

Fig. 5. (A) Percent changes in plasma concentration of HMG-CoA reductase inhibitor versus plasma total cholesterol (TC) concentration after the combined treatment with simvastatin and diltiazem in the 11 patients. Correlation coefficient was 0.106 (not significant). (B) Relationship between the AUCs of HMG-CoA reductase inhibitor and diltiazem in the 11 patients during monotherapy ($r = 0.73$, $P < 0.05$).

simvastatin mono-therapy. The findings strongly suggest that careful monitoring should be carried out for patients under combined treatment with simvastatin and diltiazem at higher doses to avoid any increase in risk of serious adverse effects.

Conclusion

This study is the first to show the bi-directional pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between diltiazem and simvastatin after long-term treatment with both drugs. Combined treatment with diltiazem and simvastatin increases the C_{max} and AUC of HMG-CoA reductase inhibitor and further reduces total and LDL-cholesterol levels. On the other hand, the combination decreases the C_{max} and AUC of diltiazem without affecting its blood pressure-lowering effect. These interactions should therefore be taken into consideration, and pharmacokinetic and pharmacodynamic monitoring may be necessary when these drugs are used concomitantly.

Acknowledgments

The authors are grateful to Dr. Quang-Kim Tran (University of Missouri-Kansas City) for his helpful insights and to H. Kobayashi for technical assistance.

References

- Abernethy, D.R., Schwartz, J.B., Todd, E.L., 1985. Diltiazem and desacetyldiltiazem analysis in human plasma using high-performance liquid chromatography: Improved sensitivity without derivation. *Journal of Chromatography* 342, 216–220.
- Amadottir, M., Eriksson, L.O., Thysell, H., Karkas, J.D., 1993. Plasma concentration profiles of simvastatin 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase inhibitory activity in kidney transplant recipients with and without ciclosporin. *Nephron* 65, 410–413.

- Azie, N.E., Brater, D.C., Becker, P.A., Jones, D.R., Hall, S.D., 1998. The interaction of diltiazem with lovastatin and pravastatin. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 64, 369–377.
- Chaffnan, M., Brogden, R.N., 1985. Diltiazem. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 29, 387–454.
- Goldstein, J.L., Brown, M.S., 1990. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 343, 425–430.
- Gotto Jr., A.M., 1998. Risk factor modification: rationale for management of dyslipidemia. *American Journal of Medicine* 104, 6S–8S.
- Gould, K.L., Casscells, S.W., Buja, L.M., Goff, D.C., 1995. Non-invasive management of coronary artery disease. Report of a meeting at the University of Texas Medical School at Houston. *Lancet* 346, 750–753.
- Hansson, L., Hedner, T., Lund-Johansen, P., Kjeldsen, S.E., Lindholm, L.H., Syvertsen, J.O., Lanke, J., de Faire, U., Dahlöf, B., Karlberg, B.F., 2000. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 356, 359–365.
- Jones, D.R., Gorski, J.C., Hamman, M.A., Mayhew, B.S., Rider, S., Hall, S.D., 1999. Diltiazem inhibition of cytochrome P-450 3A activity is due to metabolite intermediate complex formation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 290, 1116–1125.
- Kivistö, K.T., Lamberg, T.S., Kantola, T., Neuvonen, P.J., 1997. Plasma buspirone concentrations are greatly increased by erythromycin and itraconazole. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 62, 348–354.
- Kosuge, K., Jun, Y., Watanabe, H., Kimura, M., Nishimoto, M., Ishizaki, T., Ohashi, K., 2001. Effects of CYP3A4 inhibition by diltiazem on pharmacokinetics and dynamics of diazepam in relation to CYP2C19 genotype status. *Drug Metabolism and Disposition* 29, 1284–1289.
- Matsuzaki, M., Kita, T., Mabuchi, H., Matsuzawa, Y., Nakaya, N., Oikawa, S., Saito, Y., Sasaki, J., Shimamoto, K., Itakura, H., 2002. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circulation Journal* 66, 1087–1095.
- Molden, E., Johansen, P.W., Bøe, G.H., Bergan, S., Christensen, H., Rugstad, H.E., Rootwelt, H., Reubsaet, L., Lehne, G., 2002. Pharmacokinetics of diltiazem and its metabolites in relation to CYP2D6 genotype. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 72, 333–342.
- Mousa, O., Brater, D.C., Sunblad, K.J., Hall, S.D., 2000. The interaction of diltiazem with simvastatin. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 67, 267–274.
- Nakagawa, K., Ishizaki, T., 2000. Therapeutic relevance of pharmacogenetic factors in cardiovascular medicine. *Pharmacology and Therapeutics* 86, 1–28.
- Neuvonen, P.J., Kantola, T., Kivistö, K.T., 1998. Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 63, 332–341.
- Pichard, L., Gillet, G., Fabre, I., Dalet-Beluche, I., Bonfils, C., Thenot, J.P., Maurel, P., 1990. Identification of the rabbit and human cytochromes P-450III_A as the major enzymes involved in the N-demethylation of diltiazem. *Drug Metabolism and Disposition* 18, 711–719.
- Prueksaritanont, T., Gorham, L.M., Ma, B., Liu, L., Yu, X., Zhao, J.J., Slaughter, D.E., Arison, B.H., Vyas, K.P., 1997. In vitro metabolism of simvastatin in humans: identification of metabolizing enzymes and effect of the drug on hepatic P450s. *Drug Metabolism and Disposition* 25, 1191–1199.
- Roberts, W.C., 1997. The rule of 5 and the rule of 7 in lipidlowering by statin drugs. *American Journal of Cardiology* 80, 106–107.
- Sakai, H., Kobayashi, S., Hamada, K., Iida, S., Akita, H., Tanaka, E., Uchida, E., Yasuhara, H., 1991. The effects of diltiazem on hepatic drug metabolizing enzymes in man using antipyrine, trimethadione and debrisoquine as model substrates. *British Journal of Clinical Pharmacology* 31, 353–355.
- Shepherd, J., 1998. Preventing coronary artery disease in the West of Scotland: implications for primary prevention. *American Journal of Cardiology* 82, 57T–59T.
- Sutton, D., Butler, A.M., Nadin, L., Murray, M., 1997. Role of CYP3A4 in human hepatic diltiazem N-demethylation: inhibition of CYP3A4 activity by oxidized diltiazem metabolites. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 282, 294–300.
- The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), 1994. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary artery disease. *Lancet* 344, 1383–1389.
- Tonkin, A.M., 1995. Management of the Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) study after the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *American Journal of Cardiology* 76, 107C–112C.

HMG-CoA 還元酵素阻害薬 Pravastatin 服用患者における リスクファクターと血清脂質値に関する調査

内田 信也*¹ 渡邊 裕司*¹ 後藤 真寿美*²
前田 利男*² 橋本 久邦*³ 中野 眞汎*²
大橋 京一*¹

Risk Factors and Serum Cholesterol Concentrations in the Patients Given HMG-CoA Reductase Inhibitor, Pravastatin

Shinya UCHIDA*¹ Hiroshi WATANABE*¹ Masumi GOTO*²
Toshio MAEDA*² Hisakuni HASHIMOTO*³ Masahiro NAKANO*²
and Kyoichi OHASHI*¹

*¹ Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Hamamatsu University School of Medicine, 1-20-1 Handayama, Hamamatsu, Shizuoka 431-3192, Japan

*² Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka, Shizuoka, Japan

*³ Department of Hospital Pharmacy, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan

Purpose : HMG-CoA reductase inhibitors (statins) have been widely used in the treatment of hypercholesterolemia in Japan as well as in Western countries. Although statins have been shown to be effective in the prevention of coronary heart disease (CHD) in high-risk patients, the potential benefit of statins on the overall mortality has not been proven in subjects at lower risk for CHD. In this study, we investigated the risk factors and serum cholesterol concentrations in patients given pravastatin.

Methods : Patients who were given pravastatin during the period from June 2002 until May 2003 in the Hamamatsu University Hospital were studied. Data for height, body weight, age, gender, smoking and history of diabetes mellitus, hypertension and CHD in the patients were collected from their case records. Serum cholesterol concentrations were determined before and after the treatment with pravastatin. The ethics committee in the Hamamatsu University approved this study.

Results : There were 213 male (37.4%) and 356 female (62.6%) patients given pravastatin. The mean age of the patients was 63.9 yrs, and % of the patients aged under 50 yrs was 10.7%. Seventy-seven % of the patients had no history of CHD. Female patients without smoking, diabetes mellitus, hypertension and CHD constituted 17% of all patients. Total and LDL cholesterol levels in all groups were significantly decreased by 17.6% and 25.5%, respectively, after the administration of pravastatin. Treatment with pravastatin was started at the lower total cholesterol levels in male patients or patients with CHD than in female patients or patients without CHD.

Conclusion : Our results suggest that significant numbers of patients with a low risk for CHD were prescribed the statins, and that placebo-controlled large-scale trials should be conducted to demonstrate the benefit and safety of statin treatment on overall mortality in Japan.

Key words : HMG-CoA reductase inhibitors, statins, pravastatin, hypercholesterolemia, risk factor

緒 論

近年、わが国においてもライフスタイルの欧米化な

どにより動脈硬化性疾患が増加し、死因統計で癌と並ぶ大きな位置を占めるようになった。国内外の多くの研究から血清コレステロール値が上昇するに従い、男

*¹ 浜松医科大学医学部臨床薬理学講座 *² 静岡県立大学大学院薬学研究科臨床薬剤学講座 *³ 浜松医科大学医学部附属病院薬剤部

別刷請求先：渡邊裕司 浜松医科大学医学部臨床薬理学講座 〒431-3192 浜松市半田山1-20-1

(投稿受付 2004年8月13日, 第2稿受付 2004年12月2日, 第3稿受付 2004年12月28日, 掲載決定 2004年12月28日)

Table 1 Demographic characteristics of the patients treated with pravastatin at the point of the survey

	Male	Female	Total
Number of patients	213 (37.4%)	356 (62.6%)	569 (100%)
Age [years]	63.2±11.6	64.2±12.2	63.9±12.0
Height [cm]	164.3±6.2	151.8±6.1	156.5±6.1
Weight [kg]	63.2±10.0	52.0±8.9	56.2±9.3
Periods for the treatment with pravastatin [month]	48.9±40.4	59.5±46.5	55.5±44.6
Smoking	63 (11.1%)	31 (5.4%)	94 (16.5%)
Risk factors			
Coronary heart disease	80 (14.1%)	52 (9.1%)	132 (23.2%)
Diabetes mellitus	73 (12.8%)	126 (22.1%)	199 (34.9%)
Hypertension	141 (24.8%)	206 (36.2%)	347 (61.0%)

Values are numbers of patients (% of all patients (n=569)), or mean ± SD.

女を問わず虚血性心疾患発症リスクは増加することが示され¹⁻³⁾、高コレステロール血症治療の重要性がますます高まっている。高コレステロール血症に対する薬物療法の選択肢はいくつかあるが、なかでも 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) 還元酵素阻害薬 (スタチン) は強力な LDL コレステロール (LDL-C) 低下作用を有することから、現在第一選択薬として用いられている。欧米諸国を中心に行われた多くの大規模臨床試験では、虚血性心疾患患者を対象とした二次予防試験だけでなく、虚血性心疾患既往歴のない一次予防の場合においても、スタチンによる LDL-C の低下が心血管イベントの発生率や虚血性心疾患死亡率、さらに総死亡率を低下させることが示されている⁴⁻⁶⁾。

一方、わが国では虚血性心疾患の発生率が欧米諸国の 1/4 から 1/10 と低いことが知られている⁷⁾。さらに遺伝的素因やライフスタイルも欧米諸国のそれらと異なることから、欧米諸国における大規模試験の結果を日本人にそのまま適応できるかどうか疑問視する意見もある⁸⁾。

わが国においては 1989 年に pravastatin が発売されて以来、数種のスタチンが臨床適用され、多くの患者に投与されている。しかしわが国においてスタチンがどのような背景を持つ患者に使用されているかを実態調査した報告はほとんどない。スタチンの適正使用を推進するためにも、スタチン使用の実態を把握することは重要である。本研究では、浜松医科大学附属病院において pravastatin を投与されている患者を対象とし、リスクファクター (年齢、性、喫煙習慣、糖尿病、高血圧、虚血性心疾患の既往) および pravastatin 服用前後の血清脂質値を調査した。

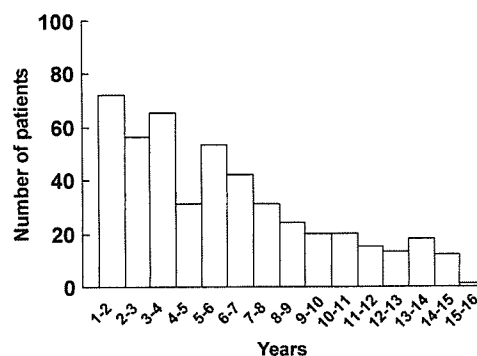


Fig. 1 Periods treated with pravastatin

方 法

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 pravastatin (メバロチン®) を投与された全患者 (581 例) 中、カルテおよび病院オーダリングシステムを調査しえた 569 例を対象とした。調査期間 (2003 年 6 月～2003 年 8 月) 中の pravastatin 最終投与日における対象患者の身長、体重、年齢と喫煙歴ならびに虚血性心疾患、糖尿病および高血圧の既往の有無について調査した。さらに pravastatin 服用前と調査時における血清脂質値が調査可能であった 478 例において総コレステロール (TC)、HDL コレステロール (HDL-C)、LDL コレステロール (LDL-C) およびトリグリセリド (TG) を調査した。Pravastatin 服用前かつ調査時の臨床検査値をカルテないしオーダリングシステム上から調査することが可能であった症例においては、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)、血清クレアチニン (s-Cre)、血液尿素窒素 (BUN)、随時血

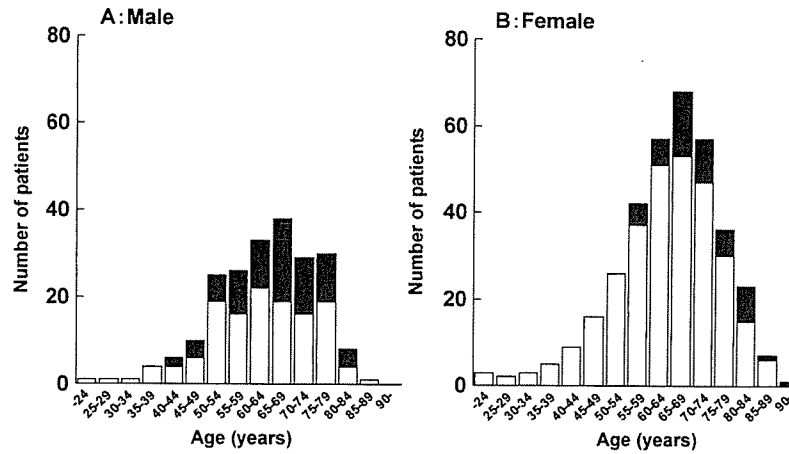


Fig. 2 Number of male (A) and female (B) patients with coronary heart disease (CHD, ■) or without CHD (□)

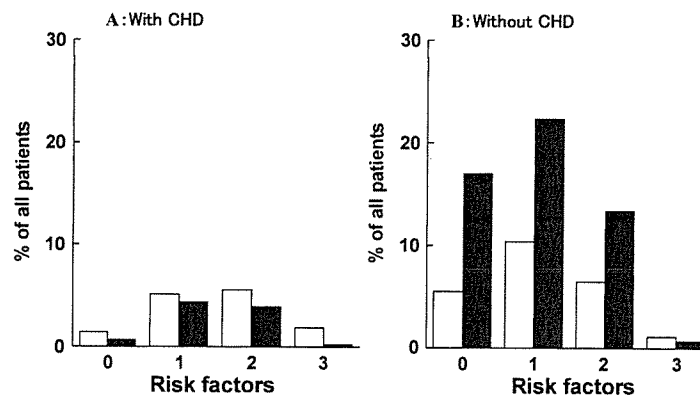


Fig. 3 Number of risk factors (smoking, diabetes mellitus and hypertension) in the patients with (A) and without (B) coronary heart disease (CHD)

Data are % of all patients (n=569).

□ : Male, ■ : Female

糖 (BS) およびヘモグロビン A_{1c} (HbA_{1c}) についても調査した。データは平均値±標準偏差で表示した。統計学的解析は Student's t-test を用い、危険率 5% 未満を有意差ありと判定した。本研究は浜松医科大学倫理委員会の承認の下に施行した。

成績

調査した患者のうち男性は 213 例 (37.4%)、女性は 356 例 (62.6%) であり、女性患者が男性患者の 1.7 倍を占めた。対象患者の年齢は 63.9±12.0 歳であり男女間に有意な差異は認められなかった (Table 1)。対象患者における pravastatin 服用期間は 1 年以内の頻度が最も高く経時的に減少する傾向が認められた (Fig. 1)。また平均服用期間は 55.5±44.6 月であった。対象患者の既往歴では高血圧が最も多く全体の 61.0% であった。次いで糖尿病が

34.9%、虚血性心疾患が 23.2%、喫煙が 16.5% であった (Table 1)。対象患者の年齢分布では男女ともに 65 歳から 69 歳にピークが認められ、49 歳以下の患者は全体の 10.7% であった。虚血性心疾患の既往のある患者は男性では 40 歳から認められたのに対し、女性では 55 歳からであった (Fig. 2)。

虚血性心疾患の既往の有無について調べたところ、男性患者の 37.6% (全体の 14.1%) と女性患者の 14.6% (全体の 9.1%) では虚血性心疾患の既往を有していた。すなわち全対象患者の 23.2% が二次予防目的のスタチン使用であった (Table 1)。一方、全対象患者のうち 22% においては、虚血性心疾患の既往がなく、かつ喫煙歴、糖尿病、高血圧のいずれも有していなかった。その中で女性患者は 97 例 (17.1%) を占めた (Fig. 3)。

Pravastatin 服用開始前後における血清脂質値の調

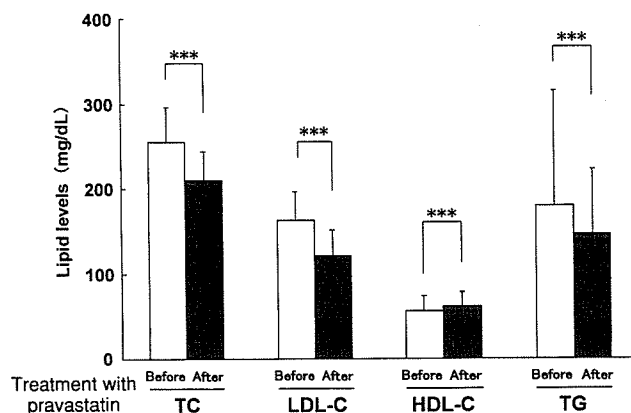


Fig. 4 Lipid profiles in the patients before (□) and after (■) the treatment with pravastatin
TC : Total cholesterol, LDL-C : LDL cholesterol, HDL-C : HDL cholesterol, TG : triglyceride, *** $p < 0.001$

査によると、対象患者の TC は 255 ± 41 mg/dL から 210 ± 34 mg/dL へと 17.6% 有意に低下した。同様に LDL-C および TG はそれぞれ 25.5% および 18.7% 有意に減少した。一方 HDL-C は 8.7% 有意に増加した (Fig. 4)。さらに対象患者を性別および虚血性心疾患の既往によって層別化したところ、TC、LDL-C および TG は性別および虚血性心疾患の既往にかかわらずいずれの群においても有意に低下した (Fig. 5)。また HDL-C は女性で心血管疾患の既往がある群を除き有意に増加した。さらに男女ともに虚血性心疾患の既往がある群では既往なし群に比べ、また虚血性心疾患の既往にかかわらず、女性に比べ男性においてより低い TC レベルから pravastatin の投与が開始されていた (Fig. 5 A)。

Table 2 に pravastatin 服用患者における服用開始前および服用後の臨床検査値を、糖尿病既往あり群となし群に分けて示した。糖尿病既往なし群では、いずれの検査値においても服用前後で有意な差は認められなかった。一方、糖尿病既往あり群では pravastatin 服用後では、BUN および s-Cre は有意に高値を、HbA_{1c} は有意に低値を示した。

考 察

本研究では、わが国においてスタチンがどのような背景を持つ患者に使用されているかを推測する目的で、浜松医科大学附属病院において pravastatin を投与されている患者の背景を調査し、さらに本薬剤が血清脂質値に及ぼす影響について検討した。

今回は pravastatin 服用患者の 569 症例の背景について調査した。この症例数は浜松医科大学附属病院における pravastatin 処方数の 98% にあたる。今回の

対象患者において虚血性心疾患既往歴のある患者は全体の 23% のみであった。現在までに行われている大規模臨床試験から、虚血性心疾患の二次予防におけるスタチン投与の有用性は明確に示されているが、一次予防の場合には二次予防の場合に比べその有用性が低くなることが知られている⁴⁾。今回の調査から、わが国におけるスタチン投与患者の多くが、比較的有用性の低いと考えられる一次予防であると推察された。また女性で虚血性心疾患、糖尿病、高血圧の既往および喫煙歴のない患者が全体の 17% 占めていた。虚血性心疾患に対するスタチン投与の有用性は、患者のベースラインリスクに依存することが明らかにされており⁹⁾、虚血性心疾患の絶対リスクが欧米諸国に比べ低いわが国において一次予防、とくに高コレステロール血症のみを有する女性患者など、低リスク群に対するスタチンの有用性は十分に証明されているとは言えない。今後 EBM の観点からも医療経済的な視点からも、日本人におけるスタチン投与の有用性の検証が必要であると思われる。

今回の対象患者のうち 478 症例 (全症例の 84%) において、pravastatin 開始および調査時の血清脂質値が調査可能であった。Pravastatin 開始時の TC および LDL-C はそれぞれ 255 mg/dL および 162 mg/dL であった。この値は欧米および日本で行われた大規模臨床試験でのスタチン開始時での値とほぼ同値かやや低い値である^{4-6,10-12)}。今回、pravastatin の投与によって TC は 18%、LDL-C は 26% 有意に低下した。Pravastatin を用いた大規模臨床試験における TC および LDL-C の低下率はそれぞれ 20% および 25% 程度であることから^{5,6,11,12)}、それらの試験同様、本研究結果は pravastatin の良好なコレステロール低

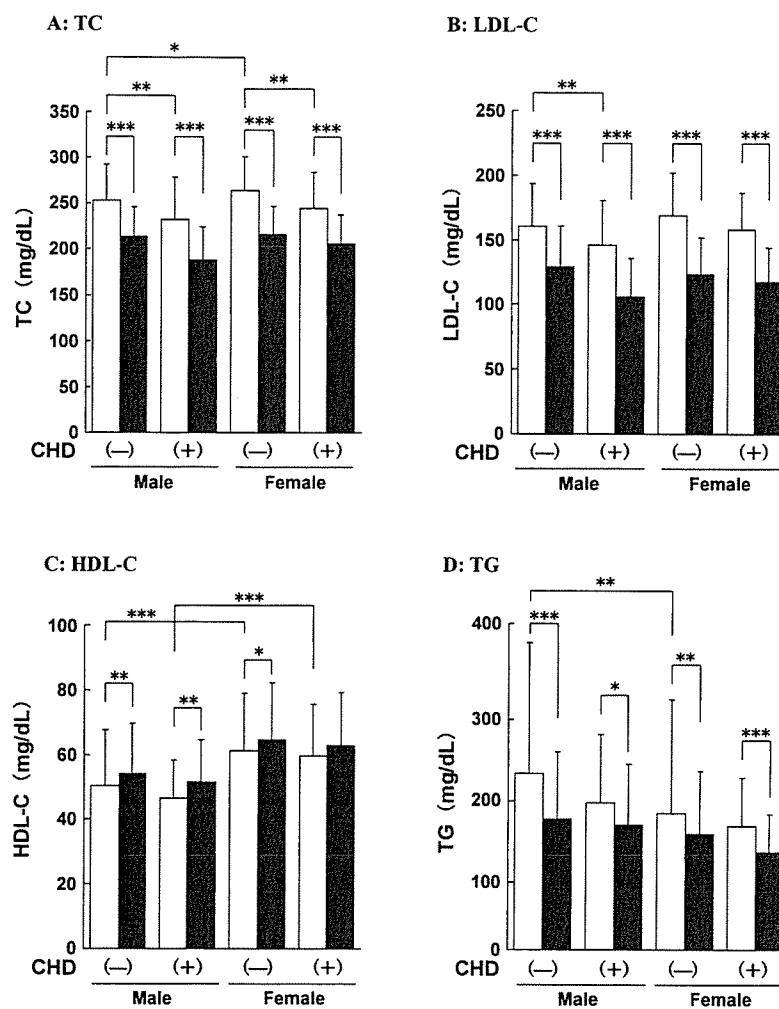


Fig. 5 Lipid profiles before (□) and after (■) the treatment with pravastatin in male and female patients with or without coronary heart disease (CHD)

TC : Total cholesterol, LDL-C : LDL cholesterol, HDL-C : HDL cholesterol, TG : triglyceride, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Table 2 Laboratory data before and after the treatment with pravastatin in the patients with or without diabetes mellitus

Laboratory data	Diabetes mellitus	Number of patients	Before pravastatin	After pravastatin
AST	-	220	24.3±12.7	23.0±10.0
	+	132	22.8±9.2	22.8±13.9
ALT	-	221	23.0±10.0	21.7±16.8
	+	129	22.8±12.4	22.2±20.6
CPK	-	192	106±83	108±58
	+	116	99.8±93.3	115±106
BUN	-	208	16.4±5.2	16.9±6.2
	+	130	16.8±7.0	18.4±9.1**
s-Cre	-	199	0.819±0.300	0.838±0.336
	+	131	0.770±0.367	0.909±0.615***
BS	-	107	104±19	105±23
	+	118	163±74	153±84
HbA _{1c}	-	53	5.57±0.49	5.59±0.54
	+	104	7.64±1.74	7.37±1.61*

Values are mean ± SD, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

AST : L-aspartate aminotransferase, ALT : L-alanine aminotransferase, CK : creatine kinase, s-Cre : serum creatinine, BUN : blood urea nitrogen, BS : blood glucose, HbA_{1c} : hemoglobin A_{1c}

Table 3 Demographic characteristics of the patients in the quartile treatment periods with pravastatin

	Periods with pravastatin [month]			
	0.9—22.1	22.1—50.8	50.9—87.2	87.5—174.5
Number of patients	118	119	119	118
Male	56 (48%)	40 (34%)	49 (41%)	33 (28%)
Age* [years]	59.4±13.2	64.2±11.7	64.6±11.9	65.4±11.0
Smoking*	23 (19%)	21 (18%)	18 (15%)	16 (14%)
Risk factors				
Coronary heart disease	36 (31%)	30 (25%)	23 (19%)	21 (18%)
Diabetes mellitus	39 (33%)	34 (29%)	41 (34%)	48 (41%)
Hypertension	63 (53%)	79 (66%)	72 (61%)	76 (64%)

Values are number of patients or mean±SD.

() : % of numbers in the quartile treatment periods with pravastatin.

*Data at the point of the survey are presented.

下作用を示すものである。

今回興味深いことに、男女ともに虚血性心疾患の既往がある群では既往なし群に比べ、pravastatinはより低値のTCレベルから処方開始されていることが明らかとなった。また虚血性心疾患の既往にかかわらず、女性に比べ男性でより低いTCからpravastatinの処方が開始されていた。このことは、処方者が虚血性心疾患発症リスクを考慮し、男性や虚血性心疾患の既往のある患者に対して、より低いTCから投与を開始したものと考えられる。

スタチン投与による臨床検査値の変動は、糖尿病の既往なし群では認められなかった。糖尿病を有する患者でpravastatin服用後においてHbA_{1c}が有意に低下していた。本研究では糖尿病の治療開始時期などの調査は行っていないため、HbA_{1c}が低下した理由は明らかではないが、pravastatin服用期間中に糖尿病の治療が開始されたのではないと思われる。さらに糖尿病を有する患者において腎機能検査値(s-Cre, BUN)の有意な上昇を認めた。このメカニズムは明らかではないが、糖尿病の合併症として腎機能障害の頻度は高く、非糖尿病患者群ではpravastatin投与によってもs-CreとBUNの有意な変化は認められないことから、糖尿病の自然経過を反映するものかもしれない。

今回の調査は浜松医科大学附属病院のpravastatin服用患者を対象とした。本研究結果は大学病院のような特定機能病院のものであり、直接わが国全体の処方動向と一致するものではないかもしれない。一般病院や診療所などにおける同様な調査の結果と併せて考慮する必要があるだろう。

さらに本研究では2002年6月から1年間の期間に

pravastatinを投与されているほぼ全患者について調査し、2002年6月からさかのぼって平均4.5年間の投与期間について調査した。したがって調査対象には、長期間投与されている患者と比較的最近投与が開始されている患者が混在している(Fig. 1)。このうちとくに長期間にわたって投与されている患者についてのデータの解釈には慎重でなければならない。すなわち数年前に投与が開始され、2002年の6月から1年間の期間のいずれかの時点でも引き続き、pravastatinが投与されている患者は、数年前に投与開始となった患者の一部分と考えられ、死亡例、当該医療機関への来院を中止したもの、来院は続けているとしても副作用や十分な効果がみられないために投与を中止または変更したもの、または逆に血清脂質の正常化などの理由で治療を中止したものなどは、本研究の調査対象には含まれていない。これらの理由で調査対象に含まれていない患者の背景と、調査対象に含まれている長期にわたって投与が続けられている患者の背景が相違する可能性は否定できない。Pravastatin服用期間に対して対象患者の背景因子を検討したところ、年齢および虚血性心疾患の既往率以外の因子に関しては明らかな傾向は認められなかった(Table 3)。平均年齢は服用期間が長くなるほど高い傾向が認められた。さらに虚血性心疾患の既往患者の割合は服用期間が短いほど増加する傾向が認められた。この理由として長期投与患者では虚血性心疾患発症にともなう他剤への変更または患者の死亡や転院が潜在する可能性が考えられる。したがって、今回の調査結果ではpravastatin服用患者の虚血性心疾患既往率を低く見積もっている可能性は否定できない。一方でこの結果は、最近になってpravastatinは一次予防に比べ二次

予防に対し積極的に用いられるようになったことを示しているのかもしれない。

結 論

本研究の対象患者において pravastatin は血清コレステロール値を有意に低下しており、本剤の高脂血症治療における臨床的有用性が確認された。さらに処方者は心血管疾患発症リスクを考慮し、男性や虚血性心疾患の既往のある患者に対して、より低い TC 値から投与を開始していることが明らかとなった。

一方、本研究では比較的虚血性心疾患発症リスクが低いと考えられる患者に対して pravastatin 処方頻度が高いことが明らかとなった。虚血性心疾患の既往がない女性など低リスク患者に対するスタチン使用の有用性についてはいまだ十分に証明されているとは言えず、今後このような患者群に対するスタチン投与のエビデンス構築が必要と考えられる。

謝辞

本研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金（医薬品等医療技術リスク評価研究事業：H 15-リスク-045；長寿科学総合研究事業：H 16-長寿-001；循環器疾患等総合研究事業：16120201）および文部科学省（テーラーメイド医療基盤整備プロジェクト）の補助により行われた。

文 献

- Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986 ; **256** : 2835-8.
- Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986 ; **256** : 2823-8.
- 清原裕地. 日本動脈硬化学会・日本糖尿病学会合同委員会. 地域住民中の糖尿病患者における循環器疾患発症とその危険因子の関連—久山町研究—. *糖尿病合併症* 2000 ; **14** : 80-4.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995 ; **333** : 1301-7.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996 ; **335** : 1001-9.
- Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998 ; **339** : 1349-57.
- Saito I, Folsom AR, Aono H, Ozawa H, Ikebe T, Yamashita T. Comparison of fatal coronary heart disease occurrence based on population surveys in Japan and the USA. *Int J Epidemiol* 2000 ; **29** : 837-44.
- 渡邊裕司. Evidence Based Medicine (EBM) と臨床薬理. エビデンスを使う. 循環器領域—臨床決断とエビデンス. *臨床薬理* 2003 ; **34** : 223-7.
- 日本クリニカル・エビデンス編集委員会（監修）. クリニカル・エビデンス *ISSUE9* 日本語版. 日経 BP 社, 2004 : 166-8.
- Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in Japanese men with moderate hypercholesterolemia : the Kyushu Lipid Intervention Study. *J Atheroscler Thromb* 2000 ; **7** : 110-21.
- Ito H, Ouchi Y, Ohashi Y, Saito Y, Ishikawa T, Nakamura H, Orimo H. A comparison of low versus standard dose pravastatin therapy for the prevention of cardiovascular events in the elderly : the pravastatin anti-atherosclerosis trial in the elderly (PATE). *J Atheroscler Thromb* 2001 ; **8** : 33-44.
- Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H, J-LIT Study Group. Japan Lipid Intervention Trial. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J* 2002 ; **66** : 1087-95.

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, Yukihiko 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 ± 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.^{1,2} 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.³ 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.⁴⁻⁶ Recent in vitro experimental studies have revealed that tea catechin extracts induce bactericidal effects as well as demonstrate synergistic effects with antibiotics against MRSA.⁷⁻¹⁵ However, thus far, a limited number of studies have been conducted on the clinical effects of tea catechin against MRSA.¹⁶⁻¹⁸ 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.^{17,18} 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 ± 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.¹⁹ 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-

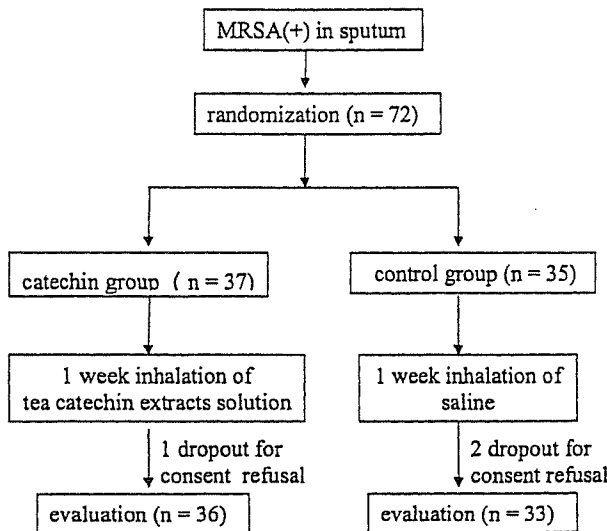


Fig. 1. Flow of the study protocol.

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.

Table 2. Comparison of the Reduction and Disappearance Rates of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Sputum Between the Catechin Group and the Control Group

	Numbers of Patients		P Value
	Catechin Group	Control Group	
Total patients (n = 69)	n = 36	n = 33	
Reduction†	17 (47%)	5 (15%)	.014*
Disappearance	11 (31%)	4 (12%)	.091
Colonized patients (n = 53)	n = 26	n = 27	
Reduction	13 (50%)	5 (19%)	.027*
Disappearance	8 (31%)	4 (15%)	.40
Infected patients (n = 16)	n = 10	n = 6	
Reduction	4 (40%)	0 (0%)	.12
Disappearance	3 (30%)	0 (0%)	.89

* $P < .05$

† Reduction: the summation of decrease and disappearance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

tion with imipenem, panipenem, or ceftazidime. No adverse events, such as respiratory tract obstruction, allergic bronchial spasm, or skin eruption, including laboratory changes, were observed in all patients during the study.

DISCUSSION

The present study demonstrating the effects of tea catechin inhalation on MRSA in a prospective randomized controlled manner is the first to be reported in the literature. The results showed that tea catechin inhalation for 1 week appeared to be effective in reducing the MRSA count when compared with saline inhalation alone. The results are consistent with those of our previous pilot study on the effects of a 4-week inhalation period of tea catechin on MRSA as compared to saline/bromhexine inhalation.¹⁷ Furthermore, the tendency of reduction in MRSA counts was also observed in the colonized patients who were not administered any antibiotics. This tendency was also observed in the infected patients, however this was not significant probably due to the small sample size.

Despite a significant decrease in MRSA counts, the effect of tea catechin on MRSA was not sufficiently strong as to induce a complete eradication of MRSA from sputum. In our previous pilot study, we had observed that the effect of tea catechin inhalation on MRSA was greatest at 1 week of inhalation, however this effect was transient.¹⁷ Therefore, the inhalation method has limited application as a supplementary treatment in combination with the standard therapy for the control of MRSA. Additionally, we should consider some of the limitations of the present study. First, the study design was not completely blinded. Although none of the patients participating in the study or their guardians were informed of the type of material used in the nebulizer, they could identify the material based on their knowledge of the color of tea catechin solution as transparent yellow and that of saline as colorless. Second, tea catechin is not an approved drug; therefore thorough informed consent is essential prior to participation in the study. Addition-

ally, to ensure quality, the solution should be carefully prepared in a hospital clean room under sterile conditions.

The precise mechanism of action of tea catechin against MRSA has not yet been fully elucidated. Some natural products, such as vegetables and fruits, are reported to exhibit inhibitory effects on microorganisms.²⁰ Among them, tea catechins, a group of natural-occurring polyphenols, possess strong antioxidative activity, and the production of hydrogen peroxide is reported to be involved in the bactericidal activity against several bacterial strains, including MRSA.²¹ Recent experimental studies have revealed that EGCG, the major low-molecular-weight polyphenol in green tea leaf extracts, is the main causative component of antibacterial activity and induces synergistic effects with antibiotics against MRSA.⁷⁻¹⁵ EGCG can reverse methicillin resistance in MRSA in vitro. This phenomenon can be explained by the prevention of penicillin-binding protein 2' (PBP2') synthesis and inhibition of beta-lactamase secretion.⁷ MIC of EGCG against MRSA was reported to be 100 µg/mL or less, and EGCG concentration less than the MIC value reversed the high level resistance of MRSA to beta-lactams.⁹ Combinations of EGCG along with some non-beta-lactam antibiotics were also reported to show additive effects.^{11,12} We also observed that tea catechins showed antimicrobial activity and induction of synergistic effects with some antibiotics, such as oxacillin, ceftazidime, imipenem, or vancomycin (data not shown in text). The result that tea catechins have the ability to restore the activity of antibiotics that have lost their potency against MRSA is of clinical importance since the overuse of antibiotics has led to development of antibiotic-resistant strains.

Natural chemical products, such as acetic acid and hypertonic saline as well as tea catechins, are known to possess antimicrobial activity.²²⁻²⁴ With regard to a possible mechanism of inhalation effect of these agents on bacteria, it has been speculated that the hyperosmolarity of the nebulized solution may play an important role in the prevention of bacterial infections of the respiratory tract along with the improvement in mucociliary transport and removal from submucosal and adventitial edema.^{23,24}

Precise information on recommended dosage, therapeutic window of tea catechin against MRSA, or concomitant drug interaction has not yet been obtained. In the pharmacokinetic study of tea catechin, low systemic bioavailability has been reported in the literature.²⁵ Therefore, inhalation might be suitable for reaching the site of action in the respiratory tract, and this therapy is speculated to cause less systemic adverse effects with effective dosage.

Tea catechins have been reported to be well tolerated, except in tea-factory workers with occupational asthma induced by the inhalation of green tea dust.^{26,27} Moreover, the serum aspartate aminotransferase and creatinine levels are not altered following the consumption of tea catechin at concentrations up to 1000 mg/d for 3 months in normal volunteers.²⁸ The study also confirmed that no harmful side effects were observed in the elderly patients during 7 days of inhalation at a concentration of 22.2 mg/d using a handheld nebulizer. Although the results should be carefully interpreted because the sample size was small, catechin inhalation might be a safe supplementary treat-

ment in clinical practice. Further large-scale studies are required for confirming the safety of catechin inhalation.

CONCLUSION

The catechin inhalation appeared to reduce the MRSA count in sputum. However, the application of catechin inhalation as a supplementary treatment for controlling MRSA infection remains controversial. Further studies are required for the evaluation of catechin inhalation effects on MRSA.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by a grant from the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare. The authors have no competing interest. We gratefully thank the patients, doctors, nurses, pharmacists, and laboratory technicians who participated in each hospital for their dedicated cooperation.

REFERENCES

1. Mylotte JM, Goodnough S, Tyara A. Antibiotic-resistant organisms among long-term care facility residents on admission to an inpatient geriatrics unit: Retrospective and prospective surveillance. *Am J Infect Control* 2001;29:139–144.
2. Washio M, Mizoue T, Kajioka T, et al. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in a Japanese geriatric hospital. *Public Health* 1997;111:187–190.
3. Tarzi S, Kennedy P, Stone S, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Psychological impact of hospitalization and isolation in an older adult population. *J Hosp Infect* 2001;49:250–254.
4. Mukhtar H, Ahmad N. Tea polyphenols: Prevention of cancer and optimizing health. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1698S–1702S.
5. Wang HK. The therapeutic potential of flavonoids. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9:2103–2119.
6. Fukai K, Ishigami T, Hara Y. Antibacterial activity of tea polyphenols against phytopathogenic bacteria. *Agric Biol Chem* 1991;55:1895–1897.
7. Yam TS, Hamilton-Miller JMT, Shah S. The effect of a component of tea (*Camellia sinensis*) on methicillin resistance, PBP2⁺ synthesis, and β -lactamase production in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1998;42:211–216.
8. Shiota S, Shimizu M, Mizushima T, et al. Marked reduction in the minimum inhibitory concentration (MIC) of β -lactams in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* produced by epicatechin gallate, an ingredient of green tea (*Camellia sinensis*). *Bio Pharm Bull* 1999;22:1388–1390.
9. Zhao WH, Hu ZQ, Okubo S, H, et al. Mechanism of synergy between epigallocatechin gallate and β -lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1737–1742.
10. Hu ZQ, Zhao WH, Hara Y, et al. Epigallocatechin gallate synergy with ampicillin/sulbactam against 28 clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2001;48:361–364.
11. Hu ZQ, Zhao WH, Asano N, et al. Epigallocatechin gallate synergistically enhances the activity of carbapenems against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:558–560.
12. Hu ZQ, Zhao WH, Yoda Y, et al. Additive, indifferent and antagonistic effects in combinations of epigallocatechin gallate with 12 non- β -lactam antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:1051–1054.
13. Zhao WH, Asano N, Hu ZQ, et al. Restoration of antibacterial activity of β -lactams by epigallocatechin gallate against β -lactamase-producing species depending on location of β -lactamase. *J Pharm Pharmacol* 2003;55:735–740.
14. Toda M, Okubo S, Hara Y, et al. Antibacterial and bactericidal activities of tea extracts and catechins against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* [in Japanese]. *Jpn J Bacterol (Nippon Saikingaku Zasshi)* 1991;46:839–845.
15. Kono K, Tataka I, Takeda S, et al. Antibacterial activity of epigallocatechin gallate against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Jpn Assoc Infect Dis (Kansenshogaku Zasshi)* 1994;68:1518–1522.
16. Yamashita S, Yokoyama K, Matsumiya N, Yamaguchi H. Successful green tea nebulization therapy for subglottic tracheal stenosis due to MRSA infection. *J Infect* 2001;42:222–223.
17. Yamada H, Ohashi K, Atsumi T, et al. Effects of tea catechin inhalation on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in elderly patients in a hospital ward. *J Hosp Infect* 2003;53:229–231.
18. Yamada H, Okabe H, Shimizu T, et al. A clinical study of tea catechin inhalation effects on methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Proceedings of 2001 International Conference on O-CHA (tea) Culture and Science, October 5–8, 2001. Session III. Health and Benefits. pp. 241–242, 2001.
19. Ubukata K, Nakagami S, Nitta A, et al. Rapid detection of the mecA gene in methicillin-resistant staphylococci by enzymatic detection of polymerase chain reaction products. *J Clin Microbiol* 1992;30:1728–1733.
20. Lee YL, Cesario T, Wang Y, Shanbrom E, Thrupp L. Antibacterial activity of vegetables and juices. *Nutrition* 2003;19:994–996.
21. Arakawa H, Maeda M, Okubo S, Shimamura T. Role of hydrogen peroxide in bactericidal action of catechin. *Biol Pharm Bull* 2004;27:277–281.
22. Lee YL, Cesario T, Owens J, Shanbrom E, Thrupp LD. Antibacterial activity of citrate and acetate. *Nutrition* 2002;18:665–666.
23. Mandelberg A, Tal G, Witzling M, et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis. *Chest* 2003;123:481–487.
24. Hirsh AJ. Altering airway surface liquid volume: Inhalation therapy with amiloride and hyperosmotic agents. *Adv Drug Deliv Rev* 2002;54:1445–1462.
25. Manach C, Williamson G, Morand C, Scalbert A, Remesy C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am J Clin Nutr* 2005;81:230S–242S.
26. Shirai T, Sato A, Hara Y. Epigallocatechin gallate: the major causative agent of green tea-induced asthma. *Chest* 1994;106:1801–1805.
27. Shirai T, Reshad K, Yoshitomi A, et al. Green tea-induced asthma: relationship between immunological reactivity, specific and non-specific bronchial responsiveness. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1252–1255.
28. Yamane T, Nakatani H, Kikuoka N, et al. Inhibitory effects and toxicity of green tea polyphenols for gastrointestinal carcinogenesis. *Cancer* 1996;77:1662–1667.

スタチン治療における海外と国内のエビデンスの比較

浜松医科大学臨床薬理学 わたなべひろし
渡邊裕司

はじめに

3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) 還元酵素阻害薬 (スタチン) は、強力な LDL コレステロール (LDL-C) 低下作用を有することから高コレステロール血症治療の第一選択薬として世界中で広く使用されている。欧米における大規模臨床試験では、スタチンによる LDL-C 値の低下と、心血管イベント発生率の減少が有意に相関することが示されてきた。

しかし、スタチン投与の有益性は対象とする患者の心血管イベントリスクに依存しており、日本人のように虚血性心疾患発症率が欧米に比べ低い対象集団におけるスタチンの有用性についてはこれまで不明であった。

2005年の米国心臓病学会で発表された MEGA Study の結果は上記の疑問に答えるものであり、本稿では MEGA Study の結果を中心に、スタチン治療における海外と国内のエビデンスを比較したい。

エビデンスを評価するために

海外と国内のエビデンスを比較する場合、エビデンスのもととなる臨床試験の目的、対象症例、試験方法、用いられた評価項目などを吟味するこ

とはもちろんだが、得られた結果についても相対リスク減少率 (relative risk reduction: RRR)、絶対リスク減少率 (absolute risk reduction: ARR) や number needed to treat (NNT) など、さまざまな指標を用いて評価することが必要となる。これらの指標について、ベースラインのイベント発生率が異なる以下の2つのケースを例にあげて紹介したい。

ケース1: コントロール群でのイベント発生率は 50人/100人
介入 (治療) を行うとイベント発生率が 30人/100人 に低下。

ケース2: コントロール群でのイベント発生率は 50人/10,000人
介入 (治療) を行うとイベント発生率が 30人/10,000人 に低下。

RRR は、コントロール群と介入群とでリスクが相対的にどの程度減少したかを示す指標である。ケース1とケース2では、ベースラインのイベント発生率が100倍異なるにもかかわらず、RRR はともに40%となる (表1)。RRR で示した場合には、このようにベースラインリスクの差が反映されない。

ARR は、コントロール群でのイベント発生率と介入群でのイベント発生率の絶対的な差を示したもので、ケース1では20%であり、ケース2

[Key words] HMG-CoA reductase inhibitor, statin, clinical evidence, primary prevention, coronary heart disease, pleiotropic effects

表1 相対リスク減少率 (RRR)

	コントロール群での イベント発生率	介入群での イベント発生率	RRR
ケース1	50人/100人	30人/100人	$\frac{50-30}{50}=0.4 (=40\%)$
ケース2	50人/10,000人	30人/10,000人	$\frac{50-30}{50}=0.4 (=40\%)$

表2 絶対リスク減少率 (ARR)

	コントロール群での イベント発生率	介入群での イベント発生率	ARR
ケース1	50人/100人	30人/100人	$\frac{50}{100} - \frac{30}{100} = 0.2 (=20\%)$
ケース2	50人/10,000人	30人/10,000人	$\frac{50}{10,000} - \frac{30}{10,000} = 0.002 (=0.2\%)$

表3 一つのイベントを抑制するために介入 (治療) しなければならない患者数 (NNT)

	コントロール群での イベント発生率	介入群での イベント発生率	$NNT = \frac{1}{\text{絶対リスク減少率}}$
ケース1	50人/100人	30人/100人	$\frac{1}{0.2} = 5 \text{ 人}$
ケース2	50人/10,000人	30人/10,000人	$\frac{1}{0.002} = 500 \text{ 人}$

では0.2%となる (表2)。RRR で欠けていたベースラインリスクを内包した、より客観的な指標といえる。

NNT は、ARR の逆数をとったもので、一つのイベント発生を抑制するために介入 (治療) しなければならない患者数を示している。ケース1では5人、ケース2では500人となる (表3)。ケース1では、きわめて効率の高い治療となるが、ケース2では、500人に治療を行って始めて一人のイベントを抑制できることが示され、逆に考えると499人にとっては治療しても、しなくてもアウトカムは変わらないことを意味している。ARR に比べ、より直感的に介入の重みを伝える点で優れており、医療経済学的な効果を検討するうえでも重要な指標とされる。このように同じ結果であっても、RRR で示されるか、ARR あ

るいは NNT で示されるかで、受け手側の印象は異なってくる。

多くの疫学的観察研究から血清総コレステロール値あるいは LDL-C 値が上昇するに従い、男女を問わず海外でも国内でも冠動脈疾患発症リスクが増加することが示されてきた (図1)。この場合、海外と国内との類似点を示すためにしばしば用いられるのは、血清総コレステロール値に対応した冠動脈疾患発症の相対リスク変化であり、絶対リスクを指標とした場合には海外と国内で大きく異なることを認識しなければならない。

大規模研究からみた海外と国内の 虚血性心疾患の絶対リスクの差

J-LIT 試験は、日本人を対象とし約4万例、6

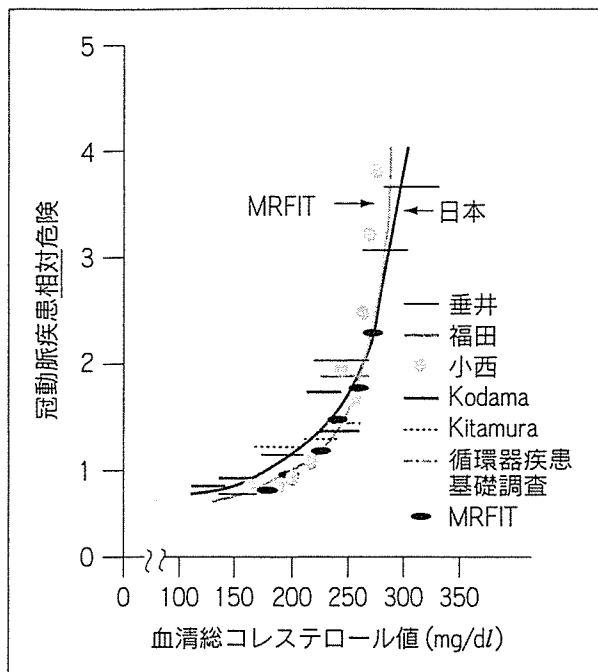


図1 血清総コレステロール値と冠動脈疾患相対危険：日本と米国の成績の対比

年間にわたる大規模観察研究であり、スタチン使用時の血清脂質値と虚血性心疾患の発症頻度に関して貴重な疫学的データを提供している¹⁾。総コレステロール値が220 mg/dl以上の高脂血症患者を対象とした一次予防目的の観察研究であり、登録時の平均総コレステロール値は270±34 mg/dlと、同じく一次予防を目的としたWOSCOPSの登録時の平均総コレステロール値272±23 mg/dlに近似している^{2),3)}。J-LITではプラセボ対照を欠き全例にsimvastatinが投与されているが、プライマリーエンドポイントである致死性・非致死性心筋梗塞、および心突然死の発生率は0.91/1,000人・年と、WOSCOPSの治療群（pravastatin投与群）の13.6/1,000人・年に比較して1/15近い低頻度であることが判明した。WOSCOPSは男性を対象とし、男女を含むJ-LITと直接比較することは不可能であるが、絶対リスクが海外と国内で大きく異なることは明らかである。

海外で行われた冠動脈疾患患者を対象とした二次予防試験では、スタチン投与によってLDL-Cレベルが低下するとともに、心血管イベント発生

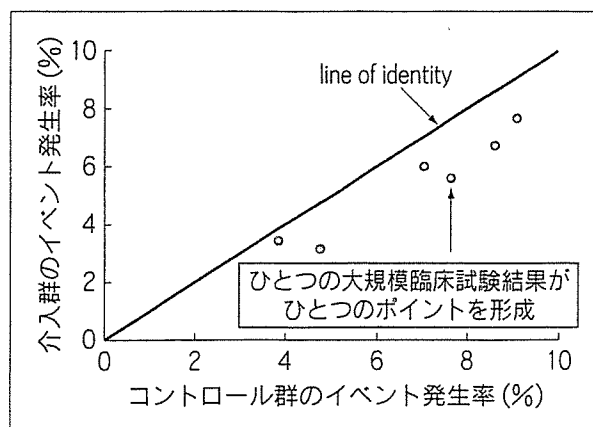


図2 L'Abbe Plot (1)

率や冠動脈疾患死亡率、さらに総死亡率が有意に低下することが示されている。また冠動脈疾患の既往歴のない患者を対象にした一次予防試験でも、スタチン投与により、心血管イベント発生率が低下し、冠動脈疾患死亡率や総死亡率も低下する傾向にあるが、その有益性は二次予防に比べ減少する。同じスタチンを使用した試験であっても一次予防試験と二次予防試験で有益性の程度が異なるのは、対象とした患者集団のリスクの程度が異なるからであり、一般的に薬物治療の利益は、対象とする患者のリスクの高低に依存している。このことはL'Abbe plotを用いると理解しやすい。

L'Abbe Plot 解析による有益性と有害性の分岐点

L'Abbe Plotとは、x軸をコントロール（プラセボ）群のイベント発生率、y軸を介入群のイベント発生率とする直交座標系に、同じ目的の複数の試験結果をプロットしていき、それらを結んだ近似線が $y=x$ の直線（line of identity：介入による効果が±0の基準線）の下にくるか上にくるかで、介入の有益性と有害性を見極めようとする手法である（図2）⁴⁾。薬物投与などの介入が有効である場合には、 $y < x$ 領域にプロットされ、有害性が有益性を上回る場合には、 $y > x$ 領域にプロットされることとなる。同じ目的で実施されたど

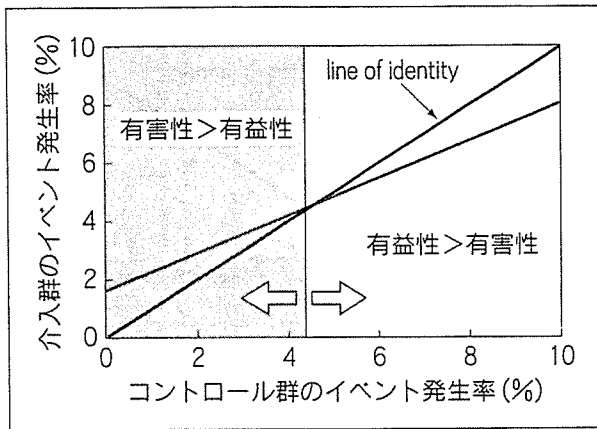


図3 L'Abbe Plot (2)

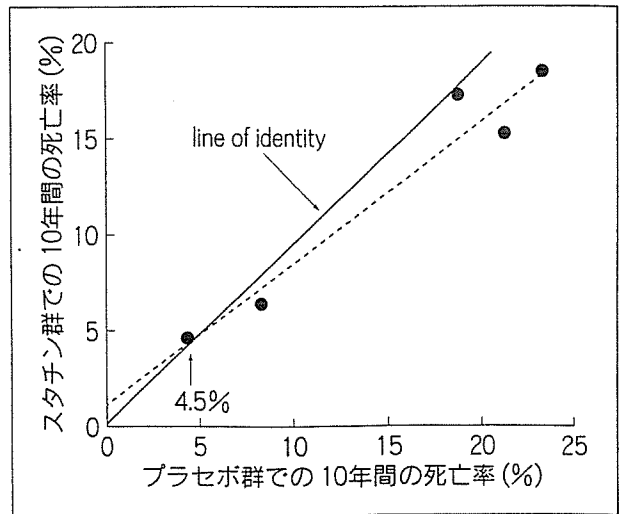


図4 スタチン治療に関する L'Abbe plot
(文献5より引用)

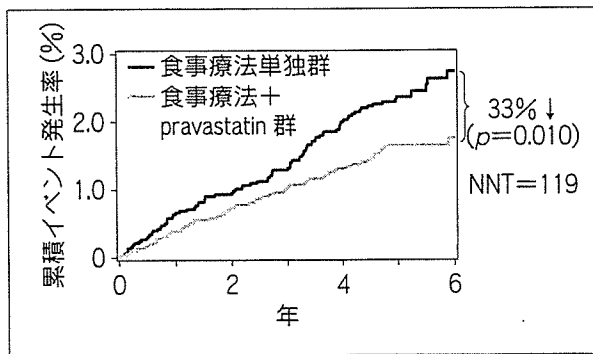


図5 一次評価項目：冠動脈疾患 (CHD)

の臨床試験から得られた点も $y=x$ (line of identity) より下に位置するときは、かなり確からしく「介入行為が有益である」と判断することができる。

全プロットに対する回帰直線が原点を通るとすれば、コントロール群でのイベント発生率が0%であるような対象に対して薬物を投与しても有害ではないことを示している。しかし、現実的には、薬物投与時に有害作用出現を0%とすることは困難であり、図3で示すようにy軸の正の部分に切片をもつ場合も出現する。複数の臨床試験結果から得られた近似線と $y=x$ が交わるならば、そこが有益性と有害性の分岐点であり、同じ治療であっても患者のベースラインリスクによっては有益にも有害にもなることを意味する。交点のx値よりも患者のベースラインリスクが大きい場合

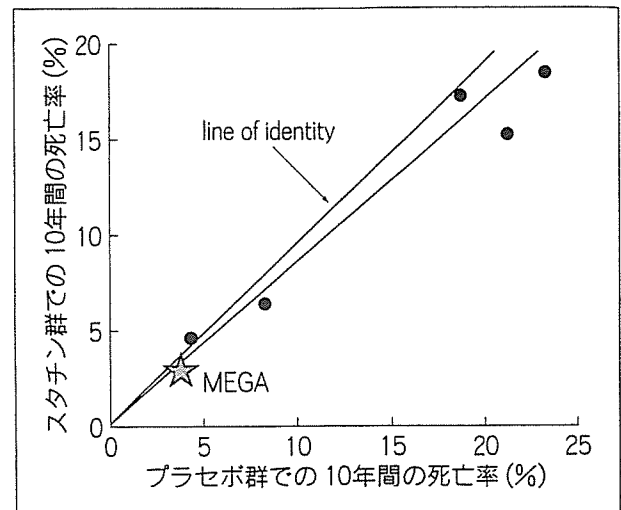


図6 MEGAによって修正されるスタチン治療に関する L'Abbe plot
MEGA では10年間で予想される総死亡率が3.8%から2.7%へ低下

には、介入行為の有益性が有害性にまさっており、ベースラインリスクが交点のx値よりも小さい場合には、介入行為が、むしろ有害であることを示している。

このように薬物による介入の利益は、患者のリスクに依存しており、スタチン治療も例外ではない。スタチン投与による冠動脈イベント抑制効果を検証した大規模臨床試験結果を L'Abbe Plot を

表4 スタチンの一次予防試験における脂質変化とCHDリスク低下率

試験名	LDL-C		CHD 相対 リスク低下 (RRR)
	前値(mg/dl)	介入後(mg/dl) (%変化)	
WOSCOPS	192	142(-26)	-31
AFCAPS/TexCAPS	150	115(-25)	-37
ALLHAT-LLT	146	105(-28)	-9
ASCOT-LLA	133	87(-35)	-36
CARDS	118	71(-40)	-37
MEGA	157	128(-18)	-33

MEGA Study Group; AHA 2005

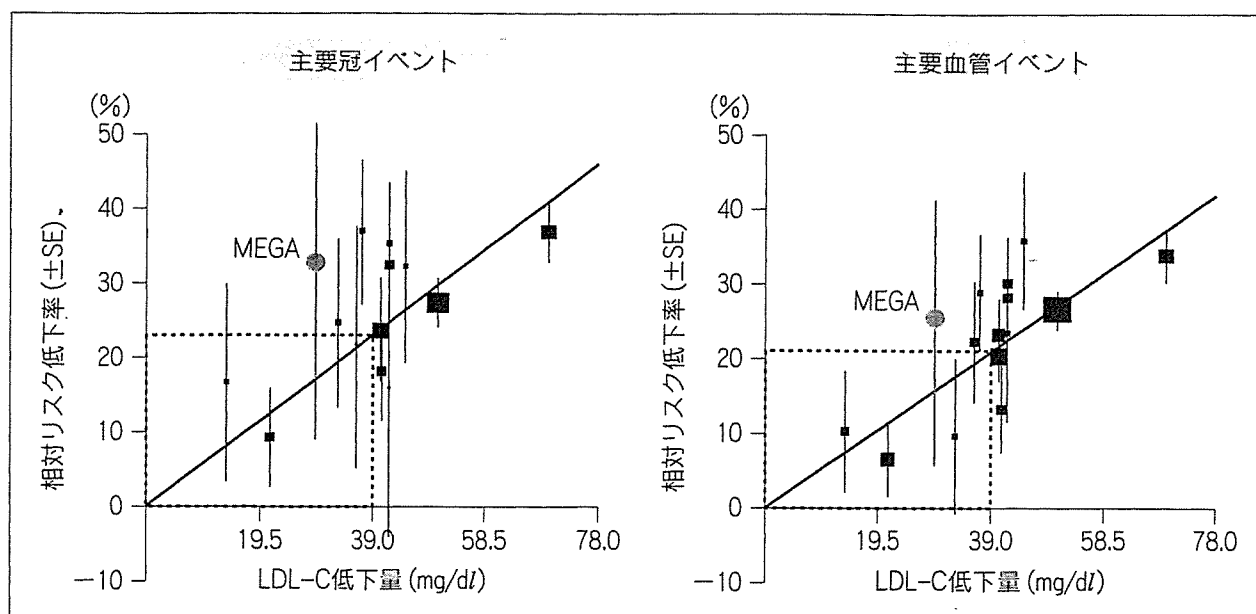


図7 スタチンの無作為化試験のメタアナリシス LDL-C 低下量と主要イベント抑制作用

用い解析することで、どのようなイベント発生率をもつ対象に対してスタチン投与がなされるべきかを判断する重要な手がかりとなる。これまで海外で行われたスタチン治療の試験成績からは、10年間の死亡率が4.5%を超える群で有益であり(図4)、また発症率でいうならば13%を超える患者群でスタチン治療が死亡率改善に効果があることが報告されている⁵⁾。このような報告に基づけば、WOSCOPSとJ-LITの結果からも明らかに欧米に比べて冠動脈イベント発症率ははるかに低い日本において、スタチン治療の有益性がしばしば議論されてきたのも当然と考えられる。

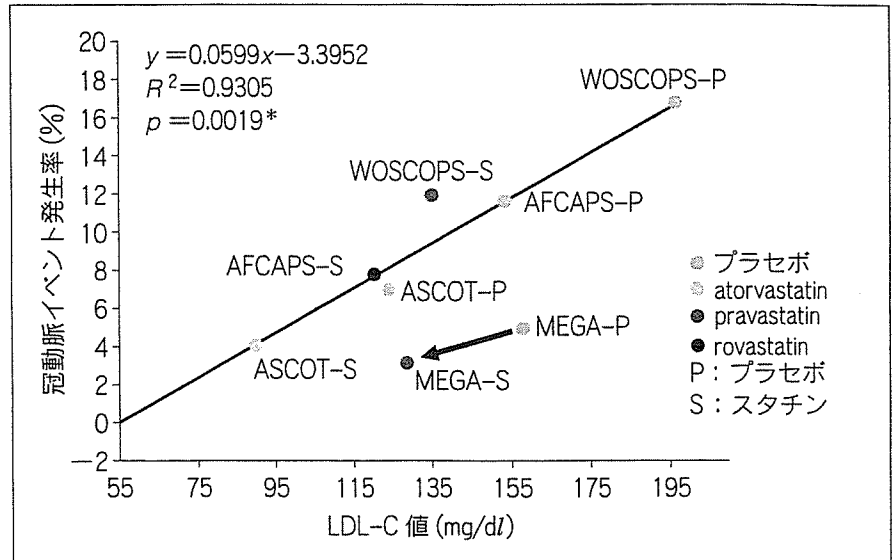
海外と国内のエビデンスの比較

2005年の米国心臓病学会で発表されたMEGA Studyによって、わが国においてはじめて、軽度から中等度に相当する総コレステロール220~270 mg/dlの高脂血症患者において、pravastatin治療が虚血性心疾患の一次予防に有効であることが示された^{6,7)}(図5)。ベースラインリスクが低い集団に対しても、スタチン治療が心血管イベント発症を抑制することを示した画期的な試験であり、今後の海外でのスタチン治療にも大きなインパクトを与えるであろう。

図8 スタチンによる冠動脈疾患
一次予防

*unweighted regression lines を用いて解析

[O' Keefe JH et al: J Am Coll Cardiol 2004; 43: 2142-2146より引用, 改変]



単純に MEGA Study の結果を欧米に外挿することは、海外での結果をそのまま国内に適用できないことと同様に慎重でなければならないが、仮に MEGA Study の結果を上記の L'Abbe Plot に追加し再解析すると、スタチンの有益性と有害性の分岐点を大きく低リスク側に引き寄せ、かなりの低リスク集団までスタチンが死亡率改善に有益である可能性を示すこととなる (図6)。

さらに MEGA Study では、pravastatin 群の LDL-C 低下率は18%と、欧米で実施された大規模臨床試験結果と比較すると低い LDL-C 低下率にもかかわらず、虚血性心疾患の相対リスク低下率は33%であり、欧米の LDL-C 低下率25~40%の試験と同程度であった (表4)。これまでのスタチンを用いたランダム化試験のメタアナリシスから、LDL-C 低下量と主要イベント抑制作用の関係を検討すると、LDL 低下量が大きいほど相対リスク低下率が高くなる傾向が観察される (図7)。MEGA Study の結果は、この図表中でもっとも左上に近くプロットされ、わずかな LDL-C 低下で大きな相対リスク低下が得られたことを示している。またスタチンによる冠動脈疾患一次予防目的の臨床試験結果に MEGA Study の結果を追加すると、海外での試験結果は同一線上にプロットされるのに対して、MEGA Study の結果は

離れた場所にプロットされる (図8)。この乖離は、海外と国内における虚血性心疾患発症率の相違のみならず、スタチン感受性の人種差、食生活の相違などさまざまな要因を想起させ興味深い。MEGA Study は、これまでの試験の中でもっとも効率のよい試験結果であり、また LDL-C 低下を超えた多面的作用がもっとも発揮された試験であったといえるのかもしれない。

おわりに

スタチン治療の有益性は、対象のイベント発生リスクによって大きく異なる。したがって日本人の高脂血症に対しては、日本における大規模臨床試験のエビデンスに基づきベースラインリスクを検討して治療にあたるのが重要である。MEGA Study は虚血性心疾患のリスクが低いといわれていた日本人において、はじめて欧米と同等のスタチン治療による虚血性イベント抑制効果を明らかにした。

一方、従来の欧米のエビデンスとは異なる知見や解決すべき疑問も提示されている。欧米の二次予防試験で示される LDL-C は低ければ低いほどよいとされるスタチン治療の効果が日本人においても適用可能か、あるいは、MEGA Study で示