

新波班員
外采

項目	通常 IIa		ハイリスク IIa		項目	通常 IIa		ハイリスク IIa	
	男性	SD	男性	SD		女性	SD	女性	SD
検査総人数	87		87		検査総人数	124		124	
IIa 総数(n)	59		46		IIa 総数(n)	107		87	
IIa 頻度%	67.8		52.9		IIa 頻度%	86.3		70.1	
年齢	53	17.5	56.2	15	年齢	55.1	18.6	55.5	19.1
BMI	23.2	3.3	23.4	3.4	BMI	21.1	2.7	21	2.7
ウエスト(※)	87.4	7.8	88.8	7.6	ウエスト(※)	77	9	75.9	8.7
血圧(SBP)	126	21	129	20	血圧(SBP)	127	21	128	21
血圧(DBP)	76	15	78	15	血圧(DBP)	74	14	74	14
HbA1c	5.4	0.8	5.5	0.9	HbA1c	5.4	0.7	5.3	0.7
治療前 TC	325	83	358	66	治療前 TC	346	101	372	95
治療前 TG(<150)	101	41	110	42	治療前 TG(<150)	92	31	94	31
治療前 HDL-c	46	16	42	15	治療前 HDL-c	59	27	57	30
治療前 LDL-c(calculated)	215	64	259	40	治療前 LDL-c(calculated)	259	103	288	97
治療前 LDC-c(直接、参考値)	182	74	239	59	治療前 LDC-c(直接、参考値)	228	75	259	69
治療前 non-HDLc	242	76	291	57	治療前 non-HDLc	275	102	303	96
治療前アポB(※)					治療前アポB(※)				
治療後 TC	229	62	232	65	治療後 TC	259	67	262	69
治療後 TG	106	73	110	80	治療後 TG	98	63	97	64
治療後 HDL-c	41	15	39	14	治療後 HDL-c	56	18	54	16
治療後 LDL-c(calculated)	168	60	172	62	治療後 LDL-c(calculated)	183	18	189	71
治療後 LDC-c(直接、参考値)	171	74	178	82	治療後 LDC-c(直接、参考値)	179	70	185	75
治療後 non-HDLc	189	65	195	67	治療後 non-HDLc	203	70	208	72
治療後アポB(※)	125	31	129	32	治療後アポB(※)	128	33	136	32
糖尿病(%)	2		2		糖尿病(%)	4		2	
高血圧(%)	23		23		高血圧(%)	8		8	
MetS (%)	33.9		32.6		MetS (%)	3.7		2.3	
喫煙(%)	17		16		喫煙(%)	4		5	
脳梗塞(%)	3		4		脳梗塞(%)	4		5	
冠動脈疾患(%)	56		65		冠動脈疾患(%)	19		20	
カテゴリー-I(%)	10.1		2.1		カテゴリー-I(%)	27		24.1	
カテゴリー-II(%)	32.2		28.2		カテゴリー-II(%)	51.4		54	
カテゴリー-III(%)	0		0		カテゴリー-III(%)	18.7		2.3	
食事運動(%)	100		100		食事運動(%)	100		100	
レギュラースタチン(%)	18.6		23.9		レギュラースタチン(%)	21.4		21.8	
ストロングスタチン(%)	59.3		63		ストロングスタチン(%)	53.3		52.9	
フィブラート(%)	1.7		2.2		フィブラート(%)	1.9		2.3	
レジン(%)	25.4		26.1		レジン(%)	36.4		27.6	
ニコチン酸(%)	0		0		ニコチン酸(%)	0		0	
プロブコール(%)	45.8		54.3		プロブコール(%)	39.3		43.6	
エゼチミブ(%)	6.8		8.7		エゼチミブ(%)	2.8		3.4	
LDL アフェレーシス(%)	10.1		34.8		LDL アフェレーシス(%)	14		17.2	
家族歴高脂血症(%)	98.3		100		家族歴高脂血症(%)	96.3		100	
家族歴若年性虚血性心疾患(%)	49		50		家族歴若年性虚血性心疾患(%)	40		38	
FH 総数	59		46		FH 総数	107		87	
FH 頻度(%)	100		100		FH 頻度(%)	100		100	
診断根拠	家族歴	49	50		診断根拠	家族歴	40	38	
	糖尿病					糖尿病			
	高血圧					高血圧			
	脳梗塞					脳梗塞			
	冠動脈疾患					冠動脈疾患			
	カテゴリー-I					カテゴリー-I			
	カテゴリー-II					カテゴリー-II			
	カテゴリー-III					カテゴリー-III			
	食事運動					食事運動			
	レギュラースタチン					レギュラースタチン			
	ストロングスタチン					ストロングスタチン			
	フィブラート					フィブラート			
	レジン					レジン			
	ニコチン酸					ニコチン酸			
	プロブコール					プロブコール			
	エゼチミブ					エゼチミブ			
	LDL アフェレーシス					LDL アフェレーシス			
	家族歴高脂血症					家族歴高脂血症			
	家族歴若年性虚血性心疾患					家族歴若年性虚血性心疾患			
	FH 総数					FH 総数			
	FH 頻度					FH 頻度			
	診断根拠					診断根拠			
	家族歴	49	50		家族歴	40	38		
	糖尿病				糖尿病				
	高血圧				高血圧				
	脳梗塞				脳梗塞				
	冠動脈疾患				冠動脈疾患				
	カテゴリー-I				カテゴリー-I				
	カテゴリー-II				カテゴリー-II				
	カテゴリー-III				カテゴリー-III				
	食事運動				食事運動				
	レギュラースタチン				レギュラースタチン				
	ストロングスタチン				ストロングスタチン				
	フィブラート				フィブラート				
	レジン				レジン				
	ニコチン酸				ニコチン酸				
	プロブコール				プロブコール				
	エゼチミブ				エゼチミブ				
	LDL アフェレーシス				LDL アフェレーシス				
	家族歴高脂血症				家族歴高脂血症				
	家族歴若年性虚血性心疾患				家族歴若年性虚血性心疾患				
	FH 総数				FH 総数				
	FH 頻度				FH 頻度				
	診断根拠				診断根拠				
	家族歴	49	50		家族歴	40	38		
	糖尿病				糖尿病				
	高血圧				高血圧				
	脳梗塞				脳梗塞				
	冠動脈疾患				冠動脈疾患				
	カテゴリー-I				カテゴリー-I				
	カテゴリー-II				カテゴリー-II				
	カテゴリー-III				カテゴリー-III				
	食事運動				食事運動				
	レギュラースタチン				レギュラースタチン				
	ストロングスタチン				ストロングスタチン				
	フィブラート				フィブラート				
	レジン				レジン				
	ニコチン酸				ニコチン酸				
	プロブコール				プロブコール				
	エゼチミブ				エゼチミブ				
	LDL アフェレーシス				LDL アフェレーシス				
	家族歴高脂血症				家族歴高脂血症				
	家族歴若年性虚血性心疾患				家族歴若年性虚血性心疾患				
	FH 総数				FH 総数				
	FH 頻度				FH 頻度				
	診断根拠				診断根拠				
	家族歴	49	50		家族歴	40	38		
	糖尿病				糖尿病				
	高血圧				高血圧				
	脳梗塞				脳梗塞				
	冠動脈疾患				冠動脈疾患				
	カテゴリー-I				カテゴリー-I				
	カテゴリー-II				カテゴリー-II				
	カテゴリー-III				カテゴリー-III				
	食事運動				食事運動				
	レギュラースタチン				レギュラースタチン				
	ストロングスタチン				ストロングスタチン				
	フィブラート				フィブラート				
	レジン				レジン				
	ニコチン酸				ニコチン酸				
	プロブコール				プロブコール				
	エゼチミブ				エゼチミブ				
	LDL アフェレーシス				LDL アフェレーシス				
	家族歴高脂血症				家族歴高脂血症				
	家族歴若年性虚血性心疾患				家族歴若年性虚血性心疾患				
	FH 総数				FH 総数				
	FH 頻度				FH 頻度				
	診断根拠				診断根拠				
	家族歴	49	50		家族歴	40	38		
	糖尿病				糖尿病				
	高血圧				高血圧				
	脳梗塞				脳梗塞				
	冠動脈疾患				冠動脈疾患				
	カテゴリー-I				カテゴリー-I				
	カテゴリー-II				カテゴリー-II				
	カテゴリー-III				カテゴリー-III				
	食事運動				食事運動				
	レギュラースタチン				レギュラースタチン				
	ストロングスタチン				ストロングスタチン				
	フィブラート				フィブラート				
	レジン				レジン				
	ニコチン酸				ニコチン酸				
	プロブコール				プロブコール				
	エゼチミブ				エゼチミブ				
	LDL アフェレーシス				LDL アフェレーシス				
	家族歴高脂血症				家族歴高脂血症				
	家族歴若年性虚血性心疾患				家族歴若年性虚血性心疾患				
	FH 総数				FH 総数				
	FH 頻度				FH 頻度				
	診断根拠				診断根拠				
	家族歴	49	50		家族歴	40	38		
	糖尿病				糖尿病				
	高血圧				高血圧				
	脳梗塞				脳梗塞				
	冠動脈疾患				冠動脈疾患				
	カテゴリー-I				カテゴリー-I				
	カテゴリー-II				カテゴリー-II				
	カテゴリー-III				カテゴリー-III				
	食事運動				食事運動				

厚生労働科学研究補助金（原発性高脂血症に関する調査研究）

分担研究報告書

IIa 型高脂血症における動脈硬化リスクと心血管死亡

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

研究要旨 わが国一般住民における IIa 型高脂血症では動脈硬化リスクが集積し、男性において心筋梗塞死亡が有意に高かった。

A. 研究目的

わが国一般住民での IIa 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。

B. 研究方法

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筋梗塞死亡。

C. 研究結果

1) IIa 型高脂血症の頻度

TC \geq 280mg/dl かつ TG $<$ 150 mg/dl のハイリスク (HiRisk)IIa 型高脂血症の頻度は男性の 0.6%、平均年齢 57.1 歳。女性同 1.6%、59.9 歳であった。TC \geq 220mg/dl かつ TG $<$ 150 mg/dl の通常 IIa 型高脂血症の頻度は男性の 10.8%、平均年齢 55.0 歳。女性同 19.7%、56.4 歳であった。

2) IIa 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 $<$ 220mg/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。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) BM \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)。HiRiskIIa 型高脂血症においてリスクおよび脳梗塞が多いことが明らかであった。通常

IIa 型高脂血症においても同様の結果であった。

表 1 HiRiskIIa 型高脂血症の動脈硬化リスク集積

	High RiskIIa	対照	P
人数	98	4819	
男性比 (%)	21	41	
糖尿病 (%)	8.2	4.9	0.14
高血圧 (%)	69.4	39.7	$<$ 0.0001
MetS (%)	4.1	4.2	0.97
喫煙 (%)	18.4	27.2	0.052
冠動脈疾患 (%)	3.1	1.6	0.26
脳梗塞 (%)	6.1	1.9	0.003

3) IIa 型高脂血症の心筋梗塞死亡リスク

年齢、性、高血圧、糖尿病、喫煙、飲酒などの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 年間の心筋梗塞死亡ハザード比は男性の通常 IIa 型高脂血症で 3.43 (95%信頼区間 1.57-7.50) と有意に高く、HiRiskIIa 型高脂血症で 4.52 (0.51-39.7) と増加傾向はあるものの有意ではなかった。女性ではいずれの型においても有意な変化はなかった。

D. 考察

男性 HiRiskIIa 型高脂血症で心筋梗塞死亡に有意差がなかったのは症例が少なかったためであろう。女性ではもともと心筋梗塞死亡が少ないための結果であろう。

E. 結論

IIa 型高脂血症では動脈硬化リスクが集積し、予後に影響を及ぼした。

【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

西暦 2000 年日本人の血清脂質調査における II a 型高脂血症の頻度とアポ E に関する研究

分担研究者 荒井 秀典 京都大学

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、II a 型の頻度について解析を行った。計算式で求めた LDL コレステロールが 140mg/dl 以上（通常群）、200mg/dl 以上（ハイリスク群）の群について検討したところ、通常群の頻度は 15.1% であり、平均 LDL コレステロールは 160.3mg/dl であった。ハイリスク群の頻度は 0.61% と少なく、平均 LDL コレステロールは 216.6mg/dl であった。また、アポ E に関する検討においては欧米人と比較し、ε 3 の頻度が高く、ε 2, 4 の頻度は低かった。他の解析と同様、ε 2 は低 LDL, 低 HDL, 高 TG と関連し、ε 4 は高 LDL と関連していた。

A. 研究目的

生活習慣の欧米化に伴い、高コレステロール血症が増加傾向にある。西暦 2000 年に行われた血清脂質調査においても 1990 年の解析結果に比べ、総コレステロール値の上昇を認めた。今回その中での II a 型高脂血症の頻度及びその特徴を明らかにするとともにアポ E 多型と脂質との関係についても検討を加えた。

会において承認された。

C&D. 研究結果と考察

まず、表 1 に今回解析を行った男性 1917 名、女性 1347 名における通常 II a の解析結果を示す。LDL コレステロール 140mg/dl 以上の II a 型高脂血症の頻度は男性 14.1%、女性 16.6% と女性の頻度が高かった。平均年齢も女性のほうが 55.2 歳と男性に比べ、6 歳高かった。この結果は閉経後女性に II a 型高脂血症が増加することを示している。BMI, 血圧、HbA1c などは全体の平均値とほぼ同程度であったが、男性のトリグリセリドは全体平均に比べ、低かった。また、non-HDLc の平均値は 180.2mg/dl であった。

表 1

項目	男性		女性		男+女	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD
検査総人数	1917	-	1347	-	3264	-
IIa 総数 (n)	270	-	224	-	494	-
IIa 頻度%	14.08	-	16.63	-	15.13	-
年齢	49.12	12.04	55.15	13.40	51.85	13.01
BMI	23.77	2.78	23.81	3.32	23.79	3.03
ウエスト (*)	85.34	7.78	76.79	10.60	81.46	10.10
血圧 (SBP)	124.04	17.45	126.43	18.55	125.13	17.98
血圧 (DBP)	76.09	12.10	77.17	10.92	76.58	11.58
HbA1c	4.95	0.59	4.65	0.51	4.98	0.55
TC	235.5	20.82	244.5	22.58	239.6	22.08
TC (<150)	103.2	27.86	95.9	30.11	99.8	29.12
HDL-c	55.6	11.89	63.9	13.84	59.3	13.46
LDL-c (calculated)	159.3	17.29	161.4	18.07	160.3	17.66
LDC-c (直接 参考値)	154.2	16.92	156.9	17.38	155.3	17.13
non-HDLc	179.9	18.55	180.6	19.02	180.2	18.75

B. 研究方法

西暦 2000 年日本人の血清脂質調査においてウエスト周囲径の測定を行った男性 1917 名、女性 1347 名につき、総コレステロール、トリグリセリド、HDL コレステロールより Friedewald の式を用いて LDL コレステロールを計算し、140mg/dl 以上の群を通常群、200mg/dl 以上の群をハイリスク群として解析を行った。本集団の平均年齢は男性 46.3 歳、女性 45.7 歳であった。総コレステロールの平均値は 200.5mg/dl であった。

また、遺伝子解析については 2267 名についてアポ E 多型と血清脂質との関係について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は遺伝子解析を含め京都大学医の倫理委員

表 2

項目	男性	女性	男+女
糖尿病(%)	7	0.4	4
高血圧(%)	27	26.3	26.7
MetS (%)	6.3	0.9	3.8
喫煙(%)	41.1	5.8	25.1
脳梗塞(%)	1.5	0.4	1
冠動脈疾患(%)	2.6	1.8	2.2
カテゴリーI(%)	15.2	28.6	21.3
カテゴリーII(%)	63.8	63.8	64.4
カテゴリーIII(%)	17.4	5.8	12.1

表 2 に示すように高血圧の頻度は男女いずれも 4 分の 1 程度であったが、メタボリックシンドローム、糖尿病の頻度は男性において高かった。しかしながら、全体の頻度と比較するとメタボリックシンドロームの頻度は約半分であった。また、糖尿病、メタボリックシンドロームの頻度を反映してか、カテゴリー III に分類される男性が女性に比べ約 3 倍いた。

表 3

項目	男性 平均	SD	女性 平均	SD	男+女 平均	SD
検査総人数	1917	.	1347	.	3264	.
ハイリスクIIa総数(n)	11	.	9	.	20	.
ハイリスクIIa頻度%	0.574	.	0.668	.	0.613	.
年齢	52.18	9.45	59.33	9.99	55.4	10.12
BMI	23.97	3.33	24.98	2.79	24.43	30.61
ウエスト(x)	86.42	8.55	74.5	7.96	81.06	10.11
血圧(SBP)	124.27	23.96	126.44	16.07	125.25	20.31
血圧(DBP)	75.09	11.484	80.44	8.09	77.5	10.22
HbA1c	4.5	0.27	4.24	0.217	4.81	0.27
TC	287.2	14.65	301.9	16.65	293.8	16.91
TC(<150)	106.2	16.44	79.2	16.75	94.05	21.20
HDL-c	52.9	5.56	65	11.14	58.4	10.32
LDL-c(calculated)	213.0	11.77	221.044	19.76	216.6	15.94
LDC-c(直接 参考値)	200	7	221	11.31	208.4	13.74
non-HDLc	234.3	12.81	236.9	18.98	235.5	15.49

次に表 3 にハイリスク群の解析結果を示す。LDL コレステロールが 200mg/dl 以上を示す人の頻度は平均 0.613%であり、男女ともほぼ同程度であった。やはり女性の平均年齢は高かった。家族性高コレステロール血症の頻度が 0.2%であり、その約 3 倍の頻度であった。血圧、HDL コレステロールについては全体の集団とほぼ同じレベルであったが、トリグリセリドについては通常群と同様に男性で低い傾向にあった。LDL コレステロールの平均値は男性 213、女性 216.6mg/dl であった。Non-HDLc は平均 235.5mg/dl であった。

表 4 に示すように、糖尿病、高血圧、メタボリックシンドロームの頻度は全体の頻度に比べ、低かったが、これは数が少ないためと考えられる。

表 4

項目	男性	女性	男+女
糖尿病(%)	0	0	0
高血圧(%)	9.1	22.2	15
MetS (%)	0	0	0
喫煙(%)	63.6	0	35
脳梗塞(%)	0	0	0
冠動脈疾患(%)	0	0	0
カテゴリーI(%)	9.1	22.2	15
カテゴリーII(%)	54.5	77.8	65
カテゴリーIII(%)	36.4	0	20

表 5

genotype	n	%	alleles	n	%	% male
12/12	9	0.4	12	192	4.2	54.1
12/13	155	6.8	13	3868	85.3	42.7
12/14	19	0.8	14	474	10.5	42.1
13/13	1653	72.9				
13/14	407	18.0				
14/14	24	1.1				

次に遺伝子解析を行った 2267 名におけるアポ E 多型に関する結果を表 5 に示す。ε 3 が野生型で、Allele frequency は 85.3%であった。ε 2, 4 の Allele frequency はそれぞれ 4.2、10.5%であった。ε 2/2 の頻度は 0.4%であった。

表 6

	ε2/ε2		ε2/ε3		ε2/ε4		ε3/ε3		ε3/ε4		total	P value
	mean ± SEM	mean ± SEM	mean ± SEM	mean ± SEM	mean ± SEM	mean ± SEM	mean ± SEM	mean ± SEM				
Female	71.4	50.0	42.2	42.9	61.5	25.0	43.1	0.179				
age	52.8 ± 10.1	49.5 ± 2.11	50.8 ± 5.32	46.7 ± 0.69	47.4 ± 1.30	43.2 ± 4.61	47.1 ± 0.58	0.659				
T-cho	165.0 ± 23.8	189.7 ± 3.00	202.9 ± 12.6	201.8 ± 0.92	206.8 ± 1.95	223.3 ± 9.18	202.1 ± 0.61	<0.0001				
TG	171.4 ± 52.8	118.9 ± 8.55	189.0 ± 53.3	117.0 ± 2.41	126.0 ± 5.16	127.9 ± 18.9	119.8 ± 2.13	0.023				
HDL-c	51.2 ± 9.51	63.6 ± 1.92	53.0 ± 3.07	59.8 ± 0.41	58.0 ± 0.92	61.9 ± 3.48	59.7 ± 0.36	0.007				
LDL-c	70.5 ± 5.63	101.9 ± 2.75	117.2 ± 8.07	118.5 ± 0.91	120.5 ± 1.93	131.5 ± 7.97	117.7 ± 0.79	<0.0001				
RLP-c	22.9 ± 1.15	4.4 ± 0.37	12.5 ± 7.59	4.7 ± 0.17	5.2 ± 0.33	4.1 ± 0.56	4.8 ± 0.15	<0.0001				
FBS	121.3 ± 19.5	104.7 ± 3.27	110.8 ± 9.37	103.9 ± 0.94	103.3 ± 2.17	88.6 ± 2.54	103.9 ± 0.63	0.461				

表 6 にそれぞれの遺伝子多型における血清脂質値を示す。ε 2 を持つ多型は低 LDL, 低 HDL, 高 TG を示し、ε 4 を持つ多型は LDL 高値を示した。これらの傾向はこれまでの報告とほぼ同様な傾向を示し、欧米人に比べ、日本人においては ε 3 が多く、ε 2, 4 が少ない傾向であった。

E. 結論

日本人の血清脂質調査から得られた II a 型高脂血症の頻度やその特徴について明らかにした。II b 型と異なり、II a 型は女性に多い傾向であったが、ハイリスク群の頻度は男女ともほぼ同数で、家族性高コレステロール血症など原発性高脂血症がほとんどを占めるのではないかと考えられた。通常群の II a 型は閉経後女性に多く認められるタイプであり、

低リスクのものが多かった。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

論文発表

1. Mima A, Arai H, Matsubara T, Abe H, Nagai K, Tamura Y, Torikoshi K, Araki M, Kanamori H, Takahashi T, Tominaga T, Matsuura M, Iehara N, Fukatsu A, Kita T, and Doi T. Urinary Smad1 is a novel marker to predict later onset of mesangial matrix expansion in diabetic nephropathy. *Diabetes*, in press.
2. Kanamori H, Matsubara T, Mima A, Sumi E, Nagai K, Takahashi T, Abe H, Iehara N, Fukatsu A, Okamoto H, Kita T, Doi T, Arai H. Inhibition of MCP-1/CCR2 pathway ameliorates the development of diabetic nephropathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 360: 772-777, 2007
3. 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, Egashira T, Hattori H, Shirahahi N, and Kita T. Polymorphisms of apolipoprotein E and methylenetetrahydrofolate reductase in the Japanese population. *J Arterioscl Thromb*, 14: 167-171, 2007

2. 学会発表

1. 第104回日本内科学会総会(平成19年4月3日から5日、大阪国際会議場)

西暦2000年日本人の血清脂質調査における遺伝子解析- アポE多型と血清脂質-

荒井秀典、北 徹

2. 第76回欧州動脈硬化学会(平成19年6月10日から13日、ヘルシンキ)

HIGH CARDIO-ANKLE VASCULAR INDEX (CAVI) CAN PREDICT THE DEVELOPMENT OF CAROTID ATHEROSCLEROSIS

Hidenori Arai

3. 第52回日本透析学会(平成19年6月15日から17日、大阪)

透析患者の心理社会的QOLと予後について(続報)

金森弘志, 荒井秀典, 藤巻恵一, 家原典之, 深津敦司, 松林公蔵, 北徹

4. 第17回日本医療薬学会(平成19年9月29日から30日、前橋)

シンポジウム:高齢者における薬物療法のエビデンス

高齢者高脂血症の管理と薬物療法

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)
原発性高脂血症における調査研究
分担研究報告

一般住民におけるⅡa型高脂血症の実態: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、Ⅱa型高脂血症の実態調査を行った。Ⅱa型をTchol \geq 220mg/dl(またはLDLC \geq 140mg/dl)かつTG $<$ 150mg/dlとし、さらにⅡa型 high riskをTchol \geq 280mg/dl(またはLDLC \geq 200mg/dl)かつTG $<$ 150mg/dlとして、それら以外を「Ⅱa型以外」に分類した。その結果、Ⅱa型の頻度は、男性17.7%、女性36.6%であった。そのうちⅡa型 high riskは男性2.5%、女性6.9%だった。Ⅱa型の有無別にみたコレステロール、喫煙、メタボリックシンドローム以外の危険因子の平均値と頻度は、Ⅱa型以外と比べてⅡa型、Ⅱa型 high riskとなるほど上昇していた。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Ⅲの割合も同様の傾向を示した。Ⅱa型とⅡa型以外で心血管病の頻度に差はなかったが、Ⅱa型 high riskで増加する傾向があった。Ⅱa型、Ⅱa型 high riskとなるほど、スタチン(強力、レギュラー)の服用頻度が増加した。

A. 研究目的

原発性高脂血症とは、原因疾患や薬剤に付随して生じる二次性高脂血症を除外した上で未だ原因の明らかでない疾病を指すが、多彩な病態を呈し、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、中でも動脈硬化性疾患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。原発性高脂血症の代表疾患である家族性高コレステロール血症では、WHO分類におけるⅡa型を呈する高コレステロール血症(高LDLコレステロール血症)により冠動脈疾患を高頻度に発症することが知ら

れている。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、Ⅱa型高脂血症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、呼吸時に立位で、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)、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。LDL コレステロール (LDLC) は Friedewald の式 $LDLC = Tchol - HDLC - TG / 5$ の式より算出し、Non-HDL コレステロール (non-HDL) を $non-HDL = Tchol - HDLC$ と定義し算出した。

II a 型高脂血症を $Tchol \geq 220\text{mg/dl}$ (または $LDLC \geq 140\text{mg/dl}$) かつ $TG < 150\text{mg/dl}$ とした。さらに、II a 型 high risk を $Tchol \geq 280\text{mg/dl}$ (または $LDLC \geq 200\text{mg/dl}$) かつ $TG < 150\text{mg/dl}$ とした。ここでスタチン服用者は $Tchol \geq 280\text{mg/dl}$ 、フィブラート服用者は $TG \geq 150\text{mg/dl}$ 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 $\geq 140/90\text{mmHg}$ かつ/または降圧薬服用とし、糖尿病は空腹時血糖値 $\geq 126\text{mg/dl}$ かつ/または 75g 経口糖負荷後 2 時間血糖値 $\geq 200\text{mg/dl}$ 、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 II a 型の頻度を求め、また II a 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 (2007) の患者カテゴリーの頻度、高脂血症治療薬服用の頻度を II a 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 II a 型の頻度は、男性 17.7%、女性 36.6% で、男女あわせると 28.5% であった。そのうち II a 型 high risk は男性 2.5%、女性 6.9%、男女あわせると 5.0% だった。

II a 型の有無別に年齢、Tchol、LDLC、HDLC、TG、non-HDL、収縮期・拡張期血圧、ヘモグロビン A1c、ウエスト周囲径、body mass index (BMI) の平均値と標準偏差を求めた (表 1)。その結果、II a 型以外に比べ II a 型、II a 型 high risk において女性の年齢が有意に高かった ($p < 0.01$)。Tchol、LDLC、non-HDL の平均値は男女とも II a 型以外と比べて II a 型で有意に高かったが ($p < 0.01$)、II a 型 high risk においては II a 型以外と比べて有意に高かったものの ($p < 0.01$ 、男性の Tchol は $p < 0.05$ 、男性の non-HDL は有意差なし)、II a 型の平均値よりは低い値となっていた。HDLC、HbA1c の平均値は男女とも II a 型以外と比べて II a 型、II a 型 high risk で有意に高く ($p < 0.01$)、血圧値、BMI、ウエスト周囲径の平均値は、II a 型以外に比べて女性の II a 型 high risk で有意に高かった ($p < 0.01$)。高血圧、糖尿病の頻度は、II a 型以外に比べ II a 型、II a 型 high risk で上昇する傾向があった (表 2、女性高血圧で $p < 0.01$)。メタボリックシンドロームの頻度については、II a 型以外と II a 型、あるいは II a 型 high risk 間で明らかな傾向はみられなかった。冠動脈疾患、脳梗塞の頻度は II a 型以外と II a 型の間で有意な差はなかったが、II a 型 high risk で上昇していた。II a 型、II a 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 III の割合が増加した (女性で $p < 0.01$)。II a 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Ⅱa型以外に比べⅡa型からⅡa型 high risk にかけて、ストロングスタチン、レギュラースタチンの服用頻度が有意に増加した ($p < 0.01$)。

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、Ⅱa型高脂血症の頻度は、男性 17.7%、女性 36.6%、その中でⅡa型 high risk は男性 2.5%、女性 6.9%であった。原発性高コレステロール血症には主としてⅡa型高脂血症を示す家族性高コレステロール血症と、主にⅡb型を特徴とする家族性複合型高脂血症が含まれるが、家族性複合型高脂血症ではⅡb型の他にⅡa型、Ⅳ型もとりうる。LDL 受容体遺伝子異常による遺伝性疾患である家族性高コレステロール血症 (FH) のうち、ホモ接合体性 FH は約 100 万人に 1 人と稀な疾患であるが、ヘテロ接合体性 FH は一般人約 500 人に 1 人といわれている。また馬淵らは一般住民 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Ⅱa型高脂血症の頻度が高い原因である可能性がある。

コレステロール、喫煙、メタボリックシンドローム以外の心血管病の危険因子の平均値、頻度はいずれもⅡa型、Ⅱa型 high risk となるに従って増加する傾向があり、Ⅱa型 high risk で心血管病の頻度が上昇していたが、Ⅱa型 high risk の Tchol、LDLC、non-HDLC はⅡa型よりも低い値となっていた。Ⅱa型 high risk ではスタチンの服用頻度が男女とも 80%を超

えていたことから、スタチンによる高脂血症治療が普及してきたことが背景にあると思われる。

E. 結論

久山町一般住民におけるⅡa型高脂血症の頻度は男性 10.8%、女性 9.4%、男女あわせると 10.0%だった。コレステロール、喫煙、メタボリックシンドローム以外の心血管病の危険因子の平均値、頻度はⅡa型以外と比べてⅡa型、Ⅱa型 high risk となるほど上昇した。Ⅱa型以外と比べてⅡa型、Ⅱa型 high risk となるほど動脈硬化性疾患診療ガイドラインの患者カテゴリーⅢの割合が増加した。高脂血症治療薬 (スタチン) の服用頻度も同様の傾向を示した。

F. 健康危険情報

Ⅱa型高脂血症 (Ⅱa型、Ⅱa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. Shimazaki Y, Saito T, Yonemoto K, et al: Relationship of metabolic syndrome to periodontal disease in Japanese women: the Hisayama Study. J Dent Res 86: 271-275, 2007
2. Ninomiya T, Kubo M, Kiyohara Y, et al: Prehypertension increases the risk for renal arteriosclerosis in autopsies: the Hisayama Study. J Am Soc Nephrol 18: 2135-2142, 2007
3. Ninomiya T, Kubo M, Kiyohara Y, et al: Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in

- a general Japanese population: the Hisayama Study. Stroke 38: 2063-2069, 2007
4. Doi Y, Kubo M, Kiyohara Y, et al: Liver enzymes as a predictor for incident diabetes in a Japanese population: the Hisayama Study. Obesity 15: 1841-1850, 2007
2. 学会発表
1. 今村 剛、土井康文、清原 裕、ほか: 地域住民における血清 LDL コレステロールレベルと病型別脳梗塞発症との関連: 久山町研究.第32回日本脳卒中学会総会、福岡、2007
 2. 志方健太郎、清原 裕、谷崎弓裕、ほか: 地域住民における Helicobacter pylory 感染の心血管病発症に及ぼす影響:久山町研究.第 104 回日本内科学会、大阪、2007
 3. 清原 裕: 久山町研究からみたメタボリックシンドロームの重要性.第 43 回日本循環器病予防学会、大津、2007
 4. 清原 裕: 心血管病の時代的推移と現状:久山町研究.第 48 回日本脈管学会総会、松本、2007
 5. Arima H, Maebuchi D, Kiyohara Y, et al: Can C-reactive protein predict future cardiovascular risk? the Hisayama Study. 第 71 回日本循環器病学会総会、神戸、2007
 6. Maebuchi D, Arima H, Kiyohara Y, et al: The association between QT interval prolongation and incidence of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. 第 71 回日本循環器病学会総会、神戸、2007
 7. Kiyohara Y: Trends in cardiovascular and its current status: the Hisayama Study.第 71 回日本循環器病学会総会、神戸、2007
 8. Imamura T, Doi Y, Kiyohara Y, et al: Low density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic stroke subtypes in a general Japanese population: the Hisayama study. The 2nd Meeting of Asian Stroke Forum, Kyoto, 2007
 9. Arima H, Tanizaki Y, Kiyohara Y, et al: Effects of blood pressure on the risks of stroke subtypes: the Hisayama Study. Stroke Society of Australia annual scientific meeting 2007, Perth, 2007
 10. Nakano T, Ninomiya T, Kiyohara Y, et al: Chronic kidney disease increases the risk of coronary atherosclerosis in autopsies: the Hisayama Study. 40th American Society of Nephrology Annual Meeting and Scientific Exposition, San Francisco, 2007
 11. Imamura T, Kiyohara Y: Trends in cardiovascular disease and its current status: the Hisayama Study. Kyushu University COE Program Frontier Research and Education on Lifestyle-Related Diseases Based on the Large-scale Cohort Study The 4th International Symposium, Fukuoka, 2007
- 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. IIa型高脂血症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					
	IIa以外		high risk		IIa以外		high risk		IIa以外		IIa		high risk	
	(n=1,110)	(n=245)	(n=34)	(n=1,158)	(n=669)	(n=126)	(n=2,298)	(n=914)	(n=160)					
頻度 (%)	82.3	17.7	2.5	63.4	36.6	6.9	71.5	10.0	3.1					
年齢(歳)	61 ± 12	61 ± 11	65 ± 10	61 ± 14	63 ± 11**	66 ± 10**	61 ± 13	62 ± 11**	65 ± 10**					
総コレステロール (mg/dl)	189.1 ± 33.0	226.1 ± 26.7**	211.2 ± 53.6*	197.4 ± 31.2	232.8 ± 27.5**	223.0 ± 52.0**	193.3 ± 32.4	231.0 ± 27.5**	220.5 ± 52.4**					
LDLコレステロール (mg/dl)	102.4 ± 31.7	114.7 ± 24.3**	126.7 ± 46.8**	110.9 ± 27.0	144.0 ± 26.4**	133.5 ± 47.8**	106.7 ± 29.7	144.2 ± 25.9**	132.0 ± 47.6**					
non-HDLコレステロール (mg/dl)	132.5 ± 35.3	165.6 ± 25.7**	147.0 ± 48.6	133.0 ± 34.9	162.5 ± 27.8**	152.1 ± 49.1**	132.7 ± 35.1	163.4 ± 27.3**	151.0 ± 48.9**					
HDLコレステロール (mg/dl)	56.6 ± 14.3	60.5 ± 16.8**	64.3 ± 20.4*	61.5 ± 15.3	70.2 ± 16.7**	70.9 ± 15.2**	60.6 ± 15.3	67.6 ± 17.3**	69.5 ± 16.6**					
中性脂肪 (mg/dl)	150.2 ± 128.1	104.7 ± 26.7**	101.4 ± 28.8**	110.1 ± 72.7	92.1 ± 28.5**	93.3 ± 29.2**	130.0 ± 105.8	95.7 ± 28.5**	95.0 ± 29.2**					
収縮期血圧 (mmHg)	134.0 ± 20.0	135.8 ± 18.9	133.5 ± 17.9	129.4 ± 22.3	131.4 ± 20.7*	135.5 ± 21.7**	131.7 ± 21.3	132.6 ± 20.3	135.1 ± 20.9					
拡張期血圧 (mmHg)	81.2 ± 11.6	81.5 ± 11.1	78.5 ± 10.0	75.9 ± 12.2	77.1 ± 11.2*	77.9 ± 11.2	78.5 ± 12.2	78.3 ± 11.4	78.0 ± 10.9					
HbA1c (%)	5.1 ± 0.9	5.3 ± 1.0**	5.9 ± 1.5**	5.0 ± 0.7	5.1 ± 0.7	5.2 ± 0.7**	5.1 ± 0.8	5.1 ± 0.9*	5.4 ± 1.0**					
ウエスト周囲径 (cm)	83.1 ± 8.4	84.3 ± 7.8	85.4 ± 9.6	80.6 ± 10.4	81.8 ± 9.3*	83.9 ± 9.6**	82.0 ± 9.5	82.5 ± 9.0	84.2 ± 9.6**					
BAH	23.2 ± 3.2	23.7 ± 2.8	24.2 ± 3.5	22.8 ± 3.8	23.1 ± 3.3	23.5 ± 3.0**	23.0 ± 3.5	23.2 ± 3.1	23.7 ± 3.1*					

*:p<0.05 **:p<0.01 vs IIa以外

表2. IIa型高脂血症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					
	IIa以外		high risk		IIa以外		high risk		IIa以外		IIa		high risk	
	(n=1,140)	(n=245)	(n=34)	(n=1,158)	(n=669)	(n=126)	(n=2,298)	(n=914)	(n=160)					
高血圧 (%)	48.3	51.0	52.9	40.0	40.2	55.6**	44.1	43.1	55.0**					
糖尿病 (%)	22.5	24.1	35.3	13.7	11.8	15.9	18.1	15.1*	20.0					
メタボリックシンドローム (%)	27.9	23.3	32.4	10.4	6.4**	11.1	19.1	10.9**	15.6					
喫煙 (%)	41.5	30.2	14.7**	7.7	5.8	7.1	24.5	14.8**	8.8**					
心血管病														
冠動脈疾患 (%)							1.8	1.5	3.8					
脳梗塞 (%)							2.8	2.7	4.4					
動脈硬化診療ガイドラインのカテゴリ														
カテゴリ-I (%)	1.2	2.0	2.9	19.1	9.4**	7.1**	10.2	7.4*	6.3					
カテゴリ-II (%)	30.9	25.7	14.7*	38.1	45.4**	34.1	34.5	39.9**	30.0					
カテゴリ-III (%)	65.0	70.2	76.5	42.1	44.1	55.6**	53.5	51.1	60.0					
高脂血症治療薬服用														
スタチン (ストロング, %)	0.5	6.5**	47.1**	1.2	8.4**	44.4**	0.9	7.9**	45.0**					
スタチン (レギユラー, %)	0.3	4.9**	35.3**	1.0	5.4**	28.6**	0.7	5.3**	30.0**					
フィブラート (%)	1.4	0	0	1.0	0	0	1.2	0	0					
その他 (%)	0.4	0.1	0	0.3	0.4	0.3	0.7	0.5	0.3					

*: p<0.05 **: p<0.01 vs IIa以外

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

健診コホートと外来患者におけるⅡa型高脂血症の調査研究

分担研究者 後藤田 貴也 東京大学大学院臨床分子疫学特任准教授

研究要旨 一般的な健診受診者におけるⅡa型高脂血症の頻度を調べ、その背景因子を外来患者群を含めて解析した。その結果、Ⅱa型高脂血症は高率に存在し、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は少ないものの、むしろ遺伝的背景は濃厚な面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および外来患者群におけるⅡa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。Ⅱa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 ≥ 280 かつ TG < 150 の者をハイリスクⅡa型高脂血症と定義した。また、外来患者の中からⅡa型高脂血症を呈する130名を抽出・解析した。

C. 研究結果

- 健診受診男性(n=1369)の14.1%にⅡa型高脂血症を認めた。
- Ⅱa型高脂血症の者はⅡb型群およびその他群に比して、有意に年齢が高

謝・血圧の異常を合併する頻度はその他群と同程度であった。

- Ⅱa型では、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Ⅱb型群の約1/30程度であった。
- 一方、ハイリスクⅡa型高脂血症は、わずかに6名(0.4%)に認められるのみであった。
- Ⅱa型高脂血症を呈する外来患者群では高脂血症の家族歴が43.1%に認められるのに対し、ハイリスクⅡa型の患者群では66.7%と高率に認めた。
- また、家族性高コレステロール血症(FH)の頻度も、外来Ⅱa型患者群の23.8%に対し、ハイリスクⅡa型患者群では57.8%と高頻度に認めた。

D. 考察

一般的な男性健診受診者および外来患者群における、Ⅱa型高脂血症の頻度と、その背景因子を調べた。健診受診者におけるⅡa型高脂血症の頻度(14.1%)は、Ⅱb型(10.6%)より

IV型 (21.3%) に比べると低値であった。

とくに、IIa 型群では、肥満や糖代謝・血圧の異常を合併する頻度が低く、修正 NCEPⅢの基準によるメタボリックシンドロームの頻度 (1.6%) は IIb 型 (46.9%) の約 1/30 程度であり、その他群 (16.5%) をも大きく下回った。

外来患者群における検討では、とくにハイリスク IIa 型患者群で高脂血症の家族歴や FH が高頻度に認められた。

E. 結論

IIa 型高脂血症では IIb 型に比し、他の心血管リスクの重複が少なく、メタボリックシンドロームとのオーバーラップも少ない反面、より濃厚な遺伝的背景が存在することが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

後藤田貴也.: 遺伝素因 日本医師会雑誌 136:S76-S80, 2007.

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 55 回日本心臓病学会学術集会 (2007 年 9 月、千葉) 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

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

学童期高脂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 昨年、厚生労働省研究班から小児期メタボリック症候群の診断基準が発表された。私達は平成 18 年度の研究で学童の IIb 型高脂血症がメタボリック症候群 (Met) と同様なインスリン抵抗性を示すことを報告した。今年度の研究では、学童期高脂血症と厚生労働省研究班基準を用いた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 1072 名の中で高脂血症を示した児 390 名 (IIa: 282 名、IIb: 50 名、IV: 58 名) を対象とした。IIa 型児の 6 名 (2.1%)、IIb 型児の 16 名 (32%)、IV 型児の 12 名 (20.7%) が Met と診断された。IIa 型では Met 児では血圧、血糖、TG インスリン値が非 Met 児に比べ有意な高値を示した。IV 型では Met 児では血圧、血糖、HbA1C、インスリン値が有意な高値を示した。しかし、IIb 型では Met と非 Met の違いは血圧のみであった。このことから、IIb 型高脂血症児では Met、非 Met に拘わらず早期の治療介入が必要だと思われた。

A. 研究目的

小児期には家族性高コレステロール血症のみならず、III 型高脂血症以外のほとん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。私達は本研究班研究で小児期の高中性脂肪(TG)血症を伴う 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。昨年度までは独自のメタボリック症候群診断基準を用いて検討を行っていたが、最近、小児期メタボリック症候群の診断基準が厚生労働省研究班から公表された。今年度の研究では、その診断基準を用いて学童の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 (1072 名) を対象に血圧、血清脂質、アポ B、インスリン、HbA1C、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)

生活習慣病健診は保護者の同意を得て行われている。

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 LDL-C > 120 mg/dl、TG > 140 mg/dl を用いた。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には公表された基準を採用した。

1) 腹囲 \geq 75cm (小学生のため) or 腹囲/身長 \geq 0.5, 2) 収縮期血圧(SBP) \geq 125 mmHg かつ或いは拡張期血圧(DBP) \geq 70 mmHg, 3) 空腹時血糖 \geq 100 mg/dL, 4) TG \geq 120 mg/dL, 5) HDL-C < 40 mg/dL.

以上の内、1) +2 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。

1072 名の中で高脂血症を示した児 390 名 (IIa: 282 名、IIb: 50 名、IV: 58 名) を対象とした。IIa 型児の 6 名 (2.1%)、IIb 型児の 16 名 (32%)、IV 型児の 12 名 (20.7%) が Met と診断された。表 1 に IIa 型の Met と非 Met 児のデータを示す。有意差は Met の診断基準に含まれる血圧、TG、血糖に認められた。更に、インスリン値にも有意差が認められた。

表 1. IIa 型高脂血症とメタボリック症候群 (Met)

	Non-Met	Met
No	276	6
SBP (mmHg)	107 ± 10	120 ± 6**
DBP (mmHg)	63 ± 9	71 ± 10*
TG (mg/dL)	70 ± 27	126 ± 5***
HDL-C (mg/dL)	58 ± 10	51 ± 14
Glucose (mg/dL)	89 ± 6	95 ± 8*
Insulin (μu/mL)	13.0 ± 6.9	25.7 ± 7.2***
HbA1C	4.9 ± 0.3	5.1 ± 0.2
apoB (mg/dL)	97 ± 12	104 ± 13
adiponectin (μg/mL)	8.7 ± 3.7	6.1 ± 2.5
hCRP (mg/L)	2.17 ± 5.12	2.18 ± 2.05

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001. 値は mean ± SD

IIb 型高脂血症児では表 2 に示すように、Met と非 Met の違いは血圧のみに認められた。この事は、IIb 型高脂血症学童では非 Met でも糖代謝に異常があり、インスリン高値からも解るように、インスリン抵抗性が高くなっていることを示している。

表 2. IIb 型高脂血症とメタボリック症候群 (Met)

	Non-Met	Met
No	34	16
SBP (mmHg)	108 ± 10	122 ± 10***
DBP (mmHg)	62 ± 8	74 ± 8***
TG (mg/dL)	191 ± 48	196 ± 63
HDL-C (mg/dL)	46 ± 7	49 ± 9
Glucose (mg/dL)	87 ± 6	95 ± 9
Insulin (μu/mL)	21.6 ± 10.2	21.5 ± 8.2
HbA1C	5.0 ± 0.3	4.9 ± 0.3
apoB (mg/dL)	116 ± 20	110 ± 17
adiponectin (μg/mL)	6.0 ± 2.3	6.0 ± 3.1
hCRP (mg/L)	1.59 ± 2.27	1.24 ± 0.79

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001. 値は mean ± SD

表 3 は IV 型高脂血症学童のデータを示している。IIa 型児と同様に Met の診断基準に含まれる項目 (TG、HDL-C を除く) で有意差が認められた。IV 型高脂血症のため、当然ながら TG 値は両群ともに高 TG 血症

及び低 HDL-C を示している。しかし、表 3 に示すように HbA1C は Met で有意な高値を示した。この事は IIa 型と違い、IV 型でのインスリン抵抗性が高度であることを示している。

表 3. IV 型高脂血症とメタボリック症候群 (Met)

	Non-Met	Met
No	46	12
SBP (mmHg)	108 ± 12	120 ± 9**
DBP (mmHg)	58 ± 10	72 ± 7***
TG (mg/dL)	194 ± 74	184 ± 38
HDL-C (mg/dL)	47 ± 9	44 ± 5
Glucose (mg/dL)	88 ± 6	99 ± 9***
Insulin (μu/mL)	19.0 ± 12.6	37.8 ± 25.1*
HbA1C	4.9 ± 0.3	5.1 ± 0.1*
apoB (mg/dL)	84 ± 9	83 ± 9
adiponectin (μg/mL)	6.3 ± 3.1	5.6 ± 3.7
hCRP (mg/L)	0.74 ± 0.80	1.26 ± 1.91

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001. 値は mean ± SD

apoB、アディポネクチン、hCRP は全ての高脂血症で Met と非 Met で有意差を認めなかった。

以上の結果から IIa 及び IV 型高脂血症学童では Met の存在はインスリン抵抗性を増強するが、IIb 型高脂血症児では Met の存在はインスリン抵抗性に影響しなかった。

E. 結論

私達はこれまでに、幼児の IIb 型及び IV 型高脂血症が家族性複合型高脂血症(FCHL)と関連していること、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、IIa 及び IV 型高脂血症児は一般学童と同様に Met の合併でインスリン抵抗性が増悪するが、IIb 型高脂血症児のインスリン抵抗性は Met の合併に影響されないことを明らかにした。Met の合併は成人と同様学童でもインスリン抵抗性を増悪されるので、その対策は予防医学の観点から非常に重要である。しかし、IIb 型高脂血症児では Met の有無に関わらずインスリン抵抗性を有しているため、将来の糖尿病や動脈硬化性心疾患の発症防止のために早期の医学的治療介入が必要であろう。

F. 健康危険情報

該当なし。

別紙 3

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ 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* 49: 138-143, 2007.

2. 学会発表

無し

H. 知的財産権の出願、登録状況

該当なし。

厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

分担研究者 林 登志雄 名古屋大学大学院医学系研究科老年科学

研究要旨 外来通院者におけるハイリスク IIa 患者の実態を、高脂血症治療薬の処方、管理を中心に検討した。目的) 1) ハイリスク IIa 高脂血症罹患患者に対する薬物治療の実態を当科外来患者を対象に検討した。2) IIa 型高脂血症罹患患者に対する薬物治療の実態を糖尿病罹患患者に注目し IIa 型高脂血症合併の有無でのプロフィールを糖尿病罹患患者 4014 名を対象に検討した。結果) 1) ハイリスク IIa 患者は男性 42, 女性 44 名、(ヘテロは 33, 35 名) 頻度は 8.5%, 平均 61.3 歳であった。脳梗塞、冠疾患罹患率は各々 10.8% であり薬剤はレギュラー、ストロングスタチンが各々 36.5, 57.3% に使用され、LDL は 37% 低下し 125, HDL は 5.3% 増加し 61.4 mg/dL だった。2) 4014 名の糖尿病罹患患者のうち名大、東北大老年科等、他の臨床研究に登録されていない 2812 名のうち、IIa 型は 1267 名、2 年間で 68 名、2.66%/年の動脈硬化性疾患に罹患し、虚血性心疾患は 1.35%, 脳梗塞 1.29%/年であり、前者は LDL 高値、HDL 低値、後者は HDL 低値の傾向を示した。結論) IIa 型の心血管病リスクは合併病態により異なるが本邦でも高い。

A. 研究目的

高齢者においては高脂血症患者の頻度が増大する。本邦においては糖尿病罹患患者が増加しており、高脂血症合併例の増加及び心血管合併症のリスクとしての大きさが注目されている。高脂血症において本研究班ではメタボリック症候群、IIb 型高脂血症に続いて本年は IIa 型高脂血症を年度テーマとして取り上げ、各施設での検討を委嘱された。今回は特にハイリスク IIa という群 (LDL コレステロール 200 mg/dL 以上又は TC 280 mg/dl 以上、TG 150 mg/dl 未満) を外来で、コホートにおいて通常 IIa: LDL 140 mg/dl 以上 (あるいは TC 220 mg/dl 以上) TG 150 mg/dl 未満の集団について検討した。

B&C. 研究方法と結果

方法) 1) ハイリスク IIa 高脂血症罹患患者に対する薬物治療の実態を当科外来患者を対象に検討した。2) IIa 型高脂血症罹患患者に対する薬物治療の実態を糖尿病罹患患者に注目し IIa 型高脂血症合併の有無でのプロフィールを糖尿病罹患患者 4014 名を対象に検討した。検討項目は 1 頻度、2 年齢、3 血圧、4 HbA1c、5 TC、TG、HDL-C、LDL-C、apoB の mean ± SD

- 危険因子 (糖尿病、高血圧、メタボリックシンドローム、喫煙習慣) の頻度
- 冠動脈疾患、脳梗塞の頻度
- 動脈硬化性疾患診療ガイドラインに基づく各カテゴリーの頻度
- 高脂血症治療について: 食事・運動療法のみ、スタチン (ストロング、レギュラー)、フィブレート系、レジン、ニコチン酸製剤、プロブコール、エゼチミブ、LDL アフェレーシスの使用頻度
- 高脂血症、若年性虚血性心疾患の家族歴
- 家族性高コレステロール血症 (FH) の頻度 (及び診断根拠) 等である。

結果) 主なものを記す

1) 外来患者のハイリスク IIa 患者は男性 42, 女性 44 名、計 86 名 (FH ヘテロは各々 33, 35 名、計 68 名) 頻度は 10.4, 7.2, 8.5% (8.21, 5.76, 6.73%) 平均 61.9, 60.9, 61.3 歳であった。血圧 121.6, 129.7, 126.6 mmHg, HbA1C 5.6, 5.8, 5.7%, 既往は糖尿病 38.1, 25.0, 29.1, 高血圧 69.0, 63.7, 65.1%, メタボリック症候群 33.3, 18.2, 23.2%, 喫煙 14.3, 9.1, 10.8% 脳梗塞は 14.3, 9.1, 10.8%、冠疾患罹

患率は 19.0,6,8,10.88%であった。薬剤はレギュラー、ストロングスタチンが平均値で各々36.5,57.3%に使用されていた。LDL は診断当初より 37%低下し 125mg/dL,HDL は 5.3%増加し 61.4mg/dL だった。FH では家族歴の確認 71.9%,腱黄色種 89.3%等であり、LDL は 44%低下し 126mg/dl にコントロールされていた。ホモンの症例は 1 例であるが家族全員と一緒にフォローしている。

2) 4014名の糖尿病罹患者のうち名大、東北大老年科等、他の臨床研究に登録されていない2812名のうち、IIa型は1267名、登録後2年間の観察期間中に68名、2.66%/年の動脈硬化性疾患が発症した。内、虚血性心疾患は 1.35%/年、脳梗塞1.29%/年であり、これは糖尿病登録患者の平均値より各々0.4%,0.5%高かった。また、冠疾患にLDL高値、HDL低値、脳血管障害にはHDL低値の傾向を示した。

(倫理面への配慮)

名古屋大学医学部倫理委員会で試験の妥当性を検討し承認をえた。

D&E. 考察と結論

結論) IIa型の心血管病リスクは合併病態により異なるが当該外来及び、糖尿病罹患コホート患者群でも高い事が示された。

考察 1) 当科外来患者は検診成績や近医から紹介された FH 及びハイリスク IIa 罹患患者糖尿病患者と、種々の疾患に罹患している高齢者からなる。今回の結果はハイリスク IIa が FH ヘテロ患者を通じ、比較的長期にフォローされている事、思ったよりガイドラインにそったレベルでコントロールされている事が示された。薬剤ではレギュラースタチン使用者がみられたが、シンバスタチン等の高用量投与患者も少なくなく、意識された治療がされていると感じられた。

2) 糖尿病患者のコホートにおいては今回は 1年及び2年後の追跡調査結果から解析された。IIa型罹患患者では虚血性心疾患、脳血管疾患とも発症率がかかなり上昇し、これは昨年のIIbの結果とは異なる。推測としてIIb型は糖尿病罹患者に普遍的な脂質異常であり、一連の病態と考えられる事に対し、IIa型は治療の影響も考えられるが、別の病態の合併、意識した合併脂質異常の

治療不十分である事が推測された。いずれも高齢化がすすみ、今後、20年度導入される後期高齢者医療制度も鑑み、75歳以上での治療適応等を検討し学会ガイドライン等への反映に努力していきたい。

F. 健康危険情報

現在のところは認めない。

G. 研究発表

(1) 論文発表

- 1: Hayashi T, Kawashima S, Itoh H, Yamada N, Sone H, Watanabe H, Hattori Y, Ohru T, Yoshizumi M, Yokote K, Kubota K, MD, Nomura H, Umegaki H, Iguchi A, MD, and on behalf of Japan CDM group Importance of Lipid Levels in Elderly Diabetic Individuals-Baseline Characteristics and 1-year Survey of Cardiovascular Events - Circulation Journal 2008;72:218-225
- 2: Hayashi T, Nomura H, Osawa M, Funami J, Miyazaki A, Iguchi A, Nitric oxide (NO) metabolites are associated with survival in older patients. J Am Geriatr Soc 2007 ;55:1398-403
- 3: Takaya T, Hirata KI, Yamashita T, Shinohara M, Sasaki N, Inoue N, Yada T, Goto M, Fukatsu A, Hayashi T, Alp NJ, Channon KM, Yokoyama M, Kawashima S. A Specific Role for eNOS-Derived Reactive Oxygen Species in Atherosclerosis Progression. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007;27:1632-7
- 4: Hayashi T, Yokote K, Saito Y, Iguchi A. Pitavastatin-Efficacy and Safety (invited review) Expert of Opinion on Pharmacology 2007; 8:2315-27
- 5: Ding Qunfang, Hayashi T, Matsui-Hirai H, Miyazaki A, Fukatsu A, Iguchi A, Ignarro LJ. Risks of CHD identified by different criteria of metabolic syndrome and related changes of adipocytokines in elderly postmenopausal women. J Diabetes and its Complication 2007 ;21: 315-9
- 6: Fukatsu A, Hayashi T, Miyazaki-Akita A, Hirai-Matsui H, Furutate Y, Ishitsuka A, Hattori Y, Iguchi A. Possible Usefulness of Apocynin, an NADPH Oxidase Inhibitor, for Nitrate Tolerance: Prevention from Nitric Oxide

Donor-Induced Endothelial Cell Abnormalities.

Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007;293:H790-7

7: 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. 2007;1772:364-72.

8: 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.

9: 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.

10: 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.

【総説】

1 林 登志雄, 内皮細胞老化は NO で阻害される 内分泌・糖尿病科 科学評論社 (印刷中)2007

2 林 登志雄, 心臓弁膜症の性差 島田和幸編、自然科学社 (印刷中) 2007

3 林 登志雄 心不全, 心筋梗塞, 高血圧症 高齢者の検査値ハンドブック 中央法規出版(印刷中) 2007

4 林 登志雄, 余澤雲編 「これからの老年医学」 井口昭久監修、中国語版 昆明中央出版(印刷中)2007

5 林 登志雄 女性ホルモン補充療法 血管機能と動脈硬化に対して CLINICAL CALCIUM 医薬ジャーナル社 P32-37 2007 9月号

6 林 登志雄, 井口昭久 エストロゲン欠乏による

血管、内分泌疾患と治療 女性ホルモン Up to Date 性差と医療 P181-187 2007

7 林 登志雄 高脂血症-高齢患者の薬物治療- Medicament News 1861 P4-7 2007

8 林 登志雄, 井口昭久 動脈硬化症の性差- 女性ホルモンの作用 総合臨床 55 P292-298 2006

9 林 登志雄 脂質代謝異常- 高脂血症・低脂血症 日本臨床 65 P71-76 2007

10 林 登志雄 「加齢と性差」 p347-353 医学のあゆみ 219 特集「性差医学」医歯薬出版 2007

11 林 登志雄, 井口昭久 「酸化ストレスとエストロゲン」 p119-122 日本医学出版 酸化ストレスと心血管病 横山 光宏、藤田 敏郎 編集 2007

(2) 学会発表

<国内>

1. 第71回日本循環器学会総会・学術集会 (シンポジウム) 3月16日 神戸

High Incidence of Vascular Events in Japanese Diabetics: The Effect of Lowering LDL and the direct Effect of Anti-hyperlipidemic Drugs

2. NO学会 (シンポジウム) 5月17日 大津
内皮細胞の老化はNOにより阻害される-閉経及び糖尿病に関連した動脈硬化症での意義

3. 第50回日本糖尿病学会ランチョンセミナー 5月26日 仙台

肥満・糖尿病における心血管障害の進展抑制 - 各種高脂血症薬、高血圧薬の作用について-

4. 第49回日本老年医学会 6月20-22日 札幌
内皮細胞はNOで阻害される - 動脈硬化症での意義-

5. 第37回日本動脈硬化学会学術集会 (シンポジウム) 7月13-14日 大阪

1) 内皮細胞の老化はNOにより阻害される - 閉経及び糖尿病に関連した動脈硬化症での意義

2) 各種高脂血症薬の糖尿病合併心血管病進展予防効果の検討 - 厳格な脂質及び糖代謝制御の必要性について-

6. 第11回日本心血管内分泌代謝学会 11月16日 東京

グルコース負荷内皮細胞老化と内皮機能- 糖尿病性
血管合併症での意義

<海外>

1. The American Geriatrics Society 2007 Annual
Scientific Meeting May 3, Seattle, WA, USA
T.Hayashi, H.Itoh, H.Watanabe, Y.Hattori, T.Ohrui,
M.Yoshimizu, K.Yokote, H.Nomura, H.Umegaki,
A.Iguchi, J.CDM-group.

Importance of Lipid Levels in Elderly Diabetics-
Baseline characteristics and 1-year survey of
cardiovascular events among Japanese Diabetic
Patients

2. The 8th Asia/Oceania Regional Congress of
Gerontology and Geriatrics Oct 23 Beijing,
China Symposium Healthy Longevity in Asia
T.Hayashi

①Endocrinological Biomarker Representing the
Risk of Metabolic Syndrome, Diabetes and
Hyperlipidemia in Japan, Future Attitude as Asian
Geriatrics

②Review of The Healthy Longevity in Japan

3. AVDRC Symposium on "Vascular Aging and
Atherosclerosis" Nov.16 Daegu, South Korea
T.Hayashi Nitric oxide and endothelial cell
senescence