

17. Alonso R, Castillo S, Civeira F, Puzo J, de la Cruz JJ, Pocovi M *et al.* [Heterozygous familial hypercholesterolemia in Spain. Description of 819 non related cases]. *Med Clin (Barc)* 2002; 118(13): 487-492.
18. Ferrieres J, Lambert J, Lussier-Cacan S, Davignon J. Coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia patients with the same LDL receptor gene mutation. *Circulation* 1995; 92(3): 290-295.
19. Hopkins PN, Stephenson S, Wu LL, Riley WA, Xin Y, Hunt SC. Evaluation of coronary risk factors in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2001; 87(5): 547-553.
20. Seed M, Hoppichler F, Reaveley D, McCarthy S, Thompson GR, Boerwinkle E *et al.* Relation of serum lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) phenotype to coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1990; 322(21): 1494-1499.
21. Tonstad S, Joakimsen O, Stensland-Bugge E, Leren TP, Ose L, Russell D *et al.* Risk factors related to carotid intima-media thickness and plaque in children with familial hypercholesterolemia and control subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16(8): 984-991.
22. Wittekoek ME, de Groot E, Prins MH, Trip MD, Buller HR, Kastelein JJ. Differences in intima-media thickness in the carotid and femoral arteries in familial hypercholesterolemic heterozygotes with and without clinical manifestations of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1999; 146(2): 271-279.
23. Bertolini S, Cantafora A, Averna M, Cortese C, Motti C, Martini S *et al.* Clinical expression of familial hypercholesterolemia in clusters of mutations of the LDL receptor gene that cause a receptor-defective or receptor-negative phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(9): E41-52.
24. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Genetic and metabolic factors predicting risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia. *Neth J Med* 2001; 59(4): 184-195.

25. Taira K, Bujo H, Kobayashi J, Takahashi K, Miyazaki A, Saito Y. Positive family history for coronary heart disease and 'midband lipoproteins' are potential risk factors of carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2002; **160**(2): 391-397.
26. Real JT, Chaves FJ, Martinez-Uso I, Garcia-Garcia AB, Ascaso JF, Carmena R. Importance of HDL cholesterol levels and the total/ HDL cholesterol ratio as a risk factor for coronary heart disease in molecularly defined heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2001; **22**(6): 465-471.
27. Rask-Nissila L, Jokinen E, Ronnema T, Viikari J, Tammi A, Niinikoski H *et al*. Prospective, randomized, infancy-onset trial of the effects of a low-saturated-fat, low-cholesterol diet on serum lipids and lipoproteins before school age: The Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project (STRIP). *Circulation* 2000; **102**(13): 1477-1483.
28. Efficacy and safety of lowering dietary intake of fat and cholesterol in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol. The Dietary Intervention Study in Children (DISC). The Writing Group for the DISC Collaborative Research Group. *Jama* 1995; **273**(18): 1429-1435.
29. Tolfrey K, Jones AM, Campbell IG. The effect of aerobic exercise training on the lipid-lipoprotein profile of children and adolescents. *Sports Med* 2000; **29**(2): 99-112.
30. National Cholesterol Education Program (NCEP): highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992; **89**(3): 495-501.
31. Tonstad S, Ose L. Colestipol tablets in adolescents with familial hypercholesterolaemia. *Acta Paediatr* 1996; **85**(9): 1080-1082.
32. de Jongh S, Ose L, Szamosi T, Gagne C, Lambert M, Scott R *et al*. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation* 2002; **106**(17): 2231-2237.

33. Ducobu J, Brasseur D, Chaudron JM, Deslypere JP, Harvengt C, Muls E *et al*. Simvastatin use in children. *Lancet* 1992; **339**(8807): 1488.
34. McCrindle BW, Helden E, Cullen-Dean G, Conner WT. A randomized crossover trial of combination pharmacologic therapy in children with familial hyperlipidemia. *Pediatr Res* 2002; **51**(6): 715-721.
35. Knipscheer HC, Boelen CC, Kastelein JJ, van Diermen DE, Groenemeijer BE, van den Ende A *et al*. Short-term efficacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hypercholesterolemia. *Pediatr Res* 1996; **39**(5): 867-871.
36. Lambert M, Lupien PJ, Gagne C, Levy E, Blachman S, Langlois S *et al*. Treatment of familial hypercholesterolemia in children and adolescents: effect of lovastatin. Canadian Lovastatin in Children Study Group. *Pediatrics* 1996; **97**(5): 619-628.
37. Stein EA, Illingworth DR, Kwiterovich PO, Jr., Liacouras CA, Siimes MA, Jacobson MS *et al*. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *Jama* 1999; **281**(2): 137-144.
38. McCrindle BW, Ose L, Marais AD. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2003; **143**(1): 74-80.
39. Avis HJ, Vissers MN, Stein EA, Wijburg FA, Trip MD, Kastelein JJ *et al*. A systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; **27**(8): 1803-1810.
40. de Jongh S, Lilien MR, op't Roodt J, Stroes ES, Bakker HD, Kastelein JJ. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**(12): 2117-2121.
41. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Buller HR *et al*. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *Jama* 2004; **292**(3): 331-337.

42. http://www.pfizer.com/files/products/uspi_lipitor.pdf.
43. Edison RJ, Muenke M. Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure. *N Engl J Med* 2004; **350**(15): 1579-1582.
44. http://www.fda.gov/fdac/features/2001/301_preg.html.
45. Daniels SR, Greer FR. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008; **122**(1): 198-208.

横山信治

名古屋市立大学医学研究科基礎医科学講座生物化学分野

1、HDL の臨床的意義

血漿 HDL 濃度が低いほど冠動脈疾患のリスクは増し高いほど減少するという関係は動かしがたい疫学的事実である。また、培養細胞に HDL を作用させると、細胞-コレステロール (CH) が HDL により「引き抜かれる」ことも、ほぼ間違いがない実験観察結果である。この二つの流れから、HDL は動脈硬化発症に対する「防御因子」として働いていると考えられている。そして、これは、HDL が、末梢細胞では異化できない CH を回収しその異化のために肝臓へと輸送する経路で中心的役割を演ずることと関連があると考えられる。我が国の虚血性心疾患の発症への関与を公衆衛生的に考えると、LDL 上昇よりは HDL 低下がむしろ大きく寄与することを示唆する成績は多い。名古屋市立大学に於ける検討でも、冠動脈造影実施患者における冠動脈の狭窄は、総 CH や LDL-CH よりもトリグリセリド (TG) や HDL-CH との相関がより強く認められる [1, 2]。このような傾向は他の報告でも一般的であり、とりわけ我が国においては、HDL は動脈硬化症に対し LDL より強い支配因子であることが示唆される。

HDL は他のリポ蛋白質と比べて小さく（直径 10 ナノメートル以下）、比重の小さい TG を多く含まず、比重の大きい蛋白質を多く含むため、他のリポ蛋白質より水和密度が大きい ($d = 1.063 - 1.21$)。HDL の基本的機能は他の血漿リポ蛋白質と同じく血液や細胞外液の流れを利用した CH の細胞間あるいは臓器間での輸送である。動物にとって、CH は生合成に手間とエネルギーを要した食餌性の摂取も十分に保証されていたものではなく、生体はこれを貴重品として「大切に」使うシステムを進化させてきた。その結果、CH は異化によってもエネルギーには転換されず、ごく僅かのステロイドホルモン産生への利用を除くと、殆どが肝臓に於いて胆汁酸に変換されその再利用を繰り返す。従って、大部分の体細胞では、CH は代謝回転のために細胞から放出されねばならない。HDL はこうした CH を受け取り、その水酸基に脂肪酸をエステル結合させてコレステリルエステル形に変えた後、アポ B リポ蛋白質に渡して肝臓への回収ルートにのせ、または HDL 自らによって、肝臓へ運ぶ。これらのことから、HDL が動脈硬化症に対して防御的に働く理由は、LDL 等から細胞内に過剰に蓄積しようとする CH を細胞外に引き出し、細胞内への蓄積を抑えるためであろうと考えられている。

独立して HDL を上昇させる薬剤はまだ市場にはない。従って HDL を増加させることが動脈硬化性疾患の予防・治療に役立つのか否かの問いに対する答えはまだない。しかし、後述するように、最近、HDL に研究者の目が向き、その代謝についての研究成果も上がり始めて、これを標的とした薬剤開発も活発になっており、既存の薬剤の中にも HDL 上昇をもたらすものが少なからずある。一般的に、TG を減らす薬剤は HDL を増加させるが、これは高 TG 血症が CETP を介して低 HDL 血症を起こす病態を改善することが主な理由である [3] と同時に、フィブラート剤では直接 HDL 産生を増加させる作用があることも示されている [4]。また、多くの臨床試験ではスタチンが LDL 低下に伴い HDL 上昇を起こすことが知られているが、その機構について、肝臓における HDL 新生は末梢とは逆にスタチンにより増加することが、最近報告されている [5]。運動や飲酒による HDL 上昇の機序は十分には解明されていない。CETP 阻害による HDL 上昇については、後述するように、その薬剤開発が戦術的齟齬により失敗したことから [6]、その是非についての結論が先送りされてしまった。

2、リスク低下戦略における HDL の位置づけ

虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患の主要な危険因子である高 LDL 血症や高 TG 血症を標的とした多くの大規模臨床試験により、LDL や TG の低下が虚血性心疾患の発症を予防すること、とりわけ LDL の低下はその死亡を減らし、その結果高リスク群では総死者数を減らすことが出来ることが示されてきた。そして、これらの結果に対する層別解析により、少なからぬ試験において、HDL の上昇が「統計学的に独立した因子」として、疾患の予防に寄与しているとする結論が導かれている。先に述べた HDL の「負の危険因子」としての強い疫学的寄与の背景と、こうした HDL 上昇の予防医学的意味の「間接的証明」を考慮すれば、脂質異常症治療に於ける HDL の管理に何らかの目標を設定すべきであるとの議論には根拠があると言える。し

しかし、HDL の増加を特異的標的とした治療技術の開発が実用化されておらず、それによる動脈硬化性疾患の予防・治療の直接的証明がない段階で、LDL 低下や高トリグリセリド血症の治療に於ける evidence-based の管理治療の定量的指針のように HDL 管理についてのコンセンサスを形成することが困難であることも否定できない。現段階では、HDL の特異的上昇技術による大規模臨床試験の結果がもたらされるまでは、HDL に関するどのような治療指針も、間接的状況証拠にもとづく「提言」の域を越えることはできない。

HDL 上昇の抗動脈硬化効果について、最近これに否定的示唆を与える結果が報告され、議論に多少の混乱招いている。一つは、CETP 阻害剤 torcetrapib の開発のために行われた HDL-CH 上昇による虚血性心疾患予防の大規模臨床試験の、治療薬群での死亡率の上昇のための中止であり[6]、今ひとつは、HDL 産生の疎水蛋白質 ABCA1 の機能喪失遺伝子変異が虚血性心疾患のリスクとならないとする大規模疫学調査の結果である[7]。前者は、「CETP 阻害による HDL 上昇は抗動脈硬化作用を持たない」という見解をもつ研究者の議論を裏付けたようにも見え、またさらに一般的に「HDL 上昇戦略は間違いである」という主張も一部にみられるようになってきた。しかし、この結果は必ずしも CETP 阻害剤そのものの失敗を意味するものとは言えず、torcetrapib という特定の薬剤の持つ血圧上昇作用が、こうした結果をもたらした公算が強い。その背景には、このメーカーが持つスタチンの特許の失効期限が迫り、これを回避するために新薬をいきなり「合剤」として市場に出そうとしたという市場優先の開発戦略があり、そのために血圧上昇という「副作用」が分かっているながら開発を続行せざるを得なかったと思われる基本戦略の誤りがあった。また、こうした戦略に迎合しこれを許した FDA にも責任があると言わざるを得ない。このため、CETP 阻害による HDL 上昇が是非かという医学にとっての最重要問題の解決が先送りされてしまい、さらに HDL 上昇薬一般の開発戦略のハードルを非常に高いものにしてしまったという、二重の後遺症を残す結果になってしまった。また、ABCA1 変異の研究は、HDL の低下が最大 20 %程度であり、これが低 HDL 血症のリスクを否定するものでは必ずしもないと判断される。

こうした状況を踏まえれば、HDL 上昇を抗動脈硬化戦略の重要な一つとする状況は、CETP 阻害という手段を含めて、基本的には変わっていないと考えられる。これを整理すると、1) HDL の低下は動脈硬化性疾患の強い危険因子である、2) その改善（上昇）をはかることは、リスク軽減をもたらすと考えることには合理的根拠がある、3) HDL 上昇が動脈硬化性疾患の予防治療をもたらすという直接的証拠はまだ得られていない、ということになる。

3、HDL 上昇による動脈硬化予防のシミュレーション

LDL 低下による動脈硬化性疾患のリスク低下、evidence-based の観点から具体的にいえば虚血性心疾患の発症の確率を下げることに、定性的な科学的根拠がある。一方、これを診療の指針として具体化する時には、定量的な提示を行うことが避けられない。すなわち、対象となる群における治療目標の設定における考え方の問題である。LDL 上昇によるリスク上昇の定量的プロフィールが必要であり、できれば、その治療がこのリスク上昇曲線を逆に迎えていることを直接示す成績が望ましい。そして、医学的な目標設定はこれのみで行うことが不可能ではないが、実際にはその群における LDL 濃度の分布や人口構成などにより、この基準の設定によっては治療の費用対効果に相当の影響を与える。従って、こうした因子を含むシミュレーションは、指針の策定においては行っておかねばならない作業の一つである。

一例を示す。図 1A は、simvastatin 治療群を 5 年間追跡した kohort study である JLIT における LDL 値と心筋梗塞（致命的・非致命的）の発症率（年千人あたり）である[8]。これと図 1B に示す該当する年齢群における日本人の LDL 分布[9]、それに該当年代に於ける日本人の人口構成から、LDL の管理目標を下げたゆきそれが 100 % 達成できたと仮定したときの治療対象人口と患者発生予防数を計算することが出来る（図 1C）。これによれば、NNT（number need to treat）の逆数で表した一次予防効率は LDL-CH 値 140 mg/dl までではかなり高いが、これを 120 mg/dl に下げるところから急激に低下し、これを反映して心筋梗塞発症の減少は 目標を 140 mg/dl 以下に設定しても頭打ちとなる。これから見て、少なくとも JLIT の結果を基にした一次予防の目標値の設定は、大雑把に言って LDL-CH 140 mg/dl が医学的にも医療経済学的にも合理的根拠のある数字と言うことになる。この場合、予防の限界は、心筋梗塞の 30 - 35 %程度であり、スタチンを用いて行われた我が国唯一の虚血性心疾患への大規模介入試験 MEGA study の結果と良い一致を示す[10]。

一方、図 2A に示すのは我が国において前向きリスク評価を行った JLIT を含む三つの疫学調査における HDL-CH 上昇による虚血性心疾患のリスク低下の成績である[8, 11, 12]。それぞれのエンドポイント

の臨床的定義が一致していないので発症率の値を直接比較することは困難であるが、LDL-CH 上昇の場合と比べて、いずれにおいても高 HDL 側でのリスクの低下の「底打ち」程度が小さく、言い換えれば HDL-CH に依存したリスクの低下が 60 mg/dl を越えても一致して認められる。このうち、治療の結果の解析である J.L.I.T の成績を用いて、日本人の HDL の分布曲線 (図 2B) [9] と人口構成をもとに、LDL と同様のシミュレーションを試みた結果を図 2C に示す。この場合、HDL 上昇によるリスク低下の関係は直接には証明されていないので、HDL 低下によるリスク上昇が HDL 上昇させることで可逆的に低下するという仮定に基づいたシミュレーションということになる。LDL の結果と対照的に、HDL の上昇による予防効率の低下や底打ちは、HDL-CH 60 mg/dl までは、殆ど認められない。これを反映して、心筋梗塞の予防は、HDL-CH を 60 mg/dl を越えて上昇させても、さらに達成できる。その結果、HDL 上昇によって心筋梗塞のリスクを可逆的に低下させられると言う仮定の下では、我が国の心筋梗塞の 60 - 70 % を予防することが出来るということになる。

この結果を見る限り、HDL-CH の管理基準・治療指針には「低 HDL-CH」の基準を設ける必要はなく、「高ければ高いほど良い」という結論になる。しかし、図 2A の結果を見ると、調査によっては HDL-CH 50 mg/dl 前後から、その低下によるリスクの上昇が比較的大きくなるものもあり、「要注意」レベルをこのあたりにおくことに根拠なしとは言えない。一方、高 HDL-CH については、議論が分かれる。まず、60 mg/dl を越えても「高ければ高いほど良い」とする根拠は、疫学的成績からは得られない。これは、この範疇では (我が国では高 HDL 血症が多いとはいえ) 母集団自身が小さくなることと疾患の発症が少なく、統計学的に有意な結果を得ることが難しいことであろう。これに加えて、この範囲には HDL 上昇がリスク低下とならないという見解が存在するホモ型 CETP 欠損症の症例が含まれてくることで、議論をしにくくしている。HDL-CH が 70 mg/dl を越えてもそれ以上のリスク低下はみとめ難いことと、ホモ型 CETP 欠損ではリスクの上昇が示唆されることの二つがこの議論の根拠とされている [13]。一方、ホモ型 CETP 欠損症の HDL-CH は 80 mg/dl 以上で、その多くは 100 mg/dl から 200 mg/dl 以上に達するものもあり [13-16]、これらは明らかに一般的な HDL 上昇とは区別されて考えられるものであろう。しかしそのリスク上昇については、研究者の間での見解は完全に一致しているわけではない。その意味では、80 mg/dl を越える高 HDL-CH ではホモ型 CETP 欠損症を鑑別することが必要となり、またこの値を超えて HDL-CH を管理維持することには、その是非を結論できるだけの臨床的実験的証拠がない。

4、HDL-CH についての管理基準の提案

以上の議論を踏まえて、HDL-CH の管理基準を次のように整理する。

- 1) HDL の低下は、(1) とりわけ我が国においては、動脈硬化性疾患発症の強い危険因子であり、公衆衛生学的には LDL の上昇よりも重要な危険因子と言えるかも知れず、(2) その改善 (上昇) がリスク軽減をもたらすと考えることには、合理的根拠があるが、(3) HDL 上昇が動脈硬化性疾患の予防治療をもたらすと直接的証拠はまだ得られていない。
- 2) 何らかの介入手段による HDL の上昇がリスク低下を可逆的にもたらすとすれば、その効果は少なくとも HDL-CH 60 mg/dl を越えて期待でき、最終的に我が国の 60 - 70 % の虚血性心疾患の予防が可能とのシミュレーションが成り立つ。
- 3) リスク管理上の低 HDL-CH 血症の定義は、50 mg/dl 以下に設定できる。一方、HDL コレステロールの増加については、60 mg/dl を越えて、おそらく 70 mg/dl までは HDL 上昇がリスクを減らす可能性が有るが、80 mg/dl を越えてこれを行う根拠はない。ホモ型 CETP 欠損症では、リスクの上昇の可能性も視野に入れて、他のリスクの管理を行いつつ追跡観察をすべきである。

References

- [1] K. Sasai, K. Okuyama-Noji, T. Hibino, R. Ikeuchi, N. Sakuma, T. Fujinami, S. Yokoyama, Human cholesteryl ester transfer protein (CETP) measured by enzyme-linked immunosorbent assay with two monoclonal antibodies against rabbit CETP: Plasma CETP and lipoproteins among Japanese hypercholesterolemic patients, Clin. Chem. 1998; 44: 1466-73.
- [2] A. Goto, K. Sasai, S. Suzuki, T. Fukutomi, S. Ito, T. Matsushita, M. Okamoto, T. Suzuki, M. Itoh, K. Okuyama-Noji, S. Yokoyama, Cholesteryl ester transfer protein and atherosclerosis in Japanese subjects: A study based

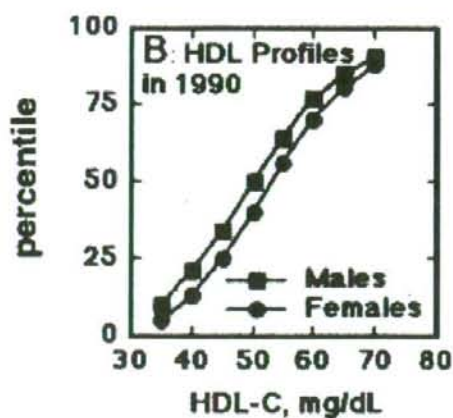
- on coronary angiography, *Atheroscler.* 2001; 159: 153-63.
- [3] B. Foger, A. Ritsch, A. Doblinger, H. Wessels, J.R. Patsch, Relationship of plasma cholesteryl ester transfer protein to HDL cholesterol. Studies in normotriglyceridemia and moderate hypertriglyceridemia, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996; 16: 1430-6.
- [4] R. Arakawa, N. Tamehiro, T. Nishimaki-Mogami, K. Ueda, S. Yokoyama, Fenofibric acid, an active form of fenofibrate, increases apolipoprotein A-I-mediated high-density lipoprotein biogenesis by enhancing transcription of ATP-binding cassette transporter A1 gene in a liver X receptor-dependent manner, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 1193-7.
- [5] N. Tamehiro, Y. Shigemoto-Mogami, T. Kakeya, K. Okuhira, K. Suzuki, R. Sato, T. Nagao, T. Nishimaki-Mogami, Sterol regulatory element-binding protein-2- and liver X receptor-driven dual promoter regulation of hepatic ABC transporter A1 gene expression: mechanism underlying the unique response to cellular cholesterol status, *J. Biol. Chem.* 2007; 282: 21090-9.
- [6] P.J. Barter, M. Caulfield, M. Eriksson, S.M. Grundy, J.J. Kastelein, M. Komajda, J. Lopez-Sendon, L. Mosca, J.C. Tardif, D.D. Waters, C.L. Shear, J.H. Revkin, K.A. Buhr, M.R. Fisher, A.R. Tall, B. Brewer, ILLUMINATE Investigators, Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events, *New Engl. J. Med.* 2007; 357: 2109-22.
- [7] R. Frikke-Schmidt, B.G. Nordestgaard, M.C. Stene, A.A. Sethi, A.T. Remaley, P. Schnohr, P. Grande, A. Tybjaerg-Hansen, Association of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with high-density lipoprotein cholesterol levels and risk of ischemic heart disease, *JAMA* 2008; 299: 2524-32.
- [8] M. Matsuzaki, T. Kita, H. Mabuchi, Y. Matsuzawa, N. Nakaya, S. Oikawa, Y. Saito, J. Sasaki, K. Shimamoto, H. Itakura, J.-L.S. Group, Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia, *Circ. J.* 2002; 66: 1087-95.
- [9] Research Committee on Serum Lipid Level Survey 1990 in Japan. Current state of and recent trends in serum lipid levels in the general Japanese population., *J. Atheroscler. Thromb.* 1996; 2: 122-32.
- [10] H. Nakamura, K. Arakawa, H. Itakura, A. Kitabatake, Y. Goto, T. Toyota, N. Nakaya, S. Nishimoto, M. Muranaka, A. Yamamoto, K. Mizuno, Y. Ohashi, MEGA Study Group, Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial, *Lancet* 2006; 368: 1155-63.
- [11] A. Kitamura, H. Iso, Y. Naito, M. Iida, M. Konishi, A.R. Folsom, S. Sato, M. Kiyama, M. Nakamura, T. Sankai, T. Shimamoto, Y. Komachi, High-density lipoprotein cholesterol and premature coronary heart disease in urban Japanese men, *Circulation* 1994; 89: 2533-9.
- [12] T. Okamura, T. Hayakawa, T. Kadowaki, Y. Kita, A. Okayama, H. Ueshima, NIPPON DATA90 Research Group, The inverse relationship between serum high-density lipoprotein cholesterol level and all-cause mortality in a 9.6-year follow-up study in the Japanese general population, *Atherosclerosis* 2006; 184: 143-50.
- [13] K. Hirano, S. Yamashita, N. Nakajima, T. Arai, T. Maruyama, Y. Yoshida, M. Ishigami, N. Sakai, K. Kameda-Takemura, Y. Matsuzawa, Genetic cholesteryl ester transfer protein deficiency is extremely frequent in the Omagari area of Japan. Marked hyperalphalipoproteinemia caused by CETP gene mutation is not associated with longevity, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 1053-9.
- [14] A. Inazu, M.L. Brown, C.B. Hesler, L.B. Agellon, J. Koizumi, K. Takata, Y. Maruhama, H. Mabuchi, A.R. Tall, Increased high-density lipoprotein levels caused by a common cholesteryl-ester transfer protein gene mutation, *New Eng. J. Med.* 1990; 323: 1234-8.
- [15] A. Inazu, X.-C. Jiang, T. Haraki, K. Yagi, N. Kamon, J. Koizumi, H. Mabuchi, R. Takeda, K. Takata, Y. Moriyama, M. Doi, A.R. Tall, Genetic cholesteryl ester transfer protein deficiency caused by two prevalent mutations as a major determinant of increased levels of high density lipoprotein cholesterol, *J. Clin. Invest.* 1994; 94: 1872-82.
- [16] T. Maruyama, N. Sakai, M. Ishigami, K. Hirano, T. Arai, S. Okada, E. Okuda, A. Ohya, N. Nakajima, K. Kadowaki, E. Fushimi, S. Yamashita, Y. Matsuzawa, Prevalence and phenotypic spectrum of cholesteryl ester transfer protein gene mutations in Japanese hyperalphalipoproteinemia, *Atherosclerosis* 2003; 166: 177-85.

Figure 1. LDLの低下による日本人の虚血性心疾患の予防。A: 日本人の血漿LDLコレステロール濃度の分布曲線[9]。B: JLITにおける血漿LDLコレステロールと「心筋梗塞」発症のリスク[8]。C: グラフAとグラフB及び日本人の人口構成データからの「心筋梗塞」発症予防のシミュレーション。緑の実線: JLIT対象年齢の全日本人のLDLコレステロールを各ブロック右端の数値まで完全に管理した場合の予防効率 (NNTの逆数の千倍)。

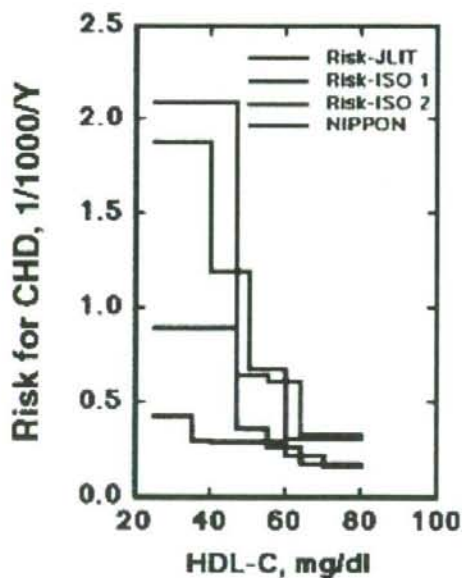
Figure 2. HDLの増加による日本人の虚血性心疾患の予防。A: 日本人の血漿HDLコレステロールの分布曲線[9]。B: 日本人の血漿HDLコレステロールと虚血性心疾患の発症リスク。JLITにおける「心筋梗塞」[8]、北村・磯らによる「冠状動脈疾患」と「心筋梗塞確定診断」[11]、NIPPON DATAによる「心血管病による死亡」[12]。C: グラフAとグラフB及び日本人の人口構成データからの「心筋梗塞」発症予防のシミュレーション。緑の実線: JLIT対象年齢の全日本人のHDLコレステロールを各ブロック左端の数値まで完全に管理した場合の予防効率 (NNTの逆数の千倍)。

Figure 2

A



B



C

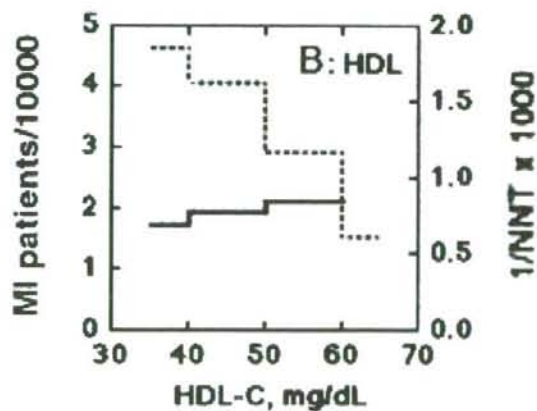
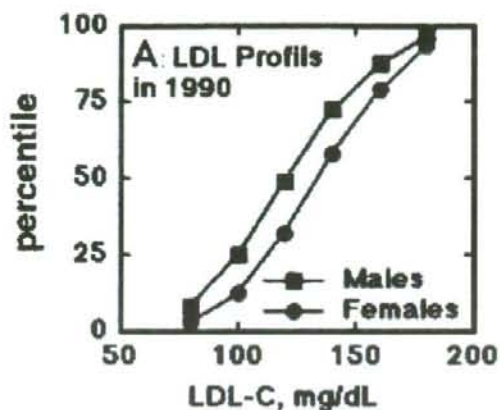
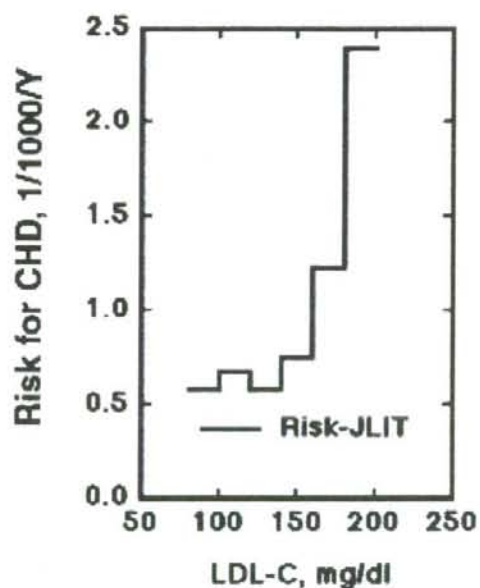


Figure 1

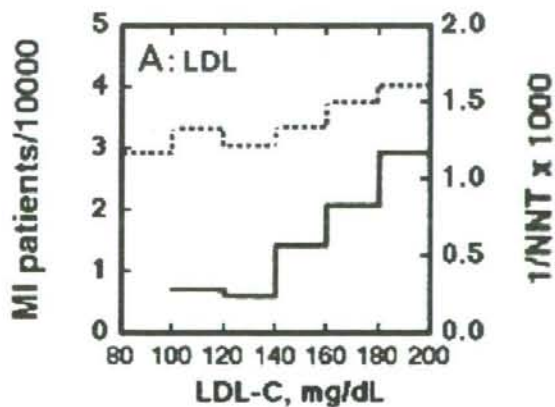
A



B



C



家族性高コレステロール血症 (FH) 診療ガイドラインの検証

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。昨年度は本研究班の活動としてFHの診療ガイドラインを作成した。本年度は、臨床的にFHヘテロ接合体であると診断された180例に対してLDL受容体の遺伝子解析を行い、98例について変異を認めた。遺伝子的にFHであると確定診断された98例について、昨年度に作成したFH診療ガイドラインの診断基準を用いて、LDL受容体遺伝子変異の情報を用いず、どの程度診断が可能であるかを検討した。98例中、95例(97%)において、8点以上、すなわち確定診断を下すことが出来た。これらのことから、FH診療ガイドラインの診断基準は、その感度について条件を満たしているのではないかと考えられた。

研究協力者

鈴木 朗 国立循環器病センター研究所・特任研究員
杉沢 貴子 国立循環器病センター代謝内科・医員
横野 久士 国立循環器病センター代謝内科・医員
宮本 恵宏 国立循環器病センター代謝内科・医長
吉政 康直 国立循環器病センター代謝内科・部長

コレステロール値は正常に近いものから500 mg/dlを超えるものまでさまざまであり、皮膚および腱黄色腫、冠動脈疾患や高脂血症の家族歴から診断される。

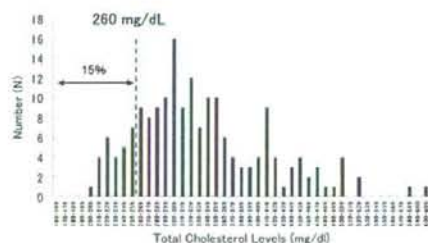


図 1. FH ヘテロ接合体の未治療時の総コレステロール値の分布

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、総

FHの診断基準は、1983年に原発性高脂血症調査研究班によって、以下の診断基準が出されていた。

- 1) 家族性高コレステロール血症診断基準
大項目①原則として血清コレステロール値260mg/dL以上でⅡaまたはⅡbの表現型を示す
②腱黄色腫[X線軟線撮影またはゼロ

- ラジオグラフィーによるアキレス腱肥厚の判定(側面で最大径 9mm 以上)が有用である]または皮膚結節性黄色腫が存在する
- ③LDL レセプター分析によりレセプター活性低下ないし異常が認められる

小項目①眼瞼黄色腫

- ②若年者(<50 歳)角膜輪
- ③若年者(<50 歳)虚血性心疾患

診断：大項目のうち2個以上有するものを確診

大項目のうち1個と小項目のうち1個以上を有するものを疑診
ただし、第1度近親者に確診例のみられる場合は、大項目1個のみで確診とする。

当センターで FH ヘテロ接合体と診断された 183 例について、未治療時の総コレステロール値とその頻度を調べたものを図 1 に示す。FH ヘテロ接合体の 15%が、大項目の①からはずれることになる。③の LDL レセプター活性測定が保険診療ではなく、検体の提出日は1ヶ月に1回であることから現実的ではない。②のアキレス腱黄色腫については、図 2 に示すように、18.3%の例で有しないことがわかる。

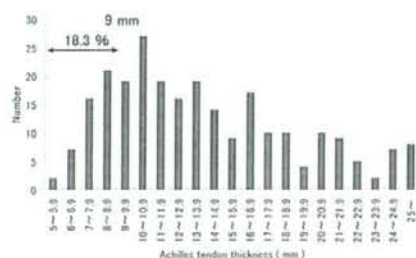


図 2. FH ヘテロ接合体のアキレス腱の厚さの分布

これらのことから、1983 年のガイドラインを用いては、確定診断を下せない例が少なからず存在することがわかる。本研究では、昨年度に作成した FH 診療ガイドラインの検証を行ったので報告する。

B. 研究方法

1. 国立循環器病センター代謝内科に入院中で、臨床的に FH ヘテロ接合体と診断された症例の中で、国立循環器病センター倫理委員会承認番号 M17-56 に沿ってインフォームドコンセントが得られた 180 例について、遺伝子解析用採血を行なった。

2. 白血球分画から DNA を抽出して、LDL 受容体遺伝子の 18 エキソン全部のダイレクトシーケンスを行なった。

3. LDL 受容体遺伝子に変異を有している例について、FH 診療ガイドラインの診断基準に当てはめて、点数化した。

C. 結果

臨床的に FH と診断され、インフォームドコンセントが得られた 180 例について LDL 受容体遺伝子解析を行い、98 例に変異を認めた。変異遺伝子の部位と種類について、図 3 に示す。

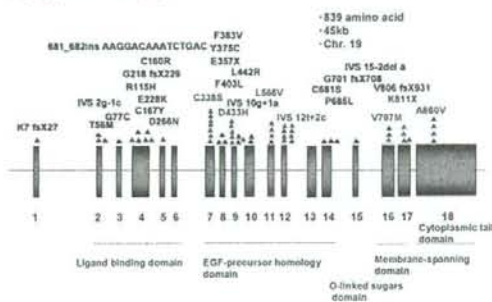


図 3. 変異を認めた LDLR 遺伝子の部位と変異の種類

昨年度に作成した FH 診療ガイドラインの中の、診断基準は、

- 未治療時の LDL コレステロール値

160-179 mg/dl	1 点
180-199 mg/dl	2 点
200 mg/dl 以上	4 点
- 家族歴 (二親等)

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)

ただし、FH と確定診断されている場合 6 点
- 黄色腫について以下の項目に該当の場合 6 点

- ・ 腱黄色腫または、皮膚結節性黄色腫の存在が確認できる。
 - ・ 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) を認める場合 …… 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 (健康人の 80% 未満) は診断の参考になり得る。

6 点で FH 疑い
8 点で FH と確定診断

表 1. FH ヘテロ接合体の診断基準 (成人用)

LDL 受容体遺伝子変異を認めた FH 98 例について、遺伝子情報以外の点数を調べてみたのが図 4 である。

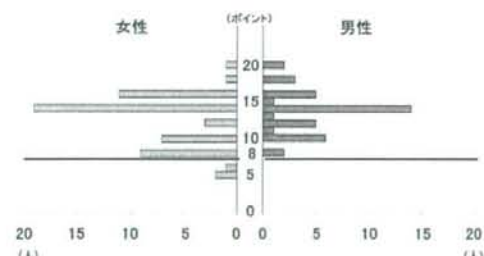


図 4. FH 診断のためのポイント数

遺伝子的に FH と確定診断された 98 例について、ポイント数は 95 例で確定診断の 8 点を超過しており、97% は診断できることがわかった。

D. 考察

FH については、これまでの診断基準では感度が低く、無視できない数の診断されない例が存在していることを示した。新しい FH 診療ガイドラインについては、遺伝子的に FH と確定診断された 98 例を用いて、97% を占める 95 例において確定診断を下すことが検証された。診断されなかった 3 例はいずれも女性で、アキレス腱肥厚や動

脈硬化性変化も認めず、FH の中では比較的軽症例であった。新しい FH 診療ガイドラインの診断基準は、これまでの診断基準に比べて、感度良く診断できることが示され、今後、臨床の場において FH の診断基準として利用が可能であることが示された。

E. 結論

新しい FH 診療ガイドラインの診断基準は、感度良く FH を診断できること、臨床の場で有用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

学会発表

《国内学会》

1. Tiyoshi Yamazaki, Masato Tamura, Motoi Oishi, Mariko Harada-Shiba, Akihiko Kikuchi, Yukio Nagasaki ; Enhanced Serum Cholesterol Reduction in Vivo by PEGylated Nanogels Containing Quaternary Polyamine Core as a Bile Acid Adsorbent, 3rd International Symposium on Atomic Technology / 3rd Polyscale Technology Workshop, 2009.3 東京

1. 斯波真理子 ; ワークショップ 家族性高コレステロール血症の小児期における薬物治療 追加発言
第 22 回日本小児脂質研究会、2008.12 東京
2. 斯波真理子 ; 家族性高コレステロール血症のガイドライン、ランチョンセミナー

- 2008.12 東京
3. 斯波真理子、杉沢貴子、槇野久士、南雲彩子、友池仁暢、横山信治；家族性高コレステロール血症（FH）の最近の動向
第 29 回日本アフェレーシス学会学術大会、シンポジウム 2008.11 広島
 4. 槇野久士、南雲彩子、杉沢貴子、中濱肇、吉政康直、斯波真理子
第 29 回日本アフェレーシス学会学術大会、シンポジウム 2008.11 広島
 5. 渡部和人、斯波真理子、菅尾祐輔、御供田理沙、栗原亮介、森健、片山佳樹、新留琢郎；デンドリティックポリリジンを利用した肝細胞への siRNA デリバリー、
日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2008 ポスター発表 2008.11 東京
 6. 山崎毅、大石基、吉田吉行、斯波真理子、長崎幸夫；コア-シェル型ポリアミンナノゲルの 4 級化と胆汁酸吸着特性
日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2008 ポスター発表 2008.11 東京
 7. 斯波真理子、宮田完二郎、石井武彦、西山伸宏、位高啓史、片岡一則；高分子ナノミセルを用いたアドレメデュリン遺伝子導入によるモノクロタリン肺高血圧症の改善
第 57 回高分子討論会 2008.9 東京
 8. Mariko Harada-Shiba, Takako Sugisawa, Yasunao Yoshimasa, Motto Tsushima, Akira Yamamoto, Hitonobu Tomoike; Management of Atherosclerosis in Adult FH Patients. 第 40 回日本動脈硬化学会総会・学術集会、シンポジウム、2008.7、つくば
 9. 杉沢貴子、斯波真理子、槇野久士、宮本恵宏、吉政康直、都島基夫、山本章、友池仁暢；スタチンは家族性高コレステロール血症（FH）ヘテロ接合体における冠動脈疾患（CAD）の発症年齢を遅らせたか？
第 40 回日本動脈硬化学会総会・学術集会一般演題、2008.7 つくば
 10. 斯波真理子；遺伝子解析
第 40 回日本動脈硬化学会総会・学術集会座長、2008.7 つくば
 11. 太田直孝、斯波真理子、宮本恵宏、杉沢貴子、浦敏郎、新井浩司、佐藤清、槇野久士、友池仁暢、吉政康直；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 40 回日本動脈硬化学会総会・学術集会一般演題、2008.7 つくば
 12. 南雲彩子、安部映里、神野桂子、高木敦子、吉政康直、斯波真理子；ARH 遺伝子発現調節機構の検討
第 40 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 2008.7 つくば
 13. 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
口頭発表 2008.3 福岡

14. Takako Sugisawa, Mariko Harada-Shiba, Hisashi Makino, Yoshihiro Miyamoto, Yasunao Yoshimasa, Motoo Tsushima, Akira Yamamoto, Hitonobu Tomoike; Familial hypercholesterolemia (FH) associate with coronary artery disease(CAD)

第 72 回日本循環器学会総会・学術集会
ポスター発表 2008.3 福岡

15. Ayako Nagumo, Mariko Harada-Shiba, Hisashi Makino, Takako Sugisawa, Hajime Nakahama, Yasunao Yoshimasa, Akira Yamamoto, Hitonobu Tomoike; Applying LDL apheresis is vital for patients with not only homozygous FH, but also statin-resistant heterozygous FH and coronary artery disease(CAD)

第 72 回日本循環器学会総会・学術集会
ポスター発表 2008.3 福岡

《論文》

1. Shimano H, Arai H, Harada-Shiba M, Ueshima H, Ohta Y, Yamashita S, Gotoda T, Kiyohara Y, Hayashi T, Kobayashi J, Shimamoto K, Bujyo H, Ishibashi S, Shirai K, Oikawa S, Saito Y, Yamada N. Proposed guidelines for hypertriglyceridemia in Japan with non-HDL cholesterol as the second target. *J.Atheroscler*

*Thromb.*2008;15(3):116-21

2. Yamashita S, Bujyo H, Ari H, Harada-Shiba M, Matsui S, Fukushima M, Saito Y, Kita T, Matsuzawa Y. Long-term probucol treatment prevents secondary cardiovascular events: a cohort study of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in Japan. *J.Atheroscler.Thromb In press*

3. Hisashi Makino, Harada-Shiba M. Safety Aspects of Statins: Which Factors Create the Adverse Effects of Statins *Medicinal Chemistry*2008; 8(2):172-176

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

*Lipids.*2007;42(10):893-900

《総説》

1. 杉沢貴子、斯波真理子 「高コレステロール血症」内科 Vol. 103 No.1
2009年1月発行
2. 斯波真理子 「家族性高コレステロール血症はどう治療するのか？」レジデント Vol.1 No.10 2009年1月発行
3. 斯波真理子 「家族性高コレステロール血症」ゲノム医学 Vol.8 No.2(2008-6)59-62(143-146)
4. 斯波真理子 「脂質異常症の薬物療法および非薬物療法」呼吸と循環 第56巻 第11号 2008年11月発行

5. 斯波真理子「家族性高コレステロール血症」ゲノム医学 Vol.8 No.2 2008年発行
6. 南雲彩子、斯波真理子「脂質異常症(高脂血症) LDL アフェレーシス」最新医学 新しい診断と治療のABC13 2008年発行
7. 杉沢貴子、斯波真理子「脂質異常症(高脂血症) 病態生理：(3) ARH,PCSK9 と リ ボ タ ン パ ク 代 謝」最新医学 新しい診断と治療のABC13 2008年発行
8. Hisashi Makino, mariko Harada-Shiba「Safety Aspects OF Statins : Which Factors Create The Adverse Effects of Statins」
Immun,Endoc.&Metab.Agents in Med.Chem,2008年8月発行
9. 木下誠, 芳野原、田中朗、庄司哲雄、斯波真理子「small,dense LDL コレステロール測定試薬を用いた家族性複合型高脂血症診断における臨床評価」医療と検査機器・試薬 第31巻第2号 2008年4月発行

原発性高脂血症に関する調査研究

家族性高コレステロール血症 (FH) ヘテロの診断基準の有用性の検討

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

研究協力者 野口 徹、大家理恵、川尻剛照、野原 淳、馬淵 宏

研究要旨 家族性高コレステロール血症 (FH) ヘテロの診断基準の有用性を検討した。臨床項目での点数の合計を診断に用いると、LDL-R 変異 (+) の診断精度は、カットオフ 8 点で感度 96%、特異度 46% であった。LDL-R 変異 (+) 群は、(-) 群と比較し、LDL-C 値が有意に高く、TG は低かった。また、若年性冠動脈疾患の家族歴や腱黄色腫に関する点数も有意に高かった。

A. 研究目的

家族性高コレステロール血症 (FH) は、高 LDL コレステロールと腱黄色腫を特徴とし、合併症として、冠動脈硬化症の合併が重要である。FH を、その臨床像 (1. LDL-C 値、2. 2 親等以内の若年性冠動脈疾患または高 LDL-C 血症の有無、3. 腱または結節性黄色腫の有無、4. 若年性角膜輪または冠動脈疾患の有無、5. LDL-受容体 (LDL-R) 変異の有無) の 5 項目を点数化し合計して診断する基準が本調査研究班により提唱されている。項目 1 から 5 の点数の合計が 8 点以上で FH 確定、6 点以上が FH 疑い、である。今回、その診断基準の臨床的有用性をわれわれ金沢大学の FH 症例で検討した。

B. 研究方法

現在当院脂質外来通院患者中、FH ヘテロを疑った 221 名を対象とした。LDL-R 遺伝子変異の有無をインベーター法、PCR-RFLP 法にて解析した。また、Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) 遺伝子の E32K 部分の変異の有無を解析した。対象症例を上記基準に基づき、1 から 5 の項目を点数化し、その合計をもとめた。また、LDL-R 遺伝子変異の有無で 2 群に分類し、両群の血清脂質、点数を比較した。更に、1 から 4 の項目で、LDL-R 遺伝子変異 (+) 症例を診断する検出力を検討した。今回の解析からは、FH ホモ、LDL-R 遺伝子と PCSK9 遺伝子に同時に変異を有する症例、PCSK9 遺伝子変異ホモの症例は除外した。

(倫理面への配慮) 遺伝子解析はすべての患者から事

前に承諾書を文書で得た上で行っている。

C. 研究結果

対象患者 221 名中 167 名に LDL-R 遺伝子変異が確認された。また LDL-R 遺伝子変異が同定されていない症例の中で 9 例に PCSK9 E32K 遺伝子変異がヘテロに確認されたが、今回の検討では変異 (-) に含めて検討している。

表 1 対象症例の臨床像

	LDL-R 変異 (+)	変異 (-)	P 値
症例数	167	54	
年齢	42 ± 16	52 ± 16	<0.001
男/女	76/91	25/29	0.54
TC	339 ± 64	317 ± 44	0.02
TG	118 ± 92	171 ± 94	<0.001
HDL-C	51 ± 18	53 ± 18	0.50
LDL-C	259 ± 62	225 ± 44	0.002

表 2 対象症例の臨床像 (年齢調整後)

	LDL-R 変異 (+)	変異 (-)	P 値
TC	338 (329-347)	320 (303-336)	0.058
TG	102 (95-111)	139 (121-160)	<0.001
HDL-C	50 (48-53)	55 (51-60)	0.085
LDL-C	258 (250-267)	227 (212-243)	0.001

LDL-C は LDL-R 変異 (+) において有意に高く (表 1)、年齢調整後も同様であった (表 2)。一方、TG は LDL-R 変異 (-) で高かった。

次に、1 から 4 の項目の点数を両群で比較した。1 から

3の項目はLDL-R (+)群で有意に高かった(表3)。更に、年齢を調整すると項目4もLDL-C(+)群で点数の高値傾向を呈した。

表3 各項目の点数

	LDLR 変異(+)	変異(-)	P 値
症例数	167	54	
1. LDL-C 値	3.6±1.0	3.0±1.3	0.002
2. 家族歴	3.8±0.8	1.7±1.1	<0.001
3. 黄色腫	4.2±2.7	2.7±3.0	<0.001
4. 角膜輪	1.6±2.0	1.5±2.0	0.63
5. LDL-R 変異	8	0	
1-4 の合計	13.3±4.1	8.9±4.9	<0.001
1-5 の合計	21.3±4.2	8.9±4.9	<0.001

表4 各項目の点数(年齢調整後)

	LDLR 変異(+)	変異(-)	P 値
症例数	167	54	
1. LDL-C 値	3.57(3.41-3.73)	3.0±1.3	0.013
2. 家族歴	3.84(3.71-3.98)	1.7±1.1	<0.001
3. 黄色腫	4.33(3.90-4.75)	2.7±3.0	<0.001
4. 角膜輪	1.72(1.43-2.01)	1.5±2.0	0.087
5. LDL-R 変異	8	0	
1-4 の合計	13.4(12.8-14.1)	8.3(7.1-9.5)	<0.001
1-5 の合計	21.4(20.7-22.0)	8.3(7.1-9.5)	<0.001

次に、この診断基準の項目1から4でLDL-R 変異(+)症例を検出する診断精度をROC解析した(表5)。

表5 ROC解析

合計ポイント	感度	特異度
2以上	99%	4%
3以上	99%	9%
4以上	99%	13%
5以上	97%	28%
6以上	96%	28%
8以上	96%	46%
10以上	74%	50%

11以上	72%	59%
12以上	72%	61%
14以上	65%	78%
15以上	34%	81%
16以上	32%	81%

1から4までの点数の和が8をカットポイントとした場合、LDL-R(+)の症例を検出する感度と特異度はそれぞれ96%、46%であった。更に感度と特異性のバランスを考えるとカットポイントは14あたりとなる。

D. 考察

本調査研究班で提唱されているFH診断基準の診断精度を検証した。海外で提唱されているFHの診断基準の主なものとしては、UKのSimon Broomes RegisterとオランダのDutch Lipid Clinic Networkの診断基準がある。前者の基準は、①アキレス腱黄色腫を伴う高LDL-C血症または②LDL-R変異があるのいずれかでFHと診断できるとするもの、後者の基準はLDL-C値、黄色腫や角膜輪などの家族歴の有無、若年性角膜輪の有無、LDL-R変異の有無などを点数化し、その合計点数でFHと診断するものであり、わが国で提唱されている基準に近い。ただし、わが国の診断基準は、LDL-R変異があればただちにFHと診断する点において前者のSimon Broomes Registerと一致する。本研究では、臨床項目での点数の和からLDL-R変異(+)の症例を診断する精度を中心に検討し、カットオフをかなり高く設定しないと特異度が上がらないという問題点が残った。一方、今回検討した症例の中でLDL-R変異(-)と分類された症例中にも未知の部位に変異が存在する可能性は残っており、特異度が全体的に低かった原因の一つと考える。

PCSK9 E32K変異は国立循環器病センターの研究グループにより報告され、一般人の中でも高LDL血症の症例にみいだされていた。今回検討した症例の中で

PCSK9 E32K ヘテロの症例は変異 (-) 群として解析したが、LDL-C のレベルは LDL-R 変異 (+) 群と比較して明らかに低値だった。欧米では PCSK9 変異 (+) は LDL-R 変異 (+) 症例同様に FH として診断されており、今後は LDL-R 変異 (+) 症例と PCSK9 変異 (+) を一括して FH とする解析が必要になると思われる。

E 結論

提唱されている FH 診断基準の有用性を検討した。今後は PCSK9 変異 (+) などを一括して FH とし、それを検出するカットポイントの解析が必要になると思われる。

F. 健康危険情報

該当しない。

G. 研究発表

論文発表

- 1) 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* 79:474-481, 2008
- 2) Imamura S, Kobayashi J, Nakajima K, Sakasegawa S, Nohara A, Noguchi T, Kawashiri M, Inazu A, Deeb SS, Mabuchi H, Brunzell JD. A novel method for measuring human lipoprotein lipase and hepatic lipase activities in post-heparin plasma. *J Lipid Res* 49:1431-1437, 2008
- 3) Oka R, Yagi K, S. Hifumi S, Miyamoto S, Mabuchi H, Yamagishi M, Takeda Y, Inazu A, Nohara A, Kawashiri M, Kobayashi J. Postprandial triglyceridemia in men with impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance and diabetes. *Diabet Med.* 25: 1008-10, 2008
- 4) Oka R, Miura K, Sakurai M, Nakamura K, Yagi K, Miyamoto S, Moriuchi T, Mabuchi H, Yamagishi M,

Takeda Y, Hifumi S, Inazu A, Nohara A, Kawashiri MA, Kobayashi J.

5) Comparison of waist circumference with body mass index for predicting abdominal adipose tissue *Diabetes Res Clin Pract* 2009 Jan;83(1):100-5

6) Tada H, Kawashiri MA, Noguchi T, Mori M, Tsuchida M, Takata M, Nohara A, Inazu A, Kobayashi J, Yachie A, Mabuchi H, Yamagishi M.

A Novel Method for Determining Functional LDL Receptor Activity in Familial Hypercholesterolemia: Application of the CD3/CD28 Assay in Lymphocytes *Clin Chim Acta.* 2009 Feb;400(1-2):42-7.

7) Apolipoprotein B gene mutations and fatty liver in Japanese hypobetalipoproteinemia.

Katsuda S, Kawashiri MA, Inazu A, Tada H, Tsuchida M, Kaneko Y, Nozue T, Nohara A, Okada T, Kobayashi J, Michishita I, Mabuchi H, Yamagishi M. *Clin Chim Acta.* 2009 Jan;399(1-2):64-8.

学会発表

- 1) 小林淳二、今村茂行、中嶋克行、野原 淳、川尻剛照、植田成、稲津明広、山岸正和、馬淵 宏、
新たなリポ蛋白リパーゼ(LPL)活性、肝性リパーゼ(HL)活性測定法の確立
第40回日本動脈硬化学会総会(2008.7.10-11.つくば)
- 2) 大家理恵、小林淳二、八木邦公、浅野昭道、宮元進
腹囲はBMIよりも心血管リスクファクターをよく予測するか?
第1回日本肥満症治療学会(2008.6.14-15 東京)
- 3) 野口徹、川尻剛照、野原 淳、小林淳二、馬淵 宏
PCSK9 遺伝子 E32K 変異と家族性高コレステロール血症
第40回日本動脈硬化学会総会(2008.7.10-11.つくば)

H. 知的財産権の出願、登録状況

該当しない。