

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	高永甲 有司
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 Association of extremely high levels of high-density lipoprotein cholesterol with endothelial dysfunction in men (男性における非常に高い HDL-C レベルと内皮機能障害との関係)			
論文審査担当者			
主査	教授	吉 栖 正 生	印
審査委員	教授	浅 野 知 一 郎	
審査委員	講師	小 久 保 博 樹	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>これまでの研究で，high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) は，コレステロール逆輸送を担うだけでなく，endothelial nitric oxide synthase の活性化作用，抗酸化作用，抗炎症作用を有し，動脈硬化に対しては保護的な作用があることが報告されている。しかし，最近のコホート研究では，HDL-C が低値群のみならず，非常に高い群においても，心血管病が増加することが報告されている。さらに HDL-C レベルを上昇させる作用のある cholesteryl ester transfer protein 阻害薬を用いた研究では，有意な HDL-C レベル上昇が認められたにも関わらず，心血管病発症を抑制することができていない。血管内皮機能障害は，動脈硬化発症の第一段階であることが知られている。Flow-mediated vasodilation (FMD) は，血管内皮機能を非侵襲的に評価する方法として確立しており，心血管病発症の独立した予測因子であると報告されている。</p> <p>これまで，HDL-C が非常に高値である者の血管内皮機能は明らかでない。今回，HDL-C (特に，非常に高い血中レベル) と FMD によって評価した血管内皮機能との関連を検討した。</p> <p>Flow-mediated Japan Registry からの 7385 人と Hiroshima University Registry の 2862 人の合計 10247 人を対象とした。HDL-C は男女で大きく値が異なるため，今回は，男性のみでの検討とした。10247 人中，男性は 7682 人であった。HDL-C 値が不明である 431 人，スタチンなどの脂質降下薬を服用している 1404 人，FMD が正確に測定できなかった 5 人を除外し，5842 人を対象とした。対象者は，HDL-C の値によって，以下の 4 群に分類された：low HDL-C 群 (<40 mg/dL)，moderate HDL-C 群 (40-59 mg/dL)，high HDL-C 群 (60-79 mg/dL)，extremely high HDL-C 群 (≥80 mg/dL)。各群の患者背景と FMD を比較し，さらに，FMD が全体の lower quartile である 3.9%未満となるオッズ比を分析し，年齢，Body mass index，高血圧，糖尿病，喫煙者の割合，収縮期血圧，low-density lipoprotein cholesterol，血糖値を調整して，多変量解析を行った。</p> <p>5842 人中，2473 人 (42.3%) が高血圧，2560 人 (43.8%) が脂質異常症，486 人 (8.3%) が糖尿病で，259 人 (4.4%) に心血管病の既往があった。平均年齢は，50.2±11 歳であった。FMD 値は，low HDL-C 群で 5.6 ± 3.1%，moderate HDL-C 群で 6.0 ± 3.0%，high HDL-C 群で 6.2 ± 3.2%，extremely high HDL-C 群で 5.7 ± 3.0%であり，low</p>			

HDL-C 群と extremely high HDL-C 群では、high HDL-C 群に比し、有意に低値であった（それぞれ $P=0.001$ と $P=0.016$ ）。FMD が全体の lower quartile である 3.9%未満となるオッズ比を分析した多変量解析では、リスク因子を調節後も、extremely high HDL-C 群のオッズ比が有意に高値であった（オッズ比：1.39，95%信頼区間：1.09-1.77； $P=0.009$ ）。さらに、プロペンシティスコアマッチングを用いて患者背景を一致させた検討においても、extremely high HDL-C 群と high HDL-C 群において、FMD 値は extremely high HDL-C 群で、high HDL-C 群に比し有意に低値であった（ $P<0.001$ ）。

本研究では、HDL-C 低値群だけでなく、HDL-C が非常に高い群においても、血管内皮機能が障害されていることが初めて明らかとなった。さらに、動脈硬化リスク因子を調節して解析しても、HDL-C が非常に高い群では、血管内皮機能が障害されていることが確認された。

以上の結果から、HDL-C が非常に高い男性においては、血管内皮機能障害を介して心血管病が増えている可能性が示唆された。本論文は、心血管病あるいは心血管イベント発症抑制のために、従来より着目されている低 HDL-C 血症のみならず非常に高値である HDL-C を有する者も、注意深く観察すべきであることを示した非常に臨床的意義のある研究である。審査委員会委員全員は、本論文が申請者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。