様に Kaplan-Meier 曲線による検討と Log rank 検定を実施し、さらに Cox 回帰分析を行い、ハザード比を求めることが多くなってきている。Cox 回帰分析で用いられる Cox モデルはイベント発生のハザード（各時点における発生率）と時間との間に特定の関数による関係づけをしないモデルである³⁻⁵⁾。したがって Cox モデルは、ハザードが時間とともにどのように変化するかを予測することが困難である場合やハザードが時間経過とともに不定かつ急激に変化するような場合などに有用である。しかし、本研究では、Cox 回帰分析による解析は必ずしも適切ではないと考えられる。その理由は以下の通りである。

①本研究で得られるデータ解析に Cox 回帰を用いることの問題点について：

Cox 回帰では、「時刻 0」（時間軸）を定義する必要がある。Cox モデルはイベント発生のハザードと時間の関係に特定の関数による関係づけをしないが、「ベースラインのハザード」 $\lambda_0(t)$ は全ての対象者で共通とし、薬、その他の因子（性別、年齢、検査値など）の異なる各人のハザード $\lambda(t)$ は、以下のようにベースラインのハザードに比例することが

仮定される。

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) * r(X1, X2, X3, \dots) \quad (1)$$

ここで、 $X1$ 、 $X2$ 、 $X3 \dots$ は、たとえば $X1=1/0$ のとき高脂血症治療薬使用「あり」/「なし」、 $X2=1/0$ のとき高脂血症「あり」/「なし」、 $X3=1/0$ のとき「女性」/「男性」などを表す曝露因子とその他の説明変数（共変量）である。このモデルを使って、その他の因子を調整した上で高脂血症治療薬使用「あり」の（心血管イベントなどの発生に関する）ハザードが高脂血症治療薬使用「なし」の場合のハザードの何倍であるかを推定する。したがって、「時刻 0」（時間軸）は、 $\lambda_0(t)$ が全ての人で共通（各人の $\lambda(t)$ は全ての時刻で $\lambda_0(t)$ に比例した値をとる）と考えることが妥当であるように定義されなければならない。臨床試験ではランダム化の時点を「時刻 0」とすることが多く、この定義は通常妥当と考えられる。コホート研究でも、心筋梗塞に対する高脂血症治療薬による治療が予後に及ぼす影響を研究するコホート研究⁶⁾で、心筋梗塞による入院時を「時刻 0」とする場合のように、時間軸の設定が容易な場合もあるが、本研究では、以下の考察の通り、時間軸の適切な定義は容易ではない。

[i]高脂血症治療薬開始時を「時刻 0」とする場合：高脂血症治療薬の効果を推定するためには、高脂血症治療薬を使用した群と非使用の群を比較する必要がある。高脂血症治療薬使用開始時を「時刻 0」と定義すると、高脂血症治療薬を使用していない患者については、「時刻 0」が定義できない。

[ii]観察開始時、本研究に参加している病院への入院時、通院開始時のいずれかを「時刻 0」とする場合：いずれも、定義は全ての患者に可能であるが、糖尿病と診断されてから「時刻 0」までの期間および高脂血症治療薬開始から「時刻 0」までの期間は対象者に