

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)

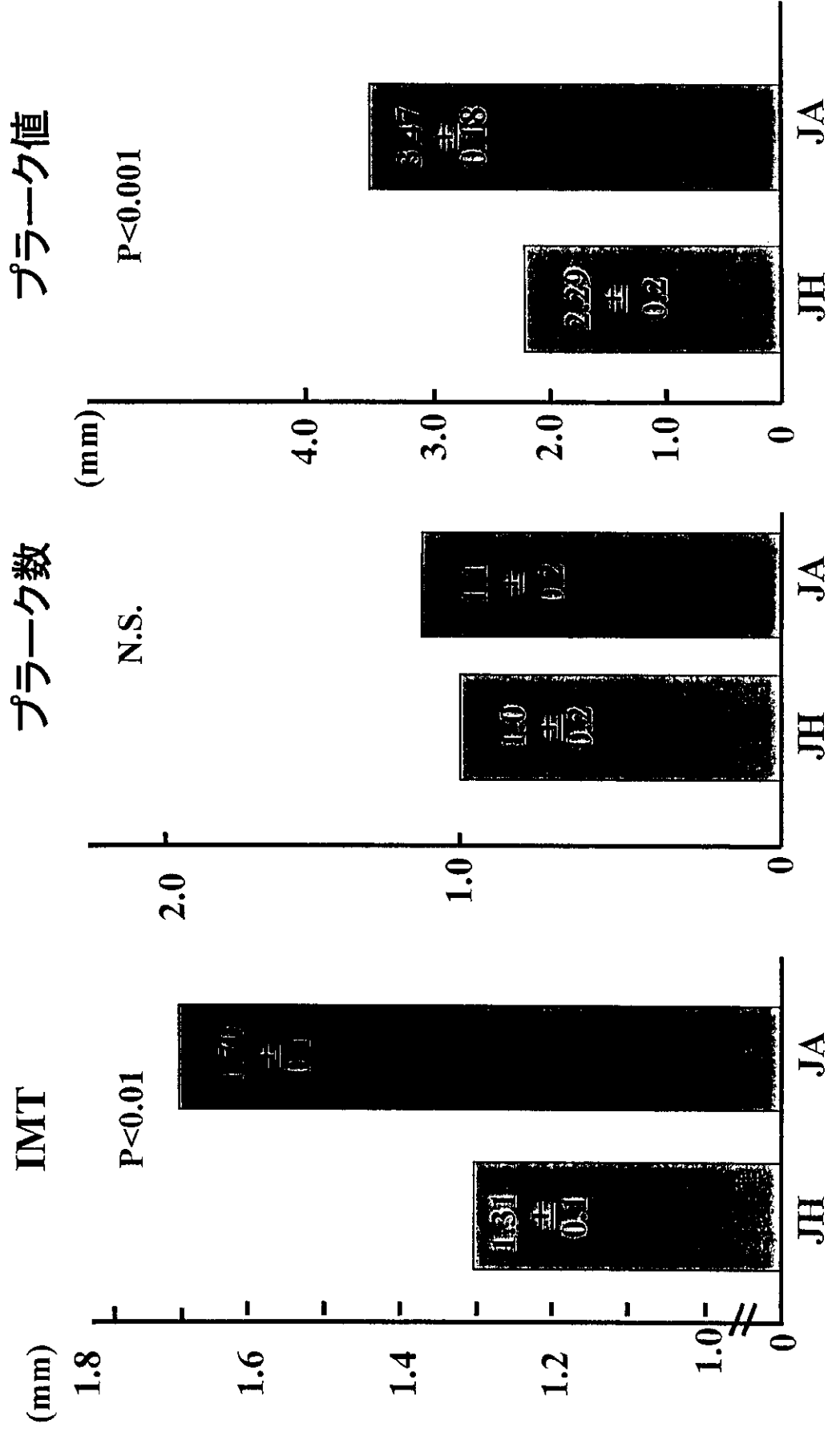
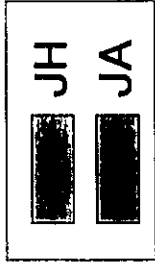
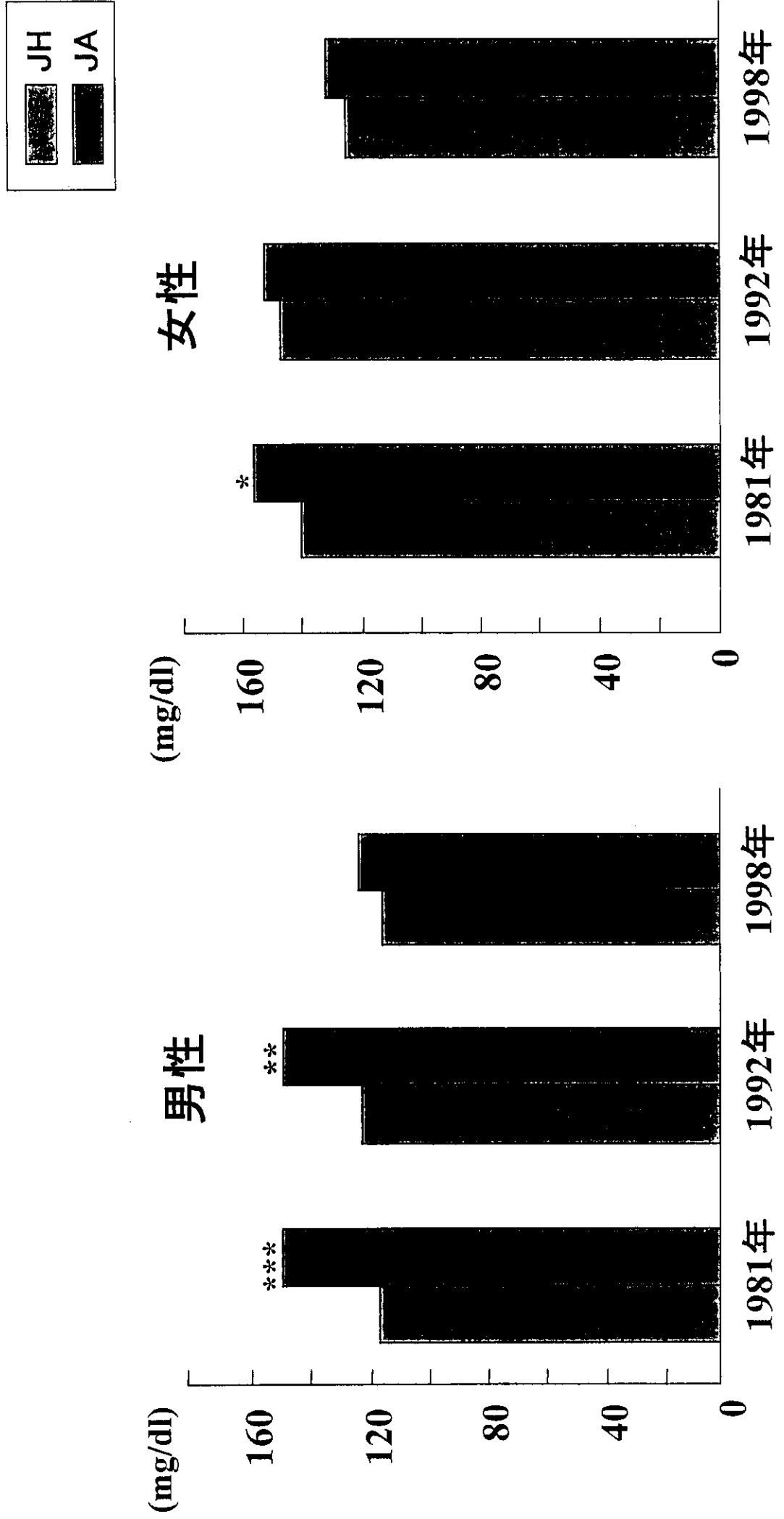


図4

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



* p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.0001

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 杏林大学医学部高齢医学教室講師

研究要旨 高齢者高脂血症の長期予後予測における血流依存性血管拡張反応(FMD)の意義について検討した。65歳以上の高齢患者全体でみると、FMDの低下(<3.5%)は脳心血管疾患の発症と関連していた。また、60歳以上の高齢者高脂血症患者に限定した場合、FMDの低下(<3.5%)が有意に脳心血管疾患の発症と関連していた。このことから、高齢者高脂血症患者の予後を考える上で血流依存性血管拡張反応を考慮することは有用であることが示唆された。

A. 研究目的

高脂血症の治療目的は、冠動脈疾患、脳血管障害など動脈硬化性疾患の発症を予防することにある。高脂血症の管理は血中脂質レベルを目安に行われているが、動脈硬化の定量的評価法を加味すれば動脈硬化性疾患の発症リスクをより高感度に予知できる可能性が考えられる。このことは、動脈硬化性疾患の発症頻度が若年者より多いという点において、高齢者において特に重要であると思われる。

血管内皮機能の低下は動脈硬化の初期変化として重要な所見であるが、超音波装置を用いた血流依存性血管拡張反応(Flow-mediated dilatation; FMD)により非侵襲的に検出可能である。また我々は、高脂血症をはじめ高血圧、糖尿病、肥満などの動脈硬化リスク症例でFMDが低下していること、FMDが頸動脈肥厚など他の動脈硬化検査法と相関すること、中高齢者におけるFMDの低下が動脈硬化性疾患の発症と関連することを報告してきた。よって、FMDが高齢者高脂血症患者における動脈硬化性疾患の発症リスクと関連することが考えられる。

以上の点を背景として、高齢者高脂血症患者におけるFMDの低下が動脈硬化性疾患の発症と関連するかどうかを検討することを目的とした。

B. 研究方法

東京大学医学部附属病院外来通院中および入院中に動脈硬化評価目的にFMDを

検査された60歳以上の症例 121 名を対象とした。各症例の臨床背景は FMD 検査時に調査した。FMD 検査は、超音波装置(東芝、SSA-270A)と 7.5-MHz 末梢血管用プローブを用いて、従来報告している方法により一人の検者が行った。安静時の右上腕動脈(肘より 3-5 cm 上部)血管径、および5分間の駆血解除後の反応性充血時血管径を測定し、血管径の増加率を%FMDとして表した。

各症例における経過中の脳心血管イベントの発生をカルテ閲覧および通院中断症例では電話による聞き取りにより調査した。脳心血管イベントは、冠動脈疾患(心筋梗塞、狭心症)、心不全、脳血管障害、末梢血管障害の新規発症および心突然死とした。電話による聞き取りでイベントの発生が疑われた場合、受診医療機関から正確な情報を得た。フォローアップ期間は、平均 42.6±18.3 月(mean±SD)であった。

これまでの我々の中高齢者における研究結果から、%FMD 3.5 未満が脳心血管イベント発症リスクとなることがわかっているため、今回も %FMD ≥3.5 と %FMD <3.5 の2群に分けて検討した。

C. 研究結果

1) 高齢者全体における FMD と脳心血管イベントの発生

65歳以上の症例(80名)を %FMD ≥3.5 の群(41名)と%FMD <3.5 の群(39名)に分けた。両群間に年齢、性、合併症の頻度、脳心血管疾患の既往など背景因子には有意差はなかった。脳心血管イベントは、%FMD ≥3.5 の群では 7 例であったのに対し、%FMD <3.5 の群では 16 例にみられた。生存分析では%FMD <3.5 の群で有意にイベント発生が多かった(Logrank 検定 $p<0.001$)。

2) 高齢者高脂血症における FMD と脳心血管イベントの発生

65歳以上の高脂血症症例(36名)を %FMD ≥3.5 の群(17名)と%FMD <3.5 の群(19名)に分けた。両群間に年齢(70.5±4.2 対 72.7±5.3, mean±SD)、性、合併症の頻度、脳心血管疾患の既往など背景因子には有意差はなかった。脳心血管イベントは、%FMD ≥3.5 の群では4例であったのに対し、%FMD <3.5 の群では9例にみられた。生存分析では%FMD <3.5 の群でイベント発生が多い傾向を認めたものの、有意ではなかった(Logrank 検定 $p=0.07$)。

さらに同様のことを60歳以上の高脂血症症例(56名)で行った。%FMD ≥3.5 の群は 29 名、%FMD <3.5 の群は 27 名であった。両群間に年齢(66.5±5.9 対 69.6±6.7, mean±SD)、性(男性 34% 対 33%)、合併症の頻度(高血圧 41% 対 63%、糖尿病 38% 対 52%)、脳心血管疾患の既往(28% 対 41%)、血清総コレステロール値(242±43 対

221±33 mg/dl, mean±SD)といった背景因子には有意差はみられなかった。脳心血管イベントは、%FMD ≥ 3.5 の群では4例であったのに対し、%FMD < 3.5 の群では9例にみられた。生存分析では%FMD < 3.5 の群で有意にイベント発生が多かった(Logrank検定 $p < 0.05$)。

D. 考察

今回の研究により、高齢者全体でみるとFMDの低下($< 3.5\%$)が脳心血管疾患の発症リスクとなることがわかった。また、高齢者高脂血症に限定した場合、65歳以上では統計学的有意差には到らなかったもののその傾向を認め、60歳以上では有意にFMDの低下($< 3.5\%$)が脳心血管疾患の発症リスクであった。65歳以上と60歳以上の差は、症例数の多寡によるものであり、本質的には同様であると考えられる。したがって、高齢者高脂血症患者においてFMDを検査し、高脂血症管理の目安としていくことに意義があると思われる。

今回の予後調査において、平均約3.5年間のフォローアップ期間中に、FMD低下群の半数以上に脳心血管イベントの発生を認めた。この数字はかなり多いが、これは対象症例の多くが何らかの合併症を有し、しかも半数以上が脳心血管疾患の既往を有する、つまり高リスク症例であることによると思われる。今後、一次予防の検討、合併症のない高齢者高脂血症での検討などが必要である。

FMD低下の基準を3.5%未満としたのは、中高齢者全体における検査値の分布で25パーセンタイル、75パーセンタイルがそれぞれ3.5%、7.0%であったこと、FMD 3.5%未満の群が中高齢者では脳心血管疾患の発症リスクが高かったことによる。今回同様の基準により発症リスクとの関係が示されたわけであるが、高齢者高脂血症患者における高リスクの判定がFMD 3.5%未満で本当に良いかどうかは今後の検討を要する。また、FMD検査は全国的にも一部の施設でしか行われておらず、各施設の検査値にも隔たりを認めるため、臨床検査として一般化するには依然問題が多い。動脈硬化度を非侵襲的に計測する方法は他にもいくつか存在し、超音波による頸動脈肥厚、脈波速度、超高速CTによる冠動脈石灰化評価などが挙げられる。今後このような検査法を用いて今回と同様の検討を行うことにより、一般臨床の場で適用しやすい「動脈硬化度を加味した高齢者高脂血症の管理基準」が作成できると考えられる。

E. 結論

血流依存性血管拡張反応の低下は、高齢患者および高齢者高脂血症患者において

脳心血管疾患の発症と関連していた。高齢者高脂血症患者の予後を考える上で血流依存性血管拡張反応を考慮することは有用であることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Watanabe T, Akishita M, Toba K, Kozaki K, Eto M, Sugimoto N, Kiuchi T, Hashimoto M, Shirakawa W, Ouchi Y. Influence of sex and age on serum nitrite/nitrate concentration in healthy subjects. *Clin Chim Acta*. 301:169-79, 2000
- 2) Akishita M, Iwai M, Wu L, Zhang L, Ouchi Y, Dzau VJ, Horiuchi M. Inhibitory effect of angiotensin II type 2 receptor on coronary arterial remodeling after aortic banding in mice. *Circulation*. 102:1684-1689, 2000
- 3) 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
- 4) 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*. 389:25-33, 2000
- 5) 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*. 152:97-105, 2000
- 6) Tamura K, Chen YE, Lopez-Illasaca M, Daviet L, Tamura N, Ishigami T, Akishita M, Takasaki I, Tokita Y, Pratt RE, Horiuchi M, Dzau VJ, Umemura S. Molecular mechanism of fibronectin gene activation by cyclic stretch in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem*. 275:34619-27, 2000
- 7) Hashimoto M, Kozaki K, Eto M, Akishita M, Ako J, Iijima K, Kim S, Toba K, Yoshizumi M, Ouchi Y. Association of coronary risk factors and endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery. *Hypertens Res*. 23:233-8, 2000
- 8) 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

2. 学会発表

- 1) Akishita M, Horiuchi M, Ouchi Y, Dzau VJ: Exaggerated vascular remodeling in the mice lacking angiotensin II type 2 receptor. 12th International Symposium on Atherosclerosis, Stockholm, 2000.6.25-29
- 2) Liang YQ, Kim S, Akishita M, Yoshizumi M, Hashimoto M, Ako J, Iijima K, Ohike Y, Watanabe T, Sudoh N, Toba K, Ouchi Y: Estrogen Attenuates Ovariectomy-Induced Body Weight Gain Through Estrogen Receptor β in the Central Nervous System. 73 rd Scientific Sessions of American Heart Association, New Orleans, 2000, 11.12-15
- 3) 橋本正良, 吉栖正雄, 秋下雅弘, 金承範, 阿古潤哉, 飯島勝矢, 渡辺徳光, 大池裕美子, 須藤紀子, 江頭正人, 他: 上腕動脈における血流依存性血管拡張能とその後の心血管イベントとの関連. 第 64 回日本循環器学会学術集会、大阪、2000.4.1-3

G. 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

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

1)日本人血清脂質の動向を同一人物の経年変化から検討した。対象は、1989年から1998年の10年間にドッグ検診を受け、既に高脂血症と診断されている者を除いた全対象者(男性50056名、女性30275名)血清脂質を測定。日本人のTC,LDL-C,TGは過去10年間なお少しずつ増加しており、縦断研究では65歳前後でも加齢と共に増加していた。HDL-Cは男性は加齢と共に低下し、女性は更年期まで増加し、以後減少していた。2)糖尿病合併高齢者高脂血症を血管合併症から検討した。対象は、自立した若齢及び高齢糖尿病患者101例、及び高齢非糖尿病患者39例。年齢を約73歳でマッチ。高齢者用トレッドミル運動負荷テストを施行し心電図変化陽性患者の背景因子を検討した。結果はBMI,血糖、HbA1C、罹患期間は、有意差は認めなかった。合併症(網膜症、腎症、神経症)も差は認めなかった。負荷陽性者は、若齢糖尿、高齢糖尿、高齢非糖尿群で、各々12.2、43.8、24.1%であった。陽性者にも全例胸痛はなかった。陽性者のうち、高脂血症者数は、若年および高齢糖尿病群で多かった。高脂血症の有無で高齢者を分類しなおすと、高齢高脂血症群の負荷陽性者では糖尿病の合併が多く、脳梗塞の合併も多かった。

A. 研究目的

高齢者高脂血症の長期予後研究の分担研究として1)日本人血清脂質の動向を同一人物の経年変化から検討する。2)糖尿病合併高齢者高脂血症の長期予後を特に血管合併症の観点から検討する。

B. 研究方法

1)対象は、1989年から1998年の10年間にドッグ検診を受け、既に高脂血症と診断され投薬されている者を除いた全対象者(男性50056名、女性30275名)血清脂質を測定。
2)対象は、ADL、IADL自立した若齢及び高齢糖尿病患者101例、及び高齢非糖尿病患者39例である。年齢を約73歳でマッチさせた。高齢者用に負荷方法をかえたトレッドミル運動負荷テストを施行し心電図変化陽性患者の背景因子を検討した。労作性狭心症患者は除外した。若年糖尿病群は53才であった。

(倫理面への配慮)

2)患者には検査の目的及び得られる利益及び危険性につき説明し承諾を得た。

C. 研究結果

1)日本人のTC,LDL-C,TGは過去10年間なお少しずつ増加しており、縦断研究では65歳前後でも加齢と共に増加していた。HDL-Cは男性は加齢と共に低下し、女性は更年期まで増加し、以後減少していた。
2)糖尿病に関してBMI,血糖、HbA1C、罹患期間は、有意差は認めなかった。合併症(網膜症、腎症、神経症)も差は認めなかった。他の冠危険因子の合併は高齢群に高血圧症、若年群に高脂血症がやや多かった。負荷陽性者は、若齢糖尿、高齢糖尿、高齢非糖尿群で、各々12.2、43.8、24.1%であった。陽

性者には全例胸痛の訴えはなかった。陽性者の血清脂質は、若年糖尿病群では、有意に総コレステロール濃度値が高かった。高脂血症患者数は、若年および高齢糖尿病群で多かった。高脂血症の有無で高齢者を分類しなおすと、高齢高脂血症群の負荷陽性者では糖尿病の合併が多く、脳梗塞の合併も多かった。高齢非高脂血症群の負荷陽性率が低く、糖尿病の有無も影響していなかった。

D. 考察

1)日本人高齢者でも高脂血症患者は増加していることが示唆された。
2)高齢糖尿病罹患者は運動負荷試験陽性者が非常に多く、加齢、および糖尿病の重複が強い危険因子であり、高脂血症が合併するとさらに陽性者が増加する。

E. 結論

日本人高齢者にも高脂血症罹患者が経時的に増加している。高齢糖尿病罹患者は運動負荷試験陽性者が非常に多く、高脂血症を合併するとさらに増加し定期的な検査が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. A novel β -blocker with NO releasing action, up-regulates endothelial nitric oxide synthase through β_2 -adrenergic receptor. Jayachandran M, Hayashi T, Iguchi A. *Biochem Biophys Res Commun* 2001 (in press)
2. Stabilization of atherosclerosis by a HMG-CoA reductase inhibitor - Effects of increasing basal NO and decreasing superoxide. Thakur NK, Hayashi T, Sumi D, Kan

o H, Iguchi A. Am J Physiol 2001 (in press)

3. HMG-CoA reductase inhibitor possess a novel anti-atherosclerotic effect other than serum lipid lowering effects - the relevance of endothelial nitric oxide synthase and superoxide anion scavenging action. Sumi D, Hayashi T, Iguchi A. Atherosclerosis 2001 (in press)

4. Expression of inducible nitric oxide synthase and Fas/Fas ligand correlates with the incidence of apoptotic cell death in atherosclerotic plaques of human coronary arteries. Esaki T, Hayashi T, Iguchi A. Nitric Oxide 2001 (in press)

5. Inhibition of endothelial nitric oxide synthase suppression of vasorelaxation by phanthraquinone, a component of diesel exhaust particle. Kumagai Y, Hayashi T, Endo A, Iguchi A, Shimojo N. Am J Physiol 2001 (in press)

6. Myosin light chain kinase regulates endothelial calcium and endothelium-dependent vasodilatation. Watanabe H, Hayashi T, Iguchi A, Ohashi K. FASEB J. 2001 (in press)

7. Physiological concentration of 17 β estradiol retards the progression of severe atherosclerosis induced by cholesterol diet plus balloon injury via NO. Hayashi T, Esaki T, Iguchi A. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000 20 1613-1621

8. Dehydroepiandrosterone retards atherosclerosis formation through the conversion to estrogen - The possible role of nitric oxide - Hayashi T, Sumi D, Iguchi A. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000 20 782-792

9. Estriol replacement improves endothelial function and bone mineral density in elderly women. Hayashi T, Ito I, Iguchi A. Journal of gerontology 2000 55 B183-190

10. Inhibition of inducible nitric oxide synthase gene expression by indomethacin or ibuprofen in β -amyloid protein-stimulated J774 cells. Ogawa O, Umegaki H, Hayashi T, Iguchi A. European Journal of Pharmacology 2000 408 137-141

11. Endothelium-dependent relaxation of rabbit atherosclerotic aorta was not restored by control of hyperlipidemia - Possible role of peroxynitrite. Hayashi T, Esaki T, Muto E, Sumi D, Iguchi A. Atherosclerosis 1999 147 349-367

12. 日本人の血清脂質10年間の推移 葛谷雅文、下方浩史、神田茂、安藤富士子、井口昭久
動脈硬化 2000 28 179

13. 林 登志雄、井口昭久 女性の血管機能 Heart View 4:762-767、2000

14. 林 登志雄、井口 昭久 高齢者高脂血症:治療目標と治

療の実際 内科学 2001 (印刷中)

15. 林 登志雄 スタチンの新たな抗動脈硬化作用-冠動脈危険因子と内皮保護作用- 血管医学 2001 (印刷中)

16. 林 登志雄、井口昭久 動脈硬化症における加齢と性の役割 内分泌糖尿病科 2001 (印刷中)

17. 林 登志雄、井口昭久 高齢者と小児の治療戦略 カレントセラピー 高脂血症診療 2001 (印刷中)

18. 林 登志雄、井口 昭久 内分泌代謝-高脂血症-高齢者及び女性の治療 Mebio 2001 (印刷中)

2. 学会発表

1st International Conference Biology, Chemistry and Therapeutic Applications of NO. June 3-7, San Francisco USA

1. THAKUR Navin Kumar, HAYASHI Toshio, IGUCHI Akihisa
The effect of aging and hyperglycemia on NO mediated action in rat aorta relation of eNOS and guanylate cyclase.

2. HAYASHI Toshio, SUMI Daigo, IGUCHI Akihisa
The effect of estriol, weak estrogen, on progression and regression of rabbit atherosclerosis - the relation of NO -

3. SUMI Daigo, HAYASHI Toshio, IGUCHI Akihisa.
A new beta-blocker: Nipradilol up-regulates endothelial nitric oxide synthase expression through beta 2-adrenergic receptor without affecting caveolin-1 expression in endothelial cells.

X XIIth International Symposium on Atherosclerosis.
June 25-29, 2000 Stockholm, Sweden

1. HAYASHI Toshio, IGUCHI Akihisa
A HMG-CoA reductase inhibitor retards progression of atherosclerosis and regressed atherosclerosis in the rabbit aorta.

2. HAYASHI Toshio, IGUCHI Akihisa
Estriol replacement improves endothelial function for 2 years in octogenation.

73rd American Heart Association Scientific Sessions
Nov. 1-15, 2000 New Orleans, LO, USA

1. HAYASHI Toshio, IGUCHI Akihisa
In vivo Gene transfer of eNOS, but not iNOS or eNOS plus iNOS regresses advanced atherosclerosis

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許所得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告書

プラバスタチン投与高齢高脂血症患者の血清脂質値と心イベント発症に関する研究

分担研究者 森 聖二郎 千葉大学・第二内科・講師

研究要旨 千葉県下で行われたCLIP (The Chiba Lipid Intervention Program Study) 特別調査、すなわちプラバスタチン投与症例の大規模前向き予後調査のサブ解析を行った。本調査には、65歳以上の高齢者が935名おり、そのうち男性は210名、女性は725名であり、プラバスタチンの平均投与量は 10.2 ± 2.06 mg/日であった。心イベント発症と血清脂質値との間の関連性を階層分析により検討した結果、女性では、血清LDL-コレステロール値あるいはトリグリセライド値が高いほど、またHDL-コレステロール値が低いほど、心イベントの発症率が増加する傾向が認められた。同様の検討を男性で行っても、このような傾向は認められなかった。今後は多変量解析ならびにCoxモデルなどの手法を用いて、より詳細に各種動脈硬化危険因子の心イベント発症に及ぼす影響を評価する必要がある。

A. 研究目的

近年、多くの大規模介入試験により、コレステロール低下療法は冠動脈疾患の一次予防ならびに二次予防効果のあることが明らかにされた。しかし、これらの報告はヨーロッパやアメリカを中心に行われたものであり、残念ながら、わが国において行われた成績は皆無である。このため人種的に異なるわが国においても、これらの成績を同様にあてはめて考えて良いか否かについては今のところ不明である。さらに、これらの介入試験には高齢者も含まれてはいるものの、初めから高齢者のみを対象としたものではなく、したがってそのサブ解析によって得られる高齢者のコレステロール低下療法の効果は、初めから高齢者のみを対象に試験を行っても同様に観察されるものかどうかは、厳密には明らかとは言えない。以上のことから、わが国においても、高齢者を対象に、大規模な前向き介入調査を行

う必要があることは論を待たない。しかしながらその前段階の研究として、まずは高脂血症治療を受けている高齢者を前向きに追跡することにより、各種危険因子の動脈硬化性疾患発症に及ぼす影響を評価することは重要な意味が有ると思われる。そこで、今回、我々は千葉県下で行われたCLIP

(The Chiba Lipid Intervention Program Study) 特別調査、すなわちプラバスタチン投与症例の大規模前向き予後調査のサブ解析を行うこととした。

B. 研究方法

本調査には、千葉県下の多施設の194人の医師が参加し、23病院と111診療所を受診している高脂血症患者の中から、1990年4月から1993年11月までの間に登録された3249名を対象に行われた。登録後、これらの患者にはプラバスタチンの投与が開始された。なお、現在、本調査の成績の全貌に

関しては、論文作成発表の最中であり、最終的に公表が決定するまでは、詳細を記述するのは差し控えたい。いずれにしても、このうち65歳以上の高齢者が935名おり、そのうち男性は210名、女性は725名であった。診断名は高脂血症が926名、家族性高コレステロール血症が9名であった。合併症に関しては、有りとする者が751名、その内訳は肝疾患36名、腎疾患12名、心疾患33名、脳血管障害36名、糖尿病183名、高血圧549名、消化器疾患83名、その他122名であった。患者の年齢区分は60代（65歳以上）が男性93名、女性326名、70代がそれぞれ111名、364名、80代が6名、34名、90代が0名、1名であった。身長は 152.1 ± 7.89 cm、体重は 54.1 ± 8.86 kg、BMIは 23.4 ± 3.25 、収縮期血圧は 142.3 ± 17.51 mmHg、拡張期血圧は 80.5 ± 10.18 mmHg、プラバスタチンの平均投与量は 10.2 ± 2.06 mg/日、血清総コレステロール値は 260.1 ± 29.76 mg/dl、HDL-コレステロール値は 52.5 ± 15.47 mg/dl、LDL-コレステロール値は 172.8 ± 32.83 mg/dl、トリグリセリド値は 176.6 ± 106.17 mg/dlであった。

C. 研究結果

血清総コレステロールは男性では治療前平均値255.1 mg/dlから治療後3カ月で210.0 mg/dlと低下し、その後はプラトーとなり、治療後60カ月で205.2 mg/dlであった。女性では、治療前平均値261.5 mg/dl、治療後3カ月で215.3 mg/dl、治療後60カ月で215.2 mg/dlであった。全例での総コレステロール低下率は-17.4%であった。血清トリグリセライドは男性では治療前平均値205.5 mg/dlから治療後漸減し、治療後60カ月で152.4 mg/dlであった。女性では、治療前平均値168.3 mg/dl、治療後60カ月で137.6 mg/dlであった。血清HDL-コレステロールは男性では治療前平均値50.0 mg/dlから治療後漸増し、60カ

月で57.0 mg/dlであった。女性では、治療前平均値53.2 mg/dl、治療後60カ月で59.5 mg/dlであった。血清LDL-コレステロールは男性では治療前平均値165.2 mg/dlから治療後3カ月で126.0 mg/dlと低下し、その後はプラトーとなり、治療後60カ月で120.1 mg/dlであった。女性では、治療前平均値174.8 mg/dl、治療後3カ月で128.9 mg/dl、治療後60カ月で128.4 mg/dlであった。

まずはじめに、心イベントすなわち心筋梗塞ならびに狭心症の発症と血清脂質値との間の関連性を階層分析により検討した。

女性でLDL-コレステロールの治療前値と心イベントとの関連を検討すると、LDL-コレステロール値100 mg/dl以下では0イベント、100-150 mg/dlで1イベント/605人・年 (0.165%)、150-200 mg/dlで6イベント/1650人・年 (0.364%)、200 mg/dl以上で3イベント/548人・年 (0.547%) であり、LDL-コレステロールが高いほど心イベントの発症率が増加する傾向が認められた。同様の検討を男性で行っても、このような傾向は認められなかった。

女性でトリグリセライドの治療後値と心イベントとの関連を検討すると、トリグリセライド値100 mg/dl以下では3イベント/712人・年 (0.421%)、100-150 mg/dlで2イベント/1100人・年 (0.180%)、150-200 mg/dlで1イベント/332人・年 (0.301%)、200-250 mg/dlで2イベント/330人・年 (0.606%)、250 mg/dl以上で2イベント/211人・年 (0.947%) であり、100 mg/dl以上に限ればトリグリセライドが高いほど心イベントの発症率が増加する傾向が認められた。同様の検討を男性で行っても、このような傾向は認められなかった。

女性でHDL-コレステロールの治療前値と心イベントとの関連を検討すると、HDL-コレステロール値40 mg/dl以下では

4イベント/398人・年 (1.010%)、40-50 mg/dlで4イベント/1030人・年 (0.388%)、50-60 mg/dlで2イベント/567人・年 (0.353%)、60 mg/dl以上で0イベントであり、HDL-コレステロールが低いほど心イベントの発症率が増加する傾向が認められた。同様の検討を男性で行っても、このような傾向は認められなかった。

女性でHDL-コレステロールの治療後値と心イベントとの関連を検討すると、HDL-コレステロール値40 mg/dl以下では3イベント/196人・年 (1.531%)、40-50 mg/dlで5イベント/970人・年 (0.515%)、50-60 mg/dlで1イベント/336人・年 (0.298%)、60 mg/dl以上で1イベント/1150人・年 (0.087%)であり、HDL-コレステロールが低いほど心イベントの発症率が増加する傾向が認められた。同様の検討を男性で行っても、このような傾向は認められなかった。

その他の血清脂質の治療前値ならびに治療後値と心イベント発症との間には、単純な階層分析を行った範囲内では特に関連性を見出し得なかった。

D. 考察

今回の検討では、女性では、血清脂質値と心イベント発症との間にある程度意味のある関連性を見出すことができたものの、男性を対象にした場合、これらの関連性を見出すことはできなかった。この理由は不明であるが、男女差という点では、男性の喫煙率が女性に比し明らかに高値であったことの影響が考えられる。しかし、総じて、血清脂質値と心イベント発症との間に、理論的に予想される関連性を見出すことは困難であった。その理由として、症例数の絶対的不足、あるいはイベント発症率がそもそも低値であったことなど、様々な原因が考えられる。しかしながら、今回解析対象となった症例では、脂質代謝異常以外にも複数の動脈硬化危険因子を有する場合

が多く、そのため、脂質代謝異常単独の影響がマスクされた可能性もある。今回の検討は単純な階層分析のみであり、今後は多変量解析ならびにCoxモデルなどの手法を用いて、より詳細に各種動脈硬化危険因子の心イベント発症に及ぼす影響を評価する必要があると思われる。

興味深いことに、血清トリグリセライド値は治療中徐々に減少し、一方、HDL-コレステロール値は徐々に増加した。この理由は不明であるが、プラバスタチンの長期投与による直接的な薬理効果である可能性がある。あるいは、5年間にわたる治療中に医師から食事療法ならびに運動療法の指導も受けていたため、ライフスタイルが好ましい方向に変化したためである可能性も否定できない。

E. 結論

5年間にわたりプラバスタチンを投与された65歳以上の高齢者935名について、心イベント発症と血清脂質値との間の関連性を階層分析により検討した。その結果、女性では、血清LDL-コレステロール値あるいはトリグリセライド値が高いほど、またHDL-コレステロール値が低いほど、心イベントの発症率が増加する傾向が認められた。同様の検討を男性で行っても、このような傾向は認められなかった。今後は多変量解析ならびにCoxモデルなどの手法を用いて、より詳細に各種動脈硬化危険因子の心イベント発症に及ぼす影響を評価する必要がある。

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 倍に上昇するとされている。今回我々は、国立肥前療養所と共同で佐賀県背振村の健常高齢者を対象として、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、横断的研究を施行した。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た。その結果、無症候性脳梗塞の発症は、血清中のホモシスチン値の上昇と関連していることが明らかにされた。

A. 研究目的

昨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横断的研究を施行した。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た。

B. 研究方法

佐賀県背振村の 66 才以上の 153 人の住民を対象に、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いた。このとき、頭部 MRI を施行し、脳内病変を細部にわたり明らかにした。同時に、診察を行い理学的小および神経学的異常所見の有無について検討した。採血項目として、血糖値、血清脂質、尿酸値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、葉酸値を測定し、葉酸の代謝酵素である

methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 遺伝子のポリモルフィズムについても検討を加えた。

(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. 研究結果

全対象者 153 人のうち 38 人 (24.8%) に無症候性脳梗塞 (silent brain infarction; SBI と略) を認めた。また、SBI 群においては、非 SBI 群に比較して、血清ホモシスチン値が有意に上昇していた (SBI 群 $13.6 \pm 4.1 \mu\text{mol/L}$, 非 SBI 群 $11.0 \pm 3.3 \mu\text{mol/L}$, $p=0.0004$) (TABLE 1)。また、血清ホモシスチン値をそのレベルによって、高値群 ($15.1 \mu\text{mol/L}$ 以上)、中等度上昇群 ($11.6-15.0 \mu\text{mol/L}$)、正常群 ($11.5 \mu\text{mol/L}$ 以下) の三段階に分類した場合、年齢、性別 (男性)、喫煙の有無、アルコール消費の有無および血清葉酸値が血清ホモシスチン値の上昇に相関していた (TABLE 2)。また、血清ホモシスチン値を三段階に分けて検討した結果、それぞれの群における SBI の発症率の比較では、高値群では正常群に対する odds 比は、4.5 (信頼区間 1.5-13.5)、中等度上昇群では正常群に対する odds 比が 2.8 (1.1-7.0) といずれも有意に上昇していた (Model A) (TABLE 3)。また、性差を適合させても、それぞれの odds 比は、高値群で 4.7 (1.6-13.8)、中等度上昇群で 2.6 (1.0-6.6) と有意に上昇していた (Model B)。さらに、血圧、腎機能を適合させると、

それぞれの odds 比は、6.0 (2.1-16.9)、3.2 (1.3-8.1) となり、いずれも有意に上昇していた (Model C)。最後に、喫煙歴およびアルコール摂取を適合させると odds 比はそれぞれ 4.5 (1.5-13.3)、2.3 (0.9-6.1) といずれも有意に上昇していた (Model D)。しかし、血清ホモシスチン値および葉酸値と MTHFR 遺伝子の多型性との間には、相関は認められなかった。また、今回の研究では、糖尿病の有無、body mass index、ヘマトクリット値、血清総コレステロール値、血清 HDL-コレステロール値と SBI の発症率との有意な相関は認められなかった。

D. 考察

本研究では、無症候性脳梗塞の発症率は、153 名中 38 名 (24.8%) であり、この値は、これまでのいくつかの報告とほぼ一致していた。本研究の特色として、一般住民を対象として、MRI が施行され、通常では診断し難い無症候性脳梗塞が正確に把握されており、その発症に関与する危険因子が多因子解析を用いて行われていることがあげられる。その結果、無症候性脳梗塞の発症には血清のホモシスチン値がきわめて重大な意味を持つことが明らかにされたが、その値は、遺伝子的要因よりも、喫煙、アルコール摂取などの生活習慣によって規定される可能性が示唆された。これまで、血清ホモシスチン値は、心筋梗塞および症候性脳梗塞の重大な危険因子として注目されてきたが、本研究によって、無症候性脳梗塞の重要な危険因子の一つであることが明らかにされた。無症候性脳梗塞の患者は、その後、症候性脳梗塞を発症する確率が 10 倍と高値であることから、今後、MRI を用いて早期に診断し、生活習慣などを改め、血清ホモシスチン値を早期に是正できれば、症

候性脳梗塞の発症を抑制できる可能性があり、本研究の結果は、きわめて重要な意義を有していると言える。また、血清ホモシスチン値は、高齢者で高頻度に上昇しているといわれ、ビタミンの一種である葉酸の投与によって是正可能なこともあり、すでに欧米の一部で開始されている食物への葉酸の補充療法について、今後、我が国でも積極的にとり入れる必要があるのではないかと考えられる。今後、これらの可能性も視野に入れながらのホモシスチン値に関する前向き研究が必要であると思われる。

E. 結論

高齢者を対象とした住民検診において、約 25%に無症候性脳梗塞が診断され、その危険因子として高ホモシスチン血症の重要性が示唆された。高ホモシスチン血症は、MTHFR 遺伝子多型と関連はなく、むしろ、性差(男性)、年齢、喫煙およびアルコール摂取との関連が認められた。今後、葉酸の補充等による高ホモシスチン血症の是正が脳微小血管病変の進行抑制に寄与する可能性が示唆された。

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* 247:255-259, 2000.
2. M. Yamaya, M. Yanai, T. Ohruji, H. Arai, H. Sasaki. Interventions to prevent pneumonia among older adults. *J Am Geriatr Soc* 49:85-90, 2001.
3. T. Matsui, H. Arai, T. Yuzuriha, H. Yao, M. Miura, Y. Yashiguchi, S.

Higuchi, S. Matsushita, M. Morikawa, A. Kato, H. Sasaki. Elevated plasma homocysteine levels as a risk factor for silent brain infarction in elderly people. *Stroke* (in press)

TABLE 1. Distribution of Characteristics According to Presence or Absence of SBI

Variables	SBI (+) (N=38)	SBI (-) (N=115)	P
Clinical			
Sex (male/female), n/n	16/22	14/101	<0.0001
Age, y	79.3±5.4	75.8±5.0	0.0004
Hypertension (+), n/N (%)	23/38 (60.5)	40/116 (34.5)	0.0046
Diabetes mellitus (+), n/N (%)	2/38 (5.3)	5/116 (4.3)	NS
Habits of smoking and alcohol consumption			
Current smoking (+), n/N (%)	14/38 (36.8)	11/116 (9.5)	<0.0001
Alcohol consumption (+), n/N (%)	15/38 (39.5)	15/116 (12.9)	0.0003
Blood biochemistry and MTHFR polymorphism			
Homocysteine, $\mu\text{mol/L}$	13.6±4.1	11.0±3.3	0.0004
Folate, ng/mL	6.5±2.4	7.7±2.7	0.012
Vitamin B ₁₂ , pg/mL	445.1±215.2	561.2±261.0	0.014
Predicted creatinine clearance, mL/min	51.1±17.0	54.7±14.1	NS
Packed cell volume, %	37.4±4.9	36.9±3.5	NS
Total cholesterol, mg/dL	188.4±41.6	196.5±34.5	NS
HDL cholesterol, mmol/L	58.5±15.0	58.1±13.7	NS
MTHFR genotype, n			
C/C	8	43	
C/T	23	51	NS
T/T	7	21	

Values are mean±SD or as indicated. For predicted creatinine clearance, see Reference 13.

TABLE 2. Baseline Characteristics of Participants According to Tertiles of pHcy Levels

Variables	pHcy Levels, $\mu\text{mol/L}$			P
	≤11.5 (N=97)	11.6–15.0 (N=34)	≥15.1 (N=22)	
Age, y	75.3±4.9	77.6±4.6	81.5±5.2	<0.0001
Sex (male/female), n/n	9/88	10/24	11/11	<0.0001
Hypertension (+), n (%)	35 (36.1)	14 (41.1)	14 (63.6)	0.06
Current smoking (+), n (%)	6 (6.2)	10 (29.4)	9 (40.9)	<0.0001
Alcohol consumption (+), n (%)	10 (10.3)	10 (29.4)	10 (45.5)	0.0002
Vitamin B ₁₂ , pg/mL	567.4±253.0	466.5±245.8	479.4±258.4	0.07
Folate, ng/mL	7.9±2.7	6.9±2.8	6.2±2.4	0.01

Values are mean±SD or number (%) of participants. P values are ANOVA for continuous variables or χ^2 test for dichotomous variables.

TABLE 3. Relative Risk of SBI According to Tertile of pHcy Levels

pHcy	Odds Ratio (95% CI)			
	Model A	Model B	Model C	Model D
≤11.5 $\mu\text{mol/L}$	1.0	1.0	1.0	1.0
11.6–15.0 $\mu\text{mol/L}$	2.8 (1.1–7.0)	2.6 (1.0–6.6)	3.2 (1.2–8.3)	2.3 (0.9–6.1)
≥15.1 $\mu\text{mol/L}$	4.5 (1.5–13.5)	4.7 (1.6–13.8)	6.0 (1.9–19.3)	4.5 (1.5–13.3)
P	0.01	0.01	0.005	0.02

Model A was adjusted for age; model B, for sex; model C, for hypertension + creatinine clearance; and model D, for smoking + alcohol consumption.

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

著者名	論文題目	雑誌名	巻:頁、西暦年号
Murase, T., Kume, N., Kita, I., et al.	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	19:1412-1420, 1999
Yamamoto, A., Horibe, H., Mabuchi, H., Kita, I., et al.	Analysis of Serum Lipid levels in Japanese men and women according to body mass index. Increase in risk of atherosclerosis in postmenopausal women.	Atherosclerosis	143(1):55-73, 1999
Kataoka, H., Kume, N., Miyamoto, S., Kita, I., et al.	Expression of lectin-like oxidized LDL receptor-1 in human atherosclerotic lesions.	Circulation	99:3110-3117, 1999
Kita, I., Kume, N., Ishii, K., et al.	Oxidized LDL and expression of monocyte adhesion molecules.	Diabetes Research and Clinical Practice	45:123-126, 1999
Kataoka, H., Kume, N., Miyamoto, S., Kita, I., et al.	Biosynthesis and posttranslational processing of lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1). N-linked glycosylation affects the cell-surface	J. Biol. Chem.	275: 6573-6579, 2000
Murase, T., Kume, N., Kataoka, H., Kita, I., et al.	Identification of soluble forms of lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1.	Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.	20:715-720, 2000
Murayama T, Yokode M, Horiuchi H, Kita T., et al.	Overexpression of low density lipoprotein receptor eliminates apolipoprotein B100-containing lipoproteins from circulation and markedly prevents early atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice.	Atherosclerosis	153:295-302, 2000
Kita, T., Kume, N., Yokode, M., et al.	Oxidized LDL and atherosclerosis-Role of Lox-1.	Ann. N.Y. Acad. Sci.	902:95-102, 2000
Matsuzawa, Y., Itakura, H., Kita, T., et al.	Design and Baseline Characteristic of a Cohort Study in Japanese Patients with Hypercholesterolemia: The Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT)	Current Therapeutic Research.	61:219-243, 2000
Shirakawa, R., Yoshioka, A., Horiuchi, H., Kita, I., et al.	Small GTPase Rab4 Regulates Ca ²⁺ -induced α -Granule Secretion in Platelets.	J. Bio. Chem.	275:33844-33849, 2000
Shimaoka, T., Kume, N., Minami, M., Kita, I., et al.	Molecular cloning of a novel scavenger receptor for oxidized low density lipoprotein, SR-PSOX, on macrophages.	J. Biol. Chem.	275:40663-40666, 2000
北 徹 他	臨床医学の展望 老年医学	日本医事新報	No. 4010 1-12, 2001

(注) 1. 研究班員および協力者の指名にはアンダーラインを引くこと。
 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
Matsuzawa Y, et al.	Establishment of novel criteria for "obesity as a disease" in Japan.	Int J Obes	2001 in press
松澤佑次、他	新しい肥満の判定と肥満症の診断基準	肥満研究	6: 18-28, 2000
善積透、他	CTによる腹部脂肪分布評価法の普及をめざして—標準的 CT画像撮影条件の確立およびパソコン版脂肪面積計測ソフトウェアの開発—	肥満研究	6: 193-199, 2000
Nagaretani H, et al.	Visceral fat is a major determinant of multiple risk factor clustering in Japanese men with impaired glucose tolerance.	Diabetes Care	in submission
西澤均、他	肥満合併症から見た種々の体脂肪パラメーターの有用性に関する検討.	肥満研究	投稿予定
中村正、他	我が国の内臓肥満の実態評価とその生活習慣改善のための指導指針の確立	肥満研究	投稿予定
松澤佑次、他	肥満症診断基準検討委員会からのコメント:「婦人と肥満」について	肥満研究	6:216-217
Nakamura T, et al.	Magnitude of Sustained Multiple Risk Factors for Ischemic Heart Disease in Japanese Employees - A Case-Control Study -.	Japan Circulation Journal.	65:11-17, 2001
Kobayashi H, et al.	Visceral fat Accumulation Contributes to Insulin Resistance, Small-Sized Low-Density Lipoprotein, and Progression of Coronary Artery Disease in Middle-Aged Non-Obese Japanese Men.	Japan Circulation Journal.	65:193-199, 2001

- (注) 1. 研究班員および協力者の指名にはアンダーラインを引くこと。
 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。

