

原発性高脂血症の重症度基準（案）

重症度基準作成に当たっての条件

1. 満たすべき条件

- ① 研究計画の企画、研究成果の評価のための資料となりうること
- ② 治療効果の判定の資料となりうること
- ③ 重症度による給付内容の検討に当たり医学的に合理的な資料となりうること

2. 重症度区分の数

原則として5区分とし、軽傷から重傷にかけて Stage1 から Stage5 とする。

3. 重症度基準作成にあたっての留意点

- ① 医学的に合理的な基準であり、関係学会等の合意が得られていることが望ましい。
- ② 客観的指標（たとえば、特発性間質性肺炎における動脈血酸素分圧）により区分されていること
- ③ 治療効果の評価に結びつくこと
- ④ 日常生活への長期にわたる支障と療養支援についての評価に結びつくこと

① 家族性高カイロミクロン血症

Stage 1

血清トリグリセリド値が 1000mg/dl 未満かつ過去1年以内に高カイロミクロン血症に関連すると思われる膵炎の既往症なし。

Stage 2

血清トリグリセリド値が 1000mg/dl 以上 3000mg/dl 未満かつ過去1年以内に高カイロミクロン血症に関連すると思われる膵炎の既往症なし。

Stage 3

血清トリグリセリド値が 3000mg/dl 以上かつ過去1年以内に高カイロミクロン血症に関連すると思われる膵炎の既往症なし。

Stage 4

現在、活動性の膵炎はないが、過去1年以内に高カイロミクロン血症に関連すると思われる膵炎の既往歴がある。

Stage 5

現在、高カイロミクロン血症に関連すると思われる活動性の膵炎がある。

② 原発性高コレステロール血症

Stage 1

食事療法、運動療法にも関わらず高 LDL コレステロール血症 (TC \geq 220mg/dl かつ LDLc $>$ 140mg/dl) を有するが、粥状動脈硬化性疾患を発症していない。また、ほかの危険因子を持ち合わせてない。

Stage 2 (薬物療法が要求される)

食事療法、運動療法にも関わらず高 LDL コレステロール血症 (TC \geq 240mg/dl かつ LDLc $>$ 160mg/dl) を有するが、粥状動脈硬化性疾患を発症していない。あるいはほかの危険因子を持ち合わせており、食事療法にも関わらず TC $>$ 220mg/dl かつ LDLc $>$ 120mg/dl。

Stage 3

合併症 (虚血性心疾患、脳血管障害、末梢血管障害、腎障害、黄色腫) を認めないが、薬物療法に抵抗性の高コレステロール血症。

Stage 4

合併症 (虚血性心疾患、脳血管障害、末梢血管障害、腎障害、黄色腫) を認めるが、日常生活への影響はないかあっても軽微である。

Stage 5

合併症 (前記) によって、日常生活・職種に明らかな影響を認める。

注：冠危険因子：加齢 (男性：45歳以上、女性：閉経後)、冠動脈疾患の家族歴、喫煙習慣、高血圧 (140 and/or 90 mmHg 以上)、肥満、耐糖能異常 (日本糖尿病学会基準、境界型、糖尿病型)

③ 内因性高トリグリセリド血症

Stage 1

血清トリグリセリド値 100mg/dl 未満

Stage 2 (境界域)

血清トリグリセリド値 100mg/dl 以上 150mg/dl 未満

Stage 3

血清トリグリセリド値 150mg/dl 以上 200mg/dl 未満

Stage 4

250mg/dl 未満

Stage 5

血清トリグリセリド値 250mg/dl 以上

④ 家族性 III 型高脂血症

Stage 1

原発性 III 型高脂血症発症の基礎となるアポリポ蛋白 E の遺伝子異常[E2(Arg158-Cys)ホモ接合体、その他優性遺伝形式をとるまれなアポ E 変異種ヘテロ接合体 (E-Sendai も含む)]を有するが、未だ高脂血症 (TC \geq 220mg/dl and/or TG \geq 150mg/dl、動脈硬化学会の新ガイドラインに基づくが、LDL コレステロールの基準値は使用しない) を発症していない。

Stage 2

アポリポ蛋白 E の遺伝子異常 (前記) と高脂血症 (前記) を有するが、合併症を認めず、かつ、薬物療法をのぞく一般療法によって高脂血症の管理が可能である。

Stage 3

合併症を認めないが、高脂血症の管理に薬物療法の併用を必要とする。

Stage 4

合併症 (虚血性心疾患、脳血管障害、末梢血管障害、腎障害、黄色腫) を認めるが、日常生活への影響はないかあっても軽微である。

Stage 5

合併症 (前記) によって、日常生活・職種に明らかな影響を認める。

注：アポ E-Sendai に伴うリポ蛋白糸球体症も III 型高脂血症の 1 亜型として扱う。

⑤ 原発性高 HDL コレステロール血症

Stage 1

現在無症状であり、高 HDL 血症 (血清 HDL コレステロール \geq 100mg/dl) に起因すると思われる動脈硬化性病変が検査で確認されず、冠危険因子や CETP 活性低下 (あるいは CETP 遺伝子異常)、肝性リパーゼ活性低下を認めない。

Stage 2

現在無症状であり、高 HDL 血症に起因すると思われる動脈硬化性病変が検査で確認されないが、冠危険因子や CETP 活性低下 (あるいは CETP 遺伝子異常)、肝性リパーゼ活性低下のいずれかを認める。

Stage 3

高 HDL 血症に起因すると思われる動脈硬化性病変が検査で確認されているが、現在無症状で日常生活への影響も全くない。

Stage 4

高 HDL 血症に起因すると思われる動脈硬化性疾患があるが、日常生活への影響は軽微である。

Stage 5

高 HDL 血症に起因すると思われる動脈硬化性疾患があり、日常生活への影響を認める。

注：冠危険因子：加齢 (男性：45 歳以上、女性：閉経後)、冠動脈疾患の家族歴、喫煙習慣、高血圧 (140 and/or 90 mmHg 以上)、肥満、耐糖能異常 (日本糖尿病学会基準、境界型、糖尿病型)、高脂血症 (高 LDL コレステロール血症、高 TG 血症、または高レムナント血症)、低 HDL コレステロール血症など

VI. 研究成果の刊行 に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

著者名	論文題目	雑誌名	巻：頁、西暦年号.
Kanaki, T., <u>Saito, Y.</u> et al.	Developmental regulation of LR11 expression in murine brain.	DNA Cell Biol.	17, 647-657, 1998
Tashiro, J., <u>Saito, Y.</u> et al.	New type of internalization-defective LDLR due to two-nucleotide deletion in Japanese patients with familial hypercholesterolemia.	Eur. J. Clin. Invest.	28, 712-719, 1998.
<u>Taira, K.</u> , <u>Saito, Y.</u> et al.	Abdominal fat distribution and postprandial hyperlipidemia	Eur. J. Clin. Invest.	in press
Noguchi Y., <u>Saito Y.</u> , et al.	Newly Synthesized Rho A Is Isoprenylated to Membranes Coincident with Progression of the G1 to S Phase of Growth-stimulated Rat FRTL-5 Cells	J. Biol. Chem.	273: 3649-3653, 1998
Ishii, I., <u>Saito, Y.</u> , et al.	Stimulation of Cholesterol Release from Rabbit Foam Cells by the Action of a New Inhibitor for Acyl CoA:Cholesterol Acyltransferase, HL-004.	J Pharmacol Exp Ther	287:115-121,1998.
Kanzaki, T., <u>Saito, Y.</u> , et al.	Role of latent TGF-beta 1 binding protein in vascular remodeling.	Biochem Biophys Res Commun	246:26-30, 1998.
Kobayashi, J., <u>Saito, Y.</u> , et al.	Lipoprotein lipase mass and activity in post-heparin plasma from subjects with intra-abdominal visceral fat accumulation.	Clin Endocrinol	48:515-20, 1998.

- (注) 1. 研究班員および協力者の氏名にはアンダラインを引くこと。
 2. この表に記入した雑誌を一部添付すること。
 3. 投稿中、印刷中のものも記載すること。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

著者名	論文題目	雑誌名	巻：頁，西暦年号.
Mabuchi H, Koizumi J, Kajinami K.	Clinical efficacy and safety of cerivastatin in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia.	Am J Cardiol	82:52J-55J,1998.
Moriyama Y, Okamura T, Inazu A, Doi M, Iso H, Mouri Y, Ishikawa Y, Suzuki H, Iida M, Koizumi J, Mabuchi H, Komachi Y.	A low prevalence of coronary heart disease among subjects with increased high-density lipoprotein cholesterol levels, including those with plasma cholesteryl ester transfer protein deficiency.	Prev Med	27:659-667,1998.
Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Kajinami K, Miyamoto S, Ueda K, Takegoshi T, Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group	Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia.	Am J Cardiol	82:1489-1495,1998.
Kajinami K, Yagi K, Higashikata T, Inazu A, Koizumi J, Mabuchi H.	Low-density lipoprotein receptor genotype-dependent response to cholesterol lowering by combined pravastatin and cholestyramine in familial hypercholesterolemia.	Am J Cardiol	82:113-117,1998.
Yang XP, Inazu A, Yagi K, Kajinami K, Koizumi J, Mabuchi H.	Abetalipoproteinemia caused by maternal isodisomy of chromosome 4q containing an intron 9 splice acceptor mutation in the microsomal triglyceride transfer protein gene.	Arterioscler Thromb Vasc Biol	in press
Mabuchi H, Kajinami K, Inazu A, Koizumi J.	Lessons from molecular defects in secretion, transport, and reverse transport of cholesterol.	in Jacotot B, Mathe D, Fruchart JC eds.	p.449-455,1998.
		Atherosclerosis XI. Elsevier Science	

- (注) 1. 研究班員および協力者の氏名にはアンダラインを引くこと。
 2. この表に記入した雑誌を1部添付すること。
 3. 投稿中、印刷中のものも記載すること。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

著者名	論文題目	雑誌名	巻：頁，西暦年号
H Abe, <u>N Yamada</u>	Hypertension, hypertriglyceridemia, and impaired endothelium-dependent vascular relaxation in mice lacking insulin receptor substrate-1	J Clin Invest	101:1784-1788, 1998.
J Osuga, <u>N Yamada</u>	Cholesterol lowering in low density lipoprotein receptor knockout mice overexpressing apolipoprotein E	J Clin Invest	102:386-394, 1998.
K Ohashi, <u>N Yamada</u>	A truncated species of apolipoprotein B (B-38.7) in a patient with homozygous hypobetalipoproteinemia associated with diabetes mellitus	Arterioscler Thromb Vasc Biol	18:1330-1334, 1998.
L Sun, <u>N Yamada</u>	Clinical features associated with the homozygous Trp64Arg mutation on the β 3-adrenergic receptor: no evidence for its association with obesity in Japanese	Arterioscler Thromb Vasc Biol	18: 941-946, 1998.
M Okubo, <u>N Yamada</u>	A novel apolipoprotein E2 variant, E2toranomom (Q187E), identified in a type III hyperlipoproteinemia patient with coronary atherosclerosis	Atherosclerosis	140: 187-190, 1998.

- (注) 1. 研究班員および協力者の氏名にはアンダラインを引くこと。
 2. この表に記入した雑誌を1部添付すること。
 3. 投稿中、印刷中のもも記載すること。

研究成果の刊行に関する一覧表

単行本

著者名	題名	書名	編集者名	発行社名(発行地名)	発行西暦年号, 頁.
<u>Y.Matsuzawa</u> , et al.	Cholesteryl ester transfer protein deficiency: virtue or vice?	Proceedings of the XIth Internal Symposium on Atherosclerosis	B.Jacotot, et al.	Elsevier Science (Singapore)	1998, 135-139.
<u>Y.Matsuzawa</u>	HDL transport	Global perspectives in lipid management	Y.Goto, et al.	Royal Society of Medicine Press (London)	1998, 71-79.

- (注) 1. 研究班員および協力者の氏名にはアンダーラインを引くこと。
 2. この表に記入した単行本を1部添付すること。
 3. 投稿中、印刷中のもも記載すること。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

著者名	論文題目	雑誌名	巻：頁，西暦年号
S.Takami, <u>Y.Matsuzawa</u> , et al.	Lipoprotein(a) enhances the expression of intercellular adhesion molecule-1 in cultured human umbilical vein endothelial cells	Circulation	97:721-728, 1998.
M.Kubo, <u>Y.Matsuzawa</u> , et al.	Acute pancreatitis and hyperchylomicronemia	J. Atheroscler. Thromb.	4:162-163, 1998.
T.Maruyama, <u>Y.Matsuzawa</u> , et al.	A novel point mutation in a splice acceptor site of intron 1 of the human low density lipoprotein receptor gene which causes severe hypercholesterolemia: an unexpected absence of exon skipping	Hum. Mutat.	12:480-481, 1998.
S.Takami, <u>Y.Matsuzawa</u> , et al.	High concentration of glucose induces the expression of intercellular adhesion molecule-1 in human umbilical vein endothelial cells	Atherosclerosis	138:35-41, 1998.
T.Nakagawa, <u>Y.Matsuzawa</u> , et al.	Oxidized LDL increases and interferon- γ decreases expression of CD36 in human monocyte-derived macrophages	Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.	18:1350-1357, 1998.
S.Nozaiki, <u>Y.Matsuzawa</u> , et al.	CD36 mediates long-chain fatty acid transport in human myocardium: complete myocardial accumulation defect of radiolabeled long-chain fatty acid analog in subjects with CD36 deficiency	Mol. Cell. Biochem.	in press
A.Nakata, <u>Y.Matsuzawa</u> , et al.	CD36, a novel receptor for oxidized low density lipoprotein, is highly expressed on lipid-laden macrophages in human atherosclerotic aorta	Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.	in press
F.Matsuura, <u>Y.Matsuzawa</u> , et al.	Activation of monocytes in vivo causes intracellular accumulation of lipoprotein-derived lipids and marked hypercholesterolemia -possible pathogenesis of necrobiotic xanthogranuloma-	Atherosclerosis	in press

- (注) 1. 研究班員および協力者の氏名にはアンダラインを引くこと。
 2. この表に記入した雑誌を1部添付すること。
 3. 投稿中、印刷中のもも記載すること。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

著者名	論文題目	雑誌名	巻：頁，西暦年号.
Ohta T, Nishiyama S, Nakamura T, Saku K, Maung KK, Matsuda I.	Predominance of large low density lipoprotein particles and lower fractional esterification rate of cholesterol in high density lipoprotein in children with insulin-dependent diabetes Mellitus.	Eur J Pediatr	157: 276-281,1998.
Ohta T, Saku K, Nakamura R, Maung KK, Matsuda I.	Comparison of children and coronary heart disease patients with low high-density lipoprotein cholesterol levels.	Atherosclerosis	137: 321-328, 1998
Ou J, Saku K, Jimi S, Ohta T, Takeda Y, Zhang B, Pownall HJ, Arakawa K.	Mechanism of action of probucol on cholesteryl ester transfer protein (CETP) mRNA in Chinese Hamster Ovary cell line that had been stably transfected with a human CETP gene.	Biochim Biophys Acta	1393: 153-160, 1998
Ohta T, Saku K, Takata K, Adachi N.	Soluble vascular cell adhesion molecule-1 and soluble intercellular adhesion molecule-1 correlate with lipid and apolipoprotein risk factors for coronary artery disease in children.	Eur J Pediatr	in press
Saku K, Zhang B, Ohta T, Liu T, Arakawa K.	Quantity and function of high density lipoproteins as an indicator for coronary atherosclerosis.	J Am Coll Cardiol	in press
Saku K, Zhang B, Ohta T, Arakawa K.	Levels of soluble cell adhesion molecules in patients with angiographically defined coronary atherosclerosis.	Jap Circ J	63: 19-24, 1998
Saku K, Eckardstein A, Zhang B, Liu R, Jimi S, Ohta T, Assmann G, Arakawa K.	In vivo kinetics of human apoA-I variants in rabbits.	Eur J Clin Invest	in press

- (注) 1. 研究班員および協力者の氏名にはアンダラインをひくこと。
 2. この表に記入した雑誌を1部添付すること。
 3. 投稿中、印刷中のもも記載すること。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

著者名	論文題目	雑誌名	巻：頁，西暦年号.
<u>Matsunaga A, Sasaki J</u>	A novel apolipoprotein E mutation, E2 (Arg25Cys) in lipoprotein glomerulopathy.	Kidney Int	submitted
Han H, <u>Sasaki J, Matsunaga A</u>	A novel mutant, apo A-I Nichinan (Glu235→0), associated with low HDL cholesterol levels and reduced cholesterol efflux from cells.	Arterioscler Thromb Vasc Biol	in press
<u>Matsunaga A, Sasaki J</u>	Compound heterozygosity for an apo A-I gene promoter and a structural nonsense mutation with apo A-I deficiency.	Arterioscler Thromb Vasc Biol	19:348-55, 1999.
Huang W, <u>Sasaki J</u>	A novel homozygous missense mutation in apoA-I gene with apoA-I deficiency.	Arterioscler Thromb Vasc Biol	18:389-396, 1998.
Oikawa S, <u>Matsunaga A, Sasaki J</u>	Apolipoprotein E Sendai (Arginine 145→Proline): A new variant associated with lipoprotein glomerulopathy	J Am Soc Nephrol	8:820-823, 1997.
Moriyama K, <u>Sasaki J</u>	Identification of two apolipoprotein variants, A-I Kaho (Asp 51→Val) and A-I Lys 107 deletion.	J Atheroscler and Tromb	3:12-16, 1996.
Moriyama K, <u>Sasaki J</u>	A cysteine containing truncated apolipoprotein A-I associated with high density lipoprotein deficiency.	Arterioscler Thromb Vasc Biol	16:1416-1423, 1996.
Moriyama K, <u>Sasaki J</u>	Identification of two apolipoprotein variants, A-I Karatsu (Tyr100→His) and A-I Kurume (His162→Gln).	Clin Genet	49:74-84, 1996.
Moriyama K, <u>Sasaki J</u>	Characterization of a novel variant of apolipoprotein E, E2 Fukuoka (Arg224→Gln) in a hyperlipidemic patient with xanthomatosis.	Biochim Biophys Acta	1301:185-190, 1996.

- (注) 1. 研究班員および協力者の氏名にはアンダラインを引くこと。
 2. この表に記入した雑誌を1部添付すること。
 3. 投稿中、印刷中のもも記載すること。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

著者名	論文題目	雑誌名	巻：頁, 西暦年号
Biwa T, Hakamata H, Sakai M, Miyazaki A, Suzuki H, Kodama T	Induction of murine macrophage growth by oxidized low density lipoprotein is mediated by granulocyte macrophage colony-stimulating factor.	J Biol Chem	273(43):28305-13 1998 Oct 23
Jinnouchi Y, Sano H, Nagai R, Hakamata H, Kodama T, Suzuki H.	SGlycolaldehyde-modified low density lipoprotein leads macrophages to foam cells via the macrophage scavenger receptor.	J Biochem	123(6):1208-17 1998 Jun
Kawabe Y, Imanaka T, Kodama T.	Characterization of two Chinese Hamster Ovary cell lines expressing the COOH-terminal domains of SREBP-1	Cell Struct Function	23: 187-192, 1998
Hakamata H, Miyazaki A, Sakai M, Matsuda H, Suzuki H Kodama T.	Horiuchi S Isolation of macrophage-like cell mutants resistant to the cytotoxic effect of oxidized low density lipoprotein.	Lipid Res	39(3):482-494 1998 Mar
akaguchi H, Takeya M, Suzuki H, Hakamata H, Kodama T.	Role of macrophage scavenger receptors in diet-induced atherosclerosis in mice.	Lab Invest .	78(4):423-434 1998 Apr
van Berkel TJC, van Velzen A, Kruijt JK, Suzuki H Kodama T.	Uptake and catabolism of modified LDL in scavenger-receptor class A type I/II knock-out mice.	Biochem J.	331(Pt 1): 29-35. 1998 Apr 1
Cynshi O, Kawabe Y, Suzuki T, Takashima Y, Kaise H, Kodama T	Antiatherogenic effects of the antioxidant BO-653 in three different animal model	Proc. Natl. Acad. Sci USA	95, 10123-10128 1998
Shimokawa T, Goto S, Ida M, Goto M, Nishijima S, Kodama T	Hypocholesterolemic effects of the LDL receptor gene transcriptional upregulator CP-230821.	J Biochem (Tokyo)	123:596-601 1998
Tomita T, Chang TY Kodama T watsubo T.	BetaAPP gamma-secretase and SREBP site 2 protease are two different enzymes.	Neuroreport	30;9(5):911-91 1998 Mar

- (注) 1. 研究班員および協力者の氏名にはアンダラインを引くこと。
 2. この表に記入した雑誌を1部添付すること。
 3. 投稿中、印刷中のもも記載すること。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

著者名	論文題目	雑誌名	巻：頁，西暦年号.
H Abe, N Yamada, S Ishibashi et al.	Hypertension, hypertriglyceridemia, and impaired endothelium-dependent vascular relaxation in mice lacking insulin receptor substrate-1.	J Clin Invest	101:1784-1788, 1998
H Sakaguchi, S Ishibashi et al.	Role of macrophage scavenger receptors in fat-induced atherosclerosis in mice.	Lab. Invest	78:423-434, 1998
L Sun, S Ishibashi, N Yamada et al.	Clinical features associated with the homozygous Trp64Arg mutation of the β_3 -adrennergic receptor: No evidence for its association with obesity in Japanese.	Arterioscler Thromb. Vasc Biol	18:941-946, 1998
J Osuga, S Ishibashi, N Yamada et al.	Cholesterol-lowering in low density lipoprotein receptor knockout mice overexpressing apolipoprotein E.	J Clin Invest	102:386-394, 1998
K Ohashi, S Ishibashi, N Yamada et al.	A truncated species of apolipoprotein B (B-38.7) in a patient with homozygous hypobetalipoproteinemia associated with diabetes mellitus.	Arterioscler Thromb Vasc Biol	18:1330-1334, 1998
M Murakami, S Ishibashi, N Yamada et al.	Lipoprotein(a) as a coronary risk factor in Japanese patients with type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Relation with apolipoprotein(a) phenotype.	Diabetologia	41:1397-1399, 1998
S Ishibashi, N Yamada et al.	Atherosclerosis in mice lacking both LDL receptor and apo E	投稿中	
H Yagyu, S Ishibashi, N Yamada et al.	Overexpressed lipoprotein lipase protects against atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice	投稿中	
J Osuga, S Ishibashi, N Yamada et al.	Hypertriglyceridemia in mice exclusively expressing apoB100: Possible synergism between apoB48, apoE and lipoprotein lipase	投稿中	
S Perrey, S Ishibashi, N Yamada et al.	Thiazolidinediones downregulate the expression of PPAR α in differentiated 3T3-L1 adipocytes	投稿中	
J Osuga, S Ishibashi, N Yamada et al.	Male sterility and adipocyte hypertrophy in mice lacking hormone sensitive lipase	投稿中	
R Tozawa, S Ishibashi, N Yamada et al.	Embryonic lethality with defective neural tube closure in mice lacking squalene synthase	投稿中	

(注) 1. 研究班員および協力者の氏名にはアンダラインを引くこと。

2. この表に記入した雑誌を1部添付すること。

3. 投稿中、印刷中のものも記載すること。