

が推奨されている¹⁴⁾。著者らが開発したこの簡便法は一日食塩摂取量と同時に、一日K摂取量もある程度の正確さで推定できる利点がある。

ここではまず、食塩ならびにK摂取量の簡易推定法の理論と方法について簡単に触れ、この方法を用いて、1997年度に次いで1998年度に行った沖縄県全域を対象とした沖縄県総合保健協会人間ドック受診者を対象に、受診後のスポット尿（大部分起床後2回目の尿）から本簡便法を用いて24時間尿中Na・K排泄量を算出して、沖縄県人の食塩ならびにK摂取量を推定したので、その成績についてまとめた。

B. 研究方法

1. 24時間尿中Na・K排泄量の推定法

尿中NaならびにKの24時間排泄量を推定する簡便法の理論的裏付けとして、我々は次のような仮説を立てた。すなわち、

- ① 個人の24時間尿中クレアチニン(Cr)排泄量(24-hUCrV)が予測できる、
- ② 24時間尿中Na排泄量またはK排泄量と、24h-UCrVの比(24h-UNaV/24h-UCrVまたは24h-UKV/24h-UCrV)がスポット尿

中Na(またはK)とスポット尿中Crの比(SMUNa/SMUCrまたはSMUK/SMUCr)の間に極めてよい相関がある、

- ③ ①,②より24時間尿中NaまたはK排泄量と、SMUNa/SMUCr比またはSMUK/SMUCr比に24時間尿中Cr排泄量予測値(PRCr)を乗じた値との間に比例関係が成り立つ、

上記の①~③を詳細に検討し、いずれについても証明することができた³⁻⁷⁾。以下にその方法を簡単に記述する。

1) 尿中Cr排泄量予測式の作成

24時間蓄尿を3日間以上行い得た健康成人男性256名、同女性231名(年齢:20~82歳)を対象に、24h-UCrVの平均値を従属変数、身長・体重・年齢を独立変数とした重回帰分析を男女別に行った。その結果、図1に示す式を得た。

24時間尿中Cr排泄量予測値(男性) =15.1×体重+7.4×身長-12.6×年齢-80
24時間尿中Cr排泄量予測値(女性) =8.6×体重+5.1×身長-4.7×年齢-75
(Cr排泄量:mg/日、体重:kg、身長:cm、年齢:歳)

[Kawasaki T, et al: Clin Exp Pharm Physiol 20:7, 1993]

図1. 個人の24時間尿中クレアチニン(Cr)排泄量予測式

この式を対象が全く異なる日本人および外国人に適用してその精度の客観性を検討した。その結果、図2に示すように日本人のみでなく、外国人にも適用が可能である事が分かった³⁾。

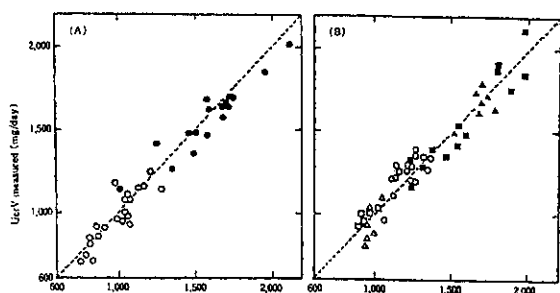


図2. 尿中Cr排泄量予測値と実測値の相関図

- (A) ● : 日本人男性 ○ : 日本人女性
 (B) ▲ : ネパール人男性 △ : ネパール人女性
 ■ : イタリア人男性 □ : イタリア人女性
 ○ : 米国人女性

2) 24時間尿中NaならびにK排泄量の推定法

これまでに4時間分割尿や夜間尿を用いた24時間尿中NaならびにK排泄量の推定法を検討したが、早朝空腹時に検査を行う疫学調査では、起床後2回目のスポット尿(SMU)の採取が容易であるため、その尿を用いて24時間尿中Na・K排泄量を推定する方法を検討した。

最低3日間、朝食前にSMUの採取とそれらを含む24時間蓄尿を実施した健康な成人男女159名(20~79歳)を対象に推定式作成を試みた。す

なわち、SMUならびに24時間尿中Na、K、Cr濃度と24時間尿量を測定した。すでに報告している方法^{3,4)}に従って、SMU中のNa/Cr(SMUNa/SMUCr)比、あるいはK/Cr(SMUK/SMUCr)比とPRCrの積を算出して、24時間尿中NaならびにK排泄量との相関性を検討した。その結果、図3に示す推定式を得た。

24時間尿中Na排泄量推定値(mEq/日)
 $= 16.3 \times \sqrt{\text{スポット尿Na/Cr濃度比} \times \text{Cr予測値}}$

24時間尿中K排泄量推定値(mEq/日)
 $= 7.2 \times \sqrt{\text{スポット尿K/Cr濃度比} \times \text{Cr予測値}}$

(注) Na: mEq/l, K: mEq/l, Cr: mg/dl × 10として式に代入

[Kawasaki T, et al: Clin Exp Pharm Physiol 20:7, 1993]

図3. 起床後2回目のスポット尿から尿中NaおよびK排泄量を推定する式

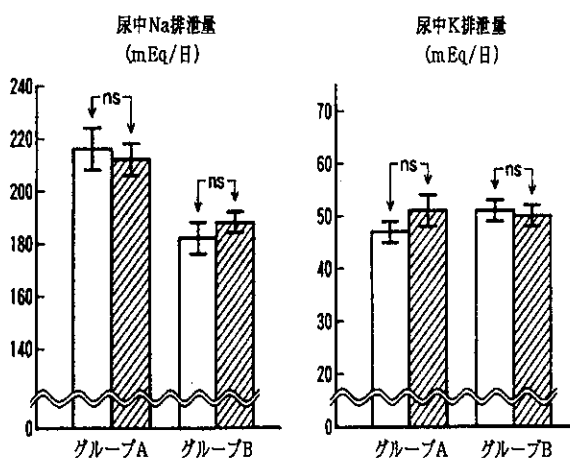


図4. 24時間尿中NaならびにK排泄量実測値と推定値の比較

グループA: n=91例; 24時間蓄尿とそれに対応するスポット尿各1回から算出した値
 グループB: n=81例; 24時間蓄尿とそれに対応するスポット尿各3回の平均値から算出した値

- ns=有意差なし
 □ : 実測値(±標準誤差)
 ▨ : 推定値(±標準誤差)

この式を異なる対象者に適応してその精度を検討した。その結果、図4に示すように、1回だけのSMU（グループA）からでも、集団としてはかなり正確に24時間排泄量を推定することが可能であることを証明できた^{4,5)}。

C. 研究結果

1. 沖縄県住民の調査

1) 対象：

1998年9月から11月に沖縄県全域から沖縄県総合保健協会人間ドックのために受診した1,302名（男性886名、女性416名）を対象とした。対象者のプロフィールを表1に示す。

2) 方法：

対象者は早朝空腹状態でセンターを訪れ、決められた健診項目を実施した。尿検査の際に尿（多くは起床後2回目の尿）の一部をスピッツに採取し、Na, K, Ca, Mg, Cr濃度を測定し

た。Na, K, Cr濃度から前述の方法³⁻⁵⁾で1日食塩ならびにK摂取量を推定し、スポット尿のNa, K濃度からNa/K (mEq/mEq) 比を、Ca, Mg濃度から尿中Ca/Mg (mg/mg) 比を算出した。

血圧は約5分間の安静後、水銀血圧計を用いて右腕で座位にて2回測定し、低い方の値を採用した。血圧レベルによって、120/80 mmHg 未満（1群）、120-129 and/or 80-84 mmHg（2群）、130-139 and/or 85-89 mmHg（3群）、140-159 and/or 90-94 mmHg（4群）、160 and/or 95 mmHg以上（5群）の5つの群に分類して、尿中Na・K排泄量などとの関連性を検討した。

3) 統計解析：

すべての値は平均値±標準偏差で表した。統計学的検定は Student's t-test を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

表1. 対象者のプロフィール (1998年度)

	男性	女性	総数
対象数 (人)	886	416	1,302
年齢 (歳)	48.1±10.1	51.6±10.9	49.2±10.5
年齢範囲 (歳)	21~75	21~82	21~82
身長 (cm)	165.8±6.3	152.6±5.4	161.6±8.6
体重 (kg)	68.2±10.0	54.3±8.0	63.7±11.5
Body mass index (kg/m ²)	24.8±3.1	23.3±3.3	24.3±3.2
収縮期血圧 (mmHg)	122.8±17.6	119.6±18.3	121.8±17.9
拡張期血圧 (mmHg)	76.1±11.5	71.9±10.8	74.8±11.4

4) 結果：

a) 尿中Na及びK排泄量とNa/K比

スポット尿から行った1日尿中NaならびにK排泄量推定の結果を表2に示す。換算した1日食塩摂取量は男性10.4g、女性は10.1gであった。また同様な方法で推定し、換算したK摂取量は男性2.1g、女性は1.9gであった。尿中Na/K比は表2に示すよう

に、男性3.36、女性は3.58であった。

スポット尿から推定し、換算した食塩ならびにK摂取量の分布図を図5、図6に示す。図から明らかなようにほぼ正規分布を示しており、いずれの摂取量も多いものから少ないものまでかなりのばらつきが認められた。同一図中に示した対象者はほぼ正規分布を示していた。

表2. 尿中Na・K排泄量推定値ならびに尿中Na/K比, 尿中Ca/Mg比 (1998年度)

	男性	女性	総数
尿中Na排泄量 (mEq/日)	178.7±46.1	171.9±47.0	176.6±46.5
推定食塩摂取量 (g/日)	10.4±2.7	10.1±2.8	10.3±2.7
尿中K排泄量 (mEq/日)	54.1±10.5	48.6±9.8	52.3±10.6
推定カリウム摂取量 (g/日)	2.1±0.4	1.9±0.4	2.0±0.4
尿中Na/K比 (mEq/mEq)	3.36±0.85	3.58±0.88	3.43±0.87
尿中Ca/Mg比 (mg/mg)	1.79±0.97	1.88±0.98	1.82±0.97

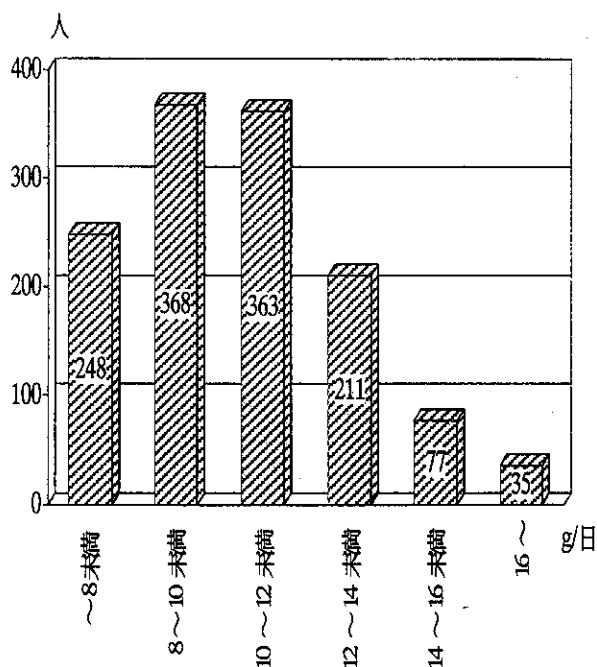


図5. 1日食塩摂取量推定値の分布図 (1998年度)

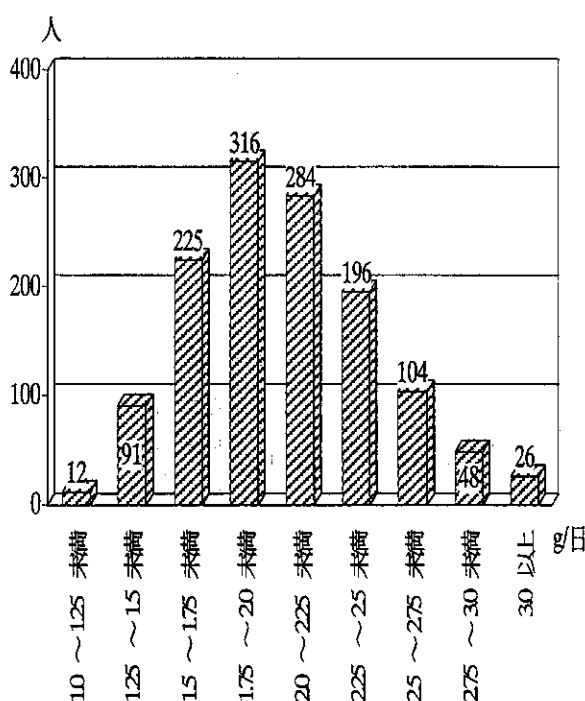


図6. 1日カリウム摂取量推定の分布図 (1998年度)

年齢階級別、性別の1日尿中NaおよびK排泄量推定値を表3に示した。尿中Na排泄量は、男性では加齢とともに減少する傾向がみられたが、女性ではその傾向はなかった。一方、尿中K排泄量は女性においてのみ加齢とともに増加する傾向がみられた。

b) 血圧区分と尿中Na, K排泄量ならびにNa/K比、Ca/Mg比の関連

血圧レベルによって5群に分け、男女別に尿中Na・K排泄量、尿中Na/K比、尿中Ca/Mg比を算出して、図7に示した。

表3. 年齢階級別、性別にみた1日尿中Na・K排泄量推定値 (1998年度)

年齢 (歳)	対象数 (男:女)	Na排泄量 (mEq/日)		K排泄量 (mEq/日)	
		男性	女性	男性	女性
20~29	(19:12)	194.0±65.3	150.0±34.7	54.4±14.2	39.9±7.6
30~39	(181:39)	188.5±48.4	164.3±41.7	54.9±10.9	46.9±8.2
40~49	(327:139)	177.7±44.3	165.2±45.3	53.4±11.2	48.0±9.3
50~59	(229:137)	174.7±45.9	175.9±44.9	54.4±9.4	48.8±10.5
60~69	(119:68)	172.7±43.4	180.6±54.8	53.9±9.3	50.4±8.8
70~79	(70:20)	174.7±35.3	193.1±49.7	54.9±7.1	53.2±12.0
80~	(0:1)		134.0		65.3

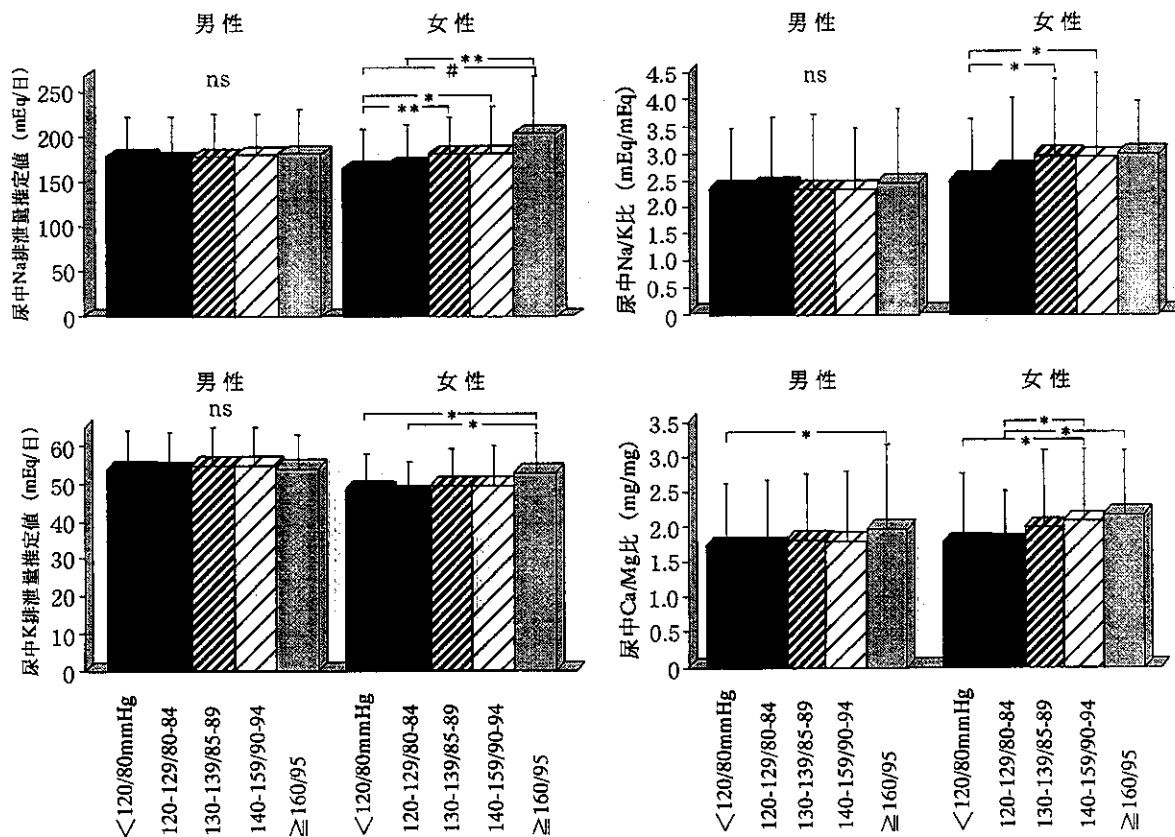


図7. 血圧区分別・男女別にみた尿中Na排泄量, 尿中K排泄量, 尿中Na/K比, 尿中Ca/Mg比

*p<0.05, **p<0.01, #p<0.001, ns:有意差なし

男性では尿中Na排泄量は血圧区分によって変わらなかったが、女性では血圧の上昇とともに増加し、1群と3・4・5群、2群と5群の間に有意差を認めた。尿中K排泄量および尿中Na/K比も、女性のみで血圧が高くなるに連れて、増加する傾向が認められた。尿中Ca/Mg比は図7に示すように、血圧

と正の関わりがあり、男性では1群と5群の間に、女性では1群と4群、2群と4・5群の間に有意な差が認められた。

c) 血圧区分と体格指数の関連

体格指数 (BMI) は図8に示すように、男女ともに血圧の上昇とともに有意な増加が認められた。

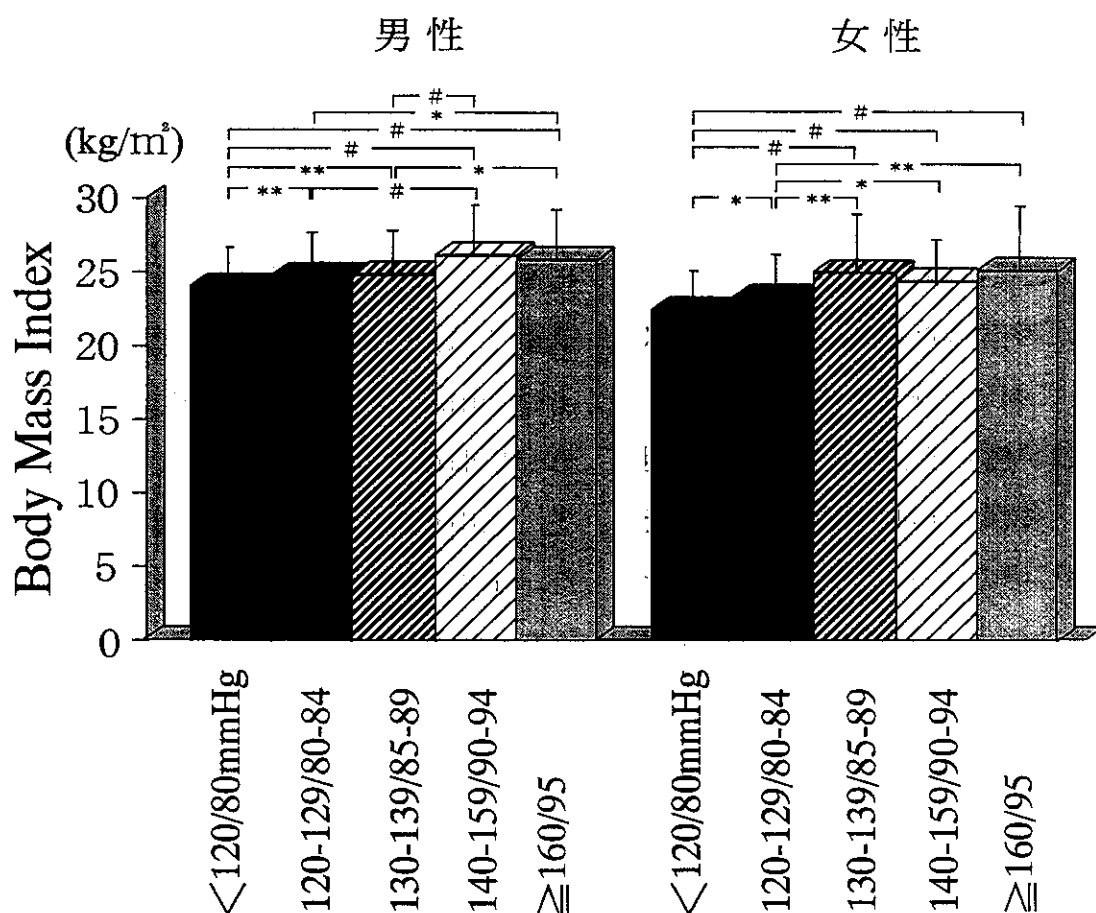


図8. 血圧区分別・男女別にみた体格指数 (BMI)

*p<0.05, **p<0.01, #p<0.001

D. 考察

疫学調査で一日の食塩摂取量を推定する場合、24時間蓄尿が最も信頼性が高いとされており、実際に24時間尿を採取している疫学調査もないわけではない¹²⁻¹⁴⁾。しかし、フィールド調査で実際にこの方法を用いることは極めて困難で、通常は食事聞き取り調査や一部尿のCr補正值などで食塩摂取量が推定されている。また、24時間蓄尿をしても、自己申告以外に尿の採り忘れをチェックできないし、個体内変動の大きい食塩摂取量を一日のみの蓄尿から推定することには限界がある。

著者らが考案した起床後2回目のスポット尿(SMU)を用いた簡便法は、個体内変動が極めて少ない尿中Cr排泄量を身長・体重・年齢から予測し、その値とSMU中のNa(またはK)/Cr比を用いて、尿中Na排泄量のみならず尿中K排泄量をも推定しようとするものである。当然の事ながら、24時間蓄尿法より精度は落ちるが、食事聞き取り法や一部尿のCr補正值よりもはるかに正確に食塩やカリウム摂取量を反映すると考えている。また、たとえ24時間蓄尿を行っても、蓄尿が正確に行われなければ精度は悪くなるが、フィールド調査で24時間蓄尿の精度をチェックする事は極めて難しい。これまでフィ

ールド調査^{6,9)}や、24時間蓄尿がほとんど不可能なネパール調査⁹⁾でこの簡便法を適用し、一定の成果をあげることができた。また、他の研究者によっても追試され、その信頼性と有用性は実証されている^{15,16)}。

この方法を用いて沖縄県住民の食塩ならびにK摂取量の推定を行った。その結果、1998年度の対象者の平均Na摂取量は男性179mEq/日(10.4g)、女性172mEq/日(10.1g)であり、またK摂取量は男性54mEq/日(2.1g)、女性49mEq/日(1.9g)であった。1997年度にも全く同じ方法で推定したNa、K排泄量¹⁷⁾は、男性187mEq/日(10.9g)および54mEq/日(2.1g)、女性177mEq/日(10.4g)および52mEq/日(2.0g)で、1998年度と殆ど差を認めなかった。また、排泄量別にみた分布もNa、Kのいずれも極めて同じ正規分布パターンを示した。両年度で同じ対象者が約20%いたものの、二年間の成績は非常によく一致しており、Na、K排泄量推定の確からしさを示す客観的データのの一つと考える。

全く同一の簡便法で算出した九州の他の地域の尿中NaおよびK排泄量推定値^{6,9)}と沖縄県住民のそれらを比較すると、他の2地区に比して沖縄住民の尿中Na排泄量は男女とも有意に低い値を

示した。尿中K排泄量も福岡市近郊の衛生都市住民⁹⁾よりも低い値を示した。

方法は異なるので直ちに比較は出来ないが、平成8年度国民栄養調査成績¹⁸⁾に示されている日本人の平均摂取量(全国13.0g)より沖縄県住民の食塩摂取量は明らかに少なかった。しかし、従来から報告されているほど沖縄県住民の食塩摂取が極端に少ないとはいえなかった。食塩摂取量に比してK摂取量に関する疫学調査報告はあまり多くないが、今回の推定値から判断して、沖縄県住民のK摂取量はこれまでの日本人の平均摂取量と著しい差はないが、低い傾向にあると思われた。

血圧レベルと食塩あるいはK摂取量との関わりを検討した。今回の沖縄県民調査では高血圧者に食塩摂取量が多い傾向はあるものの、それほど大きな関与は認められなかった。この点ではこれまで同一方法で食塩摂取量を推定して検討を行ったフィールド調査の結果とは多少異なる結果であった。Kと血圧の関係も、著者らの調査を含めた多くのフィールド調査では、負の相関が認められたが、前年度および今回の調査では、その傾向は認められなかった。むしろ今回の調査では、肥満と血圧レベルの正の相関が極めて明確に検出された。このことは、著者らのこれ

までのフィールド調査を含めた多くの報告でも認められている。

尿中Ca/Mg比は、今回はじめて測定し算出した。この比と血圧の間に有意な正相関があることを著者らはネパールの調査で報告している¹⁹⁾が、沖縄県民に関しては今後の検討課題として残されている。

E. 結論

沖縄県住民の食塩摂取量は、男性で1日およそ10.4g、女性では10.1gと推定され、同一方法で推定した九州の他の2地区より有意に低値を示した。また方法は異なるが、平成8年度の国民栄養調査成績に示されている日本人の平均摂取量(13.0g)より明らかに少なかった。一方、K摂取量はこれまでの日本人の平均摂取量とほぼ同じかまたはやや低値の傾向があると思われた。

F. 研究発表

- 1) 川崎晃一、他：沖縄住民の食塩摂取量と血圧値、第34回日本循環器管理研究協議会総会報告予定、1999.6.11., 沖縄.

G. 引用文献

- 1) 川崎晃一：食塩摂取と高血圧、尾前照雄、金子好宏編、循環器病講座 6、高血圧の病態と治療、丸善、東京、7-36, 1985.
- 2) O. Tochikubo, et al: Simple portable device for sampling a whole day's urine and its application to hypertensive outpatients, *Hypertension*, 5: 270-274, 1983.
- 3) 川崎晃一、他：年齢・身長・体重を用いた 24 時間尿中クレアチニン排泄量予測式の作成とその検討、*日本公衆衛生雑誌*、38 : 567-574, 1991.
- 4) T. Kawasaki, et al: Estimation of 24-hour urinary sodium and potassium excretion from predicted value of 24-h urinary creatinine excretion and fractional urine sodium/creatinine and potassium/creatinine ratio, *Seventh Symposium on Salt*, Vol. II Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 257-262, 1993.
- 5) T. Kawasaki, et al: A simple method for estimating 24h urinary sodium and potassium excretion from second morning voiding urine specimen in adults, *Clin Exper Pharmacol Physiol*, 20 : 7-14, 1993.
- 6) 川崎晃一、他：長崎県鷹島町住民の健康科学調査－血圧と食塩ならびにカリウム摂取量の関連－、*健康科学*、12 : 23-29, 1990.
- 7) 伊藤和枝、川崎晃一、他：起床後 2 回目のスポット尿を用いた 24 時間尿中 Na・K 排泄量推定法の検討、*日本循環器管理研究協議会雑誌*、27 : 39-45, 1992.
- 8) T. Kawasaki, et al : Investigation of high salt intake in a Nepalese population with low blood pressure, *J Hum Hypertens*, 7 : 131-140, 1993.
- 9) 川崎晃一、他：健康外来ビジターの食塩・カリウム摂取量の推定ならびに血圧との関連、*健康外来報告書*、九州大学健康科学センター、pp.103-107, 1994.
- 10) Whelton PK, et al: Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 277: 1624-1632, 1997.
- 11) Joint National Committee: The

- Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VI), Arch Intern Med, 157 : 2413-2446, 1997.
- 12) Intersalt Cooperative Research Group: Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Research for 24 hour urinary sodium and potassium excretion, Br J Med , 297 : 319-328, 1988.
- 13) J. Stamler, et al. : Commentary : Sodium and blood pressure in the Intersalt study and other studies - in reply to the Salt Institute. Br Med J, 312: 1285-1287, 1996.
- 14) S. Lai, et al: Urinary electrolytes and blood pressure in three Yi farmer populations, China, Hypertension, 13 : 22-30, 1989.
- 15) 伊藤和枝 : 分割尿を用いたナトリウムならびにカリウム摂取量推定法の検討、日本公衛誌、36 : 701-710, 1989.
- 16) K. Takemori, et al: Relationship of blood pressure to sodium and potassium excretion in Japanese women, Tohoku J Exp Med, 158 : 269-281, 1989.
- 17) 厚生省保健医療局地域保健・健康増進栄養課生活習慣病対策室監修、平成10年版国民栄養の現状、平成8年国民栄養調査成績、第一出版、pp.41-42, 1998.
- 18) 川崎晃一 : 住民の地域別食塩摂取量と血圧値、厚生省厚生科学研究費補助金、長寿科学総合研究、平成9年度研究報告Vol.5、長期縦断疫学、長寿科学総合研究費中央事務局、pp. 151-157, 1998.
- 19) 川崎晃一、他 : 血圧規定要因としてのミネラル摂取量の意義 - ネパール健康科学調査より -、健康科学、20 : 109-118, 1998.

H. 共同研究者

伊藤和枝 (中村学園大学)

井関邦敏 (琉球大学・血液浄化療法部)

井関千穂、大城さおり、瀬底省吾

(琉球大学・第三内科)

池宮喜春 (沖縄県総合保健協会)

沖縄における血清脂質と動脈硬化の関連

分担研究者 山村 卓 国立循環器病センター・研究所・室長

研究要旨： 沖縄県住民について血清脂質・アポ蛋白分子多形を分析し、動脈硬化惹起性リポ蛋白に及ぼす影響について検討した。血清総コレステロール(TC)、トリグリセライド(TG)、HDL-コレステロール(HDL-C)、ならびに、血清 Lp(a)濃度測定し、さらに、アポ E 表現型を同定した。このうち、男女差の認められたのは、TG が男性で高値を、また HDL-C は女性で高値を示し、この傾向は他地域と同様であった。大阪吹田地区住民と比較して、TC 値は沖縄住民でいずれの群もやや低値傾向にあった。また、TG 値は沖縄県男性で高値傾向を示したが、女性は両地区で差は認められなかった。一方、HDL-C は、沖縄県住民が低値であった。Lp(a)は両地区で大差なかった。アポ E 表現型の分布から計算したアポ E 遺伝子頻度は、近畿地区での頻度と比較すると、ε3 の高頻度傾向、ε4 と ε2 の低頻度傾向にあった。ε4 は TC、LDL-C を有意に上昇させ、また、Lp(a)も高値傾向となることが示された。一方、ε2 は TG、レムナントリポ蛋白を上昇させるとの報告もある。沖縄住民におけるアポ E 遺伝子頻度は、これらの点からすると動脈硬化に防御的に働いていることが示唆された。

A. 研究目的

血清脂質、特にコレステロールの上昇と動脈硬化との関連性は、これまでの研究で明らかにされてきた。血清脂質は蛋白質と結合したリポ蛋白として血中に存在する。動脈硬化のリスクをリポ蛋白レベルで考えた場合、その種類によってリスクは大きく異なっている。とりわけ動脈硬化と強く関連するものは動脈硬化惹起性リポ蛋白と呼ばれ、コレステロールやトリグリセライド値で表すことのできない危険因子として注目されている。なかでも、LDL や lipoprotein(a) [Lp(a)]は代表的な

動脈硬化惹起性リポ蛋白と考えられている。

リポ蛋白の代謝にはその蛋白質成分であるアポリポ蛋白（アポ蛋白）が重要な機能を果たしている。LDL や Lp(a)の代謝にそれぞれ関与するアポ E やアポ(a)には分子多形が存在し、さらにその頻度には人種・地域差の存在することも知られているが、これまで、沖縄県における成績はほとんど分析されていない。そこで、沖縄県住民についてこれらアポ蛋白分子多形を分析し、動脈硬化惹起性リポ蛋白に及ぼす影響について検討した。

B. 研究方法

沖縄県住民を対象として採血を行い、血清総コレステロール(TC)・トリグリセライド(TG)・HDL-コレステロール(HDL-C)を酵素法で、また、血清 Lp(a)濃度をラテックス凝集法により自動分析機で測定した。低比重リポ蛋白(low density lipoprotein, LDL)-コレステロール(LDL-C)は計算式 ($LDL-C = \text{血清 TC} - TG/5 - HDL-C$) で算出した。アポ E 表現型は血清を等電点電気泳動にかけ、イムノブロット法を用いて同定した。血清 Lp(a)値は正規分布に近づけるため、対数をとって統計解析を行った。多群間の有意差検定は一元配置法によって行った。

C. 研究結果

1. 血清脂質レベル

① 沖縄地区

沖縄県住民検診受診者(n=497)における血清コレステロール値は、全体で 200.0 ± 34.6 mg/dl (mean \pm SD、以下同)、男女別ではそれぞれ、 200.5 ± 33.3 mg/dl (n=313)、 199.2 ± 36.8 mg/dl (n=184)であった。血清トリグリセライド値は、それぞれ 129.9 ± 95.9 mg/dl、 148.6 ± 108.6 mg/dl および 98.2 ± 56.7 mg/dl で、また、HDL-コレステロール値は 50.3 ± 13.1 mg/dl、 47.4 ± 13.0 mg/dl および 55.2 ± 11.6 mg/dl を示していた。男女別にみると、男性でトリグリセライドの高値と HDL-C の低値が認められたが、コレステロール、トリグリセライド、計算式で求めた LDL-C には男女差はなかった。

一方、血清 Lp(a)濃度は、全体では 21.53 ± 15.14 mg/dl であった。このうち男性は 20.53 ± 15.66 mg/dl、女性は 23.22 ± 14.09 mg/dl を示し、対数値で検定しても明らかな男女差は

認められなかった。血清 Lp(a)値の沖縄住民における分布は、一部の人種を除き多くの人種で認められるように、低値にシフトした分布を示し、20 mg/dl 未満を示す低値症例が全体の 58.8%、30 mg/dl 未満では 80.7%をしめる反面、70 mg/dl 以上を示す高値症例は 0.8% (n=4)であった。

② 沖縄地区と吹田地区における血清脂質の比較

沖縄地区における血清脂質値を、一昨年と昨年度報告した吹田地区住民のものと比較した。沖縄住民では、コレステロール値が男女とも低値を示していた。トリグリセライドはいずれの地区も男性が高値を示し、全体として男性の比率の高い沖縄地区で高値となるが、男女別では有意差は認められなかった。また、HDL-C は男女とも沖縄住民が低値を示していた。計算式で求めた LDL-C は、両地区間で男性には差が認められなかったが、女性は沖縄地区で低値を示していた。一方、血清 Lp(a)値には両地区で有意な差は認められなかった。

しかし、今回の対象では、吹田地区に比べ沖縄地区が有意に年齢が若かったため ($P < 0.005$)、男女・年齢別に検討した。沖縄住民男性における 30 歳代から 70 歳代の 10 歳毎の $\log[Lp(a)]$ 値 (例数) はそれぞれ、 1.20 ± 0.24 (n=57)、 1.17 ± 0.25 (126)、 1.24 ± 0.29 (82)、 1.34 ± 0.29 (35)、 1.31 ± 0.33 (6)であった。また、女性ではそれぞれ、 1.31 ± 0.30 (18)、 1.26 ± 0.25 (56)、 1.26 ± 0.25 (58)、 1.32 ± 0.26 (37)、 1.61 ± 0.13 (7)を示した。今回の沖縄住民の成績は、比較的若年グループと高齢グループの例数が多くなく、断定的なことはいえないが、ほぼ吹田地区類似といえるものと思われる。しかし、沖縄住民女性の血清コレス

テロールは、各年代とも吹田住民よりすべて低値を示しており、両地区の年齢差を考慮しても、低値であるといつてよいものと判断される。

2. 血清脂質と動脈硬化

血清リポ蛋白の代謝にはアポ蛋白が重要な機能を果たしている。アポ蛋白 E (アポ E) やアポ(a)には分子多形性が存在し、それぞれ低比重系リポ蛋白(カイロミクロン、VLDL、レムナント、LDL) や Lp(a)の代謝と深く関連すると考えられる。

今回検討を行った沖縄住民 497 例についてアポ E 表現型を同定した。アポ E 表現型の分布は、E4/4, E4/3, E4/2, E3/3, E3/2, E2/2, E7/3 でそれぞれ、2 例 (0.40%) (以下同)、59 (11.87), 4 (0.80), 399 (80.29), 30 (6.04), 1 (0.20), 2 (0.40)であった。これから計算したアポ E 遺伝子頻度は、ε4, ε3, ε2 でそれぞれ、0.067, 0.895, 0.036 となる。われわれのこれまでの近畿地区での成績、衛藤らの北海道における成績、さらに外国各国からの成績を合わせて表 4 に示す。これからすると、沖縄住民におけるアポ E 遺伝子頻度は、野生型の ε3 遺伝子の高頻度傾向、ε4 と ε2 の低頻度傾向にあった。

さらに、アポ E 表現型と血清脂質について検討した。比較的頻度の高い E4/3, E3/3, E3/2 表現型について男女を合わせた全体として検討すると、野生型の E3/3 表現型に比べ、コレステロールでは一元分散分析法で有意に E4/3 型で高値、E3/2 型で低値であることが示された (P<0.05)。さらに、LDL-C ではこの傾向がより強く現れていることも示された (P<0.0001)。また、トリグリセライドには有意差がないが、E3/2 表現型での高値傾向は、アポ E 分子多形の影響によるものと思われる。

男女別にみても、男性のコレステロールは E4/3, E3/3, E3/2 表現型(n=33, 256, 20)でそれぞれ、207.2 ± 34.9、201.5 ± 32.9、181.5 ± 32.1 mg/dl (P<0.05)であり、また、LDL-C はそれぞれ 132.5 ± 32.0、124.4 ± 31.0、98.6 ± 34.3 mg/dl (P<0.001)と同様の成績が得られた。一方、女性(n=26, 143, 10)でのこれらの値は、コレステロールで 209.9 ± 33.2、197.2 ± 36.9、193.9 ± 27.8 mg/dl であり、また LDL-C で 135.9 ± 31.0、122.8 ± 32.7、111.8 ± 23.9 mg/dl と、いずれも同様の傾向がみられるが、症例数が少ないため有意ではなかった。

環境因子の関与の少ない小中学生において、S₄ 型の Lp(a)表現型に限定して解析を行うと、アポ E 表現型別にみた血清 Lp(a)濃度は、有意差(P<0.05)をもって、E4 で高値、E2 で低値であることをすでに報告した。今回の成人沖縄住民についても同様の検討を行った。全体でみた場合、E4/3、E3/3、E3/2 表現型の log[Lp(a)]はそれぞれ、1.305 ± 0.250、1.243 ± 0.272、1.231 ± 0.277、また、男性のこれらも、1.269 ± 0.274、1.220 ± 0.272、1.188 ± 0.268 と、平均値では同様の増減関係が認められているが、症例数の少ないことと Lp(a)表現型を統一していないためか、統計的には有意でなかった。しかし、アポ E 表現型の素因が、沖縄の成人においても血清 Lp(a)濃度に影響を及ぼしていることは十分推測される。

D. 考察

わが国では、以前、欧米諸国に比べ、血清脂質値も低く、虚血性心疾患の発症も少ないことが報告されている。しかしながら、最近の食事の欧米化に伴い、高脂血症の増加が指摘されている。吹田市は大阪市近傍に位置し、比較的血清脂質は高値を示す地域である。今

回検討した血清脂質値について、血清コレステロールは、吹田地区住民に比べ、沖縄住民で低値を示した。しかし、今回の沖縄地区全体の平均値 200.0 mg/dl からすると、低コレステロールというよりも、吹田地区での高コレステロール血症傾向の現れと思われる。加齢・閉経によると思われる上昇は、両地区において同様に認められているが、吹田地区女性では沖縄地区に比べ、血清コレステロール・LDL-C とともにすべての年代で高値を示していた。一方、男性の LDL-C はほぼ両地区で類似した値を示しており、これが何によるものか今後検討を要するものと思われる。

動脈硬化はその発生・進展に、長期間にわたる血清脂質の関与が大きいものの、それだけでなく多くの因子が関与して形成される複合病変である。脂質以外の因子の重要性とともに、単に血清脂質値では表せないリポ蛋白、特に動脈硬化惹起性リポ蛋白の観点からの検討も必用であろう。

血清 Lp(a)値の分布には地域・人種差のあることが指摘されている。これまでわが国で、地域住民の多数例について Lp(a)を測定した成績はあまりない。昨年度報告した吹田地区の 1,200 例の性・年齢別解析で、一定の傾向が観察されたが、沖縄地区の 500 例の解析ではやや変動が認められた。血清 Lp(a)は 1 mg/dl 以下から 100 mg/dl 以上もの非常に個体差の大きい脂質パラメータである。このため、さらに多数の分析が必要であるのかもしれないが、今回の検討からは、血清 Lp(a)濃度については、沖縄と吹田地区で大きな違いはないものと思われる。

個々のヒトの血清脂質・リポ蛋白については栄養因子に加え、体質素因も大きく影響している。ある一定の体質を持った住民が多く

を占める特定の地域では、その地域の平均脂質レベルをも左右することも指摘されている。すでに、新庄町の小・中学生について高 LDL 血症ならびに高 Lp(a)血症素因を検討し、アポ蛋白 E アイソフォームのうち、E4 がその促進因子で、E2 は防御的に作用することを明らかにした。

今回の沖縄住民における成績でも、E4 はコレステロール、LDL-C を有意に上昇させ、また、Lp(a)も高値傾向となることが示された。一方、E2 についてはトリグリセライド、レムナントリポ蛋白を上昇させ、動脈硬化のリスクとなるとの報告もある。E4, E2 の少ない沖縄住民におけるアポ E 遺伝子頻度は、これらの点からすると動脈硬化に防御的に働いているのかも知れない。沖縄住民の Lp(a)表現型は現在解析中で、改めて報告する予定である。

E. 結論

吹田市住民を対象とした国立循環器病センター計画検診受診者の血清コレステロールは、今回対象とした沖縄県住民と比較して高値傾向にあった。血清 Lp(a)は加齢とともに上昇し、男性では 80 歳以降低下していた。女性では閉経に伴い血清コレステロール・Lp(a)は上昇していた。両地区における血清 Lp(a)濃度は類似していた。

沖縄地区のアポ E 遺伝子頻度は、他の地区に比べ、野生型の E3 遺伝子頻度が高い傾向にあり、LDL-C や血清 Lp(a)の点からすると動脈硬化に防御的に働いている可能性が示唆された。

地域における動脈硬化のリスクファクターとしての血清脂質分析には、リポ蛋白レベルでの解析ならびに体質素因の解析も重要であ

ると考える。

共同研究者

山本 章(国立循環器病センター・研究所)

菅野 良(国立循環器病センター・研究所)

馬場俊六(国立循環器病センター・病院・
集団検診部)

砂川長彦(琉球大学・医学部・第三内科)

井関邦敏(琉球大学・医学部・第三内科)

終山幸志郎(琉球大学・医学部・第三内科)

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 山村 卓: アポE異常症〔Ⅲ型高脂血症〕。日本臨床, [先天代謝異常症候群] 下巻: 46-49, 1998.
- 2) 山村 卓: 高脂血症とその診断. 産婦人科診療, [1998年増刊号] 76:826-834, 1998.
- 3) 山本 章、山村 卓他: 遺伝子診断--家族性高脂血症. 臨床検査, 42:905-909, 1998.
- 4) 山村 卓: アポ蛋白Eと動脈硬化. 動脈硬化, 25:415-420, 1998.
- 5) J.C.L. Mamo, T. Yamamura et al: Accumulation of chylomicron remnants in homozygous subjects with familial hypercholesterolaemia, Eur J Clin Invest, 28:379-384, 1998.
- 6) T. Yamamura, L.-M. Dong and A. Yamamoto: Characterization of apolipoprotein E7 (Glu₂₄₄→Lys, Glu₂₄₅→Lys), a mutant apolipoprotein E associated with hyperlipidemia and atherosclerosis, J Lipid Res, 40:253-259, 1999.
- 7) T. Sakata, T. Yamamura et al: Age- and sex-related differences of plasma activated factor VII levels in children, Thromb Haemost, 1999. (in press)
2. 学会発表
 - 1) T. Yamamura et al: Effects of atorvastatin on serum lipoproteins and urinary mevalonate in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. XIIIth International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism, Florence, Italy, 1998.
 - 2) 菅野 良、山村 卓他: THP-1細胞におけるスカベンジャー受容体発現調節機構に関する検討, 第30回日本動脈硬化学会総会, 1998.
 - 3) 山村 卓他: マクロファージ系細胞株における変性LDLによるコレステロールエステル蓄積機構, 第38回日本臨床化学会年会, 1998.
 - 4) 山村 卓他: 血漿リポ蛋白異常症におけるLDLコレステロールの分析, 第45回日本臨床病理学会総会, 1998.
 - 5) 山村 卓: シンポジウム「HDL、LDLコレステロール測定の最近の展開」LDL-C、HDL-Cのホモジニアス測定法の臨床的意義, 第9回日本臨床化学会近畿支部総会, 1998.
 - 6) 山村 卓他: 各種高脂血症症例の血漿リポ蛋白コレステロールの分析, 平成10年度日本動脈硬化学会冬季大会、1998.
 - 7) 菅野 良、山村 卓他: THP-1細胞におけるOx-LDLの蓄積機構に関する検討, 平成10年度日本動脈硬化学会冬季大会、1998.
 - 8) 山村 卓: ミニシンポジウム「マルチブルリスクファクター」動脈硬化の危険因子—新たな展開—, 第9回生物試料分析科学大会, 1999.

厚生省長寿科学総合研究事業柘山幸班
分担研究者報告書

脳内出血の原因と血清コレステロール値との関連：
82 剖検例の臨床病理学的分析

分担研究者 緒方 絢 国立循環器病センター集団検診部長

脳内出血の原因を確かめる目的で、前年度は塊状脳内出血 151 例の臨床記録および剖検材料を分析した。脳内出血の原因は、高血圧性が最も多く、止血異常を伴った高血圧性が次に多かった。その他、止血異常、脳アミロイド・アンギオパチー、脳動静脈奇形、もやもや病がみられた。

上記の症例のうち、脳内出血発症 6 ヶ月前から発症当日の間に採血検査が行われた高血圧性脳内出血および脳アミロイド・アンギオパチーによる脳内出血 82 例について、血清総コレステロールの値と脳内出血発症との関連を検索した。血清総コレステロール値が低い程脳内出血が起こり易いことが確認された。また高血圧性脳内出血例で、粥状硬化性疾患（心筋梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、大動脈瘤、閉塞性動脈硬化症）の発作があった例については、血清総コレステロール値と脳内出血の発症に関連はなかった。

キーワード：脳内出血、高血圧、血清総コレステロール値

A. 研究目的

高血圧、脳アミロイド・アンギオパチーなどに罹患している患者における脳内出血の原因を究明する目的で多大の努力がなされて来た。まづ脳内血管の破裂部位を病理学的に確かめることが必要である。しかし、出血部位を特定するのは至難の業である¹⁾。そのため脳内血管の破裂の機序については未だに議論の多いところである。脳内出血の原因に関する近年の研究では、高血圧患者の脳内出血の原因は脳内小動脈の中膜の高血圧による変性（動脈硬化）である²⁾とか、高血圧性および脳アミロイド・アンギオパ

チーによる脳内出血においては微小動脈瘤の破裂^{3,4)}が原因となるとされている。

昨年度では、脳内出血例の病理形態学的検索をして原因を分析した。脳内出血の原因は、高血圧性が最も多く、高血圧性に止血異常を伴うものが次に多く、その他止血異常、脳アミロイド・アンギオパチー、脳動静脈奇形、もやもや病によるものがみられた。

高血圧患者においては、血清総コレステロール値が低い程脳内出血が起こり易く、アテローム血栓性脳梗塞はその値が高い程起こり易いことが報告されている⁵⁾。今まで

に報告された研究成果は主に疫学調査を基にしたものである。そのため、本研究では、病理組織学的に高血圧および脳アミロイド・アンギオパチーによる塊状脳内出血と診断された症例について、血清総コレステロール値と脳内出血との関連について検討した。また高血圧性脳内出血例については粥状硬化性疾患を伴う例とそうでない例に分けて分析した。

B. 研究方法

国立循環器病センターにおいて 1997 年から 1997 年にかけて剖検された塊状脳内出血全例について、臨床所見を検討した。拡張期血圧が 95mmHg 以上、または収縮期血圧が 160mmHg 以上、あるいは降圧薬による治療を受けている者を高血圧患者と呼んだ。凝固能異常をもたらす疾患、および線溶・抗凝固・抗血小板療法を受けている患者を止血異常例として別個に分析した⁶⁾。

剖検にて得られた脳および全身血管と臓器の病理組織学的検索を行った。フォルマリン固定後、大脳は 1cm 間隔で、小脳および脳幹は 0.5cm 間隔で水平断を行った。大脳皮質、基底核、視床、小脳、脳幹からの組織の切り出しに加えて、肉眼的病変のある部については全部を切り出し、脱水後パラフィンに包埋し、薄切標本を作製した。ヘマトキシリン・エオジン染色、マッソン・トリクローム染色、エラスチカ・ヴァンギーソン染色、PTAH 染色、コンゴー・レッド染色、 β -A4 アミロイド蛋白の免疫染色、その他の染色による組織学的検索を行った。血腫周囲については出来るだけたくさんの標本を作製した。塊状脳内出血とは出血巢の直径が大脳と小脳では 3cm 以上、脳幹では 1.5cm 以上のものとした。外傷性出血、くも膜下出血、梗塞内出血、腫瘍内出血の

例は除外した。高血圧性脳内出血とは臨床的に高血圧と診断され、脳内動脈に類線維素性壊死、微小動脈瘤、血管結節瘤、動脈硬化があるものとした²⁾。脳アミロイド・アンギオパチーとそれに続発する血管変化がみられる場合、脳アミロイド・アンギオパチーによる脳内出血と診断した。止血異常のみがみられる症例で病理学的に脳内出血の原因となる特殊な血管病変がない場合、止血異常による脳内出血と診断した。

昨年度に検索した止血異常を伴わない高血圧性脳内出血例と脳アミロイド・アンギオパチーによる脳内出血例について、脳内出血発症 6 ヶ月前から出血当日までの間に検査された、血清総コレステロールと血清アルブミンの値を調べ、脳内出血発症との関連をみた。高血圧性脳内出血例については、粥状硬化性疾患（心筋梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、大動脈瘤、閉塞性動脈硬化症）の発作があった例を別個に検討した。

C. 研究結果

昨年度検索した塊状脳内出血は 151 例（男性 104 例、女性 47 例）で、170 病巣みられた。止血異常が 25 例にみられ、そのうち 18 例に高血圧があった。10 例に肝硬変が、2 例に血液疾患、1 例に原因不明の出血傾向がみられた。脳内出血発症時に 5 例は血液透析、5 例は抗凝固療法、2 例は抗血小板療法を受けていた。脳内出血の原因を次のように分類出来た：高血圧、高血圧と止血異常、止血異常、脳アミロイド・アンギオパチー、脳動静脈奇形、もやもや病、原因不明、である。高血圧性脳内出血例が最も多かった。脳アミロイド・アンギオパチー例で、高血圧を示すものはなかった。

高血圧性脳内出血と脳アミロイド・アンギオパチーによる脳内出血の 82 剖検例にお

いて血清総コレステロールとアルブミンの値と脳内出血発症との関連について検討をした。死亡時の年齢は粥状硬化性疾患を伴っている症例はそうでない高血圧性脳内出血の症例よりも高く、脳アミロイド・アンギオパチーによる症例はさらに高かった。血清総コレステロールの平均値は、粥状硬化性疾患を伴う症例は他の二群に比べて高値を示した。年齢および血清コレステロール値について、三群間に有意差はなかった。血清アルブミンの値は正常の下限の値を示したが、三群間で差異はなかった(表1)。

表1. 塊状脳内出血82剖検例の主要所見

	高血圧性 (n=64)	高血圧性 (粥状硬化性疾患を伴う) (n=10)	CAA (n=8)
年齢(歳)	65.5±13.0	68.0±6.4	75.9±3.9
性(男/女)	48/16	8/2	4/4
高血圧(%)	100	100	18
血清総TC(mg/dl)	185±50	217±49	178±61
血清アルブミン(g/dl)	3.8±0.5	3.8±0.7	3.8±0.4
糖尿病(%)	9	30	0
ラクナ梗塞(%)	30	30	0

CAA, 脳アミロイド・アンギオパチー; TC, コレステロール; 年齢と血清TCとアルブミン、平均±標準偏差で表示。

血清の化学検査が可能だった症例における脳内出血の部位については、脳アミロイド・アンギオパチーによる脳内出血が全例葉性であることが目立った。高血圧性の脳内出血について、粥状硬化性疾患を伴う症例と伴わない症例との間出血部位に特徴的な差異はなかった(表2)。

表2. 塊状脳内出血82剖検例の出血部位(%)

	高血圧性 (n=64)	高血圧性 (粥状硬化性疾患を伴う) (n=10)	CAA (n=8)
葉性	0	10	100
基底核	45	10	0
視床	19	40	0
混合型	13	30	0
脳幹	14	10	0
小脳	9	0	0

CAA, 脳アミロイド・アンギオパチー

三群の血清総コレステロールの値を40mgの幅で分割して症例の頻度を調べた。高血圧性の脳内出血はその値が低い程発症例が多い傾向を示した。その値が199mg/dlより低い症例に多く、160mg/dl以下の症例に多いのが目立った。症例数は少ないが、粥状硬化性疾患を伴った脳内出血例には低値を

示す症例が多いという傾向はなかった。脳アミロイド・アンギオパチーによる脳内出血例では、低値を示す例に多い傾向がみられた(表3)。

表3. 塊状脳内出血82剖検例における血清総コレステロール値の分布(症例数)

血清総コレステロール (mg/dl)	高血圧性 (n=64)	高血圧性 (粥状硬化性疾患を伴う) (n=10)	CAA (n=8)
<160	24	2	4
160~199	29	1	1
200~239	13	4	1
240~279	4	2	2
280+	4	1	0

CAA, 脳アミロイド・アンギオパチー

血清アルブミンの値について、高血圧性の脳内出血発症との関連について検討したが、特徴的な関連はみられなかった。

D. 考察

昨年度の本研究の目的は、高血圧性、脳アミロイド・アンギオパチー、脳動静脈奇形、もやもや病などによる脳内出血の原因を特定することであり、病理学的検索により精度の高い原因の診断が出来た。この検索で特記すべきことは、止血異常のみによる脳内出血例では、特殊な血管病変はみられなかったことである。そのため、止血異常例では、高血圧による脳内出血の場合とは異なることが推測出来た。

低コレステロール血症⁷⁾が高血圧患者における脳内出血発症に影響を及ぼすことが知られている。今まで発表された研究成果は主に疫学調査にて観察されたもので、病理剖検所見を基にしたものではない。そのため、今回の検討を行った。病理学的に診断された症例については、特異な原因による症例を除外しており、総コレステロール値と脳内出血の関連がより鮮明に反映されるのではないかと期待出来る。また高血圧性脳内出血ではあるが、粥状硬化性疾患を伴う例を別個に分類することにより正確にまた特徴的な分析をすることが出来ることを期待した。脳アミロイド・アンギオパチー

例について別個に検索したのは、この病態が高血圧性の場合とは異なる可能性を考慮したものである。

血清総コレステロール値が低値を示す症例に高血圧性脳内出血および脳アミロイド・アンギオパチーによる脳内出血が起こり易いことが判った。血清総コレステロールの低値を示す症例においては、動脈壁が脆弱になるものと考えられる。低コレステロール血症が高血圧性および脳アミロイド・アンギオパチーによる脳内出血の発症の危険因子となることを本研究で病理学的検索例において示したが、このことは、生活習慣病予防に対して極めて重大な示唆を与えるものである。

粥状硬化性疾患を伴う高血圧性脳内出血発症と血清総コレステロール値との間に特徴的な関連がみられなかったのは、粥状硬化性疾患が血清総コレステロールの高値と相関する可能性があるためではないかと推測出来、今後検討を行う計画である。血清アルブミン値については、比較的low値を示してはいたが、脳内出血発症と特徴的な関連を見出すことは出来なかった。

E. 結論

当センターにて剖検された高血圧および脳アミロイド・アンギオパチーを原因とする脳内出血例について、血清総コレステロール値と脳内出血との関連を検討した。また高血圧性脳内出血例については、粥状硬化性疾患を伴うものとそうでないものに分けて検討した。

高血圧患者と脳アミロイド・アンギオパチー患者においては、血清総コレステロール値が低い程脳内出血が起こり易いことを確認した。低コレステロール血症がある患者においては、血管壁が脆弱になっている

ためと考察した。

引用文献

- 1) L.L. Caplan: Intracerebral hemorrhage revisited. *Neurology*, 38: 624-627, 1988.
- 2) T. Omae, K. Ueda, J. Ogata, T. Yamaguchi: Parenchymatous hemorrhage. Etiology, Pathology and clinical aspects. Vol 10(54): Vascular disease. Part II. Ed by Toole JF, Handbook of Clinical Neurology, Ed by P. J. Vinken, et al. Elsevier Science Publishers B.V., New York, 287-331, 1989.
- 3) S. Wakai, M. Nagai: Histological verification of microaneurysms as a cause of cerebral hemorrhage in surgical specimens. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 52: 595-599, 1989.
- 4) S. Wakai, N. Kumakura, M. Nagai: Lobar intracerebral hemorrhage. A clinical, radiographic, and pathological study of 29 consecutive operated cases with negative angiography. *J Neurosurg*, 76: 231-238, 1992
- 5) J. Ogata: Intracerebral hemorrhage: A clinicopathological analysis of 151 autopsy cases. In: *Brain Hemorrhage '97*. Ito H (ed). Neuron Company. Tokyo, 1998, pp45-49
- 6) F. Rosenow, Ch. Hojer, Ch. Meyer-Lohmann, et al: Spontaneous intracerebral hemorrhage. Prognostic factors in 896 cases. *Acta Neurol Scand*, 96: 174-182, 1997.
- 7) H. Iso, D.R. Jacobs, Jr., D. Wentworth, et al: Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med*, 320: 904-910, 1989.

F. 研究発表

- ① 馬場俊六、万波俊文、中田英伸、緒方 絢、寺尾淳史：大都市一般住民の耐糖能およびインスリンレベルについて。4249名の75gOGTT 検査結果の分析、糖尿病血管障害シンポジウム記録、7: 38-43, 1998
- ② J. Ogata: Intracerebral hemorrhage: A clinicopathological analysis of 151 autopsy cases. In: Brain Hemorrhage '97. Ito H (ed), Neuron Company. Tokyo, 1998
- ③ K. Kimura, M. Yasaka, K. Minematsu, K. Wada, K. Yonemura, J. Ogata, T. Yamaguchi: Oscillation thromboembolic stroke. Ultrasound in Med & Biol 24: 1121-1124, 1998
- ④ J. Masuda, J. Ogata, T. Yamaguchi: Moyamoya disease. In: Stroke. Pathophysiology, diagnosis, and management. Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM (eds). pp815-832, 1998
- ⑤ 緒方 絢：高血圧はなぜ脳血管障害を促進するか血圧 5: 14-18, 1998
- ⑥ 緒方 絢：高血圧性脳内出血の成因、循環科学 18: 1006-1008, 1998
- ⑦ 緒方 絢：高血圧性脳内出血の証しとなる脳動脈病変、脳と循環 3: 5-8, 1998
- ⑧ 藤島正敏、緒方 絢、宇高不可思、八尾博史：脳血管性痴呆を正しく理解する、脳と循環 3: 10-23, 1998
- ⑨ 緒方 絢：もやもや病、脳と循環 3: 93-96, 1998
- ⑩ 緒方 絢：脳静脈洞血栓症、脳と循環 3: 173-176, 1998
- ⑪ 緒方 絢：頸動脈内膜切除術後の頸動脈、脳と循環 3: 269-272, 1998
- ⑫ 緒方 絢、西田尚樹：Lipohyalinosis と segmental arterial disorgation、脳と循環 4: 5-8, 1999
- ⑬ 緒方 絢：特殊なタイプの脳血管性痴呆 アミロイドアンギオパチーによる痴呆、老年精神医学雑誌 10: 40-43, 1999

学会発表

- ① T. Katsuya, S. Baba, J. Higaki, T. Mannami, N. Sato, J. Ogata, T. Ogiwara: The deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene increases the risk of hypertension in a large Japanese general population: The Suita Study. 71st Scientific Sessions of American Heart Association. Dallas, Texas, 1998
- ② J. Ogata: Vascular dementia: the role changes in the vessels. The 3rd International Conference on Harmonization of Dementia Drug Guideline: "The Osaka Conference on Vascular Dementia 1998". Osaka, 1998
- ③ 緒方 絢：脳虚血発作の発生機序、シンポジウム「脳血管障害の病理」、第39回日本神経病理学会、福岡。1998

G. 知的所有権の取得状況

なし。