

量の低下や糸球体硬化の進行がその要因とされている。次に、高齢者では心機能が低下している場合が多く、特に降圧治療を行った際には心機能が予想を上回って低下し、結果的に腎機能の低下が惹起される点である。

A：糖尿病性腎症と腎硬化症の発症頻度が増加する一方で、慢性糸球体腎炎の発症は低下してきている。腎機能の評価には糸球体濾過量(GFR)の測定が有効である。高齢者高血圧例では特に動脈硬化性の腎血管性高血圧、虚血性腎症(両側腎血管狭窄)を念頭に精査・診断を進める。

B：ACE阻害薬あるいはAII受容体拮抗薬(腎保護作用)、およびCa拮抗薬との併用(降圧効果が不十分なケースで)が望ましい。ただし、血清クレアチニン値が2.0mg/dl以上の腎機能障害例においては血清クレアチニン値とカリウム値に注意し慎重投与する。

6) 高脂血症

高齢者高血圧例での高脂血症の心血管系危険因子としての相対的な重みは若年者よりも小さいが、絶対的な発症数を考慮にいと高齢者ではより影響が強い。管理の基準は、肉体的、精神的、生活環境の問題を考慮し生活の質を損なうことなく治療する必要がある。

A：高齢者においても高LDL-コレステロール血症は動脈硬化の危険因子であり、両者の十分な管理が必要である。

B：ACE阻害薬、AII受容体拮抗薬、およびCa拮抗薬が望ましい。

7) 血管合併症

高齢者高血圧例では、閉塞性動脈硬化症の合併頻度が高く、降圧薬の使用に際し現存する循環障害に悪影響を与えるもの、糖・脂質代謝を増悪し動脈硬化を助長する薬剤は避けなければならない。

(1) 閉塞性動脈硬化症

A：降圧目標は、降圧によって虚血が増強しないように注意しながら150/90mmHg以下に設定する。

B：Ca拮抗薬、ACE阻害薬(末梢血管拡張作用があり、他の血管拡張薬と比較し反射性頻脈が少ない)が推奨される。

(2) 大動脈瘤

A：降圧治療が大動脈瘤の進展および破裂を予防するという確証は得られていないが、降圧目標を140/85mmHg以下になるようにする。

B：瘤径が4~6cm以上の症例や急激な増大(年0.5cm以上)を認めた場合には、外科的な治療の適応となる。

7. 高齢者高血圧とQOL

高齢者高血圧例のQOLは、壮年期高血圧例と比べ背景因子が当然大きく異なっている。すなわち高齢者では加齢に伴う身体的・知的機能低下、慢性疾患の合併、社会的・経済的基盤の喪失、長期的目標の喪失、さらに種々の喪失体験によるうつ傾向など、降圧治療前にすでにQOLの低下が認められるケースが多い。降圧療法に際してはQOLをさらに低下させないように全人的な診療が望まれる。

従来の研究により老年者高血圧患者のQOLに好影響を与える降圧薬として、ACE阻害薬、Ca拮抗薬の報告があり、また少量の利尿薬や一部のβ遮断薬などもQOLを保持すると報告されている。

おわりに

高齢者高血圧の血圧管理および降圧目標値を中心に、今回新たに厚生労働省長寿科学総合研究事業「老年者高血圧の治療と予後に関する検討」班(主任研究者：荻原俊男)から報告された「老年者高血圧の治療ガイドライン—2002年改訂版—」の結果をふまえて概述した。今後の老年医学の日常診療の一助になれば幸いである。

文 献

- 1) 荻原俊男, 他: 老年者高血圧治療ガイドライン2002年改訂版. 日老医誌 39: 322-351, 2002.
- 2) 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.
- 3) 荻原俊男: 老年者高血圧の治療指針—緩徐な立場から. 臨床高血圧 6: 175-185, 2000.
- 4) Perry HM, Davis BR, Price TR, et al: Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke. The Systolic Hypertension in the Elderly program (SHEP). JAMA 284: 465-471, 2000.
- 5) Ogihara T: A Practitioner's trial on the efficacy of antihypertensive treatment in the elderly hypertension (The PATE-hypertension). Am J Hypertens 13: 461-467, 2000.
- 6) Webb-Peploe KM, Mc Gregor GA: Am J Geriat Cardiol 9: 130-134, 2000.
- 7) Sever PS: Simple blood pressure guidelines for primary health care. J Hum Hypertens 13: 725-727, 1999.
- 8) Ogihara T, et al: Questionnaire survey on the Japanese guidelines for treatment of hypertension in the elderly-1999 revised version. Hypertens Res 25: 69-75, 2002.

治療上の留意点

早朝高血圧——血圧管理の必要性と臨床的意義——

岡田幸也 森本歳人 松本正幸

●はじめに

近年、脳卒中や急性冠症候群、つまり急性心筋梗塞、不安定狭心症、心臓性の突然死などの標的臓器障害発症の日内変動に関する成績が集積されて、24時間血圧管理に関する対策、とくに早朝高血圧の臨床的意義の重要性が注目されている。

早朝高血圧が注目されてきた背景には、家庭血圧測定の普及が考えられるが、家庭血圧でもとくに朝の血圧はその血圧測定値の振幅が少なく、安定性も高いことが知られている。したがって、早朝高血圧の管理において家庭血圧測定がきわめて重要と考えられる。

今回、早朝高血圧について腎障害合併症例や肥満合併症例および老年者高血圧症例を中心に、その血圧管理の必要性を提示しつつ臨床的意義を解説した。

早朝安静時の血圧は、基礎血圧に相当すると考えられており、従来は最も低い血圧とされた。近年、ABP（自由行動下血圧）やHBP（家庭自己測定血圧）の普及に伴って、ある一部の対象においてむしろ高値を示すことが明らかにされてきた。

近年、脳心血管疾患の発症が起床時からのほぼ4時間以内（6時～10時）に頻発することが相次いで報告され、早朝高血圧の臨床的意義および臓器障害や予後に関する影響が注

目され早朝高血圧が多くの臨床医の関心を集めている。

早朝高血圧のわが国での頻度は、その定義や基準で変動するが、夜間血圧の最低値と起床後2時間の血圧の平均値との差と定義した場合には、収縮期血圧50 mmHg上昇をカットオフ値に設定すると、ほぼ5人に1人の頻度と想定される。とくに、老年者で早朝高血圧を考える場合には、この収縮期血圧が重要であるが、さらに脈拍数の増加を伴ったグループと伴わないグループが存在し、早朝高血圧発症の原因として、交感神経の α 受容体および β 受容体の両者の関与した群または α 受容体が優位に関与している集団の存在が示唆されている。

この早朝時間帯の脳梗塞、狭心症、心筋梗塞さらに心臓突然死の発症には、覚醒に伴った交感神経系の上昇に伴う血小板凝集能の亢進や、レニン-アンジオテンシン系の賦活に伴う線溶系の抑制と血栓形成の関与が指摘されており、さらにこの早朝の時間帯での血圧の急峻な上昇（morning surge, モーニングサージ）の関与も考えられている。

モーニングサージの定義は未だ確定していないが、50 mmHgの収縮期血圧の上昇（正常血圧群の早朝血圧上昇の90パーセントマイル値）を基準にとると、高齢者本態性高血圧のほぼ半数に認められるとの報告がある。また、不十分な降圧薬の薬効持続もこの

*金沢医科大学 老年病学 **同 教授

モーニングサージ現象に部分的に関与していると考えられる。

早朝高血圧，すなわち朝の昇圧パターンにはさまざまなパターンが存在し，夜間の血圧が低下傾向を示さず，なだらかに上昇して起床時前後にピークを迎える持続高血圧型 (sustained hypertension type) と，夜間に低下していた血圧が覚醒後急激に上昇する昇圧波型 (pressor surge type)，さらに深夜から徐々に上昇する持続昇圧型 (sustained elevation type) などである¹⁾。

早朝の昇圧因子には，早朝の血圧レベル (ピークレベル)，血圧の底レベルからピークに至る昇圧率 (dp/dt) さらに底レベルとピークとの較差 (Δh) がある。

早朝高血圧の診断基準は未だ確立されていないが，一般には血圧値の正常上限値を130～135 mmHg/80～85 mmHgにおき，その診断に際しては，再現性や患者の負担等の問題から ABPM (24時間自由行動下血圧測定) よりも，家庭血圧測定に基づくほうが有効であり，血圧の測定時間は起床後1時間以内に，坐位で排尿後，朝食前とし，実際に降圧薬による治療中では服用前に測定回数は1回が適当である。

早朝高血圧の臨床的意義および臓器障害や予後に関する影響が，近年とくに注目されている。このことは，左室心筋重量係数が高値で心肥大現象が強いのは，就寝前血圧よりも起床後血圧が10 mmHg以上高いグループに有意に認められるという報告や大迫研究 (高血圧群と正常血圧群と比較検討) での，拡張期血圧が午前中のほうが夜間帯より10 mmHg以上高値であるグループにおいて死亡リスクが上昇するという報告に示されている^{2,3)}。

早朝高血圧の治療は，① pharmacokinetics に根拠をおく降圧薬療法，すなわち早朝の時間帯にうまく降圧薬が作用するように投与，

②長時間作用型 Ca拮抗薬等を用いて24時間持続して降圧を目指す non-specific な降圧療法，および③早朝高血圧の病態生理に依存した specific な降圧療法が考えられる。

● Case Study

1. 早朝高血圧を呈する腎障害合併高血圧

腎障害の合併のある高血圧患者には，早朝高血圧のみられるケースが多い。その発生頻度は，非糖尿病性腎障害合併患者では50%にのぼるとする報告もあり，この傾向は糖尿病性腎障害患者ではさらに増加すると考えられている。腎障害合併の高血圧患者には，いわゆる急峻な血圧上昇を呈する morning surge を認める surge type も，夜間の血圧が低下することなく持続する sustained type も混在し，これらの特に心血管疾患との密接な関連が指摘されている。実際，透析患者の最大の死因は心血管疾患であること，腎不全保存期からの早期に臓器保護を目標とした治療の必要性があることを鑑みると，腎障害の合併のある高血圧患者における早朝高血圧の抑制管理はきわめて重要であり必須事項といえる。具体的に，腎障害を有する高血圧の降圧療法は，長時間作用型 Ca拮抗薬と ACE阻害薬あるいは AII受容体拮抗薬の併用療法を first choice としているが，加えて早朝高血圧の認められる症例では α_1 遮断薬の就寝前投与の有効性も報告されている。とくに HALT Study⁴⁾では，本態性高血圧患者に α_1 遮断薬，doxazosin を就寝前投与することで早朝高血圧が抑制できて，24時間血圧管理の安定化を認めている。早朝高血圧の治療目標値は現時点ではまだ確立されていないが，腎障害を有する高血圧患者では合併症のない高血圧よりも降圧目標値を低めに設定し，140/90 mmHg 未満に設定する。

2. 肥満を伴う高血圧

肥満は高血圧の成因の一つとして重要であるが、肥満はインスリン抵抗性、高脂血症とも密接に関連し、心血管疾患の発症に影響を及ぼすことが指摘されている。

肥満高血圧の成因には交感神経活性の亢進、インスリン抵抗性およびレプチン抵抗性などの関与が考えられ、さらに肥満によって内皮機能障害が惹起され、一酸化窒素(NO)産生の阻害から腎でのNa再吸収の促進の結果、血圧を上昇させるメカニズムも指摘されている。

肥満では脂質代謝異常を合併することが多く、一般にTGが上昇し、HDL-Cは低下する。したがって脂質代謝に悪影響を及ぼさず、インスリン抵抗性をも改善する降圧薬の選択が求められる。

肥満高血圧症例における早朝高血圧の管理としても α_1 遮断薬は有用であり、早朝高血圧が朝方に多い心臓突然死や心血管疾患発症の引き金になるものとして注目されているが、 α_1 遮断薬の就寝前投与は早朝高血圧の改善に有効である。また、頻脈の認められる症例では β 遮断薬の併用で改善することが多い⁵⁾。

降圧目標は、肥満高血圧症例では糖尿病を合併しやすいため、糖尿病を伴う高血圧症例と同様に外来血圧は130/85 mmHg未満に設定し、さらに、肥満者では早朝の血圧上昇が認められることから朝の家庭血圧も130/85 mmHg未満にコントロールし早朝高血圧対策を行うべきである。

3. 老年者の血圧日内変動の特徴

老年者の血圧日内変動は、その短期変動にしても、概日変動にしても、臓器障害や合併症との因果関係が認められる。老年者の血圧の特徴に、①収縮期高血圧の増加、②脈圧の開大、③偽性高血圧の存在、④聴診間隙を認

める症例の存在、⑤血圧の動揺性、⑥起立性低血圧例や食後血圧降下例の増加、⑦ non-dipper (夜間非降圧型) と extreme-dipper (過降圧型) の増加、⑧ morning surge (早朝の昇圧) 症例の増加、および⑨白衣高血圧の増加が挙げられる⁶⁾。

40歳以上の高血圧症例で、心拍変動性と脈圧はそれぞれ独立した高血圧性臓器障害の危険因子であることが大迫研究でも発表された^{2,3)}。老年者においては、拡張期血圧、脈圧と臓器障害や合併症とのあいだにいわゆるJ型関係が認められ、このことは大迫研究の成績でも同様であった。

このように、老年者の血圧日内変動は、高血圧性臓器障害の独立した予測因子となりうることから、その特徴を把握することは、老年者高血圧の至適降圧療法を選択するにあたり重要であり、この点で外来随時血圧(CBP)に比し家庭自己測定血圧(HBP)が予測予備能に優れた有力な手段になるものと考えられる。一方、Kuwajimaらは、老年者高血圧では覚醒後の昇圧が左室心筋重量や拡張能(A/E比)とよく相関することを示して、早朝昇圧の重要性を指摘している⁷⁾。ただし、老年者高血圧例においては、上記の α_1 遮断薬や β 遮断薬は比較的禁忌薬となっており、過度な早朝昇圧に対する持続性Ca拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬などの治療効果が期待されている。

●おわりに

早朝高血圧は日常診療において遭遇しやすく、その管理に難渋する病態である。今回、早朝高血圧を認める腎障害合併症例や肥満合併症例および老年者高血圧症例を中心に、その血圧管理の必要性を提示しつつ臨床的意義を解説した。

1972年に視床下部に生物時計もしくは体内時計の中枢の存在が判明し、生体のサーカディアンリズムの概念が提唱され、さらに1997年には体内時計を司る clock 遺伝子が哺乳類で初めてクローニングされた。今後、血圧の日内変動や早朝高血圧の詳細なメカニズムが、遺伝子レベルで解明されて、個々の症例に最適のテイラードメディスンが期待される。

文 献

- 1) 萩原俊男 編：老年者高血圧の治療指針 [三訂版]，先端医学社，pp 107-108，2002
- 2) Kikuya M, Hozawa A et al : Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities : the Ohasama study. Hypertension 36 : 901-906, 2000
- 3) Hozawa A, Ohkubo T et al : Prognosis of isolated systolic and isolated diastolic hypertension as assessed by self-measurement of blood pressure at home : the Ohasama study. Arch Intern Med 160 : 3301-3306, 2000
- 4) Pickering TG et al : Nighttime Dosing of Doxazosin Has Peak Effect on Morning Ambulatory Blood Pressure Result of the HALT Study. Am J Hypertens 7 : 844-847, 1994
- 5) Wofford MR, et al : Antihypertensive effect of α -and β -adrenargic blockade in obese and lean hypertensive subjects. Am J Hypertens 14 : 694-698, 2001
- 6) 萩原俊男, 日和田邦男, 松岡博昭 他：老年者の高血圧治療ガイドライン-2002年改訂版- (厚生労働省長寿科学総合研究班). 日老医誌 39 : 322-351, 2002
- 7) Kuwajima I, Mitani K et al : Cardiac implications of morning surge in blood pressure in elderly hypertensive patients : relation to arising time. Am J Hypertens 8 : 29-33, 1995

身体機能の性差

1. 循環器系

岩井 邦充* 森本 茂人* 松本 正幸*

KEY WORD

エストロゲン
内皮機能
虚血性心疾患

POINT

- 女性はエストロゲンの作用により、心収縮能・血管拡張能が男性より良好である。
- 内因性エストロゲンはLDLコレステロールと虚血性心疾患危険因子を減弱させるが、受容体で結合すると、内皮機能低下などを介して、疾患予後悪影響を及ぼす。
- 虚血性心疾患の発症年齢は女性では男性より10~15年高く、胸痛・ST変化は非典型的であり、予後は男性より悪い。

0387-1088/03/4500/論文/JCLS

心臓機能の性差

心臓超音波検査法によると、体表面積で補正した左室重量は、どの年齢においても男性の方が女性より大きい。男性では加齢によりほとんど変化しないが、女性では加齢で有意に大きくなる。さらに、高血圧や大動脈弁狭窄などで圧負荷がかかったとき、女性の方が、より求心性心肥大を起こしやすい。基本的心機能の中で、女性は左室駆出率、心筋短縮率、圧-容積関係が男性より高値である(心臓超音波、心臓カテーテル法)。すなわち、収縮能が良い。しかし、閉経後この収縮能は低下する。エストロゲン除去によっても低下することから、エストロゲンが収縮能を上昇させていることが示唆される。

*いわい くにみつ、もりもと しげと、まつもと まさゆき：金沢医科大学高齢医学科

血管機能の性差

血管内皮はNOを産生し、血管拡張を行う機能をもっている。エストロゲンは内皮細胞に存在する受容体を介した細胞内セカンドメッセンジャーの反応を通じてNOを産生するとともに、NO合成酵素遺伝子も誘導する。ヒト内皮機能を超音波によって血流依存性血管拡張反応(反応性充血)として測定検討すると、女性の方が男性より有意に反応が大きい。加齢によって男女とも反応は減少するが、女性は閉経時に急激に減少する。虚血性心疾患患者に薬物としてエストロゲンを投与すると、急性および慢性効果として、冠動脈れん縮を抑制し、心筋虚血を改善する。閉経後のホルモン補充療法も同様に内皮機能を改善する。しかし、男性に対しては急性効果はなく、慢性効果のみである。アンドロゲンも内皮に受容体があり、前立腺癌切除後の

内皮機能が著明に改善することから、アンドロゲンは内皮機能に害を及ぼすと考えられている。

自律神経機能の性差

安静時の血中、尿中カテコラミン濃度は男女差がないが、骨格筋への交感神経活性をニューログラフィーで見ると男性の方が高い。さらに心拍変動解析で見た LF/HF パワー比は、男性の方が女性より高く、心臓に対する支配が男性では交感神経優位であることがわかる。

大血管に対するカテコラミンの収縮作用は男性の方が強い。運動による血中カテコラミン上昇、血圧上昇は男性の方が有意に大きい。しかし、ストレスの種類によって、男女で反応性の強さに相違がある(低血糖では男性、低酸素・低温では女性が高い)。また、冠動脈においては、冠動脈形成術中冠閉塞時の心拍数変動は女性が大きく、著しい頻脈や徐脈になりやすい。逆に心筋梗塞後、交感神経刺激による不整脈誘発作用は男性の方が強い。ラットを利用した実験で、エストロゲン投与が副交感神経活性を上昇させ、交感神経活性を低下させたこと、中枢への受容体拮抗薬投与がこの作用を消去したことから、エストロゲンの中枢神経系への働きが示唆される。またエストロゲンは中枢ムスカリニック受容体数とアフィニティを増加させる。テストステロンは逆に中枢および末梢チロシンヒドロキシラーゼ活性を上昇させるので、交感神経活性を上昇させることにつながる。その上、エストロゲンは MAO と COMT の活性を上昇させ、中枢と末梢での内因性および外来性カテコラミンの分解を亢進させる。

レニン-アンギオテンシン系の性差⁴⁾

アンギオテンシノーゲン遺伝子プロモーターにはエストロゲン反応配列があり、遺伝子発現を著明に上昇させる。これに対して、血清レニン活性はエストロゲンで抑制されるので、閉経前女性、ホルモン補充療法中閉経後女性の方が男性、閉経後女性より、レニン活性が低い。ま

た、エストロゲンにより、アンギオテンシン変換酵素とアンギオテンシン I 受容体遺伝子発現も抑制される。総合的にみると、エストロゲンはレニン-アンギオテンシン系の最終産物であるアンギオテンシン II の量および作用を抑制する。

血圧の性差

60 歳未満の男性は同年齢の女性より収縮期血圧で 6~7 mmHg、拡張期血圧で 3~5 mmHg 高い。それ以上の年齢では女性の血圧が急に上昇してくる。月経のある女性では、黄体期(エストロゲンレベルが高い)の方が卵巣期より血圧が低い。妊娠によりエストロゲンレベルは 50~180 倍になり、血圧もそれに伴い下がる。以上のことから内因性のエストロゲンは血圧降下作用があると考えられる。一方、閉経後の女性に対するエストロゲン補充療法によって、血圧は上昇する、変化しない、下降するの 3通りの結果が報告されている。これは投与エストロゲンの種類、量、血圧測定法で左右されているようである。

虚血性心疾患における性差

閉経前女性において虚血性心疾患発症率が有意に低いことから、エストロゲンの虚血性心疾患防御作用は当初十分予想された。

1. 虚血性心疾患発症年齢⁶⁾

統計によれば、虚血性心疾患の発症年齢は女性では男性より 10~15 年遅くなり、最初の心筋梗塞が発症するのは 20 年遅れるといわれている。しかし、女性で閉経後に発症危険率が上昇するのは必ずしもエストロゲンが減少するからではないと考えられている。それは、閉経時に危険率が急上昇するデータがないこと、両側卵巣切除した女性でも発症率が有意に上昇しないことがあるからである。一般に危険率は閉経後、年齢とともに直線的に上昇していくことから閉経の作用でなく、加齢効果であると考えら

れている。

2. 虚血性心疾患危険因子と性差⁷⁾

ここで、一般的臨床データからみた男女での虚血性心疾患発症の危険因子解析結果を述べる。血清総コレステロール高値とLDLコレステロール高値は男女とも危険因子であり、これらを低下させる治療で危険率は減少する。HDLコレステロール値は、閉経前には女性が男性より有意に高値で、逆に閉経を境にして低下していく。そして閉経後の女性では、男性よりもずっとHDLコレステロール低値が危険因子となる。血清トリグリセリド高値も男女で危険因子となるが、女性の方がより有意に危険性が高い。血清アポリポタンパク質は、Apo A-I低値とApo B高値が男女とも危険因子となる。リポタンパク質(a)高値は男性でより危険性が高い。男女ともに危険因子である高血圧、肥満、高ホモシステイン血症は男女差がないが、喫煙、糖尿病、虚血性心疾患家族歴陽性は、女性により強く危険性がある。さらに、炎症指標であるCRP陽性も女性により危険性が高い。

3. エストロゲンの動脈硬化への作用⁸⁾

次に、虚血性心疾患の病態に関係する動脈硬化でのエストロゲンの作用を列挙する。防御作用としては、血中LDLコレステロール産生減少作用、LDL受容体誘導作用、HDLコレステロール産生増加作用、フィブリノーゲン減少作用、線溶系活性化作用(プラスミノゲンインヒビター1減少、D-ダイマー増加)、ホモシステイン減少作用、血管平滑筋増殖抑制作用、内皮上の接着因子:E-セレクチン減少作用、そして前述した血流依存性内皮機能改善作用である。一方、増悪作用としては、中性脂肪増加作用、凝固系亢進作用、炎症増悪作用(C-反応性蛋白増加)である。

4. エストロゲン補充療法⁹⁾

数年以上前から虚血性心疾患を有する閉経後女性の心血管イベント2次予防に対するエストロゲン補充療法(HRT)が期待され、試行されて

きた。結果はLDL減少とHDL増加はもたらされたものの、患者の心血管死および心筋梗塞発症に対し防衛的には働かないか、逆に有害であった。同時に、静脈血栓症などの合併症発症危険性を増加させた。さらに、健康女性に対する投与でも虚血性心疾患1次予防には働かなかった。外来性エストロゲンが悪影響を起こした機序としては、凝固系亢進や炎症誘起が考えられている。特に投与方法として経口法を選んだ場合、有効血中濃度を得るために投与された大量のエストロゲンが門脈から肝循環に入り、脂肪、凝固因子、CRP代謝を直接攪乱すると考えられる。これに対し、卵巣から生理的に血中に入る内因性エストロゲンは少量であり、肝臓を通らず標的臓器に作用可能であるのでこれらのことは起こらないと考えられている。

5. 虚血性心疾患病像における性差⁸⁾

狭心症では、女性は男性より偽陰性の胸痛が多い。しかし、65歳以上になると労作時胸痛は男性と同様に狭心症を示唆する。女性狭心症患者は男性より高齢で、高血圧、糖尿病を有し、心不全に陥りやすく、さらに心筋梗塞の既往が少ないのが特徴である。冠動脈突然死を起こす若年女性の特徴は喫煙者であり、冠動脈器質狭窄や石灰化がなく、プラーク亀裂部に突然血栓性の閉塞を起こすことである。次に、急性冠症候群では女性は男性よりも高齢者が多く、典型的なST上昇型の急性心筋梗塞でなく不安定狭心症やST低下型が多いのが特徴である。症状も明確な胸痛の頻度が低く、呼吸困難、腹痛などを訴えることが多い。そのため、発症してから病院への到着が遅れる傾向にある。危険因子として高血圧、糖尿病を持つことが多く、心筋梗塞の既往は少ない。予後は男性より悪く、心原性ショック、心不全、心破裂、脳卒中などの合併症を起こしやすく、死亡率が高い。PTCAやCABGという冠血行再建を行っても、女性の方が死亡率は高くなる。

6. 心臓 Syndrome Xとエストロゲン⁹⁾

閉経後女性に特徴的な虚血性心疾患として、

Syndrome X がある。これは、冠動脈造影では正常冠動脈であるにもかかわらず、労作時に心筋乳酸産生を伴う心筋虚血が生じ、胸痛を発生する疾患である。冠微小循環系の血管内皮機能異常で、微小血管れん縮が起こることが原因である。さらにその原因にはエストロゲン欠損があり、HRTによって軽快させることが可能と考えられている。

7. QT延長症候群とエストロゲン¹⁰⁾

生理的に女性の方が心拍数は多く、心拍数補正QT(QTc)が長い。これは左心室心筋の再分極カリウム電流 I_{Kr} と I_{K1} の密度が少ないことで生じ、キニジン系抗不整脈薬 (I_{Kr} ブロッカー) でQT延長がより起こりやすく、致死性不整脈を誘発しやすい。さらに、遺伝性QT延長症候群でも女性では同様に致死性不整脈が発生しやすい。

文 献

- 1) Hayward CS et al : The roles of gender, the menopause and hormone replacement on cardiovascular function. *Cardiovasc Res* 46 : 28-49, 2000.
- 2) Sader MA et al : Endothelial function, vascular reactivity and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 53 : 597-604, 2002.
- 3) Dart AM et al : Gender, sex hormones and autonomic nervous control of the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 53 : 678-687, 2002.
- 4) Fischer et al : Renin angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 53 : 672-677, 2002.
- 5) Dubey RK et al : Sex hormones and hypertension. *Cardiovasc Res* 53 : 688-708, 2002.
- 6) Rossouw JE : Hormones, genetic factors, and gender differences in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 53 : 550-557, 2002.
- 7) van Lennep JER et al : Risk factors for coronary heart disease : implications of gender. *Cardiovasc Res* 53 : 538-549, 2002.
- 8) Wenger NK : Clinical characteristics of coronary heart disease in women : emphasis on gender differences. *Cardiovasc Res* 53 : 558-567, 2002.
- 9) Kaski JC : Overview of gender aspects of cardiac syndrome X. *Cardiovasc Res* 53 : 620-626, 2002.
- 10) Pham TV et al : Sex, hormones and repolarization. *Cardiovasc Res* 53 : 740-751, 2002.

(執筆者連絡先) 岩井邦充 〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学 1-1 金沢医科大学高齢医学科

虚血性心疾患

松本 正幸・岩井 邦充・森本 茂人



- ▶ 高齢者の急性心筋梗塞は高頻度で致死性である。
- ▶ しかし、胸痛などの症状や心電図変化は中年者に比べて、非典型的なことが多く、診断に苦慮することがある。
- ▶ 救命のため、診断と同時進行の迅速な治療が必要とされるが、合併する他臓器疾患のために十分な治療がなされないことが多い。

高齢者虚血性心疾患 —特に急性心筋梗塞の特徴

1. 診断

高齢者急性心筋梗塞は頻度が高く、致死性のものが多く、迅速な診断と治療が求められる。

訴える胸痛は弱く非典型的なことが多く、倦怠感・呼吸苦・動悸・心窩部痛を訴えることも多い。無症候性もある。梗塞の発症時には無症候で、心不全合併で呼吸困難を訴えたり、心破裂合併で失神発作として捉えられたりすることもある。

急性心筋梗塞を疑えば、心電図、血液検査を実施し、客観的データに基づいて診断する必要がある。ST上昇が明らかであれば診断はつくが、ST低下のみ(心内膜下梗塞、あるいは冠動脈多枝病変の場合もある。血液検査では超急性期はCPKがまだ上昇しておらず、白血球増加しか異常がないことも多い。血液検査所見も感染症など他臓器合併症により修飾され判断しにくいことがある。補助検査として、動脈硬化危険因子(高脂血症、糖尿病、高血圧)の所有が参考になる。

心臓超音波検査は左室壁運動低下領域の検出は診断に有効である。しかし、これも陳旧性心筋梗塞が存在すると、再梗塞か判断が難しいことがある。

急性冠症候群の病像には性差がある。女性は男性よりも高齢が多く、典型的なST上昇型の急性

心筋梗塞ではなく、不安定狭心症やST低下型が多いのが特徴である。症状も男性よりも、明確な胸痛の頻度がさらに低く、呼吸困難、腹痛などを訴えることが多く、発症してから病院への到着が遅れる傾向にある。高血圧、糖尿病をもつことが多く、心筋梗塞の既往は少ない。予後は男性より悪く、心原性ショック、心不全、心破裂、脳卒中など合併症を起こしやすく、死亡率が高い。

2. 治療

病院の設備、スタッフ、患者の状態など状況が許す限り、緊急心臓カテーテル・冠動脈造影を施行するほうが生命予後向上につながることを示されている(日本長寿科学研究班)¹⁾。このとき、経皮的冠動脈形成術施行を前提として行う。

しかし、高齢者は脳動脈硬化、認知・判断・忍耐力低下、痴呆、骨粗鬆症、変形性関節症、四肢筋力低下、閉塞性肺疾患、呼吸機能低下、腎機能低下など身体・精神両面とも合併症を有していることが多く、ADLが低下している。

まず、至適体液量域が狭いので、輸液過剰や脱水を起こしやすい。中心静脈圧をモニターすることが望ましい。次に、薬物安全域が狭いので、薬物血中濃度上昇や降圧薬による低血圧が起こりやすい。薬物は必要最少限に使用する。そして、心不全診療に必要な点滴、尿バルーン、侵襲的検査・治療機器に対する身体的、精神的な耐容力が

まつもと まさゆき、いわいくにみつ、もりもと しげと：金沢医科大学高齢医学科 ☎920-0293 石川県河北郡内灘町大学1-1

小さい。これに対しては、必要最少限の侵襲にとどめ、かつ weaning を早めにすべきである。早めに点滴から食事摂取に切り替えていくほうがよい。食事とともに認知能力が回復してくる。患者を1人の人間として接し、繰り返し語りかけて説得することも重要である。不穏状態、特にICU症候群に対しては、眼前のマイナートランキライザー内服とともに、ハロペリドールの点滴静注がある程度有効である。心不全から回復してきたときには、身体のリハビリテーションを早期に開始し、段階的にステップアップする。回復して行き着いた慢性心不全の重症度と、家族の介護能力を見きわめる必要がある。それにより、自宅療養(在宅看護)か、老人病院・療養型病院あるいは老人保健施設などへの入所かを考える。家族の身になってケースワーカーとよく相談し、要介護認定取得を勧める。介護する家族との十分なインフォームドコンセントをとりかわすことが必要である。

高齢者虚血性心疾患に対する冠インターベンション治療

ステント、ロータブレードなどの進歩によって高齢者に特徴的な高度動脈硬化病変に対する冠インターベンションの成功率は上昇し、カテーテル合併症(出血、塞栓、血管損傷、死亡)も若年者と有意差がないところまで減少してきている。

さらに、高齢者では多枝病変など冠動脈バイパス術の適応になる冠動脈病変も多い。このとき、術中、術後の脳合併症や術後感染症が問題である。これらの危険性を十分考慮しなければならない。最近、人工心臓の使用なしに心拍動下に血管を吻合する低侵襲性冠動脈バイパス術(minimally invasive direct coronary artery bypass grafting: MIDCAB)が広く行われるようになり、バイパス術の合併症を避けうる画期的な方法として注目されている。

高齢者虚血性心疾患に対する薬物療法(大規模臨床試験)

高齢者虚血性心疾患の治療目標は、QOL改善

と生命予後延長である。

1. 心事故発生(急性冠症候群発症)に対する一次予防

高血圧に対する利尿薬と β 遮断薬による降圧療法が、一次予防につながることを示された(STOP-Hypertension 試験, 1991: 平均年齢 76 歳)。

高脂血症に対する HMG-CoA 還元酵素阻害薬による血清コレステロール値低下療法も一次予防に有効であった(4S 試験, 1994: 平均年齢 60 歳)。

狭心症に対する抗血小板薬(アスピリン, チクロピジン)は心筋梗塞一次予防に有効である。

2. 心筋梗塞後の心事故発生二次予防に有効な薬物

- 抗血小板薬
- β 遮断薬(カルベジロール, MOCHA 試験, 1996: 平均年齢 60 歳)
- ACE 阻害薬(カプトリル, SAVE 試験, 1992: 平均年齢 59 歳)
- HMG-CoA 還元酵素阻害薬(CARE 試験, 1996)

3. 心不全合併例の心機能改善(QOL改善)と生命予後延長に有効な薬物

- 抗血小板薬
- β 遮断薬(メトプロロール, MERIT-HF 試験, 1999: 平均年齢 64 歳)
- ACE 阻害薬(エナラプリル, CONSENSUS-II 試験, 1992: 平均年齢 66 歳)
- アンギオテンシン受容体拮抗薬(ロサルタン, ELITE II 試験, 2000: 平均年齢 71 歳)
- ホスホジエステラーゼ阻害薬(ピモベンダン, EPOCH 試験, 2001: 平均年齢 71 歳)

文献

- 1) 岡 俊明, 細田 瑛一: 高齢者心筋梗塞の病態と治療. 循環器専門医 6: 5-10, 1998
- 2) 瀬尾 宏美, 土居 義典: 高齢者心疾患の病態と治療, 杉下 靖郎・他(編): Annual Review 循環器, pp 169-175, 中外医学社, 2000

高齢者の大腿骨頸部骨折の防止策

森本 茂人*¹⁾ 岡石 幸也* 中橋 毅* 松本 正幸*

大腿骨頸部骨折は、仕方の悪い直接原因となる。同骨折発症には骨粗鬆症の進展とともに側臥転倒による転倒骨折が重要である。無作為抽出比較による長期介入試験で同骨折予防に有意効果が実証されているのは、薬剤はアレンドロネート、リセドロン酸、一部の女性ホルモン、およびヒッププロテクターに限られているが、女性ホルモンは心血管系事故、脳卒中発症率を有意に上昇させることから、新規治療は動いていない。以下、エビデンスに基づいた大腿骨頸部骨折の予防法を述べていく。

Prevention of hip fracture in the elderly

Department of Geriatric Medicine, Kanazawa Medical University

Shigeto Morimoto, Kohya Okaishi, Tsuyoshi Nakahashi, Masayuki Matsumoto

Hip fracture directly resulted in bedridden state in the elderly. Both development of osteoporosis and contusion of greater trochanter by accidental fall are important causes for the fracture. Large-scale interventions with randomized controlled methods revealed that alendronate, risedronate, some estrogens and hip protector were effective for prevention of hip fractures in the elderly although newly administration of estrogens are not recommended due to their increasing effects for cardiovascular complications. This report gives an outline for prevention of hip fracture in the elderly.

大腿骨頸部骨折の疫学

大腿骨頸部骨折は、寝たきりの直接原因となり、骨粗鬆症に関連した脆弱性骨折の中で最も重篤な疾患である。その発症率は男女とも70歳を超えて、加齢に伴って指数関数的に急増する（女

性は男性の2倍以上で）ために、高齢者のADL (activity of daily living scale) を左右する危険因子としても注目されている。大腿骨頸部の骨量はとくに閉経後に急速に低下することはなく、閉経前後の16年間では毎年平均でほぼ1%低下し、特

* Shigeto Morimoto, Kohya Okaishi, Tsuyoshi Nakahashi, Masayuki Matsumoto
金沢医科大学 老年病学 ¹⁾ 教授

に速やかな低下を認めるいわゆる fast loser の存在に関しては明らかではない¹⁾。

大腿骨頸部骨折は一般には股関節内に起こる内側骨折と、股関節外の転子間に発生する外側骨折とがある。骨折直後より荷重負荷が困難であるため整形外科的治療が及時的に必要となるが、骨折後の長期安静臥床を強いられ、新たに廃用症候群が生じたり、術後のリハビリの進捗状況によっては QOL (quality of life) が著しく低下する場合があります、骨折の防止策が重要である。

大腿骨頸部骨折発生には、人種、生活環境の変動、運動量の低下、体格等のさまざまな因子が関与するため危険因子の総合評価が必要と考えられる。以下、大腿骨頸部骨折の予防的治療と骨折の最大の危険因子である転倒の防止策に関してエビデンスをふまえてまとめられた。

大腿骨頸部骨折に関する大規模介入試験

大腿骨頸部骨折の予防的治療についての信頼できる臨床試験は、ビスホスホネートおよび一部の女性ホルモンを使用した試験と装具（ヒッププロテクター）によるものである。

1. ビスホスホネート服用による予防効果

本邦では 7 群の骨粗鬆症治療薬（ビスホスホネート、活性型ビタミン D、カルシトニン、ビタミン K₂、イプリフラボン、女性ホルモン、蛋白同化ホルモン）が臨床的に用いられているが骨折の抑制効果につき十分に検証されたものは少ない。実際臨床の場で薬剤を選択する際に、最も信頼性が高いとされるエビデンスは「複数の無作為化された大規模臨床試験から得られた総説やメタアナリシスによって一貫した効果が確認されていること」であり、これに次いで厳格にデザインされた無作為抽出化対照試験（randomized controlled trial；RCT）がある。特に大腿骨頸部骨折は、脊椎の圧迫骨折と異なり、骨の強度以外に転倒の要

因が強く影響するため、薬物治療による大腿骨頸部骨折の予防効果を検証するには、数千例を対象とする大規模臨床試験を 3 年以上の長期に渡って行う必要があり、効果を明確に証明した薬剤はビスホスホネート、一部の女性ホルモン補充療法に限られている。ビスホスホネート以外の薬物治療による大腿骨頸部骨折抑制効果については、ホルモン補充療法の一部で効果を認める以外には RCT による骨折抑制効果を示した薬剤は存在しない。本邦で承認されているビスホスホネートにはアレンドロネート、リセドロネート、エチドロネートの 3 製剤があるが、各々の大規模臨床試験を比較すると、その骨折抑制効果は一様ではない^{2~4)}（表 1）。

①アレンドロネート

大腿骨頸部骨折の抑制効果については、アレンドロネートを用いた The Fracture Intervention Trial (FIT) によって初めて確認された。この試験は脊椎圧迫骨折を有する 2,027 人の閉経後女性に、5 mg/日のアレンドロネートを 2 年間投与した後 3 年目から 10 mg/日に増量し、合計 3 年間に渡って追跡された成績である。期間中の大腿骨頸部骨折発生率はプラセボ群で 2.2%であったのに対してアレンドロネート群では 1.1%で、アレンドロネート治療による大腿骨頸部骨折のリスク低下率は 51%であると確認された⁵⁾。さらに、脊椎圧迫骨折のない閉経後女性 4,432 人についても同じ試験方法で 4 年間追跡し、組み入れられた患者の 6 割以上が骨密度値から骨減少症と判断され骨粗鬆症の基準である大腿骨頸部骨密度 T 値〔(各個人骨密度 - 若年女性平均値) / 老年女性標準偏差〕 < - 2.5 の患者を対象として解析を行った結果、アレンドロネートによって大腿骨頸部骨折リスクが 56%低下したことが確認された⁶⁾。これら FIT の 2 つの試験に組み入れられた骨粗鬆症患者（脊椎圧迫骨折が有る患者、または大腿骨頸部骨密度 T < - 2.5 の患者）をまとめて解析すると、ア

表1 大腿骨頸部骨折の発生率と骨折リスク低下率

薬剤名	症例数	年齢	組み入れ基準 大腿骨頸部骨密度 (T<)	期間 (年)	骨折発生率(%)		リスク低下率 (95%CI)	文献
					PBO	BP		
ALN	2027	55~83	椎体骨折有り	6	2.2	1.7	63% (47-77)	(4)
	1661	54~81	椎体骨折無し (T<2.5)	7	2.2	1.7	66% (49-82)	(5)
	658	55~80	椎体骨折有り (T<2.5)	3~4	5	5	58% (21-74)	(6)
RIS	986	70~86		3	3.0	2.8	35% (10-40)	(7)
	541	71~76	骨折リスク有り (T<3) or (T<4)	3	3.2	2.9	40% (10-60)	(7)
	388	80~86		3	5	2	26% (20-40)	(7)

ALN；アレンドロネート，RIS；リセドロネート，PBO；プラセボ群，BP；実薬群，CI；信頼区間

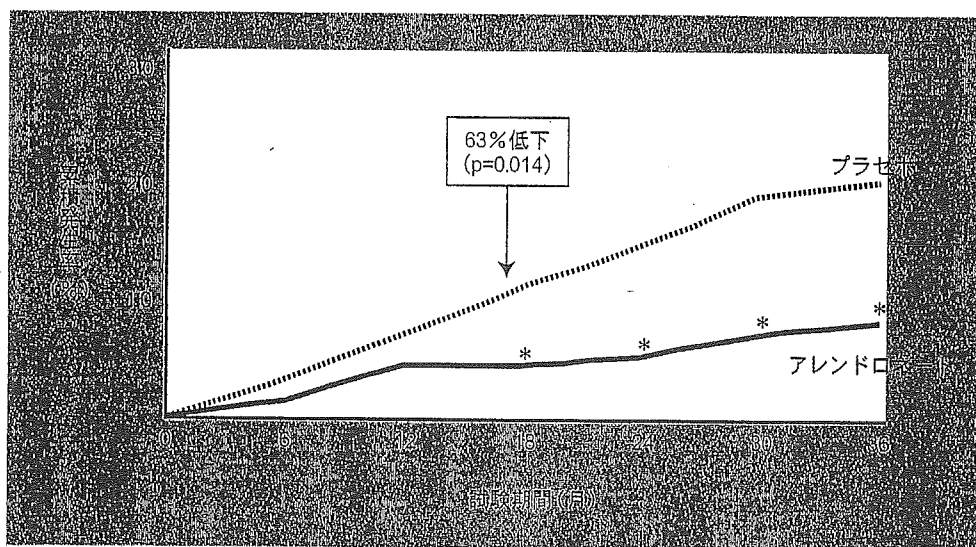


図1 アレンドロネートの大腿骨頸部骨折抑制効果⁹⁾

5 mg/日のアレンドロネート投与開始後18カ月間でプラセボ群とアレンドロネート群の累積大腿骨頸部骨折発生率に有意な差(リスク低下率63%, $p = 0.014$)が確認されており,アレンドロネート5 mg/日(本邦での承認用量)の投与によっても大腿骨頸部骨折の抑制が可能であることを示している。

レンドロネートによる大腿骨頸部骨折の抑制率は53%と報告されている⁷⁾。これらの試験の投与量に関しては,期間の半分以上に相当する2年間は米国におけるアレンドロネートの承認用量である10 mg/日の半分の5 mg/日で検討されたことになり,また5 mg/日のアレンドロネート投与開始後18カ月間でプラセボ群とアレンドロネート群

の累積大腿骨頸部骨折発生率に有意な差(リスク低下率63%, $p = 0.014$)が確認されており,アレンドロネート5 mg/日(本邦での承認用量)の投与によっても大腿骨頸部骨折の抑制が可能であることを示している(図1)。以上のように,複数のRCTによって種々の対象患者の大腿骨頸部骨折抑制効果が確認されているのは今のところアレ

ドロネートのみである⁴⁾。

②リセドロネート

アレンドロネート以外で長期介入試験において大腿骨頸部骨折の抑制効果が報告されているのはリセドロネートであるが、その効果は試験対象の年齢相の違いもあり、アレンドロネートに比べ劣っていた。リセドロネート試験の組み入れ基準は複雑であり、大腿骨頸部の骨密度が $T < -4$ あるいは $T < -3$ かつ大腿骨頸部骨折のリスクが存在する 70～79 歳の女性群と、80 歳以上の女性で骨折リスクを持つか、大腿骨頸部の骨密度が $T < -4$ 、または $T < -3$ で大腿骨頸部長が 11.1 インチ以上の群で検討されている。この試験では参加者の年齢層が高く、骨密度も相当低い集団であったため、全体の骨折発生率は高く、リセドロネート 2.5 mg/日または 5 mg/日を 3 年間投与した群の大腿骨頸部骨折発生率は 2.8%、プラセボ群では 3.9%と FIT の 2 倍近い発生率であった。この試験におけるリセドロネートによる骨折抑制率は 30%であった。参加者の 40%を占める 80 歳以上の患者群では骨折頻度に有意な差はなく、リセドロネートによる骨折の抑制効果を証明できなかった⁹⁾。

③エチドロネート

エチドロネートの骨折抑制効果については脊椎圧迫骨折を検証した成績はあるものの、大腿骨頸部骨折の抑制効果を証明した RCT は存在せず、観察試験において対照群との骨折発生率に差があると報告されているのみである。

2. 女性ホルモン

米国の Women's Health Initiative (WHI) は 2002 年に、更年期以降の 50～79 歳の女性 16,608 例に対する女性ホルモン補充療法の心血管疾患予防に対する長期介入試験の結果を公表した⁹⁾。これによると、結合型エストロゲン 0.625

mg/日 + 酢酸メドロキシ黄体ホルモン 2.5 mg/日 (8,506 例) およびプラセボ群 (8,102 例) の連日投与の 8 年間の補充療法における無作為抽出比較試験の 5 年目の中間報告を発表し、プラセボ群に比してホルモン補充療法群では大腿骨頸部骨折 (34%減少)、および直腸大腸癌 (37%減少)、において有用な効果を認めたものの、虚血性心疾患 (29%増加)、乳癌 (26%増加)、脳卒中 (41%増加)、肺梗塞 (113%増加) では有意の増悪を認めた。これを受けて NIH は緊急安全性情報を出し、この試験を 5 年目で中止勧告し、女性ホルモン補充療法は更年期障害の治療目的に限られ、心血管合併症を増加させることから骨粗鬆症予防目的も含め新規開始は控えるべきとした。

3. ヒッププロテクター

ヒッププロテクターは弾力性を有するプラスチック製半球状装具を股関節外側大転子部を覆うように縫着させたパンツであり、特に側方に転倒した場合に大腿骨近位の外側にかかる衝撃を弱める効果特性を有し、その力学的効果の原理はヘルメットと同じである。その実用化は 1990 年代初頭で、Lauritzen らは、老人ホームでの大規模無作為抽出比較試験でヒッププロテクター装着によって大腿骨頸部骨折が実際に予防できることを 1993 年に最初に示した¹⁰⁾。高齢骨粗鬆症患者 (平均年齢 81～82 歳) を対象に、ヒッププロテクター装着群と非装着群を 2 年間比較した試験で、前者で大腿骨骨折の発症率が約 5 割減少した¹¹⁾。このヒッププロテクターによる骨折防止効果はこの後も再現性をもって確認されている¹²⁾。

■ 転倒の防止

繰り返す転倒は骨折の要因であり、約 20 回の転倒により 1 回の骨折が起こると報告されている。特に大腿骨頸部骨折の 90%以上は転倒によって発症し、転倒の防止は骨粗鬆症に対する治療と

表2 転倒を反復する原因

心血管系	起立性(食後)低血圧、不整脈、心血管疾患、脳循環不全
神経系	パーキンソン症候群、痴呆(認知障害)、メニエール氏病
視力障害	眼鏡不適合、白内障、糖尿病性網膜症、緑内障
下肢運動障害	筋力低下、変形性関節症、関節リウマチ
薬物	睡眠剤、鎮静薬、抗うつ薬、降圧薬、降血糖薬、利尿薬
生活環境	段差、障害物、照明不良、生活環境変化、脱げやすい履物

ともに大腿骨頸部骨折の予防に不可欠である¹³⁾。
繰り返す転倒の要因(表2)には多因子が関係し、加齢に伴う身体機能の生理的低下(筋力低下、平衡感覚機能低下、反射反応時間の延長、血圧動揺性の増大、老眼およびこれに対する眼鏡不適合など)の他にも、加齢に伴って増加する種々の合併症(心血管系:起立性低血圧、食後低血圧、不整脈、脳血管疾患、脳循環不全、神経系:パーキンソン症候群、痴呆、メニエール氏病、眼科疾患:白内障、糖尿病性網膜症、緑内障、運動器疾患:変形性関節症、関節リウマチ)はいずれも身体の動揺性を増し繰り返す転倒の原因となる。また薬物による医原的転倒も高齢者で頻発し、特に睡眠薬、鎮静薬、抗うつ薬などの向精神薬は平衡感覚障害を惹起しやすく、また降圧薬のうち α_1 遮断薬、中枢性降圧薬では起立性低血圧を起こしやすく、転倒の危険性を高める。さらには段差、障害物、照明不良、脱げ易い履物、入院・転居などの生活環境変化が転倒の危険因子となる。

複数回の転倒、特に過去6カ月以内の既往は、次回の転倒の最大の危険因子となることから、転倒を繰り返す人は転倒の原因となる上記の多因子を総合評価、同定し、改善可能なレベルに治療、指導すべきである¹⁴⁾。加齢に伴う身体機能の生理的低下に対しては、転倒予防を主眼とした運動、体力づくりとしてストレッチング(筋伸ばし運動)、筋力増強訓練、歩行訓練、バランス運動と

いった基本的な運動能力改善を主眼とした運動やリズム運動、ボール運動など全身の筋力を用いたバランス訓練を目的としたさまざまなプログラムが実施されている。加えて、転倒防止のための高齢者の体力評価として動的なバランス能力の評価法につき足歩行(tandem gait)の有効性も示されている¹⁵⁾。

■ おわりに

大腿骨頸部骨折の予防法につき、報告されている大規模介入試験の結果を中心にその有用性につき述べた。

文 献

- 1) Melton LJ III, Atkinson EL et al: Determination of bone loss from the femoral neck in women of different age. J Bone Miner Res 15: 24-31, 2000
- 2) Cranney A, Wells G, Willan A et al: II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. Endocr Rev 23: 508-516, 2002
- 3) Cranney A, Tugwell P, Adachi J et al: III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev 23: 517-523, 2002

- 4) Hochberg M: Preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis. A review of recent controlled trials of antiresorptive agents. *Drugs Aging* 17 : 317-330, 2000
- 5) Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al : Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group, *Lancet* 348 (9041) : 1535-1541, 1996
- 6) Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al : Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures : results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 280 : 2077-2082, 1998
- 7) Black DM, Thompson DE, Bauer DC et al : Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis : the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 85 : 4118-4124, 2000
- 8) McClung MR, Geusens P, Miller PD et al : Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 344 : 333-340, 2001
- 9) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al : Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women : principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial *JAMA* 288 : 321-333, 2002
- 10) Lauritzen JB, Petersen MM, Lund B : Effect of external hip protectors on hip fractures. *Lancet* 341 : 11-13, 1993
- 11) Prevention of hip fracture in elderly people with use of a hip protector. *N Engl J Med* 343 : 1506-1513, 2000
- 12) Harada A, Mizuno M, Takemura M et al : Hip fracture prevention trial using hip protectors in Japanese nursing homes. *Osteoporos Int* 12 : 215-221, 2001
- 13) Aoyagi K et al : Falls among community-dwelling elderly in Japan. *J Bone Miner Res* 13 : 1468-1474, 1998
- 14) Fuller GF : Falls in the elderly. *Am Fam Physician* 61 : 2159-2168, 2173-2174, 2000
- 15) Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H et al : For EPIDOS Group : Fall-related factors and risk of hip fracture : The EPIDOS prospective study. *Lancet* 348 : 145-149, 1996

輸液療法

大黒 正志 森本 茂人 松本 正幸

Question & Answer

Q：高齢者の輸液に際し、留意点・注意事項は？

A：高齢者では水・電解質に対する調節幅が狭いこと、個人差が大きいことに留意し、病態を正しく把握したうえで臨機応変な対応が必要である。

Keyword：高齢者、輸液、水・電解質異常、脱水。

Case

高カルシウム血症起因性意識障害により、肺炎、高カリウム血症を呈し、輸液療法により緩解した高齢者の1例

患者：78歳、男性。

既往歴：糖尿病、高血圧、転倒による腰椎圧迫骨折。

家族歴：とくになし。

現病歴：約1年前、転倒による圧迫骨折により歩行不能となり、骨粗鬆症治療目的で以前より投与されていた活性型ビタミンD薬を大量服用し、血清カルシウム値11.3 mEq/lに及ぶ高カルシウム血症により、昏睡状態、肺炎、急性胃出血を発症、血清カリウム値5.2 mEq/l、不整脈を併発。カリウムフリーの輸液、アレンドロネート投与、抗生剤投与により、緩解。その後、電解質正常化、歩行可能となっている。

高齢者における各臓器の機能は若年者に比べて低下する。また、高齢者においては、とくに輸液療法を必要とする疾患、病態が多発する。これは、高齢者では水・電解質異常をきたす原因疾患が増え、また体液ホメオスタシスの維持や調節能の低下のため、内外環境の変化、侵襲により容易にその破綻をきたし、しかも経口摂取不能な例が増えるからである。また、高齢者における水・電解質に対する調節能の低下が、しばしば不適切な輸液による水・電解質異常から心不全などの医原

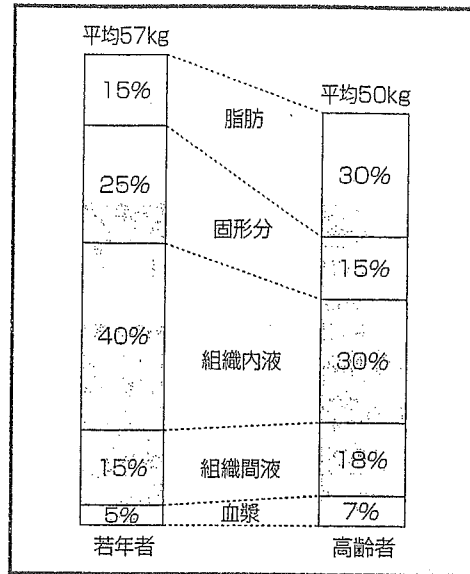


図1 若年者と高齢者の体構成成分の比較

性の病態をひき起こす原因ともなっている。

本稿では、高齢者の輸液に際し、実際面からの留意点・注意事項について以下に概説する。

高齢者の輸液療法の一般的注意

血清電解質など(Na, K, Cl, Ca, Pi, Mg, PaCO₂, pHなど)の正常値そのものは、加齢により若年健常者の正常値から大きく変化することはない^{1,2)}。高齢者においては尿濃縮力の低下、水分予備能の低下、実質臓器減少による調節能の低下などにより、内外環境の変化や侵襲(感染、損傷、手術)などの負荷に対して水・電解質バランスの破綻をきたしやすく、また輸液に対する安全限界が狭い³⁾。加齢により体全体の水分量は減少するが、これは筋肉や実質臓器の細胞成分の減少による細胞内液の減少によるもので、細胞外液量は若年者と比し大きな相違はない(図1)。細胞内液の減少は、細胞外液における浸透圧や電解質量の変化に対する

表 1 水・電解質調節に対する加齢の影響

水・電解質バランス調節機構		加齢による変化
体内水分組成 および 水摂取	全体水分量	↓
	細胞外液量	→ or ↑
	細胞内液量	↓
	水摂取量(口渴感)	↓
電解質	血清 Na・K・Cl・Ca・Pi 濃度	→ · · · · · →
	exchangeable Na	→
	exchangeable K	↓
血液ガス	血液 pH・PaCO ₂	→ · · →
	[HCO ₃ ⁻]・BE	→ · · →
	PaO ₂	↓
腎機能	GFR・RPF・TmG	↓ · ↓ · ↓
	PSP 排泄能	↓
	尿濃縮力・ADH に対する感受性	↓ · ↓
	NH ₄ Cl 処理能	↓
	HCO ₃ ⁻ 処理能・H ⁺ 排泄能	↓ · ↓
肺機能	全肺容量	↓
	肺活量・最大換気量・1 秒率・最大酸素摂取量	↓ · ↓ · ↓ · ↓
	hypoxia, hypercapnia に対する反応性	↓
内分泌因子	レニン分泌	↓
	アルドステロン分泌	↓
	ADH 分泌	↑

表 2 脱水の理学所見

理学所見	特異度 (%)	感度 (%)
皮膚粘膜所見		
腋窩乾燥	82	50
口腔粘膜乾燥	58	85
舌縦皺	58	85
舌乾燥	73	59
眼球陥没	82	62
神経学的所見		
意識混濁	73	57
四肢脱力	82	43
発語不明瞭	82	56
起立性変化		
脈拍増加 (> 30/分)	75	43
収縮期血圧低下 (> 20 mmHg)	81	29
静脈再充満時間 遅延 (> 2 秒)	95	34

(McGee, et al. JAMA 281 : 1022, 1999)

予備能の低下を意味し、水・K などの欠乏をきたしやすい一因となっている。

水・電解質調節に対する加齢の影響を表 1 に示す。水・電解質調節の中心的役割を担う腎臓の機能は加齢とともに低下し、腎血漿流量 (RPF)、糸球体濾過値 (GFR)、尿細管極量 (TmG)、尿濃縮力のいずれもが 80 歳代では 20 歳代の約 1/2 となっている。また、糸球体低下による酸および塩基調節能の低下は、高齢者に多い酸・塩基平衡異常の原因となっている。また、高齢者においては、心機能、心予備能力の生理的な低下に加えて、高血圧・動脈硬化症などの心血管系のさまざまな疾患が増加する。このことは、高齢者に対する輸液に際し、過剰投与により容易に心不全や肺水腫をひき起こす原因となっている。さらに、高齢者においては肺活量、最大換気量、1 秒率、肺拡散能力などが減少し、腎と並んで酸・塩基平衡調節の中心的役割を果たしている肺機能の鈍化は、高齢者における酸・塩基平衡異常多発の一因となっている。

高齢者においては渴中枢機能が低下している。

高齢者に水制限を行うと、若年者と同程度の脱水状態になるにもかかわらず、自覚的な「口渴感」、「口内乾燥感」は軽度で、その後の自由水分摂取量は著しく少ないという⁴⁾。このことは、日常生活で水分不足を補う唯一の手段である水分摂取を促す渴中枢機能が高齢者では低下していることを意味し、高齢者が陥りやすい脱水症の一因となっていると考えられる。脱水の理学所見は表 2 に示す。

また、図 2 に水・電解質異常の把握に必要な事項を示す。高齢者に対する輸液では、大量出血、ショック、糖尿病性昏睡などの緊急の場合を除き、3～4 日くらいの日程をかけてゆっくり行うことが必要である。輸液量の計算をきめ細かく行い、急速大量の輸液は避ける。必要な場合は、必ず中心静脈圧をモニターする。輸液量の不足もまた危険である。尿濃縮力の低下のため、溶質排泄に必要な尿量が増加するので十分な水分の補給を必要とする。糖質に関しては、最低 1g/kg/日以上を補給する。それは、カロリー補給、蛋白節約作用、抗ケトン作用のためである。また、糖質輸