

Naito M, Fujikura J, Ebihara K, Miyanaga F, Yokoi H, Kusakabe T, Yamamoto Y, Son C, Mukoyama M, Hosoda K, <u>Nakao K</u>	Therapeutic impact of leptin on diabetes, diabetic complications, and longevity in insulin-deficient diabetic mice	Diabetes	60	2265-227 3	2011
Nakao YM, Ueshima K, <u>Teramukai S</u> , Tanaka S, Yasuno S, Fujimoto A, <u>Kawakami K</u> , <u>Nakao K</u>	Considering selection bias when developing a search strategy.	Arch Intern Med	171	471-472	2011
Ueshima K, Oba K, Yasuno S, Fujimoto A, Tanaka S, Ogihara T, Saruta T, <u>Nakao K</u>	Influence of coronary risk factors on coronary events in Japanese high-risk hypertensive patients. - Primary and secondary prevention of ischemic heart disease in a subanalysis of the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial-	Circ J	75	2411-241 6	2011
Sonoyama T, Sone M, Miyashita K, Tamura N, Yamahara K, Park K, Oyamada N, Taura D, Inuzuka M, Kojima K, Honda K, Fukunaga Y, Kanamoto N, Miura M, Yasoda A, Arai H, Itoh H, <u>Nakao K</u>	Significance of adrenocorticotropin stimulation test in the diagnosis of an aldosterone-producing adenoma.	J Clin Endocrinol Metab	96	2771-277 8	2011

Kitawaki T, Kadowaki N, Fukunaga K, Kasai Y, Maekawa t, Ohmori K, <u>Itoh T,</u> <u>Shimizu A,</u> Kuzushima K, Kondo T, Ishikawa T, Uchiyama T	Cross-priming of CD8(+) T cells in vivo by dendritic cells pulsed with autologous apoptotic leukemic cells in immunotherapy for elderly patients with acute myeloid leukemia.	Exp. Hematol.	39 卷 4 号	424-433	2011
Kobayashi H, Tanaka Y, Nakazawa H, Yagi J, <u>Minato N,</u> <u>Tanabe K</u>	A new indicator of a favorable prognosis in locally advanced renal cell carcinomas: gd T-cells in peripheral blood	Anticancer Res.	31	1027-103 1	2011
Kobayashi H, Tanaka Y, Yagi J, <u>Minato N,</u> <u>Tanabe K</u>	Phase I/II study of adoptive transfer of gd T cells in combination with zoledronic acid and IL-2 to patients with advanced renal cell carcinoma.	Cancer Immunol. Immunotherap.	60	1075-84	2011
Shiia T, Ueno H, Toshinai K, Kawagoe T, Naito S, Tobina T, Nishida Y, Shindo M, <u>Kangawa K,</u> Tanaka H, <u>Nakazato M</u>	Significant lowering of plasma ghrelin but not des-acyl ghrelin in response to acute exercise in men.	Endocr J,	58:	335-342	2011
Koshinaka K, Toshinai K, Mohammad A, Noma K, Oshikawa M, Ueno H, Yamaguchi H, <u>Nakazato M</u>	Therapeutic potential of ghrelin treatment for unloading-induced muscle atrophy in mice.	Biochem Biophys Res Commun	412	296-301	2011

Ashizuka S, Kita T, Inatsu H, <u>Kitamura K</u>	Adrenomedullin: A novel therapy for intractable ulcerative colitis.	Inflamm Bowel Dis	in press		2012
Kuwasako K, Hay D.L., Nagata S, Hikosaka T, <u>Kitamura K</u> , Kato J	The third extracellular loop of the human calcitonin receptor-like receptor is crucial for the activation of adrenomedullin signaling.	Br J Pharmacol	in press		2011
Hikosaka T, Tsuruda T, Nagata S, Kuwasako K, Tsuchiya K, Hoshiko S, Inatsu H, Chijiwa K, <u>Kitamura K</u>	Adrenomedullin production is increased in colorectal adenocarcinomas; its relation to matrix metalloproteinase-9.	Peptides	32	1825-183 1	2011
Ito Y, Suenaga M, <u>Hatake K</u> , Takahashi S, Yokoyama M, Onozawa Y, Yamazaki K, Hironaka S, Hashigami K, Hasegawa H, Takenaka N, Boku N	Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Neratinib (HKI-272) in Japanese Patients with Advanced Solid Tumors: A Phase 1 Dose-escalation Study.	Jpn J Clin Oncol.		doi: 10.1093/jj co/hys012	2012
Ogura M, <u>Hatake K</u> , Ando K, Tobinai K, Tokushige K, Ono C, Ishibashi T, Vandendries E	Phase I study of anti-CD22 immunoconjugate inotuzumab ozogamicin plus rituximab in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma.	Cancer Sci		doi: 10.1111/j. 1349-700 6.	2012.

Doi T, Hamaguchi T, Shirao K, Chin K, <u>Hatake K,</u> Noguchi K, Otsuki T, Mehta A, Ohtsu A	Evaluation of safety, pharmacokinetics, and efficacy of vorinostat, a histone deacetylase inhibitor, in the treatment of gastrointestinal (GI) cancer in a phase I clinical trial.	Int J Clin Oncol.		DOI: 10.1007/s 10147-01 1-0348-6	2012
Sawaki A, Ohashi Y, Omuro Y, Satoh T, Hamamoto Y, Boku N, Miyata Y, Takiuchi H, Yamaguchi K, Sasaki Y, Nishina T, Satoh A, Baba E, Tamura T, Abe T, <u>Hatake K,</u> Ohtsu A	Efficacy of trastuzumab in Japanese patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a subgroup analysis of the Trastuzumab for Gastric Cancer (ToGA) study.	Gastric Cancer.		DOI: 10.1007/s 10120-01 1-0118-1	2011
Nishimura N, Nakano K, Ueda K, Kodaira M, Yamada S, Mishima Y, Yokoyama M, Terui Y, Takahashi S, <u>Hatake K</u>	Prospective evaluation of incidence and severity of oral mucositis induced by conventional chemotherapy in solid tumors and malignant lymphomas.	Support Care Cancer		DOI: 10.1007/s 00520-01 1-1314-6	2011
Matsusaka S, Mishima Y, Suenaga M, Terui Y, Kuniyoshi R, Mizunuma N, <u>Hatake K</u>	Circulating endothelial progenitors and CXCR4-positive circulating endothelial cells are predictive markers for bevacizumab.	Cancer.	117(17)	4026-32.	2011

Takahashi S, Miyazaki M, Okamoto I, Ito Y, Ueda K, Seriu T, Nakagawa K, <u>Hatake K</u>	Phase I study of dasatinib (BMS-354825) in Japanese patients with solid tumors.	Cancer Sci.	102(11)	2058-64.	2011
Fukutomi A, <u>Hatake K</u> , Matsui K, Sakajiri S, Hirashima T, Tanii H, Kobayashi K, Yamamoto N	A phase I study of oral panobinostat (LBH589) in Japanese patients with advanced solid tumors.	Invest New Drugs.		DOI: 10.1007/s 10637-01 1-9666-9	2011
Tadamasa Takemura, Kenji Araki, Kenji Arita, Toshiaki Suzuki, Kazuya Okamoto, Naoto Kume, Tomohiro Kuroda, Akira Takada, <u>Hiroyuki Yoshihara</u>	Development of Fundamental Infrastructure for Nationwide EHR in Japan	Journal of Medical Systems	10.1007/ s10916- 011-968 8-z		2011
Eizen Kimura, Shinji Kobayashi, Yasuhiro Kanatani, Ken Ishihara, Tsuneyo Mimori, Ryousuke Takahashi, Tsutomu Chiba, <u>Hiroyuki Yoshihara</u>	Developing an Electronic Health Record for Intractable Diseases in Japan	Studies in Health Technology and Informatics	169	255-259	2011
岡本 和也 内山 俊郎 竹村 匡正 足立 貴行 衆 直人 黒田 知宏 内山 匡 吉原 博幸	複数の機械学習手法を用いた退院時サマリからの自動DPCコーディング	生体医工学	49 (1)	40-47	2011

江上 廣一 廣瀬 昌博 竹村 匡正 岡本 和也 津田 佳彦 大濱 京子 本田 順一 島 弘志 今中 雄一 吉原 博幸	インシデントレポート・医事管理データによる転倒・転落に起因する追加的医療費算出の試み	日本医療・病院管理学会誌	48(3)	157-169	2011
Jing-song Li, Tian-shu Zhou, Jian Chu, Kenji Araki, <u>Hiroyuki Yoshihara</u>	Design and Development of an International Clinical Data Exchange System: The International Layer Function of the Dolphin Project	Journal of the American Medical Informatics Association			2011
Takagi G, <u>Miyamoto M</u> , Tara S, Takagi I, Takano H, Yasutake M, <u>Tabata Y</u> , Mizuno K	Controlled-Release BasicFibroblast Growth Factor for Peripheral Artery Disease: Comparison with autologous Bone Marrow-Derived Stem Cell Transfer.	Tissue Eng	17	2781-2794	2011
Tara S, Takagi G, <u>Miyamoto M</u> , Kirinoki-Ichikawa S, Yamamoto T, Takano H, Takagi I, Yasutake M, <u>Tabata Y</u> , Mizuno K	Novel approach to ischemic skin ulcer in systemic lupus erythematosus: therapeutic angiogenesis by controlled-release basic-fibroblast growth factor.	Geriatr Gerontol Int	11	527-530	2011
Kurita J, <u>Miyamoto M</u> , Ishii Y, Aoyama J, Takagi G, Naito Z, <u>Tabata Y</u> , Ochi M, Shimizu K	Enhanced Vascularization by Controlled Release of Platelet-Rich Plasma Impregnated in Biodegradable Gelatin Hydrogel	Ann Thorac Surg	92	:837-44	2011

Akira Katsuno, Takayuki Aimoto, Eiji Uchida, <u>Yasuhiko Tabata,</u> <u>Masaaki Miyamoto</u>	The controlled release of asic fibroblast growth factor promotes a rapid healing of pancreaticojejunal anastomosis with potent angiogenesis and accelerates apoptosis in granulation tissue.	J Surg Res.	167(1)	166-172,	2011
--	--	-------------	--------	----------	------

IV. 研究成果の刊行物・別刷

II. 循 環 器

虚血性心疾患の一次・二次予防には、
脂質異常症をどの程度コントロールすべきか？

横出正之

特集 内科診療における論点

虚血性心疾患の一次・二次予防には、 脂質異常症をどの程度コントロールすべきか？

京都大学医学部附属病院探索医療センター探索医療臨床部 横出正之



現 状

- 一次予防における血清脂質管理は、LDL-C 値以外のリスク数によりⅠ～Ⅲカテゴリー分類から目標値を定める。糖尿病，閉塞性動脈硬化，脳梗塞はカテゴリーⅢに分類する。
- 二次予防については海外の研究が主ではあるが，スタチンによる脂質介入が心血管事故，総死亡に対して有効であることが実証され，LDL-C 値は 100 mg/dl 未満を目標値とする。

対 策

- 一次予防における血清脂質管理基準の策定には，NIPPON DATA 80 などの疫学研究による虚血性心疾患発症などの絶対リスクを考慮すべきである。
- 二次予防については米国の ATPIII と同様，リスクの非常に高い患者には LDL-C 値の管理目標を 70 mg/dl 未満にするべきである。
- また糖尿病の合併は，二次予防と同様に扱うべきである。

議 論

- 一次予防については絶対リスクは数十年来の疫学研究から推測が可能であるが，わが国において食生活などが急速に変化していることから，今後新たな疫学研究からの絶対リスクも考慮すべきである。
- 二次予防におけるわが国の絶対リスクデータは非常に限られているが，米国よりは低いと考えられる。

展 望

- わが国の実情にあった虚血性心疾患予防に向けた，一次予防には絶対リスクの成績の活用，二次予防にはとくに厳しい管理を要する患者選択のためのリスク層別化が必要であろう。

現 状

1. 背 景

虚血性心疾患の発症機構については，1990 年代から基礎研究に加えて新たな診断方法の開発により飛躍的にその理解が進んだ。これらの研究により，急性冠疾患の発症メカニズムは，粥状動脈硬化病巣であるプラークの破綻と，急速な血栓形成

を引き金とする血流の急激な途絶によることが明らかになってきている。プラークの組織化学的特徴は，コレステリルエステルの蓄積と炎症細胞の集簇，動脈構築細胞の形質転換である。Ross らは 1970 年代に「傷害反応仮説」を提唱したが，ヒトにおけるコレステロールの主要担送体である低比重リポ蛋白(LDL)が病変発症から進行病変の形成，プラークの破綻にまで関与することが明らかにさ

Table 1. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007：リスク別脂質管理目標値

治療方針の原則	カテゴリー		脂質管理目標値 (mg/dl)		
		LDL-C 値以外の 主要危険因子*	LDL-C	HDL-C	TG
<一次予防> まず生活習慣の改善を 行ったあと、薬物治療 の適応を考慮する	I (低リスク群)	0	<160	≥40	<150
	II (中リスク群)	1~2	<140		
	III (高リスク群)	3以上	<120		
<二次予防> 生活習慣の改善とともに 薬物治療を考慮する	冠動脈疾患の既往		<100		

脂質管理と同時に、他の危険因子(禁煙、高血圧や糖尿病の治療など)を是正する必要がある。

*LDL-C 値以外の主要危険因子：加齢(男性≥45歳、女性≥55歳)、高血圧、糖尿病(耐糖能異常を含む)、喫煙、冠動脈疾患の家族歴、低HDL-C血症(<40 mg/dl)、糖尿病、脳梗塞、閉塞性動脈硬化症の合併はカテゴリーⅢとする。

[文献3)より引用]

れ、その管理はきわめて重要であるといえる。疫学研究でも血清 LDL-C 値と冠動脈疾患罹患リスクが正相関すること¹⁾、さらにはスタチンに代表される血清脂質降下剤による臨床介入試験の成績²⁾から LDL-C 値が粥状動脈硬化の主要発症要因であることはまず疑いがないと考えられる。

このような成績を受けて、日本動脈硬化学会が2007年4月に発表した「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007年版(以下2007年ガイドラインと略)」³⁾では、管理目標として LDL-C 値を中心に据えるというこれまでの考え方をさらに進めた。また2007年ガイドラインでは大規模疫学調査 NIPPON DATA 80 結果や、MEGA Study や JELIS Study などのわが国発のエビデンスを盛り込んだが、発表後さらにいくつかの重要な脂質介入試験の結果報告、サブ解析の報告、メタ解析の報告、新たな介入試験も開始が発表された。2007年ガイドラインの管理目標値を Table 1 に示すが、2002年版に比べ異なる点として、まだ冠動脈疾患を発症しておらずその発症予防が必要な患者に対する一次予防と、冠動脈疾患をすでに発症している患者に対する二次予防を明瞭に区分したことがあげ

られる。

2. 一次予防に関するエビデンスとガイドライン

一次予防試験は絶対発症リスクが低いことなどから、血清脂質介入の虚血性心疾患に対する明らかな一次予防効果はスタチンによる試験により明らかになったといえる。その先鞭となった WOSCOP Study は、虚血性心疾患による死亡および非致死的心筋梗塞を主要評価項目に設定した。45~64歳の男性(平均総コレステロール(TC)値272 mg/dl)に pravastatin 40 mg/day を投与し、4.9年追跡、治療群の TC 値は20%、LDL コレステロール(LDL-C)値は26%低下、冠動脈イベントは31%抑制された。一方、総死亡率は22%($p=0.051$)と低下したが有意ではなかった。非心血管疾患、癌・自殺・外傷などによる死亡にも有意差は認められず、従来からのコレステロール低下療法によって、癌・自殺・外傷などによる死亡が増加する可能性に関する論議には結論を出したと考えられる⁴⁾。

また、新規世代スタチンを用いた JUPITER 試験では心血管疾患既往や糖尿病歴がなく、LDL-

C 値が正常 (<130 mg/dl) だが hsCRP 値が高値 (≥ 2 mg/l) を示す患者 (男性 ≥ 50 歳, 女性 ≥ 60 歳) を対象に rosuvastatin (20 mg/day) 群 (8,901 例) とプラセボ群 (8,901 例) に無作為に割り付け, 一次評価項目である非致死性心筋梗塞 + 非致死性脳卒中 + 不安定狭心症による入院 + 血行再建術施行 + 心血管死が rosuvastatin 投与群で明らかに少ないことを実証している⁵⁾。

わが国で行われた一次予防試験としては, まず MEGA 研究があげられる。これは冠動脈疾患または脳卒中の既往のない高コレステロール血症患者を対象に, 食事療法単独群または食事療法 + pravastatin (10~20 mg/day) 併用群に割り付け, 平均 5.3 年追跡したものである。食事療法単独群および食事療法 + pravastatin 併用群において LDL-C 値はそれぞれ 3.2% および 18.0% 低下した。冠動脈疾患の発症率は, 食事療法単独群に比べて食事療法 + pravastatin 併用群で有意に低下した (101 例 vs 66 例, ハザード比 0.67, 95% 信頼区間 0.49~0.91, $p = 0.01$)。癌または他の重篤な有害事象の発生率については, 両群間に差を認めず, わが国においても pravastatin 療法は一次予防に有効であることが実証されたといえる⁶⁾。

これら国内外の多くの試験では心血管イベント発症に対する予防効果は実証されたが, 総死亡の減少は個々の試験では出ていない。この問題を含め, 一次予防試験のメタ解析結果が Cochrane 共同研究組織から報告された。これは 1994 年から 2006 年までに行われた, 16 の検証アームを有する 14 のランダム化コントロール試験を解析したもので, 解析対象患者総数は 34,272 名である。それによると, 冠動脈疾患と脳卒中の発症, ならびに冠動脈再建術の必要性に加えて総死亡がスタチン投与により減少し, がんの発症は増加しなかったとしている⁷⁾。

2007 年ガイドラインによると一次予防は血清 LDL-C 値以外の危険因子の個数により, Table 1 のようにカテゴリー I (低リスク群: LDL-C 値以外のリスク数 0), 同 II (中リスク群: リスク数

1~2), 同 III (高リスク群: リスク数 3 以上) とし, それぞれのカテゴリーに対する LDL-C 管理目標値をそれぞれ 160, 140, 120 mg/dl 未満としている。なお, 糖尿病, 脳梗塞, 閉塞性動脈硬化症が一つでも合併する場合には, 他のリスクの個数に関わりなくカテゴリー III とするとしている。一方, HDL-C 値はいずれのカテゴリーも 40 mg/dl 以上, トリグリセリド (TG) は 150 mg/dl としている。これらの設定の根拠となったのは, 大規模疫学研究である NIPPON DATA 80 が血清総コレステロール値に加えて, 喫煙, 糖尿病, 高血圧, 加齢が併存するに従い, 10 年後の冠疾患発症リスクを高めるとした成績によるところが大きい。また脳梗塞, 閉塞性動脈硬化症の合併は, すでに冠動脈以外に動脈硬化性病変を有することから, 一次予防でももっとも高リスク群に分類したものである。

一方, 糖尿病については Finnish 研究など欧米での研究で, 糖尿病を有する場合には, 7 年間の心筋梗塞発症率が心筋梗塞の既往を有する者と同様であるとする成績が採用され, 米国のガイドラインである NCEP ATPIII では虚血性心疾患と同等リスクとして扱うとしている⁸⁾。他方, わが国のエビデンスとして L-LIT 研究をみると, 糖尿病のリスクは高血圧や虚血性心疾患の家族歴とほぼ同等であった。しかしながら, わが国の虚血性心疾患患者における糖尿病の合併率が上昇していること, これらの患者の虚血性心疾患予防に LDL-C 管理が重要であることが明らかになりつつあること, 糖尿病患者がいったん虚血性心疾患を発症した場合に, 予後が不良であることなどからカテゴリー III に含めている。

3. 二次予防に関するエビデンスとガイドライン

一次予防試験に比べ, すでに虚血性心疾患を有する患者を対象とする二次予防は心血管イベント発生の絶対リスクが高く, 1990 年代に実施された 4S 研究などの早期に開発されたスタチンを用いた試験から新規世代の強力な薬理作用を有する

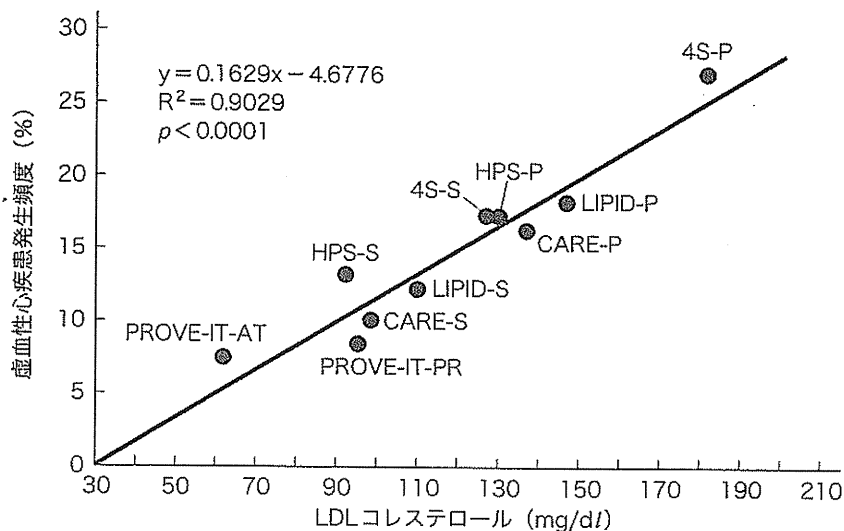


Fig. 1. 海外の二次予防試験における LDL-C 値と冠疾患イベント発症の関係

[文献9)より引用]

スタチンによる試験にいたるまで、LDL-C 値下降がこれらの患者において総死亡を含めたイベント発生防止に有効であることが、数多くの試験で実証されたといえる⁹⁾。また最近 CTT 共同研究から、2005 年の同じグループからの報告の続報として、1,000 人以上の被験者に 2 年以上の観察を行った 26 の前向き無作為割付試験の解析の結果から、早期に用いられたスタチンと、強力な LDL-C 値低下作用を有する後期スタチンによる LDL-C 値の下降の程度と心血管事故、血管再形成術、脳梗塞の発生リスクの関連を検証している。その結果、LDL-C 値が下降するほど心血管イベントが明らかに低下することが改めて示された²⁾。わが国の 2007 年ガイドラインでは二次予防の管理目標は LDL-C < 100 mg/dl であり、「生活習慣改善とともに薬物治療を考慮する」としており、一次予防に比べて薬物治療を早期から考慮することを示しているが、海外の試験に基づく検証では、冠疾患再発率は試験中の LDL-C 値と正相関を示し、LDL-C 値を下降させるほど再発が抑えられること、再発率を完全に抑えるには LDL-C 値を 30 mg/dl 前後にすべきであるとしている (Fig. 1)⁹⁾。

このような背景から、NCEP ATPIII においては

虚血性心疾患の既往を有する者は高リスクに分類され、LDL-C の管理目標値は 100 mg/dl もしくは 70 mg/dl 未満としているが、重要なのはこのカテゴリーに含まれるのは、虚血性心疾患既往者以外に冠動脈疾患に相当するリスクとして、糖尿病、末梢動脈疾患、腹部大動脈瘤、頸動脈疾患、二つ以上の冠危険因子をもち、かつ 10 年リスク > 20% の者としていることである。このように、米国ではすでに、二次予防に相当する患者における冠疾患イベントの絶対リスクの成績に基づいて LDL-C の管理目標値を提示していると思われるが、わが国においては二次予防の絶対リスクのデータは J-LIT 研究などに限られているといわざるをえない。わが国の二次予防研究である MUSASHI-AMI では ST 上昇型急性心筋梗塞 (AMI) で PCI 施行した 486 例において、AMI 発症後 96 時間以内のスタチン群とスタチン非投与群に無作為割付したが、スタチン群の血清 LDL-C 値は 100 mg/dl 前後が非投与群に比べ有意に低下し、24 ヶ月間の観察期間中に複合心血管イベントリスクの 42% 下降が認められたとしている¹⁰⁾。

対 案

以上の状況に基づいて、以下に対案を述べる。

Table 2. わが国の血管内超音波 (IVUS) を用いた二次予防試験

試験名	ESTABLISH* ¹ 2004	JAPAN-ACS* ² 2008	COSMOS* ³ 2009
介入	atorvastatin 20 mg vs control (n= 24/24)	atorvastatin 20 mg vs pitavastatin 4 mg (n= 127/125)	rosuvastatin 2.5~20 mg (n= 126)
対象	急性冠症候群 緊急 PCI	急性冠症候群 緊急 PCI	安定虚血性心疾患 待機的 PCI
LDL-C 値 (mg/dl) (% 変化)	125→70(41.7%)	132→84(36.0%)	140→83(38.6%)
プラーク 退縮%	13.1%	17.5%	5.1%

*¹ Okazaki S et al : Circulation 110(9) : 1061, 2004.

*² Miyauchi K et al : Circ J 70(12) : 1624, 2006.

*³ Takayama T et al : Circ J 71(2) : 271, 2007.

1) 一次予防における血清脂質管理基準の策定には、NIPPON DATA80 などの疫学研究による虚血性心疾患発症などの絶対リスクを考慮すべきである。

2) 二次予防については、ATPIII と同様、LDL-C 値の管理目標を 70 mg/dl 未満にする。

3) また、糖尿病の合併は二次予防と同様に扱う。

両者の比較

1) 一次予防における血清脂質管理には、最近の疫学研究成果の解析による絶対リスクの導入の可能性が出てきているが、NIPPON DATA 80 のデータには低 HDL-C 血症、CKD、冠動脈疾患の家族歴などのリスクが含まれておらず、これらのリスクをどのように NIPPON DATA 80 の成績に反映させるかが問題となる。

2) わが国の二次予防試験は限られているが、J-LIT 研究の二次予防では心臓死+非致死性心筋梗塞の発症率は 4.97/1,000 人・年であった。J-LIT 研究は無作為割付試験ではなく、原則的にスタチン治療下にあったといえるが、これを配慮しても米国の 10 年間に 20% 以上という発症率に比べてはるかに低い。最近のわが国の二次予防試験では IVUS によるプラーク容積の退縮に関する

研究が相次いで発表された (Table 2)。これらによると LDL-C 値を 70~80 mg/dl に下降させるとプラーク容積の退縮を認めるとしている。特記すべきこととしては、後述するように糖尿病を合併する患者においてはプラークの退縮が抑制されることが示されており、二次予防においても患者の個々にもつリスクの層別化が必要となると思われる。

3) 糖尿病を虚血性心疾患既往と同様に扱うべきかについては、わが国の研究では十分な論拠が得られていないのが現況である。前述の J-LIT 研究では糖尿病は虚血性心疾患既往と同等のリスクとは判定できなかった。現在 JDCS などの前向き研究が進行しており、その成績から糖尿病のリスクとしての評価が行われると思われる。わが国では、しかしながら、糖尿病は増加するリスクとしてもっとも憂慮すべきであり、ガイドライン改訂に際しても十分な検討を行う必要があると考える。

まとめ

虚血性心疾患の一次ならびに二次予防における脂質管理目標につき、現状とその問題点、課題ならびに想定される提案と判定について述べた。一次予防については絶対リスクの評価をいかに考慮

するか、二次予防については個々の患者のもつリスクの層別化に基づいて LDL-C の管理目標値をどこまで下げるべきかが今後の検討課題である。わが国におけるエビデンスに基づいたガイドラインが望まれる。

文 献

- 1) Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285(19) : 2486, 2001
- 2) Baigent C et al : Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol : a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 376(9753) : 1670, 2010
- 3) 日本動脈硬化学会 : 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 年版, 東京, 2007
- 4) Shepherd J et al : Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia : West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N

Engl J Med 333(20) : 1301, 1995

- 5) Ridker PM et al : Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin : a prospective study of the JUPITER trial. Lancet 373(9670) : 1175, 2009
- 6) Nakamura H et al : Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study) : a prospective randomised controlled trial. Lancet 368(9542) : 1155, 2006
- 7) Taylor F et al : Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev, 2011(1) : CD004816
- 8) Grundy SM et al : Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. J Am Coll Cardiol 44(3) : 720, 2004
- 9) O'Keefe JH Jr et al : Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl : lower is better and physiologically normal. J Am Coll Cardiol 43(11) : 2142, 2004
- 10) Sakamoto T et al : Effects of early statin treatment on symptomatic heart failure and ischemic events after acute myocardial infarction in Japanese. Am J Cardiol 97(8) : 1165, 2006



■循環器、脳血管障害、止血・血栓を専門とする編集者による抗血栓療法の実践的なテキスト

抗血栓療法のノウハウとピットフォール

編集 井上 博 (富山大学教授) / 矢坂正弘 (九州医療センター科長) /
矢富 裕 (東京大学教授)

■A5判・342頁 2010.6. ISBN978-4-524-26022-5

定価 4,935円 (本体4,700円+税5%)

Clinical Pharmacology
& Therapeutics

臨床薬理学

第3版

[編集]
日本臨床薬理学会

[責任編集]
中野重行
安原 一
中野眞汎
小林真一
藤村昭夫

医学書院

● 執筆者一覧 (執筆順)

中野 重行	大分大学名誉教授、大分大学創薬育薬医療コミュニケーション講座・客員教授	中島 研	独立行政法人国立成育医療研究センター薬剤部／妊娠と薬情報センター
安原 一	昭和大学名誉教授	伊藤 真也	トロント大学小児科・教授
小林 真一	昭和大学薬理学臨床薬理部門・教授	中村 秀文	独立行政法人国立成育医療研究センター臨床研究センター治験推進室・室長
内田 英二	昭和大学研究推進室・教授・室長 昭和大学病院臨床試験支援センター長	長谷川純一	鳥取大学病態解析医学講座薬物治療学・教授
吉田 武美	昭和大学名誉教授、 公益社団法人薬剤師認定制度認証機構	渡辺 誠	牧田総合病院腎臓内科・医長
熊谷 雄治	北里大学臨床試験事業・本部長	大森 真帆	行徳総合病院腎臓内科
大橋 京一	大分大学臨床薬理学講座・教授	秋澤 忠男	昭和大学内科学講座腎臓内科学部門・教授
植田真一郎	琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学・教授	越前 宏俊	明治薬科大学薬物治療学教室・教授
渡邊 裕司	浜松医科大学臨床薬理学講座・教授	辻本 豪三	京都大学大学院薬学研究科 薬理ゲノミクス・ゲノム創薬科学分野・教授
野元 正弘	愛媛大学大学院医学系研究科 病態治療内科学・教授	名郷 直樹	武蔵国分寺公園クリニック・院長
林 修嗣	独立行政法人医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部 GCP エキスパート	猿田 享男	慶應義塾大学名誉教授
天本 敏昭	ノイエス株式会社・代表取締役	新 博次	日本医科大学多摩永山病院・院長
佐藤 俊哉	京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻医療統計学分野・教授	岸田 浩	日本医科大学名誉教授
久保田 潔	東京大学大学院医学系研究科 薬剤疫学講座・特任教授	佐々木 淳	国際医療福祉大学大学院 創薬育薬医療分野・教授
津谷喜一郎	東京大学大学院薬学系研究科 医薬政策学・特任教授	景山 茂	東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター 薬物治療学研究室・教授
安原 真人	東京医科歯科大学教授・薬剤部長	古田 隆久	浜松医科大学医学部附属病院 臨床研究管理センター・准教授
伊藤 清美	武蔵野大学薬学部薬物動態学研究室・教授	工藤 正俊	近畿大学消化器内科学・教授
杉山 雄一	東京大学大学院薬学系研究科 分子薬物動態学・教授	廣瀬 敬	昭和大学呼吸器・アレルギー内科・准教授
緒方 宏泰	明治薬科大学名誉教授	美濃口健治	独立行政法人国立病院機構相模原病院 アレルギー科・医長
谷内 一彦	東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野・教授	足立 満	昭和大学呼吸器・アレルギー内科・教授
千葉 寛	千葉大学大学院薬学研究院 遺伝子薬物学講座薬物学研究室・教授	小手川 勤	大分大学臨床薬理学講座・准教授
乾 賢一	京都薬科大学・学長	尾関 祐二	獨協医科大学精神神経医学講座・准教授
岩本喜久生	愛知学院大学薬学部 臨床薬物動態学講座・教授	下田 和孝	獨協医科大学精神神経医学講座・主任教授
中野 真汎	静岡県立大学・客員教授、熊本大学名誉教授	山田 浩	静岡県立大学薬学部 医薬品情報解析学分野・教授
梅村 和夫	浜松医科大学薬理学講座・教授	川合 真一	東邦大学内科学講座(大森)膠原病科・教授
笹栗 俊之	九州大学大学院医学研究院 臨床薬理学分野・教授	岡本 純明	三洋骨研おかもと内科・院長
安藤 仁	自治医科大学臨床薬理学講座・准教授	戸塚 恭一	東京女子医科大学感染対策部感染症科・教授
藤村 昭夫	自治医科大学臨床薬理学講座・教授	佐々木康綱	埼玉医科大学国際医療センター 包括的がんセンター腫瘍内科・教授
中村 紘一	臨床試験東京病院・院長	増田 智先	京都大学医学部附属病院薬剤部・講師
立石 智則	独立行政法人医薬品医療機器総合機構 新薬審査第三部	堀内 龍也	群馬大学名誉教授(臨床薬理学)、 日本病院薬剤師会・会長
樋口 駿	九州大学名誉教授(薬学研究院)、 福岡大学産学官連携センター・客員教授	三輪 亮寿	三輪亮寿法律事務所所長・弁護士
		小野 俊介	東京大学大学院薬学系研究科 医薬品評価科学講座・准教授

クリニカルクエスチョンにこたえる!

臨床試験 ベーシックナビ

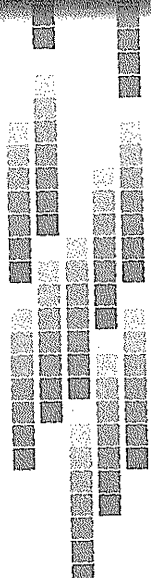
編集 臨床試験を適正に行える医師養成のための協議会

執筆者一覧(五十音順)

- 植田真一郎 琉球大学大学院教授・臨床薬理学
内田 英二 昭和大学教授・研究推進室
大橋 京一 大分大学教授・臨床薬理学
小野 俊介 東京大学大学院准教授・医薬品評価科学
川口 政良 エーザイ ジャパン/アジア クリニカルリサーチ
創薬ユニット
久保田 潔 東京大学大学院特任教授・薬剤疫学
熊谷 雄治 北里大学教授・臨床研究センター
小林 真一 昭和大学教授・臨床薬理学
作広 卓哉 田辺三菱製薬 開発本部臨床開発センター・担当部長
佐藤 俊哉 京都大学大学院教授・医療統計学
高橋 希人 グラクソ-スミスクライン・常務取締役開発本部長
辻 純一郎 J & T 治験塾・塾長
辻本 豪三 京都大学大学院教授・ゲノム創薬科学
戸塚 恭一 東京女子医科大学教授・感染対策部感染症科
中野 重行 大分大学名誉教授・客員教授・創薬育薬医療
コミュニケーション
長谷川純一 鳥取大学教授・薬物治療学
福岡 敏雄 倉敷中央病院・総合診療科主任部長
藤村 昭夫 自治医科大学教授・臨床薬理学
松本 直樹 聖マリアンナ医科大学准教授・薬理学
三輪 亮寿 三輪亮寿法律事務所・所長 弁護士
安原 一 昭和大学医学振興財団・理事長
山本 学 日本医師会 治験促進センター・研究事業部長
渡邊 裕司 浜松医科大学教授・臨床薬理学

統計応用 の 百科事典

松原望・美添泰人・岩崎学・金明哲
竹村和久・林文・山岡和枝 編



丸善出版