

合型高脂血症 (FCHL) と関連していることを既に報告し、昨年度の研究で学童においても IIb 及び IV 型高脂血症児では LDL 粒子が小型化し、インスリン抵抗性や感受性にも変化が認められたことを報告している。今年度の研究で、IV 型高脂血症児はメタボリック症候群の合併でインスリン抵抗性が増悪する事。また、IIb 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に影響されないことを明らかにした。メタボリック症候群の有無に関わらず、IIb 及び IV 型高脂血症児ではインスリン抵抗性を有する場合が多いが、将来の糖尿病や動脈硬化性心疾患の発症防止のためには、IV 型高脂血症児では体重のコントロール、IIb 型高脂血症では家族性複合型高脂血症との関連解析が特に重要であると思われた。いずれにしても、小児期の高 TG 血症には医学的介入が必要である。

H. 知的財産権の出願、登録状況
該当なし。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Yoshida T, Kaneshi T, Shimabukuro M, Sunagawa M, Ohshiro T, Asato Y, Ohta T. Serum C-Reactive Protein and Its Relation to Cardiovascular Risk Factors and Adipocytokines in Japanese Children. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 2133-2137, 2006.
- Asato Y, Katsuren K, Ohshiro T, Kikawa K, Shimabukuro T, Ohta T. Relationship between lipid abnormalities and insulin resistance in Japanese school children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 26: 2781-2786, 2006.
- Kaneshi T, Yoshida T, Ohshiro T, Nagasaki N, Asato Y, Ohta T. Birth Weight and Risk Factors for Cardiovascular Diseases in Japanese Schoolchildren. *Pediatr Int* (2007, in press)

2. 学会発表

無し

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
複合型高脂血症
-糖尿病合併高齢者を中心に管理と治療に関する研究-

分担研究者 林 登志雄 名古屋大学医学部附属病院老年科 講師

研究要旨 17施設より2型糖尿病合併高脂血症2812名を登録し、うち以下を複合型高脂血症とした。登録時FCHまたはIIb型と記載(服薬者を含む)TG150以上かつLDLC120以上836名、登録時成績と1年経過時のイベント成績を解析。発症者プロフィール22名、男性12名、女性10名虚血性心疾患13名(心筋梗塞5名、狭心症3名、虚血性心不全4名、突然死-心筋梗塞疑い1名)脳梗塞9名であった。後期高齢者の脳梗塞がわずかに少なく心不全が多い。発症者と非発症者は各年代で(全体でも)年齢差がない。HbA1Cは発症者が高い傾向(特に若年者)。発症者と非発症者でTC、TG、LDL-Cに差は認めず、HDL-Cは全年代で発症者が低い傾向にあった。

A. 研究目的

2000年厚労省循環器疾患等総合研究や我々の検診受診者長期縦断研究においても高齢者の高脂血症は減少していない。特に女性は閉経以降約50%が高脂血症と診断される。一方、閉経後女性において虚血性心脳血管障害罹患率は増加し、特に糖尿病合併例では男性に匹敵する率となる。高脂血症薬治療による予防効果は必ずしも明らかではなく、最近の前期高齢者も含む欧米の研究では女性では抑制効果は弱いとするものもある。本研究は高齢者高脂血症の管理と治療を目的とし当該年度は特に複合型高脂血症について本邦の特性も加味して検討した。

B. 研究方法

我々が2004年から立ち上げた糖尿病患者、コホートにおいて他の臨床研究に参加し

ていない17施設より2型糖尿病合併高脂血症2812名を登録し、うち以下を複合型高脂血症とした。登録時FCHまたはIIb型と記載(服薬者を含む)。TG150以上かつLDLC120以上のいずれかを満たす836名である。○prospectiveに観察して、2004年登録時及び登録後1年間の虚血性心疾患、脳血管障害、心不全、突然死、その他の死亡をイベントとして記録した。

C. 研究結果

発症者プロフィール22名、男性12名、女性10名、虚血性心疾患13名(心筋梗塞5名、狭心症3名、虚血性心不全4名、突然死-心筋梗塞疑い1名)脳梗塞9名であった。これは平均年齢に差のない糖尿病コホート全体4014名中虚血性心疾患0.86%、脳血管障害0.66%とと比し、両者ともに約45%高値であり単年度では

有意ではないものの複合型高脂血症のリスクを示していた。更に 65 歳未満, 前期高齢者, 後期高齢者で比較すると発症者と非発症者においては各群に差は認めなかったが, HbA1C は 65 歳未満では発症者が有意に高値であった。発症者と非発症者で総コレステロール, 中性脂肪, LDL コレステロール値に差は認めなかったが, HDL コレステロールは全年代で発症者の方が低い傾向にあった。

D. 考察

高齢者の複合型高脂血症に関する検討はまだ少ない。本研究では当該年に初年度次年度は 2 年度までの成績を加え虚血性心疾患、脳血管障害別々の検討を行う予定である。今回、若年者(65 歳未満)と高齢者において HbA1C 値や TG 値等に発症者のプロフィールに差異を認め、発症リスクが一部異なる可能性が示唆された。また糖尿病合併例では複合型高脂血症合併者が高率に両血管障害を合併しリスクとなりうる可能性が示唆された。

(倫理面への配慮)

名古屋大学医学部附属病院倫理委員会に申請承認後に施行されている。被験者には同意を頂き認知機能障害のある方は対象外としている

E. 結論

本邦糖尿病合併複合型高脂血症患者の虚血性心疾患及び脳血管障害発症率を検討し、年代別、脂質、糖尿コントロール別に分類を明らかにした。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1: Hayashi T, Matsui-Hirai H, Iguchi A. et al A. Selective iNOS inhibitor, ONO1714 successfully retards the development of high-cholesterol diet induced atherosclerosis by novel mechanism. *Atherosclerosis* 2006;187:316-324

2 :Hayashi T, Juliet PA, Miyazaki A, Ignarro LJ, Iguchi A. High glucose downregulates the number of caveolae in monocytes through oxidative stress from NADPH oxidase: Implications for atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta*. 2006(in press)

3:Hayashi T, Juliet PA, Miyazaki-Akita A, Funami J, Matsui- Hirai H, Fukatsu A, Iguchi A. beta1 antagonist and beta2 agonist, celiprolol, restores the impaired endothelial dependent and independent responses and decreased TNFalpha in rat with type II diabetes. *Life Sci*. 2007 ;80:592-9

4:Miyazaki-Akita A, Hayashi T, Ding, QF, Shiraishi H, Nomura T, Hattori Y, Iguchi A.17beta-estradiol antagonizes the down-regulation of endothelial nitric-oxide synthase and GTP cyclohydrolase I by high glucose: relevance to postmenopausal diabetic cardiovascular disease. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;320:591-8.

5:Hayashi T, Matsui-Hirai H, Miyazaki-Akita A, Fukatsu A, Funami J, Ding QF, Kamalanathan S, Hattori Y, Ignarro LJ, Iguchi A. Endothelial cellular senescence is inhibited by nitric oxide: implications in atherosclerosis associated with menopause

and diabetes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103:17018-23

6: Osawa M, Hayashi T, Nomura H, Funami J, Miyazaki A, Ignarro LJ, Iguchi A. Nitric oxide (NO) is a new clinical biomarker of survival in the elderly patients and its efficacy might be nearly equal to albumin. Nitric Oxide. 2007 ;16:157-63.

7: Hayashi T, Esaki T, Sumi D, Mukherjee T, Iguchi A, Chaudhuri G. Modulating role of estradiol on arginase II expression in hyperlipidemic rabbits as an atheroprotective mechanism. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 ;103:10485-90.

G. 研究発表

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

なし

平成18年度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

一般住民における IIb 型高脂血症のリスク解析

分担研究者 武城英明、齋藤 康 千葉大学大学院医学研究院 教授

研究要旨 IIb 型高脂血症の動脈硬化リスクを明らかにすることを目的に、1) 一般住民の冠動脈疾患既往者における IIb 型高脂血症の頻度、2) IIb 型高脂血症における頸動脈硬化、リスク合併の頻度について疫学調査解析を行った。対象は、継続的に住民検診を受診した地区住民とした。検診結果から IIb 型高脂血症を抽出し、実際に診断した対象の冠動脈疾患、脂質プロファイル、血中 MDA-LDL 濃度、血中リポタンパクリパーゼ (LPL) 蛋白量、頸動脈内膜中膜肥厚度 (IMT) を検討した。その結果、一般住民の冠動脈疾患既往者のなかで、IIb 型高脂血症は男性 29%、女性 22% に認められた。IIb 型は、IIa 型に比べて頸動脈硬化が進展し、HDL-C 低値、MDA-LDL 高値、LPL 低値を合併した。以上の結果から、一般住民において IIb 型高脂血症は冠動脈疾患の発症と密接に関連し、血中コレステロール値に加えて血中トリグリセリド値が増加した状態が動脈硬化にハイリスクな状態を引き超すことことが明らかになった。さらに、IIb 型高脂血症において LPL 蛋白量が低下していることからインスリン抵抗性を合併することが考えられ、病態について詳細な検討が必要である。

A. 研究目的

動脈硬化症の進展におけるにおける高コレステロール血症のリスク性が明らかであるのに対し、高トリグリセリド血症のリスクは不明の部分が多い。本研究の目的は、高コレステロール血症に高トリグリセリド血症が合併した IIb 型高脂血症の動脈硬化リスクを明らかにすることである。そのために、今回、1) 一般住民の冠動脈疾患既往者における IIb 型高脂血症の頻度、2) IIb 型高脂血症における頸動脈硬化、リスク合併の頻度について疫学調査解析を行った。

B. 研究方法

3年間継続的に住民検診を受診した千葉県安房地区の住民より IIb 型高脂血症を抽出した。IIb 型高脂血症は、過去3年間に2回以上、TC 220 mg/dl および TG 200 mg/dl 以上を示したものとした。HbA1c 7.5 以上、TG 1,000 mg/dl 以上の住民は除外した。冠動脈疾患は既往歴および心電図異常により診断した。動脈硬化の進展程度の指標とし

て、冠動脈疾患の既往に加え頸動脈内膜中膜肥厚度 (IMT) を計測、血中危険因子として、脂質プロファイルに加えて、酸化 LDL 濃度 (MDA-LDL)、血中リポタンパクリパーゼ (LPL) 蛋白量を測定した。

(倫理面への配慮)

研究解析に関しては研究実施機関における倫理委員会の承認の上、施行した。

C. 研究結果

対象とした一般住民 1614 名の臨床的指標は、男性 611 名、女性 1003 名。年齢男性 64 ± 14 才、女性 62 ± 10 才、喫煙者男性 70%、女性 9.5%、総コレステロール値男性 207 ± 31 mg/dl、女性 221 ± 24 mg/dl、中性脂肪値男性 119 ± 85 mg/dl、女性 95 ± 49 mg/dl、HDL コレステロール値男性 53 ± 15 mg/dl、女性 62 ± 13 mg/dl、だった。冠動脈疾患の既往は男性 5%、女性 2%、脳血管傷害は男性 5%、女性 3%だった。高血圧は男性 27%、女性 26%、糖尿病は男性 10%、女性 3%だった。

1) 一般住民の冠動脈疾患既往者における IIb 型高脂血症の頻度、

冠動脈疾患を有する症例男性 17 名、女性 21 名と年齢を一致させた男性 551 名、女性 721 名の脂質プロファイルと比較検討した。冠動脈疾患群は、男性で BMI が有意に高値 (24.8 ± 2.8 vs 22.5 ± 2.9 , $p < 0.05$) だったが他の指標に差異を認めなかった。血清脂質は、冠動脈疾患群でコレステロール値が有意に高値 (男性 225 ± 29 vs 203 ± 30 , $p < 0.05$ 、女性 237 ± 28 vs 222 ± 32 , $p < 0.05$)、トリグリセリド値が有意に高値 (男性 145 ± 44 vs 115 ± 73 , $p < 0.05$ 、女性 139 ± 40 vs 96 ± 55 , $p < 0.05$)、HDL-C 値が男性で有意に低値 (男性 50 ± 11 vs 57 ± 14 , $p < 0.05$) だった。IIb 型高脂血症を有する割合は男性で 29%、女性で 22%と、対照 (男性 12%、女性 9%) に比べて高値を示した (図 1)。

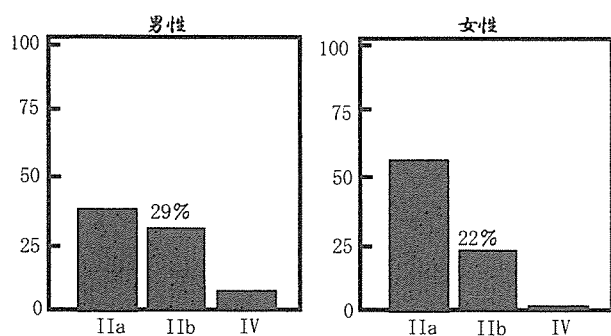


図 1 冠動脈疾患既往者における IIb 型高脂血症の割合

2) IIb 型高脂血症における動脈硬化、リスク合併の頻度

IIb 型高脂血症を有する症例男性 38 名、女性 36 名と年齢、総コレステロール値を一致させた男性 91 名、女性 96 名の脂質プロファイルと比較検討した。BMI に有意差を認めなかった。IMT は、IIb 型高脂血症は対照群に比べて男性で高値の傾向、女性で有意に高値だった (図 2)。HDL-C 値は男女ともに有意に低値を示した。MDA-LDL は男女ともに有意に高値、LPL 蛋白量は対照群に比べて男性で低値の傾向、女性で有意に低値だった。

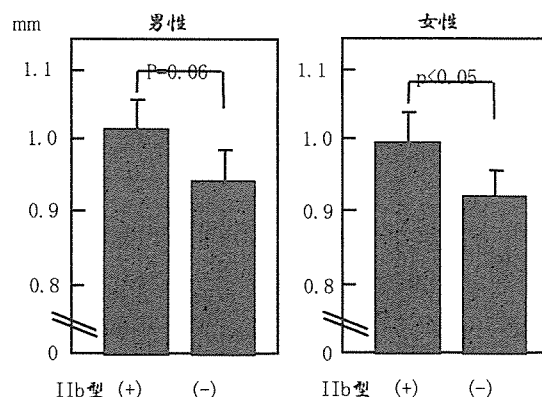


図 2 IIb 型高脂血症の頸動脈硬化

D. 考察および結論

本研究結果から、1) 一般住民の冠動脈疾患既往者で、IIb 型高脂血症は男性 29%、女性 22%と一般の頻度比べ高い。2) IIb 型は、IIa 型に比べて頸動脈硬化が進展し、HDL-C 低値、MDA-LDL 高値、LPL 低値を合併することが明らかになった。

以上の結果から、一般住民において IIb 型高脂血症は冠動脈疾患の発症と密接に関連し、血中コレステロール値に加えて血中トリグリセリド値が増加した状態が動脈硬化にハイリスクな状態を引き超すことが明らかになった。さらに、IIb 型高脂血症において LPL 蛋白量が低下していることからインスリン抵抗性を合併することが考えられ、病態について詳細な検討が必要である。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) Ohwaki K, Bujo H, Jiang M, Yamzaki H, Schneider WJ, Saito Y. A secreted soluble form of LR11, specifically expressed in intimal smooth muscle cells, accelerates a formation of lipid-accumulated macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007 in press.
- 2) Murakami K, Bujo H, Unoki H, Saito Y. Effect of PPAR α activation of macrophages on the secretion of

inflammatory cytokines in cultured adipocytes. Eur. J. Pharmacol. 2007 in press.

3) Murakami K, Bujo H, Unoki H, Saito Y. High fat intake induces a population of adipocytes to co-express TLR2 and TNF α in mice with insulin resistance.

Biochem Biophys Res Commun. 2007 Mar 16;354(3):727-34.

4) Unoki H, Bujo H, Yamagishi SI, Takeuchi M, Imaizumi T, Saito Y. Advanced glycation end products attenuate cellular insulin sensitivity by increasing the generation of intracellular reactive oxygen species in adipocytes. Diabetes Res Clin Pract. 2006 Nov 7; [Epub ahead of print]

5) Ishikawa K, Takahashi K, Bujo H, Hashimoto N, Yagui K, Saito Y. Subcutaneous fat modulates insulin sensitivity in mice by regulating TNF- α expression in visceral fat. Horm Metab Res. 2006 Oct;38(10):631-8.

6) Unoki H, Bujo H, Shibasaki M, Saito Y. Increased matrix metalloproteinase-3 mRNA expression in visceral fat in mice implanted with cultured preadipocytes. Biochem Biophys Res Commun. 2006 Nov 17;350(2):392-8.

7) Hirata T, Unoki H, Bujo H, Ueno K, Saito Y. Activation of diacylglycerol O-acyltransferase 1 gene results in increased tumor necrosis factor- α gene expression in 3T3-L1 adipocytes. FEBS Lett. 2006 Sep 18;580(21):5117-21.

8) Shibasaki M, Bujo H, Takahashi K, Murakami K, Unoki H, Saito Y. Catalytically inactive lipoprotein lipase overexpression increases insulin sensitivity in mice. Horm Metab Res. 2006 Aug;38(8):491-6.

9) Jiang M, Bujo H, Zhu Y, Yamazaki H, Hirayama S, Kanaki T, Shibasaki M, Takahashi K, Schneider WJ, Saito Y. Pitavastatin attenuates the PDGF-induced LR11/uPA receptor-mediated migration of smooth muscle cells. Biochem Biophys Res Commun. 2006 Oct 6;348(4):1367-77.

10) Sakurai K, Fukata H, Todaka E, Saito Y, Bujo H, Mori C. Colestimide reduces blood polychlorinated biphenyl (PCB) levels. Intern Med. 2006;45(5):327-8.

11) Bujo H, Saito Y. Modulation of smooth muscle cell migration by members of the low-density lipoprotein receptor family. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006 Jun;26(6):1246-52.

H. 知的財産権の出願、登録状況
特になし。

研究要旨

複合型高脂血症の頻度と臨床的特徴について、以下の3種類の対象群で調べた：1）内分泌代謝科外来通院患者、2）糖尿病を主病名に1983・1994・2003年に内分泌代謝科病棟に入院した患者、3）大学生。外来通院患者の17%が複合型高脂血症であった。入院患者に占める割合は、20年前に比較して10年前は増加傾向を示したが、最近は減少傾向にあった。また、20歳代の若年層の有病率は1%と低かった。外来通院患者における複合型高脂血症の基礎疾患として糖尿病が多く、甲状腺疾患も比較的多数認められた。これらの疾患が発症リスクになっている可能性が示唆された。一方、若年の複合型高脂血症では、耐糖能異常・腹部肥満等はなく、中高齢で発症する複合型高脂血症と若年から発症する群は異質である可能性がある。血清脂質のみから診断した複合型高脂血症には原発性I・III型高脂血症も含まれるため、これらを除外して扱う必要がある。スタチンが治療薬として選択されている症例が40%以上であった。腎疾患が発症リスクになりうると考えたため、糖尿病症例については腎症の病期別に高脂血症の重症度を比較したが、有意な差は認められなかった。

A.研究目的

複合型高脂血症はIIb型高脂血症とも呼ばれ、動脈硬化のリスクである。その成因は、糖尿病・腎疾患・内分泌疾患等に続発して起こる場合や、それらの二次性要因が存在しないのに起こる原発性に分類される。原発性複合型高脂血症には、家族性高コレステロール血症（FH）や家族性複合型高脂血症（FCHL）があるが、III型高脂血症も見かけ上から複合型高脂血症と診断される場合もありうる。そこで、当院の外来または入院患者における複合型高脂血症の頻度と臨床像について検討した。

B.研究方法

1) 外来患者：内分泌代謝科に通院

中の推定4000名の患者のうち、比較的臨床データが整っている2名の担当医を受診した患者のうち、1月中旬から2月に受診した患者615人の電子カルテ上に登録されている2003年からの臨床検査データを表1の条件でスクリーニングした。基本的には過去3年間に一回でも血清TC値220mg/dl以上かつ血清TG値150mg/dl以上を満たした症例を通常複合型高脂血症として抽出した。また、血清TC値240mg/dl以上かつ血清TG値200mg/dl以上を満たした症例をハイリスク複合型高脂血症として抽出した。

表 1 複合型 (I I b 型) 高脂血症の
症例抽出手順

<p><u>ステップ 1</u> TC 220 以上かつ TG 150 以上の症例のピックアップ。 a) 最近のデータ b) 初診時頃のデータ c) 高脂血症治療中の患者さん</p> <p>c) については、コレステロール低下作用のある薬剤を使用していて TG が 150 以上、または、TG 低下作用がある薬物を使用していて TC 220 以上の症例が基準を満たす可能性が高いと思います。 コレステロール低下作用のある薬剤にはスタチン (メバロチン、リピトール、リポバス、リパロ、ローコール、クレストール)、レジン (コレバインミニ)、プロブコール (ロレルコ、シンレスタール) TG 低下作用のある薬剤にはフィブラート (ベザトール、リピディル、トライコア)、エパデール、ニコチン酸 (ペリシット、コレキサミン) があります。</p> <p><u>ステップ 2</u> 上記症例について、臨床データを抽出。必要があれば、電子カルテ以前の外来カルテを出庫。</p>

2) 入院患者：糖尿病を主病名に 1983 年・1994 年・2003 年に入院した患者のうち病歴サマリーが利用可能だった 193 人・219 人・417 人の臨床像を集計した。

3) 大学生：自治医科大学の医学部学生で BSL の一環として、経口ブドウ糖負荷試験の実習を受けた者 364 人の臨床像を集計した。

倫理的配慮：3) の研究計画は、倫理委員会による承認を得た。外来と入院患者についての調査に関しては、事前に電子カルテへのアクセス許可を大学から取得した者に限定し、患者個人名をはじめとする個人情報データベースから割愛し、個人情報のパソコン入力許可を附属病院から取得することなどの配慮を行うことで、予想されうる、被験者の不利益や危

険を回避する努力を行った。しかし、倫理委員会による研究計画の承認を事前にうけるべきだったかもしれない。

C. 研究結果

1) 外来受診患者における解析：基礎臨床データの集計した (表 2・3)。

表 2 (1) 外来患者通常
IIb(TC>220mg/dl, TG>150mg/dl)

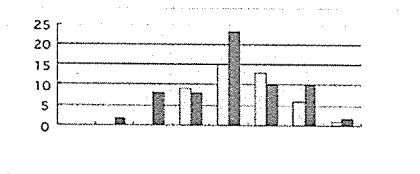
	男性	女性	全体
n	44	63	107/615
年齢	58.9 ± 9.8	55.5 ± 13.0	56.9 ± 11.8
BMI	25.8 ± 2.7	25.0 ± 4.4	25.3 ± 3.8
収縮期血圧	139 ± 17	132 ± 20	135 ± 19
拡張期血圧	84.5 ± 11.8	80.9 ± 12.8	82.4 ± 12.4
HbA1c	6.6 ± 1.4	6.9 ± 1.9	6.8 ± 1.7
TC	257 ± 37	276 ± 58	268 ± 51
TG	357 ± 277	322 ± 392	336 ± 348
HDL-C	48.8 ± 11.1	61.5 ± 16.6	56.2 ± 15.8
Non-HDL-C	209 ± 41	215 ± 57	212 ± 51

表 3 (1) 外来患者ハイリスク
IIb(TC>240mg/dl, TG>200mg/dl)

	男性	女性	全体
n	23	29	52/615
年齢	57.8 ± 8.9	54.2 ± 12.4	55.8 ± 11.0
BMI	26.0 ± 3.4	25.4 ± 4.8	25.6 ± 4.2
収縮期血圧	138 ± 17	136 ± 22	137 ± 19
拡張期血圧	85.1 ± 12.1	83.7 ± 14.4	84.3 ± 13.3
HbA1c	6.6 ± 1.6	7.1 ± 2.2	6.9 ± 1.9
TC	278 ± 40	297 ± 55	289 ± 49
TG	433 ± 340	473 ± 537	455 ± 457
HDL-C	47.1 ± 11.2	58.6 ± 17.3	53.5 ± 15.8
Non-HDL-C	231 ± 42	238 ± 55	235 ± 50

外来患者に占める通常複合型高脂血症とハイリスク複合型高脂血症の頻度は、それぞれ、17.4%と 8.5%と計算された。通常複合型高脂血症とハイリスク複合型高脂血症において年齢・BMI・HbA1c に大きな差を認めない。年齢分布は男女とも 50 ~ 60 歳台にピークを有する正規分布に近い (図 1)。

図1 年齢分布



20～40歳の年齢層の患者は女性に認め、男性には認めないのが特徴的であった。BMIの分布は全体に分布するが、BMI29以上は比較的少なく、重症肥満との関連は少ない(図2)。一方BMI23～29に多くの症例が分布した。また、BMI23未満は男性で少ないのに対して女性に多く認められた。TCとTGの間には正相関が存在する(図3)。

図2 BMI

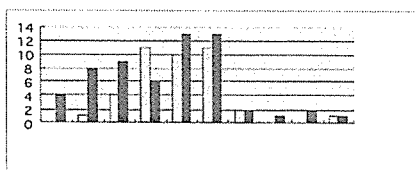
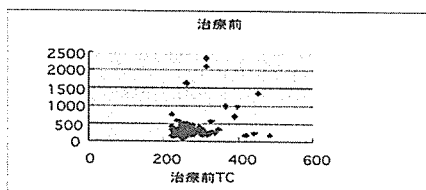


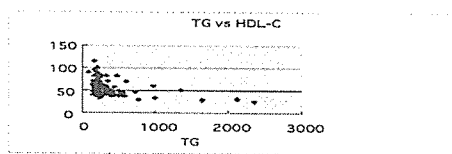
図3 TCとTGの相関



多くの症例はTC400mg/dl未満、TG500mg/dl未満の範囲に分泌するが、こ

の範囲を逸脱する症例も存在する。これらのはずれ値は3方向に分類可能である。即ち、 $TG/TC > 5$ 、 $2 < TG/TC < 3$ 、 $TG/TC < 0.5$ の3群である。 $TG/TC > 5$ はI・V型高脂血症で、リポタンパクリパーゼ(LPL)欠損症が1例含まれる。 $2 < TG/TC < 3$ の群にはアポE2/2のIII型高脂血症が1例含まれる。 $TG/TC < 0.5$ の群には家族性高コレステロール血症(FH)が2例含まれる。TGとHDL-Cの間には負の相関関係がある(図4)。

図4 TGとHDL-Cの相関



合併疾患を集計した(表4)。糖尿病患者が72%と過半を占めたのは、内分泌代謝外来の特徴でもある。甲状腺機能低下症7例、Basedow病4例、下垂体機能低下症2例、痛風6例であった。喫煙と虚血性心疾患は男性に優位であった。動脈硬化性疾患のカテゴリー分類では、B4が突出して多かった。治療薬の中ではスタチンの使用頻度が高い(表5)。

表4 通常IIbの合併症

	男性	女性	全体
糖尿病	71.7	71.4	71.9
高血圧	61.4	54.2	57.3
喫煙	36.0	7.8	19.0
冠動脈疾患	23.6	1.9	19.0
脳梗塞	7.9	9.4	8.8
カテゴリーA	13.7	20.6	17.8
カテゴリーB1	6.8	9.9	8.4
カテゴリーB2	4.5	0.0	1.9
カテゴリーB3	11.3	23.8	18.7
カテゴリーB4	45.5	44.4	44.9
カテゴリーC	18.8	1.6	8.4

表5 通常IIbの治療

	男性	女性	全体
食事運動	47.7	61.9	56.1
スタチン	43.2	41.3	42.0
フィブラート	13.6	3.2	7.5
レジン	4.5	0.0	1.9
ニコチン酸	0.0	1.6	0.9
プロブコール	0.0	0.0	0.0
EPA	4.5	0.0	1.9

フィブラート系やニコチン酸も複合型高脂血症への適応がありうるが、予想されたほどの使用頻度ではなかった。また、女性に関しては、薬物療法を躊躇する傾向が認められた。糖尿病に関しては、腎症、特にネフローゼ症候群や腎不全の合併例に複合型高脂血症が多いと予想されたので、腎症の病期別に血清脂質を比較した(表6)。

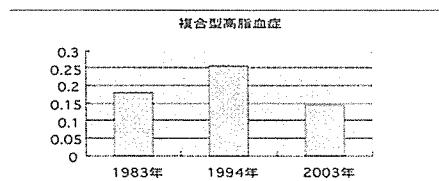
表6 糖尿病性腎症

	TC	TG	HDL-C	Non-HDL-C
1~2期 (58)	265 ± 50	276 ± 186	58 ± 16	207 ± 49
3~4期 (19)	265 ± 59	386 ± 337	52 ± 15	213 ± 51

その結果、III~IV期はI~II期に比較してTC・TG・non-HDL-Cが高値の傾向があり、HDL-Cが低い傾向があるが、統計的に有意ではなかった。

2) 入院患者における検討：複合型高脂血症の頻度は1994年群で高いが、2003年で低下している(図5)。一方、スタチンを筆頭とする薬物使用患者比率は単調増加を示した。

図5(2) 入院患者の経年推移



3) 大学生における検討：調査対象の背景因子のデータを示す(表7)。複合型高脂血症を呈したのは4例にすぎず(表8)、その頻度は1.1%と計算される。女性の1例は高HDL血症である。残りは全て男性であり、若年性の複合型高脂血症は男性に優位である可能性がある。一般に、肥満と耐糖能異常などメタボリックシンドロ

ームの諸要素の合併率が高いと予想されたが、現実には、GTT 施行した中で一例も耐糖能異常例はなく、ウエスト周囲径・血圧も正常であった。

表7 (3) 20歳代大学生

	N	BMI	TC	TG	HDL-C
男性	267	22.2±2.5	168±27	79±55	61±11
女性	97	20.3±2.9	174±32	64±35	68±14

表8 通常IIbの4人の特徴

性	年齢	BMI	空腹血糖	空腹血糖	OGTT	HOMA-B	HDL	TG	TC	LDL
男	23	22.5	81	136	81NGT	2.4	48	189	230	189
男	24	19.4	73	131	73NGT	0.6	53	186	232	186
女	24	21.8	81	ND	ND	1.7	53	150	272	150
女	26	18.8	75	102	67NGT	0.6	138	252	312	252

D.考察

外来受診患者における解析結果から、通常複合型高脂血症と重症型のハイリスク複合型高脂血症の間の臨床指標に統計的に有意な差が認められなかったことから、本疾患の重症化には年齢・BMI・HbA1cなどの因子の寄与は少ないと推測された。男女ともに50～60歳台の罹患率が高い傾向がうかがえた。しかし、受診患者全体に占める比率ではないので、この年齢層に複合型高脂血症が多いとは断定できない。20～40歳の年齢層に限ってみると、男性例が存在しないのに対して、女性例が多く認められた。この年齢層の女性は複合型高脂血症に感受性が高い可能性がある。これは、女性ホルモンの存在がこ

のタイプの高脂血症の顕在化に寄与している可能性が考えられる。肥満との関係では、重症肥満に患者数が少ない傾向があったが、過体重における患者数は多く、後者が複合型高脂血症のリスクである可能性がある。しかし、外来通院患者全体における各肥満度別における罹患率を比較したわけではないので、重症肥満が発症リスクではないとは断定はできない。BMI23未満は女性にしか認められず、本疾患発症におけるBMIの寄与に男女差がある可能性がある。著明高脂血症を呈する場合TGとTCとの比率によって、おおまかに3群に分類された。即ち、TG/TC>5、2<TG/TC<3、TG/TC<0.5の3群である。これらの症例の中にはIIIb型高脂血症以外のI・V・III型高脂血症などの原発性高脂血症が含まれるため、診断においては、リポタンパク分析を加味した病型診断も重要と考えられた。特に、III型高脂血症の分離が重要と考えられる。本研究でも、1例のアポE2/2を伴ったIII型高脂血症患者が存在した。アポE2/2を伴わない症例でも、他のアポE異常の存在が現時点では否定できない。合併疾患の中に占める糖尿病患者の割合が多かったのは、糖尿病自体が複合型高脂血症の発症リスクであるというよりも、単に当科の外来患者の特徴を反映しているに過ぎない可能性がある。複合型高脂血症の発症における糖尿病や耐糖能異常の寄与を正確に評価するためには、一般住民における疫学調査が重要と考えられた。本研究でのもうひとつの特徴は甲状腺疾患の合併例が多かった点である。これも、単に当科の外来患者の特徴を反映

しているに過ぎない可能性があるが、甲状腺機能低下症が複合型高脂血症の基礎疾患になりやすいのかもしれない。

Basedow 病についても、機能亢進症の結果というよりも、抗甲状腺薬過剰投与や放射性ヨード内用療法後に一過性に甲状腺機能低下症をきたした場合が考えられた。

これらの点についても、因果関係に関する詳細な解析が必要であろう。動脈硬化カテゴリーB4 に属する症例が多かった理由として、B3 に分類される糖尿病を基礎疾患に有する症例が多かったためと考えられる。

糖尿病を主病名として入院した患者における複合型高脂血症の比率が 1983 年に比して 1994 年が増加したが、2003 年には減少に転じた理由として、初期の増加には食生活の変化に伴う高脂血症の増加傾向が反映され、後期の減少傾向には、スタチンを始めとする積極的な薬物療法の普及を反映している可能性が考えられた。スタチンの普及には瞠目すべきものがある。

大学生における複合型高脂血症の頻度は極めて低率であり、若年層では複合型高脂血症は未だ発症しない可能性があるのと、対象集団が医療職を志す若者であるので、健康に対する志向が高いことを反映している可能性が考えられた。また、若齢の複合型高脂血症はメタボリックシンドローム的な基盤に発症する訳ではなく、遺伝的な要素が強い可能性が示唆された。

E. 結論

内分泌代謝科外来通院患者・糖尿病を主病名に 1983・1994・2003 年に内分泌代謝

科病棟に入院した患者・大学生の3つの対象群における複合型高脂血症の臨床像を明らかにした。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1) Fujisawa, G., Muto, S., Okada, K., Kusano, E., Ishibashi, S. :Mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents pig serum-induced hepatic fibrosis in rats. *Translational Research: The Journal Of Laboratory & Clinical Medicine*. 148:149-156, 2006.

2) Hara, M., Iso-O, N., Satoh, H., Noto, H., Togo, M., Ishibashi, S., Kimura, S., Kadowaki, T., Hashimoto, Y., Tsukamoto, K. :Differential effects of apolipoprotein E isoforms on lipolysis of very low-density lipoprotein triglycerides. *Metabolism: Clinical & Experimental*. 55:1129-1134, 2006.

3) Muroi, R., Yagyu, H., Kobayashi, H., Nagata, M., Sato, N., Ideno, J., Fujita, N., Ando, A., Okada, K., Takiyama, Y., Nagasaka, S., Miyajima, H., Nakano, I., Ishibashi, S.: Early onset insulin-dependent diabetes mellitus as an initial manifestation of aceruloplasminaemia. *Diabetic Med*. 23: 1136-1139, 2006.

4) Nakata, M., Nagasaka, S., Kusaka, I., Matsuoka, H., Ishibashi, S., Yada, T.: Effects of statins on the adipocyte maturation and expression of glucose transporter 4 (SLC2A4): implications in glycaemic control. *Diabetologia* 49:1881-1892, 2006.

5) Ogata, H., Tokuyama, K., Nagasaka, S.,

- Ando, A., Kusaka, I., Sato, N., Goto, A., Ishibashi, S., Kiyono, K., Struzik, Z. R., Yamamoto, Y.: Long-range negative correlation of glucose dynamics in humans and its breakdown in diabetes mellitus. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 291: R1638-R1643, 2006.
- 6) Okazaki, H., Igarashi, M., Nishi, M., Tajima, M., Sekiya, M., Okazaki, S., Yahagi, N., Ohashi, K., Tsukamoto, K., Amemiya-Kudo, M., Matsuzaka, T., Shimano, H., Yamada, N., Aoki, J., Morikawa, R., Takanezawa, Y., Arai, H., Nagai, R., Kadowaki, T., Osuga, J., Ishibashi, S. :Identification of a novel member of the carboxylesterase family that hydrolyzes triacylglycerol: a potential role in adipocyte lipolysis. *Diabetes.* 55:2091-2097, 2006.
- 7) Okazaki, H., Tazoe, F., Okazaki, S., Isoo, N., Tsukamoto, K., Sekiya, M., Yahagi, N., Iizuka, Y., Ohashi, K., Kitamine, T., Tozawa, R., Inaba, T., Yagyu, H., Okazaki, M., Shimano, H., Shibata, N., Arai, H., Nagai, R.Z., Kadowaki, T., Osuga, J., Ishibashi, S. :Increased cholesterol biosynthesis and hypercholesterolemia in mice overexpressing squalene synthase in the liver. *J Lipid Res* 47:1950-1958, 2006.
- 8) Sone, H., Tanaka, S., Ishibashi, S., Yamasaki, Y., Oikawa, S., Ito, H., Saito, Y., Ohashi, Y., Akanuma, Y., Yamada, N., Japan Diabetes Complications Study (JDCC) Group: The new worldwide definition of metabolic syndrome is not a better diagnostic predictor of cardiovascular disease in Japanese diabetic patients than the existing definitions: additional analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 29:145-147, 2006.
- 9) Yang, J. M., Nagasaka, S., Yatagai, T., Nakamura, T., Kusaka, I., Ishikawa, SE., Saito, T., Ishibashi, S.: Interleukin-12p40 gene (IL-12B) polymorphism and Type 1 diabetes mellitus in Japanese: possible role in subjects without having high-risk HLA haplotypes. *Diabetes Res Clin Pract* 71:164-169, 2006.

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

外来患者の IIb 型高脂血症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 及川眞一 日本医科大学内科学講座代謝内分泌部門

研究要旨

日本医科大学内分泌代謝内科の外来患者 986 例で IIb 型高脂血症例は 139 例（男 55 例、女 51 例）であった。これらの中でメタボリックシンドローム（MetS）を示す例は男性 63.6%。女性 27.5%であった。IIb 型高脂血症をともなった DM では MetS が高頻度に認められ、動脈硬化危険因子の重積に注意することが必要である。

A. 研究目的

メタボリックシンドローム（MetS）は内臓脂肪蓄積を基盤としたインスリン抵抗性を背景に出現してくる動脈硬化危険因子の重積が問題となる病態である。この中では高トリグリセリド（TG）血症がその病態の一部として現れる。一方、IIb 型高脂血症は様々な原因で生じるが、動脈硬化性疾患に関連する高脂血症として頻度の高いものである。そこで、IIb 型高脂血症における MetS の頻度を調査し、その背景について検討した。

B. 対象と方法

当院外来通院患者 986 例の中で IIb 型高脂血症を示した 139 例（男 55 例、女 51 例）を対象と

した（表 1）。これらの症例の中でメタボリックシンドローム MetS を示す症例の特徴について検討した。すべての症例で高トリグリセリド血症が認められることから、MetS の判定は日本における基準に基づき、まずウエスト周囲径（男性 $\geq 85\text{cm}$ 、女性 $\geq 90\text{cm}$ ）の基準をもとにして、糖尿病患者（DM）では高血圧値（ \geq 収縮期圧 130 あるいは \geq 拡張期圧 85）によって、また、非糖尿病患者（nonDM）では血糖値（110mg/dl）も加えて行った。

C. 研究結果

対象の血圧（収縮期／拡張期）、血清脂質（トリグリセリド、総コレステロ

ール、LDL コレステロール、HDL コレステロール)の成績を表2に示した。男性では44例(80%)が、女性では34例(67%)が糖尿病であった。これらの症例でMetSの基準を満たす頻度を検討した。男性では35例(63.6%)が、また、女性では14例(27.5%)がMetSと考えられた。これらの症例でnonDMとDMに分けてMetSの頻度を検討し、表3に示した。nonDMでは男性9%、女性6%にMetSが認められたが、一方、DMでは男性77%、女性38%がMetSと診断された。このようにDMではMetSと診断される例はnonDMに比して男性で約8倍、女性でも約6倍であった。一方、MetSを示した男性35例中34例がDM(97.1%)であり、女性14例では13例(92.9%)DMであった。

以上のようにIIb型高脂血症を併発するDMではMetSを考慮することが必要と考えられる。

D. 考察

日本医科大学内分泌代謝外来の通院患者986例について検討すると、IIb型高脂血症を示した症例はその性質上DM患者が多く認められた。このようなDM患者では多くの例がMetSと診断された。IIb型高脂血症は様々な要因で出現するが、IIb型高脂血

症を示すDMではMetSの基準を満たす例が多いことから動脈硬化危険因子の重積に注意することが必要である。

E. 結論

IIb型高脂血症では糖尿病を有するとMetSの出現頻度が高いと考えられた。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

Saito T, Matsunaga A, Oikawa S: Impact of lipoprotein glomerulopathy on the relationship between lipids and renal diseases. *Am J Kid Dis* 47(2)199-211, 2006(Review)

Kidokoro-Kunii Y, Emoto N, Cho K, Oikawa S: Analysis of the factors associated with Tc-99m pertechnetate uptake in thyrotoxicosis and Graves' disease. *J Nippon Med Sch* 73(1)10-11, 2006

Sone H, Tanaka S, Ishibashi S, Yamasaki Y, Oikawa S, Ito H, Saito Y, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N; Japan Diabetes Complications Study (JDCS) Group: The new worldwide definition of metabolic syndrome is not a better diagnostic predictor of cardiovascular disease in

Japanese diabetic patients than the existing definitions: additional analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 29(1):145-147, 2006

Higuchi O, Nakagawa K, Tsuzuki T, Suzuki T, Oikawa S, Miyazawa T. Aminophospholipid glycation and its inhibitor screening system: A new role of pyridoxal 5'-phosphate and pyridoxal as lipid glycation inhibitor. *J Lipid Res.* 2006

Sasaki J, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Shimamoto K, Kono S, Itakura H; The J-LIT Study Group.: Gender difference in coronary events in relation to risk factors in Japanese hypercholesterolemic patients treated with low-dose simvastatin. *Circ J.* 70(7):810-814, 2006

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, Kita T: Prevalence of Metabolic Syndrome in the General Japanese Population in 2000. *J Atheroscler Thromb* 13(4) 202-208, 2006

Mano-Otagiri A, Nemoto T, Sekino A, Shuto Y, Sugihara H, Oikawa S, Shibasaki T: Growth hormone-releasing hormone (GHRH) neurons in the arcuate nucleus (Arc) of the hypothalamus are decreased in transgenic rats whose expression of ghrelin receptor is attenuated: evidence that ghrelin receptor is involved in the up-regulation of GHRH expression in the Arc. *Endocrinology* 147(9): 4093-103, 2006

2. 学会発表

(1) 第49回日本糖尿病学会総会

及川眞一、北 徹、齋藤 康、佐々木 淳、島本和明、中谷矩章、松崎益徳、松澤佑次、馬渕宏、板倉弘重：高コレステロール血症患者治療中における新規糖尿病発症の危険因子

中島 泰、今城麻美、加納稔子、谷村恭子、岡島史宜、田村秀樹、石井新哉、杉原 仁、及川眞一：糖尿病教育入院における血清アディポネクチン値の変化について

岡島史宜、田邊義博、松谷毅、飯泉匡、中島泰*、谷村恭子*、杉原仁*、及川眞一：糖尿病性神経障害における自覚症状と他覚

的所見

小竹英俊、及川眞一、岡島史宜、
谷村恭子、中島 泰、今城麻美：
人間ドック受診者における血清
アポリポ蛋白 B48 値の解析

加納稔子、近藤秀士、中島 泰、谷村
恭子、岡島史宜、田村秀樹、石井新哉、
杉原 仁、幣 憲一郎、津田謹輔、及
川眞一：糖尿病患者におけるエネルギー
消費量の検討

谷村恭子、今城麻美、中島 泰、加納
稔子、岡島史宜、田村秀樹、石井新哉、
杉原 仁、山下静也、及川眞一：糖尿
病者における血清アポリポ蛋白 B48
の日内変動について

(2) 第 38 回日本動脈硬化学会
総会

谷村恭子、中島 泰、岡島史宜、
及川眞一：ヒト冠状動脈平滑筋
細胞における LPS の Matrix
metalloproteinases (MMP9) 活
性に対する作用

岡島史宜、田邊義博、今城麻美、加納
稔子、原田太郎、石崎 晃、中島泰、
谷村恭子、杉原仁、及川眞一：LPL 欠
損症例における ApoB48 の日内変動に

ついて

中島 泰、小竹英俊、谷村恭子、岡島
史宜、杉原 仁、及川眞一：ABCA1
を介したコレステロール逆転送系に
おける T リンパ球の影響について

(3) 第 21 回日本糖尿病合併症
学会

長尾元嗣、岡島史宜、田邊義博、
首藤真理子、加納稔子、原田太
郎、中島泰、谷村恭子、田村秀
樹、石井新哉、杉原仁、及川眞
一：糖尿病性神経障害における
自覚症状と他覚的所見

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

なし

表 1. 対象

N	Age(y/o)	BMI	Waist(cm)	DM(%)	
				M: ≥ 85 cm	F: ≥ 90 cm
M 55	56 \pm 13	26.3 \pm 4.4	90.9 \pm 11.7	39 (70.9%)	44 (80%)
F 51	63 \pm 12	25.4 \pm 4.6	84.3 \pm 10.9	14 (27.5%)	34 (67%)

表 2. 治療前後の血清脂質変化

	BP(s/d mmHg)	TG	TC	LDL-C	HDL-C	non-HDL-C
M (n=55)	(137 \pm 25)	Pre 267 \pm 131	257 \pm 41	154 \pm 24	47 \pm 11	210 \pm 40
	(82 \pm 13)	post 220 \pm 230	222 \pm 39	137 \pm 29	49 \pm 11	175 \pm 39
F (n=51)	(135 \pm 19)	Pre 258 \pm 98	270 \pm 43	150 \pm 25	50 \pm 12	220 \pm 45
	(79 \pm 12)	post 170 \pm 70	220 \pm 40	134 \pm 27	55 \pm 14	167 \pm 41

Mean \pm SD (mg/dl)

表 3. メタボリックシンドロームの頻度

	(n)	(n)	Mets(n)
M (55)	non-DM	(11)	9% (1)
	DM	(44)	77% (34)
F (51)	non-DM	(17)	6% (1)
	DM	(34)	38% (13)

研究要旨

複合型高脂血症の臨床的特徴について検討するために、筑波大学糖尿病外来の通院患者について IIb 型 (TC>220 mg/dL かつ TG>150 mg/dL) 高脂血症を調査した。さらに高脂血症がより重症なグループ (TC>240 mg/dL かつ TG>200 mg/dL) をハイリスク IIb 型として通常 IIb 群と比較した。IIb 高脂血症者は男女とも上腹部肥満、メタボリックシンドロームの頻度が、通常より多かった。男性の方が女性よりも TG が高く、治療抵抗性であった。ハイリスク IIb は通常 IIb よりも若年傾向にあり、HbA1c は低値で血糖コントロールはむしろよかった。ハイリスク IIb の男性は、肥満や血圧上昇の傾向が通常 IIb より強く、より MetS の特徴を呈したが、女性ではその傾向を認めなかった。治療に関しては、スタチンが過半数を占め、LDL コレステロールの改善は良好であったが、TG, nonHDL のコントロールは十分とはいえなかった。

従って、主に糖尿病を背景とする IIb 型高脂血症は、男性では MetS が強く関与し、女性ではさらに原発性複合型高脂血症の素因が関与していることが推測された。さらにその評価には、nonHDL が優れた指標になることが明らかになり、今後ハイリスク高 TG 血症の指標設定の参考となると思われる。

A. 研究目的

複合型高脂血症は IIb 型高脂血症とも呼ばれ、確立した高コレステロール血症、高トリグリセリド血症をともに有するため動脈硬化の強力なリスクと考えられている。その成因は、糖尿病・腎疾患・内分泌疾患等に続発して起こる場合や、二次性要因のない原発性に分類される。原発性複合型高脂血症には、家族性高コレステロール血症 (FH) や III 型高脂血症も見かけ上から複合型高脂血症と診断される場合もありうるが特に家族性複合型高脂血症 (FCHL) が重要である。従って、IIb 型高脂血症は、日常診療における検査で抽出しうる高脂血症のなかで最も原発性複合型高脂血症

解析する上で重要な包含グループと考えられる。さらに高 TG 血症を含む関係で、先年度解析したメタボリックシンドローム特にそのなかでもハイリスク群と深く関連すると考えられる。さらに動脈硬化症のリスクの視点では、確立したリスクである総コレステロールに加えて、TG のリスクが加算された形になり、従来より問題となっている高 TG 血症のリスクを、LDL コレステロールと比較あるいは加算できる形で評価する系の確立 (non-HDL コレステロール) に有用なグループと考えられる。そこで、当院の外来患者における複合型高脂血症の頻度と臨床像について検討した。