

		原因遺伝子		所属部門として 累積経験数	所属部門として 現患者数
		原発性高HDLコレステロール血症	CETP欠損症	CETP	ホモ接合体 ヘテロ接合体
	家族性肝性リパーゼ欠損症	HL			
	家族性内皮リパーゼ欠損症	EL			
	原因未特定			105	65
家族性βリポタンパク低下症	家族性低βリポ蛋白血症	APOB		26	2
		PCSK9		21	
	家族性無βリポ蛋白血症	MTP		2	1
	Anderson病(カイロミクロン貯留病)	SAR1			
	アポリポ蛋白B-48欠損症	APOBEC1			
	原因未特定			50	5
家族性低HDL血症	Tangier病	ABCA1		8	
	LCAT欠損症	LCAT	古典的 魚眼病	8	2
	アポリポ蛋白A-I欠損症	APOA1		1	
	アポリポ蛋白A-I異常症	APOA1			
	原因未特定			42	10
その他	システロール血症	ABCG5またはABCG8		6	5
	脳髄黄色腫症(CTX)	CYP27A1		7	4
	中性脂質蓄積病	ATGLまたはCGI-58		3	3

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

「急性冠症候群例のアキレス腱肥厚について—非家族性高コレステロール血症との比較—」

研究分担者 及川真一 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。
対象と方法：同意の得られた 181 例（男性 142 名、女性 39 名）を対象とした。X-p 上、アキレス腱厚 ≥ 9 mm の肥厚例は 20 例（男性 18 例、女性 2 例）で、全体の 11.6%であった。非 ACS 例として先端肥大症（14 例）のアキレス腱厚を測定（右 6.8 ± 1.1 mm、左 6.9 ± 1.1 mm）したが、9mm 以上を示す例はみとめられなかった。
結論：集中治療室に入室した例では血清脂質に基づく FH 診断は困難であった。アキレス腱肥厚を示す例は 11%と、FH ヘテロの頻度 0.2%に比し高頻度であった。しかし、ACS におけるアキレス腱肥厚例が FH であるとの確診は得られず、FH 診断をどのように行うかは今後の課題である。

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。今回は非 ACS 症例として先端肥大症例についてアキレス腱厚を測定し、その肥厚頻度を比較した。

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、皮膚黄色腫やアキレス腱肥厚の有無などに関する診

察および、血液生化学検査や冠動脈造影の所見の収集を行った。これらの症例についてアキレス腱単純 X-P 撮影を行った。

対照群として非 ACS 例のアキレス腱肥厚を検討するため、先端巨大症と診断された 14 人（男性 4 人 女性 10 人）を取り上げた。アキレス腱測定の際に施行している両側足軟線撮影と同様の方法で撮影された heel pad 測定のためのレントゲン写真からアキレス腱厚を測定し、肥厚の有無を検討した。

C. 研究結果

2010 年 10 月 1 日から 2011 年 5 月 31 日に新規に ACS を発症し、日本医科大学付属病院集中治療室（CCU）に入室したなかで、インフォームドコンセントの得られた 22 例に対して、レントゲン撮影を行った。アキレス腱肥厚（ ≥ 9 mm）を認めた症例は 2 例（9%）であった。

上記の結果を受け、2011年7月1日から2013年11月30日にCCUにACSを発症し入室した連続235症例の中で、インフォームドコンセントの得られた181例について、さらに同様の検討を行った。

181症例（男性142例、女性39例）すべてにアキレス腱レントゲン撮影を行った。アキレス腱肥厚を認めた症例は20例（11.6%、男性18例、女性2例）であった。

アキレス腱肥厚を示した例の実測値は右 9.4 ± 1.5 mm(mean \pm SD)、左 9.5 ± 1.9 mmであり、認めない症例ではそれぞれ 6.7 ± 0.9 mm、 6.8 ± 1.4 mmであった。年齢については肥厚例 66 ± 14 歳、非肥厚例 68 ± 12 歳($p=0.67$)であった。ACS初発年齢は 63 ± 15 歳 vs 66 ± 13 歳 ($p=0.47$)、BMIは 6.8 ± 4.0 vs 23.8 ± 3.3 ($p<0.01$)、収縮期血圧 133 ± 27 mmHg vs 136 ± 26 mmHg ($p=0.49$)、拡張期血圧は 74 ± 18 mmHg vs 78 ± 17 mmHg ($p=0.18$)、現喫煙者率は 47.6% vs 40.5% ($p=0.53$)、総コレステロール値は 184 ± 48 mg/dl vs 179 ± 45 mg/dl ($p=0.76$)、HDLコレステロール値は 42 ± 12 mg/dl vs 45 ± 13 mg/dl ($p=0.30$)、中性脂肪値は 34 ± 72 mg/dl vs 116 ± 84 mg/dl ($p=0.12$)、LDLコレステロール値は 121 ± 52 mg/dl vs 114 ± 39 mg/dlであった。LDLコレステロール値の測定は採血はCCU入室時で随時のため、直説法による成績を示した。発症前スタチン内服率は 33.3% vs 27.9% ($p=0.61$)であり、随時血糖値は 187 ± 99 mg/dl vs 161 ± 72 mg/dl、HbA1c(NGSP値)では $6.9 \pm 1.4\%$ vs $6.3 \pm 1.3\%$ ($p=0.02$)であった。

また、2親等以内に冠動脈疾患の家族歴を有する割合それぞれ 42.8% 、 34.7% ($p=0.47$)、2親等以内に早発性冠動脈疾患を有する割合では同様に、 4.8% 、 6.2% ($p=0.49$)であった。

今回アキレス腱肥厚の測定はノギスを用いて小数点一桁(mm)まで測定を行っているが、レントゲン写真218枚での検討で2検者間の測定結果には相関を認めた($y=0.76x+1.50$, $r^2=0.77$, $p<0.01$)。また、検者間の信頼性の検討を級内相関係数を用いておこなったところ $ICC(2, 1)=0.935$ であった。また、2検者間の測定数値にはおおむね ± 1.0 mmの差があるが、9mm以上のアキレス腱肥厚を認め

るものと認めないものの判定に影響を及ぼした例は1例のみであった。ただし、この一例に関しては9.0mmと8.8mmという結果の違いであったが、36歳の男性で喫煙者、糖尿病であるものの、父親が56歳時に冠動脈疾患の既往があること、ACS発症直後でもTC 250mg/dl、LDL-C 209mg/dlであり、臨床的にはFHも念頭におき経過を見る必要のある症例である。

先端巨大症の14例では、年齢 57.8 ± 16.5 歳、身長 160.1 ± 9.9 cm、体重 61.7 ± 9.8 kg、BMI 24.0 ± 3.1 、収縮期血圧 128 ± 18 mmHg、拡張期血圧 74 ± 13 mmHg、TC 182 ± 35 mg/dl、HDL-C 49 ± 17 mg/dl、TG 103 ± 49 mg/dl、LDL-C 113 ± 30 mg/dl (mean \pm SD)であった。GH 16.7 ± 14.5 ng/ml、IGF-1 504 ± 181 ng/mlと高値を認め、heel padは右 23.0 ± 2.4 mm、左 22.5 ± 2.4 mmと肥厚を認め、先端巨大症に合致した所見であった。アキレス腱厚は右 6.8 ± 1.1 mm、左 6.9 ± 1.1 mm (mean \pm SD)であり、左右とも9mmを超える症例はいなかった。

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。本疾患の診断

は、①高 LDL-C 血症 症腱黄色腫 黄 FH あるいは早発性冠動脈疾患の家族歴（二親等以内）のうち2項目が当てはまる場合とされている。

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していく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。

実際に、アキレス腱レントゲン撮影でアキレス腱肥厚を認めた 20 例の血清脂質の中央値は TC184mg/dl、HDL-C 42mg/dl、TG 134mg/dl、LDL-C（直接法）121mg/dl であり、アキレス腱肥厚を認めない群との比較では有意な差異を認めなかった。

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、FH 診断の困難性が考えられる。

日本医科大学付属病院集中治療室に 2011 年 7 月から 2013 年 11 月の間に入室した ACS の患者連続 235 症例の中で同意の得られた 181 例に対する検討ではアキレス腱レントゲン撮影にてアキレス腱肥厚ありと診断された患者は 20 例（11.6%）であった。これらを FH と診断する根拠は乏しい。そこで、軟部組織の肥大を来す末端肥大症におけるアキレス腱厚を検討した。これらの例ではアキレス腱厚は全てが 9mm 未満であり、肥厚を示す例は認められなかった。しかし、これらは少数例であり今後、さらに検討することが必要である。

E. 結論

ACS 患者では血清コレステロール値の高値を認めない例でもアキレス腱肥厚（ ≥ 9 mm）を示す例が存在（約 11%）していた。ACS 例では血清コレステロール値で FH の診断をスクリーニン

グすることは困難であり、アキレス腱厚などを参考にすることが必要と考えられるが、その確定診断についてはなお検討を要すると考えられた。

F. 健康危険情報

本研究においては、病歴聴取、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り健康危険は生じていない。

G. 研究発表

1. 原著論文

Sato Y, Nagao M, Asai A, et al.

Association of glycated albumin with the presence of carotid plaque in patients with type 2 diabetes. J Diabetes Invest 2013; 4(6): 634-639.

Asai A, Nagao M, Kawahara M, et al.

Effect of impaired glucose tolerance on atherosclerotic lesion formation: an evaluation in selectively bred mice with different susceptibilities to glucose intolerance. Atherosclerosis 2013; 231(2): 421-426.

Sugihara H, Nagao M, Harada T, et al.

Comparison of three α -glucosidase inhibitors for glycemic control and bodyweight reduction in Japanese patients with obese type 2 diabetes. J Diabetes Invest: In press.

Nagao M, Asai A, Inaba W, et al.

Characterization of pancreatic islets in two selectively bred mouse lines with different susceptibilities to high-fat diet-induced glucose intolerance. PLoS ONE 9: e84725, 2014

2. 学会発表

1) 国際学会

Asai A, et al. Repetitive selective breeding for susceptibility to glucose intolerance accelerates atherosclerotic lesion formation in mice. EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (49th) (Barcelona, Spain), 2013. 9.

Nagao M, et al. Impaired islet function and structure in mice with hereditary predisposition to high fat diet-induced glucose intolerance. EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (49th) (Barcelona, Spain), 2013. 9.

Nagao M, et al. Feeding behavior as a hereditary predisposition to diet-induced glucose intolerance. Naito Conference (36th) (Sapporo), 2013. 9.

Nagao M, et al. Feeding behavior in mice with hereditary predisposition to high fat-diet induced glucose intolerance. Asia-Pacific Diabetes and Obesity Study Group Symposium 2013 (Tokyo), 2013. 10.

2) 国内学会

(1) 特別講演

日本動脈硬化学会総会・学術集会(第 45 回)(東京), 2013. 7

及川 眞一: 糖・脂質代謝と臓器障害..

日本油化学会年会(第 52 回)(仙台), 2013. 9. 及川 眞一: 糖と脂質の代謝関連.

パネルディスカッション

日本糖尿病学会年次学術集会(第 56 回)(熊本), 2013. 5

及川 眞一: LDL-C 低下療法の意義とその目標値 LDL-C<100mg/dl を考える..

シンポジウム

日本内分泌学会学術総会(第 86 回)(仙台), 2013. 4.

長尾 元嗣ほか: 高脂肪食による体重増加や耐糖能異常の発症を規定する遺伝的要因の解析:マウスを用いた長期選抜交配からの考察(シンポジウム 肥満に関する骨格筋・脂肪・代謝).

日本糖尿病合併症学会(第 28 回)(旭川), 2013. 9. 長尾 元嗣ほか: 高血糖と動脈硬化-実験動物からのアプローチ-(シンポジウム 糖尿病大血管症の予防・治療を目指した新しい治療戦略).

日本臨床生理学会総会(第 60 回)(東京), 2013. 11.

真山 大輔ほか: 間接熱量測定計を用いた 2 型糖尿病患者における食事誘導性熱産生の測定とその意義(シンポジウム メタボリックシンドロームと動脈硬化).

一般演題

1. 日本内分泌学会学術総会(第 86 回)(仙台), 2013. 4

1) 原田 太郎ほか: 原発性アルドステロン症に対してのエプレレノン投与による血管機能の改善は頸動脈プラークにより異なる..

2) 武市 奈緒美ほか: 当科における甲状腺中毒症を伴う有痛性甲状腺腫の検討.

高野 綾子ほか: 原発性アルドステロン症における迅速 ACTH 試験を含む 4 種負荷試験についての検討.

3) 長峯 朋子ほか: 両側副腎腫瘍におけるシンチグラムの有用性について.

2. 日本糖尿病学会年次学術集会(第 56 回)(熊本), 2013. 5

1) 杉原 仁ほか: 肥満 2 型糖尿病患者における α -グルコシダーゼ阻害薬(α GIs)3 製剤による臨床効果の比較(N-CURE study).

2) 稲垣 恭子ほか: 糖尿病患者における non-HDL-C 濃度と各種脂質パラメー

ターとの関係。

3) 原田 太郎ほか: 起立負荷時の心拍変動解析による糖尿病自律神経障害の評価。

4) 高谷 磨紀代ほか: 2型糖尿病患者において各種の血糖コントロール指標に年齢が与える影響。

5) 長尾 元嗣ほか: 高脂肪食に対する耐糖能異常の感受性が異なる新規選抜交配モデルマウスの単離豚島に関する解析。

6) 真山 大輔ほか: 2型糖尿病患者における食事誘導性熱産生の測定とその意義。

7) 竹光 秀司ほか: 糖尿病教育入院患者のFMDの改善と喫煙状態の関連について。

8) 小林 俊介ほか: 高脂肪食に対する耐糖能異常の感受性を規定する遺伝的要因の考察:マウスを用いた長期選抜交配から。

3. 日本動脈硬化学会総会・学術集会(第45回)(東京), 2013. 7.

1) 原田 太郎ほか: 原発性アルドステロン症に対してのエプレレノン投与による血管機能の改善は年齢により異なる。

2) 長尾 元嗣ほか: 高脂肪食誘発性耐糖能異常に対する感受性の異なる2系統の選抜交配マウスにおける耐糖能・体重・摂餌量の世代間比較。

3) 竹光 秀司ほか: 糖尿病教育入院患者のCAVIとCKDの関連について。

4) 小林 俊介ほか: 詳細な脂質プロファイルを分析し得たspur cell anemiaの一例。

5) 周東 佑樹ほか: 高脂肪食誘発性耐糖能異常に対する感受性の異なる2系統の選抜交配マウスにおける動脈硬化巣形成の選抜交配世代間比較。

4. 日本神経内分泌学会学術集会(第40回)(宮崎), 2013. 10.

1) 長尾 元嗣ほか: 高脂肪食誘発性耐糖能異常への感受性が異なる2系統のマウスにおける摂食行動の検討。

2) 武市 奈緒美ほか: 異所性ACTH症候

群及びCushing病におけるGHRP試験の有用性について。

5. 日本糖尿病合併症学会(第28回)(旭川), 2013. 9.

1) 鈴木 信也(心臓血管研究所附属病院循環器内科)ほか: 糖尿病と心房細動罹患との相関: 都心の循環器専門病院受診者を対象とした解析~心研データベースより~。

2) 竹光 秀司ほか: 糖尿病教育入院患者のFMDとCKDの関連について。

6. 日本内分泌病理学会学術総会(第17回)(神奈川), 2013. 10.

周東 佑樹ほか: 膵神経内分泌癌による異所性ACTH症候群の1例。

7. 日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会(第14回)(横浜), 2013. 10.

篠田 恵ほか: 高齢で診断され甲状腺腫瘍を疑われたMEN2Aの一例。

8. 日本糖尿病学会関東甲信越地方会(第51回)(横浜), 2014. 1.

1) 山本 雅昭ほか: 挙児希望の1型糖尿病に対し炭水化物制限食を試みた1例。

2) 武市 奈緒美ほか: K. pneumoniaによる眼内炎と肝膿瘍を合併した2型糖尿病の一例。

3) 小林 俊介ほか: 糖尿病と脂質異常症を契機に診断されたspur cell anemiaの一例。

4) 仲村 優子ほか: インスリンへのヘパリン添加が奏功したsubcutaneous insulin resistanceの1例。

5) 山本 友也ほか: 糖尿病の母系遺伝が明らかでなかったミトコンドリア糖尿病の一例。

6) 小林 由美子ほか: 外来インスリン導入がうまくいかず、血糖コントロール不良となった症例。

7. 臨床内分泌代謝Update(第23回)(名古屋), 2014. 1.

1) 周東 佑樹ほか: CRH負荷で奇異性反

応を認めた先端巨大症の2例.

2) 高野 綾子ほか: 分娩時大量出血から52年後に診断された Sheehan 症候群の一例.

3) 長峯 朋子ほか: 先端巨大症に Plummer 病を合併した一例.

4) 山口 祐司ほか: 有痛性女性化乳房を契機に診断された Basedow 病の1例

8. 日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会(第28回)(宮崎), 2014. 2.

1) 長尾 元嗣ほか: 高脂肪食誘導性耐糖能異常への感受性が異なる新規選抜交配モデルマウスのインスリン分泌能に関する解析.

2) 周東 佑樹ほか: 高脂肪食誘導性耐糖能異常への感受性が異なる新規選抜交配モデルマウスにおける動脈硬化巣形成に関する解析.

H. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

図1 ACSにおけるアキレス腱肥厚の頻度

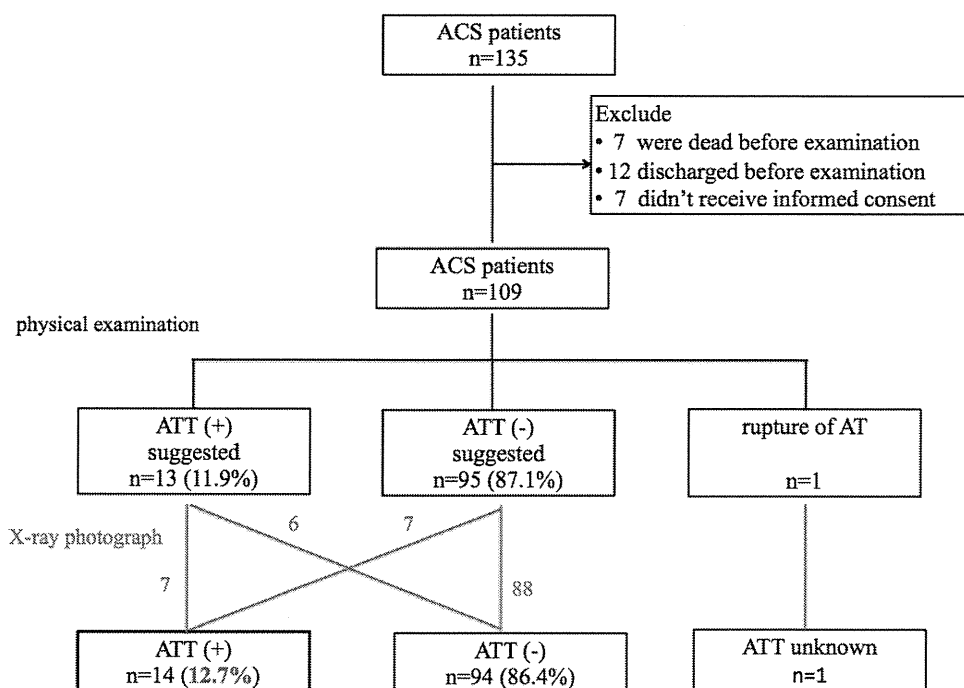


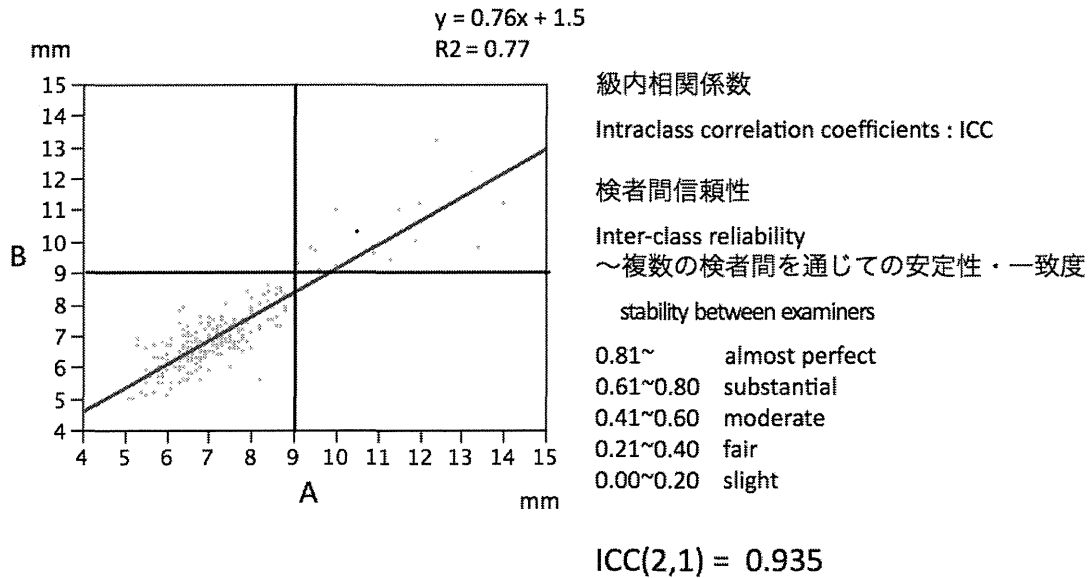
表1 アキレス腱肥厚の有無による検査値の比較

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



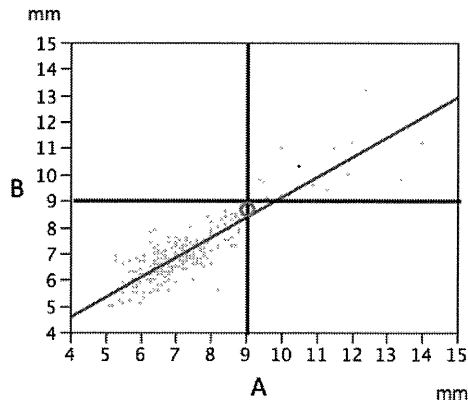
IBM SPSS Statistics ver.20

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

日本人における高度高中性脂肪血症（膵炎合併例を含む）の原因検索

—アポ蛋白 A-V G185C 変異とリポ蛋白リパーゼ—

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（寄付）
研究協力者：	永山大二	同 内科学講座
	龍野一郎	同 内科学講座
	村野武義、	同 研究開発部
	武城英明	同 臨床検査医学研究室

高中性脂肪血症は高度になると急性膵炎を発症し、腹膜炎を起こし死に至る場合がある。高度高中性脂肪血症の原因として、従来から血中中性脂肪（TG）加水分解酵素であるリポ蛋白リパーゼ（LPL）の異常を中心に検討されてきたが、LPL酵素異常、遺伝子異常、また活性化因子のアポ蛋白C II欠損も見られず原因の特定ができない症例が数多く存在する。我々は、高度高中性脂肪血症患者では、アポ蛋白 A-V 遺伝子異常 G185C 保有例の頻度の高いことを 2011 年の本研究班で報告したが、その実態はまだ十分に明らかでない。

今回、我々は急性膵炎を起こした例も含む高度高中性脂肪血症例の症例 104 例について、アポ蛋白 A-V 遺伝子 G185C 保有を中心に、分析を行った。対照として、血清 TG 値 150 mg/dl 以下例での頻度も検討した。また、LPL 発現状況のマーカーである血清 LPL 蛋白量も合わせ検討した。

その結果、アポ蛋白 A-V G185C が高度高中性脂肪血症例で高頻度 58.7%（対照者=2.3%）に認められ、我国で本遺伝子異常が高度高 TG 血症発症や急性膵炎併発に関連している可能性が示唆され、その詳細について今後より広範な検討が必要と思われた。尚、本遺伝子異常（G185C）蛋白の性状分析は、現在、当研究室にて、進行中である。

A. 研究目的

高中性脂肪血症（高 TG 血症）は、比較的頻度の高い疾患であるが、高度な場合、しばしば急性膵炎を併発し、時に致死的な場合もある。主に、肥満、アルコール摂取、糖尿病が原因として上げられるが、妊婦でもこの高度高 TG 血症が認められる。

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てきた。しかし、実際に高度高 TG 血症例の LPL について調べてみると、これまで知られている LPL の遺伝子異常、蛋白異常が特定できない例もしばしば認められる。近年、血管新生因子

と考えられていた Angiopoietin like-3（Angptl3）、TG 血症発症への関与が指摘、また、LPL の血管内皮細胞表面への係留に関連する Glycosyl phosphatidylinositol-anchored high density lipoprotein-binding protein 1（GPIHBP1）やリパーゼの成熟に関与すると言われる Lipase maturation factor-1（Lmf1）の遺伝子異常が報告されている。2011 年、本研究班で報告した 69 例の高度高 TG 血症（>1000mg/dl）例では、殆どそれらの異常は見いだせず、アポ蛋白 A-V（アポ A-V）の遺伝子異常のなかで、G185C 型の頻度が高いことを報告した（1）。

しかし、日本人におけるその実態はまだ明らかでない

く、健常人における頻度も知られていなかった。

我々は、このアポ蛋白 A-V (アポ A-V) G185C 変異の頻度、さらに高 TG 血症発症機序について、検討中である。

今回、104 例の高度高 TG 血症 (急性膵炎発症例含む) でのアポ蛋白 A-V (アポ A-V) G185C 変異の頻度を、対照と比較し検討した。

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高度高 TG 血症 104 例 (年齢は 0~76 歳。男性 66 例、女性 38 例、平均年齢 43.9±18.0 歳) (表 1) を用いた。

なお今回の対象例にて急性膵炎併発が 19 例 (18.3%) 認められた。健常対照者は、血清 TG 値 <150mg/dl 例 44 例。

本研究は、東邦大学医学部倫理委員会にて承認を受け実施した。

方法：

LPL 蛋白量

ヘパリン静注 10 分後血漿 (検査可能な症例 (104 例中 69 例)) についておよびヘパリン静注前血清を材料とし、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。

LPL 活性

検査可能な症例 (104 例中 70 例) についてヘパリン静注を行い、静注 10 分後血漿を材料とし、1 M NaCl により LPL 活性のみが阻害される性質を利用した方法を用いて、得られた遊離脂肪酸量より算出した。

アポ蛋白 A-V 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 法にてアポ蛋白 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) 高度高 TG 血症例の臨床背景 (表 1)

対象は、当院, および精査依頼を受けた高度高 TG 血症 (>1000mg/dl) 患者 104 名で、男性 66 名、女性 38 名。糖尿病合併例 47.1%。肥満合併 (BMI>25kg/m²) 48.1%。

急性膵炎発症例は 18.3% にみられた。なお対照は、血清 TG150mg/dl 以下、糖尿病、肥満のない例 44 名。

高度高 TG 血症の血清脂質値を表 2 に示した。平均 TG 値 2029mg/dl。アポ蛋白では、アポ C II、C III、E とも高値であった。

血清 LPL 蛋白濃度は、ヘパリン静脈注射前 39.6ng/ml とやや低値。ヘパリン静脈注射後は 187.0ng/ml とほぼ正常範囲。LPL 発現低下は全体では認めなかった。

2) おけるアポ A-V 遺伝子異常頻度

高度高 TG 血症例においてアポ A V 遺伝子異常について検索したところ、今回検索した 5 種類の変異のうちヘテロ型、ホモ型は、G185C 保有例のみが認められ、ヘテロ型 46, 2%、ホモ型 12.5% であった。(表 3)、正脂血症例では G185C のヘテロ型、ホモ型は、2.3% しか認められず、高度高 TG 血症例にて有意に高頻度であった (p<0.05) (表 4)。

3) アポ A-V 遺伝子 G185C のヘテロ、ホモ型と血清脂質、アポ蛋白値の関係 (表 5)

アポ A-V 遺伝子 G185C のヘテロ、ホモ型と血清脂質の関係をみると、高度高 TG 血症患者のなかでは、TG 値、総コレステロール値、HDL-コレステロール値に差は見られず、また、アポ蛋白 C II、C III、アポ E も 3 群間に差を認めなかった。

糖尿病、肥満も 3 群間では、ややホモ型で高頻度を認めた。アポ A V は、ヘテロ型でやや低下傾向を認めた。

4) アポ A-V 遺伝子 G185C のヘテロ、ホモ型と LPL 蛋白量 (表 6)

ヘパリン静脈注射前 LPL 蛋白量は、個体の LPL 産生量を反映すると考えられている。アポ A-V 遺伝子 G185C の、野生型、ヘテロ型、ホモ型間でヘパリン静脈注射前 LPL 蛋白量を比較すると、野生型が有意な低下傾向を認めたが (p<0.01)、ヘテロ型、ホモ型間では差を認めなかった。

またヘパリン静脈注射後 LPL 蛋白量をアポ A-V 遺伝子 G185C の、野生型、ヘテロ型、ホモ型間で比較すると、野生型、ヘテロ型に比してホモ型で有意な高値を認めた (p<0.05)。

D 考察

2011 年度に本班で報告した際には、高度高 TG 血症 69 例で、LPL 遺伝子異常の頻度は 69 例中 8 例 (11.6%) であった。LPL 以外の要因としてアポ A V 遺伝子異常、GPIHBP1 遺伝子異常と Lmf1 遺伝子異常について、検討したところ、GPIHBP1 遺伝子異常と Lmf1 遺伝子異常は認められなかったが、アポ A V では検索した 5 種類の変異のうち G185C 保有例のみが認められた。今回、高度高 TG 血症の対象を 104 例に増やし、健常対照も合わせ検討した、

その結果、アポ A V G185C は、高度高 TG 血症では、ヘテロ、ホモ型は合わせて、58.7% の頻度でみられた。血清 TG 値 150mg/dl 以下の脂質正常群では 2.9% みられた。アポ A V G185C 変異は、高度高 TG 血症群で明らかに高頻度であり、日本人高度高 TG 血症でみられた特異的な所見と思われる。

アポ A V の血清脂質代謝への影響とそのメカニズムについては、まだ明らかでなく、様々な説がある。

アポ A V ノックマウスでは、高 TG 血症が生じること (2)、一方、TG rich-lipoprotein の heparan sulfate proteoglycan との結合に関与し、レムナントの組織への取り込みに関与するとの報告もある (3)。後者では、LDL-レセプターファミリーの中でも、LRP1、SorLA/LR11 への親和性があり、さらに sortilin への親和性があり、これらを介して、TG rich-lipoprotein の取り込みに関与しているとの説もある (4)。

アポ A V G185C 変異について、血清脂質レベルをみても、野生型、ヘテロ型、ホモ型間では、特に相異はなかった。血清アポ A V の濃度が、ヘテロ型でやや低下していたが、ホモ型でより顕著な現象は見られず、濃度に依存するとは思われなかった。また臨床背景の導尿病、肥満の頻度は、ヘテロ型でやや低い傾向をみたが顕著でなく、体質的な原因に加えて、糖尿病、肥満が増悪用委員になっていると思われた。

いずれにせよ、本遺伝子変異は、日本人の高度高 TG 血症の重要な原因遺伝子異常であり、今後、妊婦での高度高 TG 血症における意味など、広範な疫学的調査が必要と思われた。

E 結論

日本人高度高 TG 血症例における要因について検討したところ、アポ A V G185C 変異が主要な要因である可能性が示唆された。今後、さらに広範な調査が必要と思われる。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願、登録状況

なし

引用文献

1. 白井厚治、永山大二、大平征宏、村野武義
日本人における高度高中性脂肪血症 (膵炎合併例を含む) の原因検索—中性脂肪分解系に作用する諸因子とその意義— 2011 年度厚生労働省「原発性高脂血症」班会議報告
2. Fruchart-Najib J, Baugé E, Niculescu LS, et al.
Mechanism of triglyceride lowering in mice expressing human apolipoprotein A5. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;319:397-404.
3. Merkel M, Loeffler B, Kluger M, et al. Apolipoprotein AV accelerates plasma hydrolysis of triglyceride-rich lipoproteins by interaction with proteoglycan-bound lipoprotein lipase. *J Biol Chem.* 2005;280:21553-21560.
4. Stefan K, Nilsson[‡], Stine Christensen et.al,
Endocytosis of Apolipoprotein A-V by Members of the Low Density Lipoprotein Receptor and the Vps10p Domain Receptor Families* *J Biol Chemistry*, 2008, 283,38, 25920-25927

表1 高度高TG血症患者の臨床背景 (n=104)

年齢	43.9±18.0 歳
性別	男性66例、女性38例
糖尿病合併頻度	49例 (47.1%)
肥満**合併頻度	50例 (48.1%)
BMI	25.4±4.1 kg/m ²
急性膵炎発症例	19例 (18.3%)

表4 Comparison of incidence of G185C mutation in patients and normal control

	TG<150 mg/dl n=44	TG>1000 mg/dl n=104
Wild type (%)	97.7	41.3 *
Heterozygote or Homozygote (%)	2.3	58.7 *

*P<0.05 vs TG<150

表2 高度高TG血症患者の脂質値 (n=104)

T-CHO (mg/dl)	349.6±172.9	LPL ⁺ mass (pre) (ng/ml)	39.6±20.9 (45~80)
TG (mg/dl)	2029.6±1581.1	LPL mass (post) (ng/ml)	187.0±109.4 (150~250)
HDL-C (mg/dl)	32.4±10.6	LPL activity (μmol/l/37°C)	6.37±4.02 (3~8)
ApoC-II (mg/dl)	17.9±7.3 (1.5~3.8)	HL** activity (μmol/l/37°C)	4.86±2.72 (4~10)
ApoC-III (mg/dl)	42.8±21.0 (5.4~9.0)		
ApoE (mg/dl)	18.3±11.1 (2.8~4.3)		

表5 Laboratory dates in apoA-V gene mutation G185C

	Wildtype	heterozygote	homozygote
n	43	48	13
Age	43.7±19.2	37.6±19.5	47.0±13.6
BMI	25.3±4.1	25.0±4.4	26.9±2.2
Total Cholesterol	356.5±157.8	352.6±198.3	316.7±117.9
Triglyceride	1952.0±1127.2	2161.6±2006.1	1796.6±1011.1
HDL-C	32.2±10.1	32.4±11.3	32.7±10.3
Apolipoprotein C-II	17.2±8.6	18.3±6.9	19.2±3.6
Apolipoprotein C-III	40.4±22.1	44.6±21.9	43.5±15.5
Apolipoprotein E	17.7±10.3	18.6±11.3	18.8±14.1
Apolipoprotein A-V	1192.8±1090.8	601.8±689.7	937.7±756.1
Diabete%	48.9	43.8	53.8
obesity%	50.0	41.3	66.7
Acute pancreatitis%	20.9	20.0	7.7

表3 Incidence of ApoA-V mutation in severe hypertriglyceridemia

	S19W	Q139X	Q145X	V153M	G185C
Wild type (%)	100	100	100	100	41.3
Heterozygote (%)	0	0	0	0	46.2
Homozygote (%)	0	0	0	0	12.5

表6 LPLmass and activity in patients with apoA-V gene mutation G185C

LPL	Normolipidemia	Hypertriglyceridemia		
		Wildtype	heterozygote	homozygote
n	10	43	48	13
Mass (Pre)	51.1±13.3	30.5±19.6	45.7±19.4**	48.9±20.4**
Mass (Post)	219.0±38.8	159.5±84.7	201.3±122.8	246.3±120.5*
Activity	6.76±2.56	5.95±4.20	6.78±3.78	6.25±4.67

* P<0.05 vs wild type
** P<0.01 vs wild type

原発性高脂血症に関する調査研究

研究分担者 代田浩之 順天堂大学大学院医学研究科 循環器内科学 教授

研究要旨：急性冠症候群（ACS）の患者を対象にヘテロ接合体 FH の有病率を多施設断面調査し、その臨床背景や冠動脈病変の特徴および院内予後を対照群と比較検討した。ヘテロ接合体 FH は一般人口の有病率の約 2 倍と高率で、対照と比較して①LDL-C 値、②早発性冠動脈疾患の家族歴、③アキレス腱厚いずれも有意に高値であった。冠動脈病変では左前下行枝の 1 枝病変が多かったが、ACS の病型と院内予後に関しては両群で差がなかった。

A.研究目的

ACS 患者におけるヘテロ接合体 FH の有病率を多施設断面調査し、その臨床背景や冠動脈病変の特徴および院内予後を対照群と比較検討する。

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、有病率および臨床的特徴を検討する。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。
- ・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

今回の調査対象は 254 名（男 203/女 51）で、アキレス腱厚 9mm 以上の症例は 47 名（18.5%）、ヘテロ

接合体 FH の診断基準を満たす患者は 13 名（5.1%）であった。平均年齢は 58 歳、FH を診断されている患者は 0 名、約 60%で早発性冠動脈疾患の家族歴を認める。8 名は未治療で、平均 LDL-C 値は 170mg/dL、アキレス腱厚は 10.0mm と対照群と比較して有意に高値を示した。冠動脈病変では左前下行枝（LAD）の 1 枝病変が多かったが、ACS の病型と院内予後に関しては両群で差がなかった。

D.考察

ACS を発症した症例におけるヘテロ接合体 FH の合併率は一般人口に比較して非常に高率であるが、全例で ACS 発症前に診断がされずに放置されている症例が多い。ACS の病型と院内予後は対照群と同様であるが LAD の 1 枝病変が多く、突然死など院外予後は不良である可能性も示唆される。

E.結論

ヘテロ接合体 FH は適切に診断・加療が実施されていない現状が明らかにされた。とくに若年で ACS を発症した患者ではヘテロ接合体 FH の罹患率は高く、また、LAD が責任病変であることが多いため、致死的心事故のリスクが高いことが予想される。したがって、薬物治療の有無に関わらず LDL-C 高値の症例に対しては、ガイドラインに準じたヘテロ接合体 FH の鑑別診断が重要と考えられる。

F.健康危険情報

（総括研究報告書参照）

G.研究発表

1. 論文発表

- ① Ohmura T, Iwama Y, Kasai T, Kato T, Suda S, Takagi A, Daida H. Impact of pre-discharge nocturnal pulse oximetry (sleep-disordered breathing) on post-discharge clinical outcomes in hospitalized patients with left ventricular systolic dysfunction after acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 113(4): 697-700, 2014
- ② Chiang SJ, Daimon M, Ishii K, Kawata T, Miyazaki S, Hirose K, Ichikawa R, Miyauchi K, Yeh MH, Chang NC, Daida H. Assessment of elevation of and rapid change in left ventricular filling pressure using a novel global strain imaging diastolic index. *Circ J* 78(2): 419-427, 2014
- ③ Nishizaki Y, Shimada K, Tani S, Ogawa T, Ando J, Takahashi M, Yamamoto M, Shinozaki T, Miyauchi K, Nagao K, Hirayama A, Yoshimura M, Komuro I, Nagai R, Daida H. Significance of imbalance in the ratio of serum n-3 to n-6 polyunsaturated fatty acids in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 113(3): 441-445, 2014
- ④ Hirayama A, Tanahashi N, Daida H, Ishiguro N, Chachin M, Sugioka T, Kawai S; on behalf of all ACCEPT study investigators in Japan. Assessing the cardiovascular risk between celecoxib and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Circ J*
- ⑤ Nishizaki Y, Daimon M, Miyazaki S, Suzuki H, Kawata T, Miyauchi K, Chiang SJ, Makinae H, Shinozaki T, Daida H. Clinical factors associated with classical symptoms of aortic valve stenosis. *J Heart Valve Dis* 22: 287-294, 2013.
- ⑥ Yang B, Daimon M, Ishii K, Kawata T, Miyazaki S, Hirose K, Ichikawa R, Chiang SJ, Suzuki H, Miyauchi K, Daida H. Prediction of coronary artery stenosis at rest in patients with normal left ventricular wall motion. Segmental analyses using strain imaging diastolic index. *Int Heart J* 54: 266-272, 2013.
- ⑦ Miura Y, Fukumoto Y, Miura T, Shimada K, Asakura M, Kadokami T, Ando S, Miyata S, Sakata Y, Daida H, Matsuzaki M, Yasuda S, Kitakaze M, Shimokawa H. Impact of physical activity on cardiovascular events in patients with chronic heart failure. *Circ J* 77: 2963-2972, 2013.
- ⑧ Ueno Y, Yamashiro K, Tanaka Y, Watanabe M, Shimada Y, Kuroki T, Miyamoto N, Daimon M, Tanaka R, Miyauchi K, Daida H, Hattori N, Urabe T. Rationale and Design of the EPISTEME Trial: Efficacy of Post-Stroke Intensive Rosuvastatin Treatment for Aortogenic Embolic Stroke. *Cardiovasc Drugs Ther* 2013 Sep 27. [Epub ahead of print]
- ⑨ Naito R, Miyauchi K, Ogita M, Kasai T, Kawaguchi Y, Tsuboi S, Konishi H, Okazaki S, Kurata T, Daida H. Impact of admission glycemia and glycosylated hemoglobin A1c on long-term clinical outcomes of non-diabetic patients with acute coronary syndrome. *J Cardiol* 2013 Sep 4. doi: 10.1016/j.jjcc.2013.07.009. [Epub ahead of print]
- ⑩ Kawata T, Daimon M, Hasegawa R, Toyoda T, Sekine T, Himi T, Uchida D, Miyazaki S, Hirose K, Ichikawa R, Maruyama M, Suzuki H, Daida H. Prognostic value of coronary flow reserve assessed by transthoracic Doppler echocardiography on long-term outcome in asymptomatic patients with type 2 diabetes without overt coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol* 12: 121-128, 2013.
- ⑪ Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Birou S, Daida H, Dohi S, Egusa G, Hiro T, Hirobe K, Iida

- M, Kihara S, Kinoshita M, Maruyama C, Ohta T, Okamura T, Yamashita S, Yokode M, Yokote K; Japan Atherosclerosis Society. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan -2012 version. *J AtherosclerThromb*20: 517-523, 2013.
- ⑫ Dohi T, Miyauchi K, Ohkawa R, Nakamura K, Kurano M, Kishimoto T, Yanagisawa N, Ogita M, Miyazaki T, Nishino A, Yaginuma K, Tamura H, Kojima T, Yokoyama K, Kurata T, Shimada K, Daida H, Yatomi Y. Increased lysophosphatidic acid levels in culprit coronary arteries of patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*229: 192-197, 2013.
- ⑬ Sai E, Shimada K, Yokoyama T, Sato S, Miyazaki T, Hiki M, Tamura Y, Aoki S, Watada H, Kawamori R, Daida H. Association between myocardial triglyceride content and cardiac function in healthy subjects and endurance athletes. *PLoS One*8(4): e61604, 2013.
- ⑭ Ogita M, Miyauchi K, Miyazaki T, Naito R, Konishi H, Tsuboi S, Dohi T, Kasai T, Yokoyama T, Okazaki S, Kurata T, Daida H. Low high-density lipoprotein cholesterol is a residual risk factor associated with long-term clinical outcomes in diabetic patients with stable coronary artery disease who achieve optimal control of low-density lipoprotein cholesterol. *Heart Vessels*2013 Mar 21. [Epub ahead of print]
- ⑮ Daida H, Miyauchi K, Ogawa H, Yokoi H, Matsumoto M, Kitakaze M, Kimura T, Matsubara T, Ikari Y, Kimura K, Tsukahara K, Origasa H, Morino Y, Tsutsui H, Kobayashi M, Isshiki T; PACIFIC investigators. Management and two-year long-term clinical outcome of acute coronary syndrome in Japan: prevention of atherothrombotic incidents following ischemic coronary attack (PACIFIC) registry. *Circ J* 77: 934-943, 2013.
- ⑯ Nohara R, Daida H, Hata M, Kaku K, Kawamori R, Kishimoto J, Kurabayashi M, Masuda I, Sakuma I, Yamazaki T, Yokoi H, Yoshida M; Justification For Atherosclerosis Regression Treatment (JART) Investigators. Effect of long-term intensive lipid-lowering therapy with rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness--Justification for Atherosclerosis Regression Treatment (JART) extension study. *Circ J* 77: 1526-1533, 2013.
- ⑰ Nishizaki Y, Yamagami S, Joki Y, Takahashi S, Sesoko M, Yamashita H, Yokoyama T, Uehara Y, Daida H. Japanese features of native valve endocarditis caused by coagulase-negative staphylococci: case reports and a literature review. *Intern Med*52: 567-572, 2013.
- ⑱ Ichikawa R, Daimon M, Miyazaki T, Kawata T, Miyazaki S, Maruyama M, Chiang SJ, Suzuki H, Ito C, Sato F, Watada H, Daida H. Influencing factors on cardiac structure and function beyond glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *CardiovascDiabetol* 12: 38-46, 2013.
- ⑲ Daida H, Iwase T, Yagi S, Ando H, Nakajima H. Effect of darapladib on plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 activity in Japanese dyslipidemic patients, with exploratory analysis of a PLA2G7 gene polymorphism of Val279Phe. *Circ J*77: 1518-1525, 2013.
- ⑳ Yamazaki T, Nohara R, Daida H, Hata M, Kaku K, Kawamori R, Kishimoto J, Kurabayashi M, Masuda I, Sakuma I, Yokoi H, Yoshida M; Justification for Atherosclerosis Regression Treatment (JART) Investigators. Intensive

- lipid-lowering therapy for slowing progression as well as inducing regression of atherosclerosis in Japanese patients: subanalysis of the JART study. *Int Heart J* 54: 33-39, 2013.
- 21 Kawashiri MA, Yamagishi M, Sakamoto T, Takayama T, Hiro T, Daida H, Hirayama A, Saito S, Yamaguchi T, Matsuzaki M; COSMOS Investigators. Impact of Intensive Lipid Lowering on Lipid Profiles Over Time and Tolerability in Stable Coronary Artery Disease: Insights From a Subanalysis of the Coronary Atherosclerosis Study Measuring Effects of Rosuvastatin Using Intravascular Ultrasound in Japanese Subjects (COSMOS). *Cardiovasc Ther* 31: 335-343, 2013.
- 22 Sugihara M, Odagiri F, Suzuki T, Murayama T, Nakazato Y, Unuma K, Yoshida K, Daida H, Sakurai T, Morimoto S, Kurebayashi N. Usefulness of running wheel for detection of congestive heart failure in dilated cardiomyopathy mouse model. *PLoS One* 8(1):e55514, 2013.
- 23 Nishizaki Y, Daida H. Red blood cell distribution width for heart failure. *Intern Med* 52(3):417, 2013.
- 24 Nishitani M, Shimada K, Masaki M, Sunayama S, Kume A, Fukao K, Sai E, Onishi T, Shioya M, Sato H, Yamamoto T, Amano A, Daida H. Effect of cardiac rehabilitation on muscle mass, muscle strength, and exercise tolerance in diabetic patients after coronary artery bypass grafting. *J Cardiol* 61:216-221, 2013.
- 25 Fukushima Y, Daida H, Morimoto T, Kasai T, Miyauchi K, Yamagishi S, Takeuchi M, Hiro T, Kimura T, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Matsuzaki M; JAPAN-ACS Investigators. Relationship between advanced glycation end products and plaque progression in patients with acute coronary syndrome: the JAPAN-ACS sub-study. *Cardiovasc Diabetol* 12:5, 2013.
- 26 Ogita M, Miyauchi K, Morimoto T, Daida H, Kimura T, Hiro T, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Matsuzaki M. Association between circulating matrix metalloproteinase levels and coronary plaque regression after acute coronary syndrome--subanalysis of the JAPAN-ACS study. *Atherosclerosis* 226:275-280, 2013.
- 27 Matsumori R, Miyazaki T, Shimada K, Kume A, Kitamura Y, Oshida K, Yanagisawa N, Kiyanagi T, Hiki M, Fukao K, Hirose K, Ohsaka H, Mokuno H, Daida H. High levels of very long-chain saturated fatty acid in erythrocytes correlates with atherogenic lipoprotein profiles in subjects with metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 99:12-18, 2013.
- 28 Ogita M, Miyauchi K, Dohi T, Tsuboi S, Miyazaki T, Yokoyama T, Yokoyama K, Shimada K, Kurata T, Jiang M, Bujo H, Daida H. Increased circulating soluble LR11 in patients with acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta* 415:191-194, 2013.
- 29 Kasai T, Miyauchi K, Yanagisawa N, Kajimoto K, Kubota N, Ogita M, Tsuboi S, Amano A, Daida H. Mortality risk of triglyceride levels in patients with coronary artery disease. *Heart*. 99:22-29, 2013.
- 30 Sumi S, Origasa H, Houkin K, Terayama Y, Uchiyama S, Daida H, Shigematsu H, Goto S, Tanaka K, Miyamoto S, Minematsu K, Matsumoto M, Okada Y, Sato M, Suzuki N. A modified Essen stroke risk score for predicting recurrent cardiovascular events: development and validation. *Int J Stroke* 8:251-257, 2013. Dohi T, Kasai T, Miyauchi K, et al. Prognostic impact of chronic kidney disease on 10-year clinical

outcomes among patients with acute coronary syndrome. J Cardiol 60: 438-442, 2012

31

2. 学会発表

- ① 110th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine: Panel discussion: Development of a social system for the best medical quality and security: 4. Investigation of cause of death in cardiovascular disease--current status and problems]. Daida H, Suzuki H. Nihon Naika Gakkai Zasshi. 2013 Sep 10;102(9):2341-6.
- ② 森永弘章(順天堂大学循環器内科), 宮内克己, 荻田学, 坪井秀太, 岡崎真也, 代田浩之. CHADS2 スコアは糖尿病合併重症冠動脈疾患の死亡・脳卒中の予測因子となりうる. 脈管学 53 : S135(2013.09)
- ③ 松本紘毅(順天堂大学医学部), 宮内克己, 荻田学, 坪井秀太, 岡崎真也, 代田浩之. 末梢動脈疾患を合併する冠インターベンション施行患者の長期予後とその臨床的特徴と予後. 脈管学 53 : S121-S122(2013.09)
- ④ 石橋陽介, 関田学, 住吉正孝, 小松さやか, 小松かおる, 林英守, 戸叶隆司, 中里祐二, 代田浩之. 内因性房室伝導障害と迷走神経の過緊張による発作性房室ブロックの比較検討. 心電図 33 : S-4-193(2013.09)
- ⑤ 山下晴世, 森永弘章, 瀬底正宏, 西崎祐史, 藤本進一郎, 山上伸一郎, 代田浩之. 虚血の判定に冠血流予備量比が有効で、虚血の解除により心拍依存性左脚ブロックが消失した一例. 日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I 665(2013.09)
- ⑥ 西崎祐史, 山上伸一郎, 瀬底正宏, 藤本進一郎, 山下晴世, 代田浩之. トルバプタン追加投与によりフロセミド作用増強効果を認めうっ血の解除に成功した高齢心不全の1例. 日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I 663(2013.09)
- ⑦ 森永弘章, 宮内克己, 坪井秀太, 荻田学, 葛西隆敏, 小西宏和, 内藤亮, 田村浩, 岡崎真也, 代田浩之. PCI後の腎機能不全患者の死亡率に対する赤血球細胞分布幅の影響(Impact of Red Cell Distribution Width On Mortality in Patients with Renal Insufficiency After PCI) 日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I 638(2013.09)
- ⑧ 比企優, 宮内克己, 岡崎真也, 田村浩, 荻田学, 華藤芳輝, 坪井秀太, 小西宏和, 内藤亮, 蔵田健, 代田浩之. 若年発症急性冠症候群患者の臨床的・冠動脈造影上の特徴と長期予後. 日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I 616(2013.09)
- ⑨ 蔡榮龍, 島田和典, 横山貴之, 宮崎哲朗, 廣瀬邦章, 市川良子, 圓山雅己, 比企誠, 大門雅夫, 代田浩之. 1H-MRSを用いた心筋内中性脂肪測定と拡張能評価項目との検討. 日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I 600(2013.09)
- ⑩ 小西宏和, 宮内克己, 内藤亮, 坪井秀太, 荻田学, 葛西隆敏, 田村浩, 岡崎真也, 代田浩之. 左室機能保持された急性心筋梗塞患者におけるβ遮断薬の長期治療成績. 日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I 590(2013.09)
- ⑪ 圓山雅己, 大門雅夫, 市川良子, 宮崎彩記子, 川田貴之, 大村寛敏, 鈴木宏昌, 天野篤, 代田浩之. 新しいタイプの生体弁 Trifecta 本邦における大動脈弁狭窄症患者に対する弁置換術後早期成績. 日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I 541(2013.09)
- ⑫ 内藤亮, 宮内克己, 荻田学, 坪井秀太, 小西宏和, 葛西隆敏, 岡崎真也, 代田浩之. 診療における小型 EES の安全性と治療効果(The safety and efficacy of small size of EES in clinical practice) 日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I 526(2013.09)
- ⑬ 内藤亮, 宮内克己, 荻田学, 坪井秀太, 小西宏和, 葛西隆敏, 岡崎真也, 代田浩之. Sirolimus と paclitaxel 溶出性ステントの長期治療成績の比較(Comparison of long-term clinical outcomes between Sirolimus- and Paclitaxel-eluting

- stents) 日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I 526(2013.09)
- ⑭ 華藤芳輝, 宮内克己, 岡崎真也, 田村浩, 坪井秀太, 小西宏和, 内藤亮, 蔵田健, 代田浩之. ロータブレーターステント後の予後 BMS と SES、PES、EES の再造影所見と長期予後の比較 日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I519(2013.09)
- ⑮ 吉原琢磨, 島田和典, 深尾宏祐, 代田浩之. 多価不飽和脂肪酸は大動脈瘤の形成を抑制するか 大動脈瘤モデルマウスによる検討 日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I517(2013.09)
- ⑯ 市川良子, 大門雅夫, 川田貴之, 宮崎彩記子, 圓山雅己, 星野祐里子, 牧正彬, 大村寛敏, 鈴木宏昌, 代田浩之. 2 型糖尿病患者(高血圧合併、非合併)と高血圧症患者の心機能の比較検討. 日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I 515(2013.09)
- ⑰ 須田翔子, 葛西隆敏, 加藤隆生, 市川良子, 大村貴康, 岩間義孝, 宮崎哲朗, 高木篤俊, 宮内克己, 代田浩之. 左室収縮機能不全を有し急性心不全で入院した症例における睡眠時無呼吸症の頻度と関連因子. 日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I479(2013.09)
- ⑱ 坪井秀太, 宮内克己, 荻田学, 葛西隆敏, 小西宏和, 内藤亮, 田村浩, 岡崎真也, 諏訪哲, 代田浩之. 待機的経皮冠動脈インターベンション(PCI)後の脳卒中の発症率に対する赤血球細胞分布幅の影響(Impact of Red Blood Cell Distribution Width on Incidence of Stroke After Elective Percutaneous Coronary Intervention). 日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I 472(2013.09)
- ⑲ 横山美帆, 宮内克己, 島田和典, 荻田学, 久米淳美, 深尾宏祐, 蔡榮龍, 吉原琢磨, 大坂裕通, 岡崎真也, 塩谷みき, 小林洋一, 濱寄裕司, 辻田裕昭, 木庭新治, 代田浩之. 急性冠症候群患者の冠動脈プラーク退縮における回復期心臓リハビリテーションの効果. 日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I460(2013.09)
- ⑳ 小西宏和, 岡崎真也, 内藤亮, 荻田学, 坪井秀太, 田村浩, 葛西隆敏, 宮内克己, 代田浩之. PCI 施行した糖尿病患者において CHADS2 score と HAS-BLED score は脳卒中の予測因子となるか. 日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I 451(2013.09)
- 21 大村寛敏, 代田浩之, 綿田裕孝, 三田智也. 2 型糖尿病患者に対する DPP-4 阻害薬の短期血糖管理に対する有効性と長期の心血管イベントに関する追跡調査(SPIRITS-J 中間報告). 日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I 362(2013.09)
- 22 瀬底正宏, 西崎祐史, 山上伸一郎, 藤本進一郎, 山下晴世, 代田浩之. 難治性甲状腺クリーゼに伴う心不全にトルバプタンが有効であった 1 例. 日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I339(2013.09)
- 23 藤本進一郎, 近藤武, 高村和久, 松永江律子, 木下良子, 高瀬真一, 代田浩之. 冠動脈 CT からみた急性冠症候群における年齢層による責任プラークの特徴の違いについて. 日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I 330(2013.09)
- 24 森永弘章, 宮内克己, 坪井秀太, 葛西隆敏, 内藤亮, 小西宏和, 野澤由美, 荻田学, 田村浩, 岡崎真也, 蔵田健, 代田浩之. 冠動脈疾患患者での CHA2DS2-VASc Score の脳梗塞・総死亡に対する予測因子としての有用性. 日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I 328(2013.09)
- 25 宮崎哲朗, 比企優, 高木篤俊, 加藤隆生, 須田翔子, 葛西隆敏, 島田和典, 宮内克己, 代田浩之. CCU 患者における血中 DPP-IV 濃度と心不全との関連. 日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I 319(2013.09)
- 26 宮崎哲朗, 加藤隆生, 高木篤俊, 須田翔子, 比企優, 葛西隆敏, 島田和典, 宮内克己, 代田浩之. CCU 患者における血中多価不飽和脂肪酸濃度と心不全ならびに院内死亡との関連. 日本心臓病学会誌 8 : Suppl.I318(2013.09)
- 27 代田浩之. Management and Two-year Long-term Clinical Outcomes of Patients with