



Elevated Serum Elaidic Acid Predicts Risk of Repeat Revascularization After Percutaneous Coronary Intervention in Japan

Oshita, Toshihiko

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2019-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第7544号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007544>

※ 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

Elevated Serum Elaidic Acid Predicts Risk of Repeat Revascularization After Percutaneous Coronary Intervention in Japan

日本において血清エライジン酸濃度の上昇は経皮的冠動脈インターベンション後の再血行再建術の予測因子となる

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 分野
(指導教員: 平田健一 教授)

尾下 寿彦

【目的】

トランス脂肪酸 (TFA) は分子構造内にトランス型の二重結合を持つ不飽和脂肪酸の総称である。TFA は、反芻動物の体内で産生され乳製品や肉製品にも含まれているが、TFA の摂取源の大部分は植物性油脂に水素添加を行い半固体油脂に加工する過程で工業的に生成される。欧米諸国で行われた数多くの疫学研究により、TFA の摂取が冠動脈疾患 (CAD) のリスクを高めることが明らかになってきた。このため、世界保健機関 (WHO) は TFA の摂取量を 1 日の総エネルギー摂取量の 1%未満にすることを推奨してきたが、さらに最近、工業的に生成された TFA を世界中の食品から一掃することを目指すとの声明を発表した。

エライジン酸は、オレイン酸のトランス型異性体であり工業的に生成される TFA の主成分である。血中エライジン酸濃度は、エライジン酸が体内で生成されないことから TFA の経口摂取量の指標として使用される。従来、日本人の一般的な食事内容における TFA 含有量は欧米諸国と比較して少ないとされていたが、以前に我々は CAD を有する日本人の壮年患者層 (66 歳以下) において血清エライジン酸濃度が上昇していることを報告した。しかしながら横断調査であったため、TFA の摂取が日本でも公衆衛生上の問題となりつつあることを示唆する結果であるも、血中エライジン酸濃度の上昇と CAD との因果関係に関して結論付けることはできなかった。

そこで本研究では、CAD を有する日本人の壮年患者における、経皮的冠動脈インターベンション (PCI) 時の血清エライジン酸濃度と、その後の再血行再建率の関連について追跡調査を行なった。

【方法】

2008 年 7 月から 2013 年 2 月の間に当院に入院し PCI を施行した 66 歳以下の患者を登録した。除外基準は、1) 緊急入院、2) 急性心不全 (NYHA (New York Heart Association) 分類 IV) あるいは肺高血圧症の患者、3) 担癌患者、4) 血清中性脂肪 (TG) $>400\text{mg/dL}$ 、5) 慢性腎不全患者 (維持透析患者を含む)、6) 家族性高コレステロール血症患者、7) 活動性炎症状態にある患者、8) 追跡調査ができなかった患者、とし、最終的に合計 112 人 (年齢: 21~66 歳) を対象とした。主要エンドポイントは、PCI を施行した病変部位に対して再血行再建術が必要になった TLR (Target Lesion Revascularization) の発生と定義し、PCI 施行後より最長 2 年間の追跡調査を行なった。PCI 当日の早朝空腹時に採取した血清を-80°C で保存し、TFA の経口摂取量の指標として血清エライジン酸濃度を当施設の質量分析総合センターで、ガスクロマトグラフィー質量分析法 (GC/MS) により測定した。登録患者 112 人を血清エラ

イジン酸濃度によって四分位に分け (Q1; $\leq 10.18\mu\text{mol/L}$, Q2; $10.19\sim 13.53\mu\text{mol/L}$, Q3; $13.64\sim 16.96\mu\text{mol/L}$, Q4; $\geq 17.0\mu\text{mol/L}$)、人年法により算出した TLR の発生率について四群間で比較検討した。連続変数間の相関関係の評価には線形回帰分析を、四群間の患者背景の連続変数の統計解析に対しては one-way analysis of variance (ANOVA) を用いた。また、血清エライジン酸濃度と TLR 発生率との関連について多変量 Cox 比例ハザードモデルを用いて検討した。

【結果】

登録患者 112 人の中で男性は 97 人 (86.6%)、女性は 15 人 (13.4%) であり、血清エライジン酸濃度の中央値は全患者で $13.6\mu\text{mol/L}$ (男性 $13.4\mu\text{mol/L}$ 、女性 $13.7\mu\text{mol/L}$) であった。血清エライジン酸濃度と標準的な脂質プロファイルを含む他の血中バイオマーカーとの関係を評価したところ、TG、総コレステロール、および低比重リポタンパクコレステロール (LDL-C) と間には正の相関が認められたものの、高比重リポタンパクコレステロール (HDL-C)、HbA1c、および高感度 C 反応性タンパク質 (hs-CRP) との間には有意な関係は認められなかった。追跡期間 2.0 年の間に、30 人 (26.8%) に TLR が発生した。TLR 発生のハザード比 (HR) は、血清エライジン酸濃度が高い集団ほど有意に増加した (Q4 vs Q1, HR; 5.6, 95% confidence interval (C.I.); 1.5-20.1, $p < 0.01$)。標準的な脂質プロファイルである HDL-C、LDL-C や TG、さらに薬剤溶出性ステント使用の有無も含めた多変量解析においてもこの傾向は維持された。対照的に、TG および LDL-C はエライジン酸濃度との間に正の相関を認めるものの、両者においては四分位群による TLR 発生のハザード比に有意差は観察されなかった。また、古典的冠危険因子にステントに関連する指標 (留置ステントの数、長さ、ステント径、およびステント重複部位の有無) を加えて共変量として多変量 Cox 比例ハザード解析を行なった結果、血清エライジン酸濃度の上昇が独立して TLR 発生リスクと関連していることが明らかになった (HR; 10.7, 95% C.I.; 2.11-54.2, $p < 0.01$)。

【考察】

本研究において、血清エライジン酸濃度の上昇が、CAD を有する壮年日本人における TLR 発生率の上昇と関連していることを明らかにした。一方で、LDL-C および TG は血清エライジン酸濃度と正の相関を示したものの、両者における四分位群の評価では TLR 発生率と関係性を示さなかった。TFA は LDL-C と TG を上昇させ HDL-C を低下させることが以前より知られている。また、TFA は TG の構成因子であるた

め、血清エライジン酸濃度の上昇は単に TG 高値を反映しているに過ぎない可能性があった。しかしながら本研究では、血清エライジン酸濃度の上昇が LDL-C および TG とは無関係に TLR 発生率の上昇と関連しており、エライジン酸が TLR 発生に関与するメカニズムに脂質プロファイルに及ぼす影響以外の要素の存在が示唆された。

これまでに TFA の摂取が、糖代謝異常や炎症性バイオマーカーの上昇をきたすことが報告されている。しかしながら本研究では、HbA1c、hs-CRP とともにエライジン酸の四分位群間で有意差は認められず、血清エライジン酸濃度とも相関関係は認められなかった。その理由の一因としては、本研究の参加者の約半数がスタチンおよび糖尿病治療薬を含む薬物療法下にあったことが影響したと考えられる。

一方、TFA は血管壁に対して直接的な動脈硬化惹起作用を有することが示唆されている。これまでに我々は動物実験において、TFA 摂取が炎症と酸化ストレスを誘発しアテローム性動脈硬化症を悪化させること、また、Toll-like 受容体 2 および 4 を介して内皮細胞の抗血栓能を悪化させることを報告した。さらに TFA は ASK1

(Apoptosis signal-regulating kinase 1) -p38 経路を刺激し炎症誘発シグナルの亢進とともにアポトーシスを誘発することが報告されている。こうした TFA の作用が TLR 発生の増加に関与した可能性を考える。

なお、本研究では心臓突然死、心筋梗塞、および脳卒中などの主要な心血管イベントの発生は認められなかった。このことは、サンプルサイズが小さかったこと、ならびに観察期間が短かったことが理由として考えられる。今後、わが国における血中エライジン酸濃度と心血管イベントの関連について、大規模かつ長期間の前向き研究によるさらなる検証が必要である。

【結論】

血中エライジン酸濃度の上昇は冠動脈疾患有する日本人の壮年患者において、経皮的冠動脈インターベンション後の再血行再建率の増加と関連していることが明らかになった。日本においても TFA の使用規制は冠動脈疾患の予防に不可欠な課題であることが本研究より示唆された。

神戸大学大学院医学(系)研究科 (博士課程)

論文審査の結果の要旨

受付番号	甲 第 2888 号	氏名	尾下寿彦
論文題目 Title of Dissertation	<p>Elevated Serum Elaidic Acid Predicts Risk of Repeat Revascularization After Percutaneous Coronary Intervention in Japan</p> <p>日本において血清エライジン酸濃度の上昇は経皮的冠動脈インターベンション後の再血行再建術の予測因子となる</p>		
審査委員 Examiner	<p>主査 Chief Examiner 尾下寿彦</p> <p>副査 Vice-examiner 西村善博</p> <p>副査 Vice-examiner 中村俊一</p>		

(要旨は1,000字~2,000字程度)

トランス脂肪酸 (TFA) は分子構造内にトランス型の二重結合を持つ不飽和脂肪酸の総称である。欧米諸国で行われた数多くの疫学研究により、TFA の摂取が冠動脈疾患 (CAD) のリスクを高めることが明らかになってきた。エライジン酸は、オレイン酸のトランス型異性体であり工業的に生成される TFA の主成分である。本研究では、CAD を有する日本人の壮年患者における、経皮的冠動脈インターベンション (PCI) 時の血清エライジン酸濃度と、その後の再血行再建率の関連について調査を行なった。

2008 年 7 月から 2013 年 2 月の間に神戸大学病院に入院し PCI を施行した 66 歳以下の患者が登録され、合計 112 人（年齢：21~66 歳）を対象とした。主要エンドポイントは、PCI を施行した病変部位に対して再血行再建術が必要になった TLR (Target Lesion Revascularization) の発生と定義し、PCI 施行後より最長 2 年間の追跡調査が行われた。PCI 当日の早朝空腹時に採取した血清を-80°C で保存し、血清エライジン酸濃度がガスクロマトグラフィー質量分析法により測定された。登録患者 112 人を血清エライジン酸濃度によって四分位に分け (Q1; $\leq 10.18 \mu\text{mol/L}$, Q2; $10.19 \sim 13.53 \mu\text{mol/L}$, Q3; $13.64 \sim 16.96 \mu\text{mol/L}$, Q4; $\geq 17.0 \mu\text{mol/L}$)、人年法により算出した TLR の発生率について四群間で比較検討された。

登録患者 112 人の中で男性は 97 人、女性は 15 人であり、血清エライジン酸濃度の中央値は全患者で $13.6 \mu\text{mol/L}$ (男性 $13.4 \mu\text{mol/L}$ 、女性 $13.7 \mu\text{mol/L}$) であった。血清エライジン酸濃度と標準的な脂質プロファイルを含む他の血中バイオマーカーとの関係を評価したところ、TG、総コレステロール、および低比重リポタンパクコレステロール (LDL-C) と間には正の相関が認められたものの、高比重リポタンパクコレステロール (HDL-C)、HbA1c、および高感度 C 反応性タンパク質 (hs-CRP) との間には有意な関係は認められなかった。追跡期間 2.0 年の間に、30 人に TLR が発生した。TLR 発生のハザード比 (HR) は、血清エライジン酸濃度が高い集団ほど有意に増加した。標準的な脂質プロファイルである HDL-C、LDL-C や TG、さらに薬剤溶出性ステント使用の有無も含めた多変量解析においてもこの傾向は維持された。対照的に、TG および LDL-C はエライジン酸濃度との間に正の相関を認めるものの、両者においては四分位群による TLR 発生のハザード比に有意差は観察されなかった。また、古典的冠危険因子にステントに関する指標（留置ステントの数、長さ、ステント径、およびステント重複部位の有無）を加えて共変量として多変量 Cox 比例ハザード解析を行なった結果、血清エライジン酸濃度の上昇が独立して TLR 発生リスクと関連していることが明らかになった。

本研究は、従来ほとんど行われていなかったエライジン酸の経皮的冠動脈インターベンション後の再血行再建率を検討した初めての報告である。本研究はエライジン酸に代表されるトランス脂肪酸の病理学的意義に関して、新規かつ重要な知見を得たものとして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。