

F. 研究発表

1. 論文発表

- ① 石光俊彦、塚田高樹、矢部彰久、浅川 洋、土谷範昭、小野田正文、高田正則、益田俊英、堀中繁夫、松岡博昭、心臓カテーテル検査症例におけるACE遺伝子多型と循環器系ホルモンの検討、*血圧* 4: 174-179, 1997
 - ② 岡本寿美、久内 徹、松岡博昭、成人における血漿アンジオテンシンII濃度測定法(SRL社製キット)の検討、*医学と薬学* 38 : 367-371, 1997.
 - ③ Tsukada K, Ishimitsu T, Tsuchiya N, et al : Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and cardiovascular endocrine system in coronary angiography patients. *Jpn Heart J* 38 (6) :799-810, 1997
 - ④ Teranishi M, Ono H, Ishimitsu T, Matsuoka H : The insertion / deletion (I / D) ACE gene polymorphism affects microvascular structure of the kidney in patients with non-diabetic renal disease. *J Hypertens* in press.
 - ⑤ Minami J, Kawano Y, Nonoji H, Ishimitsu T, Matsuoka H, Takishita S : Blood Pressure and other risk factors before the onset of myocardial infarction in hypertensive patients. *J human Hypertens* 12 : 713-718, 1998.
 - ⑥ 南 順一、石光俊彦、中村美貴、太尾泰雄、小野英彦、松岡博昭、牧 秀之、中川原実、諸江輝義、山越憲一、血液透析患者における非観血的循環動態モニタリング—ニコビユーPA1100による評価— *Therapeutic Research* 20(2) : 154-157, 1999.
- ### 2. 学会発表
- ⑦ 塚田高樹、矢部彰久、浅川 洋、土谷範昭、小野田正文、高田正則、益田俊英、堀中繁夫、石光俊彦、松岡博昭、心臓カテーテル検査症例におけるACE遺伝子多型と循環器系ホルモンの検討、第5回分子高血圧研究会、1996.
 - ⑧ 寺西 恵、小野英彦、鷹嘴徳子、小川吉一、石光俊彦、松岡博昭、腎障害進展増悪因子としての血管壁肥厚とACE遺伝子多型性との関連性、第61回循環器学会総会、1997.
 - ⑨ 小川吉一、石光俊彦、小野英彦、寺西 恵、岡 一雄、中村美貴、谷中肇子、太尾泰雄、沼部敦司、阿部 實、八木 繁、松岡博昭、透析患者におけるACE遺伝子多型と合併症に関する検討、第42回(社)日本透析医学会学術集会・総会、1997.
 - ⑩ 塚田高樹、石光俊彦、矢部彰久、浅川 洋、土谷範昭、小野田正文、高田正則、益田俊英、堀中繁夫、松岡博昭、ACE遺伝子多型と循環器系ホルモンの関係—心臓カテーテル検査症例における検討、第38回日本脈管学会総会、1997.
 - ⑪ 小川吉一、石光俊彦、塚田高樹、小野英彦、寺西 恵、太尾泰雄、谷中肇子、中村美貴、八木 繁、阿部 實、松岡博昭、追跡調査による慢性血液透析患者の予後に影響する因子の検討、第43回日本透析医学会学術集会、1998.
 - ⑫ Teranishi M, Ono H, Nakamura M, Minami J, Ishimitsu T, Matsuoka H : The deletion / insertion (D / I) ACE gene polymorphism affects microvascular structure in non-diabetic rena disease. 17th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, 1998.

表 1 ; 対象症例の登録時の背景因子

	II	ID	DD
症例数	92	93	33
年齢 (歳)	57±2	57±2	55±2
性別 (男性/女性)	56/3	54/39	16/17
透析期間 (年)	8±1	10±1	11±1
SBP (mmHg)	151±3	149±4	151±5
DBP(mmHg)	80±2	80±2	82±2
喫煙率(%)	37	49	36
ACE 活性 (IU/l)	9.6±0.6	12.8±0.6	16.2±1.5*
PRA (ng/ml/h)	3.6±0.6	3.0±0.4	3.5±0.7
AngII (pg/ml)	21±7	12±2	13±2
原疾患			
CGN(74%)	61(66%)	77(82%)	24(72%)
DM(22%)	28(30%)	14(15%)	7(21%)
その他(3%)	3(3%)	2(2%)	2(6%)

*p<0.01 vs II (ANOVA)

SBP : 収縮期血圧、DBP : 拡張期血圧、

CGN : 慢性糸球体腎炎、DM : 糖尿病性腎症

表 2 ; 登録時の ACE 遺伝子多型性と心血管合併症

	II	ID	DD
症例数	92	93	33
高血圧	74(80.4%)	70(75.3%)	23(69.7%)
心疾患			
狭心症・心筋梗塞	8(8.7%)	8(8.6%)	6(18.2%)
不整脈	10 (10.9%)	12(12.9%)	3(9.1%)
心不全	6(6.5%)	6(6.5%)	0(0%)
左室肥大(ECG 上)	30(32.6%)	21(22.6%)	11(33.3%)
脳血管障害			
脳梗塞・脳出血	10(10.9%)	5(5.4%)	4(12.1%)

表 3 ; 2 年間の追跡期間中における死亡

原疾患よりみた死亡			
	非糖尿病性疾患 (169)	糖尿病性腎症 (49)	
全死亡	29(17.2%)	8(16.3%)	
心血管死亡	6(3.6%)	2(4.1%)	
登録時の循環器合併症の有無よりみた死亡			
	合併症なし (141)	合併症あり (77)	
全死亡	15(10.6%)	22(28.6%)*	
心血管死亡	5(3.5%)	5(5.2%)	
ACE 遺伝子多型からみた死亡			
	II(92)	ID(93)	DD(33)
全死亡	17(18.5%)	14(15.1%)	6(18.2%)
心血管死亡	3(3.3%)	5(5.4%)	2(6.1%)

*p<0.001 vs 合併症なし

表 4 ; 2 年間の追跡期間中における致死性および非致死性心血管疾患の発症

原疾患よりみた発症			
	非糖尿病性疾患 (169)	糖尿病性腎症 (49)	
心血管疾患合計	19(11.2%)	13(26.5%)*	
心不全	3	3	
冠動脈疾患	3	2	
不整脈	5	1	
脳血管障害	6	2	
その他	2	5	
登録時の循環器合併症の有無からみた発症			
	合併症なし (141)	合併症あり (77)	
心血管疾患合計	11(7.8%)	21(27.3%)**	
心不全	1	5	
冠動脈疾患	2	3	
不整脈	1	5	
脳血管障害	4	4	
その他	3	4	
ACE 遺伝子多型からみた発症			
	II(92)	ID(93)	DD(33)
心血管疾患合計	8(8.7%)	14(15.1%)	10(30.3%)***
心不全	2	1	3
冠動脈疾患	1	3	1
不整脈	3	3	1
脳血管障害	1	4	3
その他	1	3	2

*P < 0.01 vs 非糖尿病性疾患、 **p<0.0001 vs 合併症なし、

***p<0.01 vs II+ID

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

降圧薬治療患者における心筋梗塞再発例の要因の検討

分担研究者 瀧下 修一（国立循環器病センター第一病棟部長）

過去5年間に心筋梗塞を初回発症または再発し、当施設に入院した者のうち、発症前に当施設外来を1年以上受診していた高血圧患者を対象とした。再発群は男性が多く、発症前の拡張期血圧は非発症高血圧群、初発群に比し低値であった。とくに69歳以上で顕著であった。再発群では軽度ではあるが血清クレアチニン値が高く、左室肥大の割合が大であった。心筋梗塞の既往や臓器障害を合併する者、老年者での降圧では拡張期血圧の低値に注意が必要である。

A. 研究目的

老年者高血圧においても、降圧治療によって心血管系合併症の発症が抑制されることは大規模介入試験で明らかにされた。しかし、2次予防についてのより適切な降圧目標についてはまだ明らかにされていないのが現状である。とくに心筋梗塞の発症や再発に関しては拡張期血圧にJカーブ現象がみられることが報告されており、個々の病態によって至適降圧レベルが異なる可能性がある。本年度は心筋梗塞の再発例を加えて症例対照研究法を行い、達成された降圧レベルや病態との関係を検討した。

B. 研究方法

1991年から1995年の間に心筋梗塞の初回発症あるいは再発で、当施設の冠動脈疾患集中治療室に入院した患者のうち、当院の外来で発症前直近1年以上にわたって継続的に降圧治療を受けていた高血圧患者を対象とした（初発：M1群、再発：M2群）。これらと

性と年齢を対応させた心血管系疾患の既往のない高血圧患者（C群）を対照として、1年間の血圧の経過、代謝指標等を分散分析（要因分析）を用いて比較検討した。

C. 研究結果

心筋梗塞のM1群は42名（男27名、女15名、 69 ± 1 歳）、M2群52名（男43名、女9名、 69 ± 1 歳）、C群94名（男70名、女24名、 69 ± 1 歳）であった。M2群での男性の割合が高かった。高血圧の罹病期間、BMIは3群間に差はなかった。降圧薬服薬中の者の割合はそれぞれ90、98、90%であり、服薬錠数も3群間で差がなかった。発症前1年間の血圧の平均は、M1： $147 \pm 2/81 \pm 2$ mmHg、M2群： $141 \pm 2/78 \pm 1$ mmHg、C群： $146 \pm 1/84 \pm 1$ mmHgであり、M1群の拡張期血圧はC群よりも低い傾向を示し、M2群では有意に低値であった（ $p < 0.001$ ）。血圧区分では拡張期血圧80 mmHg未満の割合はM1群：45%、M2群：54%、C群：21%であった。M

両群で尿蛋白が高頻度であり、血清クレアチニン値はM2群で高値であった(1.4±0.13 mg/dl)。糖尿病の割合はそれぞれ38%、38%、15%、高脂血症の割合は62%、33%、48%であった。年齢69歳で分けて分析すると、69歳未満では、M1群(n=17): 151±4/86±3 mmHg、M2群(n=29): 140±2/80±1 mmHg、C群(n=46): 142±2/85±1 mmHgでM1群の収縮期血圧が他の2群よりも高く、M2群の拡張期血圧が他の2群よりも低かった。69歳以上では、M1群(n=25): 143±2/77±1 mmHg、M2群(n=23): 142±2/75±1 mmHg、C群(n=48): 150±2/83±1 mmHgであり、M2群の拡張期血圧がさらに低値を示した。心電図上の左室肥大の割合は69歳以上のM1群60%、M2群65%、C群35%でM両群がC群より大であった。

D. 考察

降圧治療中の高血圧患者の心筋梗塞の再発例では拡張期血圧の低値が認められ、69歳以上ではとくに顕著であった。虚血性心疾患発症のJカーブ現象と符合する成績と考えられる。69歳以上群では初発、再発、非発症群で収縮期血圧には差がなく、降圧治療とともに拡張期血圧が低下しやすい例において心筋梗塞の発症の危険性が高いことも考えられる。男性、加齢、脂質・糖代謝障害などの危険因子、血清クレアチニン値の高値、左室肥大などの臓器障害がこの現象に関与している可能性がある。

E. 結論

老年者高血圧では、性、危険因子、臓器障害、心筋梗塞の既往などを考慮して、拡張期

血圧の下がり過ぎに注意する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ① Minami J, Kawano Y, Nonogi H, Ishimitsu T, Matsuoka H, Takishita S: Blood pressure and other risk factors before the onset of myocardial infarction in hypertensive patients. *J Hum Hypertens*, 12: 713-718, 1998.
- ② Kawano Y, Matsuoka H, Takishita S, Omae T: Effects of magnesium supplementation in hypertensive patients: assessment by office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 32: 260-265, 1998.
- ③ Kawano Y, Minami J, Takishita S, Omae T: Effects of potassium supplementation on office, home and 24-hour blood pressure in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 11: 1141-1146, 1998.
- ④ Kawano Y, Abe H, Takishita S, Omae T: Effects of alcohol restriction on 24-hour ambulatory blood pressure in Japanese men with hypertension. *Am J Med* 105: 307-311, 1998.
- ⑤ 瀧下修一: わが国の降圧治療の大規模臨床研究について. *循環器病研究の進歩* 19: 114-122, 1998.

2. 学会発表

- ① Takishita S, Kawano Y, Omae, JATE II Study Group: Japanese trial on the efficacy of antihypertensive treatment in the elderly (The JATE II

Study). 17th Scientific Meeting of
the International Society of
Hypertension, Amsterdam, 1998.

- ② Minami J, Ishimitsu T, Kawano Y,
Nonogi H, Takishita S, Matsuoka H:
Blood pressure and other risk factors
before the onset of myocardial
infarction. *ibid*
- ③ Makino Y, Kawano Y, Minami J,
Yamaguchi T, Takishita S: The risk of
stroke in relation to quality of
hypertension control and other risk
factors. *ibid*

G. 研究協力者

河野雄平 (国立循環器病センター、医
長)

牧野百合子 (国立循環器病センター)

南 順一 (国立循環器病センター、現獨
協医科大学助手)

総括研究報告書

血圧動揺性と血管障害に関する研究

主任研究者 日和田邦男 愛媛大学医学部

sinoaortic denerved ラットを用いて内皮機能およびバルーン障害による内膜新生の程度を検討し、血圧動揺性の増加は、血圧の絶対値と独立して内皮機能を障害し、TGF- β の発現増強を介し、動脈硬化の進展に促進的に関与することが示唆された。

キーワード：血圧動揺性, Sinoaortic denervation, 内皮機能障害, TGF- β

分担研究者 鳥羽研二
東京大学大学院加齢医学
助教授

A. 研究目的

高血圧は動脈硬化の危険因子として認められているが、血圧の動揺性自身が血圧の絶対値と独立して血管障害をおこすかどうかは不明である。このことを検討するため、血圧動揺性モデル動物としてはSAD (sinoaortic denerved)ラットを用いた。SADラットは血圧の平均レベルは上昇することなく、血圧短期変動性のみが増大していることが知られている。このモデルを用いて血管内皮細胞機能およびバルーン傷害後の新生内膜形成の程度を評価し、コントロールのsham手術ラットと比較検討した。

B. 研究方式

10週齢の雄性Wistarラットを使用した。sinoaortic denervedラットはKreigerの方法

により両側上喉頭神経、大動脈減圧神経、頸部交感神経幹を切断し頸動脈洞を10%フェノールで処理した。血圧は無麻酔覚醒下に観血的Graptac WR3701 記録計で測定した。

Mean arterial pressure (MAP) を連続3時間、20秒毎にサンプリングし、平均値 (average-MAP) および標準偏差 (SD-MAP) を計算した。

続いて、sinoaortic denervation手術4週後に内皮保存摘出大動脈リング標本をbalanced salt solution 中にて静止張力測定し、アセチルコリンに対する弛緩反応を検討した。また、balanced salt solution 中の一酸化窒素代謝産物 (NO₂/NO₃); NO_xをグリース法にて測定した。

2Frenchフォガティーカーテテルにて総頸動脈を障害し、2週間後に新生内膜/中

膜面積 (I/M) 比を計算した。

さらに、傷害血管におけるPDGF-A 鎖、PDGF-B鎖、TGF- β のmRNA発現を半定量的RT-PCRにて解析検討した。

また、RT-PCRにて増幅されていたPDGF-A 鎖、PDGF-B鎖mRNAの発現をノーザンブロット解析にて検討した。

C. 研究結果

1) Average-MAP の平均は sinoaortic denerved 群で 127 ± 3.4 mmHg、Sham 手術群で 120 ± 5.9 mmHg と有意差はなかったが SD-MAP の平均は sinoaortic denervation 群で 13.8 ± 1.2 mmHg、Sham 手術群で 3.7 ± 0.3 mmHg と有意に SAD 群で 血圧動揺性が大きかった ($p < 0.01$)。

2) リング標本におけるアセチルコリンによる弛緩は sinoaortic denerved 群で有意に ($p < 0.01$) 低下していた。

3) Balanced salt solution 中の NO $_x$ は有意に sinoaortic denervation 群で低値であった (sinoaortic denervation 群 17.7 ± 4.4 pmol/mg, Sham 手術群 31.3 ± 1.9 pmol/mg; $p < 0.05$)。

4) ニトロプルシッドの弛緩反応に有意差はなかった。

5) I/M 比は sinoaortic denervation 群で有意に高値であった (sinoaortic denervation 群 1.36 ± 0.15 , Sham 手術群 0.86 ± 0.13 ; $p < 0.05$)。

細胞増殖のマーカーとして用いた、PCNA 陽性細胞数は sham 手術群に比べ SAD 群で有意に増強していた。

傷害血管における PDGF-A 鎖、PDGF-B 鎖、TGF- β の mRNA 発現は、半定量的 RT-PCR 解析によれば TGF- β mRNA の発現は sham 手術ラットに比べ SAD ラットにおいて亢進していた。一方 PDGF-A 鎖、

PDGF-B 鎖 mRNA の発現は同程度であった。ノーザンブロット解析によれば、傷害血管における TGF- β mRNA の発現は RT-PCR の結果と同様に、sham 手術ラットと比べ SAD ラットにおいてより増強していた。

D. 考察

二十四時間血圧モニターによって、高血圧の概日的レベルが高いことが臓器障害と関連することが指摘されてきたが、近年、血圧の日内変動と脳血管障害の発生が注目され、夜間血圧の低下しない non-dipper や夜間に降圧が著しい Extreme dipper では、脳梗塞やラクナー infarction が dipper に比べ頻度が高いことが示されている (1-3)。

しかしながら、これらの概日的血圧変動が脳血管障害を起こしやすい機序は全く解明されていない。我々は、昨年臨床研究として 24 時間血圧値の変動性が血管障害発生の危険因子であることを報告した。今回、平均血圧を変えず、血圧動揺性のみを増大させた、Sino-aortic denerved ラットにおいて、内皮のアセチルコリンに対する拡張機能の低下が見られ、NO $_x$ の産生低下が示された。

関連遺伝子の発現では TGF- β の傷害血管における発現増強が示された。

Sino-aortic denerved ラットにおいて Sham 手術群より有意に増大していたが、血圧変動性の増強が血管平滑筋増殖因子 TGF- β の発現増強を介し、内皮剥離後の頸動脈において新生内膜肥厚をきたしたと考えられた。

シアストレスの低下した、血管分岐部などで動脈硬化が部分的に増強されることが知られており、同様なメカニズムが関与している可能性がある。

一昨年に報告した臨床研究で得られた血圧動揺性と心血管障害発生の関連に関し、この機序の一部に、血圧の変動による内皮機能の障害が関与している可能性が示唆された。

E. 結論

血圧動揺性の増大は、血圧の絶対値とともに、血管障害の進展に促進的に関与する可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Eto M, Akishita M, Ishikawa M, Kozaki K, Yoshizumi M, Hashimoto M, Ako J, Nagano K, Sudoh N, Toba K, Ouchi Y: Cytokine-induced expression of parathyroid hormone-related peptide in cultured human vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 249(2): 339-343, 1998

Iijima K, Yoshizumi M, Ako J, Eto M, Kim S, Hashimoto M, Sugimoto N, Liang YQ, Sudoh N, Toba K, Ouchi Y: Expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) in rat aortic smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 247(2):353-356, 1998

Hashimoto M, Akishita M, Eto M, Kozaki K, Ako J, Sugimoto N, Yoshizumi M, Toba K, Ouchi Y: The impairment of flow-mediated vasodilatation in obese men with visceral fat accumulation. *International Journal of Obesity Related Metabolic Disorders*. 22(5):477-484, 1998.

Ishikawa M, Akishita M, Kozaki K, Toba K, Namiki A, Yamaguchi T, Orimo H, Ouchi Y:

Amino-terminal fragment (1-34) of parathyroid hormone-related protein inhibits migration and proliferation of cultured vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 136(1):59-66, 1998.

Toba K, Ota M, Nagano K, Kimura T, Ito M, Ouchi Y: Advance in Brain Vasopressin: Role of brain vasopressin in regulation of blood pressure. *Progress in Brain Research*, 119 : 337-349, 1998

2. 研究発表

Sudoh N, Nagano K, Toba K, Yoshizumi M, Eto M, Ako J, Hashimoto M, Iijima K, Liang YQ, Ouchi Y: A reduction of Bax Expression is involved in the mechanism of the inhibitory action of estrogen on H₂O₂-induced apoptosis in vascular endothelial cells. 71th American Heart Association, Dallas. *Circulation* 17:S1-220-221, 1998.

Hashimoto M, Senbung Kim, Eto M, Ako J, Iijima K, Yoshizumi M, Toba K, Ouchi Y: Acute Intake of Red Wine Improves Flow-mediated Vasodilatation of the Brachial Artery in Men. 71 th American Heart Association, Dallas. *Circulation* 17:S1-244, 1998.

Iijima K, Yoshizumi M, Hashimoto M, Senbung Kim, Eto M, Ako J, Sugimoto N, Liang YQ, Sudoh N, Toba K, Ouchi Y: Red wine polyphenols inhibit proliferation of vascular smooth muscle cells and down regulate expression of cyclin A. 71 th American Heart Association, Dallas. *Circulation* 17:S1-599, 1998.

厚生科学研究費補助金（長寿科学研究事業）

分担研究報告書

老年者高血圧の長期予後に関する研究

高齢者高血圧の脳・心血管合併症と長期予後

-北海道循環器疫学調査の成績より-

分担研究者 島本和明（札幌医科大学医学部内科学第二講座教授）

研究要旨 高齢者高血圧の長期生命予後を脳・心血管疾患に注目して検討した。初年度 1977 年と 1978 年に 40～64 歳の男女 1996 名を無作為抽出し、これをコホート集団とした。今回の解析はこれらのうち開始時年齢 60～64 歳の 308 名のうち、脳・心血管疾患以外で死亡した 63 名及び登録 1 年以内の死亡 2 名を除く 243 名（男 112 名、女 131 名、平均年齢 62 ± 1 歳）を対象とした。平均追跡期間は 16.5 ± 4.8 年で脳・心血管事故の発生は 42 例（内死亡 31 例）であった。収縮期血圧の高値は高齢者においても脳・心血管事故発生のリスクを有意に上昇させた。特に脳血管疾患死亡を end-point とした累積生存率は高血圧群において、しからざる群に比し有意に低下した。一方、心疾患死亡を end-point とした累積生存率は有意差なく、高血圧の与える影響は臓器によって異なる可能性を示唆した。

A. 研究目的

本邦では人口構成の高齢化に伴い動脈硬化性疾患およびこれに起因する成人型脳・心血管疾患の予防・管理の重要性が増大している。高血圧はこうした動脈硬化性疾患の重要な危険因子であり、また高齢者の脳・心血管事故の予防は高齢者の ADL・QOL を保つ上で重要でもある。そこで本研究では、教室で 20 年間にわたり継続中の前向き循環器疫学調査の成績より、高齢者高血圧の長期生命予後を脳・心血管疾患に注目して検討した。

B. 研究方法

教室では 1977 年より北海道端野町で、

1978 年より同壮瞥町にて前向き循環器疫学調査を継続中である。追跡対象として初年度に 40～64 歳の端野町住民 996 名（男 475 名、女 521 名、平均年齢 51.1 ± 6.3 歳）、壮瞥町住民 1000 名（男 469 名、女 531 名、平均年齢 51.1 ± 6.3 歳）、計 1996 名を無作為抽出し、これをコホート集団とした。初年度調査項目は問診、座位随時血圧、身長、体重、血清総コレステロール、中性脂肪、空腹時血糖、尿酸、胸部レントゲン、心電図検査である。初年度検査成績から、随時血圧値を用い 1982 年の WHO 基準に従い正常血圧 (NT)、境界域高血圧 (BHT)、高血圧 (HT) に分類、この際降圧薬服用者は HT とした。今

回の解析はこれら 1996 名の対象のうち開始時年齢 60~64 歳の 308 名(男 153 名、女 155 名、平均年齢 62±1 歳)のうち、1997 年 1 月末までに追跡し得た脳・心血管疾患以外で死亡した 63 名(内悪性腫瘍死 27 名)及び登録 1 年以内の死亡 2 名を除く 243 名(男 112 名、女 131 名、平均年齢 62±1 歳)を解析対象とした。解析対象の観察開始時の血圧分類は NT95 例、BHT53 例、HT95 例であった。平均追跡期間は 16.5±4.8 年で脳・心血管事故の発生は 42 例(内死亡 31 例)であった。

統計学的解析は Kaplan-Meier 法、多重ロジスティック回帰分析、Cox の比例ハザード・モデルを用いて検討し、 $p<0.05$ 未満を有意水準とした。

C. 研究成績

対象 243 名の初年度検査成績を血圧分類別に検討すると、登録時年齢は 62±1 歳で有意差はなく年齢構成、血糖値、総コレステロール、BMI、CTR にも NT、BHT、HT の 3 群間に有意差は認めない。しかし、喫煙率は有意に NT 群で多かった。

脳血管疾患死亡、心疾患死亡および突然死を脳・心血管疾患死亡として一括し、これを end point として累積生存率を検討した。NT および BHT 群間には累積生存率に有意差を認めないことから、NT+BHT 群と HT 群の 2 群に分類して累積生存率を検討した。観察開始から 10 年目までは HT 群で有意に累積生存率は低下したが、20 年を経過すると統計学的な有意差は消失した。脳・心血管疾患死について同様な検討を性別に行うと、男性では NT+BHT 群と HT 群間に累積生存率に有意差を認めなかったが、女性では観察開始

から 10 年目までは HT 群において有意に累積生存率が低下した。次に脳血管疾患死亡を end point とした累積生存率を検討すると。観察開始から 10 年目までは HT 群は NT+BHT 群に比し有意に累積生存率は低下した。しかし、観察開始から 20 年経過すると有意差は消失した。心疾患死亡を end point として同様の解析を行うと、HT 群は NT+BHT 群に比し累積生存率は低下する傾向を認めるものの、統計学的な有意差は認めなかった。

次に高齢者の脳・心血管疾患死亡の危険因子を検討すべくコックスの比例ハザードモデルを用いて多変量解析を行った。脳・心血管疾患死亡を目的変数とし、説明変数として収縮期血圧、年齢、心胸比、BMI、性、総コレステロール、中性脂肪および空腹時血糖を用いたところ、年齢および収縮期血圧値が脳・心血管疾患死亡の有意な危険因子として採択された。観察開始から 10 年目までの同様のコックス比例ハザードモデルの検討では脳・心血管疾患死亡の有意な危険因子として収縮期血圧が採択され、リスク比は 1.05 であった。一方、年齢は有意な危険因子とはならなかった。

次に脳・心血管疾患発症に影響を与える危険因子を多重ロジスティック回帰分析を用いて検討したところ、収縮期血圧のみが心血管疾患発症の有意な危険因子として採択された。

D. 考察

本研究では高齢者の高血圧の脳・心血管事故発生に与える影響を 20 年間の前向き循環器疾患疫学調査から検討した。

収縮期血圧の高値は高齢者の脳・心血管事故発生のリスクを有意に上昇させ、これまで

の諸家の報告と一致する結果が得られた。本研究では観察初年度血圧値による血圧分類によってその後の予後を調査した。血圧値のトラッキング現象が指摘されている様に、血圧の初期値が高いグループでは、その後長期に観察すると血圧値が高いレベルを維持する可能性が高く、血圧初期値で予後を推定することは有用であると思われる。本研究でも、観察初年時血圧値が脳・心血管死亡に与える影響は観察期間 10 年までは認められた。しかしながら、20 年の観察ではその影響が消失した。今回の検討では 20 年間の経過中における生活習慣、治療状況等の影響による血圧値の変化、血圧分類相互間の移行は考慮されておらず、血圧管理による降圧の影響、生き残った者での死亡率の低下などが血圧値の影響の消失の原因として考えられる。

本研究では高齢者の高血圧は脳血管疾患による死亡を有意に増加させたが、心疾患では有意な増加がなかった。これは観察対象集団が小さいことに加え、心疾患発症には高血圧以外の危険因子の関与も大きいことが原因として推定される。

正常血圧、境界域高血圧、高血圧おのこの死因別死亡率に示されるように、40 歳以上 60 歳未満の年齢層では脳血管障害による死亡率は高血圧群で正常血圧群と比較して 11 倍有意に高い。しかし、60 歳以上の年齢層では正常血圧群からの脳血管疾患死亡は著しく多くなり、高血圧の脳血管疾患死亡における相対危険は 2.0 倍にすぎず有意差が消失した。一方、高血圧の心疾患死亡における相対危険度は、60 歳未満の群で 2.3 倍、60 歳以上の群では 1.6 倍でそれぞれ有意差は認めず、高血圧が与える影響は脳と心臓で異なっている可能性が考えられる。

欧米における多くの疫学的研究は血圧値特に収縮期血圧値と心筋梗塞発症率との間に密接な関係を認めている。日本ではこの関係を明白にした報告は少ないが、久山町研究の収縮期高血圧における心筋梗塞発症についての検討では収縮期高血圧に高コレステロール血症が加わることにより心筋梗塞の発症が多くなることが観察された。本邦の高血圧で心筋梗塞の頻度が低いのは総コレステロールレベルが低いために危険因子の相乗効果が得られなかった可能性が示唆される。今後ライフスタイルの欧米化等により血清コレステロールレベルの上昇が懸念され心筋梗塞においても高血圧が重要な危険因子となると考えられる。

E. 結論

収縮期血圧の高値は高齢者においても脳・心血管事故発生のリスクを有意に上昇させた。特に脳血管疾患死亡を end-point とした累積生存率は高血圧群において、しからざる群に比し有意に低下した。一方、心疾患死亡を end-point とした累積生存率は有意差なく、高血圧の与える影響は臓器によって異なる可能性を示唆した。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① 北海道農村部における耐糖能異常の生命予後に及ぼす影響—端野・壮警研究（18 年間の前向循環器疫学調査）から—、高木 覚、斉藤重幸、島本和明、糖尿病 41, 257-265, 1998
- ② 高齢者高血圧の脳・心血管合併症と長期予後—北海道循環器疫学調査の成績より—、高木 覚、斉藤重幸、島本和明ら、血圧 5,

749-754, 1998

③ 高血圧の進展に関わる耐糖能異常の役割
-端野町・壮警町研究より-、高木陽一、
斉藤重幸、島本和明ら、日老医誌 35, 830-
837, 1998

④ 高齢者における動脈硬化危険因子集積の
意義：端野・壮警研究より、坂本賢一、斉藤
重幸、島本和明ら、日老医誌 35, 382-388,
1998

⑤ 糖尿病の頻度と生命予後-端野町・壮警
町研究および循環器疾患基礎調査成績
(NIPPON DATA 90) 解析成績より、
斉藤重幸、島本和明ら、日循協誌 33, 140-
145, 1998

2. 学会発表

① Frequency of impaired glucose tolerance in
cases of hypertension in general Japanese
population and its effect on life prognosis. Saitoh
S, Takagi S, Shimamoto K et al., 17th Scientific
Meeting of the International Society of
Hypertension, Amsterdam, 1998

② Is hypertension a predictive factor of the
occurrence and progression of impaired glucose
tolerance. Sakamoto K, Saitoh S, Shimamoto K
et al., 17th Scientific Meeting of the International
Society of Hypertension, Amsterdam, 1998

③ 高血圧は耐糖能異常の発症・進展の予測
因子か？、高木 覚、斉藤重幸、島本和明ら、
第 62 回日本循環器学会総会・学術集会、1998

④ 日本人における高血圧と耐糖能異常の合
併頻度とその生命予後-1990 年循環器疾患
基礎調査成績 (NIPPON DATA90) よ
り-、斉藤重幸、島本和明ら、第 62 回日本循
環器学会総会、1998

⑤ 高齢者耐糖能異常の生命予後と機能予後
に関する検討-NIPPON DATA90 解析成

績より-斉藤重幸、高木 覚、島本和明ら、
NIPPON DATA90 解析グループ、第 41
回 日本糖尿病学会年次学術集会、1998

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

本態性高血圧症患者の血圧日内変動および心拍変動に対するシルニジピンの影響に関する研究

分担研究者 阿部 功 九州大学医学部第二内科助教授

未治療本態性高血圧症患者において、N型カルシウムチャンネルを抑制するシルニジピンの血圧日内変動および心拍変動におよぼす影響を検討した。対象は11名の外来通院患者（27～68歳、平均52.4歳）で、観察期およびシルニジピン治療12週後に血圧および心拍変動の日内変動の測定を行った。随時血圧は徐々に下降し、治療12週後には有意に低下した。一方、随時脈拍数は変化しなかった。血圧日内変動の検討では、血圧の低下は主に昼間に認められ、夜間血圧にはほとんど影響しなかった。一方、脈拍数はシルニジピン内服直後に一過性に軽度上昇したが、24時間の平均でみると治療前後で変化しなかった。心拍変動性はHF、LF/HFとも治療前後で全く影響を受けなかった。以上より、N型カルシウムチャンネル拮抗薬であるシルニジピンは、降圧に伴う反射性交感神経刺激作用がほとんどみられないことが明らかとなった。

キーワード：シルニジピン、血圧日内変動、心拍変動、降圧薬治療

A. 研究目的

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は確実な降圧作用を有し、使用禁忌疾患が少ないため高血圧治療に広く用いられている。しかし、その強力な血管拡張作用のために反射性交感神経緊張をもたらす、虚血性心疾患を有する患者の予後に悪影響を及ぼす可能性が指摘されてきた。ニフェジピンカプセルを代表とする第一世代のカルシウム拮抗薬は、作用時間が短いために反射性交感神経刺激作用が現れやすいとい

う欠点を有していた。しかし、近年の高血圧治療の主流となっている持続型カルシウム拮抗薬では、緩徐かつ持続の長い降圧作用のために、反射性交感神経刺激作用は少なくなっている。カルシウム拮抗薬の中でもシルニジピンは神経末端のN型カルシウムチャンネルを抑制することが動物実験で示されており、血管拡張に伴う反射性交感神経刺激作用が少ないことが想定される。しかし、これまでヒトでの検討は十分になされていない。

ヒトにおいて交感神経機能を評価する方法として、心拍変動のパワースペクトル解析が広く用いられている。本法は心拍変動成分を低周波成分(LH)と高周波成分(HF)に分けて分析することにより、交感神経と副交感神経を非観血的に評価できる。

本研究では、本態性高血圧症患者に対するシルニジピン治療の血圧日内変動および心拍変動に与える影響を評価することにより、本薬剤の自律神経系への影響を検討した。

B. 研究方法

対象は本試験に参加の同意が得られた外来通院中の本態性高血圧症患者 11 名である。年齢は 27 歳から 68 歳(平均 52.4 ± 3.5 歳)、性別は男性 2 例、女性 9 例である。WHO 病期分類では、第 I 期が 4 例、第 II 期が 7 例であった。降圧薬および血圧、心拍数に影響をあたえる薬剤は全て中止した後、4 週間の観察期をおいた。観察期最終 2 回の血圧の平均値が収縮期血圧 150mmHg 以上あるいは拡張期血圧 95mmHg 以上で、しかも拡張期血圧が 120mmHg 未満であることを確認した。その後シルニジピン 1 日 1 回朝食後投与を 1 日量 5mg より開始し、必要に応じて増量し、最大量を 20mg とした。血圧、脈拍数は 2 週間ごとに外来にて坐位で測定した。観察期および治療 12 週後には血圧および心拍変動の日内変動の測定と血計、血液化学検査、尿検査を施行した。

胸部レントゲン検査、心電図、眼底検査は観察期に実施した。

血圧日内変動および心拍変動の検査は非観血的携帯型自動血圧心拍計(エー・アンド・デイ社製 TM2425 を用い、観察期および治療 12 週後に 30 分間隔で 24 時間行った。24 時間血圧値および脈拍数の分析にはオシロメトリック法により得られた測定値を用いた。心拍変動の解析は、24 時間にわたり 30 分毎に得られた 512 点の R-R 間隔に対して行った。スペクトル解析は最大エントロピー法を用い、0.05 ~ 0.15Hz の周波数帯のパワーを LF、0.15 ~ 0.4Hz のパワーを HF とした。血圧、脈拍および心拍変動の日内変動は、それぞれの 1 時間ごとの平均値を算出し、治療前後で比較検討した。成績は全て平均値 ± 標準誤差で示した。随時血圧および脈拍数の推計学的有意差の検定には一元配置分散分析と Duncan の多重比較検定を用い、それ以外の検定には対応のある t 検定を用いた。統計学的有意水準は 5 % とした。

C. 研究結果

外来随時血圧は治療により徐々に低下し、治療 12 週後には収縮期血圧および拡張期血圧とも観察期に比し、有意に低下した。一方、脈拍数は治療前後で有意な変化を認めなかった。24 時間平均収縮期血圧値は観察期の 142.9 ± 3.5 mmHg より治療期には 138.4 ± 3.7 mmHg と有意に低下したが、24 時間平

均拡張期血圧値は低下傾向を認めるものの統計学的に有意ではなかった。また、24時間平均脈拍数、血圧値および脈拍数の変動係数、24時間平均HFおよびLF/HFは治療前後で変化しなかった。一方、血圧値および脈拍数の日内変動は観察期、治療期とも夜間に低下する変動パターンを認めた。血圧を1時間毎の平均値で比較すると、シルニジピン投与により10時から17時の昼間に有意な降圧を認めたものの夜間の降圧は明らかではなかった。脈拍数は9時および10時の朝服薬直後に一過性の軽度上昇を認めたが、その他の時間帯には治療前後で変化を認めなかった。交感神経活動の指標であるLF/HFは、昼間上昇し夜間低下する日内変動を、逆に、副交感神経活動の指標であるHFは、夜間睡眠時に上昇し、昼間活動時には低下する日内変動を示した。両者とも治療前後で全く変化を認めなかった。また、治療前後で、血計、血液化学および検尿に異常な変化あるいは有意な変化は認めなかった。

D. 考察

交感神経系あるいは副交感神経系の状態を経時的に、しかも非侵襲的に評価することは困難であることが多い。この問題を解決する目的で、最近用いられるようになった方法の一つが心拍変動のスペクトル解析である。心拍数は心臓へ至る交感神経および副交感神経の両者により制御され、心電図上の

R-R間隔の変動性を解析することにより自律神経活動を非侵襲的、連続的に評価する方法である。今回の研究では、従来の血圧日内変動の検査とともにこの心拍変動を24時間にわたり測定することにより、シルニジピンの自律神経系への影響を検討した。シルニジピンにより外来での随時血圧は徐々に低下したものの、随時脈拍数には変化を認めなかった。一方、血圧の日内変動はシルニジピン治療により昼間のピークの血圧を低下させるが、夜間血圧にはほとんど影響を与えず、脈拍数は血圧の低下に先立ち一過性に軽度増加するものの、24時間の平均値では有意な変化は認めなかった。血圧および脈拍数の変化の時間経過を考えると、この脈拍数の増加は、動脈圧受容体反射を介した反応であると考えられる。シルニジピン治療により、外来での随時血圧は十分に低下しているが、夜間の降圧は明らかでなく、このことが治療前後での24時間血圧平均値の下降が小さくなった原因であろう。一方、自律神経系への影響をHFおよびLF/HFを指標として検討したが、治療前後で全く変化を認めなかった。シルニジピンを用いた基礎的研究では、高血圧自然発症ラットの寒冷昇圧および血中ノルエピネフリンの上昇を抑えたと報告されている。さらに、そのメカニズムとして神経終末におけるN型カルシウムチャンネルの抑制が関与していると考えられている。今回、治療により交

感神経成分(LF/HF)の抑制こそ認めなかったものの、降圧にともなう LF/HF の上昇は認めなかった。カルシウム拮抗薬治療による心拍変動への影響を検討した報告はほとんどない。金田らのニフェジピン徐放錠を用いた成績によると、投与当日(投与急性期)には、明らかな LF/HF の上昇と HF の抑制を認め、慢性期(投与4週間後)にはこの効果はやや改善するものの、依然その傾向は残ると報告している。今回の検討では、長期治療前後で心拍変動に全く影響を認めず、ニフェジピン徐放錠とは、性質を異にすると考えられる。動物実験のみならず、本態性高血圧症患者においても自律神経に対する作用が、従来のカルシウム拮抗薬とは異なることが明らかである。今後、他のカルシウム拮抗薬との比較検討が必要であろう。最近に至るまで、カルシウム拮抗薬の有用性を示唆する疫学的成績はほとんど認めなかった。その理由の一つとして強力な血管拡張作用と急激な血圧低下に伴う反射性の交感神経緊張作用のため、特に虚血性心疾患に対して悪影響を及ぼすことが想定されてきた。中国で行われたSTONE(Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly)研究では、高齢高血圧患者に対するニフェジピン徐放錠治療により、脳卒中発症のみならず、全心血管事故も60%減少したと報告されている。さらに欧米で行われた Syst-Eur、あるいは HOT 研究などの最近の報告に

みるように、現在治療の主流である持続型カルシウム拮抗薬が高血圧患者の予後を改善することに異論はない。さらに、ジヒドロピリジン系の持続型カルシウム拮抗薬の中でも、その性格を異にするシルニジピンの臨床的位置づけを、今後より明らかにする必要があると思われる。

E. 結論

外来通院中の本態性高血圧症 11 例に対しシルニジピンを1日1回5~20 mg 経口投与し、血圧、脈拍数および心拍変動性の日内変動に及ぼす影響を検討した。1) 随時血圧は徐々に下降し、治療12週後には有意に低下した。一方、随時脈拍数には変化を認めなかった。2) 血圧の低下は主に昼間に認められ、夜間血圧にはほとんど影響しなかった。一方、脈拍数はシルニジピン内服直後一過性に軽度上昇したが、24時間の平均でみると治療前後で変化しなかった。3) 心拍変動性は HF および LF/HF とも治療前後で全く影響を受けなかった。以上より、シルニジピンは、カルシウム拮抗薬の中でも自律神経に対する影響が少ない降圧薬の一つであると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

① Matsumura K, Miura K, Takata Y, Kurokawa H, Kajiyama M, Abe I, et al:

Changes in blood pressure and heart rate variability during dental surgery. Am J Hypertens 11: 1376-1380, 1998.

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

② Setoguchi M, Onaka U, Abe I, et al: Comparative efficacies of a calcium antagonist and an alpha blocker in elderly hypertensive patients with stroke Clin Exp Hypertens 20(7): 763-774, 1998.

なし

③ 富永光裕、上野道雄、阿部 功、他: シンバスタチン長期投与と Quality of Life (QOL)、食事摂取量の相互関係－多施設疫学研究－. 臨床と研究 75: 1661-1671, 1998.

④ 松村 潔、大森 将、梶岡智子、福原正代、阿部 功、他: 本態性高血圧症患者の心機能および左室心筋重量に対するシルニジピンの影響. 臨床と研究 75: 2060-2063, 1998.

2. 学会発表

⑤ Fujishima S, Ohya Y, Nakamura Y, Onaka U, Abe I et al.: Troglitazone increases forearm blood flow in healthy volunteers. 17th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Amsterdam, 1998

⑥ Ohmori S, Matsumura K, Kajioka T, Abe I, et al: Prediction of left ventricular mass by ambulatory blood pressure and heart rate variability in essential hypertension. 17th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Amsterdam, 1998

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得