大島賞受賞記念講演

コレステロールを下げる

— 家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者との出会いから —

山 本 章

はじめに

3人の患者 (といっても実際には一つの病気について複数の患者がいるのだが、それぞれについてもっとも強い印象を与えた最初の患者としておこう), 彼らを与えてくれた病気についての新しい経験が30年にわたる私のLipidology研究の大きな起爆力となり推進力となった。昭和30年に大阪大学を卒業して第二内科に入り、脂肪肝をテーマとして病態生化学の研究を始めたのだが、昭和39年、当時大きく進歩しつつあった脂質分析技術を習得するためにカリフォルニアのCity of Hope Medical CenterのGeorge Rouser博士のもとに留学して、3年間postdoctoral trainingをうけた。昭和42年末に帰国して間もなく、アメリカへ行く前に石川勝憲君 (現国立呉病院長) らと作った肥満外来に加えて高脂血症外来を開いたのだが、開設の動機となり、あるいは数年の間に外来を訪れた患者が、私の研究にとってなにが必要なのか (医療と医学研究のうえのニーズ) を知らせてくれたのである。

当時アメリカでは病気の克服のためとしてNIHから多額の研究費が流れ、それが医者 (MD) を通して研究者 (PhD) の手へと移って医学生物学の基礎研究を発展させ、これが実地臨床や予防医学に還元されていた。これは学問をなにとなしに尊重し、またセクショナリズムの強い日本の風潮とは異質なものとして私の目に映った。またそれまで私は何かめずらしいものに目を奪われはしても解決法を

見い出されずにいたものだが、PhDのもとで働くうちに、普遍的な原理を求めることと、問題解決のためのmethodologyを樹立することがいかに大切なものかをも教えられた。私の留学先は世界の多くの高脂血症、リポ蛋白の研究者の育ったNHLBI (心臓・肺・血液研究所) とは関係はなかった。しかし私がアメリカでの研究 (Lipidosis) の延長はとらずに高脂血症の研究を選んだのは、ニーズを見越してのことではあったが、臨床研究者として幸運な途ともなったのである。

I. 3人の患者は私にとって3人の使徒だった

私にとって3人の使徒ともいえる3人の患者だが、そのうちの1人は家族性高カイロマイクロン血症 (I型高脂血症), すなわちリポ蛋白リパーゼ (LpL) 欠損症の患者であった。当時ヘパリン静注後血漿 (PHP) 中のLpLの測定法はFredricksonらによって開発されてはいたが、LpLそのものは非常に不安定であるうえに、PHP中にはもう一つのリパーゼ、すなわち肝由来トリグリセライドリパーゼ (HTGL) が存在しているために干渉をうけ、確定診断や遺伝的背景の解析は充分でなかった。そこでこれを契機にしてLpLの精製と測定系の開発を試みることにし、阪大から国立循環器病センター研究所にかけて6人の研究者を投入、20年かかってようやく池田康行君らの手によって二つの酵素の精製に成功、大日本製薬研究所の人々の協力によって分別定量系を開発することができ、遺伝子異常の同定を行うことができた。また世界で最初の報告例となったLpLとHTGLの複合欠損の症例を発見することができたが、これもPHP中のリパーゼの測定をきっちり行うことができたからと自負している。これらについてはすでに赤沼会頭の主催による平成6年度冬季動脈硬化学会で特別講演の機会を与えられたので、詳細はそのおりの報告文にゆずりたい¹⁾。この種の高脂血症は徹底した低脂肪食によって重篤な副作用である膵炎を防ぐことができるのだが、ただ一つ残念なのはある患者の娘さんの1人が妊娠の

¹ 1999年6月, 第31回日本動脈硬化学会総会 (宮崎) において発表。

² 国立循環器病センター・研究所

Lowering cholesterol: 30 years experience in clinical lipidology

Akira Yamamoto: National Cardiovascular Center, Research Institute (Emeritus Researcher), Osaka, Japan.

Key words: Cholesterol, Familial hypercholesterolemia, Drug-induced lipidosis, Compactin, LDL-apheresis

原稿受取日: 1999年9月2日

Fig. 1 Drug-induced lipidosis の肝臓磷脂質の二次元薄層クロマトグラフィー (上, 左は対照, 右がリピドーシスの患者) と肝細胞内にみられた封入体の電子顕微鏡像 (左下). 右下は特異な磷脂質 (右上薄層クロマトでのスポット X) の構造式で R は脂肪酸残基を示す (文献 2 参照).

おりに増悪して死亡したことである。あの時 5 月の連休でなかったら、また救急で阪大に運ばれて私のグループに連絡がついていたらと今でも悔やまれる。

第 2 の患者は微熱と肝脾腫を主徴として受診した人だが、実際は当時足立進君 (現開業) が行っていた肝臓の生検標本の脂質分析のなかで二次元薄層クロマト上に特異な磷脂質として発見されたものである (Fig. 1)²⁾。この磷脂質 (bis-monoacyl glyceryl phosphate=BMGP) は私が G. Rouser のもとで働いていた最後の 1 年を精製と化学構造の同定に費やした物質であり、そもそもが Rouser の開発したクロマトシステムによって Niemann-Pick 病の組織から新しく検出されたものであった。Niemann-Pick 病というのは Sphingomyelin の蓄積する Lipidosis の一種であり、そのときなぜ BMGP が一緒にたまるのかは疑問の的であった。

たまたま同じ二次元薄層クロマト上でステロールに似たところにスポットが検出され (Fig. 2), これが患者の服用していた薬 (一般名 diethylamino-ethoxyhexesterol=DH) とその酸化物であることがわかった³⁾。組織標本の電顕観察で得られた層状構造物 (封入体) と、泡沫状になった白血球の存在によって、この病気は最終的には薬物の蓄積に伴う一種の Lipidosis と診断された。

Fig. 2 Drug-induced lipidosis の肝臓に蓄積した薬物 (a) とその水酸化物 (b) の薄層クロマト上のスポット。a, b それぞれの下にあるやや小さいスポットは N-脱エチル体である。左はヒト症例, 右はラットに DH を投与したもので、ラットでは DH (写真の下に示した構造式) がすみやかに水酸化をうける (＼OH) のに対してヒトでは水酸化能が弱く、DH そのものとして蓄積している (文献 3 参照)。

この薬 (DH) はもともと冠拡張薬として開発・市販されたものであったが、わかったことはラットやマウスではベンゼン環に水酸化をうけて代謝され、しかもこれが薬物としての効能を表わしていたようである。これに対しヒトではこの水酸化能は非常に弱く、サルではヒトより少し強いという状態であった。要するにこの薬物はプロドラッグであり、少し貯っている状態では無害で、むしろ long-acting でよかったのかもしれない。

この薬物蓄積症は SMON やサリドマイド事件よりは小さくてすんだけれども、ラットやマウスの実験で充分満足の薬物の開発が行われるものでないという教訓を与えてくれた。また松沢佑次君 (現阪大二内教授) らの仕事によって、薄層クロマト上で Sphingomyelin と似たところにスポットを作る物質が蓄積をおこしやすく⁴⁾、そのような物質群にクロロキン、ジアザコレステロール、そしてかつて抗高脂血症薬として開発され、白内障をおこすことですぐ市場からひきあげられたトリパラノールなども含まれることがわかった。またヒトの薬物水酸化能はそれほど強力なものでなく、ラットに効くものが必ずしもヒトに効くわけでないことなどがわかって、新薬の開発上有用な新しい知見が得られたことは私自身にとっても大きな臨床経験であり、その後の新薬の使用と研究に大きなサポートともなった。

第 3 の患者は家族性高コレステロール血症 (FH) ホモ接合体である。この症例は第 1 の症例と同様に、阪大から循環器病センターを通し 20 年にわたるつきあいとなったもので項を改めて記述したい。

II. 家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者を治療する

1) 窮極の栄養療法

当時 17 歳の女性がその患者である。皮膚の黄色腫を主訴として受診した。すでに狭心痛もあったようだが、やはり高校生の女の子にとっては容姿に与える問題のほうが大きく、美容師になりたいというつもりもあって地方から親戚を頼って大阪に出てきたとのことであった。ロックのバンド演奏をききたいとか、親戚の家で外泊したいといっって看護婦にとめられると狭心症がおこり、実際に外泊している間はおこらないとか、いわゆる冠拡張薬より精神安定剤のほうが効くとか、またあとになって結婚し、子供ができたときに、病室につれて来られた赤ちゃんを抱いた途端に ST がさがったとか、いかに emotional な factor の影響が大きいのか、大変勉強になったものである。

昭和 51 年のことであったが、すでに FH ホモ接合体にはフィブラートやコレステラミンのように当時入手できる抗高脂血症薬は無効であるだけでなく、むしろ LDL を増加させることがわかっていて、むしろ LDL を増加させることがわかっていて、食事療法もむろんほとんど無力である。たまたま阪大第一外科で小児外科と高カロリー輸血の開発をテーマとしていた岡田正博士（現阪大病院長）から、FH の治療に中心静脈栄養が有効であるというアメリカ（Starzl, Torsvik ら）からの報告を紹介され、早速これを試みてもらうこととなった。しかし外科で使っている普通の高カロリー輸液では効果なく、討論の末総エネルギーをさげることによってようやく血清総コレステロール値を 1,000 mg/dl から約半分の 450 mg/dl にまでさげることに成功した⁵⁾。さらに十二指腸留置カテーテルから 1 日 24 時間にわたって栄養液を注入することでもこれに近い効果をあげることができた。

そこで食事を小分けし（出てくる食事をミキサーにかけ）、30 分ごとに食べさせることを試みてみたが、これでは効果はなかった。あとになってアメリカの（現在 Dallas でこの方面の栄養学で有名な）Scott Grundy が、夜はチューブ栄養で持続投与し、昼は食事を小分けして与えることでコレステロールをさげることができるとい論文をだしたが、要は 1 日 24 時間にわたって一定の割合で最低限のエネルギーを供給することによって、血清コレステロール（LDL も HDL も）を低い水準に保てるということであった。当時 FH の出生前診断や、臍帯血による診断を扱った論文で、生下時のコレステロール値は FH ホモでも健常の嬰兒より少し高い位（100 mg/dl 以下）にとどまるというのを読んでしたが、胎児は母体から（成長を考えると最低限といっってよいエネルギーの）連続栄養をうけていることを考えると、なるほどとうなずける事実であった。

コレステロールと栄養の関係という、動脈硬化に関連した栄養学を学んだ人は Keys と Hegsted の式という、飽和酸 (S) と高度不飽和酸 (P) が血清コレステロール値 (Ch) に与える影響を示す数値を思い出すであろう。この 1940 年頃に作られた数式では ΔCh は (2S-P) の函数として示され、日本でもきわめて重要な数式として利用された。しかしその後、コレステラミンの抗動脈硬化作用を調べた Lipid Research Clinic のグループがその対照者の背景因子としての栄養条件を調べて得たデータによれば、 ΔCh はやはり 2S-P の函数となつてはいるものの、その頭につく係数は Keys と Hegsted の式に比べてはるかに低くなっている。

国立循環器病センター当時の僚友南部征喜博士（当時病院の動脈硬化代謝部門医長）が、高脂血症の人を対照として行った臨床研究によれば、1 日総エネルギー 1,300 Kcal と 1,600 Kcal の二つの条件でカロリーのうち 300 Kcal をバターで置換した場合、1,300 Kcal だと血清コレステロール値にはなんらの影響もなかったのに、1,600 Kcal だと 20～30 mg/dl の上昇がみられた。これはわが国における本当に貴重なデータであつて、とにもかくにも（運動量と相対的にみた）エネルギーのとり過ぎが高脂血症を作るもっとも大きな因子であることをよく示している。

低栄養が家族性高コレステロール血症の人々を守っている証拠が報告されている。一つは航空機事故で不幸にして亡くなったアメリカユタ大学の Roger Williams らの論文でモルモンの教会に保存された家系図をたどって調べると、厳しい条件のもとで開拓に生きた祖先の時代には FH の人でも 70～80 歳まで生きていたのに、繁栄の時代にはいると申し合わせたように 40 歳代で心筋梗塞をおこして死亡しているというものである。もう一つはカナダの中国人系の人々と、同じ遺伝子変異をもつ中国の中国人 FH ヘテロ接合体の人々を調べた報告で、前者のコレステロール値が 400 mg/dl 前後であるのに後者では 260 mg/dl 前後にとどまっているというデータが示されている。FH がいろいろな地域で Pioneer effect によって高頻度に存在することからみると、高コレステロールの人は本当に開拓者向きなのかもしれない。

2) スタチンとの出会い

極限の栄養療法も FH のホモ接合体には充分な効果をあげることはできない。何か薬はないかと思っていたとき、たまたま京都であつた脂質生化学研究会の集り（昭和 52 年 6 月）の冊子に三共薬研研究所からヒドロキシメチルグルタリル CoA (HMG-CoA) 阻害薬 ML-236B の報告があるのが目についた。脂質生化学研究会というのは東大生化学の山川教授と血液学の原一郎先生が作られた集まりで、油脂工学専攻の人々から、リパーゼなどの酵素の研究

をしている理学部の先生方、Lipidosis をおこす糖脂質の研究者、そして私共高脂血症を対象とする医者などいろいろの、とにかくアブラをやっている研究者の、特異などといってもよい集まりである。ここで私はヘマトシドの発見者である山川先生、ホスホノリピドを発見した堀太郎先生ら世界に通用する一流の油脂化学者と知り合うことができたのだが、世界に通用する Endo (遠藤章博士、当時三共醸酵研究所、その後東京農工大学教授を経て、退官後はバイオファーム研究所長) とそのグループの人々との出会いの場を作ってくれたのも脂質生化学研究会であった。

早速、三共醸酵研究所に遠藤さんを訪ねて ML-236B (メバスタチン〜現在市販のプラバスタチンの母体で、欧米では当時 compactin として通っていたので以下コンパクチンとする) の試用を願いでたが、もちろんすぐには許可はおりなかった。その理由の一つは、この薬物がコレステロール合成の強力な阻害作用をもつにもかかわらず、ラット、マウスにあまり効かないということであった。しかし当時すでにアメリカ・ダラスの生化学教室の Wilson や Dietschy らによってコレステロール代謝に大きな動物種差のあることがわかっており、私自身も前に記した drug-induced lipidosis の研究や、その後治験にたずさわった新薬についての経験から、ラットに効く薬は人に効かない、ラットに効かない薬が人に効くという哲学じみた考えをもっていたので、あきらめてはいなかった。その頃、三共の研究所ではコンパクチンがニワトリやサルに効くというデータが得られ、当時の有馬研究所長らのご厚意によってコンパクチンをわれわれの患者に使う許可を得ることができた。あとで聞いた話では Goldstein からこの薬の使用についての要請があったとのことで、彼らよりも私どもに、世界で最初のスタチンの使用の許可をいただいたことに心から感謝している。

さてはじめてのことなのでどの位の dose を与えてよいかわからない。そこで遠藤博士らと動物実験のデータから計算して 500 mg/日の dose で投与、25% 程度の血清コレステロールの低下を得ることができた (Fig. 3)⁶⁾。ところが3週位たったのこと、受持医から患者 (あの 17 歳のときに来たはじめての FH の女子) が腰が抜けてベッドに上がれなくなったという報告である。診察してみると筋ジストロフィー様で近位筋の運動性麻痺であり、GPT, GOT 値の上昇がみられた。ところがそれと同時に私は頸部血管の雑音 (vascular bruit) が減少し、足首などの黄色腫が少し褪色しているように感じたのである。もちろん薬は一時中止、当時の主任教授からはやめるようにいわれたが、私には vascular bruit の減少が強烈な印象として残り、この薬は必ず効くとの自信をもって、dose を 200 mg/日に減して再投与を続けた。副作用としての筋ジストロフィー症状は幸いに

Fig. 3 家族性高コレステロール血症ホモ接合体に対してコンパクチン (ML-236B) を投与した第一例における血清脂質値の変化。500 mg/日の大量では急速に低下 (約 25%)。その後 200 mg/日に減量して投与を続けることによりコレステロール値はゆっくりと低下し、皮膚とアキレス腱黄色腫は退縮した (文献 6 参照)。

して 1 週以内に完全に回復していたのである。

200 mg/日の dose では副作用なく、GPT, GOT や CPK の上昇もなかった。一方、効果もまた 500 mg/日のときには著明でなかったが、数ヵ月の期間でプロットした値をもとに最小自乗法で線を引いてみると、明らかに血清コレステロール値が徐々に低下していることがわかった。そして 1 年後、皮膚黄色腫の退縮は明瞭となり、アキレス腱の X 線撮影でも同部の腱黄色腫の縮少を認めることができた。

私は自分でも、200 mg/日の dose でコンパクチンを服用し、また別の FH ホモ接合体患者の両親にも試用、その後、dose を減らして (20~60 mg/日)、10 人のヘテロ接合体患者に投与、有効性を確認して、論文としてその結果を発表した。もしあのか、筋肉の副作用ゆえにこの薬は駄目としてやめていたら結果はどうなっていただろうか。私は今でも聴診器を首筋にあてて気づいた vascular bruit の減少が、神の啓示のように覚えている。それはまた、つたないながら私が臨床医であったことの誇りともなったのである。

当時 Goldstein と Brown は、コレステロール合成を少し抑えることによって肝細胞の LDL-レセプターが up-regulation され、これによって血漿中の LDL の回収が進んでコレステロールがさがる事実を証明し、彼らの見出した LDL-レセプター径路を実証する事実として強調した。そのため LDL-レセプターを欠くホモ接合体には効かないという解釈がもっぱらとなったが、最近の新しい世代のスタチンの強力な効果にはホモ接合体におけるコンパクチンの大量投与にみられたと同じ合成抑制の直接効果が働いていると考えられ、当時の回想を新たにしている次第である。

残念ながらこの世界最初のスタチン“Compactin”は極大量の動物実験でみられた有実事象のために薬とならず、三共ではその生体内異化代謝産物で水溶性のプラバスタチンを開発し、きわめて安全なスタチンとして市販することに成功した。一方、ML-236B (コンパクチン) の報告をみて類似の化合物を微生物に求めたメルク社はコンパクチンにメチル基が一つ多くはといったロバスタチンを発見、これよりごくわずかに早く遠藤グループが発見していたために特許の関係上、日本では市販されなかったが、アメリカではプラバスタチンより早く市販されるに至った。その後の世界におけるスタチンの開発と市場の拡大はすでに皆様方のご存知のところであり、Goldstein と Brown によってペニシリンに相当する発見として雑誌で紹介された通りとなった。

コンパクチンの試用から間もなく、新薬としてプロブコールが日本に紹介されたが、この薬は FH ホモ接合体にもヘテロに対すると同じ位のコレステロール降下作用を示すことがわかり、しかも非常に強力な黄色腫退縮効果をもつことで有名となった⁷⁾。このときには Xeroradiogram が検

査に取りいれられ、アキレス腱厚の測定が FH に対する薬物の効果判定に取りいられるようになった。

3) 血漿交換から LDL アフェレーシスへ

スタチンやプロブコールを用いることでヘテロ接合体の治療は今や簡単に行えるようになり、20 年前までの難病であった FH の大半はもはや難病でなくなった。しかしホモ接合体は依然として難病であり、特殊療法として試みられた回腸バイパス術はヘテロには有効でもホモには無効、門脈・下大静脈吻合術もそれほど有効でなく、最近試みられた遺伝子治療もその Wilson の症例のあとに行われたという話をきかない。

そのなかにあつて、de Genne によって始められ、Thompson によって確立されたアフェレーシス療法が、今 FH ホモ接合体にとってもっとも有効確実な治療法として世界中で行われ、ヘテロ接合体にも LDL を思い切ってさげる手段として使われている。Thompson の報告がでて間もなく私どもは住友病院の吉川敏朗 (現新宮病院院長)、岸野文一郎 (現市立泉佐野病院院長) 両博士の申し出によって血漿交換療法を導入した。原法では遠心分離器を用いて血漿分

Table 1. Angiographic assessment of the effect of LDL apheresis in patients with homozygous FH: follow-up for 14–18 years (文献⁹参照).

Case 1 (female, KK, 4–19 years)
Stenosing lesions have not yet appeared in coronary arteries.
Aortic wall is smooth and aortic valve normal
Case 1a (male, HK, 6–13 years, younger brother of KK)
Strong vascular bruit was heard at his age of 6 years. Treadmil test normal at 12 years. Thickening of the aortic wall and supralvalvular stenosis with calcification worsened in 10 years in spite of the apheresis treatment.
Case 2 (female, YS, 6–24 years)
Aortic regurgitation improved once but was not completely cured.
Stenosis at stem of left coronary artery was not cured, and the aortocoronary bypass surgery was performed.
Stenosing lesions appeared in right coronary aretry (RCA).
Case 3 (male, KM, 12–27 years)
Aortic wall became smoother once , but aortic regurgitation worsened, and replacement of the valve is required.
50% stenosis appeared in stem of RCA
Case 4 (female, SS, 23–40 years)
Apheresis treatment started after coronary bypass surgery.
Aortic valve lesion appeared gradually and wornened the QOL.
Case 5a (female, MM, 6–21 years)
Abdominal aorta showed a marked narrowing at the branching of renal arteries.
Aortic regurgitation was prominent at 20 years.
Case 7 (male, KH, 38–54 years)
LCX (No. 13) was once regressed (90% to irregular).
LAD (No. 6) was once regressed (90% to irregular)
Patient suffered an attack of myocardial infarction in June 1995 and died soon after.
Case 8 (female, MM, 41–59 years)
Coronary arteries remained almost normal after 16 yearas.
Aortic wall became smoother once .
Aortic stenoregurgitation was detected by ultrasound in June 1996.
Case 9 (female, KK, 45–63 years)
Stenotic lesion in RCA (25%) was not changed after 4 years.
Anginal pain appearee in 1995 (after the attack of earthquake)
LAD (No. 7) showed 75% stenosis and RAD (No. 2) 90% stenosis in January 1996.

離をする方法がとられていたが、幸いなことに日本では透析膜とこれを用いた腎不全の治療が進んでおり、いわゆる透析屋さんの力をかりて容易に血漿交換療法が行われたのである。

さらに日本では、肝不全やリウマチの治療に血漿交換やアフエーシスを用いる研究が進んでおり、繊維メーカーの協力によってアフエーシス研究会（現在学会）も作られていた。国立循環器病センターの研究所に移って間もなくから、われわれは旭化成やクラレの作った膜を LDL の分離に用い、さらにこの分離膜の性能を高めるための官民共同研究を進めた。一方、鐘淵化学（谷紋孝博士ら）によってデキストラン硫酸セルロースビーズを素材とした吸着剤が開発され、横山信治君（現名古屋市立大学教授）と何人かのレジデントを投入して臨床应用到成果をあげることができた。詳細は別の論文にゆずるとして、この LDL アフエーシスの効果はわれわれにとって充分満足のいくものであり 3~5 年後の動脈撮影でアテローム状プラークの退縮を認めたときは本当に“やった”という感じであった⁹⁾。これまで国立循環器病センターと住友病院でアフエーシス療法を行った FH ホモ接合体患者（一部は各地方の施設に分散して継続）は 16 名にのぼり、不幸にしてそのうち 3 名は亡くなっているが、10 例は 15 年以上にわたって治療を続けている（Table 1）^{9,10)}。

しかし 10 年という峠をこえたかにみえた時点から認識したことは、FH ホモ接合体の治療はこれでもまだ充分でないということである。冠動脈の病変がかなり抑えられていてもほとんどの症例で大動脈弁の狭窄、閉鎖不全が進み¹⁰⁾、これが患者の QOL を低下させているという事実である（Fig. 4）。70 歳を過ぎると心臓弁膜の石灰化は急速に進行、増加することが知られている。しかし、FH ではもっと若年から特に大動脈の病変が進行し¹¹⁾、これはアフエーシス療法下でも、コレステロールが各操作後に強い反跳（リバウンド）を示すためと考えられる。リバウンド曲線を見ると FH ホモ接合体の場合、1 週に 1 回の施行をしてもコレステロール値が 200 mg/dl 以下を保ちうるのは 2~3 日にすぎない。

今のところ、FH ホモ接合体には薬物としてプロブコールが使われている。スタチンの一般的な高脂血症に対する常用量は日本ではプラバスタチンで 10 mg/日、シンバスタチンで 5 mg/日と欧米に比べて非常に低い。しかし、もしも副作用なく高用量を使うことができればアフエーシス療法下にあるホモ接合体に、もう少しメリットが得られるであろう。またサイトカイン類をうまくコントロールできれば弁障害の進展を遅らせることも可能かもしれない。

Progression of Atheromatous Lesion

-Homozygous Familial Hypercholesterolemia(male)

1980.9.12. (9yr)

1987.8.6. (16yr)

Before After LDL-Apheresis Treatment for 53 Months

Fig. 4 家族性高コレステロール血症ホモ接合体の一例（9歳男）における大動脈弁障害。LDL アフエーシスにもかかわらず弁の変化が進行している（文献 10 参照）。

おわりに

リビトクリニックを訪れた重症高脂血症の患者は、遺伝素因と環境素因という大阪大学第二内科から国立循環器病センター研究所を通じての私の研究のメインテーマの進行のプロモーターであった。しかし治療なしに患者を満足させることはできない。その治療を可能にしてくれたのは製薬会社、その他、化学工業や繊維メーカーの医療部門の研究陣であった。基礎的な研究では Goldstein, Brown らをはじめとするアメリカの研究には勝てなかったが、臨床研究と治療面では日本が世界で一番進んでいるといつてよい。ここに改めて治療に貢献していただいた企業の技術者の方々、とりわけ、スタチンを生みだした遠藤章、辻田代史雄各博士らの元三共醸酵研のメンバーに心からなる讃辞を送りたい。James W. Black (ICI → スミスクライン・ピーチャム) のように企業の研究者がノーベル賞をもらうのは難しい点があるだろうが、近い日に彼らがノーベル賞なり Japan Prize なりを受賞されることを期待する次第である。

最後に、文中にもそれぞれの仕事の推進に大きな役割をしていただいた方々の名前をあげてきたが、改めて主に国立循環器病センター研究所で私を助けていただいた方々の名前をあげて、その功績をたたえたい（Table 2）。また特に、阪大第二内科で高脂血症外来を開くもとを作ってくれた磯崎正弘君（開業、兵庫医科大学非常勤講師）と、阪大から国循へと私と行動をとるに、臨床研究の多くを担っていくつかの新しい病気をみつけてくれた山村卓君には心からお礼を申し上げる次第である。なおレジデントの多くは LDL アフエーシス療法の開発と実施に臨床面での協力をしていただいたことをもつけ加えておきたい。

Table 2

研 究 員											
山 村 卓	坂 本 登*										
田 嶋 正	夏 目 隆 史*										
三 宅 康	平 田 結 喜緒*										
横 山 信	小 嶋 俊 一*										
林 陸	南 部 征 喜**										
大 西 平	都 島 基 夫**										
池 田 康	西大條 靖 子**										
高 木 敦	原 納 優**										
河 口 明											
高 市 成											
畑 中 薫	*病院高血圧部										
斯 波 真理子	**病院動脈硬化代謝部門										
レジデント,				流動研究員,				研修生			
船 橋 徹	倉 沢 高 志	堀 内 謙 治									
毛 受 正	谷 下 人 氏	岡 部 博 光									
朝 倉 由加利	園 部 美 弥彦	西 川 重 久									
野 村 秀 一	木 田 一 成	木 河 浩 司									
豊 田 康 嗣	庄 司 哲 雄	木 原 佳 代									
丸 山 貴 生	堤 善 多 雄	森 篤 雄									
福 岡 富 和	都 留 秋 雄	西 村 宣 泰									
西 川 治	芦 田 靖	薫 黎 明									

私と同年輩の、しかも高脂血症の臨床研究では私と同じような経歴をもった Hammersmith 病院 (イギリス, ロンドン) の Gilbert R. Thompson 博士も最近退官し、マラソンにたとえた自叙伝を書いて送ってくれた。彼も私同様、消化器の研究室からリポ蛋白の研究に移ったのだが、それを幸運だったと述べ、Professor of Lipidology の称号をうけたことを何よりも喜んでいた。自叙伝のなかで彼は大学院大学にあたる Hammersmith 病院の廻診 (といっても実際は臨床症例についての研究発表) を誇りにして何度も書いている。彼にとっても私にとってもやはり患者がすべてであり、Lipidology も Clinical lipidology であった。そして私の場合、3 人の患者は 3 人の使徒であり、ホップ、ステップ、ジャンプの機会を与えてくれた。Thompson とともに Lipidologist の喜びと誇りを分かちあいたい。

文 献

1) 山本 章: 血漿トリグリセライド代謝におけるリポ蛋

白リパーゼと肝性トリグリセライドリパーゼの役割。動脈硬化, 24: 147-153, 1996

- 2) Yamamoto A, Adachi S, Ishikawa K, Yokomura T, Kitani T, Nasu T, Imoto T, and Nishikawa M: Studies on drug-induced lipidoses (III) Lipid composition of the liver and some other tissues in clinical cases of "Niemann-Pick-like syndrome" induced by 4,4'-diethylaminoethoxyhexestrol. J Biochem, 70: 775-784, 1971
- 3) Matsuzawa Y, Yokomura T, Ishikawa K, Adachi S, and Yamamoto A: Studies on drug-induced lipidoses (IV) Identification and determination of the drug and its metabolite in lipidoses induced by 4, 4'-diethylaminoethoxyhexestrol. J Biochim, 72: 615-621, 1972
- 4) Yamamoto A, Adachi S, Matsuzawa Y, Kitani T, Hirooka A, and Seki K: Studies on drug-induced lipidoses (VII) Effects of bis- β -diethylaminoethylether of hexesterol, chloroquine, homochlorocyclidine, prenylamine and diazcholesterol on the lipid composition of rat liver. Lipids, 11: 616-622, 1977
- 5) 山本 章: 高脂血症—栄養と遺伝素因。動脈硬化, 24: 421-426, 1997
- 6) Yamamoto A, Sudo H, and Endo A: Effects of ML-236B on primary hypercholesterolemia. Atherosclerosis, 35: 259-266, 1980
- 7) Yamamoto A, Matsuzawa Y, Kishino B, Hayashi R, Hirobe K, and Kikkawa T: Effects of probucol on homozygous cases of familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis, 48: 157-166, 1983
- 8) Yokoyama S, Yamamoto A, Hayashi R, and Satani M: LDL-apheresis: Potential procedure for prevention and regression of atheromatous vascular lesions. Jap Circul J, 51: 1116-1122, 1987
- 9) Yamamoto A, Kojima S, Harada-Shiba M, Toyota Y, Takamiya M, Tsushima M, Kishino B, Koga N, and Tatami R: Plasmapheresis for prevention and regression of coronary atherosclerosis. N Y Acad Sci, 748: 429-440, 1995
- 10) Yamamoto A, Kawaguchi A, Harada-Shiba M, Tsushima M, and Kojima S: Apheresis technology for prevention and regression of atherosclerosis: An overview. Therapeutic Apheresis, 1: 233-241, 1997
- 11) Kawaguchi A, Miyatake K, Yutani C, Beppu S, Tsushima M, Yamamura T, and Yamamoto A: Hypercholesterolemic valvulopathy: Characteristic cardiovascular manifestation in homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia. Am Heart J, 137: 410-418, 1999