

い。本研究班は、高齢者高脂血症に関する臨床と研究に実績を持ち我が国で進行中のコホート研究を遂行する内科医、老年科医がチームを形成しているが、われわれは主に、最初から高齢者をターゲットとした世界で初めての臨床介入試験である Pravastatin Anti- atherosclerosis Trial in the Elderly (PATE) Study を分担する。最終的には各コホート研究と連携して、メタアナリシスの手法により、我が国における高齢者高脂血症の意義を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法 PATE Study : 血清総コレステロール値が 220-280 mg/dl を示す 60 歳以上の高コレステロール血症患者を対象とした、多施設前向き研究である。登録症例を無作為に 5 mg/day の pravastatin を投与する対照群 (C 群) と 10-20 mg/dl の pravastatin を投与する通常治療群 (U 群) の 2 群に割り付けた。登録症例は 3-5 年間経過観察され、その間定期的に血清脂質ならびにルーチン臨床検査、身体所見を評価した上、臨床イベントの出現を記録した。第一次評価項目は虚血性心疾患、脳血管障害、閉塞性動脈硬化症などすべての動脈硬化イベントであり、第二次評価項目は虚血性心疾患の発症および総死亡とした。

C. 研究結果登録症例は、全体で 665 名 (女性 527 名、男性 138 名、平均年齢 73.7 歳)、C 群 334 名 (女性 254 名、男性 80 名、平均年齢 72.7 歳)、U 群 331 名 (女性 273 名、男性 58 名、平均年齢 73.7 歳) であった。患者背景の解析では、U 群の方で女性が多かったこと以外、登録時の年齢、高血圧、糖尿病、肝障害、腎障害など各種合併症の頻度、動脈硬化性疾患の罹患率、血清脂質レベルには、2 群間に有意差はみられなかった。症例は、平均 3.9 年間追跡がなされた。総コレステロール値は C 群で 11-13%、U 群で 15-17% 低下、LDL-コレステロール値はそれぞれ 28-31%、38-41% 低下し、いずれも低下は U 群で顕著であった。追跡期間中に動脈硬化イベントは C 群で 42 例に 44 件、U 群で 29 例に 31 件が発生し、その差は generalized Wilcoxon test にて有意であった。虚血性心疾患の発生および総死亡も U 群で有意に少なかった。総死亡の相対リスクは U 群で C 群の 0.707 であった。また、LDL-コレステロール値の到達レベルを時間共変数とした Cox 回帰分析では、LDL-コレステロール値が 20 mg/dl 低下することによる動脈硬化性疾患発症の相対リスクは、全体で 0.727、75 歳以上で 0.730、75 歳未満で 0.728 とすべて有意で、75 歳以上でも 75 歳未満の群と同等のり

スク減少効果を認めた。

D. 考察

PATE Study は、初めから高齢者をターゲットとした世界で初めての臨床介入試験であるが、この成績から、少なくとも前期高齢層後期から後期高齢層前期にかけての高齢者でも、高コレステロール血症を治療することで動脈硬化性疾患の発生を抑制できることが示された点、意義深い。来年度以降、各コホート研究との連携により、何歳くらいまでこのような効果がみられるのか、また男性と女性では効果に差があるのかなど、より詳細な検討がメタアナリシスにより可能となることが期待される。

E. 結論

60歳以上の高齢者でも、pravastatinによる脂質低下療法により動脈硬化性疾患の発生は抑制された。各コホート研究との連携によるメタアナリシスの結果が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Akishita M, Horiuchi M, Yamada H, Zhang L, Shirakami G, Tamura K, Ouchi Y, Dzau VJ. Inflammation influences vascular remodeling through AT2 receptor expression and signaling. *Physiol Genomics*. 2: 13-20, 2000
- 2) Nagano K, Toba K, Akishita M, Watanabe T, Kozaki K, Eto M, Hashimoto M, Sudoh N, Ako J, Yoshizumi M, Ouchi Y. Prostanoids regulate proliferation of vascular smooth muscle cells induced by arginine vasopressin. *Eur J Pharmacol*. 389:25-331, 2000
- 3) Ishikawa M, Akishita M, Kozaki K, Toba K, Namiki A, Yamaguchi T, Orimo H, Ouchi Y. Expression of parathyroid hormone-related protein in human and experimental atherosclerotic lesions: functional role in arterial intimal

thickening. Atherosclerosis. (in press)

4) Horiuchi M, Hayashida W, Akishita M, Yamada S, Lehtonen JY, Tamura K, Daviet L, Chen YE, Hamai M, Cui TX, Iwai M, Minokoshi Y. Interferon-gamma induces AT(2) receptor expression in fibroblasts by Jak/STAT pathway and interferon regulatory factor-1. *Circ Res.* 86:233-40, 2000

5) Akishita M, Ito M, Lehtonen JY, Daviet L, Dzau VJ, Horiuchi M. Expression of the AT2 receptor developmentally programs extracellular signal-regulated kinase activity and influences fetal vascular growth. *J Clin Invest.* 103:63-71, 1999

6) Akishita M, Yamada H, Dzau VJ, Horiuchi M. Increased vasoconstrictor response of the mouse lacking angiotensin II type 2 receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 261:345-9, 1999

7) Hashimoto M, Eto M, Akishita M, Kozaki K, Ako J, Iijima K, Kim S, Toba K, Yoshizumi M, Ouchi Y. Correlation between flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and intima-media thickness in the carotid artery in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 19:2795-2800, 1999

8) Horiuchi M, Akishita M, Dzau VJ. Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system. *Hypertension.* 33:613-21, 1999

9) Horiuchi M, Hayashida W, Akishita M, Tamura K, Daviet L, Lehtonen JY, Dzau VJ. Stimulation of different subtypes of angiotensin II receptors, AT1 and AT2 receptors, regulates STAT activation by negative crosstalk. *Circ Res.* 84:876-82, 1999

10) Horiuchi M, Yamada H, Akishita M, Ito M, Tamura K, Dzau VJ. Interferon regulatory factors regulate interleukin-1beta-converting enzyme

expression and apoptosis in vascular smooth muscle cells. Hypertension. 33:162-6, 1999

11) Lehtonen JY, Horiuchi M, Daviet L, Akishita M, Dzau VJ. Activation of the de novo biosynthesis of sphingolipids mediates angiotensin II type 2 receptor-induced apoptosis. J Biol Chem. 274:16901-6, 1999

12) Yamada H, Akishita M, Ito M, Tamura K, Daviet L, Lehtonen JY, Dzau VJ, Horiuchi M. AT2 receptor and vascular smooth muscle cell differentiation in vascular development. Hypertension. 33:1414-9, 1999

13) 秋下雅弘, 大内尉義: 動脈硬化をターゲットとした代謝診療 老年者の診療. 内科 85:527-530, 2000

14) 渡辺徳光, 秋下雅弘, 大内尉義: Multiple Risk Factor と高血圧 脂質代謝と高血圧 動脈硬化発症への高血圧と高脂血症の関与. Mebio 別冊 Multiple Risk Factor Syndrome 4:58-66, 2000

15) 秋下雅弘, 大内尉義: エストロゲン受容体と平滑筋細胞. 平滑筋細胞学 p141-145, 1999

16) 秋下雅弘, 大内尉義: Multiple Risk Factor と動脈硬化 動脈硬化の病態 加齢・性差と動脈硬化. Mebio 別冊 Multiple Risk Factor Syndrome 3:102-107, 1999

17) 秋下雅弘, 鳥羽研二, 大内尉義: 高齢者医療-現状と展望 高齢者医療における pitfall 高齢者における薬物療法の注意点. Medicina 36:798-799, 1999

18) 秋下雅弘: 中高年の生活の質改善のための医療 エストロゲンと心血管. 第113回日本医学会シンポジウム記録集:30-36, 1999

2. 学会発表

1) 秋下 雅弘、大内 尉義、堀内 正嗣：傷害血管におけるアンジオテンシン II type 2 受容体の発現とその増殖抑制作用. 第 63 回日本循環器学会学術集会（東京）1999. 3. 27-29

2) 秋下 雅弘、大内 尉義、ほか：AT2 受容体による MAP キナーゼと血管増殖性のプログラミング効果. 第 63 回日本循環器学会学術集会（東京）1999. 3. 27-29G.

知的所有権の所有状況

1. 特許取得なし
2. 実用新案登録なし
3. その他なし

厚生科学研究費補助金 (長寿科学研究)

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 林 登志雄 名古屋大学大学院医学研究科老年医学

研究要旨

林 登志雄 名古屋大学大学院医学研究科老年医学助手

A.研究目的

高齢者の ADL に対する危険因子としての高脂血症の検討、第 1 年度は以下の 2 点を研究目的とした。

1、自立高齢者動脈硬化症危険因子としての高脂血症の検討-糖尿病等他疾患合併の寄与-

高齢者の長期予後に影響する動脈硬化性心血管病変を非侵襲的に診断し、危険因子としての高脂血症の寄与を明らかにする。特に症状が非典型的な高齢者の特徴を見いだすことを目的として冠動脈硬化、下肢血行、頸動脈硬化について検討する。

2、高齢者心機能に対する高脂血症の関与に関する検討

心不全は加齢に伴って発症率が急増し高齢者の長期予後に大きく影響する。その危険因子としての高脂血症の寄与を心機能との比較から検討する。

B.研究方法

1、ADL の自立した当科入院患者に対し、高齢者用トレッドミル運動負荷試験前後の心電図及び末梢循環(上下肢血圧)の変化について検討した。一部の患者については、さらに頸動脈硬化を超音波検査にて、血管内皮機能を反応性充血検査にて検討した。

高脂血症の病歴、治療歴と年齢、糖尿病等の他の危険因子の関与を検討した。

分類 高齢高脂血症者 15 例(平均年齢:73.2±1.7)

高齢非高脂血症者 63 例(平均年齢:78.5±1.1)

若齢高脂血症者 17 例(平均年齢:52.1±2.1)

若齢非高脂血症者 21 例(平均年齢:52.2±2.2)

2、ADL の自立した当科入院患者に対し、心臓超音波検査を施行すると共に、

末梢血より心機能、特に拡張能に密接に影響するとされる BNP, NO 代謝物を測定し、高脂血症の病歴等と合わせて検討した。

対象は、上記の患者とした。

(倫理面への配慮) 検査内容に関しては、基本的に保険適用のなされている入院時にあらかじめ説明し、本人及び家族の同意を得るとともに、集計結果が本研究で報告される可能性についても説明し理解を得た。

C. 研究結果

1、高齢者に、高齢者用トレッドミル運動負荷試験 (TMT) 前後の心電図及び末梢循環(上下肢血圧)の変化について検討した。冠動脈硬化は、TMTによる心電図変化は高齢者高脂血症患者において、有意に高齢非高脂血症、若年高脂血症患者より多かった。基礎疾患、合併症として検討した糖尿病、高血圧症、喫煙、脳梗塞症等では、高齢高脂血症群、若年高脂血症群とも糖尿病、脳梗塞が悪化因子である可能性が示唆されたが、高齢非高脂血症群では、不明であった。下肢血管に関しては、高齢高脂血症群は安静時 API がやや低く、運動負荷後に下肢血圧が低下する傾向があった。

2、虚血性心疾患の罹患歴はないものを対象とした。心臓超音波検査で得られた左室駆出率は、高齢高脂血症者は、正脂血症者及び若年高脂血症、正脂血症者に比し有意に低下しており、後者3群間では有意差はなかった。血漿 BNP は高齢高脂血症者が最も高く (平均 92.5pg/ml)、次に高齢正脂血症者(64.8)が若年高脂血症 (18.8)、正脂血症者 (15.4) に比し有意に高値で、腎機能で補正してもこの傾向は変化なかった。

cGMP は、高齢高脂血症者での上昇が有意でなかった。

D. 考察

1、冠動脈硬化は、高齢者においても高脂血症が危険因子として再確認されるとともに、糖尿病が悪化因子として重要と考えられた。下肢血管に関しては、高齢高脂血症群は、無症候性病変が早期に発症している可能性が示唆された。

2、高齢高脂血症者は、心機能 (収縮能、拡張能) が有意に低下しており、cGMP の変動から血管平滑筋及び心筋の反応性に変化が生じている可能性が示唆された。高齢者高脂血症患者の予後を考える上で、こういった検討は有意義である可能性が考えられた。

E. 結論

1、高齢者の長期予後に影響する動脈硬化性心血管病変の非侵襲的診断を試みた。冠動脈硬化に関して、高齢及び高脂血症が危険因子として確認され、糖尿病が悪化因子として重要であった。下肢血管に関しては、高齢高脂血症群は、無症候性病変が早期に発症している可能性が示唆された。

2、加齢に伴って発症率が急増し高齢者の長期予後に大きく影響する心不全の危険因子として、高脂血症の寄与を検討した。高齢高脂血症群は、他群に比し、左室駆出率が低く、BNP が高く、心機能が低下傾向にあった。

今後、更に症例を増やすとともに、試験的ではあるが prospective な検討を行っていく意義があると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1.KANO H, HAYASHI T, IGUCHI A. et al. A HMG-CoA reductase inhibitor improved regression of atherosclerosis without affecting serum lipid levels-Relevance of upregulation of eNOS *Biochem Biophys Res Commun* 259: 414-419, 1999

2.HAYASHI T, IGUCHI A. et la. Endothelium-dependent relaxation of rabbit atherosclerotic aorta was not restored by control of hyperlipidemia: The possible role of peroxynitrite *Atherosclerosis* 147: 349-367, 1999

3.HAYASHI T, IGUCHI A. et al. Dehydroepiandrosterone retards atherosclerosis formation through the conversion to estrogen : The possible role of nitric oxide *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 782-792, 2000

4. HAYASHI T, IGUCHI A. et la. Estriol replacement improves endothelial function and bone mineral density in elderly women *J gerontol* 2000 (in press)

5.HAYASHI T, IGUCHI A. et la. Physiological concentration of 17 b estradiol retards the progression of severe atherosclerosis induced by cholesterol diet plus balloon injury via NO *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 (in press)

6. NOMURA H, HAYASHI T, Iguchi A. et al. Brain natriuretic peptide (BNP) may contribute to decrease cardiac afterload through increasing cyclic GMP in the elderly. -BNP is an useful marker of potential left ventricular function in the elderly@ *J Cardiac Failure* 1999 5 suppl.2 80

英文著書 (分担執筆)

HAYASHI T, IGUCHI A. et al. Estrogen and nitric oxide KITABATAK A. and SAKUMA I. (eds): *Recent Advances in Nitric Oxide Research*: Springer-Verlagm, 1999. pp.69-79.

2. 学会発表

Biology of Nitric Oxide, 6 th International Meeting

1. HAYASHI Toshio, JAYACHANDRAN Muthuvel, THAKUR Navin Kumar, KANO Hatsuyo,

SUMI Daigo, ESAKI Teiji, IGUCHI Akihisa The difference of anti-atherosclerotic effect between NO donors, Nitroglycerin, Isosorbide dinitrite, and Nipradilol; β -adrenergic blocker with NO releasing action.

2. JAYACHANDRAN Muthuvel, HAYASHI Toshio, THAKUR Navin Kumar, KANO Hatsuyo,

SUMI Daigo, ESAKI Teiji, IGUCHI Akihisa Nipradilol; β adrenergic blocker, retards the progression of severe atherosclerosis induced by high cholesterol diet with intrinsic nitric oxide inhibition

3. THAKUR Navin Kumar, HAYASHI Toshio, JAYACHANDRAN Muthuvel, KANO Hatsuyo, SUMI Daigo, ESAKI Teiji, IGUCHI Akihisa

Change of endothelial dependent and independent vascular response in aged diabetic rats -relation of eNOS and soluble guanylate cyclase activity-

September 5-8, 1999 Stockholm, Sweden

第72回 日本生化学会大会

シンポジウム NOの生化学、医学と生物学におけるNOの役割

林 登志雄、井口昭久

内分泌代謝、免疫におけるNOの役割-血管、性ホルモンを中心に-

99年10月6-9

日 横浜

第63回 日本循環器学会学術集会

1) HAYASHI Toshio, KANO Hatsuyo, ESAKI Teiji, YAMADA Kazuyoshi, IGUCHI Akihisa Peroxynitrite (ONOO-) impaired the restoration of endothelium-dependent relaxation of rabbit atherosclerotic aorta by control of hyperlipidemia

2) 加納初世、林 登志雄、江崎貞治、井口昭久

HMG-CoA還元酵素阻害剤フルバスタチンの卵巣摘出雌性家兔動脈硬化におけるNO分泌促進作用及び抗動脈硬化作用

99年3月27-29日

東京

第42回日本糖尿病学会年次学術集会

1) 加納初世、林 登志雄、服部文子、野村秀樹、井口昭久

高齢者血管機能障害における糖尿病の寄与

－ 高齢者閉塞性動脈硬化症早期診断の試み－

2) 林 登志雄、加納初世、井口昭久

加齢糖尿病ラットにおける血管内皮、平滑筋機能障害機序に関する研究

99年 5月 13-15 日

横浜

第72回 日本内分泌学会総会

1) 伊藤いづみ、林 登志雄、遠藤英俊、井口昭久

高齢女性骨粗鬆症に対するエストリオールの効果－第二報－”

2) 林 登志雄、加納初世、伊藤いづみ、井口昭久

デヒドロエピアンドロステロンの抗動脈硬化作用におけるエストロゲンの役割－NOの関与－”

99年5月31日－6月2日 横浜

第41回日本老年医学会学術集会

1) 林 登志雄、加納初世、武藤恵美子、江崎貞治、井口昭久

生理学的濃度のエストロゲンも、内膜擦過＋コレステロール負荷による進行動脈硬化症を抑制する

2) 伊藤いづみ、林 登志雄、遠藤英俊、井口昭久

高齢女性骨粗鬆症に対するエストリオールの効果－第3報

3) 野村秀樹、林 登志雄、江崎貞治、小池晃彦、神田 茂、服部文子、中村 了、

小川 修、加納初世、井口昭久

高齢者における心臓超音波検査による左室機能評価と血漿BNP濃度との関連

4) 加納初世、林 登志雄、服部文子、野村秀樹、井口昭久

高齢糖尿病患者における運動負荷時下肢血行動態の特徴

99年6月16-18日 京都

G. 知的所有権の取得状況

特になし

厚生科学研究費補助金(長寿科学研究事業)

分担研究報告書

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

分担研究者

森 聖二郎

千葉大学医学部第二内科・助手

研究要旨

老年者高脂血症の意義を明らかにする目的で、代表的早老症であるウェルナー症候群に合併する脂質代謝異常の動脈硬化早期進展に占める意義を検討した。本症候群に特徴的な高コレステロール血症を生前認めなかった1症例には、剖検にて年齢相応の軽微な動脈硬化病変しか認められなかった。この結果は、老年者においても高コレステロール血症は動脈硬化危険因子として重要であることを示唆している。

キーワード:ウェルナー症候群、高脂血症、動脈硬化、老化

A.研究目的

我々は、老年者高脂血症の動脈硬化危険因子としての意義を明らかにする目的で、代表的な遺伝性早老症の1つであるウェルナー症候群¹⁾を対象に、合併する脂質代謝異常の解析ならびにその発現機序について検討してきた。そして、ウェルナー症候群には特徴的な脂質代謝異常、すなわちインスリン抵抗性を基盤とするX症候群に類似した病態²⁾、ならびに家族性高コレステロール血症に類似した病態(アキレス腱肥厚を伴う高コレステロール血症)³⁾が高率に認められることを報告してきた。その結果に基づいて、これらの動脈硬化危険因子としての病態が、本症候群にみられる動脈硬化早期進展の原因の1つとなっている可能性を指摘してきた。今回我々は、骨髄異形

成症候群を発症して死亡した本症候群患者を 1 例経験し、その後剖検する機会を得た。剖検では驚いたことに、本症候群の特徴として教科書レベルで記載されている動脈硬化早期進展は認められず、動脈の変化は年齢相応のものであった。この症例は、我々の経験したウェルナー症候群患者の中で、上記のような本症候群特有の脂質代謝異常をめずらしく有していなかったまれな症例であった。以上の事実は、本症候群の動脈硬化早期進展の機序を考えるためのみならず、老年者高脂血症の動脈硬化促進作用を考える上でも、極めて示唆に富むものと思われる。そこで、生前から特徴的な脂質代謝異常を呈し、剖検でも著明な動脈硬化病変が認められたウェルナー症候群の典型例⁴⁾のデータと対比しながら、本症例のデータを報告する。

B. 研究方法

千葉大学医学部第二内科で経験したウェルナー症候群のうち、本症候群に特徴的な脂質代謝異常を有さず、骨髄異形成症候群を発症して死亡した女性患者 1 例(症例 1)、ならびに特徴的な脂質代謝異常を合併し、悪性黒色腫を発症して死亡した女性患者 1 例(症例 2)の臨床検査所見ならびに病理学的所見を比較検討した。ウェルナー症候群の診断は、Epstein ら¹⁾の報告した本症候群の臨床的特徴の存在によった(表 1)。

C. 研究結果

1. ウェルナー症候群 2 症例の一般臨床的特徴

表 1 に示すとおり、これら 2 症例は body mass index (BMI) がそれぞれ 16.2 および 15.6 と非常に低値であった。ウェルナー症候群としての外観的特徴に関しては、両者の間に明らかな差異は認められなかった。一般臨床検査所見としては、症例 2 でのみ糖尿病ならびに高脂血症が認められた。

2. 脂質代謝学的ならびに糖質代謝学的検査所見

表 2 に示すとおり、症例 2 は血清総コレステロール値 319 mg/dl、トリグリセリド値 213 mg/dl と IIb 型の高脂血症を呈しており、さらに血清 HDL-コレステロール値 39 mg/dl と低 HDL 血症を合併していた。症例 1 は血清脂質値は全て正常範囲内であった。アキレス腱厚を測定すると症例 1 は正常であったが、症例 2 は明らかに肥厚していた(正常は 7 mm 以下)。空腹時血糖値は症例 2 が 267 mg/dl と明らかな高値を示し、実際

75gOGTTでも血糖値は糖尿病型を示した。この時、同時に測定した血漿 IRI 値は遅延過大反応を示した。一方、症例 1 は空腹時血糖値は正常で、75gOGTTでも血糖値は境界型であったが、IRI 値は遅延反応を示し、軽度の耐糖能異常の存在が示唆された。

3. 動脈硬化の臨床病理学的評価

表 3 に、これら 2 症例が生前に施行した動脈硬化症の非観血的検査所見を示す。両症例とも眼底に年齢相応の軽度な動脈硬化性変化が認められるものの、総じて明らかな異常所見は得られていなかった。これは、これらの検査方法の感度の限界を示すものと考えられた。一方、剖検所見をみると、表 3 に示すとおり、症例 2 では年齢不相応に進展した動脈硬化病変が各動脈に認められたが、症例 1 では年齢相応の動脈の加齢変化として捉えるべき軽度の病変しか認められなかった。

D. 考察

1. ウェルナー症候群における脂質代謝異常の動脈硬化危険因子としての意義

本症候群患者では、高脂血症、低 HDL 血症、高インスリン血症、糖尿病など種々の動脈硬化危険因子の合併が高率に認められるため、本症候群の特徴である動脈硬化早期進展がはたしてこれらの危険因子によってもたらされているものなのか、あるいはそれとは独立した本症候群の内因的要素に起因するものなのか、という点が解決すべき重大な課題として存在する。特に、脂質代謝異常の合併率は極めて高率であり、またその動脈硬化危険因子としての影響力も大きいため、その意義を明らかにすることは非常に重要である。しかし、全般的な動脈硬化症の評価を生前に行なうことは極めて困難であり、この点を明らかにするためには、生前の臨床データの蓄積の上に剖検例で得られるデータの詳細な検討が必要である。

今回我々は、本症候群に特徴的な脂質代謝異常を合併していない本症候群患者としては大変めずらしい 1 症例の剖検を行なう貴重な機会を得たので、以前に経験した本症候群の典型的 1 症例の剖検所見と比較検討した。その結果、本症候群に特徴的な高脂血症を主体とする脂質代謝異常を合併し、悪性黒色腫を発症して死亡した女性患者 1 例では、剖検にて年齢不相応に進展した動脈硬化病変が全身の動脈に認められたのに対し、生前に脂質代謝異常を有さず、骨髄異形成症候群を発症して死亡した女性患者 1 例には、剖検にて年齢相応の軽微な動脈硬化病変しか認められなかった。以上の結果から、本症候群においては、高率に合併する高脂血症が、動脈

硬化早期進展において重要な働きをしていることが示唆された。

2. ウェルナー症候群にみられる高コレステロール血症の特徴

以前我々は、本症候群患者で高コレステロール血症を合併した症例では、あたかも家族性高コレステロール血症患者のようにアキレス腱が肥厚しており、しかも血清総コレステロール値とアキレス腱厚との間に有意な正の相関関係が認められることを報告している³⁾。実際、図1に示すとおり、症例1と2の血清総コレステロール値と左右のアキレス腱厚の平均値との関係を見ると、自験ウェルナー症候群10例の値をプロットして得られた回帰直線にほぼそって存在しており、これら2症例では、それぞれの血清総コレステロール値に応じた組織へのコレステロール沈着作用が発揮されているものと考えられる。本症候群において高コレステロール血症をきたす原因については十分には明らかではないが、高インスリン血症による肝での合成亢進²⁾に加え、末梢血リンパ球を用いた検討からLDLの異化障害による可能性が示唆されている³⁾。

E. 結論

ウェルナー症候群2症例の臨床病理学的解析を行なった。本症候群に特徴的な高脂血症を主体とする脂質代謝異常を合併し、悪性黒色腫を発症して死亡した女性患者1例では、剖検にて年齢不相応に進展した動脈硬化病変が全身の動脈に認められた。一方、本症候群にはめずらしく生前に脂質代謝異常を有さず、骨髄異形成症候群を発症して死亡した女性患者1例には、剖検にて年齢相応の軽微な動脈硬化病変しか認めなかった。本症候群においては、高率に合併する高脂血症が、動脈硬化早期進展において重要な働きをしていることが示唆された。

F. 引用文献

- 1) Epstein CJ, Martin GM, Schultz AL et al: Werner's syndrome: a review of its symptomatology, natural history, pathologic features, genetics and relationship to the natural aging process. *Medicine* 45: 177-221, 1966
- 2) 森聖二郎: Werner 症候群にみられる脂質代謝異常の発現機序およびその動脈硬化早期進展に占める意義について. *千葉医学* 65: 431-450, 1989

3) Mori S, Yokote K, Morisaki N et al: Inheritable abnormal lipoprotein metabolism in Werner's syndrome similar to familial hypercholesterolemia. Eur J Clin Invest 20: 137-142, 1990

4) 森聖二郎, 森崎信尋, 村野俊一ほか: Werner 症候群における動脈硬化症の評価と危険因子の検討. 日老医誌 25: 486-490, 1988.

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 大類 孝 東北大学医学部老年・呼吸器内科助手

近年、脳梗塞の前段階として無症候性脳梗塞の存在が注目されている。これまでのいくつかの研究によれば、頭部 MRI 上無症候性脳梗塞を有するものは、有しないものに比して脳梗塞のリスクが 10 倍に上昇すると言われている。今回我々は、宮城県北部に位置する女川町において、インフォームドコンセントを得た上で健診の一環として、頭部 MRI を施行し、高齢者における高脂血症と無症候性脳梗塞の発症との関わりについて明らかにすべく、prospective study を施行する。また、近年、脳および心血管障害の危険因子として注目されている血清ホモシスチン値と無症候性脳梗塞の発症との関わりについても検討を加える。

A. 研究目的

本年度より介護保険が開始されたが、その対象になるのは寝たきりなどで日常生活に支障をきたしている患者である。脳梗塞は、寝たきり患者の病因の約半数を占め、その発症により生命を脅かし、身体・精神活動を障害し、その後の生活の質にも著しい低下をもたらす重要な疾患である。近年、脳梗塞の前段階として、無症候性脳梗塞の存在が注目されている。これまでのいくつかの研究によれば頭部 MRI 上、無症候性脳梗塞を有するものは、有しないものに比して、その後症候性脳梗塞を発症するリスクが 10 倍に上昇していると言われている (Stroke, 1997;28:1932- 39)。今回、我々は住民健診の一環として、頭部 MRI を施行し、高齢者における高脂血症と無症候性脳梗塞の発症との関わりについて明らかにすべく前向き研究を施行する。また、近年、脳および心血管障害の危険因子として注目されている血清ホモシスチン値と無症

候性脳梗塞の発症との関わりについても検討を加える。

B. 研究方法

宮城県北部に位置する女川町の住民健診に際し、インフォームドコンセントを得た上でライフスタイル調査用のアンケートを配布し、日常生活活動度、喫煙習慣、食生活、職業などを記載して頂く。頭部 MRI を対象住民(高齢者)全員に施行し、脳内病変を細部にわたり明らかにする。採血項目として、血糖、脂質、尿酸などこれまで知られている血管障害因子の他に、近年注目されてきた血清ホモシスチン値、血清ビタミン B12、葉酸値も測定する。以上を前向き研究として実施する。研究は 1997 年よりスタートしており 2000 年秋に頭部 MRI を施行する予定である。

(倫理面への配慮)

研究を行うにあたり、住民の方々へ研究の主旨を説明し、インフォームドコンセント

を得ておく。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。本研究は、東北大学医学部医学系研究科倫理委員会の許可を得ている。

C~E. 研究結果, 結論, 考察

240名の対象住民の約4%に高脂血症を認めたと、脳MRIは今秋に予定されており、現在のところ因果関係については不明である。

F. 研究発表

論文発表

1. T. Nakagawa, K. Sekizawa, K. Nakajoh, H. Tanji, H. Arai, H. Sasaki. Silent cerebral infarction: a potential risk for pneumonia in the elderly. J Intern Med 2000;247:255-259.
2. K. Nakajoh, T. Nakagawa, K. Sekizawa, T. Matsui, H. Arai, H. Sasaki. Relation between incidence of pneumonia and protective reflexes in post-stroke patients with oral or tube feeding. J Intern Med 2000;247:39-42.

IV. 研究成果の刊行 に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

著者名	論文題目	雑誌名	巻:頁、西暦年号
Hirano K, Yamashita S, Nakagawa Y, Ohya T, Matsuura F, Tsukamoto K, Okamoto Y, Matsuyama A, Matsumoto K, Miyagawa J, Matsuzawa Y.	Expression of Human Scavenger Receptor Class B Type I in Cultured Human Monocyte-Derived Macrophages and Atherosclerotic Lesions	Circ Res.	85:108-116, 1999
Matsumoto K, Hirano K, Nozaki S, Takamoto A, Nishida M, Nakagawa-Toyama Y, Janabi M.Y, Ohya T, Yamashita S, Matsuzawa Y.	Expression of Macrophage(M ϕ) Scavenger Receptor, CD36, in Cultured Human Aortic Smooth Muscle Cells in Association With Expression of Peroxisome Proliferator Activator Receptor- γ , Which Regulates Gain of M ϕ -Like Phenotype In Vitro, and Its Implication in Atherogenesis	Arterioscler Thromb Vasc Biol.	2000
Komuro R, Yamashita S, Sumitsuji S, Hirano K, Maruyama T, Nishida M, Matsuura F, Matsuyama A, Sugimoto T, Ouchi N, Sasaki N, Nakamura T, Funahashi T, Matsuzawa Y.	Tangier Disease with Continuous Massive and Longitudinal Diffuse Calcification in the Coronary Arteries Demonstration by the Sagittal Images of Intravascular Ultrasonography	Circulation	2000

- (注) 1. 研究班員および協力者の指名にはアンダラインを引くこと。
 2. この表に記入した雑誌を一部添付すること。
 3. 投稿中、印刷中のものも記載すること。

研究成果の刊行に関する一覧表

著者名	論文題目	雑誌名	巻:頁、西暦年号.
Saito K, Kobori K, Hashimoto H, Ito S, Manabe M and <u>Yokoyama S.</u>	The epitope mapping for the anti-rabbit cholesteryl ester transfer protein monoclonal antibody that selectively inhibits triglyceride transfer.	J. Lipid Res.	40: 2013-2021, 1999
Ito J, Zhang L., Y. Asai M, and <u>Yokoyama S.</u>	Differential generation of high density lipoprotein by Endogenous and exogenous apolipoproteins in cultured fetal rat astrocytes.	J. Neurochem.	72: 2362-2369, 1999
Lleiter L, Hanna K 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	15: 545-555, 1999
Ito J and <u>Yokoyama S.</u>	Sialosylcholesterol induces reorganization of astrocyte filament network.	Biochim. Biophys. Acta	1495: 195-202, 2000
Ito J, Nagayasu Y and <u>Yokoyama S.</u>	Cholesterol-sphingomyelin interaction in membrane and apolipoprotein-mediated cellular cholesterol efflux.	J. Lipid Res.	in press

(注) 1. 研究班員および協力者の指名にはアンダラインを引くこと。
 2. この表に記入した雑誌を一部添付すること。
 3. 投稿中、印刷中のもも記載すること。