

Fig. 1

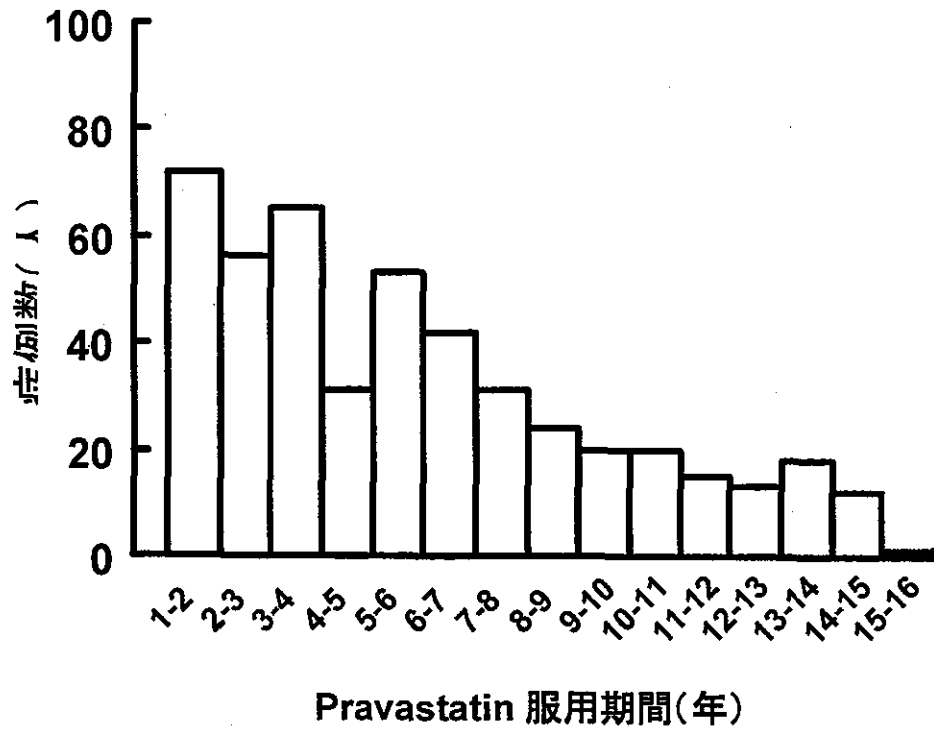


Fig. 1

対象患者における pravastatin 服用期間の分布

Fig. 2

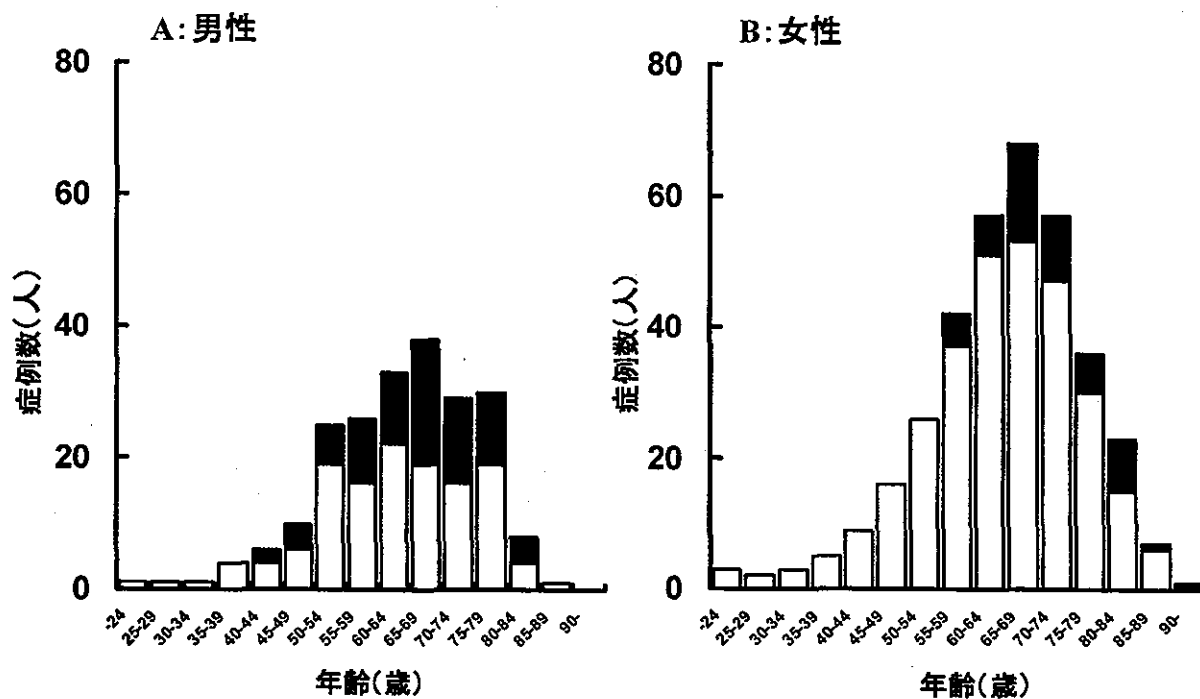


Fig. 2

Pravastatin 服用中の男性患者(A)および女性患者(B)における年齢分布と虚血性心疾患の既往。

□:虚血性心疾患の既往なし

■:虚血性心疾患の既往あり

Fig. 3

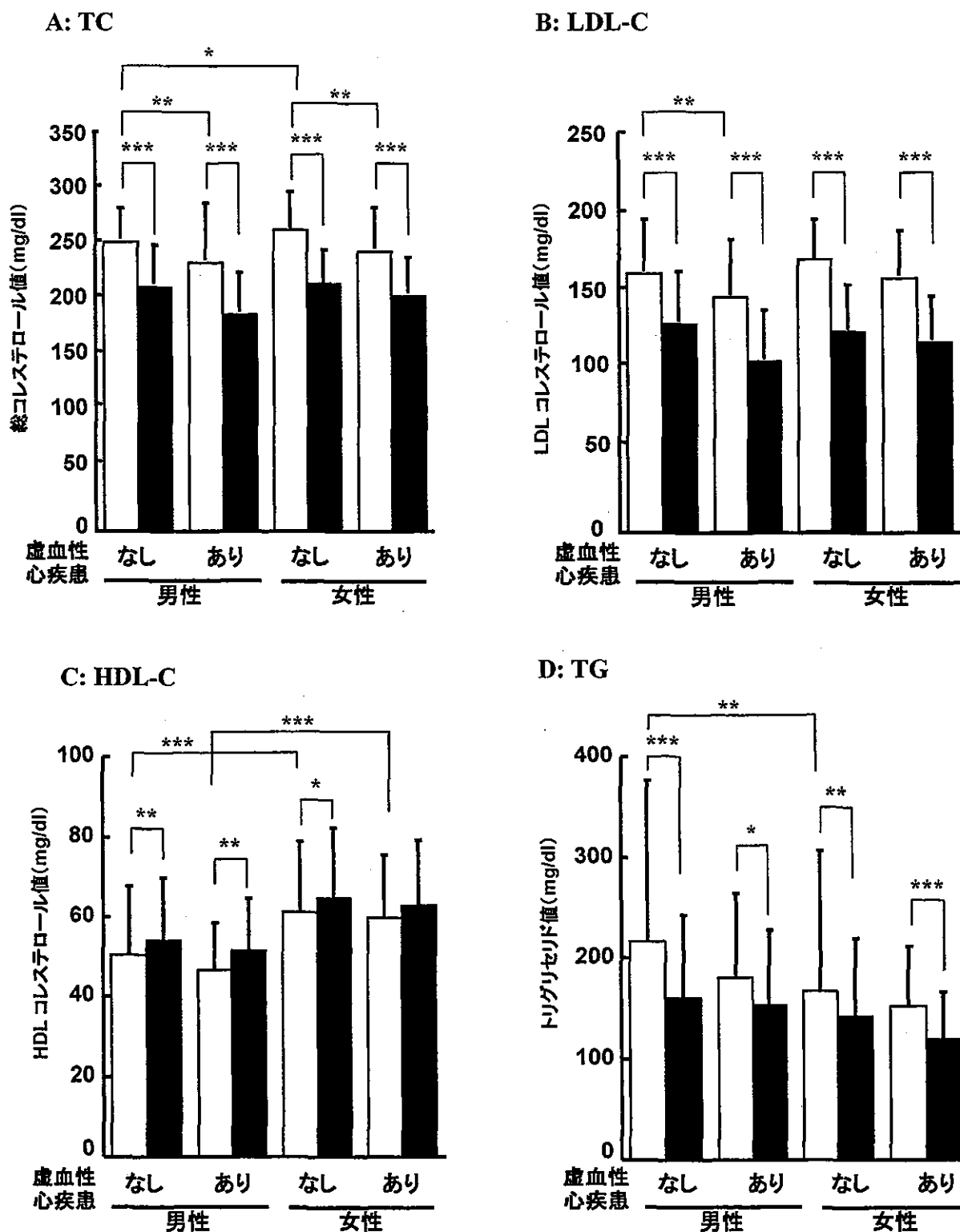


Fig. 3

性別および心血管疾患の既往で層別化した対象患者の pravastatin 服用開始前 (□)および服用後 (■)における総コレステロール(A)、LDL コレステロール(B)、HDL コレステロール(C)ならびにトリグリセリド(D)。*、**、***は統計学的有意差 *P<0.05、**P<0.01、***P<0.001 を示す。

Table 1 調査時における pravastatin 服用患者の背景および既往歴

	男性	女性	全体
症例数	213 (37.4%)	356 (62.6%)	569 (100%)
年齢 [歳]	63.2±11.6	64.2±12.2	63.9±12.0
身長 [cm]	164.3±6.2	151.8±6.1	156.5±6.1
体重 [kg]	63.2±10.0	52.0±8.9	56.2±9.3
Pravastatin 服用期間 [月]	48.9±40.4	59.5±46.5	55.5±44.6
喫煙	63 (11.1%)	31 (5.4%)	94 (16.5%)
既往歴			
虚血性心疾患	80 (14.1%)	52 (9.1%)	132 (23.2%)
糖尿病	73 (12.8%)	126 (22.1%)	199 (34.9%)
高血圧	141 (24.8%)	206 (36.2%)	347 (61.0%)

データは症例数または平均値±標準偏差で表した。

(): 全症例 (569 例) に対する割合

Table 2 pravastatin 服用患者の糖尿病既往の有無における服用開始前および服用後の臨床検査値

臨床検査値	糖尿病の既往	調査症例数	服用開始前	服用後
AST	なし	220	24.3±12.7	23.0±10.0
	あり	132	22.8±9.2	22.8±13.9
ALT	なし	221	23.0±10.0	21.7±16.8
	あり	129	22.8±12.4	22.2±20.6
CPK	なし	192	106±83	108±58
	あり	116	99.8±93.3	115±106
BUN	なし	208	16.4±5.2	16.9±6.2
	あり	130	16.8±7.0	18.4±9.1**
s-Cre	なし	199	0.819±0.300	0.838±0.336
	あり	131	0.770±0.367	0.909±0.615***
BS	なし	107	104±19	105±23
	あり	118	163±74	153±84
Hb _{A1C}	なし	53	5.57±0.49	5.59±0.54
	あり	104	7.64±1.74	7.37±1.61*

データは平均値±標準偏差で表した。

*, **, ***は統計学的有意差、*P<0.05、**P<0.01、***P<0.001

AST:アスパラギンアミトランスフェラーゼ、GPT:アラニンアミトランスフェラーゼ、CK:クレアチンキナーゼ、s-Cre:クレアチニン、BUN:尿素窒素、BS:随時血糖、Hb_{A1C}:ヘモグロビン A1C

Table 3 Pravastatin 服用期間に対する患者背景および既往歴

	Pravastatin 服用期間 [月]			
	0.9 – 22.1	22.1 – 50.8	50.9 – 87.2	87.5 – 174.5
症例数	118	119	119	118
男性	56 (48%)	40 (34%)	49 (41%)	33 (28%)
年齢 [歳]	59.4±13.2	64.2±11.7	64.6±11.9	65.4±11.0
喫煙	23 (19%)	21 (18%)	18 (15%)	16 (14%)
既往歴				
虚血性心疾患	36 (31%)	30 (25%)	23 (19%)	21 (18%)
糖尿病	39 (33%)	34 (29%)	41 (34%)	48 (41%)
高血圧	63 (53%)	79 (66%)	72 (61%)	76 (64%)

データは症例数または平均値±標準偏差で表した。

(): 各四分位の症例数に対する割合

厚生労働科学研究費補助金（循環器等総合研究事業）
分担研究報告書

分担研究者 服部 良之 獨協医科大学内分泌代謝内科 助教授

研究要旨 各種高脂血症薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の
総合的検討

A. 研究目的

高脂血症を有する糖尿病患者の虚血性心血管病（心、脳血管障害、ASO）の発症を評価する。

B. 研究方法

スタチン群、フィブラート群およびコントロール群に分類し、登録し、それらの患者の一般所見、脂質分析に加え、動脈硬化所見の経過を見てゆく。
（倫理面への配慮）
プライバシーの匿名化を徹底する。

C. 研究結果

285名の登録を行った。現時点では心血管病の発症は認められていないが、動脈硬化所見（PWV、頸動脈IMT）の測定を、血液データの測定とともに進めている。

D. 考察

糖尿病患者に高脂血症が合併すると大血管症の発症は明らかに促進されと考えられる。メタボリックシンドローム型の糖尿病は心血管障害をおこしやすいと考えられるが、来月我が国のメタボリックシンドロームの診断基準が発表される予定であり、スタチン群、フィブラート群、コントロール群といった分類に、メタボリックシンドローム型かどうか加えて、判定してゆく予定である。

E. 結論

高脂血症薬投与の糖尿病患者の虚血性心血管病の発症進展に与える影響を調べてゆく。

F. 研究発表

1. 論文発表
3報（研究成果の刊行に関する一覧表参照）
2. 学会発表
第77回日本内分泌学会
Globular adiponectinの血管内皮NO産生刺激効果。

厚生労働科学研究費補助金（循環器等総合研究事業）

分担研究報告書

代謝異常による血管内皮機能低下とその治療

分担研究者 吉栖 正生

広島大学大学院医歯薬学総合研究科 教授

動脈硬化危険因子の存在下で低下している血管内皮機能に対し、抗酸化物質等の薬剤により改善が認められるか否かをストレインゲージ・プレチスモグラフにより検討し、強力なfree radical scavengerであるedaravoneに血管内皮機能改善作用を認めた。

A. 研究目的

血管内皮機能は、超音波断層装置を用いて血管のflow-mediated dilatation (FMD)を測定する方法と、ストレインゲージ・プレチスモグラフを用いる方法の大きく分けて2種類の的方法により評価される。

動脈硬化の早期病変として血管内皮機能の低下が重要である。動脈硬化の危険因子には脂質代謝異常、高血圧、糖尿病、喫煙、肥満、加齢、閉経、ホモシステインなどが知られているが、これら全てが血管内皮機能を低下させる。低下した血管内皮機能は動脈硬化を促進させる。従って、血管内皮機能を指標に動脈硬化危険因子の管理を行うことは理にかなっている。

本研究の目的は、糖尿病等の代謝異常を含む動脈硬化危険因子（ここでは喫煙）

によって低下した血管内皮機能に対して、抗酸化物質等の薬剤により改善が認められるか否かをストレインゲージ・プレチスモグラフにより検討することにある。

B. 研究方法

10人の健康若年男性喫煙者（平均23±2歳）と10人の年齢のマッチした健康若年男性非喫煙者（平均26±3歳）を対象とした。血管内皮機能の評価として、左前腕動脈内に内皮依存性血管拡張物質アセチルコリン（3.75, 7.5, 15μg/分、それぞれ5分間）または、内皮非依存性血管拡張物質ソディウムニトロプルシッド（0.75, 1.5, 3.0μg/分、それぞれ5分間）を投与し、プレチスモグラフによって前腕血流量 forearm blood flow (FBF) の変化を測定した。

本研究では、強力な free radical

別紙3

scavengerであるedaravoneに注目し、その同時投与（100 μ g/分, 5分間）の効果測定した。

倫理面の配慮：研究計画は、大学の倫理委員会の承認を得ており、健康志願者に研究内容を説明し同意を得ている。

C. 研究結果

喫煙者において内皮依存性血管拡張物質アセチルコリンによるFBFの増加は、非喫煙者にくらべ低下していた。一方、内皮非依存性血管拡張物質ソディウムニトロプルシッドによるFBFの増加は両者で差を認めなかった。また、喫煙者において、非喫煙者に比較して酸化ストレスマーカーである尿中8-OHdGの排泄が増加していた。喫煙者において低下しているアセチルコリンによるFBFの増加はedaravoneの同時投与により改善されたが、非喫煙者のアセチルコリンによるFBFの増加は影響を受けなかった。

D. 考察

動脈硬化の危険因子による内皮機能の低下がfree radical scavengerにより抑制されたことにより、酸化ストレスが内皮機能低下に関与している可能性が示唆された。その機序として、血管内皮機能の主たる担い手である一酸化窒素NOが酸化ストレスにより阻害されることが考えられている。

今後、糖尿病等の代謝異常を含む動脈硬化危険因子についても同様の検討を行うことにより、酸化ストレスなどを含め

た病態の分子機序が明らかとなる。

E. 結論

本研究を含め、種々の薬剤が動脈硬化の危険因子による内皮機能の低下を改善することが示されている。今後、動脈硬化早期病変の進展抑制療法のマーカーとして血管内皮機能を積極的に用いることが必要となる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Sanada H, Higashi Y, Goto C, Chayama K, Yoshizumi M, Sueda T: Vascular function in patients with lower extremity peripheral arterial disease: a comparison of functions in upper and lower extremities. *Atherosclerosis* 178:179-185, 2005.
2. Tsuda M, Sanada M, Higashi Y, Hara Y, Kodama I, Chayama K, Yoshizumi M, Ohama K: Apo- lipoprotein E phenotype affects the malondialdehyde- modified LDL concentration and forearm endothelial function in postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 61:619-625, 2004.
3. Jitsuiki D, Higashi Y, Goto C, Kimura M, Noma K, Hara K, Nakagawa K, Oshima T, Chayama K, Yoshizumi M: Effect of edaravone, a novel free radical scavenger, on endothelium- dependent vasodilation in smokers. *Am J Cardiol* 94:1070-1073, 2004.

別紙3

4. Sanada M, Taguchi A, Higashi Y, Tsuda M, Kodama I, Yoshizumi M, Ohama K: Forearm endothelial function and bone mineral loss in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 176:387-392, 2004.

5. Taguchi A, Sanada M, Suei Y, Ohtsuka M, Lee K, Tanimoto K, Tsuda M, Ohama K, Yoshizumi M, Higashi Y: Tooth loss is associated with an increased risk of hypertension in postmenopausal women. *Hypertension* 43:1297-1300, 2004.

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

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

分担研究者 大類 孝 東北大学医学部老年・呼吸器内科助教授

研究要旨 Mild cognitive impairment (MCI;軽度認知機能障害) の患者57名を前向きに約2年間追跡した結果、①認知機能がほとんど変化しないかむしろ改善傾向を示す群 (Stable MCI群、16名) ; ②進行性に認知機能の低下を示すが、日常生活機能は自立を保っている群 (Progressive MCI群、24名)、③進行性に認知機能の低下を示しAlzheimer病 (AD) の診断に至った群 (AD-converted MCI群、17名) の3群に分類された。その臨床像を分析した結果、Stable MCIでは、高血圧の合併頻度が68.8%と他のMCI群よりも有意に高かった ($P=0.02$) が、高脂血症の合併率はStable MCI群で25%、Progressive MCIで25%、AD-converted MCIでは23.5%と有意差を認めなかった。また、MRI検査では、Stable MCI群で脳室周囲白質病変の程度が、他群に比べ有意に強かった ($P=0.002$)。以上の結果から、MCIはその後の経過によっておよそ3群に分類されヘテロな疾患群である事が明らかにされた。その中で、Stable MCIでは高血圧が発症リスクの一つであり、病態として脳室周囲白質の虚血性変化が重要ではないかと考えられた。

A. 研究目的

厚生労働省によれば、介護を必要とする痴呆高齢者は今後益々増加し、2015年にはその数は250万人に達すると予想され、痴呆症特にその前段階の病態解明は緊急課題である。Mild cognitive impairment (MCI;軽度認知機能障害) は、全般的な認知機能は正常で日常生活動作は自立しているが、軽度の記憶障害が存在するものと定義される。MCIは表面的には軽症であっても、その一部は将来痴呆へと進展する可能性を有する疾患群と考えられている。しかし、これまでその発症リスクおよびその後の臨床経過についての詳細な検討はなされていない。本研究で、私は、MCIの診断後の臨床経過およびその発症リスクを明らかにする。

B. 研究方法

物忘れを主訴に東北大学病院老年内科を受診した72名を対象として、受診時に記憶機能および全般的認知機能をそれぞれウェクスラー記憶検査 (WMS-R) とMini-Mental State Examination (MMSE)によ

って検査した。ウェクスラー記憶検査における30分後の遅延再生項目の得点の合計が同年齢正常者群の平均マイナス1.5標準偏差 (SD) 以下である場合に記憶障害ありと判定した。これにより、MMSEが正常範囲 ($MMSE \geq 24$) であるが、WMS-Rが異常を示し、日常生活機能が概ね自立している群をMCI群 (57名) とした。また、物忘れの訴えがあるもののMMSEもWMS-Rもともに正常範囲であるものをNormal群 (12名) とした。Baselineにおいて、高血圧・糖尿病・高コレステロール血症などの危険因子の有無、脳MRI、IMP-SPECTによる脳血流量解析、脳脊髄液タウ蛋白値、Apo蛋白E遺伝子多型、血漿ホモシステイン値を検査した。すべての患者において既往歴上も追跡期間内でも症候性脳梗塞は認められなかったが、脳MRI上の無症候性脳梗塞 (T1強調画像でlow, T2強調画像でhigh intensityを示す3mm以上の大きさの病変) の有無、脳室周囲白質病変 (T1強調画像にてiso-intensityであるが、FLAIR画像にてhigh-intensityを示す) や深部白質病変の程度 (Grade1-3まで

に半定量的に分類した)を検討した。¹⁾

(倫理面への配慮)本研究は、東北大学医学部倫理委員会の承認を得た上で、本人および家族の同意を得て施行された。

C. 研究結果

MCI患者群57名を前向きに約2年間追跡した結果、①認知機能がほとんど変化しないかむしろ改善傾向をしめす群(Stable MCI群、16名); ②進行性に認知機能の低下を示すが、日常生活機能は自立を保っている群(Progressive MCI群、24名)、③進行性に認知機能の低下を示しAlzheimer病(AD)の診断に至った群(AD-converted MCI群、17名)の3群に分類された。¹⁾ Stable MCIでは、高血圧の合併頻度が68.8%と他のMCI群よりも有意に高かった($P=0.02$)。しかし、高脂血症の合併率はStable MCI群で25%、Progressive MCIで25%、AD-converted MCIでは23.5%と有意差を認めなかった。また、脳室周囲白質病変の程度が、平均値1.3であり、これもProgressive MCIでの平均0.5やAD-converted MCIでの平均0.4に比して有意に高かった($p=0.002$)。一方、無症候性脳梗塞の頻度は、Stable MCIで56.3%と他群より高頻度であったが有意ではなかった($p=0.28$)。また、血漿ホモシステイン値は、正常群では $11.0\pm 3.0\mu\text{mol/mL}$ 、Stable MCI群では $11.7\pm 3.4\mu\text{mol/mL}$ 、Progressive MCIでは $11.6\pm 4.1\mu\text{mol/mL}$ 、AD-converted MCIでは、 $10.7\pm 3.3\mu\text{mol/mL}$ であり全体では有意差は認めなかった。ApoE4遺伝子多型はProgressive MCIで35.7%、AD-converted MCIで29.4%と従来ADで報告されている結果同様に高頻度であった。¹⁾

D. 考察

MCIは表面的には軽症であっても、その一部は将来痴呆へと進展する可能性を有する疾患と考えられてきた。しかし、これまでその発症リスクおよびその後の臨床経過についての詳細な検討はなされていなかった。本研究において、MCIはその後の臨床経過によっておよそ3群に分類され、ヘテロな疾患群である事が明らかにされた。脳室周囲白質には、例えば前頭葉と大脳基底核、側頭葉と後頭葉を連絡するような大型神経細胞である錐体細胞(大脳皮質第3層及び第5層)から出力される軸索によって構成される長い有髄繊維の集団が走っている。Stable MCIは、脳室周囲白質に虚血性変化が加わることにより、頭葉間の情報伝達が軸索レベルで遮断され始めた状態ではないかと考えられた。

E. 結論

MCIはその後の経過によっておよそ3群に分類されヘテロな疾患群である事が明らかにされた。その中で、Stable MCIでは高血圧が発症リスクの一つであり、病態として脳室周囲白質の虚血性変化が重要ではないかと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Maruyama M, Matsui T, Tanji H, et al.

Cerebrospinal fluid tau protein and periventricular white matter lesions in patients with mild cognitive impairment: Implications for 2 major pathways. Arch Neurol 2004;61:716-720

厚生労働科学研究費補助金（循環器総合研究事業）

分担研究報告書

分担研究者 遠藤英俊 国立長寿医療センター包括診療部

研究要旨 糖尿病は単独でも心筋梗塞や脳梗塞の最大のリスクファクターである、しかし高齢者では糖尿病に加え、高脂質血症を合併する頻度が高く、さらに高いリスクファクターとなっている。しかし、近年スタチン製剤が頻用されるにあたり、その副作用や糖尿病性心血管病の進展に対してどういう効果があるのかについては十分に検討されているとはいえない。そこで初年度は高齢者総合外来に通院中の高齢患者を対象に ADL、IADL に加え、認知機能、抑うつ、さらに QOL などの高齢者総合機能評価を行い、データベースを作成し、現状の糖尿病、高脂質血症の治療状況を調査し、縦断的研究を行うための基礎的調査を行うこととした。登録にあたり、糖尿病群、高脂質血症群、糖尿病と高脂質血症の合併群に分け、さらにスタチン製剤の使用の有無に分類した。対象者の平均年齢は 82 歳であり、糖尿病と高脂質血症の合併症は 10% であり、基本的に両者とも治療対象としていた。しかしそのコントロールは fairly good control であった。糖尿病と今後継続的に心筋梗塞、狭心症、また脳梗塞、多発性脳梗塞、その他の原因による死亡にエンドポイントを分類し、経時的に経過をフォローアップしていく計画である。

A. 研究目的

糖尿病は単独でも心筋梗塞や脳梗塞の最大のリスクファクターである、しかし高齢者では糖尿病に加え、高脂質血症を合併する頻度が高く、さらに高いリスクファクターとなっている。しかし、近年スタチン製剤が頻用されるにあたり、その副作用や糖尿病性心血管病の進展に対してどのような効果があるのかについては十分に検討されているとはいえない。そこで初年度は高齢者総合外来に通院中の高齢患者を対象に ADL、IADL に加え、認知機能、抑うつ、さらに QOL などの高齢者総合機能評価を行い、データベースを作成し、現状の糖尿病、高脂質血症の治療状況を調査し、縦断的研究を行うための基礎的調査を行うこととした。

B. 研究方法

本研究は高齢者総合外来に通院中の高齢患者を対象に ADL、IADL に加え、認知機能、抑うつ、さらに QOL などの高齢者総合機能評価を行い、データベースを作成し、現状の糖尿病、高脂質血症の治療状況を調査し、縦断的研究を行うための基礎的調査を行うこととした。登録にあたり、糖尿病群、高脂質血症群、糖尿病と高脂質血症の合併群に分け、さらにスタチン製剤の使用の有無に分類した。今後継続的に心筋梗塞、狭心症、また脳梗塞、多発性脳梗塞、その他の原因による死亡にエンドポイントを分類し、経時的に経過をみていく計画である。

(倫理面への配慮)

本研究はすべてコード化したデータで取扱、データ分析に個人名は用いていないため、データ入手時点で管理者以外は個人の特定はできない。

C. 研究結果

研究結果として、データベースは開発段階ではあるが、対象者の平均年齢は 82 歳であり、糖尿病と高脂質血症の合併症は 10% であり、基本的に両者とも治療対象としていた。しかしそのコントロールは fairly good control であった。しかしながら、高脂質血症の合併者はほとんどスタチン系の薬剤の投与がなされており、既治療群が多く、新規の患者は登録期間中には見あたらなかった。これは一般的に高齢患者において、外来レベルで糖尿病ならびに高脂質血症の治療ならびに予防的対応がなされているものと思われた。またたとえば心房細動や虚血性心疾患、その他脳血管障害の合併しているケースもあり、高齢患者における多臓器障害への対応の必要性があると思われた。

D. 考察

今後はこのデータベースを用いて具体的にスタチン製剤の使用の有無で前向き調査を行い、今後の予防やエンドポイントとの関係に関する研究を行うこと予定である。

E. 結論

今年度は基礎的なデータを収集した。臨床的には年齢に合わせた治療、つまりそれほど厳格でないコントロールがなされていた。中で高脂質血症薬の効果について今後予後について

検討していくことは有意義であると思われる。

F. 研究発表

1 論文・総説発表

- 1) 三浦久幸・遠藤英俊、痴呆症の早期診断と対策、日本醫事新報、4173:1-9,2004. 4. 17
- 2) 遠藤英俊・井口昭久、高齢者の多臓器不全の考え方と対応、Geriatric Medicine 42(4):411-413,2004. 4
- 3) 遠藤英俊・梅垣宏行・数井裕光、入院・入所による治療・療養－痴呆症に対するクリティカルパス－、日本臨牀、62(4):312-316,2004. 4
- 4) 遠藤英俊・三浦久幸・佐竹昭介、周辺症状への対応、治療、86(5):131-134,2004. 5
- 5) 遠藤英俊・三浦久幸・佐竹昭久・野村秀樹、高齢者在宅感染対策、化学療法領域、20(S-1):32-35,2004
- 6) 遠藤英俊、これからの高齢者医療に求められるもの、治療学、38:145,2004. 7
- 7) 遠藤英俊、介護保険制度の問題点と見直しへの提言、精神神経学雑誌、106(1):73-77,2004. 1
- 8) 遠藤英俊、高齢者の包括医療、日本老年医学会雑誌、41:375-377,2004. 4
- 9) 遠藤英俊、高齢者のナラティブ・ベイスト・メディスン(NBM)、Geriatric Medicine、42(4):487-493,2004
- 10) 遠藤英俊、痴呆ケアに必要な医療情報、痴呆介護、5(1):107-112,2004
- 11) 遠藤英俊、初診外来どこまでみるか、専門外来への紹介の岐路、Geriatric Medicine、42(2):159-162,2004
- 12) 遠藤英俊、高齢者医療の新しい展開、治療学、38(7):105-115,2004
- 13) 遠藤英俊・三浦久幸・佐竹昭介・数井裕光、アルツハイマー病の管理と治療・包括管理・診療、最新医学・別冊 129-136,2004. 8
- 14) 寺本信嗣・松林公蔵・林登志雄・三浦久幸・遠藤英俊、高齢者の多臓器不全をめぐる、Geriatric Medicine、42(4):507-520,2004
- 15) 遠藤英俊、痴呆性高齢者の介護予防とリハビリテーション、痴呆介護、5(3):95-98,2004

2. 学会発表

- 1) 高齢者虐待への取り組み、高齢者虐待防止学会、2004. 8 他

G. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）なし

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）

分担研究報告書

各種高脂血症治療薬の糖尿病性心血管病進展予防効果の総合的検討
「早老症患者のメタボリック症候群様病態とその治療法に関する研究」

分担研究者 横手 幸太郎 千葉大学助手

研究要旨

インスリン抵抗性糖尿病を高頻度に合併し、早発性動脈硬化による死亡が多いウエルナー症候群は、諸外国に比べてわが国に多い遺伝的早老症である。我々は、本疾患にみられる代謝病態が、近年動脈硬化促進要因として注目されている“メタボリック症候群”に類似することを見出した。また、インスリン抵抗性改善薬として知られるピオグリタゾンが、本症候群における各種代謝異常ならびに血中アディポサイトカイン異常を改善することを明らかにした。これらの成果は、ウエルナー症候群患者に対する新治療法とともに、加齢に伴う耐糖能障害や動脈硬化への新しいアプローチの可能性を示唆するものである。

A. 研究目的

ウエルナー症候群は、RecQ ファミリーの DNA/RNA ヘリカーゼに属する WRNヘリカーゼ遺伝子の変異によって生じる常染色体劣性遺伝性の早老症候群である。1904年のドイツにおける初報告以来、全世界で1300症例以上が報告されているが、うち800例以上が日本人症例であり、わが国あるいは日本民族に発症頻度の高い疾患といえる。本症候群患者は、20歳代より白髪化、脱毛、白内障、皮膚の萎縮と硬化、性腺機能低下、骨粗鬆症など種々の老化様徴候を示すが、糖尿病の合併率が高く、40から50歳代で動脈硬化性心血管疾患あるいは悪性腫瘍により死亡することが多い。本症候群における早発性動脈硬化の発症機序は未解明であるため、我々は、その原因を特有の代謝異常病態に求めるべく検討を行った。

B. 研究方法

①同意取得の上、遺伝子検索にてウエルナー症候群の確定診断を得た外来通院中のウエルナー症候群患者5名を対象に、糖・脂質代謝、X線CT撮影による腹部内臓脂肪蓄積の評価を行った。②24名のウエルナー症候群患者ならびに年齢・性別をマッチさせた40名の健常者について、血中アディポサイトカイン（TNF α 、レプチン、アディポネクチン）濃度を測定した。③②のうち、同意を得られた糖尿病ウエルナー症例に対し、ピオグリタゾン 15mg/日を投与し、3ヶ月後に耐糖能、血中アディポサイトカイン濃度を評価した。

（倫理面への配慮）

血液採取・各種測定にあたっては、提供者のインフォームドコンセントを取得した。ウエルナー遺伝子変異の

解析については、千葉大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

① ウエルナー症候群患者には内臓脂肪が蓄積しやすい。

糖・脂質代謝検査を施行しえた5名のウエルナー症候群患者全例にインスリン抵抗性糖尿病および高トリグリセリド血症を合併していた。また4例に高コレステロール血症、3例に低HDL血症、2例に高血圧を認めた。臍高部腹部X線CT検査では全例に内臓脂肪の過剰蓄積が明らかとなった。

② ウエルナー症候群患者は血中アディポサイトカインの異常値を示す。ウエルナー症候群患者では、健常コントロールに比べて、糖尿病の有無に関わらず血中TNF- α 値の有意な上昇がみられた。血中アディポネクチン値については、ウエルナー症候群患者のうち非糖尿病者($11.6 \pm 9.2 \mu\text{g/ml}$)では、健常コントロール($14.4 \pm 8.8 \mu\text{g/ml}$)と差異を認めなかったが、糖尿病を合併したウエルナー症候群患者では有意な低値を示した($3.1 \pm 2.9 \mu\text{g/ml}$, $P < 0.006$)。一方、血中レプチン値は、すべての群においてほぼ同レベルであった。

③ ピオグリタゾンにはウエルナー症候群患者のアディポサイトカインと代謝異常を是正する。

PPAR γ (peroxisome-proliferator activated receptor- γ) アゴニストとして知られ、インスリン抵抗性改善作用をもつチアゾリジン誘導体の一つピ

オグリタゾンを糖尿病ウエルナー症候群患者に投与したところ、投与前に比べて血中アディポネクチン値の有意な上昇を認め、 $7.1 \pm 2.5 \mu\text{g/ml}$ と正常範囲に復した。同様に、血中TNF- α 値の低下やHbA1c値の低下が見られた。臨床的に詳細な検討を行い得た1症例においては、ピオグリタゾン投与によって、血糖値の低下のみならず、血中脂質値の改善、インスリン感受性の上昇、そして腹部内臓脂肪分布の是正が観察された。

D. 考察

本研究により、代表的な早老症であるウエルナー症候群患者の多くが、腹部内臓脂肪蓄積ならびにインスリン抵抗性を基盤として複合的な代謝異常を呈する“いわゆるメタボリック症候群”様の病態を示すことが明らかとなった。

メタボリック症候群の成因は未だ明らかでないが、内蔵型肥満に伴う各種アディポサイトカインの異常が重要な役割を果たすと考えられている。本研究で示されたウエルナー症候群におけるアディポサイトカイン異常は世界で初めての発見であり、ウエルナー症候群の病態解明に大きな手がかりを与えるものと期待される。

これまで、ウエルナー症候群に対する根本的な治療法は見出されていないが、動脈硬化の早期進展がその死因として重要であることを考慮すると、本研究においてピオグリタゾンが、内臓脂肪分布、インスリン抵抗性、アデ

ィポサイトカイン、糖代謝、脂質代謝を総合的に改善しえたことは、その生命予後の延長に有用である可能性を示唆する。

また一般に、加齢が内臓脂肪の蓄積をもたらし、耐糖能を悪化させることから、WRNヘリカーゼの変異によってもたらされる機能異常の解明は、加齢と糖代謝障害をむすぶ新しい切り口を提示する可能性がある。

E. 結論

日本人に多い代表的早老症であるウエルナー症候群は、メタボリック症候群に類似した複合代謝異常を呈した。その基盤には内臓脂肪の蓄積と血中アディポサイトカインの異常があり、ピオグリタゾンはそのほぼすべての改善に有効であった。本研究は早老症にみられる動脈硬化惹起性の分子基盤と新しい治療法の可能性を示唆する。

F. 健康危惧情報 特にありません。

G. 研究発表

1. 論文発表 英文原著

Kobayashi K, Yokote K, Fujimoto M, Yamashita K, Sakamoto A, Kitahara M, Kawamura H, Maezawa Y, Asaumi S, Tokuhisa T, Mori S, Saito Y. et al. Targeted disruption of TGF- β -Smad3 signaling leads

to enhanced neointimal hyperplasia with diminished matrix deposition in response to vascular injury. *Circ Res*, in press.

Yokote K, Hara K, Mori S, Kadowaki T, Saito Y, Goto M. Dysadipocytokinemias in Werner syndrome and its recovery by treatment with pioglitazone. *Diabetes Care* 27:2562-2563, 2004.

Yokote K, Honjo K, Kobayashi K, Fujimoto M, Kawamura H, Mori S, Saito Y. Metabolic improvement and abdominal fat redistribution in Werner syndrome by pioglitazone. *J Am Geriatr Soc* 52:1582-1583, 2004.

Kawamura H, Yokote K, Asaumi S, Kobayashi K, Fujimoto M, Maezawa Y, Saito Y, Mori S. High glucose-induced upregulation of osteopontin is mediated via a Rho/Rho Kinase pathway in cultured rat aortic smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24: 276-281, 2004.

和文原著・総説

横手幸太郎, 齊藤康. 糖尿病における最大の死因としての心血管障害. *最新医学* 59:7-13, 2004.

曾根崎桐子, 横手幸太郎, 齊藤康. 高脂

血症.薬局 55 増刊号 : 1223-1230,2004.

横手幸太郎,本城聡,齋藤康. 非特異的徴候で発症した高齢者の重大な疾患 高血圧を伴う軽症糖尿病として見過ごされていた褐色細胞種の一例.Geriatric Medicine 42: 219-224,2004.

寺本民生,横出正之,神崎恒一,横手幸太郎. 世界の研究の進歩-細胞生物学の分野から.The Lipid 15:123-134,2004.

河村治清,浅海直,横手幸太郎. オステオポンチン遺伝子発現に関する糖反応性エレメントの同定.Diabetes Frontier 15:194-198,2004.

徳山隆彦,横手幸太郎,齋藤康. 冠危険因子を治療する - 高脂血症.Heart View 8 : 896-901,2004.

横手幸太郎. 食後高脂血症. 循環器医が治療する糖尿病と大血管障害. 代田浩之,野出孝一編. メディカルレビュー社,東京. 296-297,2004.

横手幸太郎,村野俊一,齋藤康. 肥満症. 高齢者の生活習慣病. 大内尉義監修,井藤英喜担当編集. メディカルレビュー社,東京 82-91,2004.

前澤善朗,横手幸太郎,山田研一. ACE 阻害薬. 臨床に直結する内分泌・代謝疾患治療のエビデンス:ベッドサイドですぐに役立つリファレンスブック. 阿部好文,西川哲男編. 文光堂 (東京) 167-169,2004.

小林一貴,横手幸太郎. 糖尿病・高血圧と動脈硬化. 現代医療 36 : 2415-2419,2004.

横手幸太郎,齋藤康. オーバービュー 動脈硬化の基礎研究の展望. 現代医療 36 : 2356-2359,2004.

横手幸太郎,高田亜紀,齋藤康. 動脈硬

化発症 endothelial progenitor cell(EPC). 臨床検査 48:1379-1382,2004.

横手幸太郎,齋藤康. 動脈硬化. 日本臨床 63 巻増刊号 2 (耐糖能障害-基礎・臨床研究の最新情報-): 250 - 254, 2005.

横手幸太郎. PDGF - A,B. サイトカイン・増殖因子用語ライブラリー,菅村和夫,宮園浩平,宮澤恵二,田中伸幸編,羊土社 (東京) 199 - 200, 2005.

横手幸太郎. PDGF - C,D. サイトカイン・増殖因子用語ライブラリー,菅村和夫,宮園浩平,宮澤恵二,田中伸幸編,羊土社 (東京) 201 - 202, 2005.

横手幸太郎. PDGF レセプター. サイトカイン・増殖因子用語ライブラリー,菅村和夫,宮園浩平,宮澤恵二,田中伸幸編,羊土社 (東京) 203 - 205, 2005.

2. 学会発表

国際学会

2004 年 6 月 米国糖尿病学会 (米国,オランダ) にて発表。

2004 年 11 月 米国心臓学会 (米国 ニューオリンズ) において発表。

国内学会

2004 年 4 月 日本内科学会学術集会 (幕張) において発表。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

特になし。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

特になし。

別紙4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
横手幸太 郎	食後高脂血症	代田浩之,野 出孝一	循環器医が治 療する糖尿病 と大血管障害.	メディカ ルレビュー ー社	東京	2004	296-297
横手幸太 郎,村野俊 一,齋藤康	肥満症	大内尉義監 修,井藤英喜 担当編集	高齢者の生活 習慣病	メディカ ルレビュー ー社	東京	2004	82-91
前澤善朗, 横手幸太 郎,山田研 一	ACE阻害薬	阿部好文,西 川哲男	臨床に直結す る内分泌・代謝 疾患治療のエ ビデンス:ベッ ドサイドです ぐに役立つリ ファレンスブ ック	文光堂	東京	2004	167-169