

CETP 非欠損者のなかで、CETP 濃度は動脈硬化症に直接の関連を持たない。しかし、TaqIB 多形性に於いて、B2B2 タイプは、それが CETP 濃度を下げるときにおいてのみ、HDL を上げることによって動脈硬化症の負の危険因子と考えられる。一方、LDL と相関することにより、CETP は動脈硬化症の 間接的な指標となりうる。

F. 研究発表

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.

Kazunori Saito, Ki-ichiro Kobori, Hideyuki Hashimoto, Sachiko Ito, Mitsuhsa 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

論文 (研究の直接の成果)

Akitomo Goto, Kanna Sasai, Shogo Suzuki, Tatsuya Fukutomi, Shigenori Ito, Toyoaki Matsushita, Mitsuhiro Okamoto, Takahiko Suzuki, Makoto Itoh, Kuniko Okuyama-Noji, and Shinji Yokoyama. Cholesteryl ester transfer protein and atherosclerosis in Japanese subjects: A study based on coronary angiography. *Atherosclerosis* (2001) in press.

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

高齢者高脂血症の長期予後に関する研究

分担研究者 横山光宏

神戸大学大学院医学系研究科循環動態医学講座（循環呼吸器病態学）教授

心血管死や総死亡に対する大規模臨床試験によりコレステロール低下療法が虚血性心疾患の一次予防および二次予防に有効であることが実証されている。わが国で動脈硬化性心血管疾患の治療および発症予防の実をあげるためには、わが国の医療環境の中で使用されている薬剤その他の治療法が、包括的な一次予防および二次予防に有効であることを実証することが極めて重要である。そこで、作用機序の異なる薬剤を併用することにより心血管事故、心血管死および総死亡を指標とした大規模臨床試験の JELIS（Japan Eicosapentaenoic acid Lipid Intervention Study）が開始された。この JELIS の対象者の中で 65 歳以上の高脂血症患者の長期予後を検討する。

A. 研究目的

JELIS は高脂血症患者（安定している虚血性心疾患を含む）を対象に、欧米で心血管イベントのリスクが抑制されることを示す報告のある高脂血症薬イコサペント酸エチル（EPA）を用いて、心血管事故、心血管死および総死亡を指標として、有効性ならびに安全性を EPA 投与群と対照群にて検討する試験であり、この試験の登録患者の中で 65 歳以上抽出して予後を検討する。

B. 研究方法

総コレステロール値 250mg/dl 以上の高脂血症患者（安定している虚血性心疾患を含

む) で、年齢は男性が40~75歳、女性は閉経後から75歳を対象とし、HMG-CoA還元酵素阻害薬をベースにEPA投与群と非投与群の無作為化非盲験化比較試験で、5年間の投与期間後に、次の主要評価項目を検討する。

- 1) 心血管イベント
- 2) 心血管死
- 3) 総死亡

C~E. 研究結果、結論、考察

1996年11月から1999年11月の登録例数は18,641例で、161例の解析除外例を除き、解析対象例数は18,480例（EPA群9,242例、対照群9,238例）である。一次予防例は14,881例（EPA群7,451例、対照群7,430例）で、二次予防例は3,599例（EPA群1,791例、対照群1,808例）である。男女比は1:2で、平均年齢はEPA群60.9歳（36-80歳）、対照群60.7歳（34-83歳）である。この中で、本研究の対象となる65歳以上は6,977例であり、70歳以上は3,255例である。現在、本試験は継続中である。

F. 研究発表

論文発表

- 1) 谷口隆弘、石川雄一、横山光宏：イコサペント酸エチルによる治療の意義。治療学 33:1081-1084、1999.

高齢者家族性高コレステロール血症における
冠動脈疾患の頻度と長期予後に関する研究

分担研究者 馬淵 宏（金沢大学医学部内科学第二講座）

研究協力者 東方 利徳，野原 淳（同上）

稲津明広（金沢大学医学部保健学科）

研究要旨

家族性高コレステロール血症（FH）高齢者の長期予後、およびスタチンが本症の冠動脈疾患（CHD）発症と長期予後に及ぼした影響を検討した。高齢者FHの死因は男女とも非高齢者との明らかな相違はなく、CHDが多数を占めていた。本邦でのスタチン発売に一致する1990年前後では、死因に占めるCHDの割合は減少傾向にあり、男性でCHDを中心とした死亡年齢が有意に延長した。高齢者、非高齢者間の比較では、男性非高齢者でCHDによる死亡年齢および平均死亡年齢が有意に延長したが、高齢者ではこの傾向は弱まった。女性では高齢者、非高齢者ともCHDの予後改善は明らかではなかった。心筋梗塞発症例においても、男性非高齢者で確認された発症年齢の延長は、高齢者および女性では認められなかった。以上より高齢者FHの予後改善は非高齢者と比較し困難であり、本症における早期治療の重要性が示唆された。

A. 研究目的

家族性高コレステロール血症（familial hypercholesterolemia, FH）はLDLレセプター遺伝子異常により発症する常染色体優性遺伝疾患である。本症は生下時より呈する著明な高LDLコレステロール血症の結果、高率に冠動脈疾患（CHD）を合併し、その長期予後はCHDの発症に大きく左右される。HMG-CoA還元酵素阻害剤（スタチン）は強力なコレステロール低下薬であり、CHDに対する一次予防および二次予防効果は、欧米で行われた大規模臨床試験により実証された。ヘテロ接合体性FHに関してもその効果は例外ではないと考えられるが、高齢者FHの長期予後、およびそれに及ぼすスタチンの影響に関しては未だ十分な知見が得られていない。そこで高齢者FHの長期予後、およびスタチンが本症のCHD発症と長期予後の及ぼした影響を非高齢者との比較により検討した。

B. 研究方法

われわれが経過を追跡している北陸地区のヘテロ接合体性FH 1,500例をもとに行ったアンケート調査などの集計により、2000年12月の時点で死亡が確認され死因および死亡年齢が特定可能であった156例（男性90例、女性66例）および心筋梗塞の発症が確認された177例（男性126例、女性51例）を対象とした。

死亡例全例の死因および死因に占めるCHDの割合と、死因ごとの死亡年齢を男女別

に検討、さらに死亡例を1990年以前に死亡した群と1990年以降に死亡した群に分け、10年間での変化を検討した。

次に死亡例を男女別に登録時年齢65歳以上の高齢者群と65歳未満の非高齢者群に分け、両群間で死因および死因に占めるCHDの割合を比較検討した。各群をさらに1990年以前の死亡群と1990年以降の死亡群に分け、10年間での変化を検討した。

心筋梗塞（MI）発症例においても高齢者群と非高齢群の2群間で1990年前後での発症年齢を検討した。

個々の症例の服薬内容と経過中の血清脂質値のデータは集計されていない。なお、われわれが行った別の調査（KLAS）により、高脂血症患者の約90%がスタチンにより治療されていることが判明している。

尚、本研究は解答に同意が得られたアンケートの集計および診療録の確認に基づいたデータの集計によるものであり、対象症例およびその家族が社会的な不利益を受けることはなく、プライバシーの侵害等個人の利益が損なわれないよう倫理面においても十分配慮がなされている。

C. 研究結果

対象となった死亡例 156 例の死因および死因ごとの死亡年齢を血清総コレステロール値とともに表 1. に示す。死亡例は男性 90 例、女性 66 例、CHD の割合は男性 63.3%、女性 57.6% で、平均死亡年齢は男性 61 ± 13 歳、女性 71 ± 9 歳であった。死因の分布および CHD の割合に男女差は認めなかった。

表1. ヘテロ接合体性FH患者の死因

死因	例数		死亡年齢		血清総コレステロール(mg/dl)	
	男 (%)	女 (%)	男	女	男	女
冠動脈疾患	57 (63.3)	38 (57.6)	60 ± 13	72 ± 9	348 ± 74	356 ± 63
脳血管疾患	5 (5.6)	8 (12.1)	68 ± 11	71 ± 4	356 ± 71	345 ± 111
がん	17 (18.9)	8 (12.1)	59 ± 11	63 ± 11	343 ± 70	335 ± 88
その他	11 (12.2)	12 (18.2)	71 ± 8	76 ± 11	303 ± 68	362 ± 75
計	90 (100)	66 (100)	61 ± 13	71 ± 9	344 ± 72	353 ± 74

1990 年前後では男女とも死因の分布には変化はなかったが、CHD の割合が男女全体で 67.0% から 51.6% へと減少する傾向にあった。平均死亡年齢は男性で CHD による死亡年齢が 1990 年前後で 57 ± 13 歳から 67 ± 13 歳へと 10 歳延長し ($P < 0.01$)、これに伴い男性 FH 全体の死亡年齢も 58 ± 12 歳から 66 ± 13 歳へと 8 歳延長したが ($p < 0.005$)、女性ではこのような傾向は明らかでなかった (図 1)。

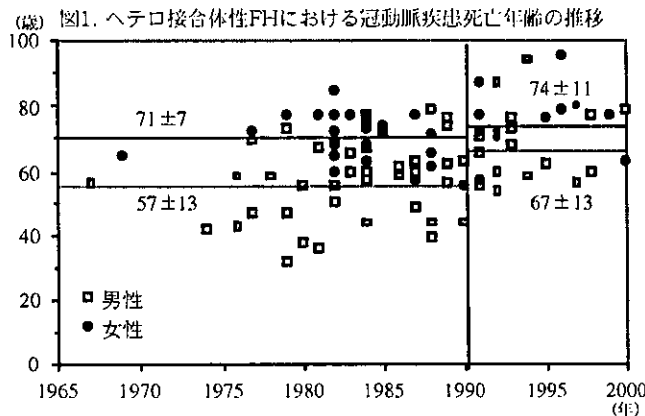
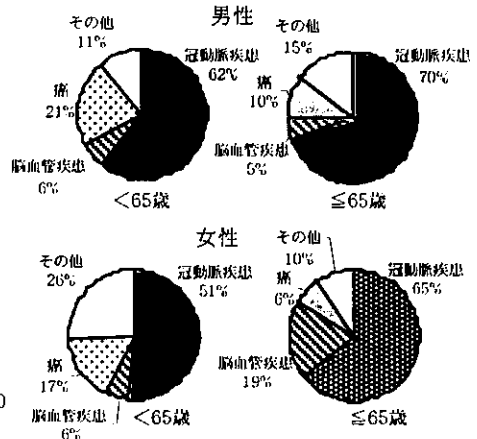


図2. ヘテロ接合体性FHの死因 (高齢者と非高齢者の比較)



高齢者群と非高齢者群の比較では、男女とも両群間で死因の分布およびCHDの割合には差は認めなかった (図2)。

高齢者群、非高齢者群それぞれにおいての1990年前後の比較では、男性非高齢者群においてCHDの割合が66.7%から52.0%へ減少傾向を示し、CHDによる死亡年齢が52 ± 10歳から63 ± 10歳へと11歳延長 (p<0.002)、これに伴い男性非高齢者全体の死亡年齢も54 ± 10歳から62 ± 11歳へと8歳延長した (p<0.005)。これに対して高齢者群ではCHDの割合に変化はなく、CHDによる死亡年齢は73 ± 4歳から79 ± 12歳へと延長傾向を示したものの、統計学的有意差は認めなかった (図3)。

女性では、非高齢者群で1990年以降CHDの割合が71%から33%へと有意に低下したものの (p<0.03)、CHDによる死亡年齢の延長は認めず、高齢者群ではCHDの占める割合および死亡年齢は1990年前後で明らかな変化を認めなかった。また非高齢者群でCHD以外による死亡年齢が1990年前後で58 ± 9歳から72 ± 11歳へと14歳延長しており (p<0.05)、これに伴い非高齢者群全体として死亡年齢が63 ± 7歳から70 ± 11歳へと7歳延長したが(p<0.05)、高齢者群では明らかな傾向は認めなかった (図4)。

図3. ヘテロ接合体性FH患者の死亡年齢の推移 (男性)

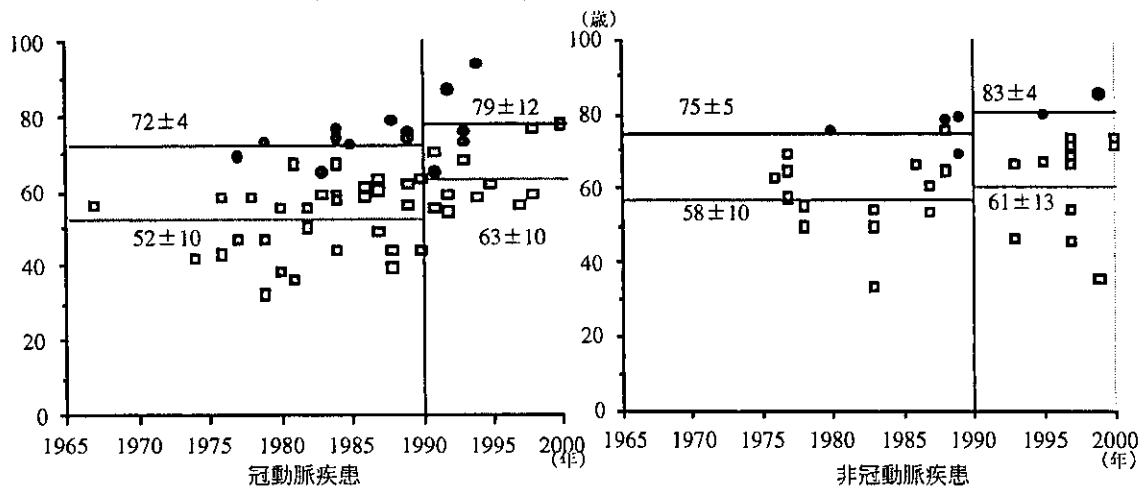
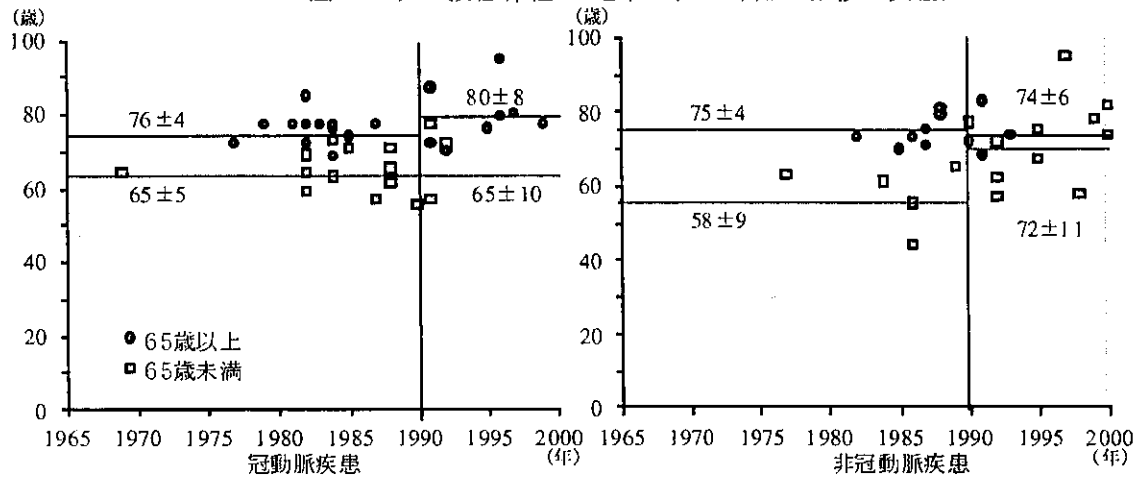


図4. ヘテロ接合体性FH患者の死亡年齢の推移 (女性)



MI発症例においての1990年前後での発症年齢の比較では、男性非高齢者群において平均発症年齢が 49 ± 10 歳から 54 ± 10 歳と延長したが($p < 0.05$)、高齢者群では1990年前後で不変であった。女性では非高齢者、高齢者とも発症年齢は不変であった。

D. 考察

ヘテロ接合体性FHの死因は男女ともCHDが多数を占めるが、本研究の結果高齢者FHにおいてもこの傾向は同様であり、非高齢者との明らかな差は認められなかった。このことは、本症において比較的高齢まで生存し得た症例においても、予後規定因子としてCHDが重要であることを強く示唆している。

1990年前後では死因に占めるCHDの割合は減少傾向にあった。さらに男性FHでは、CHDによる死亡年齢およびすべての死因を含めた平均死亡年齢も、同年を境に明らかに延長した。本邦でのスタチン発売を境としたこの検討は、スタチンが本症の長期予後に及ぼす影響を示したものと見えるが、予後改善効果は特に男性の冠動脈疾患において明らかであった。

この死亡年齢の動向を高齢者、非高齢者間で比較検討すると、男性では非高齢者でCHDによる死亡年齢が有意に延長し、すべての死因を含めた平均死亡年齢も延長したが、高齢者ではこの傾向は弱まった。女性では高齢者、非高齢者ともCHDの予後改善は明らかではなかった。ヘテロ接合体性FHにおいては、スタチンによる長期予後改善効果が最も大きいのは、男性非高齢者のCHDに対してであり、男性高齢者およびCHDの絶対数が男性と比較して少ない女性では、この効果は明らかとはいえない。

MI発症例においての1990年を境とした発症年齢の検討は、スタチンによるCHD初発防止効果を検討したものと見える。今回の検討の結果、前述の死亡年齢と同様、男性非高齢者に見られた発症年齢の延長は、男性高齢者および女性では見られなかった。CHD初発防止に関しても、ヘテロ接合体性FHでは男性非高齢者においてスタチンの効果が最も大きく、高齢者および女性では十分ではないことが示唆される。

今後は死亡例および心筋梗塞発症例の蓄積や、コレステロール低下作用がさらに強力な新世代のスタチン系薬剤の使用により、高齢者や女性FHに対するCHD初発防止ならびに長期予後改善効果の検討が必要と考えられる。

E. 結論

高齢者へテロ接合体性FHの長期予後は、非高齢者と同様CHDの発症に大きく影響されるが、初発防止および長期予後改善の双方とも非高齢者と比較し困難であり、本症における早期治療の重要性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1) 論文発表

- ① Kawashiri M, Kajinami K, Nohara A, Yagi K, Inazu A, Koizumi J, Mabuchi H. Effect of common Methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation on coronary artery disease in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 86:840-845,2000.
- ②Kajinami K, Koizumi J, Ueda K, Miyamoto S, Takegoshi T, Mabuchi H, the Hokuriku NK-104 Study Group. Effect of NK-104, a new hydroxymethylglutaryl-coenzyme reductase inhibitor, on low-density lipoprotein cholesterol in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 85:178-183,2000.
- ③ Inazu A, Koizumi J, Mabuchi H. Cholesteryl ester transfer protein and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 11:389-396, 2000.

2) 学会発表

- ① Zhigang Guo, Akihiro Inazu, Hiroshi Mabuchi et al. Identification of ABC1 gene mutations in three Japanese patients with Tangier disease. 73rd Scientific Sessions of American Heart Association, Nov 12-15, 2000.
- ② Hiroshi Mabuchi, Hokuriku FH Study Group. Long-term effects of NK-104 (itavastatin), a new HMG-CoA reductase inhibitor, in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. XIIth International Symposium on Atherosclerosis, June 25-29, 2000.

- ③ Zhi Ping Huang, Akihiro Inazu, Atsushi Nohara et al. Decreased SR-BI expression by CETP antisense treatment in HepG2 cells. XIIth International Symposium on Atherosclerosis, June 25-29, 2000.
- ④ Akihiro Inazu, Yoshihiro Noji, Yasuhiro Todo, et al. Clinical and molecular characteristics of homozygous CETP deficiency. XIIth International Symposium on Atherosclerosis, June 25-29, 2000.
- ⑤ Kosei Ueda, Tatsuo Haraki, Kotaro O-e et al. Apolipoprotein(a) phenotype in patients with coronary artery disease. XIIth International Symposium on Atherosclerosis, June 25-29, 2000.
- ⑥ Zhigang Guo, Akihiro Inazu, Hiroshi Mabuchi et al. A large deletion of ABC1 gene in a patient with Tangier disease. XIIth International Symposium on Atherosclerosis, June 25-29, 2000.
- ⑦ Atushi Nohara, Mihoko Mizuno, Akihiro Inazu et al. Identification of novel missense variants in the coding region of peroxisome proliferator-activated receptor alpha in the patients with primary hyperlipidemia. XIIth International Symposium on Atherosclerosis, June 25-29, 2000.
- ⑧ Tatsuo Haraki, Kosei Ueda, Kotaro O-e et al. Vasomotor response to acetylcholine and its correlates with serum lipid levels in early postmenopausal women. XIIth International Symposium on Atherosclerosis, June 25-29, 2000.
- ⑨ Wixen Yu, Atsushi Nohara, Akihiro Inazu et al. Regional difference of LDL receptor gene mutations in Japanese patients with familial hypercholesterolemia. XIIth International Symposium on Atherosclerosis, June 25-29, 2000.
- ⑩ 馬淵 宏, 野原 淳, 東方利徳他. HMG-CoA 還元酵素阻害剤市販後, 男性 FH 患者の寿命が 10 年延びた. 第 32 回日本動脈硬化学会総会, 2000.
- ⑪ 稲津明広, 野路善博, 藤堂康宏他. ホモ接合体性 CETP 欠損症の分子遺伝学的検討および臨床像. 第 32 回日本動脈硬化学会総会, 2000.
- ⑫ 野原 淳, 水野美保子, 井沢 朗他. 原発性高脂血症患者における peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) ミスセンス変異体の同定. 第 32 回日本動脈硬化学会総会, 2000.
- ⑬ 黄 志平, 稲津明広, 野原 淳他. Decreased SR-B1 expression by CETP antisense treatment in HepG2 cells. 第 32 回日本動脈硬化学会総会, 2000.

⑭ 郭 志剛, 稲津明広, 于 文新他. ABC-1 遺伝子 26kb 欠失によるタンジール病家系. 第 32 回日本動脈硬化学会総会, 2000.

⑮ 于 文新, 野原 淳, 稲津明広他. 北陸地方家族性高コレステロール血症における LDL レセプター遺伝子変異. 第 32 回日本動脈硬化学会総会, 2000.

H. 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|-----------|--------|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | 特記事項なし |

九州脂質治療研究 (KLIS)

分担研究者 佐々木 淳 (福岡大学医学部第二内科)

A. 研究目的

総コレステロール値、特に LDL コレステロール値の上昇が冠動脈疾患 (CAD) の重要な危険因子であることは多くの疫学研究で示されている。総コレステロール値が比較的低い日本人においても総コレステロール値と CAD には正相関関係が認められている。これまでの海外での一次予防試験で、高コレステロール血症患者の血中コレステロール値を下げることによって冠動脈イベントの発生率が低下することが示されている。強力なコレステロール低下作用を有する HMG-CoA 還元 (スタチン) の出現以来、さまざまな臨床試験が実施されてきた。そのままスタチンによる冠動脈、頸動脈硬化病変の縮小、冠動脈イベントの初発、再発の抑制、CAD による死亡率の低下が報告されている。また、スタチン系薬剤が CAD を有する患者の脳卒中の発症を予防することを示した試験もある。しかし、これらはいずれも欧米人を対象として得られた結果である。高コレステロール血症に対するスタチンの投与が日本人でも有用かどうかはまだわかっていない。Kyushu Lipid Intervention Study (KLIS) は、総コレステロール値が 220mg/dL 以上の中～高齢日本人男性を対象にプラバスタチンの冠動脈イベントだけでなく脳梗塞の一次予防効果を従来の高脂血症治療法群と比較することを目的に実施した。

B. 研究方法

血清総コレステロール値が 220mg/dL 以上の 45～74 歳の日本人男性、約 6000 例をプラバスタチン群又は従来治療法群に割付け、平均 5 年間追跡調査を行う計画であったが、2 群への無作為割付けに不均衡が生じた。しかし、KLIS は日本で初めての大規模臨床試験であることから、投与開始前の危険因子の調整のもとに解析することとして平均 5 年間の追跡調査を継続した。一次エンドポイントは致死性及び非致死性心筋梗塞、冠動脈形成術・冠動脈バイパス術、心臓死、突然死とした。二次エンドポイントとして脳梗塞の発症を検

討した。

(倫理面への配慮)

試験はヘルシンキ宣言に則り計画され、福岡大学の倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

プラバスタチンの投与量は大部分の症例で 10mg/日であった。治療中の血清脂質値はプラバスタチン群では、総コレステロール値で約 15%、LDL コレステロール値で約 20%の低下、従来治療法群では、総コレステロール値が平均 8%、LDL コレステロール値が平均 10%低下した。一次エンドポイントは共変量による調整後、プラバスタチン群での冠動脈イベントの発症率は従来治療法群と比較して 14% ($p= 0.23$)、脳梗塞は 22% ($p= 0.13$)、冠動脈イベントと脳梗塞を合わせた発症率は 19%低かったが、有意水準にわずかに達しなかった($p= 0.08$)。総死亡率もプラバスタチン群の方が低かった($p= 0.08$)。さらに服薬状況が良好であったグループでは、冠動脈イベント 25%、脳梗塞 26%、及び 2 つを合わせた発症率が 27%とより顕著に低下した。冠動脈イベント及び脳梗塞を合わせた発症率の低下は統計学的に有意であった($p= 0.04$)。

D. 考察

KLIS では、対照群で既存の高コレステロール血症治療薬を使用したため、得られた結果はより実際の医療に近いものである。

プラバスタチン群では LDL コレステロール値が 20%低下した。プラバスタチン 40mg/日を投与した試験と比較するとやや低下率は少なかったが、本邦で得られている結果と一致していた。エンドポイントに対する結果は既知の冠動脈疾患危険因子を調整し行ったが、調整解析では、無作為割付けが行われなかったため生じた投与開始時の差を十分に補整できなかった。従って、本試験では、冠動脈イベント及び脳梗塞に対するプラバスタチンの予防効果を過小評価する結果となっている。

プラバスタチンの服薬状況の良い患者で認められた冠動脈イベントの発症率の低下は、欧米人を対象としたプラセボ対照試験で認められた冠動脈イベントまたは CAD による死亡率の減少と一致していた。

動脈硬化は冠動脈イベント及び脳梗塞発症の共通プロセスであり、これら 2 つのエンドポイントを合わせた発症率に対するプラバスタチンの効果は特

に注目される。従来治療法群と比較して、プラバスタチン群での発症率は19%低く、プラバスタチンの服薬状況が良好であった症例では27%低かった。これらのほぼ有意及び有意な発症率の低下は、中等症の高コレステロール血症の患者における動脈硬化症疾患の予防にプラバスタチンが有用であることを示唆している。

E. 結論

結果を総合的に見ると、中～高齢日本人男性の高コレステロール血症患者においてプラバスタチン投与による血清コレステロール値の低下が冠動脈イベント及び脳梗塞の予防に有用であることをさらに裏付けるものであった。

F. 論文発表

- 1) The Kyushu Lipid Intervention Study Group: A coronary primary intervention study of Japanese men: Study design, implementation and baseline data. *J. Atheroscler. Thromb.* 3: 95- 104, 1996
- 2) The Kyushu Lipid Intervention Study Group: Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in Japanese men with moderate hypercholesterolemia: The Kyushu Lipid Intervention Study: *J. Atheroscler. Thromb.* 7: 110- 121, 2000

研究要旨

The Kyushu Lipid Intervention Study (KLIS) は中～高齢日本人男性に対するプラバスタチン療法の効果を従来治療法群と比較して調べた本邦初めての初発抑制試験である。約 3800 人、5 年間追跡の結果、プラバスタチン治療群では従来治療に比べて冠動脈イベント、脳梗塞、冠動脈イベントおよび脳梗塞はそれぞれ 14、22、19%低下を認めた。更に服薬良好群では更に低下を認めた。本研究より中～高齢男性日本人におけるプラバスタチン治療による心血管系イベントの抑制効果が示唆された。

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

生活環境の欧米化と日本人高齢者の動脈硬化危険因子
および早期動脈硬化病変との関連

分担研究者 大久保 雅通 広島大学医学部第2内科講師
研究協力者 江草 玄士 広島大学医学部第2内科

研究要旨

ライフスタイルの欧米化と日本人高齢者の動脈硬化危険因子および早期動脈硬化病変との関連を検討した。日本人および日系米人高齢者を比較すると、現在の血清脂質値、血圧、インスリン抵抗性などの危険因子に差は見られなかった。しかし過去約20年間におけるLDLコレステロール値は日系米人高齢者が日本人高齢者より高値であった。早期動脈硬化の指標である頸動脈内膜中膜複合体肥厚度(IMT)および頸動脈プラークサイズは日系米人高齢者が日本人高齢者に比べ有意に高値であった。以上より高齢者における動脈硬化危険因子と動脈硬化病変の関連においては、過去の危険因子への曝露状況が重要な因子と考えられた。

A. 研究目的

日本は世界の長寿国であり、高齢者医療への取り組みが強く求められている。高齢者では特に生命予後に影響する動脈硬化性疾患の管理に関する研究が重要である。日本人の生活環境は欧米化が進行しており、動脈硬化危険因子も急速に欧米型に変化しつつある。このような状況下で高齢者における動脈硬化危険因子と動脈硬化病変の関連を横断的に検討すると、危険因子は *atherogenic* に変化しているにもかかわらず動脈硬化の程度は軽度であるという乖離を生じる可能性がある。これは動脈硬化危険因子の過小評価をもたらす危険性があり注意すべき点である。著者らは生活環境の欧米化がもたらす動脈硬化危険因子の変化と動脈硬化病変の乖離、それにおよぼす過

去の危険因子への曝露状況の重要性を明らかにすることを目的として、日本人高齢者と環境因子の欧米化が進行した日系米人高齢者の健康調査を行った。

B. 研究方法

対象は1995年および1998年に実施した、広島在住日本人(男性78人、女性91人)および広島出身米国移民(日系米人:男性88人、女性96人)高齢者(65歳以上、非糖尿病患者)健康調査受診者である。全例に身体計測、75gGTT、血清脂質、アポ蛋白測定を行った。早期動脈硬化病変の評価には超音波法による頸動脈内膜中膜複合体肥厚度(IMT)、頸動脈内プラーク数、プラークサイズを指標として用いた。すべての対象者における計測は同一検者が同一機器を用いて

行い、誤差の排除に努めた。統計処理は SAS により行った。

(倫理面への配慮)

研究内容は広島大学医学部倫理委員会の承認を受け、検診受診者にも同意を得て行った。また米国での調査に関してはロサンゼルス医師会、ハワイ島ヒロ地区、コナ地区医師会の協力を得、各地区日系移民協会の同意と研究参加者への研究内容の説明を行った後実施した。

C. 研究結果

日本人高齢者および日系米人高齢者男性の動脈硬化危険因子の比較を図 1, 2 に示した。血清トリグリセリド (TG) 値は日系米人が有意に高値であったが、総コレステロール (CH)、LDL-CH、HDL-CH 値には差が見られなかった(図 1)。また血圧値、インスリン抵抗性指数 (HOMA)、アポ B/アポ A₁ 比にも両群における差は見られなかった。女性も動脈硬化危険因子に関しては同様の傾向を示した。

男性における IMT およびプラークの比較を図 3 に示した。プラーク数は日本人と日系人高齢者で差がなかったが、IMT は 1.70 対 1.31mm ($p < 0.01$)、プラークサイズは 3.47 対 2.29mm ($p < 0.001$) と日系米人が有意に高値であった。女性では IMT、プラーク数には差が明らかでなく、プラークサイズのみが日系米人高齢者で有意に大きかった (3.19 対 1.84mm, $p = 0.0001$)。

早期動脈硬化の指標には大きな差があるにも拘わらず、現時点での動脈硬化危険因子には差が見られないため、過去の危険因子について検討した。図 4 は過去 20 年間における LDL-CH 値の変化を両群で比較し

たものである。男性において 1981 年、1992 年の LDL-CH 値は日系米人が有意に高値であり、1998 年には両群の差が見られなくなっていた。これは日系米人における LDL-CH 値が大きく低下してきたことが主因であると考えられた。女性でも同様の変化が見られるが、男性よりその程度が軽いことが明らかとなった。

D. 考察

加齢は動脈硬化の重要な促進因子である。これに高脂血症、高血圧などの危険因子が加わると動脈硬化の進展はいっそう加速される。動脈硬化病変の形成には、動脈硬化危険因子への曝露状況 (程度、期間) が重要な意味を持つ。横断的研究では、ある時点での動脈硬化危険因子の状態と動脈硬化病変の程度を関連づけて解析が行われる。しかし危険因子への曝露状況という重要な因子の影響を評価することはできない。したがって動脈硬化に対する危険因子の重みを過小評価する危険性が生じる。

著者らが対象とした日系米人は、詳細な家族調査により日本人以外の混血は除外されている。したがって日本人との成績の差は遺伝因子によるものではなく環境因子の影響と考えてよい。生活環境は日系米人がより早期から、より高度に欧米化しているが、動脈硬化危険因子には大きな違いが見られなかった。しかし頸動脈エコーで評価した早期動脈硬化病変は日系米人が明らかに高度であった。これらの断面調査成績からは TCH、LDL-CH、血圧、インスリン抵抗性などの動脈硬化危険因子の重要性を明らかにすることはできない。しかし過去 20 年間の検診成績を見ると、LDL-CH、TG などの血清

脂質は日系米人が有意に高く、近年になり接近してきたことが示された。その原因は日本人における LDL-CH の上昇よりも日系米人高齢者における低下にあると考えられ、米国における CH 低下のための施策がマイノリティーである日系米人まで波及してきたことが示唆された。したがって両群の早期動脈硬化病変の大きな違いは、過去の危険因子への曝露が日系米人高齢者で高度かつ長期間であることが重要な因子と推測された。

日本人高齢者と日系米人高齢者の早期動脈硬化病変の比較においてプラーク数には差が見られなかった。これは LDL の内皮下侵入の引き金となる内皮障害因子の影響が両群で均衡している可能性を示唆している。しかしプラークサイズは日系米人高齢者が日本人より有意に高値であり、長期間にわたる高濃度の LDL-CH へ血管内皮が曝露された結果と推測された。

以上のように生活環境の変化で動脈硬化危険因子がダイナミックに変動する状態では、過去の危険因子の変化を把握することが極めて重要であり、高齢者を対象とした研究ではことさら重要であると考えられた。

E. 結論

高齢者における動脈硬化研究では過去の動脈硬化危険因子への曝露状況を考慮することが重要であり、今後の研究ではこの点に留意すべきである。

図1. 日本人および日系米人高齢男性における血清脂質の比較 (age-adjusted)

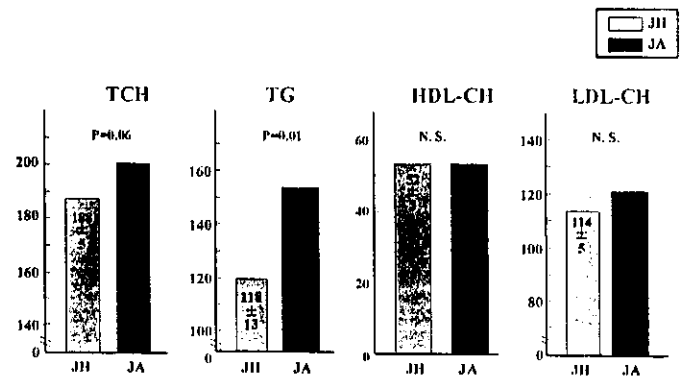


図2. 日本人および日系米人高齢男性における血圧、インスリン抵抗性、APOB/A1比の比較 (age-adjusted)

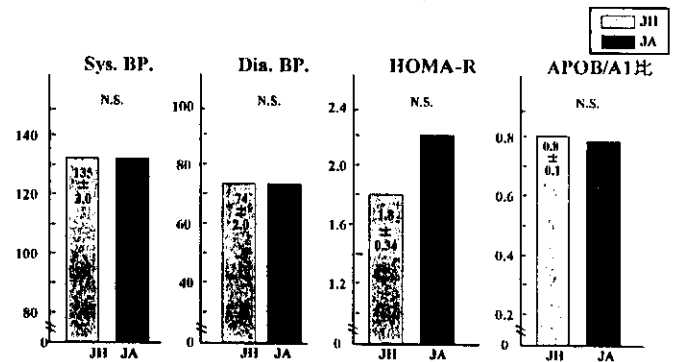
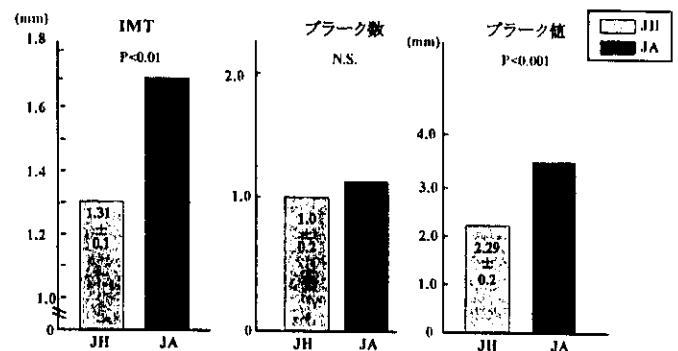
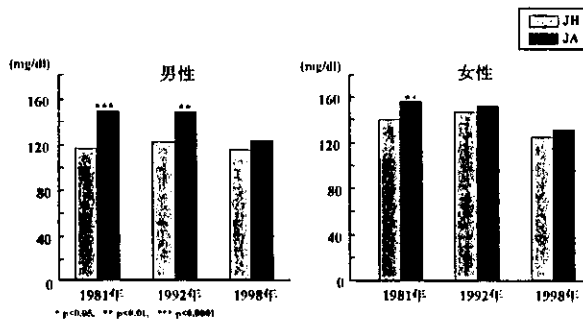


図3. 日本人および日系米人高齢男性による早期動脈硬化病変の比較 (age-adjusted)



globulin and insulin resistance among Japanese-American subjects. *Diabetes Res Clin Pract.* 47: 71-75, 2000.

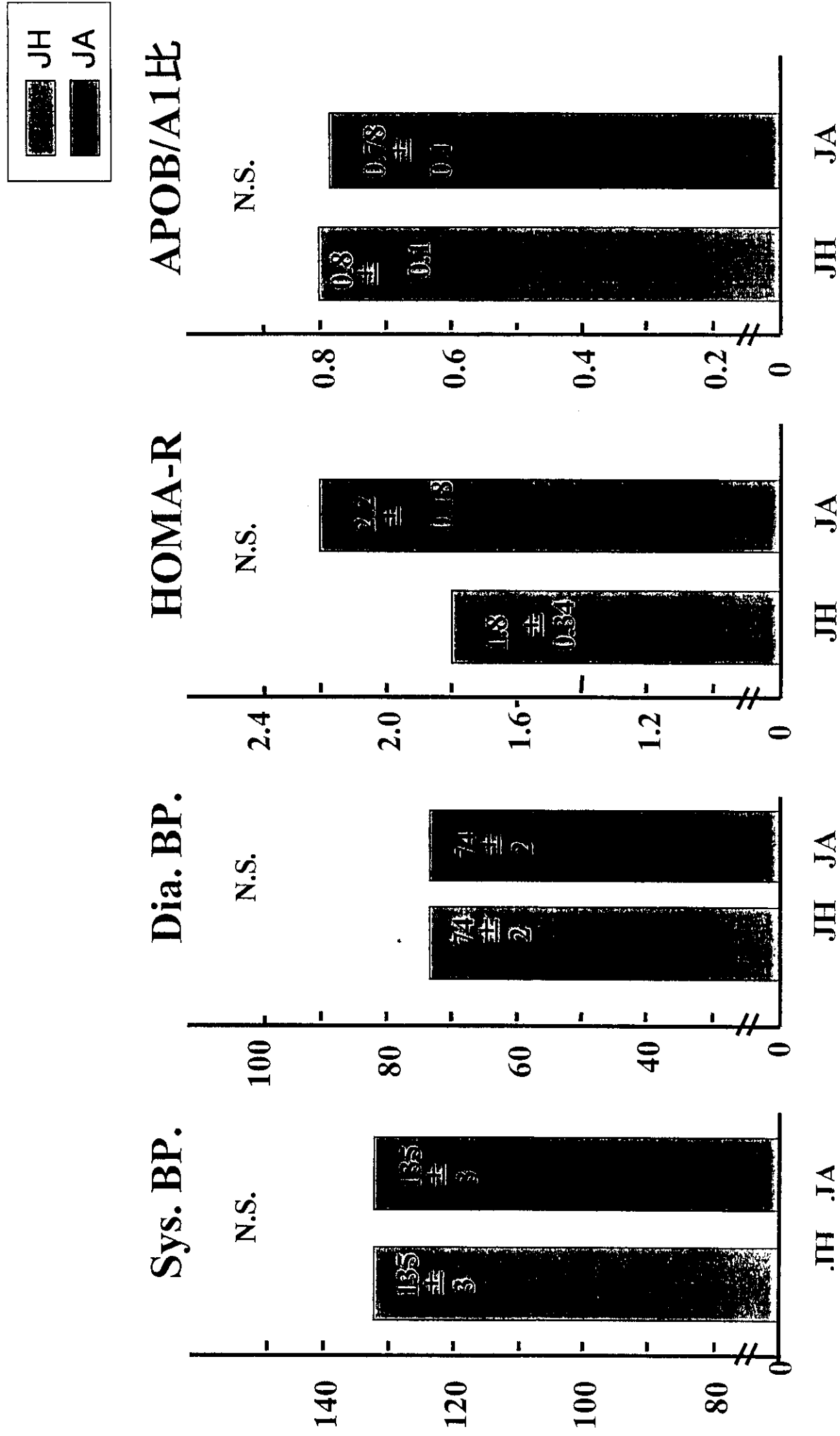
図4. 日本人及び日系米人高齢者におけるLDL-CH値の推移 (age-adjusted)



F. 研究発表

- 1) Kawamura T, Egusa G, Fujikawa R, Watanabe T, Oda K, Kataoka S, Takayama S, Kubo K, Yamamoto S, Noma K, Orita R, Yamakido M: Effect of acarbose on glycemic control and lipid metabolism in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Curr Ther Res Clin E* 59: 97-106, 1998.
- 2) Okubo M, Watanabe H, Fujikawa R, Kawamura T, Egusa G, Yamakido M. Reduced prevalence of diabetes according to 1997 American Diabetes Association criteria. *Diabetologia* 42: 1168-70, 1999.
- 3) Kawamura T, Egusa G, Okubo M, Imazu M, Yamakido M. Association of β_3 -adrenergic receptor gene polymorphism with insulin resistance in Japanese-American men. *Metabolism* 48: 1367-70, 1999.
- 4) Okubo M, Tadehara F, Watanabe H, Fujikawa R, Egusa G, Imazu M, Yamakido M: Association of glucose intolerance and remnant-like lipoprotein metabolism. *J Japan Atheroscler Soc* 26: 295-300, 1999.
- 5) Okubo M, Tokui M, Egusa G, Yamakido M. Association of sex hormone-binding

日本人および日系米人高齢男性における血圧、インスリン抵抗性、APOB/A1比の比較
(age-adjusted)



日本人および日系米人高齢男性における血清脂質の比較(age-adjusted)

