総 説

動脈硬化症と脂質代謝

内 藤 周 幸

東京大学医学部吉利内科 (東京都文京区本郷 7-3-1)

Atherosclerosis and Lipid Metabolism

Chikayuki NAITO

The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo

(7-3-1, Hongō, Bunkyo-ku, Tokyo)

不可避な老化現象の一つと考えられていた動脈硬化症が、疾患として積極的な研究の対象となって以来すでに半世紀以上経過しているが、膨大な研究成績にもかかわらず、その成因についてはなお不明の点が少ない。しかし今日、とくに第二次世界大戦中の経験およびその後の疫学的研究から、食(餌)環境因子が血清脂質への影響を通して動脈硬化症の重要な成因となっていることは疑う余地はない。わたくしはここでは脂質代謝の立場から動脈硬化症の成因、治療、予防などの問題につき簡単に一般的な考えを紹介したいと思う。

1 定義および分類

動脈硬化とは、壁の肥厚、硬化、改築を示すすべての動脈病変の総称で、したがってさまざまな原因による結果の終末状態が含まれている。

1.1 分類^{1), 2)}

通常つぎの三つに分類されるが、そのうち臨床的、病理的に重要なのは、ジュク(粥)状硬化と小・細動脈硬化とである。

- (1) ジュク状動脈硬化 (atherosclerosis)
- (2) Mönckeberg 型動脈硬化 (中膜硬化)
- (3) ビマン性小・細動脈硬化

ビマン性小・細動脈硬化症は高血圧に関係しており、小・細動脈を侵し、ジュク状動脈硬化症の存否とは無関係に存在する。ただし後述のごとく、小・細動脈硬化症によって高血圧が起こると、ジュク状動脈硬化症が促進される。

ジュク状動脈硬化は、大型および中型動脈に生ずる限局性の病変で、内膜の線維^{注1)}性肥厚と柔らかい無晶性の脂質の蓄積(この部分をアテローム atheroma と呼ぶ)を特徴とし、1904 年 Marchand によって命名されたものである。ジュク状動脈硬化はアテローム(ジュク状ハン(斑))の増大や血セン(栓)形成などにより、結局血管の狭さく、閉そくを起こすために臨床的に重要な疾患である。以下本論文ではこのジュク状動脈硬化症について述べ、とくに記載しない場合には動脈硬化とはこのジュク状動脈硬化を指すものとする。

1.2 組織学的変化^{1), 2)}

組織学的変化は複雑で、動脈硬化症の時期によってかなり異なっている。簡単に述べると、初期の変化は、若幼な線維芽細胞を含んだ粗な結合組織のハン(plaque)から成る。plaque の中には少量の無晶性の物質(脂質)

みられる。内弾力とごく少量のコレステルンの結晶とが線維板は軽度障害され、plaque の直下の内膜でも少量の線維増殖、肥厚が見られる。

変化が進むにつれて、plaque はガラス(ヒアリン)化し無晶性の脂質とコレステリンの結晶が増加し、線維芽細胞は減少して線維性組織が密となる。plaque の中心部で石灰化が進んでい

注 1) 繊維のことである。現在医学用語では線維と記載する。

図-1 動脈壁模型図

く。内弾力線維板の破壊が進み、plaque 直下の中膜の筋肉線維の減少、消失、線維化の進展、ガラス化などがみられるようになる。また plaque の周縁部では血管新生が盛んとなる。

1.3 化学的变化

ジュク状動脈硬化症としての最初の変化は動脈壁内膜への脂質の沈着であるが、この脂質沈着は動脈内面の表面の黄色ハンないし線条として肉眼的にも明らかに認められ、fatty streak と呼ばれている^{2),4)}。この部分と、それに隣接した肉眼的に健康な部分との脂質像を比較すると、fatty streak の部分で明らかに各脂質分画の増加がみられ、またコレステリン-エステル比も高い⁵⁾。

動脈硬化症の進展に伴って、主として内膜で、コレステリン、総リン脂質、トリグリセリドが増加し、コレステリン-エステル比も増加する^{5),6)}。また総脂肪酸の総脂質に対する比が減少し、コレステリンの増加が相対的に多いことを示している⁹⁾。リン脂質のうちでは、レシチンとスフィンゴミエリンが増加して、ケファリン分画と糖脂質分画が減少するという^{6)~8)}。脂肪酸の分画では、とくにエステル-コレステリン分画で、リノール酸の増加が著しく、血清中のその脂肪酸分画像に近似してくる⁹⁾。またカロチノイドの増加がみられ、plaque が黄色にみえる原因の一つをなしていると考えられている¹⁰⁾。

そのほかオキシプロリン、ヘキサミン、カルシウムなどの増加、種々の酵素系の増減がみられている^{5),11)~13)}。

血清コレステリン値と血管壁コレステリン量との間に密接な相関はみられていないが、一般に本態性高コレステリン血症患者の血管壁コレステリン量は多いといわれている¹⁾。動物実験で高コレステリン食を与えると血管壁コレステリン量は時間(投与期間)とともに指数関数的に増加するという¹⁵⁾。

2 臨床的事項 (図-2)

ジュク状動脈硬化症は結局はそのための血流障害によっていろいろの臨床症状を呈するのであるが、おもな症

状は図-2¹⁾に示したごとく、いわゆる成人病であり、ある年齢以上の高齢者の疾患である。しかしそのもとをなす動脈硬化症そのものは既に若年のときから始まっている。動脈硬化症の初期の変化である fatty streak は大動脈では 10 才前から、冠動脈では 10

図-2 動脈硬化症と疾患

代から、脳動脈では 20 代から既にみられている⁹⁾。fatty streak は可逆的な変化で、そのあるものは完全に治癒するが、一部は線維成分でおおわれた fibrous plaque へと進展し、非可逆的に進行して、やがて、心筋コウソク(梗塞)、脳卒中、大動脈リュウ(瘤)、エソ(壊疽)などの疾患を起こしてくるのである^{11),16)}。

しかし一方、これら臨床症状は突発するのが普通であり、したがって血流停止が突然起こるものと考えられる。この立場から、fibrous plaque 内への出血および plaque の存在する部分の血管内での血セン形成が重視されている。

冠動脈血センの成因については、今日までいくつかの仮説が提出されているが実証性に乏しく、その真因は不明であったが、最近 plaque 上に生ずる小さなき裂が原因であると思われる成績が出され、また動物実験でも証明され、ようやく、plaque 内への出血や血セン形成の機構が明らかにされてきている^{16)~18)}。

3 ジュク状動脈硬化症の成因—とくに血液側の因子の立場から

3.1 疫学的観察

現在 *in vivo* で動脈硬化症を適確に測定し、診断する方法がないので、動脈硬化症の疫学的な研究には多くの問題点がある。しかし一応、循環器疾患とくに虚血性心疾患^{注2)}を動脈硬化症存否の診断の一つの基準として取

り上げると、たとえば Ström らの成績(図-3)¹⁹⁾のごとく、ノルウェーにおいて第二次世界大戦中明らかに循環器疾患による死亡率が減少しており、それは国民ひとり当たりの脂肪消費量の減少と非常によく平行していた。

剖検例について冠動脈硬化症の発生ひん度を日米両国間で比較すると、両国とも女性に比し男性に

図-3 脂肪消費量と動脈硬化性心疾患による死亡率の相関 (A. Ström: & R. A. Jensen)

そのひん度が高く、また年齢の増加とともにそのひん度は上昇するが、日米の比較では米国でその発生ひん度が著しく高い^{20),21)}。これには人種差も考えられるが、この

注 2) ischemic heart diseases. 狭心症や心筋コウソクなどのごとく、冠循環不全すなわち冠血流障害によって起こったと思われる心臓の病気を総称していう。

点について、米国に住む日本人およびイタリア人と、それぞれの本国に住むものとを比較すると、イタリア人では全体の死亡率は本国と米国とで差はなく、日本人については本国の方が全体の死亡率が高いにもかかわらず、心血管障害による死亡率は両者共に米国在住の方が高いことが知られており^{20), 21)}, 人種差よりもむしろ環境因子が重要であると考えられる。なおこれら両国民間の食生活を調べると脂肪の含有量の多い食品に大きな差がみられる²⁰⁾。食糧中の脂肪の割合が増加すると血清コレステリン濃度が増加することが疫学および動物実験あるいはヒトについても証明されている。

3・2 動物実験の成績

1913 年 Anitschkow がウサギに高コレステリン食を与えて実験的に動脈硬化症を作ること成功して以来、今日ではすべての実験動物でその作成に成功している。一般に高コレステリン血症を起こしやすい動物は動脈硬化症も起こしやすい¹⁾。普通の実験動物のうちではウサギやニワトリには動脈硬化症を起こしやすく、モルモット、ハムスター、アヒル、ネコ、イヌ、シロネズミなどには起こしにくい¹⁾。長い間動脈硬化症は人類に特有な疾患と考えられていたが、今日では多くのホ(哺乳)動物や鳥類に自然にもみられており¹⁶⁾、また下級セキツイ(脊椎)動物のあるものでも発見されているが¹⁶⁾、イヌ、ウサギなどには天然にはほとんどみられないという¹⁾。フィラデルフィア動物園の研究では全哺乳動物の約 20%、全鳥類の 40% に動脈硬化症がみられ、15 年前に比し 10 ないし 20 倍の増加を示したが、興味あることには、その増加は栄養の改善のみならず、動物人口の増加と社会的ストレス (social pressure) の増加に相関を示したという¹⁶⁾。

たとえば、シロネズミの実験で、高ないし低タンパク食により動脈硬化症を促進した場合²²⁾、鉄欠乏性貧血やコバルトによる多血症を起こした場合²³⁾、プリン体やピリミジン体添加食で飼育した場合など²⁴⁾、いずれの場合も動脈硬化症の程度は一定間隔で測定した血清コレステリンの平均値にほぼ平行しており、またニワトリの実験で、一定の間隔で測定した血清各脂質分画値と飼育期間との積を求め、動脈硬化度との相関をみると、コレステリンの場合に密接な相関を示している²⁵⁾。

ヒトのジュク状動脈硬化症と実験動物のそれとの間にはいくつかの相異点がみられる。たとえば、動物によってはその病変の好発部位の違い、アテロームの細かい組織像の違い、また動物ではヒトの普通のコレステリン摂取量の、摂取カロリー当たり 10 ないし 20 倍ものコレステリンを与えなければならないし、コレステリン脂肪肝が発生することなど。しかし Katz が述べているごとく動物種の違いによる血管壁の解剖学的構造の違いを考慮すると、実験動物の動脈硬化性変化とヒトのそれとの

類似性は非常に高いといってもよいと思われる²⁶⁾。

多くの実験的動脈硬化症の研究からつぎの二つの重要な事実を帰納することができると思われる。すなわち、(1) カユ状動脈硬化症は内外の多数の因子の作用によって起こるものであるが、そのうちで、高コレステリン血症と動脈硬化症の成因として最も重要なものは食糧(高コレステリン、高脂肪)である。(2) 高コレステリン血症のみならず動脈硬化症もある範囲内では atherogenic な食糧を低脂肪、低コレステリン食に代えることによって回復可能である¹⁾。しかしある程度以上に動脈硬化症が進展した場合には高コレステリン血症を正常化してももはや回復は不可能である。

4 ジュク状動脈硬化症発生機序に関する学説

4・1 脂質口(濾)過説 (filtration theory)^{1), 3), 16), 27)}

この学説の原型ともいべきものはすでに 1904 年 Marchand によって唱えられており、その後今日まで多くの人々によって多少の変型を加えられながら支持されてきている。今日最も支持の多い、最も確からしい学説である。

この学説はつぎの二つの概念を基礎としてなりたっている。すなわち、(1) 動脈壁の代謝に必要な、栄養や酸素の供給、代謝老廃物の処理などは、血管壁を通して、血管コウからショウ(漿)膜のリンパ管に向かって絶えず流れている組織液の拡散によって行なわれている。(2) シ(篩)状の弾力線維板、網状の線維網、細胞成分などのいろいろの層からなる血管壁を上述の組織液が流れていく推進力になっているものは脈波で、これによって血管壁が連続的に拡張と収縮を繰り返す、すなわち“乳しぼり運動 milking action”をすることにより推進力となっているのである。

正常の状態では、流血中から血管壁の中へ侵入してきた脂肪粒子の大部分は、血管コウからしみ込んできた液体と一緒にまっすぐに壁を通してリンパ管の中へ流れていく。一部は壁を通っている途中で血管壁の細胞で取り上げられ、消費される。もし、流血中の脂質の量が非常に多いと、脂肪粒子のあるものはショウ膜のリンパ管まで行く途中で詰まって、そこに集まり、そのまわりに一種の異物反応を起こす。同じことは、血液脂質がふえていない場合でも、動脈壁の内膜が厚くちゅう密になり、通過しにくくなっても起こる。また血液側にも血管壁の側にも変化がない場合でも、脂質に富んだ液を血管壁の中へ送り込む機械的な力(血圧)が増加しても同じことが起こりうる。

この学説は多少の修飾を受けつつも長い歴史の試練に耐えてきており、この説を支持する多くの実験的事実がある。しかし流血中の脂質が血管壁の中へはいっていく機構については後述のごとく最近興味ある事実が見いだ

されており、また口過圧を重視する考えに対しては最近反対の成績も得られている。

動脈硬化血管壁に蓄積している脂質が血液由来であることを示す成績は多数報告されている。たとえば、血清脂質像と plaque 中の脂質像が類似していること。静注した ^{14}C -コレステリンが動脈壁中に見いだされること。MER-29 投与により流血中で desmosterol が増加すると動脈壁でも流血中と同じ割合に desmosterol が増加すること。さらにまた動脈壁内膜から β -リポタンパク質が分離されている。

周知のごとく、血清脂質はすべてリポタンパク質の形で存在しているが、これらのリポタンパク質が血管壁の中へしみ込んでいくのは内皮細胞間の窓 (fenestra) を通ってであるとする考えがある。これらの窓の大きさは大体 200~400 Å といわれており、リポタンパク質のうちで 200~800 Å の大きさのものが動脈硬化症の発症ととくに関係が深いという事実と上述の考えとはよく一致する。また Gofman らは血管壁の内弾力線維板の存在をジューク状動脈硬化症発生の立場から重視しており、毛細管にジューク状動脈硬化症が発生しないのは内弾力線維板がないためであると考えている³⁾。

4.2 血セン説 (thrombogenic theory)^{1), 16)}

血セン説は 1852 年 Rokitsansky によって唱えられ、最近 Duguid によってふたたび勢力を盛り返した学説である。

まず血管壁に平たい壁血センができ、そこに内皮細胞が増殖してその上をおおい、血管壁内に血センを取り込んだ形となる。血センはその附着部の下の方から血管壁の細胞の浸潤を受け、やがて線維性組織に置換され、脂質の沈着も起こり、ついに plaque になる。

この学説は今日多くの弱点が指摘されている。たとえば、もしこの学説が正しければ、早期の動脈硬化性変化のある動脈には、血センの段階と plaque の段階との中間型に当たる変化が見つかるはずであるが、かかる中間型ないし移行型ともいふべき変化は見いだされていない。血センはむしろ古いジューク状ハンのところに見いだされる。また免疫組織化学的方法で、早期の fatty streak 中に少量の線維素が証明されているが、非動脈硬化性肥厚内膜中にも証明されており、また plaque 中には線維素以外の血清タンパク質も証明され、以上の成績はむしろ線維素がほかの血ショウ成分と同様、ジューク状ハンの中へしみ込んだのだと考えた方がよいように思われる。さらに plaque 中にある多量の脂質は流血中からの由来、すなわち、口過機構を考えないで説明することは不可能で、一部の人が主張するごとく、plaque 中の脂質は、plaque 中で繰り返し出血が起こり、その血液中の脂質が蓄積するのだとする考えは、早期の plaque 中では脂質の蓄積がみられるのにかかわらず、ほとんど出血の証拠

はみられないという事実により、真実性に乏しい。

4.3 血ショウ表面活性障害説 (impairment of plasma surface activity)²⁸⁾

流血中を流れている赤血球、血小板、カイトロマイクロン、線維素などは電氣的に陰性に荷電している。これは一部はそれら粒子の表面の構造自体にもよるが、そのほかに表面活性剤 surface active agents と呼ばれるものが血ショウからそれら粒子の表面に吸着されているからである。この表面活性剤は血管内面の表面にも吸着されており、その荷電によってお互いに反発しあって血小板の集合や脂質や線維素などの血管壁への沈着などを予防している。この血ショウ表面活性が減少すると血小板集合、脂質や線維素の沈着が起こり、動脈硬化症が起こってくる。すなわち、この説によると動脈硬化症発生機序としての脂質説および血セン説を一つのものとして一緒に説明することができる。

この表面活性力は、赤血球移動時間 the erythrocyte migration time (EMT) を測定することによって測定することができ、両者はちょうど逆数関係になる。血清コレステリン濃度とは関係はない。

この表面活性物質は 7S- γ -グロブリンに関係があるようである。

この学説は EMT の年齢による変化や、心筋コウソク患者における変化を根拠としているが、表面活性力の変化が動脈硬化症の成因であるとする実証に乏しい。のみならず、血セン形成機序については最近、上述のごとく、ジューク状ハン表面にき裂が生ずるという注目すべき事実が見いだされており、心筋コウソク症の患者の EMT の変化は興味ある事実としても、動脈硬化症の成立機序の上からはなお検討を要する問題を多く含んだ学説である。

4.4 血管壁に、血ショウコレステリンに対して代謝性関門 metabolic barrier が存在するとする説²⁹⁾

血管壁を機械的ないし化学的に障害すると血管壁に脂質が侵入しやすくなる。これらの事実は従来、その障害によって動脈に構造上の変化が起こるためだと考えられていたが、*in vitro* でウサギの正常血管ないし動脈硬化症の血管にシアン化物やフッ化物を加えると、血管壁へのコレステリンや血清リポタンパク質の取り込みが著しく増加するという事実は、上述の構造上の変化という考えでは説明できない。血管壁に酵素系が関与している関門 barrier があるのではないだろうか。

この考えは、動物の種類によって、血清脂質の変化に対する動脈壁の感受性がかなり異なっているという事実と合わせ考え興味あるものと思われる。

4.5 そ の 他¹⁶⁾

ジューク状ハンの脂質は「すべて」その場で合成される

のだとする脂質合成説がある。正常および動脈硬化症の動脈壁が脂質を生成することを示す成績は少なくない。しかし「すべて」がその場で合成されたものだとする考えには反対の成績が多い。

細網内皮系から遊離したホウマツ(泡沫)細胞 foam cell が流血中を流れて動脈壁内膜に附着し、内皮におおわれるか、壁の中にはいり込むかしてジュク状ハンを作るのだとする the lipophage migration theory がある。しかし標識したホウマツ細胞を用いた実験などにより、この学説は今日ほとんど否定されている。

そのほか、the capillary hemorrhage theory もあるが、上述の血セン説のところでも述べたごとく、血管壁内毛細管からの出血がジュク状ハンの原因だとする考えでは、壁内出血の形跡の見られない初期の脂質蓄積を説明できず、今日ではこの考えは支持されていない。

4・6 われわれの考え

著者は脂質口過説と脂質合成説とを合わせた考えを持っている。口過説のうちでも Page その他今日多くの人々が支持している口過圧を重視する考えには反対の成績⁵⁾を得ており、最近 Newman, Zilvermit によって提出された考え³⁰⁾に近い。

動脈壁ではコレステリンが合成されるが、この合成は肝などと異なって、血管壁のコレステリン含量や血中濃度、コレステリン経口投与に影響されず、肝にみられるような negative feedback 機構はみられない⁵⁾。これは明らかに動脈壁にコレステリンが蓄積するのを助ける働きをしているものと思われる。

血管壁に侵入してきたリポタンパク質のうち、一部のものはなんら変化を受けずそのまま壁を通過し、ショウ膜側のリンパ管の中に取り込まれるものと思われる。しかしほかの一部は壁のリポタンパクリパーゼの作用を受けて、より分子の小さいリポタンパク質となり、したがってより通過しやすい状態となり、壁を通過するものと思われる。このことは、壁のリポタンパクリパーゼ活性が、実験的に動脈硬化症を起こしやすい動物では、それを起こしにくい動物に比して、低いという事実^{13), 14)}や実験的に動脈硬化食を与えると一時かえって壁でのその活性が上昇し、動脈硬化症が起こってくると低下してくるという事実^{13), 14)}から想像される。動脈硬化症の初期には壁のタンパク分解酵素の活性が上昇しており^{13), 14)}、このことから、内膜内に抑留されたリポタンパク質にはまずタンパク分解酵素が作用して、リポタンパク質は破壊されるものと思われる。このリポタンパク質から分離したタンパク質(部分)は水溶性であり、したがってその除去ないし代謝はさしたる障害もなく行なわれるものと思われるが、動脈壁に蓄積している脂質の微細構造がミエリンのような層構造をなしている³¹⁾ことから考え、この

構造形成にも一役かっているものと思われる。リポタンパク質から遊離した脂質部分のうち、リン脂質は容易に水の中でミセルを作成して溶解するので、その除去はかなり円滑に行なわれるものと思われるが、一部は上述の特有な微細構造の形成に利用されているかも知れない。しかしジュク状ハン中のリン脂質像(種類)がかなり血清リン脂質のそれと異なる^{6)~8)}ことから考え、atheroma 中に増加しているリン脂質は侵入してきた血清中のリン脂質というよりは、蓄積したコレステリンの刺激によって、その場に増加している貪食細胞中で合成されたものがおもであると考えられる。その方が、血清リン脂質と異なって atheroma 中ではスフィンゴミエリンが多いという事実や、atheroma 中では、血清中に比して、そのリン脂質への ³²P の取り込みが高い³²⁾が、正常動脈壁ではかかることがみられない⁵⁾という実験的事実をよく説明できるものと思われる。動脈硬化症の初期には壁のリパーゼ活性が上昇しており^{13), 14)}、リン脂質の一部はその作用によって水に不溶な脂肪酸を遊離する可能性もあろう。

また一方、リポタンパク質から遊離したコレステリンやその場で合成されたコレステリンのうち一部は、リン脂質、タンパク質、モノグリセリド、リゾリン脂質、遊離脂肪酸などの作用によりミセルを形成し、水に溶解して運び去られるものと思われるが、ほかの一部はその場に沈殿し、また結晶として析出するものと考えられる。動脈硬化症の初期にはエステラーゼの活性も上昇しており^{13), 14)}、エステル-コレステリンの一部はその作用により、脂肪酸を遊離して遊離型コレステリンとなるだろう。中膜の方が内膜よりもコレステリン-エステル比が低いのはそのためと思われる。トリグリセリドの一部は、リパーゼの作用によって、モノ-、ジ-グリセリド、遊離脂肪酸、グリセリンなどに分解され、モノ-やジ-グリセリドは水への溶解性が増加するため、そのままでも除去されるものと思われるが、とくにモノグリセリドは上述のごとくミセルの形成に関与して、トリグリセリドやコレステリンなどの除去に役だつものと考えられる。リポタンパクリパーゼの作用によってリポタンパク質から遊離した脂肪酸や、またリン脂質やエステル-コレステリンやトリグリセリドなどから遊離した脂肪酸は、その一部は ATP, thiokinase の作用により CoA と結合して、結局 CO₂ まで酸化分解され、一部は組織液中のタンパク質やリポタンパク質と結合して除去され、一部はミセルとして除去され、また一部は塩類と結合してセッケンを形成し、さらにほかの一部は脂質の合成に再利用されるなど、種々の代謝経路によって処分されるものと思われる。かくして、コレステリンの蓄積を中心とした atheroma の形成が行なわれるものであろう。

5 血 清 脂 質

5.1 脂質の定義と種類

脂質は、周知のごとく、タンパク質や糖質のように一定の化学構造上の特徴をもったものではなく、動植物の組織のうち、いわゆる脂肪溶媒に溶解する物質に名づけられたものである。したがって化学構造上はまったく異質のものを含んだ総称で、その物理化学的性質や代謝様式などそれぞれ著しく異なっており、このことは動脈硬化症との関連を考えるとときに重要である。血清脂質は、トリグリセリド、リン脂質、コレステリンおよび遊離脂肪酸の四つがおもなものである。

5.2 動脈硬化症に関係深い血清脂質

脂質は水に不溶なので、流血中を運搬されるためにタンパク分子とともにいわゆるリポタンパク質を形成している。リポタンパク質の研究方法にはいろいろあるが、超遠心法を用いた S_f 単位が最もしばしば利用されている。 S_f 単位とは Svedberg flotation unit からきている。一般的にいえば、分子の密度（比重）が減少するにつれて S_f 単位は大きくなり、タンパク質、リン脂質、コレステリン、エステル-コレステリンの含有量が減少し、トリグリセリドの含有量が増加する。

血清リポタンパク質は通常つぎの四つに分類される。

- ① カイロマイクロン：腸壁で形成される。
- ② 低比重 (β -) リポタンパク質：肝で合成される。
- ③ 高比重 (α -) リポタンパク質：肝で合成される。
- ④ 遊離脂肪酸 (FFA)：主として貯蔵脂肪組織から由来する。主として血清アルブミンに結合している。

5.2.1 カイロマイクロン^{33), 34)}

カイロマイクロンは主として腸壁で作られ、 $S_f > 400$ で通常 $S_f 10^4 \sim 10^5$ くらいである。主としてトリグリセリドよりなり、タンパク質量は少なく 1% 以下である。初期にはいわゆる primary particles として存在し、したがって胸腔中ではほとんどすべて primary particles であるが、流血中で漸次 secondary particles に変化する。この変化には、初め示された成績と違って、今日では肝の存在を必要としないと考えられている³⁵⁾。この変化の生理的意義については不明である。

カイロマイクロンは正常血管内皮細胞間の窓 (fenestra) より大きいので血管壁内へ侵入せず、したがって動脈硬化症の発生には、あまり関係しないという考えもあり³⁾、事実先天性高カイロマイクロン血症、すなわち、fat-induced hyperlipemia の患者で動脈硬化症がとくに促進されることはないともいわれている^{3) 46)}。しかし一方、流血中にカイロマイクロンが増加し、その流血中からの消失が遅延していると動脈硬化症になりやすいという考えもある。老人や動脈硬化症の患者でカイロマイク

ロンの流血中からの消失が遅延しているという成績は多数報告されている^{1), 36)}。しかしわれわれのニワトリでの実験成績では、血清乳濁（これは S_f の大きい、トリグリセリド含量の多いリポタンパク質の増加を意味する）の程度と動脈硬化症の程度との間に相関がみられず、また中性脂肪値と動脈硬化症の間の相関も低かった²⁵⁾。

以上の報告を合わせ考え、著者は、粒子の大きなカイロマイクロンそのものよりも、むしろリポタンパクリパーゼの作用などによってより小さな粒子 (β -リポタンパク質) になったときに動脈硬化症の発生に関連が深くなってくのではないかと考えている。

5.2.2 β -リポタンパク質^{33), 34)}

β -リポタンパク質は、カイロマイクロンが腸壁からの外来性トリグリセリドの運搬形態であるのに対して、主として肝から貯蔵脂肪組織への、内因性トリグリセリドの運搬形態である。 S_f は 0~400 で、大部分のトリグリセリドはこのうちで主として 20~400 に存在し、一方コレステリンは大部分 0~12 に含まれている。この β -リポタンパク質が最も動脈硬化症の発生に関係が深いと考えられている。

5.2.3 α -リポタンパク質^{33), 34)}

α -リポタンパク質は、 β -リポタンパク質に比して、タンパク質含有量が増加し、脂質の量は減少する。 α -リポタンパク質中のコレステリンとカイロマイクロン中のコレステリンは非常にすみやかに交換するといわれている。このリポタンパク質は動脈硬化症の発生に関係ないとい一般に信じられている。

5.3 高脂血症 (hyperlipidemia) の定義と分類³⁷⁾

高脂血症とは、血清脂質分画のうちいずれか一つまたはそれ以上のものが異常に増加している状態をいう。脂血症には高脂血症と低脂血症とがあり、したがって高脂血症を単に脂血症と呼ぶのは適当ではないと思われる。また血清混濁を脂血症と呼ぶのも誤解を招くおそれがあり適当ではないであろう。臨床上血清混濁の有無はしばしば重要な意味を持つので、この状態をとくに表現する術語が必要である。われわれは脂濁血症ということばが適当ではないかと考えている。

血清脂質の変化をみる場合、リポタンパク質の立場からのものと脂質各分画の立場からのものがある。しかし実際臨床上の立場からはリポタンパク質の変化を詳細に追求することは困難であり、また普通の状態では同一クラス (S_f) のリポタンパク質の脂質構成は比較的一定しており、したがって脂質像からある程度までリポタンパク質構成を推定できることなどの理由から、一般には脂質各分画の変化を追求する立場から論ぜられることが多く、また大部分の場合はそれで充分であると思われる。

5.3.1 高コレステリン血症

高コレステリン血症とはいわゆる“正常値”以上に血清コレステリン値が上昇した場合で、この際高コレステリン血症のみでは血清は透明で乳濁することはない。

健康成人では普通 60 mg/dl 前後 (多少性により異なる) のコレステリンが α -リポタンパク質分画中にある。一方、 α -リポタンパク質は普通量的変化に乏しいので、血清コレステリンの増加は β -リポタンパク質、とくに $S_f 0 \sim 12$ の増加を反映していると考えられる。この際普通の場合は $S_f 12 \sim 400$ の増加は軽度である。

いわゆる“正常値”はかなり範囲が広く、平均値 ± 2 (標準偏差) を正常範囲とすると、日常臨床上、一見健康者で高コレステリン血症を示すものの数が非常に少なくなる。しかし動脈硬化症の立場からは、疫学的にみていわゆる“正常値”は決して理想値ではないと考えられている。この点は肥満症の立場からの体重の問題と類似している。疫学的な立場からは一般に血清コレステリン値は 220 mg/dl 以下であるべきだと考えられている。Keys によると、中年男子の平均コレステリン値が 220 mg/dl 以上の国では冠心疾患 coronary heart disease による死亡の問題 (死亡率 100,000 人につき 350 人以上) が存在しているという³⁸⁾。Dock の経験によると、血清コレステリン値が 180 mg/dl 以下を保っている人ではカニ状動脈硬化症や冠動脈性心疾患の発生が非常に少なかったという³⁹⁾。Gofman らの長期観察報告や Framingham の長期観察の成績などをみても、血清コレステリン値は 200 mg/dl 以下に保つのがよいように思われる。

血清コレステリン値そのものよりは、コレステリン-リン脂質比 (C/P 比) が重要であるという報告も少なくない。われわれのニワトリでの実験的動脈硬化症の成績でも C/P 比は動脈硬化症の程度と非常によく相関を示した²⁵⁾。しかし上述のごとく、コレステリンの増加は主として β -リポタンパク質の増加を反映しているが、 β -リポタンパク質が多少増加した程度では C/P 比はほとんど変化しない。たとえば β -リポタンパク質の構成に変化がないと仮定して Oncley らの数値から計算すると、コレステリン値が 100 mg/dl の場合の C/P 比は 0.89, 170 mg/dl では 1.04, 240 mg/dl では 1.11 で、この間 β -リポタンパク質はそれぞれ初めの 2 倍および 3 倍に増加していることになる。すなわち、C/P 比が高値を示しているときには有意義であろうが、変化がない場合意義づけは困難であると思われる。

5・3・2 高トリグリセリド血症

1947 年 Moreton は食性高脂血症と動脈硬化症との間の関連の可能性について報告した⁴⁰⁾ が、その後本態性高脂血症と動脈硬化症との関連についていくつか報告がみられる。しかし 1958 年に Albrink, Man が動脈硬化症とトリグリセリドの関係について報告⁴¹⁾ して以来、

この点についてふたたび多くの人々の関心を引いたように思われる。

血清トリグリセリド値は測定法によりかなり異なり、まだ方法が充分には確立されていないが、今日もっとも広く使用されている、中性脂質中のグリセリンを測定する方法によるといわゆる“正常値”は大体 100 mg/dl 前後である。130~140 mg/dl 以上は異常と考えられる⁴³⁾。どの血清脂質分画についてもいえることであるが、とくにトリグリセリド値は著しく食ジの影響を受けるので、その測定に当たっては早朝空腹時血清を用いることはもちろんであるが、できるだけ空腹時間を規定する必要がある。われわれは 12 時間空腹を原則としているが、大体 10~14 時間くらいのところが多くの人々に用いられている。いずれにせよ、同一条件、同一方法で測定すると早朝空腹時トリグリセリド値が動脈硬化症群で対照群に比して高値を示すことが多くの人々によって報告されている。

普通みられる高トリグリセリド血症には三つの型がある^{44), 45)}。それらを区別することは治療上重要である。一つは、fat-induced hypertriglyceridemia と呼ばれるもので、食性脂肪によって起こり、先天的なリポタンパクリパーゼの欠乏と関係があると考えられている。第二は carbohydrate-induced のものでもっとも普通の型と考えられているが、最近 Kinsell らは上述の二つ (これを alimentary hyperglyceridemia と呼び) に対して nonalimentary hyperglyceridemia (あるいは“calorie-induced” hyperglyceridemia) の存在を記載し、臨床上高トリグリセリド血症患者の 80% 以上がこの型に属していると考えている⁴⁴⁾。治療に当たっては第一の型のものには低脂肪食を、第二のものには高脂肪-低含炭素食を、第三のものには低カロリー食を与える必要があるが、前二者とも低カロリー食によってよりよく改善される⁴⁾。これらは、試験食投与、リポタンパクリパーゼ活性測定、インシュリン投与試験などによって鑑別することができる⁴⁴⁾。

5・3・3 高コレステリン血症と高トリグリセリド血症の相関

Havel, Carlson は動脈硬化症の患者にみられる血清リポタンパク質の変化はつぎの三つのうちのいずれか一つであり、したがって動脈硬化症の立場からは血清コレステリンとトリグリセリドの両方を測定することが必要であると述べている。その変化とは、① 低比重 (比重 1.019~1.063) リポタンパク質 (コレステリン) は正常で超低比重 (1.019 以下) リポタンパク質 (トリグリセリド) の増加、② 超低比重 リポタンパク質 (トリグリセリド) は正常で、低比重 リポタンパク質 (コレステリン) の増加、③ 両リポタンパク質 (コレステリンとトリグリセリド) の増加の三つの場合である⁴³⁾。

Pollack は動脈硬化症との関連においてつぎのごとく分類している⁴⁶⁾。

A. 高コレステリン血症を伴った高トリグリセリド血症

- 1 含水炭素によって起こるもの
- 2 脂肪によって起こるもの
- 3 カロリー過剰によるもの
- 4 含水炭素および脂肪のいずれにもよらないもの
- 5 アルコールによって起こるもの

B. 高トリグリセリド血症を伴った高コレステリン血症で、ブドウ糖負荷試験の異常や糖代謝異常の家族歴を持っているもの

C. 高トリグリセリド血症を伴わない(トリグリセリド値の正常な)コレステリン血症(高 β -リポタンパク質)

1 遺伝性

5・3・4 動脈硬化症における血清脂質測定の意義

上述のごとく、血清脂質のうちではコレステリンとトリグリセリドの測定が動脈硬化症の立場から重要であるが、このほかに時間の要素を無視することはできない。われわれのニワトリでの実験でも血清コレステリンの最高値よりも、一定間隔で測定した血清コレステリン値と飼育期間との積の総和が動脈硬化度と密接な相関を示した²⁵⁾。

したがって、長年月、しばしばこれら血清脂質を測定していない限り、動脈硬化症の“有無の診断”の立場からは、これら脂質測定の価値はかなり限極されたものとなる。しかし一方、その補助診断的立場および予防的立場からの意義は少なくないものと思われる。

6 ヒトのジク状動脈硬化症の成因

ヒトの動脈硬化症の成立には宿主側の因子と環境因子が関与することは明かで、それらの因子が、たとえば血清脂質像の変化のごとく、直接因子に影響し、それによって動脈硬化症が起ってくるものと考えられる。今日この直接因子として血清脂質が重視されていることは上述したところであるが、血清脂質のみが直接因子ではないことも明かである。しかしここでは血清脂質の変化を中心としてこれら諸因子につき概観してみようと思う。

6・1 宿主側の因子

宿主側の因子としては、人種、遺伝、性、年齢、各種疾患などが考えられる。

6・1・1 人 種

各国民間に動脈硬化性疾患の程度や発生ひん度に著しい差がみられることはよく知られているが、疫学的観察のところでも述べたごとく、今日では人種の差ではなく環境因子、とくに食 β 因子の差によると考えられてい

る。しかしながら、上述のごとく動物の種類によって動脈硬化症の発生にかなり明らかな違いがみられるのみならず、つぎに述べるごとく遺伝因子の関与も考えられており、人種差がまったく関与しないかどうかは疑問である。同じ動脈硬化性疾患といっても、たとえば米国白人には心疾患が多く、日本人には脳疾患が多いという観察も報告されている。同一人種については食 β 因子が非常に重要であることはすでに 1916 年に De Langen によってジャワ人についての観察が報告されている³⁾。しかしいずれにしても、もし人種差があるとしても、環境因子をりをうがするほどのものではないのであろう。

6・1・2 遺 伝 因 子

動物実験の際、同じ飼育条件に対して血清コレステリンの上昇がかなり異なることをしばしば経験するが、実験的動脈硬化症になりやすいといわれているウサギでも 10% くらいは非常に動脈硬化症になりにくいものがあるという³⁾。日常臨床上も動脈硬化症が起こりやすい家系がみられることもしばしば報告されている。優性遺伝をすることが認められている本態性家族性高脂血症^{注3)}の患者に動脈硬化症が起こりやすいこともよく知られた事実である。われわれは双生児での研究で、血清コレステリンの高さに遺伝性を示す成績を得ており⁴⁷⁾、また宮尾らは血清脂肪酸のパターンにも遺伝性を認めると報告している⁴⁸⁾。

6・1・3 性

閉経期前の女性では同年の男性に比して血清コレステリン値は低く、動脈硬化性心疾患の発生ひん度および重症度が低い⁴⁹⁾。女性では男性に比して相対的に β -リポタンパク質が少なく α -リポタンパク質が多い³⁾。血清コレステリン値は閉経期すなわち約 50 才で男性とほぼ同じになり、その後は女性の方が高くなる。Adlersberg らによると、女性では血清コレステリンの上昇は男性に比して 13 年遅れて始まり、12 年長く続くという⁵⁰⁾。両側の卵巣を摘出した女性では同年の正常女性に比して動脈硬化症が進んでいるという⁴⁹⁾。

妊娠中は著しい高コレステリン血症がみられるが、それにもかかわらず動脈硬化症の促進がみられないのは、コレステリンの上昇に平行してリン脂質も上昇し、コレ

注 3) 広義の本態性家族性高脂血症は本態性家族性高コレステリン血症と狭義の本態性家族性高脂血症に分類される。正確には前者は優性遺伝、後者は劣性遺伝と考えられている(後者も優性遺伝であるという考えもある)。普通は狭義の意味に用いることが多い。前者では主として血清コレステリンが、後者では血清トリグリセリドが増加し、前者では通常血清は透明で、後者では必ず血清は乳濁している。前者に血清トリグリセリドの増加を伴うことがある。後者では血清コレステリンの増加を伴う場合が多い。共に(とくに前者に)動脈硬化性心疾患の発生ひん度が著しく高い。型により治療に対する反応が異なり、したがって治療法が異なる。

ステリン-リン脂質比にほとんど変化がみられないためだとも考えられている。しかし何回もお産をしたラッテでは、お産をしない対照ラッテと異なり、動脈硬化症がみられるという⁵¹⁾。

6・1・4 年 令

臨床的に、いわゆる動脈硬化性疾患は中年以上に多いことは周知のことであるが、動脈硬化症の初期変化はすでに 10 代前後から出現することは上述したところである。血清コレステリン値は年令に伴って上昇し、ほかの脂質分画、コレステリン-リン脂質比も上昇する。われわれの東京地区在住日本人についての成績も同様であった⁵²⁾ が、このような傾向は経済的によく発達した国民の間にみられ、経済的に未発達で主として植物性食を摂取し、カロリー、動物性食品、脂肪、精製含水炭素などの少ない食をとっている人々の間ではみられないという¹⁾。文明国でも 70 才代以後では血清コレステリン値に低下傾向がみられる。

6・1・5 各種疾患

血清脂質はいろいろのホルモンの制御を受けており、種々の内分泌性疾患の際動脈硬化症の発生が影響を受ける。たとえば、Cushing 症候群の際しばしば高度の動脈硬化症がみられるという。そのほか、甲状腺腺（機）能低下症、粘液水腫（腫）、クレチン症^{注 4)}、糖尿病などの際動脈硬化症が促進されるが、いずれの場合も血清脂質、とくにコレステリンが増加することが知られている。上述のごとく閉経期前には女性の動脈硬化症は男性に比して軽度であるが、糖尿病患者ではこの性差がみられなくなるという¹⁾。また糖尿病患者でも、菜食を主とすると血清コレステリン値は一般の糖尿病患者に比して低値を保ち、動脈硬化症の発生ひん度も低くなるという¹⁾。

しかし一方、Klinefelter 症候群（これは単なる内分泌疾患ではなく、染色体異常による先天性全・体細胞疾患であると考えられるべきものと思われるが）の際には高コレステリン血症やトリグリセリド値の上昇しているひん度が高く、また糖尿病の合併するひん度も高いにかかわらず動脈硬化症が軽度であることが注目されている⁵³⁾。

これら内分泌性疾患や本態性家族性高コレステリン血症以外にも種々の疾患、たとえば lipodystrophy でも高脂血症がみられ、動脈硬化症の促進がみられる。ネフローゼ症候群^{注 5)} に際しても高脂血症がみられるが、小児では動脈硬化症の促進が報告されている⁵⁴⁾。しかし成人

注 4) 先天性の甲状腺機能低下によって起こる疾患で、成長の遅延や知能の低下がみられる。そのほか粘液水腫にみられるような種々の症状がみられ、血清コレステリンは上昇を示す。

注 5) 単にネフローゼともいう。ジン（腎）の糸球体基底膜の変化によって起こる症候群で、種々のジン疾患に伴う。著しいタンパク尿、低アルブミン（ないし低タンパク）血症、著しい浮腫、高コレステリン血症の四症候を伴う場合をいう。

のネフローゼの際には高脂血症にかかわらず動脈硬化症の促進はみられないと主張する人も少なくない。

ジック状動脈硬化症は高血圧症の有無にかかわらず発生するが、ジック状動脈硬化症は高血圧の存在によって著しく促進される。Gofman の研究でも⁴⁹⁾、Framingham における統計的観察⁵⁵⁾ でも、高血圧の存在によって冠動脈性心疾患の発生率が著しく上昇している。しかしいかなる機序で高血圧がジック状動脈硬化症の発生を促進するかはまだ充分には解明されていない。上述のごとく、単なる口過圧のこう進によるとする考えはあまりにも単純すぎるようで、われわれは、短期間高血圧を起こさせたラッテでは、血管壁へのコレステリンの取込みに対照群との間に差をみだし得なかった⁵⁾。長期間高血圧が存在すると血管壁に障害が起こることが考えられ、それに意味があるのかも知れない。

6・2 環境因子

環境因子としてもっとも重要なものは食因子である。そのほか、ストレス、嗜好品、運動などが考えられる。

6・2・1 食因子

食因子としては、総カロリー、食脂肪、タンパク質、含水炭素、線維成分が重要と思われる。

6・2・1・1 総カロリー

6・2・1・1・1 カロリー不足

低カロリー食にすると血清総コレステリンは通常低下する。また上述のごとく calorie-induced hyperlipemia の場合のみならず、fat- ないし carbohydrate-induced hypertriglyceridemia のいずれも低下させる。完全飢餓の場合の血清脂質の変化については相反する成績が得られている。おそらく対象（肥満者か正常体重者かなど）や飢餓期間の違いによるものと思われる。Kartin らによると、完全飢餓ではコレステリンはわずかではあるが有意に上昇するが、コレステリン-リン脂質比は低下するという。トリグリセリドの変化は不定である⁵⁶⁾。リポタンパク質像では完全飢餓により、 $S_f > 400$ のものがみられなくなり、 S_f 12~20 および 20~100 が著しく増加し、 S_f 0~12 および 100~400 が多少増加する。高比重リポタンパク質には変化はみられないという⁵⁷⁾。しかし、これらの変化は普通食をとらせると 24 hr で元にもどるという⁵⁷⁾。

6・2・1・1・2 カロリー過剰

過剰のカロリーを主として脂肪でとるか含水炭素でとるかによって血清脂質像は異なってくる。Walker らは実験的に短期間過剰のカロリーを与えたところ、食中の脂肪の含有量は低かったにもかかわらず、コレステリンが著しく増加したと報告している⁵⁸⁾。Anderson らによると 1 日約 600 Cal を過剰に与えると血清コレステリンは平均 20 mg/dl の有意の上昇を示すという⁵⁹⁾。Mann

らは、過剰のカロリーを摂取しても十分に運動をすれば血清コレステリン値には変化は起こらないと報告している⁶⁰⁾。

肥満者には動脈硬化症のひん度が高く、虚血性心疾患にかかりやすいことは多くの報告にみられるが、肥満そのものが動脈硬化症を促進するか否かについては病理学者の意見は一致していない。Faber, Lund は高血圧がない場合には肥満者と非肥満者との間に動脈硬化症に差はないと報告している⁶¹⁾が、Wilens は肥満者に動脈硬化症の発生ひん度が高いと報告している⁶²⁾。Moses によると冠動脈の動脈硬化のみが肥満者に強いという⁴⁹⁾。

肥満者の血清脂質についても報告はまちまちである。われわれの成績では肥満の高度のものでは血清コレステリン値がやや高い傾向が認められた¹¹¹⁾が、対象と差はないとする報告も少なくなく、また肥満しつつあるときには血清コレステリン値は高いが、肥満者でも定常状態のときには血清コレステリン値に変化はみられないともいわれている。過剰のカロリー摂取により血清トリグリセリドは上昇するが、高度の肥満者では一般に血清トリグリセリドは高値を示す⁶³⁾。

6・2・1・2 食中の脂肪

6・2・1・2・1 脂肪の量

今日では、脂肪の質の問題により注意が払われているが、以前にはその量の問題が重視されていた。Keys, White は、総カロリーの40%以上を脂肪で摂取している集団では冠疾患による死亡率が高く、20%以下では低く、その中間では死亡率も中間であったと述べている¹⁾。Jolliffe, Archer は冠硬化性心疾患による死亡率は、総カロリー、総脂肪摂取量、飽和脂肪、不飽和脂肪、動物性タンパク質のうちでは飽和脂肪の摂取量ともっとも相関すると報告している⁶⁴⁾。

脂肪の摂取量と血清コレステリン値はよく相関を示し、摂取量の多い国民や階層の人々の間では血清コレステリン値が明らかに高値を示し、食中の脂肪量を減少させると血清コレステリン値は減少する。

6・2・1・2・2 脂肪の質

6・2・1・2・2・1 コレステリン 血清コレステリンのうちどれだけが肝から由来するかという問題は実験動物ではよく検討されており、周知のごとくほとんど大部分が肝由来であると考えられているが、ヒトについてはこの点必ずしも成績の一致をみず、ヒトでは血清コレステリンのうち肝以外の組織から由来する部分がかなり多いともいわれている。しかしいずれにしても血清コレステリン値の調節という立場からは、肝が中心的役割を演じているものと思われる。しかしこの点に関してもいわずに Carcass におけるコレステリンの貯蔵を重視する考えもある。

生体には経口摂取したコレステリンに対して negative

feedback 機構によって肝でのコレステリン合成を抑制する反応があるが、この機構はヒトにおいても確かめられている。

食中コレステリンの血清コレステリン値に対する影響は、上述の negative feedback 機構やコレステリンと一緒に投与する脂肪の種類の差などによってやや複雑でまったく相反する成績が出されている。

Gould によれば、欧米人は大体1日 0.5~1g のコレステリンを摂取しているという⁶⁵⁾が、この程度では血清コレステリン値にはまず影響はないという。Keys らは食中コレステリンは血清コレステリン値に影響しないと結論している⁶⁶⁾。Bronte-Stewart は、1日 3g のコレステリンの食中への追加では血清コレステリン値に影響をみず、Ahrens らも1日 2g の追加では影響なく、4ないし 8g の追加で有意に上昇したと報告している。これらの観察は、1913 年の Anitschkow 以来の無数の動物実験における観察、すなわち高コレステリン血症と動脈硬化症を動物に起こすためには食中のコレステリンが必すであるという経験に明らかに反しているように思われる。

しかし疫学的な立場からのかかる問題の解明は多くの因子の影響を受けるためにかなり困難で、とくに陰性の成績を得た場合、ただちに両者の間に相関なしと結論することには慎重を要するものと思われる。Keys らは上述のごとく疫学的立場から食中コレステリンと血清コレステリン値の間の有意の相関を否定しており、Gertler ら⁶⁹⁾、Wilkinson ら⁷⁰⁾も同様な成績を得ているが、Gillum らは血清コレステリン値に影響するであろう種々の因子に考慮を払った疫学的観察で食中コレステリンと血清コレステリン値間に有意の相関を見いだしている⁷¹⁾。

ヒトにおける実験的な立場からも、無コレステリン食は明らかに血清コレステリン値を低下させ、少量のコレステリンを加えても血清コレステリン値は有意に増加する^{72), 73)}。最近 Hegsted らは食中脂肪の血清コレステリンに及ぼす影響についてヒトについて長期間の広範な研究を行なっているが、コレステリンについては非常にきれいな dose response の成績を得ており、食中のコレステリンの量を増加するとそれに応じて血清コレステリン値は直線的に増加し、その増加率は、一緒に投与する脂肪(酸)の種類に無関係で、食中コレステリン 100 mg の増加につき血清コレステリンは約 5 mg/dl 上昇すると結論している⁷⁴⁾。これらの成績は一見上述のたとえば Bronte-Stewart⁶⁷⁾、Ahrens ら⁶⁸⁾の成績と矛盾している。しかしこの点に関して Connor らの成績⁷³⁾はある意味での解決を与えているように思われる。Connor らは6名の健康男子について観察しているが、卵黄の形でコレステリンを 475 mg, 950 mg および 1,425 mg/日 与

えた場合、いずれも無コレステリン食時に比して明らかに血清コレステリンは上昇したが、著しい食コレステリン量の違いにかかわらず、血清コレステリンの上昇はこの 3 群間で差はなく、また結晶コレステリンの形で、1,200 mg, 2,400 mg および 3,600 mg/日 与えた場合にも、卵黄投与時よりも血清コレステリンの上昇は少なかったが、いずれにせよこの 3 群間に差はみられなかった。かれらは、食中のコレステリンをほぼ 3 倍にしても血清コレステリン値の上昇に差をみなかったという事実を、ヒトの腸管のコレステリン吸収にはある限度があり、それ以上のコレステリンを経口的に与えても吸収されないでふん中に排せつされてしまうためだろうと考えている⁷³⁾。ヒトの腸管でのコレステリンの吸収は投与方法によって多少異なり、たとえば卵黄コレステリンの吸収はオリブ油に溶かした結晶コレステリンのその 4 倍であるといわれている⁷⁵⁾が、いずれにせよ腸管からの吸収はあまりよくない。コレステリンの腸管からの吸収を吸収率(%)としてみると報告者により 10 数 % から約 70% までと著しく異なっているが 1 日に吸収される量としてみると 0.5~1 g とほぼ一定しており⁷⁶⁾、この事実も腸管からのコレステリンの吸収にはある限度があるとする考えを支持するものである。またヒトの血清コレステリンのうち食由来の部分は大体その 30~40% でほぼ一定しており、一方日常の臨床経験でも、食性高コレステリン血症と考えられる場合は大体せいぜい 400 mg/dl どまりで、それ以上の著しい高コレステリン血症はあまりみられないことなども以上の考えを支持するものであろう。上述の Keys らの疫学的観察で、ミネソタの実業家の二つのグループで、一方は 401 mg, 他方は 1,010 mg/日コレステリンを摂取してたのにもかかわらず血清コレステリン値に差をみなかった。Connor らの観察例でも個体差がみられるが、卵黄での上昇が少なかった個体は結晶コレステリンでの上昇も少なかった⁷³⁾。以上の事実は食コレステリンの血清コレステリンへの影響をみる場合、吸収の問題に対する考慮が非常に重要であることを示すものと思われる。上述の Hegsted らの成績⁷⁴⁾も、かれらのデータをみると実際に検討したのは 100 から 700 mg/日 の範囲であり、これ以上の食コレステリンのものにまでただちにかれらの結論をあてはめることは危険であろう。

以上を要するに食中でコレステリンは確かに血清コレステリンを上昇させるが、dose response という立場からみるとある程度(おそらく 0.5 g/日くらい(?)以上では血清コレステリンの上昇に差はみられないものと思われる。したがって血清コレステリンを低下させる目的で食中のコレステリンを制限するのならば徹底的に制限(Stamler は 1 日 300 mg 以下にすべきだと述べている⁷⁷⁾)する必要がある、それが不可能の場合には自由に

与えてもよいと思われる。普通の鶏卵(約 50 g)1 個の卵黄は 17~18 g であり、その 2% がコレステリンである。

なお卵黄ないし結晶コレステリンの投与によって血清リン脂質は有意に上昇したが、トリグリセリドには一定の変化はみられなかったという⁷³⁾。

6・2・1・2・2 脂肪(酸)の種類 1952 年 Kinsell が初めて動物性脂肪と植物性脂肪(油)とで血清コレステリンに対する影響が異なることを指摘⁷⁸⁾して以来この方面の研究が急速に進み、今日ではこの差は動物脂肪や植物油という差によるものではなく、その中に含まれている脂肪酸の種類に関係していることが明らかとなっている。個々の点については研究者によって必ずしも成績が一致していないが一般的にいえば、多不飽和脂肪酸の含有量の多い脂肪は血清コレステリン値を低下させ、飽和脂肪酸の多い脂肪は上昇させる。不飽和度が一つのものはいずれの作用も持たない。同じ飽和脂肪酸でも短ないし中鎖脂肪酸(C₁₆ 以下)の方が長鎖のもの(C₁₆ および C₁₈)よりコレステリン上昇作用は強い。多不飽和脂肪酸についても、その絶対量を問題にする人、飽和脂肪酸との相対量を重視する人、その中の必ス脂肪酸量を問題にする人、トリグリセリドの立体構造(ある脂肪酸がグリセリンのどの位置についているかということ)を重視する人、あるいは脂肪の中に含まれているかも知れない微量成分を問題にする人などがある。最近の Hegsted らの広範な研究によると、血清コレステリン値の変化のうちの 91% は食中のミリスチン酸、パルミチン酸、多不飽和脂肪酸、コレステリンの四因子の摂取量の変化によって説明でき、その他の諸因子はほとんど影響しなかったという。しかも、血清コレステリン値の変化の約 67% は食中のミリスチン酸量の変化のみで説明できるという。パルミチン酸も血清コレステリン値に有意に影響するがミリスチン酸ほどではなく、多不飽和脂肪酸を増加させると血清コレステリンは低下したが、ステアリン酸、ラウリン酸、より短鎖の飽和脂肪酸および不飽和脂肪酸はなんら血清コレステリン値に影響しなかった⁷⁴⁾。脂肪の量の問題に関連して、かれらが検討した総カロリーの 22 から 40% の間では血清コレステリン値に影響がみられず、また血清コレステリンへの影響という立場からは食脂肪の % 組成の方が絶対量よりも重要と思われるという⁷⁴⁾。

多不飽和脂肪酸の血清コレステリン低下機序についても問題が多く、単に生体中でのコレステリンの分布が変化するに過ぎないとする報告もあるが、一般にはステリンのふん中への排せつの増加が注目されている⁷⁹⁾。

一般に食中の脂肪の量を増加させても、逆に減少(総カロリーの 10% 以下)させてその代わりに含炭素を増加(総カロリーの 75~85% くらい)させても血清

トリグリセリドは増加するが、多不飽和脂肪酸は多量に与えても血清トリグリセリドは増加しないという⁸⁰⁾。

以上を総括するに、食ジ脂肪の立場から高コレステリン血症を改善するためにはつぎの二つの方法が考えられる。① 食ジ中の総脂肪量、飽和脂肪酸量（とくにミリスチン酸とパルミチン酸）およびコレステリン量のすべてを減らす。② 多不飽和脂肪酸の多い脂肪を比較的大くさん与えて飽和脂肪酸とコレステリンとを制限する。

6・2・1・3 食ジ中のタンパク質

タンパク質の摂取量の多い国民には動脈硬化症の発生率が高いといわれている⁸⁴⁾が、われわれのラッテの実験で食ジ中のタンパク質が多過ぎても少な過ぎても血清コレステリン値は上昇し、動脈硬化症の程度に促進がみられた²³⁾。また Newburg, Clarkson はウサギでタンパク質量を 36% にすると 27% の場合よりも動脈硬化症が促進されたと報告している⁸¹⁾。

Kwashiorkor の場合のような脂肪肝に際してみられる低脂血症ではタンパク質を投与すると血清脂質は正常化（増加）する⁸²⁾。

一般にはしかし、ある適当な範囲内では食ジ中のタンパク質は血清コレステリン値に影響しないと考えられる。タンパク同化ステロイドは血清コレステリン低下作用を有するが、この低下作用は高タンパク食を与える場合よりも低タンパク食を与えた場合の方が著しい⁸³⁾。

6・2・1・4 食ジ中の含水炭素

Yudkin はシヨ糖の消費量と虚血性心疾患との間に相関が高いことを報告している⁸⁴⁾が、食ジ中の二糖類、とくにシヨ糖は血清コレステリンを上昇させ、デンプン（多糖類）は低下させるといふ⁸⁵⁾。われわれのラッテでの実験ではこのデンプンとシヨ糖の血清コレステリンに対する影響の差は短期間の実験の際はみられたが長期間の実験ではみられなかった²³⁾。しかしこれらの影響の差は低脂肪食の際には一層明らかになるように思われる⁸⁵⁾。

高含水炭素食ではしばしば高トリグリセリド血症と高コレステリン血症とがみられる。カロリーを一定にして、脂肪の量を減らし、その分だけ食ジ中の含水炭素を増加すると、血清トリグリセリドは著しく増加し、リン脂質およびコレステリンは軽度上昇するという⁸⁰⁾。また Ahrens らによれば、カロリーおよびタンパク質を一定にして食ジ中の多不飽和脂肪酸を増加しても血清トリグリセリドは増加せず、かれらの実験範囲では、トウモロコシ油の量をもっとも増加したときにトリグリセリドがもっとも低値を示したという⁸⁰⁾。

食ジ含水炭素の血清脂質に対する上述の影響はシヨ糖、ブドウ糖、デキストリンの間でなら差はみられないが、乳糖はコレステリンの腸管からの吸収を増加して血清コレステリンを上昇させるといふ⁸⁵⁾。

6・2・1・5 食ジ中の線維成分、そのほか

食ジ中の線維成分が増加するとふん便中に排せつされる総脂質、ステリン、胆ジュウ（汁）酸などの量が増加するという。南アフリカの Bantu のコレステリン値が低いのはかれらの食ジ中に線維成分が多いためだといわれており⁸⁶⁾、また菜食主義者では血清コレステリン値が低いという¹⁾。野菜と魚を主として食べている人々では血清コレステリン値は 140~160 mg/dl くらいに保たれているという⁸⁷⁾。

そのほか、種々の鉱質やビタミンが血清脂質および動脈硬化症に影響することが報告されている。たとえば、マグネシウム欠乏やピリドキシン欠乏などのさい血清コレステリンが上昇し、動脈硬化症が促進されるという⁸⁸⁾。

6・2・2 ストレスならびに職業

1897 年 Osler はすでに冠動脈疾患とストレスとの関連について述べている¹⁾が、Morris らはバスの運転手の方がその車掌よりも冠疾患による死亡率が高いと報告している⁸⁹⁾。この場合運転手の方が車掌よりもストレスが大きいこと、および、車掌の方が運動量がより大きいことの二因子が関係しているものと思われる。Russek は冠動脈疾患に対する種々の因子の関与の程度を数字で表わしているが、それによると職業的ストレスの影響がもっとも大きく、職業的ストレス 4.6:1 に対して、食ジ因子（高脂肪食）2.7:1、タバコ 2:1、遺伝 1.7:1、肥満 1.3:1、運動不足 1:1 であるという⁸⁹⁾。同じストレスといっても個体によりその反応性が異なることは日常われわれの経験するところであるが、Friedman & Rosenman は personality type を A, B に分類し、A 型の人に冠動脈疾患が 7 倍も多いと報告している⁹⁰⁾。

わが国では周知のごとく寒冷地方に高血圧や脳卒中が多く、気候の変化によるストレスと動脈硬化症との間にも当然相関が予想されるが、米国の調査では気候と動脈硬化症との間になんら相関を見いだされていない。すなわち南のフロリダ州と北のメイン州とでは気候が著しく異なるのに冠動脈性心疾患による死亡率は同じくらいであるのに対し、西バージニアとメリーランドならびにミシシッピーとルイジアナとではそれぞれ同様な気候であるのに冠動脈性心疾患による死亡率は著しく異なるという¹⁾。

ストレスの際、あるいは ACTH やコルチゾンの投与によって血清遊離脂肪酸やトリグリセリドが増加することはよく知られているが、血清コレステリンについては必ずしも一致した成績が得られていない。心因性ストレスによってすみやかに血清コレステリンが上昇し、それからの解放によって低下して前値にもどるという報告がみられる一方、心因性ストレスや心筋コウソク発作によって血清コレステリンは逆に低下し、ストレスからの解放後、あるいはコウソク発作からの時間の経過によって血清コレステリンが上昇して前値にもどるか、あるいは

前値以上にまで上昇する⁹¹⁾ともいわれている。ヒトにコルチゾンを投与した場合の成績もまちまちで、血清コレステリンが増加したとも、減少したとも、あるいは不変であったとも報告されている。われわれの経験では心筋コウソク患者で血清コレステリン値が低いものが多く、またコルチゾンやプレドニゾロンを投与するとネフローゼ症候群のような場合を除いては（この場合にはステロイドの投与によって症状が改善するにつれ血清コレステリン値も低下するのが普通である）、一般に血清コレステリン値は上昇する場合が多いような印象をもっている。ストレスに対する血清コレステリンの反応の性差については、あまり明かではなく、サルの実験ではメスのの方が反応性が大きかったという⁹²⁾。

6.2.3 し 好 品

し好品としてはタバコとアルコール性飲用がもっとも重要であると思われる。

6.2.3.1 タ バ コ

喫煙者には冠動脈性心疾患が多いことはよく知られているが、喫煙者では非喫煙者に対して心筋コウソクは約 3 倍、冠動脈疾患による死亡率は約 5 倍高いという⁹³⁾。また統計的には、禁煙者（一度喫煙していて中止した者）の方が非喫煙者（一度も喫煙した経験のない者）よりも冠動脈性心疾患の発症が少ないという報告もみられる⁹⁴⁾。

喫煙によって血清遊離脂肪酸は著しく増加する⁹⁵⁾が、血清コレステリンやリポタンパク質濃度には変化はみられないという⁹⁶⁾。

6.2.3.2 アルコール

アルコール中毒者には動脈硬化症が少ないといわれているが、これはアルコールによる肝障害と関係があるかも知れない。アルコール摂取によりときに高脂血症が起こるという。われわれの実験ではアルコール飲料の摂取により大部分のヒトに一過性の β -リポタンパク質の減少を認めたが、一部のヒトではかえって β -リポタンパク質は増加した⁹⁷⁾。この差がなにによるものかは現在のところ不明であるが、ヒトの実験ではアルコール濃度がある程度以下のときには高脂血症が起こるといわれており⁹⁸⁾、アルコールの消化管からの吸収速度が関係しているのかも知れない。アルコールの血清遊離脂肪酸に対する影響も報告者によって相反する結果が得られており、増加するとも、減少するとも、あるいはその増減の差は、アルコールの血中濃度の差によるとも報告されている⁹⁹⁾。

6.2.4 運 動

一般に坐業のヒトよりも肉体労働者に動脈硬化性心疾患が少ないことが認められているが、運動の動脈硬化症や血清コレステリンに対する影響については一定の成績は得られていない。

Keys らは金属労働者の血清コレステリンが消防士や事務員の血清コレステリンよりも低いと報告しているが血清コレステリン値に対する運動の影響についての動物およびヒトでの実験の報告を総合するとつぎのようになると思われる。すなわち、① 運動そのものには血清コレステリンに対する食ジの影響をなくするほどの効果は期待されない。② 過剰のカロリーを摂取した場合、体重が減少するほど、あるいは少なくともその増加を防ぐほど運動をすれば、血清コレステリンの多少の低下がみられるか、少なくとも上昇を防ぐことができる。③ 動脈硬化症の予防効果も、もしあるとしても、それほど著しいものではない。虚血性心疾患に対する運動の効果はおそらく運動の血清脂質や動脈硬化症そのものに対する影響によるというよりは、それ以外の因子に対する影響（たとえば副血行路形成助長など）によるものと思われる。

Spain, Bradess は自殺や事故で死んだ人を調べ、坐業者と肉体労働者との間に動脈硬化症の程度になら差を見いださず、肉体労働者に心筋コウソクがより少ないのは、肉体労働が副血行路の形成を刺激するためだろうと述べている¹⁰⁰⁾。かかる血行力学的問題以外に、おそらく職業上のストレスの差が重要な因子となり得るものと思われる。

急激な運動によって血清遊離脂肪酸は一時減少し、その後は増加する。遊離脂肪酸は血液凝固に関係があるとされている。

6.3 直 接 因 子

宿主側の因子と環境因子との相互作用によって生ずるもので、動脈硬化症の発生ないし成立に直接関与していると考えられる因子である。上述したところから明らかなごとく、まず第一に考えられるのは血清脂質である。ついで血管の局所因子があげられるが、そのほか、血液の凝固性の問題、リポタンパクリパーゼなどについて考えられる。

6.3.1 血 清 脂 質

上述したごとく、中年の冠動脈疾患患者に高コレステリン、高トリグリセリド、 β/α -リポタンパク質比の上昇、あるいは高 β -リポタンパク質血症がみられることが多いことは疑いない事実と思われる。その中でもコレステリンが重要な因子と思われるが、上述のごとく長期観察の疫学的研究でもそれを示す成績が得られている。しかし、Albrink は高コレステリン血症があってもトリグリセリドが正常なら無害であると述べているが、まだ充分な証拠はないように思われる。もちろんこれらの成績は、これら高脂血症があるときには動脈硬化性疾患の危険性が大きいということを示しているのであって、血清脂質が低値であれば絶対に安全であるということの意味しているものではない。

6.3.2 血管の局所因子

D-チロキシンや L-チロキシンなどのいわゆる 甲状腺ホルモン製剤は血清コレステリンを低下させるにもかかわらず冠動脈硬化症の予防作用がないのは、それら薬剤の直接の末シヨウ（梢）作用による動脈壁の障害作用によると考えられている¹⁰¹⁾。血管内圧（血圧）が高い場合には動脈硬化症は促進されるが、その機序は不明で、血管壁の外傷を重視すべきであると思われることは上述したところである。血管の分岐部に動脈硬化症が多いのも、その部の血流や圧の変化による血管壁の傷害が重視されている。

6.3.3 凝 血 性

動脈硬化症の成因としての血セン説は今日もはや影が薄いが、動脈硬化症のある部分に血センを生じ、動脈硬化性疾患を一層悪化させることは異論のないところである。今日この血センの形成にはジュク状ハンのところに生ずるき裂が重要な役割を演じていると考えられていることは上述したところである。

高脂血症は血液の凝固性を高め、線溶現象を抑制することが知られている¹⁰²⁾ が、血清コレステリン値と線溶活性との間には相関は見いだされていない¹⁰³⁾。血液の粘性も高脂血症によって変化しないと報告されている¹⁰⁴⁾。Fishberg はコレステリンは血清の粘性を低下させ、コレステリン濃度が 20% 増加すると粘性は減少すると報告している¹⁰⁵⁾。

毛細管の虚弱性と食ジ脂質との間にも関係は見いだされていないが、必ス脂肪酸が欠乏すると毛細管の透過性がこう進むという¹⁰⁶⁾。

6.3.4 リポタンパクリパーゼ

リポタンパクリパーゼ（LPL）が流血中の脂質の処理に生理的な立場から重要な機能をもっていることは今日異論のないところであろう¹⁰⁷⁾。しかし流血中の LPL が動脈硬化症の発生に直接的な関係があるかどうかは不明である。われわれの成績では、ヘパリン注射によって流血中に出現する LPL は動脈硬化症の患者で正常対象に比しよりすみやかに消失した¹⁰⁸⁾。おそらく脂肪摂取のさい流血中に出現する LPL もヘパリン注射により出現する LPL と同様な態度をとるものと考えられるので、動脈硬化症の患者では吸収した脂肪の流血中からの処理が遅延し、より長く流血中にとどまる可能性が考えられる。

上述のごとく、血管壁にある LPL はおそらく壁に取り込まれたリポタンパク質の代謝に関係しており、この欠乏は動脈硬化症を促進するものと考えられる。

7 ジュク状動脈硬化症の予防と治療^{77), 109)}

予防と治療の立場からは当然食ジ療法が中心となるものと思われる。

7.1 食ジ療法

目標：血清コレステリンとトリグリセリドとを減少させる。

総カロリー：肥満を防ぐようにする。むしろやややせぎすに保つくらいの方がよい。

タンパク質：総カロリーの 20~25% くらい。

脂肪：総カロリーの 30% くらい。このうち多不飽和脂肪酸を少なくとも半分よりやや多いようにする。コレステリンはできたら 1 日 300 mg 以下にする。

含炭素：総カロリーの 45~50% くらい。できるだけデンプンのような多糖類でとるようにしてショ糖を減らす。

そのほか、鉍質やビタミンなどは必要量を充分に与える。高血圧に対しては、食塩制限、降圧剤投与など。禁煙。

7.2 薬物療法

動脈硬化症の薬物療法はつぎの四つの立場から考えられる。すなわち、① 高脂血症（高コレステリン血症および高トリグリセリド血症）の治療、② 動脈硬化症を促進する因子（たとえば、高血圧症、糖尿病など）の治療、③ 動脈硬化性疾患（たとえば狭心症、心筋コウソク、脳卒中など）の治療、および ④ 対症療法である。ここでは ① の高脂血症の場合について総括的に述べることにする。

上述のごとくジュク状動脈硬化症に関係深い高脂血症は高コレステリン血症と高トリグリセリド血症であるが、両者のいずれか一方がみられる場合と、両方が同時に存在する場合とがある。したがって薬物としては両者に作用するものが望ましい。この際注意すべきことは、たとえば血清コレステリン値をただ単に何 % か低下させるというだけではなく、理想値（たとえば血清コレステリンの場合は 180~200 mg/dl くらい）まで低下させる効果を持つ薬物であるということである。もちろん多少でも低下させるものであれば高いままであるよりはよいには違いないが、決して満足すべき薬物とはいえない。またホルモン製剤の場合には、たとえばチロキシンの場合のごとく、血管壁への直接作用による傷害に注意が必要であろう。

高脂血症を正常化することによってヒトの動脈硬化症が予防ないし治療されるかどうかに関してはまだ充分には証明されていないが、動物実験成績や疫学的観察は充分にその可能性を示唆している。

薬物としては、長期連用しても無害であるべきことはもちろんであるが、経口投与が可能であるものが望ましい。

高コレステリン血症の治療薬としてはつぎの三つのものが考えられる¹¹⁰⁾。すなわち、① コレステリンの異化、すなわち胆ジュウ酸への転化を増加させるもの、②

腸からのコレステリンの吸収を減少させるもの、および
③ コレステリンの生合成を抑制するものである。

このさい注意すべきことは、ただ単にコレステリンの生体内での分布が変化して見かけ上血清コレステリンが低下するというような薬物では不十分で、生体全体として組織の脂質を減少させるものが望ましいということである。

① の作用を有するものとしてはコレステリンから胆ジュウ酸への転化に直接作用するものだけではなく、胆ジュウ酸の腸からの再吸収を抑制して間接的にコレステリンから胆ジュウ酸への転化を促進するものも含まれる。

一般にステリン類を降コレステリン剤として使用する場合に注意すべきことは、コレステリン以外のステリンも程度の差こそあれ atherogenic であるということである。したがって生体組織のコレステリンが減少してもほかのステリンが増加し、全ステリンとしては不変ないしかえって増加するというようなものであっては意味はない。

② の作用を持つものとしては今日までかなり多くのものが発表されている。しかし一般的にいって、使用を続けているとやがてコレステリン値が元にもどることが少なくない。これはコレステリンの吸収減少によって肝でのコレステリンの生合成が高まるためだと考えられている。また植物性ステリンも一部は吸収され、吸収されたものはやはり atherogenic である。

③ のコレステリンの生合成を抑制するものの場合、その抑制場所は、acetate からのコレステリンの合成経路のうち、アセトアセチル-CoA からスクワレンに至る中間代謝過程のどこかに作用するものであることが望ましい。その理由は、アセトアセチル-CoA より前(acetate 側)の段階に使用するものでは、*in vitro* で有効のものでも *in vivo* ではまず効果を示さないのみならず、もしアセチル-CoA の形成を著しく障害する場合には、生体のほかの重要な代謝反応をも障害することになるからである。また一方スクワレンの環化後の段階を抑制するものの場合には、コレステリンの前段階たるステロイドが生体内で増加することになり、これらのステロイドないしステリンも atherogenic と考えられるからである。コレステリン食投与による生理的な negative feedback control は上述の中間代謝過程で行なわれている。

糖尿病やネフローゼなどの場合のごとく、ある疾患に伴って高脂血症がみられる場合、原疾患の治療によって高脂血症も改善されるのが普通である。しかしこの際もとくに原疾患の充分なコントロールに時間を要する場合、原疾患の治療と平行して高脂血症に対する治療剤を投与することは決して無意義なことではないであろう。

高脂血症の成因は決して一様のものでなく、したが

ってある一つの作用機序を持つ薬物であらゆる型の高脂血症に有効なものを望むことは困難であると思われる。事実、多くの高脂血症に有効な薬物でも、ある症例ではかえって高脂血症を増強する場合があることが報告されている。したがって高脂血症の薬物療法の場合にも、ほかの一般的な薬物療法の場合と同様に、作用機序の異なったものをいろいろと併用するとか、無効場合にはほかの薬物を試みてみるとかすることが重要であろう。

8 結 語

動脈硬化症の問題は脂質代謝、とくに血清脂質代謝の立場からのみで解決できるものではないことは論を待たないが、ジユク状動脈硬化症に関する WHO の定義にもみられるごとく、脂質代謝異常が動脈硬化症の成因に最も重要な因子の一つであることは異論のないところである。その立場から総説を試みたが、多くの文献に目を通すことができず意に満たないものになってしまったが、この方面に関心をお持ちの方の多少でも御参考になることができれば望外の喜びである。

恩師吉利教授の御校閲を深謝いたします。

(昭和 41 年 6 月 21 日受理)

文 献

- 1) G.J. Friedman, "Modern Nutrition in Health and Disease" 3rd Ed., p. 910 (1964), Lea & Febiger, Philadelphia
- 2) W.A.D. Anderson, Pathology, 4th Ed. (Maruzen Asian Ed.), p. 542 (1961), C.V. Mosby Co.
- 3) J.W. Gofman, W. Young, "Atherosclerosis and Its Origin" p. 197 (1963), Academic Press, New York
- 4) H.C. McGill, J.C. Geer, J.P. Strong, "Atherosclerosis and Its Origin" p. 39 (1963), Academic Press, New York
- 5) 内藤, 第6回日本脈管学会総会シンポジウム (1965), 東京
- 6) R.C. Buck, R.J. Rossiter, *Arch. Path.*, **51**, 224 (1951)
- 7) S. Weinhouse, E.F. Hirsch, *Arch. Path.*, **29**, 31 (1940)
- 8) Y.H. Abdulla, C.W.M. Adams, *J. Atheroscl. Res.*, **5**, 504 (1965)
- 9) N. Tuna, L. Reckers, I.D. Frantz, *J. Clin. Invest.*, **37**, 1153 (1958)
- 10) D.H. Blankenhorn, D.G. Freiman, H.C. Knowles, Jr., *J. Clin. Invest.*, **35**, 1243 (1956)
- 11) B.C. Wexler, J.T. Judd, G.W. Kittinger, *J. Atheroscl. Res.*, **4**, 397 (1964)
- 12) S. Bertelsen, "Atherosclerosis and Its Origin" p. 119 (1963), Academic Press, New York
- 13) T. Zemplényi, Z. Lojda, O. Mrhová, "Atherosclerosis and Its Origin" p. 459 (1963), Academic Press, New York
- 14) M. Sandler, G.H. Bourne, "Atherosclerosis and Its Origin" p. 515 (1963), Academic Press, New York
- 15) H.A.I. Newman, D.B. Zilversmit, *J. Biol. Chem.*, **237**, 2078 (1962)

- 16) P. Constantinides, Experimental Atherosclerosis (1965), Elsevier Publishing Co., Amsterdam
- 17) P. Constantinides, *J. Atheroscler. Res.*, **6**, 1 (1966)
- 18) M. Friedman, G.J. Van den Bovenkamp, *Amer. J. Path.*, **48**, 19 (1966)
- 19) A. Ström, R.A. Jensen, *Lancet.*, **1**, 126 (1951)
- 20) L.N. Katy, J. Stamler, R. Pick, Nutrition and Atherosclerosis (1958), Lea & Febiger, Philadelphia
- 21) J. Stamler, "Atherosclerosis and Its Origin" p. 231 (1963) Academic Press, New York
- 22) L.C. Fillios *et al.*, *Am. J. Physiol.*, **194**, 275 (1958)
- 23) L.C. Fillios, S.B. Andrus, C. Naito, *J. Appl. Physiol.*, **16**, 103 (1961)
- 24) L.C. Fillios, C. Naito, S.B. Andrus, A.M. Roach, *Circulation Res.*, **8**, 71 (1960)
- 25) 熊谷, 東京医学雑誌, **67**, 1226 (1959)
- 26) L.N. Katz, J. Stamler, Experimental Atherosclerosis (1953), C.C. Thomas, Springfield, Illinois
- 27) I.H. Page, *Circulation*, **10**, 1 (1954)
- 28) D.F. Davies, *Am. Heart J.*, **70**, 720 (1965)
- 29) D.B. Zilversmit, A.I. Newman, *Circulation*, **33**, 7 (1966)
- 30) H.A.I. Newman, D.B. Zilversmit, *Circulation Res.*, **18**, 293 (1966)
- 31) R.O. Weller, *J. Atheroscler. Res.*, **6**, 184 (1966)
- 32) D.B. Zilversmit, M.L. Shore, R.F. Ackerman, *Circulation*, **9**, 581 (1954)
- 33) R.E. Olson, J.W. Vester, *Physiol. Rev.*, **40**, 677 (1960)
- 34) Council on Foods and Nutrition, *J.A.M.A.*, **181**, 411 (1962)
- 35) E.L. Bierman, D.E. Strandness, Jr., *Am. J. Physiol.*, **210**, 13 (1966)
- 36) R. Pelkonen, E.A. Nikkilä, *Acta Med. Scand.*, **178**, 561 (1965)
- 37) 吉利, 内藤, 日本臨牀, **21**, 447 (1963)
- 38) A. Keys, *J. Chron. Dis.*, **4**, 364 (1956)
- 39) W. Dock, *J.A.M.A.*, **170**, 2199 (1959)
- 40) J.R. Moreton, *Science*, **106**, 190 (1947)
- 41) M.J. Albrink, E.B. Man, *Trans. Assoc. Am. Phys.*, **71**, 162 (1958)
- 42) 内藤, 碓井, 小早川, 岡庭, 市田, 医学のあゆみ, **57**, 551 (1966)
- 43) R.J. Havel, L.A. Carlson, *Metabolism*, **11**, 195 (1962)
- 44) L.W. Kinsell, G. Schlierf, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **131**, 603 (1965)
- 45) R.H. Williams, Disorders in carbohydrate and lipid metabolism (1962), W.B. Saunders, Philadelphia
- 46) H. Pollack, *Bull. N.Y. Acad. Med.*, **40**, 204 (1964)
- 47) 田坂ら, "双生児の研究", 第 II 集, 日本学術振興会, p. 137 (1956)
- 48) 宮尾ら, 日老医会誌, **2**, 336 (1965)
- 49) C. Moses, "Atherosclerosis: Mechanisms as a Guide to Prevention" (1963), Lea & Febiger, Philadelphia
- 50) D. Adlersberg, L.E. Schaefer, A.G. Steinberg C.-I. Wang, *J.A.M.A.*, **162**, 619 (1956)
- 51) B.C. Wexler, *J. Atheroscler. Res.*, **4**, 57 (1964)
- 52) 内藤, 東京医学雑誌, **64**, 277 (1956)
- 53) D.D. Federman, R.E. Scully, *New Engl. J. Med.*, **273**, 816 (1965)
- 54) A.M. Fishberg, "Hypertension and Nephritis", 5th Ed., p. 445 (1954), Lea & Febiger, Philadelphia
- 55) W.B. Kannel *et al.*, *Ann. Int. Med.*, **54**, 1035 (1961)
- 56) B.L. Kartin, E.B. Man, A.W. Winkler, J.P. Peters, *J. Clin. Invest.*, **23**, 824 (1944)
- 57) L. Rubin, F. Aladjem, *Am. J. Physiol.*, **178**, 263 (1954)
- 58) W.J. Walker *et al.*, *Am. J. Med.*, **14**, 654 (1953)
- 59) J.T. Anderson, A. Lawler, A. Keys, *J. Clin. Invest.*, **36**, 81 (1957)
- 60) G.V. Mann *et al.*, *New Engl. J. Med.*, **253**, 349 (1955)
- 61) M. Faber, F. Lund, *Arch. Path.*, **48**, 351 (1949)
- 62) S.L. Wilens, *Arch. Int. Med.*, **79**, 129 (1947)
- 63) E.S. Gordon, *Med. Clin. North Amer.*, **48**, 1285 (1964)
- 64) N. Jolliffe, M. Archer, *J.Chron. Dis.*, **9**, 636 (1959)
- 65) R.G. Gould, *Am. J. Med.*, **11**, 209 (1951)
- 66) A. Keys *et al.*, *J. Nutr.*, **59**, 39 (1956)
- 67) B. Bronte-Stewart, A. Antonis, L. Eales, J.F. Brock, *Lancet.*, **1**, 521 (1956)
- 68) E.H. Ahrens *et al.*, *Lancet.*, **1**, 943 (1957)
- 69) M.M. Gertler, S.M. Garn, P.D. White, *Circulation*, **2**, 696 (1950)
- 70) C.F. Wilkinson, E. Blecha, A. Reimer, *Arch. Int. Med.*, **85**, 389 (1950)
- 71) H.L. Gillum, A.F. Morgan, D.W. Jerome, *J. Nutr.*, **55**, 449 (1955)
- 72) J.M.R. Beveridge, W.F. Connell, H.L. Hanst, G.A. Mayer, *Canad. J. Biochem. & Physiol.*, **37**, 575 (1959)
- 73) W.E. Connor, R.E. Hodges, R.E. Bleiler, *J. Clin. Invest.*, **40**, 894 (1961)
- 74) D.M. Hegsted, R.B. McGandy, M.L. Myers, F.J. Stare, *Amer. J. Clin. Nutr.*, **17**, 281 (1965)
- 75) R.P. Cook, D.C. Edwards, C. Riddell, *Biochem. J.*, **62**, 225 (1956)
- 76) R.G. Gould, R.P. Cook, "Cholesterol; Chemistry, Biochemistry, and Pathology" p. 237 (1958). Academic Press, New York
- 77) J. Stamler *et al.*, *J. Chron. Dis.*, **11**, 405 (1960)
- 78) L.W. Kinsell *et al.*, *J. Clin. Endocrin. & Met.*, **12**, 909 (1952)
- 79) H.M. Sinclair, "Lipid Pharmacology" p. 237 (1964), Academic Press, New York
- 80) E.H. Ahrens, Jr., J. Hirsch, W. Insull, Jr., M.L. Peterson, "Chemistry of Lipides as related to Atherosclerosis" p. 222 (1958), Charles C. Thomas, Springfield
- 81) L.H. Newburgh, S. Clarkson, *Arch. Int. Med.*, **31**, 653 (1923)
- 82) S. Frenk, F. Gómez, R. Ramos-Galván, J. Cravioto, *Am. J. Clin. Nutr.*, **6**, 298 (1958)
- 83) 吉利ら, 最新医学, **20**, 834 (1965)
- 84) J. Yudkin, *Lancet.*, **2**, 6 (1964)
- 85) J.J. Groen, M. Balogh, E. Yaron, J. Freeman, *Am. J. Clin. Nutr.*, **17**, 296 (1965)
- 86) O.W. Portman, F.J. Stare, *Physiol. Rev.*, **39**, 407 (1959)
- 87) J. Stamler *et al.*, *Med. Clin. North Amer.*, **47**, 3 (1963)
- 88) J.N. Morris *et al.*, *Lancet.*, **2**, 1053, 1111 (1953)
- 89) H.I. Russek, *J.A.M.A.*, **171**, 503 (1959)
- 90) M. Friedman, R.H. Rosenman, *J.A.M.A.*, **169**, 1286

- (1959)
- 91) F. Kellogg, J.R. Goodman, *Circulation Res.*, **8**, 972 (1960)
- 92) R.M. Meier *et al.*, *Nature*, **199**, 812 (1963)
- 93) J.T. Doyle *et al.*, *Engl. J. Med.*, **266**, 796 (1962)
- 94) H.I. Russek, *Geriatrics*, **19**, 425 (1964)
- 95) A. Kershbaum, S. Bellet, R.F. Caplan, L.J. Feinberg, *Clin. Res.*, **9**, 182 (1961)
- 96) I.H. Page, L.A. Lewis, M. Moinuddin, *J.A.M.A.*, **171**, 1500 (1959)
- 97) 内藤, 日消会誌, **61**, 432 (1964)
- 98) R.H. Schapiro *et al.*, *Gastroenterology*, **44**, 849 (1963)
- 99) 内藤, “現代内科学大系”, 補遺 III, p. 17 (1965), 中山書店, 東京
- 100) D.M. Spain, V.A. Bradess, *Circulation*, **22**, 239 (1960)
- 101) S. Jain, R. Pick, P.J. Johnson, L.N. Katz, *Circulation Res.*, **18**, 519 (1966)
- 102) H.B.W. Greig, *Lancet.*, **2**, 16 (1956)
- 103) S. Naimi, R. Goldstein, S. Proger, *Circulation*, **27**, 904 (1963)
- 104) W.C. Watson, *Lancet.*, **2**, 366 (1957)
- 105) E.H. Fishberg, *J. Biol. Chem.*, **85**, 465 (1930)
- 106) J. Kramar, V.E. Levine, *J. Nutrit.*, **50**, 149 (1953)
- 107) 内藤, 岡庭, 代謝, **3**, 189 (1966)
- 108) Y. Yoshitoshi *et al.*, *J. Clin. Invest.*, **42**, 707 (1963)
- 109) Report by the Central Committee for Medical and Community Program of the American Heart Association, *Circulation*, **23**, 133 (1961)
- 110) G.L. Curran, D.L. Agarnoff, *Arch. Int. Med.*, **101**, 685 (1958)
- 111) 田坂, 内藤, 第 12 回日本体質学会総会シンポジウム講演 (昭 36)

“油化学”バックナンバー価格改訂のお知らせ

油化学バックナンバーの価格を 9 月 1 日から下記のように改めましたのでお知らせいたします。

(単位: 円)

号 巻 (年)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1 (1952)	200	200	200	200	—	—	—	—	—	—	—	—
2 (1953)	200	200	200	200	200	200	—	—	—	—	—	—
3 (1954)	欠	欠	欠	200	200	200	—	—	—	—	—	—
4 (1955)	欠	欠	欠	200	200	200	—	—	—	—	—	—
5 (1956)	200	200	200	200	200	200	—	—	—	—	—	—
6 (1957)	200	200	200	200	200	200	350*	—	—	—	—	—
7 (1958)	欠	200	200	200	300*	200	200	300*	—	—	—	—
8 (1959)	欠	欠	欠	欠	250	350*	250	350*	250	250	250	250*
9 (1960)	欠	250	250	250	350*	250	350	250	250	350	250	250
10 (1961)	350	350*	欠	350	250	350*	350	350	250	350	350	350
11 (1962)	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	350*	300
12 (1963)	350	350	350	350	350	350	350	400*	350	400*	350	350
13 (1964)	350	400*	400	350	350	350	350	350	350	350	350	350
14 (1965)	350	350	350	350	350	350	350	700*	350	350	350	700*

* は特集号, 内容は 484 ページを御参照ください。