

スタチン治療によるコレステロール低下作用と抗炎症作用を介した
循環器系疾患および糖尿病関連イベントの予防効果

【背景】

糖尿病患者は様々な合併症を併発することが知られており、脂質異常症は糖尿病患者の合併症リスクを増大させ、治療介入によりその進展を抑制しうることが示されている。高齢糖尿病患者においては非高齢糖尿病患者とは異なる治療方針が求められる場合があるが、脂質異常症に関しては非高齢患者と同様の結果が当てはまり、特に高コレステロール血症が大血管合併症の危険因子であることが明らかになっている。この LDL コレステロールを低くコントロールすることを治療目標とした際、スタチン系の薬剤が広く用いられており、これを用いることで循環器系疾患 (cardiovascular disease; CVD) のリスクを低下させることが複数のランダム化比較試験とメタアナリシス研究によって示されている。しかし、これらのランダム化比較試験の多くはスタチン治療のみをランダム化した試験であり、LDL コレステロール (中間変数) とイベント発現 (結果変数) との間に重要な交絡因子が存在する場合などにはスタチンのコレステロール低下作用を介した効果を正しく推定することはできない。また、近年スタチンの LDL コレステロール低下作用以外の作用が報告されており、CVD のリスクに注目すると、スタチンの抗炎症作用を介した予防効果が示唆されている。

【目的】

スタチン治療による CVD および糖尿病関連イベント (CVD に突然死、腎不全死、高血糖死、低血糖死、糖尿病性下肢病変、うっ血性心不全を加えた複合エンドポイント) の予防効果を、LDL 低下作用を介する効果、抗炎症作用を介する効果、いずれの作用も介さない効果に分解する。また、LDL コレステロール低下作用と抗炎症作用が独立して働くかについて検討する。

【方法】

高齢糖尿病患者を対象とした介入試験である J-EDIT (Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial) データを観察研究データとして扱う。この試験では、2001 年 3 月から 2002 年 2 月の間に日本から 1,173 名が登録された。対象者は 6 年間追跡され、各年ごとに糖尿病治療薬、イベント発症、臨床検査項目等に関する情報が収集されている。このような経時データに対して、通常の mediation analysis でよく用いられる Natural (In)Direct Effect では識別に必要な仮定を満たすことができない状況が想定される。そこで本研究ではそのような状況でも識別可能な Interventional (In)Direct Effect (IDE と IIE) の概念を用いる。これを用いて Vansteelandt et al. が提案した、中間変数が複数存在する場合の直接効果 (いずれの中間変数も介さない治療効果: IDE) と各中間変数ごとの間接効果 (当該の中間変数を介する治療効果: IIE) の定義に基づき、それぞれの予防効果を mediational g-formula を利用して推定する。ここで IDE と各 IIE の合計を Overall Effect (OE) とすると、各中間変数が条件付き独立である想定のもとでの治療の総合効果 (Total Effect; TE) と OE の差の推定値が、各中間変数が独立であるか否かの判断材料となる。仮にこの差がゼロとなれば、「各中間変数は条件付き独立であり、かつ交互作用が存在しない。」、もしくは、「各中間変数は条件付き独立でなく、かつ交互作用も存在しているが、各中間変数の従属 (相関) 関係と交互作用の効果が打ち消しあっている。」と解釈できる。これらの手法は 1 時点のみの状況を想定しているため、本研究ではこれを複数時点の場合に拡張させ、アトルバスタチン治療による 6 年間の各イベントの予防効果とその作用機序を明らか

にする。

【結果】

CVD イベント発症リスクに対する TE (95%CI) は-4.37% (-10.48%, 2.94%)、IDE は-3.64% (-9.94%, 4.10%)、LDL コレステロールを介する IIE は-0.68% (-1.79%, -0.05%)、白血球（炎症性バイオマーカーCRP の代替指標として利用）を介する IIE は-0.08% (-0.20%, 0.11%) となり、TE と OE の差は 0.02% (-0.17%, 0.19%) となった。また、糖尿病関連イベントに対しては、TE が-8.51% (-14.37%, -0.32%)、IDE が-7.82% (-14.12%, 0.50%)、LDL コレステロールを介する IIE が-0.58% (-1.49%, 0.03%)、白血球を介する IIE が-0.13% (-0.22%, 0.10%) となり、TE と OE の差は-0.01% (-0.17%, 0.24%) となった。

【結論】

アトルバスタチン治療による LDL コレステロール低下作用を介した CVD および糖尿病関連イベントの予防効果が示唆されたが、抗炎症作用を介した予防効果は示されなかった。また、LDL コレステロール低下作用と抗炎症作用は独立に働くことがわかった。

【主要参考文献】

Vansteelandt S, Daniel RM. Interventional Effects for Mediation Analysis with Multiple Mediators. *Epidemiology*. 2017; **28**(2): 258-265.