

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

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

平成 18 年度総括・分担研究報告書

主任研究者 井口昭久

平成 19 (2007) 年 3 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に関する研究 1
井口昭久

II. 分担研究報告

1. 高齢者高脂血症合併糖尿病罹患患者の心血管病合併危険因子の検討 5
林登志雄
- 2-1. 高齢者糖尿病におけるスタチン系高脂血症治療薬の使用動向 7
—J-EDIT 登録症例を用いた縦断調査による検討—
- 2-2. 日本人高齢者 2 型糖尿病における高脂血症薬の実態と治療における最近の動向 . . . 13
—J-EDIT 登録症例を用いた縦断調査による検討—
井藤英喜
- 3-1. 日本人の 2 型糖尿病患者の大血管合併症の発症率とリスクファクターに関する研究 . . 24
- 3-2. 糖尿病における血管合併症の発症予防と進展抑制に関する研究 28
曾根博仁 山田信博
4. 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 41
川嶋成乃亮
5. 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 47
—浜松医科大学における研究—
渡邊裕司
6. 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 54
—獨協医科大学における研究—
服部良之
7. 生活習慣による血管内皮機能変動とその機序 55
吉栖正生
- 8-1. 高齢者における歯牙の状態と生命予後に関する研究 58
- 8-2. 高齢者における歯牙の状態と生命予後に関する研究 60
大類孝
9. メタボリックシンドローム患者におけるスタチン効果の比較検討 62
横手幸太郎
10. 高齢糖尿病患者の認知機能低下と関連する因子の検討 65
梅垣宏行
11. 経済評価を志向したアセスメントモデルの構築 70
佐藤貴一郎
12. 血清脂質管理値達成によるイベント発症予防に関するデータの解析方法の研究 91
—粗発生率を用いた予備解析結果と共変量の扱い方に関する考察—
久保田潔

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 103

- IV. 研究成果の刊行物・別刷 105

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）
総括研究報告書

主任研究者 井口 昭久（名古屋大学大学院医学系研究科老年科学）

研究要旨 各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果と作用機序を検討した。代謝内分泌学,循環器学,老年学,臨床薬理学専門医 14 名,12 施設,40 関連病院からなる研究班を結成した。17 年 3 月末までに自立している糖尿病患者 4014 名を登録した。prospective cohort 試験として,虚血性心疾患発症,死亡/同入院,CVD,ASO 発症総死亡をエンドポイントに検討した。75.9%の脂質異常者を認めた。18 年 12 月に登録後平均 1.9 年間の成績を回収し、解析をすすめた(追跡率初年度 98.8、2 年度 92%)。心血管病発症率(虚血性心疾患 IHD,脳血管障害 CVD)は全糖尿病例では年 2.2%と比較的高かった。06 年 3 月末までの,1 年経過時成績の解析結果を列挙する。女性の発症率は男性に匹敵,心脳血管病 (IHD+CVD) 発症率が登録時の血中 LDL 濃度(80 mg/dl 未満から 140mg/dl 以上まで 20mg/dl 毎に分類)に有意に比例した。心不全、突然死,末梢血管病等を加えると低 LDL 濃度群での発症率が上昇し,心血管病に起因しないその他の死亡は低 LDL 濃度群に多い,但し、高脂血症薬使用群は認めなかった。この傾向は前期高齢者に顕著で若年者は中性脂肪高値でメタボリック症候群合併例が多かった。LDL 濃度低値者と高値者ではスタチン等の高脂血症薬服薬群に発症率が低かった。一方,心脳血管病は HDL 濃度(40mg/dl 未満から 60mg/dl 以上まで 20mg/dl 毎に分類)に反比例し,差は約 4 倍に及んだ。HDL 濃度に関しては心不全、突然死,末梢血管病,更には,心血管病に起因しないその他の死亡を加えても同様であった。高脂血症薬使用例も,低 HDL 血症者の発症率は高かった。2 年次の成績を加えると IHD,CVD 各々に LDL,HDL 濃度,HbA1C 別、高脂血症薬(特にスタチン)使用の有無で解析ができた。上記の成績は全て IHD に該当し、CVD は HDL 濃度での差は有意だが LDL 濃度での差は小さかった。1.9 年間の解析では登録時 HbA1C5.8 未満の群には発症がなく、それ以上では有意差は認めなかった。医療経済学的解析も施行し、今回の一年次成績からの概略的推計では現行の LDL 濃度(平均 120mg/dl)を 90mg/dl に下げると、虚血性心疾患発症率,10 年後の罹患者総数とも約 40%減少する可能性が示唆され、脳血管障害も発症率を約 24%,10 年後罹患者数を約 25%減少させる可能性が示唆された。

A. 研究目的

背景) 本邦においては糖尿病罹患者が増加しており,高脂血症合併例の増加及び心血管合併症のリスクとしての大きさが注目されている。加齢そのものによっても高脂血症患者の頻度は増大する。糖尿病性心血管病変は耐糖能異常の段階から進行し,長期罹患者が増加している。糖尿病患者の死因としては心血管合併症によるものが最も多く予防法確立が急務である。一方、糖尿病合併高脂血症の治療効果は血糖降下療法を凌駕する

可能性も欧米の大規模臨床試験で報告され、日本動脈硬化学会は糖尿病罹患者は血清 LDL-Cholesterol の管理目標値を B3 以上 120 mg/dl 以下としている。さらに米国では 100mg/dl 以下と推奨している。さらに、スタチン製剤をはじめとする高脂血症薬には血管への直接作用がある可能性が報告されている。複数の生活習慣病を合併する患者,心・脳血管障害合併者の増加に伴う治療方策が必要となっている。本研究は代謝内分泌学,循環器学,老年学,臨床薬理学医により研究班を結成

し、エビデンスに基づく高脂血症合併糖尿病心血管病予防指針策定を目標とする。

B&C. 研究方法と結果

対象は04年度登録した、全国12ヶ所、40関連病院の共同研究機関より、当初計画より多い**糖尿病患者** 4014名である。原則として外来通院者等の自立した成人であるが**高齢患者**、自立した心筋梗塞、脳梗塞罹患者も含めた。プロフィールは糖尿病群では平均年齢(64.5歳)、男女比(1.12)、HbA1C7.2%、TC 206.3、TG 144.1、HDL-C 55.5mg/dlであった。当該年度より年齢階層別(65歳以上49%)、性別、薬剤別<スタチン製剤(約84%)、フィブレート製剤(9%)等>、更に到達脂質濃度別(日本動脈硬化学会基準達成度、総コレステロール値で32.2%)に各々分類しnested case control cohort studyとして評価検討を行った。虚血性心血管病(心、脳血管障害、ASO)発症、入院等をend pointとし、一般所見、脂質等の冠危険因子治療経過を追う。75才以上の高齢者(登録時自立)は自立度の変化も評価した。初年度及び2年度イベント発症率は2.3%、2.2%と高値であった。安全管理モニター(名大鍋島、浜医大中島両教授)の管理を頂いた。18年12月に登録後平均1.9年間の成績を解析し、19年1月より解析をすすめた(追跡率初年度98.8、2年度92%)。心血管病発症率(虚血性心疾患IHD、脳血管障害CVD)は全糖尿病例では年2.2%と比較的高かった。2006年3月末までの、1年経過時成績の解析結果を列挙する。**女性の発症率は男性に匹敵、心脳血管病(IHD+CVD)発症率が登録時の血中LDL濃度(80 mg/dl未満から140mg/dl以上まで20mg/dl毎に分類)に有意に比例した。**心不全、突然死、末梢血管病等を加えると低LDL濃度群での発症率が上昇し、心血管病に起因しない**その他の死亡は低LDL濃度群に多い**、但し、高脂血症薬使用群は認めなかった。この傾向は**前期高齢者**に顕著で若年者は中性脂肪高値で**メタボリック症候群合併例が多かった**。LDL濃度低値者と高値者ではスタチン等の高脂血症薬服薬群に発症率が低かった。これは高脂血症薬に**血管壁への直接作用**も示唆する可能性がある。一方、心脳血管病は

HDL濃度(40mg/dl未満から60mg/dl以上まで20mg/dl毎に分類)に反比例し、その差は約4倍に及んだ。HDL濃度に関しては心不全、突然死、末梢血管病、更には、心血管病に起因しないその他の死亡を加えても同様であった。高脂血症薬使用例も、低HDL血症者の発症率は高かった。スタチン及びフィブレート製剤間には使用後の血清脂質プロフィールに差を認めず、また心脳血管病等の発症率に有意差はなかった。予め薬剤の作用による使い分けを医療者側が行っている可能性が示唆された。2年次の成績を加えると**IHD,CVD各々にLDL,HDL濃度,HbA1C別、高脂血症薬(特にスタチン)使用の有無で解析**ができた。上記の成績は全てIHDに該当し、CVDはHDL濃度での差は有意だがLDL濃度での差は小さくなった。1.9年間の解析では登録時HbA1C5.8未満の群には発症がなかった。それ以上では有意な差は認めなかった。医療経済学的解析も施行し、今回の一年次成績からの概略的推計では現行のLDL濃度(平均120mg/dl)を90mg/dlに下げると、虚血性心疾患発症率、10年後の罹患者総数とも約40%減少する可能性が示唆された。さらに脳血管障害も発症率を約24%、10年後罹患者数を約25%減少させる可能性が示唆された。

個別検討項目の成績は各分担研究者の研究報告書に詳述する。

(倫理面への配慮)

いずれの研究も、研究対象者となる協力者に対してインフォームドコンセントを徹底し、協力者の利益が損なわれる事がないように十分に留意した。本研究は名古屋大学医学部附属病院をはじめ共同研究者が所属する施設の倫理委員会に申請、承認後に施行された。被験者には同意を書面で頂き、いつでも取り消しが可能であることを明記し、認知機能障害のある方は対象外とした。プライバシーは匿名化を行い個人名が特定化されないよう細心の注意をはかっている。

D&E. 考察と結論

本研究の意義は具体的な糖尿病、高脂血症の治療

指針の策定にあるが、更に、長寿社会、日本で増加する生活習慣病自体の合併、心及び脳血管障害合併者の診療、二次予防は、総合診療学、老年科学の領域でも重要と考え、代謝内分泌学、循環器学、老年学、臨床薬理学の専門家により、研究班を結成した。

具体的な成果及び今後の発展は全体研究では、1) 糖尿病患者の重症度別評価に加え、高脂血症患者はメタボリック症候群罹患、前期高齢者、閉経後女性（閉経後脂質上昇）等の層別の、目標脂質濃度、推奨薬剤を設定できる可能性を探る。当該研究で明らかになりつつ有るのは、糖尿病罹患者の血糖コントロールは高齢者ではむしろ良好に推移している（加齢による腎機能低下の影響か）点であり、血清脂質コントロールの意義がイベント数の現れる可能性がある。Nested case control cohort という手段をとり、症例数を4000まで増やした事で、イベントに対する各種高脂血症薬の単独作用と、脂質低下作用におうところを直接、間接作用として解析できる可能性が示唆されている。一方、実態として欧米基準はおろか本邦の学会ガイドラインでさえ40%以下の準拠率である事が判明した。糖尿病合併高脂血症患者の心脳血管イベント発症率は部分集計では3.5%強に上り、一昨年末報告されたMEGA,JELIS

研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・ 卒業年次・学位 及び専攻科目	④所属機関及び 現在の専門 (研究実施場所)	⑤所属機関 における 職名
井口 昭久	研究の統括	名古屋大学医学部医学科	名古屋大学大学院・ 医学系研究科老年科学	教授
林 登志雄	前向き大規模臨床研究 診療実態の調査 前向き大規模臨床研究	昭和45年卒・医学博士 信州大学医学部医学科 昭和59年卒・医学博士	名古屋大学医学部・ 附属病院老年科	講師
井藤 英喜	大規模臨床研究組み入れ 前向き大規模臨床研究	京都大学医学部医学科 昭和48年卒・医学博士	多摩北部医療 センター	院長
山田 信博	大規模臨床研究組み入れ 前向き大規模臨床研究	東京大学医学部医学科 昭和53年卒・医学博士	筑波大学大学院・ 臨床医学群代謝内科	教授
川嶋 成乃亮	診療実態の調査 前向き大規模臨床研究	神戸大学医学部 昭和53年卒、医学博士	中津済生会病院総合 診療科	副院長
久保田 潔	研究成果統計解析 臨床研究メタアナリシス	北海道大学大学院医学研 究科昭和55年卒、医学博士	東京大学大学院・医学 系研究科薬剤疫学	助教授

の約0.5%に比し、リスクの大きさ、逆に言えば制御する必要性が示唆される。個別報告にも有るようにスーパースタチンは単剤でも目標値達成の可能性はあるが、部分集計では50%前後に留まった。適応症例がかなり重症高脂血症患者に偏っている可能性も示唆される。医療経済学的には当該研究の医療経済効果の検討をお願いし興味深い成績を得た。個別研究では高齢者の自立度及びQOL改善に対する高脂血症薬治療の有効性の可能性を探りたい。バイオマーカーの分析により、高リスク群のスクリーニング及び治療効果の判定に応用が期待された。高脂血症薬の作用機序として、脂質低下作用に加え、NO利用化による血管内皮機能改善を直接的抗動脈硬化作用の一つとして推測している。糖尿病合併時の高脂血症薬の作用機序を臨床面から提示し、エビデンスに基づく診療指針を患者層別、薬剤別に具体的に明らかにする可能性があるコホート研究に育っていると考える。

F. 健康危険情報

現在のところは認めない。

G. 知的財産権の出願、登録状況

特になし

佐藤 貴一郎	医療経済学的解析 研究成果統計解析	慶応義塾大学大学院昭47 年卒, 経済学博士	国際医療福祉大学・ 医療経営学	教授
渡邊 裕司	診療実態の調査 前向き大規模臨床研究	北海道大学医学部医学科 昭和58年卒、医学博士	浜松医科大学医学部 臨床薬理学	教授
服部 良之	診療実態の調査 前向き大規模臨床研究	独協大学医学部 昭和59年卒, 医学博士	独協医大医学部・ 内分泌内科	教授
吉栖 正生	内皮機能研究 前向き大規模臨床研究	東京大学医学部 昭和56年卒, 医学博士	広島大学大学院医歯 薬研究科循環病態学	教授
大類 孝	診療実態の調査 前向き大規模臨床研究	東北大学医学部 昭和59年卒, 医学博士	東北大学大学院医学 研究科老年科学	助教授
遠藤 英俊	診療実態の調査 前向き大規模臨床研究	名古屋大学大学院医学研 究科, 昭62年卒, 医学博士	国立療養所中部病院 包括医療部	部長
横手 幸太郎	診療実態の調査 前向き大規模臨床研究	千葉大学医学部 昭和63年卒, 医学博士	千葉大学大学院医学 研究院分子内科	講師
梅垣 宏之	診療実態の調査 前向き大規模臨床研究	名古屋大学医学部医学科 平成2年卒・医学博士	名古屋大学医学部・ 附属病院老年科	助手
野村 秀樹	診療実態の調査 関連研究メタアナリシス	名古屋大学大学院医学科, 平成5年卒、医学博士	名古屋北病院 在宅医療部	部長

II. 分 担 研 究 報 告

厚生科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）分担研究報告書
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

高齢者高脂血症合併糖尿病罹患者の心血管病合併危険因子の検討

分担研究者 林 登志雄（名古屋大学大学院医学系研究科老年科学）

研究要旨 一昨年度は、高齢者糖尿病患者の血清脂質管理の実態を、高脂血症治療薬投与及び動脈硬化学会ガイドライン準拠率を中心に、昨年度は、高齢女性に注目し、中国2地区との国際比較を通じて本邦の検査所見の特異性等を考察した。今年度は高脂血症の型に注目し、当該研究のサブ解析を試みた。

背景) 近年の本邦の報告は高齢者（男性、女性とも）には高脂血症の頻度が高く、心血管病罹患率も上昇するが高脂血症薬の効果は明らかでない事を示している。

方法) 本邦17施設より登録した糖尿病合併壮年期、前期及び後期高齢男性コホート約2800名の登録時プロフィールと1年間観察時の心脳血管障害合併症発症との関連を検討した。加齢とともに虚血性心疾患(IHD)、脳血管障害(CVD)ともに増加し、LDL,HDL濃度別の検討では濃度に比例して特にIHDの発症率が変化した。複合型高脂血症患者はIHD, CVDの発症率とも高値であった。

A. 研究目的

背景) 本邦においては糖尿病罹患者が増加しており、高脂血症合併例の増加及び心血管合併症のリスクとしての大きさが注目されている。加齢そのものによっても高脂血症患者の頻度は増大する。高齢者糖尿病合併高脂血症患者の治療指針はまだだされていない。2000年厚労省循環器疾患等総合研究や我々の検診受診者長期縦断研究においても高齢者の高脂血症は減少していない。特に男性は虚血性心疾患の合併が女性より高く糖尿病合併例での発症予防は重要な課題である。高脂血症薬治療による予防効果は高齢者においては、必ずしも明らかではなく、最近の前期高齢者も含む欧米の研究では抑制効果は弱いとするものがでてきている

(ASCOT-LIA等)。目的) 本研究は高齢者糖尿病合併高脂血症の管理と治療を目的とするもので男性について本邦の特性も加味して検討した。

B & C. 研究方法と結果

当該コホートにおいて当科関連又は予め他研究への応用も同意頂いた17施設より2型糖尿病合併高脂血症2812名を登録し、うち以下の複合型高脂血症を検討した。登録時FCHまたはIIb型と記載(服薬者を含む)。

TG150以上かつLDLC120以上のいずれかを満たす836名である。prospectiveに観察して、2004年登録時及び登録後1年間の虚血性心疾患、脳血管障害、心不全、突然死、その他の死亡をイベントとして記録した。

(倫理面への配慮)

名古屋大学医学部附属病院倫理委員会に申請承認後に施行されている。被験者には同意を頂き認知機能障害のある方は対象外としている。

C. 研究結果

発症者プロフィール22名、男性12名、女性10名、虚血性心疾患13名(心筋梗塞5名、狭心症3名、虚血性心不全4名、突然死・心筋梗塞疑い1名)脳梗塞9名であった。これは平均年齢に差のない糖尿病コホート全体4014名中虚血性心疾患0.86%、脳血管障害0.66%と比し、両者ともに約45%高値であり単年度では有意ではないものの複合型高脂血症のリスクを示していた。更に65歳未満、前期高齢者、後期高齢者で比較すると発症者と非発症者においては各群に差は認めなかったが、HbA1Cは65歳未満では発症者が有意に高値であった。発症者と非発症者で総コレステロール、中性脂肪、LDLコレステロ

ール値に差は認めなかったが、HDL コレステロールは全年代で発症者の方が低い傾向にあった。

D. 考察

高齢者の複合型高脂血症に関する検討はまだ少ない。本研究では当該年に初年度の成績、次年度は2年度までの成績を加え虚血性心疾患、脳血管障害別々の検討を行う予定である。今回、若年者(65歳未満)と高齢者においてHbA1C値やTG値等に発症者のプロフィールに差異を認め、発症リスクが一部異なる可能性が示唆された。また糖尿病合併例では複合型高脂血症合併者が高率に両血管障害を合併しリスクとなりうる可能性が示唆された。

E. 結論

本邦糖尿病合併複合型高脂血症患者の虚血心疾患及び脳血管障害発症率を検討し、年代別、脂質、糖コントロール別に分類、特徴を明らかにした。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1: Hayashi T, Matsui-Hirai H, Iguchi A. et al. A. Selective iNOS inhibitor, ONO1714 successfully retards the development of high-cholesterol diet induced atherosclerosis by novel mechanism. *Atherosclerosis* 2006;187:316-324

2: Hayashi T, Juliet PA, Miyazaki A, Ignarro LJ, Iguchi A. High glucose downregulates the number of caveolae in monocytes through oxidative stress from NADPH oxidase: Implications for atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta*. 2006 (in press)

3: Hayashi T, Juliet PA, Miyazaki-Akita A, Funami J, Matsui-Hirai H, Fukatsu A, Iguchi A. beta1 antagonist and beta2 agonist, celiprolol, restores the impaired endothelial dependent and independent responses and decreased TNFalpha in rat with type II diabetes. *Life Sci*. 2007 ;80:592-9

4: Miyazaki-Akita A, Hayashi T, Ding QF, Shiraishi H, Nomura T, Hattori Y, Iguchi

A. 17beta-estradiol antagonizes the down-regulation of endothelial nitric-oxide synthase and GTP cyclohydrolase I by high glucose: relevance to postmenopausal diabetic cardiovascular disease. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;320:591-8.

5: Hayashi T, Matsui-Hirai H, Miyazaki-Akita A, Fukatsu A, Funami J, Ding QF, Kamalanathan S, Hattori Y, Ignarro LJ, Iguchi A. Endothelial cellular senescence is inhibited by nitric oxide: implications in atherosclerosis associated with menopause and diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:17018-23

6: Osawa M, Hayashi T, Nomura H, Funami J, Miyazaki A, Ignarro LJ, Iguchi A. Nitric oxide (NO) is a new clinical biomarker of survival in the elderly patients and its efficacy might be nearly equal to albumin. *Nitric Oxide*. 2007 ;16:157-63.

7: Hayashi T, Esaki T, Sumi D, Mukherjee T, Iguchi A, Chaudhuri G. Modulating role of estradiol on arginase II expression in hyperlipidemic rabbits as an atheroprotective mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 ;103:10485-90.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）。

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

特になし

高齢者糖尿病におけるスタチン系高脂血症治療薬の 使用動向—J-EDIT 登録症例を用いた縦断調査による検討

井藤英喜

東京都老人医療センター 院長

高齢者糖尿病における最近の高脂血症治療薬使用動向を J-EDIT 登録症例を用いて縦断的に調査した。その結果、①高脂血症薬の使用頻度が近年増加傾向にあること、②高脂血症薬の内訳をみるとストロングスタチンの一つであるアトルバスタチンの使用頻度が増加し、その他のスタチン（ほとんどが第一世代スタチン）の使用頻度が減少しつつあること、③血清総コレステロールおよびトリグリセリド値は年々より低値に管理されるようになってきているが、その傾向がアトルバスタチン使用例ではより顕著であること、④アトルバスタチン使用例において耐糖能の悪化は認められなかったことが明らかとなった。

種々の大規模介入研究の結果を受けてより低値に血清脂質の管理目標値を設定する傾向にあるが、高齢者糖尿病における高脂血症治療においても近年その傾向が顕著となってきていること、その目的にストロングスタチンがひろく用いられるようになってきていることが明らかとなった。

A. 研究目的

HMGCoA 阻害薬、いわゆるスタチンがわが国で臨床に用いられるようになって15年以上となる。その間第一世代スタチンと称されるプラバスタチンに引き続き、コレステロール低下作用に加えて抗酸化作用などプラスアルファの作用を持つフルバスタチンなどの第二世代スタチン、さらに第一世代、第二世代と比較しより強力なコレステロール低下作用をもつアトルバスタチンなどの第三世代スタチンが発売された。これら新しい高脂血症薬が次々と臨床的に使用可能になるという高脂血症治療の大変

革期にあつて、わが国の臨床の現場において高脂血症薬の使用状況がどのように変化しつつあるかを明らかにすることとした。

B. 研究方法

厚生労働科学長寿総合研究事業の一つとして実施されている「高齢者糖尿病を対象とした前向き大規模臨床介入研究（J-EDIT : Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial）登録例を対象とした。

J-EDIT の症例登録条件は、HbA1C が 7.5%以上、あるいは HbA1C が 7.0—7.5% で血圧、血清脂質あるいは体重のいずれか

が後述する強化治療群における管理目標値に達していない 65 歳以上の 2 型糖尿病症例である。J-EDIT では平成 12～13 年にかけて患者登録が行われ北海道から沖縄までの日本全国の 39 施設より 1,173 例の高齢者 2 型糖尿病が登録された。

登録された症例は、年齢、性、糖尿病治療法、HbA1C、血清脂質（総コレステロール、トリグリセリドおよび HDL-コレステロール）、血圧、糖尿病性細小血管症および動脈硬化性血管障害の有無、高脂血症および高血圧の有無および施設を割り付け因子として通常治療群と強化治療群の 2 群に分け、強化治療群においては、体重は BMI:25kg/m²、HbA1C:6.5%、血圧:130/85 mmHg、血清総コレステロール：冠動脈疾患(－)例では 200mg/dl、冠動脈疾患(+)例では 180mg/dl、LDL コレステロール：冠動脈疾患(－)例 120mg/dl、冠動脈疾患(+)例では 100mg/dl、トリグリセリド:150 mg/dl 以下、HDL コレステロール:40mg/dl 以上を目標とした治療を、一方通常治療群では担当医が妥当と考える治療を行い、2 群間で糖尿病性最小血管症、動脈硬化性血管障害、ADL、認知機能、うつなどの推移を比較検討することとしている。

J-EDIT では、1 年ごとに薬剤使用状況も含めた調査を繰り返しているが、今回は平成 19 年 1 月までに集めることのできたデータを用いて、高齢者 2 型糖尿病における高脂血症の治療の最近の推移につき調査した。

C. 研究結果

表 1 は、J-EDIT 登録症例の高脂血症薬の使用状況の年次推移を示したものである。強化治療群および通常治療群の両群におい

て高脂血症薬を使用している症例の頻度が年々増加し、登録時（平成 12～13 年）の約 40%に比較し登録後 5 年次（平成 18 年）には約 50%に増加していた。

次に高脂血症薬の種類ごとの使用状況の年次推移を表 2 に示した。ストロングスタチンの一つであるアトルバスタチンは両群において登録時の 10%前後から追跡 5 年次には約 30%と、この 5 年間に約 3 倍使用頻度が増加した。アトルバスタチン使用の増加傾向は強化治療群にとくに著しかった。一方、アトルバスタチン以外のスタチン（ほとんどはプラバスタチン、シンバスタチンなどの第一世代スタチン）の使用頻度が低下してきていた。

表 3 は、アトルバスタチン使用例と、アトルバスタチン以外のスタチン使用例およびスタチン不使用例の血清総コレステロール (T-cho) およびトリグリセリド (TG) の推移を比較検討した結果を示したものである。3 群のいずれにおいても、総コレステロールおよびトリグリセリド値が年々低下している。しかし、アトルバスタチン群における総コレステロールおよびトリグリセリドの低下は、他の群に比較しより顕著であった。その結果、アトルバスタチン使用例の第 5 年度の総コレステロール値およびトリグリセリド値は 186.7±32.82（標準偏差）および 85.0±75.00（4 分位偏差）mg/dL と、他のスタチン使用例の 197.5±30.90 および 112.0±77.0、スタチン不使用例の 187.5±33.71 および 99.5±66.00 mg/dL と比較し明らかに低値であった。

アトルバスタチンでは、ときに耐糖能の低下を示す症例がおり注意が必要とされている。そこで、アトルバスタチン投与例と、

アトルバスタチン以外のスタチン投与例およびスタチン不使用例の HbA1C の年次推移を比較検討した。結果は、表4に示すように3群の HbA1C の推移に差異を認めなかった。

D. 考察

高齢者2型糖尿病における高脂血症薬の使用状況を J-EDIT 登録症例を用いて検討した。

その結果、①高脂血症薬の使用頻度が近年増加傾向にあること(表1)、②高脂血症薬の内訳をみるとストロングスタチンの一つであるアトルバスタチンの使用頻度が増加し、その他のスタチン(ほとんどが第一世代スタチン)の使用頻度が減少しつつあること(表2)、③血清総コレステロールおよびトリグリセリド値は年々より低値にコントロールされるようになってきているが、アトルバスタチン使用例にその傾向がより顕著であったこと(表3)、④アトルバスタチン使用例において耐糖能の悪化は認められなかったこと、などが明らかとなった。

日本動脈硬化学会の高脂血症管理目標値は、血清総コレステロール:冠動脈疾患(−)例では 200mg/dl、冠動脈疾患(+)例では 180mg/dl、LDL コレステロール:冠動脈疾患(−)例 120mg/dl、冠動脈疾患(+)例では 100mg/dl、トリグリセリド:150 mg/dl 以下、HDL コレステロール:40mg/dl 以上であるが、それらの目標を達成するべく治療が行われようとしている実態が明らかになったといえる結果である。またアトルバスタチン使用例の血清総コレステロール値は他のスタチン使用例と比較し低値であるという事実は、他のスタチン使用では日本動

脈硬化学会が提唱している治療目標値に達していない例が多いことを示唆していること、およびストロングスタチンの有用性を示唆した結果といえる。

高齢者2型糖尿病において、アトルバスタチンなどのストロングスタチンを用いることにより血清総コレステロールおよびトリグリセリド値をより低値に管理できることが明らかになったのであるが、そのことがどのような臨床的なベネフィットをもたらすのかということはまだ十分に明らかではない。今後この点に関する検討も含めて、J-EDIT 研究の進展を期待したい。

尚、アトルバスタチンにおいて注意事項とされる耐糖能の低下は、今回の検討では見い出されなかった。

E. 結論

高齢者2型糖尿病においては、年々高脂血症治療薬、とくにストロングスタチンの使用例の頻度が高くなってきている。ストロングスタチン使用により血清総コレステロール、トリグリセリド値はより低値にコントロールすることが可能である。

F. 健康危険情報

これまでのところ特に認めない。

G. 研究発表

1) Sone H, Tanaka S, Ishibashi S, Yamasaki Y, Oikawa S, Ito H, Saito Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, for the Japanese Diabetes Complications Study (JDCS) group: The new worldwide definition of metabolic syndrome is not a better diagnostic predictor

表1 高脂血症薬の使用状況の推移

年度	強化治療群	通常治療群	合計
0年度	205/553(37.7%)	222/535(41.5%)	427/1088(39.2%)
1年度	210/530(39.6%)	228/512(44.5%)	438/1042(42.0%)
2年度	202/487(41.5%)	222/466(47.6%)	424/ 953(44.5%)
3年度	188/428(43.9%)	205/409(50.1%)	393/ 837(47.0%)
4年度	182/388(46.9%)	193/378(51.1%)	375/ 766(49.0%)
5年度	133/280(47.5%)	147/275(53.5%)	280/ 555(50.5%)

表2 種類別高脂血症薬の使用状況の推移

	年度	強化治療群	通常治療群	合計
アトルバスタテン	0年度	18/205(8.8%)	23/222(10.4%)	41/427(9.6%)
	1年度	33/210(15.7%)	32/228(14.0%)	65/438(14.8%)
	2年度	54/202(26.7%)	42/222(18.9%)	96/424(22.8%)
	3年度	60/188(31.9%)	47/205(22.9%)	107/393(27.2%)
	4年度	61/182(33.5%)	48/193(24.8%)	109/375(29.1%)
	5年度	47/133(35.3%)	38/147(25.9%)	85/280(30.4%)
アトルバスタテン以外の スタチン	0年度	148/205(72.2%)	172/222(77.5%)	320/427(76.2%)
	1年度	139/210(66.2%)	167/228(73.3%)	306/438(69.9%)
	2年度	111/202(55.0%)	151/222(68.0%)	262/424(61.8%)
	3年度	93/188(49.5%)	141/205(68.8%)	234/393(59.5%)
	4年度	96/182(52.2%)	126/193(65.3%)	221/375(58.9%)
	5年度	69/133(51.9%)	95/147(64.6%)	164/280(58.6%)
すべてのスタチン	0年度	166/205(81.0%)	195/222(87.8%)	361/427(84.5%)
	1年度	172/210(81.9%)	199/228(87.2%)	371/438(84.7%)
	2年度	165/202(81.7%)	193/222(86.9%)	358/424(84.4%)
	3年度	153/188(81.4%)	188/205(91.7%)	341/393(86.8%)
	4年度	156/182(85.7%)	174/193(90.2%)	330/375(88.0%)
	5年度	116/133(87.2%)	133/147(90.5%)	249/280(88.8%)

表3 スタチンと血清総コレステロール(T-chol)およびトリグリセリド(TG)値の関係

T-chol	アトルバスタチン			他のスタチン			内服なし		
	n	mean	SD	n	mean	SD	n	mean	SD
0年度	41	213.9	38.25	319	208.2	33.40	726	199.3	34.47
1年度	62	198.4	42.16	294	206.0	34.56	631	194.5	31.42
2年度	95	200.4	43.94	250	203.9	30.82	548	195.8	33.70
3年度	107	186.4	32.55	227	200.1	29.97	484	193.4	34.42
4年度	107	187.5	36.82	212	192.0	29.02	427	192.4	33.51
5年度	83	186.7	32.82	160	197.5	30.90	303	187.5	33.71

TG	アトルバスタチン			他のスタチン			内服なし		
	n	median	4分位偏差	n	median	4分位偏差	n	median	4分位偏差
0年度	41	152.0	90.00	319	118.0	79.00	723	108.0	74.00
1年度	63	130.0	78.00	295	116.0	83.00	631	106.0	72.00
2年度	95	137.0	72.75	250	110.0	67.00	557	105.3	67.00
3年度	106	130.9	77.50	227	111.0	61.00	482	103.0	66.00
4年度	107	115.0	73.00	217	110.0	62.00	429	101.0	65.00
5年度	82	85.0	75.00	159	112.0	77.00	302	99.5	66.00

表4 スタチンとHbA1cの関係

HbA1c	アトルバスタチン			他のスタチン			内服なし		
	n	mean	SD	n	mean	SD	n	mean	SD
0年度	41	8.1	0.99	319	8.1	0.89	726	8.1	0.88
1年度	63	7.7	1.19	295	7.7	1.09	632	7.5	1.01
2年度	95	7.6	1.19	252	7.6	1.05	560	7.5	1.03
3年度	107	7.6	1.08	229	7.5	0.99	489	7.4	1.06
4年度	108	7.6	1.10	216	7.5	1.08	444	7.4	1.06
5年度	84	7.7	1.20	162	7.6	1.25	304	7.4	1.27

of cardiovascular disease in Japanese diabetic patients than existing definition-Additional analysis from the Japan Diabetes Complication Study-. Diabetes Care 29:145-147, 2006

(J-EDIT). Diabetes Metab Res Rev 22:376-384, 2006

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

2) Orimo H, Ito H, Suzuki T, Araki A, Hosoi T, Sawabe M: Reviewing the definition of "elderly". Geriatrics and Gerontology International 6: 149-158, 2006.

3) Ouchi Y, Ohashi Y, Ito H, Saito Y, Ishikawa T, Akishita M, Shibata T, Nakamura H, Orimo H, for the PATE study group: Influences of age, sex, and LDL-C change on cardiovascular risk reduction with pravastatin treatment in elderly Japanese patients: A post hoc analysis of data from the Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly (PATE). Curr Therap Res 67:241-256, 2006

4) Akisaki T, Sakurai T, Takata T, Umegaki H, Araki A, Mizuno S, Tanaka S, Ohashi Y, Iguchi A, Yokono K, Ito H. Cognitive dysfunction associates with white matter hyperintensities and subcortical atrophy on magnetic resonance imaging of the elderly diabetes mellitus Japanese elderly diabetes intervention trial

日本人高齢者 2 型糖尿病における高脂血症に実態と治療における

最近の動向—J-EDIT 登録例を用いた縦断調査による検討—

井藤英喜

東京都老人医療センター院長

高齢者糖尿病における高脂血症の頻度、特徴および最近の高脂血症治療薬使用動向を J-EDIT 登録症例を用いて縦断的に調査した。その結果、①高齢者糖尿病には約 70% に高脂血症の合併を認めること、②HDL-コレステロールおよびトリグリセリドにおいて管理目標値を達成している症例の頻度は高頻度であったが、総コレステロール、LDL-コレステロールにおける管理目標値達成症例の頻度は 40% 台に留まっていること、③高脂血症薬の使用頻度が近年増加傾向にあるが、より強力なコレステロール低下作用をもつストロングスタチンの一つであるアトルバスタチンの使用頻度が増加しつつあること、④血清総コレステロールおよびトリグリセリド値は年々より低値に管理されるようになってきているが、その傾向がアトルバスタチン使用例ではより顕著であること、⑤アトルバスタチン使用例において耐糖能の悪化は認められなかったことが明らかとなった。

以上より、種々の大規模介入研究の結果を受けてより低値に血清脂質の管理目標値を設定する傾向にあるが、高齢者糖尿病における高脂血症治療においても近年その傾向が顕著となってきていること、その目的にアトルバスタチンをはじめとするストロングスタチンが有用であることが明らかとなった。

A. 研究目的

高齢者 2 型糖尿病における高脂血症およびその治療の最近の動向を、筆者を班長とし全国 39 施設より登録された 1173 症例を対象に実施されている「高齢者糖尿病を対象とした前向き大規模臨床介入研究（J-EDIT : Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial）登録例を用いた縦断調査により明らかにする。

B. 研究方法

対象は、J-EDIT に登録された 1,173 例の高齢者（65 歳以上）2 型糖尿病である。

J-EDIT の症例登録条件は、HbA1C が 7.5% 以上、あるいは HbA1C が 7.0—7.5% で血圧、血清脂質あるいは体重のいずれかが後述する強化治療群における管理目標値に達していない 2 型糖尿病症例である。J-EDIT では平成 12～13 年にかけて患者登

録が行われ北海道から沖縄までの日本全国の 39 施設より高齢者 2 型糖尿病が登録された。

登録された症例は、年齢、性、糖尿病治療法、HbA1C、血清脂質（総コレステロール、トリグリセリドおよび HDL-コレステロール）、血圧、糖尿病性細小血管症および動脈硬化性血管障害の有無、高脂血症および高血圧の有無および施設を割り付け因子として通常治療群と強化治療群の 2 群に分け、強化治療群においては、体重は BMI:25kg/m²、HbA1C:6.5%、血圧:130/85 mmHg、血清総コレステロール：冠動脈疾患(―)例では 200mg/dl、冠動脈疾患(+)例では 180mg/dl、LDL コレステロール：冠動脈疾患(―)例 120mg/dl、冠動脈疾患(+)例では 100mg/dl、トリグリセリド:150 mg/dl 以下、HDL コレステロール:40mg/dl 以上を目標とした治療を、一方通常治療群では担当医が妥当と考える治療を行い、2 群間で糖尿病性最小血管症、動脈硬化性血管障害、ADL、認知機能、うつなどの推移を比較検討することとしている。

J-EDIT では、1 年ごとに調査を繰り返しているが、今回は平成 19 年 1 月までに集めることのできたデータを用いて、高齢者 2 型糖尿病における高脂血症実態および治療の最近の動向につき調査した。

C. 研究結果

表 1、表 2 に対象の登録時の臨床背景を通常治療群および強化治療群別に示した。年齢は、両群とも 72 歳前後、男女比は両群ともほぼ同数、糖尿病薬による治療を受けている例が両群とも 90%以上であり、群間の差異は認めなかった。BMI および HbA1C

は、両群とも 24 kg/m²、8.0%前後であり、総コレステロール、トリグリセリドおよび HDL-コレステロールは 202、135 および 57mg/dl 前後、収縮期血圧および拡張期血圧は両群とも 137 および 75mmHg 前後と群間の差異は認めなかった。さらに表 2 に示すように、75 歳以上の後期高齢者の比率、HbA1C7.5%以上の症例の比率、糖尿病性網膜症、顕性糖尿病性腎症、虚血性心疾患、脳血管障害をもつ症例の比率、降圧剤を使用中である症例の比率、糖尿病性網膜症、顕性糖尿病性腎症、虚血性心疾患、脳血管障害、高脂血症（血清脂質値が日本動脈硬化学会の高脂血症の定義に合致するもしくは高脂血症薬を使用）および高血圧（収縮期血圧値が 140、拡張期血圧値が 90mmHg 以上もしくは降圧薬使用中）の 6 個のリスクの合計数などに群間の差異を認めなかった。

登録時の高脂血症（血清総コレステロール値 \geq 200mg/dL、トリグリセリド値 \geq 150mg/dL あるいは HDL-コレステロール値 $<$ 40mg/dL のいずれかを満たす場合、または高脂血症薬を使用中のいずれかを満たす場合を高脂血症とした）の頻度は 69%（802/1161）であった。高脂血症と診断されると高脂血症治療が行われることになるが、日本動脈硬化学会の治療ガイドラインによると、1997 年および 2002 年版のいずれにおいても、研究方法の項に示した強化治療群における血清脂質管理目標値が糖尿病における血清脂質管理目標値とされている。そこで、J-EDIT に登録された高齢者糖尿病における血清脂質管理目標値達成症例の頻度を調査した。結果は、表 3 に示したが、HDL-コレステロールおよびトリグリセ

リドにおいて管理目標値を達成している症例の頻度は、それぞれ87および70%と高頻度であったが、総コレステロール、LDL-コレステロールにおける管理目標値達成症例の頻度は40%台に留まっていた。さらに、高脂血症薬使用の有無と血清脂質管理目標値達成率との関係を見ると、表4に示したように、高脂血症使用例においても総コレステロール、LDL-コレステロールの管理目標値達成率が低値であった。

高脂血症において登録時に高脂血症薬を使用している症例の頻度は53% (427/802)であった。表5は対象全例における何らかの高脂血症薬が使用されている症例の頻度の推移を年度別にしめしたものであるが、強化治療群においても、通常治療群においても、高脂血症薬使用の頻度が高くなってきていることが明らかである。

表6, 7は、さらに、高脂血症薬使用例を対象としてどの種類の高脂血症薬が選択、使用されているのかを年度別にみた成績を示したものである。表6中すべてのスタチンと表記されている欄をみるとあきらかであるが、この5年間高脂血症薬を使用する場合80~90%と圧倒的に高い頻度でスタチンが選択され続けている。しかし、同じくスタチンであっても、ストロングスタチンのひとつであるアトルバスタチンの使用頻度が高くなり、その他のスタチン（ほとんどは第一世代スタチンであるプラバスタチンとシンバスタチン）の使用頻度は低くなってきている。

また、表7に示すごとく、フィブラート、プロブコール、ニコチン酸、イコサペンタエン酸などの使用頻度はいずれも10%以下と低頻度で推移していること、フィブラ

ートの使用頻度は低頻度であったものがさらに低値となる傾向にあることが明らかとなった。

表8は、アトルバスタチン使用例と、アトルバスタチン以外のスタチン使用例およびスタチン不使用例の血清総コレステロール (T-cho) およびトリグリセリド (TG) の推移を比較検討した結果を示したものである。3群のいずれにおいても、総コレステロールおよびトリグリセリド値が年々低下している。しかし、アトルバスタチン群における総コレステロールおよびトリグリセリドの低下は、他の群に比較しより顕著であった。その結果、アトルバスタチン使用例の第5年度の総コレステロール値およびトリグリセリド値は 186.7 ± 32.82 (標準偏差) および 85.0 ± 75.00 (4分位偏差) mg/dL と、他のスタチン使用例の 197.5 ± 30.90 および 112.0 ± 77.0 、スタチン不使用例の 187.5 ± 33.71 および 99.5 ± 66.00 mg/dL と比較し明らかに低値であった。

アトルバスタチンでは、ときに耐糖能の低下を示す症例がおり注意が必要とされている。そこで、アトルバスタチン投与例と、アトルバスタチン以外のスタチン投与例およびスタチン不使用例のHbA1Cの年次推移を比較検討した。結果は、表9に示すように3群のHbA1Cの推移に差異を認めなかった。

D 考察

中等度以上の耐糖能障害(表1, 2)をもつ高齢者糖尿病がJ-EDITには登録されているが、登録された症例における高脂血症の頻度は69%と極めて高頻度であることが明らかとなった。糖尿病に高脂血症が

合併すると動脈硬化性血管障害の発症頻度が増加することは内外の多くの報告が明らかにしている。しかし、糖尿病自体も動脈硬化性血管障害の重要な危険因子であることから、高脂血症の有無にかかわらず糖尿病例においては血清脂質が適正な値に管理される必要がある。

糖尿病における血清脂質の管理目標値の一応の目安は研究方法に述べた強化治療群の血清脂質管理目標値であるとされているが、表3に示したごとく、HDL-コレステロールおよびトリグリセリドの管理目標達成率は70~90%と高値であるに比較し、総コレステロールおよびLDL-コレステロールの管理目標達成率は40%程度と極めて低い。一般に糖尿病ではHDL-コレステロール低値およびトリグリセリド高値が問題となることが多いので、総コレステロールおよびLDL-コレステロール高値が目立つ今回の所見は、高齢者糖尿病の特徴であるのかも知れない。また、日本人糖尿病の特徴でもあるのかも知れない。

高脂血症薬の使用頻度は年々高値となり(表5)、糖尿病専門医の中でも血清脂質の管理に注意をむける医師が多くなってきたと考えられる。高脂血症薬の中では、ここ4-5年スタチンの使用頻度が圧倒的に高頻度であるが(表6)、登録時のデータを見る限りスタチンを使用しているにかかわらず総コレステロールおよびLDL-コレステロールが管理目標値に達していない例が大半であった(表4)。その結果、おなじくスタチンであってもより強力な総コレステロールおよびLDL-コレステロール低下作用をもつストロングスタチンに変更される例が多くなってきている(表6)のであ

ろうと考えられる。一方、HDL-コレステロール、トリグリセリドが問題となる症例が少ないということもあって、フィブラート、イコサペント酸の使用頻度(表7)は低値にとどまっているものと考えられる。

このような高脂血症薬の使用の変化、少なくともストロングスタチン使用例の増加は、血清脂質のより低値でのコントロールにつながっている(表8)。また、懸念された耐糖能低下もないことから、望ましい結果を出しているといえる。しかし、最終的な評価は、動脈硬化性血管障害の予防に対して有効であったか否かにより判定されるべきであることから、今後のJ-EDIT研究の進展を期待したい。

E 結論

日本人高齢者糖尿病においては、高脂血症薬の使用頻度も低く、血清脂質、特に総コレステロールおよびLDL-コレステロール値が日本動脈硬化学会の勧告する値に達していない症例が多い。高齢者2型糖尿病においては、年々高脂血症治療薬、とくにストロングスタチンの使用例の頻度が高くなってきている。ストロングスタチン使用により血清総コレステロール、トリグリセリド値はより低値にコントロールすることが可能である。

F 健康危険情報

本研究に関する健康危険情報は今のところ特にない。

G. 研究発表

1) H,Sone,Y Yoshimura,H Ito,Y Ohashi,N Yamada,for the Japan Diabetes