OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	超音波により測定されたアキレス腱による家族性高コレステロール血症の診断
Author(s)	道倉, 雅仁
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/69465
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　道倉雅仁　）	
論文題名	超音波により測定されたアキレス腱による家族性高コレステロール血症の診断

論文内容の要旨

【背景と目的】家族性高コレステロール血症（FH)は、LDL受容体関連遺伝子の変異による常染色体優性遺伝の疾患であり、高LDLコレステロール(LDL-C)血症やアキレス腱の肥厚を特徴とする。若年性冠動脈硬化性疾患を高率に発症し、一般集団の有病率よりも3～6倍も高い。従って、FHの早期診断や早期治療は非常に重要であるが、FHヘテロ接合体異常は200から500人に1人と遺伝性疾患としては高頻度にも関わらず、本国でのFHの診断率は1％未満と非常に低い。アキレス腱厚(ATT) はFH診断基準の一つであり、X線撮影像よりATTを測定しているが、撮影条件の煩雑さや放射線被曝の課題がある。そこで我々は、非侵襲的で簡便であり、アキレス腱の厚さ方向だけでなく幅方向、面積や内部性状が評価できる超音波に着目し、超音波によるATT（AT-T）におけるＦＨ診断のカットオフ値を設定することを目的とし、日本人を対象とした横断研究を実施した。さらに、超音波法によるATTと冠動脈疾患（CAD）や無症候性動脈硬化との関連も明らかにすることも目的とした。

【対象と方法】国立循環器病研究センター病院（NCVC）および大阪中央病院を受診した285名(FH患者130名、非FH患者155名)を対象とした。AT-Tの計測方法は、ベッド上腹臥位にて足首を90度屈曲させ、横断面にてアキレス腱の厚さを計測した。検査機器と超音波探触子は、Aloka社製α10 、中心周波数10 MHzの高周波リニア型探触子、GEヘルスケアジャパン社製LOGIQ S8、中心周波数9 MHzの高周波リニア型探触子を用いた。 AT-TとCADの関連性を明かとするため、AT-T、喫煙歴、高血圧症、糖尿病、肥満、脂質検査値を因子としてロジスティック回帰分析にて解析した。AT-Tに与える影響には、年齢、性別、BMI、脂質検査値、喫煙歴を因子として重回帰分析を用い解析した。

【結果】超音波法は、アキレス腱の輪郭や内部性状を明瞭に描出する事が可能であったが、従来法（X線撮影法）ではアキレス腱の腫大に伴いアキレス腱と皮膚との境界が不明瞭化していた。超音波法と従来法は有意に良好な相関性（r = 0.924、 P ＜ 0.001）を認めたが、超音波法は従来法に比較し低値を示した。AT-Tに与える影響を解析した結果、年齢と喫煙歴はAT-Tに正の要因で、HDLコレステロールは負の影響を与えていた。AT-TにおけるFH診断能をreceiver operating characteristic’ curvesにて解析した結果、area under the curve(AUC)と95% CIは、0.86 (0.82 - 0.90)と良好な診断能を示した。性別により分類した結果、男性ではAUC 0.83 (95%CI 0.74 - 0.92)で、女性では0.90 (0.86 - 0.95)であった。特異度80％以上のAT-Tの閾値は、男性は6.0 mm (感度63%、特異度 85%)で、女性は5.5 mm (同80%、 81%)であった。ATTと頸動脈内膜中膜複合体厚との関連性はFH群にのみ認めた。AT-TはCADと正の関連性を示した。

【考察】本研究によって、超音波により計測されたATTによるFH診断のためのカットオフ値を日本人患者において初めて設定する事ができた（男性 6.0 mm、女性 5.5 mm）。更に、超音波により計測されたATTは、FHの診断だけでなく、FHにおけるCAD合併の重要な予測因子であることが明らかとなった。また、ATTの肥厚に喫煙による炎症や酸化ストレスが影響を与えている事や、ATTの肥厚は遺伝子変異を有するFHに特有のメカニズムであることが示唆された。 本研究により、一般医家におけるFH診断率の向上やFHの早期診断・早期治療の実現と、それによる冠動脈疾患発症患者数の減少が期待できる。

様式７

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　道倉雅仁　）		
	（職）	氏　名
論文審査担当者	主査　教授	木原　進士
	副査　教授	岩谷　良則
	副査　教授	三善　英知

論文審査の結果の要旨

「背景と目的」家族性高コレステロール血症（FH)は、低比重リポ蛋白(LDL)受容体関連遺伝子の変異による常染色体優性遺伝疾患であり、FHヘテロ接合体は200から500人に1人と高頻度に存在する。FHは、冠動脈疾患（CAD）を若年で高率に発症し、その有病率は一般集団の3～6倍である。従って、FHを早期に診断して治療を開始することが非常に重要である。しかし、わが国におけるFHの診断率は1%未満と低いのが現状である。
FHは、高LDLコレステロール血症に加え、アキレス腱の肥厚を臨床的特徴とする。わが国のFH診断基準ではX線撮影法によりアキレス腱の厚さ（ATT）を測定しているが、撮影条件の煩雑さや放射線被曝の問題がある。
そこで我々は、非侵襲的で簡便で、アキレス腱の厚さ、幅、面積や内部性状が評価できる超音波検査法に着目し、超音波法で測定したATT（U-ATT）によるＦＨ診断のカットオフ値を設定することを目的とし、日本人を対象とした横断研究を実施した。さらに、U-ATTとCADの合併や無症候性動脈硬化との関連も検討した。

「対象と方法」国立循環器病研究センター病院と大阪中央病院を受診したFH患者130名（男性53名、女性77名、平均年齢58.2±18.6歳）と、非FH患者155名（男性71名、女性84名、平均年齢61.2±13.4歳)を対象とした。U-ATTの計測方法は、ベッド上腹臥位にて足首を90度屈曲させ、横断面にてアキレス腱の厚さ、幅や面積を計測した。検査機器と超音波探触子は、Aloka社製α10、中心周波数10 MHzの高周波リニア型探触子とGEヘルスケアジャパン社製LOGIQ S8、中心周波数9 MHzの高周波リニア型探触子を用いた。2群間の比較にはMann-Whitney法を用いた。U-ATTとCADの関連性を明かとするため、U-ATT、喫煙歴、高血圧症、糖尿病、肥満、脂質検査値を因子としてロジスティック回帰分析にて解析した。U-ATTに与える影響には、年齢、性別、BMI、脂質検査値、喫煙歴を因子として重回帰分析を用い解析した。$P < 0.05$を統計学的有意とした。解析にはSPSS(version 16.0)を用いた。

「結果」超音波法は、アキレス腱の輪郭や内部性状を明瞭に描出する事が可能であったが、従来法（X線撮影法）ではアキレス腱の腫大に伴いアキレス腱と皮膚との境界が不明瞭化していた。超音波法と従来法は有意に良好な相関性（$r = 0.924$、$P < 0.001$）を認めたが、超音波法は従来法に比較し低値を示した。U-ATTに与える影響を解析した結果、年齢と喫煙歴がU-ATTと有意な正の相関を示した。U-ATTによるFH診断能をreceiver operating characteristic’ curvesにて解析した結果、area under the curve(AUC)と95% CIは、0.86（0.82 - 0.90)と良好な診断能を示した。男女別に検討した結果、男性ではAUC 0.83（95%CI 0.74 - 0.92)、女性では0.90（0.86 - 0.95)であった。特異度80%以上のU-ATTの閾値は、男性は6.0 mm（感度63%、特異度85%)、女性は5.5 mm（同80%、81%)であった。U-ATTと頸動脈内膜中膜複合体厚との有意な正相関はFH群にのみ認められた。U-ATTとHDLコレステロールはCADの合併と有意な相関を示した。

「考察」本研究において、超音波法で計測したATTによるFH診断のためのカットオフ値を日本人患者において設定する事ができた。現在のX線撮影法による男女共通の値ではなく、男性 6.0 mm、女性 5.5 mmという男女別の値を診断基準に用いる事が望ましいと考えられた。さらに、超音波法で計測したATTは、FHの診断だけでなく、FHにおけるCAD合併の予測因子ともなり得ることが明らかとなった。

本研究の成果は、一般医家におけるFH診断率の向上や、FHの早期診断・早期治療の実現につながり、FH患者における冠動脈疾患発症予防効果が期待できる。

以上により、本論文は博士（保健学）の学位授与に値するものと考える。