

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	病態制御科学領域 内分泌代謝内科学分野 氏名 松村 功貴
(論文題目) Isolated low HDL-Cholesterol in Japanese patients with type 2 diabetes(日本人 2 型糖尿病患者における単独型および複合型低 HDL-コレステロール血症の冠動脈疾患への関与について)	
<p>(内容の要旨：和文で 2,000 字程度)</p> <p>背景:糖尿病患者における脂質異常の臨床的特徴は、HDL コレステロール(以下 HDL-C) 低値と中性脂肪 (以下 TG) 高値である。しかし、2 型糖尿病患者での HDL-C 単独低値群 (「HDL-C 低値以外に脂質異常のない群」と定義) に関する研究は十分になされてきていない。また、スタチン系薬剤の内服により LDL コレステロールを改善する事で冠動脈疾患の発症を 30% 低下させる事が報告されているが、残りの 70% のリスクを有する患者にとって、HDL-C 値の管理が重要である。</p> <p>目的: 2 型糖尿病患者における HDL-C 単独低値群と複合型 HDL-C 低値群 (「HDL-C 以外の脂質異常も合併する群」と定義) の有病率を明らかにし、両群の臨床的特徴を比較するとともに冠動脈疾患の risk への影響を検討した。</p> <p>方法: 本研究では 2007 年から 2013 年に弘前大学医学部附属病院内分泌・糖尿病代謝・感染症内科へ教育入院した 2 型糖尿病患者 398 名(男性 238 名、女性 160 名)を対象とし 1 型糖尿病、内分泌疾患、悪性疾患、重篤な肝腎疾患、感染症、ステロイド内服中の患者は除外した。そして、2012 年に作製された日本動脈硬化学会のガイドラインに従い、HDL-C の cut-off を男女とも 40 mg/dL、TG の cut-off を 150 mg/dL としそれぞれの高低に従って 4 群に分けた。HDL-C 値が 40 mg/dL 未満の患者をさらに単独型と複合型 HDL-C 低値群の 2 群に分け、これらの対象者における BMI、糖、脂質、インスリン分泌能などに関して解析を行った。これら 398 人のうち、290 人(男性 173 名、女性 117 名) が冠動脈造影や心電図などの心血管の精査・治療をうけており、その中から冠動脈疾患への低 HDL-C の関与を明らかにするために、各群間での LDL-C、喫煙率を一致させる目的で男性のみ 173 名のサブグループを検討した。単独型と複合型低 HDL-C の比較には Student の T 検定を、4 群間の比較には Bonferroni/Dunn 法による事後比較を用いた。</p> <p>結果: HDL-C 40 mg/dL 未満の患者の割合は 33.7% にあたる 134 名(男性 94 名、女性 40 名)であり、2 型糖尿病患者の約 3 分の 1 に相当した。HDL-C 単独低値群は 12.6% にあたる 50 名(男性 38 名、女性 12 名)、複合型 HDL-C 低値群は 21.1% にあたる 84 名(男性 56 名、女性 28 名)で HDL-C 単独低値群の割合は複合型 HDL-C 低値群の約半分であった。両群における BMI、糖、脂質、インスリン分泌能などの臨床的特徴に有意差は認められなかった。冠動脈造影や心電図などの心血管の精査・治療をうけた 173 名の男性においては、HDL-C 低値は冠動脈疾患発症との間に統計学的に有意な負の相関関係を示し (オッズ比 0.86、95% 信頼区間 0.5-0.9、$p < 0.01$)、TG や他の危険因子とは無関係に独立した冠動脈疾患発症の危険因子である事が改めて確認された。冠動脈疾患発症の risk は HDL-C 単独低値群と複合型 HDL-C 低値群の間では、34.1% 対 32.4% と統計学的有意差が認められなかった。</p> <p>考察: Huxley らの報告によると、日本人 18,779 人 (糖尿病患者 4.3%) のうち HDL-C 単独低値群の有病率は 16.3%、複合型 HDL-C 低値群は 7.7% であった。4.3% の糖尿病患者に限って解析すると、複合型 HDL-C 低値群は 27.9% と日本</p>	

人全体から見た有病率7.7%の約3.6倍と高い割合であった。その一方で、HDL-C単独低値群の有病率は糖尿病患者の17.1%に対して日本人全体の16.3%とほぼ同じ割合であった。これはHDL-C低値がTGや他の危険因子とは無関係に独立した冠動脈疾患発症の危険因子である事を支持する上で特筆すべき事実であると言える。高TG血症を伴った低HDL-C血症の成因に関しては、高インスリン血症・インスリン抵抗性を基盤としたいくつかの経路が判っている。しかしその一方で、単独型HDL-C低値の病態生理に関してはアディポネクチンやグレリン、ABCA1/G1などが関与するとの報告もされているが未だ解明が不十分である。単独型HDL-C低値患者の冠動脈疾患発症を抑制するための治療戦略にはそのメカニズム究明が重要課題と言える。

結語：2型糖尿病患者での脂質異常症において、低HDL-C血症はその約1/3を占める。低HDL-C血症の冠動脈疾患に対する寄与率は、単独型と複合型で有意差は認められなかった事から低HDL-C血症がTGや他の危険因子とは無関係に独立した冠動脈疾患発症の危険因子である事が改めて確認された。糖尿病における単独型低HDL-C血症の病因を明らかにすることは大血管障害に対する新たな治療戦略に関与する可能性がある事が想定された。

※1 乙の場合、〇〇領域〇〇教育研究分野にかえて、所属の〇〇講座を記入すること。

※2 論文題目が英文の場合は（ ）内に和訳を付記すること。