

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16—18年度 総合研究報告書

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16－18年度 総合研究報告書

主任研究者 渡邊 裕司

平成19(2007)年 4月

目 次

I. 総合研究報告者	
HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) に関する臨床薬理学的研究	
渡邊 裕司	----- 1
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 25
III. 研究成果の刊行物・別刷	----- 26

I. 総合研究報告

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）
（総合）研究報告書

HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）に関する臨床薬理学的研究
（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：中村 玲子 浜松医科大学医学部臨床薬理学
西尾信一郎 浜松医科大学医学部臨床薬理学
内田 信也 静岡県立大学大学院薬学研究科
後藤真寿美 静岡県立大学大学院薬学研究科
石代真貴子 静岡県立大学大学院薬学研究科
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
佐藤 万理 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

糖尿病に合併する心血管病は、耐糖能障害の段階から進展し、今後わが国においても高齢罹患患者数の増加が懸念される。糖尿病性心血管病の予防には、血糖降下療法以上に高脂血症治療が有用であることが示され、特に HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）の有効性については多くのエビデンスが示されている。一方、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が、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はない。

本研究では臨床薬理学観点からスタチン治療応答性の個体間変動要因について総合的に検討した。スタチン服用患者を対象とした薬剤疫学的検討では、浜松医科大学附属病院においてプラバスタチンを処方される患者の 98%にあたる 569 例、およびアトルバスタチンを処方される患者の 99%にあたる 289 例を調査対象とした。これらの対象患者において虚血性心疾患既往歴のある患者はプラバスタチン群で 23%、アトルバスタチン群で 36%であった。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。スタチンの脂質低下作用と薬物トランスポーター OATP-C および OATP-B の遺伝子多型の関連解析では、スタチンによるコレステロール変化率と OATP-C および OATP-B 遺伝子型間で有意な相関は認められなかった。一方、外的要因としてステロイドの併用により、アトルバスタチンのコ

レステロール低下作用が減弱することが明らかとなった。しかし、プラバスタチンではステロイド併用によるコレステロール低下作用の減弱は認められず、ステロイドが薬物代謝酵素 CYP3A4 活性を誘導し、その基質となるアトルバスタチンの薬物作用を低下させる可能性が示唆された。さらに、スタチンが薬物代謝酵素 CYP3A4 活性に及ぼす影響を検討したが、スタチンによる CYP3A 活性への影響は小さく、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、スタチン血中濃度測定、OATP 以外の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

糖尿病性心血管病の予防には、血糖降下療法以上に高脂血症治療が有用であることが示され、特に HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）の有効性については多くエビデンスが示されている。一方、スタチンの脂質低下作用には個体間差が大きい事も知られている。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が、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、臨床薬理学観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以下の4つ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。

研究 1：スタチン服用患者を対象とした薬剤疫学的検討

研究 2：スタチンの脂質低下作用と薬物トランスポーター OATP-C および OATP-B の遺伝子多型の関連解析

研究 3：スタチン治療応答性の外因的変動要因の解析

研究 4：スタチンによる薬物代謝酵素 CYP3A4 活性に及ぼす影響の検討

B. 採択された研究事業での研究実績

[研究 1]

1) 浜松医科大学附属病院において2002年6月から2003年5月の間にプラバスタチン（メバロチン®）およびアトルバスタチン（リピトール®）を投与された全患者（581例および292例）中、カルテおよび病院オーダーリングシステムで調査し得た569例および289例を対象とした。調査したスタチン服用患者の症例数、男女比、年齢、身長、体重、Body mass index（BMI）、スタチン一日投与量、スタチン服用期間を図1に示す。

プラバスタチン服用患者およびアトルバスタチン服用患者における女性の割合はいずれも男性を上回っていた。また、年齢は両群で差は認められなかった。

図 1 Demographics of patients treated with statins

	Pravastatin	Atorvastatin
Number of patients	569	289
Male / Female	213 / 356	135 / 154
Age [years]	63.9±12.0	62.0±10.9
Height [cm]	156.3± 8.6	157.9± 8.4
Weight [kg]	56.1±10.7	59.1±11.6
BMI [kg/m ²]	22.8± 3.2	23.5± 3.4
Dose [mg/day]	9.0± 3.7	10.1± 4.3
Duration receiving statins [years]	4.6± 3.7	4.4± 3.9

Data are indicated as number or mean±SD.

BMI; Body mass index.

- 2) 虚血性心疾患の危険因子、既往歴と性別
 スタチン服用患者における喫煙者数および虚血性心疾患、糖尿病と高血圧の既往者数ならびにその割合を図 2 に示す。喫煙者および糖尿病合併患者の割合は両スタチン投与群で大きな差は認められなかった。アトルバスタチン服用患者における虚血性心疾患の既往者の割合はプラバスタチン服用患者と比較し高い傾向を示した。高血圧合併患者はいずれのスタチン投与群においても過半数を占めた。両スタチン投与群とも女性で虚血性心疾患の既往がない一次予防の患者が最も高い割合（53%、41%）を占めた(図 3)。

図 2 Risk factors for coronary heart disease

	Pravastatin	Atorvastatin
Smoking habit	94 (19%)	52 (22%)
History of disease		
Coronary heart disease	132 (23%)	105 (36%)
Diabetes mellitus	199 (35%)	103 (36%)
Hypertension	347 (61%)	156 (54%)

図 3 Patients with and without coronary heart disease

	Pravastatin	Atorvastatin
Male		
Without CHD	133 (23%)	65 (23%)
With CHD	80 (14%)	70 (24%)
Female		
Without CHD	304 (53%)	119 (41%)
With CHD	52 (9%)	35 (12%)

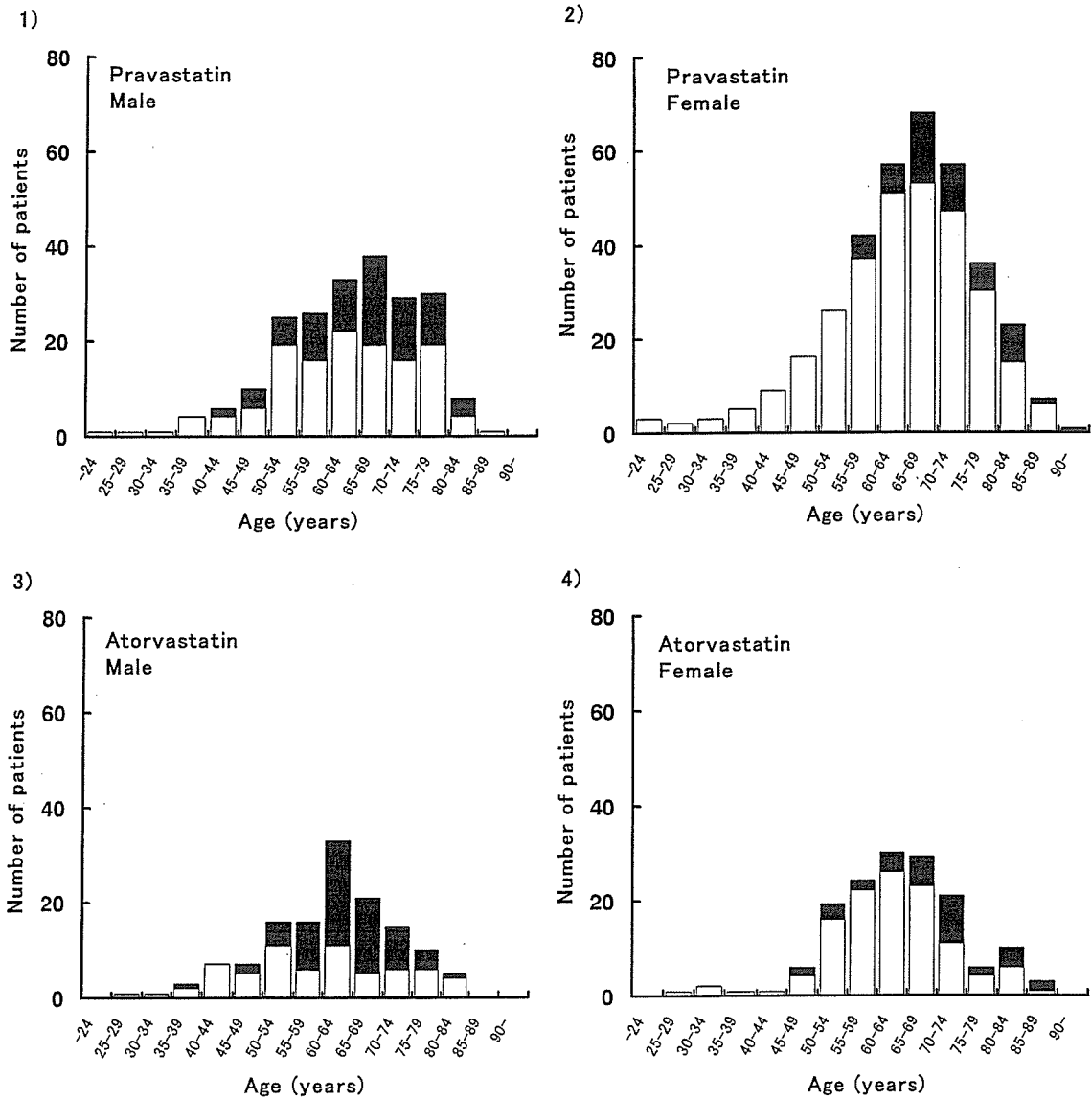
CHD; Coronary heart disease

3) 年齢分布

スタチン服用患者の年齢分布と虚血性心疾患の既往を男女別に図4に示す。49歳以下の患者は、プラバスタチン服用患者の

10.7%、アトルバスタチン服用患者の10.4%であった。また、女性と比較し男性では虚血性心疾患の既往者が低年齢から認められた。

図4 Age histograms of patients treated with pravastatin (1 and 2) and atorvastatin (3 and 4) in Hamamatsu University Hospital (1 and 3; male patients, 2 and 4; female patients).

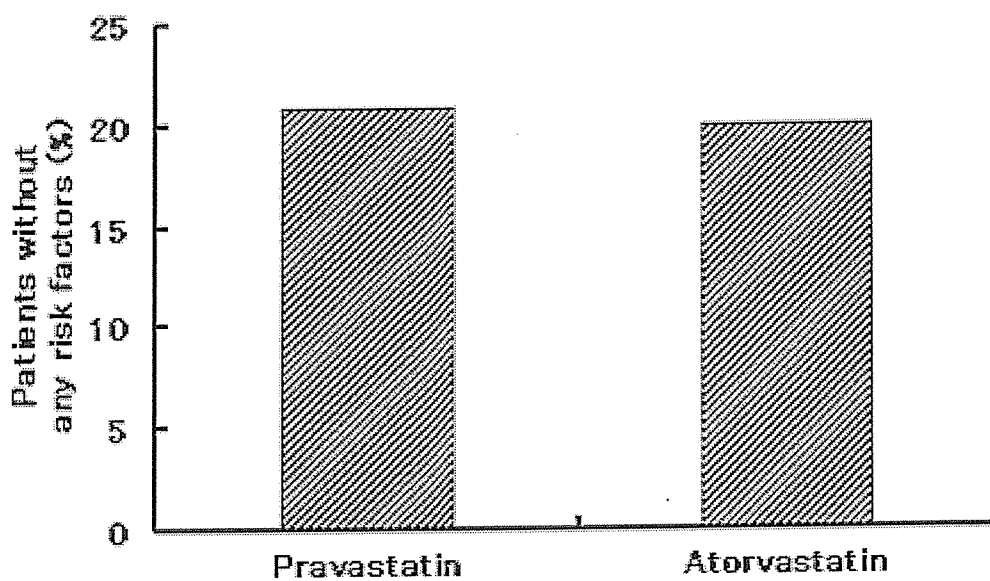


□ : Patients without coronary heart disease, ■ : Patients with coronary heart disease

4) 虚血性心疾患低リスク群の割合
スタチン服用患者のうち虚血性心疾患の既往がなく、虚血性心疾患の危険因子（喫煙、糖尿病および高血圧）を全く持たない

患者は、プラバスタチン服用患者の20.8%、アトルバスタチン服用患者の19.9%であった（図5）。

図5 Patients without any risk factors^{a)} for coronary heart disease.



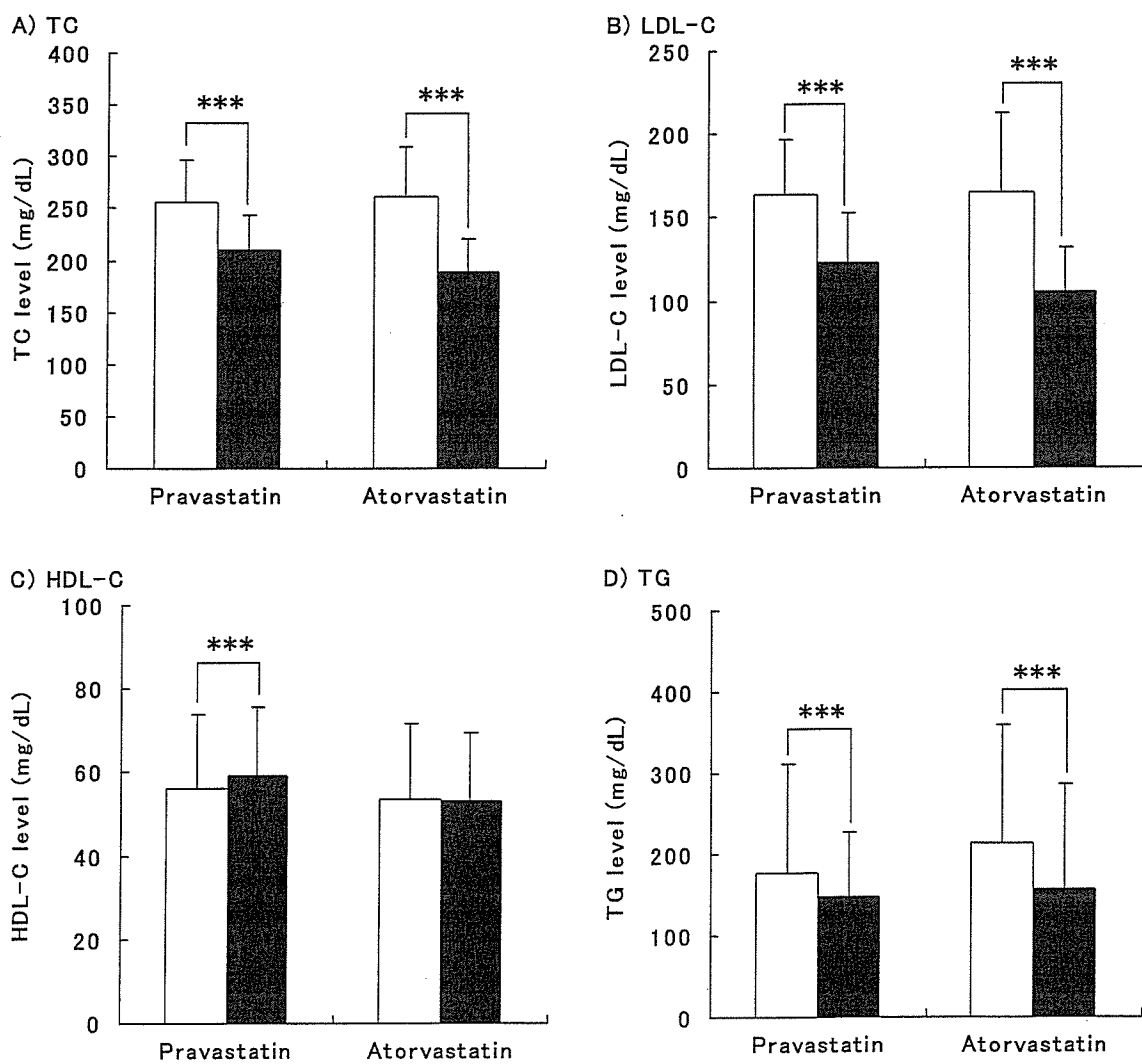
^{a)}; Coronary heart disease, diabetes mellitus, hypertension and smoking.

5) スタチン服用開始前と服用後の血清脂質値

スタチン服用開始前と服用後の TC 値、LDL-C 値、HDL-C 値および TG 値を図 6 に示す。両スタチン投与群ともスタチン服用

により TC 値、LDL-C 値および TG 値は有意に低下した。また、プラバスタチン服用患者では、スタチン服用により HDL-C 値が有意に上昇した。

図 6 TC (A), LDL-C (B), HDL-C (C) and TG (D) in serum before (□) and after (■) the treatment with statins.

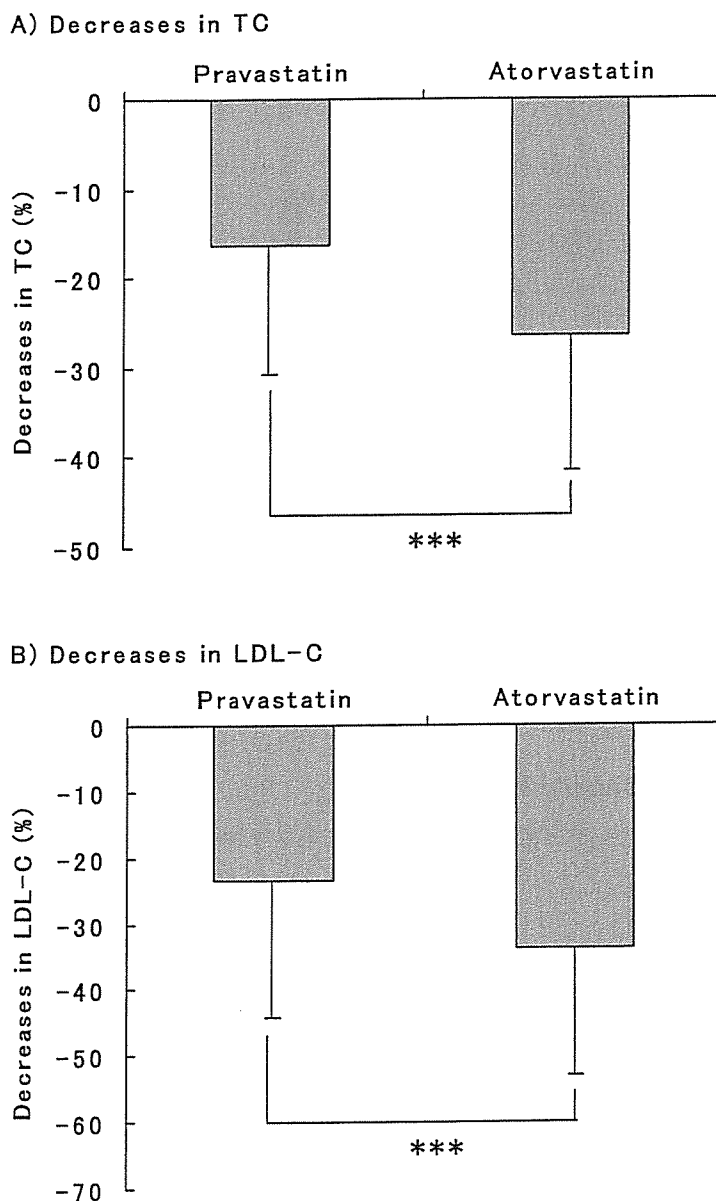


Each column represents mean±SD. ***; Significant difference between before and after the treatment with statins ($p < 0.001$).

6) スタチンの総コレステロール (TC) および LDL-コレステロール (LDL-C) 低下作用
 プラバスタチン服用患者およびアトルバスタチン服用患者の TC 低下率はそれぞれ $-16.3 \pm 14.5\%$ および $-26.4 \pm 15.1\%$ であり、

アトルバスタチンの TC 低下作用がプラバスタチンと比較し有意に大きいことが示された。LDL-C に対しても同様の作用を示した (図 7)。

図 7 Decreases in TC (A) and LDL-C (B) by the treatment with statins.



Decreases in TC (%) were calculated as follows; $[(TC \text{ after the treatment with statin}) - (TC \text{ before the treatment with statin})] / (TC \text{ before the treatment with statin}) \times 100$.

Decreases in LDL-C (%) were calculated as follows; $[(LDL-C \text{ after the treatment with statin}) - (LDL-C \text{ before the treatment with statin})] / (LDL-C \text{ before the treatment with statin}) \times 100$.

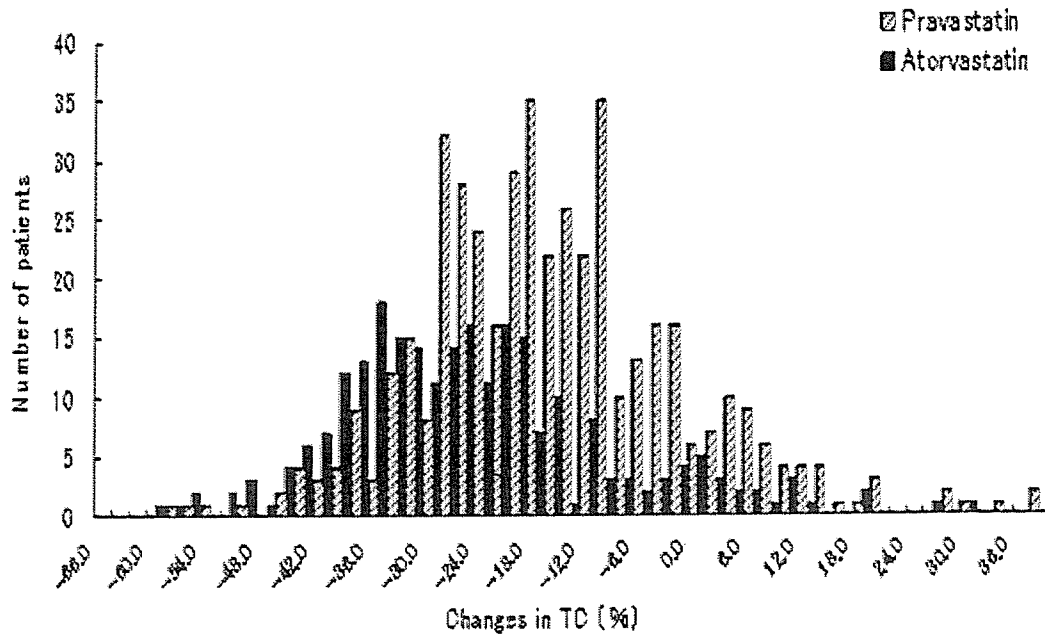
Each column represents mean \pm SD. ***; Significant difference ($p < 0.001$).

7) TC変化率ヒストグラム

スタチン服用による TC 変化率は-60 % から 38 %であった。TC 変化率が 0 %以上

の患者はプラバスタチン服用患者の 13.6 %、アトルバスタチン服用患者の 8.6 %を占めた (図 8)。

図 8 Changes in TC (%) in patients treated with statins.



▨: Pravastatin, | : Atorvastatin

8) スタチン服用による臨床検査値の変動
スタチン服用前後の AST、ALT、CK、BUN、s-Cre、BUN、BS、HbA_{1c} を糖尿病の既往の有無で分類し図 9 に示す。

プラバスタチン服用患者とアトルバスタ

チン服用患者の糖尿病既往あり群において、スタチン服用前と服用後を比較すると s-CRE と BUN が有意に上昇した。また、糖尿病既往あり群ではスタチン服用前と比較し服用後では HbA_{1c} が有意に低下した。

図 9 Laboratory data in patients with and without diabetes mellitus before and after the treatment with statins

	Pravastatin			Atorvastatin		
	Number	Before	After	Number	Before	After
AST	352	23.7±11.5	22.9±11.6	246	23.8±8.6	22.4±7.9 *
DM-	220	24.3±12.7	23.0±10.0	154	23.2±8.1	21.5±6.8 **
DM+	132	22.8±9.2	22.8±13.9	92	24.6±9.3	23.9±9.4
ALT	350	23.7±18.8	21.8±18.2	246	25.4±15.7	23.3±12.5 *
DM-	221	23.0±10.0	21.7±16.8	154	22.6±11.8	21.1±10.7
DM+	129	22.8±12.4	22.2±20.6	92	29.9±19.9	25.4±14.4
CK	308	104±87	111±80	219-	116±90	136±136 *
DM-	192	106±83	108±58	138	107±63	121±135
DM+	116	100±93	115±106	81	133±121	161±134
BUN	338	16.5±6.0	17.5±7.5	231	17.8±9.6	19.0±10.5
DM-	208	16.4±5.2	16.9±6.2	140	17.7±10.3	17.8±8.2
DM+	130	16.8±7.0	18.4±9.1 **	91	18.0±8.4	20.9±13.1 *
s-Cre	330	0.80±0.33	0.87±0.47	225	0.91±0.52	1.01±0.75 ***
DM-	199	0.82±0.30	0.84±0.34	135	0.88±0.42	0.95±0.66 *
DM+	131	0.77±0.37	0.91±0.62 ***	90	0.95±0.64	1.11±0.87 **
BS	225	135±62	130±67	196	121±41	115±32 *
DM-	107	104±19	105±23	107	105±16	103±19
DM+	118	163±74	153±84	89	141±53	130±37
HbA _{1c}	157	6.94±1.75	6.77±1.59	140	6.45±1.42	6.18±1.18 **
DM-	53	5.57±0.49	5.59±0.54	61	5.56±0.75	5.44±0.49
DM+	104	7.64±1.74	7.37±1.61 *	79	7.13±1.45	6.75±1.24 **

Data are indicated as mean±SD. *, **, ***, Significant difference between before and after the treatment with statins (p<0.05, p<0.01, p<0.001, respectively).

AST; Aspartate aminotransferase, ALT; Alanine aminotransferase, CK; Creatine kinase, BUN; Blood urea nitrogen, s-Cre; Creatinine, BS; Blood sugar, HbA_{1c}; Glycohemoglobin A_{1c}, DM; Diabetes mellitus

[研究 2]

- 1) 浜松医科大学附属病院においてプラバスタチンおよびアトルバスタチンを服用している患者のうち、スタチン服用開始時の情報がカルテより得られ、かつ服用開始時のスタチンがプラバスタチンまたはアトルバスタチンであった患者で文書による同意が得られた 154 名（男性；85 名、女性；69 名、年齢；31～84 歳）を対象とした。
- 2) 対象患者のプラバスタチンおよびアトルバスタチン服用開始時の背景（図 10）

図 10

採血時における対象患者の背景		
	Pravastatin	Atorvastatin
例数	81	73
男/女	40 / 41	45 / 28
年齢(歳)	68.9 ±9.5	63.1 ±9.6
体重(kg)	58.8 ±9.9	63.8 ±11.7
BMI (kg/m ²)	23.6 ±3.0	24.7 ±3.4
一日投与量(mg)	9.3 ±3.1	11.8 ±7.0
投与期間(年)	4.5 ±4.2	4.6 ±3.8
平均値 ±SD		

- 3) 対象患者の OATP-C および OATP-B の遺伝子型（図 11）
- OATP-C については OATP-C*1b/*1b (34.4%) と OATP-C*1a/*1b (33.7%) がほぼ同数で頻度が高く、OATP-C*1b/*15、OATP-C*1a/*1a、OATP-C*1a/*15 と続いた。OATP-C*5 allele をもつ患者は認められなかった。ATP-B(C1457T) については、C/C が 45.5%、C/T が 49.4%、T/T が 5.2%であった。

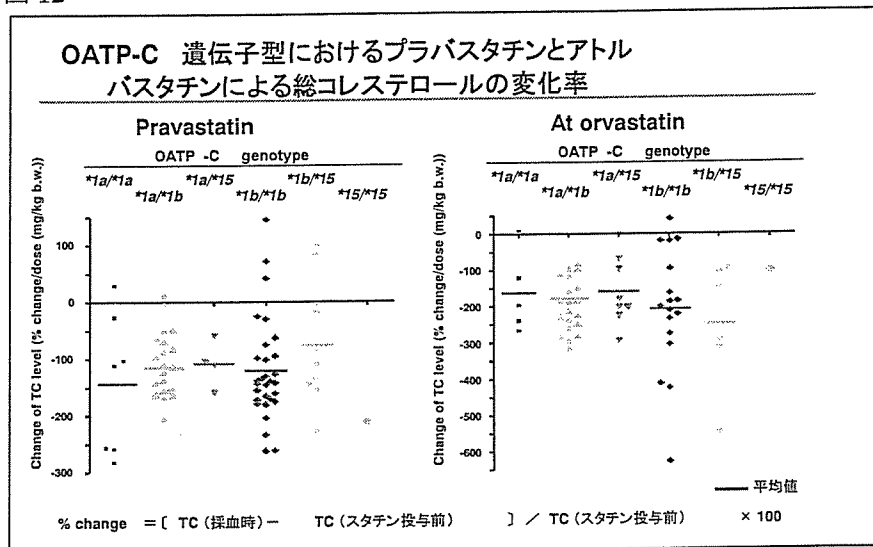
図 11

対象患者の OATP-C および OATP -B の遺伝子型		
	Pravastatin	Atorvastatin
OATP-C		
*1a/*1a	8 (11.0 %)	8 (9.9 %)
*1a/*1b	27 (37.0 %)	25 (30.9 %)
*1a/*15	9 (12.3 %)	5 (6.2 %)
*1b/*1b	21 (28.8 %)	32 (39.5 %)
*1b/*15	7 (9.6 %)	10 (12.3 %)
*15/*15	1 (1.4 %)	1 (1.2 %)
OATP-B (C1457T)		
C/C	33 (40.7 %)	37 (50.7 %)
C/T	42 (51.9 %)	34 (46.6 %)
T/T	6 (7.4 %)	2 (2.7 %)

4) OATP-C 遺伝子型におけるプラバスタチンおよびアトルバスタチンによる TC 値の変化 (図 12)
 体重当たりの投与量で補正したプラバス

タチン服用患者およびアトルバスタチン服用患者の TC 低下率は、OATP-C の遺伝子型間で有意な差を認めず、補正しない場合でも同様であった。

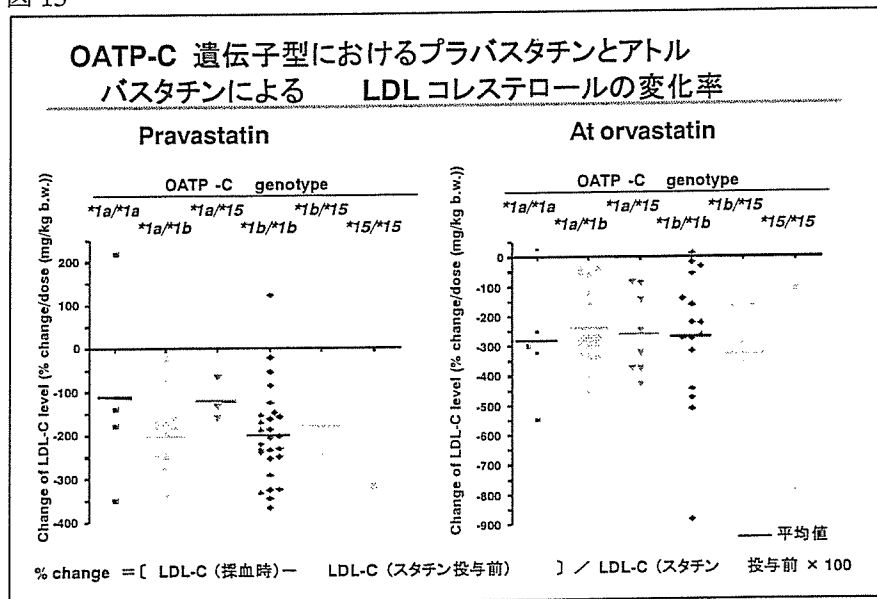
図 12



5) OATP-C 遺伝子型におけるプラバスタチンおよびアトルバスタチンによる LDL-C 値の変化 (図 13)
 体重当たりの投与量で補正したプラバス

タチン服用患者およびアトルバスタチン服用患者の LDL-C 低下率は、OATP-C の遺伝子型間で有意な差を認めず、補正しない場合でも同様であった。

図 13

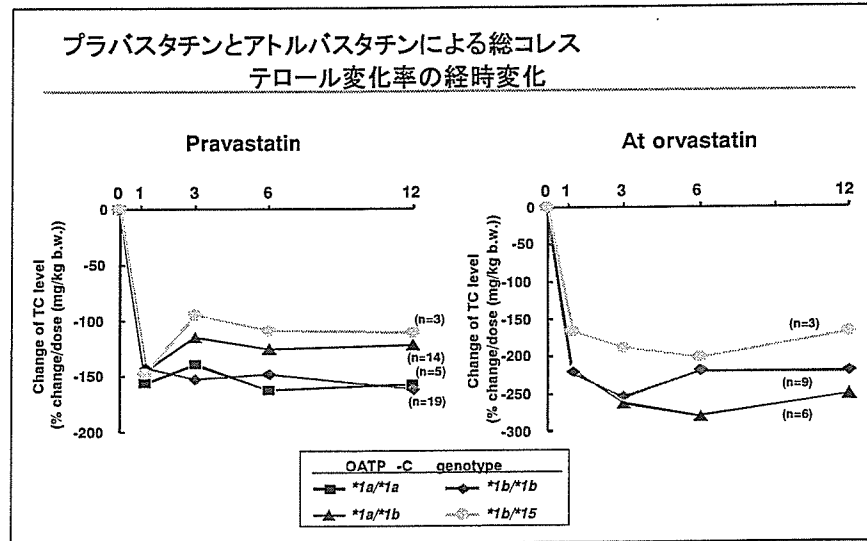


6) OATP-C 遺伝子型におけるプラバスタチンおよびアトルバスタチン投与後の TC 値の経時的変化 (図 14)

スタチン服用開始前、服用後 1、3、6 および 12 ヶ月の TC 値を全て測定していた患者のこれらの時点での TC 変化率 (% change/

dose(mg/kg b.w.)) は、プラバスタチンおよびアトルバスタチン服用 1 ヶ月ではほぼ一定の状態に達した。プラバスタチンおよびアトルバスタチン服用 1、3、6 および 12 ヶ月後において、TC 変化率は OATP-C 遺伝子間で有意な差は認められなかった。

図 14

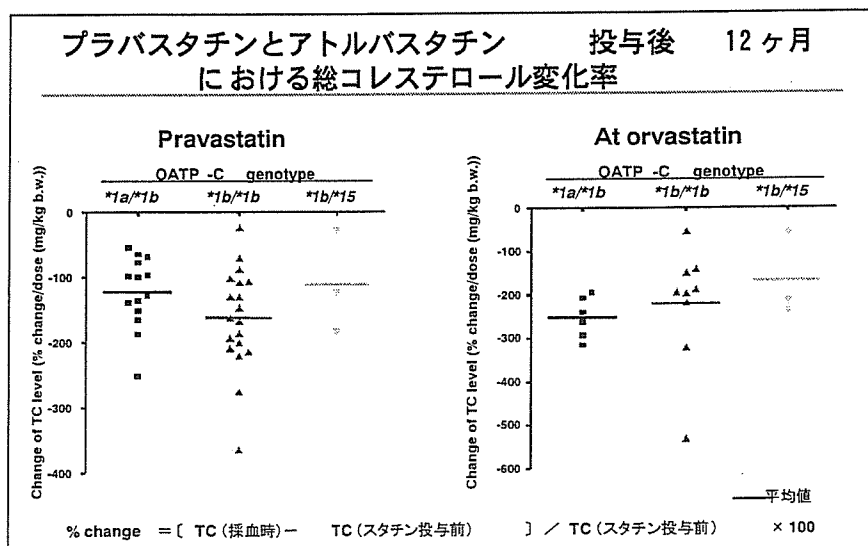


7) プラバスタチンおよびアトルバスタチン服用 12 ヶ月後の TC 変化率 (図 15)

プラバスタチン服用 12 ヶ月後の TC 変化率 (% change/ dose(mg/kg b.w.)) は、OATP-C 遺伝子型間で有意な差異は認められなかつ

た ($p = 0.1679$, Kruskal-Wallis test)。アトルバスタチン服用 12 ヶ月後の TC 変化率 (% change/ dose(mg/kg b.w.)) においても、OATP-C 遺伝子型間で有意な差異は認められなかった ($p = 0.2814$, Kruskal-Wallis test)。

図 15

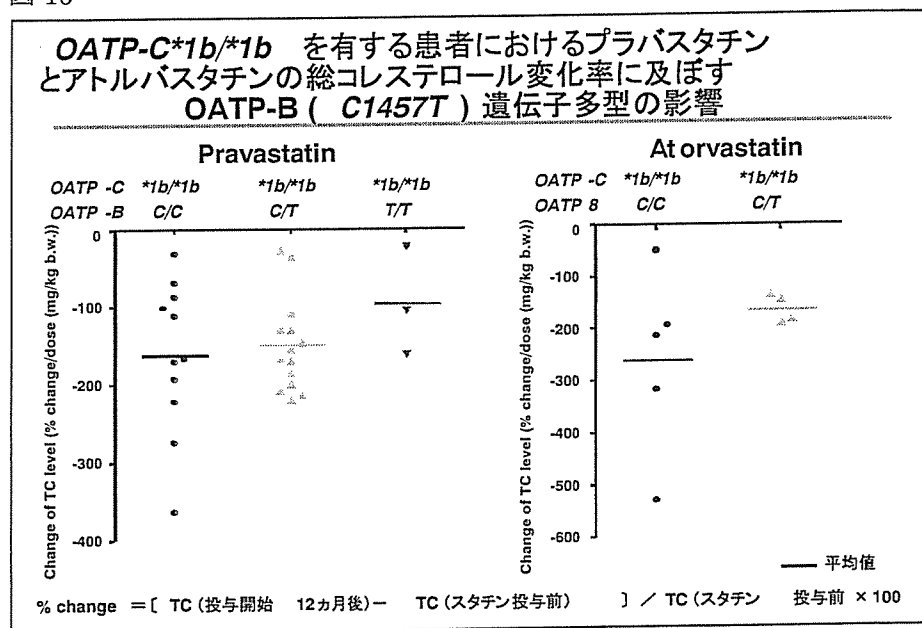


8) OATP-B 遺伝子多型の影響 (図 16)

プラバスタチンおよびアトルバスタチン服用 1、3、6 および 12 ヶ月後において、TC および LDL-C 変化率は OATP-B 遺伝子間で有意な差は認められなかった。さらに OATP-C が *1b/*1b であり、スタチン服用開始前、服用後 1、3、6 および 12 ヶ月の TC

値を全て測定していた患者を抽出し、TC 変化率 (% change/ dose(mg/kg b.w.); スタチン一日投与量と体重で補正した TC 変化率) を OATP-B genotype 別に解析したが、TC 変化率 (% change/ dose(mg/kg b.w.)) は、OATP-B 遺伝子間で有意な差は認められなかった。

図 16



[研究 3]

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 (リピトール) 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 17)。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 17 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 ²)	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 18 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 _{1c}			
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、Cr、BS、HbA_{1c} を示す (図 18)。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_{1c} 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 19)。

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 19 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 20)。

図 20 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

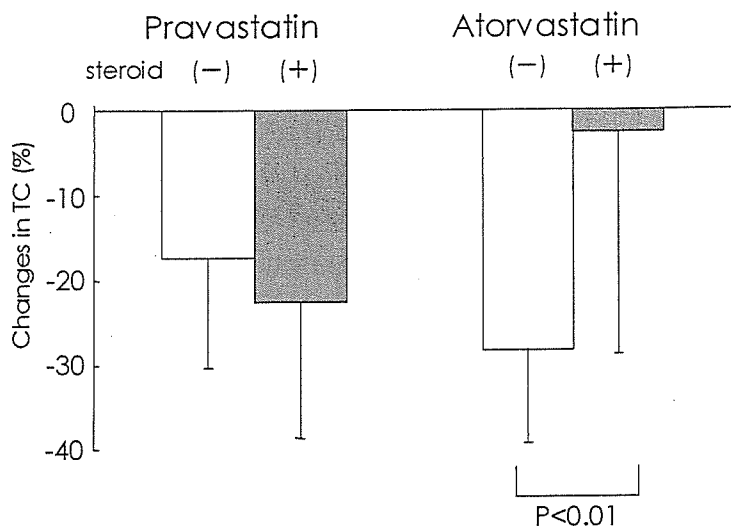
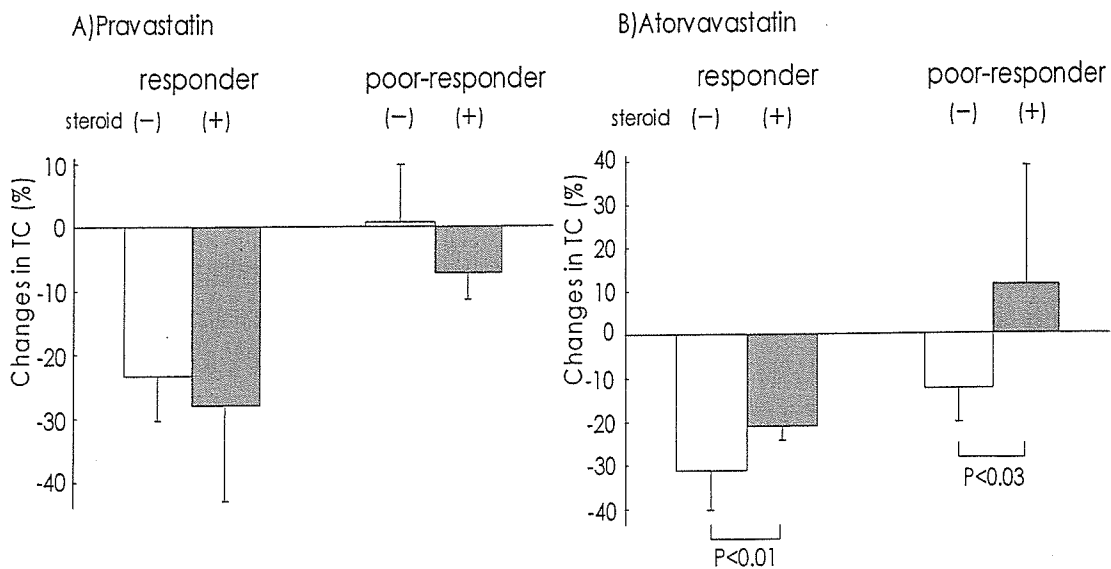


図 21 に示すように、プラバスタチン投与の responder 群では、ステロイド非併用例の TC 変化率は-23%、併用例では-28%を示した。poor-responder 群の非併用例では+1%、併用例では-7%を示し、プラバスタチン投与群ではステロイド併用により脂質低下効果に一定の傾向は見られなかった。一方、アトルバスタチン投与の responder 群では、ステロイド非併用例は-31%、併用例では

-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に 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 21 responder 群と poor-responder 群におけるステロイド併用の影響



[研究 4]

1) 研究 4 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 週間以上の休業期間をは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 μ 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 22 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

2) 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 22 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。

3) 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 23 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。

4) 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 24 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 \times ng/ml)、22.4 \pm 16.8 (hr \times 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 \times ng/ml)、6.33 \pm 2.77 (hr \times 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。