

上に結合、濃縮され、凝固反応が効率よく進行する²⁾。

凝固因子のリン脂質膜上への結合に必須となる Gla 残基は、ビタミン K 依存性グルタミルカルボキシラーゼの作用により、還元型ビタミン K、O₂、CO₂ の存在下、Glu 残基の γ 位炭素に CO₂ が導入されることにより生成される。この過程で酸化されたビタミン K はビタミン K エポキシド還元酵素 (VKOR) の作用により、還元型へと変換され再利用される。これをビタミン K サイクルと呼ぶ。

ワルファリンは、VKOR の阻害剤であり、ビタミン K-2,3-エポキシドを還元型ビタミン K に変換する過程を阻害する。その結果、ビタミン K の再利用が進まなくなり、Gla 残基の生成が阻害され、カルボキシル化されない未成熟で不活性な凝固因子が産生され、凝固能が抑制されることとなる。Gla ドメインをもつ凝固因子は生合成にビタミン K を要求することから、ビタミン K 依存性凝固因子と総称される。

c. 循環器疾患のワルファリン療法

脳卒中はわが国の死因の第 3 位を占め、重篤な後遺症を残して高齢者の寝たきりの原因となる。脳卒中は脳梗塞、脳出血、くも膜下出血に分類される。最近では脳卒中の 4 分の 3 が脳梗塞である。脳梗塞は血栓による脳動脈の閉塞によって生じるので、その再発予防には抗血栓療法が必要となる。脳梗塞は、その発症機序により心原性脳塞栓症と非心原性脳塞栓症に分類される。心原性脳塞栓症は、心房細動、左室血栓、急性心筋梗塞、人工弁置換の患者に見られ、心腔内を通過するフィブリン主体の血栓が脳血管を閉塞して発症する。一方、非心原性脳梗塞はアテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、原因不明の脳梗塞を含み、動脈内に形成される血小板主体の血栓が原因となる。したがって、慢性期の再発予防のための抗血栓療法は脳梗塞の病型により異なり、心原性脳塞栓症の再発予防にはワルファリンを用いる抗凝固療法が、非心原性脳塞栓症の再発予防には抗血小板療法が行われる^{3,4)}。

米国では、約 1% のアメリカ人が心房細動をも

ち、この頻度は加齢とともに急上昇し、80 歳以上では約 10% に見られるという。平均余命の上昇と心房細動のリスク因子の増加により、心房細動の患者はますます増えると予想される。脳梗塞の再発予防だけでなく、一次予防として心房細動があるだけでも抗凝固療法をすべきであるが、抗血小板療法に比べ抗凝固療法は出血合併症の頻度が高いため、脳梗塞の発症リスクが高い症例を選択して抗凝固療法を施行することが推奨されている。脳梗塞発症リスクを評価する方法としては、最近欧米では CHADS₂ スコア⁵⁾ が推奨されていて、日本循環器病学会でもこれを取り入れたガイドラインが発表されている。具体的には心不全・高血圧・75 歳以上の高齢者・糖尿病があるとそれぞれ 1 点加算され、脳梗塞/TIA の既往は 2 点が加算される。総計が 2 点を超えると抗凝固療法の適応となる。

心原性脳塞栓症の発症予防に用いられるワルファリンの効果は個人差が大きく、食事や併用薬などの影響を受け変動しやすいため、定期的に international normalized ratio (INR) を指標とした凝固検査で用量を調節する必要がある。標準的な治療域は INR 2.0~3.0 である。心原性脳塞栓症の最大の原因は、非弁膜性心房細動である。高齢の非弁膜性心房細動の患者は出血リスクが大きいので INR 1.6~2.6 が目標値となる⁶⁾。また、人工弁置換患者は塞栓リスクが非常に高いので、INR 2.5~3.5 が推奨される。これらの患者では、INR を指標にしてワルファリン量を適切にコントロールする必要がある。ワルファリンは心原性脳塞栓症に加え、肺塞栓症や静脈血栓症患者にも用いられる。こういった患者のワルファリン投与期間は、手術、血管造影検査、外傷、一時的臥床といった危険因子が一過性もしくは可逆的である場合は少なくとも 3 カ月間、特発性の静脈血栓塞栓症では少なくとも 6 カ月間、先天性凝固異常症や再発例の場合には、さらに長期に服薬すべきとされている。ワルファリンの服薬を開始すると、INR を治療域に維持するため凝固検査を頻繁に行う必要があり、食事も制限される。また、併用薬との相互作用もある。血栓塞栓症のハイリスク患者は出血のハイリスク患者でもあり、血栓塞栓の予防と

出血合併症の回避という難しい問題が横たわっている。
〔坂野麻里子・宮田敏行・長束一行〕

文 献

- 1) Yin, T. and Miyata, T.: *Thromb. Res.*, 120, 1-10, 2007.
- 2) Morita, T.: *Int. J. Hematol.*, 79, 123-129, 2004.
- 3) Antithrombotic Trialists' Collaboration.: *BMJ*, 324, 71-86, 2002.
- 4) EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) study group: *Lancet*, 342, 1255-1262, 1993.
- 5) Gage, B.F., et al.: *JAMA*, 285, 2864-2870, 2001.
- 6) Yamaguchi, T.: *Stroke*, 31, 817-821, 2000.

4.6.4 その他の疾患

a. 消化管疾患

肝疾患以外の消化管疾患に関しては、ビタミンKの吸収障害との関連について考慮する必要がある。ビタミンKの吸収における胆汁酸の必要性については多くの報告があり、例えば胆道閉鎖の新生児では、ビタミンK欠乏による出血をとくに起こしやすい⁴¹⁾。また成人においても、炎症性腸疾患 (IBD; inflammatory bowel disease)、とくに小腸における炎症の強い Crohn 病においては、吸収障害による脂溶性ビタミン欠乏症は重要な問題である。Kuwabara らは、IBD 患者においては、ビタミンKやDの摂取は一見充足しているにもかかわらず、これらの血液中濃度は非常に低く、これら患者が、治療上の必要性から脂質摂取制限を受けており、それによる吸収障害を指摘している⁴²⁾。

従来想定されていなかった疾患と、ビタミンKの関連が、最近報告されているので、以下に述べる。

b. 血液疾患

上記の血栓・止血領域以外に、白血病類縁疾患におけるビタミンKの意義が報告されている。基礎研究において、ビタミンKが、白血病細胞のアポトーシスや分化誘導を促すとの報告がなされているが、臨床的にも、骨髄異形成症候群 (MDS; myelodysplastic syndrome) の治療におけるビタミンKの有効性を示唆する論文が発表されている。

MDSは骨髄の異常により造血障害を起こす症候群であり、前白血病状態ともいわれる。MDSはさらにいくつかの型に分類されるが、MDS-RA (不応性貧血; refractory anemia) 患者を、ランダムに2群に分けて、MK-4投与の効果をみたところ、改善率が非投与群では11%に対し、投与群では56%と、MK-4はMDSの改善に有効であった⁴³⁾。

c. 糖代謝との関連

近年ビタミンKと糖代謝に関して、重要な報告がなされている。Karsentyらのグループは以前から、脂肪細胞において産生されるホルモンであるレプチンが、交感神経系を介して骨代謝を負に調節することを明らかにしていたが、最近逆に、骨は一種の内分泌臓器であり、脂肪組織の機能を調節している可能性を提唱した。すなわち、ビタミンK依存性の骨基質タンパク質であるオステオカルシン遺伝子欠損 (OCN^{-/-}) マウスは、インスリン分泌能低下、インスリン感受性低下、血糖値上昇を認め、脂肪細胞におけるアディポネクチンの遺伝子発現低下を呈した⁴⁴⁾。さらに彼らは、wild-typeのマウスにおいて、オステオカルシンの投与が、インスリン分泌・インスリン感受性改善とともに、インスリン産生細胞である膵臓β細胞の増殖促進、体脂肪量減少、肥満・糖尿病予防などの効果を示したと報告している⁴⁵⁾。しかし問題は、これら一連の研究において、活性を示したとしているのが十分Gla化されていない低カルボキシル化OC (ucOC) であると述べていることである。一般にはむしろ、ucOCは骨におけるビタミンK作用不足の指標であると考えられており、ucOCが生理活性をもつという結果は、従来の概念とはまったく異なるものであり、この点に関してはさらに検討が必要である。

上記のKarsentyらの結果が正しいのなら、ビタミンK作用不足の結果増加するucOCというタンパク質が、生体にとって望ましい作用を示すということになってしまうが、疫学研究の結果は、むしろビタミンKは糖代謝に望ましい影響を与えるものとされている。例えば1971年から1991～5年にかけて、2,719名を追跡したFramingham Offspring Studyの結果、ビタミンK₁摂取によっ

第6章

脳卒中の社会医学

医療経済・医療保険・包括医療制度 (DPC)

要旨

我が国の総医療費は年々増大し、人口の高齢化を反映してその約3割が生活習慣病で占められ、脳卒中医療費は1.8兆円となっている。平成12年から介護保険制度が導入され、介護は医療から切り離されて福祉の範疇に移された。平成18年から先進医療制度が新たに始まり、患者の自己負担で一部の保険未収載医療を受けることが可能となった。日本独自の診断群分類別包括評価 (DPC) による支払い制度に参加する施設は1,000を超え、蓄積されたデータの公表も始まっており、包括医療制度は着実に定着しつつある。

保険制度の概要

社会保障制度は、医療、年金、福祉の3要素から成り、中でも医療、福祉は脳血管障害や高齢者診療とのかかわりが大きい (表1)。我が国の医療保険は、被用者保険 (事業所の健康保険、船員保険、共済組合)、国民健康保険およびこれらを基礎とした共同事業である老人保健法による医療 (各医療保険の加入者で75歳以上の者および65歳以上75歳未満で一定の障害状態にあると認定されたもの) に大別される (表1)。我が国の総医療費は昭和48年には3.9兆円であったが、同年施行された老人保健法で高齢者医療費が無料となって以来、高齢者医療費の伸びが顕著となり、医療費は急上昇していった (図1)。このため、昭和58年には無料化を撤廃し一部自己負担が導入されたが、その後も医療費は伸び続け、保険制度を支える若年層の減少により、我が国の保険制度は、平成6年以降ついに赤字財政に陥った。平成12年以降医療費の伸びはやや鈍化しているが、これは同年4月から導入された介護保険制度により、医療保険の一部が福祉の範疇に移ったことによる。その後平成14年には、老人医療給付対象年齢は75歳に引き上げられたが医療費の増加は続き、平成19年度の国民医療

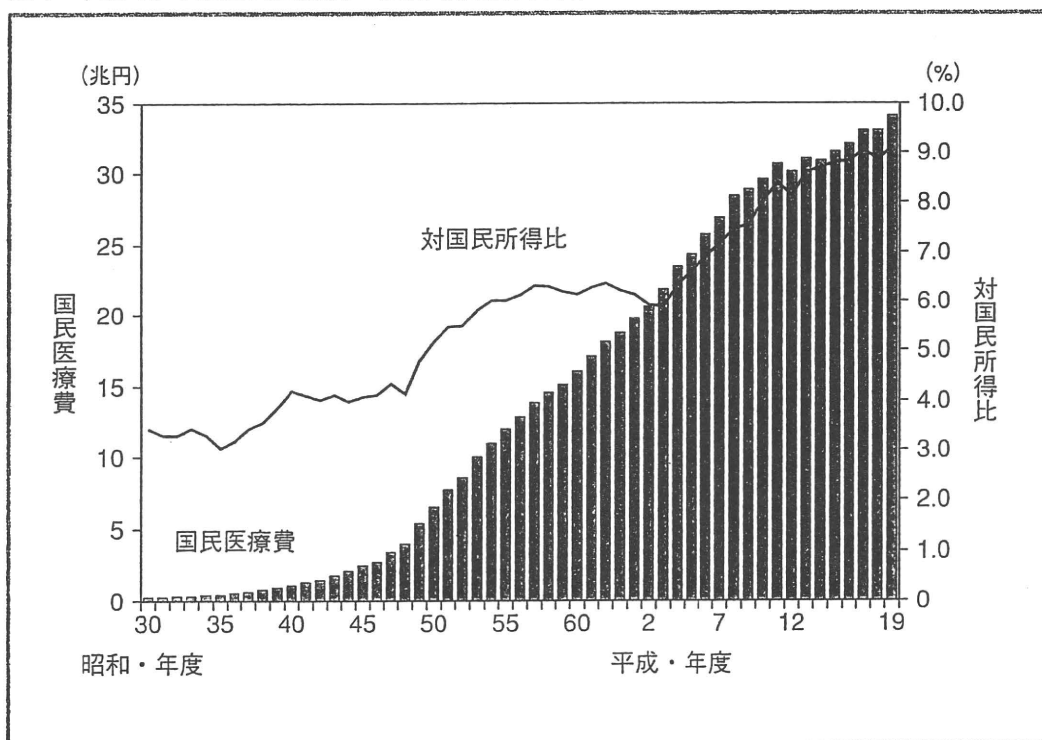
● キーワード

医療費
介護保険
混合診療
先進医療
包括医療

表1 社会保障制度

医療	年金	福祉その他
1. 医療保険 ・健康保険 ・船員保険 ・共済組合 (国家公務員, 地方公務員私立学校教職員) ・国民健康保険 2. 老人保健 (医療給付) 3. 生活保護 (医療扶助) 4. 労働者災害補償保険 (医療給付) 5. 公費負担医療 (結核・精神その他) 6. 公衆衛生サービス	1. 年金保険 ・国民年金 ・厚生年金保険 ・国家公務員共済組合 ・地方公務員共済組合 ・私立学校教職員共済組合 ・その他 厚生年金基金, 国民年金基金 農業者年金, 適格退職年金 確定給付企業年金 確定拠出年金 2. 労働者災害補償保険 (年金給付)	1. 生活保護 (医療扶助以外) 2. 児童福祉 (保育所, 児童手当, 児童相談所など) 3. 母子福祉 (児童扶養手当, 就業支援, 母子福祉支援など) 4. 障害者福祉 (知的障害者, 身体障害児・者手当など) 5. 老人福祉 (在宅福祉サービス, 施設サービス) 6. 介護保険 (在宅サービス, 介護保険施設) 7. 雇用保険 (失業給付) 8. 労働者災害補償保険 (休業補償給付)

図1 平成19年度国民医療費の概況 (厚生労働省)



費は 34 兆 1,360 億円, 一人あたりの国民医療費は 26 万 7,200 円, 国民医療費の国民所得に対する比率は 9.11% となった。高齢化社会へと急速に進んできた我が国の人口構成の変化を反映して, 現在総医療

費の約3割は生活習慣病で占められ、悪性腫瘍 2.7 兆円、脳血管障害 1.8 兆円、虚血性心疾患 0.7 兆円、高血圧性疾患 1.9 兆円などとなっている。

介護保険制度

介護保険制度は40歳以上の人が加入する強制保険であり、平成12年4月から導入された。利用者が介護保険サービスを受けたとき、訪問看護ステーションやデイサービスセンターなどのサービス提供機関にその1割を自己負担する。介護保険の被保険者は、①65歳以上の者（第1号被保険者）と②40～64歳の医療保険加入者（第2号被保険者）から成る。第1号被保険者は原因のいかんを問わず要支援・要介護状態になったときは介護保険サービスを受けることができるが、第2号被保険者は末期がんや関節リウマチなどの加齢に起因する疾患（特定疾病）の原因によって要支援・要介護状態になった場合に限り、介護保険サービスを受けることができる。保険料は高齢化率などを勘案して決定され、市町村により異なる。給付費（自己負担分を除いた額）の半分は公費、半分は保険料で賄われる。公費は、国が25%、都道府県が12.5%、市町村が12.5%を負担している。

先進医療

健康保険法の一部を改正する法律（平成18年法律第83号）により、特定療養費制度が見直され、保険給付の対象とすべきものであるか否かについて、適正な医療の効率的な提供を図る観点から評価を行うべきと考えられる医療（評価療養）と、特別の病室を利用したいという患者の希望（選定）にかかわる医療（選定療養）とに再編成された。この“評価療養”および“選定療養”を受けたときには、療養全体にかかる費用のうち基礎的部分については保険給付をし、特別料金部分については全額自己負担とすることによって患者の選択の幅が広がった（表2）。この中で、それまでの高度先進医療制度もなくなり、先進医療と称する制度に再編された。その基本的な考えは、いまだ保険診療の対象に至らない先進的な医療技術について、一定の施設基準を設定したうえで、届出により保険診療との併用を認めるものである。先進医療を実施する保険医療機関には定期的な報告が義務づけられて

表 2 評価療養と選定療養

評価療養	選定療養
<ul style="list-style-type: none"> ・先進医療（高度医療を含む） ・医薬品の治験に係る診療 ・医療機器の治験に係る診療 ・薬事法承認後で保険収載前の医薬品の使用 ・薬事法承認後で保険収載前の医療機器の使用 ・適応外の医薬品の使用 ・適応外の医療機器の使用 	<ul style="list-style-type: none"> ・特別の療養環境（差額ベッド） ・歯科の金合金など ・金属床総義歯 ・予約診療 ・時間外診療 ・大病院の初診 ・小児う蝕の指導管理 ・大病院の再診 ・180 日以上入院 ・制限回数を超える医療行為

おり、将来的な保険導入に向けた客観的なデータの蓄積も可能となっており、新しい有効な医療技術の保険収載の促進にも役立つものと期待されている。

現在我が国の保険医療制度では、健康保険が適応される診療内容に保険外の未承認医薬品や未承認の診療技術を行った場合、療養にかかる全額が患者の自己負担となり、保険診療と保険外診療（自由診療）を併用す

ることはできない（混合診療の禁止）。しかし、先進医療については、先進医療にかかわる部分の費用についてのみ患者の自己負担となり、その他の通常の治療と共通する部分（診察・検査・投薬・入院料など）の費用は、一般の保険診療と同様に扱われる。平成 22 年現在、施設の要件が設定された 86 種類の先進医療がある。先進医療は、患者が希望し、医師がその必要性和合理性を認めた場合に行われ、治療内容や必要な費用などについて、十分な説明と同意のうえで行われる。

包括医療制度

これまでの診療報酬体系は、投薬、注射、処置、検査、X線などの診療行為ごとに定められた点数を加算していく“出来高払い方式”によるものであった。病院経営の側からみれば、診療すればするほど収入が増える仕組みで、コスト意識は育たず、過剰診療に傾きやすい仕組みであった。このため、平成 10 年 11 月から国立病院など 10 病院を対象に診断群医療費包括支払制度（いわゆる日本版 DRG-PPS）の試行が行われ、この成果をもとに日本独自の診断群分類別包括評価 (DPC) による支払い制度が開発された。平成 15 年 4 月から、まず特定機能病院を対象に運用が開始され、平成 21 年現在 1,283 病院が参加する制度となっている。

DPC 対象病院となるためには、厚生労働省が毎年実施する「DPC 導入の影響評価に係る調査」に適切に参加し、標準レセプト電算処理

表3 診断群分類別包括評価 (DPC) 制度の対象患者

- ・一般病棟の入院患者 (療養病棟, 精神病棟などの入院患者は対象外)
- ・包括評価の対象となった“診断群分類”に該当した者
- ・ただし, 以下の者を除く
 - －入院後 24 時間以内に死亡した患者, 生後 7 日以内の新生児の死亡
 - －治験の対象患者
 - －臓器移植患者の一部
同種心移植, 生体部分肝移植, 造血幹細胞移植, など
 - －先進医療の対象患者
 - －一部の特定入院料などの算定対象患者
回復期リハビリテーション病棟入院料, 亜急性期入院医療管理料, 緩和ケア病棟入院料, など

マスターに対応したデータの提出を行うなどの条件を満たすことが必要とされる。また, DPC 制度の対象患者は表3のとおりである。具体的な疾患名が, 神経疾患, 消化器疾患などの大きなカテゴリー (主要診断群: MDC) に分類され, そのもとに本稿記載時点で 2,658 診断群分類 (内, 包括 1,880) が樹形図として示されている (図2)。主治医がこの樹形図などを参照して, 医療資源を最も投入した傷病名 (diagnosis)

図2 脳梗塞の樹形図 (一部)

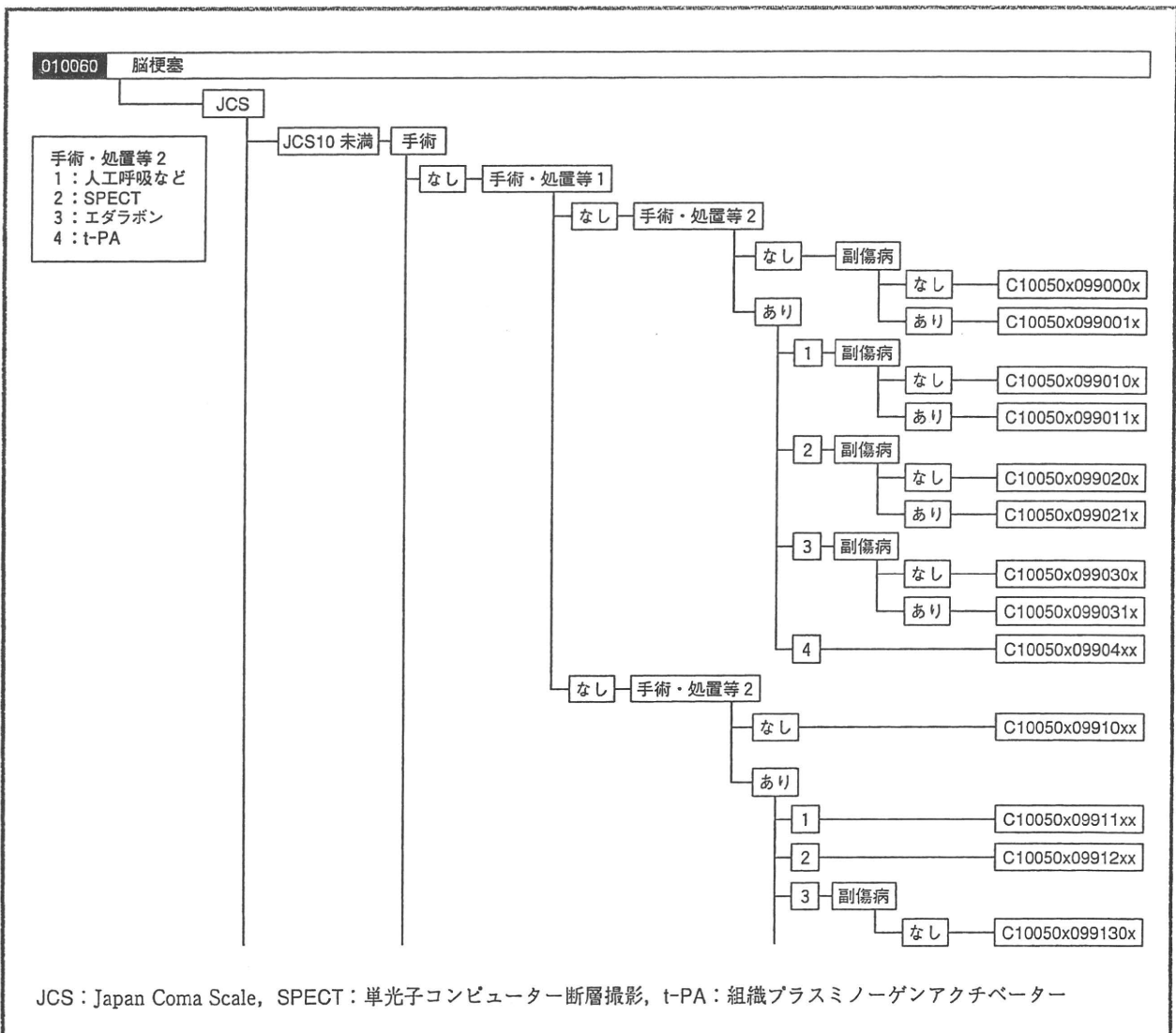
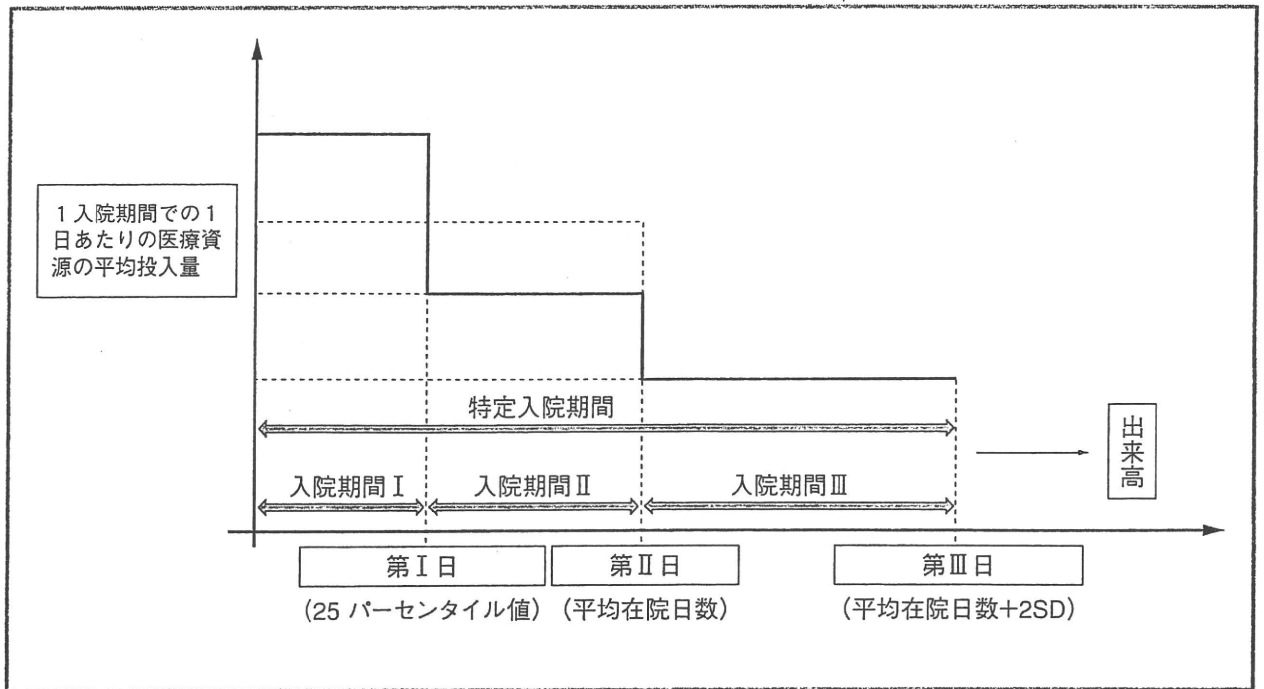


図3 診断群分類別包括評価 (DPC) 点数の逓減方法



を国際疾患分類第 10 版 (ICD-10) コードに従って決定し、次にその疾患に対して行った手術、処置などの診療行為 (procedure) を国際疾病分類の処置分類 (ICD-9CM) コードにより分類することにより、これらを連結させた (combination) 14 桁のコードが一義的に決定し、支払額も決定する仕組みとなっている。「医療資源を最も投入した傷病名」は、たとえ 1 回の入院中に複数の傷病名に対して治療を行った場合でも、入院患者の入院期間全体を通して、最も人的・物的医療資源を投入した傷病名 1 つに限って決定するので、これを参考に診断群分類区分を適用することが可能である。

DPC は、入院患者の傷病名や手術 (処置) の内容、および合併する病気の有無などに基づいて 1 日あたり一定額しか支払わない包括払い制度であり、入院期間に応じた医療費を包括的に計算する支払い方式である。包括評価は、(診断群分類ごとの 1 日あたりの点数 \times 医療機関別係数 \times 入院日数) で算定されるが、診断群分類に該当しない患者の医療費は従来どおり医科点数表に基づく出来高払いとなる。また、手術料、麻酔科なども対象外となる。在院日数により入院期間は I ~ III に分けられ、入院期間が長くなるほど点数を低くする逓減性がとられている (図 3)。診断群分類ごとの点数は過去 2 年間のデータなど

をもとに決定され、入院期間Ⅰはその診断群分類の過去の入院期間データの 25 パーセンタイルまでとし、入院期間Ⅱはその平均在院日数まで、入院期間Ⅲは平均在院日数+2SD までとする。入院期間ⅠからⅢまでを DPC が適応される“特定入院期間”と呼び、それ以降の入院については出来高払いとする。逓減率の設定方法は、その疾患の入院初期の医療資源の投入量の大小を鑑みて、平成 22 年度では 3 種類の方法がとられているが、点数設定の詳細は漸次見直されており、今後大きく変わる可能性もある。また、これまで DPC で蓄積されてきたデータは公表され、各施設の在院日数や手術件数などをインターネット上で参照することもできるようになっているので参照いただきたい (<http://hospia.jp/> など)。

長谷川泰弘

6.

遺伝子、遺伝子多型

●はじめに

高血圧症の9割以上は本態性高血圧であり、わが国で4,000万人以上の罹患者がいると考えられている。本態性高血圧は最も頻度の高い生活習慣病であり、脳卒中や虚血性心疾患の最大の危険因子の1つである。本態性高血圧の成因は生まれながらにもつ遺伝素因と、成長・生活の過程での環境要因の2つが複雑に関係し合うことによって生じる多因子疾患と考えられている(図1)。後ほど解説する遺伝子異常のみによって生じる遺伝性高血圧も存在はするものの、ごく稀な疾患である。一般集団において一定頻度以上($\geq 1\%$)認められる遺伝子上の塩基配列の個人差を遺伝子多型と呼んでいる。この遺伝子多型が本態性高血圧やその合併症の発症や降圧薬の効果などに影響を及ぼしている可能性があり、多くの研究が行われてきた。本稿では高血圧の成因としての遺伝素因の関与を概説する。

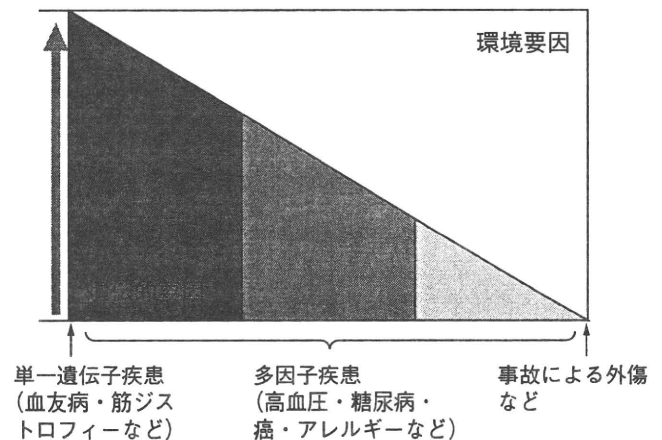


図1 ● 生活習慣病と遺伝

1. 高血圧の家族歴

高血圧患者の家系内に高血圧有病者が多いことは臨床医のみならず一般にも広く認められているが、この現象は同じ家庭や家系では食事や生活習慣が類似することが多いため遺伝因子のみの影響ではないと考えられている。

国内外で家族歴に関する研究がなされている。両親と子ども、兄弟姉妹の間の血圧値には有意な相関が認められている。また高血圧の家族歴を有する者は、家族歴のない者に比べ高血圧罹病の危険度が高く、血圧値が高いことが報告されている(図2)¹⁾。現在のところ高血圧への遺伝因子の寄与度は30~70%程度と推定されている²⁾。遺伝素因は高血圧の原因であるのみならず、高血圧性臓器障害の進展や高血圧治療への反応性にも関与していると考えられている。これらの遺伝素因、遺伝子多型を明らかにすることが将来のテーラーメイド医療につながるとの考えから多くの高血圧関連の遺伝子解析研究がなされている(図3)³⁾。

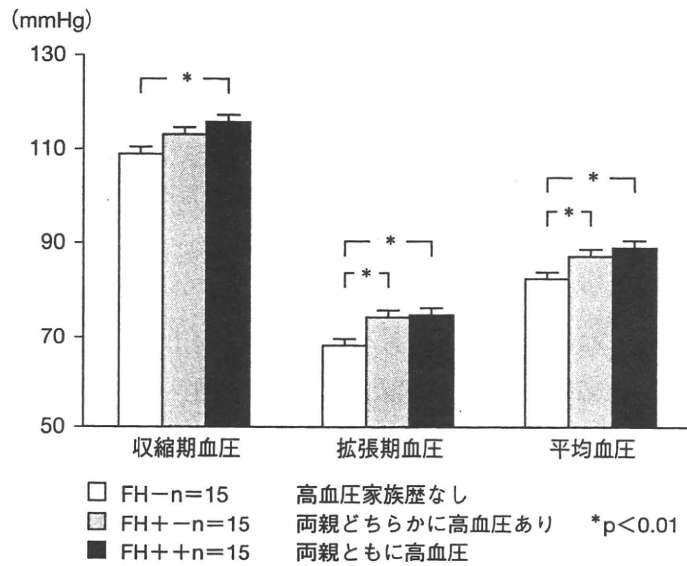
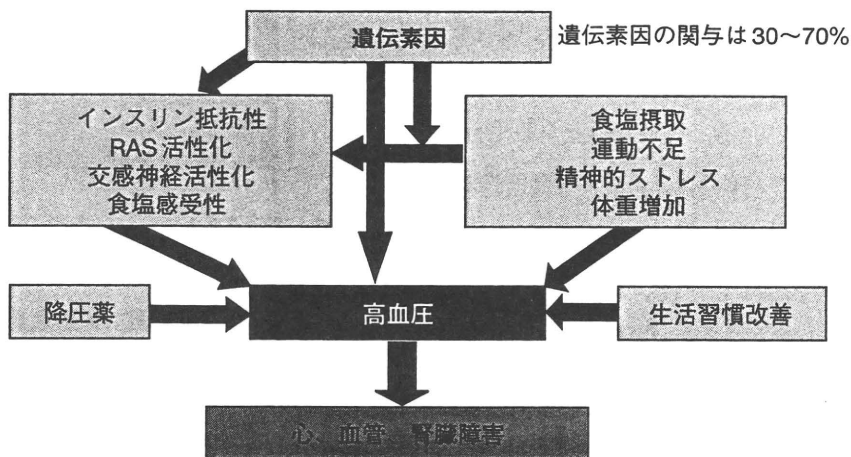


図2 ● 両親の高血圧既往の有無による血圧値



すべての矢印に遺伝素因の関与が考えられている

図3 ● 高血圧における遺伝素因の関与

(Kamide K, Takiuchi S, Miyata T, et al : Single nucleotide polymorphisms analysis of hypertension relating to the effect of antihypertensive drugs? Millennium Genome Project at NCVC. Jpn Heart J 45 (suppl) : S69-S93, 2004 による)

2. 単一遺伝子異常による遺伝性高血圧

頻度は非常に少ないが単一遺伝子変異が原因で遺伝子解析により診断が可能となる先天性の血圧異常症が複数存在する。表1に高血圧治療ガイドライン (JSH 2009)⁴⁾にある遺伝性血圧異常症の原因遺伝子とその臨床的特徴を呈示する。ほとんどの遺伝子が主に腎臓の尿細管における水・電解質調節にかかわるものである。小児期の血圧異常、電解質異常、家族歴の存在などがこれらの病気を疑う手がかりになる。但し現段階では病院の一般的な検査としてはこれらの遺伝子変異は調べるのが難しく、これらの病気を研究している研究機関に直接依頼する必要がある。代表的遺伝性高血圧を列挙する。

表1 ● 主な二次性高血圧 示唆する所見と鑑別に必要な検査

原因疾患	示唆する所見	鑑別に必要な検査
腎実質性高血圧	蛋白尿、血尿、腎機能低下、腎疾患既往	血清免疫学的検査、腎超音波・CT、腎生検
腎血管性高血圧	若年者、急な血圧上昇、腹部血管雑音、低K血症	PRA、PAC、腎血流超音波、レノグラム、血管造影
原発性アルドステロン症	四肢脱力、夜間多尿、低K血症	PRA、PAC、副腎CT、負荷検査、副腎静脈採血
クッシング症候群	中心性肥満、満月様顔貌、皮膚線条、高血糖	コルチゾール、ACTH、腹部CT、頭部MRI
褐色細胞腫	発作性・動揺性高血圧、動悸、頭痛、発汗、神経線維腫	血液・尿カテコールアミンおよびカテコラミン代謝産物、腹部超音波・CT、MIBGシンチ
甲状腺機能低下症	徐脈、浮腫、活動性減少、脂質、CK、LDH高値	甲状腺ホルモン・自己抗体、甲状腺超音波
甲状腺機能亢進症	頻脈、発汗、体重減少、コレステロール低値	甲状腺ホルモン・自己抗体、甲状腺超音波
副甲状腺機能亢進症	高Ca血症	副甲状腺ホルモン
大動脈縮窄症	血圧上下肢差、血管雑音	胸(腹)部CT、MRI・MRA、血管造影
脳幹部血管圧迫	治療抵抗性高血圧、顔面痙攣、三叉神経痛	頭部(延髄)MRI・MRA
睡眠時無呼吸症候群	いびき、昼間の眠気、肥満	夜間睡眠モニター
薬剤誘発性高血圧	薬物使用歴、治療抵抗性高血圧、低K血症	薬物使用歴の確認

(文献4)による)

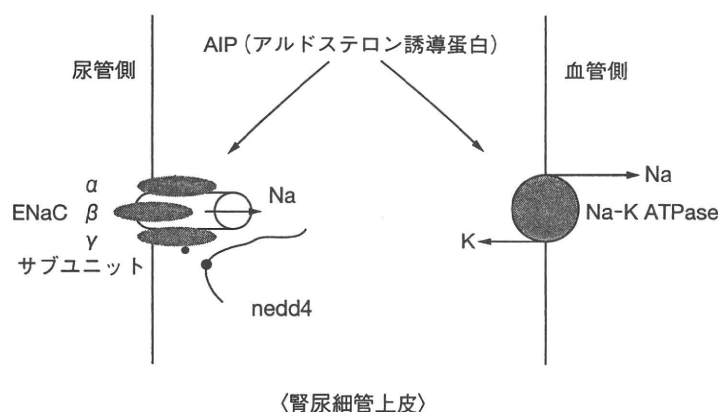


図4 ● リドル症候群の高血圧発症機序
ENaCの遺伝子変異により活性調節が効かなくなり、常にENaCが活性化状態となりNaが過剰に流入する。

1 リドル症候群

常染色体優性遺伝形式をとり、低レニン性高血圧、低カリウム(K)血症、低アルドステロン血症を呈する。腎尿細管上皮に局在するアミロライド感受性ナトリウムチャネル(ENaC)の遺伝子変異により、ENaCの活性亢進が起こりナトリウム(Na)貯留、高血圧が生じる(図4)。原発性アルドステロン症(primary aldosteronism; PA)との鑑別が必要であるが、家族歴、低アルドステロン血症、アルドステロン拮抗薬無効などで鑑別可能である。

2 グルココルチコイド奏功性アルドステロン症

アルドステロン過剰分泌に基づく低レニン性高血圧と低K血症を主症状とする。糖質コルチコイド投与により病状が改善するのが特徴であり、PAとは異なる。診断は、家族歴、アルドステロン分泌過

劑、18-ヒドロキシコルチゾールや18-オキシコルチゾールの高値、デキサメサゾン®投与により諸症状の改善、アルドステロン値の正常化などで行う。遺伝子異常はコルチゾールとアルドステロンそれぞれの合成酵素遺伝子に不均衡交差が生じキメラ遺伝子がつくられることによる。

3 Apparent Mineralcorticoid Excess (AME) 症候群

コルチゾール (F) からコルチゾン (E) に変換する酵素2型11 β -HSDの遺伝子変異により、腎でのFからEへの変換が選択的に障害される疾患である。高濃度に存在するFが鉱質コルチコイド受容体 (MR) を占拠する。そのため、低レニン性高血圧、低K血症、代謝性アルカローシスなどの症状を呈する。腎11 β -HSD活性阻害作用を有するグリチルリチンや甘草製剤投与時に、AME様の病態を示すことがあり偽性アルドステロン症といわれている。

4 17 α 水酸化酵素欠損症 (17 α -OHD)

17 α 水酸化酵素は副腎皮質においてprogrenolone、progesteroneの17位を水酸化し、17 α -progrenolone、17 α -progesteroneを生成する。さらに男性ホルモンへの生合性も触媒することによりDHEAやandrostenedioneを生成する。本症ではこの17 α 水酸化酵素が欠損しているため、糖質コルチコイドと男性ホルモンの生成不全が生じる。副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) が上昇し、これが鉱質コルチコイドの産生を刺激し、cortisol、deoxycortisol (DOC) などの分泌が亢進する。この結果、アルドステロンの産生は抑制されるが、低レニン性高血圧、低K血症、代謝性アルカローシス、性ホルモン不全により性的発達の障害、黄体形成ホルモン (LH)、卵胞刺激ホルモン (FSH) の増加などが起こる。男児では外陰部の女性化、女性では二次性徴の遅延、無月経などを認める。原因は17 α 水酸化酵素をコードする遺伝子 (CYP17) の変異や塩基欠失によるものである。

5 11 β 水酸化酵素欠損症 (11 β -OHD)

本症は11 β 水酸化酵素の先天欠損のため、DOCとandrogenの過剰産生を生じる。これにより低レニン性高血圧、男性化徴候を呈する。女児では半陰陽や陰核肥大、男児では陰茎肥大、性早熟をきたす。常染色体劣性遺伝で、大変稀な疾患である。治療は糖質コルチコイドの補充を行う。原因は11 β 水酸化酵素をコードする遺伝子 (CYP11B1) の変異、塩基欠失などによる。

3. 本態性高血圧の遺伝素因の原因遺伝子は？

本態性高血圧の原因遺伝子を同定することがもたらすインパクトは計り知れないものがあると考えられている。しかしながら多因子疾患である本態性高血圧には原因遺伝子が複数存在する可能性が示唆されており、現在報告されているものの多くは高血圧関連遺伝子多型である。特に一塩基多型 (single nucleotide polymorphism ; SNP) は遺伝子型決定の容易さから、高速タイピングに適しており、近年、多数の検体を用いた解析に頻用され、さらにSNPタイピングによるゲノム網羅的関連解析 (genome wide association study ; GWAS) も多くなされるようになった。ポストゲノム時代を迎えた当初から、SNPを解析することによって高血圧の発症を予測し、治療薬の選択を行うテーラーメイ

ド医療の確立に期待がかけられてきた。わが国でも2000年より5年計画で開始された癌、高血圧、糖尿病、認知症、喘息に対するテーラーメイド医療の確立とゲノム創薬を目標に掲げた遺伝子解析計画、ミレニアム・ゲノム・プロジェクトが2005年3月末に予定期間を終了した。いくつかの関連性の非常に強いSNPが明らかにされたものの⁵⁾、現在のところ高血圧診療におけるテーラーメイド医療はいまだに実現できていないのが現状である。その原因は高血圧が遺伝因子以外の多くの因子、特に年齢、性別、食物、肥満、精神的ストレスなど環境要因にも影響を受けやすい多因子疾患であること、血圧という表現型が変動性の大きいもので人的に定めた140/90mmHg以上が高血圧といった定義しかないこと、さらには原因となる遺伝的素因を有していてもすべての症例で高血圧が発症するとは限らず、遺伝浸透率が低いことなどがその理由である。事実、一昨年、高血圧を含む7つの疾患それぞれ約2,000人と共通の正常コントロール者3,000人を対象とし、DNAマイクロアレイによる50万SNPを検討するGWASの結果が英国より発表されている⁶⁾。これによるとクローン病や1型・2型糖尿病ならびに関節リウマチなどでは、 $P < 10^{-5}$ を示す大変強い関連性をもつSNPが検出されたが、高血圧ではこのように強い関連性を示したSNPは見い出されていない。このことは前述したように高血圧における関連遺伝子を同定することの難しさを示した結果となっている。

4. 最も研究の進んでいるレニン・アンジオテンシン(RA)系遺伝子多型

高血圧の遺伝子多型研究の始まりは1992年のアンジオテンシノーゲン遺伝子多型(AGN M235T)と高血圧⁷⁾、ならびにアンジオテンシン変換酵素遺伝子(ACE I/D)と心筋梗塞の関連性⁸⁾が報告されてからスタートした。ACE I/Dは日本人男性の高血圧に関連することが吹田研究大規模一般住民を対象にした研究で明らかとなり⁹⁾、高血圧素因遺伝子としても注目されるようになった。これらのRA系関連遺伝子多型を用いた高血圧テーラーメイド診療が期待されてきた。しかしながら表2¹⁰⁾に示したように、RA系関連遺伝子群を含むこれまで多くの研究がなされてきた遺伝子多型の高血圧への関与は一定していない。このため現在、一部の検査メーカーや健診施設がDTC(direct to consumer)の形で

表2 ● RAS 関連遺伝子多型と高血圧の研究報告

レニン・アンジオテンシン系ならびに Na貯留に関する候補遺伝子	解析方法	
	連鎖解析+/-	関連解析+/-
アンジオテンシン変換酵素(ACE)	0/1	12/14
アンジオテンシノーゲン(AGT)	3/4	13/9
アルドステロンシンターゼ遺伝子	1/1	6/7
AT ₁ 受容体(AT1R)		6/6
α-アデュシン(ADD1)	0/1	5/3
β-アデュシン(ADD2)		0/1
心房性ナトリウム利尿ペプチド		2/5
ヒトナトリウム利尿ペプチド受容体(A)		1/1
ヒトナトリウム利尿ペプチド受容体(B)		1/2
レニン(REN)	3/2	2/2
Protein kinase lysine deficient 4(WNK4)	1/1	
11β-水酸化ステロイド脱水素酵素2型(HSD11B2)		2/2

+ : 有意な関連性あり - : 有意な関連性なし
(文献10)による

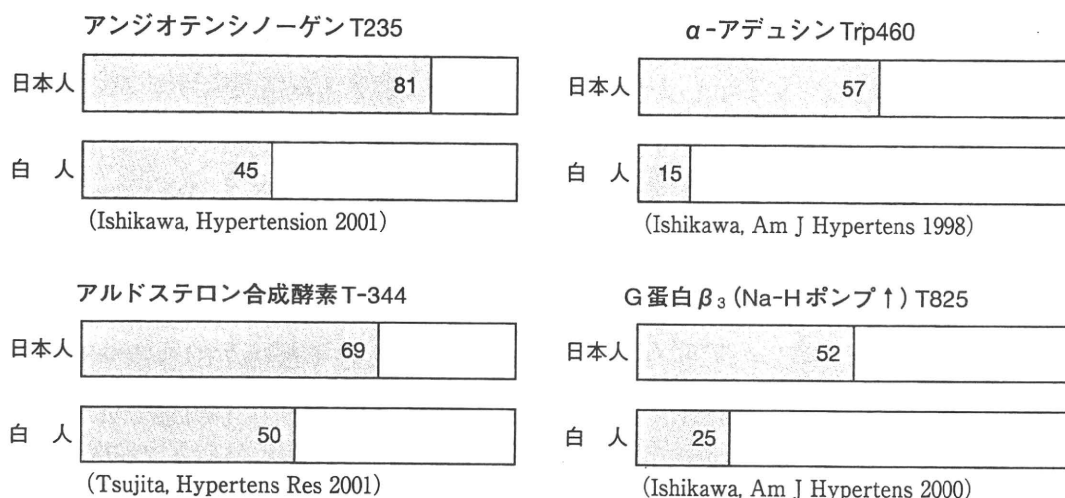


図5 ● 食塩感受性に関する遺伝子型アリル頻度—日本人と白人の比較—
 (Katsuya T, et al : Salt sensitivity of Japanese from the viewpoint of gene polymorphism. Hypertens Res 26 : 521, 2003. による)

ACE I/Dなどのタイピングをしている場合があるが、うまく機能していないのが現状である。しかしながら、大阪大学の勝谷らは日本人には食塩感受性を示す主に RA 系遺伝子多型を有する人が欧米人より多いことを自験のデータをもとに提唱している(図5)¹¹⁾。つまり日本人は食塩摂取量が多いのみならず食塩感受性が強いために高血圧になる可能性が高いと考えられている。逆に食塩制限が高血圧の発症抑制や降圧治療として有効である可能性が高い。事実、Hunt SCらは TOHP phase IIにおいて高血圧のリスクアレルであるアンジオテンシノーゲン遺伝子 T235アレルを有する患者では減塩が M235を有する患者よりも有効であったと報告している¹²⁾。このように生活習慣改善療法にももっている遺伝子多型の違いによりその反応性が違っており、遺伝情報をもとにしたテーラーメイド治療が期待される。

●おわりに

高血圧における遺伝素因の関与につき解説した。単一遺伝子異常の遺伝子解析は臨床で大変重要であるが、頻度が非常に少ない疾患であるため、一部の研究機関でしか行われていない。一方、遺伝の関与が大きいと考えられる本態性高血圧ではゲノム網羅的関連解析を含め多くの遺伝子解析研究がなされてきたがまだまだテーラーメイド医療に応用できるような遺伝子多型群などは確立していない。こういった現況ではあるが、ミレニアム・ゲノム・プロジェクトを機にゲノム研究の基盤は整備され、得られた膨大なゲノム情報はここ数年のうちに高血圧領域においても臨床的の現場に応用されていくことは間違いないと考えられる。

(神出 計、楽木宏実、荻原俊男)

文献

- 1) Ravogli A, et al : Early 24-hour blood pressure elevation in normotensive subjects with parental hypertension. Hypertension 16 : 491, 1990.
- 2) Kupper N, Willemsen G, Riese H, et al : Heritability of daytime ambulatory blood pressure in an extended twin design. Hypertension 45 : 80, 2005.

- 3) Kamide K, Takiuchi S, Miyata T, et al : Single nucleotide polymorphisms analysis of hypertension relating to the effect of antihypertensive drugs ? Millennium Genome Project at NCVC. *Jpn Heart J* 45 (suppl) : S69-S93, 2004.
- 4) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 (編) : 高血圧治療ガイドライン2009. ライフサイエンス出版, 東京, 2009.
- 5) Kato N, et al : High-density association study and nomination of susceptibility genes for hypertension in the Japanese national project. *Hum Mol Genet* 17 : 617, 2008.
- 6) The Wellcome Trust Case Control Consortium : Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared control. *Nature* 447 : 661, 2007.
- 7) Jeunemaitre X, et al : Molecular basis of human hypertension ; role of angiotensinogen. *Cell* 71 : 169, 1992.
- 8) Cambien F, et al : Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 359 : 641, 1992.
- 9) Higaki J, et al : Deletion allele of angiotensin-converting enzyme gene increases risk of essential hypertension in Japanese men ; the Suita Study. *Circulation* 101 : 2060, 2000.
- 10) Agarwal A, et al : Genetics of human hypertension. *Trends Endocrinol Metab* 16 : 127, 2005.
- 11) Katsuya T, et al : Salt sensitivity of Japanese from the viewpoint of gene polymorphism. *Hypertens Res* 26 : 521, 2003.
- 12) Hunt SC, et al : Angiotensinogen genotype, sodium reduction, weight loss, and prevention of hypertension ; trials of hypertension prevention, phase II. *Hypertens* 32 : 393, 1998.

REVIEW

Physio-pathological effects of alcohol on the cardiovascular system: its role in hypertension and cardiovascular disease

Yuhei Kawano

Alcohol has complex effects on the cardiovascular system. The purpose of this article is to review physio-pathological effects of alcohol on cardiovascular and related systems and to describe its role in hypertension and cardiovascular disease. The relationship between alcohol and hypertension is well known, and a reduction in the alcohol intake is widely recommended in the management of hypertension. Moreover, alcohol has both pressor and depressor actions. The latter actions are clear in Oriental subjects, especially in those who show alcohol flush because of the genetic variation in aldehyde dehydrogenase activity. Repeated alcohol intake in the evening causes an elevation in daytime and a reduction in nighttime blood pressure (BP), with little change in the average 24-h BP in Japanese men. Thus, the hypertensive effect of alcohol seems to be overestimated by the measurement of casual BP during the day. Heavy alcohol intake seems to increase the risk of several cardiovascular diseases, such as hemorrhagic stroke, arrhythmia and heart failure. On the other hand, alcohol may act to prevent atherosclerosis and to decrease the risk of ischemic heart disease, mainly by increasing HDL cholesterol and inhibiting thrombus formation. A J- or U-shaped relationship has been observed between the level of alcohol intake and risk of cardiovascular mortality and total mortality. It is reasonable to reduce the alcohol intake to less than 30 ml per day for men and 15 ml per day for women in the management of hypertension. As a small amount of alcohol seems to be beneficial, abstinence from alcohol is not recommended to prevent cardiovascular disease.

Hypertension Research (2010) 33, 181–191; doi:10.1038/hr.2009.226; published online 15 January 2010

Keywords: alcohol; blood pressure; cardiovascular disease

INTRODUCTION

Alcohol has complex effects on the cardiovascular system. The relationship between alcohol and hypertension is well known, and a restriction of alcohol intake is widely recommended as a part of lifestyle modifications in the management of hypertension.^{1–6} Alcohol has both pressor and depressor actions, however, and the genetic susceptibility regarding alcohol metabolism influences the cardiovascular effect of alcohol.^{3,7} The effect of alcohol on blood pressure (BP) is also modified by several factors, such as the level of consumption, time period after the last drink and overall drinking behavior.

Alcohol consumption is associated with several cardiovascular diseases, such as brain hemorrhage, heart failure and arrhythmia, as well as with other disorders.^{3,8–11} Heavy drinking and alcoholism not only lead to medical problems but are also serious social concerns. However, alcohol also seems to have beneficial effects, including the prevention of ischemic heart disease. It has been shown that cardiovascular and all-cause mortality is lower in light drinkers compared with nondrinkers.^{3,8–12}

The purpose of this article is to review physio-pathological effects of alcohol on cardiovascular and related systems and to describe its role

in hypertension and cardiovascular disease. I will outline the cardiovascular actions of alcohol, the effects of alcohol on BP and hypertension, including changes in 24-h BP, and the relationship between alcohol and cardiovascular diseases.

CARDIOVASCULAR ACTIONS OF ALCOHOL

Acute effect on BP

The effect of a single intake of alcohol on BP in normal subjects is not consistent among studies. Some studies have shown an increase in BP,^{13,14} whereas it decreased^{15,16} or remained unchanged^{17,18} in others. In hypertensive patients, the BP also became elevated¹⁹ or fell²⁰ after a single ingestion of alcohol.

In studies showing the pressor effect of alcohol, a BP increase was observed within 1 h after drinking; however, the increase was not sustained.³ On the other hand, BP usually fell or remained unchanged after alcohol consumption in studies with prolonged observation periods. Stott *et al.*²¹ reported that BP levels increased at 1 h after drinking but tended to decrease over the next 7 h in normotensive subjects.

We examined the effect of a single intake of alcohol (1 ml kg⁻¹) on BP using ambulatory BP monitoring (ABPM) in hypertensive

Japanese men.⁷ As shown in Figure 1, the BP decreased and the heart rate increased for several hours after drinking alcohol. This alcohol-induced hypotension was marked in subjects showing facial flush identified by visual inspection after drinking, and was mild in those who did not show such flush. A transient pressor response to alcohol consumption was not observed in our study, and BP values the day after drinking were comparable to those on the control day.

Minami *et al.*²² also studied the effect of a single intake of alcohol on ambulatory BP in normotensive and hypertensive Japanese men in relation to the genotype of aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2). In their study, BP decreased significantly after alcohol ingestion in the inactive ALDH2 group (heterozygotes and a homozygote for ALDH2*2), whereas the reduction in BP was small but significant only for diastolic BP in the active ALDH2 group (homozygotes for ALDH2*1).

A single intake of alcohol therefore mainly acts to lower the BP, at least in Japanese men. As this depressor effect varies according to race and the presence and absence of alcohol flush, genetic variation in ALDH2 activity seems to have a major function. It has been shown that subjects with the ALDH2*2 genotype, which is common in Mongoloids but rare in Caucasians and Africans, show facial flush after drinking alcohol because of the accumulation of vasodilative acetaldehyde.^{3,22-24} The mechanisms causing a transient pressor response to alcohol are not clear. An emotional change or gastric

irritation rather than a direct effect of alcohol, however, may be involved in the pressor response because it takes several hours for blood alcohol to disappear after a single intake.^{3,21}

Vascular actions

The action of alcohol on the vasculature is variable according to its concentration and the kind of blood vessel.^{25,26} High concentrations of alcohol constrict most blood vessels. This vasoconstriction depends on calcium ions and is inhibited by calcium channel blockers. Alcohol also acts to augment the vasoconstriction caused by catecholamines and vasopressin and inhibits endothelium-dependent vasodilation.^{27,28} It has been suggested that endothelin and nitric oxide are involved in alcohol-induced vasoconstriction.²⁹ Soardo *et al.*³⁰ observed that alcohol increased the levels of endothelin-1, nitric oxide, plasminogen activator inhibitor-1 and oxidative stress both *in vivo* and *in vitro*. As the scavengers of oxidants prevented those changes, oxidative stress may have a role in the alcohol-induced endothelial dysfunction.³⁰ It was, however, reported that the flow-mediated dilation of the brachial artery and blood markers of endothelial function were similar between the usual drinking period and the alcohol restriction period in healthy men.³¹

On the other hand, low concentrations of alcohol usually dilate blood vessels.^{25,26} This effect also seems to be mediated by calcium ions and endothelium-derived nitric oxide. It has been shown that low doses of alcohol increase the release of nitric oxide and augment endothelium-dependent vasodilation.³² Criscione *et al.*²⁷ reported that ethanol inhibits norepinephrine-induced vasoconstriction in the rat mesenteric artery. They also observed that norepinephrine-induced vasoconstriction is enhanced after the withdrawal of alcohol. These results seem to be consistent with the time-dependent BP changes after alcohol consumption in humans.

Acetaldehyde, a metabolite of alcohol, acts as a vasodilator.¹⁷ Subjects with low-active aldehyde dehydrogenase (ALDH2*2) show facial flush after alcohol ingestion because of the accumulation of acetaldehyde in the blood. Such subjects, especially those homozygous for the ALDH2*2 genotype, show marked tachycardia and hypotension after alcohol consumption.^{3,23}

In our study, the alcohol-induced BP reduction in hypertensive patients was due to a decrease in peripheral vascular resistance (Table 1).⁷ We also observed that the intracellular sodium concentration in red blood cells decreases after alcohol ingestion.³³ This change may also act to dilate blood vessels through a decrease in the intracellular calcium concentration.

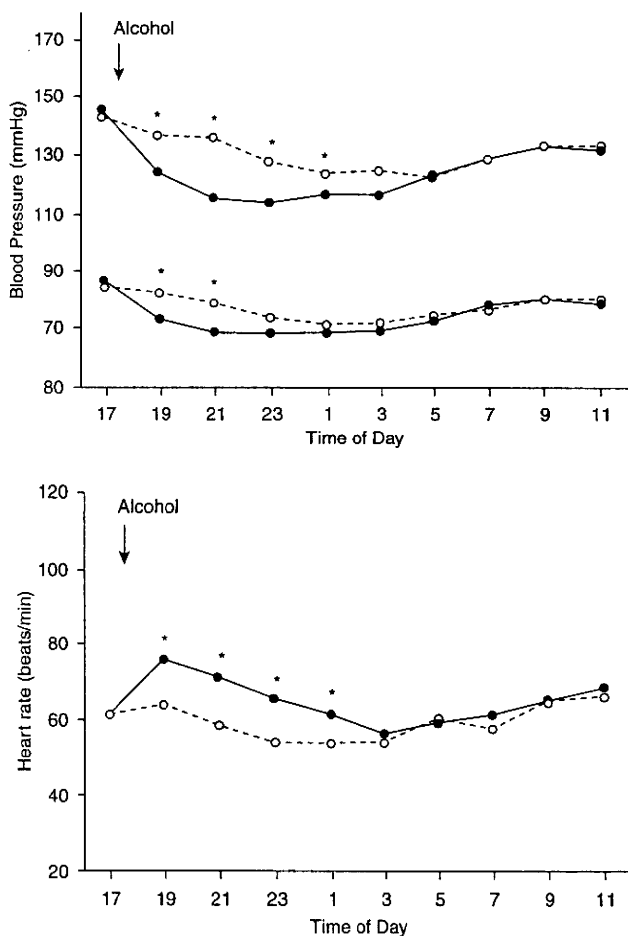


Figure 1 Ambulatory blood pressure (BP) and heart rate during the alcohol intake day (●) and the control day (○). *: $P < 0.05$ between the two periods (adopted from Kawano *et al.*⁷ with permission).

Table 1 Hemodynamic variables after alcohol intake in hypertensive patients (adopted from Kawano *et al.* with permission)

Variables	Control day		Alcohol intake day	
	5 PM	7 PM	5 PM	7 PM
MBP (mm Hg)	109 ± 4	100 ± 4	106 ± 5	89 ± 3*†
HR (b.p.m.)	54 ± 2	56 ± 2	52 ± 3	68 ± 5*†
CI (l min ⁻¹ m ⁻²)	2.6 ± 0.2	2.9 ± 0.3	2.6 ± 0.2	3.3 ± 0.3*†
PVR (dyn s ⁻¹ cm ⁻⁵)	2061 ± 208	1791 ± 225	2096 ± 268	1305 ± 114*†
LVFS (%)	34 ± 2	37 ± 2	35 ± 1	43 ± 2*†
LVESWS (10 ³ dyn cm ⁻²)	67 ± 10	56 ± 7	62 ± 5	37 ± 5*†

Abbreviations: b.p.m., beats per minute; CI, cardiac index; HR, heart rate; LVESWS, left ventricular end-systolic wall stress; LVFS, left ventricular fractional shortening; MBP, mean blood pressure; PVR, peripheral vascular resistance.

* $P < 0.05$ vs. the control day, † $P < 0.05$ vs. 5 PM on the alcohol intake day.

Taken together, alcohol has both constrictive and dilative actions on blood vessels, and these effects may be dependent on race, the dose and timing of alcohol consumption.

Cardiac actions

The effects of alcohol on the heart are also complex.^{3,8,34} It has been shown that alcohol directly inhibits the contractility of cardiac muscle in a dose-dependent manner.^{18,26} This negative inotropic action is apparent in the isolated heart or after blocking of the autonomic nervous system.¹⁸

Cardiac function, however, does not often change or even increase after the administration of alcohol in normal humans and animals. Kupari *et al.*²³ reported that both the heart rate and cardiac output increased whereas systemic vascular resistance decreased after alcohol ingestion in healthy volunteers.¹⁵ They also observed that those changes were small in subjects who did not show facial flush, but were marked in subjects who showed flush after drinking. In our study, the heart rate and cardiac output also increased significantly after alcohol ingestion in hypertensive patients⁷ (Table 1). The activation of the sympathetic nervous system seems to mask the direct inhibitory action of alcohol on the heart. Indeed, we have observed that the alcohol-induced increases in heart rate and cardiac output are attenuated after the administration of a beta blocker.³⁵

The adverse influence of alcohol on the heart is clear after the consumption of large amounts for many years. It has been shown that the total alcohol intake is positively related to the left ventricular mass and negatively related to the left ventricular ejection fraction.³⁶ Structural changes in cardiac muscle were also observed in heavy drinkers³⁷ as well as in ethanol-fed rats.³⁸ These changes may be involved in alcohol-induced cardiomyopathy, heart failure and arrhythmia.

Alcohol withdrawal syndrome

Chronic heavy drinkers, such as alcoholic patients, show alcohol withdrawal syndrome, which is characterized by psycho-neurological symptoms and signs after the sudden cessation of alcohol consumption. This syndrome includes elevation of the BP and heart rate because of activation of the sympathetic nervous system.²⁶ The pressor response during alcohol withdrawal reaches a peak the day after cessation.³⁹ In this case, the BP decreased to a lower level compared with baseline within several days after alcohol withdrawal in heavy drinkers.⁴⁰ As habitual drinkers experience a mild degree of repeated alcohol withdrawal in daily life, it is possible that this withdrawal phenomenon contributes to alcohol-related hypertension.

NEUROHORMONAL ACTIONS OF ALCOHOL

Actions on the autonomic nervous system

It has been shown that alcohol activates the sympathetic nervous system.^{3,26} Van de Borne *et al.*⁴¹ observed an increase in muscle sympathetic nerve activity after a single intake of alcohol in normal men. In their study, BP did not change, although the heart rate increased significantly. In our study, plasma catecholamines increased but BP decreased after alcohol ingestion in hypertensive patients, and the increase in plasma catecholamines was more pronounced in subjects with a large BP reduction.^{7,42} These results suggest that the activation of the sympathetic nervous system occurs in response to BP change and acts to compensate for any further BP reduction.

Experimental studies have shown that alcohol suppresses the baroreceptor reflex.⁴³ Narkiewicz *et al.*⁴⁴ reported that alcohol enhances the hypotension induced by lower body negative pressure. The combination of impairment of the baroreceptor reflex and

systemic vasodilation acts to potentiate orthostatic hypotension and may induce syncope after drinking in susceptible subjects.

Actions on the endocrine system

It is known that alcohol increases plasma renin activity.^{7,26,42} As the increase in renin activity was suppressed by pretreatment with propranolol in our study,³⁵ it seems to be mediated by the sympathetic nervous system. Alcohol also stimulated the release of adrenocorticotrophic hormone, and increases in plasma cortisol and aldosterone were observed after drinking.²⁶ It has been reported that dexamethasone inhibited the BP elevation and sympathetic activation after alcohol ingestion.⁴⁵ We and others, however, have failed to observe significant changes in adrenocorticotrophic hormone, cortisol or aldosterone.^{21,42}

Alcohol suppresses the release of vasopressin; however, this change does not seem to mediate the acute depressor effect of alcohol.^{21,26,42} Several depressor hormones and substances, such as atrial natriuretic peptide, prostaglandin E₂, beta endorphin and cyclic GMP, did not change after alcohol ingestion.⁴² Although data relating alcohol intake to plasma atrial natriuretic peptide have been inconsistent, Djousse *et al.*⁴⁶ observed a positive relationship after adjusting for several confounding factors.

The level of plasma insulin increases after alcohol intake; however, the change is less than that induced by an isocaloric control drink.⁴² It has been shown that a light-to-moderate intake of alcohol enhances insulin sensitivity⁴⁷ and reduces the risk of type 2 diabetes mellitus.⁴⁸ Alcohol therefore seems to have a beneficial effect on insulin and glucose metabolism.

Taken together, alcohol causes various changes in the autonomic nervous system and endocrine system, but these changes do not seem to have a major role in the pressor or depressor effect of alcohol except in the case of alcohol withdrawal syndrome.

ACTIONS OF ALCOHOL ON WATER AND ELECTROLYTE METABOLISM

Alcohol also exhibits actions on water and electrolyte metabolism. Urinary excretion increases after alcohol ingestion.^{49,50} The increase in urine volume seems to be caused by fluid intake and the suppression of vasopressin.^{21,27}

We have studied the effect of repeated alcohol intake for 7 days on the urine volume and sodium excretion in hypertensive patients.⁵¹ Urine volume increased on days 3–5 but not on day 1. Urinary sodium excretion decreased in the early phase but increased in the late phase. The average BP also decreased in the early phase and then returned toward the baseline levels. The initial BP reduction may mask the alcohol-induced diuresis and causes sodium retention, which may be involved in subsequent BP elevation.

It has been shown that urinary potassium excretion decreases after alcohol ingestion.^{48,49} In our study, the serum potassium level decreased after a single intake of alcohol.^{7,35} This change in serum potassium seems to be mediated by the sympathetic nervous system, as propranolol attenuated alcohol-induced hypokalemia.³⁵ Conversely, alcohol increases the urinary excretion of magnesium and calcium.^{49,50,52} It is possible that magnesium and calcium are depleted in habitual drinkers, and the alcohol-induced changes in these minerals may contribute to BP elevation and arrhythmia.^{3,53}

ALCOHOL AND HYPERTENSION

Epidemiological studies

Numerous epidemiological observational studies have examined the relationship between alcohol consumption and BP or hypertension. Almost all of them have shown that habitual drinkers have a higher BP

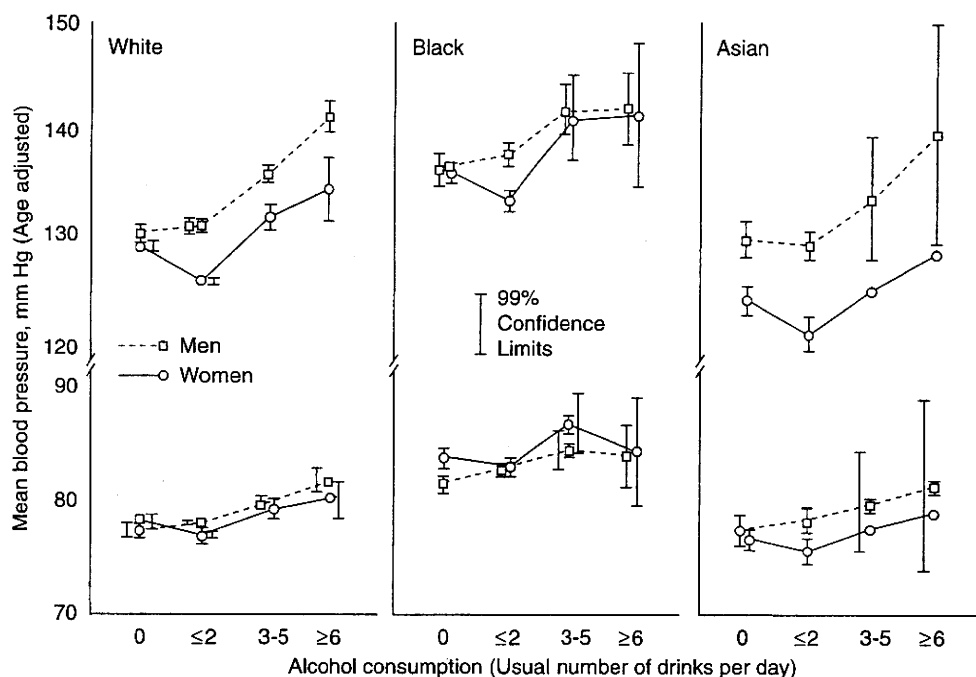


Figure 2 Mean systolic and diastolic BPs for White, Black or Asian men and women for known drinking habits (adopted from Klatsky *et al.*⁵⁴ with permission).

and higher prevalence of hypertension than nondrinkers.^{1-3,54-58} These associations have been observed regardless of race, gender, age and the type of alcohol (Figure 2). Although some studies suggest the presence of a threshold regarding the pressor effect of alcohol,^{59,60} the relationship between the level of alcohol consumption and BP is usually linear. In cross-sectional studies, the systolic BP increased by 3–4 mm Hg and diastolic BP increased by 1–2 mm Hg per three drinks per day (one drink contained 10–15 ml, or 8–12 g of alcohol).¹ Intake of 10 ml per day of alcohol therefore seems to elevate the systolic BP by about 1 mm Hg in humans. It has been estimated that about 10% of hypertension in the general population can be attributed to alcohol.¹⁻³

The relationship between alcohol and BP seems to be independent of confounding variables. Increases in the body weight and abdominal fat associated with alcohol consumption, however, may have a role in alcohol-related hypertension. Suter *et al.*⁶¹ observed that both the BP and waist/hip ratio increased with the level of alcohol intake, and there was a positive association between changes in body weight and alcohol consumption.

The hypertensive effect of alcohol has also been shown in longitudinal studies.⁶²⁻⁶⁴ Tsuruta *et al.*⁶² reported that the probability of the development of hypertension in heavy drinkers (alcohol consumption ≥ 46 g per day) was about twice that of the rest of the population after a 12-year follow-up among normotensive men. Fuchs *et al.*⁶³ showed that the consumption of alcohol at ≥ 30 g per day was an independent risk factor among participants in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Nakanishi *et al.*⁶⁴ also observed that the risk for hypertension increased in a dose-dependent manner with increases in alcohol intake among Japanese men in a longitudinal study.

Although epidemiological studies have clearly shown the hypertensive effect of alcohol, most studies did not consider the time-related effect of alcohol on BP. This fact may be important because BP measurement has been carried out during the daytime, whereas alcohol is usually consumed at night. Moreira *et al.*⁶⁵ reported that the BP in habitual drinkers was higher at 13–24 h after the last drink compared with that

within 3 h or at more than 24 h. Kawabe *et al.*⁶⁶ observed that the evening home BP was lower but the morning home BP was higher on drinking compared with nondrinking days in Japanese volunteers. These findings suggest that the BP in habitual drinkers is overestimated by casual BP measurement taken during the day.

Clinical studies

Clinical intervention studies have also revealed an increase in BP with alcohol consumption and a BP decrease with alcohol restriction. Howes and Reid,⁶⁷ observed a BP increase after repeated alcohol consumption for 7 days in normotensive subjects. Potter and Beever,⁶⁸ reported a BP increase after alcohol intake for 4 days in hypertensive patients. Using a crossover design, Puddey *et al.*^{69,70} compared BP values during a 6-week period of unrestricted alcohol consumption and that of alcohol restriction in normotensive and hypertensive subjects. The average level of alcohol consumption was 50 ml per day during the unrestricted period and 10 ml per day during the restricted period, and the BP was 3/2 mm Hg higher in the former than in the latter period in normotensive subjects.⁶⁹ In hypertensive subjects, the BP was 5/3 mm Hg higher in the unrestricted than during the restricted period.⁷⁰ Ueshima *et al.*⁷¹ also examined the effect of a 2-week period of alcohol intake and restriction using a crossover method in Japanese hypertensive patients and observed a similar BP elevation with alcohol consumption.

According to a meta-analysis of 15 randomized controlled trials, BP significantly decreased with alcohol restriction⁷² (Figure 3). The mean BP reduction was 3.3/2.0 mm Hg, and there was a dose-response relationship between alcohol reduction and decrease in BP. The effects of intervention were enhanced in studies with a higher baseline BP. The results of this meta-analysis support the importance of alcohol reduction in the management of hypertension among heavy drinkers.

Most clinical studies have not considered the timing of alcohol intake and BP measurement. We studied the effect of repeated episodes of alcohol consumption on BP with ABPM under standar-