

氏名	伊藤 崇子
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博(医)第183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	高コレステロール血症における血清アミロイド A と頸動脈硬化症に関する臨床的研究—慢性炎症に及ぼすスタチンの効果について—
論文審査委員	主査 教授 相澤 義房 副査 教授 下條 文武 副査 教授 岡田 正彦

#### 博士論文の要旨

【背景】高コレステロール血症は心血管疾患の重要な危険因子であり、その背景には動脈硬化の進展がある。慢性炎症はこの段階で重要な役割を果たし、種々の炎症性サイトカインが関与していると報告されている。近年、高感度 CRP 測定法が確立され、心血管疾患発症の予測因子になるとのエビデンスが確立された。また、動脈硬化病変の早期かつ非侵襲的な評価に頸動脈超音波検査が有用とされ、多くの施設で施行されている。しかし、炎症時に増加する急性相反応物質のなかでも、血清アミロイド A (SAA)に関する検討はいまだ少ない。そこで、今回、申請者は、高コレステロール血症患者の SAA を測定し、頸動脈病変との関連及び HMG-CoA 還元酵素阻害剤 (スタチン) による治療効果を検討した。

【対象と方法】高コレステロール血症を指摘された 93 名 (H-chol 群) および対照群 69 (Control 群) を対象とした。高コレステロール血症患者中 42 名、対照群 30 名に対して、頸動脈超音波検査を実施した。また、高コレステロール血症患者 42 名にはスタチンを 4 週間投与し、治療前後での血清脂質値および SAA 値と高感度 CRP 値を比較検討した。

【結果】①H-chol 群では、SAA 値と高感度 CRP 値のいずれも、対照群に比し有意に高値であった (SAA:  $5.53 \pm 4.59$  vs.  $4.10 \pm 3.43$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $p < 0.05$ ; hs-CRP:  $0.97 \pm 0.70$  vs.  $0.60 \pm 0.60$   $\text{mg/L}$ ,  $p < 0.01$ )。②スタチン治療をした高コレステロール血症群 (HC-St 群) と対照群で頸動脈肥厚 (maxIMT 1.1mm 以上もしくはプラークが存在) の頻度を比較した。HC-St 群では 73.7%、Control 群では 13.4% の頸動脈肥厚病変を認めた。また、HC-St 群の max IMT は、Control 群に比し、有意に高値であった (max IMT:  $0.97 \pm 0.70$  vs.  $0.60 \pm 0.60$   $\text{mm}$ ,  $p < 0.01$ )。③HC-St 群 42 名におけるスタチン治療前後での比較: スタチン治療前後で、TC -24.6%、LDL-C -32.4%、TG -19.2% の有意な低下を認めた。HDL-C は有意な変化を認めなかった。また、高感度 CRP 値は低下する傾向を認めるものの、有意な変化ではなかった。SAA 値は有意な低下を認めた。さらに、頸動脈病変を持つ場合に血清アミロイド A 値は低下する傾向を示した。また、SAA 値が 8  $\mu\text{g/ml}$  以上と高い群および高感度 CRP 値が 1.0  $\text{mg/L}$  以上と高い群では有意な低下を認めた。

【考察】近年増加する虚血性心疾患の最も大きな危険因子である脂質代謝異常は、異常リポ蛋白の生成を介し、特に高LDL血症では血管内皮下でのマクロファージの泡沫化が促進され動脈硬化を惹起する。この過程に血管の炎症が重要な役割を持つことが明らかになってきている。これまで、高感度CRPが心血管疾患の発症の独立した予測因子であることは広く知られている。一方、SAAは炎症と非炎症の鑑別や炎症疾患の急性期と回復期の鑑別において、他の炎症マーカーに比べ優れており、炎症疾患の変化を鋭敏に反映する。SAAは全身性の炎症に伴って肝臓で産生されるが、肝外組織においても動脈硬化巣の主要な細胞においてmRNAの発現を認めている。また、臨床的には動脈硬化を惹起しやすい代謝異常、慢性関節リウマチなどの病態で上昇することが報告されている。このような疾患での慢性的なSAAの上昇は、心血管疾患の予測因子として利用できる可能性が考えられ、冠動脈疾患などの動脈硬化を基盤に持つ疾患において上昇することも報告されている。本研究では、高コレステロール血症患者では、頸動脈硬化病変が高度であり、高感度CRP値とともにSAA値は有意に上昇していた。すなわち、慢性炎症を基盤とする動脈硬化で上昇し、さらにその直接的作用によって動脈硬化の進展を促進する可能性が考えられる。よって、SAAを指標として慢性炎症を把握し、それを抑制することは、動脈硬化の発症のみならず、進展の抑制にも有用と考えられる。本検討では、4週間のスタチン投与により、血清脂質値の改善だけでなく、頸動脈肥厚度の高い患者ではSAAが低下傾向を示した。また、SAAの基礎値の高い例など動脈硬化症のリスクが高い患者では、スタチン治療によりSAAを有意に低下させた。この低下がコレステロール値の改善による作用か、また、スタチンによる多面的作用を介する機序に起因するのかは、今後の検討が必要である。また、このスタチンによるSAAの改善効果が、臨床的に心血管疾患のリスクを抑制するかどうかは、今後のイベント発生状況などさらなる追跡と解析が必要と考えられる。

【結語】高コレステロール血症患者においてSAA及び高感度CRPは有意に増加し、頸動脈肥厚も対照群に比し重度であった。SAAと頸動脈肥厚の重症度との関連はないものの、頸動脈肥厚度の高い患者では、スタチン治療によりSAAは低下する傾向を示した。またSAAや高感度CRPの基礎値の高い患者など、慢性炎症を基盤とする動脈硬化症のリスクが高い患者では、スタチン治療がSAAを有意に低下させた。SAAを指標とする高コレステロール血症患者へのスタチン治療が、その脂質低下作用に加え、抗炎症作用を介して動脈硬化の予防と抑制に有用である可能性が考えられた。

#### (論文審査の要旨)

高コレステロール血症(HC)は心血管疾患の重要な危険因子で、炎症マーカーの高感度CRPは心血管事故の予測因子になる。しかし血清アミロイドA(SAA)の検討は少ない。申請者らは、93例のHC患者のSAAを測定し、頸動脈病変との関連及びスタチン治療の影響を検討した。

HC群ではSAA値と高感度CRP値のいずれも、対照群(n=69)に比し有意に高値であった。HC群で頸動脈壁肥厚は73.7%、Control群では13.4%に認め、前者で有意に高値であった。HC群42名におけるスタチン治療により、TC, LDL-C, TGの有意な低下を認め、SAAも有意に低下した。SAA値および高感度CRP値の高い例で、治療後に有意に低下した。

高感度CRPが心血管疾患の発症の予測因子であることは広く知られているが、HC群ではSAAも増加し、頸動脈病変も大であった。また、頸動脈肥厚を認める患者では、スタチン治療によりSAAは低下する傾向を示し、SAAの基礎値の高い群では有意に低下した。

以上、高コレステロール血症におけるSAAの意義を明らかにした点に学位論文としての価値を認める。