

炎症候群, 心筋炎, 下肢静脈瘤, 血栓後症候群があり, 代謝内分泌疾患として, 甲状腺機能低下症, 副腎皮質不全, 副腎性器症候群, 高ブラジキニン血症などがある。特に, 二次性全身性動脈性高血圧では, 血圧が通常の恒常性維持機構では調節されていないので, 直立姿勢をとると起立効果 (orthostasis) が出やすい場合が多い。これは褐色細胞腫の患者において顕著であり, ほかに原発性アルドステロン症の症例でも散見される。これらの患者では奇異なことに背臥位では高血圧を呈しても起立性低血圧症を来すのである。このような褐色細胞腫にみる臨床症状の大部分は過剰なカテコールアミンによるが, その生理作用がきわめて多様なために本症の臨床症状も多彩となる。

さらに感染症や中毒症, 慢性の脱水症や出血, 貧血, 低蛋白血症といった循環血液量減少が原因となる二次性低血圧や, 降圧薬, 向精神薬, 抗パーキンソン病薬や中枢神経抑制薬など薬物による二次性低血圧が知られている。起立性低血圧は, Head-up Tilting test や外来の診察室での起立試験 (Shellong test) で簡単に確かめることが出来るが, 注意すべきは坐位の血圧が正常血圧, 低血圧, 高血圧すべての人に起こることである。

3. 低血圧の日常生活管理

近年, 入浴時の低血圧が注目され, その頻度も増加し, 入浴中の突然死の原因に大きく関与しているといわれている。これは, 脱衣行為によって急激に血圧が上昇することに引き続いて, 入浴行為によって血圧が低下し, しかもこの血圧変動が短時間に生じて, その結果, 脳虚血発作事故を引き起こすことが一因と考えられており, 特に冬期に集中しやすい。一番風呂を避けて, 湯温をあまり高温にせずに脱衣所や風呂場内の室温は上げておくことが望ましい。長時間の直立状態の継続や恐怖に直面した場面では, 自律神経や液性因子を介して末梢神経が急に拡張して, 血圧が低下し徐脈を生じたり, 嘔気や冷汗や顔面蒼白等を認めるケースは, 特に血管緊張低下性失神と診断されるが, この場合には, 感情ストレスや疲労や不眠などの誘発因子の排除に努める。また, ネクタイなどによる強い頸部の圧迫行為も避ける。食事内容では炭水化物や糖分の過度の摂取は, 食後に低血圧発作を増強させる (食後低血圧) ため控えて, 蛋白質を多く摂るべきであり, カフェインは逆に低血圧を改善する作用があるため, 食後のコーヒー摂取は有用であるが, 血管拡張を引き起こすアルコールは避けるべきである。

4. 起立性低血圧の病態と鑑別診断

立位時には, 血圧維持調節にかかわる要素として,

圧受容器反射や骨格筋ポンプや循環システムがある。通常 (1G の重力下) では起立行為により実際に最大 700ml もの胸腔内静脈血液が, 急激な下方変位を生じて両下肢にうっ滞して, 心臓への静脈還流量が減少し, 血圧が低下し心拍出量が減少するが, 正常ではこれを補正するために頸動脈洞の圧受容体等を介しての反射が速やかに作動して, 副交感神経活動が抑制されて逆に交感神経活動が亢進して骨格筋床, 内臓および腎臓の血管収縮が生じ, その結果, 心拍数, 心収縮力さらに血管抵抗が増加するため, 血圧は低下することなく維持される。また, レニン-アンジオテンシン系の賦活化やバソプレッシンの増加, 心房性利尿ペプチドの減少といった体液性調節因子も参画する。

一方, 骨格筋ポンプ作用によって, 直立位から一歩踏み出すことで踝部静脈圧を約 1/2 に減少させる効果をもたらす。その結果, 静脈還流を増加させるように作動するが, これら一連の反応で何らかの障害が発生すると起立性低血圧が生じて, 脳血流の低下に伴って失神を認める場合がある。

また, 循環システム自体の問題点は, 心ポンプ作用, 循環血流量および血管系の 3 点に分けて考える。これらの障害要因として, 不整脈, 弁膜症や心筋炎に合併した心ポンプ作用不全, 出血, 下痢, 嘔吐, 内分泌疾患に伴う循環血液量の減少や薬物による循環血液量減少, さらに, 温熱環境, アルコールや薬物による血管拡張, さらに妊娠後期や静脈瘤による静脈系の異常などがある。また, ADL が低下し, 長期臥床状態が持続した場合や脱水症状で失神が誘発されやすい。さらに, 多数の末梢神経障害 (糖尿病性, アルコール性, アミロイドニューロパチーなど), Shy-Drager (シャイ・ドレーガー) 症候群に代表される原発性自律神経不全症, 圧受容器反射弓の中樞病変として, 脳幹腫瘍や延髄脊髄空洞症が原因で失神が起こることもある。

以上, まとめると起立性低血圧の存在が確認されれば, 大きく神経原性か非神経原性の起立性低血圧かをまず鑑別診断する。前者であれば, さらに中枢性か, 末梢性 (広汎性か) を念頭に慎重に診断を進めていく。中枢性では腫瘍や奇形や血管障害といった脳幹部病変あるいは脊髄空洞症を考え, 末梢性では糖尿病, アミロイドニューロパチー, ギラン・バレー症候群, acute autonomic neuropathy, acute pandysautonomia, 交感神経節ブロックやシャイ・ドレーガー症候群およびパーキンソン病等の広汎性疾患を鑑別する。後者の非神経原性起立性低血圧では, さらに前述した循環システム自体の障害か, 末梢血管床の問題か, あるいは骨格筋のポンプ機能不全なのか, または降圧薬や向精神薬などの薬剤の副作用かを順次鑑別していく。

5. 高齢者の失神発作

他のどの年齢層よりも、高齢者では失神発作は高率である。急に起き上がったたり、立ち上がった時に起きやすい。ことに、男性では夜間の排尿時に意識障害発作を起こしやすく、数秒～数十秒後に自然に意識は回復するが、これは起立性低血圧が原因である場合と、迷走神経反射が亢進し過ぎることが原因である場合が考えられる。排尿前に発作が起きれば起立性低血圧、排尿直後に起きれば排尿失神と診断する。低血圧発作時に徐脈を認めたときは迷走神経反射が関与し、頻脈になっていけば、脱水や hypovolemia が関与している。ほかに高齢者の失神発作を起こす原因として、低血糖、発作性心房細動、発作性頻拍症、洞不全症候群、完全房室ブロック、大動脈弁狭窄、一過性脳虚血、過換気症候群等がある。

6. 起立性低血圧を合併した高血圧例

高齢者あるいは収縮期高血圧症例における起立性低血圧の頻度は高い。特に高齢者の高血圧患者で、比較的高頻度のものに、この起立性低血圧のほかに入浴時低血圧や食後低血圧が注目されている。実際に外来で、ふらつき、失神、転倒といった血圧低下を示唆する症状を訴えるケースが多い。高齢者の転倒事故による骨折や硬膜下血腫は寝たきり状態となる最大の要因となるため、いかなる状況で転倒が生じたかを詳細に把握する必要がある。Systolic Hypertension in the Elderly Program に参加した、健康な老年男女において、座位から起立1分後に10.4%で、3分後には12.0%の割合で低血圧がみられ、全体では17.3%が、起立1分後、3分後のいずれかあるいは両方で低血圧を呈した¹⁾。これは、臥位から起立させた場合には、さらに起立性低血圧の頻度が高くなることを予想させる。正常な生理的加齢は、起立性低血圧を惹起するさまざまな要因と関連がある。すなわち、加齢に従って心拍出量は低下し、高血圧を合併するとさらに低下する。老年人に60度の角度の体位ストレスを受動的にかけると、収縮後期容量を低下させる能力が正常に作動しないため、1回拍出量や心拍出量はさらに低下することになる。加齢に伴い収縮期血圧は上昇し、拡張期血圧はむしろ低下している場合が多く、脈圧が増大する。最近の疫学調査結果からも、高齢者の収縮期高血圧、脈圧の増大の各々が、心血管疾患の独立した危険因子であることが明らかとなっている。この収縮期血圧の上昇は、大血管の伸展性(コンプライアンス)の低下、つまり Windkessel 機能の低下および反射波の亢進が重畳して生じるが、これは血管そのものの硬さを意味する。これらの加齢に伴う生理的な変化は、体液量や心

血管系の調節能力を減少させる原因が加わると、老年人ではさらに起立性低血圧を起こしやすくなる。実際に、食後では腹部血管床に血流が集中するために、食後の起立性低血圧を起こしやすくなる。また、粥状硬化性変化から収縮期血圧は上昇し、圧受容体感受性と血管コンプライアンスは低下し、起立性低血圧を起こしやすくなる。さらに、慢性の高血圧状態は脳循環自動調節閾値を変位させて、軽度の収縮期血圧の低下によっても脳血流量は顕著に低下し失神が起こることもある。

7. 降圧療法時のリスクと選択薬剤

以上、高齢者の収縮期高血圧患者では、大動脈壁伸展性の低下(動脈弾性係数Eの上昇)が、さらに圧受容体感受性低下を惹起し、血行動態や血圧調節に大きく影響を及ぼすため、血圧の短時間変動性が増加し、上述の起立性低血圧、食後性低血圧(postprandial hypotension)および早朝高血圧(morning surge)など激しい血圧上昇や低下を引き起こし、脳血管障害や心筋梗塞発作の誘因となりうる病態を持つことになる。このように、高齢者高血圧は青壮年にみる本態性高血圧とは異なる臨床的特徴を示すため、治療に際しても主要臓器の血流低下や自動調節能の障害をも考慮して、緩徐な降圧を図る必要があり、近年、多くの大規模介入試験結果から高齢者の収縮期高血圧を含めた治療効果が証明されている。したがって、収縮期高血圧を合併した多くの高齢患者においては、高血圧の治療前に厳密な管理が必要であり、悪化因子を是正し、内服薬の再評価、すなわち利尿薬、血管拡張薬、精神安定薬および鎮静薬等の起立性低血圧の原因として疑わしい薬物を除去することから始めるべきである。降圧薬療法での第一選択薬として持続性Ca拮抗薬、アンジオテンシンI変換酵素(ACE)阻害薬あるいはアンジオテンシンII(AII)受容体拮抗薬、少量の利尿薬が推奨される。また適応のある症例ではβ遮断薬を使用することも可能である。ただし、高齢者ではβ受容体機能が低下することから同薬の有効性は低下し、β遮断薬は末梢循環不全を悪化させ、徐脈やAVブロック等の副作用も惹起しやすく、また高齢者に潜在する心不全や喘息疾患の故に使用しづらい。さらに、α遮断薬においては起立性低血圧に基づく転倒事故を誘発しやすいために高齢者への投与は慎重を要する²⁾。

8. 高齢者の血圧管理とエビデンス

疫学調査での多くのエビデンスから、高齢者においても高血圧が脳・心血管疾患の危険因子であることが示されてきた。すなわち、高齢者に多い収縮期高血

圧の降圧薬治療の是非を検討したSHEP試験 (Systolic Hypertension in the Elderly Program) では、実薬 (利尿薬/ β 1遮断薬) 群ではプラセボ群に比し36%の脳卒中の抑制を、さらに心筋梗塞も27%の抑制効果を認め、治療の有効性が高齢患者でも確立された。また、高齢者高血圧を対象とした大規模介入試験からも持続性Ca拮抗薬やACE阻害薬による治療の有効性が

明らかにされ、さらに収縮期高血圧および拡張期高血圧とともに治療の有効性が示されている。80~84歳以上の年代においても脳卒中および心不全に対する抑制があったとの報告も散見される。したがって、高齢者においては特に個別的治療 (tailor-made medicine) が重要と考えられる。

●文 献●

- 1) 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.
- 2) Ogiwara T, et al : Guidelines on treatment of hypertension in the elderly - 2002 revised version. Hypertens Res 26 (1) : 1-36, 2003.

[岡石 幸也, 森本 茂人, 松本 正幸]

高齢者高血圧における降圧目標の考え方

森本 茂人 (金沢医大)

わが国と欧米における高齢者高血圧降圧目標の違い

厚生労働省長寿科学総合研究事業班による“老年者の高血圧治療ガイドライン”2002年改訂版では60歳代では一般成人高血圧例と同じく140/90 mmHg未満であるものの、70歳代、80歳代では収縮期血圧は高齢者ほど高めの降圧目標を採用している。一方、欧米で2003年に発表された高血圧治療のガイドラインであるJNC 7, ESH/ESC, WHO/ISHでは高齢者であってもその降圧目標値を一般成人高血圧例と同様に<140/90 mmHgとし、一元的には年代別に手加減をするような降圧目標を示していない(①)。

高齢者高血圧を対象とした長期介入試験

長期介入試験におけるJカーブ現象と到達血圧値 高齢者高血圧を対象とした数々の長期介入試験のなかで、到達血圧値に対する脳・心血管疾患の死亡率あるいは発症率にJ型現象あるいはU型現象が、古くはEWPHE試験, HEP試験およびSHEP試験, 最近ではわが国のPATE-Hypertension試験, 2型糖尿病合併高齢者高血圧を対象としたNagoya試験などで認められている(②)。

SHEP試験の再解析では、平均年齢71.6歳の患者において脳血管障害発症率は150 mmHg未満の群でプラセボ群に対する危険率が最低(0.62)となり、140 mmHg未満の群では統計学的有意性が失われた。他の試験においても脳血管障害発症率が底値を示す到達収縮期血圧はほぼ同等であった(③)。③には高齢者高血圧の薬物療法の有効性を実証した多くの長期介入試験の到達血圧値を同時に示す。注目すべきはこれら介入試験の実際に到達した降圧治療後の血圧値は142~167/68~85 mmHgで、140 mmHg未満に達したものはなく、したがって純粋に65歳以上の高齢者を対象とした介入

試験においては治療後血圧値が収縮期血圧140 mmHg未満の場合の治療効果は証明されていない。

PROGRESS試験およびALLHAT試験 一方、欧米のガイドラインであるJNC 7, ESH/ESC, WHO/ISHにおける高齢者高血圧降圧目標である140/90 mmHg未満の根拠となっているPROGRESS試験およびALLHAT試験での降圧達成値は133 mmHgおよび132 mmHgと、140 mmHgを下回った到達血圧値で脳・心血管事故発症抑制のエビデンスを提供した。これらPROGRESS試験およびALLHAT試験の対象の平均年齢は64歳および67歳と必ずしも高齢者に限ったものではないが、高齢者を比較的多数含む長期介入試験である。しかし詳細に検討すると、これら2試験の登録例は一般の外來初診高血圧例を対象としたものではなく、著しい偏りが認められる。すなわち、脳血管障害発症の二次予防をみたPROGRESS試験においては7,121例の仮登録例のうち1,016例(14%)もの初期脱落例があり、収縮期血圧140 mmHg未満への降圧に耐え得た残りの86%だけで予後調査を行っている。また、ALLHAT試験においては登録例の90.2%は初期平均血圧値145/83 mmHgの既治療例であり、未治療高血圧例は10%にも満たなかった。これらは降圧可能例あるいは既治療例で可能例のさらなる降圧を試みた試験である。

治療時に考慮すべき2つの病態

特に高齢者高血圧における降圧薬治療時に注意を喚起しなければならない2つの病態がある。ひとつはJ型現象に代表される過降圧に伴う不耐性、脱落、さらには梗塞性疾患の増加であり、もうひとつは降圧不十分による長期的な脳・心血管疾患発症率の増加である(④)。前者の存在は、上記のJ型現象を証明したEWPHE, HEP, SHEP, PATE-Hy-

①わが国と欧米のガイドラインにおける高齢者高血圧降圧目標値

	60歳代	70歳代	80歳代
長寿班(2002)	<140 mmHg / <90 mmHg	<150 mmHg / <90 mmHg	<160 mmHg / <90 mmHg
JNC 7 (2003)	<140 mmHg / <90 mmHg	<140 mmHg / <90 mmHg	<140 mmHg / <90 mmHg
ESH/ESC (2003)	<140 mmHg / <90 mmHg	<140 mmHg / <90 mmHg	<140 mmHg / <90 mmHg
WHO/ISH (2003)	<140 mmHg / <90 mmHg	<140 mmHg / <90 mmHg	<140 mmHg / <90 mmHg

高齢者の診療

139

⑨ 高齢者高血圧を対象とした長期介入試験

介入試験	年齢(歳)	降圧薬	到達血圧 (収縮期: mmHg)	J型現象 (底値: mmHg)	備考
STOP	76	D, B	167	-	
EWPHE	72	D, B	150	+	
MRC-II	70	D, B	152	-	
Syst-Eur	70	C	151	-	
Syst-China	66	C	150	-	
STOP-2	76	D, B, C, ACE-I	159	-	
SHEP	72	D, B	143	+(140台)	DBP < 55 mmHg でリスク↑
NICS-EH*	70	D, C	147	-	
PATE*	70	C, ACE-I	142	+(130~150台)	
ANBP-2	72	D, ACE-I	142	未解析	
LIFE-ISH	70	B, ARB	147	未解析	脳卒中全体で有意
SCOPE	76	ARB	145	未解析	非致死性脳卒中で有意
PROGRESS	64	ACE-I	~133	未解析	脳卒中二次予防 登録前14%の脱落
ALLHAT	67	D, C, ACE-I	132/134/132	未解析	90%が既治療例
Nagoya*	73		<140/70 <69歳 <145/80 ≥70歳	+(137~147)	2型糖尿病老年者

ACE-I: アンジオテンシン変換酵素阻害薬, ARB: アンジオテンシンII受容体拮抗薬, B: β遮断薬, C: ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬, D: 利尿薬, *: わが国で行われた試験。

⑩ 高齢者高血圧の薬物療法において注意すべき2病態

病態	降圧性梗塞性疾患	高血圧が危険因子となる脳・心血管疾患
エビデンス	EWPHE, SHEP, PATE, Nagoya	PROGRESS, ALLHAT, SCOPE
頻度	最大14% (明記5.7%)の不耐例 (PROGRESS) 長期降圧での梗塞性疾患の増加?	28%の脳卒中リスク低下 (PROGRESSより)
対策	2か月以上かけて増量 4か月以上かけて目標値に	可能例では降圧 (特に糖尿病例、腎障害例、蛋白尿例)
降圧目標	60歳代 <140/90 mmHg 70歳代 <150/90 mmHg 80歳代 <160/90 mmHg	可能例では<140/90 mmHg

pertension, Nagoya 試験など的高齢者高血圧を対象とした多くの介入試験の結果, さらには PROGRESS 試験の最大14%にのぼる初期脱落例の存在からも明らかである。後者はこの PROGRESS 試験および ALLHAT 試験により, 年齢別層別解析結果は示されていないが, おそらく高齢者においても可能例での収縮期血圧130 mmHg 台までの降圧が長期的な脳・心血管系事故発症リスクの軽減をもたらす可能性がある。

高齢者高血圧の降圧薬治療に伴う2病態はお互いに相容れないものではなく, 注意深い治療によりそれぞれの克服は可能であると考えられる。すなわち, 降圧薬治療初期, あるいは降圧薬治療中に起こりうる降圧不耐あるいは降圧に伴う梗

塞性疾患の発症に対しては, わが国の高齢者高血圧治療ガイドラインに基づき高齢者ほど降圧基準を緩やかにする降圧目標(⑩)で対応可能と考えられ, 降圧治療中状態が安定しており, さらなる降圧が可能と判断される例に対しては130 mmHg 台までへの降圧が長期的な脳・心血管疾患発症率の軽減に有効であろうと考えられる。ただし現時点においてはこれら2病態の鑑別は, JNC7が最優先事項として指摘するように, 主治医の裁量に頼らざるをえない。将来130 mmHg 台までへの降圧不耐あるいは過降圧に伴う梗塞性疾患発症例の病態および鑑別の解明が特に急がれる課題であると考えられる。

誤嚥性肺炎予防を考慮した高齢者高血圧の治療——ACE 阻害薬の付加的作用

森本 茂人 (金沢医大)

後期高齢者で増加する誤嚥性肺炎の発症頻度と原因

肺炎・気管支炎はわが国の死因の第4位であるが“肺炎は老人の友”(Osler)と呼ばれるように加齢に伴ってその発症頻度は著しく増加し、65歳以上の高齢者が94%を占め、また75歳以上の直接死因の第1位である。高齢者肺炎の特徴は誤嚥性肺炎がきわめて多く重篤化しやすいことから高齢者、特に要介護老人における最重要治療対象疾患のひとつである。

高齢者で肺炎が多い原因として、高齢者では誤嚥の防御機構である嚥下反射機能や咳反射機能が低下しており、顕性・不顕性誤嚥が頻発することが重要である。予防医学の観点から、高齢者、特に要介護老人に対しては、口腔内清浄による口腔内雑菌の肺移行の軽減、食後坐位あるいはベッドアップによる摂取食物の食道逆流の防止など、これまでに実地医療の経験を通したさまざまな肺炎発症予防策が報告されてきた。

誤嚥性肺炎はRAA系と密接な関係をもつ

一見無関係にみえる誤嚥性肺炎と高血圧は、血圧維持機構であるレニン-アンジオテンシン-アルドステロン(RAA)系のアンジオテンシン変換酵素(ACE)において密接な関係をもつ(①)。同酵素はアンジオテンシンIから昇圧ペプチドであるアンジオテンシンIIを産生する以外に、降圧ペプチドであるブラジキニン、およびサブスタンスP

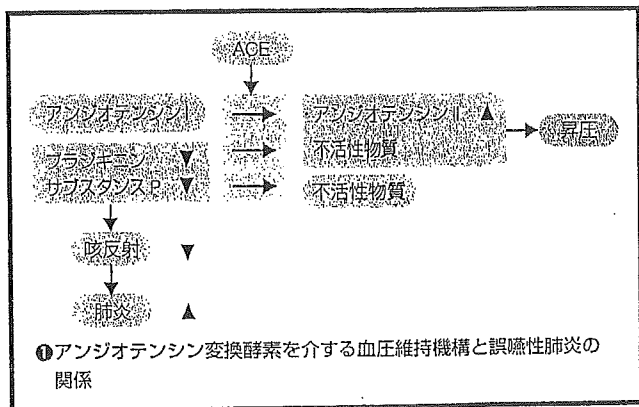
をも不活性化し、全体として昇圧へと導くが、このブラジキニンおよびサブスタンスPはともに咽喉頭における嚥下反射、咳反射をつかさどる局所因子としての役割をもつ。

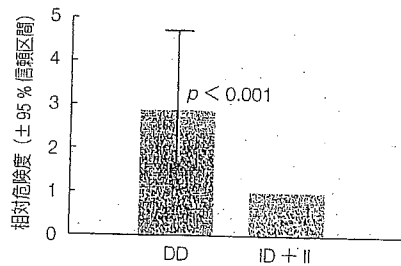
ACEが誤嚥性肺炎と関係することは、誤嚥性肺炎発症に対するACE遺伝子多型の関与からも明らかとなっている。ヒトACE遺伝子は第17染色体にマッピングされ、そのイントロン16には287bpの挿入(I)・欠失(D)多型が確認されている。このACE遺伝子I/D多型のうちDアレルは、心筋梗塞、心血管合併症、糖尿病性腎症、男性における高血圧など多くの青壮年期循環器疾患に対する危険因子となることが明らかにされており、ACE遺伝子Dアレルでは翻訳速度が高回転となることから血中ACE活性が上昇し、アンジオテンシンII産生が亢進することがその原因と説明されている。このACE遺伝子Dアレルは、同時に組織ブラジキニン、サブスタンスP濃度の低下を招来し、健常者における咽喉頭に対する水噴霧に対する咳反射の低下をもたらすことが報告されていた。

われわれは高齢者非冬期肺炎発症に対する、痴呆、高血圧、脳血管障害、低アルブミン血症、肺疾患の既往など既知の危険因子とともにACE遺伝子I/D多型の影響をCox比例ハザード試験で解析し、ACE遺伝子DD多型例における肺炎発症率はID+II多型例に比べ、補正後オッズ比(95%信頼区間、危険率)は2.9(1.7~4.8, $p < 0.001$)と有意に増加することを見いだした(②)。ACE遺伝子Dアレルはおそらく局所でのブラジキニンおよびサブスタンスP濃度を低下させ、その結果咳反射・嚥下反射機能が低下し、肺炎の多発に関与するものと考えられる。

ACE阻害薬は高齢者の肺炎予防効果がある

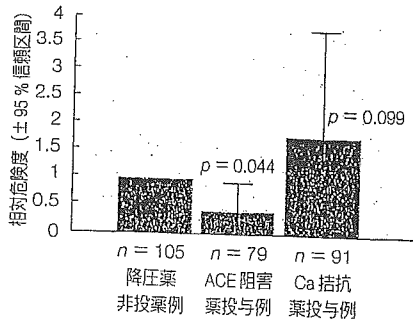
ACE阻害薬は現在降圧薬として広く使用されており、青壮年者高血圧に対しても第一選択薬のひとつに取り上げられている。しかしACE阻害薬は青壮年者では降圧物質であるブラジキニンなどの組織濃度を上昇させ、咳反射亢進作用による空咳が副作用のひとつとして取り上げられてきた。





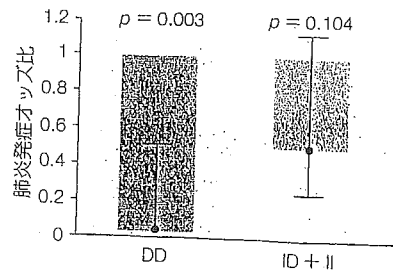
② アンジオテンシン変換酵素遺伝子多型の肺炎発症に対する関与

多変量Cox試験：交絡因子（性，年齢，痴呆，肺疾患，低アルブミン血症）により補正。（Morimoto S, et al: Am J Med 2002; 112: 89-94）



③ ACE阻害薬およびCa拮抗薬投与の高齢者肺炎に対する関与

多重ロジスティック回帰による潜在的交絡因子（年齢，性，痴呆，寝たきり，低アルブミン血症，肺疾患，制酸薬投与）補正後。（Okashi, et al: Am J Hypertens 1999; 12: 778-788）



④ ACE遺伝子多型別のACE阻害薬の肺炎抑制効果

筆者らは，老人病院入院中の高齢者のうち降圧薬としてCa拮抗薬，ACE阻害薬それぞれの単独投与，あるいは降圧薬無投薬例に限り，肺炎発症例は55例，対照例220例のケースコントロール試験を行った。年齢，性，入院期間，痴呆，高血圧，脳血管障害，虚血性心疾患，心不全，糖尿病，低アルブミン血症，肺疾患の既往，腎不全などの既知の危険因子により補正した後，降圧薬非投与群の肺炎発症率を1としたとき，ACE阻害薬投与群では肺炎発症オッズ比（95%信頼区間，危険率）は0.35（0.15~0.97， $p = 0.044$ ）と有意に低下し，一方統計学的には有意ではないもののCa拮抗薬投与群では補正後オッズ比は1.84（0.89~3.78， $p = 0.099$ ）と上昇していた（③）。青壮年者にみられるACE阻害薬の空咳の副作用が，高齢者においてはまさに咳反射・嚥下反射改善に働き肺炎発症を抑制すると考えられる。このACE阻害薬の高齢者肺炎発症抑制効果は他の研究者によっても確認されている。

型に分類し，それぞれの遺伝子多型群においてACE阻害薬の肺炎発症抑制について検討した。ACE阻害薬投与は非投与群に比べ有意に抑制し（オッズ比0.46，95%信頼区間0.24~0.89， $p = 0.015$ ），あるいはACE遺伝子多型DD型はID+II型に比べ肺炎発症は有意に増加していたが（オッズ比3.7，95%信頼区間2.0~5.7， $p < 0.001$ ），性，年齢，寝たきり状態，糖尿病，低アルブミン血症，肺疾患既往，ACE遺伝子DD型，ACE阻害薬投与のすべてを交絡因子としたロジスティック回帰分析により，ACE遺伝子多型別のACE阻害薬の肺炎発症に対する抑制については，ACE遺伝子ID+II型では有意ではないものの（オッズ比0.54，95%信頼区間0.25~1.18， $p = 0.104$ ），ACE遺伝子DD型では有意の効果をも認めた（オッズ比0.05，95%信頼区間0.00~0.57， $p = 0.003$ ）（④）。

ACE遺伝子多型と高齢者慢性肺炎

ACE遺伝子多型のうち，DD型ではその他挿入型を含むID+II型に比べ有意に肺炎発症が増加するのであれば，これらACE遺伝子多型別のACE阻害薬の肺炎抑制効果に関心もたれる。同じく高齢者において，肺炎発症131例（平均年齢83歳）および性・年齢を適合させ無作為に抽出した対照例524例（平均年齢83歳）からなるケースコントロール試験においてACE遺伝子多型についてDD型とID+II

高齢者では降圧作用以外にも新たな付加的効果がある

ACE阻害薬は現在降圧薬として広く使用されており，大規模介入試験でも心不全予後の改善，心筋梗塞後の死亡率・再梗塞の予防，腎障害進展予防，微量アルブミン尿減少，抗動脈硬化，心肥大退縮，インスリン感受性改善など降圧効果以外の付加的効果も報告されている。壮年者におけるACE阻害薬の空咳の副作用が，高齢者においてはまさに咳反射・嚥下反射改善に働いて肺炎発症を抑制すると考えられ，高齢者における同薬の新たな付加的効果となっている。

高齢者の心血管系障害の特殊性とその管理*

中橋 毅** 森本茂人** 松本正幸**

キーセンテンス：

1. 高齢者の心血管疾患は非定型的であることが多い。
2. 高齢者においてもリスクファクターの管理により、心血管疾患の発症を抑制できる。
3. 高血圧, 糖尿病, 高脂血症は高齢者においても管理すべき心血管疾患発症のリスクファクターである。
4. 高齢透析患者では既に心血管疾患を発症していることが多く、血行動態の管理や貧血の治療など増悪因子の管理も求められる。
5. 高齢者の管理では QOL の維持が重要となる。

はじめに

平成 13 年度のわが国の年代別死因によると、80 歳未満まで死因の第 1 位である悪性新生物は 80 歳を超えると第 3 位となり、代わって心疾患が第 1 位、脳血管疾患が第 2 位となる。したがって 80 歳を超える高齢者に対する心血管疾患の管理は重要である。これらの疾患は動脈硬化を基盤として発症し、その病変は若年期から進行が始まっており、心血管疾患のリスクファクターの管理は高齢に達する以前に開始されていなければならない。しかしながら、高齢者における心血管疾患の発症は動脈硬化の進行のみならず、脱水症などによる血行動態の変化なども契機となるため、高齢者には包括的な全身管理が求められている。

本稿ではすでに高齢に達した症例に対する心血管疾患の病態と対策について述べる。

表 高齢者疾患の特殊性

- ・多病性
- ・大きな個人差
- ・非定型的症状
- ・電解質代謝異常を起こしやすい
- ・慢性疾患が多い
- ・薬剤効果の個人差
- ・難治性
- ・社会的環境の影響が大きい
- ・痲呆性疾患による診断・治療の制限

I. 高齢者疾患の特殊性

高齢者においても心血管疾患を早期に診断・評価し治療を開始することが重要であることは言うまでもないが、高齢者はその特殊性ゆえに診断・治療が困難となる場合がある。表には高齢者疾患

* The maintenance of cardiovascular disease in elderly patients receiving hemodialysis

key words : リスクファクター, 高血圧, 糖尿病

** 金沢医科大学老年病学 NAKAHASHI Takeshi, et al
〔〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学 1-1〕

加齢に伴い高く設定してよいと考えられる。図は年齢別に収縮期血圧と心血管疾患の発症をみたものであるが、心血管疾患が有意に上昇する収縮期血圧は加齢とともに上昇している²⁾。したがって老年者高血圧治療ガイドラインでは一般に60, 70, 80歳代の降圧目標はおおむね140/90, 150/90, 160/90 mmHgを推奨している。

2. 高脂血症

前期高齢者を対象としたコホート研究では高齢者においてもコレステロール値の増加に応じて冠動脈疾患の増加が明らかにされている³⁾。しかし、その相対危険度は加齢とともに減少し、後期高齢者においては高コレステロール血症が冠動脈疾患の危険因子となるかどうかについては、まだ議論の余地がある⁴⁾。このような背景のもと、1999年には厚生省長寿科学総合研究班による日本人高齢者の高脂血症管理基準が作成されたが、これによれば、65歳以上の高コレステロール血症の治療開始基準は冠動脈疾患がない場合はLDLコレステロール160 mg/dl以上、冠動脈疾患を有する場合は140 mg/dl以上としている。ただし、75歳以上では主治医が個別に判断することとなっている。すなわち、前期高齢者においては高脂血症は心血管疾患の危険因子として治療し、後期高齢者においては個別に判断するのが適当と考えられる。また、近年のHMG-CoA還元酵素阻害薬を用いた大規模試験の成績についてのLaRosaらのメタアナリシスからHMG-CoA還元酵素阻害薬は年齢に関係なく冠動脈疾患予防に有効であることが報告され、脂質代謝の改善のみならず、心血管イベントの契機となる動脈硬化プラークの安定化に寄与すると考えられる⁵⁾。

3. 糖尿病

加齢に伴い耐糖能は低下し糖尿病の頻度は増加するが、高齢者では口渇・多飲などの高血糖症状に乏しいことが多く、臨床検査により初めて診断される場合も少なくない。透析患者の場合には基礎疾患として糖尿病を有している場合が多く、すでに治療下にあると思われるが、このような症例は心血管疾患発症のリスクも高まっており、糖尿

病のコントロールとともに心血管疾患の早期診断にも努めるべきである。糖尿病治療においても老年者を対象としたガイドラインがわが国でも作成されており、「老年者の糖尿病治療ガイドライン作成に関する研究」班（厚生省長寿科学総合研究事業、井藤英喜班長）は、厳格な糖尿病管理を必要とする場合は、空腹時血糖140 mg/dl以上または糖負荷後2時間血糖値が250 mg/dl以上、HbA1cが7.0%以上、糖尿病性網膜症あるいは微量アルブミン尿を呈する場合であるとしている。コントロールの目標は可能であれば空腹時血糖140 mg/dl未満、HbA1c 7.0%未満を目指す。患者の状態に応じて個別に設定しなければならないとしている。治療法は若年者同様に食事療法、運動療法、薬物療法が中心となるが、高齢者の食事療法には家族の協力が必要であり、運動療法も合併症のため不可能な場合があるなど、制限が多い。

4. その他

以上、主なリスクファクターの管理について述べたが、肥満、喫煙、精神的ストレスなど心血管疾患発症のリスクとなる生活習慣についても管理が必要である。特に塩分制限、食事療法などを含めた非薬物的治療は、薬物動態の不安定な高齢者では是非厳密に実践すべきである。しかしながら、患者の理解と協力、社会的背景などから困難な場合が多い。しかも高齢者では急激な生活習慣の改善が患者のQOLを損ね、他の疾患を引き起こす結果となる場合もあり、生活習慣改善などの非薬物療法は経験が求められる。このほか、高齢者では肺炎や急性の消化器疾患などを契機に心血管疾患が発症することがしばしば経験されるため、急性疾患についても配慮が必要である。高齢者では食思不振、発熱、下痢、嘔吐などにより容易に脱水に陥り、血行動態は大きく変化する。透析患者では脱水に陥ることは少ないが、急激な循環血漿量の変動は心不全や脳虚血を誘発しうるため、その契機となる疾患には早期の対応が求められる。

IV. 心血管疾患の管理

高齢の透析患者においては心血管合併症の頻度が高く、陳旧性脳梗塞あるいは脳出血、狭心症、陳旧性心筋梗塞、心不全、閉塞性動脈硬化症などについての管理も求められることが多い。高齢透析患者の特徴として、高血圧や糖尿病を高率に合併していること、貧血の頻度が高く虚血が高度となること、電解質異常が起こりやすいこと、心不全に陥りやすいことなどがあげられる。高齢者では特に高血圧を合併する例で脳血流の自己調節領域は高血圧側にシフトしており、血圧の低下により脳虚血発作が出現する場合がある⁹⁾。また虚血性心疾患を有する例では、貧血により虚血が増大し輸血が必要となる場合がみられたり、非糖尿病患者であっても無痛性心筋梗塞がみられ、食欲低下、呼吸困難、意識障害などで発症する急性心筋梗塞などがみられるため注意が必要である。このほか、高齢者では日常の運動強度が低下しているために労作による症状が出現しにくく、狭心症や心不全、閉塞性動脈硬化症などの発見が遅れる場合がある。

おわりに

以上、日常の高齢者の心血管疾患の管理について主に予防的な観点から概説した。高齢者は加齢に伴う心予備能の低下が見られるために、透析による循環血漿量の変化は大きな負担となりうる。したがって、日頃から全身状態を評価し、種々の病変に早期に対応すべきである。

文 献

- 1) 荻原俊男, 他: 高齢者高血圧治療ガイドライン—2002改訂版—(厚生労働省長寿科学総合研究班). 老年医学会誌 39: 322-351, 2002
- 2) Port S, et al: Systolic blood pressure and mortality. *Lancet* 355: 175-180, 2000
- 3) Corti MC, et al: Clarifying the direct relation between total cholesterol levels and death from coronary heart disease in older persons. *Ann Intern Med* 126: 753-760, 1997
- 4) Weverling-Rijnsburger AW, et al: Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet* 350: 1119-1123, 1997
- 5) LaRosa JC, et al: Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 282: 2340-2346, 1999
- 6) 藤島正敏, 他: 脳血管障害の血圧管理. 日内会誌 80: 553-558, 1991

* * *

よくみられる主訴に対する対処 めまい, ふらつき

大黒 正志* 森本 茂人* 松本 正幸*

KEY WORD

前庭機能障害
脳血管障害
起立性低血圧
multiple pathology

POINT

- めまいとは、狭義には前庭系障害による回転性のまいを指すが、広義のめまいには、回転性のまいのほか、失神前状態、身体の不安定性、傾倒感、めまい感、ふらつきなど、それぞれ、多くの原因に由来して起る。
- 高齢者では、前庭機能障害や脳血管障害に伴うものが多い。
- 高齢者の場合は、多くの病気を同時にかかっているため、単一の疾患のみを想定することなく、広く基礎疾患を検索する習慣を持つ必要がある。

0387-1088/04/4500論文/JCLS

はじめに

「めまい」「ふらつき」は、身体の静的ならびに動的な平衡維持に関係する末梢機構や中枢連絡機構中のどこかに障害が起こったときに意識の領域に広がっていく異常な知覚である。身体の平衡は、体感覚系(皮膚、関節、筋)からの入力、視覚系による補正、前庭系(末梢および中枢性)による制御と、これらを統括する上位中枢の働きから成り立っている、いずれに異常が生じても身体の平衡を失い、いわゆる「めまい」「ふらつき」を生じ得る。中枢性および末梢性の回転性めまいの鑑別を表1に示す。

若年者では情緒障害あるいは心身症に関連するものが多いのに対し、高齢者では前庭機能や

脳血管障害に伴うものが多い。身体の平衡は、内耳、視覚、全身の骨格筋の固有感覚、関節覚などからの情報をもとに中枢神経系の調節を受け、骨格筋によって保持される。これらの各段階は加齢の影響を様々に受ける。

また、高齢者の特徴の1つは、多くの病気を同時にかかえているということである(multiple pathology)。内耳、中耳の疾患を持っている高齢者は少なくないが、これに小脳梗塞を合併すると、めまいのどこまでが内耳の症状であり、どこからが小脳症状なのか区別できないことも起こり得る。したがって単一の疾患のみを想定することなく、広く基礎疾患を検索する習慣を持つ必要がある。

*おおくろ まさし, もりもと しげと, まつもと まさゆき: 金沢医科大学老年病学

表1 中枢性および末梢性の回転性めまいの鑑別

	中枢性	末梢性
程度	中等度から重度	重度
持続時間	長いこともある	疾患に依存(分、日、週)
発症経過	突発性が多い	突発性、反復性もある
悪心・嘔吐	中等度から重度	中等度から重度
自覚の偏振	脳幹ではあり得る	多い
半規管の異常	高頻度	なし
倒れる方向	不定	患側
頭位の変化	まれ	高頻度
眼振の方向	注視方向性	方向固定(健側へ向かう)
垂直眼振	あり得る	なし
自覚めまい	眼振抑制あり	眼振抑制あり
原因疾患	脳血管障害、脳腫瘍、多発性硬化症、外傷	メニエール病、前庭神経炎、突発性難聴、薬物中毒

表2 高齢者のめまいの原因

回転性めまい (vertigo)	急性：脳血管障害、椎骨脳底動脈系の虚血、脳幹・小脳(の出血、梗塞)、薬物中毒(アスピリン、アミノグリコシド、カルバマゼピン、カルバマゼピン、リチウム、ジスチルチンなど)、聴神経腫瘍、内耳炎、中耳炎、前庭神経炎、Ramsay-Hunt症候群、内耳管
反復性メニエール症候群、一過性虚血発作、片頭痛、多発性硬化症、聴力、甲状腺機能低下症	
頭位性：良性発作性頭位性眩暈性(Benign Parosystolic Positional Vertigo症候群)、外傷、感染後	
失神の前兆 (preyncope)	起立性低血圧、不整脈、せんぷく、脳血管障害、鎖骨下動脈盗血症候群、情緒障害、過換気症候群、低血糖、低酸素血症
身体的不安定感 (imbalance)	薬物(抗不安薬、睡眠薬、筋弛緩薬など)、感覚障害、頸椎疾患、筋力低下、関節不安定性、小脳性運動失調、末梢神経障害、骨髄障害、パーキンソン病
その他 (ill-defined, lightheadedness)	視力の異常(調節障害、弱視)、外眼筋麻痺、過換気、情緒障害、うつ病、不安神経症、薬物抗不安薬、睡眠薬、抗ヒスタミン薬など

めまいの原因(表2)

めまいは大きく分類して、①回転性めまい、②失神の前兆、③身体的不安定感、④その他、に分けられる。めまいの原因を表2に示す。

1. 脳血管障害

椎骨脳底動脈系の循環不全、脳幹・小脳の出血・梗塞などで回転性めまいを生じる。通常、複視などの脳神経症候や小脳症候を伴う。

2. 薬物

高齢者では薬物によるめまいの頻度が高い。アスピリン、アミノグリコシド、カルバマゼピンなどで回転性めまいを、降圧薬、アルコール、抗精神病薬などで起立性低血圧を、抗不安薬、睡眠薬、筋弛緩薬などで身体の不調をきたす。原則として原因薬物の中止により消失する。

3. 前庭神経炎

聴覚障害を伴わない回転性めまいをきたす。上気道炎などのウイルス感染に続発することが多い。発作は数日から数週間続くが原則として

表3 高齢者の起立性低血圧の原因

薬物	降圧薬、血管拡張薬、アルコール、抗精神病薬、抗コリン薬、抗がん剤、抗不整脈薬、抗糖尿病薬
神経疾患	パーキンソン病、多系統萎縮症(MSA)、Shy-Drager症候群、脳脊髄液減少症、末梢神経障害(糖尿病性、尿毒症性)、Guillain-Barre症候群、ALS
循環器疾患	肥大型心筋症、大動脈弁狭窄症、僧房弁脱離症、静脈中隔、慢性大動脈瘤、心房粘液腫
内分泌疾患	副腎機能不全(Addison病)、尿崩症
その他	長期臥床、脱水、貧血、低栄養、圧受容体の損傷(頸部への放射線照射、手術)

表4 高齢者の失神の原因

反射	血管迷走神経反射、咳、排尿、嘔吐、頸動脈洞症候群
低血圧	起立性低血圧、薬物(食後)低血圧、循環血漿量低下
心血管	不整脈(心房細拍、sick sinus症候群、Adams-Stokes症候群)、弁膜症(大動脈弁狭窄症、僧房弁狭窄症)、急性心筋梗塞、心筋症、肺塞栓症、肺動脈血栓、心房粘液腫
中枢神経系	虚脱、一過性脳虚血発作、頰骨動脈盗血症候群
代謝	低血糖、低酸素、過換気
精神障害	ヒスプリ、不安発作

再発はしない。

4. メニエール病

反復性の回転性めまい、耳鳴り、難聴を3主徴とする。めまいには悪心・嘔吐を伴い、1回の発作は数分から数時間持続する。耳鳴りと難聴は発作間欠期にも続くことが多い。高齢者では難聴は進行性でときに両側性となる。

5. 良性発作性頭位眩暈症

高齢者の回転性めまいとしては最も頻度が高い。一定の頭位をとったときにめまいが起こる。しかし、その頭位をとり続けるうちに次第にめまいは軽減する。通常持続は1分以内。

6. 起立性低血圧(表3)

立位を続けたときや、急に立ち上がったときなどにめまい感や眼前暗黒感を生じ、ひどいときには失神する。高齢者では表3に示すような多くの原因によって生じる。とくに薬物、パーキンソン病、糖尿病性末梢神経障害、大動脈弁狭窄症などによるものが重要で、十分な鑑別診断を必要とする。

7. 失神(表4)

高齢者では表4に示すような多くの原因によって失神をきたす。頻度の高いものは、血管迷走神経反射や起立性低血圧であるが、不整脈、心筋梗塞、低血糖などによるものは生命の危険を伴うので見逃してはならない。

めまい、ふらつき等の検査の進め方

1. 問診

- 1) どのような症状か：回転感(天井がぐるぐる回る、臥位でも横転しそうな感じがする)、失神の前兆(目の前が暗くなる、気が遠くなる)、身体の不安定感(身体が動揺する、坐位や臥位では安定する)、その他(頭がふらふらする、ぼんやりする、ふらつく)。
- 2) 発作様式：突然か、前兆があるか。急性、反復性、慢性か。
- 3) 持続時間は
- 4) 誘因：体位変換、睡眠不足、アルコール摂取など。
- 5) 症状はいつも同じか
- 6) めまい以外の症状を伴うか：複視、難聴、耳鳴り、悪心、嘔吐、四肢脱力、発汗、動悸など。

7)服薬歴：降圧薬，血管拡張薬，アスピリン，アミノグリコシド，抗痙れん薬，アルコールなど。

2. 理学的所見

循環器系の所見として高血圧，低血圧，脈の不整・心雑音(とくに大動脈狭窄)・浮腫の有無をみる。心不全や不整脈は失神型めまいを起こす。また，呼吸数もみておく(過換気症候群)。

神経学的検査として回転性めまいの場合は，まず眼振の有無をみる。眼振に続き，過牛症状(耳鳴り，難聴)の有無をみる。さらに，他の脳神経麻痺，小脳失調，錐体路徴候(運動麻痺，反射亢進，病的反射など)，感覚障害など中枢神経障害による症状をチェックする。

3. 検査の解釈

1)血圧測定・心電図・血液・生化学検査

起立性低血圧を調べるため，仰臥位と立位でそれぞれ血圧を測定する。収縮期血圧で30 mmHg以上の血圧低下があれば，起立性低血圧と診断する。高齢者では疾病に伴う脱水や減塩によって，容易に起立性低血圧をきたし得る。成因は，起立による循環特性に変化に対応する圧受容体反射を中心とする自律神経系の異常の関与が大きい。高齢者で注意すべきは，抗うつ薬，利尿薬をはじめとする薬剤の連用，併用によるものであり，患者の服用薬に対する注意も必要である。急激な体位変換，温熱環境，飲酒，大食，早朝低血圧，排尿排便時の怒責などの増悪要因にも注意が必要である。

心電図では不整脈をチェックする。必要であれば，Holter心電図検査を行う。

血液検査では，貧血，低血糖などに注意する。

2)耳鼻科的検査，頭部X線単純写真

局所検査として，耳鼻科で鼓膜の異常や，聴力の低下などをみる。頭部X線単純写真は，側頭骨の異常，内耳の破壊，内耳の開大などをみるうえで有用である。

3)神経耳鼻科的検査

前庭障害であることが疑われたら，神経耳鼻科的検査(平衡機能検査，眼球運動検査)を行う。これらの結果から前庭性めまいの最終的診断が

可能となる。

4)神経放射線学的検査

めまいはしばしば重篤な脳幹小脳の部分症状であることがある。後頭蓋窩にターゲットをしぼって頭部X線CTかMRI検査を行う。急性発症のめまい，ふらつきに意識障害を伴っている場合は，CTなどの画像検査を急ぐ必要がある(小脳・脳幹出血，脳幹梗塞)。脳底動脈閉塞が疑われる場合は，MR angiography(MRA)が有用なことがある。

4. 応急処置，診断的治療

可能なかぎり光や音の刺激の少ない部屋に収容する。めまい，ふらつきは体位や頭位の変化によって増強することが多いため，身体や頭を動かさないように注意する。急性期には悪心・嘔吐を伴うことが多いので，薬剤の内服は困難で，注射療法が優先される。

通常めまいを軽減するためトラベルミン®1 mL(1A)皮下または筋肉に注射する。トラベルミンがない場合はセルシン®10 mg(1A)の筋注でもよい。このほかラクテック®500 mLにメイロン®20 mL(1A)，プリンペラン®10 mg(1A)を入れ点滴静注する。

このような治療でしばらく様子を見ると，激しいめまい，ふらつき，悪心，嘔吐は次第に改善されることが多い。

悪心・嘔吐がなくなれば薬剤の内服が可能のため，精神安定薬(セルシン®，セレナール®，デパス®など)および循環改善薬，あるいは代謝改善薬(セロクラール®，カラン®，セレポート®など)を処方する。1

めまい感が続くようならトラベルミン®錠剤を1錠頓用として適宜内服させる。めまいが軽減したらできるだけ身体を動かすようすすめ，原因疾患の診断のため検査を行う。

5. 専門医への紹介はどのように行うか

上記のごとく，めまいの原因には，内耳，中枢神経系，さらには，下肢の不安定，不安感など多種の原因が混在するため，その鑑別診断には，耳鼻科的内耳機能検査，中枢の画像検査，

下肢筋力検査,さらには精神神経学的な精査をも必要とする場合があり,総合的な機能検査が必要となることから,上記の治療に抵抗性の場合はいま外来など,専門外来に紹介する必要がある。

文 献

- 1) 森本茂人ほか:老年病のとらえかた.眼でみるベットサイドの病態生理, pp47-51, 文光堂, 2002.
- 2) 野末道彦:今日の救急治療指針, pp47-48, 医学書院, 1996.

(執筆者連絡先) 大黒正志 〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学 1-1 金沢医科大学老年病学

III. 高血圧性臓器障害の危険因子

生活関連因子

加齢・老化

Aging and senescence in the development of the hypertensive target-organ damage

中橋 毅 森本茂人 松本正幸

Key words : 動脈硬化, 脳血管障害, 心疾患, 腎障害, 収縮期高血圧

はじめに

平成13年度の我が国の年代別死因(図1)によると, 80歳未満までは死因の第1位であった悪性新生物は80歳を越えると第3位となり, 代わって心疾患が第1位, 脳血管疾患が第2位となる。これら脳心血管疾患はいずれも高血圧を基盤とする臓器障害が重要な危険因子となり, また高齢者の罹患率は年齢に近いパーセントにまで達することから, 高血圧性臓器障害のコントロールが世界最高齢社会となった我が国において重要な意味をもつことは明らかである。加齢は, これら脳心血管系臓器障害に対しても, またこれら臓器障害の重要な危険因子となる高血圧発症に対しても, 重要な背景因子となることから, 高齢者におけるこれら一連の悪循環の解除, 調整が極めて重要である。

1. 加齢による血圧の変化

健常人の生理的老化においても収縮期血圧は加齢とともに上昇するが, 拡張期血圧は50歳代後半から低下がみられ, 結果として脈圧の増大が加齢とともに進行する。図2には年代別の血圧の変化を示したが, 男女ともに同様の傾向が認められる¹⁾。高血圧患者においても同様の

傾向が認められ, 高齢者では収縮期血圧のみが高値を示す収縮期高血圧の頻度が増大する。これら収縮期血圧の上昇や脈圧の増大は高血圧性臓器障害の危険因子として認識されている²⁾。このような脈圧の増大をもたらす機序としては血管壁のエラスチン量の減少, コラーゲン線維の増加や石灰化などによる動脈硬化性病変に起因する動脈壁の伸展性(コンプライアンス)の低下, すなわちwindkessel(ふいご)機能の低下があげられる。血行動態的な特徴としては, 加齢に伴い心拍出量が低下し, 総末梢血管抵抗が増加するため, 各主要臓器の血流は低下する。

2. 主要臓器の生理的老化

高血圧により障害を来す主な臓器は血管, 心臓, 脳, 腎, 網膜などであるが, これらの臓器は他の臓器同様, 高血圧を有さない場合にも老化により機能が低下する。‘老化’という言葉は‘年をとること, 年をとって体の機能が低下すること, 生物あるいは物質の機能や性質が, 時間の経過に伴って衰える現象’という意味で一般には使われているが, 生物学的な‘老化(senescence)’は, 時間の経過に伴って生じる生体の変化・異変の蓄積とこれに伴う疾病や死亡の危険の増加^{3,4)}と定義できる。また‘加齢(aging)’

Takeshi Nakahashi, Shigeto Morimoto, Masayuki Matsumoto: Department of Geriatric Medicine, Kanazawa Medical University 金沢医科大学老年病学

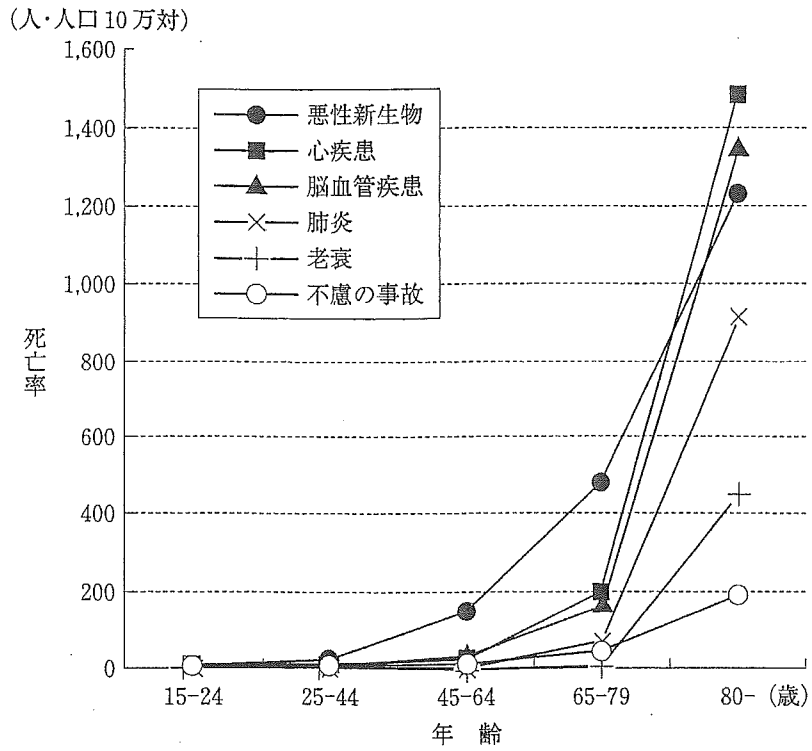


図1 日本における疾患別死亡率(平成13年度
厚生労働省人口動態調査より)

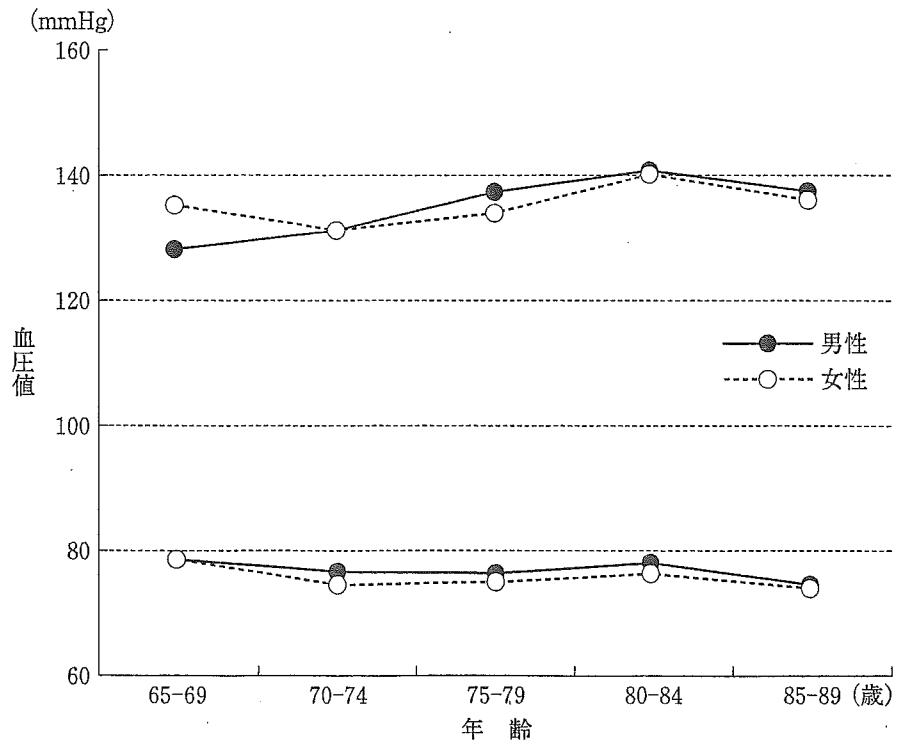


図2 血圧の加齢変化¹⁾

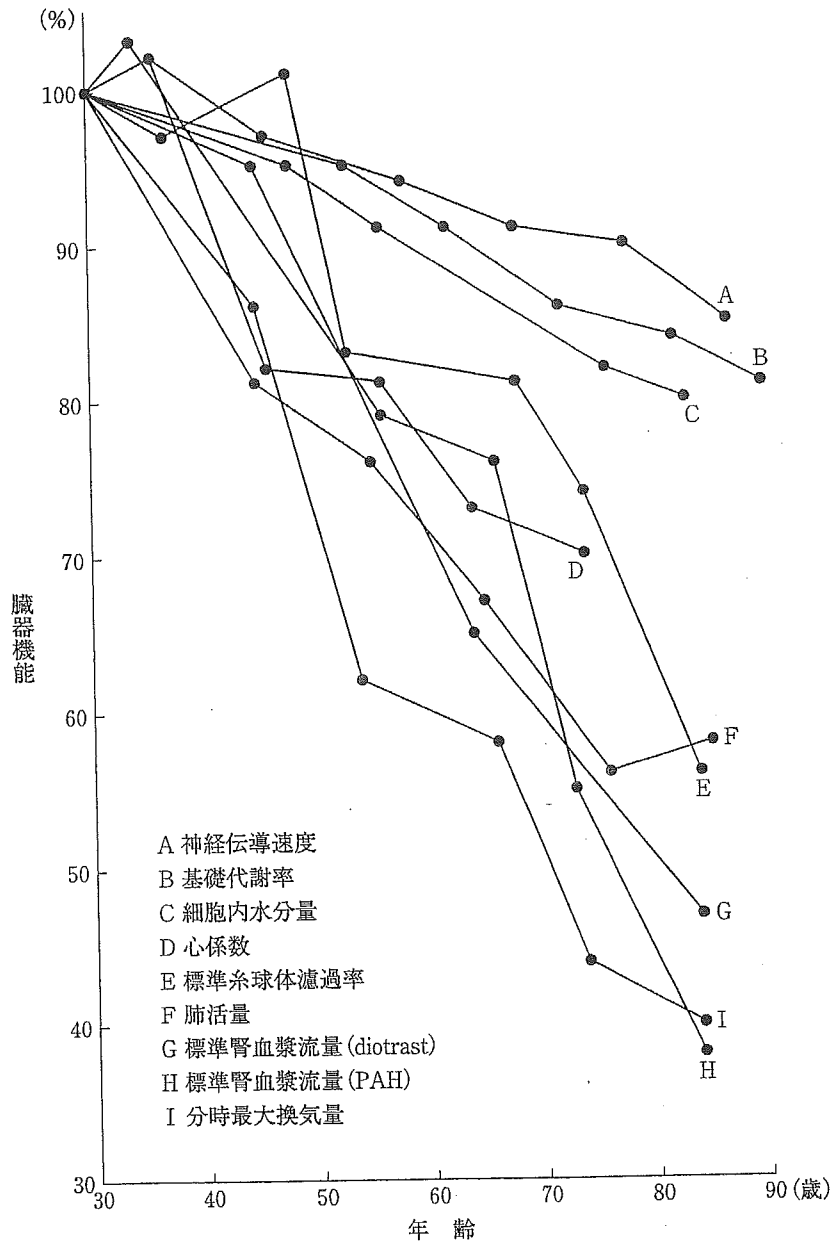


図3 30歳を100%としたときの諸生理機能の推移
(Shockら⁹⁾より改変)

とは広義には個体が誕生してから発育、成熟、衰退、死亡するまでのすべての過程とすることができる。生体における各機能は成熟期以後、一般的に加齢とともに低下する。図3は成熟期以後の各生体機能の推移を示したもので、Shockらが断面的調査に基づき、30歳における機能を100として経年変化を調べたものであるが、これによると80歳を越えると心係数は30歳時の約70%、腎血漿流量は約40%まで低下する⁹⁾。このように生理的老化においても加齢

は臓器機能低下の重要な因子であり、高血圧性臓器障害は加齢による因子と高血圧による因子が相互に作用しあって発生するものと理解できる。更に収縮期血圧自体も加齢とともに上昇するため、生理的老化においても主要臓器の機能低下は高血圧の影響を受けているものと推測できる。

‘人は血管とともに老いる a man is only as old as his arteries’ (William Osler, 1892)との言葉にあるように、血管は加齢とともに動脈硬

化がみられる。これに伴い主要動脈の狭窄、粥腫破綻、あるいは動脈瘤がみられるようになる。Sasakiらは無治療の高血圧患者と健常者を対象に頸動脈エコーにて頸動脈の経年的変化を断面的に調査している。彼らは血管外径および内膜・中膜の拡張末期肥厚度を測定し、relative wall thickness (RWT)やvascular mass (VM)を算出している。これによると内膜・中膜複合体厚、血管外径、RWT、VMは正常血圧者においても身体の成長が停止した後も加齢とともに増大し、特に高血圧を有する群では常に正常血圧者よりも大きい値を示した。また、内膜・中膜複合体厚やVMは50歳を越える高血圧症例では著明な増加が認められたとしている⁶⁾。

心臓における加齢変化としては、高血圧を有しない生理的老化においても心筋肥大、線維組織や脂肪組織の増加、冠動脈硬化、弁膜変性や石灰化、アミロイド・リポフスチン沈着、刺激伝導障害などが認められる⁷⁾。一般に他の実質臓器は重量が加齢とともに減少するのに対して心臓はむしろ増加する。これは加齢に伴う生理的な収縮期血圧の上昇に対する代償性変化と考えられる。高血圧を有する場合には圧負荷による心肥大が加速されると同時に冠動脈硬化が進行し、虚血性心疾患発症のリスクが上昇する。

腎臓は生理的老化においても加齢とともに腎動脈の粥状硬化と輸入細動脈の硝子様変化を主体とする細動脈硬化性腎硬化を呈する。これにより糸球体の硝子化、基底膜肥厚に加え、尿細管の萎縮と基底膜の不規則な肥厚が進行し、腎機能が低下する。このため加齢とともに糸球体濾過値、腎血流量、腎血漿流量の低下やナトリウム保持機能の低下のほか、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン生産能の低下などがみられる。

また脳の生理的老化における変化としてはリポフスチンの沈着、軸索ジストロフィー、小脳トルペドー、マリネスコ小体などの変化があげられるが、これらは疾患と直接関連しない変化である。高血圧に伴う脳の疾患は主に脳血管障害であり、脳実質の変化よりも動脈硬化の進行

によるものである。脳血流は脳自動調節能により一定に保たれているが、正常血圧であっても高齢になると脳血流量は低下し、しかもその自動調節域は高血圧側へシフトする。高血圧を有する高齢者では、脳血流量は更に低下し、その自動調節域も更に高血圧側にシフトする⁸⁾。このため、高齢高血圧患者では急激な降圧により脳血流の著しい低下を来し、ふらつきや意識消失などの症状が出現する場合がある。更に加齢により脳血管の障害が進行し、ラクナ梗塞やMRI検査における脳室周囲高信号域の増大などの変化がみられる。

以上のような、生理的条件での加齢変化は、多くの場合高血圧の合併により加速される。O'Sullivanらは2003年に80歳以上の高齢者を対象に高血圧を有する群の高血圧性臓器障害についての検討を発表している。彼らは高血圧性臓器障害の指標として心臓においては左室重量指数(left ventricular mass index: LVMI)、腎臓においては尿中アルブミン/クレアチニン比(urinary albumin-creatinine ratio: ACR)、脳においてはMRI検査における脳室周囲の高吸収域(periventricular hyperintensity: PVH)を評価し、男性ではLVMI、ACR、PVHが高血圧を有する群で増大し、女性ではACR、PVHが高血圧群で増大することを示している⁹⁾。

おわりに

高血圧性臓器障害の危険因子としての加齢・老化は強い因子であるが、その作用機序はまだ明らかではない。老化の機序そのものが未解明であるのが現状である。しかし、老化促進遺伝子や老化抵抗性遺伝子などが報告されるようになり、臓器障害はプログラム説の側面からも説明されるであろう。また、動脈硬化は酸化ストレスとも深く関与しており、抗酸化作用をもつ薬剤が動脈硬化の予防に応用されることからフリーラジカル説でも説明されるであろう。冒頭で述べたとおり、特に高齢者において高血圧性臓器障害は重篤となることから、早期から臓器保護を念頭に置いた治療が求められる。

■ 文 献

- 1) 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.
- 2) Benetos A, et al: A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. J Am Coll Cardiol 35: 673-680, 2000.
- 3) Harman D: The aging process: major risk factor for disease and death. Proc Natl Acad Sci USA 88: 5360, 1991.
- 4) Comfort A: The Biology of Senescence, Churchill Livingstone, London, 1979.
- 5) Shock N: Systems integration. In: Handbook of the Biology of Aging (ed by Finch CE, Hayflick L), p 640, Van Nostrand Reinhold, New York, 1977.
- 6) Sasaki R, et al: Vascular remodeling of the carotid artery in patients with untreated essential hypertension increases with age. Hypertens Res 25: 373-379, 2002.
- 7) 小澤利男：心臓の老化と疾患. 老化と疾患 1: 20-24, 1988.
- 8) 藤島正敏：脳血管障害の血圧管理. 日内会誌 80: 553-558, 1991.
- 9) O'Sullivan C, et al: Hypertensive target-organ damage in the very elderly. Hypertension 42: 130-135, 2003.