



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 はアポリポ蛋白 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℃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 3.6μg/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

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可能性が示唆された。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可能性が示唆された。