

200791011E

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

原発性高脂血症に関する調査研究

平成17年度～19年度 総合研究報告書

主任研究者 山田 信博

平成20(2008)年3月

目 次

I. 総括研究報告書	1
原発性高脂血症に関する調査研究 山田信博	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	58
III. 研究成果の刊行物・印刷	68

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合研究報告書

原発性高脂血症に関する調査研究

総括研究者 山田信博 筑波大学内分泌代謝糖尿病内科 教授

本研究班は、特にハイリスク高脂血症を中心に原発性高脂血症研究を展開した。主な成果としてメタボリックシンドローム、複合型高脂血症、家族性高コレステロール血症の現況を調査、解析し、高トリグリセリド血症やFHの診療ガイドラインの提唱を行った。

メタボリックシンドロームは、原発性高脂血症においても動脈硬化症の重要なハイリスク群である。本研究の班員らが研究対象としている複数の集団において、メタボリックシンドロームについての解析を行い、日本における現状の把握を試みた。その結果、現状として男性は、17-29%と評価されたが、女性は、1.4-10%と海外に比して低頻度でありばらつきも大きかった。この原因と考えられる女性のウェスト周囲径90 cm以上という設定は国際比較の視点からも再検討が必要と思われた。ウェスト周囲径は、閾値を有することなく連続的に動脈硬化リスク数と相関しており、腹部肥満が動脈硬化リスクとして重要であることが確認される一方、診断のための線引きは慎重に検討する必要性が示唆された。また動脈硬化症の既往を指標としたメタボリックシンドローム群、非メタボリックシンドローム群間での比較では、本症候群の有無は動脈硬化症のマーカーとしてあまり有用とは言えなかった。本研究の結果をふまえる限りでは、メタボリックシンドロームの診断基準を満たすか満たさないかよりも、個別の診断基準項目やその重積を動脈硬化リスクの指標として高脂血症の診療に取り入れていくべきであると考えられる。

原発性複合型高脂血症は、動脈硬化症のハイリスク群として重要である。このハイリスク高脂血症を最も反映するIIb型高脂血症の解析を、班員が研究対象としている各集団において展開した。IIb型高脂血症は、高コレステロール血症と高トリグリセリド血症との両方を合併する。従って、本研究は動脈硬化診療ガイドラインで定められているLDLコレステロールにもとづいた動脈硬化のリスク評価に高トリグリセリド血症のリスクが加算された集団の解析となる。各班員の結果を統合すると、IIb型高脂血症は、一般集団と外来患者、世代、男女を問わず、総じて高脂血症に加えてそれ以外の動脈硬化症リスク重積の傾向が強く、特に肥満やメタボリックシンドロームの割合が高かった。既往については、特に虚血性心疾患が多い傾向にあった。この傾向は特に男性で顕著であり、女性の場合は、原発性複合型高脂血症など他のリスクの関与も推測された。今後、IIb型高脂血症は、メタボリックシンドロームや動脈硬化症に対するハイリスク予備軍として、高脂血

症そのものの治療に加えて他のリスク管理も必要である。また従来の LDL コレステロールに加えて、高トリグリセリド血症のリスクを加えた nonHDL コレステロールが優れた指標であることがわかった。これらを踏まえ、nonHDL コレステロールを2次指標にした高トリグリセリド血症の診療ガイドラインを提言した。

次いで LDL コレステロールが著高を示すハイリスク IIa 型高脂血症を調査した。その多くに家族性高コレステロール血症が含まれた。各班員の結果を統合すると、IIa 型高脂血症は、一般集団と外来患者、世代、男女を問わず、総じて女性が男性よりも約2倍多かった。男性は、飲酒とメタボリックシンドロームが女性より多く、トリグリセリドが高いためと考えられる。しかし LDL コレステロールが 200 mg/dL 以上のハイリスク IIa 群は、男女差がなくなり、その他の動脈硬化リスクの増加によるハイリスクカテゴリーの増加が認められた。IIa 型の多くがスタチン治療を受け、コレステロール値の有効な減少を認めているが、女性が目標達成されている一方、男性のハイリスク IIa 型は、治療に難渋している結果が得られた。この群では、昨年解析した IIb 型高脂血症と異なりメタボリックシンドロームによるハイリスク化の関与はなく、独自すなわち遺伝的素因が強いと考えられ、原発性高脂血症特に家族性高コレステロール血症 (FH) の占める割合が高いと考えられた。これを踏まえ、FH の診療の充実化が必要であり、FH の新規診療ガイドラインを提言した。

分担研究者

斎藤 康	千葉大学大学院医学研究院 細胞治療学 教授	山下 静也	大阪大学大学院医学系研究科 准教授
及川 眞一	日本医科大学第三内科 教授	島野 仁	筑波大学大学院人間総合科 学研究科 教授
島本 和明	札幌医科大学医学部 第二内科 教授	後藤田貴也	東京大学大学院医学系研 究科 助教授
上島 弘嗣	滋賀医科大学医学科 福祉保健医学 教授	清原 裕	九州大学大学院医学研究院 教授
白井 厚治	東邦大学医学部附属佐倉 病院内科学講座 教授	林 登志雄	名古屋大学大学院医学系研 究科老年科学 講師
石橋 俊	自治医科大学内科学講座 教授	荒井 秀典	京都大学大学院加齢医学 講師
太田 孝男	琉球大学医学部育成医学 教授	小林 淳二	金沢大学大学院医学系研究科 教授
武城 英明	千葉大学大学院医学研究院 教授	斯波真理子	国立循環器センター研究所 バイオサイエンス部 室長

A. 研究目的

本研究事業は、昭和58年に発足した原発性高脂血症研究班の調査研究の継続および発展を目的とする。 昨今注目されているメタボリックシンドロームなど動脈硬化リスクの重積病態と原発性高脂血症における影響の検討、また昨年改訂された動脈硬化症性疾患予防診療ガイドライン、高トリグリセリド血症や家族性高コレステロール血症の診療ガイドラインは策定されていない。

本研究班では、これまでの継続課題を踏まえ、以下の項目を主要課題として研究を展開した。

<FH/FCHL> : 家族性高コレステロール血症(FH)、家族性複合型高脂血症(FCHL)など原発性高脂血症新規診断基準に基づく実態調査、治療状況調査

<TG/HDL> : 高トリグリセリド(TG)血症、低HDL血症の診療指針の検討、設定

<小児/思春期> : 小児・思春期高脂血症における高脂血症診療ガイドラインの検討、設定

<ハイリスク/MS> : ハイリスク高脂血症特にメタボリックシンドローム、糖尿病合併時の高脂血症ガイドラインの検討

<ゲノム> : ゲノム解析の有用性とくに原発性低HDL血症における検討

これらの研究調査、検討項目を統合してハイリスク高脂血症に対する動脈硬化予防を目的としたガイドラインを従来の高脂血症診療指針の発展型として作成する。

B. 研究方法

この3年間、各班員については上記の5課題に関連した研究を展開するとともに各年次の全体研究として以下の課題を展開した。

平成17年度 高脂血症ハイリスクとしてメタボリックシンドロームの現況把握

平成18年度 ハイリスク高脂血症としてのIIb型高脂血症

平成19年度 ハイリスク高脂血症としてのIIa型高脂血症

全体研究

各班員が研究対象としているコーホートスタディや外来患者について、IIb型あるいはIIa型高脂血症の抽出して、通常型とハイリスク型(重症型)に分類し、その特徴を検討した。 設定の基準は以下のとおりである。

通常IIb型(TC>220 mg/dLかつTG>150 mg/dL) さらに高脂血症がより重症なグループハイリスクIIb型(TC>240 mg/dLかつTG>150 mg/dL)を通常Ib群と比較した。(設定当時、2007年度の動脈硬化性疾患予防ガイドラインは発表されておらず、LDLコレステロールにおける設定は行わず)

通常IIa型(TC>220 mg/dLあるいはLDLC>160 mg/dLかつTG<150 mg/dL) さらに高脂血症がより重症なグループハイリスクIIa型(TC>260 mg/dLあるいはLDLC>200mg/dLかつTG<150 mg/dL)を通常IIa群と比較した。

各班員のデータを総括する事により、IIb型およびIIa型高脂血症の国内における実数と現診断基準の問題点の把握を試み、高トリグリセリド血症および家族性高コレステロール血症診療指針提言への基礎データ

とした。

C. 研究結果および D. 考察

1. 研究班が得たメタボリックシンドローム日本の現況（平成17年度） （課題2）

1-1. まとめ

1 全国的にみてメタボリックシンドロームの頻度は、男性17—29%程度、女性は1—10%であった

2 海外の報告に比べ、女性の頻度が圧倒的に低くまた分担報告間でばらつきが大きかった。

3 BMIは臍部ウエスト周囲径と男女とも極めて高い相関を示した。

4 腹部肥満（臍部ウエスト周囲径）は、リスクの重積と連続的な相関を示した。

5. メタボリックシンドロームの診断は、非診断例に比べ、心血管イベントのリスクは、ハザートとして2倍弱程度に増加傾向を認めたが、統計的には有意ではなかった。

表1 本研究から得られた日本人の腹部肥満とメタボリックシンドロームの頻度 (%)

地域	男性		女性	
	腹部肥満	MetS	腹部肥満	MetS
信楽 (上島)	33.8	17	3.2	1.4
久山町 (清原)	21.4		8.1	
壮瞥町 (島本)	56.2	25.1	26.3	10.1
京都 (新井)	48.2	12.1	9.7	1.7
大阪 (山下)	49.5	28.7	12.1	5.8
八丈島 (及川)		21.5		2.7
JDCS (島野、曾根)	37	31	10	8
東京 (後藤田)	17.6			
名古屋大老年科高齢女性 (林)				7.7

1-2. メタボリックシンドローム（以下MetS）の頻度に関して（表1）

1-2-1. 年齢分布

年齢別のMSの分布は、年齢40代から急増し、50—70台が中心であった。

高齢者でむしろ減ずる傾向が、海外の報告に比して強い、食生活の欧米化の流れが経時的に現れているのかもしれない。

また、MetSの分布が就労人口に合致しており、管理対照が社会的重要な年齢層にあることを物語っている。

1-2-2. MSの男女別頻度

男性の特徴

大阪の報告（山下）の29%を除いて、男性は17—21% 極めて安定しており、これが日本人男性の頻度をおおよそ表していると考えられる。

大阪の報告は、職員定期健診で、MetSの中心をなす中年男性を中心とした集団であり、BMI 24以上と日本人の平均よりもかなり高めの肥満が多く含まれる集団であったことが高頻度に関連していると考えられる。都市部中年男性が多く含まれる京都、大阪のデータでは、BMI 京都23.4、大阪24.3、腹部肥満（%）京都48%、49%と腹部肥満の程度はほぼ同程度であったにも関わらず、MSの頻度は2倍以上大阪の集団の方が多かった。大阪の集団のほうがFBS、TG高値の傾向があり、MS高値に寄与していたと考えられる。このように内臓肥満の程度が同様であっても、MetSの診断頻度に相違が生じていた。しかし概して男性の診断率は、以下に述べる女性の場合に比べて日本の基準と国際基準に著しい差はないようであった。

女性の特徴

国際的にみて女性の頻度が極めて低いのが特徴であった。

女性のMetSの頻度は、1—10%と男性と比べ、また海外のデータとくらべ、かなり低く、またスタディ間でのばらつきも大きかった。特に、一般人口から検出したコーホートスタディでは、対象集団の年齢構成や肥満の頻度の相違を考慮しても 京都1.7%、信楽1.4%、八丈島2.4%と極めて低い診断頻度であった。この低頻度とばらつきの大きさは、診断必須項目である内臓肥満（ウエスト周囲径90cm以上）に該当する頻度についても同様の傾向があり(3.2—26.3) 従ってこのような結果は、腹部肥満ウエスト周囲径90cm以上という高い設定によるものと考えられた。林らによる高齢女性者に関する報告によれば、同じ東洋人である中国人女性のデータでは、中国の自国やNCEPの診断基準では30%を越えるのに対して、日本人の診断基準をあてはめてみた場合、13.7%に過ぎない。日本で観察された女性における低検出率の傾向が中国人においても同様であり、本邦の設定を人種的特徴を考慮した設定基準の違いという説得性は低い。

腹部肥満とMSの診断におけるROC-AUC解析を行った結果では、女性の場合、90cmの設定では、感度が低い一方、特異度は高くなる。特に八丈島の結果では、AUCが極めて高値で、現行の診断基準は、他の項目に関係なく腹部肥満により、支配されている印象となった。

また男性に比べて、ばらつきが大きい事は、臍上部という測定の徹底の困難さや女性心理など、測定技術上の問題も含まれている

と思われる。

分担研究のいくつかで示されているように、国際基準を用いる事により、その頻度は、2-3倍に増加することも考慮すると 国際間の比較をする上でも女性のウエスト周囲径設定値は、今後見直しの必要がある。

1-3. ウエスト周囲径とBMIの相関

肥満の基準は従来よりBMIが用いられていたが、MetSの診断基準においては、共通病態と考えられている内臓肥満やインスリン抵抗性をより反映すると考えられるウエスト周囲径が必須診断項目になっている。

しかし、一般住民を対象とした上島、及川らの報告では、ウエスト周囲径とBMIの間に極めて高い相関が認められており、しかも相関係数が両者の報告で極めて近い ($r = 0.85-0.87$)

上記ウエスト周囲径測定特に女性における問題点をふまえると、BMIの場合、測定の信頼性が高い事、ほとんどの検診データはBMIなら計測可能である事をあわせて、既存のデータの利用の視点からも BMIを補助項目として利用しても問題ないと考えられる。

1-4. メタボリックシンドロームの診断項目とウエスト周囲径との関連

島本、上島、清原らのコーホートスタディによると、腹部肥満以外の診断基準がグループ別に一項目ずつ増えると、それにつれて有意にウエスト周囲径は増加している。これは、1項目以下と2項目以上、2項目以下と3項目以上のグループに分けても同様である。すなわち、ウエスト周囲径の数値は、連続的に他の因子項目数と相関している。メタボリックシンドロームにお

いて腹部肥満が最上流の病態であるという前提仮説を考慮すれば、当然の結果であるが、ハイリスク群の効率的な抽出という実践的な目的からすると ウエスト周囲径を線引きにより分離して必須項目とすることの困難さを示している。

1-5. メタボリックシンドロームの心血管疾患のマーカーとしての予測感度

MetSとnon-MetSで、心血管疾患の既往有無の率を比較して、動脈硬化疾患のマーカーとしての予測能力を検定すると、虚血性心疾患に関しては、MetSの方がnon-MetSよりも1.7-1.8倍高い上昇の傾向は認められたものの、有意差をわずかに認めるか(清原)、認めなかった(島本)。脳血管疾患についても同様であった。これは、MetSの有無による線引きが日本の動脈硬化性疾患の予知として必ずしも優れていないことを示唆する。対照となる非MetSには、例えば、診断項目を2、3項目重積していても現在のMetSの診断基準を満たさないグループも存在し、これがハイリスク群となってMetSとnon-MetS間の動脈硬化発症の差を縮めている可能性も考慮すべきである。上記で示した様に、ウエスト周囲径とその他のリスク数とは連続的に相関するため ウエスト周囲径を定点で切って優先項目として扱った現在の日本の診断基準の場合、ウエスト周囲径プラス2項目の診断基準とそれ以下とのリスクとしての分離があまり良くなかった可能性があり、カットオフポイント設定の困難さを物語っている。肥満学会では、ウエスト周囲径、内臓肥満に関するガイドライン委員会が設けられて再検討中との事であり、今後この問題の改善を期待する。たとえば島野らの2型糖尿病患者にお

ける報告では、メタボリックシンドロームの診断項目のひとつである空腹時血糖はすでに満たしていることになるが、MetSの非MetSに対する心血管疾患ハザード比は1.8、脳血管疾患ハザード比は1.2といずれも有意ではなく、むしろ診断項目のひとつである高トリグリセリド血症のハザード比は2.7で、動脈硬化マーカーとしてこの単一項目の方がむしろ優れていた。この解析で明らかになったように、2型糖尿病患者のBMIは正常に近く、必ずしも肥満を伴っていないことも多い事実とも関連する。このように腹部肥満を認めないハイリスク群については、確実にnon-MetSと診断されてしまうことも懸念される。

2. IIb型高脂血症解析(平成18年度) (課題2)

2-1.一般集団からの解析

上島班員、中村らは、わが国一般住民(NIPPON DATA90)におけるIIb型高脂血症を検討したところ動脈硬化リスクが重積した。この10年間の経過観察では、冠動脈疾患の発症が、対照群に比して有意(約2倍)の増加を認めている。しかし、古典的リスクファクター調整後の心血管死亡に及ぼす影響は、軽微であった。従って、IIb型高脂血症の動脈硬化への寄与は、それ自体の独立した因子よりも従来リスクファクター重積をしやすい素因にあると推測される。

荒井班員らは、2000年日本人の血清脂質調査について、昨年度我々が報告した日本におけるMetS診断基準における問題点をさらに解析を進めた。内臓肥満に対す

る女性のHDLコレステロールのカットオフ値は、現行の男女共通40mg/dlよりも、50mg/dlの方がこのましい事、さらにマルチプルリスクを予測する女性腹囲のカットオフ値についても、議論の多い現行の90cmよりも80cmの方がすぐれていることを示し、今後の診断基準再考の参考となった清原班員らによる久山町研究での循環器健診受診者の断面調査では、IIb型は男女とも約10%で、IIb、ハイリスクIIb型になるほど、その他の危険因子、MetSの頻度が高くなっていった。

後藤田班員らによる都心の男性健診患者のデータでは、IIb型高脂血症患者は約10%存在し、メタボリックシンドローム合併の頻度が高かった。通常IV型を呈するMetSについて、中年男性においてはIIbについても注意が必要である。

2-2.高齢者集団からの解析

高齢者に関する林班員の報告では、閉経後の高齢女性の複合型高脂血症の重要性が示された。高齢糖尿病患者のプロスペクティブスタディ開始一年後において、すでにIIb型高脂血症の存在は、虚血性心疾患、脳梗塞の発症頻度が同年齢の通常の糖尿病患者のコホートに比して50%近く高い頻度を示していた。発症頻度に性差がなく、従って高齢女性における複合型高脂血症の管理の重要性を示唆する。

2-3.外来患者集団からの解析

武城班員らは、一般住民の冠動脈疾患既往者の高脂血症を調査し、IIb型は、IIa型に比べて頸動脈硬化が進展し、HDL-C低値、MDA-LDL高値、LPL低値を合併した。従って

IIb 型高脂血症は冠動脈疾患のハイリスクであり LPL 蛋白量の低下から、インスリン抵抗性の関与が示唆された。

石橋班員らは自治医大の代謝内科の患者について複合型高脂血症の解析を行い、原因として糖尿病、甲状腺疾患をあげている。また、若年発症の複合型高脂血症には、原発性の関与を示唆している。

及川班員らは日本医科大学内分泌代謝外来の通院患者 986 例について IIb 型高脂血症を示した症例を検討した。その多く (80%) が糖尿病患者で、さらにその多くの例が MetS と診断された。IIb 型高脂血症は様々な要因で出現するが、IIb 型高脂血症を示す糖尿病では MetS の基準を満たす例が多いことから動脈硬化危険因子の重積に注意することが必要であることが示唆される。

島野班員らによる筑波大学糖尿病外来の IIb 型高脂血症の調査では、男性では MetS の関与、女性では原発性複合型高脂血症の素因が関与していることが推測された。さらにその評価には、nonHDL が優れた指標になることを明らかとなった。

2-4. IIb 型高脂血症とハイリスク (重症型) IIb 型高脂血症の比較について

本計画で解析した各集団に関して、IIb 型の診断基準のカットオフ値を増加したハイリスク (重症型) IIb グループを通常の IIb グループと比較検討を行った。

末尾別表 (解析方法の詳細は、分担報告書筑波大学班員島野の項参照) にまとめたように、肥満、メタボリックシンドロームが高頻度であることなど上記 IIb グループで観察された特徴がハイリスク IIb グループにおいてより増強するか否かは、各集団

において増強の傾向を認める集団と認めない集団があり、明確な結論をだすにはいたらなかった。

2-5. nonHDL コレステロールの指標としての有用性

文献的にも種々の病態で non-HDLC は LDL コレステロールよりもすぐれた動脈硬化症の指標であることが報告されている。

(表 2)。

島野らが解析したように、複合型高脂血症のリスク評価においては、各血中脂質の傾向が、nonHDL コレステロールで代表され、今後、高トリグリセリド血症も含めたリスク評価のよい管理指標として、nonHDL コレステロールが好ましいことが示唆された。

(表 3)

特に non-HDLC は、トリグリセリドと異なり摂食状態による影響を受けない利点がある。その管理目標値は、図 1 に示すような LDL コレステロールと non-HDLC との相関から LDL コレステロールに 30 mg/dl を加えた値が適切と考えられる。

表 2

Non-HDLC は優れた指標である

- Grundy, S. M. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as potential risk predictor and therapy target. *Arch Intern Med* 161: 1379-1380, 2001
- Frost, P. H. and Havel, R. J. et al. Rationale for use of non-high-density lipoprotein cholesterol rather than low-density lipoprotein cholesterol as a tool for lipoprotein cholesterol screening and assessment of risk and therapy. *Am J Cardiol* 81: 26B-31B, 1998
- Cui, Y. et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med* 161: 1413-1419, 2001
- Packard, C. J. and Saito, Y. Non-HDL cholesterol as a measure of athero-sclerotic risk. *J Atheroscler Thromb* 11: 6-14, 2004
- Liu, J. et al. Non-high-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein cholesterol and their risk predictive values in coronary heart disease. *Am J Cardiol* 98: 1363-1368, 2006
- Pischon, T. et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation* 112: 3375-3383, 2005
- Kawamoto, R., et al. Non-HDL cholesterol as a predictor of carotid atherosclerosis in the elderly. *J Atheroscler Thromb* 12: 143-148, 2005
- Jiang, R. et al. Non-HDL cholesterol and apolipoprotein B predict cardiovascular disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27: 1991-1997, 2004
- Nishizawa, Y. et al. M. Non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) as a predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl* : S117-120, 2003

表 3

Male	severe typellb	mild typellb	p
	non-HDLc		
	> 190 mg/dl	< 190 mg/dl	
n	51	54	
Total Cholesterol	270 ± 41.8	234 ± 40.3	0.001
Triglycerides	347 ± 286	236 ± 110	0.031
HDL Cholesterol	42.4 ± 8.0	54.9 ± 15.2	0.000
LDL Cholesterol	159 ± 51.6	135 ± 38.1	0.029
non-HDL Cholesterol	228 ± 41.6	182 ± 39.1	0.000

Female	severe typellb	mild typellb	p
	non-HDLc		
	> 180 mg/dl	< 180 mg/dl	
n	52	48	
Total Cholesterol	265 ± 29.6	231 ± 20.2	0.000
Triglycerides	242 ± 120	218 ± 56	0.1
HDL Cholesterol	47.3 ± 14.1	63.2 ± 19.5	0.000
LDL Cholesterol	175 ± 40.4	125 ± 17.9	0.000
non-HDL Cholesterol	224 ± 30.2	168 ± 14.9	0.000

2・6. IIb 型高脂血症 まとめと考察

IIb 型高脂血症は、集団（一般，ハイリスク，外来患者）、世代（小児，成人，高齢）、男女を問わず，総じてその他の動脈硬化症リスク重積の傾向が強かった。メタボリックシンドロームあるいは肥満やインスリン抵抗性の頻度が高い傾向があり，その素因が IIb 型高脂血症の素因としても多くを占めていることが特に男性において推測される。

IIb 型高脂血症は，動脈硬化症の発症リスクが高く，特に虚血性心疾患において顕著であった。上記の様な IIb の特徴は，各班員の共通した傾向であったが，高脂血症の程度がより強いハイリスク IIb 群においてその特徴がより顕著になる解析グループと，差があまりないグループが混在しており，集団の内容によって IIb 高脂血症とメタボリックシンドロームや動脈硬化症リスクとの関連の線量性に相違があることが推測された。

今後の診療には，男性についてはメタボリックシンドロームを，女性についてはメタボリックシンドロームに加えて原発性高脂血症の可能性を意識して管理すべきである。リスク重積は虚血性心疾患をはじめとして，動脈硬化がより促進されるため，IIb 型の診療にあたっては，高脂血症管理に加え，高血圧，糖尿病，生活習慣の改善指導に努める必要がある。

また IIb 型高脂血症の脂質値の指標として nonHDL コレステロールが高 LDL コレステロール血症と高トリグリセリド血症の傾向を代表しており，優れた指標であることが示された。

これらの解析を踏まえ，高トリグリセリド血症の診療指針を提唱する。

高トリグリセリド血症の診療指針

<背景>

従来の高脂血症診療指針がコレステロール中心であり高トリグリセリド血症における診療指針が不明確であった。

<問題点>

1. 高脂血症の診療目的が動脈硬化性疾患であること、大規模介入試験などの EBM から、高脂血症診療の **first goal** は LDL コレステロールであり、高トリグリセリド血症は **secondary goal** の位置づけである。
2. トリグリセリドは食事の影響を受けやすい
3. 診療ターゲットは動脈硬化性疾患のみならず急性膵炎を含む。

<考察>

1. 診療指針はリスク評価などの病態評価も含めて、現在の LDL コレステロールの診療指針（動脈硬化性疾患診療ガイドライン）に準拠することを原則とする。
2. 高トリグリセリド血症における動脈硬化惹起性リポ蛋白が HDL 以外のリポ蛋白（レムナント、IDL, small dense LDL）であること、高トリグリセリド血症ではしばしば低 HDL コレステロール血症を伴うことから、**nonHDL** コレステロール（総コレステロール-HDL コレステロール）を診療指標として用いる。**nonHDL** コレステロールは LDL コレステロール、レムナント、IDL, small dense LDL、HDL の要素を包含すること、食事の影響が小さいこと、新たな検査を加える必要のないことがメリットである。国内外の報告より、**nonHDL** コレステロールの目安は概ね LDL コレステロール+30 である（下図、表）。（<http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/106/25/3143>, *J Atherosclerosis Thrombosis* 2005;12(2), 107）。
3. 500mg/dl 以上の高トリグリセリド血症では急性膵炎の予防を念頭に置くべきである。

これらを踏まえ次頁のような診療指針を提言する。

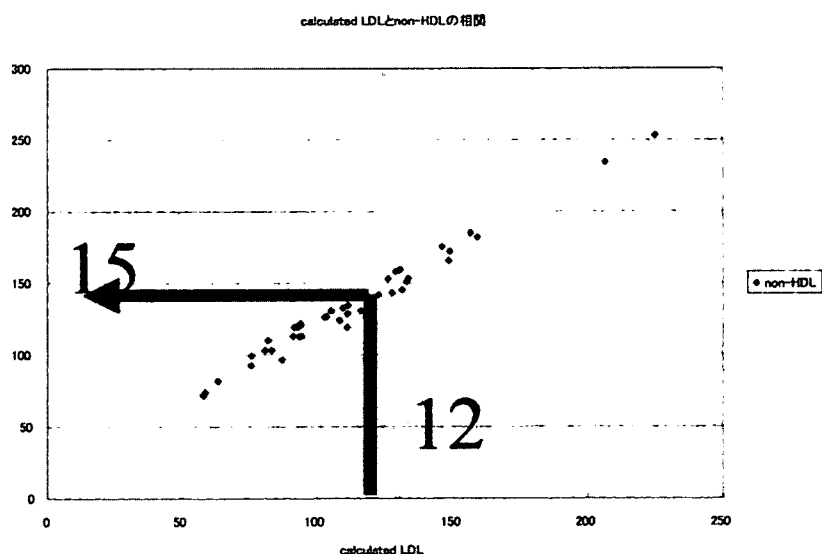


図1 LDL コレステロールと nonHDLC

高トリグリセリド血症患者カテゴリー別管理指針

動脈硬化性疾患診療ガイドライン改訂 2007にもとづいた 高TG血症ガイドライン患者カテゴリー別管理目標値

高中性脂肪血症では、原則としてLDL-Cの管理を第1目標とする。動脈硬化性疾患診療ガイドラインに基づくLDL-Cの管理目標を達成している場合は、次にnonHDL-Cの管理を目標とする。

500 mg/dl以上の高中性脂肪血症の治療の目的は、動脈硬化性疾患に加えて、急性膵炎の予防である。

治療方針の原則	カテゴリー		脂質管理目標値 (mg/dL)		
		LDL-C以外の冠危険因子	第1目標 LDL-C	第2目標 nonHDL-C	HDL-C
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後、薬物治療の適応を検討する	I (低リスク群)	0	<160	<190	≥40
	II (中等度リスク群)	1~2	<140	<170	
	III (高リスク群)	3以上	<120	<150	
二次予防 生活習慣の改善とともに薬物治療を検討する	冠動脈疾患の既往		<100	<130	

- 高トリグリセリド血症では、原則としてLDL-Cの管理を第一目標とする。動脈硬化性疾患診療ガイドライン(*)に従って、LDL-Cの管理目標を達成した場合に、nonHDL-Cの管理を第二目標とする。
- 500 mg/dl以上の高トリグリセリド血症の治療の目的は、動脈硬化性疾患に加えて、急性膵炎の予防である。

3. IIa型高脂血症解析（平成19年度）（課題1）

3-1 一般集団からの解析

コホートスタディから

上島班員らにより、わが国一般住民10,000人以上からなるコホート研究 NIPPON DATA90 のデータベースを用いた 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の検討を行った。IIa 型高脂血症では、対照正脂血症群と比べ高血圧、DM などの動脈硬化リスクが集積し（ただしメタボリックシンドローム診断率はほぼ同一で差がなし）、男性において心筋梗塞死亡が有意に高かった。ハザード比は、男において、通常 IIa で 3.43 (95%信頼区間 1.57-7.50) と有意に高く、ハイリスク IIa 型高脂血症で) .52 (0.51-39.7) と上昇傾向を示したが、n が少ないためか、通常 IIa 群と有意差はなかった。従って男性 IIa 型はメタボリック症候群とは別のハイリスク群として取り扱うべきと考えられる根拠が得られた。

島本班員らが 2007 年夏季に北海道端野・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。

清原班員らは 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。心血管病の頻度は 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。

荒井班員は、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、IIa 型の頻度について解析を行った。アポ E に関する検討においては欧米人と比較し、 $\epsilon 3$ の頻度が高く、 $\epsilon 2, 4$ の頻度は低かった。他の解析と同様、 $\epsilon 2$ は低 LDL, 低 HDL, 高 TG と関連し、 $\epsilon 4$ は高 LDL と関連していた。通常 IIa は、女性の方が多いがハイリスク群になると男女同数となり、FH の関与が高い。一方ハイリスク IIa の女性は閉経後の上昇の関与が強く比較的 low リスクの印象であった。

3-2 臨床外来スタディから

島野班員は、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糖尿病患者において高脂血症 IIa 型の解析の結果、DM にお

ける 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、コレステミドなど他剤との併用を考慮すべきと考えられた。

石橋班員らの自治医科大学内分泌代謝内科外来通院患者における IIa 型高脂血症の基礎疾患としては糖尿病が多く、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

小林班員は、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。

山下班員らは、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。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。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。

特に FH ヘテロ接合体患者の心血管疾患について一次予防症例 133 例と、二次予防症例 34

例について、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おり、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。プロブコールは米国では使用されておらず、使用の頻度が比較的高い我が国のエビデンスとして重要である。

後藤田班員は都心部における一般的な健診受診者におけるIIa型高脂血症の頻度を解析したが、IIa型高脂血症は高率に存在した。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。

及川班員は、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

3-3. 高齢者集団からの解析

林班員らによる外来老年病科IIa型高脂血症紹介患者を中心とした通院者におけるハイリスクIIa患者の実態を、高脂血治療薬の処

方、管理を中心に検討した。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8.2%、平均61.3歳であった。ハイリスク高齢者のため脳梗塞、冠疾患罹患率は各々10.8%と高率であり、薬剤はそのほとんどにスタチンが使用されており(レギュラー、ストロングスタチンが各々36.5、57.3%)LDLは37%低下し125mg/dL、HDLは5.3%増加し61.4mg/dLだった。また同時に別途検討された4014名の糖尿病罹患者のうち、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。従って、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が、従って、高齢者専門外来ではIIa型高脂血症はリスクの意識が高く、比較的良好にコントロールされている実情がうかんだ。

3-4. ハイリスクIIa型高脂血症の現状

まとめと考察

表1に示す様に、IIa型高脂血症の頻度は、各集団によって異なるが、男性よりも女性が概して約2倍多かった。これはひとつに男性が飲酒ならびにメタボリックシンドロームの増加に伴い、高トリグリセリド血症合併例が多く、IIaの素因があっても、IIbに属しやすいためと考えられる。一方コレステロール値がより高いハイリスクIIa型では、男女差が通常IIa型よりも縮まっていた。通常IIa群に比して、ハイリスク群は、該当症例数が少なく、動脈硬化症の合併率に関して統計

的に有意の増加を認めていないものの、その他の動脈硬化リスクの上昇と、カテゴリーのハイリスク化を認めた。

また男性 IIa ハイリスク群では、メタボリック症候群の因子の関与は少なく、MetS とは別の因子すなわち遺伝性（原発性）高脂血症の関与が大きいと考えられた。家族性高コレステロール血症（FH）の診断、治療を専門的に行っているグループの結果からは、男女ともこのハイリスク IIa 群の多く（30-50%）が FH に該当すると考えられた。女性の IIa 型高脂血症については、閉経後の LDL コレステロールの増加に伴うものも多いと考えられる。比較的、クラシックスタチンにて良好な治療効果とコントロールを得られていることが多かった。

一方、男性のハイリスク群は、治療後の LDL コレステロール値が動脈硬化症関連疾患予防ガイドラインに従ったコントロール目標を達成していない症例が多く、リスクの重積化と併せて、IIa 型高脂血症の中で今後もっとも注意深く管理していく必要がある。

4. 家族性高コレステロール血症 FH の MetS, IIb, IIa 型高脂血症の解析（課題 1）

ス波らによる家族性高コレステロール血症に関する報告で、心血管疾患既往のある群では、HbA1c や small dense LDL が高い傾向が認められ、メタボリックシンドローム病態が、FH においても動脈硬化の進展に関与することが示唆された。また FH は、IIb を呈する場合も少なくない。FH のう

ち IIb を呈するのは約 30% であるが、冠動脈疾患のリスクは通常 IIa に比べわずかに増加するのみであった。しかるに FH は従来いわれているより若年からイベントが発症するようであり、特段の注意を喚起している。ス波班員らによる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 例を対象に、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、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 FH 診療ガイドラインにおけるリスクに加えて、新しい FH の診療ガイドラインの参考とした。

FH 診療ガイドラインの提唱

このようなハイリスク IIa 群の不十分な診断と管理状況を踏まえ、LDL コレステロールが 200 mg/dL を超えるようなハイリスク IIa 群は、積極的にかつ注意深くリスク評価と管理が必要である。治療にはストロングスタチンに加え、エゼチミブ、レジン、プロブコールを含めた複合的や薬剤治療を積極的に行う

必要がある。また FH の可能性が高いことを念頭に、早期の診断と強力な治療開始が望ましいことが明らかになった。しかし FH の診断は、その診断率がグループによっても開きがあり、全国で十分に拾い出しが行われていない可能性を示唆する。そこで、FH の新しい診療ガイドライン（案）を、FH のスペシャリストである斯波班員を中心に作成、班員あるいは関連の諸先生方と議論を重ね現在改訂中である（本報告書末尾参照）。

特に FH の定義、診断基準の数量化、その際のエビデンス、小児、思春期の対応などを中心に議論を重ねている。今後このガイドラインのブラッシュアップと普及に努め FH のスクリーニングの効率を高め、イベントの発症予防をあげることが、ハイリスク IIa の管理に重要である。

5. その他の課題について

5-1. <小児/思春期>：小児・思春期高脂血症における高脂血症診療ガイドラインの検討、設定（課題3）

太田班員らによる小児高脂血症の報告では、学童の約25%に高脂血症を認めおよそその半数は、IIb か IV 型であり、肥満やインスリン抵抗性指標と相関を示した。このグループは将来のメタボリックシンドロームの予備軍といえるかもしれない。太田らによる小児の生活習慣病健診を対象とした高 TG 血症の解析では、その40—45%がメタボリックシンドロームを呈した。しかし、IV 型高脂血症がインスリン抵抗性を示した一方 IIb 型の高脂血症については、

対照と比してインスリン抵抗性を示さなかった。従って、IIb 型高脂血症の小児 MetS にはインスリン抵抗性とは別の機序が考えられる。

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。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 名をもとに、小児期肥満、メタボリック症候群を中心に解析している班員の解析によると、今回高脂血症を示した児 390 名（IIa: 282 名、IIb: 50 名、IV: 58 名）を対象としたうち、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。他のリスクやインスリン抵抗性の検討によれば、特に 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であり、成人に比べ比率の高い IIa 型については、TG や Met への移行に気をつけるべきであることが示唆された。

5-2. <ゲノム>：ゲノム解析の有用性とくに原発性低 HDL 血症における検討（課題5）

原発性複合型高脂血症の原因遺伝子については、LPL 遺伝子異常との関連などが報告されているが十分には解明されていない。今回、小林班員らは、その原因のひとつとして、RXR γ 遺伝子の点変異との関連を見出し報告している。今後その日本人における頻度の解析が待たれる。

武城班員らによるゲノム解析の有用性の検討では、高脂血症を有する一般住民におけるゲノムワイド SNPs を解析し、高脂血症の他、頸動脈内膜中膜肥厚度 (IMT) と相関する 5 個の SNPs: KIF9、MEP1A、INTERIM、LEPRE1、CHN2、CHSY1 が得られ、動脈硬化進展の多様性に寄与していることが示唆された。ハプロタイプの組み合わせが IMT に及ぼす高脂血症、特に IIa 型高脂血症の関与を検討した。これらの SNPs の各々の寄与度は、もともと差異を表す 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。さらに一般住民において 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、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 の関連が明らかになり、IMT 値が有意に高値であった。今後、脂質異常症の管理において、ゲノムの SNP も管理指標のひとつとなりうることを示唆され、詳細な検討が必要である。

5-3. 検査、動脈硬化指標の視点からの解析

レムナントリポタンパクのアッセイ

IIb 型高脂血症の動脈硬化性に重要なレムナントリポタンパクは、食後高脂血症との関連が注目されるが、その測定系は十分に確立していない。山下班員らは、外因性レムナントリポタンパクの特異的 (アポ B48 の検知による) アッセイ系を確立し、脂肪負荷試験において、RLP-C は常に TG より遅れてピークを迎えること、また、

atorvastatin により RLP-C 値のピーク出現時間が促進されたことより、atorvastatin の食後高脂血症改善機序として、外因性リポ蛋白代謝の改善が重要であることを明らかにしている。今後 IIb 型高脂血症治療効果の判定に有用と考える。

動脈硬化症の評価法

島本班員らによる壮瞥町地域住民検査によると、閉塞動脈硬化症の指標である FormPWV/ABI を用いた Ankle Brachial Index (ABI) は、総コレステロール値との相関を示していた。

白井班員らは、集団検診患者において、心電図の ST 異常、大動脈硬化の指標値 CAVI (心臓足首血管指数) と TG、nonHDL との相関を調べた。これらの動脈硬化症の指標は、高 TC 血症がある場合のみ TG と相関する。一方、nonHDL とは直線的な相関を観察しており、TG と TC の両方のリスクの混在が、動脈硬化を線量的に促進する可能性が示唆されている。従って、nonHDL は動脈硬化より脂質指標といえる。

また CAG を施行した冠動脈疾患患者 93 例を罹患枝数別に分類し、非観血的に冠動脈の性状を正確に観察が可能な MDCT を用いて冠動脈石灰化スコアを検討したところ、冠動脈硬化の重症度の指標になりうることを推察された。また FH は非 FH に比べ、冠動脈石灰化スコアが低い結果となり、冠動脈硬化病変における石灰化の意義の相違が示唆された

E. 結論