



Fasting serum concentration of apolipoprotein B48 represents residual risks in patients with new-onset and chronic coronary artery disease

Mori, Kenta

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2014-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6048号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006048>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Fasting serum concentration of apolipoprotein B48 represents residual risks in patients with new-onset and chronic coronary artery disease

空腹時の血清アポリポプロテイン B48 濃度は、新規および慢性冠動脈疾患患者における残余リスクの指標となる

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
内科学講座 循環器内科学
(指導教員：平田 健一 教授)

森 健太

要旨

【目的】

冠動脈疾患 (CAD) の一次・二次予防のためにはスタチンが広く用いられており、実際にスタチンにより CAD の発症リスクは 30~40% 低下する。しかし、換言すればそれでも 60~70% のリスクは残存し、スタチンによる低比重リポ蛋白コレステロール (LDL-C) 低下療法を越える治療法は確立していない。一方、メタボリック症候群は CAD の危険因子である。メタボリック症候群に含まれる脂質異常症は、低 HDL-C 血症と高中性脂肪血症が特徴である。主に食事由来の中性脂肪 (TG) は、直接動脈硬化病巣には取込まれないが、カイロミクロンレムナント等の TG 含有レムナントリポ蛋白粒子の量を強く反映している。さらに、カイロミクロンレムナントは食後高脂血症の病態とも関連があり、血管内に容易に侵入し細胞の泡沫化や動脈硬化を促進することにより冠動脈疾患の危険因子である。スタチンは肝臓における LDL 合成を抑制するが、食事由来のレムナントリポ蛋白に対する抑制効果は軽微であることから、レムナントが残余リスクの一因になっている可能性がある。

臨床現場では、レムナント粒子はレムナント様粒子コレステロール (RLP-C) として測定されてきた。しかし、RLP-C はアポリポプロテイン B48 (ApoB48) をもつ小腸由来のカイロミクロンレムナントと、ApoB100 をもつ VLDL レムナントの両者を反映しており、食事由来のレムナントのみを正確に反映しているかは議論の余地があった。そこで、小腸由来のレムナント粒子を特異的に測定する方法として、新たに ApoB48 の測定系が開発された。空腹時の血清 ApoB48 濃度は、TG 含有レムナントリポ蛋白粒子の代謝遅延を反映し、食後高脂血症の原因となり、CAD の予測因子となる可能性が示唆されている。そこで我々は、脂質改善治療中の CAD 残存リスクに ApoB48 が関与しているという仮説を立て、新規および慢性期冠動脈疾患症例における空腹時血清 ApoB48 濃度の役割を検討した。

【方法】

神戸大学循環器内科に 2008 年 4 月~2010 年 3 月に入院し、書面によるインフォームドコンセントが得られた 259 人の患者を対象とした。CAD の有無は、冠動脈造影にて 75% 以上の血管狭窄を認める症例と定義した。除外症例は、緊急入院、心不全、肺高血圧、腎機能障害、活動性炎症をもつ症例とした。全患者を、CAD を有さない群 (非 CAD 群: 71 人)、CAD を有する群 (CAD 群: 188 人) へ分類し、さらに CAD 群を、新規 CAD 群 (50 人) と、冠動脈治療 6 か月以降の再入院症例 (慢性 CAD 群: 138 人) に分けた。慢性 CAD 群は、6 か月以降の再入院時の冠動脈造影再検により、冠動脈ステント治療部位以外に新規病変が発症した群 (新規病変進行群: 12 人)、ステント留置部に再狭窄症を認めた群 (ステント再狭窄群: 17 人)、ステント再狭窄のない群 (再狭窄なし群: 54 人) の 3 群へ分類した。

高血圧や糖尿病、脂質異常症、メタボリック症候群などは各疾患における診断基準に従って分類した。

血清は空腹時に採取し、 -80°C で保存した後、ApoB48はCELISA法で測定した。

統計解析は、正規分布しない数値は自然対数変換し解析し、カテゴリ変数はカイ自乗検定、連続変数はOne-way ANOVAを用いて統計解析した。

【結果】

CAD群の特徴として、非CAD群と比較して、男性が多く、高血圧、糖尿病、脂質異常症、メタボリック症候群の合併率が有意に多かった。また、CAD患者の多くは、動脈硬化性疾患ガイドラインに則ってスタチンによる治療を受けているために、非CAD群と比較して血清LDL-C値は低値であったが、血清HDL-C値も低値であった。

空腹時血清ApoB48濃度のヒストグラム上の分布は、正規分布せず左方偏位しているため対数変換して統計解析を行った。ApoB48濃度は、CAD危険因子であるTG、RLP-CやBody Mass Indexと正の相関を示し、高比重リポ蛋白コレステロール(HDL-C)や腎機能(eGFR)と逆相関を示した。

空腹時の血清ApoB48濃度は、非CAD群よりもCAD群で有意に高値を示し、とくにCAD二次予防におけるLDL-C管理目標値である 100mg/dl 以下を達成した症例においては、非CAD群と比べてCAD群で約2倍高値を示していた。血清ApoB48濃度は、スタチン内服の有無では有意な影響を受けなかった。

非CAD群と新規CAD群、非CAD群と慢性CAD群をそれぞれ比較するために多変量解析を行ったところ、古典的CAD危険因子である年齢、性別、高血圧、糖尿病、総コレステロール値、HDL-C値と喫煙の有無で補正しても、ApoB48は有意なCADの危険因子であった。また、前述の古典的CAD危険因子に加え、飲酒、CAD家族歴、脳梗塞既往歴、BMI、メタボリック症候群、LDL-C値、TG値を加えた多変量解析においても、ApoB48は独立したCAD危険因子であることが判明した。さらに、スタチン内服中のCAD患者と、スタチンを内服していない非CAD患者を比較することによりApoB48は、スタチンに依存しないCADの有意な危険因子であることが判明した。

次に、ApoB48値を中央値 $3.6\mu\text{g/ml}$ をカットオフ値として高低に分け、TG値を中央値 150mg/dl をカットオフ値として高低に分け、合計4群に分類し解析を行ったところ、高ApoB48かつ高TG症例のみならず、低TG値が低くてもApoB48が高値の症例にはCADが多いことが明らかとなった。すなわち、ApoB48は血清TG値では判断できないCADの残余リスクを反映するものと考えられた。また、ApoB48/TG比は、粒子サイズの小さいカイロミクロンレムナントの量を表すが、これはCAD群で高値となった。

最後に、冠動脈病変ステント治療時と6か月後以降の慢性期における脂質変化率と冠動脈病変の遠隔期成績との関係を検討した。血清LDL-C値は、再狭窄なし群、ス

テント内再狭窄群、新規病変進行群ともに同等に低下し、いずれの群においても管理は良好であった。しかし、血清ApoB48濃度は、再狭窄なし群とステント内再狭窄群では変化はなかったが、新規病変進行群において約80%程度の上昇を認めた。すなわち、ApoB48が上昇する症例では、慢性期に新規病変が進行する可能性が示唆された。

【考察】

ApoB48は小腸由来の外因性脂質であるレムナントの特異的なマーカーであるが、これまでCADにおける重要性は十分理解されていなかった。過去の研究で、ApoB48はCADの危険因子ではないとの報告もあったが、その研究では母集団から脂質異常などの冠動脈危険因子を有する症例が除外されていたため、外因性脂質の危険性が正確に評価できなかった可能性がある。本研究では、種々の危険因子をもち標準的な治療を受けているCAD患者においてApoB48のCAD危険因子としての役割を証明したという点で一般臨床上の意義が大きいと考えられる。

本研究では、空腹時血清ApoB48濃度は新規CAD症例で高値であるのみならず、スタチン治療中の慢性CAD症例においても依然高値のままであることが判明した。すなわち、スタチンによるLDL-C低下療法では、レムナントなどの外因性脂質に対する治療は十分達成できていない可能性が示唆された。さらに、冠動脈ステント治療後にApoB48濃度が上昇する症例では、冠動脈に新規病変が進行しやすいことが証明されたことから、CAD二次予防においてもApoB48が治療標的となりうるということが示唆された。この知見は、ステント内再狭窄には血管中膜平滑筋の増殖・遊走が深く関与するのに対して、新規病変の進行は不十分な脂質管理による血管内脂質コアの増大が主因であるという動脈硬化の発生機序の相違を説明しうるものであり意義深い。

高ApoB48値はTG含有レムナントリポ蛋白の代謝遅延をしており、メタボリック症候群の病態に深く関与し、その影響は腎機能低下やインスリン抵抗性とも関係する。したがって、ApoB48はメタボリック症候群や耐糖能障害に合併する脂質異常症における治療の指標・標的となりうると考えられた。

【結論】

空腹時血清ApoB48濃度は、非CAD患者よりも新規CAD患者で高値を示し、スタチン治療を受けている慢性CAD患者でも高値のままである。また、冠動脈ステント治療後にApoB48が上昇する症例は、LDL-C低下療法を受けていても新規の冠動脈病変が出現・進行する可能性がある。以上より、ApoB48はCAD一次および二次予防におけるリスク評価因子であり、今後の標的治療となりうるということが示唆された。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第2408号	氏 名	森 健太
論文題目 Title of Dissertation	Fasting serum concentration of apolipoprotein B48 represents residual risks in patients with new-onset and chronic coronary artery disease 空腹時の血清アポリポプロテイン B48 濃度は、新規および慢性冠動脈疾患患者における残余リスクの指標となる		
審査委員 Examiner	主 査 西 慎一 Chief Examiner 副 査 河野 誠司 Vice-examiner 副 査 西尾久英 Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

スタチンによる LDL コロステロールの減少は冠動脈疾患のリスクを減少させる。しかし、レムナント粒子の残余リスク問題が依然として未解決である。レムナント粒子の分子サイズは様々であるが、今まではレムナント粒子コレステロールを測定し、レムナント粒子濃度を推測していた。しかし、レムナントリポ蛋白(RLP)に直接的に由来するアポリポ蛋白(蛋白)B48(Apo-B48)を測定することで正確にカイロミクロン由来レムナント粒子濃度が測定できる。しかも、空腹時血清 Apo-B48 濃度は冠動脈疾患の発症と関連すると言われている。そこで、空腹時の血清 Apo-B48 濃度が、新規および慢性冠動脈疾患のリスク因子であるか検討した。

方法

神戸大学医学部附属病院に2008年から2010年に入院した症例を対象とした。冠動脈造影で75%以上狭窄が認められる症例を冠動脈病変(CAD)ありとした。新規に経皮的冠動脈治療(PCI)を受けた症例を新規冠動脈疾患群(新規 CAD 群)、初回の PCI を受けてから6カ月を経過して再び経過観察用冠動脈造影を受けている症例を慢性冠動脈疾患群(慢性 CAD 群)とした。経過観察用冠動脈造影では、再狭窄無し群、ステント部以外の新規狭窄有群、ステント部狭窄有群の3群に分けて評価した。この研究は神戸大学倫理委員会の承認を得ておこなった。

血液は一晚を経た空腹状態で採取された。Apo-A1、ApoB、ApoE は免疫比濁法で測定した。RLP コレステロールは免疫吸着法で測定した。Apo-B48 は ELISA 法で測定した。ApoB-100 レベルは ApoB より Apo-B48 を差し引き計算した。糸球体濾過量はクレアチニンより推測式で求めた。

結果

血清 LDL-C は、慢性 CAD 群 138 例が、新規 CAD 群 50 例あるいは無 CAD 群 71 例より有意に低下していた。ただし、慢性 CAD 群の多くはスタチンを内服していると推測された。Apo-B48 は、新規 CAD 群と慢性 CAD 群では有意差はなかった。しかしながら、Apo-B48 は CAD 群において無 CAD 群より有意に高く、多変量解析で古典的リスク因子を調節した場合、新規あるいは慢性 CAD の独立した危険因子であることが分かった。かつ、Apo-B48 は、CAD 群で PCI を受けた症例の中で新規狭窄有群において明らかに上昇していた。

考察

スタチン治療下で LDL-C が目標値以下に低下している症例においても、空腹時の Apo-B48 は、無 CAD 群より有 CAD 群において有意に高かった。Apo-B48 濃度は、耐糖能障害、肥満、スタチン投与などさまざまな要因に影響される。今回の対象症例では、スタチンによるコレステロール低下抑制治療を受けている症例においてもなお CAD 発症危険因子となることが証明された。この点は、海外のスタチン使用量より本邦症例のスタチン使用量が少ないことも影響していると考えられる。

今回の結果からは、既報の古典的リスク因子以外に、空腹時の Apo-B48 濃度は独立した新規ならびに慢性冠動脈疾患の発症危険因子、また、二次冠動脈病変の独立した危険因子となりうると言える。

本研究は、Apo-B48 が、LDL コレステロール値に関係なく独立した CAD に対する危険因子であり、CAD 予防に有用なマーカーであることを証明した点で価値ある業績であると認める。よって本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があるものと認める。