慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	日本人における血清脂質の加齢性変化
Sub Title	
Author	細山田, 真(Hosoyamada, Makoto) 滝上, 裕一(Takigami, Yuichi) 鈴木, 友人(Suzuki, Tomohito) 木村, 真規(Kimura, Masaki) 柴崎, 敏昭(Shibazaki, Toshiaki)
Publisher	共立薬科大学
Publication year	2007
Jtitle	共立薬科大学雑誌 (The journal of Kyoritsu University of Pharmacy). Vol.2, (2007. 3) ,p.9- 15
JaLC DOI	
Abstract	高脂血症における加齢の病態生理学的役割を明らかにする目的で、①加齢と高脂血症の関係、②加齢と虚血性心疾患死の関係、の2点について、「第5次循環器疾患基礎調査(厚生労働省)」、「平成15年度国民健康・栄養調査(厚生労働省)」、「人口動態統計報告(厚生労働省)」を資料として解析した。その結果、加齢による変化の特徴として、1)女性は50歳代より高LDLコレステロール血症を呈し、閉経に伴うエストロゲン活性の低下が原因であると思われた。2)50歳代以上の女性における高LDLコレステロール血症の持続が、高齢者女性における虚血性心疾患死の頻度を増加させている可能性が考えられた。3)男女共に70歳代より、血清トリグリセリド値は低下するが、摂取エネルギー量の不足はなく、加齢現象と考えることも出来る。 We analyzed the relationship between aging and hyperlipidemia as well as ischemic heart disease mortality. Our data were culled from the 5th Basic Survey of Cardiovascular Diseases, published by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan, the 2003 National Health and Nutrition Survey in Japan, and the 2004 Basic Survey of Cardiovascular Disease Vital Statistic of Japan. Our analysis revealed the following three findings: (1) Hyper-LDL- cholesterolemia begins to appear in women over 50, probably due to their reduced estrogen levels following menopause. (2) This increase in LDL levels in women over 50 correlated with their increased mortality due to ischemic heart disease. (3) Serum triglyceride levels were reduced in both 70 year old men and women; since this decrease could not be attributed to reduced energy intake, it may be a reflection of the aging process itself.
Notes	原著
Genre	Departmental Bulletin Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=jkup2007_2_009

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

日本人における血清脂質の加齢性変化

細山田　真，滝上　裕一，鈴木　友人，木村　真規，柴崎　敏昭
Makoto Hosoyamada,Yuichi Takigami,Tomohito Suzuki,Masaki Kimura,Toshiaki Shibazaki

共立薬科大学薬物治療学講座

＜抄録＞

高脂血症における加齢の病態生理学的役割を明らかにする目的で、①加齢と高脂血症の関係、②加齢と虚血性心疾患死の関係、の 2 点について、「第 5 次循環器疾患基礎調査（厚生労働省）」、「平成 15 年度国民健康・栄養調査（厚生労働省）」、「人口動態統計報告（厚生労働省）」を資料として解析した。その結果、加齢による変化の特徴として、1）女性は 50 歳代より高 LDL コレステロール血症を呈し、閉経に伴うエストロゲン活性の低下が原因であると思われた。2）50 歳代以上の女性における高 LDL コレステロール血症の持続が、高齢者女性における虚血性心疾患死の頻度を増加させている可能性が考えられた。3）男女共に 70 歳代より、血清トリグリセリド値は低下するが、摂取エネルギー量の不足はなく、加齢現象と考えることも出来る。

We analyzed the relationship between aging and hyperlipidemia as well as ischemic heart disease mortality. Our data were culled from the 5th Basic Survey of Cardiovascular Diseases, published by the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan, the 2003 National Health and Nutrition Survey in Japan, and the 2004 Basic Survey of Cardiovascular Disease Vital Statistic of Japan. Our analysis revealed the following three findings: (1) Hyper-LDL- cholesterolemia begins to appear in women over 50, probably due to their reduced estrogen levels following menopause. (2) This increase in LDL levels in women over 50 correlated with their increased mortality due to ischemic heart disease. (3) Serum triglyceride levels were reduced in both 70 year old men and women; since this decrease could not be attributed to reduced energy intake, it may be a reflection of the aging process itself.

＜背景＞

日本動脈硬化学会「動脈硬化性疾患診療ガイドライン 2002 年版」では、高脂血症の治療に対して患者カテゴリーを設定し、カテゴリー別に管理目標値を設定している。患者カテゴリーは冠動脈疾患の既往の有無と共に、low density lipoprotein （LDL）コレステロール値と LDL コレステロール以外の主要冠危険因子に基づいて区分される。LDL コレステロール以外の主要冠危険因子のひとつとして加齢があり、男性 45 歳以上、女性 55 歳以上をひとつの危険因子とみなしている。

本研究では高脂血症における加齢の病態生理学的役割を明らかにする目的で、①加齢と高脂血症の関係、②加齢と虚血性心疾患死の関係、の 2 点について検討した。

＜方法＞

加齢と高脂血症の関係については、「第 5 次循環器疾患基礎調査（厚生労働省）」（1）および「平成 15 年度国民健康・栄養調査（厚生労働省）」（2）の各種統計表から解析を行なった。第 5 次循環器疾患基礎調査は我が国における心臓病、脳卒中等の成人の循環器疾患及びその危険因子に関して、その現状

を把握し、今後の予防対策の検討に資することを目的とし、平成 12 年度国民生活基礎調査により選定された単位区より、層化無作為に抽出した 300 単位区内（国民栄養調査対象地区）の世帯（約 5,000 世帯）の世帯員のうち、平成 12 年 11 月 1 日現在で満 30 歳以上の者の全員を調査対象としたものであり、男性 3,854 名、女性 4,515 名の総計 8,369 名が対象となった。平成 15 年度国民健康・栄養調査は健康増進法に基づき、国民の身体の状況、栄養素等摂取量及び生活習慣の状況を明らかにし、国民の健康の増進の総合的な推進を図るための基礎資料を得ることを目的とし、平成 15 年国民生活基礎調査において設定された単位区より、層化無作為抽出した 300 単位区内の世帯及び世帯員とした。平成 15 年 11 月 1 日現在で満 1 歳以上の者を調査対象としたものであり、血液検査は満 20 歳以上の男性 5,307 名、女性 3,195 名の総計 8,502 名が対象となった。

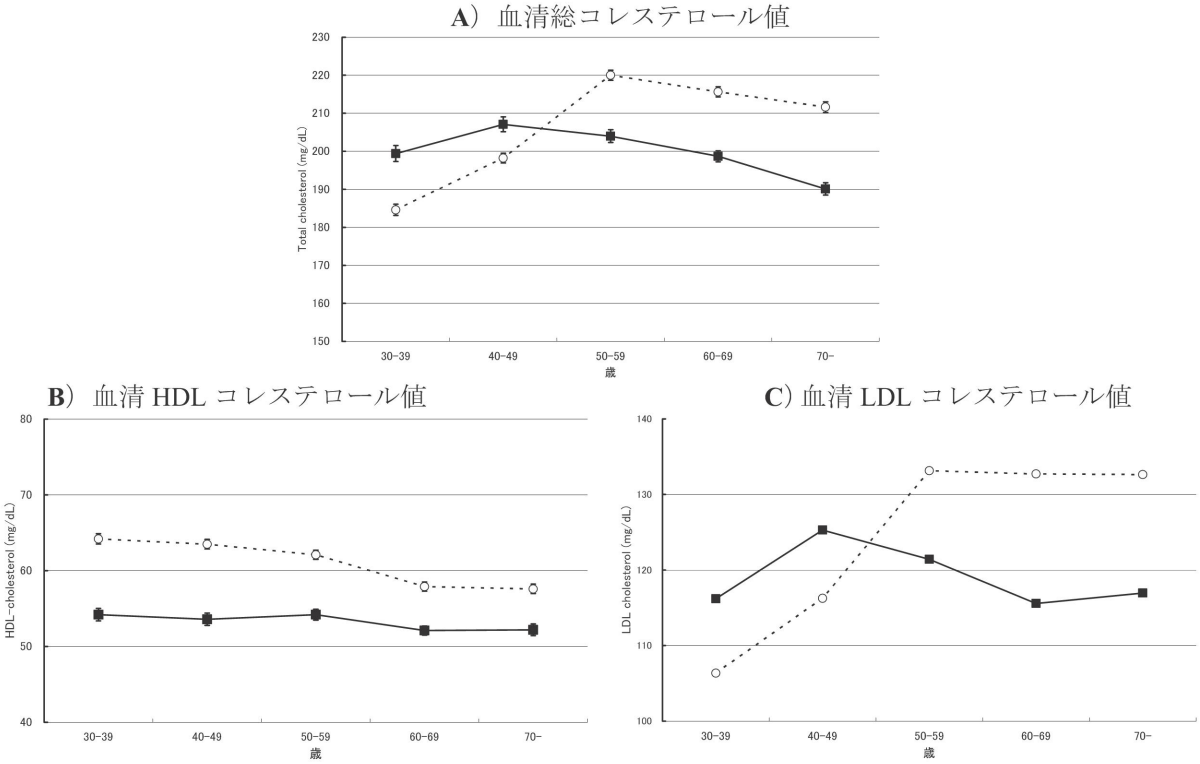
加齢と虚血性心疾患の関係については「人口動態統計報告（厚生労働省）」（3）の統計表から解析を行なった。人口動態統計は戸籍法に基づいて人口動態事象（出生・死亡・死産・婚姻及び離婚）を把握し、人口及び厚生労働行政施策の基礎資料を得ることを目的としたもので、本研究では全国の市区町村に届け出られたもの及び外国における日本人の死亡について届け出られたものを対象としたものである。具体的には人口動態調査特殊報告の死亡（第 4 表）心疾患死亡数、病類（簡単分類）・性・年齢（5 歳階級）別－昭和 53 年～平成 16 年－のうち、急性心筋梗塞およびその他の虚血性心疾患を用いた。

＜結果および考察＞

1）コレステロール値の加齢性変化

図 1 A に 30 歳代から 70 歳以上まで 10 歳きざみで血清総コレステロールの平均値と標準誤差を示した。男性では 30 歳代から 40 歳代にかけて上昇し、その後は低下していく。女性では 30 歳代から 50 歳代にかけて平均値は上昇し、その後は低下していく。30 歳代、40 歳代では男性の血清総コレステロール平均値が女性よりも高いが、50 歳代以降は女性の方が男性よりも高い平均値となる。

図 1. 日本人における血清コレステロール値の加齢性変化



黒四角に実線（－■－）は男性の、白丸に点線（…○…）は女性の値を表す。（平均値±標準誤差）

図 1 B に 30 歳代から 70 歳以上まで 10 歳きざみで血清 high density lipoprotein（HDL）コレステロールの平均値と標準誤差を示した。男女共に加齢と共に低下していく傾向があるが、30 歳代に比べて 70 歳代では、男性で約 4%、女性で約 10%の低下率であった。また女性の HDL コレステロール平均値は、どの年代においても男性よりも高値であった。

各統計表には血清 LDL コレステロール値の記載がないので、Friedewald の式に従い、（血清 LDL コレステロール算出値）＝（血清総コレステロール平均値）－（血清 HDL コレステロール平均値）—（空腹時血清トリグリセリド平均値÷5）によって求めた。空腹時血清トリグリセリド値として食後 7 時間以上経過したトリグリセリド値を採用した。

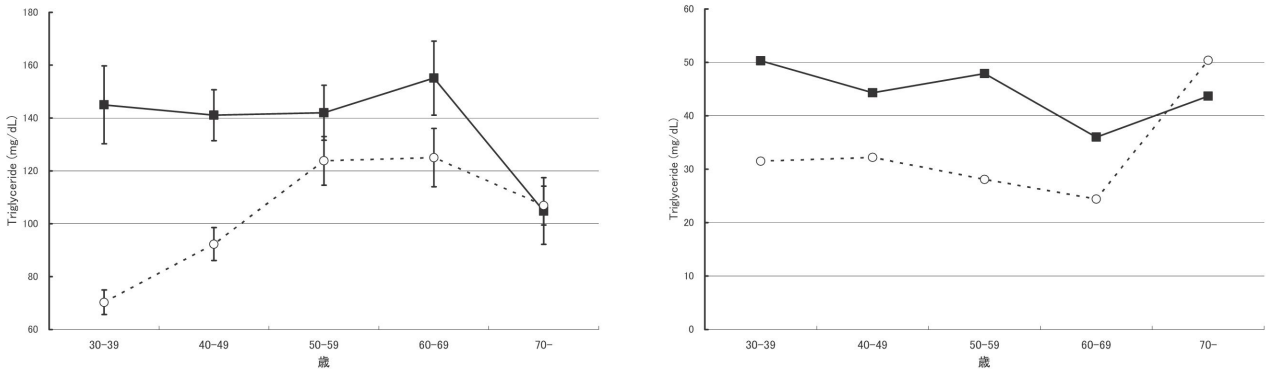
図 1 C に 30 歳代から 70 歳以上まで 10 歳きざみで血清 LDL コレステロールの算出値を示した。男性では 30 歳代から 40 歳代にかけて上昇し、50 歳代から 60 歳代にかけて低下した後、70 歳代では横ばいとなる。女性では 30 歳代から 50 歳代にかけて上昇し、その後は高値のまま低下せず、横ばいとなる。30 歳代、40 歳代では男性の血清 LDL コレステロール値が女性よりも高いが、50 歳代以降は女性の方が男性よりも高い値となる。

女性において血清 LDL コレステロール値が 30 歳代から 50 歳代にかけて上昇し、50 歳代以降は男性よりも高値のまま低下せず、横ばいとなる理由として、閉経の影響による血清エストラジオールの低下が考えられる。閉経後女性の血清エストラジオール値は同年齢男性よりも低値を示すため、男性よりも血清 LDL コレステロール値が高値となると考えられる。エストラジオール補充（4）あるいはエストロゲンとプロゲスチン補充（5）を行なった大規模介入試験により高 LDL コレステロール血症の改善は認められるものの、虚血性心疾患死の減少は認められないことが明らかになっている。

2）血清トリグリセリドの加齢性変化

図 2 A に 30 歳代から 70 歳以上まで 10 歳毎に食後 7 時間以上経過後に採血した血清トリグリセリドの平均値と標準誤差を示した。男性では 30 歳代から 60 歳代までほぼ横ばいのまま推移し、70 歳代以上になると 60 歳代に比べて約 30%減少する。女性では 30 歳代から 50 歳代まで増加し、60 歳代は横ばいとなり、70 歳代以上に 60 歳代に比べて約 15%減少する。また男性のトリグリセリド平均値は、30 歳代から 60 歳代までは女性よりも高値であるが 70 歳代以上ではほぼ同じになる。

図 2. 日本人における血清トリグリセリド値の加齢性変化



黒四角に実線（－■－）は男性の、白丸に点線（…○…）は女性の値を表す。（平均値±標準誤差）

女性の場合はLDLコレステロール値の加齢性変化と同様に、空腹時の血清トリグリセリド値も50歳代まで増加が認められ、閉経に伴うエストラジオールの減少が影響しているものと考えられる。エストロゲンにはHepatic triglyceride lipase（HTGL）の抑制によるintermediate density lipoprotein （IDL）からLDLへの変換抑制作用（6）および肝細胞LDL受容体活性増加作用があり、さらにエストロゲンにはアポB産生低下作用もあるので、閉経に伴うエストロゲン作用の低下によりLDLは増加し、アポB産生増加に伴いvery low density lipoprotein（VLDL）が増加することが予想される。**図1 C**で見られたLDLコレステロール値の加齢性変化や、**図2 A**で見られた血清トリグリセリドの加齢性変化に一致する。

エストラジオール補充（4）あるいはエストロゲンとプロゲスチン補充（5）を行なった大規模介入試験では、血清トリグリセリド値は閉経前のように低下せず、むしろ増加していた。非生理的な用量のホルモン製剤の使用による可能性もあり、閉経前女性の血清トリグリセリド値が低いメカニズムを明らかにする必要があると考えられる。

またエストロゲンにはsmall dense HDLからlarge dense HDLへの変換抑制作用があり、アポA-Iの産生増加作用があるため、閉経に伴うエストロゲン作用の低下によりHDLコレステロールが減少し、**図1 B**で見られた女性のHDLコレステロール値の加齢性変化は、閉経によるものとして説明が可能である。

血清トリグリセリドの加齢性変化としてもうひとつ注目されるのが、男女共に70歳代で大きく低下する点である。食後7時間以上経過後に採血した血清トリグリセリド値がVLDLのトリグリセリド値を反映するのに比べ、食後2時間以内に採血した血清トリグリセリド値と食後7時間以上経過後に採血した血清トリグリセリド値の差は、食後に増加するカイロミクロンのトリグリセリド値を反映すると考えられる。**図2 B**に30歳代から70歳以上まで10歳毎に、食後2時間以内に採血した血清トリグリセリド値と食後7時間以上経過後に採血した血清トリグリセリド値の差を示した。男女とも30歳代から60歳代まで低下傾向を示すが、70歳代ではむしろ増加に転じ、空腹時トリグリセリド値のように減少することはなかった。lipoprotein lipase（LPL）活性の亢進による血清トリグリセリド低下の場合は、VLDLとカイロミクロンの低下を伴うので、**図2 A**で見られたような70歳代の血清トリグリセリド値の低下は、LPL活性の亢進によるものとは考えにくく、肝臓におけるVLDL産生の低下によるものと考えるほうが適切である。

図3 Aは65歳以上の高齢者において、5歳毎に血清トリグリセリドの平均値と標準誤差を示したものである。加齢に従って血清トリグリセリド値が低下していくことがはっきりしている。血清トリグリセリド値の変化には肥満および食事の影響が考えられるので、**図3 B**に65歳以上の高齢者において、5歳毎にBody Mass Index（BMI）の平均値と標準誤差を示した。BMIは低下を示すが、血清トリグリセリド低下の原因となるのか、あるいは血清トリグリセリド低下を引き起こす原因によって同時に認められる結果としての現象なのかは不明である。

図3 Cは60歳以上の高齢者において摂取エネルギー量を推定したものである。10歳ごとに区分しているが、5歳ずつ重複している。身長の平均値から適正体重を求め、適正体重kgあたり30kcalとして適正エネルギー量を細い線で示した。高齢者においても摂取エネルギー量は適正エネルギー量を超えており、摂取エネルギー不足による血清トリグリセリド値の低下は否定的であると考えられた。70歳以上の高齢者の血清トリグリセリド値が低いメカニズムを明らかにする必要があると考えられる。

3）虚血性心疾患死の加齢性変化

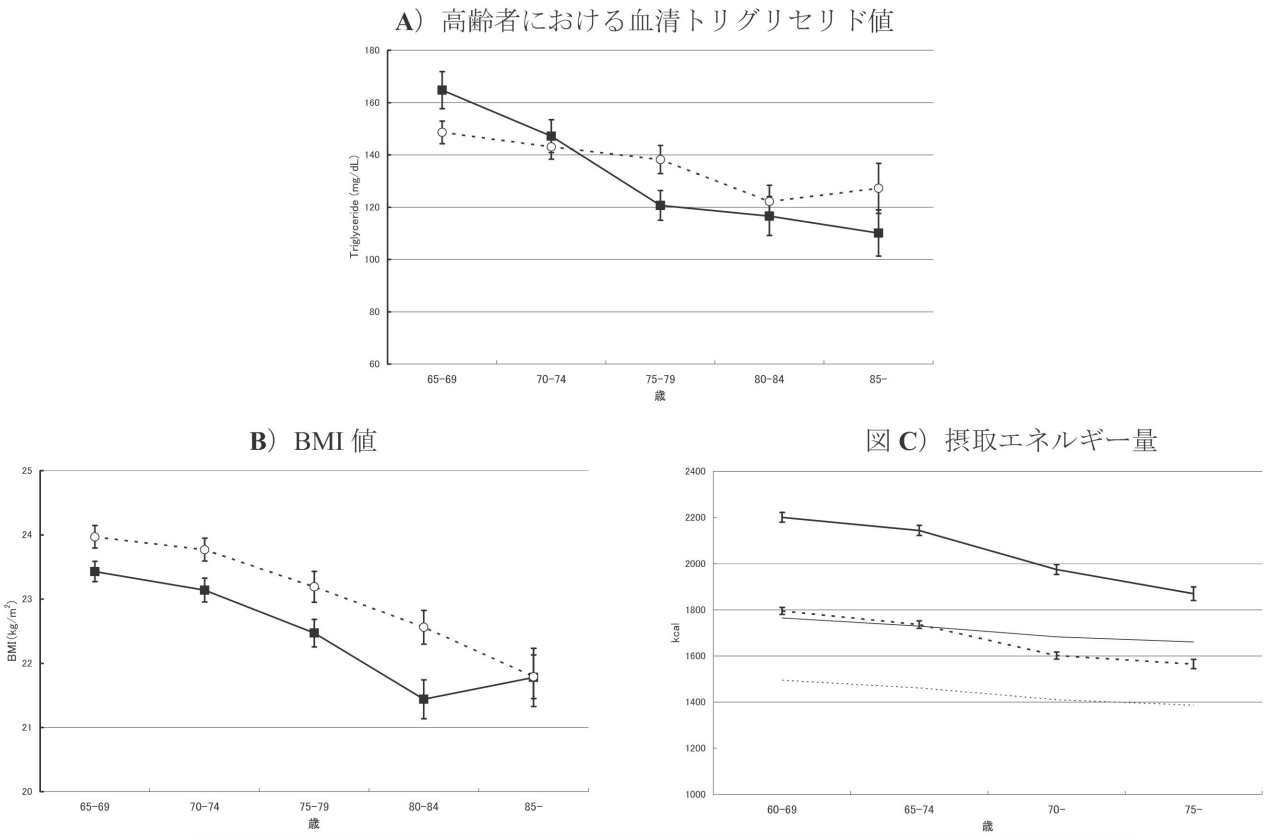
図4 Aに30歳代から70歳以上まで5歳きざみで、全死因における急性心筋梗塞とその他の虚血性心疾患を合計したものの比を示した。男性では30歳代に上昇後、40歳代から50歳代に緩やかに上昇し、60歳代以降は加齢と共に緩やかに減少する。女性は30歳代前半に上昇後、50歳代前半まで緩やかに上昇し、50歳代後半から80歳代前半にかけて上昇

し、80 歳代後半以降は緩やかに低下する。30 歳代から 70 歳代前半までは男性の方が女性より高値を示すが、70歳代後半以降は女性の方が高値となる。

この加齢性変化については、世代間差異に起因する場合と同一世代内での加齢性変化に起因する場合に分けることができる。**図 4 B** は 1970 年から 5 年おきに得られた虚血性心疾患による死亡割合を、同世代を線で結んだものであり、同一世代内での加齢性変化を見ることができる。**図 4 A** とほぼ同じ増減傾向を示しており、**図 4 A** で認められた加齢性変化は世代に関係のない変化であると考えられる。

LDL コレステロール値が虚血性心疾患のリスクであることは多くの疫学調査によって示されており、スタチン剤を使用して LDL コレステロール値を低下させることにより虚血性心疾患のリスクが低下することも大規模疫学調査によって示されている（7）。**図 4 A** および**図 4 B** で示した虚血性心疾患による死亡比の加齢性変化は、LDL コレステロールの加齢性変化と似ているが、男性では LDL コレステロールの低下が 50 歳代から明らかになるが、虚血性心疾患による死亡比の加齢性変化は 60 歳代から低下し始めることから、LDL コレステロール値の変化が虚血性心疾患死に影響を与えるのに 10 年の遅れが認められる。一方女性では LDL コレステロールは 50 歳代以降横ばいになるが、虚血性心疾患による死亡比の加齢性変化は 50 歳代以降増加し、80 歳代まで増加し続けることから、50 歳代以上の女性における高 LDL コレステロール血症の持続が、高齢者女性における虚血性心疾患死を増加させている可能性が考えられる。

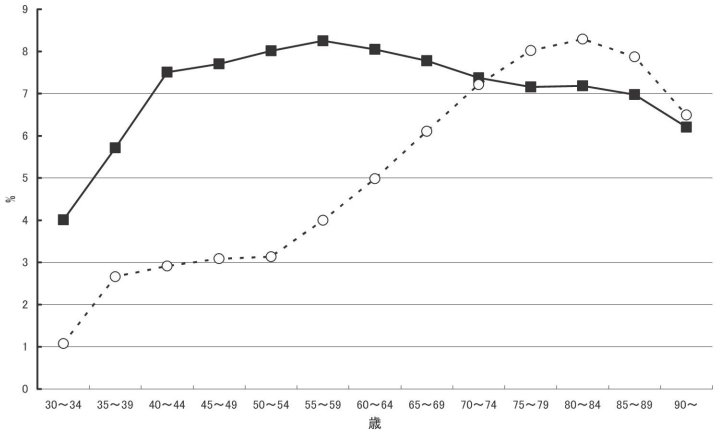
図 3. 高齢者における血清トリグリセリド値、BMI、摂取エネルギー量



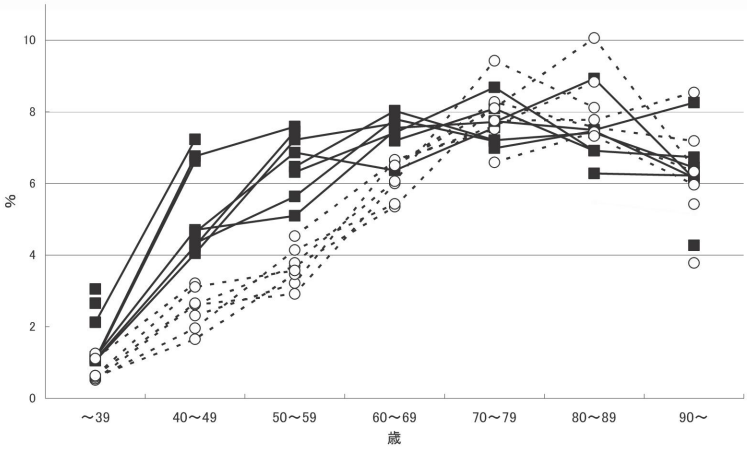
黒四角に実線（－■－）は男性の、白丸に点線（…○…）は女性の値を表す。
C の細い実線は男性の、細い点線は女性の適正エネルギー摂取量を示す。
（平均値±標準誤差）

図 4. 全死因における虚血性心疾患死亡の占める割合

A）2004 年度人口動態統計から得られた各年代における
全死因における虚血性心疾患死亡の占める割合



B）1970 年から 2004 年までの人口動態特殊統計をもちいて得られた、
全死因における虚血性心疾患死亡の占める割合



同世代（生年が同じ世代）を線で結んである。実線（－■－）は男性の、
白丸に点線（…○…）は女性の値を表す。

＜結語＞

加齢による変化の特徴として、1）女性は 50 歳代より高 LDL コレステロール血症を呈し、閉経に伴うエストロゲン活性の低下が原因であると思われる。2）　男女共に 70 歳代より、血清トリグリセリド値は低下するが、摂取エネルギー量の不足はなく、加齢現象と考えることも出来る。3）50 歳代以上の女性における高 LDL コレステロール血症の持続が、高齢者女性における虚血性心疾患死を増加させている可能性が考えられる。

＜参考文献＞

1.　第 5 次循環器疾患基礎調査、平成 12 年、厚生労働省統計表データベースシステム
（http://wwwdbtk.mhlw.go.jp/toukei/kouhyo/indexkk_18_1.html）
2.　平成 15 年度国民健康・栄養調査、健康・栄養情報研究会編、第一出版、2006 年 2 月
3.　人口動態統計年報　主要統計表。厚生労働省大臣官房統計情報部人口動態・保健統計課
（http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/suii

05/index.html）
4. The Women's Health Initiative.Investigators: Conjugated Equine Estrogens and Coronary Heart Disease. *ARCH INTERN MED* 166, 357p, 2006
5. The Women's Health Initiative.Investigators: Estrogen plus Progestin and the Risk of Coronary Heart Disease. *N Engl J Med* 349:523-34, 2003
6. Tikkanen MJ, Nikkila EA, Kuusi T, Sipinen SU: High density lipoprotein-2 and hepatic lipase: reciprocal changes produced by estrogen and norgestrel. *J Clin Endocrinol Metab*. 54（6）:1113-7, 1982
7. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 333（20）:1301-7, 1995