

高コレステロール血症患者の脂質プロファイル、特に small dense LDL コレステロール濃度に及ぼすロスバスタチンの効果

Effects of Rosuvastatin on Lipid Profiles and Small Dense LDL Cholesterol Concentration in Patients with Hypercholesterolemia

衣川 徹^{1,*} 木庭 新治² 横田 裕哉² 小林 洋一² 野原 隆司³

Toru KINUGAWA, MD^{1,*}, Shinji KOBAYASHI, MD, FJCC², Yuya YOKOTA, MD², Youichi KOBAYASHI, MD, FJCC², Ryuji NOHARA, MD, FJCC³

¹ きぬがわ内科循環器内科, ² 昭和大学医学部内科学講座・循環器内科学部門, ³ 田附興風会医学研究所北野病院心臓センター

要 約

- 目的** 動脈硬化惹起性リポ蛋白である small dense LDL コレステロール (sd-LDL-C) に及ぼすロスバスタチンの効果を検討する。
- 方法** 68名 (男性31名, 女性37名, 年齢 66.8 ± 11.1 歳) の高LDL-C血症患者に対してロスバスタチン12週間投与の効果を検討した。対照群26名 (男性10名, 女性16名, 年齢 61.0 ± 15.4 歳) においては生活習慣改善12週前後に同様の採血を行った。
- 結果** ロスバスタチン2.5 mg/日の投与により90% (61名/68名) の症例で脂質管理目標を達成した。5 mg/日あるいは7.5 mg/日の投与を必要とした症例は少数 (各々6名と1名) であった。ロスバスタチンは, 平均 2.79 ± 0.11 mg/日の投与にて脂質プロファイルを有意に改善するとともに, 動脈硬化惹起性リポ蛋白のsd-LDL-Cを有意に低下させた (治療前 vs 治療後: 37.2 ± 21.2 mg/dl vs 18.2 ± 9.3 mg/dl, $p < 0.0001$)。対照群ではsd-LDL-Cを含め, 脂質諸指標および高感度C反応性蛋白に有意な変化を示さなかった。治療前のsd-LDL-C値は, 治療前のLDL-C/HDL-C比と正相関 ($r = 0.64, p < 0.0001$) を示し, 治療によるsd-LDL-C変化量 Δ は, Δ LDL-C/HDL-C比と正相関 ($r = 0.54, p < 0.0001$) を示した。
- 結論** 低用量ロスバスタチン投与は動脈硬化惹起性リポ蛋白を低下させて, 脂質プロファイルを質・量ともに改善した。

<Keywords> 高コレステロール血症 small dense LDL コレステロール
コレステロール低下療法 LDL-C/HDL-C比
(ロスバスタチン)

J Cardiol Jpn Ed 2012; 7: 77 – 85

背 景

高コレステロール血症, 特に高LDL-C血症 (LDL-C) 血症は, 高血圧, 糖尿病, 喫煙などとともに冠動脈疾患や脳血管障害などの動脈硬化性疾患の確立された危険因子である。近年, コレステロール低下薬のスタチンが心血管イベントの一次予防・二次予防に有効であることが明らかとなり¹⁾, 我が国でも動脈硬化性疾患予防ガイドライン²⁾に従って, LDL-Cを厳格に管理する事が推奨されている。しかし最近の知見に

よれば, LDL-Cの絶対値のみならず, LDL粒子の中でより動脈硬化惹起性の強い小粒子のLDLが冠動脈疾患の病態と関連することが明らかとなってきた³⁻⁸⁾。

LDLには, その粒子サイズ, 密度や構造において多様性が認められる。LDL粒子はその粒子径により大きく2つの表現型に分けられる。粒子径25.5 nm以下の粒子が優位なパターンB, それよりも大きい粒子が主体のパターンAに分類し, 前者の小さく密度の高い粒子はsmall dense LDL (sd-LDL), 後者はlarge buoyant LDLと呼ばれている。パターンBを呈する人では, 冠動脈疾患の相対リスクがパターンAの約3倍高いことが報告されている^{3,6)}。sd-LDLはLDL受容体への親和性が低く, 血管壁を透過しやすく, 血中半減期が長く, さ

* きぬがわ内科循環器内科
532-0026 大阪市淀川区塚本2-13-28 メゾンインペリアル菅本1F
E-mail: kinugawa-naika@tcct.zaq.ne.jp
2011年10月20日受付, 2011年11月22日改訂, 2011年11月30日受理

表1 対象患者の背景因子.

	治療群	対照群
患者数 [男性/女性] (名)	68 [31/37]	26 [10/16]
平均年齢 (歳)	66.8 ± 11.1	61.0 ± 15.4*
身長 (cm)	157.8 ± 9.8	158.5 ± 9.6
体重 (kg)	62.1 ± 13.3	63.0 ± 14.0
BMI (kg/m ²)	24.7 ± 3.7	24.7 ± 4.0
腹囲 男性 (cm)	89.0 ± 8.7	94.2 ± 7.4
女性 (cm)	89.0 ± 12.8	86.4 ± 14.0
血圧 SBP/DBP (mmHg)	135 ± 16/78 ± 13	136 ± 18/79 ± 10
心拍数 (/分)	73.7 ± 8.3	73.5 ± 9.6
合併症		
冠動脈疾患 (名)	7 [10%]	1 [4%]
高血圧症 (名)	35 [51%]	20 [76%]
糖尿病 (名)	13 [19%]	5 [19%]
メタボリックシンドローム (名)	24 [35%]	12 [46%]
喫煙		
現在の喫煙者 (名)	11 [16%]	7 [27%]
以前の喫煙者 (名)	9 [13%]	4 [23%]

平均±標準偏差. * $p < 0.05$ vs 治療群.

BMI: body mass index, SBP: 収縮期血圧, DBP: 拡張期血圧.

らに被酸化性が高いなどの性質から動脈硬化惹起性リポ蛋白と位置づけられている⁵⁾.

日常臨床で広く使用されるようになってきたロスバスタチン (商品名: クレストール[®]) は, LDL-C 低下作用が強く, 高いガイドライン管理目標到達率を示すことが期待される薬剤である. また親水性を示し, チトクロムP450 (CYP) を介した代謝を受けにくいいため, 薬物相互作用の少ない薬剤と考えられる. ロスバスタチンのLDL-C低下作用に関しては海外, 我が国を含めいくつか報告⁹⁻¹¹⁾が見られ, その有効性が明らかとなりつつある. しかし本剤のsd-LDL-Cに及ぼす効果については我が国では検討が少ない^{12,13)}. 本研究では高脂血症患者の脂質プロファイルに及ぼすロスバスタチンの効果を, 特にsd-LDL-C濃度に注目して検討する.

対象と方法

1. 対象患者

脂質異常症に対して未治療のLDL-C 140 mg/dl以上の高LDL-C血症患者68名を対象とした. 対象患者の臨床背景を表1に示す. 症例の内訳は男性31名, 女性37名であり, 平

均年齢は66.8 ± 11.1歳, 平均body mass index (BMI) は24.7 ± 3.7であった. 合併疾患は冠動脈疾患7名, 高血圧症35名, 糖尿病13名, メタボリックシンドローム24名であり, 現在の喫煙者は11名, 以前の喫煙者は9名であった. 以前に75 g経口ブドウ糖負荷試験により糖尿病と診断され, 糖尿病薬にて治療中または, ヘモグロビンA1c (HbA1c) (JDS値) 6.1%以上で, 空腹時血糖126 mg/dl以上を糖尿病とした¹⁴⁾. 血液透析症例, クレアチンホスホキナーゼ (CK) 高値 (CK > 360 IU/ℓ) 症例, 腎機能障害例 (クレアチニン > 2.0 mg/dl) は対象より除外した. 対象者に本研究について詳細に説明し参加の承諾を文書で得た. さらに高LDL-C血症患者26名 (男性10名, 女性16名, 平均年齢は61.0 ± 15.4歳, 平均BMIは24.7 ± 4.0) で脂質低下薬の服用を希望しなかった例を対照群として選び, 生活習慣の改善を指示して脂質低下薬投与は行わず12週前後で同様の採血を行った. 対照群の26名はほぼすべて非冠動脈疾患患者であり, まず危険因子および脂質管理目標値を説明し, 治療法として生活習慣の改善と薬物治療がある旨の説明を行った. 患者が3~6カ月間の食事・運動療法を希望した場合, あるいは薬物治療を勧めたが

表2 治療群と対照群における脂質プロファイルおよびsd-LDL-C, hsCRPの推移。

	治療群 (n = 68)		対照群 (n = 26)	
	治療前	治療後	治療前	治療後
TC (mg/dl)	263.6 ± 31.4	185.4 ± 26.9***	250.3 ± 22.3	241.1 ± 25.7
LDL-C (mg/dl)	172.1 ± 29.0	98.6 ± 20.3***	167.0 ± 17.8	162.6 ± 22.0
HDL-C (mg/dl)	57.9 ± 15.2	61.6 ± 16.5***	56.5 ± 18.2	54.0 ± 15.5
中性脂肪 (mg/dl)	155.5 ± 98.7	123.0 ± 68.6***	145.7 ± 88.1	119.9 ± 50.0
sd-LDL-C (mg/dl)	37.2 ± 21.2	18.2 ± 9.3***	39.0 ± 17.7	39.9 ± 14.9
%sd-LDL-C/LDL-C (%)	21.4 ± 10.8	18.4 ± 8.4***	23.5 ± 10.6	25.0 ± 10.2
アポリポ蛋白 AI (mg/dl)	160.0 ± 31.6	169.4 ± 34.3***	146.3 ± 29.6	140.6 ± 26.3
アポリポ蛋白 B (mg/dl)	135.0 ± 21.9	85.4 ± 16.4***	127.8 ± 11.2	122.9 ± 12.2
アポリポ蛋白 E (mg/dl)	5.63 ± 1.13	4.28 ± 0.90***	5.00 ± 0.86 [#]	4.72 ± 0.84
non-HDL-C (mg/dl)	205.7 ± 31.7	123.8 ± 23.3***	193.8 ± 20.0	187.0 ± 20.1
large LDL-C (mg/dl)	134.8 ± 27.5	79.0 ± 21.7***	128.0 ± 23.8	122.7 ± 27.1
LDL-C/HDL-C比	3.17 ± 0.97	1.69 ± 0.62***	3.18 ± 0.86	3.18 ± 0.79
hsCRP (mg/l)	1.62 ± 2.08	0.89 ± 1.16**	1.13 ± 2.23	0.96 ± 1.53

平均±標準偏差. ** $p < 0.01$ vs 治療前, *** $p < 0.001$ vs 治療前, [#] $p < 0.05$ vs 治療群の治療前.

sd-LDL-C: small dense LDL コレステロール, hsCRP: 高感度C反応性蛋白, TC: 総コレステロール, LDL-C: LDL コレステロール, HDL-C: HDL コレステロール.

内服に同意せず脂質低下薬の投与は行わなかったが、患者が血液検査結果を知りたいと希望した場合に本試験にエントリーした。

2. 測定項目と測定方法

10時間以上絶食の状態にて採血した。脂質プロファイルとして総コレステロール (TC), ホモジェナス法によるLDL-C, HDL-C, 中性脂肪, アポリポ蛋白 AI, B, Eを測定した。また同時にCK濃度を測定した。生化学検査, 血中脂質の測定は自動分析装置にて行った。sd-LDL-Cはヘパリンマグネシウム沈殿法¹⁵⁾で測定した。高感度C反応性蛋白 (hsCRP) はネフェロメトリー法にて測定した¹⁶⁾。

non-HDL-Cは, TCからHDL-Cを差し引いて求めた。large LDL-Cは, LDL-Cからsd-LDL-Cを差し引いて求めた。LDL-Cのうちsd-LDL-Cが占める割合を% sd-LDL-C/LDL-C (%)として算出し, さらにLDL-CとHDL-Cの比 (LDL-C/HDL-C比) を算出した。

3. プロトコール

ロスバスタチン2.5 mg, 朝食後1日1回投与を開始し, 12週後に絶食下に同様の血液検査を実施した。危険因子に

じて定められたLDL-C管理目標値に到達しなかった場合には, ロスバスタチンを5 mg, 1日1回投与に増量して12週後に同様の採血を行った。さらに管理目標値に到達しなかった場合には, ロスバスタチンを7.5 mg, 1日1回投与に増量して12週後に同様の採血を行った。

4. 統計処理

統計処理は, StatView Version 5 (SAS Institute Inc.) を用いて行った。治療群と対照群の2群間比較には対応のない t 検定を用い, ロスバスタチン治療前後および生活習慣改善前後の比較には対応のある t 検定を用いた。回帰分析は一次回帰を用いた。結果は平均±標準偏差で示し, 有意水準0.05未満をもって有意とした。

結 果

1. 治療群と対照群の2群間での比較

治療群68名と対照群26名の2群において背景因子 (表1) とベースラインの脂質プロファイル (表2) を比較すると, 対照群は年齢が若く, アポリポ蛋白E濃度が低値であったことを除いて, 両群間に有意の差は認められなかった。

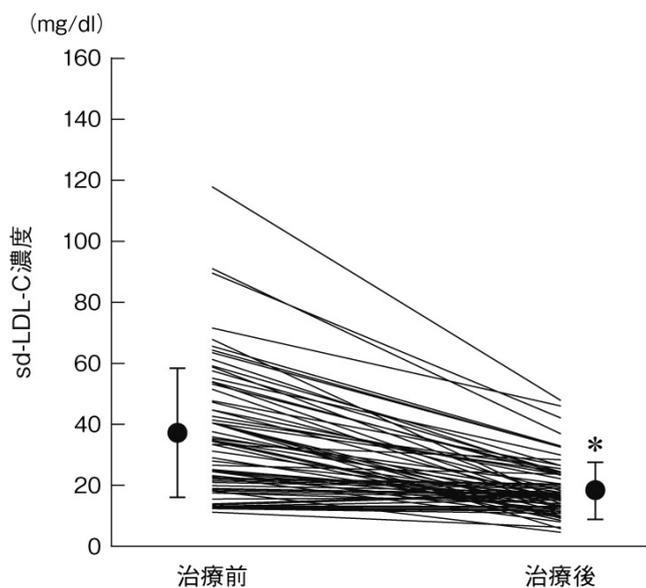


図1 ロスバスタチン治療前後のsd-LDL-C濃度の変化。
 ロスバスタチン投与により、sd-LDL-C濃度は、平均 37.2 ± 21.2 mg/dlから 18.2 ± 9.3 mg/dlへと有意に51%低下した。
 n = 68. 平均±標準偏差。* $p < 0.0001$ vs 治療前。
 sd-LDL-C : small dense LDLコレステロール。

2. ロスバスタチンの投与量と有害事象

ロスバスタチン2.5 mg/日、12週間投与により、68症例中61症例が脂質管理目標値に到達した。6名においては、ロスバスタチン5 mg/日へ増量して12週間後、そして1名においては7.5 mg/日へ増量して12週間後に脂質管理目標値に到達した。ロスバスタチンの平均投与量は 2.79 ± 0.11 mg/日 (2.5 mg ~ 7.5 mg)であった。同時に測定したCK値は治療前後で有意な変動を示さなかった(平均 153.8 IU/ℓ → 137.6 IU/ℓ)。治療経過中、筋肉痛などの副作用にて治療を中断した症例はなかった。

3. ロスバスタチンの脂質プロファイルおよび高感度C反応性蛋白に及ぼす効果

表2にロスバスタチンの脂質プロファイル、sd-LDL-Cおよび高感度C反応性蛋白に及ぼす効果を治療群と対照群に分けて示す。また図1には全症例におけるsd-LDL-C濃度の変化と平均±標準偏差を示す。ロスバスタチン投与により脂質プロファイルおよび高感度C反応性蛋白は有意な変動を認めた。TCは30%低下、LDL-Cは43%低下、HDL-Cは6%上昇、中性脂肪は21%低下した。sd-LDL-C値は 37.2 ± 21.2 mg/dlか

ら 18.2 ± 9.3 mg/dlへと有意に51%低下した。

アポリポ蛋白AI, B, Eは、ロスバスタチン投与により、それぞれ6%増加、37%減少、23%減少した。non-HDL-Cは40%低下、large LDL-Cは41%低下、そしてLDL-C/HDL-C比は47%低下した。高感度C反応性蛋白は、 1.62 ± 2.08 mg/ℓから 0.89 ± 1.16 mg/ℓへと45%低下した。

コレステロール低下薬を投与しなかった対照群では、12週間前後でsd-LDL-Cを含めて脂質諸指標および高感度C反応性蛋白に有意な変化を示さなかった。

表3に男女別に分けて検討した結果を示す。女性症例において、ベースラインのHDL-C値とアポリポ蛋白AI値が男性症例に比較して高値を呈している点を除けば、症例全体での結果とほぼ同様の傾向であった。

表4に治療前の中性脂肪(TG)値が150 mg/dl未満群と150 mg/dl以上群に層別化して検討した結果を示す。TG値150未満群ではsd-LDL-Cは、 32.5 ± 20.6 mg/dlから 16.0 ± 7.7 mg/dlへと50.7%低下を示し、TG値150 mg/dl以上群では 45.9 ± 20.0 mg/dlから 22.2 ± 10.6 mg/dlへと51.6%低下した。両群間でのsd-LDL-C濃度の低下度には差を認めなかった。またロスバスタチンの投与により、中性脂肪はTG値150 mg/dl以上群においてのみ有意の低下を示した。

4. sd-LDL-C値と他の諸指標との相関

次にsd-LDL-Cとその他の脂質指標、高感度C反応性蛋白との相関関係を検討した。表5Aに治療前におけるsd-LDL-Cと各種脂質プロファイルおよび高感度C反応性蛋白との相関を示す。治療前のsd-LDL-Cは、TC, LDL-C, 中性脂肪, アポリポ蛋白B, non-HDL-C, LDL-C/HDL-C比との間に有意の正相関関係を示した。また治療前のsd-LDL-Cは、HDL-C, アポリポ蛋白AI, large LDL-Cとの間に有意の負相関を示した。これらの相関関係の中でsd-LDL-Cと最も良い相関関係を示したものはLDL-C/HDL-C比であった($r = 0.64, p < 0.0001$) (表5A, 図2A)。sd-LDL-Cは高感度C反応性蛋白との間に有意の相関関係を示さなかった。

ロスバスタチン治療前後での変化量を Δ として表し、 Δ sd-LDL-Cと他の Δ 指標との関係を検討した。表5Bには Δ sd-LDL-Cと各指標の Δ についての相関を示す。 Δ sd-LDL-Cは、 Δ TC, Δ LDL-C, Δ アポリポ蛋白B, Δ non-HDL-C, Δ LDL-C/HDL-C比との間に有意の正相関関係を示した。その中で最も良い相関関係を示したものは Δ LDL-C/HDL-C比であっ

表3 男女別における，ロスバスタチンの脂質プロファイルおよびsd-LDL-C，hsCRPに及ぼす効果。

	男性 (n=31)		女性 (n=37)	
	治療前	治療後	治療前	治療後
TC (mg/dl)	252.6±27.8	173.2±24.2***	272.7±31.6	195.6±24.9***
LDL-C (mg/dl)	167.0±21.1	95.7±18.9***	176.4±34.0	101.0±21.1***
HDL-C (mg/dl)	50.9±12.8	54.1±15.2*	63.8±14.7	67.9±14.8**
中性脂肪 (mg/dl)	169.0±120.6	133.1±87.4**	146.3±75.4	115.1±47.7**
sd-LDL-C (mg/dl)	40.1±21.3	18.9±9.8***	34.8±21.2	17.7±8.9***
%sd-LDL-C/LDL-C (%)	23.7±10.7	19.5±8.7**	19.4±10.7	17.5±8.2
アポリポ蛋白 AI (mg/dl)	144.7±27.8	153.9±36.5*	172.5±29.2	183.7±24.1***
アポリポ蛋白 B (mg/dl)	132.9±17.6	82.1±15.4***	136.6±25.0	87.4±16.7***
アポリポ蛋白 E (mg/dl)	5.09±1.26	3.73±0.77***	6.08±0.80	4.73±0.75***
non-HDL-C (mg/dl)	201.7±25.9	119.1±22.5***	209.0±35.9	127.7±23.5***
large LDL-C (mg/dl)	126.8±22.0	76.6±17.1***	141.6±30.0	83.3±19.9***
LDL-C/HDL-C比	3.44±8.25	1.89±0.62***	2.95±1.03	1.56±0.53***
hsCRP (mg/l)	2.27±2.82	1.59±0.30*	1.12±1.08	0.68±0.65**

平均±標準偏差。* $p < 0.05$ vs 治療前，** $p < 0.01$ vs 治療前，*** $p < 0.001$ vs 治療前。

sd-LDL-C：small dense LDL コレステロール，hsCRP：高感度C反応性蛋白，TC：総コレステロール，LDL-C：LDL コレステロール，HDL-C：HDL コレステロール。

表4 TG < 150 mg/dl 群とTG ≥ 150 mg/dl 群における脂質プロファイルおよびsd-LDL-C，hsCRPの推移。

	TG < 150 mg/dl 群 (n=44)		TG ≥ 150 mg/dl 群 (n=24)	
	治療前	治療後	治療前	治療後
TC (mg/dl)	258.6±30.2	186.1±30.1***	272.7±32.2	184.1±20.3***
LDL-C (mg/dl)	169.3±28.5	97.4±20.3***	177.2±29.9	100.4±20.1***
HDL-C (mg/dl)	61.9±15.3	65.8±16.9**	50.5±12.0	53.9±12.7*
中性脂肪 (mg/dl)	107.5±28.4	102.6±34.1	243.5±119.8	160.3±96.4***
sd-LDL-C (mg/dl)	32.5±20.6	16.0±7.7***	45.9±20.0	22.2±10.6***
%sd-LDL-C/LDL-C (%)	18.7±9.4	16.2±5.8*	26.2±11.9	22.5±10.8*
アポリポ蛋白 AI (mg/dl)	164.2±34.4	176.3±36.8**	152.0±24.1	159.1±23.1*
アポリポ蛋白 B (mg/dl)	127.2±19.0	81.6±15.3***	149.9±19.5	91.7±16.2***
アポリポ蛋白 E (mg/dl)	5.24±1.03	4.22±0.97***	6.40±0.93	4.40±0.80***
non-HDL-C (mg/dl)	196.6±28.4	120.3±23.2***	222.2±31.4	130.1±22.7***
large LDL-C (mg/dl)	136.8±23.6	81.3±17.2***	131.2±33.7	78.2±21.8***
LDL-C/HDL-C比	2.90±0.89	1.57±0.49***	3.67±0.91	1.98±0.67***
hsCRP (mg/l)	1.52±1.79	0.82±1.33*	1.79±2.57	1.00±0.78

平均±標準偏差。* $p < 0.05$ vs 治療前，** $p < 0.01$ vs 治療前，*** $p < 0.001$ vs 治療前。

TG：中性脂肪，sd-LDL-C：small dense LDL コレステロール，hsCRP：高感度C反応性蛋白，TC：総コレステロール，LDL-C：LDL コレステロール，HDL-C：HDL コレステロール。

た ($r = 0.54$, $p < 0.0001$) (表5B, 図2B)。

TG 値 150 mg/dl にて層別化した2群において図2と同様

の解析を行った。TG 値 150 mg/dl 未満群では，LDL-C/HDL-C

比とsd-LDL-Cとの間に正相関関係を認めた ($r = 0.73$, $p <$

表5 sd-LDL-C, Δ sd-LDL-Cと諸指標との相関.

A. sd-LDL-Cと諸指標との相関.

sd-LDL-Cとの相関係数とp値		
TC	r=0.45	p<0.0001
LDL-C	r=0.44	p<0.0001
HDL-C	r=-0.52	p<0.0001
中性脂肪	r=0.42	p<0.001
アポリポ蛋白AI	r=-0.51	p<0.0001
アポリポ蛋白B	r=0.60	p<0.0001
アポリポ蛋白E	r=0.10	n.s.
non-HDL-C	r=0.56	p<0.0001
large LDL-C	r=-0.31	p<0.01
LDL-C/HDL-C比	r=0.64	p<0.0001
hsCRP	r=0.16	n.s.

B. Δ sd-LDL-CとΔ諸指標との相関.

Δ sd-LDL-Cとの相関係数とp値		
Δ TC	r=0.33	p<0.01
Δ LDL-C	r=0.37	p<0.01
Δ HDL-C	r=0.05	n.s.
Δ中性脂肪	r=0.05	n.s.
Δアポリポ蛋白AI	r=0.02	n.s.
Δアポリポ蛋白B	r=0.46	p<0.0001
Δアポリポ蛋白E	r=0.20	n.s.
Δ non-HDL-C	r=0.35	p<0.01
Δ large LDL-C	r=-0.24	n.s.
Δ LDL-C/HDL-C比	r=0.54	p<0.0001
Δ hsCRP	r=0.11	n.s.

sd-LDL-C: small dense LDL コレステロール, TC: 総コレステロール, LDL-C: LDL コレステロール, HDL-C: HDL コレステロール, hsCRP: 高感度C反応性蛋白, n.s.: not significant.

0.0001) が, TG 値 150 mg/dl 以上群では有意の相関関係を示さなかった ($r = 0.34, p = 0.102$). 同様に TG 値 150 mg/dl 未満群では, Δ LDL-C/HDL-C 比と Δ sd-LDL-C は正相関 ($r = 0.65, p < 0.0001$) を示したが, 150 mg/dl 以上群では有意の相関関係を示さなかった ($r = 0.21, p = 0.314$).

考案

本研究における主要な所見は以下の通りであった. 1) 低用量ロスバスタチンの12週間投与は, 高LDL-C患者の脂質プロファイルを改善し, sd-LDL-C値を有意に減少させた. 2) sd-LDL-C濃度は, 脂質諸指標のうちLDL-C/HDL-C比と最も

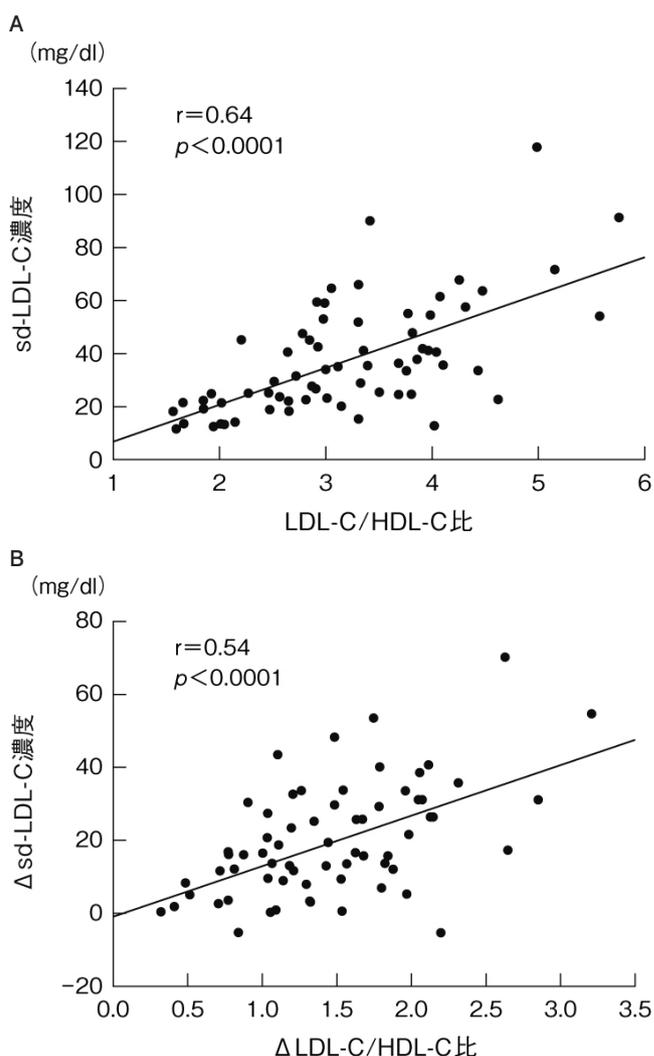


図2 ロスバスタチン治療前後のsd-LDL-C濃度とLDL-C/HDL-C比の相関, sd-LDL-C濃度の変化量ΔとLDL-C/HDL-Cの変化量Δの相関.

A: sd-LDL-C濃度とLDL-C/HDL-C比の相関 (n=68). 両者は良好な正の相関関係を示した.

B: sd-LDL-C濃度の変化量ΔとLDL-C/HDL-Cの変化量Δの相関 (n=68). 両者は有意の正の相関関係を示した.

sd-LDL-C: small dense LDL コレステロール, LDL-C: LDL コレステロール, HDL-C: HDL コレステロール.

良好な正の相関関係を示した. 3) ロスバスタチン治療により低下した Δ sd-LDL-C 濃度は, Δ LDL-C/HDL-C 比と最も良好に相関した. 4) sd-LDL-C は, 高感度C反応性蛋白との間に有意の相関関係を示さなかった.

1. sd-LDL-Cに対するロスバスタチンの効果

ロスバスタチン2.5 mg/日, 12週間の投与により9割の症

例が脂質管理目標に到達した。5 mg/日あるいは7.5 mg/日の投与を必要とした症例は少数であり、ロスバスタチンの平均投与量は2.79 mg/日であった。この低用量ロスバスタチンの投与にて脂質プロファイルは有意の改善を示すとともに、動脈硬化惹起性リポ蛋白のsd-LDL-C濃度は51%有意に低下した。低用量のロスバスタチン投与により血清脂質が有意に改善するとの結果は吉田¹⁷⁾、佐久間¹⁸⁾の報告と一致する。今回の対象患者には冠動脈疾患の合併が少なく、脂質管理目標値が120または140 mg/dl未満の症例が多かったことにより2.5 mg/日での達成率が高かったものと考えられた。

sd-LDLは動脈硬化惹起性リポ蛋白で、冠動脈疾患との関連が多数報告され^{3-8,19)}、さらに頸動脈硬化、末梢動脈硬化性疾患や腹部大動脈瘤のリスクとしてもその意義が示されている²⁰⁻²²⁾。Kobaraは、冠動脈疾患患者のカテーテル所見とsd-LDL-Cを含む脂質指標との解析から1)sd-LDL-C濃度が、冠動脈疾患のGensini scoreおよび罹患冠動脈枝数の増加に伴って有意に上昇すること、2)sd-LDL-C濃度が、インターベンションを必要とした重症冠動脈疾患患者で高値を示すこと、3)脂質低下薬を服用している患者においても、冠動脈硬化の重症例では軽症例に比しlarge buoyant LDL-C値は同等であったが、sd-LDL-C値は有意に高値であったことを明らかにしている^{8,19)}。今回低用量のロスバスタチンの投与はsd-LDL-Cを半分以下に減少させた。この事は、今後の動脈硬化の進展抑制、ひいては心血管イベントの抑制につながる可能性を示唆するものと考えられた。

ロスバスタチンのsd-LDL-Cに及ぼす効果については、我が国^{12,13)}および海外²³⁻²⁵⁾から報告がある。中野¹²⁾は、20名の高脂血症患者を対象にロスバスタチン2.5 mg/日、8週間投与の効果を検討し、sd-LDL-Cが62 ± 5 mg/dlから32 ± 2 mg/dlへ48%低下し、特にLDL-Cの低下の中でsd-LDL-Cの低下がlarge LDL-Cの低下よりも優位であった事を報告した。今回の我々の多数例での検討においてもsd-LDL-Cは51%低下し、特に% sd-LDL-C/LDL-Cが有意に低下しており、彼らの報告¹²⁾とほぼ一致した。小野¹³⁾も、11名の高脂血症患者においてロスバスタチン2.5 mg/日、12週間投与後にsd-LDL-Cの低下(-36.5%)を報告している。

海外からの報告²³⁻²⁵⁾では、ロスバスタチンの投与量が10 mg/日²³⁾、20 mg/日²⁴⁾そして40 mg/日²⁵⁾と高用量が用いられているため、今回の検討の参考とはなりにくいが、それぞれの研究においてsd-LDL-C濃度は70%、63%そして61%低

下していた。高用量ロスバスタチン使用時にはより強いsd-LDL-C低下効果が期待できるものと考えられる。

2. LDL-C/HDL-C比、sd-LDL-Cと動脈硬化

LDL-C/HDL-C比は、血管内超音波法を用いてスタチン治療によるプラーク退縮効果を検討した海外の4つの臨床試験のメタ解析²⁶⁾からサロゲートマーカーとしての意義が注目されている。LDL-C/HDL-C比が1.5以上2.0未満で冠動脈プラークの進展抑制が、1.5未満ではさらなる退縮を得られる可能性が報告された。冠動脈プラークの退縮を検討した我が国のCOSMOS研究²⁷⁾では、16.9 ± 5.3 mgの高用量ロスバスタチンの76週間の投与にて、LDL-C/HDL-C比は3.12 ± 0.95から1.56 ± 0.45へ有意に低下し、超音波内視鏡で評価した冠動脈プラーク量は5.1%有意に減少した。今回の我々の検討では、LDL-C/HDL-C比は3.17 ± 0.97から1.69 ± 0.62へと低下しており、一次予防の症例が多いことを考えると十分に低い管理目標値に到達していると考えられた。また治療前のLDL-C/HDL-C比は治療前のsd-LDL-C濃度と良好な正相関を示し、さらにそれぞれの低下量Δも正相関した。LDL-C/HDL-C比が動脈硬化惹起性リポ蛋白と相関するとすれば、LDL-C/HDL-C比が冠疾患患者の冠動脈プラーク量と関係が強いことも十分理解できる。さらに治療によるLDL-C/HDL-C比の低下度は、sd-LDL-Cの低下度をある程度反映すると考えられる。以上の結果は、近年注目されているLDL-C/HDL-C比の臨床的重要性を示すと同時に、LDL-C/HDL-C比をsd-LDL-Cのサロゲートマーカーとして使用できる可能性を示唆している。

3. 高感度C反応性蛋白とロスバスタチン

ロスバスタチンの投与により高感度C反応性蛋白は-45%と有意の低下を認めた。スタチンによる高感度C反応性蛋白の低下はこれまでの報告²⁸⁾と一致する。今回の検討では、sd-LDL-C値は高感度C反応性蛋白との間に有意の相関関係を示さなかった。同様に、ロスバスタチン投与によるΔsd-LDL-CとΔ高感度C反応性蛋白の間にも有意の相関を認めなかった。心血管イベントの危険因子である高感度C反応性蛋白上昇とsd-LDL-C値の間に相関関係が認められなかったことは、これら2つの因子が別々の機序を介して心血管イベントの発症に関与している可能性を示唆するものと考えられた。LDL-C 130 mg/dl未満かつ高感度C反応性蛋白0.2 mg/dl

以上の50歳以上の男性および60歳以上の女性約18,000名を対象にプラセボとロスバスタチン20 mgに割り付け、スタチンにより心血管イベント(心筋梗塞, 脳卒中, 血行再建術の施行, 入院を要する不安定狭心症および心血管死亡の複合エンドポイント)が44%著明に低下したJUPITER試験の結果²⁹⁾もこの推論を支持している。

4. 本研究のリミテーション

本研究の限界は次の点である。まず対象者の1割が冠動脈疾患患者であり、二次予防の対象者が少なかった点である。多数の冠動脈疾患患者を対象にしたさらなる検討が必要と考えられた。次に一次予防患者が多かったためHDL-C値の治療前値が高い傾向にあった。ロスバスタチンは他のスタチンに比較してHDL-Cの上昇率が大きいことが特徴とされているが、本研究ではHDL-Cの上昇率が6%台に留まった。これにはベースラインのHDL-C値が高めであったことが影響していると考えられた。最後にロスバスタチンの国内での最高使用用量は一日20 mgである。本研究では9割の症例が2.5 mg/日投与であり、一日10 mg以上を投与した症例はなかった。高用量ロスバスタチンのsd-LDL-Cに対する効果については、今後の検討が必要である。

結 論

68名の高LDL-C血症患者に対してロスバスタチン12週間投与の効果を検討した。ロスバスタチン平均2.79 mg/日の投与にて脂質プロファイルは改善し、sd-LDL-Cは-51%と半減し、% sd-LDL-C/LDL-Cも有意に低下した。治療前のsd-LDL-C値は、治療前のLDL-C/HDL-C比と正相関($r = 0.64$, $p < 0.0001$)を示し、治療によるsd-LDL-C変化量 Δ は、 Δ LDL-C/HDL-C比と正相関($r = 0.54$, $p < 0.0001$)を示した。低用量ロスバスタチン投与は動脈硬化惹起性リポ蛋白を低下させて、脂質プロファイルを質・量ともに改善した。

文 献

- 1) Kizer JR, Madias C, Wilner B, Vaughan CJ, Mushlin AI, Trushin P, Gotto AM Jr, Pasternak RC. Relation of different measures of low-density lipoprotein cholesterol to risk of coronary artery disease and death in a meta-regression analysis of large-scale trials of statin therapy. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1289-1296.
- 2) 日本動脈硬化学会編. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007

- 年版. 東京, 協和企画, 2007.
- 3) Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990; 82: 495-506.
 - 4) Gardner CD, Fortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 1996; 276: 875-881.
 - 5) Lamarche B, Lemieux I, Després JP. The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, patho-physiology and therapeutic aspects. *Diabetes Metab* 1999; 25: 199-211.
 - 6) Koba S, Hirano T, Kondo T, Shibata M, Suzuki H, Murakami M, Geshi E, Katagiri T. Significance of small dense low-density lipoproteins and other risk factors in patients with various types of coronary heart disease. *Am Heart J* 2002; 144: 1026-1035.
 - 7) St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, Mauriège P, Bernard PM, Després JP, Lamarche B. Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men: 13-year follow-up data from the Québec Cardiovascular Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 553-559.
 - 8) Koba S, Hirano T, Ito Y, Tsunoda F, Yokota Y, Ban Y, Iso Y, Suzuki H, Katagiri T. Significance of small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations in relation to the severity of coronary heart diseases. *Atherosclerosis* 2006; 189: 206-214.
 - 9) Blasetto JW, Stein EA, Brown WV, Chitra R, Raza A. Efficacy of rosuvastatin compared with other statins at selected starting doses in hypercholesterolemic patients and in special population groups. *Am J Cardiol* 2003; 91 (suppl) : 3C-10C.
 - 10) Strutt K, Caplan R, Hutchison H, Dane A, Blasetto J. More Western hypercholesterolemic patients achieve Japan Atherosclerosis Society LDL-C goals with rosuvastatin therapy than with atorvastatin, pravastatin, or simvastatin therapy. *Circ J* 2004; 68: 107-113.
 - 11) Teramoto T, Watkins C. Review of efficacy of rosuvastatin 5 mg. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 92-101.
 - 12) 中野三郎, 田中学, 磯薫, 盛田俊介, 久保木幸司, 小島正人, 芳野原. ロスバスタチンは大型LDLを減らすが小型LDLを優先的に減らす. *Prog Med* 2008; 28: 2937-2941.
 - 13) 小野広一, 石田啓, 高石雅敏. ロスバスタチンの12週間投与で、中高年の高脂血症患者の血中酸化低比重リポ蛋白レベルは低下する. *Jpn J Cardiovasc Catheter Ther* 2007; 9: 235-242.
 - 14) 清野裕, 南條輝志男, 田嶋尚子, 門脇孝, 柏木厚典, 荒木栄一, 伊藤千賀子, 稲垣暢也, 岩本安彦, 春日雅人, 花房俊昭, 羽田勝計, 植木浩二郎; 日本糖尿病学会糖尿病診断基準に関する調査検討委員会. 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. *糖尿病* 2010; 53: 450-467.
 - 15) Hirano T, Ito Y, Yoshino G. Measurement of small dense low-density lipoprotein particles. *J Atheroscler Thromb*

- 2005; 12: 67-72.
- 16) Chenillot O, Henny J, Steinmetz J, Herbeth B, Wagner C, Siest G. High sensitivity C-reactive protein: biological variations and reference limits. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 1003-1011.
 - 17) 吉田茂. クレストール[®]錠使用成績調査における安全性と有効性. *Prog Med* 2007; 27: 1159-1189.
 - 18) 佐久間一郎, 岸本憲明, 大久保健史, 高木康, 大艸孝則, 野崎洋一, 四倉昭彦, 吉田泉, 木住野皓, 櫻井正之, 筒井裕之. わが国で臨床応用されている各種スタチン各用量の脂質改善効果の比較-ロスバスタチン各用量との比較からの検討-. *医学と薬学* 2009; 61: 465-477.
 - 19) Koba S, Yokota Y, Hirano T, Ito Y, Ban Y, Tsunoda T, Sato T, Shoji M, Suzuki H, Geshi E, Kobayashi Y, Katagiri T. Small LDL-cholesterol is superior to LDL-cholesterol in determining severe coronary atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2008; 15: 250-260.
 - 20) Shoji T, Hatsuda S, Tsuchikura S, Shinohara K, Kimoto E, Koyama H, Emoto M, Nishizawa Y. Small dense low-density lipoprotein cholesterol concentration and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009; 202: 582-588.
 - 21) Rizzo M, Pernice V, Frasher A, Berneis K. Atherogenic lipoprotein phenotype and LDL size and subclasses in patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 2008; 197: 237-241.
 - 22) Rizzo M, Krayenbühl PA, Pernice V, Frasher A, Rini GB, Berneis K. LDL size and subclasses in patients with abdominal aortic aneurysm. *Int J Cardiol* 2009; 134: 406-408.
 - 23) Bahadir MA, Oguz A, Uzunlulu M, Bahadir O. Effects of different statin treatments on small dense low-density lipoprotein in patients with metabolic syndrome. *J Atheroscler Thromb* 2009; 16: 684-690.
 - 24) Kostapanos MS, Milionis HJ, Lagos KG, Rizos CB, Tsel-epis AD, Elisaf MS. Baseline triglyceride levels and insulin sensitivity are major determinants of the increase of LDL particle size and buoyancy induced by rosuvastatin treatment in patients with primary hyperlipidemia. *Eur J Pharmacol* 2008; 590: 327-332.
 - 25) Ai M, Otokozawa S, Asztalos BF, Nakajima K, Stein E, Jones PH, Schaefer EJ. Effects of maximal doses of atorvastatin versus rosuvastatin on small dense low-density lipoprotein cholesterol levels. *Am J Cardiol* 2008; 101: 315-318.
 - 26) Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, Wolski K, Crowe T, Desai MY, Hazen SL, Kapadia SR, Nissen SE. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007; 297: 499-508.
 - 27) Takayama T, Hiro T, Yamagishi M, Daida H, Hirayama A, Saito S, Yamaguchi T, Matsuzaki M; COSMOS Investigators. Effect of rosuvastatin on coronary atheroma in stable coronary artery disease: multicenter coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects (COSMOS). *Circ J* 2009; 73: 2110-2117.
 - 28) Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352: 20-28.
 - 29) Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-2207.