

201128167A

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 23 年度 総括研究報告書

研究代表者 石橋 俊

平成 24 (2012) 年 3 月

# 目 次

I. 総括研究報告	
原発性高脂血症に関する調査研究	1
石橋 俊	
II. 分担研究報告	
1. 急性冠症候群(ACS)患者のアキレス腱肥厚に関する研究	11
- 触診とレントゲンフィルムでの比較検討 -	
及川 眞一	
2. 妊娠時に発症した高度高中性脂肪血症例の特徴	21
白井 厚治	
3. 急性冠症候群における原発性高脂血症	25
代田 浩之	
4. アポB48/TG比を用いた家族性III型高脂血症の簡易診断法の開発	30
山下 静也	
5. 低出生体重児の学童期に於ける脂質レベルについて	36
太田 孝男	
6. LCAT欠損症の病態とリポ蛋白解析	39
武城 英明	
7. 家族性高コレステロール血症診断基準作成のための多施設共同研究	43
荒井 秀典	
8. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type9 (PCSK9) 変異と脂質異常症	50
小林 淳二	
9. 2型糖尿病患者の冠動脈病変予測と脂質異常	54
島野 仁	
10. 高齢者脂質異常症について	63
林 登志雄	
11. 血管内皮リパーゼ蛋白量・活性測定とHDL代謝	66
平田 健一	
12. 脂質異常症のゲノムワイド関連解析の現状	69
後藤田貴也	
13. LDL-C値、アキレス腱厚さを用いた超ハイリスクFHの抽出法	71
斯波真理子	
14. 高トリグリセリド血症の多様性に関する研究	80
大須賀淳一	
15. FHの頸動脈硬化に関する検討	86
石垣 泰	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	88
IV. 研究成果の刊行物・別刷	92
V. 資料	315



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

原発性高脂血症に関する調査研究

研究代表者 石橋 俊 自治医科大学内分泌代謝科 教授

#### 研究要旨

家族性高コレステロール血症、原発性高トリグリセリド血症、家族性Ⅲ型高脂血症、HDL代謝異常を中心に班研究を行った。

急性冠症候群における家族性高コレステロール血症の頻度は5-10%であった。アキレス腱軟部X線単純撮影によるアキレス腱厚の測定がスクリーニングに有用であった。家族性高コレステロール血症の診断基準の見直しを行い、LDL-Cの基準値は180mg/dL以上を採択するのが感度に優れていた。LDL-Cが250mg/dL以上の場合にはそれだけで家族性高コレステロール血症を強く疑う。新診断基準を提案する。また、未治療時LDL-C値が260 mg/dL以上、あるいはアキレス腱厚が14.5 mm以上の例では冠動脈硬化症リスクが極端に高いことが示された。疾患概念および早期からの治療介入の必要性について、専門外の臨床医に啓蒙することが重要である。

原発性高トリグリセリド血症の遺伝的要因としてLPL変異に次いでアポ蛋白A-V変異の関与が示されたが、未解明の症例も多く、遺伝子座の広範なresequencingにより成因解明が進むことが期待される。

アポ蛋白B48/トリグリセリド比は、家族性Ⅲ型高脂血症患者でのみ有意な高値を示しており、投薬後でもその有意差は維持されていたので診断的価値が高い。Cut-Off値は0.110であった。このことは、治療を行ったとしても、家族性Ⅲ型高脂血症ではカイロミクロンレムナントの残存を示しており、治療が十分でないことを意味している。治療効果の判定にも有効であると考えられる。

血管内皮リパーゼ欠損症はCETP欠損症と同様に高HDL-C血症を呈することが予想されているが、現在までに報告はない。血管内皮リパーゼ蛋白量を測定する高感度アッセイ系を用いて、血清EL濃度はHDL-C値と逆相関を示すので、低HDL-C血症の治療創薬が期待されている。

家族性LCAT欠損症は希少疾患であるが、表現型により腎予後が異なる。腎不全に至る症例では粒子サイズの大きなリポ蛋白分画（VLDL、LDL相当分画）の増加を認めた。LCAT欠損症によるネフローゼ症候群は蛋白制限食に抵抗性であるものの、脂肪制限食により蛋白尿は改善し、粒子サイズの大きな分画の減少を伴っていた。LCAT欠損症の腎障害はlipoprotein glomerulopathyの一つと考えられた。

研究分担者

山田 信博 筑波大学 学長

及川 眞一 日本医科大学内科学講座  
教授

白井 厚治 東邦大学医療センター  
佐倉病院 内科学講座 教授

代田 浩之 順天堂大学医学部循環器内科学講座 教授

山下 静也 大阪大学大学院医学系研究科  
准教授

太田 孝男 琉球大学大学院医学研究科  
育成医学講座 教授

武城 英明 千葉大学大学院医学研究院  
教授

荒井 秀典 京都大学大学院医学研究科  
教授

小林 淳二 金沢大学大学院医学系研究科  
教授

島野 仁 筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授

林 登志雄 名古屋大学医学部附属病院  
老年内科 講師

平田 健一 神戸大学大学院医学研究科  
教授

後藤田貴也 東京大学大学院臨床分子疫学  
講座 准教授

斯波真理子 国立循環器病研究センター  
病態代謝部 特任部長

大須賀淳一 自治医科大学内科学講座  
准教授

石垣 泰 東北大学大学院医学系研究科  
准教授

## A. 研究目的

高トリグリセリド血症は高度になると急性膵炎を併発し、予後不良となることがあ

る。リポ蛋白リパーゼの発現低下で高度高トリグリセリド血症の原因の全てを説明できるわけではない。リポ蛋白リパーゼの他、水解過程に重要な諸分子の作用が、妊娠や栄養状態などの環境要因によって修飾される可能性がある。

家族性高コレステロール血症は早発性冠動脈疾患の原因となることで有名であるが、急性冠症候群における家族性高コレステロール血症の頻度に関する報告はこれまでなく、家族性高コレステロール血症と診断されていない急性冠症候群患者が多数存在することが予想される。急性冠症候群直後には LDL-C が低下することが知られており、脂質レベルから診断に結びつかない可能性がある。そこで、家族性高コレステロール血症に特徴的なアキレス腱肥厚を測定することは、スクリーニングとして有用と考えられる。家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体の診断基準は垂井班が 1986 年に作成した後、改定が行われていない。現行の診断基準の大項目には“LDL 受容体の活性低下ないしは異常”が含まれているが、現在一般臨床において LDL 受容体の異常を診断することは非常に困難である。従って、一般臨床医が診断を行うための新たな診断基準作成は重要な課題である。

家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体の治療にスタチンは極めて有用であるが、PCSK9 阻害薬が治療のオプションとして注目されている。PCSK9 の機能低下型変異は LDL 受容体の分解が起りにくく、血中の LDL-C が低下するからである。従って、PCSK9 変異の特徴を調べることは臨床的に意義深い。

冠動脈疾患の予防は、家族性高コレステ

ロール血症の予後改善のために必要なので、リスクの高い集団を抽出することは重要である。この点で臨床指標を再評価する必要がある。

家族性Ⅲ型高脂血症はアポ E 遺伝子の異常による遺伝性疾患で、レムナントリポ蛋白の蓄積により、早発性の動脈硬化性疾患のリスクが高い。診断には電気泳動で broad-β pattern の確認とアポ蛋白 E2/2 またはアポ E 欠損の表現型や遺伝型によるが、煩雑で時間を要するのが難点である。また、総コレステロール値、トリグリセリド値やアポ蛋白量から家族性Ⅲ型高脂血症を推定するスクリーニング法が提案されているが、未治療の場合は有用であるが、治療されている症例では判定が困難である。

低 HDL-C 血症を起こす代謝異常は粥状動脈硬化を促進するので治療的意義が高い。家族性レンチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) 欠損症は希少な遺伝性脂質異常症で、腎不全へ至る発症機構は不明の点が多く、低 HDL-C 血症の原因として LCAT 遺伝子のヘテロ型変異が多いことが海外で報告され注目されている。また、血管内皮パーゼ (EL) は血中 HDL の規定因子と考えられているが、臨床においては蛋白量や活性測定の問題点があり、動脈硬化に対する効果についても未解明の点が多い。

2型糖尿病は二次性高脂血症を伴いやすく複合的な脂質異常症を呈する。この脂質異常症は2型糖尿病における冠動脈疾患の独立したリスクとなっている。近年、様々な心血管疾患に関するリスクスコアが発表され、日常臨床に活用されているが、現在の冠動脈病変予測能については課題が残されている。

また、成人の脂質異常症などの生活習慣病の原因として、子宮内発育遅延が報告されている (バーカー仮説)。しかし、小児期における生下時体重と脂質異常症の関連は不明である。

ストロングスタチンを初めとする強力な高脂血症薬が普及し、冠動脈疾患のイベント発症年齢も高齢化している。従って、家族性高コレステロール血症や糖尿病における動脈硬化症の背景因子については再評価する必要がある。

脂質代謝学の歩みとともに、脂質異常症を来す遺伝子について多くが明らかにされてきたが、血清脂質値・脂質異常症を対象としたゲノムワイド関連解析 (GWAS) については欧米人における報告を中心として情報を収集・整理する必要がある。

## B. 研究方法

### 1. 高トリグリセリド血症

#### 1.1. 妊娠と高度高トリグリセリド血症

妊娠時高度高トリグリセリド血症を認めた6例(妊娠群)と、非妊娠時に高度高トリグリセリド血症を呈した50例(対照群)を対象として、血清トリグリセリド代謝に関わる要因について、肥満、2型糖尿病、アポ蛋白 E isoform の異常、血清 LPL 蛋白量、遺伝子解析、アポ蛋白 A-V について検討した。

#### 1.2. 高トリグリセリド血症の病因診断へのアプローチ

トリグリセリド値が 500 mg/dL 以上の症例を対象とし、ヘパリン静注後の血漿 LPL 蛋白量と活性、血清アポ蛋白 C-II および A-V を測定した。低値を示す症例に関して、それぞれの遺伝子の変異の有無について検

索した。

## 2. 家族性高コレステロール血症

### 2.1. 急性冠症候群とアキレス腱肥厚

新規に急性冠症候群を発症し集中治療室に入室した症例のうち、インフォームドコンセントの得られた40症例を対象とした。病歴と家族歴の聴取、皮膚黄色腫やアキレス腱肥厚の有無を確認し、アキレス腱軟部X線単純撮影によりアキレス腱厚を測定した。測定にはノギスを用い、小数点以下一桁までの測定値を用いた。また、これらは盲目的に2名の医師が測定を行った。

### 2.2. 急性冠症候群における家族性高コレステロール血症の頻度

急性冠症候群を発症した患者（連続症例）に文書による同意取得後、両側アキレス腱厚をアキレス腱軟部X線単純撮影により測定。①未治療時LDL-C値180mg/dL以上、②腱黄色腫あるいは皮膚結節性黄色腫、③FHあるいは早発性冠動脈疾患の家族歴（2親等以内）の2項目以上を満たす場合に家族性高コレステロール血症と診断し、有病率および特徴を検討する。多施設調査で1,000例を目標とする。

### 2.3. 家族性高コレステロール血症の診断基準

多施設共同研究で、脂質異常症患者1397例を対象とし、年齢、性別、治療開始前LDLコレステロール値、アキレス腱肥厚の有無、2親等以内の家族性高コレステロール血症または早発性冠動脈疾患の家族歴、LDL受容体、PCSK9等の遺伝子変異の有無、リンパ球LDL受容体活性を調査した。

### 2.4. PCSK9変異と脂質異常症

家族性高コレステロール血症ではない140例の血漿PCSK9値と総コレステロール値の相関を調べた。また、302名の一般健

診受診者の総コレステロール値を4群に分け、PCSK9のR93C変異とW428X変異の出現頻度を調べた。

### 2.5. ハイリスク家族性高コレステロール血症症例の抽出方法

冠動脈疾患未発症でデータが揃っている109例について、LDL-C値およびアキレス腱厚の3分位による冠動脈疾患リスクを計算し、家族性高コレステロール血症の中でもより高い冠動脈疾患リスクを有する群の抽出を行った。

### 2.6. 家族性高コレステロール血症の頸動脈硬化

家族性高コレステロール血症49名を対象に超音波測定法・位相差トラッキング法で測定した頸動脈性状、IMT、血液検査指標を検討した。年齢、体重、血圧を適合させた糖尿病68名を対照とした。

## 3. 家族性Ⅲ型高脂血症の診断

既に診断のついた投薬治療中の各種高脂血症患者（Ⅰ～Ⅴ型）及び高脂血症のない患者を集積し、空腹時採血を行い、血清脂質およびアポ蛋白測定し比較検討した（Ⅰ型6名、Ⅱa型62名、Ⅱb型66名、Ⅲ型12名、Ⅳ型22名、Ⅴ型23名、正常群25名）。

## 4. HDL代謝異常

### 4.1. LCAT欠損症の病態解析

LCAT欠損症の病態とリポ蛋白異常との相関を検討するため、リポ蛋白の粒子サイズに着目し、ゲル濾過で20個に分画し検討した。脂肪制限食の効果や家族性LCAT欠損症と魚眼症の差異についても調べた。

### 4.2. 血管内皮リパーゼとHDL代謝

冠動脈疾患群と不整脈で入院された非冠動脈疾患群（対照）の2群で、ELISA法による血清EL濃度の測定と、蛍光プローブを

用いた EL 活性の測定を行った。

## 5. 2型糖尿病と冠動脈疾患

2型糖尿病患者 355 症例うち、IMT 肥厚例、心電図異常例、運動負荷心電図にて陽性所見から無症候性心筋虚血が疑われ、冠動脈 CT を施行した 125 症例について、リスクスコアに max-IMT や LDL/HDL 比を加えることで冠動脈病変予測能が向上するかどうかを検討した。

## 6. 低出生体重児の脂質異常症

1500g 未満の極低出生体重児 100 名を対象に、学童期における血清脂質、アポ B、インスリン、血糖、アディポネクチン、尿酸を測定した。

## 7. 高齢者の脂質異常症

家族性高コレステロール血症の高齢者 (41例) と非高齢者 (38例) において、診断年齢、合併疾患、検査値を比較検討した。また、全国40施設で施行している糖尿病コホート研究において、登録後5.5年間の動脈硬化性疾患合併について背景因子を検討した。

## 8. 脂質異常症のゲノムワイド関連解析

ヒト血清脂質値および脂質異常症を対象とする GWAS に関する情報を、内外の文献および学会抄録データベースを検索することにより収集し考察した。

(倫理的配慮)

各分担研究者の所属施設における倫理基準を遵守した。

## C&D. 研究結果と考察

### 1. 高トリグリセリド血症

#### 1.1. 妊娠と高度高トリグリセリド血症

血清脂質を妊娠群と非妊娠群を比較する

と、両群間の血清脂質レベルに明らかな差異は認めなかった。妊娠群では出産後、平均トリグリセリド値は 1727mg/dl から 272mg/dl へと約 84%の減少を認めた。このことは、妊娠自体が高度高トリグリセリド血症の発症において独立した寄与因子であることを示唆している。血清 LPL 蛋白量の低値は、妊娠群で優位に低値であった。興味深いことに、アポ蛋白 A-V の遺伝子変異 (全て G185C) が妊娠群 6 例中 4 例に認められた。妊娠を契機に LPL の発現が低下し、高度高トリグリセリド血症が顕性化したと推察されるが、アポ蛋白 A-V 変異は重要な背景因子と考えられる。妊娠中の膵炎の発症は児と母体に致死的になるので、妊婦高トリグリセリド血症を対象としたアポ蛋白 A-V 変異の検索は重要と考えられる。検査プロトコールについては今後の課題である。

#### 1.2. 高トリグリセリド血症の病因診断へのアプローチ

LPL 欠損症を 3 例同定したが、いずれも既報の変異であった。ASP204GLU のホモ型、ASN43SER のホモ型、LPL-ARITA (916delG) と SER447TER の複合ヘテロ型であった。ヘパリン静注後の血漿 LPL 活性の測定は、LPL 遺伝子の変異を検索する前に重要である。

アポ蛋白 A-V が低値を示す高カイロミクロンの新生児において、VAL153MET と THR184SER を認めた。症例の父親は THR184SER を有し、母親は VAL153MET を有していたが、高トリグリセリド血症は認めなかった。VAL153MET についてはレムナントの量には影響を及ぼさないことが報告されているが、THR184SER について今後の検討を要する。

高度高トリグリセリド血症にもかかわら

ず、アポ蛋白 C-II が測定感度以下であった症例は、より感度のよいイムノブロットで正常と区別できない蛋白が認められた。エクソン及びその境界には変異は認められず、発現量を調節する因子が原因と考えられるが、更なる解析が必要である。

## 2. 家族性高コレステロール血症

### 2.1. 急性冠症候群とアキレス腱肥厚

アキレス腱肥厚は触診で7例(22.5%)に疑われた。このうちX線写真上もアキレス腱肥厚が9mm以上を呈していたのは2例であった(5%)。さらに触診でアキレス腱肥厚なしと判断されていた症例においても、2例(5%)はX線写真でアキレス腱肥厚が9mm以上であった。全体で4例(10%)にアキレス腱肥厚が認められた。

アキレス腱肥厚は家族性高コレステロール血症の特徴ではあるが、一部の症例では強く疑われたものの、X線写真で腱肥厚が認められないこともある。

しかしながら、家族性高コレステロール血症のスクリーニングにアキレス腱肥厚の測定は有用なので、更に症例数を増やして調査することが必要である。

### 2.2. 急性冠症候群における家族性高コレステロール血症の頻度

多施設調査は現在、参加施設登録中のため、予備検討として急性冠症候群連続症例(n=109)の脂質異常症の特徴を調査した。平均年齢は68歳、平均LDL-C値は117±33mg/dLであった。LDL-C値180mg/dL以上の症例は5名(4.6%)で、4名はスタチン内服中、かつ平均年齢も63歳と早発であった。同症例の冠動脈疾患家族歴は1/5例で、他の冠動脈リスクの合併率は、糖尿病0/5例、喫煙継続1/5例、高血圧2/5例であっ

た。必ずしも家族歴の聴取や、腱黄色腫などの評価が十分にされていないため、家族性高コレステロール血症の実態が把握出来ていない可能性がある。多施設調査により、より詳細な情報が収集され、家族性高コレステロール血症の頻度や急性冠症候群ハイリスク群の特徴が明らかになることが期待される。

### 2.3. 家族性高コレステロール血症の診断基準

家族性高コレステロール血症でアキレス腱肥厚を認めるのは約65%であった。85%の家族性高コレステロール血症に2親等以内の家族性高コレステロール血症の家族歴があった。LDL-Cの基準として190mg/dLに比べ、180mg/dLを用いたほうが、感度に優れ、特異度に差がなかった。また、LDL-Cが250mg/dL以上の患者は高脂血症外来通院患者においても5%ときわめて少ないことから、LDL-Cが250mg/dL以上の場合にはそれだけで家族性高コレステロール血症を強く疑うことができると考えられた。

### 2.4. PCSK9変異と脂質異常症

血漿PCSK9値と総コレステロール値は正相関を示し、PCSK9のR93C変異は機能低下を示すことが示唆された。更に、一般健診集団では総コレステロール値の第1四分位、第2四分位、第3四分位、第4四分位でPCSK9のR93C変異のキャリアを調べたところ総コレステロール低値群で出現頻度がより高かった。

家族性高コレステロール血症にPCSK9 R93C変異を合併すると、LDL-Cの増加が軽減するので、PCSK9の阻害はLDL-C低下の治療として有用と期待できる。

### 2.5. ハイリスク家族性高コレステロール



## 血症症例の抽出方法

冠動脈疾患を起こした群は高齢で、アキレス腱が厚く、角膜輪を有する例が多く、未治療時の総コレステロール値、LDL-C 値が高値、喫煙の習慣のある例が多く、高血圧の頻度が高値であり、従来報告との一致を見た。ただし、未治療時 LDL-C 値が 260 mg/dL 以上、あるいはアキレス腱厚が 14.5 mm 以上の例ではリスクが極端に高いことが示されたので、より積極的に脂質低下治療を行う必要がある症例の抽出が可能になった。

### 2.6. 家族性高コレステロール血症の頸動脈硬化

家族性高コレステロール血症では糖尿病に比べ、IMT には差はなかったが、プラークが多発していた。位相差トラッキング法の測定値が有意に低値であったので、血管性状は柔らかいことが示唆される。内膜へのコレステロール沈着を反映する粥状動脈硬化と、膠原繊維の増生を主とする中膜肥厚の違いを評価しているものと考えられた。今後、冠動脈疾患発症の有無においても検討する必要がある。

### 3. 家族性Ⅲ型高脂血症の診断

アポ蛋白 B48/トリグリセリド比は、家族性Ⅲ型高脂血症患者でのみ有意な高値を示しており、投薬後もその有意差は維持されていた。診断のための Cut-Off 値は 0.110 であった。このことは、治療を行ったとしても、家族性Ⅲ型高脂血症ではアポ蛋白 B48 の増加とトリグリセリドの相対的減少、すなわちカイロミクロンレムナントの残存を示しており、治療が十分でないことを意味している。治療効果の判定にも有効であると考えられる。

## 4. HDL 代謝異常

### 4.1. LCAT 欠損症の病態解析

LCAT 欠損症で同じ変異 (C313Y) を持ちながら、腎不全の合併症例と非合併症例を比較すると、粒子サイズの大きな分画 (VLDL、LDL 相当分画) の増加を認めた。LCAT 欠損症によるネフローゼ症候群は蛋白制限食に抵抗性であるものの、脂肪制限食は有効であり、粒子サイズの大きなリポ蛋白分画の減少を伴っていた。また、家族性 LCAT 欠損症では魚眼症に比べ、粒子サイズの大きな分画 (フラクション 5) が顕著であることも明らかとなった。

今後は、リコンビナント LCAT の添加によりこのリポ蛋白異常の改善効果を検討することが課題となる。

### 4.2. 血管内皮リパーゼと HDL 代謝

EL 蛋白量を測定する高感度のアッセイ系を確立するため、IBL と共同研究を行い Sandwich ELISA を開発した。男性の冠動脈疾患患者において血清 EL 濃度は、HDL-C 値と逆相関を示した。EL 活性測定においても、HDL-C 値と負の相関を認めた。今後、EL 活性を制御することで低 HDL-C 血症の治療薬の開発に展開することが課題である。

## 5. 2型糖尿病と冠動脈疾患

冠動脈病変検出の ROC 曲線の areas under the curve は、Framingham risk score で 0.766 (95%信頼区間 0.680-0.852)、UKPDS リスクエンジンで 0.746 (0.659-0.833)、Japan atherosclerosis longitudinal study で 0.730 (0.640-0.819) であった。これらのリスクスコアに max-IMT を組み合わせると冠動脈病変の検出が有意に改善し、LDL/HDL 比を組み合わせると不安定プラークの検出が有意に改善することが明らかになった。家族性高コレステロール血症にお

いても症例の集積により同様の評価が可能となる。

## 6. 低出生体重児の脂質異常症

極低出生体重児は正常児にくらべ BMI z-score (BMISD)は有意な低値を示した。BMI-SD で 4 群に分け (-2.0< A<-1.0、-1.0<B<0.0, 0.0<C<1.0, 1.0<D)、正常学童(生下時体重正常)と比較検討を行った。LDL-C 値はB、C群では有意差は認められなかったが、D群では極低出生体重児で有意な低値を示した。HDL-CはB、D群で極低出生体重児は有意な高値を示した。TGはB群で極低出生体重児が低値を示した。アディポネクチンはB、C、D群で極低出生体重児が有意な高値を示し、HOMA-IRはB、D群で有意な低値を示した。今回の研究では、極低出生体重児は学童期では生活習慣病に対して低リスクであるが、経年的な追跡が必要と考えられた。

## 7. 高齢者の脂質異常症

家族性高コレステロール血症における虚血性心疾患/脳血管障害の合併は、非高齢者で37%、高齢者で27%であった。糖尿病、高血圧症、メタボリック症候群の合併は31/28%、44/50%、38/17%であった。遺伝子変異を22名に検討して、非高齢者と高齢者とも既知のLDL受容体変異を50%に、PCSK9ヘテロダイマー、フリーフラグメント高値を10%に認めた。更に解析例数を増やして検討を行う予定である。また、糖尿病のコホート研究から、非高齢者ではHbA1c値が、前期高齢者ではLDL-C/HDL-C比が、虚血性心疾患のリスクになっていた。後期高齢者ではHDL-Cが虚血性心疾患と脳血管障害の両者の負のリスクになっていた。

## 8. 脂質異常症のゲノムワイド関連解析

欧米人を中心として血清脂質値に関連する約100余りの遺伝子座が報告され、その多くはすでに脂質との関連が示唆されている候補遺伝子であり、日本人を含む東アジア人に特異な遺伝子座・SNPは報告されていない。今後、遺伝子座の広範なresequencingにより、原発性高脂血症の成因解明が進むことが期待される。

## E. 結論

1. 高度高トリグリセリド血症の遺伝的要因としてLPL変異に次いでアポ蛋白A-V変異の関与が示された。
2. 急性冠症候群における家族性高コレステロール血症の頻度は5-10%であった。家族性高コレステロール血症の診断に、LDL-C 180mg/dL以上を用いるのが適切であった。LDL-Cが250mg/dL以上の場合にはそれだけで家族性高コレステロール血症を強く疑うことができると考えられた。また、未治療時LDL-C値が260 mg/dL以上、あるいはアキレス腱厚が14.5 mm以上の例では冠動脈硬化症リスクが極端に高いことが示された。
3. アポ蛋白B48/トリグリセリド比は、治療中の家族性Ⅲ型高脂血症においても診断的価値が高いことが示された。
4. 原発性低HDL-C血症を呈する家族性LCAT欠損症では、粒子サイズの大きなリポ蛋白分画が腎障害の原因となる可能性が示唆された。また、血管内皮リパーゼは血中HDL-Cを規定する因子であることが示された。
5. 2型糖尿病の冠動脈病変の予測には、従来のリスクスコアにmax-IMTやLDL/HDL比を追加することで検出率が向上する。
6. 極低出生体重児の学童期には、脂質異常症やインスリン抵抗性は軽微であった。

7. 動脈硬化性疾患のリスクとしての脂質に年代差がある可能性が示唆された。
8. 日本人を含む東アジア人に特有な遺伝子座・SNP は報告されていない。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1: Yagyu H, Okada K, Sato S, Yamashita Y, Okada N, Osuga JI, Nagasaka S, Sugano K, Ishibashi S. Pegylated interferon- $\alpha$ 2b and ribavirin combination therapy induces Hashitoxicosis followed by type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Dec 9. [Epub ahead of print]
- 2: Arai H, Ishibashi S, Bujo H, Hayashi T, Yokoyama S, Oikawa S, Kobayashi J, Shirai K, Ota T, Yamashita S, Gotoda T, Harada-Shiba M, Sone H, Eto M, Suzuki H, Yamada N. Management of Type IIb Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 2011 Dec 3. [Epub ahead of print]
- 3: Gotoda T, Shirai K, Ohta T, Kobayashi J, Yokoyama S, Oikawa S, Bujo H, Ishibashi S, Arai H, Yamashita S, Harada-Shiba M, Eto M, Hayashi T, Sone H, Suzuki H, Yamada N. Diagnosis and management of type I and type V hyperlipoproteinemia. *J Atheroscler Thromb*. 2012 Jan 28;19(1):1-12. Epub 2011 Dec 1.

- 4: Okada K, Miyamoto M, Kotani K, Yagyu H, Osuga J, Nagasaka S, Ishibashi S. Urinary protein as a marker for systolic blood pressure reduction in patients with type 2 diabetes mellitus participating in an in-hospital diabetes education program. *Hosp Pract (Minneapolis)*. 2011 Oct;39(4):70-5.
- 5: Kotani K, Yamada T, Miyamoto M, Kario K, Ishibashi S, Taniguchi N. The correlation between the cardio-ankle vascular index (CAVI) and serum amyloid A in asymptomatic Japanese subjects. *Heart Vessels*. 2011 Sep 3. [Epub ahead of print]
- 6: Sone H, Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, Oikawa S, Ishibashi S, Katayama S, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N; Japan Diabetes Complications Study Group. Serum level of triglycerides is a potent risk factor comparable to LDL cholesterol for coronary heart disease in Japanese patients with type 2 diabetes: subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDACS). *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Nov;96(11):3448-56. Epub 2011 Aug 24.
- 7: Wang XL, Osuga J, Tazoe F, Okada K, Nagashima S, Takahashi M, Ohshiro T, Bayasgalan T, Yagyu H, Okada K, Ishibashi S. Molecular analysis of a novel LCAT mutation (Gly179  $\rightarrow$  Arg) found in a patient with complete LCAT deficiency. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(8):713-9. Epub 2011 May 20.

8: Miyamoto M, Kotani K, Okada K, Fujii Y, Konno K, Ishibashi S, Taniguchi N.

The correlation of common carotid arterial diameter with atherosclerosis and diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2012 Feb;49(1):63-8. Epub 2011 Apr 29.

9: Sekiya M, Osuga J, Igarashi M, Okazaki H, Ishibashi S. The role of neutral cholesterol ester hydrolysis in macrophage foam cells. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(5):359-64. Epub 2011 Apr 6. Review.

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

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

急性冠症候群（ACS）患者のアキレス腱肥厚に関する研究  
-触診とレントゲンフィルムでの比較検討-

研究分担者 及川眞一 日本医科大学内科学講座代謝内分泌部門 教授

研究要旨：

目的：日本医科大学付属病院集中治療室に入室した急性冠症候群(ACS)例を対象とし、レントゲン写真(X-P)および超音波検査(US)によってアキレス腱肥厚を診断し、同時に LDL 受容体遺伝子異常の頻度を明らかにする。このことにより、ACS 例のアキレス腱肥厚と LDL 受容体変異との関連性および家族性高コレステロール血症（FH）の頻度を明らかにする。

経過：現時点で同意の得られた例は 18 例(男性 15 名、女性 3 名)である。アキレス腱肥厚(ATT)は触診で 5 例(28%)に認められ、これらは X-P 上もアキレス腱肥厚が 9mm 以上を呈していた。さらに触診で ATT なしと判断されていた患者においても、5 例(28%)が X-P にて ATT ありと診断され、全体で 9 例(56%)に ATT が認められた。また、LDL 受容体遺伝子変異の解析法の確立を目指している。

A. 研究目的

我々は前年度まで急性冠症候群（Acute Coronary Syndrome, ACS）患者のアキレス腱触診上、肥厚が存在すると考えられた例についてアキレス腱のレントゲン撮影を行いレントゲン写真（Xp）で実際の厚さを測定してきた。しかし、触診上、肥厚と診断されない例も Xp 上の厚さを測定することが必要である。そこで、今年度は CCU に入室した ACS 症例についてアキレス腱撮影を行い、触診と Xp 上の肥厚とを比較し、腱肥厚の有無によって病

態が異なるか否かを検討した。

B. 対象と方法

新規に ACS を発症し、日本医科大学付属病院集中治療室（CCU）に入室した症例のうち、インフォームドコンセントの得られた症例を対象とした。CCU 入室後、患者本人から病歴および家族歴の聴取を行い、皮膚黄色腫やアキレス腱肥厚の有無を確認した。また、血液生化学検査および冠動脈造影の所見についてもまとめた。また対象全症例においてアキレス腱単純 X-P を



行った。これらに対してアキレス腱軟部 X 線単純撮影 (Xp) を行った。レントゲンフィルム上での測定にはノギスを用い、小数点以下一桁までの測定値を用いた。また、これらは盲目的に 2 名の医師が測定を行った。

### C. 研究結果

2010 年 10 月 1 日から 2011 年 5 月 31 日の期間、CCU 入室症例の中でインフォームド・コンセントが得られた 22 例に対してアキレス腱 X 線撮影を施行した。触診上、アキレス腱肥厚が疑われた症例は 4 例 (18%)、肥厚を認めなかった症例が 17 例 (77%) であった。その他、アキレス腱断裂の既往を有するものが 1 例であった。また、22 例におけるアキレス腱 Xp 上、左右のいずれかで 9mm 以上の肥厚を認めた症例は 2 例 (9%) であった。

上記の結果を受け、2011 年 7 月 1 日から 2012 年 1 月 11 日に CCU に ACS を発症して入室した連続 48 症例の中で、インフォームド・コンセントの得られた 40 例を対象としてさらに検討を行った (図 1)。これら 40 症例の中で、触診上、アキレス腱肥厚が疑われたものは 7 例 (22.5%) であった。一方、触診上肥厚を認めないと診断された 32 例中、Xp 上 9mm 以上の肥厚が存在すると診断された例は 2 例であり、結果として 40 例中 2 例がアキレス腱

肥厚を示す例 (10%) と診断された。また、アキレス腱 Xp 上、9mm 以上のアキレス腱肥厚を認めた症例は 4 例 (10%) であった。しかし、Xp 上の肥厚を認めた 4 例は、触診でアキレス腱肥厚を疑った 7 例のうち 2 例であり、他の 2 例は触診上のでアキレス腱肥厚を認めなかったものであった。

アキレス腱肥厚の有無別に検査値を比較した (表 1)。肥厚を認めた群ではコレステロール値が高値である傾向を認めた。触診と Xp 上で異なった判定が行われた例を表 2 に示した。

2 検者間での測定結果を比較すると、両者の測定値については正相関 ( $y=0.95x+0.49$ ,  $r^2=0.73$ ,  $p<0.01$ ) を認めた。2 検者間の測定数値には  $\pm 1.0\text{mm}$  の差が存在したが、これらの差異は肥厚の存在しない例で認められたものであった。しかし、9mm 以上の肥厚を認める例については、2 検者間での判定に差が無く、いずれの例でも 9mm 以上の肥厚が存在すると判定された。

### D. 考察

家族性高コレステロール血症 (FH) は、ヘテロ接合体が 500 人に 1 人に認められる頻度の高い常染色体優性遺伝の遺伝性疾患である。原因は低比重リポ蛋白受容体 (low density lipoprotein receptor: LDL-R) および

LDL-R に関連する蛋白質の異常とされている。これらの異常により、低比重リポ蛋白(LDL)の細胞内への取り込みは低下し、それにより患者は高 LDL コレステロール血症 (LDL-C)を呈する。高 LDL-C 血症は冠動脈疾患(CHD)の強力な危険因子であることはよく知られているが、一般的に高 LDL-C 血症は、40~50 歳頃に出現するのに対し、FH では生来高 LDL-C 血症を呈していることから、若年性 CHD の原因となる代表的な疾患であると考えられている。本疾患の確定診断は、①総コレステロール 260mg/dl 以上 ②アキレス腱肥厚の存在(X 線単純写真上 9mm 以上) ③LDL 受容体活性低下あるいは異常の3項目のうち2つが存在することによりなされる。③は一般的に行われるものではないことから、日常臨床では、高コレステロール血症とアキレス腱肥厚により診断されることが多い。

一方、急性冠症候群 (ACS) と称される心筋梗塞や不安定狭心症では、発症時に、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ などのサイトカインの血中濃度が上昇し、それらのサイトカインが LDL-R の発現を上昇させ、血清 LDL-C 濃度は発症後速やかに低下することが知られている。さらに、ACS においては、発症早期からスタチン系薬剤を投与することで予後が改善するという報告が多く、

ほとんどの症例で、発症早期からスタチンが投与される。このため、ACS 発症後の患者では、本来の血清脂質の濃度が判定できない。このためか、ACS における FH の頻度に関する報告はこれまでなく、実際に、FH が診断されていない ACS 患者が多数存在することが予想される。家族歴が CHD の独立した危険因子であることはよく知られているが、その原因は明らかとはなっておらず、FH の存在が CHD 家族歴の原因の一部を占めている可能性が考えられる。

今回の検討ではアキレス腱 X-P を全症例に対して行ったことが、一部の症例では FH が強く疑われたものの、Xp 上腱肥厚が認められず、FH 全例が腱肥厚を示すものでは無い可能性はこれまで指摘された通りである。

今回の調査ではまだ症例数が少なく、今後、さらに ACS 症例のアキレス腱肥厚を調査することが必要である。

## E. 結論

触診によってアキレス腱肥厚を判定することは、明らかな腱黄色腫を示す症例については問題はないが、Xp 上の判定を行うことが望ましいと考えられた。ACS 患者では血清コレステロール値で FH のスクリーニングは困

難であり、アキレス腱のレントゲン写真上での判定が有用となる可能性が示唆された。しかし、その測定は複数の医師によって行われることが望ましいと考えられた。

#### F. 健康危険情報

本研究においては、アナムネ及びアキレス腱レントゲンの施行のみであり侵襲性の高い医療行為は行っておらず健康危険は生じていない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Itakura H, Yokoyama M, Matsuzaki M, Saito Y, Origasa H, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K, Matsuzawa Y: Relationships between Plasma Fatty Acid Composition and Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(2):99-107

2. Asai, A., F. Okajima, Nakajima Y, Nagao M, Nakagawa K, Miyazawa T, Oikawa S: Involvement of Rac GTPase activation in phosphatidylcholine hydroperoxide-induced THP-1 cell

adhesion to ICAM-1. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;406(2): 273-277

3. Asai A, Nakagawa K, Higuchi O, Kimura T, Kojima Y, Kariya J, Miyazawa T, Oikawa S: Effect of meberry leaf extract with enriched 1-deoxynojirimycin content on postprandial glycemic control in subjects with impaired glucose metabolism. *J Diab Inv* 2011: 2(4):318-323

4. Sone H, Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, Oikawa S, Ishibashi S, Katayama S, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N; for the Japan Diabetes Complications Study Group: Serum Level of Triglycerides Is a Potent Risk Factor Comparable to LDL Cholesterol for Coronary Heart Disease in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: Subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS).

*J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Aug 24. [Epub ahead of print]

5. Hotta K, Kitamoto T, Kitamoto A, Mizusawa S, Matsuo T, Nakata Y, Hyogo H, Ochi H, Kamohara S,

Miyatake N, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Masuzaki H, Ueno T, Chayama K, Hamaguchi K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Sakata T, Tanaka K, Matsuzawa Y, Nakao K, Sekine A: Computed tomography analysis of the association between the SH2B1 rs7498665 single-nucleotide polymorphism and visceral fat area. *J Hum Genet.* 2011;56(10):716-9. Epub 2011 Jul 28.

6. Hotta K, Kitamoto T, Kitamoto A, Mizusawa S, Matsuo T, Nakata Y, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Masuzaki H, Ueno T, Hamaguchi K, Tanaka K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Sakata T, Matsuzawa Y, Nakao K, Sekine A: Association of variations in the FTO, SLC3 and MTMR9 genes with metabolic syndrome in a Japanese population. *J Hum Genet.* 2011 Sep;56(9):647-51.

7. Mototsugu Nagao, Akira Asai, Momoyo Kawahara, Yasushi

Nakajima, Yuki Sato, Kyoko Tanimura, Fumitaka Okajima, Makiyo Takaya, Mariko Sudo, Shuji Takemitsu, Taro Harada, Hithoshi Sugihara, Shinichi Oikawa: Selective breeding of mice for different susceptibilities to high fat diet-induced glucose intolerance: development of two novel mouse lines, Selectively bred Diet-induced Glucose intolerance-Prone (SDG-P) and -Resistant (SDG-R). *J Diabetes Invest*, in print

## 2. 学会発表

(1) 第54回日本糖尿病学会年次学術集会  
開催地 北海道札幌  
期日 ; 2011年5月19日(月)~21日(金)  
長尾元嗣、浅井 明、佐藤友紀、中島泰、高谷磨紀代、竹光秀司、首藤真理子、原田太郎、谷村恭子、岡島史宜、杉原 仁、及川真一  
選抜交配により作成した高脂肪食感受性肥満糖尿病マウスと高脂肪食抵抗性マウスの耐糖能に関する検討

中島 泰、長尾元嗣、浅井 明、武市奈緒美、高谷磨紀代、佐藤友紀、竹光

秀司、首藤真理子、原田太郎、谷村恭子、岡島史宜、杉原 仁、及川眞一  
選抜交配により作成した高脂肪食感受性肥満糖尿病マウスと高脂肪食抵抗性マウスの基礎代謝量に関する検討

竹光秀司、武市奈緒美、高谷磨紀代、佐藤友紀、首藤真理子、長尾元嗣、加納稔子、原田太郎、石崎晃、中島泰、岡島史宜、杉原仁、及川眞一  
頸動脈エコーにおけるプラークの存在部位とその関連因子との検討

(2) 第 43 回日本動脈硬化学会総会学術集会

Nagao M, Asai A, Sato Y, Nakajima Y, Takaya M, Takemitsu S, Sudo M, Harada T, Tanimura K, Okajima F, Sugihara H, Oikawa S: Analysis for the Lipid Profiles of Selectively Bred High Fat Diet Induced Obese and Diabetes Prone Mice (SOD-P) and Resistant Mice (SOD-R) Strains

Yasushi Nakajima, Makiyo Takaya, Syuji Takemitsu, Yuki Sato, Mariko Sudo, Mototsugu Nagao, Kyoko Tanimura, Fumitaka Okajima, Hitoshi Sugihara, Shinichi Oikawa  
New nutritional approach to anti-atherosclerosis -The review and the future aspect-  
Practice of diet

therapy for metabolic syndrome

浅井明、仲川清隆、永島和幸、宮澤陽夫、及川眞一

Biochemistry and measurement of phosphatidylcholine hydroperoxide (PCOOH): implications for

atherosclerosis. (シンポジウム)

(3) 47th EASD Annual Meeting

Asai A, Nakagawa K, Okajima F, Nakajima Y, Nagao M, Miyazawa T, Oikawa S, Sato Y, Nagao M, Asai A, Nakajima Y, Takaya M, Takemitsu S, Sudo M, Harada T, Tanimura K, Okajima F, Sugihara H, Oikawa S.  
Selective breeding of mice which are prone and resistant to high fat diet-induced obesity and hyperglycemia

(4) 第 32 回日本肥満学会

小林俊介、長尾元嗣、中島 泰、谷村恭子、岡島史宜、及川眞一  
選抜交配により作成した高脂肪食誘導性耐糖能異常マウスと高脂肪食抵抗性マウスの生下時体重と乳児期体重の推移に関する検討

(5) 第 26 回日本糖尿病合併症学会

長尾元嗣、浅井 明、佐藤友紀、中島泰、高谷磨紀代、竹光秀司、首藤真理



子、原田太郎、谷村恭子、岡島史宜、杉原 仁、及川眞一

選抜交配により作成した高脂肪食誘導性耐糖能異常マウスと高脂肪食抵抗性マウスのランゲルハンス島形態に関する検討

(6) 第 49 回日本糖尿病学会 関東甲信越地方会

高谷磨紀代、中島泰、武市奈緒美、佐藤友紀、竹光秀司、長尾元嗣、原田太郎、石崎晃、岡島史宜、杉原仁、及川眞一

ステロイド治療が奏功した好酸球増加合併の抗インスリン抗体陽性 2 型糖尿病患者の一例

(7) 第 21 回 臨床内分泌代謝 Update

高野 綾子、中島 泰、岡本 宗雄、武市 奈緒美、若栗 稔子、石崎 晃、田村 秀人、杉原 仁、及川 眞一  
急性副腎不全を契機に診断された両側副腎原発悪性リンパ腫の一例

武市奈緒美、田村秀樹、若栗稔子、石崎晃、杉原仁、渡辺淳、五十嵐健人、赤須東樹、島田隆、清水一雄、磯部和正、新里寿美子、竹越一博、及川眞一  
TMEM127 遺伝子に生殖細胞変異を認め LOH を確認した両側褐色細胞腫

(8) 第 38 回 日本神経内分泌学会 学術集会

加納稔子、根本崇宏、石崎 晃、杉原仁、及川眞一、芝崎 保

ラット初代培養視床下部細胞を用いた GHRP-2 の HPA 軸に対する作用機序の解明

(9) 第 84 回日本内分泌学会学術総会

武市奈緒美、杉原仁、加納稔子、石崎晃、竹光秀司、佐藤友紀、長尾元嗣、首藤真理子、原田太郎、中島泰、岡島史宜、田村秀樹、芝崎保、及川眞一  
GHRP 試験とインスリン低血糖試験によるコルチゾールの反応性についての比較検討

(10) 遺伝医学合同学術集会 2011/第 18 回日本遺伝子診療学会大会/第 35 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会/第 17 回日本家族性腫瘍学会学術集会  
武市奈緒美、田村秀樹、加納稔子、石崎晃、杉原仁、渡辺淳、五十嵐健人、赤須東樹、島田隆、清水一雄、磯部和正、新里寿美子、竹越一博、及川眞一  
TMEM127 遺伝子に新規生殖細胞変異を認めた両側褐色細胞腫の 1 症例

(11) 第 12 回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会

武市奈緒美、杉原 仁、若栗稔子、石崎 晃、竹光秀司、佐藤友紀、長尾元嗣、近藤麻加、原田太郎、中島 泰、

岡島史宜、田村秀樹、中村恭子、檀 和  
夫、及川眞一  
急速に副腎不全を来した両側副腎悪  
性リンパ腫の一例

#### H. 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