

- H, Ohruai M, Hino J, Kangawa K, Matsuoka H : Chromosomal sublocalization and microsatellite DNA polymorphism of human adrenomedullin gene. *Peptides*. 2001 ; 22 : 1739-1744.
- ⑤Nishikimi T, Minami J, Tamano K, Takahashi M, Numabe A, Futoo Y, Honda T, Kobayashi T, Uetake S, Mori Y, Saito T, Matsuoka H : Left ventricular mass relates to average systolic blood pressure, but not loss of circadian blood pressure in stable hemodialysis patients : an ambulatory 48-hour blood pressure study. *Hypertens Res* 2001; 24 : 507-514.
- ⑥Nishikimi T, Horio T, Kohmoto Y, Yoshihara F, Nagaya N, Inenaga T, Saito M, Teranishi M, Nakamura M, Ohruai M, Kawano Y, Matsuo H, Ishimitsu T, Takishita S, Matsuoka H, Kangawa K : Molecular forms of plasma and urinary adrenomedullin in normal, essential hypertension and chronic renal failure. *J Hypertens* 2001; 19 : 765-773.
- ⑦Kobayashi N, Mori Y, Nakano S, Tsubokou Y, Shirataki H, Matsuoka H : Celiprolol stimulates endothelial nitric oxide synthase expression and improves myocardial remodeling in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *J Hypertens* 2001; 19 : 795-801.
- ⑧Kobayashi N, Nishikimi T, Horinaka S, Ishimitsu T, Matsuoka H : Effects of TCV-116 on expression of NOS and adrenomedullin in failing heart of Dahl salt-sensitive rats. *Atherosclerosis* 2001 ; 156 : 255-265.
- ⑨Kobayashi N, Mori Y, Mita S, Nakano S, Kobayashi T, Tsubokou Y, Matsuoka H : Effects of cilnidipine on nitric oxide and endothelin-1 expression and extracellular signal-regulated kinase in hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 2001 ; 422 : 149-157.
- ⑩Ono H, Ono Y, Takanohashi A, Matsuoka H, Frohlich ED : Apoptosis and glomerular injury after prolonged nitric oxide synthase inhibition in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2001; 38 : 1300-1306.
- ⑪Minami J, Yoshii M, Todoroki M, Nishikimi T, Ishimitsu T, Fukunaga T, Matusoka H : Effects of alcohol restriction on ambulatory blood pressure, heart rate, and heart rate variability in Japanese men. *Am J Hypertens* 2002 ; 15 : 125-129.
- ⑫Ishimitsu T, Hosoya K, Tsukada K, Minami J, Ono H, Ohruai M, Hino J, Kangawa K, Matsuoka H : Chromosomal sublocalization and microsatellite DNA polymorphism of human adrenomedullin gene. *Peptides*. 2001 ; 22 : 1739-1744.
- ⑬Ishimitsu T, Minami J, Yoshii M, Suzuki T, Inada H, Ohta S, Futoh Y, Ono H, Matsuoka H : Comparison of the effects of amlodipine and losartan on 24-hour ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens*. 2002 ; 24 : 41-50.
2. 学会発表
- ①小野英彦、小野祐子、稲田英毅、鷹嘴徳子、寺西 恵、富田茂樹、上田善彦、飯高和成、松岡博昭 : IgA 腎症のミゾリピンの腎保護効果. 第 44 回日本腎臓学会学術総会, 2001.
- ②細谷和良、石光俊彦、塚田高樹、斉藤真由美、寺西 恵、南 順一、太尾泰雄、小野英彦、大類正巳、松岡博昭 : 健常人および本態性高血圧患者におけるアドレノメデュリン遺伝子近傍 CA リピート多型の検討. 第 44 回日本腎臓学会学術総会, 2001.
- ③鷹嘴徳子、小野英彦、寺西 恵、稲田英毅、温 景、石光俊彦、松岡博昭 : 悪性高血圧ラットにおける candesartan 腎保護効果と糸球体アポトーシスに対する影響. 第 44 回日本腎臓学会学術総会, 2001.
- ④石光俊彦、太尾泰雄、稲田英毅、鈴木武志、吉井正義、太田 智、明石真和、南 順一、小野英彦、松岡博昭 : 保存期非糖尿病性慢性腎不全患者における ACE 阻害薬による腎保護効果の検討. 第 44 回日本腎臓学会学術総会, 2001.
- ⑤南 順一、吉井正義、稲田英毅、寺西 恵、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リスロポエチン製剤連日皮下注の有効性に関する検討. 第 46 回日本透析医学会学術集会・総会, 2001.
- ⑦吉井正義、南 順一、稲田英毅、太尾泰雄、小野英彦、石光俊彦、松岡博昭、中川原実、山越憲一 : 血液透析中の循環動態の非観血的モニタリング. 第 46 回日本透析医学会学術集会・総会, 2001.
- ⑧鈴木武志、錦見俊雄、玉野宏一、高橋正樹、太雄泰雄、小林 学、本多勇晴、植竹修一郎、南 順一、堀中繁夫、石光俊彦、松岡博昭 : 慢性血液透析 (HD) 患者における BNP 濃度. 第 46 回日本透析医学会学術集会・総会, 2001.
- ⑨南 順一、石光俊彦、大類方巳、山本秀孝、阿部俊太郎、福永龍繁、松岡博昭 : 日本人におけるアルコール代謝関連酵素の遺伝子多型と循環器系危険因子との関係. 第 24 回日本高血圧学会総会, 2001.
- ⑩南 順一、吉井正義、轟 正勝、箕田紳一郎、鈴木武志、小野英彦、錦見俊雄、石光俊彦、松岡博昭 : 節酒が習慣的飲酒者の循環器系危険因子に及ぼす影響. 第 24 回日本高血圧学会総会, 2001.
- ⑪石光俊彦、小野英彦、王 新、塚田高樹、細谷和良、稲田英毅、斉藤真由美、吉井正義、太田 智、鈴木武志、寺西 恵、太尾泰雄、南 順一、松岡博昭 : Ca 拮抗薬および ACE 阻害薬による長期降圧治療が SHR における高血圧性臓器

障害の進展に及ぼす影響の比較. 第 24 回日本高血圧学会総会, 2001.

⑫小野英彦、中村泰之、小野祐子、稲田英毅、石光俊彦、松岡博昭：高血圧腎硬化症におけるアポトーシス誘導と糸球体血行動態の変化に関する検討：アンジオテンシン II 受容体拮抗薬と N 型 Ca 拮抗薬の作用について. 第 24 回日本高血圧学会総会, 2001.

⑬森 陽祐、錦見俊雄、田所寿剛、森 滋子、小野英彦、小林直彦、寒川賢治、松岡博昭：アドレノメデュリン長期投与による腎保護効果—悪性高血圧ラット (DOCA-salt SHR) モデルにおける検討—. 第 24 回日本高血圧学会総会, 2001.

⑭寺西 恵、小野英彦、小野祐子、森 滋子、片桐真奈美、稲田英毅、斉藤真由美、緒方徳子、石光俊彦、松岡博昭：悪性腎硬化症ラットにおける Ca 拮抗薬 (pranidipine) のアポトーシス抑制効抑制効果. 第 42 回日本脈管学会総会, 2001.

⑮轟 正勝、南 順一、吉井正義、鈴木武志、太田 智、稲田英毅、斉藤真由美、箕田紳一郎、寺西 恵、塚田高樹、太尾泰雄、小野英彦、石光俊彦、松岡博昭、堀江かおり、渡辺奈穂美、大類方巳：レニン・アンジオテンシン系遺伝子の多型性と循環器リスクとの相関. 第 29 回獨協医学会, 2001.

共同研究者
石光 俊彦 獨協医科大学循環器内科助教授

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	1.032	1.015-1.049	<0.001
糖尿病性腎症	2.532	1.687-3.799	<0.001
既存心血管疾患	1.958	1.505-2.548	<0.001
透析継続年数	0.954	0.923-0.986	0.005
収縮期血圧	1.013	1.003-1.023	0.009
透析間の体重増加	1.249	1.021-1.528	0.030
心胸郭比	1.056	1.021-1.093	0.001
心電図異常	2.042	1.390-3.000	<0.001
血液尿素窒素	0.989	0.979-0.998	0.018
血清ナトリウム	0.888	0.843-0.936	<0.001
血清カリウム	0.751	0.600-0.941	0.012
血清カルシウム	0.788	0.658-0.942	0.009
血中βミクログロブリン	0.963	0.942-0.984	<0.001
血漿アンジオテンシン II	1.014	1.003-1.024	0.014
ACE 遺伝子型	1.503	1.149-1.965	<0.001

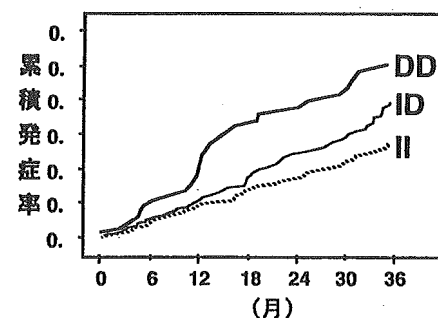
表 3. 年齢、糖尿病、既存心血管疾患および ACE 遺伝子型による死亡および心血管イベントへの影響.

	65 才以上 (n=152)	65 才未満 (n=382)	
死亡	51 (33.6%)	49 (12.8%)	
心血管イベント	73 (48.0%)	138 (36.1%)	
	$\chi^2=30.68, p<0.001$		
	$\chi^2=6.44, p=0.011$		
	糖尿病 (n=141)	非糖尿病 (n=393)	
死亡	36 (25.5%)	64 (16.3%)	
心血管イベント	94 (66.7%)	117 (29.8%)	
	$\chi^2=5.83, p=0.015$		
	$\chi^2=59.10, p<0.001$		
	既存心血管疾患 (+) (n=172)	既存心血管疾患 (-) (n=362)	
死亡	53 (30.6%)	47 (13.0%)	
心血管イベント	112 (65.1%)	99 (27.3%)	
	$\chi^2=23.84, p<0.001$		
	$\chi^2=68.14, p<0.001$		
	ACE 遺伝子型		
	II (n=208)	ID (n=245)	DD (n=81)
死亡	40 (19.2%)	46 (18.8%)	14 (17.3%)
心血管イベント	59 (28.4%)	109 (44.5%)	43 (53.1%)
	N. S.		
	$\chi^2=19.59, p<0.001$		

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	1.817	1.138-2.901	0.012
年齢	1.080	1.056-1.104	<0.001
Body Mass Index	0.913	0.841-0.991	0.028
糖尿病性腎症	1.864	1.174-2.958	0.008
既存心血管疾患	2.411	1.806-3.219	<0.001
透析継続年数	0.953	0.918-0.993	0.020
喫煙習慣	1.023	1.004-1.042	0.020
収縮期血圧	1.013	1.001-1.024	0.022
心胸郭比	1.104	1.061-1.149	<0.001
心電図異常	3.169	2.028-4.952	<0.001
血中ヘモグロビン	1.175	1.005-1.375	0.043
血清 GOT	1.027	1.010-1.045	0.002
血清 GPT	1.023	1.006-1.041	0.008
血清アルブミン	0.373	0.225-0.616	0.001
血液尿素窒素	0.986	0.975-0.997	0.014
血清クレアチニン	0.830	0.762-0.903	<0.001
血清ナトリウム	0.901	0.851-0.955	<0.001
血清カリウム	0.557	0.423-0.733	<0.001
血清カルシウム	0.808	0.657-0.994	0.043
血漿アンジオテンシン II	1.017	1.017-1.028	0.003

図 1. ACE 遺伝子型と心血管疾患の累積発症率



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

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

分担研究者 瀧下 修一（琉球大学医学部教授）

1994年に尿アルブミン排泄量を測定し、その後定期的に通院している老年高血圧患者を、対象とした。尿アルブミン排泄量で3群に分け、腎機能や心血管系事故の発症などを検討した。1999年の尿アルブミン排泄量は年齢や血圧に伴って増加した。腎機能は年齢や尿アルブミン排泄量に伴って低下した。2002年2月までの心血管系事故の発症には、性別や尿アルブミン排泄量の増加が関与していた。

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。

昨年、我々は、既に年余にわたって国立循環器病センターで治療中の老年高血圧症患者について、1999年の血圧、腎機能を解析し、報告した。血圧の値で4群に分け検討したところ、血圧の高い群で尿アルブミン排泄量が増加し、腎機能の低下に

は微量アルブミン尿が関係していた。

今年度は、1994年と1999年の尿アルブミン排泄量で3群に分け、2002年2月までの心血管事故発症について検討した。

B. 研究方法

定期的に外来通院中の65歳以上の老年高血圧患者のうち、1994年秋に尿化学検査、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、同様の検査を行った。検査の施行にあたって、口頭による同意を得た。1994年の血清クレアチニン値(Cr)が1.2未満の148例を対象とした。1994年と1999年の尿アルブミン排泄量(UAE)を30mg/日未満(N)

と 30-300mg/日 (M) で表わし、NN 群 (88 例)、NM 群 (23 例)、MM 群 (37 例) の 3 群に分けた。2002 年 2 月までの心血管系合併症発症の有無は、外来カルテから調査した。

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。3 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 NN 群で 1994 年 $144 \pm 1/84 \pm 1$ 、1999 年 $142 \pm 1/82 \pm 1$ NM 群で $148 \pm 3/84 \pm 1$ 、 $144 \pm 3/79 \pm 1$ 、MM 群で $152 \pm 7/86 \pm 1$ 、 $149 \pm 5/82 \pm 1$ と NN 群に比し MM 群で高かった ($p < 0.05$)。UAE (mg/日) は NN 群で 1994 年 13 ± 1 、1999 年 13 ± 1 、NM 群で 16 ± 1 、 70 ± 15 、MM 群で 131 ± 22 、 208 ± 54 であった。血清 Cr は、1994 年 0.8 ± 0.1 、1999 年 0.7 ± 0.1 NM 群で 0.8 ± 0.1 、 0.9 ± 0.1 、MM 群で 0.9 ± 0.1 、 0.9 ± 0.1 と、NN 群に比し MM 群で高かった ($p < 0.01$)。内因性クレアチニンクリアランス (GFR) (ml/分) は、NN 群で 1994 年 95 ± 2 、1999 年 75 ± 2 、NM 群で 91 ± 7 、 68 ± 5 、MM 群で 90 ± 4 、 61 ± 4 、と 5 年間で低下し ($p < 0.05$)、特に、MM 群は NN 群に比し低下していた ($p < 0.01$)。

回帰モデルを用いて、1999 年の

尿アルブミン排泄量に關与する因子を検討すると、年齢 ($p < 0.005$)、1999 年の収縮期血圧 ($p < 0.05$)、1994 年の尿アルブミン排泄量 ($p < 0.001$) が關与していた。また、2002 年 2 月までに、16 例が心血管系合併症を發症した (NN 群 4 例、NM 群 5 例、MM 群 7 例; $p < 0.05$)。内訳は、心筋梗塞 2 例、狭心症 2 例、脳梗塞 4 例、脳出血 3 例 (1 例は死亡)、間欠性跛行 1 例、大動脈瘤 3 例、血清 Cr が倍増した腎不全 1 例であった。Kaplan-Meyer 法を用いた生存分析では、3 群間に有意差を認めた ($p < 0.05$)。Cox 比例ハザードモデルを用いた検討からは、男性 (相対危険率 7.3)、1999 年の UAE (mg/日) (相対危険率 1.1) が心事故發症に關連していた ($p < 0.05$)。

D. 考察

尿アルブミン排泄量に伴って 3 群に分け、血圧や腎機能を検討した。1994 年すでに微量アルブミン尿を呈した群で、血圧および血清 Cr が高く、1999 年の GFR は低下していた。2002 年までの心血管系事故の發症には、男性や尿アルブミン排泄量が關与していた。また、1999 年の尿アルブミン排泄量には高血圧が關与していた。これらのことから、老年者では、尿アルブミン排泄量を増加させないような血圧コントロールが重要である

ことが示唆された。

E. 結論

治療中の老年高血圧患者では、尿アルブミン排泄量の増加は血圧が高い場合に観察され、腎機能低下や心血管事故発症との関連が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

① Horita Y, Inenaga T, Nakahama H, Ishibashi-Ueda H, Kawano Y, Nakamura S, Horio T, Okuda N, Ando M, Takishita S: Cause of residual hypertension after adrenalectomy in patients with primary aldosteronism. *Am J Kidney Dis* 37:884-889, 2001

② Nakahama H, Sakaguchi K, Horita Y, Sasaki O, Nakamura S, Inenaga T, Takishita S: Treatment of severe hypothyroidism reduced serum creatinine levels in two chronic renal failure patients. *Nephron* 88:264-267, 2001

③ Takishita S: The sympathetic nervous system in essential hypertension: Pathophysiological significance. *Intern Med* 40:151-153, 2001

④ Inoue T, Oshiro S, Iseki K, Tozawa M, Touma T, Ikemiya Y, Takishita S: High heart rate relates to clustering of cardiovascular risk factors in a screened cohort. *Jpn Circ J* 65:969-973, 2001

⑤ Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, Iseki C, Ikemiya Y, Takishita S: Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res* 24:691-697 2001

⑥ Iseki K, Tozawa M, Iseki C, Takishita S, Ogawa Y: Demographic trends in the Okinawa Dialysis Study (OKIDS) registry (1971-2000). *Kidney Int* 61:668-675, 2002

⑦ Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Takishita S: Pulse pressure and risk of total mortality and cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis. *Kidney Int* 61:717-726, 2002

⑧ Kawano Y, Pontes CS, Abe H, Takishita S, Omae T: Effects of alcohol consumption and restriction on home blood pressure in hypertensive patients: serial changes in the morning and evening records. *Clin Exp Hypertens* 24:33-39, 2002

⑨ Iwashima Y, Horio T, Kuroda S, Takishita S, Kawano Y: Influence of plasma aldosterone on left ventricular geometry and diastolic function in treated essential hypertension. *Hypertens Res* 25:49-56 2002

⑩ 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. *Hypertens Res* 25:69-75, 2002

2. 学会発表

① Takishita S: Lessons from Intervention Trials for Hypertension in Japan (State of Art Lecture), The 5th International Conference on Preventive Cardiology, Osaka, 2001

② 瀧下修一: シンポジウム1, 循環器病及びその危険因子-成因研究の進歩と予防の実態: 大規模介入研究からの教訓-高血圧. 第36回日本循環器管理研究協議会総会・日本循環器病予防学会, 大阪市, 2001

③ 中村敏子、佐々木 修、堀尾武史、中濱 肇、稲永 隆、河野雄平、瀧下修一: 高齢者高血圧患者の血圧と尿アルブミン排泄量、腎機能、心事故について. 第44回日本腎臓学会学術総会、東京、2001

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 (札幌医科大学医学部内科学第二講座教授)

研究要旨

高血圧、耐糖能障害は各々動脈硬化の危険因子で、相互に関連しながら心血管疾患の合併を助長すると考えられる。そこで高齢者耐糖能障害の動脈硬化に高血圧がいかに関与するかを高齢者一般住民で検討した。その結果、正常耐糖能では高血圧の影響は明らかでないが、境界域の耐糖能障害で既に、高血圧では正常血圧に比して動脈硬化が有意に大であることが示唆された。従って、動脈硬化の予防、心血管疾患発症防止には境界域の耐糖能障害においても血圧の厳重な管理が必要であると考えられた。

A. 研究目的

高血圧、糖尿病はインスリン抵抗性を共通の遺伝的背景因子として相互に合併し易く、共に動脈硬化の進展因子として動脈硬化性疾患の発症・増悪に関与すると考えられている。最近では生活習慣の変化から肥満や過栄養状態が増加し、インスリン抵抗性症候群として軽症の高血圧、軽度の耐糖能障害を合併する例が増加しているが、高血圧、耐糖能障害の合併例は各々が軽症であっても動脈硬化の進展には重大な影響を及ぼすと推測される。そこで動脈硬化の非侵襲的な評価方法として知られている pulse wave velocity (PWV) 測定法を用いて、高齢者一般住民の動脈硬化進展における耐糖能障害と高血圧の合併の影響を検討した。

B. 研究方法

対象は 2000 年 8 月の端野・壮瞥町住民検診受診者 1479 名より無作為に抽出した 60 歳以上の男性 186 名(平均年齢 68.8±5.8 歳)である。測定項目は収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)、body mass index (BMI)、空腹時血糖(FBS)、総コレステロール(TC)、中性脂肪(TG)、HDL-コレステロール(HDL-C)、及びABI-form(日本コーリン社)を使用して測定した両側上腕-足首間のPWVである。FBSから正常(NGT)群(FBS<110 mg/dl)、境界型(BDM)群(110≤FBS<126)、糖尿病(DM)群(126≤FBSもしくは糖尿病治療者)の3群に分け、さらに正常血圧者をNT群、SBP≥140 mmHgもしくはDBP≥90 mmHgもしくは降圧薬服用者をHT群とし、両者の合併の有無からNGT/NT、NGT/HT、BDM/NT、BDM/HT、DM/NT、DM/HTの6群に分けて比較・検討した。統計解析はANOVAにより行った。

(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、検査は事前にインフォームドコンセントを得た後に行っている。また、検査データはID番号により管理され、本研究の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

これら6群の年齢、BMI、TC、TG、HDL-C、に関しては有意差を認めなかった。PWVは血圧値と有意な正相関($r=0.499$, $p<0.001$)を示し、FBSとも有意な正相関($r=0.300$, $p<0.001$)を示した。NGT群ではNTが 1515 ± 231 cm/sec、HTが 1683 ± 237 cm/secとPWVに与える高血圧の影響は有意でないが、BDM群ではNTが 1465 ± 154 cm/sec、HTが 1834 ± 294 cm/secとBDMの範囲でもHT群が有意に大($p<0.01$)で、DM群でもNTの 1660 ± 253 cm/secに比してHTでは 2053 ± 350 cm/secと有意に大($p<0.01$)であった。

D. 考察

耐糖能障害における動脈硬化進展に関しては、境界域耐糖能障害においてもBモードエコーによる頸動脈内中膜複合体肥厚度が有意に大きいとの報告は認めるが、高血圧との関連下に評価した成績は今迄報告を見ない。本研究から高血圧と耐糖能障害は各々独立した動脈硬化の危険因子であるが、高血圧では正常血圧とは明らかに異なっており、境界域耐糖能障害の段階で動脈硬化の進展が有意に大であることが明らかとなった。明らかな糖尿病を合併した高血圧では心血管疾患を合併し易いことは周知の事

実で、降圧目標も糖尿病非合併例より低値に設定されている。境界域耐糖能障害合併高血圧においても、血圧の厳密な管理は重要で、今後は至適降圧目標値を含めた一層の検討が必要であると考えられた。

E. 結論

高齢者の動脈硬化進展に関して、正常耐糖能では高血圧の影響は少ないが、境界域耐糖能障害の段階では糖尿病と同様に高血圧で PWV の増大が認められ、動脈硬化が進展することが示唆された。動脈硬化の予防には境界域の耐糖能障害においても血圧の厳重な管理が必要であると考えられた。

F. 研究発表

学会発表

大西浩文、斉藤重幸、高木 覚、大畑純一、磯部 健、菊地由佳、竹内 宏、島本和明：耐糖能障害の動脈硬化進展に与える高血圧の影響 -Pulse wave velocity による検討-端野・壮警研究 第 24 回日本高血圧学会総会、平成 13 年 10 月 25-27 日、大阪

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

分担研究者 自治医科大学循環器内科 島田和幸

【研究要旨】高齢者高血圧患者における起立性高血圧 (OHT) の臨床的意義を検討した。24 時間血圧測定 (ABPM) により持続性高血圧 (24 時間平均血圧 \geq 130/80mmHg) と診断した高齢者 (\geq 60 歳) 241 名を対象に、70 度傾斜試験 (HUT) し、頭部 MRI 検査により無症候性脳梗塞 (SCI) を検出した。高齢者高血圧患者において起立性高血圧は起立性低血圧とともに無症候性脳梗塞のリスクであった。起立性高血圧は早朝血圧上昇をきたし、血圧変動性を増大させた。起立性高血圧に対し α 遮断薬が起立後の血圧上昇を抑制した。従って、その背景病態に α 交感神経活動の亢進があると考えられる。

【A. 目的】起立性低血圧 (OHYP0) は高齢者高血圧患者で比較的多く、失神、転倒、血管疾患等の危険因子として重要であるが、起立性高血圧 (OHT) の臨床的意義とそのメカニズムは不詳である。本研究では、高齢者高血圧患者において、起立性高血圧患者の臓器障害を評価し、神経体液因子活性ならびに α 遮断薬投与による α 交感神経活性を検討した。

【B. 対象・方法】24 時間血圧測定 (ABPM) により持続性高血圧 (24 時間平均血圧 \geq 130/80mmHg) と診断した高齢者 (\geq 60 歳) 241 名を対象に、10 分間安静臥位後、15 分間 70 度傾斜試験 (HUT) を実施した。頭部 MRI 検査により無症候性脳梗塞 (SCI) を検出した。起立性収縮期血圧上昇 (OSBP) [傾斜後 6-10 分間平均 SBP- 起立前 5 分間 SBP] を算出し、対象者を OHYP0 群 (OSBP \leq -20mmHg) 23 名、起立性正常血圧群 (ONT: -20mmHg $<$ OSBP $<$ 20mmHg) 192 名、OHT 群 (OSBP \geq 20mmHg) 26 名に分類した。

本検査は日常診療においても実施されている非侵襲的検査であり、危険性はないと考えられる。また承諾を得て実施し、本研究で得られた個人情報は番号管理した。さらに得られた検査結果は個人に返却し、その後の治療に生かしたことから、倫理上の問題はないと

判断した。

【C. 結果】

SCI は ONT 群 (1.4 個/人) に比べ、OHT 群 (3.4 個/人) と OHYP0 群 (2.7 個/人) で高頻度に検出された。また、心電図左室肥大の頻度も OHT 群では 46%、と ONT 群の 23% に比較し有意に高かった ($p<0.05$)。

早朝収縮期血圧は ONT 群と比較して OHT 群で高値であったが (159 vs 149mmHg, $p=0.007$)、他の時間帯の血圧値は差がなかった。OHT 群の血圧変動性 (ABPM による昼間覚醒時血圧 SD) は、ONT 群 (17mmHg) に比べ OHT 群 (21mmHg, $p<0.0001$) と OHYP0 群 (20mmHg, $p=0.01$) で有意に増加していた。

OHT 群は HUT 立位 15 分後のノルエピネフリン値およびバソプレシン値が ONT 群に比較し有意に高値であった ($p<0.05$)。OHT 群 10 名の HUT 後の血圧上昇は α 遮断薬 (doxazosin) 投与により完全に消失した。

【D. 考察】

SCI は ONT 群に比べ、OHT 群と OHYP0 群で高頻度に検出された。SCI が症候性脳卒中の強力なリスク予知因子であることを考えると、OHT は将来の脳卒中リスクを増加させると考えら

れる。また、OHT 群の心電図左室肥大の頻度も ONT 群に比較し有意に高かった ($p < 0.05$)。従って、OHT 群は高血圧性臓器障害が進行していると考えられる。

OHT 群では早朝血圧レベルと血圧変動性 (ABPM による昼間覚醒時血圧 SD) が、ONT 群に比べ OHT 群で有意に増加していた。従って、OHT は早朝血圧上昇ならびに血圧変動性の増大を介して心血管イベント増加につながる可能性がある。

OHT 群は HUT 立位 15 分後のノルエピネフリン値およびバソプレシン値が ONT 群に比較し有意に高値で、HUT 後の血圧上昇は α 遮断薬 (doxazosin) 投与により完全に消失したことから、OHT のメカニズムとしてその背景に α 交感神経活動の亢進があると考えられる。

【E. 結論】 高齢者高血圧患者において起立性高血圧は起立性低血圧とともに無症候性脳梗塞のリスクである。起立性高血圧では早朝血圧上昇をきたし、血圧変動性を増大させ、その背景病態に α 交感神経活動の亢進があると考えられる。

【F. 健康危険情報】

なし

【G. 研究発表】

1. 論文発表

1. Kario K, Pickering TG: Transition from pregnancy-associated white-coat hypertension to sustained hypertension in women with domestic stress. Am J Hypertens 14: 486-490, 2001.

2. Kario K, Sakata T, Higashikawa M, Katayama Y, Hoshide S, Shimada K, Miyata T:

Silent cerebral infarcts in basal ganglia are advanced in congenital protein C deficiency heterozygotes with hypertension. Am J Hypertens 14:818-822, 2001.

3. Kario K, Duell PB, M. Matsuo T, Sakata T, Kato H, Shimada K, Miyata T: High plasma homocyst(e)ine levels in elderly Japanese patients predict cardiovascular disease risk independently from markers of coagulation and endothelial cell damage. Atherosclerosis 157:441-449, 2001.

4. 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 37: 871-877, 2001.

5. Kario K, Tobin JN, Wolfson LI, Whipple R, Derby CA, Singh D, Marantz PR, Wassertheil-Smoller S: Lower standing systolic blood pressure as a predictor of falls in the elderly: A community-based prospective study. J Am Coll Cardiol 38:246-252, 2001.

6. Kario K, Shimada K, Matsuo T, Hoshide S, Schwartz JE, Pickering TG: Silent and clinically overt stroke in older Japanese subjects with white-coat and sustained Hypertension. J Am Coll Cardiol 38:238-245, 2001.

7. Kario K, Schwartz JE, Davidson KW, Pickering TG: Gender differences in associations of diurnal blood pressure variation, awake physical activity and sleep Quality with negative affect: The

Work Site Blood Pressure Study. Hypertension 38: 997-1002, 2001.

8. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshide S, Schwartz JE, Shimada K: Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. Hypertension 38: 852-857, 2001.

9. Kario K, Matsuo T, Shimada K, Pickering TG: Factors associated with the occurrence and magnitude of earthquake-induced increases in blood pressure. Am J Med 111: 379-384, 2001.

10. Kario K: Is homocysteine an independent cardiovascular risk factor also in Japan? Internal Medicine [Editorial] 40: 1168-1169, 2001.

11. Shimada K, Imai Y, Kuwajima I, Abe K: Patient characteristics and effects of the long-acting calcium channel blocker

barnidipine on circadian blood pressure changes: results of the Japanese Multicenter Study on Barnidipine with Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Blood Press Monit 6(suppl 2): S25-S30, 2001.

12. Shimada K, Kario K, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Eguchi K: Early morning surge in blood pressure. Blood Press Monit 6: 349-353, 2001.

【H. 知的財産権の出願・登録状況】

なし

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：施設入所老年者では、顕著な食後性血圧下降を認め、これが血圧変動の要因になっていると考えられた。老年者高血圧の治療に際しては、食後性低血圧が存在する可能性を念頭におく必要がある。

A. 研究目的

食後性低血圧は、糖尿病やパーキンソン病など自律神経機能異常を有する患者のみならず、施設入所老年者においても高頻度に認められることが報告されている。そこで本研究では、施設入所老年者を対象として食後性低血圧の程度とそれに及ぼす身体活動性の影響について検討を行った。

B. 研究方法

対象は65歳以上の老人保健施設入所者で、日常生活動作が自立している者18名（活動群：平均年齢85歳）および慢性期脳卒中や大腿骨骨折などにより寝たきりとなっている者19名（寝たきり群：平均年齢87歳）。対象者に携帯型血圧測定装置（テルモ社、ES-H531）を装着して24時間血圧を30分毎に測定するとともに、MMSEを用いた認知機能評価、食事成分（総エネルギー、糖質の含有率など）の調査を行った。食後性低血圧の評価には、食事終了後90分間の平均値から食事開始前60分間の平均値を差し引いた値を用いた。

C. 研究結果

活動群、寝たきり群ともに毎食後に収縮期血圧で10-15 mmHg程度の血圧下降を認め、3回の食事での収縮期血圧下降の平均値は活動群が 13 ± 2 mmHg、寝たきり群が 11 ± 2 mmHgであった。両群ともに各食後の血圧下降度は食前の血圧値と有意な負の相関を認めた。寝たきり群においては、食後性血圧下降と昼間の血圧変動性との間に有意な相関（ $r=-0.70$, $p<0.01$ ）を認めたが、活動群においては両者の関係は弱かった（ $r=-0.43$, $p=0.08$ ）。すなわち、寝たきり群では食後性血圧下降が昼間の血圧日内変動の規定因子となっていると考えられた。両群ともに総エネルギー量、あるいは

糖質の総エネルギー比と食後性血圧下降との間に関係を認めなかった。同様に認知機能と食後性血圧下降の間にも明らかな関係を認めなかった。

D. 考察

本研究では身体活動のない寝たきり群では食後性血圧下降が昼間の血圧変動の主たる規定要因であることが明らかとなった。また各食前の血圧値と食後の血圧下降に相関を認めたことより、食前の血圧が高い者は過剰な食後の血圧下降により、大きな血圧変動が惹起されることが懸念される。

E. 結論

施設入所老年者では、顕著な食後性血圧下降を認め、これが血圧変動の要因になっていると考えられた。ふらつきや失神を有する老年者や降圧治療中の老年者では食後性低血圧の存在を念頭におく必要がある。

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

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

老年者高血圧の治療と予後に関する研究

分担研究者 神崎 恒一 東京大学大学院医学研究科助手

研究要旨 我々は 187 人の閉経後女性を対象に、エストロゲン受容体 β (ER β) 遺伝子のイントロン 5 の CA (cytosine-adenine) repeat と収縮期高血圧の連関について解析した。CA repeat の数が 18 個から 32 個であるのに対応して遺伝子型を”A”から”O”に分類した。対象を CA repeat の数が 26 個の”I”型を少なくとも一つ有する群とそれ以外の群に分類すると、前群において有意な収縮期高血圧が認められた (mean \pm SD, 146.0 \pm 25.0 vs 136.6 \pm 23.4)。以上の結果より、ER β の遺伝子座の多様性は血圧に関与し、中でも CA repeat の遺伝子多型は日本人女性の高血圧の発症に関与する可能性が考えられる。

A. 研究目的

高血圧の発症には様々な遺伝子が関与することが知られている。我々は、閉経後の高齢女性で高血圧患者の頻度が増加することに着目し、エストロゲンの作用機転として重要なエストロゲン受容体 β (ER β) の遺伝子のイントロン 5 の CA (cytosine-adenine) repeat の多型と閉経後高齢女性の血圧との相関について検討した。

B. 研究方法

187 人の閉経後高齢女性 (61-91 歳, 平均 70 歳、二次性高血圧患者、降圧薬服用者を除く) を対象に、末梢血よりゲノム DNA を採取し、PCR により得たイントロン 5 のフラグメントより、そこに存在する CA repeat の数を調べ、これと血圧を含む様々な臨床パラメーターとの相関を検討した。

(倫理面への配慮)

本試験への登録者はすべて血縁関係のないボランティアであり、登録時にインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

CA repeat の数は 18 個から 32 個の 15 型が存在し、それぞれの遺伝子型”A”から”O”と分類した。対象を CA repeat の数が 26 個の”I”を少なくとも一つ有する群とそれ以外の群に分類したところ (”I”(+)群 ; n=36, 平均年齢 72.3 \pm 8.3 歳、”I”(-)群 ; n=151, 平均年齢 70.1 \pm 6.3 歳、2 群間に有意差なし)、前群において有意な収縮期高血圧が認められた (mean \pm SD, 146.0 \pm 25.0 vs 136.6 \pm 23.4)。しかしながら、拡張期血圧、血清脂質、肥満度、身長、体重には有意な差は認められなかった。

D. 考察

本 CA repeat 多型がどのような機序で収縮期高血圧に関与するのかは不明である。既報によれば、ER β 欠損マウスは高血圧を呈することから (Zhu Y et al. Science 295:505-8, 2002)、CA repeat 多型は直接 ER β 遺伝子の機能に影響している可能性がある。しかしながら、ER β 遺伝子の近傍に存在する他の高血圧関連遺伝子に影響している可能性も考えられる。エストロゲンには血管のトーンを調節する機構があることも証明されており、エストロゲン-エストロゲン受容体を介する血圧調節機構の解明は高血圧の発症を解明する上で重要な課題である。

E. 結論

CA repeat の数が 26 個の”I”型を有することが将来、閉経後高齢女性において収縮期高血圧の発症を予測するひとつの遺伝マーカーになることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

① Hashimoto M, Miyao M, Akishita M, Hosoi T, Toba K, Kozaki K, Yoshizumi M, Ouchi Y. Effects of long-term and reduced-dose hormone replacement therapy on endothelial function and intima-media thickness in postmenopausal women. Menopause 9: 58-64, 2002.

② Ogawa S, Emi M, Shiraki M, Hosoi T, Ouchi Y, Inoue S. Association of estrogen receptor beta (ESR2) gene polymorphism with blood pressure. J Hum Genet. 45: 327-30, 2000.

③ 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: 233-8, 2000.

④ Watanabe T, Akishita M, Toba K, Kozaki K, Eto M, Sugimoto N, Kiuchi T, Hashimoto M, Shirakawa W, Ouchi Y. Influence of sex and age on serum nitrite/nitrate concentration in healthy subjects. Clin Chim Acta 301: 169-79, 2000.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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 <u>Ogihara T</u> .	Oncogenic osteomalacia secondary to nasal tumor with decreased urinary excretion of cAMP	<i>Journal of Bone and Mineral Metabolism</i>	19	61-64	2001
Hata S, Fukuo K, Morimoto S, Eguchi Y, Tsujimoto Y, <u>Ogihara T</u>	Vascular smooth muscle maintains the levels of Bcl-2 in endothelial cells.	<i>Atherosclerosis</i>	154	309-316	2001
Yamanaka Y, Hayashi K, Komurasaki T, Morimoto S, <u>Ogihara T</u> , Sobue K.	EGF family ligand-dependent phenotypic modulation of smooth muscle cells through EGF receptor.	<i>Biochemical Biophysical Research Communication</i>	281	373-377	2001
Mino Y, Morimoto S, Okaishi K, Sakurai S, Onishi M, Okuro M, Matsuo A, <u>Ogihara T</u> .	Risk factors for decubitus ulcers in bedridden elderly subjects. -Importance of turning over in bed and serum albumin level.	<i>Geriatrics and Gerontology International</i>	1	38-44	2001
Nakamura M, Morimoto S, Zhang Z, Utsunomiya H, Inagami T, <u>Ogihara T</u> , Kakudo K	Calcitonin receptor gene polymorphism in Japanese women: correlation with body mass and bone mineral density.	<i>Calcif. Tissue Int.</i>	68	211-215	2001
<u>Ogihara T</u> , 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-	<i>Hypertension Research</i>	25	69-75	2002
Morimoto S, Okaishi K, Onishi M, Katsuya T, Yang J, Okuro M, Sakurai S, Onishi T, <u>Ogihara T</u> .	Angiotensin-I converting enzyme gene polymorphism as an indicator of risk of pneumonia in the elderly.	<i>The American Journal of Medicine</i>	112	89-95	2002

Onishi M, Morimoto S, Yang J, Okaishi K, Katsuya T, Shimizu M, Okuro M, Sakurai S, Onishi T and <u>Ogihara T.</u>	Association of angiotensin-I converting enzyme DD genotype with influenza pneumonia in the elderly.	Geriatrics and Gerontology International		In press	2002
Fu Y, Katsuya T, Higaki J, Asai T, Fukuda M, Takiuchi S, Hatanaka Y, Rakugi H, <u>Ogihara T.</u>	A common mutation of low-density lipoprotein receptor gene is associated with essential hypertension among Japanese.	<i>J Hum Hypertens</i>	15:	125-130.	2001
Ishikawa K, Baba S, Katsuya T, Iwai N, Asai T, Fukuda M, Takiuchi S, Fu Y, Mannami T, Ogata J, Higaki J, <u>Ogihara T.</u>	T+31C polymorphism of angiotensinogen gene and essential hypertension.	<i>Hypertension</i>	37:	281-285.	2001
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.	<i>J Hypertens</i>		In Press	2002
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.	<i>Circ Res</i>	89	503-508	2001
M. Nakamura, T. Okura, Y. Kitami, K. Hiwada.	Nuclear Factor 1 Is a Negative Regulator of gadd153 Gene Expression in Vascular Smooth Muscle Cells.	<i>Hypertension</i>	37	419-424	2001
Y. Takata, Y. Kitami, T. Okura, K. Hiwada.	Peroxisome Proliferator-activated Receptor- γ Activation Inhibits Interleukin- 1β Mediated Platelet-Derived Growth Factor- α Receptor Gene Expression via CCAA/Enhancer-binding Protein- δ in Vascular Smooth Muscle Cells.	<i>J Biol Chem</i>	276	12893-12997	2001
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.	<i>Clin Sci</i>	100	275-281	2001

Nishikimi T, Futoo Y, Matsuoka H, et al	Plasma Brain Natriuretic Peptide Levels in Chronic Hemodialysis Patients. : Influence of Coronary Artery Disease.	Am J Kidney Dis	37	1201-1208	2001
Ishimitsu T, Hosoya K, Matsuoka H, et al	Microsatellite DNA Polymorphism of Human Adrenomedullin Gene in Normotensive Subjects and Patients With Essential Hypertension.	Hypertension	38	9-12.	2001
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
Horita Y, Inenaga T, Nakahama H, Ishibashi-Ueda H, Kawano Y, Nakamura S, Horio T, Okuda N, Ando M, Takishita S	Cause of residual hypertension after adrenalectomy in patients with primary aldosteronism.	Am J Kidney Dis	37	884-889	2001
Inoue T, Oshiro S, Iseki S, Tozawa M, Touma T, Ikemiya Y, Takishita S	High Heart rate relates to clustering of cardiovascular risk factors in a screened cohort.	Jpn Circ J	65	969-973	2001
Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, Iseki C, Ikemiya Y, Takishita S	Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects.	Hypertens Res	24	691-697	2001
Iseki K, Tozawa M, Iseki C, Takishita S, Ogawa Y	Demographic trends in the Okinawa Dialysis Study (OKIDS) registry (1971-2000)	Kidney Int	61	668-675	2002
Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Takishita S	Pulse pressure and risk of total mortality and cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis.	Kidney Int	61	717-726	2002
Kawano Y, Pontes CS, Abe H, Takishita S, Omae T	Effects of alcohol consumption and restriction on home blood pressure in hypertensive patients: serial changes in the morning and evening records.	Clin Exp Hypertens	24	33-39	2002

Takagi S, Saitoh S, Nakano M, Hayashi Y, Obara F, Onishi H, Shimamoto K.	Relationship between blood pressure level and mortality rate: an 18-year study conducted in two rural communities in Japan.	J Hypertens	18	139-144	2000
Kario K, Shimada K, et al.	Transition from pregnancy-associated white-coat hypertension to sustained hypertension in women with domestic stress.	Am J Hypertens	14	489-490	2001
Kario K, Shimada K, et al.	Silent cerebral infarcts in basal ganglia are advanced in congenital protein C deficiency heterozygotes with hypertension.	Am J Hypertens	14	818-822	2001
Kario K, Shimada K, et al.	High plasma homocyst(e)ine levels in elderly Japanese patients predict cardiovascular disease risk independently from markers of coagulation and endothelial cell damage.	Atherosclerosis	157	441-449	2001
Kario K, Shimada K, et al.	Hyperinsulinemia and hemostatic abnormalities are associated with silent cerebral lacunar infarcts in elderly hypertensive subjects.	J Am Coll Cardiol	37	871-877	2001
Kario K, Shimada K, et al.	Lower standing systolic blood pressure as a predictor of falls in the elderly: A community-based prospective study.	J Am Coll Cardiol	38	246-252	2001
Kario K, Shimada K, et al.	Silent and clinically overt stroke in older Japanese subjects with white-coat and sustained Hypertension.	J Am Coll Cardiol	38	238-245	2001

Kario K, Shimada K, et al.	Gender differences in associations of diurnal blood pressure variation, awake physical activity and sleep Quality with negative affect: The Work Site Blood Pressure Study.	Hypertension	38	997-1002	2001
Kario K, Shimada K, et al.	Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives.	Hypertension	38	852-857	2001
Kario K, Shimada K, et al.	Factors associated with the occurrence and magnitude of earthquake-induced increases in blood pressure.	Am J Med	111	379-384	2001
Kario K, Shimada K, et al.	Is homocysteine an independent cardiovascular risk factor also in Japan?	Internal Medicine [Editorial]	40	1168-1169	2001
Shimada K, et al.	Patient characteristics and effects of the long-acting calcium channel blocker barnidipine on circadian blood pressure changes: results of the Japanese Multicenter Study on Barnidipine with Ambulatory Blood Pressure Monitoring.	Blood Press Monit	6	S25-S30	2001
Shimada K, et al.	Early morning surge in blood pressure.	Blood Press Monit	6	349-353	2001
Eto K, Ohya Y, Nakamura Y, Abe I, Fujishima M	Comparative actions of insulin sensitizers on ion channels in vascular smooth muscle.	Eur J Pharmacol	423	1-7	2001
Nakamura Y, Matsumura K, Miura K, Kurokawa H, Abe I, Takata Y	Cardiovascular and sympathetic responses to dental surgery with local anesthesia.	Hypertens Res	24	209-214	2001
Goto K, Fujii K, Abe I	Impaired β -adrenergic hyperpolarization in arteries from prehypertensive spontaneously hypertensive rats	Hypertension	37 [part 2]:	609-613	2001

Matsumura K, Tsuchihashi T, Abe I	Central orexin-A augments sympathoadrenal outflow in conscious rabbits.	Hypertension	37:	1382-1387	2001
Matsumura K, Ansai T, Awano S, Hamasaki T, Akifusa S, Takehara T, Abe I , Takata Y	Association of body mass index with blood pressure in 80-year-old subjects.	J Hypertens	19	2165-2169	2001
Ohta Y, Tsuchihashi T, Ohya Y, Fujii K, Hirakata H, Abe I , Fujishima M	Trends in the pathophysiological characteristics of malignant hypertension.	Hypertens Res:	24	489-492	2001
Fujishima S, Ohya Y, Sugimori H, Kitayama J, Kagiya S, Ibayashi S, Abe I , Fujishima M	Transcranial doppler sonography and ambulatory blood pressure monitoring in patients with hypertension.	Hypertens Res	24	345-351	2001
Ohya Y, Ohtsubo T, Tsuchihashi T, Eto K, Sadanaga T, Nagao T, Abe I , Fujishima M	Altered diurnal variation of blood pressure in elderly subjects with decreased activity of daily living and impaired cognitive function.	Hypertens Res	24	655-661	2001
Matsumura K, Tsuchihashi T, Abe I	Central human cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide 55-102 increases arterial pressure in conscious rabbits.	Hypertension:	38	1096-1100	2001
Matsumura K, Miura K, Kurokawa H, Abe I , Takata Y	Lack of association between QT dispersion and blood pressure response during dental surgery.	Clin Exp Pharmacol Physiol	28	748-751	2001
Kagiya S, Tsuchihashi T, Phillips MI, Abe I , Matsumura K, Fujishima M	Magnesium decreases arterial pressure and inhibits cardiovascular responses induced by N-methyl-D-aspartate and metabotropic glutamate receptors stimulation in rostral ventrolateral medulla.	J Hypertens	19	2213-2219	2001
Hashimoto M, Miyao M, Akishita M, Hosoi T, Toba K, <u>Kozaki K</u> , Yoshizumi M, Ouchi Y	Effects of long-term and reduced-dose hormone replacement therapy on endothelial function and intima-media thickness in postmenopausal women.	Menopause	9	58-64	2002
Ogawa S, Emi M, Shiraki M, Hosoi T, <u>Kozaki K</u> , Ouchi Y, Inoue S	Association of estrogen receptor beta (ESR2) gene polymorphism with blood pressure.	J Hum Genet	45	327-30	2000