

血清脂質とがん罹患の関連性に関する 後向きコホート研究

鳥取大学医学部環境予防医学分野（岸本拓治教授）

岡本幹三，鈴木康江，西田道弘，尾崎米厚，岸本拓治

A retrospective cohort study on a relationship between serum lipids and cancer incidence

Mikizo OKAMOTO, Yasue SUZUKI, Michihiro NISHIDA,
Yoneatsu OSAKI, Takuji KISHIMOTO

*Division of Environmental and Preventive Medicine, Department of Social Medicine,
Faculty of Medicine, Tottori University, 86 Nishimachi, Yonago 683-8503, Tottori, Japan*

ABSTRACT

To examine the relationship between serum lipid levels (serum total cholesterol[TC], triglycerides[TG], HDL cholesterol[HDL-C], arteriosclerosis index[AI], and LDL cholesterol[LDL-C]) on initial consultation and cancer incidence in health examinees, we conducted a retrospective cohort study with a mean follow-up period of 10 years.

Statistical analysis using Cox's proportional hazard model was performed in 35,057 examinees aged 40 years more than 2 years after health examination to avoid the influence of pre-clinical cancer.

The total and LDL cholesterol levels were significant risk factors for cancer incidence in both sexes. The hazard ratios of TC level of less than 150 mg/dl were 1.32 (95%CI: 1.10-1.57) and 1.59 (95%CI: 1.15-2.20) in males and females, respectively (normal range: 150 to 219 mg/dl). The hazard ratios of an LDL-C level of less than 112 mg/dl were 1.21 (95%CI: 1.07-1.38) and 1.23 (95%CI: 1.05-1.43) in males and females, respectively (normal range: 112 to 140 mg/dl). Neither TG nor HDL-C was correlated with cancer incidence. Similar results were obtained in digestive and smoking-associated cancer patients.

These results suggest the relationship between serum lipids and the risk of cancer incidence. Further investigation with a longer follow-up period is needed. (Accepted on July 11, 2008)

Key words : Health examinees, serum lipids, cancer risk, hazard ratio,
Cox's proportional hazard model

はじめに

血清総コレステロール高値は虚血性心疾患の発生要因の1つとして考えられているが、血清総コレステロール低値については虚血性心疾患以外の疾患における高い死亡率との関連性が考えられている^{1,2)}。その原因を探る中で、がん注目した研究が多い。中でも血清総コレステロール低値群におけるがんの高い死亡率について分析疫学によるコホート研究を用いた検討結果が注目される^{3,6)}。

血清総コレステロールの低値群においてがん罹患や死亡との関連性は、観察期間が5年以内の短期間では認められるが、それ以上の長期間の観察では認められない、とする報告もある^{7,9)}。しかし、がん罹患すると血清総コレステロール値が低下する前臨床期間による影響 (pre-clinical cancer effect) を除外した長期間の観察の場合でも、血清総コレステロールの低値群において、がん罹患や死亡との関連性が認められた^{10,13)}、とする報告も多い。逆に関連なし¹⁴⁾、とする報告もある。近年、低LDLコレステロールとがんリスクについて、スタチン治療後のLDLコレステロール値が低いと、がん発症リスクが有意に高まる^{15,16)}、という結果が報告されている。しかし、血清総コレステロールが実際にがん罹患・死亡に関連するかどうかの結論は出ていない。国内においても血清脂質とがんリスクの関係についてがん登録データと健診データの記録照合による解析をした例はほとんどなく、明らかではない。

そこで、今回鳥取県がん登録データと市町村における基本健康診査データを記録照合することによって、初回健診受診時の血清脂質値 (血清総コレステロール、中性脂肪、HDLコレステロール、動脈硬化指数およびLDLコレステロール) からみたがん罹患リスクについてCox比例ハザードモデルを用いて検討した。

なお、pre-clinical cancer effectを除外するため、観察期間2年経過後のがん罹患について解析を行った。

対象と方法

基本健康診査受診者は、1992年1月から2000年3月までの8年間にわたって某健診機関が実施する基本健康診査を受診した延べ100,783人で、

そのうち初回健診受診者は38,832人であった。2004年12月31日を最終観察年月日として鳥取県がん登録と記録照合を行い、健診受診者のがん罹患を同定した。その結果、平均観察期間は約10年であった (表1)。

解析方法は、初回受診時の総コレステロール (TC)、中性脂肪 (TG)、HDLコレステロール (HDL-C)、動脈硬化指数 (AI)、LDLコレステロール (LDL-C) について年齢、健診受診回数、Body Mass Index (BMI)、飲酒習慣、喫煙習慣の交絡因子を調整しCox比例ハザードモデルによる生存解析を行い、調整ハザード比 (AHR) を求めた。動脈硬化指数は $(TC - HDL-C) / HDL-C$ の計算式から、LDL-Cは $(TC - HDL-C - 0.2 \times TG)$ の計算式から、BMIは $\text{体重 (kg)} / \text{身長 (m)}^2$ の計算式から求めた。

血清脂質は、TCが150mg/dl以下を低総コレステロール値、220mg/dl以上を高総コレステロール値に3区分、TGが150mg/dlで2区分、HDL-Cが40mg/dlと60mg/dlで3区分、AIが3で2区分、LDL-Cが112 mg/dlと140 mg/dlで3区分して解析した。

喫煙習慣は、非喫煙、喫煙、前喫煙に3区分され、飲酒習慣は、3合未満と3合以上に2区分されたデータを利用した。

なお、40歳未満および初回受診時に既にごがん罹患の登録のあった者は除外し、前臨床期間による影響を除外するため、観察期間2年経過後のがん罹患について解析を行った。従って、解析対象は、表1の通り男性12,088人、女性22,969人、計35,057人となった。

部位別の解析は、食道、胃、結腸、直腸、肝臓、胆嚢・胆管、膵臓の各がんについては消化器系がんと定義し、また、口腔・咽頭、食道、胃、肝臓、膵臓、喉頭、肺、膀胱の各がんおよび白血病については喫煙関連がんとして定義し、これらの部位と胃、大腸 (結腸・直腸) および肺の5つの部位について行った。

データベースおよび記録照合には「ACCESS」、データの加工処理には「EXCEL」、Cox比例ハザードモデルなどの生存解析には、「SPSS16.0J」を利用した。

なお、本研究の開始に当たっては、鳥取大学医学部倫理審査委員会の承認を得た上で、鳥取県がん登録資料の利用申請をし、承認を得た。

表1 初回健診受診時の特性（観察期間2年以上）

	男性 N = 12,088	女性 N = 22,969
年齢	62.0±9.5	60.7±9.5
観察期間（年）	9.5±2.6	10.1±2.4
TC (mg/dl)	196.9±35.5	213.2±35.9
TG (mg/dl)	120.5±84.3	107.7±63.9
HDL-C (mg/dl)	54.0±15.9	57.4±14.8
動脈硬化指数	2.9±1.3	2.9±1.2
LDL-C (mg/dl)	118.8±34.0	134.3±33.5
継続受診割合	51.3%	60.9%
BMI	22.6±2.8	22.7±3.2
飲酒1日3合以上	5.1%	0.0%
喫煙率	41.7%	1.3%

平均値±標準偏差

動脈硬化指数 = (TC-HDL-C)/HDL-C

継続受診割合 = 3回以上受診者の割合 (%)

BMI: Body Mass Index = Weight (kg)/Height (m)²

TC: Total Cholesterol TG: Triglyceride

HDL-C: High Density Lipoprotein Cholesterol

LDL: Low Density Lipoprotein Cholesterol

表2 観察期間2年経過後の性、部位別がん罹患数

	男	女		男	女
全部位	1,445	1,223	肺	216	129
口腔・咽頭	17	9	乳房	1	123
食道	52	4	子宮	0	68
胃	357	273	卵巣	0	27
結腸	134	181	前立腺	214	0
直腸	60	56	腎など	22	24
肝臓	102	70	膀胱	66	34
胆嚢・胆管	54	43	甲状腺	4	23
膵臓	36	48	白血病	16	11
喉頭	16	0	その他	78	100

結 果

初回健診時の解析対象者の特性を表1に示した。年齢は、男性で62.0±9.5歳、女性で60.7±9.5歳で、3回以上の継続受診割合は男性で51.3%、女性で60.9%であった。BMIは、男性で平均22.6±2.8、女性で22.7±3.2、飲酒習慣3合以上は、男性で5.1%、女性で0.0%であった。喫煙率は、男性で41.7%、女性で1.3%であった。

観察期間中にがん登録によってがん罹患と同定されたのは男性1,604人、女性1,400人で、観察期

間が2年以上経過後の部位別がん発生件数は表2の通りであった。男性では、胃が357人と最も多く、肺216人、前立腺214人、結腸134人、肝臓102人の順で、女性でも胃が最も多く273人、結腸181人、肺129人、乳房123人、の順で、全部位ではそれぞれ男性が1,445人、女性が1,223人であった。

初回受診時の総コレステロール (TC)、中性脂肪 (TG)、HDLコレステロール (HDL-C)、動脈硬化指数 (AI)、LDLコレステロール (LDL-C) について年齢、健診受診回数、Body Mass Index

表3 全部位における血清脂質のがん罹患に対する調整ハザード比

		受診 者数	観察期間 (2~10年)	
			男性	女性
TC ^{a)} (mg/dl)	~149	21213	1.32 (1.10-1.57)	1.59 (1.15-2.20)
	150~219	1583	1.00	1.00
	220~	12253	0.94 (0.82-1.07)	0.95 (0.84-1.07)
TG ^{b)} (mg/dl)	~149	28342	1.00	1.00
	150~	6703	1.07 (0.93-1.23)	0.91 (0.78-1.07)
HDL-C ^{c)} (mg/dl)	~39	18700	1.03 (0.89-1.20)	0.89 (0.72-1.09)
	40~60	4183	1.00	1.00
	61~	12166	0.97 (0.83-1.13)	1.00 (0.87-1.13)
動脈硬化 指数	~2.9	20929	1.00	1.00
	3.0~	14114	0.92 (0.81-1.03)	0.89 (0.79-1.01)
LDL-C ^{d)} (mg/dl)	~112	11850	1.21 (1.07-1.38)	1.23 (1.05-1.43)
	112~140	10904	1.00	1.00
	140~	12291	0.97 (0.83-1.13)	0.94 (0.82-1.08)

調整因子：年齢，健診受診回数，BMI，飲酒習慣，喫煙習慣（喫煙・非喫煙・前喫煙）

a) TC: Total Cholesterol b) TG: Triglyceride c) HDL-C: High Density Lipoprotein Cholesterol d) LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterol

表4 総コレステロールのがん罹患に対する部位別調整ハザード比

	TC [§] (mg/dl)	男	女
胃がん	~149	1.18 (0.80-1.74)	1.69 (0.86-3.31)
	150~219	1.00	1.00
	220~	1.09 (0.84-1.42)	0.89 (0.68-1.16)
大腸がん	~149	0.99 (0.57-1.73)	1.12 (0.46-2.76)
	150~219	1.00	1.00
	220~	0.97 (0.68-1.39)	1.08 (0.82-1.43)
消化器系がん ^{a)}	~149	1.61 (1.28-2.03)	1.91 (1.27-2.87)
	150~219	1.00	1.00
	220~	0.92 (0.76-1.11)	0.87 (0.73-1.03)
肺がん	~149	1.34 (0.87-2.08)	0.93 (0.28-3.12)
	150~219	1.00	1.00
	220~	0.69 (0.46-1.02)	1.34 (0.92-1.93)
喫煙関連がん ^{b)}	~149	1.62 (1.31-2.01)	2.05 (1.37-3.06)
	150~219	1.00	1.00
	220~	0.88 (0.73-1.05)	0.87 (0.73-1.05)

調整因子：年齢，健診受診回数，BMI，飲酒習慣，喫煙習慣（喫煙・非喫煙・前喫煙）

a) 消化器系がん：食道，胃，結腸，直腸，肝臓，胆嚢・胆管，膵臓の各がん

b) 喫煙関連がん：口腔咽頭，食道，胃，肝臓，膵臓，喉頭，肺，膀胱の各がん，白血病

§ TC: Total Cholesterol

表5 中性脂肪のがん罹患に対する部位別調整ハザード比

	TG [§] (mg/dl)	男	女
胃がん	～149	1.00	1.00
	150～	1.21 (0.91-1.60)	0.83 (0.59-1.18)
大腸がん	～149	1.00	1.00
	150～	0.99 (0.67-1.45)	0.87 (0.60-1.27)
消化器系がん ^{a)}	～149	1.00	1.00
	150～	1.12 (0.93-1.35)	0.81 (0.65-1.01)
肺がん	～149	1.00	1.00
	150～	0.80 (0.53-1.21)	0.95 (0.58-1.56)
喫煙関連がん ^{b)}	～149	1.00	1.00
	150～	1.01 (0.84-1.22)	0.78 (0.61-0.99)

調整因子：年齢，健診受診回数，BMI，飲酒習慣，喫煙習慣（喫煙・非喫煙・前喫煙）

a) 消化器系がん：食道，胃，結腸，直腸，肝臓，胆嚢・胆管，膵臓の各がん

b) 喫煙関連がん：口腔・咽頭，食道，胃，肝臓，膵臓，喉頭，肺，膀胱の各がん，白血病

§ TG：Triglyceride

(BMI)，飲酒習慣，喫煙習慣の交絡因子を調整しCox比例ハザードモデルによる生存分析を行い，調整ハザード比を求めた（表3）。

その結果，がん罹患リスクについて男女とも統計的に有意な結果が認められたのは，総コレステロール値とLDLコレステロール値であった。前者においては，総コレステロール値150mg/dl未満の低値群のハザード比は，150-219mg/dlの正常値に比べて，男性では1.32 (95%CI: 1.10-1.57)，女性では1.59 (95%CI: 1.15-2.20) であった。後者においては，LDLコレステロール値112mg/dl未満の低値群のハザード比は，112-140mg/dlの正常値に比べて男性では1.21 (95%CI: 1.07-1.38)，女性では1.23 (95%CI: 1.05-1.43) であった。

しかし，総コレステロール，LDLコレステロール，動脈硬化指数の高値群ではいずれもハザード比は低下した。

中性脂肪およびHDLコレステロールについては有意な関係は見られなかった。

部位別には，表4～表8に示すとおり，消化器系がんおよび喫煙関連がんにおいて同様の結果が見られ，総コレステロールおよびLDLコレステロールの低値群で有意に高いハザード比が観察された。しかし，総コレステロール，LDLコレステロール，動脈硬化指数の高値群ではいずれもハ

ザード比は低下した。

また，全部位と同様に，部位別でも中性脂肪およびHDLコレステロールについては有意な関係は見られなかった。

考 察

がん罹患すると血清総コレステロールが低下すること (pre-clinical cancer effect) はほぼ間違いないと考えられている⁸⁹⁾。そこで，今回は前臨床期間によるがん罹患リスクの影響を除外するため，観察期間2年以上経過後のがん罹患について解析した。併せて，年齢，健診受診回数，BMI，飲酒習慣，喫煙習慣の交絡因子を調整しCox比例ハザードモデルによる生存解析を行った。調整した理由は，コレステロール値を下げ，同時にがんを増加させるような第三の要因として喫煙などが関与しているとする知見⁹⁾があることや単変量解析によって，年齢，健診受診回数，BMI，飲酒や喫煙習慣のがん罹患への有意な関係が認められたことであった。

Cox比例ハザードモデルによる生存解析の結果，血清脂質とがん罹患リスクの関係について男女とも正常値に比してリスクの有意な増加が認められたのは，総コレステロール低値群とLDLコレステロール低値群であった。TCについては，男性では，1.32 (95%CI: 1.10-1.57)，女性では

表6 HDLコレステロールのがん罹患に対する部位別調整ハザード比

	HDL-C [§] (mg/dl)	男	女
胃がん	～39	0.89 (0.64-1.22)	0.76 (0.49-1.18)
	40～60	1.00	1.00
	61～	0.88 (0.67-1.15)	0.90 (0.68-1.18)
大腸がん	～39	1.19 (0.81-1.77)	1.31 (0.85-2.01)
	40～60	1.00	1.00
	61～	0.98 (0.68-1.40)	1.16 (0.86-1.57)
消化器系がん ^{a)}	～39	1.03 (0.84-1.26)	0.92 (0.70-1.20)
	40～60	1.00	1.00
	61～	0.92 (0.77-1.10)	1.00 (0.84-1.20)
肺がん	～39	1.09 (0.74-1.61)	1.36 (0.78-2.37)
	40～60	1.00	1.00
	61～	0.88 (0.62-1.24)	1.15 (0.77-1.72)
喫煙関連がん ^{b)}	～39	1.08 (0.89-1.30)	0.84 (0.63-1.13)
	40～60	1.00	1.00
	61～	0.91 (0.77-1.08)	0.93 (0.77-1.13)

調整因子：年齢，健診受診回数，BMI，飲酒習慣，喫煙習慣（喫煙・非喫煙・前喫煙）

a) 消化器系がん：食道，胃，結腸，直腸，肝臓，胆嚢・胆管，膵臓の各がん

b) 喫煙関連がん：口腔・咽頭，食道，胃，肝臓，膵臓，喉頭，肺，膀胱の各がん，白血病

§ HDL-C: High Density Lipoprotein Cholesterol

表7 動脈硬化指数のがん罹患に対する部位別調整ハザード比

	動脈硬化指数 [§]	男	女
胃がん	～2.9	1.00	1.00
	3.0～	0.96 (0.75-1.22)	0.98 (0.75-1.27)
大腸がん	～2.9	1.00	1.00
	3.0～	1.09 (0.79-1.50)	0.91 (0.69-1.21)
消化器系がん ^{a)}	～2.9	1.00	1.00
	3.0～	0.90 (0.77-1.06)	0.86 (0.72-1.01)
肺がん	～2.9	1.00	1.00
	3.0～	0.90 (0.66-1.23)	1.28 (0.88-1.85)
喫煙関連がん ^{b)}	～2.9	1.00	1.00
	3.0～	0.85 (0.73-0.99)	0.96 (0.80-1.14)

調整因子：年齢，健診受診回数，BMI，飲酒習慣，喫煙習慣（喫煙・非喫煙・前喫煙）

a) 消化器系がん：食道，胃，結腸，直腸，肝臓，胆嚢・胆管，膵臓の各がん

b) 喫煙関連がん：口腔・咽頭，食道，胃，肝臓，膵臓，喉頭，肺，膀胱の各がん，白血病

§ 動脈硬化指数：(TC-HDL-C)/HDL-C

1.59 (95%CI: 1.15-2.20) のリスク増加を認めた。LDL-Cについては，男性では1.21 (95%CI: 1.07-1.38)，女性では1.23 (95%CI: 1.05-1.43) のリ

スク増加を認めた。部位別にも，消化器系がんおよび喫煙関連がんにおいてもTC，LDL-C低値で同様の結果が見られた。

表8 LDLコレステロールのがん罹患に対する部位別調整ハザード比

	LDL-C [§] (mg/dl)	男	女
胃がん	～149	1.22 (0.93-1.59)	1.08 (0.78-1.48)
	150～219	1.00	
	220～	1.21 (0.89-1.63)	0.82 (0.61-1.10)
大腸がん	～149	0.98 (0.70-1.38)	0.85 (0.58-1.26)
	150～219	1.00	1.00
	220～	0.77 (0.51-1.15)	1.02 (0.75-1.39)
消化器系がん ^{a)}	～149	1.33 (1.12-1.58)	1.22 (1.00-1.50)
	150～219	1.00	1.00
	220～	0.95 (0.77-1.17)	0.91 (0.75-1.09)
肺がん	～149	1.42 (1.01-1.99)	1.23 (0.74-2.05)
	150～219	1.00	1.00
	220～	0.83 (0.54-1.29)	1.15 (0.73-1.81)
喫煙関連がん ^{b)}	～149	1.43 (1.21-1.69)	1.32 (1.06-1.64)
	150～219	1.00	1.00
	220～	1.05 (0.86-1.28)	0.91 (0.74-1.12)

調整因子：年齢，健診受診回数，BMI，飲酒習慣，喫煙習慣（喫煙・非喫煙・前喫煙）

a) 消化器系がん：食道，胃，結腸，直腸，肝臓，胆嚢・胆管，膵臓の各がん

b) 喫煙関連がん：口腔・咽頭，食道，胃，肝臓，膵臓，喉頭，肺，膀胱の各がん，白血病

§ LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterol

血清脂質とがん罹患・死亡の関係に関する疫学的研究は多い。なかでも、TC低値ががん罹患・死亡リスクを増強するとする報告が多い^{3, 5-6, 17, 11-14)}。しかし、全がん死亡に関する報告がほとんどで、がん罹患に関するものは少ない。また、部位別には、結腸がん、消化器系がんの死亡についてリスク増加が報告されているが、喫煙関連がんの死亡については男性で有意ではないがリスクの増強が報告されている¹⁸⁻¹⁹⁾。さらには、採血後数年以上経過後も、採血後2年から10年以内の死亡者および罹患者を除いた長期観察における検討でも、負の関連性を認めたとする報告は多い⁸⁻⁹⁾。

観察期間は10年から15年とする報告が多いが、本研究においても平均観察期間はほぼ10年であったので観察期間の問題は少ないと考える。

血清総コレステロールのがん罹患への影響について、一つには、低コレステロール血症によりがんが増加するのは、血清総コレステロール低値による膜組成の変化によるがんの誘導が指摘されている²⁰⁻²¹⁾。今一つには、低コレステロール血症による免疫機能の低下ががんの発生と関連するとす

る報告もある²²⁻²³⁾。

LDLコレステロールの影響については、近年低LDL-Cとがんリスクに関して、スタチン治療後のLDL-C値が低い場合には、有意にがん発症リスクが高まるという、という報告¹⁶⁾がある。しかし、本報告についてはスタチン治療によるがんリスクが懸念されるが、この報告結果はスタチンの服用ががんリスクを高めることを示したわけではなく、むしろ虚血性心疾患の予防効果の方がはるかに上回るとして、スタチン治療のがんリスクへの関与については否定する報告が多い²⁴⁾。

他方、総コレステロール、LDLコレステロール、動脈硬化指数の高値群ではいずれもハザード比は低下した、という報告がある。本研究においても全部位で同様の結果が得られた^{10, 25-26)}。

しかし、本研究において中性脂肪およびHDLコレステロールについては有意な関係は見られなかったが、HDL-Cとがん罹患の関係については、高HDL-Cで有意なリスク低下が見られた、という報告がある²⁷⁻²⁸⁾。

以上の結果より、血清脂質とがん罹患リスクの間の有意な関係が示唆されたといえる。しかし、総コレステロール、LDLコレステロール、動脈硬化指数高値のがんリスク低下については、今後の更なる検討が必要である。

結 語

鳥取県がん登録データと市町村における基本健診データを記録照合し、観察期間2年経過後のがん罹患を対象にして、年齢、健診受診回数、BMI、飲酒習慣、喫煙習慣で調整したCox比例ハザードモデルによる血清脂質のがん罹患リスクについて検討した。

その結果、がん罹患リスクについて、全部位では総コレステロールおよびLDLコレステロール低値群でリスクが高くなることが示唆された。

部位別には、総コレステロールおよびLDLコレステロールについて消化器系がんと喫煙関連がんにおいて同様の傾向が観察された。

また、有意ではないが、総コレステロール、LDLコレステロール、動脈硬化指数の高値群においてがんリスクが低下する傾向が見られた。

今後は、観察期間を長くして、血清脂質とがん罹患との関連性についてさらに詳細に検討していく必要がある。

本稿を終えるに当たり、終始ご協力頂きました小林まゆみ研究補助員に感謝申し上げます。鳥取県健康対策協議会がん登録対策専門委員会および鳥取県保健事業団に御礼申し上げます。

なお、本研究は厚生労働省がん研究助成金「地域がん登録の精度向上と活用に関する研究」(班長：津熊秀明)の研究補助金ならびに文部科学省科学研究費助成金萌芽研究「生存分析から見た多重がん患者と単発がん患者の生命予後に関する比較研究」(課題番号19659161)により実施した。

文 献

- 1) 玉腰暁子, 大野良之, 鈴木貞夫, 川村 孝, 若井建志, 中村利恵. 血清コレステロール値とがん発生・死亡に関する疫学的考察. 日本公衛誌 1994; 41: 393-403.
- 2) Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, SC Smith, NJ Stone. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-239.
- 3) Shibata H, Kumagai S, Watanabe S, Suzuki T, Yasumura S, Suyama Y. Relationship of serum lipids to 10-year deaths from all causes and cancer in Japanese Urban Dwellers aged 40 years and over. *J Epidemiol* 1995; 5: 87-94.
- 4) Law MR, Thompson SG. Low serum cholesterol and the risk of cancer : an analysis of the published prospective studies. *Cancer Causes Control* 1991; 2: 253-261.
- 5) Frank JW, Reed DM, Grove JS, Benfante R. Will lowering population levels of serum cholesterol affect total mortality ?. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 519-530.
- 6) Keys A, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, Karvonen MJ, Menotti A, Nedeljkovic S, Punsar S. Serum cholesterol and cancer mortality in the seven countries study. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 870-883.
- 7) Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, Shih J, Stamler J, Wentworth D. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1490-1500.
- 8) Hiatt RA, Fireman BH. Serum cholesterol and the incidence of cancer in a large cohort. *J Chron Dis* 1986; 39: 861-870.
- 9) Wald NJ, Thompson SG, Law MR, Densem JW, Bailey A. Serum cholesterol and subsequent risk of cancer: results from the BUPA study. *Br J Cancer* 1989; 59: 936-938.
- 10) Tamakoshi A, Ohno Y, Yamada T, Aoki K, Kawamura T, Suzuki S, Wakai K, Nakamura R. Serum cholesterol and cancer mortality in Japanese civil service workers-findings from a Nested case-control study. *J Epidemiol* 1993; 3: 99-107.
- 11) 飯田 稔, 谷垣正人, 内藤義彦, 佐藤真一,

- 木山昌彦, 北村明彦, 松田崇明, 浅野五三男, 高山佳洋, 伊藤裕康, 小町善男, 磯 博康. 大阪の循環器検診受診者の生命予後—血清総コレステロール値と全死亡, がん, 循環器疾患死亡との関連—. 日本公衆衛生誌 1990; 37: s140.
- 12) McMichael AJ, Jensen OM, Parkin DM, Zaridze DG. Dietary and endogenous cholesterol and human cancer. *Epidemiol Rev* 1984; 6: 192-216.
 - 13) Schatzkin A, Hoover RN, Taylor PR, Ziegler RG, Carter CL, Larson DB, Licitra LM. Serum cholesterol and cancer in the NHANES I epidemiological follow-up study. *Lancet* 1987; 2: 298-301.
 - 14) Schuit AJ, Van Dijk CEMJ, Dekker JM, Schouten EG, Kok FJ. Inverse association between serum total cholesterol and cancer mortality in Dutch Servant. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 966-976.
 - 15) Cowan LD, O'Connell DL, Criqui MH, Barret-Connor E, Bush TL, Wallace RB. Cancer mortality and lipid and lipoprotein levels : the Lipid Research Clinics program Mortality Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 468-482.
 - 16) Alsheikh-Ali AA, Muddukuri PV, Han H, Karas RH. Effect of the magnitude of lipid lowering on risk of elevated liver enzymes, rhabdomyolysis, and cancer. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 409-18.
 - 17) Jacobs D, Blackburn H, Higgins M, Reed D, Iso H, McMillan G, Neaton J, Nelson J, Potter J, Rifkind B. Report of the conference on low blood cholesterol: mortality associations. *Circulation* 1992; 86: 1046-1060.
 - 18) Schatzkin A, Hoover RN, Taylor PR, Ziegler RG, Carter CL, Albanes D, Larson DB, Licitra LM. Site-specific analysis of total serum cholesterol and incident cancer in the National Health and Nutrition Examination Survey I Epidemiologic Follow-up Study. *Cancer Res* 1988; 48: 452-458.
 - 19) D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB, Higgins M. Role of smoking in the U-shaped relation of cholesterol to mortality in men. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 822-827.
 - 20) Kark JD, Smith AH, Hames CG. The relationship of serum cholesterol to the incidence of cancer in Evans County, Georgia. *J Chron Dis* 1980; 33: 311-322.
 - 21) Isles CG, Hole DJ, Gillis CR, Hawthorne VM, Lever AF. Plasma cholesterol, coronary heart disease, and cancer in the Renfrew and Paisley survey. *BMJ* 1989; 298: 920-924.
 - 22) Lowell JA, Parnes HL, Blackburn GL. Dietary immunomodulation: beneficial effects on oncogenesis and tumor growth. *Crit Care Med* 1990; 18: s145-148.
 - 23) Whiteside TL, Herberman RG. Characteristics of natural killer cells and lymphokine-activated killer cells. Their role in the biology and treatment of human cancer. *Immunol Allergy Clin North Am* 1990; 10: 667-704.
 - 24) 陶山昭彦. 基本健康診査受診群のがん罹患特性に関する疫学的研究. 米子医学雑誌 1997; 48: 219-236.
 - 25) Song YM, Sung J, Kim JS. Which cholesterol level is related to the lowest mortality in a population with low mean cholesterol level: A 6.4-year follow-up study of 482, 472 Korean men. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 739-747.
 - 26) Kritchevsky SB. Dietary lipids and the low blood cholesterol-cancer association. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 509-520.
 - 27) Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: protective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-1278.
 - 28) Furberg AS, Veierod MB, Wilsgaard T, Berstein L, Thune I. Serum high-density lipoprotein cholesterol, Metabolic Profile, and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1152-60.

米子医学雑誌 第59巻 第4号

平成20年7月31日 印刷

平成20年7月31日 発行

発行者：井上 貴 央

編集者：岸本 拓 治

印刷者：寺本 榮 壽

印刷所：鳥取県米子市富益町米川西8
今井印刷株式会社

発行所：米子医学会

鳥取県米子市西町88-2

鳥取大学医学部同窓会館内

米子医学会事務局

郵便番号683-0826 電話 (0859) 31-5116

編集委員：花木啓一，久留一郎，渡邊達生

昭和42年2月28日 学術刊行物指定

THE JOURNAL OF THE YONAGO MEDICAL ASSOCIATION

Published by Yonago Medical Association
Yonago 683-0826, Japan

Editorial Board

Chief Editor : Takuji KISHIMOTO, MD, PhD.

Associate Editor : Keiichi HANAKI, MD, PhD.

Ichiro HISATOME, MD, PhD.

Tatsuo WATANABE, MD, PhD.

Editorial Office :

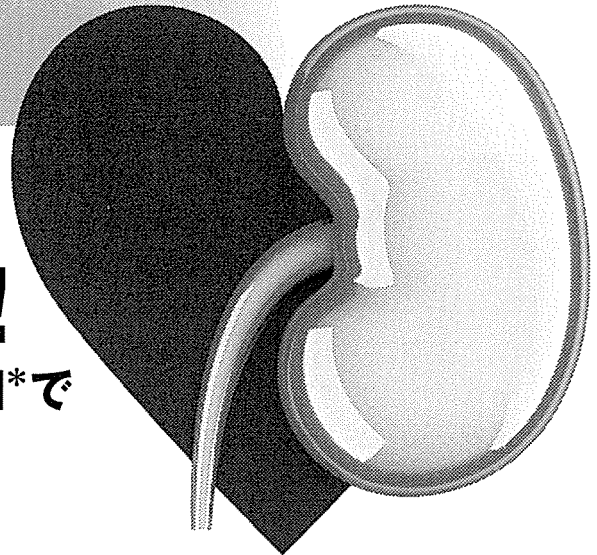
Faculty of Medicine, Tottori University

Yonago 683-8503, Japan

世界初のARB腎保護エビデンス。
その1つはこの薬剤から。

イルベタン, ついに日本登場!

イルベタンは、すでに世界109カ国*で承認されています。*2008年1月現在



【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照

効能・効果

高血圧症

用法・用量

通常、成人にはイルベサルタンとして50～100mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は200mgまでとする。

使用上の注意（一部抜粋）

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者〔重要な基本的注意〕の項参照 (2) 高カリウム血症の患者〔重要な基本的注意〕の項参照 (3) 重篤な腎機能障害のある患者〔過度の降圧により腎機能を悪化させるおそれがある。〕 (4) 肝障害のある患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者〔本剤は主に胆汁中に排泄されるため、これらの患者では血中濃度が上昇するおそれがある。〔薬物動態〕の項参照〕 (5) 脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。〕 (6) 高齢者〔高齢者への投与〕の項参照

2. 重要な基本的注意

(1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体過剰の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。(2) 高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるため、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるため、血清カリウム値に注意すること。(3) 本剤の投与によって、一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがあるため、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、特に次の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に投与を行うこと。1) 血液透析中の患者 2) 利尿降圧剤投与中の患者 3) 厳重な減塩療法中の患者 (4) 本剤を含むアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤投与中に重篤な肝機能障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(5) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるため、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。(6) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）カリウム保持性利尿剤（スピロラクトン、トリアムテレン等）、カリウム補給剤（塩化カリウム）

4. 副作用

承認時における副作用（自覚症状）は、安全性評価対象例898例中117例（13.0%）に認められた。主なものは、めまい24例（2.7%）、咳嗽14例（1.6%）、頭痛10例（1.1%）であった。また、臨床検査値の異常変動は、

臨床検査値が評価された安全性評価対象例896例中140例（15.6%）に認められた。主なものは、CK（CPK）上昇32例（3.6%）、ALT（GPT）上昇21例（2.3%）、AST（GOT）上昇18例（2.0%）であった。

(1) 重大な副作用 1) 血管浮腫（頻度不明）：顔面、口唇、咽頭、舌等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。2) 高カリウム血症（頻度不明）：重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。3) ショック、失神、意識消失（頻度不明）：ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、厳重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に投与を行うこと。4) 腎不全（頻度不明）：腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。5) 肝機能障害、黄疸（0.1～1%未満）：AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、γ-GTPの上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。6) 低血糖（頻度不明）：低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であらわれやすい）ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。7) 横紋筋融解症（頻度不明）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づき、平成21年6月末日までは、投薬量は1回14日分を限度とされています。

■その他の「使用上の注意」については添付文書等をご参照下さい。

市販直後調査

平成20年7月～平成20年12月

新発売

長時間作用型ARB

薬価基準収載

イルベタン錠 100mg 50mg

イルベサルタン錠
IRBETAN®

指定医薬品、処方せん医薬品^{※1}

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

提携

sanofi aventis

製造販売元

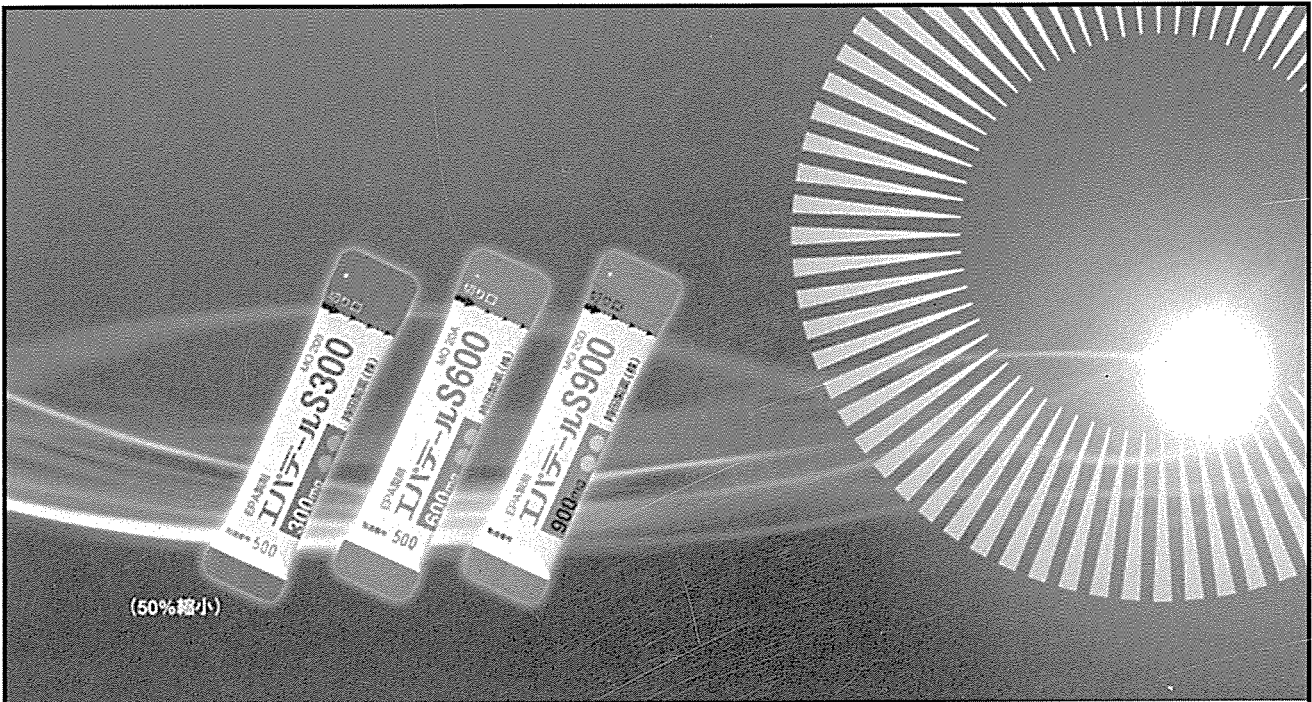


シオノギ製薬

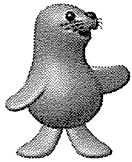
Metabolic & CV

©：サノフィ・アベンティスグループ登録商標
2008年7月作成

大阪市中央区道修町3-1-8 〒541-0045
電話 0120-956-734（医薬情報センター）
http://www.shionogi.co.jp/med/



(50%縮小)



EPA製剤

エパテールS 300 600 900

日局 イコサペント酸エチル・軟カプセル剤

指定医薬品

〈薬価基準収載〉

EPA製剤

エパテール カプセル 300

日局 イコサペント酸エチル・軟カプセル剤

指定医薬品

〈薬価基準収載〉

※副作用発現頻度、主な副作用については「使用上の注意」をご参照下さい。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

出血している患者（血友病、毛細血管脆弱症、消化管潰瘍、尿路出血、咯血、硝子体出血等）止血が困難となるおそれがある。

【効能・効果】 【用法・用量】

エパテールS300/S600/S900

効能・効果	用法・用量
閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善	イコサペント酸エチルとして、通常、成人1回600mgを1日3回、毎食直後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
高脂血症	イコサペント酸エチルとして、通常、成人1回600mgを1日3回、毎食直後に経口投与する。ただし、トリグリセリドの異常を呈する場合には、その程度により、1回900mg、1日3回まで増量できる。

エパテールカプセル300

効能・効果	用法・用量
閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善	イコサペント酸エチルとして、通常、成人1回600mg（2カプセル）を1日3回、毎食直後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
高脂血症	イコサペント酸エチルとして、通常、成人1回600mg（2カプセル）を1日3回、毎食直後に経口投与する。ただし、トリグリセリドの異常を呈する場合には、その程度により、1回900mg（3カプセル）、1日3回まで増量できる。

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 月経期間中の患者
 - 出血傾向のある患者
 - 手術を予定している患者
 [(1)～(3) 出血を助長するおそれがある。] (4) 抗凝血剤あるいは血小板凝集を抑制する薬剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
- 重要な基本的注意
 - 本剤を閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善に用いる場合、治療にあたっては経過を十分に観察し、本剤で効果がみられない場合には、投与を中止し、他の療法に切り替えること。また、本剤投与中は定期的な血液検査を行うことが望ましい。
 - 本剤を高脂血症に用いる場合には、次の点に十分留意すること。
 - 適用の前に十分な検査を実施し、高脂血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
 - あらかじめ高脂血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分に考慮すること。
 - 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、治療に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝血剤 ワルファリン 等 血小板凝集を抑制する薬剤 アスピリン インドメタシン チクロピジン塩酸塩 シロスタゾール 等	出血傾向をきたすおそれがある。	イコサペント酸エチルは抗血小板作用を有するので、抗凝血剤、血小板凝集を抑制する薬剤との併用により相対的に出血傾向が増大すると考えられる。

4. 副作用
総症例14,605例中、647例（4.4%）に副作用が認められている。（エパテールカプセル300及びエパテールS300・600の再審査（高脂血症）申請時）
副作用
以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症注1)	発疹、痒痒感等		
出血傾向注2)		皮下出血、血尿、歯肉出血、眼底出血、鼻出血、消化管出血等	
血液	貧血等		
消化器	悪心、腹部不快感、下痢、腹痛、胸やけ	嘔吐、食欲不振、便秘、口内炎、口疳、腹部膨満感等	
肝臓注2)	AST(GOT)・ALT(GPT)・A&P-Y-GTP・LDHの上昇等の肝機能障害		黄疸
腎臓		BUN・クレアチニンの上昇	
呼吸器注2)		咳嗽	呼吸困難
その他	CK (CPK) の上昇	頭痛・頭重感、めまい、ふらつき、眠気、不眠、顔面潮紅、ほてり、発熱、動悸、浮腫、しびれ、関節痛、頻尿、尿酸上昇、全身倦怠感	女性化乳房

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
注2) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【包装】

エパテールS300/S600/S900 300mg：84包、420包 600mg：84包、420包 900mg：84包、420包
エパテールカプセル300 PTP：100カプセル、500カプセル、1,000カプセル、1,050カプセル

※詳細は添付文書をご参照下さい。

エパテールS300
エパテールS600
エパテールS900



製造販売元〈資料請求先〉
持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地
電話(03)5229-3906(学術)〒160-8515

2007年8月作成 (N12/15)

昭和四十二年二月二十八日
学術刊行物指定

発行所 **米子医学会**
(郵便番号六八三〇八二八) 米子市西町八八二二
鳥取大学医学部同窓会館内 米子医学会事務局
(電話 米子 〇八五九一三一五一一六)