

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	三 枝 達 也
論文審査担当者	主 査 駒津 光久 副 査 岡田 健次 ・ 今村 浩
論文題目	Low levels of high-density lipoprotein cholesterol predict the presence of coronary artery disease in patients with aortic aneurysms (大動脈瘤患者において低 HDL コレステロールは冠動脈疾患の合併予測因子である)
(論文の内容の要旨)	<p><b>【目的】</b></p> <p>大動脈瘤は全身の動脈硬化や心血管病の一般的な危険因子とされている。実際に大動脈瘤を有する患者の 30-70%に冠動脈疾患が合併するとの報告がある。また腹部大動脈に対する外科的手術を施行された患者では、冠動脈疾患を有することが遠隔期の死亡率に関連があると報告されている。</p> <p>したがって、大動脈瘤の手術前に冠動脈疾患の評価をすることは意義あることと考えられるが、この集団における冠動脈疾患を合併する予測因子については、これまで検討が十分になされていない。</p> <p>本研究では大動脈瘤に対する外科的手術を施行する患者において、冠動脈造影による有意狭窄病変の検索を行い、冠動脈疾患と関連する背景因子について検討を行った。</p> <p><b>【方法】</b></p> <p>2006 年 1 月から 2009 年 12 月までに胸部大動脈瘤、腹部大動脈瘤、あるいは両者を合併し、開腹による人工血管置換術またはステントグラフト置換術の予定となっている連続 191 例で検討した。手術適応基準は、短径で胸部大動脈瘤 6cm 以上、腹部大動脈瘤 5cm 以上もしくは急速増大、嚢状瘤であることとした。以前に冠動脈造影で有意狭窄を指摘されている、冠血行再建の既往がある、狭心症症状がある症例は除外した。術前に患者情報収集および血液検査施行し冠動脈造影を行った。冠動脈の内腔が 75%以上の狭窄、左主幹部は 50%以上の狭窄を有意狭窄とした。冠血行再建は日本循環器学会の安定冠動脈疾患における待機的冠動脈インターベンション (PCI) のガイドラインに基づいて施行した。</p> <p>術前に得られる各種因子と冠動脈疾患との関連について、大動脈瘤症例全体、胸部大動脈瘤、腹部大動脈瘤、胸腹部大動脈瘤の群別に統計学的に解析した。</p> <p><b>【結果】</b></p> <p>外科的治療適応があり術前冠動脈造影を施行された大動脈瘤 191 例のうち、胸部大動脈瘤は 34 例、腹部大動脈瘤は 137 例、胸腹部大動脈瘤は 20 例であった。74 例 (38.7%) で冠動脈疾患の合併を認め、特に腹部大動脈瘤 137 例 (40.9%)、胸腹部大動脈瘤 20 例 (55.0%) で多く認めた。単枝病変 42 例 (56.8%)、左前下行枝病変 57 例 (44.9%) が多く、大動脈瘤術前に 40 例 (54.1%) に冠動脈の血行再建が必要であった。</p> <p>大動脈瘤症例全体の検討では、冠動脈疾患との関連で、単変量解析で HDL-コレステロール (HDL-C) と逆相関 (<math>p=0.009</math>)、腹部大動脈瘤と正相関 (<math>p=0.038</math>) を認めた。多重ロジスティック回帰分析では、高血圧、LDL-コレステロール (LDL-C)、HbA1c、喫煙、スタチン服用による調整下で HDL-C (Odds ratio 0.630, <math>p=0.010</math>) と腹部大動脈瘤 (Odds ratio 3.331, <math>p=0.036</math>) が冠動脈疾患の独立した予測因子であることが示された。</p>

胸部大動脈瘤の検討では、単変量解析で喫煙と冠動脈疾患の関連を認めたが、多変量解析では独立した予測因子にはなり得なかった。

腹部大動脈瘤症例の検討では、単変量解析で HDL-C が冠動脈疾患と逆相関 ( $p=0.041$ ) を認め、多変量解析で唯一独立した予測因子であった (Odds ratio 0.646、 $p=0.041$ )。一般的な冠危険因子である高血圧、LDL-C、HbA1c、喫煙歴は関連を示さなかった。

受信者動作特性曲線 (ROC 曲線) を用いた冠動脈疾患を予測し得る HDL-C のカットオフ値は 47.5mg/dL で、感度 54.8%、特異度 62.7%であった ( $p=0.018$ )。

#### 【考察】

本研究では外科的手術適応のある大動脈瘤症例における冠動脈疾患の予測因子を検討し、HDL-C の低値が予測因子と考えられた。

一般的に虚血性心疾患の有病率は 1000 人あたり 8.13-11.8 人と報告されているが、今回の研究ではそれを大きく上回り、従来の報告を踏襲するものであった。細胞外基質のリモデリング過程の一形態とする胸部大動脈瘤とは異なり、腹部大動脈瘤は特に高い合併率を認めた。

従来から HDL-C と虚血性心疾患、動脈硬化所見の関連は複数報告されているが、大動脈瘤患者における検討は本研究がはじめてである。近年は HDL-C の量的影響だけでなく、末梢血管から肝臓にコレステロールを転送する HDL-C の質的影響が動脈硬化予防に重要であるとの報告があるが、本研究では検討しておらず、今後の検討課題である。

フラミンガム心臓研究では HDL-C の上昇が虚血性心疾患の減少と関連を認めたが、HDL-C 上昇薬剤等による介入で心血管イベントを減少させるか不明である。すでに大規模介入研究で検討が開始されているが、今後我々としては個々の動脈硬化病変に視点をおき血管内超音波などのイメージングを用いて HDL-C 改善による動脈硬化進展予防効果を検討し、本研究で得られた HDL-C の重要性を検証していく必要がある。