






## 最終試験の結果の要旨

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 

主査および副査の5名は、平成29年4月17日、学位申請者 新中須 敦 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) 試験デザインについて、エゼチミブ単独群を作成した方がフィブラートの効果を評価できたのではないか。

(回答) 本研究は薬剤効果ではなく、LDL-Cを変化させずにTGを低下させることの効果を検討したため2群間で評価した。今後薬剤効果を検討するため、エゼチミブ単独群と比較することを検討する。

質問2) 性別を分けて評価すると研究結果に違いはあるか。

(回答) 性差は認められなかった。本研究では高齢者が多く、女性は閉経している方が多いためと思われる。

質問3) フェノフィブラート・エゼチミブ変更群における血清クレアチニン (sCr) の上昇は臨床的意義があるのか。

(回答) フィブラート・エゼチミブ併用によるsCr低下はフィブラート単独と同等との報告がある。本研究の変化量もその報告とほぼ同等であったが、機序や予後については不明であり、臨床的意義は今後検討が必要である。

質問4) 変更群においてTGが低下している一方で、LPL抗原量も低下しているのは論旨と矛盾していないか。

(回答) リポ蛋白の代謝にはLPLの酵素活性が関与するため、LPLの抗原量の変化で評価することは難しい。しかし、フィブラートはLPL活性を増加させる一方で肝臓からのVLDL産生を抑制する作用があり、またエゼチミブがカイロミクロン産生を抑制することからLPLの活性値が低下してもTGが低下した可能性はある。

質問5) 併用群におけるFMD変化量の説明変数であるLp(a)とvery small HDL-Cの変化量の間に相関はないのか。

(回答) ピアソンの相関係数は0.28であり、相関はなかった。

質問6) 本研究におけるスタチンの種類はどうであったか。

(回答) スタチン継続群ではstandard statin 12名、strong statin 13名 (pitavastatin 6名、atorvastatin 5名、rosuvastatin 2名)、変更群ではstandard statin 6名、strong statin 19名 (pitavastatin 11名、atorvastatin 6名、rosuvastatin 2名) で両群間に有意差は認めなかった。

質問7) スタチンの違いによる影響はないのか。

(回答) 変更群でstandard statinとstrong statin別にLDL-Cの介入前後の変化を評価したが有意差を認めなかった。

質問8) 糖尿病ではなぜ血管内皮障害をきたすのか。

(回答) 高血糖とインスリン抵抗性が関与する報告がある。また糖化LDLなどのAGE産生が酸化ストレス状態を惹起することも影響する。2型糖尿病患者におけるsmall dense LDLや酸化LDL、レムナントの増加、低HDL-C血症も関与すると考えられる。

質問9) 変更群において空腹時血糖やHbA1cが有意に低下しているが、この変化はインスリン感受性に関係しているのではないか。もし関連しているのであればリポ蛋白の粒子径の変化に関与してきているのではないか。

(回答) インスリン感受性に関しては、インスリン投与例も症例に含まれることから評価が難しいため本研究では考察が不十分である。インスリン症例を除いて評価を行ったが、有意な変化はなかった。また、スタチンは耐糖能障害を起こすことが報告されており、スタチンを変更したことも影響している可能性がある。

## 最終試験の結果の要旨

質問 1 0) FMD の評価の際に血圧は影響がないのか。

(回答) FMD には血圧も影響する。介入前後での変動が大きくなるように降圧薬を含めた薬剤変更は行わず、さらに検査時の室温や照明、安静時間を統一し検査を行った。

質問 1 1) 多重回帰分析の際に説明変数として、劇的に減少している VLDL は寄与していなかったのか。

(回答) FMD と VLDL の変化量の相関係数は cholesterol-0.309, triglyceride-0.139 であり、有意な相関はなかった。また、Lp(a)と very small HDL-C とともに VLDL を追加して多重回帰分析を行ったが説明因子とならなかった。本研究の症例では TG が正常範囲内に保たれている例が多く、有意な関係を認めなかった可能性はある。

質問 1 2) Lp(a)には LDL が付着しており、LDL 粒子径の変化により酸化ストレスが減少した可能性はないのか。

(回答) フィブラートやエゼチミブが Lp(a)を減少させることについてのこれまでの研究は否定的であり、本研究の変更群の Lp(a)低下の理由ははっきりしない。しかし、変更群における Lp(a)と large LDL-C の変化は有意な相関 (ピアソン相関係数 0.413) があり、関連している可能性がある。

質問 1 3) MDA-LDL は 2 群間において介入前後ともに有意に低下しているがその機序はどう考えられるか。

(回答) MDA-LDL は small dense LDL 増加に比例する。small dense LDL は正常 LDL に比べ LDL レセプターとの結合能が弱く、血中滞留時間が延長し酸化変性を受け易い。そのため small dense LDL 減少が MDA-LDL 低下の要因と思われる。また、エゼチミブが酸化脂質や脂肪酸吸収を抑えることも、この機序に関連する可能性がある。

質問 1 4) 脂質負荷時に紅茶を服用しているが、カフェインが含まれるため FMD に影響を与えるのではないのか。

(回答) 本来なら水のみが望ましいが、本研究では FMD の絶対値ではなく、FMD がどのように変化するか注目したことから、介入前後の食事負荷時は飲料の種類と飲水量を揃えて評価した。

質問 1 5) FMD に影響する因子として喫煙があるが、喫煙の状況に関してはどうであったか。

(回答) 問診上はで両群 1 名ずつであったが、虚偽申告されている症例が発覚し、再確認が取れていない症例があるため記載を割愛した。しかし、両群間に有意差は認めないと考えている。

質問 1 6) フェノフィブラートは添付文書上 80 mg/日から投与となっているが、本研究で投与量の調整はしたのか。

(回答) 一律 160 mg/日で投与を行っている。副作用のリスクを考え、経過中は原則として 1 か月おきに肝機能・腎機能を含めた副作用の確認を行った。

質問 1 7) 本研究における 2 群間 (スタチン継続群と変更群) の割り付けはどのように行ったのか。

(回答) 年齢、性別、BMI を調整し、その後乱数表を使用してランダムに割り付けた。

質問 1 8) strong statin 内服症例と standard statin 内服症例がフェノフィブラート・エゼチミブに変更することで両方同じ程度の LDL-C 値になることが疑問である。LDL-C が同じ値になるように dose up するほうが調整しやすいと思われるがその点に関してはどうか。

(回答) 本研究を strong statin 症例だけで行くと LDL-C 値は有意に上がった可能性が高く、LDL-C 値に合わせて dose up した方が調整しやすいと考えられる。本研究における患者は standard statin を使用している方も多く、strong statin を使用していても少量で使用している方が多かったことが、LDL-C 値が変化しなかった理由と思われる。

質問 1 9) 介入後に変更群で AST が上昇したのはなぜか。

(回答) コレステロール合成が抑えられたため、肝臓における脂質貯留が増えたためと考えられる。長期で観察すると改善する可能性がある。

質問 2 0) very small HDL-C と FMD の相関は全症例で解析をしても認めるか。

(回答) 全症例で解析をしても相関は認めない (ピアソン相関係数 0.125, p=0.39)。フィブラートにより小径化した HDL のみが抗動脈硬化作用をもつ可能性がある。

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。