

【48】

| | |
|---------|---|
| 氏 名 | ひさ うち いろ 格 久 内 格 |
| 学位の種類 | 博士（医学） |
| 学位記番号 | 乙第813号 |
| 学位授与の日付 | 令和3年2月26日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第2項 |
| 学位論文題目 | High-density lipoprotein cholesterol efflux capacity as a novel prognostic surrogate for coronary artery disease (冠動脈疾患症例の新規予後指標としての高比重リポ蛋白（HDL）のコレステロール引き抜き能) |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 井 上 晃 男 (副査) 教授 高 野 弘 志 教授 橋 本 貢 士 |

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

本邦における冠動脈疾患（CAD）症例を対象として、CADと高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-C）のコレステロール引き抜き能（cholesterol efflux capacity from macrophage：CEC）の関連が示されている（Ishikawa et al, Atherosclerosis 2015）。しかし、二次予防加療下におけるCAD症例の予後とCECの関連は明らかではない。

【目 的】

二次予防加療下におけるCAD症例の主要心血管疾患（MACE：major adverse cardiac event）発生とCEC値を後ろ向きに調査し、CECとMACEの関連性、さらにCECが二次予防加療の指標となる可能性について検討することを目的とした。

【対象と方法】

試験デザインは後ろ向き、非割り付けで、3施設共同（埼玉県立循環器呼吸器病センター；SCRC（症例から検体採取、冠動脈治療および二次予防加療）、防衛医大（CEC測定）、獨協医大（追跡データ収集と解析））で研究を施行した。

対象は、先行報告（Ishikawa et al, Atherosclerosis 2015）でCADと診断された182名のうち、CECを測定して生存退院した180名（2011/1-2013/1）とした。

CEC測定は、理研細胞バンクより譲渡されたJ774.1細胞を放射性標識コレステロール（³H-コレステロール）を含む培地で24時間培養し、対象患者血漿を加え振盪後回収を繰り返し、得られた細胞脂質

抽出物全量の放射活性を液体シンチレーションカウンターで計測した。CECの算出は、被験者のコレステロール搬出率を6名の健常成人から調整したプール血漿を用いて作成したコレステロール搬出率で除した。検体は、ヘパリン投与前ルートキープ時に15cc採取した血液から分離した血漿を冷凍保存した。

臨床経過の追跡は、SCRCの電子カルテ、郵便による予後調査（SCRC倫理委員会2019年2月14日承認（承認番号2018040）、2019年3月までに回収終了、郵便回収率87%）にて行った。

評価項目（primary endpoint）において、重大心事故（MACE）は、突然死を含む心臓死（心筋梗塞死、心不全死）、非致死性心筋梗塞、血行再建後の1年以内の再狭窄病変以外の再血行再建（target lesion revascularization：TLR）即ち、遅発性ステント再狭窄、もしくは、非責任病変における新規病変とした。

症例をImpaired CEC群（ $0.19 \leq \text{CEC} < 1.0$, $n=136$ ）とEnhanced CEC群（ $1.0 \leq \text{CEC} < 2.08$, $n=44$ ）の2群に分け、この2群間で、23背景因子やMACE比較（unpaired-t test, χ^2 -test）、MACE規定因子解析（Cox比例ハザードモデル）の統計解析を行った。

【結 果】

Impaired CEC群のMACE発生率16.9%（平均追跡期間 2111 ± 888 日）は、Enhanced CEC群のMACE発生率2.3%（平均追跡期間 2252 ± 685 日）より有意に高値であった（ $p=0.013$ ）。特に、TLR率は、Impaired CEC群の14.0%はEnhanced CEC群の2.3%に比して有意に高値であった（ $p=0.032$ ）。Cox比例ハザードモデルではenhanced CECのhazard ratio 0.11、95% CI；0.013-0.879であり、末梢動脈疾患合併（peripheral arterial disease：PAD）とともに有意な予測因子であった（ $p=0.038$ ）。

【考 察】

本研究は、本邦ではじめてCADとCECの負の相関関係を示した先行報告の対象症例をもとに、平均観察期間5.9年の二次予防加療のなかでCADのMACEとCECの関連を検討した。CECの正常値1を境に2分したところ、Enhanced CEC群はImpaired CEC群と比較してMACE発生、特にTLR発生が有意に低値であった。CECはPADとともにMACE発生の有意な予測因子であり、脂質関連因子や他の冠危険因子のなかで唯一のMACE関与因子であった。これまでCECを改善させる方法として、運動、禁煙、または心リハ完遂などの生活習慣改善、薬剤としてpitavastatin、ezetimibe、pioglitazoneなどの代謝改善薬などが報告されている。したがって、CECの測定結果をもとにそのようなCEC改善をもたらす二次予防加療のもと $\text{CEC} \geq 1$ となるようにすることが重要であると考えられた。

本研究の限界として、二次予防加療経過のなかでの薬剤変更やCEC値の変動が不詳であったこと、percutaneous coronary interventionの関連因子（quantitative coronary angiographyやintravascular ultrasoundデータ）が不詳であること、小規模な後ろ向き研究であることが挙げられる。

【結 論】

本邦のCAD症例の二次予防加療において、 $\text{CEC} \geq 1$ を目標に管理することが予後改善に繋がる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

【論文概要】

冠動脈疾患（CAD）と高比重リポ蛋白（HDL）のコレステロール引き抜き能（Cholesterol efflux capacity from macrophage：CEC）の関連が示されている（Ishikawa et al, Atherosclerosis 2015）。しかし、二次予防下におけるCAD症例の予後とCECの関連は明らかではない。申請論文では、Ishikawaらの先行報告でCADと診断された182名のうちCEC測定後に退院した180名（2011/1-2013/1）を対象としCECと心イベントの関連を検討している。CEC測定はマクロファージと放射性標識コレステロールにより計測した。CECの算出は被験者のコレステロール搬出率を6名の健常成人から調整したプール血清を用いて作成したコレステロール搬出率で除し、症例をImpaired CEC群（ $0.19 \leq \text{CEC} < 1.0$, $n=136$ ）とEnhanced CEC群（ $1.0 \leq \text{CEC} < 2.08$, $n=44$ ）の2群に分け、この2群間で、23背景因子や重大心イベント（MACE）比較（unpaired-t test, χ^2 -test）、MACE規定因子解析（Cox比例ハザードモデル）の統計解析を行っている。その結果、Impaired CEC群のMACE発生率16.9%は、Enhanced CEC群のMACE発生率2.3%より有意に高値であった（ $p=0.013$ ）。加えて、Cox比例ハザードモデルにおいてenhanced CECはhazard ratio 0.11、95% CI；0.013-0.879でありMACEの有意な予測因子であった（ $p=0.038$ ）。以上より、本邦のCAD症例の二次予防下において、 $\text{CEC} \geq 1$ を目標に管理することが予後改善に繋がる可能性が示唆されると結論付けている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、先行研究において確実にCADと診断された180例を対象とし、確立された手法によりCECを計測している。また、23の背景因子と予後調査に関しては電子カルテを用い、不足分に関しては郵便調査にて補充しており、本研究方法は信頼性があり妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

現在まで、CECとCADの関連に関する報告は散見されるが、CECと二次予防下CADとの関連は不明であった。申請論文では、明解な統計学的手法によりCECが二次予防下CADの予後予測因子となることを示している。この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、二次予防下CADにおけるCECの予後予測能力を23の背景因子とともに詳細な統計解析を行い明確に示している。そこから導き出された結論は論理的に矛盾するものではなく、また、これまでに報告されているCECに関する論文の知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、CECが二次予防下CADの予後予測因子となることを示している。CAD患者では厳格な二次予防下においても一定のイベントが発症し、これを残余リスクと呼ぶ。本研究は、CECへの介入がこの残余リスクを低減しうることを示唆している。このことは今後の当該分野における研究および治療法の進歩に大いに役立つ大変意義深い研究であると評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、循環器学の理論を学び実践した上で、倫理委員会等の手続きを含めた適切な手順を踏ん

で膨大な患者データを収集し適切に本研究を遂行した。その結果、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌に掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い、実臨床に則した研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

Journal of Atherosclerosis and Thrombosis

(28 (7) : 696-702, 2021)