

博士論文

論文題目 スタチン系薬による食後高中性脂肪血症抑制効果の検討

氏 名 村岡 洋典

スタチン系薬による食後高中性脂肪血症抑制効果の検討

東京大学大学院 医学系研究科 内科学専攻

指導教員 小室 一成 循環器内科学 教授

村岡 洋典

【目次】

【目次】	1
【要旨】	2
【序文】	3
【研究方法】	11
【結果】	24
【考察】	33
【結論】	43
【参考文献】	44
【図表】	50

【要旨】

食後高中性脂肪（TG）血症は、強力な催動脈硬化作用を持つ小型高比重 LDL（small dense LDL; sd-LDL）を増加させることにより、心血管イベント増加との関連性が数多く指摘されている。しかしながら食後高 TG 血症に関する十分なエビデンスはなく、今後さらなる知見の蓄積が期待されている。

そこで今回我々は「スタチン系薬は、食前・食後 TG 値の改善効果を通じて、sd-LDL の低下をもたらす」という仮説を立て、スタチン系薬の投与前後で食事負荷試験を行う前向き介入研究を計画し、実施した。今回は症例数の不足もあり、最終的にこの仮説を証明するには至らなかったが、食後高 TG 血症や sd-LDL に関して、今後の発展に繋がるいくつかの新たな知見を得たので、報告する。

【序文】

<LDL と small dense LDL>

低比重リポ蛋白（Low density lipoprotein ; LDL）コレステロール高値は、虚血性心疾患や脳血管障害などの動脈硬化性疾患のリスクとして知られており、脂質異常症患者において、血中の LDL コレステロール値を低下させることは、動脈硬化性疾患の発症率を低減させることに大きく寄与する。高 LDL コレステロール血症の治療薬として開発されたスタチン系薬は、数多くの大規模ランダム化臨床試験やそのメタ解析において、優れた LDL コレステロールの低下作用とともに、動脈硬化性疾患の予防効果が証明されており、高 LDL コレステロール血症の標準的治療薬としての地位を確立している。

LDL は、1 粒子につきアポ蛋白 B100 を 1 つ含む内因性リポ蛋白であり、成分として中性脂肪（TG）とコレステロールエステル（CE）を含む、粒子径 22 ～ 29 nm、比重 1.019 ～ 1.063 g/mL と、一定の範囲内で大きさと重さにばらつきのある粒子の集合として定義される。中でも、粒子径 25.5 nm 未満で、比重 1.044 ～ 1.063 g/ml の、小型で密度の高い LDL 分画は small dense LDL（sd-LDL）と呼ばれ（図 1）、肝 LDL 受容体との結合能が低く、血中滞留時間が長い、血管壁に付着し内皮下に侵入しやすい、抗酸化ビタミンに乏しく酸化されやすいなどの特徴を備え、特に強力な催動脈硬化作用を持つことが示されている。

る[1-5]。Austin らは、109 名の心筋梗塞患者と 121 名の健常者を対象にした症例対照研究において、電気泳動法により測定した平均 LDL 粒子径が 25.5 nm を下回る群は、それ以上である群に対し、心筋梗塞の発症リスク（オッズ比）が約 3 倍であることを示した[6]。また、冠動脈疾患既往のない 2072 名の健常者を対象とした前向きコホート研究（Quebec Cardiovascular Study）に於いても、LDL 粒子数（アポ蛋白 B100）が多く、sd-LDL 高値の症例では、冠動脈疾患の発症危険度が特に高いことが示されている[7]。

この sd-LDL は高 TG 血症患者において LDL 中に占める割合が増加することが明らかとなっているほか、インスリン抵抗性の存在下や内臓脂肪の蓄積した状態で増加することが知られている。

<食前および食後の高 TG 血症と sd-LDL>

血中の TG 濃度は食後 4 時間でピークとなり、8 時間後に食前値に戻るといったように、食事摂取の影響を強く受ける。一方で、LDL コレステロールは、肉類や飽和脂肪酸の過量摂取など中長期的な食習慣の影響を受けるものの、食事摂取による一過性の変動は殆ど無いことで知られている。また、sd-LDL は LDL の一分画という位置づけからも自明であるが、高 LDL コレステロール血症が存在すると増加し、LDL コレステロールが減少すると同時に低下するため、やはり食事摂取による一過性の変動は見られない。

このように1回の食事に対して大きく異なる反応を示す両者であるが、食前、食後の血中TG高値はいずれもsd-LDLの増加をもたらす。その機序については、それぞれ以下のように説明されている。

食前TG値は、肝臓で合成される内因性リポ蛋白でありLDLの前駆体でもある、超低比重リポ蛋白（very low density lipoprotein：VLDL）に含まれるTGの量を反映したものである。VLDLは、リポ蛋白リパーゼ（Lipoprotein Lipase：LPL）によってTGの異化を受け、中間比重リポ蛋白（intermediate density lipoprotein：IDL）を経て、最終的にTG含有量の少ないLDLに変化する。肥満やインスリン抵抗性などの存在下では、肝臓でのTG合成が亢進しVLDLに含まれるTG量が増加することにより、食前TG値が上昇する。このようなTGを過剰に含むVLDLにおいては、LPLによるTGの異化が遅延するため、LDLに変化した際のTG含有比率が増し、最終的に小型・高密度のLDL（sd-LDL）に変換される（図2-1）。この食前TG高値とsd-LDL上昇との関係については、既に大規模コホート研究でも示されている[8]。

一方、食餌性のTGは小腸で吸収された後、その輸送担体であるカイロミクロンに編組され血中に取り込まれる。カイロミクロンはVLDLと同様、LPLによってTGが分解されてカイロミクロンレムナントとなり、肝臓に輸送される。食後TGの高値は、小腸におけるカイロミクロンの産生過剰やその血管外

への除去障害（肝臓での吸収障害）などが原因となる。この外因性リポ蛋白であるカイロミクロンが血中で増加すると、内因性リポ蛋白である VLDL と LPL を巡って競合状態となるため、VLDL の異化遅延を惹起して sd-LDL を増加させると言われている[9]（図 2-2）。Lemieux らは、69 名の健常者を対象に生クリーム 60 g/m² の負荷を行った臨床研究において、LDL の平均粒子径が小さい（sd-LDL を多く含む）グループでは、粒子径が大きいグループに比べ、負荷後高 TG 血症を来しやすいことを報告している[10]。このことは、食後高 TG 血症が sd-LDL 上昇の原因であることの直接の証明とはならないものの、両者の間の関連性を示唆するデータであると考えられる。

<高 TG 血症に対する医学的データと、現状の問題点>

食前高 TG 血症に対する診療ガイドラインは既に定められており、食前 TG 値が 500 mg/dl を超える症例については、急性膵炎を合併する危険性を考慮し、脂質異常症治療薬の一種であるフィブラート系薬を第一選択として投与することが推奨されている（動脈硬化学会のガイドラインを参照）。同じく脂質異常症治療薬であるスタチン系薬は、強力な LDL コレステロール低下作用に加え、フィブラート系薬ほどの効果はないものの、食前 TG の低下作用を併せ持つことが知られている。そのため、食前 TG 値が 200 ～ 500 mg/dl の症例に対しては、スタチン系薬による LDL コレステロールの低下が一次目標となり、LDL コ

レステロールの目標値を達成した後も、食前 TG 値が 200 mg/dl 以上となる場合には、フィブレート系薬の併用や、スタチンの増量等による治療強化が推奨されている。

一方、食後の TG 値については先述の通り食後 1 時間程度で上昇が始まり、食後 3,4 時間でピークを迎え、食後約 8 時間でベースライン値に戻る。そのため、一日 3 食の十分量の食事を規則正しく摂取する日本人の場合、夜間から朝食までの一部時間帯を除き、一日の大部分の時間で食後高 TG 血症の状態に晒されていることとなる。空腹時の TG 値は正常であっても、食後に著明な高 TG 血症を呈する症例も稀ではないことから、食後高 TG 血症は食前高 TG 血症と比較して同等ないしより強力に動脈硬化性疾患の発症に寄与している可能性があるとして（図 3）、昨今注目されている。実際に食後高 TG 血症と動脈硬化や心血管イベント増加との関連性については数多くの報告があり[11-15]、その対策は極めて重要と考えられる。しかしながら、食後高 TG 血症に関しては、糖尿病に於ける 75g 糖負荷試験のように標準的な脂質負荷食が存在せず、研究によって脂質投与量に大きなばらつきが見られ、さらにその評価方法が煩雑であるなどの様々な理由により、動脈硬化性疾患のリスク因子としての評価・検討は今のところ不十分と言わざるを得ない。また、治療薬についてはフィブレート系薬やスタチン系薬による食後 TG 値の低下作用がいくつかの研究で示されて

いるものの[16-19]、動脈硬化性疾患の予防という観点からのエビデンスに基づく食後高 TG 血症の治療ガイドラインは未だ確立していない。従って、食後高 TG 血症に対する薬物療法を巡っては、更なる研究データの蓄積が期待されている。

<食前・食後 TG 血症と sd-LDL に対するスタチン系薬の効果>

食前 TG 値に対するスタチン系薬の効果を検証した研究の一つにおいては、食前 TG が高め (TG 120 mg/dl 以上) の症例に対するスタチン系薬の投与が食前 TG 値を有意に低下させ、LDL サイズを上昇させたのに対し、食前 TG 値が低め (TG 120 mg/dl 未満) の症例では、その効果を認めなかったことが示されている[20]。このことは、スタチン系薬が食前 TG 高値の症例において、その低下作用を介して sd-LDL を抑制している可能性を示唆している。

一方、食後 TG については、食後高 TG 血症が sd-LDL を増加させること、並びに、スタチン薬が食後 TG 値を改善する作用を有することは、前述のとおりそれぞれ既に解明されているが、スタチン系薬が食後高 TG 血症の抑制効果を通じて、sd-LDL を相加的に減少させていることを示した前向き研究は現時点で報告されていない。

<研究目的>

これまでの研究結果および知見を踏まえ、以下の仮説を設定した。即ち、

「スタチン系薬は、食前・食後 TG 値の改善効果を通じて、sd-LDL の低下をもたらす」という仮説である。

今回我々はこの仮説を証明し、食後高 TG 血症に関する知見に新たな研究成果をもたらすことを目的として、LDL コレステロールや、sd-LDL、および食前・食後 TG 値等の各 TG 指標値に対するスタチン系薬の効果を測定し検証する前向き介入研究を計画した。本研究では、日本動脈硬化学会の刊行する動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版[21]に基づき、スタチン系薬の投与適応とされる脂質異常症患者（図 4）を対象として、日本人の 1 日の平均栄養摂取量に基づいて予め栄養量および脂質量が適切に調整された一定量の負荷食を用い、スタチン系薬の一つである rosuvastatin calcium（以下 rosuvastatin。本邦に於ける製品名「クレストール®」）の投与前後で食事負荷試験を実施した。臨床試験に組み入れる症例を蓄積し収集したデータを元にして、本研究の仮説を証明するべく以下に挙げる 3 つの課題について検討を行った。1 つ目は rosuvastatin が LDL コレステロール値のみならず、食前・食後の TG 値や、食後の TG 上昇量 (Δ TG) および食前・食後を包括する TG 指標としての食前・食後 TG 値の和 (Σ TG) を含めた、脂質プロファイルを改善していることを確認すること、2 つ目は、sd-LDL が上昇する原因を検証すること、3 つ目は、食前・食後の高 TG 血症を合併した高 LDL コレステロール血症に対するスタチン系薬の

有効性と両者の関係を検証すること、である。これらの課題を検討し考察するため、具体的に以下に示すいくつかの課題を設定し、それぞれについて検討を行った。

[I-1] : rosuvastatin の投与により、LDL コレステロール値、食前 TG 値

(TGpre) 、食後 2 時間後 TG 値 (TG2h) 、食後 4 時間後 TG 値 (TG4h) 、および各 TG 値の加減により求めた TG 指標値が、それぞれ投与前と比較して低下していることを確認する。

[I-2] : 各 TG 指標値に対する rosuvastatin による低下作用の特性を明らかにするため、これらの TG 指標値の平均値によって全例を高値群と低値群の二群に分け、rosuvastatin の TG に対する効果に両群間で差があるかどうかを検証する。

[II-1] : sd-LDL 値を上昇させるリスクファクターを検証する。

[II-2] : [II-1]のリスクファクターが、スタチン系薬の投与の影響を受けず普遍的であることを検証する。

[III] : スタチン系薬が、[II-1]および[II-2]の検証によって得られた sd-LDL の規定因子を抑制することによって、sd-LDL を低下させていることを実証する。

【研究方法】

<対象患者>

I. 対象患者の選択基準

以下の基準をすべて満たす患者を対象とした。

- ① 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012年版[21]に基づき、脂質管理目標値を上回る、未治療高LDLコレステロール血症患者（図4 参照）
- ② 試験組み入れ時点において、過去3ヶ月以内にスタチン系薬、フィブラート系薬およびエゼチミブを内服していないこと
- ③ 外来および入院中の患者
- ④ 同意取得時において20歳以上の成人（性別は問わない）
- ⑤ 本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思により書面での同意が得られた患者

II. 除外基準

薬剤の有効性評価への影響を考慮し、また、患者の安全性への配慮のため、以下の基準に1つでも当てはまる症例については、研究対象から除外した。

- ① 二次性脂質異常症のうち、以下の病態を有する症例
甲状腺機能低下症、ネフローゼ症候群、クッシング症候群
- ② 家族性高コレステロール血症を有する症例

- ③ 著明な食前高 TG 血症 (TG 500 mg/dl 以上) を有する症例 (ガイドライン上
フィブラート系薬が第一選択となる症例)
- ④ 血清クレアチニン (Creatinin; Cre) 2.0 mg/dl もしくは尿素窒素 (Blood urea
nitrogen; BUN) 25 mg/dl 以上の腎機能障害を有する症例
- ⑤ アスパラギンアミノ基転移酵素 (Asparate aminotransferase; AST) もしくはア
ラニンアミノ基転移酵素 (Alanine aminotransferase; ALT) が正常上限値の 3
倍以上となる肝機能障害を有する症例
- ⑥ 投与前から正常上限値の 3 倍以上となる高クレアチンキナーゼ (Creatin
Kinase; CK) 血症を有する症例
- ⑦ 妊娠中あるいは妊娠の可能性のある女性、授乳中の女性
- ⑧ 原則併用禁忌薬 (シクロスポリン) を投与中の症例
- ⑨ 過去にスタチン系薬による有害事象を認めた症例
- ⑩ その他、担当医が不適格と判断した症例

III. 目標参加症例数

多変量解析により sd-LDL の重回帰モデル (<課題の検証>を参照) を検証する
にあたり、採用する暴露因子 (独立変数) の数を 5~10 程度の範囲に仮定した
場合、約 75~150 名程度のサンプル数が必要とされる。今回の臨床試験に於い
ては、試験実施期間が限定されていることを考慮し、試験参加症例数として

100名を目標とした。

<試験の概要>

I. 試験の種類

非対照・非盲検・前向き介入研究

II. 試験の実施手順 (図5 試験のアウトライン 参照)

- ① 基準に合致する対象患者から同意を取得したうえで、初回食事負荷試験を実施した。
- ② 食事負荷当日は、遡って24時間以上の禁酒と12時間以上の絶食とした。朝の内服薬は原則として通常通りとしたが、インスリンや経口血糖降下薬については、朝に自己注射および内服はせず薬を持参させた。
- ③ 採血は負荷前 (pre) に加え摂取終了2時間後 (2h)、4時間後 (4h) に行い、それぞれの採血時点でのTG値と血糖値を得た。なお、食後の採血時間を2時間後、および4時間後の3回に限り設定した理由は、食後TG値が一般的に4時間後にピークとなることと、被験者の負担を考慮したものである。
- ④ 初回食事負荷終了時より、全例でスタチン系薬の投与を開始した。使用するスタチン系薬は、アストラゼネカ社 クレストール® (rosuvastatin) 2.5 mgとした (試験薬の詳細は「IV. 試験薬の概要と、用法・用量、および投与期間」を参照)。

⑤ 投与開始1ヶ月後、3ヶ月後に於いて、②、③と同じ手順で食事負荷および採血検査を実施した[※]。なお、投与開始1ヶ月後の採血でLDLコレステロールの値が管理目標値（図4）を上回っていた場合、患者のbenefitを優先してrosuvastatin 5.0 mgに増量した。

※) 投与開始3ヶ月後に負荷試験を行った理由としては、スタチンの脂質プロファイルに与える影響を評価した先行研究に於いて、同期間で十分な効果が安定して得られていたことに基づく[22]。

III. 食事負荷試験の詳細

食事負荷試験を実施するにあたり、脂質負荷量を均一にするため、負荷食としてキューピー（株）製造・販売するテストミール A（製品名 E460F18：総カロリー 450 kcal、蛋白 17.2 g、脂肪 16.6 g、炭水化物 57.6 g）に、カルビー（株）ポテトチップス うすしお味 28 g（総カロリー 157 kcal、蛋白 1.28 g、脂肪 10.1 g、炭水化物 15.3 g）を加えることで、総脂肪量 26.7 g としたもの（図 6）を準備し、これを 30 分以内に摂取することを指示した。

IV. 試験薬の概要と、用法・用量、および投与期間

商品名：クレストール[®]錠（一般名：rosuvastatin calcium）

剤型・含量：錠剤であり、2.5mg または 5.0mg の製剤を使用した

貯法：患者に処方し、患者に管理させた

製造・販売元：アストラゼネカ社

承認効能：高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

試験薬を採用した理由：rosuvastatin は、同じ statin 系薬である atorvastatin と最大容量間で比較し、LDL コレステロールおよび sd-LDL に対してより優れた減少効果が示されている[23]。従って rosuvastatin は、食後 TG 値の抑制効果を介した sd-LDL の減少を評価する上で、最も適したスタチン系薬であると判断し、これを試験薬として採用した。クレストール® (rosuvastatin) 2.5 mg 錠の内服は、初回食事負荷終了翌日より開始した。投与期間は十分な効果が得られる期間を見込んで3ヶ月とした。なお必要と判断される症例に対しては臨床試験終了後も投薬を継続した。

V. 併用薬に関する規定

○ 併用可能薬：

- ① トコフェノール：ビタミンE製剤であり、コレステロール代謝を促進することで血中総コレステロール値を低下させる。作用機序から、本試験への影響は軽微と考えられるため、併用可能とした。

○ 併用制限薬：

- ① プロブコール：肝臓での LDL コレステロール取り込み促進作用などにより、血清コレステロール値を低下させる。作用機序から、本試験への影響

は比較的軽微と考えられるため、試験前から当該薬を内服している症例に限り、試験期間中に容量を変更しないことを条件に、併用可能とした。

- ② EPA（エイコサペンタエン酸）製剤：リポ蛋白に於ける EPA 含量を増加させるなどの作用により、血清総コレステロール値および血清トリグリセリドを低下させる。作用機序から、本試験への影響は比較的軽微と考えられるため、試験前から当該薬を内服している症例に限り、試験期間中に用法・用量を変更しないことを条件に、併用可能とした。

○ 併用禁止薬：

- ① フィブラート系薬：スタチン系薬併用時は横紋筋融解症が現れやすいため、慎重投与となっている。また当該薬は中性脂肪に対する作用が主体であり、本試験のデータに多大な影響を与えることが予想される。このため、試験実施中は併用しないこととした。
- ② エゼチミブ：小腸でのコレステロール吸収を抑制する作用が主体であり、本試験のデータに多大な影響を与えることが予想された。このため、試験実施中は併用しないこととした。
- ③ シクロスポリン：シクロスポリンとスタチン系薬の併用により、スタチン系薬の血中濃度が数倍に上昇することが報告されており、併用は禁忌とされている。

VI. 症例登録、割付方法

すべての症例に試験薬（rosuvastatin）を投与した。

VII. 試験終了後の対応

被験者が試験終了後においても試験の結果により得られた最善の予防、診断および治療を受けることができるよう努めた。

<観察および検査項目> （図7 試験スケジュールを参照）

- ① 患者背景：カルテ番号、ID番号、患者イニシャル、性別、生年月日、入院・外来の別、身長、体重、合併症、既往歴、現病歴、現処方、アレルギー歴、嗜好品歴、家族性高コレステロール血症の家族歴の有無、（女性のみ）妊娠・授乳の有無。なお、合併症としての糖尿病の有無については、本試験への参加前から糖尿病として食事・運動療法や経口血糖降下薬、およびインスリン皮下注射を実施ないし投与中であるか否かを基準とした。
- ② 試験薬投与開始日
- ③ 試験薬および併用薬の服薬状況の確認：当該調査期間における服薬状況を%で評価し、症例報告書に記載した。
- ④ 自覚症状・他覚所見の確認：問診等により確認した。症状日誌がある場合は参考にした。
- ⑤ 血圧・脈拍数：

- ⑥ 血液検査：白血球数、赤血球数、血小板数を測定した。これらは試験の安全性を確認するために行った。
- ⑦ 血液生化学検査：Cre, CK, AST, ALT, 甲状腺刺激ホルモン（TSH）, 遊離サイロキシシン（FT4）を測定した。これらは試験の安全性を確認するために行った（TSH, FT4は準備期間のみ）。
- ⑧ 負荷前採血：TG, 血糖値（Glu） 総コレステロール（T-Cho）, LDLコレステロール^{*1}, 高密度リポ蛋白（High density lipoprotein; HDL）コレステロール, sd-LDL^{*2}, インスリン（insulin）, ヘモグロビンA1c（HbA1c）を測定した。これらは試験薬の有効性を評価するために行った。
- ⑨ 負荷2時間後採血：TG, Gluを測定した。これらは試験薬の有効性を評価するために行った。
- ⑩ 4時間後採血：TG, Gluを測定した。これらは試験薬の有効性を評価するために行った。
- ⑪ 尿検査：尿蛋白定量, 尿Creを測定した。これらは試験の安全性を確認するために行った。
- ⑫ 胸部レントゲン検査、心電図検査は試験開始前に安全性を確認するために行った。

※1) LDLコレステロール値については各ガイドラインに準拠して、可能な限りF

riedewaldの計算式（F式：LDLコレステロール = T-Cho - TG/5 - HDLコレステロール）を用いて算出し、食前TG値が400 mg/dlを超えるためにF式を用いることが出来ない場合には、直接測定法の値を採用した。以後、LDLコレステロール値を表記する際は、特に断りのない限りF式により算出された値を指す。

※2) sd-LDLの測定については現時点で臨床応用された一般的な検査法はなく、我が国では保険診療適応外の検査項目であることから、今回は株式会社SRLに委託し、直接法による測定を行った。

<有害事象と副作用の確認>

有害事象には、各種検査値異常[※]も含めた。内容、発現時期・消失時期、程度、処置、転帰、重篤性評価、試験薬との関連性等をカルテおよび症例報告書（case report form, CRF：図 8-1, 8-2）に記載することとした。必要があれば追跡調査を行う方針とした。程度については、1）軽度：無処置で投与継続可能な状態、2）中等度：何らかの処置により投与継続可能な状態、3）重度：投与を中止あるいは中止すべき状態、と定義した。重篤性評価は、（1）死亡または死亡につながるおそれ、（2）治療のための入院または入院期間の延長、（3）障害または障害につながるおそれ、（4）（1）－（3）に準じて重篤な有害事象、（5）後世代または先天性の疾病または異常、と定義し、該当する場合は速やかに報告することとした。

※) rosuvastatinの関与が濃厚とみられる検査異常として、血清CK値の500 mg/dl以上の上昇、血清ASTまたはALT値の正常上限の3倍以上の肝機能障害など。

<試験中止基準>

- ① 被験者から同意の撤回があった場合
- ② 同意取得後に適格性を満足しないことが判明した場合
- ③ 他疾患合併により試験継続が困難な場合
- ④ 有害事象や副作用により試験の継続が困難な場合
- ⑤ 妊娠が判明した場合
- ⑥ 著しくコンプライアンス不良の場合（全予定回数の70%未満の服薬になると判断される場合、あるいは120%を超えると判断される場合）
- ⑦ その他の理由により医師が試験を中止することが妥当と判断した場合、有害事象発生により試験の中止を余儀なくされた場合。

これらの中止基準に該当した際には、当該患者における試験は中止し、その後状態が回復するまでスタチン系薬の投薬終了を含む適切な治療を加え、状態によっては入院加療で対処することとした。

<課題の検証>

[I-1]：糖尿病の各種指標（空腹時血糖値、食後2時間後血糖値、食後4時間後血糖値、空腹時血中インスリン濃度、HbA1c）、インスリン抵抗性の指標であ

る HOMA-IR (空腹時血中インスリン濃度 × 空腹時血糖値 ÷ 405)、インスリン分泌量の指標である HOMA-β (空腹時血中インスリン濃度 × 360 ÷ {空腹時血糖値-63})、各種血清脂質データ (食前・食後 2h・食後 4h の TG 値、T-Cho、HDL コレステロール、LDL コレステロール) を収集し、rosuvastatin の投与によってこれらのデータの平均値がどのように変化するか、検討した。なお、TG の指標値としては食前 TG 値 (TGpre)、食後 2 時間後 TG 値

(TG2h)、食後 4 時間後 TG 値 (TG4h) だけではなく、食事による TG 変化量を検討する指標としての食後 TG 上昇量 ($\Delta TG2h = TG2h - TGpre$, $\Delta TG4h = TG4h - TGpre$, $\Delta TG2h + \Delta TG4h$)、および食前・食後を包括する TG の指標としての食前・食後 TG 値の和 ($\Sigma TG(pre+4h) = TGpre + TG4h$, $\Sigma TG(pre+2h+4h) = TGpre + TG2h + TG4h$) についても、各々解析を行った。

[I-2]: 課題[I-1]で挙げた各 TG 指標値のうち、rosuvastatin によって低下する項目の平均値により、データごとに試験参加者症例をそれぞれ「高値群」と「低値群」の 2 群に分け、これらの TG 指標値が rosuvastatin の投与によって、低値群より高値群の方で有意に抑制されていることを統計的に検証した。

[II-1]: rosuvastatin 投与前のデータを用いて、sd-LDL を目的変数とした多変量解析を実施し、sd-LDL の決定にもっとも重要となる要素を検証した。

[II-2]：課題[II-1]と同様の解析処理を、rosuvastatin 投与 3 ヶ月後（第 3 回食事負荷試験時）のデータを用いて実施した。

[III]：課題[II-1]および[II-2]の多変量解析によって得られた sd-LDL の規定因子の rosuvastatin による低下量と、sd-LDL の低下量の相関を調べた。

<統計解析>

統計解析には IBM SPSS® Statistics 22 を使用した。

各種検査値の投薬前後での変化量が有意であることを確認するために、対応のある t 検定を実施し、対応のない 2 群間の連続変数の平均値の比較に対しては、Student の t 検定を用いた。また、一要因で分類される対応のある 3 群の比較を行う際には、反復測定一元配置分散分析（One-way repeated measures ANOVA）で検定を行った。各パラメータ間の相関に関しては Pearson の積率相関係数を適宜用いた。多変量解析では、ステップワイズ法による独立変数の投入を行った。ステップワイズ法は具体的には、ある独立変数の投入によって決定係数 R^2 に有意な増加を生じるか否かを検討する統計量である F 値の変化量の有意確率が < 0.05 となるときにその変数を採用し、 > 0.1 となるときには除外する方法を用いた。なお、本文および図表における数値は必要に応じて平均値 \pm 標準偏差で示した。

<研究申請>

本研究は、自主臨床試験「スタチン系薬による食後高中性脂肪血症抑制効果の検討」として、東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センターによる承認を得て実施した（臨床研究支援センター整理番号：P2011067-11X、UMIN 試験 ID：UMIN000009955）。また本研究は多施設共同研究として、医療法人社団 ユスタヴィア（多摩センタークリニックみらい・クリニックみらい国立の2施設）、JR 東京総合病院において、各施設の倫理委員会の承認を得た上で実施した。

<利益相反>

本学位論文の作成から遡り 5 年以内における、本研究の内容に関係する企業・組織または団体との利益相反は以下のとおりである。

- 共同研究者の波多野 将は、本研究で用いた試験薬「クレストール®」錠の製造販売元であるアストラゼネカ社より、寄附金の收受がある。
- その他の共同研究者、及び筆頭著者には、開示すべき利益相反なし。

【結果】

<症例数>

2012年4月から2014年8月までの間に、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版」においてスタチン系薬投与の適応がある脂質異常症患者26名に対し、十分な説明による同意を得、除外基準に該当しないことを確認した上で、本臨床試験に参加して頂いた。各施設に於ける参加症例数は、東京大学医学部附属病院18名、医療法人社団ユスタヴィア4名、JR東京総合病院4名であった。このうち1名（男性）は希望により2回目の食事負荷試験を実施せず、1名（女性）は同意の取り下げにより2回目以降の食事負荷試験を実施できなかった。試験実施期間中は、全例で試験薬による有害事象や、試験の中止基準に該当する副作用などを認めることはなかった。

これらの患者に対し、これまでに延べ75回の食事負荷試験を実施し、データを収集した。なお、2回目以降の食事負荷試験を実施しなかった女性1名のデータについては、解析から除外した。また、2回目の食事負荷試験を実施できなかった男性1名のデータについては、可能な範囲で解析に用いた。

<患者背景> （表1参照）

3回目の食事負荷まで終了した参加者25名のうち、男性が16名、女性が9名であった。男性は5症例が2型糖尿病として加療中であり、9症例が虚血性心疾

患の既往を有した。一方、女性は全例で糖尿病に対する加療歴はなく、虚血性心疾患の既往もなかった。年齢は 65.3 ± 9.1 歳と高齢者が多く、これは、厚生労働省による報告で我が国における脂質異常症患者が年齢とともに増加していたこと[24]と矛盾しない。血圧は収縮期血圧 119 ± 16 mmHg、拡張期血圧 69 ± 11 mmHg であり、コントロールは概ね良好であった。また、Body Mass Index (BMI) 22.3 ± 3.0 と、大多数の症例が標準体重を有していた。

<第1回食事負荷試験実施時のベースラインデータ>

第1回食事負荷試験は、試験薬である *rosuvastatin* の投与前に実施した。空腹時の検査結果については表2に示す通りであり、症例間での値のばらつきがやや目立つ結果であった。これは、本研究がスタチン系薬の投与適応となる脂質異常症症例に参加を依頼して実施したものであるため、患者の予防区分（一次予防、または二次予防）や合併するリスク因子の数などによって、LDL コレステロール値の管理目標が大きく異なる（図4）など、患者背景が多様であったことが原因と考えられる。特に、空腹時血糖値を除く糖尿病の指標（インスリン、HbA1c、HOMA-IR、HOMA-β）は、2型糖尿病の有無によって大きなばらつきを生じているものと考えられる。

<各食事負荷試験における食前～食後のデータ推移>

第1回食事負荷試験における血糖値、TG値の推移を図9に示す。一般に血糖値は、糖尿病の合併がない場合には食後45 - 90分前後でピークとなり、糖尿病が進行すると最大値をとるまでの時間が延長するといわれているが、今回の負荷試験では、血糖値の平均値は食後2時間に最大値をとり、4時間後にはほぼ食前値まで低下していることが観察された。TG値については、食後4時間まで単調増加していたが、有意な上昇が見られたのは食前と食後2時間の間および食後4時間の間であり、食後2時間と4時間では有意な変化は見られなかった。

第2回、第3回食事負荷試験における血糖値、TG値の推移については、図10, 11に示すとおりである。TG値については食前・食後2時間・食後4時間の全ての値が投薬により低下を認めた（＜課題の検証＞：[I-1]で詳述）。また、第1回食事負荷試験と同様、食前から食後2時間にかけては有意な上昇を認めるも、食後2時間から4時間にかけては有意な上昇はなかった。各食事負荷試験における食前・食後の血糖値、TG値の具体的な数値は表3に示す。

＜課題の検証＞

[I-1]：試験薬（rosuvastatin）の投与による検査値の変化

まず、本研究の主題の一つであるTG値に対するrosuvastatinの効果から検証した。図12に示す通り、TGpreとTG4hの平均値については第1回から第3回食事負荷試験にかけて単調に減少しており、第1回と第2回の間および第1回

と第3回の間で有意差を認めた。一方、第2回と第3回の平均値には有意差を認めないことから、rosuvastatinによるTGpreとTG4hの減少効果は、投薬開始1ヶ月後という比較的早い時期に得られていることが分かった。

TG2hについては、第1回から第2回にかけて平均値が有意に低下していたものの、第1回と第3回の間では有意差が消失した。また、食事によるTG上昇量の指標である Δ TGについては、 Δ TG4hがrosuvastatin投与開始後3ヶ月の時点で有意に低下していたものの、 Δ TG2hや Δ TG2h+ Δ TG4hは投与による変化が見られなかった(図13)。 Σ TG(pre+4h)と Σ TG(pre+2h+4h)についても、rosuvastatinの投与によって有意に抑制されていた(図14)。

LDLコレステロール、sd-LDL、総コレステロールについてもrosuvastatinによって有意に低下しており、その効果は投与1ヶ月後の時点で得られ、安定していた。一方、HDLコレステロールは投与開始3ヶ月後までの間に漸増し、第1回と第3回の間で有意な増加を認めた(図15, 図16)。

血糖値(食前、食後2時間、食後4時間)、HbA1c、空腹時インスリン値、HOMA-IR、HOMA- β についても、同様の検証を行ったが、rosuvastatinの投与によってこれらの値に有意な変化は認められなかった(図17-19、表4)。

[I-2]: 各脂質指標値の平均値で全体を2群に分けた際の、rosuvastatinの効果の群間比較

課題[I-1]の結果を踏まえ、第1回食事負荷試験の TGpre (以下、TGpre[1]等と表記する。例として、第3回であれば TGpre[3]) , TG4h[1], Δ TG4h[1], Σ TG(pre+4h)[1]の各 TG 指標値の平均値によって、それぞれ全例を高値群と低値群の2群に分け、rosuvastatin 投与開始3ヶ月後のこれらの TG 指標値の抑制効果を2群間で比較した。

○ TGpre : TGpre[1]の平均値 127.2 mg/dl によって全体を低値群 (n = 14) と高値群 (n = 11) に分け、各群に対する rosuvastatin の効果を検証したところ、高値群では投与3ヶ月後に TGpre の有意な低下を認めたが、低値群では変化がなかった(表5)。また、TGpre の変化量 (TGpre[3] - TGpre[1]) を2群間で比較したところ、TGpre[3] - TGpre[1] の平均値は高値群で有意に小さかった(図20-1)、以上より、rosuvastatin による TGpre の抑制作用は、投薬前の TGpre が高いほうがより効果的であることが分かった。

○ TG4h : TG4h[1]の平均値 208.3 mg/dl によって全体を低値群 (n = 13) と高値群 (n = 12) に分け、同様の比較を行った。その結果、高値群では投与3ヶ月後に TG4h の有意な低下を認めたが、低値群では変化がなかった(表5)。また、TG4h の変化量である TG4h[3] - TG4h[1] の平均値は高値群で有意に小さかった(図20-2)。以上より、rosuvastatin による TG4h の抑制作用は、投薬前の TG4h が高いほうがより効果的であることが分かった。

○ $\Delta TG4h$: $\Delta TG4h[1]$ の平均値 81.1 mg/dl によって全体を低値群 (n = 13) と高値群 (n = 12) に分け、同様の比較を行った。その結果、高値群では投与 3 ヶ月後に $\Delta TG4h$ の有意な低下を認めたが、低値群では変化がなかった (表 5)。また、 $\Delta TG4h$ の変化量である $\Delta TG4h[3] - \Delta TG4h[1]$ の平均値は高値群で有意に小さかった (図 20-3)。以上より、rosuvastatin による $\Delta TG4h$ の抑制作用は、投薬前の $\Delta TG4h$ が高いほうが (食事による TG の上昇量が多いほうが) より効果的であることが分かった。

○ $\Sigma TG(\text{pre}+4h)$: $\Sigma TG(\text{pre}+4h)[1]$ の平均値 335.6 mg/dl によって全体を低値群 (n = 12) と高値群 (n = 13) に分け、同様の比較を行った。その結果、高値群では投与 3 ヶ月後に $\Sigma TG(\text{pre}+4h)$ の有意な低下を認めたが、低値群では変化がなかった (表 5)。また、 $\Sigma TG(\text{pre}+4h)$ の変化量である $\Sigma TG(\text{pre}+4h)[3] - \Sigma TG(\text{pre}+4h)[1]$ の平均値は高値群で有意に小さかった (図 20-4)。以上より、rosuvastatin による $\Sigma TG(\text{pre}+4h)$ の抑制作用は、投薬前の $\Sigma TG(\text{pre}+4h)$ が高いほうがより効果的であることが分かった。

[II-1] : sd-LDL を目的変数とした重回帰分析 (第 1 回食事負荷試験)

第 1 回食事負荷試験のデータを用いて、sd-LDL の予測式を推定するための重回帰分析を行った。独立変数の候補としては、年齢、BMI、収縮期血圧に加え、食前血糖値、食後 2 時間後血糖値、空腹時インスリン値、HbA1c、HOMA-

IR、HOMA-β、LDL コレステロール、HDL コレステロール、さらに課題[I-1]の結果を踏まえ、rosuvastatin による抑制効果が判明した TG 指標値として TGpre[1], TG4h[1], ΔTG4h[1], ΣTG(pre+4h)[1] を選択し、前述のステップワイズ法に基づいて独立変数を投入または除去することで、重回帰モデルを導いた。結果は表 6, 図 21 に示すとおりであり、本臨床試験で収集したデータの範囲内に於いて、sd-LDL は LDL コレステロールと ΣTG(pre+4h)[1]によってかなり正確に予測可能であることが判明した（調整済み $R^2 = 0.648$, F 値 23.081, $p < 0.001$ ）。変動インフレーション因子（Variance Inflation Factor : VIF）は 1 台と低値であり、表 7 に示す条件指数も各次元で 15 未満であることから、LDL コレステロールと ΣTG(pre+4h)[1]の各独立変数間に重大な多重共線性（multicollinearity）の問題は生じていないと判断できる。

[II-2] : sd-LDL を目的変数とした重回帰分析（第 3 回食事負荷試験）

第 3 回食事負荷試験のデータを用いて、課題[II-1]と同様の多変量解析を実施した。結果は表 8, 図 22 に示すとおりであり、やはり sd-LDL は LDL コレステロールと ΣTG(pre+4h)[3]によって予測可能であった（調整済み $R^2 = 0.750$, F 値 36.942, $p < 0.001$ ）。また、VIF 1 台と低値であり、表 9 に示す条件指数も各次元で 15 未満であることから、このモデルにおいても各独立変数間に重大な多重共線性の問題は生じていないと判断できる。

以上、課題[II-1], [II-2]により、sd-LDL は rosuvastatin の投与の有無に関わらず LDL コレステロール及び Σ TG(pre+4h)によって規定されることが明らかとなった。

[III] : rosuvastatin による sd-LDL の低下量と Σ TG(pre+4h)の相関

[II-1], [II-2]の結果を踏まえ、3ヶ月間の rosuvastatin の投与による sd-LDL の低下量 (sd-LDL[3] - sd-LDL[1]) と、 Σ TG(pre+4h)の低下量 (Σ TG(pre+4h)[3] - Σ TG(pre+4h)[1]) について相関を調べた。結果、 Σ TG(pre+4h)の低下量が大きいほど、sd-LDL の低下量が大きくなる傾向が見られた (図 23) もの、 $R = 0.294$ 、 $p = 0.153$ であり、有意な相関関係は認められなかった。また、同様の検証を、 Σ TG(pre+4h)[1] が平均値を超える 12 症例 (Σ TG(pre+4h)[1] 高値群) を抜粋して実施したが (図 24)、やはり、 Σ TG(pre+4h)の低下量と sd-LDL の低下量の間には有意な相関が認められなかった。

<サブ解析>

sd-LDL は LDL の分画であることから、LDL コレステロール中に占める sd-LDL の百分率 (sd-LDL%) に着目し、第 1 回と第 3 回の食事負荷試験の間に於ける sd-LDL%の変化量 (sd-LDL%[3] - sd-LDL%[1]) を規定する因子を、後向きに検証した。

sd-LDL%の変化量は 1.29 ± 4.14 %であり、平均値では増加するとともに、ばらつきも大きいことが分かった。変化量がマイナスであった（sd-LDL%が減少していた）のは 10 例であり、このうち 4 例が女性で、2 例が 2 型糖尿病を合併していた。変化量がマイナスであった 10 例（sd-LDL 比率低下群）と、プラスであった 15 例（sd-LDL 比率上昇群）で症例を 2 群に分け、これまでの解析に用いた全てのデータについて 2 群間で Student's t-test を行い、有意差を生じる指標を抽出したところ、スタチン投与前のベースラインの LDL 値（LDL[1]）には 2 群間の有意差を認めなかった一方で、LDL コレステロールの変化量（LDL[3]-LDL[1]）は sd-LDL 比率低下群で有意に大きいことが判明した。また、全 25 例で sd-LDL%の変化量と LDL コレステロールの変化量との相関を調べたところ、有意な相関関係が認められた（図 25 : $R = 0.535, p < 0.01$ ）。

【考察】

<研究方法に関する考察>

○ 試験参加症例数について

【研究方法】の項に記したとおり、本研究では参加症例数 100 例を目標としていたものの、最終的に参加の承諾を得て、試験プロトコルを遂行できた症例は 25 例に留まった。このことは、本研究における多変量解析モデルの安定性に影響を与えている可能性がある。

○ sd-LDL の測定方法について

本研究で用いたsd-LDLの測定法である「直接法」は、研究目的で市販されている酵素液と吸光度計を用いた測定法である。血清試料に酵素液を添加することによってsd-LDLの量に比例した生成物（キノン色素）が産生される反応を用い、試料の生成物の吸光度と既知濃度の標準液を用いて作成した検量線との比較によってsd-LDLの濃度の測定を可能とする。これにより得られた測定値は、超遠心法に基づく本来のsd-LDL測定法の値と非常に良い相関を示すことが分かっており（ $R = 0.954$, $n = 60$ ）[25]、さらに超遠心法と比較して測定が簡易かつ安価であるため、現時点で最も優れたsd-LDLの測定法であると考えられる。

○ 類似する過去の研究に対する、本研究の新規性

従前の研究においては、上述の方法によってsd-LDLの量を直接測定すること

ができなかったため、LDL全体の平均粒子サイズを元に患者の層分けを行うことによって、間接的にsd-LDLのリスク評価が行われたものが多い。今回の研究ではsd-LDLを正確に定量することによって、食前・食後高TG血症とsd-LDLの関連性について、より正確かつ詳細な統計解析を実施することが可能であった。

また、本研究の前に実施された食後高TG血症に関する研究では、生クリームや高脂肪の液体栄養など、通常の1回の食事で摂取する脂質量を大幅に超える脂質を含み、かつ腸管での速やかな吸収が見込まれる負荷食を用いたものが数多く存在する[11-13,26,27]。このように極端な脂質負荷は、日常生活における脂質代謝を観察するには現実的な条件とは言えず、特に欧米とは異なる食文化をもつ本邦でそのまま実践することは不適切であると考えられた。さらに、浸透圧の高い液体を多量に摂取することは嘔気や下痢などの消化器症状を惹起する可能性があり、データの信憑性に影響を与えるばかりでなく、患者の負担の面でも不利である。

以上の点を踏まえ、本研究に於いては被験者の負担を増やさず、日常生活で摂取しうる脂肪量を逸脱しない範囲で、出来る限り脂質負荷量を増やすべく、負荷食のメニューを決定した。今回の負荷試験に用いたテストミール A は食後高血糖と食後高脂血症を同時に観察する負荷試験食として、日本糖尿病学会が策定したものである。総エネルギー量の 30%程度が脂質で構成されており（脂

質 16.6 g)、日本人の平均的な 1 回の食事に含まれる脂質エネルギー割合を上回とされる(日本人の平均的な 1 日脂質摂取量は約 50 ~ 60 g)。しかし、本テストミール策定時に実施された負荷試験のデータでは、食前 TG 値が正常な群では食後に有意な TG 上昇を認めたものの、食前 TG 高値群では食後の TG 上昇を認めなかったことが報告されている[28]。そのため、16.6 g 程度の脂質は日本人における食後 TG の上昇を評価する上で、絶対量として十分ではない可能性があり、今回はポテトチップス 28 g を追加し、総脂質量を 26.7 g とした。

このように、日本人の日常生活に於いて一般的に摂取する量と形態の負荷食を用いて食前・食後の TG を評価すると同時に、sd-LDL の正確な量を測定することによって、それぞれの脂質プロファイルに対するスタチン系薬の効果を観察した前向き研究はこれまでに存在しない。

以上より、本研究は新規性の高い研究であると考えられる。

<課題の結果に関する考察>

課題[I-1]により、sd-LDL と LDL コレステロール、TGpre, TG4h およびその包括的な指標である Σ TG(pre+4h)が、いずれも rosuvastatin によって有意に抑制されていることが確認できた。一方 TG2h については rosuvastatin の投与によっても有意な低下が見られず、TG4h が低下することによって結果的に TG2h[3]と TG4h[3]は殆ど同じ値を示した。この事実は、rosuvastatin が TGpre と食後 TG の

ピーク値 (TG4h) を抑制する一方で、食後 2 時間以内の早い時期における TG の上昇に対しては有効ではないことを示しており、それぞれ上昇の機序が異なる可能性を示唆している。

食事摂取後の TG 上昇については、主に小腸由来のカイロミクロン増加が原因である[29]。一方、インスリン抵抗性やメタボリック・シンドローム

(MetS) などの存在下では肝臓における VLDL の合成亢進があるとされ[30]、糖質、特に果糖の摂取後 2 時間程度で VLDL の合成増加による TG 上昇が観察されることがある[31]。即ち、代謝異常を合併した患者では、この 2 つの機序によって食後 TG が上昇している可能性がある。これは 20 歳以下の若年者では食後の TG 値が 1,2 時間後にピークを迎えるのに対し、様々な代謝異常を合併する頻度の高い一般成人では平均的に 3,4 時間後にピークとなることとも合致する。以上より、Rosuvastatin が食後 2 時間から 4 時間までに上昇する TG を抑制する機序として、肝臓における食後の VLDL 産生を阻害している可能性が考えられる。この推論は、内因性リポ蛋白に含まれるアポ B100 の食後での変化を併せて測定することによって実証できる可能性もあるが、本研究ではその測定を行っておらず、今後解明すべき課題であると言える。

課題[I-2]では、TGpre[1], TG4h[1], Δ TG4h[1], Σ TG(pre+4h)[1]の各 TG 指標値の平均値によって、それぞれ全例を高値群と低値群の 2 群に分けた際、高値群に

において rosuvastatin 投与後に各 TG 指標値がいずれも大幅に低下する一方、低値群では投薬による有意な影響を認めないことが明らかとなった（表 5）。また、2 群間の低下量にはそれぞれ有意差が見られた。以上の事実は、投薬前の食前・食後 TG が高いほど rosuvastatin による食前・食後 TG の低下作用が強力に発揮されやすいことを示唆しており、食前・食後の高 TG 血症を合併する高 LDL コレステロール血症患者に対して、スタチン系薬をより積極的に選択する理由となりうる。

続いて、課題[II-1]と[II-2]で実施した多変量解析により、sd-LDL が rosuvastatin の投与の有無にかかわらず LDL コレステロールと $\Sigma TG(\text{pre}+4\text{h})$ によってかなり正確に予測可能であることが明らかとなった。TGpre, TG4h, $\Delta TG4\text{h}$, $\Sigma TG(\text{pre}+4\text{h})$ の各 TG 指標値の中で、食前・食後を包括する TG の指標である $\Sigma TG(\text{pre}+4\text{h})$ が最も鋭敏な sd-LDL の予測因子として抽出されたことは、食前・食後の双方の TG 値が sd-LDL の増加に重要であることを改めて示すものであると言える。また、sd-LDL は動脈硬化性疾患のリスク因子として非常に重要な意味を持つが、現時点では保険未収載の検査であり、検査料もやや高価である（SRL 株式会社にて定価 7,000 円）ため、日常診療で測定することは困難である。そこで、食前と食後 4 時間の TG 値の合計を sd-LDL の surrogate maker として用いることにより、比較的安価かつ容易に動脈硬化性疾患のハイリスク群を

同定できる可能性がある。カットオフ値の設定に関しては更なる検証が必要であるが、食後高中性脂肪血症に関する基準値の設定に向けて、今後の研究にある程度の方向性を示すことが出来たものと考えられる。

なお、 $\Sigma TG(\text{pre}+4\text{h})$ を重回帰分析の独立変数とすることの問題点としては、時間差で測定した同一検査項目の2値を和することによって分散が過剰に大きくなり、統計解析に影響をもたらすことが挙げられる。しかるに空腹時 TG 値と食後 TG 上昇量については、序論で述べたとおり異なる機序により規定されることが判明しており、実際に第1回食事負荷試験施行時における $TG_{\text{pre}[1]}$ と $\Delta TG_{4\text{h}[1]}$ には有意な相関を認めなかった（図 26 : $r = 0.114, n.s.$ ）。さらに、独立変数間での多重共線性についても問題とはなっていない。以上より、 $\Sigma TG(\text{pre}+4\text{h})$ は食前・食後の TG を包括的に評価する指標として、十分な妥当性を有するものと考えられる。

研究結果により得られたこれまでの事実からは、rosuvastatin が LDL コレステロールと $\Sigma TG(\text{pre}+4\text{h})$ の抑制という両面の作用を介して、sd-LDL を低下させている可能性が期待されたものの、課題[III]により3ヶ月間の rosuvastatin 投与による sd-LDL の低下量と $\Sigma TG(\text{pre}+4\text{h})$ の低下量の間には、有意な相関は無いことが明らかとなった。しかしながら図 23 に示す通り、両者の間にはある程度の相関傾向が認められており ($r = 0.29$)、この相関係数に対して有意水準 $\alpha =$

0.05、検出力 $1 - \beta = 0.80$ で有意な相関関係を検出するのに必要な標本数は、最低でも 92 例と計算される。従って、本研究の 25 症例という限られたサンプル数では、今回有意な相関を得るに至らなかった可能性が考えられる。

<サブ解析の考察>

サブ解析では、rosuvastatin の投与によるベースラインからの LDL コレステロールの低下量が大きいほど、LDL コレステロールに占める sd-LDL の割合がより大きく低下していることが判明した。その機序までは本研究のデータによって明らかにすることは出来なかったが、スタチン系薬に対する good responder では、LDL コレステロールに占める sd-LDL の比率が低下することによって、動脈硬化性疾患に対するより優れた予防効果を得ることができる可能性を示唆するものである。このことは、糖尿病患者に対するスタチン系薬の効果を検証した 14 のランダム化臨床試験のメタアナリシス[32]に於いて、LDL コレステロールの低下量と心血管イベントの低下率が直線的な関係にあったことを裏付ける根拠ともなりうる。

<今後の展望>

○ 食前・食後 TG 値に基づく sd-LDL の評価の方法に関する、今後の課題

今回の研究では、食事負荷試験と食後決められた時間での採血を実施することにより、食後 TG 値を定量的に評価することを試みた。しかしながら、実地

臨床の場において、同様の手法を用いて食後 TG 値を評価することは煩雑かつ困難であると言わざるを得ず、代替評価方法を検討する必要がある。

食事負荷試験そのものを簡素化するためには、前もって負荷食のセットを患者に渡した上で、外来受診日の早朝空腹時に時間を指定して喫食を指示し、来院後に採血を行えば食後 TG 値については正確に評価可能である。しかしながら、この方法では食前 TG 値を同時に評価することができず、本研究が sd-LDL の決定要因として提唱する $\Sigma\text{TG}(\text{pre}+4\text{h})$ は測定不能である。

そこで、LDL コレステロール[1]および TG4h[1]を独立変数として、強制投入法を用いて sd-LDL[1]を求める重回帰モデルを改めて検証した結果、 $\Sigma\text{TG}(\text{pre}+4\text{h})[1]$ からはやや劣るものの、こちらも良好な重回帰モデルを得ることが出来た（調整済み $R^2 = 0.639$, F 値 19.501, $p < 0.001$: 図 27）。従って、sd-LDL をより正確に評価・検討するためには、 $\Sigma\text{TG}(\text{pre}+4\text{h})$ を用いることが望ましいものの、今後の研究では TG4h のみを用いることでも、十分に代用は可能であると考えられる。

○ フィブラート系薬との比較

フィブラート系薬はペルオキシソーム増殖因子（peroxisome proliferator-activated receptor : PPAR） α を活性化し、脂肪酸の β 酸化を亢進させることにより肝での TG 合成を抑制するほか、リポ蛋白リパーゼ（LPL）の活性化作

用を介した TG の分解作用等により、血清 TG の低下や HDL コレステロールの増加をもたらし、さらに sd-LDL も低下させることが分かっている。このように、sd-LDL 高値に対しては、スタチン系薬とフィブラート系薬のいずれも有効であるため、LDL コレステロール正常かつ、食前・食後 TG が中等度高値といった症例像に対して、双方の薬剤ともに sd-LDL の低下作用をもたらし、予後改善に寄与する可能性がある。

しかしながら、フィブラート系薬における近年の大規模臨床試験のメタ解析の結果では、総死亡率や心血管死における有意な改善効果が認められていないことから、脂質異常症の治療方針選択において、極端な食前高 TG 血症を除いてはフィブラート系薬が第一選択とはなっていない。実際に、現状のガイドラインに於ける（食前）高 TG 血症の治療は、食前 TG 値が中等度高値（200 mg/dl 以上、500 mg/dl 未満）の症例では、スタチン系薬による LDL コレステロールの管理目標値達成が一次目標となる。また、LDL コレステロールの目標達成後も食前 TG 値が 200 mg/dl 以上となる場合は、non-HDL 値の管理目標値達成が二次目標となり、スタチン増量、エゼチミブ、イコサペント酸エチル、フィブラート系薬などの投与が適応とされている。一方、食前 TG 値が 500 mg/dl 以上の症例では、急性膵炎の可能性が増すため、フィブラート系薬による TG 低下療法が第一選択となる。

これまでのところ、sd-LDL 値や食後 TG 値を治療指標として、スタチン系薬とフィブラート系薬の臨床効果を比較する head-to-head の臨床試験は実施されていない。本研究において明らかになったように、sd-LDL が食前・食後 TG 値の双方に影響を受けることも踏まえ、今後は、予後やイベント発生をエンドポイントとした両系統の薬剤の前向き比較試験を、食事負荷試験を組み入れながら行うことが望ましいと考えられる。

【結論】

本研究においては最終的に、「スタチン系薬は、食前・食後 TG 値の改善効果を通じて、sd-LDL の低下をもたらす」という当初の仮説は証明し得なかった。しかしながら、sd-LDL が LDL コレステロールと Σ TG(pre+4h)によって予測可能であり、特に Σ TG(pre+4h)が LDL コレステロール以外で最も鋭敏な sd-LDL の予測因子として抽出されたことについては、食前・食後の双方の TG 値が sd-LDL の増加に重要であることを改めて示すものであると言える。

さらに、Subanalysis ではスタチン系薬の good responder に於ける心血管イベント率低下の機序を裏付けるデータを得ることが出来た。また、仮説そのものも引き続き症例数を増やすことによって証明できる可能性が残されている。

本研究の成果を踏まえ、今後は、sd-LDL や食後高中性脂肪血症を治療指標として、予後やイベント発生をエンドポイントとした、スタチン系薬とフィbrate系薬の両薬剤の前向き比較試験を、食事負荷試験を組み入れながら実施することが望ましいと考えられる。

【参考文献】

1. Packard CJ, Demant T, Stewart JP, Bedford D, Caslake MJ, Schwertfeger G, Bedynek A, Shepherd J, Seidel D. Apolipoprotein B metabolism and the distribution of VLDL and LDL subfractions. *J Lipid Res* 2000;41(2):305-18.
2. Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW, Thomson J, Caslake MJ, Packard CJ, Shepherd J. Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis* 1994;106(2):241-53.
3. Goulinet S, Chapman MJ. Plasma LDL and HDL subspecies are heterogenous in particle content of tocopherols and oxygenated and hydrocarbon carotenoids. Relevance to oxidative resistance and atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(4):786-96.
4. Griffin BA. Lipoprotein atherogenicity: an overview of current mechanisms. *Proc Nutr Soc* 1999;58(1):163-9.
5. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 2002;43(9):1363-79.
6. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA*

1988;260(13):1917-21.

7. St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, Mauriège P, Bernard PM, Després JP, Lamarche B. Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men: 13-year follow-up data from the Québec Cardiovascular Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(3):553-9.
8. Kathiresan S, Otvos JD, Sullivan LM, Keyes MJ, Schaefer EJ, Wilson PW, D'Agostino RB, Vasan RS, Robins SJ. Increased small low-density lipoprotein particle number: a prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2006;113(1):20-9.
9. Cohn JS, Johnson EJ, Millar JS, Cohn SD, Milne RW, Marcel YL, Russell RM, Schaefer EJ. Contribution of apoB-48 and apoB-100 triglyceride-rich lipoproteins (TRL) to postprandial increases in the plasma concentration of TRL triglycerides and retinyl esters. *J Lipid Res* 1993;34(12):2033-40.
10. Lemieux I, Couillard C, Pascot A, Bergeron N, Prud'homme D, Bergeron J, Tremblay A, Bouchard C, Mauriège P, Després JP. The small, dense LDL phenotype as a correlate of postprandial lipemia in men. *Atherosclerosis* 2000;153(2):423-32.
11. Sharrett AR, Chambless LE, Heiss G, Paton CC, Patsch W. Association of postprandial triglyceride and retinyl palmitate responses with asymptomatic carotid

artery atherosclerosis in middle-aged men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15(12):2122-9.

12. Karpe F, de Faire U, Mercuri M, Bond MG, Hellénus ML, Hamsten A. Magnitude of alimentary lipemia is related to intima-media thickness of the common carotid artery in middle-aged men. *Atherosclerosis* 1998;141(2):307-14.

13. Boquist S, Ruotolo G, Tang R, Björkegren J, Bond MG, de Faire U, Karpe F, Hamsten A. Alimentary lipemia, postprandial triglyceride-rich lipoproteins, and common carotid intima-media thickness in healthy, middle-aged men. *Circulation* 1999;100(7):723-8.

14. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007;298(3):309-16.

15. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007;298(3):299-308.

16. Costa A, Casamitjana R, Casals E, Alvarez L, Morales J, Masramón X, Hernández G, Gomis R, Conget I. Effects of atorvastatin on glucose homeostasis, postprandial triglyceride response and C-reactive protein in subjects with impaired

fasting glucose. *Diabet Med* 2003;20(9):743-5.

17. Parhofer KG, Laubach E, Barrett PH. Effect of atorvastatin on postprandial lipoprotein metabolism in hypertriglyceridemic patients. *J Lipid Res* 2003;44(6):1192-8.
18. Kolovou GD, Kostakou PM, Anagnostopoulou KK, Cokkinos DV. Therapeutic effects of fibrates in postprandial lipemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008;8(4):243-55.
19. Ooi TC, Cousins M, Ooi DS, Nakajima K, Edwards AL. Effect of fibrates on postprandial remnant-like particles in patients with combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2004;172(2):375-82.
20. Kostapanos MS, Milionis HJ, Filippatos TD, Nakou ES, Bairaktari ET, Tselepis AD, Elisaf MS. A 12-week, prospective, open-label analysis of the effect of rosuvastatin on triglyceride-rich lipoprotein metabolism in patients with primary dyslipidemia. *Clin Ther* 2007;29(7):1403-14.
21. 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. 2012.
22. Stalenhoef AF, Ballantyne CM, Sarti C, Murin J, Tonstad S, Rose H, Wilpshaar W. A comparative study with rosuvastatin in subjects with metabolic syndrome: results of the COMETS study. *Eur Heart J* 2005;26(24):2664-72.
23. Ai M, Otokozawa S, Asztalos BF, Nakajima K, Stein E, Jones PH, Schaefer EJ. Effects of maximal doses of atorvastatin versus rosuvastatin on small dense low-density

lipoprotein cholesterol levels. *Am J Cardiol* 2008;101(3):315-8.

24. 厚生労働省. 平成 22 年国民健康・栄養調査結果の概要. 2012.

25. デンカ生研株式会社. small, dense LDL-コレステロール測定試薬 sd
LDL-EX「生研」 添付文書. 2011.

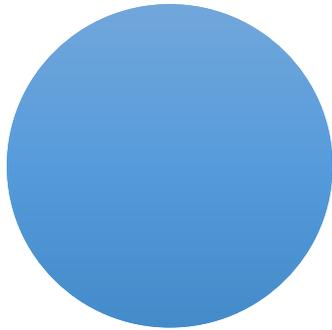
26. Ginsberg HN, Jones J, Blaner WS, Thomas A, Karmally W, Fields L, Blood D,
Begg MD. Association of postprandial triglyceride and retinyl palmitate responses with
newly diagnosed exercise-induced myocardial ischemia in middle-aged men and women.
Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15(11):1829-38.

27. Hirano T, Oi K, Sakai S, Kashiwazaki K, Adachi M, Yoshino G. High
prevalence of small dense LDL in diabetic nephropathy is not directly associated with
kidney damage: a possible role of postprandial lipemia. *Atherosclerosis* 1998;141(1):77-
85.

28. Yoshino G. 食後高血糖と食後高脂血症を同時に観察するテストミール A
について. *栄養学雑誌* 2007;65(3):105-112.

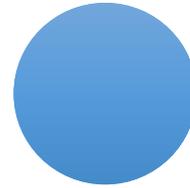
29. Masuda D, Sakai N, Sugimoto T, Kitazume-Taneike R, Yamashita T, Kawase
R, Nakaoka H, Inagaki M, Nakatani K, Yuasa-Kawase M and others. Fasting serum
apolipoprotein B-48 can be a marker of postprandial hyperlipidemia. *J Atheroscler
Thromb* 2011;18(12):1062-70.

30. Søndergaard E, Sørensen LP, Rahbek I, Gormsen LC, Christiansen JS, Nielsen S. Postprandial VLDL-triacylglycerol secretion is not suppressed in obese type 2 diabetic men. *Diabetologia* 2012;55(10):2733-40.
31. Yoshino G. 【食後代謝異常から血管病を探る】 食後高脂血症の病態生理を考察する 食後高脂血症はなぜ生じるか. *Vascular Medicine* 2010;6(3):193-200.
32. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C, Collaborators CTTC. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371(9607):117-25.



通常の LDL

粒子径	22~29 nm
比重	1.019~1.063 g/dL



小型高密度 LDL
(small dense LDL)

粒子径	25.5 nm 以下
比重	1.044 g/dL 以上

図 1 : 通常の LDL と small dense LDL (sd-LDL) の特徴

sd-LDL は、肝 LDL 受容体との結合能が低く、血中滞留時間が長い、血管壁に付着し内皮下に侵入しやすい、抗酸化ビタミンに乏しく酸化されやすいなどの特徴を備え、通常サイズの LDL と比較して、強力な催動脈硬化作用を持つ。

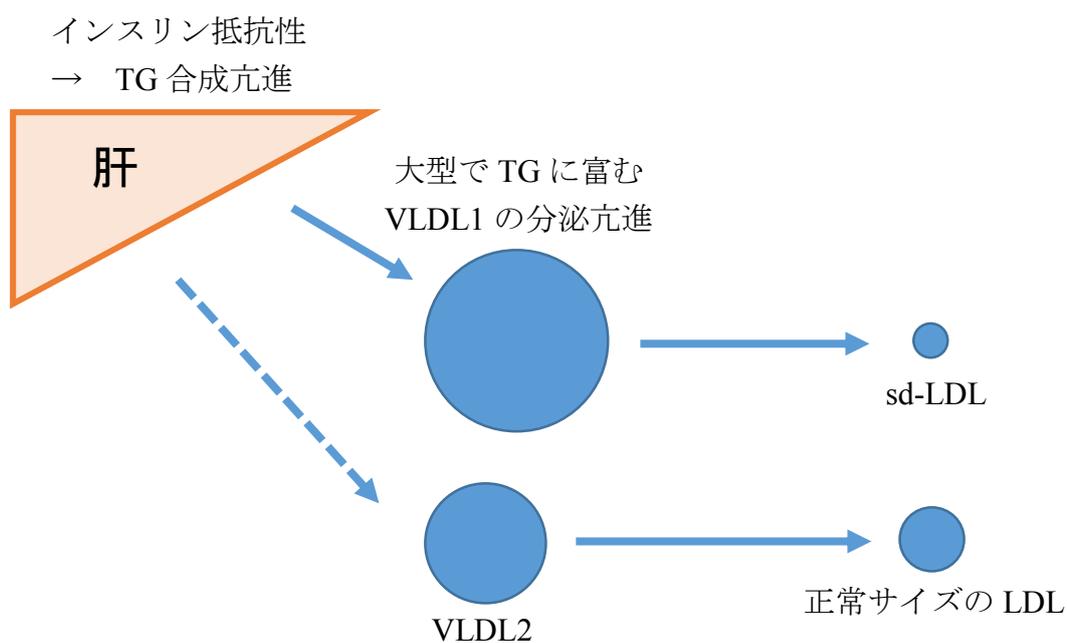


図 2-1 : 高 TG 血症により sd-LDL が増加するメカニズム

食前高 TG 血症は、インスリン抵抗性や内臓脂肪の蓄積などを背景として、主に肝での VLDL の産生増加と、VLDL 中の中性脂肪量が増加することにより生ずる。VLDL は血中で異化を受けて最終的に LDL となるが、大型で中性脂肪に富む VLDL1 は sd-LDL に転換される。

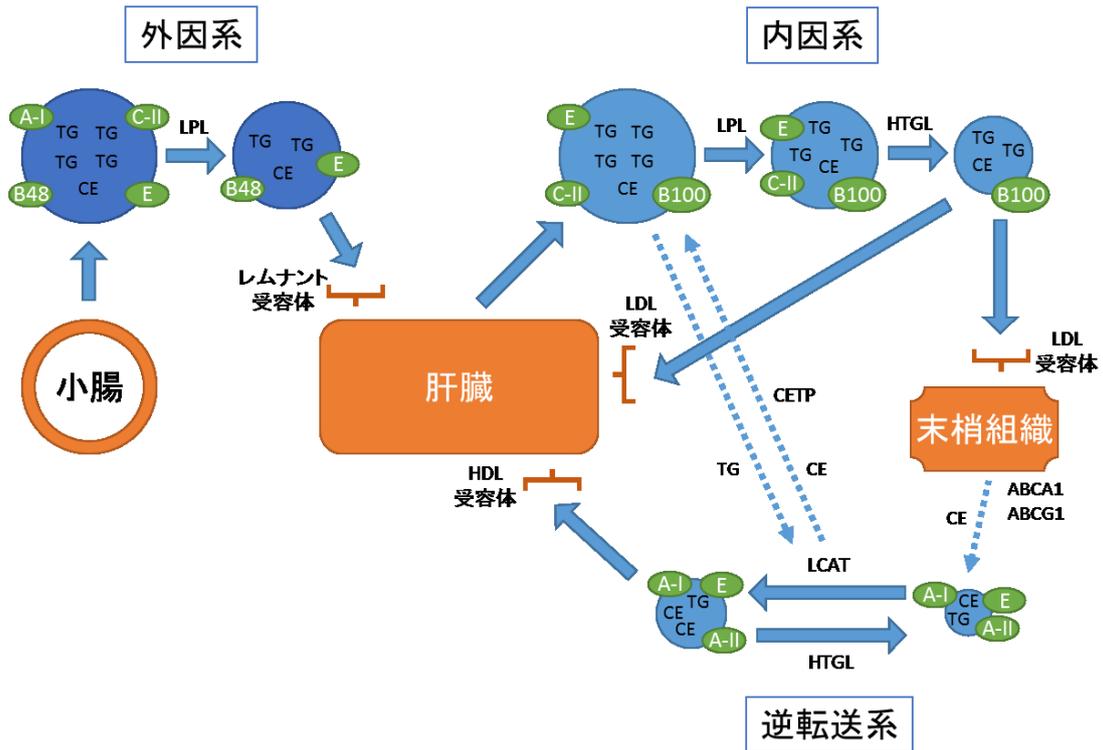


図 2-2 : 生理的状态における脂質代謝と食後高 TG 血症

肝で合成された VLDL と、小腸で吸収された食餌由来の TG を含むカイロミクロンは、いずれも Lipoprotein Lipase : LPL によって TG 成分が異化を受けることにより、その TG 含有量が減少する。食後高 TG 血症は主にカイロミクロンの増加によってもたらされるが、このような状態ではカイロミクロンと VLDL の双方が LPL を巡って競合状態となるため、VLDL の異化が遅延し、sd-LDL が形成されやすくなる。

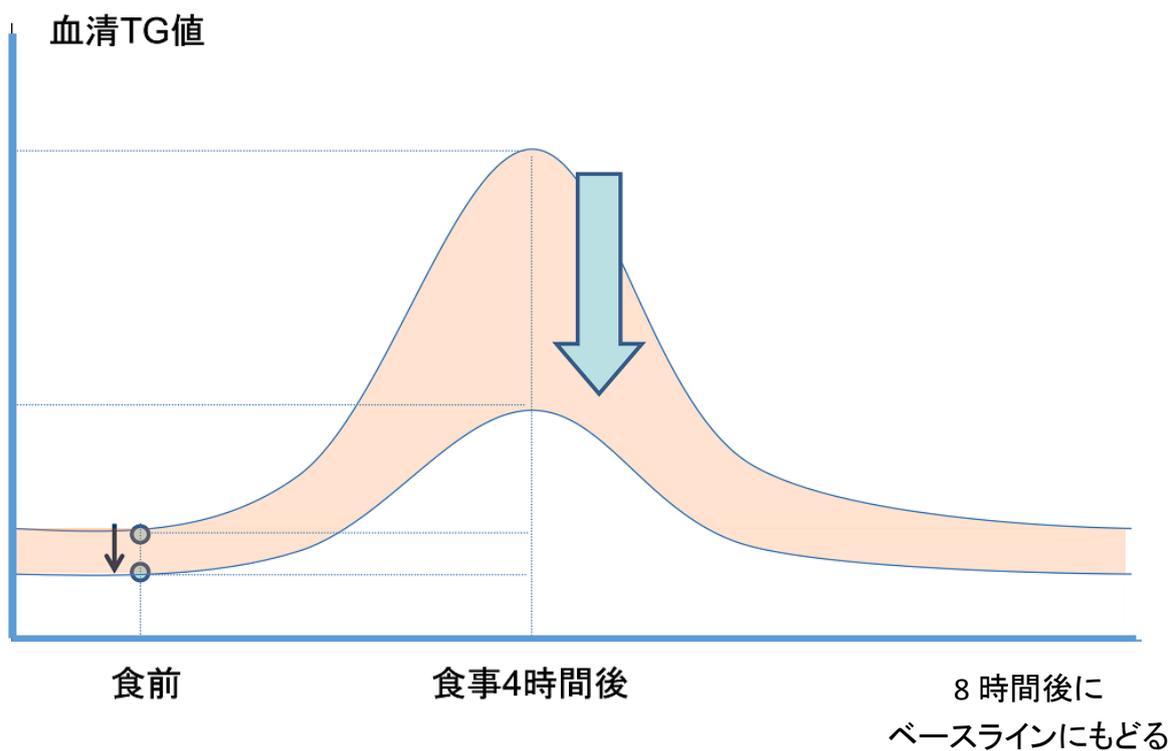
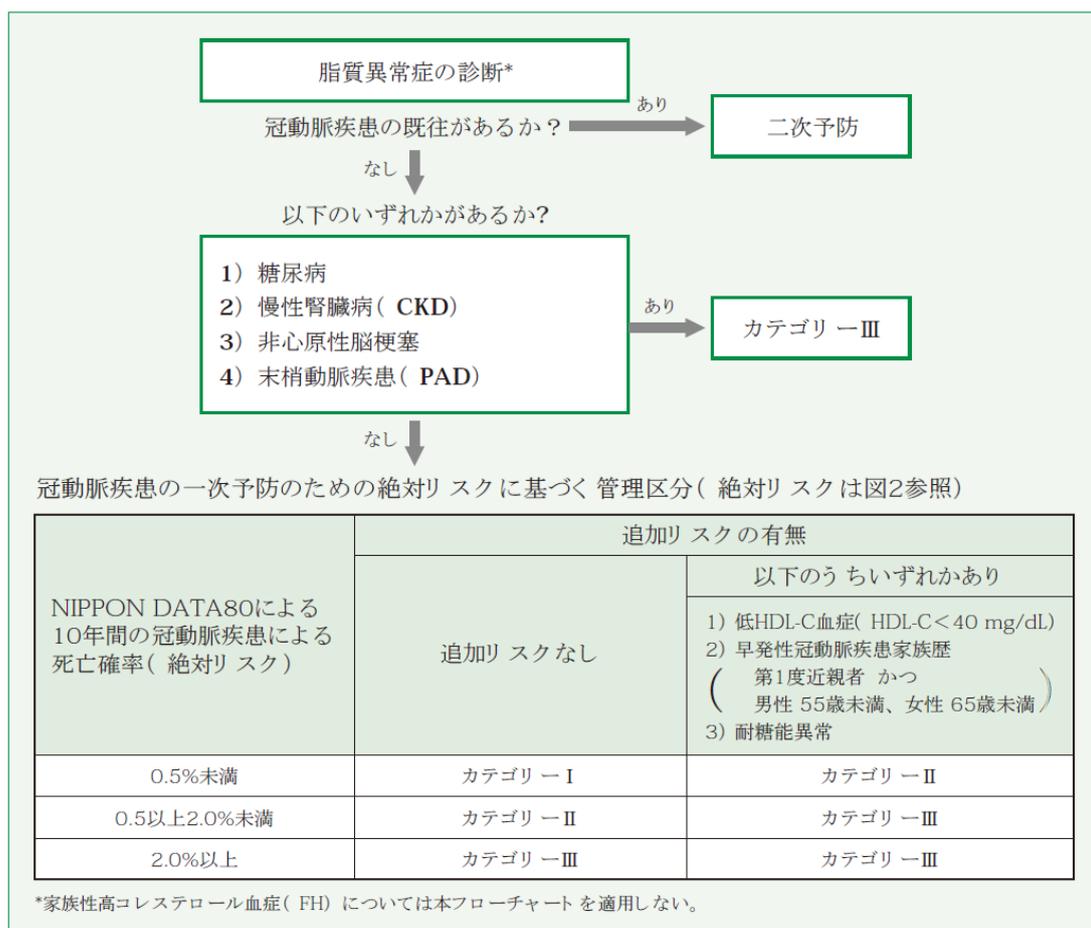


図3：食事による血清TG値の変化イメージ

TG値は食事によって大きく増加する。特に十分量の食事を1日3食規則正しく摂取する日本人の場合、夜間から朝食までの一部時間帯を除き、一日の大部分の時間で食後高TG血症の状態に晒されていることとなる。従って、sd-LDLの産生を抑制するためには、食前のみならず、食餌4時間後にピークとなる食後TGを改善することが極めて重要である。



治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値 (mg/dL)			
		LDL-C	HDL-C	TG	non HDL-C
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後、薬物療法の適用を考慮する	カテゴリーⅠ	< 160	≥ 40	< 150	< 190
	カテゴリーⅡ	< 140			< 170
	カテゴリーⅢ	< 120			< 150
二次予防 生活習慣の是正とともに薬物治療を考慮する	冠動脈疾患の既往	< 100			< 130

図 4：動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版に基づく、脂質異常症の管理目標の詳細

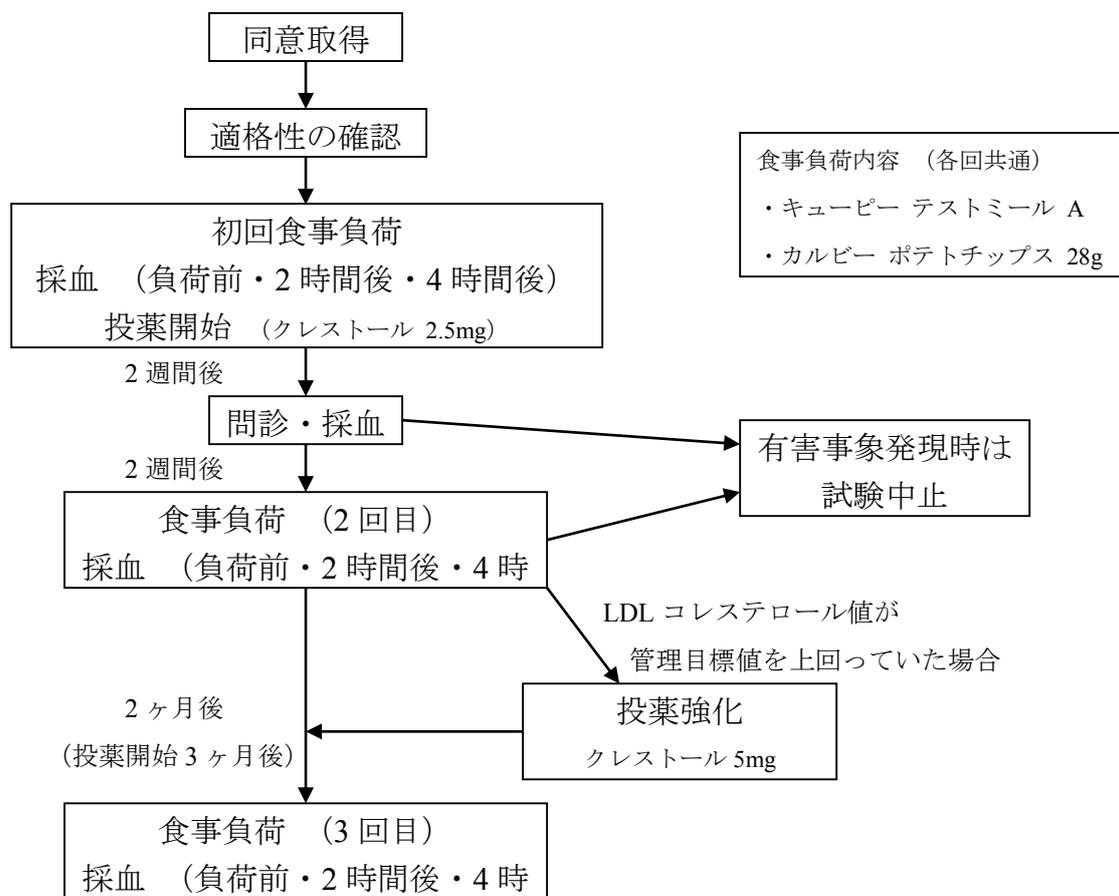


図 5：試験のアウトライン

詳細は本文を参照

スタチン系薬による食後高中性脂肪血症抑制効果の検討

通し番号 受診施設

患者氏名 患者ID(各病院) 身長 cm 体重 kg
 性別 生年月日 同意取得日 同意取得時年齢

coronary risk

DM male 予防区分
 HT FH ○ 一次予防
 HU smoker ● 二次予防
 CKD ex-smoker
 age

第1回食事負荷日

sd-LDL	<input type="text" value="48.6"/> mg/dl	insulin	<input type="text" value="5.72"/> μIU/ml
HDL-C	<input type="text" value="36"/> mg/dl	LDL-C	<input type="text" value="124"/> mg/dl
T-Cho	<input type="text" value="190"/> mg/dl	CK	<input type="text" value="287"/> U/l
AST	<input type="text" value="27"/> U/l	ALT	<input type="text" value="25"/> U/l
Cre	<input type="text" value="0.98"/> mg/dl	HbA1c	<input type="text" value="6.2"/> %
LDL-C(F)	<input type="text" value="119.4"/> mg/dl	WBC	<input type="text" value="6.8"/> x10 ³ /ul
RBC	<input type="text" value="384"/> x10 ⁴ /ul	Hb	<input type="text" value="12.1"/> g/dl
Hct	<input type="text" value="35.0"/> %	Plt	<input type="text" value="18.7"/> x10 ⁴ /ul

pre

TG	<input type="text" value="173"/> mg/dl	Glu	<input type="text" value="128"/> mg/dl
RLP-C	<input type="text" value="6.9"/> mg/dl		

2H

TG	<input type="text" value="216"/> mg/dl	Glu	<input type="text" value="176"/> mg/dl
----	----------------------------------------	-----	----------------------------------------

4H

TG	<input type="text" value="262"/> mg/dl	Glu	<input type="text" value="121"/> mg/dl
RLP-C	<input type="text" value="11.1"/> mg/dl		

HOMA-IR HOMA-β

NIBP / mmHg PR /min

endo-PAT RHI

第2回食事負荷日

sd-LDL	<input type="text" value="33.0"/> mg/dl	insulin	<input type="text" value="7.69"/> μIU/ml
HDL-C	<input type="text" value="34"/> mg/dl	LDL-C	<input type="text" value="60"/> mg/dl
T-Cho	<input type="text" value="137"/> mg/dl	CK	<input type="text" value="206"/> U/l
AST	<input type="text" value="23"/> U/l	ALT	<input type="text" value="19"/> U/l
Cre	<input type="text" value="0.93"/> mg/dl	HbA1c	<input type="text" value="6.1"/> %
LDL-C(F)	<input type="text" value="50.4"/> mg/dl	WBC	<input type="text" value="6.3"/> x10 ³ /ul
RBC	<input type="text" value="408"/> x10 ⁴ /ul	Hb	<input type="text" value="12.7"/> g/dl
Hct	<input type="text" value="40.0"/> %	Plt	<input type="text" value="18.7"/> x10 ⁴ /ul

pre

TG	<input type="text" value="263"/> mg/dl	Glu	<input type="text" value="121"/> mg/dl
RLP-C	<input type="text" value="8.3"/> mg/dl		

2H

TG	<input type="text" value="263"/> mg/dl	Glu	<input type="text" value="177"/> mg/dl
----	----------------------------------------	-----	----------------------------------------

4H

TG	<input type="text" value="267"/> mg/dl	Glu	<input type="text" value="142"/> mg/dl
RLP-C	<input type="text" value="8.9"/> mg/dl		

HOMA-IR HOMA-β

NIBP / mmHg PR /min

endo-PAT RHI

第3回食事負荷日

sd-LDL	<input type="text" value="27.2"/> mg/dl	insulin	<input type="text" value="10.8"/> μIU/ml
HDL-C	<input type="text" value="42"/> mg/dl	LDL-C	<input type="text" value="72"/> mg/dl
T-Cho	<input type="text" value="141"/> mg/dl	CK	<input type="text" value="151"/> U/l
AST	<input type="text" value="42"/> U/l	ALT	<input type="text" value="57"/> U/l
Cre	<input type="text" value="0.84"/> mg/dl	HbA1c	<input type="text" value="6.5"/> %
LDL-C(F)	<input type="text" value="68.8"/> mg/dl	WBC	<input type="text" value="7.2"/> x10 ³ /ul
RBC	<input type="text" value="407"/> x10 ⁴ /ul	Hb	<input type="text" value="12.6"/> g/dl
Hct	<input type="text" value="39.9"/> %	Plt	<input type="text" value="20.4"/> x10 ⁴ /ul

pre

TG	<input type="text" value="151"/> mg/dl	Glu	<input type="text" value="153"/> mg/dl
RLP-C	<input type="text" value="6.3"/> mg/dl		

2H

TG	<input type="text" value="240"/> mg/dl	Glu	<input type="text" value="214"/> mg/dl
----	----------------------------------------	-----	----------------------------------------

4H

TG	<input type="text" value="219"/> mg/dl	Glu	<input type="text" value="157"/> mg/dl
RLP-C	<input type="text" value="9.4"/> mg/dl		

HOMA-IR HOMA-β

NIBP / mmHg PR /min

endo-PAT RHI

図 8-1 : Case report form の例

組み入れ前受診日		2012/06/19	
NBP	118 / 50 mmHg	PR	59 /min
CK	223 U/l	AST	29 U/l
ALT	29 U/l	Cre	1.09 mg/dl
WBC	6.8 x10 ³ /ul	RBC	460 x10 ⁴ /ul
Hb	14.7 g/dl	Hct	43.8 %
Plt	21.4 x10 ⁴ /ul	TSH	6.39 ng/ml
FT4	1.06 uU/ml	u-pro	5 mg/dl
u-Cre	61 mg/dl	u-pro	81.97 mg/g・Cre

投与2週後f/u		2012/07/09	
NBP	133 / 82 mmHg	PR	50 /min
CK	202 U/l	AST	23 U/l
ALT	20 U/l	Cre	0.98 mg/dl
WBC	7.0 x10 ³ /ul	RBC	436 x10 ⁴ /ul
Hb	13.8 g/dl	Hct	40.8 %
Plt	20.0 x10 ⁴ /ul		

病歴	2012年3月頃から労作時呼吸苦出現し増悪傾向となり当院当科受診。心電図でST dep in I,aVL,V5-6認め、TMT施行したところ、陽性であった。6/20 CAG施行し、#7 75%を認めたことから、同部に対しPCI施行(6/22 #7 Xience PRIME LL 2.5-33)。
組入時投薬	Aspirin 100mg, Clopidogrel 75mg, Telmisartan 40mg, Azelnidipine 8mg, Alogliptin 25mg, Rabeprazole 10mg, Zolpidem 10mg
既往歴	高血圧症、2型糖尿病、脳梗塞(2011年入院 めまいで発症)
二次性高コレステロール血症	<input type="checkbox"/> FH <input type="checkbox"/> hypothyroidism <input type="checkbox"/> nephrotic synd. <input type="checkbox"/> Cushing synd.
禁忌薬	<input type="checkbox"/> statin <input type="checkbox"/> fibrate <input type="checkbox"/> ezetimib <input type="checkbox"/> cyclosporine Allergy 青魚
statinによる有害事象の既往	<input type="radio"/> 有 <input checked="" type="radio"/> 無 妊娠・授乳 <input type="radio"/> 有 <input checked="" type="radio"/> 無
嗜好品歴	飲酒:機会飲酒,喫煙:10歳から75歳まで15本/day
自覚所見	
有害事象	<input type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無
程度	<input type="radio"/> 軽度 <input type="radio"/> 中等度 <input type="radio"/> 重度 重篤性評価
発見・消失時期	
処置・転帰	
試験薬との関連性	
心電図所見	NSR(59bpm), ST dep in I,aVL, neg T in aVL
胸・単所見	CTR 47.2%, congestion(-), effusion(-)

図 8-2 : Case report form の例

n = 25		
年齢	65.3 ± 9.1	歳
性別	男性	16名
	女性	9名
糖尿病の合併	男性	5名
	女性	0名
	計	5名
虚血性心疾患の既往	男性	9名
	女性	0名
	計	9名
Body Mass Index (BMI)	22.3 ± 3.0	
収縮期血圧	119 ± 16	mmHg
拡張期血圧	69 ± 11	mmHg

表 1：患者背景

	Mean ± SD	CV	min	max	基準値	単位
TG	127.2 ± 36.3	0.28	69	207	50 - 149	mg/dl
T-Cho	234.4 ± 41.1	0.18	166	331	150 - 219	mg/dl
LDL コレステロール	154.8 ± 33.8	0.22	100	234	70 - 139	mg/dl
sd-LDL	44.9 ± 14.4	0.32	18.5	74.8	*	mg/dl
HDL コレステロール	54.2 ± 13.7	0.25	36	97	40 - 96	mg/dl
血糖値	107.8 ± 25.0	0.23	77	191	70 - 109	mg/dl
インスリン	5.3 ± 2.6	0.49	12.7	0.98	1.84 - 12.2	μIU/ml
HbA1c	6.0 ± 0.5	0.49	5.2	7.7	4.6 - 6.2	%
HOMA-IR ^{**}	1.4 ± 0.8	0.55	0.34	3.26	1.6 未満	
HOMA-β	53.2 ± 34.1	0.64	137	3.8	40 - 60 ^{***}	

CV: coefficient of variance

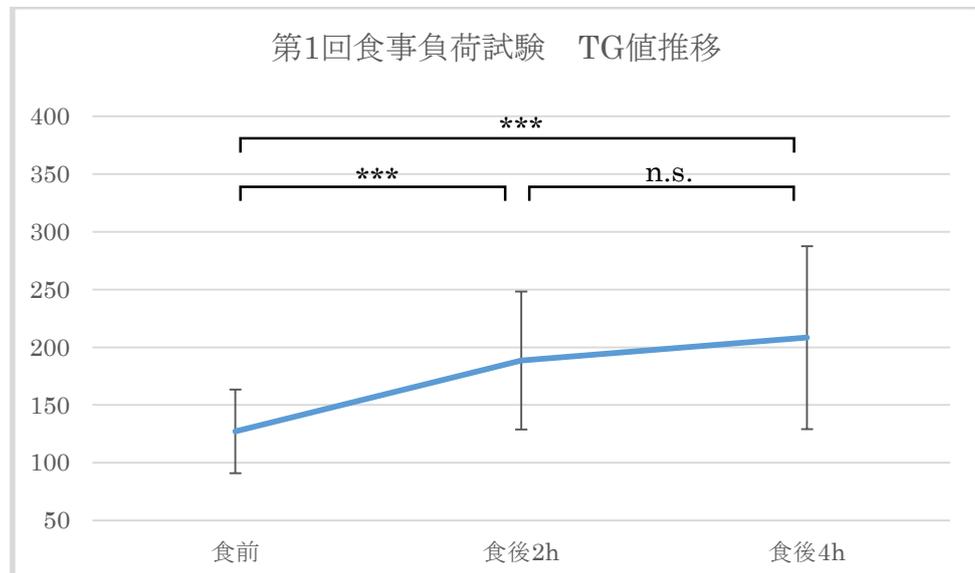
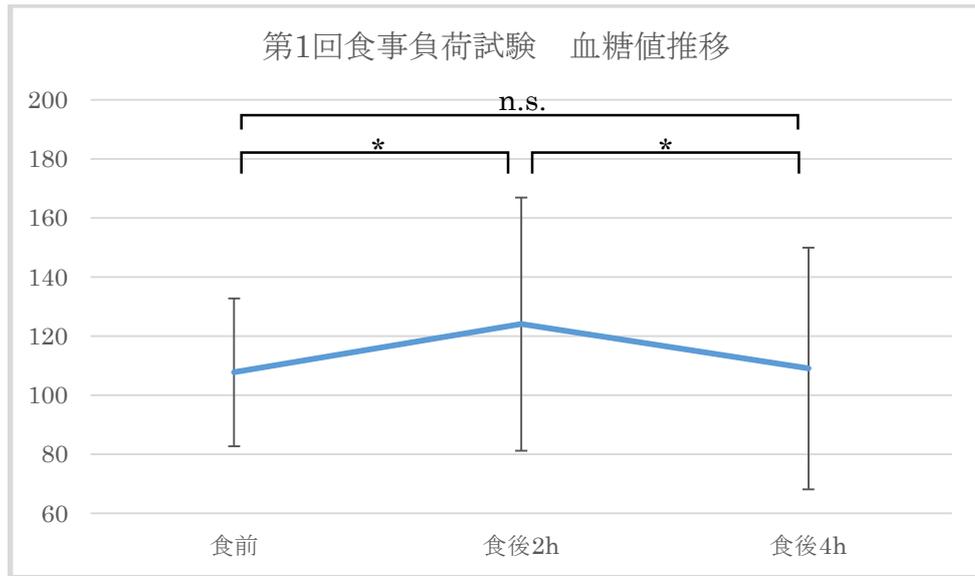
表 2：第 1 回食事負荷試験の食前検査結果

試験薬である rosuvastatin の投与前に実施した、第 1 回食事負荷試験の結果。

※) sd-LDL については、現在までに基準値を決定しうる臨床試験が施行されていない。

※※) HOMA-IR は空腹時血糖値 140 mg/dl 以下で有用とされている。本試験では空腹時血糖値 140 mg/dl を超える症例も含まれるが、便宜的に全ての症例データを用いて統計処理を行った。

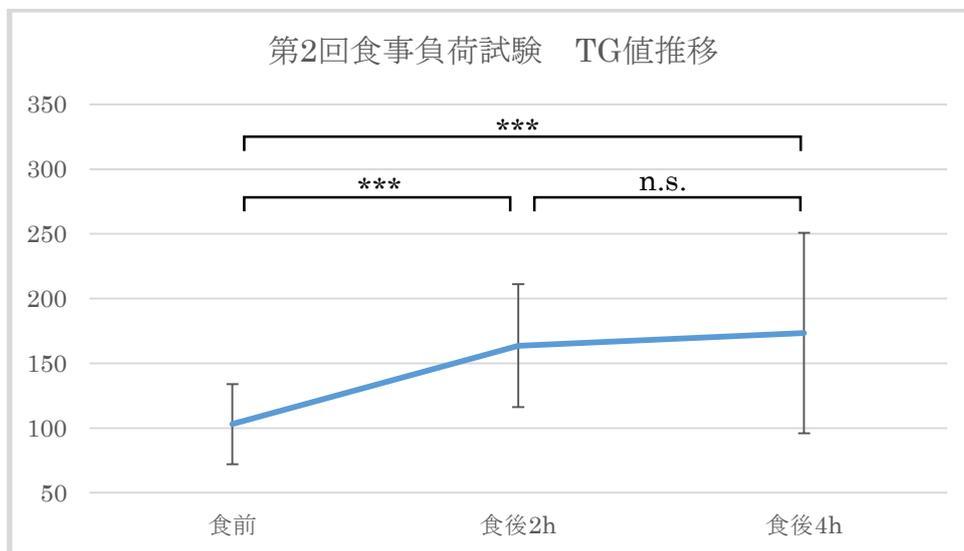
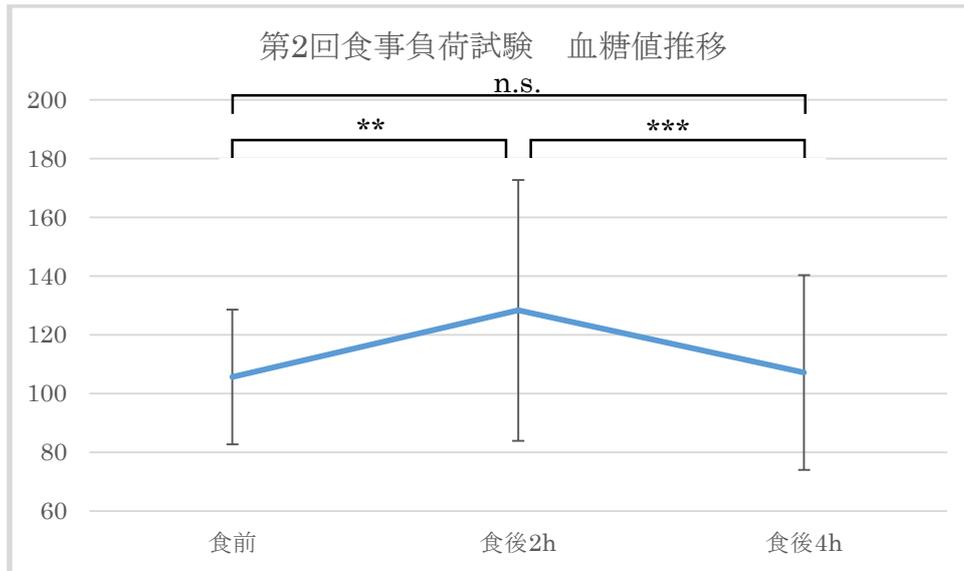
※※※) HOMA-β の基準値は文献により異なり、明確なガイドラインは定められていない。ただし、40 未満であれば明らかなインスリン分泌量の低下があるとされる。



One-way repeated measures ANOVA
 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

図9：第1回食事負荷試験における血糖値とTG値の推移

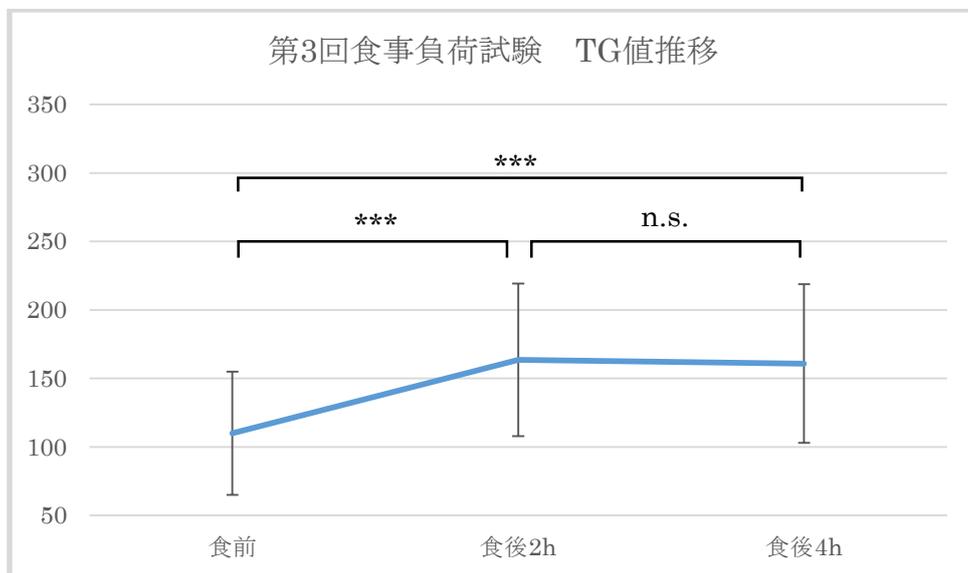
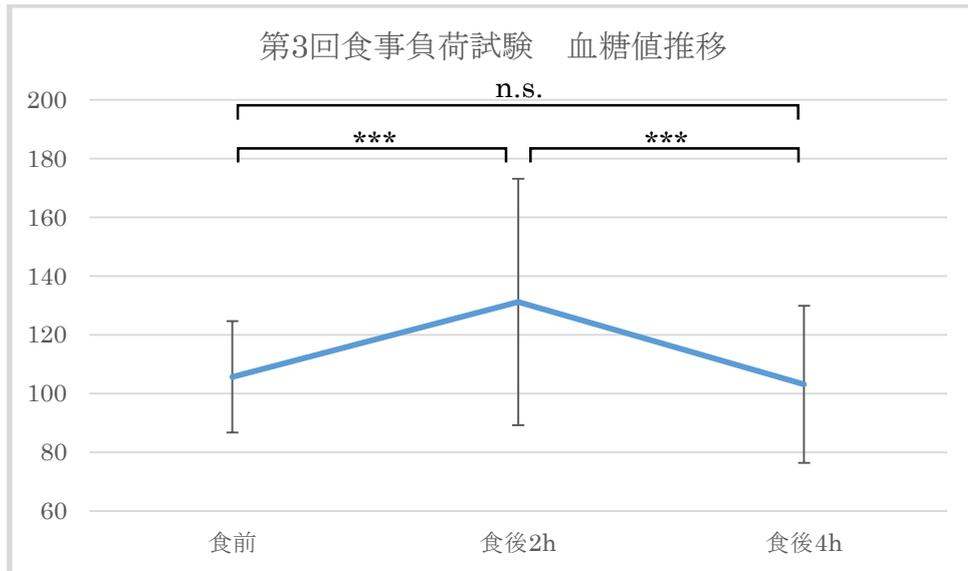
rosuvastatin 投与前の食事負荷試験の結果。血糖値は食後2時間に最大値をとり、4時間後にはほぼ食前値まで低下していた。TG値については、食後4時間まで単調増加を示していたが、有意な上昇が見られたのは食前から食後2時間にかけてであり、食後2時間と4時間では有意な変化は見られなかった。



One-way repeated measures ANOVA
 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

図 10 : 第 2 回食事負荷試験における血糖値と TG 値の推移

rosuvastatin 投与 1 か月後の食事負荷試験の結果。血糖値と TG 値の推移は、第 1 回食事負荷試験と同様のパターンを示した。



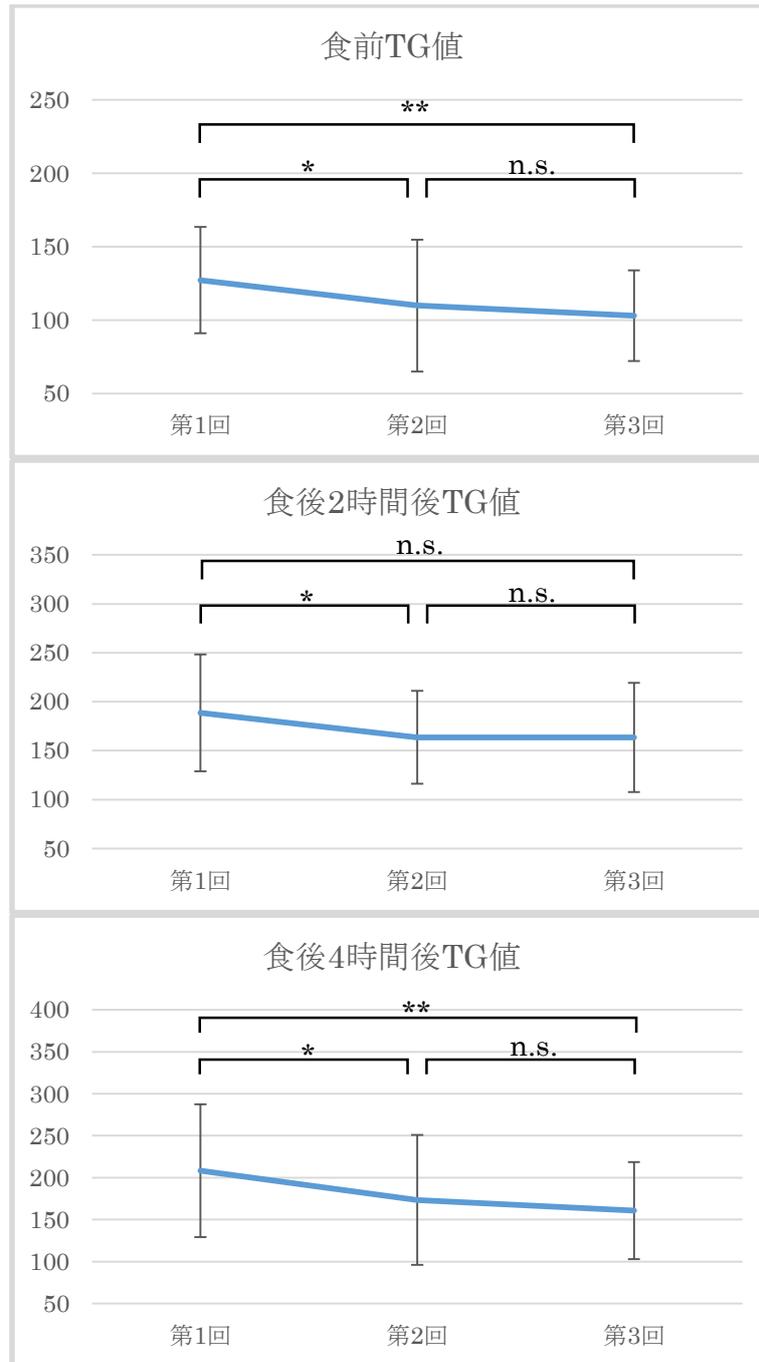
One-way repeated measures ANOVA
 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

図 11：第 3 回食事負荷試験における血糖値と TG 値の推移

rosuvastatin 投与 3 か月後の食事負荷試験の結果。血糖値と TG 値の推移は、第 1 回および第 2 回食事負荷試験と同様のパターンを示した。

第1回	食前	2時間後	4時間後	単位
血糖値	107.8±25.0	124.1±42.9	109.1±40.9	mg/dl
TG値	127.2±36.3	188.6±59.6	208.3±79.1	mg/dl
第2回	食前	2時間後	4時間後	単位
血糖値	105.6±22.9	128.3±44.4	107.1±33.2	mg/dl
TG値	103.0±30.9	163.7±47.6	173.4±77.5	mg/dl
第3回	食前	2時間後	4時間後	単位
血糖値	105.7±19.0	131.2±42.0	103.1±26.8	mg/dl
TG値	110.0±44.9	163.6±55.7	160.8±57.9	mg/dl

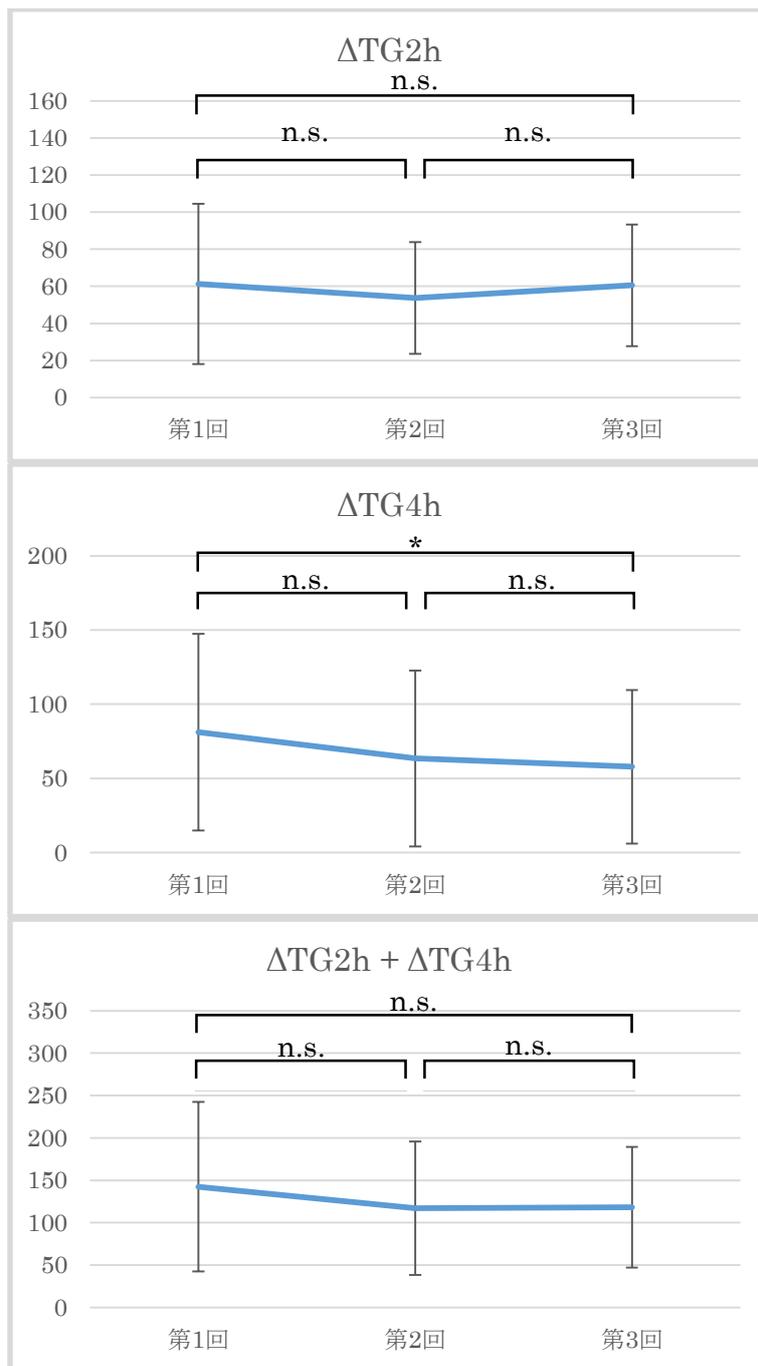
表3：各食事負荷試験における検査データ（平均値±標準偏差）



One-way repeated measures ANOVA
 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

図 12：試験薬投与前後での食前・食後 TG 値の推移

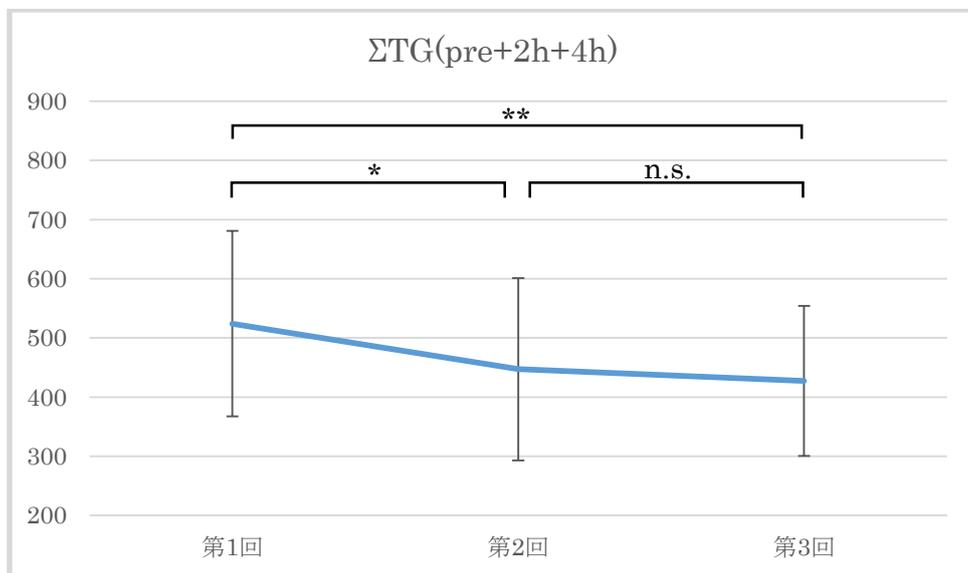
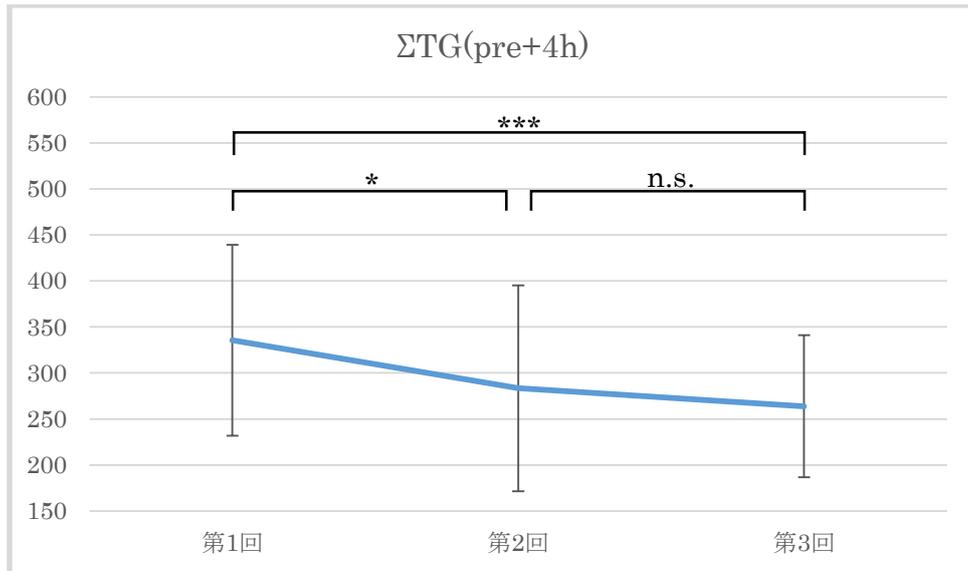
TGpre と TG4h は第 1 回から第 3 回食事負荷試験にかけて単調に減少しており、第 2 回と第 3 回の平均値には有意差を認めなかったが、第 1 回と第 3 回の間には有意差を認めた。TG2h は、第 1 回から第 2 回にかけて平均値が有意に低下していたものの、第 1 回と第 3 回の間では有意差を認めなかった。



One-way repeated measures ANOVA
 * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001

図 13 : 試験薬投与前後での ΔTG_{2h} , ΔTG_{4h} , $\Delta TG_{2h} + \Delta TG_{4h}$ の推移

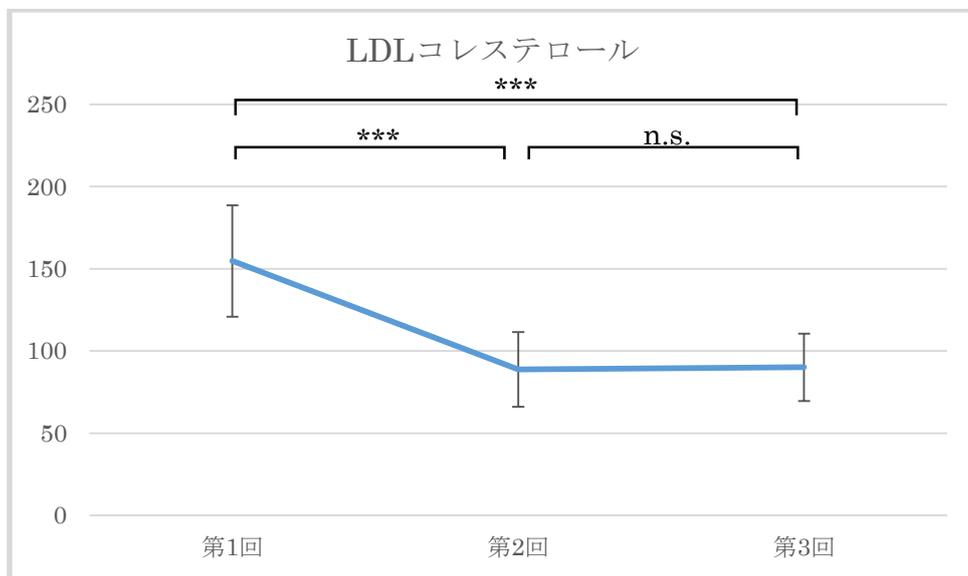
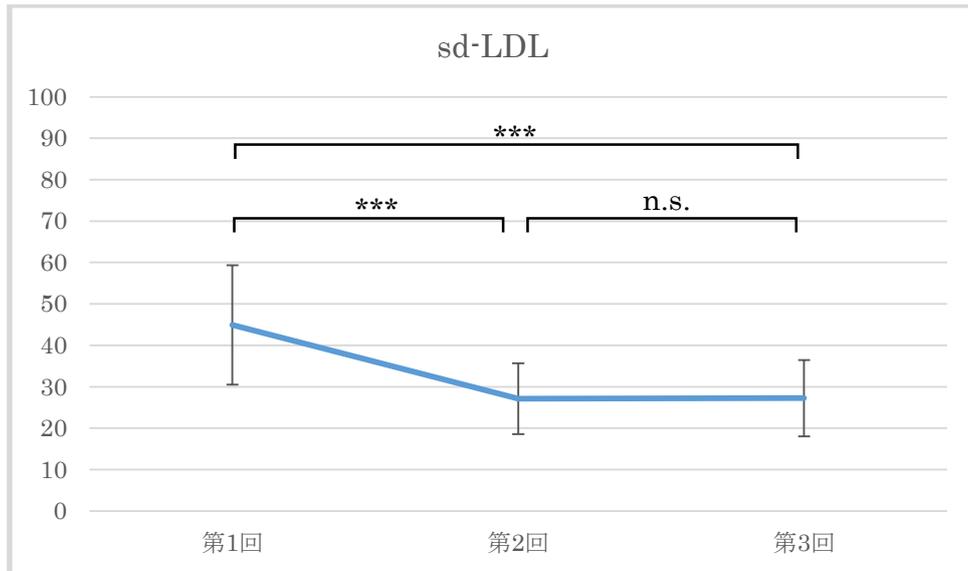
食事による TG 上昇量の指標である ΔTG に対する rosuvastatin の効果。 ΔTG_{4h} は rosuvastatin 投与開始後 3 ヶ月の時点で有意に低下していたものの、 ΔTG_{2h} や $\Delta TG_{2h} + \Delta TG_{4h}$ は投与による変化が見られなかった



One-way repeated measures ANOVA
 * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001

図 14 : 試験薬投与前後での ΣTG(pre+4h)と ΣTG(pre+2h+4h)の推移

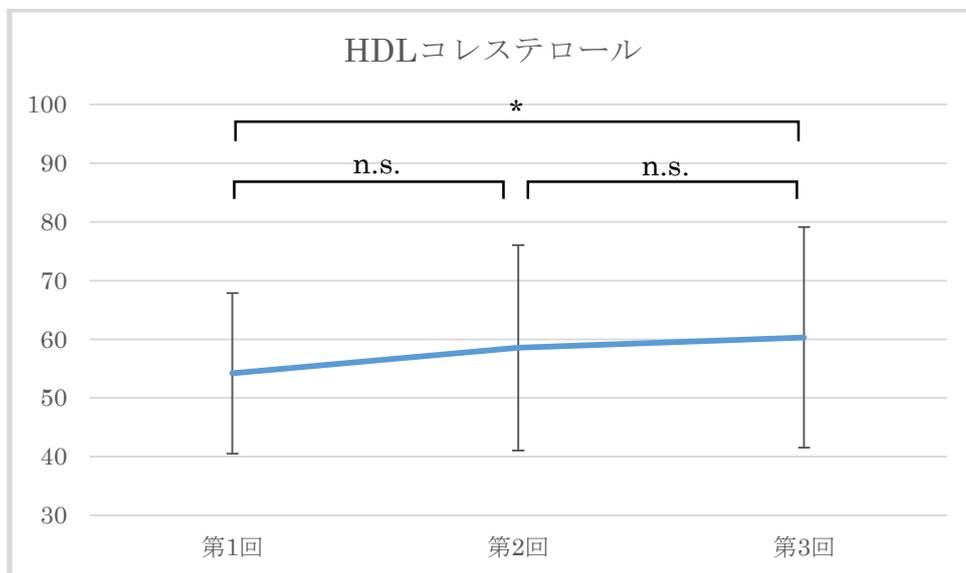
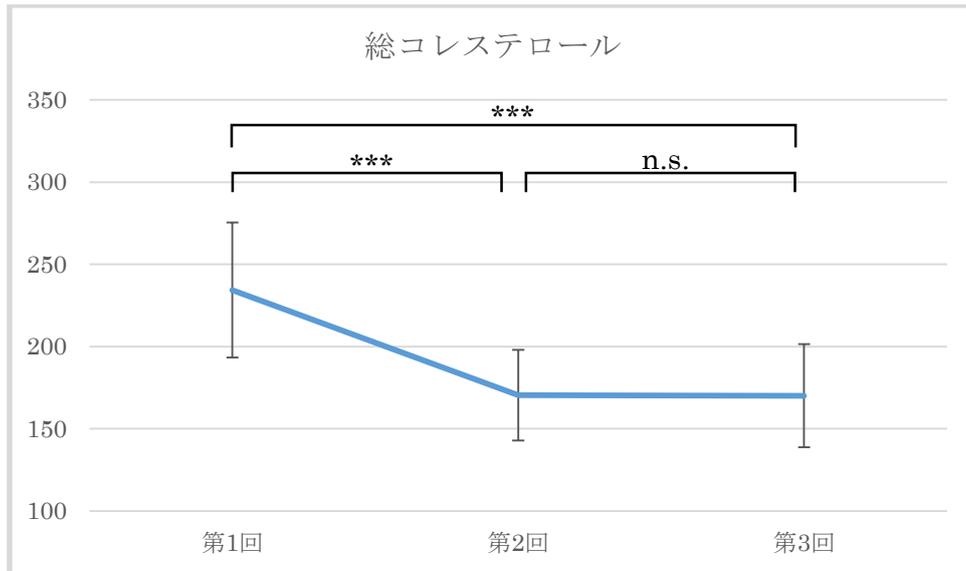
食前・食後を包括する TG 指標としての、ΣTG(pre+4h)と ΣTG(pre+2h+4h)についても、rosuvastatin の投与によって有意に抑制されていた。



One-way repeated measures ANOVA
 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

図 15 : 試験薬投与前後での sd-LDL と LDL コレステロールの推移

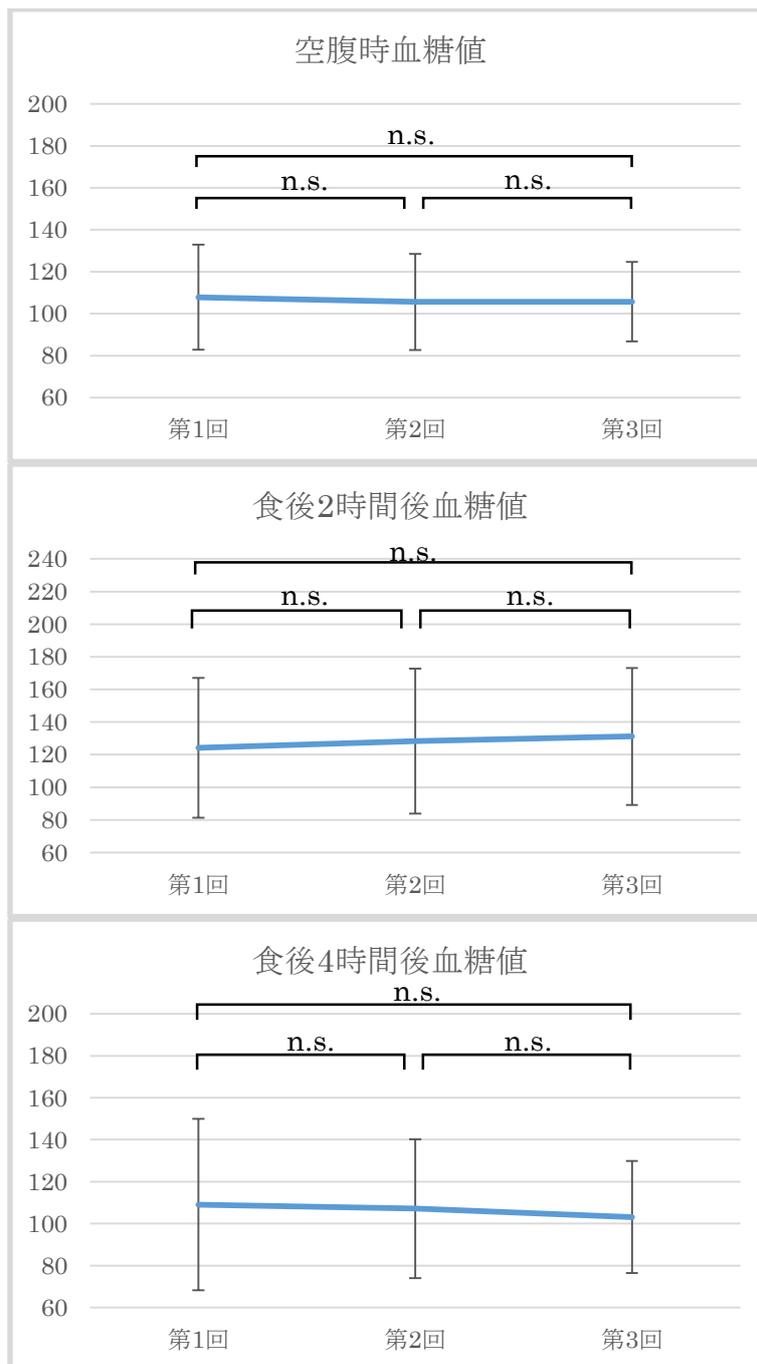
sd-LDL、LDL コレステロールは、rosuvastatin によって有意に低下しており、その効果は投与 1 ヶ月後の時点で安定していた。



One-way repeated measures ANOVA
 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

図 16 : 試験薬投与前後での総コレステロールと HDL コレステロールの推移

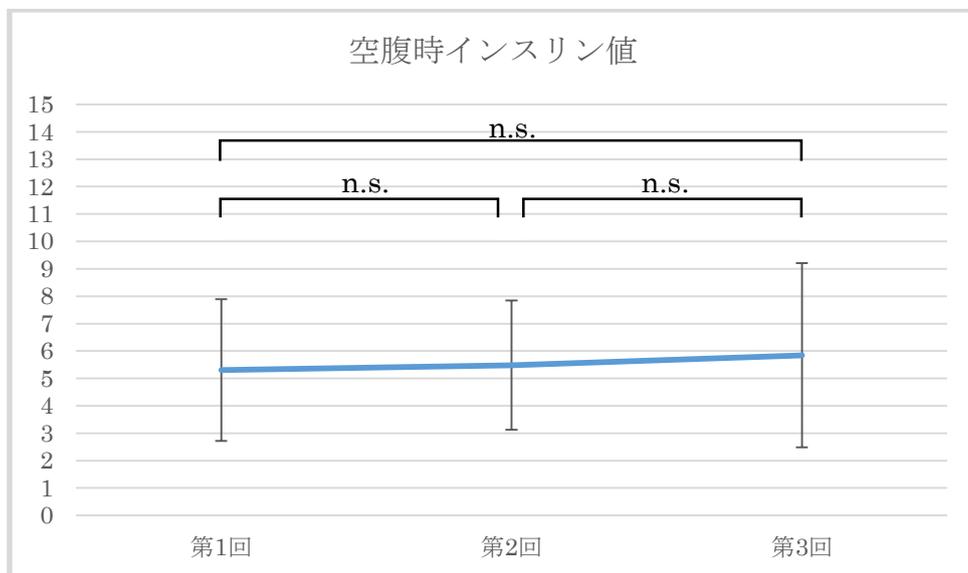
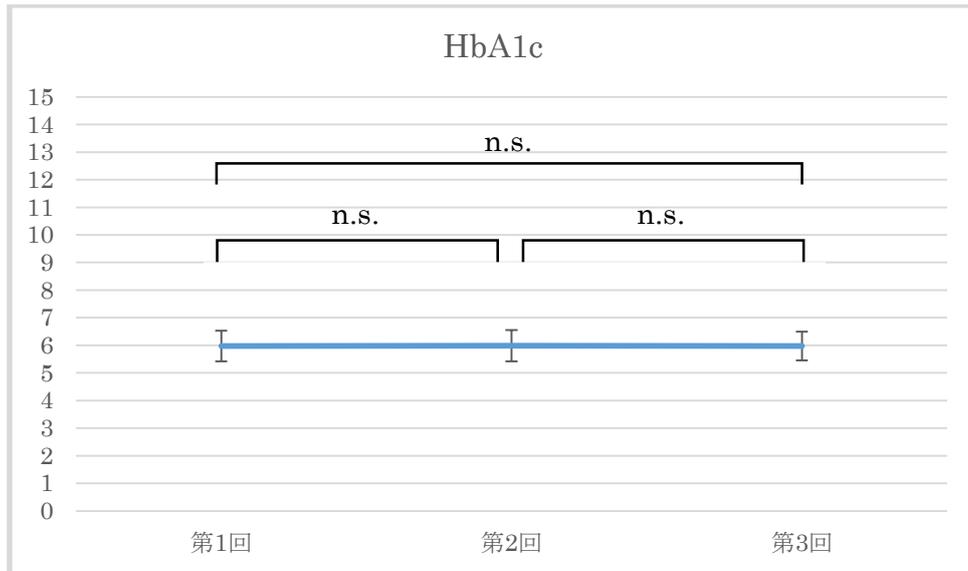
総コレステロールについても rosuvastatin によって有意に低下していた。一方、HDL コレステロールは投与開始から 3 ヶ月後にかけて漸増しており、投与前と 3 ヶ月後との間で有意な増加を認めた



One-way repeated measures ANOVA
 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

図 17：試験薬投与前後での食前・食後血糖値の推移

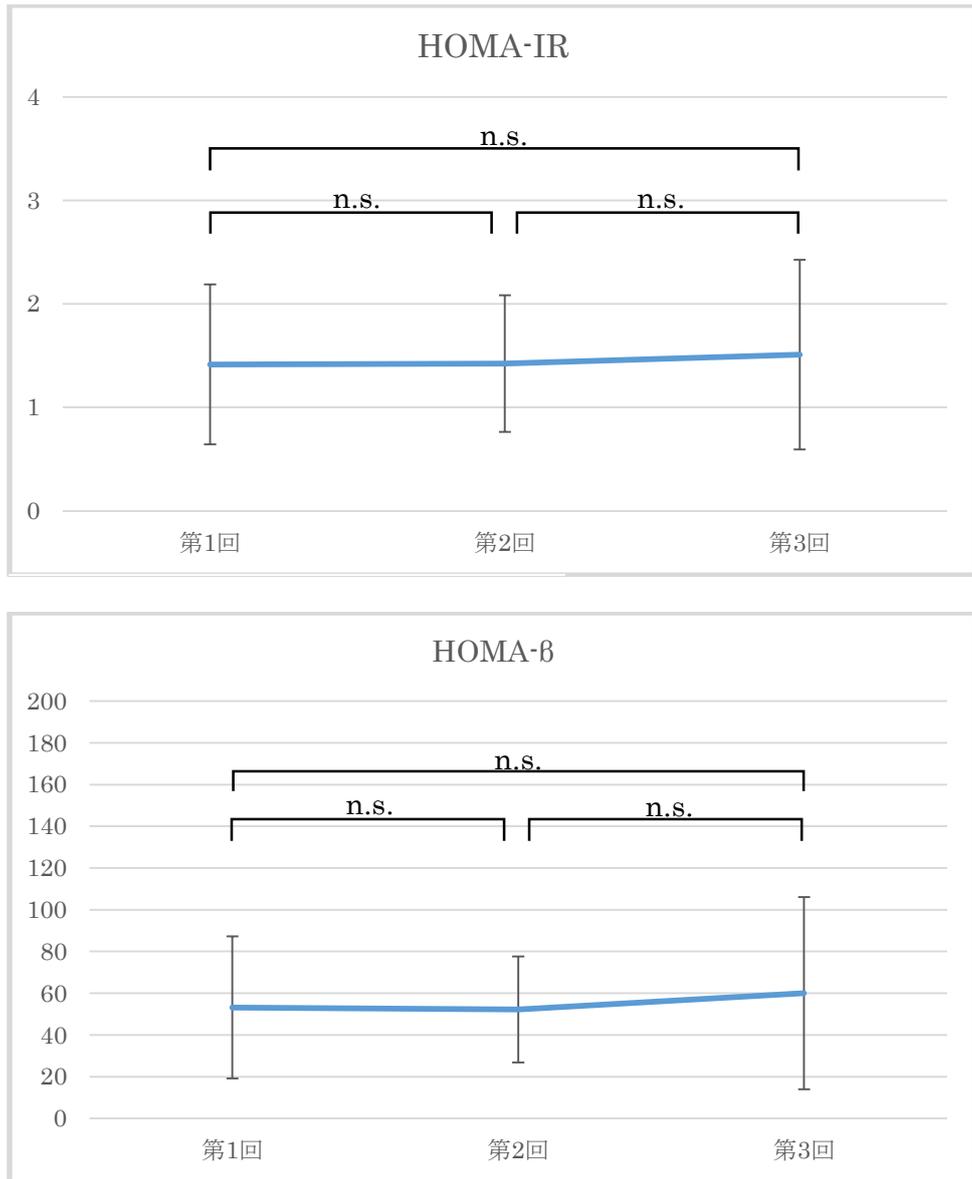
食前・食後の血糖値は、rosuvastatin の投与による影響を認めなかった。



One-way repeated measures ANOVA
 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

図 18 : 試験薬投与前後での HbA1c と空腹時インスリン値の推移

HbA1c、空腹時インスリン値、HOMA-IR、HOMA- β についても、rosuvastatin の投与による有意な変化は認められなかった。



One-way repeated measures ANOVA
 * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001

図 19 : 試験薬投与前後での HOMA-IR と HOMA-β の推移

HbA1c、空腹時インスリン値、HOMA-IR、HOMA-β についても、rosuvastatin の投与による有意な変化は認められなかった。

	第1回 (投与前)	第2回 (1ヶ月後)	第3回 (3ヶ月後)	単位
ΔTG2h	61.3±43.2	53.7±30.2	60.5±32.8	mg/dl
ΔTG4h	81.1±66.3	63.4±59.2	57.8±51.7	mg/dl
ΔTG2h+ΔTG4h	142.4±100.0	117.0±78.8	118.3±71.2	mg/dl
ΣTG(pre+4h)	335.6±103.7	283.4±111.9	263.8±77.2	mg/dl
ΣTG(pre+2h+4h)	524.1±156.8	447.0±154.3	427.4±126.9	mg/dl
sd-LDL	44.9±14.4	27.1±8.5	27.2±9.2	mg/dl
LDL-C	154.8±33.8	88.8±22.7	90.1±20.5	mg/dl
HDL-C	54.2±13.7	58.5±17.5	60.3±18.8	mg/dl
T-Cho	234.4±41.1	170.4±27.6	170.2±31.3	mg/dl
HbA1c	6.0±0.5	6.0±0.6	6.0±0.5	%
空腹時インスリン値	5.3±2.6	5.5±2.4	5.8±3.4	μIU/ml
HOMA-IR	1.4±0.8	1.4±0.7	1.5±0.9	
HOMA-β	53.2±34.1	52.2±25.4	60.0±46.1	

表4：スタチン投与による各データの変化

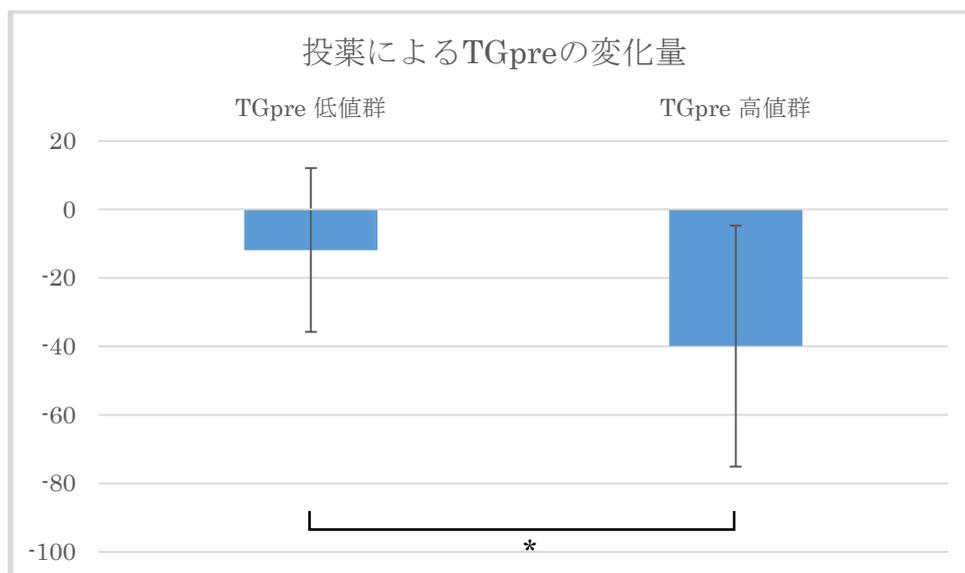


図 20-1 : TGpre 低値群 (n = 14) と高値群 (n = 11) における、TGpre に対する rosuvastatin の効果の比較

TGpre の変化量である TGpre[3] - TGpre[1] の平均値は、高値群で有意に小さかった。

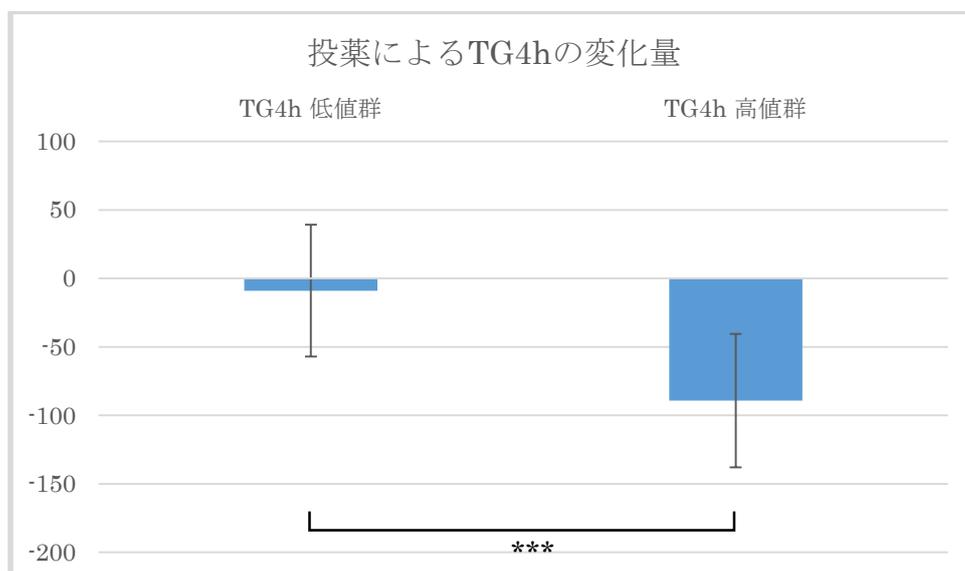


図 20-2 : TG4h 低値群 (n = 13) と高値群 (n = 12) における、TG4h に対する rosuvastatin の効果の比較

TG4h の変化量である TG4h[3] - TG4h[1] の平均値は、高値群で有意に小さかった。

Student's t-test
 * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001

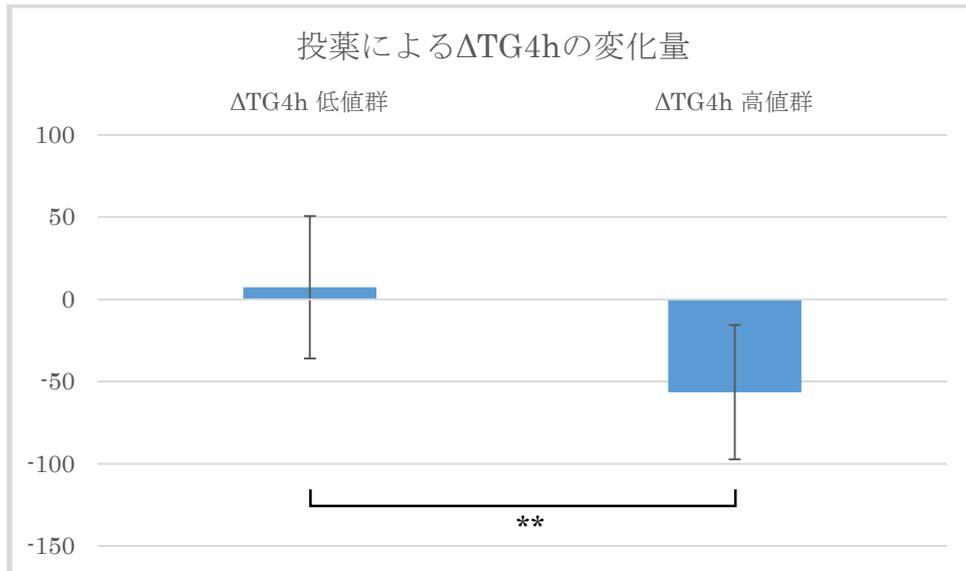


図 20-3 : $\Delta TG4h$ 低値群 (n = 13) と高値群 (n = 12) における、 $\Delta TG4h$ に対する rosuvastatin の効果の比較

$\Delta TG4h$ の変化量である $\Delta TG4h [3] - \Delta TG4h [1]$ の平均値は、高値群で有意に小さかった。

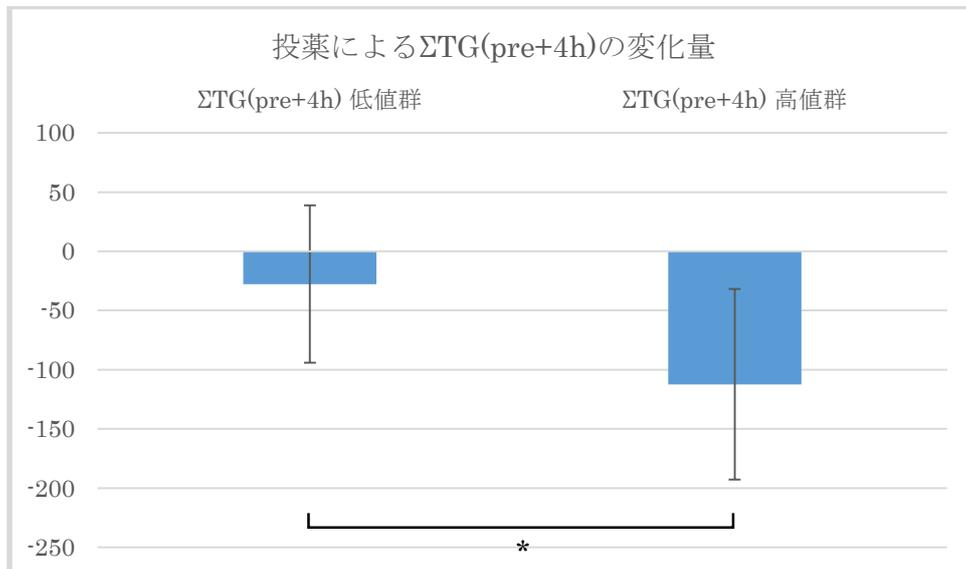


図 20-4 : $\Sigma TG(\text{pre}+4h)$ 低値群 (n = 12) と高値群 (n = 13) における、 $\Sigma TG(\text{pre}+4h)$ に対する rosuvastatin の効果の比較

$\Sigma TG(\text{pre}+4h)$ の変化量である $\Sigma TG(\text{pre}+4h) [3] - \Sigma TG(\text{pre}+4h) [1]$ の平均値は、高値群で有意に小さかった。

Student's t-test
* p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001

TGpre (mg/dl)		第1回 (投与前)	第3回 (3ヶ月後)	変化量
TGpre[1] 平均値	低値群 (n = 14)	99.5 ± 17.1	87.6 ± 28.0	-11.9 ± 23.9
127.2	高値群 (n = 11)	162.5 ± 20.7	122.6 ± 32.8 ^{###}	-39.9 ± 33.6 [*]
TG4h (mg/dl)		第1回 (投与前)	第3回 (3ヶ月後)	変化量
TG4h[1] 平均値	低値群 (n = 13)	145.8 ± 33.6	136.8 ± 43.3	-9.0 ± 48.2
208.3	高値群 (n = 12)	276.1 ± 54.6	186.8 ± 60.5 ^{###}	-89.3 ± 48.9 ^{***}
ΔTG4h (mg/dl)		第1回 (投与前)	第3回 (3ヶ月後)	変化量
ΔTG4h[1] 平均値	低値群 (n = 13)	33.1 ± 27.4	40.4 ± 32.1	7.3 ± 43.3
81.1	高値群 (n = 12)	133.1 ± 56.0	76.6 ± 61.4 ^{###}	-56.5 ± 40.9 ^{**}
ΣTG(pre+4h) (mg/dl)		第1回 (投与前)	第3回 (3ヶ月後)	変化量
ΣTG(pre+4h)[1] 平均値	低値群 (n = 12)	248.4 ± 52.6	220.7 ± 56.3	-27.7 ± 66.5
335.6	高値群 (n = 13)	416.0 ± 68.0	303.7 ± 72.2 ^{###}	-112.3 ± 66.5 [*]

* : 低値群と高値群の平均値の変化量に有意差あり (Student's t-test : * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001)

: 第1回の平均値と比較して有意差あり (paired t-test : # p < 0.05, ## p < 0.01, ### p < 0.001)

表5 : 各 TG 指標値により症例を低値群と高値群に分類した際の、各群に対する rosuvastatin の効果とその比較

TGpre[1], TG4h[1], ΔTG4h[1], ΣTG(pre+4h)[1]の各 TG 指標値の平均値によって、それぞれ全例を高値群と低値群の2群に分け、rosuvastatin の効果を検証したところ、高値群において rosuvastatin 投与後に各 TG 指標値がいずれも大幅に低下する一方で、低値群では投薬による有意な影響を認めなかった

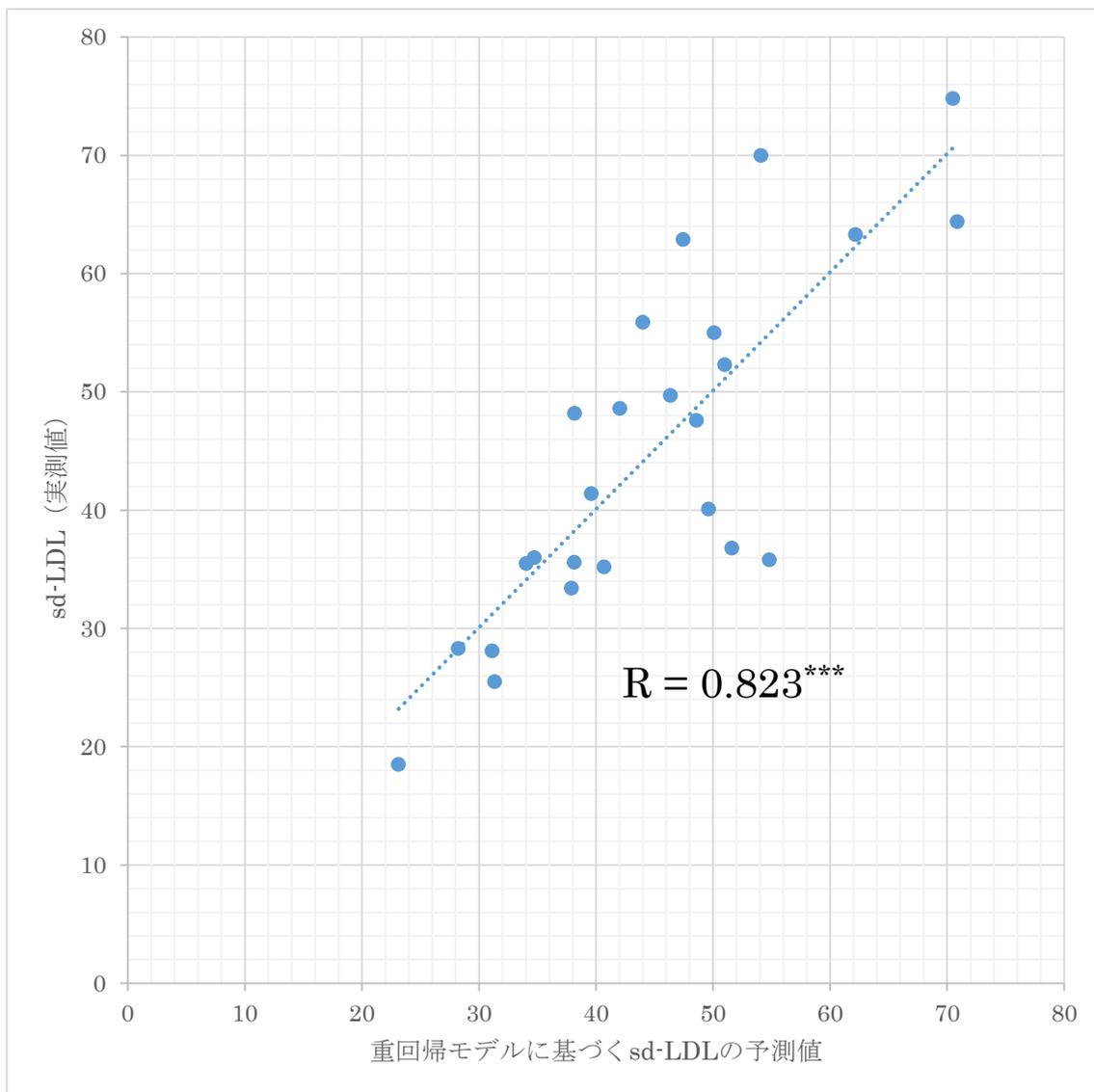
	B	β	VIF
定数	-18.988		
LDL コレステロール	0.267	0.627***	1.007
Σ TG(pre+4h)[1]	0.067	0.483**	1.007
調整済み R ²	0.648		
F 値	23.081***		

78

B : 非標準化係数、 β : 標準化係数、VIF : Variance Inflation Factor (変動インフレーション因子)
 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

表 6 : sd-LDL を目的変数とした重回帰分析の結果 (第 1 回食事負荷試験時)

独立変数の候補として、年齢、BMI、収縮期血圧、LDL コレステロール、TGpre[1]、TG4h[1]、 Δ TG4h[1]、 Σ TG(pre+4h)[1] を選択し、ステップワイズ法に基づいて独立変数を投入または除去することで、sd-LDL を目的変数とした重回帰モデルを導いた結果、LDL コレステロールと Σ TG(pre+4h)[1] が有意な因子として検出された。



R : Pearson の積率相関係数
 *** $p < 0.001$

図 21 : sd-LDL の実測値と重回帰モデルに基づく予測値のプロット

重回帰モデルに基づく sd-LDL の予測値は、実測値と非常に良い相関を示した。

次元	固有値	条件指数	分散プロパティ		
			(定数)	LDL-C	Σ TG(pre+4h)
1	2.914	1.000	0.00	0.01	0.01
2	0.065	6.693	0.03	0.21	0.85
3	0.021	11.838	0.97	0.78	0.14

表7：表6の重回帰モデルの共線性の診断

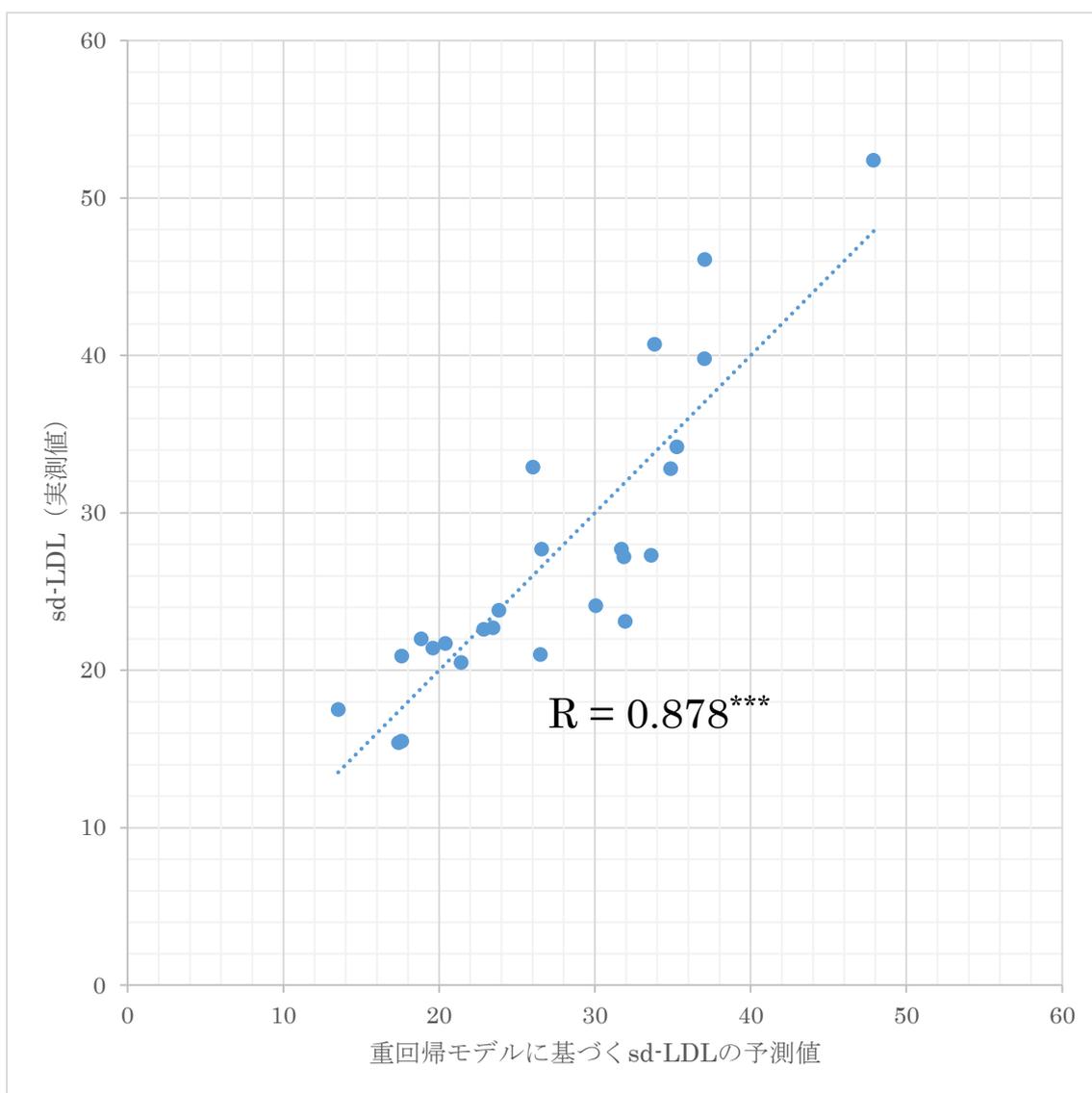
	B	β	VIF
定数	-8.048		
Σ TG(pre+4h)[3]	0.077	0.648***	1.250
LDL コレステロール	0.166	0.370**	1.250
調整済み R ²	0.750		
F 値	36.942***		

81

B : 非標準化係数、 β : 標準化係数、VIF : Variance Inflation Factor (変動インフレーション因子)
 * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001

表 8 : sd-LDL を目的変数とした重回帰分析の結果 (第 3 回食事負荷試験時)

第 3 回食事負荷試験のデータを用いて、課題[II-1]と同様の多変量解析を実施した結果、やはり sd-LDL は LDL コレステロールと Σ TG(pre+4h)[3]によって予測可能であった



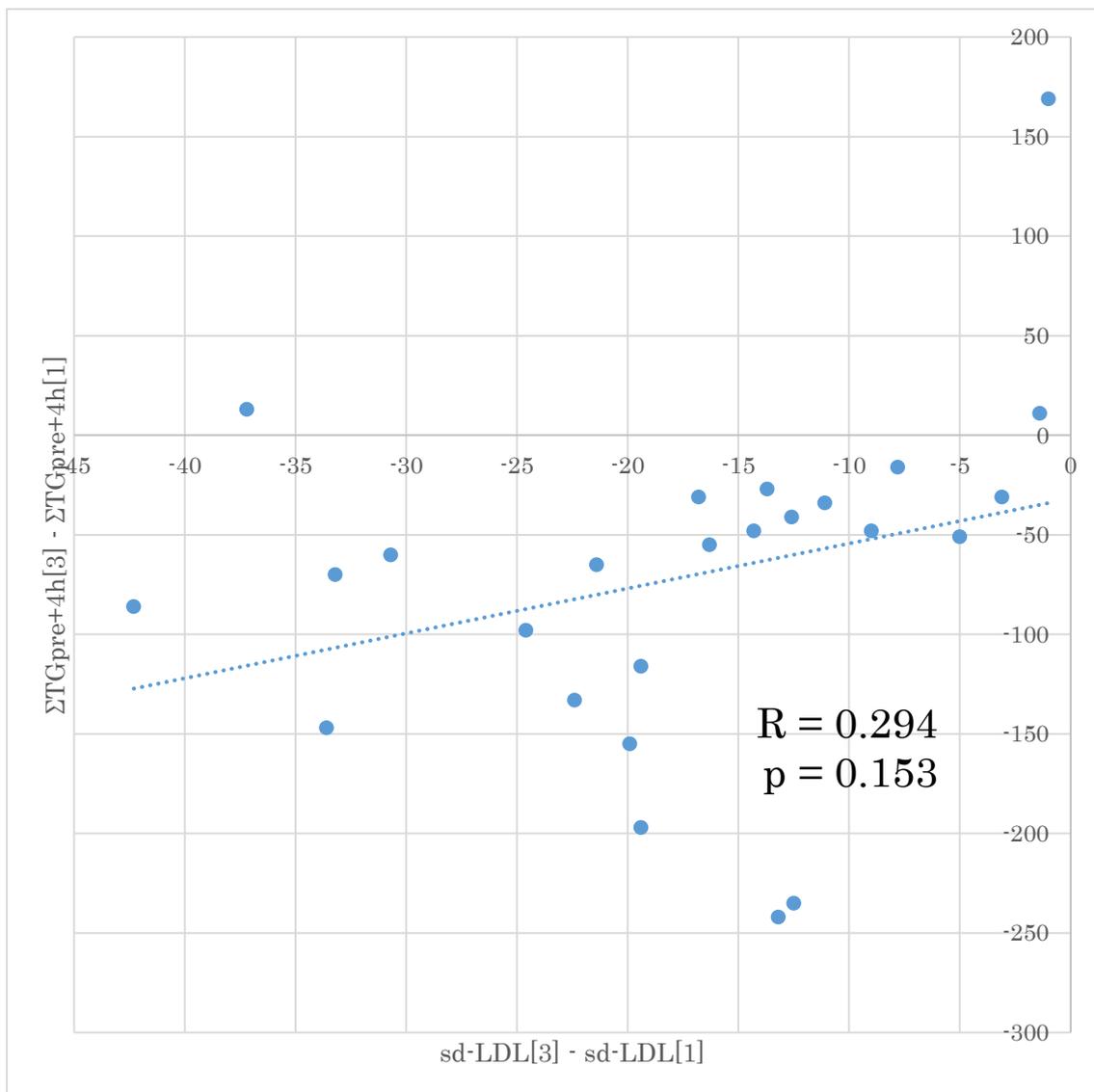
R : Pearson の積率相関係数
 *** p < 0.001

図 22 : sd-LDL の実測値と重回帰モデルに基づく予測値のプロット

重回帰モデルに基づく rosuvastatin 投与 3 ヶ月後の sd-LDL の予測値は、実測値と非常に良い相関を示した。

次元	固有値	条件指数	分散プロパティ		
			(定数)	$\Sigma TG(\text{pre}+4h)$	LDL-C
1	2.932	1.000	0.00	0.01	0.00
2	0.043	8.260	0.25	0.97	0.09
3	0.025	10.925	0.75	0.03	0.90

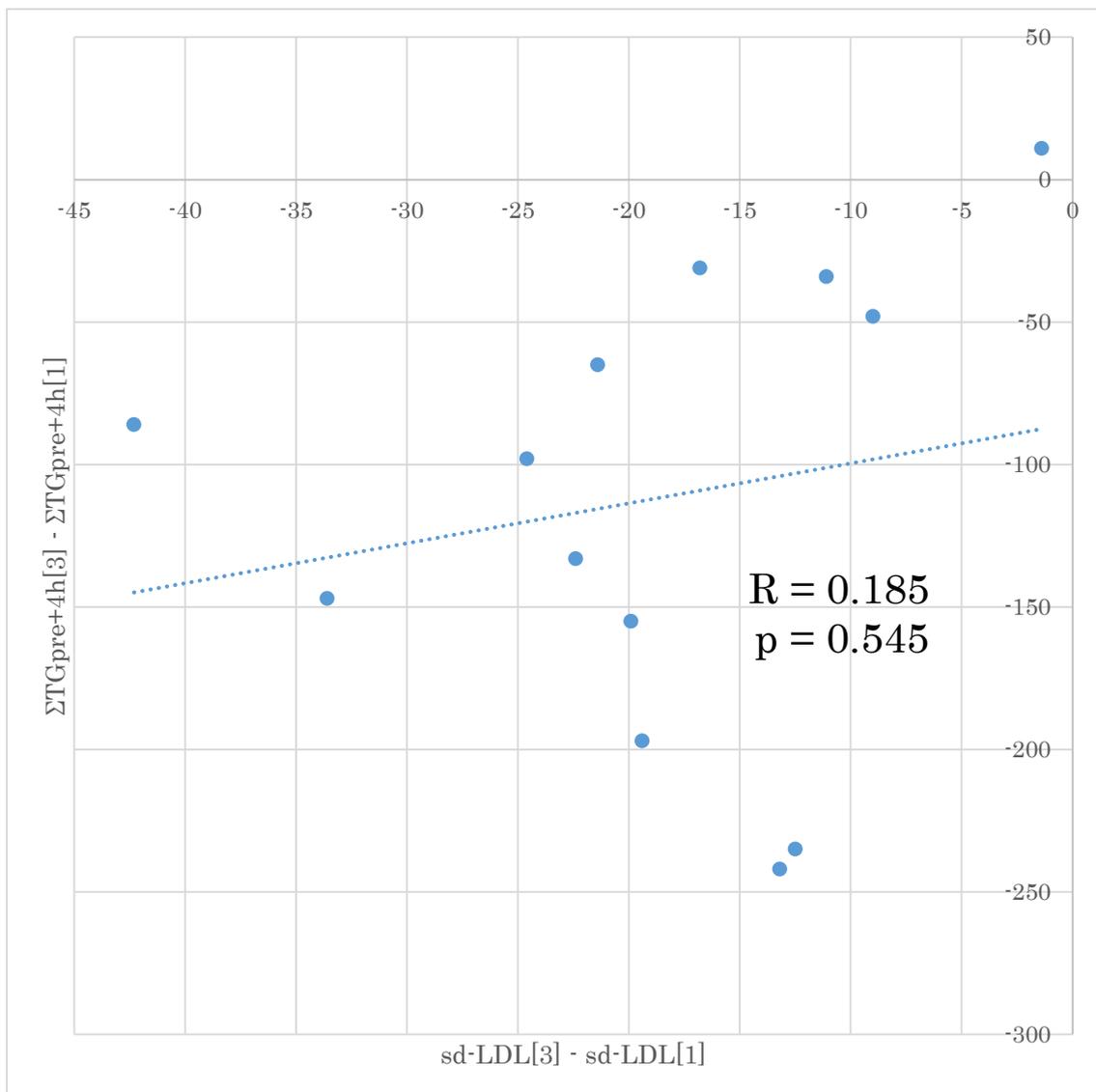
表9：表8の重回帰モデルの共線性の診断



R : Pearson の積率相関係数

図 23 : rosuvastatin 投与 3 ヶ月後の、sd-LDL の低下量 $\Sigma TG(\text{pre}+4h)$ の低下量の相関.

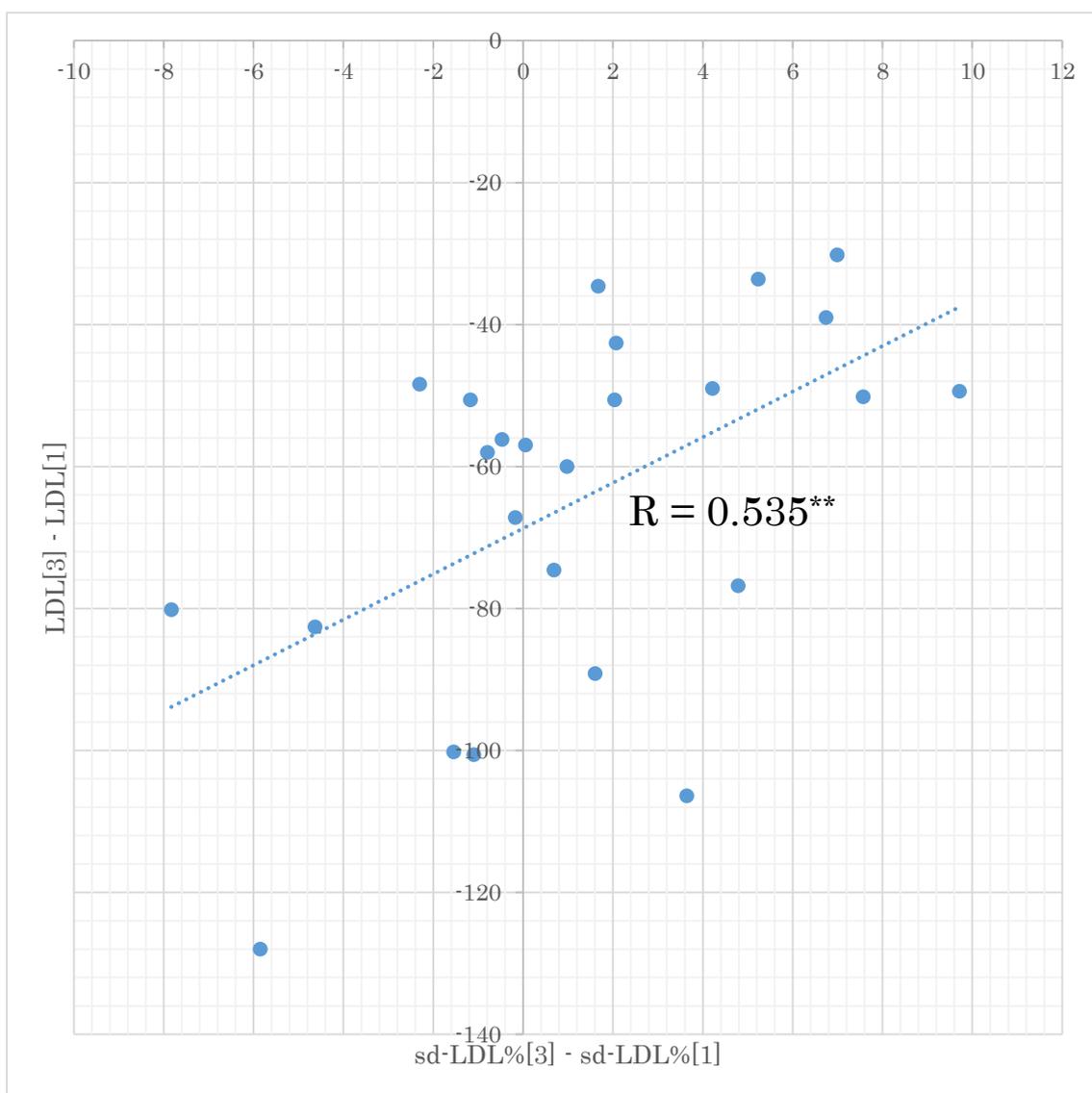
rosuvastatin の投与による、sd-LDL の低下量 ($\text{sd-LDL}[3] - \text{sd-LDL}[1]$) と、 $\Sigma TG(\text{pre}+4h)$ の低下量 ($\Sigma TG(\text{pre}+4h)[3] - \Sigma TG(\text{pre}+4h)[1]$) とのプロット図。 $\Sigma TG(\text{pre}+4h)$ の低下量が大きいほど、sd-LDL の低下量が大きくなる傾向が見られたものの、有意な相関関係は認められなかった。



R : Pearson の積率相関係数

図 24 : rosuvastatin 投与 3 ヶ月後の、sd-LDL の低下量 $\Sigma TG(\text{pre}+4\text{h})$ の低下量の相関 ($\Sigma TG(\text{pre}+4\text{h})[1]$ 高値群のみ抜粋して検討)

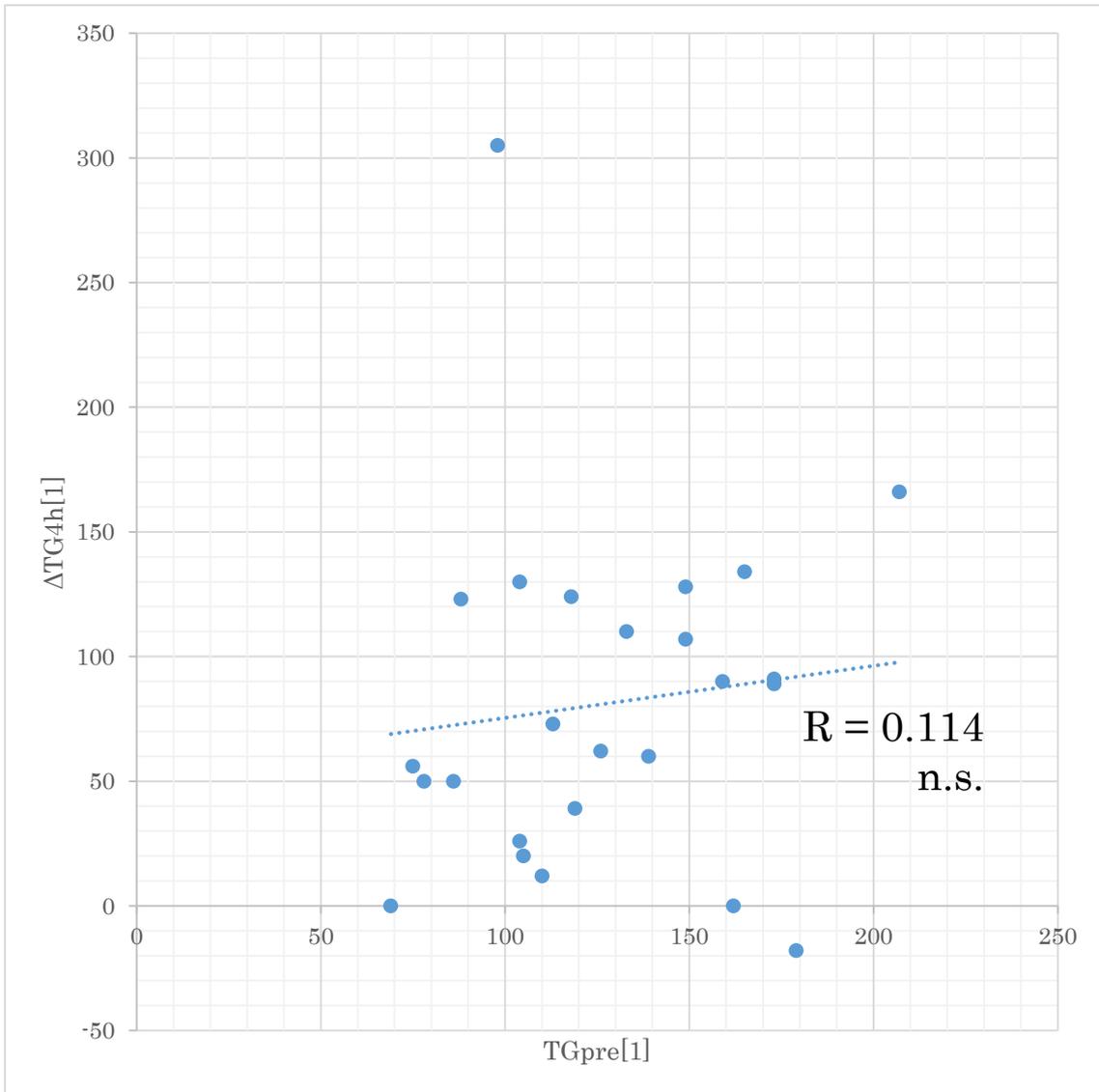
$\Sigma TG(\text{pre}+4\text{h})[1]$ が平均値を超える 12 症例 ($\Sigma TG(\text{pre}+4\text{h})[1]$ 高値群) を抜粋し、図 23 と同様の検証を行った結果。やはり、 $\Sigma TG(\text{pre}+4\text{h})$ の低下量と sd-LDL の低下量の間には有意な相関は認められなかった。



R : Pearson の積率相関係数
 ** p < 0.01

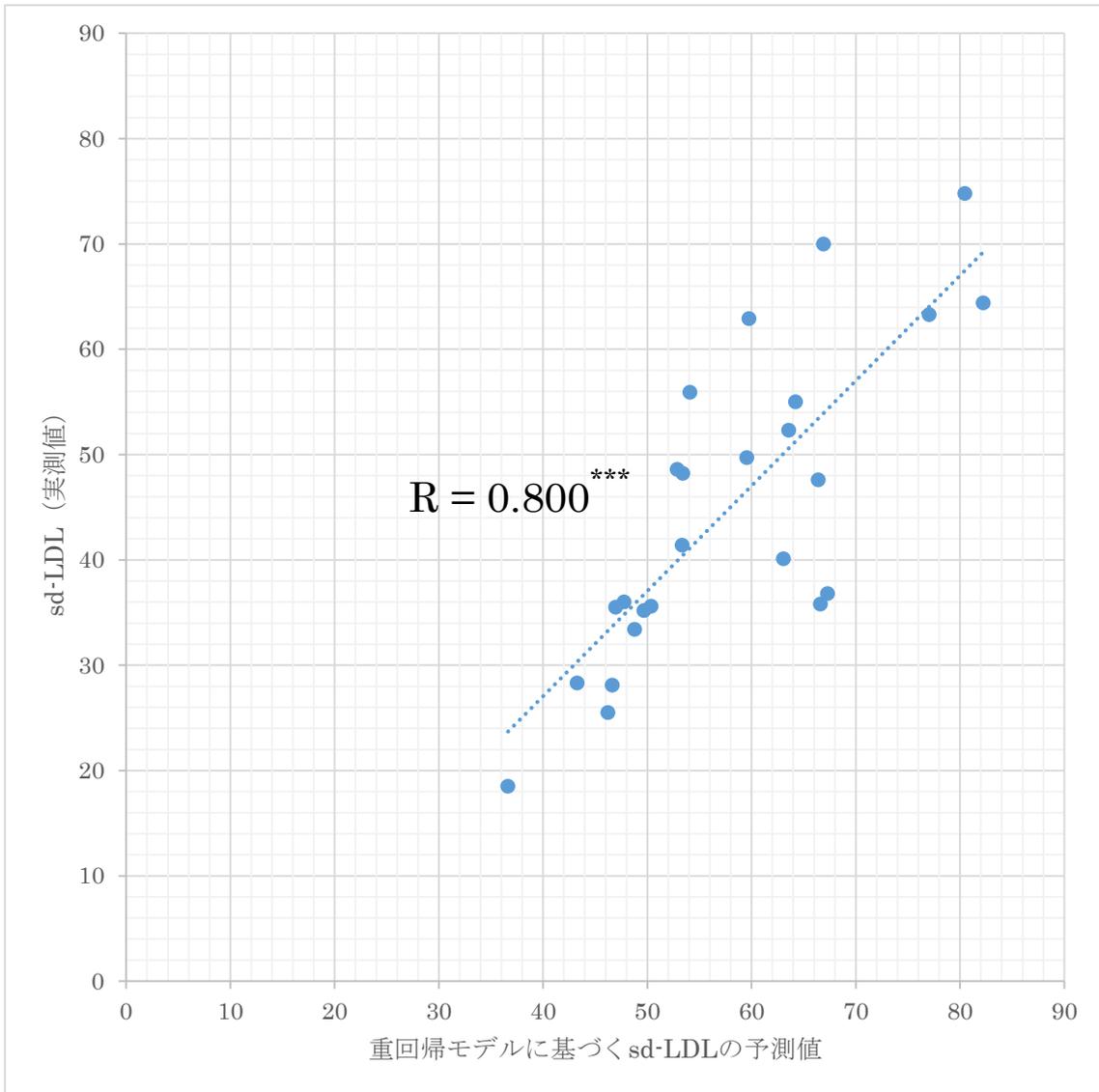
図 25 : rosuvastatin 投与前後に於ける、LDL コレステロールの変化量と sd-LDL/LDL (sd-LDL%) の変化量の相関

sd-LDL% の変化量と LDL コレステロールの変化量との間には、有意な相関関係が認められた。即ち、rosuvastatin 投与後の LDL コレステロールの低下量が大きいほど、LDL コレステロールに占める sd-LDL の割合がより大きく低下していた。



R : Pearson の積率相関係数

図 26 : 食前 TG 値と食後 TG 上昇量 (食後 4 時間) の相関



R : Pearson の積率相関係数
 *** p < 0.001

図 27 : sd-LDL の実測値と重回帰モデル (独立変数 : LDL コレステロール、TG4h) に基づく予測値のプロット