

糖尿病におけるトリグリセリド、 HDL コレステロール管理のポイント

笈田 耕治 Oida, Koji
福井中央クリニック 糖尿病・代謝内科



1. 2型糖尿病にみられる高 TG 血症・低 HDL-C 血症の成因と動脈硬化症との関係
2. 高 TG 血症・低 HDL-C 血症の診断と補助的検査
3. 2型糖尿病における高 TG 血症（±低 HDL-C 血症）の治療
4. 低 HDL-C 血症の治療の是非をめぐる現状

はじめに

高 LDL コレステロール (LDL-C) 血症の治療だけでなく、高トリグリセリド (TG) 血症や低 HDL コレステロール (HDL-C) 血症の治療の重要性を示すエビデンスが蓄積されてきている。脂質異常症においては、これまで大血管障害（動脈硬化）の強力な危険因子である LDL-C が研究の中心で、それを低下させるスタチンの効果が劇的であることから、その作用の増強を狙ったストロングスタチンを用いた治療が主流であった。メタボリックシンドロームや糖尿病に特徴的な脂質代謝異常は、高 TG 血症と随伴する低 HDL-C 血症である。糖尿病においても、LDL-C 管理が最も重要な脂質管理であることは疑いの余地はないが、高 TG 血症や低 HDL-C 血症の管理も血管障害の「残された危険因子」として重要な位置を占める¹⁾。2型糖尿病における冠動脈疾患危険因子をわが国の JDCS と英国の UKPDS で比較すると、両者とも1位は LDL-C であるが、JDCS では2位が TG、UKPDS では HDL-C である（表1）。

1. 2型糖尿病にみられる 高 TG 血症・低 HDL-C 血症の 成因と動脈硬化症との関係

糖尿病に特徴的な脂質代謝異常は高 TG 血症と随伴する低 HDL-C 血症である。高 TG 血症と低 HDL-C 血症はメタボリックシンドロームの構成要素である。メタボリックシンドロームの構成要素のうち糖代謝異常は最後に出現することが多いことが知られており、「高 TG 血症と低 HDL-C 血症を呈する2型糖尿病患者」の多くはメタボリックシンドロームから派生したものと考えられる。したがって、その成因には生活習慣（過食・運動不足）やインスリン抵抗性が深く関与している。

動脈硬化病変部に蓄積する脂質成分はあくまでもコレステロールであり、TG は蓄積していないので TG 自体は動脈硬化症の主役にはなりえない。高 TG 血症はリポ蛋白レベルでみると、TG リッチリポ蛋白であるカイロミクロン (CM)、超低比重リポ蛋白 (VLDL)、および両者の中間代謝物であるレムナント (CM レムナントおよび VLDL

表1 JDCS と UKPDS における冠動脈疾患の上位リスクファクター

順位	JDCS (1998-2005)	UKPDS (1977-1991)
1	LDL-C (<0.0001)	LDL-C (<0.0001)
2	TG (0.005)	HDL-C 低値 (0.0001)
3	HbA _{1c} (0.027)	HbA _{1c} (0.0022)
4	血中Cペプチド (0.041)	収縮期血圧 (0.0065)

JDCS 9 年次中間報告, 2006

UKPDSgroup, BMJ, 1998

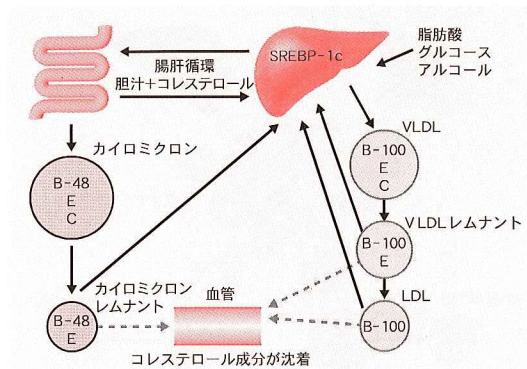


図1 レムナントの合成と動脈硬化

レムナント)の増加に由来する(図1)。

一方、1型糖尿病では、以前より diabetic lipemia と呼ばれる病態が知られているが、これは極度の高 TG 血症、特に高カイロミクロン血症を伴う状態である。持続したインスリン欠乏による LPL 活性の著明な低下により引き起こされ、血清 TG 値は 1,000 mg/dl 以上となり、急性膵炎の原因となる。その治療はインスリンにより一般に改善する。

1) CM と CM レムナント

CM は食事に含まれる脂肪を吸収して腸管で合成される大型の粒子であり、構造蛋白としてアポ B 48 を含有する。小腸で合成された CM は血中に入るとリポ蛋白リパーゼ (LPL) により TG の一部が水解され、CM レムナントが生成される。TG の水解が血中で繰り返され、CM レムナントは最終的に肝臓に取り込まれる。長時間の空腹でも血中にアポ B 48 が測定されるので、CM レムナントの血中滞在時間が予想以上に長いことが示唆されている。食事に含まれる脂肪の量が多いと CM や CM レムナントが増加し、食後の高 TG 血症をきたす。CM の生成はインスリン欠乏で増加し、インスリン抵抗性でも増加する。アポ B 48 の代謝回転を検討した論文では、2型糖尿病ではアポ B 48 の著明な生成亢進が認められている²⁾。十二指腸生検による遺伝子解析では、2型糖尿病患者では NPC1L1 遺伝子 (コレステロール吸収を制御する) と MTP 遺伝子 (コレステロール, TG, リ

ン脂質, アポ 48 を会合させ、CM を生成する)の発現が亢進しているという³⁾。CM レムナントの異化遅延も 2型糖尿病における CM レムナント増加に関与している。

2) VLDL と VLDL レムナント

肝臓で合成される VLDL は、構造蛋白としてのアポ B 100 のほかにアポ C, E などを含有する。糖質やアルコールの過剰摂取が高 TG 血症の原因となるが、それは肝臓での脂肪酸, TG の合成亢進 → VLDL の合成亢進によるものである。糖尿病では過剰なグルコースが血中に存在し、肝臓はこのグルコースを取り込んで TG を合成し、VLDL として血中に放出するので、VLDL の合成が亢進している。肝臓の脂肪合成亢進は脂肪肝の原因にもなり、脂肪肝は肝臓のインスリン抵抗性を導く。肝臓での脂肪合成を支配しているのが SREBP-1c である⁴⁾。血中に放出された VLDL は LPL や HTGL により TG の水解が進行し、VLDL レムナント (IDL) を経て LDL となる。インスリン作用不足による LPL 活性の低下も VLDL レムナント増加の一因となる。

小型化したレムナント (CM レムナント, VLDL レムナント) は動脈壁に侵入することができ、酸化変性を受けることなくマクロファージに取り込まれ泡沫化することができるので、動脈硬化との

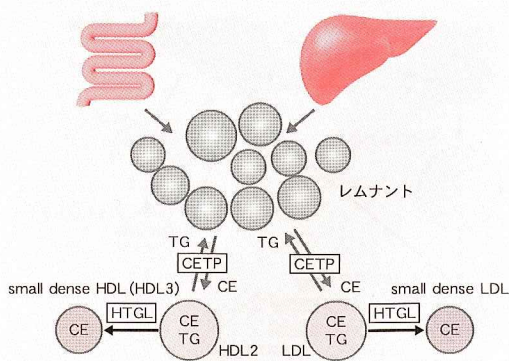


図2 TGリッチなレムナントの増加はLDL, HDLを小型化する(文献5より)

関連が強いリポ蛋白と考えられている。

3) small dense LDL (LDLの小型化)

レムナントが増加する状態ではLDLが小型化している(図2)⁵⁾。small dense LDLと呼ばれるこの小型化したLDLは正常のLDLに比べてLDL受容体への親和性が低いために、肝臓よりむしろ末梢で代謝されやすい。また、血中での滞在期間が正常のLDLが2日なのに対して5日と長い。small dense LDLは酸化を防止するビタミンEやユビキノール10に乏しく酸化変性を受けやすい。以上のような理由で、small dense LDLは正常のLDLよりも動脈硬化との関連が強いと考えられており、超悪玉コレステロールとも呼ばれている。血清TGの増加がLDL粒子の小型化に最も密接に関連しているが、平野らは空腹時のTGが正常であってもsmall dense LDLを認める症例では、脂肪食負荷試験で著明な高TG血症を示すことを見いだしており、空腹時のsmall dense LDLの存在が食後高TG血症のよい指標になるという⁶⁾。

4) 低HDL-C血症

血清TGが増加すると、それに反比例するようにHDL-Cが低下すること、低HDL-C血症が動

脈硬化の危険因子であることは古くから知られている。血清TGの増加によるHDL-Cの減少は、HDLの生成と分解の双方にTG代謝が関与することに加えて、TGリッチリポ蛋白とHDLのあいだで脂質の交換反応がおきることに起因している。TGリッチリポ蛋白が増加すると濃度勾配でTGリッチリポ蛋白のTGはHDLに、HDLのコレステロールがTGリッチリポ蛋白に転送される。この転送にはCETP(コレステロールエステル転送蛋白)が触媒している。HDLはTGリッチ・コレステロールプアーとなるが、HTGLの作用でTGが完全に分解されて最終的にはコレステロールプアーなHDLになる(図2)。HDLには大別して大型でコレステロールに富むHDL2と、小型でコレステロールの乏しいHDL3があり、HDLの抗動脈硬化作用はHDL2が担っていると考えられている。血清TGの増加は特にHDL2をTGリッチにさせ、そのためHDL2の異化が亢進してHDL2-C濃度が減少する。

5) 遊離脂肪酸(FFA)の増加など

血清TGが増加している2型糖尿病の多くは、血中遊離脂肪酸(FFA)が増加している。インスリン欠乏状態は脂肪細胞内のホルモン感受性リパーゼを活性化するので、脂肪細胞内のTGが水解され、脂肪酸が血中に放出されて高FFA血症をきたす。肝臓は血中のFFAを取り込んでVLDLを合成する。血中のFFAが直接に血管内皮機能を障害することが報告されており、動脈硬化に関与している可能性が指摘されている。n-6系多価不飽和脂肪酸であるアラキドン酸(AA)から合成されるトロンボキサン(TX)2には血小板凝集促進作用があり、n-3系多価不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸(EPA)はAAからのTX2生成を抑制する。肝臓における脂肪酸の影響にはその種類も重要かもしれない。肝臓に流入する飽和脂肪酸量が増加すると、肝臓のLDL受容体活性が低下しVLDLレムナントの異化が低下すること、逆に多価不飽和脂肪酸が増加するとLDL受容体が亢進し、VLDLレムナントの異化が亢進

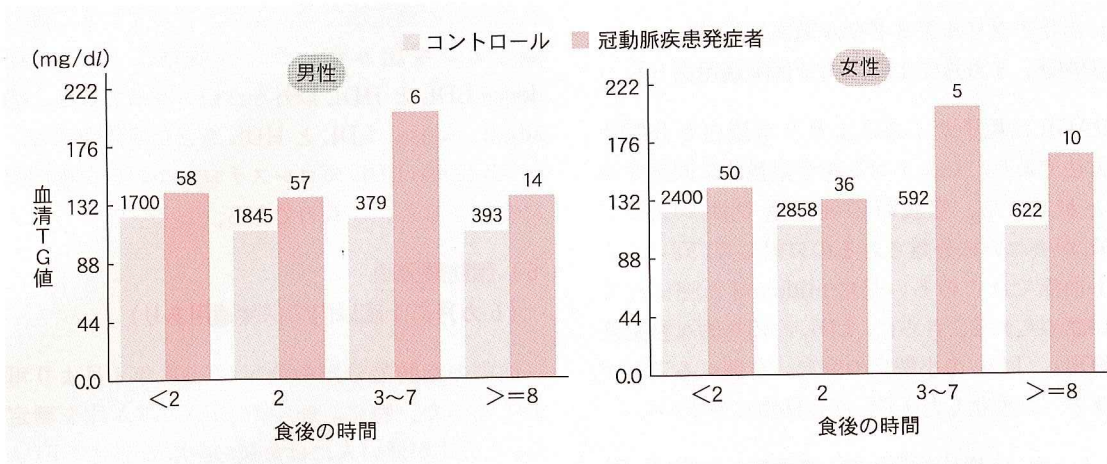


図3 食後高TG血症と冠動脈疾患との関係⁷⁾

することが知られている。また、飽和脂肪酸はSREBP-1cを活性化、多価不飽和脂肪酸は抑制する⁴⁾。

2. 高TG血症・低HDL-C血症の診断と補助的検査

高TG血症は12時間以上絶食した早朝空腹時のTG値が150 mg/dl以上と定められている。TG値は食事による変動が大きく、一般に食後数時間で上昇する。健康診断などでは必ずしも早朝空腹時ではなく随時採血となることが多い。その場合、採血前の摂食時間、内容、飲酒によって著しく変動している場合も多いので、まずは早朝空腹時で再検してみる。食後高TG血症が、空腹時の高TG血症以上に虚血性心疾患や脳卒中の強い危険因子となることが報告されている⁷⁻¹⁰⁾。わが国の15年にわたる住民健診のコホート研究によると、食前TG値は差がないものの食後3~7時間のTGが高値を示した者に冠動脈疾患が多いことが示されている(図3)。しかしながら、食後TG値の基準値のコンセンサスはまだ得られていない。低HDL-C血症はHDL-C値が40 mg/dl未満と定められている。

1) non-HDL-C

non-HDL-Cは総コレステロール値よりHDL-C値を引いた計算値である。LDL-Cに加えレムナント中のコレステロールなど高TG血症由来の動脈硬化惹起性リポ蛋白を含み、血中の「すべての悪玉コレステロール」を示す数値と捉えることができる。わが国のガイドラインでは、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版ではじめて取り上げられ、メタボリックシンドロームなど高TG血症が前面に出てくる脂質異常の管理にはLDL-C値ではなくnon-HDL-C値が用いやすいと述べられている¹¹⁾。ただ、わが国でのエビデンスはまだ多くない。non-HDL-C値の目標値としては、当面LDL-C+30 mg/dlが適切と考えられている。冠動脈疾患をエンドポイントとして脂質異常症に介入した臨床試験をメタ解析した最近の論文では、non-HDL-Cの低下と冠動脈疾患のリスク低下のあいだには直接的で一貫した関係があり、リスク予測能はLDL-Cよりも優れているという¹²⁾。

2) ポリアクリルアミドゲル電気泳動法 (PAGE, 3カ月に1度以内で保険適用あり)

PAGEは粒子サイズによりリポ蛋白を分離する方法であり、レムナントを半定量的に同定することができる。空腹時の健常者ではVLDLとLDLがきれいに分離されるのに対して、高レムナント血症ではこのあいだにmidbandと呼ばれる像が認められる。さらに、LDLの相対的な移動度を算出し、LDLの小型化の度合いを調べることができる(小型化したLDLほど移動しやすい)。

3) レムナント様リポ蛋白-コレステロール(RLP-C) (3カ月に1度以内で保険適用あり)

本来はアポB48を有するCMレムナントの測定系として考案されたが、肝臓由来のアポB100を有するIDLおよび大型のVLDLの一部も入る。その点、厳密にはCMレムナントとはいえないものの、RLP-CはアポE、CIII、コレステロールに富むLDL以外の動脈硬化惹起性リポ蛋白の集合体を反映していると理解される。空腹時のRLP-C値が7.5 mg/dl以上の場合、レムナントが高値である可能性が高い。

4) アポ蛋白B48

アポB48は前述のようにCMとCMレムナントにのみ存在するアポ蛋白である。ヒトアポB48に対するELISAキットが開発されており、アポB48を測定してCMおよびCMレムナントの変動を捉えることができる。早朝空腹時は前日の夕食後約12時間の食後状態ともいえるので、早朝空腹時のアポB48高値は食後高脂血症(レムナント代謝異常)を反映するものと考えられる¹³⁾。

5) small dense LDL

従来、small dense LDLの測定は前述のPAGEや超遠心法などの方法で行われてきたが、煩雑で時間がかかるなど主に研究室レベルのものであった。近年、small dense LDLの簡便な測定試薬(デンカ生研, sd LDL-C「生研」)がわが国で開発さ

れた。この測定法では、①ポリアニオンと二価の陽イオンを組み合わせた分離剤により small dense LDLとHDL以外を沈殿させて除去し、②small dense LDLとHDLを含む検体液中の、small dense LDLのコレステロールのみを選択的に測定するというものである。

6) 脂肪酸分画 (6カ月に1度以内で保険適用あり)

血中の脂肪酸分画の測定が2008年4月より可能となった。特に、血中のEPA/ARA比を測定し、その比が低い人には魚類の摂取の推奨やEPA製剤の投与を考慮するよい指標となるかもしれない。

3. 2型糖尿病における 高TG血症(±低HDL-C血症)の治療

現在の動脈硬化性疾患予防ガイドラインでは、脂質異常症の主たる管理目標はLDL-Cであり、高TG血症・低HDL-C血症を認める2型糖尿病においてもこれに準拠する。UKPDSやわが国のJDCSにおいて、2型糖尿病患者における心血管イベント発症に最も寄与する危険因子がLDL-Cであることが示されており、LDL-C管理の重要性はゆるぎないからである。具体的には、LDL-Cが管理目標に達していない場合はスタチンなどでまずLDL-Cを治療する。さらに高TG血症が残る場合はTGの正常化、さらにHDL-Cの正常化に努める。

1) 生活習慣の改善(食事療法と運動療法)と 血糖コントロール

詳細は別稿に譲るが、過剰なエネルギー摂取を控え、肥満を改善することが重要である。前述したように脂肪の過剰摂取、糖質の過剰摂取のいずれも高TG血症の原因となりうる。アルコール、単純糖質の摂取は極力控える。減量のためには、脂肪制限や糖質制限など制限する栄養素の種類には関係なく、総カロリーの制限が重要であること

評価項目	1次評価項目			2次評価項目		糖尿病性網膜症 (レーザー治療) (全例)
	冠動脈 イベント (全例)	非致死性 心筋梗塞 (全例)	冠動脈 イベント (一次予防患者)	全心血管 イベント (全例)	全心血管 イベント (一次予防患者)	
相対リスク 減少率	-11%	-24%	-25%	-11%	-19%	-30%
P(vs プラセボ)	P=0.16	P=0.010	P=0.014	P=0.035	P=0.004	P=0.0003

図4 FIELD試験の主な結果¹⁶⁾

が最近の論文で明らかにされている¹⁴⁾。飽和脂肪酸（動物性脂肪）の摂取量を減らし、オリーブオイルなどに多く含まれる一価不飽和脂肪酸の摂取を増やすこと、また魚類などに含まれるn-3系多価不飽和脂肪酸の摂取を増やすことは、脂質異常症の改善、あるいは直接に動脈硬化を抑制する可能性が高い。一方、適度な運動は血糖のコントロールに有用であるばかりかHDL-Cが増加する。

2) 薬物療法

(1) スタチン

HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）の心血管イベントに対する一次、二次予防効果のエビデンスはゆるぎないものがあり、その効果は糖尿病患者でも同様に認められている。スタチンは主にLDL-Cを低下させる薬剤であるが、特に最近のストロングスタチンにはTG低下やレムナントの低下作用、HDL-Cの増加作用も有する。また、スタチンはLDL-Cだけでなくレムナントのコレステロール含量を低下させ、「すべての悪玉コレステロール」(non HDL-C)を減少させる。なお、

最近発売されたコレステロール吸収阻害薬であるエゼチミブにも、フィブラートの併用により高TG血症患者のTG、レムナントの低下、HDL-Cの増加作用があることが報告されている（注：わが国の効能書にはフィブラートとの併用は勧められないとの記載がある）。

(2) フィブラート

フィブラートは、PPAR- α のリガンドとして作用することが知られている。フィブラートの血清TG低下作用は、主にTGリッチリポ蛋白の異化促進に起因する。フィブラートはTGを分解する酵素であるリポ蛋白リパーゼ（LPL）の転写を促進し、逆にLPLの作用に拮抗するアポC IIIの転写を抑制するが、これらの作用はPPAR- α 依存性である。また、脂肪酸の β 酸化の亢進による、肝臓におけるTG合成低下も想定されている。フィブラートは、さらにHDLの主要構成アポ蛋白であるアポAIの転写を促進し、HDL-Cの増加に寄与している。また、スタチンが小粒子から大粒子までのすべてのLDLを一様に低下させるのに対し、フィブラートはsmall dense LDLのみを

選択的に減少させるといわれている¹⁵⁾。そのほか、フィブラートにはフィブリノーゲン値の低下に代表されるような抗炎症作用も有することが示されている。したがって、主たる脂質異常が高 TG 血症と低 HDL-C 血症の症例ではフィブラートが第一選択薬となる。また、スタチンなどで高 LDL-C 血症を是正した後も高 TG 血症が残存する場合にはスタチンとの併用も考慮する。ただし、横紋筋融解症など副作用の発現には細心の注意が必要であり、腎機能低下例では併用を控えるべきである。約 1 万人の糖尿病患者を対象に、フェノフィブラートの冠動脈イベントの効果を検討した FIELD 試験（一次予防が約 80 %）では、フェノフィブラートにより TG は 21.8 % 低下、HDL-C は 1.2 % 有意に増加し、非致死的心筋梗塞がプラセボ群に比し -24 %、全心血管イベントが -11 % と有意に抑制された。特に一次予防患者においては、冠動脈イベントによる死亡の発生率を -25 % と有意に抑制した（図 4）¹⁶⁾。糖尿病に特異的な血管合併症である細小血管障害の網膜症（レーザー治療）を -30 % と有意に抑制し、糖尿病腎症の進展も有意に抑制することも示されている。

(3) イコサペント酸エチル（EPA 製剤）

EPA は肝臓での VLDL 合成を抑制し、TG 値をマイルドに低下させる一方、わずかな HDL-C 上昇効果も認められる。魚油および EPA の摂取が心血管イベント予防効果を示すことは、疫学調査や二次予防試験では明らかにされていた。わが国で実施された JELIS は、総コレステロール値が 250 mg/dl 以上の 18,645 例（一次予防が約 80 %）を対象に、全例にスタチンを投与したうえで、EPA 投与群（高純度 EPA 製剤 1,800 mg/日）と非投与群に分けて約 5 年追跡した試験である。その結果、EPA 群では非投与群に比べて有意な主要冠動脈イベント予防効果（19 % 減少）が認められた¹⁷⁾。TG は EPA 投与群で 9 % 低下し、非投与群の 4 % に比し有意であった。HDL-C は両群で有意差がなかった。その後の一次予防サブ解析では TG 値 150 mg/dl 以上 + HDL-C 値 40 mg/dl 未満の群の主要冠動脈イベント発症リスクが 1.71

倍とハイリスクであることが確かめられるとともに、この群では EPA 投与により 53 % ものリスク低下が認められた¹⁸⁾。EPA は脂質に対する作用以外にも、抗血小板作用や抗炎症作用による動脈硬化予防も期待されている。

4. 低 HDL-C 血症の治療の是非をめぐる現状

HDL の増加により抗動脈硬化作用が得られるのであろうか？ 近年、これを否定するような報告が相次いでいる。 CETP 阻害薬 torcetrapib の開発中止がそのひとつであり、この薬の開発のために実施された大規模臨床試験（Illuminate）において実薬群で死亡率が上昇した¹⁹⁾。この薬剤のもつ血圧上昇作用がその要因とも考えられているが、 CETP 活性を阻害して HDL-C を増加することの是非も問われている。もうひとつは HDL 産生の律速蛋白質 ABCA1 の機能喪失遺伝子変異が虚血性心疾患のリスクにならないとする大規模疫学調査である²⁰⁾。

HDL のみを増加させる薬剤が存在しない現状において、低 HDL-C 血症は動脈硬化症の鋭敏で強い危険因子であることは間違いないが、低 HDL-C 血症を薬剤で改善することが動脈硬化性疾患の発症・予防につながるかについては依然不明なままである。スタチンの心血管疾患予防効果についても、HDL-C が重要な因子だとする報告がある一方で、そうではないとする意見もある。スタチンに限らずすべての脂質異常症の治療薬に関連した無作為化試験を対象に、HDL-C 値と、全死亡、虚血性心疾患死および同イベントとの関連について、系統的なシステマティックレビューとメタ回帰解析を行った最近の報告では、HDL-C の変化とリスク比（虚血性心疾患死、同イベント、全死亡）との関連は認められず、LDL-C および HDL-C の変化が、LDL-C 単独の変化によるもの以上にアウトカムに影響を与えることは確認できなかった²¹⁾。

文 献

- 1) Fruchart, J.C., Sacks, F. et al. : The Residual Risk Reduction Initiative : a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol*, 102 : 1 K~34 K, 2008.
- 2) Hogue, J.C., Lamarche, B. et al. : Evidence of increased secretion of apolipoprotein B-48-containing lipoproteins in subjects with type 2 diabetes. *J Lipid Res*, 48 : 1336~1342, 2007.
- 3) Lally, S., Tan, C.Y. et al. : Messenger RNA levels of genes involved in dysregulation of postprandial lipoproteins in type 2 diabetes : the role of Niemann-Pick C 1-like 1, ATP-binding cassette, transporters G 5 and G 8, and of microsomal triglyceride transfer protein. *Diabetologia*, 49 : 1008~1016, 2006.
- 4) 島野 仁 : 食後の代謝状態に迫る. *Life Style Medicine*, 2 : 336~344, 2008.
- 5) Syväne, M., Taskinen, M.R. : Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet*, 350 : S 120 ~S 123, 1997.
- 6) 平野 勉 : リポ蛋白から動脈硬化との関連を探る. *Life Style Medicine*, 2 : 323~329, 2008.
- 7) Iso, H., Naito, Y. et al. : Serum triglycerides and risk of coronary heart disease among Japanese men and women. *Am J Epidemiol*, 153 : 490~499, 2001.
- 8) Nordestgaard, B.G., Benn, M. et al. : Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*, 298 : 299~308, 2007.
- 9) Bansal, S., Buring, J.E. et al. : Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*, 298 : 309~316, 2007.
- 10) Freiberg, J.J., Tybjaeg-Hansen, A. et al. : Nonfasting Triglycerides and Risk of Ischemic Stroke in the General Population. *JAMA*, 300 : 2142~2152, 2008.
- 11) 日本動脈硬化学会編 : 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007年版. 日本動脈硬化学会, 2007.
- 12) Robinson, J.G., Wang, S. et al. : Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol*, 53 : 316~322, 2009.
- 13) 山下静也 : 食後高脂血症の発症メカニズムを探る. *Life Style Medicine*, 2 : 307~316, 2008.
- 14) Sacks, F.M., Bray, G.A. et al. : Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med*, 360 : 859~873, 2009.
- 15) Frost, R.J, Otto, C. et al. : Effects of atorvastatin versus fenofibrate on lipoprotein profiles, low-density lipoprotein subfraction distribution, and hemorheologic parameters in type 2 diabetes mellitus with mixed hyperlipoproteinemia. *Am J Cardiol*, 87 : 44~48, 2001.
- 16) Keech, A., Simes, R.J. et al. : Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study) : randomised controlled trial. *Lancet*, 366 : 1849~1861, 2005.
- 17) Yokoyama, M., Origasa, H. et al. : Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS) : a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*, 369 : 1090~1098, 2007.
- 18) Saito, Y., Yokoyama, M. et al. : Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors : sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Atherosclerosis*, 200 : 135~140, 2008.
- 19) Barter, P.J., Caulfield, M. et al. : Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*, 357 : 2109~2122, 2007.
- 20) Frikke-Schmidt, R., Nordestgaard, B.G. et al. : Association of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with high-density lipoprotein cholesterol levels and risk of ischemic heart disease. *JAMA*, 299 : 2524~2532, 2008.
- 21) Briel, M., Ferreira-Gonzalez, I. et al. : Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality : systematic review and meta-regression analysis. *BMJ*, 338 : b 92, 2009.

*

*

*