

Figure 3. Enhanced neointimal hyperplasia and reduced matrix deposition in the arteries of Smad3-null mice upon injury. Photomicrographs showing representative cross sections of hematoxylin/eosin-stained (A and B) and Masson's trichrome-stained (C and D) femoral arteries from wild-type (A and C) and Smad3-null (B and D) mice 3 weeks after endothelial injury by photochemically induced thrombosis method. Arrows indicate the positions of the internal elastic lamina (original magnification $\times 200$; bar = 50 μm). L, vascular lumen. Reproduced with permission from *Circ Res* 2005;96:904–912.

atous plaques are distinct from SMC/matrix-rich postangioplasty restenotic lesions in their biologic characteristics.

Figure 2 illustrates the major steps in atherosclerotic lesion formation and the putative effects of TGF- β on the each step. In vitro, TGF- β has been shown to attenuate endothelial activation through down-regulation of adhesion molecules (Gamble et al. 1993) and up-regulation of endothelial nitric oxide synthase (Inoue et al. 1995). It also inhibits cholesteryl ester accumulation in macrophages and deactivates T lymphocytes (Argmann et al. 2001, Gamble et al. 1993). In SMCs, TGF- β is known to inhibit proliferation induced by growth factors (Owens et al. 1988). As described above, TGF- β also shows a potent matrix-depositing activity in the vascular wall. These biologic properties of TGF- β seem to affect each step of atherogenesis in a favorable manner, yielding a stable plaque phenotype rich in matrix, with limited accumulation of inflammatory cells.

In vivo experimental results support the antiatherogenic or plaque-stabilizing function of TGF- β . Mice heterozygous for TGF- β 1 gene showed endothelial activation and lipid lesion formation when fed on high-fat diet (Grainger et al. 2000). Inactivation of TGF- β signal

by systemic administration of neutralizing antibody or soluble T β R-II in atherosclerosis-prone apoE-knockout mice resulted in vascular lesions with a higher

ratio of inflammatory cells and reduced fibrosis, compared with the controls (Lutgens et al. 2002, Mallat et al. 2001). Conversely, treatment with the antiestrogen tamoxifen increased serum TGF- β levels and suppressed the formation of aortic lesions in mice (Grainger et al. 1995b). More recently, it was shown that dominant-negative T β R-II specifically expressed in T cells to abrogate TGF- β signaling gave “unstable-like” plaque phenotype in both apoE- and low-density lipoprotein receptor-knockout mice (Gojova et al. 2003, Robertson et al. 2003). The results indicate the prominent role of TGF- β function in T cells for its antiatherosclerotic activity.

These findings are in line with clinical observations that low blood levels of active TGF- β associates with the severity of vascular disease, suggesting a protective effect of TGF- β against atherosclerosis in humans (Grainger et al. 1995a, Stefoni et al. 2002). A TGF- β 1 gene polymorphism resulting in a low-circulating TGF- β 1 level was shown to associate with increased risk of myocardial infarction (Cambien et al. 1996, Arkhurst 2004). Altogether, TGF- β seems to have plaque-stabilizing potential in general. But when excessively activated, such as upon vascular injury, it may facilitate

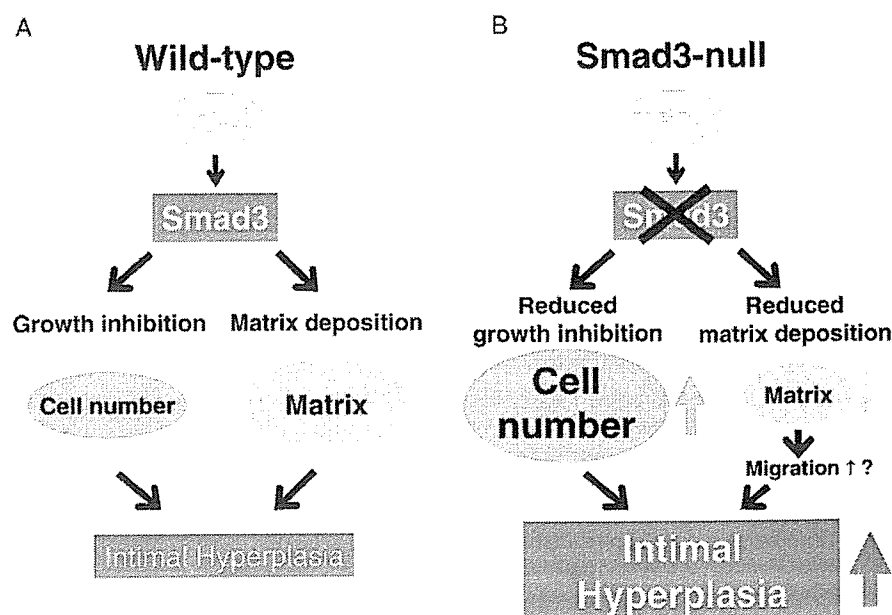


Figure 4. Possible mechanism of enhanced intimal hyperplasia in the artery of Smad3-null mice after injury. In the presence of endogenous Smad3 (A), TGF- β inhibits intimal smooth muscle cell growth and induces deposition of matrix, modestly limiting the intimal thickening. In lack of Smad3 (B), intimal smooth muscle cells are resistant to growth inhibition by TGF- β . Increased proliferation of smooth muscle cells leads to enhanced intimal hyperplasia. Reduced matrix scaffold may also facilitate migration of smooth muscle cells from the medial layer.

restenosis through accumulation of matrix and constrictive remodeling.

• **Disruption of Smad3-Dependent TGF- β Signal Enhances Neointimal Hyperplasia with Reduced Matrix Deposition Upon Vascular Injury**

In contrast to the accumulating knowledge on the role of TGF- β in restenosis and atherosclerosis, the precise function of individual signaling molecules for TGF- β in vascular disease remains unclear. Therefore, we examined the mice null for Smad3 in vivo and in vitro to clarify the function of Smad3-dependent signaling in vascular response to injury (Kobayashi et al. 2005).

Femoral arteries of Smad3-null mice showed significant enhancement of neointimal hyperplasia, compared with those of wild-type mice (Figure 3A, B) upon endothelial injury by the photochemically induced thrombosis method. Immunohistochemical examination revealed that neointima was exclusively composed of SMCs. Transplantation of Smad3-null bone marrow to wild-type mice did not enhance neointimal thickening, suggesting that vascular cells in situ play a major role in the response. Smad3-null neointima compared with wild-type showed a higher cell density with increased proliferative activity of SMCs. On the other hand, Masson's trichrome staining revealed significantly reduced extracellular collagen accumulation relative to total intimal area in Smad3-null artery (Figure 3C, D). These findings suggest that Smad3 deficiency causes neointimal lesions rich in SMC but scarce in matrix upon vascular injury.

In vitro, TGF- β inhibited serum-stimulated DNA synthesis of wild-type aortic SMCs, with the maximal inhibition of 70%. However, growth of Smad3-null SMCs was only weakly inhibited by TGF- β , indicating an essential role of Smad3 in TGF- β -mediated growth inhibition of vascular SMCs as reported in other cell types (Ashcroft et al. 1999, Datto et al. 1999). Unexpectedly, Smad3-null SMCs dose-dependently migrated toward TGF- β at least to a similar extent as wild-type cells, suggesting that non-Smad3 signal mediates TGF- β -induced chemotaxis in murine vascular SMCs. The finding differs from the previous report demonstrating an indispensable role of

Smad3 in migration of monocytes and neutrophils toward TGF- β by (Ashcroft et al. 1999). In terms of matrix regulation, TGF- β increased the transcript levels of α 2 type-I collagen and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 but suppressed expression and activity of MMPs in wild-type SMCs. In Smad3-null SMCs, TGF- β was inefficient in inducing collagen or suppressing MMPs, giving a possible explanation for reduced extracellular matrix in Smad3-null neointima in vivo.

• **Role of Endogenous Smad3 in Vascular Homeostasis: Limiting Neointimal Hyperplasia?**

Figure 4 illustrates the possible mechanism underlying the enhanced neointimal hyperplasia in Smad3-null mice. Upon endothelial injury in the wild-type artery, endogenous Smad3 allows TGF- β to elicit growth inhibitory effect on intimal SMCs and to promote extracellular matrix accumulation, resulting in "healing" of vascular lesions with modest intimal thickening (Figure 4A). When Smad3 is absent (Figure 4B), SMCs are largely resistant to growth inhibitory control by TGF- β and, thus, undergo increased proliferation. On the other hand, impaired collagen synthesis as well as overall up-regulation of

matrix-degrading activity by TGF- β leads to reduced amount of matrix in the intima of Smad3-null arteries. Degradation of matrix scaffold by MMPs enables cell movement and tissue reorganization (Lijnen et al. 1999, Galis and Khatri 2002). As mentioned earlier, the migratory capacity toward TGF- β is preserved in Smad3-null SMCs. Therefore, inability of TGF- β to suppress MMPs in null cells may facilitate migration from media to intima in vivo, allowing further accumulation of SMCs in intima. Moreover, because Smad3 is known to mediate anti-inflammatory activity of TGF- β in SMCs (Feinberg et al. 2004), activation of inflammatory genes in Smad3-null SMCs may also contribute to the accelerated neointimal formation.

The results taken together, endogenous Smad3 is likely to have an effect to limit the extent of neointimal hyperplasia through modulation of SMC functions in the process of restenotic vascular response.

• **Future Perspectives**

As described earlier, TGF- β ligand itself promotes intimal thickening in balloon injury models. Our findings that targeted deletion of Smad3, a major signal mediator of TGF- β , accelerates neointimal

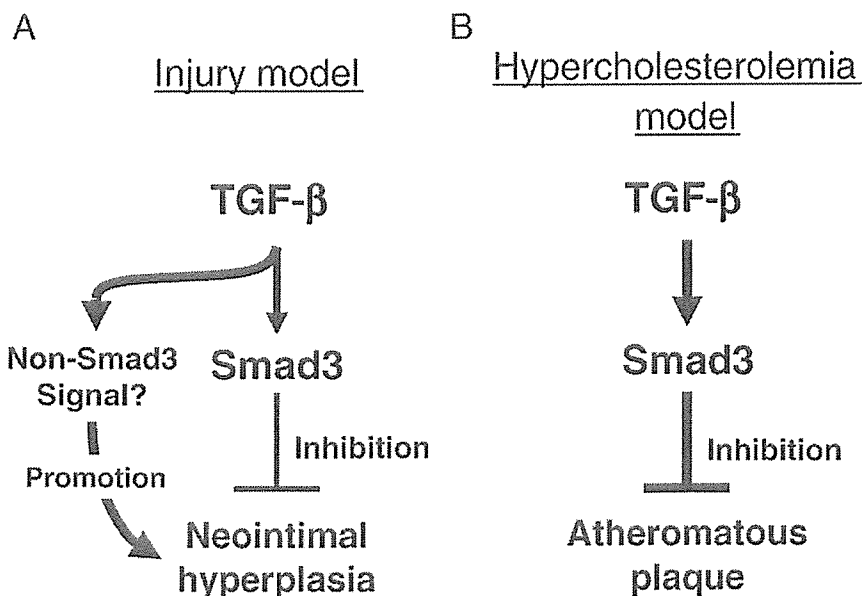


Figure 5. Putative role of Smad3 in two distinct models of vascular disease. (A) In the vascular injury model, Smad3 has an inhibitory effect on the formation of neointimal hyperplasia. The effect of TGF- β to promote neointimal hyperplasia is likely to be mediated by non-Smad3 signal. (B) In the hypercholesterolemia model, Smad3, at least in part, mediates the antiatherogenic function of TGF- β .

formation appear inconsistent with those observed on TGF- β . A possible explanation would be that our model differs from any other previous ones in the point it that lacks Smad3 but not other TGF- β signal components. Non-Smad3 signals, such as mitogen-activated protein kinases, may act promotive on the lesion formation in vascular injury model (Figure 5A). Although unlikely, difference in the method of endothelial injury, either balloon or thrombotic, should also be considered.

Finally, mice in which both the Smad3 and apoE genes have been deleted show marked enhancement of atheromatous lesion resembling "unstable plaque" compared with single apoE knockout mice (Kobayashi et al., unpublished observation). Therefore, in this hypercholesterolemia model of atherosclerosis, Smad3 seems to, at least in part, mediate protective function of TGF- β (Figure 5B). As judged from the results of Smad3-null mice, Smad3 plays a protective role in both injury/restenosis and hypercholesterolemia/atherosclerosis models. From a therapeutic point of view, it is of interest to know whether specific potentiation of Smad3 activity in the vascular wall leads to amelioration of neointimal hyperplasia and atheromatous lesions.

• Acknowledgments

This study is supported by Grants-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology; the Ministry of Health, Labour and Welfare; and the Japan Heart Foundation; grants from NOVARTIS Foundation for Gerontological Research and Takeda Science Foundation (KY); and a Grant from Japan Foundation of Cardiovascular Research (KK). The authors thank Dr Anita B Roberts for the critical reading of the manuscript.

References

- Argmann CA, Van Den Diepstraten CH, Sawyez CG, et al.: 2001. Transforming growth factor- β 1 inhibits macrophage cholesterol ester accumulation induced by native and oxidized VLDL remnants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21:2011–2018.
- Arkhurst RJ: 2004. TGF β signaling in health and disease. *Nat Genet* 36:790–792.
- Ashcroft GS, Yang X, Glick AB, et al.: 1999. Mice lacking Smad3 show accelerated wound healing and an impaired local inflammatory response. *Nat Cell Biol* 1: 260–266.
- Blobe GC, Schiemann WP, Lodish HF: 2000. Role of transforming growth factor β in human disease. *N Engl J Med* 342: 1350–1358.
- Cambien F, Ricard S, Troesch A, et al.: 1996. Polymorphisms of the transforming growth factor- β 1 gene in relation to myocardial infarction and blood pressure. *Hypertension* 28:881–887.
- Datto MB, Frederick JP, Pan L, et al.: 1999. Targeted disruption of Smad3 reveals an essential role in transforming growth factor β -mediated signal transduction. *Mol Cell Biol* 19:2495–2504.
- Feinberg MW, et al.: 2004. Transforming growth factor- β 1 inhibition of vascular smooth muscle cell activation is mediated via Smad3. *J Biol Chem* 279:16388–16393.
- Flanders KC: 2004. Smad3 as a mediator of the fibrotic response. *Int J Exp Pathol* 85: 47–64.
- Fujimoto M, Maezawa Y, Yokote K, et al.: 2003. Mice lacking Smad3 are protected against streptozotocin-induced diabetic glomerulopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 305:1002–1007.
- Galis ZS, Khatri JJ: 2002. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res* 90:251–262.
- Gamble JR, Khew-Goodall Y, Vadas MA: 1993. Transforming growth factor- β inhibits E-selectin expression on human endothelial cells. *J Immunol* 150:4494–4503.
- Gojova A, Brun V, Esposito B, et al.: 2003. Specific abrogation of transforming growth factor- β signaling in T cells alters atherosclerotic lesion size and composition in mice. *Blood* 102:4052–4058.
- Grainger DJ, Kemp PR, Metcalfe JC, et al.: 1995a. The serum concentration of active transforming growth factor- β is severely depressed in advanced atherosclerosis. *Nat Med* 1:74–79.
- Grainger DJ, Mitchell CM, Metcalfe JC: 1995b. Tamoxifen elevates transforming growth factor- β and suppresses diet-induced formation of lipid lesions in mouse aorta. *Nat Med* 1:1067–1073.
- Grainger DJ, Mosedale DE, Metcalfe JC, Bottinger EP: 2000. Dietary fat and reduced level of TGF- β 1 acts synergistically to promote activation of the vascular endothelium and formation of lipid lesions. *J Cell Sci* 113:2355–2361.
- Heldin C-H, Miyazono K, ten Dijke P: 1997. TGF- β signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins. *Nature* 390:465–471.
- Ignatz RA, Massagué J: 1986. Transforming growth factor- β stimulates the expression of fibronectin and collagen and their incorporation into the extracellular matrix. *J Biol Chem* 261:4337–4345.
- Inoue N, Venema RC, Sayegh HS, et al.: 1995. Molecular regulation of the bovine endothelial cell nitric oxide synthase by transforming growth factor- β 1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15:1255–1261.
- Kanzaki T, Tamura K, Takahashi K, et al.: 1995. In vivo effect of TGF- β 1. Enhanced intimal thickening by administration of TGF- β 1 in rabbit arteries injured with a balloon catheter. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15:1951–1957.
- Kingston PA, Sinha S, David A, et al.: 2001. Adenovirus-mediated gene transfer of a secreted transforming growth factor- β type II receptor inhibits luminal loss and constrictive remodeling after coronary angioplasty and enhances adventitial collagen deposition. *Circulation* 104:2595–2601.
- Kobayashi K, Yokote K, Fujimoto M, et al.: 2005. Targeted disruption of TGF- β -Smad3 signaling leads to enhanced neointimal hyperplasia with diminished matrix deposition in response to vascular injury. *Circ Res* 96:904–912.
- Libby P: 2002. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 420:868–874.
- Lijnen HR, Soloway P, Collen D: 1999. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 impairs arterial neointima formation after vascular injury in mice. *Circ Res* 85: 1186–1191.
- Lutgens E, Gijbels M, Smook M, et al.: 2002. Transforming growth factor- β mediates balance between inflammation and fibrosis during plaque progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22:975–982.
- Majesky MW, Lindner V, Twardzik DR, et al.: 1991. Production of transforming growth factor β 1 during repair of arterial injury. *J Clin Invest* 88:904–910.
- Mallat Z, Gojova A, Marchiol-Fournigault C, et al.: 2001. Inhibition of transforming growth factor- β signaling accelerates atherosclerosis and induces an unstable plaque phenotype in mice. *Circ Res* 89:930–934.
- Massagué J, Chen Y-G: 2000. Controlling TGF- β signaling. *Genes Dev* 14:627–644.
- Moustakas A, Heldin C-H: 2005. Non-Smad TGF- β signals. *J Cell Sci* 118:3573–3584.
- Nabel EG, Shum L, Pompili VJ: 1993. Direct transfer of transforming growth factor β 1 gene into arteries stimulates fibrocellular hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90:10759–10763.
- Nikol S, Isner JM, Pickering JG, et al.: 1992. Expression of transforming growth factor- β 1 is increased in human vascular restenosis lesions. *J Clin Invest* 90:1582–1592.
- Nomura M, Li E: 1998. Smad2 role in mesoderm formation, left-right patterning and craniofacial development. *Nature* 393:786–790.
- Owens GK, Geisterfer AA, Yang YW, Komoriya A: 1988. Transforming growth factor- β

induced growth inhibition and cellular hypertrophy in cultured vascular smooth muscle cells. *J Cell Biol* 107:770–774.

Roberts AB, Sporn MB: 1990. The transforming growth factor-betas. Sporn MB, Roberts AB ds., Peptide growth factors and their receptors, ISpringer-Verlag, Heidelberg. 419–472.

Roberts AB, Piek E, Boettlinger EP, et al.: 2001. Is Smad3 a major player in signal transduction pathways leading to fibrosis? *Chest* 120:43S–47S.

Robertson AK, Rudling M, Zhou X, et al.: 2003. Disruption of TGF- β signaling in T cells accelerates atherosclerosis. *J Clin Invest* 112:1342–1350.

Schulick AH, Taylor AJ, Zuo W, et al.: 1998. Overexpression of transforming growth factor β 1 in arterial endothelium causes hyperplasia, apoptosis, and cartilaginous metaplasia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:6983–6988.

Stefoni S, Cianciolo G, Donati G, et al.: 2002. Low TGF- β 1 serum levels are a risk factor for atherosclerosis disease in ESRD patients. *Kidney Int* 61:324–335.

Uría JA, Jiménez MG, Balbín M, et al.: 1998. Differential effects of transforming growth factor- β on the expression of collagenase-1 and collagenase-3 in human fibroblasts. *J Biol Chem* 273:9769–9777.

Waldrup WR, Bikoff EK, Hoodless PA, et al.: 1998. Smad2 signaling in extraembryonic tissues determines anterior–posterior polarity of the early mouse embryo. *Cell* 92:797–808.

Westerhausen Jr DR, Hopkins WE, Billadello JJ: 1991. Multiple transforming growth factor- β -inducible elements regulate expression of the plasminogen activator inhibitor type-1 gene in Hep G2 cells. *J Biol Chem* 266:1092–1100.

Wolf YG, Rasmussen LM, Rouslahti E: 1994. Antibodies against transforming growth factor- β 1 suppresses intimal hyperplasia in a rat model. *J Clin Invest* 93:1172–1178.

Wolfrum LA, Fernandez TM, Mamura M, et al.: 2004. Loss of Smad3 in acute T-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 351: 552–559.

Yamamoto K, Morishita R, Tomita N, et al.: 2000. Ribozyme oligonucleotides against transforming growth factor- β inhibited neointimal formation after vascular injury in rat model: potential application of ribozyme strategy to treat cardiovascular disease. *Circulation* 102:1308–1314.

Yang X, Letterio JJ, Lechleider RJ, et al.: 1999. Targeted disruption of SMAD3 results in impaired mucosal immunity and diminished T cell responsiveness to TGF- β . *EMBO J* 18:1280–1291.

Calcium-Activated Nonselective Cation Channels in Mammalian Cardiomyocytes

Romain Guinamard*, Marie Demion, Aurélien Chatelier, and Patrick Bois

A number of calcium-activated nonselective cation (NSC_{Ca}) currents recorded from cardiac preparations have been described in the literature. These currents are implicated in membrane depolarization and in the modulation of cardiac activity. The discovery of a novel family of cation channels, the “transient receptor potential” (TRP) protein family, has revived interest in the study of nonselective cation channels. In particular, the TRPM4 protein provides the basis for an NSC_{Ca} channel detected in heart preparations. The role of this channel should not be neglected in the description of our understanding of heart activity and the development of arrhythmias induced by calcium waves. This review focuses on the electrophysiologic and regulatory properties of this native NSC_{Ca} channel in cardiac preparations compared with those of the TRPM4 protein. Physiologic and pathologic implications of the current carried by this channel are discussed. (Trends Cardiovasc Med 2006;16:245–250) © 2006, Elsevier Inc.

Calcium-activated nonselective cation (NSC_{Ca}) channels have been described in a variety of tissues, including epithelia, neurons, cardiac tissue, exocrine tissues, and cells from sensory organs (see Teulon 2000 for review). Despite this large distribution, their physiologic functions are not clearly established. In excitable tissues, NSC_{Ca} might be implicated in the regulation of rhythmicity such as cardiac or neuronal bursting activity. In nonexcitable cells, these channels may regulate the Ca²⁺ influx by modulation of the resting membrane potential or participate in the ionic absorption/secretion in the epithelia.

Romain Guinamard, Marie Demion, Aurélien Chatelier and Patrick Bois are at the Institut de Physiologie et Biologie Cellulaires, CNRS UMR 6187, Université de Poitiers, 86022 Poitiers Cedex, France.

* Address correspondence to: Romain Guinamard, CNRS UMR 6187, Université de Poitiers, 40 av. du recteur Pineau, 86022 Poitiers Cedex, France. Tel.: (+33) 5-49-45-37-47; fax: (+33) 5-49-45-40-14; e-mail: romain.guinamard@univ-poitiers.fr.

© 2006, Elsevier Inc. All rights reserved. 1050-1738/06/\$-see front matter

The accurate description of their biophysical and regulatory properties as well as their molecular determinants would help to resolve this feature. Such extensive studies were conducted recently for a 25-pS NSC_{Ca} in the mammalian heart, as described in the present review.

• Native NSC_{Ca} Channels in the Heart

Single-channel recording studies have demonstrated that NSC_{Ca} channels exist in the mammalian heart. Details of cardiac NSC_{Ca} channels summarized in Table 1 indicate that the first report of such a channel was made by Colquhoun et al. (1981), who described a 30- to 40-pS NSC_{Ca} channel in neonatal rat cardiomyocytes. The channel is not appreciably affected by membrane potential and does not discriminate K⁺ over Na⁺. Unfortunately, the permeability of this channel to Ca²⁺ was not investigated.

In freshly dissociated guinea pig ventricular cells, Ehara et al. (1988) highlighted the presence of a low density of NSC_{Ca} channels. In this preparation, the



A patient with Werner syndrome and adiponectin gene mutation

Naotake Hashimoto^{a,*}, Sachiko Hatanaka^d, Koutaro Yokote^c, Hiroko Kurosawa^a,
Tomohiko Yoshida^d, Rie Iwai^b, Hidenori Takahashi^b, Katsuya Yoshida^a,
Atsuya Horie^a, Kenichi Sakurai^c, Kazuo Yagui^c,
Yasushi Saito^c, Shouji Yoshida^a

^aDepartment of Internal Medicine, Asahi General Hospital, 1-1326, Asahi, Chiba 289-2511, Japan

^bDepartment of Clinical Laboratory, Asahi General Hospital, 1-1326, Asahi, Chiba 289-2511, Japan

^cDepartment of Clinical Cell Biology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan

^dDepartment of Internal Medicine, Naruto Hospital, Japan

Received 6 October 2005; received in revised form 20 April 2006; accepted 9 May 2006

Available online 27 June 2006

Abstract

Werner syndrome is a premature aging disease characterized by genomic instability and increased cancer risk. Here, we report a 45-year-old diabetic man as the first Werner syndrome patient found to have an adiponectin gene mutation. Showing graying and loss of hair, skin atrophy, and juvenile cataract, he was diagnosed with Werner syndrome type 4 by molecular analysis. His serum adiponectin concentration was low. In the globular domain of the adiponectin gene, I164T in exon 3 was detected. When we examined effects of pioglitazone (15 mg/day) on serum adiponectin multimer and monomer concentrations using selective assays, the patient's relative percentage increased in adiponectin concentration was almost same as that in the 18 diabetic patients without an adiponectin mutation, but the absolute adiponectin concentration was half of those seen in diabetic patients treated with the same pioglitazone dose who had no adiponectin mutation. The response suggested that pioglitazone treatment might help to prevent future Werner syndrome-related acceleration of atherosclerosis. Present and further clinical relevant to atherosclerosis in this patient should be informative concerning the pathogenesis and treatment of atherosclerosis in the presence of hypoadiponectinemia and insulin resistance.

© 2006 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Werner syndrome; Adiponectin mutation; Diabetes mellitus; Hypoadiponectinemia; Thiazolidine therapy

1. Introduction

Werner syndrome is an autosomal recessive hereditary disease characterized by premature aging, genomic instability, and accelerated atherosclerosis, and increased cancer risk [1,2]. The defective gene product in Werner syndrome belongs to the ReqQ family of DNA helicases [3]. Here, we report the first patient with

Werner syndrome found to have an adiponectin gene mutation as well. We examined changes in adiponectin secretion in response to pioglitazone therapy.

2. Case presentation

A 45-year-old man was diagnosed with diabetes when cataract developed at the age of 25 years. He did not seek further treatment until he was 39 years old, when he was admitted to another hospital. There he was given insulin and was noted to have abdominal fat accumulation. He was referred to our hospital in April 2004.

* Corresponding author. Tel.: +81 479 63 8111;

fax: +81 479 60 1210.

E-mail address: naohasi@hospital.asahi.chiba.jp (N. Hashimoto).

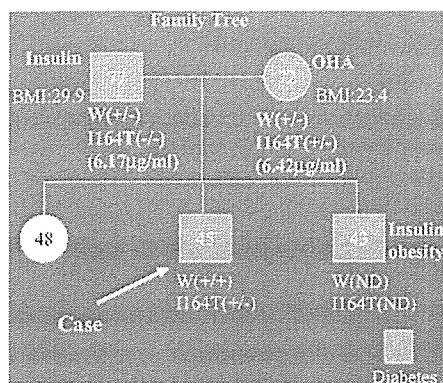


Fig. 1. The patient's father, mother, and uncle had diabetes; the father and uncle were treated with insulin, and the mother with oral hypoglycemic agents. Both parents were heterozygous for Werner syndrome type 4, and heterozygosity for the adiponectin gene mutation I164T was identified in the mother. Values shown are serum adiponectin concentrations ($\mu\text{g/ml}$).

The patient's father and uncle had diabetes; recently, his mother also had been diagnosed with diabetes. Fig. 1 shows the patient's family tree. His parents both were found to be heterozygous for the Werner mutation, while his mother was heterozygous for an I164T mutation in the adiponectin gene. No consanguinity was reported.

Height was 151.8 cm and weight was 38 kg. Blood pressure was 158/80 mmHg and the pulse was regular with a rate of 92 min^{-1} . The patient injected insulin before each meal (Penfil R 6U) and before sleep (Penfil N 6U). Hemoglobin (Hb) A1c was 6.7%; total serum cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, and triglyceride concentrations were 208, 59, and 190 mg/dl, respectively. Urinary albumin excretion was 26.5 mg/g creatinine. The serum C-peptide concentration was 6.61 ng/ml with a simultaneous plasma glucose concentration of 156 mg/dl, suggesting that insulin secretory capacity was preserved and implying that insulin resistance was likely. The patient showed graying and loss of hair, skin atrophy, and juvenile cataract. We diagnosed him with Werner syndrome type 4 according to molecular analysis [4].

Yokote et al. [5], previously, reported serum adiponectin concentrations to be decreased in Werner syndrome (mean $3.1 \mu\text{g/ml}$); our patient's serum adiponectin concentration was particularly low ($2.24 \mu\text{g/ml}$; to adiponectin monomer assay kit, Otsuka, Tokyo, Japan). When we sequenced the adiponectin gene, heterozygous mutation representing I164T in exon 3 was seen in the globular domain, as was demonstrated in his mother. This mutation has been reported to be atherogenic and to promote insulin resistance, leading to ischemic heart disease [6]. As the

adiponectin and Werner genes are located on chromosome 3 and 8, respectively. We concluded that the two mutations were associated coincidentally.

To evaluate vascular atherosclerosis, carotid intima media thickness (IMT) was examined ultrasonographically. While this was only 0.6 mm, calcified plaques 2 mm in thickness were observed in right and left carotid arteries.

We next examined the effects of pioglitazone (15 mg/day) on adiponectin concentrations in the patient using separate adiponectin assay kits to detect the total monomers (Otsuka) and multimeric forms (Fujirebio, Tokyo, Japan). We compared his response to treatment with those in 18 diabetic patients whose adiponectin exon sequences were normal. Responses of serum adiponectin concentrations in the assay for monomers to 15 mg/day of pioglitazone in the other 18 diabetic patients were as follows: $5.68 \pm 0.67 \mu\text{g/ml}$ before pioglitazone, $11.76 \pm 1.85 \mu\text{g/ml}$ (at 1 month), and $11.81 \pm 2.20 \mu\text{g/ml}$ (at 2 months, mean \pm S.E.M.). In the Werner patient, the pretreatment adiponectin monomer concentration was $2.32 \mu\text{g/ml}$; the 1-month value, $6.07 \mu\text{g/ml}$; the 2-month value, $5.20 \mu\text{g/ml}$ (Fig. 2A). Expressed relative to basal concentrations, responses of adiponectin monomer concentrations in

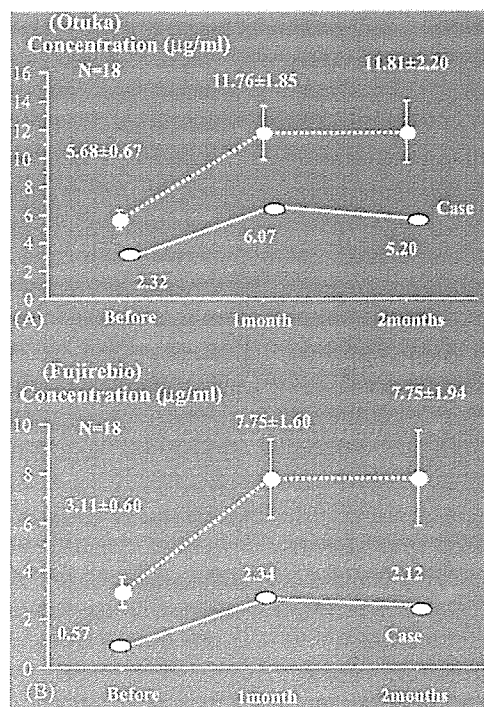


Fig. 2. A: Serum adiponectin concentrations (A, monomer; B, multimer) in response to 15 mg/day of pioglitazone. Data are shown for 18 diabetic patients without an adiponectin gene mutation (mean \pm S.E.M., broken line) and for the Werner patient (solid line).

the 18 patients with no mutation were $218.5 \pm 16.1\%$ (1 month) and $235.7 \pm 16.2\%$ (2 months). The Werner patient's relative responses were similar (261.6%, 1 month; 224.1%, 2 months). Serum adiponectin multimer concentrations in response to 15 mg/day of pioglitazone in the diabetic patients without an adiponectin mutation were as follows: $3.11 \pm 0.60 \mu\text{g/ml}$ (pretreatment), $7.75 \pm 1.60 \mu\text{g/ml}$ (1 month), and $7.75 \pm 1.94 \mu\text{g/ml}$ (2 months); in the Werner patient, these, respectively, were 0.57, 2.34, and $2.12 \mu\text{g/ml}$ (Fig. 2B). For the multimeric form, relative responses in the 18 patients were $284.8 \pm 25.9\%$ (1 month) and $326.4 \pm 35.7\%$ (2 months). In the Werner patient, these, respectively, were 410.5% and 371.9%.

3. Discussion

The adiponectin I164T mutation has been reported to interfere with adiponectin secretion in transfected cultured cells [7,8]. Kadowaki et al. reported that I164T adiponectin could not assemble into trimers, resulting in impaired secretion from the cell [7]. Another study using gel filtration reported that oligomerization was similar to that seen in wild-type adiponectin, but secretion from adipocytes into plasma was disrupted [8]. In our patient's response to pioglitazone, the serum adiponectin concentration was only half that seen in diabetic patients without mutation of the adiponectin gene, suggesting that secretion of mutant adiponectin from adipose tissues into plasma might be disturbed, and with only the wild-type adiponectin responding. The absolute change in serum concentration of adiponectin multimer, measured in response to pioglitazone, was slightly less than that of the monomer in the Werner patient compared with the other 18 diabetic patients, suggesting that processing of mutant adiponectin monomer to high-molecular-weight multimer might be compromised.

Here, we first reported a Werner syndrome patient with an additional mutation involving the adiponectin

gene. Our study suggested that despite some differences between monomeric and multimeric forms, serum concentrations of both forms of adiponectin could be increased by treatment with thiazolidine derivatives in patients with hypoadiponectinemia resulting from a heterozygous adiponectin gene mutation. These and future data concerning long-term effects on atherosclerosis in this patient may be informative concerning the pathogenesis and treatment of atherosclerosis associated with hypoadiponectinemia and insulin resistance.

References

- [1] G.M. Martin, Genetic syndromes in man with potential relevance to the pathophysiology of aging, *Birth Defects Orig. Artic. Ser.* 14 (1978) 5–39.
- [2] M. Goto, Clinical characteristics of Werner syndrome and other premature aging syndromes: pattern of aging in progeroid syndrome, in: M. Goto, R.W. Miller (Eds.), *In From Premature Gray Hair to Helicase-Werner Syndrome: Implication for Aging and Cancer*, Karger, Basel, 2001, pp. 27–39.
- [3] C.E. Yu, J. Oshima, Y.H. Fu, E.M. Wijsman, F. Hisama, R. Alisch, et al., Positional cloning of the Werner's syndrome gene, *Science* 272 (1996) 258–262.
- [4] T. Matsumoto, O. Imamura, Y. Yamabe, I. Kuromitsu, Y. Tokutake, A. Shimamoto, et al., Mutation and haplotype analysis of the Werner's syndrome gene based on its genomic structure: genetic epidemiology in the Japanese populations, *Hum. Genet.* 100 (1997) 123–130.
- [5] K. Yokote, K. Hara, S. Mori, T. Kadowaki, Y. Saito, M. Goto, Dysadipocytokinemia in Werner syndrome and its recovery by treatment with pioglitazone, *Diabetes Care (Lett.)* 27 (2004) 2562–2563.
- [6] H. Kondo, I. Shimomura, Y. Matsukawa, M. Kumada, M. Takahashi, M. Matsuda, et al., Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome, *Diabetes* 51 (2002) 2325–2328.
- [7] H. Waki, T. Yamauchi, J. Kamon, Y. Ito, S. Uchida, S. Kita, et al., Impaired multimerization of human adiponectin mutant associated with diabetes, *J. Biol. Chem.* 278 (2003) 40352–40363.
- [8] K. Kishida, H. Nagaretani, H. Kondo, H. Kobayashi, S. Tanaka, N. Maeda, et al., Disturbed secretion of mutant adiponectin associated with the metabolic syndrome, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 306 (2003) 286–292.

アプローチ

糖尿病における最大の死因としての
心血管障害

横手 幸太郎* 齋藤 康**

要 旨

我が国で増加の一途をたどる 2 型糖尿病の患者は、健常人に比べて死亡リスクが 1.5～3 倍程度高く、その死因の 30～70% は動脈硬化性心血管障害によるものである。糖尿病患者の動脈硬化は高血糖とインスリン抵抗性を中心とした代謝要因により促進され、臨床的、病理学的にも幾つかの特徴がある。糖尿病心血管障害の発症・進展予防には集学的な危険因子の管理が有効である。これからの糖尿病診療において心血管障害の抑制は、その柱として取り組むべき課題と考えられる。

はじめに

平成 15 年 8 月 6 日に発表された厚生労働省平成 14 年度糖尿病実態調査の速報によれば、我が国で「糖尿病が強く疑われる人」は約 740 万人、「糖尿病の可能性を否定できない人」を合わせると約 1,620 万人に上るといふ。すなわち、専門医の外来はもとより、内科・外科を問わずあらゆる診療科の門を糖尿病患者がくぐる時代と言える。

糖尿病を治療する目的は、患者の天寿を全うさせ、さらに生活の質 (QOL) を良好に保つことにある。糖尿病患者は健常人に比べて死亡リスクが高いことが国内外の研究から明らかである。それは、糖尿病の古典的な合

併症である腎症・腎不全に加え、虚血性心疾患、脳血管障害など心血管障害の発症が増えることに起因すると考えられる。

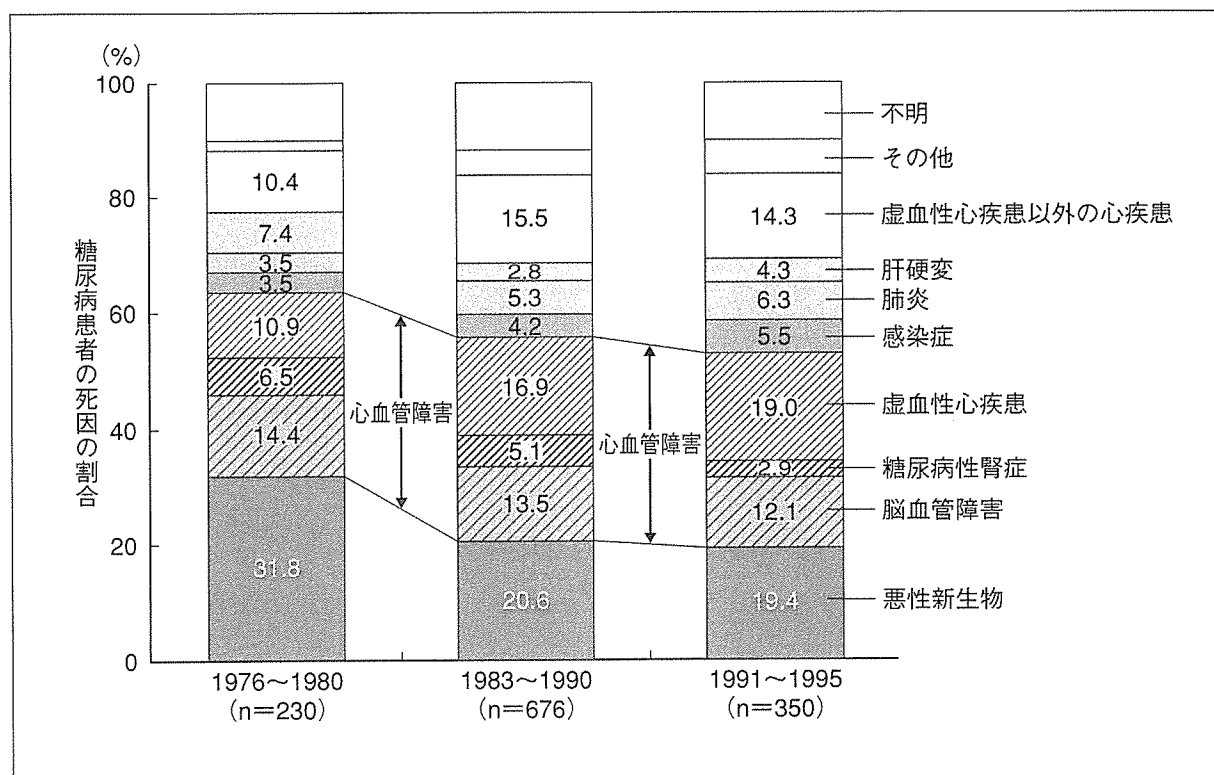
本稿では、その有病率の高さから今や国民病とも言うべき糖尿病において、患者の予後を左右する要因としての心血管障害について論じる。

糖尿病患者は死亡リスクが高い

我が国では糖尿病患者の大半を 2 型糖尿病が占め、また近年増加の一途をたどっている。2 型糖尿病患者における死亡リスクは、同年代の健常人に比べて 1.5～3 倍程度高い。725 名 (5.1%) の糖尿病患者を含む 14,374 名のコホートを対象として 1971 年から 1993 年にかけて行われた米国での検討によると、糖尿病患者の死亡リスクは非糖尿病患者と比較して 25～44 歳では 3.6 倍、45～64 歳で 2.2

* 千葉大学医学部附属病院 第二内科 ** 同 教授

キーワード：死因，心血管障害，動脈硬化，危険因子，集学的強化療法

図1 2型糖尿病患者の死因の推移 (文献³⁾より引用改変)

病院調査によると、虚血性心疾患による死亡が倍増している。

倍、65~74歳で1.5倍とそれぞれ高かった¹⁾。我が国でも1960年から1993年にかけて1,939名の糖尿病患者を対象とした追跡調査が行われ、その死亡リスクは一般集団の1.65倍に上がることが分かった。年齢層別の内訳では、35歳未満での4.8倍から65歳以上での1.5倍へと、米国の調査と同様に加齢とともにその差が少なくなる傾向を示した²⁾。

糖尿病患者に最も多い死因は
心血管障害である

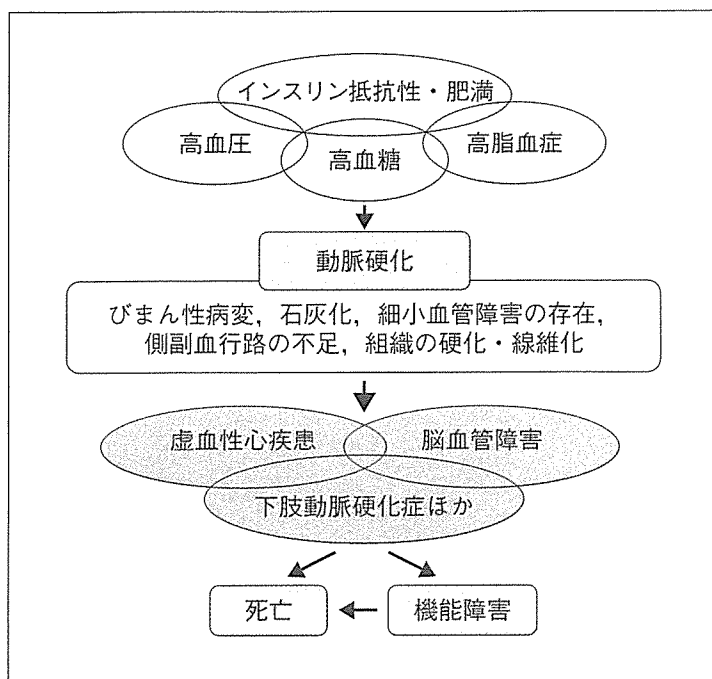
糖尿病患者の生命予後を改善させるためには、その死に至る原因を明らかにする必要がある。前述の米国での検討では、死亡診断書に基づく死因調査が行われている。糖尿病患者のうちその死因として「虚血性心疾患」の記載があるものは全体の44.2%に上り、脳血管障害の25.1%、腎疾患の8.7%を含めると、糖尿病による死亡の少なくとも70%が

心血管障害に起因することが分かった¹⁾。さらに、年齢ごとに標準化した死因を比較すると、男女とも腎疾患による死亡が4~5倍、虚血性心疾患による死亡は3~3.5倍と、それぞれ糖尿病患者で多いことが示された。我が国における糖尿病患者の死因分析では、虚血性心疾患が12.6%、脳血管障害が14.5%、腎疾患が12.0%、悪性新生物が26.6%であったと報告されている²⁾。一般人口との比較による死亡リスクは、虚血性心疾患が3.33倍、脳血管障害が1.54倍、腎疾患では11.3倍、そして悪性新生物が1.48倍、それぞれ糖尿病患者で高くなっていった。

さらに、大学病院通院中に死亡した糖尿病患者の死因調査(1976~95年)を見ると、虚血性心疾患による死亡が経年代的に増加してきていることが分かる³⁾(図1)。

日本人の総死亡に占める死因としての「糖尿病」は、平成11年の調査では死因全体の

図 2 糖尿病心血管障害の特徴



種々の危険因子を背景に全身にわたるびまん性の病変を呈することが多いとされ、患者の QOL を脅かすことが少なくない。

第 10 位 (1.3%) に過ぎない⁴⁾。しかし、心疾患、脳血管障害による死亡が合わせて日本人の死因の 30% を占め、また日本人の 10 人に 1 人が糖尿病に罹患している現状を考え合わせた場合、今後国民健康の質や生命予後を悪化させないために、発症予防とそのコントロールを含めた糖尿病対策により多くの力を払う必要がある。

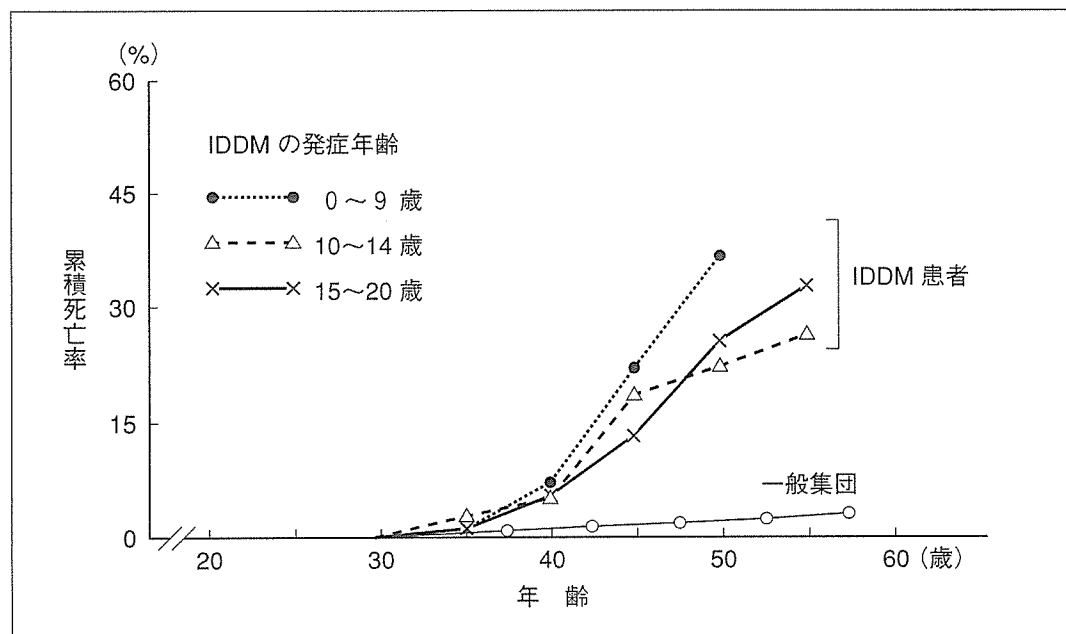
糖尿病患者に見られる心血管障害の特徴

そもそも糖尿病患者では非糖尿病患者に比べて心血管疾患の発症が 2～6 倍多く、そのうち虚血性心疾患に罹患した場合の予後も悪いことが Framingham Study をはじめとする疫学研究により明らかにされている⁵⁾。糖尿病患者における心血管疾患の発症リスクは、心筋梗塞や脳血管障害の既往を持つ非糖尿病患者が再びイベントを生じるリスクに匹敵し、糖尿病患者の治療は 2 次予防に匹敵する意義があると言われるゆえんである⁶⁾。虚血性心

疾患に罹患した糖尿病患者の予後が悪い理由としては、動脈硬化性病変を比較的びまん性 (diffuse) に生じやすいこと、心筋を灌流する細小血管にも病変が及びうること、側副血行路が発達しにくいこと、間質の線維化に伴い左室の拡張能が低下することなどが指摘されている⁷⁾⁸⁾ (図 2)。また、通常虚血性心疾患の発症は男性に比べて女性で少ないが、糖尿病に罹患した男女に限るとそのリスクに差がなくなると言われている。その原因は明らかでない。

糖尿病患者の血管病変は、臓器のレベルはもとより全身レベルでも「びまん性」の傾向を示す。例えば冠動脈病変の場合、高コレステロール血症だけを危険因子として持つ患者では血管壁にプラークを非連続的あるいは分節的に認めることが多いとされるが、糖尿病患者では主幹部から末梢に至るまで「枯れ枝状」の、しかも石灰化を伴う病変がしばしば認められる⁹⁾。また、冠動脈疾患、脳血管障

図3 インスリン依存型糖尿病（IDDM）患者と一般集団における虚血性心疾患による年齢別累積死亡率（文献¹³より引用改変）

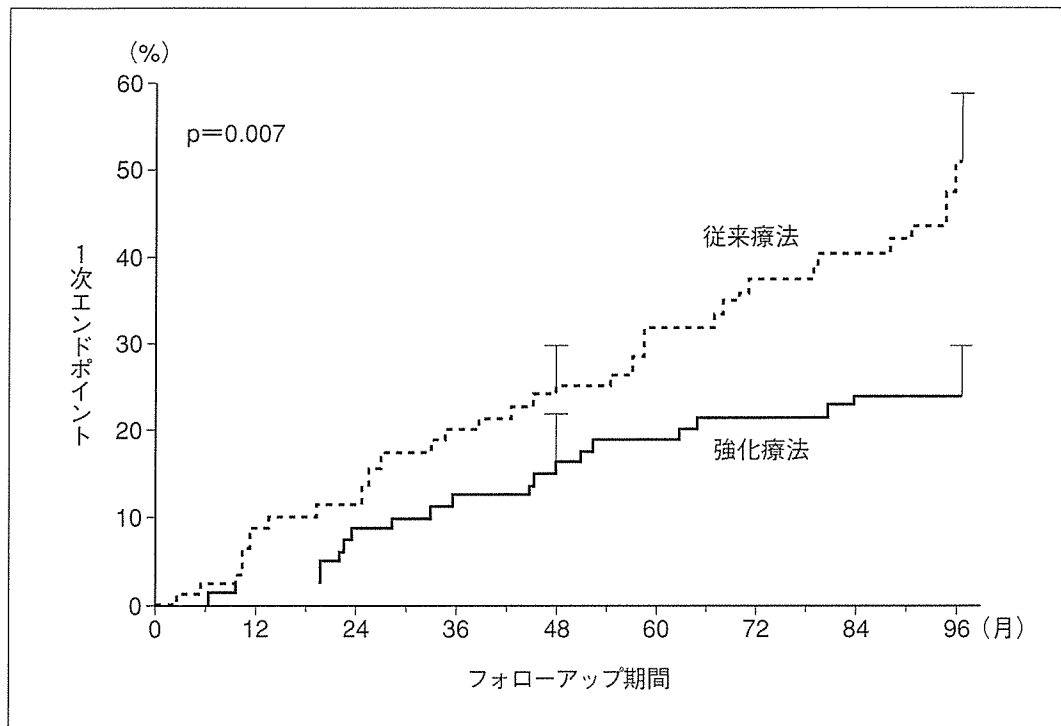


IDDM 患者は、一般集団（Framingham コホート）に比べて虚血性心疾患による死亡率が著しく高い。ただし、その程度は糖尿病の発症年齢（言い換えれば罹病期間）には関係なく、30 歳以降に等しく増加する。

害、下肢動脈硬化症など、複数臓器にまたがる全身性の動脈硬化を認めることも多く、生命予後のみならず QOL の低下をもたらす。このように一口に動脈硬化と言っても、糖尿病によってもたらされる病態には、最大の危険因子として知られる高コレステロール血症による場合とは異なった側面があり、その全貌解明には従来とは違うアプローチが必要である。

糖尿病の動脈硬化病変がびまん性に生じることの1つの説明は、高血糖による内皮機能障害に関連づけられている¹⁰。また最近では、糖尿病性腎症に特徴的な症候であるアルブミン尿が心血管障害の発症を予測する指標となることが分かり¹¹、全身的な内皮機能障害と心血管障害との関連を示唆している。さらに、血管壁の修復や血管新生にかかわり抗動脈硬化的に働くとされる末梢血内皮前駆細胞の数や機能が2型糖尿病患者で低下しているとの報告もあり、興味深い¹²。

動脈硬化はインスリンの欠乏している1型糖尿病患者でも高度に進展するため、その形成に高血糖が重要であることは疑いない。しかし1型糖尿病（調査当時は「インスリン依存型糖尿病：IDDM」と分類）の場合、心血管障害（大血管症）は30歳以降になって初めて発症の増加が認められ、しかもその発症頻度は糖尿病の罹病期間（小児期発症あるいは青年期発症）によらないとされる¹³（図3）。つまり、糖尿病における心血管障害の成り立ちには高血糖以外の因子も寄与するのである。糖尿病には至らない耐糖能異常（IGT）においても動脈硬化の進展が認められる¹⁴ことは、この考え方を裏づけるものであろう。2型糖尿病やIGTに付随することが多い「メタボリックシンドローム」、すなわち肥満/インスリン抵抗性を中心に高血圧、高脂血症など複数のリスクが重積した病態が高度な動脈硬化をもたらす要因として注目されている¹⁵が、これらの詳細なメカニズムに

図4 集学的強化療法による糖尿病心血管障害の抑制 (文献¹⁷⁾より引用改変)

Steno-2 Study では、複数の危険因子を集学的に強化治療することにより、心血管イベントの発生が約半数に抑えられた。

については本特集の他稿を参照されたい。

糖尿病心血管障害の予防と治療

強力な血糖コントロールが糖尿病細小血管症の発症・進展予防に有効なことは、Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)¹⁶⁾をはじめとする大規模臨床試験の結果から明らかである。これに対して、糖尿病患者の心血管障害については血糖コントロールだけでは十分に防ぎきれないという事実も、これらの研究が示している。一方、Steno-2 Study では、「高血糖に加えて高血圧や高脂血症を強力にコントロールし、さらに抗血小板薬や抗酸化薬を併用する」いわばマルチプルリスクの集学的コントロールが、細小血管症だけでなく心血管障害の進展抑制にも有効であると報告された¹⁷⁾ (図4)。この試験では、目標血糖値 (HbA_{1c} 6.5%) を達成できた者は強化療法群においても十数%

に過ぎなかったが、ACE 阻害薬やスタチンを使用した血圧・脂質のコントロール達成率が 50~70% と高く、合併症抑制の重要なファクターであったと考えられる。また、Heart Protection Study (HPS) の糖尿病患者に関するサブ解析では、ベースラインの LDL コレステロール値が 100mg/dl 未満であった患者群においてもシンバスタチン投与による有意な心血管イベント発生抑制が確認された。すなわち、糖尿病患者のコレステロールは「下げれば下げるほど良い」可能性が示唆されたことになる¹⁸⁾。今日、たとえ専門医の外來であっても理想的な血糖コントロールを維持できている糖尿病患者はあまり多くないと言われる。「血糖の分まで他の危険因子をより厳格に管理する」という考え方は、最大の死因としての心血管障害を防ぐために現在の医療技術をもって遂行できる 1つの方向性を示している。

ほかに、インスリン抵抗性改善薬として糖尿病治療に用いられているチアゾリジン誘導体は、PPAR γ アゴニストとして血管内皮細胞、平滑筋細胞、マクロファージなどに直接作用し、抗炎症作用をもたらして動脈硬化抑制的に働くことが示唆されており¹⁹⁾、今後臨床研究を含めた成績の集積が期待される。そして、血管壁を作用点としたさらに新しい薬剤の開発も望まれるところである。

おわりに

最初にも述べたように、糖尿病治療の目的はその患者の天寿と QOL を確保することにある。心血管障害は糖尿病患者に死をもたらす直接要因として最大のものであるが、仮に死を免れたとしても心筋梗塞、脳梗塞、そして壊疽に伴う下肢切断などを経てしばしば機能障害を遺し、社会的生命が失われてしまう場合もある。また2型糖尿病患者には、痴呆に関連した「認知機能障害 (cognitive impairment)」が多いことも近年明らかになってきた²⁰⁾。その原因としては、神経細胞に対する高血糖の直接作用もさることながら、やはり血管因子の関与が示唆されている。これら糖尿病の心血管障害がもたらしうる機能障害の数々は、65歳以上の高齢者が総人口の20%に迫り、介護・老人医療費に課題を抱える我が国においては特にゆゆしき問題である。

糖尿病に対する根治療法がまだ得られていない今日、用いる手段を駆使して心血管障害の発症・進展予防を試みることは、糖尿病診療を実践していくうえで必要不可欠な要素と考えられる。

文 献

- 1) Gu K, et al: Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care* 21 (7): 1138-1145, 1998.
- 2) 佐々木 陽, 他: 15年にわたるインスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) の追跡調査: (1) 糖尿病患者の生命予後と死因の変化. *糖尿病* 39 (1): 31-38, 1996.
- 3) 中島朋子, 他: インスリン非依存性糖尿病の死因に関する年代的検討 - Hospital based study, 1976年~1995年-. *糖尿病* 41 (10): 897-906, 1998.
- 4) 厚生労働省大臣官房統計情報部 編: 人口動態統計. 厚生統計協会, 東京, 2001.
- 5) Abbott R D, et al: The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women. The Framingham Study. *JAMA* 260: 3456-3460, 1988.
- 6) Haffner S, et al: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 330: 229-234, 1998.
- 7) Kip K E, et al: Coronary angioplasty in diabetic patients. NHLBI PTCA registry. *Circulation* 57: 133-136, 1996.
- 8) Waltenburger J: Impaired collateral vessel development in diabetes: potential cellular mechanisms and therapeutic implications. *Cardiovasc Res* 49 (3): 554-560, 2001.
- 9) Mielke C H, et al: Coronary artery calcium, coronary artery disease and diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 53: 55-61, 2001.
- 10) DeVries A S, et al: Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol* 130: 963, 2000.
- 11) Gall M A, et al: Albuminuria and poor glycemic control predict mortality in NIDDM. *Diabetes* 44: 1303-1309, 1995.
- 12) Tepper O M, et al: Human endothelial progenitor cells from type II diabetics exhibit impaired proliferation, adhesion, and incorporation into vascular structures. *Circulation* 106: 2781-2786, 2002.
- 13) Krolewski A S, et al: Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 59: 750-755, 1987.
- 14) Tominaga M, et al: Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 22: 920-924, 1999.

- 15) 横手幸太郎, 他: 大血管症の分子機構. 現代医療 35 (9): 35-42, 2003.
- 16) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986, 1993.
- 17) Gaede P, et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348: 383-393, 2003.
- 18) Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 361: 2005-2016, 2003.
- 19) Ricote M, et al: The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation. *Nature* 391: 79-82, 1998.
- 20) Ott A, et al: Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam study. *Neurology* 53: 1937-1942, 1999.

Approach : Cardiovascular Diseases as the No.1 Cause
of Mortality in Diabetes Mellitus

Koutaro Yokote, Yasushi Saito
Second Department of Internal Medicine, Chiba University Hospital



高脂血症

曾根崎 桐子 横手 幸太郎 齋藤 康*

千葉大学大学院医学研究院 細胞治療学 *教授

POINT

- ・ コレステロールまたはトリグリセリド、あるいはその両方で異常高値が認められれば、高脂血症と診断される。
- ・ 高脂血症は最も重要な動脈硬化促進因子の1つである。
- ・ 患者それぞれの動脈硬化疾患危険因子を考慮しコレステロール治療目標値を定める。

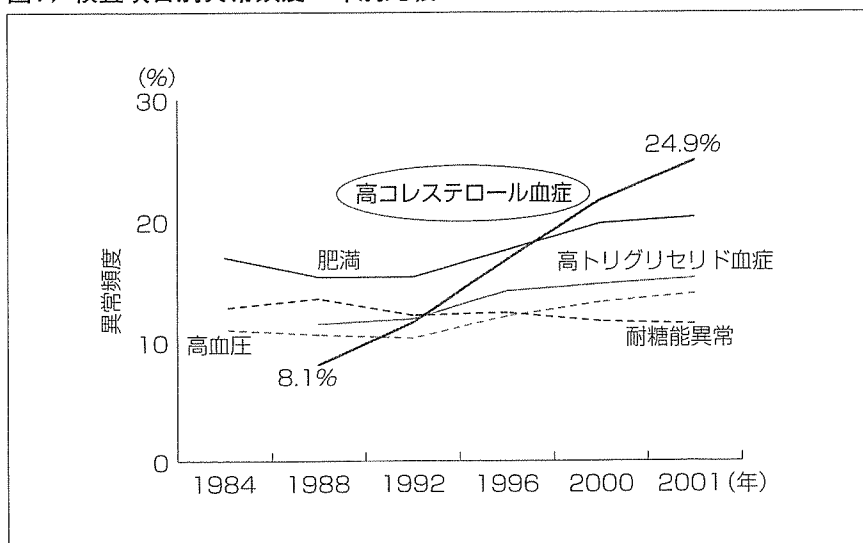


疾患概念と病態

食の欧米化に伴い日本人のコレステロール値が著しく上昇し（図1）、現在では国民の約2～3割が高脂血症と推察されている。

高脂血症とは、血中のコレステロール・トリグリセリドが異常高値を示している状態であり、その本態は血中リポ蛋白の増加である。この異常値とは動脈硬化疾患発症の危険因子となりうるレベルとされている値を指し、日本動脈硬化学会の診療ガイドラインでは表1のように定められている。

図1▶検査項目別異常頻度一年別比較一



(平成13年人間ドック全国集計成績(予防医学委員会), 日本病院会雑誌, 2002年12月より引用改変)

表1▶高脂血症のスクリーニングのための診断基準

高コレステロール血症	総コレステロール	≥220mg/dL
高LDLコレステロール血症	LDLコレステロール	≥140mg/dL
低HDLコレステロール血症	HDLコレステロール	<40mg/dL
高トリグリセリド血症	トリグリセリド	≥150mg/dL

血清脂質値：空腹時採血

(日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患治療ガイドライン、2002年版より引用)

表2▶二次性高脂血症をきたす代表的な疾患・薬剤

	高コレステロール血症	高トリグリセリド血症	高コレステロール血症/ 高トリグリセリド血症
疾患	甲状腺機能低下症 ネフローゼ 閉塞性肝疾患 肥満	糖尿病 肥満 飲酒 腎不全 末端肥大症	甲状腺機能低下症 ネフローゼ 肥満 腎不全
薬剤	副腎皮質ホルモン サイアザイド系利尿薬	エストロゲン β-遮断薬	副腎皮質ホルモン サイアザイド系利尿薬

世界各地で行われた疫学調査により血清高コレステロール値の上昇に応じて、冠動脈疾患の危険率が增大することが明らかとなっている(図2)。現在では高コレステロール血症は冠動脈疾患の主要な危険因子であることが確立されている。

また、肥満やインスリン抵抗性を基盤として軽度の糖・脂質代謝障害・高血圧などが同一の個体に集積し、心血管系疾患のリスクになることが再認識され、メタボリックシンドロームとして注意が喚起されている。たとえば、コレステロール・トリグリセリド値が軽度高値であっても同一の個体にこれらの基礎疾患が合併していることにより心血管系のリスクが高くなると考えられている。

原因

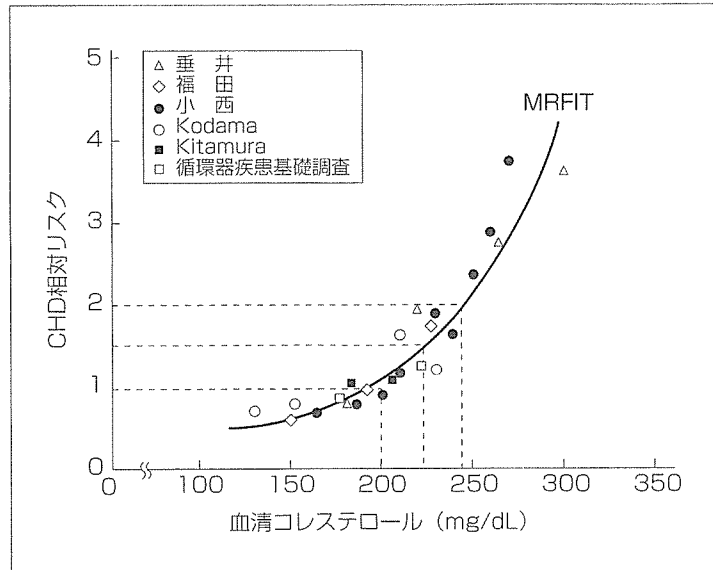
高脂血症は原発性高脂血症(諸疾患や薬剤服用を伴わずに高脂血症を示す)と二次性(続発性)高脂血症に分類される。したがって、まず二次性高脂血症(表2)を除外することが必要である。

原発性高脂血症には、遺伝因子によるもの(家族性)および原因が不明のものがあるが、いずれにしても、その病態の基本はリポ蛋白異常である。下記に示すような代謝経路における種々の酵素、アポ蛋白、受容体、転送蛋白の異常が高脂血症の原因となる。

図3にリポ蛋白の基本構造を示す。水に溶けにくい脂質であるコレステロールエステルやトリグリセリドは芯(コア)を形成し、その周囲をリン脂質と遊離コレステロールからなる一層の膜である外膜(被膜)が覆う構造をとる。表面にはアポ蛋白と呼ばれる蛋白が存在している。

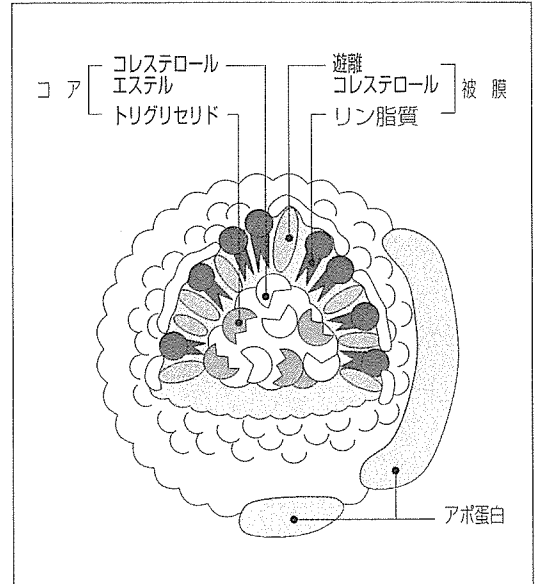
血漿中のリポ蛋白には、エネルギーの供給源であるトリグリセリドの輸送に主に関与するものとして外因性の腸管由来の脂質を運ぶカイロミクロン、および内因性の肝臓由来の脂質を運ぶ超低比重リポ蛋白(VLDL)があり、コレステロールとリン脂質の輸送に関与するものとして低比重リポ蛋白(LDL)、高比重リポ蛋白(HDL)に分けられる(図4)。

図2▶ 総コレステロール値と冠動脈疾患 (CHD) 発症リスクの関係



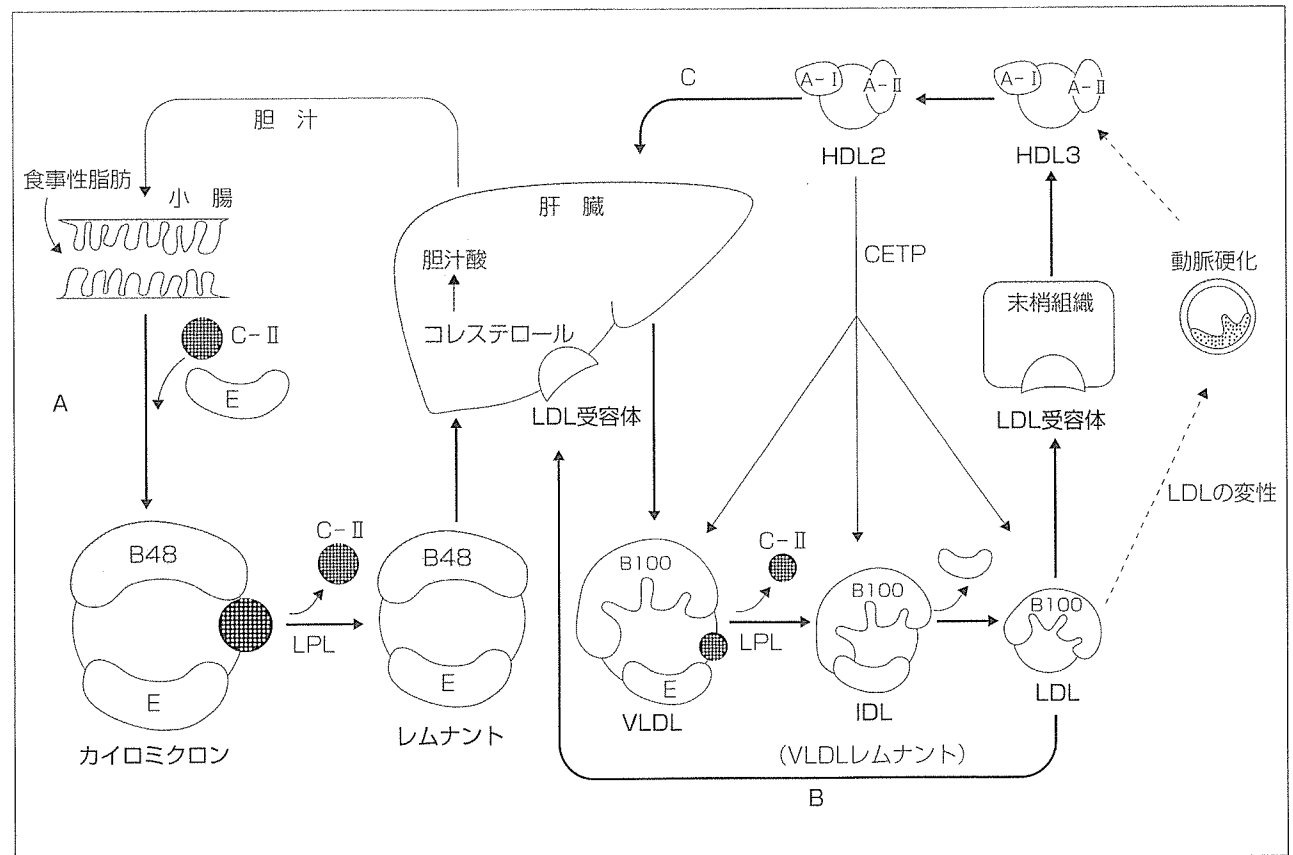
MRFIT: Multiple Risk Factor Intervention Trial
 (日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドライン検討委員会: 動脈硬化, 25: 1-34, 1997
 より引用)

図3▶ リポ蛋白の構造



(寺本民生: 高脂血症概論 (<http://www.lipid.ne.jp>) より引用)

図4▶ リポ蛋白代謝図



比重の低いカイロミクロンやVLDLはトリグリセリドを多く含む。これらのリポ蛋白が代謝され、相対的にコレステロール含有量が増加した中間産物をレムナントと呼び、もとのリポ蛋白に比べ動脈硬化惹起性が高いといわれている。

A. 食事由来の外因性脂質輸送経路

食事性の脂肪（外因性脂質）は小腸で吸収され、トリグリセリドが豊富な大型のリポ蛋白であるカイロミクロンとしてリンパ管・胸管から静脈・動脈を経て肝臓に至る。これを外因性経路と呼ぶ。

B. 肝で生合成される内因性脂質輸送経路

肝でグリセロールと遊離脂肪酸から合成されたトリグリセリドはコレステロール・アポ蛋白を結合してVLDLとなる。トリグリセリドが水解され、リン脂質コレステロール、アポ蛋白がHDLに再転送されてVLDLはIDL（VLDLレムナント）を経てLDLになる。LDLは肝臓と末梢組織に取り込まれる。

C. コレステロール逆転送経路

肝・小腸で合成されたHDLは末梢から遊離コレステロールを受け取る。コレステロールは、リポ蛋白間を輸送され末梢組織から肝臓へ逆輸送される。このように末梢組織からコレステロールを引き抜くHDLは動脈硬化防御的な役割を担うと考えられている。

症 状 徴 候

高脂血症そのものは一般に日常生活に支障となるような症状をもたらさない。比較的よく認められる身体所見としては、眼瞼黄色腫・腱黄色腫・角膜輪などがある。アキレス腱黄色腫は家族性高コレステロール血症に頻度が高く、本疾患の早期診断の手がかりとなる。また、手掌線状黄色腫はⅢ型高脂血症の特異的黄色腫であり、発疹性黄色腫は高度な高トリグリセリド血症でのみ観察される。Ⅰ型高脂血症にみられるような高度な高トリグリセリド血症では、ときに膵炎を発症することがある。

診 断 検 査

コレステロール、トリグリセリド測定値からリポ蛋白の異常を推定しうるが（表3）、最終的にはリポ蛋白の電気泳動を行い診断することが望ましい。また、アポ蛋白質やりポ蛋白リ

表3▶ 高脂血症の表現型による分類とリポ蛋白の異常

I型	TG>1,000mg	カイロミクロンの増加
Ⅱa型	TC>220mg/dL, TG<150mg/dL	LDLの増加
Ⅱb型	TC>220mg/dL, TG>150mg/dL	LDL, VLDLの増加
Ⅲ型	TC, TGともに増加	IDLの増加
Ⅳ型	TC<220mg/dL, TG>150mg/	VLDLの増加
V型	TG>1,000mg	カイロミクロンとVLDLの増加

表4▶ 原発性高脂血症の分類

高コレステロール血症	高トリグリセリド血症	高コレステロール血症+ 高トリグリセリド血症
家族性高コレステロール血症 家族性高HDL血症	a) 高カイロミクロン血症 家族性リポ蛋白リパーゼ（LPL）欠損症 家族性アポC-II欠損症	家族性Ⅲ型高脂血症 家族性複合型高脂血症
	b) 高カイロミクロン+高VLDL血症 家族性V型高脂血症	
	c) 高VLDL血症 内因性高トリグリセリド血症	

パーゼ (LPL) などの酵素を測定することにより高脂血症の原因をある程度推定できる。

原発性高脂血症の型分類を表4に示した。そのうち、比較的頻度が高く日常診療上でさらなるアプローチが必要と考えられる疾患は次のとおりである。

A. 家族性高コレステロール血症 (FH) (ⅡaまたはⅡb型)

LDL受容体の遺伝子異常により、高LDL血症をきたす。ホモ接合体 (LDL受容体の完全欠損) FHはまれな疾患だが、ヘテロ接合体 (LDL受容体の半欠損) FHは、500人に1人と比較的頻度が高い。アキレス腱黄色腫を伴うことが多く、X線撮影によるアキレス腱の肥厚 (9mm以上) は診断の手がかりとして有用である。

B. 家族性高HDL血症

コレステロールエステル転送蛋白 (CETP) 遺伝子異常によりコレステロール逆転送経路に異常が起こる。この場合、HDLは動脈硬化を防御する役割を果たせない。500人に1人の頻度と推定され、HDL>100mg/dLであればCETPを測定する価値がある。

C. 家族性Ⅲ型高脂血症 (Ⅲ型)

アポEの異常を疑い、遺伝子解析や等電点電気泳動を行う。アポE2のホモ型である場合家族性Ⅲ型高脂血症と診断する。3万人に1人の頻度である。

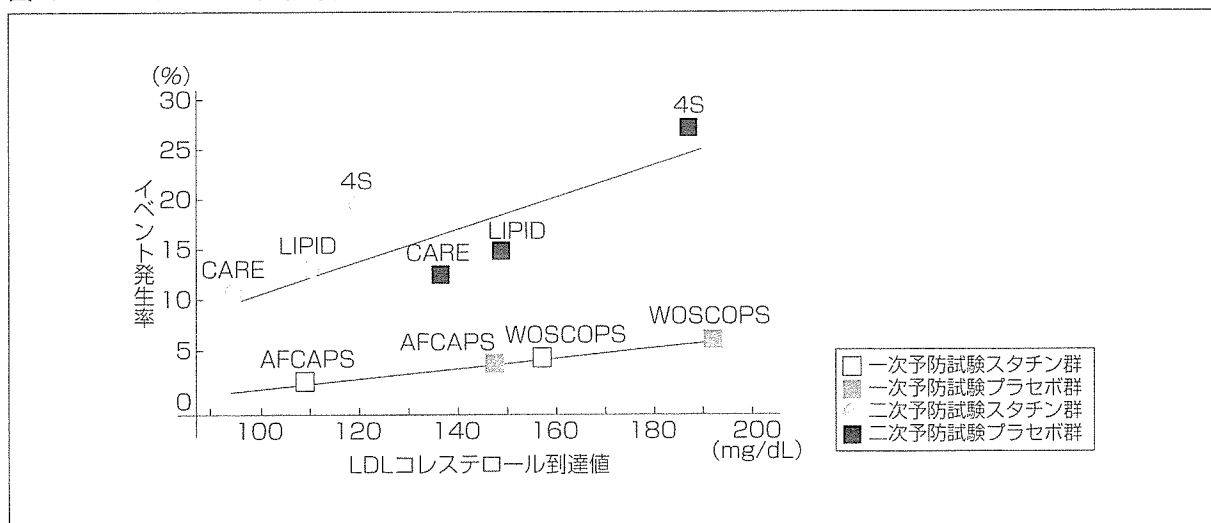
D. 家族性複合型高脂血症 (Ⅱa, Ⅱb, Ⅳ型)

詳細な家族歴の聴取により診断する。100人に1人と推定されている高頻度の遺伝性疾患である。

予 後

それぞれの基礎疾患・合併症・動脈硬化度によって予後は大きく異なるが、コレステロール値が高いほど、心血管イベントの発症の危険性は増加する。図5に示すようにこれまでに行われた各種大規模臨床試験の結果から、コレステロール低下療法が心血管イベントの発症を減少させることが明らかになっている。また、4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)・WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) では、心血管イベント以外の死亡も含めた総死亡率においても、それぞれ30%・22%のリスク低下が認められた。

図5▶ コレステロール低下療法におけるLDLコレステロールと冠動脈疾患発生率の関係



最近のスタチン系薬剤の大規模臨床試験の結果より

(Ballantyne C : Am J Cardiol, 82 : 30, 1998より引用)

表5▶ 患者カテゴリーと管理目標から見た治療方針

患者カテゴリー			脂質管理目標値 (mg/dL)				その他の冠危険因子の管理		
	冠動脈疾患*	LDL-C 以外の主要 冠危険因子**	TC	LDL-C	HDL-C	TG	高血圧	糖尿病	喫煙
A	なし	0	<240	<160	≥40	<150	高血圧学会の ガイドラインによる	糖尿病学会の ガイドラインによる	禁煙
B1	なし	1	<220	<140					
B2		2							
B3		3							
B4		≥4							
C	あり		<180	<100					

TC：総コレステロール，LDL-C：LDLコレステロール，HDL-C：HDLコレステロール，TG：トリグリセリド

*冠動脈疾患とは，確定診断された心筋梗塞，狭心症とする

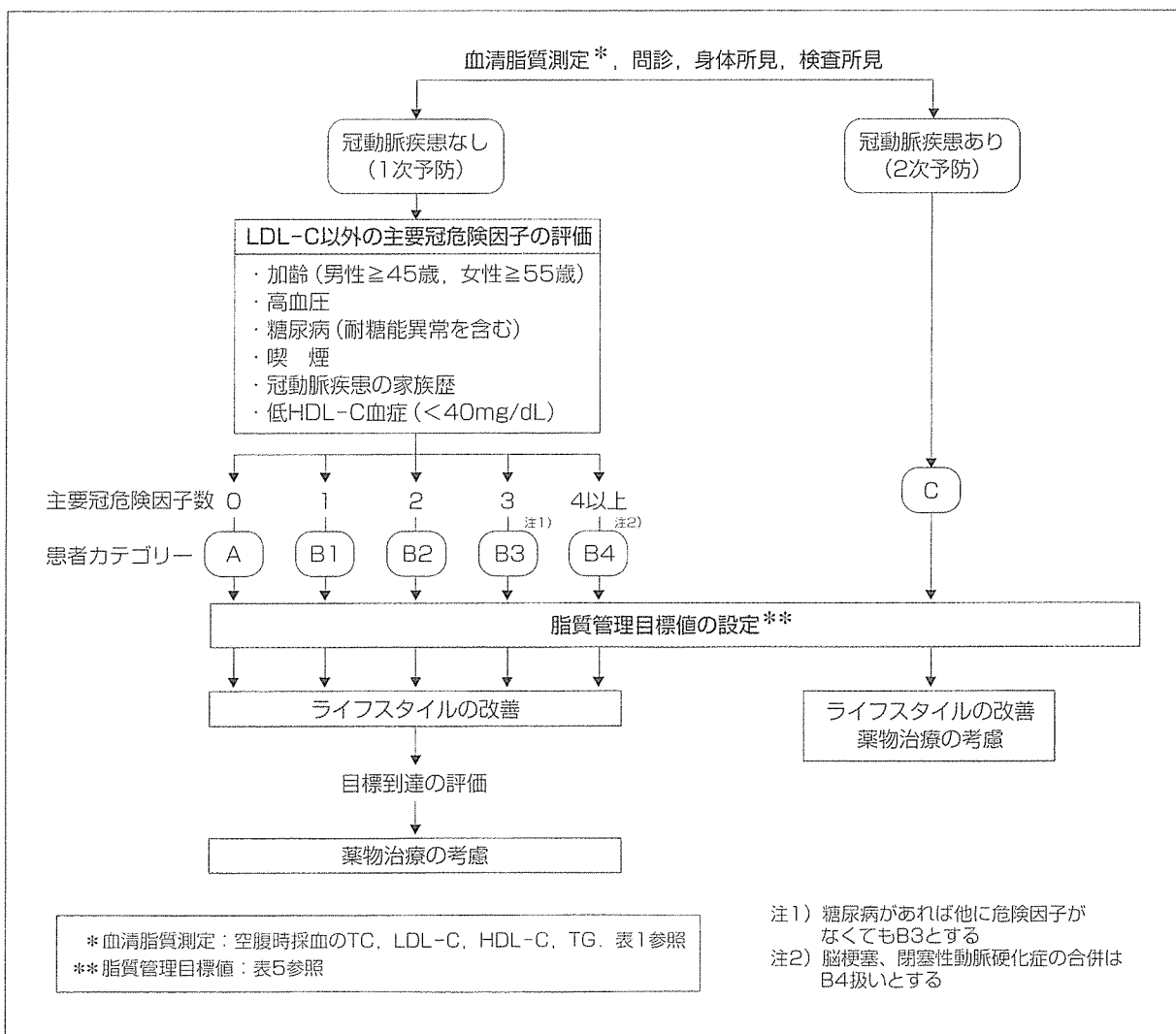
**LDL-C以外の主要冠危険因子

加齢（男性≥45歳，女性≥55歳），高血圧，糖尿病（耐糖能異常を含む），喫煙，冠動脈疾患の家族歴，低HDL-C血症（<40mg/dL）

- ・原則としてLDL-C値で評価し，TC値は参考値とする
- ・脂質管理はまずライフスタイルの改善から始める
- ・脳梗塞，閉塞性動脈硬化症の合併はB4扱いとする
- ・糖尿病があれば他に危険因子がなくなるともB3とする
- ・家族性高コレステロール血症は別に考慮する

（日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患治療ガイドライン，2002年版より引用）

図6▶ 患者カテゴリー別管理目標値



*血清脂質測定：空腹時採血のTC，LDL-C，HDL-C，TG。表1参照
**脂質管理目標値：表5参照

注1) 糖尿病があれば他に危険因子がなくてもB3とする
注2) 脳梗塞，閉塞性動脈硬化症の合併はB4扱いとする

（日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患治療ガイドライン，2002年版より引用）