＜原 著＞

老年者高コレステロール血症例における胸部大動脈硬化と頸動脈硬化 —MRI, 超音波診断法による観察—

山内 喜夫* 甲田 英一** 久 直史**

＜要 約＞ 高コレステロール血症が老年者の動脈硬化の発現に対する寄与の度合いを検討するために、老年者高コレステロール血症例の胸部大動脈・頸動脈をMRI, 超音波診断法を用い、非侵襲的に観察した。年齢60歳以上の老年者53例を血清総コレステロール (TC) レベルにより、H 群 (n=26, TC>220mg/dl), H-I 群 (n=11, 220mg/dl<TC<250mg/dl), H-II 群 (n=15, TC≥250mg/dl), NL 群 (n=27, 正脂血症例) に分類し検討した。

胸部大動脈硬化所見はNL 群の37%に対し、H-I 群27%, H-II 群60%, H 群46%であり、頸動脈硬化所見は、NL 群の18%に対し、H-I 群9%, H-II 群27%, H 群19%であった。H-I 群ではNL 群と同等、もしくは低率の動脈硬化所見発現率であったが、TC<250mg/dl の例をApo B/Apo A1≥1, Apo B/Apo A1<1の例にわけて検討すると、Apo B/Apo A1≥1 の例では胸部大動脈硬化所見43%, 頸動脈硬化所見29%であり、Apo B/Apo A1<1の胸部大動脈硬化所見32%, 頸動脈硬化所見13%に比し高く、Apo B/Apo A1≥1 の例では、TC<250mg/dl の例でも高率に動脈硬化所見を認めることが明らかとなった。

老年者の動脈硬化成立に対する脂質の関わりを検討する場合、コレステロールレベルのみの検討では不十分であり、Apo B/Apo A1を検討することが必要である。

Key words : 動脈硬化, MRI, 超音波診断法, 高コレステロール血症, アポ蛋白

緒 言

高コレステロール血症は動脈硬化の危険因子として有名であるが、老年者において動脈硬化発現に対する寄与の度合いは若年者に比べ低いとされ、従来は老年者では高脂血症治療の動脈硬化予防に対する効果を疑問視する声もあった。

しかし最近では、老年者でもコレステロールを下げることによる予防効果を認めるとする報告¹⁾もあり、また老年者でも高コレステロール血症例で著しい虚血性心疾患のリスクの増大を認めるとの疫学的報告もみられるようになった²⁾。老年者では加齢という動脈硬化に対する大きなファクターの他に、様々のリスクファクターを併せて有している例が多く、高コレステロール血症という因子の重みを純粹に評価することは難しく、老年者の高コレステロール血症の動脈硬化成立に対する意義については、なお各報告間で大きな差が存在し、まだ統一的な見解に達していないといっている。

本研究は、60歳以上の老年者を対象とし、高コレステロール血症が老年者動脈硬化の強い危険因子となりうるかどうかを明らかにするために動脈硬化の非侵襲的診断法として極めて有用と報告されているMRI³⁾⁴⁾、超音波診断法⁵⁾⁶⁾を用い、実際に胸部大動脈、頸動脈を観察し、血清脂質、アポ蛋白と動脈硬化病変成立との関係を検討した。

対象と方法

対象

年齢60歳以上の老年者53例（男性48例女性5例）を対象とした。糖尿病、高血圧、薬物服用中の例は除いた。

表1に示すように血清総コレステロール (TC) 220

表1 対象例の分類とその規準

群	n	年齢 (Mean±SD)	
H	26	65±5	TC>220 mg/dl
H-I	11	64±4	220 mg/dl<TC<250 mg/dl
H-II	15	65±5	TC≥250 mg/dl
NL	27	63±4	TC 正常例

* Y. Yamauchi : 成人医学研究所

** E. Kohda, N. Hisa : 慶応大学医学部放射線診断科

受付日: 1991. 2. 15 採用日: 1991. 3. 20

mg/dl をこえる例を H 群, H 群のうち TC が220から 250mg/dl の例を H-I 群, TC が250mg/dl 以上の例を H-II 群とし, TC 正常例を NL 群とした。

方 法

MRI 装置は GE 社製 SIGNA システム超伝導タイプ1.5T を用い, 撮像法は心電図同期スピンエコー法 (TE 20msec, TR は心電図同期 T1 weighted image, 心電図の RR 間隔に一致する), 収集マトリックス

表 2 胸部大動脈・頸動脈における動脈硬化所見とその分類

	動 脈 硬 化 所 見
A	胸部大動脈に MRI 上, 壁肥厚または壁不整を認めた例
A1	胸部大動脈に MRI 上, 壁肥厚のみを認めた例
A2	胸部大動脈に MRI 上, 壁不整を認めた例
B	頸動脈に超音波診断法(Bモード)上, 動脈硬化病変を認めた例
N	胸部大動脈, 頸動脈とも有意な所見を認めなかった例

図 1 胸部大動脈 MRI 所見 (所見 N, 所見 A1). 左 (所見 N) : 胸部大動脈正常例. 右 (所見 A1) : 胸部大動脈壁肥厚例, 矢印に示すように T1 weighted image で大動脈壁が厚く high-intensity を示す部位を認める.

図 2 胸部大動脈 MRI 所見 (所見 A2) と超音波診断法による頸動脈硬化所見 (所見 B). 左 (所見 A2) : 胸部大動脈壁不整例, 矢印に示すように大動脈に壁の膨隆, 不整像を認める. 右 (所見 B) : 頸動脈硬化所見, 矢印に示すように頸動脈壁にプラークを認める.

表3 各群における血清脂質, AI, ApoB/ApoA1

(Mean±SD)

群	n	年齢	TC (mg/dl)	TG (mg/dl)	HDL (mg/dl)	AI	LDL (mg/dl)	ApoA1 (mg/dl)	ApoB (mg/dl)	ApoB/ApoA1
H	26	65±5	254±19 ^{**}	149±75	60±22	3.7±1.7 ^{**}	163±29 ^{**}	145±31	126±19 ^{**}	0.92±0.27 ^{**}
H-I	11	64±4	235±7 ^{**}	114±25	67±20	2.7±1.1	145±21 ^{**}	148±27	111±12 ^{**}	0.78±0.21
H-II	15	65±5	269±12 ^{**}	175±89	55±23	4.4±1.7 ^{**}	177±26 ^{**}	142±35	138±15 ^{**}	1.03±0.27 ^{**}
N L	27	63±4	188±19	123±31	55±16	2.6±0.9	107±19	135±24	92±10	0.70±0.17

^{**} p<0.01

256×256, アベレーシング2回で行い, 厚さ5mmのマルチスライス法による水平, 冠状, 矢状, 斜位矢状断面像を検討した。

超音波診断装置は, 横河製 RT2800 7.5MHZ リニアプローブを用い両側総頸動脈と bifurcation 直上2cmまでの内頸外頸動脈を観察した。

表2に示すように胸部大動脈にMRI上, T1 weighted imageで, 大動脈壁が厚く high-intensityを示す壁肥厚所見, または大動脈壁の膨隆, 不整像を示す壁不整所見を認めた例を所見A, 胸部大動脈にMRI上, 壁肥厚所見のみ認めた例を所見A1(図1), 胸部大動脈にMRI上, 壁不整所見を認めた例を所見A2(図2), 頸動脈に超音波診断法(Bモード)上, 動脈硬化所見を認めた例を所見B(図2), 胸部大動脈, 頸動脈とも有意な所見を認めなかった例を所見N(図1)に分類し, 検討を行った。

総コレステロール(TC), トリグリセライド(TG), リン脂質(PL)は酵素法, HDL-コレステロール(HDL-C)は沈殿法, アポ蛋白はTIA法で測定し, AIはTC-(HDL-C)/HDL-Cの式を用い, LDL-コレステロール(LDL-C)はFriedewaldの式より算定した。

結 果

各群における血清脂質, AI, Apo B/Apo A1を表3に示した。TC, LDL-C, Apo Bは, H, H-I, H-II群の三群ともNL群に比べ有意に高値であった。AI, Apo B/Apo A1は, H, H-II群で有意に高値であった。

各群の動脈硬化所見の割合をみると, H-I群では所見A 72%, A2 27%, B 9%と, NL群の所見A 62%, A2 37%, B 18%と同等もしくは低率であった。H-II群では, A 93%, A2 60%, B 27%と胸部動脈硬化所見, 頸動脈硬化所見の両者の発現率とも増加を示した(表4)。

今回対象とした老年者の胸部大動脈硬化所見と頸動脈硬化所見と血清脂質, AI, Apo B/Apo A1を示した表が表5である。高度の胸部大動脈硬化所見を示す所

表4 各群における動脈硬化所見とその割合(%)

群	N	A	A1	A2	B
H	16	84	38	46	19
H-I	28	72	45	27	9
H-II	7	93	33	60	27
N L	38	62	25	37	18

表5 胸部大動脈・頸動脈硬化所見と血清脂質・AI・ApoB/ApoA1

(Mean±SD)

所見	n	年齢	TC (mg/dl)	TG (mg/dl)	HDL (mg/dl)	AI	LDL (mg/dl)	ApoA1 (mg/dl)	ApoB (mg/dl)	ApoB/ApoA1
N	13	62±4	203±31	125±35	59±25	2.9±1.6	118±32	138±32	99±15	0.75±0.23
A	40	64±5	224±37	146±65	56±17	3.2±1.3	138±36	139±26	114±22 [*]	0.85±0.25
A1	19	63±4	222±34	137±50	59±23	3.1±1.5	135±34	142±30	109±20	0.81±0.27
A2	21	64±5	226±41	155±76	52±9	3.3±1.2	142±37	136±22	120±24 [*]	0.89±0.22
B	11	67±6 [*]	215±46	129±32	51±23	3.5±1.5	137±39	130±31	115±24	0.97±0.22 [*]

^{*} p<0.05

見 A2では Apo B が $120 \pm 24 \text{mg/dl}$ と所見 N の $99 \pm 15 \text{mg/dl}$ に比し有意に高値であった。

頸動脈硬化を示す所見 B では Apo B/Apo A1 比が 0.97 ± 0.22 と所見 N の 0.75 ± 0.23 に対し有意に高値を示した。また胸部大動脈硬化所見を示す所見 A2 でも 0.89 ± 0.22 と所見 N に比し高い傾向を認めた。

頸動脈硬化所見例で Apo B/Apo A1 が有意に高値であったことから全対象例を Apo B/Apo A1 ≥ 1 の例, Apo B/Apo A1 < 1 の例に分け, それぞれの例における胸部大動脈, 頸動脈硬化発現率を検討した(図 3)。高度の胸部大動脈硬化所見を示す所見 A2 は Apo B/Apo A1 < 1 の例で 33% であるのに対し, Apo B/Apo A1 ≥ 1 の例では 47% に認められ, また頸動脈硬化所見を示す所見 B では Apo B/Apo A1 < 1 の例の 13% に対し, Apo B/Apo A1 ≥ 1 の例では 33% に認められ, Apo B/Apo A1 ≥ 1 の例に高率に胸部大動脈, 頸動脈硬化所見が認められることが明らかになった。

更に各群それぞれにおいて, Apo B/Apo A1 ≥ 1 の例, Apo B/Apo A1 < 1 の例に分類した上で, 胸部大動脈, 頸動脈硬化所見発現率を比較したグラフを図 4

図 3 Apo B/Apo A1 ≥ 1 の例, Apo B/Apo A1 < 1 の例のそれぞれにおける胸部大動脈・頸動脈硬化所見発現率

に示す。H-I 群は, 胸部大動脈硬化所見, 頸動脈硬化所見の発現率とも NL 群と同等, もしくは低率であった

図 4 各群を Apo B/Apo A1 ≥ 1 と Apo B/Apo A1 < 1 の例に分類した上での胸部大動脈, 頸動脈硬化所見発現率の比較

ため、NL 群とあわせ NL+H-I 群とし検討した。高度の胸部大動脈硬化を示す所見 A2 は、NL+H-I 群で、Apo B/Apo A1 < 1 の例で 32%、Apo B/Apo A1 ≥ 1 の例で 43% に認められ、H 群全体では ApoB/Apo A1 < 1 の例で 40%、Apo B/Apo A1 ≥ 1 の例で 61% に認められた。頸動脈硬化所見を示す所見 B では、NL+H-I 群では Apo B/Apo A1 < 1 の例で 13%、Apo B/Apo A1 ≥ 1 の例で 29% と Apo B/Apo A1 ≥ 1 の例では TC 250mg/dl 以下でも頸動脈硬化発現率は高いことが明らかになった。また H-II 群でも Apo B/Apo A1 < 1 の例の発現率は 16% に対し、ApoB/Apo A1 ≥ 1 の例では 45% と Apo B/Apo A1 ≥ 1 の例でやはり高い発現率を示した。

考 察

従来、老年者の動脈硬化症に対する高コレステロール血症の関わりは小さく、老年者の高コレステロール血症を加療すべきかどうか疑問が多いと考えられていた。しかし最近 Gordon 等¹⁾は Framingham Heart Study による虚血性心疾患の罹患率、死亡率をもとにして、血清コレステロール値を 285mg/dl から 200mg/dl まで治療した時の予防効果を年齢別に推定しているが、risk の減少率は老年者では若年者に比べ低いが、絶対数からいうと死亡者数の減少、coronary heart disease 罹患患者数の減少を認めると報告した。また Befante 等²⁾は虚血性心疾患発現率は 65 歳以上の老年者でも血清コレステロール値が高値であるほど高率であると報告している。

今回の我々の検討では TC 250mg/dl 以上の中等度以上の高コレステロール血症例では胸部大動脈硬化、頸動脈硬化発現が高率に認められた。しかし、TC 220mg/dl から 250mg/dl の軽度の高コレステロール血症例では胸部大動脈、頸動脈硬化の発現率は TC 正常例と同等、もしくは低率であった。

すなわち老年者の軽度の高コレステロール血症例では動脈硬化発現率は増加せず、老年者の 250mg/dl 以上の高コレステロール血症ではじめて増加に転じるという結果であった。しかしこれはコレステロールレベルのみで分析した結果であり、今回は更にアポ蛋白を指標に分析を試みた。TC 250mg/dl 未満の例 (NL+H-I 群)、TC 250mg/dl 以上の群 (H-II 群) を更に Apo B/Apo A1 ≥ 1 の例、Apo B/Apo A1 < 1 の例に分けて検討した結果、NL+H-I 群において Apo B/Apo A1 < 1 では所見 A2 32%、所見 B 13%、Apo B/Apo

A1 ≥ 1 では所見 A2 43%、所見 B 29% と TC 250mg/dl 未満でも Apo B/Apo A1 ≥ 1 の例で高率に胸部大動脈硬化、頸動脈硬化が認められた。すなわちこのことは TC がそれほど高くはなくても、Apo B/Apo A1 が高い例では動脈硬化促進的に働いているということを示しており、TC のレベルのみで評価していた様々の報告⁷⁾⁸⁾では老年者の動脈硬化と脂質の関係はあいまいであったが、Apo 蛋白のレベルから評価するときわめて明瞭にその関わりがとらえられた。即ち、TC がそれほど高くなく Apo B/Apo A1 が高いということは Apo B rich な小型の LDL が増加している場合、もしくは HDL が極めて低下している場合が考えられ、いずれも易動脈硬化性に働くことが知られている⁹⁾¹⁰⁾。また実際に Apo B/Apo A1 と冠動脈硬化を coronary angiography を用いた検討では Apo B/Apo A1 が高い例で有意に冠動脈硬化による狭窄を認めたと報告されており¹¹⁾、Apo B/Apo A1 を指標として用いることは動脈硬化への脂質リポ蛋白代謝の関わりを知る上で有用である。

以上より今回の検討では老年者の高コレステロール血症の動脈硬化への寄与を検討する場合、従来のようにコレステロールレベルのみで評価するとあいまいになりやすく、Apo B/Apo A1 を始めとする Apo 蛋白の評価とあわせて、リポ蛋白全体との関わりから高脂血症と老年者動脈硬化症を評価するべきであると考えられた。

ま と め

老年者胸部大動脈、頸動脈を MRI、超音波診断法により非侵襲的に観察した結果、老年者の TC ≥ 250mg/dl の中等度以上の高コレステロール血症では胸部大動脈硬化、頸動脈硬化発現率が高かったが、220mg/dl < TC < 250mg/dl の軽度の高コレステロール血症例では胸部大動脈硬化、頸動脈硬化の発現率は低率であった。しかし、Apo B/Apo A1 ≥ 1 の例では TC 250mg/dl 以下の例でも胸部大動脈硬化、頸動脈硬化が高率に認められた。老年者の動脈硬化成立に対する脂質の関わりを検討する場合、コレステロールレベルのみの検討では不十分であり、Apo B/Apo A1 を検討することが必要である。

本論文の要旨は第 32 回日本老年医学会総会 (1990 年 11 月、高知) において発表した。

文 献

- 1) Gordon DJ, Rifkind BM : Treating high blood cholesterol in the older patient. *Am J Cardiol* 63 : 48H—52H, 1989.
- 2) Befante R, Read D : Is elevated serum cholesterol level a risk factor for coronary heart disease in the elderly ? *J Am Med Assoc* 263 : 393—396, 1990.
- 3) 山内喜夫, 甲田英一, 市橋保雄 : 胸部大動脈硬化と血清脂質・アポ蛋白の検討—MRI による胸部大動脈の観察—。脈管学 31 : 75—79, 1991.
- 4) Kaufman L, Crooks L, Sheldon P, Hricak H, Herfkens R, Bank W : The potential impact of nuclear magnetic resonance imaging on cardiovascular diagnosis. *Circulation* 67 : 251—257, 1983.
- 5) O'Leary DH, Bryan FA, Goodison MW, Rifkin MD, Gramik R, Ball M, Bond MG, Dunn RA, Goldberg BB, Toole JF, Wheeler HG, Gustafson NF, Ekholm S, Raines JK : Measurement variability of carotid atherosclerosis: Real-time (B-Mode) ultrasonography and angiography. *Stroke* 18 : 1011—1017, 1987.
- 6) Wolverson MK, Heiberg E, Sundaram M, Tantanavirvongse S, Shields JB : Carotid atherosclerosis: High-resolution real-time sonography correlated with angiography. *Am J Roentgenol* 140 : 355—361, 1983.
- 7) Candelise L, Bianchi F, Galigoni F, Albanese V, Bonelli G, Bozzao L, Inzitari D, Mariani F, Rasura M, Rogoni F, Sangiovanni G, Fieschi C : Italian multicenter study on reversible cerebral ischemic attacks. III. Influence of age and risk factors on cerebrovascular atherosclerosis. *Stroke* 15 : 379—382, 1984.
- 8) Ballantyne D, Grossart KWG, Ballantyne JP, Young A, Lawrie TDV : Relationship of plasma lipids and lipoprotein concentration, to cerebral atherosclerotic and electrocardiographic findings. *J Neurol Sci* 23 : 323—329, 1974.
- 9) 茎田仁志, 田中留美, 日和田邦男, 国府達朗 : リポ蛋白粒子サイズ, 蛋白脂質組成異常と冠動脈硬化動脈硬化 14 : 7—10, 1986.
- 10) Wilson PWF, Abbott RD, Castelli WP : High density lipoprotein cholesterol and mortality the Framingham heart study. *Arteriosclerosis* 8 : 737—741, 1988.
- 11) 網岡英世 : 冠動脈造影による冠危険因子の臨床的検討。日老医誌 27 : 206—213, 1990.

Abstract

MRI and Ultrasonography of Atherosclerosis of the Thoracic Aorta and Carotid Arteries in Elderly Hypercholesterolemic Patients

Y. Yamauchi, E. Kohda* and N. Hisa*

In 53 elderly participants aged more than 60 the thoracic aorta and bilateral carotid arteries were observed with noninvasive techniques, MRI and ultrasonography, in order to elucidate the relationship between hypercholesterolemia and atherosclerosis in the elderly. Hypercholesterolemic subjects were classified as group H (serum total cholesterol (TC) >220 mg/dl), group H-I (220 mg/dl < TC < 250 mg/dl) and group H-II (TC ≥ 250 mg/dl). Atherosclerotic changes of the thoracic aorta were observed in 46% of group H, 27% of group H-I, 60% of group H-II and 37% of normolipidemic subjects (group NL). Carotid atherosclerotic changes were observed in 19% of group H, 9% of group H-I, 27% of group H-II and 18% of group NL. In group H-I, the percentages of atherosclerotic changes in both thoracic aorta and ca-

rotid arteries were lower than those in group NL. However, atherosclerotic changes of thoracic aorta and carotid arteries were detected in 43% and 29% of the subjects showing higher apo B/Apo A-I ratio than 1.0 among group H-I + NL (TC < 250 mg/dl). These changes occurred in 32% and 13% of the subjects showing lower apo B/Apo A-I ratio than 1.0 among the same groups. Namely, atherosclerotic changes of the thoracic aorta and carotid arteries were observed more frequently in the subjects showing a higher apo B/Apo A-I ratio than 1.0 even if their serum cholesterol values were not higher than 250 mg/dl. We should use not only the serum cholesterol value but also the apo B/Apo A-I ratio as an indicator to evaluate the roles of lipids in the development of atherosclerosis.

key words: *atherosclerosis, MRI, ultrasonography, hypercholesterolemia, apoproteins*
(Jpn J Geriat 28: 657—663, 1991)

The Institute for Adult Medicine

* The Department of Radiology, Keio University