

長寿科学総合研究事業

高齢者高脂血症の長期予後に関する研究 平成 11 年度研究報告書

平成 11 年 3 月

班長 北 徹

序 文

高脂血症は急性心筋梗塞症などの生命に関わる心血管疾患と密接に関連することが示され、薬物療法が積極的になされるようになってきている。申請者らは平成8－10年度に厚生省長寿科学研究事業を実施し、高齢者の高コレステロール血症治療ガイドラインをとりまとめた。ところが、我が国においては高齢者高脂血症の長期予後に関する研究がほとんど実施されておらず、上記ガイドラインは諸外国の調査結果等を検討して作製せざるを得なかった。そして、我が国における調査の必要性を痛切に感じた。

そこで、我が国における高齢者高脂血症の長期予後の現状を把握することを目的として、本研究が平成11年度よりスタートした。本年は、班員それぞれ、独自の高齢者高脂血症の予後調査を進めた。また、同時に、既存の大規模スタディに協力を求め、PATE スタディ、JLIT スタディ、JELIS スタディ、KLIS スタディの協力が得られることとなり、それらをすべて含めたメタアナリシスを施行することに班会議で決定した。それぞれの研究は、独自の基準で行われており、症例数は総計10,000例を超えるメタアナリシスとなる予定である。

平成11年3月

長寿科学総合研究事業

高齢者高脂血症の長期予後に関する研究 主任研究者 北 徹

目 次

I	研究者構成	
II	総括研究報告	1
III	分担研究報告	5
	1. タンジール病患者に見られた石灰化を伴う動脈硬化病変の分子機構に関する研究	5
	大阪大学大学院医学系研究科	松澤祐二
	分子制御内科	
	2. 血漿コレステリルエステル転送蛋白質と冠状動脈硬化	7
	名古屋市立大学医学部生化学1	横山信治
	3. ライフスタイルの欧米化と日本人高齢者の血清脂質値	11
	中国労災病院代謝内分泌科	江草玄士
	4. 高齢者高脂血症の長期予後に関する研究	14
	東京大学医学部老年病科	秋下雅弘
	5. 高齢者高脂血症の長期予後に関する研究	20
	名古屋大学大学院医学研究科老年医学	林登志雄
	6. 老年者高脂血症の動脈硬化危険因子としての意義に関する研究	25
	千葉大学医学部第2内科	森聖二郎
	7. 高齢者高脂血症の長期予後に関する研究	30
	東北大学医学部老年・呼吸器内科	大類 孝
IV	研究成果の刊行に関する一覧表	33

I . 研究者構成

長寿科学総合研究事業
高齢者高脂血症の長期予後に関する研究者

区分	氏名	所属	職名
主任研究者	北 徹	京都大学大学院医学研究科 臨床生体統御医学講座	教授
分担研究者	松澤 佑次	大阪大学大学院医学系研究科 分子制御内科学	教授
分担研究者	横山 信治	名古屋市立大学医学部生化学第一講座	教授
分担研究者	江草 玄士	中国労災病院代謝内分泌科	部長
分担研究者	秋下 雅弘	東京大学医学部老年病科	助手
分担研究者	林 登志雄	名古屋大学医学部老年医学	助手
分担研究者	森 聖二郎	千葉大学医学部第二内科	助手
分担研究者	大類 孝	東北大学医学部老年・呼吸器内科	助手

Ⅱ. 総括研究報告

高齢者高脂血症の長期予後に関する研究
総括研究報告書

主任研究者名 北 徹、京都大学大学院医学研究科教授

研究要旨

高脂血症は急性心筋梗塞症などの生命に関わる心血管疾患と密接に関連することが示され、薬物療法が積極的になされるようになってきている。申請者らは平成8-10年度に厚生省長寿科学研究事業を実施し、高齢者の高コレステロール血症治療ガイドラインをとりまとめた。ところが、我が国においては高齢者高脂血症の長期予後に関する研究がほとんど実施されておらず、上記ガイドラインは諸外国の調査結果等を検討して作製せざるを得なかった。そこで、本研究では、我が国における高齢者高脂血症の長期予後の現状を把握することを目的とした。本年は、班員それぞれ、独自の高齢者高脂血症の予後調査を進めた。また、同時に、既存の大規模スタディに協力を求め、PATE スタディ、JLIT スタディ、JELIS スタディ、KLIS スタディの協力が得られることとなった。本研究では、それらをすべて含めたメタアナリシスを施行することに班会議で決定した。それぞれの研究は、独自の基準で行われており、症例数は総計10,000例を超えるメタアナリシスとなる予定であるが、現在、どの高脂血症の指標が、メタアナリシス可能か、また、解析方法等を検討中である。さらに、各班員は、高齢者高脂血症の長期予後に関わる、高脂血症と無症候性脳梗塞との関連の研究や、高齢者ADL（日常生活レベル）と高齢者高脂血症の関連などそれぞれ重要な問題について取り組んでいる。

分担研究者名=松沢佑次（大阪大学大学院医学系研究科）、横山信治（名古屋市立大学医学部）、江草玄士（中国労災病院内科）、林登志雄（名古屋大学医学部）、森聖二郎（千葉大学医学部）、大類孝（東北大学医学部）、秋下雅弘（東京大学大学院医学研究科）

A. 研究目的

高脂血症は急性心筋梗塞症などの生命に関わる心血管疾患と密接に関連することが示され、薬物療法が積極的になされるようになってきている。申請者らは平成8-10年度に厚生省長寿科学研究事業を実施し、高齢者の高コレステロール血症治療ガイドラインをとりまとめた。ところが、我が国においては高齢者高脂血症の長期予後に関する研究がほとんど実施されておらず、上記ガイドラインは諸外国の調査結果等を検討して作製せざるを得なかった。そこで、本研究では、我が国における高齢者高脂血症の

長期予後の現状を把握することを目的とした。

B. 研究方法

当初、65才以上の高齢者を新たに登録し、種々の血液検査とともに3年間の長期予後を追跡することを目標としたが、種々の制限のため、そのまま計画を遂行することが困難であると判断し、班員が現在、進めている研究とともに、我が国において現在進行中のコホート研究（PATE スタディ、JLIT スタディ、JELIS スタディ、KLIS スタディ）に協力を求め、それらのメタアナリシスにより我が国における高齢者高脂血症の長期予後を解明することとした。さらに、各班員は、高脂血症と無症候性脳梗塞との関連の研究や、高齢者 ADL（日常生活レベル）と高齢者高脂血症の関連に関する研究、可溶性新規酸化低比重リポ蛋白質受容体（LOX-1）の測定法開発などそれぞれ高齢者高脂血症の長期予後に関する重要な問題について取り組んでいる。

（倫理面への配慮）患者様には、十分説明し、インフォームドコンセントを得、また、プライバシー保護のため、本調査で調べられたすべての個人的な内容の公表は一切行わない。

C. 研究結果

3年計画の初年度であり、高齢者高脂血症の長期予後に関しては、結果は未だ出ていない。メタアナリシスにより我が国における高齢者高脂血症の長期予後を解明することとしたが、我が国において現在進行中のコホート研究（PATE スタディ、JLIT スタディ、JELIS スタディ、KLIS スタディ）に協力を求め、承諾を得た。また、本年は、班員それぞれ、独自の高齢者高脂血症の予後調査を進めた。さらに、各班員は、高齢者高脂血症の長期予後に関わる、高脂血症と無症候性脳梗塞との関連の研究や、高齢者 ADL（日常生活レベル）と高齢者高脂血症の関連などそれぞれ重要な問題について取り組んでいる。

D. 考察

これにより、症例数は総計10,000例を超えるメタアナリシスとなる予定であるが、現在、どの高脂血症の指標が、メタアナリシス可能か、また、解析方法等を検討中である。

E. 結論

我が国の高齢者高脂血症の長期予後をメタアナリシスにより解明することとし、本年度で準備は整った。

F. 研究発表

1. Murase, T., Kume, N., Hase, T., Shibuya, Y., Nishizawa, Y., Tokimitsu, I. & Kita, T. Gallates inhibit cytokine-induced nuclear translocation of NF- κ B and expression of leukocyte adhesion molecules in vascular endothelial cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 1999;19:1412-1420.
2. Yamamoto, A., Horibe, H., Mabuchi, H., Kita, T., Matsuzawa, Y., Saito, Y., Nakaya, N., Fujioka, T., Tenba, T., Kawaguchi, A., Nakamura, H., Goto, Y. Analysis of Serum Lipid levels in Japanese men and women according to body mass index. Increase in risk of atherosclerosis in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 1999;143(1);55-73
3. Kataoka, H., Kume, N., Miyamoto, S., Minami, M., Moriwaki, H., Sawamura, T., Masaki, T., Hashimoto, N., Kita, T. Expression of lectin-like oxidized LDL receptor-1 in human atherosclerotic lesions. *Circulation* 1999;99:3110-3117.
4. Kita, T., Kume, N., Ishii, K., Horiuchi, H., Arai, H., Yokode, M., Oxidized LDL and expression of monocyte adhesion molecules. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1999;45:123-126
5. Kataoka, H., Kume, N., Miyamoto, S., Minami, M., Murase, T., Sawamura, T., Masaki, T., Hashimoto, N., Kita, T. Biosynthesis and Post-translational processing of Lectin-like Oxidized low density

G. 知的所有権の取得状況： なし

Ⅲ. 分担研究報告

タンジール病患者に見られた石灰化を伴う動脈硬化病変の分子機構に関する研究

分担研究者 松澤佑次 大阪大学大学院医学系研究科 分子制御内科教授

研究要旨

高齢者における動脈硬化病変には、石灰化を伴うことが少なくない。我々は、最近、著しい石灰化病変を伴う冠動脈硬化を有する遺伝的HDL欠損症であるタンジール病患者症例を見だし、その病変の詳細を血管内エコー法にて観察し得た。さらに、本患者マクロファージにおいて、低分子量G蛋白であるCdc42の低下、マトリックス蛋白であるFibronectinや細胞内コレステロール輸送関連分子であるCaveolin 1などの過剰発現が認められ、本症例の石灰化を伴う動脈硬化発症に上記、異常発現分子の関与が示唆される。

1. 研究目的

高齢者高脂血症の長期予後を規定する因子として冠動脈硬化症のコントロールが重要であることはいうまでもない。高齢者に認められる動脈硬化巣には石灰化を伴うことが少なくない。我々は、最近、遺伝的HDL欠損症であるタンジール病患者で、著しい連続性の石灰化病変を有する症例を経験した。本研究は、本症例の冠動脈硬化巣を詳細に観察すること患者由来細胞より異常発現遺伝子を同定することを目的とする。

B. 研究方法

1. 症例は、47歳の男性で、HDLの異常低値により発見された。狭心症を認めたため、

冠動脈造影と血管内エコー(IVUS)を施行した。

2. TD患者由来細胞より、mRNAを抽出し、cDNA libraryを作成し、cDNA subtraction法により、異常発現遺伝子を同定した。

(倫理面への配慮)

DNA解析については、患者よりinformed consentを得た。

C. 研究結果

1. 冠動脈造影において、著しい多発性の動脈硬化性病変とIVUSによって著しい連続性石灰化病変が観察された(図1)。
2. 本患者由来細胞では、低分子量G蛋白で

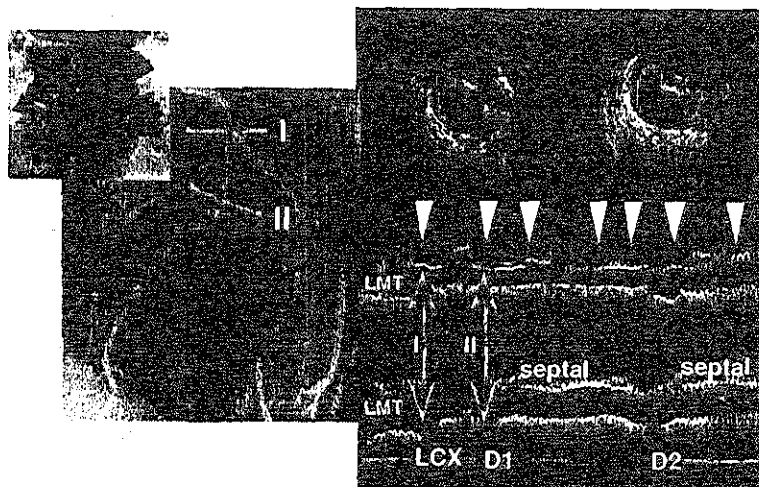
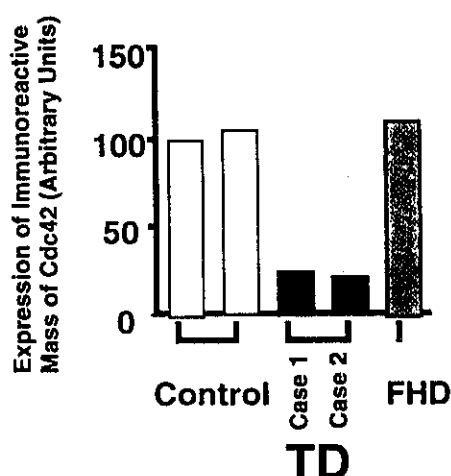


図1 患者冠動脈の血管内エコー像

ある Cdc42 の発現が低下していた (図 2)。

3. 本患者由来細胞では、細胞外マトリックス蛋白である Fibronectin や 細胞内コレステロール輸送に関与すると考えられている Caveolin 1 の過剰発現が認められた。

図 2
タンジール患者細胞 (TD) における Cdc42 の発現低下 (Western blot)



D. 考察

タンジール病患者において、著しい連続性石灰化病変を血管内エコー法にて観察し得た。細胞外マトリックス分子である Fibronectin の過剰発現が認められた。Fibronectin は動脈硬化巣に存在し、平滑筋細胞の増殖などに関与すると考えられる。一方、細胞内小胞輸送関連分子である Cdc42, Caveolin 1 などの異常発現が認められたことから、これら分子と動脈硬化巣における石灰化病変形成の関与が推察される。

D. 結論

本タンジール病患者に認められた著しい石灰化病変の発症に上記異常発現遺伝子が関与している可能性が推察される。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) Hirano K, Yamashita S, Nakagawa N, Ohya T, Matsuyama A, Okamoto Y, Matsumoto K,

Matsuura F, Sakai N, Miyagawa J, Matsuzawa Y.

Expression of human scavenger receptor class B type I in cultured human monocyte-derived macrophages and in human atherosclerotic lesions. *Circ Res.* 85: 108-116, 1999.

(2) Matsumoto K, Hirano K, Nozaki S, Takamoto A, Nishida M, Nakagawa-Toyama Y, Janabi MY, Ohya T, Yamashita S, Matsuzawa Y. Expression of macrophages scavenger receptor, Cd36, in cultured human aortic smooth muscle cells in association with expression of peroxisome proliferator activated receptor- γ , which regulates gain of macrophages-like phenotype in vitro and its implication in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* In press.

(3) Komuro R, Yamashita S, Sumitsuji S, Hirano K, Maruyama T, Nishida M, Matsuura F, Matsuyama A, Sugimoto T, Ouch N, Sakai S, Nakamura T, Funahashi T, Matsuzawa Y. Tangier Disease with Continuously Massive and Longitudinal Diffuse Calcification in the Coronary Arteries -Demonstration by the Sagittal Images of Intravascular Ultrasoundgraphy- Circulation. In press
2. 学会発表

(1) 松浦文彦、平野賢一、山下静也、松山晃文、小室竜太郎、松澤佑次。HDL 欠損症により見出し出した動脈硬化関連遺伝子の異常発現。Jpn Cir J. 64; supplI-290, 2000。

(2) 平野賢一、松浦文彦、松山晃文、塚本幸資、山下静也、松澤佑次。タンジール病患者解析より発見した高比重リポ蛋白によるコレステロール引き抜きの分子機構。Jpn Cir J. 64; supplI-426, 2000。

(3) Hirano K. A novel function of a member of RhoGTPases family, Cdc42Hs, as a physiological component for high density lipoprotein-mediated cholesterol efflux. - Involvement of decreased expression of the small G protein in the pathogenesis of Tangier disease. YIA. Jpn Cir J. 64; supplI-426, 2000。

G. 知的所有権の取得状況
特になし。

厚生科学研究補助金（長寿科学研究事業）

血漿コレステリルエステル転送蛋白質と冠状動脈硬化

分担研究者 横山信治（名古屋市立大学医学部生化学1・教授）

研究要旨：家兎コレステリルエステル転送蛋白質（CETP）に対するモノクローナル抗体を作成し、ヒト CETP と交叉する2種類を用いてサンドイッチ法による酵素免疫測定法を確立、ヒト血漿 CETP 濃度を測定した。冠状動脈造影を施行した 110 例のうち、遺伝子異常による CETP 欠損症を除いた 106 例について検討を行った結果、冠状動脈病変の進行度と血漿 CETP 濃度の間に直接の有意の相関は認められなかった。CETP は血漿 HDL とは有意の相関は無く LDL と正相関を示した。また冠状動脈病変は LDL と弱い正相関、HDL と強い負の相関を示した。

A. 研究目的

CETP は血漿リポ蛋白質間でコレステリルエステルを転送することにより、結果として HDL 濃度の主要な制御因子となっている。我が国に於いてその先天性欠損症が多数存在することが知られ、それが高 HDL 血症呈することから、CETP と冠状動脈硬化症の関連が臨床的に興味を持たれるに至った。遺伝子異常に基づく CETP の低下は高 HDL 血症の臨床像に反して動脈硬化症のリスクとなるという研究結果が示されているが、動物実験の結果は必ずしもこれを支持しない。また正常な CETP 遺伝子を持つ群に於ける血漿 CETP の血管病変への寄与については、十分な考察は行われていない。本研究の目的は、遺伝子異常による CETP 発現の障害を除いた患者群に於いて、冠状動脈病変と血漿 CETP 濃度の関連を直接検証しようと言うものである。

B. 研究方法

CETP の測定は酵素免疫法に依った。抗体は以前我々が家兎 CETP に対して得たモノクローナル抗体のうちヒト CETP と交叉するものを2種類用いて確立したサンドイッチ法に依った。今回の測定開始に先立ち、本測定系が第一化学薬品によってキット化されたので、これを用いた。患者は名古屋市立大学第一

内科およびその関連の病院にて新規に冠状動脈造影を行ったもののうち、70 歳以下で抗高脂血症薬服用の既往のないもの（連続 110 例）を対象とした。それらについて、CETP 欠損症については、intron 14G → A と D442G (exon 15) を RT-RFLP にて検索し、D442G ヘテロ 4 例を除外した。冠状動脈病変については、AHA による 15 文画分類に対しそれぞれ狭窄度を点数化してその合計を coronary score (SC) とし指標とした。血漿 CETP 濃度、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリドを脂質の指標とした。プロトコールは事前に患者に説明し、文書にて同意を得た。

C. 研究結果

CETP 欠損症を除く 106 例の平均年齢は 59.1 歳、内訳は男 69 人・女 37 人であった。CS と CETP の間に有意の相関関係は認められなかった ($r=0.06$ 、 $P=0.52$)。CETP と有意に関連する因子としては、性差 (女性 < 男性、 $p<0.02$)、アルコール摂取 (常飲者 > 非常飲者、 $p<0.05$)、総コレステロール ($r=0.43$ 、 $p<0.0001$)、LDL コレステロール ($r=0.36$ 、 $p<0.0001$) が挙げられた。HDL コレステロールとは有意の相関は認められなかった。CS との相関では、総コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセリドが正の相関を示し、HDL コレステロールは負の相関を示した。年齢 65 歳以上の群 36 名での解析では、これらの関係は基本的に変わらなかった。

D. 考察

CETP 遺伝子に活性欠損をもたらす異常を持たない「CETP 遺伝子正常」群では、正常血漿 CETP 濃度は基本的に LDL レベルに従い、HDL との相関は認められなかった。これはこれまでの CETP 活性を中心に調べられた報告の内容と基本的に一致し、恐らくは二次的な上昇と考えられる。LDL は CS との正の相関があり、冠状動脈硬化症の危険因子であることは示されたが、LDL 群全体として LDL の上昇はつよいものではなく、相関もゆるい。従って CETP と CS の間の直接の相関は検出できなかったものと考えられる。しかし、こうした背景を考えれば、CETP と冠状動脈硬化の間には緩やかな相関があるとも考えられ、症例を増やして行けば検出できるものかも知れない。この面からは、二次的であるにせよ CETP は見かけ上動脈硬化の危険因子としての側面を持つ。これはアルコール常飲者での低値についても言えることかも知れない。一方、女

性での高値は、これらの結果と拮抗する。これらのことから、一般的な変動範囲内で、CETP が動脈硬化性血管病変のリスクに対して、積極的役割を果たしていることは考えにくい。

E. 結論

血漿 CETP 濃度及び他の脂質パラメータと冠状動脈病変との関連を、CETP 欠損症遺伝子を持たない 106 名の冠状動脈造影施行患者で検討した。この結果、CETP が動脈硬化性血管病変のリスクに対して、積極的役割を果たしていることは考えにくいことが分かった。これについて高齢者での際だった特徴は認められなかった。

F. 研究発表

1 a、論文（過去の関連するもの）

Kerry W. S. Ko, Taira Ohnishi and Shinji Yokoyama. Triglyceride transfer is required for net cholesteryl ester transfer between lipoproteins in plasma by lipid transfer protein: Evidence for a hetero-exchange mechanism demonstrated by using novel monoclonal antibodies. *J. Biol. Chem.* (1994) 269: 28206-28213.

Kanna Sasai, Kuniko Okuyama-Noji, Takeshi Hibino, Reiko Ikeuchi, Nagahiko Sakuma, Takao Fujinami and Shinji Yokoyama. Human cholesteryl ester transfer protein (CETP) measured by enzyme-linked immunosorbent assay with two monoclonal antibodies against rabbit CETP: Plasma CETP and lipoproteins among Japanese hypercholesterolemic patients. *Clinical Chemistry* (1998) 44: 1466-1473.

1 b、論文（研究期間に発表されたもの）

Kazunori Saito, Ki-ichiro Kobori, Hideyuki Hashimoto, Sachiko Ito, Mitsuhiro Manabe and Shinji Yokoyama. The epitope mapping for the anti-rabbit cholesteryl ester transfer protein monoclonal antibody that selectively inhibits triglyceride transfer. *J. Lipid Res.* (1999) 40: 2013-2021

Jin-ichi Ito, Li-Yong Zhang, Michiyo Asai and Shinji Yokoyama.
Differential generation of high density lipoprotein by Endogenous and
exogenous apolipoproteins in cultured fetal rat astrocytes. J. Neurochem.
(1999) 72: 2362-2369.

LA Leiter, K Hanna and the Canadian Cerivastatin Study Group. Efficacy and
safety of cerivastatin in primary hypercholesterolemia: A long term
comparative titration study with simvastatin. Canadian Journal of
Cardiology (1999) 15: 545-555

Jin-ichi Ito and Shinji Yokoyama. Sialosylcholesterol induces
reorganization of astrocyte filament network. Biochim. Biophys. Acta
(2000) 1495: 195-202.

Jin-ichi Ito, Yuko Nagayasu and Shinji Yokoyama. Cholesterol-sphingomyelin
interaction in membrane and apolipoprotein-mediated cellular cholesterol
efflux. J. Lipid Res. (2000) in press.

2、学会発表（関連するもの）

後藤章友、横山信治他。冠状動脈硬化と cholesteryl ester transfer protein (CET
P) との関連—CETP 欠損症除外例での検討。第 64 回日本循環器学会学術集会。
2000
年 4 月 1 日。

ライフスタイルの欧米化と日本人高齢者の血清脂質値

江草玄士 中国労災病院代謝内分泌科部長

〔研究要旨〕

日本人高齢者の血清脂質値がライフスタイル欧米化にいかに関与されるか検討した。その結果(1)日本人高齢者の血清脂質値は今後血清総コレステロールで最高 20mg/dl、トリグリセリドで 60mg/dl 上昇する可能性があること、(2)幼少児期の生活習慣は高齢者の血清脂質値上昇に影響しうることが明らかとなった。

A. 研究目的

日本人の高齢化は著しい速度で進行している。1995年の日本人における65歳以上の高齢者人口は1900万人であり、30年以内に日本人の25%が高齢者になると言われている。加齢とともに動脈硬化は促進されるので、日本人においても冠動脈疾患(CHD)のさらなる増加が予想される。高コレステロール(CH)血症、高トリグリセリド(TG)血症、低HDL-CH血症などの脂質代謝異常は動脈硬化危険因子として重要である。今後の日本人の健康管理を考える上で高齢者の血清脂質値の現状および将来像を検討することは重要な意義がある。この研究は日本人高齢者の血清脂質値がライフスタイル欧米化にいかに関与されるかを検討し、高齢者高脂血症管理の方策に寄与することを目的とするものである。

B. 研究方法

1989年から1996年にかけて実施された日本人(JH)およびハワイ、ロサンゼルス在住日系移民(日系米人;JA)健康調査受診者のなかで、65歳以上の非糖尿病患者を対象とした。日系米人は日本で出生し米国に移民した一世(JA I)と米国で出生した二世(JA II)に群別した。JA IIはさらに幼少児期、教育目的で日本に戻り10年以上滞在した群(帰米二世;JA II K(+))とこのような経験を持たず米国のみで生活した群(JA II K(-))に分けて比較した。統計処理はSASを用いた。

(倫理面への配慮)

研究内容は広島大学倫理委員会およびハワイ、ロサンゼルス地区日系米人協会の承認を受けた。また研究参加者には研究内容の説明を十分行い、同意を得て研究を遂行した。

C. 研究結果

JHとJAでエネルギー摂取量には差が見られなかった。しかし動物性脂肪摂取量、単純糖質摂取量はJH<JA I<JA IIの順に高値となり、一方複合糖質摂取量はこの順に低値となっていた。JA II K(+)はJA II K(-)に比べ塩分摂取量が多く、植物性蛋白摂取量は少なくなっていた。身体活動強度者の割合はJH>JA I>JA IIの順に高率であり、男性ではJA II K(+)の方がJA II K(-)より高率であった。

平均血清総CH(TCH)値は65~74歳の前期高齢者ではJH211mg/dl、JA II 230mg/dl、JA II K(+)232mg/dl、JA II K(-)235mg/dlの順に高値であり、75歳以上の後期高齢者でも同様の傾向を示した(図1)。

TGの差はさらに顕著であり、前期高齢者ではJHの99mg/dlに対し、最もライフスタイルが欧米化したJA II K(-)では141mg/dlとなっていた。また後期高齢者ではJHとJA II K(-)の差が92mg/dl対154mg/dlと60mg/dlにも達した。HDL-CH値は前期、後期高齢者ともJHが最も高値でありJA IIが低値を示していた。TCH220mg/dl以上、TG150mg/dl以上、HDL-CH40mg/dl未満のいずれかを示す脂質

代謝異常者の頻度は、前期、後期高齢者とも JH<JA I <JA II K(+)<JJA II K(-)の順に高くなり、その差は 20~30%に及んだ(図 2)。

D. 考察

日本人高齢者における高 CH 血症の割合は最近の調査で約 20%とされている。日本人の高齢者人口から推測すると、高齢者における高 CH 血症者の数は約 500 万人に達する。

動脈硬化の進展には高 CH 血症への暴露期間が重要な因子である。若年から中年期にかけて進行しつつあった動脈硬化症は、高 CH 血症を呈する多数の高齢者でさらに加速されることになり、日本人高齢者において今後 CHD をはじめとする動脈硬化性疾患のさらなる増加が危惧される。

今回の検討から日本人高齢者の TCH 値、TG 値はライフスタイル欧米化の程度に応じて上昇することが明らかとなった。最もライフスタイル欧米化の進んだ集団である帰米習慣の無い日系米人二世と日本人で比較すると、TCH の差は約 20mg/dl、TG の差は 60mg/dl にも達した。すなわち今後日本人高齢者の TCH および TG 値はそれぞれ約 20mg/dl および 60mg/dl 上昇する可能性を示唆しているといえる。

さらにこの研究から帰米二世の TCH 値や TG 値は日系米人一世と近似しており、帰米習慣のない日系米人二世が最も高い TCH、TG レベルを示すことが明らかとなった。この成績は幼少児期における日本での生活体験が高齢者の血清脂質上昇に干渉しうることを示しており、高齢者の高脂血症予防には早期からの生活習慣管理が重要であると考えられた。

E. 結論

今後日本人高齢者の血清脂質値はさらに上昇する可能性があり早急な対策が必要である。また幼少児期からの生活習慣の管理が日本人高齢者の動脈硬化予防に寄与しうる可能性がある。

F. 研究発表

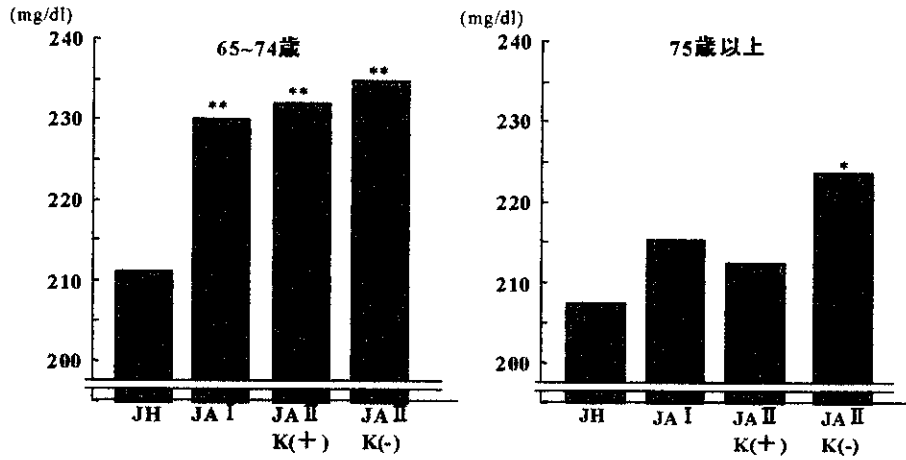
1. 論文発表

- (1) Tomokazu Kawamura, Genshi Egusa et al: Association of α_3 -adrenergic receptor gene polymorphism with insulin resistance in Japanese-American men. *Metabolism* 48. 1367-1370, 1999
- (2) 江草玄士:日本人若年者の動脈硬化. *日本医事新報* 3945. 23-27, 1999
- (3) 江草玄士:糖尿病合併症, 動脈硬化. *Annual Review 内分泌, 代謝* 2000. 中外医学社. 167-172, 2000

2. 学会発表

- (1) Koichi Ono, Michinori Imazu, Genshi Egusa et al. Plasma oxidized LDL and Diabetes Mellitus. *American Heart Association 72nd Scientific Sessions*, 1999
- (2) 渡邊 浩, 江草玄士他:日本人と日系米人の頸動脈肥厚度;性差の影響 第 31 回日本動脈硬化学会総会.1999

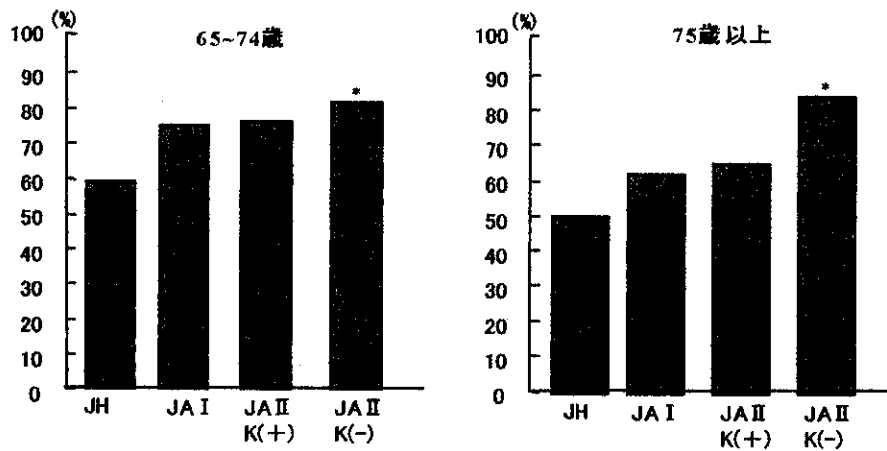
図1. 血清コレステロール値の比較 (sex adjusted)



JH: 日本人, JA I: 日系米人一世, JA II K(+): 帰米日系米人二世,
JA II K(-): 非帰米日系米人二世

* $p < 0.001$, ** $p < 0.0001$, vs JH

図2. 脂質代謝異常者の頻度 (sex adjusted)



JH: 日本人, JA I: 日系米人一世, JA II K(+): 帰米日系米人二世,
JA II K(-): 非帰米日系米人二世

* $p < 0.001$, vs JH

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

高齢者高脂血症の長期予後に関する研究

分担研究者 秋下 雅弘 東京大学医学部老年病科助手

研究要旨 高脂血症は心筋梗塞、脳梗塞など生命に関わる動脈硬化性疾患の発症と密接に関連し、脂質低下療法の意義も明らかにされている。しかし、従来の検討は若年者を中心に行われており、高齢者を対象とした検討は、特に本邦ではみられない。そこで、本研究班は、本邦で進行中に各コホート研究と連帯しながら、高齢者高脂血症の長期予後と長期予後に対する脂質低下療法の効果を明らかにすることを目的とする。分担研究者は、60歳以上の高齢者を対象とした脂質介入試験である。Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly (PATE) Study を主に担当する。PATE Study では665名の高脂血症患者（平均73±6歳）が登録され、pravastatin 5 mg/day 投与の対照群と10-20 mg/day 投与の通常治療群に無作為に割り付けられ、3-5年間（平均3.9年）フォローされた。各種動脈硬化性疾患の発生、総死亡は、脂質の低下と関連して対照群に比べて通常治療群で有意に少なかった。今後、各コホート研究との連携によるメタアナリシスを行い、前回のガイドラインが妥当であるかどうか、何歳まで薬物治療効果があるのか、性差はどうかなどより詳細な検討を行う必要がある。

A. 研究目的若年者において高脂血症が心筋梗塞、脳梗塞などの動脈硬化性疾患の危険因子となり、高脂血症を治療することで動脈硬化性疾患の発生を予防することは、様々な脂質介入試験からも明らかである。一方、高齢者においても、高脂血症が動脈硬化性疾患の危険因子になるか、また高脂血症治療により動脈硬化性疾患を防ぐことができるかという問題について検討した報告は従来殆どなかった。最近、Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)、Cholesterol and Recurrent Events (CARE) といった大規模脂質介入試験のサブ解析として、高齢者に関する成績が欧米から報告され、高齢者でも高脂血症治療により虚血性心疾患の再発が抑制されることが示された。しかしながら、これらの成績はあくまで欧米でのものであり、初発抑制効果も検討されていない