

氏 名 たきわき まさき
滝脇 正貴

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 富医薬博甲第 125 号

学位授与年月日 平成 26 年 3 月 21 日

学位授与の要件 富山大学学位規則第 3 条第 3 項該当

教育部名 富山大学大学院医学薬学教育部 医学領域 博士課程
生命・臨床医学専攻

学位論文題目 **Increased levels of small dense low-density lipoprotein cholesterol associated with hemorheological abnormalities in untreated, early stage essential hypertensives**
(未治療本態性高血圧症において Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol の増加は血液レオロジーの異常と関連がある)

論文審査委員

(主査)	教授	戸邊 一之
(副査)	教授	田村 了以
(副査)	教授	西田 尚樹
(副査)	教授	山崎 光章
(指導教員)	教授	北島 勲

論文内容の要旨

目的

血液粘性を規定する主要な因子は、ずり速度、ヘマトクリット値、血漿成分、赤血球の変形能、赤血球の集合形成である。血液粘性は、末梢循環での血管抵抗と血管壁のずり応力を規定する因子であり、Poiseuille の式で標示することができる。血液粘性が上昇すると、末梢血管抵抗とずり応力が上昇するため、血液粘性の上昇は高血圧や心血管疾患の発病への関与が推定されている。

高血圧患者では脂質代謝異常やメタボリックシンドローム、糖尿病などを合併していることが多く、動脈硬化などの冠動脈疾患の病態進展に関与する。また、脂質代謝異常や糖代謝異常は血液レオロジーに影響を与え、血液粘性上昇により、冠動脈疾患のリスクが高まることが想定される。

近年、粒子サイズの小さな比重の重い LDL (Small-dense LDL:SdLDL) が、冠動脈疾患の発症と関連することが多くの報告により明らかにされ、注目されている。SdLDL は正常の LDL よりも血中滞在時間が長く、酸化されやすい特徴があり、容易に酸化 LDL となる動脈硬化惹起性リポ蛋白である。本態性高血圧症は脂質代謝異常を高率で合併しており、血液粘性が亢進していることが報告されているが、血清脂質やリポ蛋白分画と血液粘性との関連性は明らかになっておらず、特に血液粘性と SdLDL との関係は不明である。そこで、未治療本態性高血圧患者における、血液粘性と血中脂質との関係を検討した。

方法ならびに成績

WHO 高血圧重症分類 I 期で腎機能障害のない ($Ccr \geq 60 \text{ mL} / \text{min} / 1.73 \text{ m}^2$ かつ尿中アルブミン排泄量 $< 300 \text{ mg} / \text{day}$) 未治療本態性高血圧症患者でインフォームドコンセントを

得た患者 128 例（男／女：84／44、平均年齢：56±12 歳）を対象とした。被験者の採血は早朝空腹時に行い、血液粘性、血漿粘性の測定と血液生化学検査を施行した。SdLDL の測定は SdLDL-C「生研」（デンカ生血株式会社）を用い、自動分析装置 JCM-BM6070（日本電子）で測定した。この SdLDL 測定試薬は前処理を必要とせず、2 種類の表面活性剤とスフィンゴミエリナーゼを使用し、SdLDL のみを失活させずにコレステロール測定系に導く直接測定法である。血液と血漿の粘性は直径 0.15mm の金属球の入った内径 0.16mm のガラス管に血液または血漿を満たした後、70 度の傾斜をかけた際の金属球の落下速度をマイクロ・ビスコメーター（AMVn-200、Anton Paar 社、オーストリア）を用いて測定することで評価した。血液粘性、ヘマトクリットから赤血球膜の硬度の指標である rigidity index ‘k’ を Quemada の式により算出した。

全例中、脂質代謝異常（LDL-C > 140mg/dL, TG > 150mg/dL, HDL-C < 40mg/dL）が 49 例（38%）認められた。脂質代謝異常合併例では非合併例よりも有意に SdLDL-C が高かった（ $P < 0.001$ ）。また、血液粘性は脂質代謝異常合併例では非合併例に比べて有意に高かったが（ $P = 0.004$ ）、ヘマトクリット、赤血球 rigidity index ‘k’ は両者に差は認められなかった。全例中での脂質と血液粘性の関係では、SdLDL-C ($r = 0.380, p < 0.001$)、LDL-C ($r = 0.332, p < 0.001$)、TG ($r = 0.291, p < 0.001$)、HDL-C ($r = -0.289, p < 0.001$) が血液粘性と有意な相関を認め、SdLDL が最も強い相関を示した。脂質以外の項目と血液粘性の関係では、年齢 ($r = -0.178, p = 0.045$)、BMI ($r = 0.340, p < 0.001$)、拡張期血圧 ($r = 0.257, p = 0.004$)、ヘマトクリット ($r = 0.775, p < 0.001$)、血漿粘性 ($r = 0.235, p = 0.008$)、HOMA-IR ($r = 0.275, p = 0.002$) が血液粘性と有意な関連が認められたが、血漿フィブリノーゲン ($r = 0.047, ns$)、高感度 CRP ($r = 0.142, ns$) は有意な関連が認められなかった。年齢、性差、BMI、拡張期血圧、血漿粘性、ヘマトクリット、HOMA-IR で補正して多変量解析を行った結果、脂質項目の中では SdLDL-C ($p < 0.001$)、LDL-C ($p < 0.01$)、Large LDL-C ($p < 0.05$) が血液粘性と有意な関連が認

められ、SdLDL-C が最も強い関係を示した。また、血漿粘性は TG ($r=0.261, p=0.003$) と有意な相関が認められたが、SdLDL-C、LDL-C、HDL-C は有意な関係が認められなかった。脂質以外の項目では、血漿粘性は、血漿フィブリノーゲン ($r=0.530, p<0.001$)、高感度 CRP ($r=0.465, p<0.001$) と有意な相関が認められた。

総括

未治療本態性高血圧症患者では、脂質異常合併群は非合併群に比べて、血液粘性、血漿粘性が上昇することが明らかとなった。特に、SdLDL-C の増加が血液粘性の上昇と強い関連があることが示された。赤血球膜には LDL 受容体が存在し、その受容体と結合した LDL を介して赤血球凝集が引き起こされるという報告がある。また、酸化 LDL は赤血球変形能低下に影響するという報告があり、酸化 LDL になりやすい SdLDL の上昇は赤血球変形能に関連する可能性がある。したがって、SdLDL が血液粘性に関係するメカニズムとして、赤血球凝集と赤血球変形能に対する影響が考えられる。血液粘性の上昇は、糖尿病、高脂血症などの動脈硬化性疾患でも報告され、血管壁へのずり応力の亢進や末梢循環障害を介して心血管障害の発症・進展への関与が推定される。今回の検討で、未治療本態性高血圧症において血液粘性は脂質代謝との間に関連があり、脂質代謝の中では、特に SdLDL の増加が血液粘性の亢進に影響が大きいことが明らかになった。これらの結果は、脂質異常症を合併した本態性高血圧症の SdLDL に対する治療的介入が血液レオロジーの異常を正常化し、その結果、心血管系病態進展を防げる可能性を示唆している。

学位論文審査の要旨

目的

高血圧患者では脂質代謝異常やメタボリックシンドローム、糖尿病などを合併していることが多く、動脈硬化などの冠動脈疾患の病態進展に関与する。また、脂質代謝異常や糖代謝異常は血液レオロジーに影響を与え、血液粘性上昇により、冠動脈疾患のリスクが高まることが想定される。

血液粘性を規定する主要な因子は、ずり速度、ヘマトクリット値、血漿成分、赤血球の変形能、赤血球の集合形成である。血液粘性は、末梢循環での血管抵抗と血管壁のずり応力を規定する因子であり、Poiseuille の式で標示することができる。血液粘性が上昇すると、末梢血管抵抗とずり応力が上昇するため、血液粘性の上昇は高血圧や心血管疾患の発病への関与が推定されている。

近年、粒子サイズの小さな比重の重い LDL (Small-dense LDL:SdLDL) が、冠動脈疾患の発症と関連することが多くの報告により明らかにされ、注目されている。SdLDL は正常の LDL よりも血中滞在時間が長く、酸化されやすい特徴があり、容易に酸化 LDL となる動脈硬化惹起性リポ蛋白である。本態性高血圧症は脂質代謝異常を高率で合併しており、血液粘性が亢進していることが報告されているが、血清脂質やリポ蛋白分画と血液粘性との関連性は明らかになっていない。そこで、滝脇正貴君は未治療本態性高血圧患者において、血液粘性と血中脂質との関係を検討し、脂質の中のどの分画が血液粘性に関与するのかについて検討した。

方法ならびに成績

WHO 高血圧重症分類 I 期で腎機能障害のない ($\text{Ccr} \geq 60 \text{ mL} / \text{min} / 1.73 \text{ m}^2$ かつ尿中ア

ルブミン排泄量 $<300\text{mg}/\text{day}$) 未治療本態性高血圧症患者でインフォームドコンセントを得た患者 128 例 (男/女: 84/44、平均年齢: 56 ± 12 歳) を対象とした。被験者の採血は早朝空腹時に行い、血液粘性、血漿粘性の測定と血液生化学検査を施行した。SdLDL の測定は SdLDL-C「生研」(デンカ生血株式会社) を用い、自動分析装置 JCM-BM6070 (日本電子) で測定した。この SdLDL 測定試薬は前処理を必要とせず、2 種類の表面活性剤とスフィンゴミエリナーゼを使用し、SdLDL のみを失活させずにコレステロール測定系に導く直接測定法である。血液と血漿の粘性は直径 0.15mm の金属球の入った内径 0.16mm のガラス管に血液または血漿を満たした後、70 度の傾斜をかけた際の金属球の落下速度をマイクロ・ビスコメーター (AMVn-200、Anton Paar 社、オーストリア) を用いて測定することで評価した。血液粘性、ヘマトクリットから赤血球膜の硬度の指標である rigidity index 'k' を Quemada の式により算出した。

全例中、脂質代謝異常 (LDL-C $> 140\text{mg}/\text{dL}$, TG $> 150\text{mg}/\text{dL}$, HDL-C $< 40\text{mg}/\text{dL}$) が 49 例 (38%) 認められた。脂質代謝異常合併例では非合併例よりも有意に SdLDL-C が高かった ($P<0.001$)。また、血液粘性は脂質代謝異常合併例では非合併例に比べて有意に高かったが ($P=0.004$)、ヘマトクリット、赤血球 rigidity index 'k' は両者に差は認められなかった。全例中での脂質と血液粘性の関係では、SdLDL-C ($r=0.380$, $p<0.001$)、LDL-C ($r=0.332$, $p<0.001$)、TG ($r=0.291$, $p<0.001$)、HDL-C ($r=-0.289$, $p<0.001$) が血液粘性と有意な相関を認め、SdLDL が最も強い相関を示した。脂質以外の項目と血液粘性の関係では、年齢 ($r=-0.178$, $p=0.045$)、BMI ($r=0.340$, $p<0.001$)、拡張期血圧 ($r=0.257$, $p=0.004$)、ヘマトクリット ($r=0.775$, $p<0.001$)、血漿粘性 ($r=0.235$, $p=0.008$)、HOMA-IR ($r=0.275$, $p=0.002$) が血液粘性と有意な関連が認められた。年齢、性差、BMI、拡張期血圧、血漿粘性、ヘマトクリット、HOMA-IR など 7 項目で補正して多変量解析を行った結果、脂質項目の中では SdLDL-C ($p<0.001$)、LDL-C ($p<0.01$)、Large LDL-C ($p<0.05$) が血液粘性と有意な関

連が認められ、この中で SdLDL-C が最も強い関係を示した。

総括

滝脇正貴君は本論文で、未治療本態性高血圧症患者では、脂質異常を合併すると非合併時に比べて、血液粘性、血漿粘性が上昇することを明らかにした。特に、SdLDL-C の増加が血液粘性の上昇と強い関連があることを示した。血液粘性の上昇は、糖尿病、高脂血症などの動脈硬化性疾患でも報告され、血管壁へのずり応力の亢進や末梢循環障害を介して心血管障害の発症・進展への関与が推定される。今回、滝脇正貴君が明らかにした結果は、脂質異常症を合併した本態性高血圧症の SdLDL に対する治療的介入が血液レオロジーの異常を正常化し、心血管系病態進展を防げる可能性を示唆している。

以上のことから、滝脇正貴君が本論文において、脂質異常に伴う血液粘性の上昇には SdLDL の増加が強く関連していることを初めて明らかにした点に関して新規性があり、SdLDL に対する治療的介入が、動脈硬化巣での泡沫細胞の形成の阻害のみならず、血液レオロジーの異常を正常化し、心血管系病態進展を防げる可能性を示唆したことより臨床的発展性が期待できる。

以上より、本審査会は本論文を博士（医学）の学位に十分値すると判断した。