

# 老年病と遺伝子多型

沢辺元司

さわべ もとじ

東京都老人医療センター剖検病理科部長  
〒173-0015 東京都板橋区栄町35-2

## 序論

社会の高齢化に伴い、一般医療や救急医療において高齢者の比率が急増しており、高齢者を対象とする老年医学の重要性が増している。ここでは老年病、遺伝子、遺伝子多型、遺伝子多型に関するさまざまなプロジェクトについて概説し、老年病研究の一環としてわれわれが開発した「老年病SNPデータベース」について説明する。

## 老年病

「老年病」の統一された定義はないが、日本老年医学会が編集した「老年医学テキスト」<sup>1)</sup>にある「高齢者に頻度が高い疾患」の一覧を示す(表1)。救命医療における最重要疾患であ

る脳血管障害、虚血性心疾患が含まれている。老年病には大きく分けて老年期にのみ見られる疾患である脳血管障害、認知症、パーキンソン病、慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease; COPD)、前立腺癌、骨粗鬆症、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群などの疾患と、成人期から見られるが特に高齢者に頻度の高い疾患である高血圧、糖尿病、高脂血症といった生活習慣病や消化管悪性腫瘍などの疾患が含まれている。高齢者に頻度の高い疾患の多くは多因子性疾患であり、その発症に喫煙、飲酒、食事、運動などの外的因子と性、年齢、遺伝的素因といった内的因子が複雑に関与している。老年病の予防、治療法の開発には、これらの発症因子の研究が必須である。

表1 高齢者に頻度が高い疾患

精神神経疾患	脳血管障害、痴呆疾患、パーキンソン病、うつ病
呼吸器疾患	肺炎、慢性閉塞性肺疾患、肺結核、肺癌
循環器疾患	うっ血性心不全、虚血性心疾患、高血圧、不整脈(心房細動)
消化器疾患	消化性潰瘍、胃食道逆流症、薬剤誘発性消化器障害、悪性腫瘍
腎泌尿器疾患	慢性腎不全、前立腺癌
内分泌代謝疾患	糖尿病、甲状腺疾患、高脂血症
骨運動器疾患	骨粗鬆症、関節リウマチ
血液免疫疾患	多発性骨髄腫、悪性リンパ腫、骨髄異形成症候群

文献1より引用、改変

## 染色体・遺伝子

ヒトの染色体は24種類の染色体（22種類の常染色体，X，Yの性染色体）より成り，おのがDNAの巨大分子より成る．DNAにはアデニン，グアニン，シトシン，チミンの4種類の塩基が結合しており，その並び方で遺伝情報が伝えられる．一組のヒトゲノムの塩基対は約30億対であり膨大な遺伝情報量となっている．その中でタンパク質をコードする遺伝子（遺伝子）の数は約2万5,000個と推測されている．ヒトの一つのタンパク質をコードする領域は平均1,340塩基対と言われており，ヒトゲノム全体の約1.1%しか利用されていないことになる．ヒトの遺伝子はメッセンジャーRNA（mRNA）に転写された後，スプライシングと呼ばれる処

理によりアミノ酸をコードしていないイントロンと呼ばれる部分が取り除かれ成熟した後，アミノ酸をコードしているエクソンと呼ばれる領域が翻訳されタンパク質ができあがる．一つの遺伝子の平均全長は2万7,000塩基対であり，エクソンの平均の個数は8.8個，エクソンの間には長いイントロンが存在する（20倍以上の長さ）．図1にヒト遺伝子の平均的構造を示す<sup>2)</sup>．遺伝子の一例としてNOS3遺伝子について図2を用いて解説する．内皮型一酸化窒素（NO）産生酵素（eNOS）は血管内皮細胞に発現して血管拡張作用を有する一酸化窒素を作る酵素であるが，その遺伝子であるNOS3は第7染色体の長腕のテロメア側（7q36.1）に位置しており，その周囲にはPRKAG2などさまざまな遺伝子

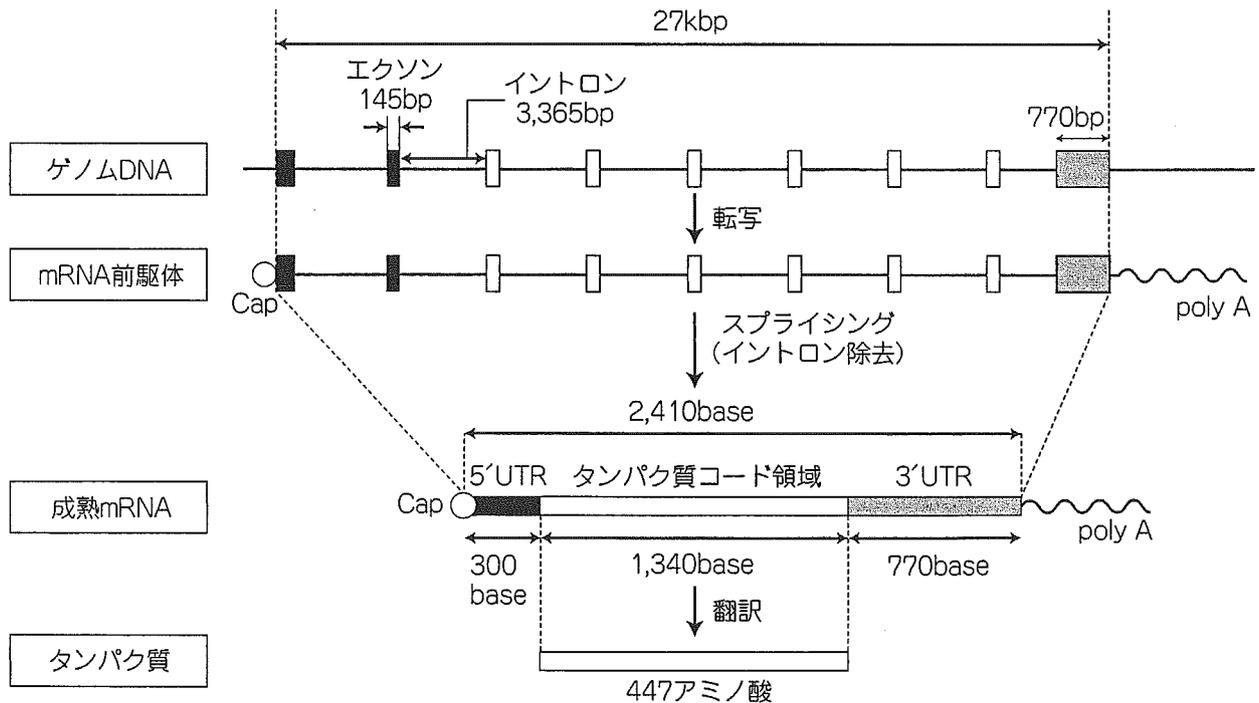


図1 ヒト遺伝子の構造

ゲノムDNA上の遺伝子からメッセンジャーRNA(mRNA)前駆体が転写される．前駆体はアミノ酸をコードしないイントロンがスプライシングにより取り除かれて成熟mRNAとなる．mRNAは翻訳されてアミノ酸からタンパク質となる．ヒト遺伝子は多種多様であるが，この図では平均的な数値を示している

文献2より転載

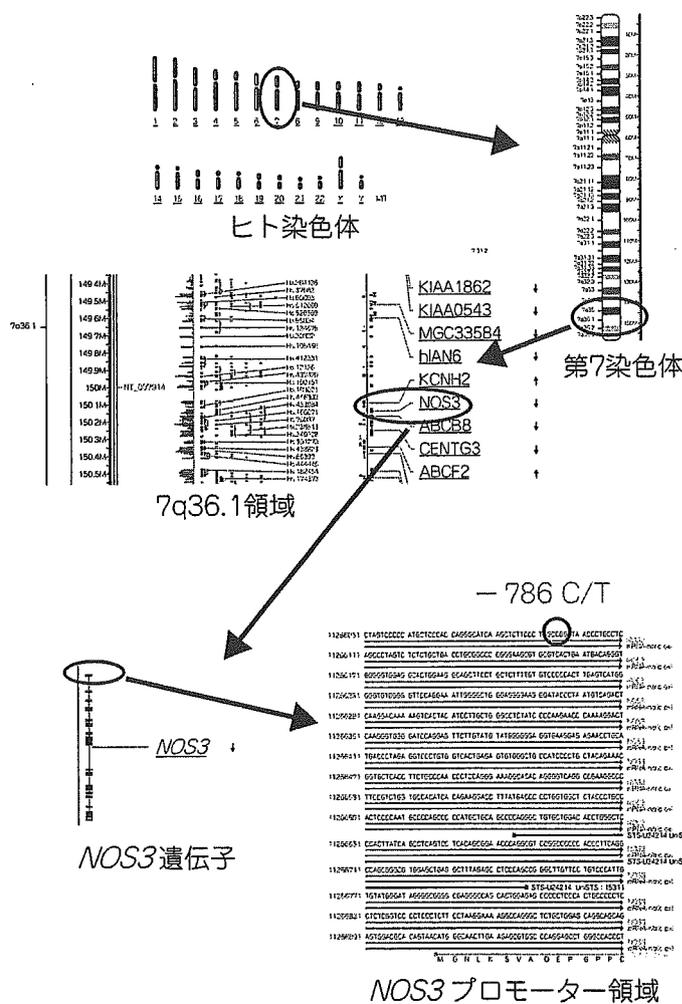


図2 NOS3遺伝子

ヒトゲノムは30億対もの塩基配列からなるが、ヒトゲノムプロジェクトにより全配列が決定されている。この図は米国NCBIのMapViewer上で、ある特定の遺伝子をどのように特定できるかを示している。NOS3遺伝子は第7染色体長腕のテロメア側に位置しており、その周辺の遺伝子および遺伝子内の構造を示す。右下の図は実際の塩基配列を示し、その中のプロモーターといわれる転写調節部位にある一塩基多型(-786C/T)を示す

が位置している。NOS3遺伝子は約2万1,000塩基対の長さであり、26個のエクソンを有し、mRNAの全長は4,052塩基対である。この遺伝子から転写されるタンパク質は133.2kDaであり1,202個のアミノ酸よりなる。この遺伝子の5'側のプロモーターと呼ばれる転写調節領域には後に述べる一塩基多型(-786C/T)が存在し、NOS3の発現量、すなわちeNOSの合成量が変化する。

## 遺伝子多型

顔つき、身長などが異なっているように、人間は一人一人が異なっている。つまり「個人差」があるが、身長といった外観だけでなく、医学的にも病気に対する「かかりやすさ」と「かかりにくさ」、薬剤に対する作用、副作用も一人一人異なっている。現在ではこの個人差の遺伝的要因が主に塩基配列の微妙な違いに由来する

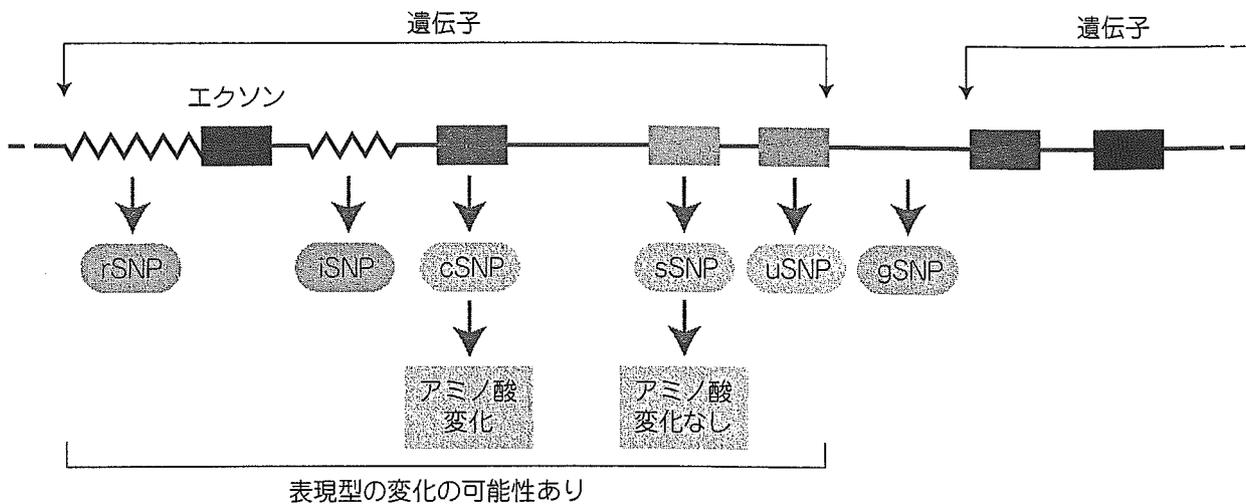


図3 一塩基多型 (SNP) の種類

一塩基多型は幾つかの種類からなるが、大きく遺伝子領域の多型と遺伝子間の多型に分かれる。中でもアミノ酸変化を伴うcSNPと遺伝子発現量 (タンパク質の生産) が変化するrSNPが重要である

文献3より転載

と考えられており、これを「遺伝子多型」と呼んでいる。例えばお酒を「飲める人」、「飲めない人」の差は、アルデヒド脱水素酵素遺伝子の塩基配列の一つがG→Aと変わることによりアミノ酸配列がグルタミン酸からリジンと変わり、酵素活性がなくなりアルデヒドが長く体内にとどまることにより生じる。

遺伝子多型には幾つかの種類があり、大きく塩基が一つだけ異なる一塩基多型 (SNP) と単純反復配列に分かれる。後者は比較的短い塩基配列が繰り返すもので、繰り返す配列の長さが2~4塩基までのものをマイクロサテライトと呼び、数塩基~数十塩基までのものをミニサテライト (またはVNTR) と呼ぶ。マイクロサテライトの反復数は20~30までだが、ミニサテライトは数百にまで及ぶ。このような繰り返し配列は広く認められるものでAlu配列などほかの反復配列を含めると量的に多く、ヒトゲノムの45%を占めると言われている。

## 一塩基多型 (SNP)

人間の塩基配列は99.9%が同じであり、個人による差はわずかに約0.1%と推測されている。つまり1,000個に1個の塩基が異なる計算となる。また頻度の高い遺伝子多型、例えば人口1%以上に見られるものを多型、1%未満のものをバリエーション (変異) と呼んで区別している。

SNPには幾つかの種類がある。図3、表2にSNPの種類の詳細を示すが<sup>3)</sup>、この中でも特に重要なのは遺伝子発現量に変化する可能性の高いrSNPとアミノ酸配列が異なるcSNPである。

## 遺伝子多型の応用

遺伝子多型は医学、法医学、農学、薬学、水産学などさまざまな分野の生物科学分野に応用されている。法医学では微量のサンプルを用いての個人 (容疑者) の同定や親子鑑定、つまり「DNA鑑定」に用いられている。生物学、農学、水産学の分野でも同様に動植物の同定や進化の

表2 一塩基多型 (SNP) の種類

cSNP	Coding SNP	エクソン	アミノ酸配列が変化する
sSNP	Silent SNP	エクソン	アミノ酸配列が変化しない
iSNP	Intronic SNP	イントロン	遺伝子発現量へ影響する可能性あり
rSNP	Regulatory SNP	調節領域	遺伝子発現量へ影響する可能性あり
uSNP	Untranslated SNP	非翻訳領域	遺伝子発現量へ影響する可能性あり
gSNP	Genome SNP	遺伝子間	遺伝子発現量へ影響する可能性はほとんどない

解析に用いられている。

遺伝子多型の医学への応用として高血圧、糖尿病、高脂血症といった生活習慣病、悪性腫瘍の発症に関連した遺伝子の同定がある。一つの遺伝子の異常による単一遺伝子病では、現在行われているような方法で関連遺伝子を明らかにすることが可能である。しかし、心疾患、脳梗塞、糖尿病、癌、精神性疾患などの患者数の多い疾患の多くは単一遺伝子病ではなく、複数の遺伝的要因と環境要因が複雑に作用して発症すると考えられており、中でも高頻度に認められる遺伝子多型が重要であろうと考えられている。

さらに遺伝子多型の医学薬学面への応用として薬剤の作用、副作用の予知がある。例えば抗凝固薬として知られるワルファリンカリウムはチロクロームP450のCYP2C9と呼ばれる酵素により代謝されるが、アミノ酸置換を伴うSNPにより代謝活性が50%低くなることがある。そのような代謝欠損者は、日本人では50人に1人の割合で存在し、ワルファリンカリウムの通常投与量で血中濃度が異常に高くなるため、出血性合併症が生じることがある。そのほか、多くの薬剤代謝酵素や薬剤感受性についても遺伝子多型による個人差が知られており、遺伝子多型の応用として最も期待される分野の一つである。

## 日本人SNPデータベース (JSNP)

あるSNPを見た場合に、原則的にはすべての人種にそのSNPの示す遺伝子型を持っている人が存在するが、それぞれの遺伝子型を持つ人の割合は人種によって異なっている。つまりSNPの約85%において、遺伝子型の割合はすべての人種に共通しており、残りの約15%では、人種間で異なっている。従って日本人の遺伝子多型を研究するためには日本人のサンプルを使って研究する必要がある。

そこで日本人の標準的なSNPを探索する試みが2000年から東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターと科学技術振興機構との共同プロジェクトとして始まった。これは24人の日本人ボランティアからDNAサンプルを取って特に遺伝子領域のSNPを調べたもので、2005年5月の時点で約19万5,000個のSNPを見つけ出し、そのうちの43%で多型の頻度も分かっている。見つかったすべてのSNPは日本人SNPデータベース (JSNP) の名称でインターネット公開されており (図4)、日本人の遺伝子多型研究の基礎データとなっている<sup>4)</sup>。

このJSNPの開発はミレニアムゲノムプロジェクトの一環として行われたが、同時期に行われた取り組みとして認知症、癌、糖尿病、高血

圧、気管支喘息の5大疾患を対象にしたSNP解析による疾患関連遺伝子および薬剤反応性関連遺伝子の同定および治療応用がある。

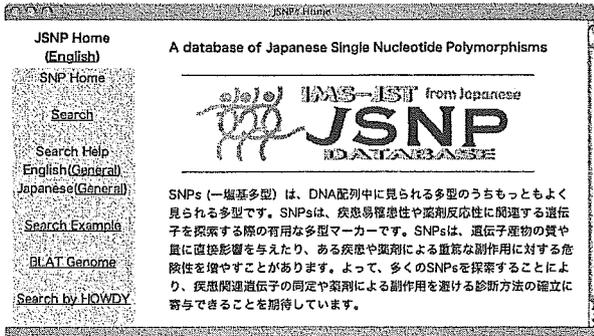


図4 JSNPホームページ

このホームページ([http://snp.ims.u-tokyo.ac.jp/index\\_ja.html](http://snp.ims.u-tokyo.ac.jp/index_ja.html))から日本人に標準的に見られる20万個近いSNPをデータベース上で検索することができる

## オーダーメイド医療実現化プロジェクト

オーダーメイド医療とは、「個人の遺伝情報に応じた医療」のことで、患者のSNP情報をあらかじめ調べておき、より有効で副作用のない薬剤を投与したり、病気の予防に役立てたりする医療のことである(図5)。一方、遺伝子多型研究により疾患関連遺伝子を同定するためには、多数例のサンプルが必要なことが分かっている。そこで2003年に日本の国家的プロジェクトとして発足した「オーダーメイド医療実現化プロジェクト」は、バイオバンクジャパン(東京大学医科学研究所内に設置)へ日本人約

### オーダーメイド医療の将来像

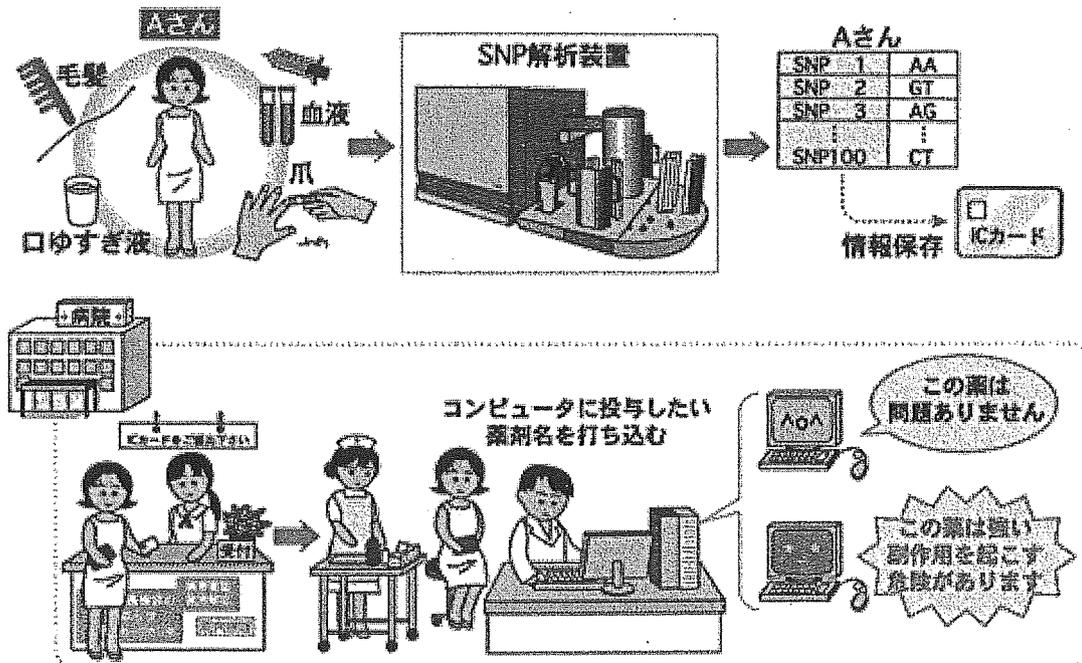


図5 オーダーメイド医療

オーダーメイド医療の一例を模式的に表している。血液、毛髪、爪、口ゆすぎ液から微量のDNAサンプルを採取しあらかじめSNPを調べICカードに情報を保存しておく。病院で薬剤を投与する際に、薬剤とSNPの関係を調べ、重篤な副作用が生じるかどうかを調べることができるようになる

文献5より転載

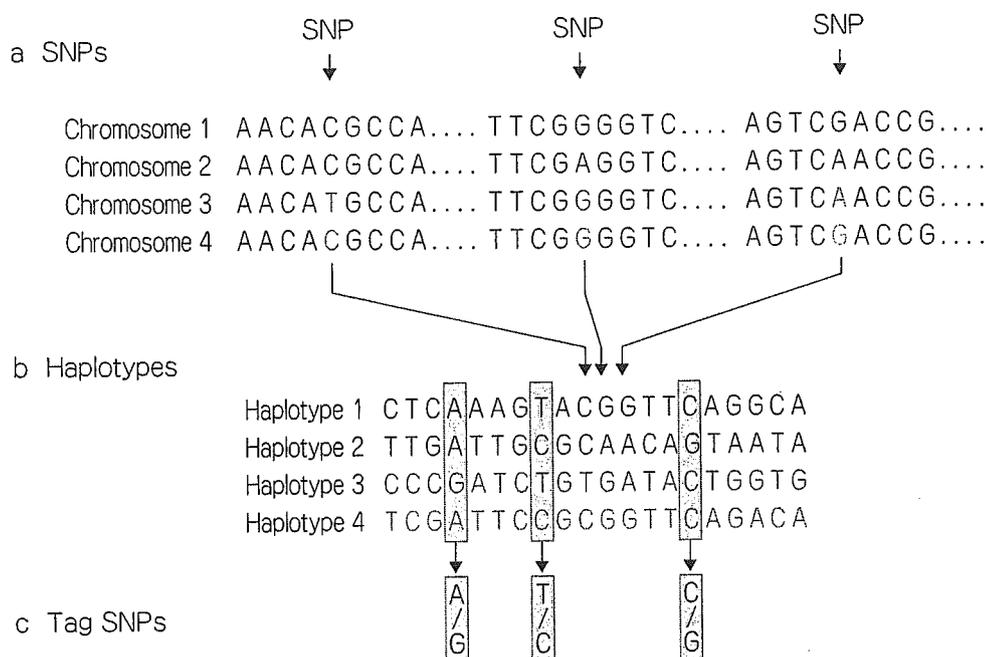


図6 ハプロタイプ

4人の同一部位の染色体 (chromosome 1-4) に、近接した3個のSNPがあったと仮定する。SNPの部位だけを集めた中段の塩基配列では理論的には非常に多くの組み合わせが考えられるが、実際に頻度が高く見られるのは4つの組み合わせであり、これをハプロタイプ (Haplotype 1-4) と呼ぶ。この4つのハプロタイプを決めるには3カ所のTagSNPと呼ばれる部位だけを検討すればよい

文献6より転載

30万人のDNAおよび血清試料を集め、それを共通のリソースとして遺伝子多型研究を推進するものである<sup>5)</sup>。このプロジェクトでは得られた血清、DNAサンプルを公的な研究機関だけでなく民間企業も利用できることになっている。バイオバンクジャパンには2005年8月時点で既に10万人を超える登録が行われている。筆者の所属する東京都老人医療センターを含む12の医療機関がプロジェクトの登録に協力している。

## 国際HapMap計画

塩基配列のある部位がSNPとして変化するとき、その配列をアレルと呼び、例えば、GCCATGCとある配列のAがGに変わると一

GCCGTGCとなる。人間の染色体は一对あるので、このアレルの組み合わせはAA, AG, GGの3種類となり、これを遺伝子型 (ゲノタイプ) と呼ぶ。さらに近接した部位に存在するアレルは組となって遺伝していくので、これをハプロタイプと呼ぶ (図6)。ヒトのDNAには約1,000万個のSNPが存在しており、そのすべてについて検索するよりは、ハプロタイプを解析できるより少数のタグSNP (20~100万個) といわれるマーカーSNPについてのみ検索した方が効率的である。そこでアメリカ、日本、イギリス、カナダ、中国、ナイジェリアの共同プロジェクトとして国際HapMap計画が2002年に発足した。このプロジェクトは黒人、白人、日本人、中国人の合計270人からなるサンプル

のSNPを検索し5%以上の頻度を有するハプロタイプを同定するものである。現在ハプロタイプの解析が進行中で、その結果はインターネット上で公開されている<sup>6)</sup>。

## 老年病SNPデータベース (JG-SNP)

最初に述べたように老年病の多くは多因子性疾患であり、病因の解明にはさまざまな外的因子とともに遺伝子多型を中心とした遺伝的素因の解明が必須である。そこでわれわれは老年病を対象とした遺伝子多型研究を行っている。通常、遺伝子多型研究は一般集団ないし患者を対象とした臨床前向き研究として行われているが、われわれは病理解剖症例を用いて遺伝子多型研究を行っている。

病理解剖症例を用いたのには幾つかの理由がある。まず老人医療センターは全国で2番目に病理解剖数が多いため、多数の病理解剖症例を利用できる。病理診断は最終診断とされており、臨床診断に比べてはるかに高精度の診断が可能

であり、病理解剖では全身の臓器を採取し、くまなく検索するため臨床診断のついていない、例えば潜伏癌の検討も可能である。またわれわれの対象は平均年齢が80歳とほぼ平均寿命に匹敵する高齢者集団であるため、超高齢者にのみ発症する一部の老年病を除いて、生涯で発症し得る可能性のある病気はほとんど発症していると推定される、さらに90歳、100歳以上の対象例を多数含み、長寿に關与する遺伝子の同定も可能である。東京都老人医療センターではミレニアムゲノムプロジェクトの標準多型データベース整備の一環として「老年病SNPデータベース」(JG-SNP)を、科学技術振興機構と共同開発し、2003年4月よりインターネット公開している(図7)<sup>7)</sup>。

このJG-SNPは遺伝子多型データとともに臨床病理データを同時に公開している点が特徴的である<sup>8)</sup>。現在、インターネット上で公開されている遺伝子多型関連のデータベースは多数存在するが(米国NCBIが管理しているdbSNP、や上記JSNPなど)、それらのデータベースではSNPデータのみが公開されており、その表現型(phenome)である個人差あるいは病気との関連はまったく公開されていない。JG-SNPの症例数は2005年8月で1,650例であり、表3の項目が公開されている。

## 粥状動脈硬化症と遺伝子多型

脳血管障害、虚血性心疾患(心筋梗塞、狭心症)は共に動脈が閉塞や破裂することによって起こる病気であり、粥状動脈硬化症と呼ばれる共通した病態の合併症である。粥状硬化症では動脈内膜に粥腫と呼ばれる物質が蓄積し、内腔

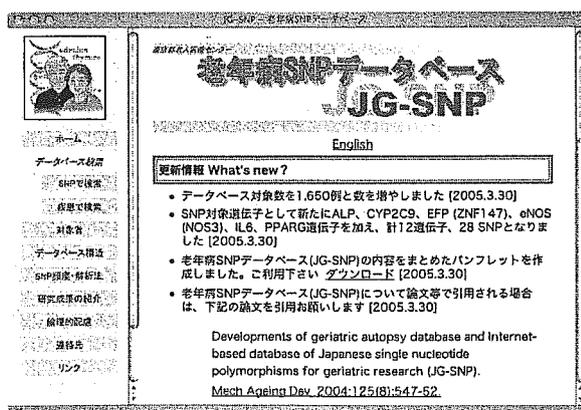


図7 老年病SNPデータベースのホームページ

老年病SNPデータベース (JG-SNP) のホームページ (<http://www.tmgm.metro.tokyo.jp/jg-snp/japanese/top.html>)。ここでは1,650例検例に基づいた老年病の臨床病理診断と遺伝子多型の関係を検索できる

表3 老年病SNPデータベース (JG-SNP) の公開項目

①臨床診断

虚血性心疾患, 心房細動, 変性性弁膜症, 高血圧症, 動脈瘤, 痴呆, 脳血管障害, パーキンソン病, 糖尿病, 高脂血症, 低栄養, 骨粗鬆症, 変形性骨関節症, 誤嚥, 慢性閉塞性肺疾患, 尿路感染症, 前立腺肥大症, 褥瘡, 肺癌, 胃癌, 大腸癌, 造血器系悪性腫瘍, 白内障, 緑内障など, 計26疾患.

②病理診断

心筋梗塞, 左室肥大, 大動脈弁石灰化, 動脈瘤, 大動脈解離, アルツハイマー病, 脳出血, 脳梗塞, パーキンソン病, 糖尿病性腎症, 骨粗鬆症, 肺炎, 肺結核, 胃食道逆流症, 胃潰瘍, 十二指腸潰瘍, 虚血性腸疾患, 腸管憩室症, 胆石症, 腎盂腎炎, 尿路結石症, 敗血症, 結核症, 肺癌, 胃癌, 大腸癌, 胆道癌, 膵癌, 尿路癌, 前立腺癌, 急性白血病, 骨髓異形成症候群, 悪性リンパ腫など, 計42疾患.

③遺伝子多型データ

ACE, PON1など12遺伝子, 28遺伝子多型 (SNP)

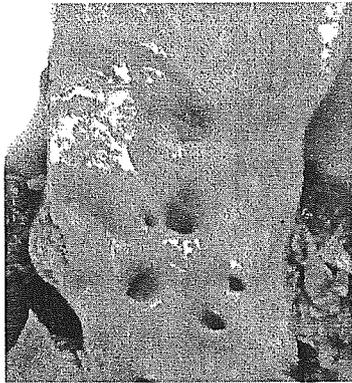


図8 粥状硬化症の肉眼像

粥状動脈硬化症を示す大動脈で, 白く濁った線維化ブランクと黄色の粥種が見られる

を狭窄, 閉塞し血流が流れなくなったり, あるいは血管壁が破壊され動脈が膨らみ(動脈瘤と呼ぶ)大出血を起こしたりする. 図8に大動脈の粥状動脈硬化症を示す. 粥状硬化症が脳動脈で生じれば脳血管障害であり, 冠状動脈で生じれば虚血性心疾患となる. また足の動脈で生じれば閉塞性動脈硬化症 (arteriosclerosis obliterans ; ASO), 腸の血管で生じれば虚血性腸疾患となる. 粥状動脈硬化症は臨床的に重篤

な合併症を起こす疾患であるが, 必ずしも合併症を起こすとは限らない. 例えば高度な冠状動脈硬化症であっても, その約1/2しか心筋梗塞を合併しない. 粥状硬化症は高血圧, 糖尿病, 高脂血症, 喫煙, 加齢などを危険因子として発症し, 高齢者では程度の差はあれ, 全員が罹患している<sup>9)</sup>. 粥状硬化症は老年病の中で最も重要な病気であるが, 臨床診断が難しい. 通常, 粥状硬化症の程度は脈波伝達速度 (pulse wave velocity ; PWV) などの生理検査, 頸動脈エコーなどの画像診断で判定されるが, 動脈硬化の程度は個々の血管により異なり全身動脈の硬化度を判定することは困難である. われわれはこの点に注目し, 全身動脈を検索できる病理解剖症例を用いて, 多因子疾患である粥状硬化症の遺伝子多型解析を現在行っている. 脳血管障害, 虚血性心疾患の本態である粥状硬化症の疾患関連遺伝子の解明が進めば, 新たな治療法の開発や予防に役立つと期待される.

# WORD

## 塩基対

水素結合対ともいう。水素結合で安定な複合体を形成する塩基のペアで、核酸塩基間で認められる。DNAの場合には、両鎖のAT対（アデニンとチミン）ならびにGC対（グアニンとシトシン）が、それぞれ2本と3本の水素結合による安定な構造をとり、それぞれ相補的塩基と呼ばれ、その一組を塩基対と呼ぶ。

## メッセンジャーRNA

タンパク質遺伝子をコードするDNA領域からRNAポリメラーゼにより転写され、リボソーム上で翻訳反応の鋳型として働くRNA。

## スプライシング

RNA前駆体中に存在する介在配列（イント

ロン）を切り取り、必要な部分（エキソン）をつなぎ合わせる一連の過程。

## イントロン、エキソン

真核生物の遺伝子では、タンパク質のアミノ酸配列をコードする遺伝情報が分断されてとびとびに存在している場合が多く、遺伝情報を持つ部分をエキソン（エクソン）、持たない部分をイントロンあるいは介在配列と呼ぶ。

## 遺伝子発現

遺伝子により決定される形質が表現型として現れること。

## 引用・参考文献

- 1) 日本老年医学会 編。【改訂】老年医学テキスト。東京、メジカルビュー社、2002、20-2。
- 2) 水島-菅野純子 ほか。ヒトの遺伝子構成の特色。榊佳之ほか編。ヒトゲノム、生命システムの理解と医学への展開。Molecular Medicine。41。臨時増刊号。中山書店、2004、40-6。
- 3) 中村祐輔。【改訂】先端のゲノム医学を知る：進展するSNP解析・マイクロアレイによる創薬とオーダーメイド医療の実際。東京、羊土社、2002、129p。
- 4) 日本人SNPデータベース (JSNP)。 [http://snp.ims.u-tokyo.ac.jp/index\\_ja.html](http://snp.ims.u-tokyo.ac.jp/index_ja.html)
- 5) オーダーメイド医療実現化プロジェクト。 <http://www.biobankjp.org/>
- 6) 国際 HapMap 計画。 <http://www.hapmap.org/index.html.ja>
- 7) 老年病 SNP データベース (JG-SNP)。 <http://www.tmgh.metro.tokyo.jp/jg-snp/japanese/top.html>
- 8) Sawabe M, et al. Developments of geriatric autopsy database and Internet-based database of Japanese single nucleotide polymorphisms for geriatric research (JG-SNP). Mech Ageing Dev. 125 (8), 2004, 547-52.
- 9) Sawabe M, et al. Sustained progression and loss of the gender-related difference in atherosclerosis in the very old : A pathological study of 1,074 consecutive autopsy cases. Atherosclerosis (in press).

特集・主要動脈の動脈硬化症診断と治療

## 年齢，性別，部位別にみた動脈硬化の特徴

沢辺 元司\* 小澤 利男\*\*

\* Motoji SAWABE (部長) : 東京都老人医療センター剖検病理科, \*\*Toshio OZAWA(名誉院長) : 東京都老人医療センター

「クリニカ」Vol.33 No.1 別冊 2006 年

---

株式会社 ト プ コ 東京都千代田区一番町9丁目20-401 〒102-0082 電話(03) 3221-0821

---

# 年齢，性別，部位別にみた動脈硬化の特徴

沢辺 元司\* 小澤 利男\*\*

## Summary

粥状硬化症は小児期からみられるが，心筋梗塞や脳卒中として発症するのは危険因子を持つ青年および中高年で，加齢とともに進行する。一般に男性は女性に比べて高度であり，女性では閉経後急速に進行し，90歳になると性差は消失する。冠状動脈硬化症は，近年特に20-30歳代の男性で強い傾向にあり，急性心筋梗塞による突然死が増加している。危険因子のある若年男性では基礎疾患の治療，体重コントロール，禁煙が重要である。

動脈硬化症は一つの疾患ではない。病理学的には従来より：(1)大動脈・中動脈を中心とした粥状硬化症，(2)中小動脈を中心としたメンケベルグ中膜硬化症，(3)細動脈を中心とした細動脈硬化症とに分けられている。ここでは粥状硬化症の年齢，性別，部位別にみた特徴について述べる。はじめに粥状硬化症の病理について記し，次に粥状硬化症の年齢，性別，部位別にみた特徴について自験例のデータおよび外国の研究報告を用いて説明する。

## 1. 粥状硬化症の病理

粥状硬化症は基本的に内膜病変であるが，進行すると中膜に病変が及ぶ。初期では内膜に軽度の線維化と脂肪沈着がおこり，血流に沿った黄色，非隆起性の線状病変ができるため脂肪線条と呼ばれる(写真1a)。大動脈では肋間動脈の起始部などが脂肪線条の好発部位である。病変が進行すると内膜に多量の脂肪が蓄積され，血管内腔面に隆起した粥腫と呼ばれる腫瘤を形成する(写真1b)。粥腫は隆起性病変(raised lesion)ないし線維性プラーク(fibrous plaque)とも呼ばれる。粥腫に割を

入れると粥状の黄色変性物が中に認められる。大動脈に粥腫が生じて問題はないが，臓器を栄養する中小動脈に，粥腫が生じ，内腔に隆起し狭窄すると，血流を阻害して，末梢臓器の虚血を生じる。下肢の動脈に生ずれば臨床的に閉塞性動脈硬化症をおこす。発達した粥腫では内腔面にびらん，潰瘍が生じ，あるいは粥腫内に出血を来して，血栓症を合併する(写真1c)。大動脈の発達した粥腫では外側に病変が進展し，中膜を菲薄にする。菲薄化された中膜は血圧に抗しきれず，血管内腔が拡張して動脈瘤を形成する(写真1d)。粥状硬化性動脈瘤は主に腎動脈起始部より下の腹部大動脈が好発部位で，総腸骨動脈・内外腸骨動脈に及ぶことがある。

## 2. 粥状硬化症の年齢，性別，部位別にみた特徴

### 2-1. 粥状硬化症の程度

粥状硬化症は，加齢と共に進行するが，明らかな性差があり，女性は閉経前では軽く，閉経後に急速に進行する。

粥状硬化症は全身性病変であるが，中等大以上

\* Motoji SAWABE (部長)：東京都老人医療センター剖検病理科，\*\*Toshio OZAWA(名誉院長)：東京都老人医療センター (0388-7332/06/〒180/論文/JCLS)

の太い動脈の内膜で一様に病変が生じるわけではなく、動脈系により進展の程度が異なり、その分布は不均一である。例えば冠状動脈の硬化が著しく、その他の全身動脈系は軽い場合があり、また逆の場合もある。その原因としては血圧、血流、血管壁の構造、血圧・脂質・糖尿病・喫煙などの危険因子、その他、様々な要因が想定されている。

## 2-2. 若年者の粥状硬化症

若年者の粥状硬化症について日本では2度の多施設共同研究<sup>1,2)</sup>、東京都監察医務院<sup>3)</sup>などいくつかの報告がある。1991-95年に実施された多施設共同研究の大動脈硬化に関する報告を図1aに示す。図中の縦軸は粥状硬化病変の動脈内面に占める割合(Surface involvement ; SI)である。グラフ

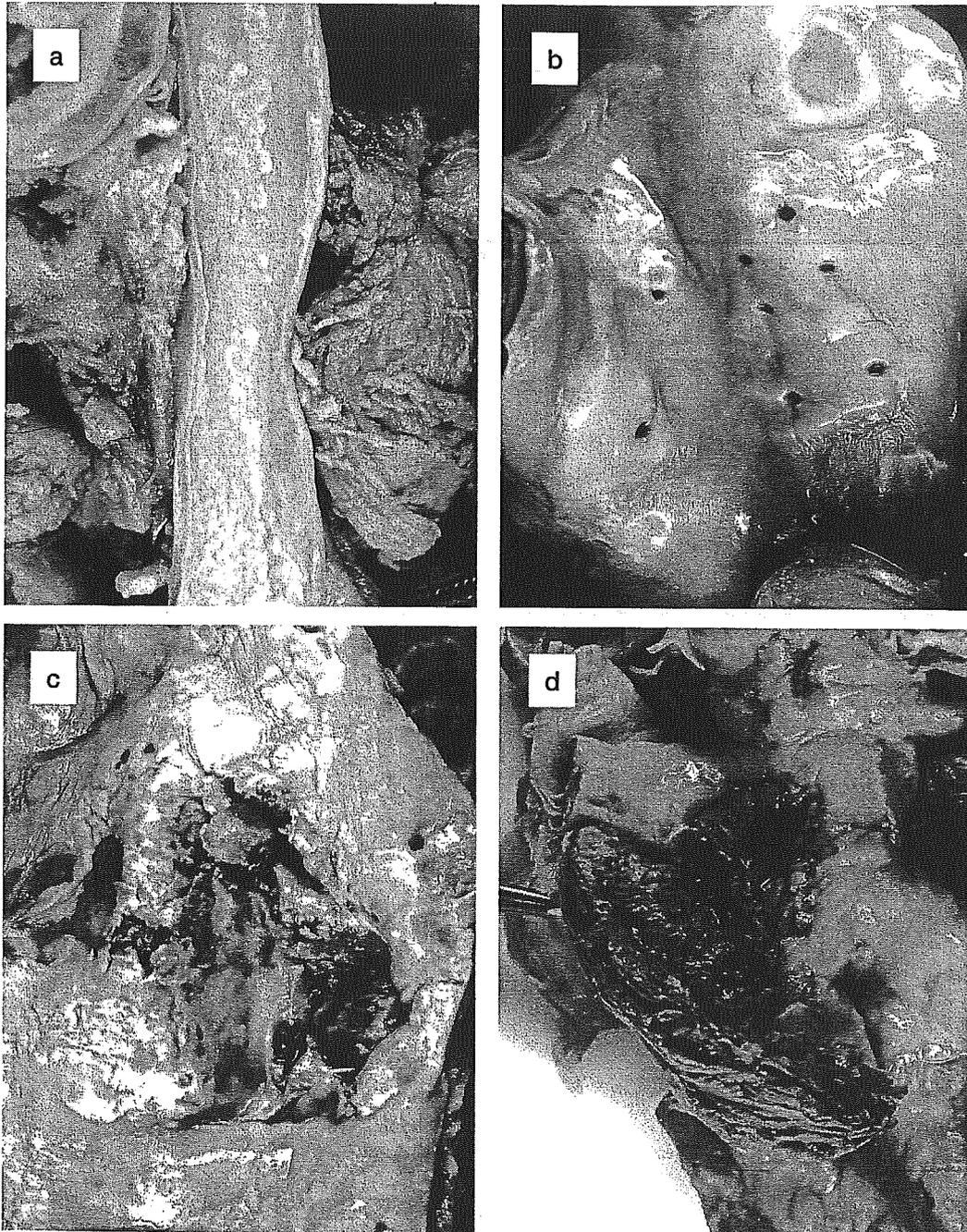


写真1 粥状硬化症の病理像。a：鎖骨下動脈の脂肪線条。b：大動脈の粥腫。c：大動脈粥状硬化性複合病巣。石灰化、血栓付着を伴う。d：胸部大動脈瘤。壁の菲薄化、血栓付着を伴う。

から以下の事が分かる：

- 上行-弓部<胸部下行<腹部の順に粥状硬化が強い
  - 加齢に伴い粥状硬化が強くなる
  - 男女差はない
  - 粥状硬化病変の大部分は脂肪線条であるが、腹部大動脈では30歳代で粥腫が出現してくる
- 一方、同報告の冠状動脈硬化に関する報告を図

1bに示す。ここでは13年前の1978-82年の結果も併記されている。同様に以下の事が分かる：

- SIで見ると冠状動脈硬化は大動脈硬化の約1/3と軽い
  - 加齢に伴い冠状動脈硬化が強くなる
  - 20-30歳代では男性で有意に硬化度が高い
  - 13年間で、20-30歳代の男性で有意に硬化度が高くなっている
- 13年間における冠状動脈硬化の増加は、若年

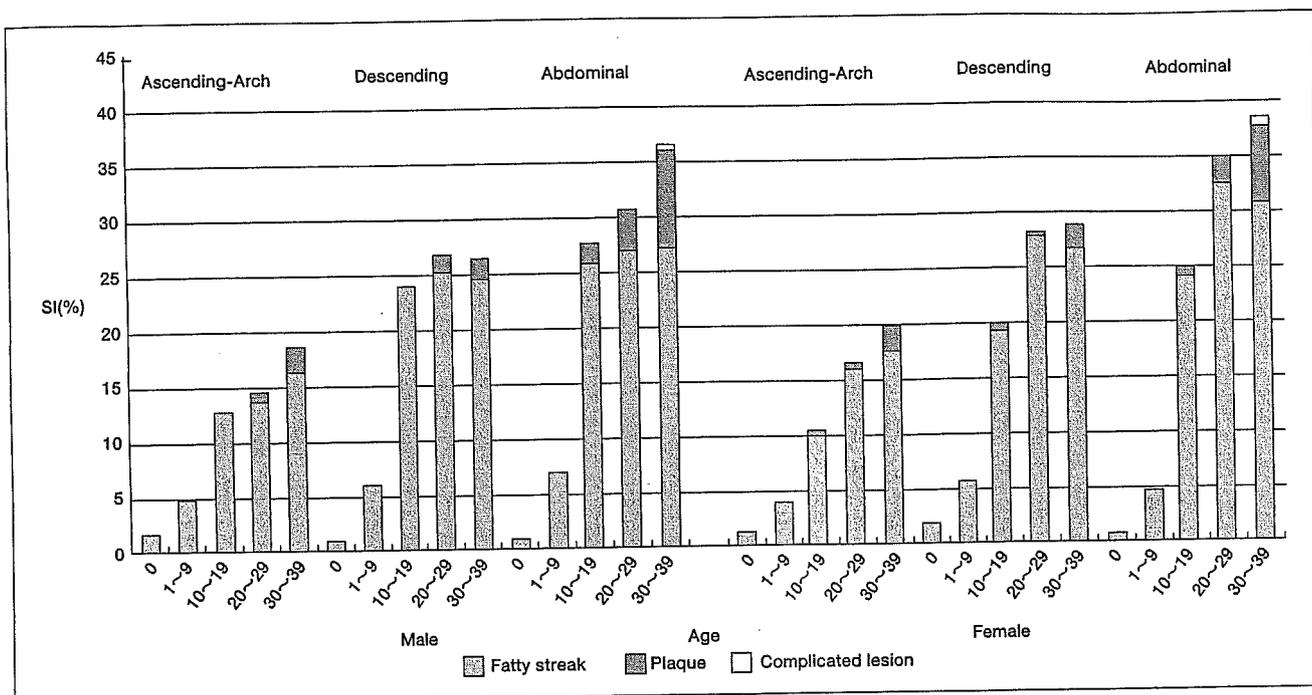


図1a

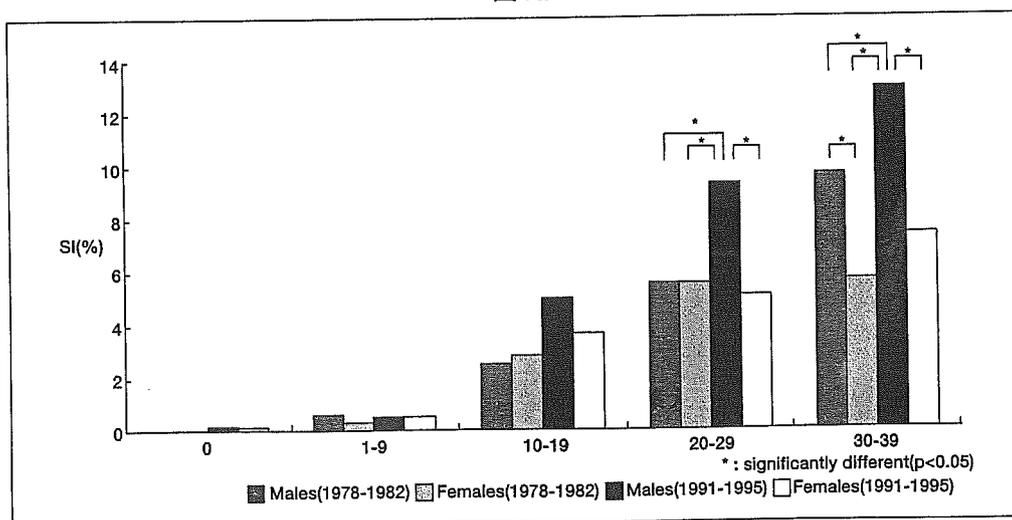


図1b

図1 若年者の大動脈硬化・冠状動脈硬化。 a：大動脈硬化。 b：冠状動脈硬化。 SI (surface involvement)；粥状硬化病変占拠率。(文献2より転載)

男性の肥満傾向と関係している可能性が高い。すなわち、1980年、1995年の26-29歳男性の平均体重が61.2kgから67.2kgと増加している(女性では51.5kgから51.0kgと変化なし)。また喫煙率は20-30歳代の女性で増加傾向にあるので注意が必要である。

若年者の粥状硬化症を詳しく調べた海外の研究にPDAY研究がある<sup>4)</sup>。PDAYとは(Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth)の略で、若年者(15-34歳)における粥状硬化症の病理生物学的決定要因についてのアメリカの多施設共同研究である。15-19歳では大動脈の脂肪線条が20%近くを占め、25歳以上で腹部大動脈の隆起性病変が出現してくる。右冠動脈では頻度は低いが、隆起性病変の形成が早い傾向にある。いずれにせよ、粥状硬化症は若年期より始まる疾患であり、高血圧・糖尿病・高脂血症・肥満・喫煙などの危険因子のコントロールを通じて、その進展を防ぐことが大切である。

2-3. 中高齢者の粥状硬化症

中高齢者のデータとして、筆者の所属する東京都老人医療センターの研究結果を紹介する<sup>5)</sup>。図

2はセンター高齢者剖検例(平均年齢80歳)の動脈内面の粥状硬化度を肉眼的に半定量的評価したもののだが、図に示すように粥状硬化度は動脈系により異なっている。すなわち、大動脈、総腸骨動脈で粥状硬化度は全身の中で最も高く、脾動脈、上腸間膜動脈で最も低かった。大動脈では腹部大動脈から総腸骨動脈にかけて最も高く、動脈瘤の好発部位となる。また外腸骨動脈、大腿動脈では症例により硬化度が異なる。総頸動脈、大動脈、上腸間膜動脈、大腿動脈の4動脈についての粥状硬化度を性別、年齢階級別推移を図3aに示した。

男性では60歳代において大動脈の粥状硬化度が高く、大腿動脈、総頸動脈がこれに次ぎ、上腸間膜動脈では軽い。何れの血管でも、加齢が進むにつれて粥状硬化度が増加する。加齢に伴う粥状硬化の増加速度が速い(即ち、グラフの傾きが大きい)のは女性における大腿動脈である。60歳代では大動脈、大腿動脈、総頸動脈の粥状硬化度が男性で女性より有意に高いが、90歳代では性差は消失している。冠状動脈、頭蓋内動脈の狭窄度を性別、年齢階級別にみたのが図3bである。男性の冠状動脈では60歳代で狭窄度が既に高く、

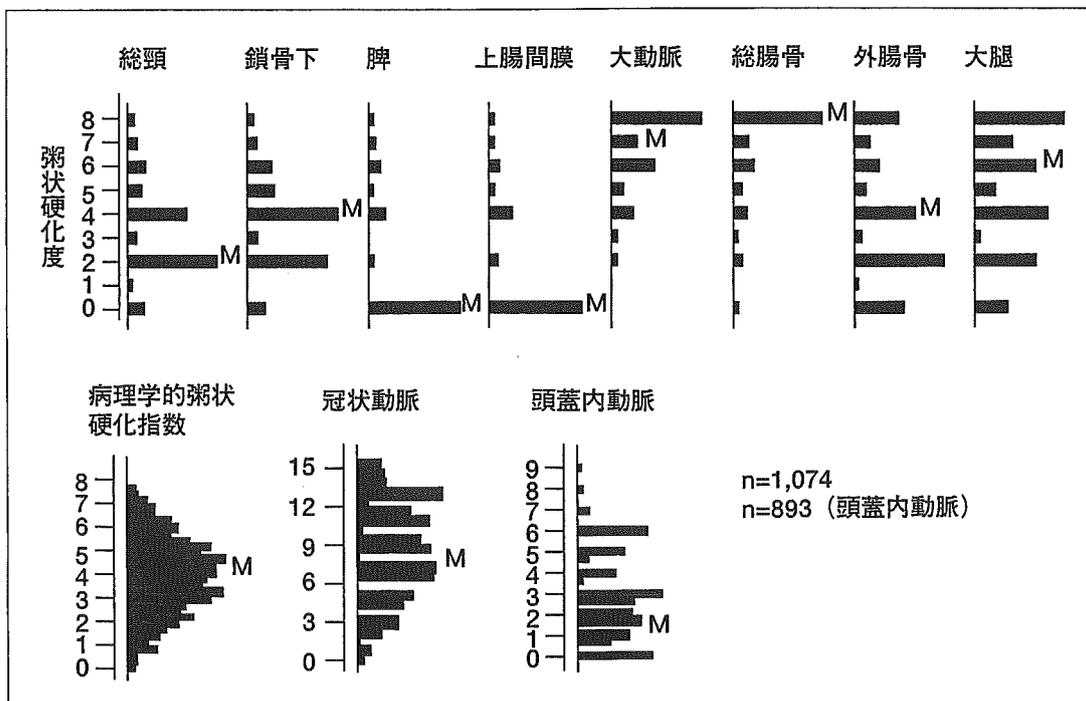


図2 高齢者における全身動脈の粥状硬化度。病理的粥状硬化指数は8動脈の粥状硬化度の平均値。

更に年を取っても増加は軽度である。これに対し女性では明らかな増加傾向を認め、60, 70歳代で認めた男性優位の性差が、90歳代で消失している。頭蓋内動脈では男女ともに加齢に伴って狭窄度が増加しており、60歳代で認めた男性優位の性差が、80, 90歳代では逆転している。

2.4. 粥状硬化症と臨床症状

以上の剖検例を用いた粥状硬化症のデータを解釈するに当たって注意が必要である。それは粥状硬化症が高度であっても、必ずしも心筋梗塞や脳血管障害などの臨床症状をおこさない、即ち、粥状硬化症はsubclinical diseaseの側面があるからである。図4はセンター剖検例における冠状動脈狭窄指数と虚血性心疾患・病理学的心筋梗塞の有無との関係をグラフにしたものである。冠状動脈狭窄指数が増加するにつれて、心筋梗塞の合併は高率となるが、狭窄指数が12以上と3枝に有意狭窄があっても心筋梗塞にならない症例が約半数に認められる。この理由として、狭窄が徐々に進行すると同時に、側副枝が形成され梗塞を免れていると考えられる。血栓形成性の粥腫では心筋梗塞などの虚血性心疾患の症状を起し易く、血栓を形成しない粥腫では臨床症状を現しにくいと推定さ

れる。血栓形成性により粥腫を不安定プラークと安定プラークに分ける考えが提唱され<sup>6)</sup>、その差異について多くの研究がある。Atherothrombosisの概念はこの研究の流れに沿うものである<sup>7)</sup>。

3. 粥状硬化症と危険因子

個々の動脈系で危険因子の寄与の度合いが異なる事が知られている。ここでは地域前向き研究である久山町研究の結果を紹介する。この研究では80%以上の症例で病理解剖が行われており、臨床

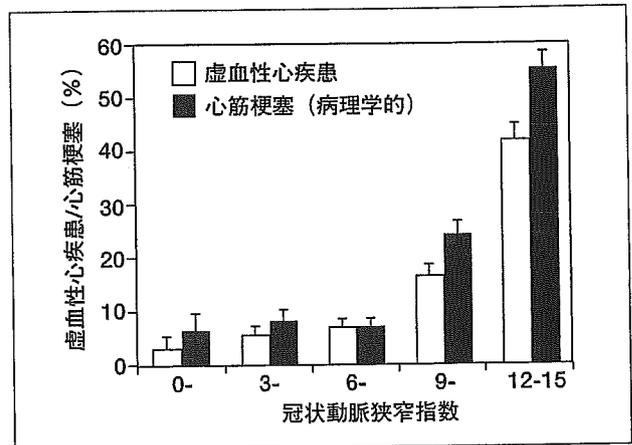


図4 冠動脈狭窄指数と虚血性心疾患および病理学的にみた心筋梗塞の関係。

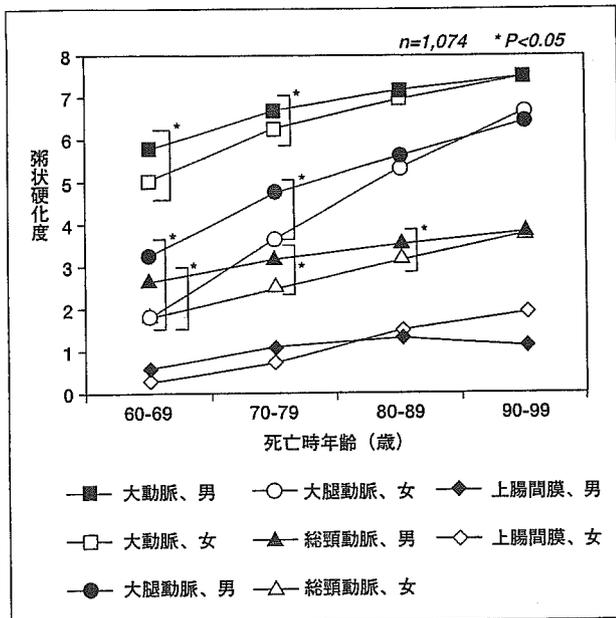


図3a

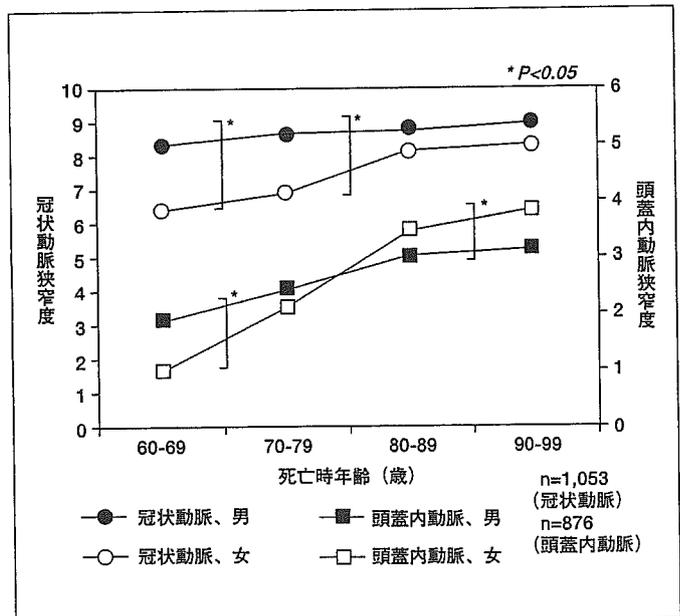


図3b

図3 高齢者の粥状硬化度. a: 総頸動脈, 大動脈, 上腸間膜動脈, 大腿動脈の4動脈の粥状硬化度. b: 冠動脈, 頭蓋内動脈の狭窄度.

的データと病理学的所見の対比が容易で信頼性の高い結果が得られている<sup>8,9)</sup>。彼らの報告によれば大動脈、脳底動脈では共に高血圧により明らかに粥状硬化は促進している。高血圧を収縮期高血圧(160mmHg以上)と拡張期高血圧(95mmHg以上)に分けて検討すると、大動脈では拡張期高血圧に比べて収縮期高血圧でより硬化の程度が強いが、脳底動脈では2群間に有意な差がない<sup>9)</sup>。血清総コレステロール値に関しては大動脈において、40歳以上で有意に高度であったが、脳底動脈では有意差が得られなかった。冠状動脈硬化についてみると、年齢、平均血圧、総コレステロール値、性別、BMIの順で、危険因子の寄与が大きかった<sup>9)</sup>。

#### 4. 結語

粥状硬化は全身性病変であるが、動脈系によりその程度は異なり、年齢、性別による要因が加わる。また個々の動脈系の粥状硬化度は相互に有意な相関を示しているが、自験例の検討では相関係数は必ずしも高くない。1960年代に多数の剖検例を用いた病理学的な国際共同研究、International Atherosclerosis Projectが行われたが、その報告の中で「ある血管の動脈硬化度から他の動脈硬化度を推定する事はできない」と指摘されている<sup>10-12)</sup>。これは、頸動脈エコーの所見でIMTが正常域だからといって、脳血管障害、心筋梗塞、閉塞性動脈硬化にならないとは限らない事を示唆している。粥状硬化症の程度には部位による差があり、必ずしも相関するわけでない点を留意すべきである。

#### 文 献

- 1) Tanaka K, Masuda J, Imamura T, Sueishi K, Nakashima T, Sakurai I, Shozawa T, Hosoda Y, Yoshida Y, Nishiyama Y, et al. A nation-wide study of atherosclerosis in infants, children and young adults in Japan. *Atherosclerosis*. 72 : 143-56, 1988.
- 2) Imakita M, Yutani C, Strong JP, Sakurai I, Sumiyoshi A, Watanabe T, Mitsumata M, Kusumi Y, Katayama S, Mano M, Baba S, Mannami T, Masuda J, Sueishi K, Tanaka K. Second nation-wide study of atherosclerosis in infants, children and young adults in Japan. *Atherosclerosis*. 155(2) : 487-97, 2001.
- 3) 岩本昌昭. アテローム硬化に関する研究-第1報 大動脈, 冠状動脈, 脳底動脈の粥状硬化の経年的変化について-. *日本老年医学会雑誌* 9 : 133-143, 1972.
- 4) Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, Tracy RE, Newman WP III, Herderick EE, Cornhill JF. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults : implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 281(8) : 727-735, 1999.
- 5) Sawabe M, Arai T, Kasahara I, Hamamatsu A, Esaki Y, Nakahara K, Harada K, Chida K, Yamanouchi H, Ozawa T, Takubo K, Murayama S, Tanaka N. Sustained progression and loss of the gender-related difference in atherosclerosis in the very old: A pathological study of 1,074 consecutive autopsy cases. *Atherosclerosis* (in press).
- 6) Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J*. 69(5) : 377-81, 1993.
- 7) Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis : a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *Eur Heart J*. 25(14) : 1197-207, 2004.
- 8) Sadoshima S, Kurozumi T, Tanaka K, Ueda K, Takeshita M, Hirota Y, Omae T, Uzawa H, Katsuki S. Cerebral and aortic atherosclerosis in Hisayama, Japan. *Atherosclerosis*. 36(1) : 117-26, 1980.
- 9) Okumiya N, Tanaka K, Ueda K, Omae T. Coronary atherosclerosis and antecedent risk factors: pathologic and epidemiologic study in Hisayama, Japan. *Am J Cardiol*. 56(1) : 62-6, 1985.
- 10) Roberts JC, Moses C, Wilkins RH. Autopsy studies in atherosclerosis. I. Distribution and severity of atherosclerosis in patients dying without morphologic evidence of atherosclerotic catastrophe. *Circulation* 20 : 511-519, 1959.
- 11) Roberts JC, Wilkins RH, Moses C. Autopsy studies in atherosclerosis. II. Distribution and severity of atherosclerosis in patients dying with morphologic evidence of atherosclerotic catastrophe. *Circulation*

tion 20 : 520-526, 1959.

12) Solberg LA, McGarry PA, Moossy J, Strong JP, Tejada C, Löken AC. Severity of atherosclerosis in

cerebral arteries, coronary arteries, and aortas. Ann NY Acad Sci 149 : 956-973, 1968.

\*

\*

\*