老年者高脂血症例に対する Pravastatin 12カ月間 投与による血清脂質の変動について

森本 茂人 高 栄男 福尾 恵介 三上 洋
池上 博司 三木 哲郎 波多 丈* 荻原 俊男

<要 約> 老年者高コレステロール血症例208例〔血清総コレステロール (TC) 値 $\geq 220\text{mg/dl}$, 男性62例, 女性146例; 60歳代113例, 70歳代69例, 80歳代26例; 平均年齢 $\pm$ 標準偏差 70 ± 7 歳〕に対し pravastatin 平均 9.9mg/日 を12カ月投与し, 血清脂質の変動につき検討した. 血清 TC 値は前値 $256 \pm 31\text{mg/dl}$ より投与開始後3カ月の早期より $216 \pm 27\text{mg/dl}$ と有意($p < 0.0001$)に低下し, また血清低比重リポ蛋白コレステロール値は投与前値 $175 \pm 27\text{mg/dl}$ より3カ月後 $129 \pm 25\text{mg/dl}$ と有意に低下し, これらの低下は12カ月後まで維持された. 血清高比重リポ蛋白コレステロール (HDL-C) 値は全体群および血清 HDL-C 値 40mg/dl 以上の HDL-C 正常群 (174例) で有意の変動は示さなかったが, 血清 HDL-C 値 40mg/dl 未満の低 HDL-C 血症群 (34例) では投与前値 $34 \pm 8\text{mg/dl}$ より3カ月後で $39 \pm 9\text{mg/dl}$ と有意に上昇し, この上昇は試験期間中を通じて維持された. さらに血清トリグリセライド (TG) 値は全体群において投与前値 $169 \pm 84\text{mg/dl}$ より投与3カ月後 $149 \pm 82\text{mg/dl}$ と有意に低下し, 血清 TG 値 150mg/dl 未満の TG 正常群 (107例) では有意の変動はみられなかったものの, 150mg/dl 以上の高 TG 血症群 (101例) では前値 $236 \pm 88\text{mg/dl}$ より3カ月後で $192 \pm 86\text{mg/dl}$ とより大きな低下が認められた. Pravastatin 最終投与量 10mg/日 の168例において血清 TC の低下率は投与前 TC 値が高いほど有意($r = -0.354$, $p < 0.001$)に大きく, また高年齢である程有意($r = -0.208$, $p = 0.007$)に大きかった. 以上より pravastatin は強力な TC 低下作用のみならず高 TG 血症例での TG 低下および低 HDL-C 血症例での HDL-C 上昇作用を有し, 老年者高コレステロール血症例においても抗高脂血症治療法として有用と考えられる.

Key words: pravastatin, 血清総コレステロール, 血清低比重リポ蛋白コレステロール, 血清高比重リポ蛋白コレステロール, 血清トリグリセライド

緒 言

脳血管障害や虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患は老年者においても死因の上位を占める. これらの動脈硬化性疾患の発症・進展に対し, 加齢そのものは強力な危険因子の一つであるが¹⁾, 高コレステロール血症もまたよく知られた他の危険因子の一つである²⁾. 血清総コレステロール (TC) 値の加齢変化をみると, 集団として50~60歳頃に頂値を示し, 以後その値はしだいに減少することが疫学的調査で明らかになっている^{3,4)}. これらのことから老年者においても冠動脈疾患

に対する危険因子として高コレステロール血症の寄与度は低くなると報告されてきた^{5,6)}. しかし吉峰⁷⁾は初診時60歳以上例の血清脂質の15年間経時的調査において個々人の血清脂質の変化はほとんど認められないことを明らかにし, 高コレステロール血症例における成人期あるいは初老期での動脈硬化性疾患による高死亡率の故にこの年代の老年者の平均 TC 値を減少させている可能性を示唆した. さらに Gordon ら⁸⁾は Framingham Heart Study における冠動脈疾患の罹患率, 死亡率をもとにして, 老年者における高コレステロール血症の虚血性心疾患への関与についての大規模な prospective study を行い, 血清 TC 値を 285mg/dl から 200mg/dl まで低下させたときの6年間の年齢別予防効果を検討した. この調査によると, 35~44歳の若年高コレステロール血症例群では血清 TC の低下による冠動脈疾患の罹患率は77.4%もの予防効果を

S. Morimoto, E. Koh, K. Fukuo, H. Mikami, H. Ikegami, T. Miki, T. Ogihara : 大阪大学医学部老年病医学講座

* T. Hata : 東大阪中央病院

受付日 : 1993, 12, 13, 採用日 : 1994, 2, 10

示し、高コレステロール血症が若年例において最大の危険因子であることは以前の報告と同様であったが、絶対数としては男性で死亡件数1.8人/1,000人/年、罹患患者数11.8人/1,000人/年の予防効果であった。一方、老年者においては、加齢そのものが虚血性心疾患の危険因子であり高齢者においては高コレステロール血症と相まって本疾患の罹患率、死亡率を押し上げるため、75～80歳の群では血清 TC 値低下による罹患率の減少は22.9%に過ぎなくなるが、絶対数では男性の場合、死亡件数12.7人/1,000人/年、罹患患者数20.4人/1,000人/年と若年者群より高い予防効果を示した。このことから最近では老年者高コレステロール血症を積極的に治療すべきとする趨勢にある。

HMG-CoA 還元酵素阻害薬 pravastatin は我が国において開発された新しい高脂血症用薬であるが、本研究においては老年者高脂血症例に対する pravastatin 12カ月間投与の効果および安全性につき検討した。

方 法

大阪大学医学部老年病医学教室ならびにその関連施設の外来患者で血清 TC 値が220mg/dl 以上を示す60歳以上の老年者223例（男性66例、女性157例）を対象としたが、pravastatin 投与期間12カ月の間に、患者の転居、未通院などによる脱落が15例あり、試験を完了したのは208例（男性62例、女性146例；60歳代113例、70歳代69例、80歳代26例、平均年齢±標準偏差；70±7歳）であった。Pravastatin 投与前に、他の高脂血症薬の投与を受けていた場合には8週間以上の休薬期間をおいた。投与量は1日10mg より開始し、経過期間中の血清 TC 値により主治医の判断で5～20mg/日に増減した。採血は投与前、投与開始後3カ月、6カ月および12カ月後の早朝空腹時に行った。血液は室温に1時間放置後1,000×g 30分間4℃にて遠沈し血清を分離した。血清 TC 値、高比重リポ蛋白コレステロール (HDL-C) 値、トリグリセライド (TG) 値は酵素法により測定した。低比重リポ蛋白コレステロール (LDL-C) 値は Friedewald ら⁹⁾の式 [(LDL-C) = (TC) - (HDL-C) - 0.2X (TG)] より求めた。統計計算は Wilcoxon signed ranks test および Scheffe's multiple comparison 法を用いた。

成 績

1. 対象例の臨床像

今回の調査対象208例の身長（平均値±標準偏差）は154±9cm、体重は54±10kg、body mass index¹⁰⁾は22.7±3.4、収縮期および拡張期血圧は139±17および79±12mmHg であった。また208例中123例（59%）が高血圧、30例（14%）が糖尿病を合併し、動脈硬化症に対する危険因子の重複を有するとともに、脳血管障害（44例、21%）、心筋梗塞（6例、3%）、狭心症（20例、10%）、慢性閉塞性動脈硬化症（3例、1%）と動脈硬化性疾患の顕在化を示す例も多数みられた。

2. Pravastatin の最終投与量（表1）

1日10mg で開始した pravastatin の12カ月後最終平均投与量は1日9.9mg であった。各年代別にみると、60歳代、70歳代、80歳代の3群とも1日最終投与量は開始時点と同量の10mg が約8割と最も多く、残りの約2割の例が1日5mg、15mg あるいは20mg を服用しており、各群における平均投与量も10mg/日前後であり3群間に有意差はなかった。

表1 各年代別 pravastatin の最終投与量

投与量/日	60歳代 (n=113)	70歳代 (n=69)	80歳代 (n=26)	全体例 (n=208)
5 mg	14例 (12.4%)	10例 (14.5%)	1例 (3.8%)	25例 (12.0%)
10 mg	92例 (81.4%)	56例 (81.2%)	20例 (77.0%)	168例 (80.8%)
15 mg	3例 (2.7%)	0例 (0%)	5例 (19.2%)	8例 (3.8%)
20 mg	4例 (3.5%)	3例 (4.3%)	0例 (0%)	7例 (3.4%)
平均投与量	9.9 mg	9.7 mg	10.8 mg	9.9 mg

図1 老年高コレステロール血症例(TC≥220mg/dl)

208例に対する pravastatin 投与時の総コレステロール (TC: ●) 値および血清低比重リポ蛋白コレステロール (LDL-C: ○) 値の1年間経時変化。*p<0.0001: 各基礎値に対する統計学的有意差。

3. 脂質に対する効果

(1) 血清 TC 値

全年代における pravastatin 投与前血清 TC の平均値 (±標準偏差) は $265 \pm 31 \text{ mg/dl}$ であった。血清 TC 値は pravastatin 投与後早期より低下し, pravastatin 投与後 3 カ月で $216 \pm 27 \text{ mg/dl}$ (平均低下率 18.4%) と前値に比し有意 ($p < 0.0001$) に低下し, この低下は投与開始後 6 カ月, 12 カ月 ($211 \pm 29 \text{ mg/dl}$, 平均低下率 20.2%) においても維持された (図 1)。

(2) 血清 LDL-C 値

同様に観察期間中の全体群における血清 LDL-C 値は $175 \pm 27 \text{ mg/dl}$ と高値を示したが, pravastatin 投与開始後 3 カ月の早期より $129 \pm 25 \text{ mg/dl}$ (平均低下率 26.1%) と有意 ($p < 0.0001$) に低下し, この低下は

pravastatin の投与期間中を通じて投与開始後 12 カ月 ($125 \pm 30 \text{ mg/dl}$, 平均低下率 28.5%) まで維持された (図 1)。

(3) 血清 HDL-C 値

全体群における観察期間中の血清 HDL-C 値は $57 \pm 29 \text{ mg/dl}$ で, pravastatin 投与開始後 3 カ月, 6 カ月, 12 カ月 ($56 \pm 25 \text{ mg/dl}$) において血清 HDL-C 値は全体群では有意の変動を示さなかった。一方, 観察期間中の血清 HDL-C 値が正常範囲にある 40 mg/dl 以上の血清 HDL-C 正常群 174 例と, 40 mg/dl 未満の低 HDL-C 血症群 34 例の 2 群に分けて検討すると, 血清 HDL-C 正常群 (投与前値: $61 \pm 14 \text{ mg/dl}$) では, 12 カ月間の pravastatin 投与期間中を通じて血清 HDL-C 値に有意の変化は認められなかったものの, 低 HDL-C 血症群 (投与前値: $34 \pm 8 \text{ mg/dl}$) 群では, pravastatin 投与 3 カ月後に, 血清 HDL-C 値は $39 \pm 9 \text{ mg/dl}$ と有意 ($p < 0.0001$) に上昇し, この群における血清 HDL-C 値の有意の上昇は試験期間中を通じて維持された (図 2 A)。

(4) 血清 TG 値

全体群における観察期間中の血清 TG 値の平均値は $169 \pm 84 \text{ mg/dl}$ で, pravastatin 投与後 3 カ月では $149 \pm 82 \text{ mg/dl}$ (平均低下率 6.7%) と有意 ($p < 0.0001$) に低下し, この血清 TG 値の低下は, 血清 TC 値と同様, 投与 3 カ月後の早期から認められた。また, 投与期間中を通じて投与開始後 12 カ月 ($153 \pm 83 \text{ mg/dl}$, 平均低下率 4.6%) まで血清 TG 値の低下は維持され続けた。また観察期間中の血清 TG 値が正常範囲上限の 150 mg/dl を超える高 TG 血症を併発する群 (101 例) と 150 mg/dl 未満の血清 TG 値正常群 (107 例) の 2 群に分けて血清 TG 値につき検討すると, 高 TG 血症群 (投与前値 $236 \pm 88 \text{ mg/dl}$) では 3 カ月後で $192 \pm 86 \text{ mg/dl}$ と有意 ($p < 0.0001$) の低下を認め, 12 カ月後まで血清 TG 値の低下は維持された。一方, 血清 TG 値正常群 (前値 $108 \pm 22 \text{ mg/dl}$) では pravastatin 投与期間中を通じて血清 TC 値の有意の変動は認められなかった (図 2 B)。

4. Pravastatin の血清 TC 値に対する効果と投与前血清 TC 値および年齢との関係

Pravastatin の血清 TC 値低下作用における血清 TC 前値および年齢の関係を, pravastatin 最終投与量 10 mg/日 の 168 例 (60 歳代 92 例, 70 歳代 56 例, 80 歳代 20 例) において検討した。pravastatin 10 mg/日 投与例の投与前血清 TC 値と血清 TC 値低下率の相関について

図 2 A: 老年高コレステロール血症例に対する pravastatin 投与時の血清高比重リポ蛋白コレステロール (HDL-C) 値の 1 年間経時的変化。●: 全体群 (208 例), △: HDL-C 正常群 (174 例, HDL-C $\geq 40 \text{ mg/dl}$), ○: 低 HDL-C 血症群 (34 例, HDL-C $< 40 \text{ mg/dl}$)。B: 対象例における血清トリグリセライド (TG) 値の 1 年間経時変化。■: 全体群 (208 例), □: 高 TG 血症群 (101 例, TG $\geq 150 \text{ mg/dl}$), ◎: TG 正常群 (107 例, TG $< 150 \text{ mg/dl}$)。* $p < 0.0001$: 各基礎値からの有意差。

検討すると(図 3A), 投与前血清 TC 値が高いほど低下率が有意に大であることを認めた($r=-0.354$, $p<0.001$). しかし, この群における血清 TC 前値と

表 2 Pravastatin 10 mg/日投与168例における血清総コレステロール (TC) の前値および12カ月値の関係

		血清 TC 前値 (mg/dl)			総数
		220-259	260-299	300以上	
血清 TC 値 12 カ月後	140-150	1 (1.3%)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (0.6%)
	150-199	36 (50.0%)	17 (23.9%)	6 (24.0%)	59 (35.1%)
	200-219	22 (30.6%)	20 (28.2%)	6 (24.0%)	48 (28.6%)
mg/dl	220 以上	13 (18.1%)	34 (47.9%)	13 (52.0%)	60 (35.7%)
	総 数	72	71	25	168

() 内は血清 TC 前値により分類した各群における%を示す

図 3 Pravastatin 10mg/日投与群 (168例) における血清総コレステロール (TC) 基礎値 (A) および対象者年齢 (B) と血清 TC 値低下率との相関

pravastatin 投与12カ月時点での血清 TC 値の正常化の関係を検討すると, 血清 TC 前値が300mg/dl 以上および260mg/dl~299mg/dl の群において12カ月時点においても220mg/dl 以上を示す例が52%および48%と前値259mg/dl 以下の群に比し高い割合で正常化していなかった(表 2). また pravastatin 10mg/dl 投与例において各年代別に血清 TC の低下率について検討した. 観察期の血清 TC の平均値は60歳代, 70歳代, 80歳代でそれぞれ267±31, 267±32, 270±38mg/dl と各年代間に有意差は認められなかった. 一方, 血清 TC 値の変化率は各年代でそれぞれ-20.3±9.7, -20.9±10.5, -25.9±11.2%と80歳代で他の年代に比し有意差はないものの大きい傾向を示した. しかし血清 TC 変化率と年齢との間には有意($r=-0.208$, $p=0.007$)の負の相関が認められた(図 3B).

5. 副作用

Pravastatin 投与前後の臨床検査値に有意の変動は見られなかった(表 3). 一方, 登録した223例全例の副作用調査においては, 60歳女性において投与172日目に薬疹を認め, また74歳男性例に投与120日目で口内炎を認め, この2例において薬剤投与との関連が疑われたが, いずれも症状は軽度で投与中止により回復した. 薬剤が原因と考えられる不眠を訴えた例もなかった.

表 3 Pravastatin 12カ月投与全体例(208例)におけるpravastatin 投与前後の臨床検査値の変動

	投与前	投与後
RBC (×10 ⁴ /μl)	429±51	425±52
WBC (/μl)	5846±1521	5730±1536
PLT (×10 ⁴ /μl)	24±6	23±6
Hb (g/dl)	13.2±2.6	13.0±1.9
GOT (U/l)	22±11	22±8
GPT (U/l)	17±12	16±10
γ-GTP (U/l)	25±23	24±21
LDH (U/l)	295±91	298±100
BUN (mg/dl)	17±6	17±5
Cr (mg/dl)	0.9±0.3	1.0±0.3
UA (mg/dl)	5.3±1.4	5.0±1.4
CPK (U/l)	51±37	53±39
Na (mEq/l)	143±3	142±3
K (mEq/l)	4.3±0.4	4.2±0.4
FBS (mg/dl)	105±32	102±26

また、血清 CPK 値は、208例中206例において投与前および後を通じて正常範囲 (30~160U/l) にあったが、残る2例においては、心筋梗塞は臨床的に否定されるものの、投与前から高値を示し、これらの例は投与前および投与12カ月でそれぞれ182U/lより180U/lに、また277U/lより388U/lに変動した。

考 察

老年者においては高コレステロール血症以外に、高血圧¹¹⁾の保有率は加齢とともに高くなり、また加齢に伴って耐糖能は低下する¹²⁾。さらに虚血性心疾患や脳血管障害の既往を有する例も増加する。事実、これら208例の高コレステロール血症例の合併症では高血圧が最も多く、次いで脳血管障害、糖尿病、狭心症などが多く、動脈硬化性疾患あるいは動脈硬化の危険因子となる疾患の合併が多くみられた。これらの危険因子の重複は相対的に動脈硬化性疾患による死亡率を増加させることから⁹⁾、特にこれらの重複を有する老年者高脂血症例においては高 TC 血症を積極的に治療すべきと考えられる。

今回の老年者 pravastatin 治療対象例は血清 TC 値 220mg/dl 以上の例とした。Pooling Project によると若年者において TC 値 220mg/dl から虚血性心疾患が増加することが明らかにされ²⁾、昭和61年度日本動脈硬化学会のコンセンサスカンファレンスにおいても血清 TC 値 220mg/dl 以上を薬物治療開始の目安にすることが提唱されている¹³⁾。

今回の老年者の高コレステロール血症例に対する pravastatin 投与により、若年者での報告¹⁴⁾と同様に、投与後早期より血清 TC 値の低下およびこの維持を認めた。また HMG-CoA 還元酵素阻害薬による血中 TC 値降下作用は治療前の血中 TC 値が高い程大であることが、若年者群において pravastatin¹⁵⁾および simvastatin¹⁶⁾投与において知られている。今回の pravastatin 10mg/日投与168例の血清 TC 値の基礎値および12カ月時点での TC 変化率との間にも有意の負の相関を認め、血清 TC 値の高値を示す例で pravastatin の血清 TC 値低下効果が大きかった。しかし、血清 TC の基礎値が高値を示す例において治療12カ月時点で血清 TC が依然220mg/dl 以上の値を示す例が高率に認められた (表2)。動脈硬化性疾患発症・進展の予防に対する血清 TC 値の理想値は150~200mg/dl とされており¹³⁾、動脈硬化性疾患の発症・進展予防の観点から見ると、特に血清 TC 基礎値の高い例に対して

は、今回の投与平均値約10mg/日より高い投与量からの治療開始、あるいは中途での増量が必要であると考えられる。

HMG-CoA 還元酵素阻害薬は肝におけるコレステロール合成を抑制するとともに、細胞内コレステロール減少に基づく細胞表面 LDL レセプター活性亢進を介する LDL および他のリポ蛋白の異化亢進により中 TC 値を低下させる抗高脂血症薬であるが、これらの薬剤は他の血中脂質、特に HDL および TG に対する効果が知られている。高コレステロール血症例に対する pravastatin¹⁷⁾、simvastatin^{18)~20)}および lovastatin²¹⁾の投与によりいずれも血清 HDL 値を上昇させることが知られており、HDL の subfraction においては HDL₃よりも HDL₂においてよりこの効果は大きいと報告されている。また pravastatin²²⁾および lovastatin²³⁾は IIb 型高コレステロール血症例において、simvastatin は IIa 型高コレステロール血症例において血中 TG 値を低下させた。ラットにおける検討では pravastatin²⁴⁾および lovastatin²⁵⁾はともに肝における超低比重リポ蛋白 (VLDL) 産生を低下させることから、これら HMG-CoA 還元酵素阻害薬の肝におけるコレステロール産生抑制作用以外の作用も有している可能性が指摘されている。今回の老年者高コレステロール血症例に対して投与された pravastatin は、低 HDL-C 血症を併発する例において有意の血清 HDL-C 値の上昇を、高 TG 血症を併発する例において有意の血清 TG 値の低下をもたらした。Pravastatin のこれら血清 TC 低下作用以外の脂質代謝に対する作用機序の詳細は未だ明らかにされてはいないが、本薬剤により細胞表面 LDL レセプター活性亢進が知られていることから、LDL レセプターにアポ B と同じく高い親和性を有するアポ E を有するリポ蛋白、例えば、VLDL の一部、中間型リポ蛋白、レムナントなどの異化亢進もその作用機序に関与するものと考えられる。低 HDL 血症²⁶⁾および高 TG 血症^{27)~30)}はともに冠動脈疾患の促進因子であることから、血中 TC 値低下作用と合わせ歓迎すべき効果であると考えられる。

今回の検討において pravastatin 投与を行った223例中各々1例に薬疹および口内炎の発症を認め、薬剤の副作用の可能性が疑われたが、これらの症状はいずれも軽度で、薬剤投与中止により回復した。一方、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の副作用としては筋障害が知られており、多くは血中 CPK 値の軽度上昇あるいは筋肉痛などであるが、一部には横紋筋融解を呈し

た例も報告されている³¹⁾。今回の症例においては血清 CPK の投与前値において正常範囲内にあった206例においては異常変化を示す例は認められなかったものの、投与前より高値を示した2例中1例において異常上昇が認められた。一方、これらの薬剤服用者に睡眠障害の副作用を呈する例も知られている。しかし、薬剤に基づくと考えられる睡眠障害を訴えた例は認められなかった。Pravastatin 10mg の経口投与時の血中半減期は2.2時間と短く、またその薬物動態および蓄積性に健常若年者と老年者間で差がないと報告されている³²⁾。老年者高コレステロール血症例に対する pravastatin の長期投与において、血清 CPK 値につき臨床観察が必要であるものの、ほぼ安全な治療方法であると考えられる。

以上のように老年者においても、pravastatin はその強力な TC 低下作用のみならず、高 TG 血症例での TG 低下、低 HDL-C 血症例での HDL-C 上昇作用を有し、老年者高脂血症例に対する治療薬として適していると考えられる。

文 献

- 1) Eggen DA, Solberg LA: Variation of atherosclerosis with age. *Lab Invest* 1968; 18: 571—579.
- 2) The Pooling Project Research Group: Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: Final report of the pooling project. *J Chronic Dis* 1978; 31: 201—306.
- 3) 五島雄一郎: 老年者の脂質代謝. *日老医誌* 1988; 25: 7—13.
- 4) National Center for Health Statistics: Total cholesterol levels of adult 20 to 74 years at age: United States, 1976—1980. *Vital and Health Statistics, Ser II, No 236*, Dept Health and Human Services Publication (PHS) p86—1686. Government Printing Office, May 1986.
- 5) Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM: Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1971; 74: 1—12.
- 6) Stamler J, Wentworth D, Neaton JD: Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death form coronary heart disease continuous and graded? *JAMA* 1986; 256: 2823—2828.
- 7) 吉峰 徳: 老年者検査所見の正常値と異常値. *脂質. 日老医誌* 1982; 19: 440—445.
- 8) Goldon DJ, Rifkind BM: Treating high blood cholesterol in the older patients. *Am J Cardiol* 1989; 63: 48H—52H.
- 9) Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499—502.
- 10) Knapp TR: A methodological critique of the ideal weight concept. *JAMA* 1983; 250: 506—510.
- 11) The Working Group on Hypertension in the Elderly: Statement on hypertension in the elderly. *JAMA* 1986; 256: 70—74.
- 12) Spence JC: Some observation on sugar tolerance with special reference to variations at different ages. *Quart J Med* 1921; 14: 314—319.
- 13) コンセンサス・カカンファランス「コレステロール・トリグリセライド」. 日本動脈硬化学会, 昭和61年度冬季大会, 東京, 1987.
- 14) 中谷矩章, 本間康彦, 玉地寛光, 重松 洋, 泰 葭哉, 五島雄一郎: 抗高脂血症剤 CS-514 第 I 相臨床試験第 3 報—高脂血症者における二重盲検法による 3 用量群間比較—. *臨床医薬* 1988; 4: 167—189.
- 15) 中谷矩章, 後藤由夫, 吉田 尚, 齊藤 康, 大島研三, 高久史磨, 折茂 肇, 泰 葭哉, 八杉忠男, 熊谷 朗, 竹田亮祐, 馬淵 宏, 葛谷文男, 山本 章, 河合忠一, 北 徹, 垂井清一郎, 松沢佑次, 梶山 梧朗, 国府達郎, 中村元臣, 荒川規矩男: 高脂血症に対する CS-514 (Pravastatin) の臨床効果—Multiclinic Open Study の成績—. *臨床医薬* 1988; 4: 201—227.
- 16) Crook D, Bruce R, Worthington M, Mulcahy D, Patterson D, Wynn V: Effect of simvastatin on high density lipoprotein subfractions and apolipoproteins in type IIa hypercholesterolemia. *Cardiovasc Drugs Ther* 1992; 6: 633—639.
- 17) 加々美明彦, 阪本琢也, 多田紀夫, 石川俊次, 永野 允, 森ロエミリオ秀幸, 本間康彦, 斎藤俊光:

- Pravastatin (CS-514), Probucol 投与による血清脂質, リポ蛋白 PHLA, HDL 粒子サイズに及ぼす影響. 動脈硬化 1989; 17 : 523—528.
- 18) Johansson J, Molgaard J, Olsson AG: Plasma high density lipoprotein particle size alteration by simvastatin treatment in patients with hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1991; 91 : 176—184.
- 19) Neuman MP, Neuman HR, Neuman J: Significant increase of high-density lipoprotein₂-cholesterol under prolonged simvastatin treatment. *Atherosclerosis* 1991; 91 : S11—S19.
- 20) Crook D, Bruce R, Worthington M, Mulcahy D, Patterson D, Wynn V: Effect of simvastatin on high density lipoprotein subfractions and apolipoproteins in type IIa hypercholesterolemia. *Cardiovasc Drugs Ther* 1992; 6 : 633—639.
- 21) Tilly-Kiesi M, Tikkanen MJ: Effects of lovastatin and gemfibrozil on high-density lipoprotein subfraction density and composition in patients with familial hypercholesterolemia. *J Lab Clin Med* 1992; 120 : 103—110.
- 22) Yoshino G, Kazumi T, Iwai M, Kasama T, Iwatani I, Matsuba K, Inui A, Uenoyama R, Yokono K, Otsuki M, Baba S: CS-514 suppresses plasma triglyceride in hypertriglyceridemic subjects without modifying a lipoprotein structure model. *Horm Metabol Res* 1987; 19 : 513—514.
- 23) Arad Y, Ramakrishnan R, Ginsberg HN: Effects of lovastatin therapy on very-low-density lipoprotein triglyceride metabolism in subjects with combined hyperlipidemia: Evidence for reduced assembly and secretion of triglyceride-rich lipoproteins. *Metabolism* 1992; 41 : 487—493.
- 24) Yoshino G, Kazumi T, Kasama T, Iwai M, Iwatani I, Matsuba K, Matsushita M, Baba S: Effect of CS-514 (pravastatin) on VLDL-triglyceride kinetics in rats. *Atherosclerosis* 1988; 73 : 191—195.
- 25) Kasim SE, LeBoeuf RC, Khilnani S, Tallapaka L, Dayananda D, Jen KL: Mechanisms of triglyceride-lowering effect on an HMG-CoA reductase inhibitor in a hypertriglyceridemic animal model, the Zucker obese rat. *J Lipid Res* 1992; 33 : 1—7.
- 26) Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR: High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 1977; 62 : 707—714.
- 27) Castelli WP: The triglyceride issue: A view from Framingham. *Am Heart J* 1986; 112 : 432—437.
- 28) Carlson LA, Bottiger LE, Ahfeldt PE: Risk factors for myocardial infarction in the Stockholm prospective study. A 14-year follow-up focussing on the role of plasma triglycerides and cholesterol. *Acta Med Scand* 1979; 206 : 351—360.
- 29) Cambien F, Jacqueson A, Richard JL, Warnet JM, Ducimetiere P, Claude JR: Is the level of serum triglyceride a significant predictor of coronary death in “homcholesterolemic” subjects? The Paris prospective study. *Am J Epidemiol* 1986; 124 : 632.
- 30) Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F, Richard JL, Ducimetiere P: Hypertriglyceridemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. *Diabetologia* 1989; 32 : 300—304.
- 31) Tobert JA: Efficacy and long-term adverse effect pattern of lovastatin. *Am J Cardiol* 1988; 62 : 28J—28J.
- 32) Pan HY, Funke P, Wacławski A, Willard D: Comparative pharmacokinetics of pravastatin, an HMG CoA reductase inhibitor, in healthy elderly and young male subjects. *J Clin Pharmacol* 1989; 29 : 848.

Abstract

Effects of Pravastatin Administration for 12 Months on Serum Lipid Levels in Aged Patients with Hypercholesterolemia

Shigeto Morimoto, Eio Koh, Keisuke Fukuo, Hiroshi Mikami, Hiroshi Ikegami,
Tetsuro Miki, Takeshi Hata* and Toshio Ogihara

To evaluate long-term efficacy of pravastatin, we administered this HMG-CoA reductase inhibitor at a mean dose of 9.9 mg/day to 208 aged patients with serum levels of total cholesterol (TC) over 220 mg/dl (mean $\pm$ SD aged of 70 ± 7 years; 62 males and 146 females) for 12 months. The mean serum value of TC significantly decreased from the basal level of 265 mg/dl to 216 mg/dl in the 3rd month, and this decrease was maintained throughout the observation period. Similar change was observed in the serum level of low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C). Although the mean serum level of high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) in all patients did not change significantly, the HDL-C level in 34 patients with a HDL-C level below 40 mg/dl

significantly increased from the 3rd month. The mean serum level of triglyceride (TG) in all patients significantly decreased from the 3rd month, and this decrease in the TG was more prominent in 101 aged patients with TG levels higher than 150 mg/dl. In 168 aged patients on 10 mg/day of pravastatin throughout the period, there were significant negative correlations between the ratio of the decrease in TC in basal serum and each of the basal serum TC levels ($r = -0.345$, $p < 0.001$) and age of the subjects ($r = -0.208$, $p = 0.007$). These results indicate that long-term administration of pravastatin is effective treatment for lipid metabolism even in aged patients.

Key words: *Pravastatin, Serum total cholesterol, Serum low-density lipoprotein-cholesterol, High density lipoprotein-cholesterol, Serum triglycerides*
(Jpn J Geriatr 1994; 31: 310—317.)

Department of Geriatric Medicine, Osaka University Medical School

* Higashi-Osaka City Hospital