

フィブラート (%)	13.6	8.7	3.2	6.9
レジン (%)	4.5	4.3	0	0
ニコチン酸 (%)	0	0	1.6	0
プロブコール (%)	0	0	0	0

* 筑波大学 島野 仁

外来	男		女	
	II b	II b ハイリスク	II b	II b ハイリスク
n	103	31	102	26
年齢	58.8±13.7	53.9±13.84	61.4±13.16	57.2±13.57
身長	165.9±5.6	167.7±4.81	153.1±6.84	152.9±8.17
体重	71.8±13.03	76.9±14.55	60.0±10.29	58.4±9.47
BMI	25.6±3.51	26.9±4.24	25.5±4.32	25.2±4.02
ウエスト	89.9±8.6	92.4±11.06	84.1±12.74	83.9±9.96
血圧(SBP)	127.9±11.84	131.6±12.56	127.5±12.57	129.6±17.17
血圧(DBP)	77.1±12.35	82.1±9.19	74.6±9.25	74.9±6.78
HbA1c	7.1±1.59	6.7±1.46	6.8±1.27	6.3±1.14
治療前 TC	255.3±41.32	284.5±45.89	249.3±31.79	273.3±23.56
治療前 TG	301.8±238.23	417.7±320.41	221.7±74.27	279.5±66.86
治療前 HDL-c	47.4±13.12	46.5±15.27	55.6±18.33	53.5±19.17
治療前 cHDL-c	147.5±45.86	155.9±55.39	154.4±39.64	163.9±36.43
治療前 non-HDLc	209.1±44.37	238.8±50.76	198.4±38.55	219.8±34.21
治療後 TC	199.5±36.66	211.3±39.66	210.7±30.28	209.0±37.5
治療後 TG	203.8±120.75	276.6±131.76	170.9±96.63	171.1±82.23
治療後 HDL-c	49.3±17.63	46.3±15.01	56.7±18.00	57.8±15.24
治療後 cLDL-c	107.1±42.48	109.7±34.51	121.5±31.95	117.0±40.03
治療後 non-HDLc	150.1±38.51	162.7±40.91	155.8±33.73	151.2±36.64
糖尿病(%)	74	20	69	18
高血圧(%)	61	19	40	12
MetS(%)	41	13	25	3
喫煙(%)	22	8	5	2
冠動脈疾患(%)	14	4	3	1
脳梗塞(%)	7	2	5	1
A(%)	2	1	5	3
B1(%)	3	2	5	4
B2(%)	5	2	5	1
B3(%)	17	5	24	4
B4(%)	30	10	18	8

C(%)	18	5	4	1
食事運動(%)	23	6	40	13
スタチン(%)	61	22	49	12
フィブラート(%)	15	3	12	1
レジン(%)	4	0	1	0
ニコチン酸(%)	0	0	0	0

* 金沢大学 小林 淳二

外来	男		女	
	II b	II b ハイリスク	II b	II b ハイリスク
n	18	17	12	7
頻度%	32.1	30.4	24.5	14.3
年齢	63±14.3	62.4±14.5	61.6±11.5	64.6±11.3
BMI	23.6±1.7	23.7±1.7	23.7±3.8	25.2±3.3
ウエスト	87.7±7.1	87.3±7.1	87.4±5.8	88.0±6.2
血圧(SBP)	115±12.7	114±13.1	130±15	127±10.9
血圧(DBP)	67.8±10.0	67.4±10.2	72.7±11.2	70.6±10.6
HbA1c	5.8±0.9	5.8±0.9	5.8±0.4	6.0±0.4
治療前 TC	288±52.3	290±53.1	308±75	321±63.9
治療前 TG	387±203	398±204	290±117	348±118
治療前 HDL-c	45.8±17.2	45.3±17.6	47.8±11.3	45.6±14.1
治療前 LDL-c (calculated)	190±59.7	194±61.9	207±76.3	217±67.1
治療前 LDL-c (直接、参考値)	162±60.9	163±62.8	167±72.2	155±79.8
治療前 non-HDLc	242±55.8	245±56.3	260±76.9	275±71
治療前アポB	146±35.4	148±36	160±48.1	155±51.3
治療後 TC	207±41.9	207±43.2	210±34.3	216±19.1
治療後 TG	202±98.6	207±99.3	154±73.4	162±84.8
治療後 HDL-c	47.9±10.3	47.2±10.1	55.5±10.7	53.9±13.1
治療後 LDL-c (calculated)	119±38.1	119±39.2	124±28.3	130±19.1
治療後 LDC-c	122±40.0	122±41.2	109±37.6	115±35.6

(直接、参考値)				
治療後 non-HDLc	159±40	160±41.0	155±53.6	162±21.5
治療後アポB	108±19.7	109±20.2	104±25	108±24
糖尿病(%)	28	24	25	43
高血圧(%)	50	47	58	71
MetS(%)	44	41	33	53
喫煙(%)	33	29	8	0
冠動脈疾患(%)	39	41	25	14
脳梗塞(%)	11	12	0	0
カテゴリー A(%)	5.6	5.9	0	0
カテゴリー B1(%)	22.2	23.5	25.0	0
カテゴリー B2(%)	16.7	17.6	25.0	28.6
カテゴリー B3(%)	11.1	11.8	16.7	28.6
カテゴリー B4(%)	11.1	5.9	16.7	28.6
カテゴリー C(%)	33.3	35.3	16.7	14.3
食事運動(%)	6	6	0	0
スタチン(%)	83	82	92	100
フィブラート (%)	28	29	33	43
レジン(%)	11	12	8	0
ニコチン酸(%)	0	0	0	0
プロブコール (%)	0	0	0	0

* 札幌医科大学第二内科 齋藤 重幸

コホート	男		女	
	II b	II b ハイリスク	II b	II b ハイリスク
n	31	8	33	5
頻度%	6.6	1.7	4.8	0.7
年齢	55.8±14.8	49.5±10.7	63.6±10.8	61.4±9.8
BMI	24.4±2.8	23.3±2.9	25.8±3.7	24±1.6
ウエスト	88±8.6	85.5±9.1	90.4±9.5	88.4±5.4
血圧(SBP)	138.4±25.7	134±25.3	153.3±25.8	159.8±27.4
血圧(DBP)	81.9±10.9	79±10	84±12.1	85.4±10.9
HbA1c	5.5±1.1	5.3±0.4	5.8±0.7	5.7±0.4
TC	247.9±31.7	287.5±36.7	247.9±23.2	280.6±34.7
TG	239.3±123.6	252.3±45.3	204.6±49	256.6±45.4
HDL-c	47.5±10.4	51.8±13.7	50.9±10.2	52±7.8
LDL-c(calculated)	152.6±37.7	185.3±34.1	156±23.1	177.3±32.3
LDC-c(直接、参考値)	-	-	-	-
non-HDLc	200.5±31.6	235.8±38.9	196.9±24.6	228.6±40.8
アポB	112.6±19.4	134.4±22	111.3±16	129.6±21
糖尿病(%)	9.7	0	18.2	20
高血圧(%)	38.7	37.5	72.7	80
MetS(%)	45.2	25	42.4	0
喫煙(%)	48.4	50	9.1	20
冠動脈疾患(%)	3.2	0	0	0
脳梗塞(%)	0	0	3	0

* 東邦大 白井 厚治

外来	男		女	
	II b	II b ハイリスク	II b	II b ハイリスク
n	8	-	14	-
頻度%	36	-	64	-
年齢	58±20	-	58±14	-
BMI	25.3±35	-	27±5.6	-

ウエスト	91.9±7.8	-	92±13.7	-
血圧(SBP)	146±23	-	124±16	-
血圧(DBP)	90±12	-	75±10	-
HbA1c	5.8±0.8	-	6.5±2.2	-
治療後 TC	245±20	-	242±16	-
治療後 TG	322±130	-	265±137	-
治療後 HDL-c	53±17	-	52±10	-
治療後 cLDL-c	127.6-23	-	137-21.4	-
治療後 LDC-c	127±26	-	130±37	-
治療後 non-HDLc	192±3	-	190±6	-
糖尿病(%)	25	-	36	-
高血圧(%)	13	-	36	-
スタチン(%)	38	-	50	-
フィブラート (%)	38	-	14	-
レジン(%)	0	-	7	-

厚生労働科学研究補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

原発性高脂血症に関する調査研究

I**IIb** 型高脂血症における動脈硬化リスク集積と心血管死亡--コホート研究 NIPPON DATA90
での検討

分担研究者 上島弘嗣 滋賀医科大学医学科福祉保健医学 教授

研究要旨：わが国一般住民における I**IIb** 型高脂血症では動脈硬化リスク集積したが、古典的リスクファクターに比べて心血管死亡に及ぼす影響は、NIPPON DATA90 の 10 年間の追跡では軽微であった。

A. 研究目的	ク集積			
わが国一般住民での I IIb 型高脂血症の動脈硬化リスク集積と心血管死亡について検討する。		ハイリス ク I IIb	対照	P
B. 研究方法	人数	389	5811	
コホート研究 NIPPON DATA90 のデータベースを用いた。対象例数は 30 歳以上の約 10,000 名の男女。本研究は全国 300 保健所管轄地区住民の 77% が受診し代表性が高い。1990 年に身体・血液検査、生活習慣調査を行い、2000 年まで追跡した。エンドポイントは心血管疾患死亡。	男性比 (%)	44	40	
	糖尿病 (%)	17.5	5.7	<0.0001
	高血圧 (%)	64.8	46.3	<0.0001
	MetS (%)	44.0	7.2	<0.0001
	喫煙 (%)	37.5	28.3	<0.0001
	冠動脈疾患 (%)	3.9	1.9	0.006
	脳梗塞 (%)	2.1	1.9	0.84

C. 研究結果

1) ハイリスク I**IIb** 型高脂血症の頻度
TC \geq 240mg/dl かつ TG \geq 200 mg/dl のハイリスク I**IIb** 型高脂血症の頻度は男性の 4.9%、平均年齢 50.3 歳。女性同 4.4%、59.1 歳であった。

2) ハイリスク I**IIb** 型高脂血症における動脈硬化リスク集積

対照群を TG $<$ 150, TC=160~200mg/dl と設定し、表 1 に男女合計したデータで動脈硬化リスク集積を比較した。今回用いた合併症の診断基準は：高血圧 SBP \geq 140mmHg, DBP \geq 90mmHg, 治療中のいずれか；糖尿病 HbA1C \geq 6%, 治療中のいずれか；メタボリックシンドローム(MetS) BMI \geq 25 kg/m² かつ以下の 2 項目を満たすもの (1) IGT (HbA1C \geq 5.6%, 治療中のいずれか)、(2) High BP (SBP/ DBP \geq 135/85、治療中のいずれか)、(3) Dyslipidemia (TG \geq 150mg/dl または HDL $<$ 40 mg/dl)。ハイリスク I**IIb** 型高脂血症でもリスク要因と冠動脈疾患が多かった。通常 I**IIb** 型高脂血症 (TC \geq 220 mg/dl かつ TG \geq 150 mg/dl) においても同様の結果であった。

表 1 ハイリスク I**IIb** 型高脂血症の動脈硬化リス

3) I**IIb** 型高脂血症の心血管死亡リスク

年齢、性、高血圧、糖尿病、喫煙、飲酒などの古典的リスクファクターを調整因子として Cox 解析を行ったところ、対照群を基準とした 10 年間の心血管死亡ハザード比は通常 I**IIb** 型高脂血症で 1.02 (95%信頼区間 0.68-1.53)、ハイリスク I**IIb** 型高脂血症で 1.33(0.73-2.43) とリスク増加傾向はあったが有意ではなかった。しかし古典的リスクファクターの多くは有意に予後を予測した。

D. 考察

さらに追跡期間を延長すると、I**IIb** 型高脂血症の心血管死リスク増加の可能性はある。また、追跡後のスタチン治療薬等の影響が加わり、リスクの低下に関与している可能性もある。

E. 結論

I**IIb** 型高脂血症では動脈硬化リスク集積したが、予後に及ぼす影響は他の古典的リスクファクターに比べ、現在までのところ、軽微であった。

【協力研究者】 中村保幸

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書
原発性高脂血症に関する調査研究

西暦 2000 年日本人の血清脂質調査におけるメタボリックシンドロームに関する研究
分担研究者 荒井 秀典 京都大学大学院医学研究科加齢医学 講師

研究要旨

西暦 2000 年に行われた日本人の血清脂質調査においてウエスト周囲径を測定し得た 3264 名につき、2005 年 4 月に発表された日本におけるメタボリックシンドロームの診断基準を用いて、特に女性の HDL コレステロールと腹囲に関するカットオフ値に関して解析を行った。その結果女性においては HDL コレステロールのカットオフは現行の 40mg/dl より、50mg/dl のほうがより内臓肥満との関連がみられた。一方腹囲に関しては 80cm のほうが感度、特異度が高かった。それらの基準を元に再解析したところ、70 歳以上のメタボリックシンドロームの頻度は男女ほぼ同程度になった。今後はさらに女性の基準に関する解析を進めていく必要があると思われる。

A. 研究目的

生活習慣の欧米化に伴い、メタボリックシンドロームの増加が懸念されている。西暦 2000 年に行われた血清脂質調査においても若年、中年男性のトリグリセリド (TG) の増加が 10 年前に比べ、顕著であった。昨年度の報告では一般検診者の中で今年 4 月に発表されたメタボリックシンドロームの診断基準を満たす者の頻度がどの程度であるかを検討するとともに、メタボリックシンドロームの診断基準の一つであるウエスト周囲径と血清脂質、血圧、血糖値、BMI との関連について検討した。今年度は HDL コレステロール値と腹囲に関してさらに解析を行った。

B. 研究方法

西暦 2000 年に行われた日本人の血清脂質調査においてウエスト周囲径を測定した 3264 名（男性 1917 名、女性 1347 名）の血清脂質、血糖、インスリン、HbA1c、血圧、BMI を用いて解析を行った。

診断基準は 2005 年 4 月に発表された日本の診断基準を用いた。すなわち、必須項目として内臓肥満 ウエスト周囲径が男性 85cm 以上、女性 90cm 以上に加えて以下の項目から 2 つ以上

- ①高トリグリセリド血症 150mg/dl 以上かつ
または低 HDL コレステロール血症 40mg/dl 未満
- ②高血圧 130/85mmHg 以上
- ③耐糖能異常 空腹時血糖 110mg/dl 以上
を用いた。

統計手法として Ozz 比の算出と ROC (Receiver operating characteristics) 曲線を求めた。ROC 曲線は ATP III (2005 年) の基準から計算した。

(倫理面への配慮)

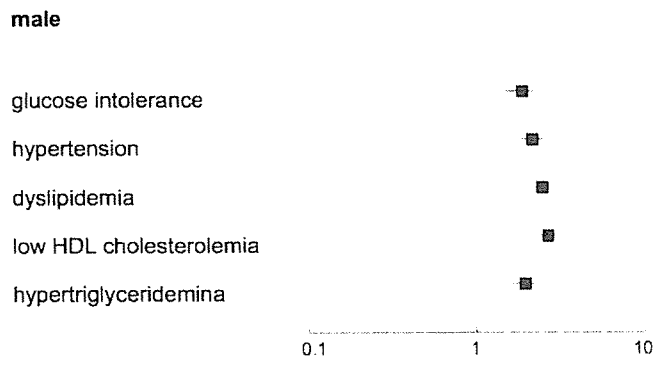
本研究は京都大学医の倫理委員会において承認された。

C&D. 研究結果と考察

まず、男性における内臓肥満と各リスクとのオッズ

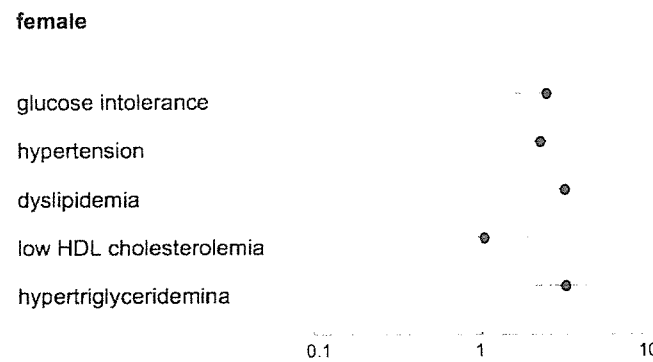
比を解析すると図1に示すように耐糖能異常、高血圧、脂質代謝異常、高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール血症と内臓肥満の間には有意な相関関係が認められた。

図1 内臓肥満と各リスクとのオッズ比(男性)



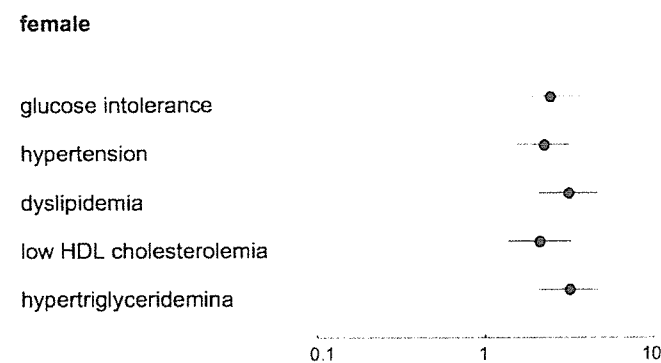
一方女性においては低HDLコレステロール血症以外は有意な相関関係が認められた。

図2 内臓肥満と各リスクとのオッズ比(女性)



しかしながら、HDLコレステロールのカットオフ値を50mg/dlとすると図3に示すように有意な相関関係が認められた。

図3 内臓肥満と各リスクとのオッズ比(女性)



また、ATPIIIの基準を元にしてではあるが、複数のリスクを予測する腹囲の感度、特異度の最も優れ

た点をROC曲線を作成することにより求めた。その結果女性においては約80cmが最も感度、特異度が優れていた。

女性においてHDLコレステロールのカットオフ値を50mg/dl、腹囲のカットオフを80cmとした場合のメタボリックシンドロームの頻度を図5に示す。図に示すようにこれらの基準を適応すると70歳代におけるメタボリックシンドロームの頻度はほぼ男女同程度となり、心血管イベント発症のリスクと相関すると考えられる。

図4 複数のリスクを予測する腹囲のROC曲線

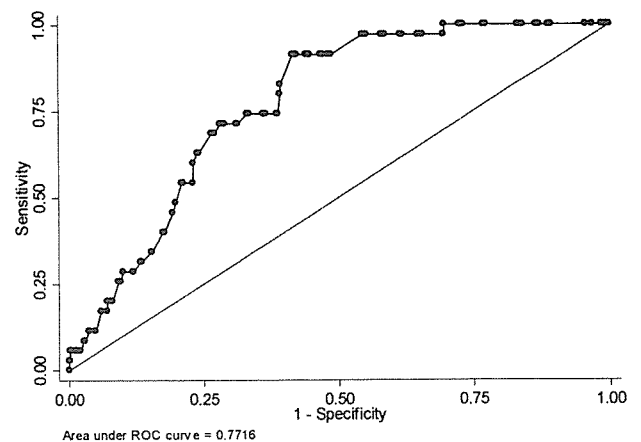
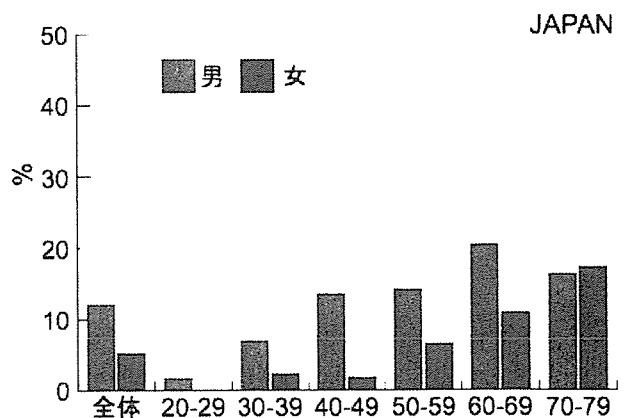


図5 女性におけるHDLコレステロールのカットオフ値50mg/dl、腹囲80cmとした場合の各年代別、男女別メタボリックシンドロームの頻度



E. 結論

今回の解析では女性におけるHDLコレステロールのカットオフ値は50mg/dlのほうが40mg/dlより、内臓肥満との相関を示した。また、腹囲に関しては

80cmのほうが、他のリスクの重なりとの相関が強く見られた。今後はこれらの基準に関して心血管疾患や糖尿病の発症頻度に関するデータを蓄積すべきであろう。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. **Arai H**, Yamamoto A, Matsuzawa Y, Saito Y, Yamada N, Oikawa S, Mabuchi H, Teramoto T, Sasaki J, Nakaya N, Itakura H, Ishikawa Y, Ouchi Y, Horibe H, Shirahashi N, and Kita T. Prevalence of the Metabolic Syndrome in the General Japanese Population in 2000. *J Arteriosclerosis Thrombosis*, 13: 202-208, 2006

2. 学会発表

1. 第14回生体パーオキシド研究会(平成18年8月12日、仙台 勝山館)

動脈硬化発症におけるリポ蛋白の酸化変性の意義について

荒井秀典

2. 第38回日本動脈硬化学会(平成18年7月13, 14日、東京国際フォーラム)

シンポジウム4 発達、加齢、性差を考慮した高脂血症・動脈硬化の管理

高齢者における脂質管理はどうあるべきか

荒井秀典

H. 知的財産権の出願、登録状況

なし。

厚生労働科学研究（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告

原発性高脂血症における調査研究

一般住民における複合型高脂血症（Ⅱb型）の実態：久山町研究

分担研究者 清原 裕 九州大学大学院医学研究院 環境医学分野
研究協力者 今村 剛 九州大学大学院医学研究院 環境医学分野
土井康文 九州大学病院 内科

研究要旨

2002年に福岡県久山町の循環器健診を受診した住民3,212名の断面調査において、複合型高脂血症（Ⅱb型）の実態調査を行った。Ⅱb型をTchol \geq 220mg/dlかつTG \geq 150mg/dlとし、さらにⅡb型 high riskをTchol \geq 240mg/dlかつTG \geq 200mg/dlとして、それら以外をⅡb型以外に分類した。Ⅱb型の頻度は、男性10.8%、女性9.4%であった。そのうちⅡb型 high riskは男性3.7%、女性2.7%だった。Ⅱb型の有無別にみた危険因子の平均値と頻度は、Ⅱb型以外と比べてⅡb型、Ⅱb型 high riskとなるほど上昇していた。メタボリックシンドロームの頻度、動脈硬化性疾患診療ガイドラインのB3、B4の割合も同様の傾向を示した。Ⅱb型とⅡb型以外で心血管病の頻度に差はなかった。Ⅱb型、Ⅱb型 high riskとなるほど、スタチン、フィブラートの服用頻度が増加した。

A. 研究目的

高脂血症は粥状動脈硬化、腎症、膵炎などの発症と深く関わりがあり、その病態解明は有効な治療法の開発につながることから、臨床的に極めて重要な課題である。原発性高脂血症は最も高頻度にみられる高脂血症であるが、成因が単一ではなく病態が多彩であることから、その実態については不明な点が多い。本研究班では、原発性高脂血症の実態調査および病態解析に関する研究を最重点研究課題としており、中でも家族性複合型高脂血症を中心に、その実態調査および動脈硬化発症との関連を明らかにすることを目標の一つとしている。そこで本報告では、福岡県久山町の一般住民における疫学調査の成績より、複合型高脂血

症（Ⅱb型）の実態調査を行った。

B. 研究方法

2002年の健診を受診した40歳以上の久山町住民3,298名（当該年齢人口の78%）から空腹時採血が行えなかった者86名を除いた3,212名（男性1,385名、女性1,827名）を対象として断面調査を行った。腹囲の測定は、呼気時に立位で、臍のレベルで行った。空腹時血糖値はグルコースオキシダーゼ法により、血清総コレステロール（Tchol）、LDLコレステロール（LDLC）、中性脂肪（TG）、HDLコレステロール（HDLC）は酵素法により測定した。Non-HDLコレステロール（nonHDLC）をnonHDLC=Tchol-HDLCと定義し算出した。

複合型高脂血症（Ⅱb型）を Tchol \geq 220mg/dl かつ TG \geq 150mg/dl とした。さらに、Ⅱb型 high risk を Tchol \geq 240mg/dl かつ TG \geq 200mg/dl とした。ここではスタチン服用者は Tchol \geq 240mg/dl、フィブレート服用者は TG \geq 200mg/dl と便宜上定義した。血圧値は座位で3回測定し、解析にはその平均値を用いた。高血圧は血圧値 \geq 140/90mmHg かつ/または降圧薬服用とし、糖尿病は空腹時血糖値 \geq 126mg/dl かつ/または75g 経口糖負荷後2時間血糖値 \geq 200mg/dl、かつ/または糖尿病治療薬の使用とした。

この集団で、男女別、男女込みでⅡb型の頻度を求め、またⅡb型の有無別に、心血管病とその危険因子の平均値、頻度を求めた。さらに、わが国のメタボリックシンドローム診断基準検討委員会の基準に基づくメタボリックシンドロームの頻度、動脈硬化性疾患診療ガイドライン（2002）の患者カテゴリーの頻度、高脂血症治療薬服用の頻度をⅡb型の有無別に求めた。群間比較にはt検定、 χ^2 検定を用いた。

（倫理面の配慮）

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」に準拠し、九州大学医学部倫理委員会の承認の元で行われた。本研究は、健診受診者を対象とした疫学調査で、対象者が研究によって不利益を被ることはない。研究者は、対象者の個人情報の漏洩を防ぐうえで細心の注意を払い、その管理に責任を負っている。

C. 研究結果

2002年の久山町の住民3,212名におけるⅡb型の頻度は、男性10.8%、女性9.4%

で、男女あわせると10.0%であった。そのうちⅡb型 high risk は男性3.7%、女性2.7%、男女あわせると3.1%だった。

Ⅱb型の有無別に年齢、body mass index (BMI)、ウエスト周囲径、収縮期・拡張期血圧、ヘモグロビンA1c、Tchol、TG、HDLc、LDLc、nonHDLcの平均値と標準偏差を求めた(表1)。その結果、Ⅱb型以外に比べⅡb型、Ⅱb型 high risk においてはいずれも男性の年齢が有意に低かった ($p<0.01$)。BMI、ウエスト周囲径、血圧値、HDLc以外の各脂質分画の平均値は、Ⅱb型以外に比べⅡb型、Ⅱb型 high risk で有意に高かった ($p<0.01$)。HDLcはⅡb型以外に比べⅡb型、Ⅱb型 high risk で有意に低かった ($p<0.01$ 、男性のⅡb型 high risk では有意差なし)。高血圧、糖尿病、メタボリックシンドロームの頻度は、Ⅱb型以外に比べⅡb型、Ⅱb型 high risk で有意に高かった(表2、男性高血圧は $p<0.05$ 、他は $p<0.01$)。一方、Ⅱb型以外とⅡb型あるいはⅡb型 high risk 間で、冠動脈疾患、脳梗塞の頻度に有意差はなかった。Ⅱb型、Ⅱb型 high risk となるほど動脈硬化性疾患診療ガイドラインに基づく患者カテゴリーのB3、B4の割合が増加した ($p<0.01$)。Ⅱb型の有無別に高脂血症治療薬服用の頻度をみると、男女ともⅡb型以外に比べⅡb型からⅡb型 high risk にかけてスタチン、フィブレートの服用頻度が増加した(女性のⅡb型 high risk ではフィブレート服用者なし)。

D. 考察

福岡県久山町の地域住民を対象にした疫学研究の成績では、Ⅱb型の頻度は、男性10.8%、女性9.4%、その中でⅡb型 high

risk は男性 3.7%、女性 2.7%であった。家族性複合型高脂血症はⅡa型、Ⅱb型、Ⅳ型のいずれかをとりうるが、中でもⅡb型がその中心をなしている。馬淵らは一般住民 3,725 人を対象に血清脂質値のスクリーニングを行った場合、171 名 (4.6%) が家族性複合型高脂血症であると推定している。われわれの研究では、高脂血症が増えてきた最近の集団を対象にしていること、受診率が高く選択的バイアスが小さいことが、これまでの報告より家族性複合型高脂血症の頻度が高い原因である可能性がある。

本研究では、Ⅱb 型の有無別にみた心血管病の危険因子の平均値、頻度はいずれもⅡb型、Ⅱb型 high risk となるに従って有意に増加する傾向があったが、Ⅱb型とⅡb型以外の群間で心血管病の頻度に差がなかった。心血管病を発症した後にライフスタイルが変わったことなどによって血清脂質レベルが変化し、Ⅱb型、Ⅱb型 high risk の該当例がⅡb型以外の群に移行した可能性が考えられる。また、心血管病のリスクが一般的に高いとされる男性において、Ⅱb型以外に比べⅡb型、Ⅱb型 high risk の年齢が若い傾向にあったことも心血管病の頻度が少なかったことの原因となっている可能性がある。

E. 結 論

久山町一般住民における複合型高脂血症 (Ⅱb型) の頻度は男性 10.8%、女性 9.4%、男女あわせると 10.0%だった。心血管病の危険因子の平均値、頻度はⅡb型以外と比べてⅡb型、Ⅱb型 high risk となるほど上昇した。Ⅱb型以外と比べてⅡb型、Ⅱb型 high risk となるほどメタボリックシンド

ロームの頻度、動脈硬化性疾患診療ガイドラインの患者カテゴリーB3、B4の割合が増加した。高脂血症治療薬の服用頻度も同様の傾向を示した。

F. 健康危険情報

複合型高脂血症 (Ⅱb型、Ⅱb型 high risk) 患者では心血管病の危険因子の合併頻度が高く、嚴重な管理対象になると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 二宮利治、清原 裕、久保充明、他：一般住民における慢性腎臓病と心血管病発症の関係：久山町研究。透析会誌 39: 94-96, 2006
2. Arima H, Kiyohara Y, Tanizaki Y, et al: Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism modifies the smoking-cancer association: the Hisayama Study. Eur J Cancer Prev 15: 19-201, 2006
3. Kubo M, Kiyohara Y, Ninomiya T, et al: Decreasing incidence of lacunar vs other types of cerebral infarction in a Japanese population. Neurology 66: 1539-1544, 2006
4. Wakugawa Y, Kiyohara Y, Tanizaki Y, et al: C-reactive protein and risk of first-ever ischemic and hemorrhagic stroke in a general Japanese population: the Hisayama Study. Stroke 37: 27-32, 2006
5. Shimazaki Y, Saito T, Kiyohara Y, et al: The influence of current and former smoking on gingival bleeding: the Hisayama Study. J Periodont 77:1430-1435, 2006

6. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, et al: Metabolic syndrome and CKD in a general Japanese population: the Hisayama Study. Am J Kidney Dis 48: 383-391, 2006
2. 学会発表
1. 谷崎弓裕、清原 裕、脇坂義信、ほか: 地域高齢者における耐糖能異常が病型別痴呆発症に及ぼす影響: 久山町研究. 第 16 16 回日本疫学会学術総会、名古屋、2006
 2. 今村 剛、清原 裕、土井康文、ほか: 地域住民における血清 HDL コレステロールと病型別脳梗塞発症との関連: 久山町研究. 31 回日本脳卒中学会総会、横浜、2006. 3
 3. 森田友美、清原 裕、米本孝二、ほか: 一般住民における食事性因子が脳梗塞発症に及ぼす影響: 久山町研究. 31 回日本脳卒中学会総会、横浜、2006。
 4. 清原 裕: メタボリックシンドロームの実態: 103 回日本内科学会総会・講演会、横浜、2006
 5. 土井康文、清原 裕、久保充明、ほか: 地域住民におけるメタボリックシンドローム診断基準と心血管病発症の関係: 久山町研究. 第 49 回日本糖尿病学会年次学術集会、東京、2006
 6. Shimazaki Y, Saito T, Yonemoto K, Kiyohara Y, et al: Metabolic syndrome related to periodontal: the Hisayama Study. International Association for Dental Research, Brisbane, 2006
 7. Saito T, Yamaguchi N, Shimazaki Y, Yamashita Y, Kiyohara Y, Iida M: Circulating resistin levels in women with periodontitis: the Hisayama Study. International Association for Dental Research, Brisbane, 2006
 8. 清原 裕: 日本人の脳卒中・虚血性心疾患の動向と将来予測. <シンポジウム>脳卒中・虚血性心疾患の罹患率の推移とリスクファクターの推移. 第 38 回日本動脈硬化学会総会・学術集会、東京、2006
 9. 土井康文: メタボリックシンドロームに身体活動は有効かー身体活動疫学研究から見えてくるものー. <シンポジウム>メタボリックシンドロームの診断基準策定の背景と問題点. 第 61 回日本体力医学会大会、神戸、2006

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

表 1. 複合型高脂血症(Ⅱb型)の有無別にみた危険因子の平均値 久山町住民 3,212名, 40歳以上, 2002年

	男性			女性			男女込み		
	Ⅱb以外 (n=1,236)	Ⅱb (n=149)	high risk (n=51)	Ⅱb以外 (n=1,655)	Ⅱb (n=172)	high risk (n=50)	Ⅱb以外 (n=2,891)	Ⅱb (n=320)	high risk (n=101)
頻度(%)	89.2	10.8	3.7	90.6	9.4	2.7	90.0	10.0	3.1
年齢(歳)	61 ± 12	56 ± 11**	57 ± 12**	62 ± 13	62 ± 10	61 ± 8	61 ± 13	59 ± 11**	59 ± 10**
BMI	23.2 ± 3.2	24.7 ± 2.5**	25.2 ± 2.8**	22.7 ± 3.5	24.6 ± 3.8**	25.5 ± 4.0**	22.9 ± 3.4	24.6 ± 3.3**	25.4 ± 3.5**
ウエスト周囲径(cm)	83.1 ± 8.4	86.9 ± 6.1**	88.4 ± 6.6**	80.5 ± 9.9	85.8 ± 10.2**	88.4 ± 10.4**	81.6 ± 9.4	86.3 ± 8.6**	88.4 ± 8.6**
収縮期血圧(mmHg)	133.6 ± 19.9	140.3 ± 18.0**	143.0 ± 18.3**	129.2 ± 21.3	138.7 ± 23.9**	141.8 ± 25.8**	131.1 ± 20.8	139.5 ± 21.3**	142.4 ± 22.2**
拡張期血圧(mmHg)	80.8 ± 11.5	85.6 ± 10.6**	87.9 ± 10.4**	75.8 ± 11.6	81.0 ± 13.3**	82.4 ± 14.7**	77.9 ± 11.8	83.1 ± 12.3**	85.2 ± 12.9**
HbA1c(%)	5.1 ± 0.9	5.3 ± 0.9*	5.3 ± 0.9	5.0 ± 0.7	5.4 ± 0.9**	5.5 ± 1.0**	5.1 ± 0.8	5.3 ± 0.9**	5.4 ± 1.0**
総コレステロール(mg/dl)	189.6 ± 30.0	246.1 ± 32.2**	264.0 ± 42.8**	206.4 ± 32.0	248.5 ± 34.1**	261.0 ± 42.3**	199.2 ± 32.2	247.4 ± 33.2**	262.5 ± 42.4**
中性脂肪(mg/dl)	124.5 ± 81.9	288.9 ± 223.6**	369.3 ± 317.1**	92.1 ± 42.0	214.0 ± 95.7**	288.4 ± 131.6**	106.0 ± 64.3	248.8 ± 171.5**	329.4 ± 245.8**
HDLコレステロール(mg/dl)	57.8 ± 15.1	53.2 ± 11.5**	54.7 ± 11.4	67.6 ± 16.0	57.0 ± 12.8**	54.0 ± 11.9**	63.4 ± 16.4	55.2 ± 12.4**	54.4 ± 11.5**
LDLコレステロール(mg/dl)	113.7 ± 28.3	149.1 ± 36.7**	154.5 ± 46.6**	124.3 ± 29.5	155.4 ± 31.9**	155.9 ± 34.9**	119.8 ± 29.4	152.5 ± 34.3**	155.2 ± 41.1**
nonHDLコレステロール(mg/dl)	131.8 ± 30.4	192.9 ± 33.0**	209.3 ± 42.9**	138.8 ± 31.6	191.6 ± 35.1**	206.9 ± 40.6**	135.8 ± 31.2	192.2 ± 34.1**	208.1 ± 41.6**

*: p<0.05 **: p<0.01 vs Ⅱb以外

表2. 複合型高脂血症(Ⅱb型)の有無別にみた危険因子の頻度 久山町住民3,212名、40歳以上、2002年

	男性				女性				男女込み			
	Ⅱb以外		high risk		Ⅱb以外		high risk		Ⅱb以外		high risk	
	(n=1,236)	(n=149)	(n=51)	(n=172)	(n=1,655)	(n=172)	(n=50)	(n=2,891)	(n=320)	(n=101)		
高血圧(%)	47.7	57.7*	62.7*	51.7**	38.9	51.7**	34.0*	42.6	54.5**	59.4**		
糖尿病(%)	21.3	34.9**	41.2**	51.7**	38.9	51.7**	56.0**	15.8	29.6**	37.6**		
喫煙(%)	40.7	44.3	47.1	9.3	6.8	9.3	14.0*	21.3	25.5	30.7*		
メタボリックシンドローム(%)	24.1	51.7**	64.7**	30.8**	6.7	30.8**	38.0**	14.1	40.5**	51.5**		
心血管病												
冠動脈疾患(%)												
脳梗塞(%)												
動脈硬化診療ガイドラインのカテゴリリー												
カテゴリ-A(%)	1.5	0.7	2.0	3.5	16.8	3.5	0	10.2	2.2	1.0		
カテゴリ-B1(%)	12.9	7.4	5.9	17.4	25.0	17.4	14.0	19.8	12.8	9.9		
カテゴリ-B2(%)	18.7	8.7	5.9	12.8	16.8	12.8	10.0	17.6	10.9	7.9		
カテゴリ-B3(%)	44.2	57.0**	52.9	58.7**	34.3	58.7**	76.0**	38.5	57.9**	64.4**		
カテゴリ-B4(%)	19.9	24.2	31.4*	7.0	6.2	7.0	0	12.1	15.0	15.8		
カテゴリ-C(%)	2.8	2.0	2.0	0.6	1.0	0.6	0	1.8	1.2	1.0		
高脂血症治療薬服用												
スタチン(%)	2.3	6.0**	7.8*	15.1**	5.6	15.1**	22.0**	4.2	10.9**	14.9**		
フィブラート(%)	0.8	4.0**	7.8**	2.3**	0.5	2.3**	0	0.6	3.1**	4.0**		
その他(%)	0.3	0.8	0	0	0.3	0	0	0.4	0.4	0		

*:p<0.05 **:p<0.01 vs Ⅱb以外

研究要旨 わが国の一般的な健診受診者におけるⅡb型高脂血症の頻度を調べ、その背景因子を探った。その結果、Ⅱb型高脂血症は高率に存在し、肥満や代謝・血圧異常などの合併頻度も高く、心血管疾患のハイリスク病態であるメタボリックシンドロームとのオーバーラップをもつ临床上重要な病態であると考えられた。

A. 研究目的

わが国の一般的な健診受診者におけるⅡb型高脂血症の頻度を調べ、その背景因子を探ることを目的とする。

B. 研究方法

全例に経口糖負荷試験を行なった健康管理センター男性受診者の過去のデータ (Diabetes Care 17:107-114, 1994) をもとに解析を行なった。データは全て連結不可能匿名化されたものを用いた。Ⅱb型高脂血症の診断は、総コレステロール (TC) ≥ 220 mg/dl かつトリグリセリド (TG) ≥ 150 mg/dl とし、とくに TC ≥ 240 かつ TG ≥ 200 の者をハイリスクⅡb型高脂血症と定義した。

C. 研究結果

- 健診受診男性 (n=1369) の 10.6% にⅡb型高脂血症を認めた。
- Ⅱb型高脂血症の者はその他群に比して、有意に BMI が高値であり、また TC/TG 以外にも HDL-C 低値や non-HDL-C 高値、DBP 高値を認めた。

- Ⅱb型では糖負荷時の糖/インスリン反応からみて有意な耐糖能の悪化がみられ、修正 NCEPⅢの基準によるメタボリックシンドロームの頻度は非Ⅱb型に比して約3倍であった。
- 一方、ハイリスクⅡb型高脂血症は3.7%に認められ、通常Ⅱb型高脂血症に比べて、やや若年の傾向がみられた。
- 非Ⅱb型の高脂血症においては、高TG血症単独の方が高TC血症単独よりも、より高率に肥満、代謝・血圧異常を伴っていた。

D. 考察

一般的な男性健診受診における、Ⅱb型高脂血症の頻度と、その背景因子を調べた。Ⅱb型高脂血症の存在は、BMI 高値、HDL-C 低値、non-HDL-C 高値、DBP 高値、そして耐糖能低下等と関連しており、いわゆるメタボリックシンドローム (MetS) とオーバーラップをもつ病態と考えられた。事実、Ⅱb型では MetS の頻度が3倍程度となることが示された。

一方で、非Ⅱb型高脂血症において、高TG血症単独の方が高TC血症単独よりも、より高率に肥満、代謝・血圧異常を伴っていた事実は、MetSとの関連におけるⅣ型高脂血症の重要性を示唆するものとして興味深い。

E. 結論

Ⅱb型高脂血症は一般人口中に高率に存在し、肥満や代謝・血圧異常などとの合併頻度も高く、心血管疾患のハイリスク病態であるMetSとのオーバーラップをもつ臨床重要な病態である。

F. 研究発表

1. 論文

後藤田貴也: メタボリックシンドロームの原因遺伝子. 医学のあゆみ 217: 127-33, 2006.

2. 学会発表

後藤田貴也: 大血管症の克服をめざして - メタボリックシンドローム. 第41回糖尿病学の進歩 (2006年9月、札幌) にて発表.

G. 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

なし.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）分担研究報告書
原発性高脂血症に関する調査研究
小児期高 TG 血症とメタボリック症候群の関連解析
分担研究者 太田 孝男 琉球大学医学部 教授

研究要旨 平成 17 年度の研究で学童における高脂血症の特徴について検討し、IIb 及び IV 型高脂血症児でインスリン抵抗性が強く、インスリン感受性が低下していることを報告した。今年度の研究では、これらの高脂血症とメタボリック症候群との関連について検討した。那覇市及び熊本市での小児生活習慣病健診受診学童 1070 名（那覇市 700 名、熊本市 370 名）の中で高 TG 血症を示した児 109 名（IIb:51 名、IV:58 名）を対象とした。IIb 型児の 23 名(45%)、IV 型児の 23 名(40%)がメタボリック症候群と診断された。IIb 型、IV 型共にメタボリック症候群患児では拡張期及び収縮期血圧は非メタボリック症候群（対照群）に比べ有意な高値を示した。また HDL-C はメタボリック症候群児の方が有意な低値を示した。TG レベルには IIb 型及び IV 型共に両群で有意差は認めなかった。血中インスリン値は IV 型を呈したメタボリック症候群児では対照群に比べ有意な高値を示した。しかし、IIb 型を呈したメタボリック症候群児では対照群と有意差を認めなかった。このことから、IIb 型高脂血症児では IV 型高脂血症児と異なりインスリン抵抗性はメタボリック症候群とは独立した因子であることが示唆された。

A. 研究目的

小児期には家族性高コレステロール血症 (FH) のみならず、III 型高脂血症以外の殆ど全ての高脂血症が存在することが明らかになっている。私達は昨年度の研究で小児期の IIb 型及び IV 型高脂血症がインスリン抵抗性と関連している事を明らかにしている。インスリン抵抗性は成人におけるメタボリック症候群の根幹をなすと考えられており、将来の動脈硬化性心疾患の発症防止のためにも小児期の高トリグリセリド(TG)血症とメタボリック症候群の関連解析は重要だと思われる。しかし、小児ではメタボリック症候群の診断基準を含めまだ不明な点が多い。本研究では沖縄県の一部地域と熊本市で行われている小児生活習慣病健診受診学童の高 TG 血症 (IIb 及び IV 型高脂血症) とメタボリック症候群との関係について検討した。

B. 研究方法

沖縄県那覇市及び熊本県熊本市で行われている小児生活習慣病健診受診児 (1070 名 : 那覇市 700 名、熊本市 370 名) を対象に血圧、肥満度 (BMI z-score)、血清脂質、アポ B、インスリン、血糖、アディポネクチン、高感度 CRP (hCRP) を測定した。採血は朝食前空腹時に行った (朝食の摂取は自己申告で摂取児は本研究対象から除いた)。アディポネクチンは ELISA (R&D 社) で測定した。

(倫理面への配慮)

各種検査についての同意は保護者より得た後、採血を行った。

C&D. 研究結果と考察

健診受診時の血清脂質データに基づき高脂血症型を判定した。判定基準には日本人学童血清脂質値

(Pediatr Int 44, 596-601, 2005)の 90 percentile 以上を総コレステロール(TC)、トリグリセリド(TG)、LDL-C のカットオフ値とした (TC >200 mg/dl, TG >120 mg/dl, LDL-C >130 mg/dl)。高脂血症分類は WHO 分類を用いた。また、小児期のメタボリック症候群の診断基準はまだ制定されておらず、成人と異なり腹囲と内臓脂肪の関連も明確でないため、私達は独自に以下に示す診断基準を作成した。

1) BMI z-score ≥ 2.0 , 2) 収縮期血圧(SBP) ≥ 124 mmHg かつ或いは 拡張期血圧(DBP) ≥ 74 mmHg, 3) 空腹時血糖 ≥ 98 mg/dL, 4) TG ≥ 146 mg/dL, 5) HDL-C ≤ 44 mg/dL.

以上の5項目の内、3項目以上存在している場合をメタボリック症候群と診断した。この値は私達の健診受診児の 90 パーセンタイル及び 10 パーセンタイル (HDL-C) から採用した。

表 1 に示すように 1070 名の対象児中 109 名 (10.2%) に高 TG 血症を認めた (IIb 型 51 名: 4.8%、IV 型 58 名: 5.4%)。IIb 型と IV 型児の比較では、DBP が IIb 型の方が高値を示した。肥満度、血糖、インスリン、アディポネクチン、hCRP には有意差は認められなかった。

表 1.

	Type IIb	Type IV
No (M/F)	51(34/17)	58 (31/27)
BMI Z-score	2.31 \pm 0.78	1.99 \pm 0.97
SBP (mmHg)	112 \pm 12	110 \pm 12
DBP (mmHg)	66 \pm 10	60 \pm 11*
TC (mg/dL)	224 \pm 32	180 \pm 18***
TG (mg/dL)	191 \pm 53	205 \pm 100
HDL-C(mg/dL)	47 \pm 8	46 \pm 9
Glucose (mg/dL)	89 \pm 7	90 \pm 8
Insulin (μ u/mL)	21.5 \pm 9.4	22.9 \pm 17.4
apoB (mg/dL)	114 \pm 19	84 \pm 9
adiponectin(μ g/mL)	6.4 \pm 2.9	6.1 \pm 3.2
hCRP (mg/L)	1.47 \pm 1.90	0.91 \pm 1.19

*p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001. 値は mean \pm SD

表 2 に示すように、IV 型高脂血症児では 58 名中 23 名 (39.6%) が私達のメタボリック症候群診断基準に合致していた。両群の比較では、肥満度、SBP、DBP、血糖、インスリン値はメタボリック症候群で有意な高値を示した。総コレステロール、HDL-C は逆にメタボリック症候群で有意な低値を示した。アポ B、アディポ

ネクチン、hCRP には有意差は認められなかった。結果として、インスリン抵抗性はメタボリック症候群合併児で非常に増強されていた。

表 2. IV 型高脂血症とメタボリック症候群 (Met)

	Non-Met	Met
No (M/F)	35(20/15)	23 (11/12)
BMI Z-score	1.60 \pm 0.88	2.61 \pm 0.78***
SBP (mmHg)	107 \pm 11	115 \pm 13*
DBP (mmHg)	57 \pm 11	65 \pm 10**
TC (mg/dL)	184 \pm 18	173 \pm 16*
TG (mg/dL)	192 \pm 78	225 \pm 110
HDL-C(mg/dL)	49 \pm 9	42 \pm 6**
Glucose (mg/dL)	87 \pm 6	95 \pm 9***
Insulin (μ u/mL)	16.0 \pm 7.8	33.6 \pm 22.2***
apoB (mg/dL)	84 \pm 9	85 \pm 10
adiponectin(μ g/mL)	6.1 \pm 3.2	6.0 \pm 3.1
hCRP (mg/L)	0.74 \pm 0.87	1.18 \pm 1.55

*p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001. 値は mean \pm SD

IIb 型高脂血症児でも IV 型児と同様に肥満度、SBP、DBP は有意にメタボリック症候群で高値を示し、HDL-C は低値を示した。しかし、表 3 に示すように血糖、インスリン値には違いが認められなかった。アポ B、アディポネクチン、hCRP は IV 型児と同様に有意差は認められなかった。

表 3. IIb 型高脂血症とメタボリック症候群 (Met)

	Non-Met	Met
No (M/F)	28(20/8)	23 (15/8)
BMI Z-score	2.02 \pm 0.71	2.67 \pm 0.75**
SBP (mmHg)	107 \pm 10	119 \pm 11***
DBP (mmHg)	62 \pm 9	71 \pm 9***
TC (mg/dL)	226 \pm 30	221 \pm 35
TG (mg/dL)	188 \pm 52	199 \pm 55
HDL-C(mg/dL)	50 \pm 7	45 \pm 8**
Glucose (mg/dL)	90 \pm 6	88 \pm 8
Insulin (μ u/mL)	21.1 \pm 9.3	22.1 \pm 9.9
apoB (mg/dL)	115 \pm 19	113 \pm 20
adiponectin(μ g/mL)	6.4 \pm 2.4	6.1 \pm 3.6
hCRP (mg/L)	1.45 \pm 2.29	1.50 \pm 1.35

*p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001. 値は mean \pm SD 以上の結果から IV 型高脂血症児のインスリン抵抗性はメタボリック症候群の合併で著しく増強されるが IIb 型高脂血症児でのインスリン抵抗性はメタボリック症候群の合併に影響を受けない事が明らかになった。

E. 結論

私達は幼児の IIb 型及び IV 型高脂血症が家族性複