

第12回杏林医学会研究奨励賞受賞報告

舟 橋 紗耶華

杏林大学医学部循環器内科学教室

この度は、第12回杏林医学会研究奨励賞受賞を賜り、大変光栄に存じます。選考くださった選考委員の先生方はじめ、推薦いただいた副島京子教授、研究の指導をいただいた国立循環器病研究センターの片岡有先生、斯波真理子先生、その他共著者の先生方に深く感謝申し上げます。

受賞対象論文は、Characterization of Polyvascular Disease in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia : Its Association With Circulating Lipoprotein (a) Levels. *J Am Heart Assoc.* 2022 ; 11 : e025232. になります。血中リポ蛋白 (a) 値の上昇は、家族性高コレステロール血症 (familial hypercholesterolemia) ヘテロ接合体患者 (以下、FHとする) における動脈硬化性疾患の併発を予測し、リポ蛋白 (a) [Lp (a)] が50 mg/dl以上の症例は、全身血管のスクリーニングが必要な高リスク群であることを報告しました。

FHは、顕著な高LDLコレステロール血症を特徴とする常染色体性遺伝子疾患です¹⁾。FHは早発性 (男性55歳未満、女性65歳未満) の動脈硬化性心血管疾患を発症するリスクが高く、冠動脈疾患だけでなく脳血管・下肢血管疾患を合併し、複数の血管に広範な動脈硬化性疾患 (Polyvascular Disease : PolyVD) を伴うことを我々は2021年に報告しました²⁾。一方、PolyVDを合併するFHの臨床像等は十分に解明されていませんでした。解析した結果、PolyVDを合併するFH症例は動脈硬化を引き起こす可能性の高い脂質粒子であるLp (a) 値が高値であることも我々は報告しました²⁾。このLp (a) は、アテローム血栓形成、酸化ストレスや炎症反応等を促進するリポ蛋白であり、心筋梗塞・脳梗塞・下肢血管疾患などの動脈硬化性心血管疾患発症に寄与することが報告されています³⁾。故に、FHにおける高Lp (a) 血症はPolyVDの合併を予測するバイオマーカーの可能性を考え、以下に示す臨床研究を行いました。

国立循環器病研究センターに受診あるいは入院された

FH症例において、全身動脈の評価を行った370例のFH症例を後ろ向きに解析しました。PolyVDは冠動脈疾患、頸動脈狭窄症、下肢動脈疾患のいずれか2つ以上を有するものと定義しました。FH症例の21.9%が何らかの動脈硬化性心血管疾患を有しており、2つ以上を有するPolyVDはFH症例の5.7%に認めました。PolyVDを有するFHは、複数の動脈硬化性危険因子を持ち、アキレス腱肥厚および皮膚黄色腫、角膜輪を高頻度に有していました。さらに、PolyVDを伴うFHは、高頻度に高Lp (a) 血症を呈していました。多変量解析では、 $Lp (a) \geq 50 \text{ mg/dl}$ (ハザード比 = 4.42, 95% 信頼区間 = 1.45-13.5, p 値 = 0.009), 年齢、ならびに早発性の冠動脈疾患家族歴がFHにおけるPolyVD合併を予測する独立した因子でした。特に、年齢58歳以上、早発性の冠動脈疾患家族歴、 $Lp (a) \geq 50 \text{ mg/dl}$ の全ての条件を満たすFH症例は、PolyVDの合併率が33.3%と高率でした (ハザード比 = 10.3, 95% 信頼区間 = 3.12-33.4, p 値 < 0.001)。

本研究の結果から、血液中のLp (a) 値の上昇は、FHにおけるPolyVDの合併を予測しうることが明らかとなりました。特に、Lp (a) 値50 mg/dl以上のFHは、全身血管のスクリーニングが必要な高リスク群であることが示唆されました。近年、Lp (a) に対する介入薬剤が開発され、Lp (a) 低下効果が報告されています。現在、Lp (a) 介入薬剤による心血管イベント発生抑制効果を検証する第3相試験が行われており (Lp (a) HORIZON 試験, OCEAN (a) 試験), その結果が待たれます。

今後は、PolyVDを有するFHに対する最適な治療アプローチの確立も必要であり、さらなる研究を進めていく予定です。

参考文献

- 1) Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg

- HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Aversa M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjærg-Hansen A. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34:3478-90a.
- 2) Funabashi S, Kataoka Y, Hori M, Ogura M, Nakaoku Y, Nishimura K, Doi T, Nishikawa R, Tsuda K, Noguchi T, Harada-Shiba M. Substantially Elevated Atherosclerotic Risks in Japanese Severe Familial Hypercholesterolemia Defined by the International Atherosclerosis Society. *JACC Asia*. 2021;1:245-255.
- 3) Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarenco P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgözoğlu L, Tybjærg-Hansen A. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31:2844-53.