

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. Kumadaki S, Matsuzaka T, Kato T, Yahagi N, Yamamoto T, Okada S, Kobayashi K, Takahashi A, Yatoh S, Suzuki H, Yamada N, Shimano H. Mouse Elov1-6 promoter is an SREBP target. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008 Jan 28; [Epub ahead of print]
2. Okada S, Kobayashi K, Ishikawa M, Inoue N, Yamada N, Shimano H. Abdominal Irradiation Ameliorates Obesity in ob/ob Mice. *J Clin Biochem Nutr.* 2007 Mar;40(2):123-30.
3. Diraison F, Ravier MA, Richards SK, Smith RM, Shimano H, Rutter GA. SREBP1 is required for the induction by glucose of pancreatic beta -cell genes involved in glucose sensing. *J Lipid Res.* 2008 [Epub ahead of print]
4. Park HJ, Georgescu SP, Du C, Madias C, Aronovitz MJ, Welzig CM, Wang B, Begley U, Zhang Y, Blaustein RO, Patten RD, Karas RH, Van Tol HH, Osborne TF, Shimano H, Liao R, Link MS, Galper JB. Parasympathetic response in chick myocytes and mouse heart is controlled by SREBP. *J Clin Invest.* 2008 Jan 2;118(1):259-271
5. Ishigaki N, Yamamoto T, Shimizu Y, Kobayashi K, Yatoh S, Sone H, Takahashi A, Suzuki H, Yamagata K, Yamada N, Shimano H. Involvement of glomerular SREBP-1c in diabetic nephropathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007 Oct 16; [Epub ahead of print]
6. Matsuzaka T, Shimano H, Yahagi N, Kato T, Atsumi A, Yamamoto T, Inoue N, Ishikawa M, Okada S, Ishigaki N, Iwasaki H, Iwasaki Y, Karasawa T, Kumadaki S, Matsui T, Sekiya M, Ohashi K, Hasty AH, Nakagawa Y, Takahashi A, Suzuki H, Yatoh S, Sone H, Toyoshima H, Osuga J & Yamada N Crucial role of a long-chain fatty acid elongase, Elov16, in obesity-induced insulin resistance. *Nat Med.* 2007 Nov;13(10):1193-1202. Epub 2007 Sep 30.
7. Takeuchi Y, Yahagi N, Nakagawa Y, Matsuzaka T, Shimizu R, Sekiya M, Iizuka Y, Ohashi K, Gotoda T, Yamamoto M, Nagai R, Kadowaki T, Yamada N, Osuga JI, Shimano H. In vivo promoter analysis on refeeding response of hepatic sterol regulatory element-binding protein-1c expression. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007 Nov 16;363(2):329-35. Epub 2007 Sep 6.
8. Ohgaki S, Iida K, Yokoo T,

- Watanabe K, Kihara R, Suzuki H, Shimano H, Toyoshima H, Yamada N. Identification of ISG12b as a Putative Interferon-inducible Adipocytokine which is Highly Expressed in White Adipose Tissue. *J Atheroscler Thromb.* 2007 Sep;14(4):179-84. Epub 2007 Aug 14.
9. Nakakuki M, Shimano H, Inoue N, Tamura M, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Yahagi N, Toyoshima H, Sato R, Yamada N. A transcription factor of lipid synthesis, sterol regulatory element-binding protein (SREBP)-1a causes G(1) cell-cycle arrest after accumulation of cyclin-dependent kinase (cdk) inhibitors. *FEBS J.* 2007 Aug 21;274(17):4440-4452. Epub 2007 Jul 27
 10. Kodama S, Shu M, Saito K, Murakami H, Tanaka K, Kuno S, Ajisaka R, Sone Y, Onitake F, Takahashi A, Shimano H, Kondo K, Yamada N, Sone H. Even low-intensity and low-volume exercise training may improve insulin resistance in the elderly. *Intern Med.* 2007; 46(14):1071-7. Epub 2007 Jul 17.
 11. de Preux AS, Goosen K, Zhang W, Sima AA, Shimano H, Ouwens DM, Diamant M, Hillebrands JL, Rozing J, Lemke G, Beckmann JS, Smit AB, Verheijen MH, Chrast R. SREBP-1c expression in Schwann cells is affected by diabetes and nutritional status. *Mol Cell Neurosci.* 2007 Aug;35(4):525-34.
 12. 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.* 2007 Jul;48(7):1581-91.
 13. Okada S, Kobayashi K, Ishikawa M, Inoue N, Yamada N, and Shimano H. Abdominal irradiation ameliorates obesity in ob/ob mice. *J Clin Biochem Nutr* 40: 123-30 Mar 2007
 14. Saito K, Sone H, Kawai K, Tanaka S, Kodama S, Miao S, Suzuki E, Kondo K, Yamamoto S, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N. Risk imparted by various parameters of smoking in Japanese men with type 2 diabetes on their development of microalbuminuria: Analysis from the Tsukuba Kawai Diabetes Registry. *Diabetes Care.* 2007 May;30(5):1286-8.
- 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

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

家族性高コレステロール血症の病態と最近の動向

分担研究者 斯波真理子（国立循環器病センター研究所・室長）

研究要旨

家族性高コレステロール血症(FH)は、LDL受容体遺伝子欠損による遺伝病であり、常染色体性優性の遺伝型式をとる。ヘテロ接合体は、高コレステロール血症、黄色腫、若年性動脈硬化症を主徴とする。FHの予後を決定するのは、虚血性心疾患を初めとした若年性動脈硬化症であるが、その病態は均一ではない。本研究では、FHの病態を明らかにし、予後と関連する因子をretrospectiveに解析して、最終的にはFHの診療ガイドライン作成に役立てた。対象は国立循環器病センター代謝内科を受診中の20歳以上のFHヘテロ接合体198例で、冠動脈疾患の有無と未治療時の脂質データ、冠動脈疾患の家族歴、LDL-C値以外の主要危険因子の数、アキレス腱の厚さとの関連を調べた。心血管疾患の既往のある群は、年齢、男性の比率が高く、未治療時のTC値、TG値、LDL-C値はいずれも高値であり、HDL-C値は低値であった。未治療時のLDL-C値が270 mg/dl以上の群で、210 mg/dl未満の群の心血管疾患リスクが3倍になることが示された。アキレス腱の厚さは、15 mm以上の群で、10 mm未満の群の心血管疾患リスクが3倍になることが示された。これらのことから、FH診療ガイドラインでは、未治療時のLDL-C値が270 mg/dl以上、あるいはアキレス腱の厚さ15 mm以上を、従来のリスクに加えて、リスクの1つとして掲載した。

A. 研究目的

家族性高コレステロール血症(FH)は、LDL受容体遺伝子欠損による遺伝病であり、常染色体性優性の遺伝型式をとる。ホモ接合体は、幼少期よりの著明な高コレステロール血症、皮膚および腱黄色腫、若

年性動脈硬化症を呈し、治療なしでは20歳まで生きられないと言われている。ヘテロ接合体は、ホモ接合体ほどではないが、高コレステロール血症、黄色腫、若年性動脈硬化症を呈し、男性では30歳頃から、女性では50歳頃から心筋梗塞を発症

すると言われている。FHヘテロ接合体は、遺伝病であるとは言え、均一な病態を示すわけではなく、若年齢より心筋梗塞を起こす例から、比較的高齢においても動脈硬化が進行しない例まで存在する。我々は、本研究においてFHの病態を明らかにし、予後と関連する因子をretrospectiveに解析して、最終的にはFHの診療ガイドライン作成に役立てた。

B. 研究方法

国立循環器病センターの代謝内科外来にてフォローされ、FHと診断された20歳以上の症例198例を対象とした。男性が82例、女性が116例であった(表1)。

	Mean±SD (頻度)(%)
n	198
性別: 男性, n (%)	82/198 (41.4%)
年齢(歳)	56.5±17.8
BMI	22.3±3.0
アキレス腱肥厚あり, n (%)	139/191 (72.8%)
角膜輪あり, n (%)	72/137 (51.4%)
皮膚黄色腫あり, n (%)	34/149 (22.5%)
冠動脈疾患の既往あり, n (%)	69/198 (34.8%)
脳血管疾患の既往あり, n (%)	12/194 (6.2%)

表1. FHヘテロ接合体の臨床像

C. 研究結果

FHヘテロ接合体患者の中で、冠動脈疾患を有する群(CAD(+))と有しない群(CAD(-))に分類し、性別、年齢、未治療時の脂質値などを比較したものを表2に示す。CAD(+)群において、男性の割合が多く、高齢、冠動脈疾患の家族歴を有する割合が多かった。未治療時の脂質値では、TC値、TG値、LDL-C値はいずれも有意に高値であり、HDL-C値は有意に低値であった。LDL-C値以外の主要危険因子数は、CAD(+)群で高値であった。

	CAD(-)	CAD(+)	p値
n	121	69	
性別: 男性, n (%)	32 (26.5%)	45 (65.2%)	<0.0001
年齢(歳)	54.6±16.9	64.9±10.8	<0.0001
CADの家族歴あり, n (%)	42/121 (34.7%)	37/69 (53.6%)	0.011
未治療時			
TC (mg/dl)	316±63	386±97	<0.0001
TG (mg/dl)	126±69	162±91	0.0097
HDL-C (mg/dl)	54±15	46±15	0.0094
LDL-C (mg/dl)	227±59	295±104	<0.0001
LDL-C値以外の主要危険因子数	1.15±0.90	2.19±1.09	<0.0001
IIb, n (%)	24/88 (27.3%)	22/53 (41.5%)	0.0607

CAD: Coronary Artery Disease
mean±SD

表2. 冠動脈疾患の有無とFHの病態

次に、未治療時のLDL-C値について、その冠動脈疾患リスクを層別に定量的に解析した(表3)。

LCL-cholesterol (LDL-C) categories	n	Odds Ratio	95% CI	p value
LDL-C < 210 mg/dl	57	1.0 (referent)	-	-
210 ≤ LDL-C < 270 mg/dl	63	0.91	0.31 - 2.64	0.857
270 mg/dl ≤ LDL-C	73	3.27	1.25 - 8.59	0.016

表3. FHヘテロ接合体における未治療時LDL-C値と冠動脈疾患のリスク

FHヘテロ接合体において、未治療時のLDL-C値が210 mg/dl未満の群に比べて、210 mg/dl以上270 mg/dl未満の群のOdds ratioは、0.91、270 mg/dl以上の群のOdds ratioは、3.27であり、270 mg/dl以上の群で、冠動脈疾患のリスクが特に高いことが示された。

次に、アキレス腱の厚さについて、その冠動脈疾患リスクを層別に定量的に解析した(表4)。

アキレス腱の厚さは、10 mm未満の群に比べて、10 mm以上15 mm未満の群のOdds ratioは1.38、15 mm以上の群で3.09であり、FHヘテロ接合体において、アキレス腱の厚さが15 mm以上であるこ

とが、リスクの一つであることが示された。

Achilles tendon thickness (ATT) categories	n	Odds Ratio	95% CI	p value
ATT < 10 mm	64	1.0 (referent)	-	-
10 ≤ ATT < 15 mm	79	1.38	0.50 - 3.81	0.537
15 mm ≤ ATT	77	3.08	1.15 - 8.27	0.025

表4. FHにおけるアキレス腱の厚さと冠動脈疾患の頻度

次に、FHヘテロ接合体の診療ガイドラインを下記のように作成した。まず、FHの診断について表5のような診断基準を作成した。今回の診断基準は、未治療時のLDL-C値について、段階的に診断の際の重みをつけた点、それぞれの因子の有無を加点していった、6点以上でFH疑い、8点以上でFHと確定診断を下すこととした。

1. 未治療時のLDLコレステロール値

160 - 180 mg/dL	1点
180 - 200 mg/dL	2点
200 mg/dL 以上	4点

2. 家族歴（一親等）

以下の項目に該当の場合 …… 4点

- ・ 若年性冠動脈疾患（男性 < 55 歳、女性 < 65 歳）
- ・ LDL コレステロール値 > 180 mg/dL（> 15 歳）

または、FHと確定診断されている場合 …… 6点

3. 以下の項目に該当の場合 …… 6点

- ・ 腱黄色腫または、皮膚結節性黄色腫が存在する。
- ・ X線軟線撮影またはゼロラジオグラフィによるアキレス腱肥厚の判定

（側面で最大径 9 mm 以上）

4. 若年性角膜輪（< 50 歳）あるいは若年性冠動脈疾患（男性 < 55 歳、女性 < 65 歳）がある場合 …… 4点
5. LDL レセプター遺伝子変異が認められた場合 …… 8点

LDL レセプター活性低下

（健常人の 80% 未満）は診断の参考とする。

**各項目ごとの合計点数が、
6点以上でFH疑い、
8点以上で確定診断とする。**

表5. FHヘテロ接合体の診断基準（成人用）

さらに、FHヘテロ接合体の主要なリスク因子として、表6を作製した。

1. 年齢

男性：≥ 30 歳

女性：≥ 45 歳または閉経後

2. 喫煙：現在の喫煙

3. 若年性冠動脈疾患（一親等の親類の男性 < 55 歳あるいは女性 < 60 歳）の家族歴

4. 未治療時のLDLコレステロール：> 270 mg/dL あるいはアキレス腱厚 (> 15 mm)

5. HDL コレステロール：< 40 mg/dL

またはトリグリセライド：> 150 mg/dL

6. 糖尿病（耐糖能異常を含む）

7. 高血圧 (> 140/90)

表6. FHヘテロ接合体の主要なリスク因子

これらのリスクをもとに、カテゴリーリスクに応じた目標LDL-C値を表7に示す。

カテゴリー	主要リスクの数	目標LDLコレステロール値
		mg/dl
中等度リスク	0~1	120
高リスク	2つ以上あるいは明らかな冠動脈、脳動脈、大動脈硬化を有する	100

表7. カテゴリーリスクに応じた目標LDL-C値

D. 考察

心血管疾患の既往のある群は、年齢、男性の比率が高く、未治療時のTC値、TG値、LDL-C値はいずれも高値であり、HDL-C値は低値であった。未治療時のLDL-C値が270 mg/dl以上の群で、210 mg/dl未満の群の心血管疾患リスクが3倍になることが示された。アキレス腱の厚さは、15 mm以上の群で、10 mm未満の群の心血管疾患リスクが3倍になることが示された。これらのことから、FH診療ガイドラインでは、未治療時のLDL-C値が270 mg/dl以上、あるいはアキレス腱の厚さ15 mm以上を、従来のリスクに加えて、リスクの1つとして掲載した。

今回のFH診療ガイドラインの特徴は、診断基準に点数性を導入し、LDL-C値に階段状に診断的重み付けをしたことである。これらの方法で、国立循環器病センター受診中のFH患者のうち、遺伝子の解析によって、LDL受容体遺伝子の異常を指摘されている症例58例に対して、遺伝情報以外の情報を用いて点数をつけると、58例全例において8点以上であり、本診断基準が有効であることが示された。

F. 健康危険情報

本研究では現在のところ健康に危険を及ぼす可能性はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

(欧文)

1.) 斯波真理子: 家族性高コレステロール血症患者に対するロスバスタチンの使用経験
Progress in Medicine. 2007; 27(9) 2153-2157

2.) Ichi I, Takashima Y, Adachi N, Nakahara K, Kamikawa C, Harada-Shiba M, Kojo S, "Effects of Dietary Cholesterol on Tissue Ceramides and Oxidation Products of Apolipoprotein B-100 in ApoE-Deficient Mice"

Lipids. 2007; 42(10) 893-900

3) Jo J, Nagaya N, Miyahata Y, Kataoka M, Harada-shiba M, Kangawa K, Tabata Y, "Transplantation of genetically engineered mesenchymal stem cells improves cardiac function in rats with myocardial infarction: benefit of a novel nonviral vector, cationized dextran."

Tissue Engineering. 2007; 13(2) 313-322

(和文) なし

2. 総説

欧文

1) Makino Hisashi, Harada-Shiba Mariko
Safety aspects of statins: Which factors create the adverse effects of statins?

The Journal Immunology, Endocrine and Metabolic Agents in Medicinal Chemistry, in press

和文

1) 斯波真理子 「autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) の1症例」
治療学 vol.41 no.9 2007

2) 斯波真理子、槇野久士 「家族性高コレステロール血症の治療—LDL アフェレーシス」
medicina Vol.44 No.8 別冊 1532-35 2007-8

3) 斯波真理子、杉沢貴子 「実地医家が知っておくべき基礎知識と臨床的意義 LDL/LDL受容体」
Medical Practice Vol.24 no.7 別冊 1173-77 2007

4) 斯波真理子、南雲彩子 「動脈硬化の危険因子としての脂質異常症」
医学のあゆみ Vol.221 No.13 2007-6-30

5) 斯波真理子、南雲彩子 「脂質代謝異常—高脂血症・低脂血症—」(家族性高コレステロール血症) 日本臨床
65巻 増刊号7 2007別冊

6) 斯波真理子 「脂質代謝異常—高脂血症・低脂血症—」(遺伝子治療)
日本臨床 65巻 増刊号7 2007別冊
3. 著書
なし

学会発表
(国内)

Harada-Shiba Mariko

Effect of Adrenomedullin gene transfer using PEG-PAsp(DET) in a model animal of pulmonary arterial hypertension.

第71回日本循環器学会総会・学術集会、2007年3月、神戸

大平望都、西山伸宏、宮田完二郎、石井武彦、片岡一則、斯波真理子、PEG-PAsp(DET)を用いた in vivo 遺伝子導入の効果と毒性について
遺伝子・デリバリー研究会第7回シンポジウム、ポスター発表、2007年5月、東京

Harada-Shiba Mariko,

Non-viral gene delivery ~Towards clinical application~

第13回日本遺伝子治療学会総会 教育講演、2007年6月、名古屋

斯波真理子、杉沢貴子、榎野久士、宮本恵宏、太田直孝、高木敦子、吉政康直、友池仁暢、家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体における若年心筋梗塞例の特徴
第39回日本動脈硬化学会総会・学術集会 シンポジウム、2007年7月

安部映里、大平望都、高木敦子、神野桂子、前田律子、葦澤貴子、斯波真理子、ARH 過剰発現マウスの解析
第39回日本動脈硬化学会総会・学術集会、一般講演、2007年7月

杉沢貴子、斯波真理子、榎野久士、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
第39回日本動脈硬化学会総会・学術集会、一般講演、2007年7月

太田直孝、斯波真理子、宮本恵宏、榎野久士、吉政康直、友池仁暢
LDL 受容体遺伝子異常と家族性高コレステロール血症(FH)の病態
第39回日本動脈硬化学会総会・学術集会、一般講演、2007年7月

南雲彩子、榎野久士、杉沢貴子、中濱肇、吉政康直、斯波真理子、
LDL-アフェレシス療法により除去されるリポ蛋白分画とその推移の検討
第39回日本動脈硬化学会総会・学術集会、一般講演、2007年7月

斯波真理子、榎野久士、中濱肇、南雲彩子、杉沢貴子、山本章、吉政康直、友池仁暢、
家族性高コレステロール血症(FH)の病態とLDLアフェレシス治療の効果
第28回日本アフェレシス学会学術大会、ランチョンセミナー、2007年11月、久留米

Mariko Harada-Shiba, Takako Sugisawa, Yoshihiro Miyamoto, Hisashi Makino, Ayako Nagumo, Motoo Tsushima, Akira Yamamoto, Hitonobu Tomoike

Has statin delayed the first event of coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia (FH)?

第72回日本循環器学会総会・学術集会、2008年3月、口頭発表

Ayako Nagumo, Mariko Harada-Shiba, Hisashi Makino, Takako Sugisawa, Hajime Nakahama, Yasunao Yoshimasa, Akira Yamamoto, Hitonobu Tomoike

A discontinuation of LDL apheresis deteriorates prognosis of heterozygous familial hypercholesterolemia (FH)

第72回日本循環器学会総会・学術集会、2008年3月、ポスター発表

Takako Sugisawa, Mariko Harada-Shiba, Hisashi Makino, Yoshihiro Miyamoto, Yasunao Yoshimasa, Motoo Tsushima, Akira Yamamoto, Hitonobu To-

moike

Predicting high risk patients of coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia from clinical features

第 72 回日本循環器学会総会・学術集会、2008 年 3 月、ポスター発表

(国際)

Harada-Shiba Mariko,

Discovery and clinical characterization of autosomal recessive hypercholesterolemia.

Sweden-Japan Cardiovascular and Metabolic Science Symposium, 2007 年 3 月, Tokyo

Harada-Shiba Mariko

Long term effect of LDL-apheresis in homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia.

Joint Congress of the 45th Annual Meeting of the Japanese Society for Artificial Organs and the 2nd Meeting of the International Federation for Artificial Organs, Presentation in the Symposium, October, 2007, Osaka

Nagumo Ayako, Makino Hisashi, Sugisawa Takako, Yoshimas Yasunao a, Hajime Nakahama, Harada-Shiba Mariko

Analysis of Changes of Lipoprotein Profile during and after LDL-apheresis.

Joint Congress of the 45th Annual Meeting of the Japanese Society for Artificial Organs and the 2nd Meeting of the International Federation for Artificial Organs, Presentation in the Symposium, October, 2007, Osaka

H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 非ヒトトランスジェニック動物

出願番号：特願 2007-064457

発明者：斯波真理子、高木敦子

出願人：財団法人ヒューマン

サイエンス振興財団

出願日：平成 19 年 3 月 14 日

2. コレステロール低下作用を有する水溶性高分子架橋体

出願番号：特願 2007-060874 出

願人：国立大学法人筑波大学

発明者：長崎幸夫、大石基、斯波真理子

出願日：平成 19 年 2 月 13 日

管理番号：P18-58-1

3. 高コレステロール血症の疾患モデルマウス

出願番号：特願 2005-243938

発明者：斯波真理子

出願人：国立循環器病センター

総長

出願日：平成 17 年 8 月 25 日

4. 染色体性劣性高コレステロール血症遺伝子における新規変異

特許第 3709438 号

出願番号：特願 2002-130779

発明者：斯波真理子

出願人：国立循環器病センター

総長

出願日：平成 14 年 5 月 2 日

公開番号：特開 2003-319783

公開日：平成 15 年 11 月 11 日

研究協力者

国立循環器病センター

動脈硬化代謝内科

吉政 康直

宮本 恵宏

榎野 久士

杉沢 貴子

南雲 彩子

病院長

友池 仁暢

原発性高脂血症に関する調査研究

外来患者におけるⅡa型高脂血症に関する調査研究

分担研究者 小林淳二 金沢大学大学院医学系研究科脂質研究講座特任教授

研究要旨

現在当院脂質外来通院患者 322 名中 110 名 (34.2%) にⅡa 型高脂血症を認めた。男女別では、男性 22.4%, 女性 47.4%。リスクカテゴリをみると、カテゴリⅠ, Ⅱ, Ⅲは、それぞれ 10%, 50%, 18.2% 冠動脈疾患保有者は 22.7%であった。Ⅱa 型高脂血症中、家族性高コレステロール血症 (FH) は 38% にみられ、LDL-C \geq 200mg/dl の患者に限定すると 80.4%が FH であった。治療薬ではスタチン使用の割合が 90%をしめた。LDL-C の低下率は、通常群で、36.5%, ハイリスク群で 37.5%であった。

A. 研究目的

Ⅱa 型高脂血症は、LDL コレステロールが高くトリグリセリド (TG) は正常な高脂血症と位置づけられている。外来患者における、Ⅱa 型高脂血症の頻度、リスク、FH の頻度、治療の現況を明らかにする。また、住民検診受診者中のメタボリックシンドローム (MS)、Ⅱa 型高脂血症の頻度の頻度を明らかにする

B. 研究方法

現在当院脂質外来通院患者 322 名を対象とした。

Ⅱa 型高脂血症は、薬物投与前の血清 LDL-C \geq 140mg/dl かつ TG $<$ 150mg/dl を満たすものとした。

LDL-C \geq 140mg/dl を通常治療群、中でも LDL-C \geq 200mg/dl に該当する者をハイリスク群とした。FH の診断は、腱黄色腫をともなう高コレステロール血症とした。MS の診断は本邦の基準に基づいた。

(倫理面への配慮)

特に問題なし。

C. 研究結果

外来通院患者 322 名中 110 名 (34.2%) がⅡa 型高脂血症に該当し、なかでもハイリスク (LDL-C \geq 200mg/dl) 患者は 51 名 (15.8%) であった。また、男女の内訳は、男性 170 名中 38 名 (22.4%)、女性 152 名中 72 名 (47.4%) がⅡa 型高脂血症に該当した。動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 年度版のリスクカテゴリー別では、カテゴリⅠ, Ⅱ, Ⅲは

それぞれ、10%, 50%, 18.2%が該当、二次予防は、22.7% であった。脂質低下剤の内訳は (併用も含む)、レギュラースタチン 29.1%, ストロングスタチン 61.8%, フィブレート 0.9%, レジン 16.4%, エザチミブ 8.2%, であった。対象症例の臨床像と治療成績を以下に示す。平均年齢は、ハイリスク患者群でむしろ若かった。また、BMI はほぼ 22 であり、標準体重に近かった。冠動脈疾患のハイリスクである FH は、通常治療群では 38%、ハイリスク群となると 80.4%と高率に含まれていた。

表 1 通常治療群とハイリスク群の臨床像

	LDL-C \geq 140mg/dl	LDL-C \geq 200mg/dl
n	110	51
年齢	58 \pm 14	53 \pm 16
BMI	22.3 \pm 3.0	22.5 \pm 3.1
喫煙頻度	19.1%	21.6%
HT 頻度	40.0%	35.3%
DM 頻度	14.5%	5.9%
IHD 頻度	22.7%	33.3%
FH 頻度	38.0%	80.4%

表 2 通常治療群の治療前後の脂質

	治療前	治療後	変化率
TC	302 \pm 71	221 \pm 56	-26.8
TG	92 \pm 29	80 \pm 28	-13.0
HDL-C	64 \pm 25	65 \pm 22	+1.6
LDL-C	219 \pm 77	139 \pm 58	-36.5
Non HDL-C	237 \pm 78	156 \pm 59	-34.2

表3 ハイリスク群の治療前後の脂質

	治療前	治療後	変化率
TC	350 ± 76	245 ± 66	-30.0
TG	95 ± 30	79 ± 25	-16.8
HDL-C	53 ± 15	56 ± 16	+5.7
LDL-C	277 ± 77	173 ± 66	-37.5
Non HDL-C	297 ± 78	189 ± 68	-36.4

MS は LDL-C と独立して動脈硬化に寄与することが注目されている。そこで、2006 年度住民検診受診者 20917 名（男性 7009 名、女性 13908 名、年齢中央値はそれぞれ、68 歳、66 歳）を対象として、MS と IIa 型高脂血症の頻度、さらには、IIa 型高脂血症中の MS の頻度を算出した。MS の頻度は、男女それぞれ 17.6%、6.0%。IIa 型高脂血症の頻度は、17.6%、30.0%であった。更に、IIa 型高脂血症中の MS の頻度は、それぞれ 8.9%、3.0%であった。次にそれぞれの年代別 MS の頻度(図 1) IIa 型高脂血症の頻度(図 2)、IIa 型高脂血症中の MS の頻度(図 3)を示す。

D. 考察

動脈硬化性疾患予防ガイドラインでのリスクのカテゴリ一別にみると、LDL-C 以外のリスクを 1-2 個有するカテゴリ II の該当者がもっとも高かった。治療薬の内訳は、90%以上の症例にスタチンが使用されていた。LDL-C は約 37%程度の低下であり、通常治療群でも、ハイリスク群でもほぼ同等の低下であった。

一般住民中の MS 頻度より、IIa 型高脂血症中 MS の頻度が低かった大きな理由は、MS の診断基準の項目の TG ≥ 150mg/dl が IIa 型高脂血症の定義から除外される、ことに起因すると考える。IIa 型高脂血症中の MS とは、腹囲に加え、血圧、血糖高値をともに満たす者、あるいは、TG ≥ 150mg/dl を有さず HDL-C < 40mg/dl を単独で脂質異常として有するものに限定される。我々の別の調査では、HDL-C < 40 を単独に有するケースは頻度的にかなり低かった(文献 2)。

E. 結論

当院外来患者の IIa 型高脂血症の臨床像、治療実態、治療効果を述べた。また、住民健診受診者での IIa 型高脂血症頻度、さらに、その中の MS の頻度を述べた。

F. 健康危険情報

該当しない。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Nohara A, Kawashiri M, Claudel T, Mizuno M, Tsuchida M, Takata M, Katsuda S, Miwa K, Inazu A, Kuipers F, Kobayashi J, Koizumi J, Yamagishi M, Mabuchi H. High frequency of a retinoid X receptor γ gene variant in familial combined hyperlipidemia that associates with atherogenic dyslipidemia *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:923-928.
- 2) Kobayashi J, Nishimura K, Matoba M, Maekawa N, Mabuchi H. Generation and gender differences in the components contributing to the diagnosis of the metabolic syndrome according to the Japanese criteria. *Cir J.* 2007; 71: 1734-1737.
- 3) Kobayashi J, Nakajima K, Nohara A, Kawashiri M, Yagi K, Inazu A, Koizumi J, Yamagishi M, Mabuchi H. The relationships of serum lipoprotein lipase mass with fasting serum apolipoprotein B-48 and remnant-like particle triglycerides in type 2 diabetic patients *Horm Metab Res;* 2007 ;39:612-616.
- 4) Mabuchi H, Nohara A, Kobayashi J, Kawashiri MA, Inazu A. Coenzyme Q10 reduction with statins: another pleiotropic effect *Curr Drug Therapy.* 2007; 2:39-51.
- 5) Oka R, Kobayashi J, Asano A, Tani H, Hagishita T, Mori M, Moriuchi T, Kobayashi M, Katsuda S, Kawashiri M, Nohara A, Yagi K, Yamagishi M, Mabuchi H, Miyamoto S. Reassessment of the cutoff values of waist circumference and visceral fat area for identifying Japanese subjects at risk for the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 Nov 19;
- 6) Kobayashi J, Nohara A, Kawashiri M, Inazu A, Koizumi J, Nakajima K, Mabuchi H. Serum lipoprotein lipase mass: clinical significance of its measurement *Clin Chim Acta* 2007;378:7-12.

学会発表

小林淳二、西村幸二、八木邦公、大家理恵、的場宗敏、
前川信政、馬淵 宏

メタボリックシンドローム診断における各構成項目の
診断への寄与度の年齢、男女の相違について

第28回日本肥満学会(2007.10.東京)

H. 知的財産権の出願、登録状況

該当しない。

共同研究者：川尻剛照、野原淳、稲津明広、大家理恵、
馬淵 宏

図 1

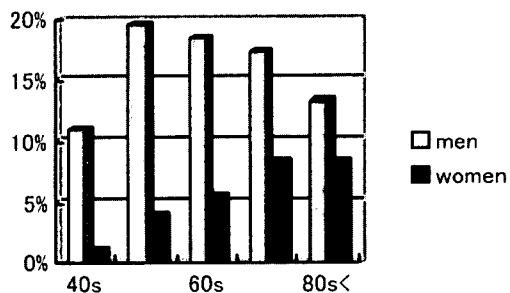


図 2

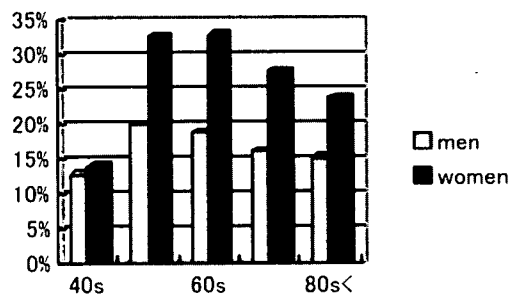
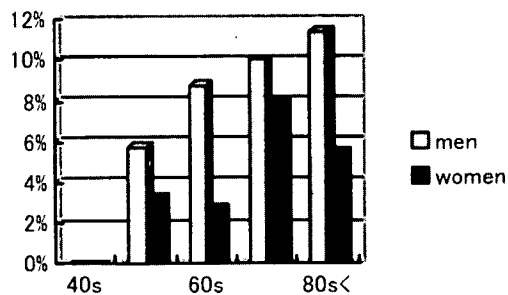


図 3



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

外来患者における IIa 型高脂血症（FH を含む）治療の現状

分担研究者 山下 静也（大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学）
共同研究者 松浦 文彦（大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学）
増田 大作（大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学）
川瀬 都（大阪大学大学院医学系研究科循環器内科学）

研究要旨

本研究では原発性高脂血症調査研究班の班研究の一環として、大阪大学医学部附属病院の循環器内科外来通院中の患者における IIa 型高脂血症患者（家族性高コレステロール血症（FH）患者を含む）の治療の現状について後ろ向きに調査し、検討を行った。今回の対象とした IIa 型高脂血症患者は、通常 IIa 群（n=128、男性 47/女性 81）、ハイリスク IIa 群（n=76、男性 26/女性 50）であり、両群ともにレギュラスタチン・ストロングスタチンにプロブコールあるいはレジンの併用が高頻度に行われていた。一次予防群でも二次予防群でも LDL-C は薬物治療により低下していたが、FH を非常に多く含んでいたためか、十分なレベルまで LDL-C は低下しているとは言えなかった。

一方、これまでに当院を受診した FH ヘテロ接合体患者は心血管疾患の既往のない一次予防症例 133 例と、心血管疾患の既往のある二次予防症例 34 例、合計 167 例であったが、一次予防例では 9.0%に、また二次予防例では 20.6%に心血管イベントが発症した。スタチン以外に多くの症例でプロブコールが併用投与されていたが、プロブコール投与は重症例で、LDL-C 値が高かったにもかかわらず、特に二次予防症例でのイベント再発を抑制する可能性が示唆された。

A. 研究目的

本研究では原発性高脂血症調査研究班の班研究の一環として、大阪大学医学部附属病院の当科外来患者における IIa 型高脂血症患者の治療の現状と薬物治療の効果について後ろ向きに調査し、検討を行うことを目的とした。また、当院では多くの家族性高コレステロール血症（FH）患者を対象として従来から治療を行ってきたことから、これの患者におけるプロブコール使用例、プロブコール非使用例での差異についても検討することを目的とした。

B. 研究方法

1. 当院循環器内科外来に 2007 年 12 月現在通院中の患者のうち、IIa 型高脂血症患者 128 例を対象とした診療記録を参考にして、後ろ向きに検討し、患者を以下の 2 群

に分類した。

①通常 IIa 群：総コレステロール（TC） ≥ 220 mg/dl あるいは LDL-C ≥ 140 mg/dl、かつ TG < 150 mg/dl

②ハイリスク IIa 群：総コレステロール ≥ 280 mg/dl あるいは LDL-C ≥ 200 mg/dl、かつ TG < 150 mg/dl

なお、通常 IIa 群はハイリスク IIa 群を含んでいた。この 2 群について、①年齢、②BMI、③血圧、④HbA1c、⑤治療前及び治療後の TC、TG、HDL-C、nonHDL-C（TC-HDL-C）、アポ B の変動、⑥各危険因子（糖尿病、高血圧、喫煙習慣）の頻度、⑦冠動脈疾患、脳梗塞の頻度、⑧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、⑨高脂血症治療について（食事・運動療法のみ、ストロングスタチン、レギュラスタチン、フィブラート系、レジン、ニコチン酸製剤、プロブコール、エゼチ

ミブ、LDL アフェレーシス使用の頻度など)、⑩高脂血症、若年性虚血性心疾患の家族歴、⑪家族性高コレステロール血症 (FH) の頻度と診断根拠などを調査した。なお、レギュラースタチンとはプラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチンを指し、ストロングスタチンはアトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチンを指すものとした。

C&D. 研究結果と考察

1) IIa 型高脂血症患者に関する検討

今回の対象とした IIa 型高脂血症患者の通常 IIa 群 (n=128, 男性 47/女性 81)、ハイリスク IIa 群 (n=76, 男性 26/女性 50) の 2 群の臨床所見を表 1 に示した。また、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 年版に基づく各カテゴリーの頻度を図 1 に示したが、通常 IIa 群では中リスク群が 55% を占めたが、この頻度に関してはハイリスク IIa 群と大差はなく、また冠動脈疾患の二次予防の患者の頻度も有意差は認めなかった。また、糖尿病、高血圧、喫煙にも大差はなかったが、冠動脈疾患、冠動脈疾患の既往はハイリスク IIa 群では若干多い傾向を示した (図 2)。

薬物治療前後の血清脂質値を表 2 に示したが、ハイリスク IIa 群では通常 IIa 群に比し、治療前の総コレステロール、LDL-C 値が高く、また治療後の LDL-C の低下量も多かった。HDL-C は治療後いずれの群でも減少していたが、これはプロブコールの使用に伴うものと考えられた。

通常 IIa 群とハイリスク IIa 群における各種脂質異常症治療薬の投与頻度について調査した結果を図 3 に示したが、それぞれの群ともにレギュラースタチン・ストロングスタチンにプロブコールあるいはレジンの併用が行われていた。

2) FH ヘテロ接合体患者の治療及び心血管イベントに関する検討

当科では従来から多数の FH 患者をフォローしてきたが、初診～2004 年までに受診した FH ヘテロ接合体患者 (n=167) に関する解析も行った。心血管疾患の既往のない一次予防症例 133 例と、心血管疾患の既往のある二次予防症例 34 例、合計 167 例である。表 3 に FH 患者の診断時の臨床像、表 4 に診断時の検査所見のまとめを示し

た。二次予防患者の心血管疾患の内訳は心筋梗塞 18 例 (53%)、狭心症 15 例 (44%)、脳卒中 1 例 (3%) であった。表 5 に FH ヘテロ接合体患者の治療内容をまとめたが、若年の FH 患者 1 例を除くほとんどの患者で高脂血症治療薬の投与が行われており、ヘテロ接合体でも 2 例に LDL アフェレーシスが行われていた。表 6 に高脂血症治療薬の内容をプロブコール投与の有無という観点から示したが、スタチン以外に多くの症例でプロブコールが併用投与されていた。

FH ヘテロ接合体患者の薬物治療前後での LDL-C 値の変化を一次予防群、二次予防群に分けて示したのが図 4 である。一次予防群でも二次予防群でも同様に LDL-C は良好な低下を示したが、なお十分ではないと考えられた。また、FH ヘテロ接合体患者の観察期間中に 19 件の心血管イベントが発生し、その内容の詳細を表 7 に示した。一次予防例で 12 件 (9.0%)、二次予防例で 7 件 (20.6%) の心血管イベントが発生した。その内訳をプロブコール投与群、プロブコール非投与群で後ろ向きに比較検討したが、プロブコール投与群では非投与群に比べて LDL-C 値が高く、重症例であったが、それにもかかわらず特に二次予防例でイベント発生がプロブコール投与群では強く抑制されており、HDL-C 低下の程度に関わりなく抑制されていた (多施設共同研究として発表予定)。

E. 結論

当科外来通院中の IIa 型高脂血症患者の調査を行い、通常 IIa 群とハイリスク IIa 群に分けて治療内容、治療効果について検討した。両群ともにレギュラースタチン・ストロングスタチンにプロブコールあるいはレジンの併用が高頻度に行われていた。

FH ヘテロ接合体患者は心血管疾患の既往のない一次予防症例 133 例と、心血管疾患の既往のある二次予防症例 34 例、合計 167 例であったが、スタチン以外に多くの症例でプロブコールが併用投与されていた。プロブコール投与は特に二次予防症例でのイベント再発を抑制する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

- 1) Koseki M, et al: Increased lipid rafts and accelerated lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- α secretion in Abca1-deficient macrophages. J Lipid Res 48(2):299-306, 2007.
- 2) Matsuura F, et al: Senescent phenotypes of skin fibroblasts from patients with Tangier disease. Biochem Biophys Res Commun 357(2):493-498, 2007.
- 3) Matsuura F, et al: Adiponectin accelerates reverse cholesterol transport by increasing high density lipoprotein assembly in the liver. Biochem Biophys Res Commun 358(4): 1091-1095, 2007.
- 4) Yamashita S, et al: Physiological and pathological roles of a multi-ligand receptor CD36 in atherogenesis; Insights from CD36-deficient patients. Mol Cell Biochem 299(1-2): 19-22, 2007.
- 5) Miyauchi K, et al: Development of a homogeneous assay to measure remnant lipoprotein cholesterol. Clin Chem 53(12): 205-214, 2007.
- 6) Yamashita S, et al: Review article: Impaired efflux of cholesterol from aged cells and its molecular mechanism; a basis for age-related enhancement of atherosclerosis. Geriatr Gerontol Int 7: 205-214, 2007.
- 7) Shimamura M, et al: Angiopoietin-like protein 3 regulates plasma HDL cholesterol through suppression of endothelial lipase. Arterioscler Thromb Vasc Biol 27(2):366-372, 2007.
- 8) Asztalos BF, et al: Role of LCAT in HDL remodeling: Investigation of LCAT deficiency states. J Lipid Res 48(3): 592-599, 2007.
- 9) Oku H, et al: Adiponectin deficiency suppresses ABCA1 expression and apoA-I synthesis in the liver. FEBS Lett 581(26): 5029-5033, 2007.

H. 知的財産権の出願、登録状況

特になし

表1. IIa型高脂血症患者の臨床所見

	通常IIa群	高リスクIIa群
n (M / F)	128 *(47 / 81)	76** (26 / 50)
Age (years)	62.5 \pm 15.0	59.6 \pm 16.6
BMI (kg/m ²)	22.3 \pm 3.0	22.1 \pm 3.3
SBP(mmHg)	131.9 \pm 19.8	129.2 \pm 19.8
DBP(mmHg)	79.4 \pm 12.2	78.0 \pm 11.9
HbA1c(%)	5.6 \pm 0.7	5.6 \pm 0.6

*通常IIa群内 FH 50名含む

**高リスクIIa群内 FH43名を含む

表2. 薬物治療前後の血清脂質値

	通常IIa群		
	治療前	治療後	変化量
TC (mg/dl)	307.7 \pm 65.1	220.8 \pm 40.7	86.9 \pm 69.4
TG (mg/dl)	95.4 \pm 24.5	86.2 \pm 39.5	8.5 \pm 35.0
HDL-C (mg/dl)	65.6 \pm 24.7	61.7 \pm 25.0	3.4 \pm 16.2
LDL-C (mg/dl)	223.7 \pm 73.3	141.8 \pm 40.9	81.9 \pm 64.8
	ハイリスクIIa群		
	治療前	治療後	変化量
TC (mg/dl)	344.7 \pm 57.9	224.6 \pm 36.5	120.0 \pm 60.9
TG (mg/dl)	94.6 \pm 25.2	81.8 \pm 41.6	11.0 \pm 38.0
HDL-C (mg/dl)	63.2 \pm 22.4	56.4 \pm 23.7	6.0 \pm 18.6
LDL-C (mg/dl)	263.6 \pm 65.6	151.9 \pm 34.2	111.7 \pm 58.3

表3. 家族性高コレステロール血症患者の診断時の臨床像

合計 (名)	n= 167 (全体)	一次予防		二次予防	P
		133	34	34	
年齢 中央値 (範囲)	47 (3-74)	45 (3-74)	51 (30-69)	<0.01	
性別: 男性	91 54.5%	71 53.4%	20 58.8%		
BMI \geq 25	41 24.6%	28 21.1%	13 38.2%	<0.05	
喫煙歴あり	60 35.9%	43 32.3%	17 50%		
飲酒歴あり	59 35.3%	49 36.8%	10 29.4%		
黄色腫あり	149 89.2%	117 88.0%	32 94.1%		
眼黄色腫あり	141 84.4%	109 82.0%	32 94.1%		
皮膚結節性黄色腫あり	18 10.8%	13 9.8%	5 14.7%		
眼瞼黄色腫あり	14 8.4%	13 9.8%	1 2.9%		
末梢動脈疾患あり	4 2.4%	2 1.5%	2 5.9%		
高血圧あり	42 25%	23 17.3%	19 55.9%	<0.0001	
糖尿病あり	10 6.0%	6 4.5%	4 11.8%		

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

北海道地域一般住民の複合型高脂血症の実態
（端野・壮瞥町研究）

分担研究 島本 和明 札幌医科大学医学部

研究要旨 地域一般住民を対象に複合型高脂血症の実態を解析した。2007年夏季に北海道北見市端野地区・有珠郡壮瞥町で実施した地域一般住民健診における IIa 型高脂血症の頻度は、男性の 14.9%、女性の 19.9%であった。同対象のなかで、日本内科学会基準におけるメタボリックシンドロームの頻度は男女で 17.9%であり、メタボリックシンドロームと IIa 型高脂血症の合併は全対象中 1.8%に過ぎなかった。動脈硬化性疾患の一次予防にはメタボリックシンドローム対策のみならず、高 LDL コレステロール血症に対する管理の継続も必要であると考えられた。

A. 研究目的

本邦では生活習慣の変化から過栄養、日常活動度低下、肥満などを背景とした、欧米型の循環器の疾病構造に変化している。すなわち脳出血は低下しているが、脳梗塞、狭心症、心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症などの動脈硬化関連患者の増加が危惧される。これらの疾患が発症すると、しばしは致命的であり、救命時でも ADL、QOL 低下が生じるなど個人の不利益となることは著しい。加うるに発症者の治療コストおよび三次予防コストは高く、社会経済的な損失は甚だしいものになる。そこで動脈硬化性疾患の一次予防の方策が種々検討されており、動脈硬化惹起性リポ蛋白異常症への対応も一つの戦略となる。本年度は、地域疫学研究により、複合型高脂血症に焦点を当て、IIa 型高脂血症の頻度を解析した。

B. 研究方法

対象は 2007 年度の北海道北見市端野地区、有珠郡壮瞥町の検診受診者 1,143 名（平均年齢 63 歳）である。早朝空腹時に安静座位血圧値（SBP、DBP）を測定、身長、体重を計測し BMI を計算し、腹囲（WC）を標準法で測定した。また、空腹時採血検体により総コレステロール（TC）、中性脂肪（TG）、HDL コレステロール（HDL）、空腹時血糖（FPG）をそれぞれ標準法で、高感

度 C 反応性蛋白（hs-CRP）をラテックスネフェロメトリー法、血中アディポネクチン濃度を酵素免疫測定法（ELISA 法）により測定した。LDL コレステロール（LDL）は、空腹時採血による TC、TG、HDL 値から Friedewald の式で求めたものと、直接法で測定したものの両者で評価した。

健診受診者は地域保健師による問診により既往歴、喫煙、飲酒、服薬状況のアンケート調査を行った。内科学会基準によりメタボリックシンドローム（MetS）を分類した。すなわち血圧基準：SBP \geq 130mmHg または DBP \geq 85mmHg または降圧薬服用、血糖基準：FPG \geq 110mg/dl または糖尿病治療、脂質基準 TG \geq 150 mg/dl または HDL $<$ 40 mg/dl、腹部肥満基準：WC \geq 85cm（男性）、WC \geq 85cm（女性）であり、腹部肥満基準を満たした上に他の 2 項目以上を持つものを MetS とした。

また IIa 型高脂血症の診断基準として LDL コレステロール（直接法による測定）140mg/dl 以上かつ中性脂肪 150mg/dl 未満を採用した。

（倫理面への配慮）

個人データの利用のあつては検診受診者からインフォームドコンセントを得た。また、個人情報保護のために、個人識別が困難

なデータベースを作成して解析を行った。

C. 研究結果

LDLはFriedewaldの計算式で求めた値と、直接測定法の値は、直接法による値が0.8%高値だったが、両者は $r=0.96$ ($P<0.0001$)と良好な相関を示し、本研究の解析では直接法によるLDLを用いた。

LDLの平均値は、男性464名(64歳)で 159.7 ± 17.8 mg/dl、女性678名(65歳)で 159.1 ± 18.0 mg/dlであった。またTGの平均値は、男性で 98.7 ± 23.3 mg/dl、女性で 95.1 ± 26.7 mg/dlであった。抗高脂血症薬服薬者は男性21.1%、女性21.7%存在した。以上よりIIa型高脂血症の頻度は男性の14.7%、女性の19.9%に認められた。動脈硬化学会ガイドライン(2007年)での重症度ではカテゴリーIが男性8.8%、女性9.7%、カテゴリーIIが男性60.3%、女性66.4%、カテゴリーIIIが男性30.9%、女性23.9%を占めた。

一方、日本診断基準によるMetS群の頻度は全体の17.9%であった。IIa型高脂血症とMetSの合併群は全対象の1.8%であり、メタボリックシンドロームのないIIa型高脂血症群は12.1%存在した。血中アディポネクチンレベル、および高感度CRP値は、非MetS・非IIa型高脂血症群に比較して、MetS群、IIa型高脂血症群で上昇していた。

D. 考察

今回は2007年度の地域住民一般集団を対象にIIa型高脂血症と日本内科学会基準によるMetSの実態を検討した。我々はすでに米国基準(NCEP-ATPIII)を修正した基準(腹囲を男性85cm以上、女性90cm以上)により地域住民でのMetSの頻度と各種動脈硬化関連因子との関連を検討し、MetSが日本人一般集団の心疾患発症のリスクとなるとを報告している。また2008年度からはじまる動脈硬化性疾患の予防を目的とした特定健診、特定保健指導はMetSを基盤として方法論となっており、今後腹部肥

満やMetS対策の一次予防の中心に据えられると考えられる。一方で、高LDL血症は人種を問わず確立した動脈性疾患危険因子であることに代わりがない。地域住民を対象とした今回の検討では、MetS者とIIa型高脂血症者が乖離することが示され、MetSを伴わないIIa型高脂血症は地域に10%以上も存在することが明らかになった。さらにこれらの集団ではMetSと同様に、血中アディポネクチンレベル、および高感度CRP値の上昇が観察され、動脈硬化進展が伺われる結果となった。

われわれは昨年度の報告でnon-HDLコレステロールを指標として閉塞性動脈硬化症の発症に脂質値レベルが重要であることを示している。高齢者が増加し動脈硬化性疾患の増加に対処するためには一層の脂質値管理が重要であると考えられる。

E. 結論

動脈硬化性疾患の一次予防としてMetSのみならず、IIa型高脂血症への対応も必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

医学と薬学, 2007 57 : 169-171.
Hypertens. Research, 2007 30 : 229-236.
Hypertens. Research, 2007 30 : 315-324.
Diabetes Care, 2007 30 : 1533-1538.
Hypertens. Research. 2007 30 : 663-668.
Hypertens. Research. 2007 30 : 677-682.

2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

共同研究者: 斎藤重幸、大西浩文、赤坂 憲、
三俣兼人、吉原真由美、千葉瑞恵
別紙4

厚生労働科学研究（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

原発性高脂血症に関する調査研究班

MDCT を用いた冠動脈石灰化の検討と II a 型高脂血症、FHC におけるその意義

分担研究者： 白井厚治
宮下 洋
鈴木理代

東邦大学医療センター佐倉病院 内科学、
東邦大学医療センター佐倉病院 内科学
東邦大学医療センター佐倉病院循環器センター

目的：高 LDL 血症の冠動脈硬化に対する影響の実態は必ずしも十分に把握されていない。近年 Multi Detector CT scan (MDCT)が開発され、非観血的に冠動脈の性状を正確に観察することが可能となった。今回、MDCT による冠動脈石灰化定量が冠動脈硬化の重症度判定に有用であることを検討し、さらに II a 型高脂血症を家族性とそれ以外に分類し、患者背景および冠動脈石灰化を比較検討した。

対象と方法；冠動脈重症度と冠動脈石灰化の検討は、対象を当院で CAG を施行した 93 例とした。対象を病変なし群(0-VD)、1 枝病変群(1-VD)、2 枝病変群(2-VD)、3 枝病変群(3-VD)の 4 群に分類し、MDCT で冠動脈の石灰化を定量し、4 群間で比較した。75%以上狭窄を病変ありとした。さらに当院外来通院中の II a 型高脂血症 40 例を家族性高コレステロール血症 (FHC) とそれ以外 (NFHC) に分類し、臨床背景および MDCT による冠動脈石灰化スコアを比較した。FHC の診断は家族歴の有無およびアキレス腱の肥厚の有無で行った。

結果：0-VD と 1-VD に比し、2-VD では石灰化スコアは有意に高値を示し、さらに 3-VD は 2-VD に比し有意に高値を示した。FHC は NFHC に比し、年齢、石灰化スコアは有意に低かった。NFHC では FHC に比し、代表的動脈硬化危険因子である高血圧、糖尿病の合併頻度は高かった。さらに高血圧、糖尿病の重複度をみると、NFHC は FHC に比し、両疾患が重複している頻度は高かった。NFHC は高血圧、糖尿病が合併した場合には、石灰化スコアは高値を示し、特に両疾患が重複した場合には有意に高値を示した。それに比べ FHC ではその傾向がみられず、石灰化スコアは低値を示した。

結論：MDCT による冠動脈石灰化スコアが冠動脈硬化の重症度の指標になりうることが推察された。FHC は NFHC に比べ、冠動脈石灰化スコアが低い結果となり、NFHC では FHC に比し、冠動脈硬化が重症であることが示唆された。

A. 研究目的

冠動脈硬化症への血清脂質の危険度として、LDL が重要であることは、大規模前向き調査結果に基づき規定されてきた。しかしながら従来冠動脈硬化症の正確な診断には冠動脈造影 (CAG) が必要であり、症状のない患者に対してはほとんど施行されることはなかった。そのため高 LDL 血症の冠動脈硬化に対する影響の実態は把握しにくかった。

近年 Multi Detector CT scan (MDCT)が開発され、

非観血的に冠動脈の性状を正確に観察することが可能となった。従来冠動脈硬化と冠動脈石灰化の間には密接な関係があることが報告されている。MDCT は石灰化を定量することが可能であり、冠動脈石灰化を定量することで冠動脈硬化の程度を予想することが可能である。

今回、MDCT による冠動脈石灰化定量が冠動脈硬化の重症度判定に有用であることを検討し、さらに II a 型高脂血症を家族性とそれ以外に分類し、患者背景お

よび冠動脈石灰化を比較検討した。

B. 研究方法

1. 冠動脈重症度と冠動脈石灰化の検討

対象は、当院でCAGを施行した93例。対象を病変なし群(0-VD, 25例)、1枝病変群(1-VD, 31例)、2枝病変群(2-VD, 22例)、3枝病変群(3-VD, 15例)の4群に分類した。75%以上狭窄を病変ありとした。対象全例にMDCT(TOSHIBA, Aquilion 64列)を施行し、冠動脈の石灰化を定量し(石灰化スコア)、4群間で比較した。採血は、朝食抜きの午前中に行った。

2. IIa型高脂血症での検討

対象は、当院外来通院中のIIa型高脂血症40例。対象を家族性高コレステロール血症(FHC, 12例)とそれ以外(NFHC, 28例)に分類し、臨床背景およびMDCTによる冠動脈石灰化スコアを比較した。FHCの診断は家族歴の有無およびアキレス腱の肥厚の有無で行った。

高血圧は収縮期血圧140mmHg以上、または拡張期90mmHg以上とした。また高血圧、糖尿病は薬剤が使用されている場合にはありと判定した。採血は、朝食抜きの午前中に行った。

C&D. 研究結果と考察

1. 冠動脈重症度と冠動脈石灰化の検討

図1に示すごとく、0-VDと1-VDに比し、2-VDでは石灰化スコアは有意に高値を示し、さらに3-VDは2-VDに比し有意に高値を示した。1-VDは0-VDに比しやや高い値を示したが、統計学的に有意ではなかった。この結果からMDCTによる冠動脈石灰化スコアは冠動脈硬化の重症度を反映していることが示唆された。

2. NFHCとFHCの臨床背景の比較

NFHCとFHCの臨床背景を表1に示す。FHCはNFHCに比し、年齢、石灰化スコアは有意に低かった。その他の指標では有意な違いは認めなかった。また代表的動脈硬化危険因子である高血圧、糖尿病の合併頻度および使用薬剤の状況を表2に示す。NFHCではFHCに比し、高血圧、糖尿病の合併頻度は高く降圧薬の使用頻度も高かった。脂質低下薬の使用頻度はFHCが高かった。さらに高血圧、糖尿病の重複度を図2に示す。NFHCはFHCに比し、両疾患が重複している頻度は高かった。これらのことからNFHCはFHCに比し、その背景により強いインスリン抵抗性をもっている場合が

多いことが推察された。

3. NFHCとFHCでの冠動脈石灰化スコアの比較

NFHCとFHCの冠動脈石灰化スコアを図3に示す。NFHCは高血圧、糖尿病が合併した場合には、石灰化スコアは高値を示し、特に両疾患が重複した場合には有意に高値を示した。それに比べFHCではその傾向がみられず、石灰化スコアは低値を示した。

F. 結論

今回の調査で、MDCTによる冠動脈石灰化スコアが冠動脈硬化の重症度の指標になりうることが推察された。IIa型高脂血症の治療の目的は虚血性心疾患の予防であることから、冠動脈硬化の進展度を判定することは重要である。従来行われているCAGは侵襲も強く、症状の出現した患者に対する確定診断法としての位置づけであった。しかしながら早期の冠動脈硬化を知ることがIIa型高脂血症の臨床に必要であり、今後MDCTによってそのことが可能となることが示唆された。

FHCを含むIIa型高脂血症は虚血性心疾患を生じる代表的疾患であることから、今回MDCTによってその実態調査を行った。対象数が少なかったが、FHCはNFHCに比べ、冠動脈石灰化スコアが低い結果となった。このことはNFHCではFHCに比し、冠動脈硬化が重症であることを示唆している。この理由としてNFHCは高血圧、糖尿病の重複が多く、より強いインスリン抵抗性が存在していることが考えられた。インスリン抵抗性を背景にLDLが小粒子化あるいは酸化LDLなどの動脈硬化惹起性リポ蛋白に変化している可能性がある。FHCではそのポテンシャルが低いのもかもしれない。またスタチンの登場により、以前にくらべFHのLDL-C値のコントロールが容易になったことも要因としてあげられるかもしれない。ただし今回FHCはNFHCに比べ年齢が低いことは考慮すべきと考えられる。今後対象数を増やし、年齢もマッチングしたうえでの検討が必要と考えられる。

G. 研究発表 なし

I. 論文発表 なし

H. 知的財産権の出願、登録状況 なし

図 1

冠動脈病変指数での検討

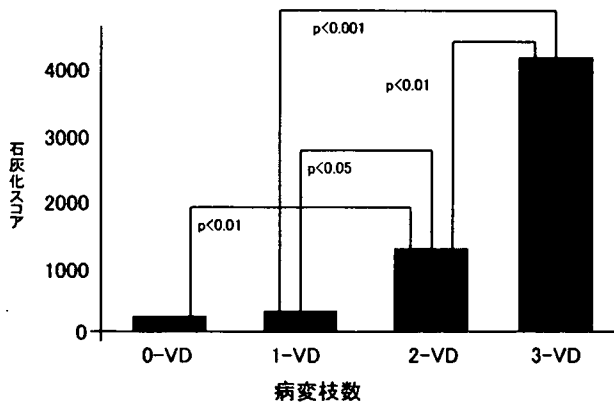


図 2

高血圧、糖尿病の重複

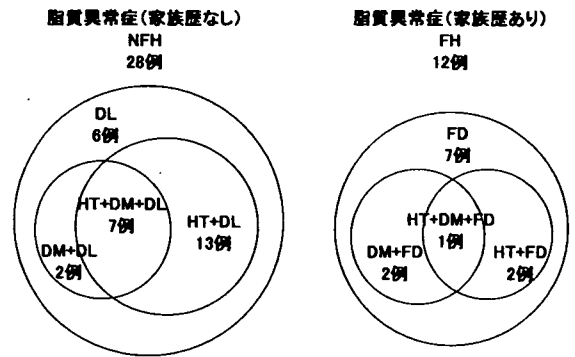


表 1

NFH vs FHでの比較

	NFH	FH	
症例数	n=28	n=12	
年齢	65.8±6.86	46.2±9.42	p<0.05
BMI	22.2±1.9	22.9±1.9	NS
腹囲		82.5±8.8	NS
T-Chol	217.8±32.5	227.8±48.86	NS
TG	143.1±104.2	131.4±58.31	NS
HDL-C	50.8±14.8	58.5±17.4	NS
LDL-C	129.0±25.53	139.4±42.0	NS
Apo B		103±25	NS
病変枝数	0.850±0.988	0.250±0.707	NS
石灰化スコア	1043±1493	263.7±375.8	p<0.05

図 3

NFH vs FHでの比較

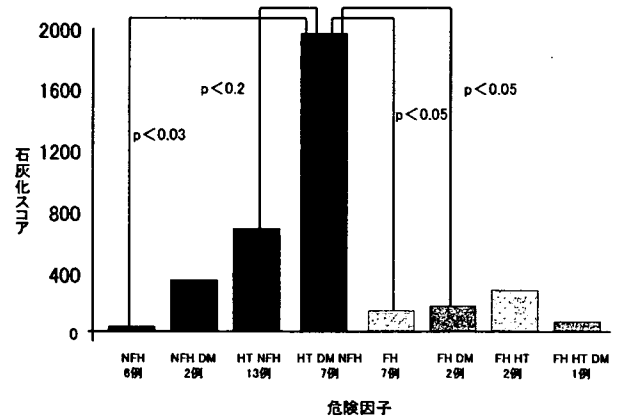


表 2

NFH vs FHでの比較

	NFH	FH
症例数	n=28	n=12
HT	71.4%	25%
DM	32.1%	25%
ACE-I/ARB	35.7%	16.7%
Statin (strong)	32.1%	100%
probucol	10.1%	91%