

氏名	かわひら ゆうと 川平 悠人		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	甲第 1927 号		
学位授与の日付	令和 4 年 3 月 17 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）		
学位論文題目	Association between high-density lipoprotein cholesterol levels and major adverse cardiovascular events in patients who underwent coronary computed tomography angiography: FU-CCTA registry (冠動脈 CT を施行した患者の高密度リポ蛋白質コレステロールのレベルと主要心血管イベントの関連性：FU-CCTA レジストリー)		
論文審査委員	(主 査) 福岡大学	教授	松永 彰
	(副 査) 福岡大学	教授	有馬 久富
	福岡大学	准教授	今泉 聡

## 内 容 の 要 旨

### 【目的】

アテローム性動脈硬化性心血管疾患（ASCVD）の相対的な残存リスクに関しては、HMG-CoA 還元酵素阻害薬治療後も依然として大きな課題であり、ASCVD の残存リスクにおける主要な問題の 1 つとして、血清中の高密度リポ蛋白質コレステロール（HDL-C）が低値であることが挙げられる。日本動脈硬化学会（JAS）の ASCVD 予防ガイドライン 2017 では、一次および二次予防のために血清 HDL-C レベルを 40mg/dL 以上を目標に管理することが推奨されているが、HDL-C の上限値に関しては言及されていない。また、非常に高レベルの HDL-C ( $\geq 90$ mg/dL) は、ASCVD 死亡リスクの増加、虚血性心臓病および虚血性脳卒中のリスクを有意に増加させるとの報告もあり、非常に高いレベルの HDL-C の予後的価値に関しては明確となっていない。冠動脈 CT 検査は、非侵襲的に冠動脈疾患を評価できるため、多くの施設で普及しており、当院でも冠動脈疾患のスクリーニング、不整脈に対するカテーテルアブレーション治療前の心臓形態評価などを中心に活用されている。そこで我々は、冠動脈 CT 施行時の HDL-C レベルが高いほど、主要心血管イベント（MACE）の発生率が低いと仮定し、HDL-C のレベルと MACE との関連性を FU-CCTA レジストリーのデータベースをもとに検討した。

## 【対象と方法】

研究の対象は、臨床的に冠動脈疾患 (CAD:Coronary artery disease) の疑いがある患者、あるいは、少なくとも1つの動脈硬化危険因子を有する患者で、冠動脈CTを施行した501人の患者とし前向きに検討した。追跡期間は約5年間である。腎機能障害 (Cr : 2.0mg/dL以上) や造影剤アレルギーのある患者は除外した。対象患者をHDL-Cレベルによって3群に分類 (47mg/dl  $\geq$  HDL-C [n = 167, lower HDL-C levels (L-HDL) ]、58mg/dl  $\geq$  HDL-C  $\geq$  48mg/dl [n = 167, middle HDL-C levels (M-HDL) ]、および、HDL-C  $\geq$  59mg/dl [n = 167, higher HDL-C levels (H-HDL) ]) した。患者背景としては年齢、性別、家族歴、喫煙歴、*Body Mass Index* (BMI)、内臓脂肪面積、高血圧症 (HTN)、糖尿病 (DM)、脂質異常症 (DL)、慢性腎臓病 (CKD) の有無、内服薬 (降圧薬、経口血糖降下薬、インスリン、抗脂質異常症薬、抗尿酸薬等) を調査した。主要評価項目はMACE (心血管死、虚血性脳卒中、急性心筋梗塞、冠動脈再血行再建術) とし、それぞれのHDL-C群との関連性を評価した。また、副次評価項目として冠動脈CTにおける冠動脈疾患の有病率、病変枝数、Gensini score、冠動脈石灰化スコア (CACS) との関連性も評価した。尚、冠動脈疾患の評価法としては、64列、320列のマルチスライスCT (multidetector-row CT) を用い、気管分岐部～横隔膜における撮影を行い、Volume rendering (VR) 画像、Multi-planar reconstruction (MPR) 画像、Cross-sectional 画像で冠動脈病変の有無を評価し、50%以上の狭窄を有意狭窄とした。連続変数は、平均±標準偏差として示し、カテゴリ変数は、カイ二乗分析によってグループ間で比較した。カプランマイヤー分析 (ログランク検定) を適用して、HDLサブグループでのMACEの時間依存性の発生を検証した。多変量解析は、すべての患者とL-HDL、M-HDM、およびH-HDLグループの冠動脈疾患の有無に関連する独立変数のロジスティック回帰を使用した。調整は、従来リスク因子とした (年齢、男性、内臓脂肪面積、HTN、DL、DM、家族歴、CKD および喫煙歴)。 $P < 0.005$  を有意とした。

## 【結果】

501人の患者背景に関しては、平均年齢は66±11歳、男性は50.1%であった。L-HDL群、M-HDL群、H-HDL群それぞれの平均年齢は65±11歳、66±11歳、67±10歳であり、男性は65%、50%、35%であった。H-HDL群はL-HDL群と比較して有意に女性の割合が高く、喫煙歴、BMI、内臓脂肪面積、中性脂肪値が低値を示した。また、H-HDL群はM-HDL群と比較して有意に女性の割合が高く、BMI、内臓脂肪面積、中性脂肪値、脂質異常症の罹患率が低値を示した。冠動脈CT検査後に経皮的冠動脈形成術 (PCI : Percutaneous coronary intervention) を行った患者はL-HDL群、M-HDL群、H-HDL群それぞれで27人 (16.2%)、12人 (7.2%)、10人 (6.0%) であった。L-HDL群がM-HDL群、H-HDL群と比較すると有意に高値であったが、M-HDL群とH-HDL群で有意差は認めなかった。L-HDL、M-HDL、H-HDLの3群間では、HDL-C群はL-HDL群、M-HDL群と比較して有意に冠動脈疾患の有病率 (p for trend = 0.03)、病変枝数 (p for trend < 0.001)、Gensini score (p for trend < 0.001) が低値を示した。CACSに関しては3群間で有意差を認めなかった。MACE発生率は、

L-HDL、M-HDL、H-HDL の3群でそれぞれ、9%、2%、7%であり、M-HDL 群と H-HDL 群の間で有意差を認めなかったが、M-HDL 群は L-HDL 群よりも有意に低値を示した ( $p < 0.05$ )。多変量ロジスティック回帰分析においては、H-HDL 群の MACE は糖尿病 (DM) と独立して関連していた ( $p = 0.03$ )。 Kaplan-Meier 曲線においては、L-HDL、M-HDL、H-HDL の3群で、H-HDL 群ではなく M-HDL 群で MACE の発生率の減少を認めた ( $p = 0.047$ )。COX 回帰分析では、年齢や性別、内臓脂肪面積、高血圧、脂質異常症、糖尿病、家族歴、慢性腎臓病、喫煙歴で補正すると、L-HDL 群及び H-HDL 群は M-HDL 群と比較して有意に MACE 発生率が高値を示した (L-HDL [ハザード比 (HR) 3.19; 95%信頼区間 (CI) 1.02-10.0 ( $p = 0.047$ )] および H-HDL [HR 4.45; 95%CI 1.39-14.2 ( $p = 0.011$ )] )。

### 【結論】

冠動脈 CT を施行した患者において、H-HDL 群ではなく、M-HDL 群の方が MACE の発生率は低値を示した。H-HDL 患者は、MACE を防ぐために糖尿病などの他の動脈硬化危険因子を厳密に管理する必要があることが示唆された。

## 審査の結果の要旨

本論文は、冠動脈疾患 (CAD) を疑われる、あるいは少なくとも一つの動脈硬化リスク因子を持ち、当院にて冠動脈 CT 検査 (Coronary computed tomography angiography) を施行された 501 人を対象とした研究である。冠動脈 CT 検査施行時の高比重リポ蛋白コレステロール (HDL-C) レベルが高いほど、主要な心血管イベント (MACE) の発生率が低いと仮定し、冠動脈 CT 検査を施行した患者を血清 HDL-C レベルの低、中、高にて 3 分割分類し (Lower HDL-C level group: HDL-C  $\leq$  47mg/dl N=167, Middle HDL-C level group:  $48 \leq$  HDL-C  $\leq$  58mg/dl N=167, Higher HDL-C level group: HDL-C  $\geq$  59mg/dl N=167)、MACE (心血管死、虚血性脳卒中、急性心筋梗塞および冠動脈血行再建術) との関連性を検討した。結果として、Lower HDL-C group は CAD 有病率、多枝病変、Gensini score、MACE すべてにおいて他の HDL group と比較して高値であった。Higher HDL-C group は、CAD 有病率、多枝病変、Gensini score で他の HDL group と比較して低値であったが、多変量解析において MACE に寄与する因子は糖尿病 (DM) であった。Kaplan-Meier 曲線、ロジスティック回帰分析にて、M-HDL が MACE に最も寄与していた。Higher HDL-C 患者は、MACE を防ぐために DM などの他の動脈硬化危険因子を厳密に管理する必要があることが示唆された。

### 1. 斬新さ

低 HDL-C 血症や高 TG 血症などの動脈硬化の残余リスクのマネージメントは、心血管イ

イベントを予防する上で重要である。また、冠動脈疾患のスクリーニングとして冠動脈 CT 検査は感度、特異度共に高く、非侵襲的な検査である。本研究はスクリーニング時の血清 HDL-C 値とその後の MACE との関連を検討しており、斬新さがある。

## 2. 重要性

動脈硬化性予防ガイドライン 2017 年版において HDL-C の管理目標値は、一次予防、二次予防ともに HDL-C > 40mg/dL と定められているが、上限値に関しては定められていない。本研究では HDL-C < 40mg/dL が心血管イベントと相関することを再確認できた。また、より高いレベルの HDL-C 値は、心血管イベントのリスクとなる報告もあるが、本研究では心血管イベントを予防する上で HDL-C 値だけではなく、DM など包括的なリスクマネジメントが必要であることが示唆され、本研究は重要性であると考えられる。

## 3. 研究方法の正確性

測定方法や統計解析は、確立された方法が用いられており十分な正確性がある。本研究のプロトコールは臨床研究審査委員会 #09-10-02 で承認されている。また、国際誌 Heart and Vessels にも受理された論文であるため、研究方法は高く評価されている。

## 4. 表現の明確さ

目的、方法、結果は、正確かつ詳細に表現している。結果に基づいた考察については、過去の論文を引用し、本研究の対象患者における HDL-C と MACE の関連性について検討、その評価方法についても明記している。

## 5. 主な質疑応答

Q1. 高 HDL-C 血症患者の中で先天異常がある人に心血管イベントが高いと聞いたことがあるが、このような患者の評価を行ったのか。

A1. 常染色体優性遺伝であるコレステリルエステル転送蛋白 (CETP) 欠損症に関する遺伝子検査は、本研究では評価していない。

Q2. 調整項目に Gensini score はなぜ入れてないのか。

A2. Gensini Score は本来冠動脈造影検査での重症度評価であるため。

Q3. HDL-C > 90mg/dL である患者 14 人についての解析は行わなかったのか。

A3. 参考文献と同様に HDL-C を分類すると、本研究では、HDL-C > 90mg/dL の超高値群の患者数が他のグループと比較して明らかに少なかったため、解析は行っていない。

Q4. 男女で分けて検討しなかったのか。

A4. 男女に分けて検討したが、HDL-C を 3 群に分けた場合、各グループの患者の減少により

全体群との間に結果の解離が起こるため、今回は全体での解析しか行わなかった。

Q5. PWV に関して 3 群間で有意差はあったのか。

A5. H-HDL 群の baPWV は、M-HDL 群に比し有意に高値であった。しかし、H-HDL 群と L-HDL 群、M-HDL 群と L-HDL 群では有意差は認めなかった。

Q6. PCSK9 阻害薬を使用した患者は対象患者に含まれているか。

A6. 含まれていない。

Q7. カプランマイヤー曲線で観察期間は最大 5 年となっているが、平均観察期間は 3.5 年であり、観察期間が短いとは考えなかったか。

A7. 3 群間でイベント発生に差がでてきたのは 3 年以降であり、ご指摘の通り観察期間が短いと考えた。観察期間を長くすることでさらに正確な結果が得られる可能性もある。

Q8. HDL-C>60mg/dL 以上が高リスクと判断してよいのか。

A8. HDL-C 値のみで心血管イベントのリスクが高いとは一概的には言えない。HDL の機能や他の動脈硬化危険因子を考慮する必要がある。

Q9. 糖尿病と HDL の機能に関連はあるのか。

A9. 2 型糖尿病 (T2DM) がコレステロール引き抜き障害を来すメカニズムは完全には解明されていないが、T2DM 患者と非糖尿病患者を比較した際に T2DM 患者は、ABCA1 を介したコレステロール引き抜き能が低下しており、その機序としてアポ A-I の糖酸化が関与しているとの報告もある。

以上のように、本論文は、HDL-C と主要心血管イベントとの関連を報告し、学位論文に値し、学位申請者についても学位授与に値すると評価された。