

論文の内容の要旨

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

【序文】

低比重リポ蛋白コレステロール (Low density lipoprotein cholesterol ; LDL-C) 高値は、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-C 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。高 LDL-C 血症の治療薬として開発されたスタチン系薬は、優れた LDL-C 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-C 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) を含み、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、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ち、心血管イベントのリスクを上昇させる。そして、食前・食後の高 TG 血症患者においては、LDL 中に占める sd-LDL の割合が増加していることが、それぞれ報告されている。

TG 値は食後 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ことから、1 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。そのため、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り、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る。

食後高 TG 血症に対する治療薬については、フィブラート系薬やスタチン系薬の有効性がいくつかの研究で示されているものの、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治療ガイドラインは未だ確立しておらず、更なる研究が期待されている。

【研究の目的と方法】

これまでの研究結果および知見を踏まえ、今回我々は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、この仮説を証明することを目的として、LDL-C 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。具体的には、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 の投与前後で食事負荷試験を実施した（投与前、投与 1 か月後、投与 3 ヶ月後の計 3 回）。そして、上記の仮説を証明するべく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、以下に挙げる課題について検討を行った。

1 つ目は rosuvastatin が LDL-C 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 の規定因子を検証すること、3 つ目は、食前・食後の高 TG 血症を合併した高 LDL-C 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、具体的に以下のような検証を行った。

[I-1] : rosuvastatin の投与により、LDL-C、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 Δ TG2h : TG2h - TGpre, Δ TG4h : TG4h - TGpre, Σ TG(pre+4h) : TGpre + TG4h, Σ TG(pre+2h+4h) : TGpre + TG2h + TG4h 等の計算値（全てを包括して、以下「TG 指標値」と呼ぶ）が、投与前と比較して有意に低下していることを検証した。

[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、各々の TG 指標値が rosuvastatin 投与後に低値群より高値群でより強く抑制されていることを検証した。

[II-1] : sd-LDL 値を上昇させるリスクファクターを検証した。

[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した。

[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検証した。

なお、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」（臨床研究支援センター整理番号 : P2011067-11X、UMIN 試験 ID : UMIN000009955）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多施設共同研究として実施した。

【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】

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。

[I-1]：試験薬（rosuvastatin）の投与による検査値の変化

TGpre と TG4h 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、第1回と第3回の平均値には有意差を認めた。第2回と第3回の間では有意差を認めないことから、TGpre と TG4h に対する rosuvastatin の効果は、投薬開始1ヶ月以内で得られていることが分かった。TG2h については第1回と第3回の間では有意差を認めなかった。その他の TG 指標値に関して、 Δ TG4h は投与開始後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。 Σ TG(pre+4h)と Σ TG(pre+2h+4h)は、rosuvastatin の投与によってそれぞれ有意に抑制されていた。

LDL-C、sd-LDL、総コレステロールは rosuvastatin により有意に低下し、HDL-C は投与開始3ヶ月後までに有意に増加した。食前・食後の血糖値、HbA1c 等の糖尿病の指標については投薬による変化は認められなかった。

[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)、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、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。その結果、全ての TG 指標値において、高値群では投与3ヶ月後にその TG 指標値の有意な低下を認めたが、低値群では変化がなかった。また、TG 指標値の変化量の平均値は高値群で有意に小さかった。以上より、各 TG 指標値に対する rosuvastatin の抑制作用は、投薬前の TG 指標値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 を目的変数とした多変量解析（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。年齢、BMI、収縮期血圧、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-C、HDL-C、TGpre[1]、TG4h[1]、 Δ TG4h[1]、 Σ TG(pre+4h)[1]を独立変数の候補とし、ステップワイズ法により重回帰モデルを導いた。その結果 sd-LDL は LDL-C と Σ TG(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, $p < 0.001$ ）。また、各独立変数間に重大な多重共線性の問題が生じていないことを確認した。

[II-2]：sd-LDL を目的変数とした多変量解析（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。その結果、やはり sd-LDL は LDL-C[3]と Σ TG(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, $p < 0.001$ ）。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かった。

以上の課題[II-1]、[II-2]より、sd-LDL は rosuvastatin の投与の有無に関わらず LDL-C 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

上記の結果を踏まえ、3ヶ月間の試験薬投与による Σ TG(pre+4h)の低下量 (Σ TG(pre+4h)[3] - Σ TG(pre+4h)[1]) と sd-LDL の低下量 (sd-LDL[3] - sd-LDL[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ものの $R = 0.294$ 、 $p = 0.153$ であり、有意な相関関係は認められなかった。

また、課題[I-2]における Σ TG(pre+4h)[1] 高値群 12 例を抜粋して同様の検証を実施したが、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は認められなかった。

[サブ解析]

LDL-C 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]) と、これまでの解析に用いた全てのデータについて相関を調べたところ、LDL-C の変化量 (LDL[3] - LDL[1]) との間には有意な相関を認めた ($R = 0.535$, $p < 0.01$)。

【考察】

本研究においては最終的に、当初の仮説を証明するに至らなかった。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、サブ解析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前向き比較試験を、フィブラート系薬との比較も考慮して実施することが望ましいと考えられる。