
原 著

高コレステロール血症における血清アミロイド A と 頸動脈硬化症に関する臨床的研究

— 慢性炎症に及ぼすスタチンの効果について —

伊 藤 崇 子

新潟大学大学院医歯学総合研究科生体機能調節医学専攻

内部環境調節医学講座内分泌・代謝学分野

(主任：相澤義房教授)

Clinical Study for the Relevance of Serum Amyloid A and Carotid Atherosclerosis with Hypercholesterolemia

Takako ITO

Endocrinology, Niigata University Graduate School of

Medical and Dental Science

(Director: Prof. Yoshifusa AIZAWA)

要 旨

【目的】高コレステロール血症は心血管疾患の重要な危険因子である。その背景には動脈硬化の進展がある。慢性炎症はこの段階で重要な役割を果たし、各種の炎症性サイトカインの関与が報告されるようになった。近年、高感度 CRP 測定法が確立され、心血管疾患発症の予測因子になるとのエビデンスも確立されている。また、動脈硬化病変の早期かつ非侵襲的な評価に頸動脈超音波検査が有用である。しかし、炎症時に増加する急性相反応物質のなかでも、血清アミロイド A (SAA) に関する検討はいまだ少ない。そこで、今回我々は、高コレステロール血症患者の SAA を測定し、頸動脈病変との関連及び HMG-CoA 還元酵素阻害剤 (スタチン) による治療効果を検討した。

【方法】検診で高コレステロール血症を指摘された患者 (H-chol 群) および正脂血症 (Control 群) を対象とした。一部にスタチンを投与し、治療前後の血清脂質値および血清アミロイド A、高感度 CRP 値、内膜中膜肥厚度 (IMT) を比較した。

【結果】① H-chol 群では、血清アミロイド A 値と高感度 CRP 値のいずれも、対照群に比し

Reprint requests to: Takako Iro
First Department of Internal Medicine
Niigata University Medical & Dental Hospital
1-757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757
新潟大学医学部第一内科 伊藤崇子

有意に高値であった (SAA: 5.53 ± 4.59 vs. $4.10 \pm 3.43 \mu\text{g/ml}$, $p < 0.05$; hs-CRP: 0.97 ± 0.70 vs. $0.60 \pm 0.60 \text{ mg/L}$, $p < 0.01$). ②スタチン治療をした高コレステロール血症群 (HC-St群) と対照群を比較すると, HC-St群では73.7%, Control群では13.4%の頸動脈肥厚病変 (max IMT 1.1mm 以上もしくはプラークが存在) を認めた. また, HC-St群の max IMT は, Control群に比し, 有意に高値であった. (max IMT: 0.97 ± 0.70 vs. $0.60 \pm 0.60 \text{ mm}$, $p < 0.01$). ③HC-St群42名におけるスタチン治療前後での比較: スタチン治療前後で, TC - 24.6%, LDL-C - 32.4%, TG - 19.2%の有意な低下を認めた. HDL-Cは有意な変化を認めなかった. また, 血清アミロイドA値は有意に低下し, 高感度CRP値は低下する傾向を認めた. さらに, 頸動脈病変を持つ場合に血清アミロイドA値は低下する傾向を示した. また, 血清アミロイドA値が $8 \mu\text{g/ml}$ 以上と高い群および高感度CRP値が 1.0 mg/L 以上と高い群では有意な低下を認めた.

【考察】高コレステロール血症患者において, 血清アミロイドA及び高感度CRPは有意に増加し, 頸動脈肥厚は対照群に比して重度であった. 血清アミロイドAと頸動脈肥厚の重症度との関連はないものの, 血清アミロイドAや高感度CRPの基礎値の高い患者など, 慢性炎症を基盤とする動脈硬化症のリスクが高い患者では, スタチン治療が血清アミロイドAを有意に低下させ ($p < 0.05$), 頸動脈肥厚患者でも低下する傾向があった ($p = 0.06$). 血清アミロイドAを指標とする高コレステロール血症患者へのスタチン治療が, その脂質低下作用に加え, 抗炎症作用を介し, 動脈硬化の予防と抑制に有用である可能性が考えられた.

キーワード: 血清アミロイドA, 高感度CRP, 内膜中膜肥厚度, スタチン

緒 言

日本人の死因として, 心疾患は1985年以降, 第2位を占めている. 特に, 食生活の欧米化や環境因子の変化により, 虚血性心疾患の発症頻度が増えている¹⁾. その成因として, 高コレステロール血症が重要なリスクファクターであることは病理学的にも, また多くの欧米の大規模疫学的試験からも明らかである²⁾. しかしながら, 4SやCAREなどスタチンを用いた近年の大規模疫学試験での冠動脈イベントのリスク抑制率は約30%程度にとどまり, 高コレステロール血症の是正のみでは, 冠動脈疾患を完全には抑制できないこともわかってきた³⁾⁴⁾. その理由として, 動脈硬化の原因はコレステロール代謝異常のみならず, 酸化ストレス⁵⁾, 血管内皮障害⁶⁾, グルコーススパイク (糖代謝異常)⁷⁾, アディポサイトカインの異常⁸⁾などが関与し, その成因は多岐にわたることも明らかになっている. すなわち, 高コレステロール血症において脂質代謝のみならず, その他の危険因子による複合的な関与を解明することは, 動脈硬

化症の根本的な成因を探ることにつながると考えられる.

近年, 動脈硬化の発症と進展には炎症機序が大きな役割をはたし, 高感度CRPや各種炎症性サイトカインなどの血中の炎症性物質が, 心血管疾患の発症の独立した予測因子であることが報告されている⁹⁾¹⁰⁾. また, 高感度CRP濃度は, 頸動脈を含む全身の動脈硬化の進展と強い関連を持つことも知られている¹¹⁾¹²⁾. しかしながら, CRPと同様に炎症時に増加する急性相反応性物質のひとつである血清アミロイドAに関する報告は多くない. また, これらの急性相反応性蛋白が心血管疾患の発症の予知因子のみならず, その進展にも関わるかどうかはいまだ不明な点が多い.

一方, 早期の動脈硬化病変を非侵襲的に評価する方法として, 頸動脈超音波検査がきわめて有用とされている. さらに頸動脈超音波検査は, 脳血管障害の発症の危険性予知のみならず, 虚血性心疾患の危険性予測にも有用であることがわかってきた¹³⁾¹⁴⁾. また, 高コレステロール血症に対しては, HMG-CoA還元酵素阻害剤 (スタチン) が

強力な脂質低下作用のみならず、抗炎症、抗酸化、血管内皮保護など、多面的作用 (pleiotropic effect) をもたらし、抗動脈硬化的に作用することが実験的にも明らかになってきている¹⁵⁾¹⁶⁾。そこで、今回、高コレステロール血症患者 93 名における血清アミロイド A (SAA) および高感度 CRP (hs-CRP) を測定し、その臨床的意義を明らかにする目的で、HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療効果を検討したので報告する。

対象と方法

1. 対象

当院及び関連病院の検診を受診し、高コレステロール血症 (TC \geq 220mg/dl) を指摘され、高脂血症外来を受診した 93 名 (H-chol 群：男性 38 名、女性 55 名、平均 56.8 \pm 10.6 歳) および正脂血症 69 名 (Control 群：男性 29 名、女性 40 名、平均 53.3 \pm 18.2 歳) を対象とした (表 1)。甲状腺機能低下症や腎機能障害などの二次性高脂血症患者及び高脂血症治療薬をすでに内服している患者は除外した。また、明らかな急性感染が疑われるもの (CRP $>$ 0.3mg/dl) は除外した。

2. 方法

12 時間以上の絶食後の早朝空腹時に採血し、血清脂質値 (TC, TG, LDL-C, HDL-C) は酵素法、アポ蛋白値 (ApoA I, ApoA II, ApoB, ApoC II, ApoC III, ApoE) は免疫比濁法、LCAT は自己基質法 (ジパルミトイルレシチン基質法)、Lp (a) は免疫比濁法により測定した。血清アミロイド A 値 (SAA) と高感度 CRP 値 (hs-CRP) は、ラテックス免疫比濁法により測定した。高コレステロール血症患者中 42 名に対して治療適応があると判断し、頸動脈硬化症の評価のために 7.5MHz のリニア式プローブを用いた頸動脈超音波検査を実施した (HDI 300; ATL Ultrasound, Inc., Bothell, WA, USA)。総頸動脈、球部、内頸及び外頸動脈を 15mm 範囲で描出後、近位壁と遠位壁の内膜中膜肥厚度 (IMT: intima-media thickness) を測定し、その最大値を max IMT として検討に用いた。

対照群 (Control 群) 30 名にも同様に頸動脈超音波検査を実施した。また、高コレステロール血症患者 42 名には HMG-CoA 還元酵素阻害剤 (アトルバスタチン 40%, プラバスタチン 21%, フルバスタチン 17%, シンバスタチン 12%, その他 10%) を 4 週間投与し、治療前後での血清脂質値および血清アミロイド A 値と高感度 CRP 値を比較検討した。測定値は平均 \pm 標準偏差で示し、統計学的処理には Fisher の χ^2 検定, Student t-test, Welch's t-test, paired t-test を用いた。有意水準は両側 5% 未満とした。

結 果

1. 高コレステロール血症群 (H-chol 群) と対照群 (Control 群) の血清脂質関連検査値及び炎症マーカーの比較

高コレステロール群 (H-chol 群) では、年齢、男女比、HDL-C, ApoAI, Lp (a) に差はないものの、TC, TG, LDL-C, ApoAII, ApoB, ApoCII, ApoCIII, ApoE, LCAT は対照群に比し有意に高値を呈した (表 1)。炎症マーカーとして、血清アミロイド A 値と高感度 CRP 値のいずれも、H-chol 群で有意に高値を呈した (図 1; SAA: 5.53 \pm 4.59 vs. 4.10 \pm 3.43 μ g/ml, $p <$ 0.05; hs-CRP: 0.97 \pm 0.70 vs. 0.60 \pm 0.60 mg/L, $p <$ 0.01)。単相関解析において、H-chol 群の血清アミロイド A 値は血清脂質値と相関を示さないものの、高感度 CRP 値と有意な正相関を示した ($r = 0.46$, $p <$ 0.001)。また、高中性脂肪値を呈する患者を除いた H-chol 群 ($n = 71$) では、血清アミロイド A 値は ApoB 値および高感度 CRP 値と有意な正相関を示した (ApoB: $r = 0.30$, $p <$ 0.05; hs-CRP: $r = 0.49$, $p <$ 0.001)。Control 群では、血清アミロイド A 値は、血清脂質値及び高感度 CRP 値といずれも有意な相関を示さなかった。また、血清アミロイド A 値と高感度 CRP 値の分布を比較すると、H-chol 群では SAA $\geq 8 \mu$ g/ml が 23.8%, hs-CRP ≥ 1.0 mg/L が 35.7% と高率であった (図 2)。

表1 高コレステロール血症群(H-chol群)と対照群(Control群)の血清脂質関連検査値の比較

	H-chol 群 (n=93)	Control 群 (n=69)	p-value
Men/women	38 / 55 #	29 / 40	NS
Age (years)	56.8±10.6	53.3±18.2	NS
TC (mg/dl)	253.5±248***	188.5±27.1	P<0.001
TG (mg/dl)	118.3±45.4***	86.1±47.1	P<0.001
LDL-C (mg/dl)	174.5±22.7***	107.8±23.2	P<0.001
HDL-C (mg/dl)	60.2±13.8	61.9±16.0	NS
ApoA I (mg/dl)	142.0±22.8	141.9±23.9	NS
ApoA II (mg/dl)	30.1±5.1*	27.8±5.9	P<0.05
ApoB (mg/dl)	125.7±15.7***	85.6±16.4	P<0.001
ApoC II (mg/dl)	5.1±2.1***	3.1±1.4	P<0.001
ApoC III (mg/dl)	10.6±2.7***	8.2±1.0	P<0.001
ApoE (mg/dl)	4.9±1.1***	4.0±1.1	P<0.001
LCAT (U/L)	104.7±20.8***	77.1±17.9	P<0.001
Lp(a) (mg/dl)	28.6±26.1	20.3±17.2	NS

TC, total cholesterol; TG, triglyceride; HDL-C, HDL cholesterol; LDL-C, LDL cholesterol; ApoA I / AII / B / CII / CIII / E, apolipoprotein A I / AII / B / CII / CIII / E; LCAT, lecithin cholesterol acyltransferase; Lp(a), lipoprotein(a)

vs. control subjects in Fisher's χ^2 検定

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 vs. control subjects in Student t-test or Welch's t-test

2. スタチン治療を施行した高コレステロール血症群(HC-St群)42名と対照群(Control群)30名の血清脂質関連検査値及び頸動脈病変の比較

高コレステロール群(HC-St群)では、治療前の年齢、男女比、HDL-C、ApoAI、ApoAII、Lp(a)に差はないものの、TC、TG、LDL-C、ApoB、

ApoCII、ApoCIII、ApoE、LCATは対照群に比し有意に高値を呈した(表2)。また、max IMT 1.1mm以上、もしくはプラークが存在する場合を頸動脈肥厚と定義し、両群間でその頻度を比較した。その結果、HC-St群では73.7%、Control群では13.4%の頸動脈肥厚病変を認めた(図3-A)。また、HC-St群のmax IMTは、Control群に比し、

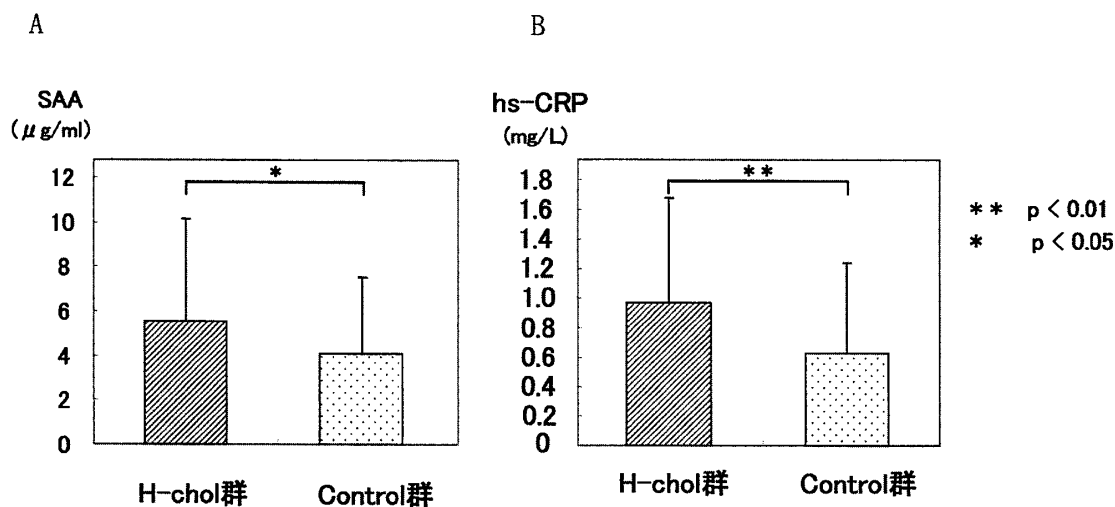


図1 高コレステロール血症群 (H-chol群) と対照群 (Control群) の SAA 値 (A) 及び高感度 CRP 値 (B) の比較

高コレステロール血症群 93 名と正常対照群 69 名の高感度 CRP 値と SAA 値を比較した。SAA 値と高感度 CRP 値のいずれも、高コレステロール血症群で有意に高値を呈した (SAA: 5.53 ± 4.59 vs. 4.10 ± 3.43 μ g/ml, $p < 0.05$; hs-CRP: 0.97 ± 0.71 vs. 0.63 ± 0.61 mg/L, $p < 0.01$)。

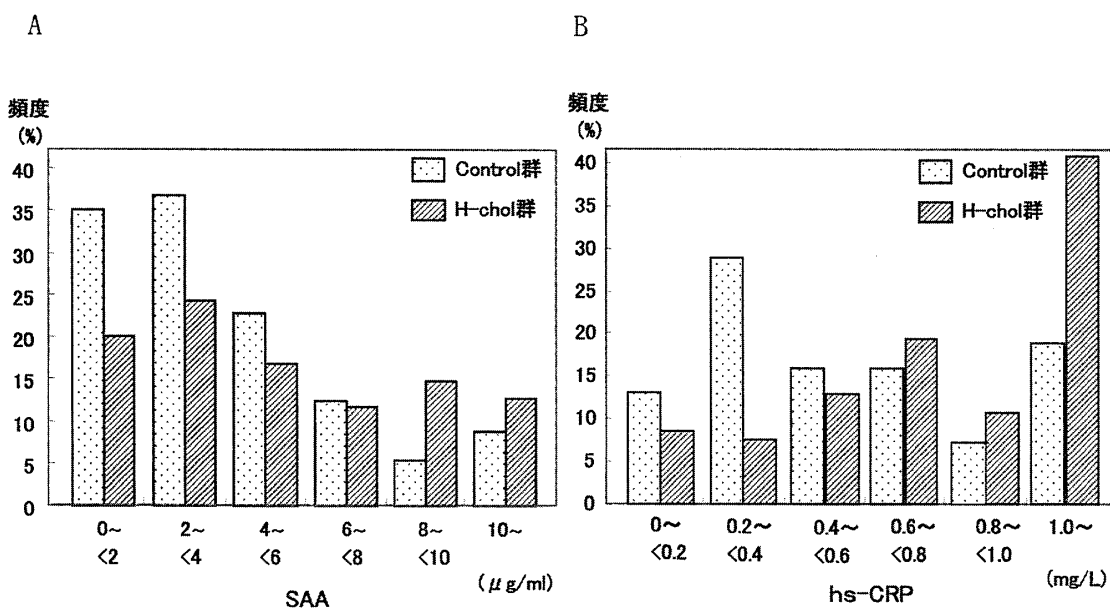


図2 高コレステロール血症群 (H-chol群) と対照群 (Control群) の SAA 値 (A) 及び高感度 CRP 値 (B) の分布

血清アミロイド A 値と高感度 CRP 値の分布の比較では、H-chol 群では SAA ≥ 8 μ g/ml が 25.8%, hs-CRP ≥ 1.0 mg/L が 40.8% と高率であった。

表2 スタチン治療を施行した高コレステロール血症群(HC-St群)と対照群(Control群)の血清脂質関連検査値の比較

	HC-St群 (n=42)	Control群 (n=30)	p-value
Men/women	15 / 27 #	14 / 16	NS
Age (years)	57.9±7.3	59.6±8.2	NS
TC (mg/dl)	264.7±18.7***	200.2±19.7	P<0.001
TG (mg/dl)	120.9±50.2 **	93.4±28.5	P<0.01
LDL-C (mg/dl)	185.2±21.4 ***	122.3±14.6	P<0.001
HDL-C (mg/dl)	60.2±13.8	60.1±16.5	NS
ApoA I (mg/dl)	140.3±21.9	140.7±26.9	NS
ApoA II (mg/dl)	29.7±5.1	28.1±6.9	NS
ApoB (mg/dl)	131.5±18.5 ***	96.4±10.4	P<0.001
ApoC II (mg/dl)	5.4±2.2 ***	3.8±1.5	P<0.001
ApoC III (mg/dl)	10.8±2.9 ***	8.8±1.8	P<0.001
ApoE (mg/dl)	4.9±1.0 ***	3.9±0.8	P<0.001
LCAT (U/L)	102.1±23.2 **	87.2±16.4	P<0.01
Lp(a) (mg/dl)	38.4 ±31.3	25.0± 18.9	NS

vs. control subjects in Fisher's χ^2 検定

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 vs. control subjects in Student t-test or Welch's t-test

有意に高値を呈した(図3-B: max IMT: 0.97 ± 0.70 vs. 0.60 ± 0.60 mm, p < 0.01).

3. 高コレステロール血症群(HC-St群)42名におけるスタチン治療前後での血清脂質関連検査値及び炎症マーカーの比較

スタチン治療前後で, TC - 24.6%, LDL-C - 32.4%, TG - 19.2%の有意な低下を認めた(全て p < 0.001). HDL-Cは有意な変化を認め

なかった. また, 高感度CRP値は低下する傾向を認めるものの, 有意な変化ではなかった(図4: 0.89 ± 0.70 → 0.75 ± 0.46 mg/L, p = 0.1). 血清アミロイドA値は 5.2 ± 4.4 → 4.0 ± 3.2 μ g/mlと有意な低下を認めた(図4: p < 0.05). さらに, 頸動脈病変を持つ場合に血清アミロイドA値は 5.53 ± 4.59 → 4.10 ± 3.43 μ g/mlと低下する傾向を示した(p = 0.06). また, 血清アミロイドA値が 8 μ g/ml以上と高い群(n = 10) および

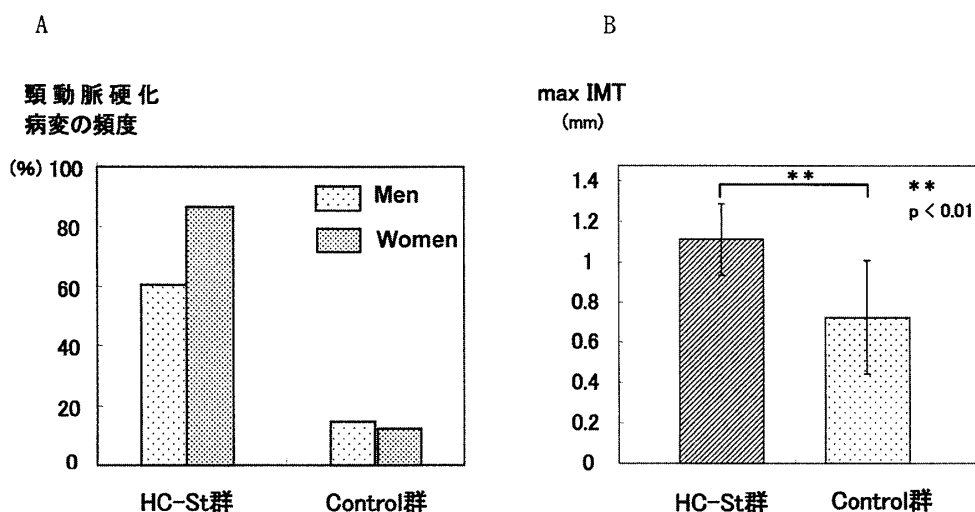


図3 スタチン治療を施行した高コレステロール血症群 (HC-St 群) と対照群 (Control 群) の頸動脈硬化病変の頻度 (A) と max IMT 値 (B) の比較

高コレステロール血症群 42 名と正常対照群 30 名の頸動脈硬化病変の頻度を比較した (A)。頸動脈硬化病変は、IMT 値 1.1mm 以上もしくはプラーク病変を認める場合と定義した。最大 IMT 値は高コレステロール血症群で、対照群に比し有意に高値を呈した (B)。 (max IMT: 0.097 ± 0.07 vs. 0.06 ± 0.06 mm, $p < 0.01$)。

高感度 CRP 値が 1.0 mg/L 以上と高い群 ($n = 15$) では有意な低下を認めた (図 5: $p < 0.05$)。各スタチン間での血清アミロイド A と高感度 CRP 値に対する治療効果に差異は認めなかった。

考 察

近年増加する虚血性心疾患の最も大きな危険因子である脂質代謝異常は、異常リポ蛋白の生成を介し、特に高 LDL 血症では血管内皮下でのマクロファージの泡沫化が促進され動脈硬化を惹起する。その動脈硬化の発症、進展に血管の炎症が重要な役割を持つことが明らかになってきている¹⁷⁾。この炎症機序の関与は、単球や血小板の内皮への接着、マクロファージや平滑筋細胞の遊走、増殖、泡沫化を促進させる。このような炎症機序に関与する炎症マーカーの中で、高感度 CRP が心血管疾患の発症の独立した予測因子であることは広く知られている。冠動脈疾患の既往のない集団での

多くの前向き研究により、脂質レベルのリスクに加えて高感度 CRP の基礎値が将来の心血管イベントの発症を予測できることが報告されている¹⁸⁾。しかし、本邦では動脈硬化症に対しての保険適応はなく、スクリーニング検査としての有用性のエビデンスは不十分である。一方、血清アミロイド A (SAA) は、高比重リポ蛋白 (HDL) 中にアポ蛋白として存在する両親媒性の急性反応性蛋白質である。炎症機序に関わる血清アミロイド A は、炎症と非炎症の鑑別や炎症疾患の急性期と回復期の鑑別において他の炎症マーカーに比べ優れており、炎症疾患の変化を鋭敏に反映する¹⁹⁾。この血清アミロイド A は、ヒトでは 3 種のアイソフォーム (SAA1, SAA2, SAA4) が存在する。これらは全身性の炎症に伴って肝臓で産生されるが、肝外組織においても動脈硬化巢の主要細胞において mRNA の発現を認めている²⁰⁾。また、臨床的には動脈硬化を惹起しやすい肥満、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、糖尿病、慢性関

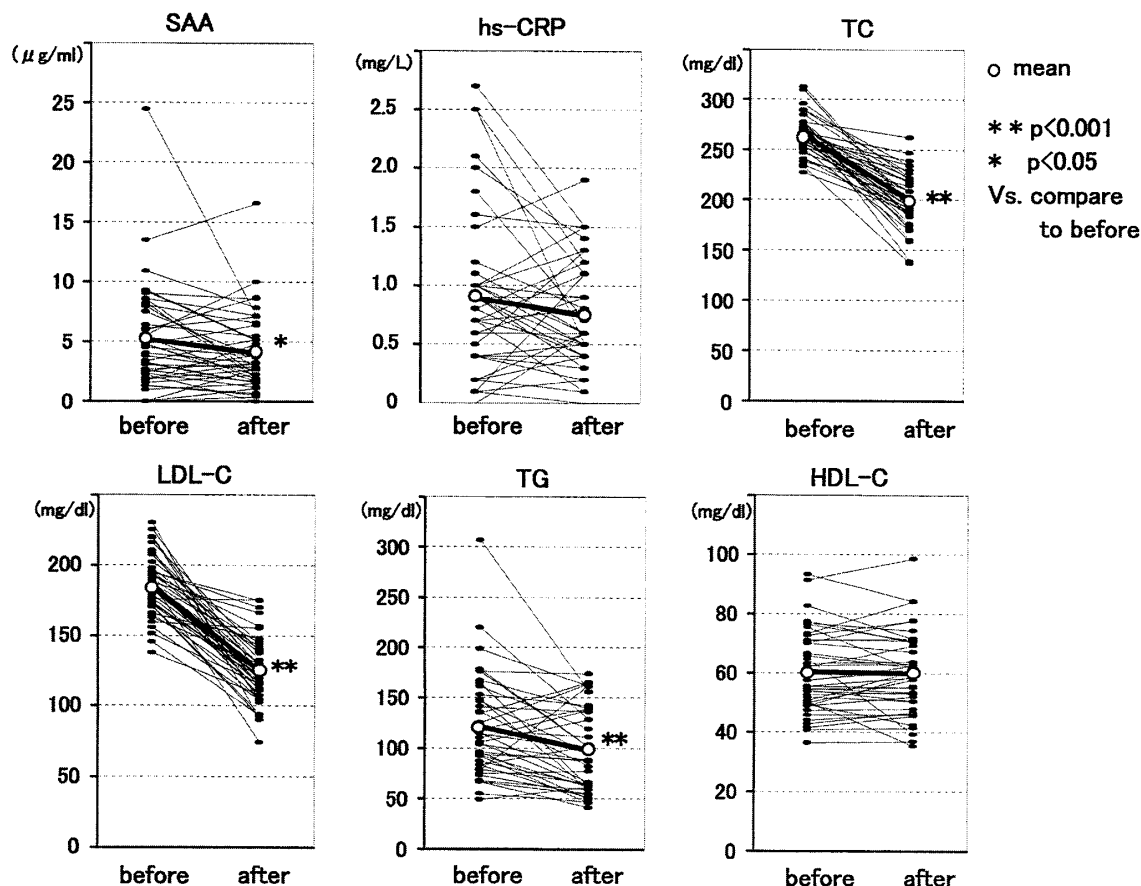


図4 スタチン治療を施行した高コレステロール血症群(HC-St群)における治療前後での血清アミロイドA, 高感度CRPおよび血清脂質関連検査値の推移

スタチン治療前後で, TC - 24.6%, LDL-C - 32.4%, TG - 19.2%の有意な低下を認め(全て $p < 0.001$), HDL-Cは変化を認めなかった。また, 高感度CRP値は有意な変化を認めないものの ($0.89 \pm 0.70 \rightarrow 0.75 \pm 0.46 \text{ mg/L}$, $p = 0.1$), 血清アミロイドA値は $5.2 \pm 4.4 \rightarrow 4.0 \pm 3.2 \mu\text{g/ml}$ と有意な低下を認めた ($p < 0.05$)。

節リウマチなどの病態で上昇することが報告されている²¹⁾²²⁾。このような疾患での慢性的かつ軽度な血清アミロイドAの上昇は, 心血管疾患の予測因子として利用できる可能性が考えられ, 冠動脈疾患などの動脈硬化を基盤に持つ疾患において上昇することも報告されている。しかしながら, 脂質代謝異常, 特に高コレステロール血症における報告は少ない。

高コレステロール血症は, 虚血性心疾患の危険因子のひとつであり, 動脈硬化を促進させる。本検討では, 高コレステロール血症患者において,

血清アミロイドA値とともに高感度CRP値は有意に上昇しており, 頸動脈硬化病変の肥厚度が強かった(図1及び図3)。*in vitro*の実験では, 動脈硬化のモデルマウスであるLDL受容体欠損マウスへの高コレステロール食負荷により, 血清アミロイドAが上昇し, 大動脈の動脈硬化病変の程度と関連することが報告されている²³⁾。その理由として, 血清アミロイドAが, 急性期での生体防御のみならず, 組織修復時の脂質輸送に関与することが挙げられる。高コレステロール血症では, 酸化LDLの形成を背景に酸化ストレスや炎症,

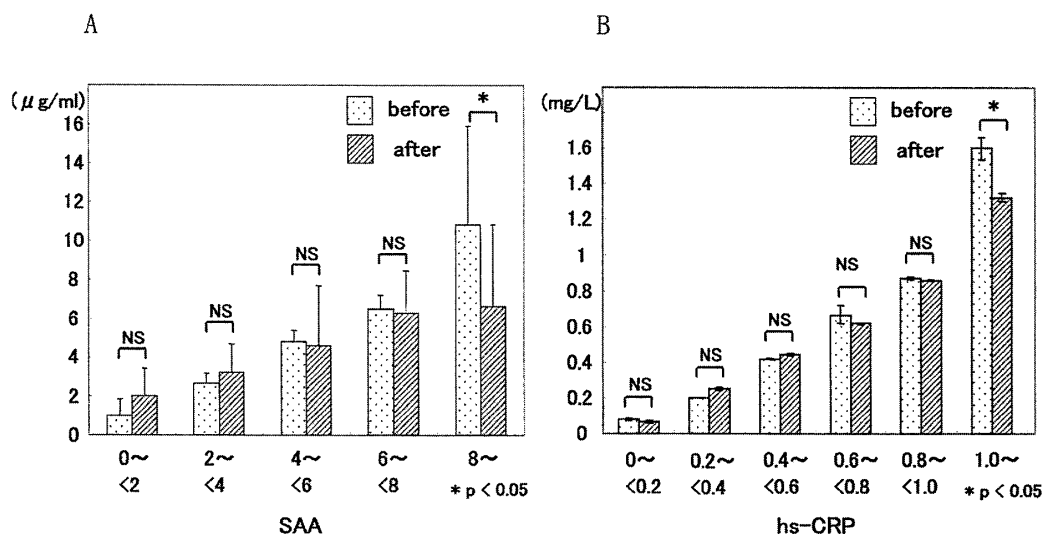


図5 スタチン治療を施行した高コレステロール血症群 (HC-St 群) における血清アミロイド A 値および高感度 CRP 値の分布による治療効果の差異

血清アミロイド A 値および高感度 CRP 値の分布毎にスタチンによる変化を比較した。血清アミロイド A 値が $8\mu\text{g/ml}$ 以上の場合、高感度 CRP 値が 1.0mg/L 以上の場合にスタチン治療による有意な低下を認めた ($p < 0.05$)。

血管内皮の障害、粥腫の形成などを基盤として、動脈硬化を発症、進展させる。組織障害時には、炎症に伴い産生される血清アミロイド A は他の炎症性サイトカインとともに組織修復に働き、細胞外マトリックスを分解する MMP などの蛋白分解酵素の発現を上昇させ、単球や chemotaxis の血管壁への移動や接着を促進し、動脈硬化の発症に関与する。さらに HDL 中の血清アミロイド A は、血管内皮の細胞外プロテオグリカンへ結合することでコレステロール efflux (引き抜き) が低下し、マクロファージの泡沫化が促進される。また、抗酸化作用も低下するために動脈硬化の進展に寄与する²⁴⁾。すなわち、単なる急性期反応蛋白としてのほかに、血清アミロイド A が直接的に動脈硬化巣の形成と進展に促進的に働くことも考えられる。よって、血清アミロイド A を指標として慢性炎症を把握し、それを抑制することは、動脈硬化の進展の抑制にも有用と考えられる。

また、三井田らは、アルツハイマー病患者で上昇する血清アミロイド A が、脳脊髄液中の HDL

からのアポ E の引き抜きに関わり、脳脊髄液中 HDL のアポ E の喪失がアミロイド β 蛋白のクリアランス低下を引き起こすことを報告している²⁵⁾。

よって、動脈硬化のリスクの高い高コレステロール血症において、血清アミロイド A を正常に保つことは、虚血性心疾患のみならず、中枢神経機能にも良い影響を及ぼすと考えられる。本検討では、4 週間のスタチン投与により、血清アミロイド A の基礎値の高い例など動脈硬化症のリスクが高い患者では、血清脂質値の改善のみならず、血清アミロイド A は有意に低下し、頸動脈肥厚度の高い患者では、低下する傾向があった。この低下がコレステロール値の改善による作用か、また、スタチンによる多面的作用 (抗炎症作用) を介する機序に起因するのかは、今後の検討が必要である。また、このスタチンによる血清アミロイド A の改善効果が、臨床的に心血管疾患のリスクを抑制するかどうかについては、今後のイベント発生状況などさらなる追跡と解析が必要と考えられる。

結 語

高コレステロール血症患者において血清アミロイド A 及び高感度 CRP は有意に増加しており、頸動脈肥厚は対照群に比して重度であった。血清アミロイド A と頸動脈肥厚の重症度との関連はないものの、血清アミロイド A や高感度 CRP の基礎値の高い患者など、慢性炎症を基盤とする動脈硬化症のリスクが高い患者では、スタチン治療が血清アミロイド A を有意に低下させ、頸動脈肥厚患者では低下する傾向があった。血清アミロイド A を指標とする高コレステロール血症患者へのスタチン治療が、その脂質低下作用に加え、抗炎症作用を介して動脈硬化の予防と抑制に有用である可能性が考えられた。

謝 辞

本研究の一部は、2003 年第 50 回日本臨床検査医学会総会にて発表した。

ご指導いただきました新潟大学医歯学総合病院検査部 三井田 孝講師、および新潟大学大学院医歯学総合研究科内分泌代謝学分野 相澤 義房教授、平山 哲助手に深謝いたします。

文 献

- 1) Nakamura Y, Yoshida M, Kita Y, Ueshima H and Kinoshita M: Epidemiological statistics of ischemic heart disease in Japan. *Nippon Rinsho* 61: 719 - 725, 2003.
- 2) Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S and Kannel WB: Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 256: 2835 - 2838, 1986.
- 3) Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, Flaker GC and Braunwald E: Inflammation, Pravastatin, and the Risk of Coronary Events After Myocardial Infarction in Patients With Average Cholesterol Levels for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 98: 839 - 844, 1998.
- 4) The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344: 1383 - 1389, 1994.
- 5) Falco DG: Oxidant stress, inflammation and atherogenesis. *Lupus* 14: 760 - 764, 2005.
- 6) Jarvisalo MJ, Juonala M and Raitakari OT: Assessment of inflammatory markers and endothelial function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 9: 547 - 552, 2006.
- 7) Morici ML, Di Marco A, Sestito D, Candore R, Cangemi C, Accardo F, Donatelli M, Cataldo MG and Lombardo A: The impact of coexistent diabetes on the prevalence of coronary heart disease. *J Diabetes Complications* 11: 268 - 273, 1997.
- 8) Ceriello A: Impaired glucose tolerance and cardiovascular disease: the possible role of post-prandial hyperglycemia. *Am Heart J* 147: 803 - 807, 2004.
- 9) Best LG, Zhang Y, Lee ET, Yeh JL, Cowan L, Palmieri V, Roman M, Devereux RB, Fabsitz RR, Tracy RP, Robbins D, Davidson M, Ahmed A and Howard BV: C - reactive protein as a predictor of cardiovascular risk in a population with a high prevalence of diabetes: the Strong Heart Study. *Circulation* 112: 1289 - 1295, 2005. Aug 22, 2005.
- 10) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP and Hennekens CH: Plasma concentration of C - reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 97: 425 - 428, 1998.
- 11) Zairis MN, Adamopoulou EN, Manousakis SJ, Lyras AG, Bibis GP, Ampartzidou OS, Apostolatos CS, Anastassiadis FA, Hatzisavvas JJ, Argyrakis SK and Foussas SG: The impact of hs C - reactive protein and other inflammatory biomarkers on long - term cardiovascular mortality in patients with acute coronary syndromes. *Atherosclerosis* 194: 397 - 402, 2007.
- 12) Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuszi AG, Pepys MB and Maseri A: The prognostic value of C - reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N*

- Engl J Med 331: 417 - 424, 1994.
- 13) O'Leary DH and Polak JF: Intima - media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 90 (10C) : 18L - 21L, 2002.
 - 14) Salonen JT and Salonen R: Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 11: 1245 - 1249, 1991.
 - 15) Kleemann R and Kooistra T: HMG - CoA reductase inhibitors: effects on chronic subacute inflammation and onset of atherosclerosis induced by dietary cholesterol. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 5: 441 - 453, 2005.
 - 16) Mason RP, Walter MF and Jacob RF: Effects of HMG - CoA reductase inhibitors on endothelial function: role of microdomains and oxidative stress. *Circulation* 109: II 34 - 41, 2004.
 - 17) Libby P, Ridker PM and Maseri A :Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105: 1135 - 1143, 2002.
 - 18) Ridker PM, Glynn RJ and Hennekens CH: C - reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 97: 2007 - 2011, 1998.
 - 19) 香坂隆夫：ラテックス凝集免疫測定法による血清アミロイド A (SAA) 測定の臨床的検討. *医学と薬学* 31: 1191 - 1210, 1994.
 - 20) Meek RL, Urieli - Shoval S and Benditt EP: Expression of apolipoprotein serum amyloid A mRNA in human atherosclerotic lesions and cultured vascular cells: implications for serum amyloid A function. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 3186 - 3190, 1994.
 - 21) Chait A, Han CY, Oram JF and Heinecke JW: Thematic review series: The immune system and atherogenesis. Lipoprotein - associated inflammatory proteins: markers or mediators of cardiovascular disease? *J Lipid Res* 46: 389 - 403, 1, 2005.
 - 22) Leinonen E, Hurt - Camejo E, Wiklund O, Hulten LM, Hiukka A and Taskinen MR: Insulin resistance and adiposity correlate with acute - phase reaction and soluble cell adhesion molecules in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 166: 387 - 394, 2003.
 - 23) Lewis KE, Kirk EA, McDonald TO, Wang S, Wight TN, O' Brien KD and Chait A: 2004. Increase in serum amyloid A evoked by dietary cholesterol is associated with increased atherosclerosis in mice. *Circulation* 110: 540 - 545, 2004.
 - 24) Migita K, Kawabe Y, Tominaga M, Origuchi T, Aoyagi T and Eguchi K: Serum amyloid A protein induces production of matrix metalloproteinases by human synovial fibroblasts. *Lab Invest* 78: 535 - 539, 1998.
 - 25) Miida T, Yamada T, Seino U, Ito M, Fueki Y, Takahishi A, Kosuge K, Soda S, Hanyu O, Obayashi K, Miyazaki O and Okada M: Serum amyloid A (SAA) - induced remodeling of CSF - HDL. *Biochim Biophys Acta* 1761: 424 - 433, 2006.

(平成 19 年 1 月 11 日受付)