

ムを構築した。CRCは登録施設においてその施設に適したスクリーニングの実施、必要検査項目の同定、説明同意取得の補助、登録割付け票の登録センターへの送付、施設における進捗状況の把握と管理を行った。CRC教育も引き続き実施した。

登録センターには4名のリサーチアシスタントが常駐しているが、本年度はCRCとしても近隣の施設で支援業務をおこなった。登録センターにおいては約100例の症例について登録割付けをおこない、その後のフォローアップ、データ管理を行った。分担研究者の宮川らは自身の施設の看護師を教育し、派遣ではなく施設の看護師やクラークが臨床試験業務をおこなった。

B.3.本試験に関連する評価項目の代替エンドポイントとしての検討の必要性

琉球大学病院に通院中の患者および正常対象者においてインスリン感受性をグルコースランプ法で測定、血管内皮機能はHyperemia法およびアセチルコリン前腕動脈動注法により測定した。アディポネクチン血中濃度を測定した。アセチルコリンにL-NMMAを併用するNO依存性血管内皮機能の標準化をおこない、妥当性を検討した。

北海道端野・壮瞥町住民検診受信者1458名より無作為に抽出した18歳から90歳の男性383名(平均年齢65歳)を対象とし、空腹下で身長、体重を測定の後血圧を測定し、朝食前空腹時に採血を行った。測定項目は血圧、body mass index (BMI)、空腹時血糖(FBS)、空腹時血漿インスリン値(IRI)、総コレステロール(TC)、トリグリセリド(TG)、HDLコレステロール(HDL-C)、血漿アディポネクチン値及びPWVである。インスリン感受性の指標としてFBSとIRIよりHOMA指数($FBS \times IRI / 405$)を算出した。PWVはABI-formを使用し上腕動脈-足首動脈間のPWVを計測、左右の平均値を採用した。

B.4.個別治療へ向けて一降圧利尿薬の降圧効果、有害反応に影響する遺伝的因子

大阪大学医学部附属病院老年・高血圧内科受診者を対象とした。昨年度の研究では、遺伝性低血圧症の原因遺伝子であるサイアザイド感受性

NaCl共輸送体(TSC)遺伝子の多型が、女性において早期発症高血圧のリスクであることを示した。本年はさらに、TSC遺伝子多型の異なる対象者について、利尿薬投与によるNa利尿への影響の検討や、投与前後の末梢血トランスクリプトーム解析を実施した。

国立循環器病センター高血圧腎臓内科に通院中の高血圧患者のうち、サイアザイド系利尿薬を投与された76名を対象とした。平均血圧で5mmHg以上の降圧を認めた群を反応群と定義した。遺伝子多型は、これまで利尿薬や食塩感受性との関係が示唆されている*GNB3* C825T、*ADD1* Gly460Trpに加え、サイアザイド感受性Na-Cl共輸送体遺伝子(*TSC*)、サイアザイド利尿薬感受性のゴードン症候群の原因遺伝子である*WNK1*、*WNK4*、ミネラルコルチコイド受容体遺伝子(*MLR*)、レニン・アンジオテンシン系や交感神経系の遺伝子などを、ダイレクト・シーケンスにより1塩基多型(SNP)を同定し、17の候補遺伝子について合計48多型をタイプングした。

C & D. 結果(進捗状況)と考察

C&D.1.高齢者高血圧患者における降圧利尿薬の安全性に関するランダム化臨床試験および実施のための基盤整備

現在本研究は症例登録を開始しているが、多くの大学病院や基幹施設の治験管理室は治験ではない臨床研究の支援に関して積極的ではない。本研究では、われわれは独自にアカデミックCRCの教育を行い、各施設に試験実施支援のために派遣するという方法を用いている。現在訓練されたCRCが施設登録の支援、倫理委員会申請の補助、スクリーニング業務、手順書の作成、同意説明の補助など支援業務を行っている。この方法により外来での症例登録が円滑に進行するようになった。治験でない臨床研究の実施に関しては資金調達、基盤整備ともに極めて困難である。本研究は幸いにも厚生労働省の補助を受けられたが、全体的に見ればまだ十分ではない。「経済的に実施できない」ことがバイアスとなってしまふ。たとえば本研究をCROに依頼すると一症例あたり約200万円かかるという冗談のような見積もりが届く。医師主導型臨

床試験とは現場の医師がその診療現場での疑問を解決するために行うべきものであり、その利益は金銭よりも将来、国民が適切な治療を受けられるようになることのはずである。労力に対しては適切な対価が支払われるべきであるが、誰も直接の短期的な金銭的利益を得るわけではない。一部の治験における金銭感覚を、臨床試験に持ち込むことだけは避けるべきであろう。医師主導型、研究者主導型ということばは心時よいが、時に本質を見失った表面だけの医師主導型と称する研究が散見される。大切なことは医師主導であれ、企業が後援できる研究であれ解決すべき臨床的疑問が妥当であり、その解決がまっとうな中立的方法で適切な価格でおこなわれ、将来に国民の財産として臨床試験の結果を残すことである。

本研究が完全に実施できれば少量の降圧利尿薬併用療法の安全性や効果、費用対効果に関する妥当性が確立し、日本人における適切な用量や併用薬に関しても情報が得られる。副作用出現の危険因子まで同定することも不可能ではない。医師のみならず患者さんへも試験結果から降圧利尿薬に関する啓蒙をおこなうことにより、必要なきに安心して処方または服用していただけることになる。これは必ず心血管リスク減少、医療費の減少をもたらすことになる。そして日本においても安価で中立な立場からの真の意味での医師主導型臨床試験の実施が可能であることを示すことができる。

C&D.2. 本試験に関連する評価項目の代替エンドポイントとしての検討

血管内皮機能および血管平滑筋機能共に糖尿病患者では低下していたが、糖尿病を発症していなくても耐糖能低下患者においてもすでに両者とも低下していた。血管内皮機能はインスリン感受性と相関しており、インスリン感受性の低下が内皮機能、平滑筋機能の低下を来すと考えられる。また糖尿病発生前に既に内皮機能の低下が認められることは糖尿病発症のリスクの高い患者においては早期介入が必要であり、それに血管内皮機能は良い指標となると思われる。

血管内皮機能とアディポネクチン濃度も有意に相関した。このことも前述の結果と矛盾せず、アディポネクチンの糖尿病発症前の介入指標と

しての有用性を示唆した。

一方北海道壮瞥町における検診データからは血漿 Adipo BMI ($r=-0.35$; $p<0.001$)、logHOMA ($r=-0.50$; $p<0.001$)、TC ($r=-0.10$; $p<0.05$)、logTG ($r=-0.36$; $p<0.001$) とそれぞれ有意な負の相関を認め、年齢 ($r=0.32$; $p<0.001$)、HDL-C ($r=0.27$; $p<0.001$) とそれぞれ有意な正の相関を認めた。重回帰分析では年齢 ($r=0.26$, $p<0.0001$)、logHOMA ($r=-0.43$, $p<0.0001$)、logTG ($r=-0.15$, $p<0.01$) が独立した説明変数として採択された。

年齢と logAdipo ($r=0.32$, $p<0.001$) 及び PWV ($r=0.55$, $p<0.001$) には各々有意な正の相関を認めたが、logAdipo と PWV に有意な関連は認めなかった。そこで、PWV を従属変数とした重回帰分析を 70 歳以下 (254 名) の対象で行うと、年齢 ($\beta=14.7$, $p<0.01$) と logAdipo ($\beta=-163.4$, $p<0.005$) が有意な説明変数として採択されたが、logHOMA を加えて補正すると logAdipo との相関関係は消失した。

先述したように前糖尿病状態においてもすでに血管内皮機能の低下が認められることをわれわれは見いだした。近年さまざまな心血管危険因子が集積して存在する Metabolic Syndrome (MS) の概念が提唱されてきた。MS は前糖尿病状態と基本的な病態は共通である。すなわちインスリン抵抗性が中核となる病態として存在し、さまざまな代謝異常を引きおこし、血管内皮機能低下から動脈硬化を進行させ、一方で 2 型糖尿病発症のリスクも極めて高い。この病態においてはまた内臓脂肪蓄積や内臓脂肪から分泌されるアディポネクチンなどの生理活性物質が重要であると考えられている。

今回の我々の検討でもアディポネクチンは年齢、HDL-C と正の相関を示し、BMI、HOMA、TC、TG と負の相関を示した。またアディポネクチンを従属変数とした重回帰分析では年齢、HOMA、TG が独立した説明変数として採択された。これはアディポネクチンと年齢、インスリン感受性、脂質代謝が強い関連をもつことを示唆する。

本研究では、アディポネクチンと PWV に有意な相関は認めなかったが、70 歳以下に限るとア

ディポネクチンは年齢とともに PWV の独立した説明変数として採択された。従って、アディポネクチンはインスリン感受性の改善や、各種接着因子の活性抑制や各種成長因子の生成抑制を介して動脈硬化に抑制的に作用すると考えられる。そして、この関連が HOMA 指数で補正すると消失することは、アディポネクチンの動脈硬化抑制作用はインスリン感受性改善を介する経路がとりわけ重要であることを意味すると考えられた。

本研究の結果から降圧薬治療中の高齢者の糖尿病発症の危険因子として、また血管内皮機能、すなわち動脈硬化進行の予測因子としてアディポネクチンの測定の有用性が示唆されたと考えられる。

C&D.3. 個別治療へ向けて一降圧利尿薬の降圧効果、有害反応に影響する遺伝的因子

サイアザイド利尿薬投与により、TSC 遺伝子多型の GA 群は GG 群と比較して約 1.5 倍の最大 Na 排泄分画を認めたが、統計学的に有意ではなかった。

トランスクリプトーム解析において、34000 遺伝子のアレイ解析を行った結果、投薬、遺伝子多型により発現の変化する遺伝子群を明らかにした。TSC 遺伝子型の違いにより、末梢血の TSC 発現には GA(mutant)>GG(wild)の傾向が認められた。末梢血トランスクリプトームを鋳型としたアレイ解析では、サイアザイド負荷による変化よりも、遺伝子型による違い(個人差)の方が大きかった。

アレイ解析で候補遺伝子とされたもののひとつである SLC4A4 遺伝子は RT-PCR で薬剤投与前の発現に有意差(GA>GG)を認めたが、サイアザイド負荷前後では多型別に変化を認めなかった。

サイアザイド系利尿薬に対する降圧効果について、反応群と非反応群における遺伝子多型頻度の比較では、サイアザイド感受性 Na-Cl 共輸送体遺伝子の TSCC1784T が有意な関連性を示した (C アレル対 T アレルのオッズ比 3.81)。また、 β_3 受容体遺伝子の ADRB3 T727C (Trp64Arg) も有意な差を示した (T アレル対 C アレルのオッズ比 4.59)。しかしながら、GNB3 C825T, ADD1 Gly460Trp や他の遺伝子多型では、有意な相関を認めなかった。

これらの研究によりサイアザイド系降圧利尿薬の反応に影響するいくつかの候補遺伝子が見いだされて来たといえるが、まだ単剤の降圧効果のみの表現型であり、今後本臨床試験の進行と共に併用の有効性や副作用出現に影響する遺伝子多型が同定されれば診療により有用である。今後は糖代謝に関連する遺伝子の検索も必要であろう。

E. 結論

1. 本研究により高齢者高血圧患者における降圧利尿薬使用の妥当性が確立できる。降圧利尿薬に関する適切な啓蒙が可能になれば高齢者における特に脳卒中のリスク減少に寄与する。本研究で構築した地域研究ネットワークや CRC の教育派遣システムは今後の本来の医師主導型研究の実施に資すること大であると考えられる。

2. 血管内皮機能、インスリン感受性、アディポネクチンなどのアディポサイトカインの測定は今後糖尿病発症前の患者や比較的 low リスク患者のリスク評価や発症予測因子として重要であり、本臨床試験でその代替エンドポイントとしての妥当性も検証可能である。

3. 遺伝子多型と降圧利尿薬の降圧効果についてはいくつかの候補遺伝子もあげられ、今後さらに検討されると思われる。本研究

の結果と遺伝子多型を検討することにより「降圧利尿薬の有害反応出現を予測できる遺伝子多型が同定されれば今後のテーラーメイド降圧治療に多大な貢献が可能である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

G.1. 降圧利尿薬臨床試験

学会発表

1. 植田真一郎 第 26 回日本臨床薬理学会総会、静岡、2004

論文発表

1. 植田真一郎 日内会誌 93:780-6(2004)

2. 植田真一郎 循環器科 55:483-8,2004
- G.2. 医師主導型臨床試験のための基盤整備
学会発表
1. 宮川政昭 第27回日本高血圧学会総会, 宇都宮, 2004
論文発表
1. 宮川政昭 日本臨床内科医学会誌 19 1 2004
2. 宮川政昭 総合臨床 53 9 2004
- G.3. サブスタディ
学会発表
1. Kawano Y: Second Nephrology Seminar for Renal Disease and Hypertension. Ulaanbaatar, Mongolia, 2004 (Invited lecture).
2. 河野雄平, 他: 第27回日本高血圧学会総会, 宇都宮, 2004.
3. 河野雄平: 第27回日本高血圧学会総会, 宇都宮, 2004 (教育講演)
論文発表
1. Ueda S et al Hypertens Res 27:351-7, 2004
2. Shimabukuro M, Diabet Med 21:983-6, 2004
3. Matsuo A. et al., J Hypertens. 22:2123-7, 2004.
4. Iwashima Y. et al., Hypertension 43:1318-23, 2004.
5. Sugimoto K. et al., Hypertens Res 27:551-6, 2004.
6. Motone M. et al., Hypertens Res 27:247-51, 2004.
7. Ji Q. et al., J Hypertens 22:97-102, 2004.
8. Takiuchi S. et al., Atherosclerosis 173:301-7, 2004.
9. Higashiura K, et al. Clin Endocrinol 61: 753-759, 2004.
10. 河野雄平: 治療学 38: 167-170, 2004.
11. Miwa Y, et al Hypertension 43: 536-540, 2004
12. 吉原史樹, 河野雄平: 循環器科 55: 251-257, 2004
13. Kawano Y, et al Hypertens Res 27: 167-172, 2004.
14. Kamide K, et al. Am J Hypertens 17: 446-449, 2004.
15. Kamide K, et al Hypertens Res 27: 333-338, 2004.
16. 河野雄平: 循環器科 55: 460-462, 2004.
17. 神出計, ほか. Bio Clinica 19: 810-815, 2004.
18. Matayoshi T, et al Hypertens Res 27: 821-833, 2004.
19. Kamide K, et al. Japanese Heart Journal 45 (Suppl.): S69-S93, 2004.
20. Ohta Y, et al. J Hum Hypertens. 18:273-278, 2004
21. 大屋祐輔, 井上卓: Prog Med, 23: 2907-2910, 2004.
22. 大屋祐輔, 山里正演: 循環器科, 55: 243-250, 2004.
23. 井上卓, 大屋祐輔. Prog Med 24:2723-2728, 2004
24. 瀧下修一, 山里正演. 日本臨床 62(増刊号 3):591-595
25. 大屋祐輔. 臨床と研究 82:47-50, 2005
- H. 知的財産権の出願登録状況
ない。

分担研究報告書

高齢者高血圧における降圧利尿薬の適正使用のための無作為化臨床試験

分担研究者 楽木宏実 大阪大学大学院医学系研究科加齢医学講座助教授

研究要旨：昨年、食塩感受性に関係が深いサイアザイド感受性 NaCl 共輸送体 (TSC) 遺伝子の多型が、女性において早期発症高血圧のリスクであることを示した。本年はこの TSC 遺伝子多型と利尿薬投与による Na 利尿との関係や、利尿薬投与前後の末梢血トランスクリプトーム解析を実施した。SLC4A4 遺伝子などの新たな候補遺伝子を発見し、その発現が TSC 遺伝子多型に関連することを認めたが、利尿薬に対する反応性は遺伝子多型により差がなかった。これらの結果を本無作為化比較試験に応用することにより、我が国における降圧利尿薬の適正使用についてテーラーメイド医療への道が開かれると期待される。

A. 研究目的

本態性高血圧症は、複数の遺伝因子、環境因子が複雑に関与する多因子疾患である。日本人における高血圧の成因として食塩の過剰摂取が重要な役割を果たしていることは多くの疫学調査で明らかであるが個人差が存在することも明白である。その機序として食塩感受性が示されており、我々を含め個人差を規定する遺伝的背景についての研究が進められている。この遺伝的背景を明らかにすることは、本研究の主要目的である降圧利尿薬の適正使用に対してテーラーメイド医療を提供するものとして期待される。

B. 研究方法

遺伝子解析へのインフォームドコンセントの得られた大阪大学医学部附属病院老年・高血圧内科受診者を対象とした。昨年度の研究では、遺伝性低血圧症の原因遺伝子であるサイアザイド感受性 NaCl 共輸送体(TSC)遺伝子の多型が、女性において早期発症高血圧のリスクであることを示した。本年はさらに、TSC 遺伝子

多型の異なる対象者について、利尿薬投与による Na 利尿への影響の検討や、投与前後の末梢血トランスクリプトーム解析を実施した。

（倫理面への配慮）3省庁合同のヒトゲノム解析倫理指針に基づき研究計画を大阪大学倫理委員会に提出し、承認後、対象者から文書でインフォームドコンセントを受理し、採血を実施した。

C. 研究結果

サイアザイド利尿薬投与により、TSC 遺伝子多型の GA 群は GG 群と比較して約 1.5 倍の最大 Na 排泄分画を認めたが、統計学的に有意ではなかった。

トランスクリプトーム解析において、34000 遺伝子のアレイ解析を行った結果、投薬、遺伝子多型により発現の変化する遺伝子群を明らかにした。TSC 遺伝子型の違いにより、末梢血の TSC 発現には GA(mutant)>GG(wild)の傾向が認められた。末梢血トランスクリプトームを鋳型としたアレイ解析では、サイアザイド

負荷による変化よりも、遺伝子型による違い（個人差）の方が大きかった。

アレイ解析で候補遺伝子とされたもののひとつである SLC4A4 遺伝子は RT-PCR で薬剤投与前の発現に有意差(GA>GG)を認めたが、サイアザイド負荷前後では多型別に変化を認めなかった。

D. 考察

末梢血トランスクリプトーム解析は解析に耐えうる情報を提供できるが、ノイズのサブトラクションを行うには、プール法が望ましいと考えられた。今後、本研究におけるサイアザイド利尿薬に対する血圧反応性と末梢血トランスクリプトーム解析を組み合わせることで、テーラーメイド医療につながる新たな候補遺伝子が得られることが期待される。

E. 結論

遺伝子解析により、日本人においては降圧利尿薬の有用性が高く、投薬前に特に有用性の高

い群を識別できる可能性がある。

G. 研究発表

論文発表

1. Matsuo A. *et al.*, *J Hypertens.* 22:2123-7, 2004.
2. Iwashima Y. *et al.*, *Hypertension* 43:1318-23, 2004.
3. Sugimoto K. *et al.*, *Hypertens Res* 27:551-6, 2004.
4. Motone M. *et al.*, *Hypertens Res* 27:247-51, 2004.
5. Ji Q. *et al.*, *J Hypertens* 22:97-102, 2004.
6. Takiuchi S. *et al.*, *Atherosclerosis* 173:301-7, 2004.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきものなし。

研究要旨：医師主導型臨床試験を円滑に実施するためには、その基盤整備としてのネットワークに対する支援体制を立ち上げることは、臨床試験の重要性とともに双璧をなすものである。今回の神奈川臨床試験ネットワークの構築は治験本体の立ち上げではなく、あくまでITを利用することによる治験の効率化を図るための試みである。大規模治験ネットワーク支援データベース作成は治験実施体制の充実・強化の確立を支持することとなる。大規模治験ネットワークに参加している医療機関からの臨床データを、ITの有効利用により、効率的に収集・集積を行い、多くの患者が登録できるデータベースを作成し、統一されたデータフォーマットを展開することで、参加した医療機関のネットワーク内もしくはネットワーク間でのデータ相互利用の促進を目指す。

A. 研究目的

大規模治験ネットワークを行う上で患者データを正確に且つ迅速に登録ならびに評価できるデータベースを作成することは必要不可欠な条件の一つである。しかしながら、現在までに実地医家が簡便に運用できるシステムは存在しなかった。

同時に生活習慣病の治療を行う上で多くの患者が登録できるデータベースを作成することは、現状を正確に認識することに繋がり、臨床調査や臨床試験をはじめとして今後の医療の発展のための急務といえる。

今後ネットワークの成否の鍵は、従来の病院を中心とした治験だけでなく、生活習慣病をはじめ、日常診療に携わる小規模医療機関にもネットワークを構築し、治験支援体制を整備することで積極的に治験に参加できるような構築をどのように提供できるかである。

実際の治験ネットワーク支援システムは、高血圧・高脂血症・糖尿病個々に対応するのではなく、医療機関に受診する患者のデータをさま

ざまな形式(ウェブ上・FAX・郵送)から入力し、その値をウェブ上にすぐさま反映し、オンタイムにオンデマンドに提示することは、治療におけるトリートメントデバイスを明確にするばかりでなく、新たな治療法の確立につながる。そのために、必要最小限の入力項目とし、各医療機関が迅速に且つ簡便に入力できるシステムを作り上げる。また、機能拡張に関してもさまざまな項目に対応可能としたシステム作りを目指す。また、その中で小規模医療機関が参加することに対する支援の一環として、さまざまな試験手順書作成に対する試みも行う。

治験ネットワーク支援システムの実用のための本年度の研究として、外来随時血圧と家庭血圧に基づいた高血圧治療の現状を把握する臨床調査(高血圧神奈川メガスタディ研究)を、神奈川県内科医学会の協力を得て開始した。

また、臨床試験の実施に際して問題になるのは、医師が日常診療中に試験の説明、同意取得、調査票の記入等を同時に行わなければならないことにある。この作業が正確に厳格に行われることが医師主導型試験において、臨床試験の

質の向上に関わる問題となる。限られた研究費の制約の中で質の向上を維持確立するためには、当該医療機関でのリサーチナースの育成が重要であり、その教育システムの構築を試みた。また、円滑な臨床試験の施行を目指すためリサーチクラーク育成の試みも行った。

C. 進捗状況

神奈川高血圧メガスタディとして、ガイドラインの降圧目標値と脳・心血管系合併症の発症等予後との関係を明らかにする調査研究の目的で高血圧患者のデータベースを作成した。高血圧ばかりでなく、高脂血症・糖尿病の現状把握も同時に行え、治療法確立の面のみならず医療経済面からの有用も検討している。

患者登録としては本態性・二次性高血圧を問わず降圧薬治療を受けている経過観察可能な症例で年齢は不問とし、血圧値による制限は設けないこととした。また、降圧薬の種類はとくに指定せず登録した。外来随時血圧だけでなく家庭血圧測定も行った。

登録票・調査票の提出は、Web 上・FAX・郵送のいずれの方法でも行えるようにした。Web 上での登録は神奈川県内科医学会の会員ホームページより行い、FAX・郵送は神奈川県内科医学会が指定する提出先に送付しても

らい、その後 Web 上に登録した。

現在、降圧状況や降圧薬の使用状況の検討が行っており、治療面のみならず医療経済面からもさまざまな検討が期待できる。

さらにすでに既存する神奈川県医師会に所属する神奈川県内科医学会が開発した高血圧メガスタディのデータベースを基本骨格とし、その構築を発展拡張させ、新たなデータベース構成を行い、生活習慣病に関わる各種パラメーターの入力対応可能なシステムを作成する。

また、これに関わる医療機関を中心に本試験実施機関を募り、医師を対象とした治験教育の一環として、講演会を行った。

G. 研究発表等

平成16年10月 「高血圧患者データベースの作成」(日本高血圧学会)

論文

日本独自のエビデンスを目指して—神奈川県高血圧メガスタディ研究—

(日本臨床内科医会誌 19 1 2004)

血圧の自己測定とその管理の陥穽

(総合臨床 53 9 2004)

研究要旨：我が国の医師の多くは、利尿薬を使用することについて抵抗がある。今後、利尿薬に関する臨床試験を行う場合、利尿薬を使用することに抵抗のない医師がどの程度いるか、が成功不成功を握る重要なポイントと考えられる。我々は、2003年度より沖縄県の内科医会との共同研究として、アンジオテンシン受容体拮抗薬と利尿薬の併用治療におけるメリット・デメリットの観察研究を行っている。一般開業医にアンジオテンシン受容体拮抗薬服用者で降圧不十分例に対して、利尿薬または他の降圧薬を併用し、1年後の降圧の程度、および副作用に関して、自覚症状や血液生化学検査の結果を調べている。また心血管事故の有無を4年間調査する。約700名の仮登録が行われた。現在1年後の調査回収を行っている。

A. 研究目的

我々は、アンジオテンシン受容体拮抗薬と利尿薬の併用によるメリット・デメリットを検討するために、沖縄県の開業医また病院勤務医に対して、利尿薬を使用する治療プロトコールを呼びかけている。具体的には、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬服用中で血圧コントロール不良の外来高血圧患者に対して、降圧利尿薬の併用を行うプロトコールである（無作為割付ではない）。このプロトコールを通じて、症例データを蓄積、解析を行うとともに、開業医の利尿薬使用に対する意識調査および医師主導型臨床試験のためのネットワーク形成を行う。

B. 研究方法

調査項目は、1) 降圧、2) 糖代謝、脂質代謝、尿酸代謝への影響、3) 1-4年の予後。また、各医師にアンケートを行い、プロトコール参加前と参加後での利尿薬使用に対する印象の変化、利尿薬を使用するプロトコールに対する考え、プロトコール継続に関する困難な要因について調べる。

C. 研究結果

進行状況：現在、利尿薬併用例および非併用例を登録した（約700例）。症例固定は1年後のデータ回収をもって行う。現在1年後の調査結果の回収中である。現在まで利尿薬併用例と非併用例を合わせ約350例の症例が集まっている。

G. 研究発表

Ohta Y, Tsuchihashi T, Fujii K, Matsumura K, Ohya Y, Uezono K, Abe I, Iida M. Improvement of blood pressure control in a hypertension clinic: a 10-year follow-up study. *J Hum Hypertens.* 18:273-278,2004
大屋祐輔, 井上卓: 高血圧前症のレベルからの血圧管理の意義. *Prog Med*, 23: 2907-2910, 2004.
大屋祐輔, 山里正演: 利尿薬と α 遮断薬または β 遮断薬との併用治療の評価. *循環器科*, 55: 243-250, 2004.
井上卓, 大屋祐輔. 高血圧治療における心拍数管理の重要性:大規模臨床試験より. *Prog*

Med 24:2723-2728, 2004

瀧下修一,山里正演. 血圧と高血圧性臓器障害
—臓器障害の予防と管理—. 日本臨牀62(増刊
号3):591-595

大屋祐輔. 高血圧治療の実際 薬物療法: 第
一選択薬の選び方. 臨床と研究 82:47-50,
2005

日本人における利尿降圧薬の安全性降圧効果医療経済学的評価に関する前向き無作為化臨床試験

分担研究者名：島袋充生（琉球大学医学部付属病院第二内科）

A. 研究目的：降圧利尿薬による糖尿病発症の頻度とその要因を明らかにする。

B. 研究方法：

目的：未治療の本態性高血圧症患者における糖尿病の有病率を明らかにする。方法：住民検診および二次検査受診者（30才-79才）のうち、未治療の本態性高血圧症（収縮期血圧140以上または拡張期血圧90 mmHg以上）を有する者で、耐糖能異常を有する頻度を調べた。結果：男性の高血圧症（収縮期血圧140以上または拡張期血圧90 mmHg以上）の割合は27.5%であった。高血圧症を有する例で耐糖能障害の割合は30.8%であった（空腹時血糖110mg/dL以上2.1%、空腹時血糖

126mg/dL以上28.7%）。高血圧症を有しない例で耐糖能障害の割合は16.4%であった（空腹時血糖110mg/dL以上6.1%、空腹時血糖126mg/dL以上16.4%）（ $\chi^2 < 0.001$ ）。女性の高血圧症の割合は17.2%であった。高血圧症を有する例で耐糖能障害の割合は14.9%であった（空腹時血糖110mg/dL以上5.9%、空腹時血糖126mg/dL以上9.0%）。高血圧症を有しない例で耐糖能障害の割合は5.3%であった（空腹時血糖110mg/dL以上3.4%、空腹時血糖126mg/dL以上1.9%）（ $\chi^2 < 0.001$ ）。結論：高血圧症患者の男女毎の耐糖能障害の割合は男女ともそれぞれ高いことがわかった。合併症の発生頻度を見る場合考慮が必要である

研究要旨:日本において利尿薬は血清カリウム値の低下や尿酸などの内分泌異常をきたすことが危惧され、その使用頻度は少ない。しかし最近の大規模臨床試験で、利尿薬の心血管疾患の発症抑制効果が証明され、その有用性が報告されている。本研究では特に、併用薬としての利尿薬の有用性を明らかにすることにある。

A. 研究目的

高血圧臓器障害の進展抑制のためには、降圧が最も重要であることが示されている。そして各国で発表されているガイドラインの降圧目標を達成するためには、単剤の降圧薬では、コントロールが難しく、各種降圧薬の併用が必要である。この併用療法において日本では、血清カリウムの低下や尿酸上昇などの内分泌異常をきたすことが危惧され、利尿薬の使用は諸外国に比して少ない。しかし最近の大規模臨床試験において、利尿薬による心血管疾患の発症抑制効果が証明されている。さらに利尿薬は、他の降圧薬と比較して薬価が安い。このため本研究では、利尿薬の副作用の頻度、治療効果を調査することで、その有用性を明らかにすることにある。

B. 研究方法

研究1.

本研究の趣旨に賛同の得られた医療機関において、本研究の内容を文書において説明し、同意の得られた本態性高血圧患者を対象として、利尿薬を含む降圧治療群と利尿薬を含まない降圧治療群とを無作為に分割する。そして血糖、血清カリウム、血清コレステロール、中性脂肪、尿酸などに対する影響を5年間にわたり検討する。さらに、心血管系疾患の発症を2群

間で比較・検討する。

研究2.

利尿薬が本邦において第1選択薬として使用されることは希であり、多くは併用薬として使用される。このため愛媛大学医学部第二内科に受診中で同意が得られた本態性高血圧患者を対象として、既にCa拮抗薬が投与されている患者では、降圧が不十分な場合、二次薬としてアンジオテンシン受容体拮抗薬を投与する群と利尿薬を投与する群と無作為に分割する(2-1)。また第1選択薬としてアンジオテンシン受容体拮抗薬が投与されている患者に対しては、二次薬として、Ca拮抗薬を投与する群と利尿薬を投与する群と無作為に分割する(2-2)。そして降圧効果、副作用の発現に関して1年間経過観察する。

研究3.

多くの大規模臨床試験で利尿薬は、心血管系疾患の発症を抑制することが報告されている。この抑制効果に関しては、降圧に伴うものと降圧を超えた臓器保護作用の存在か想定されているが詳しくは不明である。そこで、高血圧自然発症ラットを用いて、血管拡張薬であるヒドララジン、利尿薬であるヒドロクロチアジド、さらに降圧以上の臓器保護作用が既に報告されているアンジオテンシン受容体拮抗薬を用いて、同程度の降圧を行った後、高血圧の標的臓器である心臓、腎臓の臓器障害の程度、酸化

ストレスのマーカーである TBARS の測定などを行い、利尿薬の降圧を超えた臓器保護作用の有無を検討する。

(本研究における倫理面の配慮)

本研究の必要性、目的、方法、またこの研究により得られた結果に対する取り扱いに対しては、愛媛大学医学部臨床試験倫理委員会の承認を得る。また倫理委員会が組織されていない施設に対しては、これらの承認は、琉球大学倫理委員会が代行する。また対象患者に対しては文書により本研究の必要性、目的、方法などを説明し、同意を得る。またこの研究により得られる情報に関しては、秘密漏洩に対して充分配慮するものとし、高度の職業倫理に従って情報の取り扱いを行う。本研究の終了後も本研究の内容及び本研究の遂行に関し知りえた情報、資料その他一切の機密事項を第三者に開示、漏洩しない。また、臨床研究に関する倫理指針（平成15年厚生労働省告示第255号）で定めた倫理規定等を遵守する。

C. 研究結果

1. 研究1

研究1に関しては、参加施設の応募のため、平成16年11月に愛媛県松山市において、高血圧を専門とする医師を対象として、本研究の説明会を開催し、本研究の趣旨、目的、方法、得られた情報に関する取り扱いに関して説明した。現在この趣旨に賛同いただける施設、医師を募集中である。

2. 研究2

愛媛大学医学部臨床研究倫理委員会の承諾を受け、現在症例登録中である。研究2-1に関しては、現在約70例の症例が登録されている。また研究2-2に関しては、登録を開始したところである。

D. 考察

利尿薬は、欧米における大規模臨床研究試験

で心血管系疾患の発症予防に有用であることが証明されている。さらに利尿薬は他の降圧薬と比較して薬価が安い。このため利尿薬が他の薬剤と同等の副作用の頻度であり、かつ同様の治療効果が認められれば降圧薬を必要とする高血圧患者数を考慮すると、医療経済的にも利尿薬の使用を推進することは重要であると考えられる。

E. 結論

利尿薬の有用性を明らかにすることは、今後の降圧療法の指針となりうる可能性が高い。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takafumi Okura, Sanae Watanabe, Ken-ichi Miyoshi, Tomikazu Fukuoka, Jitsuo Higaki.

Intrarenal and Carotid Hemodynamics in Patients With Essential Hypertension.

American Journal of Hypertension 17: 240-244, 2004.

2. 学会発表

(1) Seiko Manabe, et al. The Safe Use of Renin Angiotensin Blockade in Hypertensive Patients with Renal Insufficiency.

20th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, February 15-19, 2004, Sao Paulo, Brazil.

[Journal of Hypertension 22: S41, 2004]

(2) Seiko Manabe, et al. Angiotensin II Receptor Blockade Reduced Interleukin-6 Level in Patients with Essential Hypertension.

American Society of Hypertension 19th Annual Scientific Meeting 2004 May 18-22, 2004, New York, USA.

[American Journal of Hypertension 17: S244, 2004]

(3) 檜垣實男、腎障害を合併した高血圧患者に対するテーラーメイド治療。

第 52 回日本心臓病学会学術集会 (2004 年 9 月 13 日-15 日、京都)

(4) Seiko Manabe, et al. Angiotensin II Receptor Blockade Reduced Interleukin-6 Level in Patients with Essential Hypertension.

第 68 回日本循環器学会総会 (2004 年 3 月 27 日-29 日、東京)

(6) 真部聖子他、アンジオテンシン受容体拮抗薬は本態性高血圧患者において腎血管抵抗を低下させる

第 47 回日本腎臓学会学術総会 (2004 年 5 月 27-29 日：宇都宮)

(7) 渡邊早苗他、本態性高血圧患者における L/N 型 Ca チャンネル拮抗薬シルニジピンの腎

保護作用

第 27 回日本高血圧学会総会(2004 年 10 月 7-9 日：宇都宮)

(8) 檜垣實男、高血圧の成因と最新の治療。

第 30 回日本内科学会四国支部生涯教育講演会 (2004 年 6 月 6 日、徳島)

D. 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

なし

E. 健康危険情報

なし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

重症末梢動脈閉塞症患者に対する自家骨髄細胞移植の有用性：新生血管での血管内皮機能評価に関する研究

分担研究者 東 幸仁 広島大学大学院医歯薬学総合研究科・講師

研究要旨 21世紀には移植再生医療は遺伝子治療を含め難治性疾患の最終治療として確実に臨床応用される。特に心血管領域では血管内皮増殖因子(VEGF)による血管新生遺伝子治療は米国にて閉塞性動脈硬化症や虚血性心疾患患者さんへの第二相臨床試験がすでに実施された。VEGF投与による血管新生も内皮前駆細胞の骨髄よりの動員・集積が基本であり、骨髄細胞移植は血管新生治療の本質を構築する。この移植は自己細胞を用い、遺伝子治療で予期される染色体レベルでの影響は完全に回避される。関西医科大学・久留米大学医学部・自治医科大学等でも、末梢血管疾患（慢性閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病）において患者腸骨より500～1000mLの骨髄液採取を行い、比重遠心分離法にて骨髄細胞を分離・濃縮後に骨髄単核球細胞移植を行う血管新生治療が実施されている。骨髄細胞移植後に有意な側副血行路の形成や下肢血流量が増加することは確認されているが、新生血管自体の機能（血管内皮機能）評価は行われていない。閉塞性動脈硬化症の患者では血管内皮機能が障害されていることが報告されている。血管内皮機能障害は動脈硬化の維持・進展に重要な働きをしている可能性が指摘されており、かかる障害を改善することはさらなる動脈硬化進展を抑制し、虚血肢の予後を改善することが期待される。本研究において、閉塞性動脈硬化症・ビュルガー病に対する自家骨髄細胞移植の有効性、安全性さらに新生血管での血管内皮機能の評価を行った。

A. 研究目的

動脈硬化における血管内皮機能障害が明らかにされ、その病因的意義や臓器障害との関連が注目されている。我々は様々なインターベンションにより血管内皮機能を改善する可能性を報告してきた。今回、骨髄細胞移植が重症末梢動脈閉塞症患者の血管内皮機能に与える影響について検討した。

B. 研究方法

重症末梢動脈閉塞症患者8例（閉塞性動脈硬化4例、ビュルガー病4例）で、いずれもFontaine分類 III度以上で安静時痛または虚血性潰

瘍・壊死を有しており、血行再建術の適応が無く、将来切断が予想される患者を対象とした。全身麻酔下にて患者腸骨より500～700mLの骨髄液採取を行い、比重遠心分離法にて骨髄単核球細胞を分離・濃縮し（ 10^9 個）、 10^7 個/0.5mL/1カ所の細胞数にて26G針を用いて虚血下肢骨格筋に40カ所筋肉内注射を行った。自家骨髄細胞移植前後における下肢血流量（LBF）のアセチルコリン(ACh)とソデイウムニトロプルシッド(SNP)に対する反応を評価した。LBFはストレーンゲージ式プレシスモグラフィで測定した。

C. 研究結果

自家骨髄細胞移植により ankle-brachial pressure index は 0.33 ± 0.21 から 0.39 ± 0.17 ($P=0.06$) に、経皮的組織酸素分圧は 28.4 ± 11.5 から 36.6 ± 5.2 mm Hg ($P=0.03$) に、pain-free walking time は 0.8 ± 0.6 から 2.9 ± 2.2 分 ($P=0.02$) に、basal LBF は 1.7 ± 1.2 から 2.4 ± 1.4 mL/min/100mL tissue ($P=0.04$) に改善し、angiographic score は 1.4 ± 1.1 ($P=0.03$) 増加した。自家骨髄細胞移植後、ACh に対する LBF の反応性 (basal LBF からの変化率) は有意に増加した ($25 \pm 8\%$ vs. $57 \pm 21\%$, $P=0.012$)。SNP に対する LBF の反応性は治療前後で同等であった ($74 \pm 18\%$ vs. $80 \pm 23\%$, $P=0.67$)。

D. 考察

血管内皮機能障害は動脈硬化の維持・進展に重要な働きをしている可能性が指摘されており、かかる障害を改善することはさらなる動脈硬化進展を抑制し、虚血肢の予後を改善することが期待される。

E. 結論

重症末梢動脈閉塞症患者に対する自家骨髄細胞移植は虚血部の血流量を増加させ自覚症状を改善させた。また、同治療は安全であることも確認された。さらに、血管内皮機能を改善している可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

Higashi Y, Kimura M, Hara K, Goto C, Noma K, Jitsuiki D, Nakagawa K, Oshima T, Chayama K, Sueda T, Matsubara H, Murohara T, Yoshizumi M. Autologous bone marrow mononuclear cell implantation improves endothelium-dependent vasodilation in patients with limb ischemia. *Circulation*. 2004; 109: 1215-1218.

3. その他

我々は、これまで動脈硬化における血管内皮機能を検討してきた。今回の分担研究により日本人本態性高血圧患者における利尿薬の血管内皮機能への影響を検討している。

研究要旨 インスリン抵抗性は高血圧、糖尿病、脂質代謝異常を集積させ、動脈硬化の進展を招いて心血管疾患の発症を著しく増加させる。近年インスリン抵抗性を規定する因子の一つとしてアディポネクチン(Adipo)が注目され、これが動脈硬化に関わる可能性が指摘されている。そこで、一般住民において、Adipo と加齢、インスリン感受性、血圧、脂質代謝及び動脈硬化との関連を検討した。住民検診受診者より無作為に抽出した男性 383 名を対象とした。この対象に於いて、血圧(BP)、body mass index(BMI)、空腹時血糖(FBS)、空腹時血漿インスリン値(IRI)、総コレステロール(TC)、中性脂肪(TG)、HDL・コレステロール(HDL-C)、pulse wave velocity(PWV)を計測し検討した。Adipo は年齢とは有意な正の、BMI 及び HOMA 指数と有意な負の相関を示したが、BP とは関連を認めなかった。また、Adipo と TC、TG とは有意な負の、HDL-C とは有意な正の相関を認めた。重回帰分析では年齢、HOMA、TG が Adipo の有意な説明変数として採択された。Adipo と PWV には有意な関連を認めなかったが、70 歳以下の群で検討すると有意な負の相関を認め、HOMA を加えて補正すると相関関係は消失した。以上の成績から、Adipo はインスリン感受性と脂質代謝を改善する方向に作動する可能性が示唆された。また、70 歳以上の高齢者では動脈硬化への関与は明らかではなかったが、ADP はインスリン感受性の改善を介して、初期の動脈硬化に抑制的に作用する可能性が窺われた。

A. 研究目的

高血圧、耐糖能障害、脂質代謝異常は動脈硬化進展及び動脈硬化性疾患発症の重要な危険因子であるが、インスリン抵抗性を共通の遺伝的背景因子としてこれらは相互に合併しやすく、合併例ではそれぞれが軽症であっても動脈硬化進展には促進的に働くと考えられる。また、脈波が動脈を伝播する速度は pulse wave velocity (PWV) として測定され、従来より動脈伸展性もしくは stiffness を評価する方法として認知され、動脈硬化進展の非侵襲的な評価方法として報告されている。最近 PWV の簡便な測定法として ABI-form (BP-203RPE ; 日本コーリン社) が用いられ急速に普及、汎用されるようになった。ところで、脂肪組織由来生

理活性物質の総称をアディポサイトカインといい、これまで脂肪組織で特異的に産生されるアディポネクチン(Adipo)、レプチンと脂肪組織特異的ではないが内臓脂肪過剰蓄積状態にて過剰産生される plasminogen activator inhibitor type I (PAI-I)、tumor necrosis factor- α (TNF- α)、C-reactive protein (CRP) などが知られている。Adipo は脂肪組織より特異的に発現する遺伝子 apM1 より同定された血漿タンパクであり正常ヒト血中において多量体を形成し 2~10 μ g/ml という高濃度で存在する。Adipo はこれまでの研究により BMI と負の相関を示し、内臓脂肪蓄積者にて低値であり、体重減量により増加する。また血管内皮細胞と単球の接着を阻害することや、種々の増殖

因子による血管平滑筋細胞の増殖を抑制することなどにより抗動脈硬化作用を有すると考えられている。またインスリン抵抗性との関係では Adipo 欠損マウスへの高シヨ糖負荷によるインスリン抵抗性の発現の報告や、サルを用いた検討による過食、運動不足により発症する肥満、2型糖尿病において高インスリン血症に陥る前に低 Adipo 血症が生ずるとする報告もあり、高インスリン血症の上流には低 Adipo 血症が存在する可能性が示唆されている。

高齢者において Adipo が高値であるとの報告はみられるがその詳細は不明で、また、Adipo とインスリン抵抗性、血圧、脂質代謝、動脈硬化との関係を総合的に評価した報告は少ない。今回我々は北海道地域住民検診受診者より Adipo と年齢、インスリン抵抗性、血圧、脂質代謝、動脈硬化との関連を総合的に評価した。

B. 研究方法

対象は北海道端野・壮瞥町住民検診受信者 1458 名より無作為に抽出した 18 歳から 90 歳の男性 383 名（平均年齢 65 歳）である。

検診は午前 6 時から午前 8 時の間に行い、被検者は朝食前の空腹下で身長、体重を測定の後血圧を測定し、朝食前空腹時に採血を行った。測定項目は収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP)、body mass index (BMI)、空腹時血糖 (FBS)、空腹時血漿インスリン値 (IRI)、総コレステロール (TC)、トリグリセリド (TG)、HDL コレステロール (HDL-C)、血漿 Adipo 値及び PWV である。インスリン感受性の指標として FBS と IRI より HOMA 指数 ($FBS \times IRI / 405$) を算出した。PWV は ABI-form を使用し上腕動脈一足首動脈間の PWV を計測、左右の平均値を採用した。なお、一般に ABI 0.9 以下が下肢閉塞性動脈硬化症の陽性所見とされるため、今回の検討では ABI 0.9 以下の対象

を除外した。

統計解析は STATVIEW (version 5.0) を用い、Adipo、HOMA、TG は自然対数に変換し、数値は平均値±標準偏差で示した。いずれも $p < 0.05$ をもって有意水準とした。

(倫理面への配慮)

解析は老健法に基づいて行っている住民検診から得たデータであり、PWV 検査に際しては、事前に書面で連絡を行い、検査当日にインフォームドコンセントを得た後に施行した。

C. 研究結果

血漿 Adipo の測定値は $6.8 \pm 3.8 \mu\text{g/ml}$ であった。logAdipo は BMI ($r = -0.35$; $p < 0.001$)、logHOMA ($r = -0.50$; $p < 0.001$)、TC ($r = -0.10$; $p < 0.05$)、logTG ($r = -0.36$; $p < 0.001$) とそれぞれ有意な負の相関を認め、年齢 ($r = 0.32$; $p < 0.001$)、HDL-C ($r = 0.27$; $p < 0.001$) とそれぞれ有意な正の相関を認めた。logAdipo を従属変数とした重回帰分析では年齢 ($\beta = 0.26$, $p < 0.0001$)、logHOMA ($\beta = -0.43$, $p < 0.0001$)、logTG ($\beta = -0.15$, $p < 0.01$) が独立した説明変数として採択された。

つぎに、TC、logTG、HDL-C を従属変数とした重回帰分析を行うと、TC はこれらの説明変数は採択されず、logTG は logAdipo ($\beta = -0.2$, $p < 0.001$) と logHOMA ($\beta = 0.2$, $p < 0.001$) が、HDL-C も logAdipo ($\beta = 8.8$, $p < 0.05$) と logHOMA ($\beta = -14.9$, $p < 0.001$) が独立した説明変数として採択された。

年齢と logAdipo ($r = 0.32$, $p < 0.001$) 及び PWV ($r = 0.55$, $p < 0.001$) には各々有意な正の相関を認めたが、logAdipo と PWV に有意な関連は認めなかった。そこで、PWV を従属変数とした重回帰分析を 70 歳以下 (254 名) の対象で行うと、年齢 ($\beta = 14.7$, $p < 0.01$) と logAdipo ($\beta = -163.4$, $p < 0.005$) が有意な説明

変数として採択されたが、logHOMA を加えて補正すると logAdipo との相関関係は消失した。

D. 考察

従来、独立した冠動脈危険因子として喫煙、高血圧症、脂質代謝異常、耐糖能異常などが知られているが、近年これらの因子が集積して存在する Metabolic Syndrome (MS) の概念が提唱されてきた。MS は血圧高値、脂質代謝異常、耐糖能障害などが、おのおのの程度は軽症でも多数集積することにより強力な危険因子となり得る病態であり、これまでにさまざまな呼称が提唱されていた。Reaven の提唱した Syndrome X、Kaplan の提唱した Deadly Quartet、DeFronzo らの提唱した Syndrome of insulin resistance、Matsuzawa らの Visceral fat syndrome などである。これらの概念の基盤のひとつはインスリン抵抗性で、その上流にある内臓脂肪蓄積や内臓脂肪から分泌される生理活性物質が重要であると考えられている。脂肪組織由来生理活性物質の総称をアディポサイトカインと言い、そのひとつが Adipo である。Adipo は肥満脂肪細胞とインスリン抵抗性をつなぐ物質として極めて重要であることが明らかにされつつある。すなわち Adipo は内臓脂肪蓄積者にて低値を示し、体重減量により増加するが、抗動脈硬化作用を有することや、血中インスリン値や HOMA 指数と逆相関することがすでに知られている。

今回の我々の検討でも logAdipo は年齢、HDL-C と正の相関を示し、BMI、logHOMA、TC、logTG と負の相関を示した。また logAdipo を従属変数とした重回帰分析では年齢、logHOMA、logTG が独立した説明変数として採択された。これは Adipo と年齢、インスリン感受性、脂質代謝が強い関連をもつことを示唆する。

今回の検討で、高齢者において Adipo は高

値であることが確認されたが、その原因として加齢に従い冠動脈危険因子高集積者が除外された可能性は否定できない。また、男性ホルモン濃度低下による分泌抑制の解除による血中濃度上昇などの可能性も考慮されるが、加齢の影響に関しては前向き疫学研究を含めた検討が必要であると思われる。

Adipo は AMP activated kinase の活性化を介してインスリンの細胞内シグナル伝達系に作用してインスリン感受性を増大させ、また、脂質代謝に関しては脂肪酸 β 酸化を亢進して、脂肪酸クリアランスを増大することが報告されている。本研究でのインスリン感受性と脂質代謝に対する成績はこれらの報告と軌を一にする結果と考えられた。

Hotta らの報告によれば 82 名の健常者と、183 名の糖尿病患者における検討にて健常者よりも糖尿病患者の方がアディポネクチン値は低いが、冠動脈疾患を合併した場合は更に低値であることを示し、多変量解析にて冠動脈疾患の有無がアディポネクチンと重要な関連があることを示した。本研究では、Adipo と PWV に有意な相関は認めなかったが、70 歳以下に限ると Adipo は年齢とともに PWV の独立した説明変数として採択された。従って、Adipo はインスリン感受性の改善や、各種接着因子の活性抑制や各種成長因子の生成抑制を介して動脈硬化に抑制的に作用すると考えられる。そして、この関連が HOMA 指数で補正すると消失することは、Adipo の動脈硬化抑制作用はインスリン感受性改善を介する経路がとりわけ重要であることを意味すると考えられた。

E. 結論

一般住民においても Adipo はインスリン感受性と脂質代謝を改善する方向に作動する可能性が示唆された。また、70 歳以上の高齢者

での動脈硬化への関与は明らかではなかったが、Adipo はインスリン感受性の改善を介して、少なくとも初期の動脈硬化には抑制的に作用する可能性が窺われた。

F. 研究発表

1.論文発表

Higashiura K, Ura N, Ohata J, Togashi N, Takagi S, Saitoh S, Murakami H, Takagawa Y, Shimamoto K. Correlations of adiponectin level with insulin resistance and atherosclerosis in Japanese male populations. Clin Endocrinol 61: 753-759, 2004.