

厚生科学研究研究費補助金  
長寿科学総合研究事業

高齢者高脂血症の長期予後に関する研究  
平成 12 年度総括・分担研究報告書

主任研究者 北 徹

平成 13 年 3 月

## 序 文

高脂血症は急性心筋梗塞症などの生命に関わる心血管疾患と密接に関連することが示され、薬物療法が積極的になされるようになってきている。申請者らは平成8-10年度に厚生省長寿科学研究事業を実施し、高齢者の高コレステロール血症治療ガイドラインをとりまとめた。ところが、我が国においては高齢者高脂血症の長期予後に関する研究がほとんど実施されておらず、上記ガイドラインは諸外国の調査結果等を検討して作製せざるを得なかった。そして、我が国における調査の必要性を痛切に感じた。

そこで、我が国における高齢者高脂血症の長期予後の現状を把握することを目的として、本研究が平成11年度よりスタートした。本年は3年計画の2年目である。班員それぞれ、独自の高齢者高脂血症の予後調査を進め、同時に、既存のわが国における大規模スタディに協力を求め多くの研究グループの協力を得られることとなった。それぞれのデータのメタアナライシスが考慮されたが、患者背景に大きな差があり、それぞれのデータを個別に扱うのが妥当かと考えられた。すでにデータの出ている調査もあり、これから出てくるデータもあるが、最終年度に向かい、高齢者高脂血症の長期予後、すなわち、高齢者においても高脂血症は心血管イベント発症を惹起するのか、治療するとすれば、どの程度までコレステロールレベルを低下させればよいのか等のことをまとめたいと考えている。

平成13年3月

長寿科学総合研究事業

高齢者高脂血症の長期予後に関する研究 主任研究者 北 徹

# 目 次

I	研究者構成	
II	総括研究報告	1
III	分担研究報告	5
	1. 高齢者高脂血症の長期予後に関する研究	6
	大阪大学大学院医学系研究科分子制御内科	松澤祐次
	2. 高齢者高脂血症の予後	11
	茨城キリスト教大学生生活科学部	板倉弘重
	3. 血漿コレステリルエステル転送蛋白質と冠状動脈硬化	12
	名古屋市立大学医学部生化学 1	横山信治
	4. 高齢者高脂血症の長期予後に関する研究	15
	神戸大学医学部内科学第一	横山光宏
	5. 高齢者家族性高コレステロール血症における冠動脈疾患の頻度と長期予後に関する研究	17
	金沢大学医学部第 2 内科	馬淵 宏
	6.九州脂質治療研究 (KLIS)	24
	福岡大学医学部第 2 内科	佐々木 淳
	7.生活環境の欧米化と日本人高齢者の動脈硬化危険因子および早期動脈硬化病変との関連	28
	広島大学医学部第 2 内科	大久保雅通
	8. 高齢者高脂血症の長期予後に関する研究	36
	杏林大学医学部高齢医学教室	秋下雅弘
	9. 高齢者高脂血症の長期予後に関する研究	41
	名古屋大学大学院医学研究科老年医学	林登志雄
	10. プラバスタチン投与高齢高脂血症患者の血清脂質値と心イベント発症に関する研究	43
	千葉大学医学部第 2 内科	森聖二郎
	11. 高齢者高脂血症の長期予後に関する研究	46
	東北大学医学部老年・呼吸器内科	大類 孝
IV	研究成果の刊行に関する一覧表	50

# I . 研究者構成

**長寿科学総合研究事業  
高齢者高脂血症の長期予後に関する研究者**

区分	氏名	所属	職名
主任研究者	北 徹	京都大学大学院医学研究科 臨床生体統御医学講座	教授
分担研究者	松澤 佑次	大阪大学大学院医学系研究科 分子制御内科学	教授
分担研究者	板倉 弘重	茨城キリスト教大学生生活科学部食物健康 科学科	教授
分担研究者	横山 信治	名古屋市立大学医学部生化学第一講座	教授
分担研究者	横山 光宏	神戸大学医学部内科学第一	教授
分担研究者	馬淵 宏	金沢大学医学部第2内科	教授
分担研究者	佐々木 淳	福岡大学医学部第2内科	助教授
分担研究者	大久保雅通	広島大学医学部附属病院第2内科	講師
分担研究者	秋下 雅弘	杏林大学医学部高齢医学教室	講師
分担研究者	林 登志雄	名古屋大学医学部老年科	助手
分担研究者	森 聖二郎	千葉大学医学部第二内科	助手
分担研究者	大類 孝	東北大学医学部附属病院老人科	助手

## Ⅱ. 総括研究報告

## 高齢者高脂血症の長期予後に関する研究

### 総括研究報告書

主任研究者名 北 徹、京都大学大学院医学研究科教授

#### 研究要旨

高脂血症は急性心筋梗塞症などの生命に関わる心血管疾患と密接に関連することが示され、薬物療法が積極的になされるようになってきている。申請者らは平成8-10年度に厚生省長寿科学研究事業を実施し、高齢者の高コレステロール血症治療ガイドラインをとりまとめた。ところが、我が国においては高齢者高脂血症の長期予後に関する研究がほとんど実施されておらず、上記ガイドラインは諸外国の調査結果等を検討して作製せざるを得なかった。そこで、本研究では、我が国における高齢者高脂血症の長期予後の現状を把握することを目的とした。既存の大規模スタディに協力を求め、PATE スタディ、JLIT スタディ、JELIS スタディ、KLIS スタディ、CLIP スタディ、北陸地方における家族性高コレステロール血症の予後調査（金沢大学）等の協力が得られることとなった。本研究では、それらのメタアナリシスも考慮されたが、それぞれの登録患者の背景があまりに違うので、それぞれのデータを個別に扱うのが妥当かと考えられた。本年度は3年計画の2年目であるが、最終年度に向かい、高齢者高脂血症の長期予後、すなわち、高齢者においても高脂血症は心血管イベント発症を惹起するのか、治療するとすれば、どの程度までコレステロールレベルを低下させればよいのか等のことをまとめていく計画である。また、班員はそれぞれ、独自に高齢者高脂血症の予後調査を進めているが、高齢者高脂血症の長期予後に関わる高脂血症と無症候性脳梗塞との関連の研究や、高齢者ADL（日常生活レベル）と高齢者高脂血症の関連等それぞれ重要な問題について取り組んでいる。

分担研究者名＝松澤佑次（大阪大学大学院医学系研究科）、板倉弘重（茨城キリスト教大学教授）、横山信治（名古屋市立大学医学部）、横山光宏（神戸大学医学部教授）、馬淵宏（金沢大学医学部教授）、佐々木淳（福岡大学医学部助教授）、

大久保雅通（広島大学医学部）、秋下雅弘（杏林大学医学部）林登志雄（名古屋大学医学部）、森聖二郎（千葉大学医学部）、大類孝（東北大学医学部）

#### A. 研究目的

高脂血症は急性心筋梗塞症などの生命に関わる心血管疾患と密接に関連することが示され、薬物療法が積極的になされるようになってきている。申請者らは平成8-10年度に厚生省長寿科学研究事業を実施し、高齢者の高コレステロール血症治療ガイドラインをとりまとめた。ところが、我が国においては高齢者高脂血症の長期予後に関する研究がほとんど実施されておらず、上記ガイドラインは諸外国の調査結果等を検討して作製せざるを得なかった。そこで、本研究では、我が国における高齢者高脂血症の長期予後の現状を把握することを目的とした。

#### B. 研究方法

当初、65才以上の高齢者を新たに登録し、種々の血液検査とともに3年間の長期予後を追跡することを目標としたが、種々の制限のため、そのまま計画を遂行することが困難であると判断し、班員関わっている、我が国において現在進行中のコホート研究（PATE スタディ、JLIT スタディ、JELIS スタディ、KLIS スタディ、CLIP スタディ、北陸地方における家族性高コレステロール血症の予後調査（金沢大学）等）に協力を求め、それらの結果を総合判断して高齢者高脂血症の長期予後を解明することとした。さらに、各班員は、高脂血症と無症候性脳梗塞との関連の研究や、高齢者ADL（日常生活レベル）と高齢者高脂血症の関連に関する研究、可溶性新規酸化低比重リポ蛋白質受容体（LOX-1）の測定法開発などそれぞれ高齢者高脂血症の長期予後に関する重要な問題について取り組んでいる。

（倫理面への配慮）患者様には、十分説明し、インフォームドコンセントを得、また、プライバシー保護のため、本調査で調べられたすべての個人的な内容の公表は一切行わない。

#### C. 研究結果

3年計画の2年目である。高齢者高脂血症の長期予後を解明するため、我が国



において現在進行中のコホート研究（PATE スタディ、JLIT スタディ、JELIS スタディ、KLIS スタディ、CLIP スタディ、北陸地方における家族性高コレステロール血症の予後調査（金沢大学）等）のメタアナリシスが考慮されたが、それぞれのスタディで患者背景に大きな差があり、それぞれのデータを個別に扱うのが妥当かと考えられた。最大の登録症例を持つ JLIT スタディではすでに6年間の追跡調査が終了しており、現在解析がなされている。このスタディではシンバスタチン服用の70才以下の症例を対象としているが、65才—70才の症例数は約10,000であり、予備解析の結果では、高齢者の方が若年者より高コレステロール血症の心血管イベントに対する危険率は上昇するようである。詳細な解析により、高コレステロール値をどの程度まで低下させるべきか明らかにできればと期待している。さらに、その他のスタディでも13年度には、年齢を考慮して解析していただき、高齢者の高脂血症を明らかにしていきたいと考えている。

D. 考察 わが国で行われている高脂血症の長期予後に関するコホートスタディを高齢者にスポットをあて、解析することでわが国高齢者高脂血症の長期予後を明らかにできるであろう。なかでも、JELIS スタディでは、70才以上の症例が3,000を越え、有意義な結果をもたらすと期待される。しかし、JELIS スタディは、現在、経過中であり、今回の調査に何らかの解析が間に合えばと期待している。

E. 結論 我が国の高齢者高脂血症の長期予後を我が国において現在進行中のコホート研究の協力を得て、解明することとなった。すでに、方針は定まり、その方針に従い、必要に応じて、データの再解析等を依頼しながら、最終年度に、結論を導き出したいと考えている。

#### F. 研究発表

1. Murase, T., Kume, N., Hase, T., Shibuya, Y., Nishizawa, Y., Tokimitsu, I. & Kita, T. Gallates inhibit cytokine-induced nuclear translocation of NF- $\kappa$ B and expression of leukocyte adhesion molecules in vascular endothelial cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 1999;19:1412-1420.

2. Yamamoto, A., Horibe, H., Mabuchi, H., Kita, T., Matsuzawa, Y., Saito, Y., Nakaya, N., Fujioka, T., Tenba, T., Kawaguchi, A., Nakamura, H., Goto, Y. Analysis of Serum Lipid levels in Japanese men and women according to body mass index. Increase in risk of atherosclerosis in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 1999;143(1);55-73
  
3. Kataoka, H., Kume, N., Miyamoto, S., Minami, M., Moriwaki, H., Sawamura, T., Masaki, T., Hashimoto, N., Kita, T. Expression of lectin-like oxidized LDL receptor-1 in human atherosclerotic lesions. *Circulation* 1999;99:3110-3117.
  
4. Kita, T., Kume, N., Ishii, K., Horiuchi, H., Arai, H., Yokode, M., Oxidized LDL and expression of monocyte adhesion molecules. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1999;45:123-126
  
5. Kataoka, H., Kume, N., Miyamoto, S., Minami, M., Murase, T., Sawamura, T., Masaki, T., Hashimoto, N., Kita, T. Biosynthesis and posttranslational processing of lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1). N-linked glycosylation affects the cell-surface expression and the ligand binding. *J. Biol. Chem.* 275: 6573-6579, 2000
  
6. Murase, T., Kume, N., Kataoka, H., Sawamura, T., Masaki, T., Kita, T. Identification of soluble forms of lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 20:715-720, 2000
  
7. Murayama T, Yokode M, Horiuchi H, Yoshida H, Sano H, Kita T Overexpression of low density lipoprotein receptor eliminates apolipoprotein B100-containing lipoproteins from circulation and markedly prevents early atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis* 153:295-302, 2000
  
8. Kita, T., Kume, N., Yokode, M., Ishii, K., Arai, H., Horiuchi, H., Moriwaki, H., Minami, M., Kataoka, H., Wakatuski, Y. Oxidized LDL and atherosclerosis-Role of Lox-1. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 902:95-102, 2000
  
9. Matsuzawa, Y., Itakura, H., Kita, T., Mabuchi, H., Matsuzaki M., Nakaya,

N., Oikawa, S., Saito, Y., Sasaki, J., Shimamoto, K., J-LIT Study Group.  
Design and Baseline Characteristic of a Cohort Study in Japanese Patients with  
Hypercholesterolemia: The Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). *Current Therapeutic  
Research*. 61:219-243, 2000

10. Shirakawa, R., Yoshioka, A., Horiuchi, H., Nishioka, H., Tabuchi, A.,  
Kita, T. Small GTPase Rab4 Regulates Ca<sup>2+</sup>-induced  $\alpha$ -Granule Secretion in Platelets.  
*J. Biol. Chem.* 275:33844-33849, 2000

11. Shimaoka, T., Kume, N., Minami, M., Hayashida, K., Kataoka, H., Kita, T.,  
Yonehara, S. Molecular cloning of a novel scavenger receptor for oxidized low density  
lipoprotein, SR-PSOX, on macrophages. *J. Biol. Chem.* 275:40663-40666, 2000

G. 知的所有権の取得状況： なし

## Ⅲ. 分担研究報告

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）  
分担研究報告書

高齢者高脂血症の長期予後に関する研究

分担研究者 松澤 佑次 大阪大学大学院医学系研究科分子制御内科学教室教授

研究要旨 加齢にともなう脂質代謝の変化と肥満度、体脂肪分布との関連について検討した。男性においては TC, LDL-C, HDL-C は各年代においてほぼ一定であり、TG は加齢とともに低下する傾向にあった。女性においては TC, LDL-C, TG は加齢とともに増加し、HDL-C は低下する傾向にあった。この女性における脂質代謝の変化は特に閉経後において急激に生じる。一方、男女とも内臓脂肪面積、体脂肪における内臓脂肪の割合は加齢に伴い増加し、これに伴って高脂血症をはじめとするマルチプルリスクの増加を認めた。特に閉経後の女性において内臓脂肪の増加が著明でありマルチプルリスクの割合も急激に増加していた。これらのことから加齢に伴う内臓脂肪の蓄積は高脂血症をはじめとする種々の代謝異常（マルチプルリスク）の基盤をなすこと、高齢者特に閉経後の女性の高脂血症は内臓脂肪症候群の一部分症である可能性を考慮して治療する必要があることが明らかとなった。

A. 研究目的

ライフスタイルの欧米化に伴い動脈硬化性疾患の増加が大きな社会問題となりつつある。その危険因子としての高脂血症、高血圧、糖尿病などは近年の我が国においてきわめて頻度の高い疾患（common disease）となっているが、これら多彩な common disease の共通の基盤として過栄養による内臓脂肪の蓄積が大きな位置を占めている。これまでに我々は高度肥満者において加齢とともに内臓脂肪の増加が生じることを報告している。従って、一般健常人において加齢に伴う肥満度、脂肪分布の変化と高脂血症をはじめとする代謝異常の合併との関係を検討することは、高齢者の高脂血症の長期予後を検討する上でも大きな意義を持つと思われる。今回、人間ドック受診者において加齢にともなう脂質代謝異常の実態および高脂血症をはじめとする代謝異常と肥満度、脂肪分布の変化との関連を検討した。

B. 研究方法

厚生省糖尿病高危険群におけるインスリン抵抗性とその生活基盤に関する他施設共同追跡研究班の協力人間ドック3施設（市立伊丹病院人間ドック、大阪健康倶楽部関山診療所、千里ライフサイエンス検診センター）を受診した男性559例（平均年齢 $54.5 \pm 8.7$ 才、平均 BMI  $23.5 \pm 2.8$  ( $16.0-34.2$ )  $\text{kg/m}^2$ ）、女性196例（平均年齢 $55.5 \pm 7.9$ 才、平均 BMI  $22.5 \pm 2.9$  ( $16.2-34.5$ )  $\text{kg/m}^2$ ）の計755例（平均年齢 $54.7 \pm 8.5$ 才、平均 BMI  $23.2 \pm 2.9$  ( $16.0-34.5$ )  $\text{kg/m}^2$ ）において同意のもとに身長、体重、血圧、安静時および負荷心電図、血清脂質・リポ蛋白値、空腹時血糖、糖化ヘモグロビン（HbA1c）を測定すると

もに、臍周囲において CT を撮影し我々が開発した CT 値を用いた計測法にて腹部内臓脂肪面積 (VFA)、腹部皮下脂肪面積 (SFA) を計測した。我が国における高齢者の高脂血症の実態を脂肪分布との関連において検討するために、対象を 30 才代 (男性 35 人、女性 5 人)、40 才代 (同 114 人、31 人)、50 才代 (同 257 人、101 人)、60 才代 (同 133 人、52 人)、70 才代 (同 20 人、7 人) に分けて性別・年代別に血清脂質・リポ蛋白値、BMI、VFA、SFA、危険因子数、安静時虚血性心電図変化を検討するとともに、女性の閉経による生殖・内分泌系の急激な変化を考慮し、55 才以下 (男性 290 人、女性 105 人) の若年者群と 56 才以上 (同 269 人、91 人) の高齢者群の 2 群においても同様に検討した。さらに、加齢による内臓脂肪の蓄積と危険因子の集積 (マルチプルリスク) との関連を検討するために年代別・性別に危険因子数別の頻度および平均保有危険因子数の検討も行い、これらと年代別・性別の安静時心電図虚血性変化の割合との関連性を検討した。

### C. 研究結果

我が国における加齢に伴う脂質代謝の変化を年代別・性別に検討すると男性においては TC, LDL-C, HDL-C は各年代ではほぼ一定であり、TG は加齢とともに低下する傾向にあった。一方、女性においては TC, LDL-C, TG は加齢とともに増加し、HDL-C は低下する傾向にあった。この女性における脂質代謝の変化は特に 50 才以降の閉経後において急激に生じる。これまで我々は高度肥満者 (平均 BMI  $\geq 30$ ) において男女とも加齢とともに内臓脂肪が増加し、特に女性においては閉経後急激に増加することを報告してきた。従って、本研究の対象である一般健常人においても加齢に伴う体脂肪分布および肥満度の変化がこれらの脂質代謝の変化に影響を及ぼす可能性があると考えられるため検討を行った。肥満度 (BMI) と皮下脂肪面積 (SFA) は男性では各年代を通じてほぼ一定、女性では年齢とともに増加する。内臓脂肪面積 (VFA) は一般健常群においても男女とも加齢によって増加するが、特に女性においては 50 才以降の閉経後に急激な増加を来すことが多数例にても確認できた。内臓脂肪の割合 ( $\%: VFA/(VFA+SFA)$ ) は男性では加齢とともに緩徐に増加 (30 才代で 40% から 70 才代で 50%) するのに対し、女性においてはその増加が急激 (30 才代で 15% から 70 才代で 40%) で、特に閉経後に増加していた。この内臓脂肪の増加と脂質代謝異常との相関を検討すると、TC, LDL-C は男性では若年者・高齢者ともに弱い正相関を認めたが、女性においては若年者において強い相関を認めるものの高齢者においては相関を認めなかった。TG は性別・年齢別に関わらず、VFA と正相関しており、HDL-C は同様にすべての群において VFA と強い負の相関を認めた。これらのことから女性の高齢者においては内臓脂肪の急激な増加は TG 増加、HDL-C 低下と相関するが、TC, LDL-C の増加とは相関せず女性ホルモンなどの他の因子が強く関与すると考えられた。一方、内臓脂肪の増加は種々の代謝異常を合併し、マルチプルリスクファクターの基盤をなす。そこで、性別・年代別に危険因子数別に分布をとると 2 つ以上の危険因子を有するマルチプルリスクの割合は男性では 30 才代で 30% から 70 才代で 40% へと加齢とともに緩やかに増加するのに対し、女性においては 30 才代でほとんど 0% から 70 才代で約 40% へと急激に増加する。この女性における増加も閉

経後に著明であった。また、平均保有危険因子数を性別、年代別に検討しても同様な結果が得られた。さらに、これらマルチプルリスクを背景とした安静時心電図虚血生変化の割合も男女とも加齢とともに増加するが、特に女性においては50才以降に急激に増加することが明らかとなった。

#### D. 考察

本研究によって我が国の高齢者における高脂血症と脂肪分布との関連が明らかとなった。高齢者の高脂血症はこれまでも治療の必要性・有用性が疑問視されたこともあったが、最近では高齢者を対象とした臨床試験やサブ解析によって、高齢者における脂質低下療法の有用性が明らかとなって来ている。本研究により男女とも加齢にともない内臓脂肪の蓄積とそれを基盤とした脂質代謝異常を初めとする種々の代謝異常の合併が、特に女性においては50才以降の閉経後にその変化が急激に生じることが明らかとなった。また、このマルチプルリスクを背景として安静時心電図の虚血性変化の割合も同様の増加を示すことが明かとなった。従って、高齢者特に閉経後の女性においては高脂血症は内臓脂肪症候群の1部分症である可能性を考慮し、十分な生活習慣改善療法を徹底するとともに、他の危険因子（高血圧、耐糖能異常、高インスリン血症等）の検索も必要であると考えられた。

#### E. 結論

加齢に伴う内臓脂肪の蓄積は高脂血症をはじめとする種々の代謝異常（マルチプルリスク）の基盤をなす。従って、高齢者特に閉経後の女性の高脂血症は内臓脂肪症候群の1部分症である可能性を考慮して治療する必要がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

(1) Matsuzawa Y, et al.: Establishment of novel criteria for "obesity as a disease" in Japan. *Int J Obes* 2001 in press.

(2) 松澤佑次、他 日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会：新しい肥満の判定と肥満症の診断基準 *肥満研究* 6: 18-28, 2000.

(3) 善積 透、他：CTによる腹部脂肪分布評価法の普及をめざして一標準的 CT 画像撮影条件の確立およびパソコン版脂肪面積計測ソフトウェアの開発— *肥満研究* 6: 193-199, 2000.

(4) Nagaretani H, et al.: Visceral fat is a major determinant of multiple risk factor clustering in Japanese men with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* in submission.

(5) 西澤 均、他：肥満合併症から見た種々の体脂肪パラメーターの有用性に関する検討 *肥満研究*へ投稿予定

(6) 中村 正、他：我が国の内臓肥満の実態評価とその生活習慣改善のための指導指針の確立 *肥満研究*へ投稿予定

(7) 松澤佑次、他：肥満症診断基準検討委員会からのコメント：「婦人と肥満」につ

いて 肥満研究 6:216-217

(8) Nakamura T, et al.: Magnitude of Sustained Multiple Risk Factors for Ischemic Heart Disease in Japanese Employees - A Case-Control Study -. Japan Circulation Journal. 65:11-17, 2001

(9) Kobayashi H, et al.: Visceral fat Accumulation Contributes to Insulin Resistance, Small-Sized Low-Density Lipoprotein, and Progression of Coronary Artery Disease in Middle-Aged Non-Obese Japanese Men. Japan Circulation Journal. 65:193-199, 2001

## 2. 学会発表

・第20回日本肥満学会 1999年10月14日・15日

(1) シンポジウム 肥満症と生活習慣病—診断と治療の指針

内臓脂肪蓄積の判定基準 中村 正、他

(2) 我が国の IGT 集団における内臓脂肪蓄積の関与の実態 流谷裕幸、他

(3) CT による腹部脂肪分布評価法の普及を目指して (1)

—標準的 CT 画像撮影条件の確立— 善積 透、他

(4) CT による腹部脂肪分布評価法の普及を目指して (2)

—パソコン版デジタル値脂肪面積計測ソフトの開発— 善積 透、他

・平成11年度日本動脈硬化学会冬季大会 1999年11月25日・26日

(5) マルチブルリスクファクターから見た種々の体脂肪パラメーターの有用性に関する検討 西澤 均、他

(6) IGT 集団における内臓脂肪蓄積の関与の実態 流谷裕幸、他

(7) 動脈硬化発症の基盤となる内臓脂肪量評価法の普及を目指して (1)

—標準的 CT 画像撮影条件の確立— 善積 透、他

(8) 動脈硬化発症の基盤となる内臓脂肪量評価法の普及を目指して (2)

—パソコン版デジタル値脂肪面積計測ソフトの開発— 善積 透、他

・第73回日本内分泌学会 2000年6月16日～18日

(9) ランチョンセミナー：肥満症の新しい診断基準 松澤佑次

・第21回日本肥満学会 2000年10月19日・20日

(10) シンポジウム：疾病としての肥満症

内臓脂肪型肥満の予防 中村 正、他

(11) 日本人男性の IGT 集団における内臓脂肪蓄積 西澤 均、他

(12) 腹部脂肪分布評価法の規格統一化 (3) —脂肪面積計測ソフト (Fat Scan) の計測精度向上について— 善積 透、他

(13) 腹部脂肪分布評価法の規格統一化 (4) —Magnetic Resonance Imaging を用いた脂肪面積計測の可能性について— 善積 透、他

## G. 知的所有権の所有状況



1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）  
分担研究報告書

高齢者高脂血症の予後

分担研究者 板倉 弘重（茨城キリスト教大学教授）

わが国の高脂血症患者約5万例（70才以下）にシンバスタチンを投与して6年間の追跡調査を行った前向きスタディ、J-LIT スタディが行われ、現在、解析中である。予備解析では、高齢者（65－70才）でも、高コレステロール血症は心血管イベントの重要なリスクファクターとなっているようである。

研究目的：血清脂質のコントロールが冠動脈疾患発症リスクを低下させることが欧米の研究で証明されているが、わが国におけるデータはなかった。そこで、わが国における大規模調査が必要であり、J-LIT スタディが計画された。

方法：わが国の高脂血症患者約5万例（70才以下）にシンバスタチンを投与して6年間の追跡調査を行うという前向きスタディ、J-LIT スタディが計画、実施された。その結果は現在、解析中である。

結果、結論、考察：全体では、コレステロールを低下させることによって冠動脈イベント発症率の低下が認められた。一次予防については、第65回日本循環器学会総会にて、2次予防については第10回心臓血管薬物療法国際会議にて発表された。また、予備解析ではコレステロール低下療法による心血管イベント発症については、高齢者（65－70才）の方が若年者より効果が大きいようである。平成13年度には、高齢者に焦点を当てた解析結果が明らかになる予定である。

発表論文： Matsuzawa, Y., Itakura, H., Kita, T., Mabuchi, H., Matsuzaki M., Nakaya, N., Oikawa, S., Saito, Y., Sasaki, J., Shimamoto, K., J-LIT Study Group. Design and Baseline Characteristic of a Cohort Study in Japanese Patients with Hypercholesterolemia: The Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). *Current Therapeutic Research*. 61:219-243, 2000

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）  
分担研究者報告書

血漿コレステリルエステル転送蛋白質と冠状動脈硬化

分担研究者 横山信治（名古屋市立大学医学部生化学 1・教授）

研究要旨：名古屋市立大学第一内科及びその関連施設で冠状動脈造影を施行した 110 例について、コレステリルエステル転送蛋白質（CETP）の遺伝子多形性と血漿 CETP 濃度を測定した。遺伝子異常による CETP 欠損症を除いた 106 例について検討を行った結果、冠状動脈病変の進行度と血漿 CETP 濃度の間に直接の有意の相関は認められなかった。CETP は血漿 HDL とは有意の相関は無く LDL と正相関を示した。また冠状動脈病変は LDL と弱い正相関、HDL と強い負の相関を示した。TaqIB 多形性に於いて B2B2 タイプはそれが CETP 濃度を下げるときのみ HDL 上昇による婦に危険因子になりうることを示された。

#### A. 研究目的

CETP は血漿リポ蛋白質間でコレステリルエステルを転送することにより、結果として HDL 濃度の主要な制御因子となっている。我が国に於いてその先天的欠損症が多数存在することが知られ、それが高 HDL 血症呈することから、CETP と冠状動脈硬化症の関連が臨床的に興味を持たれるに至った。遺伝子異常に基づく CETP の低下は高 HDL 血症の臨床像に反して動脈硬化症のリスクとなるという研究結果が示されているが、動物実験の結果は必ずしもこれを支持しない。また正常な CETP 遺伝子を持つ群に於ける血漿 CETP の血管病変への寄与については、十分な考察は行われていない。本研究の目的は、遺伝子異常による CETP 発現障害を除いた患者群に於いて、冠状動脈病変と血漿 CETP 濃度・遺伝子多形性との関連を直接検証しようと言うものである。

#### B. 研究方法

CETP の測定は酵素免疫法に依った。抗体は以前我々が家兎 CETP に対して得たモノクローナル抗体のうちヒト CETP と交叉するものを 2 種類用いて確立したサンドイッチ法に依った。今回の測定開始に先立ち、本測定系が第一化学薬品によってキット化されたので、これを用いた。患者は名古屋市立大学第一内科およびその関連の病院にて新規に冠状動脈造影を行ったもののうち、70 歳以下で抗高脂血症薬服用の既往のないもの（連続 110 例）を対象とした。それらについて、CETP 欠損症については、intron 14G → A と D442G (exon 15) を RT-RFLP にて検索し、D442G ヘテロ 4 例を除外した。遺伝子多形性については、!405V と TaqIB について検討した。冠状動脈病変については、AHA による 15

文画分類に対しそれぞれ狭窄度を点数化してその合計を coronary score (SC) とし指標とした。血漿 CETP 濃度、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリドを脂質の指標とした。プロトコルは事前に患者に説明し、文書にて同意を得た。

#### C. 研究結果

CETP 欠損症を除く 106 例の平均年齢は 59.1 歳、内訳は男 69 人・女 37 人であった。CS と CETP の間に有意の相関関係は認められなかった ( $r = 0.06$ ,  $P = 0.52$ )。CETP 度に有意に関連する因子としては、性差 (女性 < 男性,  $p < 0.02$ )、アルコール摂取 (常飲者 > 非常飲者,  $p < 0.05$ )、総コレステロール ( $r = 0.43$ ,  $p < 0.0001$ )、LDL コレステロール ( $r = 0.36$ ,  $p < 0.0001$ ) が挙げられた。HDL コレステロールとは有意の相関は認められなかった ( $r = 0.08$ ,  $p = 0.40$ )。CETP は CS との有意の相関はなく ( $r = 0.06$ ,  $p = 0.52$ )、また臨床的に冠状動脈疾患と診断された者とそうでない者との間にも差はなかった ( $2.36 \pm 0.57$  対  $2.24 \pm 0.21$ ,  $p = 0.24$ )。CS とは、総コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセリドが正の相関を示し、HDL コレステロールは負の相関を示した。遺伝子多形性 I405V が CETP 濃度、HDL、CS に何らの関連性を持たなかったのに比べ、CETP 濃度は CS の低い (< 4) 群での多形性に影響を受けた (B1B1 > B2B2,  $p < 0.05$ )。年齢 65 歳以上の群 36 名での解析では、これらの関係は基本的に変わらなかった。

#### D. 考察

CETP 遺伝子に活性欠損をもたらす異常を持たない「CETP 遺伝子正常」群では、正常血漿 CETP 濃度は基本的に LDL レベルに従い、HDL との相関は認められなかった。これはこれまでの CETP 活性を中心に調べられた報告の内容と基本的に一致し、恐らくは二次的な上昇と考えられる。LDL は CS との正の相関があり、冠状動脈硬化症の危険因子であることは示されたが、LDL 群全体として LDL の上昇はつよいものではなく、相関もゆるい。従って CETP と CS の間の直接の相関は検出できなかったものと考えられる。しかし、こうした背景を考えれば、CETP と冠状動脈硬化の間には緩やかな相関があるとも考えられ、症例を増やして行けば検出できるものかも知れない。この面からは、二次的であるにせよ CETP は見かけ上動脈硬化の危険因子としての側面を持つ。これはアルコール常飲者での低値についても言えることかも知れない。一方、女性での高値は、これらの結果と拮抗する。これらのことから、一般的な変動範囲内で、CETP が動脈硬化性血管病変のリスクに対して、積極的役割を果たしていることは考えにくい。CETP 遺伝子多形性はそれが CETP 濃度に影響をもたらす場合にのみ、HDL 濃度の制御を通して動脈硬化の危険因子になりうると考えられる。

#### E. 結論