

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
総括・分担研究報告書

老年者高血圧の長期予後に関する研究

主任研究者

日和田邦男・愛媛大学第二内科学・教授

分担研究者

荻原俊男・大阪大学加齢医学・教授

松本正幸・金沢医科大老年科・教授

松岡博昭・獨協医科大学循環器内科・教授

瀧下修一・国立循環器病センター・内科部長

島本和明・札幌医科大学第二内科・教授

鳥羽研二・東京大学加齢医学・助教授

阿部 功・九州大学第二内科・助教授

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
総括研究報告書

老年者高血圧の長期予後に関する研究

日和田邦男 愛媛大学医学部第二内科学教授

「老年者高血圧の治療ガイドライン作成に関する研究班」（班長：荻原俊男）により作成された老年者高血圧治療ガイドラインを改訂した。最近の老年高血圧患者を対象とした大規模介入試験成績の成果を盛り込み、わが国独自のライフスタイルを加味し、わが国における老年者高血圧の管理・治療指針として提示した。

〔研究組織〕

日和田邦男・愛媛大学第二内科学・教授
荻原俊男・大阪大学加齢医学・教授
松本正幸・金沢医科大老年科・教授
松岡博昭・獨協医科大学循環器内科・教授
瀧下修一・国立循環器病センター・内科部長
島本和明・札幌医科大学第二内科・教授
鳥羽研二・東京大学加齢医学・助教授
阿部 功・九州大学第二内科・助教授

A. 研究目的

1997年に米国合同委員会から第6次の報告がなされてから、いくつかの大規模介入試験の成績が明らかになり、それらを受け、1999年2月に世界保健機構-国際高血圧学会合同の改訂高血圧治療指針が出された。

欧米の高血圧管理ガイドラインはあくまでも欧米人中心のガイドラインである。これらのガイドラインには世界中で行われた高血圧の研究成果が凝集されており、われわれ日本人の高血圧の管理・治療の基準として参考になる点は多い。しかし、遺伝的背景および社会的背景の異なる日本人にとって、すべ

てを欧米で作成されたガイドラインにゆだねてよいとは言えない。本研究班は、厚生省長寿科学総合研究事業「老年者の高血圧治療ガイドライン作成に関する研究」班(班長：大阪大学教授荻原俊男)が作成した「老年者の高血圧治療ガイドライン試案 1995」を改訂した。

B. 研究方式

改訂に当たっては同研究事業「老年者高血圧の長期予後に関する研究」班(班長：愛媛大学教授日和田邦男)が荻原班とほぼ同じ班員で構成され、改訂作業を行った。改訂作業の第一歩として、1995年のガイドラインについて、わが国の多数の高血圧専門家にアンケート調査を行った。本報告書においても、基本姿勢は前回の報告書と同じである。すなわち、証拠に基づいた医療の立場から、わが国独自のライフスタイルを加味し、諸外国の成果を盛り込み、わが国における老年者高血圧の管理・治療指針として提示した。この過程で1995年のガイドラインに対する多くの識者からの批判や意見を可能なかぎり取

り入れた。しかし、日本人を対象とした大規模な調査研究や大規模介入試験に基づく選択薬の基準となる証拠はなく、現実には、一部コンセンサスに基づくガイドラインにならざるを得なかった。

C. 研究結果

本報告書の内容は、老年者高血圧について、その特徴、診断に対する注意事項、治療の必要性、治療対象と降圧目標、非薬物療法、薬物療法の実際、合併症を有する場合の降圧薬と治療上の注意、治療上注意すべき薬剤の相互作用、QOLへの配慮などの諸問題を取り上げた。しかし、ガイドラインは老年者高血圧診療における画一的な治療法を示したのではなく、あくまでも原則的な考え方を示したものである。

「老年者高血圧の治療ガイドライン-1998年改訂版-」では、特別な合併症を認めない場合、治療対象血圧を年齢ごとに設定している。老年者といえども収縮期血圧、拡張期血圧はいずれも治療開始のための重要な指標となる。しかし、降圧を必要とする血圧レベルは臓器障害の少ない若・中年者とは異なる。わが国の高血圧を専門とする医師に対するアンケート調査では、降圧薬治療対象血圧値は収縮期血圧160mmHg以上、拡張期血圧90mmHg以上とする意見が多かった。事実、欧米で行われた老年者高血圧の大規模介入試験では、収縮期血圧160mmHg以上、拡張期血圧90~100mmHg以上が対象となっており、治療の有効性が示されたことから、少なくともこの血圧レベル以上であれば治療対象としてよいと考えられる。ただし70歳以上の高齢者では血圧値と生命予後に逆相関がみられることがあるので、治療対象血圧レベルは収縮期血圧に関しては年齢+100mmHgという高めに設定した。

降圧は、老年者高血圧の介入試験においては、収縮期血圧22~35mmHg、拡張期血圧13~23mmHgの降圧であった。一方、降圧目標のレベルに関しては、降圧によるJ型現象が観察されたため、収縮期血圧150mmHg以下、拡張期血圧85mmHg未満に降圧する場合は慎重を要する。60歳代での降圧目標レベルは対象患者の治療前の血圧値にもよるが、忍容可能ならば収縮期血圧140~150mmHg以下、拡張期血圧85mmHg未満とした。ただし、70歳代以上では既に臓器障害を伴っていることが多いので、これよりも高めに設定して、より慎重な降圧が必要となる。図にわが国の高血圧を専門としている医師の多くの意見を取り入れた降圧目標を示した。

降圧薬の選択に関しては、合併症を認めない老年者高血圧患者においては、持続性Ca拮抗薬、ACE阻害薬、少量の利尿薬を第一選択薬として提唱した。一方、中枢性交圧薬、β遮断薬、α遮断薬は注意して使用すべき降圧薬として分類している。降圧効果の不十分な場合や忍容性に問題がある場合には第一選択薬の他薬剤への変更も有効とした。

併用療法に入る場合、2-3ヶ月以上の単独療法後、血圧が150/90mmHg以下に下降しない場合に行う。合併症を有しない場合の好ましい降圧薬の組み合わせは、Ca拮抗薬+ACE阻害薬、ACE阻害薬+低用量の利尿薬である。あるいは上記の3種の第一選択薬の3者併用を行う(図)。

合併症を有する場合は、それぞれの病態に応じて、降圧薬を選択することになる。ガイドラインでは合併症として、脳血管障害、虚血性心疾患、心不全、糖尿病、腎障害、高脂血症、閉塞性動脈硬化症の病態について詳しく述べている。

D. 考察

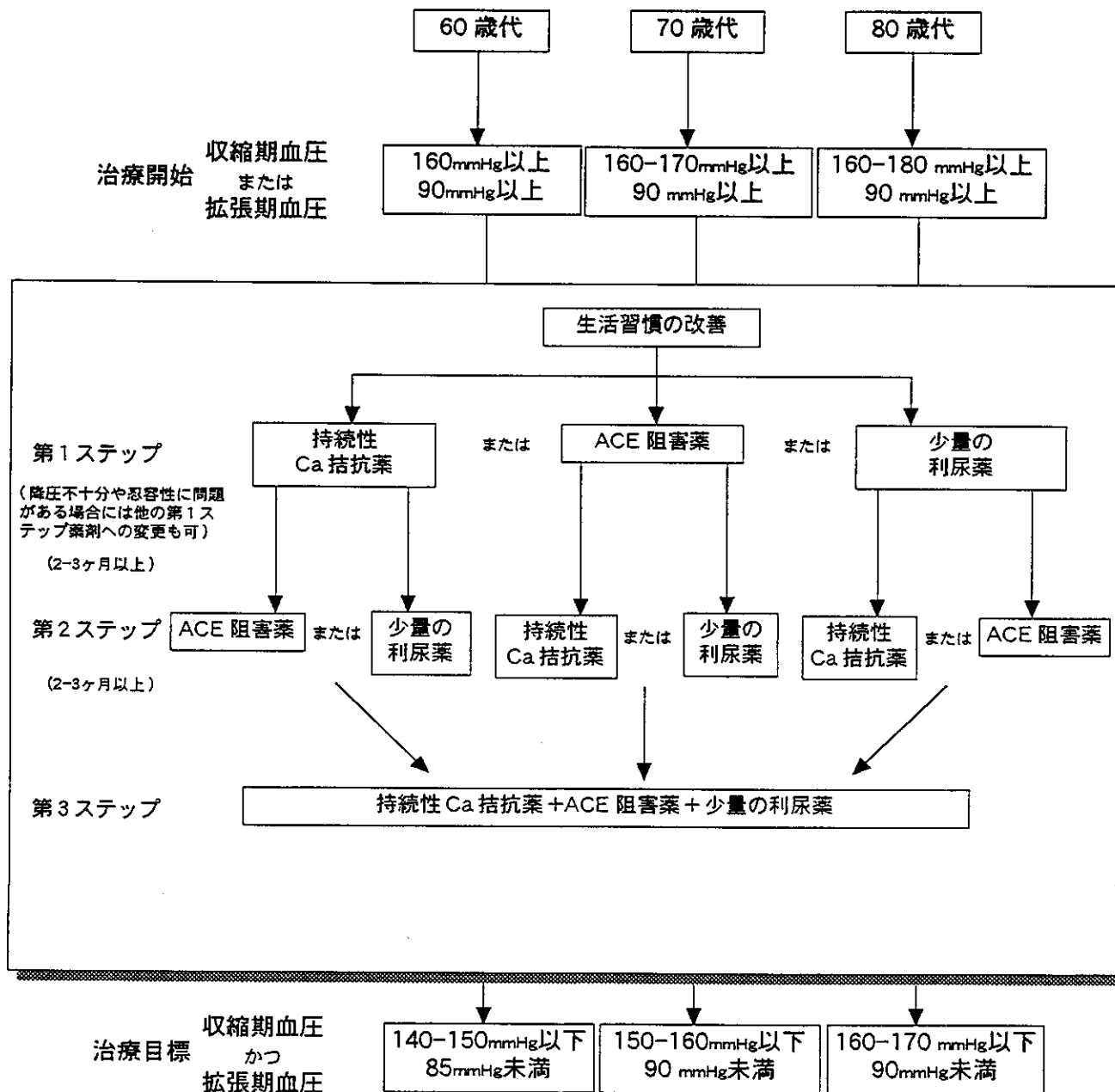
改訂ガイドラインは、現在、日本老年医学会雑誌に投稿中であるが、出版された後には、わが国独自のガイドラインとして英文翻訳して英文雑誌に投稿し、広く世界に発信する予定である。今後は、わが国のオリジナルなガイドラインとして老年高血圧診療に大きな影響を与えるものと思われる。

本ガイドラインは老年者高血圧診療における画一的な治療法を示したのではなく、あくまでも原則的な考え方を示したものである。降圧薬の選択に当たっては現時点における最善の選択と考えられるものを示したが、個々の薬剤の老年者高血圧に対する有効性については、わが国における介入試験の成績および諸外国のCa拮抗薬やACE阻害薬を用いた介入試験の成績を待たねばならない。

E. 結論

班全体研究として、老年者高血圧の治療ガイドラインの改訂を行った。最近の老年高血圧患者を対象とした大規模介入試験成績の成果を盛り込み、わが国独自のライフスタイルを加味し、わが国における老年者高血圧の管理・治療指針として提示した。

図. 合併症を有さない老年者高血圧患者の治療チャート



※ ACE 阻害薬で咳が出た場合アンジオテンシン II 受容体拮抗薬に変更する。

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究） 分担研究報告書

食後性血圧低下と無症候性脳血管障害

日和田邦男（愛媛大学医学部第二内科教授）

老年高血圧患者における食後性血圧低下と無症候性脳血管障害との関係を検討するために、24時間血圧日内変動から評価した食後性の血圧低下度とMRI無症候性脳血管障害との関連性を検討した。食後性血圧低下は無症候性脳血管障害の程度と相関し、MRIで評価したラクナ存在率、個数、重症白質病変の割合が食後性血圧低下度に相関した。

A. 研究目的

食後性血圧低下は、高齢者では比較的良好に認められる現象であり、ふらつきや転倒、失神や一過性脳虚血発作(TIA)などの原因となることも報告されている。無症候性脳血管障害は、加齢や高血圧と関連が深く、臨床的には抑うつ、認知機能障害と関連し、将来の脳卒中発症の独立した危険因子であると考えられている。さらに、近年、血圧調節障害が無症候性脳血管障害と関係することが報告されている。

我々は、24時間血圧日内変動から評価した食後性血圧低下と無症候性脳血管障害との関係について検討した。

B. 研究方式

食後性血圧低下は、食事時間や食事の内容により大きな影響を受ける。これらの因子を統一するために、50歳以上の入院中の本態性高血圧患者70名を対象とし、1週間以上の

休薬の後、以下の検討を行った。食事は、全例7グラム/日の減塩食で、1日総カロリーは理想体重kgあたり30kcal（炭水化物66%、蛋白16%、脂質18%）とした。朝8時、昼12時、夕6時に配膳し、食事時間はそれぞれ30分間とした。24時間血圧は、朝6時から夜10時までは30分ごと、夜10時から翌朝6時までは1時間毎の測定を行った。食後性血圧低下は、食事に伴う血圧の変動を除外するために、食前1時間の平均収縮期血圧と食後2時間の平均収縮期血圧の差とし、食事時の血圧は除外した。3食の食後性血圧低下の平均(PPH)が5mmHg未満のものを正常群(n=36)、 $10 < \text{PPH} \leq 5 \text{mmHg}$ のものをPPH-1群(n=16)、 $\text{PPH} \geq 10 \text{mmHg}$ のものをPPH-2群(n=18)と分類した。

無症候性脳血管障害は頭部MRIによるラクナと白質病変を評価した。ラクナは個数を数え、白質病変は松林らの分類に従ってグレード1から4まで分類した。

C. 研究結果

図1に、正常群、PPH-1群、PPH-2群の昼間の血圧変化を示した。

3群間に、性、BMI、高血圧罹患期間および喫煙、高脂血症、糖尿病など他の危険因子には差がなかった。また、昼間の平均血圧、夜間の平均血圧、夜間の血圧降下度にも3群間で差はなかった。平均年齢は、正常群 63.4歳、PPH-1群 62.8歳、PPH-2群 69.2歳とPPH-2群が他の群に比し有意に高齢であった。

表1に、各群における無症候性脳血管障害の程度を示した。PPH-2群において、ラクネの存在、個数、重症白質病変の割合が有意に高く、無症候性脳血管障害の進展が認められた。

D. 考察

血圧日内変動の異常、non-dipper や extreme-dipper が無症候性脳血管障害と関連することが報告されている。また、起立性低血圧や起立性高血圧などの血圧調節障害を示す患者では、認知機能障害の存在と共に無症候性脳血管障害が高率に存在することが報告されている。

本研究では、老年者に比較的多く認められる食後性血圧低下も無症候性脳血管障害に関連することが認められた。本研究では、起立性低血圧は検討していないが、食後性低血圧と起立性低血圧は合併頻度が高いという報告もあり、本研究の結果は単に起立性の調圧障害と無症候性脳血管障害との関連性を反映している可能性もある。

血圧日内変動から食後性血圧低下を評価した成績は多くない。従って、食後性血圧低下の定義自体があいまいであるが、本研究では

食事運動による影響を除外するため、食前1時間と食後2時間の差と定義した。

E. 結論

食後性血圧低下は、老年者の血圧調節障害を反映し、無症候性脳血管障害とも関連する可能性が考えられ、血圧日内変動測定において評価すべきパラメータの一つであると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ① Kohara K, Uemura K, Takata Y, Okura T, Kitami Y, Hiwada K.
Postprandial hypotension: evaluation by ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 11:1358-1363, 1998.
- ② Kohara K, Jiang Y, Igase M, Takata Y, Fukuoka T, Okura T, Kitami K, Hiwada K.
Postprandial hypotension is associated with asymptomatic cerebrovascular damage in essential hypertensive patients. *Hypertension* 33:565-568;1999.
- ③ Kohara K, Zhao B, Jiang Y, Takata Y, Fukuoka T, Igase M, Miki T, Hiwada K.
Relation of left ventricular hypertrophy and geometry to asymptomatic cerebrovascular damage in essential hypertension. *Am J Cardiol* 83:367-370, 1999.
- ④ Muneta S, Kohara K, Hiwada K.
Effects of benidipine hydrochloride on 24-hour blood pressure and blood pressure response to mental stress in elderly patients with essential

hypertension. *Int J Clin Pharmacol Ther* 37:141-147,1999.

2. 学会発表

- ⑤ Iwata T, Kohara K, Murakami K, Azechi H, Jo T, Watanabe K, Takahashi H, Funada J, Hiwada K.

Step-down therapy in Celiprolol treated hypertensive patients. The 13th scientific meeting of the American Society of Hypertension, New York, USA, 1998.

- ⑥ Jiang YN, Kohara K, Uemura K, Igase M, Takata Y, Fukuoka T, Maguchi M, Zhao B, Okura T, Kitami Y, Hiwada K.

Effect of hypertension on structure and hemodynamic characteristics in common carotid artery. The 13th scientific meeting of the American Society of Hypertension, New York, USA, 1998.

- ⑦ Kohara K, Uemura K, Jiang Y, Igase M, Takata Y, Fukuoka T, Maguchi M, Zhao B, Okura T, Kitami Y, Hiwada K.

Autonomic nervous dysfunction as an end-organ damage in essential hypertensive patients: evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. The 13th scientific meeting of the American Society of Hypertension, New York, USA, 1998.

- ⑧ Uemura K, Kohara K, Jiang YN, Igase M, Takata Y, Fukuoka T, Maguchi M, Zhao B, Okura T, Kitami Y, Hiwada K.

Postprandial hypotension in essential hypertensive patients: evaluation by

ambulatory blood pressure monitoring. The 13th scientific meeting of the American Society of Hypertension, New York, USA, 1998.

- ⑨ Kohara K, Jiang YN, Igase M, Takata Y, Fukuoka T, Maguchi M, Zhao B, Uemura K, Okura T, Kitami Y, Hiwada K.

The reflection component of blood pressure and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. The 17th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Amsterdam, Netherland, 1998.

- ⑩ Kohara K, Zhao B, Uemura K, Jiang YN, Igase M, Takata Y, Fukuoka T, Maguchi M, Okura T, Kitami Y, Hiwada K.

Postprandial hypotension is associated with asymptomatic cerebrovascular damage in essential hypertensive patients. 52nd Annual Fall Conference and Scientific Sessions of the Council for High Blood Pressure Research, Philadelphia, USA, 1998.

- ⑪ Jiang YN, Kohara K, Zhao B, Takata Y, Igase M, Fukuoka T, Okura T, Kitami Y, Hiwada K.

Low shear stress contributes to intima-media thickening of common carotid artery in essential hypertensive patients. First Japan-china Joint Hypertension Symposium, Hiroshima, Japan, 1998.

G. 研究協力者

小原克彦 愛媛大学医学部老年医学助教授

図1. 3群間の血圧変動

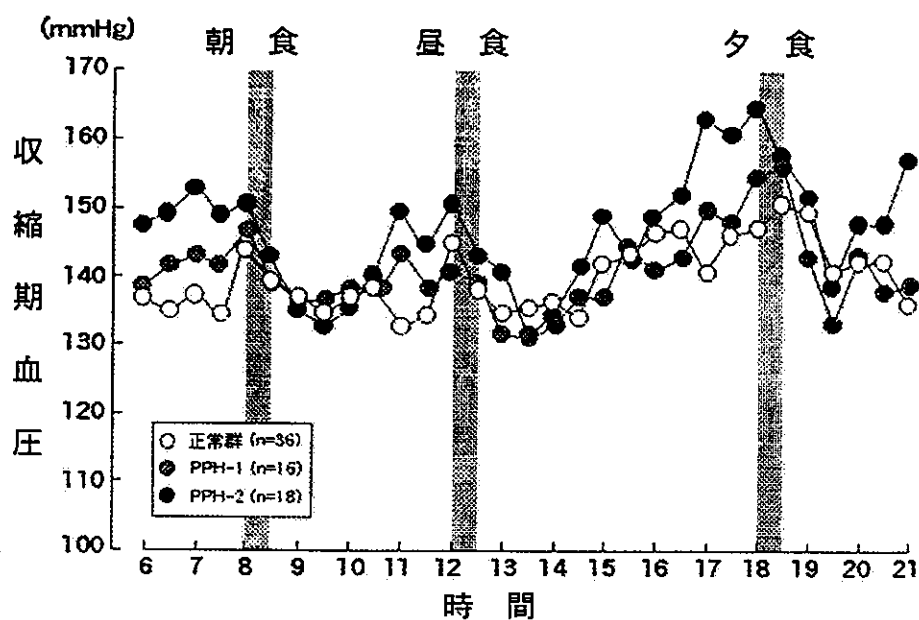


表1. 食後性血圧低下と無症候性脳血管障害

	正常群 (n=36)	PPH-1群 (n=16)	PPH-2群 (n=18)
ラクネの存在率	44	69	83*
ラクネの個数	1.0 ± 1.3	1.3 ± 1.2	1.9 ± 1.4*
グレード2以上の白質障害	44	50	83*
白質障害指数	1.5 ± 0.7	1.7 ± 0.8	2.1 ± 0.7*

平均値 ± SD. * p<0.05 vs 正常群.

厚生省科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

降圧薬療法下通院中の老年者高血圧患者の3年間予後に関する多施設調査

- 心脳血管疾患および悪性疾患の発症・死亡について -

分担研究者 大阪大学大学院医学系研究科生体制御加齢医学 荻原俊男

研究要旨 降圧薬治療下の60歳以上老年者高血圧例700例の3年間予後追跡調査を実施した。脱落例を除く642例における新規心脳血管疾患発症率および同死亡率は27.6例・7.81例/千人・年で、このうち脳血管事故および心事故の発症率・死亡率はそれぞれ15.1・3.6例/千人・年および10.4・4.2例/千人・年であり、過去の欧米の大規模試験とほぼ同等あるいはこれより低い結果であった。また22例の新規悪性疾患発症（うち死亡7例）を認めたが、使用降圧薬の有意な関与は認められなかった。

A. 研究目的

近年、欧米における大規模介入試験としてEWPHE, SHEP, STOP-Hypertension, MRC-IIなどの成績から、収縮期高血圧を含めた老年者高血圧に対する治療効果が確認され、利尿薬ないしβ遮断薬投与により脳血管事故、虚血性心疾患の発症、死亡を減少させ得ることが明らかにされた。また最近カルシウム(Ca)拮抗薬やアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬を用いたSyst-Eurの結果でもこれら心脳血管事故の発症・死亡抑制効果が報告されている。本邦においては使用降圧薬はCa拮抗薬やACE阻害薬が好んで用いられており欧米と差異が

見られるが、これらの降圧薬使用時の長期予後については未だ十分に検討されておらず、また本邦では食生活の欧米化とともに心脳血管疾患の内容も変化が見られるものの、未だに脳血管疾患が多く見られる点でも欧米とは異なる。さらに最近Ca拮抗薬使用による発癌の可能性も指摘されている。長寿科学総合研究事業「老年者の高血圧治療ガイドライン作成に関する研究」班では、1993年より班員の所属する高血圧専門医に通院している老年者高血圧患者700例を対象に3年間の多施設追跡調査を実施した。

B. 研究方法

1. 対象：厚生省長寿科学総合研究事業における当班の共同研究の一環として研究班に所属する7施設

〔愛媛大学医学部第二内科、大阪大学医学部老年病医学講座、金沢医科大学老年病科、九州大学医学部第二内科、国立循環器病センター内科、札幌医科大

学第二内科、東京大学医学部老年病科) およびその関連施設において調査を行った。対象は、研究班所属7施設の高血圧専門医に通院中の患者で無作為に選択された700例(各施設100例)であり、降圧薬により治療を受けている通院可能な60歳以上の症例とした。使用する降圧薬は可能な限り同一、あるいは同一のカテゴリの降圧薬を継続することとした。

2. 3年間追跡調査

既存合併症は脳梗塞、脳出血、虚血性心疾患、その他の心疾患、腎障害、その他の動脈硬化性疾患、糖尿病、高脂血症、その他の合併症、合併症無しの10群に分類した。使用降圧薬はCa拮抗薬、ACE阻害薬、 β 遮断薬、利尿薬、 α_1 遮断薬、その他の降圧薬の6群に分類した。新規発症合併症は脳血管事故(一過性脳虚血発作を含む)、心疾患、突然死、動脈疾患、腎疾患、悪性疾患、その他の合併症、無事故に分類した。

C. 研究結果

1. 3年間追跡例の登録時臨床像

登録例700例のうち脱落例を除く642例の登録時年齢は60歳から91歳に分布し男女比は60歳代で140:184例、70歳代で93:157例、80歳以上で22:46例で、全体の平均年齢(±標準偏差)は70.3±6.9歳であった。登録時の降圧薬治療下の外来血圧値は全体では146±16/80±10 mmHgであり、60歳代で144±16/82±9 mmHg、70歳代で148±17/79±9 mmHg、80歳以上で150±15/75±10 mmHgと加齢に伴い収縮期血圧は高めに考慮されていた。また、これら642例のうち443

例(69%)は登録時に何らかの合併症を有し、このうち359例(56%)は心血管系関連の既存合併症を有していた。このうち心血管系合併症は、慢性期脳梗塞55例(8.6%)、慢性期脳出血3例(0.5%)、虚血性心疾患90例(14.0%)、その他の心疾患98例(15.3%)、腎障害18例(2.8%)、閉塞性動脈硬化症4例(0.6%)、糖尿病101例(15.7%)、高脂血症115例(17.9%)であり、いずれかの心脳血管疾患の既存合併を有する例は225例(35%)であった。さらに、登録時使用降圧薬は、重複を含めて集計するとジヒドロピリジン系Ca拮抗薬458例(71.3%)、 β 遮断薬195例(30.4%)、ACE阻害薬168例(26.2%)、利尿薬90例(14.0%)、ジルチアゼム55例(8.6%)、 α_1 遮断薬41例(6.4%)、その他14例(2.2%)であり、また単剤投与例は342例(53.3%)であり、2剤併用は223例(34.7%)、3剤併用は70例(10.9%)、4剤以上を使用している例は7例(1.1%)であった。

2. 3年後の追跡成績

1) 新規心脳血管事故発症・死亡

3年間追跡642例のうち、新規心脳血管事故の発症例は54例(うち死亡15例)であり、その発症頻度は28.0例/千人・年(死亡頻度7.8例/千人・年)であった。内訳は、脳血管事故29例;15.1例/千人・年(死亡7例;3.6例/千人・年)、心事故20例;10.4例/千人・年(死亡8例;4.2例/千人・年)、動脈疾患5例;2.6例/千人・年(死亡2例;1.0例/千人・年)であった。また心事故のうち虚血性心疾患の発症は12例;6.2例/千人・年(死亡2例;1.0例/千人・年)であった。

観察期間中に新規心脳血管事故発症群と心脳血管無事故で経過した群を比較すると、新規心脳血管

事故発症例群では男性が53.7%と心脳血管無事故群の38.4%に比し有意に高率であった ($p < 0.05$)。その他の降圧薬（血管拡張薬、中枢作用性交感神経抑制薬など）の使用は有意 ($p < 0.05$) の発症因子として新規心脳血管事故発症に対して関与していた。一方、新規心脳血管事故死亡に対しては、高齢 ($p < 0.05$)、登録時収縮期血圧高値 ($p < 0.05$) が有意の発症因子となっていた。

新規心脳血管事故発症・死亡、新規脳血管事故発症・死亡、新規心事故発症・死亡、新規虚血性心疾患発症に対するこれら多種の交絡因子の独立関与性を明らかにするために、それぞれ心脳血管無事故群を対照群とした2群間比較で関与傾向 ($p < 0.1$) 以上を示した因子を共変量として、多重ロジスティック回帰にて分析した。3年間の新規心脳血管事故全体発症に対し、虚血性心疾患の既往、その他の降圧薬（血管拡張薬、中枢作用性交感神経抑制薬など）の使用、男性、終了時拡張期血圧の高値はそれぞれ有意の独立危険因子として認められた。新規心脳血管事故のうち、新規脳血管事故発症に対する有意の独立危険因子は見出し得なかったが、その死亡に対しては、高齢であること、登録時拡張期血圧高値がそれぞれ有意の独立危険因子として認められた。新規心事故発症に対しては虚血性心疾患の既往、その他の心疾患の既往、血管拡張薬/中枢作用性交感神経抑制薬の使用、および利尿薬の使用はそれぞれ有意の独立危険因子となっていた。一方、新規心事故による死亡に対しては、虚血性心疾患以外の心疾患の既往が有意の独立危険因子となっていた。さらに新規心事故のうち新規虚血性心疾患発症に対して、虚血性心疾患の既往歴が有意の独立危険因子として

認められた。

3) 悪性疾患発症率

3年間追跡しえた642例についてみると、悪性疾患の発症は22例（うち死亡7例）であり、このなかには心脳血管事故（脳梗塞発症）と悪性疾患発症の重複例（生存例）1例が含まれる。悪性疾患の発症頻度は11.4例/千人・年、その死亡頻度3.7例/千人・年であった。一方、Ca拮抗薬を含む全ての降圧薬服用の、悪性疾患発症および死亡に対する関与は認められなかった。また非悪性疾患群を対照とし、これらの交絡因子を共変量にした多重ロジスティック回帰分析では、臨床指標、既存合併症、使用降圧薬のいずれの因子においても悪性疾患発症あるいは死亡に対する有意の独立関与因子を見いだすことは出来なかった。

D. 考察

本研究において3年間追跡しえた老年者高血圧症642例の登録時の背景因子として、外来随時血圧は加齢に伴い収縮期血圧は高値を示し、また加齢に伴う収縮期血圧の降圧目標値は高めに考慮されていた。これら老年者高血圧例での既存の合併症についてみると、糖尿病や高脂血症など高血圧とともに動脈硬化症進展の促進因子となる合併症の頻度が高く、また不整脈や心不全などの非虚血性心疾患の合併もかなりの割合で認められ、老年者高血圧例に対する降圧療法の際には、これらの合併症の管理とともに循環動態への十分な注意が必要と考えられる。さらに治療内容としては合併症の有無、種類を問わずジヒドロピリジン系Ca拮抗薬が投薬されている例が多く、次いで β 遮断薬、ACE阻害薬の使用頻度が高か

った。一方、非脱落例に比し、脱落例は高齢者に多いものの、Ca拮抗薬投与例では脱落する例が少なかった。またこれ以外の臨床背景には非脱落例と有意差は無く、既存合併症やCa拮抗薬以外の降圧薬投与が脱落の原因とはなっていなかった。

3年間の追跡調査が可能であった642例において、新規心脳血管事故の発症は54例（死亡は15例）であり、このうち脳血管事故発症が最も多く29例（死亡7例）であり、ついで心事故発症が20例（死亡8例）であった。これらを千人・年あたりの発症率および死亡率で表し、過去の老年者高血圧例を対象とした大規模介入試験、すなわち、利尿薬やβ遮断薬を使用したEWPHE, SHEP, STOP, MRC II、Ca拮抗薬やACE阻害薬を用いたSyst-Eurにおける実薬群の成績と比較すると（表1）、今回の検討における脳血管事故の発症率・死亡率は過去の大規模介入試験の成績に比して同等あるいは中程度高値を示した。しかし、欧米の大規模介入試験はあらかじめ心脳血管既往例を除外した一次予防試験が多く、今回の検討においても既存心脳血管合併を有さない417例における新規脳血管事故発症率および死亡率は欧米の試験の最良のものに匹敵するとともに、新規心脳血管事故全体の発症率および死亡率、新規冠動脈疾患の死亡率および発症率は欧米のいずれの試験よりも良好な成績を示していた。このことはβ遮断薬或いは利尿薬を中心とした欧米の長期介入試験に比して劣らず、Ca拮抗薬あるいはACE阻害薬を中心とした本検討においても老年者高血圧例の心脳血管事故死は十分抑制可能であることが示唆される。

新規事故発症・死亡に対しては既に報告されている諸因子の関与が認められた。すなわち、新規心脳

血管事故全体の発症に対して男性であることおよび拡張期血圧の高値が、また脳血管事故死亡に対して高齢であることおよび拡張期血圧の高値が、それぞれ独立有意の危険因子となっていた。さらに新規心脳血管事故発症、新規心事故発症、新規虚血性心疾患発症に対して虚血性心疾患の既往が、また新規心脳血管事故発症、新規心事故発症および死亡に対してその他の心疾患の既往が、それぞれ独立危険因子になっており、これらの心疾患の既往の増加する老年者高血圧例においては、新たな心事故の発症に対し十分な注意を喚起する必要がある。

さらに、最近の疫学調査により降圧薬使用の発癌への関与が指摘されている。すなわち、Ca拮抗薬使用が癌発症の頻度を増加させるの可能性が指摘されており、一方、これに否定的な見解も報告されている。また、ACE阻害薬が癌発症を抑制するとの疫学調査結果も報告されている。しかしながら、今回の検討において、Ca拮抗薬、ACE阻害薬あるいは他の降圧薬使用の悪性疾患の発症、死亡に対する有意の関与は認められなかった。

E. 結論

降圧薬治療中の老年者高血圧642例の治療予後につき3年間の集計を行った。その結果、使用降圧薬では我が国の現状を反映してCa拮抗薬投与が多数を占め、心脳血管事故発症率は欧米での長期介入試験の結果ほぼ同等あるいはこれより良い成績であった。一方、本研究においては、古いタイプの血管拡張薬や中枢作用性交感神経抑制薬使用例に統計学的に有意の心脳血管事故の多発を認め、今後の検討が必要と考えられた。

表 1. 本研究および老年者高血圧治療を対象とした大規模介入試験の治療群での脳・心血管系疾患発症率および死亡率の比較 (千人・年あたり)

	心脳血管疾患発症率			心脳血管疾患死亡率		
	全体	脳血管事故	冠動脈疾患	全体	脳血管事故	冠動脈疾患
EWPHE	74.2	20.2	18.5	52.2	8.6	5.0
STOP	33.5	16.8	14.4	20.0	2.3	3.4
MRC II	21.0	8.1	10.3	23.9	2.9	6.7
Syst-Eur	23.0	7.9	5.5	9.8	2.7	1.2
松浦秀夫ら	55.6	19.6	17.6	2.9	1.6	0.6
本研究	28.0	15.1	6.2	7.8	3.6	1.0

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Familial hypertension, insulin, sympathetic activity, and blood pressure elevation. Hypertension 1998. 32:96-100.
- 2) Suhara T, Fukuo K, Sugimoto T, Morimoto S, Nakahashi T, Hata S, Shimizu M, Ogihara T. Hydrogen peroxide induces up-regulation of Fas in human endothelial cells. Journal of Immunology 160 : 4041-4047, 1998.
- 3) Kitano S, Morimoto S, Nishibe A, Fukuo K, Hirotsu A, Nakahashi T, Yasuda O, Ogihara T. Exogenous ouabain is accumulated in the adrenals and mimics the kinetics of endogenous digitalis-like factor in rats. Hypertension Research 21: 1-6, 1998
- 4) Okaishi K, Morimoto S, Fukuo K, Niinobu T, Hata S, Onishi T, Ogihara T. Reduction of Risk of Pneumonia Associated with Use of Angiotensin-I Converting Enzyme Inhibitors in Elderly Inpatients. Am J Hypertens 1999, in press
- 5) 萩原俊男、森本茂人、中橋 毅、日和田邦男、松岡博昭、松本正幸、島本和明、大内尉義、阿

部 功、三上 洋、石光俊彦、小原克彦、高崎幹裕、増田 敦、宗平純一、江頭正人、高川芳勅、清原 裕、井林雪郎、中村敏子、藤島正敏。降圧薬療法下通院中の老年者高血圧患者の3年間予後に関する多施設調査。日本老年病学会雑誌 1999 印刷中

2. 学会発表

- 1) 岡石幸也、多田昌浩、糸井美知子、増山敏哉、高本勝之、大西利夫、森本茂人、新居延忠昭、畑 茂樹、萩原俊男。アンジオテンシン I 変換酵素阻害薬 (ACEI) の高齢者肺炎抑制効果。第 95 回日本内科学科、福岡、199

頸動脈硬化に対するエイコサペント酸による治療効果の
超音波を用いた評価に関する研究

研究者：松本正幸 金沢医科大学老年病科

研究要旨： 高齢者動脈硬化症18例を対象に超音波エコー図法を用い、
頸動脈の動脈硬化度を測定、エイコサペント酸エチル（EPA）投与に
よる治療効果を検討した。血管容積弾性率、血管硬化指数、及び血管
径はEPA投与により、有意に減少し、抗動脈硬化作用が示唆された。

A. 研究目的

我々はこれまでに、動脈硬化の非浸襲
的診断として、頸動脈、上行大動脈の形
態と機能を計測して、高血圧や加齢によ
り、これらが増加することを報告してき
た。今回、高齢者動脈硬化症例に頸動脈
の断層エコー図を描出できるタイプの超
音波血流量測定装置を用いて、抗動脈硬
化作用を有するといわれるエイコサペ
ント酸エチル（EPA）投与による総頸動脈
の血行動態に及ぼす影響並びに血管物性
の変化を検討した。

B. 研究方法

対象は、高齢者動脈硬化症の危険因子
である高脂血症、高血圧症、糖尿病とそ
の影響の結果として生じたと考えられる
脳血管障害、虚血性心疾患を有する18例
で、男性6例、女性12例、平均年齢76.3
±5.7歳である。診断基準は、高脂血症：
血清総コレステロール ≥ 220 mg/dlまたは
トリグリセリド ≥ 160 mg/dl、高血圧：収
縮期血圧 ≥ 160 mmHgまたは拡張期血圧 \geq
95mmHg、糖尿病：空腹時血糖 ≥ 140 mg/
dlかつ食後2時間血糖 ≥ 200 mg/dl、脳血
管障害：CT上、前または中大脳動脈領
域に梗塞巣の存在、虚血性心疾患：ST低
下 ≥ 0.1 mVまたはTlシンチ上欠損像の存

在、である。対象数は、高脂血症18例、
高血圧16例、糖尿病7例、脳血管障害
11例、虚血性心疾患15例である。EPA
は一日900mg 或いは1800mg毎食後3
回16週間経口投与した。総頸動脈血流
量及び血管径の計測には定量的超音波血
流量測定装置Aloka SSD980を使用した。
この装置は超音波ドプラー血流計に血管
径計測断層エコー図用のリニア電子スキ
ャン振動子（5MHz）を複合させ、血管
断面像をモニターしながらフェイズ・ロ
ック・ループ式パルス・エコー・トラッ
キング法にて血管壁を自動追従し、血管
径を自動計測できるようにしたものであ
る。血管径計測のためのエコー・トラッ
キングのゲートは音響学的原理から血管
前壁は内膜と中膜の間に、後壁は内膜内
腔面に設定した。計測は、総頸動脈血流
量、流速、血管径、拍動に伴う血管径変
化の5心拍加算平均を5回行い、計25心
拍の平均値を左右各々求めた。体血圧は
仰臥位にて測定し、平均血圧を（最低血
圧）+（脈圧/3）として求め、これを
左右総頸動脈血流量の和で除して簡易的
頸・脳底動脈循環抵抗とした。血管の硬
さを表わす血管容積弾性率（ V_E ）及び血
管硬化指数（ β ）はそれぞれ、 $V_E = [P_s \cdot$

$Pd/2(Ds-Dd)/Dd] \times 1333$ (dyne/cm²)、 $\beta = [\text{Log}Ps/Pd] \times Dd / (Ds-Dd)$; (Ps ;収縮期血圧、Pd;拡張期血圧、Ds;最高血圧時血管径、Dd;最低血圧時血管径)として求めた。

C. 研究結果

血管容積弾性率 (V_E) に関しては、EPA投与前 $10.91 \pm 5.18 \times 10 \text{ dyne/cm}^2$ 、EPA投与後 $8.95 \pm 2.77 \times 10 \text{ dyne/cm}^2$ であり、EPA投与により、有意 ($p < 0.05$) に減少した。血管硬化指数 (β) はEPA投与前 6.44 ± 2.79 、EPA投与後 5.91 ± 1.79 であり、EPA投与により、有意 ($p < 0.05$) な低下を認めた。次に血管径 (D_d) はEPA投与前 $7.64 \pm 0.93 \text{ mm}$ 投与後 $7.21 \pm 0.97 \text{ mm}$ であり、EPA投与により有意 ($p < 0.05$) な減少を認めた。しかし、拍動に伴う血管径変化 (ΔD) はEPA投与により増加傾向を示したが、有意差を示すには至らなかった。また、平均血流量、流速、及び、血管抵抗に関してもEPA投与前後間で有意な差を認めなかった。疾患別のEPA投与による V_E 、 β 、 D_d の変化は次のようである。 V_E は、高脂血症でのみ、有意に低下した。 β は、高脂血症及び虚血性心疾患で有意な差を認めた。 D_d は、高脂血症、高血圧症、脳血管障害及び虚血性心疾患で、有意な差を認めた。また、EPA投与量別 (900mgあるいは1800mg) に V_E 、 β を比較検討したが、両群間に有意な差を認めなかった。

D. 考察

我々はこれまで、頰動脈や上行大動脈の動脈硬化の程度を、超音波エコー図による計測から求める方法を開発してきた。これは鋭敏な非侵襲的診断法である。

その方法の概念は、一定時間内の動脈壁の動きと単位面積あたりの血管壁にかかる圧力変化をもとにして計算するものである。EPAは魚脂に多く含まれる ω -3系の多価不飽和脂肪酸であり、薬理作用として血清脂質低下作用、血小板凝集抑制作用、動脈の弾性力保持作用、血液レオロジーの改善作用などが報告されており、これらが総合的に働いて動脈硬化を抑制すると考えられている。本研究で、EPA投与により、 V_E 、 β が有意に低下したことは動脈硬化抑制作用を表わすものといえる。更に、一般に、動脈硬化進展に伴い、血管径 (D_d) が増大し、拍動に伴う血管径変化 (ΔD) が減少することを考えると、EPA投与により D_d の有意な減少、 ΔD の増加傾向を示す結果が得られたことは、EPAの抗動脈硬化作用が現われているものといえる。動脈硬化関連疾患では、高脂血症で各パラメーターに有意差が出たが、高血圧症では、 D_d のみで、今後症例数を増やして検討すべきである。

E. 結論

高齢者動脈硬化症例に対するEPAの抗動脈硬化作用を、断層エコー図及び超音波血流量測定装置により非侵襲的に測定、評価した。血管容積弾性率 (V_E)、血管硬化指数 (β) がEPAにより有意に低下し、EPAの抗動脈硬化作用が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) Munehira J, Matsumoto M, Iwai K, Kawanishi K, Yamada K, Hoshino T, Kimura Y, Tsuchiya H and Hattori H, Effects of eicosapentaenoic acid on the physical properties of the common carotid artery in elderly patients with

atherosclerosis. Current Therapeutic
Research,60 (2)112-118,1999

(2) 松本正幸。循環器疾患-1.9 肺性
心、新老年学 (第2版、編集:折茂隆)
608-611,1999

(3) 松本正幸。循環器疾患-1.4 虚血
性心疾患、新老年学 (同上) 578-585,
1999

(4) 松本正幸。循環器疾患-1.7.臨床
検査値の評価-11.循環機能評価、新老
年学 (同上) 386-387,1999

2. 学会発表

(1) 松本正幸。老年者高血圧症の臨床。
石川県医師会生涯教育講演会、
1998年4月22日、小松

(2) 松本正幸。最新の狭心症の診断と
治療。日本医師会生涯教育講座講演会、
1998年9月19日、高知

(3) 登野又斌、岩井邦充、滝沢哲、
高崎幹裕、宗平純一、河西研一、宮内
英二、服部英幸、土屋博、松本正幸。
超音波エコー図法による老年者高血圧
症の血管内皮機能評価。日本超音波医学
会第10回 中部地方会、1998年
2月1日、名古屋

(4) 登野又斌、岩井邦充、滝沢哲、
高崎幹裕、宗平純一、河西研一、宮内
英二、服部英幸、土屋博、松本正幸。
高分解能超音波エコー図法を用いた老年
者高血圧の血管内皮機能評価。日本エム
・イー学会北陸地方会、1998年
2月28日、金沢

(5) 登野又斌、岩井邦充、滝沢哲、
高崎幹裕、宗平純一、河西研一、宮内
英二、服部英幸、土屋博、松本正幸。
超音波エコー図法を用いた老年者高血圧
患者の血管内皮機能の検討。第95回日

本内科学会講演会、1998年4月
11日、福岡

維持透析患者の予後と ACE遺伝子多型性 との関連

分担研究者 松岡博昭 獨協医科大学循環器内科教授

ACE遺伝子多型性により218例の維持透析患者を登録し、2年間の追跡調査を行った。登録時の心血管合併症の割合は各遺伝子多型各群で差はなかった。心血管合併症を有する症例で死亡率と心血管疾患発症率が高値であり、糖尿病患者では心血管疾患発症率が高値であった。

2年間の追跡で37例（17.0%）が死亡し、心血管疾患死は10例（4.6%）であった。死亡例も含めた心血管疾患発症例は32例（14.7%）であり、DD型における発症率（30.3%）はII型およびID型の発症率（それぞれ8.7%と15.1%）よりも有意に高値であった（ $p<0.006$ ）。透析患者においてDD型は循環器疾患のリスクであることが示唆される。

A. 研究目的

各種の循環器疾患や腎疾患の発症と進展には多くの要因が関与するが、最近リスクとしてのアンジオテンシン変換酵素（ACE）遺伝子多型性が注目されている。ACEの遺伝子は、ヒトの第17染色体短腕に存在し、その第16イントロンに287bpのAlu配列が存在するI alleleとAlu配列を欠くD alleleにより、II, ID, DD型の遺伝子多型を示す。ACE遺伝子DD型は、糖尿病あるいは虚血性心疾患の独立した危険因子として報告されており、さらに最近ではそのD alleleは、糖尿病性腎症あるいは慢性糸球体腎炎の腎障害進展因子としても注目されている。慢性維持透析患者数はわが国において増加の一途をたどっているがこれら患者の5年生存率は早期癌患者や虚血性心疾患患者に比較して低く（60%）、さらに透析患者が循環器疾患を透析導入時に合併した場合その5年生存率は20%弱と極めて予後が不良である。透析患者においては虚血性心疾患や脳血管障害などの循環器疾患の合併頻度が高いにもかかわらず、ACE遺伝子多型性と透析患者における循環器疾患との関連性は現在のところ明らかにされていない。本研究においては維持透析患者をプロスペクティブに追跡することにより循環器疾患のリスクファクターとしてのACE遺伝子多型性の意義を明らかにすることを目的とした。さらに各種の循環器ホルモンを測定し、透析患者におけるACE遺伝子多型と病態ならびに各種ホルモンとの関連についても検討した。

B. 研究方法

平成8年度に218例の維持透析患者（平均年齢 57 ± 2 歳、男性126例、女性92例）を登録した。

登録症例において末梢血白血球よりGenomix DNA抽出キット(TALENT)を用いて抽出したgenomic DNAをテンプレートとして、Rigatらの方法に従いpolymerase chain reaction (PCR)解析をおこなった。PCR産物は2%アガロースゲルにて電気泳動しII, ID, DDのACE遺伝子型を決定した。DD型の判定はI alleleに特異的なPCRの後に行なった。

各症例において血液透析あるいは腹膜透析を施行する早期空腹時、臥位にて20分以上安静の後に前腕より末梢静脈血を得、ただちに冷却遠心して血漿あるいは血清を分離し-70℃で保存した。血漿レニン活性(plasma renin activity ; PRA)、血漿アンジオテンシン IおよびII濃度(Ang I, Ang II)および血漿アルドステロン濃度(PAC)をRIAにて測定した。さらに、血清ACE活性(ACE)はACEカラー・キット（富士レビオ）を用い笠原法により比色定量した。

血漿Ang IIは、SRL社製の測定キットを用い2抗体法のRIAにて測定した。使用した抗Ang II抗体はAng IおよびAng IIIに対してそれぞれ0.037%、21%の交叉反応を示した。最小検出限界は1pg/tube、intra-assay variationは2.6%、inter-assay variationは5.0%であった。

今回は登録患者218例を2年間にわたり追跡調査し、その生命予後ならびに種々合併症の発症とACE遺伝子多型性を含む臨床的背景因子や種々検査所見との関係を検討した。

データは平均値±標準誤差で示した。群間の比較にはone-way ANOVAを用い、2変数間の相関は単回帰分析によりおこなった。

C. 研究結果

対象とした218例のACE遺伝子多型は、それぞれII型が92例(42%)、ID型が93例(42%)、DD型が33例(15%)でありDD型に少ない分布を示した。表1に対象症例の背景因子を示す。3群とも平均年齢、透析期間および男女比に違いは見られなかった。また、血圧は透析開始時に測定した3回の血圧値の平均をその症例の血圧としたが、その血圧にも3群間で有意差は見られなかった。透析にいたる原因疾患として慢性糸球体腎炎(CGN)、糖尿病性腎症(DM)およびその他に分類した。CGNを原疾患として透析導入される患者は全体で74%を占めDMは22%であった。また、CGNを原疾患とした時、各型におけるCGNの頻度はII型で66%、ID型で82%、DD型で72%であり、さらに各型におけるDMの頻度はII型で30%、ID型で15%、DD型で21%でありID型で少ない傾向を示した。その他の原因疾患として多発性嚢胞腎、悪性あるいは良性腎硬化症や慢性腎盂腎炎が見られるがそれらはいずれの型でも数パーセントにとどまった。ACE遺伝子多型性の違いによりPRAやPACに有意な差はなかった。これに対し血清ACE活性は、DD型においてII型あるいはID型よりも有意に高値を示したが、血漿Ang II濃度には3群間で有意な差を認めなかった。

それぞれのACE遺伝子多型性における本研究登録時の循環器疾患の合併頻度は、高血圧(登録時の収縮期血圧が150mmHg以上あるいは拡張期血圧が90mmHgのもの、および降圧薬服用中のものを高血圧とした)が最も多く、II型、ID型、DD型において70~80%程度の頻度で見られたが各型間で有意差はなかった。また、狭心症や心筋梗塞などの心疾患や脳梗塞や脳出血などの脳血管障害は各型間で10パーセント前後にとどまり有意差は見られなかった(表2)。

2年間の追跡期間中37例(17.0%)が死亡した(表3)。すなわち、登録後の2年生存率は87%であった。死亡原因は悪性腫瘍:5例、消化管出血:2例、感染症:16例、心筋梗塞:4例、心不全:2例、脳血管障害:2例、突然死:2例であり、突然死を心血管死亡に入れると心血管疾患による死亡は10例であった。全死亡を原疾患別にみるとCGNを主体とした非DM群では169例中29例(17.2%)、DM群は49例中8例(16.3%)、と差がなく、致死性心血管疾患発症は非DM群169例中6例(3.6%)、DM群49例中2例(4.1%)であった。一方、非致死性心血管疾患は非DM群で12例(7.1%)、DM群で10例(20.4%)であり、DM群で有意に高値であった($p<0.01$)。非致死性および致死性心血管疾患は非DM群で19例(11.2%)、DM群で13例(26.5%)であり、DM群で有意に高値であっ

た(表4、 $p<0.01$)。登録時心血管合併症を伴う患者は77例(35%)であり、合併症を伴わない141例(65%)と全死亡を比較すると前者で22例(28.6%)、後者で15例(10.6%)と合併症を伴う群で有意に高値であった(表3、 $p<0.001$)。すなわち、循環器合併症を伴わない透析患者の登録後の2年生存率は89.4%であるのに対し、合併症を伴う患者のそれは71.4%であった。心血管死に両群で差はなかったが、非致死性心血管疾患は前者で16例(20.8%)後者で6例(4.3%)と合併症を伴う群で有意に高値であった($p<0.0001$)。また、非致死性と致死性を併せた心血管疾患の発症も合併症を伴う群で21例(27.3%)、伴わない群で11例(7.8%)と合併症を伴う群で有意に高値であった(表4、 $p<0.0001$)。これらをACE遺伝子型別に検討すると表3に示すようにII型92例中全死亡17例(18%)、心血管死亡3例(3.3%)、ID型93例中全死亡14例(15.1%)、心血管死亡5例(5.4%)、DD型33例中全死亡6例(18.2%)、心血管死亡2例(6.1%)と各型で差はみられなかった。ACE遺伝子型別に死亡例を含む心血管疾患の発症を検討したところ、表4に示すように個々の心血管疾患発症には各遺伝子型群で差はなかったが、全心血管系疾患としてまとめて解析するとDD型における発症率はII型+ID型のそれよりも有意に高値であった($p<0.01$)。

その他、背景因子と死亡との関係を検討すると加齢($p<0.0001$)、男性($p<0.05$)が有意に死亡と関係し、登録時の検査所見では血漿Ang II濃度($p<0.05$)、血清アルブミンおよびNa濃度低値(ともに $p<0.0001$)、心胸郭比高値($p<0.001$)が死亡と有意な相関を示した。

D. 考察

「わが国の慢性透析療法の現状」によれば、1997年の導入患者は29,283人、また、総維持透析患者数は175,988人であり、14年前の1983年と比較すると導入患者で約3倍、総患者数で約3.6倍の増加を認めている。特徴としてCGNを原疾患として透析導入される患者の割合は毎年減少し、DMによる導入患者が増加傾向にある。1997年における導入患者の頻度は、CGN37%、DM34%でありほぼ均等になりつつある。さらに、各年度末総患者数における1997年総維持透析患者数の割合ではCGN54%、DM23%であった。本研究対象患者におけるDMの頻度は22%であり、CGNの頻度は74%であった。また、透析患者の平均年齢は59歳であり本研究の対象平均年齢とほぼ同様であった。さらに本研究対象であるACE遺伝子多型性と同様に血液透析患者においてその生命予後に影響を与える基礎的要因として性別、年齢、透析歴、糖尿病などの基礎疾患を調査対象とした検討では、高齢、男性、およ

び糖尿病などが有意な生命予後危険因子であることが示されている。本研究においても性別と年齢が2年間の追跡においても生命予後危険因子であることが示されたが透析歴と糖尿病に関しては対象例が少数であることや、追跡期間が短いためと思われるが、有意なリスクとは認定しえなかった。しかしながら、心血管疾患の発症に関してはDM群で有意の高値であった。わが国における慢性維持透析患者における導入後1年の生存率は1983年の83.6%から1996年には85.7%とわずかながら改善傾向にある。このことは透析導入期の管理技術の向上を反映していると思われる。一方、5年生存率は1983年の62.6%から1992年には57.8%と低下傾向にある。このことは透析患者の高齢化と糖尿病性腎症の占める割合が高くなっていることを反映しているものと考えられる。すなわち、透析患者の5年生存率は60%以下であり、早期癌76%, 心筋梗塞76%, 狭心症87%, 脳出血64%, 脳梗塞81%などの虚血性心疾患や脳血管障害に比し低く透析患者の予後がいかに悪いか理解される。しかも、その透析患者の5年生存率に関しても透析導入時に虚血性心疾患、脳卒中、下肢閉塞性動脈硬化症などの循環器疾患をすでに合併している場合は5年生存率が20%弱と極めて予後不良であり、循環器疾患を合併しない場合には80%と良好に保たれる。本研究においても循環器疾患を合併する場合には2年生存率が低いことが認められている。このように、透析患者では、循環器合併症の有無が予後を大きく左右していることが明らかであり、透析患者では、循環器疾患が存在すると予後が加速度的に増悪するものと考えられる。今回、ACE遺伝子多型性を透析患者の循環器合併症との関連性について検討することはこの点からも重要な事と考えられる。今回の研究でも2年間の追跡ではあるが循環器系合併症を有する群で死亡率は有意に高く、また心血管発症率も有意に高値であった。一方、ACE遺伝子多型性との関連では慢性維持透析患者のDD型で有意に血清ACE活性が上昇しており、これは従来の報告に見られるようにD alleleの存在により血清ACE活性が高値を示すものと考えられる。正常者においてもDD型でII型の約2倍の血清ACE活性を有するとの報告が見られ、透析患者を対象にした本研究もこれに一致するものであった。また、D alleleの存在が血管壁の肥厚あるいは左室肥大と関与するとの報告も見られ、血清ACE活性が局所のRA系に関係する可能性がある。ACE遺伝子多型性と腎疾患との関連については、非糖尿病患者においてDD型において腎機能障害の進行がII型あるいはID型に比べ早く、ACE阻害薬やβ遮断薬に抵抗性であることが報告されて

いる。さらに、Ig A腎症や糖尿病性腎障害においても同様にDD型が腎障害の進展因子の一つである可能性が指摘されている。また、Ig A腎症ではDD型と糸球体肥大がその進行を加速させることが示唆されている。我々の血液透析に至らない慢性糸球体腎炎の患者の腎生検症例においては、DD型においては糸球体硬化が軽度にも拘わらずACE活性の上昇とともに小葉間動脈レベルの中小動脈においてII型に比べ有意な血管壁の肥厚が観察された。このようにACE遺伝子多型性におけるDD型では糸球体肥大や血管肥厚など腎障害の進展因子となりうる病理形態学的要因が存在すると考えられる。本研究における登録時の循環器合併症は各ACE遺伝子型群で差はなかった。本研究においては2年間に218例中37例(17%)が死亡したが、死亡率はACE遺伝子各型間で差はみられなかった。一方、全心血管疾患の発症率はDD型で有意な高値を示し、リスクとしてのDD型が示唆される成績であった。わが国の慢性透析療法の現況によると1997年に死亡した透析患者の死亡原因分類では、心不全23.9%, 脳血管障害12.6%, 心筋梗塞8.4%と循環器系死因で45%にも達する。本研究においては循環器系の死因は27%にすぎず、心筋梗塞11%、脳血管障害と突然死がそれぞれ5%であった。少数例の検討故さらなる追跡が必要であるがDD型において心血管疾患発症が高率であったことはDD型が慢性透析患者における心血管疾患のリスクとしての可能性を示唆するもので興味深い。

E. 結論

今回、218例の維持透析患者におけるACE遺伝子多型性の検討では、II型(42%), ID型(42%), DD型(15%)とDD型において少ない分布を示した。しかし、透析にいたる原疾患あるいは背景因子に3型間で違いは見られなかった。循環器ホルモンの計測結果では、従来の報告どうりDD型で他の型に比べ、ACE活性の上昇が見られた。また、循環器疾患合併頻度では、各型で高血圧が70~80%程度に見られ、狭心症、心筋梗塞、脳血管障害は各型とも10%前後であった。しかし高血圧以外のこれら合併症を有する症例では2年間における死亡率および心血管疾患発症率は有意に高値であった。2年間の追跡で37例(17%)が死亡し、循環器疾患による死亡は10例(4.6%)であり、ACE遺伝子各群とこれら死亡との間に関連は認められなかった。

一方、心血管疾患発症は32例(14.7%)にみられ、DD型における発症率はII型およびID型におけるそれよりも有意に高値であり、慢性透析患者においてDD型が循環器疾患のリスクであることを示唆する成績であった。