

ついては、1994年に $144 \pm 1/85 \pm 1$ mmHg、1999年に $143 \pm 1/82 \pm 1$ mmHgと差がなかった。降圧薬服用者は、1994年に95%、1999年に98%と差がなかった。血清クレアチニン値(Cr)は、1994年に 0.8 ± 0.1 mg/dl、1999年に 0.8 mg/dl ± 0.1 と差がなかった。内因性クレアチニンクリアランス(GFR)は、1994年に 92.5 ± 1.9 ml/min、1999年に 71.6 ± 1.9 ml/minと低下していた($p < 0.001$)。微量アルブミン尿は、1994年に 506 ± 100 mg/day、1999年に 870 ± 224 mg/dayと増加していた($p < 0.05$)。1999年の微量アルブミン尿と各検査値との相関係数を算出した。有意な相関が認められたのは、1999年のCr($r = 0.34, p < 0.01$)やGFR($r = 0.20, p < 0.05$)、年齢($r = 0.28, p < 0.01$)であった。また、多変量回帰解析では、1999年のCrや年齢が有意に相関することが判明した。1999年の収縮期血圧は相関する傾向を示した($p < 0.08$)。

D. 考察

5年間にわたって、血圧が比較的良好にコントロールされていた70歳以上の高齢高血圧患者において、あきらかなCrの上昇をとまなわず、微量アルブミン尿の増加とGFRの低下が認められた。微量アルブミン尿が腎障害に関与する因子であることが示された。

今回の結果からは、血圧コントロールの程度は腎障害に有意な影響を及ぼさないということであるが、使用されている降圧薬の種類や、他の心血管系危険因子の存在等も考慮する必要がある。

E. 結論

高齢高血圧患者で、臨床的に腎障害が明らかになる前に、微量アルブミン尿が増加しており、GFRの低下もともなっている。

F. 研究発表

1. 論文発表

①日和田邦男ら：老年者の高血圧治療ガイドライン-1999年改訂版-.日老医誌,36:576-603,1999

②Kawano Y, Abe H, Kojima S, Takishita S, Omae T: Effects of propranolol on cardiovascular and neurohumoral actions of alcohol in hypertensive patients. Blood Pressure 8:37-42,1999

③Makino Y, Kawano Y, Okuda N, Horio T, Iwashima Y, Yamada N, Takamiya M, Takishita S: Autonomic function in hypertensive patients with neurovascular compression of the ventrolateral medulla oblongata. J Hypertens 17:1257-1263,1999

④Makino Y, Kawano Y, Minami J, Takishita S: Effects of diltiazem retard on

autonomic nerve activity in hypertensive patients: comparison with dihydropyridine calcium antagonists. Ther Res 20:2642-2645,1999

⑤Minami J, Kawano Y, Ishimitsu T, Matsuoka H, Takishita S: Acute and chronic effects of a hypocaloric diet on 24-hour blood pressure, heart rate and heart-rate variability in mildly to-moderately obese patients with essential hypertension. Clin Exp Hypertens 21: 1413-1427,1999

⑥Ishimitsu T, Minami J, Kawano Y, Numabe A, Takishita S, Matsuoka H: Amlodipine, a long-acting calcium channel blocker, attenuates morning blood pressure rise in hypertensive patients. Clin Exp Pharmacol Physiol 26:500-504,1999

⑦Makino Y, Kawano Y, Minami J, Yamaguchi T, Takishita S: Risk of stroke in relation to level of blood pressure and other risk factors in treated hypertensive patients. Stroke 31:48-52,2000

⑧Hiwada K, et al: Guidelines for hypertension in the elderly -1999 revised version-. Hypertens Res 22:231-259,1999

2. 学会発表

①瀧下修一、河野雄平、尾前照雄：
「高齢者高血圧に対する降圧治療の
効果に関する研究」(JATE 研究) -参

加医師へのアンケート調査成績-. 第
22 回日本高血圧学会総会,高松市,1999

②河野雄平、奥田直樹、南順一、
牧野百合子、瀧下修一：肥満高血圧
患者における減量とインスリン抵抗
性改善薬の効果. 第 22 回日本高血圧
学会総会,高松市,1999

G. 研究協力者

中村敏子 (国立循環器病センター)

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

職域集団別ライフスタイルが老年者高血圧の臓器障害や予後に及ぼす影響

分担研究者 阿部 功 九州大学病態機能内科学助教授

研究要旨：老年者における血圧の変動性とその再現性には、日常生活上の身体活動が大きく影響する。臓器障害や予後の指標とされる夜間降圧パターンの再現性も必ずしも良好でない。

A. 研究目的

老年者高血圧の臓器障害や予後に影響を及ぼす因子として血圧の1時間以内の短期変動や24時間にわたる日内変動の重要性が指摘されている。さらに、老年者高血圧では血圧日内変動性が大きく、特に血圧下降時に重要臓器虚血が出現する可能性がある。そこで今回、老年者における血圧日内変動の意義を検討する目的で、血圧日内変動の諸指標とその再現性に及ぼす体位、身体活動の影響について検討した。

B. 研究方法

対象は身体活動に制限のない高齢者（活動群：18例、平均85才）と寝たきりではあるが、睡眠・覚醒のリズムは保たれている老年者（寝たきり群：19例、平均87才）。全例に携帯型自動血圧計を用いて24時間血圧測定を1ヶ月間隔で2回施行した。各対象者に研究内容の詳細を説明し、インフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

昼間血圧の変動性は活動群で有意に大であったが、夜間血圧の変動性は両群で同程度であった。24時間、昼間、夜間の血圧平均値の再現性は両群とも良好であったが、昼間の収縮期血圧の変動性の再現性は活動群で不良であった。10%以上の夜間降圧の有無でdipper、nondipperを定義して再現性を検討したところ、寝たきり群の再現性は95%であったのに比し、活動群では72%と不良であった。

D. 考察

自由行動下血圧測定（ABPM）により得られる24時間血圧やその変動性、夜間降圧パターンなどが、臓器障害や予後の指標として有用であることが報告されている。しかし本研究により老年者では、日常生活上の身体活動や体位がABPMの諸指標の再現性に大きな影響を与えることが明らかとなった。特に夜間降圧パターンの評価においては、dipper、nondipperの基準値の設定が再現性に影響することから、慎重な評価が必要と考えられる。

E. 結論

老年者では、昼間血圧の変動性とその再現性が身体活動に影響される。血圧変動性や夜間降圧パターンを指標として用いる際には、再現性に十分留意する必要がある。

共同研究者

土橋卓也 九州大学病態機能内科学

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

高齢者における血圧日内変動性の再現性：身体活動性の影響についての検討。

第22回日本高血圧学会総会プログラム・抄録集. p123. 1999年.

G. 知的所有権の取得状況

なし

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

老年者高血圧の治療と予後に関する研究

分担研究者 金 承範 東京大学大学院医学系研究科助手

研究要旨 老年者において血管内皮機能の障害は動脈硬化の初期変化と考えられており、心血管系疾患の危険因子として注目されているが、血管内皮機能と心血管イベントの長期予後に関する報告はない。本研究は、血管内皮機能障害と心血管イベントの長期予後との関連を検討する。当施設において血流依存性血管拡張反応(%FMD)を評価し、その後追跡調査可能であった304例を対象とした。心筋梗塞等の心血管イベントの発症を調査し、%FMDの値により3.5%未満、3.5-7.0%、7.0%以上の3群に分け解析を行った。心血管イベントは35例あり、平均観察期間は44ヶ月であった。Kaplan-Meier法にて、%FMD3.5%未満の群は他の2群に比較して有意に心血管イベント発症が多かった。Cox比例ハザードモデルにより、年齢、喫煙習慣、動脈硬化性疾患の既往、%FMDの群別が有意に関与していた。%FMDの測定により血管内皮機能の低下が心血管イベントの予測に有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

近年、24時間携帯型自動血圧測定器が広く臨床の現場で使用されるようになり、24時間血圧の平均値は、診察室で測定した血圧値より心血管系障害との関連が強く認められる。また、血圧の平均値だけではなく、24時間血圧測定から得られる血圧変動パターンも重要であることが知られている。例えば、夜間血圧が低下しないnon-dipperタイプは脳血管障害や心肥大の程度が強いと報告されている。血圧の変動パターンにはこのような概日変動の他にもいくつかの種類が存在する。老年者高血圧の特徴の1つである、血圧動揺性は、高血圧性標的臓器障害と関連があるとの報告もされているが、血圧動揺性と心血管イベント発症との関連は明らかではない。

一方、血管内皮細胞は血管透過性の制

御、抗血栓作用、平滑筋遊走・増殖抑制作用などのさまざまな機能を持つことが明らかになっている。血流依存性血管拡張反応は内皮依存性であり、内皮細胞が傷害された血管においては、血流依存性血管拡張反応の低下が認められる。高血圧は、動脈硬化の危険因子として内皮細胞機能障害を引き起こすと考えられている。また、内皮細胞機能障害が高血圧の発症に関与している可能性も注目されているが、その詳細は不明である。そこで本研究は、老年者において血圧動揺性と血管内皮機能との関連性、さらに血管内皮機能障害と心血管イベントの長期予後との関連について明らかにするため、まず、血流依存性血管拡張反応を用いて評価する血管内皮機能と心血管イベントの長期予後との関連について検討する。

B. 研究方法

当科において外来通院中の患者に対して、血管内皮機能検査として断層超音波法を用いて上腕動脈における血流依存性血管拡張反応を評価した。血管径の測定には、まず安静臥床15分後、高分解能の超音波プローブを用いて右上腕動脈を描出し、内腔の径を測定した。そして前腕部を血圧測定用マンシットで250mmHgまで加圧、5分間血流を遮断した。駆血を解除すると、前腕に反応性充血による血流増加が生じる。そこで解除45-60秒後に血管径を測定し、コントロール径からの変化率(%FMD)を内皮依存性血管拡張反応の指標とした。

その後追跡調査が可能であった318例のうち、担癌症例等を除いた304例(18-87歳、男178名、女126名)を本研究の対象とした。心血管イベントとして心臓死、心筋梗塞ないしはCABGまたはPTCA症例、狭心症、心不全、脳血管障害、腎不全症例、ASOの発症を調査し、%FMDの値により3.5%未満、3.5-7.0%、7.0%以上の3群に分け解析を行った。また%FMDの心血管イベント長期予後への関与をCox比例ハザードにて検討した。

C. 研究結果

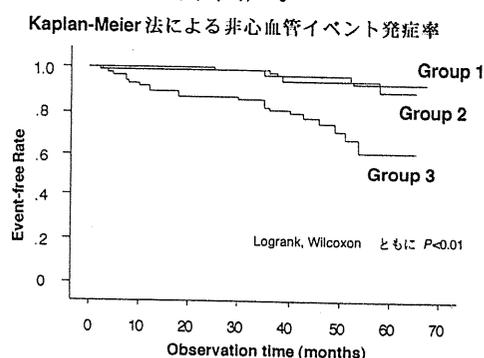
追跡調査中心血管イベントは35例あり(表1)、平均観察期間は44ヶ月(2-67ヶ月)であった。

表1. 心血管イベントの発症

心臓死	2例
心筋梗塞ないしはCABGまたはPTCA症例	11例

狭心症	8例
心不全	1例
脳血管障害	8例
腎不全症例	3例
ASO	2例

Kaplan-Meier法による非心血管イベント発症率の解析を行ったところ、%FMD 3.5%未満の群(Group3)は他の2群に比較して有意に($P < 0.01$)心血管イベント発症が多かった(下図)。



Cox比例ハザードモデルにおける検討では、年齢、喫煙習慣、動脈硬化性疾患の既往、%FMDの群別が有意に関与していた(表2)。

表2. Cox比例ハザードモデルによる検討

年齢	$p < 0.01$
動脈硬化性疾患の既往	$p = 0.022$
喫煙習慣	$p = 0.023$
%FMDの群別	$p = 0.046$

D. 考察

一つの臓器としてさまざまな機能を持つ血管内皮は、加齢とともに傷害される。また、高血圧は動脈硬化の危険因子として内皮細胞機能障害を生じることが動脈硬化の初期変化の一つと考えられている。このような血管内皮細胞の機能的異常を検出する方法は、従来よりカテー

テル等を用いた侵襲的方法により、冠状動脈内にアセチルコリンを投与し、同血管の拡張反応を検討する方法がとられていた。しかしながら近年、超音波装置を用いた非侵襲的方法が考案され、内皮依存性血管拡張反応として、上腕動脈における血流依存性血管拡張反応を検討することが行われている。

本研究では、血管内皮機能の指標として内皮依存性血管拡張反応と心血管イベントの長期予後との関連について検討した。心血管イベントの既存の危険因子として知られている年齢、喫煙習慣、動脈硬化性疾患の既往に加わって血管内皮障害がさらに危険因子として有意に関与していた。

E. 結論

血管内皮機能の低下が長期予後において心血管イベント発症の重要な危険因子の一つになることと心血管イベントの予測に有用である可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Iijima K, Kim S, et al. Red wine polyphenols inhibit proliferation of vascular smooth muscle cells and downregulate expression of cyclin A gene. *Circulation* 101: 805-811, 2000.

2) Hashimoto M, Kim S, et al. Correlation between flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and intima-media thickness in the carotid artery in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:2795-800, 1999.

3) Kim S, et al. Endogenous calcitonin gene-related peptide modulates tachycardiac but not bradycardiac baroreflex in the rat. *Am J Physiol* 274: H1489-94, 1998.

4) Iijima K, Kim S, et al. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma) in rat aortic smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 18: 247: 353-6, 1998

5) Yoo HJ, Kim S, et al. Augmented Ca²⁺ influx is involved in the mechanism of enhanced proliferation of cultured vascular smooth muscle cells from spontaneously diabetic Goto-Kakizaki rats. *Atherosclerosis* 131:167-175, 1997.

6) Kim S, et al. Relation between severity of mitral regurgitation and prognosis of mitral valve prolapse: echocardiographic follow-up study. *Am Heart J* 132: 348-355, 1996.

7) Ouchi Y, Kim S, et al. Augmented contractile function and abnormal Ca²⁺ handling in the aorta of Zucker obese rats with insulin resistance. *Diabetes* 45 (Suppl. 3): S55-S58, 1996.

8) Akishita M, Kim S, et al. Estrogen inhibits endothelin-1 production and c-fos gene expression in rat aorta. *Atherosclerosis* 125: 27-38, 1996.

2. 学会発表

1) 橋本正良、金承範、他。上腕動脈における血流依存性血管拡張能とその後の心血管イベントとの関連。第64回日本循環器学会総会、2000

2) Hashimoto M, Kim S, et al. Association

of coronary risk factors and endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery. The 72nd AHA Scientific Sessions, 1999.

3) 橋本 正良、金 承範、他。女性ホルモン補充療法による内皮依存性血管拡張能に対する影響—2年にわたる臨床的検討— 第31回日本動脈硬化学会総会、1999

4) Sudoh N, Kim S, et al. A Reduction of Bax Expression Is Involved in the Mechanism of the Inhibitory Action of Estrogen on H₂O₂-Induced Apoptosis in Vascular Endothelial Cells. The 71st AHA Scientific Sessions, 1998.