

## 原発性高コレステロール血症に対するプラバスタチンの2年間投与の効果および安全性の検討

上 裕 俊 法    諏 訪 雅 男    矢 持 英 治  
足 立 幸 彦    山 本 俊 夫  
近畿大学医学部第2内科学教室

Efficacy and safety of two years administration of pravastatin in patients with primary hyperlipidemia

Toshinori Kamisako, Masao Suwa, Eiji Yamochi,  
Yukihiko Adachi and Toshio Yamamoto

Second Department of Internal Medicine, Kinki University  
School of Medicine, Osaka, Japan

### ABSTRACT

A total of 418 patients (male 132, female 286) with primary hyperlipidemia (total plasma cholesterol < 220 mg/dl) were treated with pravastatin (10 mg/day) for two years. The total cholesterol, LDL cholesterol and Apoprotein B levels were significantly and stably lowered. The HDL cholesterol and apoprotein A<sub>1</sub> levels significantly rose for two years.

No differences in lipid lowering effect could be observed with age.

Clinical side effects were observed in 4 patients and abnormal laboratory findings were observed in 14 patients. In all of the patients, the symptoms were alleviated or the findings were normalized with continued treatment. No sleeping disturbance could be observed.

**Key words :** pravastatin, efficacy and safety

### 緒 言

高コレステロール血症は、動脈硬化の危険因子として極めて重要であり、血中コレステロールの上昇は虚血性心疾患 (CHD) の発症率の増加をきたす事が多くの疫学調査で明らかとなっている<sup>1</sup>。また、血中コレステロールを持続的に低下させる事は、CHD の発症率を低下させる事が知られ、長期の治療の重要性を示唆している<sup>2</sup>。プラバスタチンはコレステロール合成

の律速段階である HMG-CoA reductase の特異的な阻害剤であり、従来のコレステロール低下薬に比して総コレステロールおよび LDL-コレステロールの低下率が大きく、動脈硬化の抑制に対して期待が持たれ、本剤の長期的使用は、動脈硬化とくに CHD の進展抑制に大きな期待が持たれているにもかかわらず、本剤の長期投与による効果、安全性は十分には検討されていないのが現状である。本研究では、プラバスタチンの24ヶ月間投与にての効果、安全性に

およぼす影響を検討した。

### 対象および方法

対象は、近畿大学医学部附属病院および南大阪成人病研究会参加施設を受診した観察期において総コレステロール値が、220 mg/dl 以上の原発性高脂血症の成人418名（男性132名、女性286名）である。

対象患者に対しては、プラバスタチン 10 mg /日を投与し24ヶ月間経時的（投与前、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月、18ヶ月、24ヶ月）に空腹時採血を行い、総コレステロール、トリグリセリド（以上酵素法）、HDL コレステロール（沈殿法）、アポ蛋白（免疫比濁法）を測定し、LDL コレステロールは Friedewald の式にて算出した。これらの統計学的検討は Student の paired t-test にて行った。

副作用は、来院時に有無、程度を調査し、臨床検査値異常は、上記採血時に確認した。これらの異常に対するプラバスタチンとの因果関係については主治医の判断によった。

### 結 果

全例における各脂質パラメーターの推移は、総コレステロール値および LDL コレステロールは、投与後安定した低下をみ12ヶ月後の低下率にて変化はなかった。HDL コレステロールは、前値 49.6 mg/dl であり投与開始後3ヶ月目までは有意な上昇は認めなかったが、24ヶ月後には 54.2 mg/dl と有意な上昇を認めた。中性脂肪は、前値 183 mg/dl が低下率にて、24ヶ月目に -10.3% の低下となった。アポ AI は、この検討にては、有意な変化は認めなかった。アポ B およびアポ E は、有意に低下をみた。

各脂質パラメーターの年齢層別にての推移は、総コレステロールおよび LDL コレステロールも同様に70才以上の群にてより低年齢層に比して低下率が大きい傾向があった。

副作用は、自覚症状にて、非回転性眩暈2名、嘔吐1名、便秘1名、計4名いたが、中止

が必要と判断されるものではなく、継続使用にて軽快した。血液検査上の異常のうち、本薬剤と関連があると判断されたものは、14名、3.3%であったが、これらの検査値異常も軽微で服薬の中止となった症例はなく、使用継続にて軽快した。年齢層別、副作用発現頻度は、年齢が上昇する程、増加傾向を示したが、統計学的に有意とは判断できなかった。睡眠障害に注目すると、これは問診にて、よく眠れる、時々眠れない、常に眠れない、の3段階にて評価したが、睡眠障害の発現はみず、各年齢層とも、新たに眠剤の使用はしていないにもかかわらず、投与後改善傾向を示し、投与継続とともに、不眠を訴える率は低下した (Table 1)。

Table 1 Effects of pravastatin on sleep.

	Sleep well	occasional insomnia	constant insomnia
before (n=418)	312	104	2
1M (n=388)	319	67	2
3M (n=399)	352	45	2
6M (n=372)	328	42	2
9M (n=296)	261	33	2
12M (n=316)	280	34	2
18M (n=232)	213	18	1
24M (n=125)	119	6	0

### 考 察

Pravastatin の24ヶ月投与にて、各脂質パラメーターは安定した改善をみ、その効果は、服用開始初期から安定した低下が認められた。本研究では、年齢による効果および安全性に注目したが、総コレステロール値にて、高齢群が他の群に比して低下率は有意ではなかった。一般的に、高齢者にてはその薬物代謝の低下がおこっている可能性があると考えられるが、副作用としても各年齢層とも24ヶ月投与にて重篤なものとはみとめられず、常用量における安全性は高いと考えた。

また睡眠障害は、他の HMG-CoA reductase inhibitor にては時としてみられるとされるが<sup>3</sup>、本研究では、その発現をみないばかり

か、特に不眠の訴えの多い高齢者にも治療開始後不眠の訴えは減少をみた。この睡眠障害の原因としては、不明な部分が多いが、その薬物の髄液への移行が影響していると考えられている。プラバスタチンは水溶性である為、髄液への移行が少なく、この事が睡眠障害をきたさない理由かも知れない。しかし、この事は不眠の頻度を減少させた理由とは考えにくく、プラバスタチンの他の作用である可能性もある。

#### 文 献

1. Anderson KM, et al. Cholesterol and mortality, 30 years of follow up from the Framingham study. JAMA 1987 ; 257 : 2176-2180.
2. Davies MJ, et al. Atherosclerosis : Inhibition or regression as therapeutic possibilities. Br Heart J 1991 ; 65 : 302-310.
3. Roth T, et al. Comparative effects of pravastatin and lovastatin on night sleep and day time performance. Clin Cardiol 1992 ; 15 : 426-432.