

食の多様性を追求する

著者	朔 啓二郎, 三浦 伸一郎, 瀬川 波子, 野田 慶太, 中嶋 恵美子, 西尾 美登里, 安永 晋一郎晋一郎, 柳瀬 敏彦
著者別名	SAKU Keijiro, MIURA Shin-ichiro, OGAWA Masahiro, ZHANG Bo, NODA Keita, NAKASHIMA Emiko, NISHIO Midori, YASUNAGA Shin'ichiro, YANASE Toshihiko
雑誌名	機能性食品と薬理栄養 : 日本機能性食品医用学会認定誌 : Associate journal of Japanese Society for Medical Use of Functional Foods
巻	10
号	1
ページ	367-406
発行年	2016
URL	http://id.nii.ac.jp/1127/00000749/

食の多様性を追求する†

朔 啓二郎^{*1,2} 三浦伸一郎^{*1,2} 小川正浩^{*1,2} 瀬川波子^{*2,3} 野田慶太^{*2,4}
中嶋恵美子^{*5} 西尾美登里^{*5} 安永晋一郎^{*3} 柳瀬敏彦^{*6}

1. はじめに

平成27年12月12日(土)～13日(日)の2日間にわたり、福岡大学病院メディカルホールにおいて、第13回日本機能性食品医用学会総会を開催させていただいた。福岡県は日本でも有数の食のメッカであり、47都道府県で心臓病の死亡率が最低である。そのような事実に基づき、今回のテーマを「食」の多様性を追求する」とした。

この学術総会では、「エビデンス」のある機能性食品の医用普及により国民健康促進や生活習慣病予防に役立つことを目的として、特別講演、シ

ンポジウム、教育講演、一般演題など企画した。機能性食品の対象は、生活習慣病の発症や進行、また、それに関連した虚血性心疾患、脳卒中、肺疾患、末梢動脈疾患や心不全などの発症等、全身血管病の予防である。医用普及には、医師のみならず、薬学、農学、理学研究者など多職種の間が必要で、最近ではトクホ、栄養機能食品に続く、第三の機能性表示食品が登場した。食品の中には明らかに食品機能性を有し、医用や食生活改善に役立つものがある。心血管イベントとたえず向き合う循環器内科医の立場から、食の多様性と生活習慣・心血管リスクの修飾・心血管イベントにつ

† Pursuit of dietary diversity: from the cardiologist's point of view.

- the STYLIST Study: the protocol was approved by the Independent Review Board of Fukuoka University Hospital (No. 11-9-9), and registered under UMIN000006582.
- the FLAVO Study: the protocol was approved by the Independent Review Board of Fukuoka University Hospital [No.7-006(7-34)].
- the FU-Registry: the protocol was approved by the Independent Review Board of Fukuoka University Hospital [No.10-1-08(09-105)], and registered under UMIN000005679.
- the Utstein-Registry: the protocol was approved by the Ethics Committee of Fukuoka University (FU#00000403).

Keijiro SAKU^{*1,2}, Shin-ichiro MIURA^{*1,2}, Masahiro OGAWA^{*1,2}, Bo ZHANG^{*3}, Keita NODA^{*2,4}, Emiko NAKASHIMA^{*5}, Midori NISHIO^{*5}, Shin'ichiro YASUNAGA^{*3}, Toshihiko YANASE^{*6}

*1 福岡大学医学部心臓・血管内科学

*2 福岡大学基盤研究機関「心臓・血管研究所」

*3 福岡大学医学部生化学

*4 福岡大学病院臨床研究支援センター

*5 福岡大学医学部看護学科

*6 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科学

いていくつかの臨床研究の一部を紹介したい。

2. 日本人の急性心筋梗塞

厚生労働省・人口動態調査によると2000-2010年の急性心筋梗塞 (acute myocardial infarction: AMI) の死亡率 (人口10万対) は、ほぼ横ばいである。2013年度に公表された循環器疾患診療実態調査報告書 (日循) では、急性心筋梗塞患者数はこの5年は横ばい、2014年は67,918名、10年前からは明らかに増加 (2004年:48,213名) し、施設情報としてもAMI患者数および緊急冠血管形成術 (percutaneous coronary intervention: PCI) 数は増加している。AMIの死亡率は変化せず、年齢調整した死亡率が減少し (図1)、AMI発症患者が増えていることは、生活習慣の欧米化、高齢化社会と医療の高度化を表現している。

3. 日本人の院外心停止 (out-of-hospital cardiac arrests: OHCA) と魚摂取

食事と心・血管病予防に関する研究は海外を中心に1960年代から行われているが、トライアルそのものが少数、しかも短期間で、変化を期待するほど強力なインターベンション (介入) でないためポジティブな結果がでていない。いくつかの前向きコホート研究から、魚や魚油の消費量と致死性冠動脈疾患、突然死、脳梗塞などの発症は逆相関するようだ。特に突然死の低下は魚に含まれるn-3系不飽和脂肪酸の抗不整脈作用によるとされるが、虚血性心疾患患者では持続的なNaイオン流入を呈しやすく、その結果Caイオン過負荷につながるため催不整脈性がある。n-3系不飽和脂肪酸は、細胞膜やイオンチャネルの機能を改善することにより、Naイオン流入を阻害する報告がある。上記結果等から、欧米の心臓病予防のガイドラインでは、新鮮な、もしくはEPA・DHA豊富なオイリーな魚を週に少なくとも2回以上

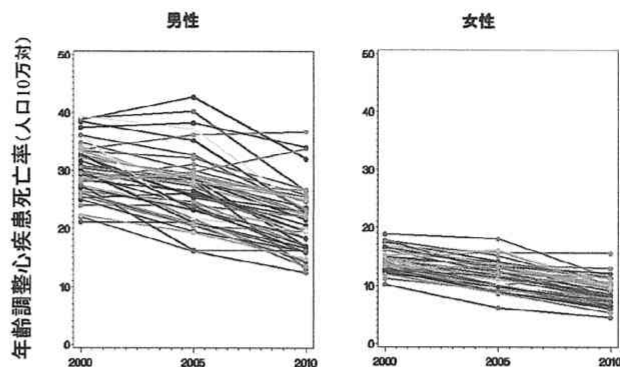


図1 急性心筋梗塞の男女別・47都道府県別年齢調整死亡率の年次推移

摂取すること等が推奨されている。

日本循環器学会救急医療委員会、蘇生科学小委員会の活動の中で、消防庁との共同研究として、「ウツタイン様式」に基づく心肺機能停止傷病者の救急搬送に関する記録の使用が許可された。ウツタイン様式とは、病院外での心肺停止症例をその原因別 (心原性・非心原性) に分類、心肺停止時点の目撃の有無、バイスタンダー (救急現場に居合わせた人) や救急隊員による心肺蘇生の有無、その開始時期、初期心電図の波形や除細動の有無などに分類し、それぞれの分類に応じて病院搬送後の傷病者の経過を統一された用語、定義を用いて詳細に記録することにより、地域間・国際間での蘇生率等の統計比較を可能にした。図2に全日本ウツタインレジストリーを示すが、図2左にウツタイン様式の様々なチェック項目を記載している。心臓突然死の抑制が魚や魚油のn-3系不飽和脂肪酸の抗不整脈作用によるのならば、魚摂取とウツタイン様式データと何らかの関連がある可能性を想定して以下の研究を行った。総務省のホームページから得られた47都道府県の県庁所在地でのシーフード等消費のデータ (Ministry of Internal Affairs and Communications. [Http://www.Stat.Go.Jp/data/kakei/index.Htm](http://www.Stat.Go.Jp/data/kakei/index.Htm). 2005-2010) と消防庁の院外心停止に関するウツタイン様式データを地域相関研究の手法を用いて検討した¹⁾。総院外心停止 (OHCA) 数は6年間

で 670,313 症例, 心原性が 369,143 症例 (55.1%), 非心原性が 301,170 症例 (44.9%) である (図 2)。

日本における魚消費量は年々減少傾向にある一方, OHCA 数は年々上昇しており, 心原性の増加のトレンドは有意である。2005 年から 2010 年までの 6 年間の魚の消費量と院外心停止の発生率を 47 都道府県ごとに比較した。総務省家屋調査には, 各都道府県の 1 世帯あたりの魚貝類, 鮮魚, 14 種類に及ぶ魚の種類別消費量が毎年掲載されており, 各都道府県ごとの, 一人, 1 日あたりの消費量を算出し, 6 年間の平均を求めた。また, OHCA に関しては, 日本ウツタインレジストリーより都道府県ごとの発生件数を算出し, 昭和 60 年モデルを用いて年齢調整した院外心停止発生率を算出, こちらも 6 年間の平均を求めた。図 3 左に年齢調整後心原性院外心停止発生率を示し, 図 3 右に総生鮮魚類消費量を示した。心原性 OHCA は

東北, 中部地方に多く, 九州に少ない傾向があった。魚の消費は山陰, 北陸, 東北, 北海道に多い傾向があった。魚の種類別での検討では, 鰹, 鯖, 鯛, 鰯等の摂取は 47 都道府県での心原性 OHCA と負の相関, 一方, 鮪, 鰹, 鮭, 秋刀魚, イカはそれと正相関し, とともに非心原性心停止とは相関がなかった。魚油の摂取により EPA・DHA が増加するとアラキドン酸の心への移行度は低下することも報告されている。DHA が細胞膜に多く取り込まれることで, 細胞膜のリン脂質分子間に隙間が多くなり, 細胞膜の流動性が高ま

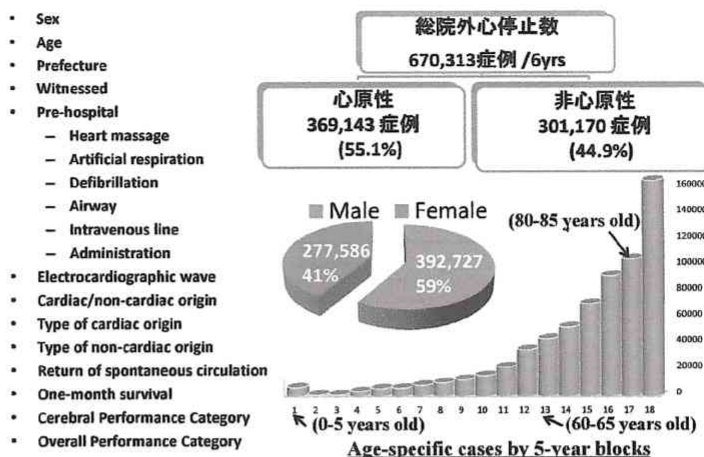


図 2 全日本ウツタインレジストリー (2005 ~ 2010 年) ¹⁾
消防庁との共同、日循救急医療委員会、日循蘇生科学小委員会

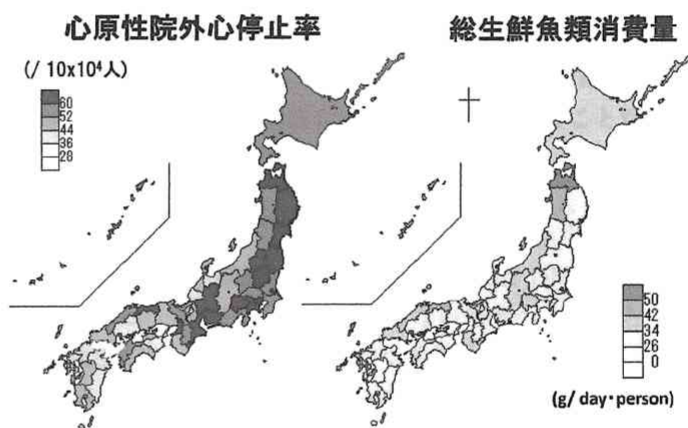


図 3 2005-2010 の 6 年間平均の年齢調整後
心原性院外心停止率と総生鮮魚類消費量 ¹⁾

る。この細胞膜流動性の改善により, 細胞膜上に存在する蛋白であるチャネル機能が改善し, 心筋梗塞後や心不全時に生じる致死的な不整脈の発症を抑制すると考えられている。

魚消費量はすべて生鮮魚類としての消費であり調理による損失は計算できないため, 魚の種類毎の摂取量から推定された不飽和脂肪酸摂取量と院外心停止の関連は本研究では証明できなかった ¹⁾。しかし, 魚の種類によって心原性 OHCA 発症が異なる可能性がある仮説を引き出した研究である。

表1 47都道府県のソフトドリンク消費と年齢調整後心原性院外心停止との関係²⁾

	Expenditures (yen)	r	p
炭酸飲料	1043 ± 198	0.302	0.04
緑茶	1727 ± 617	0.010	0.94
紅茶	283 ± 89	0.145	0.33
コーヒー	1808 ± 290	0.088	0.55
ココア	154 ± 24	0.192	0.20
ジュース	3359 ± 524	0.140	0.35
乳酸菌飲料	1140 ± 243	0.253	0.09
ミルク	457 ± 99	-0.134	0.37
ミネラルウォーター	973 ± 299	0.081	0.59

4. 日本人のOHCAと炭酸飲料の摂取

日本全国におけるOHCAと非アルコール性飲料(ソフトドリンク)の種類別消費額との関係を47都道府県で検討した²⁾。ウツタインレジストリデータを利用し、集団を対象とした地域相関研究の手法を用いて心原性OHCAとソフトドリンク消費額との関連を検討した。ソフトドリンクのなかで炭酸飲料のみ心原性OHCA発症率との間に有意な正の相関を認め、非心原性OHCAとは有意な相関を認めなかった。緑茶、紅茶、コーヒー、ココア、ジュース、乳酸菌飲料、牛乳及びミネラルウォーターについても検討を行ったが、心原性OHCA発症率とは有意な相関を認めなかったが、乳酸菌飲料については弱い正の相関傾向が認められた(表1)。非心原性OHCAに関しては、ソフトドリンク消費と何ら関係はなかった。炭酸飲料の消費額が心原性OHCA患者発症率と正に相関した理由として、炭酸が血管内皮細胞に悪影響を及ぼす、テロメアを短縮させる等の報告がある。一方、心疾患の予防作用が報告されている緑茶及びコーヒーについて、心原性院外心停止患者発症率と相関を認めなかったことは、消費額が消費量を正確に反映しないこと、心原性OHCAの原因疾患が動脈硬化を基礎とした心疾患のみではないことも考えられた。これまでにOHCAとソフトドリンク消費額に注目した報告はなく、また、ソフトドリンクの中でも炭酸飲料が日本における

心原性OHCAの発症に影響を与える可能性がある事を初めて報告した。いずれにしろ、上記2研究^{1,2)}は生態学的研究(ecological study)かつ地域相関研究であるため、必ずしも個人に当てはまらない。すべての交絡因子の影響は常に考慮し、ecological fallacy(錯誤)があることが研究限界としてあげられる。

5. 糖尿病が及ぼす心血管インターベンションの予後

糖尿病(diabetes mellitus: DM)患者に対するPCIは、DMを有さない患者へのPCIと比較しステント再狭窄および主要心血管イベント(major adverse cardiovascular events: MACEs)の発生率が高く、短期的、長期的にも治療成績が不良である。薬剤溶出性ステント(drug eluting stent: DES)が出現し、ステント再狭窄が減少した現代においても残されている課題である。PCIに際し、糖尿病患者のどのような因子が不良な治療成績と関連しているのか³⁾、特に、使用した糖尿病治療薬とPCI成績はどのような関連性を示すか⁴⁾について、当院、及び当院の各関連施設によって形成されるPCIレジストリー(FU-Registry)から調査、研究した。また、インスリンを含めた糖尿病治療薬は、それぞれPCIの治療成績に深く関与しているのではないかと仮説を立て、PCI施行前の定量的冠動脈造影解析(quantitative coronary analysis: QCA)データ、およびPCI300日後のQCAデータ、および患者背景と

MACEs[死亡, 心筋梗塞, PCI による再血行再建の施行 (TLR-PCI)]との関連を, FU-Registry から解析した⁴⁾. 福岡大学病院を中心とした多施設で, 2003 年 1 月から 2012 年 7 月までに PCI を施行し, スtent留置された 2,148 症例 (2,568 病変) から, 急性冠症候群 (AC) と維持血液透析症例を除外し, DM 症例のみを抽出した (758 症例, 922 病変). 上記 DM 群を MACEs(-) 群 (593 症例, 754 病変) と MACEs(+) 群 (165 症例, 168 病変) に分け, QCA 解析を含め, 臨床転帰を比較検討した (一次エンドポイント).

PCI 施行時の脂質プロファイルで, MACEs(+) 群の, 総コレステロール値 (179 ± 39 vs 188 ± 45 mg/dl, $p=0.02$), LDL-C 値 (102 ± 33 vs 115 ± 39 mg/dl, $p<0.001$) は MACEs(-) 群より高く, 追跡時の脂質プロファイルも同様の傾向があった. 両群の HbA1c は, PCI 施行時, 追跡時ともに同等であった. PCI の既往, 閉塞性動脈硬化症 (arteriosclerosis obliterans: ASO) の合併が MACEs(+) 群で有意に高かった. 両群の病変背景も同等であったが, DES の使用率が MACEs(+) 群で有意に低かった (64.5% vs 58.3% , $p=0.04$). QCA の結果は, 治療対象血管基準径 (lesion reference diameter) のみ, MACEs(+) 群で有意に小さかった. 血糖降下剤の使用に関しては, MACEs(+) 群でビッグアナイド (BG) 製剤と, DPP-4 阻害薬の使用率が有意に低く, インスリンの使用率が有意に高かった ($p=0.01$). MACEs(+) 群の MACEs の内訳は, 再血行再建 (CABG/TLR-PCI) 89.6%, 心筋梗塞 10.9%, 全死亡 9.1% であった. 患者背景, 病変背景のそれぞれについて多変量解析を行ったところ, 患者背景では LDL-C [Odds ratio (OR) 1.01, 95% CI 1.01-1.02, $p=0.003$], ASO の合併 (OR 2.31, 95% CI 1.38-3.87, $p=0.001$), インスリンの使用 (OR 1.87, 95% CI 1.38-3.87,

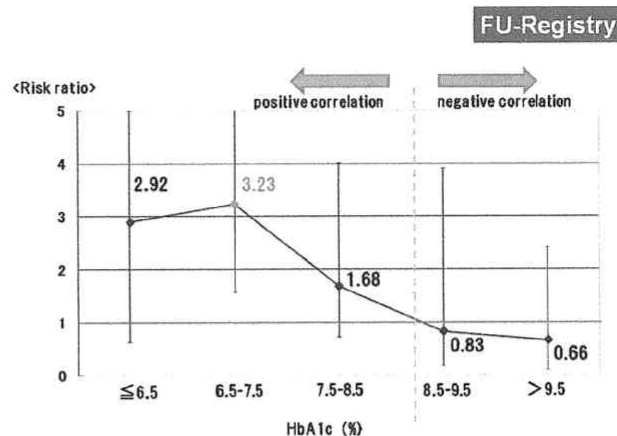


図 4 HbA1c 値によるインスリン使用と MACEs 発生に関するリスク比⁴⁾

$p=0.001$) が MACEs 発生と強い相関を示した. それぞれの糖尿病治療薬と MACEs 発生のリスク比を評価したところ, インスリン使用は有意差をもって MACEs と正の相関を示していた.

さらに, 今回の研究の対象となった DM 群全体を, HbA1c 値別に 5 群に層別化し, それぞれの群におけるインスリン使用と MACEs 発生に関するリスク比を評価した. その結果, 全体として, 右肩下がりのグラフとなり, 特に HbA1c 6.5-7.5% の群では, インスリン使用が有意差をもって陽性のリスクであったが, HbA1c 8.5-9.5% の群, > 9.5% の群では, インスリン使用は有意差はないが, 陰性のリスクだった (図 4). インスリンは PCI 施行部位に, 動脈硬化促進ホルモンとして働く可能性がある. しかし, PCI 施行患者の血糖コントロールが不十分であった場合に生じる高血糖は, それに伴う催動脈硬作用や内皮障害の影響を考慮しなければならない. DM ではインスリン使用の有無に関わらず, 高血糖状態に伴い内皮障害が起き, PCI 後の新生内膜の増殖が早く, プラーク形成も早く, 新生内膜のみならず, 血管平滑筋の増殖率も高い. PCI 施行部位に関しては, インスリンの催動脈硬化作用が抗動脈硬化作用を上回り, 中期的な PCI の臨床成績を悪化させている可能性が示唆されたが, DM コントロールが不良な群では, インスリン使用は陰性リス

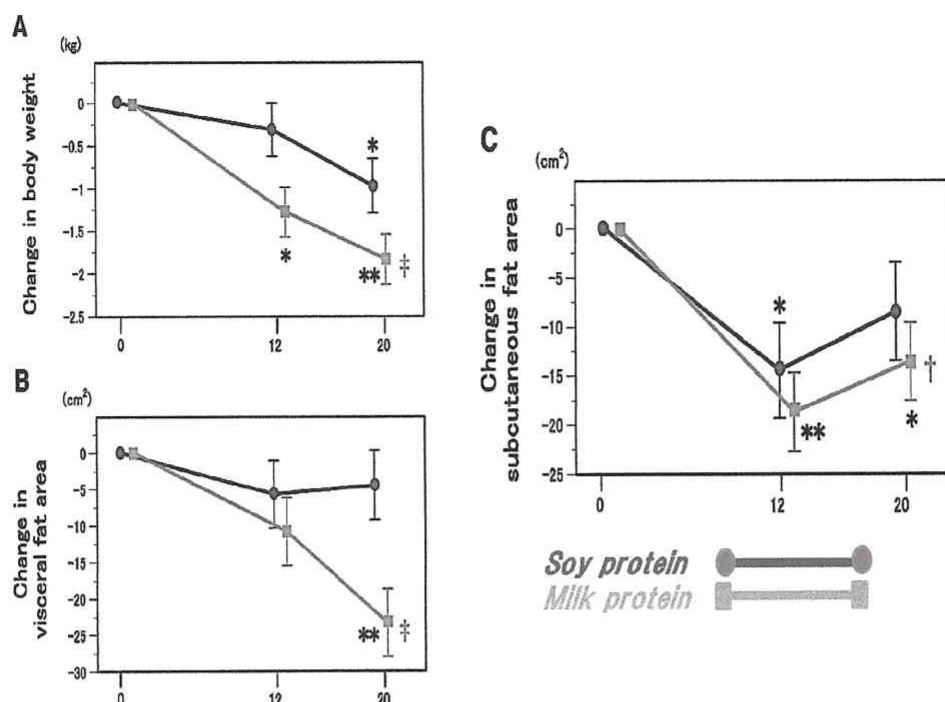


図5 CTによる内臓脂肪面積の変化率 FLAVO Study⁵⁾

クであった事から、このような症例群には、インスリンを導入してでも、高血糖状態から離脱するべきである。

6. 大豆蛋白か乳蛋白か？

最近、肥満・肥満症に対して食品の有効性を検討する臨床試験などが数多く行われており、その中の1つである大豆は様々な試験で有効性を示している。私たちは大豆タンパク質に着目し、大豆タンパク質を主原料としたフォーミュラ食品が肥満症、特に内臓脂肪に及ぼす効果を有しているのかを検討するために、大豆タンパク質を乳タンパク質に置換えたフォーミュラ食品を対照とし無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した⁵⁾。腹部CTによる内臓脂肪面積が100cm²以上、同意取得時点の年齢が20歳以上75歳未満の方を選択基準とした。試験食品は大豆タンパクを含むフォーミュラ食品 (SP) を被験食品とし、大豆タンパクを乳タンパクに変更したフォーミュラ食品を対照食品 (MP) とした。試験食品の服用は、20

週間1袋を朝食と置き換えて服用することとした。試験食品服用前、12週後、20週後、32週後の食事記録から管理栄養士によりカロリーを算出した。被験者背景は男女48名、男12/女36が対象となった。内臓脂肪面積変化率はMP服用20週後に有意に減少し (p<0.01)、20週後のSP群に対して有意に減少 (p<0.05) した (図5-B)。摂取カロリーにおいてはSP群とMP群の比較において0週、12週、20週、32週時に有意な差は認められなかった。今回の結果では朝食に換えて試験食品を20週間服用した場合、MPがSPに比べて腹部内臓脂肪を減少するということが示された。また、MP群のみ介入前よりも20週時の腹部内臓脂肪を有意に減少することが示された。体重、BMI、体脂肪率、ウエスト周囲、CTによるウエスト周囲、CTによる腹部皮下脂肪面積、HbA1cもMP群では介入前に比べて有意に減少することが分かった (図5)。

乳タンパク質は約80%のカゼインと残りの約20%は乳清(ホエイ)タンパク質から成っており、

乳清タンパク質はβ-ラクトグロブリンを最も多く含んでおり、そのほかα-ラクトアルブミン、プロテオース・ペプトンなどから構成されている。乳清タンパク質はヒトでランダム化二重盲検群間比較を 12 週間行った試験においてコントロール群よりも乳清タンパク質群の方が有意に体重やコレステロール減少を示した報告があり今回の研究を踏まえ、乳清タンパク質の効果を追求すべきではないかと考える。栄養バランスを保ちつつ効率良く内臓脂肪を減少できる食品を用い、エビデンスレベルの高いランダム化二重盲検並行群間比較試験で探索した所に本研究⁵⁾の斬新さがある。

7. 宅配食と管理栄養士による栄養管理が及ぼす効果

私たちは糖尿病、高血圧症患者を対象に、短期間での宅配食（提供食）と管理栄養士による栄養指導が高血圧・糖尿病患者の減量に有効であることを検証するため、多施設共同単盲検並行群間比較試験を実施した。本プロジェクトは経済産業省の公募事業「平成 23 年度医療・介護等関連分野における規制改革・産業創出調査研究事業（医療・介護周辺サービス産業創出調査事業）」として採択され、臨床研究⁶⁾を企画した。

2 型糖尿病または耐糖能異常、または本態性高血圧症（正常高値を含む）患者で、一日 3 食、規則正しく摂取している方を対象とした。文書同意取得後、栄養指導の有無での 4 群に無作為割り付けを行った。各群 50 名、計 200 名。観察期 (0-4 週) は通常の家での食事摂取（日常食）を、宅配による提供食は試験開始後の 4-8 週の 4 週間である。管理栄養士は、被験者が栄養指導群 (B, D 群) の場合、被験者との直接面談し、あらかじめ被験者が記載した栄養調査票に基づき、①適正カロリーを守るための指導、②被験者の対象疾患に沿った栄養指導を行う。その後、原則、2 週間後に管理栄養士の勤務時間帯に電話にて 10 分程度の栄養指導を行う。提供食開始時、

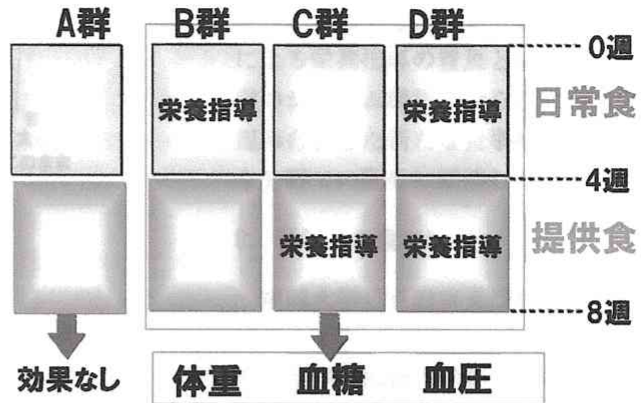


図 6 Linear Mixed model 解析 (ITT 解析)⁶⁾

管理栄養士は、栄養指導群 (C, D 群) と直接面談し、栄養指導を実施した。C 群に関しては栄養調査票に基づき①②を実施、D 群は①を実施した。その後、原則、2 週間後に管理栄養士の勤務時間帯に電話にて 10 分程度の栄養指導を行い、提供食の摂食を遵守するよう指導した。栄養指導は医師に対して単盲検とした (図 6)。提供食は標準体重 (身長 (m)² × 22) と生活強度より計算された係数を掛けた一日標準摂取カロリー範囲を計算し、提供食の一日 1200kcal 用、1600kcal 用、1800kcal 用の中から選択した。塩分は一食あたり 3 g 以下。提供食は、当日 (月曜日～金曜日) に昼食、夕食、それぞれ毎食を (株) ファミリーマートからの宅配または (株) ファミリーマートで入手した。

全症例をプールして解析すると、最初の 4 週間は体重減少は認められなかった。栄養指導の有無で群分けしても有意差はなかった。それに引き続き実施された適正カロリー 4 週間の提供食では、体重が有意に下がった (平均で約 -0.6kg 低下)。これを各群間で検討すると、A 群 (栄養指導が全くない) を除く B+C+D 群において有意な体重減少を認めた。このことは、8 週の介入期間において、いずれかの期間に 4 週以上の栄養指導を受けたことが有意な体重減少に関連した。副次的評価項目においては、8 週間の栄養指導と提

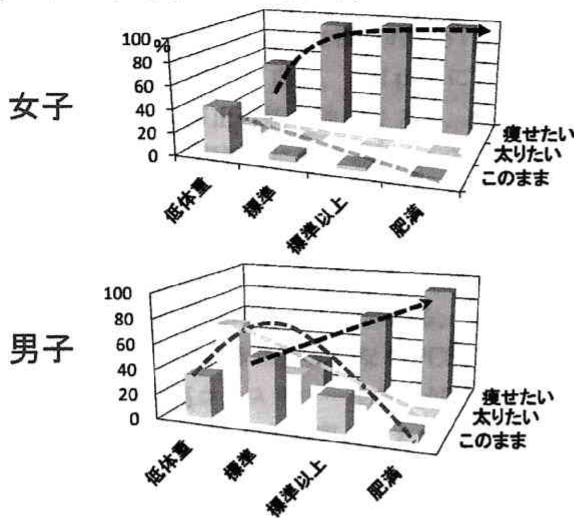


図7 8学部学生の肥瘦意識⁷⁾

供食で血圧が有意に低下，4週から8週の栄養指導と提供食の組み合わせでグリコアルブミンが有意に低下した。

Linear Mixed Model 解析 (Intention-to-treat analysis : ITT 解析)，割り付け重視の分析により，提供食と栄養指導の組み合わせパターンの，体重・腹囲・血圧値・糖代謝に及ぼす効果を検討した。A群（栄養指導を全く受けていない）と，A群を除くB+C+D群の間にこれらのパラメータ（体重，腹囲，収縮期血圧，拡張期血圧，グリコアルブミン）の変化パターン（群と期間の間の交互作用）が有意に異なっていた。A群では，研究期間中に各パラメータに有意な変化が認めなかったが，B+C+D群では，脂質を除いた各パラメータが有意に低下した⁶⁾（図6）。食事の提供は，多大のコストを必要とし，長期の提供食の配食は非現実的である。栄養指導を有効に実施するためには，管理栄養士による適切な栄養調査と専門的指導が必須であるが，管理栄養士の不在，雇用不足の問題がある。一方，食事指導の問題点は，その効果の保証と持続である。治療食の提供にはコストと食事の多様性の問題が存在する。今回は，20種類の献立を用意し，約200名に4週間，主に宅配で提供したが，そのコストは食品メーカー

として採算が取れるものではなかった。この結果を踏まえ，管理栄養士による栄養指導の普及と治療食の提供のシステム構築，ならびに両者を組み合わせた新たな食事療法の様々な分野での開発に期待したい。

8. 若年者の食事嗜好

福岡大学重点教育支援事業として採択された「福岡大学特色ある教育」及び「福岡大学魅力ある学士課程教育支援」のなかで，総合大学としての多様な初年次教育の展開「命の大切さを実践する学士課程」のテーマで実施されたプログラムから得られたデータを，3年間にわたり調査検討した。大学新入生総数9,569

名を対象として，肥満指数 (body mass index: BMI)，肥満分類，肥瘦意識，BMIと各種生活習慣因子との関連を調査した⁷⁾。

男子学生は肥満分類に相応した肥瘦意識を持っているが，女子学生はゆがんだ肥瘦意識を持ち，やせ願望が強いこと等が明らかになった。BMIと生活習慣因子との相関からは，男子学生は「健康増進への関心」，「規則的な食事」，「身体活動の励行」との間に，また，女子学生では「身体活動の励行」，「ストレス」との間に有意な相関があった（図7）。BMIは癌，心臓疾患及び脳血管疾患の発生率と関係していることが報告されており，青年期である大学生時代の生活習慣は，生涯にわたる生活習慣に大きく影響を及ぼす可能性がある。

9. 脂質管理の重要性

過去のいくつかの大規模臨床スタディの結果，薬剤による心血管リスク低下は25%，避けられないイベントリスクが依然75%残っているが，これに対する対応が必要である。日本を除く多くの国の心血管疾患ハイリスク患者のLDL-Cの目標値が70mg/dL未満になっているが，その値に到達しても残余リスクが75%あると考えていい。

残余リスクに対する考え方として、1) LDL-Cを70mg/dL未満よりさらに下方に積極的にさげる、2) 低HDL-C血症、高TG血症、高Lp(a)に対する治療を行う、3) 修正可能な他のリスク、例えば糖尿病、高血圧、喫煙等に対するケアの充実である。

脂質代謝の解明やコレステロール低下薬の開発は、家族性高コレステロール血症(FH)の病態生理の解明から生まれた結果ともいえる。2003年、LDL受容体やアポBに変異がなくPCSK9に変異がある家族性高コレステロール血症が報告された。その後、PCSK9を過発現させたマウスは高LDL-C血症になった。Dallas Heart Studyの対象者の中からLDL-Cが低い方のPCSK9遺伝子解析から2つのナンセンス変異が報告されたが、LDL-Cを40%程度低下させ、心血管病のリスクも少なかった⁸⁾。それゆえ、心血管病の治療標的としてPCSK9が脚光を浴び始めた。PCSK9はLDL受容体と結合し、結合体のまま細胞内ライソゾームに移動し受容体が分解され、結果的に細胞表面へのLDL受容体リサイクリングを抑制する。そのため、血中LDLの処理が遅れ血中LDL-Cが上昇する。血中PCSK9蛋白の増加が上述のプロセスに関与するため、その抗体薬が臨床の場にてできたのである。FDAで認可されたヒト抗PCSK9モノクローナル抗体製剤が、エボロクマブとアリロクマブである。PCSK9モノクローナル抗体を使用することによってごく早期からイベント回避できるため、スタチンに上乘せしさらなるLDL-C低下は、ハイリスク患者の残余リスク低下に効果があると考えられる⁹⁾。

次に低HDL-C血症と高TG血症の合併に対してであるが、過去の大規模臨床研究の結果、ACCORD研究やスタチンとナイアシン群、スタ

チン強化群の2群においてイベントを観察したAIM-HIGH Trialにおいても、プライマリーエンドポイントはネガティブだったが、サブ解析の低HDL-C血症+高TG血症群において有意なイベントの低下がみられた¹⁰⁾。つまり、ACCORDとAIM-HIGH Trialにおいて、LDL-Cも標的値に達した症例で低HDL-C血症+高TG血症群では、フィブラートやナイアシンをアドオンすることによってさらに1/3リスクが低下した。サブ解析からは、その様な仮説を生み出すことができた。つまり残余リスクに対応する手段として、1) HDL/TGベースに考えると新しいPPAR α アゴニストであるPemafibrate、CETP阻害薬が候補に挙がる。しかし、CETP阻害薬のTorcetrapib、Dalcetrapib、Evacetrapibの3剤のトライアルはすでにイベント増加や効果不足のため中止になり、Anacetrapibのみ臨床試験が走っているが、CETP阻害薬には期待できない可能性が高い。むしろ、アポA-Iを基本とした治療法であるFukuoka University アポA-I-mimetic peptide (FAMP)-ABCA1 dependent¹¹⁾、Recombinant アポ-AI Milano、アポA-I mimetic peptides (D-4F, L-4F, Rev. D-4F)、Reconstituted HDLなどはHDLの機能増加とも関連するため可能性がある。その他、残余リスク軽減としてのアポC-III inhibitorsもその可能性があり、早期臨床試験が動いている。

10. おわりに

様々な状況、食事環境下、心臓突然死、心臓病リスク介入・リスク修飾を循環器内科医の立場から紹介した。これらの臨床研究の結果から、食事介入や生活習慣の介入に今後の課題が示されたと考える。

COI (KS: Keijiro Saku):

Research and education grants, and consulting and promotional speaking fees from MSD Co., Pfizer Co. Ltd., Novartis, Takeda Pharmaceutical Co., Ltd., Bayer, and Eli Lilly, Co. (clinical research grant), Japan. KS is a Director of NPO Clinical and Applied Science, Fukuoka, Japan. KS had a grant from the Public Interest Incorporated Foundation of "Clinical Research Promotion Foundation" in Fukuoka, Japan, and the part of work was transferred into NPO Clinical and Applied Science, Fukuoka, Japan. KS has the Endowed Department of Molecular Cardiovascular Therapeutics, Fukuoka University, which is supported by MSD Co., Ltd, the Endowed Department of Advanced Therapeutics for Cardiovascular Disease, Fukuoka University, which is supported by Boston Scientific Japan Co. LTD, Japan Medtronic Co. LTD, Japan Lifeline Co. LTD, Biotronik Japan, Co. Ltd, and St Jude Medical Japan Co. LTD, the Endowed Department of Future Medicine for Cardiovascular Disease, Fukuoka University, which is supported by Nihon Kohden Corp. LTD, Japan, and the Endowed Department of Community and Emergency Medicine (KS), Fukuoka University, which is supported by Izumi City, Kagoshima, Japan.

参 考 文 献

- 1) Suematsu Y, Miura S, Zhang B, et al. Associations between the consumption of different kinds of seafood and out-of-hospital cardiac arrests of cardiac origin in Japan. *IJC Heart & Vessels*. 2:8-14, 2014.
- 2) Tokunaga M, Suematsu Y, Miura S, et al. Association between the consumption of carbonated beverages and out-of-hospital cardiac arrests of cardiac origin in Japan. *World J Cardiovascular Diseases*. 5:361-372, 2015.
- 3) Ike A, Nishikawa H, Shirai K, et al. Impact of glycemic control on the clinical outcome in diabetic patients with percutaneous coronary intervention--from the FU-registry. *Circ J*. 75:791-9, 2011.
- 4) Ike A, Shirai K, Nishikawa H, et al. Associations between different types of hypoglycemic agents and the clinical outcome of percutaneous coronary intervention in diabetic patients-From the FU-Registry. *J Cardiol*. 65:390-6, 2015.
- 5) Takahira M, Noda K, Fukushima M, et al. Randomized, double-blind, controlled, comparative trial of formula food containing soy protein vs. milk protein in visceral fat obesity. -FLAVO study. *Circ J*. 75:2235-43, 2011.
- 6) Noda K, Zhang B, Iwata A, et al. Lifestyle changes through the use of delivered meals and dietary counseling in a single-blind study. The Stylist Study. *Circ J*. 76:1335-1344, 2012.
- 7) 中嶋 恵, 細井 薫, 松尾 邦, 他. 大学新入生の BMI と生活習慣因子との関連分析. *医学紀要*. 42:24-30, 2015.
- 8) Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 354:1264-72, 2006.
- 9) Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 372:1489-99, 2015.
- 10) Guyton JR, Slee AE, Anderson T, et al. Relationship of lipoproteins to cardiovascular events: the AIM-HIGH Trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes). *J Am Coll Cardiol*. 62:1580-4, 2013.
- 11) Uehara Y, Ando S, Yahiro E, et al. FAMP, a novel apoA-I mimetic peptide, suppresses aortic plaque formation through promotion of biological HDL function in ApoE-deficient mice. *J Am Heart Assoc*. 2:e000048, 2013.