

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18年度
総括研究報告書

平成19(2007)年4月

主任研究者 服部良之

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 18 年度
総括研究報告書

平成 19(2007)年 4 月

主任研究者 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 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、フィブラ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。285名の登録を行った。経過観察中、心血管病の発症は認められなかった。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施行した。

135名の患者で **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 70名、Actos 投与群 65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 8 $\mu\text{g/ml}$ 、Actos 投与群では約 17 $\mu\text{g/ml}$ 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。

また、一部の患者で IMT の経過を観察し得た。そのうち、一年のインターバルで測定した 38 名で IMT の 1 年の変化として見ると、抗高脂血症薬によって有意な違いはなかったが、Actos 投与（8 名）群では、IMT の減少傾向が観察され、1 名では著明な減少が認められた。

（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。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。スタチンはプラークの性状の変化をもたらすことも期待され、フィブラートには血管での抗炎症効果が報告されているが、臨床的にこれらの効果が糖尿病患者のイベント発症抑制にどの程度有効なのかを評価するにはさらなる経過観察、分析が必要であると思われた。

D. 健康危険情報

特記すべきことなし。

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 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

285名の登録を行った。観察期間中心血管病の発症は認められなかった。動脈硬化所見（PWV、頸動脈IMT）の測定、**adiponectin**等の血液データの測定を行った。

D. 考察

観察期間中心血管病の発症は認められず、この意味で抗高脂血症薬の相違を明らかにすることはできなかった。

F. 結論

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が当方の結果のみで抗高脂血症薬の影響を検討するには、さらに経過観察、分析を継続していく必要が有ると思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Hattori Y, et al. Hypertension. 47:1183-1188, 2006, 2) Hattori Y, et al. Diabetes Care. 29:139-141, 2006., 3) Hattori Y, et al. Hypertension. 47:265-270, 2006, 4) Hattori Y and Nakanishi N. Pteridines 17: 65-68, 2006, 5) Hattori Y, et al. Diabetes Care 29: 2328-2329, 2006, 6) Hashikabe Y, et al. J Cardiovasc Pharmacol. 47:609-613, 2006.

2. 学会発表

1) PKU&BH4 2006: Sendai, Japan. Vasculoprotective effects of BH4
2) Semmelweis Symposium 2006: Budapest, Hungary. Regulation of iNOS expression and activity in smooth muscle cells

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
Hattori Y, Suzuki K, Hattori S, Kasai K.	Metformin Inhibits Cytokine-Induced NF- κ B Activation via AMPK Activation in Vascular Endothelial Cells.	Hypertension	47	1183-1188	2006
Hattori Y, Hattori S, Kasai K.	Globular Adiponectin Activates Nuclear Factor- κ B in Vascular Endothelial Cells, Which in Turn Induces Expression of Proinflammatory and Adhesion Molecule Genes.	Diabetes Care	29	139-141	2006
Hattori Y, Akimoto K, Nishikimi T, Matsuoka H, Kasai K.	Activation of AMP-Activated Protein Kinase Enhances Angiotensin II-Induced Proliferation in Cardiac Fibroblasts.	Hypertension	47	265-270	2006
Hattori Y, Nakanishi N.	Statin increases GTP cyclohydrolase I mRNA and 5,6,7,8-tetrahydrobiopterin in vascular endothelial cells.	Pteridines	68	65-68	2006
Hattori Y, Satoh H, Namatame T, Hattori S, Kasai K.	A Patient With Extreme Insulin Resistance Syndrome Treated With Pioglitazone.	Diabetes Care	29	238-2329	2006
Hashikabe Y, Suzuki K, Jojima T, Uchida K, Hattori Y.	Aldosterone impairs vascular endothelial cell function.	J Cardiovasc Pharmacol.	47	609-613	2006