

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

「老年者高血圧の治療と予後に関する研究」

平成 12 年度 総括研究報告書および分担研究報告書

主任研究者 大阪大学加齢医学 荻原俊男

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 2 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 1 年目の経過観察を終えた。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・獨協医科大学循環器内科・教授
瀧下修一・琉球大学医学部第三内科・教授
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。本班の前身である「老年者の高血圧治療ガイドライン作成に関する研究」班（主任研究者：荻原俊男）および「老年者高血圧の長期予後に関する研究」班（主任研究者：日和田邦男）らから取り纏めた老年者高血圧治療ガイドラインをも取り入れ、平成 12 年には日本高血圧学会の

「高血圧治療ガイドライン-2000 年版-」も公表された。一方、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、本症の疾患背景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しよう。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、カンデサルタン）を各施設に振り分け、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。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 例の登録例において 1 年目の経過観察を終えた。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. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 荻原俊男: 高齢者高血圧. 高血圧治療ガイドライン 2000 年版, pp59-66. 日本高血圧学会, 杏林社, 東京.
2. Ogihara T, PATE-Hypertension Study Group in Japan. Practitioner's trial on the efficacy of antihypertensive treatment in the elderly hypertension (The PATE-Hypertension Study) in Japan. *Am J Hypertens.* 13: 461-467, 2000
3. 荻原俊男: 降圧薬療法の進歩と将来の展望. 日本循環器管理研究協議会雑誌 35: 194-198, 2000
4. 荻原俊男, 日和田邦男, 松岡博昭: 老年者の高血圧治療ガイドライン. *Hypertension Frontier* 2000 3: 8-15, 2000
5. Yang J, Fukuo K, Morimoto S, Niinobu T, Suhara T, Ogihara T: Prandipine enhances the action of nitric oxide released from endothelial cells. *Hypertension* 35: 82-85, 2000
6. Niinobu T, Fukuo K, Yasuda O, Tsubakimono M, Mogi M, Nishimaki H, Morimoto S, Ogihara T. Negative feedback regulation of activated macrophages via Fas-mediated apoptosis. *Am J Physiol. Cell Physiology* 279: C504-C509, 2000

H. 知的財産権の出現、登録状況

なし。

高齢者高血圧治療方針に関する検討

主任研究者 萩原俊男 大阪大学加齢医学講座教授

厚生省長寿科学総合研究事業による『高齢者高血圧の治療ガイドライン 1999』に対し、高血圧専門家 162 名に対しアンケート調査を行い、122 名（75%）の回答を得た。回答者のうち、総合評価については 93%が是認し、年齢別の降圧目標設定に対しては 72%が、また合併症を有さない例に対しカルシウム拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、少量の利尿薬を第一次薬にすることに 65%が賛成であった。一方、利尿薬については実際臨床においては併用薬として使用される傾向が強く、第一次薬として単独で使用されることは少なかった。

A. 研究目的

高齢者においては高血圧の有病率が増加するだけでなく、高血圧は心血管障害の最も大きな危険因子である。21 世紀はまさに高齢者の世紀であり、この未曾有の高齢社会を迎えるに当たって、高齢者高血圧をいかに適切に管理・治療をするかは、我が国においては大きな医学的かつ社会的課題である。

高血圧治療のガイドラインは、欧米人を中心とした 1997 年の米国合同委員会第 6 次報告（JNC-VI）¹⁾、1999 年の世界保健機構/国際高血圧協会（WHO/ISH）ガイドライン²⁾を始めとし、イギリス³⁾、ニュージーランド⁴⁾、カナダ⁵⁾などから発表されている。本邦における高齢者高血圧の管理・治療指針として、厚生省長寿科学総合研究事業においては、「高齢者の高血圧治療ガイドライン作成に関する研究」班（班長萩原俊男）が、エビデンスに基づいた医療の立場から我が国独自のライフスタイルを加味して、また上記諸外国の成果を盛り込み、高齢者高血圧に対する管理・治療指針案（『高齢者高血圧の治療ガイドライン 1995』）を発表した⁶⁾。このガイドラインに対しては、臨床高血圧専門家に対するアンケート調査

から、高い評価を受けた⁷⁾。その後、高齢者高血圧を取り巻くいくつかの問題点、とくに降圧薬選択に関する種々の問題点が指摘され、1999 年秋『高齢者の高血圧治療ガイドライン—1999 年改訂版—』が同研究班（班長日和田邦男）から発表された⁸⁾。この改訂作業は、長寿科学総合研究班の「高齢者高血圧の長期予後に関する研究」班により行われた。なお、これらの高齢者高血圧治療ガイドラインをも織り込んだ日本高血圧学会より高血圧治療ガイドライン 2000 年版（JSH 2000）も昨年新たに発表された⁹⁾。

今回、この「高齢者高血圧の治療ガイドライン—1999 年改訂版—」に対する高血圧専門家の評価と高齢者高血圧治療に対する意識の変化を明らかにする目的で、再度アンケート調査を行った。

B. 研究方法

平成 12 年 9 月から 11 月にかけて厚生省長寿科学総合研究事業「高齢者高血圧治療ガイドライン作成に関する研究」班により、日本高血圧学会の臨床系評議員を中心とする臨床高血圧専門家 162 名に対し郵送法によるアンケート調査を行った。

「老年者高血圧の治療ガイドライン-1999年改訂版」の要約部分を提示した上で、①1999年改訂版全体の総合評価、②日本高血圧学会のガイドラインとの位置付け、③年齢別の治療対象血圧値と降圧目標値、④第一次降圧薬、⑤アンジオテンシン II (AII) 1型受容体拮抗薬の取り扱い、⑥利尿薬の使用について、⑦合併症を有する場合の降圧薬選択、⑧その他の意見、の各項目について意見を依頼した。具体的な質問項目は以下の通りである。

1. 1999年改訂版の総合評価

- よい
- まあまあ
- 物足りない
- 貧弱である
- 受け入れられない

物足りない以下は意見の付加を求めた。

2. 日本高血圧学会として「治療ガイドライン」が間もなく発表されますが、「老年者のガイドライン」を別に持っている必要があるとお考えですか。

- 必要あり
- 必要なし
- その他 (意見の付加)

3. 年齢別の降圧対象血圧値、降圧目標値については JNC-VI や WHO/ISH とは異なった独自の提唱です (表 1)。

- i) この点について
 - 賛成である
 - 年代別にする必要はない
 - その他 (意見の付加)
- ii) 治療対象血圧、降圧目標血圧について
 - このままでよい
 - もう少し厳しく、分かりやすくする (たとえば表 2)

賛成 要訂正: (具体的数値記入)

年齢別にせず JNC-VI や WHO/ISH と同様 <140/90 とすべき

4. 現在、第一次薬を持続性 Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬、サイアザイド系利尿薬としています (図 1)。

i) 第一次薬はこの 3 薬でよいでしょうか

- 賛成
- 反対
- ii) 反対回答の理由
 - 利尿薬をとる
 - β 遮断薬を入れる
 - α 遮断薬を入れる
 - その他 (理由付加)

5. AII 受容体拮抗薬について次回の改訂では第一次薬に入れるべきですか

- 賛成
- 反対 (理由付加)

6. 利尿薬について

i) 利尿薬の使用について

第一次薬としての単独使用 () %

併用薬としての使用 () %

ii) 利尿薬を第一次薬として扱うことに

- 賛成
- 反対 (理由付加)

7. 合併症のある場合の治療薬選択 (表 3) について

- 賛成
- 変更すべき (理由付加)

8. その他の意見

の 9 項目である。

本研究方法は臨床高血圧専門家に対するアンケート調査であり、倫理上なんら問題となる点はない。

C. 研究結果

アンケート調査の各設問に対する 122 名の回

答をまとめて図2に示す。以下に各設問に対する回答の詳細を記す。

① 総合評価

1999年改訂版の総合評価については、「よい」が74名、「まあまあ」が40名で、全体の93%に達した。「物足りない」、「貧弱である」、「受け入れられない」との回答は合計で8名(7%)であり、後者の回答に対する具体的な意見として5名はエビデンスの不足、特に年齢別降圧目標設定に対するエビデンスの不足を上げ、他の2名はやや詳しくすぎることを難点とした。

② 日本高血圧ガイドラインとの位置づけ

これとは別に「老年者のガイドライン」を持っている必要性についての設問に対し、78名(65%)が賛成、23名(18%)必要なしとし、また21名(17%)がその他の意見を付した。その他の意見では、両ガイドライン間に整合性を求めるものが13名と最も多く、本アンケート調査が日本高血圧学会の「高血圧治療ガイドライン」が発表される以前に行われたものであった故に比較してみないと分からないとするものが3名、ガイドラインのベースとなるデータを出すのが何より先決とするもの、WHO-ISH、JCN-VIと基本的には差のないガイドラインとするよう求めるものが各1名であった。

③ 年齢別の治療対象血圧値と降圧目標値

老年者高血圧において荻原班(1995)および日和田班(1998)のガイドラインにて提唱した年代別の治療対象血圧値および降圧目標血圧値を設けることに対しては、88名(72%)の専門医が賛意を示し、年代別に治療対象および目標血圧値は不必要とする16名(13%)を大きく上回った。

「賛成」、「必要なし」および「その他」につき寄せられた意見では、年代別治療対象血圧および降圧目標血圧値の設定の根拠となるエビデンスが希

薄とする意見が10名、年齢よりも臓器障害や合併症の有無で血圧値を設定すべきが5名、設定血圧値の簡略化を求める意見が4名、設定年齢の簡略化を求める意見が4名などであった。

一方、具体的な年齢別治療対象血圧値・降圧目標値(表1)に対する意見では、「このままでよい」とする意見は50例(41%)と、「分かりやすくすべき」とする意見の51例(42%)をわずかながら下回った。また、「年齢を考慮せず140/90 mmHg以下にすべき」は上記の設問通り16例(18%)と比較的少数意見であった。「分かりやすくすべき」とする51例のうち27名(全体の22%)が表2の年齢別治療対象血圧値・降圧目標値に賛成であり、また残りの17例(全体の14%)が70歳代治療対象収縮期血圧値を150 mmHg以上と回答した。

④ 第一次降圧薬

持続性Ca拮抗薬あるいはACE阻害薬あるいは少量の利尿薬を第一次薬とすることに対しては80名(65%)が賛成し、反対は41名(34%)であった。反対意見の内訳は、利尿薬を削除とするのは16名(39%、全体の13%)、逆にβ遮断薬を追加するが20名(49%、全体の16%)、α遮断薬を加えるべきが4名(10%、全体の3%)であった。

⑤ アンジオテンシン II (AII) 1型受容体拮抗薬の取り扱い

「AII受容体拮抗薬を次回の改訂では第一次薬に入れるべきか」との設問に対しては100名(82%)が賛成し、反対は22名(18%)であった。反対の理由としては、このうち15名がメガスタディによる明らかなエビデンスの不足をあげ、また4名がACE阻害薬で十分とし、さらに2名が薬価が高いことを上げた。

⑥ 利尿薬の使用について

利尿薬を第一次薬として使用することに 97 名 (80%) が賛成し、反対は 25 名 (20%) であった。賛成意見での付加意見としては、少量使用を強調する意見、副作用を考慮し慎重投与を勧める意見、併用使用を勧める意見が見られた。一方、反対意見での付加意見としては、11 名が利尿薬による代謝系および脱水などの副作用を上げ、2 名が少量使用による効果不十分をあげ、また 2 名が我が国に多い脳梗塞の発症の危惧などを上げた。

一方、実際臨床での利尿薬の使用率は低く、各専門家ごとに受け持つ高血圧患者の利尿薬単独使用の割合は平均 6% (中央値 5%、範囲 0-60%) にすぎず、また併用薬として使用している割合も平均 19% (中央値 20%、範囲 0-70%) と比較的 low 率であった。

⑦合併症を有する場合の降圧薬選択

合併症を有する場合の降圧薬選択を示した表 3 に対して、81 名 (66%) が「賛成」と答え、37 名 (30%) が「変更すべき」と答えた。変更すべきと答えた専門家の付加意見の主な内容は、ALLHAT 試験の結果より心不全患者に対する α 遮断薬の使用注意あるいは禁止を求めるものが 6 名、AII 受容体拮抗薬の記載を求める意見が 2 名、腎障害進行例に対する ACE 阻害薬使用制限のクレアチニン値の緩和を求める意見が 6 名、空欄の意味が分かりにくいとする意見が 4 名などであった。

D. 考察

世界的な高齢者人口の増加に伴って高齢者高血圧症例も著増傾向にあり、老年者高血圧に対する降圧薬治療の指針や有効性に論議が集中してきた。高血圧に対する薬物治療の有効性は、単に降圧効果そのものを指すのではなく、治療により心疾患や脳卒中がどれほど予防できるかをもって判定さ

れる。Framingham study および久山町研究において成人高血圧症に対する降圧治療は実際に脳心血管系事故の減少という著しい成果を生み出した。一方、数々の大規模介入試験によって老年者高血圧例も積極的に治療すべきとの報告がなされている¹⁰⁻²⁰⁾。

我が国で最初に作成された『老年者高血圧の治療ガイドライン 1995』⁶⁾に対するアンケート調査⁷⁾では高血圧専門医の高い評価を得た。その後、JNC-VI (1997)¹⁾や WHO/ISH (1999)²⁾の高血圧治療に関する勧告が出され、また、Sysr Eur¹⁴⁾, Syst China¹⁵⁾, STOP-Hypertension 2¹⁶⁾, CAPPP¹⁷⁾, ALLHAT¹⁸⁾あるいは我が国で行われた NICS-EH¹⁹⁾, PATE-Hypertension²⁰⁾などの老年者高血圧を対象とした大規模介入試験の結果が出、老年者高血圧の薬物治療を取り巻く環境は大きく様変わりしてきた。1999 年秋「老年者の高血圧治療ガイドライン 1999 年改訂版」が発表された⁷⁾。この新たなガイドラインの作成および改訂においては、1995 年のガイドラインと同様に、過去の諸外国の大規模試験の成果に本邦独自のライフスタイルとエビデンスに基づいた実際臨床の立場を盛り込んでいる。

今回のアンケート調査では、総合評価で 60% が「よい」と回答し、「まあまあ」も含めると 93% が肯定的な回答を寄せ、否定的な回答の 7% を大きく上回った。否定的な回答に付加された意見の主なものは、年齢別降圧目標設定に対するエビデンスの不足であった。同じように、本ガイドラインの治療対象血圧値および高圧目標値を年齢別に設定することに対し 72% の専門家が同意したが、年齢別試案に反対や条件付き賛成者は 28% であり、反対者の主な意見は降圧目標血圧値の設定の根拠となるエビデンスが希薄とし WHO/ISH 1999²⁾が老年者高血圧の降圧目標血圧とする 140/90

mmHg 未満を求めるものであり、また年齢よりも臓器障害や合併症の有無で血压値を設定すべきとの意見であった。これまでの欧米の高血压治療ガイドラインに見られない年齢別の治療対象血压値および降圧目標値を設定した点は本ガイドラインの特徴である。老年者の治療対象血压値設定に対しては、降圧薬治療を必要とする血压レベルは臓器障害の少ない若・中年者とは異なるという意見がわが国では多く²¹⁾、英国の MacGregor²²⁾ や Sever²³⁾ も同様の考えを示している。わが国の高血压を専門とする医師に対するアンケート調査では、降圧薬治療対象血压値は収縮期血压 160mmHg 以上、拡張期血压 90mmHg 以上とする意見が多かった。事実、これまで行われた老年者高血压の大規模臨床試験では、収縮期血压 160mmHg 以上、拡張期血压 90~100mmHg 以上を対象として、治療の有効性が示されている。さらに、わが国における久山町²⁴⁾ や端野・壮瞥町²⁵⁾でのコホート研究でも収縮期血压 160mmHg 以上で心血管死亡率が有意に上昇していることから、少なくとも収縮期血压 160mmHg 以上、拡張期血压 90mmHg 以上であれば降圧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脳、心、腎などの重要臓器血流障害の可能性が高いこと、および血压値と生命予後に逆相関があるとする報告がみられるので²⁶⁾、治療対象の収縮期血压レベルはこれよりも高めでもよいと考えられる。また治療目標血压においても、JNC-VI (1997)¹⁾では著しく高い収縮期血压値の場合はまず漸定的目標値を 160mmHg とし、最終的な目標値を出来得れば 140mmHg 以下と提唱しており、ここでも高齢者では一般成人よりやや高めの血压値を治療対象にしておりしかも緩徐な降圧治療の重要性を挙げている。また、年代別に降圧目標を設定することの是非に関して異論があるが、

英国の MacGregor ら²²⁾も年代別に降圧目標を設定することの是とする意見を示している。最近 Port ら²⁷⁾は Framingham 研究に基づき、年代別性別の収縮期血压の 70 パーセントイル値までは全死亡率および心血管死亡率は変わらないが、80 パーセントイルを超えると急上昇することを示した。加齢に伴い血压が上昇することを考えると、リスク閾値も加齢とともに上昇することを意味しており、年代別の降圧目標設定を支持するものである。さらに Kaplan も老年者における年齢別降圧目標設定を賢明な意見であると述べている。

さらに、JNC-VI (1997) や WHO/ISH 1999 が出された欧米での高血压治療において、高齢者高血压例は治療の対象として十分な注意が払われていないのが実状である。すなわち、イギリスにおける一般開業医を対象とした最近の調査では、超高齢者における孤発性収縮期高血压 (収縮期血压 >160 mmHg) 例のわずか 4%、また拡張期高血压 (拡張期血压 >100 mmHg) 例の約半数が降圧薬治療を受けているのみで、またこれに次ぐ 60~79 歳の老年者収縮期高血压例においても降圧薬治療されているのは 25~30%と低率であった²⁸⁾。欧米においても、高齢者、特に 80 歳以上の超高齢者高血压の降圧薬治療は現在まで盲点であったといえる。Moser²⁹⁾は、降圧目標：収縮期血压において治療前よりも 20 mmHg 低下、可能な例においては降圧薬治療による副作用を引き起こさない限りの低値 (最終目標は 140 mmHg 未満) というより実際的な提唱をしている。Moser も指摘するごとく、実際臨床の場においては WHO/ISH⁴⁾の年齢を考慮せず収縮期血压 140 mmHg 未満とする治療目標に、高齢者、特に 80 歳以上の超高齢者高血压例ではしばしば到達するのが困難であり、また SHEP¹⁰⁾、STOP-Hypertension¹¹⁾、Syst-Eur¹⁴⁾などの高齢者高血压

例を対象とした長期介入試験において収縮期血圧で 10-15 mmHg、拡張期血圧で 5-6 mmHg の降下で脳心血管合併症発症を有意に軽減できることが実証されている。また我が国においては欧米に比し、脳梗塞を中心とする脳血管障害の発症率が欧米よりも数倍高いことから、過度の降圧は脳血管障害の発症を助長する可能性がある。このことから、我が国の高血圧治療ガイドラインが示す高齢者高血圧例における指針は、高齢者高血圧に必要な薬物療法を実際医療の場で定着させる意味から、より実際的かつ効果的なものと考えられる。

合併症の無い老年者高血圧に対する一次選択薬として、持続型カルシウム拮抗薬、ACE 阻害薬、少量の利尿薬を一次選択薬とする本ガイドラインの方針に対して、約 2/3 に当たる 80 名の専門家が賛成し、このうち Ca 拮抗薬については大規模介入試験 Syst-Eur 試験¹⁴⁾、Syst-China 試験¹⁵⁾、STOP Hypertension-2 試験¹⁶⁾、および我が国で行われた NICS-EH¹⁹⁾ および PATE-Hypertension²⁰⁾ から心血管系疾患の発症と死亡が抑制できることが明らかにされている。ACE 阻害薬の使用に関しては大規模介入試験 STOP Hypertension-2 試験¹⁶⁾ と CAPPP 試験¹⁷⁾ とからその有効性は証明されており、多くの成績が本薬の臓器保護を証明している。また、低用量の利尿薬は欧米の老年者高血圧の大規模介入試験³⁻⁵⁾ や、NICS-EH¹⁹⁾ において Ca 拮抗薬と同等な成績が得られているが、Ca 拮抗薬群に比較して脱落率は多かった³⁰⁾。一方、実際臨床においては低用量の利尿薬が老年者高血圧例に対する単独の一次薬として使用されている率の平均値は 5%前後と低く、合併症のない老年者高血圧に対する一次薬から利尿薬を削除するとする意見も 16 名 (39%、全体の 13%) において附記され、NICS-EH の成績やわが国の処方現状を考えると、少量の利尿

薬のみでは血圧管理が不十分な場合が多く、利尿薬は持続性 Ca 拮抗薬や ACE 阻害薬の併用薬として位置付けされると考えられる。一方、これら 3 薬を一次薬とすることに反対する意見のうち、β 遮断薬を追加するが 20 名 (49%、全体の 16%) あった。しかし、高血圧患者がうつ血性心不全、徐脈、閉塞性動脈硬化症、慢性閉塞性肺疾患、糖尿病あるいは耐糖能異常を合併している場合、β 遮断薬は原則的には禁忌であり、老年者ではこれらの各種疾患が潜在化している場合があり一次薬としづらい。また α 遮断薬に関しては、起立性低血圧によるめまい、失神は転倒、骨折につながるおそれがあり、ALLHAT 試験¹⁸⁾ においても潜在性心不全が多い老年者には好ましい結果とはいえない。

なお、ACE 阻害薬で咳などの副作用が出現した場合には AII 受容体拮抗薬へ変更することには 82%もの専門家が賛成した。AII 受容体拮抗薬の有効性については、LET 研究、CALM 研究、CHARM 研究、TROPHY 研究および高齢者高血圧を対象とした SCOPE 研究によって明らかになるであろう。AII 受容体拮抗薬は、降圧効果が他のクラスの薬剤とほぼ同等で副作用も少ないため WHO-ISH (1999)²⁾ ガイドラインおよび日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン (2000)⁹⁾ でも新たに第一選択薬となっている。

合併症を有する高血圧患者はその病態に適した降圧薬を使用するというガイドラインに対しては全体的に高い評価が与えられている。札幌医科大学第二内科の調査や「高齢者の高血圧等慢性疾患に対する薬物療法の評価に関する研究」班からの報告においても、実際の診療にあたっては合併症や社会性などを考慮し、各個人について最適な治療が実践されていることが明らかにされている。

最後に、本アンケート調査が行われた時期は日

本高血圧学会の「高血圧治療ガイドライン 2000年版」の発表前であった。両ガイドラインの内容の統一性を求める付加意見は多かったが、言うまでもなく、両ガイドラインの内容は統一されている。いっぽう、2/3の高血圧専門家が老年者高血圧治療に対するガイドラインを包括的な高血圧治療ガイドラインより別に持つことを肯定した。このことは、平均寿命では欧米を凌駕する長寿先進国である我が国にあって日々の日常臨床で解決を迫られ、また多くの大規模介入試験の結果が次々と出される中において、老年者高血圧の治療に関するより積極的かつ包括的な合意形成を求める高血圧治療専門家の意志の現れであると考えられる。

謝辞

ガイドライン作成およびアンケート立案にご協力頂いた長寿科学総合研究事業「老年者高血圧の治療と予後に関する研究」班の分担研究者（日和田邦男、松岡博昭、松本正幸、瀧下修一、島本和明、島田和幸、阿部 功、金 承範の各氏）、およびアンケートに御協力いただいた全国の先生方に深く感謝する。

参考文献

1. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The sixth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). Arch Intern Med 1997; 157: 2413-2446.
2. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. J Hypertens 1999; 17: 151-183.
3. Sever P, Beevers G, Bulpitt C, Lever A, Ramsay L, Reid J, et al: Management guidelines in essential hypertension: Report of the second working party of the British Hypertension Society. Br Med J 1993; 306: 983-987.
4. Jackson R, Barham P, Bills J, Birch T, McLennan L, MacMahon S, et al: Management of raised blood pressure in New Zealand; a discussion document. Br Med J 1993; 307: 107-110.
5. Ogilvie RI, Burgess ED, Cusson JR, Feldman RD, Leiter LA, Myers MG, et al: Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 3. Pharmacologic treatment of essential hypertension. Can Med Assoc J 1993; 149: 575-584.
6. 荻原俊男、日和田邦男、松岡博昭、松本正幸、島本和明、大内尉義ほか: 老年者の高血圧治療ガイドライン、1995（長寿科学総合研究班 試案）。日老医誌 1996; 33: 945-975.
7. 日和田邦男、小原克彦、荻原俊男、松本正幸、松岡博昭、瀧下修一ほか: 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専門家アンケート調査から。日老医誌 1997; 34: 631-638.
8. 老年者高血圧の長期予後に関する研究班: 日和田邦男、荻原俊男、松本正幸ほか: 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。日本老年医学会雑誌 1999; 36: 576-603.

9. 「高血圧治療ガイドライン2000年版」編集：日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会、杏林社、東京2000.
10. SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-3264.
11. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekblom T, Wester PO: Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281-1285.
12. MRC Working Party: Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br Med J* 1992; 304: 405-412.
13. Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Kong D, Page V, et al: Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 14: 1237-1245.
14. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabadzisz GG, Birkenhäger WH, et al: Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350 : 757-764.
15. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA, for the Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group: Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1823-1829.
16. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Schersten B, et al: Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999 354: 1751-1756,
17. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, et al: Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999 353: 611-616.
18. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 283: 1967-1975, 2000
19. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group: Randomized double-blind comparison of calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. *Hypertension* 34: 1129-1133, 1999
20. Ogihara T: A practitioner's trial on the

- efficacy of antihypertensive treatment in the elderly hypertension (The PATE-Hypertension Study) in Japan. *Am J Hypertens* 2000; 13: 461-467.
21. 荻原俊男, 森本茂人, 中橋 毅, 島本和明, 松本正幸, 大内尉義ほか: 本邦における老年者高血圧に対する治療方針に関する検討. *日老医誌* 1994; 31: 396-403.
 22. Webb-Peploe KM, MacGregor GA: Hypertension in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2000; 9: 130-137.
 23. Sever PS: Simple blood pressure guidelines for primary health care. *J Hum Hypertens* 1999; 13: 725-727.
 24. 蓮尾 裕, 上田一雄, 藤島正敏: 老年者高血圧と疫学-久山町研究から, 「老年者高血圧の病態と治療」(蔵本 築編). *ライフ・サイエンス*, 東京, 1990, pp. 152-162.
 25. 高木 覚, 斉藤重幸, 林 義人, 仲野昌弘, 小原史生, 大西浩文, 島本和明: 高齢者高血圧における降圧療法の開始基準に関する検討-端野・壮瞥町研究より-, *日老医誌*, 1999; 36: 747-748.
 26. Hakala SM, Tilvis RS, Strandberg TE: Blood pressure and mortality in an older population. A 5-year follow-up of the Helsinki Ageing Study. *Eur Heart J* 1997; 18: 1019-1023.
 27. Port S et al: Systolic blood pressure and mortality. *Lancet* 2000; 355: 175-180.
 28. Coppola WG, Whincup PH, Walker M, Ebrahim S: Identification and management of stroke risk in older people: a national survey of current practice in primary care. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 185-191
 29. Moser M: Approach to the treatment of hypertension in the elderly and octogenarian. *Am J Geriatr Cardiol* 2000; 9: 15-20
 30. 蔵本 築: 老年者高血圧長期治療試験 (NICS-EH)最終成績. 第 21 回日本高血圧学会総会-プログラム・抄録集-, p28, 1998
- E. 結論
- 我が国の臨床高血圧専門家に対し, 「老年者の高血圧治療ガイドライン」(1999 年改訂版) につき設問形式でアンケート調査を実施し, 今後の改訂に向けた有益な意見を得た。
- F. 健康危険情報
- 特記事項なし。
- G. 研究発表
1. 荻原俊男: 高齢者高血圧. 高血圧治療ガイドライン 2000 年版. pp59-66. 日本高血圧学会. 杏林社, 東京.
 2. Ogihara T, PATE-Hypertension Study Group in Japan. Practitioner's trial on the efficacy of antihypertensive treatment in the elderly hypertension (The PATE-Hypertension Study) in Japan. *Am J Hypertens*. 13: 461-467, 2000
 3. 荻原俊男: 降圧薬療法の進歩と将来の展望. *日本循環器管理研究協議会雑誌* 35: 194-198, 2000
 4. 荻原俊男, 日和田邦男, 松岡博昭: 老年者の高血圧治療ガイドライン. *Hypertension Frontier* 2000 3: 8-15, 2000

5. Yang J, Fukuo K, Morimoto S, Niinobu T, Suhara T, Ogihara T: Prandipine enhances the action of nitric oxide released from endothelial cells. Hypertension 35: 82-85, 2000
6. Niinobu T, Fukuo K, Yasuda O, Tsubakimono M, Mogi M, Nishimaki H, Morimoto S, Ogihara T. Negative feedback regulation of activated macrophages via Fas-mediated apoptosis. Am J Physiol. Cell Physiology 279: C504-

C509, 2000

7. Kawai Y, Morimoto S, Ogihara T, et al.: Oncogenic Osteomalacia secondary to nasal tumor with decreased urinary excretion of cAMP. Bone Mineral Metab 19: 61-64, 2000

H. 知的財産権の出現、登録状況
なし。

表1. 質問項目3：老年者高血圧における降圧薬治療対象血圧値、降圧目標レベル
(合併症のない場合の一般的方針)

		60歳代	70歳代	80歳代
治療対象血圧値 (mmHg)	収縮期血圧	≥140~160	≥160~170	≥160~180
	拡張期血圧	≥90	≥90	≥90
降圧目標値 (mmHg)	収縮期血圧	≤140	≤150~160	≤160~170
	拡張期血圧	<90	<90	<90

表2. 質問項目3：老年者高血圧における降圧薬治療対象血圧値、降圧目標レベルの案

(mmHg)		60歳代	70歳代	80歳代
治療対象血圧値	収縮期血圧	≥140 ()	≥160 ()	≥160 ()
	拡張期血圧	≥90 ()	≥90 ()	≥90 ()
降圧目標値	収縮期血圧	<140 ()	<150 ()	<160 ()
	拡張期血圧	<90 ()	<90 ()	<90 ()

表3. 質問項目7：合併症を有する老年高血圧患者に対する第一選択薬と併用薬

合併症	持続性 Ca拮抗薬	ACE 阻害薬	利尿薬	β遮断薬	α遮断薬
脳梗塞慢性期	○	○			
脳出血慢性期	○	○			
虚血性心疾患	○	○		○*3	
心不全		○	○	△	
腎障害	○	○*1	○*2		
糖尿病	○	○	△	△	
高脂血症	○	○	△	△	○
痛風(高尿酸血症)	○	○	×		
慢性閉塞性肺疾患	○			×	
閉塞性動脈硬化症	○	○	△	×	
骨粗鬆症			○		
前立腺肥大					○

○：第一選択、△：使用に際して注意が必要、×：禁忌、*1：クレアチニン
2 mg/dl 以上は禁忌、*2：フロセミド、*3：冠れん縮性狭心症は禁忌

図 1。質問項目 4：合併症のない老年者高血圧例に対する降圧薬選択

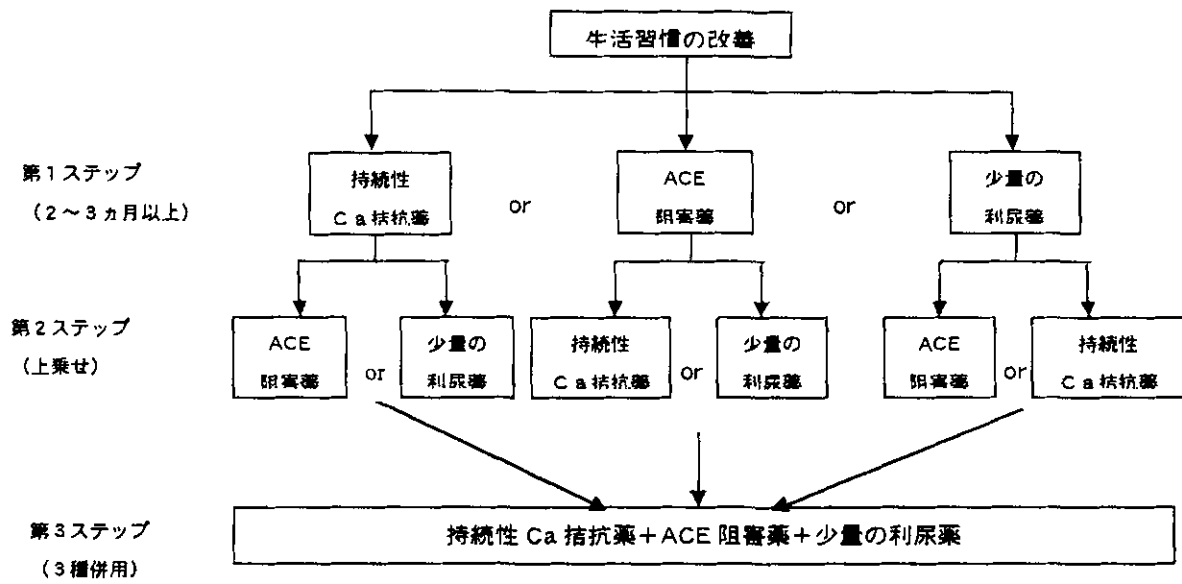
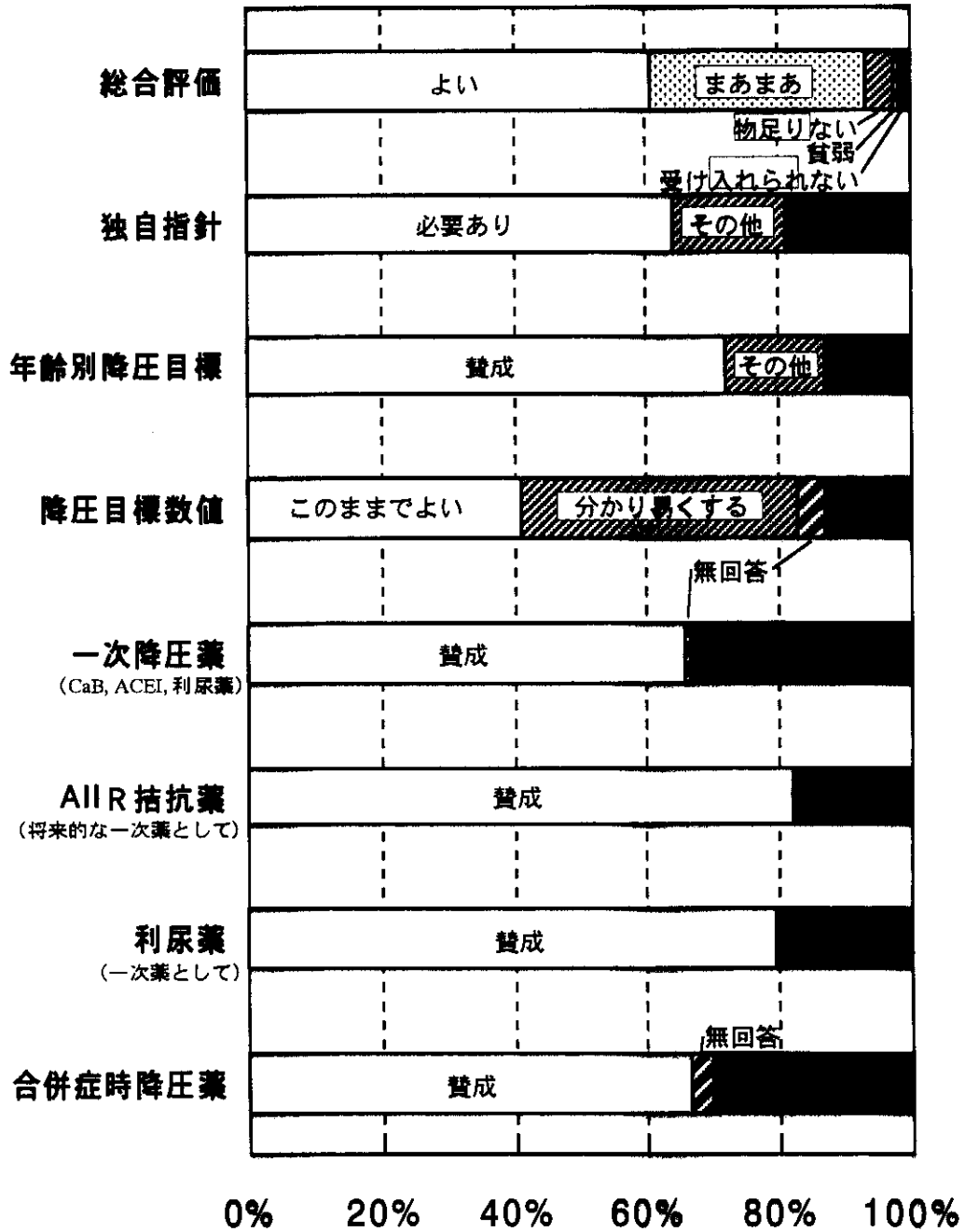


図2：各設問に対する回答結果



老年者高血圧患者における臓器障害と自律神経機能障害

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

老年者高血圧患者における臓器障害の程度は様々であり、なかでも自律神経障害の程度は若年者に比べ高度であることが多い。そこで 24 時間ホルター心電図より求めた心拍変動パワースペクトル解析を用いて自律神経機能の評価を行い、心肥大や腎障害、眼底変化などとの関連を検討した。その結果、心拍変動パワースペクトル解析による各指標は心肥大をはじめとする各臓器障害の程度との間に有意な相関を認め、この検査は老年者において高血圧臓器障害を総合評価する上で有用な検査であると考えられた。

A. 研究目的

本態性高血圧患者では自律神経機能の異常が高血圧の発症と進展に関与している可能性が考えられており、特に老年者では若年者に比べ、その障害の程度が顕著であるものと考えられている。これまでに私たちは、高血圧による臓器障害の指標の1つとして、左室肥大を取り上げ、自律神経機能との関連について報告してきた。左室肥大を伴う高血圧患者では、24 時間ホルター心電図より求めた心拍変動パワースペクトル解析で、パワー成分の低下を認めた。しかし、高血圧患者における臓器障害は多様であり、また個々の症例においても各臓器障害の程度は同一ではない。そこで本研究では、老年者高血圧患者を対象に、高血圧に伴う各臓器障害の程度と自律神経機能障害について、心拍変動パワースペクトル解析を用いて検討した。

B. 研究方法

1. 当科に入院中の 65 歳以上の老年者本態性高血圧患者(37 名、男女比 19/18、平均年齢 70.3 歳)を対象とした。全例 1 週間の休薬と 7g /日の減塩食下で、ホルター心電図を施行し、心拍変動パワースペクトル解析を行い諸指標を求めた。
2. 内因性クレアチニンクリアランス (CCr) や眼底所見 (Scheie 分類)、頭部 MRI 検査によるラクナ数などにより高血圧性臓器障害の程度を評価した。さらに、安静時の血中カテコラミン濃度を測定した。

C. 研究結果

1. パワースペクトル解析において交感・副交感神経機能の両方の活動性を反映すると考えられている低周波成分 (LF) と、副交感神経の活動性を反映するとされている高周波成分 (HF) はともに血中ノルエピネフリン濃度と有意な負の相関を示した (それぞれ、 $r=0.384$, $p=0.039$ ならびに $r=0.392$, $p=0.036$)。一方、交感神経と副交感神経のバランスを示すと考えられる LF/HF 比は、血中ノルエピネフリン濃度と有意な相関を認めなかった。
2. LF は、CCr の低下に伴い有意に低下した ($r=0.36$, $p=0.029$)。また、LF および HF は、高血圧性眼底変化の進展に伴い、ともに有意に低下した。一方、無症候性ラクナ数には、LF, HF との間に有意な相関は認めなかった。

D. 考察

心拍変動パワースペクトル成分と血中ノルエピネフリン濃度との間に負の相関が認められたことから、心拍変動パワースペクトル解析は自律神経機能を反映する指標となりうるものと考えられた。高血圧による臓器障害に関しては、左室肥大のみならず CCr や眼底所見に関してもパワー成分との間に有意な相関を認めた。これらのことから、老年者高血圧患者では、臓器障害進展に伴い自律神経障害の程度も増悪するものと考えられ、その評価方法として心拍変動パワースペクトル解析は有用な検査であると考えられた。

E. 結論

老年者高血圧患者では、心肥大のみならず、腎障害の程度や眼底変化といった他の臓器障害の進展に伴って、心拍変動パワースペクトル解析によるパワー成分の低下を認め、その背景には自律神経障害が深く関与しているものと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Y. Jiang, K. Kohara, K. Hiwada. Association between risk factors for atherosclerosis and mechanical forces in carotid artery. *Stroke* 31:2319-2324, 2000.
- 2) Y. Jiang, K. Kohara, K. Hiwada. Low wall shear stress in carotid arteries in subjects with left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens* 13:892-898 2000.

2. 学会発表

- 1) The 15th Scientific Meeting, American Society of Hypertension, May 16-20, 2000, New York, USA. Y. Jiang, K. Kohara, M. Igase, T. Okura, Y. Kitami, K. Hiwada.
- 2) The 54th Annual Fall Conference and Scientific Session of the Council for High Blood Pressure Research, October 24-27, 2000, Washington, D.C., USA. Y. Jiang, K. Kohara, M. Igase, T. Miki, K. Hiwada.
- 3) 第63回日本循環器学会総会 渡邊早苗、大蔵隆文、姜一農、森俊輔、高田康徳、中村道胤、楊朝暉、北見裕、日和田邦男、小原克彦
- 4) 第83回日本内科学会四国地方会 渡邊早苗、大蔵隆文、高田康徳、中村道胤、北見裕、日和田邦男

共同研究者

北見 裕 愛媛大学医学部第二内科助手

厚生科学研究補助金（厚生労働省長寿科学総合研究事業）
「老年者高血圧の治療と予後に関する研究」班
分担研究報告書

高血圧臓器循環障害の原因となる動脈硬化過程に対するストレス緩和系—内因性オピオイドの薬理作用に関する研究

研究者： 松本正幸 金沢医科大学老年病科

研究要旨：高血圧臓器循環障害の原因となる動脈硬化過程に対する精神的ストレスの影響を検討するために、今回ストレス緩和のため放出されるβ-エンドルフィンの薬理作用を調べた。ラット大動脈内膜擦過後の中膜平滑筋細胞増殖とその後の新生内膜形成に対し、β-エンドルフィンがオピオイド受容体を介し抑制的に働くことが示された。

A. 研究目的

高齢者高血圧症の予後を決定する因子の中で重要な位置を占めるものは動脈硬化による臓器循環障害である。ところで最近、高血圧の病態消長には精神的ストレスが深く関係し、更に動脈硬化性疾患（脳卒中、虚血性心疾患）の発症にも精神的ストレスが関与する証拠が蓄積されてきている。我々は、生体での精神的ストレス緩和系の代表である視床下部—下垂体系に注目、分泌される内因性オピオイドの作用を検討しつつある。すでに中枢神経系ではオピオイド受容体の活性度が高血圧の程度に関係することが報告されている。本研究では、末梢の動脈硬化過程における血管平滑筋に対する内因性オピオイドの作用を動物モデルを用いて検討した。

B. 研究方法

Wister-Kyoto ラット（450-500g b.w., n=72）をネンブータル麻酔し、2F

フォガテーカテーテルを頸動脈から挿入、腹部大動脈に到達させ、バルーンを膨張し、内膜擦過を行った。実験は急性実験と慢性実験に分けた。それぞれ4群（各n=8）に分類した。（1）擦過（2）擦過+ナルトレキソン投与（3）擦過+β-エンドルフィン投与（4）擦過+β-エンドルフィン+ナルトレキソン。ここでβ-エンドルフィンは代表的内因性オピオイドで10ng/kg/日を腹腔内投与した。ナルトレキソンは汎オピオイド受容体拮抗薬で、2mg/kg/日を腹腔内投与した。中膜平滑筋細胞増殖能を増殖細胞核抗原(PCNA)の免疫組織化学で検索した。慢性実験は、28日目後に屠殺し、擦過部の新生内膜形成をヘマトキシリン—エオジン染色で検索した。

C. 研究結果

（急性実験）

擦過により、擦過部の中膜平滑筋層には

PCNA陽性核が多数認められた。画像解析により単位中膜あたりのPCNA陽性核数を計算した(任意数)。(1) 101 ± 11 (2) 81 ± 12 (3) 22 ± 4 , $P < 0.01$, vs (1) (4) 67 ± 7 , $P < 0.01$, vs (1) & vs (3)。ナルトレキソン投与では擦過のみと有意差なく、 β -エンドルフィン投与により有意に減少した。さらにナルトレキソンを追加することで有意に回復したが、擦過のみの数までは至らなかった。

(慢性実験)

擦過により、擦過部の内腔側には著明な新生内膜形成が認められた。画像解析により中膜に対する内膜の面積比を計算した。(1) 0.85 ± 0.10 (2) 0.80 ± 0.07 (3) 0.52 ± 0.08 , $P < 0.05$, vs (1) (4) 0.88 ± 0.05 , $P < 0.01$, vs (3), ns vs (1)。ナルトレキソン投与では擦過のみと有意差なく、 β -エンドルフィン投与により有意に減少した。さらにナルトレキソンを追加することでほぼ完全に擦過のみの時の厚さに回復した。

D. 考察

本研究により、動脈硬化モデルである大動脈内膜擦過後の中膜平滑筋細胞増殖とその後の新生内膜形成に対し、 β -エンドルフィンが抑制的に働くこと、更にナルトレキソンによりこれが拮抗されることからこの作用はオピオイド受容体を介することが示された。

擦過後の血管壁では多種のサイトカインが放出されるが、その中で中膜平滑筋細胞の増殖と内膜への遊送を刺激するものとしてはPDGFがあげられる。PDGFと β -エンドルフィンの細胞内情報伝達経路には共にG蛋白が存在することから、 β

-エンドルフィンによる抑制作用はG蛋白レベルでの干渉作用による可能性が考えられる。

一般に精神的ストレスに対する反応で血中に β -エンドルフィンが放出され、末梢組織でフィードバックとしてストレス緩和作用を行うと考えられている。しかし、冠動脈硬化病変のように、すでに実際存在する大動脈硬化血管では平滑筋の増殖が抑制されると、プラーク周囲の繊維性皮膜がかえって脆弱になり、プラーク破綻を起しやすいという懸念も生ずる。したがって、 β -エンドルフィンが包括的な意味で動脈硬化進行を抑制すると単純に言うことはできないと思われる。

E. 結論

ラット大動脈内膜擦過後の中膜平滑筋細胞増殖とその後の新生内膜形成に対し、 β -エンドルフィンがオピオイド受容体を介し抑制的に働くことが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

(1) Kawanishi K, Iwai K, Matsumoto M
Endogenous opioids prevent intimal hyperplasia after endothelial injury in rat aorta. submitted

(2) Kimura Y, Matsumoto M, Miyauchi E, Deng Y-B, Iwai K, Hattori H
Noninvasive detection of endothelial dysfunction in elderly with NIDDM by ultrasonography. "flow-mediated dilatation" Echocardiography 2001 in press