

認められたが、APOB と HSL は有意な相関を示さなかった。

D. 考察

7つの新規候補座位のうち、5座位については日本人集団においても血清脂質量と強い相関をしめしており、その SNP 遺伝子型の血中脂質量への効果はヨーロッパ人での報告とほぼ一致していた。一方、MVK/MMAB ならびに NCAN/CILP2/PBX4 はそれぞれヨーロッパ人で HDL コレステロール量・LDL コレステロール量と強く相関することが報告されていたが、日本人では有意な相関が認められなかった。このような集団間での結果の不一致は、民族間での生活習慣の差などに加えて、今回新規座位の検証に用いたマーカー SNP と未知の責任多型との連鎖不平衡状態に差異があることに一因しているものと考えられる。真の責任多型を同定するために、より高密度なマーカー SNP セットを用いて周辺ゲノム領域を調査することが望まれる。

E. 結論

ヨーロッパ人で同定された7つの新規血中脂質関連座位のうち、5座位については日本人集団においても血中脂質量と関連していることが明らかになった。これら5座位は日本人における原発性高脂血症の遺伝的リスクの一要素である可能性が示唆される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sone, H., Tanaka, S., Iimuro, S., Oida, K., Yamasaki, Y., Ishibashi, S., Oikawa, S., Katayama, S., Ito, H., Ohashi, Y., Akanuma, Y., Yamada, N.: Waist circumference as a cardiovascular and metabolic risk in Japanese patients with type 2 diabetes. *Obesity*, 2008 Nov 20.
- 2) Sekiya, M., Osuga, JI., Yahagi, N.,

Okazaki, H., Tamura, Y., Igarashi, M., Takase, S., Harada, K., Okazaki, S., Iizuka, Y., Ohashi, K., Yagyū, H., Okazaki, M., Gotoda, T., Nagai, R., Kadowaki, T., Shimano, H., Yamada, N., Ishibashi, S.: Hormone-sensitive lipase is involved in hepatic cholesterol ester hydrolysis. *J Lipid Res* 49(8):1829-1838, 2008.

- 3) Okazaki, H., Igarashi, M., Nishi, M., Sekiya, M., Tajima, M., Takase, S., Takanashi, M., Ohta, K., Tamura, Y., Okazaki, S., Yahagi, N., Ohashi, K., Amemiya-Kudo, M., Nakagawa, Y., Nagai, R., Kadowaki, T., Osuga, J., Ishibashi, S.: Identification of neutral cholesterol ester hydrolase, a key enzyme removing cholesterol from macrophages. *J Biol Chem* 283(48):33357-33364, 2008.
- 4) Tazoe, F., Yagyū, H., Okazaki, H., Igarashi, M., Eto, K., Nagashima, S., Inaba, T., Shimano, H., Osuga, J., Ishibashi, S.: Induction of ABCA1 by overexpression of hormone-sensitive lipase in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 376(1): 111-115, 2008.
- 5) Kawakami, A., Okada, N., Rokkaku, K., Honda, K., Ishibashi, S., Onaka, T.: Leptin inhibits and ghrelin augments hypothalamic noradrenaline release after stress. *Stress* 11(5):363-369, 2008.
- 6) Matsuda, D., Namatame, I., Ohshiro, T., Ishibashi, S., Omura, S., Tomoda, H.: Anti-atherosclerotic activity of triacsin C, an acyl-CoA synthetase inhibitor. *J Antibiot* 61 (5):318-321, 2008.
- 7) Shimano, H., Arai, H., Harada-Shiba, M., Ueshima, H., Ohta, T., Yamashita, S., Gotoda, T., Kiyohara, Y., Hayashi, T., Kobayashi, J., Shimamoto, K., Bujo, H.,

- Ishibashi, S., Shirai, K., Oikawa, S., Saito, Y., Yamada, N. :Proposed guidelines for hypertriglyceridemia in Japan with non-HDL cholesterol as the second target. *J Atheroscler Thromb* 15(3):116-121, 2008.
- 8) Inaba, T., Yagyu, H., Itabashi, N., Tazoe, F., Fujita, N., Nagashima, S., Okada, K., Okazaki, M., Furukawa, Y., Ishibashi, S.: Cholesterol reduction and atherosclerosis of inhibition by bezafibrate in low density lipoprotein receptor knockout mice. *Hypertens Res* 31(5):999-1005, 2008.
- 9) Iwazu, Y., Muto, S., Fujisawa, G., Nakazawa, E., Okada, K., Ishibashi, S., Kusano, E.: Spironolactone suppresses peritubular capillary loss and prevents deoxycorticosterone acetate/salt-induced tubulointerstitial fibrosis. *Hypertension* 51(3):749-754, 2008.
- 10) Kusaka, I., Nagasaka, S., Horie, H., Ishibashi, S.: Metoformin, but not pioglitazone, decreases postchallenge plasma ghrelin levels in type 2 diabetic patients: a possible role in weight stability? *Diabetes Obes Metab* 10(11):1039-1046, 2008.
- 11) Kawano, M., Nagasaka, S., Yagyu, H., and Ishibashi, S.: Pitavastatin decreases plasma pre β 1-HDL concentration and might promote its disappearance rate in hypercholesterolemic patient. *J Atheroscler Thromb* 15(1):41-46, 2008.

2. 学会発表

- 1) 中山一大、Lkhagvasuren Munkhtulga、柳沢佳子、宇津見七海、熊田真樹、後藤孝也、香川靖雄、岩本禎彦：アジア・太平洋地域の民族集団における *MLXIPL* Gln241His 多型と血中脂質の関連性. 日本人類遺伝学会第 53 回大会, 横浜, 2008 年 9 月 27 日—30 日. (抄録集 p172)

G. 知的所有権の取得状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
林 登志雄	老化的自然科学他	井口昭久/林 登志雄/余 沢雲	現代老年医学 (これからの老年学:中国語版)	雲南人民出版社/雲南出版集团公司	中国	2008	3-34
林 登志雄	老年病の臨床 — 高齢者の主要な疾患		老年医学テキスト 日本老年医学会	Medical View 社	東京	2008	74-82
衛藤雅昭 服部由香 齊藤美恵子	糖尿病 大規模臨床試験 スタチン系薬剤	尾前照夫	大規模臨床試験	日本臨床社	大阪	2008	P675-679

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shinji Yokoyama	HDL Biogenesis and Cellular Cholesterol Homeostasis. <i>Annals of Medicine</i>	<i>Annals of Medicine</i>	40	29-38	2008
Mohammad Anwar Hossain, Maki Tsujita, Frank J. Gonzalez, Shinji Yokoyama	Effects of Fibrate Drugs on Expression of ABCA1 and HDL Biogenesis in Hepatocytes	<i>J. Cardiovasc. Pharmacol.</i>	51	258-266	2008
Wei Hu, Sumiko Abe-Dohmae, Maki Tsujita, Noriyuki Iwamoto, Osamu Ogikubo, Takanobu Otsuka, Yosataka Kumon, Shinji Yokoyama	Biogenesis of High Density Lipoprotein by Serum Amyloid A is Dependent on ATP-Binding Cassette Transporter A1- in the Liver <i>in vivo</i>	<i>J. Lipid Res.</i>	49	386-393	2008
Yuko Nagayasu, Jin-ichi Ito, Tomo Nishida, and Shinji Yokoyama	Fibroblast Growth Factor-1 for Biogenesis of Apolipoprotein E-High Density Lipoprotein is Down-Regulated by Long-Time Secondary Culture	<i>J. Biochem.</i>	143	611-616	2008
Rui Lu, Reiji Arai, Chisato Ito-Osumi, Noriyuki Iwamoto and Shinji Yokoyama.	ApoA-I Facilitates ABCA1 Recycle/Accumulation to Cell Surface by Inhibiting Its Intracellular Degradation	<i>Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.</i>	28	1820-1824	2008
Tomoko Nishimaki-Mogami 1, Norimasa Tamehiro, Yoji Sato, Kei-ichiro Okuhira, Kimie Sai, Hiroyuki Kagechika, Koichi Shudo, Sumiko Abe-Dohmae, Shinji Yokoyama, Yasuo Ohno, Kazuhide Inoue and Jun-ichi Sawada	The RXR agonists PA024 and HX630 have different abilities to activate LXR/RXR and to induce ABCA1 expression in macrophage cell lines.	<i>Biochem. J Pharmacol.</i>	76	1006-1013	2008
Tamio Teramoto, Yasuo Ohashi, Noriaki Nakaya, Shinji	Novel practical risk prediction tools for coronary heart disease in mild to moderate hypercholesterolemia in	<i>Circulation Journal</i>	72	1569-1575	2008

Yokoyama, Kyoichi Mizuno5, Haruo Nakamura, for the MEGA Study Group	Japan: Originated from the MEGA Study Data				
Noriyuki Iwamoto, Sumiko Abe-Dohmae, Rui Lu, and Shinji Yokoyama	Involvement of Protein Kinase D in Phosphorylation and Increase of DNA Binding of Activator Protein 2 to Down-Regulate ATP-Binding Cassette Transporter A1. Arterioscl.	Arterioscl. Thromb. Vas. Biol.	28	2282-2287	2008
Jiang M, Bujo H, Ohwaki K, Unoki H, Yamazaki H, Kanaki T, Shibasaki M, Azuma K, Harigaya K, Schneider WJ, Saito Y.	AngII - stimulated migration of vascular SMC is dependent on LR11 in mice.	J. Clin. Invest.	118	2733-2746	2008
Kawamura T, Murakami K, Bujo H, Unoki H, Jiang M, Nakayama T, Saito Y.	Matrix metalloproteinase-3 enhances the free fatty acids-induced VEGF expression in adipocytes through toll- like receptor 2.	Exp. Biol. Med (Maywood).	233	1213-1221	2008
Unoki H, Bujo H, Jiang M, Kawamura T, Murakami K, Saito Y.	Macrophages regulate tumor necrosis factor-alpha expression in adipocytes through the secretion of matrix metalloproteinase-3.	Int. J. Obes.	32	902-911	2008
Yamashita S, Hbujo H, Arai H , et al	Long-term probucol treatment prevents secondary cardiovascular events: a cohort study of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in Japan	J Atheroscler Thromb	15	292-303	2008
Shimano H, Arai H , Harada-Shiba M, et al	Proposed guidelines for hypertriglyceridemia in Japan with non-HDL cholesterol as the second target	J Atheroscler Thromb.	15	116-21	2008
Komori H, Arai H , et al	Co-expression of CLA-1 and human PDZK1 in murine liver modulates HDL cholesterol metabolism	Arterioscler Thromb Vasc Biol,	28	1298-303	2008
荒井秀典	脂質代謝異常症の分子疫学 日 本人の血清脂質	ホルモンと 臨床	56巻 3号	235-240	2008
荒井秀典	フィブラートの効果 VA-HITを 中心に	成人病と生 活習慣病	38巻 2号	180-184	2008
S.Yamashita, H.Bujo, H.Arai, M.Harada- Shiba, S.Matsui, M.Fukushima, Y.Saito, T.Kita, Y.Matsuzawa	Long-term probucol treatment prevents secondary cardiovascular events; a cohort study of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in Japan.	J Atheroscler Thromb	15(6)	292-303	2008
K.Tsubakio- Yamamoto, F.Matsuura, M.Koseki, H.Oku, J.C.Sandoval, M.Inagaki, H.Nakaoka, R.Kawase, M.Yuasa- Kawase, D.Masuda, T.Ohama, Y.Nakagawa-Toyama, M.Ishigami, M.Nishida, S.Kihara, I.Shimomura, S.Yamashita	Adiponectin prevents atherosclerosis by increasing cholesterol efflux from macrophages	Biochem Biophys Res Commun	375(3)	390-394	2008

D.Masuda, K.Hirano, H.Hirano, J.C.Sandoval, R.Kawase, M.Yuasa-Kawase, Y.Yamashita, M.Takada, K.Tsubakio-Yamamoto, Y.Tochino, M.Koseki, F.Matsuura, M.Nishida, T.Kawamoto, M.Ishigami, M.Hori, I.Shimomura, S.Yamashita	Chylomicron remnants are increased in the postprandial state in CD36 deficiency	J Lipid Res	2008 Aug 27. [Epub ahead of print]		2008
Okazaki H, Igarashi M, Nishi M, Sekiya M, Tajima M, Takase S, Takanashi M, Ohta K, Tamura Y, Okazaki S, Yahagi N, Ohashi K, Amemiya-Kudo M, Nakagawa Y, Nagai R, Kadowaki T, Osuga J, Ishibashi S.	Identification of neutral cholesterol ester hydrolase, a key enzyme removing cholesterol from macrophages.	J Biol Chem.	28;283(48)	33357-64	2008 Nov
Tazoe F, Yagyu H, Okazaki H, Igarashi M, Eto K, Nagashima S, Inaba T, Shimano H, Osuga J, Ishibashi S.	Induction of ABCA1 by overexpression of hormone-sensitive lipase in macrophages.	Biochem Biophys Res Commun	7;376(1)	111-5	2008 Nov
Kawano M, Nagasaka S, Yagyu H, Ishibashi S.	Pitavastatin decreases plasma prebeta1-HDL concentration and might promote its disappearance rate in hypercholesterolemic patients.	J Atheroscler Thromb.	15(1)	:41-6	2008 Feb
Hotta K, et. al.	Variations in the FTO gene are associated with severe obesity in the Japanese	J Hum Genet.	53(6)	546-53	2008
Hotta N, et. al.	Stratified analysis for selecting appropriate target patients with diabetic peripheral neuropathy for long-term treatment with an aldose reductase inhibitor, eprestat.	Diabet Med.	25(7)	818-25	2008
Tanaka K, et. al.	Reduction in the recurrence of stroke by eicosapentaenoic acid for hypercholesterolemic patients: subanalysis of the JELIS trial	Stroke	39(7)	2052-58	2008
Itakura H, et. al.	Relationship between coronary events and serum cholesterol during 10 years of low-dose simvastatin therapy-Long-term efficacy and safety in Japanese patients with hypercholesterolemia in the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT) extension 10 study, prospective large-scale observational cohort study	Circ J	72	1218-24	2008
Tanimura K, et. al.	Association of serum apolipoprotein B48 level with the presence of carotid plaque in type 2 diabetes mellitus.	Diab Res Clin Pract	81	338-44	2008
Hotta K, et. al.	INSIG2 gene rs7566605 polymorphism is associated with severe obesity in Japanese.	J Hum Genet.	53(9)	857-62	2008

Saito Y, et. al.	Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: Sun-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS)	Atherosclerosis	200(1)	135-40	2008
Ishii S, et. al.	Triiodothyronine (T3) stimulates food intake via enhanced hypothalamic AMP-activated kinase activity.	Regul Pept.	151(1-3)	164-9	2008
Nakagawa K, et. al.	Validation of an ion trap tandem mass spectrometric analysis of mulberry 1-deoxynojirimycin in human plasma: application to pharmacokinetic studies.	Biosci Biotechnol Biochem.	72(8)	2210-3	2008
Ibusuki D, et. al.	Preparation of pure lipid hydroperoxides	J Lipid Res	49	2668-2677	2008

现代老年学

老年病的治疗与陪护

LAONIANBINGDE ZHILIAOYUPEIHU

[日] 井口昭久 / 著 余泽云 张杰 余泽明 / 译

云南出版集团公司
云南人民出版社

中文版序言

无论什么时代都会有老人存在，最近几年日本开始认真考虑老人问题。根据2007年4月日本厚生省统计情报，65岁以上人口比例已经超过20%。

过去，老年人的衰老、老化、死亡总被当成阴暗面，现在却出现了研究老年人的热潮，对老年人的生活、生存意义、老年人的作用、生存质量（QOL）等正进行着较为深入的研究。但读者中也许会有不少人对我们论述这个问题感到疑惑吧？笔者就是想从科学的角度，对有关老年人的知识进行解惑答疑才编著了这本书。

首先要明确一个概念：何谓陪护？

陪护是指从事生活护理干预的相关工作，这个职业已经是日本的一个重要行业，中国对该职业的管理尚不充分。它包括在各级医疗机构中广泛使用的“护工”、“家庭护士”以及社区医疗服务站中的工作人员、疗养院里的“陪护理疗师”等。

所谓老年学是包括医学、生物学、社会学在内的、涵盖范围很广的老年学问。本书从开阔的视野出发，从自然科学到社会科学，列举了寿命、老化、老年人的疾病、陪护、福利等方面的知识，谋求在各学科发展的同时，能够实现信息互通，对过去知之甚少的医疗、陪护、福利等领域之间的关系加以重视。

人类总在探寻长生不老，过去有很多科研人员总想揭开决定衰老的原因及决定寿命的主要因素之谜。尽管这个理想目前仍然是一个梦，但相信随着老年科学研究成果的不断进步，我们正在接近揭开生命之谜。本书将在第一章“老化的自然科学”中阐明迄今为止对此问题的研究成果以及在哪些方面有新的发现。

第二章“老年医疗”和第三章“老年人的疾病”横向地将原来都是独立专科的内科、外科、整形外科等科室，以及内科中的循环、呼吸、消化等串联起来阐述对老年人疾病的诊治和护理。由于一位老人可以同时患有多种疾病，一旦患病没有希望完全治愈，护理和陪护将贯穿整个治疗的始终。在此过程中，单单靠某个医疗机构中的某一位专家是不能独自完成的，这是临床实情。

第四章“陪护、医疗、福利”是由身处临床一线的医务人员执笔，介绍在工作实践中，护理老年人存在的问题及如何更好地去处理等知识。

本书面对的读者群是医学院师生、医院医生、护士及与医疗福利、保险行业等相关的人群，也包括老年朋友们。希望本书能成为您枕边的普及性医学知识读物。

从生存率曲线来看, 65 岁以上者谁都有可能在未来的 20~30 年里死亡, 虽然, 当今的时代比以往任何时候都更适于人类生存, 不必考虑死亡的威胁。但是, 每个人都会老的, 希望本书对正在走向老年的、有忧郁感的人群也有帮助。

最后, 衷心感谢对出版本书给予大力帮助的日本名古屋大学出版社的村井美惠子女士、神馆健司先生、中国云南人民出版社的李银和先生以及昆明保元堂药业公司段兴先生。

井口昭久 林登志雄 余泽云 张杰 余泽明

2007 年 5 月 18 日

四 近来引起关注的激素：

1. 心钠素 (HANP)

心钠素最初是当心脏受到巨大负荷压力时从心房分泌出来。一旦心房负荷状态上升，出现心功能不全、心房纤颤、瓣膜病等时，它就增多，被作为针对心功能不全的治疗药。

2. 脑钠素 (BNP)

出现心房负荷时，它主要是从心室分泌出来。在1996年住院病人中，将此项目作为心功能不全的检查项目，确定是正确的。已经明确它可以随着心脏负荷增加而分泌增加，可因心肌梗塞、心功能不全、瓣膜病等而增加。近年对心功能不全的评价，HANP和BNP显示出其临床意义，与心肌梗塞及心功能不全的重症度呈正相关。有报道指出随着心功能的改善其也下降。

3. 褪黑素 (melatonin)

褪黑素是从松果体分泌的激素，其能够抑制光对眼睛的刺激，随着年龄增加而分泌量减少，一天中变化也明显，白天少而夜间多。已经发现它有氧自由基清除剂的作用、免疫复活作用、降低血压、减慢心率等抗肾上腺作用及抗惊厥作用、缓解肌肉痉挛作用、抗高脂血症作用、抗癌作用、抗阿尔茨海默病等作用。由于给予量多时有催眠作用，所以对分泌褪黑素少的高龄者施予补充激素疗法对失眠有效。另外，少量给予这种疗法也有调节作用，对于远距离乘飞机飞行引起的时差综合征、夜间值班的换班综合征、睡眠时相中慢波睡眠迟不能很好睡眠的睡眠相后退综合征等，此疗法可以作为体内生物钟调节障碍者的调节睡眠药。

◆ 第三节 NO 与老化

引起大气污染的因素之一是一氧化氮 (NO)，在生物体内也产生出来，显示出其多姿多彩的生理活性。动脉硬化性疾病、记忆障碍、恶性新生物增生转移等多种疾病，均与这种气体分子有关。NO 最早是 1980 年有报告指出，在用血管标本作的乙酰胆碱的收缩反应中，血管内皮细胞这一层细胞，是产生引起注意的 Furchgott 内皮迟缓因子 (EDRF)。其后，1987 年笔者 (井口昭久教授) 的恩师 Ignarro 等报告 EDRF 即是 NO，呼吁所有从事生命科学研究的人员应更加加以关注。两位教授 (Furchgott, Ignarro) 于 1998 年获得诺贝尔医学生理学奖。

NO 是由 NO 合成酶使精氨酸与氧发生反应而生成的。如图 I-3-1 所示。

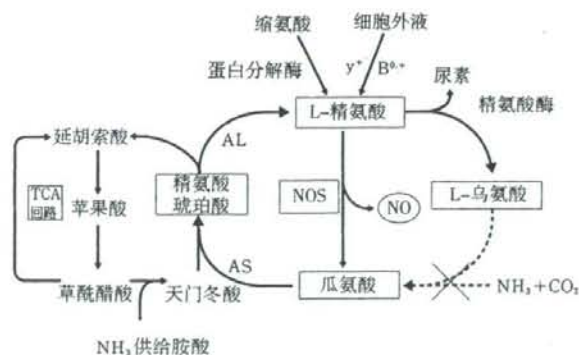


图 I-3-1 NO 合成酶 (NOS) 与精氨酸代谢

NOS-1 (神经型)、NOS-2 (诱导型)、NOS-3 (血管内皮型) 共 3 型，由于显示出对神经间的传导、血管紧张度的调节、抑制细胞增殖、防御细胞毒性等功能而对细胞、组织、脏器有多种应答作用。NO 由于是气体，容易向细胞间及细胞内转移，不介入受体而直接作用于目标蛋白。原来已知的激素、神经递质、生长因子、细胞因子等物质，是与之完全不同的类型。有关 NO 的研究，现在大家都在竭尽全力研究，世界上论文的 1% 英文论文都与 NO 有关。1995 年建立了各 NOS 遗传因子老鼠研究模型，发现 NOS-1 缺损时老鼠的幽门狭窄，NOS-2 缺损的老鼠容

易被感染，NOS-3 缺损则发现会发生高血压。这些情况只是比设想的要轻一些，可能是被残留的 NOS 其他型来代偿，（这种情况）很有意义。说起来，“NO 到底是好的还是坏的”？由于 NO 作用复杂，我们未知的东西还很多，这里只能从老化这个角度来谈对生理性老化（年龄增加）与 NO 的认识，更进一步想阐述病理性老化（各种疾病，特别是生活习惯病）与 NO 的关系。

一 NO 与生理性老化

NO 的反应由于年龄增加而降低这类报告很多。NOS-3（内皮型）引起的血管扩张反应，在动物模型中随着年龄增加而降低。对于人体而言，依赖血管内皮的充血反应发生时，腕动脉血管扩张，作用于冠状动脉的乙酰胆碱等会引起血管扩张反应，然而，老年人这种反应会降低。NOS-2 会引起进行性动脉硬化，在血管内壁和老年人的支气管等处出现，随着年龄增加在若干脏器会慢慢发生类炎症变化。NOS-1 已经明确其在海马区增强长期记忆和调节小脑平衡，但随着年龄增加，这种功能显示出有降低的可能性。另外，已经了解非肾上腺素、非胆碱的自律性神经（含 NOS-1）释放出 NO，维持男性性功能，特别是勃起功能，随着年龄增加有降低倾向。

二 NO 与病理性老化

伴随年龄增加，也增加多种疾病（病理性老化），NO 的分泌变化起着较大的作用。今列举主要变化：

1. 动脉硬化、心血管疾病

已经发现 NO 属于血管内皮松弛因子，更进一步研究血管，发现它在高血压和动脉硬化症时会有改变，血管内的 NO 内皮依赖性松弛反应下降。如图 I-3-2 所示。

氧化 LDL 的脂蛋白和继发性高血压症的一部分人，甲胺增加，使这种直接的松弛反应降低。NO 除了使血管松弛之外，还有抑制血球、平滑肌细胞的游走、增殖和抑制血小板凝集等多种作用，直接参与动脉硬化的进展，起抑制作用。另外，认为除降低高血压症的松弛反应外，对高血压的继发证也可能有作用。近来还发现在血管内皮，有前列腺素这种松弛因子和内羟基丙氨酸这样的收缩因子，各有其分布与作用。NO 还有调节肾循环、肾小球滤过率、排泄 Na 的作用，在肾小球肾炎、肾功能不全、糖尿病性肾病等疾病的进程中，起着重要的作用。

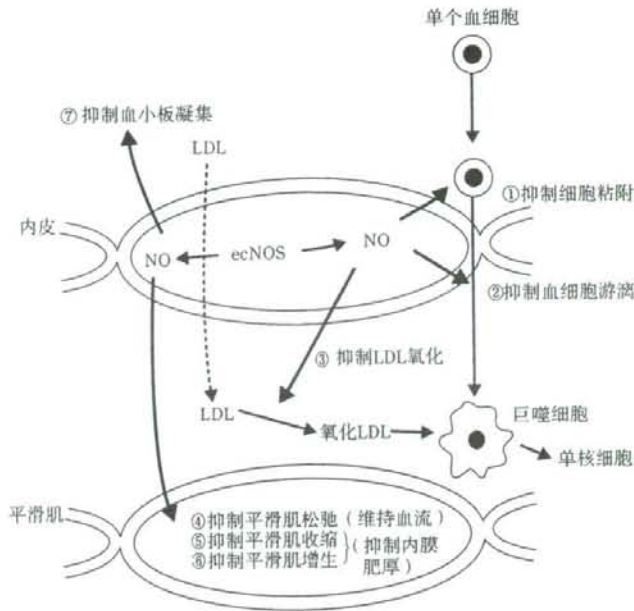


图 I - 3 - 2 血管内皮产生的 NO 抗动脉硬化作用

2. 感染与胶原疾病

已经发现 NO 有出乎预料之外的对多种病原体（细胞内寄生菌、真菌、寄生虫及病毒等）有防御作用。对于慢性风湿性关节炎，发现在它的关节滑膜局部，NOS-2 过多，NO 亢进性产生。

3. 恶性肿瘤

恶性肿瘤的基因疗法，在模型研究中发现其能够使 NO 产生过剩的病理生理性作用。在生病时，细胞因子诱发大量产生 NO，发生循环功能不全。这种诱发 NO 产生的机体反应机制，存在于癌细胞和宿主之间。巨噬细胞产生 NO，有抑制某种肿瘤细胞增生的作用。其机理可能是线粒体功能濒死酶、Fe-s 携带酶被抑制和 DNA 合成障碍。另外，有报告指出：对实验大鼠注入 NOS-2，血管成形明显，肿瘤增殖也加快。因此，NO 被认为对肿瘤有两面性。

4. 脑血管障碍

对于缺血性脑细胞而言，NO 是抑制还是可加剧它的损伤，迄今为止尚无定论。（是黑是白，有抑制还是加剧损伤）莫衷一是。在临床上，已经发现 NO 与蛛网膜下腔出血后的脑血管牵缩有关。

5. 性功能障碍

NO 的发现, 使阳痿的病理得以阐明, 已经开发出枸盐酸类新药伟哥 (商品名: 白阿古拉)。

6. 记忆障碍

NO 在中枢神经产生, 生理状态下, 有神经递质样作用, 作为细胞内的第二信使工作。同时, 也是诱发神经释放可逆性递质之一。能增强长期记忆 (海马), 发现也与谷氨酰胺酸诱发的神经障碍有关。

作者姓名一览表

井口昭久	内藤通孝	小池晃彦	加纳初世	林登志雄
梅恒宏行	葛谷雅文	下方浩史	浅井干一	中尾诚
田岛念久木	尾原敏夫	安藤富士子	若园尚美	三浦悟
铃木裕介	伊葛弘之	武藤惠美子	中村了	上田宗
后藤百万	冈村菊夫	高士宗久	三浦久幸	野村秀树
神田茂	掘尾直市	植田广海	泽木佳弘	服部文子
益田雄一郎	泽田清方	袖井孝子	武田久美子	宫田和明
镰田ケイ子	森扶由彦	鸟野猛	冈本祐三	大曾根宽
植田和正	星野一正	日野原重明	野口晴子	川刘孝一
远藤英俊	小川修	岩田充永	伊藤いづみ	

改訂第3版

老年医学テキスト

社団法人日本老年医学会 編

Textbook of Geriatric Medicine



MEDICAL VIEW

◆執筆者(掲載順)

- 折茂 肇 健康科学大学学長
- 小澤利男 東京都老人医療センター名誉院長
- 井口昭久 愛知淑徳大学医療福祉学部福祉貢献学科教授
- 三木哲郎 愛媛大学大学院医学系研究科加齢制御内科学教授
- 大内尉義 東京大学大学院医学系研究科加齢医学教授
- 丸山直記 東京都老人総合研究所副所長
- 下方浩史 国立長寿医療センター疫学研究部部長
- 名倉 潤 愛媛大学大学院医学系研究科加齢制御内科学講師
- 林 登志雄 名古屋大学大学院医学系研究科老年科学講師
- 佐々木英忠 秋田看護福祉大学学長
- 梅垣宏行 名古屋大学大学院医学系研究科老年科学
- 新井富生 東京都老人医療センター臨床病理科医長
- 荒木 厚 東京都老人医療センター内分泌科部長
- 三高千恵子 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科救命救急医学准教授
- 田中 誠 仙台往診クリニック
- 井藤英喜 東京都老人医療センター院長
- 遠藤英俊 国立長寿医療センター包括診療部長
- 村嶋幸代 東京大学大学院医学系研究科地域看護学教授
- 長野宏一朗 東京大学医学部附属病院地域医療連携部講師
- 秋下雅弘 東京大学大学院医学系研究科加齢医学准教授
- 鳥羽研二 杏林大学医学部高齢医学教授
- 飯島 節 筑波大学大学院人間総合科学研究科生涯発達専攻教授
- 荒井啓行 東北大学加齢医学研究所加齢老年医学研究分野教授
- 武田雅俊 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教授
- 犬塚 貴 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学教授
- 神崎恒一 杏林大学医学部高齢医学准教授
- 保住 功 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学准教授
- 林 泰史 東京都リハビリテーション病院院長
- 鈴木隆雄 東京都老人総合研究所副所長

3 老年病の臨床

1 高齢者の主要な疾患

KeyPoint

- ▶ 高齢者は多くの疾患をかかえ、その病態は若年者とは大きく異なる
- ▶ とくに急増する後期高齢者は、生理的老化、老年症候群、疾患(老年病)を総合的に診療する必要がある
- ▶ 後期高齢者医療のエビデンスも増えてきており、診療に反映すべきである

高齢者は多くの疾患をかかえ、またその病態は若年者とは大きく異なる。後期高齢者人口が全人口の10%を超え、後期高齢者医療制度が創設されるなか、主治医制度の必要性がうたわれている。主治医として専門科ごとの垣根や医療と介護の境界を設けず、高齢者に総合的全身的医療(介護)を継続して提供していこうとするものである。本テキストは、症候論(老年症候群)、高齢者総合機能評価、介護保険といった項目にも多くのページをさくが、これは各疾患に対する理解、知っておかねばならない高齢者での特徴を軽視するものではない。老年科専門医は、一般に内科認定医(可能なら専門医)としての内科疾患一般に対する知識に加えて、各疾患の高齢者での特徴—とくに診断、治療を良く理解したうえで実践する必要がある。老年科医の実践の場も、外来に限らず、在宅医療の現場、急性期病棟、そして介護施設、療養型病床と幅広い。後期高齢者のEBMは少なく、症例そして現場の状況にあわせてcase by caseで診療にあたらねばならない事情もそれを後押しする。しかし最近では、少数例ではあっても質の高い検討が報告され、老年医学関連雑誌のレベル(Impact factorなど)も年々上昇している。老年科専門医はつねに、最新の知見を学びつつ目の患者にとって最良の診療を目指すべきだと考える。各病態の特徴、対応法に関しては次項以降を参照し理解していただきたい。本項では、高齢者に頻度が高く経験の必要な主要疾患を提示する(表1)とともに、紙面の関係で2, 3の疾患についてのみ、解説を加える。ほかの疾患についてはキーワードを一部呈示するのみとするが、後述の各論および成書(p.64; 文献1, 2)を参考にして頂きたい。なお、略語の説明もp.64に提示した文献に記されている。

表1 高齢者に頻度が高い疾患

多くは症状が非定型的、非可逆的で、診療、治療に留意が必要。

#1. 精神神経疾患	
① 脳血管障害	脳梗塞が多い。超高齢者はアミロイドアンギオパシーよりの出血もある。
② 認知症関連疾患	アルツハイマー型認知症、老年症候群の項も参照、レビー小体病を約10%に認める。
③ パーキンソン病	アルツハイマー型老年認知症、レビー小体病との合併。(動脈硬化性)パーキンソン症候群との鑑別。Yahr分類
④ うつ病	仮面うつ病。GDS-15などの評価。SSRI, SNRIの普及
#2. 呼吸器疾患	
⑤ 肺炎	市中感染、院内感染、誤嚥、抗生剤の選択
⑥ 慢性閉塞性肺疾患	胸部CT所見、肺機能、包括的呼吸リハビリテーション
⑦ 肺結核	早期診断、再発、感染性
⑧ 肺癌	治療法を考慮したうえで(組織)診断、胸腔鏡下手術、PET-CT
#3. 循環器疾患	
⑨ うっ血性心不全	本文参照
⑩ 虚血性心疾患	非典型的な症状、Interventionの有用性、無症候性心筋虚血、MSCT (multi-slice CT)
⑪ 高血圧症	extreme dipper, 高齢者用ガイドライン
⑫ 不整脈	心房細動 脳梗塞、心不全の原因。ワーファリン適切使用
#4. 消化器疾患	
⑬ 消化性潰瘍	ピロリ菌除菌。AGML (急性胃粘膜病変)との関連
⑭ 胃食道逆流症	頻度上昇。治療方針。Savary&Miller分類, PPI, 胸痛
⑮ 薬剤誘発性消化器障害	NSAIDs, 抗生物質, 薬剤性肝障害
⑯ 悪性腫瘍	PEIT, MRCP, 膵臓癌-硬膜外鎖痛法
#5. 腎泌尿器疾患	
⑰ 慢性腎不全	3大原因、クレアチンクリアランスの推定、尿希釈能の低下、透析合併症
⑱ 前立腺癌	診断法、病分類と治療法
#6. 内分泌代謝疾患	
⑲ 糖尿病	高齢者では合併症として大血管障害も重要。低血糖と認知症の関係。非ケトン性高浸透圧昏睡
⑳ 甲状腺疾患	機能低下症、慢性甲状腺炎
㉑ 高脂血症	本文参照
#7. 骨運動器疾患	
㉒ 骨粗鬆症	診断基準。骨量を維持する薬剤と増加する薬剤。骨折との関係。ヒッププロテクター
㉓ 慢性関節リウマチ	高齢発症の特徴。早期診断法、活動性に応じた治療法、抗TNF α 抗体
#8. 血液免疫疾患	
㉔ 多発性骨髄腫	Durieの分類
㉕ 悪性リンパ腫	非ホジキン病, T細胞型, B細胞型
㉖ 骨髄異形成症候群	疾患概念、病型分類

#3-⑨ うっ血性心不全

心臓の加齢変化を基盤として動脈硬化(心筋梗塞等)、高血圧(左室肥大から拡張不全)、組織変性(洞不全症候群、心房細動)が加わり生じる。糖尿病性心筋症(diabetic cardiomyopathy)も重要である。80歳代で10%が罹患し急性期死亡率は10~30%に及ぶ。40%以上が拡張不全型で心超音波検査では正常収縮である。感染症、貧血、発熱、腎不全、過労、輸液過剰、薬剤などが誘因となる。食思不振やせん妄なども呈する。BNP(脳性Na利尿ペプチド)は重症度とともに血中濃度が上昇し、われわれは潜在的腎機能

低下の影響を見出し、換算式を提唱した。日本循環器学会および米国心臓学会より治療ガイドラインが提出された。基礎疾患も治療する。薬物では利尿剤の副作用に留意し、ACE阻害剤は原則的にすべて適応で少量から投与する。 β ブロッカーは有用だが、高齢者には不明である。ジギタリスは頻脈性心房細動、洞調律の収縮不全が適応である。診療は患者に許す運動能力(日常活動動作)を高齢者用運動負荷試験などにより評価する。看護婦、老年専門医等による在宅ケアチームのフォローは、再入院回数、医療費などが減少させた。

#6-② 高脂血症

07年日本動脈硬化化学会は改訂ガイドラインで、TCに代わりLDL-C、HDL-Cの重要性を再喚起した。高齢者も、高LDL-C血症は虚血性心疾患、脳梗塞[皮質枝]および閉塞性動脈硬化症の危険因子である。低HDL-C血症も危険因子で、その影響は高齢者でも強い。高TG血症は高齢者での影響はやや小さい。高血圧、肥満、高インスリン血症を合併するメタボリック症候群が重要だが高齢者での意義は不明である。高齢者の高脂血症罹患率は高い(男性36%、女性42%)。高齢者では薬剤による虚血性心疾患の二次予防効果が大规模臨床研究により証明された。一次予防効果には議論がある。前期高齢者(65~74歳)は、他の危険因子や動脈硬化性臓器障害の評価を行ったうえで治療すれば有効であろう。後期(75~84歳)は欧米の研究では治療効果がやや弱かった。わが国も糖尿病合併者などには有用と思われるがエビデンスは少ない。超高齢者(85歳以上)はなお、検討課題である。厚生省長寿科学研究は前期高齢者にも成人と同様の基準を報告し前述のガイドラインで踏襲された。年齢別に各危険因子と組み合わせる指導が近年施行される。閉経後女性高脂血症の女性ホルモン補充療法はわが国の小研究では好成績もでたが、WHI(Women's Health Initiative)などの報告を鑑み現行は問題が多い。(林 登志雄)

2 高齢者の病態と疾患の一般的特徴

KeyPoint

- ▶ すべての臓器の機能は加齢とともに低下する
- ▶ すべての臓器の機能低下が生じることが、多臓器障害を起こす原因である
- ▶ 多臓器障害を一原因論的に診療するのが老年科医である

1▶ 加齢と臓器機能

すべての臓器の機能は加齢とともに低下する。図1は加齢による呼吸機能低下を示すが、ほぼ直線的に低下し、女性では約100歳で1秒量が1Lを切り、呼吸機能の低下により死にいたることが示唆されている。

脳機能も同様に女性では約90歳で、男性では約100歳で日本人は100%認知症になる