

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

平成16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17 (2005) 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 主任研究者 久木山 清貴	----- 1
参考資料1 「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」の中間解析結果	
参考資料2 「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」の中間解析結果	

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 分担研究者 北 徹	----- 18
2. 本態性高血圧症例における血中アディポネクチン濃度と心肥大との関連 分担研究者 松澤 佑次	----- 20
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 分担研究者 齋藤 康	----- 21
4. メタボリックシンドロームにおける高レムナント蛋白血症の意義 分担研究者 今泉 勉	----- 23
5. 血管内皮リパーゼが脂質代謝および冠動脈疾患へ及ぼす影響に関する研究 分担研究者 横山 光宏	----- 25
6. メタボリック症候群と冠動脈疾患：有病率と脂質代謝異常の特徴 分担研究者 代田 浩之	----- 27
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 分担研究者 多田 紀夫	----- 29
8. 耐糖能障害例におけるDiacylglycerolによる食後高脂血症予防効果 分担研究者 田中 明	----- 31
9. レムナント代謝異常及び虚血性心疾患の合併の指標としての 空腹時Apo B-48濃度測定の意義の検討 分担研究者 山下 静也	----- 33
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 分担研究者 池脇 克則	----- 35
11. 虚血性脳血管障害と血中レムナントリポ蛋白 分担研究者 橋本 洋一郎	----- 37
12. 虚血性脳血管障害と血中レムナントリポ蛋白 分担研究者 米原 敏郎	----- 39
13. ネットワークを利用したデータ収集を行う臨床試験における データ品質管理に関する考察 分担研究者 比江島 欣慎	----- 41
14. 生活習慣病ナレッジデータベースの構築 分担研究者 寺田 信幸	----- 43

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 45
---------------------	----------

IV. 研究成果の刊行物・別冊	----- 46
-----------------	----------

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質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質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平成15年度からスタートした。研究計画第2年度の平成16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質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なった。平成15年度に回答を回収しデータ解析を行ない、平成16年度は得られたアンケート調査結果から血中レムナントリポ蛋白値測定検査の普及のための方策に関して検討を加えた。(2) 脳梗塞の再発における高レムナントリポ蛋白質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。平成16年2月末までに288例の脳梗塞例の登録を行った。中間解析の結果、登録された症例を基にしたCase-Control研究にて、高レムナントリポ蛋白質血症の合併率が脳梗塞例で高いことが明らかとなった。この結果から、現時点で登録された症例をさらに約2年間前向きに調査することにより、高レムナントリポ蛋白質血症が将来の脳梗塞再発の予知因子であることも明らかにされることが期待される。(3) 高レムナントリポ蛋白質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16年2月末までに全国71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の認可を受け、計221名の医師が本研究協力医師として登録されている。現在140例の症例が登録されフォローアップ中であり、その内31例において登録後6ヶ月経過している。平成16年度はこれまでに登録された症例の中間解析を行なった。その結果、無作為振り分けが適正に行なわれていること、薬剤効果が予想どおりであることを確認することができ、計画そのものは妥当であることが裏付けられた。平行して行なわれた臨床的検討にて、高レムナントリポ蛋白質血症がメタボリックシンドロームに合併する心血管病の強い独立したリスクであることが明らかとなり、高レムナントリポ蛋白質血症がメタボリックシンドロームにおける治療標的であることが判明した。よって、高レムナントリポ蛋白質血症の治療法の確立を目的とする国内外で唯一の本研究を完遂することで、国民健康増進に大きく貢献することが期待される。

分担研究者

北 徹 京都大学大学院医学研究科循環病態学 教授
松澤 佑次 住友病院 院長 大阪大学 名誉教授
齊藤 康 千葉大学大学院医学研究科細胞治療学 教授
今泉 勉 久留米大学医学部内科学第三 教授
横山 光宏 神戸大学大学院医学研究科循環呼吸器病態学 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
代田 浩之 順天堂大学医学部循環器内科 教授
山下 静也 大阪大学大学院分子制御内科学 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 熊本市市民病院神経内科 部長
米原 敏郎 済生会熊本病院神経内科 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質血症が深く関わっていることが示唆されている¹⁻⁶。高レムナントリポ蛋白質血症に関しては、その血中濃度の測定方法が開発されて以来、高レムナントリポ蛋白質血症が稀な高脂血症ではなく虚血性心疾患の約30%に合併し、虚血性心疾患発症のリスクに関して高コレステロール血症とほぼ同程度かそれ以上であることが明らかとなっている。しかしながら高コレステロール血症と同様に、高レムナントリポ蛋白質血症を含む脂質代謝異常を是正することで動脈硬化性心血管病の発症を予防できるのか、

そして最適な脂質低下薬は何かという検討は未だなされていない。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. 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（平成15～16年度、久木山、比江島）。

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1920名の医師にアンケート用紙を郵送し、約750名の医師から回答を収集した(平成15年度に終了)。平成16年度においては、返送された回答をもとに集計データの解析を行なった。

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（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500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症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15～17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。平成17年度末の最終解析の結果から判断して、試験の目的を達成する為に必要であればそのまま試験を1～2年間延長する。

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ラ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ラート剤を用いた2治療群（各群約500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

～17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。平成17年度末の最終解析の結果から判断して、試験の目的を達成する為に必要であればそのまま試験を2～3年間延長する。

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16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開発する。

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結果の解析。

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（平成15年度中に終了）。平成16年度においては回収したデータの解析を行った。その結果、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(85%)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ことが判明した。さらに普及させるためには、病院外来等で簡便に短時間で測定できる方法を開発すること、本研究における以下の2つの前向き試験を完遂させる等、高レムナントリポ蛋白血症の臨床的意義に関するエビデンスを蓄積する必要があることが明らかになった。

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ために、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調査研究を遂行中である。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288例の脳梗塞例の登録を平成16年2月末までに行った。さらに今後可能な限り登録症例を増やす予定である。登録後約2年間前向きに調査する。脳梗塞の2年間での再発率は20～30%であるので現在の登録症例数でも充分解析可能である。平成16年度は中間解析として、登録された脳梗塞例の臨床プロフィールを

山梨大学医学部附属病院第二内科で診療した非脳梗塞例と比べることによってCase-Control解析を行なった。その結果を参考資料1に示す。高レムナントリポ蛋白質血症の合併率が脳梗塞例で高いことが明らかとなった。これらの中間解析から、現時点で登録された症例をさらに約2年間前向きに調査することにより、高レムナントリポ蛋白質血症が将来の脳梗塞再発の予知因子であることも明らかにされると判断される。

3-1. 高レムナントリポ蛋白質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16年2月末までに全国71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の認可を受け、計221名の医師が本研究協力医師として登録されている。現在140例の症例が登録されフォローアップ中であり、その内31例において登録後6ヶ月経過している。これまでに登録された症例の中間解析を行なった。結果を参考資料2に示す。2つの治療群間において、治療前の動脈硬化危険因子の有意な差はなく、無作為振り分けが適正に行なわれていることを確認できた。治療開始から6ヶ月後の血中レムナントリポ蛋白質値の低下度はベザフィブラート投与群の方がメバロチン投与群よりも予想どおりに大きかった。この薬剤群間での血中レムナントリポ蛋白質値の低下度の差が、将来の心血管病発症の頻度に影響を与えるかどうかを前向き調査にて検討する。この検討によって高レムナントリポ蛋白質血症を治療することが将来の心血管イベントの抑制に繋がるかが明らかにされることとなる。以上の中間解析より、予想どおりの効果が得られ試験が適正に行なわれていることを確認した。

3-2. コレステロール以外の高レムナントリポ蛋白質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。

メタボリックシンドロームは腹部肥満およびインスリン抵抗性を基盤とする生活習慣病の1つで心血管病リスクが高く、本邦においても国民の20~30%が罹患していることが知られている。メタボリックシンドロームの詳細な病態および適切な治療手段はまだ明らかとなっていない。平成16年度の久木山⁷、齋藤、今泉、代田らの研究によって、高レムナントリポ蛋白質血症が様々なサイトカインや成長因子とともにメタボリックシンドロームに合併する心血管病の最も強い独立した危険因子であり、フィブラート系薬剤およびスタチン系薬剤の脂質低下薬投与で改善することが明らかとなった。このことより、高レムナントリポ蛋白質血症がメタボリックシンドロームの新たな治療標的として重要な病態であることが判明した。北らは急性冠症候群の急性期診断マーカーとしての可溶性LOX-1の有用性を示した。さらに今後、血中の可溶性LOX-1値とレムナントリポ蛋白質値との関連を解析する予定である。松澤らはメタボリックシンドロームが心肥大と関連し、血中アディポネクチン濃度が診断マーカーとして有用であることを示した。横山らは血中血管内皮リパーゼ濃度がヒトにおける脂質代謝や心筋梗塞発症に関連する可能性

を示した。多田らはDiacylglycerol (DAG) 油負荷ではTriacylglycerol (TAG) 油負荷に比べ、食後血清TGおよびレムナントの上昇抑制効果が認められたことにより、高脂血症を併発している糖尿病患者へのDAG油を用いた食事療法の有用性が示された。田中らは食用油DAGとTAGの食後高脂血症抑制効果に関して比較検討した。その結果、IGT例ではDAGが負荷後のレムナントリポ蛋白質増加を抑制したことから、DAGの食後レムナントリポ蛋白質増加抑制効果はインスリン抵抗性の程度と関連することが明らかとなった。池脇らは高脂血症患者にシンバスタチンあるいはフェノフィブレート⁸を4週間投与してリポ蛋白質亜分画に及ぼす影響を核磁気共鳴法を用いて検討した。その結果、シンバスタチンは、LDLに対して強力な低下作用を発揮する一方、VLDL、レムナント、HDLに対する効果はほとんど認めなかった。一方、フェノフィブレートは、VLDL、IDL、HDL分画に対する作用が主体であることが明らかとなった。比江島、寺田らは、臨床試験におけるデータ品質管理に関してネットワークを利用したデータ収集を行う場合に、品質確保のための方策を複数考案するとともに、地域住民への情報サービスとしてのインターネットサービスを構築した。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が見出された。これらの知見は研究3-1の高レムナントリポ蛋白質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ルが適正であることを示しており、この研究で行なう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。

D. 考察

レムナントリポ蛋白質は強力な動脈硬化性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質 (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質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。このように高レムナントリポ蛋白質血症は心血管病の発症・病態に重要な役割を有することが既に明らかとなっているが、実際に高レムナントリポ蛋白質血症を治療することで、将来の心血管病の発症を抑制することができるのか、そして治療薬として何が最も有用であるのかは未だ不明であり、本研究でこれらを明らかにする予定である。

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知識、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多くの実地医家で認知されていたが、診療で血中レムナントリポ蛋白濃度の測定検査を実施していたのはそのうちのわずかに過ぎなかった。さらに普及させるためには、病院外来等で簡便に短時間で測定できる方法を開発すること、本研究において計画されている2の前向き試験を完遂させる等、高レムナントリポ蛋白血症の臨床的意義に関するエビデンスを蓄積する必要があることが明らかになった。

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の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、これらの仮説が確立されることが期待される。今回のCase-control studyによる中間解析により、高レムナントリポ蛋白血症が脳梗塞のリスクであることが判明した。疾病のリスクとしては将来の発症の予知因子であるかどうかにより重要であるが、今回の中間解析結果から、引き続いて行なわれる前向き調査でも高レムナントリポ蛋白血症が脳梗塞再発の予知因子であることが証明される可能性が高いと推測される。今まで、高脂血症は脳梗塞の発症および病態には影響を与えないという考えが一般的であったが、これらの以前の研究においては高脂血症でも主に高コレステロール血症との関連性を検討したものであった。今回の研究により高レムナントリポ蛋白血症が脳梗塞の予知因子であることが示される可能性が高く、国内外でも最初に高脂血症と脳梗塞との関連性が明らかにされることが期待される。脳梗塞予防のための高レムナントリポ蛋白血症の治療薬として何が適切かに関しては、同時に行なわれている介入試験の結果が参考になると期待される。本研究から得られるこれらの結果を脳梗塞予防のガイドライン作成へのデータとして供することが可能である。

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に関して登録された症例の中間解析を行なった。薬剤の効果を検討する介入試験を行なう場合にプラシーボ群を設けることは倫理的な観点からできない。そのために本研究では、同じ脂質低下薬であるが血中レムナントリポ蛋白値を低下させる作用の強いベザフィブラートと比較的に弱いプラバスタチンの2剤を用いて治療を行ない、両薬剤間で生じるレムナントリポ蛋白値の差が将来の心血管病の発症頻度の差と関連するかどうかを調査することとした。中間解析の結果、治療開始から6ヶ月後の血中レムナントリポ蛋白値の低下度はベザフィブラート投与群の方がメバロチン投与群よりも大

きかった。さらに2つの治療群間において、治療前の動脈硬化性心血管病危険因子の程度に有意な差はなかったことがわかり、無作為振り分けが適正に行なわれていること、予想どおり薬剤効果に差が生じていることを確認でき、本研究の計画性が妥当であることが裏付けられた。参加施設における倫理委員会の承認を得るために各施設とも数ヶ月の期間が必要であったために症例登録開始が遅れたが、平成16年度後半から症例登録数の増加率が増え続けており、平成17年度まで登録を延長すれば各群で約500例の登録は可能であると思われる。その場合、試験の目的を達成する為に必要であればそのまま試験を2~3年間延長する予定である。

分担研究者らの研究によって、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が明らかとなった。特にメタボリックシンドロームは国民の約3割が既に罹患している極めて高頻度の疾患である。しかもメタボリックシンドロームにおける心血管病のリスクは2~3倍となる。メタボリックシンドロームにおける心血管病合併の詳細な病態は不明であり、メタボリックシンドロームにおいて心血管病予防のための治療法も確立されていない。今回、高レムナントリポ蛋白血症がメタボリックシンドロームに合併する心血管病の独立した強い危険因子であることが明らかとなり、高レムナントリポ蛋白血症がメタボリックシンドロームにおける治療標的であることが判明した。7よって、高レムナントリポ蛋白血症の治療法の確立を目的とする国内外で唯一の本研究が、国民健康行政上も大変重要な位置を占めていると言えよう。

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2年目の平成16年度は、1つのアンケートによる疫学調査結果を解析し、2~3ヵ年計画の2つの前向き大規模臨床試験を遂行中である。今回、中間解析を行なったが、アンケート調査から血中レムナントリポ蛋白値測定の普及に関して貴重なデータを得ることができた。現在遂行中の2つの前向き試験においても、当初の予想どおりの中間結果が得られている。登録症例数の伸び悩みがあるが、平成17年度も引き続き登録を続けることで最低限必要な症例数を確保する。試験の目的を達成する為に必要であればそのまま試験を2~3年間延長する予定である。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・治療に関するマニュアルおよびガイドラインの作成時に必要なエビデンスとなり、厚生労働行政上の観点からも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ことが期待される。

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. 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, 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;43:2219-24
5. Doi H, Kugiyama K, Oka H, Sugiyama S, Ogata N, Koide SI, Nakamura SI, Yasue H. Remnant lipoproteins induce proatherothrombogenic 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;43:1177-84.
7. Nakamura T, Takano H, Umetani K, Kawabata K, Obata J, Kitta Y, Kodama Y, Mende A, Yoshihide Ichigi Y, Fujioka D, Saito Y, Kugiyama K. Remnant Lipoproteinemia is a Risk Factor for Endothelial Vasomotor Dysfunction and Coronary Artery Disease in Metabolic Syndrome. *Atherosclerosis* 2005 (in press).
8. Iida T, Kohno I, Fujioka D, Ichigi Y, Kawabata K, Obata JE, Osada M, Takano H, Umetani K, Kugiyama K. Blunted reduction of pulse pressure during nighttime is associated with left ventricular hypertrophy in elderly hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2004;27:573-9.
9. Sugiyama S, Kugiyama K, Aikawa M, Nakamura S, Ogawa H, Libby P. Hypochlorous acid, a macrophage product, induces endothelial apoptosis and tissue factor expression: involvement of myeloperoxidase-mediated oxidant in plaque erosion and thrombogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004; 24: 1309-14.
10. Ichigi Y, Takano H, Umetani K, Kawabata K, Obata J, Kitta Y, Kodama Y, Mende A, Nakamura T, Fujioka D, Saito Y, Kugiyama K. Increased Ambulatory Pulse Pressure is a Strong Risk Factor for Coronary Endothelial Vasomotor Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005 (in press).

2. 学会発表

第69回日本循環器学会総会、横浜、2005

1. Nakamura K, Sata M, Hirata Y Y, Kugiyama K, Nagai R: Targeted disruption of angiotensin-converting enzyme 2 results in spontaneous heart failure.
2. Nakamura T, Kodama Y, Takano H, Umetani K, Fujioka D, Kawabata K, Obata J, Kitta Y, Ichigi Y, Mende A, Kugiyama K: Increase In Circulating Levels Of Adiponectin By Statin And Fibrate In Patients With Coronary Artery Disease.
3. Nakamura T, Takano H, Umetani K, Kawabata K, Obata J, Kitta Y, Kodama Y, Mende A, Ichigi Y, Kugiyama K: Remnant hyperlipoproteinemia is a risk factor for endothelial dysfunction and coronary artery disease in metabolic syndrome.
4. Sugiyama S, Koga H, Kugiyama K, Tanaka T, Sakamoto T, Yoshimura M, Ogawa H: Plasma ve-cadherin-positive microparticles as a novel quantitative marker of endothelial-dysfunction and atherosclerosis.
5. Nakamura K, Sata M, Iwata H, Sakai Y, Hirata Y, Kugiyama K, Nagai R: Direct injection of synthetic prostaglandin i2 agonist stimulates expression of endogenous growth factors and inhibits cardiac remodeling after myocardial infarction.
6. Nakamura K, Sata M, Hirata Y, Kugiyama K, Nagai R: Adipose tissues contain side population (sp) cells.
7. Ichigi Y, Takano H, Umetani K, Kitta Y, Nakamura T, Kodama Y, Kawabata K, Mende A, Yoshida H, Kugiyama K: Increased ambulatory pulse pressure is a strong risk factor for coronary endothelial vasomotor dysfunction.
8. Takano H, Umetani K, Kodama Y, Kawabata K, Kitta Y, Ichigi Y, Nakamura N, Kugiyama K: aspiration of intracoronary thrombus before stenting increases cardiac production of hepatocyte growth factor in AMI.
9. Kodama Y, Iida T, Kohno I, Fujioka D, Ichigi Y, Kawabata K, Obata J, Osada M, Takano H, Umetani K, Kugiyama K: Blunted reduction of pulse pressure during nighttime is associated with left ventricular hypertrophy in elderly hypertensive patients.

American Heart Association Scientific Sessions 2004.11.7-10 New Orleans

10. Iida T, Ichigi Y, Umetani K, Takano H, Nakamura T, Kitta Y, Kodama Y, Mende A, Kawabata K, Kugiyama K:

Blunted reduction of pulse pressure during nighttime is associated with left ventricular hypertrophy in elderly hypertensive patients.

11. Nakamura T, Kodama Y, Takano H, Umetani K, Mende A, Ichigi Y, Kawabata K, Kitta Y, Yoshida H, Kugiyama K:

Increase in circulating levels of adiponectin by statin and fibrate in patients with coronary artery disease.

12. Ichigi Y, Takano H, Umetani K, Kitta Y, Nakamura T, Kodama Y, Kawabata K, Mende A, Yoshida H, Kugiyama K:

Increase in ambulatory pulse pressure is a strong risk of coronary endothelial vasomotor dysfunction irrespective of hypertension.

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

「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」

中間解析結果

登録症例の危険因子の解析－

山梨大学医学部附属病院第二内科入院患者の非脳卒中症例
とのCase-Control Study

脳卒中患者データ

	脳卒中 (n=288)	対照群 (n=50)	p-value
年齢 (歳)	67 ± 12	65 ± 13	NS
性別 男性 (%)	62	65	NS
Total cholesterol	192 ± 35	177 ± 28	p<0.05
Triglyceride	130 ± 89	95 ± 30	p<0.05
HDL-C	51 ± 16	57 ± 17	p<0.05
RLP-C	6.0 ± 3.9	3.9 ± 1.0	p<0.05
Glucose	123 ± 45	100 ± 26	p<0.05
HbA1c	6.0 ± 1.6	5.3 ± 1.1	p<0.05
hsCRP	0.19 ± 0.2	0.09 ± 0.1	p<0.05

参考資料 2

「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」

中間解析結果

症例登録状況－

登録症例の背景の解析－

治療効果－

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



Coronary Artery
Disease and Remnant Lipoproteinemia
Comparative Trial With Statin
Versus Fibrate

DISCOVER 試験 (<http://www.discover-jp.org/>)

試験委員

京都大学

住友病院

千葉大学

久留米大学

神戸大学

東京慈恵会医科大学附属柏病院 総合診療部

関東学院大学人間環境学部健康栄養学科

順天堂大学

大阪大学

東京慈恵会医科大学

山梨大学総合分析実験センター

山梨大学総合分析実験センター

循環器内科

第二内科

第三内科

第一内科

循環器内科

循環器内科

循環器内科

第二内科

循環器内科

北 徹*

松澤 佑次*

齋藤 康*

今泉 勉**

横山 光宏**

多田 紀夫*

田中 明*

代田 浩之**

山下 静也*

池脇 克則**

比江島 欣慎

寺田 信幸

試験事務局および責任者

山梨大学

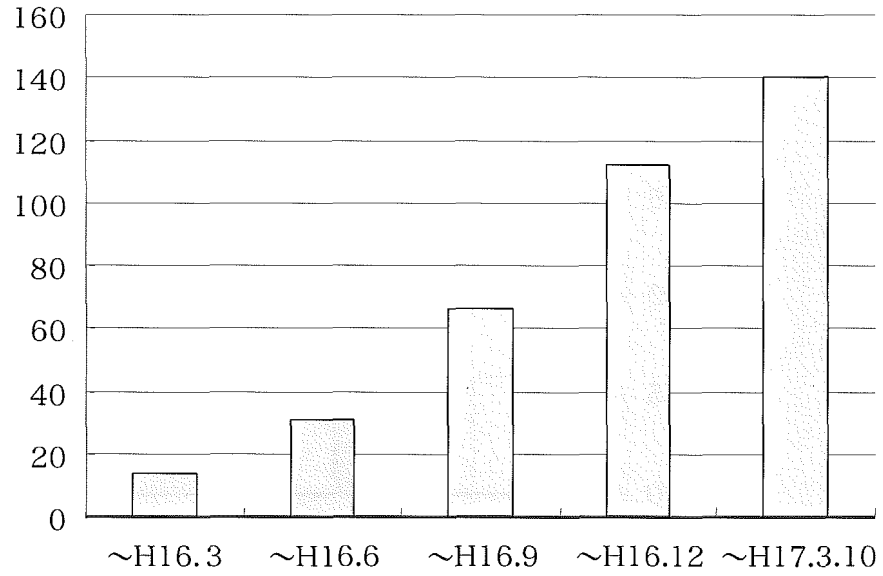
内科学第二

久木山 清貴

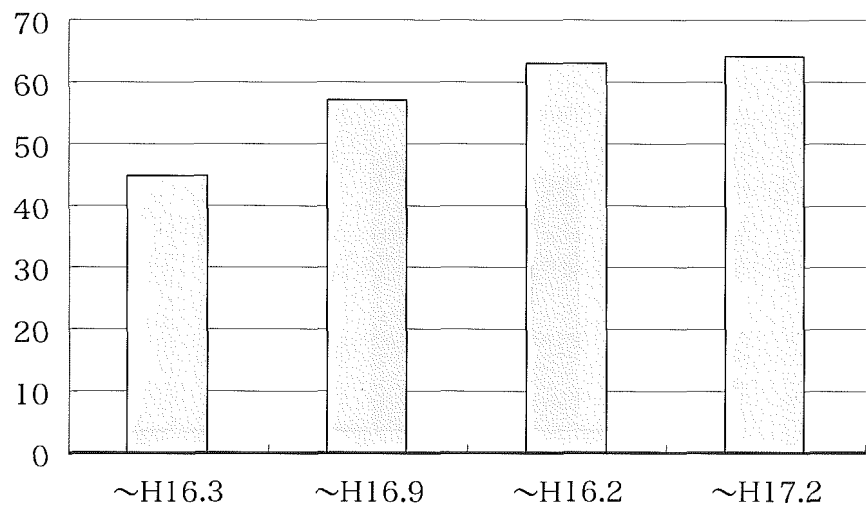
* 安全モニタリング委員

** イベント判定委員

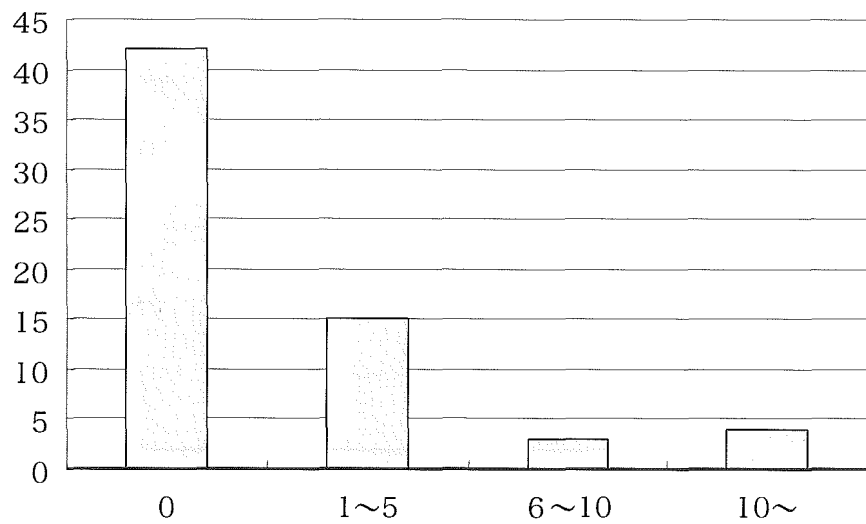
登録症例数



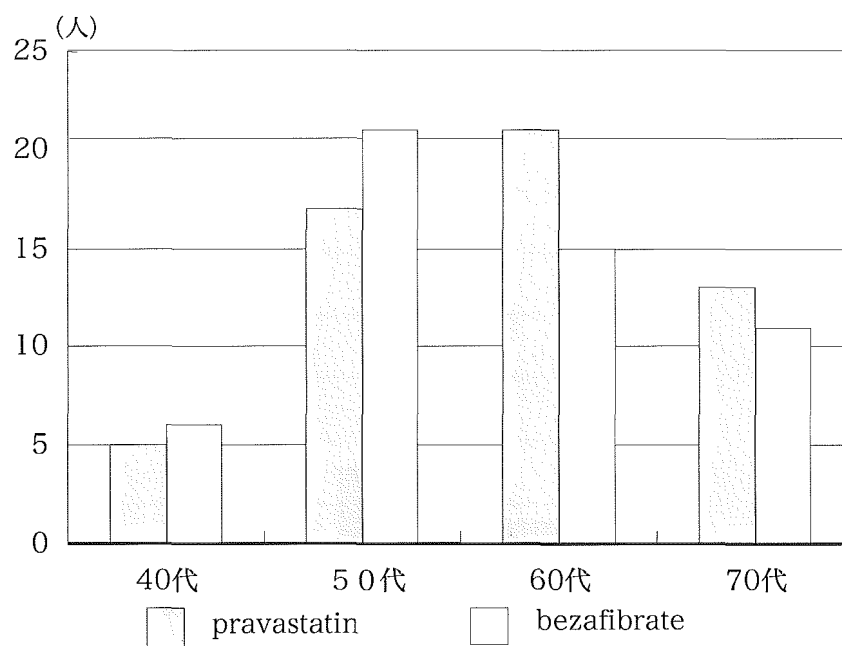
倫理委員会認可施設数



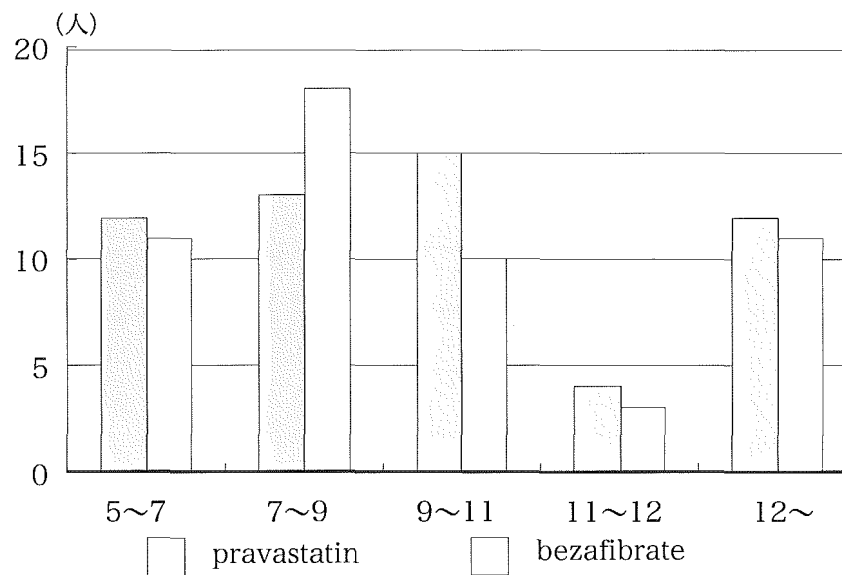
1施設あたりの登録症例件数



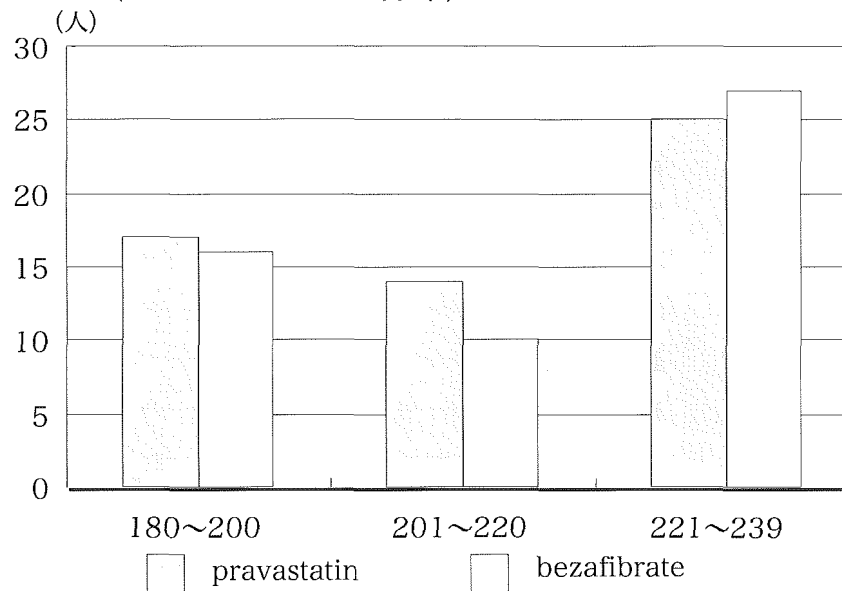
登録患者プロフィール (年齢分布)



登録患者プロフィール (RLP-Cの分布)



登録患者プロフィール (Total cholesterolの分布)



各投与群の臨床背景の比較（1）

	bezafibrate	pravastatin	p-value
年齢 (歳)	62 ± 9	60 ± 10	NS
性別 男性 (%)	87.5	86.8	NS
喫煙			
過去喫煙 (%)	40	57	NS
現在喫煙 (%)	25	18	NS
糖尿病 (%)	58	57	NS
高血圧 (%)	69	64	NS
家族歴 (%)	37	46	NS

各投与群の臨床背景の比較（2）

	bezafibrate	pravastatin	p-value
病変数 (%)			
1枝	13	14	NS
2枝	43	38	NS
3枝	27	35	NS
LMT	2.0	3.8	NS
左室駆出率			
40%以上 (%)	98	94	NS
40%以下 (%)	2	6	NS
PCI 既往 (%)	71	76	NS
CABG 既往 (%)	14	10	NS

各投与群の臨床背景の比較（3）

	bezafibrate	pravastatin	p-value
NYHA分類 (%)			
I°	80	81	NS
II°	20	19	NS
III°	0	0	NS
IV°	0	0	NS
脳血管障害既往 (%)	9	9	NS
ASO 既往 (%)	3.5	3.5	NS
大動脈瘤既往 (%)	1.8	1.8	NS

各投与群の臨床背景の比較（４）

	bezafibrate	pravastatin	p-value
BMI (kg/m ²)	25 ± 3.8	24 ± 2.4	NS
Total cholesterol (mg/dl)	217 ± 24	219 ± 23	NS
Triglyceride (mg/dl)	236 ± 65	220 ± 63	NS
HDL-C (mg/dl)	42 ± 10	42 ± 9	NS
RLP-C (mg/dl)	9.9 ± 4.0	9.9 ± 4.5	NS
HbA1c (g/dl)	6.3 ± 1.2	6.2 ± 1.6	NS
Glucose (mg/dl)	125 ± 45	124 ± 57	NS
IRI (IU/ml)	12 ± 11	10 ± 7	NS
CRP (mg/dl)*	0.26 ± 1.0	0.11 ± 0.17	<0.05
Creatinine (mg/dl)	0.86 ± 0.2	0.89 ± 0.2	NS

* Loss of n (n=50)

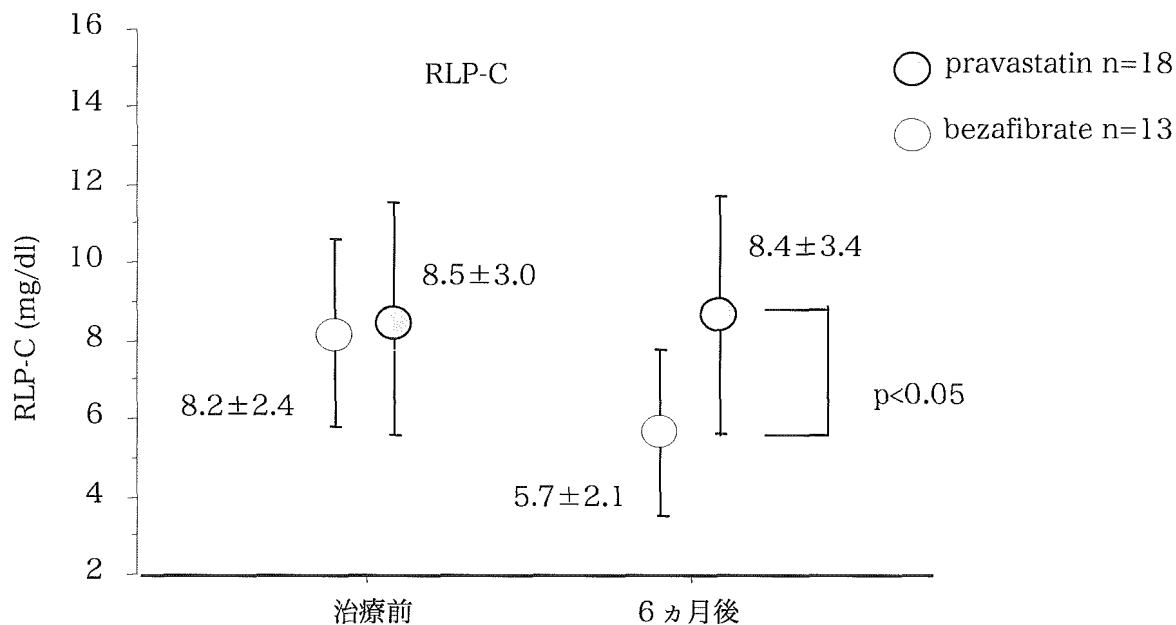
各投与群の臨床背景の比較（５）

	bezafibrate	pravastatin	p-value
併用薬			
Ca拮抗薬	41	49	NS
β遮断薬	27	39	NS
ACE阻害薬	18	26	NS
ARB	43	42	NS
抗血小板剤			
アスピリン	90	94	NS
チクロピジン	37	37	NS
シロスタゾール	2	5	NS

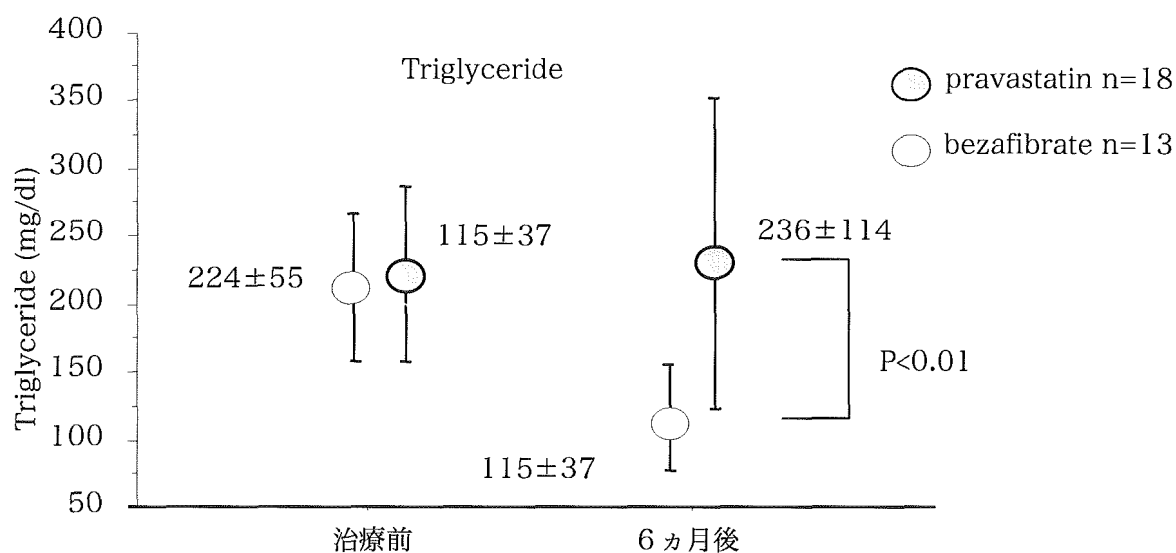
各投与群の臨床背景の比較（６）

	bezafibrate	pravastatin	p-value
糖尿病薬			
SU剤	13	4	NS
αGI	15	9	NS
ビグアナイド系	2	2	NS
インスリン	2	10	NS

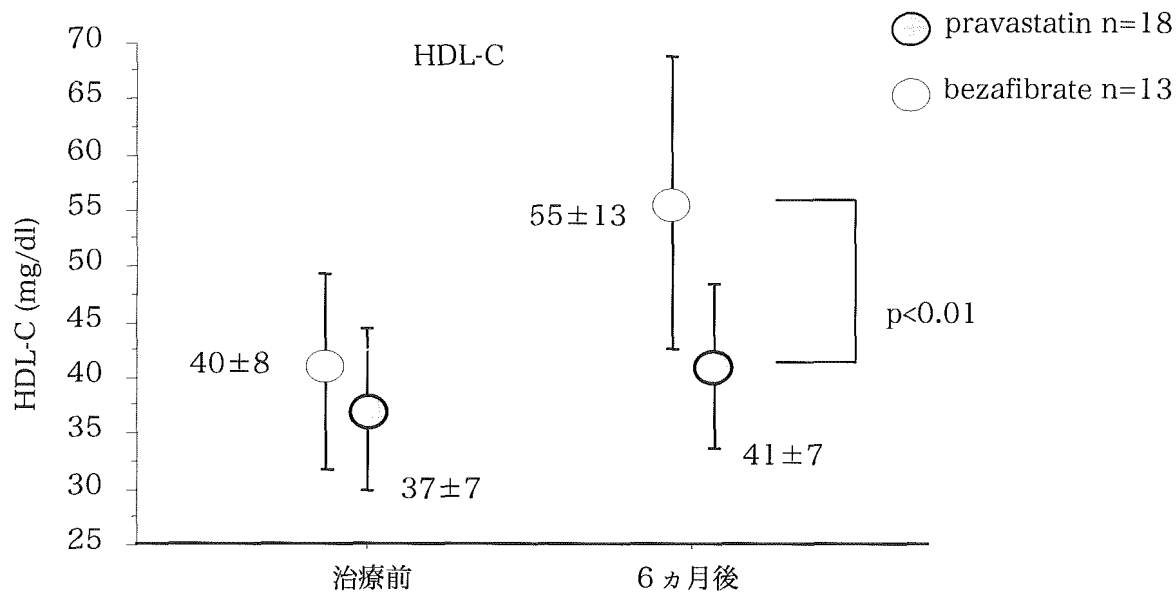
脂質プロファイルの経過 (1)



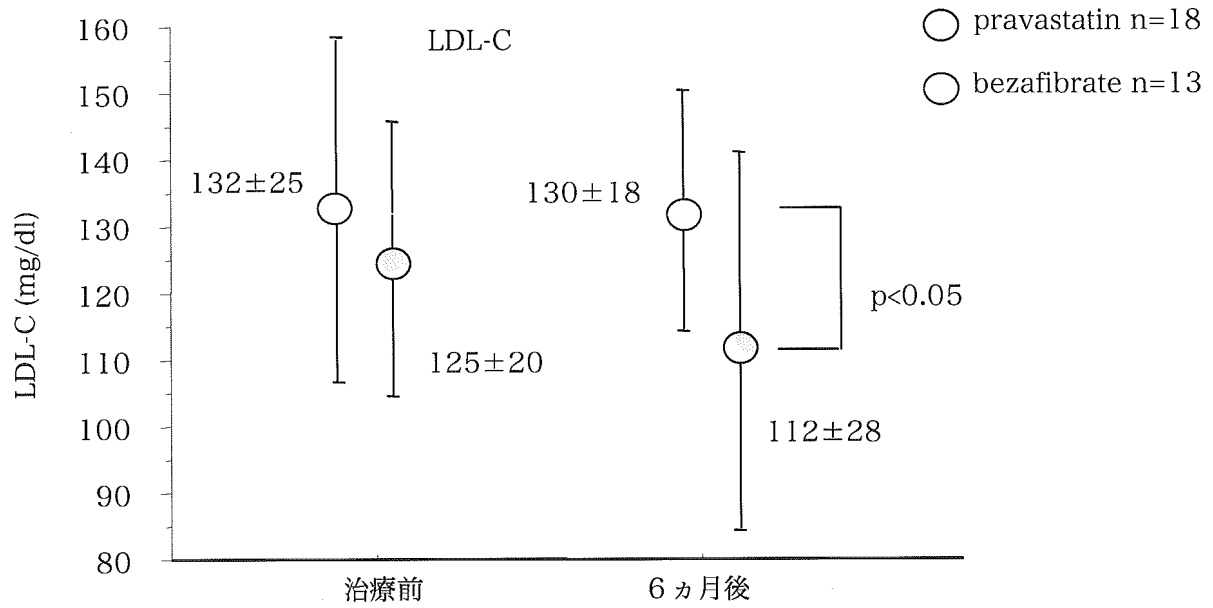
脂質プロファイルの経過 (2)



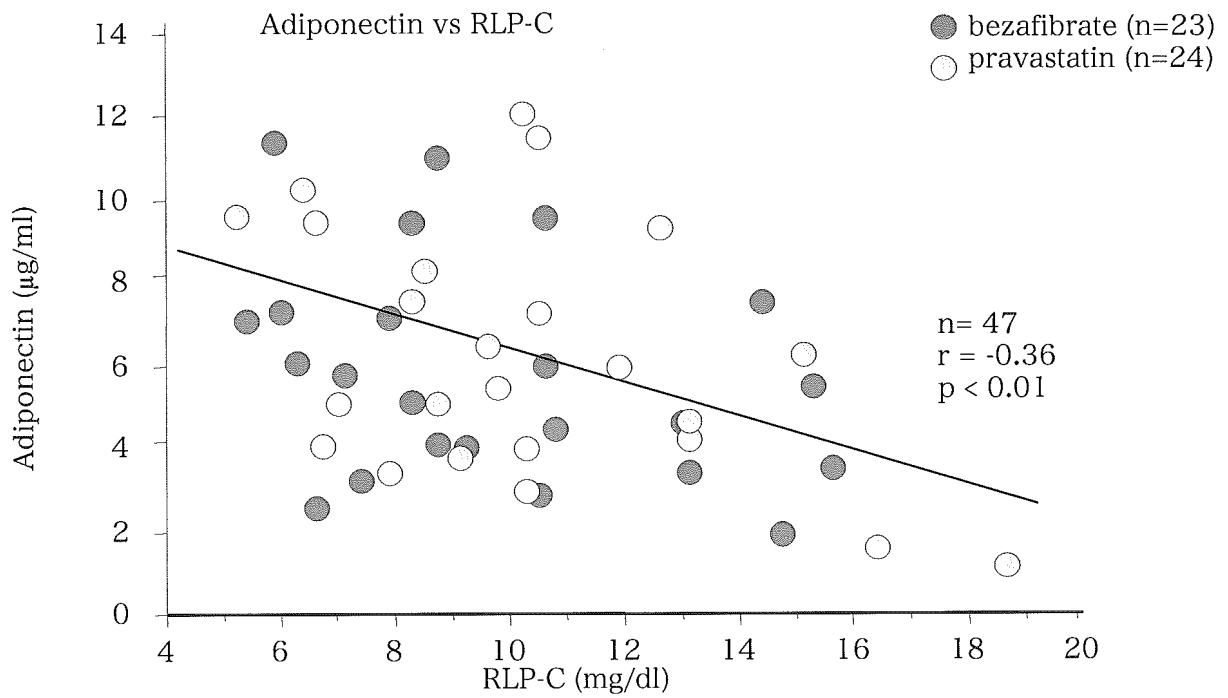
脂質プロファイルの経過 (3)



脂質プロファイルの経過 (1)



登録時データ (Adiponectin vs RLP-C)



脂質プロファイルの経過 (3)

予想される結果とその意義

1. 両群間に心血管イベントの頻度に差がなし。
 - 高RLP-C血症は心血管病の進展・再発にあまり関わっていない。
 - LDL-Cをターゲットとしたスタチン主体の脂質低下治療が薦められる。

2. ベザフィブラート投与群で心血管イベントの発生頻度が低下。
 - 高RLP-C血症は心血管病の進展・再発に関わっている。
 - LDL-CとともにRLP-Cをターゲットとする脂質低下療法を行うことが薦められる。

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。可溶性LOX-1の血中濃度が急性冠症候群の急性期に有意に高い値をとることが示されている。そこで、すでに臨床の現場で用いられているトロポニンT(TnT)やH-FABPと比較して可溶性LOX-1が感度・特異度のよい急性冠症候群のマーカーとなるか否かを検討した。【方法】冠動脈造影検査を受けた連続症例を対象に、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、従来からの方法でTnTとH-FABPを測定した。【結果】急性冠症候群の急性期の診断マーカーとして可溶性LOX-1はTnTやH-FABPよりも優れていた。【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。高レムナン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。可溶性LOX-1の血中濃度が急性冠症候群の急性期に上昇することをすでに示したが、今年度はその診断感度・特異度を従来からのマーカーであるトロポニンT(TnT)およびH-FABPと比較して検討した。

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は、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であることからすでに確認されている。冠動脈造影検査を受けた症例中でインフォームドコンセントの得られた急性冠症候群（急性心筋梗塞あるいは不安定狭心症）急性期18例、非急性冠症候群（安定狭心症および正常冠動脈症例）90例を対象に、冠動脈造影検査時に末梢血を採取し血清を分離し、ヒト可溶性LOX-1、TnT、H-FABPの血中濃度を測定した。

（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

可溶性LOX-1では急性冠症候群の診断感度・特異度いずれも80%を上回ったが、特異度を80%に保つと、診断感度はTnTでは50%、H-FABPでは60%前後であった。

D. 考察

急性冠症候群の急性期の診断マーカーとして、可溶性LOX-1はTnTやH-FABPよりも診断感度・特異度の優れたマーカーとなることが示された。

E. 結論

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

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: 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) Mukai E, Kume N, Hayashida K, Minami M, Yamada Y, Seino Y, Kita T: Heparin-binding EGF-like growth factor induces expression of lectin-like oxidized LDL receptor-1 in vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 176: 289-296, 2004
- 3) Hayashida K, Kume N, Minami M, Inui-Hayashida A, Mukai E, Toyohara M, Kita T: Peroxisome proliferator-activated receptor alpha ligands activate transcription of lectin-