

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
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

*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 〒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。

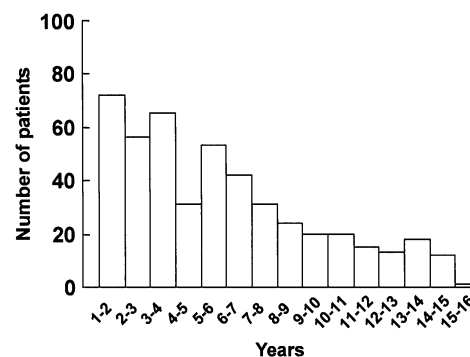


Fig. 1 Periods treated with pravastatin

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

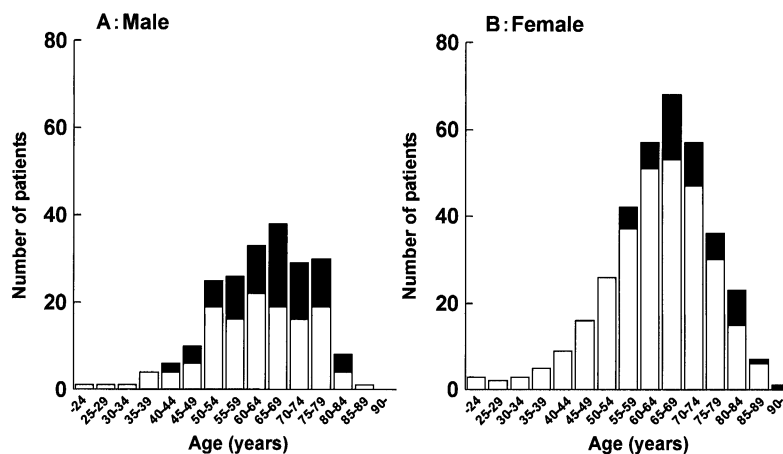


Fig. 2 Number of male (A) and female (B) patients with coronary heart disease (CHD, ■) or without CHD (□)

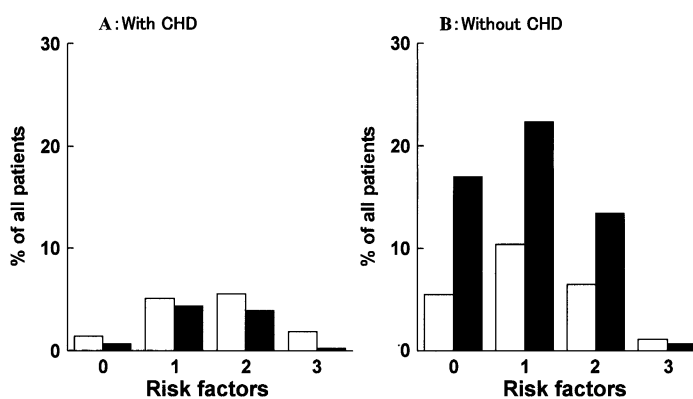


Fig. 3 Number of risk factors (smoking, diabetes mellitus and hypertension) in the patients with (A) and without (B) coronary heart disease (CHD)

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%未滿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

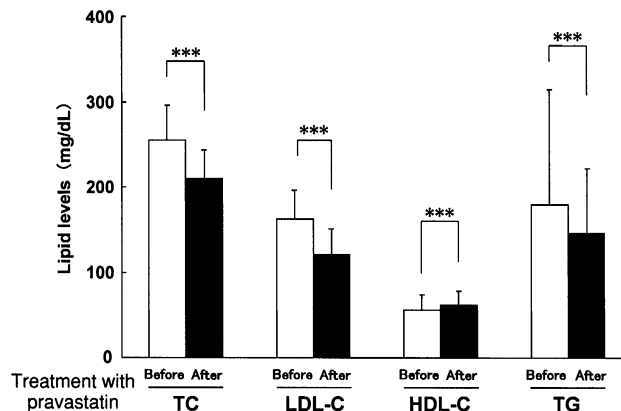


Fig. 4 Lipid profiles in the patients before (□) and after (■) the treatment with pravastatin
TC : Total cholesterol, LDL-C : LDL cholesterol, HDL-C : HDL cholesterol, TG : triglyceride, *** $p < 0.001$

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

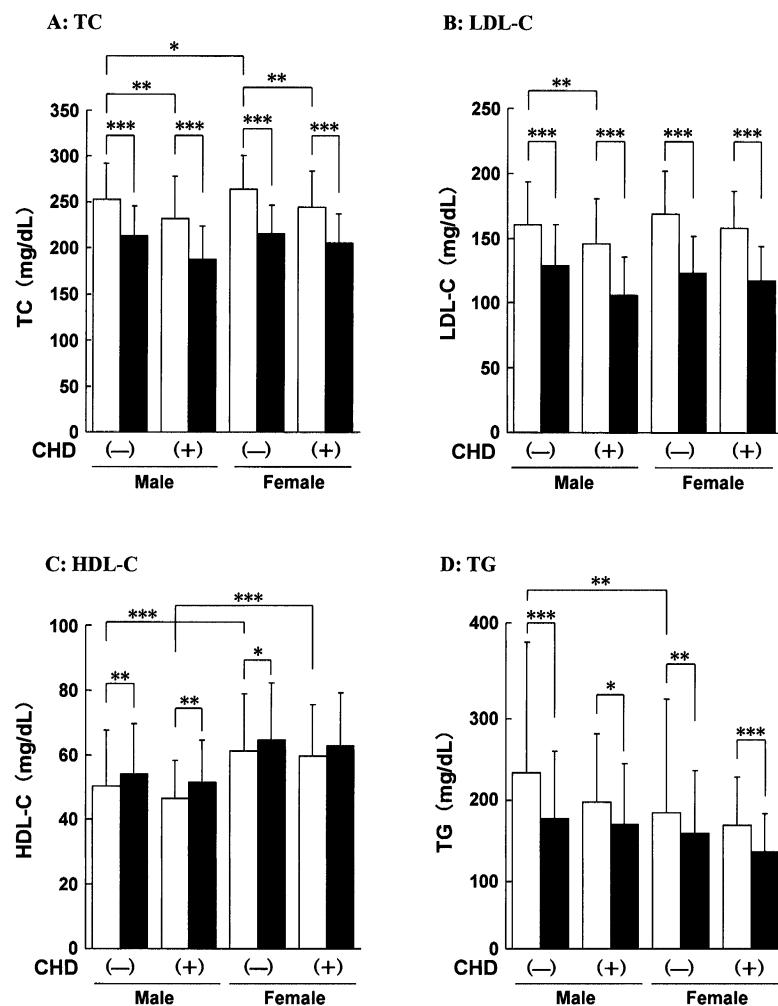


Fig. 5 Lipid profiles before (□) and after (■) the treatment with pravastatin in male and female patients with or without coronary heart disease (CHD)

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

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.