

次に、血清脂質指標として、LDLコレステロール、HDLコレステロールの代わりに、non-HDLコレステロールを説明変数に投入したモデルで検討したが、その結果、表3に示すように、表2で残っていたトリグリセリドが吸収消去され、脂質マーカーとしてはnon-HDLコレステロールのみが残存する結果となった。これより、日本人2型糖尿病患者において、non-HDLコレステロールが、性別を問わない有用な冠動脈疾患リスクファクターであることが明らかになった。

non-HDLコレステロールを計算するのにトリグリセリドは用いていないにも関わらず、トリグリセリドが吸収されるのは興味深い結果である。これは生化学的に、Non-HDLコレステロールがトリグリセリドの画分を含有していることを、疫学的にも裏付けている可能性がある。

次に、non-HDLコレステロールの代わりに、従来から広く用いられている、総コレステロール/HDLコレステロール比を代入して解析した。その結果、表4に示すように、特に、LDLコレステロールやnon-HDLコレステロールを使った場合を超える有用性は認められなかった。

さらに、上記3者の心血管疾患予測ハザード比を検討したが、表5に示すとおり、LDLコレステロールとnon-HDLコレステロール各10mg/dl上昇あたりのハザード比はほとんど等しいことが明らかになった。

D. 結論

日本の2型糖尿病患者の冠動脈疾患の発症リスク評価指標としてnon-HDLコレステロールが、LDLコレステロールと並ぶ有用な臨床脂質指標となりうる可能性が示された。今後は、非糖尿病患者コホートでも同様に検討していく必要がある。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

1. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, Sato M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Influence of Fat and Carbohydrate Proportions on the Metabolic Profile in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. **Diabetes Care** (in press)
2. Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, Oikawa S, Ishibashi S, Katayama S, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, JDCS Group.

Components of metabolic syndrome and their combinations as predictors of cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes. Implications for improved definition. Analysis from Japan Diabetes Complications Study (JDCS). **J Atheroscler Thromb** (in press).

3. Sone H, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, Ishibashi S, Oikawa S, Katayama S, Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, JDCS Group. Waist circumference as a cardiovascular and metabolic risk in Japanese patients with type 2 diabetes. **Obesity** (in press).
4. Sugawara A, Saito K, Sato M, Kodama K, Sone H. Atypical and non-physiological body mass index decline in Japanese young women. **Epidemiology** (in press)
5. Yokoyama H, Sone H, Oishi M, Kawai K, Fukumoto M, Kobayashi M, Japan Diabetes Data Management Group. Prevalence of albuminuria and renal insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Clinical Data Management study (JDDM15). **Nephrol Dial Transplant** (in press)
6. Sato M, Kodama K, Sugawara A, Saito K, Sone H. Physical fitness during adolescence is a long-term predictor of mature and premature all-cause mortality in Japanese women - 64-year observational study. **Epidemiology** (in press)
7. Yokoyama H, Kawai K, Oishi M, Sone H, Japan Diabetes Data Management Group. Familial predisposition to cardiovascular risk and disease contributes to cardiovascular risk and disease interacting with other cardiovascular risk factors in diabetes-Implication for common soil (JDDM 14). **Atherosclerosis** (in press).
8. Yokoyama H, Oishi M, Kawai K, Sone H; on behalf of the Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group. Reduced GFR and microalbuminuria are independently associated with prevalent cardiovascular disease in Type 2 diabetes: JDDM study 16. **Diabet Med** 2008;25:1426-1432.
9. Kato T, Shimano H, Yamamoto T, Ishikawa M, Kumadaki S, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Yahagi N, Nakakuki M, Hasty AH, Takeuchi Y, Kobayashi K, Takahashi A, Yatoh S, Suzuki H, Sone H, Yamada N. Palmitate impairs and eicosapentaenoate restores insulin secretion through regulation of SREBP-1c in pancreatic islets. **Diabetes** 57: 2382-2392, 2008

表1 JDCSにおける心血管疾患の発症率

JDCS 心血管合併症発症率		
(1000人・年あたりの発症率)		
	冠動脈疾患	脳卒中
JDCS 9年次	9.6 (男11.2 女7.9)	7.6 (男8.5 女6.6)
日本人一般住民 (久山町研究第3集団*)	男3.5/女1.8	男5.3/女3.9
日本人一般住民 (Hiroshima/Nagasaki Study, 1958-1984)	男3.1/女1.3	
英国2型糖尿病患者 (UKPDS通常治療群)	17.4	5.0

(* 糖尿病/耐糖能異常者が約30%含まれる)

表2 JDCSにおける心血管疾患の年齢性別調整リスクファクター(Cox 回帰分析, 変数減少法, $p < 0.05$)

JDCS 心血管合併症の危険因子				
脂質パラメータとして、LDL-C, HDL-C, TGを投入時				
	全体	男性	女性	
冠動脈疾患	LDL-C ($p < 0.0001$)	LDL-C ($p < 0.001$)	TG	($p < 0.01$)
	TG ($p < 0.0001$)	TG ($p < 0.01$)	罹病期間	($p = 0.01$)
	HbA _{1c} ($p = 0.04$)	喫煙 ($p = 0.02$)	LDL-C	($p = 0.02$)
		HbA _{1c} ($p = 0.04$)		
脳卒中	収縮期血圧 ($p = 0.02$)	収縮期血圧 ($p = 0.04$)		
上記を 合わせ たもの	LDL-C ($p < 0.01$)	LDL-C ($p < 0.01$)	収縮期血圧	($p = 0.01$)
	TG ($p < 0.01$)	TG ($p = 0.03$)	TG	($p = 0.01$)
	収縮期血圧 ($p = 0.02$)	喫煙 ($p = 0.04$)		
	HbA _{1c} ($p = 0.02$)			
	喫煙 ($p = 0.05$)			

LDL-Cを計算するのにTGが必要であるが、TGそのものも残る

表3 JDCSにおける心血管疾患の年齢性別調整リスクファクター(Cox 回帰分析, 変数減少法, $p < 0.05$) (Non-HDL コレステロールを用いた場合)

JDCS 心血管合併症の危険因子

脂質パラメータとして、non-HDL-C, TGを投入時

	全体	男性	女性
冠動脈疾患	non-HDL-C (p<0.0001) HbA _{1c} (p=0.03)	non-HDL-C (p<0.0001) HbA _{1c} (p=0.02) 喫煙 (p=0.03)	non-HDL-C (p<0.001) 罹病期間 (p=0.01) BMI (p=0.04)
脳卒中	収縮期血圧 (p=0.01)	収縮期血圧 (p=0.04)	
上記を合わせたもの	non-HDL-C (p<0.0001) 収縮期血圧 (p=0.01) HbA _{1c} (p=0.01) 喫煙 (p=0.05)	non-HDL-C (p<0.001) 喫煙 (p=0.04) HbA _{1c} (p=0.049)	収縮期血圧 (p<0.01) non-HDL-C (p=0.01)

Non-HDL-Cを計算するのにTG不要なのにTGが吸収され不要になる
→ Non-HDL-C にTGの成分を含む

表4 JDCSにおける心血管疾患の年齢性別調整リスクファクター(Cox 回帰分析, 変数減少法, p<0.05)(TC/HDLC 比を用いた場合)

JDCS 心血管合併症の危険因子

脂質パラメータとして、TC/HDLC, TGを投入時

	全体	男性	女性
冠動脈疾患	TC/HDLC (p<0.0001) HbA _{1c} (p<0.01)	TC/HDLC (p<0.0001) HbA _{1c} (p<0.01) 喫煙 (p=0.03)	TC/HDLC (p=0.01) 罹病期間 (p=0.02) BMI (p=0.02)
脳卒中	収縮期血圧 (p=0.01) Lp(a) (p=0.07)	収縮期血圧 (p=0.03) Lp(a) (p=0.05)	
上記を合わせたもの	TC/HDLC (p<0.0001) 収縮期血圧 (p=0.02) HbA _{1c} (p<0.01) 喫煙 (p=0.08)	TC/HDLC (p<0.001) 喫煙 (p=0.08) HbA _{1c} (p=0.01) Lp(a) (p=0.06)	収縮期血圧 (p=0.03) TG (p=0.03) HbA _{1c} (p=0.07) BMI (p=0.09)

- 一部にTGが吸収されずに残る
- 喫煙のp値が0.05を超える。
- Lp(a)が浮上する？

表5 LDL コレステロール, Non-HDL コレステロール, 総コレステロール/HDL コレステロール比のハザード比 (95%信頼区間) の比較

LDL-C, Non-HDL-C, TC/HDL-CのHRの比較

	冠動脈疾患	冠動脈疾患+脳卒中
LDL-C (10mg/dlあたり)	1.14 (1.08-1.20)	1.10 (1.04-1.16)
Non-HDL-C (10mg/dlあたり)	1.16 (1.10-1.22)	1.11 (1.06-1.16)
TC/HDL-C (+1あたり)	1.42 (1.26-1.61)	1.30 (1.16-1.45)

TC/HDL-C +1 : TCで40-60 mg/dl

I型およびV型高脂血症の診療ガイドラインに関する研究

分担研究者 後藤田 貴也 東京大学大学院臨床分子疫学特任准教授

研究要旨 I型およびV型高脂血症の診断基準・診療ガイドラインは世界的にみてもほとんど確立されておらず、原発性高脂血症の適切な管理の面からも、わが国のデータ・実態に基づいた作成が望まれる。本研究において、その準備段階として基礎資料を収集、検討を加え、診断基準・診療ガイドライン案も作成した。

A. 研究目的

わが国のI型およびV型高脂血症（高カイロミクロン血症）の診療ガイドラインの作成を将来的な目標として、その基礎的資料を収集し、検討を加えることを目的とする。

B. 研究方法

PubMed や医学中央雑誌を通じた刊行物の検索およびインターネットを通じた情報検索により、諸外国ならびにわが国におけるI型およびV型高脂血症に関する資料を収集した。

C. 研究結果

わが国はもちろん、欧米諸外国においても、I型およびV型高脂血症の診療ガイドラインとして確立されたものは見当たらなかった。欧米においては、米国ワシントン大学（シアトル）のJ.D. Brunzell博士の著作に基づいた記述が幅広く見受けられた。わが国においては、虎の門病院の村勢ら、および国立循環器病センターの池田らによる報告が、多くの日本人患者に関する基礎データを提供するものとして注目された。

・IIa型高脂血症の者はIIb型群およびその他群に比して、有意に年齢が高く、またIIb型群とは異なり、肥満や糖代

I型高脂血症のもっとも典型的な例は家族性リポ蛋白リパーゼ（LPL）欠損症であり、わが国においても50～100万人に1人の頻度で見られる。世界中で220種類を超える遺伝子変異が報告されており、Brunzellらによると、患者の97%には変異が同定されるという。一方わが国においては、われわれの報告を含めて34種類の遺伝子変異が同定されているが、その一方で、exon部分等に変異が同定されない症例が日本人では比較的多い可能性が東邦大学の白井、大阪大学の山下らによって示唆されている。

I型高脂血症を呈するもう一つの遺伝性疾患である家族性アポ蛋白C-II欠損症に関しては、わが国では3種類の遺伝子変異が報告されているが、LPL欠損症に比べるとその頻度は低い。その他の多くはI型糖尿病に伴ういわゆるdiabetic lipemiaに伴うものであった。

V型高脂血症は先天的および後天的な両側面をもち、中～高度の高トリグリセリド（TG）血症を呈する様々な病態を幅広く含むカテゴリーである。わが国における村勢らの報告によれば、V型

高脂血症の約 2/3 には、糖尿病や飲酒といった基礎疾患が確認されるが、残りの 1/3 には確認されないという。そのような患者の多くは、通常はIV型高脂血症を呈し、家族歴に高 TG 血症を認める場合が多いという。

以上の背景に基づき、原発性高カイロミクロン血症の診断基準（案）を作成した。1988 年に垂井らが示した診断基準をもとに、遺伝子診断が可能となったことに加えて、臨床症状や家族歴の有無も項目に加えて作成した。

D. 考察

世界的にも I 型・V 型高脂血症（高カイロミクロン血症）の診断基準・診療ガイドラインはほとんど確立されておらず、原発性高脂血症の適切な管理の面からも多くの議論を経て作成する必要があるものと思われる。

E. 結論

I 型および V 型高脂血症の診断基準・診療ガイドラインに関する基礎的検討を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 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

なし

研究要旨

LDL コレステロール、トリグリセリドがともに上昇する IIb 型高脂血症は、動脈硬化症のリスクが重積しやすく、糖尿病、メタボリックシンドロームを合併する傾向が強い。IIb 型高脂血症は、また家族性複合型高脂血症によって発症することも多く、虚血性心疾患をはじめとする動脈硬化症に対するハイリスク予備軍として、リスク管理が重要である。従って IIb 型高脂血症の治療指針としては生活習慣の改善を十分に行った上で、LDL コレステロールに加えて nonHDL コレステロールを管理目標とすることを提唱したい。また、薬物療法を行う際には、スタチン、フィブラートいずれかを中心とした治療が望ましい。

A. 研究目的

WHO 分類における IIb 型高脂血症（脂質異常症）は LDL と VLDL の増加するタイプの高脂血症であり、臨床的には LDL コレステロール 140mg/dl 以上、トリグリセリド 150mg/dl 以上の両者を満たす高脂血症と定義される。一般的に IIb 型高脂血症は 2 型糖尿病、メタボリックシンドローム、慢性腎臓病（CKD）に合併しやすい高脂血症であり、また原発性高脂血症の中では家族性複合型高脂血症（Familial Combined Hyperlipidemia, FCHL）が IIb 型の表現型を呈することが多い。IIb 型高脂血症では LDL コレステロールとトリグリセリドの上昇とともに HDL コレステロールの低下や small dense LDL の増加を伴い、これらの状態はいわゆる atherogenic triad と称され、動脈硬化性疾患を発症しやすい高脂血症と考えられる。本研究においてはこのように動脈硬化性疾患のハイリスク病態である IIb 型高脂血症のガイドラインを作成することにある。

B. 研究方法

平成 19 年原発性高脂血症班において行われた IIb 型高脂血症に関する解析方法をもとに 2002 年から 2005 年までに京都予防医学センター高脂血症外来を受診した患者のデータについて WHO 分類に基づく高脂血症の頻度の解析を行うとともに IIb 型高脂血症を呈した患者における small dense LDL の合併率やアポ蛋白の解析を行った。また、京大病院を受診中の患者で IIb 型を呈する患者について治療前後の脂質の解析を行った。さらに、西暦 2000 年日本人の血清脂質調査の結果をもとにメタボリックシンドロームと診断される人の中での IIb 型高脂血症の頻度やその特徴について解析した。また遺伝子解析の結果について正脂血症と IIb 型高脂血症を呈する人の間で遺伝子多型の比較検討を行った。

C. 研究結果

1. 高脂血症外来通院患者における IIb 型高脂血症の脂質プロファイル

2002 年から 2005 年までに京都予防医学センター高脂血症外来を受診した患者 610 名を WHO の分類に従って分けると図 1 のよ

うな結果になった。すなわち男性においてはⅡb型が26.1%と約4分の1を占めるのに対し、女性ではⅡb型は14.0%と少なく、8割以上をⅡa型が占めた。また、WHO分類に従って、その脂質プロファイルおよび他の臨床データを解析した結果を表1に示す。表1に示すように総コレステロールはⅡa、Ⅱb型で高く、トリグリセリドはⅡb、Ⅳ型で高く、HDLコレステロールはⅡb、Ⅳ型で低く、LDLコレステロールはⅡa、Ⅱb型で高かった。また、ポリアクリルアミド電気泳動で判定したsmall dense LDL合併率はⅡb型で約50%であり、Ⅳ型では約60%であった。LDLサイズの指標であるRfもⅡb型、Ⅳ型において高値を示し、LDLサイズが小さいことを示した。Ⅱb型、Ⅳ型では約90%の患者にmidbandを認めた。アポBはLDLコレステロールと、アポAⅠはHDLコレステロールと、アポC2、C3、Eはトリグリセリドと同様な傾向を示した。また、BMIはⅡb、Ⅳ型においてⅡa型より高い傾向があった。糖尿病合併はⅡaに比べⅡb、Ⅳ型で多かった。

2. Ⅱb型高脂血症患者の治療前後の脂質プロファイルと合併症

表2には京大病院における高脂血症外来でのⅡb型高脂血症患者の脂質プロファイル、治療薬剤、合併症の頻度などを示す。この患者群においても糖尿病、メタボリックシンドロームの合併率は男女ともに約3分の1であり、糖尿病、メタボリックシンドロームのいずれかを合併しているのは約半数にのぼった。また、治療薬剤としては約8割の患者がスタチンで治療されており、いわゆるストロングスタチンの使用頻度が高かった。

3. メタボリックシンドロームにおけるⅡb型高脂血症

西暦2000年日本人の血清脂質調査にお

いてメタボリックシンドロームと診断された人の中のⅡb型の頻度を表3に示す。コホート全体でのⅡbの割合と比べて、男女とも合併の頻度が高くなっているが、特に女性のメタボリックシンドロームにおけるⅡb型高脂血症の合併率が高くなっているのは興味深い。Ⅳ型に関しては全体でも男性19.9%がⅣ型を示すことが明らかとなったが、メタボリックシンドロームの中では男性47.2%、女性26.1%がⅣ型を示した。また、メタボリックシンドロームにⅡb型を合併した人における高血圧、耐糖能異常の合併率は男女ともコホート全体より著しく高く、この集団が非常にリスクの高い集団であることを表している。また、メタボリックシンドロームにⅡb型を合併した人と人の脂質プロファイル及び他の臨床データを表4に示す。コホート全体の平均と比較するとHDL-Cは低く、それ以外の全ての項目で高値を認め、リスクが重積した集団であることを示唆する。

4. Ⅱb型高脂血症の遺伝子多型

西暦2000年日本人の血清脂質調査において行った遺伝子多型について、Ⅱb型の特徴を表すために正脂血症者との比較検討を行った。表5に示すようにⅡb型を示す人においてはカイ2乗検定でAPOC3-Sst1多型(アポリポ蛋白CⅢ)でのS2アレルを持つ人が多かったが、CETP-Taq1B多型、LIPC-514G(肝性リパーゼ)多型、LPL-S447X(リポ蛋白リパーゼ)多型の頻度においては有意差がなかった。これらの結果はAPOC3-Sst1遺伝子多型がⅡb型高脂血症の発症に関与することを示唆する結果ではないかと思われる。

5. Ⅱb型高脂血症の管理指針

1) 治療目標

LDLコレステロールは動脈硬化性疾患予防ガイドラインに従って、治療の目標値を

設定するが、トリグリセリドについてはどこからどこまでという目標が設定されているとは言い難い。IIb型高脂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、また、IIb型では低HDLコレステロール血症を伴うことから、LDLコレステロールの次の目標として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ことが平成19年度原発性高脂血症研究班より提唱された(図2)。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。

診療にあたっては、男性にお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。

糖尿病に伴う2次性の場合には糖尿病の治療を優先し、薬剤性が疑われる場合には原因薬剤の中止を考慮する。

2) 非薬物療法

高脂血症の基本は食事や運動、禁酒など生活習慣の改善である。また、喫煙者には禁煙を指導する。生活習慣の改善によりLDLコレステロール、トリグリセリドの低下とともにHDL増加、small dense LDL減少、体重減少、血糖値低下、血圧低下を認めることが多い。

食事についてはコレステロール摂取を1日300mg以下にするとともに、トリグリセリドを下げるため、アルコール、果糖、蔗糖、および飽和脂肪酸を多く含む脂質を制限し、n3系の不飽和脂肪酸の摂取を勧める。軽作業をしている外来通院患者の場合の摂取カロリーは理想体重×30カロリーとする。また、炭水化物の摂取を減らし、不飽和脂肪酸を含む脂質でカロリーを補うようにする。この場合、脂質の摂取は25~35%とする。

有酸素運動も効果的であり、ウォーキングなどを1日30分から60分、週3回以上行うよう指導する。肥満を伴う場合には週5回以上が望ましいが、膝関節痛や腰痛のため、ウォーキングが難しい場合には水中歩行などを奨励する。

3) 薬物療法

薬物療法としては動脈硬化性疾患予防ガイドラインに従って、リスク評価を行い、かつ上に記したような非薬物療法を3~6ヶ月間行った後、目標値に達成しない場合に行う。

a) ストロンゲストアチンを中心とした管理

LDLコレステロール、トリグリセリドをいずれも強力に低下させるストロンゲストアチンであるアトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチンを用いる。初期投与量で目標値を達成しない場合にはスタチンの増量あるいは以下の併用療法を考慮する。まずはLDLコレステロールの目標値を達成した後、non-HDLコレステロールの目標値の達成を目指す。スタチンに併用する薬剤としてはフィブラート(フェノフィブラート、ベザフィブラート)、ニコチン酸(ニセリトロール、コレキサミン)、EPA、エザチミブがある。ただし、添付文書上スタチンとフィブラートの併用は原則禁忌

となっているため、併用する場合は、ハイリスクで、治療効果によるメリットが副作用のリスクを上回ると判断された場合のみとし、患者に十分説明したのち、慎重に行う。腎機能低下がある場合、横紋筋融解症を来しやすく、腎機能の悪化を招くため、スタチン・フィブラートの併用は禁忌である。ニコチン酸との併用でも横紋筋融解のリスクは高くなる。

b) フィブラートを中心とした管理

トリグリセリドを強力に低下させ、LDLコレステロールも軽度低下させるとともにHDLコレステロールを増加させるフィブラート（フェノフィブラート、ベザフィブラート）をまず用いる。フィブラートのみでLDLコレステロールが目標値に達成しない場合にはエザチミブ、胆汁酸レジン、プロブコールを併用する。重症例ではさらにスタチンの併用も可能であるが、上記のような注意が必要である。

平成19年度原発性高脂血症患者における外来患者の調査ではIIb型高脂血症患者に対する薬剤はスタチンを投与している症例が38から92%で、フィブラートを投与している症例が3.2から38%で、スタチンを投与している症例が多いことが示された。京大病院における治療実態も他の病院と同様、スタチンを中心とした脂質管理が行われていることが明らかとなった。

D. 考察

LDLコレステロール、トリグリセリドがともに上昇するIIb型高脂血症は、男性に多く、また動脈硬化症のリスクが重積しやすく、糖尿病、メタボリックシンドロームを合併する傾向が強かった。IIb型高脂血症は、またFCHLによって発症することも多く、虚血性心疾患をはじめとする動脈硬化症に対するハイリスク予備軍として、リ

スク管理が重要である。脂質異常症の管理に際して薬物療法を行う際には、スタチン、フィブラートいずれかを中心とした治療が望ましいと考える。その際、従来のLDLコレステロール管理に加え、nonHDLコレステロールを管理目標に加えることが好ましいと考える。

E. 結論

今回の研究ではIIb型高脂血症に関する解析を通してそのガイドラインの作成を試みた。IIb型高脂血症は糖尿病、メタボリックシンドロームに合併することが多いため、リスク評価とともに生活習慣の改善を行うことが望ましい。また、家族性複合型高脂血症により発症することも多く、家族歴の聴取は重要である。IIb型高脂血症の管理法についてはLDLコレステロール管理に加え、nonHDLコレステロールを管理目標に加えることが好ましいと考える。

F 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. Yamashita S, Hbujo H, Arai 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.* 15:292-303, 2008.
2. 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, Yamada N.

- Proposed guidelines for hypertriglyceridemia in Japan with non-HDL cholesterol as the second target. *J Atheroscler Thromb.* 15(3):116-21, 2008.
3. Komori H, Arai H, Kashima T, Huby T, Kita T, Ueda Y. Co-expression of CLA-1 and human PDZK1 in murine liver modulates HDL cholesterol metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 28(7):1298-303, 2008
4. 【脂質代謝異常症診療の新展開】 脂質代謝異常症の分子疫学 日本人の血清脂質
荒井秀典、ホルモンと臨床 56 卷 3 号 235-240、2008 年
5. 高齢者の薬物療法 副作用と注意すべきポイント 内分泌 代謝疾患の薬物療法
荒井秀典、Journal of Clinical Rehabilitation、17 卷 4 号 383-388、2008 年
6. 【脳卒中の危険因子としての脂質異常症】 フィブラートの効果 VA-HIT を中心に、荒井秀典、成人病と生活習慣病、38 卷 2 号 180-184、2008 年
- 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 なし

表1. 高脂血症外来患者のWHO分類による脂質プロファイルの比較検討

	正脂血症 (n=202)		II a (n=266)		II b (n=139)		IV (n=205)		p for trend
	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	
age	50.1	12.2	52.2	10.3	49.2	10.7	46.5	10.2	<0.001
Rf	0.35	0.030	0.36	0.027	0.39	0.037	0.41	0.045	<0.001
T-Chol (mg/dl)	210	26.8	256	24.8	258	24.1	203	29.5	<0.001
TG (mg/dl)	89	32.8	99	29.7	208	57.2	289	200.8	<0.001
HDL-c (mg/dl)	76	24.1	66	16.5	51	10.2	49	12.8	<0.001
LDL-c (mg/dl)	116	19.4	170	23.0	165	20.2	104	24.8	<0.001
FBS (mg/dl)	108	17.4	105	15.6	104	13.7	111	24.7	0.770
ApoA1 (mg/dl)	157	28.5	145	20.6	133	17.4	135	23.1	<0.001
ApoB (mg/dl)	92	14.5	123	13.9	133	12.2	105	16.7	<0.001
ApoB/LDLc	0.81	0.08	0.72	0.05	0.81	0.07	1.06	0.26	<0.001
ApoC2 (mg/dl)	4.6	2.9	5.0	6.7	6.8	2.2	7.7	3.3	<0.001
ApoC3 (mg/dl)	9.9	2.6	9.7	1.9	12.8	3.2	14.3	4.9	<0.001
ApoE (mg/dl)	4.5	1.3	4.7	1.3	5.6	1.4	6.1	3.1	<0.001
BMI (kg/m ²)	22.7	3.3	23.3	2.9	24.9	2.9	24.6	3.2	<0.001
small dense LDL	8.8%		13.8%		49.6%		61.0%		
midband	60.0%		64.4%		87.6%		95.2%		
DM	6.1%		2.1%		5.2%		4.9%		

表 2. 高脂血症外来におけるⅡb型高脂血症患者治療

	男性 (n=27)		女性 (n=39)		男+女 (n=66)	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD
年齢	56.3	13.6	62.6	10.3	60.0	12.1
BMI	23.9	3.3	24.5	3.5	24.3	3.4
SBP (mmHg)	131	14	133	19.4	132	17.4
DBP(mmHg)	77	9.5	79	13.2	78	11.8
治療前HbA1c (%)	5.8	0.5	6.6	1.3	6.3	1.2
治療前TC (mg/dl)	281	46.2	283	35.7	282	40.0
治療前TG (mg/dl)	237	58.9	212	53	222	56.5
治療前HDL-c (mg/dl)	49.0	11.2	55.5	12.0	52.8	12.0
治療前計算LDL-c (mg/dl)	185	42.2	185	33.4	185	37.0
治療前non-HDLc (mg/dl)	232	44.2	227	33.2	229	37.8
治療後HbA1c (%)	6.0	0.4	6.2	0.4	6.2	0.4
治療後TC (mg/dl)	197	20.2	214	27.9	207	26.1
治療後TG (mg/dl)	148	55.1	146	48.4	147	50.8
治療後HDL-c (mg/dl)	48.2	11.2	57.2	13.5	53.5	13.3
治療後計算LDL-c (mg/dl)	119	23.8	128	23.4	124	23.7
治療後non-HDLc (mg/dl)	149	21.7	157	26.7	153	24.8
糖尿病 (%)	22.2		38.5		32.9	
高血圧 (%)	51.9		56.4		53.7	
MetS (%)	44.4		33.3		37.3	
喫煙 (%)	7.4		5.1		6.0	
冠動脈疾患 (%)	11.1		7.7		9.0	
脳梗塞 (%)	7.4		5.1		6.0	
スタンダードスタチン (%)	18.5		30.8		25.8	
ストロングスタチン (%)	59.3		41.0		48.5	
フィブラート (%)	18.5		15.4		16.7	
ゼチア (%)	7.4		2.6		4.5	
Combination (%)	7.4		10.3		9.1	

表 3. メタボリックシンドロームにおけるⅡb型、Ⅳ型の頻度及び高血圧、耐糖能異常合併率 (%)

	Ⅱb		Ⅳ	
	男	女	男	女
MetS (男231、女23)	22.9	43.5	47.2	26.1
全体 (男1917、女1347)	8.2	5.1	19.9	5.5

	高血圧		耐糖能異常	
	男	女	男	女
MetS-Ⅱb (男53、女10)	66.0	80.0	34.0	40.0
全体 (男1917、女1347)	21.0	11.3	12.0	12.6

表 4. メタボリックシンドロームにⅡb型を合併した人の臨床データ

		年齢	BMI	ウエスト 周囲径(cm)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	T-Cho (mg/dl)	TG (mg/dl)	HDL-c (mg/dl)	LDL-c (mg/dl)	non-HDL-c (mg/dl)	RLP-c (mg/dl)	HbA1c (%)	空腹時血糖 (mg/dl)
MetS-Ⅱb	男	平均 50.6	26.7	94.0	140	88	252	212	45	164	207	9.2	5.3	111
		SD 10.2	2.5	6.1	21.6	12.5	30.6	54.9	9.2	25.8	29.2	4.8	0.8	27.3
	女	平均 60.5	29.1	94.5	137	84	257	193	54	164	203	9.0	5.6	104
		SD 7.7	3.1	5.1	19.0	6.3	29.7	42.5	9.6	24.4	23.3	6.6	1.3	21.0
全体	男	平均 46.3	23.4	84.1	125	76	201	145	55	119	146	6.2	4.9	98
		SD 13.1	3.2	8.9	17.3	11.9	33.8	130.1	14.4	30.6	35.7	8.9	0.6	18.8
	女	平均 45.7	22.4	73.2	120	73	200	92	65	130	153	3.6	4.8	91
		SD 17.0	3.4	10.8	17.9	11.2	35.5	60.2	14.4	31.1	35.8	4.3	0.5	13.1

表 5. 正脂血症とⅡb型高脂血症における遺伝子多型の頻度の比較 (%)

<i>CETP TaqIB</i> (rs708272)			
	normal	llb	p value
B1B1	351	41	0.691
B1B2	475	59	
B2B2	166	16	
total	992	116	
<i>LIPC 514CT</i> (rs1800588)			
	normal	llb	p value
CC	216	27	0.461
CT	520	54	
TT	256	35	
total	992	116	
<i>LPL S447X</i> (rs328)			
	normal	llb	p value
wt	743	95	0.195
hetero	230	19	
homo	10	2	
total	983	116	
<i>APOC3 SstI</i> (rs5128)			
	normal	llb	p value
S1S1	445	44	0.029
S1S2	446	51	
S2S2	101	21	
total	992	116	

図1.WHO分類による脂質異常症の頻度

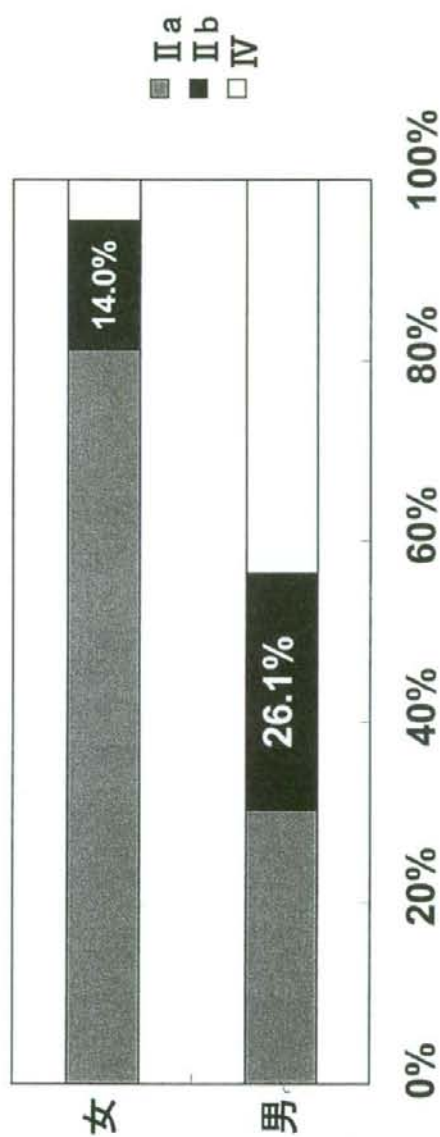


図2. II b型高脂血症患者カテゴリー別管理目標値

・動脈硬化性疾患診療ガイドラインに基づきLDL-Cの管理目標を達成したのち、TGが200mg/dlを超える場合、nonHDL-Cを管理目標とする。

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	
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	0	<160	<190	
	1~2	<140	<170	
	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	

Ⅲ型高脂血症の診断に関する研究

分担研究者 衛藤雅昭 奥羽大学薬学部疾患薬理学/附属病院内科 教授

研究要旨

Ⅲ型高脂血症はレムナントリポ蛋白（レムナント）が血中に増加する典型的な疾患である。レムナントはLDLと同様に動脈硬化惹起性リポ蛋白である。アポE2/2遺伝型を基盤として、糖尿病やメタボリックシンドロームを合併して発症することが多い。レムナントの増加のために、早期に冠動脈硬化症を発症する。血中トリグリセリド、総コレステロール両方高値（トリグリセリド高値が優位）、総コレステロールが高値にかかわらずLDLコレステロールが低値、かつレムナント（RLP）コレステロールが異常高値を確認することが診断の要点である。

A. 研究目的

Ⅲ型高脂血症はトリグリセリド（TG）richリポ蛋白の1つであるレムナントリポ蛋白（レムナント）が血中に増加する典型的な疾患である。レムナントはLDLと同様に動脈硬化惹起性リポ蛋白であり(1)、Ⅲ型高脂血症の存在はTG/レムナントの催動脈硬化性を証明したといっても過言ではない。アポE2/2遺伝型（まれにアポE欠損）を基盤として発症し(2)、高レムナント血症・高TG血症を呈する。レムナントが強力なatherogenicityを有するために、早期に冠動脈硬化疾患を発症する。そのために、Ⅲ型高脂血症は早期診断、早期治療が臨床重要である。しかし、その診断は難しく、一般診療で見逃されていることが多い。レムナントコレステロールの増加とLDLコレステロールの減少に注目してその診断に関して検討した。

B. 研究方法

日本人Ⅲ型高脂血症16名を対象とした。早朝空腹時に採血し、血漿中の脂質、レムナントコレステロール（RLPコレステロール、日本抗体研究所）、LDLコレステロール（直接法）、アポE濃度を分析した。患者からInformed consentを得た上で本研究は行われた。

C. 研究結果

発症年齢は通常成人以降といわれているが、われわれの今回の調査では平均9～81歳であった。手掌線条黄色腫は認められなかった。

日本人Ⅲ型高脂血症16名における分析結果は以下のとおりである。平均血中TG値381mg/dl、平均総コレステロール値253mg/dlと両方高値であった。TG値>総コレステロール値がⅢ型高脂

血症の特徴であった。直接法による平均LDLコレステロール値は74mg/dlと低値であった（正常値<140mg/dl）。平均アポE値は16.6mg/dlと高値であった（正常値<4.6mg/dl）。平均レムナントコレステロール（RLPコレステロール）値は48.3mg/dlと異常高値であった（正常値<5.2mg/dl）。平均RLPコレステロール/TG比は0.13と0.1以上の症例が多く、Ⅲ型高脂血症の診断に有用と考えられた。

D. 考察

従来のⅢ型高脂血症の診断は、大項目として①血漿トリグリセリド（TG）、総コレステロール（TC）がともに高値を示す、②アポE2/2遺伝型を証明する、③血漿リポ蛋白の電気泳動で、VLDLからLDLへの連続性のbroadβパターンを示す、があげられている。さらに小項目として、①VLDLコレステロール（血漿を超遠心してVLDLを分離し、VLDLコレステロールを測定）/血中TG比0.25以上、②血中アポEの増加（アポE/血中コレステロール比は0.05以上）、③LDLコレステロールの減少、④手掌線条黄色腫、⑤動脈硬化症を伴う、があげられている。

本研究においても、血中TG、総コレステロール両方高値（TG高値が優位）であった。血中アポEは増加し10mg/dl以上（正常値<4.6mg/dl）であればⅢ型高脂血症を疑ってよいと考えられた。

Ⅲ型高脂血症ではLDLコレステロールをFriedewaldの式により求めることができないので、直接法でLDLコレステロールを測定し、その低値（平均74mg/dl）を証明することがⅢ型高脂血症の診断に有効であるということが判明した。

また、診断には本疾患の病態の主体であるレムナントそのものの増加を証明するのが有用であることも判明した。レムナントとして現在保険適応されている RLP コレステロールを空腹時で中嶋らの免疫吸着・酵素法により測定し、30mg/dl 以上（正常値<5,2mg/dl）であれば、Ⅲ型高脂血症の可能性が高い。さらに、RLP コレステロール/TG 比 0.1 以上がⅢ型高脂血症の診断に有用であった。

Ⅲ型高脂血症の診断には、アポ E2/2 遺伝型を決定することが必須であるが、現在保険適応されていないので、その実施は一般的には難しいと考えられる。

E. 結論

Ⅲ型高脂血症の診断は、血中 TG、総コレステロール両方高値 (TG 高値が優位)、総コレステロールが高値にかかわらず LDL コレステロールが低値で、かつレムナント (RLP) コレステロールが異常高値、RLP コレステロール/TG 比 0.1 以上、アポ E 10mg/dl 以上が有用であると結論された。

F. 研究発表

衛藤雅昭、服部由香、上妻いくえ、斉藤美恵子
Ⅲ型高脂血症 内科 103:64-68, 2009

F. 知的所有権の取得状況

とくになし。

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

原発性高脂血症に関する調査研究

分担研究者 横山信治 名古屋市立大学大学院医学研究科 生物化学分野 教授

研究要旨 1) ABCA1 による HDL 新生の機序とその活性制御について研究した。①ABCA1 の分解はエンドサイトーシス後に起こり、アポ A-I による HDL 新生反応進行時には抑制制御を受けて細胞表面にリサイクルされることを示した。②ABCA1 遺伝子の転写は protein kinase D による activator protein 2 の磷酸化により抑制制御を受けることを示した。2) 動脈硬化性疾患の予防・治療を目的とした血漿 HDL 濃度の管理について、ガイドライン作成の基礎資料を作成、考え方の基本的枠組みを提案した。

A. 研究目的

ABCトランスポータは、細胞内の物質を細胞外に搬出することにより、代謝制御に重要な役割を果たす。ABCA1 は末梢細胞で異化できないコレステロールを膜磷脂質とともに HDL 粒子を形成することで細胞外に放出する機能を持ち、その活性は遺伝子転写と蛋白質分解により調節される。これらの制御機構を研究することで、ステロール代謝平衡異常の是正と動脈硬化症の予防・治療の技術開発を目的とする。また動脈硬化症の「負の危険因子」である血漿 HDL 濃度の管理基準について科学的根拠を下にガイドライン作成作業を開始した。

B. 研究方法

1) ①ヒトマクロファージおよび繊維芽細胞を用いて、ABCA1 の分解とその制御を、細胞表面の ABCA1 をビオチンで標識し追跡することで研究した。②ABCA1 のプロモータ解析により、ABCA1 遺伝子発現制御の新しい機構を研究した。2) 過去に公表されている HDL の動脈硬化性疾患に対するリスクに関わる研究成績を解析し、我が国に於ける血漿 HDL コレステロール (HDL-C) 濃度のリスクへの寄与を検討、その管

理が虚血性心疾患に与える公衆衛生学的インパクトについて定量的シミュレーションを試み、HDL-C 管理のガイドラインの基本的枠組みについて、考え方を整理した。

C & D. 研究成果と考察

①ABCA1 の分解による活性制御について、次のことが分かった。細胞がアポ A-I に接触していない時には、ABCA1 はエンドサイトーシスを受け細胞内でカルパインにより分解される。細胞外アポ A-I 存在下では HDL 新生が起こるが、この時 ABCA1 はエンドサイトーシスを受けるが分解を受けず、細胞表面にリサイクルされて、結果的に表面の ABCA1 が増加する。エンドサイトーシス阻害により細胞表面の ABCA1 は増加し、HDL 新生も増加する。従って ABCA1 とアポ A-I による HDL 新生は細胞表面で起こることが分かった。②ABCA1 の転写制御について、新規の機序が同定された。ABCA1 プロモータに activator protein 2 (AP2) の結合部位が同定され、これに変異を導入することでプロモータ活性は増強した。AP2 は protein kinase D (PKD) による磷酸化により ABCA1 プロモータと結合し、PKD 阻害により ABCA1 の発現は細