

Title	家族性高コレステロール血症における冠動脈硬化発症機作についての研究
Author(s)	広部, 一彦
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33420
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	ひろ 部 一 彦
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 5 8 1 1 号
学位授与の日付	昭 和 57 年 10 月 6 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	家族性高コレステロール血症における冠動脈硬化発症機作についての研究
論文審査委員	(主査) 教 授 垂井清一郎 (副査) 教 授 阿部 裕 教 授 川島 康生

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

高コレステロール血症は、高血圧、喫煙とともに冠動脈硬化の重要な危険因子であり、とりわけ Low Density Lipoprotein(LDL)の specific receptor の異常症である家族性高コレステロール血症(FH)は、種々の黄色腫とともに冠動脈疾患(CAD)を好発することが知られている。本疾患は常染色体優性遺伝形式をとり、ホモ接合体は総コレステロール(TC)が 500 mg/dl 以上で、多くは30才までに心筋梗塞で死亡する。一方ヘテロ接合体は、TCが 300～450 mg/dl で、人口の 500 人に 1 人の割合で出現する高頻度の遺伝性疾患で、比較的早期から CAD を多発する為、高コレステロール血症の atherogenesis を明確にする上で極めて重要な疾患である。しかしこの FHヘテロ接合体においても、TC値と冠動脈硬化度とは必ずしも平行せず、若年で CAD を発症するものもあれば、かなりの高齢でも CAD を発症しないものもあり、これらの差異が何によって起るかを検討することは、冠動脈硬化進展機作を解明し、CAD発症の予測、予防方法を確立する手掛りになるものである。すなわち、本研究の目的は、FHを容易に冠動脈硬化に陥るモデル疾患としてとらえ、CADの有無において、性、年齢、血清脂質、リポ蛋白組成、アキレス腱厚等について比較検討し、FHにおけるCAD発症のメカニズムを通して、冠動脈硬化の進展機作を解明することにある。

〔方法ならびに成績〕

対象は男性30名、女性22名、計52名の FHで全例ヘテロ接合体である。FHの診断基準は、300 mg/dl 以上の高コレステロール血症を有し、アキレス腱の肥厚を伴うか、または一親等にアキレス腱の肥厚を伴う 300 mg/dl 以上の高コレステロール血症者が存在することとした。アキレス腱厚はレン

トゲン軟線撮影にて測定し、両側最大径の平均値が9mm以上を肥厚(+)とした。臨床的に明らかな心筋梗塞、労作性狭心症を有する23名をCAD群とした。内16名は冠動脈造影を施行し、全例に冠硬化を確認した。TCは酵素法、HDLコレステロール(HDL-C)はヘパリンカルシウム法、トリグリセライド(TG)はアセチルアセトン法にて測定した。

Atherogenesisの指標として(VLDL-C+LDL-C)とHDL-Cの比をとりAtherogenic Index(AI)とした。

1. CAD発症と性、年齢差

FHヘテロ接合体の男性におけるCAD発症頻度は57%であり、特に50才以上では82%(9/11)の高頻度であった。一方女性ではCAD発症頻度は27%と低く、50才以上でも30%にすぎず、また45才未満でCAD発症者は認めなかった。すなわち以下に示すように、同程度の高コレステロール血症でも、CAD発症に関して明らかな性差が認められた。

2. 血清脂質値とCAD発症の関係

TCは男女別、CADの有無でほとんど差を認めず、350~390mg/dlの範囲内にあった。TGは女性でCAD群が高値を示すが、男性ではCADの有無で差を認めなかった。HDL-Cは男女ともCAD群で有意に低値を示し(男:35±3mg/dl, 女:36±2mg/dl)、逆に非CAD群では多くのものが正常範囲にあった。また、HDL-Cが低値程CADの発症頻度が高く、40mg/dl未満では82%、さらに30mg/dl未満では全例CADを発症していた。逆に50mg/dl以上では、CAD発症がわずかに13%であった。

AIはCADの有無にかかわらず男女とも高値を示すが、CAD群(男:11.5±2.3, 女:9.9±1.4)は、非CAD群(男:7.0±0.6, 女:6.7±0.4)に比しさらに高値を示し($p < 0.05$, $p < 0.01$)、AIが10以上の著明な高値例では、CAD発症率は86%を占めた。すなわち、FHは高頻度にCADを発症するが、HDL-CがTCよりCAD発症に強く関与し、HDL-Cが低値例ではCAD発症で高率で、逆にHDL-Cの増加とともにCADのリスクが軽減する事が明らかとなった。またAIもCADの発症頻度と正相関にあり、FHにおけるCAD発症予測の指標になり得ることが示された。

3. アキレス腱厚(ATT)とCAD発症の関連

組織へのコレステロールの沈着程度を示す指標として、測定可能なATTを用いたが、女性ではCAD群で15.4±1.1mmと非CAD群の11.5±0.7mmに比し有意に厚く($p < 0.01$)、男性でも同様の傾向にあった。またATTもCADの発症率と正相関を示し、9~13mmの軽度肥厚では発症率は低いが(20%)、21mm以上の高度肥厚では86%と高率であった。すなわち、FHではコレステロールの組織沈着は個体差があり、またATTとCAD発症とある程度相関を認めることより、ATTの測定が、CAD発症の予測に有用であることが示された。

[総括]

FHヘテロ接合体52例のCAD発症について検討した。

1. 男性は女性よりCAD発症率が有意に高く、特に50才以上では80%以上の高率であった。

2. TC, TG より HDL-C, AI が CAD 発症と強く相関し, HDL-C の増加とともに, CAD のリスクが軽減した。
3. ATT は組織へのコレステロール沈着程度の指標として, CAD 発症の予測に有用であった。
4. FH においては, HDL-C, AI, ATT の3者が CAD 発症に強く関与し, 性, 年齢とともに, これらのパラメーターを総合的に検討することが CAD 発症の予測, 予防につながり, また FH の治療上も極めて重要である。

論文の審査結果の要旨

本論文は, 冠動脈疾患 (CAD) を多発する家族性高コレステロール血症 (FH) を対象に, CAD の有無における血清脂質, リポ蛋白組成, アキレス腱厚につき比較分析し, FH における CAD 発症機構の検討を通じて冠動脈硬化の進展機作の解明を旨としたものである。

FH のように, LDL コレステロールが極めて高値を示す病態でも, HDL コレステロールは anti-atherogenic に働くこと, また組織へのコレステロール沈着の指標としてのアキレス腱厚が, CAD 発症と相関することを明らかにした。

これらは重要な指摘であり, 学位に値する論文と考える。