

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 480 号	学位申請者	菌田 剛嗣	
審査委員	主査	西尾 善彦	学位	博士 (医学)
	副査	井戸 章雄	副査	井本 浩
	副査	橋口 照人	副査	吉満 誠

主査および副査の5名は、平成30年9月10日、学位申請者 菌田 剛嗣 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) これまでの多くの研究は Friedewald 法 (F 法) でなされているが、Martin 法 (M 法) で見直すことの意義をどう考えるか。

(回答) ガイドラインにおいて二次予防では LDL-C 70 mg/dL 未満での管理を推奨しているが、実際には 70 mg/dL 未満でも心血管イベントを起こす症例がある。これは LDL-C 以外の残余リスクによるものとされているが、F 法で過小評価しており、真の値は 70 mg/dL 以上である可能性が考えられる。M 法は F 法と比べて過小評価が少なく、過去のデータを見直す意義は高いと考える。

質問2) F 法と M 法を直接比較できる検定法はないか。

(回答) 今回は直接の比較はしていない。検定法については今後検討する。

質問3) 国際基準法である Beta quantification 法 (BQ 法) と遠心法は同義か。

(回答) 同義である。

質問4) BQ 法と直接測定法は LDL-C が低い群においても相関が良いのか。

(回答) 今回研究に使用した直接測定法の試薬においては、LDL-C が低くても BQ 法と良い相関を認める。

質問5) M 法ではなく、直接測定法では問題があるのか。

(回答) 今回研究に使用した直接測定法の試薬は BQ 法との相関が良好であり、この試薬を使うことで個々の患者の管理には問題ないと考える。しかし、直接測定法は測定原理が統一されておらず標準化されていないため、測定法が異なると比較できない点が大きな問題点である。

質問6) TG 以外に M 法に影響を与える因子は何か。

(回答) M 法は TG と非高比重リポ蛋白コレステロール (non-HDL-C) で係数が決定する。

質問7) 今回の研究では男女比が 7:3 であるが、実臨床での心血管患者の発症率もこの程度か。

(回答) 実臨床でも男女比は同程度と考える。

質問8) 末梢動脈疾患単独の場合の LDL-C の目標値は冠動脈疾患と同じか。

(回答) 冠動脈疾患を合併しない末梢動脈疾患の場合、現行のガイドライン上の目標値は LDL-C 120 mg/dL 未満である。

質問9) スタチンの使い分けがあるのか。

(回答) それぞれのスタチンに確固としたエビデンスがあり、どのスタチンを使用するかは主治医の判断である。

最終試験の結果の要旨

質問 1 0) 冠動脈疾患の二次予防の管理目標値は LDL-C 70 mg/dL 未満とのことであるが、スタチンを内服している CVD 患者を対象とした本研究において、LDL-C 70 mg/dL 以上の群が多いのは何故か。

(回答) スタチンを開始して間もない症例や、入院後に診断が確定した症例など、二次予防を開始したばかりの症例が多数含まれているためと考えられる。

質問 1 1) ガイドラインの LDL-C 値は F 法によるものか。

(回答) F 法での値である。

質問 1 2) M 法、F 法で実際に予後に差が出ているのか。

(回答) 今回は予後まで検討できておらず、今後、検証したい。

質問 1 3) 直接測定法で測定しても、実臨床で M 法も使用しているのか。

(回答) 直接測定法、M 法の両方を測定し、実臨床に活かしている。

質問 1 4) コレステロールは白血球や赤血球の膜を構成するなど、体に必要なものであるが、LDL-C を下げ過ぎることで例えば敗血症などが増えるという報告はないか。

(回答) PCSK9 阻害薬の研究において、LDL-C 20 mg/dL 前後まで下げることで心血管イベントを抑制したデータはあるが、この報告において心臓死以外の死亡の増加はみられていない。

質問 1 5) F 法で過小評価が多い理由は何か。

(回答) F 法では TG: 超低比重リポ蛋白コレステロール (VLDL-C) 比を 5 と固定しているが、BQ 法で測定すると実際には 5 より大きい症例が多数であるためと考えられる。

質問 1 6) BQ 法での LDL-C は中間比重リポ蛋白コレステロール (IDL-C) を含んでいるが、狭義の LDL-C を測定しなくて良いのか。

(回答) IDL-C は狭義の LDL-C より動脈硬化惹起性が強いと言われており、IDL-C を含めた広義の LDL-C で管理する方が良い可能性がある。また、今回研究で使用した直接測定法の試薬は IDL-C への反応性が良く、そのため BQ 法との相関が良いと考えられる。

質問 1 7) F 法も IDL-C を含んでいるのか。

(回答) F 法は総コレステロールから VLDL-C と HDL-C を差し引いて測定しており、IDL-C を含んでいる。

質問 1 8) 今後も F 法が使われるのか、あるいは M 法へ変更されると予想されるか。

(回答) 我々の報告以外にも M 法の有用性を示した報告がここ数年で散見される。しかし、F 法でのデータが豊富であることから、M 法のエビデンスの蓄積が待たれる。

質問 1 9) 実臨床では直接測定法で問題があるか。

(回答) 個々の患者の管理において問題はないと考えられる。しかし、測定法が標準化されていないことから、試薬間での比較ができず、標準化されない限りは疫学研究などで直接測定法だけでは不十分と考えられる。

質問 2 0) 糖尿病 (DM) や脂肪肝等の疾患で F 法のばらつきに差異はあるか。

(回答) DM 群は非 DM 群と比べてばらつきが大きい。脂肪肝等については今回検定できていない。

質問 2 1) 実臨床において、LDL-C 70 mg/dL 未満でもスタチンを使用するのか。

(回答) LDL-C は下げれば下げる程心血管イベントを抑制すると報告されており、二次予防においては LDL-C 70 mg/dL 未満でもスタチンを投与している。

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。