

(2) 学会発表 (主なもののみ)

<国内>

1. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会 2012 年 5 月 17-19 日 横浜

糖尿病性患者における心血管病発症リスクの年代別,性別
検討成績:HDL-C と LDL-C/HDL-C 比の意義について 林
登志雄,川嶋成乃亮,井藤英喜,荒木厚, 曾根博仁,渡邊裕司,
大類孝,横手幸太郎,竹本稔,服部良之,伊奈孝一郎,野村秀樹

2. 第 52 回日本老年医学会学術集会 2012 年 6 月 28-30
日 東京

一般演題優秀演題賞候補セッション

①糖尿病性心血管病危険因子の検討:5.5 年コホート研究
より 林 登志雄,井藤英喜,荒木厚, 大類孝,横手幸太郎,竹
本稔,伊奈孝一郎,梅垣宏行,野村秀樹

一般演題

②閉経後高齢女性の骨粗鬆症におけるホルモン補充療法
(HRT)後の選択的エストロゲン受容体調節薬(SERM)の効果
伊奈孝一郎, 林 登志雄

③高齢者におけるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬
(ARB)高用量投与効果の検討 伊奈孝一郎, 林 登志雄

④脂質制御の糖尿病性心血管病予防効果-コホート研究
5.5 年の医療経済効果 林 登志雄,伊奈孝一郎,野村秀樹

⑤核内受容体と細胞老化-肝臓 X 受容体の作用を中心に-
林 登志雄, 伊奈孝一郎

3. 第 12 回 日本 NO 学会学術集会 2012 年 6 月
29-30 日神戸

①高齢者におけるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬
(ARB)高用量投与効果の検討 伊奈孝一郎, 林 登志雄

② 食後高血糖モデル:グルコース間歇刺激による血管内
皮細胞老化機序の検討 前田守彦,林 登志雄,山口知恵,飯
田麻由

4. 日本基礎老化学会 第 35 回大会 2012 年 7 月
26-27 日 船橋

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の血管内皮
細胞老化抑制作用について 山口知恵,飯田麻由,林
登志雄

5. 第44回日本動脈硬化学会総会・学術集会 2012年7月
19-20日 福岡 シンポジウム 2. 生活習慣病の疫学研

究から動脈硬化を予防する Metabolic predictors of
ischemic heart disease and cerebrovascular attack in
elderly diabetic individuals: The roles of HDL-cholesterol
and the LDL-C/HDL-C ratio Hayashi T.

6. 日本循環薬理学会 2012 年 11 月 30 日 富山
シンポジウム:糖尿病病態における血管内細胞機能
研究の新しい展開:糖尿病性心血管病における血管
内皮細胞の役割-細胞老化への寄与を中心に-林 登
志雄

<海外>

1. 2012 Annual Scientific Meeting of the American
Geriatrics Society ①A calcium channel blocker
characteristically prevents endothelial senescence:
Possible implication for atherosclerosis Hayashi T.

② Association of ERα PvuII and eNOS G894T
polymorphisms with obesity and related diseases in
elderly postmenopausal women:A 7-years prospective
study in a community in China. Q. Ding, X. Zhang,
N.Ge, T. Hayashi, F.Luo, J.Zhang, Z.Wan, L.Cao.

May 3-5, 2012. at the Washington State Convention and
Trade Center in Seattle, Washington. USA

2. 2012 48th Annual meeting of the European
Association for the Study of Diabetes (EASD).
Predictors of ischemic heart disease and
cerebrovascular attack in late elderly diabetic
individuals: the roles of HDL-cholesterol and the
LDL-C/HDL-C ratio. Hayashi T, Itoh H, Araki H, Sone
H, Watanabe H, Ohru T, Yokote K, Takemoto M, Noda
K, Ina H, Nomura H, Japan.CDM Investigator group.
2012 年 10 月 1-5 日 Berlin, German

3. The Gerontological Society of America's 65th Annual
Scientific Meeting, taking place in San Diego, CA from
November 14-18, 2012.

Oral presentation

①Metabolic predictors of ischemic heart disease and
cerebrovascular attack in elderly diabetic individuals:
The roles of HDL-cholesterol and the LDL-C/HDL-C
ratio. Hayashi T.

②Endothelial cellular senescence is inhibited by Liver X

receptor agonist. Hayashi T, Ina K.

③ The effects of selective estrogen receptor modulator treatment following hormone replacement therapy on elderly postmenopausal women with osteoporosis. Hayashi T, Ina K.

④ Importance of HDL Cholesterol Levels in Diabetic Individuals With Type IIb Dyslipidemia —5-Year Survey of Cardiovascular Events—Ina K, Hayashi T

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研究

研究分担者 平田 健一 神戸大学大学院医学研究科 教授

研究要旨

高比重リポ蛋白には、動脈硬化性疾患の負の危険因子として疫学研究により立証されており、HDL増加療法が動脈硬化性疾患の予防、治療に有用であると考えられてきた。HDL増加療法の手掛かりとして、HDLレベルを規定している遺伝子の研究が広く行われている。我々が1999年に報告した血管内皮リパーゼ(endothelial lipase, EL)も、HDLレベル制御遺伝子の一つであり、EL遺伝子欠損マウスではHDL増加、EL過剰発現マウスではHDL減少の表現型を呈する。ヒトにおけるEL研究は、未だ発展途上であり、その原因として、信頼でき、かつ広く使用できる測定系の不備があった。そこで、我々は、IBLと共同で新規のEL ELISAキットを作成し、当大学病院循環器内科入院患者において血清中EL蛋白量の測定を行った。EL値は、冠動脈疾患患者において増加しており、HDL・コレステロール値と逆相関を認めた。並行して、血清中のEL活性の測定系も独自に開発を進めており、冠動脈疾患患者にてEL活性亢進も確認できた。血清EL活性・蛋白量は、冠動脈疾患のマーカーおよび血清HDL・コレステロール値の制御因子で、特に個々の症例のHDL変動に寄与している。

研究目的

我々が発見した血管内皮リパーゼ(EL)は、血清HDLコレステロール値の規定因子として報告されている^{1,2}。HDLは、冠動脈疾患の負の危険因子であるが、ELと冠動脈疾患進展の関連については、未だ不明である。さらに、炎症を合併する急性心筋梗塞患者において、経時的なHDLやEL変化を検証し、同一患者におけるHDL変動におけるELの役割を解明する。これらの結果から冠動脈疾患の発症、進展におけるELの役割を解明し、HDLを介する新規動脈硬化治療法開発を目指す。

研究方法

神戸大学医学部附属病院循環器内科病棟入院となった患者から入院翌朝の定期空腹時採血の際、研究用の血清も回収している。この患者血清は、測定までの間、入院患者を、冠動脈造影検査で診断された冠動脈疾患群と、不整脈、心不全で入院された非冠動脈疾患群の2群に分けて、脂質パラメータの比較を行う。患者からの採血に際して、当医学研究科における倫理委員会において承認を得、患者個人とインフォームドコンセントを得た上で研究を行っている。

この保存血清を用いて、ELISA法による血清EL濃度の測定と、蛍光プローブを用いたEL活性の測定を行っている。ELISAに関して、我々は以前にも報告しているが、よ

り感度の高い系を作成する為、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³。EL活性については、血清中にはEL以外にもリン脂質分解活性を持った蛋白が存在する為、まず血清からヒトEL抗体を用いた免疫沈降法にて血清中ELを選択的に採取し、BODIPY蛍光プローブを用いて、リン脂質分解活性を測定している。EL阻害によるHDL上昇と抗動脈硬化作用に関しては、今までの特許申請されたEL阻害剤を参考にし、新規のEL阻害剤の作成を準備中である。アデノウイルスを用いて、マウスにヒトELを導入し、ヒトEL阻害剤の作成に関わる解析を行う。

近年、HDL増加療法に関して、量的な改善に加え、質的な改善も必要であるとの報告がある⁴。そこで、EL阻害により増加したHDLが”functional”であるかの確認のため、HDLの主要な抗動脈硬化作用であるコレステロール引き抜き作用や抗炎症作用をEL活性の低い、あるいは高い患者群から採取したHDLを用いて、培養細胞にて検証を行う。

研究結果

EL ELISAキットが完成したため、当院入院患者保存血清中のEL蛋白量の測定を順次行っている。海外からのEL ELISA法による測定では、リパーゼファミリーであるLPLやHLと同様にヘパリン処理後のEL値は増加傾向を認めていたが、今回の我々

の検証では、ヘパリン投与前後において、EL値に変化を認めなかった。そのため、今後の測定は全て、ヘパリン投与前の血清にて行うこととした。全患者において、EL値は正規分布せず、ピークはやや低値によっていた。全患者における解析では、EL値とHDL・コレステロール値間に相関は認められなかった。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・コレステロール値に有意な負の相関関係を認めた。さらに、同一患者におけるHDL・コレステロール値変化とEL値変化が相関するかを確認するために、急性心筋梗塞患者における経時的なHDL・コレステロール値とEL値の測定を行った。急性心筋梗塞発症数日後からHDL・コレステロール値が低下し、EL値増加と逆相関を認めた。また、肥満症例において、食事前においてHDL・コレステロール値低下とEL値増加が確認できた。

考察

本臨床研究において、冠動脈疾患患者において血清EL濃度、活性がHDL・コレステロール値と逆相関を示したことから、ヒトにおいてもELは、HDL濃度の規定因子であることが確認できた。今回の検証から、ELは炎症や食後における低HDL・コレステロール血症に強い影響を与えていることが、確認できた。HDLレベルに影響を与える要因として、遺伝的要因が50%、環境的要因が50%程度と考えられているが、本研究において、全患者群においては、ELとHDLに相関が見られなかったことから、遺伝的要因へのELの寄与は少なく、今まで報告されているCETPやapoA-IといったHDL関連蛋白の影響が大きく、このことは、遺伝子検索を元にした論文でも立証されている⁵。しかしながら、遺伝子検索のみでは、環境的要因を加味することが困難であり、今回我々が行ったような、同一患者における経時変化における評価が必要である。こういった環境的要因によるHDLレベル変化が冠動脈発症に与える影響も十分に解明されておらず、今後の更なる検討が必要である。

結論

ヒトにおいて冠動脈疾患患者で血中EL濃度、活性は、循環HDLの規定因子であった。今後、濃度活性との相関、抗動脈硬化治療薬（スタチン、レニン・アンギオテンシン系阻害剤など）における効果、さらにEL活性、massが冠動脈疾患患者の再発イベントの予測因子になりうるかに関して、前向き研究を予定している。また、EL値とHDL質的評価についても、順次準備を進めていく予定にしている。

研究発表

1. 論文発表

Ishida T, Miyashita K, Shimizu M, Kinoshita N, Mori K, Sun L, Yasuda T, Imamura S, Nakajima K, Stanhope KL, Havel PJ, Hirata K. ELISA system for human Endothelial lipase
Clin Chem. 2012 Dec;58(12):1656-64.

2. 学会発表

1. Ishida T, Mori K, Yasuda T, Hirata K, Miyashita K, Kinoshita N, Nakajima K, Stanhope K, Havel PJ Postprandial Increases of Circulating Mass of Endothelial Lipase Impact Plasma High-Density Lipoprotein-Cholesterol Concentrations
American Heart Association Annual meeting 2012 (Los Angeles)

2. Miyashita K, Ishida T, Hirata K, et al. Generation of a high-sensitive and reliable ELISA system that can quantitatively measure human serum mass of endothelial lipase
第44回日本動脈硬化学会総会・学術集会 2013
知的財産権の出願・登録状況
無し。

Reference

[1] Badellino, KO, Wolfe, ML, Reilly, MP, et al., Endothelial lipase concentrations are increased in metabolic syndrome and associated with coronary atherosclerosis, PLoS Med, 2006;3:e22.

- [2] Ishida, T, Choi, S, Kundu, RK, et al., Endothelial lipase is a major determinant of HDL level, *J Clin Invest*, 2003;111:347-355.
- [3] Ishida, T, Miyashita, K, Shimizu, M, et al., ELISA system for human endothelial lipase, *Clin Chem*, 2012;58:1656-1664.
- [4] Khera, AV, Cuchel, M, de la Llera-Moya, M, et al., Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis, *N Engl J Med*, 2011;364:127-135.
- [5] Takeuchi, F, Isono, M, Katsuya, T, et al., Association of genetic variants influencing lipid levels with coronary artery disease in Japanese individuals, *PLoS One*, 2012;7:e46385.

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

I型およびV型高脂血症調査に関する基礎検討

分担研究者 後藤田 貴也 東京大学大学院臨床分子疫学特任准教授

研究要旨 本邦におけるI型とV型高脂血症の調査研究を目的として基礎検討を行った。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トリグリセライド $\geq 1000\text{mg/dl}$ を用いる場合が多いが、定義によりとくに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。

A. 研究目的

高カイロミクロン血症を主徴とするI型とV型高脂血症の本邦における実態調査を行う前段階として、日本人患者データを整理して基礎検討を行う。

B. 研究方法

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。

C. 研究結果

原発性I型高脂血症の多くはリポ蛋白リパーゼ(LPL)-アポ蛋白C2系に関わる各遺伝子(LPL、APOC2、GPIHBP1、LMF1、APOA5等)の劣性変異に起因する極めて稀な病態であり、本邦でも40家系あまりの報告があるに過ぎない。一方、LPLはインスリン依存性の酵素であるため未治療の1型糖尿病患者などでみられるdiabetic lipemiaは二次性に生ずるI型高脂血症の代表的な病態である。診断は空腹時の血中カイロミクロン単独の増加を基本とし、通常ヘパリン静注後血漿中

のLPL活性の著しい低下を認める。多くの場合、空腹時血清トリグリセライド(TG) $\geq 2000\text{mg/dl}$ であり、自験例ではいずれもTC/TG比 < 0.15 であり、これが一つの目安となるものと考えられた。

カイロミクロンに加えVLDLも増加を示す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。V型はこれらと糖尿病や飲酒を中心とした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ものと考えられるが、V型に高頻度にみられる遺伝子変異・多型はほとんど知られていない。空腹時血清TG $\geq 1000\text{mg/dl}$ にて血中にカイロミクロンが存在する可能性が高まるため、便宜上、この閾値をもって診断される場合が多いが、IV型などの他の高TG血症とのオーバーラップも大きく、またTC/TG比を用いてもIV型と判別できない場合が多い。

D. 考察

I型とV型高脂血症を「空腹時のカイロミクロン血症を主徴とする病態」と定義すれば、

超遠心法や電気泳動法によるリポ蛋白分画の分別や、24 時間 4°C による血清静置試験を通じたカイロミクロンの存在証明が診断の基本であるが、上記のような背景から血清 TG \geq 1000mg/dl にてスクリーニングされる場合が多い。1986 年の原発性高脂血症調査研究班による全国調査では、TG \geq 1000mg/dl の原発性高カイロミクロン血症の推計有病者数は 10 万人当たり 317 人と推計されている。診断には血清 TG 値のみでなく、急性膵炎、発疹性黄色腫、網膜脂血症などの高カイロミクロン血症に随伴する臨床症状も用いる考え方もあり、基準によりとくに 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。

E. 結論

日本人における 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と思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Gotoda T, Shirai K, Ohta T, Kobayashi J, Yokoyama S, Oikawa S, Bujo H, Ishibashi S, Arai H, Yamashita S, Harada-Shiba M, Eto M, Hayashi T, Sone H, Suzuki H, Yamada N. Diagnosis and management of type I and type V hyperlipoproteinemia. J Atheroscler Thromb. 2012;19:1-12

後藤田貴也 GWAS とリポ蛋白受容体. The Lipid 2012;23:424-432.

2. 学会発表

後藤田貴也 遺伝子変異の網羅的解析と TG 代謝異常. 第 41 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 2012 年

G. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

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

FH ホモ接合体特定疾患認定患者実態調査

分担研究者 斯波真理子（国立循環器病センター研究所・特任部長）

研究要旨

家族性高コレステロール血症(FH)ホモ接合体は、著明な高LDL-C血症、幼少期よりの皮膚および腱黄色腫、若年性動脈硬化症による冠動脈疾患や大動脈弁狭窄、弁上狭窄が特徴的である。コレステロール合成阻害薬であるスタチンは、LDL受容体活性を上昇させることによりLDLコレステロール値を低下させるため、FHホモ接合体に対しては有効ではない。そのため、FHホモ接合体に対しては、定期的なLDLアフェレシス治療の施行が必要である。平成21年10月より、FHホモ接合体は特定疾患に認定され、厚生労働省疾病対策課においてデータが集積されている。今回は、これらのデータを用いて、我が国のFHホモ接合体の治療実態を調査した。

A. 研究目的

家族性高コレステロール血症(FH)は、LDL受容体およびその関連遺伝子の変異による遺伝子疾患であり、常染色体優性遺伝形式をとる。ホモ接合体患者は100万人に1人の頻度で認められ、わが国における患者数は、約120人と推定される。

FHホモ接合体は、生下時より著明な高LDLコレステロール血症を示し、幼児期より動脈硬化症による冠動脈疾患や大動脈弁狭窄症、大動脈弁上狭窄症などを引き起こし、未治療では30歳まで生きられないとされている。

FHホモ接合体の治療として、現在は定期的なLDLアフェレシスが行われ、患者の予後を大きく改善している。平成21年10月より、FHホモ接合体は特定疾患

に認定されている。

本研究では、特定疾患認定における新規および継続の臨床調査個人票データを用いて我が国のFHホモ接合体患者の病態および治療実態の調査を行う。

B. 研究方法

対象患者：家族性高コレステロール血症ホモ接合体で、特定疾患に認定されている患者約120名

方法：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、連結不可能匿名化した状態で受け取り、以下の項目について解析してFHホモ接合体の病態と治療の実態を把握する。

観察項目：性別、満年齢、初診年月日、生活状況（社会活動）、家族歴、最近6

ヶ月の受診状況(入院、通院)、黄色腫(皮膚黄色腫の有無、発症年齢、腱黄色腫の有無、発症年齢、アキレス腱厚さ)、弁疾患(有無、弁の種類、手術の有無)、冠動脈疾患(有無、罹患枝数、PCI・CABGの有無)、大動脈瘤(有無、部位、手術の有無)、閉塞性動脈硬化症(有無、Fontaine分類)、頸動脈硬化症(有無、平均IMT)、未治療時脂質データ(総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、トリグリセリド、LDL受容体活性)、薬物治療時脂質データ(総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、トリグリセリド、LDL受容体活性)、LDLアフェレシス治療前後の脂質データ(総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、トリグリセリド、LDL受容体活性)、遺伝子検査(LDL受容体、ARH、PCSK9、その他)、鑑別診断、服用薬剤の種類と用量、治療効果の有無

C. 研究結果

患者背景：総数 130人 (男性 65人、女性 65人)、年齢 51 ±15歳

患者の臨床特性：

皮膚黄色腫：あり 82人、なし 44人
最初に自覚または指摘された年齢

16.3 ±13.5 歳

腱黄色腫：あり 96人、なし 27人
最初に自覚または指摘された年齢

19.0 ±13.3 歳

初診時アキレス腱厚：21.9 ±9.1 mm

動脈硬化症関連疾患：

弁疾患：あり 40人、なし 79人

冠動脈疾患：あり 79人、なし 42人

冠動脈疾患罹患枝数：2.5 ±0.7 枝

PCI：47人、CABG：30人

大動脈瘤：あり 11人、なし 108人

腹部、胸部、総腸骨など

頸動脈硬化：

あり 65人、なし 50人

未治療時データ：

総コレステロール 504 ±140 mg/dL

LDLコレステロール 450 ±262 mg/dL

HDLコレステロール 47 ±17 mg/dL

トリグリセリド 165 ±96 mg/dL

薬物治療時データ：

総コレステロール 321 ±103 mg/dL

LDLコレステロール 222 ±100 mg/dL

HDLコレステロール 52 ±45 mg/dL

トリグリセリド 139 ±81 mg/dL

LDLアフェレシス治療時データ：

総コレステロール

治療前 291 ±121 mg/dL

治療後 94 ±34 mg/dL

LDLコレステロール

治療前 212 ±108 mg/dL

治療後 52 ±30 mg/dL

HDLコレステロール

治療前 43 ±16 mg/dL

治療後 34 ±13 mg/dL

トリグリセリド

治療前 137 ±110 mg/dL

治療後 47 ±50 mg/dL

服用薬剤の種類、服用人数、平均容量：

スタチン 115人

薬剤名 服用人数 平均用量

ロスバスタチン 54人 13.8 ±5.7 mg

アトルバスタチン	43	27.6±11.3
ピタバスタチン	8	4.0±0
プラバスタチン	6	23.3±18.6
シンバスタチン	2	15.0
フルバスタチン	2	40.0

その他の脂質低下薬

エゼチミブ	70人
プロブコール	37人
レジン	27人
フェノフィブラート	2人
ベザフィブラート	1人
イコサペント酸エチル	12人

抗凝固剤・抗血小板剤など

アスピリン	45人
チクロピジン	11人
ワルファリン	9人
クロピドグリル	8人
シロスタゾール	8人
サルポグレラート	3人
ジラゼプ	1人

D. 考察

今回、特定疾患に認定されている FH ホモ接合体 130 例のデータについて、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 450mg/dL、薬物治療時は 222 mg/dL であり、薬物のみにては、十分な

効果が得られていないことも明らかになった。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かなり高値であり、動脈硬化予防の観点から見れば、治療が十分ではない可能性が示唆された。現在は、LDL アフェレシスは 1 週間に 1 回まで保険でカバーできるが、1 週間に複数回施行することはできない。この点をさらに検討する必要があると考えられる。服用薬物は、ストロングスタチンの高用量が用いられており、さらにエゼチミブやプロブコールなどが使用されている現状が明らかになった。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る。

E. 結論

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。これらのデータをもとに、今後の FH ホモ接合体診療の充実に役立てていくことができる。

F. 健康危険情報

本研究では現在のところ健康に危険を及ぼす可能性はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

(欧文)

- 1) Terasaki F, Morita H, Harada-Shiba M, Ohta N, Otsuka K, Nogi S, Miyamura M, Suzuki S, Ito T, Shimomura H, Katsumata T,

- Miyamoto Y, Ishizaka N: A Case of Familial Hypercholesterolemia with Multiple Huge Tendinous Xanthomas and Advanced coronary Artery Atherosclerosis: *Internal Medicine, in press*
- 2) Shibata M-A, Ambati J, Shibata E, Yoshidome K, Harada-Shiba M: Mammary cancer gene therapy targeting lymphangiogenesis: VEGF-C siRNA and soluble VEGF receptor-s, a splicing variant, *Med Mol Morphol*, **45**: 179-184, 2012.
 - 3) Kang JH, Tachibana Y, Obika S, Harada-Shiba M, Yamaoka T: Efficient reduction of serum cholesterol by combining a liver-targeted gene delivery system with chemically modified apolipoprotein B siRNA: *J Control Release*, **163(2)**: 119-124, 2012.
 - 4) Yamamoto T, Yasuhara H, Wada F, Harada-Shiba M, Imanishi T, Obika S: Superior silencing by 2',4'-BNA^{NC}-based short antisense oligonucleotides compared to 2',4'-BNA/LNA-based apolipoprotein B antisense inhibitors: *J Nucleic Acids, in press*
 - 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(12)**: 1043-1060, 2012.
 - 6) 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(11)**: 1019-1026, 2012.
 - 7) Wada S, Obika S, Shibata M.A, Yamamoto T, Nakatani M, Yamaoka T, Torigoe H, Harada-Shiba M: Development of a 2',4'-BNA/LNA based siRNA for dyslipidemia and assessment of the effects of its chemical modifications *in vivo*: *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, **1**, e45, 2012.
 - 8) Yamamoto T, Harada-Shiba M, Nakatani M, Wada S, Yasuhara H, Narukawa K, Sasaki K, Shibata M.A, Torigoe H, Yamaoka T, Imanishi T, Obika S: Cholesterol-Lowering Action of BNA-based Antisense Oligonucleotides Targeting PCSK9 in Atherogenic Diet-Induced Hypercholesterolemic Mice: *Molecular Therapy- Nucleic Acid*, **1**, e22: 1-11, 2012.
 - 9) Uchida S, Itaka K, Chen Q, Osada K, Ishii T, Shibata M, Harada-Shiba M, Kataoka K: PEGylated polyplex with optimized PEG shielding enhances gene introduction in lungs by minimizing inflammatory responses: *Mol Ther*, **20(6)**: 1196-1203, 2012.

- 10) Sugisawa T, Okamura T, Makino H, Watanabe M, Kishimoto I, Miyamoto Y, Iwamoto N, Yamamoto A, Yokoyama S, Harada-Shiba M: Defining patients at extremely high risk for coronary artery disease in heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*, **19(4) : 369-375, 2012.**
- 11) 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(3): 207-212, 2012.3**
- 12) 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.**
- 13) 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: 105-114, 2012.**
- 14) Fujikura J, Nakao K, Sone M, Noguchi M, Mori E, Naito M, Taura D, Harada-Shiba M, Kishimoto I, Watanabe A, Asaka I, Hosoda K: Induced pluripotent stem cells generated from diabetic patients with mitochondrial DNA A3243G mutation. *Diabetologia*, **55: 1689-1698. 2012.**
- (和文) なし
2. 総説
- (欧文) なし
- (和文)
- 1) 斯波真理子: 常染色体劣性遺伝性高コレステロール血症, *先天代謝異常症候群 (第2版) 下: 42-46, 2012.*
 - 2) 斯波真理子: 家族性高コレステロール血症, *先天代謝異常症候群 (第2版) 下: 37-41, 2012.*
 - 3) 斯波真理子: 家族性高コレステロール血症とその実践的治療法, *Medical Practice 第29巻12号: 2131-2134, 2012.*
 - 4) 田中彩子, 岩本紀之, 槇野久士, 田中裕史, 松田均, 湊谷謙司, 斯波真理子: 濃厚な大動脈瘤の家族歴を有する家族性高コレステロール血症の1例, *Progress in Medicine Vol.32 No.8: 157-162(1743-1748), 2012.*
 - 5) 斯波真理子: 家族性高コレステロール血症患者の管理, *産科と婦人科 第79巻8号: 1007-1012(69-74), 2012.*

- 6) 斯波真理子: 誰もが遭遇するヘテロ接合型FHアキレス腱の触診を, *Medical Tribune circulation today* 2012 7: 7, 2012.
- 7) 柴田雅朗, Jayakrishna Ambati, 柴田映子, Romulo JC Albuquerque, 森本純司, 斯波真理子, 藤岡重和, 伊藤裕子, 大槻勝紀: スプライシング・バリエーションである可溶性 VEGF 受容体 2 型のマウス乳癌リンパ節転移に対する抑制効果, *リンパ学* 第35巻 第1号: 23-28, 2012.
- 8) 斯波真理子: 身近にいる家族性高脂血症, *日経メディカル* 4月号: 34-35, 2012.

学会発表

(国内)

- 1) 柴田雅朗, 森本純司, 柴田映子, 藤岡重和, 斯波真理子, 可溶性 VEGFR-3 デコイと SATB1 siRNA のマウス乳癌に対する転移抑制作用の検討: 可溶性 VEGFR-3 デコイは乳癌転移を抑制した, 第 29 回日本毒性病理学会, 2013 年 1 月 31 日~2 月 1 日, 茨城
- 2) Hori M, Harada-Shiba M, The Bioactive Peptide Neuromedin U is Associated with Lipid Metabolism and Inflammation, 第 35 回日本分子生物学会年会, 2012 年 12 月 11 日~14 日, 福岡
- 3) 小川浩司, 西垣孝行, 中崎宏則, 守田佳保里, 池宮裕太, 湯浅由美子, 田中彩子, 榎野久士, 林輝行, 岸本一郎, 斯波真理子, LDL-apheresis 施行方法の違いによる炎症性マーカーの変動, 第 33 回日本アフェレシス学会学術大会, 2012 年 11 月 8 日~10 日, 長崎
- 4) 湯浅由美子, 榎野久士, 肥塚諒, 田中彩子, 原田光一郎, 河原田修身, 野嶋祐兵, 岡島年也, 岸本一郎, 南野直人, 斯波真理子, ASO 患者に対する LDL-apheresis 治療後排液のプロテオーム解析, 第 33 回日本アフェレシス学会学術大会, 2012 年 11 月 8 日~10 日, 長崎
- 5) 田中彩子, 榎野久士, 肥塚諒, 椋谷真由, 大畑洋子, 玉那覇民子, 岡島年也, 野嶋祐兵, 河原田修身, 原田光一郎, 湯浅由美子, 斯波真理子, 岸本一郎, 閉塞性下肢動脈硬化症に対する LDL アフェレシスの有効性についての検討, 第 33 回日本アフェレシス学会学術大会, 2012 年 11 月 8 日~10 日, 長崎
- 6) 山岡哲二, 三原元気, 橘洋一, 小宮山萌美, 姜貞勲, 森反俊幸, 中沖隆彦, 鳥越秀峰, 斯波真理子, 小比賀聡, 抗 PCSK9 アンチセンス BNA の低容量長期投与に関する検討, アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2012, ポスター発表, 2012 年 9 月 24 日~26 日, 仙台
- 7) 柴田映子, 位高啓史, 石井武彦, 西山伸宏, 宮田完二郎, 森本めぐむ, 西川元也, 高倉喜信, 柴田雅

- 朗, 片岡一則, 斯波真理子, B-H poiyplex を用いた嚢胞性線維症モデル動物への遺伝子導入, アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2012, ポスター発表, 2012年9月24日~26日, 仙台
- 8) 安原秀典, 山本剛史, 和田俊輔, 中谷萌夏, 和田郁人, 鳥越秀峰, 山岡哲二, 柴田雅朗, 今西武, 斯波真理子, 小比賀聡, PCSK9 阻害による家族性高コレステロール血症治療のための高機能性核酸医薬品の開発, アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2012, ポスター発表, 2012年9月24日~26日, 仙台
- 9) 安原秀典, 山本剛史, 中谷萌夏, 柴田雅朗, 小比賀聡, 斯波真理子, 抗ApoC-IIIアンチセンス核酸による高トリグリセリド血症治療薬の開発, アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2012, ポスター発表, 2012年9月24日~26日, 仙台
- 10) 安原秀典, 山本剛史, 中谷萌夏, 柴田雅朗, 小比賀聡, 斯波真理子, 抗ApoC-IIIアンチセンス核酸による高トリグリセリド血症治療薬の開発, アンチセンス・遺伝子・デリバリーシンポジウム 2012, 一般講演, 2012年9月24日~26日, 仙台
- 11) 安原秀典, 山本剛史, 和田俊輔, 小比賀聡, 斯波真理子, PCSK9 を標的とした人工核酸BNA搭載型アンチセンス医薬の開発, 第12回遺伝子・デリバリー研究会 夏季セミナー, 2012年7月30日~31日, 北九州
- 12) Yuasa Y, Makino H, Minamino N, Kishimoto I, Osaki T, Hori M, Shibata E, Ishihara M, Iwasaki T, Harada-Shiba M, Proprotein convertase subtilisin-like/kexin type 9(PCSK9) removed by LDL-apheresis, 第44回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2012年7月19日~20日, 福岡
- 13) Yamamoto T, Harada-Shiba M, Yasuhara H, Nakatani M, Wada S, Sasaki K, Torigoe H, Shibata M-A, Yamaoka T, Imanishi T, Obika S, Screening and Selection of Efficient BNA-Modified anti-PCSK9 Antisenses, 第44回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2012年7月19日~20日, 福岡
- 14) Tanaka A, Makino H, Nakatani R, Oohata Y, Iwamoto N, Kishimoto I, Harada-Shiba M, Long term effect of LDL-apheresis on patients with homozygous familial hypercholesterolemia, 第44回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2012年7月19日~20日, 福岡
- 15) Ohta N, Miyamoto Y, Makino H, Iwamoto N, Fujino M, Fujiyama H, Nakasone I, Sano M, Harada-Shiba M, Verification of the new diagnostic criteria of FH by patients with mutation in LDLR and/or PCSK9, 第44回日本動脈硬化学会総会・

学術集会, ポスター発表, 2012年
7月19日~20日, 福岡

- 16) Yamamoto T, Yasuhara H, Nakatani M, Shibata M-A, Obika S, Harada-Shiba M, Hypertriglyceridemic mice were responsive to Apolipoprotein C-III-lowering therapy by BNA-modified antisense oligonucleotides, 第44回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ポスター発表, 2012年7月19日~20日, 福岡
- 17) 斯波真理子, 家族性高コレステロール血症の診断と治療, 第44回日本動脈硬化学会総会・学術集会, ランチョンセミナー11, 2012年7月19日~20日, 福岡
- 18) 斯波真理子, 太田直孝, 宮本恵宏, 榎野久士, 岸本一郎, FHにおける遺伝子異変と臨床的意義, 第44回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 明日へのシンポジウム2, 2012年7月19日~20日, 福岡

(国際)

- 1) Yasuhara H, Yamamoto T, Nakatani M, Wada S, Torigoe H, Yamaoka T, Shibata M-A, Imanishi T, Harada-Shiba M, Obika S, Design, Screening and Selection of Efficient BNA Antisense Oligonucleotides for PCSK9, 8th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society, ポスター発表, 2012年10月28日~31日, Boston, Massachusetts, USA

- 2) Yamamoto T, Yasuhara H, Nakatani M, Shibata M-A, Obika S, Harada-Shiba M, Correction of Murine Hypertriglyceridemia by BNA Antisense Oligonucleotides Targeting Apolipoprotein C-III, 8th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society, ポスター発表, 2012年10月28日~31日, Boston, Massachusetts, USA
- 3) Wada S, Obika S, Shibata M-A, Yamamoto T, Yamaoka T, Harada-Shiba M, In Vivo Assessment of the Chemical Modification of siRNA. 8th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society, ポスター発表, 2012年10月28日~31日, Boston, Massachusetts, USA
- 4) Harada-Shiba M, The role of apheresis treatment in familial hypercholesterolemia (FH) - long-term experiences from the Osaka Cardiovascular Research Institute, The European Society for Artificial Organs (ESAO XXXIX), Apheresis in Cardiovascular Diseases III, 2012年9月26日~29日, Rostock, Germany

H. 知的所有権の出願・取得状況
特許出願中

- 1) オリゴヌクレオチド、およびオリゴヌクレオチドを有効成分として含有する脂質異常症治療剤
登録番号：特願 2012-150292
出願人：国立大学法人大阪大学、

独立行政法人国立循環器病研究
センター

発明者：小比賀聡、斯波真理子
他

出願日：平成24年7月4日

厚生労働省科学研究費補助金（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

栃木県における脂質異常症の治療現状について

研究分担者 大須賀淳一 自治医科大学内分泌代謝科 准教授

研究協力者 永島秀一 自治医科大学 助教

岡田健太 同 助教

石橋 俊 同 教授

研究要旨

栃木県における脂質異常症の治療状況について調査を行った。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。

A. 研究目的

日本人の死因の約 30%は、心筋梗塞を中心とした心血管系疾患と脳卒中による脳血管障害であり、癌死と主要な死因となっている。これら血管障害の発症基盤は動脈硬化症に起因し、その危険因子の管理の重要性は明らかである。また、現代の日本人の高齢化は動脈硬化性疾患の発症に拍車をかけることが予想されている。

脂質異常症の中でも、とりわけ高コレステロール血症は心筋梗塞死との関連が深く、基礎・臨床医学的にその治療の重要性が確認されてきた。本邦では、日本動脈硬化学会より 1987 年に高コレステロール血症の基準が提唱され、日本人のデータからなるエビデンスを取り入れながら、2002 年に「高脂血症診療ガイドライン」が発表され、2007 年に「動脈硬化性疾患予防ガイドライ

ン」として改訂された。LDL-C を低下させるスタチンは現在 6 種類あり、他の治療薬の選択の余地もある。実臨床でどのような治療が行われ、どの程度ガイドラインに遵守しているのかを調査することは、意義深いものと考えられる。

平成 22 年「国民健康・栄養調査結果の概要」によると、心筋梗塞の既往は男性 2.7%、女性 0.9%、狭心症の既往は男性 3.8%、女性 2.8%とされている²⁾。栃木県は人口比で全国よりも患者が多い傾向にあり、心筋梗塞の危険因子である脂質異常症患者への対策は栃木県全体として取り組むべき重要な課題と言える。

B. 研究方法

本研究、平成 23 年度の生活習慣等調査研究事業・脂質異常症患者に関する実態調査は、栃木県内の医療機関（介護老人保健

施設、特別養護老人ホーム、訪問看護ステーションを含む)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、平成 23 年 12 月 1 日～12 月 31 日までの 1 ヶ月間の脂質異常症患者数(入院・入所患者数、外来患者数)について、別紙のアンケート調査用紙を郵送し、回収した結果を解析した。解析に際しては、疫学研究所の倫理指針に従い、匿名化して個人情報保護法を遵守した。

C. 研究結果

1. アンケート回答率について

栃木県内にある医療機関、病院 102 施設、内科標榜診療所 498 施設、介護老人保健施設 62 施設、特別養護老人ホーム 129 施設、訪問看護ステーション 60 施設、合計 851 施設に対し、別紙のアンケート調査用紙を送付した。総回答施設数 447 施設(52.5%)、内訳は、病院 52 施設(51.0%)、診療所 349 施設(70.1%)、介護老人保健施設 10 施設(16.1%)、特別養護老人ホーム 27 施設(20.9%)、訪問看護ステーション 9 施設(15.0%)であった。

2. 回答患者数について

One Day 調査の回答患者数は、全体で 7013 人、施設による内訳は、病院 2306 人、診療所 4336 人、介護老人保健施設 70 人、特別養護老人ホーム 267 人、訪問看護ステーション 34 人であった。入院・外来別による内訳では、入院 1102 人、外来 5514 人、入所・入居 365 人、訪問看護 32 人であった。以下、アンケート項目

順に解析結果を示す。平均値には標準偏差を追記した。

(1) 年齢

全症例の平均年齢は 69.0 ± 12.6 歳で、中央値は 70 歳であった(図 1)。入院・外来別の比較では、入院患者の平均年齢は 69.6 ± 13.3 歳、中央値 70 歳、外来患者の平均年齢は 67.8 ± 12.9 歳、中央値 69 歳で、入院患者は高齢である傾向が見られた(図 2、図 3)。施設種類別の比較では、病院の患者の平均年齢は 67.6 ± 13.2 歳、中央値 69 歳、診療所の患者の平均年齢は 68.4 ± 11.7 歳、中央値 69 歳で、診療所の患者は高齢である傾向が見られた(図 4、図 5)。介護老人保健施設は症例数が 70 人と少なく、直接の比較は妥当ではないが、平均年齢 83.7 ± 7.1 歳、中央値 84 歳でかなり高齢であった。同様に、特別養護老人ホームの 267 症例では、平均年齢 84.9 ± 7.3 歳、中央値 85 歳、訪問看護ステーションの 34 症例では、平均年齢 78.8 ± 11.9 歳、中央値 81 歳であった。

(2) 性別(表 1)

入院外来別の人数と施設種類による性別の分布を比較した。病院では男女比はほぼ 1 に近いが、診療所、介護老人保健施設、特別養護老人ホーム、訪問看護ステーションでは女性が多かった。(注:一部データの欠損あり。)

(3) 脂質異常症の診断時期

40 歳未満で脂質異常症と診断された症例は全体の 5%であった。40～50 歳では 12%、50～60 歳では 26%、60～70 歳では 29%、70 歳以降では 25%、不明は 3%であ

った。60歳以降に診断される症例が全体の半数を超えていた。

(4) 家族歴 (第一度近親者)

冠動脈疾患の家族歴は5.9%、脂質異常症の家族歴は10.1%に認められた。冠動脈疾患と脂質異常症の両方の家族歴を有するものは1.2%であった。これらの家族歴が認められない症例は64.4%、不明となっていたものは20.7%であった。

(5) 喫煙歴・飲酒歴 (表2)

喫煙習慣のある患者の割合は、対象者全体では11%、やめた者は16%、ない者は63%であった。性別に分けてみると、男性は女性より喫煙者が多く、やめた者も含めると半数を超えていた。また、飲酒習慣のある患者の割合は、全体で23%、やめた者は7%、ない者は59%であった。性別に分けると、喫煙習慣と同様に男性は女性より飲酒をする者が多かった。

(6) 合併症・既往歴 (表3)

脂質異常症患者に合併する疾患として、高血圧症の合併が65.9%と高率に認められた。糖尿病の合併は32.5%であった。冠動脈疾患を有する所謂二次予防に該当する者は1006人で全体の14.3%であった。非心原性脳梗塞は6.9%であった。

(7) 身長・体重 (表4)

身長と体重よりBMIを算出した。全症例の平均は 24.1 ± 4.0 、男性の平均は 24.5 ± 3.9 、女性の平均は 23.9 ± 4.1 であった。また、肥満度(日本肥満学会基準)で分類すると、1度の肥満は男性の方が多く見られ

たが、2度以上の肥満は男女差なく、むしろ女性の方が多い傾向が認められた。

(8) 脂質異常症の種類 (表5)

診断されていた脂質異常症の種類を表5に示す。高LDL-C血症が59.4%と多く、次いで高TG血症が37.8%であった。低HDL-C血症の診断があったのは全体の8.5%であった。男女別では、高LDL-C血症は女性の方が多く、高TG血症と低HDL-C血症は男性の方が多かった。原発性高脂血症のうち、家族性高コレステロール血症と診断されているのは全体の3.6%、III型高脂血症は4.1%であった。また、HDL-C 100mg/dL以上の高HDL-C血症は4.2%であった。

(9) 治療内容 (表6)

食事運動療法が行われていたのは全体の39.8%であった。表6には示していないが、薬物療法は行われずに食事運動療法のみで治療されていたのは全体の20.9%(1467症例)であった。薬物療法では、スタチンが全体の62.9%の症例で使用されていた。フィブラートの使用はわずか7.6%、EPA製剤は4.8%、エゼチミブは3.6%であった。

(10) 検査データ

血清脂質の測定件数とパターンを表7に示す。直接法によるLDL-Cの測定件数は全体の76.3%で、TCの測定件数59.7%より多かった。また、HDL-Cの測定件数は85.0%、TGは91.9%であった。脂質データの記載のない症例は全体の4.4%であった。測定パターンを集計したが、LDL-C、HDL-C、TGの3項目が評価できるパターンは全体の

82.0%にとどまった。このうち、直接法で LDL-C が測定されているのは 68.5%、Friedewald 式より算出できるのは 50.3%にとどまった。

血清脂質データの結果を表 8 に示す。TG が 400 未満の症例については Friedewald 式により LDL-C を計算した。全症例の平均は、TC 192.9 ± 41.4 mg/dL、TG 141.2 ± 88.5 、HDL-C 56.9 ± 16.7 、LDL-C (Friedewald) 109.2 ± 36.2 、LDL-C (直接法) 113.9 ± 34.0 、non-HDL-C 136.4 ± 39.5 であった。これらの数値を男女別に解析すると、TG を除き女性の方が高値を示した。

LDL-C (Friedewald) が計算可能な症例で LDL-C (直接法) が同時に測定してあるものについて、これら両者の相関を解析したところ、Pearson の相関係数は 0.873 で有り、1%水準で有意 (両側) であった。散布図を図 6 に示す。また、BMI と HDL-C、logTG について相関を解析した。Pearson の相関係数は、BMI と HDL-C で -0.158、BMI と logTG で 0.227 であった。これらは 1%水準で有意 (両側) であった。これらの散布図を図 7、8 に示す。

血清クレアチニンが測定されているものについて eGFR (mL/分/1.73m²) を計算した。計算可能な 6168 症例の平均値は 70.3 ± 44.0 、中央値は 70.0 であった。男性の 2521 例では平均値 70.5 ± 29.6 、中央値 70.2 であった。女性の 3647 例では平均値 70.2 ± 51.7 、中央値 69.9 であった。eGFR の分布を表 9 に示すが、年齢とともに、eGFR 60 以上が減少し、15~59 が増加していた。

(1.1) 脂質管理目標値の達成率

日本動脈硬化学会「動脈硬化性疾患予防

ガイドライン 2007 年度版」に基づき、全症例をカテゴリー別に分類し、LDL-C、HDL-C、TG の目標達成率を計算した (図 9、10)。

低リスク群 (I) は 2%に過ぎなかった。中リスク群 (II) が 43%、高リスク群 (III) が 41%、冠動脈疾患の既往のある群 (二次予防) は 14%であった。eGFR60 未満の割合は、カテゴリー I で 7.5%、カテゴリー II で 20.7%、カテゴリー III で 27.5%、二次予防で 38.3%であった。全症例の脂質管理目標達成率は、Friedewald 式により計算された LDL-C (LDL-C(F)) で 35%、直接法で測定された LDL-C (LDL-C(D)) で 51%、HDL-C で 75%、TG で 61%であった。更に、カテゴリー毎の管理目標値達成率について解析した。

LDL-C(F)については図 11 に示す。カテゴリー I では達成率は 45%、未達成率は 11%であった。カテゴリー II では達成率は 38%、未達成率は 10%であった。カテゴリー III では達成率は 34%、未達成率は 16%であった。二次予防では達成率は 29%、未達成率は 23%であった。LDL-C(D)については図 12 に示す。カテゴリー I では達成率は 61%、未達成率は 13%であった。カテゴリー II では達成率は 58%、未達成率は 19%であった。カテゴリー III では達成率は 46%、未達成率は 29%であった。二次予防では達成率は 40%、未達成率は 37%であった。HDL-C については図 13 に示す。カテゴリー I では達成率は 81%、未達成率は 0%であった。カテゴリー II では達成率は 81%、未達成率は 3%であった。カテゴリー III では達成率は 69%、未達成率は 17%であった。二次予防では達成率は 70%、未達成率は 16%であ