

20030692

**厚生労働科学研究研究費補助金
長寿科学総合研究事業**

**高レムナントリボ蛋白血症に合併する虚血性心疾患および
脳梗塞の予防・治療法確立のための大規模臨床研究**

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 久木山 清貴

山梨大学大学院医学工学総合研究部内科学講座第二 教授

平成16 (2004) 年3月

目次

I. 総括研究報告書

高レムナントリポ蛋白血症に合併する虚血性心疾患 および脳梗塞の予防・治療法確立のための大規模臨床研究	1
主任研究者 久木山 清貴	
参考資料 1	
レムナントリポ蛋白血液検査の実施状況に関するアンケート調査用紙	
参考資料 2	
レムナントリポ蛋白血液検査の実施状況に関するアンケート調査結果	
参考資料 3	
臨床試験参加協力施設	

II. 分担研究報告書

1. 虚血性心疾患における血中可溶性 LOX-1 濃度測定の意義	14
分担研究者 北 徹	
2. 内臓脂肪症候群・メタボリックシンドローム における脂質代謝異常とメカニズム	16
分担研究者 松澤 佑次	
3. 動脈硬化の進展とリスクファクターの重積に関する研究	19
分担研究者 齋藤 康	
4. 高レムナント蛋白血症に合併する虚血性心疾患および脳梗塞の 予防・治療法確立のための大規模臨床試験に関する研究	21
分担研究者 今泉 勉	
5. 糖尿病人口増加にともなう冠動脈疾患への影響に関する研究	24
分担研究者 横山 光宏	
6. 冠動脈疾患における LDL の被酸化性とその粒子径の関連および LDL 分画中構成脂質成分についての検討	27
分担研究者 代田 浩之	
7. 各種血清脂質低下薬の血清レムナントリポ蛋白濃度に及ぼす影響	31
分担研究者 多田 紀夫	
8. 高レムナントリポ蛋白血症を伴う虚血性心疾患に対する 脂質低下薬の前向き追跡ランダム化比較試験	35
分担研究者 田中 明	
9. スタチンの高レムナントリポ蛋白血症に対する効果 —アポ E2/2 を病態基盤とする III 型高脂血症における検討—	39
分担研究者 山下 静也	
10. 高レムナントリポ蛋白血症を伴う虚血性心疾患に対する 脂質低下薬の前向き追跡ランダム化比較試験	41

分担研究者 池脇 克則

1 1.	急性期虚血性脳血管障害の臨床病型と予後の検討	-----	45
	分担研究者 橋本 洋一郎		
1 2.	急性期病院に入院した虚血性脳血管障害患者の半年後転帰	-----	47
	分担研究者 米原 敏郎		
1 3.	高レムナントリポ蛋白血症を伴う虚血性心疾患に対する脂質 低下薬の前向き追跡ランダム化比較試験におけるデータ管理	-----	49
	分担研究者 比江島 欣慎		
1 4.	高レムナントリポ蛋白血症を伴う虚血性心疾患に対する脂質低下薬 の前向き追跡ランダム化比較試験におけるデータ収集システム	-----	51
	分担研究者 寺田 信幸		
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	-----	54
IV.	研究成果の刊行物・別冊	-----	55

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
総括研究報告書

高レムナントリポ蛋白血症に合併する虚血性心疾患および脳梗塞の
予防・治療法確立のための大規模臨床研究

主任研究者 久木山清貴 山梨大学大学院医学工学総合研究部内科学講座第二 教授

研究要旨

高レムナントリポ蛋白血症に合併する虚血性心疾患および脳梗塞の予防・治療法確立のため以下の3つの疫学的研究を計画した。研究計画第1年度の平成15年度は、アンケートによる疫学調査を終了し、3ヵ年計画の2つの大規模臨床試験を立ち上げ遂行中である。第1年度に下記の成果を得た。(1) 虚血性心疾患のリスクとして重要な高レムナントリポ蛋白血症に関連する血液検査の実施状況に関する全国規模の実態調査をアンケート方式で行い、調査データを解析した。全国医師の高レムナントリポ蛋白血症を含む高脂血症検査の実態が明らかとなった。高レムナントリポ蛋白血症に対する診断・治療・予防に関するマニュアルおよびガイドラインを作成する時のデータベースとして供することができる。(2) 脳梗塞の再発における高レムナントリポ蛋白血症の関与を明らかにするための前向き追跡調査を熊本県下で進めている。プロトコルの作成を行い症例登録を進めており、その間、熊本県下の約1000の脳梗塞例の病型分類、重症度、退院時状況に関して横断的に検討した。その結果、高脂血症がリスクとなる可能性が高いアテローム性血栓性脳梗塞は全脳梗塞例の20%の頻度であった。これらの結果を現在進行中の前向き縦断的調査に役立てる。(3) 高レムナントリポ蛋白血症に合併する虚血性心疾患の進展・再発予防に関する前向き追跡ランダム化比較試験を進めている。平成15年度はプロトコルの作成、研究参加施設の組織化、登録および追跡調査のためのホームページの開設を行った。平成16年2月末までに全国64施設において試験参加・症例登録のための各施設内倫理委員会への申請手続きが開始され、既に症例登録が始まっている。今後さらに参加施設の拡大を進める。この間、本邦においては欧米人と異なりコレステロール以外の高レムナントリポ蛋白血症を中心とする脂質代謝異常が動脈硬化性心血管病の病態に深く関わっていることを見出し、それらに対する有効な治療方法を検討した。

分担研究者

北 徹 京都大学大学院医学研究科内科学講座循環器内科学 教授
松澤 佑次 財団法人住友病院 院長
齋藤 康 千葉大学大学院医学研究院 教授
今泉 勉 久留米大学第三内科 主任教授
横山 光宏 神戸大学大学院医学系研究科循環呼吸器病態学 教授
代田 浩之 順天堂大学循環器内科 教授
多田 紀夫 東京慈恵会医科大学附属柏病院総合診療部 教授
田中 明 関東学院大学人間環境学部健康栄養学科 教授
山下 静也 大阪大学大学院医学系研究科分子制御内科学 助教授
池脇 克則 東京慈恵会医科大学循環器内科講師
橋本洋一郎 熊本市立熊本市市民病院神経内科部長
米原 敏郎 済生会熊本病院脳卒中センター

神経内科 医長

比江島欣慎 山梨大学総合分析実験センター 助教授
寺田 信幸 山梨大学総合分析実験センター 助教授

A. 研究目的

高齢者においては、虚血性心疾患と脳血管障害が重要な死因であり、これらの発症および再発を予防することが高齢化社会の活力を保つために重要である。そのためには動脈硬化の最大要因である高脂血症の治療が必要である。高コレステロール血症の動脈硬化性心血管病における病的意義およびその治療方法は既に確立している。一方、高コレステロール血症以外の脂質代謝異常も動脈硬化性心血管病の発症・病態に関与していることが小規模の臨床研究にて明らかにされている。特に本邦においてはインスリン抵抗性、糖尿病またはメタボリックシンドローム罹患者が急増しており、これらに合併する動脈硬化性心血管

病の発症・病態に高コレステロール血症以外の他の脂質代謝異常、特に高レムナントリポ蛋白血症が深く関わっていることが示唆されている。¹⁻⁶⁾しかしながら、これらの報告は疫学的研究としては小規模であり、その病的意義および治療方法に関しての検討は未だ充分ではない。よって、大規模多施設臨床的治験に基づいたエビデンスを収集し、本邦における動脈硬化性心血管病のリスクとしての高脂血症パターンを特に高レムナントリポ蛋白血症を中心に解析し、これらの高脂血症に合併する心血管病に対する適正な予防・治療手段を確立することが、本研究の目的である。

B. 研究方法

以下の3系統の計画で目的を達成する予定である。

1、血液脂質検査、特にレムナントリポ蛋白血症検査の実施状況に関する全国調査（平成15年度、久木山、比江島、寺田）。

高レムナントリポ蛋白血症を含む高脂血症の検査・治療の本邦に置ける診療実態を正確に把握するために、全国の循環器内科医または内分泌代謝内科医にアンケート式で調査用紙を郵送し、回答を研究事務局まで返送してもらう。対象先は約1000施設、約2000人の医師とし、つぎの主な質問項目を設ける。(1)レムナントリポ蛋白を反映する血液検査と他の脂質血液検査の頻度。(2)高レムナントリポ蛋白血症の動脈硬化性心血管病における重要性の認識度。(3)高脂血症の治療法。

2、脳梗塞の再発における高レムナントリポ蛋白血症の関与を明らかにするための前向き追跡調査（平成15~17年度、久木山、橋本、米原、今泉）。

本邦における死因において、動脈硬化性血管病の中で虚血性心疾患と同等に重要な脳梗塞における高レムナントリポ蛋白血症の病因的重要性を明らかにする。脳梗塞の既往を有する1000例以上の症例を対象として登録し、レムナントリポ蛋白血中濃度値を含むリスクを評価した後2年間前向きに調査し脳梗塞の再発率および再発した脳梗塞の病型を調べ、高レムナントリポ蛋白血症が将来の脳梗塞再発の独立した危険因子であるかどうかを検討する。分担研究者の橋本、米原は熊本県下多診療施設間での脳卒中ネットワークを既に組織し年間約1000以上の脳梗塞発症例を有しており、本研究はこのネットワークを利用して症例を登録する。平成15、16年度：対象例の

登録を行う。平成16年度末：試験開始後の評価と中間解析を行う。平成17年度末：最終解析を行う。

3-1、高レムナントリポ蛋白血症に合併する虚血性心疾患の進展・再発予防に関する前向き追跡ランダム化比較試験（平成15~17年度、久木山、北、松澤、斎藤、今泉、横山、多田、田中、代田、山下、池脇、比江島、寺田）。

高レムナントリポ蛋白血症に合併する心血管病に対し、代表的な脂質低下剤であるHMGCoA還元酵素阻害剤とフィブレート剤投与を含めどの治療法が最も有効であるかに関して大規模臨床試験にて検討する。高レムナントリポ蛋白血症を有する虚血性心疾患症例を対象とし、HMGCoA還元酵素阻害剤とフィブレート剤を用いた2治療群（各群約2000例）から成り立つ前向きランダム化比較臨床試験で最低2年間追跡調査する。血清脂質値および将来の心血管イベントに対する治療効果の差を比較検討する。平成15、16年度：参加施設を組織し、対象例の登録を行う。平成16年度末：試験開始後の評価と中間解析を行う。平成17年度末：最終解析を行う。

3-2、コレステロール以外の高レムナントリポ蛋白血症を含む脂質代謝異常の動脈硬化性心血管病における臨床的意義の解明（平成15年度、久木山、北、松澤、斎藤、今泉、横山、多田、田中、代田、山下）。

高コレステロール血症以外の高レムナントリポ蛋白血症を中心とする脂質代謝異常の動脈硬化性心血管病の病態との関連性を臨床的に明らかにし、それに対する治療方法を検討する。

倫理面への配慮

本研究は山梨大学医学部臨床研究倫理委員会にて既に承認されている。GCPおよび「疫学研究に関する倫理指針」に基づいて行われ、モニタリング委員会が試験の安全性・有効性につき定期的に評価し、継続または中止、計画変更等を検討する。文書による同意が得られた症例のみを対象とし、全参加施設の倫理委員会の承認も得る。個人特定情報と診療情報は同じ符号が付され別々に保管されモニタリング委員が管理することによって、個人情報情報を厳重に保護する。

C. 研究結果

1. 血液脂質検査、特にレムナントリポ蛋白血液検査の実施状況に関する全国調査。

参考資料 1 に示すアンケートを全国の日本循環器学会、日本糖尿病学会、日本動脈硬化学会の会員の中から無作為に抽出した全国約 1000 施設の約 1920 名の医師にアンケート用紙を郵送し、750 名の医師から回答を収集した（回収率約 39%）。調査結果を参考資料 2 に示す。脂質血液検査として総コレステロール値、中性脂肪値、HDL-C 値はほとんどの医師で計測されている。それ以外ではレムナントリポ蛋白、Lp(a)、アポリポ蛋白が約 20 数%の医師にて計測されている。レムナントリポ蛋白が動脈硬化性心血管疾患の強いリスクであることを多くの医師(84.9%)が認識しているにもかかわらず、同検査を実施しているのはそのうちの半分以下である(37%)。その理由として医療保険上のしぼり(3ヶ月間に1回しか計測できない)、不足しているエビデンス(不明確な測定意義)、検査結果が判明するのに他の脂質検査に比べて時間がかかる(3~4日必要)などが多かった。レムナントリポ蛋白検査を行う対象疾患としては、虚血性心疾患、糖尿病、マルチプルリスクファクター症候群(メタボリックシンドローム)が多かった。脂質低下薬としては、LDL-C および中性脂肪の両方高値群ではスタチンの使用頻度がフィブラートに比べるとやや多かったがそれほど差はなかった(85.2% vs. 65.7%)。LDL-C 高値で中性脂肪正常群ではスタチンの使用頻度が圧倒的に高く、LDL-C 正常で中性脂肪高値群ではフィブラートの使用頻度が圧倒的に高かった。

2. 脳梗塞の再発における高レムナントリポ蛋白血症の関与を明らかにするための前向き追跡調査。

高レムナントリポ蛋白血症が脳梗塞発症に関与しているかどうかを前向き疫学的調査で明らかにすることを平成 15 年度から平成 17 年度までの複数年の研究期間の予定で遂行中である。橋本、米原らは既に組織している熊本県下の脳卒中診療施設ネットワークを利用し前向き調査のために約 300 例の脳梗塞例の登録を平成 15 年 2 月末までに行い、さらに今後増やし平成 16 年度末までに約 1000 例の登録を予定している。登録後約 2 年間前向きに調査する予定である。研究計画第 1 年目の平成 15 年度は、プロトコルの作成を行い症例登録を進めた。約 300 例の脳梗塞例の登録を平

成 16 年 2 月末までに行い、さらに今後増やし平成 16 年度末までに約 1000 例の登録を予定している。平成 15 年度はその準備的な調査として、橋本らは、熊本県下の約 1000 の脳梗塞例の病型分類、重症度、退院時状況に関して横断的に検討した。また米原らは、急性期病院に入院した虚血性脳血管障害患者約 1000 例の半年後転帰を調査した。その結果、脳梗塞の病型の中で、高脂血症がリスクとなる可能性が高いアテローム性血栓性脳梗塞は約 20%の頻度であった。半年後の転帰として要介護および死亡が対象例の約 40%の頻度であった。このように脳梗塞は疾患として重度であり高齢者の QOL を著しく低下させるために、強力な予防対策を早急に確立する必要があることが判明した。

3-1. 高レムナントリポ蛋白血症に合併する虚血性心疾患の進展・再発予防に関する前向き追跡ランダム化比較試験。

班全体で行う研究として、研究計画第 1 年目の平成 15 年度はプロトコルの作成、研究参加施設の組織化、登録および追跡調査のためのホームページ (<http://www.discover-jp.org/>) の開設を行い、症例登録を開始した。平成 16 年 2 月末までに全国 64 施設において試験参加・症例登録のための各施設内倫理委員会への申請手続きが開始され、既に症例登録が始まっている。今後さらに参加施設の拡大を進め平成 16 年度中に目標登録症例数を確保する。平成 16 年度末に試験開始後の評価、平成 17 年度末に最終解析を行う予定である。参考資料 3 に参加協力施設を示す。

3-2. コレステロール以外の高レムナントリポ蛋白血症を含む脂質代謝異常の動脈硬化性心血管病における臨床的意義の解明。

北らは酸化 LDL 受容体である sLOX-1 の血中濃度高値が虚血性心疾患の強いリスクであることを国内外で初めて明らかにした。松澤らはメタボリックシンドロームが本邦における虚血性心疾患の病態に深く関わっていることを今までに示してきたが、レムナントリポ蛋白およびスモールデンズ LDL がメタボリックシンドロームに伴う脂質代謝異常として重要であり、虚血性心疾患発症に関わっていることを示した。齋藤らは千葉県下における横断的調査を行い頸動脈内膜肥厚と脂質代謝異常との関連を検討し、高コレステロール血症よりもむしろ低 HDL 血症、マロンジアルデヒド化 LDL が頸動脈内膜肥厚と強い相関を有することを示した。今泉らは地域住民 1500

人の疫学調査を横断的に行い高レムナントリポ蛋白血症がインスリン抵抗性と関わっていることを明らかにした。久木山らは、糖尿病を有する虚血性心疾患約 150 例を対象に前向きに検討し、高レムナントリポ蛋白血症が高コレステロール血症を含み全てのリスクファクターの中で最も強力な将来の冠イベントの予知因子であることが判明した(図 1、表 1)。4) さらに高レムナントリポ蛋白血症中濃度は様々な動脈硬化促進性の成長因子およびサイトカインの血中濃度と相関なことを見出した。久木山、多田、田中、山下、池脇らは、高レムナントリポ蛋白血症を有する症例に対して HMGCoA 還元酵素阻害剤またはフィブラート剤による前向き介入試験を行い、両薬剤とも高レムナントリポ蛋白血症を是正することを示した(図 2)。これらの知見は研究 3-1 の高レムナントリポ蛋白血症に合併する虚血性心疾患の進展・再発予防に関する前向き追跡ランダム化比較試験のプロトコールが適正であることを示しており、この前向き追跡ランダム化比較試験から有用な結果が得られることを裏付けた。以上の研究により、本邦においては欧米人と異なりコレステロール以外の脂質代謝異常が動脈硬化性心血管病の病態に深く関わっていること、そしてそれらに対して有用な治療手段を見出した。

Kaplan-Meier Curves Comparing the Probability of Future Coronary Events According to RLP-C Levels

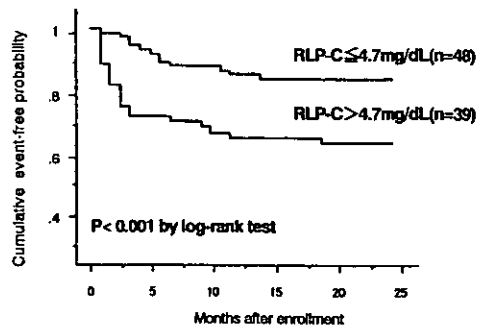


図 1

Type 2 DM 例で冠動脈疾患を合併した症例における将来の冠イベント発生に関わる冠危険因子 - 多変量解析

	Odds Ratio	95% CI	P values
Higher RLP-C levels (>4.7mg/dL)	3.2	1.4 - 7.9	< 0.001
Hypercholesterolemia(>220mg/dL)	1.6	0.2 - 9.7	NS
Age (>70 year)	1.4	0.6 - 3.3	NS
Low levels of HDL-C (< 35mg/dL)	0.6	0.2 - 1.6	NS
Smoking	1.1	0.5 - 2.6	NS
High levels of LDL-C (>130mg/dL)	0.9	0.2 - 5.0	NS
HbA1C (>7.5mg/dl)	0.9	0.4 - 2.2	NS

表 1

山梨大および関連病院での準備的検討

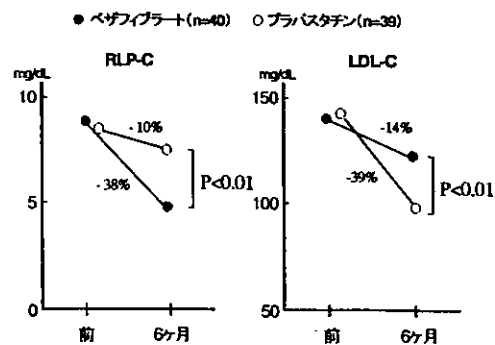


図 2

D. 考察

レムナントリポ蛋白は強力な動脈硬化因子であることが知られていたが、その血中濃度の計測は複雑で困難であったために、臨床的な解析は充分進んでいなかった。1990年代に本邦で開発されたレムナント様リポ蛋白 (Remnant-like lipoprotein particles; RLP) 測定法は簡便で信頼性が高く、保険診療に収載され米国 FDA にも承認され急速に普及した。本法を応用した検討で、高レムナントリポ蛋白血症は稀な高脂血症ではなく虚血性心疾患例の約 30%に併発する高頻度の高脂血症で、虚血性心疾患発症のリスクは約 3 倍となることが明らかとなった。よって高コレステロール血症 (>220mg/dl とした場合) と比較してもその罹患率および虚血性心疾患発症のリスクは同等かそれ以上である。これらの研究結果のほとんどは本研究班員によって報告された。¹⁻⁶⁾しかしながら、本邦における一般実地医家にとって、高レムナントリポ蛋白血症に対する認識、レムナント関連の血液検査の実施状況および頻度は全く不明であった。今回のアンケート調査研究にて、レムナントリポ蛋白が動脈硬化の強いリスクであることは 85%の実地医家で知られていたが、診療でレムナントリポ蛋白の血液検査を実施していたのはそのうちのわずか 37%に過ぎなかった。この理由として、診療保険上のしほりが多いことや多施設大規模介入試験によるエビデンスが不足していることがあげられた。今後、他の高脂血症検査に比べて、レムナントリポ蛋白血液検査を行うことで患者にどのくらいメリットがあるのか医療費効果を含めて、検討していく必要がある。そのためには、前向き疫学的調査および介入試験を多施設が参加する大規模な研究で行い臨床的意義に関するエビデンスを蓄積することが重要である。

我々は高レムナントリポ蛋白血症が頸動脈の不安定粥腫のリスクでありアテローム性血栓性脳梗塞の発症に関与することを報告した。⁶⁾しかしながら、これらは疫学的研究としては小規模であり、レムナントリポ蛋白血中濃度測定 of 脳梗塞における臨床的重要性は未だ確立していない。今回の研究にて遂行中の脳梗塞の再発における高レムナントリポ蛋白血症の関与を明らかにするための前向き追跡調査によって、これらの仮説が実証されることが期待される。橋本、米原らが行った約 1000 の脳梗塞例における

検討では、高レムナントリポ蛋白血症がその病態に関与しているとされているアテローム性血栓性脳梗塞は全脳梗塞例の約 20%であった。また、急性脳梗塞例の半年後の転帰では全例の約 30%が要介護で 12%が死亡しており、脳梗塞が高齢者の QOL を低下させ致死的な疾患であることを裏付けており、脳梗塞をいかにして予防していくかが重要であることが明らかとなった。

高脂血症の中で、高コレステロール血症の動脈硬化性心血管病における臨床的意義およびその治療法とも既に確立している。しかしながら、コレステロール以外の高レムナントリポ蛋白血症などの脂質代謝異常も動脈硬化性心血管病の病態に深く関わっていることが今回の研究にて明らかとなった。我々は糖尿病を有する虚血性心疾患例を 2 年間前向きに調査したが、高コレステロール血症を含む他のあらゆるリスクファクターの中で高レムナントリポ蛋白血症が将来の冠イベントの最も強い予知因子であることを明らかにした(図 1、表 1)。⁴⁾ 高レムナントリポ蛋白血症の動脈硬化性心血管病における重要性は今泉らの一般市民の疫学調査でも示されており、松澤らが示すように特にメタボリックシンドロームにおいても虚血性心疾患の病態に深く関わっている。しかしながら、高レムナントリポ蛋白血症に合併する動脈硬化性心血管病に対し、どの脂質低下薬が最も有用であるかに関しての大規模臨床試験に基づいたエビデンスは国内外を含めて皆無である。我々は準備的検討にて高レムナントリポ蛋白血症を有する虚血性心疾患約 79 例に対して、無作為にベザフィブラートとスタチンのどちらかを投与し 6 ヶ月間経過観察した。高レムナントリポ蛋白血症に対する第一選択薬とされていたフィブラート系薬剤の方がスタチン系薬剤よりもレムナントリポ蛋白血中濃度の低下が大きかった。(図 2)。同様のデータは多田、田中、山下、池脇らによっても今回報告されている。これらの研究を準備的検討として、現在、研究班全体として「高レムナントリポ蛋白血症に合併する虚血性心疾患の進展・再発予防に関する前向き追跡ランダム化比較試験」を実施中である。この臨床試験は、高レムナントリポ蛋白血症に対する国内外を含めて初めての介入試験である。この介入試験によって、高レムナントリポ蛋白血症を治療することで心血管病の進展・予防が可能になるのか、また治療薬としては何が最適であるか

ということが明らかになることが期待される。

E. 結論

本研究計画は3つの疫学的研究から構成される。研究計画第1年目の平成15年度は、1つのアンケートによる疫学調査を終了し、3カ年計画の2つの大規模臨床試験を立ち上げ遂行中である。今回の研究にて、高レムナントリポ蛋白血症の虚血性心疾患および脳梗塞における臨床的意義および適切な治療方法が明らかになるとともに、これらの動脈硬化性血管病の予防・治療に関するガイドラインの作成時に必要なエビデンスとなる。高レムナントリポ蛋白血症の検査・治療のアンケートによる実態調査の結果は、作成したガイドラインに基づいて検査・治療の適正化への対策を立案する際に、厚生労働行政上の観点から重要なデータベースとなる。国民の保健・医療・福祉の向上のみならず医療費の節約にもつながる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1 論文発表

1. Kugiyama K, Doi H, Motoyama T, Soejima H, Misumi K, Kawano H, Nakagawa O, Yoshimura M, Ogawa H, Matsumura T, Sugiyama S, Nakano T, Nakajima K, Yasue H.
Association of remnant lipoprotein levels with impairment of endothelium-dependent vasomotor function in human coronary arteries.
Circulation. 1998;97:2519-26.
2. Kugiyama K, Doi H, Takazoe K, Kawano H, Soejima H, Mizuno Y, Tsunoda R, Sakamoto T, Nakano T, Nakajima K, Ogawa H, Sugiyama S, Yoshimura M, Yasue H.
Remnant lipoprotein levels in fasting serum predict coronary events in patients with coronary artery disease.
Circulation. 1999;99:2858-60.
3. Fukushima H, Kugiyama K, Sugiyama S, Honda O, Koide S, Nakamura S, Kawano H, Soejima H, Miyamoto S, Yoshimura M, Sakamoto T, Ogawa H.
Comparison of remnant-like lipoprotein particles in postmenopausal women with and without coronary artery disease and in men with coronary artery disease.

Am J Cardiol. 2001;88:1370-3.

4. Fukushima H, Sugiyama S, Honda O, Koide S, MD, Nakamura S, MD, Sakamoto T, Yoshimura M, Ogawa H, Fujioka D, Kiyotaka Kugiyama K.
Prognostic value of remnant-like lipoprotein particles levels in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus
J Am Coll Cardiol 2004 (in press).
 5. Doi H, Kugiyama K, Oka H, Sugiyama S, Ogata N, Koide SI, Nakamura SI, Yasue H.
Remnant lipoproteins induce proathero-thrombogenic molecules in endothelial cells through a redox-sensitive mechanism.
Circulation. 2000;102:670-6.
 6. Honda O, Sugiyama S, Kugiyama K, Fukushima H, Nakamura S, Koide S, Kojima S, Hirai H, Soejima H, Kawano H, Sakamoto T, Yoshimura M, Ogawa H.
Echolucent Carotid Plaques Predict Presence of Complex Coronary Plaques and Future Coronary Events in Patients with Coronary Artery Disease
J Am Coll Cardiol 2004 (in press).
 7. Miyao Y, Fujimoto K, Kugiyama K, Kawano H, Hirai N, Sugiyama S, Sakamoto T, Yoshimura M, Ogawa H.
Plasminogen activator inhibitor contributes to the coronary wall thickening in patients with angiographically normal coronary.
Thromb Res. 2003;112:123-9.
 8. Nakamura S, Sugiyama S, Fujioka D, Kawabata K, Ogawa H, Kugiyama K.
Polymorphism in glutamate-cysteine ligase modifier subunit gene is associated with impairment of nitric oxide-mediated coronary vasomotor function.
Circulation. 2003;108:1425-7.
 9. Koide S, Kugiyama K, Sugiyama S, Nakamura S, Fukushima H, Honda O, Yoshimura M, Ogawa H.
Association of polymorphism in glutamate-cysteine ligase catalytic subunit gene with coronary vasomotor dysfunction and myocardial infarction.
J Am Coll Cardiol. 2003;41:539-45.
- #### 2. 学会発表
1. Fukushima H, Sugiyama S, Honda O, Koide S, Nakamura S, Kawano H, Sakamoto T, Yoshimura M, Ogawa H, Kugiyama K.
High Plasma levels of secretory Type II phospholipase A2 are a risk of macrovascular

dysfunction and complication in impaired glucose tolerance.

第 67 回日本循環器学会総会、福岡、2003

2. Sugiyama S, Nakamura S, Kugiyama K.
Characterization of vascular smooth muscle progenitor cells in circulating human peripheral blood; potential origin of intimal smooth muscle cells in vascular lesions and involvement in vascular inflammation.

American Heart Association, Orland, 2003.

3. Watanabe K, Sugiyama S, Honda O, Fukushima H, Koga H, Kugiyama K.

Statins improve vulnerability of atheromatous plaques without regression in patients with coronary artery disease.

American Heart Association, Orland, 2003.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特記すべきことなし。

参考資料 1-1 (アンケート調査内容)

レムナント検査の実施状況に関するアンケート調査票 (選択された項目の□をマークして下さい)

1. 先生が高脂血症の治療管理指標として行なわれている検査項目はどれですか？複数回答が可能です。

総コレステロール、中性脂肪、LDL-C (計算法含む)、HDL-C、アポリポ蛋白 (A-I、A-II、B、C-II、C-III、E)、βリポ蛋白、リポ蛋白分画、コレステロール分画、リポ蛋白分画精密測定(ミッドバンド)、LCAT、Lp(a)精密測定、レムナント様リポ蛋白(Remnant-like lipoprotein)-コレステロール(RLP-C)、LPL 精密測定

2. レムナントリポ蛋白が動脈硬化の強いリスクであることをご存じですか？

知っている、 知らない

3. レムナントリポ蛋白を反映する血液検査を行っていますか？

行っている、 行っていない

4. 質問3でレムナントの検査を「行っていない」の回答を選択された先生のみお答えください。先生が、レムナント検査を行わない理由は次のどれでしょうか？複数回答が可能です。

測定意義が不明、エビデンスの不足、検査結果が直ぐ出ない、治療で低下し難い、レセプト等に関する保険上の縛りが多い

以下の5～9の質問は質問3で「レムナントリポ蛋白検査を行っている」を選択された先生のみお答えください。

5. 先生が高脂血症の治療管理上、レムナントリポ蛋白を反映する検査 (以下、レムナント検査) として主に行なわれる検査項目はどれですか？複数回答が可能です。

レムナント様リポ蛋白(Remnant-like lipoprotein)-コレステロール (RLP-C)、リポ蛋白分画、リポ蛋白分画精密測定(ミッドバンド)、LPL 精密測定、特に決めていない

6. 先生がレムナント検査を行う場合、対象とする疾患の主なものは何でしょうか？複数回答が可能です。

糖尿病、虚血性心疾患、脳血管障害、肥満、高血圧、マルチプルリスクファクター症候群 (またはメタボリックシンドローム)

7. 先生が、同一例の受診者に対し、高脂血症及びリポ蛋白代謝異常の診断、治療管理の指標としてレムナント検査またはその他の脂質検査をそれぞれ実施される時期及び頻度についてお答えください。複数回答が可能です。

参考資料 1.2 (アンケート調査内容)

レムナント検査について

実施時期は？ - 外来時、 入院時、 専門ドック、 二次検診、

頻度は？ - 1ヶ月に1回、 2ヶ月に1回、 3ヶ月に1回、 半年に1回、
 1年に1回、 特に決めていない

その他の脂質検査について

実施時期は？ - 外来、 入院時、 専門ドック、 二次検診

頻度は？ - 1ヶ月に1回、 2ヶ月に1回、 3ヶ月に1回、 半年に1回、
 1年に1回、 特に決めていない

8. 先生が、高レムナントリポ蛋白血症に対する治療として、食餌・運動療法と組合わせて投与されている治療薬についてお答えください：

(1) LDL-C 高値および中性脂肪高値の症例

スタチン、 フィブラート、 EPA、 ニコチン酸、 プロブコール、 イオン交換薬、 LDL アフェレーシス、 何も投与しない

(2) LDL-C 高値および中性脂肪正常範囲の症例

スタチン、 フィブラート、 EPA、 ニコチン酸、 プロブコール、 イオン交換薬、 LDL アフェレーシス、 何も投与しない

(3) LDL-C 正常範囲および中性脂肪高値の症例

スタチン、 フィブラート、 EPA、 ニコチン酸、 プロブコール、 イオン交換薬、 LDL アフェレーシス、 何も投与しない

(4) LDL-C 正常範囲および中性脂肪正常範囲の症例

スタチン、 フィブラート、 EPA、 ニコチン酸、 プロブコール、 イオン交換薬、 LDL アフェレーシス、 何も投与しない

循環器学会、

糖尿病学会、

動脈硬化学会

参考資料 2-1 (アンケート調査結果)

レムナントリポ蛋白検査実施状況に関するアンケート調査結果

アンケート回収率 750/1920 39.0%

1. 高脂血症の治療管理指標として行われている検査項目(複数回答)

総コレステロール	701/750	93.5%
中性脂肪	708/750	94.4%
LDL-C	713/750	95.0%
HDL-C	685/750	91.3%
アポリポ蛋白	162/750	21.6%
βリポ蛋白	20/750	2.7%
リポ蛋白分画	79/750	10.5%
コレステロール分画	13/750	1.7%
リポ蛋白分画精密測定	80/750	10.7%
LCAT	10/750	1.3%
Lp(a)精密測定	211/750	28.1%
レムナントリポ様リポ蛋白-コレステロール	168/750	22.4%
LPL精密測定	24/750	3.2%

2. レムナントリポ蛋白が動脈硬化の強いリスクであることを知っているか

知っている	637/750	84.9%
知らない	111/750	14.8%

3. レムナントリポ蛋白を反映する血液検査を行っているか

行っている	236/750	31.5%
行っていない	513/750	68.4%
(2で強いリスクがあることを「知っている」と回答した場合)		
行っている	236/637	37.0%
行っていない	401/637	63.0%

4. 3で検査を「行っていない」と回答した場合、その理由(複数回答)

測定意義が不明	182/513	35.5%
エビデンスの不足	167/513	32.6%
検査結果が直ぐ出ない	189/513	36.8%
治療で低下し難い	47/513	9.2%
レセプト等に関する保険上の縛りが多い	272/513	53.0%

以下の質問は3で「レムナントリポ蛋白検査を行っている」と回答した場合のみ

5. 高脂血症の治療管理上、レムナントリポ蛋白を反映する検査として主に行っている検査項目(複数回答)

レムナント様リポ蛋白-コレステロール	203/236	86.0%
リポ蛋白分画	49/236	20.8%
リポ蛋白分画精密測定	75/236	31.8%
LPL精密測定	16/236	6.8%
特に決めていない	3/236	1.3%

6. レムナント検査を行う場合、対象とする主な疾患(複数回答)

糖尿病	186/236	78.8%
虚血性心疾患	172/236	72.9%
脳血管障害	54/236	22.9%
肥満	99/236	41.9%
高血圧	36/236	15.3%
マルチプルリスクファクター症候群	181/236	76.7%

参考資料 2-2 (アンケート調査結果)

7. 同一例の受診者に対し、高脂血症およびリポ蛋白代謝異常の診断、治療管理の指標として、レムナント検査またはその他の脂質検査をそれぞれ実施する時期および頻度(複数回答)

・レムナント検査について

実施時期		
外来時	193/236	81.8%
入院時	111/236	47.0%
専門ドック	5/236	2.1%
二次検診	29/236	12.3%
頻度		
1ヶ月に1回	5/236	2.1%
2ヶ月に1回	3/236	1.3%
3ヶ月に1回	53/236	22.5%
半年に1回	50/236	21.2%
1年に1回	22/236	9.3%
特に決めていない	98/236	41.5%

・その他の脂質検査について

実施時期		
外来時	221/236	93.6%
入院時	100/236	42.4%
専門ドック	12/236	5.1%
二次検診	25/236	10.6%
頻度		
1ヶ月に1回	57/236	24.2%
2ヶ月に1回	47/236	19.9%
3ヶ月に1回	79/236	33.5%
半年に1回	32/236	13.6%
1年に1回	7/236	3.0%
特に決めていない	32/236	13.6%

8. 高レムナントリポ蛋白血症に対する治療薬として、食餌・運動療法と合わせて投与している治療薬(複数回答)

(1) LDL-C高値および中性脂肪高値の症例

スタチン	201/236	85.2%
フィブラート	155/236	65.7%
EPA	54/236	22.9%
ニコチン酸	12/236	5.1%
プロブコール	24/236	10.2%
イオン交換薬	21/236	8.9%
LDLアフェレーシス	2/236	0.8%
何も投与しない	0/236	0.0%

(2) LDL-C高値および中性脂肪正常範囲の症例

スタチン	229/236	97.0%
フィブラート	14/236	5.9%
EPA	12/236	5.1%
ニコチン酸	4/236	1.7%
プロブコール	29/236	12.3%
イオン交換薬	37/236	15.7%
LDLアフェレーシス	6/236	2.5%
何も投与しない	1/236	0.4%

(3) LDL-C正常範囲および中性脂肪高値の症例

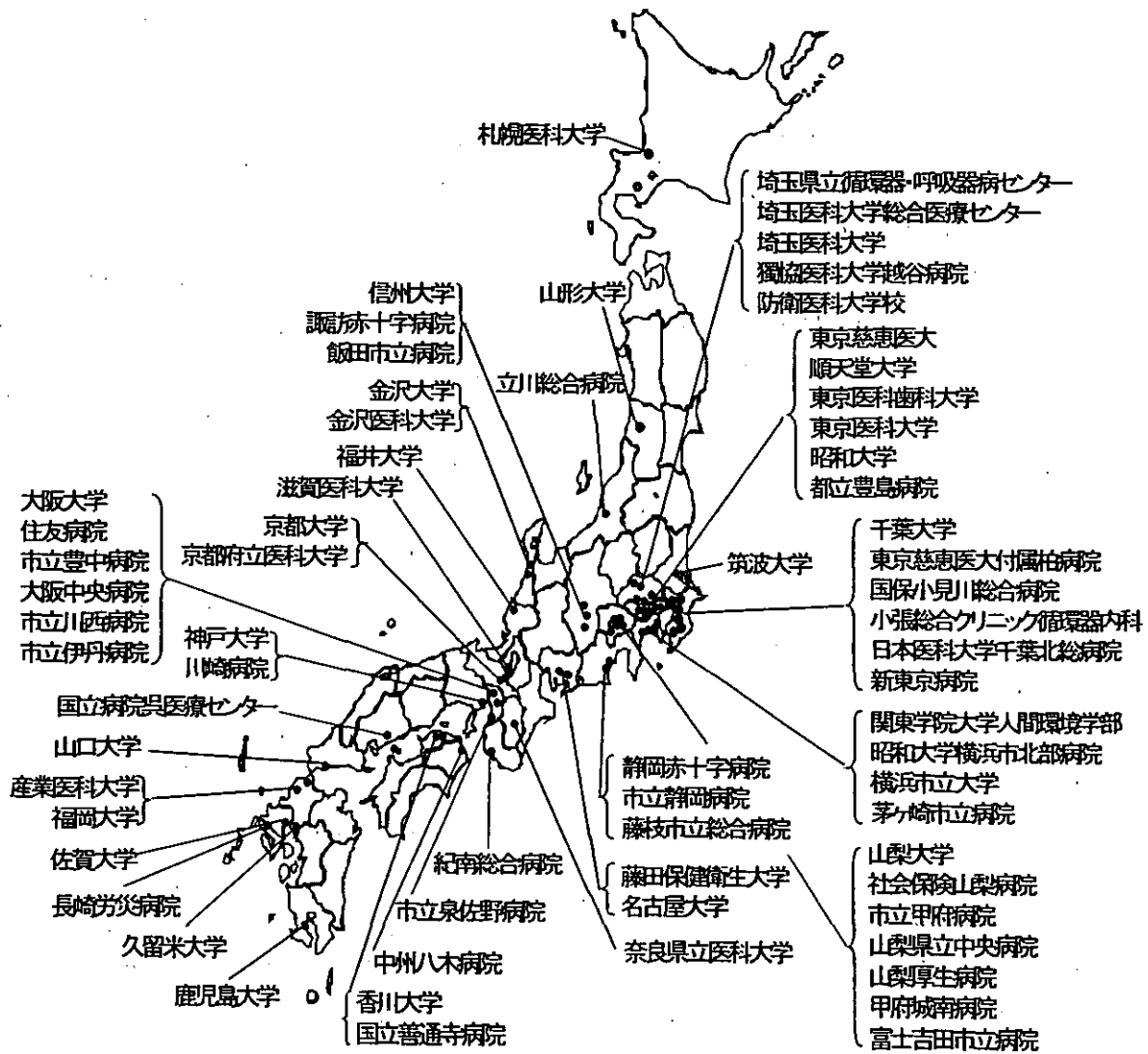
スタチン	14/236	5.9%
フィブラート	219/236	92.8%

参考資料 2-3 (アンケート調査結果)

EPA	61/236	25.8%
ニコチン酸	17/236	7.2%
プロブコール	2/236	0.8%
イオン交換薬	0/236	0.0%
LDLアフェレーシス	0/236	0.0%
何も投与しない	8/236	3.4%
(4) LDL-C正常範囲および中性脂肪正常範囲の症例		
スタチン	20/236	8.5%
フィブラート	22/236	9.3%
EPA	28/236	11.0%
ニコチン酸	8/236	11.9%
プロブコール	5/236	2.1%
イオン交換薬	1/236	0.4%
LDLアフェレーシス	0/236	0.0%
何も投与しない	179/236	75.8%

参考資料 3

「高レムナトリウム血症に合併する虚血性心疾患の進展・再発予防に関する
前向き追跡ランダム化比較試験」への参加協力施設



厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

虚血性心疾患における血中可溶性 LOX-1 濃度測定の意義

分担研究者 北 徹 京都大学大学院医学研究科内科学講座循環器内科学 教授
研究協力者 久米 典昭 京都大学大学院医学研究科内科学講座循環器内科学 講師

研究要旨

【目的】 LOX-1 は虚血性心疾患の発症の成因となる酸化 LDL の受容体であるが、その一部が細胞表面から切断されて血中に放出される。そこで、可溶性 LOX-1 の血中濃度が虚血性心疾患のリスクを反映するマーカーとなるか否かを検討した。【方法】 虚血性心疾患および非虚血性心疾患症例を対象として、新たに開発した ELISA 法でヒト可溶性 LOX-1 の血中濃度を測定した。【結果】 急性冠症候群では、他のいかなる群（慢性疾患群、心血管病以外の救急患者群）よりも有意に可溶性 LOX-1 の血中濃度は高かった。【総括】 虚血性心疾患における血中可溶性 LOX-1 濃度測定の意義が明らかになった。

A. 研究目的

急性心筋梗塞をはじめとする虚血性心疾患は近年わが国でも増加の一途をたどっており、その危険を予知し、適切な予防法を確立することは急務である。高レムナトリポ蛋白血症を含めた高脂血症、糖尿病、高血圧、喫煙などは虚血性心疾患の危険因子となるが、一方で炎症反応の程度を反映する high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) などの血液マーカーが虚血性心疾患のリスクを反映することが報告されている。LOX-1 は虚血性心疾患の発症の成因となる酸化 LDL の受容体であるが、その発現は催炎症性の刺激により誘導されるとともに、その一部が細胞表面から切断されて血中に放出されることが示されている。そこで、可溶性 LOX-1 の血中濃度が虚血性心疾患のリスクを反映するマーカーとなるか否かを検討した。

B. 研究方法

血中可溶性 LOX-1 濃度を測定するために、2種類の特異的な抗体を開発し ELISA 法を確立した。ELISA 法での測定が信頼できるものであることを確認するために、高値がみられた症例の血清にて、抗 LOX-1 抗体を用いた免疫沈降とウエスタンブロットにより、その分子量から確かに可溶性 LOX-1 であることを確認した。インフォームドコンセントの得られた虚血性心疾患が疑われ冠動脈造影検査を施行された連続症例 472 例、心疾患以外の慢性疾患で外来に通院する患者 60 例、心血管疾患以外で救急外来を受診し緊急入院となった患者 34 例を対象として、末梢血を採取し血清を分離して今回確立された ELISA 法でヒト可溶性 LOX-1 の血中濃度を測定した。冠動脈造影を受けた患者は、正常冠動脈（第1群）、薬物でコントロール可能な安定狭心症（第

2群)、薬物のみではコントロールが不可待機的にPCIかCABGによる冠血行再建を要した安定狭心症(第3群)、胸部症状と心電図変化により緊急に冠動脈造影を行い、冠動脈の閉塞か高度狭窄が確認された急性冠症候群(急性心筋梗塞あるいは不安定狭心症;第4群)に分類した。

(倫理面への配慮)

京都大学医の倫理委員会に申請し、承認を受けた。文書を用いて患者に説明し、インフォームドコンセントの得られた症例のみを対象とした。

C. 研究結果

急性冠症候群(第4群)では、他のいかなる群(第1~3群、慢性疾患群、心血管病以外の救急患者群)よりも有意に可溶型LOX-1の血中濃度は高かった。

D. 考察

急性冠症候群では、LOX-1が強く発現された不安定プラークでプロテアーゼ活性が高まることにより、血中可溶型LOX-1濃度が上昇することが考えられ、単に、非特異的な炎症を反映するマーカーではないと考えられた。

E. 結論

急性冠症候群の診断マーカーとしての可溶型LOX-1の有用性が示された。前向き試験による検討により、可溶型LOX-1値の変動が、急性冠症候群の発症リスクなるか、発症を予知するマーカーとなるかが検討され、さらに高レムナトリポ蛋白血症との関連が解析される。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kume N, Kita T: Roles of oxidized low-density lipoprotein and its receptors in the pathogenesis of atherosclerotic diseases. *Geriatrics Gerontology International* 2: 172-178, 2002

2) Shimaoka T, Nakayama T, Kume N et al: SR-PSOX/CXC chemokine ligand 16 mediates bacterial phagocytosis by APCs through its chemokine domain. *J. Immunol.* 171: 1647-1651, 2003.

3) Yamauchi R, Tanaka M, Kume N et al: Upregulation of SR-PSOX/CXCL16 and recruitment of CD8+ T cells in cardiac valves during inflammatory valvular heart disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 24: 282-287, 2004.

4) Kume N, Kita T: Apoptosis of vascular cells by oxidized LDL: involvement of caspases and LOX-1, and its implication in atherosclerotic plaque rupture. *Circ. Res.* 94: 269-270, 2004.

2. 学会発表

1) 久米典昭: LOX-1とその臨床応用。第40回日本臨床分子医学会総会 Translational Research Forum-II, 2003年7月10日、東京

2) Hayashida K et al: Serum soluble lectin-like oxidized LDL-receptor-1 (soluble LOX-1) is a novel and independent marker for acute coronary syndrome. American Heart Association Scientific Sessions, November 11, 2003, Orlando, FL, U.S.A

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

特記すべきことなし。

厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)
分担研究報告書

内臓脂肪症候群・メタボリックシンドロームにおける脂質代謝異常とメカニズム

分担研究者 松澤佑次 財団法人住友病院 院長

研究要旨

【目的】内臓脂肪の蓄積をキープレイヤーとするマルチブルリスクファクター症候群、つまりメタボリックシンドロームにおける脂質代謝異常の特徴を明らかにし、そのメカニズムを検討する。【方法および結果】内臓脂肪を測定した症例における脂質代謝糖代謝を分析し内臓脂肪蓄積量との関連を検討した。内臓脂肪蓄積はインスリン抵抗性を含むマルチブルリスクファクターの要因であることが明らかになり、またレムナントリポ蛋白の増加やスモールデンズ LDL の増加などリポ蛋白の質的異常と関連することが明らかになった。今後これらのメカニズムを脂肪細胞から分泌される生理活性物質、アディポサイトカインと関連して検討していく予定である。

A. 研究目的

動脈硬化の背景としてビヨンドコレステロールの概念が今大きく取り上げられている。私たちは、内臓脂肪を上流にして糖代謝異常、高血圧、脂質代謝異常などが一個人に集積する病態、つまりメタボリックシンドロームがわが国の冠動脈疾患の発症の背景として大きな位置を占めることを明らかにしてきた。本研究では、この症候群における脂質代謝異常の特徴を明らかにし、そのメカニズムを脂肪細胞の機能特に、アディポサイトカイン分泌機能との関連を中心に検討する。

B. 研究方法

スタディ1. 内臓脂肪蓄積の脂質代謝異常に及ぼす影響を明らかにするため、44例の男性(55±10歳)の非肥満症

例についてCT スキャンで脂肪分布を分析するとともに超遠心分離によるリポ蛋白測定を行い両者の関連を分析した。

スタディ2. 糖尿病でない271例の男性に対して全例 O-GTT を行い、normal glucose tolerance(NGT) 148例、impaired glucose tolerance(IGT)123例の2群に分け、内臓脂肪蓄積と脂質代謝異常およびインスリン感受性との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究の過程において個人名および施設名は限定できないよう配慮した。

C. 研究結果

スタディ1.

アポBと年齢に有意の相関があった。BMIはHDL-コレステロール、アポA1、と有意の逆相関が見られた。内臓脂肪の

蓄積量は総コレステロール(TC)、トリグリセリド(TG)、アポB、アポEと有意の正相関が認められた。リポ蛋白分画と内臓脂肪の関係は、内臓脂肪蓄積量はアポB含有リポ蛋白のTC、TGと有意の相関を示した。中でもIDL、VLDL中のTC、TGとの相関が強かった。LDL粒子サイズは内臓脂肪の蓄積量と逆相関する事が明らかになった。

スタディ2.

IGT群ではNGT群に比較し有意に内臓脂肪面積が大きかった。IGT群では空腹時インスリン、OGTT時のインスリン総和が高く、またHOMA指数で見たインスリン抵抗性の程度も強かった。IGT群では、収縮時血圧が有意に高く、また血清トリグリセリドも有意に高かった。両群をリスクファクターのない群、単一リスク群、マルチプルリスク群に分けると、両群ともに内臓脂肪の蓄積がマルチプルリスク群で最も大きく、その群でHOMA指数も最も高かった。

D. 考察

本研究により内臓脂肪の蓄積は、インスリン抵抗性を惹き起こすとともに、糖質代謝異常、脂質代謝異常および高血圧の要因となっており、いわゆるメタボリックシンドロームの本態であることが確認された。本病態の脂質代謝異常の特徴はアポB含有リポ蛋白とくにトリグリセリドリッチリポ蛋白に著明であり、レムナントの増加、スモールデンスLDLの増加などを特徴とすることが明らかになった。内臓脂肪とは主に腸間膜脂肪であり、門脈を通じて肝臓と直結していることが

特徴である。内臓脂肪が皮下脂肪に比較して、栄養状態および食後や空腹時に、脂肪蓄積と分解を活発に行う活発な脂肪組織であることが明らかになっており、空腹時にはトリグリセリドの分解産物である遊離脂肪酸(FFA)を大量肝臓に供給していることが推察される。私どもの研究で、肝細胞に流入したFFAは、生理活性物質として働き、リポ蛋白のアセンブリーに関わるミクロソームコレステロール転送蛋白(MTP)の転写を強く亢進させることが明らかになっている。MTPはVLDL分泌の律速蛋白ともいわれ、この亢進がVLDL粒子の肝からの分泌亢進さらには、血中での相対的な分解低下がスモールデンスLDLやレムナントリポ蛋白の増加に繋がるものと思われる。更に最近では内臓脂肪の蓄積は私たちが発見した善玉のアディポサイトカインであるアディポネクチンの血中レベルの低下に繋がり、これがFFAの酸化低下を通じてトリグリセリドリッチリポ蛋白の増加に繋がるメカニズムも検討されている。今後この班研究のなかで、アディポネクチンを中心とするアディポサイトカインの分泌と脂質代謝異常の関連を検討する予定である。

E. 研究発表

論文発表

1. K.Yanagi, S.Yamashita, S.Kihara, T.Nakamura, S.Nozaki, Y.Nagai, T.Funahashi, K.Kameda-Takemura, Y.Ueyama, S.Jiao, M.Kubo, K.Tokunaga, Y.Matsuzawa.: Characteristics of coronary artery disease and lipoprotein