

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

鈴木理代より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2714 号

学位申請者 : 鈴木 木 まさ 代

学位審査論文 : Frequency of coronary artery stenosis in patients with asymptomatic familial hypercholesterolemia and its association with carotid intimal thickness and cardio-ankle vascular index

(無症候性家族性高コレステロール患者の冠動脈狭窄の頻度と頸動脈硬化および CAVI との相関について)

著者 : Masayo Suzuki, Mao Takahashi, Takuo Iizuka, Hitoshi Terada, Hirohumi Noike, Kohji Shirai

公表誌 : Research Reports in Clinical Cardiology 7 : 83-90, 2016

論文内容の要旨 :

家族性高コレステロール血症 (FH : Familial hypercholesterolemia) は、著しい高 LDL コレステロール (LDL-C) 血症を呈し早発性冠動脈疾患発症リスクの高い常染色体優性の遺伝性疾患である。また、ヘテロ型 FH の患者は 500 人に 1 人とそれほど稀な疾患ではない。したがって、ヘテロ型 FH において冠動脈疾患を早期に発見し治療開始することが重要である。そこで我々は、当院で診断された無症候性のヘテロ型 FH 患者に対して東芝社製 64 列マルチスライス CT を用いて冠動脈評価を行うとともに、冠動脈疾患予測因子として様々な臨床研究において冠動脈疾患との相関が報告されている頸動脈プラークと cardio-ankle vascular index (CAVI) が測定されている 31 名の患者について検討した。冠動脈狭窄は 50% より高度な狭窄、石灰化プラークは CT 値 130HU より大きいもの、非石灰化プラークは CT 値 120 未満のものと定義した。頸動脈プラークは頸動脈エコーで評価し、内膜中膜複合体厚 (平均および最大) とプラークスコアを測定した (以下 mean IMT, maximum IMT, and PS と表記)。CAVI は大動脈を含む「心臓 (Cardio) から足首 (Ankle) まで」の動脈 (Vascular) の硬さを反映する指標 (Index) で血圧に依存されない血管固有の硬さを表す。頸動脈エコー等で測定されるスティフネスパラメータ β 法に基づき算出され、スティフネスパラメータ β を、速度と容積弾性率の式 (ブラムウェル・ヒルの式) を使い算出される。本研究の結果、驚くことに無症候性であるに

もかわらず7名のFH患者にすでに冠動脈狭窄が認められ、冠動脈石灰化においては16名もの患者に認められた。冠動脈狭窄のある人と無い人を比較すると男性に有意に多く、有意差は認められなかったが冠動脈狭窄を認める群でHbA1cや高脂血症薬にて治療介入しているにもかかわらずLDL値が高い傾向にあった。また、これまでの報告されているとおり、頸動脈エコーで評価したmean IMT, maximum IMT, and PSはすべて冠動脈狭窄と有意差をもって相関を認めた。したがって冠動脈を予測する因子として頸動脈プラークは有用であり、ROC曲線からその中でもPlaque Scoreがもっとも感度特異度が高いことが示された。しかしながら、CAVIに関しては全くと言ってよいほど相関が認められなかった。Soskaらは健常者とFHにおけるCAVIの相関関係についての臨床研究を報告しているが、健常者と比較してFHにおいてCAVIに有意差はなかったと述べている。その理由としてHDL値に有意差がなかったことを要因としてあげている。また、同じくSoskaらは数年後、HDLが低くLDLが高い複合性脂質異常症の患者においてはCAVIが有意に増加することを報告している。我々の研究においてもHDLが低く、LDLが高い患者に冠動脈狭窄が多い傾向を示したが有意差がなかったためCAVIが高くならなかった可能性が考えられる。冠動脈狭窄の患者においてCAVIが増加しなかった要因として、我々は動脈硬化におけるプロセスの関与を考えた。一般に述べられているアテローム性動脈硬化は高血圧や肥満、糖尿病などは血管にかかるストレス要因により血管が傷つき修復される過程で進行していくため血管の弾性機能が失われCAVIが増加する。一方、FHにおける動脈硬化はいわゆるリポドーシス、つまり血管内皮への脂肪の沈着からくるものと考えれば血管の弾性機能は変化しないまま内腔の狭小化が進むことが考えられる。そのため、冠動脈狭窄がある群と無い群の間にCAVIの有意差が出なかった可能性が考えられる。ウサギで大動脈PWVを測った研究においても高コレステロール血症のみでは大動脈の硬さを増加させなかったと報告されており、本研究においても無症候性の症例群であり石灰化など動脈硬化へのプロセスはそれほど進行していない患者群であったためCAVIが増加しなかった可能性が考えられた。

FHは早発性冠動脈疾患の原因となるため、無症候性であったとしても冠動脈CTなどで冠動脈の評価を行うことが望ましい。特に男性患者や頸動脈プラークが厚い患者においては積極的に考慮すべきである。また、FH患者においてCAVIが低くても早期の冠動脈硬化が進行している可能性があり、注意が必要である。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2714 号	氏名	鈴木理代
学位審査担当者	主査	諸井雅男
	副査	澁谷和俊
	副査	池田隆徳
	副査	中村正人
	副査	武城英明

学位審査論文の審査結果の要旨：

家族性高コレステロール血症 (FH) は、高 LDL コレステロール (LDL-C) 血症を呈し早発性冠動脈疾患発症リスクの高い常染色体優性の遺伝性疾患である。頻度は稀ではなく、冠動脈疾患予防の見地から早期診断・早期介入の重要性が注目されている。しかしながら無症候性の FH 患者に対する早期診断・治療戦略に関する報告は少ない。本研究では、無症候性のヘテロ型 FH 患者 (31 名、年齢 61 歳、男性 26%) に対してマルチスライス CT による冠動脈狭窄とエコーによる頸動脈硬化指標および cardio-ankle vascular index (CAVI) の関係について検討した。冠動脈狭窄は狭窄率 50%以上と定義した。頸動脈硬化指標としては頸動脈エコーによる内膜中膜複合体厚 (IMT) とプラークスコアを用いた。CAVI は大動脈を含む心臓から足首までの動脈の硬さの指標で血圧に依存されない血管固有の硬さを表す。無症候の FH 患者 7 名 (23%) に冠動脈狭窄を認めた。冠動脈狭窄を有する患者は男性に多く、HbA1c や LDL-C 値が高い傾向にあった。また、冠動脈狭窄のある FH 患者群は狭窄のない患者群と比較して平均 IMT、最大 IMT、プラークスコアが有意に高かった。これらの指標の中で冠動脈狭窄予測因子としては、ROC 解析からプラークスコアがもっとも優れていた。さらに、多変量解析から、冠動脈狭窄の独立した予測因子は男性と平均 IMT および頸動脈プラークスコアであった。CAVI は年齢とともに上昇したが、冠動脈狭窄とは全く関係が認められず、冠動脈狭窄は CAVI が大きい (動脈壁が硬い) ほど冠動脈狭窄が多いという仮説は FH 患者では否定的であった。

平成 29 年 2 月 28 日に開催された学位審査会において、申請者による研究要旨の発表後に活発な質疑応答がなされた。患者背景において男性が 26%と少ないことが結果に与えた影響、CT でのプラーク容積評価の可能性、頸動脈エコーによる最大 IMT の測定方法、冠動脈プラークが FH 患者の 10%以上に全く認められなかったこと、冠動脈狭窄が最大 IMT よりも平均 IMT さらにプラークスコアとより強く関係していた理由、CAVI が冠動脈狭窄と関係しなかった理由、冠動脈病変の病理と血管の硬さに関する病態についてなどの質問が主査および副査からなされた。申請者はそれら 1 つ 1 つに丁寧かつ誠実に対応し、適切かつ理論的に回答することができた。特に FH 患者における動脈硬化進展の仮説は将来性が感じられた。以上より、本研究は、無症候の FH 患者において、CAVI が高値でなくても男性であって頸動脈プラークが多い場合 (プラークスコア 5.1 以上) には、冠動脈狭窄を疑ってもよいことを示した点で、循環器内科学分野における有益な知見であると評価され、学位論文として適当であるとの結論に達した。