

the International Society for Heart
Research May 15 2010 Kyoto
International Conference Center
KYOTO

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

-降圧治療および抗凝固療法の個人の特性に応じたテーラーメイド治療確立に関する研究-

研究分担者 長谷川 泰弘 聖マリアンナ医科大学神経内科 教授
研究協力者 平山 俊和 聖マリアンナ医科大学神経内科 講師

研究要旨:本研究班の共同研究事業であるワルファリン至適用量に対する遺伝子多型と食事の影響の検討 (Godward-Multi Study) を完遂すべく調査、登録を行った。2009年7月29日より開始した症例登録は、現在67例に達し、食事調査票の回収、ビタミンK採血を含む登録、追跡調査はプロトコール通りに完了することができた。

A. 研究目的

ワルファリンは至適投与量に大きな個人差があり、その主な原因は代謝酵素CYP2C9と標的酵素VKORの遺伝子多型にある。更に、肝、腎機能、加齢、食事(ビタミンK摂取量)にも影響を受け、塞栓症予防と出血性合併症の両方を満足する致適INRは極めて狭く、最近報告されたRE-LY試験におけるわが国のTTR(Time in therapeutic range)も58%と極めて低かった。本研究では遺伝子多型、ビタミンK摂取量を含むワルファリン投与量に影響を与える因子を調査し、それらを含んだ予測値を基に個人の至適投与量を推定する方法を開発して、ワルファリン治療による有害事象の減少を目的とするものである。

B. 研究方法

本研究はGodward-Multi研究と名づけられ、多施設共同で行う前向き観察研究である。血栓症の予防目的でワルファリ

ンを服用している外来通院患者を対象に、ワルファリンの作用に大きな影響を与えるCYP2C9とVKORC1の遺伝子多型を決定し、四季のビタミンK摂取量の変動を食事調査票で調査する。それぞれの季節の調査期間は1ヶ月で、最初の季節は同時にビタミンKの血中濃度を測定する。背景因子として、身長、体重、性別、肝機能、腎機能、併用薬の調査が行なわれた。

(倫理面への配慮)

(1) 医学研究及び医療行為の対象となる個人の人権の擁護

本研究の説明を十分に行い、文書同意を得た患者のみを対象とする。また、連結可能匿名化により遺伝情報は外部に漏れない。

(2) 医学研究及び医療行為の対象となる個人への利益と不利益

対象となる患者は、すでにワルファリンを服用しているので、本研究への参加により治療方針が変わることはない。食

事調査に御参加いただくことで、普段の食事内容の分析結果を提供することが可能であり利益となる可能性がある。前向き介入試験についてはワルファリン服用が必要な症例が対象であるので、治療方針は変わらない。入院期間の短縮につながれば利益となる。初期投与量が高容量となる場合には、慎重に止血検査を繰り返し、過剰投与にならないように注意を払う。

C. 研究結果

2008年10月25日、倫理委員会において研究プロトコールが承認され、2009年7月29日より症例登録が開始された。当大学の症例は先行研究には入っていないため、全例が新規症例である。2010年1月29日までに66例が登録され、食事調査票の回収とビタミンKの採血は全て順調に終了し、データ固定も完了した。

D. 考察

今後直接トロンビン阻害薬ダビガトラン、リバロキサバンをはじめとするXa阻害薬などワルファリンに変わるより安全な抗凝固薬が使用可能となるが、それでもワルファリンの使用が完全になくなるわけではなく今回の研究の成果がワルファリンのテーラーメイド医療に果たす意義は大きいと思われる。現在各施設で蓄積されたデータの解析を待つ状態にあり、多数の成果が期待される。

E. 結論

Godward-Multi 研究の分担施設として、症例の調査追跡をプロトコールに従い完

遂させた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

-降圧治療および抗凝固療法の個人の特性に応じたテーラーメイド治療確立に関する研究-

研究分担者 花田 裕典 国立循環器病研究センター研究開発基盤センター
バイオバンクデータセンター 研究員

研究要旨：平成 17-19 年度に行った GEANE 研究(厚生労働科学研究費補助金創薬基盤推進事業「遺伝子多型による高血圧個別化診療の確立に関する研究」 主任研究者:河野雄平)では、SNP 遺伝子型から個人に最適な降圧薬を選択する診断法の開発に関する研究を行った。しかし、降圧効果に関連する正確性、信頼性の高い診断法を確率することができなかった。その一つの原因として、降圧効果の判定(有効/非有効)の誤り、あるいはあいまいさが考えられる。本研究は、GEANE 研究のデータを使用して、カルシウムチャンネル拮抗薬、サイアザイド系利尿薬、アンギンテンシン II 受容体ブロッカーの降圧効果の様式を検討した。集団の降圧量の平均の解析の結果、投薬後血圧や降圧量の平均を比較する限り、すでに広く受け入れられているように、3種類の降圧薬には有意な差はなかった。また、投薬前血圧を共変量とした投薬後血圧を線形一次回帰モデルで推定しても、有意差はなかった。しかし、投薬前後の血圧ともに変量として推定した時結果は、降圧量の投薬前血圧に対する依存性は、カルシウムチャンネルブロッカーが最も大きかった。これまで、降圧効果はほぼ同等と考えられていた降圧薬だが、降圧の様式は異なることが示唆され、今後、GEANE 研究と類似の研究を行う際は、薬剤の降圧様式も考慮して、有効性を検討する必要があることが明らかになった。

A. 研究目的

GEANE 研究では、3種類の降圧薬の有効性は、高血圧症治療ガイドラインに準じて、(1)降圧量の基準(降圧量について、収縮期では 10mmHg 以上、拡張期では 5mmHg 以上、平均では 7mmHg 以上の3条件のうち2条件を満たすこと)と、(2)投薬後血圧の基準(収縮期/拡張期血圧が 140/90 mmHg 未満であること)の二つの基準のどちらかを満たせば有効、それ以外は非有効の2群に分類し、SNP ごとに Case

Control Study を行った。

この降圧効果の判定法は、疫学的研究で実証されており、また、臨床現場で利用するには大変わかりやすい分類法である。しかし、投薬前血圧が高いほど降圧量は大きくなる、言い換えると、投薬前血圧と降圧量は正の相関があるとき、投薬前血圧が高いほど、(1)降圧量の基準を満たす場合が多くなる。また、投薬前血圧が低めるときは、(2)の投薬後血圧の基準を満たす場合が多くなる。このような状

況では、薬剤ごとに投薬前血圧と降圧量の相関性が異なる場合、同一の基準で、薬剤間の有効性の比較を行う妥当性が疑われる。降圧薬感受性 SNP を探索するような研究にも不都合を生じる。

本年は、GEANE 研究のデータを使用して、降圧効果を評価する統計モデルの再検討を行った。

B. 研究方法

GEANE 研究は、一人の患者に対してアムロジピン、インダパミド、バルサルタンの3種類の降圧薬の順序をランダム化して、約3カ月間投薬する、約9カ月間のクロスオーバー試験だった。同時に、この試験では、基礎的な臨床データのほかに、ゲノム網羅的な50万 SNP サイトの遺伝子型データも収集された。利用可能な検体数はのべ135人、薬剤ごとでは、カルシウムチャンネル拮抗薬では129人、サイアザイド類臨床薬では124人、アンジオテンシン受容体阻害薬では130人だった。

統計モデルによる推定は SPSS (ver. 13) を使用した。

(倫理面への配慮)

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成17年改正 文部科学省・厚生労働省・経済産業省)を遵守する。

C. 研究結果・考察

CCB、TZD、ARB の3種類の降圧薬の降圧量の平均値は、収縮期血圧では、それぞれ、22.9、21.3、21.3 mmHg、拡張期では、11.4、9.6、10.6 mmHg で、投薬前血圧よ

りも有意に低下した(有意確率 1×10^{-25} 未満)。また、薬剤間の降圧量の平均値には有意差はなかった。

投薬前血圧にを共変量にして投薬後血圧を線形一次モデルで推定すると、収縮期血圧の場合、直線の傾きは CCB では 0.554、TZD では 0.693、ARB では 0.574 で、その傾向に大差はない(別添 図 1 点との差が最小の直線)。一方、点からの距離が最小になる直線を推定すると、CCB では 0.698、TZD では 1.16、ARB では 1.09 となった。CCB では投薬後血圧を予測する直線の傾きが変化し、TZD と ARB では、傾きは 1 から大きく変化せず、予測直線は下方に平行移動した形になっている(別添 図 1 点からの距離が最小の直線)。言い換えると、CCB は投薬前血圧が高いほど降圧量が大きく、TZD と ARB では投薬前血圧にかかわらず降圧量はほぼ一定であることを示し、薬剤間で、降圧量と投薬前血圧との相関が異なることが明らかになった。

拡張期血圧に関しては、薬剤間の差は認められなかった。

E. 結論

CCB、TZD、ARB の3種類の降圧薬は、降圧効果の平均値には有意な差はない。しかし、収縮期血圧では、降圧量と投薬前血圧の相関は、薬剤間で差があることが明らかになった。このことは、降圧薬の効果を評価するとき、特に、降圧薬感受性 SNP 遺伝子型の選択などの応用研究においては、薬剤間に共通の効果の評価基準を設定することの妥当性を事前に検討する必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Oguro R, Kamide K, Kokubo Y, Shimaoka I, Congrains A, Horio T, Hanada H, Ohishi M, Katsuya T, Okamura T, Miyata T, Kawano Y, Rakugi H. Association of carotid atherosclerosis with genetic polymorphisms of the klotho gene in patients with hypertension.

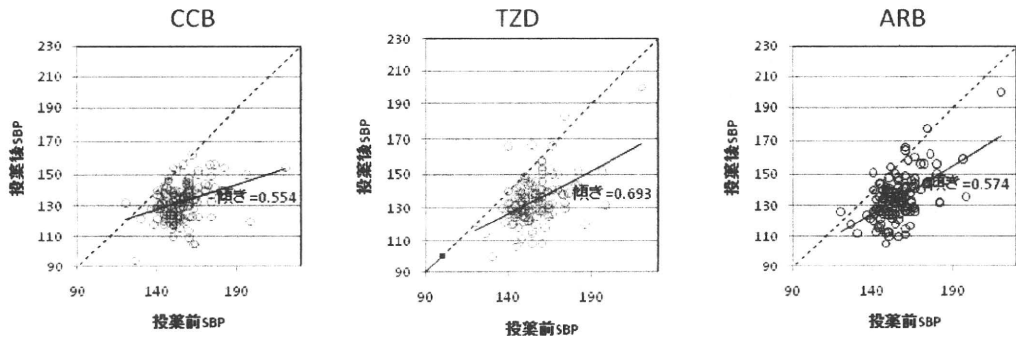
2. 学会発表

1) 花田裕典、神出計、嘉田晃子、宮田敏行、佐瀬一洋、友池仁暢、河野雄平、GEANE 研究グループ 降圧薬感受性遺伝子多型同定のための前向き多施設臨床試験 (GEANE 研究) における 3 種降圧薬の降圧効果に関する検討。 第 33 回日本高血圧学会総会：福岡県福岡市 2010/10/15

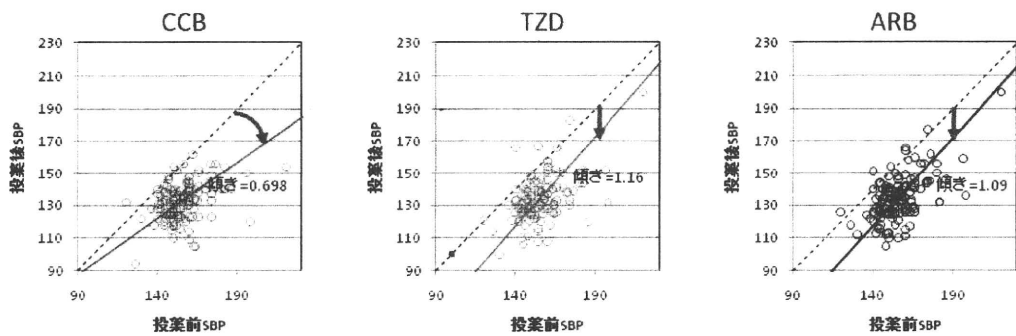
H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

点との差の二乗和が最小の直線 (最小二乗法)



点からの距離が最小の直線



厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

-降圧治療および抗凝固療法の個人の特性に応じたテーラーメイド治療確立に関する研究-

研究分担者 桑木 宏実 大阪大学大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学 教授

研究要旨：RGS2 遺伝子の多型が高血圧と関連することも報告され、ヒトにおいて血圧調節に関わると考えられている。アンジオテンシンⅡのシグナル伝達に関わるため、ACE 阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬の降圧効果に本遺伝子の多型が関与することが考えられる。今回は、血圧との関連性が指摘されている RGS2 遺伝子の多型ならびに血圧調節との関連が予測されている 18 遺伝で、これらの遺伝子多型が、ACE 阻害薬とカルシウム拮抗薬の効果に関連するかを検討した。対象患者は糖尿病合併高血圧 44 例で、遺伝型の決定は TaqMan PCR 法を用いた。遺伝子多型の関与としては RGS2 遺伝子 A-638G のみがカルシウム拮抗薬の降圧効果に有意な関連性を示した。本研究成果は遺伝子情報を用いたテーラーメイド診療は有用である可能性がある。

A. 研究目的

アンジオテンシンⅡなど G 蛋白共役型受容体を介してシグナル伝達が行なわれる高血圧関連の血管作動物質は多い。

Regulator of G protein signaling 2 (RGS2) は欧米の複数このような受容体からのシグナルを減弱させる分子として同定された。RGS2 遺伝子の欠損マウスは非常に血圧が上昇することから RGS2 遺伝子は血圧調節の key molecule と考えられている。RGS2 遺伝子の多型が高血圧と関連することも報告され、ヒトにおいても血圧調節に関わると考えられている。アンジオテンシンⅡのシグナル伝達に関わるため、ACE 阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬の降圧効果に本遺伝子の多型が関与することが考えられる。今年度はこの RGS2 遺伝子を含み、それぞれ血圧調節

への関与が考えられる 18 遺伝子の多型に注目し、遺伝子情報を調べることによって降圧薬の効果を予測するテーラーメイド治療に応用するための基礎情報を得る目的で、ACE 阻害薬とカルシウム拮抗薬の降圧効果関連遺伝子多型を検討した。

B. 研究方法

対象は糖尿病合併高血圧患者で ACE 阻害薬テモカプリルとカルシウム拮抗薬アゼルニジピンの併用療法の効果と安全性を検討する多施設、無作為、オープンラベル試験である ATTEST 試験にエントリーされた外来患者 44 名である。年齢は 30-70 歳、平均血圧が収縮期 140-170mmHg、拡張期 90-110mmHg、血糖値 126mg/dl 以上もしくは HbA1c 6.5%以上の患者が書面によるインフォームドコンセントを得た後

に研究にエントリーされた。
各遺伝子において代表的なアミノ酸置換を伴うもしくはプロモーター領域にある一塩基多型(SNP)を選択し、遺伝子型の決定はTaqMan PCR法にて行った。表に今回検討した18遺伝子を列挙する。
統計解析は主にJMP ver 7.0を用いて行った。

表

(1)	Angiotensin converting enzyme (ACE)
(2)	α -adducin (ADD1)
(3)	Adiponectin (ADIPOQ)
(4, 5, 6)	β 1/ β 2/ β 3 adrenergic receptor (ADRB1/2/3)
(7)	Angiotensinogen (ACT)
(8)	Angiotensin II type1 receptor (AGTR1)
(9)	Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2)
(10)	Rho-GTPase activating protein-8 (RHGAP8)
(11)	Bradykinin receptor β 2 (BDKRB2)
(12)	Fas ligand (FASL)
(13)	C protein-coupled receptor kinase 4 (GRK4)
(14)	Human 8 hydroxyguanine DNA glycosylase (hOGG1)
(15)	Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)
(16)	Regulator of G protein signaling-2 (RGS2)
(17)	Solute carrier family 12 member 3 (SLC12A3)
(18)	Transforming growth factor- β (TGFB1)

(倫理面への配慮)

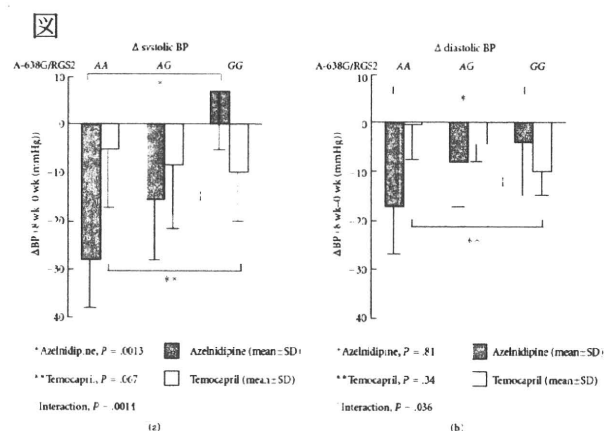
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成17年改正 文部科学省・厚生労働省・経済産業省)を遵守する。

C. 研究結果

テモカプリル、アゼルニジピンどちらから投与を開始された群も試験終了の52週では両群の平均の血圧値は高血圧ガイドラインの降圧目標である130/80mmHg未満の降圧が得られた。

遺伝子多型の関与については、単剤投与がなされた8週までの降圧効果で検討した。今回検討した18遺伝子の中で唯一RGS2遺伝子A-638Gが2つの降圧薬の降圧

効果に有意な関連性を持つことがわかった。詳細は図に示したようにアゼルニジピンの投与によって多型間で降圧効果に有意な差を認めた。



D. 考察

RGS2 遺伝子多型 A-638G は日本人の糖尿病合併高血圧患者においてカルシウム拮抗薬の降圧効果に関与する可能性が示唆された。本研究成果はさらに規模を大きくした検討における再現性の確認が必要となるが、遺伝子情報を用いたテーラーメイド診療は有用である可能性がある。

E. 結論

RGS2 遺伝子多型 A-638G は日本人の糖尿病合併高血圧患者においてカルシウム拮抗薬の降圧効果に関与する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Sugimoto K, Katsuya T, Kamide K, Fujisawa T, Shimaoka I, Ohishi M,

Morishita R, Ogihara T, Rakugi H. Promoter polymorphism of RGS2 gene is associated with change of blood pressure in subjects with antihypertensive treatment: the Azelnidipine and Temocapril in hypertensive patients with type 2 diabetes study. Int J Hypertens 196307: 2010.

2) Hirose T, Hashimoto M, Totsune K, Metoki H, Hara A, Satoh M, Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Kondo T, Kamide K, Katsuya T, Ogihara T, Izumi SI, Rakugi H, Takahashi K, Imai Y. Association of (pro)renin receptor gene polymorphisms with lacunar infarction and left ventricular hypertrophy in Japanese women: the Ohasama study. Hypertens Res 2011 (in press)

3) Iwamoto Y, Ohishi M, Yuan M, Tatara Y, Kato N, Takeya Y, Onishi M, Maekawa Y, Kamide K, Rakugi H. β -Adrenergic receptor gene polymorphism is a genetic risk factor for cardiovascular disease: a cohort study with hypertensive patients. Hypertens Res 2011 (in press)

2. 学会発表

1) 神出 計、楽木宏実：ポスト GWAS 時代の薬理遺伝学研究：テーラーメイド医療の可能性 第33回日本高血圧学会総会 高血圧関連疾患モデル学会合同シンポジウム平成22年10月15日 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

-降圧治療および抗凝固療法の個人の特性に応じたテーラーメイド治療確立に関する研究-

研究分担者 相馬 正義 日本大学医学部内科学系総合内科学分野 教授

研究要旨：本態性高血圧症 (EH)、脳梗塞 (CI)、急性心筋梗塞 (MI) 患者 を対象に、候補遺伝子を用いて、関連研究を行った。Elastin microfibril interfacier 1 遺伝子 (EMILIN1) と 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 遺伝子 (HSD3B1) は EH と有意に関連した。Alpha-1B voltage-dependent Ca(2+) channel subunits 遺伝子 (CACNA1B) は CI と有意に関連し、insulin-like growth factor 1 遺伝子 (IGF1) は MI と有意に関連することが判明した。

A. 研究目的

EH、CI、MI の疾患候補遺伝子または候補遺伝子領域の遺伝子多型を用いて関連研究を行い、本研究の基盤となるデータを集積する。

B. 研究方法

(1) EH、CI および MI 患者と健常者 (C) を対象とし末梢血からゲノム DNA を抽出した。

(2) 公共データベースから EMILIN1、HSD3B1、HSD3B2、CACNA1B、IGF1 遺伝子領域の遺伝子多型を選出し、TaqMan 法およびダイレクトシーケンス法にてゲノタイプを決定し、関連研究をおこなった。

(倫理面への配慮)

採血に当たっては、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に準拠し、日本大学医学部倫理委員会で承認された方法に則って書面での同意を得た。

C. 研究結果

①EMILIN1 遺伝子領域の 5 つの SNPs (rs2289408, rs2289360, rs2011616, rs2304682, rs4665947) について関連研究を行った。SNP rs2289360, rs2011616, rs2304682 のゲノタイプの頻度は EH 群と C 群で有意差を認めた。また、rs2289408-rs2011616-rs4665947 のハプロタイプ G-G-T の頻度は EH で有意に高かった (p=0.002)。

②HSD3B1 遺伝子領域の 4 つの SNPs (rs3765945, rs3088283, rs6203, rs1047303) と HSD3B2 遺伝子領域の 2 つの SNPs (rs2854964, rs1819698) について関連研究を行った。rs6203 と rs1047303 のゲノタイプ頻度は EH 群と C 群で有意 (p=0.03) な差があり、rs3088283-rs1047303 の T-C ハプロタイプは、他のハプロタイプに比べ、有意に血圧が高く、血漿アルドステロン濃度も高値であった。

③CACNA1B 遺伝子領域の3つの SNPs (rs7042521, rs11137351, rs10781199) について関連研究を行った。rs10781199 のゲノタイプ頻度はC I群とC群で有意な差が認められた。また、ハプロタイプ C-C-G と G-G-G の頻度はC I群でC群に比べそれぞれ有意 ($p=0.024$, $p<0.0001$) に高かった。

④IGF1 遺伝子領域の6つの SNPs (rs2162679, rs7956547, rs2288378, rs2072592, rs978458, rs6218) について関連研究を行った。rs2162679 と rs2072592 のゲノタイプ頻度がMI群とC群で有意な差があった。また、rs2162679-rs7956547-rs2072592-rs978458 のハプロタイプ A-T-G-G がMIと有意に関連した。

D. 考察

候補遺伝子アプローチ法を用いて、EH, CI, MI の関連解析を行った。EMILIN1 および HSD3B1 遺伝子が EH と、CACNA1B 遺伝子が CI と、IGF1 遺伝子が MI とそれぞれ関連を認めた。これらの遺伝子は、以前に報告した Purinergic receptor P2Y, G-protein coupled, 2 遺伝子などこれらの3疾患に共通した遺伝子ではなく、それぞれ単独の疾患に関連した遺伝子と考えられた。

E. 結論

EMILIN1 および HSD3B1 遺伝子が EH, CACNA1B 遺伝子が CI, IGF1 遺伝子が MI の発症に、それぞれ関与している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

- 1) Yamaguchi M, Nakayama T, Fu Z, Sato N, Soma M, Morita A, Hinohara S, Doba N, Mizutani T. The haplotype of the CACNA1B gene associated with cerebral infarction in a Japanese population. *Hereditas* 147(6):313-319, 2010.
- 2) Tabara Y, Kohara K, Kita Y, Hirawa N, Katsuya T, Ohkubo T, Hiura Y, Tajima A, Morisaki T, Miyata T, Nakayama T, Takashima N, Nakura J, Kawamoto R, Takahashi N, Hata A, Soma M, Imai Y, Kokubo Y, Okamura T, Tomoike H, Iwai N, Ogiwara T, Inoue I, Tokunaga K, Johnson T, Caulfield M, Munroe P; Global Blood Pressure Genetics Consortium, Umemura S, Ueshima H, Miki T. Common variants in the ATP2B1 gene are associated with susceptibility to hypertension: the Japanese Millennium Genome Project. *Hypertension* 56(5):973-980, 2010.
- 3) Shimodaira M, Nakayama T, Sato N, Aoi N, Sato M, Izumi Y, Soma M, Matsumoto K. Association of HSD3B1 and HSD3B2 gene polymorphisms with essential hypertension, aldosterone level, and left ventricular structure. *Eur J Endocrinol* 163(4):671-680, 2010.
- 4) Aoi N, Nakayama T, Soma M, Kosuge K, Haketa A, Sato M, Sato N, Asai S, Matsumoto K. Association of the insulin-like growth factor1 gene with

myocardial infarction in Japanese subjects. *Hereditas* 147(5):215-224, 2010.

5) Shimodaira M, Nakayama T, Sato N, Naganuma T, Yamaguchi M, Aoi N, Sato M, Izumi Y, Soma M, Matsumoto K.

Association study of the elastin microfibril interfacier 1 (EMILIN1) gene in essential hypertension. *Am J Hypertens* 23(5):547-555, 2010.

6) Nakazato T, Nakayama T, Naganuma T, Sato N, Fu Z, Wang Z, Soma M, Sugama K, Hinohara S, Doba N. Haplotype-based case-control study of receptor (calcitonin) activity-modifying protein-1 gene in cerebral infarction. *J Hum Hypertens* 24(5):351-358, 2010.

7) Wang Z, Nakayama T, Sato N, Izumi Y, Kasamaki Y, Ohta M, Soma M, Aoi N, Ozawa Y, Ma Y. The purinergic receptor P2Y, G-protein coupled, 2 (P2RY2) gene associated with essential hypertension in Japanese men. *J Hum Hypertens* 24(5):327-335, 2010.

8) Naganuma T, Nakayama T, Sato N, Fu Z, Soma M, Yamaguchi M, Shimodaira M, Aoi N, Usami R. Haplotype-based case-control study on human apurinic/aprimidinic endonuclease 1/redox effector factor-1 gene and essential hypertension. *Am J Hypertens* 23(2):186-191, 2010.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

—降圧治療および抗凝固療法の個人の特性に応じたテーラーメイド治療確立に関する研究—

研究分担者 土橋 卓也 国立病院機構九州医療センター 高血圧内科 医長

研究要旨: 降圧治療中の高血圧患者における仮面高血圧の実態

A. 研究目的

高血圧治療ガイドラインでは厳格な降圧目標が提唱されているが、血圧管理状況は必ずしも十分ではないことが報告されている。さらに診察室血圧は良好でも家庭血圧が管理不十分な仮面高血圧が心血管病のリスクとなることが報告されており、家庭血圧を含めた血圧管理の重要性が強調されている。本研究では高血圧患者における降圧目標の達成状況と仮面高血圧を含む家庭血圧の管理状況について検討を行った。

B. 研究方法

対象は九州医療センター高血圧内科に入院中の高血圧患者 718 名(男性 309 名、女性 409 名、平均年齢 65 歳)。連続 2 機会の受診時の診察室血圧の平均値に基づいて血圧管理状況を調査した。また家庭血圧を測定し、記録を持参している患者 333 名については、受診前 3 日間の朝の血圧値の平均値を用いて家庭血圧の管理状況を調査した。

(倫理面への配慮)

臨床研究に関する倫理指針(平成 16

年厚生労働省告示)を遵守する。

C. 研究結果

1) 全対象者における降圧目標毎の達成率は 45.7%であった。降圧目標別の管理状況は 140/90mmHg 未満が 74.3%、130/85mmHg 未満が 41.6%、130/80mmHg 未満が 26.2%と目標が低値であるほど達成率は低下した。平均使用降圧薬数は 2.0 剤であった。

2) 家庭血圧の評価が可能であった 333 名の分析では、診察室血圧、家庭血圧ともに良好であった者は 37.3%、両者ともに管理不良は 17.1%、診察室血圧が管理不良で家庭血圧良好な白衣高血圧は 12.3%、家庭血圧のみ管理不良の仮面高血圧は 33.3%であった。仮面高血圧は男性に多い傾向にあり、降圧薬も平均 2.3 剤使用していたが、その他に明確な特徴はなかった。降圧薬単剤服用者での仮面高血圧の頻度は 29.8%であったが、4 剤以上服用者では 45.7%と高頻度で認められた。また仮面高血圧群では Ca 拮抗薬や ARB に加えて α 遮断薬や利尿薬の使用頻度が他の群に比し多かった。

D. 考察

近年診察室での血圧管理は良好でも家庭血圧が高い仮面高血圧が心血管病のリスクとなることが報告され、家庭血圧管理重要性が強調されている。本研究では診察室での血圧管理状況も、特に130/80 mmHg未満を降圧目標とする群で不十分であることが明らかとなった。さらに仮面高血圧が全体の33.3%を占め、診察室、家庭血圧両者ともに良好に管理されているものは少数に過ぎなかったことより、さらなる降圧薬の併用療法を行うとともに、降圧薬の分割投与など24時間にわたる血圧管理に配慮したテーラーメイドの治療を心がけることが重要と考えられた。

E. 結論

ガイドラインが提唱する降圧目標の達成はまだ不十分で、特に糖尿病・慢性腎臓病合併者など厳格な降圧が要求される群における降圧治療の強化が今後の課題と思われる。さらに高頻度に認められる仮面高血圧の検出と管理の強化が心血管病の予防に重要と考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表：

- 1) 大田祐子、土橋卓也、清原嘉奈子、降圧治療中の高血圧患者における仮面高血圧の実態. 血圧. 2010年：17：715-718.
- 2) Ohta Y, Tsuchihashi T, Onaka U, Miyata E, Long-term compliance of salt restriction and blood pressure control status in hypertensive outpatients.

Clin Exp Hypertens 32:234-238, 2010.

- 3) Ohta Y, Tsuchihashi T, Onaka U, Hasegawa E, Clustering of cardiovascular risk factors and blood pressure control status in hypertensive patients. Intern Med 49:1483-1487, 2010.

2. 学会発表：

- 1) 大田祐子、土橋卓也、清原嘉奈子、降圧薬服用者における食塩摂取量とレニン・アルドステロン系および臓器障害との関係. 第33回日本高血圧学会総会、2010年、福岡市
- 2) 大田祐子、清原嘉奈子、土橋卓也、実地臨床におけるロサルタン/HCTZ合剤の有効性と安全性に関する多施設調査. 第33回日本高血圧学会総会、2010年、福岡市
- 3) 清原嘉奈子、大田祐子、土橋卓也、脂質異常合併高血圧患者におけるアトルバスタチンの多面的効果. 第33回日本高血圧学会総会、2010年、福岡市
- 4) 清原嘉奈子、大田祐子、土橋卓也、人間ドック受診者における食塩摂取量の実態と減塩の意識に関する検討. 第33回日本高血圧学会総会、2010年、福岡市

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

-降圧治療および抗凝固療法の個人の特性に応じたテーラーメイド治療確立に関する研究
長期療養型施設入所高齢者における抗ヒトメタニューモウイルス抗体
保有率と高血圧の関連に関する研究

研究分担者 森本 茂人 金沢医科大学 高齢医学 教授

研究要旨：長期療養型高齢者施設における、高齢者高血圧例 84 例、性、年齢を合わせた正常血圧対照例 84 例における血清抗ヒトメタニューモウイルス IgG 抗体価を比較した。ロジスティック回帰分析により交絡因子補正後の、対照群に比した高血圧群の血清抗ヒトメタニューモウイルス IgG 抗体価の odds 比は 1.42 (95%信頼区間 1.16-1.75, $p=0.001$) と、血清抗ヒトメタニューモウイルス IgG 抗体価は高齢者高血圧に対する独立有意関与因子となっていた。血清抗ヒトメタニューモウイルス IgG 抗体価と高齢者高血圧の関連の詳細機序説明が待たれる。

A. 研究目的

近年、数々の病原体による感染症と高血圧との関係が報告されている。ヒトメタニューモウイルスは 2001 年に小児の一般感冒の原因ウイルスとして発見され、申請者の研究グループは 2005 年、長期療養型施設における高齢者の集団感染を報告している。その後、世界各地の高齢者施設にけるこのウイルスの集団感染が報告されている。しかし、ヒトメタニューモウイルス感染と高齢者高血圧との関係についてはいまだ報告されていない。そこで申請者は長期療養型施設入所中の高齢者における血清抗ヒトメタニューモウイルス免疫グロブリン G 抗体価と高血圧の有病率の関係を症例対照研究にて検討した。

B. 研究方法

対象は、65 歳以上の高齢者高血圧例 84 例 (男性 38 例、女性 46 例、平均年齢±標準偏差: 79.9 ± 8.4 歳)、および年齢 (±2 歳以内)、性を一致させた正常血圧対照例 84 例 (平均年齢 80.1 ± 8.3 歳) である。血清抗ヒトメタニューモウイルス免疫グロブリン G 抗体価は免疫蛍光法により測定した。まず、高血圧群および対照群間の独立有意関与因子は多重ロジスティック回帰分析により求めた。次いで、血清抗ヒトメタニューモウイルス免疫グロブリン G 抗体価に対する独立有意関与因子はステップワイズ重回帰分析により求めた。

(倫理面への配慮)

本研究は金沢医科大学倫理委員会の承諾

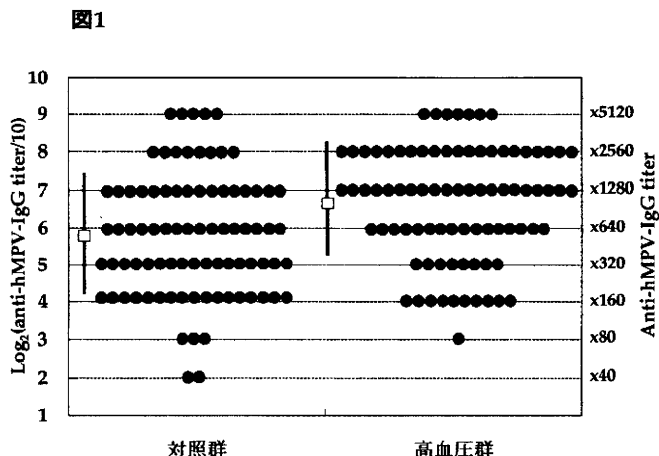
を得ておこなっている。

C. 研究結果

血清抗ヒトメタニューモウイルス免疫グロブリンG抗体価はすべての対象例で陽性（10倍以上希釈）で40倍～5120倍希釈陽性の抗体価を示した。年齢および性は、 Log_2 （血清抗ヒトメタニューモウイルス免疫グロブリンG抗体価/10）値に対し有意関与因子とはならなかった。正常血圧対照群に比し、高齢者高血圧群では Log_2 （血清抗ヒトメタニューモウイルス

免疫グロブリンG抗体価/10）値は有意（ $p < 0.001$ ）の高値を示した。交絡因子補正後の正常血圧対照例群に比した高齢者高血圧例群における Log_2 （血清抗ヒトメタニューモウイルス免疫グロブリンG抗体価/10）値のodds比は1.42（95%信頼区間1.16-1.75, $p = 0.001$ ）であった。ステップワイズ重回帰分析による Log_2 （血清抗ヒトメタニューモウイルス免疫グロブリンG抗体価/10）値への有意関与因子は高血圧および低栄養状態（血清アルブミン値 $< 3.0 \text{ g/dl}$ ）であった。

図1. 高齢者高血圧と抗ヒトメタニューモウイルス抗体価



D. 考察

低栄養状態がウイルス感染に対する危険因子であることはすでに報告されているが、本研究で高血圧が血清抗ヒトメタニューモウイルス IgG 抗体価高値に対し独立有意関与因子となることを新たに見出した。この機序の詳細は不明である。考えられる第一の機序として、高血圧自体が血清抗ヒトメタニューモウイルス免疫グロブリンG抗体価高値に関与してい

る可能性があげられる。正常血圧例に比べ、高血圧例では血清免疫グロブリンG値は高値を示すことが知られている。また悪性高血圧例では血清免疫グロブリンG値が上昇していることが知られている。一方、ヒトメタニューモウイルスに対する抗体価はほぼ10歳で全員陽性となり、生涯を通じてこのウイルスに繰り返し感染することが知られている。ヒトメタニューモウイルスを含む各種病原体による

感染前後の抗体価の変動を、正常血圧群と高血圧群間で比較した報告はないものの、繰り返すヒトメタニューモウイルス感染に対し、高血圧例ではこのウイルスに対する抗体価が上昇している可能性がある。第二の機序として、繰り返す感染症が高血圧の原因となっている可能性がある。クラミジア、単純ヘルペスウイルス2型、サイトメガロウイルス、コクサッキーウイルス、ヘリコバクタ・ピロリによる感染と高血圧の関連が報告されており、これらの病原体は動脈平滑筋細胞あるいは動脈内皮細胞に直接感染することが知られ、また動脈硬化症の原因となることが報告されている。一方、ヒトメタニューモウイルスが動脈平滑筋細胞あるいは動脈内皮細胞に直接感染するとの報告はない。

E. 結論

今回見出された、高齢者高血圧例での血清抗ヒトメタニューモウイルス免疫グロブリンG抗体価高値の詳細機序につき、今後解明が求められる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) R Chen, F Liang, Morimoto S, Q Li, Moriya J, Yamakawa J, Takahashi T, Iwai K, Kanda T. The effects of PPAR α agonist on myocardial damage in obese diabetic mice with heart failure. *Int. Heart J* 51(3) : 199-206, 2010.

2) R Chen, F Liang, Ishikami K, Kanda T, L Zeng, Saito A, Hasegawa M, Yamashita N, Ito T, Kigoshi T, Izumi Y, Takekoshi N, Morimoto S. Clinical risk factors in regional brain ischemia using single photon emission computed tomography. *JAGS* 58 (7) : 1411-1412, 2010.

3) Yoshimura H, Morimoto S, Okuro M, Segami N, Kato N. Evaluations of dementia by EEG frequency analysis and psychological examination. *J Physiol Sci* 60:383-388, 2010.

4) Akishita M, Arai H, Inamatsu T, Kuzuya M, Suzuki Y, Teramoto S, Mizukami K, Morimoto S, Toba K. Working group on guidelines for medical treatment. Survey on geriatricians' experiences of adverse drug reactions caused by potentially inappropriate medications: commission report of the Japan Geriatrics Society. *GGI* 11:3-7, 2011.

5) 森本茂人. 特集：老年医学の新たな展開各論 8. 高齢者総合的機能評価と老年症候群 *Geriatric Medicine(老年医学)* 48(1):59-68, 2010.

6) 岩井邦充、森本茂人. 糖尿病における血管石灰化と心血管イベント発症リスク *Clinical Calcium* 20(11) 1620-1625, 2010.

7) 大黒正志、森本茂人 家庭血圧動揺性の原因—Finn-home study— *血圧* 18(2):112-113, 2011.

2. 学会発表

- 1) Nakahashi T, Atsumi M, Murai H, Yano H, Nomura K, Tsuchiya H, Iwai K, Morimoto S. The advantage of high-salt tube nutrition for the elderly patients with acute disease. 32nd ESPEN Congress Paris, France, Sept. 6th, 2010.
 - 2) 本田元人、森本茂人. HIV感染患者に合併した高血圧診療における問題点 第33回日本高血圧学会総会 福岡 10. 17, 2010.
 - 3) 中橋 毅、渥美三貴子、矢野 浩、能村幸司、村井 裕、坂井潤太、土屋 博、岩井邦充、森本茂人. 高齢者脳血管障害における炎症の合併についての研究 第52回日本老年医学会学術集会・総会 神戸 6. 24、2010.
 - 4) 矢野 浩、渥美三貴子、石神慶一郎、坂井潤太、小泉由美、能村幸司、村井 裕、中橋 毅、岩井邦充、森本茂人. 地域包括支援センターによる生活機能評価の高齢者総合機能評価としての妥当性の検討 第52回日本老年医学会学術集会・総会 神戸 6. 24、2010.
 - 5) 村井 裕、塩 真里亜、谷 幸憲、矢野 浩、渥美三貴子、能村幸司、中橋 毅、土屋 博、岩井邦充、森本茂人. 胃瘻栄養におけるチューブ衛生の検討 第52回日本老年医学会学術集会・総会 神戸 6. 24、2010.
 - 6) 石神慶一郎、能村幸司、渥美三貴子、矢野 浩、曾 理、小泉由美、坂井潤太、中橋 毅、岩井邦充、森本茂人. 日本踊りスポーツサイエンス (NOSS)プログラムの高齢者総合機能評価に対する効果の検証 第52回日本老年医学会学術集会・総会 神戸 6. 24、2010.
 - 7) 坂井潤太、矢野 浩、渥美三貴子、石神慶一郎、能村幸司、村井 裕、中橋毅、土屋 博、岩井邦充、森本茂人. アルツハイマー型認知症における脳血管流低下局在の意義 第52回日本老年医学会学術集会・総会 神戸 6. 24、2010.
 - 8) 入谷 敦、岩井邦充、渥美三貴子、矢野 浩、能村幸司、村井 裕、大黒正志、中橋 毅、土屋 博、森本茂人. 高齢者無症候性心筋虚血の診察上の特徴 第52回日本老年医学会学術集会・総会 神戸 6. 24、2010.
 - 9) 東川俊寛、中橋 毅、渥美三貴子、矢野 浩、能村幸司、坂井潤太、村井 裕、土屋 博、岩井邦充、森本茂人. 高齢者感染症例における緑膿菌とMRSA検出頻度 第52回日本老年医学会学術集会・総会 神戸 6. 24、2010.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

—サルコペニア (sarcopenia) と転倒、骨折に関する研究—

研究分担者 三木 哲郎 愛媛大学プロテオ医学研究センター 教授

研究要旨：高齢者の転倒は骨折を介して生命予後に重大な影響を与える。また高齢者における筋萎縮/低下 (sarcopenia) は、転倒を含め将来の身体的な機能障害のリスクとなることが報告されている。さらに現在では sarcopenia とともに内臓脂肪の増加 (obesity) が併存する「sarcopenic obesity」という新たな病態が提唱されている。本研究では sarcopenia の評価を大腿中部の大腿筋四頭筋断面で、obesity の評価を臍部の内臓脂肪面積でおこなった。両指標と立位動揺性の指標である重心動揺の増加 (姿勢不安定) との相関を検討した結果、高齢者においては大腿四頭筋面積の低下と内臓脂肪面積の増加は、年齢・性別と独立して、姿勢不安定性と関連がみられた。さらに sarcopenia あるいは obesity のみではなく、体重に対する相対的な筋力の低下である sarcopenic obesity が姿勢不安定を介した転倒リスクとして重要であると考えられた。

A. 研究目的

加齢に伴い身体組成は大きな変化を遂げる。身長、体重は年齢とともに増加し、その後減少していく。体脂肪は年齢とともに増加し、特に高齢期において内臓脂肪は増加する。筋肉量や骨量は 20 代にピークをとり、以後は加齢とともに低下していく。加齢による骨格筋量減少を sarcopenia と呼ぶ。sarcopenia と転倒のリスクには関連があり、sarcopenia の評価をする際に下肢筋力を一番反映するものとして大腿四頭筋があり、大腿四頭筋筋力とバランス機能については有意な相関があることが報告されている。近年問題になっている sarcopenia と obesity とは、独立して姿勢不安定性のリスクとなることが報告されており、歩行や階段昇

り、床の物を拾う、移動困難などの日常動作において、sarcopenia、obesity はそれぞれが単独でリスクであり、2つが組み合わせるとリスクがより高くなることもあると考えられる。したがって近年では高齢者において筋肉量減少で示される sarcopenia と、内臓肥満である obesity を合わせた「sarcopenic obesity」という新たな病態が提唱されている。われわれは、当院で検討した sarcopenia 単独あるいは obesity 単独、および sarcopenic obesity と姿勢の不安定性との関連について報告する。

B. 研究方法

2006年3月から2007年9月までの当院抗加齢ドック受診者450名のうち、大腿

径に明らかな左右差がある例は除外し、本研究に同意が得られた410名（平均年齢67.4±7.8歳、男性162名/女性248名）を対象とした。大腿筋断面積の計測は、ソケイ部から膝蓋骨上縁の midpoint を大腿中部とし、その部位のCT像で断面積を計測した。画像計測ソフト「Osirix」を用いてCT値として0~100HU (Hounsfield Unit)を示す領域を筋肉として抽出した。大腿部の筋断面積は総面積とともに伸筋である大腿四頭筋と、ハムストリングスを代表とする屈筋群（非四頭筋）として区分した左右の平均値を測定した。

sarcopeniaは60歳未満の若年群の平均値より-1SD以下と定義した。脂肪面積は臍レベルのCT像より、CT値として-150~-50HUを示す領域を脂肪として抽出した。脂肪面積は、内臓脂肪面積と皮下脂肪面積として区分した。内臓肥満は内臓脂肪面積が100cm²以上と定義した。姿勢不安定性は①重心動揺検査、②片足立ち保持時間により評価した。

（倫理面への配慮）

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）を遵守する。

C. 研究結果

1. 大腿の筋断面積と姿勢の不安定性との関連

対象者の臨床背景では平均年齢は男性で69.1歳、女性で66.4歳であった。大腿筋面積、四頭筋面積、非四頭筋面積、内臓脂肪面積は男性で有意に高値を示したが、皮下脂肪面積は女性で有意に高値

を示した ($p<0.0001$)。大腿筋断面積と年齢は、男女いずれにおいても有意な負の相関がみられた。とくに四頭筋断面積は男女とも年齢と強い相関がみられた。大腿筋断面積と体重の関係では男女いずれにおいても、大腿筋総断面積、四頭筋断面積、非四頭筋断面積のいずれも体重と非常に強い相関がみられた。このためその後の検討では筋断面積を体重で補正して検討を行った。体重補正した筋断面積は、男女いずれにおいても、大腿筋総断面積、四頭筋断面積は、年齢とともに有意な低下を認めたが、非四頭筋断面積は男性にのみ加齢に伴う有意な低下がみられ、女性では有意な低下はみられなかった。体重補正した四頭筋断面積と重心動揺総軌跡長との関連について筋断面積で3分位して検討したところ、第1分位、第2分位、第3分位の順で筋面積は大きくなり、男女ともに、四頭筋が最小の群で最大の群に対して総軌跡長が有意に延長した。次に片足立ち保持時間との関連についてみたところ60秒間片足立ちが保持できた群、30秒以上の群、30秒未満の群に分けて体重補正した四頭筋断面積を比較した結果、男女ともに四頭筋において、60秒以上保持できた群に比べ、30秒未満の群では、有意に面積が小さいことが示された。

2. 肥満と姿勢の不安定性との関連について

腹部総脂肪面積、内臓脂肪面積、皮下脂肪面積と年齢との相関を検討したところ男性では、年齢と脂肪面積の相関はみられず、女性における内臓脂肪面積のみが年齢とのあいだに弱い相関を示した。