

(様式4)

学位論文の内容の要旨

(北條 義明) 印

(学位論文のタイトル)

Lipoprotein(a) is a Risk Factor for Aortic and Mitral Valvular Stenosis in Peripheral Arterial Disease

(Lipoprotein(a)は末梢動脈疾患患者における大動脈弁狭窄症及び僧帽弁狭窄症のリスクファクターである)

(学位論文の要旨)

背景

末梢動脈疾患(PAD)患者は重度の冠動脈疾患を合併していることが多い。またPAD患者は急性心不全を発症することも多く、冠動脈疾患や弁膜症、高血圧性心疾患が関係していると考えられる。しかしPAD患者における弁膜症のリスクファクターについては十分に検討されていない。またLipoprotein(a) (Lp(a))は冠動脈石灰化や心血管イベントと関連し、大動脈弁硬化症や狭窄症にも関連していると言われている。しかしながらPAD患者における弁膜症とLp(a)の関係は不明である。そこで本研究の目的は、PAD患者の弁膜症有病率と心エコーの異常所見、及びLp(a)を含めたリスクファクターの関係を明らかにすることである。

方法

患者は2008年1月1日から2014年12月31日までに当院を受診したPAD患者861人に対して心エコー検査、各種血液検査を行い、各種リスクファクターと心臓弁膜症の重症度でstepwise重回帰分析を行い、検討した。

結果

患者の平均年齢は73歳で、弁膜症疾患、虚血性心疾患、高血圧性心疾患の有病率はそれぞれ43.6%、18.9%、17.7%だった。大動脈弁閉鎖不全症(AR)、僧帽弁閉鎖不全症(MR)、大動脈弁狭窄症(AS)、僧帽弁狭窄症(MS)、三尖弁閉鎖不全症(TR)の有病率はそれぞれ26.8%、19.7%、5.9%、1.3%、9.4%だった。弁膜症患者は女性が多く、喫煙率が低く、飲酒率が低かった。また年齢、ホモシステイン、Dダイマー、TAT、PICが高かった。またBMI、eGFR、HbA1c、アルブミン、総コレステロール、中性脂肪、RLPコレステロールは低かった。

ピアソンの相関分析を行うと、ARは年齢、TAT、PICと正の相関を示し、BMI、糖尿病、eGFR、HbA1c、アルブミン、中性脂肪と負の相関を示した。MRは年齢と正の相関を示し、eGFR、アルブミン、中性脂肪と負の相関を示した。ASは年齢、透析、Lp(a)と正の相関を示し、eGFRと負の相関を示した。MSは年齢、女性、Lp(a)と正の相関を示し、ABIと負の相関を示した。TRは年齢、フィブリノーゲン、PICと正の相関を示し、BMI、総コレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪と負の相関を示した。

さらに弁膜症の重症度でstepwise重回帰分析を行うと、ARは年齢と正相関を、アルブミン、eGFRと負の相関を示した。MRは年齢と正相関を、eGFRと負の相関を示した。ASはLp(a)、年齢と正相関を、eGFRと負の相関を示した。MSはLp(a)、女性と正相関を示した。TRは年齢と正相関を、BMI、総コレステロールと負の相関を示した。

Lp(a)は非AS患者と比べAS患者で高く($p=0.002$)、非MS患者と比べMS患者で高く($p=0.037$)、非AS and MS患者と比べAS and/or MS患者で高かった($p=0.001$)。ピアソンの相関分析ではLp(a)は総コレステロール、LDLコレステロール、hs-CRPと正相関を、ABI、BMIと負の相関を示した。Stepwise重回帰分析を行うと、Lp(a)はLDLコレステロール、hs-CRPと正相関を示した。

考察

本研究は心エコーを用いてPAD患者の弁膜症や心疾患の有病率とリスクファクターを分析した初めてのレポートである。AS患者は非AS患者と比べ症状のあるPADの有病率が高い。僧帽弁輪石灰化がある患者は健常者と比較してABIが低い割合が多い。しかしながら、PAD患者における弁膜症の有病率は明らかではない。我々の報告によればPAD患者では弁膜症の有病率は極めて高い。PAD患者は心不全の有病率が2倍であり、ABIが1以下の集団では、心不全のリスクが増加することが知られている。PAD患者では症状のない弁膜症があり、それによって心不全を発症しているのかもしれない。

本研究ではARとMRの有病率は他の弁膜症より高かった。ARの原因は大動脈拡大、先天性大動脈弁異常、大動脈弁石灰化変性などがあげられる。MRの原因としては僧帽弁逸脱、リウマチ熱、冠動脈疾患、感染性心内膜炎などがあげられる。ARの重症度は年齢と正相関し、アルブミン、eGFRと負の相関を示した。MRの重症度は年齢と正相関を、eGFRと負の相関を示した。年齢と慢性腎臓病は全身の動脈硬化の重要なリスクファクターであり、糖尿病性腎症の患者はコントロール群と比較して、血管や弁の石灰化が強い。末期腎不全患者では大動脈弁及び僧帽弁の石灰化変性はよく見られるものである。また低アルブミン血症患者では心筋梗塞や脳卒中、全死亡のリスクが高く、慢性腎不全患者では低栄養や慢性炎症状態であることが多く、心血管イベントと関連している。これらのことから慢性腎臓病、低アルブミン血症、加齢はAR及びMRのリスクファクターである可能性がある。

ASは低eGFR、Lp(a)、年齢と関連し、MSはLp(a)、女性と関連した。成人における最も一般的なASの原因は正常三尖の石灰化あるいは先天性二尖弁であり、ASの石灰化の原因は動脈硬化の原因と類似し、脂質の蓄積、炎症、石灰化などが関連する。Lp(a)は大動脈弁硬化症及び狭窄症と関連している。本研究ではLp(a)はLDLコレステロール、hs-CRPと正相関を示した。Lp(a)は単球と結びつき、マクロファージ泡沫細胞を動脈壁内へ取り込み、プラークの炎症を引き起こす。Lp(a)は冠動脈の石灰化と冠動脈イベントと関連し、最近の幾つかの研究ではLp(a)の遺伝子座内のSNPsが大動脈弁石灰化・硬化症と関連していることが示されている。一般にLp(a)の上昇と遺伝子系の一致はASのリスクを増加させる。我々の報告でもLp(a)と炎症反応の上昇はPAD患者においてもASのリスクファクターである可能性があることを示した。

本研究はLp(a)とMSとの関連を初めて示した。MSの主な原因はリウマチ熱、胸部放射線治療、薬剤性僧帽弁疾患、抗リン脂質抗体症候群、ムコ多糖症そして重度の弁輪石灰化である。SNPsはCTでの僧帽弁輪石灰化と関連する。Lp(a)の上昇はPAD患者においてASと同様にMSのリスクファクターにもなる可能性がある。最近の研究では女性がMSの第二の独立したリスクファクターであり、非弁膜症患者と比較し弁膜症患者では女性の割合が高いと報告されている。PAD患者では症候性の場合、女性の方が重症であり、より高齢、糖尿病及び高脂血症である頻度が高い。これらのリスクは動脈硬化と同様に脂質の沈着や石灰化をきたしMSを含む弁膜症の原因となる可能性がある。

TRは年齢と正相関を示し、BMI、総コレステロールと負相関を示す。TRの主な原因はリウマチ性弁膜炎、心内膜炎、放射線治療、三尖弁逸脱、三尖弁輪拡大、左心不全や肺高血圧症などである。慢性心不全において、中等度から重度のTR患者のBMIは正常から軽症TR患者のBMIと比べて低く、TRは中性脂肪、LDLコレステロールと負の相関を示す。このように加齢、栄養失調は全身の動脈硬化のリスクファクターであり、PAD患者におけるTRのリスクファクターである可能性がある。

Limitations

サンプルサイズが小さく、単一施設での研究である。横断的研究であり、また本研究ではSNPsは分析していないことなどがある。PAD患者における弁膜症のリスクファクターを明らかにするには、さらなる研究が必要である。

結論

PAD患者では心臓弁膜症疾患の合併率が極めて高く、なかでもAR、MRが多かった。Lp(a)はPAD患者においてAS及びMSに関連した。