

- peated alcohol intake on 24-hour blood pressure in hypertensive patients. *Circulation* 1994; **89**: 2626–2633.
10. Kawano Y, Abe H, Takishita S, Omae T: Effects of alcohol restriction on 24-hour ambulatory blood pressure in Japanese men with hypertension. *Am J Med* 1998; **105**: 307–311.
  11. Clark LT, Friedman LS: Hypertension associated with alcohol withdrawal: assessment of mechanisms and complications. *Alcohol Clin Exp Res* 1985; **9**: 125–130.
  12. Kawano Y, Abe H, Kojima S, *et al*: Different effects of alcohol and salt on 24-hour blood pressure and heart rate in hypertensive patients. *Hypertens Res* 1996; **19**: 255–261.
  13. Kawano Y: Alcohol and hypertension. *Clin Hypertens* 2000; **6**: 14–28 (in Japanese).
  14. Nicholson WM, Taylor HM: The effect of alcohol on water and electrolyte balance in man. *J Clin Invest* 1938; **17**: 279–285.
  15. Kalbfleisch JM, Lindeman RD, Ginn HE, *et al*: Effects of ethanol administration on urinary excretion of magnesium and other electrolytes in alcoholic and normal subjects. *J Clin Invest* 1963; **42**: 1471–1475.
  16. Howes LG, Reid JL: The effects of alcohol on local, neural and humoral cardiovascular regulation. *Clin Sci* 1986; **71**: 9–15.
  17. Kojima S, Kawano Y, Abe H, *et al*: Acute effects of alcohol ingestion on blood pressure and erythrocyte sodium concentration. *J Hypertens* 1993; **11**: 185–190.
  18. Rubini ME, Kleeman CR, Lamdin E: Studies on alcohol diuresis: I: the effect of ethyl alcohol ingestion on water, electrolyte and acid-base metabolism. *J Clin Invest* 1955; **34**: 439–447.
  19. Koyama H, Suzuki S, Satoh H: Effect of alcohol ingestion on urinary excretion and intraerythrocyte concentrations of sodium and potassium. *Tohoku J Exp Med* 1990; **162**: 73–78.
  20. Kupari M, Eriksson CJP, Heikkila J, *et al*: Alcohol and the heart: intense hemodynamic changes associated with alcohol flush in Orientals. *Acta Med Scand* 1983; **213**: 91–98.
  21. Hall JE, Guyton AC: Regulation of arterial pressure: role of pressure natriuresis and diuresis. *Fed Proc* 1986; **45**: 2897–2903.
  22. Schrier RW, Howard RL: Unifying hypothesis of sodium and water regulation in health and disease. *Hypertension* 1991; **18**: III-164–III-168.
  23. Kawano Y, Abe H, Imanishi M, *et al*: Pressor and depressor hormones during alcohol-induced blood pressure reduction in hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1996; **10**: 595–599.
  24. Puddy IB, Beilin LJ, Vandongen R, *et al*: Evidence for a direct effect of alcohol consumption on blood pressure in normotensive men: a randomized controlled trial. *Hypertension* 1985; **7**: 707–713.
  25. Ogata M, Mendelson JH, Mello NK: Electrolytes and osmolality in alcoholics during experimentally induced intoxication. *Psychosom Med* 1967; **30**: 462–488.
  26. Puddey IB, Vandongen R, Beilin L, *et al*: Alcohol stimulation of rennin release in man: its relation to the hemodynamic, electrolyte, and sympathoadrenal responses to drinking. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; **61**: 37–42.
  27. Kawano Y, Abe H, Kojima S, Takishita S, Omae T: Effects of propranolol on cardiovascular and neurohormonal actions of alcohol in hypertensive patients. *Blood Press* 1999; **8**: 37–42.
  28. Hsieh ST, Sano H, Saito K, *et al*: Magnesium supplementation prevents the development of alcohol-induced hypertension. *Hypertension* 1992; **19**: 175–182.
  29. Kawano Y, Matsuoka H, Takishita S, *et al*: Effects of magnesium supplementation in hypertensive patients: assessment by office, home, and ambulatory blood pressures. *Hypertension* 1998; **32**: 260–265.
  30. Kawano Y, Yoshimi H, Matsuoka H, *et al*: Calcium supplementation in patients with essential hypertension: assessment by office, home and ambulatory blood pressure. *J Hypertens* 1998; **16**: 1693–1699.

## 総説

## 高血圧の個別管理と集団管理

河野雄平\*

要約 高血圧は種々の循環器病の危険因子であるとともに普遍的な疾患であり、とくに老年者における有病率は高い。これらのことは、高血圧の循環器病の予後への絶対リスクが非常に大きく、その管理が極めて重要であることを意味している。高血圧の個別管理はhigh risk strategyであり、個々の患者に対する生活習慣改善（非薬物療法）の指導および薬物療法が主となる。降圧治療により高血圧患者の心血管予後、生命予後が改善することは明らかである。しかし、正常高値血圧者はより低い血圧の者に比べて高リスクであるが、個別管理の対象にならないことが多い。また、治療中であってもコントロールされていない者は少なくない。治療中の高血圧患者の予後は正常血圧者より不良であり、不十分な降圧や他の危険因子、臓器障害が問題と考えられる。将来は遺伝子研究が進めば、生活習慣や薬物治療についてのよりの確な個別管理が可能になるであろう。高血圧の集団管理はpopulation strategyであり、血圧測定の普及と高血圧についての啓蒙、生活習慣改善の教育と指導が中心となる。人口集団の血圧が全体として数mmHg低下すれば、循環器疾患の予防にかなりの効果が期待できる。しかし、これのみでは重症高血圧者の心血管リスクはなおも非常に高いことになる。日本ではすでに職場や学校、自治体などによる種々の検診がなされているが、全国民における定期的な血圧測定が望まれる。また、高血圧の予防と治療のためには学会や国をあげての啓蒙が重要であろうが、現在の状況で十分とはいえない。結論として、高血圧の集団管理と個別管理はともに重要であり、補いあうものである。両者の効率的な運用は、高血圧の予防と治療および循環器病の予防に大きな意義を有している。

キーワード：高血圧，生活習慣，薬物療法，個別管理，集団管理，循環器病  
(日循予防誌 39：132-138, 2004)

## はじめに

高血圧は、脳出血や脳梗塞などの脳血管障害、心筋梗塞や狭心症などの虚血性心疾患、心不全、不整脈といった心臓病、腎不全、さらに大動脈瘤や大動脈解離、閉塞性動脈硬化症といった種々の循環器病の主要な危険因子になっている。高血圧は自覚症状に乏しいことが多く、その管理の大きな目的は心血管系の合併症を予防して生命予後を改善することである。降圧治療により高血圧患者の予後が改善することについては確かなエビデンスがあり、血圧測定と降圧治療の普及により高血圧の診断と治療は容易になってきた。しかし、高血圧があっても診断されていない者、治療を受けていない者、血圧がコントロールされていない者は少なくない。ここでは高血圧の個別管理と集団管理について概説し、またそのための薬物療法や生活習慣改善について、原則や効果、限界などを

含めて述べていきたい。

## I 個別管理と集団管理

## 1. 高血圧の個別管理

高血圧の管理に関しては、個別管理と集団管理に分けて考えることができる。個別管理はhigh risk strategyであり、主に各々の高血圧者の血圧を正常化することにより心血管リスクを減少させるものである（図1）。血圧が高いほど脳卒中や心筋梗塞などの心血管リスクが増加することは明らかであり（図2,3）<sup>1)</sup>、また降圧治療により高血圧患者の心血管予後、生命予後が改善することも確かめられている。高血圧者の病態は一様ではなく、適切な個別管理により個々の患者におけるリスクの低下が期待できる。これはまた、全体の予後も改善することを意味している。

高血圧の個別管理は、生活習慣改善（非薬物療法）および薬物療法が主となる。それらについては、後に詳述する。また、血圧は常に変動しており、検診や外来での随時血圧が各個人の血圧を正しく反映しているとは限らない。家庭血圧や24時

\*国立循環器病センター高血圧腎臓内科  
(〒565-8565 吹田市藤白台5-7-1)  
受付・受理日 2003年10月14日

間血圧のモニタリングを取り入れることにより、よりよい高血圧の個別管理ができるであろう。また将来、遺伝子研究が進めば、生活習慣や薬物治療についてのよりの確な個別管理が可能になる。

しかし、正常高値血圧者はより低い血圧の者に比べて明らかに高リスクであるが、個別管理の対象にならないことが多い。この点で、高血圧者のみを対象とした個別管理では、全体からみた循環器病の予防において限界がある。また、治療中であっても血圧がコントロールされていない者は極めて多い。降圧治療により予後は改善するが、治療中の高血圧患者の予後は正常血圧者より不良であることも知られている。その原因として、不十分な降圧や治療開始の遅れ、他の心血管危険因子や臓器障害の存在などが考えられる。

2. 高血圧の集団管理

高血圧の集団管理は population strategy であり、主に全体の血圧を下げることにより高血圧を予防あるいは改善し、心血管リスクを低下させるものである (図1)。人口集団の血圧が全体として数 mmHg 低下すれば、循環器疾患の予防にかなりの効果が期待できる。例えば、収縮期血圧が平均して 5-6mmHg 下がれば、脳卒中は約 20%、心筋梗塞も 10% 以上減少するであろう。正常高値血圧者や

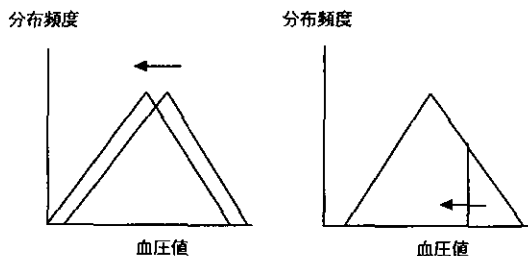


図1 高血圧管理の population strategy(左)と high risk strategy

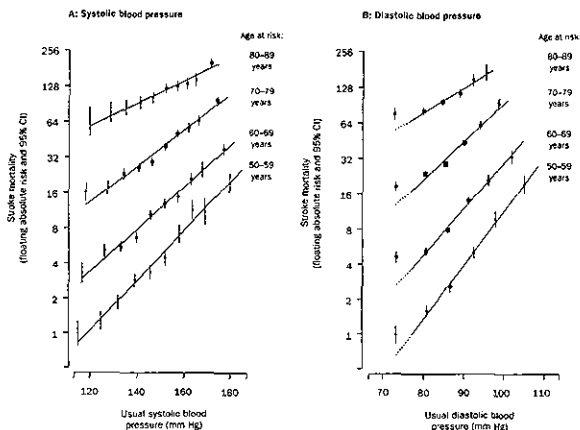


図2 観察的研究における血圧値と脳卒中死亡率のメタアナリシス (文献1による)

軽症高血圧者は、相対リスクは高くはないが、絶対数が多いために心血管疾患のかなりの部分を占めている。集団管理はそれらにおける予後改善に大きな役割を果たすであろう。

高血圧の集団管理に関しては、検診などによる血圧測定の普及、高血圧についての啓蒙と教育、高血圧や他の心血管リスクファクターに対する生活習慣改善の教育と指導が中心となる。集団検診などにより高リスクの高血圧者を見出すことは、各々への個別管理の適用にもつながる。日本ではすでに職場や学校、自治体などによる種々の検診がなされているが、全国民における定期的な血圧測定が望まれる。

しかし、集団管理にも限界がある。例えば重症高血圧者においては、血圧が数 mmHg 下がったところで心血管リスクはなおも極めて高い。また、高血圧者の病態や生活習慣は一様ではなく、血圧の変動も個人によって差が大きい。集団における随時血圧測定のみでは、白衣高血圧や仮面高血圧を見落とすことになるであろう。さらに、高血圧の予防と治療のためには学会や国をあげての啓蒙が重要であろうが、現在の状況で十分とはいえない。

結論として、高血圧の集団管理と個別管理はともに重要であり、補いあうものである。両者の効率的な運用は、高血圧の予防と治療および循環器病の予防に大きな意義を有している。

II 高血圧の薬物療法

1. 大規模臨床試験によるエビデンス

薬物療法により高血圧患者の予後が改善することについては、これまでの多くの大規模臨床試験による確かなエビデンスがあり、その有効性は高齢者や収縮期高血圧においても証明されている<sup>2)</sup>

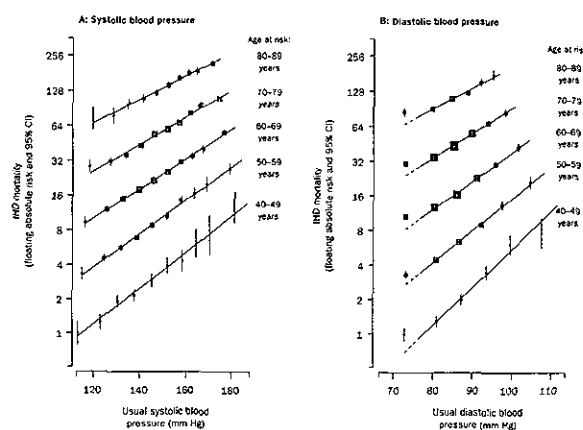


図3 観察的研究における血圧値と虚血性心疾患死亡率のメタアナリシス (文献1による)

(表1)。すなわち、降圧治療はプラセボに比較すると、脳卒中を30-40%、虚血性心疾患や心血管死亡を約20%、全死亡も10%以上減少させることが示されている。また、積極的な降圧は控えめな降圧より心血管イベントの予防に効果的であった<sup>3)</sup>。

薬剤別に検討したメタアナリシスでは、利尿薬/ $\beta$ 遮断薬に比較して、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬の心血管予後への効果はほぼ同等であり、カルシウム(Ca)拮抗薬は脳卒中予防にやや優れ心疾患への効果は少し劣ることが示されている<sup>3)</sup>。

最近発表された米国のALLHATは、4万人以上の高リスクの高血圧患者を対象に、利尿薬とCa拮抗薬、ACE阻害薬、 $\alpha$ 遮断薬の効果を調べた最大の臨床試験である<sup>4)</sup>。 $\alpha$ 遮断薬は利尿薬に劣るとの理由で早期に中止されている。Ca拮抗薬とACE阻害薬は、利尿薬に比べて虚血性心疾患には差はなかったが、前者は心不全、後者は脳卒中、心血管イベント、心不全において劣っていた。ただし、ACE阻害薬は降圧効果も少し劣っていた。

アンジオテンシンII受容体拮抗薬(AII拮抗薬)についても、大規模臨床試験によるエビデンスが得られつつある。LIFE研究は、9,000人以上の左室肥大を伴う高血圧患者を対象としてロサルタンと $\beta$ 遮断薬アテノロールを比べたもので、ロサルタン群は心血管イベントと脳卒中が少なく、心筋梗塞には差がなかった<sup>5)</sup>。また、ロサルタンはアテノロールに比べて、副作用が少なく左室肥大の退縮に優れていることが示されている。

わが国では、降圧薬治療の大規模臨床試験によるエビデンスは、残念ながらほとんどない。しかし、これまでの臨床研究から、高血圧患者の予後への効果は利尿薬とCa拮抗薬、ACE阻害薬の間にあまり差はないことが示唆されている<sup>6)</sup>。現在、JATOS、CASE-J、HOMED-BP、HOSPなどの無作為大規模臨床試験が進行中であり、その成果が期待される。

このように、高血圧に対する薬物治療の心血管予後への効果は、降圧自体が最も重要であると考えられる。降圧薬による差は、糖尿病性腎症など一部の病態を除いては明らかではない。AII拮抗薬は他の薬剤より優れている可能性があるが、さらに知見の集積が必要であろう。老年者高血圧や家庭血圧での至適血圧も、今後の課題として残されている。

## 2. 薬物療法の原則

降圧薬による治療は、高血圧の個別管理において重要な位置を占めている。高血圧の治療においては、血圧値のみでなく臓器障害や他の心血管危険因子を考慮して方針を決定するが、非薬物療法

表1 降圧薬治療を受けている患者とプラセボ投与患者における死亡率ならびに致死性的および非致死性的複合イベントにおける相対リスクの減少(文献2より)

	収縮期-拡張期高血圧		収縮期高血圧	
	リスク減少	P	リスク減少	P
死亡率				
全死亡率	-14%	<0.01	-13%	0.02
心血管性死亡率	-21%	<0.001	-18%	0.01
非心血管性死亡率	-1%	N.S.		N.S.
致死性的あるいは非致死性的イベント				
脳卒中	-42%	<0.001	-30%	<0.001
冠血管疾患	-14%	<0.01	-23%	<0.001

には限界があり、多くの患者は薬物療法の適応となる。降圧薬には多くの種類があるが、主に用いられるものは、Ca拮抗薬、ACE阻害薬、AII拮抗薬、利尿薬、 $\beta$ 遮断薬、 $\alpha$ 遮断薬である<sup>7)</sup>。他に、中枢性交感神経抑制薬や血管拡張薬も用いられる。

降圧薬は通常は少量から開始し、血圧値や副作用に注意しながら徐々に増やしていく。血圧の急激な低下は避け、数か月かけてコントロールすればよい。目標血圧値は140/90mmHg未満であるが、腎疾患や糖尿病を伴う場合にはより低くする(130/85 mmHg未満)。家庭血圧や24時間血圧はよい参考になるが、これらは一般に外来血圧より低いので、目標とする血圧値もやや低めとする。

降圧薬の選択にあたっては、各症例の病態を考慮して禁忌あるいは不適當なものを除外し、好適あるいは問題がない薬剤を選ぶようにする(表2)。長時間作用性の薬剤は、24時間の血圧コントロールと患者のコンプライアンスの点で優れている。最初に選択した降圧薬では不十分の場合には、①増量する、②他の群の薬剤に変更する、③他の群の薬剤を追加する、のいずれかにより血圧のコントロールに努める。単一の薬剤を大量に用いるより作用機序の異なる薬剤を少中等量で併用するほうが、降圧効果や副作用の点で好ましい。

## 3. 治療抵抗性高血圧

降圧治療によっても血圧がコントロールできない場合には、その原因を調べながら対策を立てる必要がある。3種類以上の降圧薬(利尿薬を含む)を用いても血圧のコントロールができないものを治療抵抗性高血圧という。その原因は様々であるが、患者、医師および高血圧自体のいずれかに問題があると考えられる。患者の問題としては、コンプライアンス不良で薬をきちんと飲まないことが最も多く、生活習慣が改善できないこともあげられる。医師の問題は薬の使い方が悪いことで、

表2 降圧薬の積極的な適応と禁忌 (文献7より)

	積極的な適応	禁忌
Ca拮抗薬	高齢者、狭心症、脳血管障害、糖尿病	心ブロック (ジルチアゼム)
ACE阻害薬	糖尿病、心不全、心筋梗塞、左室肥大、軽度の腎障害、脳血管障害、高齢者	妊娠、高カリウム血症 両側腎動脈狭窄
All受容体拮抗薬	ACE阻害薬と同様、特に咳でACE阻害薬が使用できない患者	妊娠、高カリウム血症 両側腎動脈狭窄
利尿薬	高齢者、心不全	痛風、高尿酸血症
$\beta$ 遮断薬	心筋梗塞後、狭心症、頻脈	喘息、心ブロック、末梢循環不全
$\alpha$ 遮断薬	脂質代謝異常、前立腺肥大、糖尿病	起立性低血圧

不適当な用量や組み合わせ、血圧を上げる薬の併用などである。高血圧自体の問題としては、著しい白衣現象や二次性高血圧などがあげられる。

#### 4. 新しいガイドライン

最近、米国および欧州より高血圧の診断や治療に関する新しいガイドラインが発表された。米国のものは、合同委員会の第7次報告 (JNC 7) である<sup>9)</sup>。後者は欧州高血圧学会 (ESH) と欧州心臓学会 (ESC) によるもので<sup>2)</sup>、世界保健機構と国際高血圧学会 (WHO/ISH) のガイドラインの改訂版と考えるとよいであろう。

JNC 7は、血圧の分類と管理について新しい概念と原則を導入している。すなわち、正常血圧は120/80mmHg未満であり、120-139/80-89mmHgを前高血圧とした。高血圧は140/90mmHg以上で、160/100mmHgを境としてステージ1と2に分け単純化している。生活習慣の修正は、正常血圧者にも奨励し、前高血圧と高血圧者はこれを行うとした。薬物療法に関しては、積極的適応を除いてはサイアザイド系利尿薬を第一選択薬として推奨している。また、ステージ2の高血圧には、初回からの併用療法も勧めている。

ESH-ESCのガイドラインは、血圧の分類については従来通り、至適 (120/80mmHg未満)、正常 (120-129/80-84mmHg)、正常高値 (130-139/85-89mmHg)、1度 (140-159/90-99mmHg)、2度 (160-179/100-109mmHg)、3度 (180/110mmHg以上) の高血圧および収縮期高血圧 (140以上/90未満) に分けている。降圧薬療法の主要な有用性は降圧それ自体によるので、主な降圧薬、すなわち利尿薬、 $\beta$ 遮断薬、Ca拮抗薬、ACE阻害薬、A II拮抗薬は開始および維持に適しているとしている。降圧薬の妥当な併用も提示している。

このように、新しい2つのガイドラインはかなり異なっている。日本のガイドラインの改定は今後の課題であるが、降圧薬の選択などについてはESH-ESCのものがJNC 7より受け入れやすいよう

に思われる。前高血圧の概念も高血圧予防の面からは評価できるが、JNC 7に従えば、高齢者で正常血圧の者は10%程しかいないことになるであろう。

### Ⅲ 生活習慣の改善

#### 1. 生活習慣改善の原則

生活習慣改善 (非薬物療法) は、高血圧の個別管理と集団管理の両者において重要である。生活習慣の改善は、食事や運動などにより血圧や他の心血管危険因子をコントロールするもので、高血圧の治療とともに予防にも大きな役割を有している。薬物治療との関係では、降圧薬治療に先だって開始し、治療中も継続することが推奨されている。

生活習慣改善についての日本高血圧学会によるガイドラインを表3に示す<sup>7)</sup>。肥満者における減量、食塩制限、アルコール制限、運動と、禁煙、および高脂血症者における飽和脂肪とコレステロール制限が基本となる。これらのうち前4者は降圧を、後2者は心血管リスクの軽減を主な目的とする。非薬物療法は有用であるが、降圧効果が比較的小さいことと、実行と継続が困難な点が限界となっている<sup>9)</sup>。

#### 2. 各種の生活習慣改善とその効果

##### ①食塩制限

食塩 (ナトリウム) の摂取と高血圧との関係はよく知られており、食塩制限は高血圧治療の基本として重要である。日本人の食塩摂取量は1日約13gであり、世界的にみてもまだ多い。高血圧管理のガイドラインでは、日本は7g以下、欧米は6g未満を勧めている。食塩制限の効果は個人差があるが、1gあたり約1mmHgの降圧が期待できる。われわれの血圧モニタリングによる検討では、降圧効果は24時間を通して認められた<sup>10)</sup>。また、食塩は血圧とは独立して心肥大や血管障害をもたらす、骨粗鬆症や腎結石、胃癌などにも関係している。

表3 生活習慣の修正項目 (文献7より)

1) 食塩制限7g/日(このうち調味料などとして添加する食塩は4g/日)以下。
2) 適正体重の維持*
3) アルコール制限; エタノールで男性は20~30g/日(日本酒 約1合)以下、女性は10~20g/日以下。
4) コレステロールや飽和脂肪酸の摂取を控える。
5) 運動療法(有酸素運動)**。
6) 禁煙。

\* 標準体重( $22 \times [\text{身長(m)}]^2$ )の+20%を超えない。  
\*\* 心血管病のない高血圧患者が対象。

これらの点からも食塩制限は重要と考えられる。

#### ②体重の減量

肥満度と血圧との間には密接な関係があり、肥満を伴う高血圧者においては減量が重要となる。肥満とくに内臓肥満は、代謝異常を伴うことが多く (metabolic syndrome)、心血管リスクが大きい。減量にはカロリー制限が主となるが、運動も組み合わせることが望ましい。減量の降圧効果は明らかであり、1kgあたり1-1.5mmHgの血圧低下が期待できる。減量の降圧効果も24時間を通して認められる<sup>11)</sup>。減量はまたインスリン感受性を改善し、糖・脂質代謝に好影響を及ぼすことから、心血管系リスク全体の軽減に有用性が大きい。

#### ③運動

運動不足は、高血圧に関係することが示されている。また、身体活動量が少ない者は、心血管疾患や死亡のリスクが高いことが認められている。運動は減量にも有効であるが、これとは独立した降圧効果が認められている。高血圧の管理のためには、ウォーキングやサイクリングのような比較的軽い好氣的運動を、定期的に (30-60分を週に数回) 行うことが勧められる。介入試験のメタアナリシスでは、運動の降圧効果は約5mmHgで、高血圧者ではより大きいことが示されている<sup>12)</sup>。運動はまた、体重の変化とは独立して糖・脂質代謝を改善する。

#### ④飲酒制限

アルコールと高血圧の関係もよく知られている。高血圧管理における飲酒については、1日30ml (日本酒1合、ビール大1本に相当) 以内、女性ではその半分が勧められている。観察的および介入的研究からは、アルコール10mlあたり血圧は約1mmHg変化する。しかし、アルコールと代謝産物は降圧作用も有している。われわれの研究では、アルコール制限により日中の血圧は下がったが、夜の血圧は逆に上昇し、24時間血圧は不変であった<sup>13)</sup>。アルコールは脳出血、不整脈、心肥大などの危険因子であるが、一方では動脈硬化を抑制し虚血性心臓病の予防に働く。アルコール摂取量と

循環器病死亡との間にはU型あるいはL型の関係が、全死亡との間にはJ型あるいはU型の関係が認められている<sup>14)</sup>。したがって、大量飲酒者にはアルコール制限が望ましいが、飲酒を禁止すべきではない。

#### ⑤禁煙

タバコは動脈硬化を促進し、虚血性心疾患の主要な危険因子となっている。喫煙者は非喫煙者に比し、循環器病、癌、全体の死亡率がそれぞれ1.5-2倍になることが示されている。また、禁煙はこれらのリスクを大幅に低下させる。すべてのガイドラインが、高血圧者に禁煙を強く勧めている。タバコと高血圧との関係は、疫学研究では認められていない。しかし、喫煙は血圧を急性に上昇させる。血圧モニタリングによる研究では、日中血圧は喫煙者が非喫煙者より高く、喫煙日は非喫煙日より高いことが認められている<sup>15)</sup>。体重増加に注意を要するが、禁煙により血圧低下も期待できる。

#### ⑥飽和脂肪とコレステロールの制限

高脂血症も虚血性心疾患の主要な危険因子であり、飽和脂肪とコレステロールの摂取制限は、高脂血症者における脂質代謝の改善のために重要である。血清総コレステロールおよびLDLコレステロールの低下には、飽和脂肪制限がコレステロール自体の制限より効果は大きい。トリグリセリドを低下させるには、脂質制限より糖質を主とするカロリー制限や運動が効果的である。HDLコレステロールは飲酒や運動により増加し、喫煙により減少する。

#### ⑦ミネラル摂取

カリウム、カルシウム、マグネシウムといったミネラルは、摂取不足と高血圧との関係が示唆されている。これらの補給効果を調べた研究結果は一致していないが、カリウムはメタアナリシスでも比較的大きな降圧が示されている<sup>16)</sup>。カルシウムとマグネシウムの降圧効果は小さい。われわれの血圧モニタリングによる研究でも、これらの摂取増加により有意な降圧が認められた<sup>17)~19)</sup>。した

がって、これらのミネラルは十分量を摂取することが勧められる。ただし、カリウムとマグネシウムは、腎不全を伴う場合には注意を要する。

#### ⑧その他の食事

食事や生活に関するその他のことは、高血圧の一般的な治療法としてはあまり認められていない。しかし、魚油や食物繊維の摂取による軽度の降圧が示されており、これらは脂質代謝などにも好影響を有している<sup>9)</sup>。また、疫学研究においては、蛋白質の摂取量と血圧値との間に負の相関が認められている。

#### ⑨食事全体の改善

高血圧の管理においては食事全体の改善も重要と考えられ、実際に有用性が示されている。例えば、米国の Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) 研究においては、果物と野菜および低脂肪の乳製品に富む食事 (DASH食) により、体重や食塩は変わらずとも血圧はかなり低下している<sup>20)</sup>。この食事はミネラルを豊富に含んであり、繊維や蛋白質も多い。DASH食は米国の新しいガイドラインにおいて推奨されている<sup>8)</sup>。

#### ⑩ストレス管理

持続するストレスや強いストレスは、高血圧や心血管事故の発症に関係する。また、仕事上のストレス (job strain) やストレスへの対応 (coping) も、高血圧との関連が示唆されている。ストレスマネジメントについては、リラクゼーションやメディテーション、バイオフィードバック、ヨガなどの方法があるが、高血圧患者に対する降圧効果は確実ではなく、あまり実施されていない<sup>9)</sup>。しかし、ストレスの多い生活はできるだけ避けることが望ましい。

### 3. 生活習慣改善の限界と問題点

食事や運動を中心とした生活習慣の改善は、血圧を下げ、他の心血管危険因子を是正し、副作用はほとんどなく、費用もかからない。したがって、高血圧の予防と治療のための個別および集団管理において強く推奨される。しかし、生活習慣改善には限界や問題点もある<sup>9)</sup>。

1つは、血圧への効果があまり大きくないことである。厳重な食塩制限や大幅な体重減少が得られれば別であるが、通常は各々の降圧効果は数 mmHg に過ぎず、それらを組み合わせても 10mmHg 程度であろう。したがって、生活習慣改善のみでは高血圧者において血圧の正常化は困難な場合が多い。

もう1つの、そしてもっと大きな問題は、実行と維持が難しいことである。高血圧の管理におけるコンプライアンス (遵守性) の点では、生活習

慣改善は薬物療法にはるかに劣っている。特に、食塩制限と減量という最も効果的なものが守れず、長続きしないことが多い。

さらに、生活習慣改善と予後に関する成績が乏しいこともあげられる。高血圧治療の目的である心血管疾患の予防と生命予後の改善に関しては、観察的な疫学研究の結果からは期待できるものの、介入研究による臨床的なエビデンスはほとんどない。

#### おわりに

高血圧は普遍的な疾患であるが、その病態は個人によって異なっている。したがって、高血圧の個別管理と集団管理は各々重要であるが、一方のみでは限界があり、補いあう必要がある。個別管理に関しては、個々の患者に対する生活習慣改善の適切な指導や薬物治療が主となり、集団管理については、種々の団体やメディアによる啓蒙や教育、検診による血圧測定、生活習慣改善の指導が主となろう。両者の効率的な運用は、高血圧の予防と治療および循環器病の予防に大きな意義を有しており、さらなる充実が望まれる。

(本論文の要旨は、第38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：シンポジウムⅡ「循環器病の集団管理と個別管理」において発表された)

#### 文 献

- 1) Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
- 2) Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
- 3) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2000; 356: 1955-1964.
- 4) The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.

- 5) Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
- 6) 又吉哲太郎、河野雄平. 降圧療法における日本人のエビデンス. *医薬ジャーナル*, 2003; 39: 2278-2284.
- 7) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン2000年版: 日本高血圧学会, 2000.
- 8) Chobanian AV, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
- 9) Kawano Y, Omae T. Lifestyle modifications in the management of hypertension: effects and limitations. *CVD Prevention* 1998; 1: 336-346.
- 10) Kawano Y, et al. Different effects of alcohol and salt on 24-hour blood pressure and heart rate in hypertensive patients. *Hypertens Res* 1996; 19: 255-261.
- 11) Minami J, et al. Acute and chronic effects of a hypocaloric diet on 24-hour blood pressure, heart rate and heart rate variability in mildly-to-moderately obese patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 1413-1427.
- 12) Fagard RH. The role of exercise in blood pressure control: supportive evidence. *J Hypertens* 1995; 13: 1223-1227.
- 13) Kawano Y, et al. Effects of alcohol restriction on 24-hour ambulatory blood pressure in Japanese men with hypertension. *Am J Med* 1998; 105: 307-311.
- 14) 河野雄平. アルコールと高血圧 (State of the art). *臨床高血圧*, 2000; 6: 138-152.
- 15) Verdecchia P, et al. Cigarette smoking, ambulatory blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 1209-1215.
- 16) Whelton PK, et al. Effects of oral potassium on blood pressure: meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 1997; 277: 1624-1632.
- 17) Kawano Y, et al. Effects of potassium supplementation on office, home, and 24-h blood pressure in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 1141-1146.
- 18) Kawano Y, et al. Calcium supplementation in patients with essential hypertension: assessment by office, home, and ambulatory blood pressure. *J Hypertens* 1998; 16: 1693-1699.
- 19) Kawano Y, et al. Effects of magnesium supplementation in hypertensive patients: assessment by office, home, and ambulatory blood pressures. *Hypertension* 1998; 32: 260-265.
- 20) Appel LJ, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997; 336: 1117-1124.



特集

わが国の降圧薬介入試験：関係者による解説、評価と展望

## 第2 JATE：高齢者高血圧に対する降圧薬治療の効果に関する調査研究 II\*

河野雄平\*\*

**Key Words :** hypertension, elderly, clinical trial, anti-hypertensive therapy, Ca antagonists

### はじめに

第2 JATE(高齢者高血圧に対する降圧薬治療の効果に関する調査研究 II : Japanese Trial on the Efficacy of Antihypertensive Treatment in the Elderly II)は, JATEの後に行われた高齢者高血圧を対象とした臨床試験である。JATEについては他項で詳述されるが, 対照群にプラセボを用いることなどの理由で十分な症例数が登録できなかった<sup>1)</sup>。第2 JATEはカルシウム(Ca)拮抗薬を基礎薬とする治療研究であり, 試験の実施を容易にするため対照群は設けられず, 降圧目標は参加医師の裁量に委ねられた。しかし, 頭部CTや quality of life(QOL)について評価するなどの特徴を有している。本研究はすでに終了し, 結果の概要は学会では発表されているが<sup>2)3)</sup>, まだ原著論文としては公表されていない。本稿では, 第2 JATEに関し, 研究の背景や目的, 方法, 結果の概要について述べていきたい。

### 研究の背景と目的

第2 JATEは, JATEの後を継いで1997年に開始された臨床試験である。当時は, 欧米においては高血圧治療の大規模臨床試験が多く報告されており, 高齢者高血圧についての知見も集積

されつつあった<sup>4)</sup>。しかし, 日本でもっとも多く用いられているCa拮抗薬についてのエビデンスは少なかった。一方, わが国においては, 大規模臨床試験の必要性は認識されていたが実績に乏しい状態であった<sup>5)</sup>。本研究の前身であるJATEは, 1992年に開始されたプラセボ対照無作為二重盲検試験であり, 高齢者高血圧におけるCa拮抗薬の効果を検討するものであったが, 登録症例数は目標に遠く及ばなかった<sup>1)</sup>。また, わが国では, 高血圧による心血管疾患は脳血管障害が多いという特徴がある。しかし, 治療前後に頭部CT検査を行い, 降圧レベルと脳血管性病変の関係を検討することは, まだ行われていなかった。

第2 JATE研究は, 高齢高血圧患者にCa拮抗薬による治療を外来で行い, 心血管合併症の発症, QOLおよび頭部CT所見に及ぼす影響を, 観察期血圧からの降圧度, 降圧レベルおよび血圧コントロール状態との関係で検討することを目的とするものである。この研究によって, 高血圧治療と無症候性病変を含む脳血管性障害の発症, 進展との関係が明らかとなり, わが国に即した高齢者における適正な降圧治療の指針となるべきデータが得られることが期待された。

### 研究方法

第2 JATE研究は, 80施設の参加による多施設共同のオープン試験である。循環器病研究振興

\* JATE 2 : Japanese Trial on the Efficacy of Antihypertensive Treatment in the Elderly II.

\*\* Yuhei KAWANO, M.D.: 国立循環器病センター高血圧腎臓内科(〒565-8565 吹田市藤白台5-7-1); Division of Hypertension and Nephrology, National Cardiovascular Center, Suita 565-8565, JAPAN

財団の助成によるもので、事務局は同財団内(国立循環器病センター内)に置かれた。研究組織は、研究代表者は国立循環器病センターの瀧下修一(後に尾前照雄に交代)、21名の中央委員および数名の調査登録管理者、統計解析委員、CT判読者を含むものであった。筆者は事務局に所属した。研究費は、武田薬品工業、バイエル薬品、三菱ウェルファーマの3社により支援された。

対象は、重篤な合併症を有しない65歳以上85歳未満の高血圧外来患者で、未治療あるいはCa拮抗薬以外の降圧薬により治療中で、観察期の血圧が収縮期160mmHg and/or 拡張期95mmHg以上を登録基準とした。拡張期血圧が110mmHg以上の者、重篤な臓器障害や重篤な他疾患を伴う者などは除外された。

観察期の調査の後、ニトレンジピン、マニジピン、ニソルジピン(後にニフェジピンCRが追加)のうち1剤を使用した降圧治療が開始された。各薬剤は原則として1日1回朝食後投与とし、降圧が不十分であれば原則として承認の最大用量まで増量された。治療目標は一律に定めず、主治医の考えに委ねられた。目標血圧に達しない場合は、ほかの降圧薬が追加された。投与期間は3年間とされた。

評価項目は、血圧および心拍数(1か月ごとに坐位で測定)、自覚症状、副作用、合併症、偶発症、臨床検査(胸部X線、心電図、尿、末梢血、血液生化学)、QOL、頭部CTであった。臨床検査とQOL調査は1年ごとに行われ、頭部CT検査は観察期および3年後に行われた。

エンドポイントは、①心血管系合併症の発症、②血圧コントロールが不良で中止が妥当と判断された場合、③その他の理由で中止が妥当と判断された場合、④死亡、とされた。

目標症例数は1,500例であり、症例登録期間は1997年8月から1999年6月までであった。追跡調査は2002年に終了した。

## 結果の概要

第2 JATE研究には、80施設より661症例が登録された。男性280例、女性381例で、平均年齢は72歳であった。441例が完了し、中止は78例、脱落130例(うち健在確認100例)、登録除外12例

であった。主な中止理由は偶発症、合併症、副作用で、主な脱落理由は転医、転居、来院せずであった。

血圧値は、観察期は $167 \pm 17 / 91 \pm 11$ mmHgで、1年後は $141 \pm 16 / 78 \pm 9$ mmHg、2年後は $139 \pm 15 / 77 \pm 10$ mmHg、3年後は $140 \pm 15 / 77 \pm 10$ mmHgとなった。

心血管系合併症は25例で、脳卒中13例(脳梗塞9例、脳出血2例、くも膜下出血2例)、心筋梗塞3例、心不全3例、腎不全2例、急死4例であった。心血管死亡は6例、全死亡は14例であった。

心血管系合併症を発症した者と発症しなかった者との間には、観察期の血圧には差がなく、脳卒中を発症した者は治療中の血圧が高い傾向にあった(1年後の収縮期血圧 $148$  vs.  $140$ mmHg)。また、頭部CTで3年後に変化がみられた者( $n=16$ )は、変化がなかった者( $n=416$ )に比較して、観察期および3年後の収縮期血圧が有意に高値であった( $175$  vs.  $167$ mmHgおよび $145$  vs.  $140$ mmHg)。

1年後のQOLの変化と血圧のコントロール状況についての解析では、収縮期血圧 $140$ mmHg未満のコントロール良好群では63%がQOLの改善を示した。収縮期血圧 $160$ mmHg以上のコントロール不良群ではその頻度は51%であり、中間群では58%であった。

## 考察と結論

第2 JATE研究は、高齢者高血圧におけるCa拮抗薬による降圧治療の効果を調べる介入研究であるが、オープンで対照群は設けられず降圧目標も担当医に委ねられており、観察的研究に近いといえよう。しかし、Ca拮抗薬を主とした降圧治療により、高齢高血圧患者の収縮期血圧は $140$ mmHg程度にコントロールされた。高齢の日本人におけるCa拮抗薬の優れた降圧効果を支持する成績であろう。

本研究における心血管イベントは25例と少なく、治療中の血圧レベルとの関係は明らかでなかった。しかし、脳卒中発症者の血圧は高値傾向を示し、脳卒中の発症はなかったが頭部CT上変化がみられた者の血圧は、そうでない者に比べて高値であった。最近のPROGRESS研究など

においても示されている<sup>30)</sup>、高齢者においても厳格な血圧コントロールが脳血管の障害予防に効果的と考えられる。

本研究では、患者のQOLは降圧治療により悪化することはなく、むしろ改善した。また、血圧がよくコントロールされた群のQOLの改善率は、コントロール不良の群より高い傾向を示した。これらのことは、Ca拮抗薬を基礎薬としての厳格な降圧治療は、高齢高血圧患者のQOLにも好影響を及ぼすことを示唆している。

第2 JATE研究における登録症例数は、JATE研究に比べると約2倍であったが、それでも目標の半分にも達しなかった。わが国における大規模臨床試験の実施の困難さと問題点は、JATEやほかの研究においても示されている<sup>31)</sup>。今後の臨床試験において、研究組織や費用を含めて研究体制を強化し、研究に参加する医師や患者さんの利得に配慮することが重要であろう。

結論として、第2 JATE研究では目標血圧値を一律に定めなかったが、Ca拮抗薬を主とした治療により、高齢高血圧患者の外来収縮期血圧は平均140mmHgにコントロールされた。また、脳血管の障害進展の予防とQOLの改善には、高齢者においても厳格な血圧コントロールが効果的であることが示唆された。

## 文 献

- 1) 瀧下修一, 河野雄平, 尾前照雄. 「高齢者高血圧に対する降圧療法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 2000; 16: 1363.
- 2) 河野雄平, 瀧下修一, 松岡博昭, ほか. 高齢者高血圧に対する降圧療法の効果に関する研究(第2 JATE研究)[会]. 第26回日本高血圧学会総会プログラム・抄録集. 東京: 日本高血圧学会; 2003. p. 47.
- 3) Kawano Y, Takishita S, Matsuoka H, et al. Japanese Trial on the Efficacy of Antihypertensive Treatment in the Elderly II (JATE II): principal results[abstract]. J Hypertens 2004; 22 Suppl 1: 149S.
- 4) Insua JT, Sacks HS, Lau TS, et al. Drug treatment of hypertension in the elderly: A meta-analysis. Ann Intern Med 1994; 121: 355-62.
- 5) 又吉哲太郎, 河野雄平. 降圧療法における日本人のエビデンス. 医薬ジャーナル 2003; 39: 2278-84.
- 6) PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033-41.

\* \* \*

隔月連載

第4回

Morning Hypertension  
Morning Hypertension

## 総論：早朝高血圧管理が 予後に及ぼす影響をみる

河野雄平

国立循環器病センター内科 高血圧・腎臓部門

### はじめに

早朝に血圧が上昇し心血管事故が多発することは、以前よりよく知られている。また、最近では早朝の血圧値や血圧上昇が、臓器障害や心血管予後に関連することが示され、早朝高血圧管理の重要性が唱えられている。早朝高血圧は外来や検診時の血圧が正常な場合にもしばしば認められ、最近注目されている仮面高血圧もこの形をとることが多い。

早朝高血圧のコントロールにより、心血管予後および生命予後が改善することが期待される。しかし、これを目的とした介入試験はきわめて少ない。それでも過去の降圧治療研究はその有効性を示唆しており、また少数の臨床試験が現在おこなわれている。本稿では、早朝高血圧管理が予後に及ぼす影響について概説し、展望を述べる。

### 1. 早朝高血圧と心血管障害

まず早朝に血圧が上昇し心血管事故が多発することや、早朝の血圧値や血圧上昇が臓器障害や心血管予後に関連することについて簡単に述べる。

#### 1) 血圧、心血管事故の日内変動

血圧の日内変動はよく知られている。朝の覚醒とともに

に血圧は急に上昇し、日中は高く、夜になると血圧はいくらか下がり、睡眠により大きく低下する。血圧の日内変動は交感神経活動の変動にほぼ一致しており、精神および身体活動によるところが大きいが、他の機序も関与している。

高血圧患者は、全体としては正常血圧者と同様の血圧日内変動を示し、正常血圧者とくらべると1日を通して高値を呈する。しかし、夜間降圧が減弱している者(non-dipper)や、朝の著しい血圧上昇(morning surge)を示す場合が少なくない<sup>1)</sup>。

脳卒中や心筋梗塞などの心血管事故の発症も、朝に多いことがよく知られている。これらは起床直後から3時間以内が最も多く、夜間は最も少ない。脳卒中についてのメタアナリシスでは、出血性、虚血性脳卒中のいずれも早朝に最も多い<sup>2)</sup>。心疾患に関しては、狭心症や心臓突然死も朝に多発する。

#### 2) 早朝高血圧と臓器障害、予後

早朝の心血管事故の発症には、交感神経系の活動亢進による血圧上昇の関与が考えられる。交感神経活動はまた、心拍数増加や不整脈、心筋虚血をもたらし、血小板凝集能を高めて血栓形成を促進するようにはたらく。

早朝高血圧と心血管事故との関連を調べた研究は意外に少ないが、Gosseら<sup>3)</sup>はベースラインの起床時収縮期血圧値が追跡期間中の心血管合併症に最も強く関係することを観察している(表1)。また最近、Karioら<sup>4)</sup>は血圧の

表 1. 追跡中に心血管合併症をおこした高血圧患者とおこさなかった高血圧患者のベースラインの臨床像

	心血管合併症なし	心血管合併症あり	p
人数	214	23	
男性/女性	140/74	20/3	0.04
年齢 (歳)	49±12	57±11	0.002
外来 SBP (mmHg)	159±18	169±17	0.008
外来 DBP (mmHg)	98±10	100±9	NS
24 時間 SBP (mmHg)	133±16	143±14	0.001
24 時間 DBP (mmHg)	87±10	91±9	NS
日中 SBP (mmHg)	138±16	149±15	0.002
日中 DBP (mmHg)	92±11	96±11	NS
夜間 SBP (mmHg)	121±17	129±14	0.03
夜間 DBP (mmHg)	78±12	80±10	NS
起床時 SBP (mmHg)	137±22	156±26	<0.001
起床時 DBP (mmHg)	95±15	100±15	NS
起床時 HR (bpm)	81±15	83±20	NS
自動血圧計装着時 SBP (mmHg)	152±20	160±24	NS
自動血圧計装着時 DBP (mmHg)	100±13	104±18	NS
体重 (kg)	73±14	73±10	NS
喫煙者 (%)	22%	30%	NS
高脂血症 (%)	13%	22%	NS
糖尿病 (%)	6%	9%	NS
LVM/H <sup>2.7</sup>	53±15	63±13	NS

SBP：収縮期血圧，DBP：拡張期血圧  
(Gosse P *et al*, 2001<sup>3)</sup>より引用)

morning surge が脳卒中の独立した危険因子であることを報告している。しかし、日内変動からみた場合にどの血圧が最も重要かは明らかではない。血圧の平均値に加えて、夜間降圧の減弱や夜間血圧の高値、血圧変動性の増大なども臓器障害や心血管リスクに関連することが報告されている。

早期高血圧は、未治療の者や治療中の患者において、しばしば認められる。とくに後者では降圧薬治療の結果として生じることがあり、注意を要する<sup>1)</sup>。外来や検診時の血圧が正常で24時間血圧や家庭血圧が高い仮面高血圧が最近注目されているが、早期高血圧を呈していることが多い。仮面高血圧は臓器障害を伴うことが多く、心血管予後が不良であることが報告されている<sup>5)6)</sup>。

## 2. 早期高血圧の管理と予後

早期高血圧が心血管リスクを高めるのであれば、そのコントロールにより予後の改善が期待できよう。しかし、この問題を検討した臨床試験は少なく、エビデンスは乏しい。

### 1) 過去の高血圧治療試験

早期高血圧管理が予後に及ぼす影響を調べることを目的とした臨床試験はきわめて少ない。しかし、多くの大規模臨床試験の結果からは、降圧薬による治療が心血管予後および生命予後を改善させることが明らかであり、緩和な降圧より厳格な降圧が、より効果的であることも示されている<sup>7)</sup>。これらは早期高血圧の管理を目的としたものではないが、早期を含めた高血圧管理の重要性を示唆している。

欧州の Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe) と中国の Syst-China (Systolic Hypertension in China) 研究は、高齢者の収縮期高血圧への Ca 拮抗薬の有用性を示したものであるが、これらの研究ではニトレンジピンがおもに夕刻に投与されている (大量の場合は朝夕)<sup>8)9)</sup>。これらの研究における降圧治療の予後改善効果は明らかであり (図 1)、使用薬剤の性質からみれば夜間から早朝の血圧コントロールが予後改善にはたらいた可能性が考えられる。

### 2) CONVINCENCE 試験

CONVINCE (Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points) 試験は、夜に服薬

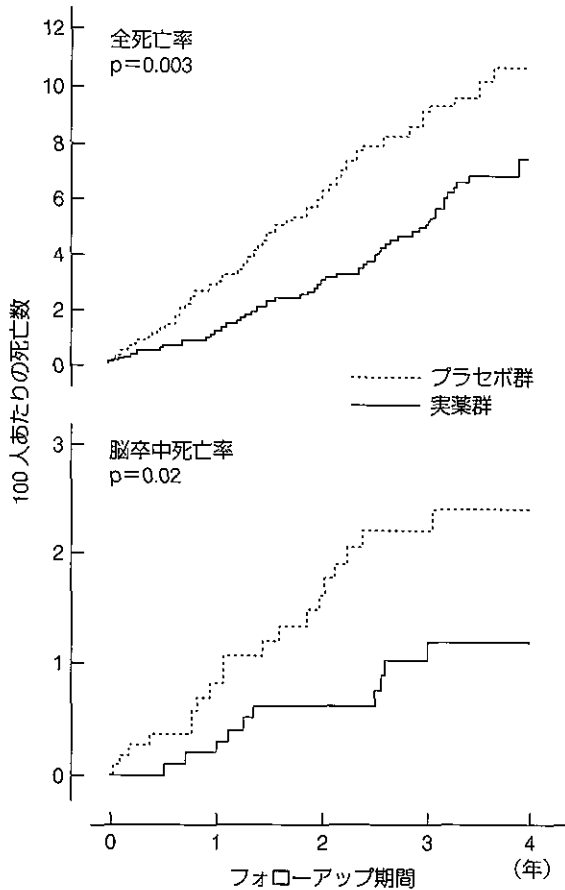


図 1. Syst-China 研究における実薬群とプラセボ群の全死亡率および脳卒中死亡率 (Liu L *et al.*, 1998<sup>9)</sup>より引用)

すれば早朝に降圧効果が最大となる Ca 拮抗薬ベラパミル製剤と  $\beta$  遮断薬アテノロールあるいは利尿薬ヒドロクロチアジドを比較した臨床試験である<sup>10)</sup>。これは CORE (controlled-onset slow-release) ベラパミルの心血管疾患予防効果が他剤と同等か否かを検討することを目的としているが、同時に早朝高血圧のコントロールの予後への効果もみた研究であり、心血管事故の発症時刻も調べている。大規模な試験であったが、残念ながらスポンサーの都合で予定より 2 年早く終了した。

この研究は国際的な多施設共同の無作為二重盲験試験であり、心血管危険因子を有する高血圧患者 16,602 人を対象としている。CORE ベラパミル群 (実薬を就寝前、プラセボを早朝服用) とアテノロールあるいはヒドロクロチアジド群 (実薬を早朝、プラセボを就寝前服用) に割り付けられ、血圧コントロールが不十分の場合には

他剤が追加された。主要評価項目は脳卒中、心筋梗塞の発症あるいは心血管死亡である。平均追跡期間は 3 年であった。

結果は、外来血圧は両群とも同等に低下した (CORE ベラパミル群 13.6/7.8 mmHg, 対照群 13.5/7.1 mmHg)。主要心血管イベントは CORE ベラパミル群 364 人、対照群 365 人で、同等であった (ハザード比: HR 1.02)。全死亡も有意差はなかった (HR 1.08)。心血管イベントの発症は両群とも午前中 (6~12 時) に最も多く、いずれの時間帯にも群間差はみられなかった (図 2)。

CONVINCE 試験の結果は、早朝血圧を目標とした降圧治療は通常の治療とくらべて予後改善効果が優れているわけではないことを示しているようにみえる。しかし、両群の実際の早朝血圧や 24 時間血圧は示されていない。利尿薬は長時間作用型で夜間から早朝の血圧にも効果的で、 $\beta$  遮断薬も早朝血圧を下げることから、両群の早朝血圧に差があったかどうか疑わしい。早朝高血圧管理の有用性については、更なる検討を要すると考えられる。

### 3) 進行中の介入試験

わが国で、早朝の家庭血圧を目標とする 2 つの無作為介入試験が現在おこなわれている。われわれ<sup>11)</sup>の HOSP (Hypertension Control Based On Home Systolic Pressure) 研究と、東北大学今井教授ら<sup>12)</sup>による HOMED-BP (Hypertension Objective Treatment based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure) 研究である。これらは早朝血圧への治療と他の治療法をくらべるものではないが、2 つの異なる降圧目標を検討するものであり、早朝高血圧の管理について重要な知見をもたらすことが期待される。2004 年の日本高血圧学会において、それぞれの中間結果が発表された<sup>13)14)</sup>。

HOSP 研究は、2000 年にパイロットスタディが開始され、2003 年にメインスタディが開始された。中高年の高血圧患者を対象として、朝の家庭収縮期血圧を 140 mmHg 未満 (130 以上) と 130 mmHg 未満の群に、また降圧薬を Ca 拮抗薬アムロジピン群と ARB ロサルタン群に割り付け、5 年間治療される。尿アルブミンを調べたサブスタディの 1 年後の結果は、尿アルブミン排泄量は厳格な降圧群では有意に減少し、緩和な降圧群では不変

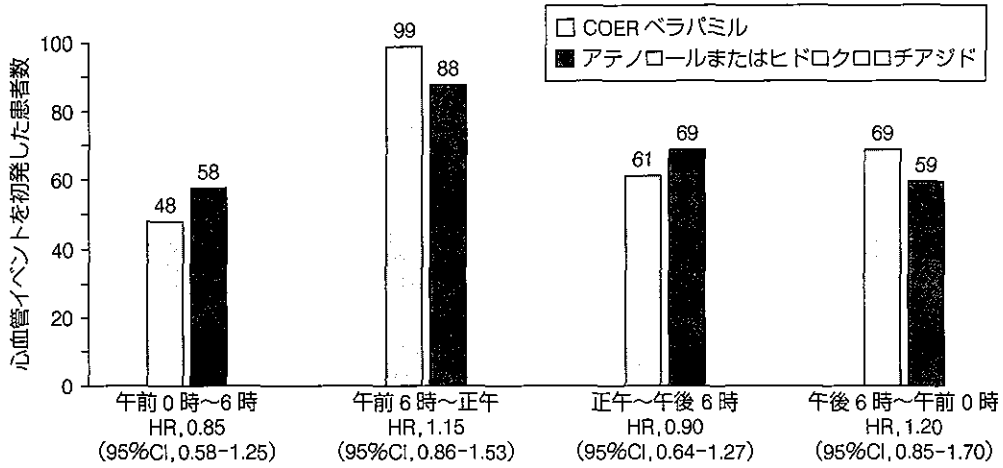


図 2. CONVINCe 試験における COER ベラパミル群とアテノロールまたはヒドロクロロチアジド群の時間別の心血管イベント (Black HR et al, 2003<sup>10)</sup>より引用)

表 2. HOSP サブスタディにおける朝の家庭血圧の降圧目標および降圧薬による各群の尿アルブミン排泄量の経過

	尿アルブミン排泄量 (mg/day)		
	治療前	3ヵ月後	1年後
降圧目標			
140 mmHg 未満	33±37	41±68	36±28
130 mmHg 未満	42±45	38±42	27±34*
降圧薬			
アムロジピン	40±43	36±35	31±25
ロサルタン	36±21	43±69	31±36

\* : p<0.05 vs 治療前 (河野雄平ほか, 2002<sup>11)</sup>より引用)

であった(表2)<sup>11)</sup>。パイロットスタディの3年後は、各群とも朝の家庭血圧は目標血圧を達成していた(131/81および126/80 mmHg)。メインスタディは目標症例数2,600人で、心血管イベントを主要評価項目として2006年3月まで症例登録が進められている<sup>13)</sup>。

HOMED-BP 研究は、2001年に開始された。中高年の高血圧患者を対象として、朝の家庭収縮期血圧を135 mmHg 未満(125以上)と125 mmHg 未満の群に、降圧薬をCa拮抗薬群、ACE阻害薬群、ARB群に割り付け、7年間治療される<sup>12)</sup>。目標症例数は9,000人であり、すでに2,700人以上が登録されている。1年後の血圧値は高値群133/79 mmHg、低値群132/80 mmHgであった<sup>14)</sup>。

【 おわりに 】

早朝血圧が高いことが心血管リスクを高めることは疑いなく、早朝血圧を含めた高血圧管理が心血管予後や生命予後を改善することも確実である。しかし、早朝血圧に目標をしばった降圧治療が一般的な高血圧治療より予後改善効果が優れているかどうかは、まだ明らかではない。今後の研究の進展を待ちたい。また、早朝血圧の目標をどのレベルに設定し管理すべきかも重要な問題である。現在進行中の臨床研究の結果が期待されるが、当面は家庭血圧の高血圧基準値である135/85 mmHgより低くなるようにコントロールすることがすすめられる。

文 献

- 1) 河野雄平ほか : 今月の治療 **11** : 453, 2003
- 2) Elliott WJ : *Stroke* **29** : 992, 1998
- 3) Gosse P *et al* : *J Hum Hypertens* **15** : 413, 2001
- 4) Kario K *et al* : *Circulation* **107** : 1401, 2003
- 5) Pickering TG : *Hypertension* **40** : 795, 2002
- 6) Bobrie G *et al* : *JAMA* **291** : 1342, 2004
- 7) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration : *Lancet* **362** : 1527, 2003
- 8) Staessen JA *et al* : *Lancet* **350** : 757, 1997
- 9) Liu L *et al* : *J Hypertens* **16** : 1823, 1998
- 10) Black HR *et al* : *JAMA* **289** : 2073, 2003
- 11) 河野雄平ほか : *Ther Res* **23** : 790, 2002
- 12) Fujiwara T *et al* : *Blood Press Monit* **7** : 77, 2002
- 13) 河野雄平ほか : 第 27 回日本高血圧学会プログラム・抄録集 : p. 52, 2004
- 14) 斎藤伸ほか : 第 27 回日本高血圧学会プログラム・抄録集 : p. 16, 2004



# Genetic analysis of 22 candidate genes for hypertension in the Japanese population

Naoharu Iwai, Naomi Tago, Naomi Yasui, Yoshihiro Kokubo, Nozomu Inamoto, Hitonobu Tomoike and Keisuke Shioji

**Objective** We performed association studies between 118 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) of 22 candidate genes (or gene family) and hypertension in a Japanese population.

**Design and participants** The study population consisted of 1880 subjects representing the general population in Japan, recruited from the Suita study. The candidate genes were selected based on their functions, including insulin resistance (*APM1*, *CD36*, *HSD11B1*), oxidative stress (*CYBA*, *GPX1*, *GSTMs*), steroid hormone (*ESR1*, *ESR2*, *HSD11B2*), renal functions (*PTGS2*, *KLK1*, *NPHS1*, *NPHS2*, *SGK*, *SLC12A1*, *PTGES*), and others related to cardiovascular physiology (*GJA4*, *NOS1*, *NTRK3*, *P2RX4*, *SPP1*, *ALDH2*).

**Results** Multiple logistic analyses, with age and body mass index as covariates, indicated that 13 SNPs (eight genes), six SNPs (four genes) and 11 SNPs (four genes) were associated with hypertension ( $P < 0.05$ ) in the total, male, and female populations, respectively. *PTGS2* seems to be a promising candidate gene for hypertension in men. *GSTM3* and *SLC12A1* seem to be promising candidate genes for hypertension in women. Especially, a polymorphism in *SLC12A1* was significantly associated with hypertension in women even after correction by the Bonferroni method (corrected  $P = 0.0236$ ). Multiple logistic

analyses, with age and body mass index as covariates, indicated that the prevalence of hypertension in females was significantly higher in subjects with the CC genotype than in those with the TT + TC genotypes ( $P < 0.0001$ , odds ratio = 1.967, 95% confidence interval = 1.430–2.712).

**Conclusion** Although the present results should be replicated in other study populations for confirmation, the present results suggest that *SLC12A1* may contribute to hypertension in Japanese women. *J Hypertens* 22: 1126–1126 © 2004 Lippincott Williams & Wilkins.

Journal of Hypertension 2004, 22:1119–1126

**Keywords:** genetics, hypertension, single-nucleotide polymorphism, epidemiology

National Cardiovascular Center, Suita, Osaka, Japan.

**Sponsorship:** This study was supported by the Program for the Promotion of Fundamental Studies in Health Science of the Organization for Pharmaceutical Safety and Research of Japan.

Correspondence and requests for reprints to Naoharu Iwai, MD, Research Institute, National Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishirodai, Suita, Osaka 565-8565, Japan.  
Tel: +81 6 6833 5012; fax: +81 6 6835 2088; e-mail: iwai@ri.ncvc.go.jp

Received 18 November 2003 Revised 28 January 2004  
Accepted 26 February 2004

See editorial commentary page 1081

## Introduction

Interactions between genetic and environmental factors are thought to play key roles in the pathogenesis of hypertension. The use of association studies in large epidemiological cohorts with a large number of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) throughout a single gene or throughout the entire genome is expected to be a new strategy for identifying genes that contribute to hypertension [1,2].

However, recent genome-wide linkage scans for hypertension have found limited evidence of genes that determined hypertension [3,4]. This genome-wide scan strategy is largely dependent on the assumption that common diseases are explained by a combination of common disease alleles. In the current debate about alleles for common diseases, such as hypertension and diabetes, there are two extreme hypotheses: the common disease/common allele hypothesis and the com-

mon disease/rare allele hypothesis [5,6]. The failure of the genome-wide scan strategy seems to support the common disease/rare allele hypothesis [7].

On the other hand, we have confirmed that the *ALDH2* genotype significantly influenced the blood pressure level in Japanese men by influencing alcohol intake [8]. The rare allele frequency of *ALDH2* is about 0.3, and this may be an example of the common disease/common allele hypothesis. It is possible that the blood pressure level is influenced mainly by a large number of younger and more population-specific alleles. We think it is still worth pursuing the candidate gene approach based on the common disease/common allele hypothesis in Japanese, who comprise a relatively homogeneous population.

Another possible reason for the failure of genome-wide scans for hypertension may be a lack of statistical

power. The odds for hypertension alleles might be less than expected, and the number of subjects needed for clear detection of an association might be much greater than expected. If so, just a single study that considers even several thousand subjects might not be enough to give a firm conclusion and, as advocated by several researchers, meta-analyses might be required [9].

Moreover, the recent development of high-throughput technology in genotyping enables us to determine hundreds of SNP genotypes in thousands of subjects in a reasonable time, and has led to the problem of multiple testing. Since Bonferroni correction seems to be impractical, we should alternatively perform repeated testing in other study populations. Thus, any single study that considers just a few thousand subjects may not be enough for a clear conclusion and should be viewed as providing only tentative results.

In the present study, we performed association studies between 118 SNPs of 22 candidate genes (or gene family) and hypertension. We found that several SNPs were significantly associated with hypertension ( $P < 0.05$ ), and one SNP in SLC12A1 was significantly associated with hypertension in females even after Bonferroni correction. We hope the present results may be useful in other genetic epidemiological studies on hypertension.

## Materials and methods

### Study population

The selection criteria and design of the Suita Study have been described previously [10,11]. The sample consisted of 14 200 men and women (30–79 years of age), stratified by gender and 10-year age groups, who had been randomly selected from the municipal population registry. They were all invited, by letter, to attend regular cycles of follow-up examination (every 2 years). We routinely check up 10–15 participants per day. DNA from leukocytes was collected from participants who visited the National Cardiovascular Center between April 2002 and February 2003. All of the participants were Japanese, and only those who gave written informed consent for genetic analyses of cardiovascular diseases were included. The genotype was

determined in 1880 consecutive participants. The ethics committee of the National Cardiovascular Center approved the study protocol.

Blood pressure was measured after 10 min of rest in a sitting position. Systolic blood pressure and diastolic blood pressure values were the means of the two physician-obtained measurements (recorded > 3 min apart). Physicians obtained detailed personal medical information (past history, present illness, medication, etc.) directly from the participants of the Suita Study.

The characteristics of the subjects analyzed in the present study are summarized in Table 1. The diagnosis of hypertension was based on blood pressure measurement (systolic blood pressure  $\geq 140$  mmHg or diastolic blood pressure  $\geq 90$  mmHg), the current use of antihypertensive medication, or the diagnosis of family doctors.

### Selection of candidate genes and polymorphisms

The selection of candidate genes was based on their physiological functions, as summarized in Table 2 [12–37]. Polymorphisms of the 11 genes were selected from the JSNP database [38] (<http://snp.ims.u-tokyo.ac.jp/>). We tried to select polymorphisms to cover an entire gene at an even spacing of 10–20 kb. We screened for polymorphisms of the genes indicated in bold in Table 2 (11 genes) by sequencing the promoter and all of the exons in 48–96 subjects. We identified 125 polymorphisms in these 11 genes. The sequence and polymorphisms data are available upon request. The sequences of polymorphisms genotyped in the present study but not described in the JSNP and NCBI databases are presented in Table 3.

In a single gene, the degree of linkage disequilibrium among SNPs with frequency > 0.15 was calculated using the SNPalyze statistical analysis package (Dynamcom, Yokohama, Kanagawa, Japan). When the  $R$ -square value of linkage disequilibrium was more than 0.25, the SNPs were categorized into a single group. At least one representative SNP from each group was included in the genotyping. Generally, rare SNPs (< 0.15) were not included in the analysis, except for missense, promoter,

Table 1 Characteristics of the study population

	Male	Female	<i>P</i>
<i>n</i>	867	1013	
Age (years)	66.31 (11.05)	63.33 (11.02)	< 0.0001
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	23.22 (0.10)	22.30 (0.10)	< 0.0001
Systolic blood pressure (mmHg)	134.8 (19.4)	128.1 (19.7)	< 0.0001
Diastolic blood pressure (mmHg)	79.7 (10.7)	76.6 (9.8)	< 0.0001
Prevalence of hypertension (%)	45.9	37.2	< 0.0001
Prevalence of antihypertensive treatment (%)	27.3	22.7	0.0207
Prevalence of subjects with myocardial infarction (%)	2.1	0.5	0.0016
Prevalence of subjects with cerebrovascular accident (%)	3.6	1.4	0.0018

\*Data presented as mean (standard deviation).

Table 2 Gene functions for candidate genes

Function	Gene	Reference
Insulin resistance	APM1 (adiponectin)	[12]
	CD36	[13]
	HSD11B1	[14]
Oxidative stress	<b>CYBA</b> (p22-PHOX)	[15]
	GPX1 (glutathione peroxidase 1)	[16,17]
	<b>GSTMs</b> (glutathione S-transferase)	[16,18]
Steroid	<b>ESR1</b> (estrogen receptor alpha)	[19]
	<b>ESR2</b> (estrogen receptor beta)	[20,21]
	HSD11B2	[22]
Renal functions	<b>PTGS2</b> (cyclooxygenase2)	[23]
	KLK1 (kallikrein 1)	[24]
	NPHS1 ( <i>nephrin</i> )	[25]
	NPHS2 (podocin)	[26]
	<b>SGK1</b>	[27]
	<b>SLC12A1</b> (NKCC2)	[28]
	<b>PTGES</b>	[29]
Miscellaneous	<b>GJA4</b> (connexin37)	[30,31]
	NOS1	[32]
	NTRK3	[33]
	<b>P2RX4</b>	[34]
	<b>SPP1</b> (osteopontin)	[35,36]
	ALDH2	[37]

Polymorphisms in the genes in bold were screened by sequencing.

or possibly functional mutations. We determined the genotypes of 118 SNPs of the 22 candidate genes in 1880 subjects. Polymorphisms were determined by the TaqMan method. The number of undetermined samples due to experimental error was less than 30 (1.6%). The details of primers and probes will be provided on request.

#### Statistical analysis

Values are expressed as mean  $\pm$  standard deviation. All statistical analyses were performed with the JMP statistical analysis package (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina, USA). Multiple logistic (presence or

absence of hypertension) and regression (blood pressure value) analyses were performed to assess the contribution of each genotype to hypertension, with age and body mass index (BMI) as covariates. We included BMI as a covariate because our preliminary assessment indicated that none of the genotypes seemed to influence blood pressure levels by affecting BMI levels. The systolic blood pressure and diastolic blood pressure values of subjects with antihypertensive medication were corrected by simply adding 10 or 5 mmHg, respectively, as advocated by Cui *et al.* [39]. To prevent false-positives caused by multiple testing, the *P* value was corrected by the Bonferroni method. Statistical power was calculated by the Sample Power software package (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

#### Results

Tables 4 and 5 summarize the results of the association study. The SNP-ID indicates the SNP identification number in the JSNP database [38] (<http://snp.ims.u-tokyo.ac.jp/>) or the NCBI database. If the polymorphisms are not described in these databases, the sequences around the SNP are presented in Table 3. We determined the genotypes of 118 SNPs of the 22 candidate genes in 1880 subjects.

We performed multiple logistic analyses with age and BMI as covariates. We observed significant associations ( $P < 0.05$ ) in 13 SNPs of eight genes (*APM1*, *PTGS2*, *CYBA*, *GSTMs*, *NOS1*, *SLC12A1*, *PTGES*, *ALDH2*) in the total population, in six SNPs of four genes (*APM1*, *PTGS2*, *NPHS1*, *ALDH2*) in the male population, and in 11 SNPs of four genes (*GSTMs*, *NOS1*, *SLC12A1*, *PTGES*) in the female population. The *ALDH2* genotype appeared to affect blood pressure levels in men in

Table 3 Sequences of the polymorphisms not described in the database

SNP number <sup>a</sup>	Gene	Region	Sequence
14	CYBA	5' region	atggggaataaaccagcatt[g/a]ctgctcggcctccgcgt
15		5' region	tctgagtaccctggcacc[t/c]tcaggagtcocagggtgcc
16		Exon 4(H > Y)	cctccccaggggacagaag[t/c]acatgaccgctggggaag
17	ESR1	Exon 6(A > V)	cggtctagtgtcgggtc[a/g]tttcctgatttctcatt
19		Intron 5	caaattcacagaaagctaag[g/a]ataacttctgtacagatt
23	ESR2	5' region	catctttggagcctgtctc[a/g]ttacctgggaacctatct
25		5' region	aacgogaaggcctccag[t/c]gacctcttgagagctgagaa
26	GJA4	Intron 4	tgtggtgagtgcttcc[c/t]ttctattgaatggcct
28		Exon 8(A > V)	tgacagcagccggagctgg[c/t]tcacttgctgaacgctgga
30	SGK	5' region	caaggagtccatgggaattg[c/t]taattggcctctgattgtg
95		5' region	tggtaactgtaactgcccg[t/c]tccggccagctgcctg
98	SLC12A1	5' region	gctactcagacaactggaa[t/c]cacttaaatcgtttctata
99		Exon 4b(G > C)	gtcttgggtgattatcatc[c/g]gcttagcctgacagtgact
100	PTGES	Intron 6	tcaaaatgatattatcaac[a/t]gtggctggtcaggtcctgaa
101		Exon 9'	ggttttgagggatgaacagg[a/g]gttgcgacaggacaaga
104	PTGES	Exon 17.1(A > V)	ggagatgaacagtggcatgg[c/t]qaaaaaacagg[c/t]ctggctt
108		Exon 17.2(A > V)	tggcatgg[c/t]gaaaaaacagg[c/t]ctggcttataagaacaaa
107	PTGES	Intron 21	ctccatttagataactc[a/t]ttgtgtcataaattattct
109		3' region	gatatgcaaacctctggaga[g/t]gatcctaccagattotacat
110	PTGES	5' region	ctgaagatcagttgatagg[t/a]cttctggggagatctgtga
111		5' region	ggatagcaagtgatgctca[g/a]gaagtcagtgagccactgtg
112	SPP1	5' region	aggctgagtgtggggcgca[t/c]ggcgtgttctcatgccac
113		Exon 2	ataaaagcagagacaggggg[g/a]cctttcatggtgagctacc
115	SPP1	5' region	gtaaaaggacagaggcaagtt[t/c]tctgaactcctgaggctt

Table 4 Associations between single-nucleotide polymorphisms (SNPs) and hypertension

SNP number	Gene	Region	SNP identification	MIAF	Total	Male	Female
1	APM1	5' region	IMS-JST118935	0.4757	0.1678	0.8658	0.1298
2		5' region	IMS-JST046297	0.4663	0.4888	0.9853	0.3781
3		Intron 1	IMS-JST013728	0.2700	0.6051	0.5559	0.3983
4		Intron 1	IMS-JST129672	0.2899	0.0286	0.0010	0.4333
5	CD36	5' region	IMS-JST005702	0.2908	0.8586	0.9800	0.5972
6		Exon 3(P > S)	IMS-JST119289	0.0391	0.3938	0.9479	0.2803
7		Intron 4	IMS-JST088751	0.2071	0.1928	0.2112	0.2479
8		Intron 7	IMS-JST166447	0.4318	0.3157	0.3659	0.7371
9		Intron 9	IMS-JST184511	0.1636	0.9527	0.7744	0.9048
10	PTGS2	5' region	rs689466	0.4490	0.0100	0.0225	0.1894
11		5' region	rs4987005	0.0163	0.0669	0.0297	0.6340
12		Intron 6	rs20431	0.0173	0.0508	0.0250	0.6386
13		Exon 10(G > R)	rs3218625	0.0143	0.1894	0.0796	0.8317
14	CYBA	5' region	gcatt[g/a]ctgcc	0.4569	0.2414	0.4197	0.5102
15		5' region	cacct[c/g]tcaagg	0.2543	0.7713	0.8325	0.2820
16		Exon 4(H > Y)	agaag[t/c]acatg	0.0861	0.0388	0.1111	0.1590
17		Exon 6(A > V)	gggtc[a/g]tttcc	0.1709	0.2647	0.7147	0.1414
18	ESR1	Exon 1	rs2077647	0.3973	0.2810	0.3706	0.5837
19		Intron 5	ctaag[g/a]ataac	0.2723	0.1361	0.5365	0.1422
20		Intron 6	rs2207396	0.1833	0.5752	0.6552	0.6206
21		Intron 6	rs974276	0.3174	0.6657	0.9274	0.5322
22		Exon 8	rs2228480	0.1598	0.5641	0.2420	0.4508
23	ESR2	5' region	ttctc[a/g]ttacc	0.0040	0.6038	0.8164	0.3677
24		5' region	rs1271572	0.3951	0.8373	0.8494	0.5775
25		5' region	cccag[t/c]gacct	0.0707	0.9105	0.9455	0.5383
26		Intron 4	cttcc[c/t]ttctt	0.0676	0.1458	0.5673	0.2649
27		Exon 6	rs1256049	0.2859	0.6447	0.6674	0.7753
28		Exon 8(A > V)	gctgg[c/t]tcact	0.0040	0.8656	0.2664	0.4598
29		Intron 8	rs944650	0.3535	0.2212	0.2979	0.5853
30	GJA4	5' region	aattg[c/t]ttaat	0.0784	0.5993	0.1555	0.3101
31		Exon 1	IMS-JST084084	0.0392	0.4192	0.8472	0.3744
32		Exon 2(P > S)	rs1764391	0.0392	0.8027	0.9137	0.9074
33		Exon 2	IMS-JST084085	0.2465	0.4616	0.2126	0.9285
34		Exon 2	IMS-JST084087	0.4922	0.5470	0.4609	0.8040
35		Exon 2	IMS-JST084089	0.0675	0.8453	0.8079	0.8946
36		3' UTR	IMS-JST181134	0.3159	0.5127	0.8310	0.2432
37	GPX1	5' region	rs3811699	0.0659	0.4431	0.1543	0.9011
38		3' UTR	rs1050614	0.0607	0.3619	0.2330	0.6698
39	GSTM5	GSTM2	IMS-JST009839	0.2534	0.6062	0.6633	0.7436
40		GSTM2	ssj0002173	0.2106	0.5252	0.5042	0.8002
41		GSTM1	ssj0002162	0.0171	0.6937	0.7608	0.7656
42		GSTM5	IMS-JST107445	0.3031	0.0936	0.7949	0.0522
43		GSTM5	IMS-JST051979	0.3092	0.0635	0.6336	0.0425
44		GSTM5	IMS-JST123133	0.0171	0.9372	0.8146	0.8098
45		GSTM3(I > V)	rs7483	0.2336	0.0145	0.5206	0.0094
46		GSTM3	ssj0004679	0.0803	0.5347	0.6759	0.2162
47		GSTM3	rs4970777	0.1808	0.1850	0.4892	0.1974
48		GSTM3	rs4970737	0.3030	0.0092	0.3869	0.0063
49		GSTM3	IMS-JST030783	0.2988	0.1031	0.5882	0.1329
50	HSD11B1	5' region	IMS-JST106455	0.3091	0.3975	0.1451	0.0919
51		Intron 3	IMS-JST017378	0.4883	0.8315	0.7118	0.3588
52		3' region	IMS-JST119354	0.1517	0.1049	0.0518	0.9412
53	HSD11B2	5' region	IMS-JST066125	0.0431	0.7035	0.8597	0.4278
54		5' region	IMS-JST141629	0.0230	0.9417	0.7118	0.9076
55		3' region	IMS-JST026559	0.0067	0.6197	0.9149	0.4747
56		3' region	IMS-JST095004	0.0966	0.7024	0.1532	0.4411
57	KLK1	5' region	IMS-JST096981	0.2993	0.2143	0.0974	0.4764
58		5' region	IMS-JST096980	0.4115	0.3145	0.5122	0.3937
59		Exon 3(K > E)	IMS-JST179917	0.5000	0.4179	0.4582	0.7785
60		Exon 4	IMS-JST179923	0.2104	0.1876	0.6797	0.1727
61	NOS1	Intron 1	IMS-JST138598	0.4103	0.3265	0.2771	0.6057
62		Exon 2	IMS-JST092495	0.0111	0.7115	0.7488	0.7506
63		Intron 2	IMS-JST138590	0.1059	0.2894	0.1066	0.4500
64		Intron 9	IMS-JST046030	0.2165	0.1796	0.3236	0.2542
65		Intron 11	IMS-JST092494	0.3813	0.7765	0.4384	0.0560
66		Exon 18(H > E)	IMS-JST044454	0.4745	0.0845	0.3591	0.0918
67		Intron 21	IMS-JST092492	0.4495	0.0351	0.6571	0.0207
68		Exon 22(D > E)	IMS-JST092489	0.3343	0.2898	0.2769	0.2173
69		Intron 26	IMS-JST067032	0.0950	0.0851	0.1808	0.4326
70		Exon 29	IMS-JST092487	0.3468	0.1891	0.3431	0.0397
71		Exon 29	IMS-JST092488	0.1577	0.1713	0.5560	0.2463
72	NTRK3	Intron 2	IMS-JST060131	0.1051	0.1434	0.0536	0.1955
73		Intron 5	IMS-JST003765	0.4882	0.0896	0.3267	0.2779
74		Intron 7	IMS-JST027105	0.3334	0.3105	0.2451	0.9008