

- Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; **34**: 939-944.
- 19 Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982; **140**:566-572.
- 20 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; **12**:189-198.
- 21 Talairach J, Tournoux P. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. Stuttgart, New York: Thieme; 1988.
- 22 Matsuda H, Yagishita A, Tsuji S, Hisada K. A quantitative approach to technetium-99m ethyl cysteinate dimer: a comparison with technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime. *Eur J Nucl Med* 1995; **22**: 633-637.
- 23 Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, Li ZJ, Kanetaka H, Imabayashi E, *et al*. Correction for partial-volume effects on brain perfusion SPECT in healthy men. *J Nucl Med* 2003; **44**:1243-1252.
- 24 Horowitz B, Duara R, Rapoport SI. Intercorrelations of glucose metabolic rates between brain regions: application to healthy males in a state of reduced sensory input. *J Cereb Blood Flow Metab* 1984; **4**:484-499.
- 25 Gomez-Isla T, Price JL, McKeel Jr DW, Morris JC, Growdon JH, Hyman BT. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J Neurosci* 1996; **16**:4491-4500.
- 26 Ibanez V, Pietrini P, Alexander GE, Furey ML, Teichberg D, Rajapakse JC, *et al*. Regional glucose metabolic abnormalities are not the result of atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; **50**:1585-1593.
- 27 Insausti R, Amaral DG, Cowan WM. The entorhinal cortex of the monkey: II. Cortical afferents. *J Comp Neurol* 1987; **264**:356-395.

呼吸器疾患

岩本 俊彦

呼吸器疾患に関連した神経障害として、1) 脳梗塞後の肺炎による認知機能障害、2) 肺性脳症、CO₂ナルコーシス、3) 睡眠時無呼吸症候群、4) 腫瘍随伴症候群を伴う肺癌、の概要を記す。

脳梗塞後の肺炎による認知機能障害

NINDS-AIREN の提唱する血管性痴呆の診断基準¹⁾によれば、その神経病理学的所見には梗塞や出血の他に虚血性-低酸素性病変に起因した認知症が含まれ、その機序として低灌流 hypoperfusion があげられている。具体的には、① 心停止や極度の低血圧による全脳虚血、② 脳室周囲白質を含む境界域の限局性虚血を指し、純粋な窒息、呼吸不全、一酸化炭素中毒は除外されていた。

しかし、その後、Moroney ら²⁾は脳梗塞患者の予後を調査し、心不全、不整脈、心筋梗塞あるいは肺炎に罹患した群で認知症の新規発症が有意に多かったことを報告し、認知症発症における低酸素性-虚血性疾患の重要性を指摘した。

いわもと としひこ 東京医科大学教授/老年病科

すなわち、対象は認知症のない脳梗塞患者 185 例で最長 52.8ヵ月追跡し、その間に低酸素性-虚血性疾患に罹患した群(HI群)と罹患しなかった群(非HI群)とに分類した(表)。その結果(図)、背景因子、脳梗塞再発、開始時の認知機能で調整しても、低酸素性-虚血性疾患は脳梗塞後に生じる認知症の独立した危険因子であったという。彼らは認知症の責任病巣として白質病変を、また、白質低灌流の助長因子として脳深部穿通動脈の硬化性変化を想定し、さらに、肺炎も誘因となりうることを示した。

筆者ら³⁾は脳血栓初発後5年間の追跡調査で、慢性期における認知症の発現・悪化にはMRI上の白質病変の広がり、経過中の肺炎(誤嚥性肺炎)が深く関与していることを示した。これは、動脈硬化の進展した高齢者では脳梗塞が嚥下障害、誤嚥性肺炎の原因⁴⁾となるばかりではなく、肺炎が認知症の誘因ともなりうることを示唆し、広範な白質病変を有する脳梗塞患者では、肺炎の予防が認知症の予防としても重要であると考えられた。

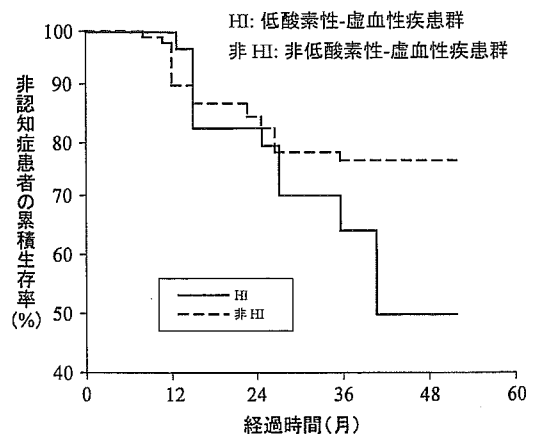
低酸素性-虚血性疾患の有無別にみた背景因子

	HI 群(n=34)	非HI 群(n=151)	P*
年齢(歳)	69.9±8.7	70.4±7.5	.78
教育(年)	11.1±4.3	10.3±4.8	.41
性別(男性比,%)	47.1	48.3	.89
人種(有色人種比,%)	47.1	65.6	.04
高血圧(%)	67.7	75.5	.34
糖尿病(%)	26.5	31.8	.54
高コレステロール血症(%)	23.5	16.6	.34
心疾患(%)	64.7	41.1	.01
喫煙歴(%)	64.7	58.0	.47
梗塞部位(%)			
皮質	61.8	48.3	.22
皮質下	23.5	23.2	
脳幹/小脳	14.7	28.5	
脳梗塞サブタイプ(%)			
アテローム血栓症	17.6	20.9	.28
塞栓性	35.3	20.9	
ラクナ	20.6	32.4	
不明	26.5	25.7	

(連続変数はt検定, カテゴリー変数はχ²検定)

HI: 低酸素性-虚血性疾患群, 非HI: 非低酸素性-虚血性疾患群

低酸素性-虚血性疾患に罹患した群(HI群)と罹患しなかった群(非HI群)における調査開始時の背景因子の相違を示す。HI群では白人種、心疾患の既往者が有意に多かった。



認知症のない生存者の累積頻度 (Kaplan-Meier 分析)
 観察期間中(52.8ヵ月まで)、認知症のない生存者は HI 群で 51.7%、非 HI 群で 78.2% となり、HI 群では認知症の新規発症率が有意に高かった。低酸素性-虚血性疾患が合併した場合、認知症発症の相対リスクは 4.3(95%信頼区間 1.9-9.6) となった。

肺性脳症, CO₂ナルコーシス

肺がガス交換の機能を遂行できなくなった状態を呼吸不全と呼び、これが1ヵ月以上継続したものを慢性呼吸不全という。呼吸不全は低酸素血症のみを示すI型呼吸不全と高炭酸ガス血症を伴うII型呼吸不全とに分類されるが、肺性脳症はこれらの呼吸不全に起因した脳神経症状の全てを包含する用語であり、これには低酸素性脳症 hypoxic encephalopathy と CO₂ナルコーシスとが含まれる⁵⁾。

このうち低酸素性脳症は肺以外の原因(例えば、酸素不足の環境)でも生じるが、いずれも脳への酸素供給が不足し、神経細胞が障害されたものである。その障害程度は血中酸素濃度とその持続時間で左右されるが、海馬 Sommer 扇形部や大脳皮質の神経細胞、Purkinje 細胞は虚血に対して脆弱性を示す⁶⁾。

一方、CO₂ナルコーシスは肺泡低換気によって CO₂が蓄積し、①重症の呼吸性アシドーシス、②意識障害、③自発呼吸の減弱をきたした状態をいう⁵⁾。肺泡低換気の原因には呼吸器系・末梢神経・筋肉の異常とは別に呼吸中枢の異常も知られ、後者は中枢性肺泡低換気症候群とよばれ、これにはオンディーヌの呪い⁷⁾(Ondine's curse)、睡眠時無呼吸の一部(中枢型)が含まれる。

通常、CO₂ナルコーシスは慢性呼吸不全患者にみられ、①O₂吸入、②鎮静薬の投与、③心不全・呼吸器感染の合併などが誘因となる⁵⁾。O₂吸入によって CO₂ナルコーシスが誘発される機序は、慢性 CO₂蓄積患者では CO₂に対する換気応答が既に減弱し、低 O₂刺激で自発呼吸が促されているが、この刺激が O₂吸入によって解除されるためと考えられている。一般には、PaCO₂>80 Torr, pH<7.30 のラインを超えると意識障害が出現する。

睡眠時無呼吸症候群

睡眠時無呼吸⁷⁾とは「睡眠中に無呼吸が繰り返しおこり、そのために睡眠が分断される状態」と定義される。睡眠時無呼吸はその成因から、①吸気時に咽頭部が閉塞することによる閉塞型、②呼吸中枢からの換気ドライブが消失することによる中枢型、③中枢型が先行しそれに引き続き閉塞型に移行する混合型に分類される。一方、睡眠時無呼吸症候群 SAS (sleep apnea syndrome)^{7,8)}は「睡眠時に閉塞型ないし混合型無呼吸が繰り返され、しばしばいびきを伴い、睡眠の分断により日中過度の眠気を伴う病態」を指す。通常、無呼吸とは10秒以上の気流停止をいい、1時間当たりの睡眠中の無呼吸数(無呼吸指数 AHI: apnea-hypopnea index)が5回以上という基準が設けられている⁸⁾。診断には睡眠ポリソムノグラフィ(睡眠 stage、睡眠中の動脈血酸素飽和度を記録)が用いられるが、スクリーニングはアプノモニターで行われる⁸⁾。

閉塞型 SAS が圧倒的に多く、無呼吸の原因は舌根沈下による咽頭閉塞(Shy-Drager 症候群では脱神経性萎縮に

よる喉頭閉塞)で、肥満(Pickwick 症候群を含む)や小顎症に多いとされる⁷⁾。繰り返される無呼吸の結果、低酸素血症と覚醒反応とで交感神経系の活動が睡眠時におこるため、無呼吸による心血管系へのストレスが肺高血圧を惹起する可能性や同時に脳卒中、心筋梗塞などの合併症をおこすことが指摘されている。実際に、閉塞型 SAS 患者では頸動脈内膜-中膜の厚み IMT (intima-media thickness) が有意に厚く^{9,10)}、頸動脈病変に伴う脳梗塞の発症、全身動脈硬化の進展が危惧される。

腫瘍随伴症候群を伴う肺癌

肺癌、特に小細胞癌でみられる代表的な神経系の腫瘍随伴症候群^{11,12)} paraneoplastic neurologic syndrome には、①網膜変性症 retinal degeneration (網膜細胞、視神経と肺小細胞癌の核に交差反応を示す自己抗体が出現し、視力低下が無痛性に急速に進行)、②辺縁系脳炎 limbic encephalitis (記憶力低下、不穏、痙攣が出現)、③亜急性小脳皮質変性症 SCCD (subacute cortical cerebellar degeneration: 歩行失調、めまい、眼振が数週~数ヵ月で進行し、小脳は萎縮)、④亜急性知覚性ニューロパチー subacute sensory neuropathy (脊髄後根神経節の炎症、変性により知覚異常が四肢末梢から体幹に波及し、失調性歩行を呈する)、⑤ Lambert-Eaton 筋無力症候群 (神経終末での膜電位依存性 Ca チャンネルが減少しているために筋への刺激伝達が円滑に行われず筋の脱力、易疲労、筋肉痛が腰部から下肢近位筋に生じる)が知られている。いずれも自己抗体によるもので、肺癌以外にも乳癌、卵巣癌や悪性リンパ腫でみられ、癌が顕在化してくる前に発症するため、これらの存在を念頭におく必要がある。

文 献

- 1) Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. *Neurology*. 1993; 43: 250-60.
- 2) Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW, et al. Risk factors for incident dementia after stroke. *Stroke*. 1996; 27: 1283-9.
- 3) 岩本俊彦, 清水武志, 阿美宗伯, 他. 脳血栓初発後の痴呆, ADL 低下とその MR 画像, 合併症. *日老医誌*. 2000; 37: 162-9.
- 4) Iwamoto T, Fukuda S, Kikawada M, et al. Prognostic implications of swallowing ability in elderly patients after initial recovery from stroke. *Journal of Gerontology: Medical Sciences*. 2005; 60 A: 120-4.
- 5) 平野朝雄. 神経病理を学ぶ人のために. 医学書院; 1984.
- 6) 太田保世. CO₂ナルコーシス. *臨床生理*. 1976; 6: 388-92.
- 7) 中野 剛, 川上義和. 定義と分類. 本間日臣, 編. *睡眠時無呼吸症候群*. 克誠堂出版; 1996. p. 1-15.
- 8) 赤柴恒人, 堀江孝至. 診断基準と診断法. 本間日臣, 編. *睡眠時無呼吸症候群*. 克誠堂出版; 1996. p. 26-38.
- 9) Silverstrini M, Rizzato B, Placidi F, et al. Carotid artery wall thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Stroke*. 2002; 33: 1782-5.
- 10) Schulz R, Seeger W, Fegbeutel C, et al. Changes in extracranial arteries in obstructive sleep apnea. *Eur Respir J*. 2005; 25: 69-74.
- 11) Fetell MR. Paraneoplastic syndromes. In: Rowland LP, editor. *Textbook of neurology*. 8th ed. Philadelphia, London: Lea & Febiger; 1989. p. 876.
- 12) Brown RH. Paraneoplastic neurologic syndromes. In: Wilson JD, et al, editors. *Principles of internal medicine*. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 1991. p. 1641.

高度白質病変例の血小板凝集能とその予後

岩本 俊彦 中井 利紀 木村 明裕 平尾健太郎

要 旨：脳白質病変例の血小板凝集能と予後との関係を知る目的で、画像上、高度白質病変を認めた脳梗塞35例(LA群)の予後を5.3年間追跡調査し、ラクナ梗塞43例(対照群)と比較した。LA群は平均年齢77歳(対照群78歳)で、ADP凝集能亢進例が多い傾向を示した。経過中、肺炎、脳梗塞再発で死亡し、年間死亡率は6.5%(対照群2.9%)であった。LA群の中でも凝集能亢進例の死亡率が有意に高く、凝集能亢進が脳循環障害を増悪させた可能性が示唆された。

(J Jpn Coll Angiol, 2005, 45: 995-1001)

Key words: cerebral infarction, white matter, leuko-araiosis, platelet function, prognosis

序 言

脳深部白質病変は頭部MR画像でよく描出され、脳梗塞に随伴するものの多くは虚血性変化と考えられる^{1,2)}。この白質病変の画像変化には脳室周囲にみられるperiventricular hyperintensityと深部白質にみられるdeep white-matter hyperintensityが含まれ、leuko-araiosis(LA)と総称されている³⁾。これらの変化が高度となれば、Binswanger病の特徴的変化としてのびまん性白質病変となる^{4,5)}。白質病変は、一般には、白質内細小動脈の高血圧性変化によって招来された虚血性病変と考えられ、循環障害の成り立ちにはさまざまな原因や誘因の関与が示されている^{4,5)}。例えば、灌流圧の低下、凝固・線溶系の異常などで^{6,7)}、このうち血小板機能の面から白質虚血との関連を検討した報告もあるが^{8,9)}、血小板機能が予後にどのような影響を及ぼすかに言及した報告は皆無である。もし、予後に影響するのであれば、白質虚血の予防とともに、予後を改善する治療法を検討する必要がある。そこで、脳梗塞に随伴してみられた高度白質病変例の予後と血小板凝集能との関連を明らかにする目的で、ラクナ梗塞例を対照としてこれらの追跡調査成績を比較し、血小板凝集能の意義を検討した。

対象と方法

対象は1990年4月から1999年12月までの間に当施設を受診した患者のうち、MR画像にて高度白質病変を認めたほぼ連続の初発ラクナ梗塞35例(LA群)で、対照には責任病巣以外に白質病変を認めなかったか、認めても白質病変が軽微であったラクナ梗塞43例(対照群)を用いた。ここでLAはT2強調画像で高信号域が側脳室より皮質下白質まで大脳深部白質全体にわたって認められた広範なもの(Fazekas分類¹⁰⁾ grade 3に相当)と定義し、一方、対照群の軽微な白質病変とはFazekas分類のgrade 1(rims, caps)までのものとした。

全例に血小板凝集能検査、頸動脈エコー検査を行い、ほぼ同じ時期に臨床所見を検討した。すなわち、血小板凝集能検査は抗血小板療法を施行していない慢性期に行ったため、発症から登録までの期間は平均0.8年となった。登録後に生命予後を追跡調査したが、本研究はヘルシンキ宣言(1983年)に則り、登録時に研究内容の口頭同意を全患者より得た。また、追跡期間中の治療、リハビリテーションは主治医の裁量で自由とした。

血小板凝集能検査には血小板凝集能測定装置PAM-8T(メバニクス社製)を用い、以下の手順¹¹⁾で行った。すなわち、空腹時の血液4.5mlを直ちに3.8%クエン酸

Table 1 Background factors of LA and control groups

	LA group	Control group	p
n	35	43	
Age (year)	77.4±6.6	77.6±6.4	0.8927
	60-85	61-88	
Gender (men/women)	12/23	23/20	0.0708
Duration of illness (year)	0.8±0.5	0.8±0.5	1.0000
Risk factors (%)			
Hypertension	24 (68.6)	30 (70.0)	0.6415
Diabetes	12 (34.3)	9 (20.9)	0.1433
Hyperlipidemia	16 (45.7)	13 (30.2)	0.1207
Activity of daily living (%)			0.0678
Independent	13 (37.1)	27 (62.8)	0.0210*
Dependent, partially	13 (37.1)	11 (25.6)	0.1965
Dependent, totally	9 (25.7)	5 (11.6)	0.0944

*p<0.05 (Student's t-test, chi-squared test, Kruskal-Wallis test)

(m±SD)

LA: leuko-araiosis

ナトリウム (0.5ml) 加試験管容器に移して室温で1,000回転/分の遠心を10分間行い、多血小板血漿を得た後、3,000回転/分の遠心を10分間行って乏血小板血漿を得た。血小板数を調整後、PAM8-TでADP (Sigma社) 4濃度 (終濃度0.5 μ mol/l, 1.0 μ mol/l, 2.0 μ mol/l, 4.0 μ mol/l) の凝集能曲線を得るが、血小板凝集能はGrading-curve (GC) の型から6段階 (-II, -I, +0, +I, +II, +III) で自動的に表示される。本研究の解析には凝集能を亢進 (+II, +III), 正常 (+0, +I), 低下 (-II, -I) の3段階で評価した。

頸動脈エコー検査は7.5MHzプローブの超音波診断装置U-sonic RT4600 (GE横河メディカル株式会社) を用い、既報の方法¹²⁾で検索した。所見はブランク (nodular plaque, mural plaque), 狭窄を頸動脈病変ありとし、その頻度 (各ブランク数, 狭窄数), 広がり (片側病変, 両側病変) を評価した。

臨床所見は発症から登録までの罹病期間を調査し、登録時に危険因子として高血圧, 糖尿病, 高脂血症の有無を評価した。高血圧は随時血圧で常に収縮期血圧160mmHg以上もしくは拡張期血圧95mmHg以上あるもの、または何らかの降圧薬療法を受けているものとした。糖尿病は空腹時血糖140mg/dl以上、または糖尿病に対する食事療法あるいは薬物療法を受けているものとし、高脂血症は血清総コレステロール値が220mg/dl以上を示したものの、またはすでに脂質代謝改善剤を服

用しているものとした。また、日常生活動作能力 (activities of daily living: ADL) は移動能力で評価し、自立, 部分介助, 全介助とした。

追跡調査は登録後、平均5.3年間 (0.1~10.0年) の生存の有無を診療録あるいは電話による聞き取り調査に基づいて検討した。多数例が当施設の外来を利用し、経過中の抗血小板療法の有無も検索された。死亡例では全例が当病院および関連施設で死亡しており、診療録や死亡診断書, 主治医への電話連絡で死亡日時, 死因を確認した。

統計学的解析には、両群の臨床的特徴を明らかにする目的でStudent's t-検定, χ^2 検定, Kruskal-Wallis検定を行い、生命予後はKaplan-Meier法, log-rank検定, 比例ハザードモデルで解析した。検定後、p<0.05を統計学的有意とした。

成 績

(1) 両群の背景因子

LA群の平均年齢は77.4歳で (Table 1), 対照群の77.6歳と近似していた。男女比はLA群0.5, 対照群1.0で、女性がLA群で多い傾向を示したが、罹病期間, 危険因子の頻度に差はみられなかった。ADLについては両群間で差があり、自立がLA群で37.1%と有意に少なく、一方、全介助が25.7%と多い傾向を示した。

Table 2 Carotid ultrasonographic and platelet aggregability findings

	LA group	Control group	p
n	35	43	
Ultrasonographic findings (%)			
No lesion	8 (22.8)	20 (46.5)	0.0260*
Unilateral lesion	11 (31.4)	14 (32.6)	0.5558
Bilateral lesion	16 (45.7)	9 (20.9)	0.0183*
No. of plaque			
nodular	15/70	10/86	0.0752
mural	24/70	22/86	0.1564
No. of stenosis	2/70	1/86	0.4229
Platelet aggregability (%)			
Suppressed	3 (8.6)	2 (4.7)	0.4020
Normal	19 (54.3)	32 (74.4)	0.0527
Increased	13 (37.1)	9 (20.9)	0.0787

*p<0.05 (chi-squared test)

LA: leuko-araiosis

(2) 両群の頸動脈エコー所見

頸動脈病変を有する例はLA群の77.2%にみられ (Table 2), 対照群より多かった。特に, 病変が両側の頸動脈にみられる例がLA群で半数近くを占め, 両群間に有意差を認めた。なお, plaqueの数ではnodular plaqueがLA群で多い傾向を示した。

(3) 両群の血小板凝集所見

ADP凝集能亢進例はLA群の37.1%にみられ (Table 2), 対照群より多い傾向を示した。なお, 超音波所見別にADP凝集能を比較したが, 病変なし, 片側病変, 両側病変の間に有意差はみられなかった。

(4) 両群の予後調査成績

追跡調査期間中, LA群の12例, 対照群の7例が死亡し (Table 3), 死亡数はLA群で多い傾向を示した (年間死亡率はLA群6.5%, 対照群2.9%)。生存率曲線でみても, 累積5年生存率はLA群0.66, 対照群0.84を示したが, log-rank検定 ($\chi^2=2.841$, Df=1, p=0.0919) では2群間に有意差はみられなかった。死因はいずれも肺炎が多く, 次いでLA群では脳梗塞再発による死亡が3例あった。

経過中に抗血小板療法を受けたものがLA群の10例28.6%, 対照群の10例23.3%にあった。なお, 死亡したLA群の3例に抗血小板療法が施行され, 対照群で抗血

小板療法中に死亡したものはなかったが, 両者の頻度に差はなかった。登録時に凝集能が亢進していた例の死亡数は8例22.9%で, 対照群の3例7.0%より有意に多かった。

(5) LA群における凝集能亢進の有無別にみた予後

LA群における凝集能亢進群の死亡数 (年間死亡率) は8例14.1%で非亢進群の4例3.1%より有意に多かった (Table 4)。死因の内訳は肺炎が5例, 脳梗塞の再発が3例であった。特に, 脳梗塞の再発がLA群で有意に多かった。そこで, LAおよび凝集能亢進の有無別に全体の予後を検討したところ (Fig. 1), LA群を有する凝集能亢進例の予後は有意に悪く (log-rank検定 $\chi^2=11.075$, Df=3, p=0.0113), また, 亢進例のハザード比も4.0 (95%信頼区間1.6-9.8, p=0.0031) と有意に高かった。

考 察

脳梗塞に随伴する高度の白質病変は, PET, SPECTなどの画像所見より白質の虚血性変化であることが示されている^{1,2)}。このうち高度白質病変を呈するBinswanger病はその終末像と考えられ, 病理組織学的所見から病変の本態がミエリンの機能不全と脱髄性変化であることが示され, 他方, 白質虚血の成り立ちには多数の要因が挙げられている^{3,4)}。なかでも, 脳実質内を穿通する細小動脈に血管腔の狭小化を伴う壁肥厚がみられた

Table 3 Prognosis of LA and control groups

	LA group	Control group	p
n	35	43	
Follow-up period (year)	5.3±2.1 0.1-9.1	5.7±2.4 0.4-10.0	0.4415
No. of death	12 (34.3)	7 (16.3)	0.0575
Annual mortality rate (%)	6.5	2.9	0.0919
Cause of death			
Pneumonia	8	4	0.0912
Recurrent stroke	3	1	0.2340
Myocardial infarction	1	1	0.6993
Lung cancer	0	1	0.5513
Cases with antiplatelet therapy	10 (28.6)	10 (23.3)	0.3907
No. of death (%) among cases with increased aggregability at registration	8 (22.9)	3 (7.0)	0.0466*

*p<0.05 (Student's t-test, chi-squared test, Cox proportional hazard model)

(m±SD)

LA: leuko-araiosis

Table 4 Comparison of prognosis: In the LA group with and without increased platelet aggregability

	LA group	Control group	p
n	13	22	
Age (year)	79.2±4.5	76.5±7.3	0.2382
Gender (men/women)	2/11	10/12	0.0722
Duration of illness (year)	0.8±0.4	0.8±0.5	1.0000
Follow-up period (year)	4.4±2.4	5.8±1.7	0.0518
No. of death	8	4	0.0127*
Annual mortality rate (%)	14.1	3.1	0.0058*
Cause of death			
Pneumonia	5 (38.4)	3 (13.8)	0.1027
Recurrent stroke	3 (23.1)	0 (0)	0.0437*
Myocardial infarction	0 (0)	1 (4.6)	0.6286

*p < 0.05 (Student's t-test, chi-squared test, Cox proportional hazard model)

(m±SD)

LA: leuko-araiosis

ことから、高血圧が一連の変化の主役を演じているとされる^{3,4)}。臨床的にも、高血圧、加齢が白質病変の危険因子と考えられ、疫学調査でも高血圧との関連が示されている¹³⁾。

また、高血圧以外の血管性危険因子、例えば、糖尿病や高脂血症なども白質病変に関連する因子として指摘され^{14,15)}、さらには、白質病変を循環障害として捉えれば、血管病変以外に灌流圧の変化や血液性状の変

化も関連していることが予想される。実際に、灌流圧の変化については白質病変例で平均動脈圧が低下していたこと⁶⁾、血液性状の変化については白質虚血の増悪時に凝固・線溶系の異常がみられたこと⁷⁾が指摘され、白質病変にはさまざまな病因や病態の存在が想定される。血小板機能に関しても脳循環中の血小板放出反応を活性化の指標として測定したところ、Binswanger病で血小板の活性化が動揺性に増加してみ

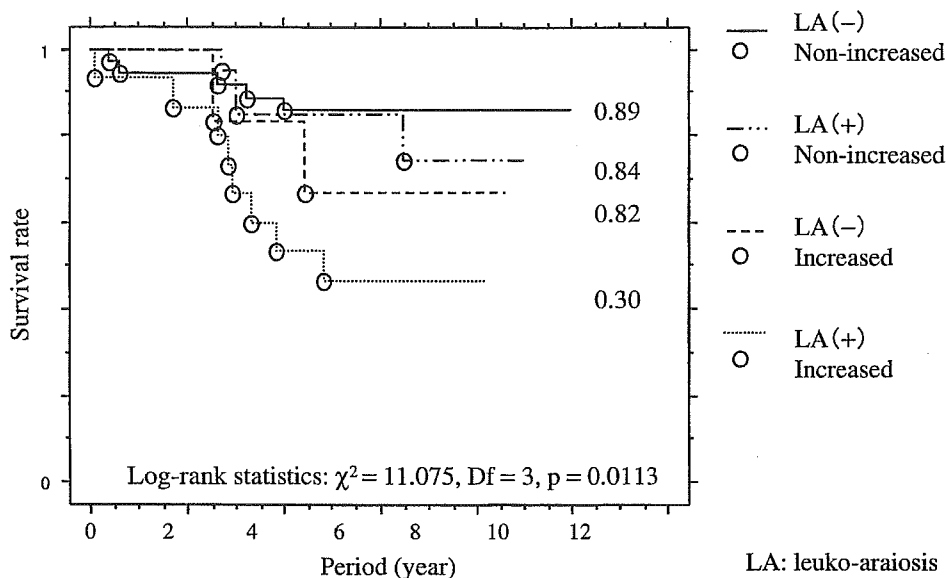


Figure 1 Kaplan-Meier survival curves of four groups classified by the presence of LA and increased platelet aggregability.

られているが⁹⁾, 血小板凝集能の面から白質虚血との関連を検討した報告は少ない⁸⁾。

血小板機能を放出反応と凝集能との関係から考えると, 両者は必ずしも同等の意味を有しているとは限らない。前者は血小板が活性化して二次凝集をすでに起こしてしまっているのに対して, 後者は血小板機能が亢進していても二次凝集に至るかどうかもわからないからである。実際に, このような矛盾は脳卒中急性期にみられ, 血小板放出反応は増加するが, 血小板凝集能はむしろ低下するという報告もある¹⁰⁾。この点で, 血小板凝集能の亢進所見は, 検査時, 何らかの原因で血小板凝集能が亢進しているという事実と, この状態が続けばこれから血小板血栓が生じる可能性が高いという予測内容を意味する。

そこで, 高度白質病変例の血小板凝集能と予後との関連を明らかにする目的で, 脳梗塞例を対象として検討した。その結果, 高度白質病変例では血小板凝集能亢進例が多く, また, 凝集能が亢進しているものの生命予後は不良であったというものであった。

高度白質病変例で凝集能亢進例が多かった理由として, 頸動脈超音波所見で示された病変の広がりや考慮に入れると, 本例では血管病変が広範であったためと考えられた。すなわち, 頸動脈病変は全身の動脈硬化性病変の一部分症とされ, 頸動脈に病変があれば全身に動脈硬化が進展していることを示す¹²⁾。動脈硬化は

血管内皮細胞の機能低下や傷害を伴い¹⁷⁾, 一般に, 血小板凝集能は内皮細胞機能によって調節されているため¹⁸⁾, 血管病変が広範であれば, 内皮細胞機能低下の総和として血小板凝集能が亢進することを意味している。Binswanger病における他臓器の動脈硬化所見でも, 高い頻度で硬化性病変が観察されている⁴⁾。本研究では超音波所見別にADP凝集能を比較したところ, 病変の程度による凝集能に差はみられなかったが, 頸動脈病変例での凝集能亢進所見が報告され¹⁹⁾, 高度白質病変例では動脈硬化性病変が全身に進展していることによって血小板凝集能が亢進している病態が考えられた。

このような間接的な白質病変と凝集能との関連に対して, 白質病変そのものが凝集能を亢進させている可能性は考えにくく, 一方, 凝集能亢進が白質病変を進展させる可能性については予後との関係をみていく必要がある。

そこで, 高度白質病変例の予後を調査した結果, 生存率曲線およびlog-rank検定で追跡調査期間中の死亡数が対照群より, 有意ではないものの, 多くなる傾向を示した。これをさらに血小板凝集能の亢進, 非亢進別にみると, 凝集能亢進を伴う高度白質病変例の予後が有意に悪いことが判明した。特に, 死因の内訳では肺炎が6例, 脳梗塞の再発が3例あり, 再発例が高度白質病変例で有意に多くみられた。肺炎の多くは誤嚥性肺炎と考えられ, とりわけ高齢者の肺炎は脳梗塞後の

仮性球麻痺による嚥下障害を基盤として合併しやすい²¹⁾。対照群でも肺炎がみられた成績から、白質病変と肺炎との関連は十分明らかでないが、少なくとも脳梗塞の初発や再発あるいは白質病変の増悪が凝集能亢進例での肺炎発症に関与した可能性がある。

一般に、高度白質病変を有するものでは脳卒中を合併することが多いため、高度白質病変は脳梗塞の予知因子と考えられている²²⁾。これに、さらに血小板凝集能の亢進を伴えば、より高い可能性で脳の循環障害が招来されるであろう。Binswanger病変で神経症状の増悪期に抗血栓療法による治療が奏効したとする報告もみられる²³⁾。したがって、凝集能亢進を示す高度白質病変例では脳梗塞の再発予防を含めた抗血小板療法の適応になることも期待される。本研究では観察期間中に抗血小板療法を施行されたものが各群の約1/4例にあり、死亡数には差がみられなかったが、症例数の問題もあり、抗血小板療法の有用性については今後の検討課題と考えられた。なお、その際には、白質病変例では微小出血が高率にみられることから²⁴⁾、出血性合併症に留意する必要があるであろう。

本研究の限界

登録時、すでに全介助例が高度白質病変例に多かったことも予後に影響し得ることが考えられた。すなわち、ADLの低下したものでは生命予後が悪いとされるが^{20, 22)}、本研究でみられたADLの低下は白質病変や梗塞巣に由来するものと考えられ、これらの病変と切り離して考えることは難しい。

血小板凝集能の再現性については加齢や薬物、基礎疾患などにより凝集能は影響され、一度の断面検査のみで判定できるかどうかは疑問の残るところではあるが、GCの型で再現性を検討したところ、良好な再現性を得ている²⁵⁾。

なお、高血圧、糖尿病のおおのの判定にWHOの基準(1978年、1985年)を用いたため、現在の基準を用いればその頻度はさらに高くなることが予想されるが、基準を変更することによる誤差を考慮して本研究では登録時の判定基準をそのまま採用した。

結 論

高度白質病変例でも血小板凝集能が亢進している場合には予後が悪く、肺炎や脳梗塞の再発で死亡した。

このような例では血管病変が進展している病態と同時に、脳病変や白質病変が凝集能の亢進によって増悪される可能性が示唆された。したがって、脳梗塞に随伴する高度白質病変例では血管病変とともに血小板凝集能を評価することが予後判定に役立ち、また、適切な抗血小板療法が脳病変の進展を予防する可能性がある。

文 献

- 1) Meguro K, Hatazawa J, Yamaguchi T et al: Cerebral circulation and oxygen metabolism associated with subclinical periventricular hyperintensity as shown by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*, 1990, **28**: 378-383.
- 2) Yao H, Sadoshima S, Kuwabara Y et al: Cerebral blood flow and oxygen metabolism in patients with vascular dementia of the Binswanger type. *Stroke*, 1990, **21**: 1694-1699.
- 3) 岩本俊彦, 杉山 壮: Leuko-araiosisと血管性痴呆. 現代医療, 1996, **28**: 1217-1221.
- 4) Babikian V, Ropper AH: Binswanger's disease: a review. *Stroke*, 1987, **18**: 2-12.
- 5) 岩本俊彦, 久保秀樹, 金谷潔史: CT, MRI時代の脳卒中学: B. 脳血管障害各論: Binswanger型脳梗塞の概念, 病理, 成立機序と臨床. 日本臨床, 1993, **51**: 775-782.
- 6) 岩本俊彦, 羽田野展由, 高木 泰他: 脳主幹動脈病変に伴ってみられたBinswanger型梗塞: 特にBinswanger型梗塞の成り立ちについて. 脈管学, 1990, **30**: 469-472.
- 7) Tomimoto H, Akiguchi I, Wakita H et al: Coagulation activation in patients with Binswanger disease. *Arch Neurol*, 1999, **56**: 1104-1108.
- 8) Fujita S, Kawaguchi T: Association of platelet hyperaggregability with leukoaraiosis. *Acta Neurol Scand*, 2002, **105**: 445-449.
- 9) Iwamoto T, Kubo H, Takasaki M: Platelet activation in the cerebral circulation in different subtypes of ischemic stroke and Binswanger's disease. *Stroke*, 1995, **26**: 52-56.
- 10) Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H et al: Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology*, 1993, **43**: 1683-1689.
- 11) 岩本俊彦, 深谷修一, 杉山 壮他: 新しいパラメータを用いた血小板機能検査: 凝集能の加齢による影響と脳血栓症慢性期の変化. 東京医大誌, 1996, **54**: 644-650.
- 12) 岩本俊彦: 頸動脈疾患の無侵襲診断—いわゆる carotid familyとその頸動脈超音波所見—. 脈管学, 2003, **43**: 293-296.
- 13) de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M et al: Hypertension

- and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain*, 2002, **125**: 765–772.
- 14) Breteler MM, van Swieten JC, Bots ML et al: Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. *Neurology*, 1994, **44**: 1246–1252.
- 15) Lechner H, Schmidt R, Bertha G et al: Nuclear magnetic resonance image white matter lesions and risk factors for stroke in normal individuals. *Stroke*, 1988, **19**: 263–265.
- 16) 奥田文悟, 宇高不可思, 岡田方子他: 脳梗塞及び脳出血における血小板凝集能の変動. *日老医誌*, 1982, **19**: 571–576.
- 17) Nabel EG: Biology of the impaired endothelium. *Am J Cardiol*, 1991, **68**: 6c–8c.
- 18) Ruggeri ZM: Von Willebrand factor, platelets and endothelial cell interactions. *J Thromb Haemost*, 2003, **1**: 1335–1342.
- 19) 深谷修一, 岩本俊彦, 金京子他: 高齢者血栓性疾患慢性期における血小板機能とこれに影響する因子. *日老医誌*, 2000, **37**: 619–626.
- 20) 岩本俊彦, 清水武志, 赤沢麻美他: 初発脳血栓の長期予後とMR画像—生命予後—. *日老医誌*, 1999, **36**: 128–135.
- 21) 岩本俊彦, 小渋純子, 黄川田雅之他: 予後からみた慢性期脳梗塞患者の嚥下機能評価と頭部CT所見. *日老医誌*, 2001, **38**: 651–658.
- 22) Miyao S, Takano A, Teramoto J et al: Leukoaraiosis in relation to prognosis for patients with lacunar infarction. *Stroke*, 1992, **23**: 1434–1438.
- 23) Tomimoto H, Akiguchi I, Ohtani R et al: Effects of an anti-thrombin drug in patients with subacute exacerbations of Binswanger disease. *Intern Med*, 2000, **39**: 966–969.
- 24) Kinoshita T, Okudera T, Tamura H et al: Assessment of lacunar hemorrhage associated with hypertensive stroke by echo-planar gradient-echo T2*-weighted MRI. *Stroke*, 2000, **31**: 1646–1650.
- 25) Kin K, Iwamoto T, Kanaya K et al: Platelet aggregation is significantly associated with cardiovascular mortality in elderly patients. *Geriatr Gerontol Int*, 2004, **4**: 206–214.

Platelet Function in Stroke Patients with Severe Leuko-araiosis and Its Implication

Toshihiko Iwamoto, Toshiki Nakai, Akihiro Kimura, and Kentaro Hirao

Department of Geriatric Medicine, Tokyo Medical University Hospital, Tokyo, Japan

Key words: cerebral infarction, white matter, leuko-araiosis, platelet function, prognosis

Purpose: Although the etiology of leuko-araiosis has been studied especially in association with hypertension, the implication of platelet function in white matter ischemia remains uncertain. This study was conducted to clarify the link between platelet function and leuko-araiosis (LA). *Methods:* Thirty-five stroke patients with severe leuko-araiosis (LA group) were compared with 43 patients with lacunar stroke without LA on platelet aggregability and carotid ultrasonography, followed by evaluating their outcomes. Platelet aggregability, measured by using an aggregometer and ADP at four different concentrations as an agonist, was classified into three grades: suppressed, normal, and increased. On a basis of carotid ultrasonographic findings, plaques or stenosis were defined as carotid lesions. *Results:* Average age of the LA group was 77.4 years. There was no significant difference between the groups in background factors except for ADL status. Frequencies of increased platelet aggregability and bilateral carotid lesion were both significantly higher in the LA group. The average follow-up period in the LA group was 5.3 years, with 12 deaths from aspiration pneumonia (8 patients), relapse of stroke (3 patients), and myocardial infarction (1 patient). Annual mortality rate of the LA group with increased platelet aggregability (14.1%) was significantly higher than the one without increased platelet aggregability (3.1%), showing log-rank statistic 6.002 (Df = 1, p = 0.0143). *Conclusion:* Poor prognosis in the LA group with increased platelet aggregability suggests that the exacerbation of cerebral ischemia may have resulted in cerebral infarction or more severe white-matter ischemia, which was likely to induce disability in swallowing. Therefore, it seems that platelet function test helps to determine prognosis of stroke patients with severe LA.

(*J Jpn Coll Angiol*, 2005, **45**: 995–1001)

脳血管性痴呆の診断, 治療, 予防

岩本俊彦*

キーワード 予防可能な痴呆 臨床病型 白質病変 ビンスワンガー病

はじめに

脳血管性痴呆は「脳血管障害に起因する痴呆(認知症)」と定義され, 脳血管障害の予防がそのまま痴呆の予防につながるため, 「予防可能な痴呆」とも呼ばれている。脳血管性痴呆の多くは高齢者にみられるため, 高齢者に増加する白質虚血性病変(画像では leuko-araiosis として描出される)との関係や, アルツハイマー病との合併が注目されている。

I. 脳血管性痴呆の特徴と診断

一般に, その特徴は, ①痴呆症状や他の神経症候, 病巣が不均一であること(まだら痴呆), ②急性・動揺性の発症様式, 臨床経過が多いが, 多様であること, ③時として経過の初期に特有な所見(歩行障害, 尿失禁, 感情障害)がみられること, ④脳卒中と痴呆との間に時間的な関係がみられること, ⑤痴呆症状が脳病巣(画像所見)に裏付けされること, ⑥基盤に血管性危険因子や血管合併症が存在することであり^{1,2)}, それぞれについて順に述べる。

診断の要点は, 脳血管障害と痴呆の存在, および両者の時間的(発症様式)あるいは空間的(画像所見)な関係が証明できればよい。

1. 不均一な症状・症候

病巣部位が変性性痴呆と比較して不均一なため, それに相応する局所の神経症状・症候が個々の例で異なる。中枢性の運動障害(片麻痺, 運動失調, 球麻痺)や感覚障害, 視野障害(同名半盲)などが脳血管性痴呆に特徴的で, 大脳皮質症状(失語, 失行, 失認, 計算障害など)も急激な発症様式でみられる³⁾。

2. 急性・動揺性の発症様式

痴呆症状が脳卒中発症後 24 時間以内に発現するか(急激な発症), 比較的長時間安定あるいは改善していた認知機能が急激に悪化する経過(動揺性の経過)をとる³⁾。

3. 初期に特有な所見

時に, 痴呆症状に前駆して歩行障害, 尿失禁, 感情障害のみられることがある。これらは後述する白質の虚血性病変に起因した小刻み歩行(錐体路・錐体外路障害), 神経因性膀胱(脱抑制性膀胱), 感情失禁(皮質橋路の両側性障害)と考えられる。このような症状はアルツハイマー病では末期にならない限りみられない点で, もし症状があれば, その痴呆は脳血管性痴呆を示唆する。また, 痴呆がない例では, 将来, 脳血管性痴呆への移行が危惧される。いずれも画像による白質病変の評価が必要となる。抑うつ症状, 夜間せん妄がみられることもあるが, 人格は比較的よく保たれている³⁾。



*いわもと・としひこ: 東京医科大学教授(老年病学講座)。昭和 47 年東京医科大学卒業。主研究領域/老年病学, 脳血管障害, 動脈硬化, 痴呆(認知症)。

□ 部分は新皮質連合野を示す

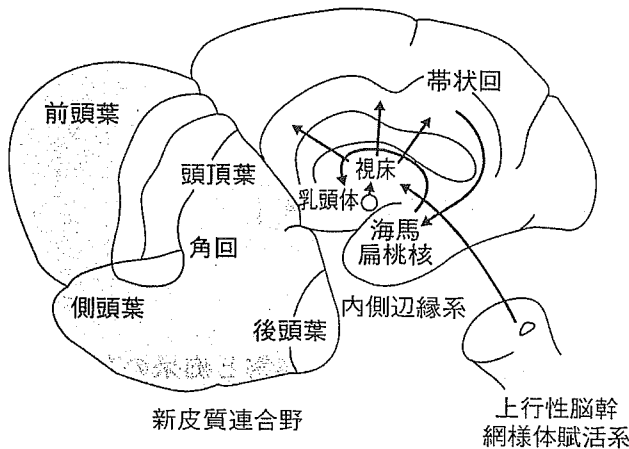


図1 知的機能の局在

上行性脳幹網様体賦活系の興奮は視床の内・外髄板を介して前頭葉に投射される。この系は意識、睡眠・覚醒、注意、意欲に関与し、これらの障害で嗜眠、集中力低下、無為を来す。大脳半球内側面の内側辺縁系にパペツ回路 (Papez circuit: 左右海馬→脳弓→乳頭体→視床前核群→帯状回→海馬) があり、この回路網の離断で記憶障害、情緒障害が出現する。一方、新皮質連合野は広範で (青色部分)、頭頂葉 (体性知覚)、後頭葉 (視覚)、側頭葉 (聴覚) の各連合野では外界からの入力情報が連合線維や左右大脳半球間の交連線維を介して認知され、角回付近の頭頂-後頭-側頭葉移行部に集合する。この部位よりの上縦束や大脳辺縁系より線条体を介する投射線維、上行性脳幹網様体賦活系が前頭葉連合野に投射され、思考、判断、意思決定が行われる。各部位の障害は認知、思考、判断力の低下を招く。知能はこれらの神経回路網が円滑に働き、全体的に有機的に統合されたもので、いずれの部位の障害も痴呆を来しうる。(岩本俊彦: 2. 脳血管性痴呆. 大内尉義監修, 日常診療に生かす老年病ガイドブック 4. メジカルビュー社, 東京, 2005; 120-128 より引用)

4. 脳卒中と痴呆との時間的な関係

この関係が証明されれば脳血管性痴呆と診断される。しかし、両者の関係が明らかでない場合も多く、連続した脳梗塞あるいは1回の大きな脳梗塞で通常は1か月以内、長くても3か月以内に痴呆が出現した場合や、多発した小梗塞に続き3~6か月以内に痴呆が出現した場合も、便宜上、脳血管性痴呆と診断する。一方、時間的關係のはっきりしない脳血管性痴呆もあり、これらは画像で診断される^{1,2)}。

5. 脳血管性病巣の存在 (画像所見)

病巣については、知的機能の局在が十分明らかにされているとはいえないが、一般に、上行

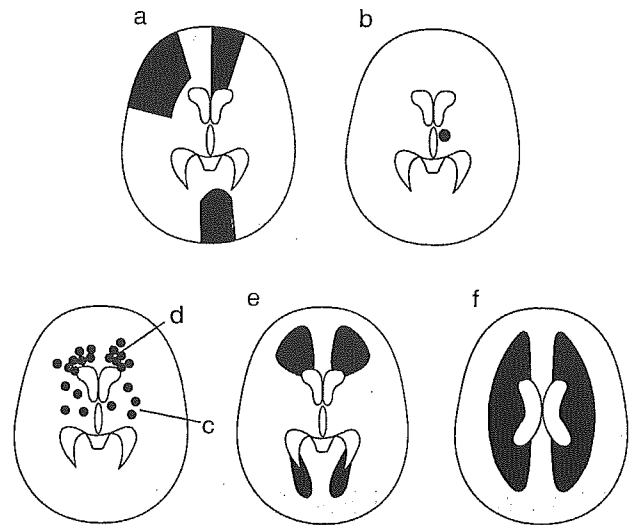


図2 脳血管性痴呆の病変分布

(岩本俊彦: 2. 脳血管性痴呆. 大内尉義監修, 日常診療に生かす老年病ガイドブック 4. メジカルビュー社, 東京, 2005; 120-128 より引用)

性脳幹網様体賦活系、大脳辺縁系、新皮質連合野およびこれらを結ぶ神経回路網を知っていると、画像を読影する際に役立つ²⁾ (図1)。

実際の画像では、以下の分類が用いられている^{1,2)} (図2)。

多発梗塞性痴呆 (図2a): 大脳皮質、皮質下に大血管の閉塞による梗塞巣が多発して生じた痴呆を指す。これらは心原性脳塞栓、アテローム血栓性脳梗塞で見られる。

知的機能に枢要な部位の単独梗塞: 角回、前・中・後大脳動脈領域、視床 (図2b)、前脳基底部などの知的機能に重要な部位に生じた単独梗塞巣で、小さな限局性病変でも認知機能低下の原因となる。これらは障害部位に応じた各臨床病型が知られている。

痴呆を伴う小血管病: 小血管病変による大脳皮質下の病巣で、これには多発性ラクナ梗塞、前頭葉白質ラクナ、ビンスワンガー病などが含まれる。このうち、多発性ラクナ梗塞 (図2c) および前頭葉深部白質に leuko-araiosis を伴う前頭白質ラクナ (図2d) はラクナ梗塞で見られる。ビンスワンガー病 (図2e および f) は大脳白質の慢性的な虚血による広範な虚血性脱髄性病変で

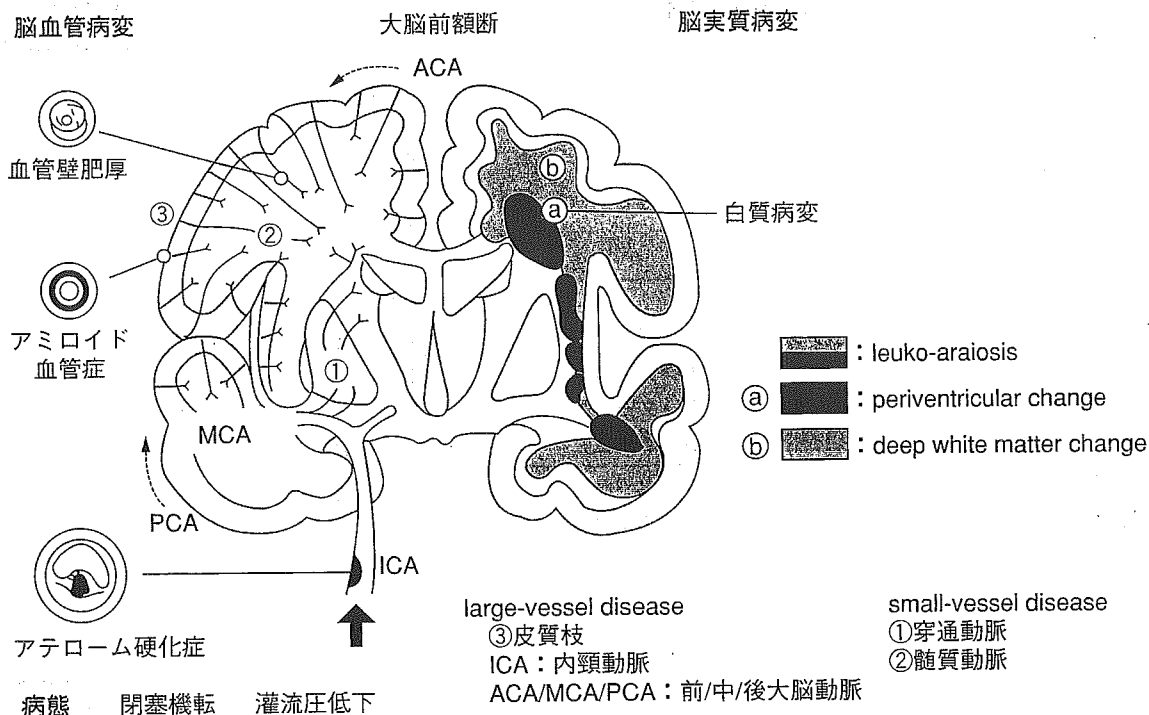


図3 ビンスワンガー病の病因・病態

白質は心臓から最遠位端に存在するため、その途中の狭窄性病変や灌流圧の低下で初めに循環障害が生じる場所である。狭窄性病変、灌流圧低下の原因は多様である。(O'Neill D, et al : Age Ageing 1995 ; 24 : 242—246 より引用)

あり、白質内の髓質動脈がびまん性に高度狭窄を来した結果と考えられているが、高齢者での成因は図3のごとくきわめて多彩である⁴⁾。

低灌流：心不全や低血圧などの全身的な循環障害によって生じた各動脈支配領域の境界域や脳室周囲白質の病巣(図2f)が痴呆の原因となる。アテローム血栓性脳梗塞が基盤となることもある。

その他：慢性硬膜下出血、くも膜下出血、脳出血などの出血性痴呆などがある。

6. 血管性危険因子・合併症の存在

高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙、心房細動や脳卒中、一過性脳虚血発作(TIA)、一過性黒内障の既往、頸動脈血管雑音のほか、虚血性心疾患、末梢動脈閉塞症、腹部大動脈瘤などのアテローム硬化の合併がみられる³⁾。

このような特徴を数多くもっているのがビンスワンガー病である⁴⁾。本病は大脳白質の広範な脱髓性病変によって神経回路網が離断された

皮質下性痴呆の1つでもある。皮質下白質病変—leuko-araiosis—は脳室周囲にみられ、画像診断の進歩と共に容易に描出されるようになってきた。本病の臨床症状は多彩で、高血圧を有する高齢者に好発する。発症は緩徐進行性、時に卒中様で、階段状進行性の経過をとる性格変化や痴呆、片麻痺、パーキンソニズムなどの錐体路・錐体外路症状、仮性球麻痺もみられ、末期には無動無言状態となる。

なお、痴呆の有無や重症度は、通常、神経心理テスト(MMSE ; mini-mental state examination)、日常生活動作能力(基本的ADL、手段的ADL)、CDR (clinical dementia rating)で判定されるが、脳血管障害では言語機能などの高次脳機能や身体機能が脳卒中によって損なわれているため、脳卒中患者での痴呆の評価は慎重に行う必要がある²⁾。たとえば、失語があれば言語による評価(MMSE)は不適切で、行動観察による評価(CDR)で記憶障害(痴呆の中核症状)の有無を判定すべきである。

表1 脳血管性痴呆の予防・治療に用いられる主な薬物

対象	使用する薬物	用量・用法など
高血圧 糖尿病 高脂血症 心房細動の一部	降圧薬 経口糖尿病薬 インスリン スタチンなど ワルファリン	緩徐に降圧, 140/90mmHg 未満に HbA _{1c} 6.5% 以下に, しかも低血糖発作 (-) Tch 220 あるいは 200mg/dl 以下に PT-INR 1.6 ~ 2.6 に
心原性脳塞栓 アテローム血栓性脳梗塞 ラクナ梗塞	ワルファリン アスピリン (バイアスピリン®) シロスタゾール (プレタール®) シロスタゾール (プレタール®) ACE 阻害薬 (コバシル®など)	PT-INR 1.6 ~ 2.6 に 1回 100mg, 1日 1回 1回 100mg, 1日 2回 1回 100mg, 1日 2回 血管リモデリング改善作用を期待
嚥下障害 神経因性膀胱 自発性低下 うつ	ACE 阻害薬 (タナトリル®など) 塩酸フラボキサート (ブラダロン®) 塩酸オキシブチニン (ボラキス®) 塩酸プロピペリン (バップフォー®) 塩酸アマンタジン (シンメトレル®) ニセルゴリン (サアミオン®) マレイン酸フルボキサミン (ルボックス®) 塩酸ミルナシブラン (トレドミン®) 塩酸パロキセチン (パキシル®)	空咳を期待 1回 200mg, 1日 3回 1回 2 ~ 3mg, 1日 3回 1回 20mg, 1日 1回 1日 100 ~ 150mg を分 2 ~ 3 1回 5mg, 1日 3回 1日 50mg を分 2 より, 150mg まで 1日 30 ~ 50mg より, 60mg まで 1日 10 ~ 20mg タより, 40mg まで
めまい	酒石酸イフェンプロジル (セロクラール®) イブジラスト (ケタス®)	1回 20mg, 1日 3回 1回 10mg, 1日 3回

HbA_{1c}: ヘモグロビン A_{1c}, Tch: 総コレステロール, PT-INR: プロトロンビン時間の国際標準化比.

また, アルツハイマー病に脳血管障害が合併した場合や, 脳卒中の治療中にアルツハイマー病が併発した場合, 診断に混乱が生じることがある。いずれも脳血管障害が痴呆症状に関与していれば混合型痴呆と診断されるが, これらを明確に鑑別することが難しいのも事実である²⁾。痴呆症状の急激な増悪は循環障害を, 緩徐進行性の増悪は変性過程を示唆する。さらに, アルツハイマー病でも痴呆症状の発現に血管性因子(特にこれによる白質病変やラクナ梗塞)の関与が指摘されている³⁾。

II. 脳血管性痴呆の治療

治療は脳血管障害の治療に準ずるが, 特に合併症の治療, リハビリテーション, 再発予防が重要である。

第1番目の合併症で問題となるのは誤嚥性

肺炎と尿失禁である。

元来, 高齢者は咳嗽反射が弱いので, 嚥下障害に伴う誤嚥・誤飲で容易に肺炎が起こる。このため肺炎の治療に手間取り, また低栄養状態に陥って予後を左右するところとなる。さらに, 肺炎に伴う低酸素血症は脳虚血を惹起して痴呆化の促進因子となる⁴⁾。そこで, 嚥下障害に対しては, まず嚥下機能を正しく評価すべきである。これにはベッドサイドで行える水飲み試験が有用で⁵⁾, 空嚥下や少量の飲水で口腔, 咽頭, 喉頭の機能を観察し, 異常があれば, ①禁食, ②食物形態の工夫(とろみ), ③体位の工夫, ④口腔ケア, ⑤アイスマッサージ, ⑥咳払いの励行[アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬の副作用である空咳を利用することもある, 表1], ⑦嚥下訓練などで慎重に対応する。なお, 低栄養(低アルブミン血症)に対しては必要な栄養分を計算して経管あるいは経静脈的に投与

するが、長期的には胃瘻造設も考慮する。

尿失禁は脱抑制性膀胱によるもので、通常、切迫性尿失禁の様式をとる。まず尿意の有無、排尿回数や尿失禁の頻度、残尿量（ベッドサイドで簡便に測定できる超音波診断装置を使用）を正しく評価する。尿意がないか残尿があれば膀胱カテーテルを用いて膀胱訓練から行い、切迫性尿失禁であれば、①薬物療法（表1）、②失禁パッド装着を行う。かさばるおむつの使用はリハビリテーションの妨げになる。

なお、脳血管性痴呆に対するコリンエステラーゼ阻害薬（塩酸ドネペジル）の保険適用はないが、欧米の大規模臨床試験でその有用性が示されている⁹⁾。アルツハイマー病との合併では、認知機能の改善を目的として塩酸ドネペジルを試みる。

次いで、リハビリテーションは生活機能の回復と廃用性変化の防止を目的として行われるが、その目的を達成するためには患者の回復意欲が必須である。脳血管障害ではしばしば自発性低下、うつがみられるため、これらに対して薬物療法（表1）が行われる。また、早期離床をめざしたリハビリテーションが積極的かつ安全に行えるような療養環境の整備も必要である。特に転倒は大腿骨頸部骨折の原因となり、寝たきりは廃用性変化を助長する。めまいに対しては表1に示す薬物が投与される。

第3番目の再発予防については次項で述べる。

Ⅲ. 脳血管性痴呆の予防

脳血管性痴呆の予防は脳血管障害の発症予防に尽きる。すなわち、脳血管障害の既知の危険因子（I. 6. 項に既述）、特に生活習慣病を是正・治療することが重要で（表1）、再発予防にも不可欠である⁹⁾。

脳卒中や脳血管性痴呆が発症した場合、その進展を阻止する目的で再発予防薬を用いる。基

本的には同じ臨床病型で再発することが多い点から、その臨床病型に対して確立された再発予防が開始される（表1）。

一方、ビンスワンガー病はその成因（図3）からさまざまな予防法が考案されるが（血圧の管理、抗血小板薬など）、確立したものはない。

おわりに

脳血管性痴呆は脳血管障害と共に生活習慣病ととらえられ、予防が可能である。高齢者にみられる白質病変は、無症候であっても脳卒中や痴呆の予知因子と考えられ、予防医学的に重要な所見として認識すべきであろう。

..... 文 献

- 1) Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, *et al* : Vascular dementia : diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993 ; 43 : 250—260.
- 2) 岩本俊彦 : 2. 脳血管性痴呆. 脳血管性痴呆の診断. 大内尉義監修, 日常診療に生かす老年病ガイドブック 4「認知症・うつ・睡眠障害の診療の実際」. メジカルビュー社, 東京, 2005 ; 120—128.
- 3) O' Neill D, Gerrard J, Surmon D, *et al* : Variability in scoring the Hachinski Ischaemic Score. *Age Ageing* 1995 ; 24 : 242—246.
- 4) 岩本俊彦, 金谷潔史, 久保秀樹 : B. 脳血管障害各論 : Binswanger 型脳梗塞の概念, 病理, 成立機序と臨床. CT, MRI 時代の脳卒中学—新しい診断・治療体系—. 日本臨牀 1993 ; 51 (増刊, 上巻) : 775—782.
- 5) Breteler MM, van Swieten JC, Bots ML, *et al* : Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study : the Rotterdam Study. *Neurology* 1994 ; 44 : 1246—1256.
- 6) 岩本俊彦, 清水武志, 阿美宗伯他 : 脳血栓初発後の痴呆, ADL 低下とその MR 画像, 合併症. 日老医誌 2000 ; 37 : 162—169.
- 7) 岩本俊彦, 小泉純子, 高崎 優他 : 慢性期脳梗塞患者における嚥下機能評価の試みとその有用性. 脳卒中 2000 ; 22 : 403—410.
- 8) Malouf R, Birks J : Donepezil for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 ; (1) : CD004395.
- 9) 脳卒中合同ガイドライン委員会(篠原幸人他編) : 脳卒中治療ガイドライン 2004. 協和企画, 東京, 2004.

Effect of smoking habit on age-related changes in serum lipids: A cross-sectional and longitudinal analysis in a large Japanese cohort

Masafumi Kuzuya^{a,*}, Fujiko Ando^b, Akihisa Iguchi^a, Hiroshi Shimokata^b

^a Department of Geriatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsuruma-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan

^b Department of Epidemiology, National Institute for Longevity Sciences, 36-3 Gengo, Morioka-cho, Obu-shi, Aichi 474-8522, Japan

Received 4 March 2005; received in revised form 19 May 2005; accepted 31 May 2005

Available online 26 July 2005

Abstract

To observe the effect of smoking habit on age-related serum lipid levels, we examined a large cohort of Japanese cross-sectionally and longitudinally. The participants included 103,648 Japanese men and women 17–94 years of age, who had received annual health examinations from 1989 to 2003. In cross-sectional analysis, total and LDL cholesterol levels of smokers were lower than those of nonsmokers up to an elderly age in men and up to middle age in women. Smoking was associated with decreased HDL cholesterol levels up to the 65–74 years age group in men and 55–64 years in women. The triglyceride levels were higher in smokers in both genders than those of nonsmokers below 55–64 years. In the longitudinal analysis, although smoking was associated with lower total and LDL cholesterol up to 60 years of age in women, beyond the sixties an inverted association was observed. The associations of smoking with lower LDL cholesterol levels in men and lower HDL cholesterol in both genders were fairly consistent at any given age. The increase of triglyceride levels in female smokers remained rather constant between 25 and 75 years, whereas the increase in triglyceride levels in male smokers was greater with older ages up to middle age. These results suggest that the effect of smoking on the serum lipid levels is dependent on age and gender.

© 2005 Published by Elsevier Ireland Ltd.

Keywords: Smoking; Total cholesterol; Triglyceride; HDL cholesterol; LDL cholesterol; Longitudinal study; Ageing

Although smoking is well recognized as a risk factor for coronary artery disease and stroke [1,2], the underlying mechanisms and factors responsible for this association are complex and only partially understood [3]. One possible mechanism for the effect of smoking on cardiovascular disease risk is the atherogenic impact of tobacco smoke on serum lipids and lipoproteins. Previous observations suggest that smokers exhibit elevations of triglycerides, total and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, as well as decreases of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol as compared with nonsmokers [4–6]. Most conclusions regarding these associations with smoking habit have been drawn from selected groups, including clinical trials or cross-sectional studies targeting adolescents, young adults, and adults. To our knowledge, no study has been done targeting the elderly.

We and other authors have demonstrated that serum lipid levels vary during the ageing process based on the longitudinal observations [7,8]. However, the effect of smoking habit on the age-related changes in serum lipid levels remains unknown, and to our knowledge, no study has examined the longitudinal changes in the smoking effect on serum lipid levels in individual across a broad age range over time.

In the present study, we examined the cross-sectional and longitudinal changes in serum lipid levels in a single cohort of individuals with or without smoking habit to observe the effect of the natural aging process on the effect of smoking on the age-related serum lipid levels.

1. Materials and methods

1.1. Study population

The study population was office workers and their families residing in Aichi Prefecture in the central region of Japan. The

* Corresponding author. Tel.: +81 52 744 2364; fax: +81 52 744 2371.
E-mail address: kuzuya@med.nagoya-u.ac.jp (M. Kuzuya).

subjects included 103,648 Japanese (65,789 men and 37,859 women) with an average age of 44.7 years in men and 43.3 years in women, who had received annual examinations at a health examination center in Japan between 1989 and 2003 (Table 1). A total of 2030 subjects who were receiving medication for hyperlipidemia had already been excluded. Our cohort included more males than females, since the number of male workers is greater than the number of female workers in Japan. About 57% of the cohort attended at least one follow-up examination. Average visits for the follow-up examinations were 3.1 times for men and 2.7 times for women.

1.2. Procedures and laboratory methods

The examinations included a questionnaire, a physical examination, an anthropometric measurement, and laboratory analysis of blood samples, all taken on the same day. The anthropometric measurements included height and body weight, which were measured while the subject was wearing light clothing without shoes. The body mass index (BMI) was calculated as weight/height² (kg/m²). Information on smoking status (current cigarette smokers or not) was also recorded using a self-administered questionnaire.

All serum samples were obtained following a 12–14 h fast. Serum was separated promptly, and all lipid analyses were conducted at the clinical laboratory in the health examination center. Serum total cholesterol and triglycerides were measured by using enzymatic methods. HDL cholesterol was measured after dextran sulfate–magnesium precipitation. No differences were seen in the sample collection, laboratory apparatus, or techniques used between 1989 and 2003. LDL cholesterol was estimated by using the method of Friedewald et al. [9].

1.3. Data analysis

The data were analyzed with the Statistical Analysis System (SAS), release 8.2. Smoking status and age-related

change of the serum lipids were quite different between men and women. Thus, the data were analyzed separately by gender. We previously demonstrated that there is a birth cohort effect on serum lipid levels based on a 10-year longitudinal analysis of the same cohort, which suggested that higher estimated total and LDL cholesterol levels were observed in younger birth cohorts than in older cohorts [7]. Average of total and LDL cholesterol levels increased with the year of the observation. Therefore, the cross-sectional data were adjusted for the year of the initial examination of each subject and BMI, and lipid levels were estimated for the examination in 1996 and at BMI = 22 (Table 3). The difference in serum lipid levels between smokers and nonsmokers was examined using Student's *t*-test in six age groups divided by decades ranging from less than 25–75 years and older.

Cross-sectional age-related changes in the lipid levels may represent cohort, period, and/or survivorship effects rather than a true aging effect. Longitudinal data analysis is necessary to examine the effect of smoking habit on true age-related changes of serum lipid levels. Longitudinal changes in serum lipid levels were analyzed by a mixed effect model [10,11], which is a type of statistical analysis commonly used for repeated measurements. It is applied using the PEPEATED statement. Age-related changes of serum lipids were estimated by quadratic curve of age controlling for the observation year and BMI. Fixed effects for the observation year, BMI, age, age square, smoking status, smoking–age interaction, and smoking–age square interaction were included in the model, and random effect of subjects were also included in the model. Responses from points close in time are usually more highly correlated with each other than responses from points far apart in time. Therefore, special methods of analysis are usually needed to accommodate the correlation structure of the repeated measurements. This autoregression was controlled using the autoregressive covariance–structure in the mixed effect model. The least square means for serum lipid values at every age were determined in smokers and nonsmokers. The differences of the lipid levels between smokers and nonsmok-

Table 1
Characteristics of participants

	Men	Women
Number of subjects	65,789	37,859
Total no. of measurements for 14 years	204,064	103,244
No. of measurements per subject for 14 years, mean (S.D.)	3.1 (2.9)	2.7 (2.5)
Age (year), mean (S.D.)	44.7 (9.3)	43.3 (9.4)
Age range (year)	14–94	17–85
Height (cm) at initial measurement, mean (S.D.)	168.5 (6.0)	156.0 (5.4)
Body weight (kg) at initial measurement, mean (S.D.)	65.6 (9.3)	52.4 (7.3)
BMI (kg/m ²) at initial measurement, mean (S.D.)	23.1 (2.8)	21.6 (2.9)
Smoker (%) at initial examination	53.4	11.8
Serum lipid levels at initial measurement		
Total cholesterol (mM), mean (S.D.)	5.15 (0.90)	5.14 (0.94)
LDL cholesterol (mM), mean (S.D.)	3.02 (0.81)	2.94 (0.85)
HDL cholesterol (mM), mean (S.D.)	1.42 (0.34)	1.75 (0.37)
Triglyceride (mM), mean (S.D.)	1.60 (1.16)	0.98 (0.56)

Table 2
Characteristics of participants for longitudinal analysis

	Men	Women
Number of subjects	61,150	37,024
Total no. of measurements for 14 years	204,064	103,244
No. of measurements per subject for 14 years, mean (S.D.)	2.9 (2.8)	2.7 (2.5)
Age (year), mean (S.D.)	44.7 (9.3)	43.4 (9.4)
Age range (year)	14–94	17–85
Follow-up periods (year), mean (S.D.)	2.9 (3.9)	2.8 (3.8)
Height (cm) at initial measurement, mean (S.D.)	168.5 (6.0)	156.0 (5.4)
Body weight (kg) at initial measurement, mean (S.D.)	65.6 (9.3)	52.4 (7.3)
BMI (kg/m ²) at initial measurement, mean (S.D.)	23.1 (2.9)	21.6 (2.9)
Smoker (%) at initial examination	51.5	10.6
Serum lipid levels at initial measurement		
Total cholesterol (mM), mean (S.D.)	5.15 (0.90)	5.14 (0.94)
LDL cholesterol (mM), mean (S.D.)	3.03 (0.81)	2.95 (0.85)
HDL cholesterol (mM), mean (S.D.)	1.42 (0.34)	1.75 (0.37)
Triglyceride (mM), mean (S.D.)	1.60 (1.17)	0.98 (0.56)

ers at each age were obtained by the differences of estimated lipid levels based on the longitudinal analysis using a mixed effect model between smokers and nonsmokers at each age. In the longitudinal analysis, subjects who reported a non-smoking status at least once during the repeated examinations over a 14-year period were excluded from the smoker group. In addition, subjects who reported current smoking status during at least one point of the repeated examinations were excluded from the nonsmoker group. As a result, all subjects who changed smoking habit as noted during the repeated measurements (4639 males and 835 females) were excluded from the longitudinal analysis. The characteristics of participants for the longitudinal analysis are summarized in Table 2.

2. Results

2.1. Cross-sectional analysis

Fig. 1 shows the smoking rate of the participants between 1989 and 2003. At the initial examination, the rate of smoking in men and women was 53.4 and 11.8%, respectively, which is similar to rates shown in a national survey. The rate of smoking decreased during the periods examined which is consistent with the observation of others [12].

Fig. 2 shows the age-specific means and 3-year moving average of serum lipid levels at initial measurement of each subject of men and women with or without smoking habit from 1989 through 2003 before including the effect of BMI and the time of examination. The age-related changes of serum lipid levels of both male and female smokers were similar to those of nonsmokers. In men, serum total cholesterol level gradually increased from 20–29 years up to 50–59 years, and no further increase was observed after 50–59 years. In women, serum total cholesterol level dramatically increased from 20–29 years up to 60–69 years and then subsequently decreased. These age-related changes were similar in LDL cholesterol levels in men and women. HDL cholesterol levels were rather constant up to 70–79 years in men. In women, HDL cholesterol levels were lower with increasing age. Serum triglyceride levels increased up to 40–49 years, followed by a decline above 50–59 years in men, whereas triglyceride levels in women increased up to 60–69 years and then decreased at 70–79 years.

Total and LDL cholesterol levels of smokers were somewhat lower than those of nonsmokers above middle age in men, but no obvious differences were observed between smokers and nonsmokers in women (Fig. 2). In HDL cholesterol and triglyceride, much lower and higher levels were observed, respectively, in smokers compared with those of nonsmokers at all ages of men and women (Fig. 2).

We previously demonstrated that there was a birth cohort effect on serum lipid levels in this large Japanese cohort [7]. BMI is also known to influence the serum lipid levels [13,14]. Therefore, the cross-sectional data of serum lipid levels at

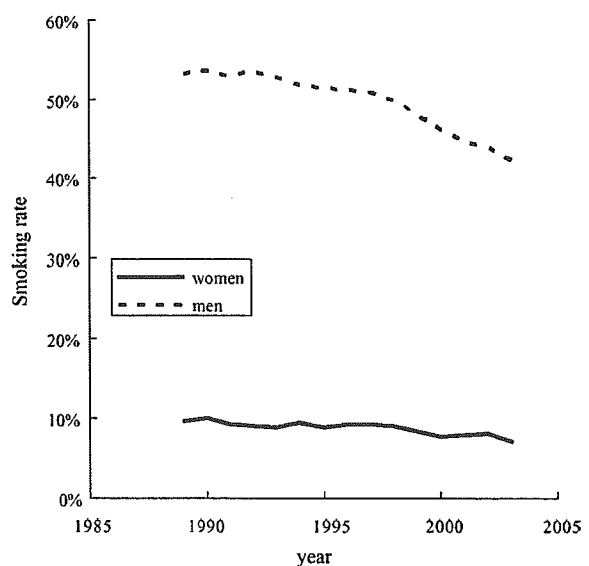


Fig. 1. Trends in smoking rate.

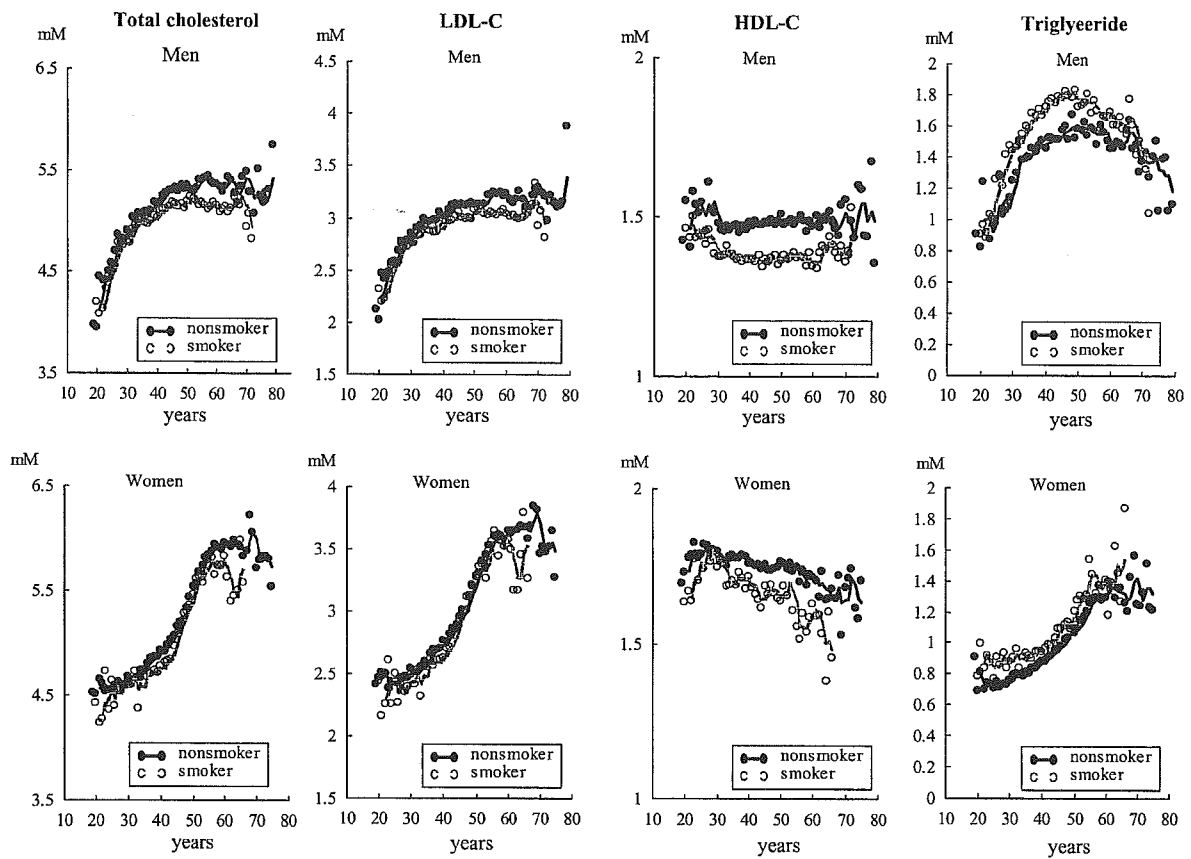


Fig. 2. Effect of aging on serum lipid levels in cross-sectional analysis. The age-specific means of serum lipid levels and a 3-year moving average of serum lipid levels are shown in smokers and nonsmokers at the initial examination.

initial examination of each subject from 1989 through 2003 were adjusted for the year of the individual examination and BMI. Mean values of serum lipid estimates for the examination in 1996 and at BMI = 22 are shown by age group and gender with or without smoking habit in Table 3. Significant differences existed in lipid levels between smokers and nonsmokers. Total and LDL cholesterol in male smokers were lower than those of nonsmokers from 25 to 34 years up to elderly age, while in women the effect of smoking on the total and LDL cholesterol lowering was observed from 35–44 years through 55–64 years and from 25–34 through 35–44 years, respectively. Smoking was associated with decreased HDL cholesterol levels between 25–34 years and 65–74 years in men, and from young adulthood up to 55–64 years in women. The triglyceride levels were higher in male and female smokers than those of nonsmokers below 55–64 years. However, after 65 years no difference in triglyceride levels was observed between male and female smokers and nonsmokers.

2.2. Longitudinal analysis

The serum lipid levels of smokers and nonsmokers from age 30 through age 70 at 10-year intervals were estimated for

each age using the least square means method in the mixed effects model. These values were adjusted for the examination year in 1996 and BMI = 22. As shown in Table 4, male smokers exhibited lower total and LDL cholesterol levels than those of nonsmoker controls from age 30 through age 70. In women, a similar tendency toward lower total and LDL cholesterol levels in smokers was estimated at 40, 50, and 60 years, and 40 and 50 years, respectively. Both male and female smokers had lower HDL cholesterol levels at any of the 10-year intervals examined. In contrast, higher levels of triglyceride were estimated in smokers of both genders from age 30 to 70 years compared with those of nonsmokers.

Fig. 3 demonstrated the difference of estimated lipid levels (the lipid levels of smokers—those of nonsmokers) between current smokers and nonsmokers at individual age from 25 through 75 years based on the longitudinal analysis. The estimates show that the effect of smoking on the decrease in total cholesterol levels is apparent from 30 up to 65 years in females, with a peak at 45 years old. However, beyond the sixth decades of life the effect of smoking on total cholesterol levels was inverted, showing higher cholesterol concentrations in female smokers than those of nonsmokers. In contrast, the smoking effect on male total cholesterol levels is rather consistent at any given age, although the decrement of

Table 3
The cross-sectional data of serum lipid levels at initial examination of each subject from 1989 through 2003

Age groups (years)	25–34		35–44		45–54		55–64		65–74		75≤			
	Nonsmoker	Smoker	Nonsmoker	Smoker	Nonsmoker	Smoker	Nonsmoker	Smoker	Nonsmoker	Smoker	Nonsmoker	Smoker		
Male														
Number of subjects	154	229	3212	4119	11684	15293	9630	10704	5177	4363	739	366	94	24
Age (year)	21.9 (2.2)	22.5 (1.6)	31.4 (2.4)	31.4 (2.5)	39.4 (2.9)	39.4 (2.9)	49.3 (2.9)	49.0 (2.9)	58.4 (2.6)	58.1 (2.5)	67.7 (2.6)	67.4 (2.4)	78.1 (3.6)	77.8 (3.0)
Total cholesterol (mmM)	4.38 (0.81)	4.29 (0.71)	4.95 (0.77)	4.87 (0.89)*	5.16 (0.89)†	5.05 (0.90)†	5.32 (0.88)†	5.17 (0.90)†	5.38 (0.89)†	5.15 (0.88)†	5.33 (0.82)*	5.13 (0.87)*	5.57 (0.91)*	4.65 (1.04)*
LDL-cholesterol (mmM)	2.44 (0.73)	2.39 (0.66)	2.88 (0.77)	2.82 (0.79)*	3.03 (0.79)†	2.94 (0.81)†	3.14 (0.78)†	3.04 (0.83)†	3.22 (0.83)†	3.05 (0.81)†	3.18 (0.74)	3.06 (0.85)	3.19 (0.89)*	2.63 (0.77)*
HDL-cholesterol (mmM)	1.51 (0.29)	1.45 (0.30)	1.48 (0.32)†	1.39 (0.32)†	1.47 (0.34)†	1.37 (0.32)†	1.49 (0.35)†	1.37 (0.33)†	1.48 (0.36)†	1.37 (0.35)†	1.49 (0.37)†	1.41 (0.39)†	1.50 (0.36)	1.43 (0.35)
Triglyceride (mmM)	0.97 (0.51)	0.99 (0.49)	1.31 (0.97)†	1.49 (1.11)†	1.48 (1.03)†	1.71 (1.27)†	1.58 (1.13)†	1.78 (1.29)†	1.52 (1.01)†	1.67 (1.14)†	1.49 (0.98)	1.52 (0.95)	1.26 (0.60)	1.29 (0.60)
Female														
Number of subjects	499	131	4579	750	13803	1916	10172	1206	3802	403	501	45	49	4
Age (year)	22.5 (1.5)	22.2 (1.5)	30.9 (2.5)	30.6 (2.7)	39.3 (2.9)	39.3 (2.9)	49.1 (2.9)	48.8 (2.8)	58.0 (2.6)	58.0 (2.6)	67.9 (2.7)	67.7 (2.6)	77.9 (2.8)	76.5 (2.4)
Total cholesterol (mmM)	4.57 (0.75)	4.43 (0.83)	4.66 (0.77)	4.59 (0.78)	4.90 (0.80)	4.77 (0.79)†	5.44 (0.92)	5.37 (0.93)*	5.90 (0.93)	5.72 (0.90)*	5.91 (0.94)	5.95 (1.05)	5.71 (0.89)	5.91 (1.60)
LDL-cholesterol (mmM)	2.44 (0.66)	2.34 (0.77)	2.53 (0.67)	2.45 (0.70)*	2.73 (0.72)	2.66 (0.74)*	3.21 (0.84)	3.17 (0.87)	3.60 (0.85)	3.53 (0.87)	3.65 (0.85)	3.73 (0.92)	3.39 (0.73)	3.79 (1.59)
HDL-cholesterol (mmM)	1.78 (0.32)	1.70 (0.32)*	1.78 (0.35)	1.74 (0.37)	1.77 (0.36)	1.68 (0.37)†	1.75 (0.39)	1.67 (0.38)†	1.71 (0.41)	1.56 (0.38)†	1.66 (0.40)	1.54 (0.29)	1.75 (0.41)	1.33 (0.25)
Triglyceride (mmM)	0.74 (0.34)	0.90 (0.65)*	0.77 (0.40)	0.89 (0.48)†	0.87 (0.43)	0.95 (0.49)†	1.07 (0.60)	1.17 (0.65)†	1.30 (0.73)	1.42 (0.75)†	1.33 (0.67)	1.49 (0.65)	1.25 (0.71)	1.74 (0.62)

Data were adjusted for BMI, and year of initial examination, and expressed at BMI=22; values are mean (S.D.).

* $p < 0.05$ (nonsmoker vs. smoker).

† $p < 0.0001$ (nonsmoker vs. smoker).

the estimated total cholesterol for smokers is larger with age. The pattern of the difference of the estimated LDL cholesterol between smokers and nonsmokers was similar to the pattern for total cholesterol. The HDL cholesterol value declines constantly in smokers at all ages in both genders. The increase of the estimated triglyceride levels in female smokers is constant between 25 and 75 years, although there is a U shape with the bottom between 40 and 50 years. In males, the effect of smoking on the increase in triglyceride level was stronger with age up to middle age, with the peak between 45 and 50 years. Subsequently the effect decreased with age, and no difference of triglyceride levels was illustrated beyond 70 years.

3. Discussion

There has been debate as to whether the difference in serum lipid levels between smokers and nonsmokers is due to smoking itself or whether other confounding lifestyle factors, e.g., body weight, alcohol consumption, and diet, have a dominant influence. There is now evidence to suggest a causal relationship between smoking and serum lipid concentrations.

The meta-analysis of 54 published studies by Craig et al. shows an increase in plasma concentrations of total cholesterol (3%), triglyceride (9.1%), and LDL cholesterol (1.7%) and a reduction in the concentrations of HDL cholesterol (5.7%) in smokers as compared with nonsmokers [4]. However, as the authors described in the paper, in most of the previous studies lipid levels were not adjusted for age or BMI. Additionally, most studies have had only adolescent, young adult, or middle-aged subjects. To our knowledge no data were available to see the effect of smoking habit on the serum lipid levels in the elderly as well as age-related changes in various lipid levels in a large cohort.

In the present study, we demonstrated that the influence of smoking habit on serum lipid levels is dependent on the subject age based on the cross-sectional as well as longitudinal observation. Based on cross-sectional observation, we showed that there were no significant differences in serum lipid levels between smokers and nonsmokers in young adults (<25 years) in men and women except for HDL cholesterol and triglyceride in women. In addition, we observed that the effect of smoking on the total and LDL cholesterol lowering and the enhancing influence of smoking on triglyceride levels were not detected in the female elderly, although in male smokers, the total and LDL cholesterol levels were higher even at 75 years and older than those of nonsmokers. The result suggests that the effect of smoking on serum lipid levels is dependent on age.

We showed that the total and LDL cholesterol levels in female and male smokers are lower than those of nonsmokers at least in middle age, which is inconsistent with the most of the earlier observations that serum cholesterol concentrations were higher in smokers [4]. In the meta-analysis