

米国のスタチン服用者のカロリー及び脂質摂取量が過去 10 年間で増加

1. 発表者：

杉山 雄大（東京大学大学院医学系研究科 社会医学専攻 公衆衛生学分野・客員研究員、
研究当時は大学院生）

小林 廉毅（東京大学大学院医学系研究科 社会医学専攻 公衆衛生学分野・教授）

2. 発表のポイント：

- ◆米国におけるスタチン服用者は、10 年前のスタチン服用者に比べてカロリーと脂質の摂取量が多いこと、また、この傾向はスタチン非服用者には認められないことを明らかにしました。
- ◆脂質異常症患者におけるスタチン服用と食事との関係に初めて焦点をあてた研究です。
- ◆スタチン服用者は 10 年間で 2 倍以上に増え、アメリカ成人の 6 人に 1 人が服用していますが、治療効果を上げるため、スタチン服用者における食事指導の奨励・強化が必要と考えられます。

3. 発表概要：

スタチンは血中 LDL コレステロールを低下させて心血管疾患の発症を効果的に予防する脂質異常症の薬剤であり、米国では過去 10 年間で服用者が急速に増加し、成人の 6 人に 1 人が服用していると推定されています。脂質異常症の治療の基本として食事療法や運動療法など生活習慣の改善があることはガイドラインに明記されていますが、食事療法がスタチン服用者において徹底されているかどうかの検証は十分に行われていません。

このたび、東京大学大学院医学系研究科の杉山雄大客員研究員（研究当時大学院生、現在国立国際医療研究センター病院フェロー）、小林廉毅教授、カリフォルニア大学ロサンゼルス校（UCLA）の Martin F. Shapiro 教授らの日米共同研究グループは、米国の政府統計である National Health and Nutrition Examination Survey を用いて 1999 年から 2010 年までのスタチン服用者と非服用者の食事量を推計し、この 12 年間でスタチン服用者においてカロリー摂取量が 1 日あたり約 190kcal、脂質摂取量が 1 日あたり約 10g 増加しているのに対し、スタチン非服用者では増加していないことを初めて明らかにしました。スタチン服用者がスタチンの LDL-C 降下作用に頼り食事療法を疎かにしている可能性があり、治療効果を上げるため、スタチン服用者に対する食事指導の奨励・強化が必要と考えられます。なお、スタチン服用者は日本でも増えているため、日本人を対象にした同様の研究が計画されています。

本研究は、米国の医学雑誌『JAMA Internal Medicine（4 月 24 日オンライン版）』に掲載されました。

4. 発表内容：

【研究の背景】脂質異常症は心血管病変の最も重要なリスク因子の一つです。日米のガイドラインでは心血管病変のリスクを低下させるための主要な治療目標としてリスク因子に応じた LDL コレステロール（LDL-C）の目標値を設定しています。LDL-C 低下のためには生活習慣の改善と薬物療法が重要です。生活習慣の改善として、全ての脂質異常症患者に脂質摂取の制限と体重増加の予防及び減量が推奨されています。また、薬物療法ではスタチン（注 1）が第

1 選択として推奨されています。しかし、スタチン服用と食事との関係は十分に検証されていません。

【研究目的】本研究の目的は、スタチン服用者が大幅に増加した最近 10 数年間に、カロリー及び脂肪摂取の推移がスタチン服用者と非服用者の間で異なるかどうか検証することです。

【研究方法】本研究は、米国の公開データである National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) を用いた反復横断研究です。NHANES は、病院・施設等に入所していない米国一般市民を対象に 1999 年以降毎年行われている調査で、2 年毎にデータが公開されています。本研究では 2010 年までの 12 年分のデータを使用し、20 歳以上で妊娠していない成人を対象としました。31,170 名の対象者のうち、欠損値のある者を除く 27,886 名が解析対象となりました。

食事摂取量は面接による 24 時間思い出し法で測定され、食品毎の種類と量の情報から各栄養素の摂取量が算出されています。このうち、総カロリー摂取量及び総脂肪摂取量を用いました。脂質異常症の既往は、コレステロール高値の既往の申告と、脂質異常症の薬剤の服用によって定義しました。スタチン服用は、訪問面接調査において錠剤の入ったボトルを調査員が目視で確認しています。その他に年齢、性別、人種・民族、教育歴、糖尿病の既往と、身長と体重から算出された肥満度(body mass index, BMI)、血中総コレステロール値、LDL-C 値を解析に用いました。

統計解析では、対象者特性の記述統計を行った後、一般化線形モデル(GLM、ログリンク、ガンマ分布) (注 2) を用いてカロリー及び脂肪摂取量の予測モデルを作成しました。独立変数としてスタチン服用と調査サイクル (12 年間で 2 年毎計 6 回に分けたもの。名義変数として使用)、スタチン服用と調査サイクルの交互作用項 (注 3) を選び、共変量として年齢、性別、人種・民族、教育歴、糖尿病の既往を投入しました。BMI についても同様のモデルを作成し、各群の調査サイクル毎の予測値を算出しました。

【研究結果】12 年の観察期間の中でスタチン服用者の割合は 7.5% から 16.5% に増加していました。GLM を用いたカロリー及び脂肪摂取量の予測モデルによると、1999-2000 年のスタチン服用者のカロリー及び脂肪の摂取量は非服用者に比較してそれぞれ 179 kcal/日と 9.5 g/日少ないことが示されました (カロリー: 2,000 vs. 2,179 kcal/日、 $p=0.007$ 、脂肪: 71.7 vs. 81.2 g/日、 $p=0.003$)。スタチン服用者と非服用者の摂取量の差は時が経つにつれて小さくなり、カロリーは 2005-2006 年に、脂肪は 2003-2004 年に摂取量の差が有意でなくなりました。スタチン服用者と非服用者の摂取量の変化トレンドは有意に異なり、1999-2000 年と 2009-2010 年を比較すると、スタチン服用者ではカロリー及び脂肪の摂取量はそれぞれ 9.6% (95% CI: 1.8-18.1、192kcal/日) と 14.4% (95% CI: 3.8-26.1、10.3g/日) 増加しましたが、非服用者では有意な変化はありませんでした。同様の予測モデルを BMI に適用したところ、スタチン服用者の BMI は観察期間内に 1.3 kg/m² 増加したのに対し、非服用者では 0.4 kg/m² の増加にとどまりました (傾向の検定: $p=0.02$)。

【研究結果の解釈】1999-2000 年時点ではスタチン服用者は非服用者に比してカロリー及び脂肪摂取量が少ない状況でした。その後スタチン服用者のカロリー及び脂肪の摂取量が増加し、服用者と非服用者の差は消失しました。スタチン服用者における 192 kcal/日というカロリー摂取量の変化は、臨床的に有意な増加量であり、BMI 増加の原因の一つと考えられます。研究の

限界として、スタチン服用者の食事量申告におけるバイアス（注4）や考える交絡因子（注5）のいくつかを調整できていないことが挙げられます。

今回の結果の解釈として、2つのメカニズムを考えられます。スタチンの服用によってLDL-Cが大きく低下するため、患者が以前よりも食事療法を遵守しなくなっている可能性と、新規にスタチン服用を開始した患者は以前からの患者に比べて食事療法を遵守しないという可能性です。今回の研究デザインではこれらを区別できません。これを検証するためには、長期間のコホート研究を行う必要があります。

【研究結果の意義】いずれのメカニズムであっても、最近のスタチン服用者は以前のスタチン服用者と比べて食事摂取量が多いことから、スタチン服用者に対する食事指導の奨励・強化が必要と考えられます。また、生活習慣を改善せずにスタチンを服用することの心血管病変のリスク減少効果の検証に加えて、費用対効果及び倫理的な問題を併せて議論する必要があります。（杉山雄大の学位論文の要旨を一部改変して引用）

5. 発表雑誌：

雑誌名：JAMA Internal Medicine（2014年4月24日オンライン版）

著者：Takehiro Sugiyama*, Yusuke Tsugawa, Chi-Hong Tseng,

Yasuki Kobayashi, Martin F. Shapiro

DOI番号：10.1001/jamainternmed.2014.1927

論文URL：<http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1861769>

6. 問い合わせ先：

小林 廉毅（こばやし やすき）

東京大学大学院医学系研究科 社会医学専攻 公衆衛生学分野 教授

TEL：03-5841-3494

FAX：03-3816-4751

E-mail address: yasukik@m.u-tokyo.ac.jp

7. 用語解説：

（注1）スタチン

人の体内でコレステロールの合成過程に作用し、コレステロール合成を阻害することで、血中の総コレステロールやLDLコレステロールを低下させる薬剤の総称。

（注2）一般化線形モデル

（複数の）原因と結果の関係を数量的に分析しようとする際に用いられる高度な統計的手法。

（注3）交互作用項

一般化線形モデルにおいて、ある原因と結果の関係が、他の原因によって影響を受ける場合に、その影響を考慮するために上記モデルの中に含める項目のこと。本研究では、スタチン服用の有無とカロリー及び脂肪摂取量の関係に、調査サイクル（調査期間の12年間で2年毎計6回に分けたもの）が影響する可能性があるため、その交互作用項をモデルに取り込んでいる。

（注4）バイアス

和訳すると「偏り」。調査方法上の問題・制約によって、得られた情報が真の値（状況）からずれて（偏って）しまうこと。

（注5）交絡因子

原因と結果の双方に影響を与えている要因（因子）。交絡因子の影響を調整しないと、原因と結果の関係を正確に推定できないことがある。