

論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)	氏名	卜部 洋司
学位授与の要件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
<p>論 文 題 目</p> <p>Association between serum levels of n-3 polyunsaturated fatty acids and coronary plaque detected by coronary computed tomography angiography in patients receiving statin therapy</p> <p>(スタチン治療患者における血清 n-3 系多価不飽和脂肪酸濃度と冠動脈プラークとの関連性—冠動脈 CT 血管造影による評価—)</p>			
<p>論文審査担当者</p> <p>主 査 教授 松本 昌泰</p> <p>審査委員 教授 浅野 知一郎</p> <p>審査委員 教授 東 幸仁</p>			
<p>[論文審査の要旨]</p> <p>強力な脂質低下作用を有する hydroxymethylglutaryl-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)は、冠動脈粥状硬化巣(プラーク)の進展抑制や安定化作用を持つことで、急性冠症候群の発生や心臓突然死などの心血管イベントの抑制に大きく寄与していることが知られている。しかし、このような強化脂質低下療法を行っても、心血管イベントの発症リスクは残存していることが問題である。eicosapentaenoic acid(EPA)や docosahexaenoic acid(DHA)などの n-3 系不飽和脂肪酸は血小板凝集抑制や抗炎症作用などの抗動脈硬化作用を有し、過去の疫学研究や介入研究から、その摂取量が増加すると心血管イベント発生が抑制されることが報告されている。</p> <p>申請者は、スタチン治療を受けている患者において、血清 n-3 系不飽和脂肪酸と冠動脈病変の有無や範囲、さらにはプラーク性状との関連性の有無について、非侵襲的診断法である冠動脈コンピューター断層装置血管造影(CCTA)を用いて検討した。</p> <p>冠動脈精査目的で CCTA を受けた患者のうち、6 ヶ月以上のスタチン内服治療を受けていた連続 172 名(平均年齢 68.2 歳, 男性 64%)を対象とした。なお、冠血行再建術の既往例や EPA 製剤内服例は除外した。</p>			

冠動脈病変の評価は CCTA により冠動脈内腔が 50%以上の狭窄を有するものを閉塞性冠動脈病変と定義した。冠動脈壁の観察からプラークの有無を評価し、石灰化プラークおよび非石灰化プラーク (NCP) の 2 つに分類した。さらに、NCP の性状を評価し lipid-rich を示唆する低 CT 値プラーク (< 39 Hounsfield units) および血管壁膨大現象 (remodeling index > 1.05) の両所見を有するものを CCTA による高リスクプラークと定義した。CT 撮影時に採血を行い、低比重リポタンパクコレステロール (LDL-C)、高比重リポタンパクコレステロール (HDL-C)、中性脂肪値を測定した。また、血清脂肪酸は血清 EPA 値、DHA 値、n-6 系不飽和脂肪酸である arachidonic acid (AA) 値をガスクロマトグラフィー法で測定し、それぞれの中間値により各々低値群と高値群に分け比較検討した。

結果は以下の如くまとめられる。血清 EPA 値による分類では、EPA 低値群 ($\leq 61.3 \mu\text{g/ml}$) で EPA 高値群に比べて三枝病変 (冠動脈 3 枝にプラーク有り) を高率に認めた (62% vs. 43%, $p = 0.015$)。また、NCP も EPA 低値群で高率に認め (74% vs. 52%, $p = 0.0016$)、複数のセグメントに NCP を有する頻度も高かった (56% vs. 34%, $p = 0.0036$)。さらに、高リスクプラークも高率に認めた (43% vs. 22%, $p = 0.0034$)。一方、DHA による分類では低値群 ($\leq 145.5 \mu\text{g/ml}$) で閉塞性冠動脈病変 (56% vs. 37%, $p = 0.014$) および NCP (71% vs. 55%, $p = 0.027$) を高率に認めた。しかし、AA による分類では 2 群間で有意差は認められなかった。年齢、性、冠危険因子、血清 LDL-C 値、HDL-C 値、中性脂肪値で補正した多変量解析では、EPA 低値は三枝病変 (オッズ比; 2.12, $p = 0.018$)、NCP 有り (オッズ比; 2.36, $p = 0.016$)、複数セグメントに NCP 有り (オッズ比; 2.15, $p = 0.020$) および高リスクプラーク有り (オッズ比; 2.47, $p = 0.0077$) の全てに対して独立した因子であったが、DHA 低値は独立した因子とならなかった。受信者操作特性解析を用いて、血清 EPA 値の NCP の存在に対する検出能を血清 LDL-C 値、HDL-C 値と比較した。NCP の存在に対する EPA 値の曲線下面積は、LDL-C 値や HDL-C 値より大きく (EPA : 0.68, LDL-C : 0.53, HDL-C : 0.62)、さらに HDL-C 値に EPA 値を加えることで曲線下面積 (0.71) は、LDL-C 値や HDL-C 値より有意に増加し、EPA 値の付加的診断価値を認めた。

以上の結果から、スタチンを用いた脂質低下療法を受けている CCTA 施行例において、血清 EPA 低値は冠動脈プラークの形成や進展と関連があり、さらにはプラークの性状とも関連があることが示された。また、スタチン治療例においても、特に血清 EPA 低値患者では、冠動脈疾患の進行やさらにはイベント発生というリスクが残存していることが示され、循環器内科学の発展に資する研究として高く評価出来る。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。