

ると考えられた。また、術前の内視鏡での ICG 注入でもセンチネルマッピングが可能であることが示唆された。

### 論文審査の要旨

近年、早期胃癌に対してより根治性を損なうことなく縮小するためにセンチネルリンパ節 (SN) 理論の応用が期待されている。従来 radio isotope 法 (RI) 法と色素で SN を同定していたが、いずれにも若干の難点がある。この論文では indocyanine green (ICG) を注入し蛍光を観察する ICG 蛍光法の意義を比較、検証した。

対象は cT1N0 胃癌にて定型的切除を行った 39 例である。ICG 溶解液 (100 倍希釈) を腫瘍周囲の粘膜下層に 0.2 ml を 4 ヶ所内視鏡下に局所注入した。20 例には術中、19 例には術前 2 日前に行った。ICG 蛍光観察は赤外線観察カメラシステム PDE-2 を用い、白光した蛍光リンパ節を FN (fluorescence positive node) と表現した。

39 例全例で FN の同定が可能であった。郭清されたリンパ節総数総計 1,103 個のうち 362 個が FN と同定された。従来の色素法との差はなかった。リンパ節転移は 3 症例 11 個に認めたがいずれも FN として同定、偽陰性はなかった。SN 数は術前注入例が術中注入例より有意に少なかった ( $p=0.032$ )。

ICG 蛍光法は従来法に比べて視認性に優れ、同定される SN が多い。さらに正診率は従来法と同等であり、被曝などのリスクがなく、安価であるという長所を持つ。早期胃癌に対して郭清範囲を縮小する上で、ICG 蛍光法は簡便性、精度に優れた有用な手技であることを証明した。

以上、本論文は臨床的に価値ある論文である。

13

|         |  |
|---------|--|
| 氏名      | トウ バル テツ ヤ<br>桃 原 哲 也  |
| 学位の種類   | 博士 (医学)  |
| 学位授与の番号 | 乙第 2735 号  |
| 学位授与の日付 | 平成 24 年 7 月 20 日   |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 2 項該当 (博士の学位論文提出者)  |
| 学位論文題目  | <b>Lipid-lowering and anti-inflammatory effect of ezetimibe in hyperlipidemic patients with coronary artery disease</b><br>(冠動脈疾患患者におけるエゼチミブの脂質低下効果と抗炎症効果) |
| 主論文公表誌  | Heart Vessels doi: 10.1007/s00380-012-0243-8 2012 年  |
| 論文審査委員  | (主査) 教授 萩原 誠久<br>(副査) 教授 山崎 健二, 清水 達也  |

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

スタチン製剤を用いても動脈硬化性疾患予防ガイドラインの管理目標値に到達しない冠動脈疾患を合併する高コレステロール血症に対するエゼチミブの追加効果について検討した。

#### 〔対象と方法〕

スタチン製剤投与によっても管理目標値へ到達しない冠動脈疾患を合併する高コレステロール血症 35 例 (男性 23 例, 女性 12 例, 平均年齢  $65.4 \pm 11.2$  歳) に対しエゼチミブ 10mg を 12 週間追加投与し、投与前後の血清脂質、肥満マーカー、酸化ストレスマーカー、炎症マーカー、各臨床検査値の変化について検討した。統計解析は、連続変数に関しては One-way ANOVA で行い、正規性と等分散が確認できたため、対応のある t 検定を用いた。また、到達率については、 $\chi^2$  検定を用いた。

#### 〔結果〕

投与前と比べ、エゼチミブ投与 12 週間後の総コレステロール値 ( $200.6 \pm 30.4\text{mg/dl}$  vs  $173.4 \pm 33.3\text{mg/dl}$ ,  $p < 0.001$ )、LDL-C 値 ( $121.3 \pm 29.4\text{mg/dl}$  vs  $94.6 \pm 30.4\text{mg/dl}$ ,  $p < 0.001$ ) およびレムナントコレステロール値 ( $6.4 \pm$

3.5mg/dl vs  $5.3 \pm 3.0$ mg/dl,  $p < 0.05$ ) は有意に低下し, LDL/HDL 比が有意に改善した (0 週:  $2.5 \pm 0.8$  vs 12 週:  $1.9 \pm 0.7$ ,  $p < 0.001$ ). LDL-C  $\leq 100$ mg/dl の管理目標値到達率は, エゼチミブ投与後に有意に上昇した (ベースライン 0%, 4 週後 70.8%, 12 週後 65.4%,  $p < 0.001$ ). 肥満マーカーのアディポネクチンおよびレプチン, 酸化ストレスマーカーの尿中 80HdG, 炎症マーカーの高感度 CRP においては投与前後で有意な変化が見られなかったが, 炎症マーカーの TNF- $\alpha$  はエゼチミブ投与後有意に減少した ( $1.36 \pm 1.06$  vs  $0.96 \pm 0.24$ ,  $p = 0.042$ ).

#### 〔考 察〕

エゼチミブは LDL-C 低下のみならず, 中性脂肪 (TG), HDL コレステロール (HDL-C), レムナント様リポ蛋白コレステロール (RLP-C) 等血清脂質の改善や, 高感度 CRP (hsCRP) 等, 炎症マーカー, アディポネクチンなどの肥満関連因子, 脂肪肝等にも影響し, LDL-C 吸収阻害による二次的な効果が示唆されている. 本研究では TG の変化は見られなかったものの, エゼチミブ投与後に HDL-C の有意な上昇と RLP-C および炎症マーカーの TNF- $\alpha$  の有意な低下が見られた.

RLP-C は VLDL やカイロミクロンの中間代謝産物であり, マクロファージに取り込まれ泡沫細胞形成の原因となるため, 動脈硬化惹起性が高いとされている. また, 冠動脈疾患患者においては, レムナント高値により NO 活性の低下や酸化ストレスが増加し, 血管内皮機能を低下させることが明らかとなっており, RLP-C 高値は独立した冠動脈イベントのリスク因子であるという前向き研究結果も報告されている. 本研究においては, エゼチミブ投与後に RLP-C と TNF- $\alpha$  が有意に低下した. RLP-C の低下が炎症マーカーの改善を介して動脈硬化進展や血管内皮機能障害の改善にも寄与する可能性が考えられた.

#### 〔結 論〕

エゼチミブの追加投与により血清脂質の有意な改善が認められ, ガイドライン管理目標値到達率が著明に改善した. エゼチミブは冠動脈疾患合併の脂質異常症治療においてスタチンとの併用で効率的な LDL-C 低下と抗動脈硬化作用を示すことが期待された.

### 論 文 審 査 の 要 旨

スタチン製剤を用いても動脈硬化性疾患予防ガイドラインの管理目標値に到達しない冠動脈疾患を合併する高コレステロール血症に対するエゼチミブの追加効果について検討した. 冠動脈疾患を合併する高コレステロール血症 35 例 (男性 23 例, 女性 12 例, 平均年齢  $65.4 \pm 11.2$  歳) に対しエゼチミブ 10mg を 12 週間追加投与し, 投与前後の血清脂質, 肥満マーカー, 酸化ストレスマーカー, 炎症マーカー, 各臨床検査値の変化について検討した. 投与前と比べ, エゼチミブ投与 12 週後の LDL-C 値 ( $121.3 \pm 29.4$ mg/dl vs  $94.6 \pm 30.4$ mg/dl,  $p < 0.001$ ) およびレムナントコレステロール値 ( $6.4 \pm 3.5$ mg/dl vs  $5.3 \pm 3.0$ mg/dl,  $p < 0.05$ ) は有意に低下し, LDL/HDL 比も有意に改善した. LDL-C  $\leq 100$ mg/dl の管理目標値到達率は, エゼチミブ投与後に有意に上昇した (ベースライン 0%, 4 週後 70.8%, 12 週後 65.4%,  $p < 0.001$ ). また, 炎症マーカーの TNF- $\alpha$  はエゼチミブ投与後有意に減少した. 本研究では, エゼチミブの追加投与により血清脂質の有意な改善が認められ, ガイドライン管理目標値到達率が著明に改善した. したがって, エゼチミブは冠動脈疾患合併の脂質異常症治療においてスタチンとの併用で効率的な LDL-C 低下と抗動脈硬化作用を示すことが期待された.