

の、HDL とは正の (0.40, $p < 0.0001$) 相関を示した。また CS とは、非飲酒者群のみで負の相関 ($r = -0.31$, $p < 0.01$) を示した。LCAT 濃度と有意の相関を示すパラメータはなかった。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。血漿 LPL は一般的に抗動脈硬化パラメータと考えられるが、今回の解析では、非飲酒者のみにその傾向が見られた。これは、飲酒の見かけ上の抗動脈硬化作用が、LPL のそれをマスクしているものと考えられた。

E. 結論

CETP 非欠損者のなかで、CETP 濃度は動脈硬化症に直接の関連を持たない。しかし、TaqIB 多形性に於いて、B2B2 タイプは、それが CETP 濃度を下げるときにおいてのみ、HDL を上げることによって動脈硬化症の負の危険因子と考えられる。一方、LDL と相関することにより、CETP は動脈硬化症の間接的な指標となりうる。LPL は、他の顕著な正・負の危険因子の影響が少ないときには、独立したパラメータとして動脈硬化のリスクを算定する指標になりうる。

F. 研究発表

論文 (過去の関連するもの)

Kerry W. S. Ko, Taira Ohnishi and Shinji Yokoyama. Triglyceride transfer is required for net cholesteryl ester transfer between lipoproteins in plasma by lipid transfer protein: Evidence for a hetero-exchange mechanism demonstrated by using novel monoclonal antibodies. *J. Biol. Chem.* (1994) 269: 28206-28213.

Kanna Sasai, Kuniko Okuyama-Noji, Takeshi Hibino, Reiko Ikeuchi, Nagahiko Sakuma, Takao Fujinami and Shinji Yokoyama. Human cholesteryl ester transfer protein (CETP) measured by enzyme-linked immunosorbent assay with two monoclonal antibodies against rabbit CETP: Plasma CETP and lipoproteins among Japanese hypercholesterolemic patients. *Clinical Chemistry* (1998) 44:1466-1473

Kazunori Saito, Ki-ichiro Kobori, Hideyuki Hashimoto, Sachiko Ito, Mitsuhsa Manabe and Shinji Yokoyama. The epitope mapping for the anti-rabbit cholesteryl ester transfer protein monoclonal antibody that selectively cholesteryl ester transfer protein monoclonal antibody that selectively inhibits triglyceride transfer. *J. Lipid Res.* (1999) 40: 2013-2021

Kuniko Okumura-Noji, Kanna Sasai, Renli Zhan, Hitoshi Kawaguchi, Haruhiko Maruyama, Toyohiro Tada, Hikaru Takahashi, Mitsuyo Okazaki, Takashi Miida, Nagahiko Sakuma, Genjiro Kimura, Nobuo Ohta, and Shinji Yokoyama. Cholesteryl Ester Transfer Protein-Deficiency Causes Slow Egg Embryonation of *Schistosoma japonicum*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2001) 286: 305-310

論文 (研究の直接の成果)

Akitomo Goto, Kanna Sasai, Shogo Suzuki, Tatsuya Fukutomi, Shigenori Ito, Toyooki Matsushita, Mitsuhiro Okamoto, Takahiko Suzuki, Makoto Itoh, Kuniko Okuyama-Noji, and Shinji Yokoyama. Cholesteryl ester transfer protein and atherosclerosis in Japanese subjects: A study based on coronary angiography. *Atherosclerosis* (2001) 159: 153-163.

Akitomo Goto, Kanna Sasai, Shogo Suzuki, Tatsuya Fukutomi, Shigenori Ito, Toyoaki Matsushita, Mitsuhiro Okamoto, Takahiko Suzuki, Makoto Itoh, Kuniko Okuyama-Noji, and Shinji Yokoyama. Preheparin plasma lipoprotein lipase is associated with coronary atherosclerosis in non-drinkers. Manuscript submitted.

論文 (当該年度のその他の発表論文)

Kazuhisa Kojima, Sumiko Abe-Dohmae, Reijiro Arakawa, Isamu Murakami, Kaoru Suzumori and Shinji Yokoyama. Progesterone Inhibits Apolipoprotein-mediated cellular lipid release: A putative mechanism for the decrease of HDL. *Biochim. Biophys. Acta* (2001) 1532: 173-184.

Arowu R. Tanaka, Yuika Ikeda, Sumiko Abe-Dohmae, Reijiro Arakawa, Keishi Sadanami, Akinori Kidera, Satoshi Nakagawa, Takahiro Nagase, Ryo Aoki, Noriyuki Kioka, Teruo Amachi, Shinji Yokoyama and Kazumitsu Ueda. Human ABCA1 contains a large amino-terminal extracellular domain homologous to an epitope of Sjogren's syndrome. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2001) 283:1019-1025.

Qianqian Li, Shinji Yokoyama, Luis B. Agellon. Active taurocholic acid flux through hepatoma cells increases the cellular pool of unesterified cholesterol derived from lipoproteins. *Biochim. Biophys. Acta* (2002) 1580:22-30.

Jin-ichi Ito, Yuko Nagayasu, Koichi Kato, Ryuichiro Sato and Shinji Yokoyama. Apolipoprotein A-I induces translocation of cholesterol, phospholipid and caveolin-1 to cytosol in rat astrocytes. *J. Biol. Chem.* (2002) 277: 7929-7935.

Sachiko Ueno, Jin-ichi Ito, Yuko Nagayasu, Toshiaki Furukawa, Shinji Yokoyama. An Acidic Fibroblast Growth Factor-Like Factor Secreted into the Brain Cell Culture Medium Upregulates ApoE Synthesis, HDL Secretion and Cholesterol Metabolism in Rat Astrocytes. *Biochim. Biophys. Acta* (2002) in press.

Reijiro Arakawa and Shinji Yokoyama. Helical apolipoproteins stabilize ATP-binding cassette

transporter A1 by protecting it from thiol protease-mediated degradation. *J. Biol. Chem.* (2002) in press.

厚生科学研究費補助金（長寿科学研究事業）

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 横山光宏

神戸大学大学院医学系研究科循環動態医学講座（循環呼吸器病態学）教授

心血管死や総死亡に対する大規模臨床試験によりコレステロール低下療法が虚血性心疾患の一次予防および二次予防に有効であることが実証されている。わが国で動脈硬化性心疾患の治療および発症予防の実をあげるためには、わが国の医療環境の中で使用されている薬剤その他の治療法が、包括的な一次予防および二次予防に有効であることを実証することが極めて重要である。そこで、作用機序の異なる薬剤を併用することにより心血管事故、心血管死および総死亡を指標とした大規模臨床試験の JELIS（Japan Eicosapentaenoic acid Lipid Intervention Study）が開始された。この JELIS の対象者の中で 65 歳以上の高脂血症患者の長期予後を検討する。

A. 研究目的

JELIS は高脂血症患者（安定している虚血性心疾患を含む）を対象に、欧米で心血管イベントのリスクが抑制されることを示す報告のある高脂血症薬イコサペンタ酸エチル（EPA）を用いて、心血管事故、心血管死および総死亡を指標として、有効性ならびに安全性を EPA 投与群と対照群にて検討する試験であり、この試験の登録患者の中で 65 歳以上抽出して予後を検討する。

B. 研究方法

総コレステロール値 250mg/dl 以上の高脂血症患者（安定している虚血性心疾患を含

む) で、年齢は男性が40~75歳、女性は閉経後から75歳を対象とし、HMG-CoA還元酵素阻害薬をベースにEPA投与群と非投与群の無作為化非盲験化比較試験で、5年間の投与期間後に、次の主要評価項目を検討する。

- 1) 心血管イベント
- 2) 心血管死
- 3) 総死亡

C~E. 研究結果、結論、考察

1996年11月から1999年11月の登録例数は18,641例で、161例の解析除外例を除き、解析対象例数は2002年現在18,451例（EPA群9,227例、対照群9,224例）である。患者背景は以下のとおりである。

性別	EPA群	対照群
男性	2,903例 (31.5%)	2,868例 (31.1%)
女性	6,324例 (68.6%)	6,356例 (68.9%)
年齢		
≤49	968例 (10.5%)	998例 (10.8%)
50≤59	2,881例 (31.2%)	2,957例 (32.1%)
60≤69	3,729例 (40.4%)	3,666例 (39.7%)
70≤	1,649例 (17.9%)	1,603例 (17.4%)
mean±SD	60.9±8.4 (歳)	60.7±8.5 (歳)
登録時血清脂質値		
総コレステロール	278.9 ± 27.8	278.8 ± 28.5
トリグリセライド	190.5 ± 155.4	192.6 ± 165.9
HDL-コレステロール	59.0 ± 18.1	58.7 ± 18.8
LDL-コレステロール	186.3 ± 31.1	185.9 ± 30.6
登録時血圧		
収縮期血圧	135.5 ± 19.8	135.5 ± 19.3
拡張期血圧	79.3 ± 11.8	79.6 ± 11.7
既往歴	6,211例 67.3%	6,189例 67.1%
内訳		
安定狭心症	1,400例 15.2%	1,457例 15.8%
心筋梗塞	531例 5.8%	489例 5.3%

心血管再建術	525例 5.7%	492例 5.3%
閉塞性動脈硬化症	92例 1.0%	67例 0.7%
脳血管障害	477例 5.2%	447例 4.8%
高血圧症	3,280例 35.5%	3,222例 34.9%
糖尿病	1,479例 16.0%	1,485例 16.1%
腎疾患	238例 2.6%	249例 2.7%
肝疾患	367例 4.0%	357例 3.9%
その他	2,007例 21.8%	1,965例 21.3%

一次予防例は14,847例(80.5%)で、二次予防例は3,604例(19.5%)である。男女比は1:2で、平均年齢はEPA群60.9歳、対照群60.7歳である。この中で、65歳以上を対照とした本研究は現在継続中である。

F. 研究発表

論文発表

1) 谷口隆弘、石川雄一、横山光宏：イコサペント酸エチルによる治療の意義。治療学 33:1081-1084、1999.

2) Yokoyama M, Origasa H, for the JELIS Investigators : JELIS : Effects of Eicosapentaenoic Acid on Cardiovascular Events in Japanese Patients with Hypercholesterolemia. Rationale, Design, and Baseline Characteristics. (Submitted for publication).

ヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症 (FH) における
エストロゲン受容体 (ER) α 遺伝子多型と冠動脈疾患発症の関連

分担研究者 馬淵 宏 (金沢大学医学部内科学第二講座)

研究協力者 東方 利徳, 呂 紅, 野原 淳 (同 上)

稲津明広 (金沢大学医学部保健学科)

研究要旨

ヘテロ接合体性FH症例を対象としたER α 遺伝子の解析から、これまでに報告のない6種を含む14種の遺伝子多型を同定した。Promoter Bの-1989T/G多型およびそれと連鎖するintron1内のXbaI多型は、本症男性および閉経後女性双方において冠動脈疾患 (CAD) 発症と関連し、ロジスティック回帰分析の結果からは、-1989T/G多型のG/G遺伝子型が本症におけるCADの独立した危険因子と考えられた。またPromoter Aの TA repeat およびintron 4のG/A多型は閉経後女性FHにおけるCADの危険因子である可能性が示唆された。高齢者、非高齢者間の比較からは、閉経後比較的早期の女性FHが、CAD発症に関してER α 遺伝子多型の影響を最も受けやすい可能性が示唆された。FHにおいては、エストロゲンによる心血管保護作用の発現はER α 遺伝子多型に影響され、関連を示す遺伝子多型の種類や加齢に伴う遺伝子多型の影響の変化には性差が存在する。

A. 研究の背景および目的

家族性高コレステロール血症 (familial hypercholesterolemia, FH) は LDL レセプター遺伝子異常により発症する常染色体優性遺伝疾患であり、生下時より持続する著明な高 LDL コレステロール血症の結果、高率に冠動脈疾患 (CAD) を発症する。本症における冠動脈イベント発症および冠動脈硬化症の進展には大きな性差が存在するが、これにはエストロゲンの作用を介する機序が容易に想定される。エストロゲンの心血管保護作用は、血管壁に存在するエストロゲン受容体 (ER) α, β を介して発現する。乳癌や骨粗鬆症などの発症および進展にエストロゲン作用の関与が大きいことが以前より知られており、近年 ER α 遺伝子多型との関連が報告されている。また、高 LDL コレステロール血症の強い影響下で、高率に冠動脈疾患を発症する FH での、冠動脈疾患患者-対象研究は、未確立の危険因子の影響を明らかにする可能性を有するものと期待される。

このような背景から、われわれはFHの冠動脈疾患の発症、進展に対するER α 遺伝子多型の影響、および加齢によるこの影響の差異を検討した。

B. 研究方法

対象は血縁のないヘテロ接合体 FH 295 例（男性 197 例，閉経後女性 98 例）．そのうち冠動脈疾患合併例（CAD 群）は 119 例（男性 95 例，女性 24 例），冠動脈疾患非合併例（non-CAD 群）は 176 例（男性 102 例，女性 74 例）であった．

ER α 遺伝子の全翻訳領域およびプロモーター領域を PCR-SSCP 法，直接塩基配列決定法により解析し，遺伝子多型を同定した．さらに PCR-RFLP 法および Genescan 解析により，同定された遺伝子多型を対象全例でスクリーニングした．CAD 群，non-CAD 群間で遺伝子多型の頻度を比較し，冠動脈疾患への影響を検討した．

対象をさらに 65 歳以上の高齢者群と非高齢者群に分け，それぞれで冠動脈疾患との関連が認められた遺伝子多型の影響の差異を検討した．

（倫理面への配慮） 本研究は本学の倫理委員会の承認を得ており，倫理規定に則り同意を得た症例を対象とした．

C. 研究結果

対象症例の臨床像を表に示す．

表. 対象症例の臨床像

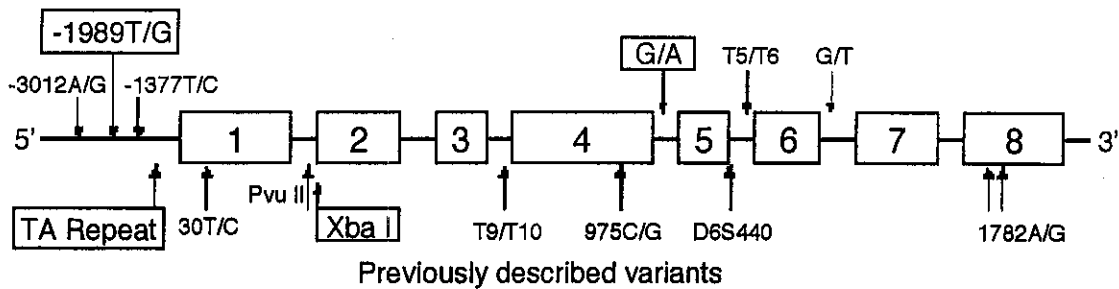
	男性		女性	
	CAD 群	non-CAD 群	CAD 群	non-CAD 群
例数 (%)	95 (48.2)	102 (58.1)	24 (24.5)	74 (75.5)
年齢 (歳)	50.3 \pm 11.7 (26-78)	52.3 \pm 12.8 (27-78)	61.4 \pm 7.1 (56-76)	63.3 \pm 7.4 (46-80)
BMI (kg/m ²)	23.6 \pm 2.7	23.7 \pm 2.7	23.4 \pm 2.6	24.1 \pm 3.4
喫煙 (%)	66.3	66.7	20.8*	4.1
高血圧 (%)	25.3*	12.7	50*	23
糖尿病 (%)	38.9*	24.5	54.2*	17.6
TC (mg/dl)	321 \pm 63	306 \pm 57	326 \pm 71	328 \pm 61
TG (mg/dl)	155 \pm 73	167 \pm 105	138 \pm 70	151 \pm 99
HDL-C (mg/dl)	40 \pm 13	41 \pm 12	42 \pm 11	46 \pm 14
LDL-C (mg/dl)	250 \pm 64	231 \pm 59	259 \pm 77	249 \pm 68
Apo AI (mg/dl)	102 \pm 27	109 \pm 24	102 \pm 18	119 \pm 29
Apo B (mg/dl)	176 \pm 50	178 \pm 45	172 \pm 61	188 \pm 62
Apo E (mg/dl)	7.5 \pm 11.2	6.6 \pm 2.8	6.9 \pm 4.0	7.0 \pm 2.8

*p<0.05

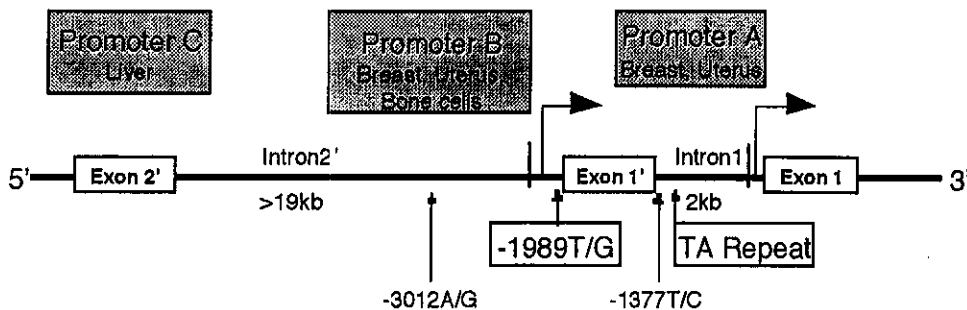
血清脂質およびアポ蛋白は、男女とも CAD, non-CAD 群間で差を認めず、女性において CAD 群で喫煙者の割合が多く、男女とも CAD 群で高血圧、糖尿病の合併例の頻度が高かった。

ER α 遺伝子解析から、新たに同定された 6 種を含む 14 種の遺伝子多型が同定された (図 1)。

図 1. ER α 遺伝子多型

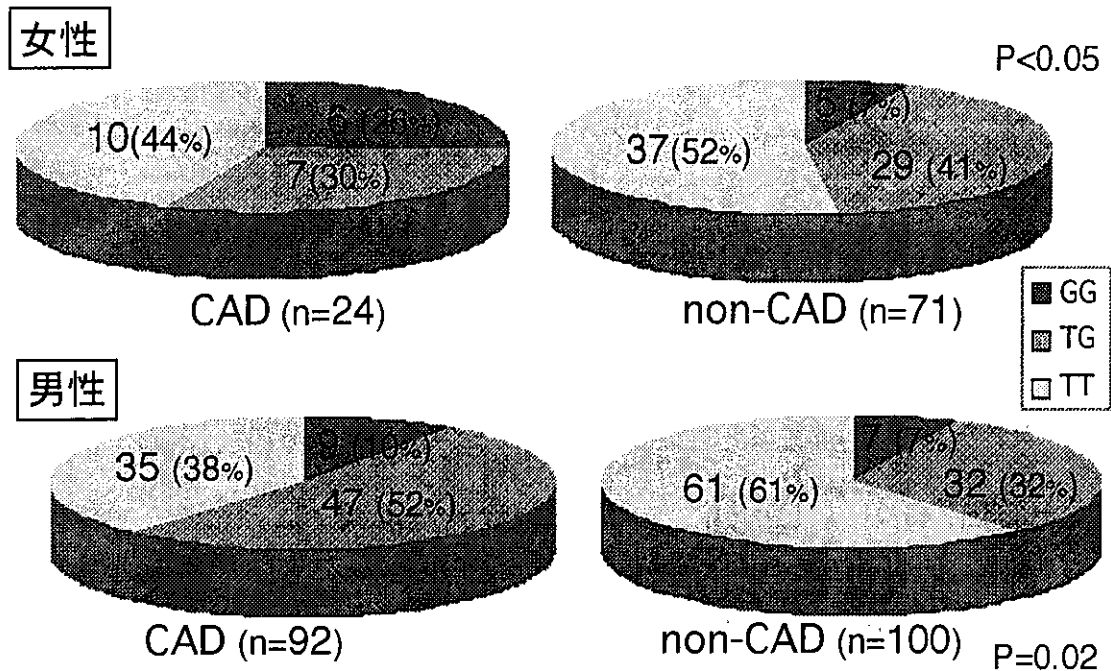


The Promoters and four Polymorphisms in 5' Upstream Region of the ER α Gene



これらの遺伝子多型のうち、新たに同定された Promoter B の-1989T/G 多型および既報の intron1 内の XbaI 多型は、男性および閉経後女性双方において CAD, non-CAD 群間で遺伝子型の分布に差を認め ($p=0.02$, $p<0.05$ および $p=0.02$, $p<0.001$) (図 2), G/G 遺伝子型および X1/X1 遺伝子型の頻度がそれぞれ CAD 群で有意に高頻度であった ($p=0.02$, $p=0.03$)。また Promoter A の TA repeat では、repeat>17 のアリルが女性において CAD 群で有意に高頻度であったが ($p=0.04$)、男性ではこのような関連は認められなかった。同様に新たに同定された intron4 内の G/A 多型においても、女性においてのみ G/A 型および A アリルが CAD 群で高頻度であった。

図2. -1989T/G (promoter B) 遺伝子型のCAD群, non-CAD群間での分布



いずれの遺伝子多型においても、冠動脈疾患の重症度や HDL コレステロール (HDL-C) 値以外の血清脂質値との関連は認めなかったが、-1989T/G 多型, XbaI 多型および PvuII 多型においては G/G 型が T/T 型と比較して, X1/X1 型が X2/X2 型と比較して, P1/P1 が P2/P2 と比較してそれぞれ HDL コレステロール値が有意に低値であった (それぞれ $p < 0.05$, $p = 0.04$, $p < 0.05$) .

同定された遺伝子多型間には強い不均衡連鎖が認められ、年齢、性別、BMI、喫煙、LDL コレステロール値および HDL コレステロール値を共変数としたロジスティック回帰分析では、高血圧、糖尿病と並んで-1989T/G 多型の G/G 遺伝子型が CAD 独立した危険因子として同定された (OR 4.5, 95% CI 1.2-7.7) .

次に 65 歳以上の高齢者と非高齢者間で、-1989T/G 多型の CAD への影響の差異を検討した。対象症例中高齢者群は 65 例、うち男性 30 例 (CAD 8 例, non-CAD 21 例)、女性 35 例 (CAD 8 例, non-CAD 27 例)、非高齢者群は 222 例、うち男性 163 例 (CAD 84 例, non-CAD 79 例)、閉経後女性 59 例 (CAD 15 例, non-CAD 44 例) であった。閉経後女性では非高齢者において CAD, non-CAD 群間で-1989T/G 多型の分布に差を認め、G/G 遺伝子型の頻度が CAD 群で有意に高頻度であったが ($p < 0.05$)、高齢者ではこの傾向は弱まった (NS) . 一方男性では非高齢者においてこのような傾向は認められず、高齢者で CAD 群全例が T/G 型であったのに対し、non-CAD 群での T/G 型の頻度は 21 例中 6 例 (29%) であった ($p < 0.05$) .

D. 考察

本研究では、ヘテロ接合体性 FH を対象として、ER α 遺伝子の全翻訳領域およびプロモーター領域の解析から多数の遺伝子多型を同定し、本症における CAD 発症との関連につき検討した。その結果、4種の遺伝子多型において CAD との関連が認められ、特に Promoter B の-1989T/G 多型およびそれと連鎖する intron1 内の XbaI 多型は、男性および閉経後女性の双方において有意な関連を示した。一方 Promoter A の TA repeat と intron4 内の G/A 多型は、閉経後女性においてのみ CAD との関連を認めた。これらの結果は、ER α の遺伝子多型によって、ER を介するエストロゲンの抗動脈硬化作用発現に何らかの変化が生じ、本症における冠動脈疾患発症に影響を及ぼすものと推定され、さらにこの影響には男女差が存在することを示唆している。個々の遺伝子多型がどのような機序でエストロゲン作用や ER の機能そのものに影響をもたらすかは、今後の検討課題といえる。

ロジスティック回帰分析の結果からは、-1989T/G多型のG/G遺伝子型が本症においてCADの独立した危険因子と考えられた。ER α 遺伝子には少なくとも3種のプロモーターA、BおよびCが存在することが知られており、臓器あるいは組織ごとにER α 遺伝子の発現を制御するプロモーターも異なるものと考えられている。近年の研究により、ヒト血管平滑筋細胞においてER α の発現が確認され、それらはエストロゲン依存性に遺伝子活性化を示す可能性が示唆されている。今回の検討の結果、Promoter Bに見いだされた-1989T/G多型は本研究で同定された他の遺伝子多型、すなわち-3012A/G、-1377T/C、PvuII、XbaI、30T/C、T9/T10およびTA repeatの数と強い不均連鎖を示した。これらの知見から-1989T/G多型およびそれと連鎖する多型は、ヒト血管平滑筋細胞においてER α 遺伝子を制御するプロモーターの種類を介して転写あるいは翻訳レベルでのER α 遺伝子の発現に影響している可能性が示唆される。

エストロゲンの心血管保護作用は血管壁に対する直接的作用のみならず、血清リポ蛋白代謝への影響を介しても発揮される。今回の検討では、CADとの関連を示した-1989T/G多型、XbaI多型においてCADの危険因子と考えられるG/G型およびX1/X1型と、これらと強い連鎖を示すPvuII多型のP1/P1型においてHDLコレステロール値が有意に低値であった。少なくともFHにおいてのエストロゲンの心血管保護作用の一部は、HDL代謝を介した機序によりもたらされるもの考えられる。

高齢者、非高齢者間の比較では、65歳未満の女性FHにおいて-1989T/G多型がCADとの有意な関連を示したが ($p < 0.05$)、65歳以上の高齢者群ではこの傾向は弱まった (NS)。また男性では、非高齢者においてこのような傾向は認められず、高齢者でCAD群全例がT/G型であった。エストロゲンの心血管保護作用に及ぼすER α 遺伝子多型の影響は、閉経後比較的早期の女性FHにおいて最も大きく、また男性では遺伝子多型に

よる影響の加齢による変化が、女性と大きく異なる可能性も示唆されるが、さらに多数例での検討を要するものと考えられる。

E. 結論

ER α 遺伝子Promoter Bの-1989T/G多型およびそれと連鎖するXbaI多型はヘテロ接合体性FH男女双方においてCAD発症と関連し、-1989T/G多型のG/G遺伝子型はCADの独立した危険因子と考えられた。また、Promoter AのTA repeatおよびintron 4のG/A多型は閉経後女性FHにおけるCADの危険因子である可能性が示唆された。FHにおいては、エストロゲンによる心血管保護作用の発現はER α 遺伝多型に影響され、関連を示す遺伝子多型の種類や加齢に伴う遺伝子多型の影響の変化には性差が存在すると考えられる。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Lu H, Higashikata T, Inazu A, Nohara A, Yu W, Shimizu M, Mabuchi H. Association of Estrogen Receptor alpha Gene Polymorphisms with Coronary Artery Disease in Patients with Familial Hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22:821-827, 2002.
- 2) Noji Y, Higashikata T, Inazu A, Nohara A, Ueda K, Miyamoto S, Kajinami K, Takegoshi T, Koizumi J, Mabuchi H, For the Hokuriku NK-104 Study Group. Long-term Treatment with Pitavastatin (NK-104) a New HMG-CoA Reductase Inhibitor, of Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 163(1):157-164, 2002.
- 3) Inazu A, Mabuchi H. An unsolved mystery of promoter variation in CETP gene and atherosclerosis. *Eur J Clin Invest*. 31(7):558-559, 2001.
- 4) Noji Y, Kajinami K, Kawashiri MA, Todo Y, Horita T, Nohara A, Higashikata T, Inazu A, Koizumi J, Takegoshi T, Mabuchi H. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in premature coronary atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med*. 39(5):380-384, 2001.

2. 学会発表

- 1) Lu H, Higashikata T, Mabuchi H, et al. Association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with coronary artery disease in patients with familial hypercholesterolemia. XIV International Symposium on Drug Affecting Lipid Metabolism, Sep 9-12, 2001.

- 2) Huang ZP, Inazu A, Mabuchi H, et al. Decreased SR-BI and increased LDL receptor expressions by CETP antisense treatment in HepG2 cells. XIV International Symposium on Drug Affecting Lipid Metabolism, Sep 9-12, 2001.
- 3) Noji Y, Inazu A, Mabuchi H, et al. Clinical manifestation and gene analysis of a case of pseudoxanthoma elasticum (PXE) associated with familial hypercholesterolemia(FH). XIV International Symposium on Drug Affecting Lipid Metabolism, Sep 9-12, 2001.
- 4) Yu W, Nohara A, Mabuchi H, et al. LDL-receptor gene mutations in Japanese patients with familial hypercholesterolemia. XIV International Symposium on Drug Affecting Lipid Metabolism, Sep 9-12, 2001.
- 5) Nohara A, Miwa K, Mabuchi H, et al. A novel gain-of-function polymorphism in peroxisome proliferator activated receptor-alpha gene associated with elevated plasma cholesterol levels. XIV International Symposium on Drug Affecting Lipid Metabolism, Sep 9-12, 2001.
- 6) Asano A, Yagi K, Mabuchi H. A novel dominant-negative mutation in the hepatocyte nuclear factor-1alpha in diabetic patients with familial combined hyperlipidemia. XIV International Symposium on Drug Affecting Lipid Metabolism, Sep 9-12, 2001.
- 7) Higashikata T, Nohara A, Mabuchi H, et al. Weaning from LDL-apheresis treatment in two hypercholesterolemic patients with coronary heart disease by using atorvastatin. XIV International Symposium on Drug Affecting Lipid Metabolism, Sep 9-12, 2001.
- 8) Koizumi J, Shimizu M, Mabuchi H, et al. XIV International Symposium on Drug Affecting Lipid Metabolism, Sep 9-12, 2001.
- 9) Haraki T, Ueda K, Mabuchi H, et al. XIV International Symposium on Drug Affecting Lipid Metabolism, Sep 9-12, 2001.
- 10) 野末 剛, 東方利徳, 馬淵 宏他. 脳腱黄色腫症(Cerebrotendinous xanthomatosis;CTX)の遺伝子解析とケノデオキシコール酸(CDCA)の治療効果. 第33回日本動脈硬化学会総会, 2001.
- 11) 野末 剛, 東方利徳, 馬淵 宏他. Pravastatin・Simvastatin 併用療法から Atorvastatin 単独療法への切り替え. 第33回日本動脈硬化学会総会, 2001.
- 12) 呂 紅, 東方利徳, 馬淵 宏他. Association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with coronary artery disease in patients with familial hypercholesterolemia. 第33回日本動脈硬化学会総会, 2001.
- 13) 于 文新, 野原 淳, 馬淵 宏他. 家族性高コレステロール血症におけるLDLレセ

プター遺伝子変異解析. 第33回日本動脈硬化学会総会, 2001.

14) 堀田孝裕, 東方利徳, 馬淵 宏他. 家族性高コレステロール血症における大血管瘤形成について~LDL受容体遺伝子高頻度変異(K790X)症例における検討~. 第33回日本動脈硬化学会総会, 2001.

15) 野原 淳, 水野美保子, 馬淵 宏他. Peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) ミスセンス変異体が一般人の血清脂質値に与える影響. 第33回日本動脈硬化学会総会, 2001.

16) 東方利徳, 三輪健二, 馬淵 宏他. 家族性高コレステロール血症 (FH) に対する全血 LDL 吸着器 (direct adsorption of lipoproteins, DALI) を用いた LDL アフェレーシス治療. 第33回日本動脈硬化学会総会, 2001.

17) 馬淵 宏. 「動脈硬化診療ガイドライン」の提案. 第33回日本動脈硬化学会総会, 2001.

18) Nohara A, Mizuno M, Mabuchi H, et al. PPAR-alpha variant is associated with primary hyperlipidemia. 第65回日本循環器学会, 2001.

G. 知的所有権の取得状況

- | | | |
|----|--------|----|
| 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

高齢者における血清コレステロール値と冠動脈イベント、脳梗塞発症に関する前向き調査

分担研究者 佐々木 淳 国際医療福祉大学大学院 教授

A. 研究目的

KLIS は中高年の日本人男性高コレステロール血症患者 5 6 4 0 例を対象に、HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるプラバスタチンを投与し、冠動脈イベントおよび脳梗塞初発抑制効果を検討した大規模臨床試験である。その結果、プラバスタチンを 5 年間投与することにより、従来治療法群に比べプラバスタチン群の冠動脈イベント、脳梗塞の予防効果が示された。今回、高齢者における高コレステロール血症治療の意義を明らかにする目的で、65 歳以上の高齢者における治療前の LDL コレステロール値、総コレステロール、HDL コレステロール値とイベント発症率の関係を解析した。

B. 研究方法

KLIS の 5 6 4 0 例の中、プロトコールに合致し第一報の解析に用いた 3 8 5 3 例を解析対象とした。高齢者 6 5 歳以上は 9 6 9 例、6 5 歳未満は 2 8 8 4 例であった。治療前の総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール値は 3 分割し、発症率は 6 5 歳以上、未満に分けて 1 0 0 0 人・年で示した。

（倫理面での配慮）

KLIS においては、試験開始前に試験方法を説明し、データを公表することを説明し、患者より同意を得た。

C&D. 研究結果と考察

1. LDL コレステロール値と冠動脈イベントの関係は、6 5 歳以上、6 5 歳未満共に正相関を示した。発症率は 6 5 歳以上で約 2 倍高く、最も高い LDL コレステロール（1 6 0 mg/dL 以上）群では、それぞれ 1 1. 1 0、6. 0 4 であった。
2. LDL コレステロール値と脳梗塞の関係は、6 5 歳以上で正相関を求めたが、6 5 歳未満では関係が認められなかった。発症率は 6 5 歳以上で LDL

コレステロール (160mg/dL以上) 群では、11.45であった。

3. 総コレステロール値は65歳未満では冠動脈イベントおよび脳梗塞共に正相関を認めたが、65歳以上では明らかではなかった。

4. HDLコレステロール値は65歳以上および65歳未満共に負の相関を認めた。HDLコレステロール40mg/dL以下の群では、冠動脈イベントおよび脳梗塞共に65歳以上で未満に比べ約4倍発症率が高かった。

E. 結語

KLISのサブ解析の結果、65歳以上の男性高コレステロール血症患者においても、LDLコレステロール値は冠動脈イベントおよび脳梗塞の正の、HDLコレステロール値は負の危険因子であることが明らかになった。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

(1) The Kyushu Lipid Intervention Study Group: A coronary primary intervention study of Japanese men: study design, implementation and baseline data. J Atheroscler Thromb, 3: 95-104, 1996

(2) The Kyushu Lipid Intervention Study Group: Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in Japanese men with moderate hypercholesterolemia: The Kyushu Lipid Intervention Study. J Atheroscler Thromb, 7: 110-121, 2000

研究要旨

大規模コレステロール低下介入試験、KLISのサブ解析の結果、65歳以上の高齢者においてもLDLコレステロール値は正の、HDLコレステロール値は負の危険因子であることが明らかになった。高齢者における冠動脈イベントおよび脳梗塞の発症率は65歳未満に比べ約2-4倍高かった。

投与前血清脂質値と冠動脈イベント (CHD)発症率

総コレステロール

Base line値	65歳以上		65歳未満		全症例	
	症例数	CHD 発症率	症例数	CHD 発症率	症例数	CHD 発症率
<240	380	5.94	997	3.44	1377	4.12
240-<260	356	11.32	1067	5.07	1423	6.62
260-	233	10.03	820	6.08	1053	6.97

LDLコレステロール

Base line値	65歳以上		65歳未満		全症例	
	症例数	CHD 発症率	症例数	CHD 発症率	症例数	CHD 発症率
<140	102	1.98	347	2.87	449	2.67
140-<160	305	6.76	783	3.32	1088	4.26
160-	537	11.10	1563	6.04	2100	7.35
欠損	25		191		216	

HDLコレステロール

Base line値	65歳以上		65歳未満		全症例	
	症例数	CHD 発症率	症例数	CHD 発症率	症例数	CHD 発症率
<40	201	9.03	666	4.79	867	5.76
40-<60	520	10.91	1685	5.49	2205	6.76
60-	248	4.80	533	2.63	781	3.32

トリグリセライド

Base line値	65歳以上		65歳未満		全症例	
	症例数	CHD 発症率	症例数	CHD 発症率	症例数	CHD 発症率
<150	520	7.36	1159	5.60	1679	6.15
150-	447	10.81	1722	4.27	2169	5.61
欠損	2		3		5	

投与前血清脂質値と脳梗塞発症率

総コレステロール

Base line値	65歳以上		65歳未満		全症例	
	症例数	脳梗塞 発症率	症例数	脳梗塞 発症率	症例数	CHD 発症率
<240	380	10.38	997	1.81	1377	4.12
240-<260	356	13.57	1067	2.99	1423	5.62
260-	233	4.96	820	3.37	1053	3.73

LDLコレステロール

Base line値	65歳以上		65歳未満		全症例	
	症例数	脳梗塞 発症率	症例数	脳梗塞 発症率	症例数	脳梗塞 発症率
<140	102	5.95	347	2.88	449	3.57
140-<160	305	8.82	783	2.54	1088	4.26
160-	537	11.45	1563	2.93	2100	5.12
欠損	25		191		216	2.77

HDLコレステロール

投与前HDL-C	65歳以上		65歳未満		全症例	
	症例数	脳梗塞 発症率	症例数	脳梗塞 発症率	症例数	脳梗塞 発症率
<40	201	13.09	666	3.28	867	5.52
40-<60	520	11.31	1685	2.84	2205	4.81
60-	248	5.59	533	1.50	781	2.81

トリグリセライド

Base line値	65歳以上		65歳未満		全症例	
	症例数	脳梗塞 発症率	症例数	脳梗塞 発症率	症例数	脳梗塞 発症率
<150	520	9.67	1159	1.91	1679	4.31
150-	447	10.85	1722	3.22	2169	4.77
欠損	2		3		5	

高齢者高脂血症の長期予後に関する研究

分担研究者 大久保雅通 広島大学医学部第2内科講師

研究協力者 江草 玄士 広島大学医学部第2内科研究生

研究要旨

(目的)日本人糖尿病患者の多数を占める高齢者糖尿病患者の高コレステロール血症管理について検討を行った。日本動脈硬化学会の動脈硬化診療ガイドラインチャートを参考に、高齢者(65~70歳)と壮年者(55~59歳)の冠動脈疾患(CHD)絶対リスク(千人・6年間あたり)を糖尿病の有無別、動脈硬化危険因子の重積別に比較した。(結果)日本人高齢者糖尿病患者において①CHD絶対リスクは壮年糖尿病患者の1.5~2倍高い。②糖尿病単独のCHD絶対リスクは他の危険因子(高血圧、喫煙)と比べて高くない。一次予防において糖尿病に高血圧、喫煙が加わるとリスクは3倍高くなるが、非糖尿病患者の二次予防よりはリスクが低い。(結論)高齢者糖尿病患者のCHD絶対リスクは成人より高いが、高齢者の多様性(栄養状態、薬物代謝能力低下、癌の合併、社会性)を考慮すれば成人より厳しく管理することは妥当でないと考えられた。また糖尿病以外の危険因子を考慮した段階的管理が必要性と考えられた。

A. 研究目的

日本における糖尿病患者数は約700万人におよぶと想定されている。糖尿病は加齢とともに増加し、65歳以上の高齢者糖尿病人口は糖尿病患者全体の50%近くを占める。糖尿病は動脈硬化性疾患の重要な危険因子であり、糖尿病患者の死因として冠動脈疾患(CHD)の増加が指摘されている。加齢自体も動脈硬化の重要な危険因子であり、高齢者糖尿病患者はCHDハイリスク群と考えられる。したがって高齢者糖尿病患者における高脂血症管理は極めて重要な臨床上的問題である。しかしこの点に関する研究は国内外でほとんどなされていない。この研究は日本人高齢者

糖尿病患者における高脂血症、特に高コレステロール(CH)血症管理基準の策定に資することを目的に行った。

B. 研究方法

現在改訂が進行している日本動脈硬化学会の動脈硬化診療ガイドラインチャートを参考に糖尿病患者および非糖尿病患者のCHD絶対リスク(AR;千人・6年間あたり)を比較した。LDL-CH値との関連では、モデルとして高血圧(-)、喫煙(-)、HDL-CH 50mg/dl群を用いた。また動脈硬化危険因子重積がCHD絶対リスクに与える影響については、LDL-CH 140mg/dl、HDL-CH 50mg/dl群

を対象として検討した。高齢者は 65～70 歳、成人は 55～59 歳の壮年層を対象とした。CHD は心筋梗塞＋突然死と定義した。

(倫理面への配慮)

基本データは日本脂質介入研究に基づくもので、研究参加者には十分なインフォームドコンセントが行われ承諾が得られている。

C. 研究結果

図 1、2 に CHD 一次予防および二次予防例の LDL-CH 値と CHD-AR との関係を示した。一次予防例において、男女とも高齢者糖尿病患者の CHD-AR は壮年糖尿病患者より高く、男性で 2～2.5 倍、女性では約 1.5 倍の違いが見られた。2 次予防例の CHD-AR は男女とも高齢糖尿病患者が壮年糖尿病患者より約 1.3 倍高率であったが、絶対数は男性が女性の 2.5 倍高かった。

図 3 は外来通院中の高齢者糖尿病患者 203 例における高血圧、高脂血症の合併頻度を見たものである。高血圧も高脂血症も合併していない患者は 20%に過ぎず、60%の患者はどちらか一方を、20%は両者を合併していた。

図 4、5 は糖尿病の有無別に高血圧、喫煙が合併したときの CHD-AR を比較したものである。高齢男性において、糖尿病一次予防群の CHD-AR は高血圧、喫煙合併時でも非糖尿病二次予防群のレベルに及ばなかった。女性では高血圧、喫煙合併糖尿病一次予防群の CHD-AR が非糖尿病二次予防群の高血圧、喫煙単独合併群の AR と同程度であった。

D. 考察

高齢者糖尿病患者数は約 350 万人に達するといわれ、日本人糖尿病患者総数の 50%を

占める。糖尿病および加齢は確立された動脈硬化危険因子であり、高齢者糖尿病患者は動脈硬化性疾患のハイリスク群といえる。したがって高齢者糖尿病患者の高脂血症管理は臨床において重要な問題である。

今回の検討から高齢糖尿病患者の CHD-AR は、どの LDL-CH レベルにおいても高齢非糖尿病患者より明らかに高く、また壮年糖尿病患者の CHD-AR と比較しても高いことが示された。すなわち高齢糖尿病患者は最も CHD リスクが高く、高脂血症治療の効果がえられやすい集団と考えられた。この結果からすれば高齢者糖尿病患者の高 CH 血症は、壮年糖尿病患者より厳しく管理すべきとの考えも成立する。糖尿病患者は既に食事療法を行っているので、高 CH 血症に対しては薬物療法の必要性が高くなる。しかし加齢とともに生体の薬物代謝能力は低下するため、成人以上に厳しく CH を管理すると薬物の副作用の面で問題が生じる可能性が高い。また高齢者は社会性の低下、癌の合併など背景が多様であり、CHD を念頭においた CH 管理の意義が明らかでないこともある。したがって現時点では、日本人高齢者糖尿病患者の高 CH 血症は成人(壮年)糖尿病患者と同程度の管理が妥当であろう。

Finnish Study では糖尿病の冠危険因子としてのインパクトは高く、糖尿病一次予防群の CHD リスクは非糖尿病二次予防群に匹敵すると報告されている。日本糖尿病学会・動脈硬化学会合同委員会勧告でも糖尿病患者一次予防群の CH 管理目標は総 CH 180mg/dl 未満、LDL-CH 100mg/dl 未満が推奨されている。しかし図 4 に示されたごとく、日本人高齢者糖尿病男性患者では糖尿病単独でのインパクトは高血圧、喫煙と変わらず、

糖尿病、高血圧、喫煙が重複しても非糖尿病患者の二次予防の CHD-AR に及ばない。女性では糖尿病にほかの 2 危険因子が合併したとき非糖尿病患者の二次予防のレベルになる。

したがって高齢者糖尿病一次予防患者で高血圧、喫煙を有さない、あるいはどちらか一方を有する群までは総 CH 200mg/dl、LDL-CH 120mg/dl とし、高血圧、喫煙重複合併群では一般の二次予防患者と同様に厳しく管理する案が实际的と考えられた。

長寿国である日本では、前期高齢者は糖尿病患者でも成人と同じ管理姿勢でのぞむことは妥当と考えられる。後期高齢者の管理に関しては各主治医の判断に委ねるのが良いが、今後の検討課題である。

E. 結論

CH 以外に高血圧、喫煙を重要な冠危険因子として取り上げたとき、日本人高齢者糖尿病 CHD 一次予防患者の CH 管理目標として、①高血圧、喫煙非合併例、あるいはどちらか一方を有する例は LDL-CH 120mg/dl (総 CH 200mg/dl) 未満、②高血圧、喫煙重複合併例では LDL-CH 100mg/dl (総 CH 180mg/dl) 未満が妥当と考えられた。

図 1.

高齢(65~70才)及び壮年(55~59才)男性におけるCHD罹患率：一次予防vs二次予防
(/1000人・6年間：HDL-CH 50mg/dl, 高血圧(-), 喫煙(-)群)

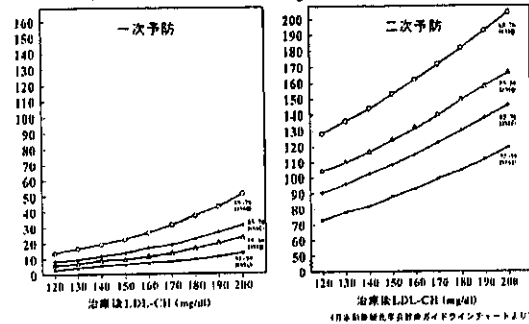


図 2.

高齢(65~70才)及び壮年(55~59才)女性におけるCHD罹患率：一次予防vs二次予防
(/1000人・6年間：HDL-CH 50mg/dl, 高血圧(-), 喫煙(-)群)

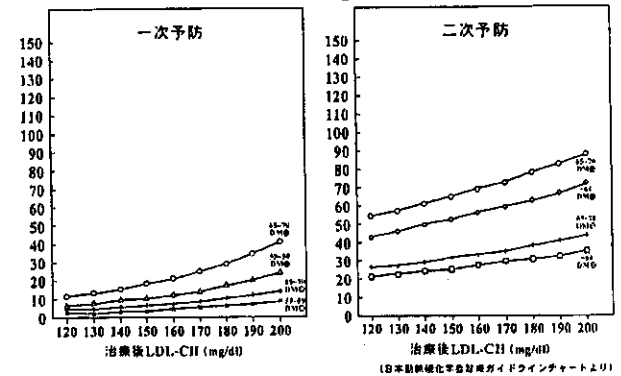


図 3.

高齢者糖尿病患者における高血圧、高脂血症の合併頻度 (n=203)

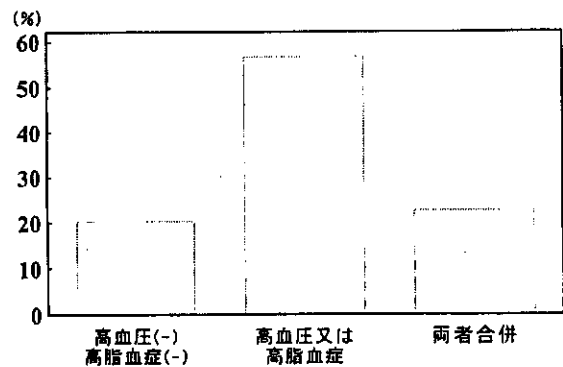


図 4.

高齢男性(65~70才)における動脈硬化危険因子重積とCHD罹患率
(/1000人・6年間：LDL-CH 140mg/dl, HDL-CH 50mg/dl群)

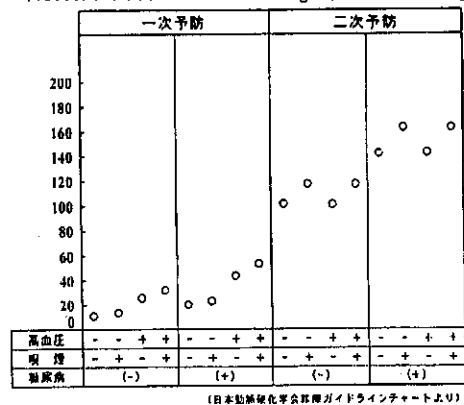
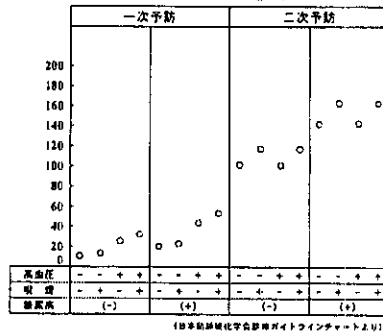


図4.

高齢男性(65-70才)における動脈硬化危険因子蓄積とCHD罹患率
 (/1000人・6年間: LDL-C 140mg/dl, HDL-C 50mg/dl群)



F.研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujikawa R, Okubo M, Egusa G, Kohno N: Insulin resistance precedes the appearance of albuminuria in non-diabetic subjects: 6 years follow up study. Diabetes Res Clin Pract. 53: 99-106, 2001.
- 2) Kawamura T, Egusa G, Fujikawa R, and Okubo M: Gln27Glu variant of the B2-adrenergic receptor gene is not associated with obesity and diabetes in Japanese-Americans. Metabolism 50: 443-446, 2001
- 3) Kawamura T, Egusa G, Fujikawa R, Okubo M: B3-adrenergic receptor gene variant is associated with upper body obesity only in obese Japanese-American men but not in women. Diabetes Res Clin Pract. 54: 49-55, 2001.
- 4) Imazu M, Yamamoto H, Toyofuku M, Watanabe T, Okubo M, Egusa G,

Yamakido M, Kohno N: Association of apolipoprotein E phenotype with hypertension in Japanese-Americans: Data from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima Study. Hypertens Res. 24: 523-529, 2001.

- 5) Imazu M, Yamamoto H, Toyofuku M, Sumii K, Okubo M, Egusa G, Yamakido M, Kohno N: Hyperinsulinemia for the development of Hypertension: Data from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima Study. Hypertens Res. 24:531-536, 2001.

2. 学会発表

The 74th Scientific Sessions of American Heart Association, Nov., 2001. Anaheim CA

Westernization of lifestyle markedly increase carotid intima-media wall thickness (IMT) in Japanese people.

Hiroshi Watanabe Masamichi Okubo Nobuoki Kohono Genshi Egusa