

論文審査の要旨

報告番号	総研第 397 号	学位申請者	茶園 秀人
審査委員	主査	橋口 照人	学位 博士 (医学)
	副査	井戸 章雄	副査 西尾 善彦
	副査	嶽崎 俊郎	副査 吉満 誠

Validity of a Novel Method for Estimation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Diabetic Patients

(糖尿病患者における LDL コレステロールの新規算出法の臨床的有用性)

大規模臨床試験における心血管リスク因子としての低比重リポ蛋白コレステロール (LDL-C) 値の多くは現在も Friedewald 法 (F 法) で算出されている。しかしながら、F 法は Triglyceride (TG) <400 mg/dL においても誤差が多く、糖尿病や高 TG 血症例では使用すべきでないなどの報告があり、F 法に代わる算出法が望まれる現状がある。LDL-C 直接測定法は測定原理上 TG に影響を受けない簡便な方法であるが、試薬間の標準化がなされておらず、異なる試薬間の LDL-C 値を比較できないという問題点があり推奨されていない。Friedewald 式における係数である 5 は TG : 超低比重リポ蛋白コレステロール (VLDL-C) 比を表すが、実際の TG:VLDL-C 比は 5.2 から 8.9 と幅があることが報告されている。そこで 2013 年 Martin らは 90 万人の一般集団で個々の TG:VLDL-C 比を解析し、TG と非高比重リポ蛋白コレステロール (non-HDL-C) 値で層別化し、TG:VLDL-C 比を個別に決定する LDL-C 新規算出法 (M 法) を考案し、F 法より遠心法との一致率が優れていたと報告した (Martin, et al. JAMA, 2013)。そこで申請者らは、日本人 2 型糖尿病患者 1828 例において、M 法における LDL-C 値 [LDL-C(M)] の妥当性を、F 法による LDL-C 値 [LDL-C(F)] 及び国際基準法との相関が良好である改良型 LDL-C 直接測定法の値 [LDL-C(D)] と比較検討した。その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) TG と non-HDL-C による係数の中央値は 5.4 で、5 及び 95 パーセンタイル値は、それぞれ 4.0 及び 7.0 であった。
- 2) HbA1c 7.0%未満と 7.0%以上いずれも LDL-C(D)との相関は LDL-C(F)より LDL-C(M)が良好だった。
- 3) LDL-C(D) と LDL-C(F) または LDL-C(M) との差に、TG 値が及ぼす影響について検討したところ、TG が大きくなるにつれて、LDL-C(D) と LDL-C(F) の差は大きくなった。
- 4) 日本動脈硬化学会ガイドラインにおける管理目標値による LDL-C(D)との一致率は、TG \geq 150mg/dL では LDL-C(M) に比べ LDL-C(F) において、より低値であった。

M 法が発表されてからその有用性については相次いで報告されているが、いずれも一般集団を対象とした報告であり、糖尿病などの特定の疾患例においての報告はない。本研究は M 法が 2 型糖尿病患者において F 法よりも有用であることを初めて示した報告であり、また一般集団ではないが日本人における有用性を示した初めての報告である。M 法は簡便でコストも不要であり、これまで F 法で算出された LDL-C に関する多数のエビデンスを M 法で再計算することにより、LDL-C 値をより正確に評価することが可能であり、またそれにより新たな知見が生まれる可能性があると考えられる。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。