高血圧症に影響する代謝因子の研究 (第1報) 血清コレステロール濃度について

岩手医科大学第二内科学教室

木村 武, 太田 稔

是川 隆一, 東梅 誠

RESEARCHES OF METABOLIC FACTORS INFLUENCING UPON HYPERTENTION PART 1. CONCENTRATION OF CHOLESTEROL IN SERUM

BY

Takeshi Kimura, Minoru Ota, Ryuichi Korekawa and Makoto Tobai

The Second Department of Internal Medicine, Iwate Medical School

Normotensive and hypertensive farmers ranging from 18 to 72 years of age in rice-producing districts of Iwate-ken were examined in winter, then both total and esterified cholesterol in serum were determined.

There was an increase in the total serum cholesterol levels with age until 59 years old, and the average cholesterol levels in hypertensive patients were higher than those in the normotensive subjects indifferently from sex distinction.

The levels found by us were considerably low in comparison with the data reported by Keys et al. and Adlersberg et al. in U.S.A. and were similar to those by Fidanza in Southern Italy.

In the group of advanced age, the average serum cholesterol levels in female were generally higher than that in male. The esterified and total cholesterol ratio was nearly constant from 30 to 59 years of age, but slightly higher from 18 to 29 years old and lower in the older group above sixty.

著者らは数年来、高血圧症の頻度高く、また、中枢神経血管障害による死亡率の高い岩手県水稻単作地帯農村について疫学的調査を行い、高血圧症の成因を探究して来たが、その結果、食餌が、かなり重要な外因子であることを認めた。

Keysら²⁾および他の研究者たち³⁾は、疫学的研究の結果、食餌中の脂肪と、血中のリポ蛋白質、コレステロール濃度との間に明らかな関係のあること、さらにこれが冠状動脈疾患発生の頻度と良く一致していることを示したが、現在で

は粥状動脈硬化症は、根本的には代謝異常の結果であり、脂質およびリポ蛋白質代謝の欠陥のため、これらの分割の血中異常上昇が起り、終局には、粥状動脈硬化症を誘因すると考えられている。

今回、著者らは、血清中のコレステロール濃度を測定し、これと密接な関係ありと想像される二、三の因子の測定をも合わせて実施したので報告する。

方法ならびに成績

年齢、性、ならびに血圧との関係

昭和31年12月より32年2月にわたり、18才より72才までの岩手県水稲単作地帯農村民134名につき、血圧測定を行い、同時に肘静脈より採血、血清コレステロール濃度（以下血清・コと略す）をZuckermann法⁴⁾にて測定した。なお採血に当つては、前日から当日にかけての飲酒ならびに激しい労働を行なつた者は除外した。血圧測定はAmerican Heart Associationの規定せる基本法により行い、収縮期血圧は第1点を、拡張期血圧は第5点を採用し、年齢に関係なく、最高血圧150mmHg、最低90mmHg以上のものを高血圧者とした。これらの検査成績を健康正常者ならびに高血圧者に分ち、各々年代別に区分し、第1表ならびに第1図に示した。

Fig. 1. Serum Cholesterol Level by Age Group in Normotensive and Hypertensive Subjects

Table 1. Serum Cholesterol Levels by Age group in Normotensive and Hypertensive Subjects

Age Group, Yr.	Normotensive		Hypertensive	
	No. of Subjects	Mean	No. of Subjects	Mean
18.....29	7	137.4 ± 22.4mg%	15	145.0 ± 40.1mg%
30.....39	8	145.5 ± 31.3	9	167.2 ± 33.9
40.....49	10	143.2 ± 29.7	18	158.9 ± 9.2
50.....59	10	165.3 ± 41.2	13	195.4 ± 51.5
60.....72	3	165.8 ± 9.7	7	192.3 ± 31.4

Table 2. Serum Cholesterol Levels by Age group in Male and Female

Age Group, Yr.	Normotensive		Hypertensive	
	Male	Female	Male	Female
18.....29	No. 2 116.0mg%	No. 5 146.0mg%	No. 7 147.8mg%	No. 8 142.6mg%
30.....39	4 162.0	5 129.6	5 161.6	4 174.3
40.....49	2 131.0	8 148.9	10 158.7	8 159.1
50.....59	4 153.0	6 173.5	5 170.8	8 210.8
60.....72	1 163.2	2 167.1	5 174.8	2 236.0

健康正常血圧者では18～29才、30～39才、40～49才、50～59才と血清コ濃度は年齢とともに増加の傾向が見られるが、40才代と50才代とでは、値にはかなりの幅があつた。また高血圧者でも年代とともに増加しているが、50～59才を最高とし、60～72才ではやや減少の傾向が見られた。

つぎに正常血圧者と高血圧者を比較すると、一般に高血圧者は正常者に比べ、血清コが高い傾向が見られた。

性別の比較では第2表ならびに第2図に示した如く、50才代では正常血圧者男子153.0mg%，女子173.5mg%，60～72才では正常血圧者、男子

Fig. 2. Serum Cholesterol Level by Age Group in Male and Female

Fig. 3. Ester Cholesterol and Total Cholesterol Ratio by Age Group

Table 3. Esterified Cholesterol and Total Cholesterol Ratio by Age Group

Age Group, Yr.	Sex	No. of Subjects	Ester/Total	Mean Ratio
18.....29	male	8	75.1±3%	74.8±4%
	female	10	74.7±4	
30.....39	male	7	72.5±5	71.2±5
	female	9	70.1±5	
40.....49	male	5	75.0±3	71.6±6
	female	9	69.8±8	
50.....59	male	6	73.5±4	71.6±6
	female	8	70.0±7	
60.....72	male	2	68.8±3	68.8±3
	female	0		

170.8mg%, 女子 167.1mg%, 高血圧者男子 174.8mg%, 女子 236.0mg% であり, 50才以上では一般に正常血圧, 高血圧者とも, 女子の血清コは男子のそれに比して高かった。

エステル型コレステロール濃度対総コレステロール濃度比と年齢との関係

エステル型コ対総コ比を測定し, この成績を性別ごとに各年代に分ち, 第3表ならびに第3図に示した。一般に男子の方が, 女子に比しやゝ高い比率を示しているが, 推計学的に有意の差はない。

第3図のごとくこの比は年齢と関係なくほぼ一定した値を示しているが, 18~29才ではやゝ高く, 60才以上ではやゝ低下している傾向が認められた。

エステル型コレステロール対総コレステロール比と血清コリン量との関係

血清コリン濃度は, ライネツク 塩を使用する Gacobi 法⁵⁾の変法により比色定量した。エステルコ対総コ比が59%以下6例の血清コリン濃度は, $20.6 \pm 8.5 \text{mg\%}$ で正常値より低く, また60~64%

Fig. 4. Ester Cholesterol/Total Cholest Ratio and Serum Choline Level

の 6 例では、 $30.6 \pm 6.6 \text{ mg}\%$ とやや低い。65~69% の 6 例では、 $45.7 \pm 21.0 \text{ mg}\%$ 、また 70~80% 41 例で全体の 69.5% を占め、コリン濃度は $36.1 \pm 13.6 \text{ mg}\%$ であった。65~69% 群では、コリン濃度は高いが、値にかなりの幅があった (第 4 図)。

血清アスコルビン酸濃度との関係

昭和 30 年 2 月、25 例につき、血清コを Schoenheimer Sperry 法⁶⁾で、また還元型アスコルビン酸濃度を藤田法⁷⁾変法で測定し、両者の関係を調べた。その相関図表は第 5 図のごとくである。なおアスコルビン酸濃度は平均 $0.534 \pm 0.169 \text{ mg}\%$ 、総コ濃度は $140.6 \pm 37.9 \text{ mg}\%$ であり、アスコルビン酸濃度が低値であるのは、冬季の食餌中のビタミン C 不足によるためと思われる。両者間には、 $N=25$ 、相関係数 $r = -0.067$ で有意の相関関係は認められなかった。

血清コリンエステラーゼ活性値との関係

昭和 30 年 2 月、29 例につき、血清コを Schoenheimer Sperry 法で、血清コリンエステラーゼ活性値を高橋、柴田法の変法⁸⁾により測定した。

Fig. 5. Cholesterol and Ascorbic Acid Level in Serum

Fig. 6. Cholesterol Level and Cholinesterase Activity in Serum

その結果は、コリンエステラーゼの活性値は、平均 $1.12 \Delta \text{pH}$ また血清コの平均は $149.0 \pm 30.4 \text{ mg}\%$ で両者の間には、 $N=29$ 、 $r = +0.005$ で有意の差は認められなかった (第 6 図)。

血管脆弱性との関係

昭和30年2月、35例につき、血管脆弱性をWright-Lilienfeld-中沢変法で測定した。35例の総コの平均は $148.3 \pm 36.1\text{mg}\%$ であり、紫斑数10以下のもの17例の平均は $140.5 \pm 31.5\text{mg}\%$ 、紫斑数11以上のもの18例では $155.7 \pm 42.2\text{mg}\%$ であった。両者の相関図表は第7図のごとくであり、 $r = +0.348$, $0.01 < p < 0.05$ で5%水準で両者間に有意の相関が認められた。

Fig. 7. Serum Cholesterol and Capillary Fragility

最近 Keys およびその研究共同者達⁹⁾ はミネソタにおける17才から78才に至る中流階級者2056名について血清コレステロール濃度を測定しており、また Adlersberg ら¹⁰⁾ は2~77才の正常人1115名につき測定している。Keys ら¹¹⁾¹²⁾²⁾ は血清コレステロール濃度測定を英国、南イタリアのナポリおよびスペインのマドリッドの住民にまで拡げ、さらに Bronte-Stewart¹³⁾ とともに南アフリカのケープタウンでも測定を行なった。また南アフリカの Bantu において Walker と Arvidsson³⁾ が血清コレステロール濃度を測定し、年令的变化について研究した。

これらの各地で得られたデーターを比較検討してみると、食餌とコレステロール濃度との間に明らかな関係のあることがわかる。しかしもちろん食餌因子のほかに遺伝、気候、職業のような諸因子も加わつて来ることも考えられる。

人間で行なつた食餌実験の結果、食餌中の脂肪の割合を減ずること¹⁴⁾、ならびに植物性脂肪を与えること¹⁵⁾、によつて血清コレステロール濃度を減ずることが出来、食餌のコレステロール含量は影響をしないこと¹⁶⁾ が示された。

著者らの得たデーターは、Keys ら⁹⁾ や Adlersberg¹⁰⁾ らにより報告されたアメリカでのデーターと比べると、各年令層ともかなり低い。しかし Keys, Fidanza²⁾ のイタリアのナポリにおける結果とは年令的の分布まできわめて一致していた。このことは、わが国とイタリアには稲作が普及し、その食餌内容が似ていることを暗示しているように思われる。

男女性別の血清コレステロール濃度の年令的変動は、Gillum¹⁷⁾, Adlersberg¹⁰⁾ の成績とおおむね一致していた。すなわち、50才以上では女子の方が男子に比して著明に高くなつてゐる。この成績は女子の食餌が男子と異なつてゐることを意味しているものではなく、内分泌の相違に由来するものと考えられる。

コレステロールは、ステロイドホルモンの前駆物質と考えられているから Gillum らの暗示したごとく、老令婦人の血清中の高ステロール濃度は老年者におけるこれらのホルモンの生産の減退にも一因しているのかも知れない。

血清コレステロール濃度の変化は年令と大いに関係があるように見えるが、老化過程のみが決定因子ではなく、代謝的、遺伝的、環境および内分泌性因子の複雑な像に関係があり、まだ未知の因子の存在することは、もちろんである。

エステル型コ対総コ比は肝機能異状時に一般に低値を示す。また肝その他で脂肪が移動あるいは分解するさいには、一旦磷脂質(レシチン)になる必要があり、コリンを含むレシチンの turnover

の割合はコリンの供給量により影響を受けるから、コリンの血中の濃度は体内の脂肪の代謝と大いに関係があるわけである。著者らの検査成績において、エステル型コ対総コ比の低値なるさい（ただし病的に低値なのではない）に血清コリン濃度の低値を示すものが多い事実は、かかる関係から容易に理解される。冬季に血清コは、やゝ増加の傾向を示すが、血清コ濃度の冬季に低下するとわれわれのすでに行なつた観察と考えると、興味がある。

アスコルビン酸とコレステロールとの関係について

Myasnikov¹⁸⁾ は人ならびに兎でアスコルビン酸が血中のコレステロール濃度を減ずると報告している。このデータと反対に Boker¹⁹⁾ らはアスコルビン酸投与後ネズミおよび犬の血清コが増加すること、また Consuels Mendoza²⁰⁾ は、兎でアスコルビン酸の注射により血清コが上昇すると報告している。著明らは両者の間になんらの相関々係を見出せなかつたが、血清のアスコルビン酸もコレステロール濃度もともに男女ならびに年齢により、かなり厳密な実験が必要とされよう。血清コと血管脆弱度とに有意性を認めたが、これはアスコルビン酸摂取量低く、しかも寒冷のため脆弱度の高まつている冬期だけの現象か否か今後

さらに検討したい。

結 論

岩手県下水稲単作地帯の農民の血清コを冬季測定し、以下の結果を得た。

① 血清総コは年齢とともに増加の傾向があつた。

② 血清総コは高血圧者の方が正常血圧者より高かつた。

③ 血清総コは 50 才以上では女子の方が男子に比し高かつた。

④ エステル型コ対、総コ比は、男子が女子に比しやゝ高かつた。

⑤ エステル型コ対総コ比は、年齢と関係なく、ほぼ一定であつたが、若年者がやゝ高く老年者がやゝ低い傾向が認められた。

⑥ エステル型コ対総コ比 64% 以下のものは、一般に血清コリン量が低下している傾向があつた。

⑦ 血清総コと血清アスコルビン酸濃度との間には有意の相関がなかつた。

⑧ 血清コと血清コリンエステラーゼ活性値の間には、有意の相関がなかつた。

⑨ 血清コと血管脆弱性との間には 5% 水準で有意の正相関係が認められた。

文 献

- 1) 木村武等：岩手医誌，8 293，1957. —2) Keys A., F. Fidanza, V. Scardi, G. Bergani, M.H. Keys and F. D. Lorenzo: Arch. Int. Med. 93: 328, 1954. —3) Walker A.R.P. and U.B. Arvidsson: J. Clin. Invest. 33: 13 8 1954. —4) Zuckermann J. L. and S. Natelson. J. Lab. Clin. Med. 33: 1322, 1948. —5) Jacobi H. P., C.A. Baumann and W.J. Meck: J. Biol. Chem. 138: 571, 1941. —6) Schoenheimer R. and W. M. Sperry: J. Biol. Chem. 106: 745, 1934. —7) 藤田秋治：医学と生物学，2: 265, 1942. —8) 小原喜重郎等：臨床と研究，32: 700, 1955. —9)

- Keys A., O. Mickelson, E. Miller, E. R. Hayls and R.L. Told: J. Clin. Invest. 29: 1347, 1950. —10) Adlersberg D., L. E. Schaefer, A.G. Steinberg and Chun-I Wang: J. Amer. Med. Ass. 162: 619, 1956. —11) Keys A., J.T. Anderson, F. Fidanza, M. H. Keys and B. Swahn: Clin. Chem. 1: 34, 1955. —12) Keys A., F. Vivanco, J.L. Rodriguez Minon, M.H. Keys and H. Castro Mendoza: Metabolism Clin. and Exp. 3: 195, 1954. Chem. Abst. 48: 8899 (1954) より引用. —13) Bronte-Stewart B., A. Keys and J.F. Brock: Lancet II 1103, 1955. —14) Wilmot V.A. and R.L. Swank: Am. J. Med. Sci.

- 323: 25, 1952. —15) Beveridge J.M.R., W.F. Connel G.A., Mayer, J.B. Firstbrook and M.S. De Walfe: J. Nutrition 56: 311, 1955. —16) Keys A., J. T. Anderson, J. Mickelsen, S. F. Adelson and F. Fidarza: J. Nutrition 59: 39, 1956. —17) Gillum H.L., A.F. Morgan and D. W. Jerome: J. Nutrition 55: 449, 1955.
- 18) Myasnikov A.L.: Klinikal Med. U.S.S.R. 28: No. 2, 3, 1950. Chem. Abst. 44: 9024 (1950) より引用. —19) Booker W.M., F.M. Dent and R. L. Hayes: Fed. Proc. 10: 17, 1951. —20) Consuelo Mendoza C.A.: An. Fac. Farm. Bioquim, Lima, 3: 232, 1952. Nutrition Abst. Rev. 24: 573, 1954 より引用.
-