

内臓脂肪蓄積量が食後血清脂質に与える影響と脂質レス食品の有用性

分担研究者 田中 明 関東学院大学人間環境学部健康栄養学科 教授

研究要旨 [目的] 内臓脂肪型肥満が食後血清脂質に及ぼす影響および食後血清脂質に対する脂質レス食品の有用性について検討した。[方法] 二重盲検単回摂取クロスオーバー法により、内臓脂肪蓄積 12 例および内臓脂肪正常 11 例において、レギュラータイプ（脂肪成分 73%）およびハーフタイプ（脂肪成分 33%）のマヨネーズを負荷し、食後の血清脂質値を比較した。[結果] 内臓脂肪量の増加は食後高脂血症を増悪させた。脂質レス食品は食後高脂血症抑制効果を示した。また、マヨネーズの脂質含有量の減少は、内臓脂肪蓄積の食後高脂血症に及ぼす影響を減少させる可能性が示唆された。

A. 研究目的

食後高脂血症が高トリグリセリド（TG）血症に関連する動脈硬化性疾患の危険因子として注目されている。また、脂肪や糖質の過剰摂取および運動不足などの生活習慣の乱れから生じる肥満、特に内臓脂肪型肥満は脂質代謝異常、高血圧、高血糖の成因基盤となり、これら因子が互いに関連し合いながら動脈硬化性疾患を惹起する病態、メタボリックシンドロームが高コレステロール血症と異なる動脈硬化高リスク状態として注目されている。

本研究では、内臓脂肪型肥満が食後血清脂質に及ぼす影響および食後血清脂質に対する脂質レス食品の有用性について検討した。

B. 研究方法

1. 試験デザイン

二重盲検単回摂取クロスオーバー試験で行った。

2. 被験者

空腹時血清 TG 値  $110 < 200$ mg/dl、BMI 値 23 以上の日本人成人男性 23 名を対象とした。臍レベルでの腹部 CT スキャンにより内臓脂肪面積（VFA） $100\text{cm}^2$  以上（内臓脂肪蓄積例）が 12 例、VFA $100\text{cm}^2$  未満（内臓脂肪正常例）が 11 例であった（表）。

表 対象 (平均±標準偏差)

	内臓脂肪面積 100cm <sup>2</sup> 未満	内臓脂肪面積 100cm <sup>2</sup> 以上
人数	11	12
年齢 (歳)	47±6	53±9
内臓脂肪面積 (cm <sup>2</sup> )	83±16	131±25*
BMI	25±2	26±3
トリグリセリド 値 (mg/dl)	154±14	161±28
総コレステロー ル値 (mg/dl)	220±42	215±30
LDL コレステ ロール値 (mg/dl)	146±41	137±30
HDL コレステ ロール値 (mg/dl)	48±6	50±7

\* P<0.001

#### 1、試験前食事内容

試験 3 日前の夕食、2 日前の朝食、夕食、前日の朝食、昼食、夕食をすべて統一した食事を摂取させた。

#### 2、試験食

脂肪成分の異なる 2 種類の市販マヨネーズ、レギュラータイプ (脂肪成分 73%) およびハーフタイプ (脂肪成分 33%) を用いた。それぞれ、15g (レギュラータイプ 110kcal、ハーフタイプ 52kcal) を水 100ml とともに摂取させた。

#### 3、血液サンプリング

試験食摂取前および摂取後 2、3、4、6 時間後の合計 5 回の採血を行った。

#### 4、測定項目

血清 TG、レムナントコレステロール (RLP-C) 値、レムナントトリグリセリド (RLP-TG) 値、アポリポ蛋白 B48 (アポ B48) 値を測定した。結果は、摂取前値を 0 とした歳の血清濃度変化 ( $\Delta$ ) とその曲線下面積 (AUC) を評価した。

#### C、研究結果

1、内臓脂肪蓄積例および内臓脂肪正常例におけるレギュラータイプマヨネーズ負荷後の TG、RLP-C、RLP-TG、およびアポ B48 変化量の比較。

各脂質とも、内臓脂肪蓄積例は内臓脂肪正常例よりも高値で推移したが、有意性は認めなかった。

2、内臓脂肪面積とレギュラータイプマヨネーズ負荷後の TG、RLP-C、RLP-TG、およびアポ B48 の AUC 値との相関

TG の負荷後 AUC 値と内臓脂肪面積の相関係数は  $r=0.295$  ( $p=0.171$ )、RLP-C の負荷後 AUC 値は  $r=0.355$  ( $p=0.097$ )、RLP-TG の負荷後 AUC 値は  $r=0.356$  ( $p=0.095$ )、アポ B48 の負荷後 AUC 値は  $r=0.381$  ( $p=0.073$ ) であった。いずれも正相関を認めたが、有意ではなかった。

3、内臓脂肪面積とレギュラータイプマヨネーズ負荷後の TG、RLP-C、RLP-TG、およびアポ B48 の AUC 値を前半 (0? 3 時間) と後半 (3? 6 時間) に分けて相関を検討

TG、RLP-C、RLP-TG、アポ B48 のい

いずれも後半よりも前半の AUC の方がより相関係数が大きかった。特に、RLP-TG の前半 AUC と内臓脂肪面積は  $r=0.446$  ( $p=0.033$ ) と有意相関を認めた。

#### 1、マヨネーズ脂質含有量と血清脂質の変化

血清 TG、RLP-C、RLP-TG、およびアポ B48 のいずれも、ハーフタイプ（脂質成分 33%）の方がレギュラータイプ（脂質成分 73%）よりも有意に低値で推移した。

#### 2、内臓脂肪蓄積例および内臓脂肪正常例における血清脂質 AUC の比較（マヨネーズ別の検討）

レギュラータイプでは内臓脂肪量蓄積例の方が内臓脂肪量正常例よりも各脂質値の AUC は高値であったが、ハーフタイプでは両群で差を認めなくなった。

#### D、考察

内臓脂肪蓄積例は内臓脂肪正常例よりもレギュラータイプマヨネーズ摂取後の血清 TG、RLP-C、RLP-TG、およびアポ B48 値は高値で推移し、特に、摂取後前半（0? 3時間）で著明であった。また、腹部 CT スキャンによる内臓脂肪面積と各血清脂質 AUC 値は正相関を認めた。これらの結果は、内臓脂肪量の増加は食後高脂血症を増悪させることを示すと考えられる。

ハーフタイプ（脂質成分 33%）のマヨネーズはレギュラータイプ（脂質成分 73%）のマヨネーズよりも、食後の各血

清脂質値は有意に低値を推移した。この結果は脂質レス食品の食後高脂血症抑制効果を示すと考えられる。また、マヨネーズタイプ別に、内臓脂肪蓄積例および内臓脂肪正常例における血清脂質 AUC の比較した結果、レギュラータイプでは内臓脂肪量蓄積例の方が内臓脂肪量正常例よりも各脂質値の AUC は高値であったが、ハーフタイプでは両群で差を認めなくなった。この結果は、マヨネーズの脂質含有量の減少により、内臓脂肪蓄積の影響が減少する可能性を示すと考えられる。

今回、内臓脂肪蓄積例および内臓脂肪正常例において食後の血清脂質値を比較したが、内臓脂肪蓄積例で高値傾向を認めたが、摂取後前半の RLP-TG 値以外有意性を認めなかった。これはあくまでも日常常用量の検討にこだわった結果、負荷脂肪量が少ないことが影響したものと考えられる。今回用いたマヨネーズ 15g の負荷脂肪量は、レギュラータイプで 11g ハーフタイプで 4.9g であった。

#### E、結論

本研究の結果、内臓脂肪量の増加は食後高脂血症を増悪させる、脂質レス食品は食後高脂血症抑制効果を示すことを明らかにした。また、マヨネーズの脂質含有量の減少により、内臓脂肪蓄積の食後高脂血症に及ぼす影響を減少させる可能性が示唆された。

## F、健康危険情報

高脂質食品は内臓脂肪蓄積を促進し、食後高脂血症を増悪する。内臓脂肪蓄積は食後高脂血症を生じ、動脈硬化性疾患を惹起する。

## G、研究発表

### 論文発表

- 1、Kawakami A, Tani M, Chiba T, Yui K, Shinozaki S, Nakajima K, Tanaka A, Shimokado K, Yoshida M: Pitavastatin inhibits Remnant Lipoprotein-Induced macrophage Foam Cell Formation Through Apo B48 Receptor-dependent Mechanism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25: 1-6, 2005
- 2、田中 明：代謝症候群と虚血性イベントの一次・二次予防（大規模臨床研究）、PPAR $\alpha$  ligand（フィブラート）成人病と生活習慣病 35（8）：929-933、2005
- 3、田中 明：糖尿病とレムナント、糖尿病における脂質代謝異常、*Medical View Point* 26（12）：2-3、2005
- 4、田中 明：「動脈硬化のすべて」、C. 動脈硬化の危険因子とその意義、2. 高中性脂肪血症、循環器科 58（Suppl.3）（印刷中）
- 5、田中 明：軽症糖尿病のリスクと診断、東京医師会雑誌（印刷中）
- 6、田中 明：メタボリックシンドロームー生活習慣病予防の観点で一、栄養日本（印刷中）

- 7、Nakajima K, Nakano T, Tanaka A. The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: the comparison of atherogenic effects between oxidized LDL and remnant lipoproteins in plasma. *Clin Chim Acta* (in press)

### 学会発表

- 1、田中 明「食後高脂血症と動脈硬化リスク」、第8回脂質栄養シンポジウム 2005年1月29日、東京
  - 2、田中 明「レムナントリポ蛋白と動脈硬化」コレステロール研究会特別講演、日本栄養食糧学会、2005年5月14日、東京
  - 3、藍真澄、荻田恭子、金子英司、中山徹、下門顕太郎、田中明、由井克昌：アンジオテンシンII受容体拮抗薬のインスリン抵抗性に及ぼす影響の検討（2型糖尿病と非糖尿病）、第48回日本糖尿病学会年次学術集会、神戸
  - 4、中山徹、工藤秀機、浅野哲、藍真澄、田中明、下門顕太郎、真野喜洋、西原真治：蛋白制限に起因する栄養素の欠乏、第48回日本糖尿病学会年次学術集会、神戸
  - 5、田中 明「医師による糖尿病の最新情報」第23回全国在宅訪問栄養食事指導研究会、横浜、2005年5月28日
- 田中 明「動脈硬化におけるレムナントリポ蛋白の意義」特別講演、第23回日本臨床化学会、甲信越支部総

- 1、会、柏崎、2005年6月18日
- 2、田中 明、第54回日本保蔵学会、  
特別講演「機能性食品の高脂血症に  
及ぼす効果」2005年6月25日、横  
浜
- 3、田中 明、第5回日本健康・栄養シ  
ステム学会、シンポジウム1「栄養  
指導に必要な食品関連の知識」「糖尿  
病に関連する健康食品使用の実際、  
医師の視点から」2005年6月26日、  
東京
- 4、荻田恭子、藍 真澄、田中 明、平  
野 勉、芳野 原、伊藤康樹、下門  
顕太郎：高中性脂肪血症における  
small, dense LDL の臨床的意義の検  
討、第37回日本動脈硬化学会総会、  
2005年7月14?15日、東京
- 5、田中 明、坂本朱子、梶本修身、梶  
本佳孝、中嶋克行、中野隆光、藍 真  
澄、石崎太一、藤塚真紀、谷本浩之：  
内臓脂肪量が食後血清脂質に与える  
影響と脂質レス食品の有用性、第37  
回日本動脈硬化学会総会、2005年7  
月14?15日、東京
- 6、藍 真澄、田中 明、下門顕太郎：  
食後高脂血症の治療法の検討、第37  
回日本動脈硬化学会総会、2005年7  
月14?15日、東京
- 7、中野隆光、新見 学、中嶋克行、藤  
田眞幸、中嶋康洋、武市早苗、田中  
明：ヒト大動脈プラークから抽出し  
たりポ蛋白分画中のアポ B-48 の検  
出、第37回日本動脈硬化学会総会、

2005年7月14?15日、東京

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

空腹時血清アポ蛋白 B-48 濃度測定の意義  
—虚血性心疾患の新たな危険因子として—

分担研究者 山下静也 大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学 助教授

研究要旨

【目的】本研究はカイロミクロンレムナントを定量する Apo B-48 の ELISA 系を用いて空腹時血清 Apo B-48 濃度を測定し、耐糖能異常者におけるレムナント代謝異常の評価を行い、虚血性心疾患との関連を検討することを目的とした。【対象】健診受診者 363 名（含正脂血症者 197 名）において BMI、血清総コレステロール（TC）、トリグリセリド（TG）、HDL コレステロール（HDL-C）、空腹時血糖（FPG）、HbA1c、Apo B-48 の濃度を測定した。また当院において冠動脈造影を行った連続 137 名においても別に検討を行った。【結果】空腹時血清 Apo B-48 濃度は耐糖能異常者において有意に高値を示した。これは正脂血症者に限った検討においても同様であった。また、空腹時 Apo B-48 濃度は耐糖能異常者のうち冠動脈に有意狭窄を有する群において高値を示した。【結語】空腹時の Apo B-48 濃度は、特に耐糖能異常者においてレムナント代謝異常の、また虚血性心疾患の危険因子としてよい指標になりうることを示唆された。

A. 研究目的

糖尿病合併症としてのマクロアングリオパチーは糖尿病の予後を大きく左右する。糖尿病において粥状動脈硬化症の発症・進展が促進される機序は未だ明らかではないが、合併する脂質代謝異常が大きな原因の一つであることには疑いがない。糖尿病においては種々のタイプの高脂血症が合併するが、中でも TG に富むリポ蛋白の中間代謝産物であるレムナント（カイロミクロンレムナント、VLDL レムナントまたは IDL）の増加が特徴的である。近年、食後高脂血症と虚血性心疾

患との関連性が指摘され、これにはカイロミクロンレムナントの異化障害が関与していることが明らかとなっている。

一方、最近我々は カイロクロンの主な構成蛋白である Apo B-48 の ELISA 系を開発し、これによってカイロミクロンレムナントの代謝の簡便な評価が可能となった。今回、この新しい Apo B-48 の ELISA 系を用いてレムナント代謝異常の評価を行い、また Apo B-48 の高値が虚血性心疾患の危険因子としての指標になりうるかどうかを検討したので報告する。

## B. 研究方法

### B-1. 対象

#### <検討1>

健診目的にて来診した成人 363 名（男性 319 名、女性 44 名）（TL 群）、そのうち正脂血症 197 名を NL 群（男 168 名、女 29 名）とし、別に検討を行った。

#### <検討2>

平成 14 年 1 月？平成 15 年 12 月までに大阪大学医学部附属病院で冠動脈造影検査を受けた連続 137 名の患者（男性 94 名、女性 43 名）を対象とし、同様の検討を行った。

### B-2. 方法

#### <検討1>

上記対象において、TC、TG、HDL-C、FPG、HbA1c、Apo B-48 濃度を測定した。

#### <検討2>

血清脂質、Apo B-48、糖代謝のパラメータを測定し、冠動脈造影にて、冠動脈の主要 3 分枝の少なくとも 1 枝に 75% 以上の狭窄を認めたものを虚血性心疾患 (+) とした。

## C. 研究結果

全症例（TL 群）において Apo B-48 が 3.9（NL の 85 パーセントイル）以上と未満の 2 群に分類して比較すると、Apo B-48 高値群においては、BMI ( $24.1 \pm 3.1$  vs  $23.2 \pm 3.4$ ,  $p < 0.05$ ), TC ( $211 \pm 31$  vs  $193 \pm 28$ ,  $p < 0.01$ ), TG ( $205 \pm 143$  vs  $90 \pm 38$ ,  $p < 0.01$ ), FPG ( $98 \pm 27$  vs  $93 \pm 16$ ,  $p < 0.01$ ), HbA1c ( $5.3 \pm 1.0$  vs  $4.9 \pm 0.7$ ,  $p < 0.01$ ) が有意に高値を示し、HDL-は有意に低値 ( $55 \pm 13$  vs  $64 \pm 18$ ,  $p < 0.01$ ) を示した。

TL 群、NL 群をそれぞれ FPG が 110 mg/dl 以上または HbA1c が 5.8% 以上の耐糖能異常

群、その他の耐糖能正常群に分けると、Apo B-48 濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ ) は TL 群 ( $5.2 \pm 4.2$  vs  $3.9 \pm 3.8$ ,  $p < 0.05$ )、NL 群 ( $3.5 \pm 1.6$  vs  $2.5 \pm 1.7$ ,  $p < 0.01$ ) のそれぞれにおいて耐糖能異常群では耐糖能正常群よりも有意に高値を示した。

冠動脈造影を行った 137 名の検討では、Apo B-48 濃度は冠動脈に有意狭窄を認めた群 (88 名) において有意に高値であり、( $5.8 \pm 3.3$  vs  $4.1 \pm 7.4$ ,  $p < 0.001$ )、同時に高 TG、低 HDL-C 血症を伴っていた。これは上記のうち耐糖能異常者 47 名における検討でも同様であった ( $7.7 \pm 3.0$  vs  $3.5 \pm 1.6$ ,  $p < 0.0001$ )。

## D. 考察

空腹時 Apo B-48 濃度の測定により、レムナント代謝異常が耐糖能異常と深く関連すること、虚血性心疾患患者におけるレムナント代謝異常の存在が明らかとなった。特に耐糖能異常者においては、正脂血症であってもレムナント代謝異常が存在することが明らかになったことより、耐糖能異常者においてはより厳格な脂質の管理が必要であると考えられる。現在空腹時 Apo B-48 濃度の基準値は未だ決まっておらず、今後症例を蓄積し基準値の設定、また高値の場合の治療薬の検討が必要と思われる。

## E. 結論

空腹時の Apo B-48 濃度は特に耐糖能異常者において高脂血症の有無に関わらず高値を示し、虚血性心疾患患者においても高値を示した。以上より、空腹時の Apo B-48 濃度は特に耐糖能異常者においてレムナント代謝異常の、また虚血性心疾患の危険因子としてよい指標になりうることを示唆された。

## 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) Chan DC, Watts GF, Ng TW, Yamashita S, et al: Adiponectin and other adipocytokines as predictors of markers of triglyceride-rich lipoprotein metabolism. Clin Chem 51:578-585, 2005.

2) Okazaki M, Usui S, Ishigami M, et al: Identification of unique lipoprotein subclasses for visceral obesity by component analysis of cholesterol profile in high-performance liquid chromatography. Arterioscler Thromb Vasc Biol 25:578-584, 2005.

3) Chan DC, Watts GF, Ng TWK, et al: Apolipoprotein B-100 kinetics and static plasma indices of triglyceride-rich lipoprotein metabolism in overweight men. Clin Biochem 38:806-812, 2005.

4) Hirano K, Ikegami C, Tsujii K, et al: Probucol enhances the expression of human scavenger receptor class B type I, possibly through a species-specific fashion. Arterioscler Thromb Vasc Biol 25:2422-2427, 2005

5) Yamashita S, Kuwasako T, Janabi M, et al: Physiological and pathological roles of a multi-ligand receptor CD36 in atherogenesis; Insights from CD36-deficient patients. Mol Cell Biochem, in press.

### 2. 学会発表

1) Yamashita S, Sugimoto T, Tsujii K, et al: Fasting serum apolipoprotein B-48 level measured by novel ELISA is a good marker of

postprandial hyperlipidemia and predicts coronary heart disease. 12<sup>th</sup> World Congress on Heart Disease (Van Couver, Canada)(July 2005)

2) Yamashita S, Sugimoto T, Tsujii K, et al: Accumulation of chylomicron remnants in diabetic patients in relation to coronary heart disease (CHD) --- Analysis by a novel ELISA for apo B-48 --- 12<sup>th</sup> World Congress on Heart Disease (Van Couver, Canada)(July 2005)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他

研究協力者

酒井尚彦 (市立伊丹病院循環器科)

杉本泰造 (杉本内科)



厚生労働省研究補助金（長寿科学総合研究事業）  
分担研究報告書

冠動脈疾患患者におけるレムナントの意義

分担研究者 池脇克則 東京慈恵会医科大学循環器内科 助教授

**研究要旨** 【目的】レムナントの冠動脈疾患危険因子としての意義を検討する。【方法】冠動脈疾患患者にプラバスタチンとベザフィブレートを投与し心血管イベントをエンドポイントとした前向きランダム化比較臨床試験によって効果を比較検討する。基礎検討事項として、高脂血症患者にプラバスタチンあるいはベザフィブレートを投与してリポ蛋白亜分画に及ぼす影響を核磁気共鳴法を用いて検討する。【結果】前向きランダム化比較臨床試験については患者を登録し追跡調査中である。核磁気共鳴法を使った研究では、プラバスタチンは LDL に対して強力な低下作用を認めた。一方、ベザフィブレートでは、VLDL、IDL、HDL 分画に対する改善効果が主体であった。これらの知見を前向きランダム化比較臨床試験において有効に活用することが望まれる。

A. 研究目的

レムナントトリポ蛋白(以下、レムナント)は動脈硬化惹起性リポ蛋白の一つである。高 LDL 血症を合併しない冠動脈疾患患者の多くは高 TG 血症・低 HDL 血症の合併が多くこういった病態において高レムナント血症が冠動脈疾患の発生に関与する可能性が示唆されている。レムナントの測定は、免疫学的手法を使った remnant-like particles (RLP) cholesterol が広く使われているがレムナント特異性に欠ける点が懸念されている。今回、新規に開発されたレムナント測定系を使って冠動脈疾患患者のレムナントの意義を検討した。

B. 研究方法

100 名の冠動脈疾患患者を対象としてレムナント(協和メディックス)を測定した。同時に高速液体クロマトグラフィーによりリポ蛋白(カイロミクロン、VLDL、IDL、

LDL、HDL)コレステロール濃度を定量した。レムナントトリポ蛋白分画の相関関係を検討した。

C. 研究結果

対象患者の TC、TG、HDL-C、レムナント濃度は、それぞれ  $175 \pm 30$ 、 $125 \pm 70$ 、 $43.6 \pm 12.4$ 、 $6.2 \pm 4.4 \text{mg/dl}$  であった。レムナントトリポ蛋白分画濃度の相関係数は、TC 0.318、TG 0.937、VLDL 0.618、カイロミクロン 0.564 と有意の正相関を、HDL とは  $r=0.307$  と有意の負の相関を認めた。一方、IDL、LDL については有意の相関関係を認めなかった。

考察

今回、新規のレムナントアッセイを使って冠動脈疾患患者におけるレムナントの意義を検討した。レムナント濃度は VLDL、カイロミクロンとは強い正相関を示したが、レムナントと考えられる

A. IDL とは優位の相関関係を認めなかった。この原因については現時点では不明であるが、VLDL 分画に含まれるレムナントを優先的に測定している可能性がある。従来の RLP-C との相関を検討する必要があると思われる。

#### B. 結論

レムナントは新しい冠動脈疾患の危険因子として重要であるが、今回検討したレムナントアッセイでは、レムナントは IDL とではなくカイロミクロン、VLDL と相関関係を認めた。RLP-C やその他の動脈硬化マーカーとの関連性について検討する必要がある。

#### C. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### D. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Ikewaki K, Millar JS, Maugeais C, Kolansky DM, Barrett PHR, Budreck EC, Boston RC, Tada N, Mochizuki S, Defesche JC, Wilson JM, Rader DJ: Complete deficiency of the LDL receptor is associated with increased apolipoprotein B-100 production. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25: 560-5, 2005

2. Ikewaki K, Noma K, Tohyama J, Kido T, Mochizuki S: Effects of bezafibrate on lipoprotein subclasses and inflammatory markers in patients with hypertriglyceridemia- a nuclear magnetic resonance study. *Int J Cardiol.* 101: 441-7, 2005.

3. Hashimoto K, Ikewaki K, Yagi H, Nagasawa H, Imamoto S, Shibata T,

Mochizuki S: Glucose Intolerance is Common in Japanese Patients with Acute Coronary Syndrome Who Were Not Previously Diagnosed to Have Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 28: 1182-6, 2005.

4. Ikewaki K, Schaefer JR, Frischmann ME, Okubo K, Hosoya T, Mochizuki S, Dieplinger B, Trenkwalder E, Schweer H, Kronenberg F, Koenig P, Dieplinger H.: Delayed In Vivo Catabolism of Intermediate-Density Lipoprotein and Low-Density Lipoprotein in Hemodialysis Patients as Potential Cause of Premature Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25: 2615-22, 2005.

#### E. 知的財産所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得  
なし。
2. 実用新案登録  
なし。
3. その他  
特記すべきことなし。

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 熊本市立熊本市民病院 神経内科  
米村公伸 熊本市立熊本市民病院 脳卒中診療科

**研究要旨** 【目的】虚血性脳血管障害患者における血中レムナントリポ蛋白値の差による長期予後について検証する。【方法】2004年2月17日から同年12月27日までの期間中、熊本市立熊本市民病院の神経内科と脳卒中診療科に通院もしくは入院した虚血性脳血管障害患者 86例を対象に血中レムナントリポ蛋白を測定し、その症例について2005年10月までの脳卒中再発の有無、生命予後についてアンケート調査を行った。回収率は87%であった。【結果】脳卒中の再発例は1例もなかった。1例が急性心筋梗塞、1例が消化管出血(癌)、1例が癌、1例が窒息で死亡していた。

**A.研究目的**

高脂血症は、脳梗塞の主要危険因子のひとつとして広く認知されている。

今回は、新たな動脈硬化起因性リポ蛋白として注目されているレムナントリポ蛋白(RLP)と虚血性脳血管障害の再発に焦点をあて、虚血性脳血管障害患者における血中 RLP 値による脳卒中の再発頻度について検討した。

**B.研究方法**

2004年2月17日から同年12月27日までの期間中、当院の神経内科と脳卒中診療科に通院中もしくは入院中の虚血性脳血管障害患者 86例（男性 63例、女性 23例）を対象とした。臨床病型は、臨床症候、頭部 X 線 CT、MRI、神経超音波検査、心電図（12誘導、24時間）、心エコー（経胸壁、経食道）などにより、米国 National Institute of Neurological Disorders and

Stroke の脳血管疾患分類第Ⅲ版に準じ、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、心原性脳塞栓症、その他の脳梗塞、病型未同定の脳梗塞、一過性脳虚血発作に分類した。調査は、自宅にアンケート用紙を発送し、現在の ADL、脳卒中の再発の有無、死亡の有無について患者本人あるいは家族に記載を依頼した。

（倫理面への配慮）

本研究の過程において個人名は特定されないよう配慮した。

**C.研究結果**

対象症例の病型は、ラクナ梗塞 17例、アテローム血栓性脳梗塞 17例、心原性脳塞栓症 36例、その他の脳梗塞 6例、病型未同定の脳梗塞 3例、一過性脳虚血発作 7例であった。全 86例にアンケートを郵送して 65例より返信用封筒にてアンケート

用紙に記載されたものが返送され、1例は家族から電話による返信があった。返信のない20例では外来カルテをチェックし、9例について調査が可能であった。したがって残りの11例が2005年10月時点までの転帰について不明であった。脳卒中中の再発例は1例もなかった。4例の死亡が確認され、死因はそれぞれ急性心筋梗塞(登録時の病型はアテローム血栓性脳梗塞)、癌に伴う消化管出血(その他の脳梗塞)、癌(心原性脳塞栓症)、窒息(心原性脳塞栓症)であった。急性期心筋梗塞で急死した1例の研究登録時点のRLPは9.7mg/dlで、昨年度検討した対象患者全体の血中RLPの平均値 $7.5 \pm 8.2$ mg/dl、中央値5.4mg/dlよりは高値であった。他の3例のRLPは、それぞれ6.9mg/dl、4.1mg/dl、6.3mg/dlであった。

#### D.考察

87%の症例の追跡では脳卒中中の再発例は1例も認められなかった。母集団が86例と少なく、また13%の転帰が不明であったため、再発例の検討とはならなかった。

#### E.結論

検討症例が少なかったためか虚血性脳血管障害のRLPの値による脳卒中再発についてのデータを得ることはできなかった。今後、多数例での検討が望まれる。

#### F.健康危険情報

特記事項なし。

#### G.研究発表

- 1.論文発表  
なし。
- 2.学会発表  
なし。

#### H.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

- 1.特許取得  
なし。
- 2.実用新案登録  
なし。
- 3.その他  
特記事項なし。

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 済生会熊本病院脳卒中センター 副部長

**研究要旨** 【目的】虚血性脳血管障害患者における血中レムナントリポ蛋白（RLP）値を明らかにするとともに、脳梗塞の臨床病型間における血中レムナントリポ蛋白値の違いの有無について検証する。さらに脳梗塞再発への関与の有無を検討する。【方法】2004年10月23日から2006年3月13日までの期間中、済生会熊本病院脳卒中センターに入院した虚血性脳血管障害患者153例を対象に、臨床病型、血中RLP値を登録し、全体の血中RLPの平均値を算出した後、臨床病型毎に同値を比較した。さらに3ヵ月後に脳梗塞再発の有無を含めた予後調査を実施した。【結果】虚血性脳血管障害患者における血中RLP値（平均 $3.9 \pm 2.0$ mg/dl）は高値を示さず、脳梗塞の臨床病型間においても有意差はなかった。3ヵ月間には脳梗塞再発例はなかった。

**A.研究目的**

高脂血症は脳梗塞の主要危険因子のひとつとして広く認知されている。このうち高コレステロール血症に対してはスタチン製剤の投与が有用であることが既に確立し、脳卒中においても発症予防のエビデンスが出現してきた。一方で高トリグリセライド血症に関しても、レムナントリポ蛋白（RLP）がその病態に重要な役割を有していることが明らかになりつつある。

今回は新たな動脈硬化惹起性リポ蛋白として注目されてきたこのRLPと虚血性脳血管障害の関連に焦点をあて、虚血性脳血管障害患者における血中RLP値を明らかにするとともに、脳梗塞の臨床病型間における違いの有無について検証した。

また、発症から3ヵ月の生活状態をアンケート調査した。

**B.研究方法**

2004年10月23日から2006年3月13日までの期間中、当院の脳卒中センターに入院した虚血性脳血管障害患者153例（男性91例、女性62例、平均 $73.9 \pm 11.1$ 歳）を対象とした。臨床病型、血中RLP値の他、高血圧、糖尿病、喫煙、心房細動、冠動脈疾患、末梢動脈疾患の有無について調査した。臨床病型は、臨床症候、頭部X線CT、MRI、神経超音波検査、心電図（12誘導、24時間）、心エコー（経胸壁、経食道）などにより、米国National Institute of Neurological Disorders and Strokeの脳血管疾患分類第Ⅲ版に準じ、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、心原性脳塞栓症、その他の脳梗塞、一過性脳虚血発作に分類した。対象患者全体の血中RLPの平均値を算出した後、臨床病型毎に同値を比較した。統計解析には、

Kruskal-Wallis 検定を用いた。

発症 3 ヶ月後の生活状態は死亡の有無、再発の有無、modified Rankin Scale、食事形態について、質問票の郵送により調査した。

(倫理面への配慮)

本研究の過程において個人名は特定されないよう配慮した。

### C. 研究結果

臨床病型の内訳は、アテローム血栓性脳梗塞 37 例、ラクナ梗塞 41 例、心原性脳塞栓症 50 例、その他の脳梗塞 16 例、一過性脳虚血発作 9 例であった。その他の項目については、高血圧 112 例 (73%)、糖尿病 39 例 (25%)、喫煙 30 例 (20%)、心房細動 36 例 (24%)、冠動脈疾患 20 例 (13%) の頻度であった。対象患者全体の血中 RLP の平均値は  $3.8 \pm 2.1$  mg/dl、中央値は 3.2 mg/dl であった。臨床病型別の血中 RLP の平均値 (中央値) は各々、アテローム血栓性脳梗塞  $3.8 \pm 2.1$  (3.2) mg/dl、ラクナ梗塞  $3.8 \pm 2.1$  (3.2) mg/dl、心原性脳塞栓症  $3.8 \pm 2.1$  (3.2) mg/dl、その他の脳梗塞  $3.8 \pm 2.1$  (3.2) mg/dl、一過性脳虚血発作  $3.7 \pm 1.8$  (3.2) mg/dl であり、統計学的に有意差を認めなかった。

3 ヶ月後調査については対象となる 124 例中 101 例の調査票が得られた (回収率 81.5%)。このうち 3 ヶ月以内の死亡例や脳梗塞の再発例はなかった。

### D. 考察

対象患者全体の血中 RLP の平均値は、正常範囲内であり、血中 RLP の虚血性脳

血管障害への関連性は積極的には示されなかった。臨床病型別の検討で、高脂血症は脳梗塞の臨床病型の中でも動脈硬化に起因するアテローム血栓性脳梗塞の発症に強く関与していることから、血中 RLP 値も他の病型に比してアテローム血栓性脳梗塞で高値を示すことが予想されたが、統計学的には有意差を認めなかった。しかしながら 10 mg/dl を超える高値を示した 4 例中の 3 例がアテローム血栓性脳梗塞であり、症例数の増加によりこれらの間に関連が認められてくる可能性もありうる。

また今回の 3 ヶ月間のフォローアップ中には脳梗塞再発例はなく、レムナントリポ蛋白値と脳梗塞発症との関連性は捉えられなかった。症例数の増加とより長期間のフォローアップが必要である。

### E. 結論

今回検討対象の虚血性脳血管障害患者における血中 RLP 値は有意な高値を示さず、RLP が虚血性脳血管障害の危険因子である可能性を示唆することはできなかった。しかしながら、脳梗塞の臨床病型によっては高値の症例が存在した。今後の更なる症例の蓄積、あるいは大規模な前向き調査に期待する。

### 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

なし。

#### 2. 学会発表

なし。

H.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1.特許取得

なし。

2.実用新案登録

なし。

3.その他

特記すべきことなし。

医療情報システムと連携した臨床研究データの収集・管理に関する考察

分担研究者 比江島欣慎 東京医療保健大学医療保健学部 助教授

**研究要旨** 【目的】 医療情報システムと連携した臨床研究データの収集・管理に関するシステムおよび関連人材の育成についての検討。【方法】 医療施設で用いられる医療情報システムについての現状を検討し、治験を含む各種臨床研究に参加する医師などの関係者による研究データの収集・管理に関して、医療情報システムの開発・利用およびそれらに携わる人材育成を検討する。【結果】 医療情報システムと連携した臨床研究データの収集・管理に関するシステムおよび関連人材育成についての方策を複数考案した。

#### A.研究目的

現在、医療分野ではかなりの速度で IT (Information Technology) 化がすすんでいる。電子カルテをはじめとする医療情報システムは、政府の IT 新改革戦略のなかでも「IT による医療の構造改革」として重点政策のひとつとなっている。特にレセプトの完全オンライン化による医療保健事務の効率化と、レセプト情報のデータベースを疫学的に利用することによる予防医療等の推進には力が注がれている。まず、最初のプロセスとして医療機関において進行している IT 化はオーダリングシステムの導入で、薬剤の処方箋や検査の依頼などの紙媒体での情報のやり取りを、ネットワークを利用したデジタルデータのやり取りに置き換える形で進んでいる。

一方、医療の現場では、様々な専門職がそれぞれの立場で意志決定を行い患者に最良と思われる行為を行っている。近年、各種意志決定の方法論として Evidence-Based ○○(EB○○) が提唱されている。Evidence-Based」は直訳すれば「根拠に基づいた」となるが、ここで言う根拠は、過去の研究結果（論文）等の科学的根拠を

さす。科学的根拠は、多くの場合、医師などの研究者によって綿密に計画され、慎重に実施された臨床研究などから作られる。

研究のために新たにデータが収集される場合作業のほとんどは日常の診療と並行して行われる。よって、それらの作業に必要なシステムと日常の診療で利用される医療情報システムとの連動は研究データの収集・管理を効率化させると思われる。そこで、本研究では、日常の診療で利用される医療情報システムと連携した臨床研究データの収集・管理に関するシステムおよび関連人材の育成について検討を行う。

#### B.研究方法

医療施設で用いられる医療情報システムについての現状を検討し、治験を含む各種臨床研究に参加する医師などの関係者による研究データの収集・管理に関して、医療情報システムの開発・利用およびそれらに携わる人材育成を検討する。

#### C.研究結果

臨床研究でのデータ収集・管理



臨床研究におけるデータ収集は、調査用紙やケースカードといった紙媒体が主に用いられてきた。最近では、ITの進歩とともに紙媒体を使わず、ネットワーク経由でデータを収集する方法を採用する研究も出てきている。いずれの方法を用いても、データベースに保管されるデータの信憑性（対象者の情報を正しく反映しているかどうか）を維持するために、工夫が必要である。特に、ネットワークを利用したデータの収集においては、研究関係者以外によるいたずらなデータの入力や改竄の排除、研究対象者の個人情報保護にも注意を払われなければならない。

多くの臨床研究では、研究データを収集する医師もしくは担当者は、研究に必要なデータと日常の診療に必要なデータとの両方を収集・管理している。両方で重複するデータは2つに分けて入力・管理されることになり、データの不整合などのミスを生発する原因となっている。

#### 研究運営の補助

長期間大人数の対象者の追跡を必要とする大規模な臨床研究においては、各対象者の観察スケジュールを管理する必要がある。対象者の一連の観察において欠測が起こると、後に行われる統計的な分析に影響が出る事が知られている。研究関係者に対して、対象者の観察時期が近づくとその旨を連絡する、観察時期周辺で観察を促す等の支援を行うシステムを用いて、研究参加対象者全員の観察スケジュールを管理するのが望ましい。

#### D. 考察

研究および診療におけるデータの収集・管理がともにIT化される場合、別々に収集・管理することによる不便をさけるために、両システムを適度に融合し、一元的なデータの入力・管理がなされるのが望ましい。

また、多くの対象者を追跡する大規模な臨床研究では、対象者の観察スケジュールを管理す

るシステムが、日常の診療で利用される医療情報システムと連動するのが望ましい。対象者を診察する際に、今回の診察が研究での観察日になっているか、どのような観察を行わなければならないのか、次回の観察がいつでどのような観察が必要になるのかなどの情報が、日常の診療で利用するシステム画面上に表示されるなら対象者の都合による欠測以外の欠測を減らすことができると思われる。

#### E. 結論

研究データの収集・管理システムと日常の診療で利用される医療情報システムとの融合については、両システムに柔軟性を持たせた開発・運用を行う必要がある。これらの開発・運用については、ITに長けていることはもちろんのこと、医療での通常業務に精通し、各部門との調整を十分に行えるコミュニケーション能力を持ち、臨床研究などに理解があり、ある程度の医学的知識を持っているなどの資質を兼ね備えた人材が必要であり、その育成は急務と思われる。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. 比江島欣慎：Evidenceを支える医療情報コミュニケーション。「医療情報のコミュニケーション」，幸書房，2006，3月発刊予定。

##### 学会発表

なし。

#### H. 知的財産権の出願・登録

##### 1. 特許取得

なし。

##### 2. 実用新案登録

なし。

##### 3. その他

特記すべきことなし。

マイクロ流体デバイスを用いた血液検査システムの開発

分担研究者 寺田信幸 東洋大学工学部機能ロボティクス学科 教授

研究要旨 メタボリックシンドロームに対する治療薬の効果を迅速かつ簡易に測定できることの意義は大きい。そこで、我々は本試験研究の成果がより臨床の現場で有効に展開されるために、新しい測定システム開発に取り組んだ。超小型、省電力な血液検査システムを開発する基礎的検討として、レーザで樹脂を直接加工するUVレーザ加工と樹脂ラミネート法を用いて、三又構造の流路、小径パイプを挿入した立体構造の流路、擬似血管流路の3種類のマイクロ流体デバイスの作製を試みた。それぞれに血液を流し、血球の状態を観察することに成功した。

#### A.研究目的

高レムナトリポ蛋白血症がIII型高脂血症などの稀な疾患のみならず虚血性心疾患例の20~30%、糖尿病例の30~50%に伴う高頻度の高脂血症であることが明らかとなっている。レムナントが粥腫形成を惹起するメカニズムとして、レムナントに蓄積された過酸化脂肪酸が内皮細胞での酸化ストレスを惹起し、各種接着因子の発現を介して動脈硬化の進展を亢進する可能性が示唆された。さらに、RLP-Cによる血小板凝集促進作用や血管平滑筋の増殖促進作用なども報告されている。本試験研究は、高レムナトリポ蛋白血症を治療することで心血管イベントを予防できるかどうか、そして代表的な脂質低下薬であるフィブラート剤とスタチン剤のどちらがより有用であるかを明らかにすることを目的としている。一方、流体試料の注入、混合、攪拌、反応、分離、抽出を行う機構部品や、流路、溜池などの流体分析に必要な要素を小型・集積化したMicro Total Analysis System( $\mu$ TAS)というマイクロ流体素子が近頃

注目されている。 $\mu$ TASの実用化は、診察室やベッドサイド、在宅などで簡単かつ正確な血液検査を可能とする。メタボリックシンドロームに対する治療薬の効果を迅速かつ簡易に測定できることの意義は大きい。そこで、我々は本試験研究の成果がより臨床の現場で有効に展開されるために新しい測定システム開発に取り組んだ。

#### B.研究方法

超小型、省電力な測定システムを開発する基礎的検討として、UVレーザ加工と樹脂ラミネート法を用い、三又構造の流路、小径パイプを挿入した立体構造の流路、擬似血管流路の3種類のマイクロ流体デバイスの作製を試みた。図1にマイクロ流体デバイスの作製プロセスを示した。はじめにガラス基盤に熱硬化性樹脂フィルムをラミネート接着し、レーザ加工により樹脂部分に微細溝や微小穴を形成する。基板にはMATSUNAMI製カバーガラス(24×60×0.23mm)またはソーダガラスを用いた。熱硬化

を用い、厚さ  $20\mu\text{m}$  の接着層も含めたラミネートフィルムの総厚さは  $45\mu\text{m}$  である。多層化させる場合は、さらに樹脂フィルムをラミネート接着しレーザ加工により微細溝を形成する。最後に樹脂フィルムをラミネート接着することによりそれらを覆い送液用のチューブを接着する。送液実験にはシリンジポンプを用い、流れの観察は光学顕微鏡 (OLYMPUS BX50) と高速ビデオカメラ (PHOTRON FASTCAM-MAX) を用いた。

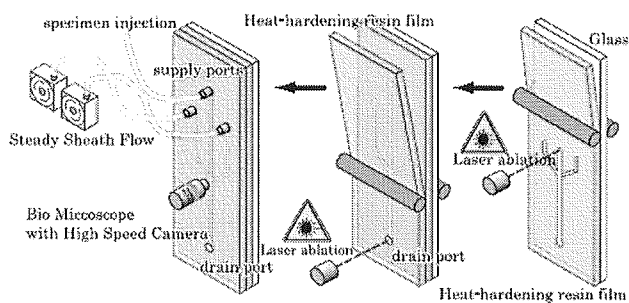


図1 マイクロ流体デバイス作製プロセス

### C. 研究結果および考察

三又構造の流路から発展させた小径パイプを挿入した立体構造の流路は、血球を一行に並べて流すことが可能で、血球のカウントや血小板凝集塊を検出する装置に最適であることが明らかとなった。この立体流路と微小パイプを組み合わせたデバイスは、血液流の全周を生理食塩水などの還流液が包み込み、層流を形成する。シーズ流は血液を流路壁面から浮かせ、細いビーム状に絞り込むため、流路壁面の影響や重力の方向・大きさの影響を受けにくい。これは設置方向を一定に保つことが難しい診察室やベッドサイド、在宅医療などで使用するポータブルタイプの血液検査システムにおいては、重力の影響を受けにくいという特徴は大きなメリットとなる。赤血球変形機能の測定は糖尿病、循環器疾患の予防・診断・治療に有用な情報をもたらすと考えられているが、未だ測定法が確立されていない。血液凝固機能測定、血小板凝集機能測定も、脳梗塞、心筋梗塞などの血栓症の治療・予防に不可欠である。これら検査の多くは病院の臨床検査部や臨床検査センターに送

られ測定されている。これら検査が診察室やベッドサイド、在宅などで行える小型、軽量で、取り扱いが簡単で、経費が安価な装置の開発が望まれている。今回作製した擬似血管流路は、観察を考慮し約  $\phi 20\mu\text{m} \sim 12\mu\text{m}$  ・長さ  $45\mu\text{m}$  の流路としたが、さらに細い流路とすることが可能であり、 $\phi 10\mu\text{m}$  以下の擬似毛細血管として赤血球変形能の計測装置に発展させたいと考えている。1つのデバイス内に径の異なる多数の流路を作成することによって、赤血球変形能の観察と血管内血栓形成の観察など複数の検査を同時に行うことも可能である。また、ATカット水晶振動子との組み合わせや流路内のずり応力負荷による血小板凝集機能測定装置としての展開が期待できる。

### D. 結論

本試験研究の成果がより臨床の現場で有効に展開されるために、診察室やベッドサイド、在宅などで行える小型、軽量で、取り扱いが簡単で、経費が安価な装置の開発を目指し、血液検査用マイクロ流体デバイスを開発した。メタボリックシンドロームに対する治療薬の効果を迅速かつ簡易に測定できることの意義は大きい。

### E. 健康危険情報

なし。

### F. 研究発表

#### 論文発表

1. 寺田信幸、山田博之、吉田善一 “血液検査用マイクロ流体デバイスの作製” 生体医工学, 43(4): 印刷中 (2005)
  2. 寺田信幸、嶋宮民安、毛利元彦 “環境ストレスと生体防御機能” 日本臨床高気圧酸素・潜水医学会雑誌, 2(3):147-153 (2005)
- 山田博之、吉田善一、寺田信幸、田原 烈、山田潤 “レーザ加工によるラミネート樹脂製血液検査用マイクロ流体デバイスの作製” レーザ加工学会誌, 12(4):42-46 (2005)

1. Hiroyuki Yamada, Yoshikazu Yoshida and Nobuyuki Terada “Blood Cell Counter in Gravity-Driven Microchannel” Japanese Journal of Applied Physics, 44:8739-8741 (2005)

G.知的財産権出願・登録

- 1.特許取得：なし。
- 2.実用新案登録：なし。
- 3.その他：特記すべきことなし。