

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K10167

研究課題名(和文) フォンタン術後患者における高比重リポ蛋白(HDL)機能に関する臨床研究

研究課題名(英文) Function of HDL cholesterol in patients after Fontan operation

研究代表者

大内 秀雄(Ohuchi, Hideo)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医長

研究者番号：00517807

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：フォンタン術後患者を含む成人先天性心疾患患者(ACHD)の病態と低高密度リポタンパク質コレステロール(HDL-C)濃度の関係、コレステロール引き抜き能(CEC)と抗酸化機能(ORAC)の関係を検討した。従来の関連因子に加え高い中心静脈圧が独立に低いHDL-Cと関連し、低いHDL-Cは独立に総死亡のリスク因子であった($p < 0.0001$)。CECは病態とは関連がなく、ORAC低下は低い運動能や肝機能低下と関連し、ORACはHDL-Cと共に入院を要する臨床事故と独立に関連した($p < 0.05$)。ORAC低下は右心不全に伴う肝機能異常や運動能と関連しACHD患者での予後不良の一因である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

フォンタン術後患者を含む成人先天性心疾患患者(ACHD)の病態と特色である低高密度リポタンパク質コレステロール(HDL-C)濃度の臨床的意義が明らかとなった。即ち、ACHD患者の低いHDL-C濃度は予後不良の危険因子の一つで、その原因にこれまでに認識されていなかった右心不全の特徴である中心静脈圧上昇であることが同定された。これはフォンタン患者の特徴である中心静脈圧低下を目指した治療戦略の重要性が再確認させる。更に、低いHDL-Cと予後悪化の関連は、一般循環器患者で重要とされるコレステロール引き抜き能ではなく抗酸化機能の低下に由来している新たな知見が得られた。

研究成果の概要(英文)：We compared high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels, cholesterol efflux capacity (CEC), and oxygen radical absorbance capacity (ORAC) with the pathophysiology of adult congenital heart disease (ACHD), including Fontan patients. The prevalence of low HDL-C was higher in the ACHD patients than healthy adults. In addition to traditional risk factors, high central venous pressure was a new independent risk factor of low HDL-C levels. Low HDL-C level was associated with all-cause mortality ($p < 0.0001$). Although CEC was not associated with ACHD pathophysiology, low ORAC was associated with liver dysfunction and reduced exercise capacity (both $p < 0.05$). Furthermore, low ORAC ($p < 0.53$) was associated with all-cause morbidity (hazard ratio: 2.45, 95% confidence interval, 1.34-4.28, $p = 0.0047$). Thus, ACHD patients had a high prevalence of low HDL-C levels that predicted all-cause mortality. This prognostic value may be due to the low anti-oxidative HDL functions.

研究分野：成人先天性心疾患

キーワード：フォンタン手術 高密度リポタンパク質コレステロール 抗酸化機能 コレステロール引き抜き能 心不全

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

一般成人の循環器疾患では脂質異常と、特に低高密度リポタンパク質コレステロール (HDL-C) 血症は予後不良と関連する (1)。最近では HDL-C 低下とは独立に HDL 機能異常と予後との関わりが注目されている (2)。一方、成人先天性心疾患患者 (ACHD)、特にチアノーゼ性先天性心疾患患者では高頻度に低 HDL-C 血症が存在するが (3)、予後を含めた病態との関連は未だ不明である。

2. 研究の目的

ACHD 患者での HDL 機能をコレステロール引き抜き能 (CEC) と抗酸化機能 (ORAC) から評価し、これら機能と ACHD 患者の血行動態、運動耐容能、予後との関連を検討する。

3. 研究の方法

研究 1 : 787 例の ACHD 患者の HDL-C (mg/dL) を測定し ACHD 患者の血行動態や予後との関係性を評価した。研究 2 : これら ACHD 患者の内 171 例で CEC と ORAC を測定しこれらの結果と臨床像との関係も評価した。

4. 研究成果

1) 血中 HDL-C とアポリポタンパク A1 と A2 について

研究 1 では低 HDL-C (<40 mg/dL) は 161 例 (20.5%) に見られ、内フォンタン術後が 242 例中 70 例 (28.9%) と最も多く、非チアノーゼ性二心室修復術後 (BVR) が 122 例中 17 例 (13.9%) と最も少なかった。Apo A1 と A2 は、研究 1 では低 Apo A1 (<119.1 mg/dL) と低 Apo A2 (<25.9 mg/dL) は各々 243 例 (39.1%) と 356 例 (57.3%) と高頻度であった。研究 2 でも HDL-C、Apo A1、Apo A2 とともに研究 1 と同様の傾向であった。従って、ACHD 患者では低 HDL-C 血症、低 ApoA1、A2 血症であることが示された。

2) HDL-C の規定要因

低年齢、男性、高体格指数 (BMI)、低い運動耐容能、高中心静脈圧 (CVP)、低体血圧、低駆出率、高ヘモグロビン、低酸素、肝機能、高クレアチニンとすべての内服使用 (利尿剤、抗凝固、ACEI/ARB、 β blocker) が低 HDL と関係した ($p < 0.05 - 0.0001$)。これらの中で、低年齢、男性、高 BMI、低い運動耐容能、高 CVP、低体血圧そして β blocker 使用が独立に低 HDL と関係した ($p < 0.05 - 0.0001$)。

3) 血中 HDL-C とアポリポタンパク A1 と A2 と予後との関連

HDL-C 測定から総死亡は中央値 4.2 年の経過観察で計 61 例であった。HDL-C、Apo A1 と Apo A2 は単変量解析では総死亡と関連していた。総死亡は高 CVP、利尿剤使用と peak VO₂ が独立に関連した。一方、血液マーカーとして BNP と HDL-C に焦点を当てると総死亡は BNP との二変量解析では BNP ($p < 0.0001$) とは独立に HDL-C はこれらイベントと関連した (図 1、 $p < 0.0001$)。HDL-C と BNP を組み合わせることでより正確に予後が予測可能であった (図 1、 $p < 0.0001$)。

4) CEC と ORAC とその規定要因

研究 2 の患者の CEC と ORAC は各々 0.81 ± 0.14 と 0.75 ± 0.20 で、いずれも対照 11 例との比較で低かった。また、BVR、フォンタン、未修復の患者の比較では、CEC には差がなかったが、ORAC では未修復群が低い傾向を示した。CEC では、HDL-C、Hb と log BNP が関連し、HDL-C と log BNP が独立に関連した。一方、ORAC では、Apo A2、BMI、peak VO₂、ヘモグロビン、log BNP、肝機能が関係し、これらの中で peak VO₂ のみが独立に関連した。

5) CEC と ORAC と ACHD 患者の予後との関連

HDL の機能評価から中央値 2.5 年 (0.1 年—4.9 年) の経過観察で、171 例中 59 の入院を要する総イベントが発生した。総イベントは年齢、peak VO₂、CVP、体血圧、心室容積、酸素飽和度、利尿剤使用、HDL-C 及び ORAC が関連したが CEC は関連がなかった。ORAC の cut-off 値 0.53 で 2 群に分類した場合、ORAC ≤ 0.53 の患者はその他の患者より 2.5 倍総事故のリスクが高かった (図 3、p = 0.0047)。多変量解析では CVP (p = 0.0023) と心室容積 (p = 0.05) が独立に関連し、ORAC はその関連傾向を示した (p = 0.063)。一方、総死亡は中央値 3.2 年 (0.1 年—5.0 年) の経過観察で計 5 であった。また、死亡した 5 例の HDL 関連指標では HDL-C と CEC には差はなかったが、ORAC のみが死亡群で低かった (0.51 ± 0.20 vs. 0.75 ± 0.19, p < 0.001)。

6) 総括

今回の研究で以下のことが明らかとなった。ACHD 患者では、1) HDL-C、Apo A1、Apo A2 がいずれも低く、特に Apo A2 が低かった。2) 低 HDL-C の規定要因は従来の年齢、高 BMI、男性、β 遮断薬使用に加え、右心不全を反映する高 CVP や低 peak VO₂ と密接に関連した。3) 低 HDL-C、Apo A1、Apo A2 は総事故や総死亡のリスク因子であった。HDL 機能では、4) CEC、ORAC とも対照より低く、CEC 低下は低 HDL-C と低 Apo A1 に関連したが、ORAC 低下は HDL-C 低下や Apo A1 低下ではなく、Apo A2 低下と関連した。臨床像では、5) CEC 低下は低 BNP と関連したが、総事故や死亡との関連はなかった。一方、ORAC 低下は肝機能低下との関連し、peak VO₂ 低下と独立に関連し総事故や死亡と関連した。

7) 結論

ACHD 患者では高頻度に低 HDL-C 血症、低 Apo A1、低 Apo A2 を認め、これら HDL 関連指標の低下はいずれも予後不良と関連する。これらの異常を伴う ACHD 患者では HDL 機能の中で CEC ではなく、Apo A2 低下と関連した ORAC 低下が、右心不全に伴う肝機能異常、運動耐容能低下、そして予後不良と関連する。

図 1

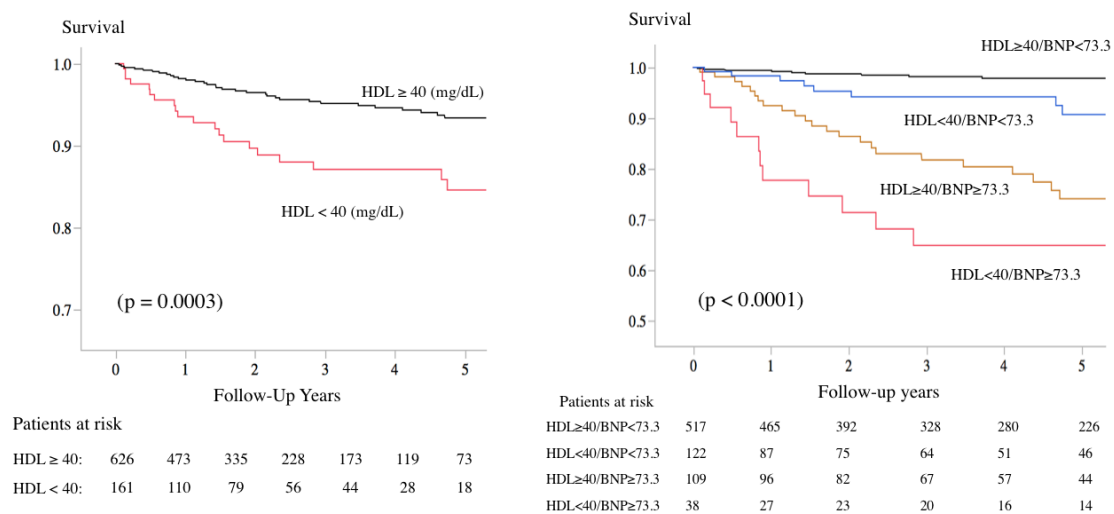


图 2

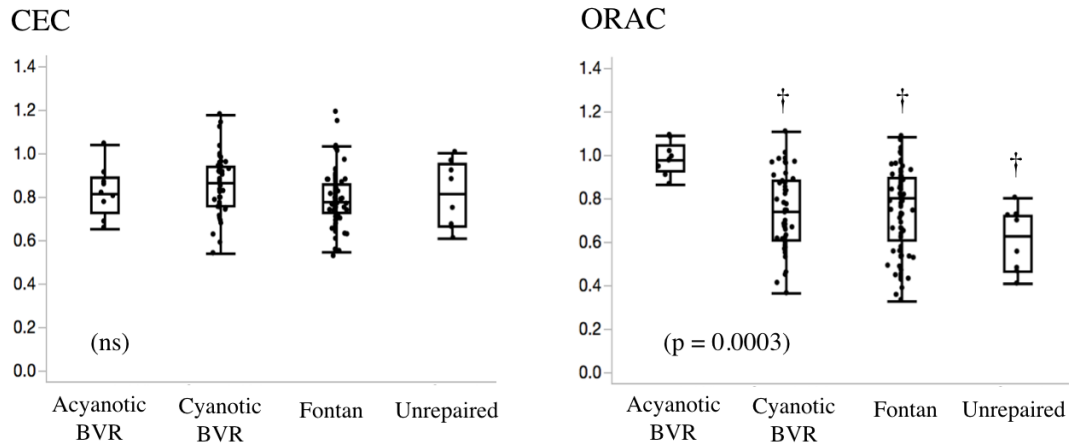
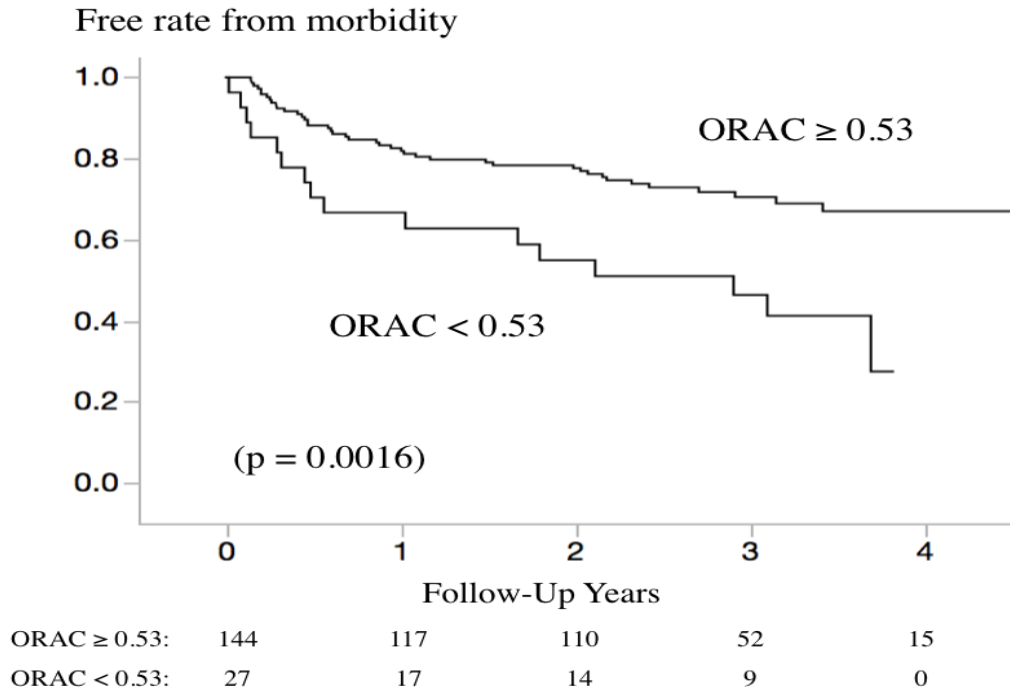


图 3



文献

1. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V, Fruchart JC; Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2007;357:1301-10.
2. Rohatgi A, Khera A, Berry JD, Givens EG, Ayers CR, Wedin KE, Neeland IJ, Yuhanna IS, Rader DR, de Lemos JA, Shaul PW. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2014;371:2383-93.
3. Ohuchi H, Miyamoto Y, Yamamoto M, Ishihara H, Takata H, Miyazaki A, Yamada O, Yagihara T. High prevalence of abnormal glucose metabolism in young adult patients with complex congenital heart disease. *Am Heart J.* 2009;158:30-9.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 大内秀雄、小倉正恒
2. 発表標題 フォンタン術後患者のアポリポタンパ質異常と病態との関連
3. 学会等名 第122回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大内秀雄、小倉正恒
2. 発表標題 Unique property of high-density lipoprotein reflects pathophysiology of right-sided heart failure and predicts all-cause mortality in adult patients with congenital heart disease
3. 学会等名 88th European Atherosclerosis Society Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大内秀雄
2. 発表標題 フォンタン術後患者のアポリポタンパ質異常と病態との関連
3. 学会等名 第122回小児科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大内秀雄
2. 発表標題 Abnormal Plasma Lipid Profile Is Associated With Poor Prognosis In Fontan Patients
3. 学会等名 7th World Cogress of Pediatric cardiology and Cardiac Surgery (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大澤麻登里
2. 発表標題 チアノーゼ性心疾患患者における高比重リポ蛋白（HDL）機能の検討
3. 学会等名 第20回成人先天性心疾患学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	小倉 正恒 (Ogura Masatsune) (30532486)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・研究所・室長 (84404)	
研究分担者	大澤 麻登里 (Osawa Madori) (40792180)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・レジデント (84404)	

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
---------	---------