

200100181A

別紙2

厚生科学研究研究費補助金

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13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 荻原 俊男

平成14 (2002) 年 3月

目 次

I. 総合研究報告

「老年者高血圧の治療と予後に関する研究」

萩原俊男

II. 分担研究報告

1. 高齢者高血圧の降圧目標 一年齢が配慮された経緯

萩原俊男

2. 高血圧患者における頸動脈硬化と可溶性 Fas リガンドとの関連

日和田邦男

3. 高血圧において臓器循環障害の原因となる動脈硬化進展過程に及ぼす精神的ストレスの影響に関する研究.

松本正幸

4. 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
関係する因子の検討

松岡博昭

5. 老年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

瀧下修一

6. 高齢者耐糖能障害の動脈硬化進展に与える高血圧の影響

島本和明

7. 日本人高血圧患者における起立性高血圧の心血管危険因子としての臨床的意義とその治療法の確立に関する研究

島田和幸

8. 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

阿部 功

9. 老年者高血圧の治療と予後に関する研究

神崎恒一

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物・別刷

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 2 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）らを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うる。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しうるとともに、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 HQT 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 班員により持効性カルシウム拮抗薬 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 2 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. Kawai Y, Morimoto S, Sakaguchi K, Yoshino H, Yotsui T, Hirota S, Inohara H, Nakagawa T, Hattori K, Kubo T, Yang J, Fujiwara N and Ogihara T.
Oncogenic osteomalacia secondary to nasal tumor with decreased urinary excretion of cAMP
Journal of Bone and Mineral Metabolism 19 : 61-64, 2001
2. Hata S, Fukuo K, Morimoto S, Eguchi Y, Tsujimoto Y, Ogihara T.
Vascular smooth muscle maintains the levels of Bcl-2 in endothelial cells.
Atherosclerosis 154: 309-316, 2001
3. Yamanaka Y, Hayashi K, Komurasaki T, Morimoto S, Ogihara T., Sobue K.
EGF family ligand-dependent phenotypic modulation of smooth muscle cells through EGF receptor.
Biochemical Biophysical Research Communication 281: 373-377, 2001
4. Mino Y, Morimoto S, Okaishi K, Sakurai S, Onishi M, Okuro M, Matsuo A, Ogihara T.
Risk factors for decubitus ulcers in bedridden elderly subjects. -Importance of turning over

in bed and serum albumin level.

Geriatrics and Gerontology International 1:
38-44, 2001

5. Ogihara T, Morimoto S, Okaishi K, Hiwada K, Matsuoka H, Matsumoto M, Takishita S, Shimamoto K, Shimada K, Abe I, Kohara K, Ouchi Y.

Questionnaire survey on the Japanese Guidelines for Treatment of Hypertension in the Elderly -1999 Revised version-
Hypertension Research 25: 69-75, 2002

6. Morimoto S, Okaishi K, Onishi M, Katsuya T, Yang J, Okuro M, Sakurai S, Onishi T, Ogihara T.

Angiotensin-I converting enzyme gene polymorphism as an indicator of risk of pneumonia in the elderly.

The American Journal of Medicine 112: 89-95, 2002

7. Onishi M, Morimoto S, Yang J, Okaishi K, Katsuya T, Shimizu M, Okuro M, Sakurai S, Onishi T and Ogihara T.

Association of angiotensin-I converting enzyme DD genotype with influenza pneumonia in the elderly.

Geriatrics and Gerontology International
2002, in press

H. 知的財産権の出現、登録状況
なし。

老年者高血圧の治療効果は EBM(evidence-based medicine)で確認されていることであり、その必要性は論ずるまでもない。しかし、80 歳代後半のような超高齢者の治療による生命予後延長を期待するのは非現実的である。また 70 歳代以上の高齢者では一般成人の高血圧と同様に 130/85mmHg 未満に下げるべきであることを証明する事実も存在していない。むしろ、実際の临床上は過降圧により脳梗塞の発症例をみたり、フラフラ感やめまいなどが経験されるなど、積極的な降圧が無理であったり、危険を伴う場合もある。このため、わが国における老年者高血圧の治療は専門家を含め多くの臨床家が穏やかな降圧を是としている。

A. 研究目的

わが国において 1995 年に試案が出され 1999 年に改訂された厚生省長寿科学総合研究事業「老年者高血圧治療ガイドライン作成に関する研究」班（班長荻原俊男大阪大学教授）ならびに「老年者高血圧長期予後に関する研究」班（班長日和田邦男愛媛大学教授）で提案されたガイドラインは、専門家のアンケートに基づくコンセンサスと内外の介入試験の結果を検討することにより形成されたものであり、高齢になるに従い緩徐な降圧をはかるというものである。このような結果には健常集団の加齢に伴う収縮期血圧の上昇、超高齢者における血圧値と生命予後の逆相関、老年者の介入試験のエントリー基準と到達した血圧値、わが国を含めた多くの成績で J 型曲線が認められることなどがあり、根拠のないコンセンサスのみによるものではない。本邦のガイドラインにおいて年齢が配慮された背景と経緯について文献的調査を行った。

B. 研究方法

報告された EBM につき、下記の 5 項目について分権的調査を行った。

- 1) 老年者高血圧治療ガイドライン 1999 および JSH2000 による治療指針
- 2) 欧米ガイドラインとの差異

3) 本邦における高血圧治療ガイドラインとその評価

4) 降圧目標に加齢を考慮した背景

5) 老年者高血圧治療の介入試験における治療対象と到達血圧値

6) 臓器血流自動調節能の障害と J 型現象の存在

7) わが国における専門家の考え方

8) 改訂版に対する評価

C. 研究結果

1. 老年者高血圧治療ガイドライン 1999 および JSH2000 による治療指針

わが国において 1995 年に試案が出され 1999 年に改訂された厚生省長寿科学総合研究事業「老年者高血圧治療ガイドライン作成に関する研究」班ならびに「老年者高血圧長期予後に関する研究」班で提示されたガイドライン¹⁻³⁾は専門家のアンケート⁴⁾に基づくコンセンサスと内外の介入試験の結果を検討することにより作成された。

老年者高血圧治療ガイドライン 1999 年の改訂版^{2,3)}は 1995 年試案と比べより積極的に降圧をはかるように修正されているものの、年代別に高齢になるに従い穏やかな降圧という考え方は踏襲されている（表 1）。60 歳代では収縮期血圧 140～160mmHg 以上が治療対象地であり、60 代の後半では 160mmHg ぐらゐを治療対象にしてもよい症例があることを意味している。70 歳代、80

歳代では基本的に 160mmHg 以上は治療対象となり、これは多くの介入試験が 160mmHg 以上で有効性を確認しているエビデンスに基づくものである⁵⁻⁸⁾。ただし、臓器血流障害、特に脳梗塞既往例や無症候性脳虚血例の存在を考え 80 歳代後半では 180mmHg ぐらいまでは非薬物療法で経過をみてもより例があることから、このように巾をもたせた。一方、拡張期血圧 90mmHg 以上は、疫学調査のリスク度、介入試験のエントリー基準から年代に関係なく設定された。

降圧目標は 60 歳代は 140mmHg 以下、90mmHg 未満であり、収縮期血圧で特に 60 歳代後半では 140mmHg を最終目標でもよいという意味から、等号が付いている以外は欧米のガイドラインと変わりはない^{9,10)}。70 歳代、80 歳代では 150~160mmHg 以下、160~170mmHg 以下とややマイルドにしているが、多くの老年者介入試験の到達血圧値は 150~160mmHg に入ることから妥当な線と考えられる⁵⁻⁸⁾。

2000 年に日本高血圧学会治療ガイドライン JSH2000 が提案された¹¹⁾。その特徴は老年者高血圧の治療方法が詳述され、しかもその内容とくに降圧目標が、WHO/ISH ガイドライン¹⁰⁾や JNCVI⁹⁾と異なり、ややマイルドに設定されている点である。すなわち「老年者高血圧治療ガイドライン 1999」の内容^{2,3)}が採用されている。

EBM(Evidence Based Medicine)の立場からみると高齢者(60 歳ないし 70 歳以上を対象としたもの)介入試験の治療対象はすべて収縮期血圧 160mmHg 以上であり、降圧目標も 160 未満ないし 20mmHg 以上の降圧となっており、実際の治療対象血圧値は 170~180mmHg であり、到達血圧値は 150mmHg 前後となっている⁵⁻⁹⁾。すなわち老年者でも若い人と同様、画一的に 140mmHg 未満がよいというエビデンスはない¹²⁾。しかし全く問題なく降圧が出来る症例においては 140mmHg 未満にすることはむしろ理想的であり、これを否定するものではない¹³⁾。しかし老年者においてはしばしば脳血流障害に伴う脳梗塞の誘発など副作用が危惧される場合が少なからず存在することより、有効性、の得られるぎりぎりのラインということで年代とともにややマイルドな降圧目標ををを設定せざるを得ないという立場である。

できれば積極的な降圧療法を勧めるべきと考えるが、本邦のガイドラインでは安全性も考慮した上での最低限守るべき目標という考えで年代別降圧目標が設定されている。

2. 欧米ガイドラインとの差異

JNC-VI および WHO/ISH ガイドラインでは、140/90mmHg 未満を降圧目標値としており、年代別に手加減をするようなガイドラインは示していない^{9,10)}。しかし、JNC-VI では著しい収縮期高血圧の漸定的降圧目標として 160mmHg をあげ、次に可能ならば 140mmHg をめざすようにすすめられている⁹⁾。この点はわれわれの考え方と基本的には変わらない。また WHO/ISH における一般成人の降圧目標は 130/85mmHg である¹⁰⁾。したがって、老年者は 140/90mmHg というのはこの値よりも穏やかにするとの考え方である。しかも、忍容性が得られ QOL が保たれる状態ならば、との条件つきである¹⁰⁾。われわれは基本的な考え方として老年者では積極的な降圧は副作用が多く、QOL が低下する場合は多いところを懸念し、マイルドな降圧にせざるを得ないとの立場にたっている。われわれのガイドラインにおいても可能であれば積極的な降圧をはかることに問題はなない。いずれにしてもゆっくりと降圧をはかることが大切で、ガイドラインでは 2~3 ヶ月かけて目標値に達することを勧めている。

最近、英国の McGregor らは 80 歳までは降圧目標として 160/90mmHg を提唱している¹⁴⁾。また、Sever¹⁵⁾はより簡便な一般医家向け降圧指針を提唱した。これによると収縮期血圧 150mmHg の原則を出し、150mmHg 以上を治療開始の目安とし、リスクが低く合併症のない患者、および高齢者では 160mmHg 以上で降圧薬治療開始の、逆にリスクの高い患者、糖尿病合併例では 140mmHg 未満を治療目標とするとしており、まさに 150mmHg を基準に高齢者ではマイルドに 160mmHg とする考え方はわれわれのガイドラインと何ら矛盾していない。むしろ同様な方針といえる。

3. 本邦における高血圧治療ガイドラインとその評価

本邦におけるガイドラインによると治療対象と降圧目標が年代別にきめ細かく設定されている¹¹⁾

(表 1)。その作成された背景には長寿科学総合研究班によるガイドラインがあり¹⁻³⁾、これは専門家の意見によるコンセンサス⁴⁾、従来の疫学研究、介入試験のエントリー基準と降圧到達値などから総合的に判断されたものである。すなわち 100%コンセンサスによるというわけではない。

この年代別に降圧目標を設定すること、そして老年者ではややマイルドな降圧目標を設定したことに対する評価をアンケート調査により専門家(高血圧学会評議員を中心にした)から聞くと、60%以上が老年者のガイドラインが必要、70%が年代別に高圧目標を設定することに賛成、40%が現在の降圧目標に賛成、18%は欧米ガイドラインと同じ 140/90mmHg を主張した。そして現在のガイドラインの表現方法が誤解されやすいので、その改定案を提示(表 2)したところ、改善を求めた大部分がこの案に賛同した¹⁶⁾。

4.降圧目標に加齢を考慮した背景

老年者高血圧治療ガイドラインで治療対象高血圧、降圧目標値に年齢が考慮され、高齢者ほど緩徐にするようすすめられた理由として、①健常人の血圧値、特に収縮期血圧の加齢による変化、②超高齢者の血圧値と生命予後に関する疫学調査の結果、③疫学調査による加齢と血圧のリスク寄与度との関係、④介入試験におけるエントリー基準と高圧中、到達した血圧値、⑤臓器血流自動調節能の障害と J 型現象の存在などをあげることができる。さらにこれを背景として専門家が日常臨床の経験をふまえて考えている治療方針に関するアンケートから得られたコンセンサス⁴⁾も参考にし第一次の試案が作成され、さらにその後の介入試験の結果¹⁷⁾や一次案に対するアンケート結果¹⁸⁾により若干の修正を加えてできたのが改訂版であり、数値はやや厳しくコントロールするように変更されたものが高齢者ほど緩徐にするという方針は継承され、これが更に討議のうえ、2000 年発表の日本高血圧学会「高血圧治療ガイドライン」¹¹⁾でも採用されることになった。

2. 健常人の血圧値、収縮期血圧の加齢による上昇

厚生省研究班の調査(1992 年)によると健常老年者の血圧は収縮期血圧は加齢とともに上昇、拡張期血圧はわずかに低下傾向を示す¹⁹⁾。70 歳代、

80 歳代の平均値+標準偏差を正常上限とすると、160/90mmHg 未満が老年者の血圧正常値となる(表 3)。

3. 超高齢者の血圧値と予後—治療効果の年齢的限界

フィンランドの成績では、在宅老人の調査で 85 歳以上では 140~169/70~90mmHg の群で最も老年者が低いとされている²⁰⁾。EWPHE,STOP-Hypertension, Syst-Eur²¹⁾では 80 歳ないし 80 歳代では治療効果がみられていない。特に 85 歳以上では高血圧は必ずしもリスクとはならず、治療効果が薄くなる。したがってこのような超高齢群では過度な積極的高血圧療法は疑問である。

3)加齢と心血管事故リスク

加齢そのものが心血管リスクであり、とくに 80 歳代以上ともなると高血圧の寄与度が低くなる²²⁾。従来、フラミンガム研究をはじめとした疫学調査では心血管リスクと血圧は直接的関係にあるといわれてきた。しかし老年者でみると収縮期血圧の重要性、拡張期血圧は低い方がリスク、そして脈圧がリスクとして重要など、一概に the lower the better とはいえなくなっている。フラミンガム研究において、75~94 歳の 38 年間にわたるコホート研究では収縮期血圧 120mmHg 以下で死亡頻度が増している²³⁾。また Port ら²⁴⁾のフラミンガム研究の再解析では、各年代ごとに血圧が上昇し、その分布の 70%の値を超えると心血管リスクが増すことが分かった。すなわち血圧と心血管死亡リスクは非直線関係で年代別に域値を算出すると、それは加齢により上昇するというので、男子は 65~74 歳で 160mmHg、女子では 167mmHg であった。また AHA(American Heart Association)の Stroke Council からの statement²⁵⁾では虚血性の卒中のリスクとしての高血圧の相対危険度は 70 歳代で 1.0、80 歳代では 1.4 と低下し、90 歳代では 1.0 と加齢による高血圧の寄与度の低下を指摘している²⁵⁾。

わが国における疫学調査(九大第二内科)である久山町研究では 11 年間(1974~1985)の追跡で心血管疾患による累積死亡率は 60 歳以上では収縮期 160mmHg 以上の群で有意に高率であり収縮期血圧 160mmHg に明確な臨界点の存在を指摘している²⁶⁾。また、北海道での札幌医大第二

内科の疫学調査（端野, とうべつ町研究）でも 160mmHg 以上で心血管死亡危険率が有意に上昇しており²⁷⁾、わが国の成績においても加齢によるリスクの変化は考慮すべきであるといえる。

4. 治療により到達した降圧値とその効果

HOT 研究は必ずしも老年者を対象としたものではないが、多くは 65 歳以上である。到達拡張期血圧で 83mmHg、82mmHg、80mmHg の 3 群で J 型現象は認められないものの、血圧が低ければ低いほどよいという事実も得られていない¹⁷⁾。80 歳以上の超高齢者群におけるメタアナリシスでは高血圧治療による脳卒中、心事故、心不全の合併症は有意に抑制する。しかし心血管病死亡に対しては有意な抑制は認められていない²⁸⁾。Syst-Eur 試験は Ca 拮抗薬による収縮期高血圧（160mmHg 以上）の治療効果を証明した介入試験であるが、年代別に心血管死の相対危険度をみると加齢により予後改善度は減少している²⁹⁾。同様の減少は STOP-Hypertension でも心血管疾患エンドポイントの相対危険度で確認されていることである³⁰⁾。加齢、年代を治療方針に考慮すべき結果である²²⁾。

SHEP(Systolic Hypertension in the Elderly Programm)試験の再解析では、到達降圧値と脳血管障害発症率との関係では平均年齢 71.6 歳の患者において脳血管障害は 150mmHg 未満の群で危険率が最低 (0.62) となり、140mmHg 未満の群では有効性が失われるという結果であった³¹⁾。この結果は 70 歳代の高血圧の降圧目標は 150mmHg 未満が妥当であることを示している。さらに SHEP 試験の結果から拡張期血圧 55mmHg 未満は心血管リスクが 2 倍に上昇し、老年者における下げ過ぎに注意すべきことを示している。我々の行った PATE-Hypertension³²⁾ では J 型現象を認め収縮期血圧 120mmHg 未満で心血管事故が増加した。また 130~150mmHg の間で心血管事故の頻度に差はなく、150mmHg 未満との考え方に矛盾しない。さらに本邦における多くの第 4 相試験の結果でも J 型現象は明らかであり、the lower the better の考え方はとくに老年者では注意が必要である。EWPHE 試験³³⁾ や Rotterdam 研究でも J 型現象が認められている³⁴⁾。

5. 老年者高血圧治療の介入試験における治療対象

と到達血圧値

従来、収縮期血圧あるいは拡張期高血圧を有する老年者高血圧の介入試験は数多く行われており、いずれもその有効性を示すものである。これらの介入試験のエントリー基準の多くは収縮期 160mmHg 以上、拡張期では 90 ないし 95mmHg であり、実際の平均値は収縮期血圧 168~190mmHg であり、多くは 170mmHg 前後を対象とし、拡張期血圧は 90~100mmHg である⁵⁻⁸⁾。介入試験の降圧目標は収縮期血圧で 160mmHg にまたは 20mmHg 以上の降圧、拡張期血圧では 90mmHg 未満となっており、実際に到達した降圧治療後の血圧値は 143~167/68~85mmHg であり、収縮期血圧 140mmHg 未満に達したものはない。注目すべきは収縮期血圧の多くは 150mmHg 前後であることである。従って治療前血圧値が収縮期血圧 140~159mmHg の場合の治療効果は証明されていない²²⁾。

6. 臓器血流自動調節能の障害と J 型現象の存在

J 型現象の有無を検討した HOT 試験は降圧治療の効果は収縮期血圧 130~140mmHg、拡張期血圧 80~85mmHg で歳代でこれよりさらに降圧しても心血管疾患の罹患率、死亡率は上昇も低下もしないというものである¹⁷⁾。しかしこれ以下の血圧での統計学的有意性はない。しかも対象の平均年齢は 61.5 歳であり、70 歳代、80 歳代を中心としたものではない。すなわち 60 歳代では一般的に降圧目標を収縮期血圧 140mmHg 以下、拡張期血圧 90mmHg 未満とすることは全く問題ない。一方、老年者を対象とした多くの介入試験で J 型現象が認められ³³⁻³⁵⁾、わが国における多くの第 4 相の降圧薬市販後の調査でも J 型現象が存在しており、先述の PATE-Hypertension でも心血管事故と収縮期血圧の関係で J 型現象が認められている³²⁾。

老年者の臓器血流は加齢とともに低下し、更に血流自動調節能が障害する。健常人の脳血流は 50~60ml/100g/分、平均血圧 60~150mmHg の範囲では、脳血流は一定に保たれている。しかし、重症高血圧、高齢者高血圧あるいは脳卒中を伴う高血圧患者では下限域が右方にシフトし、より高い血圧で脳血流を保とうとする一種の防御反応がみられる。したがって、降圧療法による過度な降

圧は脳血流の低下を来し、脳梗塞の発症リスクとなる可能性がある。藤島らはこの病態を説明した³⁶⁾。実際に脳血管障害の既往患者の血圧値とその再発率との関係を検討すると脳梗塞では明らかなJ型現象の存在がわが国から報告されている。³⁷⁾

老年者の降圧薬による介入試験では古くからJ型現象の存在が知られている。すでに1982年Applegateら³⁸⁾は厳密な降圧群、非降圧群に比し、中等度降圧群が最も心血管合併症の発症率が低いことを見出している(表4)。わが国でも少数例の検討ながら濱本ら³⁹⁾が老年者の高血圧治療により過度な降圧は認知機能を低下させることを報告している。老年者の大規模介入試験でJ型現象を報告したのはEWPHE(European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly)研究であり、利尿薬を第一薬とする治療のより、心血管疾患死亡、全死亡ともにJ型現象を認めている³³⁾。ただしプラセボ群も同様傾向であり、治療そのものとの因果関係は明らかでないが、少なくとも過度な降圧は必要でなく場合によっては障害をもたらすことを示している。Rotterdam研究(前向きコホート研究)によると5歳以上の降圧薬を服用している群ではJ型現象を認め、特に拡張期血圧65mmHg以下の群では有意に相対危険度が上昇していた³⁵⁾。J型現象の原因としては脳血流自動調節能の障害による下限域の右方シフトや動脈硬化発症による脈圧上昇、拡張期血圧の低下などにより臓器血流障害が生じやすいものと推察される。

7.わが国における専門家の考え方

実際の診療において経験に基づくコンセンサスは無視することができない。EBMだけでは対処できない個々のさまざまな状況があるからである。またガイドラインは多くの臨床家に受容され実施可能なものでなければ意味がない。このような試験から、専門家の意見をアンケート結果から集約した⁴⁾。これによると治療対象血圧については、収縮期血圧については60歳代では一般の高血圧と同様160mmHg以上、70歳代、80歳代と高齢になるに従い170mmHgないし180mmHgとするものが増加し、平均値は60歳代、70歳代、80歳代のおおの161mmHg、166mmHg、174mmHgであった。また拡張期血圧では大部分の医師が90

ないし95mmHgであり、80歳代では100mmHgを対象とするとした医師が19%あった(平均値は各々94,95,96mmHg)降圧目標では60歳代では150/90mmHg未満が最も多く、70~80歳代では160/90mmHgが最も多い。さらに80歳代では170/90mmHgないし180/100mmHgと高めに降圧目標平均値は各々149/89mmHg、155/90mmHg、162/91mmHgとなっている⁴⁾。Kuramotoら⁴⁰⁾はわが国における自らの成績から老年者では170/90mmHg以上を治療対象とすべきで、降圧目標値は150/80mmHg前後を目安としている⁴¹⁾。また、このような意見をふまえた第一次ガイドラインの治療対象を降圧目標に対する考え方に対し95%以上の専門家が賛成した¹⁸⁾。

8.改訂版に対する評価

老年者高血圧治療ガイドライン1995に対する評価は全体として良好で、特に年代別に降圧目標の設定とその降圧目標値に関しては95%が賛成している¹⁸⁾。さらに1998改訂版についてのアンケート調査の結果からは90%以上のものが全体的に可とし、およそ70%が年代別、降圧目標の設定に賛成としている。15%は反対であった。年代別の降圧目標値については40%がそのままの形で賛成。改善すべきとしたものが約40%存在し、140/90mmHg未満とすべきとしたものが約15%存在した。従って改善の余地はあるものの約80%が年代別のガイドラインを可としていることがわかる¹⁶⁾。

D. 考察

老年者高血圧の降圧目標値について、若い人と同様、画一的に140/90mmHg未満とするわけにはいかない。年代別に治療の有効性の限界、副作用とのバランスがど総合的に勘案すると、本邦の高血圧治療ガイドラインあるいは長寿科学総合研究班の第3次改定案にみるような70歳代、80歳代以上では各々150mmHg未満、160mmHg未満という降圧目標は妥当なものと考えられるしかし、可能な症例では140mmHg未満もめざすべきであり、欧米ガイドラインの考え方も一つの理想であろう。一部の専門家は老年者でもthe lower the betterの立場から140mmHg未満を主張し、またある一部の専門家は欧米ガイドラインとの整合性から140mmHg未満を主張している。整合

性を主張するならば本邦独自のガイドラインは不要ということになり、少なくともこの考えは受け入れられない。老年者でも降圧薬投与による結果が the lower the better なのかは介入試験によるさらなるエビデンスが必要である。

E. 参考文献

1. 荻原俊男、日和田邦男、松岡博昭ほか：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 33:945-975, 1996
2. 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 日老医誌 36:576-603, 1999
3. Hiwada K, Ogihara T, Matsumoto M et al: Guidelines for hypertension in the elderly-1999 revised version- Hypertens Res 22:231-259, 1999
4. 荻原俊男、森本茂人、中橋 毅ほか：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 31:396-403, 1994
5. Amery A, Birkenhager W, Brixko P et al: Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. Lancet i:1344-1354, 1985
6. 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 265:3255-3264, 1991
7. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L et al: Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with hypertension (STOP-Hypertension) Lancet 338:1281-1285, 1991
8. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T et al: Randomized 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 354:1751-1756, 1999
9. 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 (JNCVI) Arch Intern Med 157:2413-2446, 1997
10. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. J Hypertens 17:151-183, 1999
11. 日本高血圧学会治療ガイドライン作成委員会、JSH2000
12. 荻原俊男：老年者高血圧の治療方針－緩徐な立場から 臨床高血圧 6:175-185, 2000
13. 荻原俊男：老年者高血圧の管理基準は厳重にすべきか 血圧, 2002
14. Webb-Peploe KM, Mc Gregor GA: Am J Geriat. Cardiol 9:130-134, 2000
15. Sever PS: Simple blood pressure guidelines for primary health care. J Hum Hypertens 13:725-727, 1999
16. Ogihara T, Morimoto S, Okaishi K et al: Questionnaire survey on the Japanese guidelines for treatment of hypertension in the elderly-1999 revised version. Hypert. Res. 25: - , 2002
17. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial Lancet 351:1755-1762, 1998
18. 日和田邦男、小原克彦、荻原俊男ほか：老年者の高血圧治療方針に関する検討第2報、日老医誌 34:631-638, 1997
19. 藤井 潤：老人の臨床検査の正常値 1. 血圧

- 日老医誌 31:262-269, 1994
20. Heikinheimo RJ, Haavusto MV, Kaarela RH et al: Blood pressure in the very old. *J hypertens* 8:361-367, 1990
 21. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al: Randomized double blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 350:757-764, 1997
 22. 築山久一郎、大塚啓子：高齢者高血圧の降圧目標 *Geriatric Medicine* 39:739-746, 2001
 23. Kannel WB, D'Agostino RB, Silbershatz H: Blood pressure and cardiovascular morbidity and mortality in the elderly. *Am Heart J* 134:758-763, 1997
 24. Port S, Demer L, Jennrich R et al: Systolic prssure and mortality. *Lancet* 355:175-180, 2000
 25. Goldstein LB, Adams R, Becker K et al: Primary prevention of ischemic stroke, A statement of health care professionals from the Stroke Council. *Circulation*103:163-182, 2000
 26. 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 pp.152-162, 1990
 27. 高木 寛、斉藤重幸、林 義人ほか：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 *日老医誌* 36:747-748, 1999
 28. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP et al: Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 353:793-796, 1999
 29. Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al: Subgroup and per-protocol analysis of the randomized European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly *Arch Int Med* 158:1681-1691, 1998
 30. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L et al: Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 338:1281-1285, 1991
 31. Perry HM Davis BR, Price TR et al: Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke. The systlic Hypertension in the Elderly program (SHEP) *JAMA* 284:465-471, 2000
 32. Ogihara T: A Practioner's trial on the efficacy of antihypertensive treatment in the elderly hypertension (The PATE-hypertension) *Am J Hypertens* 13:461-467, 2000
 33. Staessen J, Bulpitt C, Clement D et al: Relation between mortality and treated blood pressure in elderly patients with hypertension: report of the European Working party on High Blood Pressure in the Elderly. *Br Med J* 298:1552-1556, 1989
 34. Fletcher AE, Beevers DG, Bulpitt CJ et al: The relationship between a low treated blood pressure and IHD mortality: a report from the DHSS Hypertension Care Computing Project (DHCCP) *J Hum Hypertens* 2:11-15, 1998
 35. Voko Z, Bots ML, Hofman A et al: J-Shaped relation between blood pressure and stroke in treated hypertensives *Hypertension* 34:1181-1185, 1999
 36. 藤島正敏：脳血管障害の血圧管理 *日内会誌* 80:553-558, 1991
 37. Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K et al: The J-curve phenomenon in stroke recurrence *Stroke* 24:1844-1849, 1993
 38. Applegate WB, Vander-Zwaag R, Dismuke SE et al: Control of systolic blood pressure in elderly black patients *J Am Ger Soc* 30:391-396, 1982
 39. 濱本 真、津島隆也、宮崎徳蔵ほか：老年者の血圧コントロールに関する研究—降圧療法と精神機能 *日老医誌* 27:559-563, 1990
 40. Kuramoto K, Matsushita S: The

treatment of mild hypertension in the elderly: a prospective study using multiple regression analysis Jpn Circ J 49:1144-1150, 1985

41. 蔵本 築：老年者高血圧治療の動向 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 pp.1-13, 1990

F. 研究発表

1. Kawai Y, Morimoto S, Sakaguchi K, Yoshino H, Yotsui T, Hirota S, Inohara H, Nakagawa T, Hattori K, Kubo T, Yang J, Fujiwara N and Ogihara T.

Oncogenic osteomalacia secondary to nasal tumor with decreased urinary excretion of cAMP

Journal of Bone and Mineral Metabolism 19 : 61-64, 2001

2. Hata S, Fukuo K, Morimoto S, Eguchi Y, Tsujimoto Y, Ogihara T.

Vascular smooth muscle maintains the levels of Bcl-2 in endothelial cells.

Atherosclerosis 154: 309-316, 2001

3. Yamanaka Y, Hayashi K, Komurasaki T, Morimoto S, Ogihara T, Sobue K.

EGF family ligand-dependent phenotypic modulation of smooth muscle cells through EGF receptor.

Biochemical Biophysical Research Communication 281: 373-377, 2001

4. Mino Y, Morimoto S, Okaishi K, Sakurai S, Onishi M, Okuro M, Matsuo A, Ogihara T.

Risk factors for decubitus ulcers in bedridden elderly subjects. -Importance of turning over in bed and serum albumin level.

Geriatrics and Gerontology International 1: 38-44, 2001

5. Ogihara T, Morimoto S, Okaishi K, Hiwada K, Matsuoka H, Matsumoto M, Takishita S, Shimamoto K, Shimada

K, Abe I, Kohara K, Ouchi Y.

Questionnaire survey on the Japanese Guidelines for Treatment of Hypertension in the Elderly -1999 Revised version- *Hypertension Research* 25: 69-75, 2002

6. Morimoto S, Okaishi K, Onishi M, Katsuya T, Yang J, Okuro M, Sakurai S, Onishi T, Ogihara T.

Angiotensin-I converting enzyme gene polymorphism as an indicator of risk of pneumonia in the elderly.

The American Journal of Medicine 112: 89-95, 2002

7. Onishi M, Morimoto S, Yang J, Okaishi K, Katsuya T, Shimizu M, Okuro M, Sakurai S, Onishi T and Ogihara

Association of angiotensin-I converting enzyme DD genotype with influenza pneumonia in the elderly.

Geriatrics and Gerontology International 2002, in press

G. 知的財産権の出現、登録状況 なし。

高血圧患者における頸動脈硬化と可溶性 Fas リガンドとの関連

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

Fas リガンド(FasL)は血管内皮細胞(EC)に発現し、マトリックス・メタロプロテアーゼ(MMP)により切断され、可溶性 FasL(sFasL)として血中に放出される。高血圧患者ではずり応力の低下が認められ、EC 機能障害や動脈硬化を進展させる。また、ずり応力の低下は MMP の発現を増加させる。最近、動脈硬化の 1 指標として頸動脈エコーが行われ、高血圧患者では正常血圧者に比べ、内膜・中膜厚(IMT)が肥厚していることが示されている。本研究では、老年者を含む高血圧患者において IMT および sFasL 濃度の測定を行った。その結果、IMT と sFasL 濃度との間に有意の相関を認め、高血圧患者では血中 sFasL 濃度は動脈硬化と関連することが示唆された。

A. 研究目的

動脈硬化の 1 指標として頸動脈エコーによる内膜・中膜厚(IMT)の測定が行われ、高血圧患者では、正常血圧者に比べ IMT の肥厚が認められる。これまでに私たちは、この頸動脈壁肥厚の機序として、頸動脈局所におけるずり応力の低下が重要な役割を演じていることを報告してきた。またずり応力の低下は血管内皮細胞(EC)機能を障害し、EC より産生されるマトリックス・メタロプロテアーゼ(MMP)を含む様々な生理活性物質の発現に影響を与えている。

Fas-Fas リガンド(FasL)系は様々な細胞のアポトーシス誘導に関与している。最近 FasL が EC に発現されていることが報告された。FasL は、MMP により切断され、可溶性 FasL(sFasL)として血中に放出される。

近年 C-reactive protein (CRP)が心筋梗塞や脳卒中の予測因子であることが報告され、また EC の機能障害や IMT と相関することが報告されている。以上のことから高血圧に伴う EC 機能障害が sFasL 濃度に影響する可能性が考えられた。そこで本研究では本態性高血圧患者において、sFasL 濃度と IMT 肥厚および CRP との関連について検討した。

B. 研究方法

1. 当科に入院中の本態性高血圧患者(47 名、男女比 28/19、平均年齢 59 歳、その内 24 名は 65 歳以上)を対象とした。全例 1 週間の休

薬と 7 g/日の減塩食下で、頸動脈エコーを施行し、sFasL 濃度および CRP を測定した。

C. 研究結果

1. IMT は年齢 ($r=0.362$, $P=0.012$)および sFasL 濃度 ($r=0.332$, $P=0.022$)と正の相関を示し、クレアチニン・クリアランス (Ccr)とは負の相関 ($r=-0.399$, $P=0.0055$)が認められた。また、一般線形モデル解析によって IMT は年齢、sFasL 濃度、HDL-コレステロールおよび収縮期血圧と関連する事が示された。さらに sFasL 濃度は CRP と正相関が認められた ($r=0.316$, $P=0.030$)。一方、sFasL 濃度と Ccr との関連は認められなかった。

2. 高齢者(24 名)において sFasL 濃度は IMT および CRP と強い相関 ($r=0.548$, $P=0.0056$, $r=0.476$, $P=0.018$)が認められた。

D. 考察

本研究では高血圧患者において IMT と sFasL 濃度との間に有意の相関が認められた。sFasL 濃度と Ccr との相関が認められなかったことから、動脈硬化が進展している高血圧患者では sFasL の産生が亢進していることが考えられた。FasL は主に T-リンパ球、肝細胞および EC で産生される。これらの FasL は膜結合型であり、MMP により sFasL として血中に放出される。高血圧患者においては、ずり応力の低下が動脈硬化を促進することが知られている。また、ずり応力の低下は MMP の産生を亢進させる。以上のことから、高血

圧患者では、ずり応力の低下が sFasL の産生に関与していることが示唆された。また sFasL 濃度は CRP と正相関が認められた。CRP は慢性炎症の指標であり、炎症は局所において MMP の産生に影響を与えることが示されている。このことから血管における慢性炎症が sFasL 濃度に影響するもう 1 つの因子であるものと考えられた。

E. 結論

高血圧患者では、動脈硬化と sFasL 濃度との関連が示唆された。またこの傾向は、より動脈硬化が進展している老年者高血圧患者において顕著であった。

F. 研究発表

(1) 論文発表

1. T. Okura, S. Watanabe, Y. Jiang, M. Nakamura, Y. Takata, Z-H. Yang, K. Kohara, Y. Kitami, K. Hiwada.

Soluble Fas ligand and atherosclerosis in hypertensive patients.

Journal of Hypertension (In Press).

2. Z-H. Yang, Y. Kitami, Y. Takata, T. Okura, K. Hiwada.

Trageted Overexpression of CCAAT/Enhancer-Binding Protein- δ Evokes Enhance Gene Transcription of Platelet-Derived Growth Factor α -Receptor in Vascular Smooth Muscle Cells.

Circulation Research 89: 503-508, 2001.

3. Y. Takata, Y. Kitami, T. Okura, K. Hiwada.

Peroxisome Proliferator-activated Receptor- γ Activation Inhibits Interleukin-1 β Mediated Platelet-Derived Growth Factor- α Receptor Gene Expression via CCAA/Enhancer-binding Protein- δ in Vascular Smooth Muscle Cells.

Journal of Biological Chemistry 276: 12893-12997, 2001.

4. M. Nakamura, T. Okura, Y. Kitami, K. Hiwada.

Nuclear Factor 1 Is a Negative Regulator of gadd153 Gene Expression in Vascular Smooth Muscle Cells.

Hypertension 37: 419-424, 2001.

5. M. Igase, T. Okura, M. Nakamura, Y. Takata, Y. Kitami, K. Hiwada.

Role of GADD153 (Growth Arrest-and DNA Damage-Inducible Gene 153) in Vascular Smooth Muscle Cell Apoptosis.

Clinical Science 100: 275-281, 2001.

(2) 学会発表

1. The 16th Scientific Meeting, American Society of Hypertension, May 15-19, 2001, San Francisco, USA.

S. Watanabe, T. Okura, Y. Takata, M. Nakamura, Z-H. Yang, Y. Kitami, K. Kohara, K. Hiwada

2. The 11th European Meeting on Hypertension, June 15-18, 2001, Milan, Italy.

S. Watanabe, T. Okura, Y. Takata, M. Nakamura, Z-H. Yang, Y. Kitami, K. Hiwada.

3. The 55th Annual Fall Conference and Scientific Sessions of the Council for High Blood Pressure Research, September 22-25, 2001, Chicago, USA.

Y. Takata, Y. Kitami, Z-H. Yang, M. Nakamura, S. Watanabe, T. Okura, K. Hiwada.

4. 第 64 回日本循環器学会総会

渡邊早苗、大蔵隆文、高田康徳、中村道胤、楊朝暉、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

大蔵隆文

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

高血圧において臓器循環障害の原因となる動脈硬化進展過程に及ぼす精神的
ストレスの影響に関する研究

研究者： 松本正幸 金沢医科大学老年病学

研究要旨： 高血圧臓器循環障害の原因となる動脈硬化の進展過程に対する精神的
ストレスの影響を検討した。ラット動脈硬化モデルにおける大動脈内膜擦過傷
害後修復過程において、急性期中膜平滑筋細胞増殖活性に対し、身体拘束ス
トレスがオピオイド受容体を介し抑制的に働くことが示唆された。

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。高血圧の
病態消長には精神的ストレスが深く関係
し、動脈硬化性疾患発症にも精神的ス
トレスが関与することが明らかになって
きた。昨年度私は、精神的ストレスによ
り放出される緩和ホルモンである内因性
オピオイドの末梢動脈硬化進展過程に
対する作用を検討し、報告した。本年
度はさらに進めて、精神的ストレスそ
のものが動脈硬化過程に及ぼす影響
を動物実験モデルを用いて検討した。

B. 研究方法

WKY-ラット (450-500gb.w.,n=80)
をネンブタール麻酔し、2Fフォガ
テイバルーン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。対象を、以下の10匹ずつ8
群に分けた。(1) 擦過のみ (2)
擦過+拘束 (3) 擦過+N (4) 擦過+N +

拘束 (5) 擦過+E (6) 擦過+PP (7) 擦
過 +PP+拘束 (8) 擦過+PP+N +拘束
拘束は四肢及び体幹拘束6hr/日、Nはナ
ルトレキソン(2mg/kg/日)、Eはベータ
エンドルフィン(10ng/kg/日)、PPは
フェントラミン+プロプラノロール(各々
10ng/kg/日)である。3日後に腹部大動
脈をメタノール固定、パラフィン包埋
し、PCNA(増殖細胞核抗原)の免疫組
織化学を行った。

C. 研究結果

拘束によりEの血中濃度は約2倍に上
昇した(20pg/ml)。擦過により、擦過
部の中膜平滑筋細胞層にはPCNA陽性核
が多数認められた。画像解析により単
位面積あたりのPCNA陽性核数を計算
し、各群で比較した。この数は、拘束
により有意に減少し(-35%:P<0.02:
(2)vs(1))、N投与でこの作用が打ち
消された(NS:(4)vs(1))。N投与のみ
では有意差は出なかった(NS:(3)vs
(1))。さらにE単独投与で著明に減
少した(-78%:P<0.01:(5)

vs(1))。一方、交感神経 $\alpha\beta$ 遮断では、これのみで、陽性核数は有意に減少し(-25%: $P<0.01$:(6)vs(1))、これに拘束ストレスを加えると更に減少した(-34%: $P<0.01$:(7)vs(6))。これもN投与で打ち消された(NS:(8)vs(6))。以上より、拘束ストレスによって内膜擦過後の中膜平滑筋細胞増殖活性が抑制されること、これはストレスでベータエンドルフィンが放出され、それがオピオイド受容体に伝達されたことによる反応であること、交感神経系とは独立した反応であることが示唆された。

D. 考察

本研究の次に考えられるステップとして、実際の新生内膜形成に対するストレスの作用の検討がある。

本研究で用いたストレス負荷法は身体の拘束であり、ヒトの実際の生活上のストレスとはまた異なるものである。更により現実的な精神的ストレス負荷法を検討する必要がある。

また、内膜擦過後の修復反応は実際のヒト動脈硬化病態の一側面をとらえているだけで、対応するのは初期内膜増殖過程と、後期複雑病変におけるプラークを覆う線維性被膜形成過程である。このうち、最近の冠動脈疾患臨床で問題となっているのは、後者の場合で、線維性被膜の脆弱化によって、プラーク破綻がおり、急性冠症候群が発症することである。本研究結果から、精神的ストレスに対する防御反応として放出されたオピオイドが、逆に被膜脆弱化を引き起こす可能性をもっていることがわかり、もしプラーク破綻につながるものであれば、興

味深い。

内因性オピオイドであるベータエンドルフィンが直接血管平滑筋細胞に作用し、ナルトレキソンで拮抗されている実験結果より、平滑筋細胞がベータエンドルフィン受容体を持つことを示唆している。次の課題はこれを同定することである。さらに、実際の不安定プラークでは血管平滑筋細胞周囲には、マクロファージやTリンパ球が存在しており、これらの細胞と精神的ストレスとの関係は検討すべき今後の重要な課題である。

E. 結論

ラット大動脈内膜擦過障害後修復過程の中膜平滑筋細胞増殖活性に対して、身体拘束ストレスが抑制的に作用した。

F. 研究発表

1. 論文発表

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

J Kanazawa Med Univ
26 162-169 2001

2. 学会発表

Iwai K, Kawanishi K, Matsumoto M, Hoshino T, Murai H, Maruyama H, Ogata H, Kimura Y, Munehira J, Miyauchi E, Takasaki M, Tsuchiya H
Mental stress inhibits proliferating activity of arterial smooth muscle in the process of arteriosclerosis through endogenous opioid system.

第65回日本循環器学会総会 2001年

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 3 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。3 年間で 100 例が死亡し、うち 46 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 165 件であった。死亡に関する因子としては、男性、高年齢、BMI 低値、糖尿病、心血管疾患の既往、透析年数低値、喫煙習慣、高血圧、胸部 X 線心胸郭比高値、心電図異常、血中ヘモグロビン高値、肝酵素高値、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、血清 Ca 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、高年齢、糖尿病、心血管疾患の既往、透析年数低値、高血圧、体重増加高値、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、血清 K 低値、血清 Ca 低値、血中 $\beta 2$ ミクログロブリン低値などに加え、血漿アンジオテンシン II 高値と 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、3 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 3 年後の 2001 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 χ^2 検定を用いた。p<0.05 をもって統計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 20.7kg/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 $76/分$ 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。

3 年間の調査期間中に 100 例が死亡した。死因の内訳は、脳血管障害 18 例、心筋梗塞 9 例、心不全 9 例、不整脈および突然死 7 例、末梢血管疾患 3 例で、これらの心血管疾患による死亡は合計 46 例であった。また、悪性腫瘍 9 例、感染症 27 例、消化管出血 4 例、肝不全 6 例、呼吸不全 2 例、播種性血管内凝固 1 例、事故および自殺が 5 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、165 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 30 例、虚血性心疾患 20 例、心不全 32 例、不整脈 46 例、末梢血管疾患 37 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($\chi^2=15.7, p<0.001$)。

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年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、BMI 低値、糖尿病、透析年数低値、喫煙習慣や血圧も有意に死亡と関係した。これに対し、飲酒習慣、脈拍数や体重増加低値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、血中ヘモグロビン高値、肝酵素高値、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、血清 Ca 低値などの項目が死亡と有意な関係を示した。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 ± 19 , ID 13 ± 15 , DD $15\pm 17\text{ pg/mL}$)。

死亡例のうち心血管疾患により死亡した 46 例に非致死性の心血管疾患を発症した 165 例を加えた 211 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、高年齢、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、透析継続年数が短く収縮期血圧は高い方が心血管イベントの発生が多かった。BMI 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、血液尿素窒素低値、血清 Na 低値、血清 K 低値、血清 Ca 低値、血中 $\beta 2$ ミクログロブリン低値、血漿アンジオテンシン II 高値などが心血管イベントの発生と有意な関係を示した。これらに加え、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 2.6 倍高く、心血管イベントも 1.3 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 2.2 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 2.4 倍および 2.2 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。図 1 は各 ACE 遺伝子群における心血管疾患の累積発症率を示すグラフであるが、DD, ID, II の順に高い発症率が観察された。

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、本研究においては血圧と死亡、心血管イベントの関係は2年目までは有意でなく、3年目になって有意な関係が認められた。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、すなわち血圧と心血管リスクおよび生命予後との関係が U 字型を呈することが関係すると思われる。

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、既報の健康人や高血圧、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

- ①Hara K, Kobayashi N, Watanabe S, Tsubokou Y, Matsuoka H : Effects of quinapril on expression of eNOS, ACE, and AT1 receptor in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *Am J Hypertens* 2001 ; 14 : 321-330.
- ②Nishikimi T, Futoo Y, Tamano K, Takahashi M, Suzuki T, Minami J, Honda T, Uetake S, Asakawa H, Kobayashi N, Horinaka S, Ishimitsu T, Matsuoka H : Plasma Brain Natriuretic Peptide Levels in Chronic Hemodialysis Patients.: Influence of Coronary Artery Disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 : pp1201-1208.
- ③Ishimitsu T, Hosoya K, Tsukada K, Minami J, Futoh Y, Ono H, Ohru M, Hino J, Kangawa K, Matsuoka H : Microsatellite DNA Polymorphism of Human Adrenomedullin Gene in Normotensive Subjects and Patients With Essential Hypertension. *Hypertension* 2001 ; 38 : 9-12.
- ④Ishimitsu T, Hosoya K, Tsukada K, Minami J, Ono