

34 家族性高コレステロール血症(FH)における冠動脈疾患発症および予後に及ぼす因子の検討

研究代表者名： 馬淵 宏¹

共同研究者名： 東方利徳¹、呂 紅¹、川尻剛照¹、野原 淳¹、稲津明広²

施設名： 金沢大学大学院医学系研究科血管分子遺伝学(内科学第二)¹、金沢大学医学部保健学科²

背景

家族性高コレステロール血症(FH)は著明な高LDLコレステロール(LDL-C)血症を背景に高率に冠動脈疾患(CHD)を発症する常染色体優性遺伝疾患であり、その予後はCHD発症に大きく左右される。しかし本症においてもCHD発症年齢には明らかな性差が存在し、また性別が同一で血清LDL-C値や加齢による影響が同程度と考えられる症例間でも、CHD発症に個体差が存在することも事実である¹⁾。

HMG-CoA還元酵素阻害剤(スタチン)は強力なコレステロール低下薬であり、CHDに対する一次予防および二次予防効果は、欧米で行われた大規模臨床試験により実証された。各試験の比較から、介入を受ける患者群のCHD発症率が高く治療前LDL-C値が高いほど、LDL-C低下に対するイベント減少効果は大きく、特に二次予防において顕著である。高LDL-C血症に強く影響される本症においては、スタチンの有益性は一般人と比較し更に大きいものと想定される。

目的

スタチンによる治療下のFH患者において、CHDおよび総死亡をエンドポイントとした観察研究を行い、最大の危険因子である高LDL-C血症の治療下で本症のCHD発症・進展に関与するLDL-C以外の因子を明らかにすることが本研究の目的である。

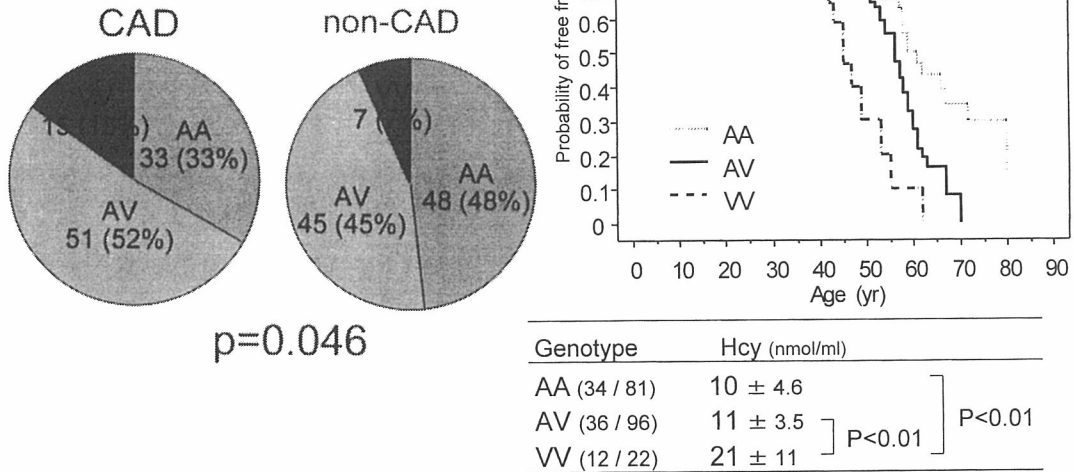
研究の経緯

我々はこれまでにFHの冠動脈疾患発症・進展に関与する因子の検討を行ってきた。ホモシステイン代謝関連酵素のひとつメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)の遺伝子多型は、近年新たな動脈硬化性疾患の危険因子として注目されているが、一般人においてその関連性は必ずしも明確とは言えない。我々はヘテロ接合体性FH男性約200例を対象とした検討から、本症においてのCHD発症と同遺伝子多型の関連、さらにCHD発症年齢との相関を明らかにした(図1)²⁾。さらに我々は新たに同定したエストロゲン受容体 α (ER α)の遺伝子多型-1989T/Gおよびそれと連鎖する遺伝子多型数種が、ヘテロ接合体性FH男性および閉経後女性双方において冠動脈疾患発症と関連することを見いだした(図2)³⁾。

研究仮説

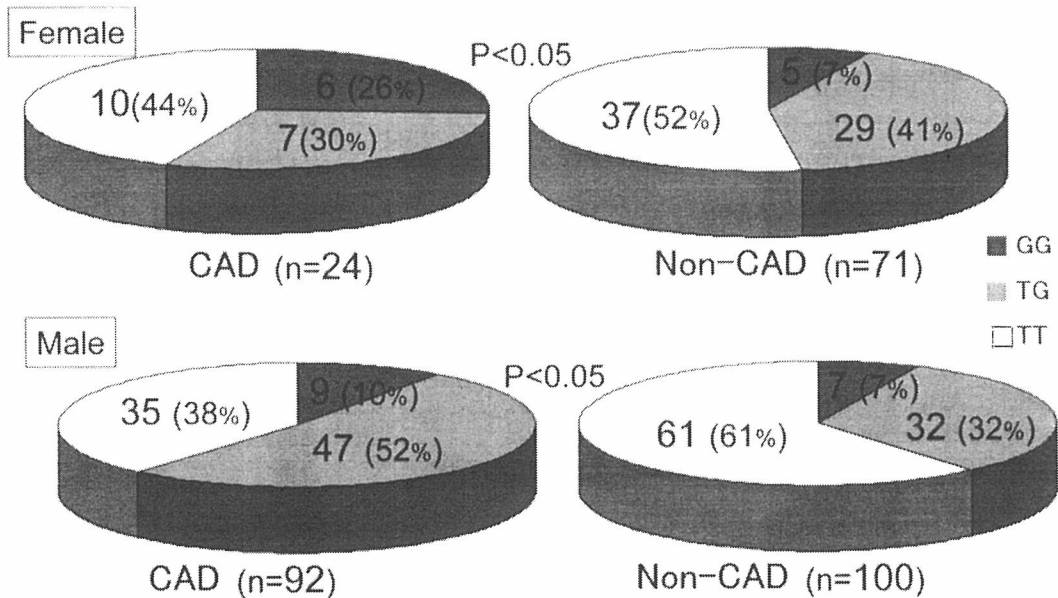
以上の背景および研究の経緯から、高LDL-C血症の強い影響下で、高率に冠動脈疾患を発症するFHにおいての冠動脈疾患合併例、非合併例間の検討は、未確立の危険因子の影響を明確化する可能性が期待される。

図1.FHにおけるMTHFR 遺伝子多型と冠動脈疾患の関連



Kawashiri M et al. *Am J Cardiol* 86(8):840-845, 2000.

図 1 FH における MTHFR 遺伝子多型と冠動脈疾患の関連



Lu H et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002 (in press).

図 2 FHER における alpha-1989T/G(promoter B) 遺伝子多型と冠動脈疾患の関連

対象

対象は金沢大学医学部附属病院およびその関連施設に通院中および新規に受診したヘテロ接合体性FH、目標症例数 300 例(男 : 女 = 1 : 1)、年齢 25 才~70 才。自験例中最も若年でCHDを発症した男性ヘテロ接合体症例をもとに 25 歳以上を対象とした。重篤な合併疾患のない限り全例がスタチンによる薬物療法の適応と考えられ、現在 通院治療中の症例を即登録可能である。

方法

1. 登録例全例にスタチンによる介入下に観察研究を行う。
2. エンドポイント：冠動脈イベントの発症ならびにその他の脳心血管系疾患発症およびこれら以外のすべての死因に関しても追跡する。
3. 登録時および追跡時検査項目（遺伝子多型に関しては登録時のみ）：生活習慣調査（飲酒歴、喫煙歴）、既往歴、現病歴、心電図、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセライド、遊離脂肪酸、Lp(a)、RLP-C、空腹時血糖、HbA1c、インスリン、ホモシステイン、ビタミンB12、葉酸、アポ AI、アポ B、アポ E、LH、FSH、DHEA-S、エストラジオール、テストステロン、遊離テストステロン、アポ E 遺伝子型、MTHFR 遺伝子型、エストロゲン受容体 α 遺伝子型、高感度 CRP
4. 前述の登録時検査を施行後、患者個別の治療方針として申請者らが昨年日本動脈硬化学会総会において提示した「J-LIT チャート」を指針とする。個々の症例にはコレステロール値ならびに他の危険因子の管理目標が設定され、スタチンによるコレステロール低下療法と可及的な危険因子の管理下で追跡を行う。症例により LDL-C 値のコントロールが不十分な場合陰イオン交換樹脂の追加も行う。

登録例の臨床像

2002年4月30日現在で登録あるいは登録予定となった64例（男性34例、平均年齢 59 ± 13 歳、女性30例、平均年齢 59 ± 15 歳）のスタチンによる治療下での臨床像は以下の通りである。血清総コレステロール 222 ± 38 、LDL-C 150 ± 60 、HDL-C 54 ± 14 、トリグリセライド 91 ± 41 (mg/dl)、いずれも男女間で明らかな差はなく、高血圧、糖尿病、喫煙者の頻度にも男女差は認めない。本年度中に登録を完了し前向き観察研究を行う。

文献

- 1) Mabuchi H, et al. Circulation 79(2):225-32, 1989.
- 2) Kawashiri M, et al. Am J Cardiol 86(8):840-845, 2000.
- 3) Lu H, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 22(5):817-23, 2002.