

## 報 告

## 血漿リポ蛋白代謝是正の臨床的意義：我が国に於ける実績と考察

横山 信 治\*

はじめに

動脈硬化症、とりわけ心筋梗塞や狭心症など冠状動脈疾患に罹患する危険性は、血中の low density lipoprotein (LDL) の増加によって高くなることは良く知られています。また、高 LDL 血症の LDL を低下させることにより虚血性心疾患の発症率を低下させることができることも多くの臨床試験が証明し、我が国においてもそれが報告されました。その一方で、血中 high density lipoprotein (HDL) 濃度については、それが低いほど冠状動脈疾患を増加させ高いほど減少させるという、LDL とは逆の関係が明らかになっており、この結果は最近の我が国での大規模調査でも変わりません。さらに多くの疫学調査や臨床研究によって、HDL が低いことは LDL の上昇の有無に関わらず動脈硬化症の危険を高めることが示されており、低 HDL は高 LDL と同様またはそれ以上に注目すべき「危険因子」であるといえます。トリグリセリド (TG) の値は、それが上昇する病態の多様性と患者間のあるいは時間経過によるその変動幅が大きいことから、疫学的精度が低く、危険因子としての確定が遅れました。しかし、最近の TG 低下薬による臨床試験でその動脈硬化性疾患の予防効果が確認されるようになってきました。

名古屋市立大学における調査や他の多くの報告で、冠状動脈の動脈硬化の進展にとって、低 HDL はむしろ高 LDL より強い支配因子であることが示唆されています。HDL は動脈硬化症に対し

て「防御因子」として働いていると考えられ、これは HDL が臓器から肝臓へコレステロールを回収する経路で中心的役割を演ずることと関連があると考えられています。LDL の上昇は我が国の虚血性心疾患の主要な危険因子とは言い難いのかも知れず、LDL の寄与が強くない分 TG や HDL の寄与は大きいと言えるでしょう。

これらの因子が、我が国の虚血性心疾患の発症に公衆衛生的にどれほど寄与しているのかは、改めて分析して見る必要があります。最近の我が国での大規模追跡調査の結果と一般人口における LDL と HDL の分布パターンからは、LDL より HDL の管理がより多くの患者発生を予防できる可能性が高いことが伺えます。TG を低下させることが HDL を上昇させますが、残念ながら、これまでのところ独立して HDL を上昇させる薬剤はまだ市場にはなく、従ってこれを特異的に治療の対象とすることができないので、HDL 増加による動脈硬化性疾患の予防・治療の具体的成績は未だ得られていません。

## 血漿脂質と動脈硬化

WHO の統計によれば、コレステロールの摂取の多い国や地域ほど血中コレステロール濃度が高く心臓病による死亡率が高いというわかりやすい数字があります。1960年と1980年の統計を比べると、60年にはアメリカとカナダが高いコレステロール値と高い心臓病死亡率を示していたのが、80年には両者とも相対的に下位におりてきました。つまり、この間の北米での血中コレステロールを下げる努力により、実際に公衆衛生的なパラメ

\*名古屋市立大学大学院医学研究科教授  
(よこやま しんじ)

ーターに変化が生じたわけです。戦後の食生活の変化により脳出血が減った日本での公衆衛生学的現象と同じことが、アメリカやカナダでも起こったわけです。

血中コレステロールと動脈硬化性心疾患の関係は人種や文化に関わらず、同じ背景を持つ北米の白人の観察群でもこの関係は変わりません。しかしそれだけではなく、例えば、北米の男性と女性ではリスクに2.5倍の開きがあります。多面的に考慮しないと、一人一人のリスクはわからないのです。

さて、血中のコレステロールやTGがふえるといっても、これらの脂質分子そのものが血液に溶けているわけではありません。血液の中で水に溶けない脂質を運ぶ小さい粒子、リポ蛋白質、に含まれている脂質が増加している、あるいは粒子自身が増加している、ということの意味します。これらの粒子にはvery lowdensity lipoprotein (VLDL)、LDL、HDLがあり、動脈硬化性疾患が増加するのは、LDLコレステロールが増加するためであることが次第にわかってきました。そして、HDLコレステロールは、逆にこれが増えればリスクが減ることが世界中の疫学データから明らかになってきました。そうになると、血液の総コレステロール値にはLDLもHDLも含まれ、正反対の方向を持つリスクを一緒に含むという重大な欠点があるわけです。

LDLやHDLに比べ、TGと動脈硬化の関係については、長い間はっきりしませんでした。日常の臨床の中でも当然経験されますように、TGの値は大きな幅で分布し、一人一人の患者さんの空腹時のTGも大きく変動します。つまり、統計学的なパワーが弱いということで、これが、TGがリスクとして検証されることを遅らせました。けれども、1990年代に入って大規模な疫学調査が多く行われる中で、やはりTGの上昇はリスクであるという認識が固まってきました。多くの疫学調査を横断的に検証し直しても、男女を問わずTGがリスクになっていることがわかってきました。

リスクは他にもあります。アメリカでの大規模

疫学調査の結果を見ると、喫煙と血圧という代表的なリスクについて、その両方がない群、一方だけがある群、両方がある群を比べた場合、すべての群でコレステロール上昇は心筋梗塞のリスクとなります。しかし、喫煙且つ血圧上昇の群で、血漿コレステロールが高い患者のそれを下げて得られるリスクと、コレステロールを放置して喫煙と高血圧を取り除いたリスクは実はほとんど同じです。つまり、リスク管理は一因子だけに目を向けていてはだめだということなのです。

動脈硬化症はいろいろな因子が重なって発症します。とりわけ重要なのが血管壁への脂質の沈着、物理的負荷である高血圧、血管壁の微小障害と修復とそれに伴う微小血栓の生成、血管壁の細胞増殖・炎症反応といったもので、これらが総合的に起こって動脈壁がだんだん肥厚してきます。最近では、こうした過程で生ずる脂質沈着プラークの「中身」が飛び出して血栓となり梗塞を起こすといういわゆる不安定プラークを問題にする見方が強まっています。

動脈硬化症の発症には、動物の生命の危機管理システムが、実はそのまま働いていて、破綻はしていないけれどもシステムの設計強度の想定外の事態が起こっているのです。我々の生命にとっての急性の危機というのは、飢餓と怪我と感染です。飢餓に対して当然我々はエネルギー貯蔵を行います。けがに対しては、血液凝固とか組織再生を行います。感染に対しては炎症、免疫が働きます。

ところが、エネルギー貯蔵の過貯蔵に対する処理システムを我々は十分に持っていません。エネルギーを過剰にとり過ぎることが生命の危機であるという認識が、我々の遺伝子にはまだないのです。怪我に対する防御システムにしても、常に凝固亢進、血栓形成が起こる状況の中では、血液凝固と組織再生という防御機構が逆に我々に刃向かってきます。感染に対する種々な炎症性の変化も同じことです。このように、すべての危機管理システムが正常に働いていても、ある条件の下では、これらがすべて動脈硬化という病気を我々にもたらす方向に働いてしまうわけで、要するに我々の

遺伝子は環境や生活の変化にまだ対応できていないのです。

高脂血症というのは、血中のコレステロールやTGが増加する状態です。コレステロールは細胞膜の機能制御に重要な役割を果たす分子です。この分子は脂質の合成系から派生した系でつくられますが、エネルギー源にはなりません。我々の体はこれを非常に大切に使用しており、その分解システムを持ち合わせていません。つまり、我々はコレステロールについて、これを肝臓で胆汁酸にして体外へ排泄する以外にその処理システムを持っていないのです。従って、コレステロールが過剰に体内にたまったときに、我々はこれに対する十分な危機管理システムを持っていないのです。つまり、エネルギー代謝を増加させることでコレステロールを体内で処理しようと思ってもできないのです。

一方、TGは脂肪酸そのもので、分解すればエネルギーになるわけですから、この増加は単にエネルギー処理の問題となってきます。このように、同じ脂質といっても、コレステロールとTGは生化学的にはかなり異なるのです。

そういう中で、VLDL、LDL、HDLといった異なる粒子がそれぞれの機能によって動脈効果のリスクになるということであって、この中に含まれている脂質分子自身のリスクとは言えないということにもなります。

大ざっぱに言うと、LDL、VLDL系というのは肝臓でつくられた、あるいは肝臓に集められた脂質が全身に配分されるシステムであって、VLDLとしてTG、コレステロールを含んで血中に放出された粒子が、筋肉や脂肪組織でTGを脂肪酸に水解して放出し、残りはLDLとなってコレステロールを体細胞へ持っていきます。このときにこれが血中に貯留しますと、動脈硬化として病的な蓄積につながるというふうに考えられています。

一方、体細胞ではコレステロールを壊すことができませんから、このコレステロールはすべて肝臓へ輸送して胆汁酸にしなくてはいけないので

す。このシステムがHDLです。そうすると、動脈硬化巣にたまったコレステロールも恐らくHDLが持って帰ることができるであろうと考えられ、これが、HDLが動脈硬化の負のリスクとなる疫学調査の結果を裏付ける仮説の根拠になっています。

では、なぜLDLがたまる動脈硬化になるのでしょうか。LDLはLDL受容体によってコレステロールごと細胞に取り込まれ、細胞のコレステロールが増えるとLDL受容体の発現にネガティブフィードバックが働いて、コレステロールはそれ以上蓄積しません。

コレステロールを大量に摂取しますと血中にLDLが増え、LDL受容体は発現を抑制されてLDLはますます血中に滞留します。血液中は酸素や糖の濃度が高く、これらがLDLに様々な化学修飾を起こしてLDL受容体による認識ができなくなります。そして、スカベンジャー受容体に異物と認識されて、マクロファージなどによって取り込まれます。ところが、これはコレステロールによってフィードバックがきかないシステムですので、コレステロールが細胞内にたまり続けます。これが、LDLが増えると動脈硬化になるという仮説になっています。

#### 血漿脂質管理による動脈硬化の予防

LDLの濃度は殆どLDL受容体により規定されることが80年代に解明されました。従って、LDL受容体をふやしてLDL濃度を下げるのが、我々が日常行うLDL低下療法です。例えば、胆汁酸吸着剤によって胆汁酸の腸管循環を絶ちますと肝細胞中のコレステロールが減り、LDL受容体がふえてLDLが低下します。またコレステロール合成を抑えると同じことが起こり、LDLが下がります。

LDLを下げることによる虚血性心疾患予防の最初の証明は1984年、胆汁酸吸着剤(クエストラン)による臨床試験です。ここで初めて、LDLを下げると虚血性心疾患発症を予防できることが統計学的に有意に示されました<sup>1)</sup>(図1)。

さらにスタチンです。日本で発見されたコレステロール合成阻害剤でありにも有名で、これを発見された遠藤章先生は、2006年日本国際賞を受賞されました。今では多くのスタチンがありますが、これらの薬剤により LDL 低下による虚血性心疾患の予防が、さらに明確に示されました。

図2はスコットランドで行われたプラバスタチン(メバロチン)による一次予防試験ですが、胆汁酸吸着剤を使った試験よりもより明確に LDL

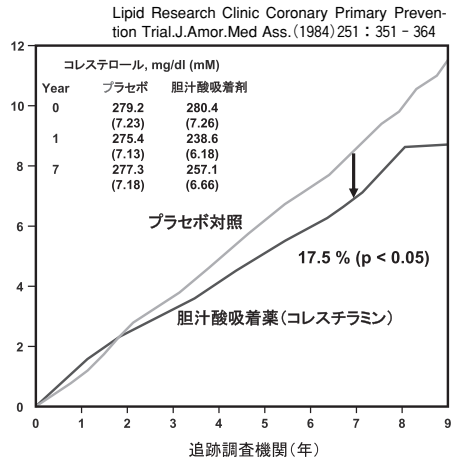
低下が虚血性心疾患を予防することを示しました<sup>2)</sup>。さらに多くの二次予防試験が、年齢、性にかかわらず虚血性心疾患の予防の可能性や、LDLのレベルに依存した二次予防の効果についても示しました。

それでは、TG 上昇はどうして動脈硬化のリスクになるのでしょうか。実はメタボリックシンドロームではむしろこれが大きな問題になります。これを説明できる明白な仮説を我々はいまだ持っておりません。

この疫学的リスクに対して仮説があります。一つは、VLDL の血中での中間代謝産物が血中に滞留すると、コレステロールを多量に含んだ中粒子リポ蛋白質ができて、これが LDL 受容体その他を介して細胞に取り込まれると大量のコレステロールが流入するというものです。もう一つは、TG が高くなるとシーソーゲームのように HDL が低くなるという現象です。VLDL だけがふえている、あるいはキロミクロンが増える食事性の高 TG 血症の場合などでは、これらの粒子自身はたぶん大きなリスクにはならないと考えられますが、これによっても低 HDL が引き起こされますので、むしろこれがリスクではないかという考え方もあります。

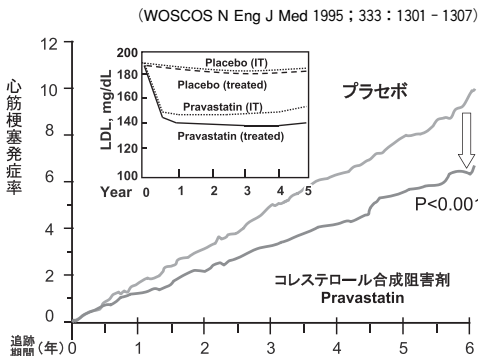
しかし、TG を下げたら動脈硬化が予防できるのかという疑問には、長い間はっきりした答がありませんでした。この理由は、最初に申し上げたように、TG は疫学的に非常にばらつきの多いパラメーターであることです。このために、大規模試験の結果を統計学的処理しても誤差が大きく有意の差が出にくいということになります。それでも、最近になってようやく幾つかのデータが出てきています。

中性脂肪を下げるには、LDL を下げるのとは全く別の方法をとります。それは核内受容体と呼ばれる遺伝子の制御装置に属する PPAR $\alpha$  に働く薬剤を使う方法です。PPAR $\alpha$  は脂肪酸を感知して様々な遺伝子に働きかけ動かして、脂肪を消費する方向に働かせます。これをフィブレート(フィブレート)という薬剤を使って動かすと同じこと



患者数= 3,806 3,753 3,701 3,659 3,615 3,564 3,520 3,466 1,816 302

図1 胆汁酸吸着剤による虚血性心疾患の予防



プラセボ群		合成阻害剤	
累積発症数	0 55 105 159 205 240 248	0 40 72 109 138 167 174	
患者数	3,293 3,230 3,167 3,099 2,714 1,241 83	3,302 3,256 3,215 3,162 2,807 1,330 99	

図2 Statin による虚血性心疾患の予防効果

が起こり、脂肪を消費する方向で多くの遺伝子が働いて、その結果血漿 TG が下がります。従って、スタチンなどによる LDL 受容体の活性増加とは全く違うメカニズムによって治療が行われます。

これを用いた臨床試験が幾つかあります。図3はアメリカで行われた試験で、虚血性心疾患の二次予防です。ジェムフィブロジルという日本では使われていないフィブレート系の薬剤を用いた研究で、総コレステロール、LDL コレステロールはほとんど変化がなく TG が下がって HDL が上がることによって、心血管イベントの発生率に20%

The New England Journal of Medicine 341, 410, 1999

- 目的  
HDLの低い冠動脈疾患のある患者にジェムフィブロジルを投与し、冠動脈疾患の発生に影響を与えるかどうか検討した。
- 方法  
二次予防試験、二重盲検試験 5.1年間観察  
ジェムフィブロジル1200mg/日1264例 V.S. プラセボ群(1267例)
- 結果  
総コレステロール 4% ↓ LDLコレステロール 0%  
トリグリセライド 23% ↓ HDLコレステロール 6% ↑  
冠動脈イベント発生率 22% ↓

LDL-Cは一定でも、トリグリセライドを下げHDL-Cを上げることで、冠動脈疾患の発生率を減らせるという一つの指標となった。

図3 VA-HIT  
Veterans Affairs Cooperative Studies Program  
High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention  
Trial

以上の抑制を見たということになります<sup>3)</sup>。

イスラエルで行われたベザフィブレート (ベザトール) に依る二次予防試験では、総コレステロール(TC)とLDLは大きく減らず、TGが大きく減ってHDLが有意に上昇しました。TGが200mg/dl以上の群で見ますと、心血管障害の抑制率は40%近くになりましたが、TGがこれ以下ではあまりはっきりした効果は認められなく、治療対象にすべきTG値を考えると一つの目安になるデータであると思います。

これらを受けて、2年前によくフィブレート (フィノフィブレート (リピディル、トライコル)) を使った大規模一次予防試験の結果が明らかになりました (図4)。TGが大きく下がり、HDLが少し上昇して、LDLとTCはそんなに動いていない状況の中で、非致死的な心筋梗塞及び冠動脈疾患死の有意の抑制が認められました<sup>4)</sup>。

この試験は厳しい条件のもとで行われました。既にスタチンが使われ、いろいろな治療手段がある中でTGだけをフィブレートで下げ、高LDL血症を放置することになりますと、倫理的に認められず、これに対する治療も容認包摂した上での試験という厳しいプロトコルで行われました。そ

The FIELD study investigators : The Lancet, 366 (9500) : 1849, 2005.

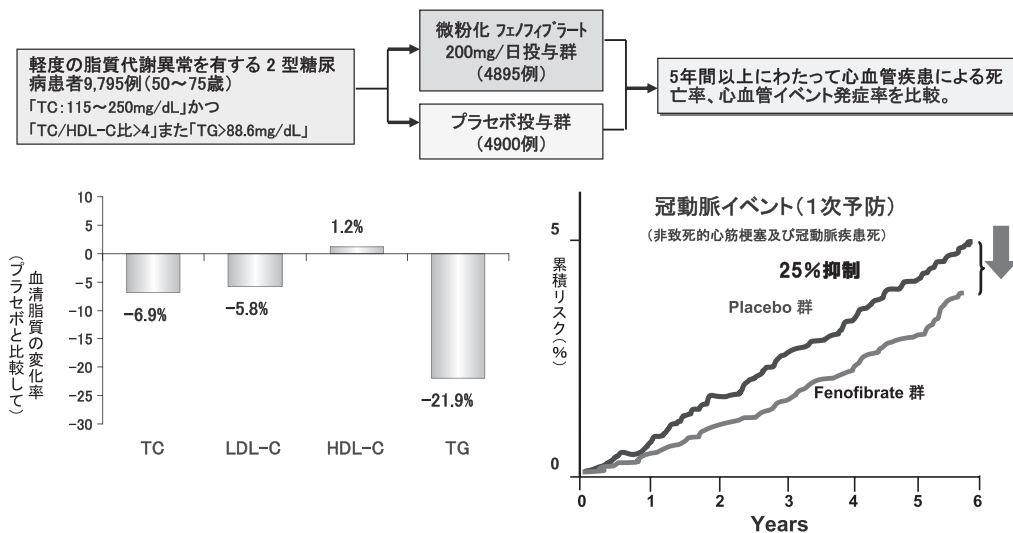


図4 大規模臨床試験 FIELD (The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes)  
約10,000例の2型糖尿病患者を対象とした大規模臨床試験。

れでも有意の結果が出たということは、TGを下げるのが結果的に心血管障害のイベント抑制につながることを強く証明したことになります。

これまで申し上げたのは実は全部外国での話で、その結果が日本にあてはまるのかどうか常に問題になります。欧米での虚血性心疾患による生命の損失と比べ、日本の人口あたりの心筋梗塞の死者は約3分の1から4分の1です。増加しているとはいえ、絶対的なリスクは非常に低い我が国で、脂質に対する治療に果たして予防効果があるのかということは長い間の疑問でありました。

我が国の虚血性心疾患のリスクの構造を検討してみると、LDLが増えるとリスクが上昇するのは日本でも間違いなく、アメリカの相対的なリスク上昇とほとんど重なります。

HDLが増えるとリスクが減ることも、日本でも同じです。またTGも上昇するとリスクは増えます。

脂質以外のリスクについても、例えば男性、家族歴、糖尿病、高血圧、脳血管障害の既往、喫煙、こうしたものはすべてリスクになります。諸外国と同じように、飲酒はやはり負のリスクになります。このようにリスクの構造は日本も欧米でもほぼ同じです。つまり、発症の絶対値だけが低いことになります。なぜかはわかりません。環境因子や社会因子などを考えることにはなりますが、遺伝

負因についても否定はできないような気がします。日本人の動脈硬化症に対し、公衆衛生的に何が一番重要なリスクなのかを知るために、さらに疫学的な検証が必要であると思います。

こうした中で、日本人に対するLDL低下療法の効果について、ようやく結論が出たのが2年前です。これはMEGA Studyと言われ試験で、プラバスタチンを使って数年間追跡し、確かに有意の一次予防効果が明らかになりました<sup>5)</sup>。LDLはそれほど高くない、虚血性心疾患の発症率が非常に低い我が国においても、LDLを減らすことでその発症を減らすことは可能だということがスタチン治療で示されたこととなります(図5)。

我が国に於ける「脂質リスク」の公衆衛生的考察

しかし、日本人の心筋梗塞患者の中で、LDLが高い例が一体どれほどあるのでしょうか。殆どの調査結果は、LDLの高い人はそれほど多くなく、CCUに入ってくる患者の多くはHDLが低く、TGが高いということを示しています。

図6は名古屋市立大学で私どもが調べた結果です。冠動脈造影を行って狭窄があった方となかった方を比べてみますと、前者にはTGが高い、HDLが低い人が有意に多い一方、LDLやTCで差は出ません<sup>6)</sup>。

また、図7も私どもの臨床との共同研究ですけ

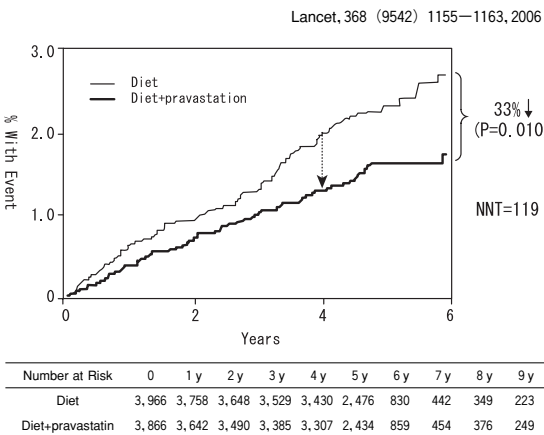


図5 我が国におけるLDL低下治療による虚血性心疾患の一次予防—MEGA Study

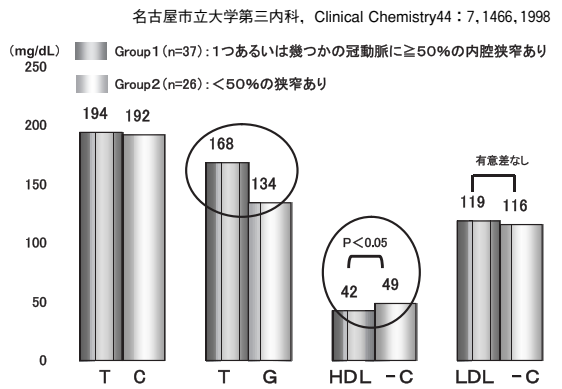


図6 冠動脈狭窄の有無と脂質パラメータ～日本人の冠動脈疾患患者には「低HDL-C血症」が多い～

れども、100例以上の冠状動脈造影の結果をもとに、冠状動脈の内径を定量化して各脂質との関係を見てみますと、HDLとの逆相関は出てきますが、LDLとの相関は出ません。TGとは緩い相関が出ます<sup>7)</sup>。これは、LDLの高い患者さんが多ければLDLとの相関が出るかも知れず、つまり、LDLの高い人はそれほど多くないことを示します。

そこで、日本人のLDLあるいはHDLを完全に管理したときに、どれほどの虚血性心疾患の予防が可能かシミュレーションを試みました(図

Goto et al., Atherosclerosis, 159 : 153, 2001

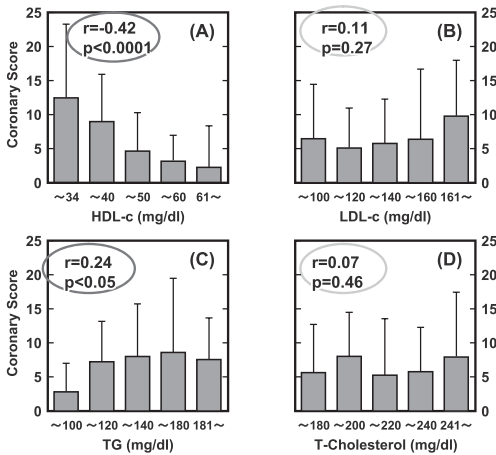
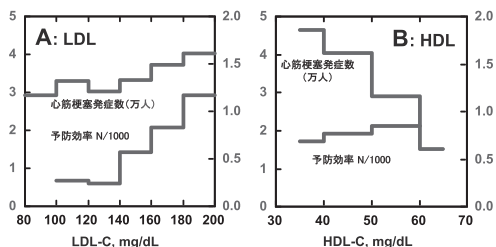


図7 名古屋市立大学および関連施設において冠状動脈造影実施例における冠状動脈狭窄度(coronary score)と血漿脂質濃度との関係

(Matsuzaki et al., Circ. J. 2002 ; 66 : 1087-1095における発表成績に基づいて計算)



動脈硬化の予防戦略

- (1) 危険因子の除去による心筋梗塞減少  
 高血圧: 20 - 50 %  
 糖尿病: 20 - 50 %  
 喫煙: 20 - 30 %
- (2) LDL 低下による心筋梗塞減少  
 最大 30 - 40 %
- (3) HDL 上昇による心筋梗塞減少  
 最大 40 - 70 %

図8 我が国に於けるLD低下及びHDL上昇による心筋梗塞発症予防効率のシミュレーション

8)。日本人の血漿リポ蛋白質濃度の分布統計と日本における前向きコホート調査でのLDLとHDLに依存したリスクの上昇/低下の成績を用い、日本人の人口構造を入れて計算してみますと、LDLをいくら低下させても虚血性心疾患の予防は大体30%が限界だろうと思われ、これはMEGA Studyで達成された水準と一致します。一方HDLを上昇させていくと、あくまでもシミュレーションの結果としての可能性ですが、6割ぐらいの予防が可能になります。つまり、日本人の公衆衛生のパラメーターを解析していくと、HDLは非常に重要なリスクで治療の対象としても重要な戦略目標であることが分かります。

HDLを特異的に増加させるのは実は容易ではありません。HDLで運ばれる末梢細胞のコレステロールは、大変複雑なルートで肝臓に戻ってきます(図9)。いろいろな因子がこれにかかわります。詳しいことは申し上げませんが、HDLを増加させるにはHDL異化を阻害すると産生をふやすのと、どちらがよいのかは今のところ分かりません。

HDLを上げる薬の開発は多くの企業が様々な取り組みをしていますが、まだ成功しておらず、

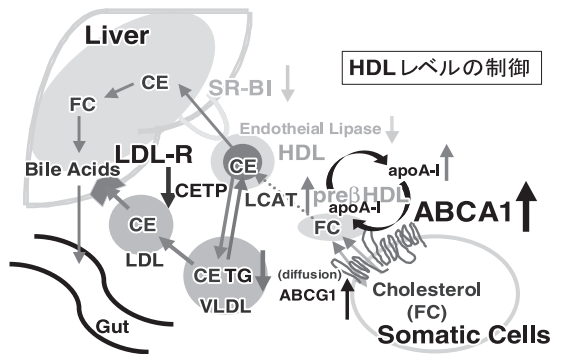


図9 コレステロール異化のため末梢から肝臓へ向かう輸送系

- ABC : ATP binding cassette transporter
- LCAT : lecithin cholesterol acyltransferase
- SR-B1 : Scavenger receptor B1
- CETP : Cholesteryl ester transfer protein
- FC : free cholesterol
- CE : cholesteryl ester
- TG : triglyceride

当面はTGを下げる事が確実にHDLを上げる方法です。これがメタボリックシンドロームへのアプローチと一致することが、この病態のリスクの改善に全体としてつながるだろうと考えられます。

HDL増加薬としてCETP阻害剤が昨年来話題になりました。TGとコレステリルエステルの交換反応をとめてHDLを上げる訳ですが、この一つがHDL増加薬の開発として先頭を走っていました。しかし2006年に、第Ⅲ相に失敗して開発が頓挫してしまい、今後のHDL増加剤開発に対する関心に影響を与えています。

HDLの増加が動脈硬化を予防するという直接の証拠はまだありません。シミュレーションの結果をみれば、よい結果が期待されます。しかし、残念ながら、今のところHDL増加の特異的方法がなく、TGを下げる事が一番確実かもしれません。適度な飲酒は確かにHDLを上げる効果はありますが、これを治療として推奨することは難しかりょうと思います。生活管理、運動、体重管理など、メタボリックシンドロームへの一般的な対策がこれに対する処方になります。薬剤開発は困難ではありますが、10-20年後には何らかの形でHDL増加薬剤が使われるようになっていていると思います。

最後に、リスク評価の具体的なお話をします。TCはようやく動脈硬化学会のガイドラインにおけるリスク判定から消えました。その理由はこういことです。例えばTCが高くても、HDLが高くてそうならいば、治療の必要はないわけです。逆にTCが正常であってもLDLが高くHDLが低ければ、当然リスクを考えなくてはいいけません。したがって、個々の患者さんのリスクを絶対にTCで判断してはいけないということを強調しておかなければいいけないと思います。

#### 追記

本稿は愛知県保険医協会第457回社保研究会(2008年5月8日)の講演に加筆したものです。

#### 〔文 献〕

- 1) The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA*. 1984Jan20 ; 251(3) : 351-64.
- 2) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*. 1996 Oct 3 ; 335(14) : 1001-9.
- 3) Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1999Aug 5 ; 341(6) : 410-8.
- 4) Keech A, Simes RJ, Barter P, 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*. 2005Nov26 ; 366 (9500) : 1849-61.
- 5) Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study) : a prospective randomised controlled trial. *Lancet*. 2006Sep30 ; 368 (9542) : 1155-63.
- 6) Sasai K, Okumura-Noji K, Hibino T, et al. Human cholesteryl ester transfer protein measured by enzyme-linked immunosorbent assay with two monoclonal antibodies against rabbit cholesteryl ester transfer protein : plasma cholesteryl ester transfer protein and lipoproteins among Japanese hypercholesterolemic patients. *Clin Chem*. 1998 Jul ; 44(7) : 1466-73.
- 7) Goto A, Sasai K, Suzuki S, et al. Cholesteryl ester transfer protein and atherosclerosis in Japanese subjects : a study based on coronary angiography. *Atherosclerosis*. 2001 Nov ; 159(1) : 153-63