

第14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14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、Asymptomatic Intracranial Artery Stenosis/Occlusion in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: Its Frequency and Implications for Cerebrovascular and Cardiovascular Events. *J Am Heart Assoc.* 2024; 13: e033972. になります。本研究は、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) において、無症候性頭蓋内動脈狭窄・閉塞 (intracranial artery stenosis/occlusion: IASO) がどの程度存在するのか、そしてその存在が脳血管・心血管イベントの将来発症に及ぼす影響を明らかにすることを目的として行いました。

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、IASOは脳卒中の主要原因であるにもかかわらず、FH患者における疫学・病態・予後との関連は十分に検討されていませんでした。

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、MRI/MRAを行った147例を対象とし、後ろ向きに解析を行いました。無症候性IASOは、頭蓋内主幹動脈の50%以上狭窄もしくは閉塞と定義しました。結果、無症候性IASOの有病率は13.6%でありました。無症候性IASO有無を2群に分けて比較したところ (IASO群 vs 非IASO群)、未治療時LDLコレステロール (LDL-C) 値は 240 ± 95 vs 244 ± 75 mg/dL と、IASOの有無で差は

みられませんでした ($p=0.67$)。脂質低下療法 (スタチン、エゼチミブ、PCSK9阻害薬、LDLアフェレーシス等) の使用率はいずれも有意差を認めず、治療中LDL-C値も 97 ± 62 vs 105 ± 50 mg/dL ($p=0.17$) と有意差は認めませんでした。一方、中性脂肪値はIASO群で有意に高値でした (109 vs 79 mg/dL, $p=0.001$)。Major adverse cerebrovascular and cardiovascular events (MACE: 心死亡、虚血性脳卒中、急性冠症候群) について検討したところ、フォローアップ期間 (中央値12.4年、四分位範囲6.2-24.6年) の中で、IASO群はMACEリスクが4.04倍高い (95%信頼区間=1.71-9.55, $p=0.001$) 結果でした。さらに、臨床背景 (年齢、性別、危険因子など) を調整した多変量Cox比例ハザードモデルでも4.32倍高い (95%信頼区間=1.71-10.9, $p=0.002$) 結果でした。すなわち、無症候性IASOの存在は、FHにおける独立した予後規定因子であることが示されました。

本研究の結果は、無症候性IASOが、FH症例における脳血管イベントおよび心血管イベントと関連するアテローム性動脈硬化症の重要な表現型であることを浮き彫りにしています。頭蓋内動脈の評価は、FH症例における脳血管イベントおよび心血管イベントのリスク層別化に役立つ可能性があります。そして、より強力な脂質低下療法を行い、LDL-C値や中性脂肪値を管理する必要があります。今後は、無症候性IASO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.