

図 2. 大血管症の発症にかかわるブドウ糖代謝経路

高血糖状態においては、各々の経路への流入が増えると考えられる。

その性質を変え、内弾性板を越えて内膜層へと遊走し、そこで増殖して細胞外マトリクスを産生する。これら一連の過程を経て肥厚内膜が完成する。泡沫細胞とその崩壊物からなる脂質コアの大きさ、ならびに平滑筋細胞とマトリクスからなる線維性被膜の堅牢さとの相対的な力関係により、病巣の安定性が決まると考えられている。すなわち、脂質成分に富む病変は「不安定」、被膜・マトリクスが優位な場合には「安定」なプラークと表現され、不安定プラークは破綻によって血管イベントを生じるリスクが高いとされる⁹⁾。以下に述べるように、糖尿病はこれら一連の過程のさまざまなステップに干渉し、動脈硬化病変の形成を修飾・促進すると考えられている。

高血糖と大血管症

必ずしも肥満や高血圧、高脂血症を伴わず、またインスリンが不足状態にある1型糖尿病患者において著しい動脈硬化がみられる事実は、高血糖そのものが動脈硬化の進展促進因子であることを明確に物語っている。高血糖すなわち過剰のブドウ糖が血管障害を来すメカニズムとしては、ポリオール経路、プロテインキナーゼC(PKC)経路、ヘキサミン経路、蛋白の糖化(グリケーション)、そして酸化ストレスなどの関与が示唆されており、それぞれの立場から議論が展開されている⁷⁾(図2)。ただし、ポリオール経路や蛋白の糖化産物はそれ自体が酸化ストレスの産生源でもあることから、これらの経路は必ずしも独立した存在ではなく、相互に関連しあっていると考えるべきであろう。

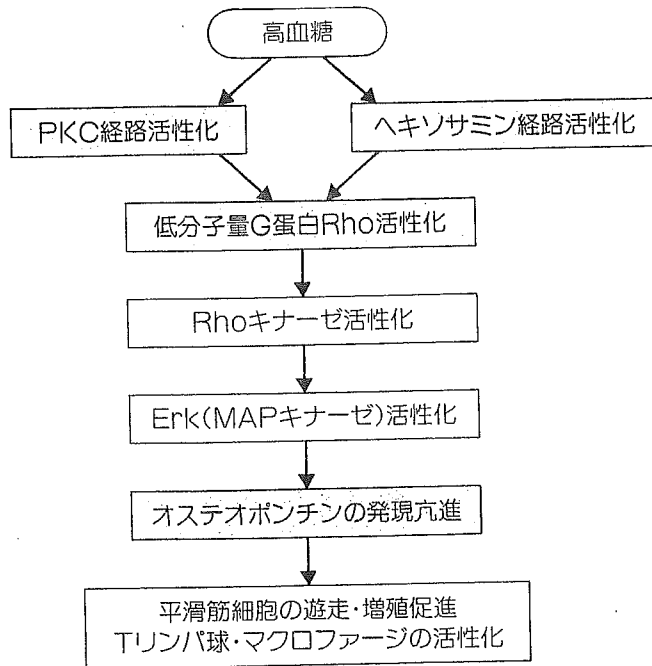


図 3. 高血糖によるオステオポンチン発現亢進のメカニズムと血管細胞に対する作用

オステオポンチン (osteopontin) :

オステオポンチンは、元来骨基質から精製された分子量約 60 kDa のリン酸化糖蛋白である。現在では、消化管、腎泌尿器、血管、リンパ球など多くの組織に発現することが知られており、骨のリモデリング、リンパ球の活性化、血管新生、悪性腫瘍の転移、創傷治癒など多彩な機能が報告されている。粥状動脈硬化巣や糖尿病患者の血管壁においても発現が亢進し、動脈硬化促進的に働くことが各種の検討から明らかとなっている。

pleiotropic effect (多面発現効果) :

スタチンは、もともと脂質低下作用を通じて心血管障害の発症を抑制することを目的に開発された薬剤である。ところが、その後の研究から、脂質低下作用以外に内皮機能の改善や平滑筋遊走抑制、さらに最近では免疫能の修飾、骨折や痴呆の予防など、多彩な機能を有することが明らかとなった。このように、単一薬剤が示す多面的な効果を pleiotropic effect と呼び、他例としては降圧薬である ACE(アンギオテンシン変換酵素)阻害薬の心血管に対する良いリモデリング作用や腎保護作用などが挙げられる。

ミトコンドリア由来の活性酸素種の産生を阻害すると、糖化産物である AGE (advanced glycation endproducts) や PKC 経路、それにポリオール経路といった複数の主要経路がまとめて抑制されることが培養内皮細胞を用いた実験で示されており、興味深い⁸⁾。

また我々は、高血糖に曝された血管平滑筋細胞が、動脈硬化惹起性蛋白であるオステオポンチン(osteopontin; OPN)を高発現することを見いだしている(図 3)。この発現亢進作用は PKC 経路とヘキソサミン経路の双方に依存し、Rho/Rho キナーゼの働きを必要とする。また、高血糖による OPN の発現上昇はスタチン(HMG-CoA 還元酵素阻害薬)の投与により *in vivo*, *in vitro* の両方で抑制されたことから、スタチンによる脂質低下以外の作用(pleiotropic effect, 多面発現効果)の一つとして、高血糖に由来する血管病態の是正が期待される⁹⁾。

大血管症における “beyond glucose”

糖尿病には至らない IGT 患者においても、動脈硬化はすでに進展していることが国内外の研究で明らかになっている^{3,4)}。IGT は食後の高血糖がその特徴の一つであるが、顕性の糖尿病に比べれば食後・空腹時血糖ともに低値であることはいうまでもない。また血管が高血糖に曝露されている時間も短い。したがって、IGT における冠動脈疾患の発症率の増加は、高血糖による血管障害作用だけでは説明できない。

また、1型糖尿病患者に対してインスリン強化療法を行い、厳格な血糖コントロールを試みることにより細小血管症の発症抑制に成功したDCCT(Diabetes Control and Complications Trial)でも、心血管イベントの有意な予防効果は認められていない¹⁰⁾。これらの事実は、糖尿病大血管症の成因に「血糖コントロールの不良」だけでは説明できない側面があることを示している。そして、糖尿病以外にさまざまな危険因子を併せ持つ2型糖尿病患者が急増していることから、糖尿病における高血糖以外の要因、すなわち「beyond glucoseの問題」とその解決は、糖尿病大血管症をめぐる今後の最重要課題の一つになると考えられる。

インスリン抵抗性と危険因子の重積

戦後50余年の間に日本国民が経験した食生活の欧米化、すなわち高脂肪・高カロリー食の摂取と運動量の低下は、慢性的なエネルギーの蓄積状態を引き起こしている。この病態は末梢におけるインスリン感受性の低下すなわちインスリン抵抗性を招き、肥満に加えて糖代謝や脂質代謝の異常、それに高血圧をもたらすこととなる。これらはいずれも冠動脈性心疾患の危険因子であることから、危険因子の重積(multiple risk factor clustering)と呼ばれ¹¹⁾、この病態が心血管イベントの高い発症率をもたらす一つの説明になっている。

これに関連して、Reavenらは高インスリン血症が動脈硬化症の促進因子であるとの仮説に基づき、シンドロームXという病態を提唱している¹²⁾。その病態は、高インスリン血症、耐糖能異常、低HDLコレステロール血症、高VLDL/トリグリセリド血症、そして高血圧である。Kaplanらにより死の四重奏(deadly quartet)、松澤らにより内臓脂肪症候群、DeFronzoらのインスリン抵抗性症候群などの概念が提示されているが、本質的には同じ病態を指すと考えられる。さらに最近では、上述の危険因子に加え、PAI-1の上昇などに伴う血栓形成傾向やsmall,denseLDLの増加を含む病態として広く捉えられている。

インスリン抵抗性と高インスリン血症とは表裏一体の関係にある。受容体として膜型チロシンキナーゼを利用するインスリンは、増殖因子としての側面を持ち、*in vitro*で平滑筋細胞の増殖を促進することが示されている。また、血中インスリン濃度が冠動脈性心疾患の発症と有意に相関することも報告されており、現在の考え方ではインスリン抵抗性/高インスリン血症が“beyond glucose”の中心的存在として位置付けられよう(図4)。

大血管症の治療標的

糖尿病患者に対して、インスリンや経口血糖降下剤などのいわゆる

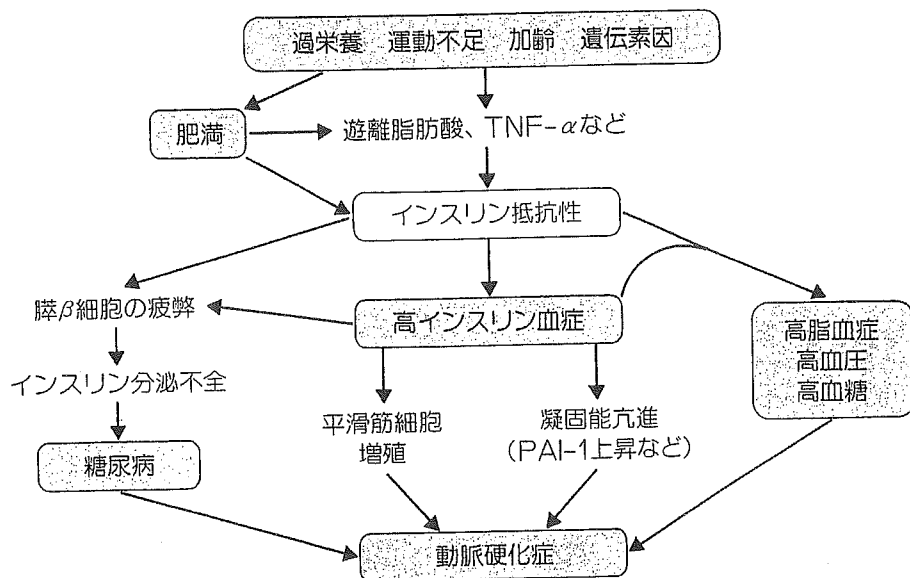


図 4. インスリン抵抗性を中心とした危険因子の重積と動脈硬化発症への過程

糖尿病治療薬を用いた介入試験がこれまでに数多く行われてきた。その中で、心血管イベントの発症抑制効果を示し得たのは唯一メトホルミンを用いたUKPDS(UK Prospective Diabetes Study)のみである¹³⁾。メトホルミンにはインスリン抵抗性の改善作用があることから、大血管症に対する今後の治療の方向性を示している可能性がある。事実、核内PPAR受容体のアゴニストであるチアゾリジン誘導体、あるいはアディポネクチンなど、インスリン感受性を高める薬剤や物質による抗動脈硬化作用の報告が相次いでおり^{14,15)}、新しい治療法の勃興を予感させる。

また、最近発表されたSteno-2スタディは、2型糖尿病患者に対し、血糖に加えて高血圧、高脂血症といったマルチプルリスクを集学的に強力にコントロールすることにより、細小血管障害および心血管イベントの発症を長期にわたり有意に抑制できることを示した¹⁶⁾。脂質や血圧を一定値以下にコントロールすることが大切なのか、あるいは糖尿病・インスリン抵抗性により機能が亢進するレニン-アンギオテンシン系の抑制や、pleiotropic effectが示されているスタチンを使用することこそが有益なのか、今後さらに細かく検証していく余地はあるが、少なくとも分子機序の面からも理にかなった成績であり、beyond glucoseの治療戦略に一つの指針を示したといえる。

おわりに

2型糖尿病の増加と人口の高齢化に伴い、糖尿病大血管症を有する

患者の数は今後ますます増えることが予想される。細小血管症とは異なり、大血管症の発症過程には血糖以外の要因が深くかかわることが明らかとなってきた。それは好意的に解釈すれば、血糖コントロールが完璧ではない糖尿病患者においても、大血管症の発症・進展を防ぐ治療法の開発が可能であることを示唆している。大血管症の分子機構の全貌解明は、21世紀の糖尿病診療の姿を大きく変える可能性があるといえよう。

文 献

- 1) Kannel WB : McGee DL Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA **241** : 2035, 1979.
- 2) Krolewski AS *et al* : Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. Am J Cardiol **59** : 750, 1987.
- 3) The DECODE study group, European Diabetes Epidemiology Group : Glucose tolerance and mortality : comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. Diabetes Epidemiology : Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet **354** : 617, 1999.
- 4) Tominaga M *et al* : Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. Diabetes Care **22** : 920, 1999.
- 5) Ross R : Atherosclerosis-an inflammatory disease. N Engl J Med **340** : 115, 1999.
- 6) Fuster V *et al* : The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). N Engl J Med **326** : 242, 1992.
- 7) King GL *et al* : The cellular and molecular mechanisms of diabetic complications. Endocrinol Metab Clin North Am **25** : 255, 1996.
- 8) Nishikawa T *et al* : Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. Nature **404** : 787, 2000.
- 9) Takemoto M *et al* : NK-104, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, reduces osteopontin expression by rat aortic smooth muscle cells. Br J Pharmacol **133** : 83, 2001.
- 10) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group : The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med **329** : 977, 1993.
- 11) Hansen BC : The metabolic syndrome X. Ann N Y Acad Sci **892** : 1, 1999.
- 12) Reaven GM : Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes **37** : 1595, 1988.
- 13) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet **352** : 854, 1998.
- 14) Ricote M : The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation. Nature **391** : 79, 1998.

- 15) Yamauchi T *et al* : Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. J Biol Chem 278 : 2461, 2003.
- 16) Gaede P *et al* : Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 348 : 383, 2003.

〈症例報告〉

慢性腎不全にて血液透析導入となった Werner 症候群の 1 例

河村 治清 土田 弘基* 前澤 善朗 小林 一貴
 藤本 昌紀 浅海 直 横手幸太郎 森 聖二郎
 齋藤 康

〔要約〕 症例は 54 歳，男性。32 歳時に高血圧を指摘され，36 歳時，高コレステロール血症を主訴に受診した際 Werner 症候群と診断された。42 歳時，糖尿病指摘。49 歳時より顕性蛋白尿出現，50 歳時より尿潜血陽性を認めた。51 歳時には血清クレアチニン上昇，腹部 CT 検査にて両側腎の萎縮を認めた。以降，腎機能は徐々に増悪し，53 歳時には血清クレアチニン 8.3mg/dl まで増悪し，全身浮腫，食欲不振が出現するようになり血液透析導入となった。Werner 症候群では全身諸臓器の萎縮性変化が認められるが，明らかな腎機能障害を呈することは極めて稀である。本症例の腎生検標本の病理所見では，細小動脈の硝子様肥厚を伴う糸球体硬化・萎縮など高血圧性変化が主体を占めており，本症例の腎機能低下の主たる原因として高血圧の関与が最も考えられた。ただし，Werner 症候群に例外なく認められる腎萎縮が，腎機能予備能の低下を介して本症例の腎機能障害の増悪因子となっていた可能性は否定できない。

Key words : Werner 症候群，慢性腎不全，血液透析，高血圧

(日老医誌 2003 ; 40 : 282-286)

はじめに

Werner 症候群は遺伝性早老症候群の代表的疾患であり¹⁾，著明なインスリン抵抗性を基盤に耐糖能異常，高脂血症などを合併し²⁾，粥状動脈硬化病変の発症・進展も促進している。また，腎組織をはじめとする全身諸臓器の萎縮性変化も認められるが，明らかな腎機能障害を呈することは極めて稀である³⁾⁻⁶⁾。今回我々は，高血圧，高脂血症，糖尿病を合併し，重度の腎機能障害から血液透析導入となった Werner 症候群の 1 例を経験したので報告する。

症 例

〔症例〕 54 歳，男性。

〔主訴〕 全身浮腫，食欲不振。

〔既往歴〕 特記すべきことなし。

〔家族歴〕 父親：胃癌，娘：高脂血症，小人身症。

〔嗜好〕 喫煙：20 本/日×10 年，飲酒：ウイスキー 3 杯/日。

〔現病歴〕 32 歳時に高血圧を指摘され利尿薬の内服を

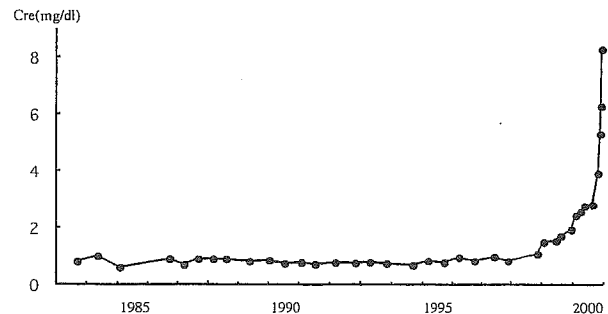


Fig. 1 Change of creatinin

開始した。36 歳時，高コレステロール血症を主訴に当科を受診し，高調性嗚声，皮膚萎縮・角化・潰瘍，白髪，白内障，四肢の脂肪・筋組織萎縮，インスリン抵抗性などを認め，Werner 症候群と診断された⁷⁾。後日，末梢白血球 DNA を用いた遺伝子解析にて，Werner 症候群の責任遺伝子である WRN ヘリカーゼの 4 型変異⁸⁾⁻¹⁰⁾ のホモ接合体であることが確認された¹¹⁾。42 歳時，糖尿病を指摘された。49 歳頃より顕性蛋白尿の出現，50 歳頃より尿潜血陽性を認めるようになった。51 歳（1999 年）時には血清クレアチニン 1.5mg/dl と上昇を認め（Fig. 1），腹部 CT 検査にて両側腎の萎縮を認めた。以降，腎機能は徐々に増悪し，53 歳時には血清クレアチニン 8.3mg/dl まで上昇し，全身浮腫，食欲不振が出現するようになり血液透析導入となった。

H. Kawamura, Y. Maezawa, K. Kobayashi, M. Fujimoto, S. Asaumi, K. Yokote, S. Mori, Y. Saito : 千葉大学大学院医学研究院細胞治療学

*H. Tsuchida : 船橋二和病院慢性血管合併症研究所
 受付日：2002. 8. 14, 採用日：2002. 11. 11

Table 1 Laboratory findings just before introducing hemodialysis

CBC		TP	6.1 g/dl	ABG	
WBC	8,500 / μ l	Alb	3.6 g/dl	pH	7.289
RBC	1.95×10^6 / μ l	UN	69 mg/dl	PaCO ₂	25.4 Torr
Hb	6.1 g/dl	Cre	8.7 mg/dl	PaO ₂	115.3 Torr
Hct	19.7 %	UA	7 mg/dl	HCO ₃ ⁻	11.9 mEq/l
Plt	22×10^4 / μ l	Na	137 mEq/l	BE	- 12.8
BC		K	5.2 mEq/l	SatO ₂	97.9 %
GOT	14 IU/l	Cl	113 mEq/l	Urinalysis	
GPT	16 IU/l	Ca	9.1 mg/dl	U-Glu	3 +
LDH	341 IU/l	TC	325 mg/dl	U-Pro	1 +
ALP	637 IU/l	TG	424 mg/dl	U-OB	3 +
γ -GTP	557 IU/l	HDL-C	45 mg/dl		
T-Bil	0.2 mg/dl	Glu	104 mg/dl		
		HbA1c	6.1 %		
		CRP	0.3 mg/dl		

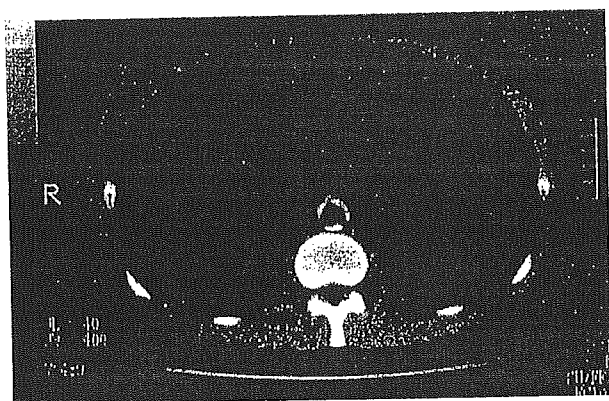


Fig. 2 Abdominal CT

Remarkable atrophy of bilateral kidneys with a cyst and accumulation of visceral fat are seen.

【現症】身長 161cm, 体重 53kg, BMI 20.4kg/m², 血圧 145/78mmHg (降圧剤内服), 脈拍 70/分整, 心音正常, 呼吸音正常, 全身浮腫を認めた。

【透析導入前検査所見】Table 1 に示すとおり, 赤血球数 1.95×10^6 / μ l, ヘモグロビン 6.1g/dl, ヘマトクリット 19.7% と正球性正色素性貧血を認め, 腎性貧血と考えられた。LDH, アルカリフォスファターゼ, γ -GTP の高値を認めたが, 腹部超音波検査にて脂肪肝の所見を認めた。腎機能は血清クレアチニン 8.7mg/dl, 尿素窒素 69mg/dl と高値, 血清電解質はカリウム 5.2mEq/l と軽度高値の他は異常所見なし。尿蛋白, 尿潜血は陽性。血液ガス分析では代謝性アシドーシスを認めた。また, 血清総コレステロール 325mg/dl, トリグリセライド 424 mg/dl と高脂血症を認め, 糖尿病はヘモグロビン Alc 6.1% とコントロール良好であった。

腹部 CT 検査 (Fig. 2) では, 嚢胞を伴った両側腎の著明な萎縮を認めた。また, 著明な内臓脂肪の沈着も認められた。

腎動脈造影 (Fig. 3) では末梢の造影が不良であり, 弓状動脈から小葉間動脈の枯れ枝状の変化を認めた。腎動脈, 葉間動脈には狭窄所見は認めなかった。

腎不全の原因検索, 治療可能な疾患か否かの鑑別を目的として腎生検を行ったが (Fig. 4), 糸球体は 6 個中 5 個に硬化・萎縮を認めた。残る 1 つはほぼ正常であり, メサングウム増殖, メサングウム基質増加, 毛細血管壁肥厚, ボーマン嚢肥厚などといった糖尿病性変化¹²⁾を示唆する所見は認められなかった。輸入細動脈, 小葉間動脈では著明な硝子様肥厚を認めた。

その他, 全身の動脈硬化所見としては, 胸部 X 線, 心電図には異常を認めなかったが, CAG (Fig. 5) にて, 右冠動脈, 左前下行枝, 対角枝にびまん性の狭窄が認められた。

考 察

提示した症例のように, Werner 症候群で血液透析療法が必要となる程の腎不全を呈したとする報告は極めて少ない。我々の検索した範囲内では, 症例報告が 4 例³⁾⁻⁶⁾で, そのうち維持透析導入となったのは 2 例⁴⁾⁶⁾であった。一般的に Werner 症候群では全身諸臓器の萎縮性変化が認められる¹⁾。実際, 皮膚, 骨, 性腺組織などの著明な萎縮により, その機能障害の結果として, 皮膚潰瘍, 骨粗鬆症, 不妊などを呈することはしばしば認められる。腎組織もやはり萎縮するが, しかしながら腎萎縮を原因として明らかな腎機能障害を呈することは稀である。すなわち, Werner 症候群に重度の腎機能障害を合併した

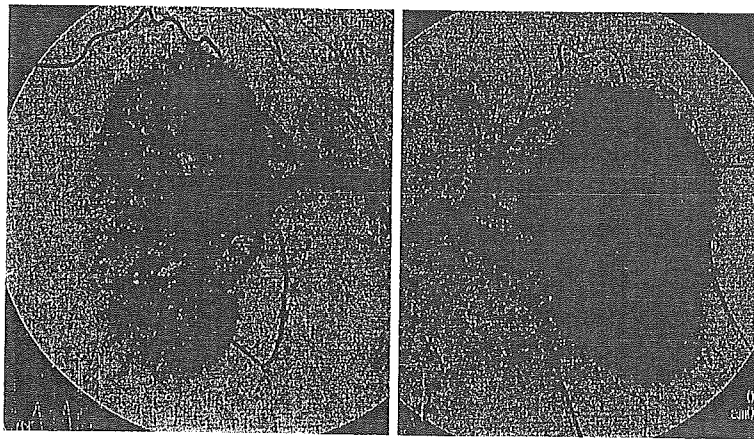


Fig. 3 Angiography of renal artery

Hypoperfusion is seen in arcuate arteries as well as interlobular arteries. Renal arteries and interlobular arteries seem to be intact.

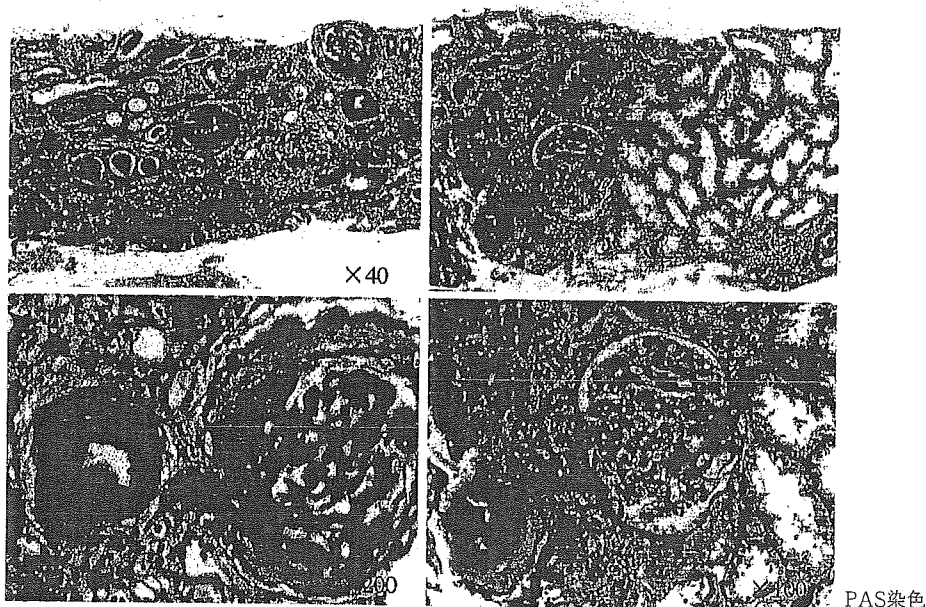


Fig. 4 Renal Biopsy

Histologic analysis shows that, in five of six glomeruli, global glomerular sclerosis is seen (upper left). In the rest one of them, diabetic changes such as mesangial expansion or thickening of glomerular basement membrane and Bowman's capsule, are not seen (upper right and lower right). Remarkable hyalinosis is seen in afferent arterioles and interlobular arteries, indicating hypertensive vascular changes.

場合、その原因を単に早老症候群としての腎組織の萎縮のみで説明することは困難である。

本症例では、高血圧、糖尿病、高脂血症を合併していた。したがって、これらのいわゆる動脈硬化危険因子が、本症例の腎機能障害にいかに関わっていたかが問題となる。高血圧は20年来のものであり、諸種降圧薬の投与により、収縮期血圧は110~160mmHg、拡張期血圧は

60~80mmHgで経過していた。アンジオテンシンI変換酵素阻害薬(ACEI)やアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)の投与は行われていなかった。糖尿病は12年の病歴を有しているが、この間ヘモグロビンA1cは6%前後と比較的コントロールは良好であった。一方、高脂血症はコントロール不良であり、プラバスタチン投与によっても血清総コレステロール300mg/dl前後、ト

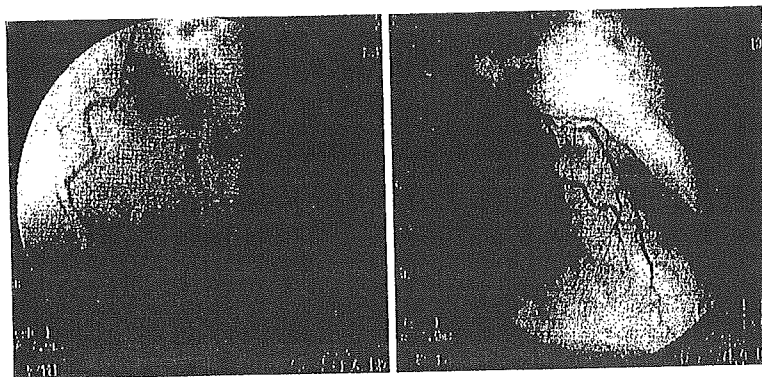


Fig. 5 CAG

Diffuse stenosis is seen in right coronary artery, left anterior descending branch and diagonal branch of left coronary artery.

リグリセライド 400mg/dl 前後で経過していた。実際、著明な高脂血症の存在から予測されるとおり、今回施行した CAG 所見 (Fig. 5) では、びまん性の冠動脈 3 枝狭窄病変の存在が確認されている。しかしながら、腎動脈造影 (Fig. 3) では中等大の動脈の狭窄は認めず、小動脈の硬化性病変の存在が考えられた。

腎生検標本の病理所見 (Fig. 4) では、糖尿病性腎症に特徴的所見¹²⁾とされる結節性病変や滲出性病変は認められず、細小動脈の硝子様肥厚を伴う糸球体硬化・萎縮など、高血圧に対応すると考えられる (良性腎硬化症) 変化¹³⁾が主体を占めており、本症例の腎機能障害の主たる原因としては高血圧の関与が最も考えられた。ただし、Werner 症候群に例外なく認められる腎萎縮が、腎機能予備能の低下を介して、本症例の腎機能障害の増悪因子となっていた可能性は否定できない。

以上、慢性腎不全にて血液透析導入となった Werner 症候群の 1 例を報告した。本症例の腎不全の原因として糖尿病、高脂血症なども考えられたが、病理所見より高血圧の関与が最も強いものと推察された。

文 献

- 1) Epstein CJ, Martin GM, Schultz AL, Motulsky AG: Werner's syndrome: a review of its symptomatology, natural history, pathologic features, genetics and relationship to the natural aging process. *Medicine* 1966; 45: 177—221.
- 2) Mori S, Murano S, Yokote K, Takemoto M, Take A, Saito Y: Enhanced intra-abdominal visceral fat accumulation in patients with Werner's syndrome. *Int J Obes* 2001; 25: 292—295.
- 3) Varelo A, Gellei B: Retinitis pigmentosa, hypertension and uremia in Werner's syndrome: report of a case with necropsy findings. *Brit Med J* 1960; 2: 351.
- 4) Nishihara G, Nakamoto M, Yasunaga C, Takeda K, Matsuo K, Urabe M, et al.: End-stage renal disease in a patient with Werner's syndrome. *Nephron* 1997; 76: 360.
- 5) 石井嘉晴, 細田泰弘: Werner 症候群の一部検例. *日老医誌* 1974; 11: 408—415.
- 6) 鈴木一之, 堀田 修, 二木 源, 黒沢孝成, 田熊淑男, 孫 孝義ほか: 肺血管異常, 慢性腎不全を合併した Werner 症候群の一例. *日腎誌* 1987; 29: 1505.
- 7) 村野俊一, 小林かおる, 藤山葉子, 西出敏雄, 齋藤 康, 吉田 尚: 家族性高コレステロール血症を合併した Werner 症候群の一例. *動脈硬化* 1985; 13: 613—618.
- 8) Yu C-E, Oshima J, Fu Y-H, Wijsman EM, Hisama F, Alish R, et al.: Positional cloning of the Werner's syndrome gene. *Science* 1996; 272: 258—262.
- 9) Matsumoto T, Imamura O, Yamabe Y, Kuromitsu J, Tokutake Y, Shimamoto A, et al.: Mutation and haplotype analyses of the Werner's syndrome gene based on its genomic structure: genetic epidemiology in the Japanese population. *Hum Genet* 1997; 100: 123—130.
- 10) Goto M, Imamura O, Kuromitsu J, Matsumoto T, Yamabe Y, Tokutake Y, et al.: Analysis of helicase gene mutations in Japanese Werner's syndrome patients. *Hum Genet* 1997; 99: 191—193.
- 11) Kobayashi J, Murano S, Yokote K, Mori S, Matsunaga A, Sasaki J, et al.: Marked decrease in plasma apolipoprotein A-I and high density lipoprotein-cholesterol in a case with Werner syndrome. *Clinica Chimica Acta* 2000; 293: 63—73.
- 12) 原 満, 高川竜子, 石田晶子: 糖尿病性腎症の病理. *日本臨床* 1997; 55: 783—788.
- 13) 竹林茂夫, 清保 博, 多田 勝, 笹富佳江: 腎硬化症 (高血圧性腎障害). *総合臨床* 1998; 47: 2326—2332.
- 14) 土田弘基, 森聖二郎, 芥藤 康, 山見 暁, 堀川哲彦, 松崎健三: 透析導入された初めての Werner 症候群. *日本透析医学会雑誌* 2001; 34 (Suppl. 1): 848.

Abstract

A report of a case with Werner's syndrome suffering from end-stage renal failure

Harukiyo Kawamura, Hiroki Tsuchida*, Yoshiro Maezawa, Kazuki Kobayashi, Masaki Fujimoto,
Sunao Asaumi, Koutaro Yokote, Seijiro Mori and Yasushi Saito

A 54-year-old man was found to have hypertension at age 32, and a diagnosis of Werner's Syndrome was made at age 36 when he was examined for hyperlipidemia. Diabetes mellitus was found at age 42. Proteinuria appeared at age 49, and microscopic hematuria was seen at age 50. At age 51, serum creatinin level began to rise and atrophy of bilateral kidneys was observed by abdominal CT. There after, the renal function gradually worsened. At age 53, the serum creatinin level rose to 8.3mg/dl, and systemic edema as well as loss of appetite appeared, resulting in the initiation of hemodialysis. In Werner's syndrome, though arteriosclerosis arises frequently, case reports with chronic renal failure are extremely rare. To investigate the cause of the renal dysfunction, renal biopsy was performed and the samples were histologically examined, revealing the presence of hypertensive glomerular changes. It is, thus, conceivable that hypertension had played a major role in the progression of renal failure in this case.

Key words : *Werner's syndrome, Chronic renal failure, Hemodialysis, Hypertension*
(Jpn J Geriat 2003 ; 40 : 282—286)

Department of Clinical Cell Biology, Graduate School of Medicine, Chiba University
*Research Institute of Chronic Vascular Complications, Funabashi Futawa Hospital

5. 高齢者における冠危険因子

千葉大学大学院医学研究院細胞治療学 (第2内科) 横手幸太郎
同 教授 齋藤 康

key words elderly, coronary heart disease, risk factors, clinical trials, atherosclerosis

動 向

わが国における冠動脈性心疾患 coronary heart disease (以下CHD) 死亡者の84%は65歳以上の高齢者によって占められ¹⁾, 新たにCHDを発症する患者の数もその2/3は高齢者である。すなわちCHDは高齢者の生命予後ならびに生活の質に影響を及ぼす可能性が大きい。危険因子の是正によってCHDの発症予防を試みる研究の歴史を振り返ると、まず働き盛りの男性を対象とした大規模臨床試験からスタートし、女性、そして近年は高齢者へとその対象を拡大してきた。その結果、高齢者における危険因子の重みが徐々に明らかになり、若年者と同様に、その管理を通してCHDを防ぐことが可能であることがわかってきた²⁾。

高脂血症、高血圧、糖尿病などは、よく知られたCHDの危険因子である。一般的に年を経るにつれて冠動脈の硬化が進むこと、危険因子を複数重ねもつことが多くなることなどから、CHDの発症に対する個々の危険因子の相対的リスクは加齢とともに低下していく。しかし、高齢者ではCHDの発症やCHDによる死亡の絶対数がそもそも若年層に比べて多い(絶対的リスクが高まる)。このため、その総和としてこれらの危険因子は高齢者においても重要であり続ける³⁾。

高脂血症、特に高LDL血症と低HDL血症は高齢者においても強いCHDの危険因子であり、コレステロール低下療法は高齢者に対する有効なCHDの予防手段である⁴⁻⁶⁾。特にCHDの既往がある患者に対しては、たとえ年を取っていてもコレステロール療法をためらうべきではない。低HDLコレステロール血症を伴う高トリグリセリド血症はその背景にインスリン抵抗性をはらんでいることが多く、動脈硬化を起こしやすい小型高密度LDL small dense LDLが存在しやすい。

近年わが国や欧米で急増している糖尿病は、高齢者においても重要なCHDの危険因子である。女性は男性に比べて動脈硬化になりにくいことが知られているが、女性が糖尿病に罹患した場合、そのメリットは相殺されてしまうとされる。高齢者では内臓脂肪の蓄積が増える傾向にあるため、インスリン抵抗性、高脂血症などを伴ういわゆる「マルチプルリスクファクター症候群」に注意すべきである。また高齢者によくみられる収縮期高血圧と脈圧の上昇も、最近ではCHDの危険因子としての認識されるようになった⁷⁾。

左室肥大もまたCHDの危険因子である。フィブリノーゲンや白血球数は動脈硬化プラークの不安定性を示唆する指標になるかもしれないといわれている⁸⁾。さらに血液凝固因子、ホモシステイ

ン、リポ蛋白質(a), C反応性蛋白(CRP), 高インスリン血症などは新しい危険因子として注目に値するが, その管理が高齢者のCHD予防に効果があるかどうかはまだ十分に検証されていない。閉経後の女性に対して効果が期待されていたいわゆるホルモン補充療法 hormone replacement therapy (HRT) にはCHDの予防効果はほとんどないらしい⁹⁾。

ある危険因子をもつ人には, その他の因子も重複することが多い。特に高齢者ではその傾向が強い。このため, CHD発症の危険性が高いと考えられるハイリスクの高齢者では, まず十分にエビデンスが確立している主要危険因子を包括的に管理することが重要である。CHDの発症予防では, 通常, 1次予防(CHDの既往のない人の発症予防)と2次予防(CHDの既往のある人の発症予防)とを区別するが, 高齢者では実際上この区別がはっきりしないことが多い。それは, 症状がなくとも潜在的に動脈硬化性病変をもっていることが多く, 高齢者が初めてCHDを発症する危険性は, すでにCHDを発症したことのある若年者のそれとあまり変わらないためである。このように, 高齢者のCHDリスクを見きわめ, 必要に応じて積極的にその管理を行うことの意義は決して若年者に比べて少なくないと最近では考えられるようになった。以下, 各危険因子ごとに最近の知見を紹介する。

A. 高脂血症

1. 高脂血症は高齢者においても重要な冠危険因子である

高LDLコレステロールと低HDLコレステロールは高齢者においてもCHD発症の危険因子として強い影響力をもつ。また数多くの大規模臨床試験により, 脂質低下療法がCHDの1次予防・2次予防に有効であることが示されている。これら

の試験はもともと高齢者に対する有効性の評価を目的として計画されたものではなかった。しかし, 試験に含まれていた高齢者層の成績をサブ解析した結果, 高脂血症の是正が, 高齢者においてもCHDの予防に有用である事実が浮かび上がったのである。

4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) は北欧を拠点に行なわれたシンバスタチンによるCHDの2次予防試験である。この試験のサブ解析で, コレステロール低下療法は高齢者群と若年者群で同等のイベント抑制効果を示すことが明らかにされた⁴⁾。つまり, シンバスタチン治療はCHDによる死亡を, 65歳未満群で42%, 65歳以上の高齢者群でも43%それぞれ減少させたのである。同様にして, CHDによる入院の機会は若年者群で31.8%, 高齢者群で33.1%減少した。ある疾患による死亡率は通常加齢とともに上昇する。この要素を加味すると, シンバスタチンによる高齢者の死亡リスク低減効果は, プラセボの約2倍にのぼると計算される。

血清総コレステロール値が240mmHg以下といういわば平均的コレステロール値のCHD患者を対象とした2次予防試験CARE (Cholesterol and Recurrent Events) でも, 高齢者におけるコレステロール低下療法の有効性が示されている⁵⁾。プラバスタチンの投与により, 主要冠動脈イベントが65歳未満の群では19%, 65歳以上の高齢者群では32%減少した。CHDによる死亡もプラバスタチン投与により若年群で11%, 高齢者群では45%も減少した。

米国NCEP (National Cholesterol Education Program) のATPIII (Adult Treatment Panel III) 委員会は, 9つの代表的コレステロール低下大規模臨床試験 (AFCAPS¹⁰⁾, POSCH¹¹⁾, Upjohn, VAHIT¹²⁾, WOSCOPS¹³⁾, CARE⁵⁾, LIPID⁶⁾, PLAC1, CCAIT) のメタ解析を行い, CHD発症リスクは65歳未満で33%, 65歳以上で

も30%低下すると結論している¹⁴⁾。

2. 高齢者の高脂血症管理目標値

上記を含む膨大な成績を踏まえて作成された診療ガイドラインATPIIIでは、高齢者であってもCHDの既往のある人に対してはLDLコレステロールを100mg/dl未満に低下させること、そして可能であればHDLコレステロールを40mg/dl以上に増加させることを推奨している¹⁴⁾。一方、トリグリセリドに関してはいまだ十分な成績が得られていないとして、高齢者における推奨値は示されていない。しかし、American Heart Association/American College of CardiologyによるCHDの2次予防ガイドラインでは、一般論としてトリグリセリド値が200mg/dl以上の場合には、非HDLコレステロール値（総コレステロール－HDLコレステロール）を130mg/dl未満にするよう勧めている¹⁵⁾。

3. 75歳以上の高齢者に対する高脂血症治療の意義

以上の主な臨床試験はその対象の主体が75歳未満の症例であり、75歳以上の高齢者に関する成績は少なかった。このため75歳以上の年齢層に対しても脂質低下療法が本当に有効であるのかを論じるエビデンスは充分でない。しかし、これまでの知見から、脂質低下療法によるCHD予防効果は加齢に関係なくあらゆる年齢層で発揮されることがわかっている。またCHDの発症、CHDによる死亡、それに総死亡はいずれも加齢に伴ってその数が増える（絶対危険度が増加する）。このため脂質低下療法による相対リスク低下の「割合」が高齢者と若年者で同等であったとしても、実際に恩恵をこうむる人の「実数」は高齢者層でより多くなる³⁾。したがって、75歳、80歳といった超高齢者にも脂質低下療法を施行する意義は充分にあるとするのが現在では考え方の主流とな

っている。最近、平均72歳の高齢者を対象としたコホート研究において、スタチン治療によるCHDの1次予防効果が報告された¹⁶⁾。

このほか現在、CHDハイリスクの高齢者を対象としたPROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly) と1次予防試験であるFAME (Fluvastatin Assessment of Morbidity/Mortality in the Elderly) が進行中であり、近い将来、高齢者の高脂血症治療に対してさらにきめの細かい判断基準を示してくれるものと思われる¹⁷⁾。わが国でも平均約73歳の高齢者を対象としたPATE (Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly) 試験が行われ、プラバスタチン低用量 (5mg) 投与群と標準用量 (10～20mg) 投与群の2群間で平均3.9年の観察が施行された。その結果、低用量群に比べ標準用量群でプライマリーエンドポイント (CHD, 脳血管障害, 閉塞性動脈硬化症などの全血管障害) が32.4%低下するという成績が得られている¹⁸⁾。

B. 高血圧

高血圧は男女を問わず高齢者に多くみられる病態であり、CHDのみならず脳血管障害や末梢動脈硬化の主要な危険因子である。米国JNC (Joint National Commission) VIの基準に照らすと、60歳以上の人口の過半数は高血圧をもち、75歳以上の高齢者の約2/3はそれが充分に管理されていない状態にあると報告されている¹⁹⁾。高齢者に最も多くみられるのは、いわゆる収縮期血圧だけが低いタイプの高血圧 (isolated systolic hypertension, 収縮期血圧140mmHg以上かつ拡張期血圧90mmHg未満) であり、脈圧の高値 (50mmHg以上) はこの年齢層にとって脳血管障害や心不全の優れた予測因子とされる⁷⁾。

これまでに行われてきた高血圧治療に関する大

規模無作為試験にはあまり多くの高齢者が含まれていなかったため、特に80歳以上の超高齢患者に対する治療介入効果を論じるのは難しかった。しかし、Syst-Eurやいくつかの臨床試験のメタ解析の結果はこれら超高齢者に対しても降圧治療が有効であることを示唆している^{20,21}。すなわち、80歳以上の高血圧患者に積極的な薬物による降圧を行うことで、主要心血管イベント、脳血管障害そして心不全が有意に減少した。

高齢者高血圧の治療に関しては、減量、塩分やアルコール摂取の減少、運動などの非薬物療法が、若年者に比べてより有効であることが報告されている²²。薬物療法を施行する場合、高血圧の重症度、他の危険因子や臓器障害の有無に応じて薬物を選択することは高齢者も若年者も変わらない。近年の成績から、たとえば心不全や糖尿病がある患者では、ACE阻害剤やARB（アンジオテンシンII受容体拮抗剤）が推奨される。いずれにせよ、高血圧、特に収縮期高血圧の治療はCHDをはじめとする心血管障害による死亡を減少させることが証明されているため、現在では高齢者においても積極的に治療すべき危険因子として確立している²³。

C. 糖尿病，肥満

糖尿病は年齢にかかわらず、CHDの強力な危険因子である。1万8000人以上を対象にコホート研究を行ったAbbottらによると、高血圧や高脂血症はCHDの発症リスクとしての力価は加齢とともに減弱した。一方、糖尿病だけは年齢の影響を受けることなく、全年齢を通じてCHDの発症頻度が高く、糖尿病のない者に比べ一貫して約2倍のリスクを示した²⁴。主に65歳未満を対象とした検討から、厳格な血糖コントロールが心筋梗塞や脳梗塞の減少傾向をもたらすことがわかっており²⁵、高齢者においても同様の効果が期待さ

れる。CHDを発症しやすい原因としては、高血糖以外に、脂質代謝異常、肥満、インスリン抵抗性などマルチプルリスクの集積がみられやすいことが大きいと考えられている²⁶。核内受容体PPAR α (peroxisome proliferator activator receptor α) に作用点をもち、高トリグリセリド血症や低HDLコレステロール血症の改善薬であるフェノフィブラートの投与により、糖尿病患者における冠動脈狭窄の進行を妨げることができることが無作為二重盲検試験 (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study: DAIS) で示されている²⁷。糖尿病の有病率は加齢とともに増加し、特に内臓脂肪蓄積が多い場合には顕著であるとされる。米国での成績によると高齢CHD患者の血糖値ならびに血中インスリン値は体脂肪量とよく相関するとされ、肥満がある場合にはその是正が推奨される²⁸。

D. CHD以外の動脈硬化性疾患

高齢者では、CHDの既往がない者でもすでに無症状の動脈硬化性病変を有していることが少なくない。脳梗塞や閉塞性動脈硬化症など他の動脈硬化性疾患はもとより、無症候でも冠動脈や全身の動脈に高度の動脈硬化の存在が示唆される場合には、2次予防に準じた危険因子管理を行うことを米国の診療ガイドラインでは推奨している¹⁴。この場合、できるだけ侵襲の少ない検査法を用いてその有無を診断することが高齢者では望まれる²⁹。たとえば頸動脈超音波検査による動脈硬化プラークの評価³⁰、電子ビームCTまたはヘリカルCT検査による冠動脈石灰化の有無³¹、それにABI (ankle-brachial index: 下腿-上腕血圧比) などが病変の検出に有用であるとされているが、まだエビデンスに基づいた使用法は確立されていない。

E. 閉経とホルモン補充療法

若い女性はCHDの発症頻度が低く、閉経とともに発症率が上昇する。このことから女性ホルモンの補充により閉経後女性のCHDを減らすことができるのではないかと考えられてきた。CHDの2次予防試験ではエストロジェンとプロジェステロン効果がかろうじて観察されたが³²⁾、1次予防には無効であり、むしろ乳癌のリスクを増やすなど有害事象が上回る結果となった(米国NIH, Women's Health Initiative Hormone Program)⁹⁾。今後は投与対象・投与方法の再検討、新しい薬剤の開発が必要となる。

F. その他の危険因子

喫煙は一般的にCHDの強い危険因子とされている。しかし、Framingham Studyの成績によると、65歳以上の高齢者では喫煙者と非喫煙者の間に発症リスクの差異は認められなかった³⁾。

一方、日常生活における運動習慣が少ない高齢者ならびに運動能力が低い高齢者はCHDのリスクが高いと報告されている³³⁾。

上述の主要危険因子の他にも、小型高密度LDL、リポプロテイン(a)、ホモシステイン、クラミジアなどの病原体などが新しい危険因子として注目されているが、高齢者におけるその意義について多くを語る成績は得られていない。

このほか、女性高齢者では臨床症状の明らかな甲状腺機能低下症(subclinical hypothyroidism)がCHDの危険因子である可能性が報告されている³⁴⁾。

むすび

CHDの原因となる動脈硬化症は年余を経て血管壁に生じる病変である。すでに何十年にもわたってCHDの危険因子に曝され続けてきた「高齢者」に今さら危険因子の管理を行う意味があるのだろうか。つまり高齢になってからのCHDを減らすためには、一生を通じて危険因子の管理を続けなければいけないのではないか。このような考え方は常に存在する。

しかし、80歳時の平均余命がわが国では男性で約8年、女性では10年を超える。ここ数年、高齢者に注目した大規模臨床試験のサブ解析の結果が集積され、少なくとも65歳から75歳までの

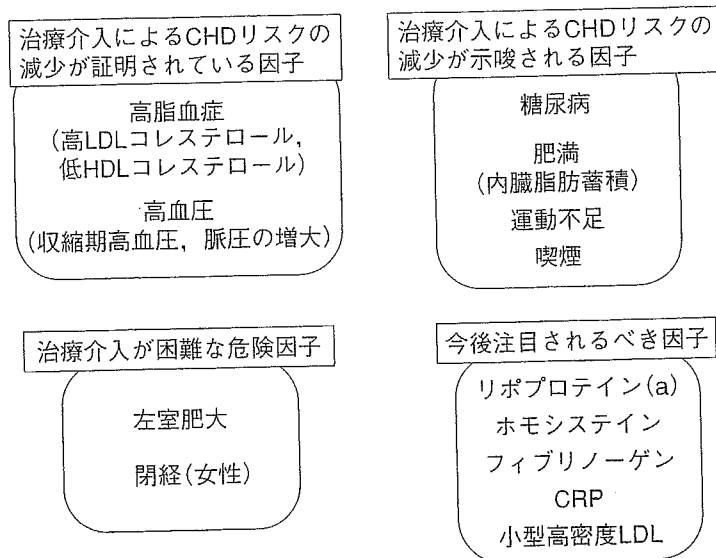


図1 高齢者の主な冠危険因子とその位置付け

高齢者層では、主なその危険因子の是正がCHDの発症予防に有効であることが科学的に実証されている(図1)。したがって、高齢者といえどもその危険因子を見きわめ、それらを積極的に管理することが重要であるというコンセンサスは徐々に得られつつある。今後はまだエビデンスの少ない75歳以上の高齢者についての研究の充実が期待される。

文献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部編. 平成12年人口動態統計(下巻). 財団法人厚生統計協会; 1998. p. 188-9.
- 2) Williams MA, Fleg JL, Ades PA, et al. Secondary prevention of coronary heart disease in the elderly (with emphasis on patients ≥ 75 years of age): An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. *Circulation* 2002; 105: 1735-43.
- 3) Kannel WB. Coronary heart disease risk factors in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11: 101-7.
- 4) Miettinen TA, Pyorala K, Olsson AG, et al. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris: findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1997; 96: 4211-8.
- 5) Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range: results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998; 129: 681-9.
- 6) Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
- 7) Glynn RJ, Chae CU, Guralnik JM, et al. Pulse pressure and mortality in old people. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2765-72.
- 8) Kannel WB. Prospects for prevention of cardiovascular disease in the elderly. *Prev Cardiol* 1998; 1: 32-9.
- 9) <http://www.nhlbi.nih.gov/whi/hrtupd/index.htm>.
- 10) Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
- 11) Buchwald H, Varco RL, Boen JR, et al. Effective lipid modification by partial ileal bypass reduced long-term coronary heart disease mortality and morbidity: five-year posttrial follow-up report from the POSCH. Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1253-61.
- 12) Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low level of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-8.
- 13) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
- 14) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel) Executive Summary. US Department of Health and Human Services; Public Health Service; National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institutes. NIH Publication No. 01-3670. May, 2001.
- 15) Smith SC, Blair SN, Bonow RO, et al. AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. *Circulation* 2001; 104: 1577-9.
- 16) Lemaitre RN, Psaty BM, Heckbert SR, et al. Therapy with hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (statins) and associated risk of incident cardiovascular events in older adults: evidence from the cardiovascular health study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1395-400.
- 17) Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. The

- design of a prospective study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). PROSPER Study Group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1192-7.
- 18) Ito H, Ouchi Y, Ohashi Y, et al. A comparison of low versus standard dose pravastatin therapy for the prevention of cardiovascular events in the elderly: the pravastatin anti-atherosclerosis trial in the elderly (PATE). *J Atheroscler Thromb* 2001; 8: 33-44.
 - 19) Black HR. Isolated systolic hypertension in the elderly: from clinical trials and future directions. *J Hypertension* 1999; 17 Suppl 5: 550-4.
 - 20) Staessen JA, Fagard R, Thijs I, et al. Randomized double blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
 - 21) Gueyffier F, Bulpit C, Boissel JP, et al. Anti-hypertensive drugs in very old people: a sub-group meta analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 1999; 353: 793-6.
 - 22) Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized trial of non-pharmacologic interventions in the elderly (TONE). *JAMA* 1998; 279: 839-46.
 - 23) 1999 World Health Organization Society of Hypertension. Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertension* 1999; 17: 151-83.
 - 24) Abbott RD, Curb JD, Rodriguez BL, et al. Age-related changes in risk factor effects on the incidence of coronary heart disease. *Ann Epidemiol* 2002; 12: 173-81.
 - 25) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
 - 26) Reaven G. Metabolic syndrome: Pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 286-8.
 - 27) Steiner G, DAIS Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 905-10.
 - 28) Brochu M, Poehlman EP, Savage PD, et al. Coronary risk profiles in male coronary patients: effects of body composition, fat distribution, age and fitness. *Coronary Artery Dis* 2000; 1: 137-44.
 - 29) Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, et al. Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation* 2000; 101: E16-22.
 - 30) O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 14-22.
 - 31) O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, et al. American College of Cardiology/American Heart Association expert consensus document on electron beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 126-40.
 - 32) Hulley S, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in post menopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
 - 33) Talbot LA, Morrell CH, Metter EJ, et al. Comparison of cardiorespiratory fitness versus leisure time physical activity as predictors of coronary events in men aged ≤ 65 years and > 65 years. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1187-92.
 - 34) Hak AE, Pols HA, Visser TJ, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam study. *Ann Intern Med* 2000; 132: 270-8.