

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）  
分担研究報告書

マルティプルリスクファクターシンドロームの分子病態に関する研究

分担研究者 山田信博（筑波大学臨床医学系内科）  
研究協力者 島野 仁（筑波大学臨床医学系内科）

**研究要旨** 我々は従来よりエネルギー代謝制御機構、特に転写調節の視点から動脈硬化症リスクの成因ならびに動脈硬化病巣における泡沫化機構の解明をめざしている。本研究では、リスク集積と動脈硬化惹起性の関連性を検討するモデルとして、ob/ob 肥満マウス、SREBP-1 発生工学マウス、LDLR あるいは ApoE 欠損マウスの交配により複数のマルチプルリスクファクターモデルマウスの作製を試みた。これらのマウスの代謝性リスクや動脈硬化を解析し、脂質合成転写調節や過食が高脂血症を中心とするリスク集積や増大、動脈硬化症進展に深く関与する結果が得られた。今後、エネルギー代謝を制御することがリスク管理ならびに動脈硬化巣抑制両面において治療の手段になることが期待される。

A. 研究目的

動脈硬化性疾患の発症、進展の予防には原発性高脂血症の管理が従来より重要視されてきた。しかし最近、インスリン抵抗性を共通の基盤として、生活習慣病として注目されている耐糖能異常、高中性脂肪血症、低 HDL 血症、高血圧など種々の危険因子が重積して動脈硬化症が進展するマルティプルリスクファクターシンドロームという概念が確立してきた。我々も、日本人においても、健診データに基づいた糖尿病、耐糖能異常、健常者の比較から、このような病態の存在を確認してきた。さらに最近では動脈硬化症の進展を抑えイベントを抑制するために、生活習慣病を一般的に管理する重要性が認識されつつある。危険因子の多くは糖脂質代謝すなわちエネルギー代謝の病態である。これら危険因子の重積は、エネルギーバランスの慢性的破綻が糖、脂質の異常に形を変えているともいえる。日常臨床における血糖、高脂血症、肥満

の治療はエネルギーバランスの個別的破綻処理であり、すべてのベースに食事、運動療法が重要となる。我々も糖尿病患者の治療において、生活習慣への積極的介入が、血管合併症予防やそのリスクファクターの管理に効果的であることを JDCS スタディにて実証してきた。

これらの臨床的エビデンスや我々の業績を踏まえ、生活習慣病のモデル動物を作製し、エネルギー代謝の視点から動脈硬化症リスクの成因ならびに動脈硬化病巣における泡沫化機構の解析を行なうことは極めて重要である。われわれは特に転写調節機構に焦点をあて、メタボリックリスクの形成と動脈硬化病巣の遺伝子発現機構の研究を展開している。

本研究では、リスク集積と動脈硬化惹起性の関連性を検討するモデルとして、ob/ob 肥満マウス、SREBP-1 発生工学マウス、LDLR あるいは ApoE 欠損マウスの交配により複数のマルチプルリスクファクターモデ

ルマウスの作製を試み、それらマウスの解析を試みた。

## B. 研究方法

1. リスク集積と動脈硬化惹起性の関連性を検討するモデル動物として、ob/ob/LDLR ノックアウト (KO)、ob/ob/apoEKO、ob/ob/SREBP-1KO、SREBP-1c トランスジェニック (Tg) マウスを作製し、血中リポタンパク代謝や、動脈硬化惹起性の検討を行なう。

2. リパーゼ活性に加えてコレステロールエステラーゼ活性も有するホルモン感受性リパーゼ (HSL) を、泡沫化させた培養マクロファージにアデノウイルスを用いて過剰発現させ、脂質蓄積に対する影響を検討する。

(倫理面への配慮) 動物実験に関しては、筑波大学動物実験センターの倫理規定に従い、倫理委員会の承認のもと施行した。

## C&D. 研究結果と考察

1. レプチン欠損 ob/ob マウスと LDL 受容体あるいはアポ E 欠損マウスと交配したマウスは著明な高レムナント血症と動脈硬化自然発症をきたした。過食やエネルギーバランスの破綻が動脈硬化リスク形成において重要であること、ならびにリスクの重積が動脈硬化を促進することをモデルマウスで示した好例となった。

さらにこのリスク集積の成因における SREBP-1 の関与を検討するため ob/ob SREBP-1KO ダブルミュータントマウスを作製、解析し、SREBP-1 が脂肪肝の形成に重要であることを示した。SREBP-1 は生活習慣病リスクの形成に重要な役割を果たしていることが推測される。さらに肝臓での SREBP-1c を過剰発現し中性脂肪合成が増加したトランスジェニックマウスに LDL 受容体欠損マウスでの交配では、レムナント血症をきたしており現在解析中である。脂質合成転写調節や過食が高脂血症を中心とするリスク集積や増大、動脈硬化症進展に寄与する結果が得られた。

2. 泡沫化した培養マクロファージにアデノウイルスベクターを用いて HSL を過剰発現したところ、蓄積したコレステロールエステルが分解され、コレステロールエフラックスが促進され、脱泡沫化が観察された。

アテロームに対する HSL を用いた遺伝子治療の可能性が示唆された。さらに我々は、インスリンがマクロファージ系細胞の遺伝子発現に及ぼす影響を網羅的に検討した。その結果最も発現が増加した遺伝子として TNF $\alpha$  を見いだした。インスリンがマクロファージにおいて炎症性サイトカインやアポトーシス抑制に関与する遺伝子に影響を与えることは動脈硬化症の進展への影響を検討する上で興味深い。

## E. 結論

マルチプルリスクファクターシンドロームにおける粥状動脈硬化形成における脂質代謝異常やインスリン抵抗性の意義を動物モデルを用いて明らかにした。病態の背景には加齢、栄養に対する疾患応答遺伝子の関与が推察されているが、本研究では遺伝子発現転写調節における SREBP の役割も明らかにした。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Sone H, Shimano H, Sakakura Y, Inoue N, Amemiya-Kudo M, Yahagi N, Osawa M, Suzuki H, Yokoo T, Takahashi A, Iida K, Toyoshima H, Iwama A, Yamada N: Acetyl-coenzyme A synthetase is a lipogenic enzyme controlled by SREBP-1 and energy status. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282:E222-E230,2002
2. Yoshikawa T, Shimano H, Yamada N. et al. Polyunsaturated fatty acids suppress sterol regulatory element-binding protein-1c promoter activity by inhibition of liver X receptor (LXR) binding to LXR response elements. *J. Biol. Chem* 2002 277(3):1705-1711
3. Matsuzaka T, Shimano H, Yahagi N, Amemiya-Kudo M, Yoshikawa T, Hasty AH, Tamura Y, Osuga J, Okazaki H, Iizuka Y, Takahashi A, Sone H, Gotoda T, Ishibashi S, Yamada N: Dual regulation of mouse Delta(5)- and Delta(6)-desaturase gene expression by SREBP-1 and PPAR $\alpha$ . *J Lipid Res* 43:107-114,2002
4. Iida KT, Suzuki H, Sone H, Shimano H, Toyoshima H, Yatoh S, Asano T, Okuda Y, Yamada

- N: Insulin inhibits apoptosis of macrophage cell line, THP-1 cells, via phosphatidylinositol-3-kinase-dependent pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22:380-386,2002
5. Yahagi N, Shimano H, Yamada N. et al. Absence of sterol regulatory element-binding protein-1 (SREBP-1) ameliorates fatty livers, but not obesity or insulin resistance in Lepob/Lepob mice. *J Biol Chem*. 2002 May 31;277(22):19353-7
6. Iida KT, Kawakami Y, Suzuki H, Sone H, Shimano H, Toyoshima H, Okuda Y, Yamada N: PPARgamma ligands, troglitazone and pioglitazone, up-regulate expression of HMG-CoA synthase and HMG-CoA reductase gene in THP-1 macrophages. *FEBS Lett* 520:177-181,2002
7. Okazaki H, Osuga JI, Tsukamoto K, Isoo N, Kitamine T, Tamura Y, Tomita S, Sekiya M, Yahagi N, Iizuka Y, Ohashi K, Harada K, Gotoda T, Shimano H, Kimura S, Nagai R, Yamada N, Ishibashi S: Elimination of cholesterol ester from macrophage foam cells by adenovirus-mediated gene transfer of hormone-sensitive lipase. *J Biol Chem* 277:31893-31899,2002
8. Matsuzaka T, Shimano H, Yahagi N, Yoshikawa T, Amemiya-Kudo M, Hasty AH, Okazaki H, Tamura Y, Iizuka Y, Ohashi K, Osuga J, Takahashi A, Yato S, Sone H, Ishibashi S, Yamada N: Cloning and characterization of a mammalian fatty acyl-CoA elongase as a lipogenic enzyme regulated by SREBPs. *J Lipid Res*. 2002 Jun;43(6):911-920.
9. Amemiya-Kudo M, Shimano H, Hasty AH, Yahagi N, Yoshikawa T, Matsuzaka T, Okazaki H, Tamura Y, Iizuka Y, Ohashi K, Osuga JI, Harada K, Gotoda T, Sato R, Kimura S, Ishibashi S, Yamada N: Transcriptional activities of nuclear SREBP-1a, -1c, and -2 to different target promoters of lipogenic and cholesterologenic genes. *J Lipid Res* 43:1220-1235,2002
10. Sone H, Takahashi A, Shimano H, Ishibashi S, Yoshino G, Morisaki N, Saito Y, Kawazu S, Teramoto T, Fujita T, Shiba T, Iwamoto Y, Kuzuya N, Akanuma Y, Yamada N: HMG-CoA reductase inhibitor decreases small dense low-density lipoprotein and remnant-like particle cholesterol in patients with type-2 diabetes. *Life Sci* 71:2403-2412,2002
11. Okazaki H, Osuga JI, Tamura Y, Yahagi N, Tomita S, Shionoiri F, Iizuka Y, Ohashi K, Harada K, Kimura S, Gotoda T, Shimano H, Yamada N, Ishibashi S: Lipolysis in the Absence of Hormone-Sensitive Lipase: Evidence for a Common Mechanism Regulating Distinct Lipases. *Diabetes* 51:3368-3375,2002
- 2115-2116, 2002
12. Sone H, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N: Obesity and type 2 diabetes in Japanese patients. *Lancet* 361:85,2003

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）  
分担研究報告書

原発性高カイロミクロン血症におけるインスリン分泌能  
分担研究者 及川 真一（日本医科大学教授）

研究要旨

【目的】血清TG $\geq$ 1000mg/dlの高カイロミクロン血症(カイロ群16例)者に75gOGTTを行いIRI反応、HOMA-Rを検討した。正脂血症者(正常群20例)を対照とした。【結果】カイロ群でDM6例(年齢45歳)、IGT4例(57歳)、NGT6例(40歳)を認め、BMIはそれぞれ25.6、23.2、23.1であった。正常群では58歳、23.0であった。IRIはNGTで高反応を示しIGT・DMは正常群に近似していた。糖負荷前・60分後のNGTのIRI(7.6, 96.5 $\mu$ U/ml)は正常群(4.5, 45.2 $\mu$ U/ml)に比し有意( $p<0.03$ , 0.01)に上昇した。HOMA-Rは正常群1.0に対してNGT1.7, IGT2.3, DM2.1と有意( $p<0.05$ , 0.02, 0.01)に上昇した。

【結語】原発性高カイロミクロン血症はインスリン分泌を亢進させインスリン抵抗性に関連することからDM発症の危険因子であると考えられた。

A. 研究目的

高カイロミクロン血症は糖尿病合併が多いといわれている。しかし、このような関連性についての詳細な疫学研究は行われていない。一方、糖尿病発症要因としてのインスリン抵抗性といった病態には高脂肪酸血症が関与することが指摘されている。この高脂肪酸血症は高カイロミクロン血症に伴って存在することが知られている。そこで、本研究では原発性高カイロミクロン血症を対象として糖負荷試験を行い、インスリンの反応性について検討した。

B. 研究方法

これまで糖尿病を指摘されていない原発性高脂血症274例(二次性高脂血症が否定された例あるいは家族性高脂血症)の中から血清TG値1000mg/dl以上の高カイロミクロン血症(16例)を対象として75gブドウ糖負荷試験を行った。30分ごとのインスリン反応とともにHOMA-Rを算出してインスリン抵抗性の存在を検討した。高脂血症家族調査の中で正脂血症

を示した例と食事療法により正常化した正脂血症者を対照(正常群20例)として同様の解析を行った。

C&D. 研究結果と考察

高カイロミクロン血症群ではDM6例(平均年齢45歳)、IGT4例(57歳)、NGT6例(40歳)が認められ、BMIはそれぞれ25.6、23.2、23.1であるのに対し正常群ではそれぞれ58歳、23.0であった。IRI反応パターンはNGTで著明な高反応を示しIGT・DMは正常群に近似していた。特に糖負荷前・負荷後60分におけるNGTのIRI(7.6, 96.5 $\mu$ U/ml)は正常群(4.5, 45.1.0 $\mu$ U/ml)に比し有意(それぞれ $p<0.03$ , 0.01)に上昇していた。HOMA-Rでは正常群1.0に対しNGT1.7, IGT2.3, DM2.1といずれも有意( $p<0.05$ , 0.02, 0.01)に上昇していた。

以上のように、原発性高カイロミクロン血症ではブドウ糖に対するインスリン分泌が亢進し、インスリン抵抗性が存在することが示された。また、インスリン分泌能が正常者に近似した状態(カイロ群での相対的

なインスリン分泌低下)になるとDMが発症することが示唆された。このようなことから原発性高カイロミクロン血症ではブドウ糖に対するインスリン高反応が出現してインスリン抵抗性に関連すると考えられた。

## E. 結論

原発性高カイロミクロン血症はインスリン抵抗性の存在に関連し、DM発症の危険因子であると考えられる。

## F. 健康危険情報

高カイロミクロン血症は遺伝的な素因を持った高脂血症の一つと考えられるが、過剰な脂肪摂取および飲酒によっても二次的に誘発される病態である。このような病態が糖尿病の新規発症に関連することが示唆されたことから、高カイロミクロン血症の出現を避けるような生活習慣が指導される必要があると考えられる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Toyota T, Oikawa S, the Beraprost Sodium Study Group: Effects of beraprost Sodium (Dorner) in patients with diabetes mellitus complicated by chronic arterial obstruction. *Angiology* 53(1)7-13, 2002

Saito T, Ishigaki Y, Oikawa S, Yamamoto T: Etiological significance of apolipoprotein E mutations in lipoprotein glomerulopathy. *Trends Cardiovasc Med* 12(2) 63-67, 2002

Nagashima T, Oikawa S, Hirayama Y, Tokita Y, Sekikawa A, Ishigaki Y, Yamada R, Miyazawa T: Increase of serum phosphatidylcholine hydroperoxide dependent on glycemic control in type 2 diabetic patients. *Diab Res Clin Pract* 56(1)19-25, 2002

Tanaka S, Tanabe Y, Tamura H, Ishii S, Shuto Y, Kamegai J, Sugihara H, Kobayashi M,

Wakabayashi I, Murano T, Shirai K, Oikawa S: Chylomicronemia caused by lipoprotein lipase gene mutation related to a hyper-response of insulin secretion to glucose. *Int Med.* 41: 300-303, 2002

Shuto Y, Shibasaki T, Otagiri A, Kuriyama H, Ohata H, Tamura H, Kamegai J, Sugihara H, Oikawa S, Wakabayashi I: Hypothalamic growth hormone secretagogue receptor regulates growth hormone secretion, feeding, and adiposity. *J Clin Invest* 109(11): 1429-1436, 2002.

Tamura H, Kamegai J, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Oikawa S: Ghrelin stimulates GH but not food intake in arcuate nucleus ablated rats. *Endocrinology* 143(9)3268-3275, 2002

Ishii S, Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Sugihara H, Oikawa S: Role of ghrelin in streptozotocin-induced diabetic hyperphagia. *Endocrinology* 143(12): 4934-4937, 2002

Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H, and the J-LIT Study group: Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia-Primary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT)- *Circ J* 66(12): 1087-1095, 2002

Mabuchi H, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H, and the J-LIT Study group: Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol

concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia-Secondary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT)- Circ J 66(12): 1096-1100, 2002

Kotake H, Sekikawa A, Tokita Y, Ishigaki Y, Oikawa S: Effect of HMG-CoA reductase inhibitor on plasma cholesteryl ester transfer protein activity in primary hypercholesterolemia: Comparison among CETP/Taq1B genotype subgroups. J Atheroscler Thromb 9(5): 207-212, 2002

H. 知的財産権の出願、登録状況  
なし

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）  
分担研究報告書

中性脂肪値の正常範囲設定に関する調査  
分担研究者 白井 厚治（東邦大学医学部付属佐倉病院教授）

研究要旨

中性脂肪値の正常範囲設定に関する調査

血清中性脂肪値の正常範囲に関してガイドラインでは150mg/dl以下とされているが、必ずしもこれを裏付ける根拠は乏しい。動脈硬化の危険因子といわれているレムナントの出現率と中性脂肪値との関係から、中性脂肪値の正常値設定を検討した。加えて、糖尿病状態でも検討した。対象は検診受診者276例で年齢25-70歳。平均44.5歳。レムナントの検出は、リポ蛋白ポリアクリルアミドディスク電気泳動法でミドバンド陽性とした。非糖尿病患者では、中性脂肪値150mg/dlまではミドバンド保有率は10%以下であったが、150mg/dlを越えると、30%となり、190mg/dl以上では60%-70%となった。糖尿病保有者で見ると、100mg/dlから見られた。従って、中性脂肪は非糖尿病患者150mg/dl以下、糖尿病では100mg/dl以下が正常と推測された。

A. 研究目的

現在、血清中性脂肪と動脈硬化との関わりは、間接的にせよ関連ありとされる。それには、小サイズLDLの出現、低HDLを介することに加え、レムナントの出現によることもあげられている。この中性脂肪値の正常値は現在、ガイドラインでは150mg/dl以下とされているが、必ずしもこれを充分裏付ける根拠は乏しい。

中性脂肪値の正常範囲を動脈硬化に対するリスク性から設定する方法のひとつとして、先に述べたごとく動脈硬化の危険因子といわれているレムナントの出現率と中性脂肪値との関係から、中性脂肪値の正常値を設定できる可能性を検討した。加えて、糖尿病状態での中性脂肪値のレムナント出現閾値についても、あわせ明らかにする。

B. 研究方法

対象：検診受診者276例。男性128例 女性1

52例。年齢25-70歳。平均44.5歳。

レムナントの検出は、リポ蛋白ポリアクリルアミドディスク電気泳動法、血清脂質のうち、中性脂肪、総コレステロール、HDLコレステロールはそれぞれ酵素法で自動分析装置を用いて測定した。糖尿病は空腹時血糖126mg/dl以上とした。

C. 研究結果と考察

1. ミドバンドの出現と中性脂肪値の関係

1) 非糖尿病患者

非糖尿病患者で、中性脂肪とミドバンドの出現の関係を検討した。中性脂肪値20mgごとにミドバンドの出現率を見ると、中性脂肪値150mg/dlまではミドバンド保有率は10%以下であったが、150mg/dlを越えると、30%となり、190mg/dl以上では60%-70%となった。

2) 糖尿病患者

糖尿病保有者で見ると、100mg/dl以下では5%

以下でほとんど認められなかったが、100 mg/dl から50%に見られ、150 mg/dl 以上では90%に認められた。

以上より、中性脂肪値の正常範囲は、レムナントの出現率から見ると、150 mg/dl 未満であった。

糖尿病状態になると、レムナントは出やすい事から、その閾値は低下し、100 mg/dl 以下となった。今後、さらに広範な調査が必要である。

## E. 結論

中性脂肪値の正常範囲は、レムナントの出現率から見ると、150 mg/dl 未満であった。

糖尿病状態になると、100 mg/dl 以下となった。

## F. 健康危険情報

動脈硬化予防の観点からは、中性脂肪値は、非糖尿病患者では、150 mg/dl、糖尿病患者では100 mg/dl 以下となった。

## G. 研究発表

1. 未

## H. 知的財産権の出願、登録状況

なし



厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）  
分担研究報告書

糖尿病合併高脂血症患者における血管合併症に関する研究  
分担研究者 林 登志雄（名古屋大学大学院講師）

研究要旨

糖尿病合併高脂血症患者における血管合併症の頻度、及び、抗高脂血症薬による血管病変予防効果について検討した。1) 糖尿病合併高脂血症患者における血管合併症 ADL 自立、痴呆のない高齢者 176 名を 1 群；高脂血症＋糖尿病、2 群；高脂血症、3 群；糖尿病、4 群；対象に分類して、トレッドミル運動負荷試験（TMT）を施行し、平均 4.1 年経過を観察した。TMT では、1 群が他群に比し有意に陽性率が高く、4 年後も 1 群は他の 2 倍以上、特に TMT 陽性群は 26%が虚血性心疾患、21%が脳血管障害を合併した。2) 糖尿病合併高脂血症患者における抗高脂血症薬による血管病変予防効果 高齢の糖尿病合併者に抗高脂血症薬を 3 日—1 年間投与した。3 日投与後より血管内皮機能は改善し、3 ヶ月後は VCAM 等の接着因子、高感度 CRP が、1 2 ヶ月後は形態的に頸動脈硬化の進展が抑制された。

A. 研究目的

高脂血症患者、特に高齢者高脂血症患者は、糖尿病等他の冠危険因子を合併しやすい。実証的に、他の危険因子合併による心血管病変の進展度、薬剤の作用機序を検討した。

B. 研究方法

糖尿病合併高脂血症患者における血管合併症の頻度、及び、抗高脂血症薬による血管病変予防効果について検討した。

1) 糖尿病合併高脂血症患者における血管合併症の検討：ADL 自立、痴呆のない高齢者 176 名を 1 群；高脂血症＋糖尿病、2 群；高脂血症、3 群；糖尿病、4 群；対象群に分類して、トレッドミル運動負荷試験（TMT）を施行し、平均 4.1 年経過を観察した。虚血性心脳血管障害の発症を中心に検討した。

2) 糖尿病合併高脂血症患者における抗高脂血症薬による血管病変予防効果 高齢糖尿病合併間者者 27 名を抗高脂血症薬投与群（16 名）と非投与群（11 名）にわけ、スタチン製剤を 3 日—1 年間投与した

（倫理面への配慮）

対象となる患者さんには書面で同意を得た。また、同意の撤回は自由とした。

C&D. 研究結果と考察

1) TMT では、1 群では 52.7%が陽性、2 群、28.6%、3 群、33.3%、4 群 19.4%であった。intervention は 1 群で 16.7%、2 群で 4.8%、3 群で 7.4%に施行された。2001 年 12 月の観察では 1 群で 16.7%（TMT 陽性者は 26.3%）、2 群で 7.1%（同 16.6%）、3 群で 3.8%（同 11.1%）、4 群で 0%が虚血性心疾患の発症又は増悪を認めた。2001 年 12 月の観察では 1 群で 16.7%（TMT 陽性者は 21.1%）、2 群で 14.3%（同 16.7%）、3 群で 14.8%（同 11.1%）、4 群で 2.8%（同 0%）が脳血管障害の発症又を認めた。

2) 糖尿病合併高脂血症患者における抗高脂血症薬による血管病変予防効果 スタチン製剤投与群は 3 日投与後より血管内皮機能（血流依存性拡張反応、血中 NOX）は改善し、酸化ストレスの指標である血中イソプロスタニンも改善した。血中脂質濃度には変化はなか

った。3ヶ月後はVCAM等の接着因子、高感度CRPが、スタチン群で改善した。対照群では上記に有意な変化は認めなかった。12ヶ月後はスタチン群では対照群と比して有意に形態的頸動脈硬化の進展が抑制された。以上より、複数の冠危険因子の合併は高齢者では4年以下の短期間でも虚血性心脳血管障害のリスクとなり、運動負荷テストは有用な指標になりうる可能性がある。スタチン製剤の脂質改善作用を介さないPleiotropic effectが確認されると共に、高齢糖尿病合併高脂血症患者では、1年で有意な形態的抗動脈硬化作用を示した。

#### E. 結論

高齢高脂血症患者では、他の冠危険因子が合併すると、虚血性心脳血管障害が発症しやすい。スタチン製剤はpleiotropic effectと脂質改善作用によりこの障害予防に有用な可能性がある。

#### F. 健康危険情報

特にありません。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

前回報告させていただきました。

#### H. 知的財産権の出願、登録状況

特にありません。

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）  
分担研究報告書

日本人における 3 型高脂血症(アポ E2/2 遺伝型)の臨床的特徴  
分担研究者 衛 藤 雅 昭 （川崎医科大学助教授）

研究要旨

日本人における 3 型高脂血症(アポ E2/2 遺伝型)の臨床的特徴

【目的】高レムナント血症を呈する 3 型高脂血症は極めて稀なため、不明の部分が多い。その臨床的特徴を検討した。【方法】診断は(1)血中 TC、TG の高値、(2)アポ E2/2 遺伝型、(3)broad  $\beta$  band の存在により行った。【結果】75%は肥満を、43.8%は糖尿病を、25%は耐糖能異常を有していた。80% は血中 RLP-C 50 mg/dl 以上、RLP-C/TG 比 0.1 以上であり、新しい診断指標となりうる。37.5%が冠動脈硬化を有しており、欧米人 3 型高脂血症患者のその頻度に匹敵した。7 名の糖尿病合併患者のうち 2 名は顕性腎症を有していた。糖尿病を有する患者の TG-rich リポ蛋白は培養ヒトマクロファージに対して cholesteryl ester 合成能を有意に亢進させた。【考察】日本人 3 型高脂血症の発症に糖尿病や肥満が強く関与している。高頻度に冠動脈硬化を合併していた。そのレムナントはより atherogenic であった。

A. 研究目的

アポ E2/2 遺伝型を基盤として高レムナント血症を呈する 3 型高脂血症は、早期に冠動脈硬化症を発症し、レムナントリポ蛋白の atherogenicity を示す典型的な遺伝性高脂血症である。しかし、従来からの報告の大部分は欧米からのものである。また、本疾患は極めて稀なため、本邦における 3 型高脂血症についての報告は少なく、アポ E2/2 遺伝型にどのような因子が加わって 3 型高脂血症を発症するのか、果たして日本人 3 型高脂血症でも冠動脈硬化が多いのか、そのレムナントリポ蛋白は atherogenicity か、など不明の部分が多い状況である。われわれが経験した 3 型高脂血症(アポ E2/2 遺伝型)16 例の臨床的特徴を検討した。また、そのレムナントリポ蛋白の atherogenicity についても検討した。

B. 研究方法

3 型高脂血症の診断は①血中総コレステロール(TC)、トリグリセライド(TG)の高値、②アポ E2/2 遺伝型、③ポリアクリルアミド電気泳動上 broad  $\beta$  band の存在により行った。RLP-C を免疫吸着-酵素法により測定した。患者血漿から Havel らの方法により超速心分離した TG-rich

リポ蛋白を濃度一定でヒト単球由来マクロファージに添加、培養し、<sup>14</sup>C オレイン酸を使用してコレステロールエステル(CE)合成能を Oram の方法により測定した。(倫理面への配慮)

患者より informed consent を得た上で本研究を行った。

C & D. 研究結果と考察

男性 9 名、女性 7 名、平均年齢は 50.8 才であった。75% は肥満 (BMI 25 以上) を、43.8%(7 人)は糖尿病を、25% は耐糖能異常(IGT)を有していた。平均血中 TG および TC 値はそれぞれ 381mg/dl、253mg/dl であり、また 平均 VLDL-C/血中 TG 比 は 0.27 であり、これまでに報告されている欧米人 3 型高脂血症患者のそれに比べて、いずれも低い傾向にあった。80% は血中 RLP-C 50 mg/dl 以上、RLP-C/TG 比 0.1 以上であり、これらは新しい診断指標となりうる。37.5%が冠動脈硬化を有しており、報告されている欧米人 3 型高脂血症患者のその頻度と同程度であった。7 名の糖尿病合併患者のうち 2 名は顕性腎症を有しており、われわれが以前から明らかにしつつあるアポ E2-レムナントの nephrotoxicity を示唆した。患者血

漿から単離された、レムナントを含む TG-rich リポ蛋白は培養ヒトマクロファージに対して CE 合成能を有意に亢進させた。

## E. 結論

日本人 3 型高脂血症の発症に糖尿病や肥満が強く関与している。日本人 3 型高脂血症患者は欧米と同程度に高頻度に冠動脈硬化を合併していた。また、そのレムナントは atherogenic であった。

## F. 健康危険情報

.....

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Eto M, Saito M, Nakata H et al : Type III hyperlipoproteinemia with apolipoprotein E2/2 genotype in japan. Clinical Genetics 61:416-422, 2002

## H. 知的財産権の出願、登録状況

.....

## 厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

### 分担研究報告書

#### LDL アフェレーシスにおける冠動脈プラークの退縮に関する研究 分担研究者 松崎益徳（山口大学大学院医学研究科器官病態内科学）

**研究要旨** LDL アフェレーシス（LDL-A）と脂質低下薬剤との併用による強力なコレステロール低下療法により冠動脈プラークの退縮が可能かを明らかにする目的で1年間の前向きコントロール研究を行った。冠動脈疾患の既往がある18例のヘテロ家族性高コレステロール血症患者（FH）のうち、11例は脂質低下薬剤とLDL-Aの併用治療を（LDL-A群）、7例は脂質低下薬剤のみの治療を行ない（M群）、血管内超音波エコー（IVUS）により試験開始時と1年後の冠動脈プラークの変化を測定し両群間で比較した。患者背景では、M群に比べてLDL-A群により重症例が多かった。M群のLDLコレステロール値が $174 \pm 39$  mg/dLから $181 \pm 53$  mg/dLへわずかに上昇したが、LDL-A群では $213 \pm 25$  mg/dLから $140 \pm 27$  mg/dLへ34%低下した。冠動脈造影による最小血管径はLDL-A群で増加し、M群では減少し両群間に有意差を認めた（ $p=0.008$ ）。IVUSによるプラーク面積は、LDL-A群で縮小、M群で増加し両群間で有意差を認めた（ $p=0.01$ ）。LDL-Aは、薬剤抵抗性かつ冠動脈疾患を有するヘテロFHに対し1年間治療を行うことで冠動脈プラークを退縮させることがIVUSによる評価を行うことで明らかになった。

#### A. 研究目的

近年、急性冠症候群の発症にプラークの破裂とそれに続く血栓形成が大きく関与していることが判明し、破れやすい不安定なプラークの概念が知られるようになってきた。また、スタチンによるLDLコレステロール低下は冠動脈血管内皮機能の改善をもたらすことが報告され、スタチンによる心血管イベントの抑制効果は、プラークの安定化と血管内皮機能の改善によるものであることが推定されている。しかし、両者ともその機序はまだ不明な点が多い。また、家族性高コレステロール血症（FH）患者において、LDL-アフェレーシス（LDL-A）による強力なコレステロール低下療法により冠動脈粥状動脈硬化病変の退縮が得られるかは明らかではない。今回我々は、通常の薬物治療を行っているFH患者を対象にLDL-A治療を上乗せ

することで冠動脈粥状動脈硬化病変の退縮が起きるかを血管内超音波エコーを用いて前向き多施設共同研究を行った。

#### B. 研究方法

8施設からヘテロ接合体の冠動脈疾患の既往があるFH患者を対象にした。3ヶ月以内の急性冠症候群、6ヶ月以内の冠インターベンション、妊婦、コントロール不良の糖尿病、重症高血圧、肝腎機能障害あるいは二次性高脂血症患者を除外した。

（倫理面への配慮）プロトコールはそれぞれの施設の倫理審査委員会で承諾を得た後、すべての患者から文書にて同意を得た。

対象：対象患者は、3ヶ月以上前に心筋梗塞、狭心症、無症候性心筋虚血、冠動脈バイパス術（CABG）あるいは経皮経冠動脈インターベンション（PTCA）

施行または冠動脈造影にて 50%以上の狭窄が確認された 20-70 歳の冠動脈疾患既往があるヘテロ FH 患者 (男性 14 名、女性 5 名) でプラバスタチン 20 mg/日あるいはシンバスタチン 10 mg/日投与下の LDL コレステロール (LDL-C) 値が本試験参加前 6 ヶ月間に最低 1 回 130-230 mg/dL である患者で 3 ヶ月以内に心筋梗塞や不安定狭心症の既往、6 ヶ月以内の PTCA あるいは CABG、重症低血圧、肝臓あるいは腎機能障害例および二次性高コレステロール血症患者を除外した。高 LDL-C 血症と冠動脈疾患既往から、全患者で LDL-A が推奨されたが、LDL-A を拒否した患者は薬剤治療群に組入れた。プラバスタチン 20 mg/日あるいはシンバスタチン 10 mg/日に加えて 2 週間おきに LDL-A を受ける群 (LDL-A 群; n=12) とスタチン単独投与群 (Med 群; n=7) の 2 群に分けた。その他の脂質低下薬 (プロブコール、コレステラミンあるいはフィブラート系薬剤) のスタチンとの併用は可能とした。

脂質検査: Med 群では、総コレステロール (T-CHO) 値、トリグリセリド (TG) 値、高比重リポ蛋白コレステロール (HDL-C) 値を 3 ヶ月ごとに測定した。LDL-A 群では、T-CHO 値、TG 値と HDL-C 値を LDL-A 前および直後に測定した。低比重リポ蛋白コレステロール (LDL-C) 値は Friedewald の計算式で算出した。T-CHO と LDL-C の平均値 (TAC) は Kroon らの方法で計算した ( $TAC = C_{min} + 0.73[C_{max} - C_{min}]$ ;  $C_{min}$  = 治療後の濃度、 $C_{max}$  = 治療前の濃度) TG 値と HDL-C 値は治療前の値のみを用いた。

LDL-A: LDL-A はデキストラン硫酸セルロースカラム (鐘淵化学) を用いて外来通院で 2 週間ごとに行った。冠動脈造影: 冠動脈造影は治療前後で同一条件で施行し、脂質レベルや群の盲検下に 3 名の熟練した循環器医からなる評価委員会により各患者別に治療前後の冠動脈造影を同じセグメントを同じ条件下に同時に CARDIO500 (Kontron) を用いて解析した。

IVUS: 冠動脈造影後 NTG あるいは ISDN を冠動脈内に投与した後狭窄率が 50%未満で未治療のブラー

クに対して、血管内超音波エコー (IVUS) [30MHz の 2.9 あるいは 3.2Fr 冠動脈内超音波カテーテル (Boston Scientific) ]を用いて画像を S-VHS に治療前後で同一の部位を同一条件で記録した。IVUS 画像を CARDIO 500 を用いて血管断面積、内腔断面積、プラーク面積を求めた。各患者で平均 4 病変を解析に用い、脂質レベルや群の盲検下に 2 名の評価委員会により 5 フレーム以上を計測した結果を平均して各値を求めた。

統計解析: SAS system (SAS Institute Inc.) を用いて ANOVA で両群間の検定を行い、 $p < 0.05$  を有意とした。

## C&D. 研究結果と考察

研究結果:

登録時の患者背景: 19 例の FH (男性 14 名、女性 5 名) が登録され冠動脈造影を行った。1 例が重症呼吸不全により 1 年後の 2 度目の冠動脈造影が施行されなかったため本研究の解析から除外された。11 例のヘテロ FH が脂質低下薬と LDL-A を併用し (LDL-A 群)、7 例が薬剤治療 (Med) 群であった。登録時 LDL-A 群と Med 群の血行動態と冠動脈造影は同様であった。年齢、性別、冠危険因子、既往歴、有意な冠動脈病変や薬剤に差はなかった。アキレス腱肥厚は LDL-A 群が Med 群と比べてより厚い傾向があった。

脂質およびリポ蛋白のプロフィール: 登録時の TG 値および HDL-C 値は両群間で同等であった。登録時の T-CHO 値と LDL-C 値は LDL-A 群で Med 群と比べてより高値であった (T-CHO:  $275 \pm 27$  mg/dL vs.  $251 \pm 57$  mg/dL, LDL-C:  $213 \pm 25$  mg/dL vs.  $174 \pm 39$  mg/dL)。1 年間の治療後の LDL-A 群における T-CHO 値と LDL-C 値はそれぞれ 28.4%、34.3%登録時と比べて低下した (T-CHO;  $275 \pm 27$  mg/dL vs.  $197 \pm 19$  mg/dL, LDL-C;  $213 \pm 25$  mg/dL vs.  $140 \pm 27$  mg/dL) が、Med 群では 1 年後の脂質レベルに変化はなかった。T-CHO 値、TG 値、LDL-C 値および HDL-C 値の分散分析結果は、それぞれ p 値が 0.0001、0.65、0.0001 および 0.79

であった。

冠動脈造影と IVUS の解析：LDL-A 群の 105 病変と Med 群の 47 病変を治療前後の冠動脈造影で解析した。最小血管径 (MLD) は LDL-A 群では 1 年間の追跡期間で増加した ( $1.99 \pm 0.73$  mm から  $2.11 \pm 0.81$  mm) が、Med 群では減少した ( $2.24 \pm 0.89$  mm から  $2.16 \pm 0.84$  mm)。LDL-A 群の 34 病変と Med 群の 14 病変を IVUS にて解析した。プラーク面積 (Plaque Area) は LDL-A 群で 1 年間の追跡期間に減少し ( $8.45 \pm 4.22$  mm<sup>2</sup> から  $7.76 \pm 4.34$  mm<sup>2</sup>)、Med 群では増加した ( $7.19 \pm 2.88$  mm<sup>2</sup> から  $8.08 \pm 3.14$  mm<sup>2</sup>)。血管内腔面積 (Lumen Area) と血管断面積 (Vessel Area) の変化は 1 年間の追跡期間でわずかであり両群間で有意差はなかった。冠動脈造影と IVUS の解析による純変化を図 1 に示す。MLD の 1 年間の追跡期間における純変化は両群間で有意差があった ( $p=0.004$ )。 (図 1A) プラーク面積も同様に両群間で有意差を認めた ( $p=0.008$ )。 (図 1B) しかし、血管内腔面積 (図 1C) と血管断面積 (図 1D) はともに両群間で有意差を認めなかった。

考察：今回の我々の研究から、Med 群に対してプラバスタチン 20 mg/日あるいはシンバスタチン 10 mg/日やその他の脂質低下薬に LDL-A を 1 年間 2 週間おきに施行することで FH 患者の冠動脈プラークの著明な退縮が得られることが明らかになった。今回の研究では LDL-A 群により重症例が登録されていたが、LDL-A により T-CHO と LDL-C が 1 年間の追跡期間でそれぞれ 28.4%、34.3%有意に低下した。一方、Med 群では T-CHO 値、TG 値ともにわずかではあるが上昇した。登録時にすでに対象患者はスタチンを内服していたが Med 群における脂質の変化はわずかであり、従来のスタチンを用いた臨床試験と異なっていた。その結果、LDL-A 群の T-CHO 値と LDL-C 値は Med 群と比べて有意に低下していた。冠動脈疾患患者を対象にスタチンによる定量的冠動脈造影を用いた動脈硬化退縮試験の結果、スタチンは冠動脈プラークの進展を抑制することが明らかになった。今回の結果では、Med 群において冠動脈造影より求めた MLD には登録時と 1 年追跡時で有意差がなかったが、

IVUS で得られたプラーク面積は有意に増加していた。これらの結果から、薬剤のみで LDL-C 低下療法を行っても不十分で、冠動脈造影上 MLD には変化なく、むしろ IVUS で観察したところ 1 年間にプラーク面積が増加していた。

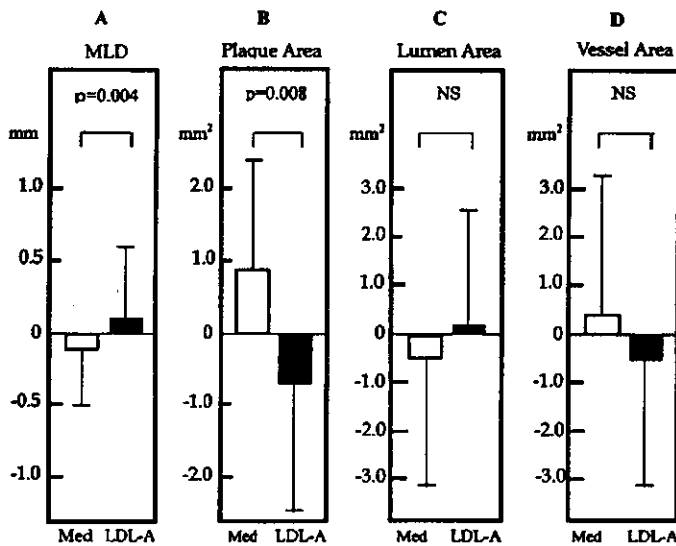
LDL-A 群では、MLD は 1 年間の治療で今までの LDL-A を用いた臨床試験と同様に有意に増加した。また、IVUS で見た結果、プラーク面積は有意に低下した。高木らは、プラバスタチンを用いて IVUS で冠動脈プラークを 3 年間観察した結果、プラバスタチンがプラーク面積を有意に減少させたと報告した。今回の我々の臨床試験は、重症冠動脈病変を持つ高脂血症患者の冠動脈プラークに対する LDL-A と脂質低下薬との併用効果を IVUS で直接評価した最初の臨床試験である。

LDL-A の臨床効果は冠動脈硬化の退縮あるいは進展抑制と心イベントの低下であるが、これらの機序として血管内皮機能の改善、プラーク安定化、LDL-C の酸化抑制、接着分子の発現抑制、や血小板の活性化などが関与すると考えられる。本研究では、IVUS を用いて LDL-A による動脈硬化プラーク量の変化を定量することを目的とし、LDL-A と脂質低下薬の併用による強力な脂質低下療法により冠動脈プラークの退縮が可能であることを示した。プラークの組織性状の検討は行っていないがプラーク量の減少はその容積の減少を予測させ、プラーク安定化をもたらしている可能性が示唆されることから、冠動脈イベントの低下がもたらされると考えられる。

近年、急性冠症候群が冠動脈プラークの退縮と安定化により抑制されると考えられることから、LDL-A による強力な脂質低下療法は、薬剤抵抗性の高脂血症患者だけでなく、高リスクの冠動脈疾患患者において冠動脈リモデリングとプラーク安定化をもたらす治療戦略になると考えられる。

本研究では、重症冠動脈疾患をもつ薬剤抵抗性の FH 患者が対象であることから二重盲検試験は倫理的に不可能であると考えられたため行われなかった。

図 1



### E. 結論

LDL-C の低下により心血管イベントの抑制が可能であること、冠動脈疾患既往患者の LDL-C 値の管理目標値が 100 mg/dL であることについてはコンセンサスが得られているが、強力にコレステロール値を低下させるべきか否かについては明らかではなかった。近年、IVUS を用いることで冠動脈造影だけでは評価が困難であった冠動脈プラークの形態やその組織性状評価が可能となりつつある。今回、冠動脈疾患既往ヘテロ FH 患者を対象に、冠動脈粥状動脈硬化病変部位の MLD とプラーク面積にあたるコレステロール低下療法の効果を冠動脈造影と IVUS を組み合わせて検討した。その結果、1 年間の LDL-A により薬剤抵抗性冠動脈疾患既往ヘテロ FH 患者の LDL-C 値を強力に低下させることで MLD の有意な増加とプラーク面積の有意な縮小が得られ、冠動脈プラークを退縮させることが可能であることが明らかになった。プラーク面積の減少はその容積の減少を予測させ、プラークの安定化をもたらす可能性が示唆されることから、FH 患者では LDL-A によるより強力な LDL 低下療法が冠動脈プラークの進展抑制だけでなく退縮にも有効な治療法であることが明らかになった。

### F. 健康危険情報

本研究において、特に明らかな有害事象はみられなかった。LDL-A およびスタチンともに安全な治療であることが示唆された。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

Matsuzaki M, Hiramori K, Imaizumi T, Kitabatake A, Hishida H, Nomura M, Fujii T, Sakuma I, Fukami K, Honda T, Ogawa H, Yamagishi M. Intravascular ultrasound evaluation of coronary plaque regression by low density lipoprotein-apheresis in familial hypercholesterolemia: the Low Density Lipoprotein-Apheresis Coronary Morphology and Reserve Trial (LACMART). *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jul 17;40(2):220-227.

### H. 知的財産権の出願、登録状況

特になし。



厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）  
分担研究報告書

2 型糖尿病における動脈硬化危険因子に関する研究  
分担研究者 小堀祥三（国立熊本病院部長）

研究要旨

原発性高脂血症の対象として2型糖尿病における動脈硬化危険因子及び動脈硬化性疾患の頻度を検討し、ラクナ梗塞以上の病変 34.9%、頸動脈肥厚 67.6%、虚血性変化 24.5%を示し、危険因子は高脂血症 58.9%、高血圧症 45.2%、肥満 41.6%を示した。高脂血症の内訳はIIa型 10.9%、IIb型 24.0%、IV型 23.3%、V型 0.7%を示し、これらの中でリポ蛋白電気泳動によるmidbandの出現率は60%で、Lp(a)30mg/dL以上の20%を除くとレムナントの出現率は40%の多きに達し、高脂血症群で22.9%、正脂血群で17.1%を占めた。要するに、糖尿病では、LDL-Cやレムナントなどの動脈硬化惹起性高脂血症が圧倒的に多くみられた。これらの危険因子の中で虚血性心疾患に対してはHDL-Cが統計学的に有意に関連した。脳梗塞および頸動脈肥厚については有意の危険因子はなかったが、fibrinogen、高感度CRPおよびHDL-Cが相対的に関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

原発性高脂血症の対象として2型糖尿病における動脈硬化危険因子及び動脈硬化性疾患の頻度を検討することを目的とした。

B. 研究方法

血糖コントロール目的で入院した2型糖尿病患者258名を対象として高脂血症、高血圧、肥満の頻度を、検査項目として血清脂質、アポ蛋白、Lp(a)、リポ蛋白電気泳動、高感度CRP、Fibrinogen、空腹時IRI、HbA1c、BMI、血圧、画像検査として頭部MRI、頸動脈エコー、安静時心電図、ホルター心電図を行った。

(倫理面への配慮)

対象者の人権の擁護について—得られた成績に関しては、個々の症例で発表は行わず、単に統計上の数値として発表する。

C&D. 研究結果と考察

ラクナ梗塞以上の病変 34.9%、頸動脈肥厚 67.6%、虚血性変化 24.5%を示し、危険因子は高脂血症 58.9%、高血圧症 45.2%、肥満 41.6%を示した。高脂血症の内

訳はIIa型 10.9%、IIb型 24.0%、IV型 23.3%、V型 0.7%を示し、これらの中でリポ蛋白電気泳動によるmidbandの出現率は60%で、Lp(a)30mg/dL以上の20%を除くとレムナントの出現率は40%の多きに達し、高脂血症群で22.9%、正脂血群で17.1%を占めた。要するに、糖尿病では、LDL-Cやレムナントなどの動脈硬化惹起性高脂血症が圧倒的に多くみられた。これらの危険因子の中で虚血性心疾患に対してはHDL-Cが統計学的に有意に関連した。脳梗塞および頸動脈肥厚については有意の危険因子はなかったが、fibrinogen、高感度CRPおよびHDL-Cが相対的に関与している可能性が示唆された。

E. 結論

動脈硬化性疾患の予防と治療には糖尿病だけでなく動脈硬化危険因子の是正があらためて認識された。

F. 健康危険情報

本研究においては該当する健康危険情報は認めなかった。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

小堀祥三、矢野美由紀、野満郁、高橋毅、東輝一朗、宮\_久義：血糖コントロールクリティカルパスによる医療の質の向上、医療マネジメント学会誌 3:262-266、2002

## H. 知的財産権の出願、登録状況

出願・登録の予定なし。

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）  
分担研究報告書

日本人高コレステロール血症男性における  
冠動脈疾患と脳梗塞の危険因子に関する研究

分担研究者 佐々木 淳 （ 国際医療福祉大学大学院 ）

研究要旨

大規模臨床介入試験、九州脂質治療研究（KLIS）の結果を用い、冠動脈疾患（CAD）危険因子の解析を行った。総コレステロール（TC）および LDL コレステロール（LDL-C）はともに CAD リスクと直線的な関係を示したが、LDL-C でより強い関連が見られた。脳梗塞については、TC および LDL-C のいずれとも関連は見られなかったが、HDL コレステロール（HDL-C）との間に予防的関連が見られた。以上より、TC、LDL-C および HDL-C の影響は CAD と脳梗塞では異なっている可能性が示唆された。糖尿病は CAD のみならず脳梗塞に関しても重要な危険因子であり、高コレステロール血症患者の管理上重要な合併症であると考えられた。

A. 研究目的

KLIS は中・高齢の日本人男性高コレステロール血症患者を対象に、プラバスタチン投与による冠動脈イベント及び脳梗塞の初発抑制効果を確認する目的で実施された非無作為一次予防試験である。対照としては従来の治療薬および食事・運動療法群とし平均5年間追跡した。その結果、冠動脈イベントおよび脳梗塞予防効果を示す結果が得られた。日本人高コレステロール血症患者における CAD の危険因子に関しては我が国において十分に評価されていない。一方、脳梗塞の危険因子に関する研究は世界的にも少ない。

本研究では日本人男性高コレステロール血症患者における冠動脈イベントおよび脳梗塞の危険因子を検討した。

B. 研究方法

研究方法:九州脂質治療研究（KLIS）のデータを用いて解析を行った。解析対象症例は4186例、危険因子の定義および分類は、血清脂質は4分位、高血圧有はSBP $\geq$ 160 and/or DBP $\geq$ 95 mmHg および降圧薬服用者、糖尿病有はFBS $\geq$ 140 mg/dl and/or HbA1c $\geq$ 6.5%、糖尿病治療薬服用者、狭心症有は担当医からの報告、BMIは $<$ 22.5、22.5~24.9、25.0+ (kg/m<sup>2</sup>)、飲酒は0、1~4、5+ (回/週)、喫煙は0、1~19、20+ (本/日)とした。評価項目はCAD イベントは冠動脈疾患死（突然死を含む）、非致死性心筋梗塞、冠動脈再建術、冠動脈バイパス術および脳梗塞とした。統計解析は年齢、スタチン使用の有無、高脂

血症治療歴、および上記危険因子を共変量としてCox 比例ハザードモデルにて解析を行った。

(倫理面への配慮)

KLIS 開始に際し試験目的・内容および結果の発表に関して本人に十分説明し、Informed consent を取得した

### C & D. 研究結果と考察

表 1. CHD イベント危険因子と調整相対危

危険因子	分類	対象数	発症数	調整相対危険 (95% CI)
LDL-C (mg/dl)	<151	1056	14	1.00
	151- <166	1052	26	1.73 (0.90-3.33)
	166- <183	1054	34	2.38 (1.26-4.50)
	183+	1023	44	3.14 (1.68-5.86)
TC (mg/dl)	<235	1001	19	1.00
	235- <247	1070	31	1.55 (0.87-2.75)
	247- <264	1084	31	1.59 (0.89-2.84)
	263+	1030	37	2.11 (1.18-3.75)
HDL-C (mg/dl)	<41	1002	29	1.00
	41- <49	1082	42	1.43 (0.88-2.30)
	49- <58	1042	28	1.15 (0.68-1.95)
	58+	1059	19	0.88 (0.48-1.60)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	<22.5	1190	35	1.00
	22.5- <25.0	1546	39	0.98 (0.62-1.57)
	25.0+	1449	44	1.24
狭心症	(+)	398	28	2.57 (1.66-3.98)
糖尿病	(+)	956	44	2.07 (1.42-3.02)

高血圧	(+)	1807	59	1.23 (0.84-1.79)
飲酒	なし	1668	60	1.00
	1-4day / w	862	22	0.81 (0.49-1.34)
	5day+ /w	1655	36	0.78 (0.51-1.20)
喫煙	なし	2593	76	1.00
	1-19 /day	464	18	1.29 (0.76-2.19)
	20+ /day	1128	24	0.91 (0.57-1.46)

表 2. 脳梗塞危険因子と調整相対危

危険因子	分類	対象数	発症数	調整相対危険 (95% CI)
LDL-C (mg/dl)	<151	1056	19	1.00
	151- <166	1052	25	1.22 (0.67-2.23)
	166- <183	1054	25	1.32 (0.71-2.44)
	183+	1023	25	1.31 (0.70-2.46)
TC (mg/dl)	<235	1001	20	1.00
	235- <247	1070	30	1.39 (0.79-2.46)
	247- <264	1084	25	1.30 (0.71-2.37)
	263+	1030	19	1.03 (0.54-1.98)
HDL-C (mg/dl)	<41	1002	31	1.00
	41- <49	1082	20	0.61 (0.35-1.08)
	49- <58	1042	25	0.87 (0.50-1.49)
	58+	1059	18	0.58 (0.32-1.08)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	<22.5	1190	28	1.00
	22.5- <25.0	1546	34	1.11 (0.66-1.84)
	25.0+	1449	32	1.16 (0.68-1.98)