

## 2. 学会発表

(1) Iwai K, Kawanishi K, Hoshino T,  
Murai H, Kimura Y, Tsuchiya H, Hatori  
H, Matsumoto M :

Endogenous opioids have an  
inhibitory effect on arterial  
smooth muscle cell proliferation  
after intimal injury.

XIIth International symposium on  
atherosclerosis. June 29, 2000  
Stockholm

(2) 松本正幸：老年者薬物療法の進歩—  
虚血性心疾患の薬物療法。

第42回日本老年医学会学術集会  
2000年6月15日、仙台

## 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2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。2年間で70例が死亡し、うち33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99件であった。死亡に関する因子としては、高年齢、糖尿病、心血管疾患の既往、体重増加低値、胸部X線心胸郭比高値、心電図異常、血清アルブミン低値、血液尿素窒素低値、血清クレアチニン低値、血清Na低値、血清K低値、血漿アンジオテンシンII高値などが有意であった。心血管疾患の発症については、男性、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。

透析患者の生命予後については、食事摂取や運動能などの活動性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、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、心不全や末期腎不全の発生率の増加が米国で報告されており、わが国でも同様の傾向にあると考えられている。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、2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 $\beta$ 2ミクログロブリン濃度、血漿アンジオテンシンII濃度の測定およびACE遺伝子型の決定を行なった。血漿アンジオテンシン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2年後の2000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、サマーセットウェスト改訂）の精神を遵守して行なわれた。

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、年齢は平均57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。透析継続年数は平均7.5年、身長と体重から計算した体重指数は平均 $20.7\text{kg}/\text{m}^2$ 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 $155/81\text{mmHg}$ 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 $76/\text{分}$ 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心血管疾患を有する症例が172例あり、その内訳は脳血管障害27例、虚血性心疾患55例、心臓弁膜症29例、心不全41例、末梢血管疾患17例、不整脈47例であり、31例が複数の心血管疾患を有していた。胸部X線写真上の心胸郭比は平均50.5%、185例に左室肥大や不整脈などの心電図異常が認められた。これらの項目はいずれもACEの遺伝子型により有意な違いを示さなかった。

2年間の調査期間中に70例が死亡した。死因の内訳は、脳血管障害15例、心筋梗塞5例、心不全5例、不整脈および突然死7例、末梢血管疾患1例で、これらの心血管疾患による死亡は合計33例であった。また、悪性腫瘍5例、感染症21例、消化管出血4例、肝不全3例、呼吸不全2例、播種性血管内凝固1例、自殺1例であり、感染症による死亡が多く認められた。ACEの遺伝子型により死亡の発生に有意な違いは認められなかった。

これに加え、99例において非致死性の心血管疾患の発症が観察された。その内訳は脳血管障害20例、虚血性心疾患14例、4心不全19例、不整脈29例、末梢血管疾患17例であるが、これらの心血管疾患の発症頻度にはACEの遺伝子型により有意な違いがあり、DD型、ID型、II型の順に多かった( $\chi^2=10.8$ ,  $p=0.004$ )。

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、身体所見の中では高齢および心血管疾患の既存が死亡と強い関係を示し、男性、糖尿病、喫煙習慣や体重増加低値も有意に死亡と関係した。これに対し、体重指数、透析年数、飲酒習慣や血圧、脈拍数などは死亡と有意な関係を示さなかった。一般検査所見では、心胸郭比高値、心電図上の不整脈および左室肥大所見、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低値、血中ヘモグロビン高値などの項目が死亡と強い関係を示した。ACE遺伝子型は死亡と有意な関係がなかったが、血漿アンジオテンシンII高値は死亡と有意に関係する因子であった。また、ACE遺伝子型により血漿アンジオテンシンII濃度に有意な違いは観察されなかった(II  $14 \pm 19$ , ID  $13 \pm 15$ , DD  $15 \pm 17$  pg/mL)。

死亡例のうち心血管疾患により死亡した33例に非致死性の心血管疾患を発症した99例を加えた132例を心血管イベント発生例とした。この心血管イベントの発生とロジスティック回帰分析にて有意な関係を示した調査項目を表2に示す。背景因子の中で、高齢、糖尿病、循環器合併症の存在が心血管イベントと強い関係を示し、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。血圧、体重指数などの身体所見や喫煙、飲酒習慣などと心血管イベントの発生との関係は有意ではなかった。検査所見では、心胸郭比高値、心電図異常、血清Na低値などが心血管イベントの発生と強い関係を示した。血漿アンジオテンシン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、年齢、糖尿病、心血管疾患の既存そしてACE遺伝子型などの因子が、死亡および心血管イベントの発生に及ぼす影響を解析した結果であるが、65才以上の高齢者では65才未満の群に比べ死亡率が3.0倍高く、心血管イベントも1.7倍多く発生した。また、糖尿病群では非糖尿病群に比べ、心血管イベントの発生が2.5倍多く、死亡率も1.6倍が高かった。登録時に高血圧以外の心血管疾患の合併があった群の死亡率および心血管イベントの発生率は、心血管疾患の合併がなかった群に比べ、それぞれ2.8倍および2.7倍であった。ACE遺伝子型は、本研究で対象とした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。

#### D. 考察

本研究において調査した項目の中で、高齢や心血管疾患の既存は死亡と強く関係し、高齢化する透析患者において心血管疾患の管理が重要な問題であることが窺われる。また、心胸郭比の高値や心電図異常が死亡の間にも強い関係が認められたことから、心血管疾患の発生が透析患者の生命予後を左右する因子であると推測される。

体重増加、血清アルブミン、血液尿素窒素、血清クレアチニン、血清Kなどは高値の場合に死亡率が低かった。これらは食事摂取、栄養状態や体格、筋肉量に関係する因子である。従って、食事摂取が良好で運動能や筋肉量が保たれており、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。また、血中ヘモグロビンの高値も死亡と関係する因子として有意であり、腎性貧血が過度に是正された場合に血栓、梗塞性の疾患などが予後に影響する可能性が考えられる。

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。しかしながら、心血管イベントの発生には、調査開始時の血圧レベルのみならず、追跡期間中の血圧管理状態も重要であると思われる。今後はその点からの検討が必要であろう。

レニン-アンジオテンシン系の中でアンジオテンシン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、本研究で対象とした透析患者においては血漿アンジオテンシンIIの高値と死亡の間に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アンジオテンシン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アンジオテンシンII濃度に違いは認められず、既報の健常人や高血圧、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、循環血液中において血漿アンジオテンシンII濃度はACE活性よりもレニン活性と強く相関することが示されており、アンジオテンシンII産生の律速段階はレニン活性に依存すると推測される。

降圧薬の中でACE阻害薬は主としてアンジオテンシンIからアンジオテンシンIIへの活性化を抑制することにより降圧効果を発揮する。ACEの遺伝子多型が循環器系と関係するとすれば、レニン-アンジオテンシン系を介する機序が考えられるため、ACE阻害薬の服用はこの関係に影響を及ぼすことが予想される。本研究では対象症例534例中147例(27.5%)がACE阻害薬を服用していたが、その頻度はII型28.8%、ID型25.7%、DD型29.6%と各遺伝子型で同等であった。従って、本研究で観察された心血管疾患の発症とACE遺伝子型との関係にACE阻害薬投与の有無が影響したとは思われない。

心血管疾患の発症に及ぼすACE遺伝子多型の影響については、虚血性心疾患や脳血管障害の他に頸動脈、腎動脈などにおける動脈硬化性病変との関係について多くの成績が報告されている。本研究においては、プロスペクティブな追跡調査により、Dアレルを有する透析患者においては、心血管疾患の発症が多いことが観察されたが、疾患別にみると脳血管障害や末梢動脈疾患の増加は明らかであるものの、虚血性心疾患に関してはDD型における発症の増加は認められなかった。この点については、より多数の症例における検討が必要であるが、腎不全の存在や抗凝固薬を使用する体外循環の反復などの特殊な病態が透析患者における血栓性疾患の発症を修飾する可能性が推測される。脳卒中、心筋梗塞などの心血管疾患は、透析患者における死因として、感染症とともに主要な位置を占めるものである。心血管疾患の発生を予防し、透析患者の予後向上を考える上で、ACE遺伝子型も含め危険因子としての遺伝的素因の評価が重要な問題であると思われる。

## 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、特に高齢で心血管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と考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

①Hosoya K, Takeda K, Nishikimi T, Ishimitsu T, Matsuoka H. Force-length relationship in dogs as a measure of protective effect of lmidapril on regional

myocardial ischemia and reperfusion injury. *Eur J Pharmacol* 390: 157-166, 2000.

②Suzuki T, Minami J, Ohrai M, Ishimitsu T, Matsuoka H. Relationship between birth weight and cardiovascular risk factors in Japanese young adults. *Am J Hypertens* 13: 907-913, 2000.

③Minami J, Nishikimi T, Ishimitsu T, Makino Y, Kawano Y, Takishita S, Kangawa K, Matsuoka H. Effect of a hypocaloric diet on adrenomedullin and natriuretic peptides in obese patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 36(Suppl 2): S83-S86, 2000.

④Watanabe S, Ono H, Ishimitsu T, Matsuoka H, Ono Y, Fujimori T. Calcium antagonist inhibits glomerular cell apoptosis and injuries of L-NAME exacerbated nephrosclerosis in SHR. *Hypertens Res* 23: 683-691, 2000.

⑤Ishimitsu T, Murayama N, Meguro T, Kageyama Y, Okada K, Okubo Y, Takeda S, Hasegawa K, Kikigawa Y, Ohwada T, Hosoya H, Minami J, Ono H, Matsuoka H. Urinary excretions of albumin and type IV collagen in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertens Res* 23: 459-466, 2000.

⑥Ishimitsu T, Hosoya K, Matsuoka H. The deletion allele of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism as a cardiovascular risk factor in chronic hemodialysis patients. *Ann Intern Med* 133: 924, 2000.

⑦南順一, 鈴木武志, 吉井正義, 太田智, 石光俊彦, 松岡博昭, 河野雄平, 瀧下修一: シルニジピンの臨床的有用性についての検討. *Therapeutic Research* 21: 756-759, 2000.

⑧石光俊彦, 杉本徳一郎, 杉本孝一, Louis Toblan, 松岡博昭: 高カリウム食による高血圧ラットにおける血管内膜障害の抑制. *脈管学*, 40: 281-285, 2000.

⑨南順一, 齋藤真由美, 稲田英毅, 明石真和, 吉井正義, 太田智, 鈴木武志, 原和義, 原すおみ, 渡辺滋子, 寺西恵, 中村美貴, 太尾泰雄, 小野英彦, 石光俊彦, 松岡博昭: 保存期慢性腎不全患者の腎性貧血に対する低含量エポエチンペータ製剤750IUの連日皮下注の有効性に関する検討. *腎と透析*, 49: 131-135, 2000.

⑩鈴木武志, 南順一, 矢部彰久, 轟正勝, 植竹修一郎, 渡辺滋子, 原すおみ, 坪光雄介, 八木博, 浅川洋, 小野英彦, 沼部敦司, 堀中繁夫, 錦見俊雄, 石光俊彦, 吉田謙一郎, 松岡博昭: 腹腔鏡下で摘出が可能であった褐色細胞腫の一例. *血圧*, 7: 1249-1253, 2000

⑪南順一, 轟正勝, 鈴木武志, 吉井正義, 石光俊彦, 松岡博昭, 岩瀬利康, 碓井幸則, 越川千秋: 当院における降圧薬処方現況-コンピューターオーダーリングシステムのデータベースからの検討. *Dokkyo J Med Sci* 27: 493-501, 2000.

⑫石光俊彦, 太尾泰雄, 細谷和良, 齊藤真由美, 谷仲肇子, 鈴木武志, 稲田英毅, 太田智, 吉井正義, 明石真和, 南順一, 小野英彦, 馬場友三郎, 大場秀一, 橋本玄之, 松岡博昭: 慢性血液透析患者における心血管疾患の発生とACE遺伝子多型の関係について. 日本透析医学会雑誌, 34: 997-1003, 2001.

2. 学会発表

①Ishimitsu T, Hosoya K, Tsukada K, Minami J, Teranishi M, Nakamura M, Futoh Y, Ono H, Tsuchiya N, Horinaka S, Matsuoka H.

Microsatellite DNA polymorphism of human adrenomedullin gene in hypertension, coronary artery disease and diabetic nephropathy. 18th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Aug 20-24, 2000, Chicago.

②Ishimitsu T, Minami J, Teranishi M, Nakamura M, Takanohashi A, Futoh Y, Ono H, Matsuoka H. Urinary excretions of albumin and type IV collagen in normotensive and hypertensive subjects. 18th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Aug 20-24, 2000, Chicago.

③Ishimitsu T, Minami J, Teranishi M, Nakamura M, Takanohashi A, Futoh Y, Ono H, Matsuoka H. Comparison of the effects of amlodipine and losartan on 24-hour ambulatory blood pressure in hypertensive patients. 18th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. Aug 20-24, 2000, Chicago.

④Ishimitsu T, Hosoya K, Tsukada K, Minami J, Teranishi M, Saitoh M, Nakamura M, Futoh Y, Ono H, Matsuoka H. Microsatellite DNA polymorphism of human adrenomedullin gene in normotensive subjects and patients with essential hypertension. Council for High Blood Pressure Research 54th Annual Fall Conference and Scientific Sessions, Oct 24-27, 2000, Washington DC.

⑤太尾泰雄, 石光俊彦, 塚田高樹, 小川吉一, 細谷和良, 寺西恵, 南順一, 中村美貴, 鷹嘴徳子, 小野英彦, 松岡博昭: 血液透析患者における心血管疾患の発生とACE遺伝子多型の関係. 第64回日本循環器学会, 2000.

⑥錦見俊雄, 南順一, 玉野宏一, 高橋正樹, 沼部敦司, 太尾泰雄, 本多勇晴, 小林学, 植竹修一郎, 松岡博昭, 高田正則, 森陽祐, 待山昭: 慢性血液透析患者における左室肥大の規定因子としての高血圧の意義-48時間ABPMを用いての検討. 第64回日本循環器学会, 2000.

⑦吉井正義, 南順一, 鈴木武志, 太田智, 太尾泰雄, 石光俊彦, 松岡博昭, 中川原実, 田中志信, 山越憲一, 八木繁: 慢性血液透析患者の透析中における心拍出量低下に伴う血圧維持の機序としての自律神経の関与. 第64回日本循環器学会, 2000.

⑧石光俊彦, 南順一, 小野英彦, 松岡博昭, 安藤康宏, 草野英二, 浅野泰, 村山直樹, 目黒輝

雄: 健常人および高血圧者における尿中アルブミンおよびIV型コラーゲン排泄の検討. 第43回日本腎臓学会, 2000.

⑨鷹嘴徳子, 小野英彦, 渡辺滋子, 寺西恵, 中村美貴, 石光俊彦, 松岡博昭, 小野祐子: 高血圧自然発症ラットにおける高血圧の確立と糸球体細胞増殖動態に関する検討. 第43回日本腎臓学会, 2000.

⑩石光俊彦, 南順一, 吉井正義, 鈴木武志, 稲田英毅, 太尾泰雄, 小野英彦, 松岡博昭: 本態性高血圧患者の血圧日内変動に及ぼすアムロジピンおよびロサルタンの効果の比較. 第23回日本高血圧学会, 2000.

⑪南順一, 福永龍繁, 吉井正義, 鈴木武志, 轟正勝, 松岡博昭: 急性の飲酒が24時間血圧, 心拍数, 心拍変動に及ぼす影響. 第23回日本高血圧学会, 2000.

⑫鈴木武志, 南順一, 吉井正義, 轟正勝, 石光俊彦, 松岡博昭, 大類正巳: 成人期初期の血圧に影響を及ぼす因子についての検討. 第23回日本高血圧学会, 2000.

⑬鷹嘴徳子, 小野英彦, 寺西恵, 稲田英毅, 齊藤真由美, 小藤田篤, 石光俊彦, 松岡博昭, 小野祐子: 高血圧発症過程および確立期における糸球体細胞増殖動態とアポトーシスに関する検討-SHRでの検討. 第23回日本高血圧学会, 2000.

⑭小野英彦, 小野祐子, 鷹嘴徳子, 寺西恵, 渡辺滋子, 稲田英毅, 太田智, 温景, 石光俊彦, 松岡博昭: 慢性L-NAME腎硬化症における降圧薬の保護効果: アポトーシスとNOの関係. 第23回日本高血圧学会, 2000.

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り透析患者の死亡と関係する因子

	独立変数	オッズ比	95%信頼区間	P値
男性		1.752	1.018-3.017	0.043
年齢		1.065	1.040-1.092	<0.001
糖尿病性腎症		1.793	1.057-3.043	0.030
既存心血管疾患		2.483	1.826-3.377	<0.001
喫煙習慣		1.022	1.001-1.044	0.046
透析間の体重増加		0.722	0.546-0.954	0.022
心胸郭比		1.088	1.041-1.138	<0.001
心電図異常		2.740	1.644-4.567	<0.001
血清アルブミン		0.331	0.189-0.579	<0.001
血液尿素窒素		0.981	0.968-0.995	0.006
血清クレアチニン		0.805	0.729-0.889	<0.001
血清ナトリウム		0.878	0.823-0.938	<0.001
血清カリウム		0.508	0.370-0.698	<0.001
血中ヘモグロビン		1.304	1.090-1.559	0.004
血漿アンジオテンシンII		1.017	1.005-1.029	0.006

表2. ロジスティック回帰分析により透析患者における心血管イベントの発生と関係する因子

独立変数	オッズ比	95%信頼区間	P値
年齢	1.038	1.019-1.058	<0.001
糖尿病性腎症	2.843	1.831-4.416	<0.001
ACE遺伝子型	1.571	1.158-2.133	0.004
既存心血管疾患	2.126	1.613-2.803	<0.001
透析継続期間	0.951	0.916-0.988	0.009
心胸郭比	1.057	1.018-1.098	0.004
心電図異常	2.321	1.516-3.552	<0.001
血液尿素窒素	0.986	0.975-0.997	0.012
血清クレアチニン	0.921	0.853-0.995	0.036
血清ナトリウム	0.888	0.839-0.939	<0.001
血清カリウム	0.755	0.587-0.969	0.028
血清カルシウム	0.797	0.653-0.973	0.026
血清β <sub>2</sub> ミクログロブリン	0.970	0.946-0.994	0.014

表3. 年齢、糖尿病、既存心血管疾患およびACE遺伝子型による死亡および心血管イベントへの影響

	65才以上 (n=152)	65才未満 (n=382)	
死亡	38 (25.0%)	32 (8.1%)	
	$\chi^2=26.4, p<0.001$		
心血管イベント	44 (28.9%)	67 (17.5%)	
	$\chi^2=8.59, p<0.004$		
	糖尿病 (n=141)	非糖尿病 (n=393)	
死亡	26 (18.4%)	44 (11.2%)	
	$\chi^2=4.78, p<0.033$		
心血管イベント	63 (44.7%)	69 (17.6%)	
	$\chi^2=41.03, p<0.001$		
	既存心血管疾患 (+) (n=172)	既存心血管疾患 (-) (n=362)	
死亡	40 (23.3%)	30 (8.3%)	
	$\chi^2=22.53, p<0.001$		
心血管イベント	75 (43.6%)	57 (15.7%)	
	$\chi^2=47.75, p<0.001$		
	ACE遺伝子型		
	II (n=208)	ID (n=245)	DD (n=81)
死亡	28 (13.5%)	30 (12.2%)	12 (14.8%)
	N. S.		
心血管イベント	35 (16.8%)	67 (27.3%)	30 (37.0%)
	$\chi^2=14.48, p<0.001$		

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（琉球大学医学部教授）

5年前に微量アルブミン尿を測定し、その後、外来で降圧薬治療を継続している老年高血圧患者を対象とした。5年間の追跡開始および終了期の収縮期血圧140mmHgを基準値として4群に分け、微量アルブミン尿および腎機能の変化などを検討した。高血圧持続群で微量アルブミン尿は増加した。4群とも内因性クレアチニンクリアランスの低下したが、低下には、年齢、血圧および微量アルブミン尿の増加が関与していた。老年高血圧患者においても十分な血圧のコントロールが重要と考えられる。

#### A. 研究目的

本態性高血圧症患者では、微量アルブミン尿が数十%認められることが知られている。また、微量アルブミン尿は、糖尿病では腎症発症のサインや腎不全、死亡のマーカーとして知られている。最近、高血圧症患者でも、微量アルブミン尿と心血管事故や腎機能低下との関係が示唆されるようになった。

今回、我々は、既に年余に渡って治療中の老年非糖尿病高血圧症患者について、血圧、微量アルブミン尿、腎機能の変化を観察し、これらの関

係を検討した。

#### B. 研究方法

国立循環器病センター高血圧腎臓部門外来を定期的に通院し、降圧薬治療を受けている高血圧患者のうち、1994年秋に65歳以上の老年者で、尿化学検査、血液検査、心電図検査を行った172例について、5年後の1999年秋に、同様に検査を行った。いずれの検査もinformed consentを得たのちに行った。1994年の血清クレアチニン値(Cr)が1.2mg/dL未満で、糖尿病および腎疾患患者を除外した148

例を対象とした。1994年と1999年の各年間平均収縮期血圧を140mmHg未満(L)と以上(H)で表わし、LL群(34例)、LH群(18例)、HL群(32例)、HH群(64例)の4群に分けた。尿アルブミン排泄量(UAE)、内因性クレアチニンクリアランス(GFR)を測定した。

### C. 研究結果

患者数は148例であり、男性69例、女性79例であった。4群間には、年齢、性、高血圧罹病期間、喫煙歴、高脂血症の有無、心肥大、降圧薬の種類に差がなかった。血圧(mmHg)はLL群で1994年 $129 \pm 1/82 \pm 1$ 、1999年 $129 \pm 1/81 \pm 1$ 、LH群で $134 \pm 1/85 \pm 1$ 、 $146 \pm 1/85 \pm 1$ 、HL群で $147 \pm 1/86 \pm 1$ 、 $134 \pm 1/79 \pm 1$ 、HH群で $154 \pm 1/85 \pm 1$ 、 $153 \pm 1/82 \pm 1$ であった( $p < 0.001$ )。UAE(mg/日)はLL群で1994年 $69 \pm 23$ 、1999年 $70 \pm 19$ 、LH群で $36 \pm 13$ 、 $45 \pm 16$ 、HL群で $41 \pm 12$ 、 $61 \pm 21$ 、HH群で $32 \pm 8$ 、 $83 \pm 32$ と4群間で差がなく、1994年から1999年に増加していたのはHH群であった( $p < 0.05$ )。血清Crは、4群間で差がなかった。GFR(ml/分)は、LL群で1994年 $98 \pm 4$ 、1999年 $73 \pm 4$ 、LH群で $87 \pm 5$ 、 $65 \pm 4$ 、HL群で $96 \pm 4$ 、 $72 \pm 5$ 、HH群で $90 \pm 3$ 、 $70 \pm 3$ と5年間で低下し( $p < 0.001$ )、4群間で差がなかった。

1999年のGFRに寄与する因子については、回帰分析では年齢、血圧、UAEや1994年のGFRが有意であった。

### D. 考察

5年間の観察から、老年高血圧患者の腎機能は、加齢と尿アルブミン排泄量に伴って低下していた。収縮期血圧140mmHg以上持続群では尿アルブミン排泄量が増加しており、老年者の血圧コントロールの重要性が示唆された。

### E. 結論

治療中の老年高血圧患者において、収縮期血圧の高い群で尿アルブミン排泄量の増加が観察され、腎機能低下との関連が示唆された。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

① Makino Y, Fujii T, Kuroda S, Inenaga T, Kawano Y, Takishita S: Exacerbation of renal failure due to hypothyroidism in a patient with ischemic nephropathy. *Nephron* 84:267-269, 2000

② Minami J, Kawano Y, Makino Y, Matsuoka H, Takishita S: Effects of cilnidipine, a novel dihydropyridine calcium antagonist, on autonomic function, ambulatory blood pressure and



heart rate in patients with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 50: 615-620, 2000

③ Kawano Y, Abe H, Kojima S, Takishita S, Omae T: Interaction of alcohol and alpha1-blocker on ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 13:307-312, 2000

④ Kawano Y, Okuda N, Minami J, Takishita S, Omae T: Effects of a low-energy diet and an insulin-sensitizing agent on ambulatory blood pressure in overweight hypertensive patients. *J Hypertens* 18:1451-1455, 2000

⑤ Minami J, Nishikimi T, Ishimitsu T, Makino Y, Kawano Y, Takishita S, Kangawa K, Matsuoka H: Effect of a hypocaloric diet on adrenomedullin and natriuretic peptides in obese patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 36(Suppl 2):S83-S86, 2000

⑥ 瀧下修一, 河野雄平, 尾前照雄 : 「高齢者高血圧に対する降圧薬治療の効果に関する研究 : JATE 研究」および参加医師に対するアンケート調査の成績. *臨床医薬* 16 : 1363-1376, 2000

## 2. 学会発表

① 瀧下修一 : シンポジウム 1, 高血圧の成因-20 世紀を総括して-3) 中

枢神経系と高血圧. 第 97 回日本内科学会講演会, 京都市, 2000

② 瀧下修一 (2000) シンポジウム 2, 日本におけるエビデンス : 現状と展望 4) 高齢者高血圧に対する降圧薬治療の効果に関する研究 (JATE 研究). 第 21 回日本臨床薬理学会年会, 札幌市, 2000

③ 中村敏子, 河野雄平, 稲永隆, 堀尾武史, 奥田直樹, 瀧下修一 : 高齢高血圧患者の尿アルブミン排泄量と腎機能. 第 23 回日本高血圧学会総会, 福岡市, 2000

## 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

高齢者の生命予後に対するインスリン抵抗性の影響

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

インスリン抵抗性は高血圧、糖尿病、脂質代謝異常を集積させ、動脈硬化の著しい進展を招くと考えられている。そこでインスリン抵抗性と生命予後との関わりについて教室で継続中の端野・壮瞥町疫学調査研究の成績からインスリン抵抗性の生命予後に与える影響を検討した。初年度断面調査よりインスリン抵抗性群は動脈硬化危険因子が集積していることが示された。さらに8年間の追跡調査の結果からインスリン抵抗性がある者は、それが無い者と比較して他の危険因子で補正しても4.02倍有意に死亡率が高かった。危険因子としての高血圧の管理においてはインスリン抵抗性を考慮に入れる必要性が窺われた。

#### A. 研究目的

インスリン抵抗性は、インスリンの糖代謝に対する組織感受性の低下の結果、多量のインスリンを必要とする状態である。インスリン抵抗性を背景として高血圧、糖尿病、脂質代謝異常が集積し、動脈硬化の著しい進展を招くというインスリン抵抗性症候群の病態概念が提唱されている。そしてインスリン抵抗性は高血圧などの動脈硬化危険因子との関連からその意義が様々に検討されてきたが、インスリン抵抗性と生命予後との関連性についての検討は充分になされていない。そこで教室で継続中の前向き疫学調査である端野・壮瞥町研究の成績から、生命予後への影響を検出しやすいと考えられる高齢者において、インスリン抵抗性の生命予後に与える影響を検討した。

#### B. 研究方法

##### 1 初年度断面調査

調査対象は1991年度の端野町と92年度の壮瞥町の住民検診受診者2,143名のうち、60歳以上の高齢者は1,088名で、これらからインスリン抵抗性に影響を与えると考えられる降圧薬、糖尿病治療薬投与中の者496名を除いた592名（男性293名、女性299名、60～91歳、平均年齢67.1±5.6歳）を解析対象とした。解析対象592名全例に身長、体重、座位随時血圧、早期空腹時の血糖値、総コレステロール値、中性脂肪値の測定に加えて75g経口糖負荷試験（75gOGTT）が施行された。インスリン抵抗性の判定は教室既報の方法<sup>1)</sup>により75gOGTTの2時間インスリン値が64.0mU/L以上をインスリン抵抗性あり（IR）とし、64.0mU/L未満をインスリン抵抗性なし

(NR)とした。

## 2 生命予後判定のための追跡調査

1999年8月末日で追跡調査を完了した。生死に関する情報は地元で保健衛生活動を行っている保健婦から得た。さらに住民票による生死の確認も行った。

### (倫理面への配慮)

解析は老健法に基づいて行っている住民検診から得たデータであり、糖負荷試験に際しては事前に書面で連絡を行い、検査当日にインフォームドコンセントを得た後に施行されている。また、検査データはID番号により管理され、本研究目的以外で使用されることはなく、個人のプライバシーは保護されている。

## C. 研究結果

### 1 初年度断面調査結果

IR群は52名(男性26名、女性26名)、NR群は540名(男性267名、女性273名)で年齢、body mass index (BMI)、収縮期血圧、拡張期血圧値、空腹時血糖値、総コレステロール値、中性脂肪値はNR群に比しIR群で有意に高かった。(年齢:  $67.0 \pm 5.5$  vs  $67.9 \pm 5.7$  歳, BMI:  $22.9 \pm 2.9$  vs  $25.4 \pm 3.5$  kg/m<sup>2</sup>, 収縮期血圧:  $130.6 \pm 19.8$  vs  $138.2 \pm 19.4$  mmHg, 拡張期血圧:  $75.7 \pm 10.0$  vs  $78.6 \pm 8.0$  mmHg, 空腹時血糖:  $89.8 \pm 13.3$  vs  $94.1 \pm 10.4$  mg/dl, 総コレステロール:  $193.1 \pm 31.8$  vs  $204.1 \pm 39.4$  mg/dl, 中性脂肪:  $125.5 \pm 80.7$  vs  $184.5 \pm 129.6$  mg/dl, それぞれNR群 vs IR群)

## 2 追跡調査結果

追跡対象者592名のうち102名は登録後の転居のため生死を確認できなかった。予後を追跡し得たのは残りの490名(追跡率82.8%)である。粗死亡率はNR群が6.2%であったのに対してIR群は21.1%と有意( $\chi^2$  値: 11.4,  $p < 0.005$ )に高値であった。さらにコックス比例ハザードモデルを用いて生命予後に影響を与えられとされる交絡因子を考慮に入れてインスリン抵抗性の生命予後に与える影響を検討した。共変量として年齢、BMI、収縮期血圧値、空腹時血糖値、総コレステロール値を投入した。これらの危険因子で補正してもIRはNRに比較して4.02倍(95%CI: 1.82~8.90)有意に死亡率が高かった。年齢については1歳につき1.09倍(95%CI: 1.03~1.15)有意に死亡率が上昇した。またBMI、収縮期血圧値、空腹時血糖値、総コレステロール値は有意な因子としては採択されなかった。

## D. 考察

インスリン抵抗性は、インスリン効果の発現を得るのに通常の量以上のインスリンを必要とする状態である。そしてインスリン抵抗性を原因として脂質代謝異常、高血圧、糖尿病といった危険因子が集積し、動脈硬化の著しい進展を招くという概念がインスリン抵抗性症候群である。本研究でも高齢者において断面調査でインスリン抵抗性群は非抵抗性群と比べて血圧値、血糖値、脂質値は何れも有意に高く、本研究からもインスリン抵抗性と動脈硬化危険因子の集積は関連が高いと考えられる。さらにインスリン抵抗性は血圧値、血糖値、

脂質値という動脈硬化危険因子で補正しても有意な生命予後の予測因子となった。したがって高齢者の診療においては血圧値、血糖値、脂質値といった従来の動脈硬化危険因子だけではなくインスリン抵抗性も動脈硬化危険因子の一つ<sup>2)</sup>として考慮に入れて管理する必要があることが窺われた。本研究の限界として、本研究は初年度の断面調査時における危険因子とその後の生命予後について検討したものであり、危険因子の経時的な変化については検討されていない。今後、インスリン抵抗性の有無別に動脈硬化危険因子の経時的な変化を観察し、これがどう生命予後に関与するかを検討できればインスリン抵抗性が生命予後に与える影響をより明確にできるものと思われる。また、本研究ではインスリン抵抗性に影響を与えると考えられる降圧薬、糖尿病薬を投与中の者は検討から除外している。すなわち本研究は動脈硬化のリスクがより高いと考えられる中等症から重症の高血圧および糖尿病は除外された検討であるともいえる。今後の課題として動脈硬化危険因子の経時的な変化を検討するのに加えて、その重症度も考慮に入れた検討が必要と思われる。

#### E. 結論

高齢者の診療においてはインスリン抵抗性も考慮に入れた動脈硬化危険因子の管理が望ましいと思われる。

#### (参考文献)

1 老松 寛、島本和明ら：インスリン抵

抗性の簡便な臨床的評価法に関する検討—本態性高血圧症例での検討—糖尿病 43: 205-213, 2000

2 奥田信一、島本和明ら：冠動脈硬化病変における糖代謝異常およびインスリン抵抗性の意義：半定量的冠動脈造影による検討 J Cardiol 32: 291-300, 1998

#### F. 研究発表

##### 1 論文発表

Takagi S, Shimamoto K et al: Relationship between blood pressure level and mortality rate: an 18-year study conducted in two rural communities in Japan. Journal of Hypertension 18: 139-144, 2000.

##### 2 学会発表

a) 大西浩文、島本和明ら：インスリン抵抗性を評価起点とした冠危険因子集積についての研究 第23回日本高血圧学会総会、平成12年10月19日～21日、福岡

b) Obara F, Shimamoto K et al: Relationship between hypertension and onset of cardiovascular disease: A survey in two rural communities in Japan, Tanno and Sobetsu Towns 第65回日本循環器学会 総会・学術集会、平成13年3月24日～27日、京都

## 老年者高血圧の治療と予後に関する研究

研究者 島田和幸 自治医科大学循環器内科教授

高齢者高血圧患者で血圧日内変動の違いが脳卒中予後の独立した危険因子であることを前向きコホート研究で証明した。夜間血圧下降度と脳卒中発症にはJカーブ現象を認め、夜間血圧の上昇する riser および著明な下降を示す extreme dipper では、適度の下降を示す dipper に比べ、脳卒中の発症頻度が多かった。このJカーブ現象は無症候性脳梗塞と夜間血圧下降度にもみられた。Riser では脳出血が多く、extreme dipper では夜間発症の脳梗塞が多い傾向にあった。

### A. 研究目的

合併症のない高血圧患者では健常人と同様、血圧は夜間睡眠時に低下し、早朝起床時に上昇する日内変動を示す。近年、高血圧患者に日内変動異常を伴うグループがあり、高率に高血圧臓器障害をとまなうことが明らかになりつつある。これまで、血圧日内変動異常として、夜間血圧下降のない non-dipper が正常血圧下降を示す dipper と区別された<sup>1,2)</sup>。最近、我々は夜間に過度降圧を示す高血圧サブグループを新しく extreme dipper と命名し、従来の dipper から区別し、その臨床的意義および病態を研究している<sup>3-7)</sup>。高齢者高血圧患者では約15%が extreme dipper で、約50%が non-dipper となる。日内変動異常例の再現性は非常に極端な例 (extreme dipper と riser) では良好である<sup>8)</sup>。阪神淡路大震災のような破局的なストレス時にも、24時間血圧レベルは上昇するが、血圧変動パターンは変わらない<sup>9)</sup>。震災後の復興が進み、ストレスが去ったあとでは24時間血圧は

元のレベルに戻るが、血圧変動パターンは震災全経過を通して、変化がなかった<sup>10)</sup>。一方、微少な脳血管障害病変で血圧日内変動パターンが extreme dipper から non-dipper へ変化した症例もある<sup>11)</sup>。以上は、大きなストレスが加わっても、心血管系アクシデントが起こらない場合、個人の血圧変動パターンは比較的、長期にわたり保持されることを示唆している<sup>12)</sup>。

血圧日内変動異常と臓器障害に関して、高血圧 non-dipper では dipper に比べ脳、心臓、腎臓の全ての高血圧標的臓器において症候性および無症候性に臓器障害が進行しており、心血管系疾患の発症が多いことが明らかにされている<sup>2,13-17)</sup>。我々は高齢者高血圧者において、non-dipper に加え、extreme dipper でも、無症候性脳梗塞 (特に多発性脳梗塞) や側脳質周囲の高信号領域などの脳虚血病変が進んでいることを明らかにした<sup>3)</sup>。すなわち、高齢者高血圧者における夜間血圧下降と高血圧性脳血管障害の関連にはJ型カーブ現象が認められた。し

かし、non-dipper と extreme dipper の生じるメカニズムおよび臓器障害との因果関係については、不詳である。心拍変動のスペクトル解析を用いた我々の検討では<sup>4)</sup>、non-dipper では昼間の交感神経活動が低下し、夜間の迷走神経活性の増加が抑制されていた。Extreme dipper は夜間交感神経活動の著明な減少がみられた。従って、血圧日内変動異常である non-dipper や extreme-dipper は自律神経活性の日内変動異常により一部は規定されている可能性もある。また、血圧日内変動異常は起立時の血圧変動異常とも関連があることが分かった<sup>5)</sup>。すなわち、extreme-dipper は起立性高血圧を、non-dipper は起立性低血圧を伴いやすいという特徴があった。以上の研究により extreme-dipper では夜間の過度の血圧下降に基づく脳虚血により脳梗塞の増加が示唆されるが、横断研究であった。

本研究では、日本人の高齢者高血圧患者における血圧日内変動異常の臨床的意義を明らかにする目的で、脳卒中予後の追跡調査を実施した。

## B.研究方法

### 対象者

対象は 583 名 (平均年齢 73 歳) の持続性高血圧高齢者で、1992 年から 1988 年にかけて、6 施設にて、少なくとも 2 週間降圧薬を服用していない状態で 24 時間血圧モニタリング (ambulatory blood pressure monitoring: ABPM) を実施したもののなかより、以下

のクライテリアにより選んだ。1) 診察室血圧レベルが 140/90 mmHg 以上、2) 24 時間血圧レベルが 130/80 mmHg 以上、3) 50 歳以上。腎不全 (血中クレアチニンレベル 2.0mg/dL 以上) および肝障害 (トランスアミナーゼ 50 IU/L 以上)、明らかな脳卒中 (一過性脳虚血発作)、冠動脈疾患、うっ血性心不全、不整脈、悪性疾患などの既往を持つ者は除外した。ABPM および頭部 MRI の検査結果は主治医に返却した。ABPM と頭部 MRI はインフォームドコンセントをえて、施行した。

糖尿病の定義は空腹時血糖が 140 mg/dL、随時血糖が 200 mg/dL、ヘモグロビン A1c が 6.2% 以上、もしくは血糖降下剤またはインスリン治療中とした。高脂血症は総コレステロールが 240 mg/dL 以上もしくは高脂血症治療中とした。喫煙者は現在喫煙中のものとした。心電図—左室肥大 (ECG—LVH) は QRS 高電位と平坦 T 波もしくは ST 低下と二相性 T 波を伴う場合に診断した<sup>18)</sup>。

## 方法

1) 24 時間血圧モニタリング  
24 時間血圧モニタリング (ABPM) は日本コーリン社 (ABPM-630) もしくは A&D 社 (TM-2421 または TM-2425) を非観血的携帯型自動血圧計を用いて実施した。これらの機種精度は既に証明されている<sup>19-21)</sup>。ABPM は覚醒時・睡眠時を通し、30 分間隔の血圧測定に設定した。ABPM 実施時に対象者には

自由行動下記録表を用い、血圧測定時の睡眠・覚醒状態の記載させた。睡眠・覚醒時間帯は行動記録表により決定し、睡眠時血圧・心拍数を睡眠中の平均値として、覚醒時血圧・心拍数を覚醒時の平均値として、それぞれ算出した。

夜間血圧下降度(%) [(覚醒時収縮期血圧 - 睡眠時収縮期血圧) / 覚醒時収縮期血圧] により、血圧日内変動サブグループとして、**extreme dipper** [夜間収縮期血圧下降:  $\geq 20\%$ ]、**dipper** [ $\geq 10\%$ ,  $<20\%$ ]、**non-dipper** [ $\geq 0\%$ ,  $<10\%$ ]、**riser** [ $<0\%$ ]の4群を分類した。

## 2) 頭部MRI

頭部MRI (T1およびT2強調画像、7.8-8.0 mm スライス) は対象者583名の内、361名(63%)にABPMの前後3ヶ月以内に実施した。皮質下の無症候性脳梗塞(ラクナ梗塞)の数およびその分布を評価した。無症候性脳梗塞の定義は、T1強調画像で低信号およびT2強調画像で高信号を示し、そのサイズが3mm以上で15mm未満の病変とした<sup>3,22)</sup>。多発性脳梗塞は一人あたりの無症候性脳梗塞数が2つ以上の場合と定義した。

## 3) 追跡と心血管系疾患発症

ベースライン時のABPMの後、心血管系イベントと降圧薬服用状況を間欠的に追跡した。最終追跡調査は1996年から1998年にかけて行い、追跡期間は平均41ヶ月(1-68ヶ月)である。医療機関を受診しなくなった患者は、電話インタビューによりその

予後を確認した。イベントは、心臓イベント(急性心筋梗塞、急性心不全、発症から6時間以内の原因不明の突然死、冠動脈再灌流療法)、脳卒中、その他の死亡とした。脳卒中は虚血性脳卒中(脳梗塞と脳塞栓)、出血性脳卒中(脳出血とくも膜下出血)および分類不能の脳卒中とした。一過性脳虚血発作は脳卒中イベントからは除外した。睡眠時発症の脳卒中の定義は、就寝時は症状がなく、早朝起床時には、症状が出現していたものとした。ベースライン時の583名のうち、575名(99%)の予後が最終的に確認された。

## C. 研究発表

### 1) ベースラインデータ

対象者は**extreme dipper** 17%、**dipper** 40%、**non-dipper** 32%および**riser** 11%であった(表1)。**Riser**の平均年齢は高く、**body mass index**は低かった。**Riser**の心血管系疾患と高血圧の家族歴は**dipper**に比較し、有意に高頻度であった( $p<0.007$ )。診察室血圧は4群間で有意差は認められなかったが、24時間収縮期血圧は**riser**で**dipper**に比べ高値であった( $p<0.01$ )。

### 2) 無症候性脳梗塞

図1に夜間血圧下降度によるサブグループの頭部MRIで検出された無症候性脳梗塞の頻度を示す。両者にはJカーブ現象がみられ、**extreme dipper**の無症候性脳梗塞および多発性梗塞は、**dipper**に比較し、有意に高頻度であった。**Riser**の無症候性多発性梗塞

も、dipper に比較し、有意に高頻度であった。

### 3) 脳卒中発症

41 ヶ月の追跡期間に、合計 54 イベントが発症した。図 2 と図 3 に脳卒中発症率と脳卒中発症曲線を示す。脳卒中発症率と夜間血圧下降に Jカーブ現象を認めた。Riser の脳卒中予後が最も悪く、次いで extreme dipper であった。表 2 に Cox 回帰分析の結果を示す。脳卒中のリスクは、加齢は 10 年の増加にて 1.8 倍、男性は女性に比べ 1.8 倍、24 時間収縮期血圧レベルは 10 mmHg の増加で 1.3 倍、dipper に比較し extreme dipper で 2.3 倍、riser で 2.1 倍それぞれ独立して増加することが明らかになった。

### 4) 脳卒中死亡

脳卒中死亡と夜間血圧下降との間には Jカーブ現象はみられず、直線関係であった (図 1)。Riser で他の 3 群より有意に脳卒中死亡率が高値を示した ( $p=0.02$ )。

### 5) 無症候性脳梗塞の影響

頭部 MRI で無症候性脳梗塞を評価した 361 名のうち、無症候性脳梗塞が検出されたものは 192 名で、検出されなかったものは 169 名であった。脳梗塞の発症率は前者で 17% と、後者の 3.6% に比較し 4.7 倍の高値であった ( $p<0.0001$ )。無症候性脳梗塞を有する群における脳卒中発症率は extreme dipper で 24%、dipper で 9.9%、non-dipper で 15%、riser で 35% と、Jカーブ現象を認めた。無症候性脳梗塞を有さない群での発症は 6

例と少数のため、Jカーブ現象の検討はできなかった。

### 6) 脳卒中サブタイプ

図 4 に脳卒中サブタイプと夜間血圧下降の関連をしめす。54 例の脳卒中発症のうち、虚血性脳梗塞は 35 例、出血性脳梗塞は 7 例、分類不能が 12 例であった。出血性脳梗塞は riser で他の 3 群に比べ高頻度であった ( $p=0.04$ )。

### 7) 脳卒中発症時間

54 例の脳卒中イベントの内、46 例の発症時間が明らかにできた。夜間血圧下降別それぞれ 4 群の脳卒中発症は、40-55% が早朝 6 時から正午の午前中の発症であった。Extreme dipper の脳卒中発症 11 例の内、3 例 (27%) が深夜 0 時から早朝 6 時までの夜間発症であった。この数字は他の 3 群の夜間発症の脳卒中の 8.7% に比較し、3.1 倍高値であったが、症例数が少ないために統計的には有意ではなかった ( $p=0.15$ )。また、7 例 (15%) に睡眠時発症の脳卒中が認められたが、うち 6 例が虚血性脳梗塞で、一例の脳出血は riser に発症している。睡眠時発症脳卒中は extreme dipper で他の 3 群に比べ多い傾向に合ったが、統計学的には有意ではなかった ( $p=0.11$ )。

### 8) 降圧療法の影響

最終追跡調査の時点で、575 名の内、350 名 (61%) が降圧剤服用中であった。ベースラインの診察室血圧レベルと 24 時間血圧レベルは降圧薬未服用群に比較し、降圧薬服用群で、高値を示した (診察室血圧レベル: 170/96



mmHg vs 166/90 mmHg ; 24 時間  
血圧レベル : 170/96 mmHg vs 166/90  
mmHg)。降圧薬未服用群では、J カ  
ーブ現象を認めたと、統計的には riser  
でのみ dipper と比較して脳卒中の発  
症率が高頻度であった。治療群では、  
更に顕著な U カーブ現象を認め、  
extreme dipper と riser で dipper に  
比較し脳卒中発症率は高値であった。

Cox 回帰分析を用い、年齢、性別、  
body mass index、24 時間血圧レベル  
を補正した後の、各群の脳卒中頻度は  
治療中の non-dipper で最も低く、治  
療中の extreme dipper で最も高かつ  
た。

#### 9) 拡張期血圧による分類

我々の dipping status 分類は収縮期  
血圧を用いて行ったが、拡張期血圧を  
用いて行った場合においても、以上の  
統計解析で明らかになった結果は、本  
質的に変わらなかった。

10) 夜間血圧レベルと Jカーブ現象  
夜間血圧レベルで 120 mmHg 未満、  
120 mmHg 以上 140mmHg 未満、  
140mmHg 以上 160mmHg 未満、  
160mmHg 以上の 4 群に分けた場合の、  
脳卒中発症率はそれぞれ 6.5%、7.5%、  
12%、21%と Jカーブ現象は認めなかつ  
た。

#### D. 考察

高齢者高血圧患者で血圧日内変動  
の違いが脳卒中予後の独立した危険  
因子であることを前向きコホート研  
究で証明した。

これまでに、ABPM を用いた前向き

コホート研究成績は 6 つ発表されてい  
る<sup>16,23-28</sup>)。そのうち 2 つが夜間血圧の  
低下しない病態 non-dipper もしくは  
逆に夜間血圧が上昇する病態 riser が  
心血管系疾患の独立した危険因子で  
あることを報告している<sup>16,25</sup>)。また、  
うち一つが昼間の血圧よりも夜間血  
圧の上昇の方が、心血管系疾患と関連  
が強いことを明らかにしている<sup>28</sup>)。し  
かし、これらの研究の中で extreme  
dipper の予後を検討したものはない。  
今回の我々の研究では、高齢者高血圧  
患者において、夜間血圧下降度と脳卒  
中発症には Jカーブ現象を認めること  
を初めて明らかにした。すなわち、夜  
間血圧の上昇する riser および著明な  
下降を示す extreme dipper では、適  
度の下降を示す dipper に比べ、脳卒  
中の頻度が多かった。我々は夜間血圧  
下降度によるサブグループ分類を収  
縮期血圧を用いて行ったが、高齢者で  
は収縮期血圧の持つ臨床的意義の方  
が拡張期血圧よりも大きいと考えら  
れるからである。拡張期血圧を用いて  
分類しても結果は変わらなかった。

Riser が最も悪い予後を示したが、  
その一部は riser で年齢と 24 時間血圧  
レベルが高値であることが関係して  
いると思われる。年齢と 24 時間血圧  
レベルは高齢者高血圧患者において  
も共に脳卒中の独立した危険因子で  
あった。しかし、年齢、24 時間血圧  
レベルを補正しても riser は dipper に  
比較し、約 2 倍の相対危険度であった。  
Riser は出血性脳梗塞が他の 3 群に比  
較し多かったが、その発症時間帯は 8

3%が覚醒時に起っており、必ずしも夜間睡眠中に増加しているとはいえない。このことは、riserの脳卒中発症メカニズムとして夜間血圧レベルの高値が直接原因ではない可能性を示唆している。このriserパターンはシャイドレイジャー症候群などの自律神経疾患で典型的にみられることから、自律神経障害自体が脳卒中の誘因となっている可能性がある。

Extreme dipperの脳卒中の発症もriserに次いで高頻度であった。この結果は特に降圧薬治療群で顕著に表れた。また、症例数が少ないため統計学的には有意ではなかったが、夜間睡眠発症の虚血性脳卒中は他のdipping statusより多い傾向にあった。これらの結果は夜間血圧の低下による脳循環の低下がextreme dipperの夜間発症型脳梗塞の誘因となる可能性を示唆している。この血行力学的メカニズムは脳循環の自動調節能の障害された高齢者高血圧患者、虚血性脳卒中の既往を有するもの、頸動脈狭窄を持つ患者で特に重要であろう<sup>29)</sup>。一方、extreme dipperの脳卒中の55%が早朝6時から正午までの午前中に発症していることは、extreme dipperの早朝血圧上昇が著しいこととも脳卒中の誘因に関与している可能性も示唆している。

本研究の限界として、無作為割付トライアルでない点が上げられる。従って、ベースラインの血圧レベルが異なることから降圧薬治療群と未治療群を単純に比較するわけにはいかな

い。また、治療に関する情報が最終追跡調査時のみのものであることから、最終調査時に未治療群と分類されてもABPM後にいつまで治療されたかが不明である。これらの限界がそれぞれのdipping statusにおいて降圧療法の影響の結果に影響を与えた可能性は否定できない。従って、それぞれのdipping statusの脳卒中発症を治療群と未治療群に分けて検討した。未治療群でもJカーブ現象がみられたが、riserとdipper間のみに有意差はみられ、extreme dipperとdipper間の有意差はなかった。一方、治療群ではこのJカーブ現象は顕著になり、extreme dipperとdipperにも有意差がみられた。また、治療群と未治療群の全体のdipping status 8群で、年齢、性別、24時間血圧レベルを補正したところ、治療中のnon-dipperの脳卒中発症率が最も低く、治療中のextreme dipperが最も高値となった。Riserの脳卒中発症率は治療群と未治療群ともに同程度に、高値を示していた。これらの結果は、診察室血圧を用いた一般的な降圧療法ではextreme dipperやriserに対して脳卒中抑制効果が不十分であることを示している可能性がある。extreme dipperやriserの血圧日内変動異常群ではABPMを用いたdipping statusを考慮に入れた個人別の降圧療法が必須なのかもしれない。

また、これまでにABPMを用いた研究で、脳卒中の既往を有する患者のdipperではnon-dipperに比較し有意

に脳卒中再発が増加したとの成績もある<sup>30)</sup>。最近の収縮期高血圧患者を対象とした報告では、ABPMによる覚醒時血圧、夜間血圧、24時間血圧は共に、外来診察時血圧より、心血管系疾患の発症と関連していた<sup>28)</sup>。彼らの研究では、未治療群では血圧レベルは低ければ低いほど予後がよかった。しかし、治療群では、夜間血圧が130 mmHg未満ではそれ以上低下しても心血管系疾患の現象はみられなかった。治療群の夜間血圧110 mmHgあたりの心血管系疾患発症率は未治療群の約2倍であった。このような治療群と治療群の差は覚醒時血圧にはみられなかった。以上の成績や今回の我々の結果を考え合わせると、高齢者高血圧患者や脳卒中既往がある夜間血圧の低いグループのなかに降圧療法により脳循環低下にもとづく虚血性脳卒中が発症しやすいものが存在するといえよう。Extreme-dipperはこの降圧療法に弱いハイリスクグループの一型かもしれない。更に大きな臨床試験で夜間血圧の過度下降と夜間発症イベントの関連を調べる必要がある。

今回の研究では、脳卒中死亡や心血管系疾患死亡とdipping statusにJカーブ現象は認めなかった。Riserで脳卒中死亡や心血管系疾患死亡の増加がみられた。この結果は以前の我々の対象集団よりも約10歳若い地域一般住民を対象とした日本の研究成績<sup>25)</sup>と一致する。Dipping statusにおける脳卒中発症と脳卒中死亡の関係の違

いは、それぞれのdipping status群の脳卒中が違ったメカニズムで起こることと関連があるのかもしれない。Extreme dipperの脳卒中は軽症で非致死性であるのに対し、riserの脳卒中は重症脳梗塞か脳出血で致死性になりやすい可能性がある。

降圧療法時の臓器虚血に基づく心血管系イベントには、臓器障害の程度が大きな影響を与える。無症候性脳梗塞は最も強力な極めて特異度の高い脳卒中の予後決定因子である<sup>31)</sup>。今回の研究では対象者の61%に頭部MRIを行ったが、無症候性脳梗塞とdipping statusの関連においても、Jカーブ現象を認めた。本成績は以前の我々の成績と一致するものである。また、無症候性脳梗塞は高齢者高血圧患者において5倍以上の脳卒中の相対危険となった。

#### 参考文献

1. Pickering TG. The clinical significance of diurnal blood pressure variations. Dippers and nondippers. *Circulation* 1990;81:700-702.
2. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 13: 397.
3. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Relation between nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensives: Advanced silent cerebrovascular damage in extreme-dippers. *Hypertension* 1996; 27: 130-135.

4. Kario K, Motai K, Mitsuhashi T, Suzuki T, Nakagawa Y, Ikeda U, Matsuo T, Nakayama T, Shimada K. Autonomic nervous system dysfunction in elderly hypertensive patients with abnormal diurnal blood pressure variation: relation to silent cerebrovascular disease. *Hypertension* 1997;30:1504-1510
5. Kario K, Eguchi K, Nakagawa Y, Motai K, Shimada K. Relationship between extreme dippers and orthostatic hypertension in elderly hypertensive patients. *Hypertension* 1998;31:77-82.
6. Kario K, Schwartz JE, Pickering TG. Ambulatory physical activity as a determinant of diurnal blood pressure variation. *Hypertension* 1999; 34: 685-691.
7. Kario K, Schwartz JE, Pickering TG. Changes of nocturnal blood pressure dipping status in hypertensives by nighttime dosing of  $\alpha$ -adrenergic blocker, doxazosin: Results from the HALT Study. *Hypertension* (in press).
8. Kario K, Shimada K. Differential effects of amlodipine on ambulatory blood pressure in elderly hypertensive patients with different nocturnal reductions in blood pressure. *Am J Hypertens* 1997; 10: 261-268.
9. Kario K, Matsuo T, Ishida T, Shimada K. "White coat" hypertension and the Hanshin-Awaji earthquake. *Lancet* 1995; 345: 1365.
10. Kario K, Matsuo T, Shimada K. Follow-up of white coat hypertension in the Hanshin-Awaji earthquake. *Lancet* 1996; 347: 626-627.
11. Kario K, Shimada K. Change in diurnal blood pressure rhythm due to small lacunar infarct. *Lancet* 1994; 344: 200.
12. Kario K, Schwartz JE, Shimada K, Pickering TG. Is nocturnal blood pressure dipping reproducible? *Am J Hypertens* 1999; 12: 241.
13. Kobrin I, Oigman W, Kumar A, Ventura HO, Messerli FH, Frohlich ED, Dunn FG. Diurnal variation of blood pressure in elderly patients with essential hypertension. *J Am Geriatr Soc* 1984; 2:896-899.
14. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga A, Kimura S, Ozawa T. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens* 1992; 10: 875-878.
15. Verdecchia P, Schillaci G, Boldrini F, Guerrieri M, Porcellati C. Sex, cardiac hypertrophy and diurnal blood pressure variations in essential hypertension. *J.Hypertens* 1992;10:683-692.
16. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in