

- essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:793-801.
17. Kario K, Schwartz JE. Disruption of diurnal rhythm in the elderly. *Lancet* 1999; 354: 339.
 18. Sokolow M, Werdegar D, Kain HK, Hinman AT. Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. *Circulation* 1966; 34: 279-298.
 19. White WB, Lund-Johansen P, McCabe EJ. Clinical evaluation of the Colin ABPM 630 at rest and during exercise: an ambulatory blood pressure monitor with gas-powered cuff inflation. *J.Hypertens* 1989;7:477-483.
 20. Imai Y, Sasaki S, Minami N, Munakata M, Hashimoto J, Sakuma H, Sakuma M, Watanabe N, Imai K, Sekino H. The accuracy and performance of the A&D TM 2421, a new ambulatory blood pressure monitoring device based on the cuff-oscillometric method and the Korotkoff sound technique. *Am J Hypertens* 1992;5:719-726.
 21. Tochikubo O, Ikeda A, Miyajima E, Ishii M. Effects of insufficient sleep on blood pressure monitored by a new multibiomedical recorder. *Hypertension* 1996;27:1318-1324.
 22. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Asada R, Matsuo M. 'Silent' cerebral infarction is associated with hypercoagulability, endothelial cell damage, and high lipoprotein (a) levels in elderly Japanese. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:734-741.
 23. Perloff D, Sokolow M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressures. *JAMA* 1983;249: 2792-2798.
 24. Perloff D, Sokolow M, Cowan RM, Juster RP. Prognostic value of ambulatory blood pressure measurements: further analyses. *J Hypertens (Suppl)* 1989;7:S3-10.
 25. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, Kato J, Kikuchi N, Nishiyama A, Aihara A, Sekino M, Satoh H, Hisamichi S. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *Am.J.Hypertens* 1997;10:1201-1207.
 26. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998;31:712-718.
 27. Khattar RS, Senior R, Lahiri A. Cardiovascular outcome in white-coat versus sustained mild hypertension: a 10-year follow-up study. *Circulation* 1998;98:1892-1897.
 28. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET,

Clement D, de Leeuw PW, Mancia G, Nachev C, Palatini P, Parati G, Tuomilehto J, Webster J. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. JAMA* 1999;282:539-546.

29. Kario K, Pickering TG. Hemodynamic factors and symptomatic carotid occlusion. *JAMA* 1999;281:420.
30. Nakamura K, Oita J, Yamaguchi T. Nocturnal blood pressure dip in stroke survivors. A pilot study. *Stroke* 1995;26:1373-1378
31. Kobayashi S, Okada K, Koide H, Bokura H, Yamaguchi S. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke* 1997;28:1932-1939.

図表の説明

図 1. 夜間血圧下降度による高血圧サブグループの無症候性脳梗塞の頻度

□ = one cerebral infarct detected by brain MRI per person, ■ = multiple infarcts (defined as two or more infarcts per person). Overall p-values for four group comparisons are 0.057 for cerebral infarcts and 0.005 for multiple infarcts.

図 2. 夜間血圧下降度による高血圧サブグループの脳卒中発症率

□ = non-fatal stroke incidence, ■ =

fatal stroke incidence. Overall p-values for four group comparisons are 0.001 for stroke incidence and 0.123 for fatal stroke incidence.

図 3. 夜間血圧下降度による高血圧サブグループの脳卒中発症曲線

Log rank statistic = 3.12 (p=0.08, extreme dippers vs dippers), 12.5 (p=0.0004, risers vs dippers), and 8.7 (p=0.003, risers vs non-dippers). Overall log rank statistic for four group comparisons is 14.5 (p=0.002).

図 4. 脳卒中サブタイプと夜間血圧下降の関連

1) P-value is calculated using correlation coefficients between dipping status and prevalence of ischemic stroke.

2) P-value is calculated by χ^2 test between risers and other three groups.

表 1. 高齢者高血圧患者のベースラインデータ

表 2. 高齢者高血圧患者の脳卒中の相対的リスク (Cox 回帰分析)

E. 結論

高齢者高血圧患者において、血圧日内変動の両極端の異常グループ (extreme dipper と riser) で脳卒中のリスクが増加していた。これらの高齢者ハイリスク高血圧グループに対しては診察室血圧レベルにもとづく通常の降圧療法では不十分で、個人の

血圧日内変動を考慮した降圧療法が必要となる可能性がある。

F.健康危険情報
特記事項なし

G.研究発表

1. 論文発表

1. Hoshide S, Kario K, Mitsuhashi T, Ikeda U, Shimada K.

Is there any difference between intermediate-acting and long-acting calcium antagonists in diurnal blood pressure and autonomic nervous activity in hypertensive coronary artery disease patients?

Hypertension Res 2000; 23: 7-14.

2. Kario K, Schwartz JE, Pickering TG.

Changes of nocturnal blood pressure dipping status in hypertensives by nighttime dosing of α -adrenergic blocker, doxazosin:

Results from the HALT Study.

Hypertension 2000; 35: 787-794.

3. Kario K, Pickering TG.

Blood pressure variability in elderly patients.

Lancet 2000; 355: 1645-1646.

4. Kario K, Pickering TG.

Blood pressure levels and risk of stroke in elderly patients.

JAMA 2000; 284:959-960.

5. Shimada K, Kario K.

Nighttime blood pressure in elderly hypertensive patients.

Current Hypertension Report 2000; 2: 495-496.

6. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Hoshide S, Shimada K.

Hyperinsulinemia and hemostatic abnormalities are associated with silent cerebral lacunar infarcts in elderly hypertensive subjects.

J Am Coll Cardiol 2001; in press.

H.知的財産権の出現・登録状況

なし

Table 1. Baseline Characteristics

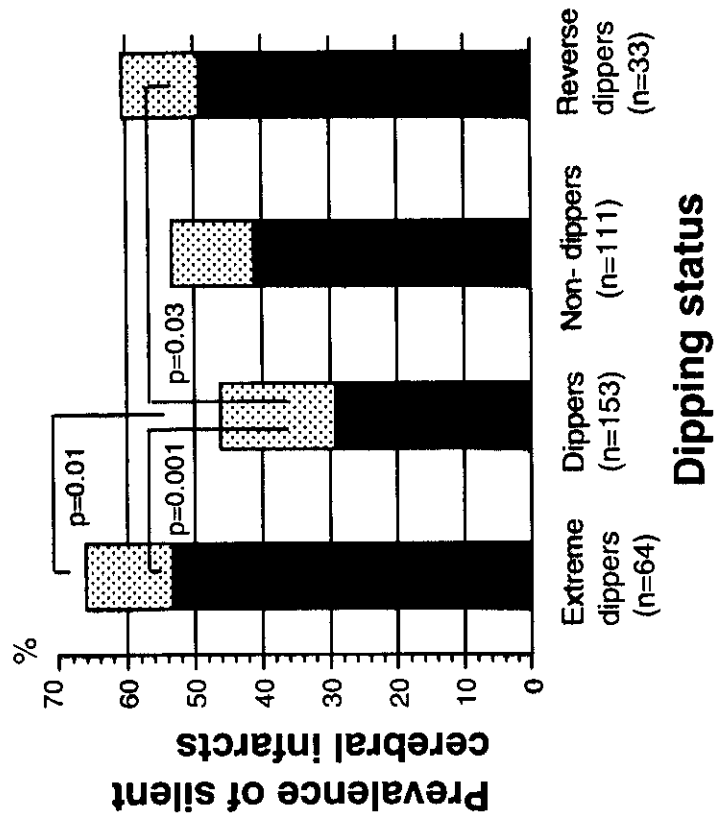
| Measures | Extreme dippers (n = 97) | Dippers (n = 230) | Non-dippers (n = 185) | Risers (n = 63) | p-value ¹⁾ |
|------------------------------------|-----------------------------|----------------------|--------------------------|--------------------|-----------------------|
| Age, years | 70 (9.2) | 72 (10) | 73 (9.3) | 77 (9.5)**†† | 0.000 |
| Male, % | 38 | 39 | 40 | 51 | 0.338 |
| Body mass index, Kg/m ² | 24.5 (3.6) | 24.3 (3.7) | 23.7 (3.7) | 22.7 (3.6)**†† | 0.003 |
| Current smoker, % | 21 | 19 | 23 | 32 | 0.190 |
| Family history (either parent) | | | | | |
| Hypertension, % | 31 | 20 | 30 | 38† | 0.016 |
| Cardiovascular disease, % | 24 | 19 | 22 | 37† | 0.027 |
| Diabetes mellitus [treated], % | 13 [9.3] | 12 [11] | 15 [12] | 13 [6.3] | 0.789 |
| Hyperlipidemia [treated], % | 17 [11] | 19 [11] | 19 [16] | 23 [9.5] | 0.678 |
| ECG-LVH, % | 18 | 17 | 20 | 27 | 0.365 |
| Systolic BP, mmHg | | | | | |
| Clinic | 167 (20) | 168 (19) | 167 (18) | 170 (21) | 0.736 |
| 24-hr | 142 (9.9) | 145 (12) | 146 (13)* | 150 (15)**† | 0.001 |
| Awake | 157 (12) | 154 (14) | 150 (14)**†† | 147 (16)**†† | 0.000 |
| Sleep | 118 (11) | 131 (12)** | 140 (13)**†† | 152 (15)**††† | 0.000 |
| Diastolic BP, mmHg | | | | | |
| Clinic | 94 (14) | 95 (13) | 92 (14) | 92 (15) | 0.299 |
| 24-hr | 81 (6.4) | 82 (8.6) | 82 (8.8) | 83 (9.1) | 0.301 |
| Awake | 89 (7.3) | 87 (9.2) | 83 (9.5)**†† | 83 (9.0)**†† | 0.000 |
| Sleep | 69 (7.0) | 74 (8.0)** | 79 (9.3)**†† | 84 (10)**††† | 0.000 |
| Nocturnal SBP dipping, % | 25 (5.2) | 15 (2.7)** | 6.3 (2.9)**†† | -3.7 (4.5)**††† | 0.000 |

Data are shown as means (SD) or percentages. ¹⁾ Overall p-values for four-group comparisons of means (ANOVA F-test) or percentages (χ^2 test). *p<0.01, **p<0.001 vs extreme dippers, †p<0.01, ††p<0.001 vs dippers. ‡p<0.01, ‡‡p<0.001 vs non-dippers. BP = blood pressure, ECG-LVH = left ventricular hypertrophy diagnosed by echocardiography.

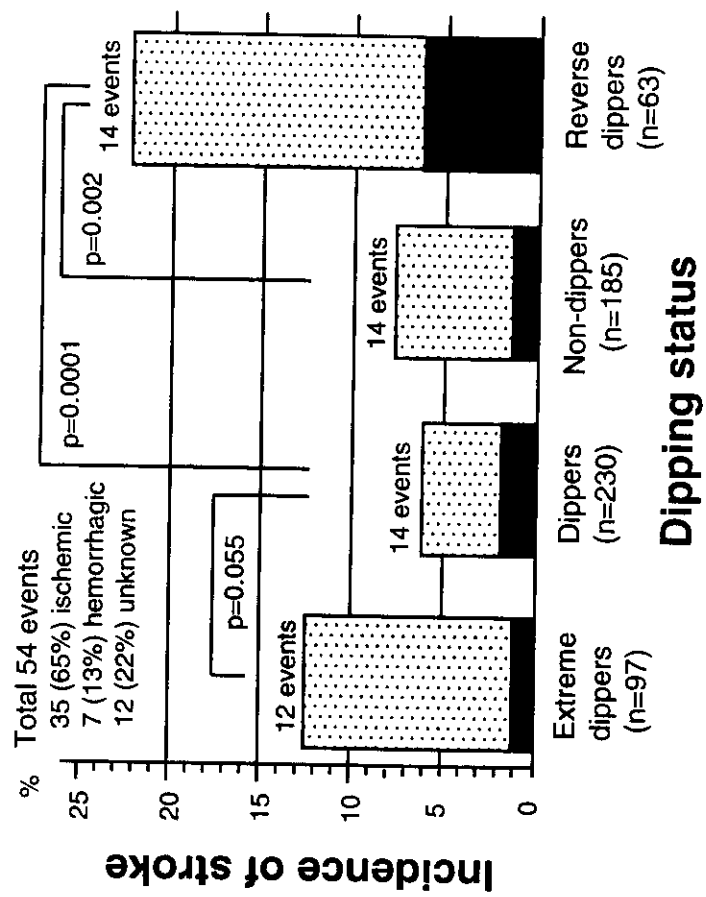
Table 2. Relative Risks for Stroke

| Covariates | Relative risk (95% CI) | p-value |
|---|------------------------|---------|
| Age (10 years) | 1.80 (1.31 - 2.48) | 0.0003 |
| Male gender | 1.80 (1.04 - 3.10) | 0.03 |
| Body mass index (kg/m ²) | 0.99 (0.91 - 1.07) | 0.73 |
| Antihypertensive therapy | 0.78 (0.44 - 1.37) | 0.38 |
| 24-hr systolic BP (10 mmHg) | 1.29 (1.07 - 1.56) | 0.007 |
| <i>Different dipping status¹</i> | | |
| Extreme-dippers | 2.32 (1.06 - 5.05) | 0.03 |
| Non-dippers | 0.99 (0.47 - 2.10) | 0.99 |
| Risers | 2.05 (0.94 - 4.45) | 0.07 |

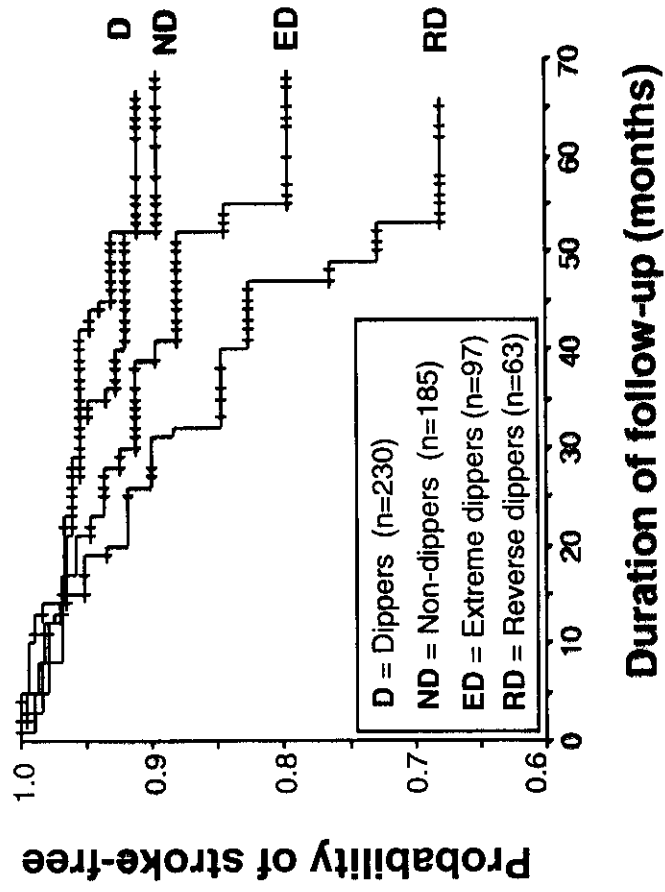
CI = confidence interval. ¹Compared with the reference of dippers.



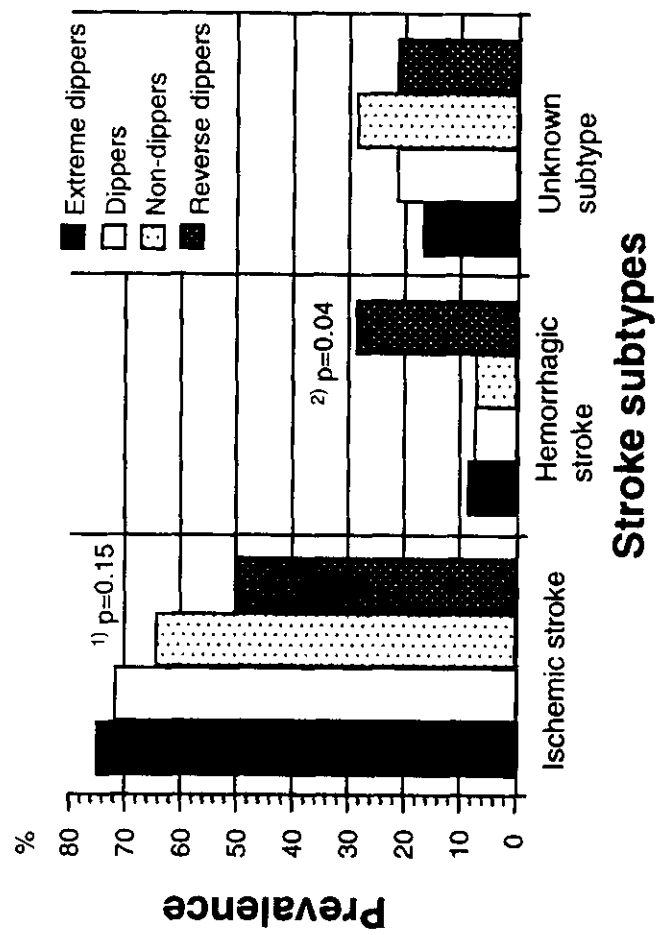
Kario et al. Figure 1



Kario et al. Figure 2



Kario et al. Figure 3



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：老年者高血圧の治療においてアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬と少量の利尿薬との併用は、代謝性副作用を生じることなく安定した降圧が得られ、きわめて有用である。

A. 研究目的

老年者高血圧の治療における利尿薬の有用性は大規模臨床試験により証明されているが、わが国における使用頻度はきわめて少ない。そこで今回、老年者高血圧における少量の利尿薬とアンジオテンシンⅡ (AII) 受容体拮抗薬の併用効果について自由行動下血圧測定 (ABPM) を用いて評価した。

B. 研究方法

対象は60歳から88歳（平均75歳）の高血圧患者10名。ロサルタン（25mg、5例、50mg、1例）またはハイドロクロロサイアザイド（12.5mg、4例）を最低1ヶ月以上服用した後、ABPMを施行し、1日平均の血圧値が収縮期135mmHg（80歳代では150mmHg）または拡張期80mmHg（80歳代では90mmHg）を超える例に対し、両薬剤の併用を開始し、1ヶ月後にABPMを再度施行した。また併用前後に血液化学検査を行った。各対象者に研究内容を説明し、インフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

ロサルタンから開始した群では、利尿薬の併用により、1日平均の血圧が $155 \pm 8/77 \pm 7$ mmHgから $134 \pm 8/70 \pm 6$ mmHgへと有意な降圧を認めた。心拍数には変化を認めなかった。降圧度は昼間（ $26 \pm 6/10 \pm 4$ mmHg）の方が夜間（ $16 \pm 5/3 \pm 1$ mmHg）より大きい傾向にあり、血圧の昼夜較差は $12 \pm 9/10 \pm 3$ mmHgから $2 \pm 3/3 \pm 2$ mmHgへと減少した。一方、利尿薬から開始した群も1日平均の血圧が $143 \pm 6/69 \pm 3$ mmHgから $132 \pm 9/65 \pm 5$ mmHgへと低下したが、例数が少ないこともあり降圧度は有意ではなかった。両群ともに血清尿酸、カリウム、総

コレステロール値に有意な変化を認めなかった。

D. 考察

AII受容体拮抗薬と少量の利尿薬との併用は、機序の相違による降圧増強効果および代謝性副作用の軽減効果が期待されている。本研究においても老年者高血圧における両者の併用療法が代謝性副作用をきたすことなく降圧の増強をもたらすことが明らかとなった。

E. 結論

老年者高血圧の治療において、AII受容体拮抗薬と少量の利尿薬との併用は有用である。

共同研究者

土橋卓也 九州大学病態機能内科学

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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 加齢にともなう動脈の stiffness の増大は、心血管系疾患のリスクを高めることが知られている。一方、加齢により、血管内皮機能として評価される内皮依存性血管拡張反応は低下する。閉経後女性において、その両者を測定したところ、脈派速度が速い群の方が、低い群にくらべ、内皮依存性血管拡張反応が低下していることを認めた。これにより、動脈の stiffness の増大が、血管内皮機能の低下を介して、動脈硬化をいっそう進行させる可能性が示唆される。

A. 研究目的

脈派速度（PWV）は、動脈の硬さ（stiffness）の上昇にともなって増大するが、その上昇自体が心血管疾患のリスクファクターとして認められており、また加齢により上昇することが知られている。

一方、内皮依存性血管拡張反応は、高血圧を含めた動脈硬化の様々なリスクファクターや加齢により低下するだけでなく、やはりその低下自体が、心血管疾患のリスクファクターと考えられるようになっている。

本研究においては、加齢と高血圧、それに血管の障害に関連するこれら脈派速度（PWV）と、内皮依存性血管拡張反応の関連を検討し、老年者高血圧の治療と予後を検討していくうえで重要となる基礎的臨床データをえることを目的とする。

B. 研究方法

閉経後女性14例（54 - 67歳、平均年齢 61.4 ± 1.9 歳）を対象として脈派速度（PWV）を大動脈 - 頸動脈の間で計測し、PWVの高い群（H群：平均 822 ± 29 cm/s, $n=7$ ）と低い群（L群：平均 683 ± 15 cm/s, $n=7$ ）に分けた。年齢は両群間で差を認めなかった。

内皮依存性血管拡張反応は、7.5 MHz超音波プローブを用いた超音波断層法により右上腕動脈長軸像を描出し、血流増加前後の血管径を測定・比較することにより評価した。すなわち、まず十分な安静の後、右上腕動脈を描出・記録し、前腕を5分間250 mmHgで駆血後、瞬時に駆血を解除し、前腕部分の反応性充血による血流増大時（45～60秒後）に右上腕動脈長軸像を

再び記録した。そして駆血前安静時の上腕動脈血管径に対する、駆血解除後の反応性血流増大時の血管径増加率を% FMD（flow-mediated dilatation）として計算し、内皮依存性血管拡張反応の検査結果とした。また血圧と、ankle/ brachial blood pressure index（ABI）も測定した。倫理面への配慮としては、まずPWVの測定と%FMDの測定は非侵襲的検査であること、それに加えて、検査前にその目的を説明し同意を得ていることがあげられる。

C. 研究結果

H群の%FMDはL群にくらべて有意に低値であった（%FMD: $4.1 \pm 0.2\%$ vs. $5.3 \pm 0.1\%$, $p < 0.01$ ）。

収縮期血圧（H群: 122.6 ± 7.5 mmHg vs. L群: 117.5 ± 4.8 mmHg, NS）とABI（H群: 1.16 ± 0.03 vs. L群: 1.14 ± 0.02 , NS）は、両群間で差を認めなかった。

D. 考察

閉経後女性において、脈派速度が速い群の方が、低い群にくらべ、内皮依存性血管拡張反応の低下を認めた。動脈の stiffness の増大が、直接、内皮機能の低下を引き起こすのかどうかは本研究の結果では明らかとならず、今後の検討が必要である。

そのために、閉経後、長期にわたって経時的に脈派速度と内皮依存性血

管拡張反応の両者を計測したり、薬剤の作用を両者で比較したりというような検討が必要となる。また、今後、高血圧症との関係で、脈派速度と、内皮依存性血管拡張反応がどのように相互に影響するかの検討も必要である。

閉経を機に、それまで男性にくらべ非常に低い、心血管系のリスクが急速に増大することが知られており、このような血管障害に関係するパラメータを経時的に観察することは、非常に重要と考えられる。

E. 結論

閉経後女性において、脈派速度が速い群が、低い群にくらべて、内皮依存性血管拡張反応の値が低下している。動脈の stiffness の低下と内皮機能の低下の間に関連があることが示唆される。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

① Sudoh N, Toba K, Akishita M, Ako J, Hashimoto M, Iijima K, Kim S, Liang YQ, Ohike Y, Watanabe T, Yamazaki I, Yoshizumi M, Eto M, Ouchi Y:

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

Estrogen prevents oxidative stress-induced endothelial cell apoptosis in rats. *Circulation* 103:724-729, 2000.

② Hashimoto M, Kozaki K, Eto M, Akishita M, Ako J, Iijima K, Kim S, Toba K, Yoshizumi M, Ouchi Y: Association of coronary risk factors and endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery. *Hypertens Res* 23:233-238, 2000.

③ Iijima K, Yoshizumi M, Hashimoto M, Kim S, Eto M, Ako J, Liang YQ, Sudoh N, Hosoda K, Nakahara K, Toba K, Ouchi Y: Red wine polyphenols inhibit proliferation of vascular smooth muscle cells and downregulate expression of cyclin A gene. *Circulation* 101:805-811, 2000.

④ Hashimoto M, Eto M, Akishita M, Kozaki K, Ako J, Iijima K, Kim S, Toba K, Yoshizumi M, Ouchi Y: Correlation between flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and intima-media thickness in the carotid artery in Men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19:2795-2800, 1999.

⑤ Kim S, Ouchi Y, Sekiguchi H, Fujikawa H, Shimada K, Yagi K: Endogenous calcitonin gene-related peptide modulates

tachycardiac but not bradycardiac baroreflex in rats. *Am J Physiol* 274:H1489-H1494, 1998.

H. 知的財産権の出願・登録 状況

特になし。