

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 講師

研究要旨

前回 1998 年の高齢者高脂血症管理基準の妥当性について検討し、必要ならば改訂する目的で、日本人高齢者高脂血症を対象とした介入試験の一つ Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly (PATE) Study を追加解析した。pravastatin 5 mg/day 投与の L 群 (334 名) において、投与前血清総コレステロール値 260 mg/dl 以上（治療中推定値約 240 mg/dl 以上）が、有意に年齢、性別、各種疾患で補正した心血管イベント発症リスクの増加と関連していた。同様に投与前血清トリグリセリド 150 mg/dl 以上がイベント発症と関連していたが、投与前 HDL コレステロールおよび LDL コレステロールの層別解析では有意な関連が見られなかった。また、pravastatin 10-20 mg/day 投与の S 群 (331 名) においてはこのような関連は全く見られず、介入により投与前値の意味が失われたと考えられる。他の臨床研究との比較により管理基準改訂の材料に供したい。

A. 研究目的

近年、Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)、Cholesterol and Recurrent Events (CARE) といった大規模脂質介入試験の結果が次々と発表され、高脂血症治療による虚血性心疾患予防効果が示された。これらの結果を受けて我が国の高脂血症管理基準も作成され、1997年の日本動脈硬化学会成人高脂血症ガイドラインは広く利用されてきた。ところが、昨年発表されたJapan Lipid Intervention Trial (J-LIT) の結果を受けて、日本動脈硬化学会の高脂血症管理基準は改訂案が出され現在検討中である。

一方、高齢者高脂血症については、前回1998年の本研究班による管理基準が

我が国では一般に用いられてきた。ところがJ-LITを初めとした日本人における脂質介入試験の結果が最近発表されてきたことから、新たな管理基準策定のため再評価が求められている。

そのために、各試験を同一の視点から解析し、新たな管理基準の整合性を確認する作業が必要である。分担研究者は主に、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 を担当する。PATE Study の基本的結果はすでに発表済みであるが、J-LIT などの研究と比較するため、今回脂質レベル階層による心血管疾患発症リスクの解析を中心とした再解析と評価を行った。

B. 研究方法

1) PATE Study の概要 (Ito H, et al. J Atheroscler Thromb. 2001) :

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 を投与する低用量群 (L 群) と 10-20 mg/day の pravastatin を投与する通常用量群 (S 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。エンドポイントは虚血性心疾患、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る。

全体で 665 名 (女性 527 名、男性 138 名、平均年齢 73±6 歳) 登録、平均 3.9 年追跡された。総コレステロール値は L 群 (334 名) で 11-13%、S 群 (331 名) 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 S 群で顕著であった。追跡期間中に動脈硬化イベントは L 群で 42 例に 44 件、S 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。

2) 追加解析 :

解析対象 ; 65 歳以上のみ (649 例) とした。65 歳未満は 16 例と少なく解析不能であった。

エンドポイント ; 脳血管イベント 45%、心血管イベント 48%、末梢血管イベント 7%を含むすべての血管性イベントのみ。

層別 ; 血清総コレステロール (TC) 値

により <240, 240-260, 260- mg/dl の 3 群に層別。血清トリグリセリド (TG) 値により <150, 150- mg/dl の 2 群に、血清 HDL コレステロール (HDL-C) 値により <40, 40-60, 60- mg/dl の 3 群に、血清 LDL コレステロール (LDL-C) により <140, 140-160, 160- mg/dl の 3 群に層別した。血清脂質値はすべて投与前の数値により層別し、LDL-C はフリードワルドの式を用いて算出した (TG<400 mg/dl の症例のみ)。群別 ; L 群、S 群で群別に解析した。解析項目 ; 投与前 TC、TG、HDL-C、LDL-C の各区分毎の発症率を算出。性、年齢 (<75 歳、≥75 歳)、糖尿病、高血圧症、喫煙の有無で調整した発症リスクを算出し、Cox 回帰分析を行った。

C. 研究結果

表 1 に L 群の解析結果を、表 2 に S 群の解析結果を示す。pravastatin 10-20 mg/day 投与により脂質レベルが個人で様々に変動するせいか、S 群では投与前の各脂質階層と心血管イベント発症との間には有意な関係を認めなかったし、その傾向も見られなかった。

一方、L 群においては、投与前 TC が 240-260 mg/dl, 260 mg/dl 以上と上昇するにしたがい TC <240 mg/dl の階層に比べて心血管イベント発症は増加して

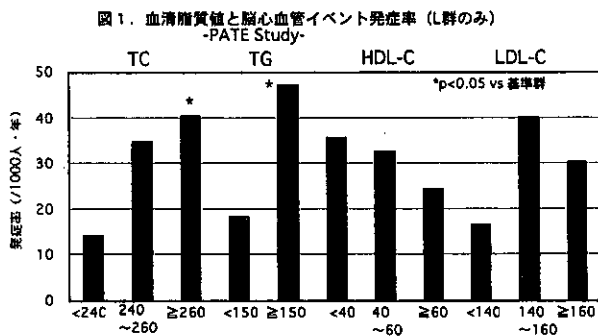
表 1. L 群 (pravastatin 5 mg/day)

区分	症例数	イベント数	発症率		95%信頼区間		
			(/1000人年)	リスク比	p値	下限	上限
TC	<240	90	5	14.13	1	-	-
	240-<260	124	17	34.87	2.511	0.0716	0.922 6.834
	260-	92	14	40.52	2.797	0.0487	1.006 7.779
TG	<150	176	13	18.59	1	-	-
	150-	130	23	47.19	2.434	0.0111	1.225 4.837
HDL-C	<40	38	5	35.80	1	-	-
	40-<60	163	21	32.70	1.023	0.9637	0.378 2.769
	60-	92	9	24.51	0.732	0.5846	0.239 2.242
LDL-C	<140	44	3	16.49	1	-	-
	140-<160	80	12	40.05	2.840	0.1106	0.788 10.241
	160-	167	20	30.21	2.070	0.2438	0.609 7.040

表2. S群 (pravastatin 10-20 mg/day)

区分	症例数	イベント数	発症率 (/1000人年)	リスク比	p値	95%信頼区間	
						下限	上限
TC	<240	90	11	31.27	1	-	-
	240-260	115	7	15.01	0.576	0.2614	1.509
	260-	99	9	22.47	0.899	0.8155	2.202
TG	<150	178	14	19.73	1	-	-
	150-	126	13	25.52	1.091	0.8253	2.374
HDL-C	<40	34	2	14.12	1	-	-
	40-60	164	11	16.69	1.342	0.7119	6.381
	60-	96	12	31.15	2.504	0.2466	11.830
LDL-C	<140	42	4	24.75	1	-	-
	140-160	79	10	30.86	1.106	0.8716	3.738
	160-	170	10	14.52	0.743	0.6312	2.494

いた。投与前TGについても、150 mg/dl以上の階層では150 mg/dl未満の階層に比べて有意にイベントが多かった(図1)。HDL-C、LDL-Cの階層については、統計学的に有意なイベント発症の差を認めなかった。



D. 考察

今回のPATE Study追加解析において、L群ではpravastatin投与前TCおよびTGの階層と心血管イベント発症との関係が見られたが、S群ではこのような関係は全く見られなかった。S群ではpravastatin 10-20 mg/dayと投与量にばらつきがあるため、投与前TCやTGが高い症例でpravastatin 20 mg/dayが投与され脂質レベルがより改善した結果、投与前値の意味が薄れてしまったのかもしれない。一方、L群ではpravastatinを5 mg/dayの一定量で投与しているので、各階層一定の割合で脂質レベルが変化し、投与前脂質レベルがイベント発症に関係したと考えられる。

L群での解析結果からTCの管理レベルを考察すると、投与前TCが260 mg/dlを越えると心血管イベントが有意に増加することがわかる。pravastatin 5 mg/day投与により追跡期間中のTCが11-13%低下したことを考慮すると、管理中のTCが240 mg/dlを越えると心血管イベントが増加することが推察される。残念ながら、今回の解析ではLDL-Cのレベルについては不明であった。また、65歳未満の症例が少なすぎて、65歳未満と65歳以上とを比較できなかった。

J-LITなど他の研究と比較した場合、PATE Study (65歳以上、L群のみ)の特徴は、1) 約3/4は女性の症例である、2) 70-80歳が50%、80歳以上が12%と後期高齢者を多く含む、3) 心血管疾患の既往例28%と2次予防例が多く含まれるといった点が挙げられる。PATE Studyのイベント発症率がJ-LITに比べて著しく高いのは、2)と3)が大きく関係しているだろう。これらの点を考慮に入れて、本解析結果を高年齢高脂血症ガイドライン作成の参考とする必要がある。

E. 結論

2次予防例、後期高齢者を含む高齢者高脂血症介入試験 PATE Studyにおいて、投与前総コレステロール260 mg/dl (治療中推定値 240 mg/dl)を越えることは心血管イベント発症のリスクとなることが示された。

F. 研究発表

論文発表

1) Akishita M, Nagano K, Ouchi Y, Toba K. Adverse drug reactions in older people with

dementia. *J Am Geriatr Soc. in press*

2) Akishita M, Yamaguchi J, Mizukawa S, Ohni M, Toba K. Geographical association of longevity and hospitalization in Japanese women. *J Am Geriatr Soc.* 50:202-4, 2002.

3) Wu L, Iwai M, Nakagami H, Chen R, Suzuki J, Akishita M, de Gasparo M, Horiuchi M. Effect of angiotensin II type 1 receptor blockade on cardiac remodeling in angiotensin II type 2 receptor null mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 22:49-54, 2002.

4) Watanabe T, Yoshizumi M, Akishita M, Eto M, Toba K, Hashimoto M, Nagano K, Liang YQ, Ohike Y, Iijima K, Sudoh N, Kim S, Nakaoka T, Yamashita N, Ako J, Ouchi Y. Induction of nuclear orphan receptor NGFI-B gene and apoptosis in rat vascular smooth muscle cells treated with pyrrolidinedithiocarbamate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 21:1738-44, 2001.

5) Wu L, Iwai M, Nakagami H, Li Z, Chen R, Suzuki J, Akishita M, de Gasparo M, Horiuchi M. Roles of angiotensin II type 2 receptor stimulation associated with selective angiotensin II type 1 receptor blockade with valsartan in the improvement of inflammation-induced vascular injury. *Circulation.* 104:2716-21, 2001.

6) Hashimoto M, Miyao M, Akishita M, Hosoi T, Toba K, Kozaki K, Yoshizumi M, Ouchi Y. Effects of long-term and reduced-dose hormone replacement therapy on endothelial function and intima-media thickness in postmenopausal women. *Menopause.* 9:58-64, 2002.

7) Takeda-Matsubara Y, Nakagami H, Iwai M, Cui T, Shiuchi T, Akishita M, Nahmias

C, Ito M, Horiuchi M. Estrogen activates phosphatases and antagonizes growth promoting effect of angiotensin II. *Hypertension.* 39:41-5, 2002.

8) Hashimoto M, Kim S, Eto M, Iijima K, Ako J, Yoshizumi M, Akishita M, Kondo K, Itakura H, Hosoda K, Toba K, Ouchi Y. Effect of acute intake of red wine on flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. *Am J Cardiol.* 88:1457-1460, 2001.

9) Watanabe T, Kim S, Akishita M, Kario K, Sekiguchi H, Fujikawa H, Mitsuhashi T, Ouchi Y, Shimada K. Circadian variation of autonomic nervous activity in patients with multivessel coronary spasm. *Jpn Circ J.* 65:593-8, 2001.

10) Akishita M, Shirakami G, Iwai M, Wu L, Aoki M, Zhang L, Toba K, Horiuchi M. Angiotensin converting enzyme inhibitor restrains inflammation-induced vascular injury in mice. *J Hypertens.* 19:1083-8, 2001.

11) Sudoh N, Toba K, Akishita M, Ako J, Hashimoto M, Iijima K, Kim S, Liang YQ, Ohike Y, Watanabe T, Yamazaki I, Yoshizumi M, Eto M, Ouchi Y. Estrogen prevents oxidative stress-induced endothelial cell apoptosis in rats. *Circulation.* 103:724-9, 2001.

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

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—高齢者血清脂質値の経年変化及び
糖尿病合併高齢者高脂血症患者の予後調査—

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講師

研究要旨

目的) 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。方法) 1) 毎年約 1 万人 (高脂血症未治療) の 10 年間 (1988—98 年) に及ぶ検診成績 (1 人平均 3.2 回受診) を横断的及び縦断的に解析した。2) 1996—99 年に当科にて運動負荷試験 (トレッドミルテスト) を施行した 363 名を性、年齢、基礎疾患、治療方法別に分類し、2001 年 12 月時点での予後調査と合わせて解析した。運動負荷は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た。ADL, IADL が基本的に自立した高齢患者 176 例を、糖尿病及び高コレステロール血症の合併により分類 (A 群、高コレステロール血症+糖尿病、B 群、高コレステロール血症のみ、C 群、糖尿病のみ、D 群、合併なし) して運動負荷陽性の危険因子、予後との関係を検討した。結果) 1) 成績は、横断的解析では前期高齢者の年代になっても血清総コレステロール値は減少しない事を示した。さらに、縦断的に生年別に検討すると高齢者を含む全ての年代 (20 代—70 歳で 10 年間観察) で血清総コレステロール値は経年的に上昇し、10 年間の間に平均約 20 mg/dl に達した。さらに女性においては中性脂肪の上昇を認めた。2) 各群の背景は例数、平均年齢、平均最大運動負荷量の順に、A 群、33 例、72 才、6.4mets, B 群、45 例、73 才、6.4mets, C 群、24 例、75 才、5.7mets, D 群 39 例、74 才、6.2mets で有意差はなかった。糖尿病罹患期間は、約 13 年で一致していた。負荷試験陽性者は A 群、52%, B 群、27%, C 群、33.3%, D 群 16% であった。結論) 日本人の血清脂質値は過去 10 年の間上昇を続けている。ADL の自立した高齢者においても、高脂血症、糖尿病は各々冠危険因子と考えられ、両危険因子が重複するとさらに重篤な危険因子となり得る。

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

対象) 1) 東海地区にある検診センターを1988-98年にわたり受診した毎年約1万人の高脂血症等未治療の受診者。

2) 平成8年4月から平成12年3月までに、名古屋大学医学部附属病院老年科でトレッドミル運動負荷テスト(以下TMT)を受けた、358名中、65歳以上、176人全員、ADL自立、痴呆はなし。

解析方法) 1) 10年間に及ぶ検診成績(1人平均3.2回受診)を各年毎に横断的に、及び受診者を10歳毎にわけて(20-70代)年代毎に10年間を縦断的に解析した。

2) TMT 施行時の血液検査成績、病歴により、高脂血症(TC220mg/dl または LDL140mg/dl 以上)、糖尿病(学会基準で分類、FBS126mg/dl 以上又は随時200mg/dl 以上または HbA1C6.5%以上、2回以上)の有無で4群に分類。TMT 検査成績に基づくシンチ、CAG 等の二次検査及び intervention の有無等により冠動脈病変を評価した。さらに、平成13年12月時点でカルテ及び電話にて現状調査をし、解析した(平均4.1年の観察)。

(倫理面への配慮)

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) 血清総コレステロールに関しては、横断的解析では1998年の段階でも若年者から60才前後まで上昇し、前期高齢者の年代に至っても減少しなかった。さらに、縦断的に生年別に検討すると高齢者を含む全ての年代(20代-70歳で10年間観察)で血清総コレステロール値は経年的に上昇し、50歳を例にとると、10年間の間に男女とも平均約20mg/dlの上昇を示した。LDL コ

レステロールも同様の結果であった。さらに女性においては中性脂肪の上昇を認めた。

2) 各群の背景は、糖尿病に関してBMI,血糖、HbA1C,は一致し、罹患期間は、約10年で有意差は認めなかった。糖尿病性合併症として、網膜症、腎症、神経症とも差は認めまなかった。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。1群、高脂血症+糖尿病36名、2群、高脂血症45名、3群、糖尿病27名、4群コントロール群36名。各々の平均年齢は70-73.2才で有意差なし。1、3群の糖尿病罹患期間は12.9、12.0年で、HbA1Cは7.8、7.6%で有意差なし。1、2群の血清脂質はTC 227.7, 233.0mg/dl, LDL-C 143.5, 149.7 mg/dlであった。トレッドミル運動負荷テストは高齢者用に平地歩行から始め、原則として症候限界性とした。負荷量は各群 5.9-7.1mets で有意差なかった。調査時点まで平均 4.1±0.4年の観察で狭心症発症、悪化、心筋梗塞発症は

1群	全体で 6/36(16.7%)	TMT 陽性者では 5/19 (26.3%)	陰性者では 1/17(5.9%)
2群	全体で 3/42(7.1%)	2/12 (16.6%)	1/30 (3.3%)
3群	全体で 1/27(3.8%)	1/9 (11.1%)	0/18 (0%)
4群	全体で 0/36(0%)	0/7 (0%)	0/29 (0%)

脳硬塞発症は

1群	全体で 6/36(16.7%)	TMT 陽性者では 4/19(21.1%)	陰性者では 2/17 (11.7%)
2群	全体で 6/42(14.3%)	2/12 (16.7%)	4/30 (13.3%)
3群	全体で 4/27(14.8%)	1/9 (11.1%)	3/18 (16.7%)
4群	全体で 1/36(2.8%)	0/7 (0%)	1/29 (3.4%)

という結果であった。

D. 考察

1) 健常日本人の血清脂質値、特に総コレステロール、LDL コレステロールは過去10年の間上昇を続けている。

2) ADLの自立した高齢者においても、高脂血症、糖尿病は各々冠危険因子と考えられるが、両危険因子が重複するとさらに重篤な危険因子となり得る。

高齢糖尿病罹患者は運動負荷試験陽性者が非常に多く、加齢、および糖尿病と

いう冠危険因子の重複が強い危険因子であるが、高脂血症が合併するとさらに試験陽性者が増加する。

E. 結論

日本人は、未治療では、血清脂質は過去10年上昇を続けている。高齢糖尿病患者は運動負荷試験陽性者が非常に多く、加齢に加え、糖尿病及び高脂血症が合併すると、短期間での冠動脈疾患進行の強い危険因子であると考えられ定期的な検査が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Watanabe H, Tran Q, Takeuchi M, Fukao M, Liu M, Kanno M, Hayashi T, Iguchi A, Seto M, Ohashi K. Myosin light chain kinase regulates endothelial calcium entry and endothelium-dependent vasodilatation. *FASEB J.* 15 282-284 2001
2. Kumagai Y, Hayashi T, Endo A, Iguchi A, Kiriya-sakai M, Sakai S, Miyauchi T, Shimojo N. Inhibition of endothelial nitric oxide synthase and suppression of vasorelaxation by phnanthraquinone, a component of diesel exhaust particle. *Am J Physiol -Regul Integr Physiol* 281 R25-30 2001
3. Kumar NT, Hayashi T, Sumi D, Kano H, Iguchi A. Stabilization of atherosclerosis by a HMG-CoA reductase inhibitor – Effects of increasing basal NO and decreasing superoxide. *Am J Physiol -Heart.Circ.Physiol* 281 H75-83 2001
4. Jayachandran M, Hayashi T, Sumi D, Iguchi A, Miller VM. Temporal effects of 17 β -estradiol on caveolin-1 mRNA and protein in bovine aortic endothelial cells. *Am J Physiol -Heart.Circ.Physiol* 281 H1327-1333 2001
5. Sumi D, Hayashi T, Thakur NK, Matsui-Hirai H, Kano H, Iguchi A. 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. *Atherosclerosis* 155 347-357 2001
6. Jayachandran M, Hayashi T, Sumi D, Thakur NK, Kano H, Ignarro LJ, Iguchi A. Up-regulation of endothelial nitric oxide synthase through β 2-adrenergic receptor-The role of a β -blocker with NO-releasing action. *Biochem Biophys Res Commun.* 280

589-594 2001

7. Sumi D, Hayashi T, Jayachandran M, Iguchi A. Estrogen prevents destabilization of endothelial nitric oxide synthase mRNA induced by tumor necrosis factor α through estrogen receptor mediated system. *Life Sciences* 69 1651-1660 2001
8. Tsunekawa T, Hayashi T, Kano H, Sumi D, Matusi-Hirai H, Thakur NK, Egashira K, Iguchi A. Cerivastatin, a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function in elderly diabetic patients within 3 days. *Circulation* 104 376-379 2001
9. Hayashi T, Ito I, Endo H, Kano H, Iguchi A. Estriol (E3) replacement improves endothelial function and bone mineral density for two years in octogenarian women. *J Am Geriatr Soc* (in press)
10. Kumar NT, Hayashi T, Sumi D, Kano H, Matsui-Hirai H, Iguchi A. A novel β adrenergic receptor antagonist with NO releasing action retards the progression of severe atherosclerosis induced by high-cholesterol diet with chronic NO synthase inhibition. *J Cardiovasc Pharmacol* (in press)
11. Nomura H, Hayashi T, Esaki T, Kanda S, Kano H, Hattori A, Iguchi A. Standardization of plasma brain natriuretic peptide concentration in elderly Japanese- relation to latent renal dysfunction and ischemic heart diseases. *J Am Geriatric Soc* (in press)
12. Sakuma I, Liu MY, Sato A, Hayashi T, Iguchi A, Kitabatake A, Hattori Y. Endothelium-dependent hyperpolarization and relaxation in mesenteric arteries of middle-aged rats: influence of oestrogen. *Br J Pharmacol*. (in press)
13. Kano H, Hayashi T, Sumi D, Matusi-Hirai H, Tsunekawa T, Endo H, Iguchi A. Estriol retards and stabilizes atherosclerosis through an NO-mediated system. *Life Science* (in press)
14. Stein JH, Carlsson CM, Hayashi T, Tsunekawa T, Kano H, Sumi D, Matsui-Hirai H, Thakur NK, Iguchi A, Egashira K. Cerivastatin and Endothelial Function in Elderly Patients With Diabetes Mellitus · Response *Circulation* 105: 32e-33e. 2002
15. Hashimoto M, Akita H, Hayashi T, Tsunekawa T, Kano H, Sumi D, Matsui-Hirai H, Thakur NK, Iguchi A, Egashira K. Cerivastatin, a Hydroxymethylglutaryl

Coenzyme A Reductase Inhibitor, Improves Endothelial Function in Elderly
Diabetic

Patients Within 3 Days · Response Circulation 105: 30e-31e. 2002

G. 知的所有権の取得状況

特になし

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

千葉大学大学院医学研究院・細胞治療学・講師

研究要旨

CLIP（The Chiba Lipid Intervention Program Study）特別調査のサブ解析として、血清総コレステロール（TC）の治療後の平均値と、治療開始時の高コレステロール血症以外の危険因子保有数が、心イベント発症に及ぼす影響について、Cox比例ハザードモデルを用いて検討した。性を調整因子とし、喫煙、肥満、糖尿病、高血圧、高トリグリセライド血症、低HDL血症を危険因子とした。TC治療後値は「<220」「220≤」の2区分、危険因子保有数は「0,1」「2」「3以上」の3区分に分類し、リスク比により影響を検討した。その結果、65歳以上の症例を対象に解析すると、TC値では220未満を1とした場合、220以上ではリスク比が2.1と、2倍以上に増加した。また、危険因子保有数では、保有数「0,1」を1とした場合、「2」では2.1、「3以上」では3.8と、保有数の増加に伴いリスク比も増加した。一方、全症例を対象に解析すると、TC値では、220以上でのリスク比が1.28と殆ど増加を認めなかったが、危険因子保有数では、「2」では2.7、「3以上」では3.0と、65歳以上の症例とほぼ同等の値を示した。以上、CLIP特別調査においては、前年度に報告したとおり、血清脂質の絶対値と心イベント発症率との間には有意な相関を見出すことはできなかったが、高コレステロール血症以外の危険因子の保有数が増加するほど、心イベントの発症リスクが増加することを明らかにすることができた。

A. 研究目的

前年度に引き続き、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。前年度の報告書に記載したとおり、CLIP特別調査では、単純な階層分析では、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できなかった。この理由は不明であるが、症例数の絶対的不足（3249例）、あるいは心イベント発症率がそもそも低値であったこと（29例）など、様々な原因が考えられる。

CLIP特別調査で解析対象となった症例では、高コレステロール血症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、高コレステロール血症単独の影響がマスクされた可能性もある。そこで今回、血清総コレステロール（TC）の治療後の平均値と、

治療開始時の高コレステロール血症以外の危険因子保有数が、心イベント（心筋梗塞、狭心症）発症に及ぼす影響について、Cox比例ハザードモデルを用いて検討した。

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。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。Cox比例ハザードモデルを用いた検討では、性を調整因子とし、喫煙、BMI（開始時 ≥ 25 ）、糖尿病合併、高血圧（開始時：SBP ≥ 140 またはDBP ≥ 90 ）、血清トリグリセライド値（開始時 ≥ 150 ）、HDL-コレステロール値（開始時 < 40 ）を危険因子とした。TC治療後値は「 < 220 」「 $220 \leq$ 」の2区分、危険因子保有数は「0, 1」「2」「3以上」の3区分に分類し、リスク比により影響を検討した。

C. 研究結果

表1に示すとおり、65歳以上の症例を対象に解析すると、TC値では220未満を1とした場合、220以上ではリスク比が2.1と、2倍以上に増加した。また、危険因子保有数では、保有数「0, 1」を1とした場合、「2」では2.1、「3以上」では3.8と、保有数の増加に伴いリスク比も増加する結果となった。

一方、全症例を対象に解析すると、表2に示すとおり、TC値では220以上でのリスク比が1.28と、殆ど増加を認めなかったが、危険因子保有数では、「2」では2.7、「3以上」では3.0と、65歳以上の症例とほぼ同等の値を示した。

D. 考察

以上の結果をまとめると、我々の解析した高コレステロール血症患者においては、血清脂質の絶対値と心イベント発症率との間には有意な相関を見出すことができなかったが、高コレステロール血症以外の危険因子の保有数が増加するほど、心イベントの発症リスクが増加することは明らかにすることができた。

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、単純な階層分析では、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できなかった。そこで、血清TCの治療後の平均値と、治療開始時の高コレステロール血症以外の危険因子保有数が、心イベント発症に及ぼす影響について、Cox比例ハザードモデルを用いて検討した。その結果、高コレステロール血症以外の危険因子の保有数が増加するほど、心イベントの発症リスクが増加することを明らかにすることができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mori, S., Murano, S., Yokote, K., Takemoto, M., Take, A., Saito, Y.: Enhanced intra-abdominal visceral fat accumulation in patients with Werner's syndrome. *Int. J. Obes.* 25: 292-295, 2001.
- 2) Takemoto, M., Kitahara, M., Yokote, K., Asaumi, S., Take, A., Saito, Y., Mori, S.: NK-104, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, reduces osteopontin expression by rat aortic smooth muscle cells. *Br. J. Pharmacol.* 133: 83-88, 2001.
- 3) Asaumi, S., Takemoto, M., Yokote, K., Ridall, A. L., Butler, W. T., Fujimoto, M., Kobayashi, K., Kawamura, H., Take, A., Saito, Y., Mori, S.: Identification and characterization of high glucose and glucosamine responsive element in rat osteopontin promoter. *Eur. J. Clin. Invest.*, in press.

表1 65歳以上の症例における心イベント（心筋梗塞、狭心症）発症リスク
 —TC治療後値と治療開始時の危険因子保有数別—

	RR	(95 % CL)	P value
TC<220mg/dl*	1.0		
TC≥220mg/dl	2.10	(0.69~6.35)	0.191
*reference group			
高TC血症以外の危険因子**保有数			
0, 1*	1.0		
2	2.10	(0.47~9.43)	0.334
3+	3.83	(0.94~15.65)	0.061
*reference group			
**糖尿病、高血圧、喫煙、肥満、高TG血症、低HDL-C血症			

RR: Risk Ratio, CL: Confidence Limits

表2 全症例における心イベント（心筋梗塞、狭心症）発症リスク
 —TC治療後値と治療開始時の危険因子保有数別—

	RR	(95 % CL)	P value
TC<220mg/dl*	1.0		
TC≥220mg/dl	1.28	(0.57~2.87)	
*reference group			
高TC血症以外の危険因子**保有数			
0, 1*	1.0		
2	2.7	(1.0~7.3)	0.055
3+	3.0	(1.1~8.2)	0.035
*reference group			
**糖尿病、高血圧、喫煙、肥満、高TG血症、低HDL-C血症			

RR: Risk Ratio, CL: Confidence Limits

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、我が国では高齢化の進行とともに、アルツハイマー型痴呆の患者が急増している。一方、高脂血症の代表的治療薬であるスタチン系薬剤がアルツハイマー病を予防する効果があることが報告され、アルツハイマー病発症における高コレステロール血症の関与が示唆されている。本研究で私は、血清コレステロール値はアルツハイマー病の指標の一つである脳脊髄液（CSF）中のアミロイドβ蛋白（Aβ）1-42 と有意な相関を示し、高コレステロール血症の患者で CSF-Aβ 1-42 が低下している事を明らかにした。本研究結果から、アルツハイマー病患者において、コレステロールが Aβ の蓄積に基づく脳病変の進行に深く関与しており、高コレステロール血症の治療がアルツハイマー病の発症予防や進行抑制に寄与する可能性が示唆された。

A. 研究目的

近年、スタチン系薬剤がアルツハイマー病(AD)を予防する効果をもつことが報告され、また高コレステロール食を与えたマウスにおいて脳内アミロイドβ蛋白（Aβ）の沈着が増大するなど、コレステロール代謝と Aβ 蓄積との関連を示唆する実験結果も相次いで報告されている。従って、高コレステロール血症によってアミロイドβ蛋白(Aβ)の産生・沈着が促進され、アルツハイマー病の発症や進行に影響を与えている可能性が示唆される。そこで我々は、当科外来通院中の AD 患者において、脳内 Aβ 代謝の指標となる脳脊髄液中 Aβ 1-42 濃度(CSF-Aβ 1-42)と血清コレステロール値との関連性について検討を行った。

B. 研究方法

53 名の外来通院中の AD 患者（年齢 72.9±7.8 歳、MMSE score 17.2±6.5）を対象とし、患者承諾のもとで腰椎穿刺を行い、Innogenetics 社の sandwich ELISA を用いて CSF-Aβ 1-42 を測定した。また血清コレステロール濃度の測定と ApoE 遺伝子多型の決定を同時に施行した。尚、スタチン系薬剤の服用者は対象から除外した。

（倫理面への配慮）

対象者全員およびその家族に研究の趣旨を説明し、インフォームドコンセントを得た上で研究が施行された。

C. 研究結果

CSF-Aβ 1-42 値は加齢の影響を受けないものの、MMSE スコアと有意な正の相関を示した。また

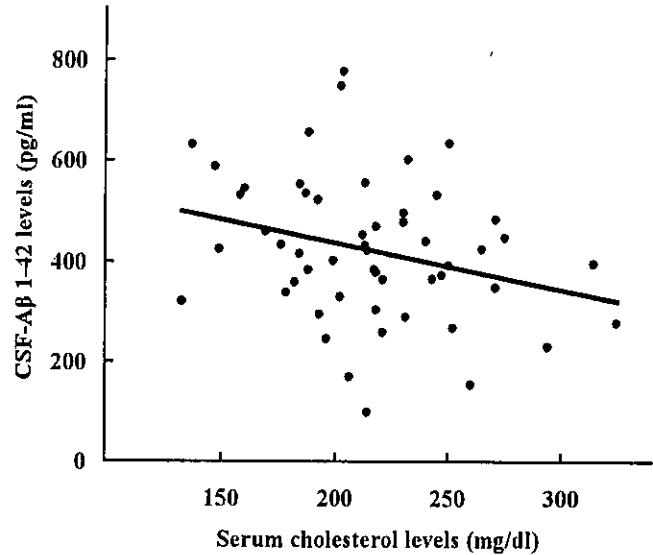
ApoE-E4 の保有者は非保有者に比べて血清コレステロール値が有意に上昇していた。そして、血清コレステロール値は、年齢やMMSEスコアとは無関係であったが、CSF-A β 1-42 値と有意な負の相関を示し($r=-0.276$, $p=0.045$)、CSF-A β 1-42 値を決定する独立した因子であった (図)。

D. 考察

近年、スタチン系薬剤がアルツハイマー病(AD)を予防する効果をもつことが報告された(Jick H et al. *Lancet* 2000;356:1627-1631.)。また高コレステロール食を与えたマウスにおいて脳内アミロイド β 蛋白(A β)の沈着が増大する(Refolo LM et al. *Neurobiol Dis* 2000; 7:321-331.)など、コレステロール代謝とA β 蓄積との関連を示唆する実験結果も相次いで報告されている。従って、高コレステロール血症によってアミロイド β 蛋白(A β)の産生・沈着が促進され、アルツハイマー病の発症や進行に影響を与えている可能性が示唆されている。本研究では、血清コレステロール値はCSF-A β 1-42 と有意な相関を示し、高コレステロール血症の患者でCSF-A β 1-42 が低下する傾向を認めた。CSF-A β 1-42 の低下は、脳内A β の蓄積の増大および残存脳機能の低下を反映すると考えられていることから、コレステロールの代謝が脳神経細胞の働きに深く関与している事が明らかにされた。

E. 結論

血清コレステロール値はCSF-A β 1-42 と有意な相関を示し、高コレステロール血症の患者でCSF-A β 1-42 が低下する傾向を認めた。本研究結果から、AD患者において、コレステロールがA β の蓄積に基づく脳病変の進行に深く関与しており、高コレステロール血症の治療がADの発症予防や進行抑制に作用する可能性が示唆された。



F. 研究発表

論文発表

1. Okamura N, Arai H, Maruyama M, et al. Serum cholesterol and cerebrospinal fluid amyloid β protein in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 49:1738-1739, 2001.
2. Yamaya M, Yanai M, Ohru T, Arai H, Sasaki H. Interventions to prevent pneumonia among older adults. *J Am Geriatr Soc* 49:85-90, 2001.
3. Wada H, Nakajoh K, Satoh-Nakagawa T, Suzuki T, Ohru T, Arai H, Sasaki H. Risk factors of aspiration pneumonia in Alzheimer's disease patients. *Gerontology* 47:271-276, 2001.
4. Yamaya M, Yanai M, Ohru T, Arai H, Sekizawa K, Sasaki H. Antithrombotic therapy for prevention of pneumonia. *J Am Geriatr Soc* 49:687-688, 2001.

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.
Murase, T., Kume, Kita, T., 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., Kita, T., 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., Kita, T., et al.	Expression of lectin-like oxidized LDL receptor-1 in human atherosclerotic lesions	Circulation	99:3110-3117, 1999
Kita, T., Kume, N., Ishii, K., Horiuchi, H., et al.	Oxidized LDL and expression of monocyte adhesion molecules.	Diabetes Research and Clinical Practice	45:123-126, 1999
Kataoka, H., Kume, N., Kita, T., et al.	Biosynthesis and Post-translational processing of Lectin-like Oxidized low density lipoprotein Receptor-1(Lox-1).	The Journal of Biological chemistry	275:6573-6579, 2000
Murase, T., Kume, N., Kita, T., et al.	Identification of soluble forms of lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1.	Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.	20: 715-720, 2000
Matsuzawa, Y., Itakura, H., Kita, T., et al.	Design and Baseline Characteristics of a Cohort Study in Japanese Patients with Hypercholesterolemia;The Japan Lipid Intervention Trial(J-LIT).	Current Therapeutic Research.	61: 219-243, 2000
Fujiwara, Y., Shinkai, S., Watanabe, S., Kita, T., et al.	The Effect of Chronic Medical Conditions on Functional Capacity Changes in Japanese Community-Dwelling Older Adults.	J. Aging Physical. Activity	8: 148-161, 2000
Shirakawa, R., Yoshioka, A., Horiuchi, H., Kita, T., et al.	Small GTPase Rab4 Regulates Ca ²⁺ -induced α -Granule Secretion in Platelets.	J. Biol. Chem.	275: 33844-33849, 2000
Nakamura, T., Tsubono, Y., Kita, T., et al.	Magnitude of Sustained Multiple Risk Factors for Ischemic Heart Disease in Japanese Employees - A Case-Control Study-	Jpn. Circ. J.	65: 11-17, 2001
Morimoto, M., Kume, N., Miyamoto, S., Kita, T., et al.	Lysophosphatidylcholine Induces Early Growth Response Factor-1 Expression and Activates the Core Promoter of PDGF-A Chain in Vascular Endothelial Cells.	Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.	21: 771-776, 2001
Kataoka, H., Kume, N., Miyamoto, S., Kita, T., et al.	Oxidized low density lipoprotein (Ox-LDL) modulates Bax/Bcl-2 through lectin-like Ox-LDL receptor-1 in vascular smooth muscle cells.	Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.	21: 955-960, 2001
Sano, H., Sudo, T., Yokode, M., Kita, T., et al.	Functional Blockade of Platelet-derived Growth Factor Receptor - β but Not of Receptor - α Prevents Vascular Smooth Muscle Cell Accumulation in the Fibrous Cap Lesions in Apolipoprotein E-deficient Mice.	Circulation	103: 2955-2960, 2001

(注) 1. 研究班員および協力者の署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

雑誌

著者名	論文題目	雑誌名	巻:頁、西暦年号.
Yanagita, M., Arai, H., Ishii, K., Kita, T., et al.	Gas 6 regulates mesangial cell proliferation through Axl in experimental glomerulonephritis.	Am.J. Pathol.	158: 1423-1432, 2001
Yoshioka, A., Shirakawa, R., Nishioka, H., Kita, T., et al.	Identification of protein kinase C as an essential, but not sufficient, cytosolic factor for Ca ²⁺ -induced α - and dense-core granule secretion in platelets.	J. Biol. Chem.	276: 39379-39385, 2001
Minami, M., Kume, N., Shimaoka, T., Kita, T., et al.	Expression of SR-PSOX, a novel cell-surface receptor for atherogenic oxidized low density lipoprotein, in human atherosclerotic lesions.	Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.	21: 1796-1800, 2001
Yanagita, M., Arai, H., Nakano, T., Kita, T., et al.	Gas6 induces mesangial cell proliferation via latent transcription factor STAT3.	J Biol Chem,	276: 42364-42369, 2001
Ho, H. K., Matsubayashi, Kita, T., et al.	Hypertension in Japanese old-old.	Lancet	359: 804, 2002
Yanagita, M., Ishimoto, Y., Arai, H., Kita, T., et al.	Essential role of Gas6 for glomerular injury in nephrotoxic nephritis.	J. Clin. Invest.	110: 239-246, 2002
Tanaka, M., Matsubayashi, K., Yokode, M., Kita, T.	Donepezil and athetosis in an elderly patient with Alzheimer's disease.	J. Am. Geriatr. Soc.	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、印刷中のものも記載すること。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者名	論文題目	書籍名	頁、西暦年号.
Kita, T., Kume, N., Ishii, K., et al.	LOX-1 and Atherosclerosis.	Gerontological Approaches to Care for the Aged in the 21st Century Proceedings of the 6th Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology.	59-64, 2000