

平成19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

動脈硬化の進展における脂質異常表現型とゲノム多様性の重積に関する研究  
分担研究者 武城英明、齋藤 康 千葉大学大学院医学研究院

**研究要旨** 虚血性心疾患等の動脈硬化性疾患は、高脂血症等の複数の危険因子により引き起こされる。しかしながら、高脂血症にともなう動脈硬化の進展は画一的でなく、生活様式および遺伝的背景を考慮する必要がある。本研究は、これらの同一のハプロタイプを示す対象における IMT に及ぼす高脂血症、特に IIa 型の関与を明らかにすることを目的とした。IMT と最も関連する SNPs を検討すると、KIF9、MEP1A、INTERIM、LEPRE1、CHN2、CHSY1 のゲノムワイドに抽出された 5 種類の SNPs が同定された。これらの SNPs の各々の寄与度は、もっとも差異を表す SNPs ハプロタイプの間で比較すると IMT において 0.17mm の差異となった（図 1）。5 種類の SNPs によるハプロタイプにおける高脂血症フェノタイプと IMT の関連を検討した結果、1. 高脂血症フェノタイプ IIa 型は他型に比べて IMT が増大した。2. IIb 型は IV 型に比べて IMT が増大する傾向があった。3. 低 HDL-C 血症は IMT が増大した。本研究結果から、一般住民において IMT と高い相関を示す SNPs によるハプロタイプを一致させた対象において、高脂血症、低 HDL-C 血症と IMT の増大との間に有意な相関を示すことが明らかになった。とりわけ、IMT が増加するハプロタイプ対象における IIa 型と IMT の関連、また、ハプロタイプに関わらず HDL 低値と IMT の関連が明らかであり、IMT 値が有意に高値であった。今後、動脈硬化を進展させる遺伝的病因とリスクファクターの関与について詳細な検討が必要である。

## A. 研究目的

虚血性心疾患等の動脈硬化性疾患は、高脂血症等の複数の危険因子により引き起こされる。しかしながら、高脂血症にともなう動脈硬化の進展は画一的でなく、生活様式および遺伝的背景を考慮する必要がある。これまでに我々は、一般住民の遺伝的多様性を SNPs 解析により検討し、動脈硬化の指標である頸動脈内膜中膜肥厚度 IMT との関連を解明してきた。その結果、IMT 増加と密接に関わるハプロタイプが存在し、ハプロタイプ間において IMT 0.17mm の差異を生じることを明らかにした。本研究は、これらの同一のハプロタイプを示す対象における IMT に及ぼす高脂血症、特に IIa 型の関与を明らかにすることを目的とした。

## B. 研究方法

住民健診受診者の中から高脂血症を有する 1100 名について、性別、年齢、血圧、血清脂質等の動脈硬化の危険因子を登録した。537 検体を対象に、Japanese Single Nucleotide Polymorphisms (JSNP) からゲノムワイドに抽出された 413SNPs の解析（高脂血症に関連していると考えられる 46SNPs を含む）を行った。動脈硬化の進展程度の指標として頸動脈内膜中膜肥厚度（IMT）を測定した。解析 SNPs と動脈硬化進展指標について統計学的に重回帰解析を行った。血清脂質値は、2000 年の日本人の血清脂質調査の結果から年齢、性別を 40 才男性における数値に補正して解析に用いた。IMT と高い相関係数を有する SNPs

5種類を抽出し、ゲノタイプ別に IMT 解析を行い、それぞれの対象の血清脂質値による IMT 進展度を比較検討した。

(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

高脂血症を有する一般住民 537 名における 413 種類の SNPs を解析した。対象の臨床的指標は、男女比 3 : 7、年齢  $61 \pm 10$  才、喫煙者 11%、総コレステロール値  $249 \pm 37$  mg/dl、中性脂肪値  $129 \pm 77$  mg/dl、HDL コレステロール値  $53 \pm 18$  mg/dl だった。高血圧は 12%にみられ、糖尿病の既往は除かれた。SNPs 解析は  $R > 0.1$  を有する SNPs を最初にスクリーニングした。その結果、統計学的有意に IMT を規定する 16 種類 (高脂血症関連 SNPs は含まれず) を同定した。一般住民における IMT 進展因子を同定するために、従来の危険因子と解析 SNPs を合わせた寄与度として重回帰分析を行った。IMT (標準化なし) を規定する因子は、従来報告されている性別、年齢が大きく寄与することが本対象においても明らかになった。加えて、最高血圧、HDL 値が規定因子として抽出された。これらと同様に SNPs を検討すると、KIF9、MEP1A、INTERIM、LEPRE1、CHN2、CHSY1 のゲノムワイドに抽出された 5 種類の SNPs が同定された。これらの SNPs の各々の寄与度は、性別等の危険因子と比較して大きくないが、もっとも差異を表す SNPs ハプロタイプの間で比較すると IMT において 0.17mm の差異となった (図 1)。

次に、最も IMT 増加と最も関連するハプロタイプである CHN2/MEP1A/INTERIM/LEPRE1/CHSY1 : G/G/A/A/G を有する対象における高脂血症フェノタイプと IMT の関連を検討した。IIa 型と IV 型のフェノタイプ間で有意に IMT に差異を認め、IIa 型は IV 型に比べて約 0.1mm 増大していた (図 2)。IIb 型 (III 型、V 型を含む) における IMT は IV 型フェノタイプと比べて統計学的有意差を示さなかったが高値の傾向を示した。一方、IMT 低値ともっとも関連するハプロタイプである CHN2/MEP1A/INTERIM/LEPRE1/

CHSY1 : A/T/C/T/C を有する対象では、高脂血症フェノタイプと IMT の間に明らかな差異を認めなかった。最後に、

高脂血症フェノタイプに含まれない低 HDL 血症と IMT の関連を検討した。CHN2/MEP1A/INTERIM/LEPRE1/CHSY1

: G/G/A/A/G および A/T/C/T/C を有する対象とともに HDL-c 40mg/dl 未満は、HDL-c 40mg/dl 以上に比べて IMT が有意に増加していた。A/T/C/T/C ハプロタイプではその差異は 0.1mm であった。以上の結果から、IMT を規定する 5 種類の SNPs によるハプロタイプにおける高脂血症と IMT の関連を検討した結果、

1. IIa 型は他型に比べて IMT が増大した。
2. IIb 型は IV 型に比べて IMT が増大する傾向があった。
3. 低 HDL-C 血症は IMT が増大した。

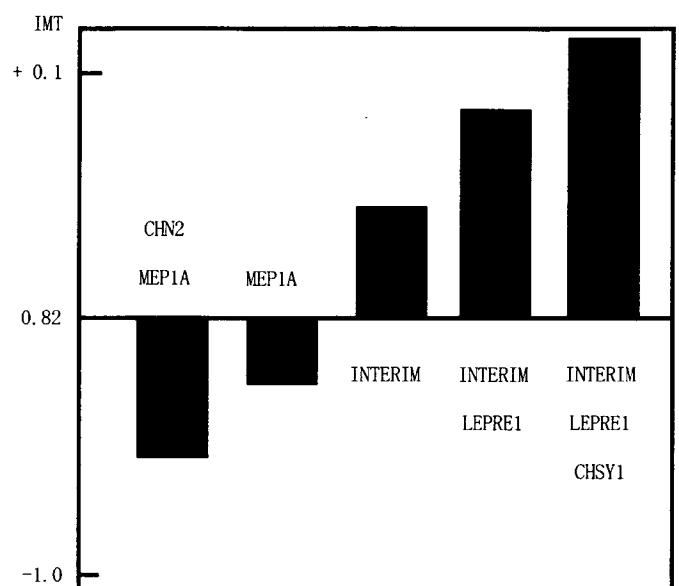


図 1 一般住民における SNPs ハプロタイプと IMT の関係

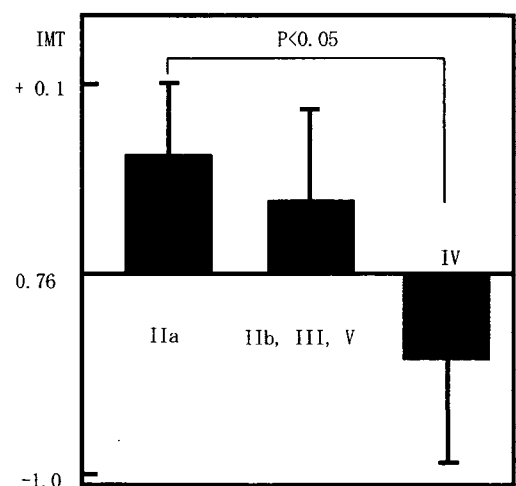


図 2 ハプロタイプ CHN2/MEP1A/INTERIM/LEPRE1/CHSY1 : G/G/A/A/G における高脂血症フェノタイプと IMT の関係

## DおよびE. 考察および結論

本研究結果から、一般住民において IMT と高い相関を示す SNPs によるハプロタイプを一致させた対象において、高脂血症、低 HDL-C 血症と IMT の増大との間に有意な相関を示すことが明らかになった。とりわけ、IMT が増加するハプロタイプ対象における IIa 型と IMT の関連、また、ハプロタイプに関わらず HDL 低値と IMT の関連が明らかであり、IMT 値が有意に高値であった。今後、動脈硬化を進展させる遺伝的病因とリスクファクターの関与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;27:1050-6

2) Mii A, Nakajima T, Fujita Y, Iino Y, Kamimura K, Bujo H, Saito Y, Emi M, Katayama Y. Genetic association of low-density lipoprotein receptor-related protein 2 (LRP2) with plasma lipid levels. *J Atheroscler Thromb.* 2007;14:310-6.

3) Kubota Y, Unoki H, Bujo H, Rikihisa N, Udagawa A, Yoshimoto S, Ichinose M, Saito Y. Low-dose GH supplementation reduces the TLR2 and TNF- $\alpha$  expressions in visceral fat. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008 in press.

4) Murakami K, Bujo H, Unoki H, Saito Y. Effect of PPAR $\alpha$  activation of macrophages on the secretion of inflammatory cytokines in cultured adipocytes. *Eur. J. Pharmacol.* 2007;561:206-213.

5) Unoki H, Bujo H, Jiang M, Kawamura T, Murakami K, Saito Y. Macrophages regulate tumor necrosis factor- $\alpha$  expression in adipocytes through the secretion of matrix metalloproteinase-3. *Int J Obesity.* 2008 in press.

## H. 知的財産権の出願、登録状況 特になし。

厚生労働省科学研究費補助金（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

Ⅱa型高脂血症の臨床的特徴(当科における検討)

分担研究者 石橋 俊 自治医科大学内分泌代謝科 教授

岡田 健太 自治医科大学内分泌代謝科 助教

研究要旨

Ⅱa型高脂血症の頻度と臨床的特徴について、当院内分泌代謝科外来通院中の患者を対象に調査した。外来通院患者の39.7%がⅡa型高脂血症であった。外来通院患者におけるⅡa型高脂血症の基礎疾患として糖尿病が多く、女性の割合は男性の2倍程度であった。またその治療ベースの大勢はスタチンであったが、糖尿病患者のコレステロール管理は良好であった。しかし、糖尿病のコントロールが得られない場合、コレステロールの管理にも治療抵抗性であることが伺われた。Ⅱa型高脂血症の7.7%にあたる21名の家族性高コレステロール血症（FH）患者が含まれていた。FH患者ではストロングスタチンが基礎治療薬として用いられていた。それにもかかわらず、治療後の平均LDL-C値は171mg/dlと治療目標値に到達せず、コントロールが難渋していることがわかった。

A. 研究目的

高LDL-C血症が動脈硬化性疾患の最も危険因子であることは明らかである。その成因は、糖尿病・腎疾患・内分泌疾患などに続発して起こる場合や、それらの2次性要因が存在しないのにおこる原発性に分類される。

今回高LDL-C血症を有する病態の一つで、LDLのみ増加するⅡa型高脂血症の臨床的特徴を明らかにする為、当院通院中の外来患者調査し、その臨床像について検討を行った。

B. 研究方法

当院内分泌代謝科に通院中の推定4300名の患者のうち、12月に受診した687人の電子カルテ上に登録されているデータおよびそれ以前のデータは過去のカルテを参照に（表1）の条件でスクリーニングした。

C. 研究結果

基礎臨床データを集計した（表2）

外来患者に占める通常Ⅱa型高脂血症の頻度は39.7%と計算された。女性は男性の約2倍の罹患率であった。

年齢分布は男性においては70歳前後をピークに年齢とともになだらかな上昇を認めた。一方女性は60歳以降に急に発症ピークが上昇していた（図1）。

BMIの分布は全体に分布するが、男女ともBMI25kg/m<sup>2</sup>前後にピークを認めた。男性はBMI20-35kg/m<sup>2</sup>に症例が分布していたが、女性ではその範囲以上の幅広い分布を示した（図2）。

Ⅱa型高脂血症の合併疾患を集計した（表3）。糖尿病患者が55.3%と過半数を占めたのは、当科内分泌代謝科の外来背景によるものと考えられる。甲状腺疾患は女性に多く認められたものの、糖尿病、高血圧、脳

表 1

外来患者におけるⅡa型高脂血症の抽出手順

ステップ1：LDL-C140mg/dl以上（あるいはTC220mg/dl以上）でTG150mg/dl以下の集団をピックアップ a) 最新のデータをチェック

b) または下記 高脂血症治療中の患者さんスタチン（ストロング：リピトール、リバロ、クレストールマイルド：リポバス、メバロチン、ローコール）フィブラート（ベサトール、ベザリップ、リピディル、トライコア、リポクリン）EPA 製剤（エパデール）、レジン（コレバインミニ、コレバイン）、ニコチン酸製剤（ペリシット、コレキサミン）、プロブコール（ロレルコ、シンレスタール）、エゼチミブ（ゼチーア）

ステップ2：

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にて確認し、Ⅱa型の確認をした。

梗塞合併、冠動脈疾患合併患者は男性が女性の2倍以上の罹患率であった。

治療薬の中ではスタチンの使用頻度が高かったが、女性においてはその割合は低くなり、食事療法のみの割合が多く、薬物療法を躊躇する傾向が認められた（図3）。

当科外来の主病名で最も多い糖尿病患者におけるⅡa型高脂血症の臨床特徴を調査した。糖尿病合併Ⅱa型高脂血症患者では、年齢が平均8才程度高く、BMI25前

後と肥満傾向であった。また血圧も有意に高値であった。しかし、コレステロールの管理は、糖尿病を合併しないⅡa型高脂血症患者よりも有意に良好であった（表4）。

表2

Ⅱa型高脂血症患者・外来時データ

	男性	女性	Ⅱa全体
n	78	195	273/563
年齢(才)	59.8±13.8	57.8±13.2	58.4±13.4
身長(cm)	164.9±7.0	152.8±5.6	156.3±8.2
体重(kg)	66.5±10.7	56.9±10.2	59.8±11.3
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.3±3.4	24.3±4.0	24.3±3.8
sBP(mmHg)	135.7±20.7	133.6±18.5	134.3±19.2
dBP(mmHg)	78.2±12.0	78.7±11.4	78.6±11.5
HbA1c(%)	6.7±1.3	6.6±1.2	6.6±1.2
TC(mg/dl)	199.3±39.6	222.1±39.2	215.6±40.6
TG(mg/dl)	100.8±37.6	104.7±41.2	103.6±40.2
HDL-C(mg/dl)	58.4±16.6	67.4±16.3	64.8±16.9
LDL-C(F)(mg/dl)	119.7±37.1	133.4±37.2	129.5±37.6

図 1

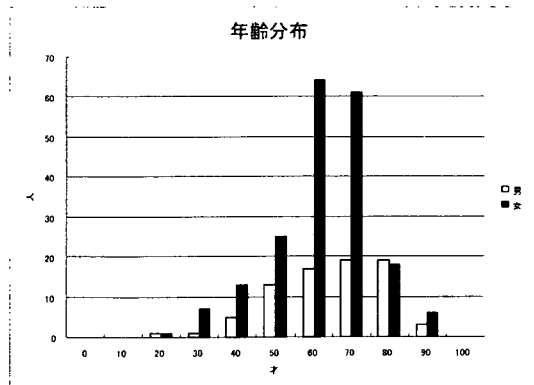
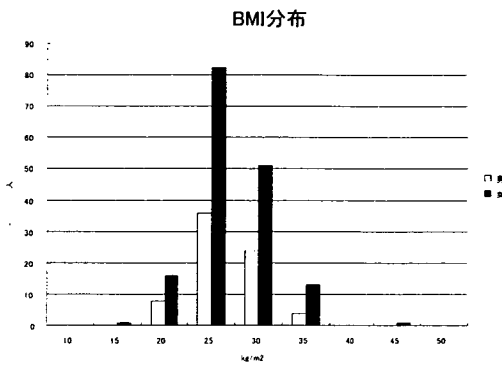


図2

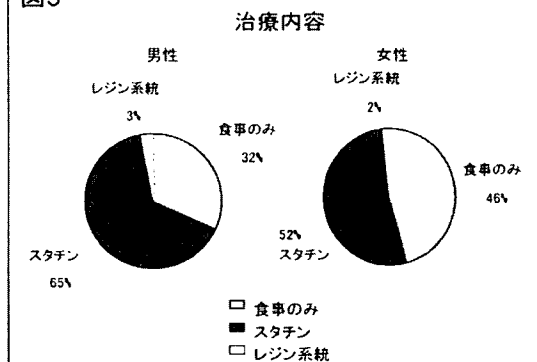


糖尿病合併Ⅱa型高脂血症患者を血糖コントロール指標・評価に分けて、解析してみたところ(表5)、血糖コントロールが不可なほど、優、良、可群より年齢は若かった。血圧に関しても血糖コントロールが悪いほど、高値を示した。LDL-Cは血糖のコントロールとはU字型の傾向を呈していた。

表3 Ⅱa型高脂血症・合併症頻度

	男性(%)	女性(%)	Ⅱa全体(%)
糖尿病	74.4	47.7	55.3
高血圧	61.5	30.8	39.6
脳梗塞	11.5	3.6	5.9
冠動脈疾患	16.7	4.1	7.7
甲状腺疾患	10.3	35.9	28.6
メタボリックシンドローム基準(ウエストのみ)(n=85)	50.0	18.2	29.4

図3



対象に含まれていた家族性高コレステロール血症(FH)患者についても調査した(表6)。平均年齢48.9才と通常Ⅱa型高脂血症患者より10才程度若年であった。初診時の血清脂質は、TC329mg/dl、LDL-C243mg/dlで、治療後にTC254mg/dl、LDL-C171mg/dl程度まで改善していた。女性の管理は男性よりも不十分であったが、コレステロールの低下率は男女ともほぼ同等であった。

FHの合併症頻度は、糖尿病3名(14.3%)、高血圧3名(14.3%)、冠動脈疾患歴2名(9.5%)、脳虚血性疾患歴3名(14.3%)、甲状腺機能低下症2名(9.5%)であった(表7)。

表4 糖尿病合併Ⅱa型高脂血症

	DMあり(155名)	DMなし(122名)
年齢(才)	61.9±12.3	54.0±13.4
身長(cm)	156.1±8.8	156.7±7.4
体重(kg)	61.0±11.2	58.2±11.2
BMI(kg/m²)	24.9±3.6	23.5±4.1
ウエスト(cm) n=51/n=36	85.6±11.9	81.5±10.0
収縮期血圧(mmHg)	138±18.7	129.3±18.8
拡張期血圧(mmHg)	77.5±11.4	80.0±11.6
HbA1c(%)	7.0±1.1	5.3±0.4
TC(mg/dl)	200.6±36.7	234.1±37.5
TG(mg/dl)	107.6±43.7	98.2±34.8
HDL-C(mg/dl)	63.0±16.9	67.0±16.7
LDL-C(F)(mg/dl)	115.3±34.0	147.0±34.5

表5 糖尿病合併Ⅱa型高脂血症 血糖コントロールの指標と評価分類

	優	良	可	不十分	不良	不可
151名中 n(名)	12	38	29	51	21	
年齢(才)	61.3±12.3	62.9±11.5	62.4±12.0	62.8±13.3	57.3±11.5	
身長(cm)	161.3±12.5	155.6±7.9	155.9±7.6	154.4±9.0	158±7.5	
体重(kg)	62.3±14.9	59.4±9.4	61.1±13.2	59.0±9.8	67.8±10.2	
BMI(kg/m²)	23.9±4.1	24.6±3.6	24.4±3.7	24.8±3.0	26.9±3.7	
収縮期血圧(mmHg)	133.4±21.4	139.4±20.2	140.7±19.1	137.0±16.4	137.0±19.8	
拡張期血圧(mmHg)	79.4±11.2	79.0±14.7	77.6±7.8	74.9±10	79.7±12.2	
HbA1c(%)	5.5±0.2	6.1±0.2	6.7±0.1	7.3±0.3	9.0±1.0	
TC(mg/dl)	219.2±42.5	196.3±35.9	206.4±41	192.2±32.4	210.3±34.3	
TG(mg/dl)	91.8±32.7	106.2±40.4	103.3±51.5	109.2±43.5	123.7±42.4	
HDL-C(mg/dl)	65.5±23.2	65.1±19.8	65.5±16.8	62.7±14.3	54.9±11.1	
LDL-C(F)(mg/dl)	134.3±37.4	109.2±31.9	119.5±37.5	107.0±31.7	129.7±28.5	

表6

	男8人	女13人	全体21/273名
年齢(才)	51.1±19.9	45.7±12.3	48.9±14.8
身長(cm)	168.4±4.2	156.2±4.6	161.3±7.6
体重(kg)	67.2±9.3	61.7±8.7	64.1±9.3
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.7±3.8	25.5±3.9	24.8±3.9
収縮期血圧(mmHg)	127.8±18.8	129.1±15.2	128.1±16.7
拡張期血圧(mmHg)	77.3±8.5	83.3±9.8	80.9±9.8
HbA1c(%)	5.6±1.1	5.2±0.9	5.5±1.0
TC(mg/dl)	224.4±47.8	274.5±63.4	254.4±61.3
TG(mg/dl)	114.9±61.8	101.8±23.9	108.1±42.9
HDL-C(mg/dl)	50.6±9.9	67.2±22.4	61.6±20.8
LDL-C(F)(mg/dl)	150.3±43.5	186.8±58.9	170.8±54.4
<初診時>			
TC(mg/dl)	311.4±42.2	338.6±38.3	329.5±40.3
TG(mg/dl)	165.8±47.0	92.4±31.5	116.9±50.5
HDL-C(mg/dl)	76.6±61.1	56.8±14.1	63.9±37.0
LDL-C(F)(mg/dl)	200.4±96	267.4±36.9	243.4±69.2

表7

## [FH合併症]

- ・糖尿病:3名 (14.3%)  
:経口血糖降下剤内服2名、インスリン治療1名
- ・高血圧:3名 (14.3%)
- ・冠動脈疾患歴:2名 (9.5%)
- ・脳虚血性疾患歴:3名 (14.3%)
- ・甲状腺機能低下症:2名 (9.5%)

## D. 考察

当院内内分泌代謝科外来約4300名中の16%にあたる673名分の解析である為、今回結果が受診患者全体を占める比率ではない。当科外来背景として、主病名に糖尿病が多いことを考慮すると、糖尿病合併高脂血症患者としては、高脂血症の約80%はIV型、IIb型と中性脂肪高値になるタイプが占拠するという過去の報告とは異なり、当科でのIIa型高脂血症患者の割合は39.7%と若干高く計算された。抽出条件にバイアスがかかった可能性も否定できない。

性差において、女性が男性よりもIIa型高脂血症を呈する人数が多かった。年齢分布において、女性は閉経後である50才以降に急速に罹患率上昇を認めている。これ

らは女性ホルモンの存在がこのタイプの高脂血症を顕在化している可能性が考えられる。

肥満との関連は、IIa型高脂血症には認められないと考えられる。しかし、外来通院患者全体における罹患率を比較したわけではないので、肥満度が発症リスクでないとは断定できない。実際、計測可能であった男性においてはウェスト周囲径が85cm以上患者の50%罹患しており、一部IIa型高脂血症と内臓肥満との関連の可能性が残されている。

合併症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IIa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。実際昨年度のIIb型高脂血症では糖尿病合併が72%であり、本年度はそれを下回る結果となっている。IIa型高脂血症の発症における糖尿病の寄与を正確に評価する為には、一般住民における疫学調査が重要であると考えられた。

またIIa型高脂血症の合併症頻度の割合は男性に多かった。男性において、糖尿病・高血圧は過半数以上の合併を呈しており、女性の約2倍の罹患率であった。今回の症例の平均年齢は男女とも、58才前後であり、女性におけるIIa型高脂血症は急速に60歳以降に多い事を考慮すれば、年齢別の層別男女比較によりその実態は明らかになると考えられる。また、女性はホルモンの影響により閉経後にリスク増加する可能性が示唆される。一方男性はIIa型高脂血症で合併症を呈する場合には、よ

り早期に動脈硬化対策を要すると考えられる。

糖尿病を合併しているⅡa型高脂血症では年齢が一つのファクターであった。血圧も高く、血糖のコントロールが得られていなかった。一方、コレステロールの管理は良好であった。これは糖尿病があるとコレステロールの管理は積極的になされている表れであろう。実際、糖尿病の存在は、日本動脈硬化性疾患ガイドライン上1次予防・カテゴリーⅢ(高リスク群)に属し、脂質管理はLDL-C < 120 mg/dlが目標値で、それに遵守していると考えられた。

一方、糖尿病合併Ⅱa型高脂血症患者を血糖のコントロール程度から評価した。血糖コントロールが得られていない患者はコレステロールの管理目標も得られていない。同様に血圧管理も不十分であった。これは、病態の進行具合が治療抵抗性を呈していると考えられた。また血糖コントロールが良好であると、コレステロール管理が得られていないのは、軽症で食事運動療法のみで経過観察をしている影響が多いと考えられた。

FHは全症例でスタチンの積極的な薬物治療により、コレステロール低下を認めていた。しかし、平均LDL-C 171mg/dlと管理目標には至っていなかった。他剤併用率が23.8%程度であり、おのおの薬剤の最高量まで使用している患者が少ない点も否めない。すなわち、今後、他剤併用や内服最高量の薬物加療が必要である可能性が残されていると考えられる。ただし、年齢・性別の配慮もあり、統計的には症例数が少ない為、今後より詳細な解析が

必要であろう

#### E. 結論

内分泌代謝科外来通院患者におけるⅡa型高脂血症患者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) Muroi, R., Kusaka, I., Kawakami, A., Rokkaku, K., Nagasaka, S., Ishibashi, S.: Thyrotropin receptor antibodies measured by second-generation assay are highly specific for Graves' disease and correlate with serum thyrotropin levels in patients with Graves' disease in remission and during maintenance therapy. *Jichi Medical University Journal* 30: 19-28, 2007.

2) Usui, R., Shibuya, M., Ishibashi, S., Maru Y.: Ligand-independent activation of vascular endothelial growth factor receptor 1 by low-density lipoprotein. *EMBO Rep* 8(12):1155-1161, 2007.

3) Ishibashi S.: The vascular renin-angiotensin system as a possible source of vascular inflammation in fructose-fed rats. *Hypertens Res* 30(5):375-376, 2007.

4) Sone, H., Yoshimura, Y., Tanaka, S., Iimuro, S., Ohashi, Y., Ito, H., Seino, H., Ishibashi, S., Akanuma, Y., Yamada, N.; for the Japan Diabetes Complications Study (JDACS) Group: Cross-sectional association between BMI, glycemic control and energy intake in Japanese patients with type 2 diabetes. Analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Res Clin Pract* 77(Suppl 1): S223-S29, 2007.

5) Sekiya, M., Yahagi, N., Matsuzaka, T., Takeuchi, Y., Nakagawa, Y., Takahashi, H., Okazaki, H., Iizuka, Y., Ohashi, K., Gotoda, T., Ishibashi, S., Nagai, R., Yamazaki, T., Kadowaki, T., Yamada, N., Osuga, JI., Shimano, H.: Sterol regulatory element-binding protein (SREBP) -1-independent



regulation of lipogenic gene expression in adipocytes. *J Lipid Res* 48(7):1581-1591, 2007.

6)Gao, J., Katagiri, H., Ishigaki, Y., Yamada, T., Ogihara, T., Imai, J., Uno, K., Hasegawa, Y., Kanzaki, M., Yamamoto, TT., Ishibashi, S., Oka, Y.: Involvement of apolipoprotein E in excess fat accumulation and insulin resistance. *Diabetes* 56:24-33, 2007.

7)Ideno, J., Mizukami, H., Kakehashi, A., Saito, Y., Okada, T., Urabe, M., Kume, A., Kuroki, M., Kawakami, M., Ishibashi, S., Ozawa, K.: Prevention of diabetic retinopathy by intraocular soluble flt-1 gene transfer in a spontaneously diabetic rat model. *Int J Mol Med* 19:75-79, 2007.

8)Kraemer, FB., Shen, WJ., Patel, S., Osuga, J., Ishibashi, S., Azhar, S.: The LDL receptor is not necessary for acute adrenal steroidogenesis in mouse adrenocortical cells. *Am J Physiol - Endocrinol Metab* 292:E408-E412, 2007.

9)Nagasaka, S., Sato, N., Takahashi, N., Kusaka, I., Ishibashi, S.: New insights on the simultaneous assessment of insulin sensitivity and  $\beta$ -Cell function with the HOMA2 method. *Diabetes Care* 30:e42, 2007

10)Ogata, H., Tokuyama, K., Nagasaka, S., Ando, A., Kusaka, I., Sat,o N., Goto, A., Ishibashi, S., Kiyono, K., Struzik, ZR., Yamamoto, Y.: Long-range correlated glucose fluctuations in diabetes. *Methods Inf Med* 46:222-6, 2007.

11)Shen, WJ., Liang, Y., Wang, J., Harada, K., Patel, S., Michie, SA., Osuga, J., Ishibashi, S., Kraemer, FB.: Regulation of hormone-sensitive lipase in islets. *Diabetes Res Clin Pract* 75:14-26, 2007.

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

外来患者の IIa 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を平成 19 年 1 月から 12 月の間に受診した 376 名を対象とした。120 例（31.9%）が IIa 型高脂血症を示した。これらの 106 例を解析対象として検討すると、糖尿病合併は男性 67%、女性 47%であった。これらの中でメタボリックシンドローム（MetS）の構成因子であるウエスト周囲径（男性>90cm、女性>85cm）、血圧（収縮期>130mmHg、拡張期>85mmHg）について該当する症例を MetS として取り上げる、MetS の頻度は男性 43%、女性 18%であった。IIa 型高脂血症においても MetS の構成因子を有する例は男性で高頻度であった。

A. 研究目的

IIa 型高脂血症は LDL-C の増加を認める病態であるが、LDL 受容体活性が正常に機能すれば LDL は正常値となる。また、コレステロールの吸収量の増加も IIa 型高脂血症に関連することが考えられる。一方、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とする病態であるが、脂質異常症としては高トリグリセリド（TG）血症や低 HDL-C 血症が出現するものである。これは IIa 型高脂血症の出現機序と異なるものである。IIa 型高脂血症の中で MetS がどの程度認められるかを検討することは TG 代謝の関与し

ない病態から MetS を判定することは困難である。ここではウエスト周囲径と血圧の要素が MetS の診断基準に合致した例を取り上げ、MetS として検討した。

B. 対象と方法

日本医科大学内分泌代謝内科の外来を平成 19 年 1 月から 12 月の間に受診した 376 例の中で IIa 型高脂血症を示したものは 120 例（男 43 例、女 66 例）であった。これらの中で、ウエスト周囲径などが測定された 109 例を解析対象とした（表 1）。すべての症例は高トリグリセリド血症を示さないことから MetS を

正確に診断することはできない。そこで、MetS の構成因子であるウエスト周囲径（男性 $\geq 85\text{cm}$ 、女性 $\geq 90\text{cm}$ ）と血圧値（ $\geq$ 収縮期圧 130 あるいは $\geq$ 拡張期圧 85）の存在する例を MetS に近似した症例（ここでは MetS として表した）として取り上げた。

### 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 18 例（41.9%）が、女性では 12 例（18.2%）が MetS であった。DM は男性、女性それぞれ 29%、31% と大差は認めなかったが、DM 例の中で MetS の頻度を検討すると（表 3）男性では 32.6%、女性では 18.2% 出会った。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 3-4 倍であった女性の非 DM では MetS を認めなかったことから、DM と MetS の関連性は男性で強いものと考えられた。

以上のように IIa 型高脂血症におけるウエスト周囲径と高血圧の要素は男女とも DM との関連性を考慮することが必要である。

### D. 考察

日本医科大学内分泌代謝外来の通院患者 376 例について検討すると、IIa 型高脂血症を示した症例は専門外来の性質上 DM 患者が多く認められた。DM の有無によって MetS の構成因子であるウエスト周囲径と血圧の要素を有する例を検討すると、DM とこれらの因子保有率が高頻度であることが示された。IIa 型高脂血症は MetS の要因が少ない病態と考えられるが、DM の存在は MetS のような危険因子の出現に強く影響することが示唆された。

### E. 結論

IIa 型高脂血症においても糖尿病を有すると 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

Ohwada R, Hotta M, Oikawa S, Takano K: Etiology of hypercholesterolemia in patients with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 39: 598-601. 2006

Ishikawa M, Okajima F, Inoue N, Motomura K, Kato T, Takahashi A, Oikawa S, Yamada N, Shimano H.:

Distinct Effects of Pravastatin, Atorvastatin, and Simvastatin on Insulin Secretion from a beta-cell Line, MIN6 Cells. *J Atheroscler Thromb.* 2006 Dec;13(6):329-35

Tanabe A, Yanagiya T, Iida A, Saito S, Sekine A, Takahashi A, Nakamura T, Tsunoda T, Kamohara S, Nakata Y, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Hamaguchi K, Shimada T, Tanaka K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Sakata T, Matsuzawa Y, Kamatani N, Nakamura Y, Hotta K.: Functional Single-Nucleotide Polymorphisms in the Secretogranin III (SCG3) Gene that Form Secretory Granules with Appetite-Related Neuropeptides Are Associated with Obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar;92(3):1145-54

Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K, for the Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators: Effects of eicosapentaenoic acid on major

coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomized open-label, blinded endpoint analysis. *The Lancet* 369(9567):1090-1098, 2007

Oikawa S, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H, The J-LIT Study Group.: Risk of coronary events in Japanese patients with both hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus on low-dose simvastatin therapy: Implication from Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). *Atherosclerosis.* 2007 Apr;191(2):440-6.

Naoki Kawagishi, Kazushige Satoh, Yoshihiro Akamatsu, Satoshi Sekiguchi, Yasushi Ishigaki, Shinichi Oikawa, and Susumu Satomi: Long-term Outcome after Living Donor Liver Transplantation for Two Cases of Homozygous Familial Hypercholesterolemia from a Heterozygous Donor. *J Atheroscler Thromb* 14(2):94-97, 2007

. Shimamoto K, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Itakura H, and the J-LIT Study group: Effect of

hypertension and type2 diabetes meliitus on the risk of total cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: Implications from the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). *Hypertens Res* 30: 119-123, 2007

Nakagawa K, Shibata A, Yamashita S, Tsuzuki T, Kariya J, Oikawa S, Miyazawa T: In vivo angiogenesis is suppressed by unsaturated vitamin E, tocotorienol. *J Nutr* 137: 1938-1943, 2007

Arai H(1), Yamamoto A(2), Matsuzawa Y(3), Saito Y(4), Yamada N(5), Oikawa S(6), Mabuchi H(7), Teramoto T(8), Sasaki J(9), Nakaya N(10), Itakura H(11), Ishikawa Y(12), Ouchi Y(3), Horibe H(14), Egashira T(15), Hattori H(15), Kita T(16) : Polymorphisms of apolipoprotein E and methylenetetrahydrofolate reductase in the Japanese population. *J Atheroscler Thromb* 14(4) 167-171, 2007

Emoto N, Kidokoro-Kunii Y, Ashizawa M, Oikawa S, Shimizu K, Shimonaka M, Toyoda A, Toyoda H: reduced sulfation of chondroitin sulfate in thyroglobulin derived from human papillary thyroid carcinomas. *Cancer Sci* 98(10):

1577-1581, 2007

Nakagawa K, Kubota H, Kimura T, Yamashita S, Tsuzuki T, Oikawa S, Miyazawa T: Occurrence of orally administered mulberry

1-Deoxynojirimycin in rat plasma.

*J Agric. Food Cehm* 55: 8928-8933, 2007

Nakagawa K, Ibusuki D, Suzuki Y, Yamashita S, Higuchi O, Oikawa S, Miyazawa T: Ion-trap tandem mass spectro,etric analysis of squalene monohydroperoxide isomers in sunlight-exposed human skin. *J Lipid Res* 48: 2779-2787, 2007

## 2. 学会発表

(1) 第43回欧州糖尿病学会  
Shinichi Oikawa, Mitsuhiro Yokoyama, Hideki Origasa, Masunori Matsuzaki, Yasushi Saito, Yuji Matsuzawa, for the JELIS Investigators : Effects of EPA on the coronary artery disease in the patients with gluco-metabolism derangement: JELIS subgroup analysis

(2) 第49回日本糖尿病学会

及川眞一、横山光宏、折笠秀樹、松崎益徳、松澤佑次、齋藤 康、石川雄一、佐々木 淳、菱田仁士、板倉弘重、北徹、北島 顯、中谷矩章、坂田利家、島田和幸、白土邦男、JELIS 研究会：糖尿病または高血糖を伴う高脂血症患者における冠動脈イベント発症率と EPA の発症抑制効果：JELIS サブグループ解析

中島 泰、近藤秀士、首藤真理子、長尾元嗣、加納稔子、谷村恭子、岡島史宜（筑西市民病院内科）、田村秀樹、石井新哉、杉原 仁、幣 憲一郎（京都大学医学部附属病院疾患栄養治療部）、津田謹輔（京都大学人間・環境学）、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、長尾元嗣、中島 泰、加納稔子、岡島史宜、田村秀樹、石井新哉、杉原 仁、及川眞一：糖尿病治療薬のアポリポ蛋白 B48 に対する影響

長尾元嗣、中島 泰、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：糖尿病性細小血管症とアキレス腱反射

原田太郎、江本直也、及川眞一：外来糖尿病コントロールにおける主治医

の経験年数・専門医資格の影響

（2）第 39 回日本動脈硬化学会  
総会

谷村恭子、山下静也、小竹英俊、及川眞一：糖尿病患者におけるアポ B-48 と動脈硬化との関係

杉沢貴子、斯波真理子、槇野久士、吉政康直、及川眞一、友池仁暢：家族性高コレステロール血症（FH）の冠動脈疾患危険因子の解析

H. 知的財産権の出願・登録状況  
（予定を含む）

なし

厚生労働省科学研究費補助金（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

筑波大学代謝内科外来患者における IIa 型高脂血症の解析

分担研究者 島野 仁 筑波大学内分泌代謝糖尿病内科 教授

#### 研究要旨

IIa 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 IIa 型 (TC>220 mg/dL あるいは LDLC>160 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>260 mg/dL あるいは LDLC>200mg/dL かつ TG<150 mg/dL) をハイリスク IIa 型として通常 IIa 群と比較した。糖尿病患者において高脂血症 IIa 型の特徴として以下のような点がわかった。

- ①. 頻度は女性の方が男性よりも多い
- ②. 重症 IIa 型は通常型よりも年齢が若い
- ③. 治療としてほとんどがスタチンを使用。
- ④. 女性の方は、通常、重症型とも管理良好目標達成
- ⑤. ハイリスクの方がむしろコレステロールの低下が大きい必ずしもストロングを使用しておらずレギュラーでも管理可能
- ⑥. 男性は、通常、重症型ともコレステロール低下が同じで重症型では管理不十分
- ⑦. IIa 型についてスタチンは TG, HDL の改善に寄与していない

これらをふまえ、スタチン中心の治療が図られており、女性は概ね管理良好である一方、LDL コレステロールがより高値の重症型の男性については管理が不十分で、これらハイリスクグループには、今後エゼチミブ、コレステチミドなど他剤との併用を考慮すべきと考えられた。

#### A. 研究目的

IIa 型高脂血症は、最も確立した動脈硬化の強力なリスクである高 LDL コレステロール血症を特徴とする。その成因は、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。血中 LDL コレステロールは LDL 受容体により、血中から除去されるため、LDL 受容体活性が、そのレベルを規定し、また最も汎用されているスタチンの作用機序も LDL 受容体の活性化にある。原発性高脂血症としては、特にもっとも多い遺伝性疾患と考

えられる家族性高コレステロール血症 (FH, LDL 受容体欠損症) が含まれ、これは難治性原発性高脂血症の最も重要な対象疾患である。特に本研究でサブ分類する重症型 IIa には、この FH が多く含まれていると考えられる。今後の脂質異常症の診療指針上、動脈硬化症のハイリスク群として、重症型 IIa と通常型 IIa の比較研究が重要と考え、当院の外来患者における IIa 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

外来患者：当院内内分泌代謝糖尿病内科 10 名の担当医に初診以来通常 1-3 ヶ月の間隔で定期的に検査，治療通院している患者 1416 名について、IIa 型高脂血症以下 IIa 型を抽出した。スクリーニングの方法は、血中脂質値が下記の条件を通院中の検査で一度でも満たした症例を、IIa 型高脂血症（以下 IIa 型）として解析した。血清 TC(LDLc) 値 220 (140)mg/dl 以上かつ血清 TG 値 150mg/dl 未満（正常）を満たした症例を通常 IIa 型高脂血症、血清 TC(LDLc) 値 280 (200) mg/dl 以上かつ血清 TG 値 150 mg/dl 未満を満たした症例を重症型 IIa 型高脂血症として抽出した。特に当科通院患者は主として糖尿病であり、約 70% をしめる事は特記すべき点である。

表 1 解析に用いた IIa 型高脂血症

### 通常 IIa

TC > 220mg/dl あるいは LDLc > 140mg/dl  
および TG < 150mg/dl

### 重症 IIa

TC > 280mg/dl あるいは LDLc > 200mg/dl  
および TG < 150mg/dl

スクリーニング時の検査値を治療前値とし、以後生活習慣の改善，薬物治療を開始し、直近の外来受診時の検査値を治療後値とした。

該当患者を男女別に、年齢，身長，体重，BMI，ウエスト周囲径，収縮期血圧，拡張期血圧，HbA1c，治療前後の総コレステロール，トリグリセリド値，HDL コレステロール値，LDL コレステロール（計算値 TC - HDLc - TG/5），nonHDL コレステロール（TC - HDLc），背景因子として糖尿病，高血圧，

メタボリックシンドローム，虚血性心疾患，脳梗塞の有無，動脈硬化症診療ガイドライン（2007 年度版）に従ったカテゴリー 2 次予防（CHD あり）、1 次予防カテゴリー I, II, III の分類，治療内容（食事運動療法，薬物スタチン，フィブラート，レジン，プロブコール，ニコチン酸，エセチミブ）について調べた。

これらについて、上記通常 IIa，重症型 IIa 間で比較，検討した。

## C. 研究結果 D 考察

### 1. 通常 IIa グループの特徴 表 1、2

1400 名の外來患者中 91 名（6.5%）が IIa 型高脂血症を呈した。70% が糖尿病であり、糖尿病患者における IIa 型合併率は、20% を超える本邦の報告と比較すると極めて低い頻度であった。これは、高脂血症よりも糖尿病の診断が先行していることの影響が考えられる。一方前年度解析した TC, TG ともに高値を示す IIb 型は 15% 前後で、従来の報告に近かった。IIa 91 名中、男性は 27 名、女性は 64 名と男性が少なく、倍近い差があった。IIb 型は男女ともほぼ同数であったが、男性に高トリグリセリド血症が多いことと関連していると考えられる。また BMI は男女とも 22-23、血圧 120 台と正常であった。肥満傾向を示した IIb とは好対照であった。糖尿病患者が 7 割を占めるが HbA1c は 6.6 前後の比較的良好な血糖コントロールであった。

### 2. 重症 IIa 群の特徴 表 1、2

重症 IIa 群と通常 IIa 群を比較した。男女とも重症 IIa 群の方が年齢が顕著（14



歳)に若かった。それと関連して、特に女性で、BMI, ウエスト、収縮期血圧が低い傾向にあった。男では肥満度、血圧に差はなかった。HbA1cは男女とも差がなかったが、7%台であったIIb型に比して血糖のコントロールは良好であった。

#### 治療前の血中脂質データ 表3

グループ分けの指標となっているTCならびにLDLCは、重症IIa群は通常IIa群に比べ男性の場合30-35mg/dl高かった。しかし年齢が若いこと関連してかTGは低く、HDLは高かった。女性も同様に、重症IIa群は通常IIa群に比べ、TCが40mg/dl高いが、TGが20mg/dl低く、LDLCは45mg/dl高い傾向があった。

#### 治療後の血中脂質データ 表3

治療内容は、通常IIa群では男の90%、女の60%が、重症IIa群では男女の80%がスタチンを利用していた。しかしスタチンのうちストロングスタチンの使用が多いが、レギュラースタチンも3、4割使用され、重症度とは関連がなかった。治療による効果は表の通りである。男の通常群、重症群、女の通常群でTC、LDLCともに65mg/dl程度の低下を認めた。TG、HDL-Cに変化はほとんど認めなかった。女の重症群はTC、LDLCが85mg/dlとより低下したがTGは逆にむしろ10mg/dlで増加した。糖尿病が多いため、リスクのグループ分類としては男女ともカテゴリーIIIが多い。従って、LDLコレステロールの治療目標値は、120mg/dl以下になる患者が多いが、その意味では、平均値として女性は通常群、重症群ともに目標到達している一方、男性は通常群のみが達成していることになった。管理目標達成

度は、男の通常群、女性は通常群、重症群で、6、7割であるが、重症群は3割にとどまった。

重症型の焦点として重要な家族性高コレステロール血症は、症例が少なく統計処理は不能であった。

#### まとめ

- ①. DMにおいてIIaの頻度は女性の方が男性よりも多い(男IIbが多い?)
- ②. 重症IIa型は通常型よりも年齢が若い
- ③. 治療としてほとんどがスタチンを使用。
- ④. 女性の方は、通常、重症型とも管理良好目標達成
- ⑤. ハイリスクの方がむしろコレステロールの低下が大きい必ずしもストロングを使用しておらずレギュラーでも管理可能
- ⑥. 男性は、通常、重症型ともコレステロール低下が同じで重症型では管理不十分
- ⑦. IIa型についてスタチンはTG、HDLの改善に寄与していない

#### E.結論

糖尿病外来におけるIIa型高脂血症(高LDLコレステロール血症)の実情を観察した。スタチン中心の使用により、管理が図られている。女性は概ね管理良好である一方、LDLコレステロールがより高値の重症型の男性については管理が不十分で、他剤との併用を考慮すべきと考える。

表 1 男女別 IIa 型高脂血症通常群 重症群 背景の比較  
(平均 ± SD)

男性	通常 II a	重症 II a
n	20	7
年齢	56.4±14.4	42.5±13.9
BMI	23.7±3.0	23.3±3.2
ウエスト	84.6±9.1	82.6±8.8
収縮期血圧	126.1±11.7	124.2±12.6
拡張期血圧	75.0±9.6	71.0±11.0
HbA1c	6.6±1.4	6.4±1.1
女性	II a	ハイリスク II a
n	58	6
年齢	60.6±12.8	46.8±16.8
BMI	22.9±3.7	21.6±2.4
ウエスト	83.5±9.4	76.3±14.3
収縮期血圧	126.9±13.8	117.8±15.6
拡張期血圧	72.8±10.8	74.8±8.6
HbA1c	6.6±1.3	6.8±1.8

表2 男女別 IIa 型高脂血症通常群、重症群の疾患、カテゴリー分類

	男		女	
	IIa	ハイリスクIIa	IIa	ハイリスクIIa
DM	0.6	0.6	0.5	0.3
HT	0.5	0.6	0.4	0.2
MetS	0.4	0.4	0.1	0.0
Smoking	0.2	0.1	0.1	0.0
CI	0.1	0.1	0.0	0.0
IHD	0.1	0.1	0.1	0.0
カテゴリーI	0.2	0.1	0.3	0.2
カテゴリーII	0.2	0.1	0.2	0.5
カテゴリーIII	0.6	0.6	0.5	0.3
食事運動	0.2	0.1	0.8	0.3
レギュラスチン	0.3	0.4	0.2	0.8
ストロングスチン	0.6	0.4	0.4	0.0
FH	0.3	0.3	0.1	0.2
管理目標達成度	0.6	0.3	0.7	0.7

表3 男女別 IIa 型高脂血症通常群 重症群血中脂質値 (治療前後)  
(平均 ± SD mg/dl)

男性	IIa	ハイリスク IIa
n	20	7
治療前		
TC	261.1±26.2	291.4±10.2
LDL-C	184.6±24.9	211.6±14.4
TG	113.9±28.6	103.2±36.7
HDL-C	54.6±9.9	62.0±8.0
治療後		
TC	196.3±36.3	228.0±16.6
LDL-C	122.5±38.8	151.7±19.6
TG	105.7±36.7	105.4±40.7
HDL-C	53.3±9.9	57.7±7.4
△		
△TC	68.5±31.0	65.0±24.4
△LDL-C	68.0±31.8	59.8±19.2
△TG	6.4±40.8	7.4±25.2
△HDL-C	0.8±8.5	-5.0±3.2
女性	IIa	ハイリスク IIa
n	58	6
治療前		
TC	261.1±24.1	298.8±11.7
LDL-C	175.7±28.9	221.3±49.0
TG	102.7±33.5	81.7±39.3
HDL-C	70.1±17.4	71.8±23.0
治療後		
TC	202.9±29.8	215.3±27.0
LDL-C	113.3±25.9	123.5±34.4
TG	97.2±33.5	92.3±25.6
HDL-C	71.9±19.1	73.7±33.9
△		
△TC	64.8±49.1	83.5±22.8
△LDL-C	51.6±42.8	85.9±28.6
△TG	2.9±36.8	-10.7±27.9
△HDL-C	-0.7±11.9	1.9±13.4