

厚生労働科学研究研究費補助金

臨床研究基盤整備推進研究事業

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

平成 18 年度 総括研究報告書

主任研究者 横手 幸太郎

平成 19 (2007) 年 4 月

## 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 --- 1  
横手 幸太郎
- II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 11
- III. 研究成果の刊行に関する別冊一式 ----- 13

# I 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（臨床研究基盤整備推進研究事業）

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

（若手医師・協力者活用に要する研究）

主任研究者 横手 幸太郎 千葉大学講師

研究協力者 前澤 善朗 千葉大学特任研究員

同 高田 亜紀 千葉大学大学院生

#### 研究要旨

各種高脂血症治療薬が日本人糖尿病・耐糖能異常患者における心血管イベントの発症、生命予後、生活の質に及ぼす影響を評価する全国規模の多施設研究に参画し、症例登録と観察を有効に実施するため、千葉大学医学部附属病院にて臨床研究実施チームを編成した。その過程で当病院臨床試験部を中心とした千葉臨床試験ネットワーク(Chiba University Clinical Research Network)と連携し、内分泌・代謝の専門性を活かして、効果的に研究を遂行する体制を確立した。その結果、全体研究 5,437 名に対して 276 名の糖尿病・耐糖能異常患者について初年度登録を行ない、うち 248 名について第 2 年次の追跡調査を完了した。加えて本チームを活用し、糖尿病やメタボリックシンドローム症例に対する第 3 世代スタチン（HMG-CoA 還元酵素阻害剤）の有効性についての比較調査を実施した。わが国における生活習慣病とその予後改善に関する臨床研究において、チームの育成と活用が有用であることが示されたと考える。

#### A. 採択された研究事業での研究概要

食習慣の西洋化と社会の高齢化に伴い、わが国における糖尿病・耐糖能障害患者の急増が社会問題となっている。糖尿病患者には動脈硬化に基づく心血管疾患の発症頻度が世界的に高いことが知られ、その生命予後のみならず生活の質（Quality of Life:QOL）、ひいては医療経済にもも重大な影響を及ぼす。糖尿病患者における心血管疾患の発生は、血糖コントロールの改善だけでは十分に抑制することができず、むしろ合併する高脂血症に対する治療がイベント抑制に有効であるとの成績が海外から報

告されている。しかし、わが国における日本人を対象とした臨床研究の成績は未だ乏しい。

そこで本研究では、糖尿病患者、耐糖能異常者、正常血糖者を対象として前向き追跡比較を実施し、観察期間における心血管障害の発症と高脂血症およびその治療成績との関連を解析することを全体研究（名古屋大学井口昭久班長）の目的とした。

その中で我々は、分担研究班員として、高齢者を含む糖尿病患者を千葉県内外において登録し、経年的に追跡評価する役割を担った。この過程において、若手医師および協力者を有効に活

用し、円滑かつ成功裡に臨床研究を推進することを、本研究事業における目的とした。

千葉大学医学部附属病院において、2名の内分泌・代謝・老年病専門医師および臨床検査技師1名によって構成される臨床研究実施チームを編成した。そして当病院臨床試験部を中心に整備された千葉臨床試験ネットワーク (Chiba University Clinical Research Network) と連携し、専門性を活かしつつ、調査・研究をより効果的に遂行する体制を確立した (図1)。

この結果、全体研究としては、糖尿病患者、耐糖能異常者ならびに正常血糖者計5,437名を対象に、nested case control cohort (前向き追跡比較対照) 試験を実施した。共通検討項目として、①血糖、脂質、血圧、体重、ウエスト周囲径、②心血管合併症、生命予後、③高脂血症型、④投与薬剤を、それぞれ登録時およびその後年1回ずつ評価した。

個別研究としては、①可能な症例について頭部MRI所見による大脳白質病変の評価を行ない、糖尿病の程度や認知機能との関連を解析した。②糖尿病患者の動脈硬化予防への有用性が期待されている第3世代スタチン (ストロングスタチン) 投与症例を対象に、スタチンの種別による全般的脂質改善作用および耐糖能への影響を解析した。

B. 採択された研究事業での研究実績  
本研究事業では、若手医師、臨床研

究協力者ならびにこれらに対する指導者各1名の計3名からなる臨床研究実施チームが、主任研究者のもと、全体研究および個別研究の遂行にあたった。千葉大学医学部附属病院に設置されている診療試験部および千葉県下数十施設の医療機関からなる千葉臨床試験ネットワークとの連携により、専門性を活かしつつ効率的に試験を実施することができた。

全体研究：登録患者5,437名の内訳は、糖尿病患者4,014名、耐糖能異常者302名、正常血糖者1,121名であり、糖尿病患者の平均HbA1cは $7.23 \pm 1.12\%$ だった (表1)。糖尿病患者の半数に脂質低下薬が投与され、高脂血症合併糖尿病患者の脂質管理目標値達成率は32.7%であった。高脂血症患者の20%はストロングスタチンを服用者しており、この群での管理目標達成率は50%であった。1年後の心血管イベント発生率は3.57% (致死0.63%、非致死2.94%) であった。

個別研究：初年度に276症例の糖尿病患者を登録した。本年度 (2年後) までに28症例が脱落し、計248症例が最終的な有効解析対象となった。登録時 (初年度) の主な臨床検査データの平均値は、HbA1c 7.16%、TC204mg/dl、TG179mg/dl、HDL55.0mg/dl、2年後の平均値はHbA1c 7.63%、TC201mg/dl、TG153mg/dl、HDL55.3mg/dlであった。観察期間中、1症例に非致死性の冠動脈イベントが発症した (発生率0.4%) が、致死性イベントの発症はなかった。このイベント発生率は全体研究に比

べ著しく低く、我々の登録症例における脂質平均値が日本動脈硬化学会の推奨する糖尿病患者の脂質管理目標値 (TC<200) をほぼ達成できていたことが有益であった可能性があり、今後の解析結果が期待される。

(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. 考察

本研究事業により整備を行った臨床研究実施チームは、複数の臨床医および臨床検査技師により構成され、実施する研究にふさわしい被験者の選択、倫理審査結果に基づくインフォームド・コンセントの取得、臨床検査成績の収集等に大きな力を発揮した。さらに、本学医学部附属病院臨床治験管理センターを基盤とする千葉臨床試験ネットワークと連携し、研究をより効果的に遂行する体制を確立することができた。

この結果、研究開始前の目標を上回る 276 症例の糖尿病患者を本チームにより登録し、このうち 248 症例を最終的な有効解析に供することができた。さらに、<sup>1</sup>全体研究とは異なる視点からも解析を行ない、後述するように高齢糖尿病患者および高脂血症治療薬に関する新知見を得た。今後臨床試験コーディネーターをも活用することができれば、さらに効率のよい研究遂行体制を確立できるであろう。

これまで臨床研究実施の基盤整備が不十分であったわが国において、臨床医と協力者からなる研究チームを編成し、実際の研究推進において有効に機能することが明らかとなった意義は大きいと考えられる。本研究の登録症例について、今後も可能な限り追跡を行なうとともに、主任研究者が分担研究者として参加している他の大規模臨床研究〔厚生労働科学研究費補助金による「糖尿病における血管合併症発症予防と進展に関する研究 (JDCS: 山田信博班長)」〕、「糖尿病性腎症の寛解を目指したチーム医療による集約的治療 (DNETT-Japan: 槇野博史班長)」、国際協力医学研究振興財団の「糖尿病予防のための戦略研究課題 3 (J-DOIT3: 門脇孝班長)」〕の遂行にあたっては、本チームの経験を活用し、継承していきたい。

### D. 健康危険情報

特にありません。

### E. その他実施した臨床研究・治験の概要及び実績

千葉大病院糖尿病代謝内分泌内科へ入院した 65 歳以上の内分泌代謝疾患患者 124 例について頭部 MRI を実施し大脳白質病変を評価したところ、認知機能 MMSE と白質病変 PVH (F 値=7.88  $p<0.01$ ) の間に負の、抑うつ GDS-15 と脳梗塞 (F 値=5.87  $p=0.02$ ) の間には正の有意相関を得た (図 2)。MMSE を応答変数とした解析では、糖尿病性腎症 1 期に比して 3 期以上の群で有意に

低値を示した。高齢者うつスケール GDS-15 を応答変数とした解析では、糖尿病性網膜症(有 5.88 vs 無 3.09)および神経障害(有 6.66 vs 無 3.3)の合併症例において有意に高値を示した。

千葉県下 39 の医療施設の参加のもと、アトルバスタチン (A) とピタバスタチン (P) の脂質改善効果を前向き試験により比較検討した。計 251 症例の高コレステロール血症患者の登録を行ない、うち不適格症例除外のうち、204 例がスタチン投与へ以降、内訳は A 群が 103 例、P 群が 101 例であった。4 ヶ月の投与期間を経て最終的な有効解析対象例は 191 例 (A 群 98 例、P 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。

観察期間前後の、nonHDLc、TC、LDLc、TG 低下率は、それぞれ A 群で -40.3%、-31.1%、-44.1%、-10.7%、P 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。HDLc については、P 群で 3.2% の有意な上昇 ( $P=0.033$ ) を認めたが、A 群の変化は 1.7% ( $P=0.22$ ) であった。

なお、4 ヶ月時点での LDLc の絶対

値は A 群が 98.4 mg/dl、P 群が 100.4 mg/dl であった。

メタボリックシンドローム合併症例については、LDLc の低下率が A 群に比べ P 群で有意に大きく、また A 群では腹部肥満が高度になるにつれ nonHDLc 低下率が有意に減弱した ( $P<0.05$ ) (図 3)。症例の特性に応じたストロングスタチンの使い分けの有用性が示唆された。

A、P 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り、高齢者と若年者に対する効果も同様であった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

英文原著

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.* 22:313-322.

Yokote K, Kobayashi K and Saito Y. (2006) Role of TGF- $\beta$ /Smad3 signaling in response to vascular injury. *Trends Cardiovasc Med* 16:240-245.

Hashimoto N, Hatanaka S, Yokote K, Kurosawa H, Yoshida T, Iwai R, Takahashi H, Yoshida K, Horie A,

Sakurai K, Yagui K, Saito Y, Yoshida S. (2007) A patient with Werner syndrome and adiponectin gene mutation. Diabetes Res Clin Pract. 75,27-29.

#### 和文原著・総説

鎌谷洋一郎, 横手幸太郎, 齋藤康 (2006) 高脂血症の診断と治療についての説明と承諾. ホルモンと臨床 53, 1369-1372.

横手幸太郎, 齋藤康. (2006) メタボリックシンドローム: 薬物療法. 最新医学 61, 647-657.

横手幸太郎, 齋藤康. (2006) メタボリックシンドロームの概念. 臨床と研究 83, 71-75.

下山立志, 横手幸太郎 (2006). 高脂血症治療薬の現在と今後. クリニカルプラクティス 25, 498-501.

横手幸太郎, 齋藤康 (2006). メタボリックシンドロームにおける動脈硬化性疾患発症とその予防対策. 日本臨床 64, 30-36.

横手幸太郎 (2006). Werner 症候群とメタボリックシンドローム. 日本臨床 64, 742-746.

曾根崎桐子, 横手幸太郎. (2006) 肥満・メタボリックシンドロームを合併した高齢者糖尿病の管理. Geriatric Medicine 44:357~361.

小林一貴, 横手幸太郎, 齋藤康. (2006) 糖尿病と血管平滑筋細胞機能. 内分泌・糖尿病科 22:22-28.

本城聡, 横手幸太郎, 齋藤康. (2006) 血管石灰化の予防と治療 日

本病院薬剤師会雑誌 (1341-8815) 42 巻 11 号 1433-1435

佐藤誠也, 前澤善朗, 横手幸太郎, 齋藤康. (2006) メタボリックシンドローム治療. 脈管学 46:475-480.

横手幸太郎. (2007) 糖尿病合併症. 今日の治療指針 2007. 山口徹, 北原光夫, 福井次矢総編集, 医学書院 506-509.

横手幸太郎. (2007) メタボリックシンドロームの治療戦略. メディカルダイジェスト 56, 40-47.

前澤善朗, 横手幸太郎, 齋藤康 (2007). メタボリックシンドロームの管理-生活習慣改善-. 血圧 14, 187-192.

#### 2. 学会発表

##### 国際学会

2006 年 7 月 国際動脈硬化学会議 (イタリア、ローマ) にて発表。

##### 国内学会

2007 年 4 月 日本内科学会 (大阪) において発表の予定。

#### G. 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。



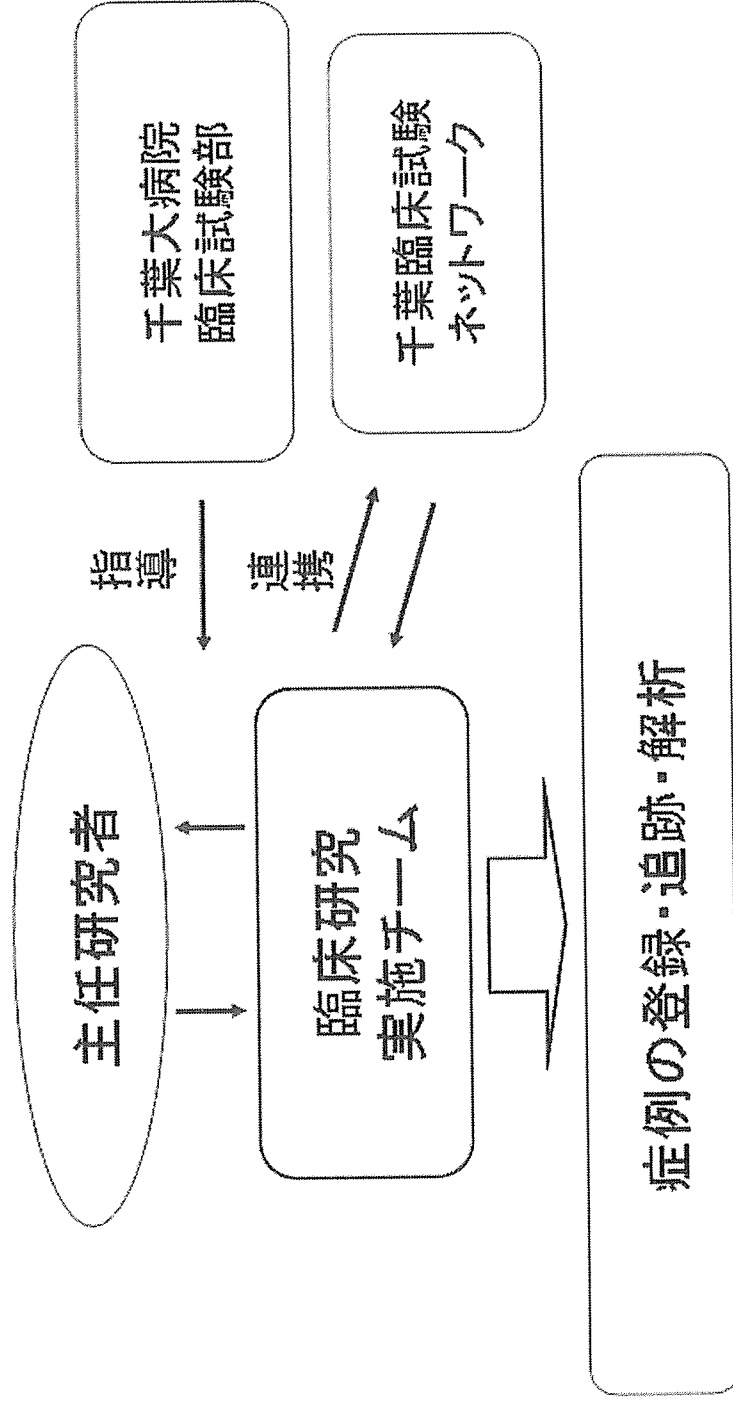


図1 本研究事業における臨床研究実施チームの位置づけ

表1 全体研究における登録症例5437例と臨床背景

	DM (N=4014)	IGT (N=302)	正常(N=1121)
年齢(歳)	67.2±9.0	64.7±7.3	66.6 ±4.1
内,65歳以上	60.4%	43.5%	52.5%
性(男/女)	1.115	1.88	1.31
FPS <sub>(mg/dl)</sub>	159.4± 52.7	116.5 ±9.1	92.5 ±8.0
HbA <sub>1C</sub> (%)	7.23±1.12	5.91 +0.55	(5.24 +0.28)
T-Chol(mg/dl)	203.1± 36.5	214.9 +36.3	209.7 +32.6
TG(mg/dl)	140.6±108.3	142.6±103.6	116.6± 68.5
HDL-Chol(mg/dl)	55.8±18.0	56.5±13.5	57.7 ±14.1
収縮期血圧(mmHg)	136.5 ±17.1	137.4±17.2	129.5±21.6
拡張期血圧(mmHg)	75.1±11.1	78.2±9.9	73.3±11.7
糖尿病治療法(食事/経口薬/インスリン)	(18.9/70.5/19.9%)		
高脂血症者	75.9%	70.8%	52.6%
高脂血症薬	49.7%	57.8%	58.0%
高血圧症者	77.6%	60.4%	40.9%
降圧薬	50.7%	56.5%	55.6%

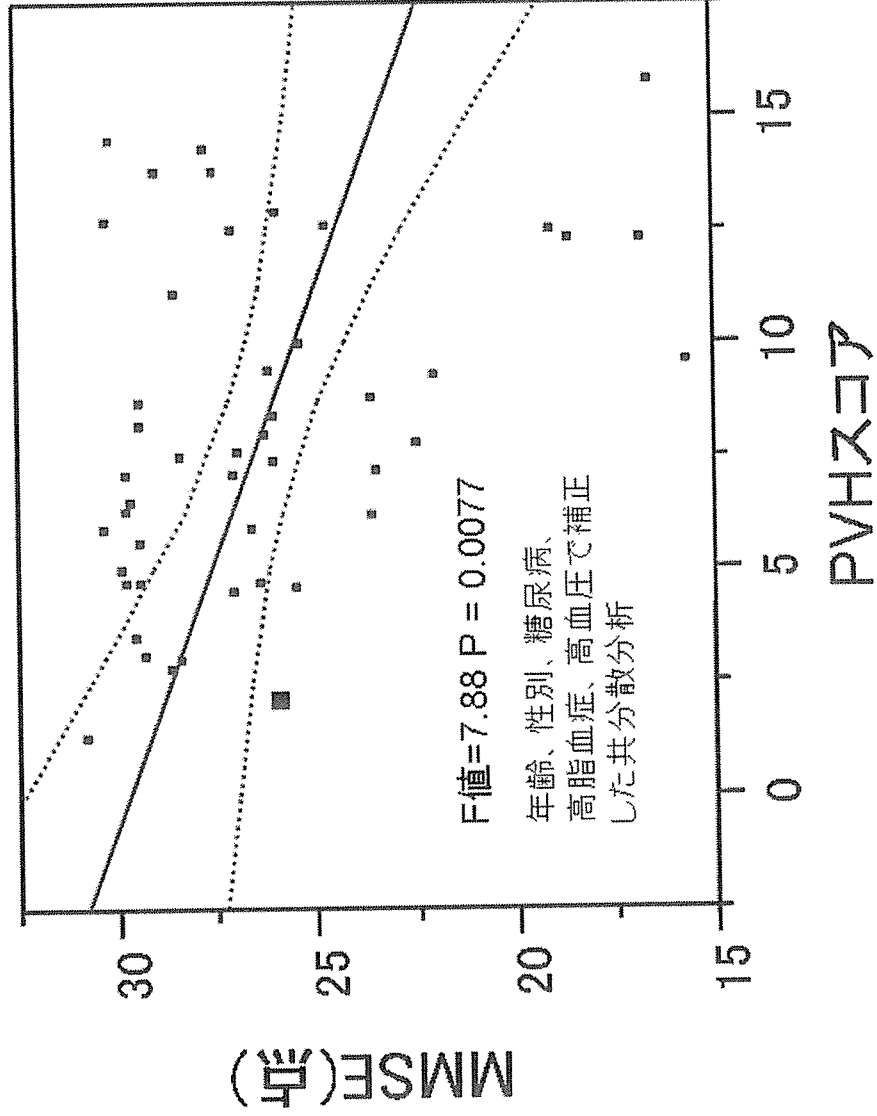


図2 脳室周囲白質高信号(PVH)の程度は認知機能と逆相関する

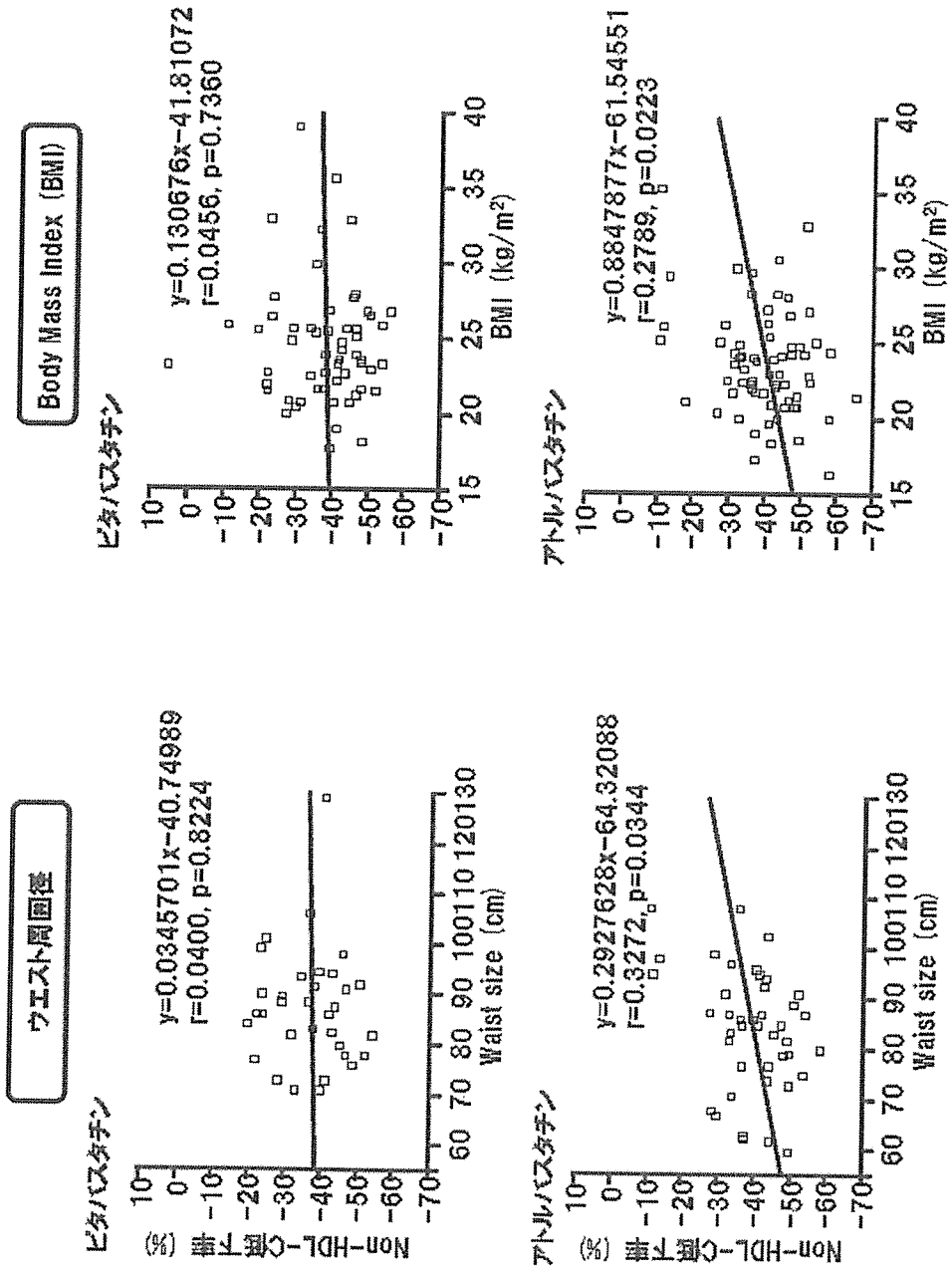


図3 スタチンの種別によるNon-HDLコレステロール低下率と体格の関係

## Ⅱ 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 雑誌

- 1) 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. 22,313-322.
- 2) Yokote, K., Kobayashi, K. and Saito, Y. (2006) Role of TGF- $\beta$ /Smad3 signaling in response to vascular injury. Trends. Cardiovasc. Med. 16,240-245.
- 3) Hashimoto, N., Hatanaka, S., Yokote, K., Kurosawa, H., Yoshida, T., Iwai, R., Takahashi H., Yoshida K., Horie A., Sakurai K., Yagui K., Saito Y., Yoshida S. (2007) A patient with Werner syndrome and adiponectin gene mutation. Diabetes Res Clin Pract. 75,27-29.
- 4) 鎌谷洋一郎, 横手幸太郎, 齋藤康 (2006) 高脂血症の診断と治療についての説明と承諾. ホルモンと臨床 53, 1369-1372.
- 5) 横手幸太郎, 齋藤康. (2006) メタボリックシンドローム: 薬物療法. 最新医学 61, 647-657.
- 6) 横手幸太郎, 齋藤康. (2006) メタボリックシンドロームの概念. 臨床と研究 83, 71-75.
- 7) 下山立志, 横手幸太郎 (2006). 高脂血症治療薬の現在と今後. クリニカルプラクティス 25, 498-501.
- 8) 横手幸太郎, 齋藤康 (2006). メタボリックシンドロームにおける動脈硬化性疾患発症とその予防対策. 日本臨床 64, 30-36.
- 9) 横手幸太郎 (2006). Werner 症候群とメタボリックシンドローム. 日本臨床 64, 742-746.
- 10) 本城聡, 横手幸太郎, 齋藤康. (2006) 血管石灰化の予防と治療 日本病院薬剤師会雑誌(1341-8815)42 巻 11 号 1433-1435
- 11) 佐藤誠也, 前澤善朗, 横手幸太郎, 齋藤康. (2006) メタボリックシンドローム治療. 脈管学 46:475-480.
- 12) 小林一貴, 横手幸太郎, 齋藤康. (2006) 糖尿病と血管平滑筋細胞機能. 内分泌・糖尿病科 22:22-28.
- 13) 曾根崎桐子, 横手幸太郎. (2006) 肥満・メタボリックシンドロームを併せた高齢者糖尿病の管理. Geriatric Medicine 44:357~361.
- 14) 横手幸太郎. (2007) メタボリックシンドロームの治療戦略. メディカルダ

イジェスト 56, 40-47.

- 15) 前澤善朗、横手幸太郎、齋藤康 (2007). メタボリックシンドロームの管理  
－生活習慣改善－。血圧 14, 187-192

#### 書籍

- 1) 横手幸太郎. (2007) 糖尿病合併症.今日の治療指針 2007. 山口徹, 北原光夫,  
福井次矢総編集, 医学書院 506-509.

### Ⅲ 研究成果の刊行に関する別冊一式



## 高脂血症の診断と治療についての説明と承諾

鎌谷 洋一郎\*<sup>1</sup> 横手 幸太郎\*<sup>2</sup> 齋藤 康\*<sup>3</sup>

高脂血症は症状のない疾患であり、治療に際するコンプライアンスを保つためには、疾患そのものと治療により期待される効果について、患者本人の正しい理解が必要である。また、これらの事実については、患者本人が治療をしないと選択する場合においても、十分に説明されている必要がある。

### 1 高脂血症の病態生理

食事中の脂質は小腸でカイロミクロン (CM) となって門脈を経て肝臓へ至り、胸管を経て血液中を循環する。一方、肝臓では脂肪と炭水化物から VLDL 粒子が生成される。VLDL や CM はリポタンパクリパーゼ (LPL) の作用を経てトリグリセリドを細胞へ移送する。その後 VLDL は LDL 粒子となって、コレステロールを全身の細胞へ供給する。肝臓に取り込まれた LDL 中のコレステロールは胆汁中に排泄される。血中の LDL が過剰になると、血管壁において酸化変性を受け、動脈硬化プラークをもたらし原因となる。また、小さな高密度の LDL 粒子はよりプラーク

を発生しやすいとされる。

これに対して HDL 粒子は、レシチン-コレステロールアシル転換酵素 (LCAT) の作用を経て末梢組織から遊離コレステロールを引き継ぎ他のリポタンパクに転送したり、肝臓へ運ぶ。HDL 粒子はいわゆる「逆転移系」を担っている。このため HDL は過剰なコレステロール沈着を減らし、動脈硬化プラークの形成を防ぐと考えられている。

このような背景から、高コレステロール血症、特に高 LDL コレステロール血症は動脈硬化性プラークの存在を反映、将来的な心筋梗塞、脳梗塞、閉塞性動脈硬化症の発症を予測すると考えられている。

### 2 高コレステロール血症の診断

我が国においては、日本動脈硬化学会によってガイドライン<sup>1)</sup>が策定されており、これを参考に診断を行うことが推奨されている (表 1)。

ガイドラインでは、総コレステロール値 (TC) 220 mg/dL 以上で冠動脈疾患の相対リスクが 1.5、

表 1 高脂血症の診断基準 (空腹時採血)

高コレステロール血症	総コレステロール	≥ 220 mg/dL
高 LDL コレステロール血症	LDL コレステロール	≥ 140 mg/dL
低 HDL コレステロール血症	HDL コレステロール	< 40 mg/dL
高トリグリセリド血症	トリグリセリド	≥ 150 mg/dL

\*<sup>1</sup> 千葉大学大学院医学研究院細胞治療学 (糖尿病・代謝・内分泌内科), \*<sup>2</sup> 同 助手, \*<sup>3</sup> 同 教授

Yoichiro Kamatani, Kotaro Yokote and Yasushi Saito : Informed consent to the diagnosis and treatment of dyslipidemia.

表2 患者カテゴリー別管理目標値

患者カテゴリー			脂質管理目標値 (mg/dL)			
	冠動脈疾患	LDL-C 以外の主要冠危険因子	TC	LDL-C	HDL-C	TG
A	なし	0	< 240	< 160	≥ 40	< 150
B1	なし	1	< 220	< 140		
B2		2				
B3		3	< 200	< 120		
B4		≥ 4				
C	あり		< 180	< 100		

240 mg/dL 以上で 2.0 となることから、220 mg/dL を診断基準として採用した。第 1 節で述べたように TC 値は一般的には LDL コレステロール (LDL-C) を反映するため、TC 220 mg/dL に対応する LDL-C は 140 mg/dL とされた。LDL-C 値としては換算式 ( $LDL-C = TC - HDL-C - TG/5$ ) を使用するべきであるが、TG > 400 mg/dL では正確でないので LDL-C の直接測定を行うとした。HDL-C については、米国の ATP III ガイドラインにならい 40 mg/dL が閾値とされた。トリグリセリドについては、84 mg/dL 未満とくらべ 116~167 mg/dL で冠動脈疾患のリスクが 2 倍、167 mg/dL 以上で 2.86 倍となることをもとに、150 mg/dL を閾値とした。

ただし、本ガイドラインは主として 20~65 歳を対象とした成績を根拠としているため、65 歳以上の高コレステロール血症患者についてはさらなるエビデンスの蓄積が望まれる。また、閉経前の女性への対応も同様であろう。このようにガイドラインを日常診療に活かしつつ、個々の患者背景に応じて最適な医療を検討する必要がある。

### 3 冠危険因子の評価

冠危険因子とは、大規模臨床試験において将来的な冠動脈疾患の発症と有意に関連する因子として認められたもので、かつて死の四重奏などと呼ばれていたものの発展である。冠危険因子の数は、冠動脈疾患リスクを指数関数的に上昇させることが疫学的にわかっている。我が国のガイドラインでは以下の因子を冠危険因子として取り上げた。すなわち、

- 加齢 (男性 ≥ 45 歳, 女性 ≥ 55 歳)
- 高血圧
- 糖尿病 (耐糖能異常を含む)
- 喫煙
- 冠動脈疾患の家族歴
- 低 HDL-C 血症 (< 40 mg/dL)
- 脳梗塞
- 閉塞性動脈硬化症

本ガイドラインでは、これらの冠危険因子が 0 個ならカテゴリー A, 1 個は B1, 2 個は B2, 3 個は B3, 4 個以上で B4 と分類した。冠動脈疾患の既往がある場合はカテゴリー C に分類される。またいくつかの冠危険因子はそれ以外よりもリスクが大きいことがわかっているから、糖尿病があればそれだけで B3, 脳梗塞・閉塞性動脈硬化症はそれだけで B4 に分類される。

### 4 高コレステロール血症の治療

日本動脈硬化学会の示した治療ガイドラインを表 2 に示す。TC 値ではなく LDL-C 値を絶対的リスク因子とし、その他の冠危険因子によって LDL-C 値の治療強度を層別化している。層別化に当たっては、日本人の疫学的特徴と対応させるため、主に J-LIT 研究を用いた。カテゴリー A では < 160, B1・2 では < 140, B3・4 では < 120, C では < 100 まで LDL-C を下げることが目標となる。その他の脂質についての目標値もあわせて表 2 に示している。

### 5 高コレステロール血症の治療効果

予防医療の効果を示す指標として、NNT (Number Needed to Treat) を採用する。これ

表3 冠動脈疾患の一次予防としてスタチンを用いたRCT

	期 間 (年)	患者数	TC	LDL-C	HDL-C	TG	非致死的心筋梗塞＋ 致死的心筋梗塞イベント に関する NNT
WOSCOPS <sup>2)</sup>	4.9	6596	-20%	-26%	+5%	-12%	94
AFCAPS/Tex CAPS <sup>3)</sup>	5.2	6605	-18%	-25%	+6%	-15%	49
ASCOT-LLA <sup>4)</sup>	3.3	10305	-19%	-29%	±0%	-14%	44
CARDS <sup>5)</sup>	3.9	2838	-26%	-40%	+1%	-19%	53
PATE	3.9	665					113

は、一人のイベントを予防するために、何人に薬を投与する必要があるかを示した値で、具体的には絶対リスク減少率の逆数である。この値は相対リスク減少と疾患頻度の両者が関係するから、欧米と日本のように疾患頻度が異なる場合の治療効果を比較できる。

まず欧米での治療効果はどうかというと、スタチンによる冠動脈疾患の一次予防効果を検証した大規模ランダム化偽薬対照試験は4つあり、WOSCOPS<sup>2)</sup>、AFCAPS/TexCAPS<sup>3)</sup>、ASCOT-LLA<sup>4)</sup>、CARDS<sup>5)</sup>である(表3)。3~5年間の治療期間で、一次エンドポイントについてのNNTは44-94である。一般にNNTが100以下で、予防薬としては許容できる効果であると言われている。参考までに、心房細動患者におけるワーファリンの脳梗塞一次予防効果はNNT 29<sup>6)</sup>、心筋梗塞患者のアスピリンによる心筋梗塞二次予防効果はNNT 84<sup>7)</sup>である。

国内のデータはどうか。残念ながら現在までプラセボ対照試験はない。KLIS試験<sup>8)</sup>はランダム化不十分であったから、NNTを計算できない。PATE研究<sup>9)</sup>が高齢の高脂血症患者においてプラバスタチン5mg群と10~20mg群をランダムに比較している。3.9年間の治療期間で、高用量群では低用量群に比べNNTは致死性・非致死性的心筋梗塞について113であった。無論プラセボ対照試験より結果が悪く出てしまう。残念ながら現時点で扱うことのできるデータをもとにすれば、スタチンの一次予防としての日本人に対する効果は「NNT 113以上」とまでしか言えない。後発のmega studyの結果を待たなければならない。

## 6 治療の副作用

現在の高脂血症治療の主役であるスタチンを投与する上で、説明すべきことについて述べる。

### (1) 肝障害

添付文書によると、プラバスタチンで0.1~1%未満、シンバスタチン・フルバスタチン・ピタバスタチンで0.1~5%未満、アトルバスタチンで5%以上とある。プラバスタチンについては、112,000人年もの患者を検討した研究においては肝機能異常の頻度にプラセボと比較して有意差はなかった<sup>10)</sup>。

### (2) CK上昇, 横紋筋融解

添付文書によると、CK上昇はプラバスタチンで0.1~1%未満、シンバスタチン・フルバスタチン・ピタバスタチンで0.1~5%未満、アトルバスタチンで5%以上とある。横紋筋融解はいずれの薬剤でも頻度不明とある。アトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチンの服用患者252,460人を検討した研究では、横紋筋融解の頻度は、0.44/10,000人年だという<sup>11)</sup>。この三剤の中でプラバスタチンのみ横紋筋融解を一人も起こさなかった。これら水溶性スタチンは筋障害を起こしにくいと言われている。

ところで先程示した通り、心血管イベントを防ぐためのNNTは44-94である。これを得るために3.3~4.9年かかっている。この間、横紋筋融解は0.44/10000人年×3.3-4.9年=1.5-2.3人/10000人生じる。つまり4371~6887人にスタチンを投与すると一人が横紋筋融解を発症する。これをNNTで割ると、1人の横紋筋融解と引き換えに100~200人の心血管イベントを予防できると

言うことができる。

### (3) その他の重大な副作用

血小板減少, 末梢神経障害の報告がある。いずれも頻度不明である。末梢神経障害について検討した症例対照研究では, 発症のオッズ比 3.7であった<sup>12)</sup>。

### (4) 薬物相互作用

いずれの薬剤においても, フィブラート系薬剤との併用が原則禁忌とされているが, 高脂血症の診療において実際的な指針ではない。横紋筋融解を起こしやすくなるので, 併用の必要があればその旨説明しCK値をフォローしつつ投与する。腎機能障害があれば, 横紋筋融解の頻度は看過できないほど増えるので, 併用は避けたほうがよい。

その他シクロスポリン, アゾール系抗真菌薬, エリスロマイシン・クラリスロマイシンは併用でCK上昇・横紋筋融解の報告がある。また, ワルファリンと併用するとワルファリンの抗凝血作用が増強する。

### (5) 発癌性について

過去の(スタチンを使用しない)疫学的研究で低コレステロール血症と癌死の関連が指摘されている。スタチンに発癌性があるかどうかを検討するためには大きな前向き研究によらなければならない。副作用に関する研究は, 統計に関する第二種の過誤をおかさなために(検出力を大きくするために)nが極めて大きい必要がある。112,000人のスタチン使用患者を4~6年追跡した前向き研究では, 癌とスタチン使用の関連は指摘されな

かった<sup>10)</sup>。

## 7 説明と承諾の実際

以上の事実を踏まえ, 臨床医は高脂血症患者に対して次のように説明を行うことが望ましい。すなわち, 患者が①どのような高脂血症に罹患しているか, ②放っておくと如何なる弊害(合併症)を生じ得るか, ③どのような介入方法があり, ④その結果としてどんな効果を期待することができるか, また弊害(副作用)をもたらす可能性があるか, ということである。治療, 特に薬物療法の開始に当たっては, 患者の十分な理解と承諾を得ることが, 倫理的にも, また長期的に良好なコンプライアンスを得る上でも重要と考えられる。

### 文 献

- 1) 日本動脈硬化学会: 動脈硬化性疾患診療ガイドライン 2002 年度版, 2002.
- 2) Shepherd, J. Cobbe, et al.: N. Engl. J. Med., 333: 1301, 1995.
- 3) Downs, J. R., et al.: JAMA, 279: 1615, 1998.
- 4) Sever, P. S., et al.: Lancet, 361: 1149, 2003.
- 5) Colhoun, H. M., et al.: Lancet, 364: 685, 2004.
- 6) Ezekowitz, M. D., et al.: N. Engl. J. Med., 327: 1406, 1992.
- 7) Antiplatelet Trialists' Collaboration.: BMJ, 308: 81, 1994.
- 8) The Kyushu lipid intervention study group: J. Atheroscler. Thromb., 7: 110, 2000.
- 9) Ito, H., et al.: J. Atheroscler. Thromb., 8: 33, 2001.
- 10) Pfeffer, M. A., et al.: Circulation, 105: 2341, 2002.
- 11) Graham, D. J., et al.: JAMA, 292: 2585, 2004.
- 12) Gaist, D., et al.: Neurology, 58: 1333, 2002.