

黒木 一公 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

脂質代謝異常症を合併した冠動脈疾患患者においてピタバスタチンとアトルバスタチンを30ヶ月間投与した際の血清HDLコレステロール値と血清アディポネクチン値への影響の比較検討

(Differences in the effects of 30-month treatment with pitavastatin or atorvastatin on HDL-cholesterol and adiponectin in patients with dyslipidemia and coronary artery disease)

3-hydroxy-3-methyl-glutaryl co-enzyme A (HMG-CoA) 還元酵素阻害剤による low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) 低下療法がもたらす冠動脈疾患予防効果は多くの臨床試験で立証されている。しかし一方で、LDL-C をターゲットとした積極的脂質低下療法を達成していても、冠動脈疾患の高いリスクは依然として残存している。最近の臨床試験では、スタチンによる血清 high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) 値への作用に焦点が当てられている。また、低アディポネクチン血症も冠動脈疾患のリスク因子として知られている。そこで申請者は、脂質プロファイルと他の代謝因子に対する2つのスタチンによる治療効果を比較検討した。

安定した冠動脈疾患を合併した高LDLコレステロール血症と低HDL血症(HDL-C <50 mg/dl)を満たす129名の患者が対象であった。登録された患者はピタバスタチン2-4 mg/日内服治療群とアトルバスタチン10-20 mg/日内服治療群に1:1に無作為に割り付けられ、30ヶ月にわたって治療された。主要評価項目はHDL-Cおよびアディポネクチンの変化率とした。副次評価項目は糖代謝マーカーの変化率と変化量、脂質マーカーの変化率と変化量、血清アディポネクチンの変化量とした。

30ヶ月にわたるピタバスタチン内服治療で血清HDL-C値は、アトルバスタチン内服群に比較して有意差をもって増加していた(変化率; ピタバスタチン群: 20.1 ± 25.7 , アトルバスタチン群: 6.3 ± 19.8 P=0.01, 変化量; ピタバスタチン群: 7.3 ± 9.1 , アトルバスタチン群: 2.3 ± 8.0 mg/dl P=0.02)。また、apolipoprotein -AI (ApoA-I) に関しても同様の傾向が認められた(変化率; ピタバスタチン群: 20.8 ± 19.3 , アトルバスタチン群: 11.4 ± 17.6 , P=0.03, 変化量; ピタバスタチン群: 23.1 ± 20.2 , アトルバスタチン群: 12.1 ± 19.4 mg/dl, P=0.02)。ピタバスタチンによる治療で血清アディポネクチン値は有意に増加したが、アトルバスタチン群では有意な増加は認められなかった。両群ともに試験期間中は糖代謝に対する悪影響は認められなかった。また、重篤な副作用は報告されなかった。

以上から、ピタバスタチンは、アトルバスタチンに比較して血清HDL-C値とApoA-I値を有意に増加させることが示された。また、血清アディポネクチンはピタバスタチン内服群でのみ増加することが示された。

審査の過程において、(1)本試験薬としてピタバスタチンとアトルバスタチンを選択した理由、(2)脱落症例が多かった原因、(3)副作用の詳細、(4)HDL-C上昇作用の両薬剤間での差の機序、(5)ピタバスタチン群でのアディポネクチン上昇と内臓脂肪との関連、(6)HbA1cに対する影響に関して糖尿病合併あるいは非合併患者でのサブ解析、(7)心血管イベントの発症率の差、(8)HMG-CoA還元酵素阻害効果のスタチン間での差、(9)水溶性と脂溶性スタチンの違い、(10)アディポネクチンのアイソフォームの意義、(11)スタチンによる治療期間と心血管イベント予防効果との関係などについて質問が出され、申請者からは満足すべき回答と考察がなされた。

本論文は、異なるスタチン間でHDL-Cやアディポネクチン増加作用の点で違いがあることを示唆し、抗動脈硬化作用がスタチン間で異なる可能性を示唆した点で学位の授与に値すると評価した。

審査委員長 生体機能薬理学 担当教授

光山 勝慶