

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

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

(若手医師・協力者活用に要する研究)

平成18年度 総括研究報告書

主任研究者 渡邊 裕司

(浜松医科大学医学部教授)

平成19 (2007) 年 4月

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

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

(若手医師・協力者活用に要する研究)

平成18年度 総括研究報告書

主任研究者 渡邊 裕司

平成19(2007)年 4月

目次

I. 総括研究報告者	
HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) に関する臨床薬理学的検討： スタチン治療応答性の個体間変動要因の解析と スタチンが薬物代謝酵素 CYP3A4 活性に及ぼす影響に関する研究 渡邊 裕司	----- 1
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 1 2
III. 研究成果の刊行物・別刷	----- 1 3

# I. 総括研究報告

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

HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）に関する臨床薬理的検討：  
スタチン治療応答性の個体間変動要因の解析と  
スタチンが薬物代謝酵素 CYP3A4 活性に及ぼす影響に関する研究  
（若手医師・協力者活用に関する研究）

主任研究者：渡邊 裕司 浜松医科大学医学部臨床薬理学教授  
研究協力者：石代真貴子 浜松医科大学医学部臨床薬理学  
乾 直輝 浜松医科大学医学部臨床薬理学  
浅井 正嘉 浜松医科大学医学部臨床薬理学  
影山美智代 浜松医科大学医学部臨床薬理学  
竹内 和彦 浜松医科大学医学部臨床薬理学

研究要旨

HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）の脂質低下作用には個体間差が大きい事が知られている。薬物応答性を規定する要因として、薬物代謝酵素、薬物トランスポーターおよび薬物受容体の遺伝子多型といった内的要因とともに併用薬や服薬コンプライアンス等の外的要因が関与している。しかし、スタチン治療に対する個体間の応答性相違に関連した因子の解析検討は十分でなく、治療抵抗性患者を対象とした研究報告はほとんどない。本研究では臨床薬理的にスタチンの作用を検討するため、スタチン治療応答性の個体間変動要因の解析（研究 1）とスタチンが薬物代謝酵素 CYP3A4 活性に及ぼす影響の検討（研究 2）を行った。

その結果、スタチンの治療抵抗性要因として、ステロイド併用が示唆された。また、ステロイド併用という治療抵抗性要因はスタチンの種類により関与が異なることも明らかとなった。一方、スタチンの CYP3A 活性変化への影響は小さく、臨床の場で CYP3A 基質薬物とスタチンを併用してもスタチンが原因薬物となり薬物間相互作用を生じる危険性は少ないことが示唆された。

今後、スタチン治療抵抗性患者でのスタチン血中濃度測定、スタチン代謝に関与する薬物トランスポーターや薬物受容体などの遺伝子多型の解析を進めていくことにより、治療応答性の個体間変動要因がさらに明らかとなり、スタチン治療の個別化が可能となる事が期待される。

A. 採択された研究事業での研究概要

スタチンによる脂質低下作用には個体間差が大きい事が知られている。平成 16 年度研究で報告した浜松医科大学附属病院における患者調査では、プラバスタチン投与により総コレステロール値（TC）は平均 17.8 %

低下し、アトルバスタチン投与により 28.0 % 低下することが認められた。一方、スタチンを投与されても TC が不変あるいは上昇するような治療抵抗性を示す症例がプラバスタチン投与群で 14 %、アトルバスタチン投与群で 8 % 存在することが明らかとなった。し

かし、スタチン治療に対する個体間の応答性相違に関連した因子の解析検討は未だ十分ではない。

本研究は、井口昭久教授が研究代表者となる「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」と同時進行した研究である。井口班研究では、高脂血症治療薬を内服する糖尿病患者、非糖尿病患者計 295 名を登録し、研究期間中の臨床検査値変動や心血管系イベント発生などの経過を観察した。本研究では、今後臨床研究を推進していくための基盤となる若手医師や研究協力者を育成し、臨床研究体制を整備することを目的に、井口班研究と同時に、臨床薬理学的視点から、スタチン治療に対する個体間の応答性相違に関連した因子を解析する 2 種類の臨床研究を実践し、人材育成、臨床研究体制整備のフィールドとした。

#### B. 採択された研究事業での研究実績

##### [研究 1]

1) 平成 16 年度研究で報告した浜松医科大学附属病院における患者調査では、プラバスタチン投与により TC は平均 17.8% 低下し、アトルバスタチン投与では 28.0% 低下していた。これらの値は欧米および日本で行

われた大規模臨床試験での TC 低下率と同程度であった。この結果に基づき、本研究では、プラバスタチンと強力な脂質低下作用を有するアトルバスタチンを調査対象薬物として選択し、浜松医科大学附属病院において 2004 年 12 月から 2005 年 12 月の期間に新規にプラバスタチン (メバロチン) およびアトルバスタチン (リピートル) を投与された全患者、プラバスタチン群 102 例およびアトルバスタチン群 84 例を対象とした。TC 変化率の 1/2 mean をカットオフ値とし、プラバスタチンで TC 変化率が -9% 以下、アトルバスタチンで -14% 以下を poor-responder、それ以外を responder と定義し、スタチン服用患者を responder、poor-responder の 2 群に分けて比較検討した。

それぞれの症例数、男女比、年齢、体重、body mass index (BMI)、調査時点のスタチン一日投与量、スタチンの服用期間、スタチン服用前の TC 値を示す (図 1)。responder、poor-responder 群ともに女性の割合が男性より多く、特に poor-responder 群では有意に女性の割合が高かった。年齢、体重、BMI、スタチンの投与量およびスタチンの服用期間は両群で差はなかった。調査時点におけるスタチン服用前の TC 値は responder 群で高い傾向を示したが、有意差は認めなかった。

図 1 responder 群と poor-responder 群における患者背景

	responder	poor-responder
Number	144	42
Male / Female	66 / 78	10 / 32*
Age (years)	62.2±12.0	62.4±10.8
Weight (kg)	57.3±10.8	54.5±9.80
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.0±3.4	22.5±3.0
Dose of statins (mg/day)	8.2±2.6	8.9±3.6
Duration receiving statin	31.4±17.2	32.7±14.7
TC level (before treatment)	262.9±36.3	250.1±40.9

Data are indicated as number or mean±S.D. \*p<0.05

図 2 responder 群と poor-responder 群におけるスタチン投与前後の臨床検査値の変動

	Number	Before	After
AST			
responder	113	27.0±19.4	23.1±8.0
poor-responder	36	32.0±51.4	24.2±13.9
ALT			
responder	113	26.4±21.5	22.3±10.9
poor-responder	35	30.1±28.6	26.7±20.4
CK			
responder	105	136.3±182.4	110.0±80.8
poor-responder	29	99.3±75.0	85.3±38.8
BUN			
responder	112	16.1±5.0	16.2±5.1
poor-responder	34	16.3±6.0	16.5±5.0
Crt			
responder	109	0.8±0.3	0.9±0.4
poor-responder	38	0.8±0.3	0.8±0.3
BS			
responder	68	134.3±63.3	124.9±51.4
poor-responder	21	133.4±79.6	122.3±63.1
HbA <sub>1c</sub>			
responder	48	6.5±1.5	6.6±1.4
poor-responder	11	6.2±1.5	6.5±1.6

Data are indicated as number or mean±S.D.

2) responder 群と poor-responder 群における臨床検査値の比較

スタチン服用前および調査時点における AST、ALT、CK、BUN、Crt、BS、HbA<sub>1c</sub> を示す (図 2)。両群ともに肝機能、CK、腎機能の悪化を認めず、スタチン服用により臨床検査値から推察される有害事象の発症は認められなかった。また、糖尿病に関連する BS、HbA<sub>1c</sub> も responder 群と poor-responder 群との間で差はなかった。

3) スタチン服用患者の合併症およびステロイド併用の状況

スタチン服用患者のステロイド併用の状況および合併症を示す (図 3)。poor-responder

の 33% がステロイドを併用しており、poor-responder 群におけるステロイド併用患者の割合が responder 群に比べて高かった。脂質コントロールに関連する糖尿病、甲状腺機能障害や肝疾患を含む合併症に両群で差は認められなかった。responder および poor-responder 群のステロイドの最大投与量は responder 群で 19.1±15.7mg/day、poor-responder 群で 24.3±15.6mg/day であった。調査時点での投与量は responder 群で 9.7±6.1mg/day、poor-responder 群で 12.5±9.2mg/day であり、responder 群と poor-responder 群の間で投与量に有意な差はなかった。

図3 スタチン服用患者のステロイド併用の状況および合併症

	responder	poor-responder
Number with steroid	23 (16%)	14 (33%)*
IP	4	3
renal disease	4	2
SLE, RA	4	2
sarcoidosis	0	2
Type 2 Diabetes mellitus	30 (21%)	8 (19%)
Thyroid deficiency	9 (6%)	7 (17%)
Coronary artery disease	27 (19%)	3 (7%)

Data are indicated as number. \*p<0.05

IP;interstitial pneumonia;間質性肺炎

SLE;systemic lupus erythematosus;全身性エリテマトーデス

RA;rheumatoid arthritis;関節リウマチ

3) ステロイド併用がスタチンによる脂質低下作用に及ぼす影響

プラバスタチン投与群のステロイド非併用例における TC 変化率は-17%、併用例では-22.6%であり、ステロイド併用の有無で TC 変化率に有意差はなかった。一方、アト

ルバスタチン投与群ではステロイド非併用例の TC 変化率は-28%であったのに対し、併用例の TC 変化率は-3%であり、ステロイド併用群で脂質低下作用は有意に減弱していた (図4)。

図4 ステロイド併用がスタチンによる脂質低下作用に及ぼす影響

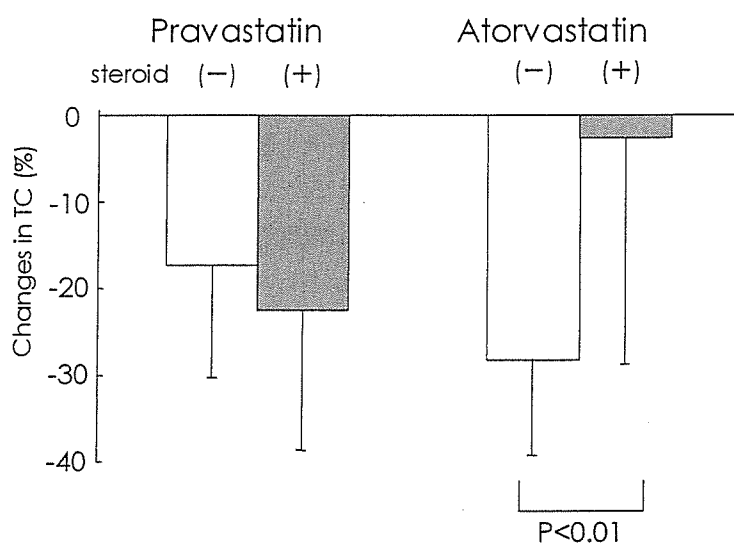


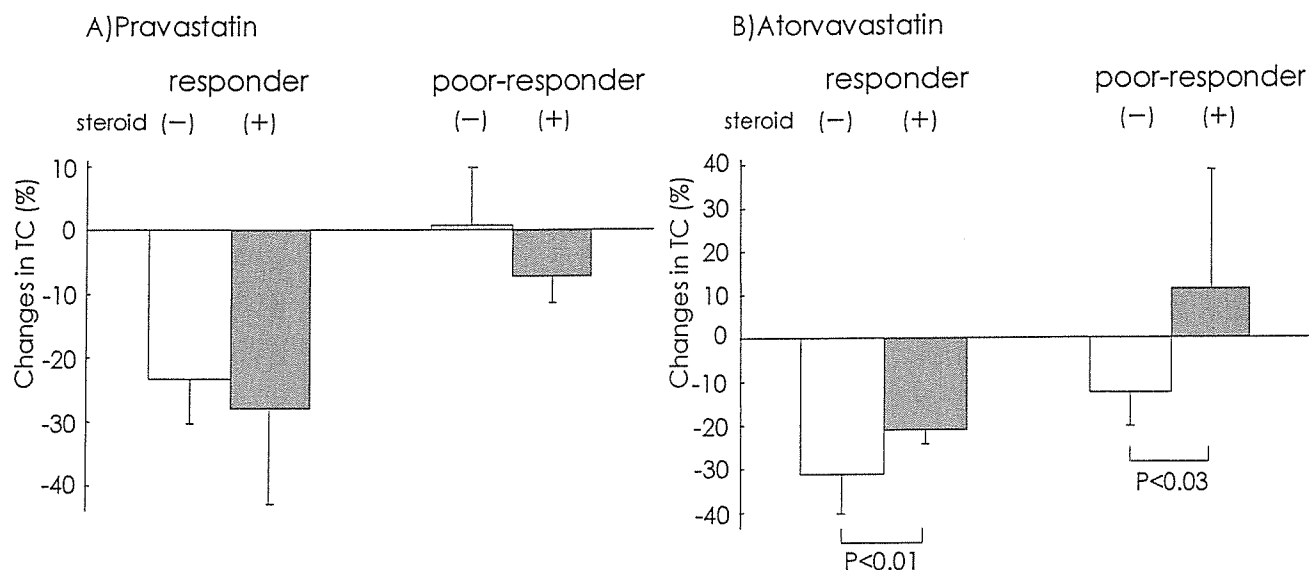
図5に示すように、プラバスタチン投与の responder 群では、ステロイド非併用例の TC 変化率は-23%、併用例では-28%を示

した。 poor-responder 群の非併用例では+1%、併用例では-7%を示し、プラバスタチン投与群ではステロイド併用により脂質

低下効果に一定の傾向は見られなかった。一方、アトルバスタチン投与の responder 群では、ステロイド非併用例は-31%、併用例では-21%の TC 変化率を示した。ステロイド併用の有無に関わらずとも TC 低下が認められたが、ステロイド併用例

で効果は有意に減弱した。poor-responder 群において、非併用例では 12%の TC 低下が認められたのに対し、ステロイド併用例では+12%の上昇を示し、非併用例と比較し脂質低下効果が有意に減弱していた。

図 5 responder 群と poor-responder 群におけるステロイド併用の影響



[研究 2]

4) 研究 2 では浜松医科大学医の倫理委員会の承認の下、健康人 6 名 (男性 5 名、女性 1 名) を対象とし、オープンラベルランダム化 3 期間クロスオーバー試験を実施した。被験者は 2 週間以上の休薬期間をばさんでシンバスタチン (10mg/day) またはアトルバスタチン (10mg/day) またはピタバスタチン (2 mg/day) を連続 14 日間服用し

た。服用後 14 日目にミダゾラムを経口投与 (15 $\mu$ g/kg) した。ミダゾラム投与前および投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10 時間で採血を行い、同時にミダゾラムおよびその代謝物の尿中排泄量を測定する目的でミダゾラム投与後 10 時間まで蓄尿を行った。血清脂質値および臨床検査値はミダゾラム投与前に採血したサンプルで評価した。

図 6 スタチン服用による血清脂質値の変動

	before	Simvastatin	Atorvastatin	Pitavastatin
TC (mg/dl)	211.8 $\pm$ 7.3	159 $\pm$ 15.9**	152.5 $\pm$ 20.7**	157.3 $\pm$ 16.7**
LDL-C (mg/dl)	142.2 $\pm$ 12.8	88.3 $\pm$ 19.0**	80.3 $\pm$ 22.8**	81.3 $\pm$ 18.5**
HDL-C (mg/dl)	59.5 $\pm$ 10.7	54.8 $\pm$ 7.7	56.5 $\pm$ 6.4	55.7 $\pm$ 13.2
TG (mg/dl)	85.3 $\pm$ 18.1	99.7 $\pm$ 62.4	83.5 $\pm$ 57.4	95.3 $\pm$ 53.7

Mean $\pm$ S.D.(n=6) \*\*,significant difference (p<0.001) between before and statin phase

TC: total-cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein- cholesterol, HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol, TG: triglyceride



5) スタチン服用による血清脂質値の変動  
 スタチン服用前およびスタチン投与後における血清脂質値を図6に示した。スタチンを内服することにより、TC、LDL-C値はスタチン投与後に有意に低下したが、HDL-C および中性脂肪に有意な変動は認められなかった。3 薬物間において有意な差は認められなかった。

6) スタチン服用による臨床検査値の変動  
 スタチン服用前およびスタチン投与後における臨床検査値を図7に示した。いずれの臨床検査値においてもそれぞれ14日間服用したことによる有意な変動は認められなかった。

7) シンバスタチンがミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響

シンバスタチン服用前後におけるミダゾラム経口投与後のミダゾラムおよびその代

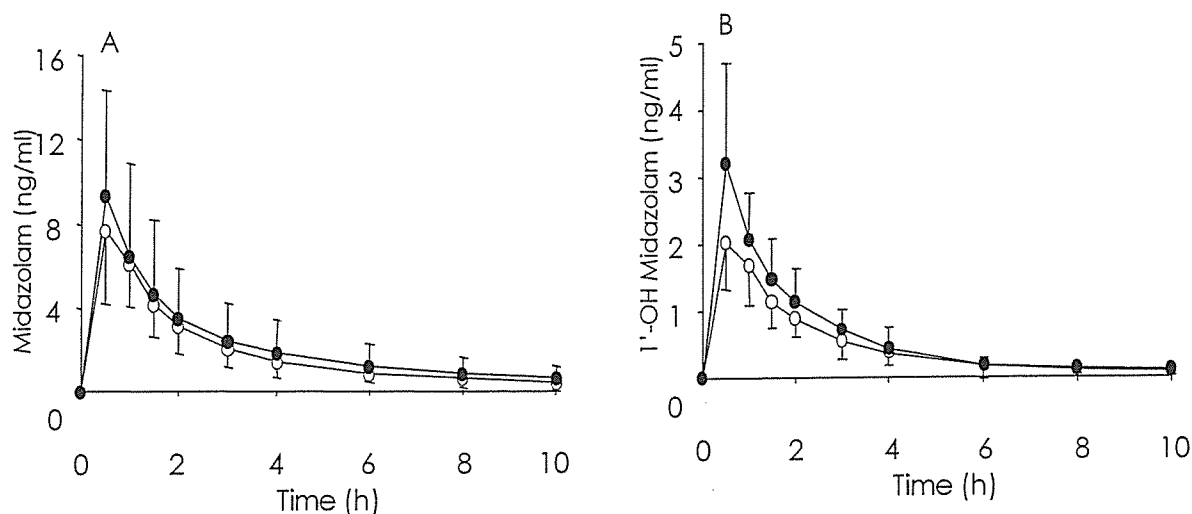
謝物の血漿中濃度推移を図8に示した。ミダゾラム血漿中濃度は投与後10時間まで測定可能であった。ミダゾラムおよび1'-OH ミダゾラムはミダゾラム投与後0.5時間において最大値となった。ミダゾラムの薬物動態学的パラメーターは、シンバスタチン服用前後でそれぞれ、 $C_{max}$  が  $7.78 \pm 3.53$ (ng/ml)、 $9.32 \pm 5.08$ (ng/ml)、 $AUC_{0-10}$  が  $18.5 \pm 8.43$ (hr×ng/ml)、 $22.4 \pm 16.8$ (hr×ng/ml)、 $t_{1/2}$  が  $3.47 \pm 1.97$ (hr)、 $3.84 \pm 2.18$ (hr)であった。1'-OH ミダゾラムの薬物動態学的パラメーターは、シンバスタチン服用前後でそれぞれ、 $C_{max}$  が  $2.07 \pm 0.77$ (ng/ml)、 $3.20 \pm 1.53$ (ng/ml)、 $AUC_{0-10}$  が  $5.05 \pm 2.15$ (hr×ng/ml)、 $6.33 \pm 2.77$ (hr×ng/ml)であり、すべてのパラメーターにおいてシンバスタチン服用前後で有意な差は認められなかった。

図7 スタチン服用による臨床検査値の変動

	before	Simvastatin	Atorvastatin	Pitavastatin
WBC ( $\mu$ l)	6250±1195	5850±1332	5877±1235	5767±1541
RBC ( $\times 10^4$ / $\mu$ l)	477.3±23.0	468.5±30.0	467.8±23.1	461±29.4
Hb (g/dl)	15.0±0.77	14.4±0.60	14.5±0.52	14.2±0.66
Ht (%)	44.9±2.5	44.1±1.8	43.2±1.5	42.5±2.2
PLT ( $\times 10^4$ / $\mu$ l)	20.4±7.2	24.3±9.3	22.0±7.6	20.9±6.4
TPr (g/dl)	7.3±0.33	7.4±0.46	7.2±0.47	7.3±0.28
Alb (g/dl)	4.5±0.3	4.6±0.3	4.4±0.2	4.5±0.2
AST (U/l)	31.8±15.9	33.3±26.6	36.8±25.7	34.5±26.5
ALT (U/l)	44.2±43.9	45±58.4	46.5±58.1	47.7±58.5
LDH (U/l)	212±56	212±80	256±94	229±66
$\gamma$ -GTP (U/l)	45.8±21.9	35.3±16.1	37.7±16.8	39±17.9
T-Bil (mg/dl)	0.65±0.29	0.55±0.19	0.63±0.25	0.62±0.3
Crt (mg/dl)	0.76±0.16	0.73±0.14	0.70±0.14	0.71±0.13
BUN (mg/dl)	13.1±3.0	13.2±2.6	13.5±4.6	13.8±3.4
CK (U/l)	127.7±48.6	139.7±41.7	141.8±45.9	141.3±55.3
BS (mg/dl)	89.2±11.1	90.5±8.5	90±7.6	95.8±15.3

Mean±S.D.(n=6); WBC: white blood cell, RBC: red blood cell, Hb: hemoglobin, Ht: hematocrit, PLT: pletelet, TPr: total protein, Alb: albumin, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, LDH: lactase dehydrogenase,  $\gamma$ -GTP:  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase, T-Bil: total bile acid, Crt: creatinine, BUN: blood urea nitrogen, CK: creatin kinase, BS: blood sugar

図 8 シンバスタチン服用前後におけるミダゾラム血漿中濃度推移と 1'-OH ミダゾラム血漿中濃度推移；服用前 (○)：服用後 (●)

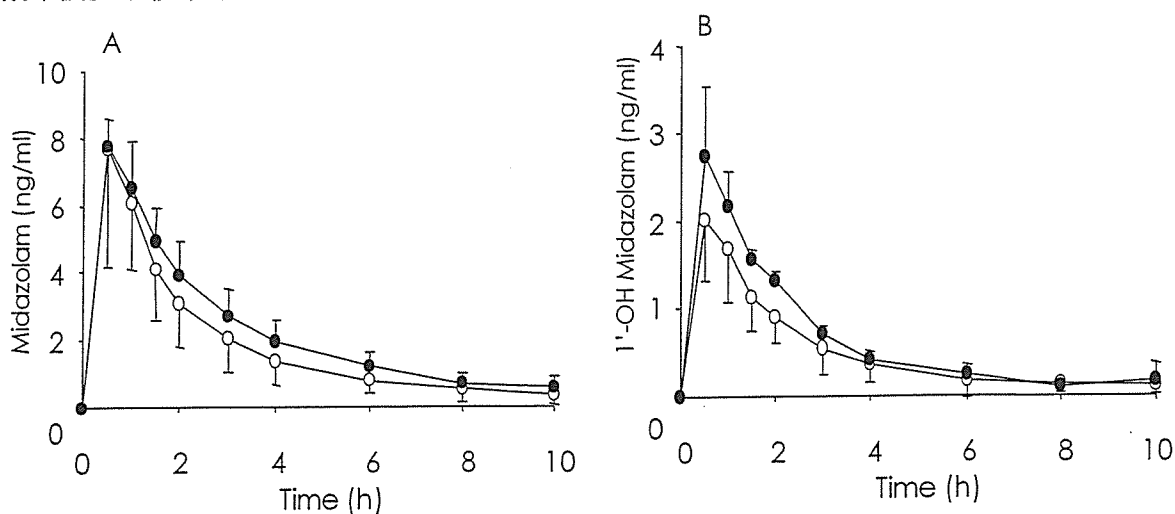


8) アトルバスタチンがミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響

アトルバスタチン服用前後におけるミダゾラム経口投与後のミダゾラムおよびその代謝物の血漿中濃度推移を図9に示した。ミダゾラムおよび 1'-OH ミダゾラム血漿中濃度はミダゾラム投与後 0.5 時間において最大値となった。ミダゾラムの薬物動態学的パラメーターは、アトルバスタチン服用前後でそれぞれ、 $C_{max}$  が  $7.78 \pm 3.53$ (ng/ml)、

$7.78 \pm 0.85$ (ng/ml)、 $AUC_{0-10}$  が  $18.5 \pm 8.43$  (hr $\times$ ng/ml)、 $22.7 \pm 5.34$ (hr $\times$ ng/ml)、 $t_{1/2}$  が  $3.47 \pm 1.97$ (hr)、 $3.75 \pm 0.79$ (hr)であった。1'-OH ミダゾラムの薬物動態学的パラメーターは、アトルバスタチン服用前後でそれぞれ、 $C_{max}$  が  $2.07 \pm 0.77$ (ng/ml)、 $2.75 \pm 0.81$ (ng/ml)、 $AUC_{0-10}$  が  $5.05 \pm 2.15$ (hr $\times$ ng/ml)、 $6.53 \pm 0.83$  (hr $\times$ ng/ml)であった。すべてのパラメーターにおいてアトルバスタチン服用前後で有意な差を認めなかった。

図 9 アトルバスタチン服用前後におけるミダゾラム血漿中濃度推移と 1'-OH ミダゾラム血漿中濃度推移；服用前 (○)：服用後 (●)

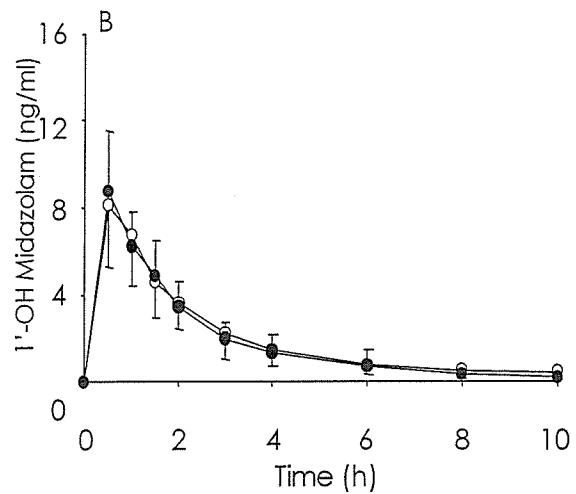
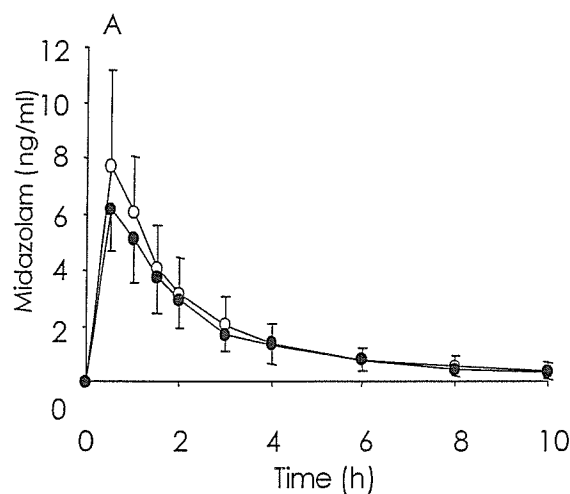


9) ピタバスタチンがミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響

ピタバスタチン服用前後におけるミダゾラム経口投与後のミダゾラムおよびその代謝物の血漿中濃度推移を図 10 に示した。ミダゾラムはミダゾラム投与後 0.58±0.20 時間において最大値となった。ミダゾラムの薬物動態学的パラメーターは、ピタバスタチン服用前後でそれぞれ、 $C_{max}$  が 7.78±3.53(ng/ml)、6.98±2.19(ng/ml)、 $AUC_{0-10}$

が 18.5±8.43(hr×ng/ml)、16.7±5.91(hr×ng/ml)、 $t_{1/2}$  が 3.47±1.97(hr)、4.12±1.52(hr)であった。1'-OH ミダゾラムの薬物動態学的パラメーターは、ピタバスタチン服用前後でそれぞれ、 $C_{max}$  が 2.07±0.77(ng/ml)、2.37±0.94(ng/ml)、 $AUC_{0-10}$  が 5.05±2.15(hr×ng/ml)、4.91±1.81(hr×ng/ml)であった。すべてのパラメーターにおいてピタバスタチン服用前後で有意な差は認められなかった。

図 10 ピタバスタチン服用前後におけるミダゾラム血漿中濃度推移と 1'-OH ミダゾラム血漿中濃度推移；服用前 (○)：服用後 (●)



3 薬物間でそれぞれのパラメーターを統計解析したところ、すべてのパラメーターにおいて有意な差は認められなかった。

10) ミダゾラム尿中代謝物比におけるスタチンの影響

ミダゾラム投与後 10 時間までのミダゾラム、1'-OH ミダゾラムおよび 4-OH ミダゾラムの尿中排泄量を測定し、代謝比 (1'-OH ミダゾラム排泄量/ミダゾラム排

泄量、4-OH ミダゾラム排泄量/ミダゾラム排泄量)を図 11 に示した。3 薬物において、ミダゾラム経口投与後の 1'-OH ミダゾラムおよび 4-OH ミダゾラムに対する尿中代謝物比はいずれもスタチン投与による影響は認められなかった。また、1'-OH ミダゾラムおよび 4-OH ミダゾラムに対する尿中代謝物比はいずれも 3 薬物間の有意差は認められなかった。

図 11 ミダゾラム尿中代謝物比におけるスタチンの影響

	before	Simvastatin	Atorvastatin	Pitavastatin
1'-OH MDZ/MDZ	535.8±254.8	614.7±151.7	480.4±155.4	566.3±391.3
4-OH MDZ/MDZ	5.04±2.69	4.70±1.38	4.54±3.02	4.96±2.97

Mean±S.D. (Atorvastatin n=4, Others n=6)

(倫理面への配慮)

本研究は浜松医科大学附属病院「医の倫理委員会」の承認の下で実施した。対象患者のデータの管理は個人情報 の 分 担 管 理 施 設 である浜松医科大学附属病院・臨床研究管理センターの監督のもと、プライバシー保護に留意して行った。得られた患者の氏名、データから個人が特定されないように匿名化した後に保管した。

### C. 考察

本研究では、スタチン治療に対する個体間の応答性相違に注目し、スタチン治療抵抗性と関連する要因を検討した。スタチンによる TC 低下率が平均の 50% 以下の症例を poor-responder とし、それ以外を responder と定義したところ、186 症例中 responder は 144 例、poor-responder は 42 例 (22.6%) であり、スタチン治療効果には個人差があることが示された。

背景調査と治療応答性との検討から、ステロイドの併用がスタチン治療抵抗性要因となることが示唆された。興味深いことに、治療抵抗性はスタチン間で顕著な差が認められた。プラバスタチン投与群ではステロイド併用にてスタチンの応答性の低下が認められなかったのに対し、アトルバスタチン投与群では responder、poor-responder 群ともにスタチンの脂質低下作用が有意に減弱し、poor-responder 群でより著明であった。また、多変量解析にてアトルバスタチン投与群ではステロイド投与が治療抵抗性要因であることが統計学的に証明された。

平行して実施したインタビュー調査結果からスタチン毎のコンプライアンスに関しては、両スタチン服用者で違いがなく、むしろステロイド併用患者では、両スタチンとも服薬状況は非常に良好であった。ステロイド療法中は副作用出現を予防するためにスタチン以外にも他剤を併用している場合が多く、患者の病気に対する理解度や関心が高く、スタチンを含めた薬剤の服薬の意義を十分

理解している傾向があった。スタチン間でステロイド併用時の影響が異なる機序として、ステロイドが薬物代謝酵素を介してアトルバスタチンの薬物動態を変化させ脂質低下作用を減弱することが推測される。プラバスタチンは、水溶性のスタチンであり、CYP を介さずに代謝される。一方、アトルバスタチンは脂溶性で CYP3A4 を介して代謝される薬物である。臨床的にステロイド投与により CYP3A4 の活性が上昇し、CYP3A4 の基質である薬物の血中濃度が低下する薬物相互作用が報告されている。ステロイド併用により、CYP3A4 が誘導され、その基質となるアトルバスタチンの代謝が亢進し、アトルバスタチンの血中濃度が低下して、アトルバスタチンの脂質低下作用が減弱したのかもしれない。

ミダゾラムの薬物動態学的パラメーターは肝臓および消化管の CYP3A 活性の指標となることが示唆されている。本研究では、CYP3A 活性指標薬のミダゾラムを用い、スタチンによる CYP3A 活性へ及ぼす影響を検討したが、シンバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチンの 3 薬物いずれにおいても 14 日間連続投与によりミダゾラムの薬物動態パラメーターに有意な変動が認められなかった。さらに尿中の代謝物比においても 3 種類のスタチンで投与前後に有意差は認められなかった。一方、TC および LDL-C は顕著に低下し、その作用の強弱は大規模臨床試験で報告されている脂質低下効果とほぼ同様であった。以上の結果から、スタチンの CYP3A 活性変化への影響は小さく、臨床の場で今回用いたシンバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチンを CYP3A 基質薬物と併用してもスタチンが原因薬物となり薬物間相互作用を生じる危険性は少ないと思われる。

本研究では、スタチンの治療抵抗性要因として、ステロイド併用が示唆された。また、ステロイド併用という治療抵抗性要因はスタチンの種類により関与が異なることも明

らかとなった。今後、ステロイド投与量とスタチン治療効果の関係やアトルバスタチンとステロイド併用時の CYP3A4 活性の変動、またスタチン服用中に新規にステロイド投与を開始する患者を対象としてスタチンの効果を前向きに検討することが必要と思われる。poor-responder 群でのスタチン血中濃度測定、スタチン代謝に関与する薬物トランスポーターや薬物受容体などの遺伝子多型の解析を進めていくことにより、治療応答性の個体間変動要因がさらに明らかとなり、スタチン治療の個別化が可能となる事が期待される。

#### D. 健康危険情報

なし。

#### E. その他実施した臨床研究・治験の概要及び実績

1. 薬物代謝酵素 CYP2C9 の遺伝子多型がベンズプロマロンの薬物動態と尿酸排泄作用に及ぼす影響の検討（臨床研究）

役割：責任医師

実施症例数：15

論文・発表の有・無：なし

2. 肺高血圧症治療薬ボセンタンによる肝障害と関連遺伝子多型の検討（臨床研究）

役割：責任医師

実施症例数：18

論文・発表の有・無：なし

3. ミダゾラムの薬物動態をマーカーとした肝機能評価系の確立（臨床研究）

役割：責任医師

実施症例数：進行中

論文・発表の有・無：なし

4. 血管内皮機能およびチトクロム P4503A4 活性におよぼすザクロジュースの影響（臨床研究）

役割：責任医師

実施症例数：16

論文・発表の有・無：なし

5. 呼気中一酸化炭素を指標とした気管支

喘息に対する吸入ステロイド投与回数に関する検討（臨床研究）

役割：分担医師

実施症例数：進行中

論文・発表の有・無：なし

6. 内分泌機能変化が薬物動態と薬物作用に及ぼす影響の検討（臨床研究）

役割：分担医師

実施症例数：進行中

論文・発表の有・無：なし

7. 進行期非小細胞肺癌に対するカルボプラチンとパクリタキセル併用化学療法へのシルデナフィル追加投与の有用性の検討（臨床研究）

役割：分担医師

実施症例数：進行中

論文・発表の有・無：なし

8. 薬物代謝酵素 CYP2A6 遺伝子多型のテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤の薬物作用に及ぼす影響（臨床研究）

役割：分担医師

実施症例数：進行中

論文・発表の有・無：なし

9. 代謝酵素の遺伝的多型がナテグリニドの薬物動態と臨床効果に及ぼす影響（臨床研究）

役割：分担医師

実施症例数：進行中

論文・発表の有・無：なし

10. 肺動脈性肺高血圧患者におけるホスホジエステラーゼ・タイプ 5 (PDE5) 阻害剤タダラフィルの国際共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較第Ⅲ相試験（治験）

役割：責任医師

実施症例数：4

論文・発表の有・無：なし

11. 肺動脈性肺高血圧患者におけるホスホジエステラーゼ・タイプ 5 (PDE5) 阻害剤タダラフィルの長期安全性及び有効性を検討する国際共同二重盲検長期継続試験（治験）

役割：責任医師

実施症例数：4

論文・発表の有・無：なし

12. 肺動脈性肺高血圧患者を対象としたシ  
ルデナフィルの第Ⅲ相臨床試験（治験）

役割：責任医師

実施症例数：10

論文・発表の有・無：なし

## 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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamada H, Tateishi M, Harada K, Ohashi T, Shimizu T, Atsumi T, Komagata Y, Iijima H, Komiya K, Watanabe H, Hara Y, Ohashi K	A Randomized Clinical Study of Tea Catechin Inhalation Effects on Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in Disabled Elderly Patients	J Am Med Dir Assoc	7	79-83	2006
渡邊裕司	スタチン治療における 海外と国内のエビデ ンスの比較	循環器専門医	14(2)	283-289	2006
渡邊裕司	HMG - CoA 還元酵素 阻害薬の pleiotropic effects	循環器科	60(2)	157-164	2006



### Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

# A Randomized Clinical Study of Tea Catechin Inhalation Effects on Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Disabled Elderly Patients

Hiroshi Yamada, MD, Masato Tateishi, MD, Kazuhiro Harada, MD, Toshihiko Ohashi, MD, Takako Shimizu, MD, Tetsushi Atsumi, MD, Yasuko Komagata, PhD, Hajime Iijima, PhD, Kanki Komiyama, PhD, Hiroshi Watanabe, MD, Yukihiro Hara, PhD, and Kyoichi Ohashi, MD

**Objectives:** To evaluate the effects of tea catechin inhalation on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in disabled elderly patients.

**Design:** Seven days, randomized, prospective study.

**Setting:** Three hospitals in Japan.

**Participants:** Seventy-two patients aged  $78 \pm 11$  years (mean age  $\pm$  standard deviation) with cerebrovascular diseases, classified as disabled according to the activity of daily living and were either bedridden or required assistance for standing, and showing presence of MRSA in sputum.

**Interventions:** Inhalation of 2 mL tea catechin extract solution along with saline (3.7 mg/mL catechins, 43% of catechins are composed of epigallocatechin gallate), or saline alone, 3 times daily using a handheld nebulizer for 7 days.

**Measurements:** The endpoint of efficacy was the reduction rates of MRSA in sputum. The safety measure was the adverse events observed during the 7 days of inhalation.

**Results:** The reduction rates calculated as the summation of decrease and disappearance of MRSA in sputum at 7 days were 47% (17 of 36 patients) in the catechin group and 15% (5 of 33 patients) in the control group; the difference in the reduction rates between the 2 groups was statistically significant ( $P = .014$ ). The disappearance rate of MRSA in sputum was higher in the catechin group (31%; 11 patients) when compared with the control group (12%; 4 patients), however the difference in the disappearance rate between the 2 groups was not statistically significant ( $P = .091$ ). No adverse events, such as respiratory tract obstruction, allergic bronchial spasm, or skin eruption, including laboratory changes, were observed during the study.

**Conclusion:** The catechin inhalation appeared to reduce the MRSA count in sputum. However, the application of tea catechin inhalation as a supplementary treatment for controlling MRSA infection remains controversial. (*J Am Med Dir Assoc* 2006; 7: 79–83)

**Keywords:** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA); catechin; elderly; disabled

Division of Drug Evaluation and Informatics, University of Shizuoka, Shizuoka, Japan (H.Y.); Department of Hospital Pharmacy, National Hospital Organization, Fukuoka Higashi Medical Center, Koga, Japan (M.T.); Department of Internal Medicine, Kasaoka Daiichi Hospital, Kasaoka, Japan (K.H.); Department of Neurology, Seirei Hamamatsu General Hospital, Hamamatsu, Japan (T.O., T.S., T.A.); Research Center for Clinical Pharmacology, The Kitasato Institute, Tokyo, Japan (Y.K., H.I., K.K.); Mitsui Norin Co. Ltd., Tokyo, Japan (Y.H.); Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan (H.W., K.O.).

Address correspondence to Hiroshi Yamada, MD, PhD, FACP, Division of Drug Evaluation and Informatics, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, 52-1 Yada, Suruga-ku, Shizuoka, 422-8526 Japan. E-mail: hyamada@u-shizuoka-ken.ac.jp

Copyright ©2006 American Medical Directors Association

DOI: 10.1016/j.jamda.2005.06.002

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is a multi-drug-resistant pathogen and is often responsible for serious nosocomial infections associated with significant mortality and morbidity. MRSA often causes life-threatening infections, such as pneumonia or sepsis, in some susceptible patients using immunosuppressant drugs or in the disabled elderly.<sup>1,2</sup> Patients who are colonized or infected with MRSA can cause serious social implications such as hospital-acquired infections or prolonged hospitalization. Moreover, patients with MRSA, particularly elderly patients, are usually isolated, depressed, and suffer from anxiety, which in turn decreases their quality of life.<sup>3</sup> Therefore, control of MRSA is essential for social benefits as well as for the improvement in the health and quality of life of the elderly patients.

Catechins are the major components of tea flavonoids and

are reported to possess antioxidative, anticancer, hypolipidemic, hypoglycemic, hypotensive, antiviral, and antibacterial effects.<sup>4-6</sup> Recent in vitro experimental studies have revealed that tea catechin extracts induce bactericidal effects as well as demonstrate synergistic effects with antibiotics against MRSA.<sup>7-15</sup> However, thus far, a limited number of studies have been conducted on the clinical effects of tea catechin against MRSA.<sup>16-18</sup> In our previous clinical pilot studies, catechin inhalation showed a temporary effect on the elimination of MRSA in sputum, and this effect was observed in a dose-dependent manner.<sup>17,18</sup> Based on these results, we designed a prospective randomized controlled study to evaluate the effects of tea catechin inhalation on MRSA in disabled elderly patients.

## METHODS

A total of 72 inpatients who attended the Department of Neurology at Seirei Hamamatsu General Hospital, Department of Internal Medicine at National Hospital Organization Fukuoka Higashi Medical Center, and Kasaoka Daiichi Hospital, and showed presence of MRSA in their sputum samples were studied between February 2002 and April 2004. The mean age of all patients was  $78 \pm 11$  years, and the patients were randomized prior to receiving inhalation treatment. All study patients had a history of cerebrovascular diseases and were classified as disabled according to the activity of daily living; these patients were either bedridden or required assistance for standing. Cerebrovascular diseases in the patients were diagnosed using magnetic resonance imaging or computerized tomography of the brain. The study was approved by the ethics committee at each study site and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all patients or their guardians before participation in the study.

The patients were recruited sequentially and were randomized in a single-blind manner. Randomized allocation was performed independently at the Hamamatsu University School of Medicine, and the requisite information was provided to investigative staff at each site. The study patients and guardians were not informed of the type of material in the nebulizer. To estimate the effectiveness of tea catechin inhalation on patients' clinical outcomes, sputum samples were tested at each site by a laboratory technician who had no prior information regarding which of the patients were allocated to the control group or to the catechin group. The patients included in the catechin group received inhalation of 2 mL tea catechin extract solution in saline, and the control group received inhalation of saline alone. The concentration of the catechin solution in saline was equivalent to 3.7 mg/mL catechins; these catechins were composed of 1.6 mg epigallocatechin gallate (EGCG). Using a handheld nebulizer, the catechin solution was inhaled 3 times daily for a period of 7 days. Catechins were in the form of polyphenon 60A (Mitsui Norin Co, Ltd, Tokyo, Japan), and total catechin content was 73.0%, including 31% (-)-EGCG, 21% (-)-epigallocatechin, 8.6% (-)-epicatechin, 8.6% (-)-epicatechin gallate, 2.9% (-)-gallocatechin gallate, and 0.8% (-)-catechin gallate.

*Staphylococcus aureus* isolated from the sputum was defined as

MRSA when it showed a minimum inhibitory concentration (MIC) of more than 4  $\mu\text{g/mL}$  for oxacillin in a disk diffusion method of the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). All the strains were identified by polymerase chain reaction (PCR) analysis of *mecA* gene expression.<sup>19</sup> If the patients faced difficulties in expectorating sputum themselves, they were assisted by registered nurses. The microbiology laboratory at each hospital evaluated the quality of sputum. The samples of sputum that showed resistance to oxacillin in the disk diffusion test were evaluated for MRSA colony formation units (CFU) using routine laboratory tests; the count of MRSA as CFU was graded based on a semiquantitative scale of 0, 1+, 2+, or 3+. The enrolled patients were confirmed to show an MRSA count of 2+ or 3+ on the CFU scale in their sputum samples at least twice a week prior to their allocation. If a patient was observed to have an MRSA infection, the antibiotic therapy was continued and was not changed during the study. Infected patients were defined as those who exhibited the clinical symptoms of infection, such as bronchopneumonia, along with the presence of MRSA in their sputum samples. On the other hand, colonized patients were defined as those who did not exhibit clinical symptoms of infection, but showed presence of MRSA in their sputum samples. Patients were excluded from participation in the study if they had a history of bronchial asthma; hypersensitivity to tea ingestion; or severe cardiac, renal, or hepatic dysfunction.

For the estimation of patients' clinical outcomes, the reduction rates calculated as the summation of decrease and disappearance of MRSA in sputum between the 2 groups were compared at the beginning and at the end of the inhalation. A decrease in MRSA count was defined as a 2-scale improvement from 3+ to 1+, and the disappearance of MRSA was defined as the change in the count to scale 0. MRSA in sputum was confirmed twice at the end of inhalation, and the higher score was selected for analysis. For the safety evaluations, laboratory data were measured before and after 1 week of inhalation, and the adverse events such as respiratory tract obstruction, allergic bronchial spasm, or skin eruption were also checked at each inhalation time during the study.

All statistical analyses were performed using SPSS for Windows, version 11.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL). Data of continuous variables are expressed as means  $\pm$  SD. The differences in the quantitative data between the groups were assessed by the Student *t* test. The chi-square test was used to compare categorical variables with variables divided in quartiles. Statistical differences in the reduction or disappearance of MRSA between the catechin group and the control group were evaluated by the multivariate logistic regression analysis. A *P* value less than .05 was considered to be statistically significant.

## RESULTS

Sixty-nine patients completed the study; 3 patients dropped out because of their refusal to provide consent since they were transferred to a nursing home (Figure 1). The clinical profiles of the subjects who participated in the study are summarized in Table 1. MRSA infection was diagnosed in 16 patients, whereas 53 patients were observed to be colonized with MRSA. During the study, the infected patients were administered a glycopep-

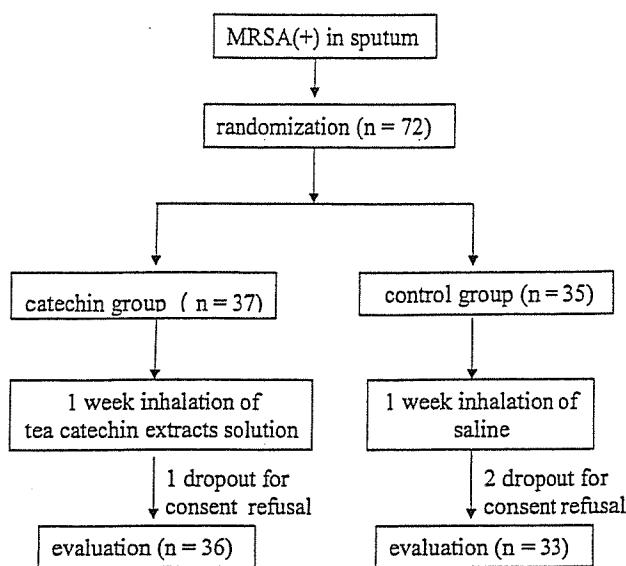


Fig. 1. Flow of the study protocol.

tide or aminoglycoside antibiotic, such as vancomycin, teicoplanin, or arbekacin, in combination with other antibiotics. On the other hand, no antibiotics were administered to the colonized patients. Forty-one patients were catheterized with a nasogastric, tracheal, or urethral tube. No significant differences were observed between the catechin group and the control group with respect to age, sex, MRSA infection or colonization status, degree of activity of daily living, existence of decubitus ulcers, catheterization, and laboratory data for indications of anemia, nutritional status, inflammation, or hepatic or renal dysfunction.

After 1 week of inhalation, the reduction rates calculated as the summations of decrease and disappearance of MRSA in sputum were 47% (17 of 36 patients) in the catechin group and 15% (5 of 33 patients) in the control group; the difference in the reduction rates between the 2 groups was observed to be statistically significant ( $P = .014$ ). The disappearance rate of MRSA in sputum was higher in the catechin group (31%; 11 patients) when compared with that in the control group (12%; 4 patients); however, the difference in the disappearance rate between the 2 groups was not statistically significant ( $P = .091$ ) (Table 2).

In the subgroup analysis of 53 patients colonized with MRSA, the reduction rates of MRSA were 50% (13 of 26 patients) in the catechin group and 19% (5 of 27 patients) in the control group; the difference in the reduction rate between the 2 groups was observed to be statistically significant ( $P = .027$ ). The disappearance rate of MRSA in sputum was higher in the catechin group (31%; 8 patients) when compared with that in the control group (15%; 4 patients); however, the difference in the disappearance rate between the 2 groups was not statistically significant. Of 16 patients infected with MRSA, the reduction in MRSA count was observed in 4 patients in the catechin group, whereas none of the patients in the control group showed a reduction in MRSA count. Among the 16 infected patients, 4 patients were administered vancomycin; 5, teicoplanin; and 1, arbekacin in the catechin group, whereas in the control group, 3 patients were administered vancomycin; 1, teicoplanin; and 2, arbekacin, in combination with imipenem, panipenem, or ceftazidime. Among the infected patients who showed reduction in MRSA count, one patient was administered vancomycin, whereas 3 patients were administered teicoplanin, in combina-

Table 1. Clinical Profiles of the Catechin Inhalation Group and the Control Group

	Catechin Group n = 36	Control Group n = 33	P Value
Patient age, y*	78 ± 9.5	78 ± 13	.97
Men/women	19/17	18/15	.88
MRSA infected/colonized	10/26	6/27	.89
Activity of daily living			.13
Bedridden	27	19	
Standing with assistance	9	14	
Decubitus ulcers (+)	9	4	.17
Catheterization (+)	23	18	.43
Nasogastric tube	17	12	.36
Tracheal tube	3	2	.72
Urethral tube	13	8	.28
WBC count, cells/mL*	9000 ± 3400	8600 ± 4500	.65
Hemoglobin, g/dL*	11.6 ± 1.8	11.1 ± 1.9	.28
CRP, mg/dL*	4.2 ± 4.8	4.8 ± 5.9	.63
Total protein, g/dL*	6.5 ± 0.7	6.8 ± 0.8	.14
AST, IU/L*	28 ± 17	24 ± 9.7	.20
ALT, IU/L*	23 ± 18	20 ± 17	.52
BUN, mg/dL*	22 ± 10	23 ± 13	.60
Cr, mg/dL*	0.9 ± 0.6	0.7 ± 0.4	.10

WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; BUN, blood urea nitrogen; Cr, creatinine.

\* Values are expressed as mean ± standard deviation.