

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合研究報告書

原発性高脂血症に関する調査研究

家族性高コレステロール血症及び低 HDL コレステロール血症に関する研究

研究分担者 荒井秀典 京都大学人間健康科学科 教授

研究協力者 斯波真理子 国立循環器病研究センター部長

及川眞一 日本医科大学教授

野原淳 金沢大学特任准教授

横手幸太郎 千葉大学教授

山下静也 大阪大学教授

研究要旨

本研究では、高 LDL コレステロール血症、腱黄色腫、および若年性心筋梗塞や狭心症を示す家族性高コレステロール血症（FH）ヘテロ接合体について、的確に診断できる診断基準作成を目的として、多施設共同研究を行った。脂質異常症患者の未治療時の血清脂質値、家族歴、アキレス腱肥厚などの臨床所見を解析し、FH 診断のための LDL コレステロールの基準として 190mg/dL に比べ、180mg/dL を用いたほうが、感度に優れており、特異度に差がないことを明らかにした。本研究で作成した診断基準は動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版に採用された。また、日本人における Isolated hypo- α -lipoproteinemia の頻度を明らかにする目的で、西暦 2000 年日本人の血清脂質調査のデータを解析した。20 歳から 79 歳までの男女で脂質低下薬を服用していないそれぞれ 7088 名、4627 名を解析し、欧米の基準を用いた Isolated hypo- α -lipoproteinemia の頻度は男性 5.64%、女性 10.0%であった。男女とも、60 歳代以降に頻度が増加した。全体での頻度は 7.5%であった。日本における Isolated hypo- α -lipoproteinemia に関する調査はほとんどなく、原発性高脂血症の一つとして、その原因遺伝子や予後に関する調査を行うべきである。

A. 研究目的

高コレステロール血症、黄色腫、および早発性冠動脈疾患を示す家族性高コレステロール血症（FH）ヘテロ接合体の診断基準は垂井班が 1986 年に作成した後、改定が行われていない。垂井班が作成した診断基準の大項目には“LDL 受容体の活性低下ないしは異常”が含まれているが、現在一般臨床において LDL 受容体の異常を診断するこ

とは非常に困難である。従って、本研究は専門医を含めた一般臨床医が診断を行うための新たな FH ヘテロ接合体の診断基準作成を目的として、多施設共同研究を行うこととした。また、診断基準における LDL コレステロールのカットオフ値を決定するとともに新しい診断基準の感度、特異度を決定する。

また、低 HDL コレステロール血症は粥状

動脈硬化と関係し、冠動脈疾患や非心原性脳梗塞の発症が増えることが疫学的に知られている。一般的に低 HDL コレステロール血症は高 LDL コレステロール血症のみならず、高トリグリセライド症、糖尿病、慢性腎臓病 (CKD) を合併することが多く、それらの因子が交絡因子として作用するため、HDL コレステロールが低値であるだけの人の頻度やリスクについては十分に知られていない。2011 年に Huxley らにより報告された論文 (Circulation, 2011: 124, 2056) によれば、日本人を含むアジア人の頻度は 22% と報告されている。本研究では西暦 2000 年日本人の血清脂質調査のデータを用いて原発性高脂血症の一つである原発性低 HDL コレステロール血症 (Isolated hypo- α -lipoproteinemia) の日本人における頻度を明らかにする。

B. 研究方法

1) 研究 1 は、国立循環器病研究センター、大阪大学、京都大学、京都予防医学センター、金沢大学、日本医科大学による多施設共同研究である。

対象者：各共同研究施設受診歴のある脂質異常症患者 1400 例を対象とする。脂質異常症の抽出にはカルテの診断名をもとに行う。新しい FH の診断基準としては、山田班における研究成果を元に以下のものを用いることとした。

1. 高 LDL コレステロール血症
2. アキレス腱肥厚または皮膚結節性黄色腫が存在する (眼瞼黄色腫は除く)
3. 2 親等以内に FH の確定診断を受けている、あるいは早発性冠動脈疾患の家族がいる。

1 から 3 のうち 2 つ以上を満たしている患者を FH と診断する。

評価項目：患者属性 (年齢、性別、治療開始前 LDL コレステロール値、アキレス腱肥厚の有無、2 親等以内の FH または早発性冠動脈疾患の家族歴、LDL 受容体、PCSK9 等の遺伝子変異の有無、リンパ球 LDL 受容体活性)

今回の解析における FH、非 FH の診断は遺伝子解析で診断が明らかとなった FH 症例及び専門医による診断に基づくこととした。なお、本研究計画は国立循環器病研究センターによる承認を受けた後、実施した (主任研究者: 斯波真理子)。

2) 研究 2 では西暦 2000 年日本人の血清脂質調査の結果を解析する。20 歳から 79 歳までの男女 11715 名 (男性 7088, 女性 4627) で脂質低下薬を服用していない参加者を解析する。

Isolated hypo- α -lipoproteinemia の診断基準は Huxley らの論文と同様に

1. LDL コレステロール 160mg/dL 未満
2. トリグリセライド 200mg/dL 未満
3. HDL コレステロール、男性 40mg/dL 未満、女性 50mg/dL 未満とした。

また、日本の診断基準である

1. LDL コレステロール 140mg/dL 未満
 2. トリグリセライド 150mg/dL 未満
 3. HDL コレステロール 40mg/dL 未満
- による解析も行った。

C. 研究結果

研究 1

今回収集したデータは 1397 名分であるが、欠損値があった 41 名を除く FH418 名、非 FH935 名、計 1356 名のデータを解析した。

採血時の平均年齢は 56.6 歳、男性 46.6%、女性 53.4%である。FH でアキレス腱肥厚を認めるのは遺伝子変異の有無にかかわらず、約 65%であり、85%の FH に 2 親等以内の FH の家族歴があった(表 1)。

図1に未治療時のFH、非FHのLDLコレステロール値の分布を示す。FH群で明らかにLDLコレステロールの高値を認めたが、重なりも認められた。180mg/dLをカットオフ値とすると180mg/dLの患者中、FHの頻度は63.4%であり、190mg/dLをカットオフ値とすると70.5%がFHとなった。なお、250mg/dL以上の集団では95%がFHであった。従って、LDLコレステロールが250mg/dL以上であれば、FHである可能性が極めて高い。

表2には遺伝子変異の有無別のLDLコレステロール値を示す。遺伝子変異有り、なし、及び未実施の3群におけるLDLコレステロール値をANOVAで比較すると遺伝子変異のない群のLDLコレステロール値は有意に有りの群に比べ低いことが明らかとなった。

次にLDLコレステロールのカットオフ値として180及び190mg/dLを採用した際にFHがどの程度診断できるかを検討した。表3に示すように、180mg/dL以上とした場合にFHの91.6%が含まれるが、非FHも24.2%含まれる。一方190mg/dL以上とした場合、FHの86.1%が含まれ、非FHの中でこれを満たすのは16.5%であった。

最後にLDLコレステロールのカットオフ値による診断基準の感度、特異度を決定した。その結果、LDLコレステロールのカットオフを180mg/dLとし、新診断基準の大項目のうち2つ以上を満たす場合をFHとすることにした場合、感度は94.5%、特異度は99.2%であった。一方、190mg/dLとした場

合の感度は91.7%、特異度は99.2%であった。遺伝子変異によりFHが確診されている症例に限っても同じ傾向が認められた。従って、180mg/dLを用いたほうが、特異度は変わらず、感度が高いことが示された。

研究 2

表 4, 図 2 に示すように日本人における Isolated hypo- α -lipoproteinemia の頻度は、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。一方、図 3 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。

D. 考察

研究 1

本研究において FH ヘテロ接合体の診断基準作成のため、多施設での共同研究を行った。すなわち、高脂血症外来通院患者のデータを用いて今回作成した診断基準の中での LDL コレステロールのカットオフ値として 180mg/dL を用いたほうが妥当であると判断した。また、LDL コレステロールが 250mg/dL 以上の患者は高脂血症外来通院患者においても 5%ときわめて少ないことから、LDL コレステロールが 250mg/dL 以上の場合にはそれだけで FH を強く疑うことができることとした。

今回の検討はすべて高脂血症外来を行っている専門医が行ったものであり、非専門医が診断する際には家族歴の聴取がやや不

正確となり、診断の精度が落ちることが懸念される。本診断基準はあくまで非専門医を含めた医師による診断のために作成したものであり、今後は非専門医に周知するとともに、非専門医における診断感度の検証を行う必要があると考えられる。今後はガイドラインに採用されたことにより、FHの診断・治療に寄与することが期待される。

研究2

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

研究1

今回の研究結果を基に新しい FH ヘテロ接合体の診断基準を作成した。

大項目

1. 血清 LDL コレステロール値 180mg/dL 以上
2. アキレス腱肥厚あるいは皮膚結節性黄色腫
3. 2親等以内の家族歴(FHあるいは早発性冠動脈疾患)

以上3つのうち2つ以上を満たす場合、FHと診断することとした。この診断基準は動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012年版において採用された。

研究2

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) Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, Chou MY, Chen LY, Hsu PS, Krairit O, Lee JS, Lee WJ, Lee Y, Liang CK, Limpawattana P, Lin CS, Peng LN, Satake S, Suzuki T, Won CW, Wu CH, Wu SN, Zhan Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, Chou MY, Chen LY, Hsu PS, Krairit O, Lee JS,

- Lee WJ, Lee Y, Liang CK, Limpawattana P, Lin CS, Peng LN, Satake S, Suzuki T, Won CW, Wu CH, Wu SN, Zhang T, Zeng P, Akishita M, Arai H, g T, Zeng P, Akishita M, Arai H, Sarcopenia in Asia: consensus report of the asian working group for sarcopenia, *J Am Med Dir Assoc*, 15:95-101, 2014.
- 2) Arai H, Akishita M, Chen LK, Growing research on sarcopenia in Asia, *Geriatr Gerontol Int*, 14 Suppl 1:1-7, 2014.
 - 3) Yamada M, Moriguchi Y, Mitani T, Aoyama T, Arai H, Age-dependent changes in skeletal muscle mass and visceral fat area in Japanese adults from 40 to 79 years-of-age. *Geriatr Gerontol Int*, 14 Suppl 1:8-14, 2014.
 - 4) Sampaio RA, Sewo Sampaio PY, Yamada M, Yukutake T, Uchida MC, Tsuboyama T, Arai H, Arterial stiffness is associated with low skeletal muscle mass in Japanese community-dwelling older adults, *Geriatr Gerontol Int*, 14 Suppl, 1:109-14, 2014.
 - 5) Yamada M, Nishiguchi S, Fukutani N, Tanigawa T, Yukutake T, Kayama H, Aoyama T, Arai H, Prevalence of sarcopenia in community-dwelling Japanese older adults, *J Am Med Dir Assoc*, 14: 911-5, 2013.
 - 6) Sampaio PYS, Sampaio RAC, Yamada M, Ogita M, Arai H, Validation and Translation of the Kihon Checklist (frailty index) into Brazilian Portuguese, *Geriatr Gerontol Int*, in press.
 - 7) Sampaio RAC, Sampaio PYS, Yamada M, Tsuboyama T, Arai H, Self-reported quality of sleep is associated with bodily pain, vitality and cognitive impairment in Japanese older adults, *Geriatr Gerontol Int*, in press.
 - 8) Tanigawa T, Takechi H, Arai H, Yamada M, Nishiguchi S, Aoyama T, Effect of physical activity on memory function in older adults with mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment, *Geriatr Gerontol Int*, in press.
 - 9) Yukutake T, Yamada M, Fukutani N, Nishiguchi S, Kayama H, Tanigawa T, Adachi D, Hotta T, Morino S, Tashiro Y, Arai H, Aoyama T, Arterial stiffness determined by cardio-ankle vascular index (CAVI) is associated with poor cognitive function in community-dwelling elderly, *J Atheroscler Thromb*, in press.
 - 10) Yamada M, Arai H, Nishiguchi S, Kajiwara Y, Yoshimura K, Sonoda T, Yukutake T, Kayama H, Tanigawa T, Aoyama T, Chronic kidney disease (CKD) is an independent risk factor for long-term care insurance (LTCI) need certification among older Japanese adults: A two-year prospective cohort study, *Arch*

- Gerontol Geriatr, 57: 328-32, 2013.
- 11) Sampaio RAC, Sampaio PYS, Yamada M, Ogita M, Sandra Marcela Mahecha Matsudo, Raso V, Tsuboyama T, Arai H, Factors associated with falls in active older adults in Japan and Brazil, *J Clin Gerontol Geriatr*, 4:89-92, 2013.
 - 12) Sampaio PYS, Sampaio RAC, Yamada M, Ogita M, Arai H, Importance of Physical Performance and Quality of Life for Self-Rated Health in Older Japanese Women, *Phys Occup Ther Geriatr*, 31:1-11, 2013.
 - 13) Akishita M, Ishii S, Kojima T, Kozaki K, Kuzuya M, Arai H, Arai H, Eto M, Takahashi R, Endo H, Horie S, Ezawa K, Kawai S, Takehisa Y, Mikami H, Takegawa S, Morita A, Kamata M, Ouchi Y, Toba K, Priorities of healthcare outcomes for the elderly, *J Am Med Dir Assoc*, 14:479-484, 2013.
 - 14) 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*, 20:195-203, 2013.
 - 15) Sampaio RAC, Sampaio PYS, Yamada M, Ogita M, and Arai H, Urban-rural Differences in Physical Performance and Health Status in Japanese Community-Dwelling Older Women, *J Clin Gerontol Geriatr*, 3: 127-131, 2012.
 - 16) Yamada M, Takechi H, Mori S, Aoyama T, Arai H, Global brain atrophy is associated with physical performance and the risk of falls in older adults with cognitive impairment, *Geriatr Gerontol Int*, 13:437-42, 2013.
 - 17) Okura M, Noro C, Arai H, Development of a career-orientation scale for public health nurses, *Open Journal of Nursing*, 3:16-24, 2013.
 - 18) Yamada M, Mori S, Nishiguchi S, Kajiwara Y, Yoshimura K, Sonoda T, Nagai K, Arai H, Aoyama T, Pedometer-based behavioral change program can improve dependency in sedentary older adults a randomized controlled trial, *J Frailty Aging*, 1:39-44, 2012.
 - 19) 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.
 - 20) 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*, 19:115-124, 2012.
- 21) Yamada M, Arai H, Yoshimura K, Kajiwara Y, Sonoda T, Nishiguchi S, Aoyama T, Nutritional Supplementation during Resistance Training Improved Skeletal Muscle Mass in Community-dwelling Frail Older Adults, *J Frailty Aging*, 1, 2012.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) Harada-Shiba M, Arai H, Okamura T, Yokote K, Oikawa S, Nohara A, Okada T, Ohta T, Bujo H, Watanabe M, Wakatsuki A, and Yamashita S, Multicenter Study to Determine the Diagnosis Criteria of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in Japan, *J Atheroscler Thromb*, 19:1019-26, 2012.
- 25) Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S, Ohta T, Okada T, Okamura T, Nohara A, Bujo H, Yokote K, Wakatsuki A, Ishibashi S, and Yamashita S, Guidelines for the Management of Familial Hypercholesterolemia, *J Atheroscler Thromb*, 19:1043-60, 2012.
- 26) Yamada M, Arai H, Sonoda T, and Aoyama T, Community-based exercise program is cost-effective by preventing care and disability in Japanese frail older adults, *J Am Med Dir Assoc*, 13:507-511, 2012.
- 27) 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.
- 28) Takechi H, Sugihara Y, Kokuryu A, Nishida M, Yamada H, Arai H, Hamakawa Y, Both conventional indices of cognitive function and frailty predict levels of care required in a long-term care insurance program for memory clinic patients in Japan. *Geriatr Gerontol Int*, 12:630-636, 2012.
- 29) Ogita M, Takechi H, Kokuryu A, Kondoh H, hamakawa Y, Arai H,

- Identifying cognitive dysfunction using the nurses' rapidly clinical judgment in elderly inpatients, *J Clin Gerontol Geriatr*, 3: 21-24, 2012.
- 30) 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.
- 31) Ogita M, Utsunomiya H, Akishita M, Arai H, Indications and practice for tube feeding in Japanese geriatricians: Implications of multidisciplinary team approach, *Geriatr Gerontol Int*, 12:643-51, 2012.
- 32) Yamada M, Aoyama T, Arai H, Nagai K, Tanaka B, Uemura K, Mori S, Ichihashi N, Complex obstacle negotiation exercise can prevent falls in community-dwelling elderly Japanese aged 75_years and older, *Geriatr Gerontol Int*, 12:461-7, 2012.
- 33) Yamada M, Uemura K, Mori S, Nagai K, Uehara T, Arai H, Aoyama T, Faster decline of physical performance in higher levels of baseline locomotive function, *Geriatr Gerontol Int*, 12:238-46, 2012.
- 34) Yamada M, Arai H, Nagai K, Tanaka B, Uehara T, Aoyama T, Development of a new index for fall risk assessment in older adults, *Int J Gerontol*, 6:160-162, 2012.
- 35) 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.
- 36) 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.
- 37) Kanamori H, Yanagita M, Nagai K, Matsubara T, Takechi H, Fujimaki K, Hara A, Usami K, Fukatsu A, Kita T, Matsubayashi K, Arai H, Psychosocial quality of life of elderly hemodialysis patients using visual analogue scale: comparing with healthy elderly in Japan, *J Clin Gerontol Geriatr*, 2:116-120, 2011.
- 38) Tamura Y, Murayama T, Minami M, Yokode M, Arai H, Differential effect of statins on diabetic nephropathy in db/db mice, *Int J Mol Med*, 28:683-687, 2011.

- 39) Yamada M, Aoyama T, Arai H, Uemura K, Mori S, Nagai K, Tanaka B, Terasaki Y, Iguchi M, Effect of resistance training on physical performance and fear of falling in elderly with different levels of physical well-being, *Age and Ageing*, 40:637-641, 2011.
- 40) Yamada M, Arai H, Nagai K, Uemura K, Mori S, Aoyama T, Differential determinants of physical daily activities in frail and nonfrail community-dwelling older adults, *J Clin Gerontol Geriatr*, 2:42-46, 2011.
- 41) Mima A, Abe H, Nagai K, Arai H, Matsubara T, Araki M, Torikoshi K, Tominaga T, Iehara N, Fukatsu A, Kita T, Doi T, Activation of Src mediates PDGF-induced Smad1 phosphorylation and contributes to the progression of glomerulosclerosis in glomerulonephritis, *PLoS One*, 6:e17929:1-11, 2011.
- 42) Akishita M, Arai H, Arai H, Inamatsu T, Kuzuya M, Suzuki Y, Teramoto S, Mizukami K, Morimoto S, Toba K, Survey on geriatricians' experiences of adverse drug reactions caused by potentially inappropriate medications: commission report of the Japan Geriatrics Society, *Geriatr Gerontol Int*, 11:3-7, 2011.
- 43) Yamada M, Aoyama T, Arai H, Nagai K, Tanaka B, Uemura K, Mori S, Ichihashi N, Dual-task walk is a reliable predictor of falls in robust elderly adults, *J Am Geriatr Soc*, 59:163-4, 2011.
2. 学会発表
- 1) Arai H, Family care for frail older in Japan (Symposium) Role of family in care of older people in Asian countries, The 9th Congress of the EUGMS (European Union Geriatric Medicine Society), Oct.2-4, 2013, Venice Lido, Italy.
- 2) Arai H, (Symposium) Health Promotion and Disease Prevention for older persons: Cardiometabolic health care in older people in Japan, IAGG2013 (The 20th IAGG World Congress Of Gerontology And Geriatrics), Jun. 23-27, 2013, Seoul, Korea.
- 3) Yamada M, Nishiguchi S, Tanigawa T, Kayama H, Yukutake, Aoyama T, Arai H, Nutritional supplementation during resistance training improved skeletal muscle mass in community-dwelling Japanese frail older adults, IAGG2013 (The 20th IAGG World Congress Of Gerontology And Geriatrics), Jun. 23-27, 2013, Seoul, Korea.
- 4) Arai H, (Symposium) Roundtable On Advances In Strategies On Fall Prevention: Prevention Of Falls By Complex Course Obstacle

- Negotiation Exercise In Japanese Elderly, IAGG2013 (The 20th IAGG World Congress Of Gerontology And Geriatrics), Jun. 23-27, 2013, Seoul, Korea.
- 5) Arai H, (Symposium) Frailty And Sarcopeni: Reversibility Is The Main And Common Characteristics Of Frailty And Sarcopenia, IAGG2013 (The 20th IAGG World Congress Of Gerontology And Geriatrics), Jun. 23-27, 2013, Seoul, Korea.
- 6) 荒井秀典, ACC/AHAガイドラインをどう読み解くのか?, 第14回動脈硬化教育フォーラム, 2010年2月1日, 仙台国際センター(宮城)
- 7) 荒井秀典, 動脈硬化性疾患予防ガイドライン・治療ガイドのエッセンスー血清脂質評価の最新の考え方ー, シンポジウム「動脈硬化性疾患の予防および診療における脂質検査の現状と課題」, 第60回日本臨床検査医学会学術集会, 平成25年10月31日~11月3日, 神戸国際会議場(兵庫)
- 8) 荒井秀典, 山田実, 青山朋樹, サルコペニアおよびサルコペニア肥満は要介護と関連する, 第34回日本肥満学会, 2013年10月11日~12日, 東京国際フォーラム(東京)
- 9) 荒井秀典, 糖尿病大血管症の予防・治療を目指した脂質管理のEBM, シンポジウム3 「糖尿病大血管症の予防・治療を目指した新しい治療戦略」, 第28回糖尿病合併症学会, 2013年9月13日~14日, 旭川グランドホテル(北海道)
- 10) 荒井秀典, 動脈硬化性疾患予防ガイドライン普及啓発セミナーにおけるアンケート調査, 第45回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2013年7月18~19日, 京王プラザホテル(東京)
- 11) Arai H, Tamura Y, Murayama T, Minami M, Yokode M, Amelioration of diabetic nephropathy by ezetimibe in db/db mice, XVI International Symposium on Atherosclerosis, Mar.25-29, 2012, Sydney, Australia.
- 12) 荒井秀典, 明日へのシンポジウム2 「脂質異常症と遺伝子の変異」 5. 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, 第44回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2012年7月19~20日, ヒルトン福岡シーホーク(福岡)
- 13) 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, 2012年7月19~20日, ヒルトン福岡シーホーク(福岡)
- 14) 荒井秀典, Meet the Expert (教育企画)1 高齢者の診かた, 第54回日本老年医学会学術集会, 2012年6月28日~30日, 東京国際フォーラム(東京)
- 15) 荒井秀典, 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, シンポジウム7: 「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, 2012年6月28日~30日, 東京国際フォーラム(東京)
- 16) 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、2012年6月28日～30日、東京国際フォーラム（東京）
- 17) 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、2012年6月28日～30日、東京国際フォーラム（東京）
- 18) 山田実、青山朋樹、荒井秀典、介護予防事業の効果検証-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、2012年6月28日～30日、東京国際フォーラム(東京)
- 19) 山田実、園田拓也、青山朋樹、荻田美穂子、高橋さゆり、佐竹登志子、荒井秀典、基本チェックリストを用いた1年間および2年間の要介護認定発生の予測妥当性-米原コホート-、第22回日本疫学会学術総会、2012年1月26-28日、学術総合センター他（東京）
- 20) 大倉美佳、荻田美穂子、荒井秀典、行政分野で働く保健師に求められる能力の自己評価とキャリア志向との関連、第22回日本疫学会学術総会、2012年1月26-28日、学術総合センター他（東京）
- 21) Arai H, Kokubo Y, Sawamura T, Okamura T, Impact of small dense low-density lipoproteins cholesterol on cardiovascular disease in an urban Japanese cohort: The Suita study, American Heart Association 2011, Nov. 12-16, 2011, Orland, U.S.A.
- 22) Arai H, Impact of Frailty in Japan: Can Resistance Exercise Help?, International Conference on Frailty Research 2011, Nov. 25 - 27, 2011, Taipei, Taiwan.
- 23) Arai H, (Eto M, Arai, H Akishita M, Kozaki K), (Symposium) OP51 - what are Appropriate Medical Services for Geriatric Patients? : Clinical and Ethical Dilemmas of Tube Feeding for Elderly, gerontology & geriatrics 2011, Ninth Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology and Geriatrics, Oct.23-27, 2011, Melbourne, Australia.
- 24) Arai H, Kokubo Y, Watanabe M, Miyamoto Y, Sawamura T, Okumura T, Small dense low-density lipoprotein is a risk for coronary artery disease in an urban Japanese cohort: the Suita study, ESC(European Society of Cardiology) Congress 2011, Aug.27-31, 2011, Paris, France.
- 25) Ogita M, Takechi H, Kokuryu A, Arai H, Association of the judgment of cognitive function by nurses with Mini Mental State Examination in elderly patients, IAGG VII EUROPEAN INTERNATIONAL CONGRESS, Apr.14-17, 2011, Bologna, Italy.
- 26) Arai H, Kita T, Metabolic Syndrome in elderly -Comparison between

- East and West -, IAGG VII
EUROPEAN INTERNATIONAL
CONGRESS, Apr.14-17, 2011,
Bologna, Italy.
- 27) Arai H, Yokode M, Inflammation and MCP-1-mediated macrophage recruitment in adipose tissue and the liver, シンポジウム3: The Role of Abdominal Organs in Atherogenesis (脂肪組織・消化管と動脈の炎症), 第43回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2011年7月15-16日, ロイトン札幌(北海道)
- 28) Arai H, Kobubo Y, Watanabe M, Miyamoto Y, Sawamura T, Okamura T, Implication of small dense LDL as a risk for coronary artery disease in an urban Japanese cohort: The Suita study, 第43回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2011年7月15-16日, ロイトン札幌(北海道)
- 29) 山田 実、武地 一、荒井秀典、青山朋樹、市橋則明, 公共交通機関の利用の可否には認知機能と運動機能が関与している, 第53回日本老年医学会学術集会, 2011年6月15-17日, 京王プラザホテル他(東京)
- 30) 秋下雅弘、江頭正人、荒井秀典、神崎恒一、葛谷雅文、荒井啓行、高橋龍太郎、江澤和彦、川合秀治、鳥羽研二, 高齢者医療の優先順位に関する意識調査, 第53回日本老年医学会学術集会, 2011年6月15-17日, 京王プラザホテル他(東京)
- 31) 荒井秀典、荻田美穂子、秋下雅弘, 高齢者の経管栄養療法の実態 第一報: 老年病専門医が高齢者に経管栄養療法導入を決定する理由, 第53回日本老年医学会学術集会, 2011年6月15-17日, 京王プラザホテル他(東京)
- 32) 荻田美穂子、秋下雅弘、荒井秀典, 高齢者の経管栄養療法の実態 第二報: 老年病専門医師が考える高齢者の経管栄養療法適応基準, 第53回日本老年医学会学術集会, 2011年6月15-17日, 京王プラザホテル他(東京)
- 33) 荻田美穂子、武地 一、荒井秀典, 高齢者の認知機能評価に対する看護師の主観的判断とMMSEとの関連, 第53回日本老年医学会学術集会, 2011年6月15-17日, 京王プラザホテル他(東京)
- 34) 武地 一、国立淳子、荒井秀典、山田裕子, もの忘れ外来に求められる機能～家族へのアンケート調査から～, 第53回日本老年医学会学術集会, 2011年6月15-17日, 京王プラザホテル他(東京)
- 35) 荒木真、安部秀斉、鳥越和雄、松原雄、家原典之、深津敦司、北徹、荒井秀典、土井俊夫, 腎炎モデルの糸球体硬化におけるSmad1の役割の検討, 第54回日本腎臓学会, 2011年6月15日～17日, パシフィコ横浜(神奈川)
- 36) 松原雄、安部秀斉、上田乙也、寺社下浩一、美馬晶、後藤千里、荒木真、鳥越和雄、長井幸二郎、家原典之、福島直、深津敦司、木野崎雅彦、荒井秀典、土井俊夫, 糖尿病性腎症における糸球体硬化とアルブミン尿には異なる病態形成機構が存在する, 第54回日本腎臓学会, 2011年6月15日～17日,

パシフィコ横浜（神奈川県）

- 37) 鳥越和雄、大島隆幸、平野隆弘、安部秀斉、松原雄、荒木真、家原典之、深津淳司、荒井秀典、土井俊夫, PIASy はメサングウム細胞においてE12と共役し SMAの発現を制御する, 第54回日本腎臓学会, 2011年6月15日～17日, パシフィコ横浜（神奈川県）
- 38) 荒井 秀典、北 徹 , 動脈硬化発症進展における炎症の重要性, 第28回日本医学会総会2011, 2011年4月8日～10日, 東京国際フォーラム（東京）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表 1. FHの有無、遺伝子変異の有無別の患者背景。FH(Mut+) : 遺伝子変異が確認された FH、FH(Mut-) : 遺伝子変異が認められなかった FH、FH(Mut未) : 遺伝子検査を行っていない FH。

背景因子	全体	非FH	FH	FH(Mut+)	FH(Mut-)	FH(Mut未)
N	1356	937	419	223	41	155
age	56.6 ± 17.2	58.3 ± 16.3	52.9 ± 18.6	50.9 ± 20.2	68.0 ± 11.5	51.4 ± 15.9
sex: male	632(46.6)	453(48.4)	179(42.7)	101(45.3)	28(31.7)	65(41.9)
アキレス腱肥厚: 有	305(22.5)	14(1.5)	291(69.5)	143(64.1)	27(65.9)	121(78.1)
皮膚結節性黄色腫: 有	59(4.4)	4(0.4)	55(13.1)	21(9.4)	11(26.8)	23(14.8)
2親等以内にFH既往者: 有	417(30.8)	60(6.4)	357(85.2)	219(98.2)	41(100)	97(62.6)
2親等以内に若年齢冠動脈疾患既往者: 有	164(12.1)	34(3.6)	130(31.0)	63(28.3)	14(34.1)	53(34.2)

表 2. 遺伝子変異の有無での LDL コレステロール値の差。平均値、SD 及び中央値、IQ を示す。

LDL-C値(mg/dL)	FH全体	FH(Mut+)	FH(Mut-)	FH未実施	p-value
N	438	224	41	173	
Mean	257.4	266.2*	229.0*	252.9	0.003
SD	67.39	69.85	60.14	63.70	
MEDIAN	244	253	216	241	
IQ					
25%	205	213	189	203	
75%	300	308	244	295	

p-valueは一元配置分散分析にて算出

*Bonferroni, p<0.005

表 3. LDL コレステロールのカットオフを 180mg/dL, 190mg/dL 以上とした時の FH、非FHの割合。FH(Mut+) : 遺伝子変異が確認されている FH

未治療時 LDL-C 値	非 FH	FH	FH (Mut+)
180 以上	24.2	91.6	93.7
180 未満	75.8	8.4	6.3
190 以上	16.5	86.1	89.2
190 未満	83.5	13.9	10.8

表 4. 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. FH、非FHにおける未治療時のLDLコレステロール値の分布

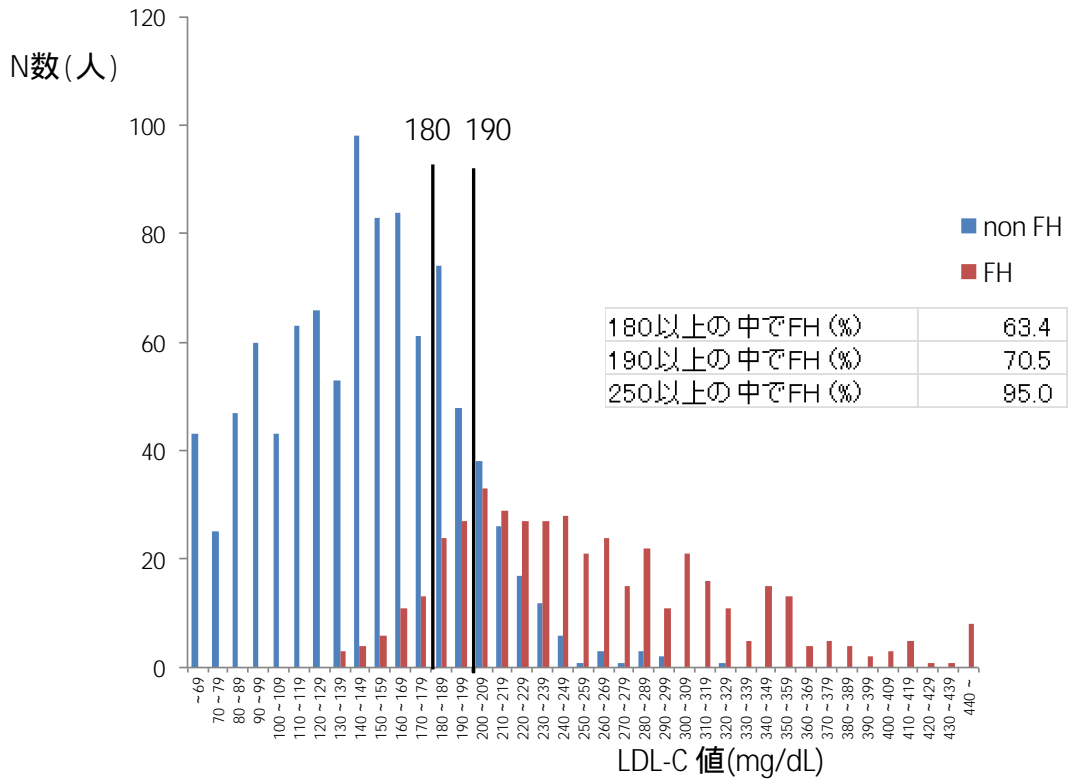


図2. 各年代別、男女別 Isolated hypo- α -lipoproteinemia の頻度(欧米の基準)

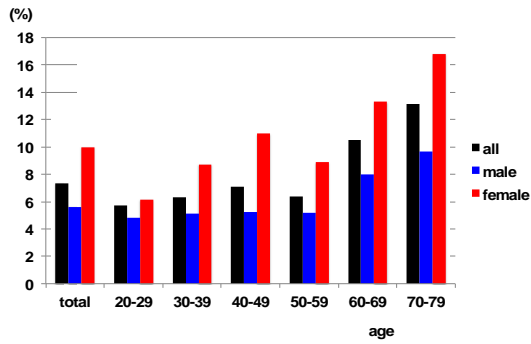


図3. 各年代別、男女別 Isolated hypo- α -lipoproteinemia の頻度(欧米の基準)

