

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
循環器系疾患イベントおよび糖尿病関連イベントの予防効果

緒言

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。脂質異常症に対する治療としてはスタチン系の薬剤が広く用いられ、これによって循環器系疾患 (cardiovascular disease; CVD) のリスクが低下することが明らかになっている。高齢糖尿病患者においても、高齢糖尿病患者を対象とした前向き大規模臨床介入試験である J-EDIT (Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial) から得られた知見によって、ストロングスタチンであるアトルバスタチンを用いることで CVD のリスクが低下することが示されている。この結果は主にスタチンのコレステロール低下作用によるものと考えられる。しかし、近年スタチンの多面的な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 CVD 予防効果が示唆されている。それゆえ J-EDIT から得られた知見においても、CVD の予防効果がコレステロール低下作用によるものであるのか、抗炎症作用によるものであるのかは明らかではない。このような疾患のメカニズムを明らかにする場合、治療のみをランダム化したランダム化比較試験では、中間変数と結果変数の間に未測定の変数があると正しい推定を行えないため、mediation analysis と呼ばれる手法を用いる必要がある。しかし従来の mediation analysis は、1) 経時的に治療・中間変数の値が変化 (時間依存性交絡が存在) し、2) コレステロールと炎症のように中間変数が複数考えられる場合には拡張されていない。そこで本研究では、mediation analysis を時間依存性交絡が存在し、中間変数が複数存在する場合に拡張した手法を提案し、J-EDIT データの再解析を行う。この解析を通して、スタチン治療による CVD および糖尿病関連イベントの予防効果を、コレステロール低下作用を介する間接効果、抗炎症作用を介する間接効果、どちらの作用も介さない直接効果 (スタチンの他の作用や、薬自体がもつ予防効果の合計) に分解し、それぞれを推定することを目的とする。また、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もあわせて検討する。

方法

高齢糖尿病患者を対象とした介入試験である J-EDIT の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 月の間に日本の 39 施設から 1,173 名が登録された。対象者は 6 年間追跡され、1 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。この手法は治療・中間変数が1時点のみの状況を想定しているため、本研究ではこれらが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-4.46% (-10.50%, 2.88%)、IDE は-3.72% (-10.01%, 4.06%)、LDL コレステロールを介する IIE は-0.76% (-1.82%, -0.07%)、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% (-0.19%, 0.11%) となり、TE と OE の差は 0.10% (-0.19%, 0.19%) となった。また、糖尿病関連イベントに対しては、TE は-8.52% (-14.44%, -0.56%)、IDE は-7.84% (-14.13%, 0.40%)、LDL コレステロールを介する IIE は-0.58% (-1.53%, 0.01%)、白血球を介する IIE は-0.13% (-0.22%, 0.10%) となり、TE と OE の差は 0.02% (-0.17%, 0.23%) 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 イベント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いずれのイベントにおいても示されなかった。また、LDL コレステロール低下作用と抗炎症作用はいずれのイベントにおいても独立に働くことが示唆された。

主要参考文献

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

Lin SH, Young JG, Logan R, VanderWeele TJ. Mediation analysis for a survival outcome with time-varying exposures, mediators, and confounders. *Stat Med*. 2017; **36**(26): 4153-4166.