

血清総コレステロール値が高値を示さない冠動脈疾患患者におけるヘパリン静注前リポ蛋白リパーゼ蛋白量の臨床的意義

Clinical Significance of Preheparin Serum Lipoprotein Lipase Mass in Normocholesterolemic Patients With Coronary Artery Disease

檀本 孝志
吉永 国土
桜井 岳史
青柳 兼之
松本 淳
飯塚 卓夫
賀来美千久
杉山 祐公
金井 正仁
内 孝
野池 博文
大澤 秀文
渡邊 仁*
白井 厚治*

Takashi HITSUMOTO, MD
Kunio YOSHINAGA, MD
Takeshi SAKURAI, MD
Kaneyuki AOYAGI, MD
Jun MATSUMOTO, MD
Takuo IIZUKA, MD
Michihisa KAKU, MD
Yuko SUGIYAMA, MD
Masahito KANAI, MD
Takashi UCHI, MD
Hirofumi NOIKE, MD
Hidefumi OHSAWA, MD, FJCC
Hitoshi WATANABE, MD*
Kohji SHIRAI, MD*

Abstract

Objectives. Some normocholesterolemic patients have coronary artery disease (CAD) in Japan. This study evaluated the clinical significance of preheparin lipoprotein lipase mass as a risk factor for normocholesterolemic patients with CAD.

Methods. This study included 89 normocholesterolemic male patients with CAD (CAD group, 40 with stable organic angina pectoris, 19 with vasospastic angina pectoris, and 30 with acute myocardial infarction) and 13 normocholesterolemic males with normal coronary arteries (control group) with no stenotic lesion and negative reaction to intracoronary administration of acetylcholine. Preheparin lipoprotein lipase mass was measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Coronary risk factors including preheparin lipoprotein lipase mass were compared between the two groups. Low-density lipoprotein (LDL) particle size and presence of midband were estimated by polyacrylamide gel disc electrophoresis.

Results. Mild hypertriglyceridemia and low high-density lipoprotein (HDL) cholesterolemia were observed in the CAD group, and small particle size LDL and presence of midband were also common in the CAD group. Preheparin lipoprotein lipase mass level was significantly lower in the CAD group than the control group (52 ± 18 vs 40 ± 13 ng/ml, $p = 0.005$) as well as in each type of patient in the CAD group. Multiple regression analysis showed that small particle size LDL, low preheparin lipoprotein lipase mass and smoking were independent risk factors for CAD ($p < 0.001$, $p = 0.007$, $p = 0.037$). Low preheparin lipoprotein lipase mass concentration was observed in the small particle size LDL group and/or the midband positive group.

Conclusions. These results indicate that low preheparin lipoprotein lipase mass reflects insulin resistance and may be deeply involved in the progression of coronary arteriosclerosis.

J Cardiol 2002 Jul; 4(1): 1-9

東邦大学医学部附属佐倉病院 循環器センター, *臨床検査医学: 〒285-0841 千葉県佐倉市下志津564-1

Department of Cardiovascular Center, *Clinical Laboratory Medicine, Sakura Hospital, Toho University School of Medicine, Chiba

Address for correspondence: HITSUMOTO T, MD, Department of Cardiovascular Center, Sakura Hospital, Toho University School of Medicine, Shimoshizu 564-1, Sakura, Chiba 285-0841

Manuscript received February 20, 2002; revised April 10, 2002; accepted May 7, 2002

Key Words

■Lipoproteins (preheparin serum lipoprotein lipase mass) ■Coronary artery disease
■Risk factor (coronary) ■Cholesterol (normocholesterolemia)
■Insulin (resistance)

はじめに

多くの疫学的研究により、高値の血清総コレステロール(total cholesterol: TC)値は冠動脈疾患の主要な危険因子であることが明らかにされている¹⁻³⁾。しかしながら、若年層のTC値が上昇しているとはいえ、我が国における冠動脈疾患患者のTC値は低く、正常TC値を示す冠動脈疾患患者や、高TC血症に対してスタチン系の薬剤などでTC値をコントロールしているにもかかわらず心事故を発症する患者が、数多く存在することも事実である^{4,5)}。当院に入院した冠動脈疾患患者における過去の検討においても、約70%において初回冠動脈造影施行時のTC値が220mg/dl未満であり、強力なコレステロール低下作用を示すスタチン系の薬剤の登場によって、TC値を比較的容易に低下させることが可能になった現在では、冠動脈疾患の発症予防のためには、TC値以外の冠危険因子の検討が重要な課題であると思われる。

一方、我々はすでにヘパリン静注前リポ蛋白リパーゼ蛋白量[preheparin lipoprotein lipase(LPL)mass]が生体のLPL活性を反映し、冠動脈疾患において有意に低値を示すこと、さらに低preheparin LPL mass血症が冠動脈疾患に対する独立した寄与因子となることを報告した^{6,7)}。本研究の目的は、日本人に多いとされる正常TC血症の冠動脈疾患におけるpreheparin LPL mass値の冠危険因子としての意義の検討を行うことである。

対象と方法

1. 対象

2000年1月-2001年6月に当院で冠動脈造影検査が施行された患者のうち、TC値が220mg/dl未満であった89例の男性冠動脈疾患患者(冠疾患群: 安定器質型狭心症40例、冠攣縮性狭心症19例、急性心筋梗塞30例)と13例の男性正常冠動脈患者(冠動脈造影上狭窄病変なくアセチルコリンの冠動脈内投与による冠攣縮誘発試験も陰性)を対照群とし、preheparin LPL mass

値を含む冠危険因子を求め比較検討した。採血は安定器質型狭心症、冠攣縮性狭心症、対照群に対しては冠動脈造影施行前の早朝空腹時に行い、急性心筋梗塞の患者に対しては発症1ヵ月以降の臨床症状の落ち着いた時点での早朝空腹時に行った。なお、対照群では全例で高脂血症薬の服用はなかったが、冠疾患群では9例が冠動脈造影検査施行前より高TC血症に対してスタチン系の薬剤を服用し、3例がベザフィブラートを服用していた。

2. 冠危険因子

血清脂質値としてTC値、中性脂肪値、高比重リポ蛋白(high-density lipoprotein: HDL)コレステロール値を測定し、低比重リポ蛋白(low-density lipoprotein: LDL)コレステロール値はFriedewaldの式より求めた⁸⁾。Preheparin LPL mass値の測定は通常血清を用い、抗LPL抗体を用いた酵素免疫測定法(第一科学製)で行った⁹⁾。その他の冠危険因子として、年齢、喫煙歴、糖尿病、高血圧、肥満、高尿酸血症、家族歴を検討した。喫煙歴に関しては1日10本以上の習慣性喫煙を喫煙歴ありとし、糖尿病は治療中か、日本糖尿病学会診断基準に合致する例、高血圧は降圧剤内服治療中か、収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上の例、またはその既往を持つ例とした。肥満は体格指数が25以上と定義し、高尿酸血症は尿酸値が8.0mg/dl以上、家族歴には両親と兄弟での突然死と虚血性心疾患を有するものとした。

3. ポリアクリルアミドゲルディスク電気泳動による検討

ポリアクリルアミドゲルディスク電気泳動(LipoPhor SystemTM, 常光製)を用いて、LDL粒子サイズとmidbandを判定した。Mishimaら¹⁰⁾の報告に基づいて、LDL相対移動度からLDL粒子サイズを簡易測定し、同値が0.35を超えると、小粒子LDLと判定した。また、LDLピークの超低比重リポ蛋白(very-low-density lipoprotein: VLDL)側に肩を有する例、も

しくはLDLとVLDLの間に独立したピークを持つ例をmidband陽性と判定した⁷⁾。

4. 統計学的検討

データの数値は平均±標準偏差で表し、連続する数値にはStudent *t*検定を用い、2群間の割合の比較にはMann-Whitney *U*検定により評価した。さらに、正常TC血症の冠動脈疾患患者におけるpreheparin LPL massの独立した危険因子の意義を検討するため、13の冠危険因子(preheparin LPL mass値、LDL相対移動度、midband、年齢、TC値、中性脂肪値、HDLコレステロール値、高血圧、糖尿病、肥満、高尿酸血症、家族歴、喫煙歴)を説明因子(*X*)とし、従属変数(*Y*; 冠動脈疾患の有無)に対しての重回帰分析を行った。なお、*p* < 0.05を有意差の判定とした。

結 果

1. 患者背景および血清脂質値

患者背景をTable 1に示す。2群間の年齢に有意差は認められず、喫煙、糖尿病、高血圧、肥満、高尿酸血症、家族歴の冠危険因子に関しても差は認められなかった。血清脂質データの比較をTable 2に示す。冠疾患群は対照群に比べて軽度の高中性脂肪血症と低HDLコレステロール血症を示していたが、有意差は認められなかった。なお、高脂血症薬服用症例の治療前後の脂質データ(前、後)はTC値(236 ± 21, 180 ± 21 mg/dl)、中性脂肪値(151 ± 45, 117 ± 34 mg/dl)、HDLコレステロール値(43 ± 11, 47 ± 8 mg/dl)であった(データ未提示)。一方、冠疾患群では、小粒子LDL陽性例は72%に、midband陽性例も75%を占めており、midbandの検出率に関しては対照群と比べて有意差は認められなかったが、小粒子LDLの検出率は有意に高率(*p* < 0.001)であった。

2. Preheparin LPL mass値の比較

2群間のpreheparin LPL mass値の比較をFig. 1に示す。Preheparin LPL massは冠疾患群で有意に低値(52 ± 18 vs 40 ± 13 ng/ml, *p* = 0.005)であった。さらに、病型別にpreheparin LPL mass値を比較したが(Fig. 2)、いずれの病型においても対照群に比べて有意に低値(安定器質型狭心症40 ± 13, 冠攣縮性狭心症41 ± 16, 急性心筋梗塞40 ± 13 ng/ml; それぞれ*p* =

Table 1 Baseline clinical characteristics

	Control group (<i>n</i> = 13)	CAD group (<i>n</i> = 89)	<i>p</i> value
Age(yr, mean ± SD)	58 ± 14	60 ± 10	NS
Coronary risk factors			
Smoking	5(38)	59(66)	NS
Diabetes mellitus	2(15)	18(20)	NS
Hypertension	4(31)	42(47)	NS
Obesity	5(38)	43(48)	NS
Hyperuricemia	1(8)	12(13)	NS
Family history	1(8)	16(18)	NS

() %.

Control = normal coronary artery; CAD = coronary artery disease.

0.009, *p* = 0.04, *p* = 0.002)であった。

3. 重回帰分析

重回帰分析の結果をTable 3に示す。正常TC血症の冠動脈疾患に対する独立した寄与因子として選択された因子は、LDL相対移動度、preheparin LPL mass値と喫煙(*p* < 0.001, *p* = 0.007, *p* = 0.037)であった。一方、血清脂質値、midbandに関しては冠動脈疾患に対する独立した寄与因子とはならなかった。また、高脂血症薬を服用していた症例を除いた検討も行ってみたが(Table 4)、LDL相対移動度、preheparin LPL mass値、喫煙の優位性(*p* < 0.001, *p* = 0.011, *p* = 0.047)は変わらなかった。

4. ポリアクリルアミドゲルディスク電気泳動による検討

冠疾患群におけるポリアクリルアミドゲルディスク電気泳動の検討結果とpreheparin LPL mass値との関係を示す(Figs. 3, 4)。Preheparin LPL massは、小粒子LDL群において有意に低値(48 ± 15 vs 37 ± 12 ng/ml, *p* = 0.009)であり、midband陽性群においても有意に低値(46 ± 16 vs 38 ± 12 ng/ml, *p* = 0.03)であった。

考 察

本研究は、正常TC血症の冠動脈疾患患者におけるpreheparin LPL mass値の冠危険因子としての意義を検討することを目的とした。Preheparin LPL massは冠疾患群において有意に低値を示し、いずれの病型におい

Table 2 Comparisons of serum lipid parameters

	Control group (n = 13)	CAD group (n = 89)	p value
Total cholesterol (mg/dl)	187 ± 18	177 ± 25	NS
Triglyceride (mg/dl)	139 ± 69	146 ± 79	NS
HDL-cholesterol (mg/dl)	50 ± 16	43 ± 15	NS
LDL-cholesterol (mg/dl)	109 ± 17	105 ± 27	NS
Small particle size LDL	3(23)	6(72)	<0.001
Midband	7(54)	6(75)	NS

Continuous values are mean ± SD. () %.

HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein. Other abbreviations as in Table 1.

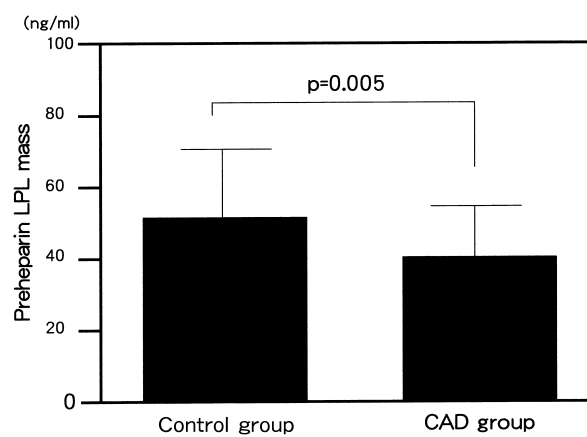


Fig. 1 Comparison of preheparin LPL mass levels in the normal coronary artery group (n = 13) and the coronary artery disease group (n = 89)

Data are mean ± SD.

LPL = lipoprotein lipase. Other abbreviations as in Table 1.

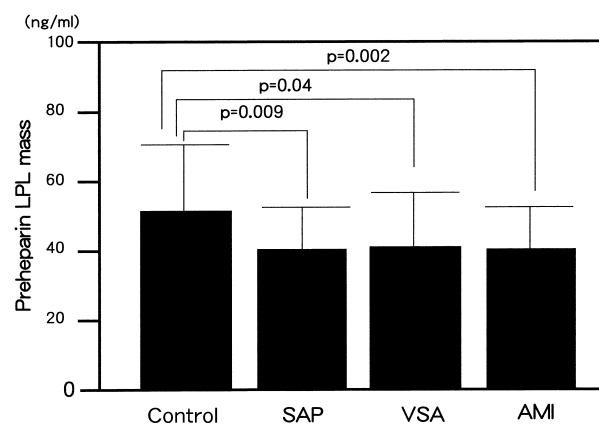


Fig. 2 Comparison of preheparin LPL mass levels in each type of the coronary artery disease group

Data are mean ± SD.

Control = normal coronary artery (n = 13); SAP = stable organic angina pectoris (n = 40); VSA = vasospastic angina pectoris (n = 19); AMI = acute myocardial infarction (n = 30). Other abbreviation as in Fig. 1.

でも同様に低値を示した。さらに重回帰分析の結果、低preheparin LPL mass血症は、小粒子LDLや喫煙とともに冠動脈疾患に対する独立した寄与因子として選択され、正常TC血症の冠動脈疾患の重要な冠危険因子になるものと思われた。一方、冠疾患群において高率に小粒子LDLやmidbandが検出され、小粒子LDL群やmidband陽性群でpreheparin LPL massは有意に低値であった。

1. 正常TC血症の冠動脈疾患患者における脂質代謝異常

レムナントや小粒子LDLは、近年新たな冠危険因子として注目されている¹¹⁻¹⁵。カイロミクロンやVLDLなどの中性脂肪に富むリポ蛋白の中間代謝産物

であるレムナントは、血管壁に取り込まれやすく、マクロファージを泡沫化する作用がLDLコレステロールより強いと報告されている¹⁶。一方、通常のLDLより比重が重く粒子サイズの小さい小粒子LDLは、ビタミンEやユビキノール10に乏しく、生体内で酸化変性を受けやすく¹⁷、酸化変性を受けたLDLが、冠動脈硬化病変の進展および不安定化に関与していることが指摘されている^{18,19}。さらに、レムナント、小粒子LDLともに正常TC血症の冠動脈疾患患者における重要な冠危険因子であることが確認されており、Sakataら²⁰や益岡ら²¹は冠動脈疾患患者においてはTC値よりもレムナント様リポ蛋白コレステロール値が重要であると指摘し、Kobaら²²は正常TC血症の冠動脈

Table 3 Multiple regression analysis of coronary artery disease factors

	Partial regression coefficient(<i>b</i>)	Standard error of <i>b</i> (SE)	<i>t</i> value (<i>b</i> /SE)	<i>p</i> value
<i>X</i>				
LDL migration index	3.379	0.762	4.43	< 0.001
Preheparin LPL mass	- 0.007	0.003	- 2.77	0.007
Smoking	0.132	0.062	2.12	0.037
HDL-cholesterol	- 0.003	0.002	-	-
Age	0.004	0.003	-	-
Hypertension	0.070	0.063	-	-
Hyperuricemia	- 0.023	0.093	-	-
Family history	- 0.025	0.082	-	-
Diabetes mellitus	- 0.039	0.076	-	-
Obesity	- 0.005	0.067	-	-
Total cholesterol	- 0.001	0.001	-	-
Midband	- 0.078	0.080	-	-
Triglyceride	- 0.001	0.001	-	-
<i>Y</i>				
Control = 0 CAD = 1				

Correlation coefficient(*R*)= 0.58. *F* value = 3.5. *p* value = 0.003(*n* = 102).
Abbreviations as in Tables 1, 2, Fig. 1.

Table 4 Multiple regression analysis of coronary artery disease factors in patients not receiving antihypercholesterolemic drugs

	Partial regression coefficient(<i>b</i>)	Standard error of <i>b</i> (SE)	<i>t</i> value (<i>b</i> /SE)	<i>p</i> value
<i>X</i>				
LDL migration index	3.847	0.852	4.52	< 0.001
Preheparin LPL mass	- 0.007	0.003	- 2.62	0.011
Smoking	0.135	0.067	2.01	0.047
Hypertension	0.085	0.070	-	-
Age	0.004	0.004	-	-
HDL-cholesterol	- 0.003	0.003	-	-
Family history	- 0.016	0.088	-	-
Hyperuricemia	- 0.037	0.108	-	-
Diabetes mellitus	- 0.028	0.084	-	-
Obesity	- 0.053	0.075	-	-
Total cholesterol	- 0.001	0.001	-	-
Midband	- 0.115	0.088	-	-
Triglyceride	- 0.002	0.001	-	-
<i>Y</i>				
Control = 0 CAD = 1				

Correlation coefficient(*R*)= 0.61. *F* value = 3.5. *p* value = 0.003(*n* = 90).
Abbreviations as in Tables 1, 2, Fig. 1.

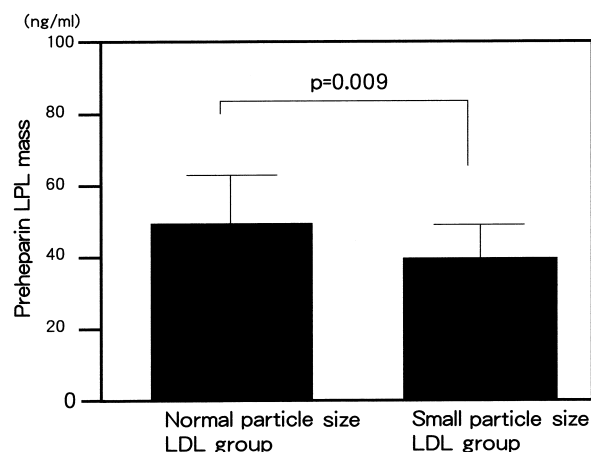


Fig. 3 Comparison of preheparin LPL mass levels in the small particle size LDL group ($n = 64$) and the normal particle size LDL group ($n = 25$)

Data are mean \pm SD.

Abbreviations as in Table 2, Fig. 1.

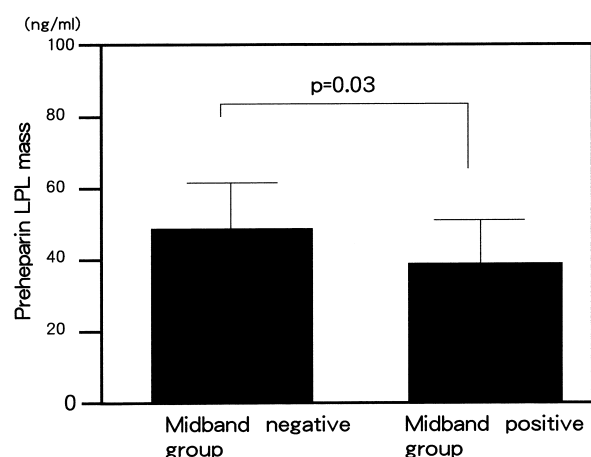


Fig. 4 Comparison of preheparin LPL mass levels in the midband positive group ($n = 69$) and the midband negative group ($n = 20$)

Data are mean \pm SD.

Abbreviation as in Fig. 1.

疾患患者における冠危険因子としての小粒子LDLの有用性を報告している。一方、レムナントや小粒子LDLが出現してくる環境下では、脂質値の異常として高中性脂肪血症を伴うことが知られている²³⁾。しかしながら、益岡らやKobaらが示した脂質データでは、冠動脈疾患患者における中性脂肪値は正常値範囲内であった。今回の我々の検討においても中性脂肪値は正常範囲内であるものの、冠疾患群においてレムナントの存在を表すmidbandや小粒子LDLが高率に検出され

ていることから、冠動脈疾患発症予防のためには、従来の脂質値にとらわれずに、レムナント、小粒子LDLといった脂質の質的異常を考慮していくことが重要であると考えられる。

2. Preheparin LPL massとレムナント

LPLはカイロミクロンやVLDL中の中性脂肪を加水分解する酵素で、その機能低下はカイロミクロンやVLDLの代謝を遅延させ、レムナントの停滞を促すことが知られている²⁴⁾。Tsutsumiら²⁵⁾は、LPL活性を上昇させる薬剤NO-1886をラットに投与し、動脈硬化巣の形成が有意に抑制されたと報告した。Shimadaら²⁶⁾は、LPL過剰発現マウスを用いてLPLの過剰発現がレムナント減少という機序を通じて動脈硬化進展を抑制すると考察した。このようにLPL活性の上昇は動脈硬化抑制に働くことが示されている。LPLはヘパリンと親和性を持ち、ヘパリンを静注することにより血中に出現する性質を有していることから、従来よりヘパリン静注後の活性や量を計測することで評価を行ってきた²⁷⁾。

一方、ヘパリン静注前に血中に存在するpreheparin LPL massは酵素活性をほとんど持たないことが知られている²⁸⁾。しかし、本研究において、冠疾患群におけるmidband陽性例で有意に低値を示したことはpreheparin LPL mass値が生体のLPL活性を反映し、その低値の背景にあるレムナントが冠動脈硬化進展に関与している可能性が示唆される。しかしながら、今回の我々の結果では、正常冠動脈患者においてもmidbandは半数以上に検出されており、また、重回帰分析でもmidbandは冠動脈疾患に対する独立した寄与因子としては選択されていない。このことから、LPL活性低下によるレムナントの出現のみでは、正常TC血症の冠動脈疾患患者に対するpreheparin LPL mass低値の冠危険因子としての意義を説明することは困難であると思われる。

3. インスリン抵抗性とpreheparin LPL mass

Reaven²⁹⁾やDeFronzoら³⁰⁾によって報告されたX症候群やインスリン抵抗性症候群などの疾患概念は、その基盤にインスリン抵抗性の病態を有し、冠動脈疾患発症の主要な要因として注目されている³¹⁾。本病態下では、脂質代謝異常として、高中性脂肪血症と低HDL

コレステロール血症をきたし、さらに小粒子LDLやレムナントなどの動脈硬化惹起性リポ蛋白が出現してくることが知られている^{32,33}。今回の我々の検討で、冠疾患群は有意ではないものの、対照群に比べて軽度の高中性脂肪血症と低HDLコレステロール血症を呈しており、また高率に小粒子LDLやmidbandが検出されたことは、正常TC血症の冠動脈疾患患者におけるインスリン抵抗性の存在が示唆される。

一方、LPLはインスリンの作用によって脂肪細胞や筋細胞で産生され、インスリン抵抗性の病態下では、LPL産生および機能の低下が起こることが知られている³⁴。Shiraiら³⁵はインスリン抵抗性改善薬であるトリグリタゾンがLDL粒子サイズを上げるとともにpreheparin LPL mass値も有意に上昇させたと報告したが、彼らの結果は、preheparin LPL massの低値と小粒子LDLの存在がインスリン抵抗性の病態を反映していることを支持する。本研究結果においても、小粒子LDL群でpreheparin LPL massが有意に低値を示したこと、また、LDL相対移動度、preheparin LPL mass値ともに冠動脈疾患に対する独立した寄与因子として選択されており、インスリン抵抗性の病態を背景に、低preheparin LPL mass血症と小粒子LDLが、冠動脈硬化病変の進展に深く関与している可能性が示唆される。

4. 本研究の問題点

本研究の正常冠動脈患者は、冠動脈疾患を疑われて冠動脈造影検査を施行された症例であること、LDL粒子サイズとmidbandはポリアクリルアミドゲルディスク電気泳動を用いて簡易的に判定したものであり、その結果の解釈には慎重を要する。また、冠疾患群に比べて対照群の症例は少数であったが、冠動脈造影は侵襲的な検査でありルーチン検査として行えるものではなく、単施設の限られた期間内で今回の正常冠動脈患者の定義に合致する十分な数の症例を集めていくことは困難であると思われた。今後、preheparin LPL mass値の冠動脈疾患患者における意義を明らかにするためには、より多数例での検討が望まれる。

結 論

正常TC血症の冠動脈疾患患者においてpreheparin LPL massは有意に低値を示し、さらに低preheparin LPL mass血症は小粒子LDL、喫煙とともに冠動脈疾患に対する独立した寄与因子として選択された。低preheparin LPL mass血症はインスリン抵抗性の病態を反映し、冠動脈疾患発症に深く関与している可能性が示唆され、TC値とは異なった意義を持つ重要な冠危険因子になるものと思われた。

要 約

目的: 我が国には総コレステロールが高値を示さない冠動脈疾患患者が数多く存在することが知られている。我々はすでに冠動脈疾患患者においてヘパリン静注前トリポ蛋白リパーゼ蛋白量(preheparin LPL mass)が有意に低値を示すことを報告しているが、今回、正常総コレステロール血症の冠動脈疾患患者におけるpreheparin LPL mass値の冠危険因子としての意義を検討した。

方法: 当院で冠動脈造影検査を施行され、総コレステロール値が220mg/dl未満であった89例の男性冠動脈疾患患者(冠疾患群: 安定器質型狭心症40例、冠攣縮性狭心症19例、急性心筋梗塞30例)と13例の男性正常冠動脈患者(対照群: 冠動脈造影上狭窄病変なくアセチルコリンの冠動脈内投与による冠攣縮誘発試験も陰性)を対象とし、preheparin LPL mass値(酵素免疫測定法により測定)を含む冠危険因子を求め比較検討した。また、ポリアクリルアミドゲルディスク電気泳動を用いて、低比重トリポ蛋白粒子サイズとmidbandを判定した。

結果: 冠疾患群では軽度の高中性脂肪血症と低高比重トリポ蛋白血症が認められ、さらに高率に小粒子低比重トリポ蛋白やmidbandが検出された。Preheparin LPL massは対照群に比べて冠疾患群で有意に低値(52 ± 18 vs 40 ± 13 ng/ml, $p = 0.005$)を示し、いずれの病型においても同様に低値を示した。重回帰分析の結果、冠動脈疾患に対する独立した寄与因子として選択された因子は小粒子低比重トリポ蛋白、低preheparin LPL mass血症と喫煙であった($p < 0.001$, $p = 0.007$, $p = 0.037$)。一方、小粒子低比重トリポ蛋白群やmidband陽性群においてpreheparin LPL massは有意に低値であった。

結論: 低preheparin LPL mass血症はインスリン抵抗性の病態を反映し、正常総コレステロール

血症の冠動脈疾患患者における冠動脈硬化進展に深く関与している可能性が示唆された。

J Cardiol 2002 Jul; 40(1): 1-9

文 献

- 1) Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB: Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: The Framingham Study. *JAMA* 1986; **256**: 2835 - 2838
- 2) Stamper J, Wentworth D, Neaton JD: Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded?: Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial(MRFIT). *JAMA* 1986; **256**: 2823 - 2828
- 3) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1301 - 1307
- 4) Kasaoka S, Okuda F, Satoh A, Miura T, Kohno M, Fujii T, Katayama K, Ogawa H, Matsuzaki M: Effect of coronary risk factors on coronary angiographic morphology in patients with ischemic heart disease. *Jpn Circ J* 1997; **61**: 390 - 395
- 5) Miyake Y, Fukuoka Heart Study Group: Risk factors for non-fatal acute myocardial infarction in middle-aged and older Japanese. *Jpn Circ J* 2000; **64**: 103 - 109
- 6) Hitsumoto T, Ohsawa H, Uchi T, Noike H, Kanai M, Yoshinuma M, Miyashita Y, Watanabe H, Shirai K: Preheparin serum lipoprotein lipase mass is negatively related to coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2000; **153**: 391 - 396
- 7) Hitsumoto T, Yoshinaga K, Noike H, Kanai M, Shirai K: Clinical significance of preheparin serum lipoprotein lipase mass in coronary vasospasm. *Jpn Circ J* 2001; **65**: 539 - 544
- 8) Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; **18**: 499 - 502
- 9) Tronvall P, Olivecrona G, Karpe F, Hamsten A, Olivecrona T: Lipoprotein lipase mass and activity in plasma and their increase after heparin are separate parameters with different relations to plasma lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; **15**: 1086 - 1093
- 10) Mishima Y, Ando M, Kuyama A, Ishioka T, Kibata M: A simple method for identifying particle size of low-density lipoprotein using PAG electrophoresis: Comparison between LipoPhor™ and LipoPrint LDL™ systems. *Jpn Atheroscler Soc* 1997; **25**: 67 - 70 (in Jpn with Eng abstr)
- 11) Tashiro J, Nishide T, Shinomiya K, Shirai K, Saito Y, Yoshida S, Yamashita M, Ohshima H, Murayama H: The "midband" lipoprotein is a coronary risk factor in Japanese patients with familial hypercholesterolaemia. *Scand J Clin Lab Invest* 1993; **53**: 335 - 338
- 12) Krauss RM, Lindgren FT, Williams PT, Kelsey SF, Brensike J, Vranizan K, Detre KM, Levy RI: Intermediate-density lipoproteins and progression of coronary artery disease in hypercholesterolaemic men. *Lancet* 1987; **330**: 62 - 66
- 13) Musliner TA, Krauss RM: Lipoprotein subspecies and risk of coronary disease. *Clin Chem* 1988; **34**: B78 - B83
- 14) Austin MA, Krauss RM: Genetic control of low-density lipoprotein subclasses. *Lancet* 1986; **327**: 592 - 595
- 15) Koba S, Hirano T: Small dense low-density lipoprotein in Japanese men with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2000; **132**: 762
- 16) Ishibashi S, Yamada N, Shimano H, Mori N, Mokuno H, Gotohda T, Kawakami M, Murase T, Takaku F: Apoprotein E and lipoprotein lipase secreted from human monocyte-derived macrophages modulate very low density lipoprotein uptake. *J Biol Chem* 1990; **265**: 3040 - 3047
- 17) Tribble DL, van den Berg JJ, Motchnik PA, Ames BN, Lewis DM, Chait A, Krauss RM: Oxidative susceptibility of low density lipoprotein subfractions is related to their ubiquinol-10 and alpha-tocopherol content. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; **91**: 1183 - 1187
- 18) Holvoet P, Vanhaecke J, Janssens S, Van de Werf F, Collen D: Oxidized LDL and malondialdehyde-modified LDL in patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease. *Circulation* 1998; **98**: 1487 - 1494
- 19) Ehara S, Ueda M, Naruko T, Haze K, Itoh A, Otsuka M, Komatsu R, Matsuo T, Itabe H, Takano T, Tsukamoto Y, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J, Becker AE: Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; **103**: 1955 - 1960
- 20) Sakata K, Miho N, Shirotani M, Yoshida H, Takada Y, Takada A: Remnant-like particle cholesterol is a major risk factor for myocardial infarction in vasospastic angina with nearly normal coronary artery. *Atherosclerosis* 1998; **136**: 225 - 231
- 21) 益岡弘司, 亀井 滋, 我山秀孝, 尾崎守宏, 川崎 敦, 北村政美, 加藤重毅, 新谷宇一郎, 三崎盛治, 須川正宏, 中野 昶: コレステロール値正常患者の冠動脈病変予測因子としてRLP-Cが有用である. *心臓* 1999; **31**: 231 - 237
- 22) Koba S, Hirano T, Sakaue T, Sakai K, Kondo T, Yorozuya M, Suzuki H, Murakami M, Katagiri T: Role of small dense low-density lipoprotein in coronary artery disease patients with normal plasma cholesterol levels. *J Cardiol* 2000; **36**: 371 - 378 (in Jpn with Eng abstr)
- 23) Laws A, Reaven GM: Evidence for an independent relationship between insulin resistance and fasting plasma HDL-cholesterol, triglyceride and insulin concentrations. *J Intern Med* 1992; **231**: 25 - 30
- 24) Howard BV: Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res* 1987; **28**: 613 - 628
- 25) Tsutsumi K, Inoue Y, Shima A, Iwasaki K, Kawamura M, Murase T: The novel compound NO-1886 increases lipoprotein lipase activity with resulting elevation of high density lipoprotein cholesterol, and long-term administration inhibits atherogenesis in the coronary arteries of rats

- with experimental atherosclerosis. *J Clin Invest* 1993; **92**: 411 - 417
- 26) Shimada M, Ishibashi S, Inaba T, Yagyu H, Harada K, Osuga J, Ohsaki K, Yazaki Y, Yamada N: Suppression of diet-induced atherosclerosis in low density lipoprotein receptor knockout mice overexpressing lipoprotein lipase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; **93**: 7242 - 7246
- 27) Peterson J, Bihain BE, Bengtsson-Olivecrona G, Deckelbaum RJ, Carpentier YA, Olivecrona T: Fatty acid control of lipoprotein lipase: A link between energy metabolism and lipid transport. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; **87**: 909 - 913
- 28) Kobayashi J, Hashimoto H, Fukamachi I, Tashiro J, Shirai K, Saito Y, Yoshida S: Lipoprotein lipase mass and activity in severe hypertriglyceridemia. *Clin Chim Acta* 1993; **216**: 113 - 123
- 29) Reaven GM: Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; **37**: 1595 - 1607
- 30) DeFronzo RA, Ferrannini E: Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; **14**: 173 - 194
- 31) Kaplan NM: The deadly quartet: Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; **149**: 1514 - 1520
- 32) McNamara JR, Jenner JL, Z Li, Wilson PW, Schaefer EJ: Change in LDL particle size is associated with change in plasma triglyceride concentration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1992; **12**: 1284 - 1290
- 33) McNamara JR, Shah PK, Nakajima K, Cupples LA, Wilson PWF, Ordovas JM, Schaefer EJ: Remnant lipoprotein cholesterol and triglyceride reference ranges from the Framingham Heart Study. *Clin Chem* 1998; **44**: 1224 - 1232
- 34) Ranganathan G, Li C, Kern PA: The translational regulation of lipoprotein lipase in diabetic rats involves the 3' untranslated region of the lipoprotein lipase mRNA. *J Biol Chem* 2000; **275**: 40986 - 40991
- 35) Shirai K, Itoh Y, Sasaki H, Totsuka M, Murano T, Watanabe H, Miyashita Y: The effect of insulin sensitizer, troglitazone, on lipoprotein lipase mass in preheparin serum. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; **46**: 35 - 41