

高LDL血症患者におけるFHガイドラインの適応について

研究分担者 林 登志雄 名古屋大学大学院医学系研究科老年科学

研究要旨 名大病院老年科外来ハイリスク IIa 型 98 名に FH ガイドラインを適応し分析した。旧診断基準では FH ヘテロ 78 名、6.8%（男性 5.7%、女性 7.3%）ホモ 1 名。ストロングスタチンは 72.8% に使用され、LDL125mg/dl, HDL57mg/dL であった。外来で診断可能な 4 項目（①LDL②黄色腫③家族歴④冠疾患若年発症）をスコア化すると 8 点以上感度 0.5898、特異度 1、ROC0.8872 であった。3 点以上でも感度 0.8718、特異度 0.8 であった。3 項目では①LDL②黄色腫③家族歴 4 点以上；感度 0.6410、特異度 1、ROC0.8821 ①LDL②家族歴③若年発症 3 点以上；感度 0.8462、特異度 0.9、ROC0.8821 であった。若年時 IHD のリスクとしては FH とハイリスク IIa で差がなく、年齢が有意であった。

A. 研究目的

家族性高コレステロール血症（Familial Hypercholesterolemia: FH）は、low density lipoprotein (LDL) 受容体遺伝子変異による単一遺伝子疾患であり、常染色体優性遺伝形式をとる。ヘテロ接合体患者は 500 人に 1 人以上、ホモ接合体患者は 100 万人に 1 人以上の頻度で認められる。遺伝性代謝疾患の中でも FH は一番高頻度である。高 LDL・コレステロール血症、腱黄色腫および若年性冠動脈硬化症を主徴とし、FH の動脈硬化の進展速度は遺伝的背景のない高脂血症に比べて早く、それに伴う臓器障害の程度も強い。高 LDL・コレステロール血症に対する治療は動脈硬化予防を目的とし生涯の発症予防をも見据えた強力かつ副作用の少ない適切性が求められる。一方、近年上梓されたスタチン製剤は LDL 低下作用が強力であるが故に専門医あるいは内科医に限らず広く処方されている。脂質異常症診断治療の概念が広まったと共に、逆に、FH の診断を下す事なく随時の LDL 値のみにより処方が行われ、遺伝性疾患としての本人、家族への情報提供がされていない恐れが大きい。今回提唱された FH ガイドラインはこういった現状を踏まえ、脂質異常症の診断治療に広く使用されるべきで、当科外来患者のうち IIa 型を示す高 LDL 血症患者（初診時 LDL180mg/dl 以上、以下ハイリスク IIa）について提唱されたガイドラインを検証した。

B&C. 研究方法と結果

方法) 1) ハイリスク IIa 高脂血症患者における FH の診断について提唱されたガイドラインを外挿しスコアをとった。2) FH の診断項目において、種々の組み合わせで特異性、感受性及び ROC 領域を求め、

各項目の必要性、点数の意義を検討した。3) 動脈硬化早期発症例として若年時虚血性心疾患罹患者をとり、FH ガイドラインで何が重要か、FH 以外のハイリスク IIa 患者との相違を検討した。4) 薬物治療実態を検討した。対象は当科外来ハイリスク IIa 患者 98 名である。

結果) 1) 外来患者のハイリスク IIa 患者は男性 46、女性 52 名、計 98 名（FH ヘテロは各々 38、40 名、計 78 名）、ハイリスク IIa 患者の外来患者中の頻度は男性 10.2、女性 7.4% 平均 62.8、61.9 歳であり、FH の頻度 6.8%（男性 5.7%、女性 7.3%）であった。FH の従来の診断は昭和 61、62 年の当該研究の前身、垂井班の基準を用いた者が大半だが、10 例はその後、金沢大より提唱されたアキレス腱肥厚と家族歴を必須とし、総コレステロール値は 230mg/dl 以上の基準を用いていた。これまでに FH と診断された患者 78 名のうちが外来で判定可能な、①家族歴、②LDL 値、③黄色腫、④若年性冠動脈疾患又は若年性角膜輪 について初診時点スコア 8 点以上を満たしたものは 59% で遺伝子変異を含めると 79.5%、受容体低下を含めると 100% となった。

2) 上記、①家族歴、②LDL 値、③黄色腫、④若年性冠動脈疾患又は若年性角膜輪について感度、特異度、ROC 領域を検討した。8 点以上では感度 0.5898、特異度 1、6 点以上では感度 0.7179、特異度 1、3 点以上でも感度 0.8718、特異度 0.8 であった。ROC は 0.8872 と高かった。これより、スクリーニングとしては 3 点あるいは 4 点で FH 可能性ありとして拾い上げる方法も考えられる事が理解された。

次に上記①-④の 4 項目のうち、3 項目での診断

が可能かどうか、その有用性について検討した。

3項目						
LDL 黄色腫 若年発症	8点以上 真のFH 真の非FH	スコアFH 48 0	感度	特異度	ROC	
		30	0.6154	1	0.8731	
LDL 家族歴 若年発症	8点以上 真のFH 真の非FH	スコアFH 28 0 <th>感度</th> <th>特異度</th> <th>ROC</th> <th></th>	感度	特異度	ROC	
		50	0.3590	1	0.8064	
LDL 黄色腫 家族歴	4点以上 真のFH 真の非FH	スコアFH 50 20 <th>感度</th> <th>特異度</th> <th>ROC</th> <th></th>	感度	特異度	ROC	
		28	0.6410	1	0.8821	
LDL 黄色腫 若年発症	3点以上 真のFH 真の非FH	スコアFH 66 4 <th>感度</th> <th>特異度</th> <th>ROC</th> <th></th>	感度	特異度	ROC	
		12	0.8462	0.8	0.8731	
LDL 家族歴 若年発症	3点以上 真のFH 真の非FH	スコアFH 66 2 <th>感度</th> <th>特異度</th> <th>ROC</th> <th></th>	感度	特異度	ROC	
		12	0.8462	0.9	0.8821	

であり、①家族歴、②LDL値、④若年性冠動脈疾患又は角膜輪の3項目3点以上で感度0.8462、特異度0.9あるいは②LDL値、③黄色腫、④若年性冠動脈疾患又は角膜輪の3項目3点以上で感度0.8462、特異度0.8、それに加え①家族歴、②LDL値、③黄色腫で4点以上でも感度0.641、特異度1で有意であると考えられた。2項目では①家族歴、②LDL値8点以上で感度0.5897、特異度1であった。

3) 若年冠動脈発症に対するFHガイドライン各項目をはじめとする諸指標におけるロジステック解析、ステップワイズ解析では前者で年齢で $R^2=0.0895$ 、全スコアで $R^2=0.0786$ であった。後者では年齢が $P=0.0422$ で有意、次に性差で0.144で有意差は認めなかった。FHに対してその他のハイリスクLDL患者との間では若年冠動脈疾患発症に対しては有意差を認めなかった。

4) 薬剤はレギュラー、ストロングスタチンが各々36.5、57.3%に使用されていた。LDLは診断当初より37%低下し125mg/dL、HDLは5.3%増加し61.4mg/dLだった。FHでは家族歴の確認71.9%、腱黄色腫89.3%等であり、LDLは44%低下し126mg/dLにコントロールされていた。ホモの症例は1例であるが家族全員をフォローしている。

D. 考察

今回の検討より、提唱されるFHガイドライン及び8点での診断は内容から当然ではあるが、FHに100%特異的に診断可能であり、受容体あるいは遺伝子解析をまたずに診断を可能にするものである。一方外来で判定可能な、①家族歴、②LDL値、③黄色腫、④若年性冠動脈疾患又は若年性角膜輪について、スコアを評価した。感度、特異度からは8点以上では感度0.5898、特異度1、6点以上では感度0.7179、特異度1、3点以上でも感度0.8718、特異度0.8であ

ったことより、3点でスクリーニングできる可能性も考えられた。更に、外来、検診レベルでの評価を念頭に3項目、2項目での感度、特異度、ROCをみると、①家族歴、②LDL値、④若年性冠動脈疾患又は角膜輪の3項目3点以上で感度0.8462、特異度0.9あるいは②LDL値、③黄色腫、④若年性冠動脈疾患又は角膜輪の3項目3点以上で感度0.8462、特異度0.8であり、④若年性冠動脈疾患又は角膜輪を早期予防の観点、今後診察されるであろう初診年齢を考慮し除外すると①家族歴、②LDL値、③黄色腫で4点以上でも感度0.641、特異度1で有意と考えられた。即ち黄色腫の測定と、スコア4点でのスクリーニングの重要性を示唆した者と考えている。

今後、IIb型等、対象を増やして検討していく意義があると考えられる。またスコア4点での疑い基準を設ける意義についても討論の価値があると考えられる。

E. 結論

名大病院老年科外来ハイリスクIIa型98名、8.6% (M10.2, F7.4%) を分析し、ストロングスタチン59.3%。初診時より治療により、LDL38%低下、HDL5.1%増加していた。旧診断基準ではFHヘテロ78名、6.8% (男性5.7%、女性7.3%) ホモ1名。ストロングスタチンは72.8%に使用され、LDL125mg/dl、HDL57mg/dLであった。4項目スコア化(①LDL②黄色腫③家族歴④冠疾患若年発症)8点以上感度0.5898、特異度1、ROC0.8872、

6点以上感度0.7179、特異度1、3点以上でも感度0.8718、特異度0.8であった。

3項目では①LDL②黄色腫③家族歴4点以上;感度0.6410、特異度1、ROC0.8821 ①LDL②家族歴③若年発症3点以上;感度0.8462、特異度0.9、ROC0.8821であった。2項目では①LDL②家族歴が高かった。

若年時IHDのリスクとしてはFHとハイリスクIIaで差がなく、年齢が有意であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1 論文発表

①Hayashi T, Yano K, Matsui-Hirai H, Yokoo H, Hattori Y, Iguchi A. Nitric oxide and endothelial cellular senescence. *Pharmacol Ther.* 120(3):333-9, 2008

②Hayashi T, Kawashima S, Itoh H, Yamada N,

Sone H, Watanabe H, Hattori Y, Ohru T, Yoshizumi M, Yokote K, Kubota K, Nomura H, Umegaki H, Iguchi A: Japan CDM group.

Importance of lipid levels in elderly diabetic individuals: baseline characteristics and 1-year survey of cardiovascular events. *Circ J*. 72(2):218-25. 2008

③Sasaki N, Yamashita T, Takaya T, Shinohara M, Shiraki R, Takeda M, Emoto N, Fukatsu A, Hayashi T, Ikemoto K, Nomura T, Yokoyama M, Hirata K, Kawashima S.

Augmentation of vascular remodeling by uncoupled endothelial nitric oxide synthase in a mouse model of diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 28(6):1068-76.2008

④Hayashi T, Iguchi A. Pitavastatin Shows Promise in Treatment of Patients With Type 2 Diabetes. *Review of Endocrinology* 1:1-3 (invited review) 2008

⑤Hayashi T, Kawashima S, Itoh H, Yamada N, Sone H, Watanabe H, Hattori Y, Ohru T, Yokote K, Nomura H, Umegaki H, Iguchi A, and on behalf of Japan CDM group

Low HDL-cholesterol is associated with the risk of stroke in elderly diabetic individuals: Changes in the risk for atherosclerotic diseases at various ages
Diabetes Care in press 2009

⑥林 登志雄 血管老化の性差と NO の関与
血管医学 9 125-132 2008

⑦林 登志雄 背景因子別脂質異常症—女性
臨床栄養 113 509-513 2008

⑧林 登志雄 女性と血管疾患—血管疾患に認められる性差の発症機序
Vascular Lab 5 18-26 2008

⑨林 登志雄, 伊奈孝一郎, 矢野久美子, 平井寿子, 舟見潤, 渡邊麻子 閉経後高齢女性におけるラロキシフェンの有用性の検討
SERM 6 64-65 2008

⑩林 登志雄 シトルリンの代謝と薬効
化学と生物 46 23-38 2008

⑪林 登志雄 内皮細胞老化はNOで阻害される
内分泌・糖尿病科 25 6:232-8 2008

⑫林 登志雄 弁膜症と性差
医学と薬学 59 23-32 2008

⑬林 登志雄 加齢と性差
東海産婦人科学会誌 44 37-43 2008
書籍

⑭Toshio Hayashi, Akihisa Iguchi, Free radicals as atherosclerotic risk-The relation of NO
Louis J Ignarro 編 NO 2nd Edition Elsevier in press

⑮林 登志雄 老化的自然科学他 井口昭久/林 登志雄/余 沢雲編 現代老年学(これからの老年学:中国語版) 雲南出版集团公司、雲南人民出版社 2008 3-34

⑯林 登志雄 老年病の臨床—高齢者の主要な疾患 老年医学テキスト 日本老年医学会編 Medical View 社 2008 24-28

⑰林 登志雄 尿失禁 葛谷雅文/秋下雅弘編 ベッドサイドの高齢者の診かた 南山堂 東京 2008 74-82

2 学会発表(シンポジウム, 国際学会のみ)

① Hayashi T. HDL cholesterol is more important than glucose control in the prevention of atherosclerotic diseases in Asian diabetic elderly. Symposium4 5th Congress of European Union Geriatric Medicine Society Copenhagen, Sep., 2008 (press release)

② Hayashi T. Vascular senescence and NO in asian elderly. Invited speech at Symposium of Konkuk University Seoul, Nov.,2008

③ 林 登志雄 siRNA を用いた老化関連疾患の病態解明—薬物活性シンポジウム RNA 干涉 10月徳島

④ Ina K, Hayashi T, Hirai H, Kamalnathan S, Iguchi A. The biphasic effect of insulin in endothelial senescence under high glucose
2008 American Geriatric Society ANNUAL SCIENTIFIC MEETING APRIL 30 - MAY 4, 2008 Washington, DC

⑤ Hayashi T, Hirai H, Kamalnathan S, Ina K, Iguchi A. LDL and HDL cholesterol might play more important role than glucose control in the prevention of ischemic cardiovascular disease in

Japanese diabetic old and old. 2008
American Geriatric Society ANNUAL
SCIENTIFIC MEETING APRIL 30 - MAY
4, 2008 Washington, DC

H.知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得—出願中

林 登志雄 (他 2 名 1 番目)特許出願整理番号
2007P00056【提出】2007年10月10日 PCT
出願 20年10月10日

急性冠症候群におけるアキレス腱肥厚例の頻度と血清脂質
—日本医科大学附属病院集中治療室における3ヶ月間の調査—

分担研究者 及川真一 日本医科大学内科学講座代謝内分泌部門

研究要旨：

日本医科大学附属病院集中治療室に平成20年9月から12月の間に入室した急性冠症候群(ACS)の患者連続71例を対象とし検討した。平均年齢は72歳で、発症後測定された血清脂質の平均はT-cho 175mg/dl, HDL-C 41mg/dl, 91mg/dl, LDL-C(直接法) 108mg/dlであった。21例(29.6%)に冠動脈疾患の家族歴を認め、17例(23.9%)でアキレス腱肥厚を認めた。ACSの初発年齢が65歳未満であった18例で検討すると6例(33.3%)にアキレス腱肥厚を認めた。ACS発症初期にLDL-Cは低下するため、血清脂質での評価は行えないが、若年発症のACS患者は、FHを高率に合併している可能性が示された。

A. 研究目的

急性冠症候群(ACS)は冠動脈の粥腫の破綻に伴い発症する急性心筋梗塞や不安定狭心症の総称である。このACS発症には、様々な因子が関与することが知られているが、高LDL-C血症は、最も強力な危険因子である。この高LDL-C血症を呈する代表的な遺伝疾患は家族性高コレステロール血症(FH)であるが、遺伝形式は常染色体優性遺伝で、本邦における発症頻度は500人に1人と遺伝疾患の中では、比較的頻度が高い¹⁾。一方で、FHは若年性冠動脈疾患を高頻度に合併する疾患であることが知られているが²⁾、ACS発症者の中にFHがどの程度存在するかは明らかとなっていない。これを明らかにするため以下の検討を行った。

B. 対象と方法

日本医科大学附属病院集中治療室に平成20年9月から12月の間に入室した連続71例(男性54名、女性17名)に対し、患者本人から病歴および家族歴の聴取、皮膚黄色腫やアキレス腱肥厚の有無などに関する診察、および、血液生化学検査や冠動脈造影所見の収集を行った。また、診察上アキレス腱肥厚ありと判断された患者に対しては、アキレス腱レントゲン撮影を施行し、アキレス腱厚を測定した。

C. 研究結果

対象の年齢の平均値72.3歳で、その分布を図1に示した。ACSの疾患の内訳は、急性心筋梗塞50例、不安定狭心症21例であった。ACS発症前に脂質異常症治療薬を投与されていた症例は17例(23.9%)であった。また、16例(22.5%)に冠動脈疾患の既往歴があり、その中で若年性冠動脈疾患(男性<55歳、女性<55歳)の既往を有したものは8例(11.3%)であった。冠動脈疾患の家族歴を有するものは21

(29.6%)例で、その中で1親等の若年性冠動脈疾患という条件を満たすものは1例(1.4%)のみであった。図2に示すとおり、発症後初回測定時の血清脂質の平均はT-cho 175mg/dl, HDL-C 41mg/dl, 91mg/dl, LDL-C(直接法) 108mg/dlであった。アキレス腱肥厚を有する症例は17例(23.9%)で、ACSの初発年齢が65歳未満の18例に限って検討すると、アキレス腱肥厚は6例(33.3%)であった。FHヘテロ接合体の臨床診断(成人用)のスコアを表1に示した。これを用いると、今回の対象患者内にはFHの確診例が3例、疑い例が15例であった。

D. 考察

今回ACSの患者を対象に、発症急性期において、FHの診断を試みた。今回の対象患者に高齢者が多く含まれていたためか、冠動脈疾患の家族歴の聴取、中でも家族の発症年齢の聴取は困難であった。また、ACSの急性期にはLDL-Cは著明に低下することが明らかとなっており(NCEPATPIII final report; http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3_rpt.htm)、アキレス腱肥厚を有する患者においても正脂血症を呈している患者が多くみられ、これも急性期のACS患者におけるFHの診断を困難にしている要因であると考えられた。これまで、冠動脈疾患におけるFHの合併頻度に関する報告は少なく、本邦においては馬淵らによる報告のみで、65歳未満で発症した急性心筋梗塞患者のFH合併率は12%としている(馬淵宏ほか; 動脈硬化, 16(2): 299, 1988)。これは、今回の検討におけるアキレス腱肥厚を有する率と比して低い値となっている。今後は、LDL受容体の遺伝子解析によりFHを診断し、ACSにおけるFHの合併率を明らかにする必要があると考えられた。

E. 結論

ACS患者は、FHを高率に合併している可能性が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Hotta K, Nakata Y, Matsuo T, Kamohara S, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Masuzaki H, Yoneda M, Nakajima A, Miyazaki S, Tokunaga K, Kawamoto M, Funahashi T, Hamaguchi K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Nakao K, Sakata T, Matsuzawa Y, Tanaka K, Kamatani N, Nakamura Y: Variations in the FTO gene are associated with severe obesity in the Japanese. *J Hum Genet.* 53(6):546-53, 2008

Hotta N, Kawamori R, Atsumi Y, Baba M, Kishikawa H, Nakamura J, Oikawa S, Yamada N, Yasuda H, Shigeta Y, and The ADCT Study Group: Stratified analysis for selecting appropriate target patients with diabetic peripheral neuropathy for long-term treatment with an aldose reductase inhibitor, eplrestat. *Diabet Med.* 25(7):818-825, 2008

Shimano H, Arai H, Harada-Shiba M, Ueshima H, Ohta T, Yamashita S, Gotoda T, Kiyohara Y, Hayashi T, Kobayashi J, Shimamoto K, Bujo H, Ishibashi S, Shirai K, Oikawa S, Saito Y, and Yamada N: Proposed Guidelines for Hypertriglyceridemia in Japan with Non-HDL Cholesterol as the Second Target, *J Atheroscler Thromb* 15:116-121, 2008

Tanaka K, Ishikawa Y, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Saito Y, Matsuzawa Y, Sasaki J, Oikawa S, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K: JELIS Investigators, Japan: Reduction in the recurrence of stroke by eicosapentaenoic acid for hypercholesterolemic patients: subanalysis of the JELIS trial. *Stroke.* 39(7):2052-58, 2008

Itakura H, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, The J-LIT Study Group: Relationship between coronary events and serum cholesterol during 10 years of low-dose simvastatin therapy-Long-term efficacy and safety in Japanese patients with hypercholesterolemia in the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT) extension 10 study, prospective large-scale observational cohort study- *Circ J.* 72: 1218-1224, 2008

Tanimura K, Nakajima Y, Nagao M, Ishizaki A, Kano T,

Harada T, Okajima F, Sudo M, Tamura H, Ishii S, Sugihara H, Yamashita S, Asai A, Oikawa S: Association of serum apolipoprotein B48 level with the presence of carotid plaque in type 2 diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract.* 81: 338-344, 2008

Hotta K, Nakamura M, Nakata Y, Matsuo T, Kamohara S, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Masuzaki H, Yoneda M, Nakajima A, Miyazaki S, Tokunaga K, Kawamoto M, Funahashi T, Hamaguchi K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Nakao K, Sakata T, Matsuzawa Y, Tanaka K, Kamatani N, Nakamura Y.:INSIG2 gene rs7566605 polymorphism is associated with severe obesity in Japanese. *J Hum Genet.* 53(9):857-62, 2008

Saito Y, Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa 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 EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: Sun-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis* 200(1): 135-40, 2008

Ishii S, Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Sugihara H, Oikawa S: Triiodothyronine (T3) stimulates food intake via enhanced hypothalamic AMP-activated kinase activity. *Regul Pept.* 151(1-3):164-9, 2008

Nakagawa K, Kubota H, Tsuzuki T, Kariya J, Kimura T, Oikawa S, Miyazawa T: Validation of an ion trap tandem mass spectrometric analysis of mulberry 1-deoxynojirimycin in human plasma: application to pharmacokinetic studies. *Biosci Biotechnol Biochem.* 72(8):2210-3, 2008

Ibusuki D, Nakagawa K, Asai A, Oikawa S, Masuda Y, Suzuki T, Miyazawa T: Preparation of pure lipid hydroperoxides. *J Lipid Res* 49: 2668-2677, 2008

Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, Ishibashi S, Oikawa S, Katayama S, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N: Waist Circumference as a Cardiovascular and Metabolic Risk in Japanese Patients With Type 2 Diabetes. *Obesity.* in press 2008

Asai A, Okajima F, Nakagawa K, Ibusuki D, Tanimura K, Nakajima Y, Nagao M, Sudo M, Harada T, Miyazawa T, Oikawa S: Phosphatidylcholine

hydroperoxide-induced THP-1 cell adhesion to intracellular adhesion molecule-1. *J Lipid Res.* in press 2008

Miyazawa T, Shibata A, Sookwong P, Kawakami Y, Eitsuka T, Asai A, Oikawa S, Nakagawa K.: Antiangiogenic and anticancer potential of unsaturated vitamin E (tocotrienol). *J Nutr Biochem.* 20(2):79-86. 2009

2. 学会発表

(1) 第44回欧州糖尿病学会

(2) 第51回日本糖尿病学会年次学術集会

佐々真理子(京都大学 糖尿病・栄養内科), 井田めぐみ(京都大学 糖尿病・栄養内科), 幣憲一郎(京都大学医学部附属病院疾患栄養治療部), 稲垣暢也(京都大学 糖尿病・栄養内科), 清野裕(関西電力病院), 及川眞一, 津田謹輔(京都大学 人間・環境学): 2型糖尿病患者における安静時エネルギー消費量の検討

中島泰, 首藤真理子, 長尾元嗣, 原田太郎, 谷村恭子, 岡島史宜, 田村秀樹, 石井新哉, 杉原仁, 小竹英俊(仙台赤十字病院), 及川眞一: インスリン抵抗性症例のトリグリセライド代謝に対する塩酸ピオグリタゾンの影響

原田太郎, 岡島史宜, 栗原美樹子, 首藤真理子, 長尾元嗣, 中島泰, 谷村恭子, 杉原仁, 及川眞一: 酸化変性リン脂質は膵β細胞のインスリン分泌能を低下させる

森谷茂樹(森谷医院), 岡島史宜, 稲澤健志(柏市民病院), 河崎恒久(河崎内科), 田邊義博(筑西市民病院), 谷村恭子, 中島泰, 石崎晃, 加納稔子, 首藤真理子, 長尾元嗣, 田村秀樹, 石井新哉, 杉原仁, 及川眞一: 肥満2型糖尿病患者のアディポサイトカインに及ぼすα-グルコシダーゼ阻害薬アカルボースの影響(多施設オープントライアル)

谷村恭子, 中島泰, 長尾元嗣, 石崎晃, 加納稔子, 原田太郎, 岡島史宜, 首藤真理子, 田村秀樹, 石井新哉, 杉原仁, 及川眞一: 2型糖尿病患者における空腹時アポリポ蛋白 B48 と頸動脈プラークとの関連

岡島史宜, 石垣泰(東北大学・分子代謝病学分野), 稲澤健志(柏市民病院), 小竹英俊(仙台赤十字病院), 早坂恭子(仙台厚生病院), 佐野隆一(さの医院), 鈴木教敬(鈴木内科消化器科クリニック), 内藤孝(坂総合病院), 沖本久志(坂総合病院), 佐々木明徳(佐々木内科医院), 佐久間恵理子(仙台循環器病セ

ンター), 星勝彦, 山門進(三菱大倉山病院), 田邊義博(筑西市民病院), 首藤真理子, 長尾元嗣, 加納稔子, 石崎晃, 原田太郎, 中島泰, 谷村恭子, 田村秀樹, 石井新哉, 杉原仁, 岡芳知(東北大学・分子代謝病学分野), 及川眞一: 2型糖尿病合併高コレステロール血症患者に対するピタバスタチン、プラバスタチンの介入試験(NTPP study)

長尾元嗣, 岡島史宜, 首藤真理子, 加納稔子, 石崎晃, 原田太郎, 中島泰, 谷村恭子, 田村秀樹, 石井新哉, 杉原仁, 及川眞一: 血糖コントロール前後での血清シスタチンC値の変化と細小血管合併症の関係

(3) 第40回日本動脈硬化学会総会

中島泰, 近藤秀士, 首藤真理子, 長尾元嗣, 谷村恭子, 飯島史宜, 杉原仁, 津田謹輔, 及川眞一: 糖尿病教育入院患者におけるエネルギー消費量の検討

長尾元嗣, 首藤真理子, 原田太郎, 中島泰, 谷村恭子, 岡島史宜, 及川眞一: 2型糖尿病患者における血清シスタチンC値と頸動脈硬化の検討

谷村恭子, 岡島史宜, 中島泰, 長尾元嗣, 原田太郎, 首藤真理子, 浅井明, 及川眞一: 牛乳、低脂肪乳、Ca調整乳、豆乳摂取による糖脂質、アポB48の変動について

谷村恭子, 岡島史宜, 長尾元嗣, 原田太郎, 中島泰, 首藤真理子, 浅井明, 及川眞一: ヘパリン負荷試験におけるアポB48の変化について

松田崇史, 谷村恭子, 中島泰, 長尾元嗣, 原田太郎, 岡島史宜, 首藤真理子, 浅井明, 及川眞一: 頸動脈プラークは空腹時apoB48値と関係し、日内変動の増加量と関係しない

浅井明, 岡島史宜, 谷村恭子, 中島泰, 長尾元嗣, 首藤真理子, 原田太郎, 仲川清隆(東北大学大学院農学研究科), 宮澤陽夫(東北大学大学院農学研究科), 及川眞一: リン脂質酸化一次生成物

phosphatidylcholine hydroperoxide(PCOOH)によるTHP-1細胞のICAM-1への接着誘導

G. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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ヘテロ接合体患者の治療におけるプロブコール投与の意義

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 武城 英明（千葉大学大学院医学研究院臨床遺伝子応用医学）
荒井 秀典（京都大学大学院医学研究科加齢医学）
斯波真理子（国立循環器病センター研究所バイオサイエンス部）
松井茂之（京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻・薬剤疫学分野）
福島雅典（京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部）
齋藤 康（千葉大学大学院医学研究院細胞治療学）
北 徹（京都大学大学院医学系研究科循環器内科学）
松澤 佑次（住友病院内科）

研究要旨

家族性高コレステロール血症（FH）は早発性冠動脈疾患の頻度が高く、極めてハイリスクであり、その治療は重要である。対象は1984年1月から1999年12月31日までの間に、15の循環器・代謝専門医を受診したFHヘテロ接合体患者410人をコホートとした。対象FH患者をプロブコール投与群と非投与群に分け、血清脂質、心血管イベント発生について後ろ向きに検討した。一次予防群ではプロブコール投与群では非投与群に比し、総コレステロール、LDL-Cは有意に高く、HDL-Cは有意に低く、より重症例でプロブコールが投与されていることが明らかになった。Kaplan-Meier法により、一次予防群においてプロブコール投与群、非投与群で生存曲線を検討したが、両群では生存曲線に有意な差は認められなかったが、二次予防群においてはプロブコール投与群、非投与群で生存曲線を検討したところ、心血管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いた（ハザード比0.13；95% confidence interval [CI], 0.05-0.34）。長期間のプロブコール投与はFHヘテロ接合体の特に二次予防症例において、心血管イベントの再発を抑制する可能性が示唆された。

A. 研究目的

原発性高脂血症の中で、家族性高コレステロール血症（FH）は早発性冠動脈疾患の頻度が高く、極めてハイリスクであり、その治療は重要である。FHヘテロ接合体患者ではスタチン、陰イオン交換樹脂、プロブコール、小腸コレステロールトランスポーター阻害薬（エゼチミブ）を中心とした薬物が投与されているが、イベントの抑制に繋がったという大規模試験の成績は未だない。

FH患者はアキレス腱肥厚を中心とする黄色腫が特徴的であり、プロブコールはLDLコレステロール（LDL-C）の低下のみならず、LDLの酸化を強く抑制するという特長を有し、さらにアキレス腱黄色腫の退縮も促進する。しか

し、プロブコールはコレステロールエステル転送蛋白（CETP）の活性増加によってHDLコレステロール（HDL-C）も低下させるため、冠動脈イベントがプロブコールにより抑制されるのか否かについては明らかではない。POSITIVE（Probuco_l Observational Study Illuminating Therapeutic Impact on Vascular Events）研究では、多くのFH患者において後ろ向きに調査し、プロブコール使用例、プロブコール非使用例での血清脂質やイベント発症の有無について検討することを目的とした。本研究のプロトコールは各施設の倫理委員会の承認のもとに行われ、また、全ての患者からinformed consentを得て施行した。

B. 研究方法

1. 対象

対象は1984年1月から1999年12月31日までの間に、日本の15の医療センターの循環器及び代謝専門医のもとに通院しているFHヘテロ接合体患者541人であり、研究デザインとしては後ろ向きコホート研究である。図1に示したように、当初541人のFHヘテロ接合体患者が登録されたが、ホモ接合体が疑われた8例、その他の理由で428人の患者が対象となったが、さらに冠動脈イベントの評価のため、20歳未満の患者は除き、最終的に410人の患者が解析された。この中で、冠動脈疾患を発症していない一次予防群の対象は322人で、二次予防群の対象は88人である。

2. 対象患者の臨床プロフィール

1) 一次予防群

一次予防群322人の臨床データを表1に示したが、プロブコール投与例は233人、プロブコール非投与例は89例であり、年齢、性、BMI、喫煙歴、飲酒歴、黄色腫の合併頻度、末梢動脈疾患、高血圧、糖尿病などの頻度は両群間で有意差はなかった。しかし、プロブコール投与群では非投与群に比し、総コレステロール、LDL-Cは有意に高く、HDL-Cは有意に低かったが、血清トリグリセリド(TG)値は両群間で有意差はなかった。従って、プロブコールはFHヘテロ接合体の中でも総コレステロール、LDL-Cが高く、HDL-Cが低い重症例に使用されていることが推定された。

2) 二次予防群

二次予防群88人の臨床データを表2に示したが、プロブコール投与例は74人、プロブコール非投与例は14例であり、年齢、性、BMI、喫煙歴、飲酒歴、黄色腫の合併頻度、末梢動脈疾患、高血圧などの頻度は両群間で有意差はなかったが、糖尿病の頻度はプロブコール投与群で有意に低かった。しかし、プロブコール投与群では非投与群に比し、血清総コレステロール、LDL-C、HDL-C、TG値は両群間で有意差はなかった。また、二次予防患者において、評価した心血管イベントの種類として、心筋梗塞、狭心症、心不全、脳卒中、一過性脳虚血発作の頻度をプロブコール投与群(n=74)と非投与群(n=14)とで

比較したところ、心筋梗塞の頻度のみがプロブコール投与群において有意に高かった。

C. 研究結果

1) 一次予防・二次予防患者における血清脂質値の治療前後の変化とイベントの検討

POSITIVE 研究において、発症した心血管イベントは表3に示したようになる。一次予防群ではプロブコール投与群で233人中27人(11.6%)、非投与群で89人中4人(4.5%)にイベントの発症が認められた。また、二次予防群ではプロブコール投与群で74人中20人(27.0%)、非投与群で14人中9人(64.3%)にイベント(特に狭心症)の発症が認められた。

一次予防群でも二次予防群でも、プロブコール投与によって、治療前と治療10年後の血清総コレステロール、LDL-C、HDL-Cは顕著に低下したが、TGは有意な変化を示さなかった。

Multivariate Cox Regression Analysisによって、一次予防例における心血管イベントリスクのハザード比を検討したところ、一次予防群では総コレステロール、飲酒のハザード比は1.58、2.43と有意にリスクとなっていた。一方、二次予防群では眼瞼黄色腫のハザード比が2.94と有意にリスクとなっていた。

さらに、Kaplan-Meier法により、一次予防群においてプロブコール投与群、非投与群で生存曲線を検討したが、両群では生存曲線に有意な差は認められなかった。しかし、二次予防群においてプロブコール投与群、非投与群で生存曲線を検討したところ、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(図2)、図には示さないが、HDL-C低下の程度に関わりなく心血管イベント発生が強く、また有意に抑制されていた(ハザード比0.13; 95% confidence interval [CI], 0.05-0.34) (P<0.001)。心血管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いた。従って、長期間のプロブコール投与はFHヘテロ接合体の特に二次予防症例において、心血管イベントの再発を抑制する可能性が示唆された。

2) 副作用の頻度の検討

プロブコール投与群と非投与群において、QT/QTc 延長も含めた副作用の頻度について、有意差は認められなかった。

D. 考察

POSITIVE 研究はFHヘテロ接合体患者を長期間にわたって、後ろ向きに検討し、プロブコール投与の有無がイベントの発症に影響しているのか否かを検討したコホート観察研究であり、前向き研究ではないため、結果の解釈については限界がある。また、検討したFH患者は本邦のFH患者全体の中で一部の病院の症例に限定される。本研究では一次予防群でプロブコール投与群は血清総コレステロール、LDL-C、HDL-Cのいずれもが非投与群に比べて重症であったためか、有意差は出なかった。しかし、二次予防群ではプロブコール投与群で非投与群に比し、明らかに心血管イベントの発生が少なかったことから、プロブコールがFHヘテロ接合体患者における心血管イベントの少なくとも二次予防に有効である可能性が示唆され、前向き研究を行い、プロブコールが心血管イベント発生をHDL-C低下にもかかわらず抑制するのか否かについて証明することが今後必要と考えられる。

このようなプロブコールの心血管イベント抑制作用の機序として、LDL-C低下作用以外に、LDLの抗酸化作用、コレステロール逆転送系の活性化作用が推察される。即ち、プロブコールは CETP 蛋白の増加を介して、HDLからのコレステロールのアポB含有リポ蛋白への転送を促進し、コレステロール含量の少ない小粒子HDLの産生を促進する。この粒子はマクロファージからのコレステロール引き抜き作用が強いことを我々は既に報告している。

さらに、ヒトの肝細胞やウサギの肝細胞においては、コレステロール逆転送系の最終段階であるHDLの中のコレステロールエステルを選択的取り込みに関与する scavenger receptor class B type I (SR-BI) の発現をプロブコールが増強することも我々は明らかにしており、プロブコールによるコレステロール逆転送促進が動脈硬化抑制の機序の1つとも考えられるが、今後プロブコールのユニークな多面的作用の解明が重要と考えられる。

E. 結論

FHヘテロ接合体患者において、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。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

1) Shizuya Yamashita, Hideaki Bujo, Hidenori Arai, Mariko Harada-Shiba, Shigeyuki Matsui, Masanori Fukushima, Yasushi Saito, Toru Kita, Yuji Matsuzawa: Long-term probucol treatment prevents secondary cardiovascular events; a cohort study of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in Japan. *J Atheroscler Thromb* 15(6):292-303, 2008.

H. 知的財産権の出願、登録状況

特になし

☒ 1. POSITIVE: The study cohort of FH

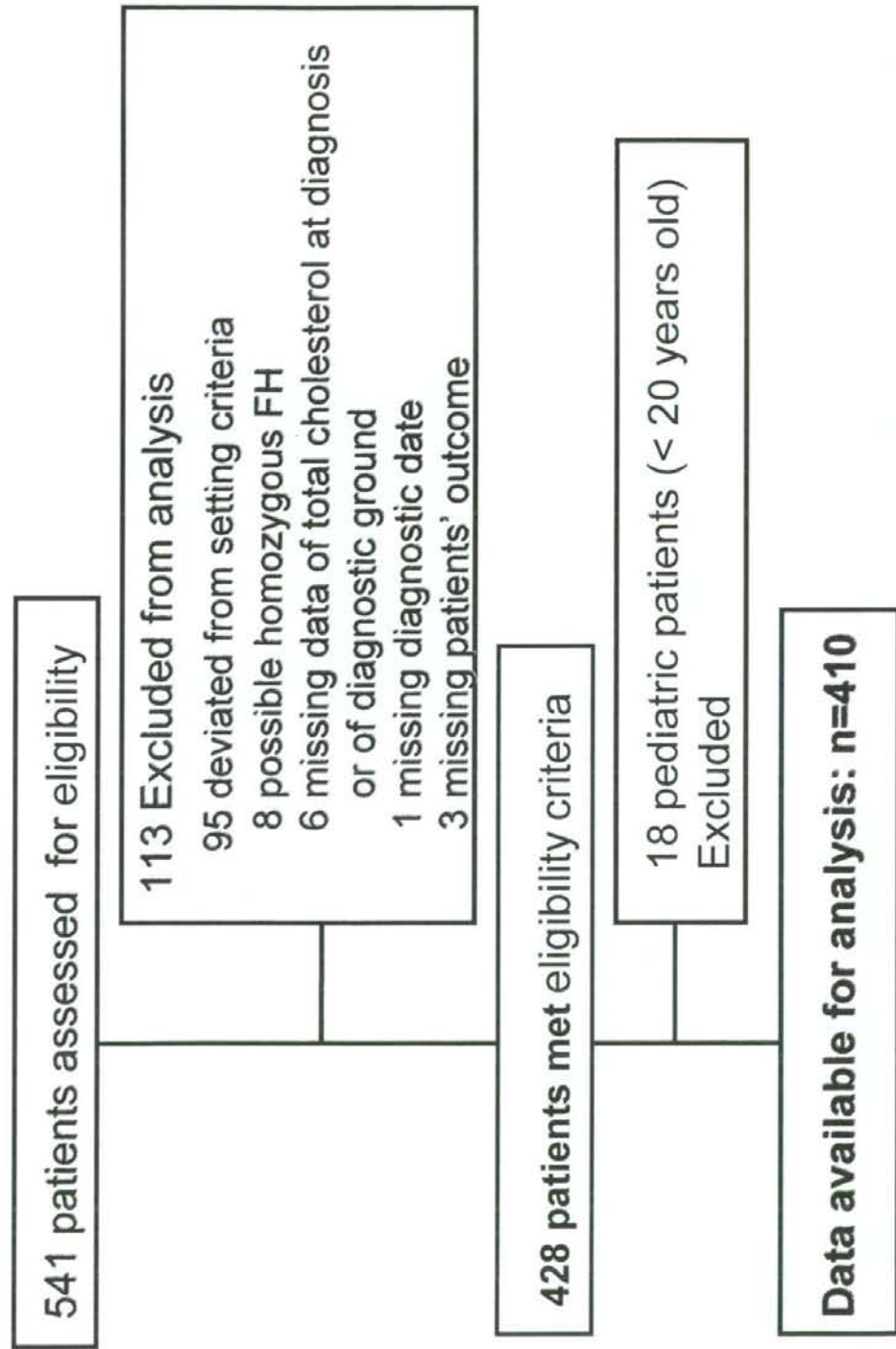
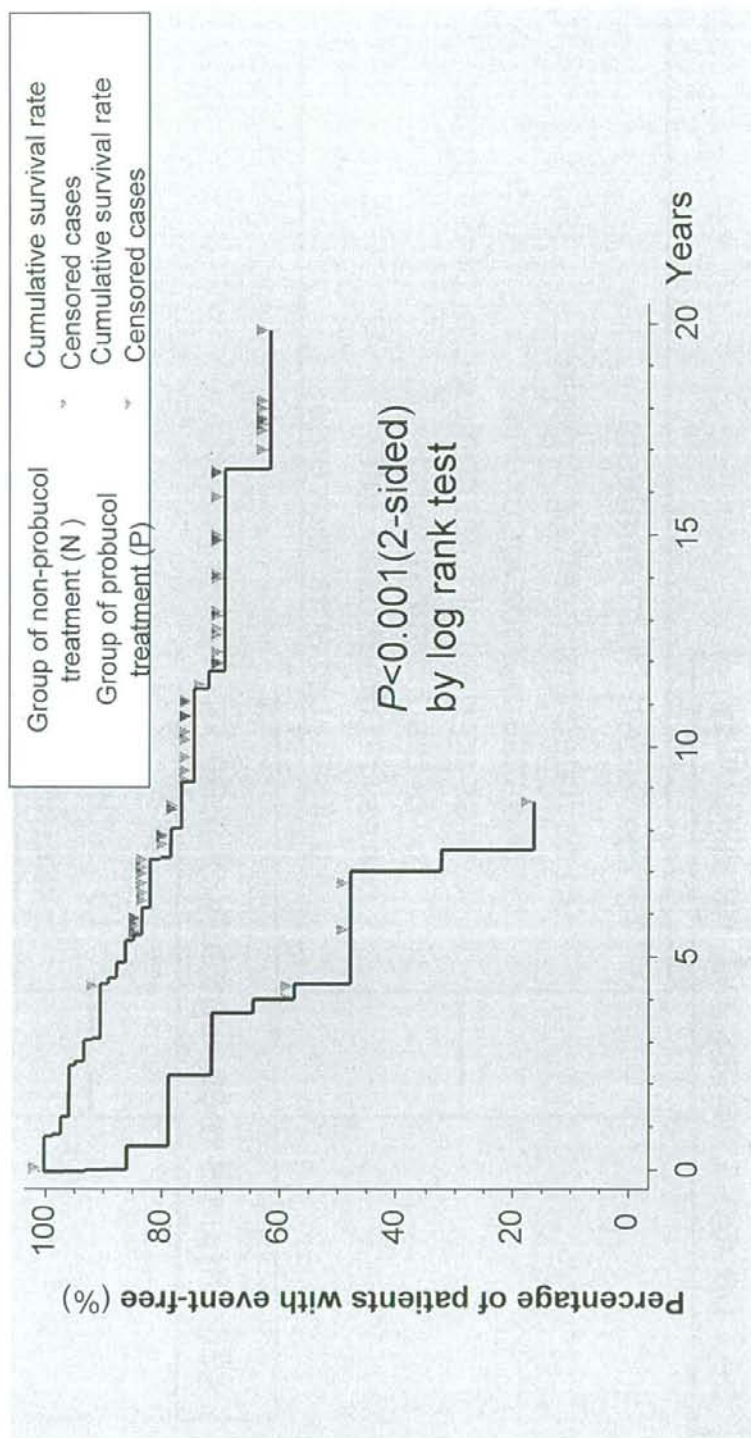


図2. Kaplan-Meier法による二次予防の生存曲線



Year	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
P	74	71	70	68	66	62	54	50	42	38	34	30	25	19	17	13	12	8	3	1	0
N	14	11	10	9	5	4	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表1. 一次予防群の診断時の臨床データ

Variable	Probucol treatment		P-value
	Yes	No	
Total	233	89	
Age (median)	50 (20-74)	47 (20-72)	0.18
Sex: male	96 (41.2%)	38 (42.7%)	0.90
BMI ≥ 25	49 (21.4%)	22 (25.6%)	0.45
Smoking history	74 (34.1%)	25 (30.9%)	0.68
Drinking history	93 (43.7%)	31 (38.3%)	0.43
Xanthoma	190 (81.9%)	69 (77.5%)	0.43
Tendon xanthoma	181 (78.0%)	64 (71.9%)	0.30
Nodular xanthoma	22 (9.5%)	6 (6.7%)	0.51
Palpebral xanthoma	31 (13.4%)	5 (5.6%)	0.05
Peripheral artery disease	1 (0.4%)	3 (3.4%)	0.07
Hypertension	40 (17.2%)	14 (15.7%)	0.87
DM	17 (7.3%)	5 (5.6%)	0.81

表2. 二次予防群(n=88)における診断時の臨床データ

Variable	Probuco treatment		P-value
	Yes	No	
Total	74	14	
Age (median)	51 (29-70)	53 (23-71)	0.62
Sex: male	46 (62.2%)	7 (50.0%)	0.55
BMI ≥ 25	17 (24.3%)	4 (30.8%)	0.73
Smoking history	38 (53.5%)	4 (30.8%)	0.23
Drinking history	33 (46.5%)	6 (46.2%)	1.00
Xanthoma	63 (85.1%)	12 (85.7%)	1.00
Tendon xanthoma	61 (82.4%)	10 (71.4%)	0.46
Nodular xanthoma	6 (8.1%)	1 (7.1%)	1.00
Palpebral xanthoma	5 (6.8%)	3 (21.4%)	0.11
Peripheral artery disease	2 (2.7%)	0 (0.0%)	1.00
Hypertension	30 (40.5%)	6 (42.9%)	1.00
DM	9 (12.2%)	5 (35.7%)	0.04

表3. 一次予防群と二次予防群における
心血管イベント

Variable	Primary prevention n=322		Secondary prevention n=88	
	Probulcol treatment			
	Yes	No	Yes	No
Total	27/233 (11.6%)	4/89 (4.5%)	20/74 (27.0%)	9/14 (64.3%)
MI	4	0	6	2
AP	18	1	12	6
HF	3	2	1	1
SR	1	1	1	0
TIA	1	0	0	0

食後高脂血症の診断に関する再検討

冠動脈疾患患者への脂肪負荷試験から

分担研究者：白井厚治 東邦大学医学部附属佐倉病院、内科講座

研究協力者：飯塚卓夫、横本孝志、野池博文 同上

食後高脂血症は動脈硬化の危険因子とされ、脂肪負荷を行うことにより食後トリグリセリド値から判別できるとされてきた(1)。これまで、それを支持する多くの報告もあるが、脂肪負荷を行う意義について疑問も出されている。すなわち、食後トリグリセリドの上昇率は、負荷前のトリグリセリド値に依存しており、高値ほど大きいことが知られている。したがって厳密に食前のトリグリセリド値を見ればよく、脂肪負荷試験は意味がないのではないかという疑問である。

今回、われわれは、食後高脂血症の診断に脂肪負荷を行う意義があるかを検証するため、食前トリグリセリド値が150mg/dl以下で冠動脈造影を行った症例65例に脂肪負荷を行い、トリグリセリドの増加量と冠動脈狭窄の有無との関係を見た。負荷前のトリグリセリド値は、両群で差を認めなかった。これらの症例でみると、食後4時間目のトリグリセリド値の上昇量には、両群間に差を求めなかった。脂質および関連因子では、冠動脈疾患保有群でHDL-Cは低下傾向であったが有意ではなく、リポ蛋白リパーゼ蛋白量のみが、有意に低値であった。

以上から、今回の症例では、冠動脈疾患保有群と非保有群との間で、脂肪負荷前のトリグリセリド値に差を認めなかったが、負荷後のトリグリセリド値にも差を認めず、必ずしも脂肪負荷試験の有用性は、見いだせなかった。食前トリグリセリド値がそろっている場合、リポ蛋白リパーゼ蛋白量は、冠動脈疾患保有群で唯一、有意の低値であり、リスクを見出せる重要因子と思われた。

A. 研究目的

食後高脂血症は動脈硬化の危険因子とされ、脂肪負荷を行うと、食後トリグリセリド値から判別できるとされると、1992年、Josef Patschら(1)が提唱した。これまで、それを支持する多くの報告があるが、脂肪負荷を行う意義について疑問も出されている。すなわち、食後トリグリセリドの上昇率は、負荷前のトリグリセリド値に依存しており、高値ほど高いことを原島(2)らは報告している。したがって、厳密に食前のトリグリセリドを見れば、食後値に差は見られないのではないかという見方である。

一方、トリグリセリドは、HDL-Cそして、インスリン感受性と逆相関するとされている(3)。インスリン感受性を反映する指標として、トリグリセリドを分解するリポ蛋白リパーゼ蛋白量がある(4、5、6)。

したがって食前トリグリセリドとリポ蛋白リパーゼ蛋白量を考慮すると新しい冠動脈疾患の新たな指標が見いだせる可能性も考えられる。

今回、我々は、冠動脈疾患と食後高トリグリセリド血症が関係し、その病態が、脂肪負荷によって初めて診断されるものかを検証するため、冠動脈疾患が疑われ、冠動脈造影を受けた患者に対して、脂肪負荷試験を行い、負荷後のトリグリセリド値を比較し、相違の有無、および、トリグリセリド値が同等であっても判別可能な因子としてリポ蛋白リパーゼ蛋白量の意味を検討した。

B. 研究方法

対象者：対象は、東邦大学医療センター佐倉病院で冠動脈疾患が疑われた症例で、トリグリセリド値150mg/dl以下で、冠動脈造影を行った66例。平均年

年齢64歳。冠動脈疾患は、狭窄が75%以上を認めた例とした。背景因子として、BMI、糖尿病、高血圧、脂質異常症、高血圧、家族歴、喫煙について調べた。

方法：血清脂質検査は、早朝空腹時に行い、脂肪負荷は、OFTTクリーム(水分56.7%、脂肪32.9%、蛋白2.5%、糖質2.4%)を、体表面積1m²当たり脂肪量で20gを摂取させ、4時間後に採血した。

検査項目

身長、体重、血糖、HbA1c、総コレステロール、中性脂肪、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、nonHDL-コレステロール、レムナント様粒子-コレステロール、アディポネクチン、リポ蛋白リパーゼ蛋白量、

C. 研究結果

冠動脈狭窄群は51例、無病変群は14例。両群の臨床背景は、表1に示した。年齢、性、BMI、糖尿病、高血圧、脂質異常症、高血圧、冠動脈疾患の家族歴、喫煙、降圧剤服用率、スタチン服薬に、両群間で差は見られなかった。

血清脂質：

両群の負荷前の脂質値を見ると、表2に示すごとく、総コレステロール、中性脂肪、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、nonHDL-コレステロール、レムナント様粒子-コレステロール値に冠動脈疾患費保有群と、保有群両群に差を見なかった。

なお、アディポネクチンは、病変保有群でやや低値を示したが、有意ではなかった。

脂肪負荷後のトリグリセリド値：(表3)

脂肪負荷後4時間目のトリグリセリド値は、非病変群 +51±37 mg/dl、病変群+58±33 mg/dlで差を認めなかった。

HDL-コレステロール、レムナント様粒子-コレステロール値も増加量には差を認めなかった。

リポ蛋白リパーゼ蛋白量：(表4)

リポ蛋白リパーゼ蛋白量は、負荷前では、病変保有群のほうが有意に低値を示した。一方、脂肪負荷後、リポ蛋白リパーゼ蛋白量は低下することが観察され、その低下量に両群で差を認めなかった。

D 考察

食後高脂血症は動脈硬化の危険因子とされ、脂肪負荷を行うと、食後トリグリセリド値から判別できるとされてきた(1)。しかし、彼らの論文を見ると、脂肪負荷前のトリグリセリド値は、冠動脈病変非保有群のほうが、100 mg/dlに比し、保有群では145 mg/dlと高値であり、原島ら(2)の報告では、食後トリグリセリド値は、増加するがその増加量は前値が高いほど大きく、法則性として、前値の約50%増であった。このような見方からすると、Patschらの成績は、トリグリセリド前値が高いからであり、冠動脈病変群をあえて脂肪負荷で始めて判別できるとは、言えない可能性がある。むしろ、冠動脈病変群では、前値ですでに差がみられていることを重視するほうが適切に思われる。

そこで、今回、これらを検証する目的で、冠動脈疾患が疑われた症例でトリグリセリド値150 mg/dl以下例の冠動脈造影を行い、冠動脈病変保有群と非保有群に分け、脂肪負荷後のトリグリセリド値を測定した。

冠動脈保有群と非保有群とでは、空腹時トリグリセリドはほぼ一致していた。そして、脂肪負荷後にはトリグリセリド上昇量には差を認めなかった。したがって、脂肪負荷試験を行うことによって新たに判別可能となる可能性は必ずしもあるとは言えないと推測された。

一方、トリグリセリドは、インスリン感受性と逆相関するとされている。インスリン感受性を反映する指標として、トリグリセリドを分解するリポ蛋白リパーゼ蛋白量がある(6)。このリポ蛋白リパーゼ蛋白量は、すでに、冠動脈疾患で低値(5)、糖尿病で低値(4)、インスリン治療で増加、インスリン感受性と正相関をすとも報告されている(6)。このリポ蛋白リパーゼ蛋白量は、脂肪負荷前において、有意に低値を示した。脂肪負荷後低下したが、その機序と意義は不明である。

以上から、冠動脈疾患のリスク因子として、トリグリセリドからみると、脂肪負荷検査を行っても必ずしも判別可能とならず、前値を見、差がない場合、リポ蛋白リパーゼ蛋白量が低値であることが、冠動脈疾患

のリスクとなることが示唆された。

E 結論

トリグリセリド前値が 150 mg/dl 以下においては、脂肪負荷試験を行うことで、冠動脈疾患の有無と関連付けることには困難であり、むしろ、リポ蛋白リパーゼ蛋白量低値を勘案したほうが、意味があることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Endo K, Oyama T, Saiki A, Ban Y, Ohira M, Koide N, Murano T, Watanabe H, Nishii M, Miura M, Sekine K, Miyashita Y, Shirai K : Determination of serum 7-ketocholesterol concentrations and their relationships with coronary multiple risks in diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 80:63-68, 2008
- Nakamura K, Tomaru T, Yamamura S, Miyashita Y, Shirai K : Cardio-Ankle Vascular Index is a Coronary Atherosclerosis. *Circulation Journal*, 72:598-604, 2008

H. 知的財産権の出願、登録状況

なし

文献

- Patsch JR, Gotto A. *Arterioscler Thromb*. 12: 1335-345, 1992
- 原島三郎ら、日本総合健康医学誌、20、1993
- Watanabe J. *Atherosclerosis* 145, 45-50, 1999
- Shirai K *Diabetes Research and Clinical Practice* 46, 35-41, 1999
- Hitsumoto *Atherosclerosis* 153 : 391-396, 1999
- Hanyu O, Miida T. *Clin Chim Acta*. 2007 ;384(1-2):118-23.

表 1

Baseline patient characteristics

	No CAD (n=14)	CAD (n=51)	P value
Mean age, y	63.6±8.4	64.7±10.5	0.72
Male sex, %	64	92	0.36
BMI	22.7±1.6	23.6±2.3	0.21
Diabetes Mellitus, %	36	41	1.0
Hypertension, %	50	80	0.26
Hyperlipidemia, %	43	67	0.46
Positive family history, %	7	16	1.0
Smoking, %	36	47	1.0
Anti-hyperlipidemic agents, %	21	35	1.0
Statins, %	14	33	0.76

表 2

Baseline biochemical data

	No CAD (n=14)	CAD (n=51)	P value
TC	191±28	185±36	0.61
TG	99±31	101±27	0.87
HDL	53±15	48±16	0.30
LDL	115±29	116±38	0.86
Non-HDL	138±30	138±36	0.96
RLP-C	4.3±1.6	4.0±1.5	0.57
Lp(a)	20±12	22±13	0.68
HbA1c	6.1±1.6	6.1±1.3	0.91
BS	109±30	106±17	0.58
Adiponectin	11.4±6.3	8.7±5.0	0.09
LPLmass	63±25	50±17	0.04

表 3

Fat loading test (1)

	No CAD (n=14)	CAD (n=51)	P value
TG pre	99±31	101±27	0.87
TG post	150±64	158±51	0.62
ΔTG	51±37	58±33	0.51
HDL pre	53±15	48±16	0.30
HDL post	53±17	48±15	0.29
ΔHDL	0.29±2.9	0.16±3.0	0.89
RLP-C pre	4.3±1.6	4.0±1.5	0.57
RLP-C post	7.3±1.6	6.8±1.3	0.54
ΔRLP-C	3.0±2.3	2.7±1.9	0.65

表4

Fat loading test (2)

	No CAD (n=14)	CAD (n=51)	P value
LPLmass pre	62.7±25.1	50.5±17.3	0.04
LPLmass post	56.4±18.9	44.2±15.6	0.02
Δ LPLmass	-8.8±9.2	-6.6±5.5	0.65

Baseline patient characteristics

	No CAD (n=14)	CAD (n=51)	P value
Mean age, y	63.6±8.4	64.7±10.5	0.72
Male sex, %	64	92	0.36
BMI	22.7±1.6	23.6±2.3	0.21
Diabetes Mellitus, %	36	41	1.0
Hypertension, %	50	80	0.26
Hyperlipidemia, %	43	67	0.46
Positive family history, %	7	16	1.0
Smoking, %	36	47	1.0
Anti-hyperlipidemic agents, %	21	35	1.0
Statins, %	14	33	0.76

Non-HDLコレステロールの臨床的意義に関する検討

分担研究者 曾根博仁 お茶の水女子大学 准教授
鈴木浩明 筑波大学大学院人間総合科学研究科 准教授
山田信博 筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授

研究要旨

総コレステロール値からHDLコレステロールを引いた差であるNon-HDLコレステロールは、空腹時採血が不要なこと、計算が容易であること、トリグリセリドなどの画分を含有するため、1項目である程度総合的な血清脂質の評価ができる可能性があることなどから、その有用性が期待されている。その心血管疾患予測因子としての臨床的有用性を心血管疾患のハイリスク集団である2型糖尿病患者において検討した。その結果、Non-HDLコレステロールは、すでに確立された心血管リスクファクターであるLDLコレステロールと比較しても、同等の冠動脈疾患予測能を持つことが判明した。

A. 研究目的

脂質異常症のスクリーニングや治療現場において、使いやすく信頼性の高い臨床検査指標を確立することは重要である。そのような臨床マーカーは、簡便・低コストであると共に、脂質異常症予防・治療のゴールである動脈硬化性疾患イベントのリスク評価に役立つものでなくてはならない。その意味では、長年使われてきたLDLコレステロールは、臨床マーカーとして確固たる意義を持ち、人種や薬物使用の有無に関わらず、動脈硬化疾患イベントの発症予測やリスク評価に有用であることがくり返し証明され、すでに世界的に広く使われている。LDLコレステロールを求めるためには、世界的にFriedwaldの式 ($LDL-C = TC - HDL-C - TG/5$) を用いるのが主流である。しかしこの式は臨床現場で用いるにはやや煩雑であり、しかも式中にトリグリセリドを含むために、空腹時採血が必要となる。

これに対して総コレステロール値からHDLコレステロールを引いた差であるNon-HDLコレステロールは、空腹時採血が不要なこと、計算が容易であること、トリグリセリドなどの画分を含有するため、1項目のみで、ある程度包括的な血清脂質の評価ができる可能性があることなどから、その有用性が期待されている。しかし、その臨床的有用性を確立するためには、Non-HDLコレステロールが、すでに確立された心血管リスクファクターであるLDLコレステロールと比較しても、心血管疾患のリスク評価において、同等以上のパフォーマンスを有することを示す必要がある。

Non-HDLコレステロールが、心血管疾患の予測指標としての有用性を検証するために、本年度の検

討としてははまず、もともと心血管疾患発症リスクが高い2型糖尿病患者のコホートにおいて、Non-HDLコレステロールのイベント予測因子としての意義と有用性を、LDLコレステロールや総コレステロール/HDLコレステロール比と比較しつつ検討した。

B. 研究方法

日本人2型糖尿病患者コホートJDCSにおいて、開始から8年間に大血管症イベント（冠動脈疾患及び脳卒中）に至った患者と至らなかった患者の両方について、その登録時データを用いて、既知の心血管危険因子と共に、Coxの比例ハザードモデルを含む多変量解析による解析を行った。

C. 研究結果と考察

このコホートにおける心血管疾患（冠動脈疾患と脳卒中）の発症率を表1に示す。1000人年あたり発症率は、冠動脈疾患で9.6、脳卒中で7.6であった。

これらの大血管合併症のリスクファクターを表2にまとめた。冠動脈疾患の発症にはLDLコレステロール、トリグリセリド、HbA_{1c}が、また脳卒中においては収縮期血圧が上位にみられた。そして、大血管合併症全体としてみると、喫煙も含めて古典的な心血管疾患リスクファクターがすべて揃う形となった。血清脂質マーカーについては、LDLコレステロールを計算する際にFriedwaldの式でトリグリセリドを用いているにも関わらず、LDLコレステロールと共にトリグリセリドが、独立した有意なリスクファクターとして残存する結果となった。