

別紙 3

3. Noma K, Goto C, Nishioka K, Jitsuiki D, Umemura T, Ueda K, Kimura M, Nakagawa K, Oshima T, Chayama K, Yoshizumi M, Liao JK, Higashi Y: Roles of rho-associated kinase and oxidative stress in the pathogenesis of aortic stiffness. J Am Coll Cardiol. 49:698-705, 2007.

4. Nishioka K, Nakagawa K, Umemura T, Jitsuiki D, Ueda K, Goto C, Chayama K, Yoshizumi M, Higashi Y: Carvedilol improves endothelium-dependent vasodilation in patients with dilated cardiomyopathy. Heart 93:247-248, 2007.

G.知的財産権の出願・登録状況
特になし。

平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）
分担研究報告書

高齢者における歯牙の状態と生命予後に関する研究

分担研究者 大類 孝 東北大学病院老年科助教授

研究要旨 高齢者における歯牙の状態と生命予後の関係を明らかにするため、高齢者介護施設の入所者 403 名を対象として、各人の健康状態につき 5 年間にわたる前向き研究を施行した。対象者の平均年齢は 82.8 歳で、歯牙の状態によって、本人固有の歯牙もしくは部分入れ歯群 (Group A: n=99)、完全入れ歯群 (Group B: n=98) および歯がない不適合咬合群 (Group C: n=206) の 3 群に分け、各群におけるベースラインの糖尿病、高脂血症、心疾患の合併頻度、認知機能、日常生活動作 (ADL) を明らかにし、その後 5 年間にわたる観察研究を行った。その結果、ベースラインの歯牙の状態は、年齢、認知機能、ADL との相関が認められたが、糖尿病、高脂血症、心疾患との相関は認められなかった。また、Group C では Group A に比して有意ではなかったものの死亡率が高かった (相対リスク 1.30 倍、95%信頼区間 0.90-1.88、 $p=0.168$)。結論として、歯牙の状態は、高齢者の生命予後を左右する重要な問題で、可能な限り歯科医に相談し、適切な咬合を保つ事が重要と考えられた。

A. 研究目的

わが国では今後高齢化社会の進行とともに、介護を必要とする高齢者の数は益々増加傾向にあり、高齢者介護施設のニーズも増加している。昨年度の本研究で私は、高齢者における経口摂取を左右する歯牙の残存状態と生命予後に関する2年間の前向き研究の結果を解析し、高齢者における歯牙の重要性について報告を行った。今年度の本研究で私は、同じ対象者における5年間の前向き研究を解析し、高齢者における歯牙の重要性について再度検討を行った。

B. 研究方法

仙台市近郊の高齢者介護施設に入所中の高齢者 403 名を対象とした。各入所者において、登録時に歯科医による歯牙の診察を行い、歯牙の状態によって、本人固有の歯牙もしくは部分入れ歯で咬合可能群 (Group A: n=99)、完全入れ歯で咬合可能群 (Group B: n=98) および歯がない不適合咬合群 (Group C: n=206) の 3 群に分け、各群におけるベースラインの糖尿病、高脂血症、心疾患の合併頻度、Mini-Mental State Examination (MMSE) を用いての認知機能、日常生活動作 (ADL) を明らかにし、その後の健康状態につき 5 年間にわたる前向き観察研究を行った。

(倫理面での配慮) 研究においては、プライバシーの保護など倫理面での配慮を行った。

C. 研究結果

結果として、ベースラインの歯牙の状態は、年齢、認知機能、ADL との相関が認められたが、糖尿病、高脂血症、心疾患との相関は認められなかった。また、Group C では Group A に比して有意ではなかったものの死亡率が高かった (相対リスク 1.30 倍、95%信頼区間 0.90-1.88、 $p=0.168$)。¹⁾ ハイリスク群である Group C の死因として、肺炎などの呼吸器感染症が 33% と最多であった。

D. 考察

高齢者では、免疫状態を正常に保つための栄養摂取は生命に直結する一大関心事である。そのためには、自らの歯牙もしくは入れ歯を用いての咬合をしっかりと行い、必要な栄養を生理的に口から摂取する事が重要である事が明らかにされた。また、咬合運動そのものが認知機能の維持、ADL の維持に寄与する可能性も示唆された。

E. 結論

歯牙の状態は、高齢者の生命予後を左右する重要な問題で、特に高齢者介護施設入所者においては ADL 低下者および歯牙の喪失者も多く、歯科医に積極的に相談し適切な咬合を保ち、可能な限り経口摂取を続ける事が重要と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohru T, Matsui T, Yoshida M, Yoneyama T, Adachi M, Akagawa Y, He M, Yamaya M, Arai H, Sasaki H. Dental status and mortality in the institutionalized elderly people. *Geriatr Gerontol Internat* 6:101-108, 2006

H. 知的財産権の出願
特になし。

平成 16—18 年度厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）
総合研究報告書

高齢者における歯牙の状態と生命予後に関する研究

分担研究者 大類 孝 東北大学病院老年科助教授

研究要旨 高齢者における歯牙の状態と生命予後の関係を明らかにするため、高齢者介護施設の入所者 403 名を対象として、各人の健康状態につき 5 年間にわたる前向き研究を施行した。対象者の平均年齢は 82.8 歳で、歯牙の状態によって、本人固有の歯牙もしくは部分入れ歯群 (Group A: n=99)、完全入れ歯群 (Group B: n=98) および歯がない不適合咬合群 (Group C: n=206) の 3 群に分け、各群におけるベースラインの糖尿病、高脂血症、心疾患の合併頻度、認知機能、日常生活動作 (ADL) を明らかにし、その後 5 年間にわたる観察研究を行った。その結果、ベースラインの歯牙の状態は、年齢、認知機能、ADL との相関が認められたが、糖尿病、高脂血症、心疾患との相関は認められなかった。登録より 2 年目の解析では、Group C では Group A に比して有意に死亡率が高かった (相対リスク 1.84 倍、95%信頼区間 1.01–3.36、 $p=0.047$)。また、5 年後では、同様に Group C では Group A に比して有意ではなかったものの死亡率が高かった (相対リスク 1.30 倍、 $p=0.168$)。結論として、歯牙の状態は、高齢者の生命予後を左右する重要な問題で、可能な限り歯科医に相談し、適切な咬合を保つ事が重要と考えられた。

A. 研究目的

わが国では今後高齢化社会の進行とともに、介護を必要とする高齢者の数は益々増加傾向にあり、高齢者介護施設のニーズも増加している。本研究では、高齢者における経口摂取を左右する歯牙の残存状態と生命予後に関する 5 年間の前向き研究の結果を解析し、高齢者における歯牙および咬合の重要性について報告を行った。

B. 研究方法

仙台市近郊の高齢者介護施設に入所中の高齢者 403 名を対象とした。各入所者において、登録時に歯科医による歯牙の診察を行い、歯牙の状態によって、本人固有の歯牙もしくは部分入れ歯で咬合可能群 (Group A: n=99)、完全入れ歯で咬合可能群 (Group B: n=98) および歯がない不適合咬合群 (Group C: n=206) の 3 群に分け、各群におけるベースラインの糖尿病、高脂血症、心疾患の合併頻度、Mini-Mental State Examination (MMSE) を用いての認知機能、日常生活動作 (ADL) を明らかにし、その後の健康状態につき 5 年間にわたる前向き観察研究を行った。

(倫理面での配慮) 研究においては、プライバシーの保護など倫理面での配慮を行った。

C. 研究結果

結果として、ベースラインの歯牙の状態は、年齢、認知機能、ADL との相関が認められたが、糖尿病、高脂血症、心疾患との相関は認められなかった。登録より 2 年目の解析では、Group C では Group A に比して有意に死亡率が高かった (相対リスク 1.84 倍、95%信頼区間 1.01–3.36、 $p=0.047$)。また、5 年後では、同様に Group C では Group A に比して有意ではなかったものの死亡率が高かった (相対リスク 1.30 倍、 $p=0.168$)。¹⁾ ハイリスク群である Group C の死因として、肺炎などの呼吸器感染症が 33% と最多であった。

D. 考察

高齢者では、免疫状態を正常に保つための栄養摂取は生命に直結する一大関心事である。そのためには、自らの歯牙もしくは入れ歯を用いての咬合をしっかりと行い、必要な栄養を生理的に口から摂取する事が重要である事が明らかにされた。また、咬合運動そのものが認知機能の維持、ADL の維持に寄与する可能性も示唆された。

E. 結論

歯牙の状態は、高齢者の生命予後を左右する重要な問題で、特に高齢者介護施設入所者においては ADL 低下者および歯牙の喪失者も多く、歯科医に積極的に相談し適切

な咬合を保ち、可能な限り経口摂取を続ける事が重要と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohrui T, Matsui T, Yoshida M, Yoneyama T, Adachi M, Akagawa Y, He M, Yamaya M, Arai H, Sasaki H. Dental status and mortality in the institutionalized elderly people. *Geriatr Gerontol Internat* 6:101-108, 2006

H. 知的財産権の出願

特になし。

研究要旨

心血管病および糖尿病発症の新しいリスクとしてメタボリックシンドローム（MS）が注目されている。スタチンの種類によるMS患者の脂質改善作用を他施設前向き試験により検討した。39医療施設に通院中の高コレステロール血症をアトルバスタチン（A）10mg群とピタバスタチン（P）2mg群に無作為に割付け、4ヶ月の投与前後で血清脂質の変化を比較した。MS患者におけるLDL-C低下率は、Aに比べPで有意に大きかった。TGの低下ならびにHDL-Cの上昇については、P群でのみ有意差を認めた。PによるnonHDL-C低下作用は体格に関係なく一定であったが、Aでは肥満と関連してnonHDL-C低下作用が有意に減弱した。MSにおけるスタチンの効果は、薬剤によって異なる可能性がある。

A. 研究目的

近年、高脂血症治療薬、特にLDLコレステロール（LDL-C）低下薬としてのスタチン系薬剤の有用性は疑いのないものとなった。一方、内臓脂肪蓄積やインスリン抵抗性を背景として、脂質異常症、血圧高値や高血糖を合併するメタボリックシンドロームが、新たな心血管リスクとして注目されている。メタボリックシンドロームの脂質異常症は、トリグリセリド（TG）の高値やHDLコレステロール（HDL-C）の低値を特徴とすることが知られている。

メタボリックシンドローム患者におけるスタチンの効果については未だデータの蓄積が少ない。そこで我々は、LDL-C低下作用が最も強いスタチンであり、その代謝経路が互いに異なるアトルバスタチンとピタバスタ

チンの前向き多施設比較研究を実施し、そのサブクラス解析として、これらの薬剤がメタボリックシンドローム患者の脂質値にどのような効果をもたらすか検討した。

B. 研究方法

千葉県下を主体とする39医療施設の参加により、糖尿病やメタボリックシンドロームを含む高コレステロール血症患者を、アトルバスタチン投与群とピタバスタチン投与群の2群に無作為に割り付け、4週の観察期間ののち、前者にはリピトール錠10mg、後者にはリバロ錠2mgを投与した。

1ヶ月ごとに計3ヶ月間、診察と血液検査を行い、non-HDLコレステロール（nonHDL-C）、TC、TG、HDL-Cおよび他の生化学的検査項目と副作用の発現について観察した。

わが国の基準に基づき、メタボリックシンドロームの診断を行なった。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたり、千葉大学医学部倫理委員会の承認を得たのち、各被験者よりインフォームドコンセントを取得している。

C. 研究結果

本研究に対し、計251症例の高コレステロール血症患者の登録を行なった。このうち、不適格症例除外のうち、204例がスタチン投与へ以降、内訳はアトルバスタチン群が103例、ピタバスタチン群が101例であった。4ヶ月の観察期間を経て最終的な有効解析対象例は191例（アトルバスタチン群98例、ピタバスタチン群93例）となった。被験者のうち57例（アトルバスタチン群26例、ピタバスタチン群31例）が日本内科学会等の診断基準によるメタボリックシンドロームに該当した。

メタボリックシンドローム患者において、4ヶ月にわたる観察期間前後の、TC、LDL-C、nonHDL-C、TG低下率は、それぞれアトルバスタチン群で-26.9%、-39.1%、-34.6%、-5.8%、ピタバスタチン群でそれぞれ-30.8%、-45.8%、-40.5%、-25.2%、いずれも統計学的に有意であった。LDL-Cの低下率は、アトルバスタチンに比べピタバスタチンで有意に大きかった。他の諸項目については、両薬剤群における低下

率の比較では有意差はみられなかった。

HDL-Cについては、ピタバスタチン群で6.7%の有意な上昇($P<0.05$)を認めたが、アトルバスタチン群の変化は有意差なく2.3%であった。

メタボリックシンドロームの成り立ちには、内臓脂肪型肥満が深く関わることから、これら薬剤のnonHDL-C低下率とウエスト周囲径、体重、BMIとの関連を解析した。ピタバスタチンは体格のパラメーターに関係なく-35~40%のnonHDL-C率を示したのに対し、アトルバスタチンでは、腹部肥満が高度になるにつれnonHDL-C低下率が有意に減弱した($P<0.05$)。

D. 考察

メタボリックシンドロームを有する日本人患者では、LDL-C低下作用、TG低下作用、HDL-C上昇作用において、ピタバスタチンがアトルバスタチンを上回ることが示唆された。また、ピタバスタチンとアトルバスタチンの脂質改善作用は、体格によって異なっていた。アトルバスタチンはピタバスタチンに比べ脂溶性の高いことが指摘されており、腹部肥満の患者においては、脂肪細胞への再分布が増すことから、肝臓におけるHMG-CoA還元酵素阻害作用が十分に発揮されない可能性がある。

高コレステロール血症患者におけるスタチンを有効使用には、その体格を考慮する必要があるかもしれない。

E. 結論

メタボリックシンドローム患者におけるスタチンの脂質改善効果は、薬剤の種類により異なる可能性がある。

F. 健康危惧情報

特にありません。

G. 研究発表

1. 論文発表

英文原著

Maezawa Y, Yokote K, Sonezaki K, Fujimoto M, Kobayashi K, Kawamura H, Tokuyama T, Takemoto M, Ueda S, Kuwaki T, Mori S, Wahren J, Saito Y (2006) Influence of C-peptide on Early Glomerular Changes in Diabetic Mice. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 22:313-322.

Yokote K, Kobayashi K and Saito Y. (2006) Role of TGF- β /Smad3 signaling in response to vascular injury. *Trends Cardiovasc Med* 16:240-245.

Hashimoto N, Hatanaka S, Yokote K, Kurosawa H, Yoshida T, Iwai R, Takahashi H, Yoshida K, Horie A, Sakurai K, Yagui K, Saito Y, Yoshida S. (2007) A patient with Werner syndrome and adiponectin gene mutation. *Diabetes Res Clin Pract.* 75,27-29.

和文原著・総説

鎌谷洋一郎, 横手幸太郎, 齋藤康

(2006) 高脂血症の診断と治療についての説明と承諾. *ホルモンと臨床* 53: 1369-1372.

横手幸太郎, 齋藤康. (2006) メタボリックシンドローム: 薬物療法. *最新医学* 61: 647-657.

横手幸太郎, 齋藤康. (2006) メタボリックシンドロームの概念. *臨床と研究* 83: 71-75.

下山立志, 横手幸太郎 (2006). 高脂血症治療薬の現在と今後. *クリニカルプラクティス* 25: 498-501.

横手幸太郎, 齋藤康 (2006). メタボリックシンドロームにおける動脈硬化性疾患発症とその予防対策. *日本臨床* 64: 30-36.

横手幸太郎 (2006). Werner 症候群とメタボリックシンドローム. *日本臨床* 64: 742-746.

2. 学会発表

国際学会

2006年7月 国際動脈硬化学会議 (イタリア、ローマ) にて発表。

国内学会

2007年4月 日本内科学会 (大阪) において発表の予定。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

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研究
高齢糖尿病患者の認知機能低下と関連する因子の検討
分担研究者 梅垣 宏行 名古屋大学医学部附属病院老年科助手

研究要旨

高齢糖尿病患者のインスリン抵抗性と認知機能の関係を正常血糖インスリンクランプ法と Mini-Mental State Examination を施行して検討したところ、インスリン抵抗性の強さと認知機能検査得点の低さの間には相関関係があることがしめされた。

A. 研究目的

近年高齢糖尿病患者は認知機能低下、認知症発症のリスクが高いことが明らかになってきた。しかしながら、その機序には不明である。インスリンは血液脳関門を通過し、脳内にもその受容体があることが知られているが、脳内におけるインスリンの役割には不明な点が多い。しかしながら、インスリン抵抗性やその代償としておこる高インスリン血症は、非糖尿病患者の認知機能低下に関連していることとの報告があり、糖尿病患者の認知機能低下に関与している可能性がある。今回、我々は、インスリンクランプ法によって、インスリン抵抗性を正確な測定し、認知機能との関連について検討した。

B. 研究方法

13名の高齢糖尿病患者（男性6名女

性7名、平均年齢 69.1 ± 4.4 歳）に対して、正常血糖インスリンクランプ法によって metabolic clearance rate (MCR) を測定しインスリン抵抗性の指標とした。また、全員に認知機能のスクリーニング検査としてもっともよく使用される Mini-Mental State Examination (MMSE) を施行した。

参加者は全員65歳以上の糖尿病患者であり、インスリン注射による治療を受けているもの、脳卒中の既往や神経学的な異常所見のあるものは除外された。また、臨床的に認知症の診断基準(DSM-III-R)を満たすものも除外された。

(倫理面への配慮)

研究内容については文書をもちいて十分に説明をし、同意文書に署名を頂いた。

結果については、匿名の状態での解析し、個人情報保護には充分留意した。

C. 研究結果

MCR と MMSE の得点は、Spearman's rank correlation の係数が 0.587($p=0.035$)と有意な相関をしめした。また、MCR の中央値 (5.0ml/Kg/min) で全体を 2 群に分け MMSE の得点を比較すると、低 MCR (高インスリン抵抗性) 群では 26.9 ± 1.7 , 高 MCR (低インスリン抵抗性) 群では 27.8 ± 1.0 と統計学的有意に低インスリン抵抗性群の MMSE 得点が高かった。

D. 考察

今回の検討では、インスリン抵抗性が非認知症の高齢糖尿病患者の認知機能の低下と関連していることが明らかになった。その機序については、今回の検討からは不明であるが、いくつかの可能性が考えられる。まず、インスリン抵抗性の代償性におこる高インスリン血症によって、脳内へ移行するインスリンが増加し、神経細胞の機能、生存になんらかの影響を及ぼした可能性が考えられる。神経細胞、特に学習記憶に重要な役割を果たす部位である海馬の神経細胞にはインスリン受容体が豊富に存在することが知られているが、本能的に神経細胞への糖のとりこみはインスリン非依存性であり、神経細胞におけるインスリンの役割は不明である。したがって、イ

ンスリンが直接神経細胞機能や生存に悪影響を及ぼす可能性がある。また、神経細胞に対して毒性をもち、アルツハイマー病における神経細胞死の主要な原因と考えられるアミロイド β の分解に脳のインスリン分解酵素 (IDE) が関わっていることが明らかになったが、脳内のインスリンが増えたことによって、IDE によるアミロイド β の分解量が低下し結果として脳内のアミロイド β の量が増え神経細胞が障害されている可能性も考えうる。また、インスリン抵抗性は各種炎症マーカーとも関連があるため、インスリン以外の因子が関わっている可能性も否定できない。

今後さらに、インスリン抵抗性が認知機能低下に及ぼす影響の機序についての検討とともに、運動やチアゾリジン誘導体などの薬物によるインスリン抵抗性の改善が認知機能低下の改善、予防に寄与するかどうかを検討することが重要であると考えられる。

E. 結論

高齢糖尿病患者のインスリン抵抗性と認知機能低下に有意な関連を認められた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Fujishiro H, Umegaki H, Isojima D, Akatsu H, Iguchi A, Kosaka K

Depletion of cholinergic neurons in nucleus of the medial septum and the vertical limb of the diagonal band in dementia with Lewy bodies.

Acta Neuropathol, 2006 111(2):109-14.

Suzuki M, **Umegaki H**, Ieda S, Mogi N, Iguchi A

Factors associated with cognitive impairment in elderly diabetes mellitus patients.

J Am Geriatr Soc, 2006 54(3):558-9

Umegaki H, Iguchi A. Cognitive Function in the Elderly with Diabetes Mellitus.

J Clin Biochem Neutr, 2006 :38 (1) 19-24

Umegaki H, Yamaguchi Y, Suzuki Y, Iguchi A

Microdialysis measurement of acetylcholine in rat hippocampus during severe insulin-induced hypoglycemia.

Neuroendocrinology letters. 2006, 27(1-2):128-132

Akisaki T, Sakurai T, Takata T, **Umegaki H**, Araki A, Mizuno S, Tanaka S, Ohashi Y, Iguchi A, Yokono K and 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 (J-EDIT)

Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 2006 22(5):376-84.

Umegaki H, Yamamoto A, Suzuki Y, Iguchi A

Stimulation of the Hippocampal Glutamate Receptor Systems Induces Stress-like Responses

Neuroendocrinology letters., 2006, 27(3):339-43.

Suzuki M, **Umegaki H**, Uno T, Oyun, O, Mogi N, Maeno H, Yamanouchi K, Iguchi A, Sato Y

Association between insulin resistance and cognitive function in elderly diabetic patients. Geriatr. Gerotr, Intr., 2006: 6:254-259

梅垣宏行、櫻井孝、荒木厚、飯室聡、大橋靖雄、井藤英喜

日本人高齢糖尿病の認知症、認知機能低下の危険因子—J-EDIT 登録症例を用いた検討

糖尿病合併症 2006 : 20 (1) 71-74

2 . 学会発表

第49回日本糖尿病学会年次学術集会、2006年、東京

高齢糖尿病患者の認知機能とインスリン
抵抗性の関連についての検討
鈴木麻里、梅垣宏行、宇野智子、
Khookhor Oyun、四宮葉一、前野仁
史、
山之内国男、井口昭久、佐藤祐造

第48回日本老年医学会学術集会、200
6年 金沢
認知症の告知に関する意識調査
梅垣宏行、大西丈二、鈴木裕介、井口
昭久

日本人高齢糖尿病の認知症、認知機能
低下の危険因子—J-EDIT 登録症例を
用いた検討
梅垣宏行、櫻井孝、荒木厚、井藤英喜

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検討
林 登志雄、井藤英喜、山田信博、渡邊
裕司、吉栖正生、大類 孝、横手幸太郎、
梅垣宏行、野村秀樹、井口昭久

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

Umegaki H, Yamamoto A, Suzuki Y, Iguchi A	Stimulation of the Hippocampal Glutamate Receptor Systems Induces Stress-like Responses	Neuroendocrinology letters	27(3)	339-43	2006
Suzuki M, Umegaki H, Uno T, Oyun, O, Mogi N, Maeno H, Yamanouchi K, Iguchi A, Sato Y	Association between insulin resistance and cognitive function in elderly diabetic patients. Geriatr.	Geriatr, Intr.	6	254-259	2006
梅垣宏行、櫻井孝、荒木厚、飯室聡、大橋靖雄、井藤英喜	日本人高齢糖尿病の認知症、認知機能低下の危険因子-J-EDIT登録症例を用いた検討	糖尿病合併症	20 (1)	71-74	2006

本研究は現在進行中のわが国での大規模臨床研究の実績にもとづき糖尿病合併高脂血症に対する高脂血症治療薬の医療経済効果を明らかにすることを目的とする。

今年度においては、当該臨床研究での平均値の成績をもつ患者を対象に、糖尿病性心血管病の主要疾患について医学的特性を反映したアセスメントモデルを構築した。そしてシミュレーション分析により、高脂血症治療薬の選択的投与により疾患の発症リスクの抑制効果と患者数の減少があきらかになり医療経済的な効果が示唆された。

A. 研究目的

本研究は現在医学界のみならず、社会的関心事として問題視されつつある糖尿病患者の増加にともなう合併高脂血症と糖尿病性心血管病の発症リスクに対する高脂血症治療薬の医療経済効果を測定することが目的である。すなわち、当該患者を対象とした大規模臨床研究の成果にもとづき、高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病の抑制効果をモデル化し、医療経済の視点からの評価に接近することである。

本年度は、評価分析のベースとして臨床研究からのデータに沿った薬物療法のアセスメントモデルを構築し、想定される条件下でシミュレーション分析を行い、主要虚血性心疾患の発症と患者数推計を試みた。

B. 研究方法

1. 研究対象とデータ

研究のベースラインとして、大規模臨床研究「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」の初年度解析結果中間報告データを分析対象とした。

すなわち患者としては初年度解析結果による平均値の成績をもつ 67 歳男性である。

2. 薬物療法アセスメントモデルの構築とシミュレーション分析

臨床研究成果にもとづく経済評価分析を志向したアセスメントモデルを構築したが、本年度対象とした糖尿病性心血管病はデータの精度を考慮して全血管疾患と虚血性心疾患(以下 IHD)および脳血管障害(以下 CVD)であり、2モデルを構築した。

シミュレーション分析の条件は治療薬別の疾患の発症率をもとに発症患者数および患者数を追跡する以外、LDL 低下率とシミュレーションに基本的な条件、仮定は両モデルに共通で、次の通りとした。

(1)対象患者は今回解析データの平均像とした。男 67 歳、糖尿病合併高脂血症患者で、全血管疾患を罹患していない 10 万人のコホートを想定した。

(2)患者は高脂血症治療薬を服薬中(脂質管理未達成)、糖尿病治療経口薬を服薬中であり、LDL 値の初期値を今回の成績の平均値 158.6mg/dl とした。

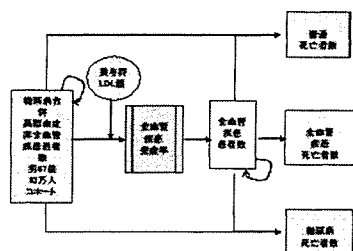
(3)シミュレーション期間は平均余命を考慮して 10 年間 77 歳までとした。

C. 研究結果

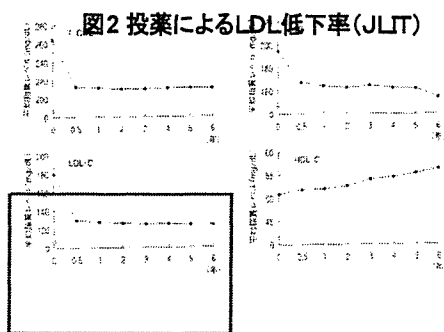
1. 全血管疾患モデルとシミュレーション

アセスメントモデルの構造は図1に示す通りで、治療薬の投与によるLDL値のコントロールのレベルにより全血管疾患の発症率が変化し、患者数も決定される構造になっているが、このシステムから退出するのは当該の全血管疾患による死亡とベース疾患の糖尿病による死亡、および糖尿病を除く普通死亡率が適用可能な死亡とした。

図1 糖尿病合併高脂血症薬物療法のアセスメント・モデル概念図
(1)全血管疾患モデル



治療薬の効果については、今回 LDL-C のみに注目し、LDL 低下率については、図2に示される JLIT study の成績をモデル化の根拠とした。すなわち、基本的には投薬後の LDL 低下率は一定で、LDL 値も一定となると仮定した。



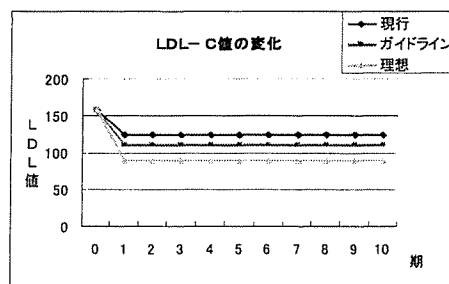
LDL 低下率とシミュレーション・ケースとしては、JLIT study に沿った変化を次のケースと仮定した(図3)。

①「現行」ケース: 従来型プラバスタチン服用、LDL 低下率 1 年目で20%、以後 125mg/dl でフラット

②「ガイドライン」ケース: ストロングスタチン服用、LDL 低下率 1 年目で30%、以後 110mg/dl でフラット

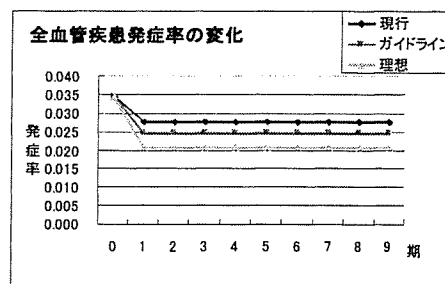
③「理想」ケース: LDL 低下率 1 年目で45%、以後 90mg/dl でフラット

図3 治療薬レベルとLDL-C値



治療薬によるLDLの低下レベルに対応して全血管疾患の発症率も変化する(図4)。初期状態の3.4%から投与予後それぞれ「現行」ケースで2.8%に、「ガイドライン」ケースで2.5%に、「理想」ケースで2.1%に低下し維持される。ここでLDLレベル別発症率は「イベント発症と血清脂質2-初年度解析中間報告」登録時LDLレベル別発症率をもとに推計した。

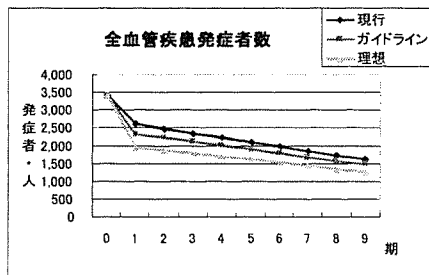
図4 治療薬レベルと全血管疾患発症率



治療薬による全血管疾患の発症率の低下の差が全血管疾患の発症数の差となって表れる(図5)。いずれのケースについてもモデル概念図に示したように、初期状態の非疾患

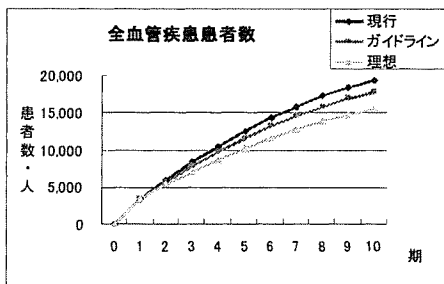
患者数(10万人)から疾患発症、各種死亡によりシステムから退出する形をとっており、母数の減少が発症数の低下を加速する。ただ、投与後の発症率の差は一定のため発症者数の差は縮小している。「現行」ケース投与後では2,600人程度から1,600人程度に減少し、「理想」ケースでは1,950人程度から1,280人程度に減少する。

図5 治療薬レベルと全血管疾患発症数



シミュレーション期間の(累積)全血管疾患患者数は投与後増加するが、前図の発症数低下を反映して増加率は逡減している(図6)。期間が進むほど治療薬の疾患抑制効果によりケース毎に差が拡大し、660人程度から3900人弱へと広がる事が分かる。

図6 治療薬レベルと全血管疾患患者数



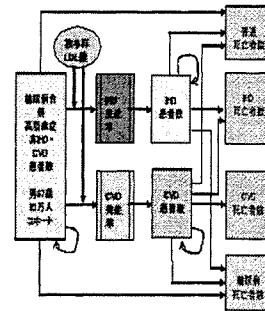
2. 虚血性心疾患・脳血管障害モデルとシミュレーション

次に今回の解析データでイベント発症の多い虚血性心疾患(IHD)と脳血管障害(CVD)を対象にアセスメントモデルを構築した(図7)。

治療薬別の両疾患の発症率をもとに発症者

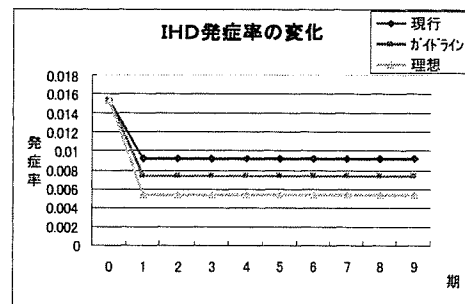
数および患者数をフォローする以外、LDL低下率とシミュレーション・ケースなど基本的な条件、仮定は全血管疾患モデルと同様である。

図7 糖尿病合併高脂血症薬物療法のアセスメント・モデル簡素化概念図 (2)IHD・CVDモデル



治療薬によるLDLの低下レベルに対応してIHDの発症率も変化する(図8)。初期状態の1.5%から投与予後それぞれ「現行」ケースで0.92%に、「ガイドライン」ケースで0.74%に、「理想」ケースで0.5%に低下し維持される。なお、LDLレベル別IHD発症率は「イベント発症と血清脂質2-初年度解析中間報告」登録時LDLレベル別発症率をもとに推計した。

図8 治療薬レベルとIHD発症率

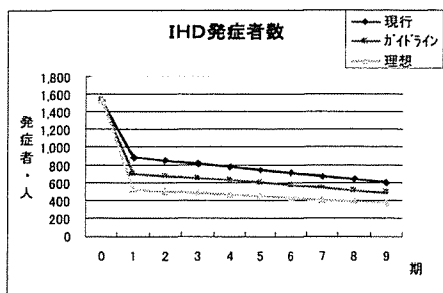


治療薬によるIHDの発症率の低下の差がIHDの発症数の差となるが、全血管疾患モデルと同様、いずれのケースについても発症数は低下を示している(図9)。

「現行」ケース投与後では880人程度から600人程度に減少し、「理想」ケースでは520

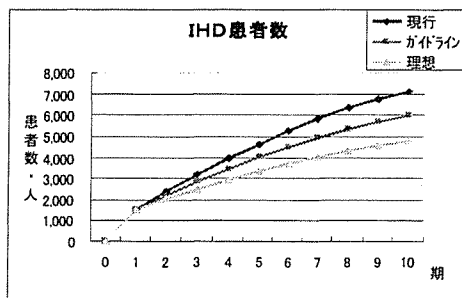
人程度から 370 人程度に減少する。

図9 治療薬レベルとIHD発症数



シミュレーション期間の(累積)IHD 患者数は投与後増加するが、前図の発症数低下を反映して増加率は逓減している。期間が進むほど治療薬の疾患抑制効果によりケース毎に差が拡大し、「現行」ケースと「理想」ケースの差は当初の 360 人程度から 2,350 人強まで広がる(図10)。

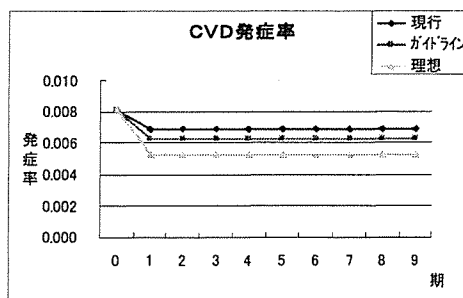
図10 治療薬レベルとIHD患者数



CVD についても治療薬によるLDLの低下レベルに対応して発症率が変化することがわかる(図11)。初期状態の0.8%から投与予後それぞれ「現行」ケースで0.7%に、「ガイドライン」ケースで0.6%に、「理想」ケースで0.5%に低下し維持される。

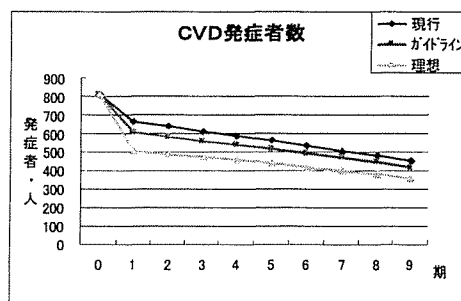
なお、LDLレベル別CVD発症率も「イベント発症と血清脂質2-初年度解析中間報告」登録時LDLレベル別発症率をもとに推計したが、後述するように統計解析上問題が残された。

図11 治療薬レベルとCVD発症率



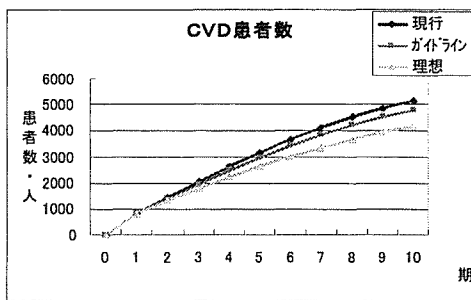
治療薬によるCVDの発症率の低下の差がCVDの発症数の差となるが、全血管疾患モデル、IHDモデルと同様、いずれのケースについても発症数は低下を示している(図12)。「現行」ケース投与後では660人程度から450人程度に減少し、「理想」ケースでは500人程度から360人程度に減少する。

図12 治療薬レベルとCVD発症者数



CVDについても、シミュレーション期間の(累積)患者数は投与後増加するが、やはり前図の発症数低下を反映して増加率は逓減する。期間が進むほど治療薬の疾患抑制効果によりケース毎に差が拡大し、「現行」ケースと「理想」ケースの差は当初の150人程度から1,000人程度まで広がる(図13)。

図13 治療薬レベルとCVD患者数



D. 考察

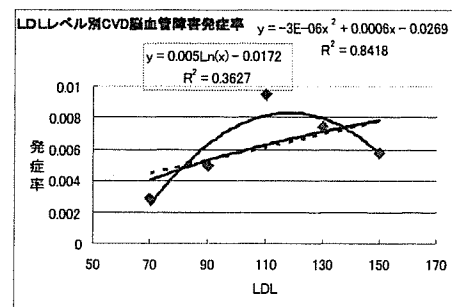
糖尿病合併高脂血症と糖尿病性心血管病に関する大規模臨床研究結果データにもとづくモデル分析により、主要疾患で高脂血症治療薬の投与レベルに応じて発症リスクの抑制効果が患者数の減少とともに示され患者の病態に応じた高脂血症治療薬の有用性が示された。

但し、今回の推計の基礎データは初年度解析結果中間報告データにもとづいており、サンプル数と精度上に問題が見いだされた。LDLレベル別疾患別発症率は「イベント発症と血清脂質2－初年度解析中間報告」登録時LDLレベル別発症率よりIHD、CVD別に推計したが、IHDについては、全体として正の相関が見られ、LDL発症率はLDLレベルに沿って変化する関係性が求められた。ところが、今回のCVDデータは、LDL100~120(中間値90)をピークに低下している。医学的には発症率は単調増加することを踏まえ推計式を用いて推計したが、決定係数も低く統計的には問題があるといえる(図14)。

今回のモデル分析の成否はLDL値と疾患別発症率の関係に依存しており、今後症例数が増加することによりデータの信頼性が向上し、分析精度を改善する必要があると考えられる。そして、臨床研究結果の解析精度が向上することによってはじめて、病態変化に関する費用を乗ずることで本来の医療経済効果の測定が可能になると考える。

また、本研究では高脂血症治療薬の服薬率に関しては陽表的には扱っていないが、今回のデータでは臨床データにもとづくため患者による服薬率の差を含んでいるが、モデルでは「現行」ケースでもプラバスタチンの服薬で1年後LDLが20%低下し、服薬のコントロールでその後125mg/dlで維持できると捉えている。服薬せずコントロールが効かなくなると、LDL値も維持できず上昇し、発症率も高まることで発症数は増加して、経済的にも非効率になると理解されるが、実態にあわせて症例データを服薬群と非服薬群を分けて解析し、確認することも今後の課題と考える。

図14 今後の課題:発症率とデータの信頼性



E. 結論

糖尿病合併高脂血症患者に関する大規模臨床研究の成果にもとづく薬物療法のアセスメントモデルを構築した。そしてシミュレーション分析によって高脂血症治療薬の選択的投与により糖尿病性心血管病の主要疾患で全血管疾患、虚血性心疾患、脳血管障害とも発症リスクの抑制効果と患者数の減少があきらかに医療経済的な効果が示唆された。

今後さらに臨床研究の進捗に応じて解析精度が向上することにより医療経済効果の測定が可能になると期待される。

高脂血症治療薬の経済評価の
ためのアセスメント簡易モデル
— 初年度解析中間報告データ —

分担研究

国際医療福祉大学

佐藤貴一郎

図1 糖尿病合併高脂血症薬物療法の アセスメントモデル概念図 (1) 全血管疾患モデル

