

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・運動療法と組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

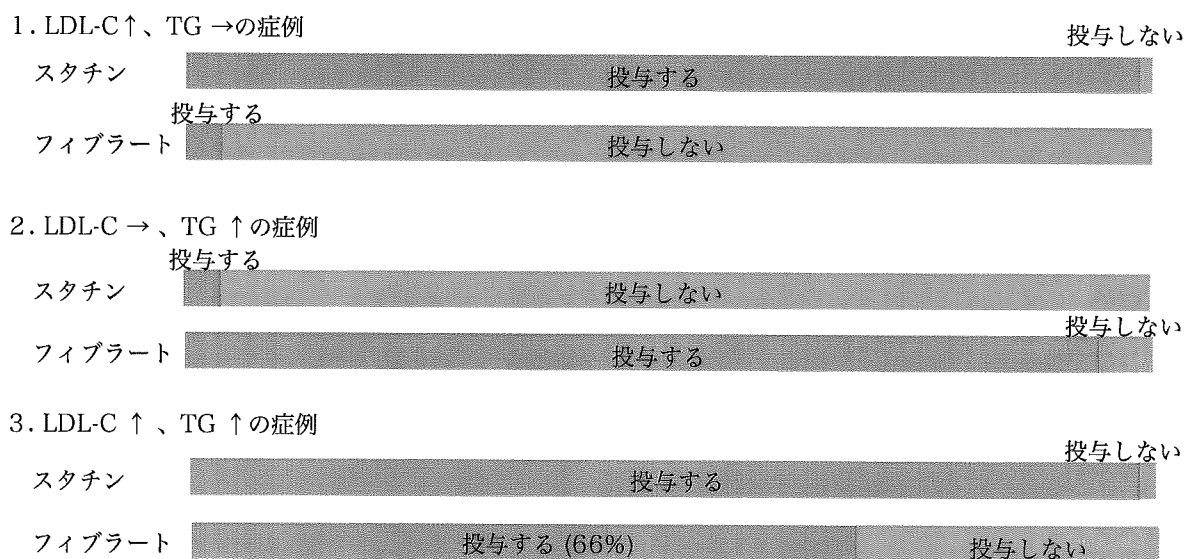
スタチン	229/236	97.0%
フィブラート	14/236	5.9%
EPA	12/236	5.1%
ニコチン酸	4/236	1.7%
プロブコール	29/236	12.3%
イオン交換薬	37/236	15.7%
LDLアフェレーシス	6/236	2.5%
何も投与しない	1/236	0.4%

(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%
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%

高脂血症治療、スタチン vs フィブラート

アンケート調査結果より

高レムナントリポ蛋白血症に対する治療薬として、食餌・運動療法と組合わせて投与している治療薬は？



厚生労働科学研究費補助金（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」

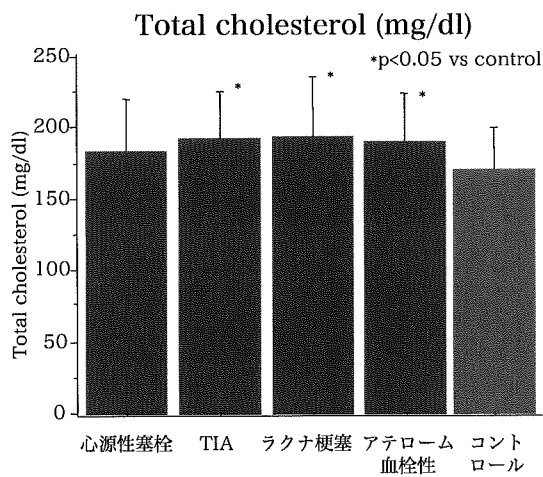
資料3

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おける登録症例のプロフィール

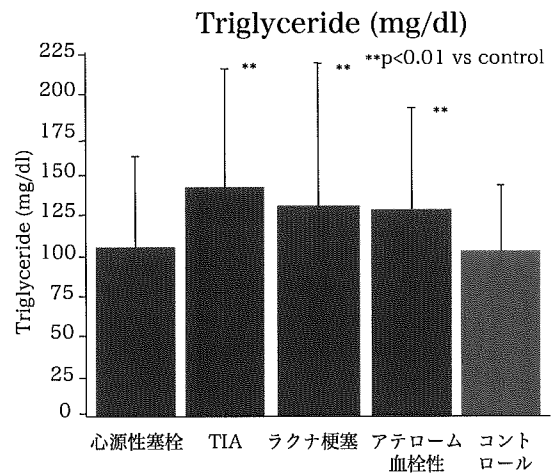
脳卒中患者データ

	脳卒中(n=342)	対照群 (n=262)	p-value
年齢(歳)	69 ± 12	70 ± 10	NS
性別 男性 (%)	61	63	NS
Total cholesterol (mg/dl)	190 ± 36	184 ± 32	p<0.01
Triglyceride (mg/dl)	132 ± 72	101 ± 42	p<0.01
HDL-C (mg/dl)	49 ± 15	47 ± 14	NS
RLP-C (mg/dl)	5.5 ± 4.1	3.8 ± 1.7	p<0.01
Glucose (mg/dl)	130 ± 54	103 ± 30	p<0.01
HbA1c (%)	6.4 ± 4.2	5.6 ± 1.0	p<0.01
hsCRP (mg/dl)	0.10 ± 0.3	0.12 ± 0.2	NS

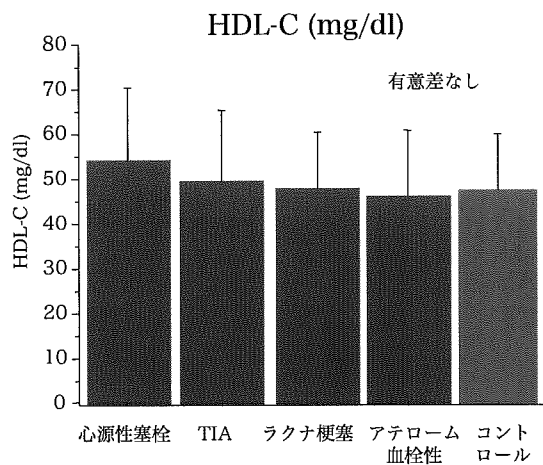
脳卒中類型別の脂質プロフィールの比較 (1)



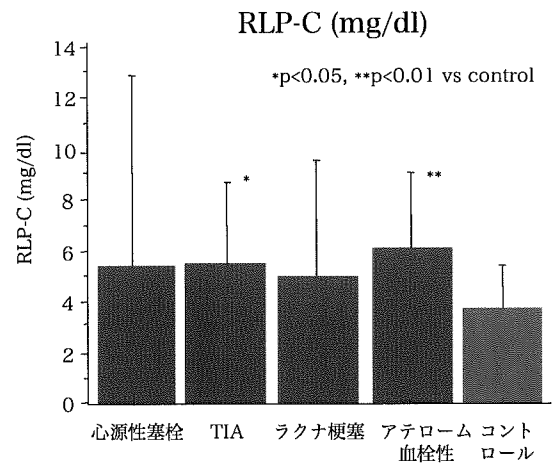
脳卒中類型別の脂質プロフィールの比較 (2)



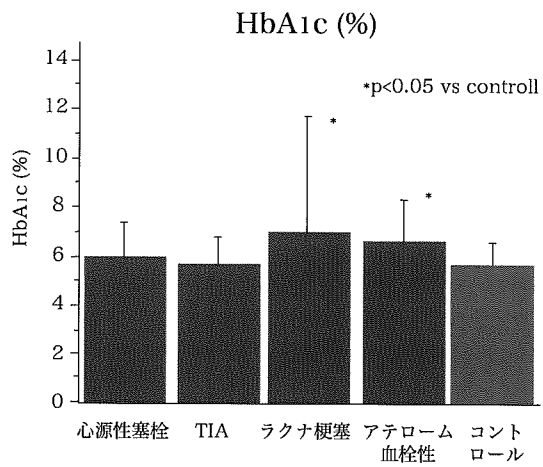
脳卒中類型別の脂質プロフィールの比較 (3)



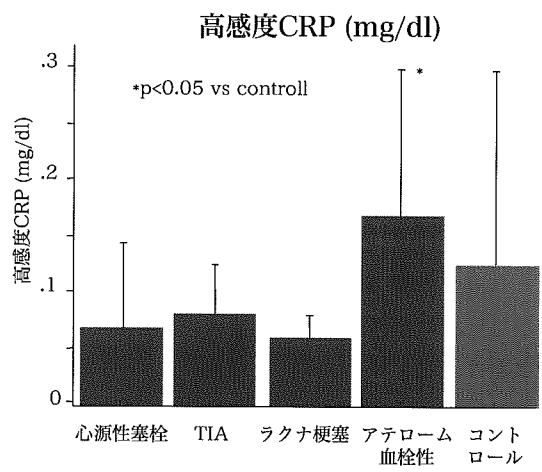
脳卒中類型別の脂質プロフィールの比較 (4)



脳卒中類型別のプロフィールの比較 (5)



脳卒中類型別のプロフィールの比較 (6)



資料4

急性期病院に入院した虚血性脳血管障害患者940例の半年後転帰

転帰調査アンケートはがき

前略、ご無沙汰しております。
 あなたが当院へ入院されて丁度6か月となりました。
 当院ではより良い医療で地域の皆様にご奉仕できますように、当院を退院された患者様がその後、どのようにお暮らし頂いているかをお聞かせいただいております。
 つきましては以下のご質問にお答えいただき、お手数をおかけいたしますが同封申し上げました返信用はがきでご投函いただきとう存じます。番号を控えておりますので、差出人住所氏名はお書きいただけなくて結構です。
 万一、重複があったり、既にご報告を当方に頂戴したにもかかわらず、あるいは既に患者様がごお亡くなりにも関わらず本書状が届きましたご無礼がございましたら平にご容赦下さい。
 済生会はこれからも患者様、ご家族と地域を見守って参ります。
 草々
 861-4193 熊本市近見5-3-1
 済生会熊本病院 脳卒中センター
 米原敏郎 藤岡正導
 TEL 096-351-8000
 (担当:神経内科 稲富雄一郎)

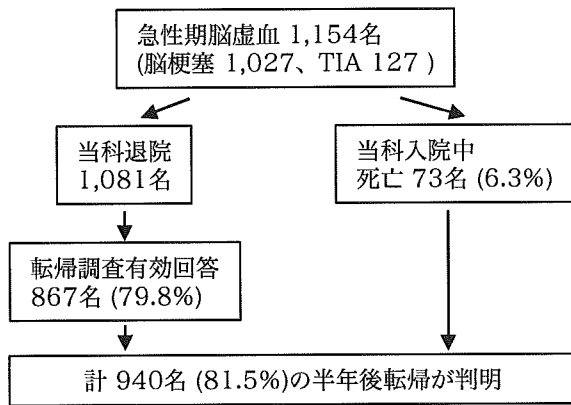
()月()日時点での状況をお聞かせ下さい。
 今の暮らしぶりで一番当てはまる□に印をお付け下さい
自宅 施設・ホーム 病院 その他 ()

以下一番当てはまる□に一つだけ印をお付け下さい
何も問題ない
言葉、手足の動き、感覚は元通りではないが生活には困らない
以前通りの生活は出来ないが、身の回りのことは自立
日常生活にやや介助が必要であるが、歩行に介助は不要
日常生活に介助がかなり必要であるが、介助があれば歩ける
布団、ベッドで寝たがり、自分では介助があっても移動不能

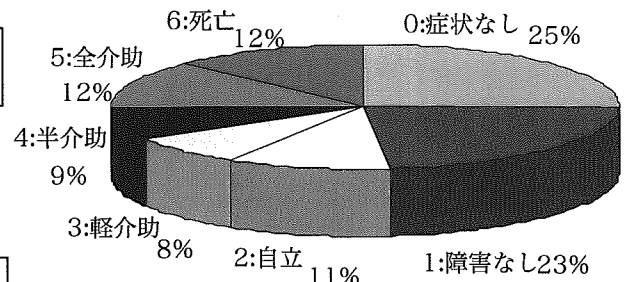
食事
普通に口で食べている (介助の有無は問いません)
チューブから流動食 (鼻から)
チューブから流動食 (おなかの穴から、「胃ろう」)
点滴 (手足の細い血管から)
点滴 (首・胸・股の太い血管から)
その他、不明 ()

お亡くなりになっている (ご命日 月 日)

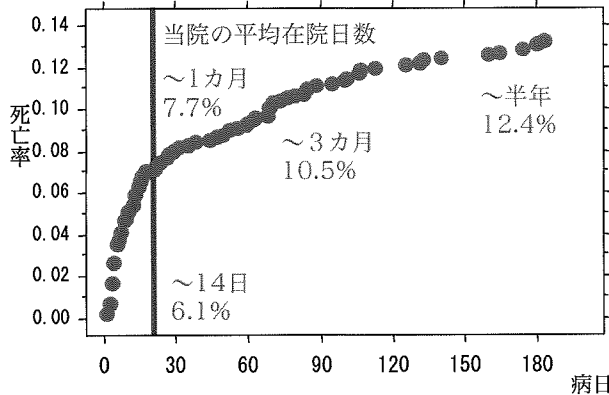
再度脳卒中になられた方はお答え下さい
 再発の発症日 (月 日)
 注:当院入院日 (月 日)ではなくその後の発症日です
 病名:脳梗塞、脳出血、脳血栓、脳いっ血、くも膜下出血、その他 ()
 その他、ご意見・ご要望などをお聞かせ下さい。
 ご協力有り難うございました。 NO.()



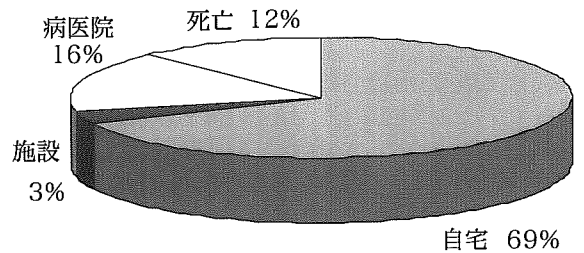
半年後ADL転帰 (modified Rankin Scale)



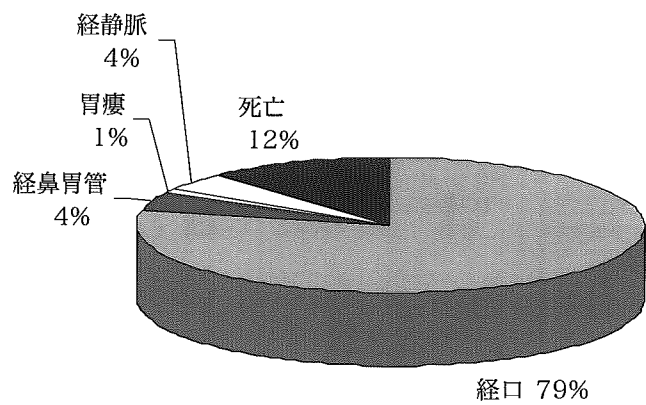
ハザード (死亡) 曲線



半年後転帰 (居住面)



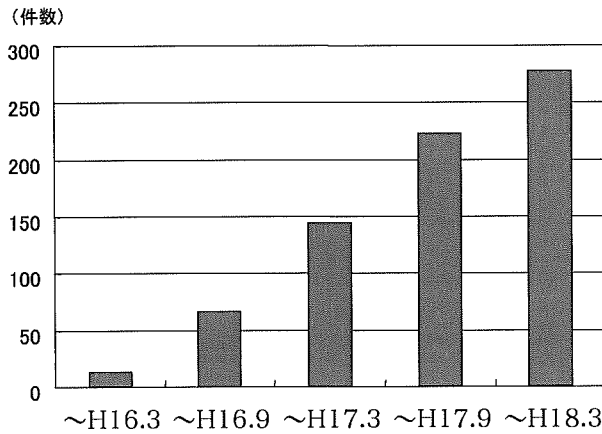
半年後転帰（栄養面）



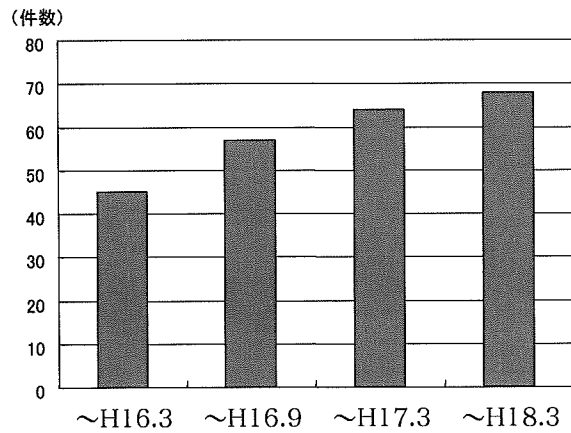
資料5

高レムナ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実施状況および登録症例のプロフィール

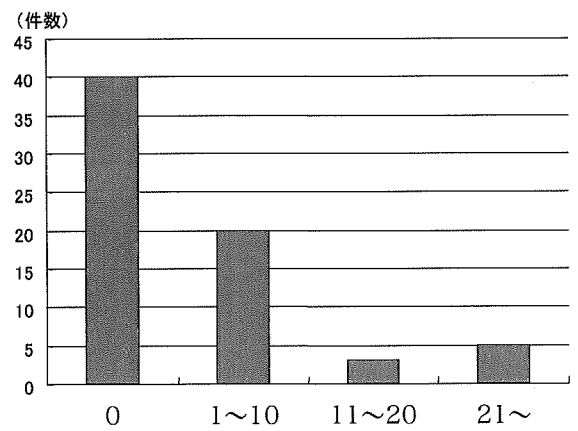
登録症例件数



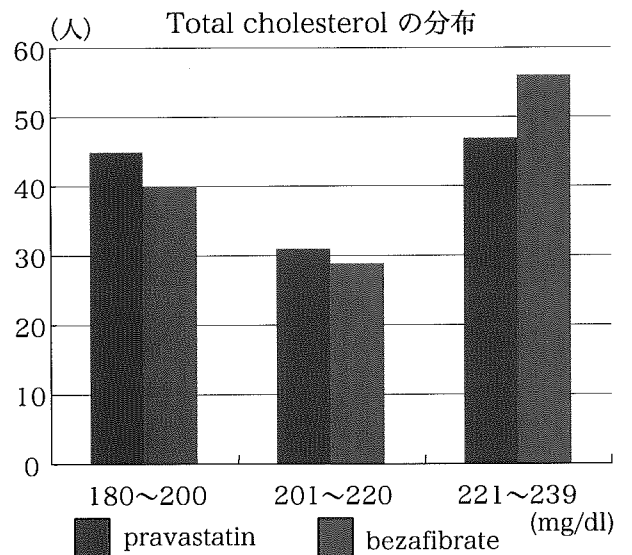
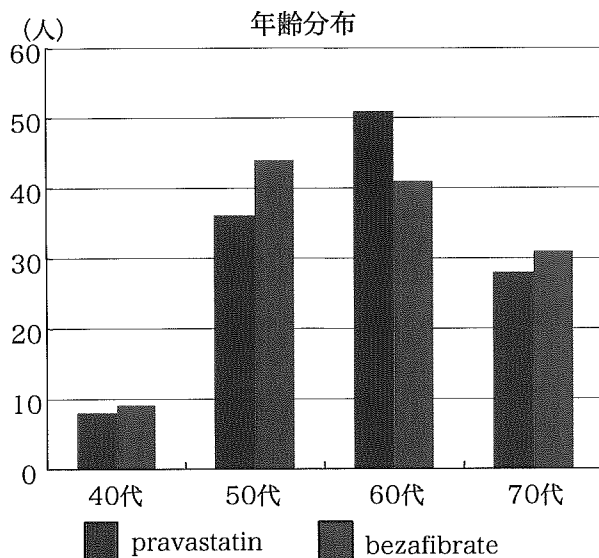
倫理委員会許可施設



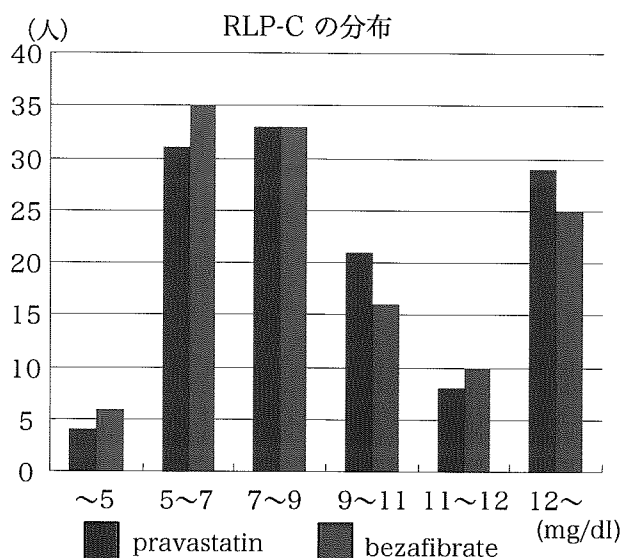
一施設あたりの登録症例件数



登録患者プロフィール



登録患者プロフィール



各投与群の臨床背景の比較 (1)

	bezafibrate	pravastatin	p-value
年齢 (歳)	62 ± 9	63 ± 9	NS
性別 男性 (%)	90	89	NS
喫煙			
過去喫煙 (%)	50	48	NS
現在喫煙 (%)	14	20	NS
糖尿病 (%)	35	33	NS
高血圧 (%)	65	70	NS
家族歴 (%)	16	13	NS

各投与群の臨床背景の比較 (2)

	bezafibrate	pravastatin	p-value
病変数 (%)			
1枝	38	14	NS
2枝	23	38	NS
3枝	21	35	NS
LMT	6.4	4.9	NS
左室駆出率			
40%以上 (%)	90	89	NS
40%以下 (%)	10	11	NS
PCI 既往 (%)	80	79	NS
CABG 既往 (%)	10	12	NS

各投与群の臨床背景の比較 (3)

	bezafibrate	pravastatin	p-value
NYHA分類 (%)			
I°	93	89	NS
II°	7	11	NS
III°	0	0	NS
IV°	0	0	NS
脳血管障害 既往 (%)	6	7	NS
ASO 既往 (%)	2.4	1.6	NS
大動脈瘤 既往 (%)	2	2	NS

各投与群の臨床背景の比較 (4)

	bezafibrate	pravastatin	p-value
BMI (kg/m ²)	25 ± 3	25 ± 3	NS
Total cholesterol (mg/dl)	213 ± 28	210 ± 28	NS
Triglyceride (mg/dl)	204 ± 59	218 ± 70	NS
HDL-C (mg/dl)	43 ± 9	43 ± 11	NS
RLP-C (mg/dl)	9.4 ± 4.3	9.8 ± 4.8	NS
HbA1c (%)	6.1 ± 1.3	6.1 ± 1.1	NS
Glucose (mg/dl)	117 ± 44	118 ± 35	NS
IRI (IU/ml)	10 ± 7	11 ± 10	NS
CRP (mg/dl)*	0.16 ± 0.2	0.17 ± 0.19	NS
Creatinine (mg/dl)	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.2	NS

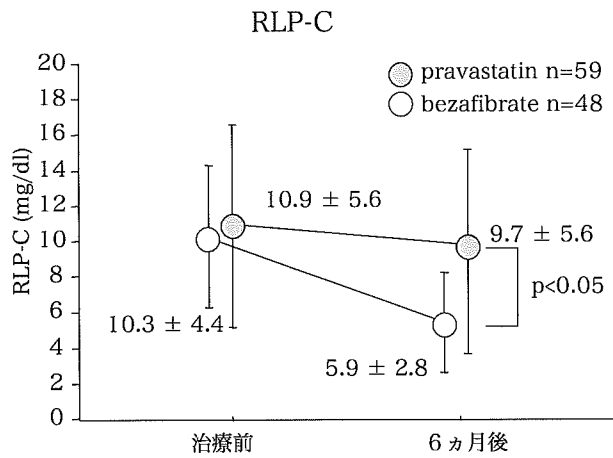
各投与群の臨床背景の比較 (5)

	bezafibrate	pravastatin	p-value
併用薬			
Ca拮抗薬	41	43	NS
β遮断薬	42	39	NS
ACE阻害薬	22	22	NS
ARB	44	44	NS
抗血小板剤			
アスピリン	94	94	NS
チクロピジン	28	26	NS
シロスタゾール	5	6	NS

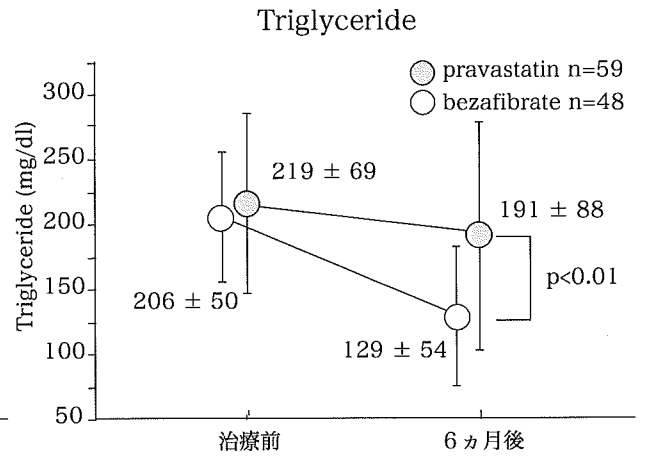
各投与群の臨床背景の比較 (6)

	bezafibrate	pravastatin	p-value
糖尿病薬			
SU剤	18	11	NS
αGI	10	7	NS
ピグアナイド系	2	2	NS
インスリン	2	7	NS

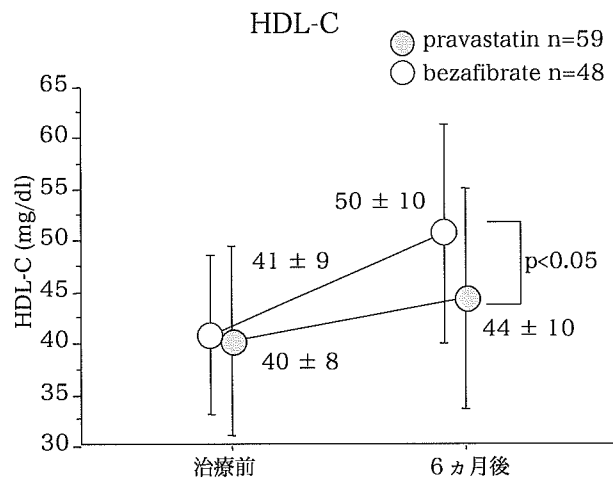
脂質プロファイルの経過 (1)



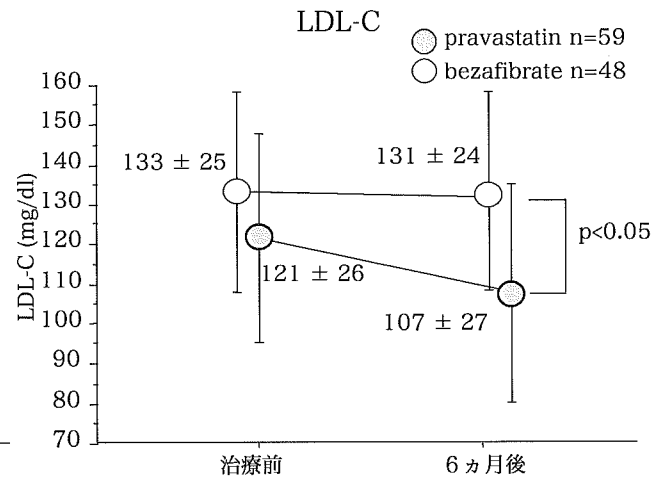
脂質プロファイルの経過 (2)



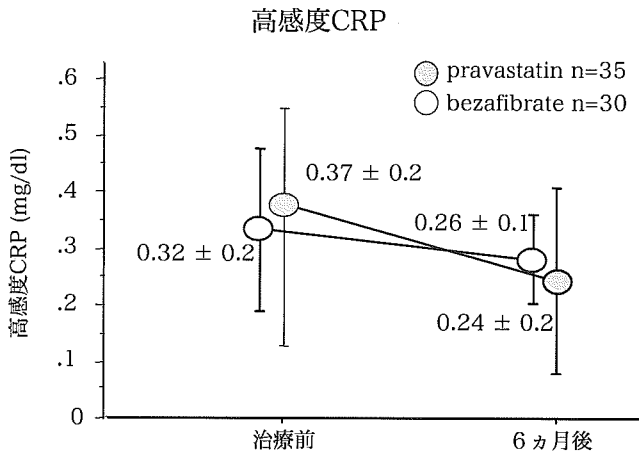
脂質プロファイルの経過 (3)



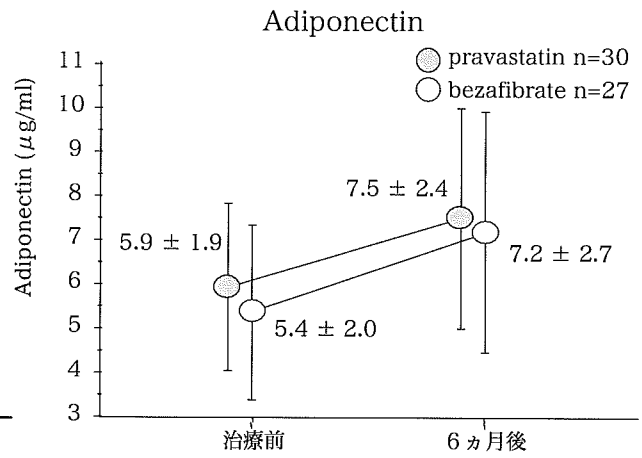
脂質プロファイルの経過 (4)



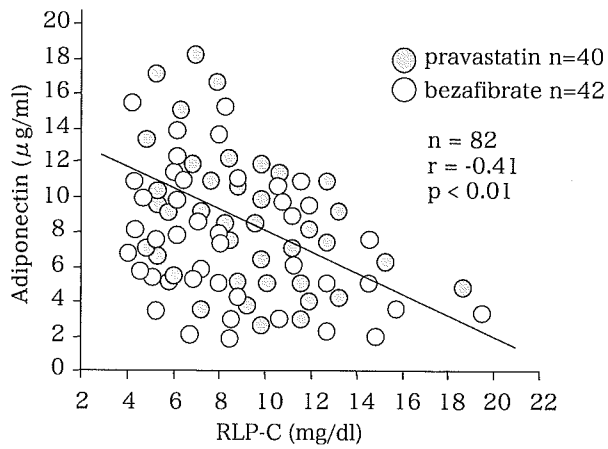
高感度CRPの経過



血清Adiponectinの経過



登録時データ (Adiponectin vs RLP-C)



資料6

メタボリックシンドローム例における脳梗塞の予知因子

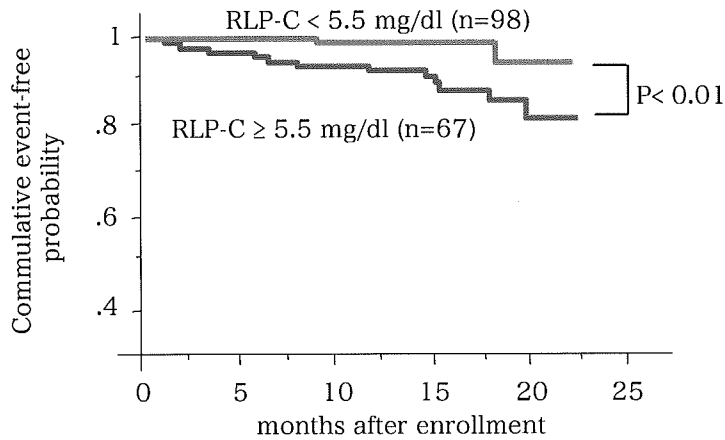


Figure 1 RLP-C高値例(>5.5 mg/dl)は将来の脳梗塞発症率が高い。

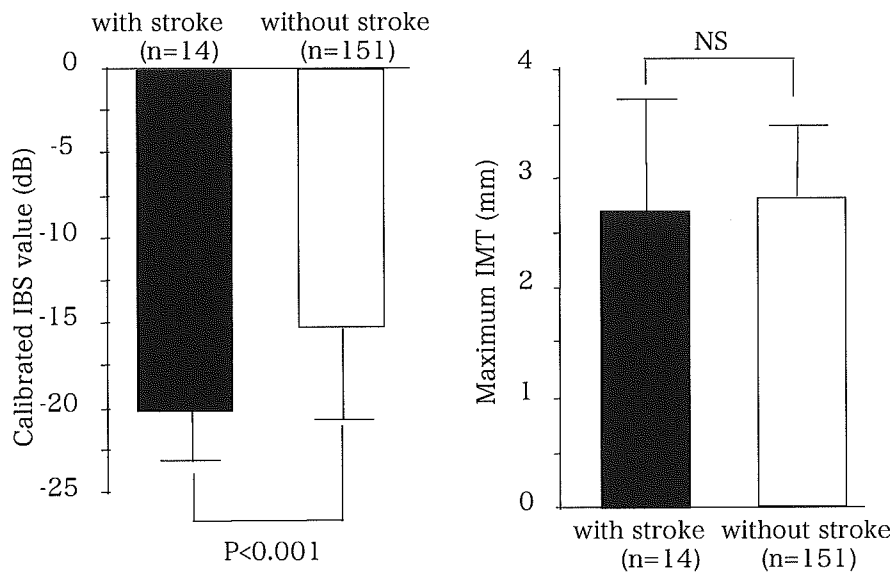


Figure 2 脳梗塞発症例は頸動脈プラークのechogenicity (integrated backscatter)が低く破綻しやすいソフトプラークであった。頸動脈内膜肥厚 (IMT)は脳梗塞非発症例と同じ程度であった。プラークは大きさよりもむしろその性状が脳梗塞発症と関連していることが推測される。

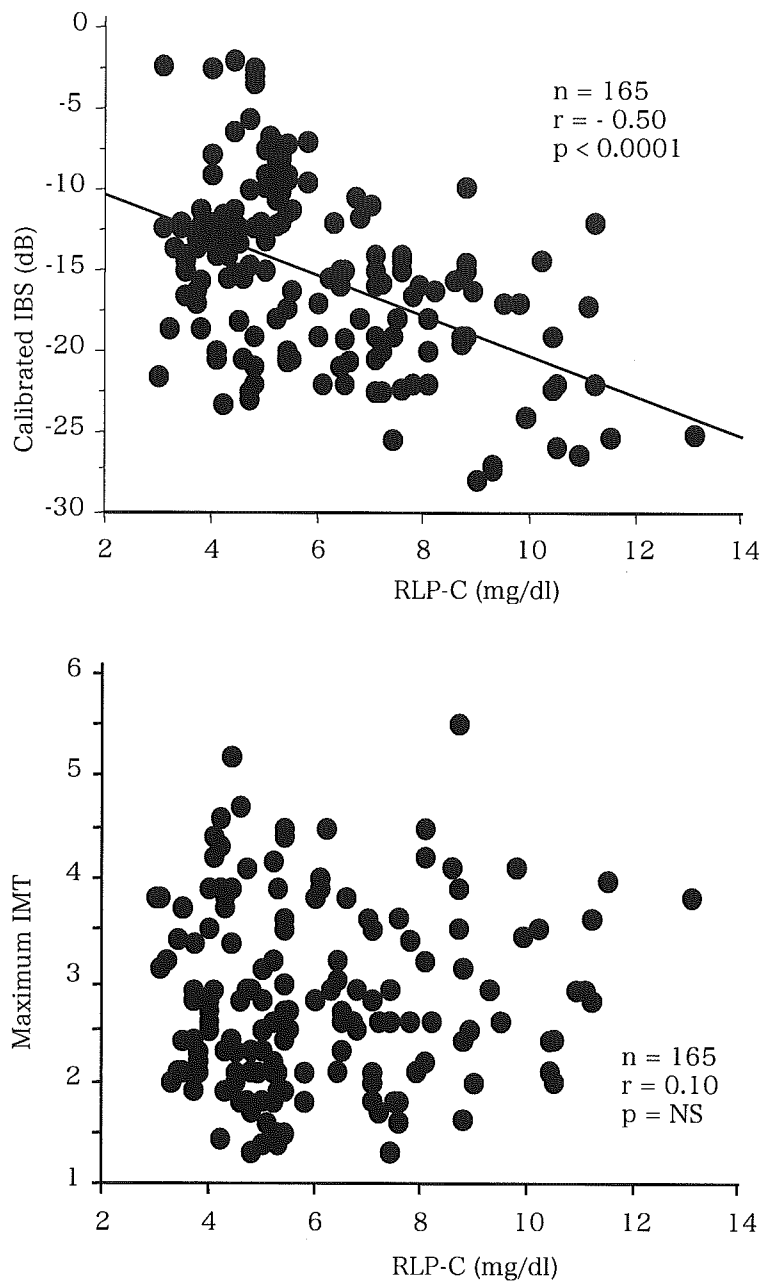
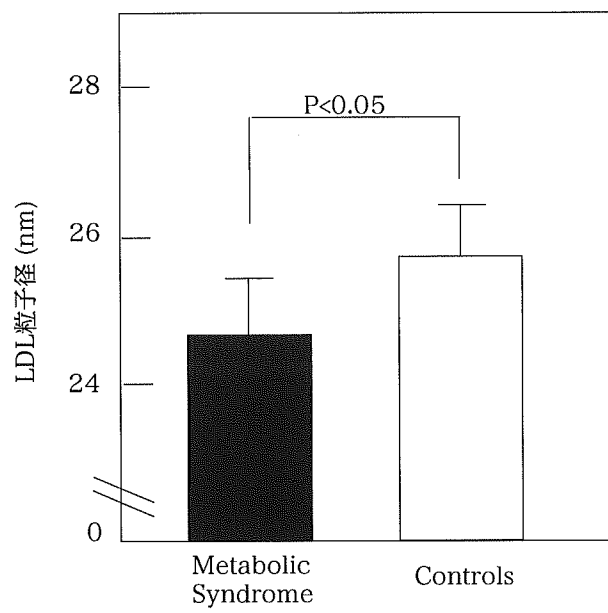


Figure 3 高RLP-C値は頸動脈のソフトプラーク（低IBS値）を伴う。一方頸動脈内膜肥厚とは相関しなかった。RLP-C値はプラークの大きさよりもむしろその性状と関連していることがわかる。

資料7

メタボリックシンドローム例における小粒子高密度LDL血中値



研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kodama Y, Kugiyama K, et al.	Atorvastatin increases plasma soluble fms-like tyrosine kinase-1 and decreases vascular endothelial growth factor and placental growth factor in association with improvement of ventricular function in acute myocardial infarction.	Journal of the American College of Cardiology	In press		2006
Fujioka D, Kugiyama K, et al.	Role of adiponectin receptors in endothelin-induced cellular hypertrophy in cultured cardiomyocytes and their expression in infarcted heart.	Am J Physiol Heart Circ Physiol.	In Press		2006
Nakamura T, Kugiyama K, et al.	Triglycerides and remnant particles as risk factors for coronary artery disease.	Current Atheroscler Rep.	8(2)	107-10	2006
Koga H, Kugiyama K, et al.	Elevated levels of remnant lipoproteins are associated with plasma platelet microparticles in patients with type-2 diabetes mellitus without obstructive coronary artery disease.	Eur Heart J.	27(7)	817-23	2006
Kitta Y, Kugiyama K, et al.	Endothelial vasomotor dysfunction in the brachial artery is associated with late in-stent coronary restenosis.	J Am Coll Cardiol.	46(4)	648-55	2005
Nakamura T, Kugiyama K, et al.	Remnant lipoproteinemia is a risk factor for endothelial vasomotor dysfunction and coronary artery disease in metabolic syndrome.	Atherosclerosis.	181(2)	321-7	2005
Ichigi Y, Kugiyama K, et al.	Increased ambulatory pulse pressure is a strong risk factor for coronary endothelial vasomotor dysfunction.	J Am Coll Cardiol.	45(9)	1461-6	2005
Ikewaki K, et al.	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(12)	2615-22	2005
Tada N, et al.	Effects of diacylglycerol ingestion on postprandial hyperlipidemia in diabetes.	Clin Chim Acta.	353(1-2)	87-94	2005
Ikewaki K, et al.	Effects of bezafibrate on lipoprotein subclasses and inflammatory markers in patients with hypertriglyceridemia--a nuclear magnetic resonance study.	Int J Cardiol.	101(3)	441-7	2005

Miyazawa-Hosimoto S, Saito Y, et al.	Roles of degree of fat deposition and its localization on VEGF expression in adipocytes.	Am J Physiol Endocrinol Metab.	288(6)	E1128-36	2005
Chan DC, Yamashita S, et al.	Adiponectin and other adipocytokines as predictors of markers of triglyceride-rich lipoprotein metabolism.	Clin Chem.	51(3)	578-85	2005
Okazaki M, Yamashita S, 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(3)	578-84	2005
Iida T, Kugiyama K, et al.	Blunted reduction of pulse pressure during nighttime is associated with left ventricular hypertrophy in elderly hypertensive patients.	Hypertens Res.	27(8)	573-9	2004
Nakagawa K, Kugiyama K, et al.	Correlation of plasma concentrations of B-type natriuretic peptide with infarct size quantified by tomographic thallium-201 myocardial scintigraphy in asymptomatic patients with previous myocardial infarction.	Circ J.	68(10)	923-7	2004
Fukushima H, Kugiyama K, et al.	Prognostic value of remnant-like lipoprotein particle levels in patients with coronary artery disease and type II diabetes mellitus.	J Am Coll Cardiol.	43(12)	2219-24	2004
Honda O, Kugiyama K, et al.	Echolucent carotid plaques predict future coronary events in patients with coronary artery disease.	J Am Coll Cardiol.	43(7)	1177-84	2004
Nakamura S, Kugiyama K, et al.	Polymorphism in glutamate-cysteine ligase modifier subunit gene is associated with impairment of nitric oxide-mediated coronary vasomotor function.	Circulation.	108(12)	1425-7	2003

Atorvastatin increases plasma soluble fms-like tyrosine kinase-1 and decreases vascular endothelial growth factor and placental growth factor in association with improvement of ventricular function in acute myocardial infarction

Yasushi Kodama, MD; Yoshinobu Kitta, MD; Takamitsu Nakamura, MD; Hajime Takano, MD, PhD; Ken Umetani, MD, PhD; Daisuke Fujioka, MD; Yukio Saito, MD; Ken-ichi Kawabata, MD; Jyun-ei Obata, MD, PhD; Akira Mende, MD; Tsuyoshi Kobayashi, MD; and Kiyotaka Kugiyama, MD, PhD.

Department of Internal Medicine II, Interdisciplinary Graduate School of Medicine and Engineering, University of Yamanashi, Yamanashi, Japan.

A brief title: soluble Flt-1 and statin in myocardial infarction

This study was supported by Grants-in-Aid for (B)(2)-15390244, Priority Areas (C) "Medical Genome Science 15012222" from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology, Health and Labor Sciences Research Grants for Comprehensive Research on Aging and Health (H15-Choju-012), Tokyo, Japan. We have no conflict of interest and no financial disclosure to declare in conjunction with the publication of this work.

Address for correspondence:

Kiyotaka Kugiyama, MD, PhD, Department of Internal Medicine II, Interdisciplinary Graduate School of Medicine and Engineering, University of Yamanashi, 1110 Shimokato, Nakakoma-gun, Yamanashi, 409-3898 JAPAN, Tel: +81-55-273-9590, Fax: +81-55-273-6749
E-mail:kugiyama@yamanashi.ac.jp

Total words, 4404; words of abstract, 250; 2 tables; 3 figures.

Abstract

Objectives: This study examined whether atorvastatin increases plasma levels of sFlt-1 and reciprocally decreases VEGF and PlGF levels in patients with acute myocardial infarction (AMI).

Background: Statins exert cardioprotective actions partly through anti-inflammatory actions. By capturing vascular endothelial growth factor (VEGF) and placental growth factor (PlGF) in plasma, soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) acts as a natural inhibitor of VEGF and PlGF, which have pro-inflammatory properties.

Methods: Left ventriculography and ELISA of plasma levels of sFlt-1, VEGF, and PlGF were repeated after AMI in 50 consecutive patients with a first AMI. Patients were randomized to treatment with atorvastatin (10 mg/day, n = 25) or placebo (n = 25) within 3 days after AMI and therapy was continued for 6 months.

Results: sFlt-1 levels were low in the acute phase, followed by an increase at 2 weeks after AMI, whereas VEGF and PlGF levels were high in the acute phase, followed by a decrease at 2 weeks. Atorvastatin increased sFlt-1 levels and reciprocally decreased VEGF and PlGF levels at 6 months compared with placebo. The increase in sFlt-1 levels and the decrease in VEGF and PlGF levels were correlated with improvement of left ventricular ejection fraction during the follow-up period.

Conclusions: There was a reciprocal relationship between changes in sFlt-1 levels, and changes in VEGF and PlGF levels after AMI; atorvastatin increased sFlt-1 levels while decreasing VEGF and PlGF levels. These changes were associated with late improvement of ventricular function after AMI, and may represent an additional benefit of statin therapy.

Key Words

Angiogenesis; Growth substances; Inflammation; Myocardial infarction; Receptors.

Condensed Abstract

Patients were treated with atorvastatin (n = 25) or placebo (n = 25) for 6 months after acute myocardial infarction (AMI). There were reciprocal changes between levels of soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), a natural inhibitor of vascular endothelial growth factor (VEGF) and placental growth factor (PlGF), and levels of VEGF and PlGF after AMI; and atorvastatin increased sFlt-1 levels while decreasing VEGF and PlGF levels. These changes were associated with late improvement of left ventricular ejection fraction after AMI, and may represent an additional benefit of statin therapy.

A list of abbreviations and their definitions

Flt-1 = Fms-like tyrosine kinase-1

VEGF = vascular endothelial growth factor

PlGF = placental growth factor

CAD = coronary artery disease

ACS = acute coronary syndrome

AMI = acute myocardial infarction

LVEF = left ventricular ejection fraction

LVEDVI = left ventricular end-diastolic volume index

LVESVI = left ventricular end-systolic volume index

LDL = low density lipoprotein

Introduction

Fms-like tyrosine kinase-1 (Flt-1), a receptor for vascular endothelial growth factor (VEGF) and placental growth factor (PlGF), can also be produced as a soluble protein (sFlt-1), which lacks both the membrane spanning and intracellular tyrosine kinase domains of Flt-1.¹⁻⁴ sFlt-1 is generated by alternative splicing of the Flt-1 gene in vascular endothelium as well as placenta.^{4,5} sFlt-1 captures VEGF and PlGF in plasma and reduces the amount of free VEGF and PlGF available to bind to their vascular endothelial receptors.⁴⁻⁷ The amount of sFlt-1 greatly exceeds that of VEGF and PlGF in plasma.⁸⁻¹⁰ Therefore, sFlt-1 levels could potentially determine the free plasma levels of VEGF and PlGF and their pathophysiological activities.

It has been shown that the exogenous administration of VEGF and PlGF was effective in causing therapeutic angiogenesis in animal models and in patients with coronary artery disease (CAD).^{11,12} However, Flt-1, a receptor for VEGF and PlGF, is expressed on monocytes/macrophages as well as vascular endothelium.¹⁻³ Thus, VEGF and PlGF also have pro-inflammatory properties and promote monocyte activation and migration through Flt-1.¹⁻³ In this context, VEGF and PlGF have pro-atherogenic activity as well as anti-atherogenic activity; therefore, the role of the endogenous VEGF and PlGF in the long-term clinical outcome of CAD remains unclear. In fact, elevated levels of endogenous VEGF or PlGF were associated with an adverse prognosis in patients with acute coronary syndrome (ACS).^{13,14} Thus, levels of sFlt-1, a natural antagonist of VEGF and PlGF, may also provide important prognostic information in ACS. A previous report⁹ showed that plasma sFlt-1 levels were decreased within 24 hours after thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction (AMI), but sFlt-1 levels were not measured over several months and there was no assessment of the clinical significance of the sFlt-1 changes.

Statins are shown to exert beneficial effects on the clinical outcome of