

表 1 強化治療群の新治療目標

下記のすべてを達成するように、主治医による強化治療を実施する。

- ① HbA_{1c} : 6.5%未満
- ② BMI : 22 kg/m²未満
- ③ 血圧 : 130 mmHg 未満／80 mmHg 未満 [目標値に達しない場合は、ARB または ACE-I (またはその両方) を用いる]
- ④ 血清脂質 : LDL コレステロール<100 mg/dl (血清総コレステロール<180 mg/dl) [目標値に達しない場合は、スーパースタチンの中でも できるだけピタバスタチン (リバロ™) を用いる] (治療薬剤を統一する必要があるので)
- ⑤ 可能な限り抗血小板療法

表 2 日本および欧米の糖尿病患者におけるアルコール摂取と心血管合併症の関係

	Howard, et al. (2004)	JDCS (/1000人年) (文献3より)	
	冠動脈疾患	冠動脈疾患	脳卒中
飲酒なし	100%	7.3	6.5
38gエタノール(=日本酒1.5合)までの飲酒	45-66%	9.1	7.6
それ以上の飲酒	143%	8.7	12.9*

表 3 日本と米国における糖尿病患者の降圧薬・高脂血症薬の使用状況と血圧および血清脂質の状況（平均±標準偏差）（文献 2 より引用）

	JDCS (登録時)	MGH Revere Health Care Center
患者数 [男性の比率%]	2205 [55]	128 [39]
年齢 (歳)	59 ± 7	66 ± 12
HbA _{1c} (%)	7.7 ± 1.4	7.7 ± 1.5
収縮期血圧 (mmHg)	132 ± 16	136 ± 18
拡張期血圧 (mmHg)	77 ± 10	73 ± 10
総コレステロール (mg/dL)	201 ± 35	180 ± 37
降圧薬服用率 (%)	28	80
高脂血症薬服用率 (%)	26	57

表 4 WHO, NCEP-ATPIII, IDF によるメタボリックシンドローム診断基準ならびにそれらを構成する各項目を満たした2型糖尿病患者の比率(%)、および満たした患者群が満たさなかった患者群に対し動脈硬化疾患リスクが何倍上昇したか(ハザード比)を示した。()内は95%信頼区間で、 をつけたものが統計的に有意な上昇とみなされたもの。なおNCEP基準の腹部肥満の閾値については日本肥満学会の基準に置き換えて解析した。

個別項目	登録時有病率(%)		冠動脈疾患ハザード比		脳卒中ハザード比		冠動脈疾患または脳卒中ハザード比	
	男	女	男	女	男	女	男	女
1a BMI>30 or ウエスト/ヒップ比>0.90 (男性), >0.85 (女性)	39.4	37.5	1.3(0.7, 2.5)	1.2(0.5, 3.0)	1.3(0.7, 2.6)	1.1(0.5, 2.3)	1.4(0.8, 2.2)	1.2(0.6, 2.1)
1b 腹囲 ≥ 85cm (男性), 90 cm (女性)	36.7	9.6	1.7(0.9, 3.0)	1.0(0.2, 4.4)	0.90(0.4, 1.9)	1.1(0.3, 3.7)	1.3(0.8, 2.1)	1.1(0.4, 2.8)
2a 収縮期血圧 ≥140 または拡張期血圧 ≥90 mmHg	38.9	38.9	0.8(0.4, 1.6)	1.0(0.4, 2.6)	2.1(1.1, 4.3)	2.4(1.1, 5.5)	1.3(0.8, 2.1)	1.8(1.0, 3.2)
2b 収縮期血圧 ≥130 または拡張期血圧 ≥85 mmHg	60.7	62.2	0.9(0.5, 1.6)	0.9(0.4, 2.2)	1.4(0.7, 2.9)	1.8(0.7, 4.5)	1.1(0.6, 1.7)	1.2(0.7, 2.4)
2c 収縮期血圧 ≥130 または拡張期血圧 ≥85 mmHg またはそのための薬物治療	64.1	68.8	1.0(0.5, 2.0)	1.1(0.4, 2.8)	2.1(0.9, 4.8)	1.6(0.6, 4.4)	1.3(0.8, 2.2)	1.3(0.6, 2.6)
3a トリグリセリド (TG) ≥150 mg/dL	24.8	21.0	2.9(1.6, 5.3)	1.7(0.6, 4.4)	1.1(0.5, 2.4)	0.7(0.2, 1.9)	2.0(1.2, 3.2)	1.1(0.5, 2.2)
3b トリグリセリド (TG) ≥150 mg/dL またはそのための薬物治療	26.5	23.4	2.9(1.6, 5.5)	2.0(0.8, 5.0)	1.1(0.5, 2.4)	0.6(0.2, 1.8)	2.0(1.2, 3.2)	1.1(0.6, 2.3)
4 HDL コレステロール (HDL-C) ≤ 40 mg/dL	19.3	36.3	1.8(0.9, 3.5)	1.5(0.6, 3.6)	1.0(0.4, 2.5)	1.3(0.6, 2.9)	1.6(0.9, 2.6)	1.3(0.7, 2.4)
5a TG ≥150 mg/dL or HDL-C <35 mg/dL	28.5	27.0	2.8(1.6, 5.2)	1.8(0.7, 4.5)	0.9(0.4, 1.9)	1.6(0.7, 3.5)	1.8(1.1, 2.9)	1.6(0.9, 2.9)
5b HDL cholesterol < 40 mg/dL (男性), 50 mg/dL (女性) またはそのための薬物治療	19.3	36.3	1.8(0.9, 3.5)	1.5(0.6, 3.5)	1.0(0.4, 2.4)	1.3(0.6, 2.9)	1.5(0.9, 2.6)	1.3(0.7, 2.4)
6 尿中アルブミン排泄率 > 30 µg/g CRE	51.2	57.7	1.2(0.6, 2.3)	2.9(0.9, 8.7)	1.8(0.9, 3.8)	1.1(0.5, 2.4)	1.4(0.9, 2.3)	1.6(0.8, 3.0)

WHO 診断基準 によるメタボリックシンドローム (糖尿病以外に1a, 2a, 5a, 6のうち2つ以上)							
	51.2	52.5	1.3 (0.7, 2.4)	2.8 (1.0, 7.9)	2.0 (0.9, 4.1)	3.7 (1.4, 9.9)	1.6 (1.0, 2.6) 3.2 (1.6, 6.5)
NGEP-ATPIII 診断基準 によるメタボリックシンドローム (糖尿病以外に1b, 2b, 3a, 4のうち2つ以上)							
	45.0	38.0	1.9 (1.0, 3.6)	1.7 (0.7, 4.0)	1.4 (0.7, 2.8)	1.3 (0.6, 2.8)	1.8 (1.1, 2.8) 1.4 (0.8, 2.5)
IDF 診断基準 によるメタボリックシンドローム (糖尿病以外に1bを満たした上, 2c, 3b, 5bのうち1つ以上)							
	32.0	9.2	1.7 (0.9, 3.2)	1.2 (0.3, 4.9)	1.1 (0.6, 2.3)	1.1 (0.3, 4.1)	1.5 (0.9, 2.4) 1.1 (0.4, 3.0)

—平成18年度報告—

分担研究者 大阪府済生会中津病院副院長 川嶋成乃亮

研究要旨

糖尿病患者において血清 BH4/BH2 比は内皮機能とよく相関し、高脂血症治療薬スタチンは BH4/BH2 比を改善した。血清 BH4/BH2 比は新しい内皮障害マーカーになると考えられる。

研究目的

内皮機能の新しい血清マーカーの研究

内皮機能障害の判定は動脈硬化の初期病変の検出に有用である。我々は、NO 合成酵素の補酵素である BH4、およびその酸化産物 BH2 の血中濃度が、内皮障害の血清マーカーとして、有用であるかどうかを検討する。

B. 研究方法。

種々の動脈硬化の危険因子を有す患者において、血清 BH4、BH2 を HPLC にて測定し、前腕における一過性血流遮断後の反応性充血時に生じる血流依存性の血管拡張反応(FMD)と比較検討した。

倫理面への配慮

すべての患者よりあらかじめインフォームドコンセントを文書にて受領した

C. 研究結果

1. 血清 BH4/BH2 比は FMD と強い正の相関を示した。又糖尿病・耐糖能異常患者に限り検討を行うと血清 BH4/BH2 比は FMD と ##### であった。また糖尿病・耐糖能異常患者に高脂血症治療薬スタチンを3ヶ月間投与すると、FMD の改善に伴い、血清 BH4/BH2 比も著明に改善することが明らかになった。

D. 考察

糖尿病・耐糖能異常では動脈硬化をはじめとした血管障害の初期段階における病態把握が重要である。内皮障害の最大の要因は酸化ストレスであり、この酸化ストレスにより BH4 は内皮において BH2 へと酸化される。今回の検討によ

り、BH4/BH2 比は内皮特異的な酸化ストレスマーカーである可能性があり、内皮障害に焦点を当てた糖尿病性血管障害の防止の有用なマーカーになりうると考えた。

E. 結論

糖尿病患者において、糖尿病・耐糖能異常の存在は血管病・血管障害をもたらす。その初期段階把握し、血管病発症・進展防止には血清中、BH4/BH2 比は有用なマーカーとなる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. Shiraki R, Inoue N, Kobayashi S, Ejiri J, Otsui K, Honjo T, Takahashi M, Hirata K, Yokoyama M, Kawashima S. Toll-like receptor 4 expressions on peripheral blood monocytes were enhanced in coronary artery diseases even in patients with low C-reactive protein. Life Sci 2006; 80: 59-66
2. Honjo T, Inoue N, Shiraki R, Kobayashi S, Otsui K, Takahashi M, Hirata K, Kawashima S, Yokozaki H, Yokoyama M. Endothelial urocortin has potent antioxidant properties and is upregulated by inflammatory cytokines and pitavastatin. J Vasc Res 2006; 43: 131-138
3. Zhang JH, Kawashima S, Yokoyama M, Huang P, Hill CE. Increased eNOS accounts for changes in connexin expression in renal arterioles during diabetes. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol 2006; 288: 1000-1008

特許、実用新案登録 なし

—全体報告—

分担研究者 大阪府済生会中津病院副院長 川嶋成乃亮

研究要旨

薬剤溶出性ステント(DES)挿入後の新生内膜肥厚は糖尿病患者で増強しており、糖尿病は広範囲に血管病変の悪化要因になることが示唆された。そのため早期に血管病のリスクを把握する事が重要で、そのための血清マーカーとして TLR4 発現量や BH4/BH2 比が有用であると考えられる。又スタチンは内皮機能を改

善し、糖尿病性血管病変を予防する可能性が示唆された。

研究目的

糖尿病性血管障害の病態を把握すると共に、その早期検出のための血清マーカーを開発する。

B. 研究方法

1. シロリムス溶出ステント(SES) 挿入後の新生内膜肥厚形成に及ぼす糖尿病の影響、並びにスタチンによる修飾を OCT カテーテルを用いて解析した。
2. 糖尿病をはじめとした高リスク患者、冠動脈疾患患者において、末梢血単核球表面の Toll-like 受容体 (TLRs) などの種々の血清マーカー、pteridine および前腕の内皮機能を測定した。

倫理面への配慮

すべての患者よりあらかじめインフォームドコンセントを文書にて受領した

C. 研究結果

3. 糖尿病の存在は SES 上の内膜肥厚を増強させた。スタチンの投与は影響を与えなかった。
4. 冠動脈疾患患者、特に急性冠症候群では単核球 TLR4 の発現が増加していた。また、血清 BH4/BH2 比は糖尿病患者の内皮機能の良い指標となり、スタチンの投与による内皮機能改善共に増加することが判明した。

D. 考察

糖尿病・耐糖能異常の存在は動脈硬化のみならず、再狭窄が少ない薬物溶出性ステントにおける内膜肥厚をも増強させる。その為、糖尿病患者では動脈硬化をはじめとした血管障害の初期段階における病態把握が重要である。末梢血 TLRs はリスクの同定に、BH4/BH2 比は内皮機能障害の判定に有用であり、スタチンは糖尿病患者における内皮これらのマーカーを改善することが判明した。

E. 結論

糖尿病患者においては早期からのリスク評価が重要であり、種々の新しい血清マーカーの開発は、スタチンをはじめとした種々の薬剤がどのようにリスクを軽減するか判定に有用である。

特許、実用新案登録 なし

業績

1. Shiraki R, Inoue N, Kobayashi S, Ejiri J, Otsui K, Honjo T, Takahashi M, Hirata K, Yokoyama M, Kawashima S. Toll-like receptor 4 expressions on peripheral blood monocytes were enhanced in coronary artery diseases even in patients with low C-reactive protein. *Life Sci* 2006; 80: 59-66

2. Honjo T, Inoue N, Shiraki R, Kobayashi S, Otsui K, Takahashi M, Hirata K, Kawashima S, Yokozaki H, Yokoyama M. Endothelial urocortin has potent antioxidant properties and is upregulated by inflammatory cytokines and pitavastatin. *J Vasc Res* 2006; 43: 131-138

3. Zhang JH, Kawashima S, Yokoyama M, Huang P, Hill CE. Increased eNOS accounts for changes in connexin expression in renal arterioles during diabetes. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2006; 288: 1000-1008

4. Ejiri J, Inoue N, Kobayashi S, Shiraki R, Otsui K, Honjo T, Takahashi M, Ohashi Y, Ichikawa S, Terashima M, Mori T, Awano K, Shinke T, Shite J, Hirata K, Yokozaki H, Kawashima S, Yokoyama M.

Possible role of brain-derived neurotrophic factor in the pathogenesis of coronary artery disease. *Circulation*. 2005 ;112:2114-20.

5. Bendall JK, Alp NJ, Warrick N, Cai S, Adlam D, Rockett K, Yokoyama M, Kawashima S, Channon KM.

Stoichiometric relationships between endothelial tetrahydrobiopterin, endothelial NO synthase (eNOS) activity, and eNOS coupling in vivo: insights from transgenic mice with endothelial-targeted GTP cyclohydrolase 1 and eNOS overexpression. *Circ Res*. 2005 ;97:864-71.

6. Takaya T, Kawashima S, Shinohara M, Yamashita T, Toh R, Sasaki N, Inoue N, Hirata KI, Yokoyama M.

Angiotensin II type 1 receptor blocker telmisartan suppresses superoxide production and reduces atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice.

Atherosclerosis. 2005, in press

7. Shinohara M, Kawashima S, Yamashita T, Takaya T, Toh R, Ishida T, Ueyama T, Inoue N, Hirata K, Yokoyama M.

Xenogenic smooth muscle cell immunization reduces neointimal formation in balloon-

injured rabbit carotid arteries. Cardiovasc Res. 2005;68

書籍

著書

○単著執筆

川嶋成乃亮

循環器疾患と神経体液因子—循環器の恒常性維持における役割とその功罪
メディカル・サイエンス・インターナショナル社 2006, Tokyo

○分担執筆

高谷具史、川嶋成乃亮

一酸化窒素 in 酸化ストレスナビゲーター, 倉林正彦監修 メディカルレビュー社、pp30-31、2005

総説

○ 川嶋成乃亮

メタボリックシンドローム発症に関わる血管内皮機能障害
日本臨床 64巻 増刊号 311-316, 2006

○ 川嶋成乃亮

心不全と内皮機能障害

医学の歩み (特集号：心不全 Update) 218巻; 1131-1136, 2006

○川嶋成乃亮

一酸化窒素の抗動脈硬化作用を探る

Vascular Medicine 2巻;25-32, 2006

○川嶋成乃亮

メタボリックシンドロームにおける血管内皮機能,
内分泌・糖尿病科 21巻 427-433頁、2005

○川嶋成乃亮

特集—動脈硬化性疾患の臨床の今後の展望：動脈硬化、動脈硬化疾患の薬物治療の今後の展開 Atherothrombosis 8巻: 9-14頁、2005

○川嶋成乃亮

特集—動脈硬化研究の最前線を探る：一酸化窒素の抗動脈硬化作用を探る

Vascular Medicine 2 巻、26-32 頁、2006

○川嶋成乃亮

メタボリックシンドローム：メタボリックシンドロームにおける血管内皮機能、
治療学 39 巻、55-59 頁、2005

○川嶋成乃亮

特集：アテローム血栓症の一次予防：内皮機能と血栓

血栓と循環 13 巻、14-18, 2005

○川嶋成乃亮

特集心筋症：内分泌、代謝疾患に合併する心筋症, 内科 95 巻、672-676
頁, 2005

○川嶋成乃亮

心臓を守れ！麻酔科医：NO の心臓防御作用

LISA、12 巻：134-139 頁, 2005

○川嶋成乃亮

高齢者・糖尿病患者の無症候性心筋虚血

日本医事新報 4262 巻 87-88 頁 2005

分担研究者：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未だ十分でなく、治療抵抗性患者を対象とした薬剤疫学的報告はほとんどない。本研究では浜松医科大学附属病院においてスタチンの投与を開始された 186 症例を対象に背景因子および臨床検査値を調査し、responder、poor-responder 群間で併用薬、合併症などスタチン治療抵抗性を示す患者の背景因子を比較検討した。その結果、スタチンの脂質低下効果を減弱させる要因として、女性、ステロイド剤併用が関連する事が示唆された。特にステロイド併用による影響はスタチン間で相違があり、その原因として薬物代謝酵素 CYP3A を介する薬物相互作用が推測された。

A. 研究目的

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。以前に実施され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 % 低下したが、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。

本研究は、スタチン治療の個別化に有用な因子を同定する目的で、スタチン治療抵抗性患者を対象とし、血清脂質値変化とともに併用薬や合併症などの患者背景因子を前向きに調査し、スタチン治療

抵抗性要因を薬剤疫学的に解析した。

B. 研究方法

(1) 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疫学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。

(2) 背景調査

2004 年 12 月から 2006 年 3 月を調査期間とし、医師カルテおよび病院オーダリングシステムより、対象患者の性別、年齢、身長、体重、ならびに併用薬の有無と併発疾患について調査した。さらにス

タチン服用開始前 3 ヶ月、服用後 1 ヶ月および調査時（スタチン服用開始後少なくとも 3 ヶ月以上経過した時点）における血清脂質値がカルテないしオーダーリングシステム上から調査可能であった症例では、総コレステロール (TC)、HDL コレステロール (HDL-C)、LDL コレステロール (LDL-C)、トリグリセリド (TG)、について調査した。臨床検査値はスタチン服用開始前 3 ヶ月および調査時におけるデータが調査可能であった症例について、アスパラギンアミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、クレアチンキナーゼ (CK)、クレアチニン (Cr)、尿素窒素 (BUN)、随時血糖 (BS) およびヘモグロビン A_{1c} (HbA_{1c}) を調査した。また、body mass index (BMI) は体重 (kg) を身長 (m) の二乗 (m²) で割って算出した。

（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. 研究結果

(1) これまで浜松医科大学附属病院において実施した患者調査 (n= 690) において、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、この 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 とし、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。

(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 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_{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影響

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。

スタチン別に見ると、プラバスタチン投与群のステロイドを併用していない症例の TC 変化率は-17%を示し、併用している症例では-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を併用していない症例の TC 変化率は-28%を示したのに対し、併用している症例の TC 変化率は-3%であり、ステロイド併用群で脂質低下は有意に減弱していた。

プラバスタチンおよびアトルバスタチン投与症例において、女性およびステロイド併用は poor-responder となりうるリスク因子であるかロジスティック回帰解析を行った。プラバスタチン投与群では、女性の Odds ratio は 2.32 であり 2 倍以上であったが統計学的に有意な差は認められなかった。ステロイド併用の有無も統計学的にリスク因子として認められなかった。アトルバスタチン投与群では、女性の Odds ratio は 3.52 であったが統計学的に有意な差は認められなかった。一方、ステロイド併用は Odds ratio が 6.14 であり統計学的に有意なリスク因子として認められた。

図 1

Characteristics of patients treated with statins

	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 [range] (weeks)	31.4±17.2 [4.0-65.9]	32.7±14.7 [9.9-63.1]
TC level (before treatment)	262.9±36.3	250.1±40.9

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

Figure 2 Laboratory data in responder group and poor-responder group before and after the treatment with statins

	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 ± 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	0.76 ± 0.29	0.78 ± 0.29
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 $\pm$ S.D.

図3 Complication of patients treated with Pravastatin and Atorvastatin

	Pravastatin		Atorvastatin	
	responder	poor-responder	responder	poor-responder
Number of patients	78	24	66	18
Number with steroid	14 (18%)	5 (21%)	9 (13%)	9 (50%)
IP	1	2	3	1
renal disease	2	0	2	2
SLE, RA	4	1	0	1
sarcoidosis	0	1	0	1
Type 2 Diabetes mellitus	20 (26%)	8 (33%)	10 (15%)	0 (0%)
Thyroid deficiency	4 (5%)	4 (17%)	5 (8%)	3 (17%)
Coronary artery disease	18 (23%)	3 (13%)	9 (14%)	0 (0%)

Data are indicated as number.

IP：間質性肺炎

SLE：全身性エリテマトーデス

RA：リウマチ

D. 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 と考えられる症例は 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に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。

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され、アトルバスタチンの血中濃度が低下し、これがアトルバスタチンの脂質低下作用の減弱に関与したのかもしれない。

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検討することが必要と思われる。

E. 結論

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、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。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yamada H, Tateishi M, Harada K, Ohashi T, Shimizu T, Atsumi T, Komagata Y, Iijima H, Komiyama 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.

2) Yamada H, Watanabe H: Tea polyphenols in preventing cardiovascular diseases. Cardiovasc Res 73: 439-440, 2007.

3) 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.

2. 学会発表

1) Uchida S, Nishio S, Li X. D, Ito T, Morita H, Nakamura H, Yamada H, Watanabe H, Ohashi K: Influences of CYP2C9 Genotype and Fluvastatin on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Nateglinide. 2004 Annual Meeting of American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2005 Mar. (Orlando, FL, USA).

2) Asai M, Q.K. Tran, Nakano T, Watanabe H: A Novel Property of Amlodipine to Improve Disturbed Endothelial Barrier Function by Mechanisms Other Than the Effect on Voltage-Dependent Calcium Channel. The 78th Scientific Sessions of American Heart Association,

2005 Nov. (Dallas,USA).

3) Kosuge K, Uematsu S, Patrik Blomquist, Ben C.B. Ko, Watanabe H, Ohashi K, Ito S: A novel regulation pathway for human CYP3A expression. 2006 Annual Meeting of American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2006 Mar. (Baltimore, USA).

4) Takeuchi K, Nakamura R, Kageyama M, Watanabe H: Assessment of Posture Related Dynamic Changes in Cerebral Blood Flow Using Near-Infrared Time-Resolved Spectroscopy: A New Tool To Evaluate Effects of Antihypertensives on Cerebral Circulation. The 79th Scientific Sessions of American Heart Association, 2006 Nov. (Chicago, USA).

5) 東純一、津谷喜一郎、玉起美重子、渡邊裕司: ファーマコゲノミクスに関する市民の意識調査. 第 26 回日本臨床薬理学会年会, 別府 2005 年 12 月 2 日.

6) Takahashi R, Uchida S, Katou H, Satoh H, Hayashi H, Ohashi K, Watanabe H: Influence of Genetic Polymorphisms of OATP-C on Cholesterol Lowering Effects of Pravastatin. 第 70 回記念日本循環器学会総会, 名古屋 2006 年 3 月 25 日.

7) 小菅和仁、植松悟子、Tan K.P., Chuang A, Ko Ben C.B., 渡邊裕司、大橋京一、伊藤真也: 浸透圧変化による CYP3A 薬物代謝酵素の発現誘導. 第 26 回日本臨床薬理学会年会, 東京 2006 年 11 月 30 日.

8) 石代真貴子、渡邊裕司、乾直輝、竹内和彦、石井康子、加藤安宏、賀川義之: スタチンに対する治療抵抗性要因の背景調査. 第 26 回日本臨床薬理学会年会, 東京 2006 年 12 月 1 日.

9) 藤尾慈、津谷喜一郎、玉起美恵子、渡邊裕司、増井徹、劉世玉、額賀淑郎、東純一: ファーマコゲノミクスに関する医療従事者の意識調査. 第 29 回日本臨床薬理学会年会/P, 東京 2006 年 11 月 30 日.

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

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

生活習慣による血管内皮機能変動とその機序

分担研究者 吉栖 正生

広島大学大学院医歯薬学総合研究科 教授

カフェイン投与の血管内皮機能に対する影響をストレインゲージ・プレシスモグラフにより検討したところ、血圧上昇作用と血管内皮機能改善作用という相反する作用を認め、カフェインの心血管疾患への複雑な影響を理解するうえで欠かせない情報を得ることが出来た。

A. 研究目的

血管内皮機能は、動脈硬化の危険因子（脂質代謝異常，高血圧，糖尿病，喫煙，肥満，加齢，閉経，ホモシステイン等）により低下することが知られている。

カフェインは世界中でもっとも広く使われている嗜好品であり，コーヒー，紅茶，ココア等に含まれている。しかしカフェインが心血管疾患を増加させるか否かについては議論が続いており，結論は示されていない。

特にカフェインの血管内皮機能への直接的な影響に関してはほとんど報告がない。そこで本研究では，カフェインが血管内皮機能に及ぼす影響を若年健康男性を対象にして検討した。

B. 研究方法

対象はカフェイン摂取の習慣がない若年健康常男性20人とした。この20人を二

重盲検法にてカフェイン投与群10人（平均年齢 26.8 ± 5.2 歳）とプラセボ投与群10人（平均年齢 26.1 ± 3.8 歳）の2群に分け，カフェイン(300mg)もしくはプラセボ内服投与前後での内皮依存性血管拡張反応と内皮非依存性血管拡張反応を前腕血流量(FBF)の変化にて評価した。なおFBFの測定には静脈閉塞プレシスモグラフィ法を用いた。

内皮依存性血管拡張反応は内皮依存性血管拡張物質である acetylcholine (ACh)を3.75, 7.5, 15.0 μ g/minの割合で各5分間上腕動脈に直接投与した際のFBFの変化にて評価した。

同様に内皮非依存性血管拡張反応は一酸化窒素(NO)ドナーである sodium nitroprusside (SNP)を0.75, 1.5, 3.0 μ g/minの割合で各5分間投与した際のFBFの変化にて評価した。

更に内皮型 NO 合成酵素阻害剤

別紙 3

NG-monomethyl-L-arginine

(L-NMMA)の存在下でのFBFの変化を測定することでカフェインの血管へ作用における血管内皮の関与を確認した。

倫理面の配慮：研究計画は広島大学医学部倫理委員会の承認を得ており、検査対象者に研究内容を説明し、同意を得ている。

C. 研究結果

カフェイン投与は収縮期、拡張期血圧を有意に上昇させたが（収縮期血圧： 117 ± 10 to 123 ± 9 mm Hg; $P < 0.05$, 拡張期血圧： 61 ± 8 to 64 ± 8 mm Hg; $P < 0.05$), 心拍数には影響を与えなかった。

一方、カフェイン投与はAchによる血管拡張反応を増強させる（ 21.2 ± 7.1 to 26.6 ± 8.1 mL/min per 100 mL tissue; $P < 0.05$ ）が、SNPによる血管拡張反応は変化させなかった（ 18.4 ± 4.5 to 19.5 ± 2.7 mL/min per 100 mL tissue; P : N.S.）。さらにL-NMMA存在下ではカフェインによる血管拡張反応の増強効果が消失した。

D. 考察

カフェイン内服投与後の急性効果として収縮期・拡張期血圧の上昇作用を認める一方、内皮依存性血管拡張反応の増強作用が認められた。カフェインは以前よりその昇圧効果による心血管疾患進展への関与が示唆されてきたが、大規模研究等においては必ずしも心血管疾患との関

係は明確にはなっていない。

今回の結果により、カフェインの血管内皮機能改善作用と、昇圧作用による動脈硬化促進作用との差し引きが心血管疾患進展に関与している可能性が示された。今後は、長期的なカフェインの摂取が心血管疾患発症に及ぼす影響を、血圧変化と血管内皮機能変化の両面から検討する臨床研究が必要と考えられる。

E. 結論

本研究により、カフェインが血圧上昇作用（動脈硬化促進）と血管内皮機能改善作用（動脈硬化予防）という相反する効果を持つことが明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Umemura T, Ueda K, Nishioka K, Hidaka T, Takemoto H, Nakamura S, Jitsuiki D, Soga J, Goto C, Chayama K, Yoshizumi M, Higashi Y: Effects of acute administration of caffeine on vascular function. Am J Cardiol. 98:1538-1541, 2006.

2. Taguchi A, Tsuda M, Ohtsuka M, Nakamoto T, Inagaki K, Noguchi T, Kudo Y, Yoshizumi M, Higashi Y, Suei Y, Tanimoto K: Interaction of obesity and skeletal bone mineral density in tooth retention in Japanese postmenopausal women. Menopause In press, 2007.