

最終試験の結果の要旨

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
	副査	井戸 章雄	副査
	副査	嶽崎 俊郎	副査
			博士 (医学)
			西尾 善彦
			吉満 誠

主査および副査の5名は、平成28年12月5日、学位申請者 茶園 秀人 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 本研究において対象者の選定基準があったか。また、研究を承諾したレスポンスレートはどれくらいか。

(回答) 外来通院中の2型糖尿病患者をすべて対象としました。レスポンスレートは未調査であるが、殆りの方から同意が得られました。

質問2) 今回の結果において、性別や年齢の影響はないか。

(回答) 性別等において結果が異なる可能性もあり、今後検証を行いたい。

質問3) 外れ値例の特徴は何か。log変換を行った方が良い相関が得られると思うがlog変換を行ったか。

(回答) トリグリセライド (TG) が高い例や非高比重リポ蛋白 (non HDL-C) が高い例が外れ値となっていました。今回は外れ値の除外はせずに解析を行った。また今回 log 変換は行っていないが、今後検証したい。

質問4) 脂質異常症の治療の有無によりマーチン法 (M法) とフリードワルド法 (F法) で違いがあるか。

(回答) 今回は治療の有無による違いを検討していないので不明である。今後検証したい。

質問5) 低比重リポ蛋白 (LDL-C) の定義の中に中間比重リポ蛋白 (IDL) を含めるのか。

(回答) 国際基準である BQ 法が IDL を含む広義の LDL-C を測定しており、今回これに則り研究を行った。

質問6) 糖尿病 (DM) 患者で F 法は誤差が大きい理由についてどう考えるか。

(回答) 糖尿病患者では高 TG 血症の方が多く、レムナントリポ蛋白の増加もあり、TG: 超低比重リポ蛋白 (VLDL-C) 比が 5 から外れる方が多いと推察する。

質問7) BQ 法ではカイロミクロン (CM) レムナントが IDL の分画に入り LDL-C と計測されることについてどう考えるか。

(回答) DM など CM レムナントが増加する疾患においては BQ 法での LDL-C 値は過大評価となる可能性があると考え。直接法であれば CM レムナントを含まない LDL-C 測定が可能であるが、IDL をどの程度計測するか試薬間差の問題点がある。

質問8) 今回の研究で使用した LDL-C 直接測定法 (直接法) の試薬は IDL を LDL-C として計測しているのか。

(回答) 今回使用した試薬である MetaboLead LDL[®] は IDL の多くを LDL-C として計測しており、BQ 法との相関も良い。

質問9) LDL-C 計算法は F 法でも M 法でも誤差が生じるのであれば、LDL-C 測定は直接法ですれば良いか。

(回答) 直接法は試薬間による誤差が標準化されていないため、試薬が異なれば結果を比較できない問題点がある。

質問10) 心血管イベント発症というアウトカムに対し各 LDL-C 測定法間の誤差は臨床的にどの程度許容できるか。

(回答) F 法、M 法、直接法の測定間の誤差が心血管イベント発症にどの程度影響するかは不明だが、本研究において TG 200mg/dL 程度の症例の F 法と直接法による LDL-C 値の誤差が平均で約 20 mg/dL あり、この誤差は臨床的に許容できない誤差と考える。

最終試験の結果の要旨

質問 11) 直接法や M 法は F 法と比較し TG の影響は受けないのか。

(回答) 直接法はその測定原理から TG の影響は受けない。M 法で使用するマーチン係数が TG で補正された係数であるので、M 法は F 法よりは TG の影響は受けないと考える。

質問 12) 高 TG 血症と心血管イベント発生は関連があるのか。

(回答) 高 TG 血症は LDL-C 値と独立した心血管リスク因子であるという報告はあるが、高 TG 血症群では F 法で算出された LDL-C 値は過小評価されている可能性があるとも報告されている。

質問 13) マーチン係数は 90 万人の米国人を対象とした研究から導き出された係数だが、日本人でも同じ係数となるか。

(回答) 人種によりマーチン係数は異なる可能性があるが、日本人でのデータはない。但し、韓国人の一般集団においてマーチン係数を用いても直接法と同じような値を示したという報告がある。

質問 14) 本研究の対象者の 1/4 が脂質異常症の薬を内服しているが、内服下でも M 法での評価に問題はないか。

(回答) 脂質異常症の薬を内服していても M 法での評価に問題はないと考えるが、内服の有無で今後検証したい。

質問 15) 直接法は日常臨床で普及はしているが、大規模臨床試験などで使用されないのは何故か。

(回答) 直接法は LDL-C を直接測定する方法であり、F 法など TG の影響を受ける計算法と比べると誤差が生じにくい方法であるが、試薬間の誤差が標準化されていないため、異なる試薬間で測定した値を用いた結果を比較できないためと考える。

質問 16) 大規模臨床試験における心血管リスク因子としての LDL-C 値の多くは F 法で計算され、その値を基にガイドラインが作成されているが、M 法で検証しなおすことにより現在のガイドラインが変更される可能性はあるのか。またそのような報告はあるか。

(回答) 直接法の標準化がされていない現状では、LDL-C 計算法として M 法は F 法に代わる良い方法であり、過去の臨床試験を M 法で検証し直すことにより新たな知見が生まれる可能性があると考えますが、現時点ではそのような報告はない。

質問 17) BQ 法はコストが格段に高いのが問題点とのことだが、直接法のコストは高いのか。

(回答) 直接法は通常の外來診療で保険適応となっている方法であり格別高いということはない。

質問 18) F 法が使えない TG 400 mg/dL 以上の方は一般人口ではどれ位存在するのか。

(回答) TG 400 mg/dL 以上の方は一般人口で 5%程度と思われます。また TG 400 mg/dL 以下でも F 法では有意な誤差が生じると報告されている。

質問 19) Fig. 3.で直接法と比較し F 法より M 法の相関が良いと述べているが、どちらの方が良かったかという検定はされているのか。

(回答) 直接法との相関は F 法より M 法が良かったが、どちらの方が良かったかという検定はしていない。

質問 20) 同じ検体を直接法で測定したときに、LDL-C 値の試薬間の誤差はどの程度と考えているか。

(回答) 直接法のキット間の誤差は平均で 10%程度と思われますが、正確な数値は持ち合わせていない。

質問 21) 症例数をマーチン係数別に分けた Fig.2.が正規分布を描く理由は何故か。

(回答) マーチン係数は TG と non HDL-C で補正された係数であるため、本研究の症例数をマーチン係数別に分けると正規分布に近くなるものと考えます。

質問 22) 本研究の対象に 1 型 DM 患者は含まれているのか。

(回答) 本研究の対象である DM 患者はすべて 2 型 DM で、1 型 DM 患者は含まれていない。

質問 23) 日常臨床において LDL-C は F 法で算出しているのか。それとも直接法の値を参考にしているのか。

(回答) 直接法の値も参考にしていますが、試薬間の誤差の問題点もあるため、日常臨床における LDL-C 値は、F 法にて算出することが動脈硬化学会ガイドライン上も推奨されている。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。