

# 保健施設における養護老人の末梢循環障害と浮腫の成因と治療

(研究課題番号 H10 - 長寿 - 040)

平成11年度厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

研究報告書

平成12年3月

主任研究者 山本 章  
(箕面市立老人保健施設 施設管理者)

## 保健施設における養護老人の末梢循環障害と 浮腫の成因と治療

山本 章（箕面市立老人保健施設 施設管理者）

老人保健施設に入所する高齢者、特に高齢婦人では屢々下腿・足の浮腫が見られる。この中には関節症に伴う限局性のものや低アルブミン血や甲状腺機能低下症などの代謝異常によるものもあるが、多くは末梢循環不全の一種と考えてよい。これまで2年間の本研究によって、こうした高齢者の浮腫に対して心機能低下が重要な潜在的要因として存在することが明らかになり、心室性利尿ペプチドBNPの分泌亢進がその証拠として把握された。今年度はさらに新しい症例についての検索を進め、さらに心エコー超音波検査を行って心機能低下の病態の把握に努めた。その結果、大動脈弁をはじめ4つの弁膜すべてにわたる異常（閉鎖不全）、心室の拡張能低下、心室の求心性肥大がほぼ全症例に検出された。BNPの上昇は心電図上のST-T異常と合わせて心不全の徴候と見てよいことが確認された。

### 〔研究組織〕

- 山本 章（箕面市立老人保健施設  
施設管理者）
- 豊島博行（箕面市立病院・医務局長）
- 山村 卓（国立循環器病センター研究所  
病因部・室長）
- 河口明人（国立循環器病センター研究所  
病因部・室員）

### A. 研究目的

浮腫の中で、下肢末梢部（下腿・足）の浮腫はよくある現象で余り重要視されない傾向にある。しかしこの現象は明らかに加齢に伴う末梢循環不全の一種である。老人保健施設に入所している人々の約半数は脳梗塞をもち、同時に何らかの心疾患（虚血性心疾患、心弁膜症、不整脈）をもっていることが多い。このような老人に対して負荷試験を行うことは危険であり、また実際に不可能であるし、心機能に関する検査も制約される。また病院医師の手を離れた場合、詳しい血液化学的検査の行われる機会も少なく、漫然と利尿薬の投

与によって症候的治療が行われるのが現状である。

過去2年間の研究によってこの様な浮腫が十分に特定出来ない心電図異常（ST-Tの変化）および心室性Na利尿ペプチドの増加とリンクしていることがわかり、やはり一種の心不全の一病態であることがわかって来た。この高齢者に特有の心不全の実態を明らかにするため、今年度は特に心臓超音波検査による心機能の解析を重点的に行うこととした。またこの心不全の原因としては、動脈硬化に近い虚血性変化と、心筋症的なものが考えられる。そこで心臓クリニックを受診する一般患者の場合と対比しつつ、背景因子を考えて行くことにした。本研究によって、看護、介護の上で一つの問題となっている下肢の循環障害と浮腫に対する診断と治療方針の設定に貢献出来ることを期待している。

### B. 研究方法

老人保健施設入所者（平均年齢、女子約84

才、男子約80才)のうち、下肢血流障害、下腿・足の浮腫あるものを対象とし、1)心電図および2)超音波検査によって心筋障害の有無を判定、心臓の収縮、拡張能を測定し、心筋梗塞や心筋症による異常の有無を診断する。3)超音波脈波計を用いて下肢動・静脈の血流パターンを計測し、末梢循環、微小循環障害の有無を判定する。

血液化学的検査法として、1)心不全の指標の一つとされるNa利尿ペプチドファミリー(ANP、BNP)を寒川(国立循環器病センター生化学部)らの方法による免疫放射化測定法にて検査測定し(塩野義臨床検査診断医学)、また2)血漿蛋白質(アルブミン、 $\gamma$ -グロブリン、フィブリノーゲン)量・甲状腺ホルモン(T3及びT4)、甲状腺刺激ホルモンTSH、SAP濃度を測定する。3)血漿リポ蛋白の分画を行い、山村ら(国立循環器病センター病因部)によって確立された等電点電気泳動と特異抗体による染色法でアポリポ蛋白Eの同位体(E2、E3、E4)の分析を行う。

最終的には浮腫をもつ症例を男女別、また疾患(脳血管障害、骨折後の回復不全、痴呆、心臓病など)に基づいて分類し、それぞれについて今回調べた代謝性因子、循環パラメーターの異常がどの程度存在するか、また治療に伴う改善効果がどの程度得られたかを解析する。

これら老人保健施設の入所者と別に、一般高齢者における下肢循環障害の実態と原因を把握するため、国立循環器病センター、箕面市立病院受診患者を対象として、診断機器による病態検査と、リスクファクターの調査をも合せ行う。

### C. 研究結果

1. 対象となった入所者(患者)の内訳:これまで3年間に調べた入所者の原疾患を見ると(表1)、脳血管障害と骨折または膝関節症の患者がほぼ同じ数を占めて居り、脳血管

障害の中でも脳梗塞が8割を占め、脳出血は20%程度の止っていた。脳梗塞の既往があつて骨折をおこした人は全体の約14%を占める。このような人々では高齢であるが故に当然冠動脈病変の存在も考えられる。なお今回対象とした人々の約60%には痴呆があり、その半数はかなり重度の痴呆であった。但し典型的アルツハイマー痴呆の人は今回の対象者の中ではごく少数にとどまっている。

表1 調査対象患者の保有する疾患の内訳  
(総数 144人)

脳出血	10.4	(+2.1)%	
脳梗塞	25.0		} 36.8%
脳梗塞と骨折	11.8		
骨折と膝関節症	34.0		} 45.8%
その他		17.1%	
<hr/>			
痴呆の割合	61.8%		
(うち中～重度痴呆:27.1%)			
<hr/>			
年齢	女子	85.3±6.8 (68~99)才	131人
	男子	83.9±7.6 (71~90)才	13人

2. 心電図異常とNa利尿ペプチドファミリー(ANP、BNP)の動向:今年度新しく測定した患者についての心電図異常は過去2年間のものと同様、Tの平低化を基本とするS-T-Tグループの異常と、刺戟伝達系の異常が特徴的であった。下腿浮腫も心電図異常もない人を対照群として(A群)、そのいづれかをもつ人(B群)、両方をもつ人(C群)におけるANP、BNP値を比較した所、これも昨年度と同様にA→B→Cの順に高くなり、特にBNP値の上昇が顕著であった。これらは3年間の総合報告書にまとめて記述することにしたい。

3. 心臓超音波(ドップラーエコー)検査:昨年度試験的にルーチンの心臓超音波検査を行ったが、今年度は40症例について心機能を

示す各種パラメーターの解析を行った。その結果、BNP高値を示す症例の殆どで、心室拡張能を示す指標であるE/A比（拡張早期波/心房収縮波）の著明な低下と、大動脈弁を始めとする心臓弁の異常（閉鎖不全と石灰化）、そして多くの症例で左室の求心性肥大が認められた。これに対して駆出率（EF）、左室厚、左房厚、大動脈厚には異常値は少なく、計算式で出した左室量にも減少、増加いずれかへの偏りはみられなかった。弁膜の異常は最もBNP高値に関係が深く、仮に弁障害による逆流の程度を数値で表した場合BNP値<50の人では平均1.5、>50の人では4.5であった。BNPが比較的低値あるいは若い人並みの正常値で元気に歩いている人では80%までが弁障害なしかあっても軽度であった。またBNPが100をこえる人では左房拡大や下大静脈径の拡大などの異常所見との組合せも見られた。

4. アポリポ蛋白E同位体の分布頻度：アポEにはE2、3、4の3つの同位体があり、血清LDLコレステロール（Ch）値を規定する最も一般的な因子となっている。E3が一番多い分布頻度を示し、LDL-Chは2→3→4の順に高くなり、E4の人が一番動脈硬化になりやすいとされている。今回の対象者で調べた分布頻度はE2が少し低いこと以外ほぼ一般人口での頻度と変らなかった。これはCCUに収容された急性冠症候群の女性患者でE4素因が多いのとは違った所見であり、今回の調査対象となった高齢者の心不全を粥状動脈硬化性の疾患に関連づけることが困難なことを示している。しかし逆の面で、原発性痴呆と考えられる人々でE4が多かったのに対して心不全をもつ人々でE4が多くなかったことは、今回の調査対象者の人々に見られた痴呆が血管性のものであることを支持するもので、心不全と高血圧の関連を示唆する証拠の一つといえる。

#### D. 考察

今年度は老人保健施設に入所している高齢者の下腿浮腫と心電図異常、そしてNa利尿ペプチドファミリーのANP、BNP値の異常の関連についての過去2年間の研究を補充する作業と共に、これらのパラメーターで表現される心不全の実態を明らかにするため、心臓超音波検査を用いて心機能の異常を解析した。その結果、①心電図上のST-T segmentの変化と刺戟伝達系の異常と②ANP、BNP、特に後者の高値が下腿浮腫とよくリンクしているという一昨年から昨年にかけての成績が確認され、また③超音波検査では、これまでに云われている心室拡張能の低下に加えて、弁膜（4つとも）の閉鎖不全と石灰化、そして左室肥大が組合さって存在することがはっきりし、心臓機能自体の低下と弁膜障害に伴う負荷が相まって高齢者の心不全状態を作っていることが示唆された。

このような心臓の病態が粥状動脈硬化に伴う虚血性病変に関係するかどうかを探る手段の一つとして、アポリポ蛋白Eの同位体を分析した。これは心筋梗塞を主とする急性冠症候群の女性患者でE4の分布頻度が高い（E4が粥状動脈硬化のリスクファクターとなっている）という事実に基いて、同じ様なことが今回の研究対象者についても云えるかどうかをしらべたものである。その結果、アルツハイマー型痴呆の人と違って、血管性痴呆にリンクすると考えられる今回の対象患者ではE4素因に高くなく、更年期女性で血清LDLコレステロール値が高くなるために虚血性心疾患が多くなるという現象とは関係がないものと推測された。今後、今回の研究で新しく確定された高齢者（特に女性）の心不全の原因究明に努力して行きたい。

研究協力者：寒川賢治（国立循環器病センター研究所）、西沢均（大阪大学医学部第二内科）、稲田しづ子（箕面市立老人保健施設）、岩崎雅行・小西一郎（箕面市立病院）

## 老人保健施設入所者における下腿・足の浮腫の成因に関する研究 一特に心不全との関連について一

豊島博行（箕面市立病院内科部長）

山本 章（箕面市立老人保健施設施設管理者）

老人保健施設に入所中の高齢婦人に屢々見られる下腿・足の浮腫の原因を解明するため、侵襲の少ない方法を用いて心機能の解析を行った。心電図異常と心房性利尿ペプチドファミリーについては、これまでの2年間の成績を補足するデータ、即ちS T-T異常とブロックの高頻度発現、およびANP、BNP特に後者の血中濃度の著増が確認された。今年度集中的に行った心エコーによる心機能解析では、心室拡張能の著明な低下、弁膜の異常（石灰化と閉鎖不全）、そして求心性肥大がトリアスとして見られ、これらが末梢から心臓へのリンパ流の吸い上げ機能の障害のもととなっていることが示唆された。

キーワード：下腿浮腫、心不全、心電図異常、BNP

### A. 研究目的

浮腫の中で、下肢末梢部（下腿・足）の浮腫はよくある現象で、余り重要視されない傾向にある。しかしこの現象は明らかに加齢に伴う末梢循環不全の一種と考えられる。昨年度までの研究によって、甲状腺機能低下や著明な低アルブミン血症などの代謝異常や膝や足の関節症による局所的原因をもたない人々では心電図上でのS T-T異常を主とする変化と心房性（ANP）ならびに心室性利尿ペプチド（BNP）、特に後者の増加が共通して見られ、慢性心不全の状態にあることが示された。今年度は最終年度として上記データの補足を行うと共に、心臓超音波エコー検査を用いて、心機能の異常を心室の収縮、拡張能の面から詳細に調べ、上記心不全の実態を解明することを試みた。これらの方法はすべて虚弱高齢者にも適用出来る診断法であり、老人のリハビリテーションの適切なプランの設定に役立つものである。

### B. 研究方法

箕面市立老人保健施設入所者（主に女子平均年齢84才）のうち、一夜睡眠のあとも消褪しない持続性の浮腫をもつものを主たる対象者として研究を行った。これらのうち甲状腺機能低下症、低アルブミン血症、膝・足の関節炎によるものが明らかなものを除いた人々（女子49名、男子4名）について安静時心電図検査を行い、また免疫放射化測定法（国立循環器病センター生化学部、塩野義臨床検査診断医学）による心房性ならびに脳・心室性ナトリウム利尿ペプチド（ANPとBNP）の測定を行った。また39人について心臓超音波パルスドプラー法による心機能検査を行い、BNP低値、高値別に得られたパラメーター（E/A値、Ejection Fractionなど）の数値と、視診による四つの弁の機能異常と石灰化についての比較評価を行った。心エコー法の測定は東芝製SSH-160A（2.5MHz）を使用した。B/Mモード記録を傍胸骨左室長軸断面及び短軸断面より描出し、以下の計測を行った。M

モード法による計測はTeichholz法を用いて、心室中隔（IVS）、左室後壁厚（LVPW）、左室拡張末期径（LVDd）、左室収縮末期径（LVDs）からCO、FSを算出した。左室心筋重量（LVmass）は $1.04 \times [(LVDd + IVS + LVPW)^3 - LVDd^3] - 13.6$ とした。計測値においてIVS、LVPWが11mm以上を左室肥大（LVhypertrophy）とした。次に心尖部四腔断面より左室内腔をSimpson法にてEFを計測した。次に心尖部左室長軸断面においてパルスドプラー法にて僧帽弁口血流速波形から、拡張早期波高（E）とそのピークから基線に減速するまでの減速時間（DcT）、心房収縮期波高（A）及びEとAの波高比（E/A）を計測した。次に上腹部の正中線よりやや右側で垂直及び横断面において下大静脈径（IVC）を測定した。これら患者の平均年齢は女子で85才、男子で80才であり基礎疾患としては脳梗塞（または少数例として脳出血）と大腿骨折が90%を占めていた。

### C. 研究結果

1) 心電図異常と心房性利尿ペプチドファミリー（ANP、BNP）の異常について：今年度は一昨年、昨年度のデータの補足と確認を行った。その結果、心電図上は下腿・足浮腫群にST-T異常（Tの平低、STの軽度下降）を示すものが圧倒的に多く、またブロックやQT延長といった刺戟伝達異常の多い傾向が見られ、これまでの研究成果を十分に補足することが出来た。これに対して陳旧性心筋梗塞のパターンは浮腫のない人と同程度の頻度で見られた。

またANP、BNP値についても、下腿、足の浮腫または心電図異常のいずれかをもつ群、そして両者を合わせもつ群では、いずれももたない人々に比べて有意に上昇して居り、特に浮腫と心電図異常の両者を持つ群でBNPの増加が顕著であった。症例の中には明らかな腎機能不全をもつ人々と、ペースメーカー装着者があったが、これらはいずれも著明な

BNPの高値を示した。これらの結果は分担報告書の山村・山本担当分と3年間の総合報告書に詳しく記載する。

2) ドプラーエコーによる心臓超音波検査：昨年度は限られた症例に試験的に日常検査レベルの心エコー検査を行ったが、今年度は新しい症例を加え、心機能の各種パラメーターの解析を行った。その結果、心室収縮能を示す駆出率（EF）やFractional shortening（FS）、また左室、左房厚、大動脈厚には異常値は少なく、拡張能を示すE/A比（拡張早期波/心房収縮波）の低値が殆どの症例に見られた。しかし計算式で出した左室のmassには減少、増大、いずれへもの大きな異常傾向は見られなかった（表）。

BNP50以下の低値の人と50以上の高値の人についてE/A比を比べると、この比が0.5以下はBNP低値群で3/12、高値群で3/13、また $E/A \geq 0.8$ はBNP低値群で4/12、高値群で2/13、E/A平均値はBNP低値群で0.78、高値群で0.59となり、全体としてE/A比の低下とBNP上昇の関連性が見られた。

これに対し弁膜の異常はBNP高値にずっと大きい関連性を示した。表では逆流の程度を $r$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ と示したが、これを数値1、2、3、4として、4つの弁についての総和をとってみると、 $BNP < 50$ の低値群では平均1.5、 $BNP > 50$ の高値群では4.5であった。 $R_1$ またはそれ以上がない人（逆流がないか、あっても軽微 $r$ )はBNP低値群で12/17（71%）、高値群で4/22（18%）、また $R$ 以上が2つまたはそれ以上の弁に認められる人はBNP低値群では2/17（12%）に止っていたのに、高値群では10/22（46%）に達していた。

さらにLA拡大の認められた8例のうち6例と、IVC15mm以上の4例全例はBNP高値群にあった。

### D. 考察

昨年度にひきつづき老人保健施設入所者の

厚生科学研究費補助金（長寿科学研究事業）

うち著明な下腿・足の浮腫をもつ人々について心電図と、最近心不全のよい指標として認められつつある心房性利尿ペプチドファミリーのBNPを測定し、心電図上でははっきりした意味づけの出来ないとされて来たS-T-Tの異常あるいはQT延長やブロックといった刺戟伝達異常とBNP高値がリンクしていることを確認した。これによって下腿・足の浮腫が、慢性心不全の一徴候としてとらえられ、高齢者における心不全が、若い人の場合と違った新しい概念として取扱われねばならないことがわかった。

表1 老人保健施設入所の高齢者における心臓超音波検査成績 — BNP値と異常所見の関連性についての検索 —

名前	性別	年齢	EF	FS	CO	E/A	DcT	LVmass	PET/ET	IVC	Mcalc.	Acalc.	Imp.	Imp.	Imp.	Imp.	Imp.	ANP	BNP	
SF	F	83	73	49	3.50			136.5	0.34	9.0		RCC NCC	LVH	AR	MR2			120	490	
MH	F	89	65	45	2.53			164.4	0.28	13.2	PML	RCC NCC		AR	MR2		Pr	LA拡大	160	440
WN	M		51	26	6.68			163.8		16.6	AML		PH	AR	MR3	TR3		LA拡大	60	390
FY	F	84	62	51	2.72	0.81	248	145.8	0.36		PML		LVH		MR	Tr	Pr	LA拡大	59	380
TH	F	83	84	52	3.24				0.28	9.6	AML	3尖	MS AS	AR2	MR2	TR2	PR2	LA拡大	78	220
SS	F	93	58	30	3.94	0.48		171.0		12.3			WNL						45	210
IK	F	80	63	36	2.65	0.80		293.4		15.6	PML			AR2	MR				28	190
TY	F	83	86	58	5.99	0.60	316	189.6	0.31	12.8		RCC		AR2		Tr			21	170
NS	F	86	62	32	3.51			177.4	0.38	8.7			LVH	Ar	Mr	Tr	Pr	LA拡大	29	150
YT	F	96	58	55	2.62	0.45	304	170.2	0.24	6.9	PML	NCC	LVH	AR2	MR	TR2	Pr		49	140
WK	F	89	68	37	3.35	0.36	188	98.7	0.32	12.6	ML PM	NCC		AR					29	130
MT	M	78	61	50	2.65			137.0	0.34	10.8					MR				120	130
NF	F	86	66	52	5.38	0.52	236	191.6	0.27		PML		LVH	AR2	MR				47	120
MS	F	76	63	35	6.24			223.1		20.8						TR			34	110
OY	F	91	85	53	3.93	0.60	200	93.6	0.42	7.2		3尖弁輪部				Tr			39	100
MS	F	89	57	23	2.40	0.72	348	64.4	0.36	9.1	PML			AR2	MR	TR2			33	100
KK	F		64	35	3.81	0.46							LVH				Pr		31	98
HT	F	80	53	50	2.28	0.50	216	175.1	0.42	10.8	PML	3尖弁輪部	LVH			TR4	PR3		37	98
MF	F	96	42	12	1.23	0.62	268	111.4	0.26	13.7		RCC NCC	LVH	AR2	MR	TR2	Pr		39	79
TT	F	91	58	45	4.72	0.59		195.4	0.29	10.5		RCC	LVH					LA拡大	26	78
NU	F	89	59	56	1.12			268.9	0.39	15.5			LVH	AR2	MR		Pr	LA拡大	54	76
UY	F	91	41	45	1.93	0.66	280	162.4	0.36	11.9			asynagy+						28	55
AT	F	87	62	32	3.76	0.58		135.9				NCC	LVH						28	47
IF	F	87	71	42	5.45	0.65	220	276.1	0.28	13.2	PML	NCC	LVH						31	46
HS	F	90	67	39	4.07	0.59	332		0.36	13.2				AR2	MR				30	46
KS	M	91	75	43	5.91			149.9		7.3		LCC NCC		Ar	Mr	Tr		PE	22	41
WS	F	82	62	53	2.06	0.88	188	123.6	0.24	10.1		RCC LCC				Tr	Pr		27	40
FM	F	85	76	44	4.00			135.4		11.5		NCC		Ar	MR	TR			12	39
TK	F	80	62	45	3.42	0.46	152	206.0	0.42	11.4					Mr		Pr		21	37
OS	F	82	61	41	2.95	0.62	188	302.1	0.27	11.9	PML	RCC						LA拡大	39	31
KS	F	86	62	33	3.30	0.70	220		0.3	9.0				AR	Mr				12	29
HK	F	78	74	50	3.73	1.22	140	95.2	0.22	12.7		RCC NCC			MR				25	27
KI	F	83	59	28	3.27	0.53	192	120.6	0.36	7.2	AML		WNL						30	22
SK	F	79	75	48	4.02	0.47	240	149.2	0.29	13.2									14	21
HT	F	70	55	39	2.51	0.63	260	162.4	0.35	8.7					MR		Pr		18	17
HT	F	72	65	25	3.57	1.68	244			7.9			WNL						18	17
MS	F	72	49	33	4.11	0.49	240	173.0	0.32	11.5					Mr				7.5	15
OM	F	82	56	36	2.79	1.94	168	105.0		8.7				AR	Mr				16	14
TK	F	84	52	46	3.47	0.92	220	131.8	0.33	10.5				Ar					14	9

この病態をさらに詳しく追求するために、高齢者に対する侵襲の少ない手段としてドプラーエコーによる心臓超音波検査を施行したところ、BNP高値のほぼ全例にE/A比の低下、心肥大、心弁膜の異常を検出することが出来た。E/A比の低下は心室拡張能の低下を示すものであり、これまでから云われているように高齢に伴う心臓機能低下の最も重要な病態と考えられる。また弁の閉鎖不全と石灰化も70才前後から急速に増加することは他の研究グループからも報告されて居り、両者の合併によって心臓の吸上げ能が著明に低下して浮腫の発生に至ることが考えられる。弁の変化は高コレステロール血症の存在する場合

若年でもおこるが、高齢者における現象がこの様な若い人の場合と同じかどうか、また心筋の機能低下が虚血に伴うものか、心筋症的な変化に基づくものであるかは今後解決されるべき重要な問題である。

#### E. 研究発表

平成11年6月老年医学会で発表

研究協力者：寒川賢治（国立循環器病センター 研究所生化学部）、西沢均（大阪大学医学部 第二内科）、稲田しづ子（箕面市立老人保健施設）、岩崎雅行・小西一郎・萬雲正清・若井久美子（箕面市立病院内科）



老人保健施設入所者における下腿・足の浮腫の成因に関する研究 — 血液化学的パラメーター、特に心房ならびに心室性利尿ペプチドの動向と、アポE同位体の解析 —

山本 章（箕面市立老人保健施設施設管理者）

山村 卓（国立循環器病センター研究所病因部室長）

老人保健施設に入所する、特に女性の高齢者に屢々見られる下腿・足の浮腫の原因を明らかにするため、昨年度に引続き、心房性、ならびに心室性Na利尿ペプチド（ANPとBNP）の測定を行い、心不全の指標としての価値を評価した。またアポE同位体の解析を行って、動脈硬化および痴呆に関連するとされるアポE4の頻度を算出した。ANP、BNP、特に後者については、昨年度の成績と同様、浮腫とST-Tの平低を主とする心電図異常の両者をもつ人で著明な高値を認め、BNPと心不全の関連が強く示唆された。アポEの解析では原発性痴呆でE4分布頻度の増加が見られた。一方血管性痴呆ではE4は多くなかったがE2の頻度が低く、やはり動脈硬化との関連が示唆された。

キーワード：下腿浮腫、心不全、心電図異常、BNP

#### A. 研究目的

下腿・足の浮腫は老人保健施設入所者によく見られる現象で、低アルブミン血症や甲状腺機能低下症といった代謝異常、膝・足の関節障害という局所的な異常が原因となっているものもあるが、その多くは原因がはっきりつかめない状態であった。しかし、一昨年、昨年度の研究によって、下腿浮腫をもつ入所者の多くが、心電図上、はっきりと特定出来ないST-Tの変化をもち、しかも心室性利尿ペプチドBNPの増加をもつことから、慢性心不全と呼んでよい状態であることがわかって来た。そこで本年度はこの研究の最終年度として、昨年に続いて新しい症例の検索を行い、超音波心エコー検査の対象を探すと共に、アポE同位体（E2, 3, 4）の解析を行って動脈硬化との関連性を調べることにした。

#### B. 研究方法

箕面市立老人保健施設入所者（平均年齢女子約84才、男子80才）のうち、一夜臥床、睡眠のあとも消褪しない持続性の浮腫のある人を主たる対象とし、浮腫のない人を対照として、心電図検査と、血中心房性（ANP）ならびに心室性（あるいは脳性：BNP）Na利尿ペプチドの測定を行った。前者については特に刺戟伝達障害とST-Tの変化を指標とし、また後者の測定は免疫放射化測定法（国立循環器病センター、塩野義臨床検査診断医学）で行った。対象とした患者の一部についてはドプラー心エコー超音波検査をおこなったがこれについては豊島博行の報告に記載する。アポリポ蛋白Eの同位体はイムノブロット法を用いたアポE表現型の同定は次のように行った。試料：血清をノイラミニダーゼによる酵素処理を行なった後、有機溶媒で

脱脂し、これを 8 M 尿素、10mM DTT を含む 10mM トリス・塩酸緩衝液 (pH 8.6) に溶解して試料とした。①等電点電気泳動：2%両性担体 (pH 3.5-8)、8 M 尿素を含む 5%ポリアクリルアミド水平平板ゲルで等電点電気泳動を行なった。②ブロッティング：電気泳動後の蛋白質の膜への転写には、セミドライ型装置を用いた。③アポ蛋白 E の検出：特異抗体を用いた酵素抗体法によってアポリポ蛋白を検出した。一次抗体は抗ヒトアポリポ蛋白 E 血清 (第一化学薬品) を使用し、Vectastain ABC キットを用いてアビジン・ビオチン法によりアポ E を検出した。

### C. 研究結果

1) 心電図異常と ANP、BNP 値：今年度新しく測定した患者についての心電図異常はやはりこれまでと同様に T の平低化を基本とする ST-T 波の異常と、刺戟伝達異常が特徴的であった。表 1 に下腿浮腫も心電図異常も

なかった人を対照として (A 群)、そのいずれかをもつ人々 (B 群)、および両者をもつ人々 (C 群) における ANP、BNP 値を示す。昨年度の結果と同様に両者とも A → B → C の順に高くなる傾向が見られたが、特に BNP 値の変化が顕著であり (表 1)。これまでのものを補足するに十分な成績が得られた。この結果は一昨年、昨年のもものと合わせて、3 年間の総合報告に詳しく記載する予定である。なお男性の場合は女性におけるほど浮腫は著明でなかった。

2) アポリポ蛋白 E の同位体の解析：山村らによってごく少量の血清を用いてアポ E の同位体を解析する方法が確立された。これを用いて未だ例数は多くないが、アポ E 蛋白質の 3 つの主要な isoform (同位体) を解析し、以前に山村らによって国立循環器病センター CCU で得られている急性冠症候群患者のデータと比較した (表 2)。心電図異常と (あるいは) BNP 高値を示す心不全の患者ではア

表 1 今年度追加測定した 53 例についての心房性 (ANP) ならびに心室性 (BNP) 利尿ホルモンの血中濃度：下腿浮腫ならびに心電図異常の存在との関連

		症例数	ANP (pg/ml)	BNP (pg/ml)
A 群	下腿・足浮腫なし 心電図異常なし	21	19.4±8.1	33.4±22.9
B 群	下腿・足の浮腫または 心電図異常いずれか	26	34.0±22.6	94.0±81.2
C 群	下腿・足浮腫および 心電図異常両者あり	6	75.0±42.2	257.5±210.8

表 2 老人保健施設の入所者のうち心不全をもつもの、および原発性痴呆についてアポリポ蛋白 E 同位体の解析

	老人保健施設入所者				対 照	
	心不全		原発性痴呆		一般人口	女性CCU患者
	例数	(%)	例数	(%)	(%)	(%)
E 4/4	0	(0)	1	(4.8)	1.0	7.7
4/3	3	(16.7)	6	(28.5)	17.5	25.6
4/2	0	(0)	2	(9.5)	1.0	2.6
3/3	14	(77.8)	10	(47.6)	67.2	61.5
3/2	1	(5.5)	1	(4.8)	11.3	0
7/1	0	(0)	1	(4.8)	1.0	2.6

ポE 2、3、4の分布は一般人口中のものと殆ど変わらずE 4素因をもつ人の割合は20%に止った。この値はCCUの女性患者における値33%よりも低く、心不全が粥状動脈硬化性の病変を基調とすることを否定するものと考えられる。今回もう一つの対照として原発性（アルツハイマー型）痴呆の患者についてもアポE同位体の解析をして見たが、一般に云われる様にE 4が高頻度（40%）に存在した。これを参照して見るに、今回の心不全をもつ主たる対象患者に見られる痴呆は血管性のものと考えられる。両群に共通した現象としてE 2の頻度が一般人よりも低かった。但し対象者数が少ないので、今後例数を増して再度検討したい。

#### D. 考察

一昨年、昨年度にひきつづき、本研究の最終年度の仕事として、新しい患者から心電図異常、ANP・BNP値の補足的データを得、老人保健施設入所高齢者の下腿・足浮腫の原因となりうる心不全の状態を調査した。その結果、これまでの成績を十分に補足しうるデータを得、BNP高値が心不全を通じて浮腫の存在につながっていることが明らかになった。この成績は豊島らによって行われた超音波心エコー検査の異常所見と合わせて、総合的に検討、考察する予定である。また今回動脈硬化とアルツハイマー型痴呆の両者に関連するアポリポ蛋白E 4の素因につ

いても検討した。原発性痴呆で入所している人ではやはりアポE 4の分布頻度は一般人口に比べて高かったが、その値は欧米ほどではなかった。このことは欧米でもともとE 4が多いということによるのか、アルツハイマー型痴呆といっても、典型的なアルツハイマーよりも血管性の要素が日本人、特に老人保健施設におけるような高齢者では多く含まれているのか、どちらかはっきりしないが、おそらくその両方によるものであろう。今回の主たる研究対象となった人々の間ではE 4の頻度は一般人口と同じであって、国立循環器病センターCCUに収容された女性心筋梗塞患者で経験されたようなE 4の増加は見られなかった。このことは今回の心不全が冠動脈主幹部の粥状動脈硬化による虚血性病変を基調とする可能性の低いことを示唆するものであるが、ただコレステロールを低くする素因であるE 2の頻度が低かったことは、まだその可能性（動脈硬化への関連性）のあることを残している。おそらくは細小血管の変化によるものと思われるが、この点、症例数を増して出来るだけ早い時期に確認したい。

研究協力者：河口明人（国立循環器病センター研究所病因部）、寒川賢治（国立循環器病センター研究所生化学部）、西沢均（大阪大学医学部第二内科）、稲田しづ子（箕面市立老人保健施設）、岩崎雅行・小西一郎（箕面市立病院内科）

厚生科学研究補助金（長寿科学研究事業）  
分担研究報告書

保健施設における養護老人の末梢循環障害と浮腫の成因と治療  
加齢に伴う血管内皮細胞機能と線溶活性の変動に関する研究

分担研究者 河口 明人 国立循環器病センター研究所病因部

浮腫の成因として血管透過性亢進に関わる内皮細胞機能の指標として、線溶系制御因子と、これら制御因子の結果としての plasmin 活性化を評価した。加齢によって urokinase type plasminogen activator および plasminogen activator inhibitor-1 は低下するが、plasmin 活性化は高齢者でむしろ亢進していた。これは、加齢に伴い内皮細胞の分泌機能が低下することを示唆するとともに、他の代償機序に基づく plasmin 産生が透過性亢進の素地を形成することを示唆する。

#### A. 研究目的

循環障害に伴う浮腫の成因には、血管内皮細胞の透過性の亢進が関与する。この透過性の亢進は、血管内皮細胞の機能異常に基づくと推定されるが、その臨床的評価は極めて困難である。しかしながら、とくに内皮細胞の抗血栓特性の変動、すなわち線溶系制御因子としての tissue plasminogen activator (tPA)、その活性を複合体形成によって阻害する plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 は、いずれも血管内皮細胞から産生され、最終的な plasminogen の活性化の程度を制御することによって、血管壁の代謝調節や抗凝固の制御過程に関わるとともに、これらの機能破綻は血栓形成ばかりではなく、血栓溶解、種々蛋白質 proase の活性化などの広範な生体内反応に関与し、内皮細胞の機能評価の重要な指標になりうるものと考えられる。これら、加齢に伴う生体内抗血栓特性環境の評価は、高齢者に対する治療法にも深く関わるため、加齢に伴う抗血栓特性の変動とその程度および意義を検討した。

#### B. 研究方法

冠動脈疾患既発症者において、血管内皮細胞の線溶活性に関わる因子として、tPA、urokinase type plasminogen activator (uPA)、PAI-1 およびこれらの因子制御の最終的な結果としての plasmin 活性化の程度を、plasmin/ $\alpha$  2- plasmin inhibitor complex (PIC) によって評価した。また血管内皮細胞機能の一部として、heparin の投与 (unfractional standard heparin:50IU/kg 体重) による血管内皮細胞上の heparan sulphate proteoglycan に係留されている lipoprotein lipase および tissue factor pathway inhibitor の加齢に伴う変動の有無を検討した。対象患者は 147 名 (男性 115/女性 32)、平均年齢は平均年齢は  $61.3 \pm 9.1$  歳であり、32 ~ 78 歳に分布した。これらの患者を 55 歳未満、55 ~ 65 歳、および 65 歳以上の三群 (tertile) に分け、それぞれの群における指標を比較した。

(倫理面への配慮) 対象者の heparin 注入は、臨床的診断手法としての冠動脈造影検査時に不可欠な heparin 投与時に併せて評価された。採血および測定内容に関する書

面に基づく informed consent が得られた患者からのみ、採血・検査された。

### C. 研究結果

群 (年齢別)	<55	55-65	>65
数(男/女)	38(31/7)	64(48/16)	45(36/9)
年齢**	49.2(5.4)	61.4(2.9)	71.2(3.5)
収縮期血圧*	124(20)	134(19)	138(21)
拡張期血圧	75(12)	79(11)	75(11)
BMI	23.7(3.5)	24.0(2.3)	23.5(3.2)
tPA	9.2(3.7)	9.6(3.3)	9.0(3.3)
uPA*	0.13(0.2)	0.04(0.09)	0.02(0.04)
PAI-1*	25.0(9.5)	27.6(11.6)	21.6(7.7)
PIC *	0.84(0.53)	0.83(0.38)	1.05(0.52)
LPL	174.2(75.7)	164.6(72.3)	176.9(72.3)
TFPI	135.3(42.5)	140.3(47.1)	128.1(55.7)

data=平均(標準偏差)

\* P<0.05(ただし PIC は対数変換後処理)

\*\*P<0.01

### D. 考察

加齢に伴い、主に組織において plasmin 産生に関与する uPA の低下、また tPA を阻害する PAI-1 の有意な低下が観察される。uPA および PAI-1 の同時的な低下は、内皮細胞による分泌機能の低下を示唆する。しかし一方 plasmin 活性化の指標である PIC は、むしろ高齢者群で有意に高い。これは tPA や uPA によるものではない plasmin の活性化が起こっていることを示唆する。plasmin 自体は、血栓溶解を初めとする蛋白分解酵素であるが、他の蛋白分解酵素や増殖因子を活性化させる作用を有している。

Thrombin や種々の cytokine は内皮細胞の形態および構造異常をもたらす、透過性を亢進させ、血管性浮腫をもたらすことが知られているが、これらは plasmin 産生を促進させる。高度に局在化しているはずの

plasmin 活性化が全体的に亢進していることは、高齢者における血管壁透過性亢進の背景をなし、これに静脈圧の上昇、低蛋白血症などの加重によって浮腫が発症すると推定される。

一方血管内皮細胞上の Heparan sulphate proteoglycan に結合している LPL および遊離型 TFPI の量については、加齢の影響は有ではなかったが、TFPI は高齢者で低下傾向にある。LPL が脂肪組織なので産生され内皮細胞に係留されているのと異なり、内皮細胞で産生される TFPI の高齢者群での低下傾向は uPA や PAI-1 の低下と同様に、内皮細胞の抗血栓特性に関する機能低下を示唆する。

### E. 結論

加齢に伴い線溶系制御因子の分泌能力は低下する傾向にある。一方 plasmin 活性は高齢群で高く、広範な生理活性にともづく血管透過性亢進の素地をなしている。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表:

Kawaguchi A, Yamamoto A et al., Intravascular tissue factor pathway inhibitor is inversely correlated with HDL cholesterol and postheparin lipoprotein lipase but proportional to apolipoprotein A-II. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000; 20:251-258

#### 2. 学会発表

河口明人：血栓止血誌, Vol.10:424, 1999

河口明人：糖尿病 Vol42:S-170, 1999

河口明人：動脈硬化 Vol27:144, 1999

河口明人：J Circ J Vol64:149, 641, 2000