



鳥羽研二氏

うデータが出てきています。

薬理学的メカニズム

■ α 遮断薬の貢献

堀江 薬物療法にうつります。

前立腺に特異的な α_1 遮断薬が排尿障害の治療を大きく変えたと思えます。

武田 現時点では前立腺 α_1 受容体に選択的な α 遮断薬がいいという考え方はほぼ定着していますが、 α 遮断薬は必ずしも閉塞の解除に有効でないらしいというのが国際的なコンセンサスのようです。

α_1 受容体のサブタイプに非選択的な α 遮断薬と選択的な α 遮断薬を比較すると、BPH に対する治療効果はほぼ同じですが、耐用性に違いがあります。選択的な α 遮断薬は副作用が少なく、多くの患者に長期投与が可能であることが利点ということです。

堀江 サブタイプに A とか D がありますが、これについてはどうなのでしょう。

武田 α_{1A} サブタイプが前立腺や尿道平滑筋に多数分布しているのは間違いありません。現在最も多く使われている塩酸タムスロシン（ハルナール®）は α_{1A} 選択的といわれていますが、実

際は A が多くて D にもかなり効く。ナフトピジルは $D > A$ といっていますが、これも同様です。近々 α_{1A} に非常に選択的な α 遮断薬が上市される予定ですが、排出障害に関してみればやはり α_{1A} 選択的なもののほうが改善します。

堀江 α_{1D} の膀胱あるいは脊髄における役割も最近注目されているようですね。

武田 膀胱に対しては非常に期待したのです。下部尿路不完全閉塞のラットの膀胱は α_{1D} 受容体が非常にたくさん発現してきて A よりずっと多くなる。そういうところには α_{1D} 遮断薬が効いて膀胱の過活動性を抑えるのではないかといわれました。しかし、福島県立医科大学の山口先生たちのデータによって、人間の膀胱では α_{1D} 受容体はほとんど発現していないことがわかっています。

そういうことで膀胱に対する α_{1D} の作用は平滑筋に対してはあまりないと考えたほうがいいのですが、中枢神経での作用は期待されています。人間で証明するのは難しいのですが、中枢神経系に作用する可能性はあると思います。

堀江 α_1 特異的遮断薬の治療効果として閉塞症状には比較的早くから効くという話もありますが、安田先生のお考えは？

安田 難しいところですが、 α_1 特異性の高い薬は逆行性射精が走ってくるということなので、前立腺部に特異的に効くわけですから、閉塞症状に早くから効くという意見もあってよいと思います。ところが、 α_1 遮断薬を BPH だけではなくて、排尿障害全体に使おうというような動きもあります。この場合、ウラピジル（エブランチル®）のように特異的でない薬のほうが排出障害 LUTS によく効くことがある。タムスロシンなども前立腺に特異的だとされていましたが、膀胱や尿道にも効くということで、神経因性膀胱にも使おうという動きにある。ですから、特異的でないほうが排尿障害にはよく効く可能性は捨て切れない。

■交感神経系と排尿障害の関係

堀江 ところで排尿障害に α_1 遮断薬が効果があるということは α_1 受容体が過刺激、あるいは交感神経系が過緊張にあると考えてよろしいのですか。

武田 SHR（自然発生高血圧ラット）などでBPHと同じような病態が起こってくることから、そう想定されています。ヒトの自律神経機能との相関については、いくつか論文は出ていますが証明されていません。

堀江 加齢に伴って交感神経系は活性化するのでしょうか。

鳥羽 受容体が全般的に減り、それで血中濃度が高くなるということですが、交感神経に関してはどうですかね。日中の交感神経活動が高すぎる人は夜間の血圧が十分下がらない non-dipper の問題があり、脳血管障害のリスクだったりします。加齢で交感神経が過活動的な人も増えるのでしょうか。

武田 本態性高血圧では、かなりの方がそういう状態にあるのですか？

鳥羽 本態性高血圧はすべて夜間血圧が下がらないものではありませんが、白衣高血圧すなわち医者前で血圧が上がる緊張しやすいタイプが多いということはいえると思います。

武田 そういう方は血中のノルアドレナリンが増えているとか？

鳥羽 増えているのではないのでしょうか。

武田 下部尿路であまり受容体が減っていないとすれば、血中のノルアドレナリンが増えているために α 遮断薬が効いている可能性はありますね。

堀江 non-dipper の人は頻尿が多いとか、そういうことはあるのですか。

鳥羽 実は高血圧をやっている排尿障害に興味があるのは私ぐらいです。(笑)

安田 交感神経はずっと緊張が高まっているわけではなく、周期的あるいは突発的にグッと上



武田正之 氏

がり前立腺を閉めてしまうとか。

武田 人間は蓄尿期は交感神経が優位だとずっと信じていました。膀胱、尿道、前立腺に関しては1日の95%以上は交感神経の刺激を受けている状態で、排尿期だけ副交感神経が優位になる。体中がそうなのかと考えていたのですが、安田 そういうサイクルが基本的にあって、酒を飲んだとか、急に寒いところに出たりとかして、突発的に交感神経の緊張が高まり尿道内圧が亢進し尿閉になる。尿閉になるのはいつも交感神経が高まっていたからというようなことではないと思います。

■ β 受容体をめぐる薬剤に期待

堀江 α_1 の話がありました、最近 β 受容体も排尿に関して注目されています。

安田 β 受容体自体は膀胱の緊張を和らげるのですが、OAB（過活動膀胱症候群）を起こす基礎的なメカニズムの一つではないかと考えられています。私もヒトの排尿筋で β 受容体の研究をしてみても、 β 受容体刺激薬がOABなどに効果があるのではないかという見通しです。

武田 私も今から7、8年前、ヒトの正常膀胱を使って β_3 受容体の遺伝子の発現とか機能的なものを検討したことがあります。確かに正常膀胱には存在している。病的膀胱については信州大学の井川先生が研究され、その後、動物の

閉塞の研究の結果、有望という予測はあります。

堀江 薬剤が開発される予定はありますか。

武田 これはもともと痩せ薬です。脂肪分解の作用があるので抗肥満薬としての開発がはるか昔に進みましたが、うまくいっていません。その後、消化管の運動も弱めるので過敏性腸症候群の薬として開発されたのですが、それもうまくいかなかった。今はみんな膀胱のほうに興味をもっているようです。

安田 β_2 刺激薬は腹圧性尿失禁に効果があるということが証明されています。ちょっと不思議ですが、呼吸筋と外尿道括約筋には刺激薬として作用し、膀胱と尿道の平滑筋に関しては弛緩作用がある。複雑でおもしろい。 β 受容体をめぐっていろいろな展開がありそうです。

■糖尿病に合併する排尿障害の治療

鳥羽 内科の先生は糖尿病をたくさん診ておられる。糖尿病の膀胱の状態、神経因性膀胱にBPH、あるいはOABが合併したような場合、泌尿器科の先生は薬理的なものも含めてどのように治療を考えておられますか。

武田 臨床的には残尿量をみる。本当は閉塞を調べればいいのですが、すべての患者さんにその検査はできません。 α 遮断薬を単独で使って残尿量が減らない場合は、排尿筋が弱い。つまり糖尿病による神経因性膀胱になっているということで、その治療を併用していくしかありません。そこにOABが加わるとDHIC(収縮力障害による排尿筋の過剰反応: detrusor hyperactivity with impaired contractility)のような難しい病態になります。

安田 糖尿病で明らかにBPHがあつて排尿障害で来られる方にウロダイナミクスを行うと意外に前立腺尿路閉塞(BPO)がない。BPOがないということは糖尿病による排尿障害は尿路閉塞でないということです。排尿筋が弱っているかたちを取ります。

武田 糖尿病の患者は知覚障害、神経障害が出てくるので、初期には排尿症状をあまり訴えないのではないかと思っていたのですが。

鳥羽 1日2回しか排尿しないような人でも、普通だったらものすごく痛くなってくるのに、進行した例では訴えません。ただ、 α_1 遮断薬がいくら選択性でも、糖尿病だけで起立性低血圧が強くなる場合があります。ですから私は、治療面で泌尿器科の先生と内科の先生が相当連携しながらやるべき分野だと思います。

安田 残尿も糖尿病で起こってきます。尿路閉塞がなくても排尿筋収縮が弱まるために残尿が多くなっていくわけで、やはり連携しないといけないと思います。

堀江 残尿がある程度ある場合のマネジメントは具体的にどのようなものですか。

武田 今のところ、間欠的導尿をやっていくしかありません。あとは排尿筋の収縮増強薬くらいで、使用できる薬物は限られています。

堀江 コリン作動薬はどうですか。

安田 ある程度の効果しかありません。実際に臭化ジスチグミン(ウブレチド®)を使ってみると頻尿はとれます。残尿が減るせいだと思います。新しいコリン作動薬の二重盲検試験では効果がないということでしたので、決定的なことはまだいえないのではないのでしょうか。

武田 ジスチグミンはコリンエステラーゼ阻害薬ですから、あらゆるところでアセチルコリンの分解が抑えられます。もともと骨格筋にあるわけですから、骨格筋側のほうの出力が増えてしまうと外尿道括約筋が収縮を起こしてしまうので、効率の悪い排尿になる可能性がある。安田先生が前々からおっしゃっていることです。

■5 α 還元酵素阻害薬の前立腺癌予防効果に期待

堀江 5 α 還元酵素阻害薬が最近話題になっていますね。

武田 これはフィナステリドという薬剤で日本以外の世界中で使用されています。

安田 前立腺を小さくし、インポテンス率も少なく、肝機能障害も起こしづらい、とてもいい薬だと思います。

武田 フィナステリドは5 α 還元酵素タイプ2の阻害薬です。この他にデュタステリドという薬剤もあり、これは1も2も阻害する薬剤で、現在臨床開発中です。抗アンドロゲン薬ですが血中の男性ホルモン値を下げず、局所だけに効く。

鳥羽 前立腺にアポトーシスを起こすのですか。

武田 基本的にはアポトーシスでしょうね。5 α 還元酵素によって男性ホルモンが代謝され、還元型のものにならないとアンドロゲン受容体に結びつきません。フィナステリドは前立腺肥大症治療薬以外に前立腺癌予防薬としてFDAが認可しそうです。

堀江 大規模なスタディで予防効果が示されたということですね。

武田 悪性度の高い癌が増える可能性はないというデータも最近発表されました。

安田 日本では性の問題を患者さんが重要視していないのが現状です。

武田 欧米ではEDの副作用があればその薬は使えないというほど厳しい、非常にクリティカルな問題ですが、日本では、年とったからもういいや、という方が圧倒的に多い。

■過活動膀胱の定義と治療

堀江 最近また話題になっているOABですが、どういう病態でしょうか。

武田 2002年に定義が変わりまして、尿意切迫感があればそれはOAB症候群となりますが、特定の疾患を示しているものではないので感染とか腫瘍とかいろいろなものが含まれる可能性がある。治療を開始する前にその除外診断を厳

しくすることを内科の先生を中心に啓蒙していく予定です。

堀江 単に頻尿があるからといってOABとはいわない。

武田 尿意切迫感がないとだめです。ところが尿意切迫感の定義が曖昧で、病的な感覚ですから正常人にはわからない。突然起こる強い尿意でトイレまで間に合わないような感じといわれていますが、尿意切迫感と強い尿意とで、どう違うのかわかりません。

堀江 OABは膀胱利尿筋の不随意的収縮によるのではないかと思います、知覚の問題も結構あるのではないのでしょうか。

武田 1980年代の定義は不随意収縮が必須であるといわれていましたが、その後ウロダイナミクスのデータと症状が乖離しているという大規模調査の結果がいくつか出てきたため、ウロダイナミクスは必須でないということになりました。したがって、OABの診断は症状中心に行うことになっていますが、結構、批判もあります。

堀江 OABの治療法を教えてください。

武田 治療としては、行動療法といって生活習慣の改善、排尿のがまんのほか、抗ムスカリン薬を中心とした薬物療法を併用するのが現状です。ただ、抗ムスカリン薬は口渇や便秘という副作用があって高齢者にはちょっと使いづらいところがあります。

堀江 トイレまで行かなければなりませんから、ADLの問題もあります。

排尿障害の検査

■ウロダイナミックスタディはどんな場合に行うか

堀江 LUTSとOABの治療ガイドラインが泌

尿器科学会から出ています。スコアに応じて治療を決めることになっていますが、泌尿器科医がする検査としてはウロダイナミックスタディがあります。どうした場合にどの段階でウロダイナミックスタディをしたほうがいいのか。

安田 OAB の治療として行動療法と抗コリン薬で効果がない場合、次に行うべきだと思います。泌尿器科では尿流測定と残尿測定は普通にやっています。OAB といいますが、ほとんどの患者さんで尿流低下すなわち尿勢低下があり、簡単な検査ですが治療する医師には参考になるかと思えます。これも内科の先生はなさらないですね。

■内科医に勧めたいエコーによる残尿量検査

安田 内科ではエコーで残尿をみたほうが良いと思えます。

武田 残尿測定は OAB でも BPH でもガイドラインに入っています。

安田 残尿測定は OAB の治療には大事です。BPH に伴う OAB ではあまり残尿は増えないというデータがあるようですが、BPH に合併する OAB 以外の OAB では抗コリン薬治療により残尿が増えてしまうこともあるので、エコーで残尿測定をしたほうが良いと思えます。

尿流動態検査は、外科的な治療をするときにはできるだけやったほうが良いのではないかと思います。尿失禁でも強力な排尿筋過活動があると術後成績が悪く難渋することがあり、逆に排尿筋の収縮がないような症例に前立腺の手術をしても排尿は改善しない。改善しないことは明らかなので、外科的な治療をするときには、何らかの尿流動態検査をすることをお勧めしたい。

武田 どのぐらい残尿があったら困るという、エビデンスはないです。一応 OAB のガイドラインの中で残尿 50 cc を超えた場合は治療せず

に専門家に送るようにと書いてあります。

BPH でも残尿が 100 cc 以上の人には治療効果がないかもしれず、手術や α 遮断薬治療をやっても予後が悪いかもしれないといっていますが、これもエビデンスがない。外国のデータをそのまま持ってこられない理由は、欧米でやっている治験はすべて残尿 200 cc とか 300 cc を基準にしているからです。われわれは安全域をどこで取るかということで経験的に 50 cc としました。

安田 日本人で残尿が 50 cc 以上あるのはかなり異常ですから。エコーで見て尿が残っているときは治療しないか、または治療を中止し専門医に紹介していただくことが必要です。

武田 あと検尿です。ディップテスト（試験紙法）などで血尿があった場合には専門医に送ることにしています。

鳥羽 内科の先生も残尿はある程度重要だと認識していますが、エコーを持ちながら使わない理由は機械が大きいことと排尿後にやらなければいけないから。安い小さな機械があるのでそれが普及することが、残尿に対して内科医が興味をもつ近道ではないかと思えます。

堀江 ブラダースキャンとかありますね。

■高度な選別の結果、増えている手術

堀江 手術の話が出ましたが、 α 遮断薬、将来は 5α 還元酵素阻害薬などが出てきて、一時期に比べると手術するケースは減ってきたように思いますが。

武田 一時期は薬物治療が進んだお陰でアメリカでも TURP（経尿道的前立腺切除）の件数が激減したという話で、われわれもそういう認識をもっていました。しかしリスクファクターがあるので、ある程度の大きさの BPH があって症状がある方は手術に移行する可能性があるのではないのでしょうか。以前ほど手術が少なくなつたという感じはありません。

安田 α 遮断薬のいいのができて毎年 70～80 例ぐらいの TURP をやっています。 α 遮断薬でよく効くものと効かないものがはっきりしてきて、手術はむしろ増えていると思っています。

武田 啓蒙が進んで患者が増えてきているのも確かですし、 α 遮断薬でよくなって手術の必要がない人はやめてしまう。経過観察になる人も結構います。自動的にスクリーニングがかかっているようで、私も手術が増えてきた感じをもっています。

堀江 病態が選別される意味で手術治療が有効な治療になってきているのでしょうか。

■ED の治療を希望する割合

堀江 排尿障害の関連で最近では ED が話題になっています。

武田 この数年間、LUTS と ED が非常にパラレルであるという疫学調査がたくさん出ています。ED は動脈硬化性疾患なので、加齢とともに動脈硬化が起これば ED になる。では BPH は単なる加齢で起こるのか、血管や自律神経の問題があるのか。そういった点、血圧や血管病と同じような考え方をしていくと説明しやすいですね。

ただ、BPH の治療をしている人が ED の治療を希望するかというと、必ずしもそうでもありません。私も外来で BPH で治療を受けている方にアンケートを取ったら、ED 治療をしているか、希望している人は十数%で、予想より多かったのですが、地方ではその程度でしょうか。都会では増えてくると思います。

安田 私のところではそんな様子はありません。

武田 パートナーの問題もあります。奥さんが亡くなっているとか。年にとって奥さんと接点がないが、パートナーとしての関係を保ちたいために希望するという人もいます。人間関係が複

雑になってきていますから。

高齢者の排尿障害

■夜間頻尿は転倒の危険因子

鳥羽 排尿障害関連で、夜間頻尿の高齢者では不眠の問題があります。どの程度か調べたら、2 回くらいまでは不眠にはならない。5、6 回になってくると心気的な人が増えてくるということです。

夜間頻尿と転倒に関しては、入所高齢者の全国調査をしました。夜間頻尿は独立した転倒の危険因子です。夜トイレに起きるのに、あまり覚醒しないで少しぼんやりしているときに転びやすい。転倒率は地域住民では、高齢者 100 人中 30 人ですが、入所高齢者は 1 ベッドに年間 1 転倒ある。100 ベッドあれば年間 100 人が転び、うち 5～10%が骨折する。それを施設の責任というのは間違っていて、自然に起きる現象です。減らすことはできても、ゼロにすることはできません。高齢者では排尿障害と転倒とは密接な関連があると思います。

武田 私は大学で安全対策室をやっており、数年前の調査で、高齢者の夜間転倒の原因に頻尿が 20%ぐらいあった。たぶん今はもっと多いだろうと思います。その中で一定の比率で骨折したり頭を打ったりということがあるので、大問題です。

堀江 治療すると転倒は減るのですか。

武田 そこまでのエビデンスはないです。

鳥羽 原因論的にいいますと、先ほどの白質病変は頻尿と転倒の両方を増やす要素がある。ですから中枢神経系のものが頻尿を起こし、さらに頻尿のときに転倒を起こすようなバランスの悪さ、そういうものに関与している可能性がある。介入する場合は頻尿を治すという直接的な

方法に加え、もう少し長いスパンで白質病変も含めて無症候性の脳血管障害をどう予防するかという二つのアプローチがあると思います。

■尿失禁の対策—オムツかトイレか

堀江 尿失禁も大きな問題だと思います。

鳥羽 尿失禁になると本人も非常にかかりしで軽うつ傾向の人が増えてくることは確かです。私のような高齢者の外来でも、自分から訴える患者は非常に少ない。ですから、もっと堂々と訴えられるように、内科の先生は聞いてあげないといけないと思う。

尿失禁はかなり高頻度で、85歳くらいになるとときどきオムツをつける方が30%ぐらいあります。われわれの外来でも、夜間2、3回の頻尿は70歳以上になると半分以上にみられる。泌尿器科でない外来でも、きちんと調べれば10人に1人くらいは必ずあることがわかりますので、まず話を聞いてあげる。それから症状を聞き、泌尿器科の先生ともよく連携したい。

最近介護保険でトイレに間に合わない人は夜も連れていったほうがいいということで、動けない人でもトイレまで連れていけばオムツをつけなくてすむ。機能性尿失禁の予防が非常に普及した。最初に調べたのは90年ですが、当時、排尿誘導は老人医療施設で1%だった。ところが1999年には、少なくとも排尿誘導をしている施設が96%もあった。泌尿器科に熱心な先生がおられ、それはそれでいいことですが、夜間もどんなにつらくてもトイレに連れていかなければいけない。とくに特別養護老人ホームやグループホームの職員は非常に負担が重くなっています。

家族にもすべてやれとはいえない。文京区の調査で、排尿障害の要介護高齢者を介護している人の平均年齢が62歳、その半分くらいに病気もあります。腰が悪かったり、高血圧があったりする。そういう方に夜も起きてトイレに連

れていってあげてくださいとは、とてもいえない。そういうわけで排尿障害の介護負担はどうしたらいいかということを考えています。私は申し訳ないが、夜だけはオムツにしてくださいとお願いしています。

武田 間欠導尿をしている患者さん、たとえば脊損の患者さんで頻回にやらねばならない場合、夜は寝たいという介護者がナイトパルーンを用いるのも当然で、お互いのQOLも大事です。

次の話は慶應大学のリハビリの里宇先生がご自分の体験を発表されたものです。お父様が脳梗塞で在宅になり、奥さんと2人で介護したが、動けるうちはトイレに連れていったりする。お父様の調子がいいときは介護しているほうのQOLが圧倒的に下がってくる。だんだん具合が悪くなって寝たきりになり、トイレまで連れていけなくなったときのほうが家族のQOLはよくなったということを知りました。

堀江 排尿誘導は、オムツよりトイレに連れていくほうがいいのですか。

鳥羽 最初は連れていかれるのですが、だんだん自分で歩けるようになってきて、活動量が上がってきます。入口と出口は排尿誘導をしたり全身リハビリをすることで両方が非常にいい刺激を受けます。最近では中枢神経系の賦活を介したメカニズム、サブスタンスPなどを介したのも報告されていて、私は最近、トイレに連れていくのは倫理的なことではなく、もう少し本質的、医学的、科学的な効果を伴っていると思うようになってきています。

武田 排泄と嚥下は非常に大事ですね。

鳥羽 京都大学の並河先生は30歳代の人に体のポジションを変えて排尿を行わせています。そうしますと、仰向けでは若い方でも残尿が非常に多く、排尿困難が多いという。まして高齢者なら上手に排尿できないわけで、トイレに連れていくことは立って歩く動物にかなった排尿

をするという非常に重要なことだと思います。

■難しいパーキンソン病での排尿障害治療

堀江 パーキンソン病の排尿障害は泌尿器科医も難渋しますが、いい治療はありますか。

武田 ドパミンのD₂アゴニストを使うとパーキンソン病はよくなりますが、頻尿は治らない。逆に悪化するというデータもあって非常に難しいところですね。

堀江 抗ムスカリン薬もなかなか効果がないですね。

武田 パーキンソン病でもあるレベルを超えた蓄尿障害の治療は非常に難しいです。

安田 パーキンソン病は神経障害が加わっていますが、排尿困難をベースとした頻尿です。そういうときBPHがあつたら手術をするとコントロールしやすくなるというのが、おおかたの泌尿器科医の意見ではないかと思えます。女性ではできませんが。

鳥羽 男性の場合はBPHの有無は判断できる。脳血管障害はどうでしょうか。神経原性疾患でも、それをまず治療しますけれど。

堀江 パーキンソン病で前立腺が大きい人はいますか。

武田 ある程度います。すごく高齢でピュアなパーキンソン病ではどうですか。

鳥羽 パーキンソン病はあまり診ませんが物忘れ外来をやっているものですから、認知機能障害を伴ったレビー小体病はときどき診ます。そういう方にBPHが多いという印象はありません。ただ、中枢神経疾患では治療をすることによって排尿障害などを起こすような薬剤を使わざるを得ないこともある。高齢者では何が最も重要なかを判断することが第一で、ときには尿路のことを一時的に犠牲にしなければいけない場合もありますが、長い目で排尿のほうが問題であれば中枢系の薬を控えていくというセンスが必要です。

■排尿障害を考慮した薬剤の処方

鳥羽 OABのある方に降圧利尿薬を処方すると、7割ぐらいが尿失禁になるという興味深いデータがあります。OABのない人だと2割ぐらいということで、膀胱に着目した降圧薬の選択が必要であるということだと思います。もう一つは、夜間転倒に着目した排尿障害への対処です。事故やQOLを考えたうえで、薬物をどの順序でやるか。失禁や排尿障害はその中でも上のほうに位置づけて考えるべきものだと思います。

安田 薬を控えるという、そういう見識のある方が増えてほしい。(笑)

鳥羽 東京大学の秋下先生と高齢者の薬物療法ガイドラインを出しました。70歳以上の高齢者は平均4剤を飲んでいて、糖尿病の方は平均7剤飲んでいて、10剤以上も多い。それぞれ、内科では効果があつても、排尿や転倒に悪い。転倒を減らすには、睡眠薬を減らすとオッズ比0.3で最も有効です。ヒッププロテクターよりもいいので、危険性のある人には睡眠薬を減らすという外来もやっています。医原性の排尿障害も相当あるのではないかと。内科の先生は、ぜひ勉強していただきたい。

■水分補給と夜間多尿、頻尿の問題

安田 脳梗塞の方で内科の先生に水を飲めといわれ、それを信じて飲んでいる夜間多尿や頻尿の患者が多数おられます。水を飲んだら脳梗塞が減るという証拠はないのですよね。

鳥羽 脱水が脳梗塞のリスクであることは確立しています。夜間多尿だと、夜間に脱水になりやすく、また降圧利尿薬を飲んでいる人が多いので、水を飲まない脱水になることもあります。暑くても口渇感が落ちてくるのがお年寄りの特徴だし、とくに認知機能が落ちた方には、水を飲め、というのは悪くない。

問題は夜間頻尿を悪化させるような場合ほど

うするかということです。脳梗塞の予防であれば別の薬を併用することで、夜間だけはそれほど水を飲まなくてもいいという方法もあると思います。夜にバソプレシンの点鼻みたいなものをすれば、飲まなくても水が溜まっている。朝V₂アンタゴニストをやればドッと出るじゃないかと考えたこともありました。

安田 排尿管理に関する最近の進歩ですが、排尿回数と尿量の測定をやることによっていろいろな治療ができます。私たちはそれらを患者の管理、治療の参考になる他覚的所見の一つと位置づけています。

鳥羽 血糖日誌や血圧日誌などいろいろな日誌がありますが、排尿あるいは転倒日誌もありま

す。簡単なので内科の先生に使っていただき、私たちが判断すればよい。

武田 頻度と量の両方チェックできるものも売られています。15万円ぐらいでメジャーがついていますが、持ち運びが大変です。なるべく簡単にするため、私たちは現在アージェンシーチップというものを工学部と一緒につくっている最中です。小型カセットテープぐらいの大きさで、頻度や程度を押すだけでモニターできます。

堀江 患者さんを全人的に診る点で泌尿器科医も内科の先生をお手伝いできる部分があると思います。本日はありがとうございました。

排尿障害—ようやく解明されてきた病態 6

高齢者の排尿障害を巡る問題

鳥羽研二

とば けんじ：杏林大学高齢医学

● 老年者の排尿障害（頻尿・尿失禁）

老年者にとって頻尿や尿失禁などの排尿異常の主訴は、頻度が高くありふれたものであり、ともすれば軽視されがちであるが、老年者の quality of life を考慮する場合に非常に重要な問題といえる。頻尿、尿失禁の頻度は加齢とともに増加し、およそ 60 歳以上の 60% は夜間頻尿（2 回以上）を訴え、5% は尿失禁の経験がある¹⁾。疫学調査では、85 歳以上では 1/3 はオムツを使用している。入院入所症例の主要な問題点（老年症候群）のなかで、排尿障害は、尿失禁 60% で第 3 位、頻尿が 40% で第 5 位を占めるが（図 1）、一般医師の関心は高くない。

外来糖尿病高齢者（平均 73 歳）で、尿失禁は 25% にのぼるが、血糖コントロールや血管合併症に比べ、内分泌・代謝の医師の関心はほとんどなく、泌尿器科まかせとなっている。

75 歳以上の入院患者を全国調査した成績では²⁾、一般病院より老人病院のほうがはるかに尿失禁頻度が高い。これは、一般病院の入院年齢の最頻値が 70 歳台なのに対し、老人病院では 80 歳台になることも一因であるが、尿失禁のタイプが一般病院と老人病院で大きく異なることが主要な原因と思われる。一般病院では、下部尿路に器質的な障害を有する、切迫性尿失禁、腹圧性尿失禁、溢流性尿失禁が 3 大原因であり、下部尿路に器質的な障害を有しない、機能性尿失禁は全患者中 3.9% にしか認められな

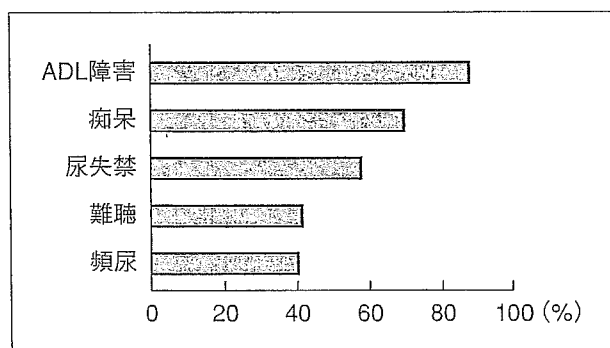


図 1 高齢者入院・入所症例 (n=472) の老年症候群ベスト 5

い。しかし老人病院では 38.5% に機能性尿失禁が認められ、この差異は一般病院と老人病院の尿失禁頻度の差異を十分説明しうる。

Pannill らは 1988 年に、長期介護施設における尿失禁として、器質性尿失禁では切迫性が 30% と多いものの、それより非泌尿器科的失禁の頻度ははるかに高く、認知症や ADL 低下、薬剤性尿失禁の重要性を指摘した³⁾（表 1）。さらに、非泌尿器科的原因を目指して治療したほうがより成功例が多いことを報告している。

ところが、われわれが当時、老人病院で非泌尿器科的原因の治療を目指した「行動療法」がどれだけ行われているかを調査したところ、わずかに 1% であった²⁾。いかに高齢者の尿失禁に対して無理解であったかがわかる。以来われわれとごく少数の他の研究者のみが、排尿誘導の先駆者として、研究を積み重ねてきたといっ

も過言ではない。

● 機能障害の特徴

1 日常生活機能動作 (ADL)

高齢者は排尿機能以外の生活機能障害を同時に併せもっていることが特徴といえる。

65歳以上の入院患者 1556名中、立ち上がりが独力で普通にできるのは23.5%、歩行が正常な者は6.2%、衣服の着脱が独力で普通にできる者は8.2%にすぎない。排尿機能以外の日常生活機能障害の程度が重いほど、機能性尿失禁の頻度は上昇し、尿失禁の評価と同時にADL評価が重要であることを示唆する。

ADL評価では、基本的ADLが評価の中心になるが、外来通院可能な症例では、総合的なADL検査 (ADL20; 江藤) や Lawton の手段的ADLも参考になる。

2 認知能

尿失禁症例では、認知症患者の頻度が高いことが特徴である。

65歳以上の入院患者 1556名中、認知症を合併した尿失禁は49.4%、認知症患者 867名中 769名、89%が尿失禁であり、両者の相関は強い。

3 ムード、うつ

腹圧性尿失禁症例では、うつ傾向になることが知られている。

高齢者の尿失禁症例で、抗うつ薬と尿失禁薬の併用が多いことが報告されているが⁴⁾、高齢尿失禁症例のうつの頻度や病態は明確になっていない。この原因は、ムード、うつの機能評価方法に問題があると考えられる。筆者は、意欲の指標「Vitality Index」を考案し、指標の確立に必要な基礎的検討を終えている。これは、尿失禁症例の行動療法前後での測定に有用である。

● 原因疾患

尿失禁のタイプ別検討では、外来では尿路感染症、脳血管障害あるいは器質性疾患がなくても、過活動性膀胱による切迫性尿失禁、前立腺肥大に伴う溢流性尿失禁、経産婦に腹圧性尿失

表 1 長期介護施設における尿失禁の原因³⁾

器質性尿失禁

切迫性 (30%)

腹圧性 (6%)

溢流性 (5%)

非泌尿器科的失禁

認知症 (53%)

ADL低下 (45%)

薬剤性 (24%)

糖尿病 (18%)

3人に1人は上記の問題の三つ以上を同時に保有

禁が多いが、入院症例では半数は機能性尿失禁である²⁾。

1 認知症患者における尿失禁の鑑別⁴⁾

高齢者では泌尿器科的な検査はしばしば困難であり、簡易な鑑別手段診断が求められることも少なくない。

頻尿、尿量、排尿困難、残尿感、尿失禁のきっかけなどでおおよその鑑別がつく (表 2)。下部尿路に異常がない原因も多い。

a 尿量増加によるもの 糖尿病、尿崩症、水分過剰摂取、低カリウム血症、高カルシウム血症、利尿薬投与時、加齢に伴う尿濃縮力低下、寒冷・飲酒に伴う抗利尿ホルモン (ADH) の抑制など、多様な原因で尿量の増加が起こる。主として夜間に尿失禁を起こす。利尿薬では、過活動性膀胱を伴う者に降圧利尿薬を投与すると、70%以上は尿失禁を起こす。これらの鑑別では、所見のとりかたと見逃してはならない項目として以下があげられる。

糖尿病：血糖値、尿糖の有無、口渇感、多飲多尿の有無。

尿崩症：1日尿量>5L、尿比重低値。

血清 AVP：中枢性；低値、腎性；高値。

水分過剰摂取：ストレス、心因性多尿。

低カリウム血症：便秘、尿比重低値、血清カリウム<2 mEq。

高カルシウム血症：ビタミン D 過剰投与の有無、癌の検索。

利尿薬のチェック。

b 機能性尿失禁 認知症などのための知的機

表 2 尿失禁の鑑別

	切迫性	腹圧性	溢流性	機能性
頻尿	++	-	++(BPH)	-
尿回数<3	-	-	+(DM)	-
1 回尿量	少ない	まちまち	少ない(BPH)	ふつう
排尿困難	+	-	+++	なし
残尿感	+	-	++	なし
きっかけ	なし	くしゃみ, せき, 起立	なし	なし
基礎疾患	膀胱炎 脳血管障害	経産婦	糖尿病:DM 前立腺肥大:BPH	脳血管障害 認知症

能低下や、脳血管障害によるまひ、膝関節症、大腿骨頸部骨折などによる肉体的機能低下、廃用症候群のため尿器で排尿できない状態。下部尿路の異常による器質性の尿失禁はすべて鑑別する。認知症などのための知的機能低下では、中等度以上の認知症に起きる。長谷川式簡易知能スケールで 15 点以下がめやすとなる。

脳血管障害によるまひ、膝関節症、大腿骨頸部骨折などによる肉体的機能低下、廃用症候群のため尿器で排尿できない状態では、ADL のチェックが必要である。歩行の状態、歩行速度、歩行安定性、転倒の有無、トイレ動作を調べる。すなわち、ベッドから立ちあがり、介助なく安定してトイレに到達できるかどうかまずチェックする。昼間はできても、夜間は照明、立ちくらみ、睡眠薬などの関係でできないことも多く、仮に可能でも、転倒のリスクとならないことを確かめる。われわれの検討では、夜間頻尿は転倒のリスクである。トイレに到達できても、素早く衣類をおろして排尿準備ができるかどうか確かめる必要がある。さらに、排尿後の後始末、排尿後失神などがないことも一度は確かめる必要がある。

安全にベッドまで帰着できるかどうか確かめる必要があり、とくに認知症の患者では、迷子になることも多い。

● 治療中に尿失禁が不変、あるいは悪化したときに留意すべき点

1 脳血管障害を基礎疾患にする切迫性尿失禁に対し抗コリン薬を投与しても改善がみられない

1) ADL 特に排尿動作ができていない可能性がある(機能性尿失禁の鑑別)。

2) 不安、うつを合併している可能性がある(post stroke apathy)。

3) 不安、うつ、意欲の低下の評価を行う。抑うつは Geriatric Depression Scale, 排尿意欲は「意欲の指標」(表 3) を用いる。

4) 尿意が十分自覚されていない可能性がある⁴⁾(排尿意欲の検査、排尿誘導を併用)。

2 切迫性尿失禁に対し抗コリン薬投与中に突然悪化した

1) 尿路感染症を合併している可能性がある(尿の検査)。

2) 他院から降圧利尿薬投与が開始された可能性(薬剤のチェック)。

3 溢流性尿失禁に対し、 α ブロッカーの効果がない

1) 前立腺肥大が重症、すぐに泌尿器科受診。

2) 尿路感染症の併存を調べる。

3) 抗コリン薬が併用されているかチェックする。

4) ADL が低下し、あおむけで排尿させていないか?

あおむけの排尿では、成人でも、残尿感、残尿、排尿痛などの症状が強いことが報告されて

表 3 意欲の指標 (Vitality Index)

1) 起床 (wake up)	
いつも定時に起床している	2
起こさないと起床しないことがある	1
自分から起床することがない	0
2) 意思疎通 (communication)	
自分から挨拶する, 話しかける	2
挨拶, 呼び掛けに対し返答や笑顔がみられる	1
反応がない	0
3) 食事 (feeding)	
自分で進んで食べようとする	2
促されると食べようとする	1
食事に関心がなく, まったく食べようとしない	0
4) 排泄 (on and off toilet)	
いつも自ら便意尿意を伝える, あるいは, 自分で排尿, 排便を行う	2
時々尿意, 便意を伝える	1
排泄にまったく関心がなく	0
5) リハビリ, 活動 (rehabilitation, activity)	
自らリハビリに向かう, 活動を求める	2
促されて向かう	1
拒否, 無関心	0

除外規定; 意識障害, 高度の臓器障害, 急性疾患 (肺炎などの発熱)

判定上の注意

- 1) 薬剤の影響 (睡眠薬など) を除外。起座できない場合, 開眼し覚醒していれば 2 点
- 2) 失語の合併がある場合, 言語以外の表現でよい
- 3) 器質的消化器疾患を除外。麻痺で食事の介助が必要な場合, 介助により摂取意欲があれば 2 点 (口まで運んでやった場合も積極的に食べようとするれば 2 点)
- 4) 失禁の有無は問わない。尿意不明の場合, 失禁後にいつも不快を伝えれば 2 点
- 5) リハビリでなくとも散歩やレクリエーション, テレビなどでもよい。寝たきりの場合, 受動的理学運動に対する反応で判定する

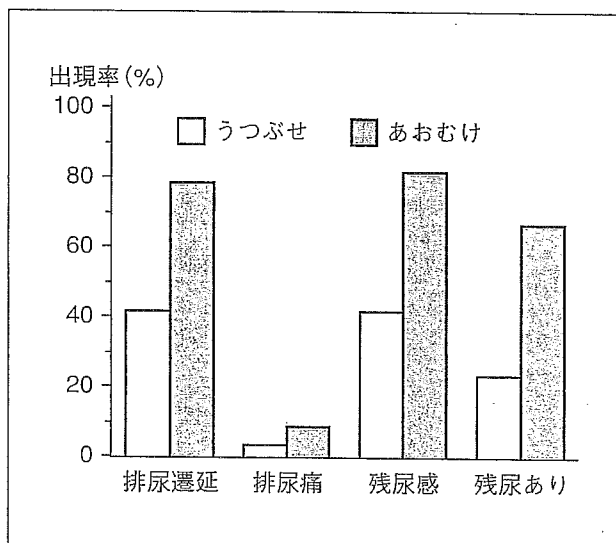


図 2 仰臥位と腹臥位の排尿障害関連症状・所見 (健常青年 33 名) (並河正晃, 日老医誌 1999 より)

いる (図 2)。

● 機能性尿失禁の治療戦略

排尿時間を記録し, 排尿パターンを把握し, 排尿訓練を行う。オムツぬれ時間の短縮や排尿

自立をめざす。

肉体的な機能低下や認知能の低下した患者における尿失禁に対する行動療法の有効性が数多く示されている。しかしながら, 行動療法は急性疾患の発症だけでなく, 患者の非協力, 拒否やうつ傾向などによって中断せざるをえない場合も少なくない。排尿誘導を実行した実際の成績^{5,6)}では, 機能性尿失禁を有する高齢者入院症例 22 名 (男性 7 名; 73.7 ± 3.1 歳 (mean \pm SEM), 女性 15 名; 80.8 ± 1.4 mean \pm SEM 歳) を対象に全症例の排尿パターンを記録し, 昼間の排尿誘導に適した時間帯を特定した。個人の ADL に応じて, トイレ歩行, ポータブルトイレ, 尿瓶など適した排尿誘導方法を処方し, 改善に応じてレベルアップした。排尿誘導の方法は, 時間排尿, 促し排尿, 必要に応じ膀胱マッサージを行った。

男女合わせた全体の成績は, 排尿誘導成功率 82% (18/22) であった。排尿誘導前は 16 人がオムツであったが, 82% はオムツ以外で排尿可能となり, 36% (8/22) は独歩にてトイレで排

尿可能となった。排尿誘導前にオムツをつけていた期間は平均で9ヵ月を超えたが、排尿誘導の成否にこの日数は関連がなく、長期間オムツのままであった症例も排尿誘導が奏効した。排尿誘導の成否に男女差はなかった(6/7対12/15)。また排尿誘導の成功に至る所要日数にも男女差を認めなかった。

基本的ADL 11項目の変化は、排尿誘導成功例では改善を認めたが、排尿誘導失敗例ではADLの改善を認めなかった。

排尿誘導成功例では、生活意欲が向上し、排尿機能は、半数では2年間、昼間の誘導排尿が可能であった⁷⁾。

尿失禁は患者のQOLや情緒の障害になることもようやく定量的に報告されるようになってきた⁸⁾。オムツ替えをベッドサイドでなく、決まった別の場所で行うことだけで、患者が生き生きするという報告もあり、排尿をトイレで行うという、ごく人間として当たり前の行為を実

現させるということがいかに大切であるかが、最も大きな教訓である。泌尿器科医師以外にも、排尿障害の重要性を浸透させることが、高齢者医療において、認知症の理解と並んで重要なテーマであると考えられる。

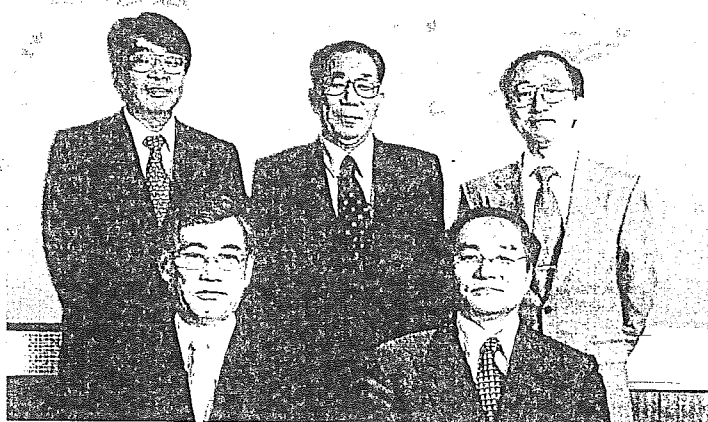
文献

- 1) 鳥羽研二, 老年者の排尿異常(老年医学各論, 5 腎泌尿器科疾患), 老年病研修マニュアル, 東京: メジカルビュー社; 1994. p.285-8.
- 2) Toba K, Ouchi Y, Orimo H, et al. Aging Clin Exp Res 1996; 8: 47-54.
- 3) Pannill FC 3rd, et al. J Am Geriatr Soc 1988; 36: 902-10.
- 4) Ouslander JG. Jpn J Geriatr 1991; 28: 484-92.
- 5) 鳥羽研二, 須藤紀子, 長野宏一朗ほか. 日老医誌 1996; 33: 681-5.
- 6) 弓田清, 鳥羽研二, 須藤紀子ほか. 日老医誌 1996; 33 (suppl): 105.
- 7) Toba K, Nakai R, Akishita M, Iijima S, et al. Geriatrics and Gerontology International 2002; 2: 23-9.
- 8) Hunskaar S, Sandvik H. Scand J Prim Health Care 1993; 11: 193-6.

< Expert Meeting 2005 >

高齢者高血圧治療とARBの可能性

— 高齢者高血圧における至適血圧と臓器保護を考える —



(2005年8月5日・東京)

司会 大内 尉 義 (東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座)
菊池健次郎 (旭川医科大学内科学第一講座)
橋 爪 潔 志 (信州大学大学院医学研究科加齢病態制御学)
岩 本 俊 彦 (東京医科大学老年病学講座)
鳥 羽 研 二 (杏林大学医学部高齢医学)

大内 本日は、高齢者高血圧の治療について、特にARBがどのような役割をしているのかについて考えていきたいと思います。高齢者高血圧は個人差が大きく、エビデンスがまだ十分ではないところがあるのですが、日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン2004(JSH2004)でも高齢者についてはかなり変更があったのではないかと思います。

はじめに菊池先生から高齢者高血圧治療について基調講演をしていただき、その後、それぞれ専門の立場からどのように対応されているのか、どのように考えていけばよいのか、についてディスカッションしたいと思います。

高齢者高血圧治療の現況— Overview —

菊池 JSH 2004の作成にあたり、私も作成委員の1人でしたが、高齢者高血圧ではかなりディスカッションがありました。そのこともふま

て、高齢者高血圧の治療についてお話しさせていただきます。

1) 高齢者高血圧の特徴と降圧目標

高齢者高血圧の病態の特徴には、収縮期高血圧の頻度の増加、脈圧の開大、起立性低血圧あるいは食後血圧降下の増強、血圧変動性の増大、non-dipper型の増加、リスクファクターの重積、無症候性の臓器障害などがあります。わが国の透析導入原因疾患で糖尿病性腎症とともに腎硬化症が増加しており、そのなかに動脈硬化性の腎血管性高血圧が見落とされている可能性を危惧しています。さらに、高齢者ではレニン-アンジオテンシン系(RA系)や交感神経系の活性はむしろ低く、体液量依存性、食塩感受性の高いことがあげられます。

JSH2004では、StaessenやWHO/ISHのメタ解析、ALLHATの成績などをふまえ、24時間にわたる嚴重な降圧という視点から、高齢者の降圧



大内 尉 義 氏

目標が低くなり、家庭血圧測定を臨床に応用した早朝高血圧、逆白衣高血圧の管理が推奨されました。そして、降圧薬治療としては、Ca拮抗薬、RA系抑制薬、少量の利尿薬が第一次薬として望ましく、降圧効果不十分の場合はこれらの併用が推奨されています。最終目標は降圧による脳、心、腎、動脈硬化性の大動脈・末梢動脈疾患の予防・進展抑制にあります。日本における急速な高齢社会の進行を考慮して認知機能の保持が新たに加わり、心血管系の独立した危険因子としてのエビデンスが示されています。微量アルブミン尿および軽度腎機能障害の嚴重な管理が追加、強調されています。

JSH2004では、高齢者の最終降圧目標は年齢を問わず140/90mmHg未満となりました。ただ、後期高齢者では暫定的に150/90mmHgまで下げ、QOLの低下のないことを確認したうえで140/90mmHg(家庭血圧の135/85mmHg)未満までゆっくり下げることになりました。厳しい基準と考えられます。

厳しい降圧目標になった経緯として、2001年にStaessenのメタ解析で降圧効果が大きいほど脳卒中、心筋梗塞抑制効果が優れていることが示されたことがあります。老年者高血圧のみを対象にした大規模臨床試験では収縮期血圧を140mmHg未満まで下げたスタディはありませんが、INSIGHT、PROGRESS、ALLHAT、VALUE、JMIC-Bなど高齢者が大半を占める試験で達成された血圧値はいずれも140/90mmHg未満です。また、血管疾患の兆候のない96万人の観察研究では、40歳代から80歳代までのすべての年齢層において収縮期血圧115~185mmHg、拡張期血圧65~115mmHgの間では、

血圧は低いほど脳卒中・虚血性心疾患・他の血管死亡が抑制されることが示されています。

2) 降圧効果と糖尿病性腎症患者の腎保護効果

降圧効果は、欧米の高齢者収縮期高血圧を対象にした検討によると、Ca拮抗薬や利尿薬のほうがACE阻害薬や β 遮断薬よりも優れています。また自治医大の島田先生の教室の成績でも、24時間血圧、早朝血圧、morning surgeなどの指標をABPMで見ると、Ca拮抗薬がARBに比べて降圧効果が優れている成績が報告されています。ただ、欧米ではARBは利尿薬との併用がよく行われており、平均69歳の高齢者収縮期高血圧を対象にしてバルサルタンとアムロジピンにそれぞれ利尿薬を併用し降圧効果を検討したVal-Syst試験では、両群間の降圧効果に差はみられませんでした。また、ARBの通常用量に少量の利尿薬を併用すると降圧効果、コスト面とも優れることも指摘されています。

われわれが「Journal of Hypertension」に発表したNICE Combi Studyでは、カンデサルタン8mgを8週間投与して十分な降圧が得られないときに最大用量の12mgまで増量した群よりも、カンデサルタン8mgにCa拮抗薬ニフェジピンCR 20mgを併用した群の降圧効果が優れていました。また微量アルブミン尿も、ARB増量群でも減少しますが、ARBとCa拮抗薬の併用群のほうがその減少が有意に大きいことから、十分な降圧を図ることを優先するほうが微量アルブミン尿の管理面やコスト面でもメリットのあることが示されました。

1型糖尿病ではACE阻害薬、2型糖尿病ではARBの、特に顕性腎症患者の末期腎不全への進展抑制効果の十分なエビデンスが得られ、その地位は確立されています。私はその前段階で糖尿病患者の顕性腎症への進展抑制の十分なエビデンスの必要性を感じています。MARVAL試験では、バルサルタンはアムロジピンに比べて2型糖尿病における6ヵ月後の微量アルブミン尿の減少に優れていることが認められています。2型糖尿病ではまず、ARBとCa拮抗薬の併用により十分な降圧を図り、それで微量アルブミン尿や蛋白尿が十分に減少しない場合にはRA系抑制薬の増量、ACE阻害薬との併用を行うことが、現在

のエビデンスに基づいた妥当な考え方と思いません。

2型糖尿病性腎症患者における末期腎不全への進展の抑制を、ARBを主体に蛋白尿を50%未満まで減らした群と、その減少程度が軽い群を比較すると、前者で進展抑制が56%達成され、蛋白尿減少効果と降圧効果に正相関がみられました。したがって、降圧を十分に図る際には、蛋白尿減少効果の優れるARBを優先投与することが糖尿病性腎症患者にはエビデンスに沿う有用な方法と思います。なお、2型糖尿病性患者の腎保護効果はDETAIL試験ではARBとACE阻害薬でほぼ同等でした。

心筋梗塞や冠動脈疾患の既往がなく、平均血清T-Cholesterol 201, LDLコレステロール119 mg/dLの2型糖尿病患者約3000例にアトロバスタチン10 mgを投与したところ、T-Cholesterol, LDLとも低下するとともに、一次エンドポイントは37%減少し、その中で日本人に多い脳卒中が48%, 急性冠イベントも36%有意に減少しました(CARDS)。この成績は、血中脂質がそれほど高くない2型糖尿病を有する高血圧患者には、ARBを中心とした降圧治療とスタチンとの併用の有用性を強く示唆しています。

3) ARBによる心房細動および脳卒中の抑制効果

ARB, ACE阻害薬の新規糖尿病の発症抑制が確認され、心房細動抑制効果もVal-HeFT試験(プラセボに比べて37%抑制)などで示され、脳塞栓症の抑制につながることを示されています(図1)。高齢化が進み、脳塞栓症が増加している現況を踏まえ、このARBの心房細動抑制による脳塞栓の予防は大きなメリットになると考えられます。

脳卒中の二次予防を検討したPROGRESS試験では、ACE阻害薬ペリンドプリルと利尿薬インダパミドの併用により有意な脳卒中予防効果が認められました。二次予防の降圧目標について、国立循環器病センターの山口武典先生は平均130/80mmHgくらいまでは下げてもよいと推定されています。JSH2004のガイドラインでは、二次予防の最終降圧目標値は140/90mmHg未満とされていますので、これに添っているよ

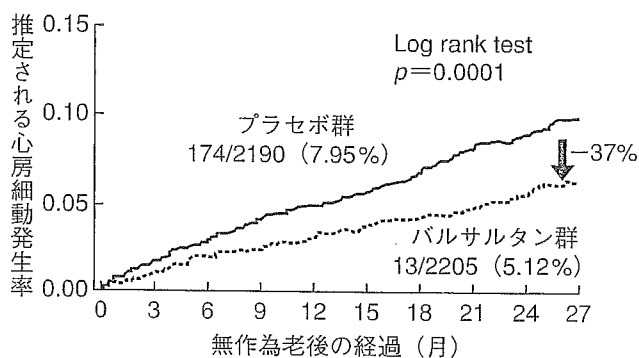


菊池健次郎氏

うに考えられます。

脳卒中の二次予防について、ARBエプロサルタンとCa拮抗薬ニトレンジピンを比較したMOSES(Morbidity and Mortality after Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention)試験では、24ヵ月以内に虚血性脳血管障害、脳出血の既往がある患者1405例を平均2.5年フォローアップし、同程度の降圧下(140/90mmHg未満)でARBがCa拮抗薬よりも脳血管障害の二次予防効果が25%優れるとの報告がなされました(Stroke 2005;36(6):1218-26)。より大規模な検討が待たれます。

また、Syst-Eur研究でCa拮抗薬が、PROGRESSサブ解析でACE阻害薬と利尿薬の併用が認知症の発症を抑制することが既に報告されています。最近、ARBのバルサルタンはACE阻害薬エナラプリルに比較して降圧効果と認知機能の改善に優れることが、小規模研究ですが、示されています(図2)。LIFEのサブ解析でもARBのロ



Kaplan-Meier curves for AF occurrence by treatment group (patients without AF at baseline)

図1 Val-HeFT サブ解析: 心房細動発生抑制効果 (Maggioni AP, et al. Am Heart J 2005;149(3):548-57)

サルタンがβ遮断薬アテノロールよりも脳卒中発症後の記憶障害、発語障害、麻痺などの機能予後改善に優れることが示されています。

冠動脈疾患でステント留置後の再狭窄を検討したVALVACE試験では、バルサルタンはACE阻害薬よりも全体、急性冠症候群、糖尿病合併患者で再狭窄を有意に抑制しています(図3)。

しかし、2型糖尿病性腎症患者を対象としたIDNT(Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial)のサブ解析では、ARBのイルベサルタンはプラセボよりも降圧効果で優れながら、心筋梗塞や脳血管障害の抑制効果が認められませんでした。一方、アムロジピンは、末期腎不全への進展抑制ではイルベサルタンに有意に劣っていますが、プラセボよりも降圧効果はイルベサルタンと同程度優れ、かつ心筋梗塞や脳卒中の抑制効果が認められました。この結果から、ARBはCa拮抗薬のような降圧効果に見合った心筋梗塞や脳卒中の抑制効果が弱い可能性が提起されました。

これを受けて、「British Medical Journal」のcorrespondenceには、大規模臨床試験の結果から、ACE阻害薬は心筋梗塞を約20%抑制するのに対して、ARBはそのリスクを抑制できず、むしろ高める可能性が記されています。そのメカ

ニズムとして、Vaughanらは、ACE阻害薬は血中アンジオテンシンII(AII)を下げるのに対して、ARBでは血中AIIが増加し、その分解産物であるアンジオテンシンIV(AIV)が4型アンジオテンシン(AT₄)受容体を刺激して、血液凝固促進、線溶抑制作用のあるPAI-1発現を増大させ、これが心筋梗塞発症リスクを高めARBの利点を減弱させる可能性を指摘しています。ただ、このメカニズムがどの程度関与するののかについては今後の詳細な検討が必要と思います。

最後に、高齢者の冠動脈疾患合併高血圧患者の血圧をどこまで下げてよいのか。私どものASAHI研究を含めたこれまでのスタディをまとめますと、目安として125/75mmHg程度まではJ型カーブ現象はないであろうと考えられます。

高齢者高血圧の基準(ガイドライン)と高齢者の分類

大内 ありがとうございます。多くの広範なエビデンスを提示していただきました。JSH 2004の高齢者高血圧の基準では、年齢別ではなくなり、最終降圧目標が140/90mmHgとされましたが、この経緯をお話いただけますか。

菊池 老年者高血圧のみを対象にした大規模臨床試験の中で、治療後収縮期血圧が最も低いの

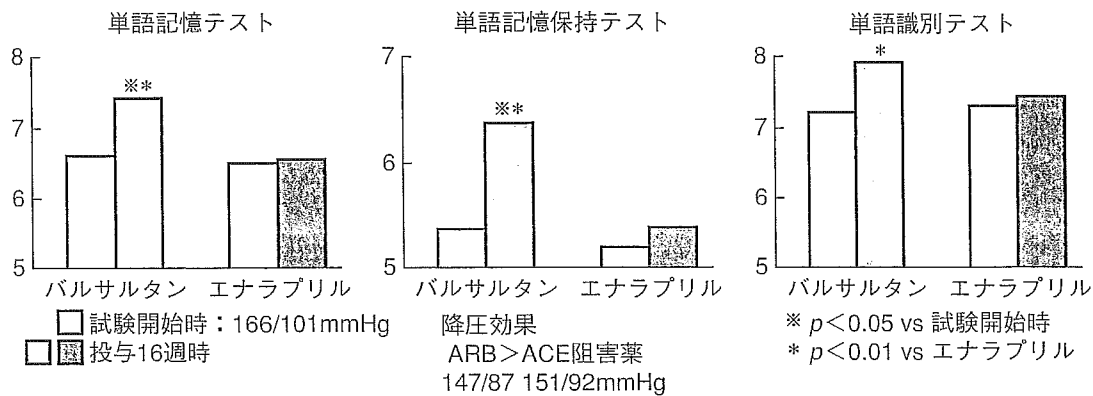


図2 高齢者高血圧患者における認知機能改善効果
 バルサルタン(n = 73, 平均年齢 70.4 歳), エナラプリル(n = 71, 平均年齢 70.3 歳)
 (Fogari R, et al. Eur J Clin Pharmacol 2004;59:863-8)

はSHEP研究の143mmHgですから、目標値140/90mmHg未満の妥当性のエビデンスはないという意見もありましたが、さきほどご紹介いたしました多くの大規模試験、96万人の観察研究の結果や欧米のガイドラインが140/90 mmHg未満であることも考慮したディスカッションがガイドライン作成委員会で行われました。

そして、後期高齢者で中等症・重症高血圧の場合は暫定目標150/90mmHgとしたうえで、QOLが悪くないことを確認し、最終的には140/90mmHg未満への緩徐かつ慎重な降圧となりました。

大内 岩本先生は高齢者の基準についてどのようにお考えですか。

岩本 高齢者には若年者と異なる病態が存在していると思います。高齢者を65歳以上とした場合、65～74歳を前期高齢者、75～84歳を後期高齢者、85歳以上を超高齢者と区分けしていますが、加齢とともに生理的な老化、病的な老化が累積し、それに伴う臓器障害が進行して合併症が起こります。AHAのHealthcare Professionalsのレポートでは、脳血管障害の発症が55歳を過ぎると10歳ごとに2倍に増加していることから、



岩本俊彦氏

後期および超高齢者では血管病変が進展し脳卒中を起こすと報告されています。日本でも、脳血管障害による死亡などは加齢とともに増加しており、脳卒中の予防は最重要課題だと思います。ただ、その場合に血圧をどこまで下げればよいのかという問題があります。

菊池 おっしゃるとおりだと思います。一次予防という視点でも、高齢者高血圧患者では無症候性脳梗塞の頻度が高いことを小林祥泰先生が脳ドックなどのデータで示されていますし、私どもの教室でもそのようなデータを持っています。無症候性脳梗塞のリスクには加齢とともに高血圧が大きく関与していますので、嚴重な血

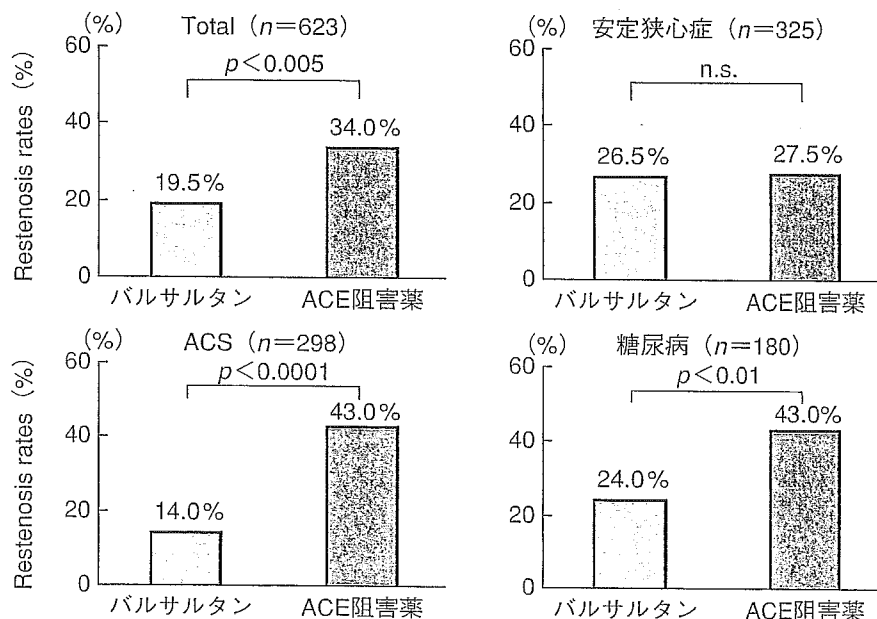


図3 VALVACE：再狭窄率(6カ月後)

バルサルタン80mg (n = 399, 平均年齢64.2歳), ACE阻害薬 (n = 224, 平均年齢65.8歳)

(Peters S, et al. Intern J Cardiol 2005;98:331-5)



橋爪 潔志氏

圧管理の重要性が示唆されます。

また、日本人の場合、いままではラクナ梗塞が多いと言われていましたが、最近は生活習慣の欧米化に伴い、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓が多くなっていますので、高齢者の降圧治療を行うときには、頸動脈領域の頭蓋外血管の狭窄病変の有無を確認するという配慮が必要だと思います。

大内 欧米では80あるいは85歳以上には治療のメリットがあまりないというデータもあるようですが、治療はどのくらいの年齢までと考えればよいですか。

菊池 85歳以上のエビデンスはないのですが、ガイドラインには年齢と社会的なactivityの両方を加味しながら治療していくことが記載されています。

岩本 先ほどのAHAのレポートでは、脳卒中発症にかかわる高血圧の相対リスクが50歳代の4に対して、80歳代1.4、90歳代で1になり、血圧上昇の有無にかかわらず脳卒中発症率は変わらないと報告されています。

菊池 ただ、脳卒中や心筋梗塞発症の絶対リスクは加齢とともに増大いたします。

高齢者高血圧の特徴と関連するリスク

大内 さきほど菊池先生が高齢者の機能を観察して適応を決めるとおっしゃいましたが、鳥羽先生、具体的にどのように考えたらよいですか。

鳥羽 認知症の外来をしていますと、脈波が40あるいは50m/secという人も多くいます。高齢者の機能を考える上で動脈硬化進展度が重要ですが、拡張期血圧が低い場合は治療がリスクになるというデータもあります。また、生活機能

を含めた自律神経機能はバリエーションが大きいので、その機能を観察して降圧薬の適応を慎重に考える必要があります。

橋爪 私も高齢者の糖尿病患者をみていますと、血圧変動が大きいとともに動脈硬化、腎機能障害、中枢神経障害も加わりますので、それに見合った血圧コントロールは難しくなります。また、拡張期血圧が低いと死亡率が高くなりますので、血圧の下げ過ぎには注意する必要があります。高齢者の場合、QOLを考えると血圧はある程度高めの方が悪くないのですが、イベント発症の観点からは血圧が高いのはよくないですから、その両者を考慮しなければいけないと思います。その観点から、私のところでは高血圧や腎機能障害がなくても、糖尿病があればARBを早期から投与しています。

大内 最近、脈圧が心血管イベントのリスクとして注目されていますが、どのように考えたらよいでしょうか。

菊池 脈圧の開大は大動脈のコンプライアンスの低下により生じ、この際には動脈硬化性の臓器障害を伴うことが多く、脈波伝播速度も速くなりますので、血圧を急速に下げ過ぎると臓器血流が減少する可能性があります。そのため、降圧療法によって大動脈のコンプライアンスを改善する薬剤がよいと思います。大動脈コンプライアンスが著明に低下する透析患者の降圧治療で、同程度に降圧しても脈波伝播速度の改善の有無で予後が違ふという成績も発表されていますので、高齢者高血圧患者では脈波伝播速度も一つの指標になりうると思います。

鳥羽 われわれのスタディでも、脈波伝播速度が速い人は認知機能や生活機能が低下するというデータを得ています。脈波あるいは脈圧が大きいことは動脈硬化が進展しているだけではなく、各標的器管に対しても悪影響を及ぼすと考えています。

大内 高齢者は神経性の血圧調整機構が低下しているのので、起立性低血圧や食後低血圧を起こしやすいと思いますが、いかがでしょうか。

鳥羽 起立性低血圧で20mmHg以上低下するのは、70歳以上の約30%、80歳以上で約40%というデータもあります。起立性低血圧では転倒な