

論文の内容の要旨

論文題目 Different Time Trends of Caloric and Fat Intake between Statin-users
and Non-users among US Adults

(米国成人におけるスタチン服用者と非服用者のカロリー及び脂肪
摂取の経年変化に関する研究)

氏名 杉山 雄大

1. 背景

脂質異常症は心血管病変の最も重要なリスク因子の一つである。特に低密度リポ蛋白(LDL)は心血管病変と関連が強く、LDLが動脈硬化をもたらす仕組みも病理学的に説明されている。日米のガイドラインでは心血管病変のリスクを低下させるための主要な治療目標としてリスク因子に応じた目標のLDLコレステロール(LDL-C)値を設定している。

LDL-Cの低下のためには生活習慣の改善と薬物療法が重要である。生活習慣の改善は脂質異常症治療の基礎として位置づけられており、全ての脂質異常症の患者には脂質摂取の制限(特に飽和脂肪酸及びコレステロール摂取の制限)と体重増加の予防及び減量が推奨されている。また、薬物療法の中ではLDL-C降下作用の強いスタチン(HMG-CoA還元酵素阻害薬)が第1選択として推奨されている。食事療法とスタチンの服用の効果は相加的で、スタチン服用者は須く食事療法も行うべきだと考えられている。

しかし、最近のスタチン服用者は以前のスタチン服用者と比べて食事療法を行わなくなっている可能性がある。その理由の一つは、**risk compensation** と呼ばれる、ある介入によって疾患などのリスクが低下した場合に、本人が別のリスクを上昇させる行動をとってしまう結果、リスクが期待したよりも低下しない現象が起きうることである。この現象は車のシートベルト着用や性感染症で報告されている。脂質異常症では、スタチンの服用によってLDL-Cが大きく低下することで食事療法を行う必要性が感じられなくなり、以前よりも食事療法を遵守しなくなっている可能性がある。もう一つの理由として、新規服用者の属性の変化、即ち新規にスタチン服用を開始した人の中には以前から飲んでいた人と比べて食事療法を遵守しない人が多く含まれる可能性がある。これは医師が以前よりも食事療法の指導を熱心に行わなくなり、食事療法を行う前にスタチンを処方するようになったことや、食事療法を希望しない患者のほうが医師からのスタチン服用の提案を受け入れやすいことが理由として考えられる。

2. 目的

本研究の目的は、スタチン服用が大幅に拡大した最近十数年の間に、カロリー及び脂肪摂取の推移がスタチン服用者と非服用者の間で異なるかどうか調べることである。即ち本研究では、「観察期間の初期ではスタチン服用者が食事療法を遵守していてカロリー及び脂肪摂取量が非服用者に比べて少ないが、その後上記の2つの考えられる理由によって現在のスタチン服用者の食事量が以前のスタチン服用者に比べて増加し、その増加率は非服用者よりも大きい(または非服用者では変化しないか減少している)」という仮説の検証を行う。

3. 方法

本研究は、公開データである National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2010 を用いた反復横断研究である。NHANES は、全米の病院等施設に入所していない米国一般市民を対象とする調査デザインで、日本の国民・健康栄養調査に相当し、1999 年以降は毎年調査が行われ、2 年毎にデータが公開されている。本研究では対象を 20 歳以上で妊娠していない成人とした。31,170 名の対象者のうち、欠損値のある者を除く 27,886 名を主解析の対象とした。NHANES では家庭訪問による面接調査と Mobile Examination Center (MEC) での検査・面接調査が行われ、家庭訪問面接調査、MEC での検査の回収率はそれぞれ約 75%、約 70%程度である。「それぞれの対象者が何人の国民を代表しているか」という重みも公開されており、国民全体での推量が可能となっている。

測定項目のうち食事摂取量については面接による 24 時間思い出し法で測定された。食品毎の種類と量の情報から各栄養素の 1 日量としての摂取量を算出し、そのうち総カロリー摂取量及び総脂肪摂取量を使用した。脂質異常症の既往は、コレステロール高値の既往の申告と、脂質異常症の薬剤の服用によって定義した。スタチン服用は、訪問面接調査において錠剤の入ったボトルを調査員が見て確認した。その他に年齢、性別、人種・民族、教育歴、糖尿病の既往と、身長と体重から算出された肥満度(body mass index, BMI)、血中総コレステロール値、LDL-C 値を解析に用いた。

統計解析では、最初に対象者特性の記述統計を行った。その後、主解析として一般化線形モデル(GLM、ログリンク、ガンマ分布)を用いてカロリー及び脂肪摂取量の予測モデルを作成した。独立変数としてスタチン服用と調査サイクル(12 年間に 2 年毎で計 6 回、名義変数として使用)、スタチン服用と調査サイクルの交互作用項を選び、その他に共変量として年齢カテゴリー、性別、人種・性別、教育歴、糖尿病の既往を投入した。スタチン服用者群及び非服用者群の調査サイクル毎の摂取量を予測し、群間でサイクル毎に比較した。更に交互作用項の有意性を調べて全体のトレンドを比較した。加えて各群内での増加

率を計算した。また、BMI と血中総コレステロール値、LDL-C 値でも同様のモデルを作成し、各群の調査サイクル毎の予測値を算出した。

4. 結果

12 年の観察期間の中で若年層(20-39 歳)の割合の減少、白人・黒人・ヒスパニック以外の人種・民族の増加、糖尿病の既往をもつ対象者の割合の増加を認めた。脂質異常症の既往を持つ対象者の割合は 10 年間で 25.4%から 32.2%に増加し、スタチン服用者の割合は 7.5%から 16.5%に増加した。スタチン服用者は非服用者に比べて高齢、男性、白人の割合が高く、教育年数が少ない傾向があり、糖尿病の既往を持つ割合が高かった。

GLM を用いたカロリー及び脂肪摂取量の予測モデルによると、1999-2000 年のスタチン服用者のカロリー及び脂肪の摂取量は非服用者に比較してそれぞれ 179 kcal/日と 9.4 g/日少なかった(カロリー：1,997 vs. 2,177 kcal/日、 $p=0.006$ 、脂肪：71.6 vs. 81.0 g/日、 $p=0.003$)。スタチン服用者と非服用者の摂取量の差は時が経つにつれて小さくなり、カロリーは 2005-2006 年に、脂肪は 2003-2004 年に摂取量の差が有意でなくなった。交互作用項の検定より、スタチン服用者と非服用者の観察期間のトレンドは有意に異なるという結果になった。1999-2000 年と 2009-2010 年を各群内で比較すると、スタチン服用者ではカロリー及び脂肪の摂取量はそれぞれ 9.8% (95% CI: 2.0-18.1)と 14.7% (95% CI: 4.0-26.5)の増加を認めたが、非服用者では有意な変化を認めなかった。

同様の GLM で BMI、総コレステロール値、LDL-値の予測モデルを作成した。BMI はスタチン服用者で観察期間内に 1.3 kg/m^2 増加したのに対し、非服用者では 0.5 kg/m^2 の増加にとどまった。総コレステロール値はスタチン服用者で観察期間内に 193.4 mg/dl から 171.4 mg/dl に減少した一方で、非服用者では 205.1 mg/dl から 200.8 mg/dl の減少にとどまった。LDL-C 値も総コレステロール値と同様の推移を示した。

5. 考察

1999-2000 年にはスタチン服用者は非服用者に比してカロリー及び脂肪摂取量が少なかった。その後スタチン服用者のカロリー及び脂肪の摂取量が増加し、服用者と非服用者の差が消失した。この変化は当初の仮説の通りであり、**risk compensation** 及び新規服用者の属性の変化によるものと考えられる。7,000 kcal の過多で体脂肪が 1 kg 増加するとされることから考えると、スタチン服用者における 196 kcal/日というカロリー摂取量の変化は、臨床的にも有意な増加量と言える。スタチン服用者におけるカロリー摂取量の増加は、同群における BMI の増加の原因の一つと考えられる。スタチン服用者における総コレステロール

値及び LDL-C 値の低下の理由としては、強力なスタチンが使用可能になったことや、新ガイドラインで LDL-C 値の目標が下方修正されたことなどが挙げられる。

本研究の限界として、初期のスタチン服用者が食事量を過小申告して、次第に真の食事量を報告することに躊躇しなくなったとすれば、実際の変化が起きなくとも今回のような結果が出るのが考えられる。また、考えうる交絡因子のいくつかを調整できていないことも限界である。

さらに、**risk compensation** と新規服用者の属性の変化という 2 つの考えうるメカニズムを、今回の反復横断研究のデザインでは区別することができない。**Risk compensation** だけを分離して検証するためには、長期間のコホート観察を行う必要がある。新規服用者の属性の変化は、新規服用者の属性のトレンド分析を行うことである程度推定できるだろう。

いずれのメカニズムであるにせよ、最近のスタチン服用者は以前のスタチン服用者と比べて食事摂取量が多いということが本研究から示唆されることから、現在のスタチン服用者に対する食事療法の指導を強めるべきであると考えられる。

また、生活習慣を改善せずにスタチンを服用することが、費用対効果及び倫理的な問題を考えた上で社会的に容認できるかどうかを、純粋な効能に関する検証と並行して議論する必要がある。

6. 結論

最近のスタチン服用者は以前のスタチン服用者と違い、非服用者と同じかそれ以上のカロリー及び脂肪を摂取していることが判明した。最近のスタチン服用者に対する食事療法の指導を強める必要がある。加えて、スタチン服用者に対する食事指導に関して様々な視点から議論を行う必要がある。