

氏名	さとう ひろえ 佐藤 弘恵
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博(医)第223号
学位授与の日付	平成20年3月24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	Atherosclerosis is accelerated in patients with long-term well-controlled Systemic Lupus Erythematosus (SLE) (長期間にわたり病勢を良好にコントロールされた全身性エリテマトーデス患者における動脈硬化の進展について)
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 内藤 眞

博士論文の要旨

【背景】全身性エリテマトーデス (SLE) に対する治療法の進歩により、発症早期から SLE の活動性をコントロールすることが可能となった。SLE の生命予後が改善するにつれ、心血管系イベントの有病率が 5-6 倍と高く、長期予後に影響することが指摘されている。また、閉経により SLE の再燃が減少することがいわれているが、閉経後の心血管系イベントの発症も多い。原因として、SLE に伴う炎症のコントロールが不十分であること、また、SLE の治療の中心であるステロイド療法の副作用として肥満、高脂血症、糖尿病、高血圧などが促進因子と考えられており、SLE の活動性、ステロイド使用量と共に閉経の影響が考えられている。そこで、今回我々は長期にわたり良好にコントロールされた SLE 女性患者を、閉経前後にわけて、動脈硬化の進展について検討した。

【方法】対象は当院外来通院中の女性 SLE 患者のうち、プレドニゾロン (PSL) 内服量が過去一年以上変更されておらず、過去 3 年以上 SLE の再燃が無い 39 名と年齢・性別をマッチさせた健康人 39 名とした。疾患活動性の指標として SLE disease activity index (SLEDAI) を用い、炎症マーカーとして高感度 CRP と血清アミロイド A 蛋白 (SAA) を測定した。また、リポ蛋白代謝として中性脂肪の中間代謝産物であるレムナントリポ蛋白 (RLP-C)、カイロミクロンの中間代謝産物である Apo B-48 を測定し、インスリン抵抗性として homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) を用いた。動脈硬化について、アテロームの指標に頸動脈エコーによる intima-media thickness (IMT) を測定し、1.1mm 以上をプラークとした。また動脈の硬さの指標として血圧の影響を受けにくい cardio-ankle vascular index (CAVI) を使用した。

【結果】閉経前後とも、肥満、LDL-C、血圧、空腹時血糖は SLE 患者もコントロール群も有意差を認めなかった。特に閉経前においてはいわゆる動脈硬化のリスクとなる異常は認めず、逆に抗動脈硬化作用をもつとわれている HDL-C がコントロール群に比し 42% も上昇していた。閉経後においても HDL-C は閉経前と同様約 40% コントロール群に比し上昇しており、中性脂肪と HbA1c が閉経後 SLE 患者において高かった。SLE 患者の病歴および治療歴をみると、閉経前後とも最終の SLE 再燃からそれぞれ平均 9 年、16 年以上経過しており、再燃の頻度も平均 2 回程度、20mg/日以下の PSL 内服が全病歴の 90% 以上を占め、検査を行った時点での PSL 内服量は 10mg/日程度であり、SLE

のコントロールが長期間にわたって良好になされてきたことが示された。さらに、SLEDAI、白血球、補体は閉経後の方が有意に改善しており、抗 ds-DNA 抗体については有意差を認めなかったものの閉経後 SLE 患者の平均は正常範囲内まで改善していた。閉経後の SLE 患者が閉経前 SLE 患者に比較し SLE の活動性が低いことがわかった。頸動脈のプラークは、閉経前の SLE 患者で約 3 分の 1 にすでに認められ、一方コントロール群ではプラーク例は認められなかった。閉経後についても SLE 患者はコントロール群に比し 5 倍近くプラークを有する頻度が高く、また最大 IMT が 2mm 以上の重症例がその半分を占めていた。動脈の硬さについて、閉経前 SLE 患者において CAVI はコントロール群に比し有意に上昇していた。炎症マーカーについて、高感度 CRP は SLE、コントロール群で有意差は認めなかったが、SAA は閉経前後とも SLE 群で有意に高かった。リポ蛋白とインスリン抵抗性については、閉経後の SLE 患者では RLP-C も HOMA-IR もコントロールおよび閉経前 SLE 患者に比し有意に上昇していた。Apo B-48 は RLP-C とは異なり有意差は認めなかった。SLE 患者について閉経前後に分けて、最大 IMT を決定する因子を多変量解析で検討すると、閉経前 SLE 患者においては累積 PSL 量が最大 IMT に関係しており、SAA も同様の傾向を認めた。累積 PSL 量も SLE の活動性を反映していることを踏まえると、閉経前においては SLE に伴い持続する慢性炎症の関与が考えられた。一方閉経後の SLE 患者においては HOMA-IR が選択され、閉経後においてはインスリン抵抗性がより重要な因子となることが示唆された。

【結論】長期間良好にコントロールされた SLE 女性患者において閉経前後とも動脈硬化は進行していた。SLE 患者では閉経前後とも SAA が上昇しており、SLE による炎症の持続が考えられた。さらに閉経前 SLE 患者では SAA が動脈硬化と関連する傾向を認めた。閉経後 SLE 患者ではインスリン抵抗性およびレムナントリポ蛋白の異常を認め、動脈硬化に関与していると示唆された。長期間良好にコントロールされている SLE 患者において、SAA および HOMA-IR のモニターは動脈硬化の進行抑制の治療対策として有用であると考えられた。

(論文審査の要旨)

全身性エリテマトーデス (SLE) 患者の動脈硬化進展機序については不明な点が多い。本研究は長期にわたり良好に病勢をコントロールされた SLE 女性患者の閉経前後における動脈硬化の進展 (頸動脈プラーク)、及び各種パラメーター (肥満、血圧、脂質代謝、レムナントリポ蛋白、血清アミロイド A 蛋白 (SAA)、高感度 CRP、インスリン抵抗性 (HOMA-IR) など) について検討した。

対象はプレドニゾン (PSL) 内服量が 20mg/日以下で、過去 3 年間以上再燃が無い女性 SLE 患者 39 名とし、年齢・性別をマッチさせた健常人 39 名をコントロール群とした。頸動脈プラークは閉経前 SLE 患者で 5/14 (35.7%) に既に認められ、閉経後 SLE 患者ではコントロール群の 5 倍の頻度であった。多変量解析で閉経前 SLE 患者は累積 PSL 量と慢性炎症を反映する SAA が動脈硬化と関係しており、閉経後 SLE 患者では HOMA-IR との関係が有意であり、インスリン抵抗性が重要な因子であることが示唆された。

以上、女性 SLE 患者において、閉経前は SLE に伴う慢性炎症が、閉経後はインスリン抵抗性が動脈硬化を促進することを明らかにし、SAA および HOMA-IR のモニターが治療対策に有用であることを示唆した点に、本研究の学位論文としての価値を認める。