

[課程一 2]

審査の結果の要旨

氏名 八重 ゆかり

本研究は、心血管疾患（冠動脈疾患、脳卒中）予防の目的で使用されている HMG-CoA 還元酵素阻害剤（以後、スタチン剤）について、集団として効率的な効果が得られる投与対象条件（リスク因子）を明らかにすることを目的とし、ランダム化試験のメタ解析（グラフによる検討、メタアナリシス、および重回帰分析）によりスタチン剤の効果に影響する要因を探索したものであり、下記の結果を得ている。

1. LDL-コレステロール（以後、LDL-C）低下量とスタチン剤の冠動脈疾患（Coronary Heart Disease: CHD、以後 CHD）、脳卒中（以後 stroke）予防効果との関連について、グラフを用いた検討を行ったところ、CHD 予防の場合にはスタチン剤介入による LDL-C 低下とともに疾患発症率も低下するという明らかな傾向が認められたが、stroke 予防効果においては同様の傾向は確認されなかった。
2. 疾患のベースライン発症率と CHD、stroke 予防効果との関連については、まず L'Abbe plot を用いた検討を行い、CHD では、ベースライン発症率とスタチン剤による予防効果の大きさが明かに関連しており、ベースライン発症率が高いほど効果も大きくなる傾向が確認された。一方 stroke においては、ベースライン発症率の大きさによらず予防効果が得られている可能性が示されたが、ベースライン発症率が上昇しても予防効果は変化しない可能性も同時に示された。
3. 疾患のベースライン発症率と CHD、stroke 予防効果との関連についてはさらに、ベースライン発症率と 5 年間での治療必要数（Number Needed to Treat: NNT）の関連をグラフにより検討したところ、CHD、stroke ともに、ベースライン発症率が低下するにしたがい NNT の値は指数関数的に上昇する傾向が認められ、ベースライン発症率が低いほどスタチン剤による予防効果が小さくなることが確認された。しかし、ベースライン発症率と log NNT との関連を相関係数により評価したところ、CHD では相関係数 -0.60 ($P=0.0003$)、stroke では -0.38 ($P=0.0072$) であり、CHD でより強い相関ありの傾向が認められ、かつ有意水準 0.05 で有意な相関として確認された。
4. 投与対象者をベースラインのリスク因子で分類したサブグループにおける、効果の有無と大きさを確認するためにメタアナリシスを実施し、サブグループごとの効果の推定を行ったところ、CHD では、女性では男性よりも効果が劣る、喫煙歴なしの集団では有意な低下効果が確認されない、また喫煙の影響が大きいほど効果も大きい、65 歳未

5. スタチン剤の効果に影響するベースラインのリスク因子について、重回帰分析によりさらに探索した結果、CHD 予防効果にはベースライン発症率、LDL-C 値が影響し、それぞれの値が高い場合に、低い場合よりもより大きい予防効果が得られるが、対象者集団における女性割合が高い場合には低い場合よりも効果が小さくなる傾向が確認された。また、stroke 予防効果には、ベースライン発症率、喫煙者割合が影響し、ベースライン発症率が高い場合には低い場合よりも効果が大きい、喫煙者割合が高い場合には低い場合よりも効果が小さくなる可能性が示唆された。ただし、重回帰分析における stroke の結果については、モデルの当てはまり等に関する問題点に変数選択過程で明らかとなり、その妥当性には問題が残ることも示唆された。なお、この stroke の重回帰分析過程での問題点からは、本研究で検討したリスク因子(ベースライン発症率、年齢、女性割合、LDL-C 値、HDL-C 値、収縮期血圧、拡張期血圧、BMI、糖尿病者割合、喫煙者割合)以外にも、スタチン剤の stroke 予防効果に影響している要因が存在する可能性も示唆された。

以上、本論文は心血管疾患予防の目的で今日、日常診療で広く使用されているスタチン剤について、その効果に影響している投与対象者のリスク因子を明らかにしたものである。本研究の知見は、スタチン剤が臨床の場において効率的に用いられるための、適切な投与対象選択の参考情報となることが期待され、また、今後のスタチン剤臨床試験やメタアナリシスを実施する上での事前参考情報となることも期待され、学位の授与に値するものと考えられる。