

基礎・治療

特集

わが国における在宅医療の現状と課題

序文	岩本 俊彦
1. Overview	
1) 在宅医療の目指すもの—日本医師会の取り組み—	今村 聡
2) 診療報酬改定と在宅医療	藍 真澄
3) 運営面からみた在宅診療所の現状	
a) 大学病院側からみた病診連携の現状と課題	櫻井 博文
b) 認知症医療連携の取り組み—かかりつけ医の立場から—	榎本 睦郎
2. 在宅医療の現状と課題	
1) 急性期対応と医療連携	鈴木 陽一
2) 現状からみた24時間対応と課題—在宅療養支援診療所の立場から—	木村 幸博
3) 認知症の在宅医療と医療連携—在宅医の立場から—	藤本 進
4) 在宅医療における終末期ケア、緩和ケア	英 裕雄
5) 訪問看護ステーションとの連携から	荒井 康之
6) 歯科医師との連携から	鈴木 央
7) 薬剤師との連携から	木村 隆次
8) 介護保険サービスとの連携から	前原 操
9) 在宅リハビリテーションの現状と課題	田中久美子

研究報告

■ 座談会

個別化治療に合わせたDPP-4阻害薬の役割	司会・谷澤 幸生
-----------------------	----------

■ 臨床

ウェアリングオフ現象に対するアデノシンA _{2A} 受容体拮抗薬イストラデフィリン錠の臨床効果	阿部 隆志
リバスタチグミンを1年間投与したアルツハイマー型認知症患者の認知機能に関する検討	継 泰城
ガランタミンの臨床効果と介護負担への影響	菱川 望
小児脳性麻痺のA型ボツリヌス毒素治療—2013年国内コンセンサスについて—	根津 敦夫
家庭血圧で評価する血圧レベルおよび血圧日間変動に及ぼすシルニジピン投与の影響	瑞慶覧貴子
高コレステロール血症に対するエゼチミブ追加療法の有用性：E-MAIKO study	
—RLP-C測定による薬剤治療効果推定の可能性—	泉岡 利於
インスリンとDPP-4阻害薬シタグリブチンの併用療法における有用性の検討	
—血糖変動への影響を含めて—	井田 健一
2型糖尿病患者における朝欠食率に関する疫学調査(DOGO study)	古川 慎哉
高血圧患者の服薬アドヒアランスに影響を及ぼす因子の検討と配合剤に対する意識調査	成尾 千晶

改訂版 家庭でつくれる透析食 Part I

- 家族もおいしく食べられるポピュラーな献立集です。
- 無理のない低リン食を108食掲載しています。
- 献立例のすべての写真をオールカラーで掲載。
- 改訂版では五訂日本食品標準成分表に則り、成分値を全面的に改訂しています。

監修：杉野信博（東京女子医科大学名誉教授）
編集：須藤祐正（嬉泉会春日部嬉泉病院院長）

A 4判 並製 82ページ オールカラー
2002年6月改訂版発行
定価：本体2,500円＋税
ISBN978-4-89801-210-9
消費税率の変更に伴い上記定価は変動します。



家庭でつくれる透析食 Part II

- コンビニのお弁当・惣菜を上手に活用できる献立集です。
- 「Ⅰ. 朝食・昼食・夕食編」では、朝・夕食は家庭食、昼食はコンビニのお弁当や惣菜等を取り入れた30日分の献立を紹介しています。
- 「Ⅱ. コンビニ惣菜活用編」では、コンビニの惣菜や調理済み冷凍食品等、出来合い料理を取り入れて、手軽に手早く作れる献立を紹介しています。
- 献立例のすべての写真をオールカラーで掲載。

監修：杉野信博（東京女子医科大学名誉教授）
編集：須藤祐正（嬉泉会春日部嬉泉病院院長）

A 4判 並製 95ページ オールカラー
2001年11月発行
定価：本体2,800円＋税
ISBN978-4-89801-203-1
消費税率の変更に伴い上記定価は変動します。



株式会社 ライフ・サイエンス

〒150-0001 東京都渋谷区神宮前 5-53-67 コスモス青山
TEL 03-3407-8963 FAX 03-3407-8938

高コレステロール血症に対するエゼチミブ追加療法の有用性：E-MAIKO study

—RLP-C測定による薬剤治療効果推定の可能性—

Izuoka Toshio

泉岡 利於¹⁾

Yamada Eiji

山田 英次⁵⁾

Izuno Yoshio

泉野 良夫⁹⁾

Nakane Eisaku

中根 英策²⁾

Hijiya Kazuyuki

土屋 和之⁶⁾

Iwamoto Shinichi

岩本 伸一¹⁰⁾

Kinugawa Toru

衣川 徹³⁾

Fukuda Masahiro

福田 正博⁷⁾

Inoko Moriaki

猪子 森明²⁾

Ota Yoshihiko

太田 祥彦⁴⁾

Kondou Masahiko

近藤 雅彦⁸⁾

Nohara Ryuji

野原 隆司²⁾

要 旨

LDL-コレステロール(LDL-C)は脳・心血管疾患の主要なリスクファクターであり、厳格な管理が求められている。スタチン投与によってもLDL-C管理目標値に到達しない場合、スタチンを増量すべきか、小腸コレステロールトランスポーター Niemann-Pick C1 Like1阻害による吸収阻害療法を追加すべきか、明確なエビデンスはない。そこでわれわれは、ストロングスタチン投与中のハイリスク高コレステロール血症患者を対象に、エゼチミブの併用とストロングスタチンを増量した場合の臨床的有用性を比較検討した。対象患者をスタチン増量群、またはエゼチミブ追加療法群に無作為に割り付け、24週間フォローした。スタチン増量群35例(66.8±8.7歳、男性27例、BMI24.3±3.3 kg/m²、腹囲89.3±6.5 cm)、エゼチミブ追加療法群36例(65.3±11.3歳、男性20例、BMI25.3±4.2 kg/m²、腹囲91.6±10.3 cm)が試験を完了した。LDL-CおよびLDL/HDL比(L/H)は、エゼチミブ追加療法群で、スタチン増量群よりも有意に低下した。RLP-Cコレステロール(RLP-C)は両群間に有意差はみられなかったが、エゼチミブ追加療法群においてのみ、治療前に比して有意に低下した。試験期間中にRLP-Cが増加した症例の割合はスタチン増量群に多い傾向がみられ、このような症例では、投薬による血清脂質の改善がみられなかった。スタチン投与によってもLDL-Cが管理目標値に達しない患者に対するエゼチミブ追加投与は、血清脂質全般の改善をもたらし、スタチンを増量するより有用である可能性が示唆された。さらに、治療中にRLP-Cが上昇する群は脂質異常症治療薬の効果が低く、他の血清脂質も管理されていない可能性が高いことから、作用機序の異なる薬剤を併用するなど、積極的な治療介入の重要性が示唆された。

Key words : 脂質異常症, LDL-C, エゼチミブ

はじめに

脂質異常症、特に高LDLコレステロール(LDL-C)血症は冠動脈疾患や脳梗塞の危険因子であり、その予防のためには脂質異常症を改善する必要がある。二次予防やハイリスク患者については、一次予防の患者に比し、より厳格な脂質管理が求められている¹⁾。脂質管理

における薬物療法の重要性は明らかであるが、中でもスタチンのエビデンスは確立している。

1990年代に患者登録されたACE阻害薬のアウトカム研究においては、ACE阻害薬投与による予後改善のpositive dataが多く発表されたのに対し^{2,3)}、2010年代に発表された、ARBによる同様の研究においては、一次エンドポイントにおいてはすべてnegative dataで

1) 医療法人社団宏久会泉岡医院 2) 田附興風会医学研究所北野病院心臓センター 3) 医療法人きぬがわ内科循環器内科 4) 太田診療所 5) 山田内科医院 6) 土屋医院 7) ふくだ内科クリニック 8) 医療法人近藤クリニック 9) 医療法人泉野医院 10) 医療法人岩本診療所

あった^{4,5)}。この原因として、患者背景においてスタチンの使用頻度が増加している⁶⁾ことを指摘する研究者も少なくない。それほど、循環器医にとって虚血性心疾患の脂質管理の第一選択薬としてのスタチンの重要性は確立されたものとなっている。これまでも、二次予防患者の予後改善においてスタチンが優れているという論文は数多く存在する⁷⁻⁹⁾。一方、二次予防患者のLDL-C管理目標値は、欧米では70 mg/dL未満¹⁰⁾、日本でも100 mg/dL未満とされているにもかかわらず¹¹⁾、その達成率は、リスクのない患者に比し非常に低いことはJL-GAPの結果からも明らかである¹¹⁾。JL-GAPの結果は、ハイリスク患者や二次予防患者のような厳格な脂質管理が必要な患者においては、スタチンのみでの脂質管理が難しいことを示唆している。

一方、エゼチミブは、小腸刷子縁に存在するコレステロールトランスポーターNPC1L1を阻害することで、コレステロールの吸収を抑制するという、スタチンとは異なる機序をもつコレステロール低下薬である。エゼチミブは、スタチンと併用した場合、スタチン単独投与時に比して、さらに25%程度のコレステロール低下効果を示すことが報告されている¹²⁾。しかし、脂質コントロール不十分なハイリスク患者に対して、スタチンを増量するべきか、それともエゼチミブを追加するべきか、明確なエビデンスがない。今回われわれは、大阪市内の開業医を含む多施設(10施設)共同の無作為化試験、E-MAIKO study (Ezetimibe Multi-center study, Add-on statin therapy In Kitano hospital and Osaka areal clinics)において、ストロングスタチン投与中のハイリスク高コレステロール血症患者を対象に、エゼチミブの併用またはストロングスタチン増量による臨床的有用性を比較検討した。また、心血管イベントの危険因子としてRLP-C(アポB100含有リポタンパク質)が報告されている¹³⁻¹⁵⁾が、RLP-CはカイロミクロンとVLDLに由来するheterogeneousかつTG-richなリポタンパク質であり、動脈硬化惹起性が高く^{13,14)}、TGと相関するという報告もある^{15,16)}。そこで今回、サブ解析としてRLP-CとTGの関係についても検討を行った。

対象と方法

1. 対象患者

ストロングスタチン通常用量にて4週間以上加療中にもかかわらずLDL-Cのコントロールが不十分な患者のうち、下記の基準を満たし、除外基準に抵触しな

い文書にて同意の得られた患者を対象とした。

組み入れ基準:①LDL-C \geq 120 mg/dL(冠動脈性心疾患(CHD)合併例はLDL-C \geq 100 mg/dL)、②CHD、糖尿病、脳梗塞もしくは閉塞性動脈硬化症のいずれか1つ以上を合併している、③20歳以上の成人(性別は不問)、④過去4週以内に、脂質異常症治療を含む治療内容の変更がない。

除外基準:①インスリン投与中の患者、②HbA1c \geq 8.0%の患者、③不安定な糖代謝を示している患者(過去12週以内に糖尿病治療薬の変更があるもの)、④試験薬に過敏症の既往歴のある患者、⑤重篤な肝疾患・腎疾患を合併する患者、⑥3カ月以内に発症した急性冠症候群(心筋梗塞、狭心症)もしくは脳卒中の患者、⑦二次性脂質異常症患者および薬剤性脂質異常症患者、⑧妊娠中・授乳中の患者または妊娠している可能性のある患者、⑨家族性高コレステロール血症患者、⑩その他、試験担当医師が被験者として不適当と判断した患者。

対象患者をスタチン増量群またはエゼチミブ追加療法群に無作為に割り付けた。スタチン増量群は投与中のスタチンを倍量投与し、エゼチミブ追加療法群は、エゼチミブ10 mg/dayを既投与スタチンに追加した。24週間フォローし、12週ごとに空腹時採血を実施した。期間中、降圧薬および、インスリンを除く糖尿病治療薬、抗血小板薬の併用は可能とした。ただし、試験期間中に新規投与、投与中止、用法・用量などの治療内容の変更は行わないものとした。

さらに、試験前後のRLP-CまたはTGの比較が可能な症例を対象とし、RLP-Cが試験前と24週後で増加した患者と低下した患者および、TGが試験前後で増加した患者と低下した患者に分けて、患者背景および血清脂質の解析を行った。なお、血清脂質、空腹時インスリン、hs-CRP、高分子量アディポネクチンの測定については株式会社エスアールエル(東京)にて一括測定した。

2. 解析

試験前後の各パラメータの解析には、反復測定一元配置分散分析(One-way repeated measures ANOVA)およびpaired t-testを用いた。

スタチン増量群とエゼチミブ追加療法群の群間比較には、unpaired t-testまたはRank Sum testを用いた。

脂質管理目標達成率などの割合の解析には、Chi-square testを用いた。

表1 患者背景

	Statin uptitration (n = 35)	Ezetimibe add-on (n = 36)	p value
Age	66.8 ± 8.7	65.3 ± 11.3	0.536
Male (n/%)	27/77.1	20/55.6	0.497
Height (cm)	163.8 ± 8.9	159.7 ± 9.5	0.148
Weight (kg)	65.3 ± 12.0	64.3 ± 12.2	0.804
BMI (kg/m ²)	24.3 ± 3.3	25.3 ± 4.2	0.435
Waist Circumference (cm)	89.3 ± 6.5	91.6 ± 10.3	0.574
SBP (mmHg)	134.5 ± 20.1	129.2 ± 13.9	0.303
DBP (mmHg)	77.7 ± 10.5	78.1 ± 8.3	0.886
PR (beats/min)	74.5 ± 13.1	73.8 ± 10.7	0.953
Coronary artery syndrome	10	14	0.681
Diabetes mellitus	7	10	0.740
Cerebral infarction	4	2	0.675
Arteriosclerosis obliterans	2	5	0.436
Hypertension	11	10	1.000
Statin			
Rosuvastatin	13 (2.7 ± 0.7 mg ⇒ 5.4 ± 1.4 mg)	9 (4.1 ± 2.7 mg)	0.576
Pitavastatin	10 (1.8 ± 0.4 mg ⇒ 3.6 ± 0.8 mg)	9 (1.9 ± 0.3 mg)	1.000
Atorvastatin	4 (10.0 ± 0.0 mg ⇒ 20.0 ± 0.0 mg)	7 (10.0 ± 0.0 mg)	0.635
Pravastatin	0	1 (10.0 mg)	1.000

Not significant, unpaired t-testまたはRank Sum test.

結 果

1. 患者背景

同意を取得した97例のうち、スタチン増量群またはエゼチミブ追加療法群のいずれかに割り付けられ、24週間のフォローアップを完遂した症例は、スタチン増量群35例、エゼチミブ追加療法群36例であった。それぞれの患者背景、合併症、併用スタチンに有意差はなかった(表1)。

2. 脂質推移

LDL-Cは、試験開始前と比して、24週後、両群とも有意に低下し、さらに24週後の数値および変化率はエゼチミブ追加療法群で有意に低かった(図1)。

LDL-C管理目標達成率(LDL-C < 100 mg/dL)は、12週後にエゼチミブ追加療法群で有意に高かった(75.0% VS 48.6%, p = 0.04)。しかし、24週後のLDL-C管理目標達成率に有意差はみられなかった(72.2% VS 51.4%, p = 0.119) (図2)。

その他の血清脂質および糖代謝パラメータの推移を表2に示す。総コレステロール(TC)は、試験開始前と

比して、24週後、両群とも有意に低下した(p < 0.001)が、両群間に差はみられなかった。トリグリセライド(TG)は、試験開始前と比して24週後に有意な変化を示さず、両群間にも差はみられなかった。HDL-Cは、試験期間を通して、試験開始前後および両群間に有意な変化はみられなかった。RLP-Cは、両群間に有意差はみられなかったものの、エゼチミブ追加療法群でのみ、試験開始後に有意な低下がみられた(p = 0.003)。nonHDL-Cは試験開始前と比して、24週後、両群とも有意に低下し(スタチン増量群p < 0.001, エゼチミブ追加療法群p = 0.001)、さらに、12週後の値はエゼチミブ追加療法群で有意に低く(p < 0.05)、24週後の値もエゼチミブ追加療法群で低い傾向を示した。LDL/HDL比(L/H)は、試験開始前と比して、24週後、両群とも有意に低下し(p < 0.001)、12週後および24週後の値は、スタチン増量群よりもエゼチミブ追加療法群で有意に低かった(p < 0.05)。

空腹時血糖(FBS)はエゼチミブ追加療法群で有意に低下し(p = 0.020)、スタチン増量群と比較しても有意に低値を示した(p < 0.05)。HOMA-IRはエゼチミブ追

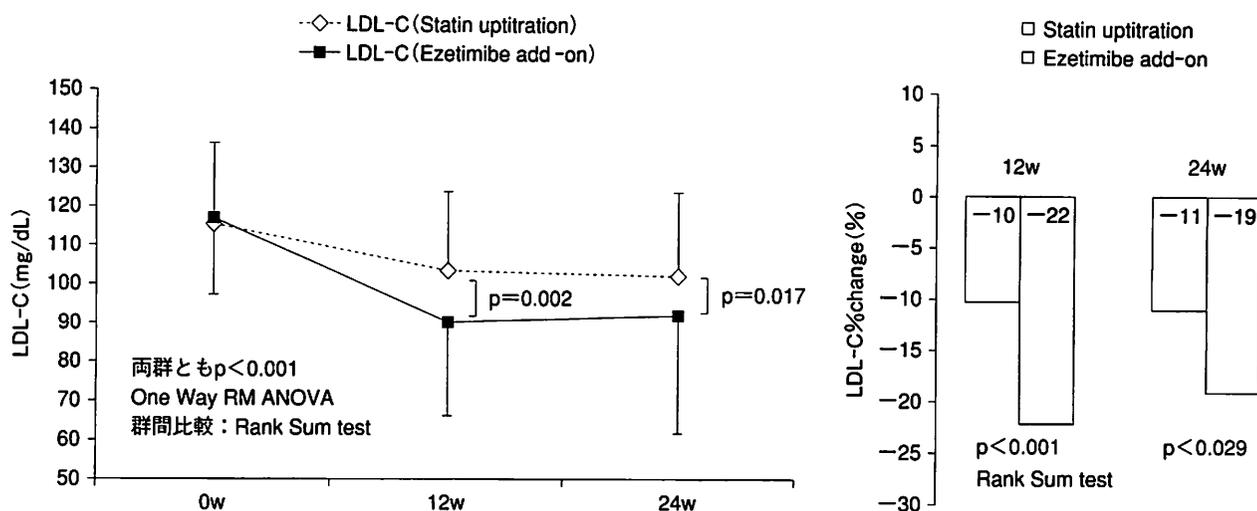


図1 脂質代謝(LDL-C)

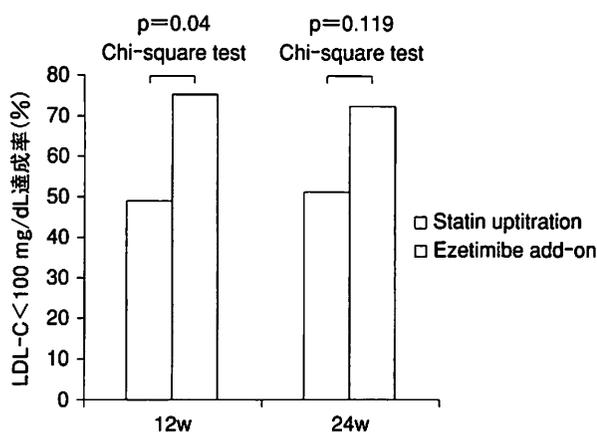


図2 脂質代謝(LDL-C<100mg/dL達成率)

加療法群で有意に低下した(p=0.023)。いずれの群においても、糖代謝への悪影響はみられなかった。高感度CRPおよびアディポネクチンは、試験前後および両群間で有意な変動を示さなかった。その他の生化学検査値に有意な変化や群間の差はみられなかった。

3. サブ解析

試験前後にRLP-Cが上昇した患者群(19例)および低下した患者群(49例)の患者背景を示す。Rosuvastatinの増量前および増量後の平均投与量は、RLP-C上昇群で $2.5 \pm 0.0 \text{ mg} \rightarrow 5.0 \pm 0.0 \text{ mg}$ 、RLP-C低下群で $3.2 \pm 1.9 \text{ mg} \rightarrow 4.9 \pm 2.2 \text{ mg}$ であった。同様にPitavastatinではそれぞれ $1.8 \pm 0.4 \text{ mg} \rightarrow 3.6 \pm 0.9 \text{ mg}$ 、 $1.9 \pm 0.4 \text{ mg} \rightarrow 2.5 \pm 1.0 \text{ mg}$ 、Atorvastatinでは $10.0 \pm 0.0 \text{ mg} \rightarrow 16.7 \pm 5.8 \text{ mg}$ 、 $10.0 \pm 0.0 \text{ mg} \rightarrow 12.5 \pm 4.6 \text{ mg}$ であった(表3)。RLP-Cが上昇した患者群にはスタチン増量群が多く含まれる傾向があり、RLP-C低下に対するオッズ比は2.89で、エゼチミブが優位であった(図3)。RLP-C低下群は、TC、

LDL-C、TG、nonHDL-Cも有意に低下し、L/Hも有意に改善した(図4)。一方で、RLP-C上昇群はTC、LDL-C、nonHDL-Cに有意な変動がみられず、TGは有意な上昇を示した。L/Hの有意な改善はみられなかった(図5)。

試験前後にTGが上昇した患者群(28例)および低下した患者群(40例)の患者背景を示す。Rosuvastatinの増量前および増量後の平均投与量は、TG上昇群で $2.5 \pm 0.0 \text{ mg} \rightarrow 3.8 \pm 1.4 \text{ mg}$ 、TG低下群 $3.4 \pm 2.0 \text{ mg} \rightarrow 5.2 \pm 2.1 \text{ mg}$ であった。同様にPitavastatinではそれぞれ $1.9 \pm 0.3 \text{ mg} \rightarrow 3.1 \pm 1.1 \text{ mg}$ 、 $1.8 \pm 0.4 \text{ mg} \rightarrow 2.5 \pm 1.1 \text{ mg}$ 、Atorvastatinでは $10.0 \pm 0.0 \text{ mg} \rightarrow 13.3 \pm 5.8 \text{ mg}$ 、 $10.0 \pm 0.0 \text{ mg} \rightarrow 12.9 \pm 4.9 \text{ mg}$ であった(表4)。TGが上昇した患者群とTGが低下した患者群の治療薬に差はみられなかった(図6)。TG低下群においては、TC、LDL-C、nonHDL-C、RLP-Cが有意に低下し、L/Hも有意に改善した(図7)。TG上昇群においても、TC、LDL-C、nonHDL-CおよびL/Hは有意に低下した(図8)。

考察

脂質異常症の管理の第一選択薬にスタチンを使用することは一般的であるが、特にハイリスク患者や二次予防の患者においては、スタチン投与のみでのLDL-Cの管理が困難であるといわれている。ストロングスタチンが開発された後でも、このような状況に大きな変化はみられない¹¹⁾。その理由として、日本人の食事の欧米化により食事における脂質の割合が増加したこともあるが、スタチンを増量してもLDL-Cは用量依存性には低下しないという、いわゆる6%ルールの影響も

表2 血清脂質の推移

	Statin uptitration			p value [†]
	0W	12W	24W	
TC(mg/dL)	193.9±28.2	179.8±28.2	177.7±27.3	<0.001
TG(mg/dL)	147.8±85.4	154.2±84.9	138.4±63.9	0.403
HDL-C(mg/dL)	51.1±11.1	49.3±10.9	49.2±10.9	0.066
RLP-C(mg/dL)	5.7±4.6	5.4±3.9	4.4±2.3	0.067
nonHDL-C(mg/dL)	142.8±25.2	130.5±23.8	128.5±24.2	<0.001
L/H	2.4±0.6	2.2±0.6	2.2±0.6	<0.001
FBS(mg/dL)	130.5±34.2	130.3±26.5	125.6±24.8	0.499
HbA1c(%)	6.0±0.9	6.4±1.5	6.1±0.9	0.612
IRI(μU/mL)	8.2±4.9	8.2±5.8	8.5±4.8	0.648
HOMA-IR	2.8±2.1	2.9±2.4	2.6±2.0	0.542
hsCRP(ng/mL)	1,238.0±1,684.4	2,141.2±5,626.6	1,177.2±1,680.2	0.784
adiponectin(μg/mL)	4.1±3.2	3.9±3.0	4.0±3.1	0.514
ALT(IU/L)	22.7±11.2	21.9±9.9	22.2±10.8	0.816
AST(IU/L)	24.5±11.0	24.3±10.2	23.1±8.5	0.422
γ-GTP(IU/L)	45.5±30.9	46.8±27.0	40.5±28.1	0.176
	Ezetimibe add-on			p value [†]
	0W	12W	24W	
TC(mg/dL)	203.2±31.4	170.1±28.4	172.8±34.2	<0.001
TG(mg/dL)	160.5±75.8	134.8±55.4	137.1±67.2	0.065
HDL-C(mg/dL)	52.7±12.7	53.1±13.5	52.8±12.5	0.933
RLP-C(mg/dL)	5.8±2.9	3.9±1.7	4.1±2.0	0.003
nonHDL-C(mg/dL)	147.0±37.5	116.9±23.5*	120.0±31.8	0.001
L/H	2.3±0.6	1.8±0.5*	1.8±0.6*	<0.001
FBS(mg/dL)	112.4±26.7	109.4±23.6*	103.4±20.2*	0.020
HbA1c(%)	5.7±0.7	5.9±0.9	5.8±0.7	0.094
IRI(μU/mL)	11.3±7.8	11.1±11.9	11.8±11.8	0.780
HOMA-IR	3.0±2.2	2.0±1.6	2.0±1.4	0.023
hsCRP(ng/mL)	1,675.6±2,647.8	937.6±1,317.3	1,150.3±1,500.1	0.152
adiponectin(μg/mL)	3.6±2.6	3.6±3.1	3.8±3.2	0.356
ALT(IU/L)	22.9±13.1	21.1±10.1	26.6±17.6	0.211
AST(IU/L)	24.2±7.6	24.2±9.3	27.5±12.5	0.059
γ-GTP(IU/L)	53.9±53.6	36.7±32.2	48.9±51.5	0.587

* : p<0.05 : unpaired t-testまたはRank Sum test, † : 群内比較(0W vs 24W) : paired t-test.

考えられる¹⁷⁾。また、スタチンを長期投与することにより、LDL-Cが再上昇することが報告されている¹⁸⁾。これは、スタチンを長期投与することにより、腸管での再吸収が増加するためと説明されている¹⁹⁾。今回、本E-MAIKO studyの結果より、スタチン通常用量のみでのLDL-C管理目標達成が難しい患者においては、スタチンを倍量にするよりもエゼチミブを追加することで、LDL-Cの速やか、かつ有意な低下と管理目標値への到達が得られることが示された。すなわち、スタチンとは作用機序の異なるエゼチミブを併用し、コレステロールの合成と吸収いずれも抑制する治療法は、スタチンを倍量にするよりも優れたLDL-C低下効果

を示すと考えられた。

一方、脂質異常症の治療目的は、心血管イベントを抑制することにあるが、心血管イベントの危険因子の1つとして、動脈硬化惹起性の高いリポ蛋白であるRLP-Cが挙げられる^{14,15)}。そこで今回われわれは、このRLP-Cの変化に注目した。研究を通して、RLP-Cが低下することは予想していたが、本試験対象群の中に、試験薬投与後にもかかわらずRLP-Cの上昇する群があることがわかった。TGと同じ空腹時採血のタイミングにおいてRLP-Cの上昇を認めることは想定外であった。このRLP-C上昇群におけるエゼチミブ追加療法群の割合は、スタチン増量群の割合よりも少ない傾

表3 試験前後にRLP-Cが上昇した群と低下した群の患者背景

	RLP-C increased (n = 19)	RLP-C decreased (n = 49)	p value
Age	65.3 ± 8.0	66.1 ± 10.8	0.778
Male (n/%)	13/68.4	35/71.4	0.958
Height (cm)	159.1 ± 9.5	162.7 ± 9.3	0.266
Weight (kg)	65.8 ± 13.5	64.3 ± 11.6	0.722
BMI (m ² /kg)	25.9 ± 4.9	24.3 ± 3.2	0.234
Waist Circumference (cm)	91.8 ± 5.8	89.6 ± 9.2	0.462
SBP (mmHg)	138.3 ± 23.0	129.3 ± 14.8	0.134
DBP (mmHg)	77.4 ± 12.9	77.9 ± 8.1	0.935
PR (beats/min)	76.8 ± 12.2	73.4 ± 12.0	0.378
TC (mg/dL)	190.4 ± 19.9	201.3 ± 33.3	0.187
LDL-C (mg/dL)	117.2 ± 20.1	115.4 ± 20.4	0.751
HDL-C (mg/dL)	49.8 ± 11.1	52.1 ± 12.0	0.520
TG (mg/dL)	120.3 ± 43.5	169.8 ± 88.7	0.028*
RLP-C (mg/dL)	4.1 ± 1.7	6.5 ± 4.2	0.004*
adiponectin (μg/mL)	3.5 ± 2.5	4.0 ± 3.1	0.670

* : p<0.05, unpaired t-testまたはRank Sum test.

	RLP-C increased (n = 19)	RLP-C decreased (n = 49)	p value
Coronary artery syndrome	6	15	0.825
Diabetes mellitus	2	12	0.502
Cerebral infarction	2	4	1.000
Arteriosclerosis obliterans	1	4	1.000
Hypertension	6	11	0.766
Statin			
Rosuvastatin	2 (2.5 ± 0.0 mg⇒ 5.0 ± 0.0 mg)	19 (3.2 ± 1.9 mg⇒ 4.9 ± 2.2 mg)	0.139
Pitavastatin	5 (1.8 ± 0.4 mg⇒ 3.6 ± 0.9 mg)	14 (1.9 ± 0.4 mg⇒ 2.5 ± 1.0 mg)	0.881
Atorvastatin	3 (10.0 ± 0.0 mg⇒ 16.7 ± 5.8 mg)	8 (10.0 ± 0.0 mg⇒ 12.5 ± 4.6 mg)	1.000
Pravastatin	0	1 (10.0 mg)	1.000

Not significant, Chi-square testまたはFishers's exact test.

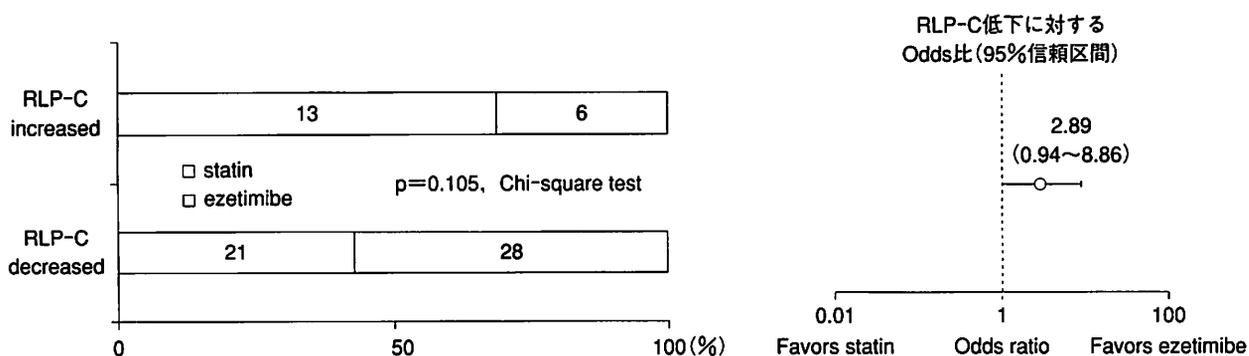


図3 治療後RLP-C上昇群と低下群

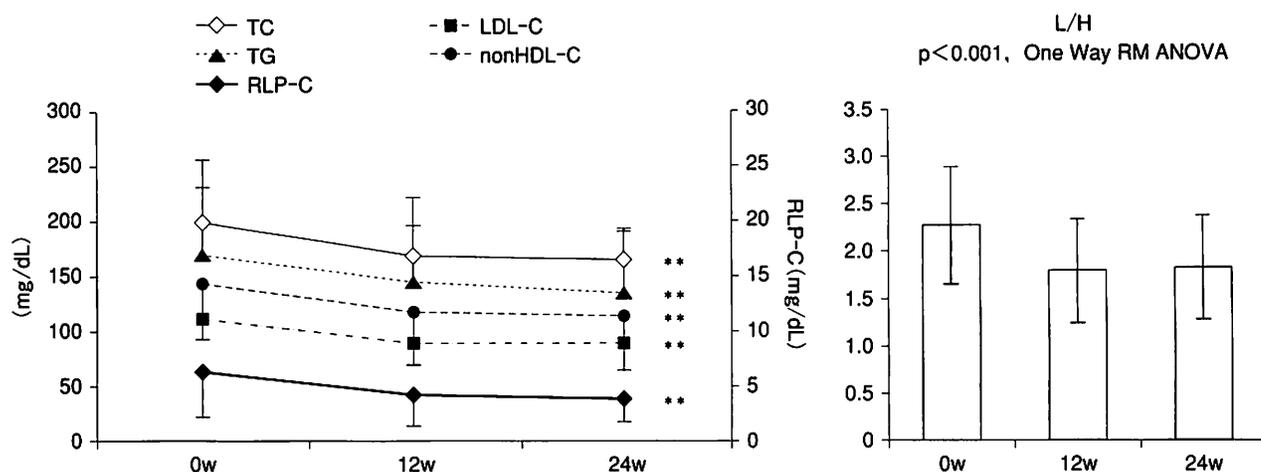


図4 RLP-C低下群(24週後にRLPが低下した群)
** : p<0.001, One Way RM ANOVA.

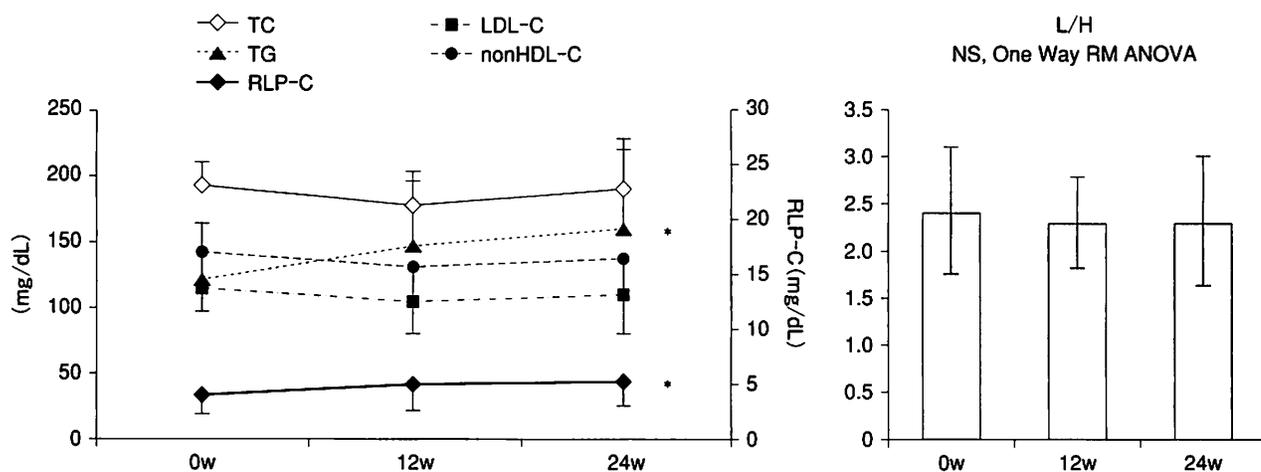


図5 RLP-C上昇群(24週後にRLPが上昇した群)
* : p<0.05, One Way RM ANOVA.

向にあった。不思議なことにRLP-C上昇を示した患者群は、スタチン増量群、エゼチミブ追加療法群ともに、LDL-Cのほか、TC、nonHDL-Cの有意な低下を認めず、TGは上昇していた。RLP-Cと関連するといわれている¹⁰⁾TGについて同様の検討を行ったが、TG上昇群においては、スタチン増量群とエゼチミブ追加療法群の割合はほぼ同様であった。さらに、TG上昇群においては、RLP-C上昇群とは対照的に、LDL-Cを含む血清脂質マーカーの有意な低下を認めた。

以上のことから、E-MAIKO studyの対象患者において、TG上昇群には一定の薬剤効果が得られたものの、RLP-C上昇群は、薬剤効果がほとんど認められないことがわかった。このような症例は、薬剤による治療効果が認められないため、よりハイリスクな状態にあると考えられ、積極的な介入を行う必要がある。

2012年に改定された「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」(JAS2012)においては、LDL-Cのほか、nonHDL-Cの測定が推奨されている。nonHDL-Cは、RLP-Cに含まれるVLDLやカイロミクロンレムナントなどの動脈硬化性リポ蛋白すべてを包括する指標であり、算出が簡便である。そのため、臨床での有用性は高い²⁰⁾。しかしながら、本試験の結果からは、臨床においても、可能であればRLP-Cを測定し、薬剤効果を検討する必要性が示唆された。

E-MAIKO studyにおいては、総症例数が71例と少数であったため、RLP-CおよびTGの上昇、低下については、治療前後の数値に差があれば上昇ないし低下と判定している。このカットオフ値が妥当かどうかについては議論が必要かもしれない。また、服薬コンプライアンスの影響も考慮すべきであり、特にRLP-C上昇群

表4 試験前後にTGが上昇した群と低下した群の患者背景

	TG increased (n = 28)	TG decreased (n = 40)	p value
Age	64.9 ± 11.1	66.7 ± 9.5	0.478
Male (n/%)	19/67.9	28/70.0	0.937
Height (cm)	160.4 ± 7.7	163.0 ± 10.2	0.391
Weight (kg)	68.2 ± 10.8	62.1 ± 12.8	0.122
BMI (m ² /kg)	26.8 ± 3.9	23.0 ± 2.8	0.002*
Waist Circumference (cm)	95.1 ± 7.5	86.8 ± 7.4	0.002*
SBP (mmHg)	132.3 ± 19.8	131.2 ± 16.6	0.840
DBP (mmHg)	77.8 ± 11.3	77.8 ± 8.5	0.989
PR (beats/min)	72.4 ± 9.7	75.2 ± 13.3	0.549
TC (mg/dL)	194.8 ± 27.1	201.6 ± 33.0	0.371
LDL-C (mg/dL)	118.0 ± 22.3	115.0 ± 19.0	0.548
HDL-C (mg/dL)	48.9 ± 9.2	53.3 ± 13.0	0.159
TG (mg/dL)	130.4 ± 50.6	174.1 ± 93.8	0.053
RLP-C (mg/dL)	4.7 ± 1.7	6.6 ± 4.6	0.121
adiponectin (μg/mL)	3.3 ± 2.2	4.4 ± 3.4	0.400

* : p<0.05, unpaired t-testまたはRank Sum test.

	TG increased (n = 28)	TG decreased (n = 40)	p value
Coronary artery syndrome	9	13	0.820
Diabetes mellitus	5	9	0.936
Cerebral infarction	3	3	0.690
Arteriosclerosis obliterans	2	4	1.000
Hypertension	9	9	0.686
Statin			
Rosuvastatin	4 (2.5 ± 0.0 mg⇒ 3.8 ± 1.4 mg)	18 (3.4 ± 2.0 mg⇒ 5.2 ± 2.1 mg)	0.089
Pitavastatin	9 (1.9 ± 0.3 mg⇒ 3.1 ± 1.1 mg)	10 (1.8 ± 0.4 mg⇒ 2.5 ± 1.1 mg)	0.826
Atorvastatin	3 (10.0 ± 0.0 mg⇒ 13.3 ± 5.8 mg)	7 (10.0 ± 0.0 mg⇒ 12.9 ± 4.9 mg)	0.732
Pravastatin	1 (10.0 mg)	0	0.420

Not significant, Chi-square testまたはFishers's exact test.

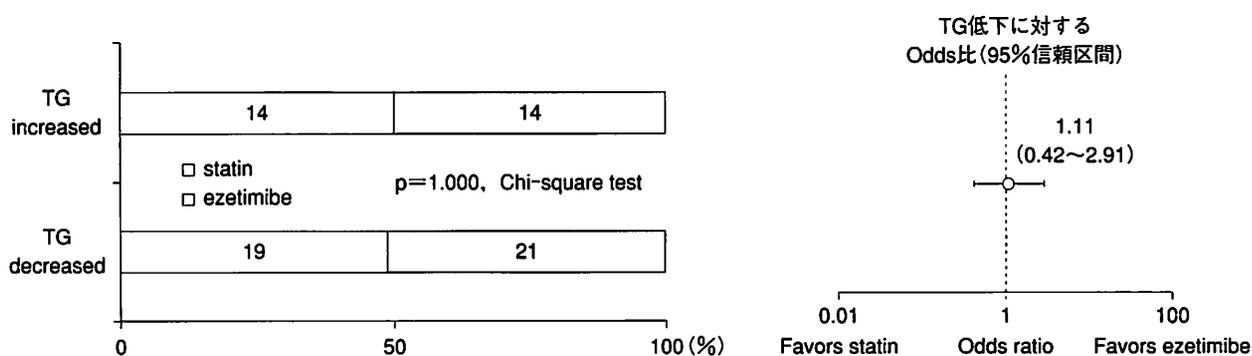


図6 治療後TG上昇群と低下群

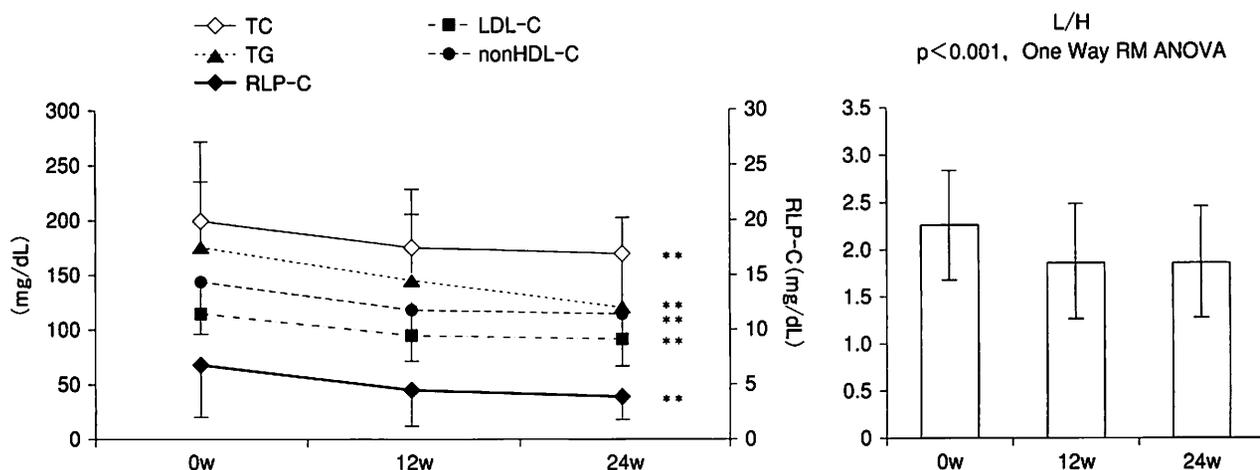


図7 TG低下群(24週後にTGが低下した群)
** : p<0.001, One Way RM ANOVA.

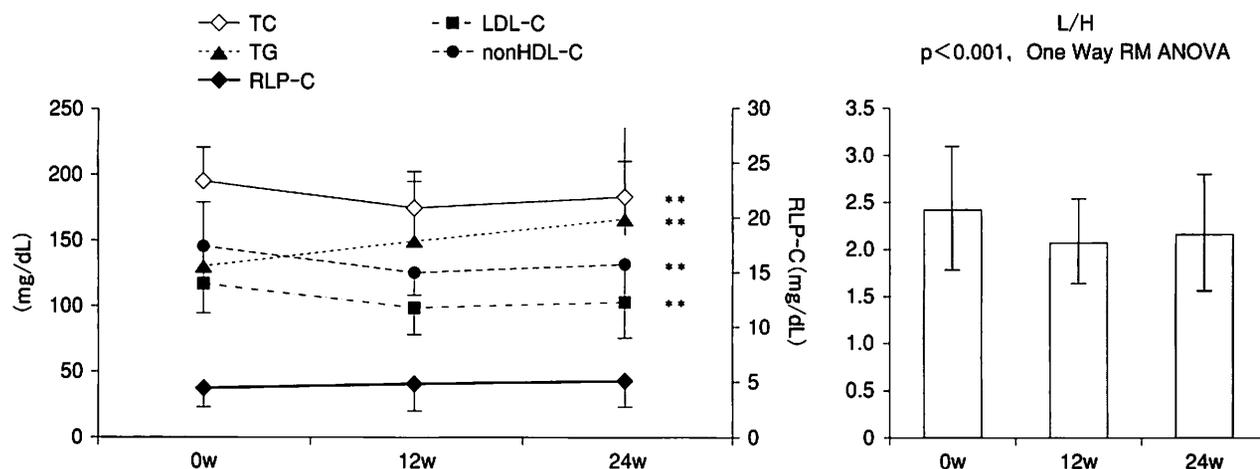


図8 TG上昇群(24週後にTGが上昇した群)
** : p<0.001, One Way RM ANOVA.

について、患者背景や服薬状況、試験前後の病態について、より詳細に検討する必要があったが、多施設共同研究であり、今回はこれ以上の検討が困難であった。

例においては、服薬状況の検討をするとともに、エゼチミブなどの、スタチンとは作用機序の異なる薬剤を用いた併用療法が有用である可能性が示唆された。

結 語

脂質異常症患者において、LDL-C、nonHDL-C、L/H、LDL-C管理目標達成率は、エゼチミブ追加療法群において有意に改善したことから、通常量のスタチン投与患者において、血清脂質管理目標値に到達しない場合、スタチンを増量するよりもエゼチミブを追加する方が有用であると考えられた。

また、RLP-Cが上昇した群にスタチン増量群が多く、低下した群にエゼチミブ追加療法群が多く含まれる傾向がみられたことから、治療後にRLP-Cが上昇する症

Disclosure

本論文の作成は、バイエル薬品株式会社の資金援助により行った。また、サブ解析と論文作成作業は近土写真製版株式会社メディカル事業部の補助を受けた。

文 献

- 1) 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，日本動脈硬化学会，東京，2007；pp.15-18.
- 2) The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators：Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med 2000；342：145-153.

- 3) The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators : Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease : randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003 ; **362** : 782-788.
- 4) Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al : The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) : Principal results from a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003 ; **21** : 875-886.
- 5) Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al : Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine : the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004 ; **363** : 2022-2031.
- 6) The ONTARGET Investigators : Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008 ; **358** : 1547-1559.
- 7) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group : Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994 ; **344** : 1383-1389.
- 8) 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** : 1001-1009.
- 9) The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group : Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998 ; **339** : 1349-1357.
- 10) Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al : Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004 ; **110** : 227-239.
- 11) Teramoto T, Kashiwagi A, Ishibashi S, et al : Cross-sectional survey to assess the status of lipid management in high-risk patients with dyslipidemia : clinical impact of combination therapy with ezetimibe. *Curr Ther Res* 2012 ; **73** : 1-15.
- 12) Pearson TA, Denke MA, McBride PE, et al : A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients : the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial. *Mayo Clin Proc* 2005 ; **80** : 587-595.
- 13) McNamara JR, Shah PK, Nakajima K, et al : Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women : results from the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 2001 ; **154** : 229-236.
- 14) Kugiyama K, Doi H, Takazoe K, et al : Remnant lipoprotein levels in fasting serum predict coronary events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999 ; **99** : 2858-2860.
- 15) 角田弘一, 古家大祐, 津田真一ほか : ピタバスタチン長期投与におけるレムナント様リポ蛋白コレステロール(RLP-C)に及ぼす影響—nonfasting(非空腹時)採血サンプルにおけるRLP-Cの評価を含めて—. *Prog Med* 2010 ; **30** : 1165-1172.
- 16) Nakajima K, Nakano T, Moon HD, et al : The correlation between TG vs remnant lipoproteins in the fasting and postprandial plasma of 23 volunteers. *Clin Chim Acta* 2009 ; **404** : 124-127.
- 17) Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al : Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003 ; **92** : 152-160.
- 18) Rubinstein A, Weintraub M : Escape phenomenon of low-density lipoprotein cholesterol during lovastatin treatment. *Am J Cardiol* 1995 ; **76** : 184-186.
- 19) Tremblay AJ, Lamarche B, Lemelin V, et al : Atorvastatin increases intestinal expression of NPC1L1 in hyperlipidemic men. *J Lipid Res* 2011 ; **52** : 558-565.
- 20) 日本動脈硬化学会 : 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012年版, 日本動脈硬化学会, 東京, 2012.

*Effects of Ezetimibe in Combination with Statin on the Treatment of
Hypercholesterolemia : E-MAIKO Study*
—Possible Estimation of Therapy Effect by RLP-C Measurement—

Toshio Izuoka¹⁾, Eisaku Nakane²⁾, Toru Kinugawa³⁾,
Yoshihiko Ota⁴⁾, Eiji Yamada⁵⁾, Kazuyuki Hijiya⁶⁾,
Masahiro Fukuda⁷⁾, Masahiko Kondou⁸⁾, Yoshio Izuno⁹⁾,
Shinichi Iwamoto¹⁰⁾, Moriaki Inoko²⁾ and Ryuji Nohara²⁾

- 1) Izuoka Clinic
- 2) Heart Center, Kitano Hospital, The Tazuke Kofukai Medical Research Institute
- 3) Kinugawa Cardiology Clinic
- 4) Ota Clinic
- 5) Yamada Clinic of Internal Medicine
- 6) Hijiya Clinic
- 7) Fukuda Clinic
- 8) Kondou Clinic
- 9) Izuno Clinic
- 10) Iwamoto Clinic

LDL-cholesterol (LDL-C) is a risk factor for cardiovascular disease and it should be strictly controlled. It is still unclear whether statin uptitration or combination of statin and ezetimibe should be chosen for attaining target LDL-C level uncontrolled by statin monotherapy. The purpose of this study was to compare the efficacy of combination therapy against statin uptitration in high risk hypercholesterolemia patients with strong statin monotherapy. Patients were randomized to statin uptitration (n = 35, age : 66.8 ± 8.7, male : 27, BMI : 24.3 ± 3.3 kg/m², waist circumference : 89.3 ± 6.5cm) or combination therapy (n = 36, age : 65.3 ± 11.3, male : 20, BMI 25.3 ± 4.2 kg/m², waist circumference : 91.6 ± 10.3cm). Combination therapy significantly decreased LDL-C and L/H than statin uptitration. In RLP-C, no intergroup differences were observed, however, significant reduction was obtained after ezetimibe administration. The patients whose RLP-C was increased during follow-up was more frequent in statin uptitration arm. Serum lipid profiles in such patients were not improved. The combination therapy was more effective for improvement of serum lipid profile. Moreover, in patients with increasing RLP-C during administration, the lipid lowering therapy was less effective and lipid profiles were uncontrolled. For such patients, aggressive intervention by combination with different mechanism of action is important.

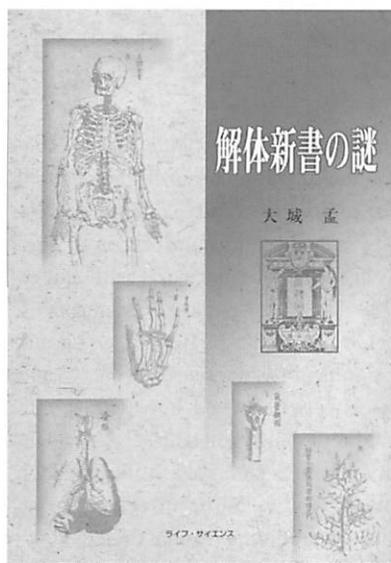
Key word : hypercholesterolemia, LDL-cholesterol, ezetimibe

『解体新書の謎』

おおしろ たけし
大城 孟=著
おおしろクリニック院長

(大城 孟：1960年 大阪大学医学部卒業。1975年 大阪大学医学部講師、医局長。
1993年 大阪市東住吉区に「おおしろクリニック」を開業、今日に至る)

B5 211頁 定価：本体3,000円＋税
2010年5月発行 ISBN978-4-89801-341-0



■目次

- 序章 『解体新書』とは何か
- 第1章 西洋医学の風
- 第2章 『ターヘル・アナトミア』翻訳
- 第3章 『解体新書』概要
- 第4章 良澤と玄白の葛藤
- 終章 良澤、玄白のその後

～『解体新書』の数々の謎に迫る著者渾身の書～

今から約230年前の江戸時代、オランダ語解剖書を翻訳して出版された『解体新書』。本邦医療近代化のルーツとも言える書である。しかし、大方の人は名前は知っているが、その内容はとなると知る人は少ない。医療に携わる人であっても例外ではない。本書は『解体新書の謎』と題し、医師の立場から科学的に本書を読み解き、この書物にはどんなことが書かれているか分かりやすく解説し、また刊行にかかわった人々の心のうちをたずね、そして『解体新書』にまつわる数々の謎に迫っている。本書は著者が十数年にわたる研究成果を集大成した渾身の書である。

医師、薬剤師など医療従事者、近代医学史に興味を持たれる方などへお薦めの一冊。