	こすげ　けいいちろう
氏　　名	小 菅 恵一朗
学　　位	博 士（医学）
学位記番号	新大院博(医)第154号
学位授与の日付	平成19年 3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	Estimating the fasting triglyceride concentration from the postprandial HDL-cholesterol and apolipoprotein CⅢ concentrations （食後 HDL コレステロールとアポ CⅢ値からの空腹時中性脂肪値の推定）
論文審査委員	主査　教授　岡 田 正 彦 副査　教授　相 澤 義 房 副査　教授　青 柳　豊

博士論文の要旨

[はじめに] 多くの疫学研究で、高中性脂肪(TG)血症は、冠動脈疾患などの動脈硬化性疾患の危険因子として重要であることが示されている。高 TG 血症は、メタボリックシンドロームの診断基準の一つであることから、最近では、臨床的な関心を集めている。これらの診断基準では空腹時の TG 値を用いているが、実際の臨床現場では、空腹時採血が困難な場合もあり、TG 値は食後に大きく増加するため、食後採血での評価は難しい。それに対して、HDL コレステロール(HDL-C)とアポリポ蛋白 CIII(apoCIII)値の食後の変化はごくわずかであることが知られており、空腹時には、TG 値は HDL-C と apoCIII 値に有意に相関することが報告されている。このことから申請者は、空腹時の TG 値を、食後の HDL-C と apoCIII 値から推定できるかどうかの検討を行った。

[対象と方法] 58 人の入院患者を対象に、TG、HDL-C、apoCIII 値を、各食前 30 分、食後 2 時間、24 時の、一日 7 回測定した。体位による、血管内と血管外の水分の移動によるリポ蛋白の濃度変化は、アルブミン値を用いて補正した。

[成績と考案] 単回帰分析では、空腹時の TG 値は、空腹時の HDL-C 値と負の相関を示した($\ln[TG]fasting = -0.516x[HDL\text{-}C]fasting + 0.753$, $r = 0.394$, $p < 0.005$)。また、空腹時の apoCIII 値と正の相関を示した($\ln[TG]fasting = 0.0120[apoCIII]fasting - 0.783$, $r = 0.658$, $p < 0.001$)。重回帰分析を行ったところ、空腹時の HDL-C と apoCIII 値から推定した TG 値は、実際の空腹時の TG 値と非常に良く相関した($\ln[TG]fasting = 0.0140[apoCIII]fasting - 0.724x[HDL\text{-}C]fasting - 0.142$, $r = 0.852$, $p < 0.001$)（回帰係数は、HDL-C では-0.553, $p < 0.001$、apoCIII では 0.772, $p < 0.001$)。対象者の TG 値によって 2 群に分けて検討したが、TG 値が正常の患者群でも($r = 0.750$, $p < 0.001$)、高 TG 血症の患者群でも($r = 0.906$, $p = 0.002$)、良好な相関が得られた。この計算式につい

て、空腹時採血を行った 163 人の外来患者においても適用できるかを検討すると、外来患者でも良好な相関が認められた($r = 0.883$, $p < 0.001$)。外来患者を TG 値によって 2 群に分けた場合、TG 値が正常の患者群(TG < 150mg/dL)でも、高 TG 血症の患者群(TG ≥ 150mg/dL)でも、良好な相関が認められた($r = 0.735$, $p < 0.001$、$r = 0.797$, $p = 0.001$))。このことから、外来患者でも実際の TG 値にかかわらず、入院患者で得られた計算式を用いて、空腹時の HDL-C と apoCIII 値から、正確に TG 値を推定できることが示された。

次に、脂質の日内変動を検討したところ、TG 値は昼食後に最大で、空腹時に対して 28.2%まで有意に増加した。それに対して、HDL-C 値は空腹時に対して有意な低下を示した時間帯があったが、2.7%未満の低下であった。apoCIII 値は夕食前までは、ほぼ一定で、その後わずかに低下したが、有意差はなかった。HDL-C、apoCIII の日内変動が小さかったため、空腹時の値から得られた推定式に、空腹時の値のかわりに、他の時間帯の HDL-C と apoCIII 値を代入して、空腹時の TG 値を推定した。結果、どの時間帯においても、実際の空腹時の TG 値と強い正の相関が得られた(朝食後, $r = 0.840$, $p < 0.001$) (昼食前, $r = 0.823$, $p < 0.001$) (昼食後, $r = 0.822$, $p < 0.001$) (夕食前, $r = 0.814$, $p < 0.001$) (夕食後, $r = 0.817$, $p < 0.001$) (24 時, $r = 0.794$, $p < 0.001$)。

急性冠症候群の患者では、心臓カテーテル検査やインターベンション、スタチンの使用で TG 値は低下することがある。また、糖尿病外来では、食後血糖の評価が必要な場合や、内服やインスリンを使用しているため、空腹での来院が困難な場合もある。この方法は、このような空腹時採血が困難な患者において、空腹時 TG 値を推定する場合に利用できることが期待される。また、食後高 TG 血症が動脈硬化の危険因子であると報告されており、その診断には脂肪負荷試験が行われている。この方法を使用した場合、TG 値が最大となる昼食後に一回採血を行い、得られた昼食後の TG 値と、昼食後の HDL-C、apoCIII 値から推定された空腹時の TG 値を比較することで、食後高 TG 血症があるかどうかのスクリーニングを行うことができる。今回の方法の問題点としては、現在、apoCIII の測定が標準化されていないため、検査施設ごとに計算式を求めなくてはならない点がある。

[結論] 以上空腹時の TG 値が食後の HDL-C と apoCIII 値から推定できることが示された。これは動脈硬化の危険因子の評価および高ＴＧ血症の診断に有用と思われた。

（論文審査の要旨）

高中性脂肪(TG)血症は動脈硬化の危険因子で、診断は空腹時の値による。しかし空腹時採血の困難な場合がしばしばある。TG 値は食後に大きく上昇するが、HDL コレステロール(HDL-C)とアポリポ蛋白 CIII(apoCIII)値の変化はわずかである。そこで空腹時の TG 値を HDL-C と apoCIII 値から推定できるかを検討した。

58 人の入院患者で、TG、HDL-C、apoCIII 値を、各食前 30 分、食後 2 時間、および深夜 24 時に測定した。空腹時の TG 値は、空腹時の HDL-C 値と負の相関($r = -0.39$, $p < 0.005$)、空腹時の apoCIII 値と正の相関を示し($r = 0.66$, $p < 0.001$)、重回帰分析から、空腹時の HDL-C と apoCIII 値から空腹時の TG 値を求めると実測値と良く相関した（$r=0.85$)。空腹時以外の時間帯の HDL-C と apoCIII 値を用いて空腹時の TG 値を求めても、実測値と良好に相関した（$r=0.79$~0.84, $P<0.001$)。この関係は外来患者 163 人でも良好であった。

以上、HDL-C と apoCIII から、空腹時の TG 値を推定する計算式を考案した点に学位論文としての価値を認める。