博 士（医 学） 浅 島 弘 志

学 位 論 文 題 名

急性心筋梗塞発症患者でLDLコレステロールが一次予防基準値以下である患者の解析および急性心筋梗塞発症予防におけるLDLコレステロール・HDLコレステロール比の有用性の検討とその管理目標値設定の試み

学位論文内容の要旨

背景と目的

急性心筋梗塞 (AMI)は、虚血性疾患（IHD）の中でも緊急かつ迅速な診断・治療が求められ、現在入院死亡率は現在10%以下であるが、その発症予防は重要課題である。

その主要な危険因子として脂質異常症、特に高LDLコレステロール(LDL-C) 血症が重要であり、わが国の新しいガイドラインでは、冠危険因子を多数有する場合、IHDの一次予防のLDL-C管理目標値は「120mg/dl未満」、病態によっては「100ml/dl未満」とすることを推奨している。ところが、AMI症例にはLDL-C「120mg/dl未満」の症例が少なくないことが報告され、こうした症例では低HDLコレスレロール(HDL-C)血症が多く見られた。一方、最近LDL-C/HDL-C(L/H比)が高値であることがIHD発症を予測することが報告されているが、AMI発症におけるL/H比の重要性を検討した報告はまだない。本研究では、LDL-C正常値もしくは低値のAMI患者が有する脂質の特徴を解析、さらに健常者との比較検討を行い、L/H比がAMIの予測因子となるか否かについて検討した。

方法

対象患者

A.2006年1月から2008年3月に函館中央病院循環器科に入院した初発AMI患者66症例（男性43例,女性23例、平均年齢65.7±10.9歳)を対象とし、性別、年齢をマッチさせた177例（男性118例、女性59例、平均年齢65.6±11.0歳）を対照群とした。

B.2003年6月から2008年9月に北海道大学大学院医学研究科循環病態内科のProve J研究に登録された初発AMI患者1893症例（男性1353例、女性568例、平均年齢67.0±12.5歳）を対象とした。

C.1999年10月から2001年12月に北海道大学大学院医学研究科循環病態内科のHokkaido AMI Registry研究に登録された初発AMI患者949症例(男性683例、女性266例、平均年齢65.8±12.1歳）を対象とし、性別、年齢をマッチさせた1892例（男性1582例、女性310例、平均年齢56.7±10.8歳）を対照群とした。

解析内容

以下の１）から３）の解析を行った。

1) 函館中央病院、Prove J 研究及び Hokkaido AMI Registry 研究の AMI 合計 2908 症例の臨床的特徴を解析。
2) 函館中央病院及び Hokkaido AMI Registry 研究の AMI1015 症例と対照群 2069 例との各脂質指標を比較解析。
3) Hokkaido AMI Registry 研究の 722 症例において高血圧症、耐糖能異常、喫煙、肥満、高 L/H 比が AMI 発症に及ぼす odds ratio（OR）についてロジスティック回帰分析。

結果

AMI 2908 症例中 LDL-C が 120mg/dl 未満の症例は 1563 例(54%)であり、LDL-C が 100mg/dl 未満の症例は 855 例 (29%)であった。HDL-C が 40mg/ml 未満の症例は、全体では 1056 例(36%)、LDL-C が 120mg/dl 未満では 584 例(37%)、LDL-C が 100mg/dl 未満では 310 例(36%)であった。以上から AMI 症例において、LDL-C が 120mg/dl 未満であっても AMI を発症した症例が過半数存在し、さらに LDL-C が 100mg/dl 未満であっても発症した症例が約 30%存在すること、そして 1/3 以上の症例で HDL-C が 40mg/dl 未満であり、その平均値は 45mg/dl 前後であった。

AMI1015 症例と対照群 2069 例の各種脂質指標を比較すると、全例、LDL-C120mg/dl 未満及び LDL-C100mg/dl 未満の順に、HDL-C は 45.5±14.6 mg/dl vs 55.9±15.5 mg/dl ,45.4±15.4 mg/dl vs 60.4±17.1 mg/dl, 46.0±16.8 mg/dl vs 64.2±18.0 mg/dl と AMI 症例が有意に低く($p<0.001$)、または L/H 比は上記の順に 2.93±1.33 vs2.50±1.07, 2.27±0.87 vs1.70±0.64, 1.91±0.76 vs 1.40±0.51 と AMI 症例が有意に高かった($p<0.001$)。ロジスティック回帰分析では、L/H 比＞2.5, ＞2, ＞1.5 の順に 3.154, 2.820, 2.563 と OR はいずれも耐糖能異常に次いで高くなり、L/H 比が AMI 発症の危険因子となることが示唆された。

考察

近年 IHD の発症予防における脂質管理に関しては、LDL-C を管理目標とし、その目標値は近年徐々に低値となり「the lower the better」が主流である。これは、高 LDL-C 血症が IHD の重要な危険因子であることばかりではなく、いわゆる「strong スタチン」の登場により LDL-C を強力に低下することが実現可能となったことも関与している。しかし、本研究で、わが国のガイドラインにおける LDL-C の管理目標値では、IHD 発症の過半数を予防できないことが明らかにされた。本研究では、AMI 症例は、対照群に比して LDL-C 値が高くなくても AMI 発症に至っており、HDL-C 値の低いことがその発症に関与し、その結果 L/H 比が対照群に比し高くなっていると考えられた。最近、L/H 比が IHD の予測因子であることが報告され、倉林は、IHD 予防の指標として L/H 比を一次予防では 2.0 以下、二次予防では 1.5 以下とすることを提唱しており、Okazaki らは ACS 症例の冠動脈粥腫の変化を血管内超音波（IVUS）で比較検討し、L/H 比が 1.5 以下で退縮を認めた。さらに IVUS を用いた冠動脈粥腫の進展・退縮を検討した 4 つの試験のメタ解析でも、L/H 比が 2.0 未満になると粥腫が退縮し、1.5 未満となると退縮の程度がさらに強まることが報告された。本研究でも LDL-C が 120mg/dl 未満の AMI 症例では L/H 比は 2.0 を超え、対照群では 2.0 未満であり、LDL-C が 100mg/dl 未満の AMI 症例では L/H 比は 1.5 以上、対照群では 1.5 未満であり、これらの値を超える高 L/H 比は、IHD の有意な予測因子となった。機序は解明されていないが、冠動脈粥腫が退縮した場合には AMI 発症が少なく、粥腫が進展した場合には多くなること、さらに L/H 比が高いほど冠動脈イベントの頻度が高いことが報告されており、L/H 比を低下させることにより AMI 発症の予防が期待されると考えられる。多

変量解析でも、L/H 比＞2.5, ＞2, および＞1.5 のいずれもが AMI の有意な危険因子となることが示された。

結論

AMI 症例の過半数は LDL-C 120mg/dl 未満でも発症し、これらの症例では HDL-C 値が低値であり、L/H 比は高値であった。多変量解析の結果、L/H 比高値は AMI の有意な危険因子となり、L/H 比が有用な脂質の管理目標値のひとつであることが示された。今後大規模臨床研究により L/H 比の管理目標値を決定し、広く臨床応用すべきであると考えられた。

学位論文審査の要旨

主　査　教　授　筒　井　裕　之

副　査　教　授　小　池　隆　夫

副　査　教　授　松　居　喜　郎

学位論文題名

急性心筋梗塞発症患者でLDLコレステロールが一次予防基準値以下である患者の解析および急性心筋梗塞発症予防におけるLDLコレステロール・HDLコレステロール比の有用性の検討とその管理目標値設定の試み

急性心筋梗塞 (AMI)の主要な危険因子として脂質異常症、特に高LDLコレステロール(LDL-C) 血症が重要であり、わが国のガイドラインでは、虚血性心疾患の一次予防のLDL-C管理目標値は「120mg/dl未満」が標準とされている。ところが、この一次予防基準値以下でのAMI発症が少なくないことが報告され、このような症例では低HDLコレスレロール(HDL-C)血症が多く認められている。一方、最近LDL-C/HDL-C (L/H比)が高値であることがIHD発症を予測することが報告されているが、AMI発症におけるL/H比の重要性を検討した報告はまだない。本研究では、LDL-Cが一次予防基準値以下のAMI患者の臨床的特徴及び各種脂質指標を解析し、健常者との比較検討を行い、さらに各種危険因子の相対的ロジスティック回帰分析を行うことにより、L/H比がAMIの予測因子となるか否かについて検討し、一次予防の指標としての有用性を明らかにし、その基準値の設定を試みることを目的とした。

対象は、初発AMI患者で、函館中央病院循環器科66例、北海道大学大学院医学研究科循環病態内科で施行されたProve J研究に登録された1893症例及びHokkaido AMI Registry研究に登録された949症例（合計2098例）で、1）のAMI群の臨床的特徴、各種脂質指標を解析し、2）健常対照群（2069例）との各種脂質指標の比較を行い、3）さらに他の危険因子との相対危険率のロジスティック回帰分析を行った。

AMI症例の過半数はLDL-Cが120mg/dl未満でも発症しており、約30%はLDL-Cが100mg/dl未満でも発症していた。そして1/3以上がHDL-C40mg/dl未満と低値であった。対照群との比較では、AMI群でLDL-Cは有意に低いか有意差がなかったが、HDL-CはLDL-Cに関わらず有意に低かった。L/H比はAMI群で有意に高く、全例ではおよそ2.5を境に、LDL-C120mg/dl未満ではおよそ2.0を境に、LDL-C100mg/dl未満ではおよそ1.5を境にAMI群と対照群が分かれた。多変量解析の結果、L/H比高値は耐糖能に次いで高いodds

ratio を呈し、AMI の有意な危険因子となり、L/H 比が有用な脂質の管理目標値のひとつであることが示された。国内外の血管内超音波(IVUS)を用いた研究で、L/H 比はプラークの伸展・退縮と関連しており、プラーク退縮が、急性冠症候群発症を予防する可能性が示唆されており、今後大規模臨床研究により L/H 比の管理目標値を決定し、広く臨床応用すべきであると考えられた。

副査松居喜郎教授から、3つの対象群をまとめて解析した理由、LDL-C が低い症例でも積極的に L/H 比を低下させた方がよいのかとの質問に対し、最初、自身が勤務する函館中央病院の症例で検討し、その結果が、PROVE-J, Hokkaido AMI Registry でも同様の結果が得られたので、まとめて解析し、LDL-C が低い場合でも HDL-C が低い場合 L/H 比が高値となり、AMI の危険因子となりうるので、やはり積極的に介入した方がよいと回答した。副査小池隆夫教授から、高血圧、糖尿病など他の危険因子の集積数に応じた L/H 比の意義、男女間での L/H 比の差の有無、そして、今回の研究は AMI 発症時の断面調査であるが、その後は治療によってどう変化するのかとの質問に対し、今回は他の危険因子の集積状況については検討していないこと、性差については、大山らの Hokkaido AMI Registry で検討から性差がないことが導かれること、今回の研究は薬物介入研究ではないため、その後の治療での変化については今後の課題と考えると回答した。

主査筒井裕之教授から、この研究は後ろ向きの研究であり、前向き研究でないことが limitation の1つであると指摘あり、さらに L/H 比の改善のための具体的治療について質問に対して、ストロングスタチンによる積極的 LDL-C 低下が必要であると回答すると、HDL-C 上昇の意義について言及された。

出席者の佐久間先生から、特に LDL-C が一次管理目標以下で発症した AMI 例においては、他の危険因子の集積が非常に高い頻度（およそ 90%）で認められるとコメントあり。この論文は、AMI 発症における予測因子として、L/H 比が従来の LDL-C, HDL-C に加え、有用な脂質管理指標の1つに成りうる可能性を提言した点で高く評価され、今後期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。