

200500591A

厚生労働科学研究研究費補助金

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に関する研究
(臨床研究実施チームの整備)

平成17年度

総括研究報告書

平成18(2006)年4月

分担研究者 服部良之

目 次

I. 総括研究報告

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 総合的検討に関する研究……………	1
服部良之	

II. 分担研究報告

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 総合的検討に関する研究……………	3
服部良之	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表…………… 4

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

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に関する研究
（臨床研究実施チームの整備）

（分担）研究者 服部 良之 獨協医科大学 助教授

研究要旨 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）の発症を評価し、それに与える抗高脂血症薬の効果を検討する。

A. 採択された研究事業での研究概要

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）の発症を評価し、スタチン群、フィブレート群およびコントロール群に分類し、それに与える抗高脂血症薬の効果を検討する。

B. 採択された研究事業での研究実績

スタチン群、フィブレ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。285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。また、メタボリックシンドローム型の糖尿病であるかを検討している。

75の患者で adiponectin の血中濃度を測定した。pioglitazone (Actos) は adiponectin の血中濃度を増加させるといわれているが、我々は Actos 非投与群60名、Actos 投与群15名で total adiponectin および 高分子 (HMW) adiponectin を測定した。両群ともに、Actos 以外は、抗糖尿病薬、抗高脂血症薬、降圧薬は制限なく服用している。Total adiponectin は Actos 非投与群では約 $9 \mu\text{g/ml}$ 、Actos 投与群では約 $18 \mu\text{g/ml}$ とおよそ2倍であった。HMW adiponectin はその差がさらに大きかった。そして、HMW adiponectin の total adiponectin に対する割合では、Actos 非投与群で平均60%が、Actos 投与群

では平均90%が HMW であった。すなわち、Actos は adiponectin を増加させ、しかも HMW adiponectin の割合を増大させていた。抗高脂血症薬はその群によって、adiponectin および HMW adiponectin に有意な変化を与えなかった。

(倫理面への配慮)

プライバシーの匿名化を徹底する。

C. 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促進されと思われる。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る。我が国のメタボリックシンドロームの診断基準を用いて、基準をみたす患者であるかを検討し、また、抗高脂血症薬の効果を検討していきたい。経口糖尿病 Actos は adiponectin (特にHMW adiponectin) を上昇させ、かつ、高脂血症改善作用もあると思われ、大血管症の発症の抑制に貢献が期待される。

D. 健康危険情報

E. その他実施した臨床研究治験の概要及び実績

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 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

分担研究者氏名・所属機関名及び
所属機関における職名
(分担研究報告書の場合は、省略)

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

285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

研究成果の刊行に関する一覧表

書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kase H, Hashikabe Y, Uchida K, Nakanishi N, Hattori Y.	Supplementation with tetrahydrobiopterin prevents the cardiovascular effects of angiotensin II-induced oxidative and nitrosative stress	J Hypertens	23	1375-1382	2005
Hattori Y, Akimoto K, Gross SS, Hattori S, Kasai K	Angiotensin-II-induced oxidative stress elicits hypoadiponectinaemia in rats	Diabetologia	48	1066-1074	2005
Xi W, Satoh H, Kase H, Suzuki K, Hattori Y	Stimulated HSP90 binding to eNOS and activation of the PI3-Akt pathway contribute to globular adiponectin-induced NO production: Vasorelaxation in response to globular adiponectin	Biochem Biophys Res Commun	332	200-205	2005
Hattori S, Hattori Y, Kasai K	Hypoadiponectinemia is caused by chronic blockade of nitric oxide synthesis in rats	Metabolism	54	482-487	2005