

氏名（本籍）	藤原 和哉（福岡県）			
学位の種類	博士（医学）			
学位記番号	博甲第 7170 号			
学位授与年月	平成26年11月30日			
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当			
審査研究科	人間総合科学研究科			
学位論文題目	Utility of maximum carotid intima-media thickness for predicting coronary artery plaque in asymptomatic patients with type 2 diabetes (無症候性2型糖尿病患者における頸動脈 maximum-IMT の冠動脈病変予測能に関する検討)			
主査	筑波大学教授	医学博士	青沼	和隆
副査	筑波大学教授	薬学博士	橋本	幸一
副査	筑波大学教授	医学博士	柳	健一
副査	筑波大学講師	博士（医学）	岡田	昌史

論文の内容の要旨

(目的)

糖尿病患者では、冠動脈疾患がより早期から出現し、生活の質にとって極めて重要な問題となるが、無症候性が多いこと、既存のリスク因子での推定が困難であること、診断に冠動脈造影検査が必要であることから、早期発見が困難である側面をあわせ持つ。これまでに、様々な心血管疾患に関するリスクスコアが発表され、日常臨床に活用されている。しかしながら、一般的にリスクスコアは未来の心血管疾患の予測能として使用され、必ずしも対象の現在の冠動脈の状態を評価できるかは明らかではない。頸動脈内膜中膜複合体厚 (intima-media thickness, IMT) は非侵襲的に計測でき、その IMT をリスクスコアに追加することで、心血管疾患の予測能が向上することが示されており、なかでも、IMT の最大値である maximum IMT (max-IMT) の有用性が報告されている。そこで、無症候性2型糖尿病患者を対象に、冠動脈 Computed Tomography (冠動脈 CT) で評価した冠動脈病変と IMT の最大値 (max-IMT) を含む各臨床指標の関連を明らかにし、有用であった max-IMT を既存のリスクスコアに加えることで冠動脈狭窄病変の予測能が向上するかを検討する。

(対象と方法)

Max-IMT を含む各臨床指標の冠動脈病変予測能の検討、リスクスコア、max-IMTによる冠動脈狭窄

病変予測能の検討に関して、それぞれ 101 例、116 症例を対象とした。冠動脈 CT において 50%以上の狭窄病変を冠動脈狭窄病変、また CT 値 $<50\text{HU}$ 、かつポジティブリモデリングインデックス (>1.10) を有する病変を冠動脈不安定プラークと定義した。冠動脈狭窄病変、または冠動脈不安定プラークを独立変数とし、max-IMT、低比重リポ蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) コレステロール (LDL-C) / 高比重リポ蛋白 (high-density lipoprotein, HDL)コレステロール (HDL-C) 比 (LDL/HDL) を含む各臨床指標を従属変数とした多変量解析を施行した。また max-IMT、LDL/HDL の三分位における冠動脈病変を有する患者の割合に関して検討を行った。Max-IMT、LDL/HDL、またこれらの臨床指標の組み合わせにおける冠動脈狭窄病変、または冠動脈不安定プラークの予測能を Receiver operating characteristic curve (ROC 曲線) を用い、ROC 曲線の曲線下面積 (AUC) にて評価した。リスクスコアと冠動脈狭窄病変の検討に関しては、Framingham risk score (FRS)、UKPDS risk engine (UKPDS)、Japan Atherosclerosis Longitudinal Study (JALS) の各リスクスコアを使用した。リスクスコア単独、もしくはリスクスコアと max-IMT との組み合わせによる指標における冠動脈狭窄病変の予測能を AUC、net reclassification improvement (NRI) にて評価した。

(結果)

Max-IMT を含む各臨床指標の冠動脈病変予測能の検討に関して、冠動脈狭窄病変、冠動脈不安定プラークを有する患者は、それぞれ 63 人、30 人であった。男性、糖尿病罹患期間、収縮期血圧、LDL/HDL は冠動脈狭窄病変の独立した関連因子であり、LDL/HDL は冠動脈不安定プラークの独立した関連因子であった。Max-IMT を 3 分位にして検討すると、max-IMT が増加すると、冠動脈狭窄病変を有する患者の割合が有意に増加した。Max-IMT、LDL/HDL の冠動脈狭窄病変予測の AUC は 0.711、0.618 であり、組み合わせると 0.732 と向上した。Max-IMT、LDL/HDL の冠動脈不安定プラーク予測の AUC は 0.655、0.629 であり、組み合わせると 0.710 と向上した。リスクスコア、max-IMT による冠動脈狭窄病変予測能に関する検討に関しては、68 人が冠動脈病変を有した。FRS、UKPDS、JALS の AUC はそれぞれ 0.763、0.785、0.767 であり、max-IMT を加えると、AUC はそれぞれ 0.788、0.800、0.786 と向上した。Max-IMT の三分位を加えると、いずれのリスクスコアにおいても予測能が向上し、max-IMT $\geq 1.9\text{mm}$ を追加することで、FRS、UKPDS、JALS の NRI はそれぞれ 32.4%、19.9%、51.7% と有意に改善した。

(考察)

先行研究と一致して、無症候性 2 型糖尿病患者における冠動脈 CT にて診断した冠動脈狭窄病変と max-IMT の肥厚の関連が明らかとなり、さらに、三分位の検討により、第 1 三分位と第 2 三分位で狭窄病変を有する割合が大きく増加し、第 2 三分位と第 3 三分位では変わらなかったことから、冠動脈狭窄病変検出に閾値を持つ可能性が示された。これまでの研究により、IMT をリスクスコアに追加することで、心血管疾患発症の予測能が改善することが報告されているが、本研究により、欧米だけではなく、本邦のリスクスコアも冠動脈病変の存在を予測することができ、また max-IMT を使用することで、各リスクスコアの予測能が向上することが示された。さらに比較的リスクスコアの低い集団において、予測能の改善が高いことが明らかとなり、同集団における早期介入に期待できることが示唆された。今後は前向きな検討を行い、max-IMT の有用性を検討することが必要である。

審査の結果の要旨

(批評)

本研究は、日本人における無症候性2型糖尿病患者のCTによる冠動脈病変と頸動脈内膜中膜肥厚の最大値(max-IMT)を含む各臨床諸指標の関連を明らかにした。更にmax-IMTを既存のリスクスコアに加えることで冠動脈狭窄病変の予測能が向上するかを検討し、max-IMTの冠動脈狭窄病変予測に対する有用性を明白にした。更にmax-IMTの三分位による検討により、冠動脈狭窄病変検出に対するmax-IMTの閾値を算出しており、独自性のある臨床的意義の高い研究である。

平成26年9月18日の学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。