

201231027A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業

原発性高脂血症に関する調査研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石橋 俊

平成 25 (2013) 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)におけるアキレス腱肥厚について	10
及川 眞一	
2. ヘテロ型家族性高コレステロール血症の冠動脈狭窄と血管弾性特性	18
白井 厚治	
3. 急性冠症候群における家族性高コレステロール血症の合併率に関する調査	22
代田 浩之	
4. 動脈硬化惹起性を有するカイロミクロンレムナントを定量的に評価する 血清アポリポ蛋白 B-48 濃度と虚血性心疾患罹患率の相関	27
山下 静也	
5. 小児における LDL-C と動脈硬化進展の関連について	32
太田 孝男	
6. LCAT 欠損症の腎不全を引き起こす異常リポ蛋白の解析	34
武城 英明	
7. Isolated hypo- α -lipoproteinemia に関する検討	38
荒井 秀典	
8. 家族性高コレステロール血症と高トリグリセライド血症に関する研究	43
野原 淳	
9. 2型糖尿病患者の冠動脈病変予測と脂質異常～MDA-LDL との関連～	47
島野 仁	
10. 高齢者脂質異常症について～糖尿病合併例を中心に～	57
林 登志男	
11. 冠動脈疾患患者に合併する低 HDL 血症における血管内皮リパーゼの役割	61
平田 健一	
12. I 型および V 型高脂血症調査に関する基礎検討	64
後藤田 貴也	
13. FH ホモ接合体特定疾患認定患者実態調査	66
斯波 真理子	
14. 栃木県における脂質異常症の治療現状について	75
大須賀 淳一	
15. 家族性高コレステロール血症における頸動脈硬化の特徴	102
石垣 泰	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	105
IV. 研究成果の刊行物・別刷	109

厚生労働省科学研究費補助金（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（FH）、HDL代謝異常、原発性I型・V型高脂血症、原発性高脂血症の診断・予後に関する臨床指標を中心に班研究を行った。

FHホモ接合体の我が国初めての全国調査を施行し、治療実態を明らかにすることが出来た。FHヘテロ接合体の黄色腫より頻度、程度ともに高く、動脈硬化性疾患の合併率も極めて高かった。急性冠症候群発症患者においてアキレス腱肥厚を有する患者は12.7-19.0%と多く認められ、FHを合併している可能性がある。従って、LDL-C値180mg/dL以上を呈する患者においては積極的にアキレス腱厚を確認して、FHヘテロ接合体を診断する努力が必要である。また、FHヘテロ接合体は治療介入して無症候性であっても約2割は狭窄病変を有している可能性がある。非侵襲的な動脈硬化スクリーニングが必要である。高齢のFHヘテロ接合体患者の動脈硬化をFMDで見ると、閉経、年齢及び一定期間のLDLコントロールと関連していた。小児においてもLDL-CはIMTと正相関しているおり、FHヘテロ接合体児はnon-FH児より肥厚している。的確な診断と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。

LCAT欠損症は低HDL-C血症を呈する希少疾患であるが、表現型により腎予後が異なる。腎不全に至るFLD患者ではそのLCAT異常により、FEDと健常人の中間的なサイズの、そして脂質組成の異常なLDLが産生され、それが腎機能障害の進展に関与していることが考えられた。また、血清の血管内皮リパーゼ（EL）蛋白量はHDL-C値と逆相関を示すが、EL値は冠動脈疾患患者において増加しHDL-C値と逆相関を認めたので、低HDL-C血症の治療創薬が期待されている。西暦2000年日本人におけるIsolated hypo-β-lipoproteinemiaの頻度は7.5%であった。これに関する調査はほとんどなく、その原因遺伝子や予後に関する調査が必要と考えられた。

原発性I型高脂血症に対し、V型はより非特異的な遺伝的背景と多様な環境要因との相互作用に起因する。血清トリグリセライドでスクリーニングにする際、定義によりV型の対象者数が大きく変動するため、調査目的に合った診断基準の設定が重要となる。

アポ蛋白B-48やMDA-LDLは冠動脈疾患と相関しており、原発性高脂血症の診断・予後に関する臨床指標として有用であると考えられた。

分担研究者	
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	東邦大学医学部附属佐倉病院 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	琉球大学医学部育成医学 教授
武城 英明	千葉大学大学院医学部研究院 教授
荒井 秀典	京都大学大学院医学研究科 教授
野原 淳	金沢大学大学院医学系研究科 特任教授
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	名古屋大学医学部付属病院 老年内科 教授
平田 健一	神戸大学大学院医学研究科 教授
後藤田貴也	東京大学大学院医学系研究科 准教授
斯波真理子	国立循環器病研究センター バイオサイエンス部 室長
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

原発性高脂血症の新しい原因遺伝子が同定され、血清脂質値を規定する SNPs に関する

知見も大きく進歩しているが、わが国における実態は不明な点が多い。また、それら遺伝子診断を勘案した予後調査も不十分である。また、診断や予後予測に用いる検査指標の適正化が必ずしも十分でない。これらの知見がなければ、有効な薬物療法の種類や開始時期についての診療ガイドラインの作成は困難である。また、希少な遺伝性脂質代謝異常症については、本邦における頻度や治療実態が不明瞭である。これまでの診断や治療に関する知見を高カピロミクロン血症、IIb 型高脂血症、III 型高脂血症、家族性高コレステロール血症 (FH) について本研究事業の成果として英文総説や論文にまとめている。更には、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版」に成人と小児別に FH 診断基準の改訂がなされたが、本研究成果が反映されている。

今年度は、昨年を引き続き、FH、HDL 代謝異常、原発性 I 型・V 型高脂血症、原発性高脂血症の診断・予後に関する臨床指標を中心に班研究を行うとともに、FH として特定疾患に認定された症例の臨床調査個人票の集計作業を行った。

B. 研究方法

1. 家族性高コレステロール血症 (FH)

1.1. FH ホモ接合体特定疾患認定患者実態調査

FH ホモ接合体で、特定疾患に認定されている患者約 120 名を対象とした。特定疾患認定の際に厚生労働省に提出された臨床調査個人票のデータをもとに FH ホモ接合体の病態と治療の実態を解析した。

1.2. 急性冠症候群におけるアキレス腱肥厚

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 109 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。これらは盲目的に 2 名の医師が測定を行った。

1.3. 急性冠症候群における FH ヘテロ接合体の有病率

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。

1.4. FH のトリグリセライド代謝

北陸地方でもっとも高頻度な FH の原因である LDL 受容体 K790X 変異を持つ FH において家族性複合型高脂血症の遺伝的背景とされる USF1 遺伝子の解析を行い臨床像について検討した。また安定同位体を用いたアポ B の kinetic study を行った。

1.5. FH ヘテロ接合体の冠動脈狭窄と血管弾性特性

冠動脈疾患の関連症状のない FH ヘテロ接合体患者 31 例を対象とした。冠動脈 CT と CAVI を行い、冠動脈 CT で 50% 以上の狭窄をありとした。

1.6. FH における頸動脈硬化の特徴

FH40 名と年齢をマッチさせた糖尿病 46 名、検診受診健常者 35 名を対象に位相差トランキング法で測定した頸動脈性状、また

他の動脈硬化指標を比較検討した。

1.7. 高齢者 FH の動脈硬化

FH 外来患者 38 名で頸動脈エコー及び FMD（Flow mediate dilatation, 血流依存性血管拡張反応）を施行し、関連血液成績等と比較した。

1.8. 小児 FH の頸動脈硬化の特徴

生活習慣病予防検診で高 LDL-C 血症（LDL-C ≥ 140 mg/dL）を呈し、頸動脈 IMT 測定の協力が得られた児 16 名及び FH ヘテロ接合体 4 名（9~12 歳）と別施設でフォローされている FH（compound hetero 1 名、ヘテロ 1 名 17 歳）を対象とし、頸動脈の maxIMT を測定した。

2. HDL 代謝異常

2.1. LCAT 欠損症の病態解析

健常人と LCAT 異常を持ちながら腎機能障害を合併しない魚眼病（FED）症例とを対照として、家族性 LCAT 欠損症（FLD）の腎機能障害合併症例のリポ蛋白をゲル濾過法で比較した。また、同じ変異を持ちながら腎不全を発症した症例と未発症の症例、また、脂肪制限食による食事療法により腎機能の改善が見られた症例において同様に解析した。

2.2. 血管内皮リパーゼと HDL 代謝

冠動脈疾患群と非冠動脈疾患群において ELISA 法による血清血管内皮リパーゼ（EL）濃度を測定し、他の臨床指標と比較検討した。

2.3. Isolated hypo- α -lipoprotein emia の日本における頻度

西暦 2000 年日本人の血清脂質調査の結果を用いて、20 歳から 79 歳までの男女 11715 名（男性 7088, 女性 4627）で脂質低下薬を服用していない参加者を解析した。Isolated hypo- α -lipoproteinemia の診断

基準は Huxley らの論文の基準と日本の診断基準を用いた。

3. I型およびV型高脂血症調査に関する基礎検討

自験例を含めた日本人のI型とV型高脂血症患者に関する報告文献を整理して、それらの特徴や頻度に関する考察を加える。

4. 原発性高脂血症の診断・予後に関する臨床指標、他

4.1. 血清アポリポ蛋白 B-48 濃度と虚血性心疾患罹患率の相関

脂質異常症治療薬内服のない患者 189 症例のうち、冠動脈造影検査にて 75%以上の狭窄を 1ヶ所以上有する冠動脈疾患群 (96 例) および年齢性別 BMI を一致させた非冠動脈疾患群 67 例で空腹時アポ B-48 値および糖質・脂質代謝に影響する血液マーカーについて測定を行い解析した。

4.2. MDA-LDL と冠動脈病変

2型糖尿病の入院患者で、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、CCTA を施行した症例のうち、MDA-LDL を含む脂質値を測定した 37 例について検討を行った。CCTA において 50%以上の狭窄病変を冠動脈病変とした。

4.3. 脂質異常症治療の診療実態調査

医療機関を対象に、平成24年1月16日～1月23日の中で脂質異常症が最も多いと思われる1日における診療実態調査について、アンケート調査用紙を郵送し、回収した結果を解析した。

(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. 家族性高コレステロール血症 (FH)

1.1. FH ホモ接合体特定疾患認定患者実態調査

特定疾患に認定されている FH ホモ接合体 130 例 (男性 65 人、女性 65 人、年齢 51 ± 15 歳) のデータについて、解析を行った。65%に皮膚黄色腫、78%に腱黄色腫を認め、初診時アキレス腱肥厚は平均 21.9mm であり、FH ヘテロ接合体において認められる黄色腫よりも頻度、程度ともに高いことが示された。34%に弁疾患、65.3%に冠動脈疾患の合併を認め、9.2%に大動脈瘤を合併することから、動脈硬化性疾患の合併率も、極めて高いことが改めて示された。未治療時の LDL-C 値の平均が 450 mg/dL、薬物治療時は 222 mg/dL であり、薬物のみでは十分な効果が得られていない。LDL アフェレシス治療中の患者においては、治療前 LDL-C 値は 212 ± 108 mg/dL、治療後は 52 ± 30 mg/dL であり、LDL-C 値は積分平均すればまだ高値であり、治療が十分ではない可能性が示唆された。また、抗凝固剤、抗血小板剤なども併用されており、イベントの抑制効果に寄与していると考えられた。

1.2. 急性冠症候群におけるアキレス腱肥厚

集中治療室に入室した ACS の患者連続 135 症例の中で同意の得られた 109 例に対する検討ではアキレス腱レントゲン撮影にて確実にアキレス腱肥厚ありと診断された患者は 14 例 (12.7%) と多く、ACS 患者において FH の合併頻度が高いことが示唆された。また、アキレス腱レントゲン撮影で肥厚を認めた 14 例の入室時での血清脂質

の中央値は T-cho 187 mg/dL、HDL-C 44 mg/dL、TG 140 mg/dL、LDL-C(直接法) 120 mg/dL であり高値とは考えられなかった。また、FH 全例が腱肥厚を示すものでは無いので、FH が強く疑われたもののレントゲン上腱肥厚が認められず、FH と診断できない症例もあった。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。

1.3. 急性冠症候群における FH ヘテロ接合体の有病率

今回の調査対象は 184 名（男性 144 人、女性 40 人）で、FH の診断基準を満たす患者は 8 名（4.3%）、アキレス腱肥厚 9mm 以上の症例は 35 名（19.0%）であった。既に FH が診断されていた患者は 0 名で、6 名は未治療であった。早発性の冠動脈疾患家族歴は対照と有意差を認めなかったが、FH 患者の平均年齢は 60 歳で対照群の 66 歳より若かった。また、平均 LDL-C 値は 210 ± 42 mg/dL、アキレス腱厚は 10.8mm と対照群と比較して有意に高値を示した。高 LDL-C 血症以外の冠疾患リスクの特徴は認めず、未診断・未治療のまま早発性に ACS を発症している症例が多かった。

1.4. FH のトリグリセライド代謝

家族性複合型高脂血症の遺伝的背景とされる USF1 遺伝子変異を併せ持つ FH はトリグリセライド(TG) が有意に高値であった。また FH ホモ接合体に類似する臨床像の ARH 症例では、kinetic study で LDL および VLDL の FCR は低下しているが、VLDL レムナント異化は何らかの機序によりむしろ亢進しており、脂肪負荷試験でも ARH のレムナント

代謝はヘテロ FH より良好であった。LDLR 遺伝子変異ホモ接合体では VLDL 産生増加があるとされており、FH の原因遺伝子である PCSK9 機能亢進型変異の kinetic study では同様に VLDL 産生増加がみとめられた。LDL に影響する遺伝子は VLDL 代謝にも少なからず影響しており、これら代謝メカニズム解明が創薬にも役立つ可能性がある。

1.5. FH ヘテロ接合体の冠動脈狭窄と血管弾性特性

冠動脈狭窄病変は 22.6%に認めた。IMTmean は、 0.8 ± 0.2 mm、プラークスコアは 4.5 ± 4.7 、CAVI は 8.8 ± 1.2 。狭窄有群と、無群を比較すると、男性/女性、LDL-C、糖尿病の頻度、IMTmean、IMTmax、プラークスコアは、狭窄有群で有意に高値であったが、CAVI には差を認めなかった。血管弾性能は、FH ヘテロ接合体では亢進が認められず、硬化病変形成が糖尿病などと異なる可能性がある。

1.6. FH における頸動脈硬化の特徴

位相差トラッキング法で評価した頸動脈測定値は FH で 39.9kPa、糖尿病で 54.6 kPa、健常者で 28.0kPa であった。測定値 150kPa 以上のいわゆる「硬い」部分の血管壁に存在する割合を定量した。糖尿病の頸動脈では総計測点の 1.20%が 150kPa を上回っていたのに対して、FH ではその割合は 0.54%と低値であった。糖尿病の頸動脈内中膜は膠原繊維が豊かである一方 FH の頸動脈には脂質成分が多く沈着しているものと推察された。

1.7. 高齢者 FH の動脈硬化

FMD は 0.5~12.0%の間で変動し、IMT や直近の脂質成績には比例せず、閉経、年齢及び一定期間の LDL コントロールの関与が

示唆された。

1.8. 小児 FH の頸動脈硬化の特徴

non-FH 児でも IMT は LDL-C と正相関を示した。LDL-C 160 mg/dL 未満の 12 名の平均 IMT は 0.55 mm、LDL-C 160 mg/dL 以上の 4 名は 0.78 mm と有意な相違が認められた。FH ヘテロ接合体 4 名の IMT は 0.85 mm であった。別にフォローしている 2 名の IMT は治療介入により 5-7 年の間で改善あるいは変化なしだった。小児であっても動脈硬化が進展するようであれば、スタチン系薬剤の使用も考慮される。

2.1. LCAT 欠損症の病態解析

ゲル濾過で粒子サイズの大きな VLDL、LDL 分画に腎機能と連動するリポ蛋白の存在を見出した。FLD の LDL は、健常人で認められる LDL よりも粒子サイズが大きく FED の LDL よりも小さかった。またコレステリルエステルが存在せず、トリグリセリドが高値であった。FLD の LDL は LCAT の *in vitro* 添加インキュベーションに反応し脂質組成が変化したが、FED の LDL では脂質組成に変化は認められなかった。以上から FLD 患者ではその LCAT 異常により、FED と健常人の中間的なサイズの、そして脂質組成の異常な LDL が産生され、それが腎機能障害の進展に関与していることが考えられた。

2.2. 血管内皮リパーゼ (EL) と HDL 代謝

IBL と共同研究を行い、新たな抗体を作成し、Sandwich ELISA を作製した。冠動脈疾患患者では、非冠動脈疾患患者と比較して、低 HDL-コレステロール値かつ高 EL 値であったため、冠動脈疾患患者のみで検討を行ったところ、EL 値と HDL-C 値に有意な負の相関関係を認めた。さらに、急性心筋梗塞発症数日後から HDL-C 値が低下し、EL 値増加と逆

相関することを見いだした。また、肥満症例において、食事前後において HDL-C 値低下と EL 値増加が確認された。EL は、HDL 濃度の規定因子であるとともに、EL は炎症や食後における低 HDL-C 血症に関連している。

2.3. Isolated hypo- α -lipoprotein emia の日本における頻度

日本人における Isolated hypo- α -lipoproteinemia の頻度は、Huxley らの論文の基準では男性 5.64%、女性 10.0% であった。男女とも 60 歳代からその頻度は増加した。日本の診断基準を用いて頻度を解析すると男性の頻度は 3.7%、女性 1.3% となった。男性では 60 歳代から、女性では 40 歳代から頻度が増加した。いずれの解析結果も Huxley らの日本人を含むアジア人における頻度 (2.2%) より低かった。このことは日本人における低い冠動脈疾患の発症頻度と合致する結果と考えられた。

3. I 型および V 型高脂血症調査に関する基礎検討

I 型の多くはリポ蛋白リパーゼ (LPL) を中心とした遺伝子の劣性変異に起因するのに対し、V 型はより非特異的な遺伝的背景と多様な環境要因との相互作用に起因する雑多な病態を含む。診断には便宜的に空腹時血清 TG 1000mg/dL 以上を用いることが多いが、V 型の遺伝的背景は I 型と比較するとより希薄で非特異的である。

4. 原発性高脂血症の診断・予後に関する臨床指標、他

4.1. 血清アポリポ蛋白 B-48 濃度と虚血性心疾患罹患率の相関

空腹時アポ B-48 濃度は冠動脈疾患群において非冠動脈疾患群に比較して有意に高値であり (6.9 ± 2.6 vs 3.9 ± 2.4 $\mu\text{g/mL}$, $p <$

0.0001)、Multiple logistic regression analysisの結果他のマーカーと比較して最も強く冠動脈疾患罹患率に相関していた。また、空腹時アポB-48の高値は高TG血症、低HDL-C血症、高HbA1c、低アディポネクチン血症と重複するとより冠動脈疾患罹患率を有意に上昇させることが判明した。

4.2. MDA-LDLと冠動脈病変

冠動脈病変検出のareas under the curve (AUC)は、MDA-LDL 0.693 (95%信頼区間 0.520-0.866)、MDA-LDL/LDL-C 0.784 (0.629-0.938)、MDA-LDL/HDL-C 0.766 (0.612-0.920)、(MDA-LDL/LDL-C)/HDL-C 0.810 (0.661-0.959)であった。性、年齢、BMI、収縮期血圧、糖尿病罹病期間、HbA1c、喫煙で調整した冠動脈病変と上記の脂質パラメーターについてロジスティック回帰分析を行うと、いずれも冠動脈病変と有意な関連が認められた。

4.3. 脂質異常症治療の診療実態調査

LDL-Cの測定をFriedewald式で求めるより直接法で行うケースが多かった。また、原発性高脂血症の診断が的確でない可能性があり、啓蒙活動が必要と考えられた。リスクが高くなると、LDL-Cの管理目標が低下する傾向は既報の通りであった。但し、カテゴリーIIよりIIIでスタチンの使用率が低下していたので、冠動脈疾患のリスクが高い集団を見逃す事なく、適切な脂質管理を行い予防につなげていくことが今後の課題と考えられた。

E. 結論

1. FH ホモ接合体の我が国初めての全国調査を施行することができ、治療実態を明らかにすることが出来た。

2. ACS患者において、アキレス腱肥厚を有する患者は12.7-19.0%と多く認められ、FHを合併している可能性がある。

3. LDL-C値180mg/dL以上を呈する患者においては積極的にアキレス腱厚を確認して、FHヘテロ接合体を診断する努力が必要である。

4. LDL代謝関連遺伝子はそれぞれVLDL代謝には異なったメカニズムで作用している可能性がある。

5. FHヘテロ接合体は治療介入して無症候性であっても約2割は狭窄病変を有している可能性がある。

6. 位相差トラッキング法でFHの頸動脈病変は脂質成分が多いことが確認された。

7. 高齢のFHヘテロ接合体患者は、若年で動脈硬化性疾患を発症する患者層とは脂質プロファイルが異なる可能性がある。

8. 小児においても、LDL-CはIMTと正相関していること、FHヘテロ接合体児ではnon-FH児より肥厚している。

9. FLDではFEDと異なりアポB含有リポ蛋白に異常があり、腎機能障害との関連がある。

10. 冠動脈疾患患者において血中EL濃度は循環HDLの規定因子である。

11. 西暦2000年日本人のIsolated hypo-β-lipoproteinemiaの頻度は7.5%であった。

12. I型とV型高脂血症に関する調査研究を行う上で、スクリーニング基準の検討が必要である。

13. カイロミクロンレムントの蓄積を反映する空腹時アポB-48濃度は強く冠動脈疾患罹患率に相関する。

14. MDA-LDLは冠動脈疾患未発症の2型糖

尿病患者の冠動脈病変を予測できる可能性がある。

15. 実地臨床で原発性高脂血症は的確に診断されていない可能性がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia.

Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S, Ohta T, Okada T, Okamura T, Nohara A, Bujo H, Yokote K, Wakatsuki A, Ishibashi S, Yamashita S. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19(12):1043-60.

2. Current smoking status may be associated with overt albuminuria in female patients with type 1 diabetes mellitus: a cross-sectional study. Okada K, Osuga J, Kotani K, Yagyu H, Miyamoto M, Nagasaka S, Ishibashi S. *Tob Induc Dis*. 2012 Aug 10;10(1):12.

3. Ezetimibe, an inhibitor of Niemann-Pick C1-like 1 protein, decreases cholesteryl ester transfer protein in type 2 diabetes mellitus. Yagyu H, Nagashima S, Takahashi M, Miyamoto M, Okada K, Osuga J, Ishibashi S. *Endocr J*. 2012 Dec 28;59(12):1077-84.

4. Liver-specific deletion of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase causes hepatic steatosis and death. Nagashima S, Yagyu H, Ohashi K,

Tazoe F, Takahashi M, Ohshiro T, Bayasgalan T, Okada K, Sekiya M, Osuga J, Ishibashi S. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012 Aug;32(8):1824-31.

5. Influence of atorvastatin on serum amyloid A-low density lipoprotein complex in hypercholesterolemic patients. Kotani K, Yamada T, Miyamoto M, Ishibashi S, Taniguchi N, Gugliucci A. *Pharmacol Rep*. 2012;64(1):212-6.

6. The effect of antihypertensive drugs on endothelial function as assessed by flow-mediated vasodilation in hypertensive patients. Miyamoto M, Kotani K, Ishibashi S, Taniguchi N. *Int J Vasc Med*. 2012;2012:453264.

7. Interleukin-17 deficiency reduced vascular inflammation and development of atherosclerosis in Western diet-induced apoE-deficient mice. Usui F, Kimura H, Ohshiro T, Tatsumi K, Kawashima A, Nishiyama A, Iwakura Y, Ishibashi S, Takahashi M. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Mar 30;420(1):72-7.

8. Comparison of various lipid variables as predictors of coronary heart disease in Japanese men and women with type 2 diabetes: subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study. Sone H, Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Ishibashi S, Oikawa S, Shimano H, Katayama S, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N; Japan Diabetes Complications Study Group. *Diabetes Care*. 2012 May;35(5):1150-7.

9. Background to discuss guidelines for control of plasma HDL-cholesterol in Japan. Yokoyama S, Yamashita S, Ishibashi S, Sone H, Oikawa S, Shirai K, Ohta T, Bujo H, Kobayashi J, Arai H, Harada-Shiba M, Eto M, Hayashi T, Gotoda T, Suzuki H, Yamada N. J Atheroscler Thromb. 2012;19(3):207-12.

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）
（総括・分担）研究報告書

「急性冠症候群（ACS）におけるアキレス腱肥厚について」

研究分担者 及川眞一 日本医科大学医学部 内分泌糖尿病代謝内科

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)によってアキレス腱肥厚(ATT)を診断し、その頻度を明らかにする。このことにより、ACS 例の家族性高コレステロール血症 (FH) の頻度を推定することができる。

対象と方法：同意の得られた 109 例(男性 89 名、女性 20 名)を対象とした。X-p 上、アキレス腱厚 \geq 9mm の肥厚例は 14 例(男性 12 例、女性 2 例)で、全体の 12.7%であった。また触診上、アキレス腱の肥厚ありとした 13 例では X-p 上も肥厚を認めたものは 7 例であった。一方、触診上の肥厚を認めない 95 例で X-p 上の肥厚を認めたものは 7 例であった。

結論：集中治療室に入室した例では血清脂質に基づく FH 診断は行えず、アキレス腱肥厚を基に診断することが求められる。しかし、アキレス腱肥厚を認めない FH の診断をどのように行うか、が今後の課題である。

A. 研究目的

我々はこれまで CCU に入室した急性冠症候群 (Acute Coronary Syndrome, ACS) 患者のアキレス腱肥厚を診断するために触診とレントゲン撮影を行い、レントゲン写真上の肥厚を測定してきた。平成 23 年度からは ACS で CCU に入室した連続症例についてアキレス腱撮影を行い、肥厚例の頻度を明らかにする事を目的とした。

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、皮膚黄色腫や触診上の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。さらに全症例についてアキレス腱軟部 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

前年度の報告では、2011 年 7 月 1 日から 2012 年 1 月 11 日に CCU へ 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 症例の中で、X-P 上、アキレス腱肥厚を認めたのは 4 例 (10.0%) であった。

本年度、さらに連続的な調査を続け 2011 年 7 月 1 日から 2012 年 12 月 31 日に ACS を発症し CCU へ入室した

連続 136 例のうちで、インフォームドコンセントの得られた 109 例を対象としてさらに検討をおこなった (図 1)。

これら 109 例の中で、触診上アキレス腱肥厚が疑われたものは 7 例 (11.9%) であった。また、X-p 上アキレス腱肥厚ありと診断されたのは 14 例 (12.7%) であった。

しかし、触診によってアキレス腱肥厚が疑われた 13 例のうち X-p でアキレス腱肥厚と診断出来たものは 7 例であり、触診でアキレス腱肥厚を疑わなかった 95 例のうち 7 例が X-p 上のアキレス腱肥厚と診断された。

アキレス腱肥厚の有無別に検査値を比較した (表 1)。両群でコレステロール値に有意差を認めなかった。アキレス腱肥厚を認める 14 例で体重、BMI および HbA1c 値が有意にそれぞれ高く、肥満で耐糖能に異常を有する傾向を認めた。

アキレス腱 X-p で 2 検者間での腱厚の測定結果を比較した (図 2)。読影者の間での測定値は、正相関 ($y=0.76x+1.5$, $R^2=0.77$, $p<0.01$) を認め、級内相関係数も $ICC(2,1)=0.935$ と検者間の信頼性・安定性は高いと判断された。

触診と X-p 上でアキレス腱肥厚の有無に関して異なった判定が行われた例を表 2 に示した。また、レントゲンの読影で 2 検者間でアキレス腱肥厚の有無の異なった症例は 1 例のみであり、この症例では各検者の測定値はそれぞれ 9.0mm と 8.0mm であった (図 3)。この症例は、アキレス腱肥厚の判定はいずれにせよ若年発症であり発症時のコレステロール値も高く、臨床的には FH の可能性もあると考え今後の観察が必要であ

ると考えられた。

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- α 、IL-1 β 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。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のあることはこれまで指摘された通りである。

日本医科大学付属病院集中治療室に入室した ACS の患者連続 135 症例の中で同意の得られた 109 例に対する検討ではアキレス腱レントゲン撮影にて確実にアキレス腱肥厚ありと診断された患者は 14 例 (12.7%) と多く、ACS 患者において FH の合併頻度が高いことが示唆された。また、アキレス腱レントゲン撮影で肥厚を認めた 14 例の入室時での血清脂質の中央値は T-cho 187mg/dl、HDL-C 44mg/dl、TG 140mg/dl、LDL-C(直接法) 120mg/dl であり高値とは考えられなかった。

しかしながら、この検討は 1 施設の限られた母集団を対象に行われたものである。本研究では、多施設共同で同様の検討を行うことにより正確な合併頻度を得ることが出来ると考える。

E. 結論

ACS 患者において、アキレス腱肥厚を有する患者が多く認められ、それらの患者は FH を合併している可能性がある。

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は FH のスクリーニングに有用と考えられた。

触診でのアキレス腱肥厚の判定は明らかな肥厚・腱黄色腫の存在を認める症例以外では困難なことが結果として多く、アキレス腱レントゲンでの確認が必要であると考えられた。

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

H23 報告

1. Sone H, Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, Oikawa S, et al; 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. 96(11):3448-56, 2011.

2. Hotta K, Kitamoto T, Kitamoto A, et al; Computed tomography analysis of the association between the SH2B1 rs7498665 single-nucleotide polymorphism and visceral fat area. J Hum Genet. 56(10):716-9, 2011.

3. Hotta K, Kitamoto T, Kitamoto A, et al; Association of variations in the FTO, SCG3 and MTMR9 genes with metabolic syndrome in a

Japanese population. *J Hum Genet.* 56(9):647-51, 2011.

4. Nagao M, Asai A, Kawahara M, et al: 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 Investigation*, 3(3):245-251, 2012

5. Hotta K, Kitamoto A, Kitamoto T, et al: Genetic variations in the CYP17A1 and NT5C2 genes are associated with a reduction in visceral and subcutaneous fat areas in Japanese women. *J Hum Genet.* 2012 Jan;57(1):46-51, 2012.

6. Itakura H, Yokoyama M, Matsuzaki M: The Change in Low-Density Lipoprotein Cholesterol Concentration is Positively Related to Plasma Docosahexaenoic Acid but not Eicosapentaenoic Acid. *J Atheroscler Thromb.* 27;19(7):673-9, 2012.

7. Sasaki J, Yokoyama M, Matsuzaki M, et al: JELIS Investigators: Relationship between coronary artery disease and non-HDL-C, and effect of highly purified EPA on the risk of coronary artery disease in hypercholesterolemic patients treated with statins: sub-analysis of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *J Atheroscler Thromb.* 19(2):194-204, 2012

8. Takeichi N, Midorikawa S, Watanabe A: Identical germline

mutations in the TMEM127 gene in 2 unrelated Japanese patients with bilateral pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012 Apr 27. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04421.x. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

海外

第 48 回欧州糖尿病学会 10 月 1-5 日、2012; Berlin, Germany

Asai A, Nagao M, Kawahara M, et al: Selectively bred mice with different susceptibilities to diet-induced glucose intolerance

Nagao M, Asai A, Kawahara M, et al: Characterization of pancreatic islets from two lines of selectively bred mice with different susceptibilities to high fat diet-induced glucose intolerance

第 49 回日本糖尿病学会関東甲信越地方会—1 月、東京

高谷磨紀代、中島 泰、武市奈緒美、他：ステロイド治療が奏功した好酸球増多症合併の抗インスリン抗体陽性 2 型糖尿病患者の一例

第 55 回日本糖尿病学会総会—5 月、横浜

原田 太郎、中島 泰、佐藤 友紀、他：糖尿病教育入院における初期インスリン投与開始量の設定法に関する検討

佐藤友紀、中島泰、高谷磨紀代、他：GA 高値は頸動脈分岐部プラークの独立した危険因子となりえる
竹光秀司、原田太郎、武市奈緒美、

他：頸動脈エコーにおけるプラークの存在部位と CAVI との検討

中島 泰、高谷磨紀代、武市奈緒美、
他：新診断基準によって診断された GDM 患者の耐糖能異常について — 産後糖負荷試験による検討—

長尾元嗣、浅井 明、川原百代、
他：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同抵抗性マウスの単離腓島に関する検討

第 44 回日本動脈硬化学会総会・学術集会—7 月、福岡

原田太郎、他： Eplerenone improves endothelial function and arterial stiffness in primary aldosteronism

中島 泰、小林俊介、周東佑樹、
他：短期糖尿病教育入院におけるリポ蛋白質的变化の検討

Nagao M, Asai A, Kawahara M, et al: Atherosclerosis in selectively bred high fat diet-induced glucose intolerance-prone (SDG-P) and -resistant (SDG-R) mice

第 54 回日本老年医学会—6 月、東京
佐藤友紀、中島 泰、長尾元嗣、
他：部位別頸動脈プラーク測定は高齢者における動脈硬化性病変のリスク評価に重要である

糖尿病合併症学会—11 月、福岡
竹光秀司、原田太郎、武市奈緒美、
他：糖尿病網膜症と頸動脈エコーにおけるプラークの関連について

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

H. 知的財産権の取得状況

図1 ACSにおけるアキレス腱肥厚の頻度

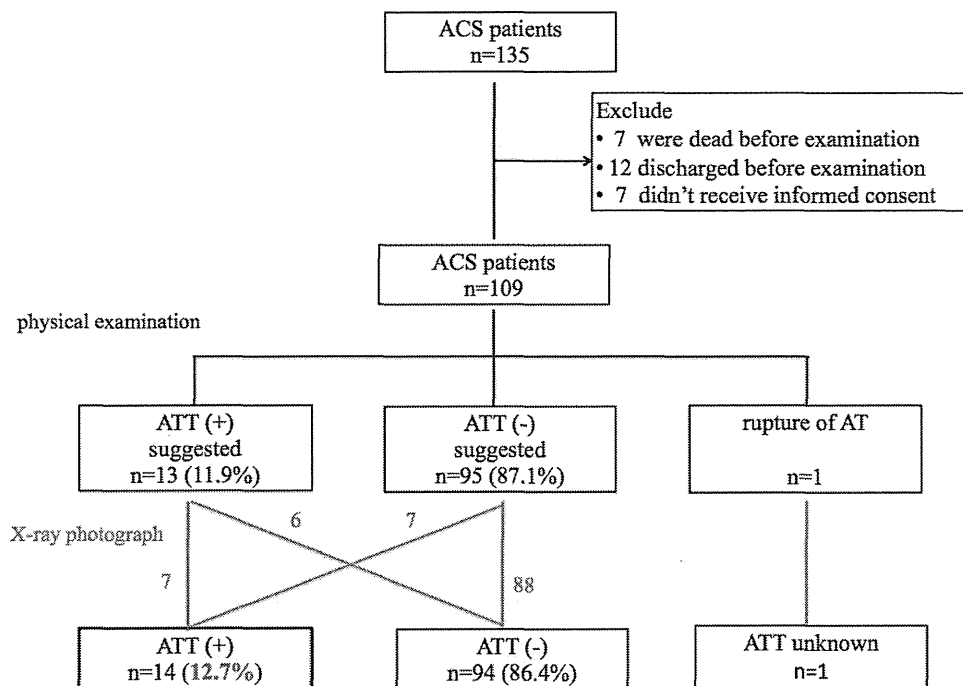


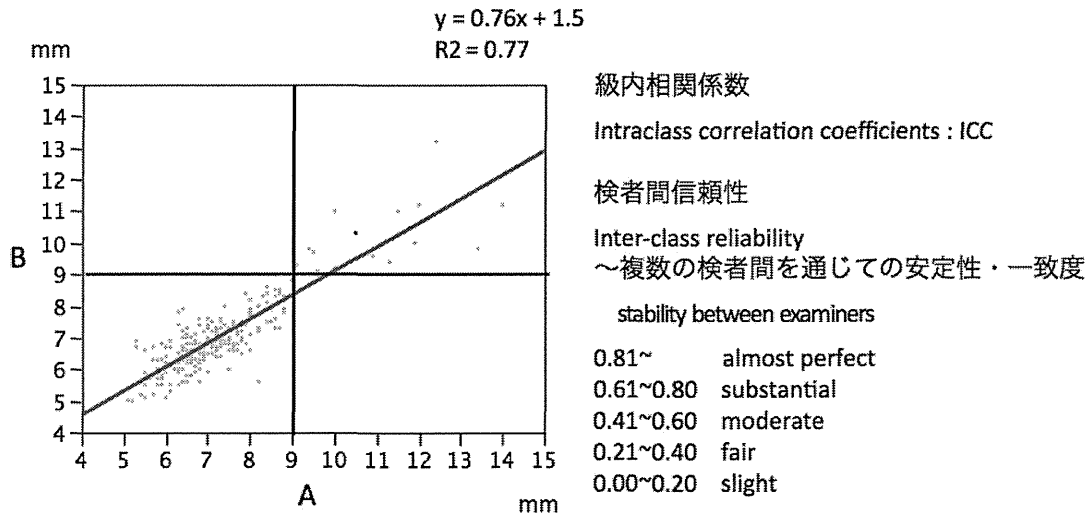
表1 アキレス腱肥厚の有無による検査値の比較

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)	76/18	94	12/2	14	
age (y.o.)	68±12		64±15		0.38
Hight (cm)	162±8		164±7		0.66
Weight (Kg)	64.2±11.8		70.6±12.5		0.03
BMI	24±3		26±3		0.02
SBP(mmHg)	134±25		133±17		0.76
DBP(mmHg)	76±16		74±16		0.46
onset age of first ACS (y.o.)	66±12		61±17		0.34
T-cho (mg/dl)	176±40		187±53		0.72
LDL-C (mg/dl)	111±39		120±58		0.74
HDL-C (mg/dl)	43±11		44±11		0.85
TG (mg/dl)	117±84		140±68		0.12
Plasma glucose (mg/dl)	149±64		186±91		0.21
HbA1c (% , NGSP)	6.2±1.3		7.0±1.6		0.04
hypertension	68(72.3%)		11(78.5%)		0.09
Positive for family history of CHD (%)	33(35.1%)		6(42.8%)		0.57
smoking(none/past/current)	18/37/39		5/3/6		
Statin	24(25.5%)		4(28.5%)		0.85
ACS (AMI/ recent MI/ UA)	23/3/10		3/0/1		
ACS treatment(PCI/POBA/CABG)	79/4/10		10/0/4		

Wilcoxon rank sum test Peason's chi-square test

図2 アキレス腱レントゲンの2読影者間での比較



ICC(2,1) = 0.935

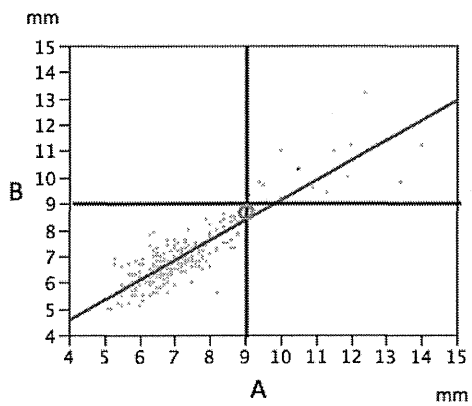
IBM SPSS Statistics ver.20

表2 アキレス腱肥厚 触診とレントゲンでの判定の異なった症例

physical examination ATT(+)	X-ray photograph ATT(-)	年齢	ACS初発	CHD家族歴	TC	LDL	BMI
+/+	5.8/6.4 5.7/6.0	43M	43	+	217	140	27
+/+	7.1/7.4 6.9/7.0	42M	42	-	259	172	34
+/-	8.0/8.0 7.7/7.8	53M	48	-	145	80	23
+/+	8.5/8.3 7.9/8.3	63M	52	+	123		26
+/+	8.6/8.7 7.6/7.3	46M	46	-	170	107	29
+/+	7.6/8.8 6.9/7.9	61M	61	-	193	118	33
physical examination ATT(-)	X-ray photograph ATT(+)						
-/-	10.5/13.4 10.3/9.8	75M	75	-	170	98	26
-/-	11.9/10.0 11/10	41M	41	+	265	188	26
-/-	9.4/8.7 9.0/8.4	70M	70	+	168	100	26
-/-	11.3/7.6 9.4/7.4	74M	74	-	140	35	17
-/-	9.4/9.5 9.7/9.8	80M	80	-	160		27
-/-	9.6/9.6 9.0/9.0	63M	63	-	172		26
-/-	9.9/9.0 9.0/8.3	45M	45	-	135	73	26

図3 2読影者間でアキレス腱肥厚の判定が異なった1例

physical examination ATT(+)	X-ray photograph ATT(-)	年齢	ACS初発	CHD家族歴	
+/+	8.4/9.0 8.1/8.8 mm	36M	36	+	父56歳時



smoking	TC	LDL-C	PG	HbA1c	BMI
+	250	204	199	7.9	29

11

ヘテロ型家族性高コレステロール血症の冠動脈狭窄と血管弾性特性

分担研究者： 白井厚治

東邦大学医療センター佐倉病院、血管機能学

研究協力者： 鈴木理代、粕谷秀輔、美甘周史、野池博文 同 循環器センター

背景：ヘテロ型家族性高コレステロール血症（FHC）は、若年で冠動脈疾患の発生をみることが問題であったが、薬物療法の発達によりかなり改善してきていると思われる。しかし、このような状況下での冠動脈狭窄の実態は明らかでない。そこで、当院に通院中で冠動脈疾患関連症状がないFHCを対象に、侵襲の少ないCT冠動脈造影を行い、冠動脈病変、更に近年開発された動脈弾性指標 cardio-ankle vascular index=CAVI を測定し、FHCにおける血管弾性特性とその意義を明らかにする。

対象と方法：対象は冠動脈疾患の関連症状のないヘテロ型FHC患者 31 例。診断は2011年度に日本動脈硬化学会で提唱された基準に準じた。冠動脈CTは東芝 aquilion 64 列 MDCT を用いた。病変は50%以上の狭窄をありとした。CAVIは、Vasela1500(フクダ電子)を用いた。

結果：冠動脈狭窄病変は、22.6%に認めた。IMTmeanは、 0.8 ± 0.2 mm、プラークスコアは 4.5 ± 4.7 、CAVIは 8.8 ± 1.2 。狭窄有群と、無群を比較すると、男性/女性、LDL-C、糖尿病の頻度、IMTmea, IMTmax, プラークスコアは、狭窄有群で有意に高値。CAVIは、差を認めなかった。

結論：治療介入された無症候性FHCは、なおも20%程度、狭窄病変を有している可能性が推測された。男性、LDL高値、糖尿病はリスクであった。血管弾性能は、FHCでは亢進が認められず、また狭窄の有無でも差を認めず、硬化病変形成が糖尿病などと異なる可能性が示唆された。

A. 研究目的

ヘテロ型家族性高コレステロール血症（FHC）は、LDLレセプターの遺伝的欠損によって、高LDL血症を来し、若年で心血管イベントを発症することが知られている。その頻度は、500人に一人とされ遺伝性疾患としては頻度が高い。すでに本研究班では診断基準などを提言している(1)。

この10数年、LDLコレステロール低下薬物療法は急速に進歩し、そのコントロールはかなり改善していると思われる。しかし、このような状況下での冠動脈狭窄の実態は明らかでない。

冠動脈狭窄状態は、従来、カテーテルを用いた冠動脈造影撮影によって主に検索がなされてきたが、近年、CTの高性能化に伴い、造影剤点滴で非観血的に診断が可能となった。そこで、FHCと診断され、LDL低下薬物療法をうけ、冠動脈疾患に関する症状を訴えていなかった症例の冠動脈

狭窄状態を検索するため、冠動脈CTを行った。

また、本例での頸動脈硬化の実態を明らかにするため、頸動エコーを行い、平均内膜肥厚度（IMTmean）、最大内膜肥厚度（IMTmax）、プラークスコアを計測した。

一方、動脈弾性は動脈硬化を反映する指標として知られて、冠動脈疾患発生の予知因子としてその有用性が認められている(2 for review)。その指標として従来から、脈波伝播速度（PWV）が用いられてきた。PWV測定法には、数種あり、それぞれの有用性は認められつつも、原理的にPWVは測定時の血圧に依存することが知られており、その有用性については限界があった。近年、わが国で、新たな動脈弾性指標として、心臓足首動脈弾性指標（cardio-ankle vascular index=CAVI）が、開発された(2)。CAVIは、Hayashiら(3)が提唱した stiffness parameter β 理論に