

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医学)	氏名	臺 和興
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Impact of Lipoprotein (a) on Long-Term Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction (急性心筋梗塞における Lipoprotein (a) の長期予後に与える影響)			
論文審査担当者			
主査	教授	高橋 信也	印
審査委員	教授	浅野 知一郎	
審査委員	准教授	石田 万里	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>リポ蛋白 (a) (lipoprotein (a): Lp (a)) は、アテローム性動脈硬化疾患との関連が指摘されている。Lp (a) の構造は、アポリポ蛋白 B-100 を有するリポ蛋白に、親水性の高グリコシル蛋白であるアポリポ蛋白 (a) (apolipoprotein (a): Ap (a)) が SS 結合をしている。アポリポ蛋白 B-100 は動脈硬化惹起性を有することが知られており、Ap (a) はプラスミノゲンとの相同性が高く、プラスミノゲンと競合することで、プラスミンの作用を低下させ血栓形成に促進的に働くとされる。また、Lp (a) は酸化されると、酸化 LDL と同様にスカベンジャー受容体によりマクロファージに取り込まれ、泡沫化され動脈内膜に沈着しプラーク形成に関与することも知られている。Ap (a) には、クリングル 4 の環状分子の反復配列が含まれており、その反復回数の違いにより、分子量と共に安定性が変化することで、血中濃度が影響を受ける。血中 Lp (a) の値は、LPA 遺伝子の翻訳領域内にコードされているクリングル 4 の反復配列の数に影響されるため、遺伝的要因が約 70-90% 以上を占めると報告されている。</p> <p>Lp (a) が急性心筋梗塞 (acute myocardial infarction: AMI) 後の長期予後に与える影響については未解明であったため、今回 Lp (a) の AMI 後の長期予後に与える影響を明らかにする目的で検討を行った。2015 年 1 月から 2018 年 1 月に、胸痛発症後 24 時間以内に冠動脈インターベンション治療を施行された連続 397 例のうち、入院中に Lp (a) を測定し得た生存退院 262 例を対象とした。主要評価項目は、主要有害心イベント (major adverse cardiac events: MACE) とし、心血管死、非致死性心筋梗塞、心不全入院の複合とした。Receiver-operating characteristic (ROC) 曲線解析により、MACE を予測するための Lp (a) の最適なカットオフ値は 32 mg/dL で、AUC 0.59、感度 50%、特異度 74% であった。Lp (a) \geq 32 mg/dL を High Lp (a) 群、Lp (a) < 32 mg/dL を Low Lp (a) 群と定義し、2 群間での MACE の頻度を Kaplan-Meier 法を用いて比較検討した。MACE の独立した予測因子を求めめるため、単変量解析で $p < 0.10$ の因子を交絡因子とし、Cox 比例ハザード回帰分析を行った。</p> <p>Lp (a) の中央値は 21 mg/dL、4 分位はそれぞれ 11、35.25 mg/dL であった。High Lp (a) 群で、Low Lp (a) 群より、心房細動 (Atrial fibrillation: AF) の頻度が有意に高率 (20% vs 9%, $p=0.023$) で、入院時の NT-ProBNP 値が有意に高値 (3075 ± 4989 vs 1712 ± 3523, $p=0.018$) を呈し、さらに、退院時に経胸壁心エコー検査で測定した左室駆出率も有意に低下 (54 ± 12 vs 57 ± 9, $p=0.029$) していた。脂質値に関して、Lp (a) (54 ± 23 vs 15 ± 8, $p < 0.001$)、アポリポ蛋白 (B) (97 ± 20 vs 88 ± 25, $p=0.007$) は、High Lp (a) 群で、Low Lp (a) 群より、有意に高値であった。MACE の頻度は、High Lp (a) 群で、Low Lp (a) 群より、有意に高率 (32.8% vs 19.6%, $p=0.004$) であった。MACE の内訳は、心臓死 (9.5% vs 2.1%, $p=0.033$)・心不全入院 (19.4% vs 5.9%, $p=0.003$) が有意に高率であったが、非致死性心筋梗塞の頻度は両群間に有意差を認めなかった (18.0% vs 15.6%, $p=0.196$)。多変量解析では、High Lp (a) が、MACE の独立した予測因子であった</p>			

(HR 2.84, 95%CI 1.25-6.60, p=0.013)。以上の結果から、Lp (a)は、急性心筋梗塞後の長期予後に関連する独立した予測因子であることが示唆された。

過去の Lp (a)の急性心筋梗塞における意義に関する報告では、いずれも心臓死や心筋梗塞の心イベントとの関連についての検討であったが、本論文は、心不全を含めた主要有害心イベントに関して、血中 Lp (a)値の意義を報告した初めての検討である。Lp (a)と心不全との関連については、以前より一般集団における、メタ解析、メンデル化ランダム化解析、遺伝子を含めた検討により、高 Lp (a)血症が心不全発症の高リスクであることが報告されている。高 Lp (a)血症との関連が報告されている急性心筋梗塞、大動脈弁狭窄症の症例を除外しても、高 Lp (a)血症が心不全発症の高リスクとなることが報告されている。従って、高 Lp (a)血症によって大動脈の血管コンプライアンスを含む血管スティフネスが上昇することで、後負荷増大による心不全発症リスクが増大することが、本研究の結果を説明する機序として推測される。

以上の結果から、本論文は、Lp (a)が急性心筋梗塞後の心不全を含めた心イベントを予測するための有用なバイオマーカーとして使用できる可能性を示した点で、臨床的な意義が非常に高いと考えられる。

よって審査委員会委員全員は、本論文が臺 和興に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値のあるものと認めた。