

Table 1
Baseline characteristics of subjects by tertile group of plasma testosterone.

	Tertile 1 <14.2 nmol/L (n=57)	Tertile 2 14.2–19.4 nmol/L (n=57)	Tertile 3 >19.4 nmol/L (n=57)	p for trend
Testosterone (nmol/L) (ng/dL)	11.0±3.0 (318±86)	17.0±1.6 (490±45)	24.0±3.0 (693±86)	<0.001
DHEA-S (μmol/L)	4.94±2.68	4.55±2.25	4.83±2.64	0.81
Estradiol (pmol/L)	115±30	116±31	133±30	0.004
Cortisol (nmol/L)	386±138	378±142	361±120	0.67
Age (years)	47±13	45±13	50±14	0.24
Body mass index (kg/m ²)	27.6±5.5	25.6±4.3	24.1±3.6	<0.001
Systolic blood pressure (mmHg)	131±18	125±16	123±12	0.01
Diastolic blood pressure (mmHg)	79±15	74±11	74±9	0.04
Non-HDL cholesterol (mmol/L)	4.19±1.27	3.91±1.06	3.74±1.01	0.10
HDL cholesterol (mmol/L)	1.20±0.36	1.23±0.41	1.44±0.48	0.005
Triglycerides (mmol/L)	2.04±2.12	1.91±1.85	1.46±1.28	0.18
Fasting plasma glucose (mmol/L)	6.00±1.18	5.73±0.92	5.73±1.28	0.34
Hemoglobin A1c (%)	5.9±1.7	5.2±0.8	5.5±1.2	0.03
%FMD	4.2±2.7	5.7±4.2	6.1±3.8	0.01
%NTG	12.8±4.3	14.2±5.4	13.2±5.0	0.30
Hypertension, n (%)	30 (53)	20 (35)	20 (35)	0.09
Dyslipidemia, n (%)	33 (58)	35 (61)	24 (42)	0.09
Diabetes mellitus, n (%)	15 (26)	7 (12)	9 (16)	0.13
Current smoker, n (%)	28 (49)	25 (44)	29 (51)	0.74

DHEA-S, dehydroepiandrosterone-sulfate; HDL, high-density lipoprotein; %FMD, percent flow-mediated dilation of brachial artery; %NTG, percent nitroglycerine-induced dilation of brachial artery.

Values are expressed as mean ± SD. Continuous variables were compared by ANOVA and categorical variables by Chi-squared test.

Table 2
Cardiovascular events by tertile of plasma testosterone.

	Tertile 1 <14.2 nmol/L (n=57)	Tertile 2 14.2–19.4 nmol/L (n=57)	Tertile 3 >19.4 nmol/L (n=57)	Total (n=57)
Number of events				
Stroke	2	3	0	5
Coronary artery disease	7	2	2	11
Sudden cardiac death	2	0	0	2
Peripheral arterial disease	1	0	1	2
Total cardiovascular events	12	5	3	20
HRs (95% CI) for total cardiovascular events				
Unadjusted	4.82 (1.36, 17.12)	1.67 (0.40, 6.99)	1(Ref)	
Adjusted for age	6.36 (1.78, 22.80)	1.82 (0.43, 7.71)	1(Ref)	
Adjusted for age and BMI	7.01 (1.94, 25.34)	1.86 (0.44, 7.86)	1(Ref)	

BMI, body mass index. HRs (Hazard ratios) were analyzed using Cox proportional hazards regression.

medications (antihypertensives, statins, hypoglycemic agents and antiplatelet agents), estradiol and DHEA-S. In addition to testosterone, age (HR per year, 1.12; 95% CI, 1.05–1.20), %FMD (HR per 1% increase, 0.80; 95% CI, 0.64–0.99) and HDL cholesterol (HR per 1 mg/dL, 0.88; 95% CI, 0.81–0.95) were independently asso-

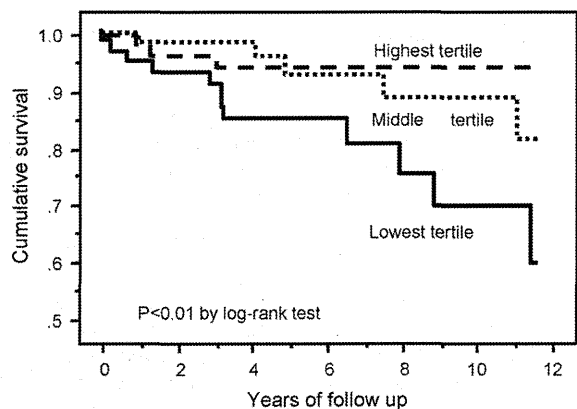


Fig. 1. Survival curves for cardiovascular events by tertile group of plasma concentration of testosterone. Cut-offs of the tertiles for testosterone were 14.2 and 19.4 nmol/L (410 and 560 ng/dL).

ciated with CV events, but other variables were not in this final model. Further inclusion of other hormones and nitroglycerin-induced endothelium-independent vasodilation into the model did not influence the statistical results (data not shown).

Two subjects with the lowest tertile of plasma testosterone suffered CV events within 6 months of follow-up; a case of sudden cardiac death and a case of coronary artery bypass grafting. Accordingly, similar statistical analyses were performed excluding these two cases. The results were essentially unchanged, although the HRs were slightly smaller (unadjusted HR, 3.06; 95% CI, 1.21–7.78; multivariate-adjusted HR, 3.80; 95% CI, 1.06–13.52).

Among other hormones examined, only DHEA-S was associated with increased risk for CV events, but was canceled by adjustment for age (data not shown). Further multivariate analysis did not show any significant association of DHEA-S, estradiol or cortisol with CV events.

4. Discussion

In this follow-up study of middle-aged Japanese men with coronary risk factors, a low plasma testosterone level was associated with CV events. Although the subjects with lower testosterone levels had worse profiles of coronary risk factors [4–7,11,12] and endothelial function [8] at baseline, as reported previously, adjustment for these confounders including age and cardiovascu-

lar medication indicated that low testosterone was an independent risk factor for CV events. In contrast, DHEA-S, estradiol and cortisol levels were not related to CV events.

A number of cross-sectional studies have shown an association between low testosterone level and CV disease [17,18], but have not provided evidence of a causal relationship between them. In recent years, longitudinal follow-up studies have demonstrated that community-dwelling older men (around 70 years on average) with lower testosterone levels are more likely to die from CV disease [11,12]. In contrast, a low testosterone level was not associated with CV deaths [19] or events [20] in community-dwelling middle-aged men (early 50s on average). These different findings might arise from the characteristics of the populations such as age and coronary risk factors, duration of follow-up and/or cut-off level of plasma testosterone at baseline. In any case, since all the above-mentioned studies were achieved in Caucasians, our study is the first to investigate the relationship between endogenous testosterone and CV events in Asians. Also, the present study showed a positive association between low testosterone level and CV events in middle-aged men with coronary risk factors, implying the clinical importance of measuring plasma testosterone in patients at risk, even if they are not old.

Unlike the previous reports showing an association of CV events with low levels of DHEA-S [21] and estradiol [22], and with a high cortisol:testosterone ratio [20], the present study did not show any significant association of CV events with estradiol, cortisol or cortisol:testosterone ratio (data not shown). The association between low DHEA-S and CV events was abolished by statistical adjustment for age, suggesting that the age-dependent decline of DHEA-S (Pearson's correlation coefficient between age and DHEA-S: -0.588 ; $P < 0.001$) might have eliminated the association with CV events if present. Taking together with the Cox regression model including all hormones, it is suggested that testosterone is the strongest among four steroid hormones that could be predictive of CV events in this population.

There could be several mechanisms by which endogenous testosterone protects men from CV disease. Consistent with the present study, observational studies [4–8,11,12] suggest that testosterone might prevent risk factors such as obesity, hypertension, dyslipidemia, diabetes and endothelial dysfunction. Supplementary studies support the beneficial effects of testosterone on adiposity [23] and endothelial vasomotor function [24]. Based on these findings, risk markers and endothelial vasomotor function were entered into the multivariate models. Although statistical adjustment may have been insufficient to exclude the interaction between testosterone and these risk factors, testosterone remained a significant predictor of CV events in the present study. Testosterone has been reported to inhibit vascular smooth muscle cell proliferation and neointima formation [25], suggesting the direct action of testosterone on the vasculature. Also, the effects of testosterone on inflammation, hemostasis and cardiac ischemia [26] might be involved in the final process leading to CV events. The precise mechanisms, including the role of the androgen receptor and aromatization to estrogen, should be addressed in the future.

The finding of this study should not be extended to men without coronary risk factors. Our preliminary data of 47 middle-aged men without coronary risk factors showed that no subject suffered CV events during the mean follow-up period of 102 months, although a quarter of them had plasma testosterone level below the cut-off of this study (<14.2 nmol/L). Thus, the relationship between plasma testosterone and CV outcomes might be totally different in middle-aged Japanese men without coronary risk factors.

This study has several limitations. First, the number of CV events was too small to reach a clear conclusion with strong statistical power, due primarily to the small sample size and secondarily to the low incidence of CV events (approximately 2%/year). Second,

the largely retrospective design (the protocol had been approved a few years before the final data collection) reduced the quality of the study and compelled us to lose many plasma samples and 16 subjects in the follow-up. Third, not all the CV events were confirmed by medical recordings. Two cases (a case in the lowest tertile and another in the middle tertile of plasma testosterone level) were determined according to the phone interview to each patient. Although the exclusion of these two cases did not significantly influence the statistical results (data not shown), self-reported outcomes limit the accuracy of this study. Fourth, the potential influence of medication on plasma testosterone level and on CV events cannot be excluded, although statistical adjustment for each class of drugs did not affect the results. For instance, beta-blockers have been reported to decrease plasma testosterone [27], but were taken by only nine subjects and were not related to testosterone level in our population (data not shown). Fifth, active forms of testosterone such as bioavailable and calculated free testosterone were not measured, because a direct assay of bioavailable testosterone or an assay of sex hormone binding globulin, which is necessary for free testosterone calculation, is not available in Japan. However, since previous longitudinal studies [11,12] have shown an association of total testosterone with CV mortality, the fundamental findings might not have differed if active forms of testosterone had been analyzed.

In summary, a low plasma testosterone level was associated with CV events in middle-aged Japanese men, independent of coronary risk factors and endothelial function. This study is the first to show the relationship between endogenous testosterone and CV events in Asian population, and provides evidence supporting the protective role of endogenous testosterone in the development of CV disease in men.

Acknowledgements

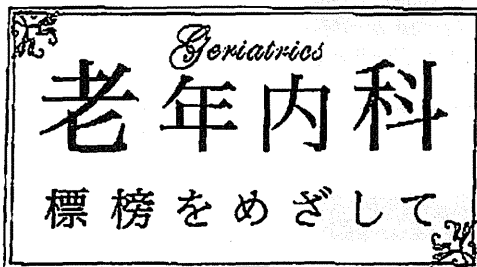
We thank Ms. Yuki Ito for her excellent technical assistance. This study was supported by a Health and Labor Sciences Research Grant (H17-Choju-046) from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, Grants-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Science, Culture and Sports of Japan (21390220, 20249041) and grants from the NOVARTIS Foundation for Gerontological Research and the Yamaguchi Endocrine Research Association.

References

- [1] Muller M, den Tonkelaar I, Thijssen JH, Grobbee DE, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones in men aged 40–80 years. *Eur J Endocrinol* 2003;149:583–9.
- [2] Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005;26:833–76.
- [3] Fukai S, Akishita M, Yamada S, et al. Association of plasma sex hormone levels with functional decline in elderly men and women. *Geriatr Gerontol Int* 2009;9:282–9.
- [4] Hak AE, Witteman JC, de Jong FH, et al. Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3632–9.
- [5] Simon D, Charles MA, Nahoul K, et al. Association between plasma total testosterone and cardiovascular risk factors in healthy adult men: The Telecom Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:682–5.
- [6] Fogari R, Preti P, Zoppi A, et al. Serum testosterone levels and arterial blood pressure in the elderly. *Hypertens Res* 2005;28:625–30.
- [7] Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, McKinlay JB. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care* 2000;23:490–4.
- [8] Akishita M, Hashimoto M, Ohike Y, et al. Low testosterone level is an independent determinant of endothelial dysfunction in men. *Hypertens Res* 2007;30:1029–34.
- [9] van den Beld AW, Bots ML, Janssen JA, et al. Endogenous hormones and carotid atherosclerosis in elderly men. *Am J Epidemiol* 2003;157:25–31.
- [10] Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KL, Kivlahan DR. Low serum testosterone and mortality in male veterans. *Arch Intern Med* 2006;166:1660–5.

- [11] Khaw KT, Dowsett M, Folkard E, et al. Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study. *Circulation* 2007;116:2694–701.
- [12] Laughlin GA, Barrett-Connor E, Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:68–75.
- [13] Ogiwara T, Kikuchi K, Matsuoka H, et al. The Japanese Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2009). *Hypertens Res* 2009;32:3–107.
- [14] Teramoto T, Sasaki J, Ueshima H, et al. Japan Atherosclerosis Society (JAS) Committee for epidemiology and clinical management of atherosclerosis. Diagnostic criteria for dyslipidemia. Executive summary of Japan Atherosclerosis Society (JAS) guideline for diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases for Japanese. *J Atheroscler Thromb* 2007;14:155–8.
- [15] Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J, et al. Committee of the Japan Diabetes Society on the diagnostic criteria of diabetes mellitus. Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;55:65–85.
- [16] Kobayashi K, Akishita M, Yu W, et al. Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis; flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity. *Atherosclerosis* 2004;173:13–8.
- [17] Feldman HA, Johannes CB, McKinlay JB, Longcope C. Low dehydroepiandrosterone sulfate and heart disease in middle-aged men: cross-sectional results from the Massachusetts Male Aging Study. *Ann Epidemiol* 1998;8:217–28.
- [18] Jeppesen LL, Jorgensen HS, Nakayama H, et al. Decreased serum testosterone in men with acute ischemic stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:749–54.
- [19] Araujo AB, Kupelian V, Page ST, et al. Sex steroids and all-cause and cause-specific mortality in men. *Arch Intern Med* 2007;167:1252–60.
- [20] Smith GD, Ben-Shlomo Y, Beswick A, et al. Cortisol, testosterone, and coronary heart disease: prospective evidence from the Caerphilly study. *Circulation* 2005;112:332–40.
- [21] Feldman HA, Johannes CB, Araujo AB, et al. Low dehydroepiandrosterone and ischemic heart disease in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. *Am J Epidemiol* 2001;153:79–89.
- [22] Arnlov J, Pencina MJ, Amin S, et al. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease incidence in men. *Ann Intern Med* 2006;145:176–84.
- [23] Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, Nakhai Pour HR, et al. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:39–52.
- [24] Ong PJ, Patrizi G, Chong WC, et al. Testosterone enhances flow-mediated brachial artery reactivity in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2000;85:269–72.
- [25] Tharp DL, Masseau I, Ivey J, Ganjam VK, Bowles DK. Endogenous testosterone attenuates neointima formation after moderate coronary balloon injury in male swine. *Cardiovasc Res* 2009;82:152–60.
- [26] Jones TH, Saad F. The effects of testosterone on risk factors for, and the mediators of, the atherosclerotic process. *Atherosclerosis* 2009 April 24 [Epub ahead of print].
- [27] Fogari R, Preti P, Derosa G, et al. Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:177–80.

マンズリーレグチャラ



東京大学医学部附属病院老年病科
特任准教授

江頭正人

第19回 高齢者高血圧の管理

図
説
文

はじめに

高齢者、特に後期高齢者にとって、心筋梗塞や脳梗塞などの循環器疾患は最も重要な死因である。特に脳卒中は重篤な後遺症を引き起こして患者の日常生活動作 (ADL) を悪化させ、家族の介護負担を増大させる。そして、これらの疾患における最も重要な危険因子は高血圧である。

本稿では、高齢者における高血圧の管理に関して、注意すべき点について概説する。

図
説
文

疫学

収縮期血圧値は加齢とともに上昇する。そのため高血圧の有病率も加齢とともに上昇し、日本では高齢者の約60%が高血圧症に罹患していると推測されている。高齢者においても一般成人と同様に、高血圧は心血管疾患の発症リスクを高めることが知られている。実際に大規模な疫学調査によれば、血圧上昇による冠動脈疾患や脳卒中の発症リスクの増大は、高齢になるほどその傾きが緩くなるものの、各年代において認められることが報告さ

れている¹⁾。

日本における代表的な疫学研究である久山町研究においても、心血管疾患の発症リスクは、70歳台までは収縮期血圧140mmHg以上の場合に有意に上昇することが報告されている。しかしながら、興味深いことに80歳以上では、有意なリスクの上昇は収縮期血圧180mmHg以上から認められている²⁾。

したがって、日本高血圧学会の「高血圧治療ガイドライン2009」では、高血圧の診断基準として高齢者においても一般成人と同様に140/90mmHg以上と設定しているが、この数字がただちに治療、特に薬物治療の対象血圧値となるわけではない。

図
説
文

高齢者高血圧の特徴

(1) 孤立性収縮期高血圧

加齢に伴い収縮期血圧値は上昇するが、拡張期血圧値は中年以降むしろ低下し、結果として脈圧が増大する。したがって、高齢者においては収縮期血圧値のみが高くなる (孤立性) 収縮期高血圧を呈する場合が多くなる。

収縮期血圧値の上昇や脈圧の増大は、虚血性心疾患や脳卒中のみならず、心不全、心房

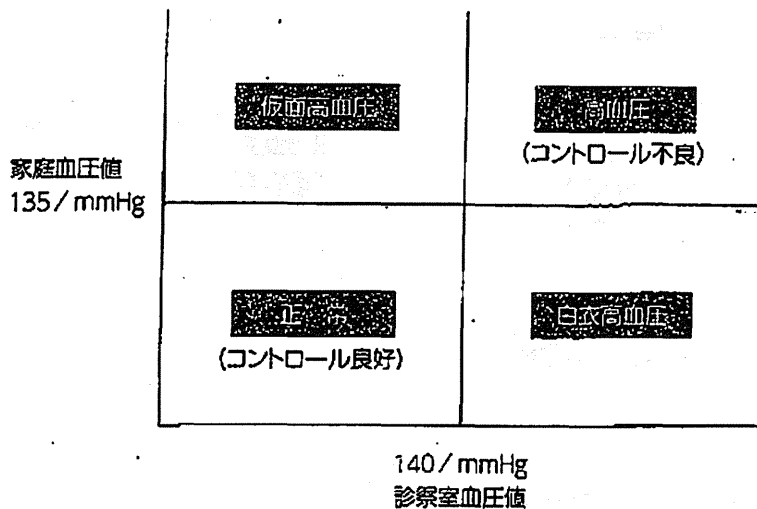


図1 仮面高血圧と白衣高血圧

細動など、高齢者において代表的に認められる心血管疾患の発症リスクを高めることが知られている。この脈圧の増大は、大動脈壁の伸展性の低下(stiffnessの増加)に伴うwindkessel(ふいご)機能の低下によるものと考えられている。

(2) 血圧の動揺性

血圧の動揺性も高齢者高血圧の特徴である。高齢者では、頸動脈や大動脈弓に存在する圧受容器を介する血圧調節機能が低下しているため、血圧が変動しやすい。そのため診断に際しては、家庭用自動血圧測定器などを利用して、日や時間を変えて繰り返し血圧を測定する必要がある。

また、起立性低血圧や食後低血圧も高率に認められる。白衣高血圧、仮面高血圧、早朝高血圧などにも注意が必要である(図1)。

■ 高齢者高血圧に対する
■ 大規模臨床試験

60歳以上の高齢者高血圧に対する降圧薬治療の効果に関する9つの主要な試験のメタ解析によると、降圧薬治療により全死亡が

12%、脳卒中による死亡が36%、冠動脈疾患による死亡が25%減少と、いずれも有意な発症抑制効果が認められている³⁾。

しかしながら、これらの試験の多くは主に前期高齢者を対象としたものであること、また収縮期血圧160mmHg以上の者を対象としていること、降圧薬による治療後の収縮期血圧値は140~150mmHg程度であることなどから、後期高齢者あるいは超高齢者の高血圧ではどうなのか、140~159mmHg程度の比較的軽症の高血圧ではどうなのか、どこまで降圧すればよいのか(降圧目標値)、J型現象は存在するのか、などについては十分な検討がなされているとは言えない状況であった。

実際に、降圧目標値に関してはJ型カーブの存在を示唆するような結果も報告されている。例えばSHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program)試験では、150mmHg未満の群で最も脳卒中発症抑制効果が強く、一方で、140mmHg未満の群では有意な抑制効果が認められなかった⁴⁾。

最近、80歳以上の高血圧患者を対象としたHYVET (Hypertension in the Very Elderly trial)試験の結果が発表された⁵⁾。3845

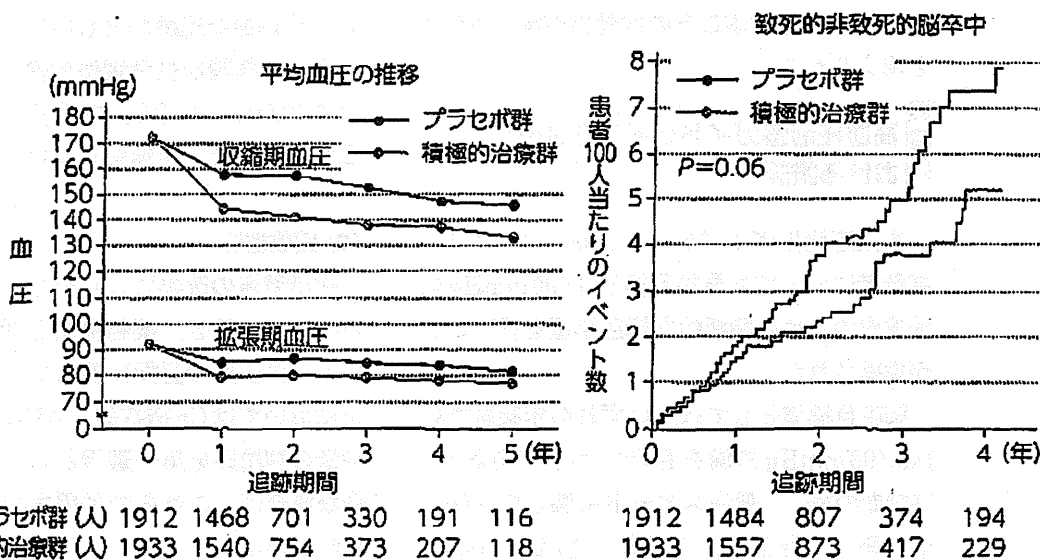


図2 HYVET試験

対象は80歳以上の高齢高血圧患者3845例。
薬物治療群は150/80mmHgを目標。追跡期間中央値は1.8年。

(文献⁵⁾より改変)

例(中国人1526例を含む)の80歳以上の高血圧患者(降圧薬を服用しない状態で収縮期血圧値が160~199mmHg)を、降圧薬による治療(ファーストラインとして降圧利尿薬 indapamide, セカンドラインとしてACE阻害薬 perindopril)群とプラセボ群にランダムに割り付け、脳卒中の発症を一次エンドポイントとして比較・検討したものである。二次エンドポイントとして総死亡、脳卒中による死亡、心血管死、心不全などを検討している。降圧薬は150/80mmHgを目標に増量を図るプロトコールとなっていた。

対象の平均年齢は83.5歳、女性が60%を占めていた。脳卒中の既往が6.8%、心筋梗塞の既往が3.1%、糖尿病が6.8%に認められていた。中等度以上の腎障害、認知症患者、要介護者は除外されていたことから、心血管疾患発症リスクの比較的低い“元気”な超高齢高血圧患者が対象であったと考えられる。

試験開始2年の時点での血圧値は、収縮期

血圧値でプラセボ群が173mmHgから158.5mmHgに下がったのに対し、降圧薬治療群は173mmHgから143.5mmHgまで低下し、両群間で有意な血圧値の差(15mmHg)が認められた。降圧薬治療群のうちindapamideとperindoprilの併用例が約75%、indapamide単独が約25%であった。

中間値で1.8年の追跡期間中に、一次エンドポイントである脳卒中の発症に関しては、降圧薬治療群において30%の相対的リスク減少率を示したが統計学的に有意には至らなかった($P=0.06$) (図2)。しかしながら、総死亡(相対的リスク減少率21%)、脳卒中による死亡(相対的リスク減少率39%)、心不全の発症(相対的リスク減少率64%)、心血管イベント(相対的リスク減少率34%)に関して有意な減少を認めた。

この結果から、ある程度“元気”な超高齢者の高血圧では、少量の降圧利尿薬をベースにACE阻害薬を併用することで140mmHg

程度まで降圧することの有効性が実証されたと考えられる。

高血圧治療ガイドライン2009における推奨

高血圧治療ガイドライン2009においては、高齢者においても最終目標140/90mmHg未達成のために積極的な降圧治療を行うことが推奨された。

降圧目標値としては、いずれの年齢層でも140/90mmHg未達を目指すべきであるが、高齢者の場合、降圧スピードに関しては副作用の発現に留意し、常用量の1/2から開始するなど緩徐な降圧を心がけるべきであるとされている。特に75歳以上で収縮期血圧160mmHg以上の場合は、150/90mmHg未達を中間目標として、慎重に降圧すべきであると記載されている。

治療の実際

(1) 生活習慣の改善

高齢者は食塩感受性が高いため、減塩は有効な治療となりうる。一般的には食塩6g/日を目指す。特に後期高齢者では、かえって食欲が低下し低栄養を引き起こすこともある。

そのほか、カリウムの積極的摂取、肥満者では減量、アルコール多飲者では節酒、さら

には定期的な運動なども降圧には有効である。しかし、極端な生活習慣の変化は高齢者においてはかえってQOLの低下を引き起こすことがあるので、無理をしない。

(2) 薬物療法

生活習慣の改善により十分な降圧が認められなかった場合、薬物療法を考慮することになる。降圧薬の選択に関しては、ガイドラインにおいてはCa拮抗薬、ARB/ACE阻害薬、少量の利尿薬を第一選択とし、降圧効果不十分な場合は、これらの併用を行うことが推奨されている。

降圧利尿薬は多くの介入試験でその有用性が証明されているが、糖代謝、脂質代謝への悪影響や脱水などの懸念があり、使用する際には少量にとどめることが重要である。

◎文献

- 1) Prospective Studies Collaboration : Lancet 360:1903, 2002.
- 2) Arima H, et al : Arch Intern Med 163 : 361, 2003.
- 3) Insua JT, et al : Ann Intern Med 121 : 355, 1994.
- 4) Perry HM Jr, et al : JAMA 284 : 465, 2000.
- 5) Beckett NS, et al : N Engl J Med 358 : 1887, 2008.

Bruno Fantino, MD, PhD
 Medical School
 University of Angers
 UNAM
 Angers, France
 Department of Geriatrics
 Angers University Hospital
 Angers, France

Laure De Decker, MD, MS
 Medical School
 University of Nantes
 UNAM
 Nantes, France
 Department of Geriatrics
 Nantes University Hospital
 Nantes, France

Olivier Beauchet, MD, PhD
 Cédric Annweiler, MD, PhD
 Medical School
 University of Angers
 UNAM
 Angers, France
 Department of Geriatrics
 Angers University Hospital
 Angers, France

ACKNOWLEDGMENTS

The authors wish to thank Angers University Hospital for technical support.

Conflict of Interest: Prof. Beauchet serves as an unpaid consultant for Ipsen Pharma company and as a board member for Gériatrie, Psychologie et Neuropsychiatrie du Vieillessement. He has no relevant financial interest in this manuscript. Dr. Annweiler serves as an unpaid consultant for Ipsen Pharma Company. He has no relevant financial interest in this manuscript.

Author Contributions: Annweiler had full access to the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analyses. Study concept and design: Annweiler and Beauchet. Acquisition of data: Calès, Redureau, and Abraham. Analysis and interpretation of data: Abraham, Calès, Redureau, Annweiler, and Beauchet. Drafting of the manuscript: Annweiler, Abraham, Beauchet, Calès, and Redureau. Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Fantino and De Decker. Statistical expertise: Annweiler. Administrative, technical, or material support: Beauchet. Study supervision: Annweiler.

Sponsor's Role: None.

REFERENCES

- Melamed ML, Muntner P, Michos ED et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: Results from NHANES 2001 to 2004. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1179–1185.
- Barnard K, Colon-Emeric C. Extraskeletal effects of vitamin D in older adults: Cardiovascular disease, mortality, mood, and cognition. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010;8:4–33.
- Freedman BI, Wagenknecht LE, Hairston KG et al. Vitamin D, adiposity, and calcified atherosclerotic plaque in African-Americans. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1076–1083.
- Razzaque MS. The dualistic role of vitamin D in vascular calcifications. *Kidney Int* 2011;79:708–714.
- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA et al. Inter-Society Consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007;45:S5–S67.
- Allison MA, Hiatt WR, Hirsch AT et al. A high ankle-brachial index is associated with increased cardiovascular disease morbidity and lower quality of life. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1292–1298.
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18–28.
- Bas A, Lopez I, Perez J et al. Reversibility of calcitriol-induced medial artery calcification in rats with intact renal function. *J Bone Miner Res* 2006;21:484–490.
- Zebger-Gong H, Müller D, Diercke M et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃-induced aortic calcifications in experimental uremia: Up-regulation of osteoblast markers, calcium-transporting proteins and osterix. *J Hypertens* 2011;29:339–348.
- Bolland MJ, Avenell A, Baron JA et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: Meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3691. doi: 10.1136/bmj.c3691.

PULMONARY FEATURES ASSOCIATED WITH BEING UNDERWEIGHT IN OLDER MEN

To the Editor: Body mass index (BMI) is one of the most potent prognostic markers in chronic obstructive pulmonary disease (COPD),¹ but it is unclear whether low body weight worsens the symptoms, respiratory function, and prognosis of COPD or only reflects one aspect of advanced COPD.

It is difficult for people with COPD to differentiate the effects of being underweight on pulmonary symptoms and function from the worsening of COPD itself, because a cachexic state is frequently associated with the advance of COPD. One effective approach to this uncertainty would be to assess the respiratory function and symptoms of people with severely low body weight due to causes not associated with respiratory function.² These observations would indicate whether nutritional therapy could mitigate respiratory symptoms and dysfunction in people with COPD.

This report presents a case of an 85-year-old man who underwent total gastrectomy and cholecystectomy because of stomach cancer. He had never smoked and had shown no shortness of breath during exercise. He had mild anemia and was diagnosed with stomach cancer. No major post-operative complications occurred, and he left the hospital 12 days after the surgery, but he had severe loss of appetite and his BMI decreased from 25.0 kg/m² before the surgery to 17.2 kg/m² 5 months after the surgery. Although no pulmonary complications were detected on chest computed tomography, he complained of shortness of breath during light exercise corresponding to Medical Research Council (MRC) dyspnea scale Grade 4. His vital capacity (VC) decreased from 3.04 L before surgery to 1.96 L after, and his forced expiratory volume in 1 second (FEV₁)/VC ratio paradoxically increased from 62.8% to 93.9%, masking the preexisting mild obstructive pulmonary disorder. His residual volume to total lung capacity (RV/TLC) ratio reached 62.6% after the surgery, whereas TLC was 94.0% of the predicted value. No hypoxia was observed despite the severe shortness of breath.

The pulmonary features of older outpatients with severely low body weight without respiratory diseases were

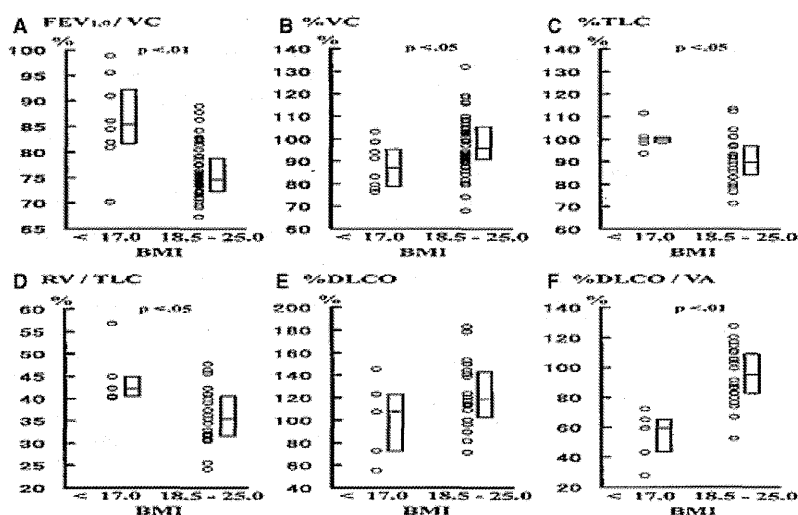


Figure 1. Pulmonary function of underweight patients and normal-weight patients. Ratio of forced expiratory volume in 1 second to VC (FEV_1/VC), percentage of VC (%VC), percentage of TLC (%TLC), residual volume to total lung capacity (RV/TLC) ratio, percentage of diffusing capacity of carbon monoxide (%DLCO), and %DLCO to alveolar volume (%DLCO/VA) of older men with a body mass index (BMI) less than 17.0 kg/m^2 were compared with those of older men with a BMI of 18.5 to 25.0 kg/m^2 . Each circular point indicates measured individual data. The boxes indicate the 25th percentile, median, and 75th percentile values. The FEV_1/VC ratio, %TLC, and the RV/TLC ratio were significantly higher, and %VC and %DLCO/VA were significantly lower in the men with $BMI < 17.0 \text{ kg/m}^2$.

also investigated. The study population included men aged 65 and older who visited the Department of Geriatric Medicine at the University of Tokyo Hospital from September to October 2008 and men aged 65 and older who visited the Department of Respiratory Medicine at the University of Tokyo Hospital in October 2009. Spirometry had been performed according to Japanese Respiratory Society guidelines.³ The ethics committee in the medical department at the University of Tokyo approved this study protocol.

The study excluded patients with a FEV_1/FVC ratio of less than 70% or other pulmonary complications observable on chest radiographs or documented in medical records, such as pulmonary malignancies, marked sequelae of pulmonary tuberculosis, interstitial pneumonia, massive pleural effusion, active pneumonia, acute or refractory heart failure, history of lobectomy, and bronchial asthma. Angina pectoris, palpitation, and paroxysmal dyspnea were excluded from the evaluations of respiratory symptoms.

Respiratory symptom and function data were obtained from eight older men with a BMI less than 17.0 kg/m^2 . The cause of low body weight of these men were depression ($n = 2$), a past history of partial or total gastrectomy ($n = 3$), a past history of ulcerative colitis ($n = 1$), and no specific diseases ($n = 2$). Five had shortness of breath when walking up a slight hill, and two complained of shortness of breath even during light exercise, corresponding to MRC dyspnea scale Grades 3 to 4, as observed in the presented case. None had signs of hypoxia at rest.

Data were also obtained from 50 older men with a BMI between 18.5 and 25.0 kg/m^2 (normal weight) without evident pulmonary disease. Only four had shortness of breath during exercise ($P = .001$, Fisher exact test), and none had

severe shortness of breath corresponding to MRC dyspnea scale Grade 3 or greater.

The pulmonary function data of the older underweight men without pulmonary diseases ($BMI < 17.0 \text{ kg/m}^2$) were compared with those of the older normal-weight men without pulmonary diseases ($BMI 18.5\text{--}25.0 \text{ kg/m}^2$) using the Mann-Whitney U test. DLCO/VA is the ratio of diffusing capacity of carbon monoxide to alveolar volume. Percentage of VC (%VC), percentage of TLC (%TLC), and the percentage of DLCO/VA (%DLCO/VA) were determined by calculating the percentage of individual data to the predicted values; %TLC ($P = .04$) and RV/TLC ratios ($P = .02$) were significantly higher in the underweight men than in those who were normal weight (Figure 1). The %VC and %DLCO/VA was significantly lower in the underweight men than in those who were normal weight (%VC, $P = .04$; %DLCO/VA, $P = .001$; Figure 1). The FEV_1/VC ratio was paradoxically greater in the underweight men, maybe because of the lower VC and higher RV/TLC ratios ($P = .003$).

Being severely underweight involves weakened muscular strength. The higher RV/TLC ratios, lower VC, and higher FEV_1/VC ratios of the older underweight men could be due to the weakened respiratory muscles, especially expiratory muscles.⁴ Higher %TLC and lower %DLCO/VA without a concomitant DLCO decrease would indicate lung hyperinflation in the older underweight men. These findings are also consistent with reported lung pathology in starved animals, which shows endogenous alveolar loss without necrosis or inflammation.⁵

These findings support the clinical benefit of promoting nutritional therapy to avoid excessive weight loss in people with COPD and older adults.⁶ Further prospective studies evaluating the changes in respiratory symptoms and

function associated with low body weight or alterations in body composition are warranted.

Yasubiro Yamaguchi, MD
Shinichihiro Hibi, MD
Masaki Ishii, MD
Yoko Hanaoka, MD
Department of Geriatric Medicine

Hidenori Kage, MD
Department of Respiratory Medicine

Hiroshi Yamamoto, MD
Department of Geriatric Medicine
Yasuhiro Yamauchi, MD
Department of Respiratory Medicine

Masato Eto, MD
Department of Geriatric Medicine

Takahide Nagase, MD
Department of Respiratory Medicine

Yasuyoshi Ouchi, MD
Department of Geriatric Medicine
Graduate School of Medicine
University of Tokyo
Tokyo, Japan

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by grants-in-aid for young scientists from the Ministry of Education, Science, Sports and Culture of Japan.

Conflict of Interest: No conflicts of interest to disclose.

Author Contributions: Yasuhiro Yamaguchi: coordinator of study concept and design, data analysis, preparation of manuscript. Shinichihiro Hibi: acquisition of data. Masaki Ishii and Yoko Hanaoka: data analysis. Hidenori Kage: data analysis and preparation of manuscript. Hiroshi Yamamoto: interpretation of data. Yasuhiro Yamauchi: acquisition of data and subjects. Masato Eto: interpretation of data. Takahide Nagase: coordinator of study concept and design. Yasuyoshi Ouchi: coordinator of study concept and design.

Sponsor's Role: None.

REFERENCES

1. Celli BR, Cote CG, Marin JM et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:1005–1012.
2. Gardini Gardenghi G, Boni E, Todisco P et al. Respiratory function in patients with stable anorexia nervosa. *Chest* 2009;136:1356–1363.
3. Tamura G, Aizawa H, Nagai A et al. Common prediction equations of respiratory function tests from children to adults in Japan. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2007;45:526–542.
4. Kreitzer SM, Saunders NA, Tyler HR et al. Respiratory muscle function in amyotrophic lateral sclerosis. *Am Rev Respir Dis* 1978;117:437–447.
5. Massaro D, Massaro GD, Baras A et al. Calorie-related rapid onset of alveolar loss, regeneration, and changes in mouse lung gene expression. *Am J Physiol* 2004;286:L896–L906.
6. Feldblum I, German L, Castel H et al. Individualized nutritional intervention during and after hospitalization: The Nutrition Intervention Study clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:10–17.

LIVING WITH STAIRS: FUNCTIONING IN A LARGE COHORT OF OLDER AUSTRALIAN ADULTS

To the Editor: Stair climbing has been encouraged as a health promotion measure in the general population,¹ and health benefits have been demonstrated in young people,² but these benefits may not extend to older adults, and living in a building with stairs may prove challenging for older adults. The difficulty that older adults experience in climbing up or down stairs has been associated with a number of chronic conditions, including hypertension, arthritis, and depression.³ Living with stairs may increase the risk of fall-related injury or death. Nonfatal injuries on stairs are common in older persons and are more likely to result in hospitalization than accidents in younger people; 10% of fall-related deaths occur as a consequence of falls on stairs.⁴ For older adults with no partner, managing stairs could be problematic, because many receive support in activities of daily living from their spouses.⁵ This is potentially more germane for women, who tend to outlive their spouses. This study aimed to examine health-related difficulties with stairs in a large, prospective cohort study of older adults. The hypothesis was that older adults with a chronic condition and without a partner would report greater difficulty in managing stairs.

METHODS

Data were obtained from the Men, Women and Ageing (MWA) project, which incorporates data from two population-based longitudinal studies that began in 1996: the 1921 to 1926 birth cohort of the Australian Longitudinal Study on Women's Health (ALSWH) and the Perth Health in Men Study (HIMS). Detailed methods for both studies have been described elsewhere.^{6,7} The human research ethics committees of the University of Newcastle and the University of Queensland approved the research protocol for the ALSWH. The ethics committee of the University of Western Australia approved the HIMS research protocol.

This analysis is based on data drawn from the fifth ALSWH survey and the third HIMS survey, both conducted in 2008. Participants in HIMS live in an urban area (Perth, Western Australia), whereas ALSWH participants are a national sample including rural and regional areas. To eliminate potential confounding related to area of residence, analyses for this study used data from ALSWH urban residents only. At the time of the 2008 surveys, the women were aged 82 to 87, and the men were aged 77 to 91. For this analysis, the age range of 82 to 87 was used for women (n = 2,421) and men (n = 1,072).

Measures

Difficulty in managing stairs was measured according to a question drawn from the Medical Outcomes Study 36-item Short Form,⁸ which asks "Does your health now limit you in these activities? If so, how much: climbing several flights of stairs; climbing one flight of stairs." Responses were yes, limited a lot; yes, limited a little; or no, not limited at all.

Participants reported whether they had ever been diagnosed with any of the following chronic medical conditions: arthritis, osteoporosis, chronic obstructive pulmo-

後期高齢者の治療

Treatment for older old patients with hypertension

江頭 正人
ETO Masato

高血圧診療—新ガイドラインでどう変わる

Key words 高齢者高血圧 HYVET 試験 収縮期高血圧

人口の高齢化が急速なスピードですすんでいるわが国において、高齢者に多く認められる疾患のマネジメント法の確立とその実践は、大変重要な課題である。なかでも心血管疾患の多くは加齢とともに増加することが知られており、その絶対数が増加している。これらは高齢者の主な死因となるだけでなく、生活機能や認知機能を障害し多くの要介護者の基礎疾患となり、患者本人だけでなくその家族に大きな負担をかけている。そのなかで高血圧は現在、臨床の現場で最も多く認められる疾患であり、とくに高齢者の心血管疾患の基盤として、その発症、進展に最も重要な役割を果たしている。

今後ますます増加していくことが予測されている高齢高血圧患者の診療にあたっては、その特徴を理解したうえで、心血管イベント発症リスクや併存する他臓器疾患を総合的に評価し、社会的背景やADLをも考慮にいれたうえでの個別的な対応が重要であると考えられる。



高齢者の高血圧の特徴

加齢に伴い収縮期血圧値は上昇するが、拡張期血圧値は中年以降むしろ低下し、脈圧は増大する。収縮期血圧値の上昇や脈圧の増大は、心血管疾患の発症リスクを高める。この脈圧の増大は大動脈壁の伸展性の低下が主因となっている。さらに、高齢者では、頸動脈洞や大動脈弓に存在する圧受容器を介する血圧調節機能が低下しているため、血圧が変動しやすい。そのため、診断に際しては、家庭用自動血圧測定器などを利用して、日や時間

東京大学大学院医学系研究科加齢医学(老年病科) 講師

を変えて繰り返し測定する必要がある。実際の診療にあたっては、起立性低血圧や食後低血圧、白衣高血圧、仮面高血圧、早朝高血圧などに注意する。高齢者高血圧の代謝面での特徴としては、インスリン抵抗性の増大ならびに耐糖能の異常が重要である。これらは、加齢に伴う相対的内臓脂肪の蓄積とともに骨格筋量の低下が関係していると考えられる。



高齢者における高血圧の疫学と診断基準

収縮期血圧値は加齢とともに上昇する。そのた

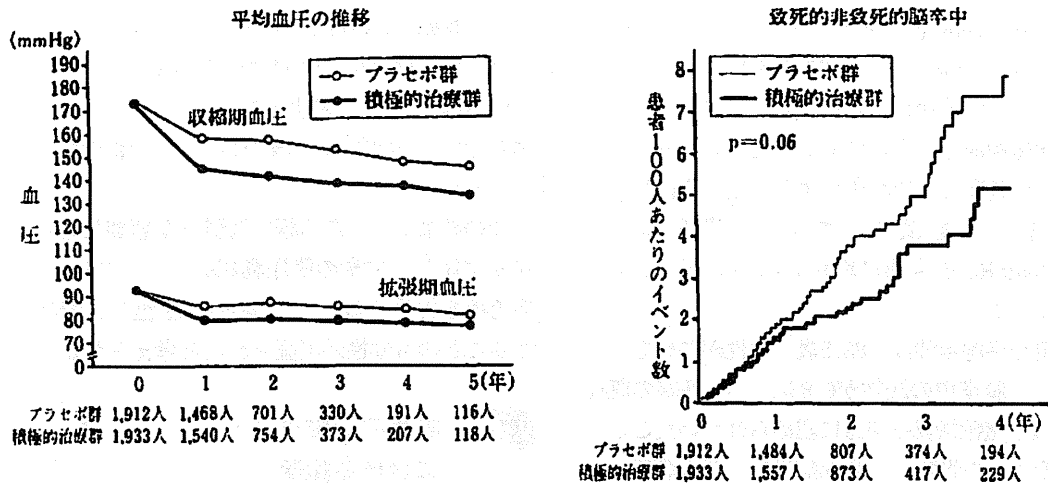


図1 HYPVET(Hypertension in the Very Elderly Trial)試験

め、高血圧の有病率も加齢とともに上昇し、わが国では、60歳代の約60%、70歳代の約70%が高血圧に罹患していると推測されている。疫学研究の結果からは、血圧値と心血管疾患発症リスクの関連性は、高齢になるほどその傾きが緩くなるものの、各年代において認められることが報告されている¹⁾。久山町研究においても、心血管疾患の発症リスクは、70歳代までは収縮期血圧140mmHg以上の場合に有意に上昇することが報告されている。しかしながら興味深いことに、80歳以上では、有意なリスクの上昇は収縮期血圧180mmHg以上からのみ認められている²⁾。

このような研究結果より、日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン2009では、高血圧の診断基準として、高齢者においても一般成人と同様に140/90mmHg以上と設定しているが、この数字がただちに治療、とくに薬物治療の対象血圧値となるわけではない。

高齢者の高血圧に対する大規模臨床試験

60歳以上の高齢者高血圧に対する降圧薬治療の効果に関する9つの主要な試験のメタ解析による

と、降圧薬治療により全死亡が12%、脳卒中による死亡が36%、冠動脈疾患による死亡が25%といずれも有意な発症抑制が認められている³⁾。しかしながら、これらの試験の多くは、主に前期高齢者を対象としたものであること、また、収縮期血圧値が160mmHg以上のものを対象としていること、降圧薬による治療後の収縮期血圧値が140~150mmHg程度であること、などから後期高齢者あるいは超高齢者の高血圧ではどうなのか、140~159mmHg程度の比較的軽症の高血圧ではどうなのか、どこまで降圧すればよいのか(降圧目標値)、J型現象は存在するのか、などについては十分な検討がなされているとはいえない状況であった。実際に、降圧目標値に関しては、J型カーブの存在を示唆するような結果も報告されている。たとえば、SHEPでは150mmHg未満の群が最も脳卒中発症抑制効果が強く、140mmHgでは有意な抑制効果が認められなかった⁴⁾。

最近、80歳以上の高血圧患者を対象としたHYPVET(Hypertension in the Very Elderly Trial)が発表された⁵⁾。3,845例(中国人1,526例を含む)の80歳以上の高血圧患者(降圧薬を服用しない状態で収縮期血圧値が160~199mmHg)を、降圧薬による治療群(ファーストラインとして降圧

利尿薬 indapamide, セカンドラインとして ACE 阻害薬 perindopril) 群とプラセボ群にランダムに割り付け、脳卒中の発症を一次エンドポイントとして比較検討したものである。二次エンドポイントとして総死亡、脳卒中による死亡、心血管死、心不全などを検討している。降圧薬は、150/80mmHg を目標に増量をはかるプロトコルとなっていた。

対象の平均年齢は、83.5歳、女性が60%を占めていた。脳卒中の既往が6.8%、心筋梗塞の既往が3.1%、糖尿病が6.8%に認められていたこと、中等度以上の腎障害、認知症患者、要介護者は除外されていたことから、心血管疾患発症リスクの比較的低い“元気”な超高齢高血圧患者が対象であったと考えられる。試験開始2年の時点での血圧値は、収縮期血圧値で、プラセボ群が173mmHg から158.5mmHg に下がったのに対し、降圧薬群は173mmHg から143.5mmHg まで低下し、両群間で有意な血圧値の差(15mmHg)が認められた。降圧薬群のうち indapamide と perindopril を併用例が約75%、約25%が indapamide 単独であった。

中間値で1.8年の追跡期間中に、一次エンドポイントである脳卒中の発症に関しては、降圧薬群にて30%の相対的リスク減少率を示したが統計学的に有意には至らなかった(P=0.06)。しかしな

がら、総死亡(相対的リスク減少率21%)、脳卒中による死亡(相対的リスク減少率39%)、心不全の発症(相対的リスク減少率64%)、心血管イベント(相対的リスク減少率34%)に関して、有意な減少を認めた。

この結果より、ある程度“元気”な超高齢者の高血圧に対し、少量の降圧利尿薬をベースに ACE 阻害薬を併用することで140mmHg 程度まで降圧することの有効性が実証されたと考えられる。

高血圧治療ガイドライン 2009 における推奨

高血圧治療ガイドラインにおいては、高齢者においても最終目標達成のために積極的な治療を行うことが推奨された。目標値としては、いずれの年齢層でも、140/90mmHg 未満を目指すべきであるが、降圧スピードに関しては、副作用の発現に留意し、常用量の1/2から開始するなど、緩徐

表1 高齢者高血圧における降圧目標値

前期高齢者(65-74歳)	140/90mmHg 未満
後期高齢者(75歳以上)	140-159mmHg の場合 140/90mmHg 未満 160mmHg 以上の場合 (慎重に降圧) 中間目標値 150/90mmHg 最終目標値 140/90mmHg

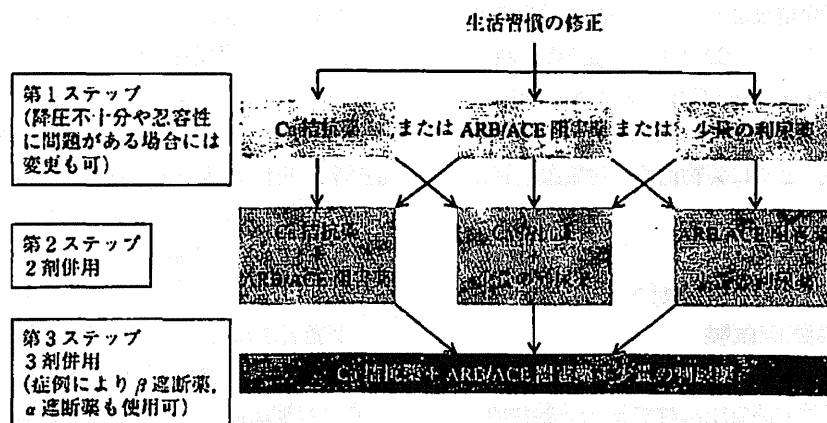


図2 高齢者における降圧薬の選択(高血圧治療ガイドライン2009)

な降圧を心がけるべきであるとされている。とくに75歳以上で160/mmHg以上の場合は、150/90mmHg未満を中間目標として慎重に降圧すべきであると記載されている(表1)。降圧薬の選択に関しては、Ca拮抗薬、ARB/ACE阻害薬、少量の利尿薬を第一選択とし、降圧効果不十分な場合は、これらの併用を行うことが推奨されている(図2)。

おわりに

高齢高血圧患者の診療にあたっては、心血管イベント発症のリスクや併存する他臓器疾患、さらには認知機能やADL、社会的背景をも考慮した総合的な対応が必要であると考えられる。

文 献

- 1) Prospective Studies Collaboration : Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality : a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 360 : 1903-1913, 2002.
- 2) Arima H, et al : Validity of the JNC VI recommendations for the management of hypertension in a general population of Japanese elderly. The Hisayama Study. *Arch Intern Med* 163 : 361-366, 2003.
- 3) Insua JT, et al : Drug treatment of hypertension in the elderly : A meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 353 : 793-796, 1999.
- 4) Perry HM Jr, 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) Beckett NS, et al : Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 358 : 1887-1898, 2008.

5. サルコペニアに対する治療の可能性—栄養, 薬物—

江頭 正人

Key words: サルコペニア, 必須アミノ酸, テストステロン, ビタミンD

(日老医誌 2011; 48: 55-56)

はじめに

身体組成は加齢とともに、大きく変化する。脂肪組織の割合が増加し、骨格筋の量は大きく減少する。サルコペニアは、この「加齢ともなう骨格筋量の減少および筋力の低下」を来す病態であり、直接的に生命をおびやかすわけではないが、認知症とともに高齢者の日常生活機能を著しく損ない要介護状態をつくりだす主たる原因となっている。現状では、ひとつの疾患単位として認められているわけではなく、その定義もあいまいであり、したがっていまだに有効な予防法が確立しているわけではない¹⁾が、サルコペニアまたは類似の病態に対して、運動介入に加えて栄養や薬物による介入の効果を検証した臨床試験が、小規模ながらいくつか報告されている。本稿では、それらのうち、必須アミノ酸、ホルモン補充療法(テストステロン、成長ホルモン)、ビタミンDならびに交感神経ベータ受容体活性化薬に関する臨床試験の結果を紹介する。

必須アミノ酸

必須アミノ酸の投与が筋力や運動機能を改善する可能性を示唆する研究が報告されている。平均70歳の高齢者22例を対象とし、10日間の安静臥床(ベッドレスト)の間にプラセボまたは必須アミノ酸の投与をおこない、安静臥床による骨格筋タンパク合成の低下が予防できるかどうかを検討した²⁾。必須アミノ酸は一日15gを投与し組成としては、特にタンパク同化作用が強いロイシンが36%含まれていた。安静臥床による大腿4頭筋におけるタンパク合成の低下は、必須アミノ酸投与によりほ

ぼ完全に抑制され、さらに身体運動機能の低下を有意に予防していた。興味深いことに、骨格筋量の減少の予防効果は認められなかった。より長期間の必須アミノ酸投与の効果についても検討されている。平均67歳の高齢者に対し、ロイシンを36%含むアミノ酸22g/日を16週間投与したところ、骨格筋量に変化はみられなかったものの下肢の筋力ならびに歩行速度の有意な改善が認められた³⁾。

ホルモン

加齢ともなう、エストロゲン、アンドロゲン(テストステロン、DHEA)、成長ホルモンの血中濃度は低下し、さまざまな加齢ともなう機能の低下や老年疾患と関連していると考えられている(表1)。なかでも、テストステロンと成長ホルモンの血中濃度の加齢ともなう低下は、その作用から考えてサルコペニアの発症に関係する可能性が示唆されている。

テストステロンの補充療法に関する研究は、すでにいくつか報告されている。65歳以上の比較的元気ではあるが、血中テストステロン濃度がある程度以上低い(若い男性の平均-1SD以下)男性を対象に、テストステロンパッチ(6g/日)またはプラセボを最長3年間投与したところ、有意な脂肪量の減少と骨格筋量の増加が認められた⁴⁾。筋力や歩行速度に関しては、両群間で有意差は認められなかった。また、オランダでおこなわれた血中テストステロンレベル低値をしめす60~80歳の比較的健康的な高齢男性237例を対象にした臨床試験においても、テストステロン(80mg/d経口投与)6カ月の投与によって、プラセボ群との比較における有意な脂肪量の減少と骨格筋量の増加が認められた⁵⁾。ただし、やはり筋力や運動機能の改善効果は確認されなかった。また、インスリン感受性は、プラセボ群に対して有意に良好であったものの、HDLコレステロール値は有意に低下し

表1 加齢にともない減少するホルモン

エストロゲン	卵巣	Menopause
テストステロン	精巣	Andropause
DHEA	副腎	Adrenopause
成長ホルモン/IGF-1	下垂体/肝	Somatopause

ていた。また、有意なヘモグロビン値の上昇も認められた。認知機能や骨密度に関しては、両群間で有意差はなかった。

一方、成長ホルモンの補充療法については、健康高齢男性を対象としたメタ解析の結果が報告されている⁶⁾。それによると、成長ホルモンの投与による有意な脂肪量の減少と骨格筋量の増加が認められている。しかしながら、一方で、体液量の増加、主根管症候群や糖尿病のリスクの増大も認められた。

ビタミンD

骨粗鬆症の治療薬としてひろく用いられているビタミンDは、転倒リスクを減少させること、また骨格筋細胞にビタミンD受容体が発現していることが報告されており、これらのことより、ビタミンDには骨格筋に対する直接作用が存在する可能性が示唆されている。実際に、平均77歳の転倒歴があり、かつ血中ビタミンD濃度が低値の高齢者139例に対し、ビタミンDまたはプラセボを投与した臨床試験によれば、ビタミンD投与群では、プラセボ群と比較して、有意に歩行速度、運動機能の改善が認められた⁷⁾。一方で筋力には有意差がみとめられなかったと報告されている。

交感神経ベータ受容体活性化薬

骨格筋細胞には、交感神経受容体が発現しており、その主要なサブタイプはベータ2であることが知られている。交感神経ベータ2受容体の活性化薬は、喘息やCOPDを対象にすでにひろく使われている薬物であり、その骨格筋に対する作用も検討されている。平均50歳の心不全患者（平均左室駆出率28%）に対し、12週間の選択的交感神経ベータ2受容体活性化薬であるクレンプテロールまたはプラセボを投与したところ、プラセボ群で骨格筋量に変化はなかったのに対し、クレンプテロール群にて有意な骨格筋量の増加が認められた⁸⁾。また、有意ではなかったものの脂肪量はクレンプテロール投与にて減少する傾向がみとめられた。しかしながら、筋力ならびに運動耐用量に関しては、改善はみとめられ

なかった。

おわりに

以上、サルコペニアに対する栄養、薬物療法の効果に関して、現在までに報告されている主な研究につき概説した。症例数が比較的少なく、短期間の検討が多いが、栄養/薬物介入により骨格筋量、筋力または運動機能を改善、維持しうる可能性がしめされている。今後は、大規模でより長期間の臨床試験にて、これらの方法もしくは新規の介入方法の有効性、安全性を検証することが重要であると思われる。さらに、これらの臨床試験の推進のためには、サルコペニアの診断基準や分類基準、評価方法（エンドポイント）の標準化が望まれる。

参考文献

- 1) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al: Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39: 412-423.
- 2) Ferrando AA, Paddon-Jones D, Hays NP, Kortebein P, Ronsen O, Williams RH, et al: EAA supplementation to increase nitrogen intake improves muscle function during bed rest in the elderly. *Clin Nutr* 2010; 29: 18-23.
- 3) Børsheim E, Bui QU, Tissier S, Kobayashi H, Ferrando AA, Wolfe RR: Effect of amino acid supplementation on muscle mass, strength and physical function in elderly. *Clin Nutr* 2008; 27: 189-195.
- 4) Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Lenrow D, et al: Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2647-2453.
- 5) Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, Nakhai Pour HR, Aleman A, Lock TM, Bosch JL, et al: Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 39-52.
- 6) Liu H, Bravata DM, Olkin I, Nayak S, Roberts B, Garber AM, et al: Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. *Ann Intern Med* 2007; 146: 104-115.
- 7) Dhési JK, Jackson SH, Bearne LM, Moniz C, Hurley MV, Swift CG, et al: Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age Ageing* 2004; 33: 589-595.
- 8) Kamalakkannan G, Petrilli CM, George I, LaManca J, McLaughlin BT, Shane E, et al: Clenbuterol increases lean muscle mass but not endurance in patients with chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 457-461.

今日の治療指針

私はこう治療している

TODAY'S THERAPY 2010

総編集

山口 徹 北原光夫 福井次矢

責任編集

相澤 久道	相澤 好治	有賀 徹
飯田 三雄	飯塚 一	井廻 道夫
内山 聖	太田 伸生	小澤 敬也
楠田 聡	郡 健二郎	小林 祥泰
島田 和幸	谷原 秀信	富野康日己
中川 武正	中谷 壽男	中村 利孝
夏目 長門	藤田 次郎	前沢 政次
松本 俊夫	水沼 英樹	三森 経世
八木 聡明	山田 信博	山脇 成人
行岡 哲男		

〈五十音順〉

医学書院

ましい。ただし、定期的な検査ですべて増大や形状の変化などの危険なサインが確認できるとは限らないため、経過観察していればよいという考えは正しくない。この点からも患者の不安を完全に取り除くことは難しい。内科治療の効果ははっきりしないが、危険因子といわれる喫煙と高血圧を避けることは健康管理の面からも無益ではないはずである。

③ 開頭手術

以前も今も、開頭下のクリッピング手術は最も確実な治療法である。内頸動脈の近位部（傍鞍部）や脳底動脈への開頭手術の適応は徐々に減ってきたが、クリッピング手術の根治性は高く、十分な経験を積んだ術者が施術した場合、手術的に到達可能な部位の10 mm程度までのAsxUAの合併症率は数%以下であり有益性は高い。手術の技術的困難度は個々の動脈瘤によってさまざまである。たとえ前記の条件でも周囲の状態や血管、特に穿通枝との関係や動脈瘤の発生方向によっては飛躍的に危険性が高くなることもある。血管内治療でも同様であるが、必ず、自分の動脈瘤の手術を担当する医師から自分の動脈瘤の手術に関して説明を受けなければならない。

④ 血管内治療

カテーテルを用いて動脈瘤を治療する方法である。施設により全身麻酔を原則とする場合と局所麻酔で行う場合があるが、その利点欠点は相半ばしている。いずれにせよ、開頭を要しないため高齢者や全身疾患を有する患者にも実施可能な低侵襲治療である。現在の標準的治療法は、径1 mm以下の細いカテーテルを瘤内に誘導し、形状記憶されたプラチナコイルを瘤内に納めて離脱する方法である。瘤内をできるだけタイトに充填するようコイルを追加するが、瘤の形状が不規則であったりネックの幅が広かったりすると不完全閉塞に終わることもある。AsxUAの治療中の虚血性合併症を防ぐために、術前から周術期に抗血小板薬を内服させることがある。ドームネック比が2以下や大型の動脈瘤では根治性が劣るため、治療後の画像診断が必須で、MRI・MRAや頭蓋単純X線を定期的に施行し、必要に応じて血管造影を行う。アクセスや動脈瘤局所の血管構築により、技術的難易度が大きく左右されることがある。自分の動脈瘤の治療を担当する医師から自分の動脈瘤の治療に関して説明を受けなければならないのは開頭手術となんら変わらない。血管内治療は基質化コイルやステントなど新しい治療法が絶え間なく開発されており、数年経ったら状況が一変する可能性があるため、常にその進歩に関心を払う必要もあろう。

⑤ 説明と同意（インフォームド・コンセント）

一般的な脳動脈瘤の病態と予後、自然歴、危険性、開頭手術や血管内治療の方法やその危険点、危険性は書籍やインターネットから容易に調べることができる。大事なことは、対象となっている患者に関する情報と説明である。その中には、治療担当医の経験や技量を加えた説明も必要である。患者の年齢・家族・社会的背景・人生観・リスクに伴う予防的医療に対する考え方などを参考に、経過観察・開頭手術・血管内治療の選択肢の中から勧めめるかを伝えるべきである。単なる情報の提供は患者の意思決定に役立たず不安をさらにおおるおそれにつながる可能性がある。患者は、経験豊富な脳神経外科と脳血管内治療医に相談すべきである。

脳血管障害の合併症（誤嚥性肺炎を中心に）

complications of cerebrovascular disorder

荒井啓行 東北大学加齢医学研究所教授・加齢老年医学専門医
野

病態と診断

脳血管障害発症後の合併症には、感染症（呼吸器感染症、尿路感染症、その他の感染症）、褥瘡、消化管出血、けいれん、深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳血管障害の再発、転倒・転落、精神症状などがある。これらは特に高齢者に多く出現し、また、肺炎や感染症の発症率が高いことが知られている。合併症に対する治療も重要であるが、脳血管障害発症直後から、これらの合併症の発症を常に監視し、また発症しないように予防することが重要である。

合併症の中でも、特に誤嚥性肺炎は摂食の可成り予後に深く関与するため重要視される。誤嚥性肺炎の原因は、主として口腔内物を気道へ誤嚥することにあるが、誤嚥の有無、あるいは嚥下機能を評価することが治療のうえで重要である。脳血管障害発症直後、嚥下機能は障害されるが、経過とともに徐々に改善し、約4週間で安定することがわかっている。この期間は特に誤嚥の発生に注意し、摂食の可成り可や誤嚥防止の徹底が望まれる。

脳血管障害発症より4週間以上たった時点でも嚥下障害が残る場合には、長期的に嚥下障害が持続すると考え、誤嚥性肺炎などの予防に向けて対策を講ずる必要がある。

血管障害患者の誤嚥性肺炎には、①嘔気道へ誤嚥して起こる化学性肺炎、②食物などの口腔内物を気道へ誤嚥して起こる肺炎、③絶食中の患者が細菌を含む口腔内容物に誤嚥して起こる誤嚥性肺炎、がこれらは、しばしば区別が困難なことも

誤嚥性肺炎は、発症した後に抗菌薬に頼るよりも、予防することのほうが重要な予防法には以下のようなものがあ

による誤嚥予防 日常生活動作 (activity: ADL) が低下し、臥床が多い高齢者、食後すぐの臥床が誤嚥の原因となること、食後数時間座位を保つことが誤嚥の予防に有効である。

による誤嚥予防 歯ブラシによる口腔機械的な刺激によって口腔内に分泌される substance P (SP) の分泌を抑制することにより、SP の分泌を抑制し、嚥下反射を改善させることが報告されている。また、口腔内を洗浄することで効果もあると思われる。実際 2週間行った場合、行わなかった場合に比べて肺炎の発症を減少させた。

による嚥下反射の改善 唐辛子の成分であるカプサイシンは、SP の分泌を増加させることが知られ、カプサイシンによって嚥下反射が改善されている。このことかから、カプサイシンの成分を服用することにより、嚥下反射を改善させ、誤嚥を予防できる可能性がある。介護の現場は常に多忙のため、マンパリンを処方しなければならないことはいう

薬剤では、ドパミン神経系を活性化させることで SP を増加させ、嚥下反射を有意に改善し、アマンタジン誘導体から、ドパミンの遊離を促進する作用があるが、3年間投与した群と非投与群を比較した調査では、投与群が非投与群に比べて肺炎が約 1/5 に減少した。

ル錠 (50mg) 2-3錠 分 2-3 (保外)

人の行動異常をコントロールする目的

で、たびたび使用される向精神薬には、ドパミン神経系を遮断する抗精神病薬 (Major tranquilizer) とベンゾジアゼピン受容体に作用する Minor tranquilizer などがある。Major tranquilizer は嚥下反射を抑制し肺炎のリスクを増加させることが知られている。

また、同時に行われた検討で、Minor tranquilizer は、嚥下反射の障害や肺炎のリスクになる証拠が確認できなかったため Major tranquilizer と比較すると安全であるが、抗コリン作用に注意しながら、慎重に用いることが求められている。

ACE 阻害薬は降圧薬として広く利用されているが、ACE 阻害薬は SP の分解酵素を阻害することから、これを使用することによって、SP の増加が期待される。実際にこれを 1 週間投与したデータでは、口腔内の SP の濃度は上昇し、嚥下反射も改善がみられた。また、2 年間 ACE 阻害薬を投与した群と非投与群を比較したところ、投与群は、非投与群と比較し、肺炎の発症は約 1/3 に減少した。

処方例

タナトリル錠 (2.5・5mg) 2.5-5mg 分 1 朝食後 (保外) 固

高齢者の大脳基底核にはしばしば無症候性脳梗塞 (ラクナ梗塞) がみられるが、大脳基底核にはドパミン神経受容体が存在し、この部分にできる脳梗塞は多発するとドパミン神経伝達を障害する。さらには SP の低下からくる嚥下反射および咳反射の障害を引き起こし、誤嚥の原因となる。これに対し、抗血小板作用と血管拡張作用をもつシロスタゾールを 3 年投与したところ、脳梗塞および肺炎の発症が、投与群では、非投与群に比べ約 1/2 に減少することも知られている。

漢方薬である半夏厚朴湯も、誤嚥予防の効果が期待されている。誤嚥性肺炎を起こしたことがある高齢者を対象に調査した結果では、口腔内の SP を増加させることにより、嚥下反射を改善する作用が確認されており有効である。

処方例

ツムラ半夏厚朴湯エキス顆粒 (2.5g/包) 2-3 包 分 2-3 食前 (保外)

3. 治療 誤嚥性肺炎の治療は、一般的な肺炎と同様に抗菌薬を使用して加療するが、起因菌として嫌気性細菌が関与していることが多いとされるため、クリンダマイシンを用いることが多い。また、高齢者や体力の低下している場合には、グラム陰性桿菌およびメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) も、原因になっていることも少なくない。第 3 世代セフェム系抗菌薬、カルバペネム系抗菌薬、βラク

15 神経・筋

タマーゼ阻害薬配合ペニシリン系抗菌薬や、バンコマイシンを考慮することもある。

⑤ 尿路感染症

脳血管障害では、しばしば運動機能の障害により排泄が自分でできなくなるため、尿カテーテルを使用することがある。尿カテーテルを使用した場合には、尿路感染の発症の頻度が高まる。その予防には、できるだけ早期に尿カテーテルを抜去することが有効であることはいままでの間、定期的な膀胱洗浄にて、尿路感染を予防することも有効であり、早期に尿カテーテルを抜去できない場合には1日3-4回の膀胱洗浄を行う。

さまざまな感染予防にもかかわらず、尿路感染症を併発してしまった場合には、速やかに抗菌薬を使用し、除菌をはかるべきである。

⑥ 褥瘡

脳血管障害では、発症する麻痺などの運動機能の低下により、しばしば褥瘡が出現する。褥瘡はできてしまうと治療が困難な場合もあるため、予防することが最も大切である。介護・看護者による定期的な体位交換・クッションなどを積極的に利用し、身体にかかる圧力を軽減することが有効である。

⑦ 消化管出血

重症度の高い脳血管障害では、時に潰瘍による消化管出血を伴う。これらに対しては、抗潰瘍薬であるH₂-blockerやプロトンポンプ阻害薬の予防的投与が有効である。

⑧ 処方例

タケブロンOD錠 (30 mg) 1錠 分1 朝回

症候性てんかん

symptomatic epilepsy

永山正雄 横浜市立脳血管医療センター・神経内科部長 (神奈川県)

病態と診断

① 病態

国際抗てんかん連盟により、1981年、てんかん発作は“脳における過剰または同期した異常ニューロン活動による一過性症候発現”，てんかんは“てんかん発作を生じる持続的病態とこの病態による神経生物学的、認知的、心理的、社会的結果を特徴とする脳障害”と定義された。脳または脳以外の障害にてんかん発作が続発した場合、症候性てんかんとよぶ。

てんかん発作は、部分発作、全般発作、分類不能の発作に分類される。単純部分発作と異なり、複雑

部分発作は意識障害を伴う。全身けいれんでは、兆、局所性発症、Todd麻痺（発作後の一過性麻痺）があれば二次性全般化を疑う。

けいれん発作が30分以上持続するか、意識障害なく30分以上反復する状態をけいれん重積状態とよぶ。けいれん重積状態とともにてんかん重積状態を構成する非けいれん性てんかん重積状態は、昏倒などの意識障害を呈する。本状態は、主に複雑部分発作または小発作の重積状態からなり、発作間期の顔面や四肢の小さなミオクローヌス、意識レベルの変動を特徴とする。凝視、反復性の瞬目・咀嚼・下運動、自動症がみられる。本症は十分治療可能であるにもかかわらず、多くは見逃がされている。

② 診断

多くの全身けいれんは1-2分で終わるために意識消失発作としてとらえられることも多い。けいれん重積状態例のほか、運転中や入浴中の発症例、嚔・窒息など合併例は重篤になる。

高齢者のみならず、てんかん発作初発例では症候性てんかんを考慮する。的確な病歴聴取と診察など画像診断を行っても、多くの場合、正確な原因診断は期待できない。病態鑑別のために一般緊急検査、神経画像診断のほか適宜、血中Ca、Mg、NH₄、ビタミンB₁・B₆、薬物血中濃度、心電図・脳波・血液検査、中毒スクリーニング、検体保存を行う。

③ 治療方針

薬物治療が主体であるが、睡眠時無呼吸合併例はその治療が発作抑止上、重要である。

④ 発作時薬物治療

発作時の全身管理は別項を参照（てんかん⇒20頁、けいれん⇒20頁）。全身けいれんには呼吸と血圧に注意しつつジアゼパム5-10mgを1分以上かけて静注する。けいれん重積時は3分ごとに3mgまで反復する。ジアゼパムの効果持続は約3分のため、投与5-10分後にフェニトイン250mgを心電図監視下に5分以上かけて静注する（最大15-20mg/kg）。けいれん発作を止められない場合の要因は、不適切なフェニトイン用量にある。フェニトイン適量投与後もけいれんが持続する例（20%未満）には、ジアゼパムよりも呼吸抑制が少ないミダゾラム（0.2mg/kgを緩徐に静注、維持0.05-0.5mg/kg/時）またはフェノバルビタール（100mgを2分以上かけて静注）を投与する。けいれんには硫酸マグネシウムも用いられる。

⑤ 発作予防薬物治療

薬物治療が必要な病態と判断したら、①第1選択薬の適宜漸増、②副作用があるかコントロール不能例には第2選択薬追加、③第1選択薬漸減中止。