

(出典) 厚生労働省「老人医療事業年報」

図1 老人医療費の特性—3要素の比較

520万円以上の高齢者(単身世帯は380万円以上)は、一般のサラリーマンと同じように3割負担になりましたし、2008年からは、70歳以上の方は原則2割負担になる予定です。こういう状況で一番懸念されるのは受診抑制です。当局は自己負担率を上げることによって、受診率を下げたいと考えているようですが、これが難しいようです。内閣府から、過去に行った自己負担率の引上げ策による、受診率の変化に関する分析結果が発表されています。例えば高齢者で年取の高い方に関して、2002年に2割負担になりました。これによって外来の診療日数はわずかながら減りましたが、有意差はありませんでした。つまり、外来通院している患者に対して、自己負担率を上げて行動様式を変えられるわけではないのです。医療という財は「必需品」ではないのでしょうか。

これは蛇足なのですが、歯科の受診率を比べてみました。若者と高齢者では1.1倍と、あまり差がないのです。80歳では平均8本と歯がないので、歯科医院に行く必要がないのではないのでしょうか。人間は食べ物を享受できるという楽しみがなければ生きる楽しみも半減するでしょう。その意味でも歯は大事だと思います。歯科では高齢者と若者はあまり差がないという

ことを、どう考えればよいのか、今後の研究課題です。

井藤 1人当たりの医療費が高齢者でかなり高いということは事実ですが、それが1回1回の受診で高額な医療費を使っているのかというと、また別の問題になりますね。1回1回の受診料が若者と変わらないのであれば、それから何を削るのかという問題が出てこようかと思うのですけれども、その問題はどのようにでしょうか。

川淵 実はこれは分母、分子の問題があります。マクロの医療費を65歳以上あるいは75歳以上の人口で割っているわけですが、しかし、実際に医療機関にかかった人に着目すると、逆転します。1件当たりの医療費で見ると、明らかに逆転するわけです。統計でウソをつく話ですね。

井藤 基本的に高齢期には病気になりやすくなります。高齢者に医療費が使われているということは、高齢者の絶対数が増えたということの結果であって、無駄な医療が行われているという見方は妥当とはいえないのではないかと思います。いかがでしょうか。

鳥羽 そうですね。高齢者は暇で、病院に行くというような議論がありますが、必要に応じた医療が否かを、もっと真剣に議論されるべきではないのでしょうか。それには、その個人がいく

つ病気をもっていて、その病気の数より不当に受診率が高いのか、ということを考えるべきなのです。70歳以上になると、平均5疾患というのが入院症例ですから、若者の1疾患に比べて、5倍受診率が高くなるはずなのです。それを勘案しても受診率が高いということであれば、本当に受診率を高めているのではないかという議論になりますが、実は私はそうではないと思います。ですから、その点できちんとした議論がなされないと、高齢者の差別にもつながっていくのではないかと危惧しています。

井藤 一方で、医療保険制度と十分な整合性を図らないまま、介護保険制度が2000年から開始され、現場では介護と医療の整合性、連携をどのように図っていくかということに関する模索が続いていますが、まだ不十分な状況があり、利用者が困るということも度々起こっているように感じます。

介護保険の利用者の状況、あるいは問題点、今後、医療との連携なども含めて、2つの制度をこのまま並列させたままではいいのかどうかというような問題もあります。その辺りの問題についてのご意見を天本先生に、お伺いできればと思います。

### 介護保険の利用状況・問題点および 今後の動向

天本 介護保険誕生は、高齢者の老人医療費の適正化という流れの中から生まれてきています。医療保険の問題において老人医療費の適正化について様々な取り組みがなされ、さらに改革がなされようとしております。医療保険の給付を見直す中で、本来の疾病保険に絞り込む方向で改革が進んできております。介護は高齢者の増加で普遍的な社会問題として保険といった位置づけになりました。しかも介護保険は、自立支援、地域や在宅介護、利用者本位といった理念が盛り込まれています。

在宅介護イコール家族介護ではなく、公助の一部として普遍的な社会問題として捉えていくこととなりました。老人医療の軌跡をみると、施

設医療に偏重し過ぎていた部分があると思います。

しかし老年医学が発達し、QOLを考える医療のあり方も、少しずつ具体化しつつあります。ところが、介護保険の立ち上げにおいて、理念として自立を支援するとはいつていますが、介護保険誕生当時はヘルパーに食事も、お庭の掃除も全部してさしあげるといった対応をとってしまいました。利用者も錯覚をもったし、介護保険制度発足時においてはあまりにも甘いことをい過ぎた部分があると思います。そしていま、介護保険の理念に沿ったサービスに変わろうとしているのです。

介護施設は社会的入院と称する人をなくすために作ったのですが、施設数はあまり伸びていません。ですから、どうしても医療保険適応の療養病床に長期の入院患者が再び増えてきてしまいます。それが医療費を圧迫することとなり、医療費の適正化は、平均在院日数を短縮すること、ベッド数を減らすこと、そして介護施設に移すといった療養病床再編政策が進められています。高齢者の地域ケアという点では、医療あつての介護、介護あつての医療です。これからの在宅医療は、医師の行う行為そのものだけで推進はなされず、地域介護や訪問看護があつてこそ、在宅医療が可能なわけです。ところが、訪問看護はほとんど伸びていません。

平成17(2005)年度の介護3施設の利用状況(表1)をみると、すべての利用率が90%を超えています。つまり、受け皿がないのです。にもかかわらず、今回の医療療養病床の医療区分導入で、50%以上の患者に、病院から出てよいといっているのです。

介護の3施設の年次ごとの推移です(図2)。介護療養型医療施設ですが、要介護4、5の方がほとんどです。年次ごとにみていくと、着実に重介護者が増えているのです。ある意味で、役割が一番明確になっています。ここをなくそうというわけなのです。それで一番軽い老人保健施設(老健)に移そうというわけですから、これは政策的にも非常に大きな問題があります。老健は老健なりの在宅支援という大きな役割を

表1 施設の種別別にみた定員、在所要者数、利用率

各年10月1日現在

|           | 定員(人)   | 在所要者数(人) | 利用率(%) |
|-----------|---------|----------|--------|
| 介護老人福祉施設  |         |          |        |
| 平成17年     | 383,326 | 376,328  | 98.2   |
| 平成18年     | 363,747 | 357,891  | 98.4   |
| 介護老人保健施設  |         |          |        |
| 平成17年     | 297,769 | 269,352  | 90.5   |
| 平成18年     | 282,513 | 256,809  | 90.9   |
| 介護療養型医療施設 |         |          |        |
| 平成17年     | 129,942 | 120,448  | 92.7   |
| 平成18年     | 138,942 | 129,111  | 92.9   |

注：介護療養型医療施設における「定員」は介護指定病床数である。

介護保険施設の種別ごとに利用率をみると、3施設とも9割を超えている。

【資料】厚生労働省統計情報部「介護サービス施設・事業所調査」（平成17年）

果たしているわけですから、これはこれで残していかなければなりません。

これからの課題は、介護給付と医療給付とをいかに棲み分け、サービス提供において介護と医療をいかに一体化するかということ、われわれ医療者が提言し、保険制度の役割分担をもう一度、見直さなければいけません。医療が終わって介護が始まるのではなく、急性期医療、慢性期医療を地域でみていき、その中の医療サービス、介護サービスをどうするか。それを各保険としてどう給付していくかが、これからの命題となっていくのではと思います。

では高齢者医療制度と介護保険がどうなるのか、ということになります。医療保険は現物給付、介護保険は現金給付、など非常に大きな違いがあります。医療保険、介護保険一体的にすることもいずれ議論されることでしょう。特に介護保険の施設サービスにおいて、現在介護給付の中に医療サービスが入っていますが、在宅は、必要な医療と必要な介護が個別に対応できるようにしているのです。これから介護施設の医療のあり方を見直すことにおいて、要介護1でも、医療必要度の高いものは、必要な医療を提供できる、そういうことを地域ケア体制整備の中で、主張していかなければいけないと思います。

## 医療制度改革

井藤 医療制度改革の流れを読み取りますと、今後、急性期病院はより急性期およびほんの少しの特定の疾患の亜急性期医療に特化していくでしょう。たとえば今回の医療制度改革では、長期のリハビリテーションを急性期病院で実施することを新たに認めているということは、急性期病院で特定の疾患の診療はリハビリテーションまで含めて完結したほうがよいと厚労省は考え始めたというメッセージだと思います。したがって、療養型病床の削減計画と併せて考えますと、急性期、亜急性期までは急性期病院で、その後は在宅で、ということが、今回の医療関連法案の改革の1つの流れかなと思います。しかし、果たして在宅医療、あるいは在宅介護が、地域で可能なのか、地域医療の力は十分なのか、地域医療機能は、在宅医療・介護を担えるのでしょうか。

天本 これからやっていこうという態勢だろうと思います。ところが、医療保険は財源的に様々な意味で尻尾切りするような形で進んでいます。結局はリハビリテーションの継続性において、介護保険におけるリハビリテーションが、いまやっと少しずつ議論され始めただけで、地域リハビリテーション体制整備ができていっているとはい



在所者を要介護度別にみると、介護老人福祉施設では「要介護5」が32.3%、介護老人保健施設では「要介護4」が27.2%と最も多い、介護療養型医療施設では「要介護5」が54.0%と最も多く、在所者の5割を超えている。

介護老人福祉施設

(各年10月1日現在)

|       | 要介護1 | 要介護2 | 要介護3 | 要介護4 | 要介護5 | その他  | 平均要介護度 |
|-------|------|------|------|------|------|------|--------|
| 平成12年 | 14.9 | 19.0 | 28.7 | 22.9 | 1.9  | 3.35 |        |
| 平成13年 | 18.2 | 28.4 | 27.7 | 0.8  | 3.49 |      |        |
| 平成14年 | 18.2 | 28.2 | 28.9 | 0.5  | 3.53 |      |        |
| 平成15年 | 18.3 | 29.3 | 31.1 | 0.3  | 3.63 |      |        |
| 平成16年 | 18.5 | 30.6 | 33.1 | 0.1  | 3.72 |      |        |
| 平成17年 | 19.3 | 31.6 | 32.3 | 0.1  | 3.74 |      |        |

介護老人保健施設

|       |      |      |      |     |      |
|-------|------|------|------|-----|------|
| 平成12年 | 24.0 | 24.9 | 13.4 | 0.6 | 2.99 |
| 平成13年 | 23.5 | 25.8 | 16.0 | 0.2 | 3.10 |
| 平成14年 | 22.9 | 25.6 | 16.7 | 0.3 | 3.12 |
| 平成15年 | 23.7 | 26.7 | 17.4 | 0.3 | 3.17 |
| 平成16年 | 24.7 | 27.6 | 17.3 | 0.3 | 3.20 |
| 平成17年 | 25.5 | 27.2 | 16.5 | 0.3 | 3.17 |

介護療養型医療施設

|       |      |      |      |     |      |
|-------|------|------|------|-----|------|
| 平成12年 | 14.8 | 32.0 | 97.9 | 0.9 | 3.88 |
| 平成13年 | 11.9 | 28.9 | 43.3 | 3.2 | 4.01 |
| 平成14年 | 12.1 | 26.0 | 44.2 | 2.9 | 4.02 |
| 平成15年 | 11.4 | 28.6 | 49.5 | 0.9 | 4.16 |
| 平成16年 | 11.0 | 27.8 | 53.0 | 0.8 | 4.24 |
| 平成17年 | 10.8 | 27.6 | 54.0 | 0.8 | 4.27 |

注) 平均要介護度は以下の算式により計算した。

$$\text{平均要介護度} = \frac{\text{各介護度別在所者数} \times \text{要介護度の合計}}{\text{要介護1～5までの在所者数の合計}}$$

【資料】厚生労働省統計情報部「介護サービス施設・事業所調査」(平成17年)

図2 要介護度別にみた在所者数(構成割合)の年次推移

えません。

鳥羽 この療養型病床を廃止ということは、まず決まったのです。しかし、あと5年間の間に現在の1.5倍以上の人が、同じ状態になってくことは間違いなく、その人たちは療養病床がない受け皿で介護または治療を受けていかなければいけないのです。

2007年8月までに、いわゆる介護難民、医療難民が出るのではないかとこの意見に対し、厚労省は地域に受け皿を作らせようと、各都道府県に計画を立てるようにしました。様々なモデル地域ができ、療養型病床が多い地域として福岡県、高知県、神戸の3都市。急速に高齢化が進む地域として東京都、すでに高齢化がある地域として新潟県、いろいろなモデルがありますが、大変苦戦しています。まず第一に、老健に移りたいという施設は見込みより少ないのです。在宅の受け皿として、核となる在宅療養支援診療所があるのですが、それらの数が非常に少ない地域が地方では多いです。北九州市では、

専門に在宅医療を行っている医師会の会員はゼロで「午後、診察後に行く人がほとんどですよ」という話でした。

受け皿を整えないまま、無理やり最初の計画を進めようとしている、非常に無理があると思います。これは単に医師会側というのではなく、高齢者の切実な問題で非常に危惧しているところです。在宅に移行するという全体像は正しいのですが、施設介護が20年、30年かけたものであれば、やはり20年、30年かけてじっくりソフトランディングして、戻していくべきだと思います。

井藤 在宅医療(介護)を受けておられる患者の実態をみますと、やはり経済的にある程度の余裕がないと、難しいという問題が1つ。また、家族が負担に耐えられる状況であること、加えて、地域に熱心な訪問診療所がある、訪問看護ステーションがあるなど、地域にかなりバラエティに富んだ機能がないと、事実上うまくいかないという問題があり、そのような地域の医療

あるいは介護能力に、地域ごとにあるいは都市部と地方での差がかなり大きいのではないかと  
は思います。

天本 在宅医療(介護)をする場合には、やはり  
施設サービスと在宅サービスがどうネットを組  
むか。しかも、在宅療養支援診療所や訪問看護  
ステーション、地域包括支援センターなど、い  
ろいろなものが複合化しなければいけないとい  
う部分があります。サービスモデルは結構あり  
ますが、システム化できず普遍化できないので  
す。ゆえに、あまり広がっていかないのです。  
施設サービスあつての在宅サービス、そこを  
all or nothing で考え過ぎている部分があると  
思います。

井藤 川淵先生は、療養型病床の半減という政  
策で生じる混乱を避けるために、療養型病床を、  
たとえばケア付老人ホームや老人マンションへ  
の転換を誘導することが、1つの手法ではない  
かというご意見をおもちと聞いておりますが、  
それは施設にも、また利用者にも、かなり経済  
的な力がないと、転換や利用は難しいだろうと  
思うのですが、その辺りはどのようにお考えで  
しょうか。

川淵 先生とまったく同感です。実はいま置か  
れている状況を、都道府県単位でみると、相当  
の地域差があると感じます。地域差をどう考え  
るかですが、受け皿の地域差は大きい、比較的  
前から人口10万対の療養病床の多い高知県  
(1022.4床)から、療養病床の少ない神奈川県  
(142.7床)で7.2倍の格差がある。さらに、お  
金を払う人がどれくらいいるかという経済力の  
格差も大きい。沖縄は、1人当たり県民所得は  
一番低い(210万円)なのですが、療養病床は比較  
的多い。243万円の高知県もよく似ています。  
そういう所では、メディカル付きマンション  
(メデション)の建設は非常に難しく、メディカ  
ル付きアパートに転換しようかという先生が何  
人かおられました。ただ、一番のネックは、高  
知といえども土地代が高いことです。そうす  
ると、市街化調整地域で作らせてくれないかとい  
うことになり、現行制度では特区申請しかない  
のです。



とば けんじ  
鳥羽 研二 先生

昭和53年東京大学医学部卒業、同年同附属病院医員、  
同55年東京警察病院内科勤務、平成元年米国テキサ  
ス大学生理生物学教室客員研究員、同8年スウェー  
デン大学老年医学研究員、同年東京大学医学部助教授、同  
12年杏林大学医学部高齢医学主任教授。現在に至る。

日本老年医学会(専門医の指導医、評議員、理事)、日  
本介護学会(評議員)など。

現在の研究領域

I. 老年症候群、総合的機能評価

①高齢者の意欲と各機能に判定するVitality Indexの  
開発と応用、②またがりアセスメントの早期介入  
③高齢者の総合的機能評価の国際比較

II. 認知症

①認知症の早期発見、②非薬物療法による効果判定

経済学者の立場からみて興味深いのは、介護  
保険は医療保険と違って現金給付なので、ここ  
までは公的介護保険で面倒をみますが、これ以  
上は自腹で払ってくださいという制限があるこ  
とです。介護保険には1割の自己負担率がある  
ものですから、支給額を全部使い切らない人が  
いるかと思えば、「横出し」・「上乘せ」を享受  
する富裕層もいる。まさに格差社会ですね。

天本 社会福祉法人は、低所得者のためとい  
うことで誕生し位置づけられているわけです。介  
護保険上、介護保険料で低所得対策をとってい  
るにもかかわらず、特養は社会福祉法人そのま  
ま残っているわけです。終の住処と認知されて  
いるわけですから、本来ならば低所得者の住ま  
いとしてのセーフティネットとして、一番特定  
施設に近いのは特養なのです。

川淵 特養はいま満員なのです。ですから、副  
次的に老健に入っていたり、家で待っていたり、  
そういう方もいるわけです。われわれの試算に





かわぶち こういち  
川 瀨 孝一 先生

昭和58年一橋大学商学部商学科卒業。同62年シカゴ大学経営大学院修士課程(MBA取得)修了。民間企業を経て厚生省国立医療・病院管理研究所(現在の国立保健医療科学院)医療経済研究部勤務。平成7年同研究所主任研究官になる。同8年国立社会保障・人口問題研究所社会保険応用分析研究部主任研究官に併務。同10年日本福祉大学経済学部経営開発学教授。同12年東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科医療経済学分野教授。現在に至る。

主たる社会における活動: 日本病院管理学会評議員、社団法人日本品質管理学会第35・36年度代議員、日本ケルダ・ニカドール学会理事、特定非営利活動法人医療施設近代化推進委員会理事、特定非営利活動法人「健康をこころ」理事、Adjunct Associate Center for Health Policy, Stanford University, 茨城県政府利用高度医療施設整備基本構想策定委員会委員、前川立病院経営改善評価委員会委員、前高松市立病院列島方検討委員会委員、名古屋市「吉まじない」がん治療の取り組み方検討委員会委員、茨城県立中央病院経営委員会委員、管愛知県立病院経営改善委員会委員、中日友好病院客員教授、中国衛生産業雑誌専門委員会特別委員

専門研究分野:  
医療経済学、医療政策、医療経営

よれば特養は30万床ぐらい足りません。受け皿がない中で、こういうことをやってしまうと、本当に大変なことになります。

鳥羽 メディションを作る場合、療養型は人口密度や、空間的に離れた所で非常に効率が良いということは間違いないです。現在の療養型の施設を改築するなどして、メディション、あるいはメディカル付きアパートとするのが一番現実的かと思います。その中で、医師が新しい医療形態としてのサービスを模索していると、5年では短いと思います。

天本 住宅政策というのは、厚労省だけではなく、むしろ国土交通省で行うことです。つまり、国策として行うことが必要なのです。

われわれとすれば、そこに入る医療や介護を、ネット化、システム化することが必要になると考えます。そのときに、介護だけでは難しいということをお話していただく必要があります。

井藤 格差ということからいいますと、健康保

険の保険料自体がどんどん値上がりし、年金は先細りの状況です。そして、介護保険の保険料も上がっていくというようなことが今後予想されるわけです。すると、いま後期高齢者の医療ということに関して、新しい保険制度を作ろうという動きがありますが、高齢者医療保険の保険料を払えない後期高齢者が、おそらく数十万人生まれてきます。また、国民健康保険の保険料未納者がすでに20~30万人いるといわれています。その人たちは無保険の状態になるということで、国民皆保険が事実上崩壊していくことが予想されます。われわれとしては国民皆保険が果たした役割、そのメリットをどう守っていくかということも、大事になると思います。そういう意味で、健康保険制度がいままでのような役割を果たしてきたかということの評価することも必要ですが、どうでしょうか。

### 国民皆保険制度の崩壊

川瀨 国民皆保険制度は1961年にできました。当時、日本はそれほど豊かではなかったので、セーフティネットを張ったというわけです。そのかわり、国民は平等に医療が受けられる、あるいは企業も地域もサポートしてくれたので、家族も含めて仕事、あるいは国力増強に頑張ってきたわけです。ところが、日本でいま抱えている問題は、国民皆保険制度をどう堅持するか、ということです。

国民皆保険制度は、どうなったら「維持している」といって、どうなったら「崩壊」というのでしょうか。例えば、自己負担率が2割、3割といっている国は、国民皆保険制度を堅持している国なのでしょうか。わが国のセーフティネットは、一定の医療費を超えたら連付があるという高額療養費制度にあると思います。この金額が、いまどんどん上がってきている。受益者負担になってきているのです。一体、どの状態までをわが国は国民皆保険制度というのか、そこが一番問われていると思います。

2008年から始まる後期高齢者医療制度は、

2つの問題を抱えていると思います。1つ目は、保険者の主体と責任がよくみえないという不安要因です。2つ目は、後期高齢者が保険料を随分払わされるということです。

いま介護保険料は4,000円を超え、これに新高齢者医療保険制度が始まると、試算で6,200円/月(平均値)になります。介護と医療で1万円、年間12万円の負担になります。ご夫婦で24万円です。高齢者世帯の平均収入が203万円ですので、かなりの負担になります。2005年の税制改正<sup>※</sup>で2006年8月から富裕高齢者層の年収は520万円になりました。マル優制度も2006年1月からなくなり、高齢者の負担が、どんどん増えてきました。高齢者がどこまで負担できるのかという問題があります。喫緊のテーマである後期高齢者の急増と、わが国の国民皆保険制度の持続可能について、高齢者の純資産額も含めてもう少し現実的に考えなければいけないところに来たのではないのでしょうか。

※2005年の税制改正では65歳以上の公的年金などの控除を圧縮、住民税の老年者控除(48万円)も廃止された。医療費区分に05年の所得が反映されるのは06年8月から、収入が前年と同じでも控除が減るために所得が増え、区分が変わるケースが出る。具体的には、現役並と判定される収入は以前は夫婦世帯で621万円以上となっていたが、06年8月からは05年の収入が520万円以上あればこれに該当する。同様に単身世帯の場合は484万円以上から380万円以上に下がった。厚生省の試算によると、こうした改正の影響で現役並みの所得者として扱われる高齢者は約90万人増えて約200万人になる。

天本 今回の介護療養型の廃止でも、受け入れ体制の問題や、現実的なことをほとんど計画的に考えていないのです。

井藤 健康な老老夫婦は、203万円のうち24万円を保険料として払っても、何とか生活できるでしょう。しかし、介護保険施設に1人が入った場合などは、年金の収入はほとんど使い果たしてしまうわけです。高齢者には莫大な貯蓄があり、それを出して欲しいということですが、これは一部のほんの一握りの高齢者が非常に大きな貯蓄を持っているということで、それほど貯金を持っていない高齢者が大多数であるという現実もあるわけです。その人たちを見据えた

あまもと ひろし  
天本 宏 先生



昭和44年東京慈恵会医科大学卒業。同48年聖マリアンナ医科大学神経精神科医局勤務。同55年天本病院開設。平成7年医療法人財団天本会設立。現在「同法人理事長を務める」。

職歴  
昭和60年2月～平成9年3月 7年人の顧問医療コーディネーター会代表。平成元年3月～同5年6月 厚生省老人医療研究会委員。同8年4月～同10年3月 多摩市医師会理事。同10年4月～同10年9月 全国介護化推進協議会初代会長。同9年4月～同10年3月 東京都医師会理事。同12年4月～東京都国民健康保険団体連合会介護施設整備推進委員会。同12年2月～同15年3月 多摩市介護保険推進委員会。同13年4月～同16年3月 全日本看護協会副会長。同13年4月～同15年3月 (社)多摩市医師会副会長。同15年4月～「聖マリアンナ医科大学」臨床教授。同18年4月～(社)日本医師会常任理事。

制度設計には、なっていないのです。平均値ではなく、個々のケースで物事を考えないと、後期高齢者で1人が要介護、あるいは要医療の状態になった場合、完全に家庭が崩壊してしまうという状況に陥る高齢者が続出することになるだろうと思います。

介護保険制度は、当初は、安い保険料で十分なサービスが受けられ、随分よい制度だと大評判でしたが、保険料の改訂、サービスの利用制限の強化なども含めて、利用者も不安を感じ始めたのではないのでしょうか。介護保険制度のいい何を守るべき理念として捉えていけばよいのでしょうか。

### 介護保険制度の理念

天本 基本的には、自立支援が原則だと思います。アクセスのよさが一番大きな契約要因なの





いとう ひまき  
井藤 英喜 先生

昭和45年京都大学医学部卒業、同47年東京都老人医療センター内科、同53年医学博士(東京大学)、同54年、56年米国国立老化研究所老年病研究センター内分泌部門留学、同56年東京都老人医療センター内分泌科医長、平成4年同センター内分泌科部長、同11年東京都多摩老人医療センター副院長、同14年同センター院長、同17年(財)東京都保健医療公社多摩北部医療センター院長、同18年東京都老人医療センター院長兼東京都老人総合研究所所長、現在に至る。

日本老年病学会(理事・指掌医・認定医)、日本動脈硬化学会(評議員)、日本糖尿病学会(評議員・指掌医・認定医)、日本糖尿病合併症学会(評議員)、日本内科学会(指掌医・認定医)、日本糖尿病学会(評議員)

研究分野: 糖尿病、高脂血症、老年医学

ですが、給付の範囲がだんだん狭まってきています。また安心を創造するはずが、たかだか5年で非常に利用者、国民の不安感が増強しています。介護保険は、措置から自由契約になり、また措置に戻っているともいわれておりますが、措置は一般財源からお金を出すわけですが、逆にそちらはむしろ引いているということで、この不安感是非常に大きいです。ただ、重介護の人たちにとってはいろいろなサービスが活用できる部分は非常に大きいと思います。

もう1つは、予防という考え方が、どこまで普及できるのかということです。介護療養型も、5年で廃止となり、いろいろな意味で継続的にやらないと、非常に混乱すると思います。ただ、これから団塊の世代が高齢化し、利用者本位の主張となると思います。そういう場合は、地域でサービスを受けるというニーズが、やはり強くなると思います。ですから、介護保険の目指す方向はよいと思います。しかし、介護保険

制度そのものが皆保険制度の堅持と同じように、本当に継続できるのかどうか。その財源の問題についての課題は大きいと思います。保険料なのか目的税なのか、この問題はきちんと考えなければいけないし、生活保護、低所得者の問題を、きちんとセーフティネットとして示すべきだろうと思います。あとは、やはり介護保険と医療保険との組み合わせで、いままでどおり介護保険の中に訪問看護も訪問リハビリテーションも、全部ワンセットでということのできるのかどうかということです。高齢者医療制度という中に、そこの棲み分けができるのか、そういうこともやはり議論が必要になると思います。

井藤 介護保険も健康保険も、今年の改正で予防に支出をしようという制度に変わりました。そうすると、たとえば要介護状態になった、あるいは生活習慣病を発症してしまったという人は、その予防給付を十分に利用しきれなかった落ちこぼれ、という位置づけになりかねない状況が生まれてきます。介護にしろ、生活習慣病にしろ、予防策の有効性や限界に関してまだ十分な科学的エビデンスの集積はありません。また、将来エビデンスが整ったとしても、病人は病人です。予防しきれなかった人は、自己負担ということにならないように願いたいですね。天本 そうですね。自助、共助、公助で、自助ということこそを強調したということは、自己責任ということで、そこはまた自己負担増と、だんだんアメリカ的なことにラインが見え隠れします。

井藤 まず経済的にいうと、予防ということに費やすお金と、実際に病気になったということで費やすお金と、予防といったことがそれほど経済効率がよいというエビデンスはあまりないと思うのですが、その辺りはどうですか。

### 予防医学と経済

川淵 疾病予防、介護予防によって医療費や介護費用が浮いたというエビデンスは私が調べた限りありません。



医療・介護費用をアウトプットとしてみるのではなく、医療・介護費用をインプットとしてみると、非常に価値がある財ということがわかってきました。また、持続性に着目して研究を進めたのですが、いったん医療・介護が必要な状態になると、医療・介護の持続性は低下しないこともわかりました。こうした個票データを、驚くべきことに都老研の先生方は、ずっと追いかけておられるのです。個票データもない中、今回の医療構造改革で、2兆円のお金を浮かせるのか、介護についても、2025年に2兆円浮かすというのです。推計もいい加減だし、非常にラフな前提を置いていると思います。

鳥羽 整備計画ができてきているような設定ですね。  
川淵 そのように錯覚を与えて、それで不安を煽っています。これがいま日本の中で一番危ない点だと思っています。

鳥羽 予防ということを考えて、松林先生の香北町研究の「Lancet」の論文は、ぜひ紹介してほしいデータだったですね。

10年間、教室員が介入することによって、ADLが向上し、1人当たりの医療費も高知県よりは安くなっています。ただし、医療費自体が下がったということはないです。一時的に下がったのは、介護保険の導入後、下がったということです。

川淵 一時的には下がっても、中長期的にはどうしても上がり続けるわけです。

鳥羽 そうです。日本の平均寿命が延び、高齢者が劇的に改善したのは、戦後の栄養改善や、社会の文明化が果たした役割が強く、それが証拠にアフリカなどは30~40歳くらいの平均寿命で、いわゆる不健康寿命は8~9年、先進国はだいたい6~7年で均一です。ですから、寿命が延びれば当然、健康寿命も延びるということで、QOLやGDPは高くなるのです。ですから医療費については、長生きする分だけ……、という状況です。長生きの期間に一定の病気をしますから、医療費が減るという理想的なことは、デザインできないのではないかと思います。

医療と福祉で将来日本が、すでに人口があまり増えない状況で、経済的にもそれほど成長が

望めないような成熟したヨーロッパ型の医療福祉政策をモデルとするのか、周辺から人口がどんどん入り、産業が活発になるような医療や福祉にも市場原理を導入するタイプの、アメリカ型のものをモデルにしていくのか、その辺りを川淵先生はどのようにお考えでしょうか。

川淵 アメリカ型、ヨーロッパ型ということに対して、日本型あるいはアジア型を提案しています。アジア人は、アメリカ人のようにすごい心臓病患者は多くいません。それから、逆にいうと、ヨーロッパ諸国とも違う。わが国はドイツの社会保険制度を参考にしたのですが、「社会保険統合の可能性に関する一考察~医療・介護保険を中心に~(財団法人 全労災協会)」の第一章にまとめましたが、「ドイツなんかみるもんじゃない」というところです。それでは北欧型はどうかと皆さんおっしゃいますが、スウェーデンは人口800万人、デンマークは500万人しかいません。日本は少子化といっても、100年後にまだ6,600万人もいます。人口規模からみても経済規模からみても、やはりヨーロッパ型は難しいと感じます。そこで私はアジア型、特に日本型を提案します。といいますが、日本国民は保険料、税金を払わないからです。これはやはり国を信用していないのと、自分で自分のことを律するという国民性に表れています。私が提案しているのは、お金のある方は自分の貯金をシンガポールのようにメディカル・セービング・アカウントという形でプライマリーケアや予防に利用できないかということです。医療費マル優という形で、医療費に自分の貯金を使えば、税制メリットがある。ただ、高齢者の中で非常に格差が出てきましたから、お金のない高齢者に対しては、福祉国家たるゆえんとして、もっと公費を入れなければならないと思います。

井藤 制度的には、例えば結核予防や、乳幼児健診などにおいて、また減塩による高血圧・脳卒中予防など、予防という視点での制度設計において、日本は随分成功しているわけですね。しかし、高齢者の背景はさまざまで、高齢者の介護予防や疾病予防には個別の対応が必要であ

り、いままでの成功した手法と同じような手法が成功するかどうかということが、多分問われているのだろうという感じがします。いずれにしろ、川淵先生がおっしゃった医療制度あるいは介護保険制度、こういったアジア型ということがあるのではないかとのご提案は、非常に素晴らしいご意見だと思います。

## おわりに

井藤 最後になりますが、鳥羽先生、老年科医として、医療制度改革、あるいは介護保険制度改革ということに、こういう視点を持ち込めばもう少しよい制度の枠組みができるのではないかと、そういうことに関してご意見がございませうか。

鳥羽 老年科医は、昔の町医者のような感覚で、コミュニティの仲介役になるような立場でなくてはいけないと思っています。それは特定高齢者支援事業で木祖村(長野県)、私は三鷹市の健康長寿介護予防ネットの委員ですが、その特定高齢者のいわゆる25項目のチェックリストで選ばれてくるのは選ばれてくるのですが、支援センターでプランに載る率は非常に低いのです。

三鷹市で医師会や支援センターの人たちに2回講演して、1つひとつ項目の解釈、重要性を講演しましたが、それをもってしても低い。木祖村でも低い。木祖村ではより熱心な事業者が、1軒1軒個別訪問し、家庭の事情をみながら交通手段サービスを追加し勤めたら、嫌だといった人の3分の1がようやく参加してくれました。

成熟した高齢化社会で、日本が西洋から学ぶべきは、高齢者が集まって、自然に楽しんで運動や、趣味の中でできるような社会を構築してこなかったツケが、高齢者の老後の悲惨化を生んだのではないのでしょうか。アメリカ型のような中でも、産業優先の中でも、高齢者が文化的・趣味的なものを生かせる場があるのに、自分が年をとったときに、日本でそのような楽しみがあるのか、一部のお金持ちだけでよいのか、しかも、もし医療もないとすると、その中で最低

限でも地域のコミュニケーションを深めるような立場で、老年科医はやっていかなければいけないし、そのような情報を医師会や厚生省、皆さんに発信していく時期がきたなと思っています。

井藤 医療制度改革、あるいは介護保険制度改革ということに関しては、学会、勤務医、厚生省はこういうところにはあまり耳を貸してくれないという状況なのですが、幸いなことに医師会との緊張関係はまだあるといったことで、医師会の果たす役割は大きいと思います。天本先生はこういった高齢者の医療や介護ということに関して、医師会の立場からどういう視点が大事とお考えでしょうか。

天本 介護保険が導入されたということは、医療界においても意義深いと思います。やはり暮しという中における医療の役割や、暮しの場における医療の必要性というものが理解できたということです。ただし、施設医療というのは不可欠で、そこが大きく揺れているので、機能をきちんと明示しなければなりません。

もう1つ、高齢者医療の原理は、地域ケアということでしょうから、われわれ臨床医は地域に出て、各ドクターをどう支援したらよいのか。例えば、専門分化しきつと教育を受けてきた先生は、総合的に臨床としてかかわる際の、特に高齢者医療の場合には、認知機能や生活障害、いろいろなものをトータルでみなければいけないという部分を、どうスキルアップを支援していくか、養成していくかというのも、老年医学会、医師会としてこれから非常に重要でしょう。

もう1つは、看取りの部分です。これに対して医師会としてできることは、倫理委員会のような形で、ひとりで頑張っていらっしゃる先生などがきちんと相談できる環境や、チームケアとしてのいろいろな意味でのインフォームドコンセントを、本人、家族だけでなく、チームケアの仲間同士でコンセンサスを取得していくことなど、マニュアル作製、あるいは地区医師会の支援体制のようなもの、という点から医療人としてかかわるということが、必要だろうと思います。



表2 都市の高齢者ケア比較(その1)

| (単位:%)     | 全<br>国 | 東<br>京<br>都 |        | 長<br>野<br>県 | ニ<br>ュ<br>ー<br>ヨ<br>ー<br>ク | パ<br>リ<br>ー | ロ<br>ン<br>ド<br>ン |      |
|------------|--------|-------------|--------|-------------|----------------------------|-------------|------------------|------|
|            |        | 23<br>区     | 都<br>下 |             |                            |             |                  |      |
| 高齢者の単独世帯割合 | 19.4   | 27.0        | 27.5   | 25.6        | 14.6                       | 44.1        | 45.6             | 50.4 |
| 持ち家率       | 59.6   | 42.4        | 40.8   | 46.3        | 68.9                       | 18.3        | 28.3             | 38.6 |
| 高齢者の持ち家率   | 75.6   | 62.6        | 61.8   | 64.6        | 87.9                       | 22.9        | 41.6             | 31.3 |
| 高齢者の就業率(男) | 33.4   | 36.7        | 39.0   | 31.4        | 45.3                       | 27.2        | 6.2              | 26.9 |
| (女)        | 14.1   | 15.2        | 17.1   | 10.7        | 21.8                       | 13.6        | 2.8              | 15.7 |
| 在宅死亡率      | 13.4   | 12.4        | 13.2   | 10.4        | 18.7                       | 18.4        |                  |      |

資料: V.G. Rodwin et al: WORLD CITIES PROJECT New York, Paris and Tokyo: Health and Social Perspectives with Special Attention to Older Persons, 2001 Jan. 総務省「平成12年国勢調査」, 厚生労働省「平成13年国民生活基礎調査」, 同「平成13年人口動態統計」

国際的にみると、東京都における高齢者の住環境は必ずしも悪い状況にあるとはいえない。しかし国内的には、東京都の住環境は地方と比較してよいとはいえない。

井藤 そうですね。確かに現在、年間100万人が亡くなるという時代ですが、これから10年後、20年後には、200万人近くの人亡くなる時代を迎えるということで、看取りをどうするのかということが、医療経済的にも非常に大きな問題となりますね。

いまの医療制度改革は、基本的には高齢者にかかる医療費をどう制限していくかという視点が先に立っていると思うのですが、そうすることが本当に医療経済的に正当なアプローチであるのか。もう少し違ったやり方があるのではないかと思います。川淵先生、その辺りはいかがでしょうか。

川淵 先ほど申し上げたように、医療費はインプットなのかアウトプットなのかということと、医療と介護は、補完財なのか代替財なのかということですが、私は補完財だと思っているのですが、当局は代替財のように考えています。例えば先ほど天本先生がおっしゃったように、施設あつての在宅なので、その関係はやはり「補完」だと思います。それから、時間軸も重要です。いまの高齢者と将来の高齢者。日本人は、どのようにして生きて、どのようにして最期を迎えるか。その辺りを考えたときに、都市部の高齢

化はより深刻です。実はいま地方の高齢化の問題がよくいわれますが、都市部の高齢者のほうが大変だろうと思います。それは数の問題、スピードの問題、インフラの未整備の問題などです。たとえば高齢者の単独世帯割合は東京23区で27.5%、ところが、ニューヨークでは44%、パリは46%、ロンドンでは50%なのです。高齢者の持ち家比率をみますと、東京23区は62%もあるのですが、ニューヨークは23%、パリは42%、ロンドンでは31%。さらに65歳以上の就業率も男性が東京23区で39%なのに対してパリは6%(表2)。私が申し上げたいのは、高齢者になっても働かざるを得ないというのは、決して福祉国家ではないのではないと思うのですが、日本人は「仕事が趣味だ」という人が結構多いのです。

片や受け皿は、ナーシングホームの定義もいろいろありますが、老健、特養、療養型を全部入れても、東京23区は人口1,000人当たり18ベッドです。ニューヨークだと33、パリだと23(表3)。つまり、3都市の高齢者は皆さんお一人で、借家に住んでいます。ナーシングホームはちゃんと完備されている。これに対して東京23区は単独で住んでいる人は少なく持ち

表3 都市の高齢者ケア比較(その2)

|                                 | 全<br>国 | 東<br>京<br>都 | 23<br>区 | 都<br>下 | 長<br>野<br>県 | ニ<br>ュ<br>ー<br>ヨ<br>ー<br>ク | パ<br>リ<br>ス | ロ<br>ン<br>ド<br>ン |
|---------------------------------|--------|-------------|---------|--------|-------------|----------------------------|-------------|------------------|
| 平均在院日数(一般+療養)                   | 30.1   | 24.7        | 22.4    | 30.1   | 21.5        | 8.5                        | 6.5         | 5.5              |
| (一般病床)                          | 23.5   | 21.2        | 20.1    | 24.1   | 18.4        |                            |             |                  |
| (療養病床)                          | 183.7  | 192.9       | 164.4   | 225.3  | 107.1       |                            |             |                  |
| 一般病床数(人口1,000対)                 | 9.7    | 8.3         | 8.7     | 7.4    | 8.6         | 8.9                        | 8.6         | 3.7              |
| ナースিংホームベッド数<br>(65歳以上人口1,000対) | 29.7   | 26.5        | 17.7    | 46.6   | 26.7        | 33.0                       | 22.8        | 15.8             |
| (介護療養型医療施設)                     | 5.2    | 6.4         | 5.0     | 9.7    | 3.1         |                            |             |                  |
| (介護老人保健施設)                      | 10.7   | 5.1         | 3.4     | 8.8    | 9.9         |                            |             |                  |
| (介護老人福祉施設)                      | 13.7   | 15.0        | 9.3     | 28.1   | 13.6        |                            |             |                  |

資料：V.G. Rodwin et al: WORLD CITIES PROJECT New York, Paris and Tokyo; Health and Social Perspectives with Special Attention to Older Persons, 2001 Jan. 厚生労働省「平成13年医療施設調査・病院報告」, 同「介護サービス施設・事業所調査」

東京都の介護ベッド数は、23区では少ないが、都下では国内のみならず国際的にも遜色ない数がある。

家はあるが、ナースিংホームの受け皿はない。今後どのような社会にするか、あるいはどのようにして医療・介護の費用をファイナンスしていくか。それから、本当に東京23区内に特養、老健、療養型ができるのか。できるとしたら、どなたがどうやるのか。結局、最終的にはわが国が抱えてくる問題としては、やはり都市部の高齢化が深刻だと思うのです。繰り返しますが①いまという軸と将来という軸、②介護と医療、それから③在宅と施設は補完財なのか代替財な

のか。こうしたテーマをいまきちんと議論しないと間違ってしまう。ですから、やはりいままが非常に大事ではないかと思えます。井藤 本日はいろいろご示唆に富むお話を、ありがとうございました。

地域を愛する、故郷を愛するという日本人の気持ちを大事にした制度改革が、今後のキーワードになるだろうと思われます。

そういうことで、本日の座談会は本当に貴重なご意見をありがとうございました。



## Potent free radical scavenger, edaravone, suppresses oxidative stress-induced endothelial damage and early atherosclerosis

Hang Xi<sup>a</sup>, Masahiro Akishita<sup>b,\*</sup>, Kumiko Nagai<sup>a</sup>, Wei Yu<sup>a</sup>,  
Hiroshi Hasegawa<sup>a</sup>, Masato Eto<sup>b</sup>, Koichi Kozaki<sup>a</sup>, Kenji Toba<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Geriatric Medicine, Kyorin University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>b</sup> Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan

Received 28 November 2005; received in revised form 9 May 2006; accepted 19 May 2006

Available online 27 June 2006

### Abstract

**Objective:** Effects of potent free radical scavenger, edaravone, on oxidative stress-induced endothelial damage and early atherosclerosis were investigated using animal models and cultured cells.

**Methods and results:** Endothelial apoptosis was induced by 5-min intra-arterial exposure of a rat carotid artery with 0.01 mmol/L H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Edaravone treatment (10 mg/kg i.p.) for 3 days suppressed endothelial apoptosis, as evaluated by chromatin staining of *en face* specimens at 24 h, by approximately 40%. Similarly, edaravone dose-dependently inhibited H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced apoptosis of cultured endothelial cells in parallel with the inhibition of 8-isoprostane formation, 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE) accumulation and VCAM-1 expression. Next, apolipoprotein-E knockout mice were fed a high-cholesterol diet for 4 weeks with edaravone (10 mg/kg i.p.) or vehicle treatment. Edaravone treatment decreased atherosclerotic lesions in the aortic sinus (0.18 ± 0.01 to 0.09 ± 0.01 mm<sup>2</sup>, *P* < 0.001) and descending aorta (5.09 ± 0.86 to 1.75 ± 0.41 mm<sup>2</sup>, *P* < 0.05), as evaluated by oil red O staining without influence on plasma lipid concentrations or blood pressure. Dihydroethidium labeling and cytochrome *c* reduction assay showed that superoxide anions in the aorta were suppressed by edaravone. Also, plasma 8-isoprostane concentrations and aortic nitrotyrosine, 4-HNE and VCAM-1 contents were decreased by edaravone treatment.

**Conclusions:** These results suggest that edaravone may be a useful therapeutic tool for early atherosclerosis, pending the clinical efficacy.

© 2006 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

**Keywords:** Atherosclerosis; Reactive oxygen species; Free radical scavenger; Edaravone; 4-HNE; Apolipoprotein E knockout mouse

### 1. Introduction

Accumulating evidence has shown that stress-induced injury of vascular endothelial cells (ECs) is an initial event in the development of atherosclerosis [1]. In particular, oxidative stress has been implicated in endothelial injury caused by oxidized LDL and smoking as well as hypertension, diabetes and ischemia-reperfusion [1–3]. This notion is supported by the findings that the production of reactive oxygen species (ROS) is upregulated in vascular lesions [4,5], and that lesion formations such as endothelial dysfunction [6]

and atherosclerosis [7] are accelerated by superoxide anion (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>).

Experimental studies have shown the protective effects of antioxidants on atherosclerosis and endothelial injury. Dietary antioxidants were reported to preserve endothelial function [8,9] and inhibit atherosclerosis [10] in cholesterol-fed rabbits. In a well employed animal model of atherosclerosis, apolipoprotein E knockout (ApoE-KO) mouse fed a high fat diet, it has been shown that there was a significant increase in basal superoxide products [11,12], and that both O<sub>2</sub><sup>•-</sup> levels and aortic lesion areas were attenuated by treatment with Vitamin E [11] or superoxide dismutase [13]. By contrast, it has been reported that elimination of NAD(P)H oxidase [14] or disruption of its subunit p47phox [15] had no effect on lesion size in ApoE-KO mice. Clinical experiments have

\* Corresponding author. Tel.: +81 3 5800 8832; fax: +81 3 5800 8831.

E-mail address: akishita-ky@umin.ac.jp (M. Akishita).

also shown that antioxidants such as Vitamins C and E can ameliorate endothelial dysfunction in patients with hypercholesterolemia or atherosclerosis [16,17], although recent clinical trials have failed to prove the protective effects of Vitamin E on cardiovascular events in patients with risk factors [18] and in healthy subjects [19].

Edaravone is a potent free radical scavenger that has been clinically used to reduce the neuronal damage following ischemic stroke [20]. Edaravone has promising property to quench hydroxyl radical ( $\cdot\text{OH}$ ) and show inhibitory effects on peroxynitrite ( $\text{ONOO}^-$ ) and both water-soluble and lipid-soluble peroxyl radical ( $\text{LOO}^\bullet$ ) [21,22]. Accordingly, this compound exerts a wide range of antioxidant activity on ROS beyond the effects of water-soluble or lipid-soluble antioxidant vitamins. Based on this idea, we hypothesized that edaravone would inhibit the process of atherosclerosis.

To test this hypothesis, we investigated the effects of edaravone in two experimental models. First, we examined whether edaravone could inhibit hydrogen peroxide ( $\text{H}_2\text{O}_2$ )-induced EC apoptosis in a rat model [23] and cultured ECs. Second, we examined whether edaravone could suppress the atherosclerotic lesion formation in ApoE-KO mice.

## 2. Methods

### 2.1. Animals

Male Wistar rats aged 10–12 weeks (Japan Clea), and male C57BL/6 mice and ApoE-KO mice on C57BL/6 background aged 4–6 weeks (Jackson Laboratory) were used in this study. All of the experimental protocols were approved by the Animal Research Committee of the Kyorin University School of Medicine.

### 2.2. $\text{H}_2\text{O}_2$ -induced EC apoptosis in rats and in culture

EC apoptosis was induced by 5-min intra-arterial treatment of a rat carotid artery with 0.01 mmol/L  $\text{H}_2\text{O}_2$  as previously described [23]. Briefly, edaravone (3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one; 3 or 10 mg/kg; donated by Mitsubishi Pharma Corporation, Japan) or its vehicle was intraperitoneally injected daily for 3 days before  $\text{H}_2\text{O}_2$  treatment. A catheter was placed in the common carotid artery via the external carotid artery. The lumen was flushed with saline, replaced with 0.01 mmol/L  $\text{H}_2\text{O}_2$  diluted with saline for 5 min and recovered. At 24 h after  $\text{H}_2\text{O}_2$  treatment, EC apoptosis was evaluated by chromatin staining of *en face* specimens of the carotid artery using Hoechst 33342 dye. Apoptotic cells were identified by their typical morphological appearance; chromatin condensation, nuclear fragmentation, or apoptotic bodies. The numbers of apoptotic cells and intact cells were counted in 10 high-power fields for each specimen by an observer blinded to the treatment group.

Apoptosis of ECs isolated from a bovine carotid artery was induced as previously described [24]. Briefly, subconfluent ECs were pretreated for 24 h with culture medium containing edaravone or vehicle. After washing twice with Hank's balanced salt solution, the cells were exposed to  $\text{H}_2\text{O}_2$  (0.2 mmol/L) diluted in Hank's balanced salt solution for 1.5 h at 37 °C to induce apoptosis. Then ECs were cultured in culture medium containing edaravone or vehicle until assay. Apoptosis was evaluated at 24 h after  $\text{H}_2\text{O}_2$  treatment as histone-associated DNA fragments using a photometric enzyme immunoassay (Cell Death Detection ELISA, Roche), according to the manufacturer's instructions.

### 2.3. Atherosclerosis in ApoE-KO mice

ApoE-KO mice received a high-cholesterol diet (1% cholesterol, 10% fat in CE-2 standard diet; Japan Clea) for 4 weeks. Simultaneously, edaravone (10 mg/kg) or its vehicle was intra-peritoneally injected daily throughout the experiments. Body weight and systolic blood pressure were recorded every week in a conscious state by the tail cuff method (BP-98A; Softron, Tokyo).

At 4 weeks of treatment, mice were sacrificed with an overdose of diethyl ether and perfusion-fixed. Atherosclerotic lesions in the aortic sinus were quantified according to the method described previously [25]. We also measured the surface area of atherosclerotic lesions in the whole descending aorta including the abdominal aorta just proximal to the iliac bifurcation. *En face* specimens of the descending aorta were stained with oil red O, photographed and analyzed using the NIH image software. Total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol in mice plasma were determined by a commercial laboratory (SRL, Japan).

### 2.4. Measurement of ROS

Aortic samples for ROS measurements were prepared separately from those for atherosclerosis evaluation. At 4 weeks of treatment, ApoE-KO mice were sacrificed with  $\text{CO}_2$  inhalation. Descending aortas were rapidly removed and placed into chilled modified Krebs/HEPES buffer. C57BL/6 mice fed a standard diet were also used as the control. To determine superoxide production *in situ*, frozen cross-sections of the aorta were stained with 10  $\mu\text{mol/L}$  dihydroethidium (DHE; Molecular Probes), followed by fluorescent microscopy [26]. Also, superoxide production in aortic rings was quantified using the superoxide dismutase-inhibitable cytochrome *c* reduction assay as previously described [27]. Immunohistochemical detection of 3-nitrotyrosine in the aorta was visualized by diaminobenzidine as reported previously [28].

Intracellular production of superoxide anions was measured using DHE as described previously [29], and the intensity values were calculated using the Metamorph software [24]. Concentrations of 8-isoprostane (8-iso prostaglandin



F<sub>2a</sub>) in the culture supernatants and mouse plasma were measured using a commercially available EIA kit (Cayman Chemical). Culture supernatants were directly applied to EIA, while plasma was applied to EIA after solid phase extraction purification according to the manufacturer's instructions.

### 2.5. Western blotting

Western blotting was performed as previously described [30], to detect the expression of VCAM-1 and 4-HNE in cultured ECs and mouse aortas. Descending aortas were prepared as described in ROS measurements. The antibodies used in this study were anti-4-HNE monoclonal antibody (JaICA, Shizuoka, Japan), anti-VCAM-1 polyclonal antibody (Santa Cruz Biotechnology) and anti-3-nitrotyrosine monoclonal antibody (Upstate). Densitometric analysis was performed using an image scanner and the NIH software.

### 2.6. Data analysis

All values are expressed as mean  $\pm$  S.E.M. Data were analyzed using one-factor ANOVA. If a statistically significant effect was found, Newman-Keuls' test was performed to isolate the difference between the groups. Differences with a value of  $P < 0.05$  were considered statistically significant.

## 3. Results

### 3.1. Effects of edaravone on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced EC apoptosis and ROS

As shown in Fig. 1A, edaravone dose-dependently inhibited EC apoptosis in culture, which was induced 24 h after H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> treatment. Edaravone was then employed in a rat model of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced EC apoptosis. Consistent with the *in vitro* experiment, edaravone of 10 mg/kg/day decreased EC apoptosis of the rat carotid artery by approximately 40% (Fig. 1B).

We next examined whether edaravone decreased ROS production in the process of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced EC apoptosis. For this purpose, DHE fluorescent, a marker of intracellular production of superoxide anions, release of 8-isoprostane into the culture supernatants and accumulation of 4-HNE, a pivotal end-product of lipid peroxidation [31], were measured using cultured ECs. We also examined the expression of VCAM-1 as a marker of endothelial injury or activation [32]. Edaravone decreased DHE fluorescent, 8-isoprostane formation and VCAM-1 expression at 3 h after H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> treatment in a dose-dependent manner (Fig. 2A–C). As shown in Fig. 2D, multiple bands showing 4-HNE-Michael protein adducts [33,34] were accumulated after H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> treatment in a time-dependent manner. Consequently, the effect of edaravone on 4-HNE expression was examined at 3 h after H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> treatment (4.5 h after H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> was initially added). Edaravone decreased 4-HNE expression in a dose dependent manner.

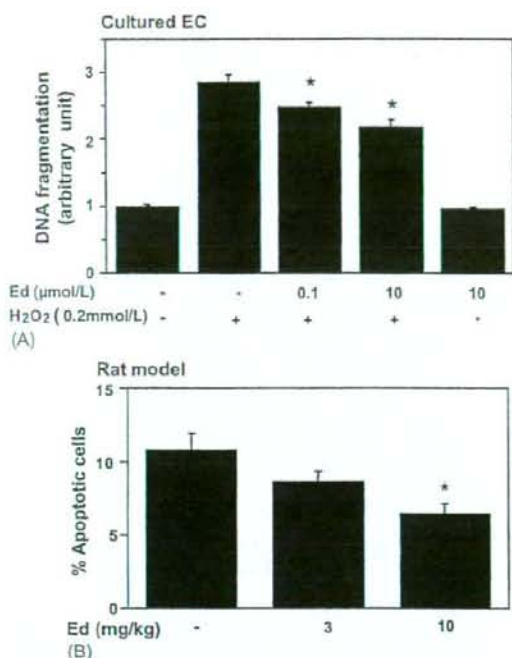


Fig. 1. Effects of edaravone (Ed) on H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced EC apoptosis in culture (A) and in a rat model (B). (A) Ed or its vehicle was added to the culture medium 24 h before H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> treatment until assay. EC apoptosis was evaluated 24 h after H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> treatment (0.2 mmol/L) by means of DNA fragmentation. Values are expressed as mean  $\pm$  S.E.M. ( $n = 3$ ). \* $P < 0.05$  vs. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (+) + Ed (-). (B) Ed or its vehicle was intraperitoneally injected once a day for 3 days before H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> treatment. At 24 h after H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> treatment, apoptotic ECs were counted per high power field and the ratio of the apoptotic cell number to the intact cells was calculated using *en face* specimens of the carotid artery stained with Hoechst 33342. Values are expressed as mean  $\pm$  S.E.M. ( $n = 7$ ). \* $P < 0.05$  vs. vehicle.

### 3.2. Effects of edaravone on atherosclerotic lesions and ROS in ApoE-KO mice

In the next set of experiments, we examined whether edaravone could suppress the atherosclerotic lesions in ApoE-KO mice fed a high cholesterol diet for 4 weeks. As shown in Fig. 3A and B, atheromatous lesions both in the aortic sinus and the descending aorta were smaller in mice treated with 10 mg/kg/day edaravone than in those with vehicle. This dose of edaravone did not influence body weight, blood pressure or plasma LDL and HDL cholesterol levels (Table 1).

Then, we examined whether the anti-atherogenic effects of edaravone were associated with the decrease in ROS production. Peroxynitrite formation was assessed as 3-nitrotyrosine accumulation in the aorta [28]. Both immunohistochemistry and Western blotting showed that edaravone inhibited nitrotyrosine accumulation in the aorta of ApoE-KO mice (Fig. 4A(a) and A(b)). Superoxide production *in situ* was examined using DHE staining of the descend-

Table 1  
Body weight, blood pressure and plasma lipid levels in ApoE-KO mice treated with edaravone or vehicle

|                                | Vehicle    | Edaravone  |
|--------------------------------|------------|------------|
| Body weight (g)                | 21.4 ± 0.5 | 21.0 ± 0.5 |
| Systolic blood pressure (mmHg) | 106 ± 2    | 103 ± 3    |
| Total cholesterol (mg/dL)      | 1967 ± 38  | 1872 ± 66  |
| HDL cholesterol (mg/dL)        | 66 ± 6     | 82 ± 9     |
| LDL cholesterol (mg/dL)        | 602 ± 24   | 602 ± 12   |

The values are shown as mean ± S.E. ( $n=14$ ). There were no significant differences in the values between the two groups.

ing aorta. As shown in Fig. 4B, ethidium fluorescence, which was amplified in ApoE-KO mice, was decreased by edaravone treatment. A quantitative analysis by the superoxide dismutase-inhibitable cytochrome *c* reduction assay revealed that  $O_2^{\bullet-}$  levels in aortic rings of ApoE-KO mice were decreased by 43% in edaravone-treated ApoE-KO mice compared to those in vehicle-treated mice (Fig. 4C). Consistent with these results, plasma 8-isoprostane levels and 4-HNE expression in the descending aorta, both of which were elevated in ApoE-KO mice compared to

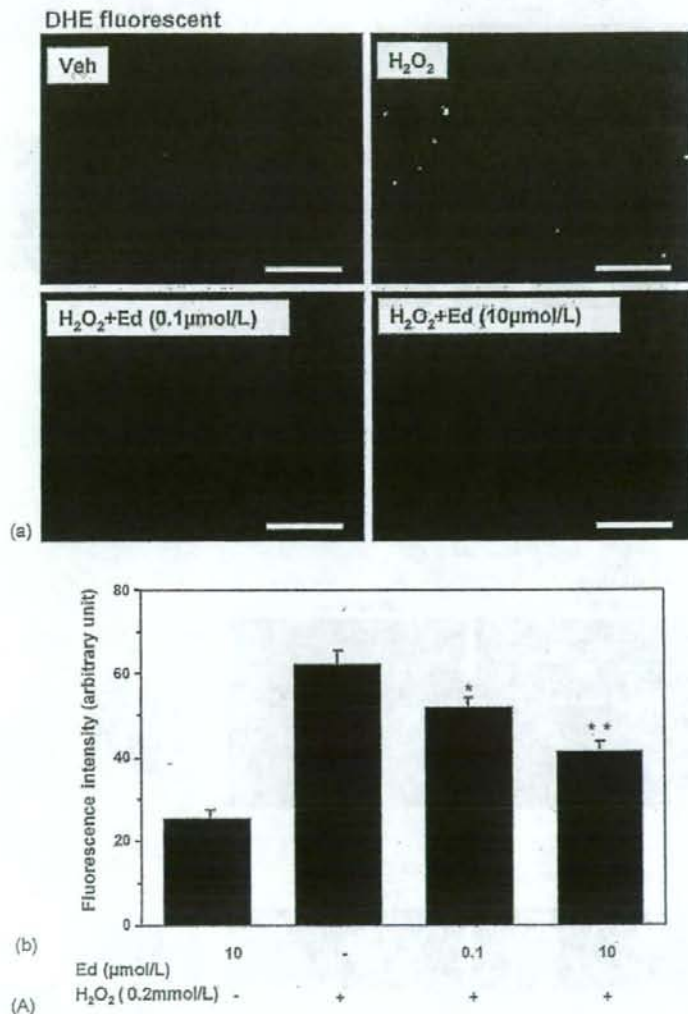


Fig. 2. Effects of edaravone (Ed) on DHE fluorescent (A) and 8-isoprostane formation (B), VCAM-1 expression (C) and 4-HNE expression (D) in cultured EC. Ed or its vehicle was added to the culture medium 24 h before  $H_2O_2$  treatment until assay. DHE fluorescent ( $n=6$ ), 8-isoprostane concentration ( $n=3$ ) and VCAM-1 expression ( $n=3$ ) in the cell lysate were measured 3 h after  $H_2O_2$  treatment. Values are expressed as mean ± S.E.M. Time dependent changes of 4-HNE expression after  $H_2O_2$  treatment was detected by Western blotting. Representative image showed that 4-HNE-Michael protein adducts were accumulated after treatment (D(a)). The major 97 kDa band was measured 4.5 h after  $H_2O_2$  treatment in the presence or absence of edaravone (D(b)). Values are expressed as mean ± S.E.M. ( $n=3$ ). \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs.  $H_2O_2$  (+) + Ed (-).



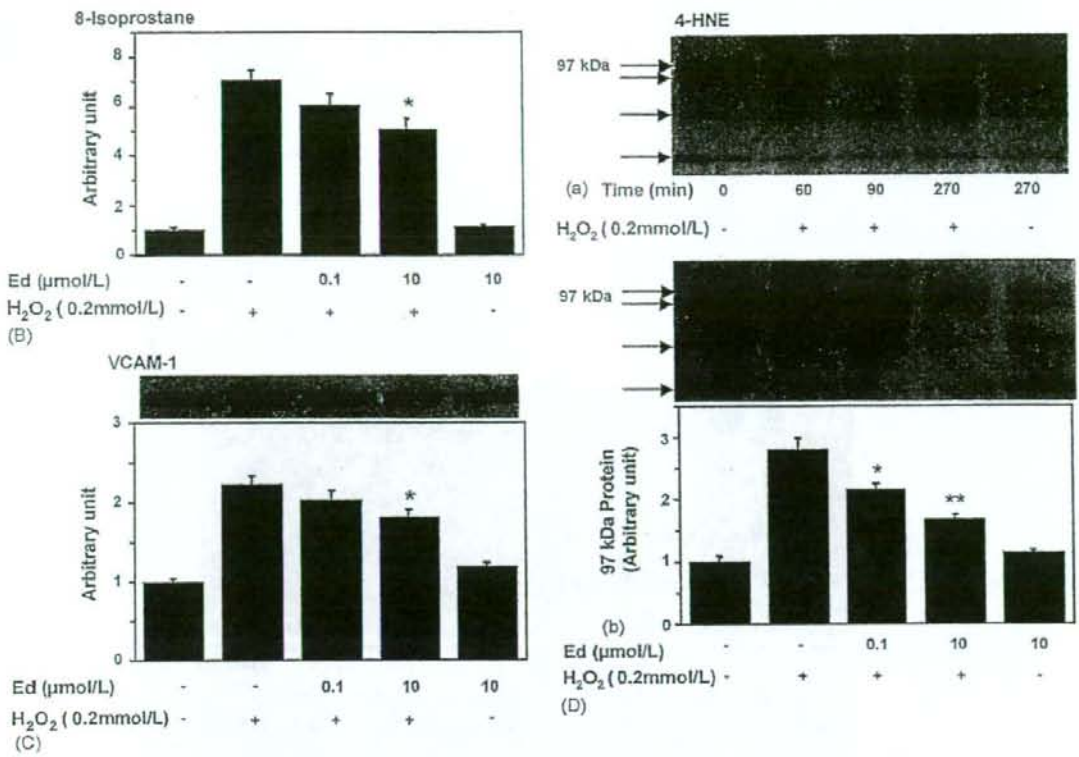


Fig. 2. (Continued).

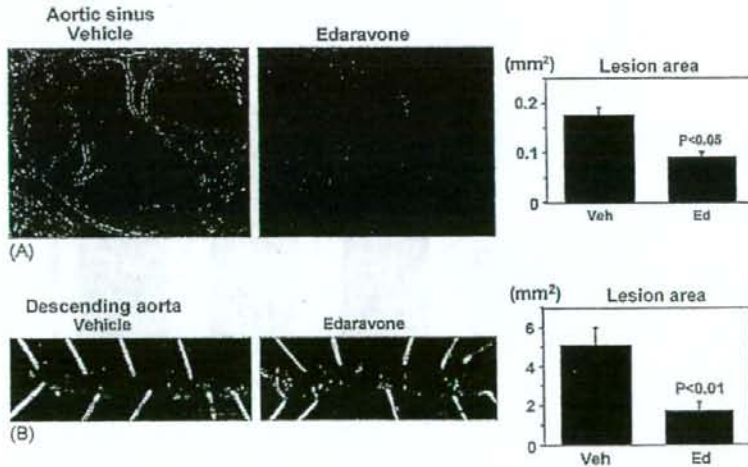


Fig. 3. Effects of edaravone on atherosclerotic lesion in ApoE-KO mice. ApoE-KO mice were fed a high-cholesterol diet for 4 weeks with the administration of edaravone (10 mg/kg daily) or its vehicle by i.p. injection. (A) Oil red O-stained cross-sections of the aortic sinus (bar = 100  $\mu\text{m}$ ) and morphometric analysis of the lesions are shown. (B) Oil red O-stained *en face* specimens of the descending aorta (bar = 5 mm) and morphometric analysis of the lesions are shown. Values are expressed as mean  $\pm$  S.E.M. ( $n = 14$ ).

those in wild-type C57BL/6 mice fed a normal chow, were decreased by edaravone treatment (Fig. 4D and E). Finally, the increase in VCAM-1 expression in the aorta of ApoE-KO mice was attenuated by edaravone as well (Fig. 4F).

#### 4. Discussion

A number of studies have shown that ROS contribute to the pathogenesis of endothelial dysfunction and atherosclerosis formation. In addition to  $O_2^{\bullet-}$  that is predominantly pro-

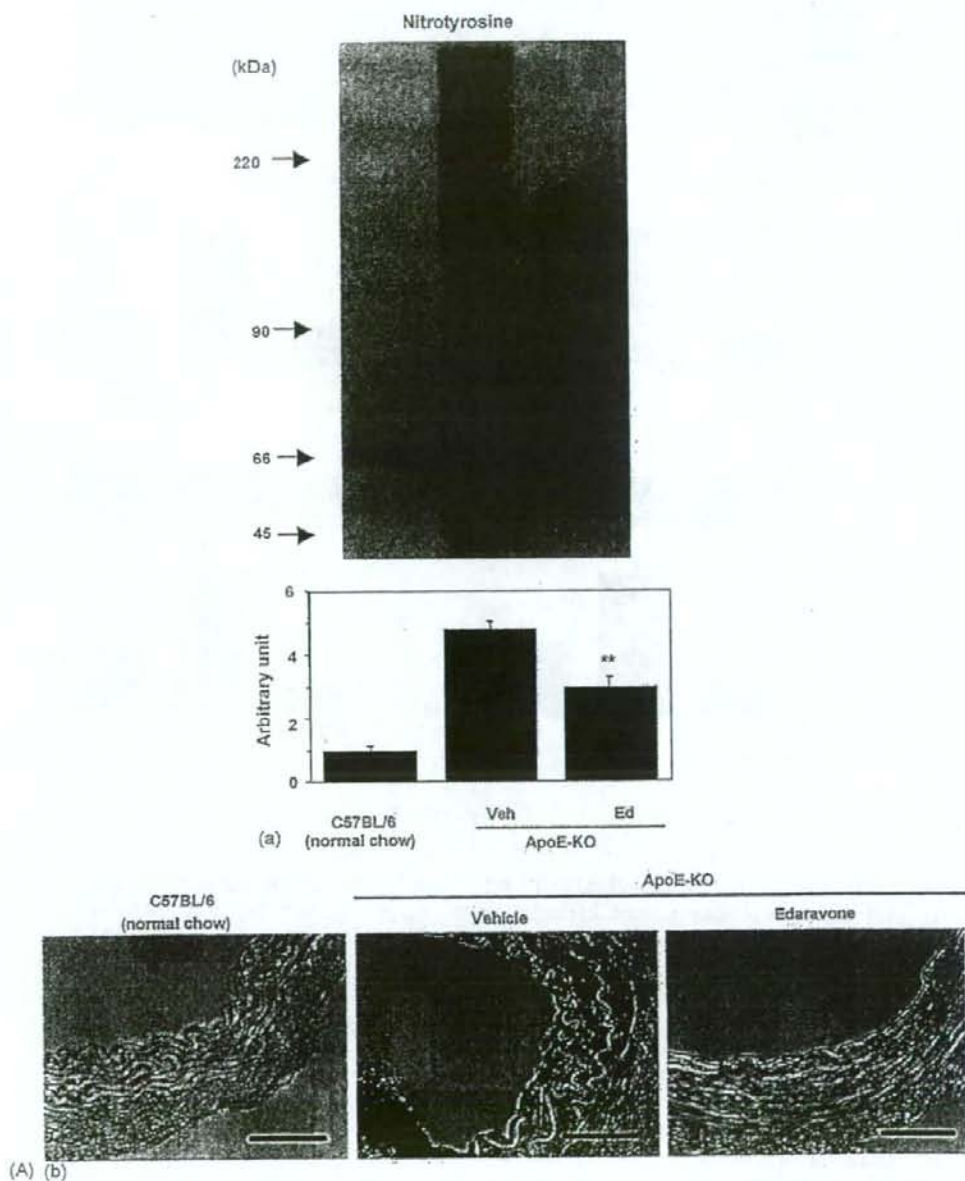


Fig. 4. Effects of edaravone (Ed) on ROS production (A–E) and VCAM-1 expression (F) in ApoE-KO mice. (A) Nitrotyrosine contents in the aorta was examined by Western blot analysis (A(a),  $n=6$ ) and immunohistochemistry (A(b)). Bar = 50  $\mu$ m. (B) Fresh-frozen cross-sections of the aorta were stained with DHE, and representative fluorescent micrographs are shown (bar = 100  $\mu$ m). (C) Superoxide anion in aortic rings was determined using SOD-inhibitable-cytochrome *c* reduction assay ( $n=6$ ). (D) 8-Isoprostane level in mouse plasma was measured with EIA ( $n=6$ ). (E and F) Representative Western blotting for 4-HNE (97 kDa band) and VCAM-1 expression in the aorta and densitometric analysis are shown ( $n=3$ ). Values are expressed as mean  $\pm$  S.E.M. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs. vehicle (Veh). C57/BL6 mice fed a normal chow serve as the control.



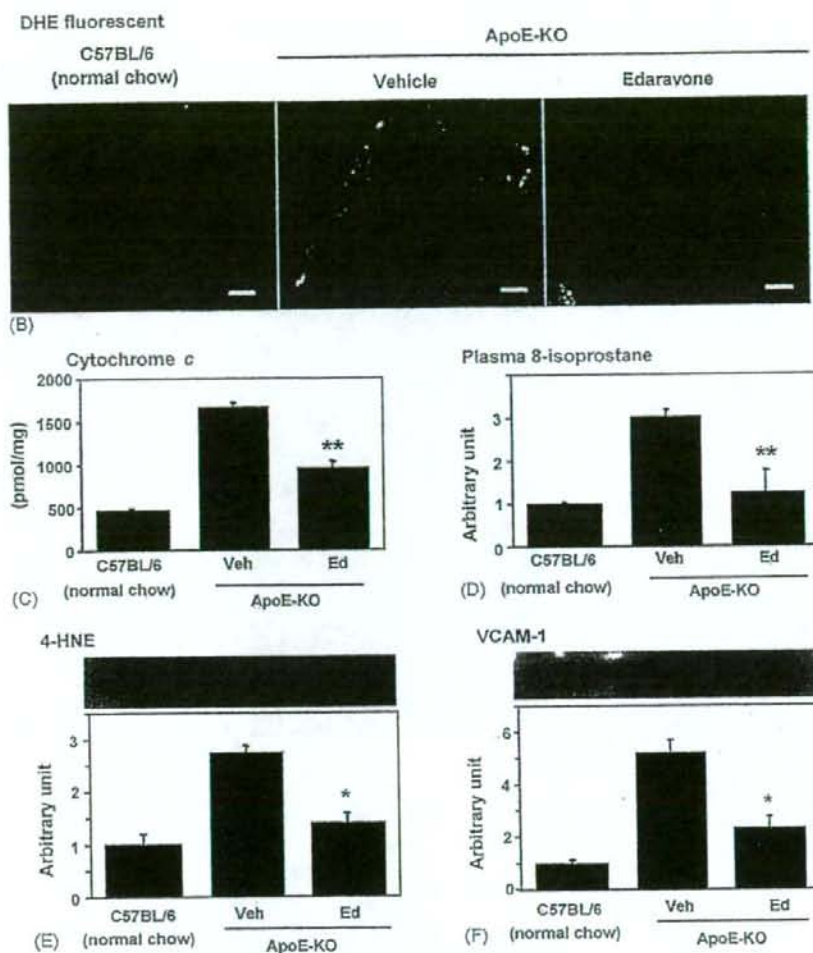


Fig. 4. (Continued).

duced via NAD(P)H oxidase [35],  $\cdot\text{OH}$  as well as  $\text{LOO}\cdot$  [36] and  $\text{ONOO}^-$  [37] play a role in atherogenesis. In particular,  $\cdot\text{OH}$  is extremely strong in terms of oxidative activity and cellular damage [38]. Therefore, it might be essential to scavenge the wide range of ROS for the prevention of atherosclerosis. As a matter of fact, recent clinical trials have denied the protective effects of Vitamin E, which predominantly reacts with  $\text{LOO}\cdot$  [39], on cardiovascular events [18,19].

Edaravone, a potent free radical scavenger with unique properties, works by donating an electron from edaravone anion to free radicals [22]. Edaravone quenches  $\cdot\text{OH}$  and inhibits both  $\cdot\text{OH}$ -dependent and  $\cdot\text{OH}$ -independent lipid peroxidation [22]. Edaravone shows inhibitory effects on both water-soluble and lipid-soluble  $\text{LOO}$ -induced peroxidation systems [22]. Edaravone also inhibits  $\text{ONOO}^-$ -induced tyrosine nitration [22]. These properties are different from those of water-soluble Vitamin C and lipid-soluble Vitamin E.

In the present study, we demonstrated that edaravone suppressed endothelial apoptosis and fatty streak formation. Reduced expression of VCAM-1, a marker of vascular injury and activation [32], were corroborated with these results. In cultured ECs, protein expression of VCAM-1 was induced as early as 3 h after  $\text{H}_2\text{O}_2$  treatment (actually 4.5 h after addition of  $\text{H}_2\text{O}_2$ , Fig. 2C). This is reasonable based on our time course experiments (data not shown), and is consistent with the previous reports that VCAM-1 protein has been induced 4–6 h after cytokine stimulation through an antioxidant-sensitive mechanism [40,41]. Although the experimental conditions were different between the cell culture and animal studies, edaravone inhibited both the rapid induction of VCAM-1 in cultured ECs and the chronic upregulation of VCAM-1 in the aorta of ApoE-KO mice, further supporting the vasoprotective effects of edaravone.

Edaravone has been clinically used as a neuroprotectant in the treatment of ischemic stroke in Japan from 2001. The dose of edaravone used in this study (intraperitoneal injection of 10 mg/kg) has been reported to be comparable to that of intravenous injection in clinical use in terms of plasma concentration [42]. This compound has been reported to preserve endothelial function in ischemic brain [43] and ameliorate ischemia-reperfusion injury in various organs such as kidney [44] and heart [45]. Also, edaravone has been shown to inhibit pressure overload-induced cardiac hypertrophy [42]. To our knowledge, however, the effect of edaravone on atherosclerosis has never been reported till now.

The effects of edaravone on endothelial injury and atherosclerosis were associated with the decrease in ROS production including peroxynitrite, superoxide anion and 8-isoprostane, suggesting the mechanistic role of antioxidant in vascular protection. Edaravone also inhibited the expression of 4-HNE in vascular tissues, further indicating the antioxidant activity and suggesting the signaling cascade leading to endothelial injury, because 4-HNE triggers cellular damages through the MAP kinase pathway as an end-product of ROS [34]. Antioxidant effects of edaravone on lipoproteins were not determined in the present study because of the methodological limitation in mice. It has been reported, however, that edaravone can inhibit oxidative modification of low-density lipoprotein *in vitro* and in rats [46]. Consequently, it is likely that reduced lipoprotein oxidation would have played a role in the anti-atherosclerotic effects of edaravone in ApoE-KO mice. Furthermore, edaravone has been reported to stimulate the expression of endothelial nitric oxide synthase in cultured ECs [46] and the artery [47], leading to the increased production of nitric oxide. Taken together with the effects on peroxynitrite formation, edaravone might synergistically increase the availability of nitric oxide, which exerts vasoprotective and anti-atherosclerotic action.

The effects of edaravone on advanced and complicated lesions of atherosclerosis were not investigated in this study. Neither, the effects on plaque ruptures nor consequent cardiovascular events are known. This study demonstrated that edaravone might be a potential new therapeutic agent for the prevention and treatment of early atherosclerosis. For the purpose of chronic use, however, the innovation of drug preparation for oral administration is necessary. Another application of edaravone might be the prevention of restenosis after percutaneous coronary interventions, since ROS plays an important role in neointimal formation after angioplasty [48]. Intravenous injection of edaravone for several days might inhibit neointimal formation in addition to ischemia reperfusion injury of cardiomyocytes [45]. Taken together, edaravone is expected to show protective effect on ROS-related vascular diseases beyond cerebral infarction.

In summary, edaravone, a free radical scavenger with unique properties, attenuated oxidative stress-induced endothelial damage in rats and early atherosclerosis in ApoE-KO mice in association with the inhibition of ROS formation.

These findings provide new information on the role of ROS in atherogenesis and the therapeutic strategy for atherosclerosis.

## Acknowledgements

We thank Ms. Mariko Sawano for her excellent technical assistance. This study was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Science, Culture and Sports of Japan (13670741), and by Health and Labour Sciences Research Grants (H15-Choju-013, H15-Choju-015 and H17-Choju-046) from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

## References

- [1] Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–26.
- [2] Griendling KK, Sorescu D, Lassegue B, Ushio-Fukai M. Modulation of protein kinase activity and gene expression by reactive oxygen species and their role in vascular physiology and pathophysiology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2175–83.
- [3] Zalba G, San Jose G, Moreano MU, et al. Oxidative stress in arterial hypertension: role of NAD(P)H oxidase. *Hypertension* 2001;38:1395–9.
- [4] Sorescu D, Weiss D, Lassegue B, et al. Superoxide production and expression of nox family proteins in human atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1429–35.
- [5] Spiekermann S, Landmesser U, Dikalov S, et al. Electron spin resonance characterization of vascular xanthine and NAD(P)H oxidase activity in patients with coronary artery disease: relation to endothelium-dependent vasodilation. *Circulation* 2003;107:1383–9.
- [6] Rey FE, Li XC, Carretero OA, Garvin JL, Pagano PJ. Perivascular superoxide anion contributes to impairment of endothelium-dependent relaxation: role of gp91(phox). *Circulation* 2002;106:2497–502.
- [7] Barry-Lane PA, Patterson C, van der Merwe M, et al. p47phox is required for atherosclerotic lesion progression in ApoE(-/-) mice. *J Clin Invest* 2001;108:1513–22.
- [8] Keane Jr JF, Gaziano JM, Xu A, et al. Dietary antioxidants preserve endothelium-dependent vessel relaxation in cholesterol-fed rabbits. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1993;90:11880–4.
- [9] Keane Jr JF, Xu A, Cunningham D, Jackson T, Frei B, Vita JA. Dietary probucol preserves endothelial function in cholesterol-fed rabbits by limiting vascular oxidative stress and superoxide generation. *J Clin Invest* 1995;95:2520–9.
- [10] Lamb DJ, Reeves GL, Taylor A, Ferns GA. Dietary copper supplementation reduces atherosclerosis in the cholesterol-fed rabbit. *Atherosclerosis* 1999;146:33–43.
- [11] Pratico D, Tangirala RK, Rader DJ, Rokach J, FitzGerald GA. Vitamin E suppresses isoprostane generation *in vivo* and reduces atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Nat Med* 1998;4:1189–92.
- [12] Li Z, Iwai M, Wu L, et al. Fluvastatin enhances the inhibitory effects of a selective AT1 receptor blocker, valsartan, on atherosclerosis. *Hypertension* 2004;44:758–63.
- [13] Fennell JP, Brosnan MJ, Frater AJ, et al. Adenovirus-mediated overexpression of extracellular superoxide dismutase improves endothelial dysfunction in a rat model of hypertension. *Gene Ther* 2002;9:110–7.
- [14] Kirk EA, Dinauer MC, Rosen H, Chait A, Heinecke JW, LeBoeuf RC. Impaired superoxide production due to a deficiency in phagocyte NADPH oxidase fails to inhibit atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1529–35.