

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	岸川 暢介
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当		
論文題目 Long-term administration of a Niemann-Pick C1-like 1 inhibitor, ezetimibe, does not worsen bile lithogenicity in dyslipidemic patients with hepatobiliary diseases (コレステロール吸収阻害が胆汁脂質動態に与える影響)			
論文審査担当者			
主 査	教授	大段 秀樹	印
審査委員	教授	小林 正夫	
審査委員	教授	浅野 知一郎	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>コレステロール代謝は肝臓でのコレステロールの合成、肝臓から胆汁への排出、腸管からの吸収、便中への排出のバランスで成り立っており、胆汁中へのコレステロールの過剰排出がコレステロール胆石の主な要因と考えられている。脂質異常症患者では血清のコレステロールが上昇しているだけでなく、胆汁中への排泄も亢進しており胆石症のリスクとなる。現在さまざまな高脂血症治療薬が広く使用されているが、中には胆汁脂質に影響を与える薬もあり、フィブラート系薬剤では胆汁中のコレステロールが増加するとの報告がある。当教室ではスタチンの長期投与が胆汁脂質・胆石形成性（催石性）を改善させることを報告してきた。近年、腸管コレステロール吸収輸送担体(Niemann-Pick C1 like 1 Protein : NPC1L1)の選択的阻害剤である ezetimibe が臨床の現場で広く使用されるようになったが、その胆汁脂質に与える影響についての報告は少ない。NPC1L1 はヒトでは肝臓の胆管側膜にも発現しており、胆汁中のコレステロールの再吸収に関与していると考えられている。従って ezetimibe を投与すると胆汁コレステロールの再吸収を阻害した結果、胆汁中のコレステロールが増加する可能性が考えられた。そこで本研究では経鼻内視鏡を用いて侵襲を最低限に抑えつつ胆汁を回収する方法を立案し、採取した胆汁を直に解析することで、コレステロールの吸収阻害が胆汁脂質組成に与える影響について検討した。</p> <p>本研究の趣旨を理解し同意を得られた肝胆道系疾患を有する脂質異常症患者を対象に、ezetimibe の投与前と投与開始 3 ヶ月後、12 ヶ月後に血清および胆汁を採取し、脂質成分を解析することで、ezetimibe の短期的影響（3 か月）と長期的影響（12 ヶ月）を評価した。血清脂質として総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪を測定し、また、コレステロール合成マーカー（lathosterol）・吸収マーカー（campesterol）の解析も行い、両者のバランスを評価した。胆汁は本研究室が考案した既報の方法に則りデヒドロコール酸を検査開始 20 分前に投与し、経鼻内視鏡を用いて十二指腸胆汁を採取した。胆汁脂質としてリン脂質、コレステロー</p>			

ル、胆汁酸を、ガスクロマトグラフィー法を用いて測定し催石指数 (lithogenic index) を算出した。

12ヶ月間 ezetimibe を投薬し、胆汁を採取し得た 11 例で検討した。11 例中男性が 6 例、女性が 5 例、平均年齢は 58.5 歳であった。11 例中 8 例が胆石症患者であり ezetimibe 投与前から ursodeoxycholic acid (UDCA) を服用していた。また、11 例中 2 例がスタチンを服用しており、1 例はベザフィブラートを服用していたが、これらの薬剤は研究期間中投与を継続した。また、4 例が研究期間前に胆嚢摘出術を施行されていた。

血液検査で肝胆道系酵素や腎機能を評価したが、ezetimibe の投与前後で有意な変化は認めず、副作用も認めなかった。血清脂質に関しては、ezetimibe 投与後 3 か月の時点で総コレステロール、LDL-コレステロールは有意に減少し (-13.2%、-20.9% vs 投与前)、12ヶ月後も効果は継続していた (-8.8%、-22.0% vs 投与前)。中性脂肪、HDL-コレステロールに関しては変化を認めなかった。コレステロール吸収マーカーである campesterol も 3ヶ月後の時点で有意に低下し (-51.9% vs 投与前)、その効果は 12ヶ月後も継続していた (-42.2% vs 投与前)。合成マーカーである lathosterol について統計的有意差は得られなかったが増加する傾向にあった。一方、胆汁脂質組成や催石指数 (lithogenic index) は ezetimibe の投与前後で有意な変化は見られなかった。そこで症例ごとに検討してみると、UDCA を内服していない 3 例では催石指数に著明な改善を認めたが、UDCA を内服している 8 例では変化が見られなかった。更に解析してみると胆嚢を有する 7 例では ezetimibe 投与によってコレステロール合成は有意に上昇したが、胆汁脂質に変化は認められなかった。一方、胆嚢摘出後の 4 例ではコレステロール合成が ezetimibe 投与前から亢進しており、投与期間中は増加しなかった。また、胆汁脂質解析では ezetimibe の投与で胆汁中へのコレステロール排出が増加する傾向を示したが、不飽和状態は保たれていた。

以上の結果から、本論文は ezetimibe の長期投与が胆汁コレステロールの過剰排泄を促すことなく血清脂質を改善し、肝胆道系疾患を有する脂質異常症患者に対して安全に使用することができることを示した点で高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。