

は、男性 5.64%、女性 10.0%であり、女性に多く、男女とも 60 歳代からその頻度は増加した。全体での頻度は 7.5%であった。一步、図 2 に示すように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%となり、男性の頻度が高くなった。男性ではやはり 60 歳代から、女性では、40 歳代から頻度の増加が認められた。いずれにしても Huxley らの報告の頻度より低かった。

表 1. 各年代別、男女別 Isolated hypo- α -lipoproteinemia の頻度(欧米の基準)

age	men		women	
	n	%	n	%
20-29	392	4.85	858	6.18
30-39	1077	5.11	537	8.75
40-49	2332	5.23	1158	11.0
50-59	2226	5.17	1102	8.89
60-69	802	7.98	722	13.3
70-79	259	9.65	250	16.8
total	7088	5.64	4627	10.0

図 1. 各年代別、男女別 Isolated hypo- α -lipoproteinemia の頻度(欧米の基準)

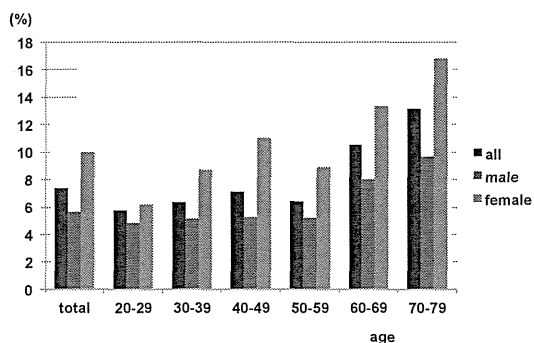
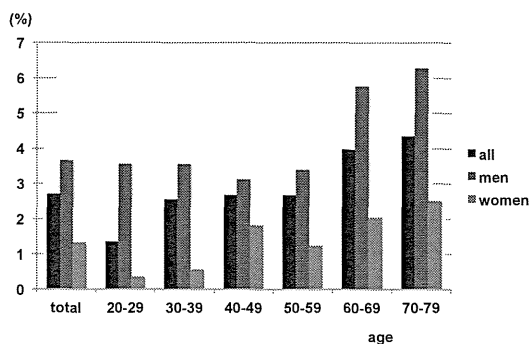


図 2. 各年代別、男女別 Isolated hypo- α -lipoproteinemia の頻度(欧米の基準)



D. 考察

今回の解析で日本人における Isolated hypo- α -lipoproteinemia の頻度は欧米の基準では 7.5%、日本の基準では 2.8%であり、いずれにしても Huxley らの日本人を含むアジア人における頻度より低かった。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、日常診療における観察結果とも合致する。そのため、なぜ Huxley らの報告で日本人における頻度が高かったのか不明である。しかしながら、過去 20 年間の日本人における HDL コレステロール値の推移を見ると男女とも増加傾向にある。生活習慣の変化だけで説明しにくい減少である。HDL コレステロールの測定に関しては現在ホモジーニアス法が用いられているが、1996 年以前は沈殿法が用いられていた。1996 年を境にアッセイ法が変更されており、このアッセイ法の変更も HDL コレステロール値に影響を及ぼしている可能性があり、今後検討が必要である。

E. 結論

西暦 2000 年日本人の血清脂質調査のデータを解析した結果、Isolated hypo- α -lipoproteinemia の頻度は 7.5%であり、Huxley らによる報告 (22%) の約 3

分の1の頻度であった。今後 HDL コレステロールのアッセイ法を含め、検証を行うとともに、Isolated hypo- α -lipoproteinemia のイベント発症についても調査を行うべきと考える。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Arai H, Kokubo Y, Watanabe M, Sawamura T, Ito Y, Minagawa A, Okamura T, Miyamoto Y, Small Dense Low-Density Lipoproteins Cholesterol can Predict Incident Cardiovascular Disease in an Urban Japanese Cohort: The Suita Study. *J Atheroscler Thromb*, in press.
2. Tsuji Y, Watanabe T, Kudo M, Arai H, Strober W, Chiba T, Sensing of commensal organisms by the intracellular sensor NOD1 mediates experimental pancreatitis, *Immunity*, 37:326-38, 2012.
3. Torikoshi K, Abe H, Matsubara T, Hirano T, Ohshima T, Murakami T, Araki M, Mima A, Iehara N, Fukatsu A, Kita T, Arai H, Doi T, Protein inhibitor of activated STAT, PIASy regulates α -smooth muscle actin expression by interacting with E12 in mesangial cells, *PLOS one*, 7:e41186, 2012.
4. Harada-Shiba M, Arai H, Okamura T, Yokote K, Oikawa S, Nohara A, Okada T, Ohta T, Bujo H, Watanabe M, Wakatsuki A, Yamashita S, Multicenter Study to Determine the Diagnosis Criteria of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Japan, *J Atheroscler Thromb*, 19:1019-26, 2012.
5. 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, Guidelines for the Management of Familial Hypercholesterolemia, *J Atheroscler Thromb*, 19:1043-60, 2012.
6. 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, Background to Discuss Guidelines for Control of Plasma HDL-Cholesterol in Japan, *J Atheroscler Thromb*, 19: 207-212, 2012.
7. Tamura Y, Murayama T, Minami M, Matsubara T, Yokode M, Arai H, Ezetimibe ameliorates early diabetic nephropathy in db/db mice., *J Atheroscler Thromb*, 19:608-618, 2012.
8. Arai H, Ouchi Y, Yokode M, Ito H, Uematsu H, Eto F, Oshima S, Ota K, Saito Y, Sasaki H, Tsubota K, Fukuyama H, Honda Y, Iguchi A, Toba K, Hosoi T, Kita T, Toward the

- realization of a better aged society: messages from gerontology and geriatrics, *Geriatr Gerontol Int*, 12:16-22, 2012.
9. 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*, 19:105-14, 2012.
 10. 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*, 19:1-12, 2012.
 11. Kanamori H, Nagai K, Matsubara T, Mima A, Yanagita M, Iehara N, Takechi H, Fujimaki K, Usami K, Fukatsu A, Kita T, Matsubayashi K, Arai H, Comparison of the psychosocial quality of life in hemodialysis patients between the elderly and non-elderly using a visual analogue scale: the importance of appetite and depressive mood, *Geriatr Gerontol Int*, 12:65-71, 2012.
 1. 荒井秀典 (シンポジウム) : 我が国における脂質異常症遺伝子変異データベースの構築 (明日へのシンポジウム 2 脂質異常症と遺伝子の変異) . 第 44 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 福岡, 2012.7.19-20.
 2. 荒井秀典 : Prevalence of isolated low HDL cholesterolemia in Japanese. 第 44 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 福岡, 2012.7.19-20.
 3. 荒井秀典 (教育企画) : 高齢者の診かた. 第 54 回日本老年医学会学術集会, 東京, 2012.6.28-30.
 4. 荒井秀典 (ワークショップ) : 老年医学教育のあり方を考える・学部教育から専門教育まで. 第 54 回日本老年医学会学術集会, 東京, 2012.6.28-30.
 5. 荒井秀典 (シンポジウム) : 日本老年医学会はハンドブックをどう活用するか : 学究的立場から (「健康長寿診療ハンドブック」は健康長寿に貢献できるか?) 第 54 回日本老年医学会学術集会, 東京, 2012.6.28-30.
 6. 小島太郎, 秋下雅弘, 荒井秀典, 神崎恒一, 葛谷雅文, 江頭正人, 荒井啓行, 高橋龍太郎, 江澤和彦, 鳥羽研二 : 高齢者医療の優先順位に関する意識調査 (続報), 第 54 回日本老年医学会学術集会. 第 54 回日本老年医学会学術集会, 東京, 2012.6.28-30.
 7. 丸山宗一郎, 井上大輔, 地家淳史, 山岡彩加, 山田実, 荒井秀典, 青山朋樹 : 高齢者における熱中症の認知度の実態調査. 第 54 回日本老年医学会学術集会, 東京, 2012.6.28-30.
 8. 山田実, 青山朋樹, 荒井秀典, 介護予

学会発表

防事業の効果検証-新規介護認定者数
と費用対効果の側面から- 第 54 回
日本老年医学会学術集会, 東京,
2012.6.28-30.

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

分担研究者 野原 淳 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科脂質研究講座

研究協力者 川尻剛照, 多田隼人, 大谷留珠子, 野口 徹, 小林淳二, 馬淵 宏

研究要旨 FHは高LDL血症を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患であるが、しばしば高TG血症を伴い冠動脈疾患発症を促進する可能性が示唆されている。近年の遺伝子解析の進展により複数の遺伝子が遺伝性高LDL血症の成因になることが示されている。我々は今回FH症例における脂質代謝関連の遺伝子変異がTG代謝に及ぼす影響について検討した。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。

A. 研究目的

FHは高LDL血症を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患であるが、しばしば高TG血症を伴い、高TGも冠動脈疾患発症を促進する可能性が示唆されている。古典的FHはLDL受容体遺伝子変異により発症するもので、その遺伝的機序からはLDL代謝遅延がその主たる病態であることは明らかである一方、ホモ接合体ではVLDL産生増加が生じうるとことも報告されている。近年の遺伝子解析の進展により複数の遺伝子が遺伝性高LDL血症の成因になることが示されてきているが、これらの遺伝子変異によるTG代謝への影響の理解は不十分である。我々は今回FH症例における脂質代謝関連の遺伝子変異がTG代謝に及ぼす影響について検討した。

B. 研究方法

臨床診断された家族性高コレステロール血症の患者において遺伝子診断を行い、FHの原因遺伝子であるLDL受容体、PCSK9、アポB、ARH(LDLRAP1)遺伝子の解析を行った。

また北陸でもっとも高頻度なFHの原因であるLDL受容体K790X変異をもつ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を防衛医科大学（神経・抗加齢・血管内科）との共

同研究で行った。遺伝子解析はすべての患者から文書による同意書で得た上で行った。

C. 研究結果

FHの原因遺伝子として北陸地方でもっとも高頻度のLDL受容体K790X変異を持つ99例において、家族性複合型高脂血症の遺伝子背景とされるusf1s1変異を併せ持つ症例について検討した結果を表1に示す。家族性複合型高脂血症では高TG血症と高LDL-C血症を併せ持つIIB型高脂血症が多いが、FHに同変異を持つ症例ではLDL-Cには差が見られないが、有意にTGが高値であった。なお冠動脈造影を施行した症例においてCoronary stenosis index (CSI)を検討したがやや高い傾向であったが有意では無かった。

	Usf1s1		p-value
	Risk allele homozygotes	Minor allele carriers	
Number(M/F)	71(36/35)	28(15/13)	
Age (years)	48 ± 19	41 ± 15	ns
BMI (kg/m ²)	23.0 ± 3	22.8 ± 4	ns
T.Chol (mg/dl)	244 ± 54	234 ± 55	ns
Triglycerides	153 ± 106	106 ± 67	p<0.01
HDL-C	48 ± 16	56 ± 17	p<0.05
LDL-C	260 ± 64	266 ± 54	ns
apoA1	117 ± 28	123 ± 27	ns
apoAII	32 ± 8	29 ± 5	ns
apoB	194 ± 36	188 ± 36	ns
apoCII	5.1 ± 3	4.5 ± 1	ns
apoCIII	11.4 ± 5	9.8 ± 2	ns
apoE	7.1 ± 3	6.0 ± 1	ns
apoB/LDL-C	0.72 ± 0.1	0.65 ± 0.1	ns
FPG (mg/dl)	97 ± 27	92 ± 11	ns
HbA1c (%)	5.4 ± 1	5.3 ± 0.5	ns
HOMA-IR	3.03 ± 1.7	1.75 ± 0.9	p=0.059
Number(M/F)	16(11/5)	7(3/4)	
CSI	14.7 ± 9	10.1 ± 8	ns

PCSK9 機能亢進型変異は FH の原因として同定された。特に E32K 変異は日本人で高頻度であり、北陸地方一般人の 1.6%、FH の 6.4% に認められ、LDL 受容体変異の FH より臨床像が比較的軽症であることが明らかとなった (図 1)。血中の PCSK9 濃度は LDL-C と正の相関があるが、血中の TG とも良好な相関が見られた。(図 2)

図 1.

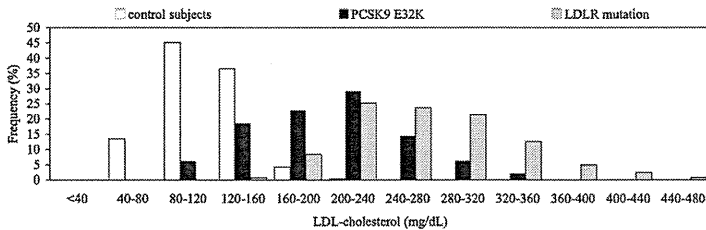
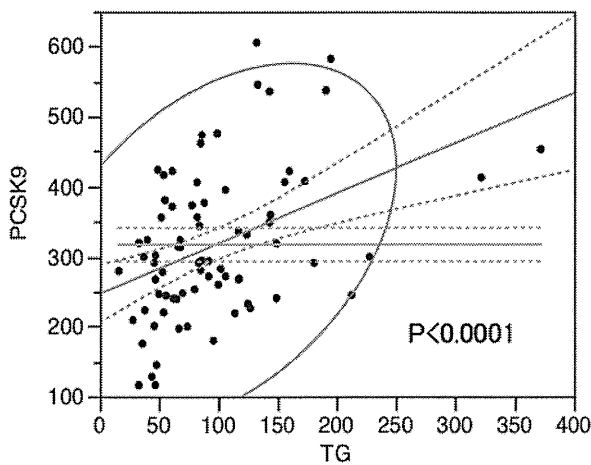


図 2

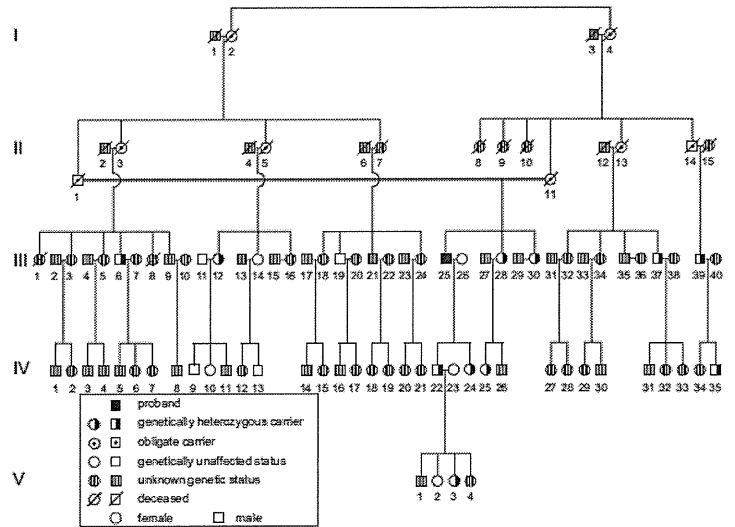


我々は臨床診断 FH の遺伝子解析から PCSK9 E32K 変異ホモ接合体を 2 症例同定した。これらの症例におけるアポ B 代謝を明らかにするため kinetic study を行ったところ、LDL 異化低下に加えて VLDL 産生過剰が認められた。1 例ではスタチンによる治療後も再評価を行ったところ、LDL 異化低下は改善したが VLDL 産生過剰は改善が見られなかった。これらの結果は、PCSK9 機能亢進型遺伝子変異は LDL 受容体のリサイクル量低下による LDL 取り込み低下とは別に、何らかの機序により VLDL の産生に関わっていることを示唆すると考えられた。

LDLRAP1 遺伝子変異による autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) は FH ホモ接合体類似の高 LDL-C 血症及び腱黄色腫を呈する。ARH マウスモデルで LDL 異化は低下しているが、一方 VLDL 異化については保

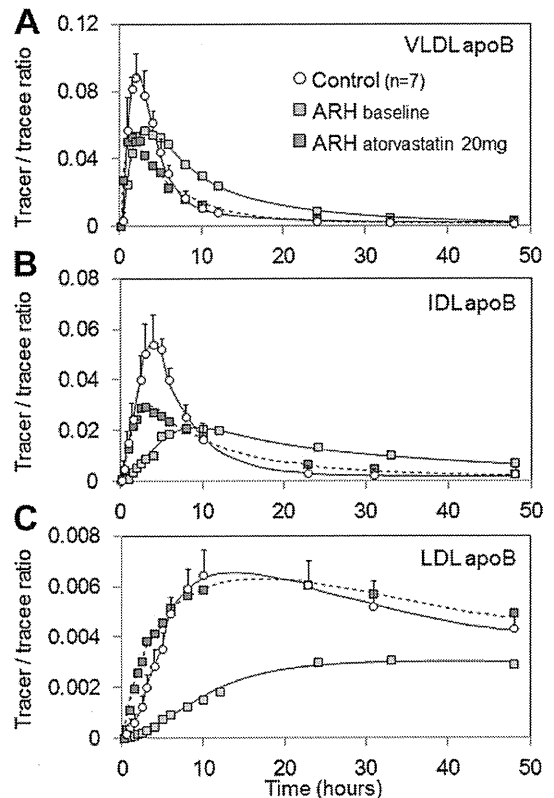
たれていることが報告されている。(Jones S et al. J Clin Invest 2007) 我々は本邦 2 例目の ARH の家系を同定し(図 3)、安定同位体を用いたアポ B の kinetic study を行った。

図 3.



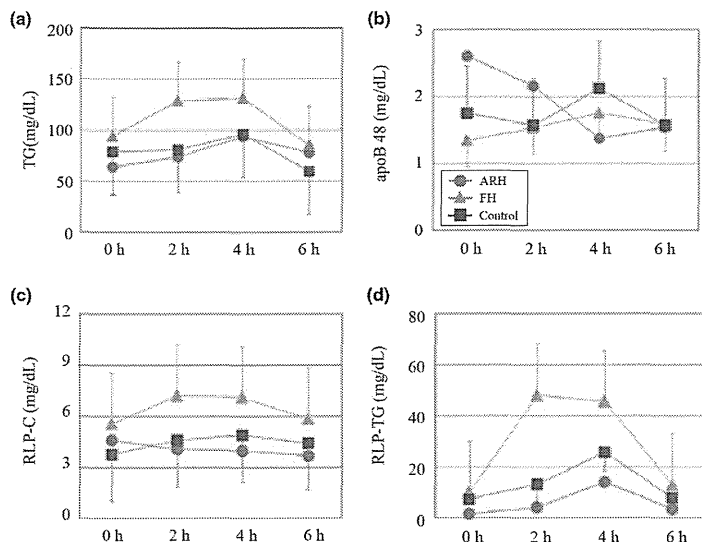
その結果 ARH では LDL および VLDL の FCR は低下しているが、VLDL レムナント異化は何らかの機序によりむしろ亢進していることが明らかとなった。(図 4)

図 4.



さらにARH症例におけるレムナント代謝を明らかとするため行った脂肪負荷試験ではARHのレムナント代謝はヘテロFHより良好であった。(図5)

図5



これらの結果から LDL 受容体のアダプター蛋白である LDLRAP1 遺伝子は VLDL 代謝においても重要な働きをしている遺伝子である可能性が示唆された。

D. 考察

FH を来す基本的な病態は LDL 受容体機能の低下が主因であることは疑いない。その一方でアポ B 産生の主たる臓器である肝臓からはアポ B は VLDL として分泌されているが、この段階から LDL 機能関連の遺伝子は影響を持つ可能性がある。FH 以上に頻度が多い家族性複合型高脂血症では高 TG 血症が高頻度であり、同時に肥満、耐糖能障害や高血圧などのメタボリックシンドロームに準じる病態が良く認められる。転写因子である USF1 遺伝子は種々のアポ蛋白やリパーゼの他、レニンアンギオテンシン系やグルカゴン受容体やグレリンなど高血圧や耐糖能に関連する遺伝子の制御も行っている。Usf1s1 は高頻度の機能的多型と考えられており、家族性複合型高脂血症の重要な遺伝的背景と考えられている。(Pajukanta P et al. Nat Genet 2004)我々の検討では FH に usf1s1 の合併がある場合は高 TG 血症が有意に高頻度であった。非 FH に usf1s1 がある場合は高 LDL-C 血症が見られているが、FH では

LDL-C が非常に高値であるため、その脂質への影響は TG に現れやすい可能性がある。

LDL 受容体遺伝子の機能完全欠損ホモ接合体では VLDL 産生過剰が kinetic study で報告されている。機序は十分明確では無いが、アポ B100 が肝臓から分泌前に LDL 受容体によって分解されている可能性が示唆されている。

PCSK9 は肝細胞内でも LDL 受容体分解に関与しているとされているが、今回の我々の検討から PCSK9 機能亢進型変異のホモ接合体で VLDL 合成亢進が認められた。海外においても FH の原因遺伝子の PCSK9 機能亢進変異のヘテロ接合体で VLDL 産生過剰が報告されており、同様の現象であると考えられる。血中 PCSK9 は LDL-C のみならず TG との良好な相関が認められており、VLDL 代謝との重要な関連があるものと推察される。

LDLRAP1 も同様に LDL 受容体の代謝に重要な遺伝子であるが、我々の検討ではマウス同様に VLDL 代謝は良く保たれ、むしろレムナント代謝では異化が亢進している可能性を示している。

以上からは 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、そのメカニズムはこれまで明らかでないものである可能性がある。今後の研究によりこれらの代謝メカニズム解明が、創薬にも役立つ可能性がある。

E. 結論

FH とされる病態に関わる遺伝子は TG 代謝にも大きな影響を与える可能性が示された。メカニズムはさらなる解明が必要であるが、LDL 代謝関連遺伝子はそれぞれ VLDL 代謝には異なった機序で作用する可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Tada H, Kawashiri MA, Tanaka A, Nakano T, Nakajima K, Inoue T, Noguchi T, Nakanishi C, Konno T, Hayashi K, Nohara A, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M. Post-prandial remnant lipoprotein metabolism in autosomal recessive

hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest.* 2012 Oct;42(10):1094-9.

2) Tada H, Kawashiri MA, Ikewaki K, Terao Y, Noguchi T, Nakanishi C, Tsuchida M, Takata M, Miwa K, Konno T, Hayashi K, Nohara A, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M. Altered metabolism of low-density lipoprotein and very-low-density lipoprotein remnant in autosomal recessive hypercholesterolemia: results from stable isotope kinetic study in vivo. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012 Feb 1;5(1):35-41.

3) 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. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2012;19(12):1043-60.

4) Harada-Shiba M, Arai H, Okamura T, Yokote K, Oikawa S, Nohara A, Okada T, Ohta T, Bujo H, Watanabe M, Wakatsuki A, Yamashita S. Multicenter study to determine the diagnosis criteria of heterozygous familial hypercholesterolemia in Japan. *J Atheroscler Thromb.* 2012 Nov 26;19(11):1019-26.

5) Ohtani R, Inazu A, Noji Y, Wakasugi T, Miwa K, Tada H, Kawashiri MA, Noguchi T, Nohara A, Kobayashi J, Koizumi J, Yamagishi M, Mabuchi H. Novel mutations of cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene in Japanese hyperalphalipoproteinemic subjects. *Clin Chim Acta.* 2012 Mar 22;413(5-6):537-43.

6) Kawashiri MA, Nohara A, Noguchi T, Tada H, Nakanishi C, Mori M, Konno T, Hayashi K, Fujino N, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M. Efficacy and safety of coadministration of rosuvastatin, ezetimibe, and colestimide in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2012 Feb 1;109(3):364-9.

7) Tada H, Kawashiri MA, Ohtani R, Noguchi T, Nakanishi C, Konno T, Hayashi K, Nohara A, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M. A novel type

of familial hypercholesterolemia: double heterozygous mutations in LDL receptor and LDL receptor adaptor protein 1 gene. *Atherosclerosis.* 2011 Dec;219(2):663-6.

2. 学会発表

1) Kawashiri MA, Ikewaki K, Tada H, Noguchi T, Nohara A, Inazu A, Kobayashi J, Mabuchi H, Yamagishi M. Statin Therapy Improves Fractional Catabolic Rate of LDL without Affecting Impaired VLDL and VLDL Remnant Catabolism in Homozygous FH Patient Due to PCSK9 Gene Mutation: Evidence from Kinetic Study with Stable Isotope. American Heart Association's Scientific Sessions, 2012, Los Angeles (USA). (*Circulation*, 126(22S): A13869. 2012)

2) Nohara A, Noguchi T, Tada H, Mori M, Nakanishi C, Kawashiri MA, Yagi K, Inazu A, Kobayashi J, Yamagishi M, Mabuchi H. Impact of ER-Stress Affecting Variant of XBP-1 Gene on Lipids, Diabetes, Chronic Kidney Disease, and Coronary Artery Disease. American Heart Association's Scientific Sessions, 2012, Los Angeles (USA). (*Circulation*, 126(22S): A18569. 2012)

3) Nohara A, Inazu A, Noguchi T, Tada H, Mori M, Nakanishi C, Kawashiri MA, Yagi K, Kobayashi J, Yamagishi M, Mabuchi H. Triglyceride-Rich High-Density Lipoprotein Composition as Residual Risk Biomarker of Coronary Artery Disease Including Reduced eGFR and Pre-diabetes. American Heart Association's Scientific Sessions, 2012, Los Angeles (USA). (*Circulation*, 126(22S): A18745. 2012)

G. 知的財産権の出願，登録状況

該当しない。

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

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～

分担研究者 島野仁（筑波大学医学医療系 教授）

研究協力者 鈴木浩明、藤原和哉（筑波大学医学医療系）

研究要旨

MDA-LDLが現在の冠動脈疾患の状態を予測できるかどうか、冠動脈疾患の既往のない2型糖尿病患者37例を対象に、冠動脈CTを用いて検討した。冠動脈内腔の50%以上の狭窄を冠動脈病変、冠動脈病変を形成するプラークのCT値が50HU未満かつ、positive vessel remodelingを有するプラークを不安定プラークと定義した。

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。以上の結果より、MDA-LDL、特にLDL-CかつまたはHDL-Cとの比は、冠動脈疾患の既往のない2型糖尿病患者の冠動脈病変を予測できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

2型糖尿病の心血管イベントの予防には、血糖コントロールだけでなく、血圧、脂質、喫煙などを包括的に管理することが重要である。しかし、現在においても多くの患者が心血管イベントを発症しており、リスクの高い患者をさらに選別して、より厳格に管理することはイベント予防の観点から重要である。

マロンジアルデヒド低比重リポ蛋白(MDA-LDL)は酸化LDLの一種で、動脈硬化惹起性の高いリポ蛋白である。MDL-LDLは冠動脈疾患や頸動脈内膜中膜複合体厚(IMT)肥厚と関連することが報告されている。今回我々は、MDA-LDLが2型糖尿病患者の現在の冠動脈の状態を予測できるかどうかを明らかにすることを目的に研究を行った。

B. 研究方法

2009年4月から2012年3月までに筑波大学附属病院内分泌代謝・糖尿病内科に入院した2型糖尿病患者で、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。

MDA-LDL、MDA-LDL/LDL-C、MDA-LDL/HDL-C、(MDA-LDL/LDL-C)/HDL-C、LDL-C/HDL-C、HDL-Cの冠動脈狭窄病変予測能をROC曲線を用い評価した。更に、MDA-LDL、MDA-LDL/LDL-C、MDA-LDL/HDL-C、(MDA-LDL/LDL-C)/HDL-Cを3分位とし、冠動脈狭窄病変を有する

割合を一般線型モデルで解析した。多変量解析にて、これらの脂質パラメーターが冠動脈狭窄病変を有するオッズ比を算出した。

C. 研究結果

表 1 に患者背景を示す。冠動脈狭窄を有する群 (狭窄あり群) は 18 例、冠動脈狭窄を有さない群 (狭窄なし群) は 19 例であった。狭窄あり群は、狭窄なし群に比べて、糖尿病罹病期間および収縮期血圧、網膜症の頻度、LDL-C/HDL-C、最大 IMT (max-IMT) が有意に高く、HDL-C は有意に低かった。MDA-LDL 関連指標においても、MDA-LDL、MDA-LDL/LDL、MDA-LDL/HDL、(MDA-LDL/LDL)/HDL は、いずれも狭窄あり群で優位に高値であった。

図 1 に、各脂質パラメーターの 3 分位と冠動脈狭窄患者の割合を示す。MDA-LDL/LDL ($P=0.001$)、MDA-LDL/HDL ($p=0.033$)、(MDA-LDL/LDL)/HDL ($P=0.001$) で冠動脈狭窄と有意な関連が認められたが、MDA-LDL のみでは有意ではなかった ($P=0.075$)。

表 2 に冠動脈狭窄病変検出における各パラメーターの AUC を示す。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 0.784 (0.629-0.938)、MDA-LDL/HDL 0.766 (0.612-0.920)、(MDA-LDL/LDL)/HDL 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 (表 3)。

D. 考察

今回の検討で、冠動脈疾患の既往のない 2 型糖尿病患者において、MDA-LDL および MDA-LDL と脂質比が冠動脈 CT にて評価した冠動脈狭窄病変を予測することが可能であること、特に、(MDA-LDL/LDL)/HDL で最も高い AUC を示した。

MDA-LDL および MDA-LDL/LDL は、冠動脈疾患患者で、冠動脈疾患を有さない患者に比べて有意に高いことが報告されている。今回の我々の結果も同様であった。一方、(MDA-LDL/LDL)/HDL は、MDA-LDL/LDL よりもさらに大きな AUC であった。今回の検討では、症例数が 37 例と少なく、偶然にこのような結果となった可能性は否定できないが、MDA-LDL/LDL が LDL の酸化されやすさと捉えると、抗酸化作用を有する HDL との比が最も AUC が高かったのは偶然とはいえないと考える。今後、症例数を増やし検討すること、前向きに観察し、心血管イベントとこれらのパラメーターとの関連を明らかにしていく必要がある。

E. 結論

冠動脈疾患の既往のない 2 型糖尿病患者において、MDA-LDL および MDA-LDL と脂質の比は、2 型糖尿病の冠動脈病変予測に有用であると考えられた。

F. 健康被害情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1: Fujihara K, Suzuki H, Sato A, Kodama S, Heianza Y, Saito K, Iwasaki H, Kobayashi K, Yatoh S, Takahashi A, Yamada N, Sone H, Shimano H. Carotid Artery Plaque and LDL-to-HDL Cholesterol Ratio Predict Atherosclerotic Status in Coronary Arteries in Asymptomatic Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. J Atheroscler Thromb. 2013 Jan 30. [Epub ahead of print]

2: Kodama S, Tanaka S, Heianza Y, Fujihara K, Horikawa C, Shimano H, Saito K, Yamada N, Ohashi Y, Sone H. Association Between Physical Activity and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Disease in Patients With Diabetes: A meta-analysis. Diabetes Care. 2013 Feb;36(2):471-9.

- 3: Heianza Y, Arase Y, Saito K, Tsuji H, Fujihara K, Hsieh SD, Kodama S, Shimano H, Yamada N, Hara S, Sone H. Role of alcohol drinking pattern in type 2 diabetes in Japanese men: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 11 (TOPICS 11). *Am J Clin Nutr*. 2013 Jan 23. [Epub ahead of print]
- 4: Ikeda T, Ishii KA, Saito Y, Miura M, Otagiri A, Kawakami Y, Shimano H, Hara H, Takekoshi K. Inhibition of Autophagy Enhances Sunitinib-Induced Cytotoxicity in Rat Pheochromocytoma PC12 cells. *J Pharmacol Sci*. 2013 Jan 19;121(1):67-73.
- 5: Naka A, Iida KT, Nakagawa Y, Iwasaki H, Takeuchi Y, Satoh A, Matsuzaka T, Ishii KA, Kobayashi K, Yatoh S, Shimada M, Yahagi N, Suzuki H, Sone H, Yamada N, Shimano H. TFE3 inhibits myoblast differentiation in C2C12 cells via down-regulating gene expression of myogenin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013 Jan 11;430(2):664-9.
- 6: Horikawa C, Kodama S, Tanaka S, Fujihara K, Hirasawa R, Yachi Y, Shimano H, Yamada N, Saito K, Sone H. Diabetes and risk of hearing impairment in adults: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jan;98(1):51-8.
- 7: Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Heianza Y, Hirasawa R, Yachi Y, Sugawara A, Tanaka S, Shimano H, Iida KT, Saito K, Sone H. Comparisons of the strength of associations with future type 2 diabetes risk among anthropometric obesity indicators, including waist-to-height ratio: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2012 Dec 1;176(11):959-69.
- 8: Heianza Y, Arase Y, Tsuji H, Saito K, Amakawa K, Hsieh SD, Kodama S, Shimano H, Yamada N, Hara S, Sone H. Low lung function and risk of type 2 diabetes in Japanese men: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 9 (TOPICS 9). *Mayo Clin Proc*. 2012 Sep;87(9):853-61.
- 9: Heianza Y, Arase Y, Hsieh SD, Saito K, Tsuji H, Kodama S, Tanaka S, Ohashi Y, Shimano H, Yamada N, Hara S, Sone H. Development of a new scoring system for predicting the 5 year incidence of type 2 diabetes in Japan: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 6 (TOPICS 6). *Diabetologia*. 2012 Dec;55(12):3213-23.
- 10: Aita Y, Ishii KA, Saito Y, Ikeda T, Kawakami Y, Shimano H, Hara H, Takekoshi K. Sunitinib inhibits catecholamine synthesis and secretion in pheochromocytoma tumor cells by blocking VEGF receptor 2 via PLC- γ -related pathways. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012 Oct 15;303(8):E1006-14.
- 11: Fujihara K, Saito A, Heianza Y, Gibo H, Suzuki H, Shimano H, Saito K, Kodama S, Yamada N, Sone H. Impact of psychological stress caused by the great east japan earthquake on glycemic control in patients with diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012 Oct;120(9):560-3.
- 12: Matsuzaka T, Atsumi A, Matsumori R, Nie T, Shinozaki H, Suzuki-Kemuriyama N, Kuba M, Nakagawa Y, Ishii K, Shimada M, Kobayashi K, Yatoh S, Takahashi A, Takekoshi K, Sone H, Yahagi N, Suzuki H, Murata S, Nakamura M, Yamada N, Shimano H. Elov16 promotes nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2012 Dec;56(6):2199-208.
- 13: Yoshino T, Kawai K, Miyazaki J, Kimura T, Ikeda A, Takaoka E, Suetomi T, Oikawa T, Kojima T, Iwasaki H, Shimano H, Nishiyama H. A case of acute adrenal insufficiency unmasked during sunitinib treatment for metastatic renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2012 Aug;42(8):764-6.
- 14: Sugawara A, Kawai K, Motohashi S, Saito K, Kodama S, Yachi Y, Hirasawa R, Shimano H, Yamazaki K, Sone H. HbA(1c) variability and the development of microalbuminuria in type 2 diabetes: Tsukuba Kawai Diabetes Registry 2. *Diabetologia*.

2012 Aug;55(8):2128-31.

15: Takeichi N, Midorikawa S, Watanabe A, Naing BT, Tamura H, Wakakuri-Kano T, Ishizaki A, Sugihara H, Nissato S, Saito Y, Aita Y, Ishii KA, Igarashi T, Kawakami Y, Hara H, Ikeda T, Shimizu K, Suzuki S, Shimano H, Kawamoto M, Shimada T, Watanabe T, Oikawa S, Takekoshi K. Identical germline mutations in the TMEM127 gene in two unrelated Japanese patients with bilateral pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Nov;77(5):707-14.

16: Heianza Y, Arase Y, Fujihara K, Tsuji H, Saito K, Hsieh SD, Kodama S, Shimano H, Yamada N, Hara S, Sone H. Screening for pre-diabetes to predict future diabetes using various cut-off points for HbA(1c) and impaired fasting glucose: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 4 (TOPICS 4). *Diabet Med*. 2012 Sep;29(9):e279-85.

17: Heianza Y, Arase Y, Fujihara K, Tsuji H, Saito K, Hsieh SD, Kodama S, Shimano H, Yamada N, Hara S, Sone H. High normal HbA(1c) levels were associated with impaired insulin secretion without escalating insulin resistance in Japanese individuals: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 8 (TOPICS 8). *Diabet Med*. 2012 Oct;29(10):1285-90.

18: Fujimoto Y, Nakagawa Y, Shingyouchi A, Tokushige N, Nakanishi N, Satoh A, Matsuzaka T, Ishii KA, Iwasaki H, Kobayashi K, Yatoh S, Suzuki H, Yahagi N, Urayama O, Yamada N, Shimano H. Dicer has a crucial role in the early stage of adipocyte differentiation, but not in lipid synthesis, in 3T3-L1 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Apr 20;420(4):931-6.

19: Heianza Y, Arase Y, Fujihara K, Hsieh SD, Saito K, Tsuji H, Kodama S, Yahagi N, Shimano H, Yamada N, Hara S, Sone H.

Longitudinal trajectories of HbA1c and fasting plasma glucose levels during the development of type 2 diabetes: the Toranomon Hospital Health Management Center Study 7 (TOPICS 7). *Diabetes Care*. 2012 May;35(5):1050-2.

20: 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. 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. *Diabetes Care*. 2012 May;35(5):1150-7.

21: Iwasaki H, Naka A, Iida KT, Nakagawa Y, Matsuzaka T, Ishii KA, Kobayashi K, Takahashi A, Yatoh S, Yahagi N, Sone H, Suzuki H, Yamada N, Shimano H. TFE3 regulates muscle metabolic gene expression, increases glycogen stores, and enhances insulin sensitivity in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012 Apr 1;302(7):E896-902.

22: Shimano H. Novel qualitative aspects of tissue fatty acids related to metabolic regulation: lessons from Elovl6 knockout. *Prog Lipid Res*. 2012 Jul;51(3):267-71.

23: Kodama S, Saito K, Tanaka S, Horikawa C, Fujiwara K, Hirasawa R, Yachi Y, Sone Y, Tada Iida K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Fasting and post-challenge glucose as quantitative cardiovascular risk factors: a meta-analysis. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19(4):385-96.

24: Horikawa C, Kodama S, Yachi Y, Heianza Y, Hirasawa R, Ibe Y, Saito K, Shimano H, Yamada N, Sone H. Skipping breakfast and

prevalence of overweight and obesity in Asian and Pacific regions: a meta-analysis. *Prev Med.* 2011 Oct;53(4-5):260-7.

25: Hirasawa R, Saito K, Yachi Y, Ibe Y, Kodama S, Asumi M, Horikawa C, Saito A, Heianza Y, Kondo K, Shimano H, Sone H. Quality of Internet information related to the Mediterranean diet. *Public Health Nutr.* 2012 May;15(5):885-93.

2. 学会発表

1. Kazuya Fujihara, Hiroaki Suzuki, Akira Sato, Satoru Kodama, Yoriko Heianza, Tomoko Ishizu, Kazumi Saito, Hitoshi Iwasaki, Kazuto Kobayashi, Sigeru Yatoh, Akimitsu Takahashi, Nobuhiro Yamada, Hirohito Sone, Hitoshi Shimano. Comparison of Framingham risk score, UKPDS risk engine, maximum-IMT, and LDL-C/HDL-C ratio for predicting coronary plaque in asymptomatic patients with type 2 diabetes. 48th EASD annual meeting, Berlin, Germany, 2012
2. 渋谷正俊、村山友樹、高木聡、岩崎仁、小林和人、矢藤繁、矢作直也、鈴木浩明、島野仁：TSH産生腫瘍摘出後、甲状腺ホルモン値の非典型的な経過を示した一例、第13回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会（栃木県総合文化センター）2012.12.14(金)-15(土)
3. 島野仁：A new role of tissue fatty acids in obesity and lipotoxicity: from quantity to quality. (特別講演)、日本レチノイド研究会第23回学術集会（米子コンベンションセンター）2012.10.20(土)
4. 島野仁：糖尿病薬物治療～基礎から臨床へ～（シンポジウム）、第1回くすりとう糖尿病学会学術集会（星薬科大学 新星館）2012.9.23(日)
5. Tomotaka Yokoo, Kazutoshi Watanabe, Kaoruko Tada-Iida, Hiroaki Suzuki, Hitoshi Shimano, Masanobu Kawakami, Nobuhiro Yamada, Yasushi Okazaki, Hideo Toyoshima. Expression of IBCAP (intestine-derived beta cell augmenting promoter), an intestine specific secretory factor, induces insulin positive cells in the liver. 48th EASD annual meeting, Berlin, Germany, 2012
6. Hitoshi Shimano, Quantity control and quality control of fatty acids: new aspects of metabolic syndrome and atherosclerosis. China-Japan International Conference on Atherosclerosis 2012 (Lanzhou University, China) July 24-July 26, 2012
7. 藤田晶子、高橋昭光、岩淵敦、渋谷正俊、志鎌明人、岩崎仁、小林和人、矢藤繁、矢作直哉、鴨田知博、鈴木浩明、島野仁. GLP-1分泌動態を検討した反応性低血糖の2症例. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会, 2012
8. 篠崎悠奈、矢作直也、武内謙憲、西真貴子、中川嘉、石井清朗、松坂賢、岩崎仁、小林和人、矢藤繁、高橋昭光、曾根博仁、鈴木浩明、山田信博、島野仁. 脂肪酸伸長酵素 ELOVL5 のエンハンサー領域の同定と SREBP による発現制御機構の解析. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会, 2012
9. 岩崎仁、矢作直也、岩部博子、戸塚久美子、大畑瞳、須藤玲子、吉田光歩、伊藤由実子、鈴木康裕、松田ひとみ、高木聡、渋谷正俊、小林和人、矢藤繁、高橋昭光、鈴木浩明、山田信博、島野仁. 当院での世界糖尿病デーイベントにおける指先採血で測定可能な HbA1c 測定機器を用いた、糖尿病早期発見の取り組み. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会, 2012
10. 松坂賢、齋藤亮、唐澤直義、松森理恵,

- 煙山 紀子, 中川 嘉, 石井 清朗, 岩崎 仁, 小林 和人, 矢藤 繁, 高橋 昭光, 曾根 博仁, 鈴木 浩明, 矢作 直也, 山田 信博, 島野 仁. マクロファージ泡沫化および動脈硬化における脂肪酸伸長酵素 Elovl6 の役割. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2012
11. 藤原 和哉, 鈴木 浩明, 佐藤 明, 大崎 芳典, 尾本 美代子, 豊島 晶子, 平安座 依子, 児玉 暁, 斎藤 和美, 小林 和人, 矢藤 繁, 高橋 昭光, 山田 信博, 曾根 博仁, 島野 仁. フラミンガムリスクスコア, UKPDS リスクエンジン, max-IMT, LDL/HDL 比による冠動脈病変予測能に関する検討. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2012
 12. 矢藤 繁, 松坂 賢, 高木 聡, 志鎌 明人, 豊崎 晶子, 尾本 美代子, 渋谷 正俊, 岩崎 仁, 小林 和人, 高橋 昭光, 鈴木 浩明, 島野 仁. 2 型糖尿病患者における血中脂肪酸組成と内臓脂肪面積の関係についての検討. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2012
 13. 升田紫, 矢作直也, 武内謙憲, 西真貴子, 久保田みどり, 泉田欣彦, 飯塚陽子, 位高啓史, 片岡一則, 山田信博, 島野仁, 門脇孝: 多価不飽和脂肪酸(PUFA)による SREBP-1 特異的な抑制機序の解析, 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会 (横浜パシフィコ) 2012.5.17(木)-19(土)
 14. 久保田みどり, 矢作直也, 武内謙憲, 松坂賢, 中川嘉, 西真貴子, 泉田欣彦, 飯塚陽子, 山田信博, 島野仁, 門脇孝: 脂肪細胞のインスリン抵抗性における p21 WAF1/CIP1 の関与の分子機構, 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会 (横浜パシフィコ) 2012.5.17(木)-19(土)
 15. 由澤咲子, 平安座依子, 荒瀬康司, 斉藤和美, 辻裕之, 児玉暁, 謝勲東, 島野仁, 山田信博, 原茂子, 曾根博仁: 生涯最大 BMI ならびに 20 歳から生涯最大までの BMI 変化はいずれも 2 型糖尿病と強く関連する: TOPICS, 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会 (横浜パシフィコ) 2012.5.17(木)-19(土)
 16. 武内謙憲, 矢作直也, 西真貴子, 宝田亜矢子, 升田繁, 久保田みどり, 泉田欣彦, 山本隆史, 石井清朗, 松坂賢, 中川嘉, 位高啓史, 片岡一則, 永井良三, 山田信博, 門脇孝, 島野仁: 肝臓の脂質合成系における KLF15 関与, 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会 (横浜パシフィコ) 2012.5.17(木)-19(土)
 17. 泉田欣彦, 矢作直也, 武内謙憲, 山田哲也, 西真貴子, 升田繁, 久保田みどり, 高梨幹生, 高瀬暁, 飯塚陽子, 影山晴秋, 塩田清二, 位高啓史, 片岡一則, 新島旭, 片桐秀樹, 岡芳知, 山田信博, 島野仁, 門脇孝: 飢餓における自律神経を介した肝・脂肪代謝制御の解明 - Hepatic neuronal pathway modulates carbohydrate-lipid balancing-, 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会 (横浜パシフィコ) 2012.5.17(木)-19(土)
 18. 原茂子, 平安座依子, 斉藤和美, 藤原和哉, 辻裕之, 児玉暁, 謝勲東, 島野仁, 荒瀬康司, 山田信博, 曾根博仁: 2 型糖尿病発症に至るまでの HbA1c 値と空腹時血糖値の長期変化に関する検討: TOPICS, 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会 (横浜パシフィコ) 2012.5.17(木)-19(土)
 19. 平安座依子, 原茂子, 斉藤和美, 藤原和哉, 辻裕之, 児玉暁, 謝勲東, 島野仁, 荒瀬康司, 山田信博, 曾根博仁: HbA1c を導入した新しい 2 型糖尿病リスクスコア開発: The Toranomon Hospital Health Management Center Study (TOPICS), 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会 (横浜パシフィコ) 2012.5.17(木)-19(土)
 20. 西真貴子, 矢作直也, 武内謙憲, 松坂賢, 石井清朗, 中川嘉, 升田紫, 久保田みどり, 泉田欣彦, 飯塚陽子, 山田信博, 島野仁, 門脇孝: 脂肪組織における in vivo Ad-luc 法によ

る fatty acid synthase のプロモーター解析、第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会(横浜パシフィコ) 2012.5.17(木)-19(土)

21. 谷内洋子、田中康弘、西端泉、菅原歩美、松岡隆、島野仁、児玉暁、斉藤和美、曾根博仁：妊娠中期耐糖能スクリーニングは低出生体重児出産を予測する方法として有用である (TWC Study)、第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会 (横浜パシフィコ) 2012.5.17(木)-19(土)
22. 志鎌明人、渋谷正俊、豊崎晶子、岩崎仁、小林和人、矢藤繁、高橋昭光、矢作直也、鈴木浩明、島野仁、中枢性塩類喪失症候群を合併した下垂体卒中の 1 例. 第 21 回臨床内分泌代謝 Update, 2012
23. 宜保英彦、藤原和哉、小林和人、高橋昭光、矢藤繁、鈴木浩明、島野仁、山田信博、曾根博仁. 横紋筋融解症、急性心筋炎から救命しえた劇症 1 型糖尿病の 1 例. 第 21 回臨床内分泌代謝 Update, 2012
24. 斉藤優莉亜、田中優子、會田雄一、石井清朗、池田達彦、磯部和正、川上康、島野仁、原尚人、竹越一博：sunitinib は VEGF2/AKT/mTOR/S6K1 系を介して褐色細胞腫

を抑制する、第 85 回日本内分泌学会学術総会 (名古屋国際会議場) 2012.4.19(木)-21(土)

25. 會田雄一、石井清朗、斉藤優莉亜、池田達彦、磯部和正、川上康、原尚人、島野仁、竹越一博：スニチニブは褐色細胞腫の腫瘍細胞に対して直接カテコラミンの合成と分泌を抑制する、第 85 回日本内分泌学会学術総会 (名古屋国際会議場) 2012.4.19(木)-21(土)
26. 村山友樹、藤原和哉、宜保英彦、尾本美代子、小林和人、高橋昭光、矢藤繁、鈴木浩明、島野仁、山田信博、曾根博仁：抗 GAD 抗体が陽性であった高齢発症の劇症 1 型糖尿病の 1 例、第 85 回日本内分泌学会学術総会 (名古屋国際会議場) 2012.4.19(木)-21(土)
27. 島野仁：脂質の質に視点をおいた脂質代謝疾患治療戦略 (教育講演)、第 85 回日本内分泌学会学術総会 (名古屋国際会議場) 2012.4.19(木)-21(土)

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1. 患者背景

	Coronary artery stenosis	
	(+)	(-)
	n = 18	n = 19
Age (years)	62 ± 7	57 ± 15
Male/female	13/5	9/10
BMI (kg/m ²)	27.3 ± 4.7	26.4 ± 5.7
Duration of diabetes (years)	6.0 (11.5-20.2)	3.0 (1.0-11.0)*
Hypertension, n (%)	14 (78)	12 (63)
Systolic blood pressure (mmHg)	136 ± 16	122 ± 19*
Diastolic blood pressure (mmHg)	76 ± 10	73 ± 13
Smoking, n (%)	9 (50)	10 (53)
Family history of CAD, n (%)	5 (28)	5 (26)
Retinopathy, n (%)	12 (67)	3 (16)*
Nephropathy, n (%)	11 (61)	6 (32)
Neuropathy, n (%)	15 (83)	12 (63)
Statin, n (%)	7 (39)	8 (42)
HbA1c (%)	9.7 ± 1.3	10.1 ± 1.8
Fasting plasma glucose (mmol/L)	7.9 ± 1.9	8.1 ± 2.4
Total cholesterol (mmol/L)	4.80 ± 1.31	5.02 ± 0.96
LDL cholesterol (mmol/L)	2.92 ± 1.01	2.82 ± 1.03
HDL cholesterol (mmol/L)	0.97 ± 0.15	1.20 ± 0.38*
LDL/HDL ratio	3.1 ± 1.3	2.8 ± 1.0*
MDA-LDL	109 ± 86	70 ± 40*
MDA-LDL/LDL-C	0.90 ± 0.35	0.60 ± 0.32*
MDA-LDL/HDL-C	3.08 ± 2.78	1.64 ± 1.17*
(MDA-LDL/LDL-C) / HDL-C	0.55 ± 0.36	0.96 ± 0.47*
Triglycerides (mmol/L)	1.98 ± 0.94	1.50 ± 0.60
eGFR (ml/min/1.73m ²)	91 ± 26	99 ± 28
Maximum-IMT (mm)	2.5 (2.4-2.9)	2.0 (1.3-2.5)*
Complex carotid plaque, n (%)	7 (39)	5 (26)

*p<0.05

表2. 冠動脈狭窄病変における各指標の AUC

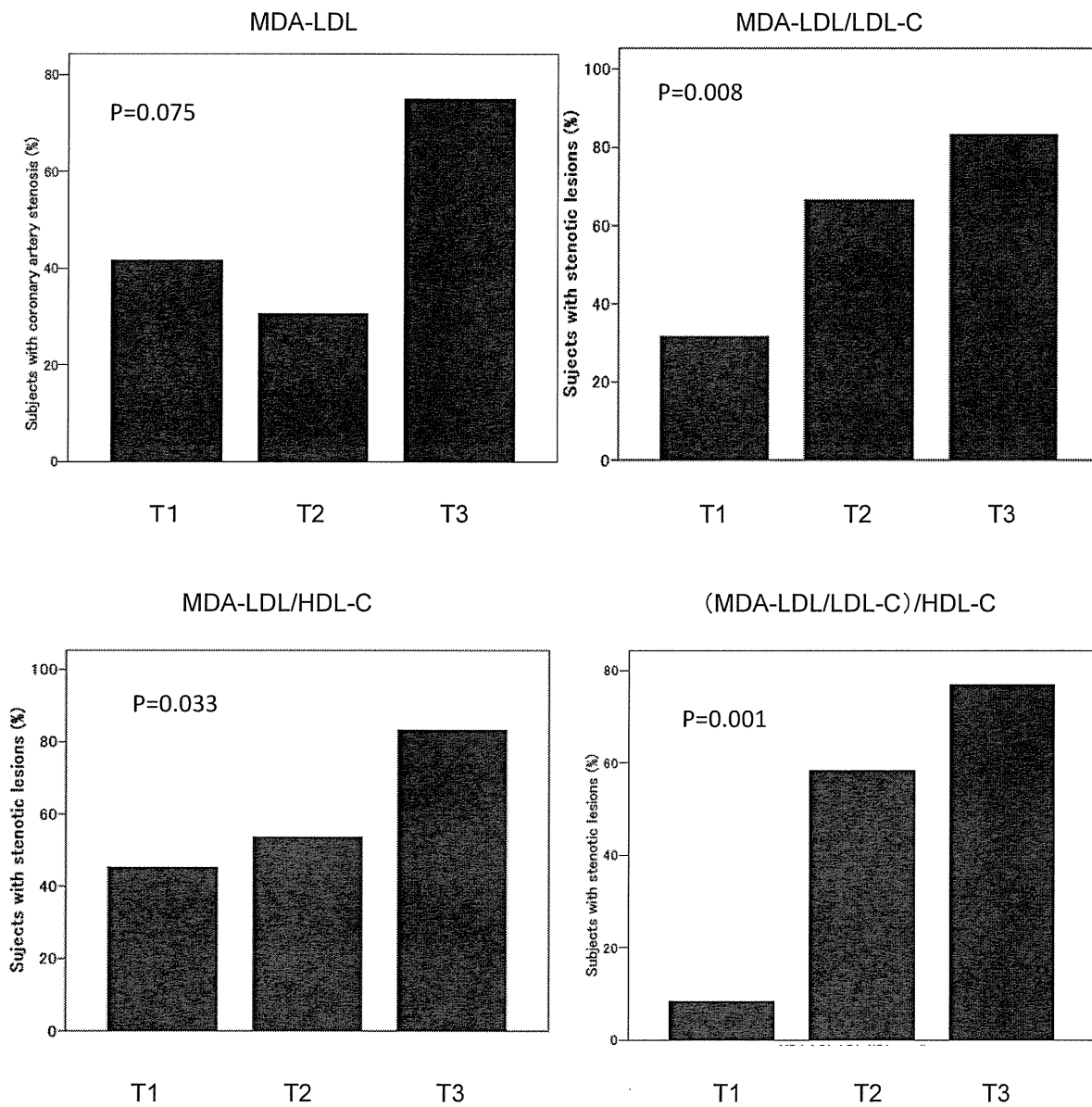
指標	冠動脈病変
HDL cholesterol (mg/dl)	0.687 (0.519-0.862)
LDL-C/HDL-C ratio	0.535 (0.346-0.724)
MDA-LDL (IU/L)	0.693 (0.520-0.866)
MDA-LDL/LDL-C ratio (IU·dl/mg·L)	0.784 (0.629-0.938)
MDA-LDL/HDL-C ratio (IU·dl/mg·L)	0.766 (0.612-0.920)
(MDA-LDL/LDL-C)/HDL-C ratio	0.810 (0.661-0.959)

表3. 冠動脈病変と各パラメータとの関連(ロジスティック回帰分析)

	P	OR (95% CI)
MDA-LDL	0.019	1.01 (1.00-1.04)
MDA-LDL/LDL-C ratio (0.1 上昇毎)	0.021	1.60 (1.08-2.34)
MDA-LDL/HDL-C ratio	0.016	2.20 (1.16-4.15)
(MDA-LDL/LDL-C)/HDL-C ratio (0.1 上昇毎)	0.018	1.68 (1.10-2.56)

それぞれ性, 年齢, BMI, SBP, 糖尿病罹患期間, HbA1c, 喫煙を調整

図1. 各脂質パラメータの3分位と冠動脈狭窄の割合



研究要旨 1) 当科及び関連施設通院中の家族性高コレステロール血症 (FH) 患者の動脈硬化症進展度を頸動脈エコー及び血流依存性血管拡張反応 (FMD) にて検討した。2) 全国 40 病院にて施行している 2 型糖尿病患者 4014 名の前向きコホート研究において高脂血症薬の作用を検討した。目的・方法) 1) FH 患者の動脈硬化症 当科及び関連施設に FH で通院している外来患者 80 名の内、38 名に頸動脈エコー及び FMD を施行し、関連血液成績等と比較した。2) 前向きコホート研究として 2 型糖尿病 4014 名 (平均 67 歳) を登録、5.5 年経過時の心血管及び三大合併症の危険因子を検討した。更にケースコホート研究として、405 名のサブコホート患者を選別し、IHD/CVA 発症者 257 名にて高脂血症治療薬の影響を検討した。結果) 1) FH ヘテロ 80 名 (平均 66 歳) を高齢者/非高齢者に分類し、IHD/CVA 合併率、各生活習慣病合併率、脂質等の検査値等もみた。FMD は 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。2) IHD, CVA 共後期高齢者では低 HDL-C が risk で、年代により危険因子が異なっていた。ケースコホート研究ではスタチン無投薬群では IHD, CVA 共加齢にて発症率が上昇した。IHD ではスタチン新規、継続群の発症率が高く、CVA では非服薬者の発症率が高かった。

A. 研究目的

1) 家族性高コレステロール血症 (FH) 患者の動脈硬化症検査 当研究班の尽力により家族性高コレステロール血症 (FH) ホモ患者が特定疾患に認定され、FH への関心が高まりつつある。ストロングスタチン等の強力な高脂血症薬の普及により、虚血性心疾患等のイベント発症年齢が FH においても高齢化している可能性も推測される。これらを踏まえ、当科及び関連施設の FH 患者の動脈硬化症につき検討した。

2) 糖尿病合併高脂血症患者の検討 高齢化の進展もあり、複数の生活習慣病罹患例が増加している。糖尿病に罹患すると虚血性心疾患罹患年齢が 14 年早くなるというカナダの大規模研究もあり全国 40 病院にて施行しているコホート研究の登録後 5.5 年間の動脈硬化性疾患合併例について高脂血症の関与、高脂血症薬の効果の観点から検討した。

B&C. 研究方法と結果

方法) 1) FH 患者の動脈硬化症 当科及び関連施設に FH で通院している外来患者 80 名の内、同意を得られた 38 名に頸動脈エコー及び 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。2) 前向きコホート研究として 2 型糖尿病 4014 名 (平均 67 歳, 1016 名が後期高齢者) を登録、5.5 年経過時の心血管及び三大合併症の危険因子を検討した。ケースコホート研究として、405 名のサブコホート患者と IHD/CVA 発症者 257 名にて高脂血症治療薬の影響を検討した。

結果) 主なものを記す

1) FH 患者の動脈硬化症

① 外来患者の FH ヘテロ患者は 18 歳以下の 13 名は本検討から除外し、男性 39, 女性 40 名、計 79 名を対象とした。家族歴 80.7%, 臍黄色種 93.7%, FH 診断平均年齢 46.8 歳, 現年齢 66.8 歳であった。血圧 128.9/71.5 mmHg, HbA1C 6.86% (NGSP) を認めた。② 65 歳で区分すると非高齢者は 38 名, 高齢者は 41 名, 虚血性心疾患/脳血管障害 (IHD/CVA) の合併は各々 37.27%, 診断年齢は 38.5, 53.0 歳、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。

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。

2) 糖尿病コホート研究、全国 40 病院より糖尿病コホート患者 4014 名を 2004 年度に登録し経過を観察している。登録時成績と 5.5 年経過時のイベント成績を解析した。IHD153 名、脳梗塞 104 名、死亡 59 名をみとめた。イベント発症者を年代別に 65 歳未満、前期高齢者、後期高齢者にわけて検討した。虚血性心疾患は全体及び後期高齢者で、脳梗塞は全体、非高齢者、後期高齢者において各々 HDL が負の危険因子であった。L/H 比は IHD において全年代で危険因子であった。2) IHD, CVA 共後期高齢者では低 HDL-C がリスクで、年代により危険因子が異なっていた。ケースコホート研究では薬剤無しでは IHD, CVA 共加齢に伴い発症率が上昇した。IHD では新規、継続共スタチン製剤服薬者の発症率が高く、CVA では非服薬者の発症率が高かった。

(倫理面への配慮)

名古屋大学医学部倫理委員会で試験の妥当性を検討し承認をえた。

D&E. 考察と結論

結論) 名古屋大学附属病院老年内科及び関連病院外来通院中の FH ヘテロ 79 名、平均年齢 65 歳を、高齢者、非高齢者に分類し、IHD/CVA 合併率、各生活習慣病合併率、脂質等の検査値を検討した。非高齢発症群にて糖尿病、高血圧症の合併が多い傾向にあった。L/H 比も高値の傾向にあった。

コホート研究として 17 施設より 2 型糖尿病 2812 名登録し、5 年経過時点で脂質異常症と診断した 1880 名について IHD/CVA 合併率に付き、血清脂質値の関与を中心に検討した。発症者は虚血性心疾患 77 名 (急性冠症候群 37 名、急性心筋梗塞 17 名、狭心症 11 名、虚血性心不全 12 名) 脳梗塞 57 名、死亡 33 名、発症率 (／年) 全体 2.21%、IHD1.02%、CVA0.75%、死亡 0.44%、IHD,CVA と HDL-C が負の危険因子になる傾向を認め、IHD においては LDL が危険因子になる傾向 L/H 比についても検討した。

考察 1) FH の高齢化、FH ヘテロ患者にも高齢の患者層が存在し、若年にて動脈硬化生疾患を発症する患者層とは脂質プロフィール等に違いがある可能性が示唆され、昨年施行の遺伝子解析結果との比較を進めている。2) 糖尿病合併脂質異常症、脂質異常症の合併により動脈硬化性疾患が増え HDL-C 及び LDL-C のリスクが再確認された。至適コントロールレベル等につき、今後も検討していくべきと推測された。

F. 健康危険情報

現在のところ認めていない。

G. 研究発表

(1) 論文発表

1: 1: Ochiai M, Hayashi T(他 5 名 2 番目) Short-term effects of L-citrulline on arterial stiffness in middle-aged men.

Int. J. Cardiol. 2012;155:257-261

2: Gotoda T, Hayashi T (他 12 名 12 番目) Management of type I & V hyperlipidemia. J. Athoersclero Thromb.

2012;19:1-12

3: Arai H, Ishibashi S, Hayashi T (他 13 名 4 番目)

Management of type IIb dyslipidemia. J. Athoersclero Thromb.2012;19:105-114

4: Yokoyama S, Hayashi T (他 14 名 12 番目) Background to discuss guidelines for control of plasma HDL-cholesterol

in Japan: A revised edition of the report on meeting of Research Group for the Management of Primary Hyperlipidemia. J. Athoersclero Thromb.2012;19:207-212

5: Hayashi T, Kawashima S, Nomura H, Itoh H, Watanabe H, Ohru T, Yokote K, Sone H, Hattori Y, Yoshizumi M, Ina K, Kubota K; Japan Cholesterol and Diabetes Mellitus Investigation Group. Metabolic predictors of ischemic heart disease and cerebrovascular attack in elderly diabetic individuals: difference in risk by age. Cardiovascular Diabetology 2013 (in press)

【書籍】

Hayashi T. Risk Factor of Caridiovascular Diseases: Primary Prevention: Age and Gender Wakabayashi T and Kolb-Bachofen V eds. Elsevier. 2013 (in press)