



Title	家族性高コレステロール血症における虚血性心疾患の発症予防に関する研究
Author(s)	永井, 義幸
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37553
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	なが 永 井 義 幸
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 9 5 9 9 号
学位授与の日付	平成 3 年 3 月 14 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虚血性心疾患の発症予防に 関する研究
論文審査委員	(主査) 教 授 垂井清一郎 (副査) 教 授 鎌田 武信 教 授 荻原 俊男

論 文 内 容 の 要 旨

(目 的)

家族性高コレステロール血症 (Familial Hypercholesterolemia, FH) は LDL レセプターの異常によって著しい高コレステロール血症をきたし若年期から高率に虚血性心疾患 (IHD) を発症する遺伝性疾患である。FH における高コレステロール血症は元来治療抵抗性とされてきたが、最近作用機序の異なる 3 種の強力な抗脂血剤, probucol (PR), HMG-CoA 還元酵素阻害剤 (CS), cholestyramine (CH) が使用可能となり、これらの単剤及び併用により長期間にわたり血清コレステロール値 (Ch) を管理する事が可能となってきた。これらの薬物療法で血清 Ch 値を下げる事が FH における IHD の発生を予防しうるか否かを明らかにする目的で我々は多数の FH ヘテロ接合体において抗脂血剤による長期治療効果と IHD の予防効果を検討した。

(方法ならびに成績)

対象は S. 50 年 5 月より S. 63 年 10 月までに当科及び関連病院を受診した 30 歳以上の FH ヘテロ接合体 116 例である。FH は ①血清 Ch 値が 260mg/dl 以上で、②黄色腫を有するか、または第 1 度近親者に黄色腫を有する高 Ch 血症者が存在するものとし、皮膚線維芽細胞を用いた LDL レセプター活性の測定も加えて診断した。当科にて継続観察をしていない例では電話にて来院を勧め経過を調べた。追跡可能は 103 例 (男 67, 女 36 例), 平均年齢は 49±10 歳, 治療前血清 Ch 値は 356±67mg/dl, 観察期間は 77±36 ヶ月 (6~178 ヶ月) であった。当科で診断をされながら compliance 不良のために高脂血症に対する治療を受けなかった非治療群 (17 例), PR, CS, CH を主とした単剤群 (合計 53 例, PR ; 29 例, CS ; 15 例, CH ; 3 例), 併用群 (合計 33 例, PR+CS ; 16 例, PR+CH ; 8 例, CS+CH ; 3

例, PR+CS+CH; 4例) の3群にわけ retrospective study により追跡中の IHD の発生を調査した。脂質蓄積の指標としてのアキレス腱黄色腫は xeroradiography でのアキレス腱厚 (ATT) より評価した。治療前, 各群間に年齢, 性別, 血清 HDL-Ch 値, 血清トリグリセリド値, ATT に差はなかった。治療前 Ch 値は非治療群 338 ± 63 , 単剤群 342 ± 47 , 併用群 $384 \pm 82 \text{ mg/dl}$ で, 併用群で非治療群 ($P < 0.05$), 単剤群 ($P < 0.05$) に比し高値であった。追跡開始前に既に心筋梗塞の既往, 狭心症, 無症候性心筋虚血といった IHD を有した症例は非治療群 24%, 単剤群 49%, 併用群 45% で有意差はなかったが非治療群で少ない傾向があった。無症候性心筋虚血は IHD (+) 例の 11% に認めた。各群とも IHD に対しては治療が行われた。血清 Ch 値は治療群全体では $27 \pm 12\%$ (前 $358 \pm 66 \rightarrow$ 後 $260 \pm 51 \text{ mg/dl}$) 低下, 単剤群では $25 \pm 11\%$ ($342 \pm 47 \rightarrow 256 \pm 47 \text{ mg/dl}$) 低下, 併用群では $34 \pm 11\%$ ($384 \pm 82 \rightarrow 267 \pm 57 \text{ mg/dl}$) 低下し, 併用群で単剤群より大きな低下率を示した ($P < 0.01$)。ATT は併用群で 9.3% ($16 \pm 6 \rightarrow 15 \pm 4 \text{ mm}$) 退縮した ($n = 18, P < 0.01$)。追跡中 IHD 発生は心筋梗塞 (MI) の発症と突然死とし, 追跡中の患者 100 人当り年間の IHD 発生患者数及び Kaplan-Meier 法により算出した IHD の累積発生率を検討した。

IHD 発生患者数は患者 100 人当り年間, 非治療群では 5.3 人, 治療群全体で 0.9 人であった。治療群を単剤群と併用群にわけ検討すると, 単剤群では 1.5 人, 併用群では 0 であった。非治療群のうち 3.2 人は IHD (+) 例から, 2.1 人は IHD (-) 例からの発生であった。一方, 治療群ではすべて IHD (+) 例からの発生であった。6 年間の IHD 累積発生率は治療群 (7%) では, 非治療群 (51%) に比して低く抑えられた ($P < 0.05$)。次に治療群を単剤群と併用群に分けると 6 年間の IHD 累積発生率は併用群 (0%) は単剤群 (11%) より低く抑えられた ($P < 0.05$)。併用群では IHD は 1 例も発生せずどの薬剤の組合せが最も有効かは今後の検討を待たねばならない。

次に IHD を突然死と MI にわけ検討した。突然死は患者 100 人当り年間, 非治療群は 2.1 人, 単剤群は 0.9 人, 併用群は 0 であった。非治療群, 単剤群とも突然死例は追跡開始前に IHD (+) の例であった。なお無症候性心筋虚血から 1 例突然死をおこした。MI の発症患者数は患者 100 人当り年間, 非治療群は 3.2 人, 単剤群は 0.6 人, 併用群は 0 であった。非治療群のうち 2.1 人は IHD (-) 例からの発症であった。単剤群ではすべて MI の再発であった。

一次予防の可能性を明らかにするため対象を追跡開始前に IHD (-) の例にかぎると治療群では 1 例も IHD は発生せず, 非治療群では 6 年間の IHD 累積発生率は 21% であった。

(総括)

- 1) 血清 Ch 値は治療群では 27% (併用群: 34%, 単剤群: 25%) 低下した。
- 2) ATT は併用群では 9.3% 退縮した。
- 3) 6 年間の IHD 累積発生率は治療群 (7%) で非治療群 (51%) より低値 ($P < 0.05$) に抑えられた。さらに併用群 (0%) では単剤群 (11%) より低値 ($P < 0.05$) に抑えられた。
- 4) 治療群では追跡開始時 IHD (-) の例からは 1 例も IHD は発生しなかった。

以上より動脈硬化のモデル疾患とも言える FH において血清 Ch 値を長期低下させる事により IHD の二次及び一次予防上, 明らかな効果をおよぼしうる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、虚血性心疾患（IHD）を高率に発症する家族性高コレステロール血症（FH）に対し、抗高脂血症剤の単剤投与ないし多剤併用により十分に血清コレステロールを低下せしめたならばIHDの発症が予防しうるか否かを検討した成績である。平均6年間の観察で治療群では脂質蓄積の指標である黄色腫が退縮するのみならず非治療群に比べIHDの発症が有意に少なく、特に治療前にIHDを有しなかった症例からは新たなIHDは全く発症しなかった。

すなわち動脈硬化のモデル疾患とも言えるFHにおいても、血清コレステロールの十分な低下を実現することによりIHDの一次予防および二次予防が可能であることを認めた。動脈硬化予防における高コレステロール血症の治療の意義を明らかにした研究であり学位に値すると判断される。