

令和 6 年 6 月 23 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07403

研究課題名（和文）冠動脈疾患患者における高比重リポ蛋白のコレステロール取り込み能測定の臨床的意義

研究課題名（英文）Clinical significance of high-density lipoprotein cholesterol uptake capacity in patients with stable coronary artery disease

研究代表者

石井 潤一（Ishii, Junnichi）

藤田医科大学・医学部・客員教授

研究者番号：70222940

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：ケースコホート解析の手法により冠動脈疾患患者に対するピタバスタチンによる積極的脂質低下療法または通常脂質低下療法のランダム化比較試験登録者の内2061例を抽出し、割付時とその6ヶ月後の検体を用いて、新しい簡便な高比重リポ蛋白（HDL）機能の指標“HDLコレステロール取り込み能”および酸化リポ蛋白(a)と残余リスクとの関係を検討した。6ヶ月後のHDLコレステロール取り込み能は心血管イベントと有意な関係を認めなかった。一方、6ヶ月後の酸化リポ蛋白(a)は独立した予測因子であった。これらの結果から酸化リポ蛋白(a)は安定冠動脈疾患患者における残余リスクの有用なマーカーと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大規模臨床試験の成績では低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）低下療法による心血管イベントの抑制効果はせいぜい40%程度である。したがって、心血管イベントの抑制にはLDL-Cとは別の残余リスクを同定し介入することが重要である。特に、二次予防は一次予防に比べて心血管イベントの発症率が5倍以上高いことから、二次予防ではスタチン治療後の残余リスクを同定し介入することが喫緊の課題である。本研究は酸化リポ蛋白(a)が二次予防におけるスタチン治療後の残余リスクの有用なマーカーであることを明らかにした。この新知見は酸化リポ蛋白(a)に基づく新たな2次予防戦略の構築に繋がると考えられる。

研究成果の概要（英文）：High-density lipoprotein cholesterol uptake capacity (HDL-CUC), a new measure of HDL functionality, and oxidized lipoprotein(a)[OxLp(a)] are attracting attention as residual risk factors for major adverse cardiovascular events (MACEs) in patients with stable coronary artery disease (CAD). A case-cohort study was conducted involving stable CAD patients from the Randomized Evaluation of Aggressive or Moderate Lipid-Lowering Therapy with Pitavastatin in Coronary Artery Disease (REAL-CAD) study. HDL-CUC and OxLp(a) at baseline and 6 months after randomization were measured in 2061 participants selected from the REAL-CAD study population. After multivariable adjustment, higher OxLp(a) at 6 months were significantly associated with a higher residual risk of MACEs. However, the significant association between HDL-CUC at 6 months and the residual risk of MACEs was not observed. In conclusion, OxLp(a) may be a potent marker of residual risk of MACEs in statin-treated patients with stable CAD.

研究分野：循環器病学

キーワード：高比重リポ蛋白コレステロール取り込み能 酸化リポ蛋白(a) 安定冠動脈疾患 スタチン 残余リスク 主要心血管イベント.

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

(1)高比重リポ蛋白コレステロール (HDL-C) の低値は強い心血管イベントのリスク因子である。しかし、大規模臨床試験では HDL-C 増加薬の有効性は証明されていない。そのため、HDL は“量” (HDL-C) ではなく、“質” (HDL 機能) が新たな残余リスクとして注目されている。一方、従来の HDL 機能の測定は煩雑であるため、その臨床的意義は十分に検討されていない。近年、HDL 機能を簡便に評価できる“HDL コレステロール取り込み能”の測定が実用化された。臨床研究は HDL コレステロール取り込み能の低値が冠動脈疾患の重症度や不安定プラークの存在と関連することを報告している。しかし、HDL コレステロール取り込み能と心血管イベントとの関係については十分に検討されていない。

(2)リポ蛋白(a)は酸化リン脂質の主要なキャリア蛋白であり、心血管イベントと石灰化大動脈弁狭窄症の独立した危険因子である。一方、基礎研究は酸化リポ蛋白(a)がリポ蛋白(a)より強い易動脈硬化性であることを明らかにしている。臨床研究は酸化リポ蛋白(a)の上昇が冠動脈疾患の重症度、頸動脈内膜肥厚、内皮機能や脈波伝達速度と関連することを示している。しかし、酸化リポ蛋白(a)と心血管イベントとの関係については十分に検討されていない。

(3)スタチンを用いた大規模臨床試験の成績では、低比重リポ蛋白コレステロール (LDL-C) 低下療法による心血管イベントの抑制効果はせいぜい 40%程度である。特に、二次予防は一次予防に比べて心血管イベントの発症率が 5 倍以上高いことから、二次予防では LDL-C 以外の残余リスクを同定し介入することが喫緊の課題である。近年、HDL コレステロール取り込み能および酸化リポ蛋白(a)は二次予防における新しい心血管イベントの残余リスクとして注目されている。

(4)冠動脈疾患患者に対するピタバスタチンによる積極的脂質低下療法または通常脂質低下療法のランダム化比較試験 (REAL-CAD 試験) は、日本の 733 施設より、安定冠動脈疾患患者 14,774 人を登録し、1 ヶ月以上の run-in 期間にピタバスタチン 1mg/日を投与し、LDL-C が 120mg/dL 未満であった 13,054 人を、高用量 (4mg/日) または低用量 (1mg/日) のピタバスタチン群に無作為に割り付け、中央値 3.9 年間における主要心血管イベントの発症を追跡した。測定用検体 (血清) はベースライン (無作為割り付け時) とその 6 ヶ月後に採取された。REAL-CAD 試験は高用量スタチン治療が低用量スタチン治療より安定冠動脈疾患患者における主要心血管イベント発症のリスクを 18%減らすことを明らかにした。

## 2. 研究の目的

REAL-CAD 試験のケースコホート研究により、安定冠動脈疾患患者における 6 ヶ月後の HDL コレステロール取り込み能および酸化リポ蛋白(a)とスタチン治療後の主要心血管イベントの残余リスクとの関係を検討した。

## 3. 研究の方法

(1)本ケースコホート研究は REAL-CAD 試験において主要心血管イベント (心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、緊急入院を要する不安定狭心症) を生じた 582 人 (ケースコホート) と、その約 3 倍の 1,745 人の患者をランダムコホートサンプルとして抽出し、それらの症例におけるベースラインおよび 6 ヶ月後の保存検体とデータベースを用いた。6 ヶ月後の HDL コレステロール取り込み能予後解析コホートおよび 6 ヶ月後の酸化リポ蛋白(a)予後解析コホートは 6 ヶ月以内に主要心血管イベントを発症した症例と 6 ヶ月時点の検体量が測定に不十分であった症例を除外し、それぞれ 2061 人 (ケースコホート: 高用量群 196 人、低用量群 264 人、ランダムコホート: 高用量群 836 人、低用量群 827 人) と 1,976 人 (ケースコホート: 高用量群 183 人、低用量群 255 人、ランダムコホート: 低用量群 799 人、高用量群 799 人) であった。

(2)ベースラインと 6 ヶ月後の HDL コレステロール取り込み能は磁性粒子化学発光免疫測定法 (MPCLIA) により、ベースラインと 6 ヶ月後の酸化リポ蛋白(a)は酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA) により測定した。

(3)ケースコホート研究の手法を用いた Kaplan-Meier 解析および Cox 比例ハード解析により 6 ヶ月後の HDL コレステロール取り込み能および酸化リポ蛋白(a)と主要心血管イベントの残余リスクとの関係を検討した。

## 4. 研究成果

(1)ランダムコホートの平均年齢は 68 歳であった。その 49%は心筋梗塞の既往を、82%は経皮的冠動脈インターベンションの既往を、13%は冠動脈バイパス手術の既往を有した。ランダムコホートの 41%は糖尿病に罹患していた。高用量群と低用量群の比較ではこれらの背景因子に有意差を認めなかった。高用量群と低用量群におけるベースラインと 6 ヶ月後の脂質マーカーの

比較を表 1 に示す。高用量群におけるベースライン HDL-C は低用量群に比べて有意に低値であった ( $p = 0.04$ )。高用量群における 6 ヶ月後の総コレステロール ( $p < 0.01$ )、LDL-C ( $p < 0.01$ ) および中性脂肪 ( $p = 0.02$ ) は低用量群に比べて有意に低値であった。高用量スタチン治療は LDL-C とトリグリセリドを低用量スタチン治療に比べてそれぞれ 6 ヶ月間に 19% と 7.5% 低下させた ( $p$  for interaction  $< 0.0001$  and  $p$  for interaction = 0.02)。

表 1 高用量群および低用量群におけるベースラインと6ヶ月後の脂質マーカーの比較

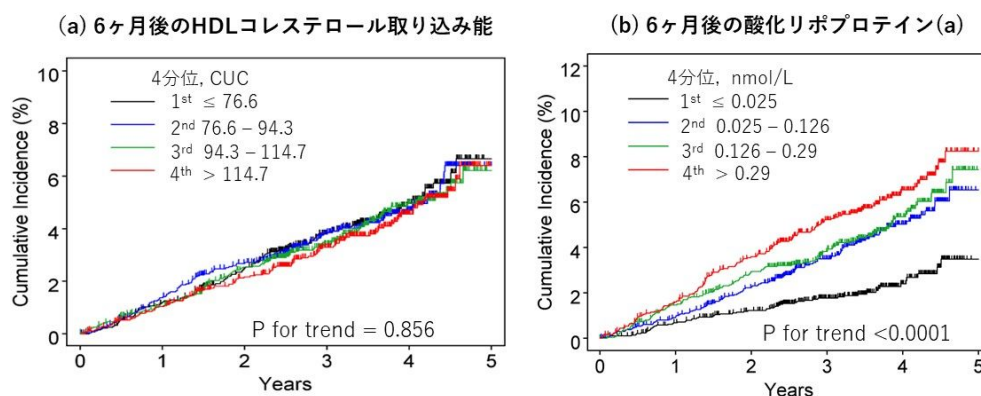
|                      |        | 高用量群                | 低用量群                | P 値   |
|----------------------|--------|---------------------|---------------------|-------|
|                      |        | ピタバスチン 4mg/日        | ピタバスチン 1mg/日        |       |
| 総コレステロール, mg/dL      | ベースライン | 166 ± 23.1          | 167 ± 25.1          | 0.76  |
|                      | 6ヶ月    | 150 ± 24.1          | 168 ± 27.6          | <0.01 |
| LDL-C, mg/dL         | ベースライン | 88.0 ± 17.6         | 88.0 ± 19.1         | 0.59  |
|                      | 6ヶ月    | 73.6 ± 19.5         | 88.8 ± 22.0         | <0.01 |
| HDL-C, mg/dL         | ベースライン | 49.8 ± 12.0         | 51.0 ± 13.0         | 0.04  |
|                      | 6ヶ月    | 50.2 ± 12.2         | 51.0 ± 12.9         | 0.36  |
| 中性脂肪, mg/dL          | ベースライン | 124 (92–177)        | 120 (88–170)        | 0.16  |
|                      | 6ヶ月    | 115 (81–167)        | 122 (87–168)        | 0.02  |
| リポ蛋白質(a), mg/dL      | ベースライン | 17.2 (8.70–33.3)    | 16.8 (9.10–30.4)    | 0.56  |
|                      | 6ヶ月    | 15.3 (7.90–30.4)    | 15.4 (7.90–26.8)    | 0.45  |
| HDLコレステロール取り込み能, CUC | ベースライン | 93.3 ± 29.9         | 98.1 ± 32.1         | <0.01 |
|                      | 6ヶ月    | 97.7 ± 28.9         | 99.3 ± 31.2         | <0.01 |
| 酸化リポ蛋白質(a), nmol/L   | ベースライン | 0.146 (0.057–0.385) | 0.144 (0.056–0.370) | 0.72  |
|                      | 6ヶ月    | 0.118 (0.011–0.290) | 0.101 (0.012–0.261) | 0.28  |

値は平均値 ± 標準偏差または中央値 (25<sup>th</sup>–75<sup>th</sup>) である。

LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol.

(2) ランダムコホートでは高用量スタチンは HDL コレステロール取り込み能を低用量スタチンに比べて 6 ヶ月間に 3.4% 増加させた ( $p$  for interaction = 0.004)。また、HDL コレステロール取り込み能は HDL-C と強い正相関を示した ( $r = 0.88$ ,  $p < 0.001$ )。6 ヶ月後の HDL コレステロール取り込み能の 4 分位と累積主要心血管イベント発生率との関係を図 1-a に示す。6 ヶ月後の HDL コレステロール取り込み能の第一 4 分位、第二 4 分位、第三 4 分位と第四 4 分位における 5 年累積主要心血管イベント発生率はそれぞれ 6.7%、6.4%、6.2%、6.4% であり、4 分位の増加と累積主要心血管イベント発生率に有意な関係を認めなかった ( $p$  for trend = 0.856)。全

図 1 6ヶ月後のHDLコレステロール取り込み能および酸化リポ蛋白質(a)の4分位と主要心血管イベント発生率との関係



症例における多変量 Cox 比例ハザード解析では 6 ヶ月後の HDL コレステロール取り込み能は主要心血管イベントの残余リスクと有意な関係を認めなかった (表 2)。さらに、スタチン用量に基づくサブ解析でも高用量群と低用量群の両群において 6 ヶ月後の HDL コレステロール取り込み能は主要心血管イベントの残余リスクと有意な関係を認めなかった。したがって、HDL コレステロール取り込み能は二次予防におけるスタチン治療後の残余リスクの評価に有用でないと考えられた。この結果は HDL コレステロール取り込み能のスタチン増量による改善効果を考慮すると、HDL 機能関連の心血管リスクはスタチン依存性であることが示唆される。今後は一次予防においてスタチン治療の開始もしくは増量の決定における HDL コレステロール取り込み能の臨

床的意義を検討する必要がある。

表 2 6ヶ月後のHDLコレステロール取り込み能と主要心血管イベントの残余リスクとの関係

|                              | 全症例                  | サブ解析コホート             |                                    |
|------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------------------|
|                              |                      | 低用量群                 | 高用量群                               |
| 4分位, CUC                     | Adjusted HR (95% CI) | Adjusted HR (95% CI) | Adjusted HR <sup>2)</sup> (95% CI) |
| 1 <sup>st</sup> ≤ 76.6       | Ref.                 | Ref.                 | Ref.                               |
| 2 <sup>nd</sup> 76.6 – 94.3  | 1.05 (0.75 – 1.47)   | 0.99 (0.64 – 1.49)   | 0.87 (0.56 – 1.62)                 |
| 3 <sup>rd</sup> 94.3 – 114.7 | 1.01 (0.71 – 1.44)   | 0.89 (0.57 – 1.39)   | 0.88 (0.51 – 1.38)                 |
| 4 <sup>th</sup> > 114.7      | 1.01 (0.69 – 1.47)   | 0.83 (0.51 – 1.37)   | 0.98 (0.59 – 1.62)                 |
| P-for trend                  | 0.984                | 0.417                | 0.927                              |
| By 2-fold                    | 1.00 (0.96 – 1.05)   | 0.97 (0.91 – 1.02)   | 1.00 (0.94 – 1.08)                 |
| P value                      | 0.893                | 0.237                | 0.925                              |

Adjusted for established risk factors (male sex, body mass index, systolic blood pressure, heart rate, hypertension, diabetes mellitus, smoking status, myocardial infarction history, percutaneous coronary intervention history, coronary artery bypass history, atrial fibrillation, heart failure, malignant disease, peripheral artery disease, and estimated glomerular filtration rate), hemoglobin A1c, high-sensitivity C-reactive protein, low-density lipoprotein cholesterol, and triglyceride at 6 months. HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

(3)ランダムコホートでは高用量群と低用量群における 6 ヶ月間の酸化リポプロテイン(a)に有意差を認めなかった (p for interaction = 0.663)。また、酸化リポプロテイン(a)はリポプロテイン(a)と中等度の正相関を認めた (0.65, p < 0.0001)。6 ヶ月後の酸化リポプロテイン(a)の4分位と累積主要心血管イベント発生率との関係を図 1-b に示す。6 ヶ月後の酸化リポプロテイン(a)の第一4分位、第二4分位、第三4分位と第四4分位における5年累積主要心血管イベント発生率はそれぞれ3.5%、6.5%、7.4%、8.2%であり、4分位の増加とともに累積主要心血管イベント発生率は有意に増加した (p for trend < 0.0001; 図 1-b)。全症例における多変量 Cox

表 3 6ヶ月後の酸化リポプロテイン(a)と主要心血管イベントの残余リスクとの関係

|                               | 全症例                  | サブ解析コホート             |                                    |
|-------------------------------|----------------------|----------------------|------------------------------------|
|                               |                      | 低用量群                 | 高用量群                               |
| 4分位, nmol/L                   | Adjusted HR (95% CI) | Adjusted HR (95% CI) | Adjusted HR <sup>2)</sup> (95% CI) |
| 1 <sup>st</sup> ≤ 0.024       | Ref.                 | Ref.                 | Ref.                               |
| 2 <sup>nd</sup> 0.025 – 0.126 | 2.03 (1.381 – 2.97)  | 2.13 (1.27 – 3.69)   | 1.96 (1.06 – 3.63)                 |
| 3 <sup>rd</sup> 0.126 – 0.29  | 2.29 (1.57 – 3.35)   | 1.95 (1.11 – 3.42)   | 2.87 (1.61 – 5.09)                 |
| 4 <sup>th</sup> > 0.029       | 2.85 (1.94 – 4.20)   | 3.14 (1.77 – 5.57)   | 2.88 (1.58 – 5.24)                 |
| P-for trend                   | <0.0001              | 0.0003               | 0.0002                             |
| By 2-fold                     | 1.17 (1.11 – 1.24)   | 1.18 (1.08 – 1.29)   | 1.18 (1.09 – 1.29)                 |
| P value                       | <0.0001              | 0.0003               | 0.0001                             |

Adjusted for established risk factors (male sex, body mass index, systolic blood pressure, heart rate, hypertension, diabetes mellitus, smoking status, myocardial infarction history, percutaneous coronary intervention history, coronary artery bypass history, atrial fibrillation, heart failure, malignant disease, peripheral artery disease, and estimated glomerular filtration rate), hemoglobin A1c, high-sensitivity C-reactive protein, low-density lipoprotein cholesterol, triglyceride, and high-density lipoprotein cholesterol at 6 months. HR, hazard ratio; CI, confidence interval; Ref, reference.

比例ハザード解析では6ヶ月後の酸化リポプロテイン(a)は主要心血管イベントの残余リスクの独立した予測因子であった(表 3)。さらに、スタチン用量に基づくサブ解析でも高用量群と低用量群の両群において6ヶ月後の酸化リポプロテイン(a)は主要心血管イベントの残余リスクの独立した予測因子であった。したがって、酸化リポプロテイン(a)はスタチンの増量により変化しないと考えられた。また、酸化リポプロテイン(a)は二次予防におけるスタチン治療後の主要心血管イベントの残余リスクの評価に有用であると考えられた。これらの新知見は酸化リポプロテイン(a)に基づく新たな二次予防戦略の構築に繋がる基礎データになると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>Ishii J, Kashiwabara K, Ozaki Y, Takahashi Hi, Kitagawa F, Nishimura H, Ishii H, et al.,   | 4. 巻<br>28      |
| 2. 論文標題<br>Small Dense Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Risk in Statin-Treated Patients with Coronary Artery Disease | 5. 発行年<br>2021年 |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Atherosclerosis and Thrombosis  | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.5551/jat.63229   | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難   | 国際共著<br>-       |

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Ishii J, Ozaki Y, Imuro S, et al.   |
| 2. 発表標題<br>Oxidized Lipoprotein(a) Levels and Residual Risk in Statin-Treated Patients with Stable Coronary Artery Disease: a Case-Cohort Analysis within REAL-CAD Study |
| 3. 学会等名<br>第88回日本循環器学会学術集会   |
| 4. 発表年<br>2024年  |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                 | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)          | 備考 |
|-------|---|--------------------------------|----|
| 研究分担者 | 成瀬 寛之<br>(Naruse Hiroyuki)<br>(50319266)  | 藤田医科大学・医療科学部・教授<br><br>(33916) |    |
| 研究分担者 | 西村 豪人<br>(Nishimura Hideto)<br>(40837423) | 藤田医科大学・医学部・助教<br><br>(33916)   |    |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|