






論文審査の要旨

報告番号	総研第 424 号	学位申請者	新中須 敦
審査委員	主査	大石 充 	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	谷本 昭英 	副査 橋口 照人 
	副査	堀内 正久 	副査 宮田 昌明 

The combination therapy of Fenofibrate and Ezetimibe improved lipid profile and vascular function compared with statins in patients with type 2 diabetes

(2 型糖尿病患者におけるフェノフィブラート・エゼチミブ併用療法はスタチン治療と比較し脂質プロファイルと血管機能を改善させる)

2 型糖尿病患者では、健常者と比較し心血管イベントが増加する。さらに、HbA1c や収縮期血圧以上にトリグリセリド (以下 TG) や LDL コレステロール (以下 LDL-C) が重要な冠動脈疾患発症のリスク因子と報告されている。LDL-C への積極的な治療介入が心血管イベント抑制に重要であることは大規模臨床研究で明らかにされているが、2 型糖尿病患者に特徴的な高 TG 血症に対しては十分検討されていない。そこで学位申請者らは、スタチン内服加療中の 2 型糖尿病患者において、LDL-C 値を変化させずに高 TG 血症に対する治療介入を行い、介入前後における脂質・糖質パラメーターや血管機能の変化と、さらに食後の脂質変化に対する評価も併せて検討した。スタチン内服中の 2 型糖尿病患者 50 名を、年齢・性別・HbA1c を調整し、スタチン継続群 25 名 とフェノフィブラート 160 mg/日、エゼチミブ 10 mg/日 併用変更群 25 名に割り付け、介入前と介入 3 か月後に一般生化学検査と、血管内皮機能評価のための Flow-mediated dilation (FMD)、HPLC 法によるリポ蛋白詳細分画 (LipoSEARCH®) を行った。また食事負荷試験を行い、負荷前および負荷後 120 分の評価を行った。

その結果、本研究においてフェノフィブラート・エゼチミブ併用療法 (以下 F/E 療法) への変更は、総コレステロール、LDL-C を変化させずに TG を有意に低下させ、

- 1) 動脈硬化惹起性の強い small dense-LDL と、酸化 LDL の指標である MDA-LDL が減少した。
- 2) TG リッチなリポ蛋白であるカイロミクロンや VLDL は有意に減少した。
- 3) HDL コレステロール (以下 HDL-C)、特に小径 HDL-C が増加した。
- 4) 血管機能の改善を認めた。
- 5) 食事負荷による脂質・糖代謝の変化は空腹時の変化とほぼ同等であった。

本研究における血管機能の改善に影響した因子として、Lipoprotein(a)の変化量と very small HDL-C 分画の変化量が説明変数として抽出された。特にスタチン継続群と比較して有意な変化を示した very small HDL-C 分画が本研究介入における血管機能の改善に寄与したと考えられた。また本研究では、対象患者の TG が介入前にほぼ正常域までコントロールされていたことから、本来治療介入すべき高 TG 血症のある患者における脂質変化とは異なる可能性があり、今後検討すべき課題である。

本研究は 2 型糖尿病に特徴的な高 TG 血症に対する F/E 療法の有用性を検討した研究であり、その結果この F/E 療法による治療介入がリポ蛋白を質的に改善し、血管機能を改善させることを示した点で非常に興味深い。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。