

## 2021 年度 研究報告書

研究代表者

所属 社会医療法人 仁寿会 仁寿診療所ながひさ  
メディカルスタッフ スキルアップセンター  
氏名 石橋 豊

### 1. 研究テーマ

コレステロール吸収・合成マーカと動脈硬化との関連について以下の 3 つのテーマ

- 1) 全国大規模研究「動脈硬化性疾患高リスク病態におけるコレステロール吸収・合成マーカ(CACHE 研究)」解析の継続
- 2) 健常成人におけるコレステロール吸収・合成マーカと動脈硬化危険因子との関係
- 3) ドック検査「動脈硬化評価」による動脈硬化の経年変化の解析

### 2. 研究者氏名

代表者:石橋 豊

共同研究者:

矢野彰三 島根大学医学部検査学講座 准教授

高橋伸幸 大田総合医育成センター 内科系教授

山形真吾 大田総合医育成センター 内科系教授

木島庸貴 大田総合医育成センター 内科系講師

### 3. 研究概要

2021 年度は、次の 3 つのテーマの研究をさせて頂きましたが、2)、3)につきましては、症例数が目標に達しておりません。従いまして、報告は研究 1)のみとさせて頂きます。

- 1) CACHE 研究解析
- 2) 健常成人におけるコレステロール吸収・合成マーカと動脈硬化危険因子との関係
- 3) ドック検査「動脈硬化評価」による動脈硬化の経年変化

#### CACHE 研究解析

<タイトル>

コレステロール吸収お・合成マーカと動脈硬化性疾患との関わりについて

<背景>

血中コレステロールは、肝臓で作られる合成コレステロールと、小腸から吸収される吸収コレステロールから供給されていますが、合成を抑えるスタチンが動脈硬化進展を抑制することはよく知られています。また、吸収コレステロールを抑えるエゼチミブも心血管イベントを抑えるということも報告されております。しかし吸収されたコレステロールがコレステロール代謝にどのように関わっているのか、吸収コレステロールも低ければ低いほどいいのかというのは、実は未だ定まっていない。

そこで、私たちはこの疑問に対して研究を行なった。研究は、多施設横断研究であり、吸収コレステロール、合成コレステロールそれぞれのバイオマーカが動脈硬化性疾患にどのように関わっているかをテーマとして行った研究で **CACHE 研究**と称して行なった。

### <目的>

次の4つの research question(RQ)への答えを求めることを目的とした。

RQ1、コレステロール代謝マーカと動脈硬化性疾患との関係

RQ2、動脈硬化疾患高リスクの病態でのコレステロール代謝マーカの動向

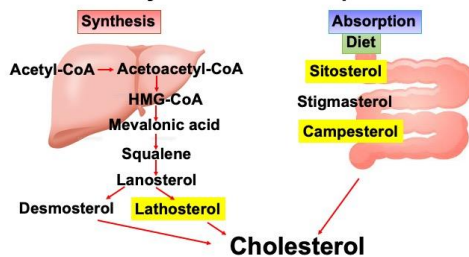
RQ3、薬剤の影響

RQ4. 健常者におけるコレステロール代謝における吸収および合成成分の関わり

### <方法>

3つのバイオマーカ、合成マーカとして Lathosterol、吸収マーカとして Sitosterol と Campesterol をガスクロマトグラフィで測定した(図1)

#### Cholesterol synthesis and absorption biomarkers



全国13施設からのバイオマーカを含む臨床データを REDCap システムを使って収集。全体で3597例のデータが集められ、そのうち同一例を除いた2989例から性別、全レウ、身長、体重の測定値の欠損例を除いた2944例で解析をおこなった。含まれる対象者は、健常者から種々の動脈硬化疾患を有する例など各施設で異なる。

### <結果>

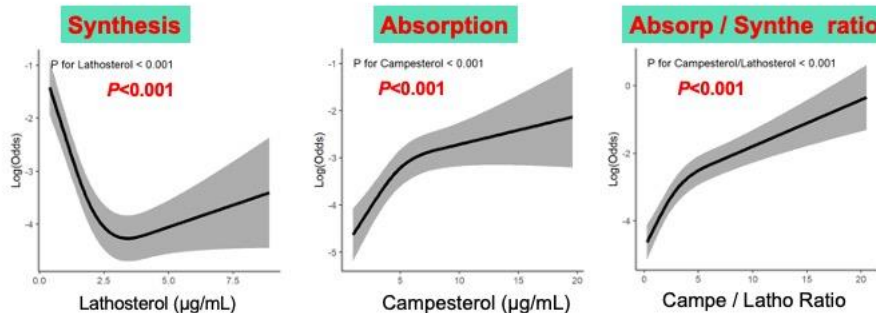
下記4つの項目の結果を示す。

- ① CVD(CAD, Stroke, PAD)合併リスクと各バイオマーカの関係
- ② CKD(eGFR)と各バイオマーカの関係
- ③ DMの有無による各バイオマーカの相違
- ④ 健常者におけるコレステロール代謝と各バイオマーカとの関係

<① CVD(CAD, Stroke, PAD)合併リスクと各バイオマーカの関係> 図2

## CVD and Biomarkers

Adjusted results in the total subjects (N=2895)



Association of Campesterol, Lathosterol, or Campe/Latho ratio and Cardiovascular Disease, a composite of CAD, CeVD, and PAD was shown in cubic spline curve adjusted for the following factors: Age, sex, diabetes mellitus, hypertension, smoking, BMI, Non-HDL-C, HDL-C, TG

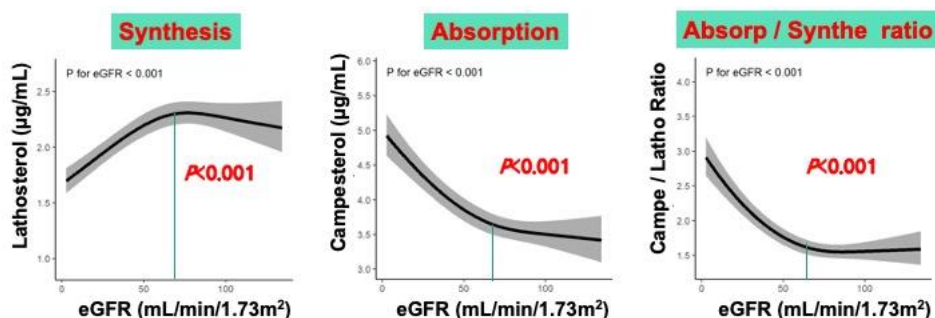
Cardiovascular disease(CVD)(冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢動脈疾患)合併リスクと各バイオマーカの関係を示す。解析対象者は 2895 例である。図は年齢、性別、と糖尿病の有無、高血圧症の有無、喫煙の有無、body mass index(BMI)、HDL コレステロール (HDL-C)、non-HDL-C、triglyceride(TG)で調整した cubic spline curve である。

合成マーカ lathosterol は CVD 合併リスクと優位に負の相関を示した。一方、吸収マーカ campesterol および吸収と合成マーカの比率 Campe/Latho 比は、CVD 合併リスクと負の相関を示した。

<② CKD(eGFR)と各バイオマーカの関係> 図 3

## eGFR and Biomarkers

Adjusted results in the total subjects (N=2200)

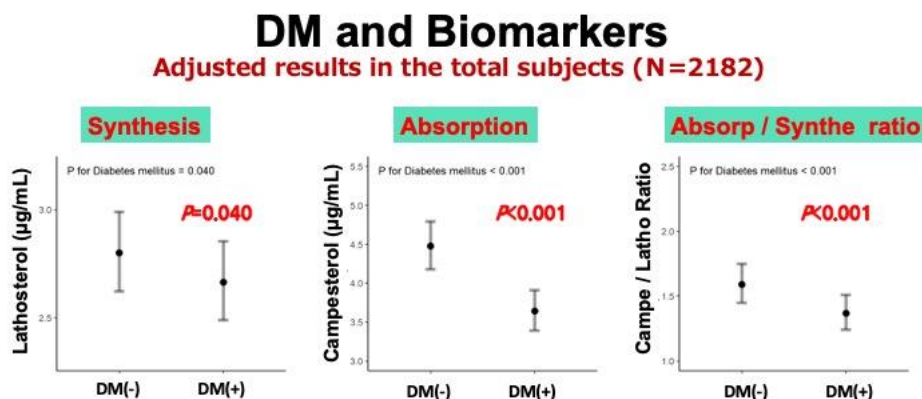


Association of eGFR and each CM biomarker was shown in cubic spline curve adjusted for the following factors: Age, sex, prior CVD (CAD, stroke, or PAD), diabetes mellitus, hypertension, smoking, BMI, Non-HDL-C, HDL-C, TG, use of statin, use of fibrate, and use of other medications of dyslipidemia.

腎機能指標 eGFR と各バイオマーカとの関係を示す。解析対象者は 2200 例である。図は、CVD 合併リスクと同様影響する因子を調整した cubic spline curve である。合成マーカは、eGFR と正の相関をしめし、収マーカおよび吸収/合成比は、eGFR と負の相関を示

した。すなわち、腎機能の低下とともに、合成マーカは低下し、吸収マーカが増加することが示された。

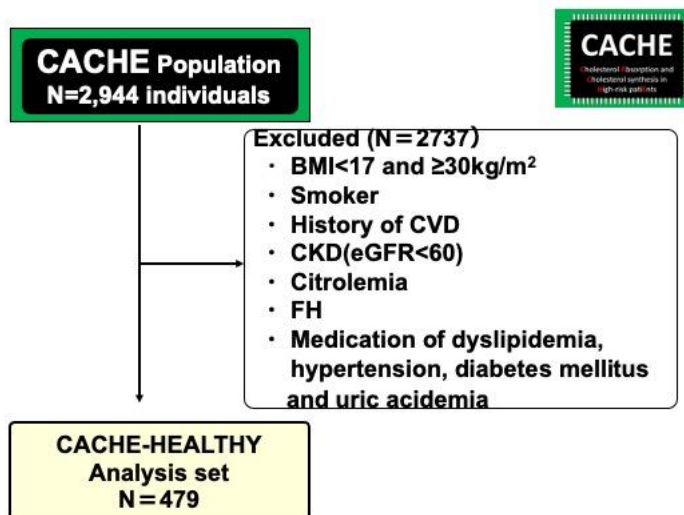
＜③ DMの有無による各バイオマーカの相違＞図4



Data were adjusted for the following factors: Age, sex, prior CVD (CAD, stroke, or PAD), hypertension, smoking, CKD, Dyslipidemia, BMI, UA, use of statin, use of ezetimibe, use of other medications of dyslipidemia, use of anti-hypertensive medications.

糖尿病(diabetes mellitus)(DM)の有無による各バイオマーカの比較を示す。解析対象者は、2182例で、非糖尿病群1352例、糖尿病群830例である。合成マーカ、吸収マーカいずれも非糖尿病群に比較して糖尿病群で有意に低値であった。

＜④ 健常者におけるコレステロール代謝と各バイオマーカとの関係＞図5  
健常者の抽出方法を図示す。



2944例から、喫煙者、BMI<17および≥30kg/m<sup>2</sup>、CVD例、CKD例、シトロール血症、家族性高コレステロール血症、脂質異常症・高血圧症・糖尿病・高尿酸血症の治療例を除いた479例を健常者として解析を行なった。

＜対象健常者の背景および3つのバイオマーカの値＞表1

## Characteristics of CACHE-HEALTHY All Subjects



Variable	unit	N (%) or median (IQR)	Missing [ N (%) ]
Number of subjects	N (%)	479 (100%)	
Age	years	49 [36, 59]	0 (0.0%)
Sex (F/M)	N (%)	285/194 (59.4/40.6)	0 (0.0%)
BMI	kg/m <sup>2</sup>	21.8 [20.2, 23.4]	0 (0.0%)
SBP	mmHg	118 [110, 127]	0 (0.0%)
DBP	mmHg	71 [66, 77]	0 (0.0%)
FBS	mg/dL	96.0 [90.0, 101.5]	0 (0.0%)
HbA1c(NGSP)	%	5.10 [4.90, 5.30]	0 (0.0%)
HDL-C	mg/dL	65.1 [55.9, 77.8]	0 (0.0%)
non-HDL-C	mg/dL	140.8 [117.7, 165.8]	0 (0.0%)
Triglycerides	mg/dL	79.0 [61.0, 108.0]	0 (0.0%)
Lathosterol	μg/mL	2.00 [1.40, 2.90]	0 (0.0%)
Campesterol	μg/mL	4.30 [3.30, 5.95]	0 (0.0%)
Sitosterol	μg/mL	2.40 [1.70, 3.20]	0 (0.0%)
Campesterol/Lathosterol		2.13 [1.44, 3.50]	0 (0.0%)

各指標の中間値および4分位範囲を括弧内に示す。

年齢中間値は49歳、女性が59%であった。

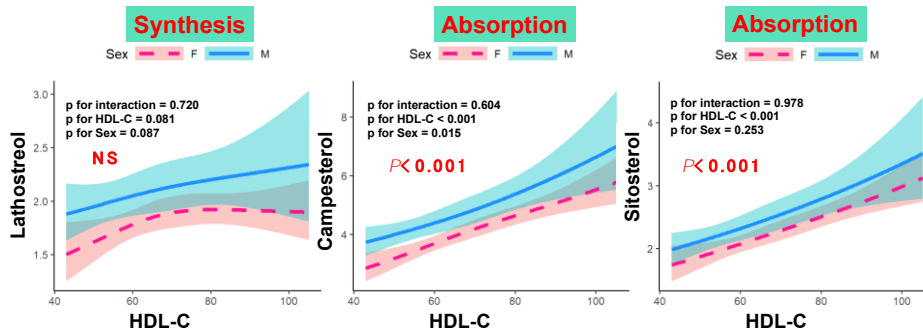
合成マーカ lathosterol は 2.00[1.40, 2.90] μg/mL、吸収マーカ campesterol は 4.30[3.30, 5.95] μg/mL、sitosterol は 2.40[1.70, 3.20] μg/mL、吸収合成マーカ比

Campesterol/Lathosterol は 2.13[1.44, 3.50]であった。

<各バイオマーカとHDL-Cとの関係> 図6

## Each Biomarker and HDL-C

Sex (Female: F 285, Male: M 194)



Association of each biomarker and HDL-C were shown in cubic spline curve adjusted for the following factors: age, BMI, SBP, DBP, FBS, HbA1c, non-HDL-C, TG and creatinine

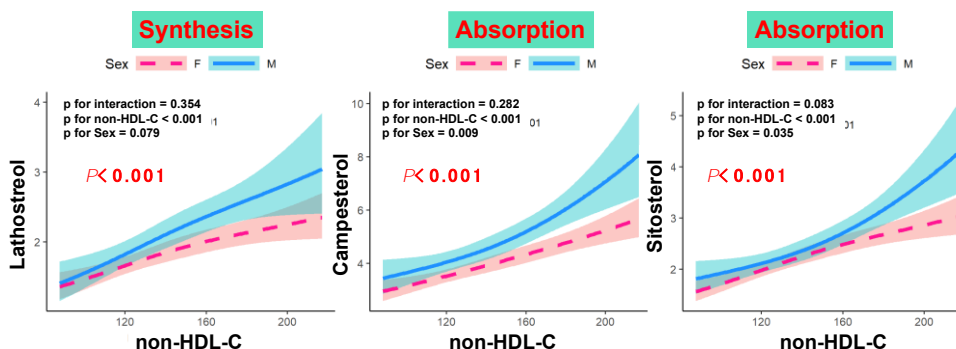
年齢、BMI、血圧、空腹時血糖、HbA1c、non-HDL-C、TG、クレアチニンで調整した cubic spline curve を男女別に示す。

合成マーカはHDLとの間に有意な関係はなかったが、吸収マーカは、campesterol、sitosterolともにHDLと有意に正の相関を示した。

<各バイオマーカとnon-HDL-Cとの関係> 図7

## Each Biomarker and non-HDL-C

Sex (Female: F 285, Male: M 194)



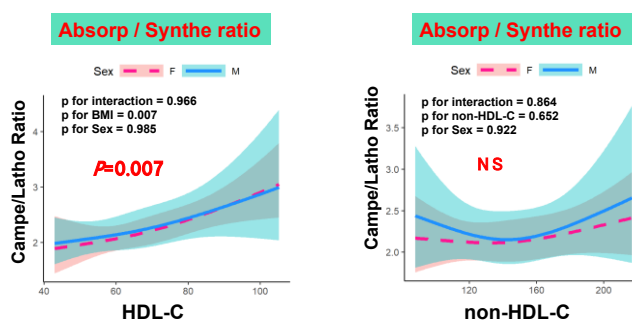
Association of each biomarker and non-HDL-C were shown in cubic spline curve adjusted for the following factors: age, BMI, SBP, DBP, FBS, HbA1c, HDL-C, TG and creatinine

合成マーカ、吸収マーカいずれも non-HDL と有意に正の相関を示した。

＜吸収マーカと合成マーカ比と HD-C、non-HDL-C との関係＞ 図 8

## Campe/Latho Ratio and HDL or non-HDL-C

Sex (Female: F 285, Male: M 194)

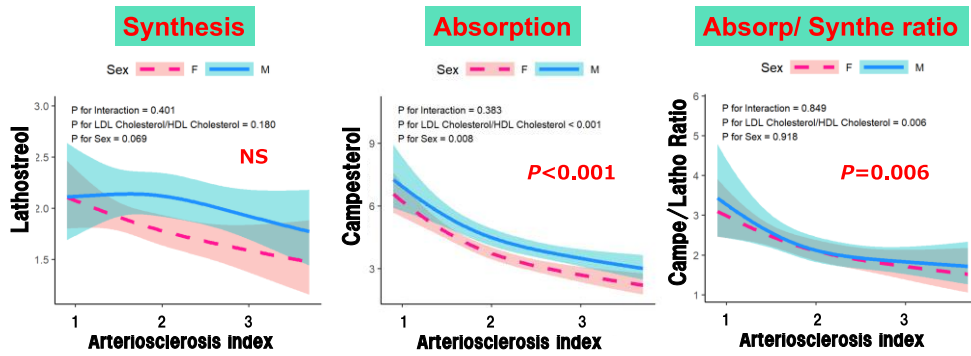


Association of campesterol/ lathosterol ratio and age, BMI, HDL-C or non-HDL-C were shown in cubic spline curve adjusted for the following factors: SBP, DBP, FBS, HbA1c, HDL-C, TG, creatinine and Age, BMI, HDL-C or non-HDL-C

HDL とは有意に正の相関を示したが、non-HDL とは有意な関連を認めなかった。

＜各バイオマーカと動脈硬化指数: LDL-C/HDL-C 比との関係＞ 図 9

**Association between Each Sterol and Arteriosclerosis index**  
**Arteriosclerosis index(動脈硬化指数):LDL-C/HDL-C**  
 日本動脈硬化学会では、CVD一次予防で2.0以下、二次予防で1.5以下を推奨



Association of each biomarker and LDL-C/HDL-C ratio were shown in cubic spline curve adjusted for the following factors: Age, SBP, DBP, FBS, HbA1c, TG, creatinine

合成マーカは動脈硬化指数と有意な相関を認めなかったが、吸収マーカ campesterol および吸収・合成の比は硬化指数と有意に負の相関を示した。

以上の結果をまとめると、CVD 例、CKD 例、糖尿病例での各バイオマーカは、吸収マーカが高値例では CVD 合併リスクが増加し、CKD では腎機能の低下に伴って吸収は増加、合成は低下した。一方で、DM では全く逆でどちらのマーカも減少した。図 10

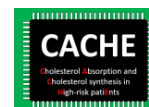
**CVD, CKD, DMにおける各バイオマーカ**



病態	合成マーカ	吸収マーカ	吸収/合成マーカ比
CVD ↑	↓	↑	↑
CKD ↑	↓	↑	↑
DM (+)	↓	↓	↓

一方、健常者では、吸収マーカの増加は HDL と non-HDL いずれも増加させたが、動脈硬化指数とは逆相関し、吸収マーカの低下は、動脈硬化指数を高める結果だった。図 11

## 各バイオマーカとコレステロール代謝の関係



病態	合成 マーカ	吸収 マーカ	吸収/合成 マーカ比
HDL-C ↑	NS	↑	↑
non-HDL-C ↑	↑	↑	↑
動脈硬化指数 ↑	NS	↓	↓

### <考察>

今回の我々の解析では、何らかの動脈硬化疾患を有する例、あるいは危険因子を有する例においては、吸収マーカが高値を示し、動脈硬化に対して負の影響を与える結果を示した。一方で健常者では、吸収マーカの増加は動脈硬化の進展を抑制する可能性が示された。すなわち、合成コレステロールが動脈硬化進展を助長する可能性は、対象者にかかわらず同様であるが、吸収コレステロールは、動脈硬化進展の助長または抑制と全く異なった結果を示した。

過去の報告を見ると、表 2

## 吸収コレステロールの動脈硬化への影響

動脈硬化促進			動脈硬化抑制		
Journal	Subjects	Outcome	Journal	Subjects	Outcome
1990 POSCH Study Bushwald H et al. New Engl J Med 323:946-55	Partial ileal bypass 838 CAD patients Follow up 9.7y CAD	Decreased CVD by 35% in surgery group	2008 LASA study Fassbender K et al. Atherosclerosis 196:283-8	Levels of sterols Elderly 1424 healthy Healthy	Decreased CAD risk in higher absorbers
2006 Strandberg TE, et al. J Am Coll Cardiol 48: 708-14,	376 elderly CVD Follow up 3.4y CVD	High cholesterol absorbers had higher risk of CVD mortality	2015 INVEST study Ras ET et al. Am J Clin Nutr 101:731-41	Stanol plants (SP) 240 healthy Follow up 12w Healthy	Decreased arterial stiffness in SP group
2015 IMPROVE-IT Cannon CP et al. New Engl J Med 372:2387-97	Statin and ezetimibe 18,144 ACS Follow up 6y ACS	Decreased CVD by 2% in statin and ezetimibe group	2018 Ishibashi Y et al Vascular Failure 2:20-24	Sterols and CAVI 256 healthy Healthy	Decreased arterial stiffness in higher absorb/synthe ratio

吸収コレステロールが動脈硬化促進に働くと報告した研究は、いずれも動脈硬化性疾患を有する例を対象としているのに対して、動脈硬化進展抑制を示した研究は、いずれも健常者を対象とした研究であることが伺える。我々の結果も同様の結果を示しており、非常に興味深い結果である。



ただし、今回の研究も含めて健常者での研究対象例数が小さく、また横断研究が多いこと、観察研究も短期間である点は研究制限の重要な一つである。今後、縦断研究も含めた大規模な研究が望まれる。

<結語>

## Conclusions

- 健常者におけるコレステロール代謝では、吸収成分はHDL-C、non-HDL-Cいずれにも重要な供給源であるが、合成成分に対して高い比率は動脈硬化進展抑制に働く可能性が示唆された。
- 動脈硬化性疾患一次予防における食事療法では、吸収成分の重要性も考慮した指導がなされるべき思われた。
- 一方で、吸収成分の質に関する研究が必要である。

#### 4. 学会発表および論文発表

学会発表:

- 1) 日本動脈硬化学会総会 2021年10月 京都
- 2) 世界動脈硬化学会 2021年10月 京都
- 3) 日本血管不全学会学術集会 2022年4月 大阪

論文発表

投稿予定: Journal of Atherosclerosis Thrombosis