

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

老年者高血圧の治療と予後に関する研究

主任研究者 荻原俊男 大阪大学加齢医学教授

研究要旨：老年者高血圧は我が国死因の 2 位、3 位を占める心疾患、脳血管障害の最大の危険因子であるが、本症に対する薬物治療に対する我が国での長期介入試験は行われていない。本研究事業の初年度として全国 9 班員により持効型カルシウム拮抗薬 238 例、アンジオテンシンⅠ変換酵素阻害薬 250 例、利尿薬 174 例、およびアンジオテンシンⅡ受容体阻害薬 233 例の登録を終えた。現在 3 年間に渡る長期予後、副作用、維持率につき検討中である

分担研究者

日和田邦男・愛媛大学医学部第二内科・教授  
松本正幸・金沢医科大学老年病学・教授  
松岡博昭・濁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  
島田和幸・自治医科大学循環器内科・教授  
阿部 功・九州大学医学部第二内科・助教授  
金 承範・東京大学医学部加齢医学・助手

A. 研究目的

高血圧は、我国死因の 2 位、3 位を占める脳卒中、心臓病を含む全ての循環器疾患の最も重要な危険因子である。加齢とともに高血圧の有病率は著しく増加し、厚生省国民栄養調査によれば、世界保健機構/国際高血圧学会の高血圧診断基準である収縮期血圧 140 mmHg 以上あるいは拡張期血圧 90 mmHg 以上の同年齢に占める割合は、50 歳代で男女とも 60% を超え、70 歳以上では 70% を超えており、また受病率も全疾患を通じて第 1 位である。未曾有の高齢社会を迎える我国において本症は最も重要な治療対象疾患であり、その取り扱いは大きな社会的関心事となっている。後述する如く、欧米諸国においては老年者高血圧における脳卒中、心疾患の発症・死亡に対する降圧薬治療の有効性が多くの大規模介入試験により実証されている。欧米諸国に比して我が国においては心疾患の発症・死亡が少なくまた脳卒中の発症・死亡が多いこと、食塩摂取量が依然多いことなど生活習慣を異にすること、また降圧薬では利尿薬やβ遮断薬の使用頻度は少なく、逆にカルシウム拮抗薬やアンジオテンシン変換酵素阻害薬の使用頻度が高いことなど、本症の疾患啓

は欧米とは大いに異なり、本邦独自の老年者高血圧を対象とした大規模介入試験の必要性が強く唱えられている。本研究班が中核となり実施する老年者高血圧を対象とした予備的介入試験は、我が国の老年者高血圧における脳心血管疾患などの発症・死亡の軽減に対する降圧薬治療の有効性を明らかにするのみならず、我が国の老年者高血圧における治療対象年齢、至適降圧目標値、降圧薬の選択、臓器障害との関連、痴呆進展予防、あるいは発癌性との関連などを明らかにする。本研究によって得られる成果は、本格的な大規模介入試験への予備的資料として、我が国における老年者高血圧治療の指針を提示するとともに、老年者の死因に直結し、かつ寝たきりの原因疾患としても重要であるである脳卒中あるいは心血管疾患の発症予防における実質的な指標を提示し、本邦老年者の循環器疾患による死亡率の低下、要介護状態の軽減など、間近に迫った超高齢社会における医療、福祉の向上に資す。

B. 研究方法

班全体の課題として、本邦において老年者高血圧治療介入試験のパイロット試験を行い、本格的な大規模介入試験への予備的資料とする。すなわち 60 歳以上の老年者高血圧例に対し、① 持効性ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬（アムロジピン）、② アンジオテンシンⅠ変換酵素阻害薬（1 日 1 回型、エナラプリル、イミダプリル、テモカプリル等）③ 利尿薬（サイアザイド）、④ アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ロサルタン、カンサルタン）を各施設に振り分け、各参加施設毎に対象降圧薬群の背景が均等になるよう

例の登録を行い、3年間の経過観察を行う。脳心血管事故(event)の発症、死亡をprimary endpointとする。その他副作用、維持率を検討し、老年者高血圧に適した降圧薬の検討を行う。また至適到達血圧値につき、EWPHE研究で示されHOT研究では認められなかった過剰降圧に新規脳心血管合併症の増加すなわちJ型現象の有無につき、降圧薬群間の差異を検討する。さらに、登録例の既存合併症、臓器障害との関連、痴呆の進展に対する降圧薬治療の有効性についても解析する。また一部降圧薬の問題点として論議されている虚血性心疾患の増悪や出血、癌の発症に関して各降圧薬につき解析する。長期予後調査にあるいは班員個別臨床研究に参加登録を行う老年者(必要であれば家族にも)に対しては、当該調査の目的、内容につき十分な説明を行い、自由意志参加の原則を厳守するとともにインフォームドコンセントを得る。さらに、高血圧治療に関しては、「老年者高血圧の治療ガイドライン」に従って降圧薬を用いた治療を実施し、倫理面においても何ら問題になる内容ではない。

#### C. 研究結果

本研究事業の初年度として全国9班員により持効型カルシウム拮抗薬238例、アンジオテンシンI変換酵素阻害薬250例、利尿薬174例、およびアンジオテンシンII受容体阻害薬233例の登録を終えた。現在3年間に渡る長期予後、副作用、維持率につき検討中である。

#### D. 結論

本研究事業により得られる成果により老年者高血圧に適した降圧薬、年齢別至適到達血圧値、J型現象の有無、痴呆進展予防への効果、発癌の問題等につき明らかにする。

#### F. 研究発表

1. Kunio Hiwada, Toshio Ogihara, et al.: Guidelines for Hypertension in the Elderly -1999 Revised Version -. Hypertension Res 22: 231-259, 1999
2. 日和田邦男、荻原俊男 他：老年者の高血圧治療ガイドライン -1999年改訂版-、日本老年医学会雑誌 36: 576-603, 1999
3. 荻原 俊男：Ca拮抗薬、ACE阻害薬による老年者高血圧の治療：STOP HYPERTENSION-2 血圧 7: 178-179, 2000

4. 荻原 俊男 軽症および中等症高血圧疾患のQOLに及ぼすニプラジロールの長期投与調査。血圧 7: 195-207, 2000
5. Jin Yang, Toshio Ogihara, et al.: Prandipine enhances the action of nitric oxide released from endothelial cells. Hypertension 35: 82-85, 2000
6. Kohya Okaishi, Shigeto Morimoto, Toshio Ogihara, et al.: Reduction of risk of pneumonia associated with use of angiotensin I converting enzyme inhibitors in elderly inpatients American Journal of Hypertension 12 : 778-783, 1999
7. 荻原 俊男 高齢者高血圧—最近の話題 日本老年医学会雑誌 36: 620-622, 1999
8. 荻原俊男, 森本茂人, 他：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。脳心血管疾患および悪性疾患の発症・死亡について。日本老年医学会雑誌 36: 342-352, 1999
9. 荻原 俊男：高齢者高血圧における降圧薬の選択 2) Ca拮抗薬の使い方 Geriatric Medicine 37: 543-547, 1999

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

降圧薬アンジオテンシンⅠ変換酵素阻害薬の高齢者肺炎発症抑制効果

主任研究者 荻原俊男 大阪大学加齢医学教授

研究要旨： 降圧薬アンジオテンシンⅠ変換酵素（ACE）阻害薬の高齢者肺炎発症に対する効果につき、一年間の高齢者肺炎発症 55 例および 220 例の対照例において、既知の危険因子調査とともに検討した。肺炎発症に対して単項目で関与した痴呆、寝たきり、低アルブミン血症、肺疾患既往などの交絡因子補正後の ACE 阻害薬投与例の肺炎発症率は、降圧薬非投与例に比し 0.38（95%CI 0.15-0.97）と有意に抑制されていた

A. 研究目的

虚血性心疾患、脳血管障害など心血管疾患の重要な危険因子である高血圧の罹患率は高齢者で極めて高いが、アンジオテンシンⅠ変換酵素（ACE）阻害薬は、我が国において高齢者に対しても最も頻用されている降圧薬の一つである。しかし、ACE 阻害薬には空咳の副作用が知られている。一方、高齢者の肺炎は高齢者の直接死因の第一位を占め、特に脳血管障害例での嚥下性肺炎はしばしば致死的である。今回、ACE 阻害薬の副作用としての咳に着目し、本薬の肺炎予防効果につき調査した。

B. 研究方法

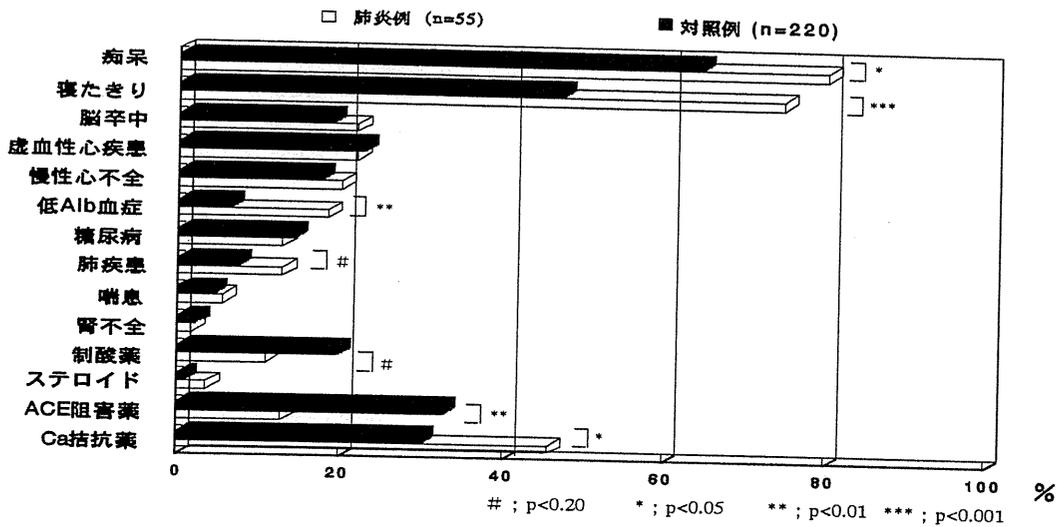
- 1) 対象例の選択： 対象例は 640 症の内科病床を有する老年病院における 65 歳以上の ACE 阻害薬投与例、カルシウム拮抗薬投与例、降圧薬非投与例に限った。肺炎例 1 例につき性および年齢（±2 歳以内）を適合させた 4 例の対照例を無作為に選択した。入院時既に肺炎を発症している例、他疾患による重症例、経管栄養例、手術後肺炎例などは除外した。
- 2) 肺炎の診断： 肺炎の診断は胸部 X 線写真および呼吸困難などの臨床症状により、CDC 基準に基づき診断した。
- 3) 調査項目： 高齢者肺炎発症の既知の危険因子である痴呆、寝たきり状態、脳血管障害、虚血性心疾患、慢性心不全、高血圧、低栄養（血清アルブミン値 < 3.0 g/dl）、糖尿病、肺疾患の既往、気管支喘息、腎不全（血清クレアチニン値 ≥ 2.0 mg/dl）、制酸薬投与、ステロイド投与につき調査した。
- 4) 統計解析： 肺炎群および対照群におけるそれぞれの調査項目単独の有意差については

カイ二乗テスト、Mann-Whitney の U テストにより検定した。それぞれの項目において有意差水準 0.2 未満の項目全て、および性、年齢を肺炎発症を従属変数とした多重ロジスティック解析に潜在的交絡因子として取り込んだ。また ACE 阻害薬については 1 日 1 回型の持効性薬群と 1 日 2 回以上型の短期作用薬群に分類し、それぞれの群におけるロジスティック回帰分析を行った。

C. 研究結果

- 1) 肺炎例・対照例： 同老人病棟における 1996 年 7 月から 1997 年 6 月の 1 年間の肺炎発症は 55 例（男 10 例、女 45 例、平均年齢 81.1+7.6 歳）であり、15 例が死亡した。この 55 例に対して計 220 例（男 40 例、女 180 例、平均年齢 81.1+7.7 歳）の性・年齢適合対照例を無作為に抽出した。
- 2) 肺炎に対する有意関与因子： 単項目解析で肺炎例および対照例間で有意差水準  $p < 0.2$  を示した項目のうち、肺炎例で多い項目は痴呆、寝たきり状態、低アルブミン血症、肺疾患既往、カルシウム拮抗薬投与であり、また肺炎例で少ない項目は ACE 阻害薬投与、制酸薬投与であった（図 1）。
- 3) 肺炎発症に対する ACE 阻害薬投与の独立関与性： 性、年齢、痴呆、寝たきり状態、低アルブミン血症、肺疾患の既往、カルシウム拮抗薬投与、ACE 阻害薬投与、制酸薬投与を全て交絡因子として、肺炎発症に対する独立関与性を検討した。降圧薬非投与群に比し、ACE 阻害薬投与群では、他の交絡因子の補正後も、肺炎発症は有意（ $p=0.044$ ）に低下しており、肺炎発症の相対危険率は 0.38 倍（95%信頼区間 0.15-0.97 倍）であった。一方、降圧薬非投与群に比し、カルシウム拮

図 1. 肺炎例・対象例における慢性疾患および投薬の比較



抗薬投与は、他の交絡因子補正後、肺炎発症の相対危険率は 1.84 倍 (95%信頼区間 0.89-3.78 倍) と上昇していたが、統計学的には有意でなかった (p=0.099) (図 2)。さらに、カルシウム拮抗薬投与群に比し、ACE 阻害薬投与群の肺炎発症の相対危険率は 0.26 倍 (95%信頼区間 0.89-3.78 倍) と有意 (p=0.0014) に低下していた。

4) 肺炎発症に対する ACE 阻害薬の作用時間型別の関与 : Mantel extension 解析による ACE 阻害薬の作用時間型別の肺炎発症

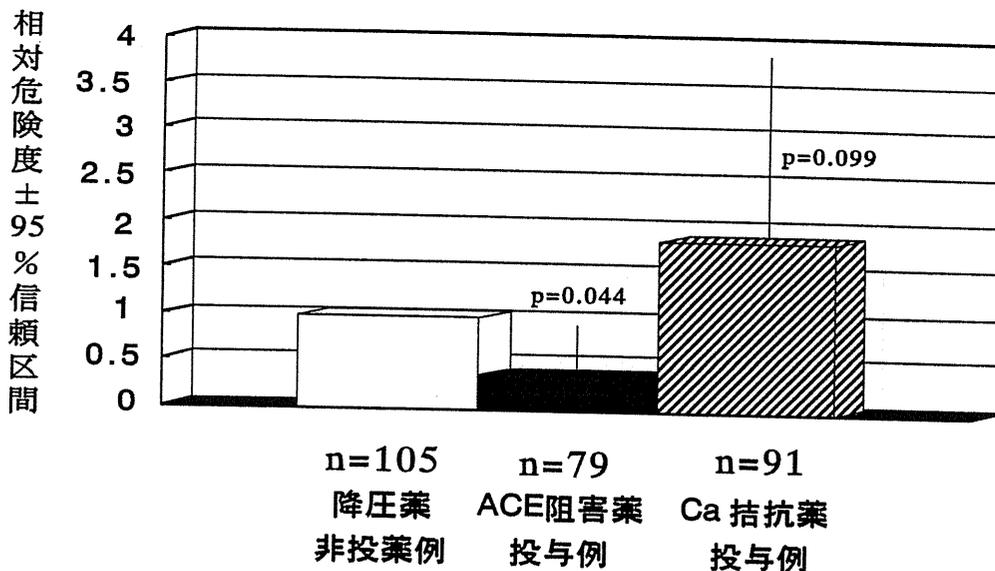
に対する効果は、1日1回投与型の持効性ACE阻害薬投与例では、1日2回乃至3回投与型のACE阻害薬に比し、肺炎発症を有意 (p=0.030) に抑制した。

5) 肺炎死亡に対する降圧薬の関与 : 15 例の肺炎死亡群と非肺炎群の間に、ACE 阻害薬投与 (p=0.288) およびカルシウム拮抗薬投与 (p=0.401) の頻度に有意差は無かった。

D. 考察

高齢者肺炎の特徴は誤嚥性肺炎が極めて多いことであり、また重篤化し易いことから高齢

図 2. ACE 阻害薬、Ca 拮抗薬投与の老年期肺炎に対する関与 : 多重ロジスティック回帰による潜在的交絡因子 (年齢、性、痴呆、寝たきり、低 Alb 血症、肺疾患、制酸薬投与) 補正後



者、特に要介護老人における最重要治療対象疾患の1つである。本症の治療は主に発症後の抗生物質の経静脈投与によるが、しばしば難治性で死に至る。また、治療が奏功する場合に於いても、抗生物質の頻回投与は高齢者の腎機能低下を加速する危険性をはらむとともに、メチシリン耐性ブドウ球菌に代表される耐性菌を作るなど医原性疾患をも発生させているのが現状である。高齢者肺炎の最重要要因は高齢者における咳反射の低下であり、この機作改善を目指した治療・予防法の検討は皆無である。

一方、ACE 阻害薬は降圧薬として既に広く高血圧治療に用いられており、我が国においてはカルシウム拮抗薬に次いで多用されている。また ACE 阻害薬は降圧降下が緩やかなことから高齢者においても医原性の梗塞性疾患を惹起することが少ないこと、組織 ACE を阻害し心肥大、動脈硬化を退縮させる作用を合わせ持つこと、さらに軽度腎機能障害の進行を遅らせることなどの付加的効果をも合わせ持つことが知られ、近年我が国においても、また欧米においてもその使用は増大している。この ACE 阻害薬は若年高血圧例ではその副作用の空咳により敬遠されがちであるが、本薬の咳嗽を治療・予防目的に用いられた例は無い。

今回の検討により、痴呆、寝たきり、低アルブミン血症などの既知の危険因子の影響を補正した後も、ACE 阻害薬投与を受けている高齢者では肺炎発症率が、降圧薬非投与高齢者に比し約三分の一近くまで、またカルシウム拮抗薬投与群に比し約四分の一にまで、低下することが明らかとなった。さらに、ACE 阻害薬の中では、SH 基を持たない 1 日 1 回投与型の持効性 ACE 阻害薬で、その効果が顕著であった。

前述のごとく、高齢者における肺炎の高率な発症には、加齢に伴う咳反射能、嚥下反射能の低下に基づく、顕性あるいは不顕性の誤嚥が大きな要因としてあげられる。ACE はアンジオテンシン I からアンジオテンシン II への生成を触媒するのみならず、咳反射・嚥下反射に重要であるブラジキニン、サブスタンス P の分解をも司ることから、ACE 阻害薬はおそらく気道におけるこれらの咳反射・嚥下反射に重要なこれらペプチドの量を増加させ、高齢者における肺炎発症を予防したと考えられる。

今回のケース・コントロールスタディで得

られた成果が、将来、より大規模なコホートスタディで確認されることが望まれるとともに、ACE 阻害薬の高齢者肺炎発症予防の詳細な機序解明が待たれる。

#### E. 結論

ACE 阻害薬は本邦において高齢者高血圧に最も頻用される降圧薬の一つであるが、本薬剤の副作用として知られる空咳の発現は、おそらく咳反射、嚥下反射の亢進を介して、高齢者肺炎の発症を抑制すると考えられ、高齢者高血圧例に対する本薬剤の副次作用として注目される。

#### F. 研究発表

1. Kunio Hiwada, Toshio Ogihara, et al.: Guidelines for Hypertension in the Elderly -1999 Revised Version -. Hypertension Res 22: 231-259, 1999
2. 日和田邦男、荻原俊男 他：老年者の高血圧治療ガイドライン -1999 年改訂版-。日本老年医学会雑誌 36: 576-603, 1999
3. 荻原 俊男：Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬による老年者高血圧の治療：STOP HYPERTENSION-2 血圧 7: 178-179, 2000
4. 荻原 俊男軽症および中等症高血圧疾患の QOL に及ぼすニプラジロールの長期投与調査。血圧 7: 195-207, 2000
5. Jin Yang, Toshio Ogihara, et al.: Prandipine enhances the action of nitric oxide released from endothelial cells. Hypertension 35: 82-85, 2000
6. Kohya Okaishi, Shigeto Morimoto, Toshio Ogihara, et al.: Reduction of risk of pneumonia associated with use of angiotensin I converting enzyme inhibitors in elderly inpatients American Journal of Hypertension 12 : 778-783, 1999
7. 荻原 俊男 高齢者高血圧—最近の話題 日本老年医学会雑誌 36: 620-622, 1999
8. 荻原俊男, 森本茂人, 他：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。脳心血管疾患および悪性疾患の発症・死亡について。日本老年医学会雑誌 36: 342-352, 1999
9. 荻原 俊男：高齢者高血圧における降圧薬の選択 2) Ca 拮抗薬の使い方 Geriatric Medicine 37: 543-547, 1999

## 頸動脈硬化と臓器障害

分担研究者 日和田邦男 愛媛大学医学部第二内科教授

### 研究要旨

老年者高血圧の治療と長期予後に関する研究のための分担研究として、老年者高血圧患者に高頻度に認められる頸動脈硬化と高血圧性臓器障害との関連を検討した。高血圧患者では正常血圧者と比べて、頸動脈内径は拡大し、最大および平均血流速度が低下することにより、血管壁局所におけるシアストレスが低下しており、このことが頸動脈壁肥厚あるいは動脈硬化性プラークといった頸動脈硬化性病変の進展に深く関与していることを明らかにした。

#### A. 研究目的

欧米においては既に、老年者高血圧患者を対象とした多くの大規模介入試験が行われ、老年者においても降圧療法の重要性が実証されている。一方、わが国においては人種差や生活様式、あるいは疾病構造などが欧米とは異なっており、本邦独自の老年者を対象とした大規模介入試験の必要性が強く唱えられている。そこで、本邦における老年者高血圧の治療と予後に関する研究を行うにあたり、老年者高血圧患者における心血管系疾患を中心とした各種病態からみた長期予後に関する研究の一端として、老年者高血圧患者に比較的高頻度に認められる頸動脈硬化と高血圧性臓器障害の進展との関連を検討し報告する。

#### B. 研究方法

対象は当科に入院した高血圧患者 (HT 群) 55 名と、対照として他疾患で入院し年齢・性を一致させた正常血圧患者 (NT 群) 23 名とした。全例に対して頸動脈エコーを施行し、動脈硬化性プラーク数や内膜-中膜厚 (IMT)、収縮期および拡張期内径 (IDs および IDd) を求めた。さらにドップラー法を用い、収縮期最大血流速度 (Vp) と平均血流速度 (Vm) を求めた。また、採血により別個に求めた血液粘度 ( $\eta$ ) の値から、最大および平均シアストレス (SSp および SSm) をそれぞれ算出した。

#### C. 研究結果

##### 臨床的所見の比較

NT 群および HT 群における男/女比と平均年齢は、それぞれ 15/8 および 38/17 と  $57 \pm 11$  歳および  $59 \pm 11$  歳であり、両群間に有意差を認めなかった。また、血圧値 (SBP および DBP) ならびに肥満係数 (BMI) に関しては HT 群で有意に高値を示したが、高脂血症や糖尿病合併率には両群間に明らかな差を認めなかった。

##### 頸動脈における各指標の比較

IMT およびプラーク数、IDs、IDd 値は HT 群で有意に高値を示した。これに対して、血流速度 (Vp および Vm) とシアストレス (SSp および SSm) は

NT 群に比べ HT 群で有意に低値を示し、血液粘度に差を認めなかった。

##### シアストレスの指標と IMT との相関

全対象者 78 名において、最大および平均シアストレス (SSp および SSm) は IMT との間にそれぞれ  $r = -0.429$ ,  $p < 0.0001$  および  $r = -0.491$ ,  $p < 0.0001$  と有意な負の相関を認めた。

##### シアストレスの指標とプラーク数との相関

全対象者において、最大および平均シアストレス (SSp および SSm) はプラーク数とそれぞれ  $r = -0.371$ ,  $p < 0.008$  および  $r = -0.421$ ,  $p = 0.001$  と有意な負の相関を認めた。

#### D. 考察

今回の成績では、高血圧患者では正常血圧者と比較すると、頸動脈内径は拡大し、それに伴い頸動脈血流速度は有意に減少していた。このことは、血液粘度が両群間で等しいことから考え、高血圧患者では収縮期最大および平均シアストレスが有意に低下することを意味し、高血圧患者における頸動脈壁の特性をはじめて定量的に評価した成績であり注目に値する。

さらに、血管の局所的な指標であるシアストレスと、頸動脈の構造変化を示す指標である IMT やプラーク数との関係を検討した結果、シアストレスは IMT あるいはプラーク数との間に有意な負の相関を認めたことから、頸動脈壁局所におけるシアストレスは高血圧患者における臓器障害の程度を直接的に反映する指標であることが明らかになった。

高血圧における頸動脈肥厚あるいは動脈硬化性病変の初期には、傷害部位における ICAM-1 や VCAM-1 といった各種接着分子の誘導と、これを介するリンパ球の内皮細胞への付着が重要な役割を演じていることが知られており、シアストレスの増加によりこれらの接着分子の発現が抑制されリンパ球の付着が阻害されることが報告されている。従って、今回我々の示した成績は、高血圧患者における頸動脈の血流速度の減少とそれに伴うシアストレスの低下が、血管壁局所における接着分子の発現を高めることによって動脈硬化性病変の発症・進展を促

進させる可能性を示唆している。さらに、近年シアストレスが、接着分子以外の PDGF や TGF $\beta$ 、NO といった血管作動性物質の遺伝子発現を調節することも知られており、シアストレスによるこれらの因子の発現調節が血管リモデリングの進展に深く関与している可能性も示唆される。

今回の研究によって、頸動脈硬化病変が高血圧性臓器障害の程度を表す1つの簡便な指標と成りうることを明らかにした。また、今回の研究の対象者は、平均年齢で約 60 歳と比較的高く、老年者を多く含んでいることから、頸動脈硬化を各種指標により評価することで、老年者高血圧患者における臓器障害の1つの特徴を表すことができるものと思われ、今後、さらに年齢別の検討などを加える必要があるものと考えられた。

#### E. 結論

高血圧患者では、頸動脈内径の拡大とそれに伴う頸動脈血流速度の低下を認めた。さらに、その結果に起因すると思われる血管壁局所におけるシアストレスの変化が、頸動脈肥厚あるいは動脈硬化性病変といった血管壁の構造変化や臓器障害の程度と直接的に関連するものと考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Y. Jiang, K. Kohara, K. Hiwada: Low wall shear stress contributes to atherosclerosis of the carotid artery in hypertensive patients. *Hypertens Res* 1999;22:203-207.

共同研究者

北見 裕 愛媛大学医学部第二内科助手

## 遺伝子多型と予後

慢性血液透析患者の生命予後と心血管疾患の発生に関する因子の検討

分担研究者 松岡博昭 獨協医科大学循環器内科教授

### 研究要旨

慢性血液透析患者534例を対象として、死亡や心血管事故の発生につき1年間の追跡調査を行い、背景因子、身体所見やACE遺伝子型を含む検査所見との関係を検討した。1年間で37例が死亡し、うち15例が脳卒中や心筋梗塞などの心血管疾患によるものであった。非致死性の心血管事故の発生は53件であった。死亡に関係する因子としては、高年齢、非飲酒、体重指数低値、体重増加低値、心電図異常、胸部X線心胸郭比高値、血清アルブミン低値、血液尿素窒素低値、血清Na低値、血清K低値など有意であった。心血管疾患の発症については、高年齢、糖尿病、心電図異常、胸部X線心胸郭比高値、血液尿素窒素低値、血清Na低値などに加えACE遺伝子型Dアレルが有意な危険因子であった。透析患者の短期的な生命予後については、食事摂取が良好に保たれていることが重要であると思われた。心血管疾患の発症に対しては、高年齢、糖尿病などの既知の危険因子に加え、ACE遺伝子型Dアレルの存在が寄与することが推測された。

### A. 研究目的

近年、循環器病の領域においては、降圧治療や各種のインターベンション技術の進歩により、脳卒中や冠動脈疾患による死亡率は抑制される傾向を示しているが、その反面、心不全や末期腎不全の発生率が増加している。また、平均寿命の延長に伴い、循環器疾患患者の年齢も高齢化しつつある。透析療法を必要とする末期腎不全患者の平均年齢も年々高くなっており、透析患者の生命予後を大きく左右する心血管疾患の管理は、今後ますます重要性が増す問題であると思われる。透析患者において心血管疾患の発生を抑制するためには、リスクの高い集団に対し集中的な介入を行なうのが効果的であり、そのためには心血管系のリスクとなる因子を的確に同定することが必要である。本研究においては、透析患者を前向きに追跡調査することにより、生命予後や心血管疾患の発生に寄与する因子を検討した。

### B. 研究方法

1998年1月1日の時点で、栃木県内の9施設において安定した維持血液透析下にある外来透析患者534例を対象として登録し、1年間の追跡調査を行なった。登録時に、年齢、性、腎不全の原疾患、既存合併症、喫煙・飲酒習慣などの背景因子および身長、ドライウエイト、体重増加、血圧、脈拍数などの身体所見を調査した。血圧および脈拍数は透析開始前に臥位安静にて測定した値の2週間の平均値を用いた。透析間の体重増加も2週間の値を平均して用いた。

一般検査として胸部X線心胸郭比、心電図所見、血算、血液生化学の他に、血清β2ミクログロブリン濃度、血漿アンジオテンシンII (Ang II) 濃度の測定およびACE遺伝子型の決定を行なった。血漿Ang II濃度は、透析前臥位安静時に前腕内シャントの静脈側穿刺時に採血し、直ちに冷

却遠心分離した血漿にて、SRL社製の2抗体法のRIAによるキットを用い測定した。ACE遺伝子型は、末梢白血球より抽出したゲノムDNAをテンプレートとして、Rigatらの方法に従ってPCRを行ない、増幅されたDNAフラグメントを2%アガロースを用いた電気泳動にて分離し、II, ID, DDの遺伝子型を決定した。DD型の判定はIアレルに特異的なPCRによる確認の後に行なった。

調査開始1年後の1999年1月に、調査期間中の死亡や合併症の発生状況に関し調査を行なった。死因や合併症の診断は全例、診療録の記載に基づいて判定した。

本研究は、ヘルシンキ宣言（1996年、サマセット改訂）の精神に基づき、研究対象者よりインフォームドコンセントを得て行なわれた。

データは平均±標準偏差で示した。各種の因子とイベントとの関係はロジスティック回帰分析にて解析した。イベントの発生頻度の群間比較には $\chi^2$ 検定を用いた。p<0.05をもって統計学的に有意であると判定した。

### C. 研究結果

対象とした透析患者は男性314例、女性220例で、年齢は $57 \pm 12$ 才であった。腎不全の原疾患は、慢性糸球体腎炎343例、糖尿病性腎症141例、多発性嚢胞腎23例、慢性腎盂腎炎8例、腎硬化症7例、膠原病7例、その他5例と概ねわが国における現況を反映する頻度を示した。透析継続年数は $7.5 \pm 6.1$ 年、身長と体重から計算した体重指数は $20.7 \pm 2.8 \text{ kg/m}^2$ であった。186例が喫煙習慣を有し、116例は飲酒習慣を有していた。各回の透析開始前に測定された血圧の平均は $155 \pm 20 / 81 \pm 8 \text{ mmHg}$ と特に収縮期の値が高値を呈した。同時に測定した脈拍数の平均は $76 \pm 8 / \text{分}$ であった。利尿薬以外の降圧薬の服用あるいは $150 / 90 \text{ mmHg}$ 以上の高血圧は、438例(82.0%)と高頻度に認められた。また、登録時に高血圧

以外の循環器合併症を有する症例が172例あり、その内訳は脳血管障害40例、虚血性心疾患42例、心臓弁膜症および心不全64例、末梢血管疾患18例、不整脈82例であった。

1年間の調査期間中に37例が死亡した。死因は脳血管障害6例、心筋梗塞5例、心不全2例、動脈疾患1例、不整脈1例、悪性腫瘍5例、感染症11例、消化管出血4例、呼吸不全2例であり、心血管疾患や感染症による死亡が多く認められた。

表1に各種の調査項目の中でロジスティック回帰分析により、死亡と有意な関係を示したものを列挙する。背景因子の中では高年齢、循環器合併症の存在、非飲酒、身体所見の中では体重指数低値、体重増加低値などが有意に死亡と関係した。これに対し、性、原疾患、透析年数、喫煙習慣や血圧、脈拍数などは死亡と有意な関係を示さなかった。検査所見では、心胸郭比高値や心電図上の不整脈および左室肥大所見が死亡と関係し、血清アルブミン低値、血液尿素窒素低値、血清クレアチニン濃度低値、血清Na低値、血清K高値などが死亡と強い関係を示した。肝酵素の上昇や血清リン低値なども死亡と有意な関係を示したが、血中ヘモグロビン濃度、ヘマトクリットや血清Caは死亡と関係しなかった。ACE遺伝子型は死亡と有意な関係がなかったが、血漿Ang II濃度高値は死亡と有意に関係する因子であった。

1年間の調査期間中における非致死性の心血管疾患の発生は53件であった。その内訳は、脳血管障害7例、虚血性心疾患12例、動脈疾患10例、不整脈15例、心不全9例である。これに、脳血管障害、心筋梗塞、心不全、動脈疾患、不整脈により死亡した15例を加えた68例を心血管イベント発生例とした。

表2にロジスティック回帰分析にて心血管イベントの発生と有意な関係を示した調査項目を一覧する。背景因子の中で、高年齢、糖尿病、循環器合併症の存在は心血管イベントと有意に関係したが、透析継続年数は短い方が心血管イベントの発生が多かった。心電図上の左室肥大所見と心血管イベントの関係は有意ではなかったが、不整脈や心胸郭比高値は心血管イベントと関係した。また、血液尿素窒素、血清クレアチニン、血清Na、K、Caなどの低値は心血管イベントの発生と有意な関係を示した。血清β2ミクログロブリンは低値である方が心血管イベントの発生が多く、血漿Ang IIは心血管イベントと有意な関係を示さなかったが、ACE遺伝子型のDアレルの存在は心血管イベントの発生と有意に関係する因子であった。

表3は死亡および心血管イベントの発生に及ぼす年齢の影響を比較したものであるが、65才以上の群では65才以下の群に比べて、死亡率は4.1倍、心血管イベントの発生率は2.1倍であった。次に、死亡および心血管イベントの発生を糖尿病の有無により比較すると(表4)、糖尿病群では非糖尿病群に比べ、死亡率に有意差は認められなかったが、心血管イベントの発生率は3.3倍であった。表5は、登録時に高血圧以外

の循環器合併症があった群の死亡、心血管イベントを循環器合併症がなかった群と比較したものであるが、循環器合併症の既存により、死亡率は2.8倍、心血管イベントの発生率は3.2倍に増加した。ACE遺伝子型は、対象透析患者の死亡率には影響を与えなかったが、心血管イベントの発生はDアレルの存在により有意に増加していた(表6)。

#### D. 考察

本研究において調査した項目の中で、高齢や既存循環器合併症は死亡と強く関係し、高齢化する透析患者における循環器疾患の管理が生命予後を改善する上で重要な課題であることが窺われる。糖尿病性腎症を原疾患とする透析患者の予後は不良であるとされるが、本研究の対象例では糖尿病群の死亡率は非糖尿病群の1.3倍に過ぎず、有意な差は認められなかった。しかし、心血管イベントの発生は糖尿病群で3.3倍多く、より長期的な予後については不良である可能性が考えられる。心血管系および呼吸器系においては主要な危険因子である喫煙は、本研究においては死亡や心血管イベントの発生と有意な関係を示さなかった。一方、飲酒に関してはむしろ飲酒習慣のない群の方が死亡が多かった。また、体重指数、体重増加、血液尿素窒素、血清クレアチニン、血清K、血清リンなども高値の場合に死亡率が低く、これらのことを考えあわせると、食事摂取が良好で運動能や筋肉量が保たれており、嗜好品の消費など生活の活動性が高いことが、良好な生命予後と関係すると推測される。

高血圧も心血管系の主要な危険因子の一つであるが、本研究においては死亡、心血管イベントのいずれとも有意な関係を認めなかった。これには、高血圧が脳血管障害をはじめとする心血管疾患のリスクである反面、逆に心機能不全の存在によりもたらされる低血圧も予後不良のリスクを反映する可能性があることが関係すると思われる。また、死亡、心血管イベントのいずれについても高年齢が危険因子として強い関係を示し、高齢者における循環器疾患の管理が、透析患者の予後改善を考える上で、重要な問題であると思われる。65才以上の高齢透析患者において心血管イベントの発生に有意に関係する因子としては、糖尿病、循環器合併症の既存、ACE遺伝子型のDアレル、血清Ca低値などがあげられ、ACE遺伝子型は、高齢者においても心血管疾患のリスクを評価する上で考慮されるべき因子であると考えられた。血清Caと心血管イベントの関係については、どのような機序が介在するのか今後さらなる検討を要する課題である。

レニン-アンジオテンシン系の中でAng IIは血管平滑筋収縮やアルドステロン分泌刺激などの著明な生理活性をもつ昇圧物質であるが、本研究の対象群では血漿Ang IIの高値と死亡の間には有意な関係が認められた。個々の症例を検討すると特に血漿Ang IIが著明に高値を呈するような症

例において高頻度に死亡が発生しており、おそらくは透析中の血圧低下や心不全など循環動態が不安定でレニン-アンジオテンシン系が亢進していることが関与すると思われる。また、本研究で対象とした透析患者においてはACE遺伝子型により血漿Ang II濃度に違いは認められず、既報の健常人や冠動脈疾患患者を対象とした成績と同様であった。ACE遺伝子型は血清ACE活性に影響することが示されているが、我々の成績では循環血液中において血漿Ang II濃度はACE活性よりもレニン活性と強く相関し、Ang II産生の律速段階がレニン活性に依存すると推測される。

## E. 結論

慢性血液透析患者においては、食事摂取が良好に保たれ生活の活動性が高いことが生命予後に大きな影響を与え、特に高齢で循環器疾患の既往を有する場合にはリスクが大きいと思われる。心血管疾患の発症については、高齢、糖尿病などの既知の危険因子に加え、ACE遺伝子型Dアレルの存在が寄与することが推測された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

①太尾泰雄、石光俊彦、小川吉一、寺西 恵、松岡博昭：慢性血液透析患者の予後とACE遺伝子多型性の関連。透析会誌 1999；32(6)：997-1003。

②石光俊彦、伊藤 致、太尾泰雄、中村美貴、寺西 恵、南 順一、高橋正樹、小野英彦、松岡博昭、高木和俊、中野智文、小暮洋暉、麻野和宏、藤林孝司：慢性血液透析患者における不明熱の原因として2つの疾患が診断された1例。獨協医学会誌 1999；26(1)：203-208。

③Minami J, Ishimitsu T, Matsuoka H : Effects of smoking cessation on blood pressure and heart rate variability in habitual smokers. Hypertension 1999；33：586-590。

④Teranishi M, Ono H, Ishimitsu T, Matsuoka H : Insertion/deletion angiotensin converting enzyme gene polymorphism affects the microvascular structure of the kidney in patients with nondiabetic renal disease. J Hypertens 1999；17：351-356。

⑤Hiwada K, Ogihara T, Matsumoto M, Matsuoka H, Takishita S, Shimamoto K, Toba K, Abe I, Kohara K, Morimoto S, Mikami H, Iwai K, Takasaki M, Kawano Y, Higashiura K, Kozaki K, Eto M, Fujishima M : Guidelines for Hypertension in the Elderly.—1999 Revised Version—. Hypertens Res 1999；22：231-259。

### 2. 学会発表

①石光俊彦、伊藤 致、太尾泰雄、中村美貴、南 順一、寺西 恵、鷹嘴徳子、高橋正樹、小野英彦、八木 繁、松岡博昭：慢性血液透析患者における不明熱の原因として2つの疾患が診断された1例。第44回日本透析医学会、1999。

②塚田高樹、石光俊彦、小川吉一、南 順一、

寺西 恵、中村美貴、鷹嘴徳子、太尾泰雄、小野英彦、松岡博昭：糖尿病性腎症におけるアドレノメデュリン遺伝子近傍マイクロサテライト多型の解析。第42回日本腎臓学会学術集会、1999。

③原すおみ、堀中繁夫、土谷範昭、矢部彰久、浅川 洋、八木 博、森 陽祐、坪光雄介、松岡博昭、岡村吉隆、望月吉彦：虚血性心疾患を有する透析患者の治療方針とその予後。第47回日本心臓病学会学術集会、1999。

④錦見俊雄、堀尾武史、神本有美、吉原史樹、稲永 隆、河野雄平、瀧下修一、松岡博昭、寒川賢治：本態性高血圧 (HT) および慢性腎不全患者 (CRF) の血中および尿中アドレノメデュリン (AM) の分子型の病態生理学的意義、分泌および代謝。第3回日本心血管内分泌代謝学会、1999。

⑤寺西 恵、小野英彦、齊藤真由美、中村美貴、鷹嘴徳子、松岡博昭、石光俊彦、富田茂樹、上田善彦、藤盛孝博：当院腎生検症例における腎内小葉間動脈壁肥厚とACE遺伝子多型との検討。第27回獨協医学会、1999。

### 共同研究者

石光 俊彦 獨協医科大学循環器内科助教授

表1. ロジスティック回帰分析による背景因子、身体所見および検査データと死亡との関係。

	P値	オッズ比の95%信頼区間
年齢	<0.001	1.050-1.125
循環器合併症の存在	<0.001	1.433-2.878
飲酒	0.037	0.036-0.905
体重指数	<0.001	0.678-0.899
体重増加	<0.001	0.331-0.712
胸部X線心胸郭比	<0.001	1.043-1.168
心電図上の左室肥大	0.038	1.042-4.060
心電図上の不整脈	0.004	1.488-7.572
GOT	0.018	1.004-1.035
GPT	0.041	1.001-1.034
血清アルブミン	<0.001	0.107-0.433
血液尿素窒素	0.001	0.953-0.988
血清クレアチニン濃度	<0.001	0.619-0.819
血清Na	<0.001	0.798-0.941
血清K	<0.001	0.329-0.751
血清リン	0.010	0.605-0.935
血漿アンジオテンシンII濃度	0.010	1.004-1.033

表2. ロジスティック回帰分析による背景因子、身体所見および検査データと心血管イベントの発生との関係。

	P値	オッズ比の95%信頼区間
年齢	<0.001	1.024-1.074
糖尿病	<0.001	1.908-5.454
循環器合併症の存在	<0.001	1.462-2.654
透析年数	0.018	0.899-0.990
胸部X線心胸郭比	0.049	1.002-1.094
心電図上の不整脈	0.038	1.040-4.428
血液尿素窒素	0.004	0.961-0.989
血清クレアチニン濃度	0.006	0.795-0.963
血清Na	<0.001	0.831-0.949
血清K	0.034	0.528-0.976
血清Ca	0.013	0.575-0.939
血清β2ミクログロブリン	0.026	0.935-0.995
ACE遺伝子型	0.027	1.048-2.247

表3. 年齢による死亡および心血管イベント発生への影響.

	65才以上 (n=152)	65才未満 (n=382)
死亡	23 (15.1%)	14 (3.7%)
	$\chi^2=22.17, p<0.001$	
心血管イベント	31 (20.4%)	37 (9.7%)
	$\chi^2=11.22, p<0.001$	

表4. 腎不全の原疾患による死亡および心血管イベント発生への影響.

	糖尿病 (n=141)	非糖尿病 (n=393)
死亡	12 (8.5%)	25 (6.4%)
	N. S.	
心血管イベント	37 (26.2%)	31 (7.9%)
	$\chi^2=31.45, p<0.001$	

表5. 既存循環器合併症の有無による死亡および心血管イベント発生への影響.

	循環器合併症 (+) (n=172)	循環器合併症 (-) (n=362)
死亡	21 (12.2%)	16 (4.4%)
	$\chi^2=10.97, p<0.001$	
心血管イベント	41 (23.8%)	27 (7.5%)
	$\chi^2=28.15, p<0.001$	

表6. ACE遺伝子型による死亡および心血管イベント発生への影響.

	II (n=208)	ID (n=245)	DD (n=81)
死亡	16 (7.7%)	17 (6.9%)	4 (4.9%)
	N. S.		
心血管イベント	17 (8.2%)	36 (14.7%)	15 (18.5%)
	$\chi^2=11.22, p<0.001$		

## 高血圧による心筋傷害の発症機序

研究者：松本正幸 金沢医科大学老年病科

研究要旨：圧負荷が心筋肥大を引き起こす細胞内情報伝達経路として、核骨格の構造変化と遺伝子との直接相互作用を考えた。そのための基礎研究として、(1) 非包埋電顕で心筋核骨格の立体構造を観察し、(2) 生化学的に抽出した核骨格成分と遺伝子プロモーターとの結合能をサウスウエスタン法で検索した。

### A. 研究目的

高血圧により後負荷のかかった左心室は心筋細胞肥大を通じて左室肥大という適応反応を行う。更に高血圧の持続により、適応が破綻し、心筋細胞死、線維化と共に心不全が引き起こされる。この適応と破綻という心筋傷害発症機序に対し多くの研究がなされてきたが、最初細胞が圧負荷を感知するしくみは不明である。本研究は細胞骨格と核骨格という細胞内網目状構造が直接に圧を感知し、ゆがみなどの形態変化を生ずることによって乗っているクロマチンの構造変化を引き起こすという仮説に立ち、証明のための基礎実験をおこなった。

### B. 研究方法

#### (1) 形態学的方法

核骨格の3次元立体構造をグローバルに描出するため、非包埋電顕観察を行った。ラット心筋組織を界面活性剤、ヌクレアーゼ、塩で抽出して、細胞骨格・核骨格を残した。一旦可逆性包埋剤に包埋、超薄切した後、これを溶出し、臨界点乾燥し、透過電顕にかけた。

#### (2) 生化学的方法

ラット心筋組織から核を採取し、界面活性剤、塩、ヌクレアーゼにより、心筋核

骨格を抽出、SDS-PAGE 電気泳動により構成蛋白を分離した。この中で肥大刺激時の遺伝子発現調節に関わる蛋白を同定するため、早期に発現増加するとわかっているペプチド (BNP) 遺伝子のプロモーターに着目、これに結合するものを検索した。方法は電気泳動をフィルターに転写、<sup>32</sup>Pラベルしたプロモーターをプローブとして、結合反応を行った (サウスウエスタン法)。

### C. 研究結果

#### 1. 形態

界面活性剤 (1% Triton X-100) の投与で、細胞質・核が透過され、電顕で重なりあう無数のフィラメントの網状構造の上に塊状にクロマチンや核小体が結合している像が得られた。更にDNase, RNase で分解・溶出することで核膜の裏打ち構造と核内のフィラメント構造が残存していた。

#### 2. 生化学

抽出した核骨格構成蛋白はSDS-PAGEで分離しえた。BNPプロモーターと反応させ、洗浄した後のオートラジオグラフィでは、120kDaをはじめいくつかの特異的バンドが認められた。ちなみに対照として行った肝臓核骨格との反応ではこれらのバンドは見られなかったことから

組織特異性があると思われた。

#### D. 考察

試料を可逆的に包埋し非包埋状態で臨界点乾燥し観察することは、3次元立体構造を描出するには強力な方法となりうることがわかった。またある核骨格蛋白がプロモーターに結合しうることから転写制御をする可能性も考えられた。今後は、高血圧ラットや大動脈狭窄圧負荷心肥大モデルでの核骨格の形態変化の検索、核骨格蛋白のプロモーターとの生化学的結合状態の変化を検討する予定である。更に結合蛋白のアミノ酸配列を決め、クローニングする計画である。他の研究では、心筋と同様力学的負荷に適応反応する骨芽細胞で核骨格が特異プロモーター上での転写微小環境作りをする説が唱えられており、興味深い。

#### E. 結論

心筋核骨格の3次元形態を電顕で描出した。核骨格蛋白を抽出し、BNPプロモーターとの結合をサウスウエスタン法で検索した結果、数種類の結合蛋白が認められた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

(1) Kimura Y, Matsumoto M, Iwai K, Muneira J, Hattori H, Hoshino T, Yamada K, Kawanishi K, Tsuchiya H: Impaired endothelial function in hypertensive elderly patients evaluated by high resolution ultrasonography. *Can J Cardiol*, 15:563-568, 1999

(2) Hiwada K, Ogihara T, Matsumoto M, Matsuoka H, Takishita S, Shimamoto K, Toba K, Abe I, Kohara K, Morimoto S, Mikami H, Iwai K, Takasaki M, Kawano Y, Higashura K,

Kozaki K, Eto M and Fujishima M:

Guidelines for hypertension in the elderly- 1999 revised version- *Hypertens Res* 22(4) 231-259, 1999

(3) 宮内英二、松本正幸、木村康宏、宗平純一、高崎幹裕、槻尾義昭、土屋博、河西研一、山田和彦、星野智子、服部英幸、岩井邦充、村井裕：老年者本態性高血圧患者における塩酸アロチノロールの臨床効果および腎機能に及ぼす影響の検討。日本老年医学会雑誌、36:542-546, 1999

(4) 日和田邦男、松本正幸、岩井邦充、高崎幹裕他：老年者の高血圧治療ガイドライン1999年改訂版（厚生省長寿科学総合研究）老年者高血圧の治療指針（改訂版）13-58, 先端医学社, 1999

(5) 荻原俊男、松本正幸他：わが国における老年者高血圧の治療指針に関する検討。老年者高血圧の治療指針（改訂版）60-68, 先端医学社, 1999

(6) 日和田邦男、松本正幸他：老年者高血圧治療方針に関する検討（第2報）—老年者高血圧の治療ガイドラインに対するアンケート調査から—老年者高血圧の治療指針（改訂版）68-75, 先端医学社, 1999

(7) 荻原俊男、松本正幸、宗平純一他：降圧薬療法中の老年者高血圧患者の予後調査—長寿科学総合研究班共同研究—老年者高血圧の治療指針（改訂版）76-83, 先端医学社, 1999

(8) 荻原俊男、松本正幸、高崎幹裕、宗平純一他：降圧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—脳血管疾患および悪性疾患の発症・死亡について—老年者高血圧

の治療指針（改訂版）84-96, 先端医学社, 1999

（9）松本正幸、高崎幹裕、岩井邦充、山田和彦：老年高血圧患者の心形態と機能。老年者高血圧の治療指針（改訂版）153-160, 先端医学社, 1999

（10）松本正幸、河西研一、星野智子：老年者高血圧の非薬物療法。老年者高血圧の治療指針(改訂版)220-225, 1999

（11）松本正幸、岩井邦充、河西研一 高齢者疾患の診断と治療－高齢者における心不全の原因と治療。モダンフィジシャン、19:693-697, 1999

（12）松本正幸：老年者高血圧の治療と $\alpha$ 遮断薬の評価。Progress in Medicine 19: 7-10, 1999

## 2. 学会発表

（1）河西研一、松本正幸、他：高齢者虚血性心疾患に対する保存的治療の検討 第20回金沢医科大学循環器談話会、1999年2月、金沢

（2）河西研一、松本正幸、他：動脈硬化進展に対する内因性オピオイドの役割 ラット大動脈内膜擦過モデルを用いて。第93回日本循環器学会北陸地方会、1999年2月、金沢

（3）小原克彦、松本正幸、他：老年者高血圧の長期予後：降圧薬治療の効果。第41回日本老年医学会学術集会、1999年6月、京都

（4）星野智子、松本正幸、他：高度冠動脈硬化病変にRotabulator治療が奏功した糖尿病の一例。第33回金沢冠血管談話会、1999年7月、金沢

（5）村井裕、松本正幸、他：内科的治療が奏功した後期高齢左肺動脈主幹部塞栓症の一例。第71回中部地区老年医学

談話会、2000年2月、名古屋

（6）岩井邦充、松本正幸他：心筋核骨格による遺伝子発現制御機構の研究。平成11年度金沢医科大学プロジェクト研究発表会集会、2000年2月、金沢

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

インスリン抵抗性の老年者高血圧性合併症に及ぼす影響の詳細解析

(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)

インスリン抵抗性の老年者高血圧性合併症に及ぼす影響を解析する為、インスリン感受性と加齢との関連、および高インスリン血症による各種昇圧機転の加齢による影響を検討した。その結果、正常血圧者では若年期にインスリン抵抗性はなく、加齢によってインスリン感受性は低下するが、本態性高血圧では若年期よりすでにインスリン抵抗性と代償性高インスリン血症が存在し、高インスリン血症が各種昇圧機転を介してその後の昇圧維持、病態の進展と合併症発症に関与する可能性が考えられた。

A. 研究目的

最近、本態性高血圧の病因・病態におけるインスリン抵抗性とそれに基づく高インスリン血症の役割が注目されるようになってきた。これまでインスリンの昇圧機序を中心に多くの研究が報告されているが、本症の病態や高血圧性合併症に関わるインスリン感受性に対する加齢の影響についてはほとんど報告を見ない。本研究では、インスリン感受性や、腎Na代謝、昇圧系因子に対するインスリン作用に加齢がいかに関与するかを明らかにすべく、入院Na一定食摂取下で本症患者にグルコース・クランプ(GC)を施行し、インスリン感受

性と加齢との関連、腎Na代謝、腎機能、交感神経系、レニン・アンジオテンシン系へのインスリン作用に対する加齢の影響を正常血圧者と対比した。

B. 研究方法

検査内容については事前に十分な説明を行い、その結果同意の得られた症例のみを対象とした。内分泌・代謝性疾患、脳・心血管系疾患、及び明らかな腎機能低下のない正常血圧者(NT)52例を40歳未満の若年(Y)群22例と40歳以上の中・高年(ME)群30例に分け、上記合併症を伴わない本態性高血圧患者(HT)61例も同様に、

Y 群 9 例と ME 群 52 例の分けた。対象は 2 週間以上の入院非投薬下で、Na 120 mEq/日、K 75 mEq/日の一定食を 1 週間以上摂取した後、次に述べる GC を施行し、インスリン感受性を評価した。また、GC 前後で内因性クレアチニン・クリアランス(Ccr)、腎血漿流量(RPF)、腎 Na 排泄量(FENa)、血漿ノルエピネフリン濃度(PNE)、血漿レニン活性(PRA)を測定した。

GC 施行前日の 21 時より絶飲絶食とし、当日は早朝安静臥床下に DeFronzo の方法に準拠した 2 時間の GC を施行した。すなわち、起床完全排尿後体表面積(m<sup>2</sup>)あたり 150 ml の微温湯を飲水し、2 時間の安静臥床後採血と採尿を行った後 GC を開始した。GC は人工膵臓(日機装 MODEL STG-22)を用いて体表面積あたり 40 mU/分のインスリンを持続注入して高インスリン状態にすると同時に 20 %グルコース溶液を持続静注し、120 分間血糖を空腹時血糖値に維持して、最後の 30 分間のグルコース注入率の平均値をインスリン感受性の指標 M 値(mg of glucose/m<sup>2</sup> of body surface area/min)とした。GC 終了直後に再度採血と採尿を行って諸量を測定した。なお、RPF はパラアミノ馬尿酸クリアランス法によって測定した。

### C. 研究成績

#### 1. インスリン感受性に及ぼす加齢の影響

まず、NT では M 値と年齢の間に有意(p<0.01)な負の相関が認められ、Y

群の M 値 250.4±16.2 mg/m<sup>2</sup>/min に比して ME 群では 178.4±7.3 と有意(p<0.01)に低値であった。一方、HT では M 値と年齢の間に有意な相関は認めず、また、Y 群の M 値は 170.0±17.2 と NT の Y 群より有意(p<0.01)に低値で、かつ HT の ME 群の 170.1±8.0 と差はなかった。

#### 2. 諸量へのインスリン作用における加齢の影響

血圧と Ccr は NT と HT のいずれにおいても GC 前後では変動は認めなかった。UNaV は GC 後の高インスリン血症では ME-NT、Y-HT、ME-HT 群のいずれもで有意な減少もしくはその傾向を示したが、Y-NT 群ではむしろ増加の傾向を認めた。RPF は Y-NT 群では有意な増大を認めたが、他の 3 群には有意な変動はなく、RPF の増加度は UNaV の増加度と有意(p<0.01)な正の相関を認め、M 値とも有意(p<0.01)な正相関を示した。PNE と PRA は GC 後の高インスリン血症ではいずれの群においても有意に増加したが、これらの増加度に Y 群と ME 群間で差を認めなかった。

### D. 考察

高血圧や耐糖能障害は加齢に伴って増加するが、血圧や耐糖能に影響し得るインスリン感受性に及ぼす加齢の効果については HT では今迄報告を見ない。本研究では NT では従来の報告通りインスリン感受性は加齢によって低下したが、HT では若年期よりすでに低下しており、加齢の影

響はなかった。教室では HT の家族歴のある若年 NT でインスリン感受性が既に低下していることも確認していることから、HT では高血圧発症以前の若年期からインスリン抵抗性であり、このために加齢の影響が NT ほど明らかとはならなかったと考えられる。このことは HT では若年期よりすでに代償性の高インスリン血症状態にあることも示唆している。高インスリン血症の昇圧機序に Na 貯留作用、交感神経系活性亢進作用、レニン・アンジオテンシン系活性亢進作用があげられる。Y-NT では Na 貯留作用は認めずむしろ Na 排泄亢進の傾向をみた。Na 代謝に対するインスリンの作用は、1)腎尿細管における Na 再吸収亢進、2)前述の昇圧系活性亢進を介した Na 再吸収亢進、3)血管拡張作用による腎血流量増加を介した Na 利尿があげられ、これらのバランスによって Na 代謝は規定されていると考えられる。本研究の結果から NT では若年期には腎血流量の増大が他の機序による Na 貯留を相殺するが、HT ではこれが欠落しており若年期よりの Na 貯留がその後の昇圧や高血圧性合併症に関わると考えられた。一方、交感神経系やレニン・アンジオテンシン系に対するインスリンの活性亢進作用は明らかなインスリン抵抗性を有する HT でも各年齢層にわたって NT と同様に保たれていた。このことは HT においては若年期から存在する代償性高インスリン血症が両昇圧系の活性亢進を介し

て昇圧と合併症発症に関わる可能性を示唆するものと考えた。

#### E. 結論

以上より、本態性高血圧では若年期よりすでにインスリン抵抗性と代償性高インスリン血症が存在し、これが Na 貯留や各種昇圧系活性亢進を介してその後の昇圧維持、病態の進展、ひいては高血圧性合併症発症に関与する可能性が示唆された。

## 脳血管障害と高血圧に関する研究

研究者 島田 和幸 自治医科大学循環器内科教授

我々は、脳卒中の多発する地域の一般住民において、血圧日内変動の異常の頻度を正常血圧群で調査し、血圧日内変動消失群(ND群)と正常群(D群)で、その臓器障害を検討した。一方で、高血圧患者において、頭蓋内・外動脈病変と無症候性脳血管病変との関連を検討した。ND群はD群と比較し、心エコーによる左室重量係数が高値であり、ANP, BNPとも高値であった。このことから、夜間降圧を規定する因子として、心臓リモデリングの程度が関与している可能性がある。また、頭蓋内動脈病変を有する症例は、ラクナ梗塞、特に穿通枝領域の頻度が増加していた。頭蓋内外動脈病変の進行には、それぞれ異なる背景因子が関与することが示唆された。

### A. 研究目的

高血圧は心血管障害や脳血管障害の最も重要な危険因子であるが、携帯型無拘束性血圧測定装置の普及により高血圧患者の診察室以外の血圧情報をえることができるようになった。高血圧患者において、これまで血圧日内変動異常の一型として、夜間血圧下降のみられない non-dipper が正常の血圧下降を示す Dipper と区別され、non-dipper は Dipper に比べ、脳、心臓、腎臓のすべての高血圧標的臓器において症候性及び無症候性に臓器障害が進行しており、夜間血圧を含む 24 時間血圧下降が必要とされる。一方で正常血圧者においても、夜間の血圧は低く、早朝から上昇しはじめるが、高血圧患者と同じように夜間の血圧下降がみられなければ臓器障害がすすむかどうかは不明である。そこで、我々は、脳卒中の多発する地域の一般住民において、脳卒中ハイリスクグループである血圧日内変動の異常の頻度を正常血圧群で調査し、その臓器障害を検討した。

近年、MRI といった画像の進歩により無症候性脳梗塞といったあらたな病態が注目されている。無症候性脳梗塞を有した場合、将来、症候性の脳血管障害を生じるリスクは約 10 倍といわれている。無症候性脳梗塞の最も重要な危険因子は年齢と高血圧であるが、最近では食生活の欧米化などにもない、高脂血症や糖尿病が増加し頸動脈のアテローム病変がすすみ、無症候性脳梗塞との関連が重視されている。しかし、本邦では従来、欧米と比較し頭蓋外の頸動脈病変よりも頭蓋内動脈病変が進行していると考えられてきた。そこで今回、外来に通院する高血圧患者において、頭蓋内・外動脈病変と無症候性脳血管病変との関連を検討した。

### B. 研究方法

(1) 正常血圧患者における血圧日内変動と臓器障害の関連  
脳卒中死亡が全国で最も多い栃木県の人口約 700 名の一地域住民の 40 才以上(約 500 名)を対象に、携帯型無拘束性血圧装置を 172 人に施行し、臓器障害の評価として、心臓超音波検査により左室心筋重量係数(LVMI)、相対的肥厚(RWT)、頸部超音波検査により内膜・中膜複合体(IMT)、12 時間蓄尿検査にて微量アルブミン尿の測定を行い、通常の一般採血検査に加え、心臓ホルモンとしての ANP, BNP を測定した。正常血圧は 24 時間平均血圧にて 125/80mmHg 以下とし、夜間・日中収縮期血圧比が 10% 未満のものを Non-dipper 群(ND 群: n=49)、10%以上のものを Dipper 群(D 群: n=25)とした。

(2) 高血圧患者における無症候性脳梗塞と頸動脈硬化及び頭蓋内動脈硬化との関連

外来通院する明らかな心血管系疾患合併のない高血圧患者 101 人(平均年齢 63 才)および正常血圧者(22 人)の 132 名を対象とし、頭部 MRI(T1, T2 強調画像)を施行し、無症候性ラクナ梗塞と Periventricular hyperintensity(PVH)を検討した。さらに、頭蓋内・外脳動脈の MR angiography(MRA)を施行し、頸部 MRA(2D-TOF 法)にて頸動脈病変の有無を、頭蓋内 MRA(3D-TOF 法)にて中大脳動脈病変の有無を評価した。なお、病変は 25%以上の狭窄を有意狭窄とした。

なお、本研究にあたっては対象者すべての方の同意の上行った

## C. 研究結果

### (1) 正常血圧患者における血圧日内変動と臓器障害の関連

D 群と ND 群で年齢、危険因子、24 時間血圧レベルに差はみられなかった(表 1)。心臓超音波検査による LVMI は ND 群(118 g/m<sup>2</sup>)で D 群(103 g/m<sup>2</sup>)に比べ明らかに大きかった(p<0.05)。また RWT も ND 群(0.44)で D 群(0.37)に比べ明らかに大きかった(p<0.01)。さらに、ANP, BNP とも ND 群で明らかに高かった(ANP; 14pg/ml vs. 24pg/ml: p<0.05, BNP; 17pg/ml vs. 32pg/ml: p<0.01)。しかし、D 群と ND 群で IMT と微量アルブミン尿については有意差がなかった。

### (2) 高血圧患者における無症候性脳梗塞と頸動脈硬化及び頭蓋内動脈硬化との関連

中大脳動脈に病変を認めたのは 10 人(7.6%)で、頸動脈病変を認めたのは 18 人(13.6%)であった。なお、中大脳動脈病変と頸動脈病変の両方を合併していた症例はなかった。中大脳動脈病変がある群はない群に比べ高齢であり(72.9 才 vs. 63 才: p<0.05)、また平均ラクナ梗塞数(3.4 個 vs. 1.2 個: p<0.01)及び PVH 高度進行群の頻度も高かった(60% vs. 26%: p<0.05)。内頸動脈病変をもつ群はない群に比べ高齢である傾向があり(69 歳 vs. 63 歳: p<0.1)、高血圧治療者が多かったが(61% vs. 34%: p<0.01)、ラクナ梗塞数に差はなかった(1.5 個 vs. 1.4 個: N.S.)。また、ラクナ梗塞の分布部位をみると、中大脳動脈病変をもつ群はない群に比べ、明らかに白質領域のラクナ梗塞の出現頻度が高かった(p<0.05)。

## D. 考察

### (1) 正常血圧患者における血圧日内変動と臓器障害の関連

以前に我々は高齢者高血圧患者を対象に携帯型無拘束性血圧測定装置と MRI による脳の画像撮影を行い、両者の関連を比較した。夜間血圧が下がらない症例(non-dipper)では夜間血圧がさがる症例(Dipper)に比べてラクナ梗塞の病変数が多く、かつ PVH 病変が高度であるという結果であった。その後、夜間血圧と臓器障害の関連に関する報告が多数発表されるようになった。このように、夜間降圧がみられない高血圧患者は臓器障害を進行させることは明らかであるが、夜間降圧がみられないという現象が臓器障害の結果として生じているのかは明らかではない。Non-dipper を生じる機序としては、このような臓器障害を伴うもの他に、2 次性高血圧、自律神経障害、睡眠時無呼吸症候群、食塩感受性、身体活動度の関与などが考えられている。今回正常血圧患者において夜間降圧の程度と臓器障害の進行度を検討したが、non-dipper を呈する群は Dipper を呈する群に比べ、心臓超音波検査における心肥大の程度と血中のナトリウム利尿ペプチド(ANP, BNP)からも、心臓リモデリングの進行を示唆する所見が得られた。このことから、夜間降圧を規定する因子として、臓器障害、特に、心臓リモデリングの程度が関与している可能性がある。

### (2) 高血圧患者における無症候性脳梗塞と頸動脈硬化及び頭蓋内動脈硬化との関連

従来、日本人は欧米人と比較し、虚血性心疾患よりも脳血管障害の疾病率、死亡率が高いことが特徴である。また脳血管病変に関していえば、日本人などの黄色人種や黒人では、頭蓋外動脈病変よりむしろ頭蓋内動脈病変による虚血性脳血管障害の多いことが特徴とされてきた。しかし、近年我が国では生活様式の欧米化に伴い頸動脈病変が増加しているといわれている。今回の我々の結果でも頭蓋内動脈病変と比較し頸動脈病変を有する患者は多かったが、無症候性脳血管障害は、むしろ頭蓋内動脈と関連を認めた。Risk factor の検討では、頸動脈病変の有無で糖尿病や高脂血症の頻度の差はなかった。頭蓋内動脈病変の有無では年齢に明らかに差があったが他の Risk factor には差がなかった。頭蓋内外動脈病変と無症候性脳血管障害との関連を検討するにあたって興味深い結果がえられた。頭蓋内動脈病変を有する症例は、ラクナ梗塞、中でも白質部に生ずるものが増加した。白質部に生じるような皮質枝系のラクナ梗塞と基底核・視床など深部に生じる穿通枝系のラクナ梗塞は、その Risk factor は異なると考えられている。皮質枝系のものは年齢や高血圧が関与し、穿通枝系のものは冠動脈疾患の有無など全身の動脈硬化の進行が関与すると考えられている。今回の結果も、無症候性ラクナ梗塞の出現の差から、頭蓋内外動脈病変の進行には、それぞれ異なる背景因子が関与することが示唆された。しかしながら今回の検討では症例数が少なく危険因子の検討は十分ではない。危険因子の検討は、頭蓋内外動脈病変の進行の機序の違いを明らかにし、更に無症候性脳梗塞の出現のリスクも軽減することができる可能性もあり、今後も症例数を増やし検討していく予定である。

## E. 結果

正常血圧者において血圧日内変動消失群は血圧日内変動正常群と比較し、心エコーによる左室重量係数が高値であり、ANP, BNP とも高値であった。このことから、夜間降圧を規定する因子として、心臓リモデリングの程度が関与している可能性がある。また、頭蓋内動脈病変を有する症例は、ラクナ梗塞、特に穿通枝領域の頻度が増加していた。頭蓋内外動脈病変の進行には、それぞれ異なる背景因子が関与することが示唆された。

## F. 研究発表

日本人高血圧患者における無症候性脳梗塞には頸動脈硬化よりも頭蓋内脳動脈硬化が強い規定因子. 第 64 回日本循環器学会. Jpn Circ J Vol 64. suppl I p 403.

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

高血圧治療患者における微量アルブミン尿に関する研究

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）

5年前に微量アルブミン尿を測定し、その後当院外来に定期的に通院している高齢高血圧患者を、対象とした。血圧はコントロールされ、血清クレアチニン値は不変であった。しかし、微量アルブミン尿は増加し、内因性クレアチンクリアランスは低下していた。微量アルブミン尿の増加に相関する因子は、血清クレアチニン値、内因性クレアチンクリアランス、年齢であった。微量アルブミン尿の増加には、腎機能の悪化と年齢が関係している。

A. 研究目的

高年齢や高血圧治療、糖尿病治療が、血清クレアチニン値の上昇を伴う腎障害をもたらすことはよく知られている。また、微量アルブミンやN-アセチル-β-グルコサミニダーゼ（NAG）の尿中排泄量、糸球体ろ過率などが、将来の腎機能の変化を予測する因子になるという可能性が示唆されている。高齢者高血圧患者において、高血圧性腎症の進展に関与する因子について検討するため、5年間の追跡調査を行った。本年度は5年後の検査値について検討した。

B. 研究方法

既に2年以上にわたり定期的に外来通院中の65歳以上の高齢者高血圧患者のうち、1994年秋に微量アルブミン尿を測定した172例を対象とした。5年後の1999年秋に、尿化学検査、血液検査、心電図検査を行い、161例についてデータを得た。1994年と1999年の値を比較し、1999年の微量アルブミン尿に関与する因子を検討した。

C. 研究結果

患者数は161例であり、男性74例、女性87例であった。平均年齢は78±1歳（70-97）であった。高血圧の罹病期間は27±1年であった。血圧に