

Nomenclature and main histology	Sequences in progression	Main growth mechanism	Earliest onset	Clinical correlation
Type I (initial) lesion isolated macrophage foam cells	<pre> graph TD I((I)) --> II((II)) II --> III((III)) III --> IV((IV)) IV --> V((V)) V --> VI((VI)) VI --> V </pre>	growth mainly by lipid accumulation	from first decade	clinically silent
Type II (fatty streak) lesion mainly intracellular lipid accumulation			from third decade	
Type III (intermediate) lesion Type II changes & small extracellular lipid pools				
Type IV (atheroma) lesion Type II changes & core of extracellular lipid		accelerated smooth muscle and collagen increase	from fourth decade	clinically silent or overt
Type V (fibroatheroma) lesion lipid core & fibrotic layer, or multiple lipid cores & fibrotic layers, or mainly calcific, or mainly fibrotic				
Type VI (complicated) lesion surface defect, hematoma-hemorrhage, thrombus		thrombosis, hematoma		

図1 粥状硬化の病理学的分類(上: American Heart Association(AHA)による粥状硬化病変の分類)と粥状硬化の発生・進展段階(下)(文献2より引用)
 粥状硬化病変はAHA分類I型からIV型へと進行していく。V型とVI型の間の2重ループは反復する血栓形成による病変の進行を意味する。

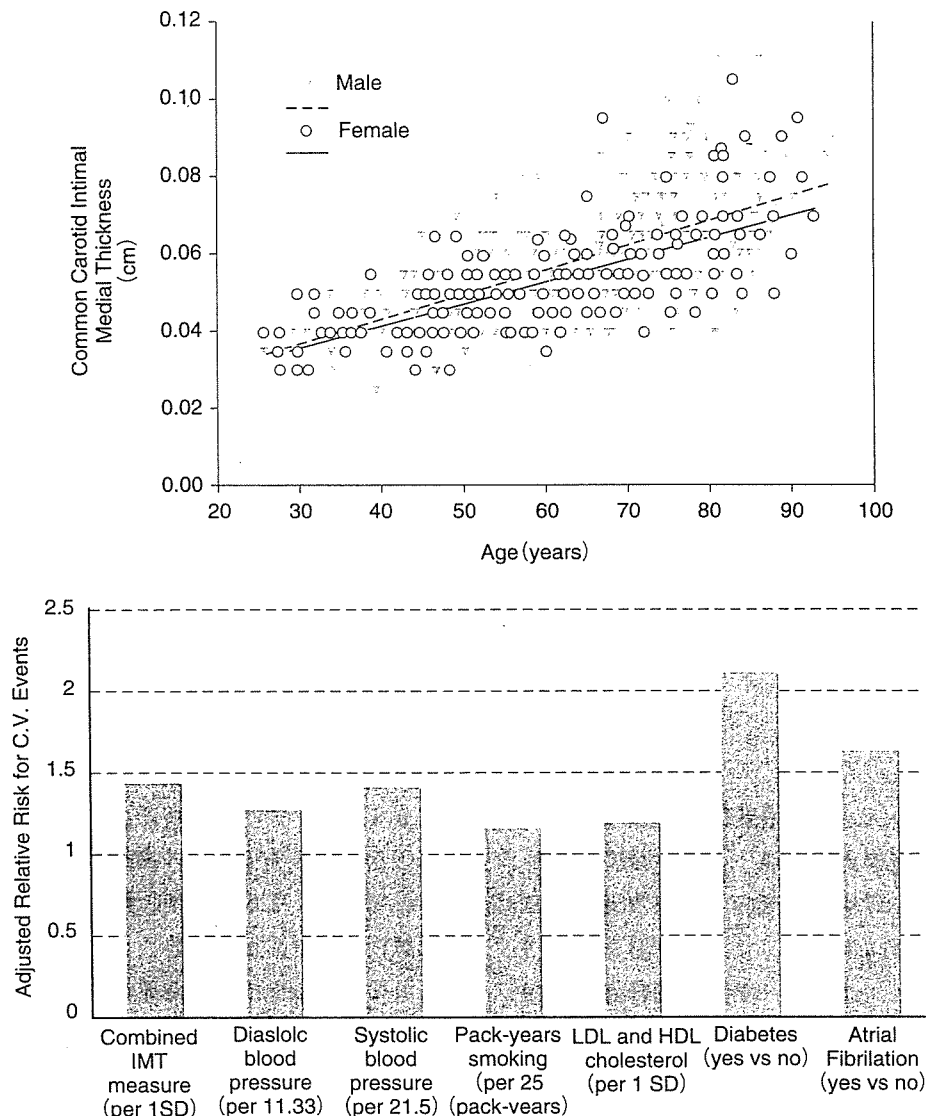


図2 健康人の総頸動脈の内膜中膜複合体(intima-media thickness : IMT)と年齢の関係 (Circulation 1998 ; 98 : 1504-1509.), 心血管疾患とリスクファクター(下 : Cardiovascular Health Study N Engl J Med 1999 ; 340 : 14-22.)

る伸展性の乏しいコラーゲンの増生および石灰化は動脈のコンプライアンスの低下と硬度の増強を伴う。その結果、収縮期血圧の上昇、脈圧の上昇を生じ心血管疾患のリスクとなる。また、エイジングに伴う内皮機能の低下も示されており、脈圧の上昇に関与するとされる(図3)³⁾。血管の機能的硬化の臨床的評価法としては脈波伝播速度(Pulse Wave Velocity : PWV)がある。これは動脈硬化度を決められた2点間の脈波伝

播速度により評価する方法で、収縮期血圧の上昇、脈圧の増大、血管壁の性質変化という3つのリスクを反映し、非侵襲的な検査のなかでは比較的診断価値が高くPWV値が血管硬度や年齢と強く相関することを利用して(図4)。

4 エイジングと血管疾患の関係

血管のエイジングそのものが疾患であるかどうか

表1 血管のエイジングと血管疾患の関係

エイジングによる変化	メカニズム	関連する疾患
血管の構造的リモデリング		
血管内膜肥厚	平滑筋細胞の移動と細胞外マトリックスの産生	
血管硬度の増加	血管内皮細胞の遊走 エラスチンの断片化 エラスターゼ活性の上昇 コラーゲン産性増加	収縮期高血圧 左室壁肥厚 脳卒中 粥状硬化 左室肥大
血管の機能的変化	成長因子, 修復機序の変化 NO産生・効果の低下	
血管トーンズの調整の変化	ライフスタイルの効率化	早期動脈硬化, 高血圧 平均以上の動脈硬化
身体活動性の低下		心血管疾患に対するマイナス思考
	情緒不安定	

(文献3より引用)

表2 エイジング, 高血圧, 動脈硬化による動脈の構造, 機能, 構成の変化

Arterial parameter	aging				Hypertension	Atherosclerosis
	Human > 65Y	Monkeys 15-20Y	Rats 24-30M	Rabbits 3-6Y		
Luminal dilation	+	+	+	+	±	+
↑ Stiffness	+	+	+	+	+	+
↑ Collagen	+	+	+	+	±	+
↓ Elastin	+	+	+	+	±	+
Endothelial dysfunction	+	+	+	+	+	+
Diffuse intimal thickening	+	+	+	+	+	+
Lipid involvement	-	-	-	-	±	+
↑ VSMC number	+	+	+	+	+	+
Macrophages	+	-	-	-	+	+
T cells	+	-	-	-	+	+
↑ Matrix	+	+	+	+	+	+
↑ Local Ang II-ACE	+	+	+	+	+	+
MMP dysregulation	+	+	+	?	+	+
↑ MCP-1/CCR2	+	+	+	+	+	+
↑ ICAM	?	?	+	?	+	+
↑ TGF-β	?	+	+	?	+	+
↑ NADPH oxidase	?	?	+	?	+	+
↓ VEGF	+	?	?	+	+	+
↓ NO bioavailability	?	?	+	+	+	+
↓ Teromere length	+	+	+	?	?	+
Hypertention	±	±	±	±	+	±
Atherosclerosis	±	-	-	-	±	+

? Indicates unknown (文献5を改変引用)

下には eNOS, Akt, エラスチンの低下が伴うなど, 分子生物学的解明が進んでいる.

2 酸化ストレス

酸化ストレスとは生体内の活性酸素種 (ROS) の量によって規定される. ROS は細胞内より産生され, 同時に細胞内には ROS の消去物質が産生されてい

る. 1956年に Denham Harman により活性酸素による老化の促進が提唱されて以来, 多くの研究がなされてきており, 最近では高血圧, 糖尿病, 喫煙などの生活習慣病においても酸化ストレスの増加が認められ, 血管障害を引き起こすことが近年数多く報告されている. 加齢による酸化ストレスの蓄積は, ミトコンドリアからの電子が O₂ に移行し ROS を産生す

るという説, NADPH oxidase が活性化し ROS が増えるとする説, SOD (スーパーオキシドディスムターゼ) など消去系の活性が低下することで ROS が増えるとする説などがある。血管における酸化ストレスの産生刺激として重要である Ang II や, トロンピン, 血小板由来増殖因子 (PDGF), TNF- α は NADPH オキシダーゼ活性を上昇させ酸化ストレスを産生する。これに対し活性酸素消去機構としては細胞質の Cu, Zn-SOD やミトコンドリアの Mn-SOD, 細胞外の extracellular-SOD がある。

結語

エイジングはそれ自身が心血管疾患の重要なリスクファクターである。心血管疾患を未然に防ぐために循環器内科医, 分子生物学者など様々な分野の研究者に

よってエイジング研究がさらに進展することが期待される。

文献

- 1) David HB, et al : Reversal of Atherosclerosis and Sclerosis. *Circulation* 1989 ; 79 : 1-7.
- 2) Herbert CS, et al : A Definition of Initial, Fatty Streak, and Intermediate Lesions of Atherosclerosis. *Circulation* 1994 ; 89 : 2462-2478.
- 3) Edward GL, et al : Arterial and Cardiac Aging : Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises (part I). *Circulation* 2003 ; 107 : 139-146.
- 4) Edward GL : Arterial and Cardiac Aging : Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises (part III). *Circulation* 2003 ; 107 : 490-497.
- 5) Samer SN, et al : Arterial Aging. *Hypertension* 2005 ; 46 : 454-462.

- ・本書の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は株式会社診断と治療社が保有します。
- ・JCLS<株>日本著作出版権管理システム委託出版物>
本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。
複写される場合は、その都度事前に株日本著作出版権管理システム(電話 03-3817-5670, FAX 03-3815-8199)の許諾を得てください。

アンチエイジング^{い がく}医学——その理論^{り りん}と実践^{じ つ せん}

ISBN4-7878-1482-6

2006年6月30日 初版第1刷発行

定 価 (本体 6,800 円 + 税)

編 集 者 ^{よしかわとしかず} 吉川敏一

発 行 者 藤実彰一

発 行 所 株式会社 診断と治療社

〒 100-0014 東京都千代田区永田町 2-14-2 山王グランドビル 4 階

TEL 03-3580-2770(営業) 03-3580-2750(編集)

FAX 03-3580-2776

E-mail : hen@shindan.co.jp(編集)

eigyobu@shindan.co.jp(注文)

URL : <http://www.shindan.co.jp/>

振替 00170-9-30203

表紙デザイン 有限会社ジェイアイ アルテ

印刷・製本 新富印刷株式会社

用 紙 柏原紙商事株式会社

© 2006, Toshikazu YOSHIKAWA

[検印省略]

Published by SHINDAN-TO-CHIRYOSHA CO., LTD., Printed in Japan.

乱丁・落丁の場合はお取り替えいたします。

エイジングの予防と治療

2 動脈硬化（血管疾患）

防衛医科大学第一内科 小倉正恒, 楠原正俊

はじめに

加齢（エイジング）は動脈硬化性疾患の最大の危険因子の一つである。すなわち血管は加齢とともに進展性・弾力性が低下し硬化するとともに、コレステロールが内皮下に蓄積し粥状硬化を形成する。日本循環器学会「虚血性心疾患の一次予防ガイドライン」¹⁾によると、加齢は虚血性心疾患の危険因子の筆頭にあげられており、その年齢は男性で45歳以上、女性では55歳以上（あるいは43歳未満で閉経し、ホルモン補充療法を受けていない女性）とされている。しかし、同じ年齢でも動脈硬化の形成・進展の度合には個人差があり、その進行速度を修飾するものは高脂血症や糖尿病、高血圧、喫煙、冠動脈疾患の家族歴などに代表される危険因子である。そして、これらの危険因子を是正することにより動脈硬化の進行を予防することが多くの基礎実験・臨床試験によって明らかにされている。

本稿では、年齢以上に血管を老化させないために、若年のうちから危険因子をいかに管理するかについて現状のエビデンスをふまえて概説する。

禁煙

喫煙により動脈硬化が促進され、心血管系疾患のリスクが上昇することはすでによく知られている。その機序として、血管内皮機能不全、凝固能亢進・線溶能低下、白血球と血小板の活性化、脂質過酸化亢進、接着分子・炎症性物質の増加、平滑筋増殖などが考え

られている。最近の研究では、タバコ煙に含まれるフリーラジカルに関連した酸化ストレスが動脈硬化の進展に重要な役割を果たしていると考えられている。その意味で喫煙は血管の老化を促進すると考えられ、若年からの禁煙、喫煙率を低下させることは重要な課題である。

また、副流煙は主流煙に比べて高濃度の毒性成分を含んでいるため、受動喫煙を避けることも必要である。実際、非喫煙者でも受動喫煙により、頸動脈の内膜-中膜壁厚が肥厚し、血管内皮機能が低下し、HDL (high density lipoprotein) コレステロール値が低下、高感度CRP値が上昇することなどが報告されている。

これらをふまえて、わが国でも2001年の虚血性心疾患の一次予防ガイドラインで完全な禁煙と受動喫煙を回避すべきであると提唱された（表1）。

高血圧の予防と治療

高血圧は動脈硬化性疾患の重要な危険因子である。また、血管の加齢による変化も血圧（特に収縮期血圧）を上昇させる。アンチエイジングという観点からは、正常血圧者が高血圧にならないような予防および若年高血圧者に対する動脈硬化進展予防を目的とした血圧管理（一次予防）が重要となる。すでに動脈硬化をもつ高齢者に対する重要臓器保護を目的とした血圧管理とは若干異なり、若年者では生活習慣の修正が主体となるべきである。欧米では低脂肪乳製品と野菜・果物が多い食事であるDASH (dietary approaches to

表1 日本循環器学会「虚血性心疾患の一次予防ガイドライン」

〈生活習慣〉		
	目 標	特記事項
喫 煙	完全な禁煙を実施	受動喫煙を回避することが望ましい
運 動	中等度の運動を週3～4回, 1回30分以上	できれば毎日行うことが望ましい
栄 養	糖質エネルギー比を50%以上に 脂質エネルギー比を20%～25%に 脂肪酸摂取比バランスに注意	飽和脂肪酸：一価不飽和脂肪酸：多価不飽和脂肪酸 = 3：4：3 ω-6/ω-3比を3～4に
	食物繊維を十分に 摂取食塩摂取10g未満に 抗酸化物質を摂取 ホモシステインを減らす ミネラルを不足なく摂取	20～25g/日 高血圧合併例は7g/日 Vit. E, Vit. C, カロチノイド, ポリフェノール 葉酸 VB6 VB12 カルシウム, カリウム, マグネシウム, セレン
体 重	BMIを25未満に	糖尿病患者はBMIを23未満に
	BMI 25 以上の場合, ウエスト周囲径を 男性では85cm未満に 女性では90cm未満に	
精神衛生	休日をきちんと取る 作業量の工夫 タイプA行動を慎む	仕事の支援度を高くする 心理的な緊張状態の改善(仕事の要求度と自由度比を下げる)
〈治療〉		
	目 標	特記事項
高血圧	若年者, 中年者, 糖尿病患者では130/85 mmHg未満に	高齢者では140～160 mmHg未満が望ましい
高脂血症	総コレステロール 220 mg/dl 未満 LDL-コレステロール 140 mg/dl 未満 トリグリセライド 150 mg/dl 未満 HDL-コレステロール 40 mg/dl 以上	高脂血症以外の危険因子を有する場合 ・総コレステロール 200 mg/dl 未満 ・LDL-コレステロール 120 mg/dl 未満が理想 レムナント, Small Dense LDL, Lp (a) に留意
糖尿病	空腹時血糖 120 mg/dl 未満 HbA1c 6.5% 未満	総コレステロール 180 mg/dl 未満 LDL-コレステロール 100 mg/dl 未満
ホルモン補充療法	個々に効果とリスクを勘案して施行を考慮	効果が期待されるもの： ・更年期障害, 骨粗鬆症 ・高Lp (a) 血症等の高脂血症 ・アルツハイマー病の予防 リスク： ・乳がんの既往と家族歴 ・血栓症の既往
アスピリン	危険因子を多数有する患者で投与を考慮	糖尿病では他の危険因子を合せ持つ場合投与を考慮

stop hypertension) 食²⁾の降圧効果が報告されている。

日本高血圧学会「高血圧治療ガイドライン2004」では生活習慣の修正項目として、①食塩制限6g/日未満、②野菜・果物の積極的摂取、コレステロールや飽和脂肪酸の摂取制限、③適正体重の維持(BMI <

25)、④運動療法(有酸素運動を毎日30分以上)、⑤アルコール制限、⑥禁煙をあげている。さらにこれらの生活習慣の複合的な修正がより効果的であることを強調している。

降圧目標は若年・中年者では130/85 mmHgであり、個々の患者に応じて治療薬は選択する。なお血圧

調節に有用な特定保健用食品としてはガゼインデカペプチド等のペプチドや杜仲葉配糖体（ゲニポシド酸）などがある。最近、筆者らは白米に比べて食物繊維・カリウム・マグネシウム・GABAを多く含む発芽玄米の降圧効果を確認しており注目している。

脂質代謝異常の予防と治療

酸化LDL（low density lipoprotein）等を介した動脈硬化発症・進展のメカニズムにおいて高LDLコレステロール血症が主役を演じていることが明らかになっている。また、低HDL（high density lipoprotein）コレステロール血症も独立した冠危険因子であり、同時に合併しやすい高トリグリセリド血症はメタボリックシンドロームの一表現型であるとともにレムナントやsmall dense LDLの増加を合併し、動脈硬化を促進させる。

現状では、高LDLコレステロール血症患者に対する動脈硬化性疾患の一次予防策として最もエビデンスが蓄積されているのはスタチン投与であろう。WOSCOPS³⁾研究（スコットランド）は45歳から64歳の男性高脂血症患者に対し、プラバスタチンが冠動脈疾患の一次予防に有効であったことを示した。日本人を対象にしたMEGA studyでもプラバスタチンの冠動脈疾患・脳梗塞に対する一次予防効果が証明された。スタチンのLDLコレステロール低下作用以外の多面的な作用にも注目が集まっており、血管の老化予防に果たす役割が期待される。

食習慣の欧米化やオートメーション化が進んだことによる運動不足のため若年から肥満を呈し、高トリグリセリド血症と低HDLコレステロール血症を表現型の一部とするメタボリックシンドロームは脂質代謝異常、血管のアンチエイジングの観点からは極めて重要である。生活習慣の修正を指導し、本症候群から動脈硬化性疾患の発症に至るメカニズムの解明ならびに予防薬・治療薬の開発が必要となるが、これについては他稿に譲る。

HDLコレステロールについては、古くからその高値が長寿と関係があることが指摘され、HDLコレステロールを上昇させることがアンチエイジングにつながるかどうかは興味深い。実際、適量の飲酒はHDLを増加させ、寿命をのばし、動脈硬化に抑制的に働くことはすでに広く知られている。また、最近HDLに抗酸化作用や抗炎症作用があり、動脈硬化予防に重要な役割を演じていることも明らかになってきており、HDLを増加させる生活習慣の修正（①禁煙、②減量、③運動、④適度な飲酒）は血管のアンチエイジングに役立つと考える。薬物についてはペルオキシゾーム増殖剤活性化型受容体（peroxisome proliferator-activated receptors：PPARs）のアゴニストやコレステリルエステル転送蛋白（cholesterylester transfer protein：CETP）阻害薬などがHDLコレステロールを上昇させる。現在これらの薬剤の抗動脈硬化作用についてエビデンスが蓄積されてきている。ただ一部の高HDLコレステロール血症は長寿や動脈硬化抑制に寄与しないという報告もある。

サプリメントによる動脈硬化の予防と治療

多くのサプリメントが市場に氾濫しているものの安全性や有効性へのエビデンスが不足しているのが現状である。動脈硬化性疾患の予防効果の有無について比較的検討されている数種類のサプリメントについて最近の動向を概説する。

●ビタミンE

ビタミンEはその抗酸化作用がLDLの酸化変性を防ぎ、動脈硬化予防に貢献することが多くの動物実験では示されてきた。しかし、ヒトを対象とした大規模臨床研究では、ビタミンEによる動脈硬化予防効果を認めないとする報告が多い。一方、葉酸等を含むマルチビタミンとビタミンA、C、Eを同時に摂取することで心疾患や脳血管疾患の死亡が15%低下したと

いう報告⁴⁾もあり、今後抗酸化ビタミンの組み合わせや服用量・期間などについてエビデンスの蓄積が待たれるところである。

◎エイコサペンタエン酸 (EPA)・ドコサヘキサエン酸 (DHA)

海産物・魚油由来の EPA・DHA は n-3 系多価不飽和脂肪酸で、その血管内皮機能改善作用や抗炎症作用、プラーク安定化作用は動脈硬化予防に貢献すると考えられる。魚油または n-3 系多価不飽和脂肪酸の摂取が心血管疾患の発症予防に有用かどうかは肯定的な報告が多いものの十分な結果が得られていないのが現状である。

◎リスベラトロール (Resveratrol)

ブドウや赤ワインに含まれるポリフェノール的一种であるリスベラトロールは、生理機能として動脈硬化の主要原因となる LDL の酸化を阻害し、血栓の原因となる血小板の凝集反応を抑制することが知られている。さらに最近、リスベラトロールが老化抑制に関係するという報告⁵⁾がなされた。それはリスベラトロールが Sir2 という分子を活性化させることで、酵母における摂取カロリーを制限し、寿命(細胞分裂可能な回数)を延長させたというものである。酵母で認められたこの寿命延長効果がヒトに適用できるかどうか今後の動向に注目したい。

のライフスタイルを提唱している。一無は禁煙、二少は少食・少酒、三多は多動(運動)・多休(休息)・多接(人や物事に接すること)をそれぞれ意味する。生活習慣の是正は血管のアンチエイジングに必須であるが、是正しにくいのが「生活習慣」でもある。また、血管の老化を予防する一次予防と動脈硬化をすでに発症した血管に対する二次予防では治療の意味合いが異なってくる。血管のアンチエイジング(動脈硬化予防)に携わる医療関係者は、その目的に即したエビデンスの整理と適用、また症例に応じた個別的具体な生活指導を実践することが重要である。

文 献

- 1) 虚血性心疾患の一次予防ガイドライン：Jpn Circ J 2001；65 (Suppl V)：999-1076.
- 2) Appel LJ, et al：A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure：DASH Collaborative Research Group. N Engl J Med 1997；336：1117-1124.
- 3) WOSCOPS：The West of Scotland coronary prevention study Group：J Clin Epidemiol 1992；45：849-860.
- 4) Watkins ML, et al：Multivitamin use and mortality in a large prospective study. Am J Epidemiol 2000；152：149-162.
- 5) Howitz KT, et al：Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. Nature 2003；425：191-196.

おわりに

日本生活習慣病予防協会では、「一無・二少・三多」

- ・本書の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は株式会社診断と治療社が保有します。
- ・JCS<㈱日本著作出版権管理システム委託出版物>
本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。
複写される場合は、その都度事前に㈱日本著作出版権管理システム(電話 03-3817-5670, FAX 03-3815-8199)の許諾を得てください。

アンチエイジング^{い がく}医学——その^{り りん}理論と^{じつせん}実践

ISBN4-7878-1482-6

2006年6月30日 初版第1刷発行

定 価 (本体 6,800 円 + 税)

編 集 者 ^{よしかわとしかず}吉川敏一

発 行 者 藤実彰一

発 行 所 株式会社 診断と治療社

〒100-0014 東京都千代田区永田町 2-14-2 山王グランドビル 4 階

TEL 03-3580-2770(営業) 03-3580-2750(編集)

FAX 03-3580-2776

E-mail : hen@shindan.co.jp(編集)

eigyobu@shindan.co.jp(注文)

URL : <http://www.shindan.co.jp/>

振替 00170-9-30203

表紙デザイン 有限会社ジェイアイ アルテ

印刷・製本 新富印刷株式会社

用 紙 柏原紙商事株式会社

© 2006, Toshikazu YOSHIKAWA

[検印省略]

Published by SHINDAN-TO-CHIRYOSHA CO., LTD., Printed in Japan.

乱丁・落丁の場合はお取り替えいたします。

血管年齢の評価方法

石神 徳郎* 楠原 正俊*
いしがみ のりお くすはら まさとし

- ① 加齢によりメタボリックシンドロームの罹患率が増加する一方、加齢そのものが独立した心血管系疾患発症の危険因子である。
- ② 血管年齢に関する検査の目的は、症状出現以前に動脈硬化度の評価を行い血管変化の進展を阻止するところにある。その評価が重視されている。
- ③ 動脈硬化の機能的評価方法として脈波伝搬速度があり、血管壁の硬化度を測定するスクリーニングとして注目されている。
- ④ 動脈硬化の量的・質的評価方法として頸動脈エコー・X線CT・MRIなどがあり、臨床応用が進んでいる。

Key Words 血管年齢, メタボリックシンドローム, 脈波伝搬速度, 頸動脈エコー

はじめに

虚血性心疾患, 脳卒中, 閉塞性動脈硬化症などの動脈硬化性疾患は日本に限らず世界的に増加しその対策が重視されている。高血圧症, 高脂血症, 糖尿病といった心血管系疾患発症の危険因子が複数集積した病態がメタボリックシンドロームとして注目されている¹⁾。

従来、動脈硬化の評価方法は危険因子の有無または重症度により間接的に行われてきた。動脈硬化に関する検査の目的は、症状出現以前での動脈硬化度の評価をより直接的かつ非侵襲的に行うところにある。その評価が重視されている。

□ 機能的評価

1. 脈波伝搬速度 (PWV)

血管は加齢に伴い NO 産生の減少やエンドセリン産生の増加を起し、柔軟性や弾力など機能的な変化をきたす。動脈硬化の機能的評価方法として脈波伝搬速度 (pulse wave velocity ; PWV) があり、血管壁の硬化度の測定による血管硬化のスクリーニングとして注目されている。四肢に血圧計を巻き上腕動脈-足関節動脈間の PWV (ba-PWV) など2部位間で測定される脈波を簡便に測定することができ、2ヵ所の動脈から測定した脈波の時間差と距離をもとに PWV 値が測定される。また、圧波の augmentation index (AI) は脈動負荷の非侵襲的パラメータで、左室肥大の同定要

因とされている²⁾。

PWV 値は年齢、喫煙といった環境因子や高血圧, 高脂血症, 糖尿病といった疾患因子により増大し、動脈硬化度が高いほど増大する。PWV により測定される動脈の硬化度は心血管系疾患による死亡の独立した危険因子となることなども報告されている (図1)³⁾。

PWV では同時に足関節上腕動脈血圧比 (ankle-brachial index ; ABI) を測定することができる。ABI の正常範囲は 0.9~1.3 であり、0.9 以下は閉塞性動脈硬化症の存在を示唆するため間欠性跛行などの自覚症状を伴わないような場合でも早期診断に至ることがある。閉塞性動脈硬化症は他の心血管系疾患との合併率も高く、ABI の測定により他の動脈硬化性疾患の存在のスクリーニングとしても利用されている。

□ 器質的評価

1. 頸動脈エコー (頸動脈 IMT)

頸動脈エコーでは動脈硬化、頸動脈疾患、脳血管疾患を評価できる。動脈が体表面に近く繰り返して定量的な評価が可能である。動脈の肥厚度や狭窄度の評価に限らず、プラークの輝度の評価による質的診断に優れている (図2)。

頸動脈エコーは全身の動脈硬化の程度の大まかな指標となり得る。特に、動脈壁の内膜表面から外膜面までを内中膜肥厚 intima-media thickness

* 防衛医科大学校 第一内科

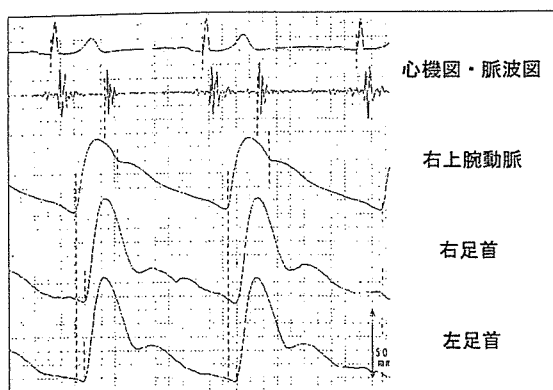


図1 脈波伝搬速度 (PWV)

61歳, 男性. ba-PWV 1684 cm/s (右)・1815 cm/s (左)と増大. 危険因子として糖尿病と高脂血症を有していた.

(IMT) とし, 1.1 mm 以上の場合は動脈硬化の存在を示唆する.

2. マルチスライス CT

冠動脈疾患に対する非侵襲的な検査方法としてマルチスライス CT による3次元血管造影法の開発が進んでおり, 多くの施設で臨床応用され始めている. 冠動脈造影検査と対比した診断精度では, 現在のところ感度・特異度ともに90%以上といわれ診断精度はさらに向上するものと思われる. 放射線被曝や造影剤の使用などの問題もあり狭心症状のないものに対する検査としてはいまだ一般化されていないが, スクリーニング検査をはじめとしてその普及がまたれる.

3. MRI

MRI による心血管系の検査は多岐にわたる. MRA においては血管壁の性状・内膜変化・プラーク性状の診断が可能であり, 構造変化を深部・体表に限らず血管全体を立体的に描出することが可能である. プラークの質的診断において優れる一方, 設備と設置費用や MRI 診断技術の普及の問題などがある.

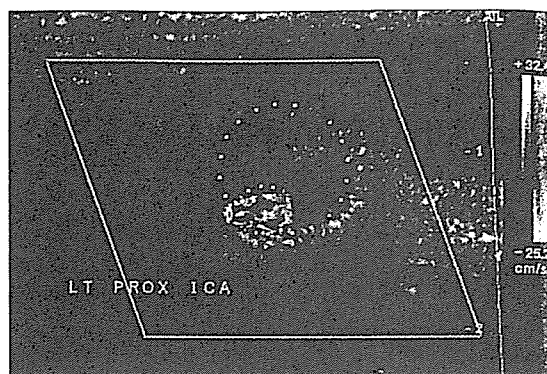


図2 頸動脈エコー

74歳, 男性. 全身麻酔下手術の術前検査のため頸動脈エコーを施行. 左内頸動脈に90%の狭窄を認めた.

おわりに

血管年齢に関する代表的な検査方法をあげた. 心血管系危険因子の加療によりPWVやIMTの改善または進行阻止が報告されており, 動脈硬化の早期発見または加療の効果判定として各検査方法が利用されている. これらの検査により動脈硬化を早期に評価し, 禁煙や食事など生活習慣の改善に努めることが重要である.

文献

- 1) Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al : The metabolic syndrome. Arch Intern Med 163 : 427-436, 2003
- 2) Snieder H, Hayward CS, Perks U, et al : Heritability of central systolic pressure augmentation : a twin study. Hypertension 35 : 574-579, 2000
- 3) Lakatta EG, Levy D : Arterial and cardiac aging : major shareholders in cardiovascular disease enterprises : Part I : aging arteries : a "set up" for vascular disease. Circulation 107 : 139-146, 2003

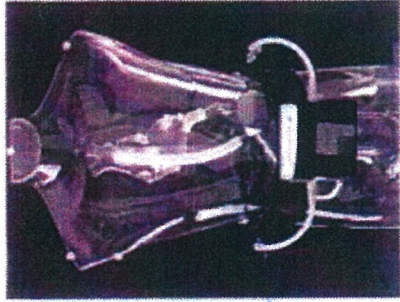


人工医療 移植医療の代替技術へ

テルモ 補助人工心臓「デュラハート」

夢へのロードマップ

欧州では2008年の臨床試験が完了し、現在、承認申請中。2008年夏以降は、欧州で臨床試験が予定。米国では、06年度内での臨床試験申請を目標。日本国内では、まだ臨床試験の計画を明らかにしていないが、海外の状況次第で数年以内にも臨床試験開始の期待できそう



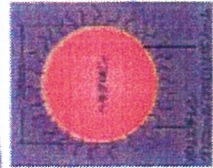
テルモは第3世代に相当する人工心臓を開発しようと考えている。

「3」が鍵
箱型の補助人工心臓、箱型浮上型造心ポンプと独自設計により、従来のポンプより、小型でパワフル、耐久性があるのが特徴。従来の人工心臓の最大の課題である血球もでまきにくい、当初は心臓移植までの暫定的使用が目的だったが、将来的には、移植に代わる永久使用を目標とする

人工血液 異例の長期保存可能に

テルモ/オキシニクス

知能型人工血液から生体組織を構築し、臓器移植（臓器）を移植する。臓器は生体組織



「3」が鍵

本物の血液に比べ、血液型を問わず、6ヵ月以上の長期保存が可能で、緊急用に期待。本物の赤血球より小さく、血液凝固力が高いので、脳梗塞などの治療にも応用

夢へのロードマップ
テルモは2007年9月にも日本と欧州で臨床試験を開始、オキニクスも10月に臨床試験開始の予定で、承認後により承認までの期間も6～7年を予測

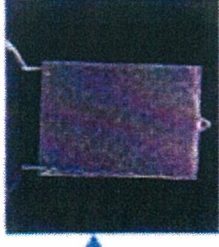
再生医療 培養細胞で人体組織を再生

夢へのロードマップ

ワイパル・テック・エ・エンジニアリングは、培養細胞の臨床試験を終了して、2008年10月に承認申請中。培養細胞も臨床試験中。今年2～3年以内に承認化も。テルモも心臓の再生で年度内にも臨床試験を開始、10年に承認化を目指す

「3」が鍵

生きた細胞で、心臓や肝臓などの臓器を作る研究も進められているが、いまだ承認確定段階。皮膚や軟骨などでは、実用段階があり、米国では、世界で初めて全身を造ったという研究が報告されている



ワイパル・テック・エ・エンジニアリングは、培養細胞の臨床試験を終了して、2008年10月に承認申請中。

特大号 <http://dw.tlamount.co.jp/>

週刊 ダイヤモンド

JAL-JAS統合
は間違いだった!
日航再生の条件

2006 48

5年以内に実現 凄く面白い製品

**暮らしが
変わる**

「日本郵政が「イムラ」
「期間でも買われるデジカメ」

「日本郵政が「イムラ」
「期間でも買われるデジカメ」

仕事が変わる

「日本郵政が「イムラ」
「期間でも買われるデジカメ」

「日本郵政が「イムラ」
「期間でも買われるデジカメ」



**高まる
安心**

「日本郵政が「イムラ」
「期間でも買われるデジカメ」

「日本郵政が「イムラ」
「期間でも買われるデジカメ」

**持続可能な
社会へ**

「日本郵政が「イムラ」
「期間でも買われるデジカメ」

「日本郵政が「イムラ」
「期間でも買われるデジカメ」

「日本郵政が「イムラ」
「期間でも買われるデジカメ」

「日本郵政が「イムラ」
「期間でも買われるデジカメ」

**音の
大型特集
第2弾**

**新入社員と
読みたい社訓**

「日本郵政が「イムラ」
「期間でも買われるデジカメ」

人工赤血球 京都に製造設備 オキシジェニクス

び役であるヘモグロビンを「リボソーム」と呼ぶ脂質のカプセルで包んで作る製剤。二年程度の長期保存が可能で、血液型を問わず輸血の代わりに利用できる。主に災害など緊急時の代替血液として有効とみられている。

バイオベンチャーのオキシジェニクス(東京・港、大村孝典社長)は、赤血球の代わりに酸素を運ぶ「人工赤血球」の製造設備を同社京都研究所(京都府)内に新設した。

医薬品の製造品質管理基準(GMP)に準拠した設備。五月から稼働させて治験(臨床試験)用の製剤を作り、動物実験で安全性などを最終確認して二〇〇七年春にも日欧で治験を始める。人工赤血球は酸素の運

新設した設備の製造能力は月産十一億。製造した人工赤血球は当面「前臨床試験」と呼ぶ治験を前提とした動物実験に使用し、安全性や効果の検証に役立てる。

〇七年春にも開始する治験で使う人工赤血球はすべて同施設で製造する。治験が順調に進み、対象となる患者が大幅に増える「第二相後期」に達した段階で、ニプロに製造委託する。それ以降、同施設は研究開発用の新製剤製造に転用する。

ニプロ、人工血液事業参入

バイオV&Bと
業務提携

ニプロは人工血液事業 ける人工血液の製造を受
に乗り出す。人工血液を 託する。臨床試験(治験)
共同研究中のバイオベン 託する。臨床試験(治験)
チャーのオキシジェニク を二〇〇八年から製造。
ス(東京・港)と業務提携 臨床試験の進ちよく状況
携し、手術などの際に血 に応じ、段階的に量産化
液の代わりに「輸血」で を進める。

人工血液は直径二百ナ
ミリの細い管(カプセル)の
中に十億分の二の材の
微小カプセルに、約三週
間の使用期限が切れた輸
血用の血液から採取した
有効成分を封入したも
の。欧米で臨床試験が進

め、災害などの緊急備蓄
用に全国で需要が見込
むという。

オキシジェニクスは人

工血液を自社で製造し、
来年春から日欧で臨床試
験を始める。
増える後期の臨床試験に
着手するタイミングで、
ニプロの製造に切り替え
る。一五年の製品化を目
指す。

工血液を自社で製造し、
来年春から日欧で臨床試
験を始める。
有効性の確認が順調に
進み、対象患者が大幅に
指す。

人工血液事業化 ニプロと提携

オキシジェニクス
バイオベンチャーのオ

キシジェニクス（東京・
港、大村孝男社長）とニ
プロは二十三日、人工血
液の事業化を目指して業
務提携すると発表した。
オキシジェニクスは二〇
七年春に治療を始める計
画を発表している。

この人工血液は「人工
酸素運搬体」と呼び、赤
血球の代わりに酸素を運
ぶ。約三週間の使用期限
が切れた輸血用血液から
有効成分を抽出し、直径
二百五十ナノメートル（ナノは十億分
の一）の脂質の微小カ
プセルに包んで作る。
約二年の長期保存が可
能。血液型も問わない。
災害などの緊急備蓄の需
要が見込まれている。

〇七年春から人工血液を
自社製造して日欧で治験
（臨床試験）を開始。安
全性などの確認が進んで
対象患者が増えるともら
れる二〇〇八年からニプ
ロに製造を委託する計
画。

(日本ケミファ)

電子公告など定款変更を提案へ

日本ケミファは22日の取締役会で、電子公告ができるようにするためなどの定款変更議案を、6月29日開催予定の第74回定時株主総会に付議することを決めた。公告閲覧の利便性向上や株主総会事務処理の効率化などが主な目的。また取締役会の機動的、効率的運営を図るため、取締役全員の同意があり、監査役が異議を述べないときに限り、取締役会の書面決議を可能とする内容も盛り込まれている。

(アポットなど3社)

「ホクナリンテープ」表面に品名表示

アポットジャパン、マルホ、日東電工は22日、貼付型の気管支拡張剤「ホクナリンテープ」(一般名ヒソプロテロール)の表面に、安全確保を目的として、製品名を表記したと発表した。テープ表面に製品名表示がないと、患者、医療従事者などが、何の薬剤を貼り付けたのか分からないという問題点が指摘されていた。今回、テープ表面に製品名を表示することで、その問題に対応した。

★オキシジェンクス

酸素運搬体製造でニプロと提携

バイオベンチャーのオキシジェンクスは23日、ニプロと人工酸素運搬体「オキシジェンキヤリア(OXY-10301)」の製造で業務提携した。両社は2004年に3年間の共同開発契約を結んだが、今回の製造契約締結で、ニプロは07年からOXY-10301のGMP(医薬品の製造管理および品質管理に関する基準)準拠製造プラントの設計を開始し、08年から同治療薬の製造、早期の大量製造と実用化を目指す。

(入替)

◇日本ケミファ(6月29日付予定)〔役員異動〕(新任取締役候補)社外取締役(非常勤)・茂腹敏明(新任監査役)社外監査役(非常勤)。

高橋剛(退任予定監査役)山中徹(監査役(非常勤))

◇アクトネット(5月23日付)〔役員人事〕代表取締役社長・植松尚

〔開催〕日本能率協会は6月26日(月)午前10時、大阪市北区の同協会関西地域事業部研修室で、「第11回医薬品GMP教育訓練担当者養成コース」を開催する。ファーマサービスイコマ代表の稲津邦平氏が、①GMP教育訓練にかかわる法規事項などの概要②GMPの歴史とSOPの情報③情報の効果的活用―などについて講演する。参加費は同協会会員3万6750円、非会員4万2000円で、5月31日(水)までの申し込みは、それぞれ3万1500円、3万7800円の割引価格(いずれも税込み)。問い合わせ・申し込みは、同協会関西地域事業部(Tel 06-4797-2052、FAX 06-4797-2051)へ。

〈本号9頁〉

●わかもと製薬 2006年3月期決算概況

		単位:百万円、%	
当 期	前 期	営業利益	当期利益
10,185 (1.5)	10,142 (1.5)	673 (△8.6)	744 (△12.3)
5,000	320	—	200
10,200	670	—	420
【単体】			
当 期	前 期	650 (△10.0)	731 (△13.6)
4,980	310	—	195
10,150	655	—	410
【連結】			
中間 2.50円	期末 2.50円	年間 5.00円	年間 5.00円
中間 2.50円	期末 2.50円	年間 5.00円	年間 5.00円

輸血不足を解決するか

人工“酸素”運搬体(人工赤血球)

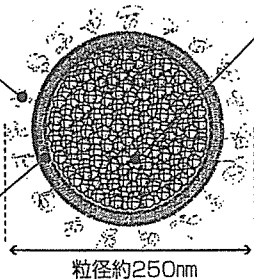
テルモなど日欧米で研究開発進む

人工酸素運搬体が人工血液の可能性を拡げようとしている。

我々ヒトという生物は、全

オキシジェニクスの「Oxygen Carrier」の構造と特徴

・PEG表面修飾による物理的安定度向上
(長期保存可)
・血液成分との相互作用回避
(血中滞留性の延長)



・混合リン脂質型合成脂質の使用により血小板活性化回避

・ヒトHbと同等の高いHb濃度
・ウィルスを除去した高純度精製Hbの内包
・赤血球と類似構造による副作用の回避
・脱酸素保存による化学的安定度向上
(長期保存可)

体内に取り込まれた、エネルギーを作り出す元となる酸素を運搬する細胞は血液全体の45%の量である赤血球であり、酸素が結合するのは赤血球にあるヘモグロビンというタンパク質のヘムという真っ赤な分子の真ん中にある鉄分である。各臓器で、酸素はこの鉄から離れ、細胞に存在する間、解糖系、クエン酸回路を経てミトコンドリアの電子伝達系に取り込まれてエネルギーを産生に使われるのだ。それだけに手術などの治療に用いられる血液はまさに余命の源となる。

”日本発“の世界的人工血液技術
そこで開発が進められているのが、酸素を運搬するという、生命にとって重要な機能を備えた「人工血液」。「人工赤血球」である。欧米の数

ところが世界的に見て、輸血用の血液は、「AIDS」等の問題もあって供給不足の状況にあるとされる。
厚生労働省の資料によれば、日本において、日本赤十字社が製造・供給している輸血用血液製剤はすべて国内の献血で賄われており、その年間確保量は約200万ℓ。その内の約半分が赤血球製剤という。輸血用製剤の有効期限は全血製剤と赤血球製剤で21日間(3週間)、血小板製剤が採血後72時間とされている。この赤血球製剤の使用期限の限界があることから、現行の献血システムで救急救命用途や災害用備蓄として賄いきれていないという現状がある。

身に約60兆個と言われる細胞と、それを中枢制御する脳というスーパーコンピュータから成り立っている。全身の臓器、組織など全ての生命活動の維持には膨大なエネルギーを必要とし、そのエネルギーは基本的には、細胞内で糖などの呼吸基質と酸素との酸化反応で生み出されている。細胞呼吸と呼ばれる代謝である。

厚生労働省の資料によれば、日本において、日本赤十字社が製造・供給している輸血用血液製剤はすべて国内の献血で賄われており、その年間確保量は約200万ℓ。その内の約半分が赤血球製剤という。輸血用製剤の有効期限は全血製剤と赤血球製剤で21日間(3週間)、血小板製剤が採血後72時間とされている。この赤血球製剤の使用期限の限界があることから、現行の献血システムで救急救命用途や災害用備蓄として賄いきれていないという現状がある。

JAPAN AIR GASES

わたしたちが提供するのは、
社会になくてはならない産業ガス。

産業ガスの供給、ガス応用機器の供給、そして各種付加価値サービスの提供。最先端科学から、生活に密着した身近なものまで、私たちの業務はさまざまな形で皆さまの暮らしを支えています。世界をリードする2大産業・医療ガスグループ「エア・リキッドグループ(株)」「BOCグループ(株)」。その、最先端技術・インフラが利用できるという私たちだけの強みを最大限に活かし、これからもずっと、世界中から評価を受ける「イノベーション」を提供していきます。常に皆さまのニーズを第一に考えながら...

ジャパン・エア・ガシズ株式会社 〒135-0062 東京都江東区東横1丁目9番1号 <http://www.japanairgases.co.jp/>

社のベンチャー企業、日本ではテルモ、そしてバイオベンチャーのオキシジェニクスが研究・開発に携わっている。

ヒトや牛のヘモグロビンを使って造られて来たこれまでの「人工血液」は、「ヘモグロビンのガス交換（酸素付二酸化炭素）が実際の赤血球とは異なる」、「ヘモグロビンそのものは、その大きさ、形状から血管壁の開塞を通過してしまい、NO（一酸化窒素）やCOと結合してしまう」など実用段階での安全性が確認されないことから、実用化されていないのが現状らしい。

身体におけるガスの働きを創薬に応用する

慶應義塾大学医学部
医化学教室 末松誠教授

前述のオキシジェニクス（本社・東京都港区）は早稲田大学理工学部と慶應義塾大学医学部の共同研究による技術シーズの事業化を目的に、02年12月に設立されたベンチャー企業である。本社の他、京都と横浜に研究所を持ち、慶應義塾大学医学部信濃町キャンパス（東京都新宿区）総合医科学研究棟に基礎研究センターを置く。人工酸素運搬体（酸素治療薬）「Oxygen Carrier」の研究開発、用途開発事業を中心に、体内におけるGasの働き「Gas Biology」をベースとした創薬開発事業も進めている。この「Gas Biology」

そこで日本のオキシジェニクス、テルモの世界的に見て、2社のみが開発したが、酸素運搬体であるヘモグロビンをリポソームという脂質の二重膜で内包する技術である。テルモとオキシジェニクスとはその技術に違いがあるらしい。人工酸素運搬体の特長といえば、例えばオキシジェニクスの「Oxygen Carrier」の場合、室温での長期保存安定性があるとされ、粒径250nmに設計されていることから10〜100nmとされる血管壁の開塞を通過しない。特に、他社海外製

品を研究テーマとして数年前から取り組んで来たのが、同社の設立にも関わり、現在、技術顧問となっている慶應義塾大学医学部医化学教室の末松誠教授である。

末松教授の研究テーマである「Gas Biology」の「Gas」とは主に酸素、そしてNO（一酸化窒素）とCO（一酸化炭素）のことを指す。まず、NOに関しては、「ヘモグロビンは1分子当たりα1、α2、β1、β2の4つのポケットがあり、2つのαのポケットをNOで満たした（NOで安定させた）α1NOを持つたヘモグロビンは酸素乖離能が高く（酸素の放出量が多く）なり、解糖系の代謝が活発になる。また血管拡張作用を持つATP（アデノシン三リン酸）の放出を活発に

し、血流を流れやすくする。ヘモグロビンは局所の酸素濃度を感知しながら各種の代謝物を活発に出し入れするメタボリックスイッチとして作用することが明らかになっているわけで、虚血性疾患、肝障害など、低酸素状態になっているところにおけるNOを処理（付加）した赤血球の効果がラットを使った実験により確認できている」（末松教授）と説明する。またCOについては、輸血して保存されている血液は4℃でも代謝が起きているがCOを付加することで代謝が抑えられることを確認しており、輸血液の保存に役立つという。

研究開発に使うNOは溶剤を使わず、直接ガスのNOを使うものではないが、COはガスディレイターから購入したものを使っているそうだ。

で、ガスデリバリーシステムという概念もあり、酸素を代表とする、体内内に存在する各種ガスの働きを追求し、ガスバイオロジーをベースとした創薬研究にも取り組む動きがここに来て出て来たと言え

るだろう。特に、治療薬として酸素が活用されるのは注目すべきテーマだ。尚、同社はGMP製造設備を整えた京都研究所で製造された製剤を用いて来年には臨床試験（治験）を開始する計画である。



命を守る最前線で。
健やかな暮らしを願う
心の中に。
いつも星医療酸器は
あなたといたい。

30年以上にわたる医療用ガスの提供サービス。その中で私たちは、常に「命」と「暮らし」に真正面から向き合い、自らの可能性を切り拓いてきました。そして今、高齢化・情報化が進む社会に即応するべく、新しい事業の開拓・確立へ。社会との接点は、ますます広がっています。



株式会社 星医療酸器

〒121-0836 東京都足立区入谷7-11-12
TEL 03-3899-8855 FAX 03-3899-5661
URL <http://ns1.hosi.co.jp/>

人工赤血球

実用化に向けて最終段階

「人工赤血球」が体の全細胞の呼吸に必要な充分量の酸素を運搬する

日本の献血・輸血システムは世界的水準にあり、国民の医療と健康福祉に多大の貢献をしている。献血血液の厳重な検査により、安全性のさらなる向上が図られている。他方、「人工赤血球」の開発が厚生労働省の積極的な支援も受けて急速に進められている。その特徴は、①血液型がないのでただちに投与可能②ウィルスなど感染源がない③室温で2年間安定なので災害用に備蓄して救急救命に使用できる④大量投与しても体内の代謝系を経て分解排泄される、などである。また、⑤原料確保のため遺伝子組換え技術によるヘモグロビン、アルブミンの供給技術も利用可能になってきている。思いきった国策の採用とあわせ、国民の健康福祉と安全の確保に驚くべき貢献をもたらすことになる。

実現が最も近いとされる人工赤血球が、土田英俊 早稲田大学教授らの開発した「ヘモグロビン小胞体」だ。酸素結合タンパク質「ヒトヘモグロビン」約3万個を脂質二分子膜で包んだ直径250 nmの小球粒子で、ヘモグロビン分子単体の毒性をさえぎっている。小林紘一慶應義塾大学医学部教授ほか、国内外の研究機関との共同で、動物投与試験による安全度と効能の確認を進めている。大量出血によるショック状態にヘモグロビン小胞体を投与すると、酸素供給が速やかに回復し救命できること、微小なヘモグロビン小胞体は血漿中に均一に分散し、赤血球の到達が困難な末梢組織まで酸素供給できることがわかった。霊長類での安全性も確認済みで、2006年内に臨床試験を申請する予定だ。

リン脂質分子二重でできた膜

酸素分子 (末梢組織で放出される)

ヘモグロビン (赤色の粒)

大きさ約0.25マイクロメートル

表面を修飾する分子 (長期安定などに寄与)

効率よく酸素運搬するヘモグロビン小胞体

高純度高濃度のヘモグロビン溶液が脂質二分子膜で包まれた粒子構造の断面を示す。その表面は親水層でおおわれ、分散性は極めて高く安定である。分子の自己組織化（自発的な秩序ある構造の形成）を利用して形成される。分子状のヘモグロビン分子が分散液に存在しないので、血管収縮ひいては血圧上昇などの副作用はまったくみられない。大きさは約250ナノメートル。臨床試験は2006年内に申請、2007年に開始される予定である。

赤血球 内部にヘモグロビンがまっている。

大きさ約8マイクロメートル

酸素分子 (末梢組織で放出される)

ヘモグロビンを使わない人工赤血球

土田教授らは、ヘモグロビンを使用しない「アルブミンヘム」という大きさ約8ナノメートルの完全合成型人工赤血球の開発も進めている。人工赤血球の実現は、単に輸血の代替だけではなく、新しい用途（再生医学における培養組織への酸素供給など）も考案され、医療技術の革新による患者への恩恵が期待される。図は、アルブミンヘムの分子構造。遺伝子組み換えヒトアルブミン（血漿タンパク質）に、酸素と結合する合成ヘム（赤色の部分）を加えてつくる。これはヘモグロビンなして赤血球の役割をはたすことのできる画期的な人工赤血球（酸素輸送体）である。粒子表面がマイナスの電荷をおびているため、血管収縮・血圧上昇の副作用もない。

人工赤血球を投与した後の血管内部

※イラストの赤血球やヘモグロビン小胞体の縮尺は実際とは異なる。