

中村 隼人 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Elevated Lipoprotein(a) as a potential residual risk factor associated with lipid-rich coronary atheroma in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on statin treatment: Insights from the REASSURE-NIRS registry

(スタチンを用いた脂質管理療法を受けた冠動脈疾患合併 2 型糖尿病症例における高リポ蛋白(a)血症と冠動脈内脂質プラークの関係の解明)

2 型糖尿病患者は、ガイドラインで推奨されるスタチンを用いた LDL コレステロール低下療法下でも、動脈硬化性心血管疾患発症リスクは依然として高い。故に、2 型糖尿病症例の動脈硬化症に寄与する残存リスクを同定することが必要である。リポ蛋白(a)は、内皮障害や炎症反応等を惹起し動脈硬化促進作用を有する脂質粒子である。近年、2 型糖尿病症例における動脈硬化性心血管疾患発症におけるリポ蛋白(a)の関与が報告された。2 型糖尿病症例の動脈硬化症において、リポ蛋白(a)は重要な残余リスクである可能性が示唆される。本研究は、冠動脈疾患合併 2 型糖尿病症例の冠動脈内脂質プラークにおけるリポ蛋白(a)の関与について検討したものである。

スタチンを用いた脂質管理療法を受けている冠動脈疾患患者 312 例を後ろ向き解析した。冠動脈疾患の責任病変について、脂質プラークの評価が可能な血管内イメージング装置：近赤外分光法 (near-infrared spectroscopy) イメージングを用いて解析した。責任病変における脂質コア指標 (maximum 4-mm lipid-core burden index: maxLCBI4mm) を測定した。2 型糖尿病ならびに非糖尿病それぞれにおいて、血液中のリポ蛋白(a)値と maxLCBI4mm の関係を解析した。

解析症例において、高用量スタチンの使用頻度 ($p=0.49$)、LDL コレステロール値 ($p=0.32$) およびリポ蛋白(a)値 ($p=0.09$) は、糖尿病患者と非糖尿病患者で有意差を認めなかった。非糖尿病患者では、LDL コレステロール値は maxLCBI4mm と有意に正相関していたが (β correlation coefficient 0.173, $p=0.03$)、リポ蛋白(a)値と maxLCBI4mm の間には有意な相関は認めなかった (β correlation coefficient 0.004, $p=0.96$)。一方、2 型糖尿病患者では LDL-C 値 (β correlation coefficient 0.218, $p=0.005$) ならびにリポ蛋白(a)値 (β correlation coefficient 0.192, $p=0.01$) は maxLCBI4mm と有意な正の関連を有していた。ロジスティック解析を用いた患者背景調整下において、非糖尿病患者では LDL コレステロール値が maxLCBI4mm に寄与する独立した唯一の因子であった (β correlation coefficient 0.182, $p=0.03$)。糖尿病患者では、LDL コレステロール値 (β correlation coefficient 0.219, $p=0.01$) ならびにリポ蛋白(a)値 (β correlation coefficient 0.165, $p=0.04$) が maxLCBI4mm に寄与する因子であった。ガイドラインで推奨される LDL コレステロール値 1.8mmol/L (70mg/dL) 未満を達成しえた 2 型糖尿病症例においても、リポ蛋白(a)値は maxLCBI4mm に寄与する独立した因子であった (β correlation coefficient 0.245, $p=0.04$)。

スタチンを用いた脂質管理療法下において、リポ蛋白(a)値は 2 型糖尿病症例の冠動脈内脂質プラークに寄与していた。2 型糖尿病患者における高リポ蛋白(a)血症は、動脈硬化症に関与する残余リスクである可能性が示唆された。

審査では、1) 対象症例における近赤外分光法の適応や除外基準の理由、2) 脂質コア指標の臨床的意義、3) 酸化ストレスや糖化を抑制する方法、4) スタチンによる治療期間の影響、5) 高血圧など他の危険因子の影響、6) Lp(a)の役割や相関のばらつきの理由、などについて質問がなされ、申請者から概ね適切な回答がなされた。

本研究は、2 型糖尿病患者における高リポ蛋白(a)血症が冠動脈内脂質プラークに関与する残余リスクであることを示した有意義な研究であり、学位の授与に値すると評価された。

審査委員長 災害・救命医療学担当教授

窪岡 俊志