

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服事業

総合研究報告書

原発性高脂血症に関する調査研究

研究分担者 石垣 泰（岩手医科大学内科学講座糖尿病代謝内科・教授）

研究要旨

家族性高コレステロール血症(FH)は早期に動脈硬化を来することが特徴であるが、同じく動脈硬化進展がみられる糖尿病(DM)とは、病変の質が異なっていると考えられている。我々は新規超音波測定法・位相差トラッキング法を用いて頸動脈壁の性状を観察したところ、IMT 肥厚やプラークの形成はFHで顕著に進行している一方で、位相差トラッキング法の測定値はDMで高く、動脈硬化形成における血管壁の質が異なると考えられた。

生体肝移植施行後のFHホモ接合体2症例は、HMG-CoA還元酵素阻害薬などの薬物療法下でそれぞれLDL-C 110-160 mg/dLにコントロールされており、血管合併症も認められず正常に発育している。生体肝臓移植は有効な治療と考えられ、本邦における数少ない症例の経過観察が必要である。

A．研究目的

原発性高脂血症の代表的疾患である家族性高コレステロール血症(FH)は、早発性の粥状動脈硬化をきたすことが大きな問題である。代表的な動脈硬化診断法であるBモード超音波で頸動脈の状態を評価すると、FHではプラークの多発が特徴的である。一方、代表的な動脈硬化危険因子である2型糖尿病(DM)では、びまん性の頸動脈内中膜肥厚(IMT)増大が主たる所見であり、疾患によって動脈硬化病変の性質が異なっていると考えられる。

本学では、工学部と共同で新しい超音波測定法・位相差トラッキング法の臨床応用を進めている。本測定法は、血管壁における数千に及ぶ複数の計測点の、心拍毎の動きを数十 $\mu\text{m}$ 単位で追跡することで、組織性状を非侵襲的に評価可能な

ことから、動脈硬化診断への有用性が期待されている。

本研究の目的は、新規測定法によってFHの動脈硬化病変の性質を検討し、質的診断の体系を確立することで、FHのイベント発症予測・予後向上に繋げることである。

また著明な高LDL-C血症を呈するFHホモ接合体患者は、早発性の冠動脈疾患を特徴とする。我々はFHホモ接合体の兄妹に対して、FHヘテロ接合体である父母をそれぞれのドナーとして生体肝移植を行い、13年にわたって診療を行ってきた。世界で最初のFHホモ接合体に対する生体肝移植例であり、予後を観察し報告する。

B．研究方法

FH 40名と年齢をマッチさせたDM 46名、検診受診健常者35名を対象に

位相差トラッキング法で測定した頸動脈性状、また他の動脈硬化指標を比較検討した。尚、位相差トラッキング法は従来の医療用超音波機器を用いることから、被験者への有害事象の危険性は極めて低いと考えられる。また測定に関しては本学医学部倫理委員会の審査・承認を得ている(2011-335)。

また生体肝移植施行後のF Hホモ接合体2名の兄妹の診療を行い、経過を観察した。

### C . 研究結果

両群の検査データを比較すると、平均IMTは健常者:0.54mm, DM0.70mm, FH0.79mmと肥厚度に差を認めた(図1)。また頸動脈プラークスコアはDM1.4, FH3.5とFHで頸動脈プラークの多発を認めた。また脈波伝播速度(PWV)は、DM1603 cm/s, FH1496 cm/sとDMで有意に高値を呈した。一方で、位相差トラッキング法で評価した頸動脈測定値はDM54.6 kPa, FH39.9kPaとFHで有意に低い値であった(図2)。ちなみに健常者では、測定値は28.0kPaとさらに低値を示した。次に位相差トラッキング法は血管の組織性状を評価できると考えられることから、測定値150kPa以上のいわゆる「硬い」と評価される部分の血管壁に存在する割合を定量した。その結果DMの頸動脈では総計測点の1.20%が150kPaを上回っていたのに対して、FHではその割合は0.54%と低値であった。過去に摘出組織標本と位相差トラッキング法測定値を適合させた報告を鑑みて、DMの頸動脈内中膜は膠原繊維が豊かで、一方FHの頸動脈には脂質成分が多く沈着し

ているものと推察された。さらに各測定点での計測値のばらつきを評価したところ、DMで変動係数(coefficiency of variance)が高く、FHに比較してDMでは頸動脈血管壁を構成する成分が不均一であると考えられた。

次に生体肝移植施行例の経過を示す。

1人目は1歳時に皮膚黄色腫を主訴に受診し、総コレステロール(TC)1128 mg/dL, LDL-C 898 mg/dLにてF Hホモ接合体を疑われた。父はHMG-CoA還元酵素阻害薬内服下でTC 285 mg/dL, 母は陰イオン交換樹脂内服下でTC 253 mg/dLでいずれもF Hヘテロ接合体と考えられた。LDL受容体遺伝子解析では、父と患児においてintron12に変異を認めたが、母には変異が検出されなかった。2歳時に父をドナーとする生体肝移植を施行され、術後よりプラバスタチンを開始された。四肢に認められていた皮膚黄色腫は、移植4年後には消失した。現在15歳で、身長166 cm、体重51 kgと体格は正常範囲である。プラバスタチン20 mgとエゼチミブ5 mg内服にてLDL-C 110-160 mg/dLにコントロールされている。頸動脈IMTは両側0.5mm、心エコーにて大動脈弁に異常を認めない。

2人目はその妹であり、生下時のTC 955 mg/dL, LDL-C 766 mg/dLにて、兄と同じくF Hホモ接合体を疑われ、LDL受容体遺伝子解析では、父、兄と同じ変異を認めた。2歳時に母をドナーとする生体肝移植を施行され、術後薬剤性肝炎や胆道閉塞などを併発したが、最近は安定した状態で経過している。現在11歳で、身長148 cm、体重36 kgと体格は正常範囲である。プラバスタチン20 mgとエゼチミブ2

mg内服にて LDL-C 110-150 mg/dL にコントロールされている。頸動脈 IMT は両側 0.5mm、心エコーにて大動脈弁に異常を認めない。

#### D . 考察

我々の検討では、IMT 肥厚やプラークの形成は FH で顕著に進行している一方で、PWV は DM で高値を示しており、動脈硬化の質において両者で違いがあることが示唆された。新規測定法である位相差トラッキング法の測定値は DM で高く、しかも各測定点でのばらつきが大きいことから、DM の血管壁には「硬い」と評価される成分が多く存在し、しかも構成が不均一であると考えられた。それに対して FH では、血管壁に脂質が沈着するといったこれまでの病理像を裏付ける測定値、すなわち「柔らかい」成分が比較的均一に存在していることが示唆された。このように位相差トラッキング法では非侵襲的に血管性状を評価できる可能性があるが、今後は新規測定法で得られた結果が、冠動脈疾患や脳血管障害といった臨床像とどのように関連するか検討を進めることが今後の課題である。

FH ホモ接合体に対する標準的治療は LDL アフェレシスであるが、肝臓移植は疾患の根治に近い治療法であると考えられる。移植後に生涯にわたっての免疫抑制剤内服が義務付けられるが、脂質値が安定し、LDL アフェレシスにともなう拘束から解放されることは大きな利点である。しかし、米国と異なり我が国では脳死肝移植の施行例は限られていることから、生体移植の比重が高くならざるをえない。生体移植では近親者がドナー

となることが多いが、FH の場合、ドナーとなりうる血縁者にヘテロ接合体が多いことも懸念材料である。こうした状況の中で、この 2 症例は FH ヘテロ接合体のからの生体肝移植によって、HMG-CoA 還元酵素阻害薬等の薬物療法の補助下で良好な脂質コントロールが得られている。移植手術は大きな侵襲を伴うが、2 症例とも大きな問題なく成長している。またドナーである両親も術後問題なく経過している。以上から、わずか 2 例ではあるが、日本人の FH ホモ接合体においても、生体肝臓移植は非常に有効な治療法であると考えられる。

#### E . 結論

位相差トラッキング法を用いて頸動脈の血管性状を評価することで、FH の動脈硬化形成の特徴が評価可能と期待される。また、難治性高脂血症である FH ホモ接合体に対して、生体肝臓移植は有効な治療と考えられ、本邦における数少ない症例の経過観察が必要である。

#### F . 健康危険情報

なし

#### G . 研究発表

##### 1 . 論文発表

1. Gao J, **Ishigaki Y**, Yamada T, Kondo K, Yamaguchi S, Imai J, Uno K, Hasegawa Y, Sawada S, Ishihara H, Oyadomari S, Mori M, Oka Y, Katagiri H. Involvement of Endoplasmic Stress Protein C/EBP Homologous Protein in Arteriosclerosis Acceleration With Augmented Biological Stress Responses. *Circulation*. 2011;

- 124(7):830-9.
2. Uno K, Yamada T, **Ishigaki Y**, Imai J, Hasegawa Y, Gao J, Kaneko K, Matsusue K, Yamazaki T, Oka Y, Katagiri H. Hepatic peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ -fat-specific protein 27 pathway contributes to obesity-related hypertension via afferent vagal signals. *Eur Heart J*. 2012; 33(10):1279-89.
  3. Kudo H, Emi M, **Ishigaki Y**, Tsunoda U, Hinokio Y, Ishii M, Sato H, Yamada T, Katagiri H, Oka Y. Frequent loss of genome gap region in 4p16.3 subtelomere in early-onset type 2 diabetes mellitus. *Exp Diabetes Res*. 2011; 2011:498460.
  4. Suzuki T, Imai J, Yamada T, **Ishigaki Y**, Kaneko K, Uno K, Hasegawa Y, Ishihara H, Oka Y, Katagiri H. Interleukin-6 enhances glucose-stimulated insulin secretion from pancreatic beta-cells: potential involvement of the PLC-IP3-dependent pathway. *Diabetes*. 2011;60(2):537-47.
  5. Shoji K, Morita H, **Ishigaki Y**, Rivard CJ, Takayasu M, Nakayama K, Nakayama T, Inoue Y, Ayaki M, Yoshimura A. Lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency without mutations in the coding sequence: a case report and literature review. *Clin Nephrol*. 2011; 76(4):323-328.
  6. Hasegawa Y, Saito T, Ogihara T, **Ishigaki Y**, Yamada T, Imai J, Uno K, Gao J, Kaneko K, Shimosawa T, Asano T, Fujita T, Oka Y, Katagiri H. Blockade of the Nuclear Factor- $\kappa$ B Pathway in the Endothelium Prevents Insulin Resistance and Prolongs Life Spans. *Circulation*. 2012; 125(9):1122-33.
  7. Usui M, Yamaguchi S, Tanji Y, Tominaga R, **Ishigaki Y**, Fukumoto M, Katagiri H, Mori K, Oka Y, Ishihara H. Atf6 $\alpha$ -null mice are glucose intolerant due to pancreatic  $\beta$ -cell failure on a high-fat diet but partially resistant to diet-induced insulin resistance. *Metabolism*. 2012; 61(8):1118-28.
  8. Tsukita S, Yamada T, Uno K, Takahashi K, Kaneko K, **Ishigaki Y**, Imai J, Hasegawa Y, Sawada S, Ishihara H, Oka Y, Katagiri H. Hepatic glucokinase modulates obesity predisposition by regulating BAT thermogenesis via neural signals. *Cell Metab*. 2012; 16(6):825-32.
  9. Munakata Y, Yamada T, Takahashi K, Tsukita S, Takahashi K, Sawada S, Imai J, **Ishigaki Y**, Oka Y, Katagiri H. A Case of Slowly Progressive Type 1 Diabetes with Insulin Independence Maintained for 10 Years with  $\alpha$ -glucosidase Inhibitor Monotherapy. *Intern Med*. 2012;51(24):3391-4.

10. Saito T, Hasegawa Y, **Ishigaki Y**, Yamada T, Gao J, Imai J, Uno K, Kaneko K, Ogihara T, Shimosawa T, Asano T, Fujita T, Oka Y, Katagiri H. Importance of endothelial NF- $\kappa$ B signalling in vascular remodelling and aortic aneurysm formation. *Cardiovasc Res.* 2013; 97(1):106-14.
  11. Takahashi K, Yamada T, Tsukita S, Kaneko K, Shirai Y, Munakata Y, **Ishigaki Y**, Imai J, Uno K, Hasegawa Y, Sawada S, Oka Y, Katagiri H. Chronic mild stress alters circadian expressions of molecular clock genes in the liver. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013 ;304(3):E301-9.
  12. Takagi M, **Ishigaki Y**, Uno K, Sawada S, Imai J, Kaneko K, Hasegawa Y, Yamada T, Tokita A, Iseki K, Kanno S, Nishio Y, Katagiri H, Mori E. Cognitive dysfunction associated with anti-glutamic acid decarboxylase autoimmunity: a case-control study. *BMC Neurol.* 2013;13:76.
  13. Kondo K, **Ishigaki Y**, Gao J, Yamada T, Imai J, Sawada S, Muto A, Oka Y, Igarashi K, Katagiri H. Bach1 deficiency protects pancreatic  $\beta$ -cells from oxidative stress injury. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013; 305(5):E641-8.
  14. Sakata N, Goto M, Motoi F, Hayashi H, Nakagawa K, Mizuma M, Yamaya H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Sawada S, Ottomo S, Okada T, Fukase K, Yoshida H, Ito T, Hirota M, **Ishigaki Y**, Sekiguchi S, Rikiyama T, Katayose Y, Fujimori K, Egawa S, Shimosegawa T, Katagiri H, Satomi S, Unno M. Clinical Experiences in the Treatment of Pancreatic Arteriovenous Malformation by Total Pancreatectomy With Islet Autotransplantation. *Transplantation.* 2013; 96(5):e38-e40.
2. 学会発表
1. 高 俊弘、石垣 泰、澤田 正二郎、近藤 敬一、井泉 知仁、宇野 健司、長谷川 豊、山口 賢、金子 慶三、突田 壮平、高橋 圭、今井 淳太、山田 哲也、石原 寿光、岡 芳知、片桐 秀樹 . 動脈硬化発症・進展における WSF1 の役割の検討 .第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会 ; 2011 ; 札幌
  2. 鶴田藍、石垣泰、沖本久志、長谷川英之、小岩喜郎、加藤真、本蔵理恵子、澤田正二郎、今井淳太、山田哲也、金井浩、岡芳知、片桐秀樹 2 型糖尿病患者と家族性高コレステロール血症患者における頸動脈血管弾性特性の検討、第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会 ; 2012 ; 横浜
  3. 石垣泰 (特別講演) Integrated Stress Response と代謝異常、日本過酸化脂質・抗酸化物質学会 第 20 年会 ; 2012 ; 仙台
  4. 東海林 渉、**石垣 泰**、黒澤 聡子、山田 哲也、今井 淳太、澤

- 田正二郎、鴫田 藍、宇野 健司、長谷川 豊、金子 慶三、片桐 秀樹、安保 英勇．糖尿病の食事療法への夫婦の取り組みタイプに関する検討：血糖コントロールおよびメンタルヘルスの比較．第56回日本糖尿病学会年次学術集会；2013；熊本
5. 児玉慎二郎、山田 哲也、江見 充、工藤 宏仁、石井 美穂、佐藤 秀則、澤田正二郎、今井 淳太、**石垣 泰**、岡 芳知、片桐 秀樹．全ゲノム CNV 解析による若年発症2型糖尿病患者における複数領域の高頻度ゲノム欠失．第56回日本糖尿病学会年次学術集会；2013；熊本
6. 澤田正二郎、**石垣 泰**、今井 淳太、山田 哲也、内藤 剛、柴田 近、佐々木 巖、岡 芳知、片桐 秀樹．糖尿病合併高度肥満に対する肥満手術1年後の持続血糖モニター (continuous glucose monitoring; CGM) で捉えた血糖プロフィール．第31回日本肥満症治療学会学術集会；2013；東京
7. 澤田正二郎、**石垣 泰**、鴫田 藍、長谷川英之、本蔵理恵子、金子 礼、今井 淳太、山田 哲也、宮地 幸哉、金井 浩、岡 芳知、片桐 秀樹．1型と2型糖尿病患者の頸動脈血管弾性特性の比較検討．第45回日本動脈硬化学会学術集会；2013；東京
8. 村椿 智彦、**石垣 泰**、森下 城、鹿野 理子、金澤 素、片桐 秀樹、福土 審．肥満患者と健常者における食物刺激に対する渴望反応の差異．第34回日本肥満学会；2013；東京
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
  2. 実用新案登録 なし
  3. その他 なし

図1. 頸動脈内中膜肥厚と比較

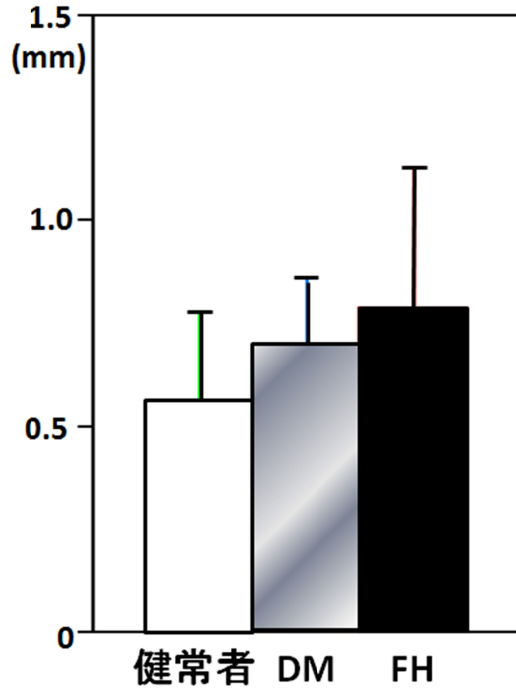


図2. 家族性高コレステロール血症と2型糖尿病における血管弾性特性とIMT

