

図 1. 急性冠症候群（ACS）患者のアキレス腱肥厚-触診とレントゲン写真上の診断の比較-

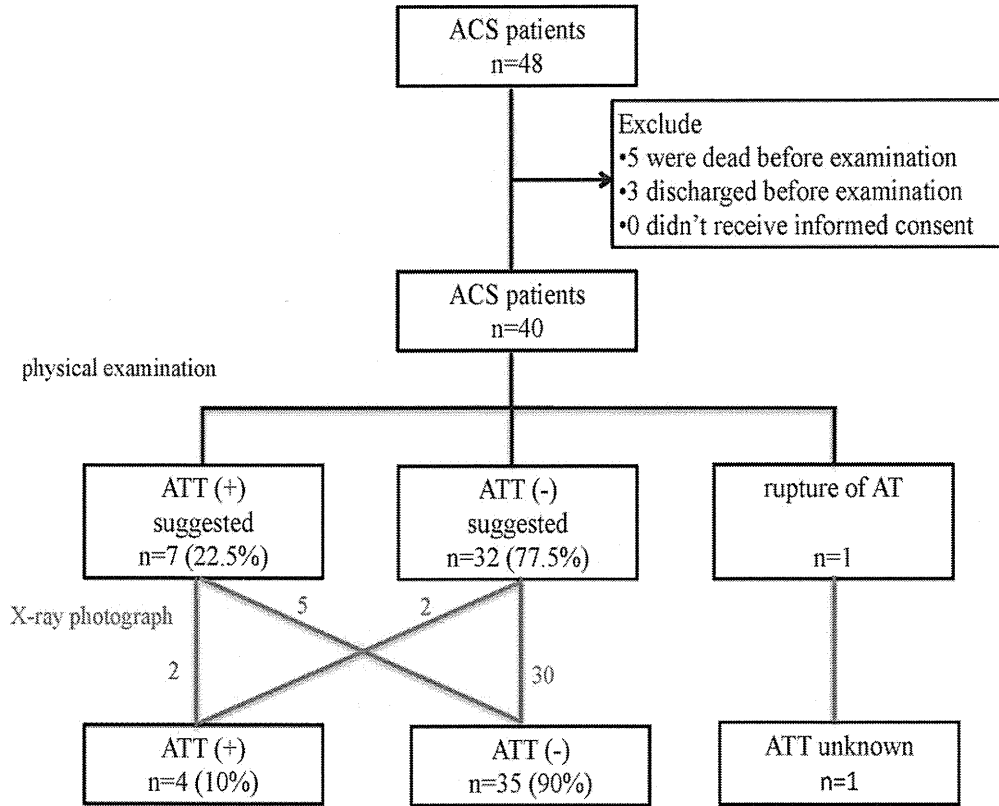


表 1.

**Comparison of clinical and laboratory characteristics
between patients with ATT and without ATT**

| | achilles tendon thickness | | | | P value (+) v.s. (-) |
|--|---------------------------|----|--------------|---|-------------------------|
| | - mean±SD | n | + mean±SD | n | |
| gender (male/female) | 30/6 | 36 | 4/0 | 4 | |
| age (y.o.) | 68±12 | | 62±14 | | 0.703 |
| Hight (cm) | 162±8.0 | | 166±7.4 | | 0.418 |
| Weight (Kg) | 64.5±11.2 | | 70.5±8.0 | | 0.182 |
| SBP(mmHg) | 142±26 | | 136±20 | | 0.505 |
| DBP(mmHg) | 77±17 | | 76±14 | | 0.886 |
| onset age of first ACS (y.o.) | 66±12 | | 55±15 | | 0.292 |
| T-cho (mg/dl) | 176±45 | | 208±59 | | 0.378 |
| LDL-C (mg/dl) | 107±41 | | 134±50 | | 0.327 |
| HDL-C (mg/dl) | 47±10 | | 46±4 | | 0.404 |
| TG (mg/dl) | 118±18 | | 143±88 | | 0.341 |
| Plasma glucose (mg/dl) | 153±76 | | 234±144 | | 0.263 |
| HbA1c (%) | 6.1±1.5 | | 7.5±2.6 | | 0.293 |
| BUN (mg/dl) | 15.2±4.4 | | 14.8±3.7 | | 0.924 |
| Cre (mg/dl) | 0.79±0.2 | | 0.74±0.13 | | 0.703 |
| CK(mg/dl) | 988±1393 | | 723±631 | | 0.849 |
| Positive for family history of CHD (%) | 10(27.7%) | | 3(75%) | | |
| smoking(none/past/current) | 9/16/11 | | 0/2/2 | | |
| Statin | 10(27.7%) | | 1(25%) | | |
| ACS (AMI/ recent MI/ UA) | 23/3/10 | | 3/0/1 | | |
| ACS treatment(PCI/POBA/CABG) | 32/2/2 | | 4/0/0 | | |

* Peason's chi-square test

表 2. アキレス腱肥厚について触診とレントゲンでの判定の異なった症例の比較

| physical examination ATT(+) → | X-ray photograph ATT(-) | 年齢 | ACS初発 | CHD家族 歴 | TC | LDL |
|----------------------------------|----------------------------|----|-------|------------|-----|-----|
| +/+ | 5.8/6.4mm | 43 | 43 | + | 217 | 140 |
| +/- | 8.0/8.0mm | 53 | 48 | - | 145 | 80 |
| +/- | 6.3/5.6mm | 77 | 56 | + | 127 | 60 |
| +/+ | 8.6/8.7mm | 46 | 46 | - | 170 | 107 |
| +/+ | 7.6/8.8mm | 61 | 61 | - | 193 | 118 |
| physical examination ATT(-) → | X-ray photograph ATT(+) | | | | | |
| -/- | 9.4/8.7mm | 70 | 70 | + | 168 | 100 |
| -/- | 11.9/10.0mm | 41 | 41 | + | 265 | 188 |

妊娠時に発症した高度高中性脂肪血症例の特徴

研究分担者： 白井厚治 東邦大学医療センター佐倉病院、内科

研究協力者： 永山大二、大平征宏 同上

村野武義、 同上 研究開発部

背景：高中性脂肪（TG）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。しばしば、妊娠中に高度高中性脂肪血症（血清トリグリセリド値 >1000 mg/dl）をきたす症例があり、中には急性膵炎を発症し死産に至る例も見られる。我々の施設では過去5年間に6例の高度高中性脂肪血症を経験し、1例急性膵炎を発症し死産となった。妊娠中は、一般に血清トリグリセリド値（TG）は高値傾向となり、それは、リポ蛋白リパーゼ（LPL）発現が低下するためと考えられているが、高度高TG血症になる原因についての検索はほとんど進んでいない。

対象と方法：急性膵炎を発症し死産となった1例を含む妊娠時高度高TG血症を認めた6例（妊娠群）及び、非妊娠時に高度高TG血症を呈した50例（対照群）を対象として、血清TG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（ApoAV）について解析した。

結果：血清脂質を妊娠群と非妊娠群を比較すると、両群間にTG、LDLコレステロール、HDLコレステロールに明らかな差異は認めなかった。しかし、妊娠群は対照群と比較してHbA1cが低値であり、また肝機能障害も認めなかった。妊娠群では出産後、平均中性脂肪値は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TG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と思われる。血清LPL蛋白量の低値は、妊娠群で優位に低値。アポ蛋白E isoformに特徴なかったが、特記すべきはアポ蛋白A-V（ApoAV）の遺伝子変異（全てG185C）が妊娠群6例中4例に認められたことであった。

結論：妊娠時の高度高中性脂肪血症の原因として、何らかの背景因子を有する例が妊娠を契機に、リポ蛋白リパーゼの発現が低下し、それによって、異常が顕性化したと考えられるが、ApoAV変異例は、重要な背景因子と考えられた。

今後、妊婦を対象とし、ApoAV変異の検索を行い、妊娠中～後期に高度高TG血症の発症を見守る必要性があると考えられた。

A. 研究目的

高中性脂肪（TG）血症は比較的頻度の高い疾患であるが、1000mg/dlをこえるような高度の場合しばしば急性膵炎を併発し、時に致死的な場合もある。高度高TG血症の原因として、通常過食による合成亢進に加え、その根底には血中のTG水解酵素であるリポ蛋白リパーゼ（LPL）の作用低下が考えられるが、その全貌は明らかにはなっていない。我々は昨年度の報告において、高度高TG血症の原因検索を行なった結果、対象の

53.3%にアポ蛋白A-V（ApoAV）遺伝子の変異（全てG185C）を認めたことを報告した。ApoAVはLPLによるTGの加水分解を安定させる作用があるものと推測されるが、この変異は高度高TG血症と密接に関わるものと思われる。

一方、妊娠中は週数の増加に伴い高TG血症が進行し、出産後速やかにTG値が低下していくことが報告されている。逆にLPL蛋白量は妊娠経過とともに低下し、出産後元に戻る。これは、妊娠中はLPLに拮抗作用を

もつ hPL (human placental lactogen) やエストロゲンなどのホルモンが増加することによる生理的な変化と考えられる。母体血中の TG は母体の脂肪組織に取り込まれず、胎盤を介して胎児に供給されやすくなるというメカニズムが推測されている。

妊娠経過中の膵炎発症は胎児・死を招きうるため、高度高 TG 血症の併発を早期に予見し、治療介入を行うことは非常に重要であるが、まず、実態と成因を把握する必要がある。

近年、血中 TG 代謝に関わる因子として、LPL、アポ CII、アポ E、Angpt13、アポ A-V などについて、検討することにした。

B. 研究方法

対象者：当院および他院より解析依頼のあった TG1000mg/dl 以上の高度高中性脂肪血症例（妊娠群 6 例、対照群 50 例）を用いた。被験者には高度高 TG 血症の原因検索（LPL や ApoAV の変異検索を含む）を行う旨説明し同意を得た。被験者の臨床背景を表 1 に示す。アポリポ蛋白値を含む脂質値を表 2 に示す。

方法：

倫理面への配慮

高度高 TG 血症の原因解析、特に遺伝子解析を行うにあたり、文部科学省、厚生労働省、経済産業省が平成 13 年 3 月 29 日付で提出した「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づいて十分な理解と配慮をもって研究全体の適切な管理・監督に当たった。被験者に対しては、遺伝子解析に伴う対象遺伝子の意義（高 TG 血症と関連する既知の因子であり、結果が病態の解明や有効な治療につながりうること）を十分に説明した上で同意を得た。診療情報は、分析する前に診療録の整理簿から、住所、氏名、生年月日などを削り、代わりに新しく符号をつけた（連結可能匿名化）。

血清 LPL 蛋白量 (LPL mass) 定量

空腹時血清を材料とし、モノクローナル抗体を用いたサンドイッチ ELISA 法（積水メディカル）を用いて行った。妊娠中であるためヘパリン静注試験は行わなかった。

血清 Angpt13 蛋白量定量

血清を材料としてモノクローナル抗体を用いた ELISA 法 (IBL) にて測定を行った。

アポ蛋白 E (ApoE) 多型の解析

①末梢血 (EDTA-2Na 入り採血管にて採血) から抽出した DNA を鋳型として PCR 法にてアポ E 遺伝子領域 (第 112、146 アミノ酸をコードする領域を含む) 領域を PCR 法にて増幅し、制限酵素 HhaI を用いた PCR-RFLP 法にて検出を行なった。

②血清を材料とし、等電点電気泳動を用いた方法 (フタヒラギンアポ E : 常光) を用いて検出を行なった。

アポ蛋白 A-V (ApoAV) 遺伝子解析

末梢血 (EDTA-2Na 入り採血管にて採血) から抽出した DNA を鋳型として PCR 法にてアポ A-V 遺伝子領域を増幅した。既に報告されている遺伝子異常のうちの 5 種類 (S19W、Q139X、Q145X、V153M、G185C) について RFLP 法にて検出を行った。

C. 研究結果

1) 臨床背景 (表 1・2)

妊娠群は対照群と比べ HbA1c が低値 (5.55 vs. 7.74%) であった。ALT・ChE もともに低値 (ALT : 10.7 vs. 42.5IU/l、ChE283.0 vs. 418.9IU/l) であった。つまり、糖尿病や肝障害合併の頻度は比較的少なかった。

高度高 TG 血症の程度は対照群とほぼ同等で有意差はなかった (1727 vs. 2678mg/dl) が、妊娠群は出産後著明に TG 値が低下した (-84.2%)。

2) 血清 LPL 蛋白量 (図 1)

血清 LPL 蛋白量 (LPL mass) は両群とも低値であったが、妊娠群で特に顕著であった (22.2 vs. 39.9ng/ml、正常 50ng/ml 以上)。

3) 血清 Angpt13 蛋白量 (図 1)

血清 Angpt13 蛋白量は妊娠群で正常範囲内、対照群で高値であった (266 vs. 484ng/ml、正常 200~300ng/ml)。

4) アポ蛋白 E (ApoE) 多型 (表 3)

妊娠群において III 型高脂血症に寄与するとされる ApoE2 を 6 例中 2 例に認めた。

5) アポ A-V(ApoAV) 遺伝子変異 (表 4)

妊娠群及び対照群に対し ApoAV 遺伝子変異を検索したところ、今回検索した既知の 5 種類の変異のうち G185C 保有例のみが認められた。妊娠群では 6 例中 4 例 (66.7%) に、対照群では 50 例中 27 例 (54%) に認めた。なお、TG150mg/dl 未満の正脂血症例 44 例中ではわずか 1 例 (2.3%) が ApoAV 陽性であった。

6) 各症例の背景因子のまとめ (表 5)

妊娠群 6 例について、高 TG 血症に寄与しうる因子(糖尿病、肥満、LPL mass 低値=20ng/ml 未満、ApoAV 変異、ApoE 異常)の有無を示した。いずれの症例も各因子が二つ以上重複していた。尚、症例番号 4 のみが急性膵炎を併発し、死産となった。

D. 考察

妊娠によって生理的な高 TG 血症が生じやすいということは報告されていたが、「どのような妊婦が膵炎発症を懸念するほどの高度高 TG 血症をきたすのか？」という点については今まで明らかでなかった。今回検討した妊娠時高度高 TG 血症を発症した 6 例の臨床背景では、肥満や糖尿病、(脂肪肝を反映すると思われる)肝機能障害といった背景の関与は薄く、また出産後 80% 以上 TG 値が低下していたことから、妊娠そのものが TG 増加への大きな独立因子であることが伺えた。逆に、非妊娠状態にある対照群の解析結果を見てみると、肥満症や糖尿病の関与が大きいものと思われたほか、LPL の拮抗因子である Angiopoietin-like3 が高値であることも妊娠群には認めない特徴であった。

高度高 TG 血症例において ApoAV 変異 (特に G185C) が高頻度に認められることは昨年度報告した通りであるが、今研究では妊娠群でも高頻度 (6 例中 4 例) に同変異を認めた。今回検討した中で、妊娠経過中 4515mg/dl まで TG 値が増加した ApoAV 変異例があった (症例番号 3)。今症例は出産後 50~70mg/dl 代まで TG 値が低下しており、また糖尿病や肥満の合併、飲酒歴はなかった。このように、ApoAV 変異を有していても非妊娠時には正脂血の状態であり、妊娠などを契機として高度高 TG 血症が生じる例もあるということには十分に注意を払う必要がある。

妊娠経過中 TG が明らかに高値を示し、その背景に肥満や糖尿病、低 LPL mass 血症、ApoAV 変異を認めるような例では、できる限り早期に治療介入する必要がありそうである。特に、厳密な食事摂取量管理を行うとともに、脂質・炭水化物の制限、場合によっては中鎖脂肪酸 (MCT) の使用も検討していく必要があるものと思われる。

本来は妊婦全員を対象に ApoAV 変異を検索すべきであろうが、現実問題それは甚だ困難と思われる。そのため、妊娠の中期~後期においても TG 値の測定を継続し、ある程度以上高値であれば積極的に ApoAV 変異を検索することが望まれる。妊娠段階のいつごろから、どの程度の TG 値増加をもって ApoAV 変異の検索を行うべきか、ということについては、今後産科医とも連携した上で基準を策定する検討を重ねる必要がある。

E. 結論

日本人の妊娠時発症高度高中性脂肪血症例における実態について検討したところ、ApoAV 変異が強く関与していると考えられた。妊婦を対象とした ApoAV 変異の検索を行うことは、膵炎の発症を未然に防ぐために有用である可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

準備中

H. 知的財産権の出願、登録状況

なし

表1

臨床背景

| | 妊娠群 | 対照群 | P value |
|----------------|-------------|-------------|---------|
| N | 6 | 50 | - |
| Age | 30.5±4.0 | 45.5±15.6 | 0.024 |
| BMI | 25.6±4.4 | 26.2±4.2 | N.S |
| 肥満 (BMI>25) 頻度 | 50%(3/6) | 62%(31/50) | N.S |
| 血糖 | 163.8±146.9 | 206.2±110.9 | N.S |
| HbA1c | 5.55±1.29 | 7.74±2.84 | 0.070 |
| 糖尿病頻度 | 33.3%(2/6) | 58%(29/50) | N.S |
| ALT | 10.7±3.9 | 42.5±32.4 | 0.020 |
| γGTP | 18.7±9.5 | 231.1±440.1 | N.S |
| ChE | 283.0±66.9 | 418.9±113.7 | 0.007 |
| 妊娠週数(w) | 29.2±5.6 | - | - |

表2

血清脂質プロファイル

| | 出産後 | 妊娠群 (29.21-5.6w) | 対照群 | P value |
|-----------------|-------------|---------------------|---------------|---------|
| T-CHO (mg/dl) | 265.8±118.6 | ← 396.8±114.3 | 420.6±219.5 | N.S |
| TG (mg/dl) | 272.4±129.8 | ← 1727.2±783.7 | 2678.2±1841.7 | N.S |
| HDL-C (mg/dl) | 47.0±21.7 | ← 37.4±10.9 | 30.5±9.6 | N.S |
| LDL-C (mg/dl) | 86.5±22.0 | ← 75.4±22.6 | 70.4±29.5 | N.S |
| TC/TG | 1.04±0.88 | ← 0.184±0.073 | 0.247±0.056 | 0.045 |
| apoCII (mg/dl) | - | 18.6±2.4 | 18.6±8.2 | N.S |
| apoCIII (mg/dl) | - | 50.8±15.8 | 45.2±24.1 | N.S |
| apoE (mg/dl) | - | 15.1±6.6 | - | N.S |

図1

LPL massとAngiotensin like-3

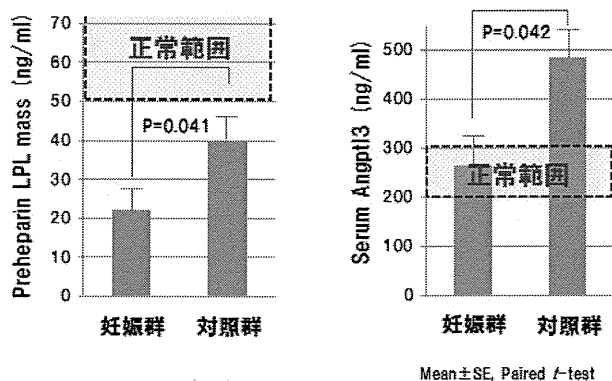


表3

apoE isoformの比較

| | 妊娠群 | 対照群 |
|-------|-------------|-------------|
| E3 | 50%(3/6例) | 56%(28/50例) |
| E2 | 33.3%(2/6例) | 20%(10/50例) |
| E4 | 0%(0/6例) | 24%(12/50例) |
| other | 16.7%(1/6例) | 0%(0/50例) |

表4

ApoAV 553G>T の頻度

| | 正脂血症群 (TG<150) | 高度高TG群(TG>1000) | |
|-----------|-------------------|-----------------|------------|
| | | 妊娠群 | 対照群 |
| Wild type | 97.7%(43/44) | 33.3%(2/6) | 46%(23/50) |
| Hetero | 2.3%(1/44) | 66.7%(4/6) | 40%(20/50) |
| Homo | 0%(0/44) | 0%(0/6) | 14%(7/50) |

表5

各症例の背景因子まとめ

| 症例番号 | LPL低下 (<20ng/ml) | ApoE異常 | ApoAV変異 (553G>T) | 肥満 (BMI>25) | 糖尿病 |
|------|------------------|---------|------------------|-------------|-----|
| 1 | - | - (3/3) | + | + | - |
| 2 | + | + | - | - | - |
| 3 | - | + | + | - | - |
| 4 | + | - (3/3) | - | + | + |
| 5 | - | - (3/3) | + | - | + |
| 6 | - | + | + | + | - |

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

研究分担者 代田浩之 順天堂大学医学部 循環器内科学講座 教授

研究要旨：家族性高コレステロール血症（以下 FH）は早発性の冠動脈疾患を発症するリスクが高い遺伝性疾患で、特にヘテロ接合体 FH の有病率は 500 人に 1 人と高い。今回、急性冠症候群（以下 ACS）患者を対象として、詳細な家族歴の問診とアキレス腱肥厚を用いて、ヘテロ接合体の有病率と特徴を解明する。

A. 研究目的

ACS 患者における FH ヘテロ接合体の頻度を明らかにすると同時に、よりリスクの高い症例の特徴を明らかにする。この結果、早期診断を可能にし、脂質介入によるイベント抑制の恩恵が期待される。

B. 研究方法

ACS 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軟 X 線撮影により測定。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 FH と診断し、有病率および特徴を検討する。多施設調査で目標 1,000 例。

（倫理面への配慮）

- ・人権擁護：症例は施設内で暗号化し、患者情報は個人名を特定できないよう無記名（数値）で提出する。また、調査への参加および参加辞退は個人の自由意志に基づいて実施される。
- ・対象者への不利益：日常診療範囲内の医療行為および、包括医療範囲内の血液検査とレントゲン撮影で、参加しない場合と比較して医療費や健康面の不利益を被ることは無いと考える。
- ・説明と同意：担当医師より書面および口頭にて十分な説明を行い、文書による同意を得る。

C. 研究結果

多施設調査は現在、参加施設登録中の為、今回は当施設における 2008-2010 年の ACS 連続症例

（n=109）の脂質異常症の特徴を報告する。M/F=86/24, 平均年齢 68 歳、平均 LDL-C 値 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 例だった。

D. 考察

早発性に発症した ACS 症例はスタチン治療抵抗性で、FH ヘテロ接合体の可能性が示唆されるが、日常診療現場では、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為、実態が把握出来ていない。

E. 結論

スタチン治療中で未治療時の LDL-C 値が不明であっても、脂質異常症や早発性の冠動脈疾患の家族歴、および、アキレス腱肥厚より、FH ヘテロ接合体を診断することは可能と考えられ、頻度と特徴を明らかにすることで、リスクを層別化して、積極的な脂質介入によるイベント予防効果が期待される。

F. 健康危険情報

（総括研究報告書参照）

G. 研究発表

（論文発表）

1. Yaginuma K, Kasai T, Miyauchi K, Kajimoto K, Amano A, Daida H. Propensity score analysis

- of 10-year long-term outcome after bypass surgery or plain old balloon angioplasty in patients with metabolic syndrome. *Int Heart J.* 52: 372-376; 2011
2. Ogita M, Miyauchi K, Dohi T, Wada H, Tsuboi S, Miyazaki T, Nishino A, Yokoyama T, Kojima T, Yokoyama K, Kurata T, Daida H. Gender-based outcomes among patients with diabetes mellitus after percutaneous coronary intervention in the drug-eluting stent era. *Int Heart J.* 52: 348-352; 2011
 3. Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S, Yokoyama T, Ohkawa R, Nakamura K, Yanagisawa N, Tsuboi S, Ogita M, Yokoyama K, Kurata T, Yatomi Y, Daida H. Decreased circulating lipoprotein-associated phospholipase A2 levels are associated with coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis.* 219:907-912; 2011
 4. Nishino A, Kasai T, Miyauchi K, Nakajima N, Yokoyama T, Yokoyama K, Kurata T, Daida H. Long-term effect of metabolic syndrome with and without diabetes mellitus on coronary revascularization in Japanese patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol.* 34: 610-616; 2011
 5. Dohi T, Miyauchi K, Ohkawa R, Nakamura K, Kishimoto T, Miyazaki T, Nishino A, Nakajima N, Yaginuma K, Tamura H, Kojima T, Yokoyama K, Kurata T, Shimada K, Yatomi Y, Daida H. Increased circulating plasma lysophosphatidic acid in patients with acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta.* 413: 207-212; 2011
 6. Inoue K, Suwa S, Ohta H, Itoh S, Maruyama S, Masuda N, Sugita M, Daida H. Heart fatty acid-binding protein offers similar diagnostic performance to high-sensitivity troponin T in emergency room patients presenting with chest pain. *Circ J.* 75: 2813-2820; 2011
 7. Fukao K, Shimada K, Hiki M, Kiyonagi T, Hirose K, Kume A, Ohsaka H, Matsumori R, Kurata T, Miyazaki T, Daida H. Effects of calcium channel blockers on glucose tolerance, inflammatory state, and circulating progenitor cells in non-diabetic patients with essential hypertension: a comparative study between Azelnidipine and amlodipine on glucose tolerance and endothelial function - a crossover trial (AGENT). *Cardiovasc Diabetol.* 10: 79-85; 2011
 8. Ogita M, Miyauchi K, Kurata T, Yokoyama K, Dohi T, Tsuboi S, Miyazaki T, Nishino A, Yokoyama T, Daida H. Clinical impact of angiographic restenosis after bare-metal stent implantation on long-term outcomes in patients with coronary artery disease. *Circ J.* 2011 75: 2566-2572; 2011
 9. Sato H, Kasai T, Miyauchi K, Kubota N, Kajimoto K, Miyazaki T, Nishino A, Yaginuma K, Tamura H, Kojima T, Yokoyama K, Kurata T, Amano A, Daida H. Long-term outcomes of women with coronary artery disease following complete coronary revascularization. *J Cardiol.* 58: 158-164; 2011
 10. Konishi H, Kasai T, Miyauchi K, Kajimoto K, Kubota N, Dohi T, Amano A, Daida H. Association of low glomerular filtration rate with the incidence of stroke in patients following complete coronary revascularization. *Circ J.* 75:2372-2378; 2011
 11. Nishitani M, Shimada K, Sunayama S,

- Masaki Y, Kume A, Fukao K, Sai E, Yamashita H, Ohmura H, Onishi T, Shioya M, Sato H, Shimada A, Yamamoto T, Amano A, Daida H. Impact of diabetes on muscle mass, muscle strength, and exercise tolerance in patients after coronary artery bypass grafting. *J Cardiol.* 58: 173-180; 2011
12. Miyazaki S, Daimon M, Miyazaki T, Onishi Y, Koiso Y, Nishizaki Y, Ichikawa R, Chiang SJ, Makinae H, Suzuki H, Daida H. Global longitudinal strain in relation to the severity of aortic stenosis: a two-dimensional speckle-tracking study. *Echocardiography.* 28: 703-708; 2011
13. Small dense LDL cholesterol is a robust therapeutic marker of statin treatment in patients with acute coronary syndrome and metabolic syndrome. Fukushima Y, Hirayama S, Ueno T, Dohi T, Miyazaki T, Ohmura H, Mokuno H, Miyauchi K, Miida T, Daida H. *Clin Chim Acta.* 412: 1423-1427; 2011
14. Yokoyama K, Miyauchi K, Kawamura M, Kajimoto K, Dohi T, Yamagami S, Kano T, Amano A, Hosoda Y, Daida H. String-sign in left internal thoracic artery is associated with regression in left main trunk stenosis after coronary artery bypass. *Int Heart J.* 52: 84-87; 2011
14. Kojima T, Miyauchi K, Yokoyama T, Yokoyama K, Kurata T, Suwa S, Kawamura M, Tamura H, Okazaki S, Inoue K, Fujiwara Y, Sumiyoshi M, Tanimoto K, Nakazato Y, Yamagami S, Hiro T, Komiyama N, Daida H. Azelnidipine and amlodipine anti-coronary atherosclerosis trial in hypertensive patients undergoing coronary intervention by serial volumetric intravascular ultrasound analysis in Juntendo University (ALPS-J). *Circ J.* 75: 1071-1079; 2011
15. Sekita G, Hayashi H, Nakazato Y, Daida H. Ventricular fibrillation induced by short-long-short sequence during managed ventricular pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 22: 1181; 2011
16. Kina K, Masuda H, Nakayama H, Nagatsuka Y, Nabetani T, Hirabayashi Y, Takahashi Y, Shimada K, Daida H, Ogawa H, Takamori K, Iwabuchi K. The novel neutrophil differentiation marker phosphatidylglucoside mediates neutrophil apoptosis. *J Immunol.* 186: 5323-5332; 2011
17. Masaki Y, Shimada K, Kojima T, Miyauchi K, Inoue K, Kiyonagi T, Hiki M, Fukao K, Hirose K, Ohsaka H, Kume A, Miyazaki T, Ohmura H, Ohsaka A, Daida H. Clinical significance of the measurements of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with coronary artery disease who have undergone elective drug-eluting stent implantation. *J Cardiol.* 57: 303-310; 2011
18. Dohi T, Miyauchi K, Iesaki T, Tsuruta R, Tsuboi S, Ogita M, Kubota N, Kasai T, Yokoyama T, Daida H. Candesartan with pioglitazone protects against endothelial dysfunction and inflammatory responses in porcine coronary arteries implanted with sirolimus-eluting stents. *Circ J.* 75: 1098-1106; 2011
19. Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S, Yokoyama T, Tamura H, Kojima T, Yokoyama K, Kurata T, Daida H. Long-term impact of mild chronic kidney disease in patients with acute coronary

- syndrome undergoing percutaneous coronary interventions. *Nephrol Dial Transplant.* 26: 2906-2911; 2011
20. Kiyanagi T, Iwabuchi K, Shimada K, Hirose K, Miyazaki T, Sumiyoshi K, Iwahara C, Nakayama H, Masuda H, Mokuno H, Sato S, Daida H. Involvement of cholesterol-enriched microdomains in class A scavenger receptor-mediated responses in human macrophages. *Atherosclerosis.* 215: 60-69; 2011
21. Hirose K, Iwabuchi K, Shimada K, Kiyanagi T, Iwahara C, Nakayama H, Daida H. Different responses to oxidized low-density lipoproteins in human polarized macrophages. *Lipids Health Dis.* 10: 1; 2011
22. Tsuruta R, Miyauchi K, Yamamoto T, Dohi S, Tambara K, Dohi T, Inaba H, Kuwaki K, Daida H, Amano A. Effect of preoperative hemoglobin A1c levels on long-term outcomes for diabetic patients after off-pump coronary artery bypass grafting. *J Cardiol.* 57: 181-186; 2011
23. Kasai T, Miyauchi K, Kajimoto K, Kubota N, Dohi T, Tsuruta R, Ogita M, Yokoyama T, Amano A, Daida H. Prognostic significance of glomerular filtration rate estimated by the Japanese equation among patients who underwent complete coronary revascularization. *Hypertens Res.* 34: 378-383; 2011
24. Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S, Yokoyama T, Yanagisawa N, Tamura H, Kojima T, Yokoyama K, Kurata T, Daida H. Plaque regression determined by intravascular ultrasound predicts long-term outcomes of patients with acute coronary syndrome. *J Atheroscler Thromb.* 18: 231-239; 2011
25. Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S, Yokoyama T, Yanagisawa N, Tamura H, Kojima T, Yokoyama K, Kurata T, Daida H. Higher baseline LDL-C levels amplify the short-term benefit of early intensive statin treatment in acute coronary syndrome. *J Atheroscler Thromb.* 18: 42-48; 2011
(学会発表)
1. 第43回 動脈硬化学会総会・学術集会, 札幌
 - Ohmura H, Fukushima Y, Daida H, et al. The effects of pitavastatin on plasma levels of apolipoprotein C-III in subjects with lower levels of HDL-C.
 - Fukushima Y, Ohmura H, Daida, et al. The effects of ezetimibe on postprandial hyperlipidemia and endothelial function in patients with type IIb hyperlipidemia.
 - Matsumori R, Daida H, Shimano H, et al. PEGylated and quaternized polyamine nanogel a novel bile salt sequestering agent, ameliorates dyslipidemia through reduction of VLDL and LDL cholesterol.
 - Miyazaki T, Aikawa M, Daida H, et al. Molecular imaging identify subclinical inflamed atherosclerotic plaque.
 2. The 84th Scientific Sessions 2011, American Heart Association, Orlando, USA
 - Matsumori R, Shimano H, Daida H, et al. PEGylated Quaternized Polyamine Nanogel Prevents Development of Atherosclerosis in Mice through Novel Mechanism of Raising HDL.
 - Sai E, Shimada K, Daida H, et al. Multiple Biomarker Panels for Risk Assessment of Cardiocerebrovascular Events and Mortality after Elective Percutaneous Coronary Intervention with Drug-Eluting Stent.

- Hirose K, Iwabuchi K, Daida H, et al. M1, but Not M2 Macrophages, Characteristically Respond to Oxidized Low-Density Lipoprotein: Transcriptional Analysis in Human Polarized Macrophages.
- Tsuboi S, Miyauchi K, Daida H, et al. Impact of Red Blood Cell Distribution Width on Mortality in Diabetic Patients after Percutaneous Coronary Intervention.
- Ogita M, Miyauchi K, Daida H, et al. Decreased Circulating Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Levels are Associated with Coronary Plaque Regression in Patients with Acute Coronary Syndrome.
- Sonomi Maruyama, Noriyuki Ouchi, Daida H, et al. A Fat-Derived Factor Omentin Functions as a Modulator of Endothelial Cell Function and Ischemia-induced Revascularization.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

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

研究分担者 山下静也 大阪大学医学部附属病院 循環器内科 病院教授

研究要旨

レムナント蓄積により早発性の動脈硬化性疾患を合併する家族性III型高脂血症の確定診断にはPAG電気泳動でのbroad β patternの確認およびアポE抗体を用いたWestern Blot法、VLDLアポ蛋白（アポ）の等電点電気泳動によりアポE2/2かアポE欠損であることを証明する必要がある。しかし、これらの方法は煩雑で時間を要する。これまでにこの疾患のスクリーニング法として既知の脂質マーカーによる方法が提案され、我々が開発したELISA法により測定されたアポ蛋白（アポ）B48値およびアポB48/TG比は本疾患患者において高値であることも報告している。しかしながら、脂質異常症の患者においては、脂質値の異常を認めると心血管リスクの低減のために直ちに治療介入がなされ、臨床検査値が修飾されてしまうため、既知の脂質マーカーによる特異的で簡便な診断は困難である。このため、既に治療中の各表現型の高脂血症患者においてアポB48値およびアポB48/TG比を測定し、これらが家族性III型高脂血症スクリーニングに有効かについて検討した。その結果、血清アポB48値はI型、III型、V型高脂血症の患者において有意に高値であり、アポB48/TG比は本疾患患者のみで有意に高値であった。従って、本疾患患者では薬物治療後であってもカイロミクロンレムナントは残存し、アポB48/TG比は高値を持続すると考えられ、家族性III型高脂血症の診断におけるアポB48/TG比測定の有用性が示唆された。

共同研究者

大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学講座 特任研究員 増田大作

大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学講座 大学院生 川瀬 都

奥羽大学薬学部疾患薬理・臨床医学 教授 衛藤雅昭

奥羽大学附属病院内科・高田中央病院糖尿病内科 斉藤美恵子

A. 研究目的

高LDLコレステロール（LDL-C）血症および高トリグリセライド（TG）血症は動脈硬化性疾患の危険因子である。高TG血症はI型、IIb型、III型、IV型及びV型高脂血症において認められ、TGリッチリポ蛋白（小腸由来のカイロミクロンおよび肝臓由来のVLDL）、あるいはそれらのレムナントの蓄積によって起こる。これらTGリッチリポ蛋白がリポ蛋白リパーゼ（LPL）により水解されて生じたレムナントリポ蛋白の蓄積や、その結果としてのsmall

dense LDLの蓄積、低HDL-C血症の合併は動脈硬化惹起性となる。このレムナントは血管壁に直接浸潤し、マクロファージの泡沫化や血小板凝集能の促進作用などを有することから、粥状動脈硬化病変（プラーク）を進展させる。

家族性III型高脂血症はアポE遺伝子の異常による遺伝疾患で、レムナントリポ蛋白の蓄積により、冠動脈疾患、閉塞性動脈硬化症等の早発性の動脈硬化性疾患をしばしば合併する。家族性III型高脂血症の診断は、PAG電気泳動でbroad β patt

ernの確認およびアポE2/2またはアポE欠損のフェノタイプ確認（ウエスタンブロットかアポVLDLの等電点電気泳動）により確定診断するが、これらの手技は煩雑で、時間を要する。

近年、さまざまなグループから総コレステロール値、TG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た（apoE/apoB高値、apoB/TC低値、TC/apoB>6.2およびTG/apoB<10、non-HDL-C/apoB高値、apoE/C-III高値等）。これに対し、我々はカイロミクロン(CM)あるいはCMレムナントの1粒子に1分子存在するアポB48の測定系（ELISA及びCLEIA法）を世界に先駆けて開発し、未治療の原発性高脂血症の各表現型の患者で測定を行った。その結果、CMあるいはCMレムナントの蓄積するI型・III型・V型高脂血症でapoB48は高値であり、さらにapoB48/TG比を算出したところ、CMレムナントの蓄積している家族性III型高脂血症患者のみに有意に高値となり（図1）、アポB48/TG比はIII型高脂血症の簡易診断に有効なパラメーターである可能性が推察された（Sakai et al: *J Lipid Res* 44:1256-1262, 2003）。

しかし、一般に脂質異常症の患者ではそれに付随する心血管リスクの回避のため、確定診断がなされずに治療介入が先に行われており、そのためにTG値、レムナント値が改善している症例が多く、主治医が家族性III型高脂血症と診断せずに治療を行っている場合が多い。このため、薬物治療中の脂質異常症患者の中から極めて動脈硬化惹起性である本症の患者をスクリーニングし、早期発見、早期治療する必要がある。本症患者のリポ蛋白電気泳動におけるbroad β patternは薬物治療後も残存しており、薬物治療にもかかわらずレムナントが残存している可能性がある。すなわち、本患者においては薬物治療後もレムナント蓄積を示唆するapoB48/TG高値が維持されている可能性があり、治療介入後の本疾患患者も含めた脂質異常症患者において、このアポB48値、TG値の測定およびアポB48/TG比を算出し、検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会にて承認され（平成19年8月1日付承認番号07112）、測定データ及び生体材料は匿名化され研究終了時に破棄された。被験者に不利益が生じた場合には同意撤回及び相談可能とした。

B. 研究方法

大阪大学医学部附属病院に通院中で、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、下記項目を検討した（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）。

1. TC、TG、HDL-C（酵素法）
2. LDL-C（直接法）
3. アポAI、AII、B、CII、CIII及びびE（免疫比濁法）
4. アポB-100（ELISA法）、アポB48（CLEIA法）
5. レムナントリポ蛋白C（RLP-C）
6. 空腹時血糖、HbA1c、インスリン

C. 研究結果

高脂血症の各表現型の高脂血症患者における脂質マーカーの結果を表1に示す。治療介入（スタチンや小腸コレステロールトランスporter阻害薬、プロブコール、レジジン等の投与）によりLDL-C値は低下し、正常群と比較してLDL-C値あるいはapoB値が有意な高値を示すものはなかった。これに対し、高TG血症に対してフィブラート等の投与がされ低下傾向にあるものの、依然としてI型、III型、V型高脂血症患者において、TG値は有意に高値であった。また、apoB48値もそれらの患者で有意に高値であった（表1）。ここで、apoB48/TG比を比較すると、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（図2）。家族性III型高脂血症の診断のためのCut-Off値を検討すると、0.110となり（ROC解析でのsensitivity: 0.750, AUC=0.895）、治療介入後の家族性II型高脂血症患者においても、apoB48/TG比が本症診断のための有意なマーカーであることが明らかになった。

さらに、このapoB48/TG比を従来報告されている他の家族性III型高脂血症のスクリーニング法とこれら投薬治療中の各種高脂血症患者のデータを用いて検討してみた。これまでに未治療のIII型高脂血症のスクリーニング法として文献的に報告されている各指標としては、apoE/apoB比（März W et al: *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 31:743-747, 1993）、apoB/TC（Blom DJ, et al: *Clin Chem* 51:904-907, 2005）、TC/apoB、TG/apoB（Sniderman A, et al: *J Clin Lipidol* 1:256-263, 2007）、nonHDL-C/apoB（Murase T, et al: *J Clin Lipidol* 4:99-104, 2010）、apoE/apoCIII（Todo Y, et al: *Clin Chim Acta* 348:35-40, 2004）を、それぞれ算出し、比較検討を行った。結果を表2に

示すが、他の高脂血症群と比較して有意差を認める指標はapoB48/TG比のみであった。以上のことから、apoB48/TG比は他のスクリーニング法におけるマーカーよりも有意に家族性III型高脂血症患者の検出能に優れており、極めて有意なマーカーであることが判明した。また、apoB48/TG比を投薬治療中の家族性III型高脂血症の簡易スクリーニングに用いた場合の判別分析によるError rateは2.8%であり、前述の他指標との組み合わせによる、さらなる診断率の向上をはかることが可能であるかを検討した。その結果、apoB48/TG比単独での薬物治療介入後の家族性III型高脂血症スクリーニングと比較して、Error rateの低下が確認された組み合わせの内、最も低いError rateを示したのは、apoB48/TG比、apoE/apoB比、apoB/TC比、TC/apoB比、TG/apoB比の5項目の組み合わせで、Error rateが0.9%とIII型高脂血症の簡易スクリーニングに高い診断能を示すと考えられた(表3)。

次に、阪大病院症例のみで家族性III型高脂血症患者の治療前、治療後のデータを比較してみると、治療介入によりTG値、apoB48値のいずれも有意に低値であったが、apoB48/TG比に関しては低下傾向にあるものの有意な差は認められなかった(図3)。

D. 考察

今回の検討では、治療介入されている各種高脂血症患者の現在の脂質プロファイルが明らかになった。まず、高LDL-C血症患者に対しスタチンが投与されLDL-C値は抑制されており、IIa型の一部の患者を除いてほぼLDL-C<140 mg/dlが達成されている。このことは高LDL-C血症を有する病型におけるスタチンの有用性は明確なものであることを示している。これに対し、高TG血症に対してフィブラートやEPAなどが投与されており、有意なTG値の低下を認める症例もあるが、治療効果が十分な例および不十分な例が混在した状態にあり、その平均値は依然高値であった。特に、I型、III型、V型高脂血症患者においてTG値やapoB-48値の高値は著明であったが、症例によって治療効果の高いものもあったことから単純にTG値やapoB48値での病型の推定は困難な状態にあると考えられる。

図2に示した検討の結果、投薬治療後の患者においてもapoB48/TG比は有意な高値を示していた。家族性III型高脂血症患者においてはapoE蛋白の異常によりレムナント

が血中に蓄積して動脈硬化性病変を進展させるが、蓄積するレムナントは小腸由来のカイロミクロンおよび肝臓由来のVLDLがLP Lの働きによって水解されたVLDLレムナント(IDL、あるいはβVLDL)であり、リポ蛋白中のTGは少なく、相対的にコレステロール含量が増加している。我々は最近、食後高脂血症モデル動物の検討により、小腸からのカイロミクロンの産生亢進がフィブラート投与によって抑制されることを示した(Sandoval JC, Yamashita S, et al: *J Atheroscler Thromb* 17:610-618, 2010)。しかしながら、apoB48/TG比の高値はapoB48の増加・TG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、フィブラートによる小腸由来カイロミクロン産生の抑制があってもカイロミクロンレムナントの蓄積を十分に抑えるまでには至っていないことを示している。すなわち、家族性III型高脂血症では治療介入によってもそのカイロミクロンレムナントの蓄積は改善を認めておらず、依然動脈硬化惹起性が残存しているものと考えられる。従って、ニコチン酸誘導体やEPA、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)、スタチンやプロブコールの併用によるレムナント減少、抗血小板作用、抗酸化作用や血管炎症の改善など、脂質代謝異常の治療以外の介入も必要であることが推察される。

E. 結論

治療介入中の家族性III型高脂血症患者において、その診断にapoB48/TG比の高値が極めて有用である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

現在Journal of Atherosclerosis and Thrombosisに投稿中

2. 学会発表

日本動脈硬化学会学術集会(H23)

日本循環器学会学術集会(H23)

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 治療中患者の脂質プロファイル

| | I | IIa | IIb | III | IV | V | 正常群 (NC) |
|-------------------|-------------|-------------|-------------|---------------|-------------|--------------|-------------|
| TC (mg/dl) | 227±59 | 226±49* | 210±47 | 209±63 | 192±34 | 237±65* | 195±31 |
| HDL-C (mg/dl) | 31±14*** | 67±16* | 56±13 | 60±12 | 43±15** | 41±11*** | 59±14 |
| LDL-C (mg/dl) | 76±40 | 137±44 | 122±25 | 85±47 | 115±31 | 111±47 | 118±23 |
| TG (mg/dl) | 1096±610*** | 103±62 | 156±71 | 213±122** | 190±120 | 571±440*** | 95±44 |
| ApoB (mg/dl) | 79±34 | 107±27 | 107±25 | 84±48 | 105±24 | 120±32* | 91±19 |
| ApoE (mg/dl) | 10.5±2.8*** | 4.9±1.5 | 4.9±1.3 | 10.3±3.4*** | 6.3±4.9 | 8.6±4.9*** | 4.9±1.1 |
| ApoCIII (mg/dl) | 21.9±5.3*** | 10.3±3.0 | 11.1±4.0 | 13.4±5.4 | 12.1±8.1 | 20.1±12.8*** | 8.2±2.4 |
| nonHDL-C (mg/dl) | 195±63* | 159±49 | 144±28 | 148±67 | 142±47 | 186±76*** | 136±27 |
| ApoB48 (µg/ml) | 24.7±8.4** | 3.5±3.8 | 5.5±5.2 | 22.9±11.9*** | 8.4±15.1 | 19.6±14.4*** | 3.3±2.3 |
| ApoB48 / TG ratio | 0.026±0.010 | 0.032±0.016 | 0.035±0.034 | 0.137±0.08*** | 0.026±0.017 | 0.038±0.017 | 0.036±0.019 |

***p<0.0001 vs other types of HLP and NC analysis of variance by Dunnett's multiple comparison test and the Wilcoxon's Rank Sum test.

Values are expressed as means ± S.D. Normally distributed variables were analyzed by one-way ANOVA with Dunnett's Multiple Comparison test and the nonparametric variables (apoB-48 and apoB-48/TG ratio) were analyzed by Kruskal-Wallis' test with Steel's test between NL and other type of HL. †p < 0.05 vs NL, **p < 0.01 vs NL, ***p < 0.001 vs NL.

表2 薬物治療介入後の家族性Ⅲ型高脂血症簡易判別のための他指標との比較

| | NL (n=25) | type I (n=6) | type IIa (n=62) | type IIb (n=66) | type III (n=12) | type IV (n=22) | type V (n=23) |
|------------------|------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------|------------------|------------------|
| apoE/apoB | 0.05±0.01 † | 0.15±0.07 *** | 0.05±0.02 † | 0.05±0.01 † | 0.15±0.05 *** | 0.06±0.04 † | 0.07±0.04 † |
| apoB/TC | 0.47±0.06 † | 0.37±0.16 ** | 0.47±0.06 | 0.51±0.05 †, † | 0.38±0.09 *** | 0.55±0.07***, † | 0.51±0.06 † |
| TC/apoB | 2.17±0.27 § | 3.75±3.17 ***§ | 2.15±0.27 § | 1.88±0.45 † | 2.76±0.57* | 1.78±0.46 † | 1.89±0.48 † |
| TG/apoB | 1.02±0.36 | 20.99±24.3 ****† | 0.97±0.48 | 1.42±0.56 | 2.49±0.94 | 1.75±1.19 | 5.17±4.66 ** |
| non-HDL-C / apoB | 1.49±0.07 | 3.33±3.07 ***, † | 1.48±0.11 | 1.03±0.64 ‡, § | 1.83±0.25 | 1.36±0.32 | 1.55±0.47 |
| apoE/apoCII | 0.30±0.04 † | 0.36±0.00 † | 0.40±0.03 ***, † | 0.52±0.04 ***, † | 0.62±0.01 *** | 0.70±0.04 *** | 0.97±0.25 *** |
| apoB48/TG ratio | 0.036±0.019 † | 0.026±0.010 † | 0.032±0.016 † | 0.035±0.034† | 0.137±0.08 *** | 0.026±0.017† | 0.038±0.017 † |

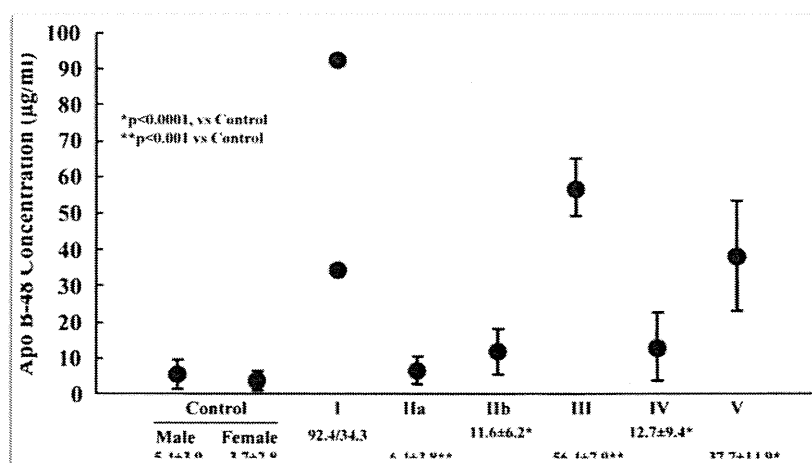
All data are expressed as means ± S.D. Multiple comparisons between NL and any types of HL were analyzed by Dunnett's Multiple Comparison test or Steel's test (apoB-48/TG ratio). *p < 0.05 vs NL, **p < 0.01 vs NL, ***p < 0.001 vs NL. Multiple comparisons between type III HL and NL or any types of HL were analyzed by Dunnett's Multiple Comparison test or Steel's test (apoB-48/TG ratio). § p < 0.05 vs type III HL, †p < 0.001 vs type III HL.

正脂血症とⅢ型のみで有意差をみとめ、かつ、他の高脂血症群と有意差をみとめるのは、apoB48/TG ratioのみ。1

表3 薬物治療介入後Ⅲ型高脂血症簡易判別のための指標組み合わせによる Error rate の比較

| | Error rate (%) |
|--|----------------|
| apoB48/TG ratio | 2.8 |
| apoB48/TG + apoB/TC | 2.4 |
| apoB48/TG + TC/apoB | 2.4 |
| apoB48/TG + nonHDL-C/apoB | 2.0 |
| apoB48/TG + apoE/apoCIII | 2.3 |
| apoB48/TG + apoE/apoB + TG/apoB | 1.9 |
| apoB48/TG + apoE/apoB + apoB/TC + TC/apoB + TG/apoB | 0.9 |
| apoB48/TG + apoE/apoB + apoB/TC + TC/apoB + TG/apoB + nonHDL-C/apoB | 1.0 |
| apoB48/TG + apoE/apoB + apoB/TC + TC/apoB + TG/apoB + nonHDL-C/apoB + apoE/apoCIII | 1.0 |

図1. 原発性高脂血症各病型における血清apoB48濃度



Sakai N et al, J Lipid Res 44:1256-1262, 2003

図2 治療中の各病型におけるapoB48/TG比

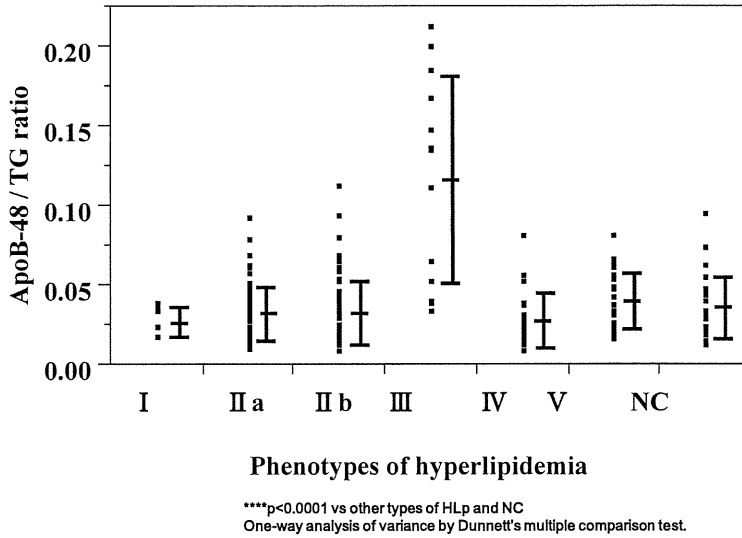
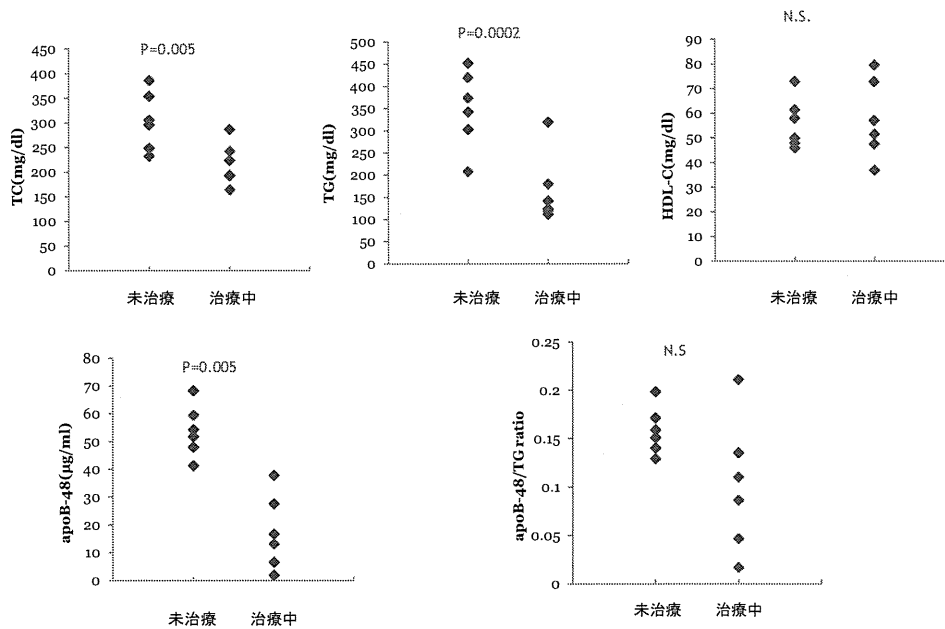


図3 治療前後のapoB48/TG比



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

低出生体重児の学童期に於ける脂質レベルについて

研究分担者 太田 孝男 琉球大学大学院医学研究科 教授

研究要旨 子宮内発育遅延が成人の脂質異常症を含む生活習慣病危険因子であることが報告されている（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の関連はまだ明らかでない。本年度の研究で私達は極低出生体重児の学童期における血清脂質レベル、アディポサイトカイン、インスリン抵抗性について検討した。沖縄県で NICU に入院した生下時体重 1500g 未満の 100 名を対象とした。検査時点では低出生体重児は正常時児にくらべ BMISD は有意な低値を示した（小柄な子が多かった）。BMI-SD で 4 群に分け（ $-2.0 < A < -1.0$ 、 $-1.0 \leq B < 0.0$ 、 $0.0 \leq C < 1.0$ 、 $1.0 \leq D$ ）、正常学童（生下時体重正常）と比較検討を行った。A 群の正常学童は皆無だった。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 Low Risk な結果であった。

A. 研究目的

最近、生活習慣病発症に関して DOHaD (Developmental Origin of Health and Disease) の概念が注目されている。これは子宮内及び乳幼児期の栄養環境（発育障害）が成人における生活習慣病発症に関連するという仮説で 1980 年代に Barker らにより提唱され、Baker 仮説とも呼ばれている。多くの疫学調査はこの仮説を支持しているにも拘らず、その原因については未だに明確でない。また、小児期の脂質・糖代謝と周産期の発育との関連についての報告は少ない。私たちは一般学童の血清脂質値、CRP、アディポネクチンが体重やインシュリン抵抗性に影響を受けることを明らかにしている。今年度の研究では極低出生体重児の学童期の脂質異常値及びインスリン抵抗性を調べ、極低出生体重児(VLBW)の生活習慣病発症リスクについて解析した。

B. 研究方法

沖縄県立中部病院で NICU に入院した 1500g 未満の 100 名を対象に血清脂質、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。採血は朝食前空腹時に行った（朝食の摂取は自己申告で摂取児は本研究対象から除いた）。インスリン抵抗性の指標としては HOMA-IR を用いた。体重は BMI z-score (BMISD) を用いて評価した。対照群には沖縄県で行った小児生活習慣病健診受診児のデータを用いた。

（倫理面への配慮）

本研究は全て保護者の同意を得て行われている。

C&D. 研究結果と考察

健診受診時の身体計測データに基づき BMISD を求めた。体格を調整して各種データを比較するため、極低出生体重児、対照群ともに BMISD で 4 群に分け比較検討を行った。 $2.0 < A < -1.0$ 、 $-1.0 \leq B < 0.0$ 、 $0.0 \leq C < 1.0$ 、 $1.0 \leq D$ 群。対照群には BMISD < -1.0 はいなかったため比較できなかった。表 1 に対象学童

身体データを示す。

表 1. 対象児の臨床データ

| | VLDB | 対照児 |
|---------------------|---------------------|----------------------|
| Age (yr) | 6-12 | 7-12 |
| BMISD (中央値) (範囲) | 15.4 (12.2-24.4) | 20.9 (14.1-26.0) |
| 出生体重(中央値) (範囲) | 1201g (604-1498) | 3150g (1460-4700) |

表 1 に示す様に VLBW 児は学童期でも体格的には小柄でやせ形の児が多く、Catch-up growth は不十分であった。

表 2 に対象学童の群別の血清脂質値を示す。

表 2. 血清脂質値の比較

| | | LDL-C | TG | HDL-C | apoB |
|-----|---|--------------|-------------|-------------|-------------|
| A 群 | V | 88.7 | 68.3 | 68.2 | 58.0 |
| | C | - | - | - | - |
| B 群 | V | 92.6 | 53.3 | 69.8 | 57.8 |
| | C | 93.4 | 70.5 | 65.8 | 67.0 |
| C 群 | V | 106.6 | 72.2 | 65.2 | 66.9 |
| | C | 103.7 | 70.8 | 61.5 | 75.2 |
| D 群 | V | 88.8 | 79.3 | 64.8 | 58.3 |
| | C | 107.6 | 86.0 | 56.2 | 79.4 |

V : VLBW、C : Control. 有意差+は太字で示す (p=0.05-0.01)

VLBW 児ではコントロール群に比べ LDL-C、TG は低値であり、HDL-C は高値を示した。アポ B も VLBW 児は低値を示した。脂質レベルから判断すると、動脈硬化に関して VLBW 児は low-risk の様であった。表 3 に脂質以外の測定項目の比較を示す。

表 3. インスリン抵抗性、アディポネクチン、尿酸値の比較

| | | Insulin | HOMA-IR | Adiponectin | Uric acid |
|-----|---|-------------|-------------|-------------|-----------|
| A 群 | V | 4.0 | 0.87 | 14.1 | 4.1 |
| | C | - | - | - | - |
| B 群 | V | 4.7 | 1.02 | 13.4 | 4.2 |
| | C | 3.8 | 0.86 | 11.5 | 4.0 |
| C 群 | V | 3.8 | 1.17 | 12.9 | 4.7 |
| | C | 6.0 | 1.97 | 9.4 | 4.5 |
| D 群 | V | 8.4 | 1.87 | 9.8 | 4.8 |
| | C | 13.5 | 3.04 | 7.5 | 5.0 |

V : VLBW、C : Control. 有意差+は太字で示す (p=0.05-0.01)

脂質レベルと同様に VLBW 群ではインスリン値は低く、インスリン抵抗性も弱かった。アディポネクチンも VLBW 群で高値を示していた。尿酸値に関しては両

群に有意差は認められなかったが全ての群で VLBW は高い傾向を示していた。

E. 結論

子宮内発育不全や早産児が将来の生活習慣病発症の危険因子であることから、学童期を迎えた極低出生体重児の脂質・糖代謝関連因子について検討した。しかし、私達の予想に反し、極低出生体重学童では対照群に比べ生活習慣病のリスクは低いことを示唆する結果を得た。これ迄の報告の多くは成人後のデータであり、学童期の状況についての報告は少なため本結果が成人後の状況を予測可能か否かについては明確でない。ただ、これ迄の DOHaD の報告では子宮内発育不全や低出生体重児は、軽度の体重増加でも小児期のインシュリン抵抗性が強まっていおり私達の結果とは矛盾している。その理由として、報告されている子宮内発育不全や低出生体重の程度が本研究の対象児に比べて軽度である点に注目している。つまり、疫学調査がなされたのは 20 年以上前であり、本研究の対象児のような極低出生体重児は含まれていなかった可能性が高い。一般に軽度の子宮内発育不全や低出生体重児には catch-up 成長が認められ、正常群との差は小さいと報告されている。しかし、私達の症例では catch-up 成長は不十分であった。もし、今後、体重の増加がこれ迄以上に起れば、急速に high risk 化する可能性も否定できない。今後も十分な医学的管理が必要だと思われた。また、これ迄の疫学調査の対象となっているのは今日ではいわゆる Late preterm のこども達の可能性が高い。今後は Late preterm 児の検討が重要になると思われた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Yoshida T, Nagasaki H, Asato Y, Ohta T. Early weight changes after birth and serum high-moldecular-weight adiponectin in preterm infants. *Pediatrics Int* 53: 926-929, 2011.
- Katsuren K, Nakamura K, Ohta T. Effect of

body mass index Z-score on adverse levels of cardiovascular disease risk factors. Pediatrics International (in press)

2. 学会発表

無し

H. 知的財産権の出願、登録状況

該当なし