

漢方薬（甘草など）

入谷 敦* 森田卓朗* 森本茂人*

SUMMARY

近年、漢方薬は医師の約8割以上が何らかの形で処方しているとされ、現代医学の一つのツールとして溶け込んできているが、さまざまな生薬から構成される漢方薬の相互作用、副作用を考慮しつつ処方することが重要である。また、副作用の出現頻度も個人差が大きい。本稿では漢方薬に含まれる生薬のうちとくに、グリチルリチンを含有した甘草が偽性アルドステロン症を発現させ、またエフェドリンを含有した麻黄が交感神経を刺激することにより血圧上昇をきたす、薬剤誘発性高血圧について解説する。本来治療の目的で使用される漢方薬により副作用をきたしても、それぞれの漢方薬について起こりうる副作用を事前に理解しておき、重症化することがないように対処が望まれる。

KEY WORDS

生薬、甘草 (licorice)、偽性アルドステロン症、麻黄 (ephedrine)

はじめに

2008年の日本漢方生薬製剤協会の調査によると医師の83.5%が漢方薬を使用していると報告されている。さらに2011年の調査では89.0%に増加していた。その他の調査項目では、漢方薬を「第一選択薬とする場合がある」(59.0%)、「治療効果が高い」(50.2%)、「満足度が高い」(53.6%)といずれも前回の2008年度調査を上回る結果を示し、漢方薬を用いた治療は医療現場ではなくてはならない存在となっている¹⁾。

漢方薬は、生薬の複合物であるがゆえに薬物の影響が全身に及ぶことは容易に想像できる。

本稿では、漢方薬のなかでもとくに甘草（カンゾウ）や麻黄（マオウ）が引き起こす薬剤誘発性高血圧について解説する。

1. 甘草

甘草 (licorice) は、マメ科カンゾウ属の多年草である

ウラル甘草あるいはグラブラ甘草の根および走根を乾燥し、薬用としたものである。古来より薬用として知られており、古代ギリシャのヒポクラテスは健胃作用や睡眠促進作用について、テオフラトスは鎮咳作用について述べている記録がある。わが国では奈良時代に遣唐使により紹介され、正倉院には当時の甘草が現存している。この甘草にはトリテルペン系サポニンや、フラボノイド系配糖体などの多くの成分が含有されるが、主要な薬効成分はトリテルペン配糖体のグリチルリチンである。甘草のおもな薬効としては顕著な胃液分泌抑制作用、抗消化性潰瘍作用、鎮静・鎮痙作用、鎮咳作用、副腎皮質ホルモン様作用、エストロゲン様作用、抗炎症作用、抗アレルギー作用、cAMPホスホジエステラーゼ阻害作用など多岐にわたることが動物実験、*in vivo*成績から明らかとなっている。また、グリチルリチンは砂糖の約50倍の甘味を有することから天然甘味料として食品にも用いられる。

*金沢医科大学 高齢医学

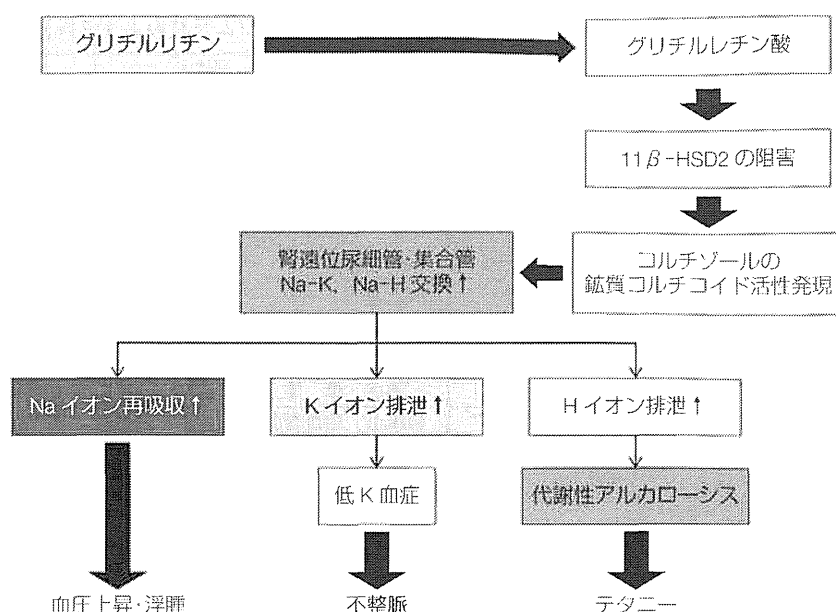


図 1. 偽性アルドステロン症

1) 甘草の薬理作用

薬品・食品として長い歴史をもつ甘草の鉱質コルチコイド作用によって、高血圧や電解質異常などの副作用をきたすことが確認されたのは最近のことである。1950年代より欧米では、甘草による電解質異常や浮腫をきたす症例が観察されていた。1968年に Conn により、甘草の摂取による高血圧、低カリウム (K) 血症、代謝性アルカローシスなどのアルドステロン作用の過剰症状をきたした症例について、血漿レニン活性、血漿アルドステロン濃度の低下などを特徴とする licorice-induced pseudoaldosteronism として報告された²⁾。わが国では古くから甘草を含有した漢方薬を用いていたが、1974年に杉田らが偽性アルドステロン症の第一例を報告している³⁾。

2) 偽性アルドステロン症

甘草による偽性アルドステロン症は、腎臓の遠位尿管における 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11β-HSD2) の阻害がおもな発症機序とされる⁴⁾⁵⁾。通常鉱質コルチコイド受容体 (mineralocorticoid receptor: MR) はアルドステロン、コルチゾールに対してほぼ同等の親和性を有する。しかし、尿管ではコルチゾールはアルドステロンの 100~1,000 倍高濃度に存在するため、11β-HSD2 によりコルチゾールはコルチゾンへと不

活化されて MR への結合を阻害され、アルドステロンが選択的に MR に結合できるように調節されている。甘草の主要薬効成分であるグリチルリチンは、その糖部の高い水様性のために消化管上皮を通過しにくく、下部消化管で腸内細菌により加水分解され、グリチルレチン酸として吸収される。11β-HSD2 活性に対する可逆的阻害作用は、グリチルレチン酸がグリチルリチンにくらべ 200 倍強いことから、コルチゾールの MR への結合によりアルドステロン過剰症状を引き起こす偽性アルドステロン症は、このグリチルレチン酸によるものとされている (図 1)。11β-HSD2 阻害によるコルチゾールの鉱質コルチコイド活性過剰発現が原因となり、ナトリウム (Na) の再吸収亢進により浮腫・血圧上昇をきたし、K 排泄の増加により低 K 血症に伴う不整脈・脱力感・全身倦怠感をきたし、水素イオン排泄の増加による代謝性アルカローシスによりしびれ・テタニーをきたすことになる。

3) 臨床的特徴

森本らは、わが国における甘草含有製剤による偽性アルドステロン症の現状について報告している⁶⁾。75 症例の男女比は 3:7 で女性に多く、発症年齢は 50~70 歳代が全体の 77.3% を占めていた。また、本間らは、1 日投与量が多いほど、また連用するほど、さらに高齢者 (60

表 1. 1 日服用量に 3g 以上の甘草が含まれる漢方薬（ツムラ社のエキス剤）

薬剤名	甘草含有量 (g)	適応
# 68 芍薬甘草湯	6.0	急激に起こる筋肉のけいれんを伴う疼痛
# 72 甘麦大枣湯	5.0	夜泣き、ひきつけ
# 19 小青竜湯	3.0	気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎
# 32 人参湯	3.0	胃腸虚弱、胃アトニー、下痢、嘔吐、胃痛
# 56 五淋散	3.0	頻尿、排尿痛、残尿感
# 64 炙甘草湯	3.0	動悸、息切れ
# 77 芍帰膠艾湯	3.0	痔出血
# 82 桂枝人参湯	3.0	頭痛、動悸、慢性胃炎、胃アトニー
# 120 黄連湯	3.0	急性胃炎、二日酔い、口内炎
# 122 排膿散及湯	3.0	化膿症、癰、癤、面疔
# 138 桔梗湯	3.0	扁桃炎、扁桃周囲炎

19 小青竜湯、# 64 炙甘草湯、# 77 芍帰膠艾湯は 1 日服用量が 9.0g 製剤
その他は 7.5g 製剤

歳以上)で、偽性アルドステロン症を発症する確率が高いと報告している⁷⁾。しかし、臨床の間では甘草含有量の多い漢方薬を内服していてもまったく副作用を発現しない人もいれば、甘草含有量が少量の漢方薬を内服していても副作用を発現する場合もある。この原因として、グリチルリチンを加水分解する腸内細菌叢に個人差があるためと推測されている。また、重篤な病態(致死性不整脈、横紋筋融解症など)に陥る前に、血圧上昇、浮腫、低 K 血症などを早期発見しようかという点も重要である。甘草含有製剤による偽性アルドステロン症の診断は、高血圧と同時に低 K 血症を認め、低レニン活性、血漿アルドステロン低値であれば積極的に本症を疑い、薬歴を注意深く問診し、他の医療機関で漢方薬を処方されていないかを確認する必要がある。また、「漢方は薬ではない」と考えて医師に申告しないケースも散見されるため、漢方薬も含めた積極的な薬歴聴取が必要である。

4) 治療

内服薬として使用されている甘草、グリチルリチン製剤を中止することが原則である。中止後電解質は速やかに回復し、遅れて高血圧、レニン・アンジオテンシン系が 2~4 週間で正常化する。アルドステロン拮抗薬により改善は早まる。また、甘草は 80% が食用としての用途であり、醤油、味噌、佃煮、菓子、清涼飲料水の甘味料などに使用されている。このため知らない間に摂取している可能性があり、偏食の有無についても確認する必要がある。

5) 注意すべき甘草を含有する薬剤

甘草は薬効成分としてではなく、味を調節する目的でも調合されることが多く、ツムラ社の漢方薬 128 品目中 95 種類に配合されている。そのなかでもとくに 1 日服用量で 3g 以上の甘草成分を含有する製剤の一覧を表 1 に示す。ちなみに認知症周辺症状に頻用されるツムラ抑肝散(# 54) 1 日量 7.5g 中に含まれる甘草含量は 1.5g である。また、漢方薬以外でも肝保護薬のグリチロン[®]、強力ネオミノファーゲンシー[®]はグリチルリチンを主成分としており、S・M 配合散などの健胃薬、抗潰瘍薬にも甘草成分が含まれている。そのためこれらの甘草製剤を処方する際は、過剰な量が長期にわたり服用されないように注意すべきである。

2. 麻 黄

麻黄(マオウ)は *Ephedra sinica* Stapf, *Ephedra intermedia* Schrenk et C. A. Mey または *Ephedra equisetina* Bunge (Ephedraceae) の地上茎である。成分のエフェドリン(ephedrine)は鎮咳薬として多くの感冒薬に含まれるが、交感神経興奮作用を併せ持つことから、スポーツ競技のドーピング検査では禁止薬とされている。このエフェドリンは、1885 年(明治 18 年)に東京帝国大学医学部薬学科教授の長井長義によりマオウに含まれるアルカロイドから世界に先駆けて単離され、属名から命名された。その当時はエフェドリンの薬効が解明されて

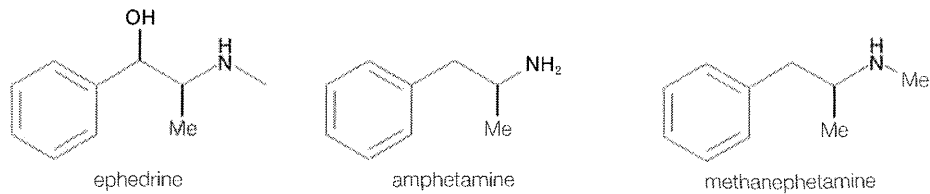


図 2. エフェドリンとその他の構造式
(Chem-Station, 2005⁸⁾より改変引用)

表 2. 麻黄配合の漢方薬ハイリスク例

麻黄配合の漢方薬ハイリスク例 (添付文書より)
病後の衰弱期、著しく体力の衰えている例
著しく胃腸の虚弱な例
食欲不振、悪心、嘔吐のある例
発汗傾向の著しい例
循環器系に障害のある例、またはその既往歴のある例
重症高血圧の例
高度腎機能障害のある例
排尿障害のある例
甲状腺機能亢進症の例

表 3. 併用に注意を要する医薬品

●他の麻黄含有製剤
●エフェドリン類含有製剤 (エフェドリン「ナガサ」錠、メチエフ [®] 散など)
●モノアミン酸化酵素阻害剤 (セレギリン塩酸塩錠、エフピー [®] OD 錠など)
●甲状腺製剤 (チラーゼン [®] S 錠、レボチロキシン Na 錠など)
●カテコールアミン製剤 (エピネフリン製剤、プロタノール [®] S 錠など)
●キサンチン系製剤 (テオドール [®] 錠、ユニフィル [®] LA 錠、テオフィリン徐放錠、スロービット [®] カプセル、アストフィリン [®] 配合錠など)

いなかったが、現在、中枢神経興奮作用（覚醒作用、鎮痛作用）に加えて、交感神経興奮作用（心拍数増加、発汗作用、気管支拡張作用）が明らかにされている。そのため漢方薬の生薬として麻黄は発汗薬として用いられていることが多い。麻黄の非アルカロイド成分は血圧降下作用を示すものの、アルカロイド成分は前述の如く顕著な血圧上昇作用を示すため、とくに循環器系の既往歴を有する高齢者に対する麻黄を含んだ処方薬は薬剤誘発性高血圧をきたす可能性があるために注意が必要である。

1) エフェドリンの薬理作用・副作用

エフェドリンは図 2 に示しているように、化学構造が覚醒剤の amphetamine と methamphetamine と類似しており⁸⁾、エフェドリン自体も覚醒剤様の中枢神経系・交感神経系の興奮作用を有する。麻黄からの成分医薬品としてわが国では、エフェドリン (l-ephedrine)、シュードエフェドリン (d-pseudoephedrine)、メチルエフェドリン (l-methylephedrine)、ノルエフェドリン (l-norephedrine) の 4 種類が使用されている。エフェドリ

ンはアドレナリン α_1 , α_2 , β_1 , β_2 受容体に対して非選択性に刺激することでさまざまな薬理作用を呈することが知られている⁹⁾¹⁰⁾。

2) 麻黄の副作用易発現率、併用に注意すべき医薬品

麻黄のエフェドリン類によって発現する合併症の頻度は不明で、有害作用として発現する可能性は低いとも考えられるが、高齢者をはじめとするハイリスク群例 (表 2) に対しては服薬管理を徹底するとともに、交感神経刺激作用を有する他の医薬品と重複することがないように配慮が必要である (表 3)。有害作用発現時には、エフェドリン類の血中濃度ピーク時間が内服後 2~3 時間であるため、服用後早期に、血圧の変動に伴うふらつき、動悸、息切れなどの自覚症状として感じられることが多い。これら副作用が疑われる症状を確認した際には、安静により症状が消失するまで経過観察するか、症状の改善が見込めない際は受診を勧めるなどの対応が必要となる。

おわりに

漢方薬の副作用を構成生薬から考えると、一般的には地黄・麻黄・大黄などによる消化器症状が多いとされる。しかし本稿で解説したように、副作用として高血圧をきたす生薬を用いた漢方薬の多くは、非循環器系の疾患に対して治療薬として用いられるものであり、処方の際には副作用出現の可能性も考慮する必要がある。また、降圧薬にて治療中の症例では、他疾患の治療の開始に際して新たな漢方薬が追加されたことを契機に血圧コントロールが不良となる場合もある。このため、甘草や麻黄を含んだ漢方薬を処方する際は高血圧、調律異常のある症例は慎重に投与すべきであり、経過観察なしの長期処方危険である。高齢者はとくに麻黄に敏感で容易に副作用が発現するので十分な注意が必要である。



文献

- 1) 日本漢方生薬製剤協会 HP：漢方薬処方実態調査 2008, 2011, <http://www.nikkankyo.org/aboutus/investigation/investigation01.html> (2014年7月現在)
- 2) Conn JW *et al* : *JAMA* 205 : 492, 1968
- 3) 杉田 實ほか：日本内科学会雑誌 63 : 1312, 1974
- 4) Stewart PM *et al* : *Lancet* 2 : 821, 1987
- 5) Monder C *et al* : *Endocrinology* 125 : 1046, 1989
- 6) 森本靖彦ほか：和漢医薬学会誌 8 : 1, 1991
- 7) 本間真人ほか：薬学雑誌 126 : 973, 2006
- 8) Chem-Station : ケムステニュース「長井長義の日記など 寄贈 明治の薬学者、徳島大へ」、プレビコミン編, 2005年, <http://www.chem-station.com/chemistenews/2005/01/post-43.html> (2014年10月現在)
- 9) 岩崎泰昌：急性中毒標準診療ガイド, 日本中毒学会編, じほう, 東京, 2008, pp.439-440
- 10) 坂本哲也監訳：中毒ハンドブック, MEDSi (メデイカル・サイエンス・インターナショナル), 東京, 1999, pp.209-210

高齢者の過降圧は要介護認定・死亡への危険因子

Association between blood pressure and disability-free survival among community-dwelling elderly patients receiving antihypertensive treatment.
Iritani O *et al* : *Hypertens Res* 37 : 772-778, 2014

入谷 敦¹ 小泉由美² 濱崎優子³ 奥野太寿生¹ 森田卓朗¹ 森本茂人¹

金沢医科大学 ¹高齢医学, 看護学部 ²老年看護学, ³公衆衛生看護学

はじめに

60歳以上の高齢高血圧例における、8件の大規模介入試験のメタ分析を含む、多くの大規模介入試験、60歳以上の高齢者に限定した近年の臨床試験、および80歳以上の高齢者におけるHYVET試験で、高齢者においても降圧治療により心血管・脳血管疾患の罹患率/死亡率が有意に減少することが明らかとなった。一方、心血管・脳血管障害を有する高齢者高血圧例において心血管・脳血管疾患の発症率/死亡率と達成収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)、およびその双方との間に、Jカーブ現象を認めることが報告されている。また、高血圧は高齢者の虚弱にも関係していることが知られている。わが国では、支援(要支援1~2)、または介護(要介護1~5)が必要と認定された高齢者には介護サービスが提供される。しかし、地域在住の高齢者高血圧例における自立生活の継続と血圧との関連を検証した研究はおこなわれていない。そこでわれわれは、血圧と要支援・要介護認定、死亡リスクとの関連を検証することにより、降圧薬治療中の高齢者における適性血圧につき検討した。

対象と方法

石川県U町を対象地域とした。同地域は全人口に対する65歳以上の高齢者の割合は19.6%(2010年時点)であった。地方自治体は地域在住高齢者に対して、保健センターを拠点として毎年健康診断を実施している。2008年4月、地域在住の65歳以上の要介護・要支援認定を受けていない4,050名の高齢者のうち、1,091名が健康診断を受診した。それらのうち、62.6%(n=683)の高齢者は、血圧140/90 mmHg以上あるいは現在降圧薬治療中の高血圧例であった。それらのうち、84.8%(n=579)は降圧薬治療を受けており、本研究の対象とした。本研究のエンドポイントは、初回要支援・要介護認定お

よび死亡とした。また初回認定を受けることとなった原因疾患を主治医意見書の第一病名より調査し、脳イベント、転倒・骨折、認知症・うつ病、その他の疾患の4群に分類した。SBPおよびDBPは、それぞれ4群に分類した(SBP:<120, 120~139, 140~159, ≥160 mmHg; DBP:<70, 70~79, 80~89, ≥90 mmHg)。連続変数はマン・ホイットニーU検定にて、カテゴリー変数は χ^2 検定を用いて比較した。SBPおよびDBPの群間比較は、ボンフェローニの補正の後クラスカル・ワールスの検定にておこなった。年齢、性別、リスク因子、およびSBPとDBPの群により、95%信頼区間(CI)で死亡の未調整ハザード比(HR)を推定するために、Cox比例ハザード回帰検定を使用した。単変数モデルを使用して、 $p<0.20$ を与える因子を交絡因子とした。データは、SPSS®(IBM)を使用して解析した。

結果

治療を受けた579例のうち、転出した9例を除外した570例(男性225例、女性345例)を解析した。平均年齢は74.2±6.1歳(65~94歳)であった。イベント発生率が底値を示したSBP140~159 mmHgの群と比較して、SBPが120 mmHg未満の群(HR=2.81, 95% CI=1.15~6.82, $p=0.023$)、および、160 mmHg以上の群(HR=4.32, 95% CI=1.90~9.83, $p<0.001$)の両者において、有意差をもってイベント発生率が高かった(図1)。また、SBPが120 mmHg未満の群(HR=3.37, 95% CI=1.18~9.60, $p=0.023$)、および、160 mmHg以上の群(HR=4.09, 95% CI=1.03~8.16, $p=0.043$)が有意差をもって要支援・要介護認定をきたしやすいことを示した。死亡に関しては、SBPが160 mmHg以上の群(HR=6.10, 95% CI=1.33~19.5, $p=0.017$)で有意に高かったが、120 mmHg未満の例では有意差を認めな

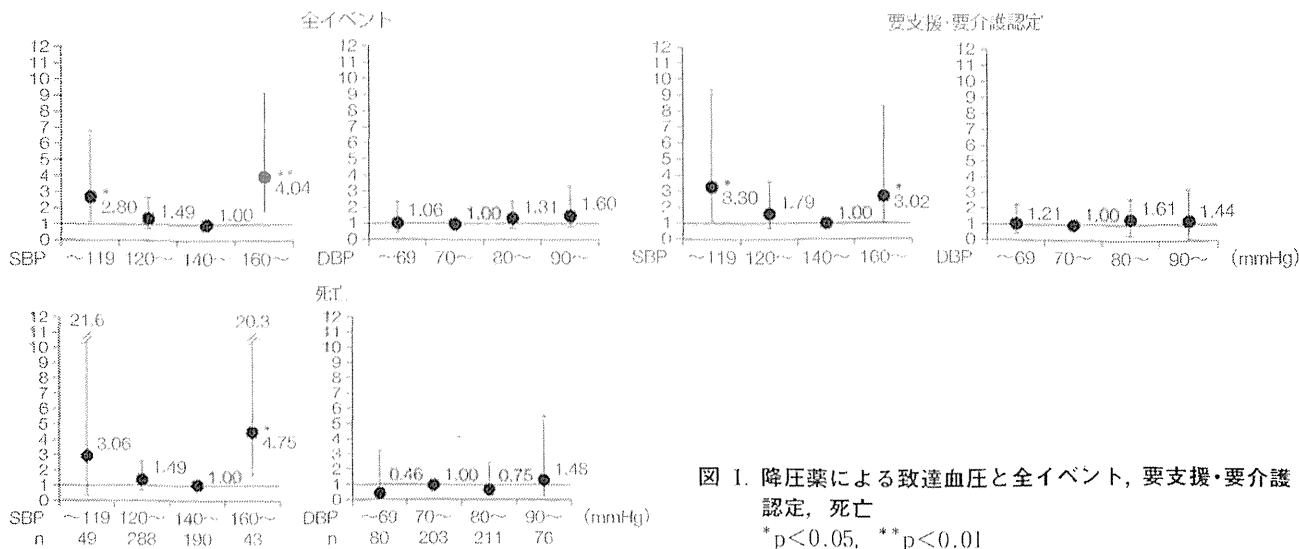


図 1. 降圧薬による致達血圧と全イベント，要支援・要介護認定，死亡
*p<0.05, **p<0.01

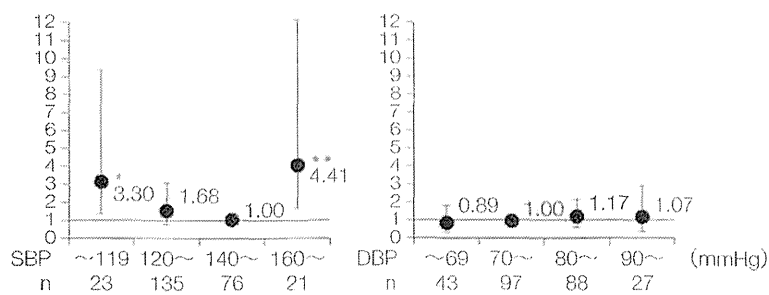


図 2. 75 歳以上のサブグループにおける降圧薬による致達血圧と要支援・要介護認定
*p<0.05, **p<0.01

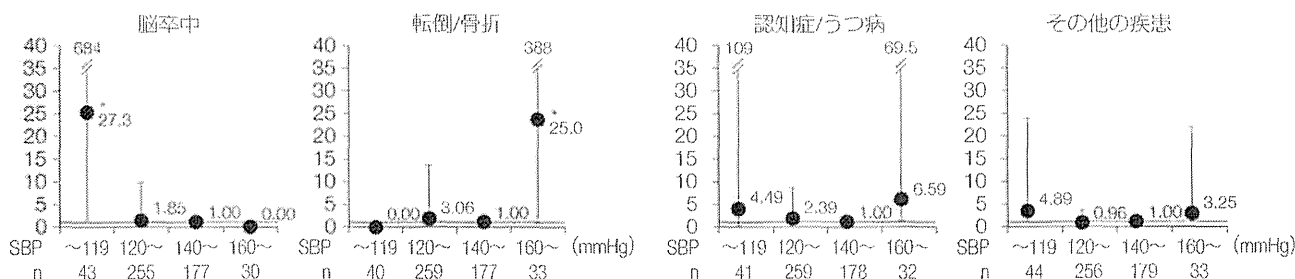


図 3. 各疾患における血圧の影響
*p<0.05

かった。75 歳以上のサブグループでは、SBP が 120 mmHg 未満および 160 mmHg 以上の群は、底値である SBP 140~159 mmHg の群と比較して、要介護・要支援認定を受けやすいことが示された（図 2）が、75 歳未満例では有意差を認めなかった。認定を受けるきっかけとなる疾患としては、脳イベントの発生は SBP が 120 mmHg 未満 (HR = 27.3, 95% CI = 1.09~684, p = 0.044) 群では HR が有意に増加し、転倒・骨折は SBP が 160 mmHg 以上 (HR = 25.0, 95% CI = 1.61~388, p = 0.021) の群で HR が有意に増加した（図 3）。これらの結果は、過降圧が、地域在住の高齢例における自立生活の終焉に関与する可能性を示唆している。

考察

本研究において、第一に、単一地域の検討であること

から、今回の結果は慎重に解釈することが求められ、多地域試験による評価が必要である。第二に、レニン・アンジオテンシン (RA) 系は、老化、虚弱に重要な役割を果たすため、RA 系阻害薬を含む、内服中の降圧薬別の認定、死亡についての調査も今後必要である。本研究では正常血圧例、高血圧未治療例の人数が少ないため正確な解析ができなかったが、今後検証されるべきである。

おわりに

本研究は、降圧薬治療を受けている地域在住の高齢者高血圧例における要支援・要介護認定および死亡のリスクに対し到達血圧値に J カーブ現象を確認し、後期高齢者では過降圧による生活機能低下に注意喚起が必要であると考えられた。

ORIGINAL ARTICLE: EPIDEMIOLOGY,
CLINICAL PRACTICE AND HEALTH**Blood pressure and disability-free survival among community-dwelling diabetic and non-diabetic elderly patients receiving antihypertensive treatment**

Toshihiro Higashikawa,¹ Yuko Hamazaki,² Osamu Iritani,¹ Takuro Morita,¹ Taroh Himeno,¹ Tazuo Okuno,¹ Hiroshi Yano,¹ Keisuke Watanabe,¹ Masashi Okuro,¹ Tsugiyasu Kanda³ and Shigeto Morimoto¹

Departments of ¹Geriatric Medicine and ³Community Medicine, and ²School of Nursing, Kanazawa Medical University, Ishikawa, Japan

Objective: Although many large-scale trials showed efficacies of antihypertensive treatment in patients with diabetes mellitus and hypertension for reduction of cardiovascular (CV) morbidity/mortality, blood pressure (BP) targets in older hypertensive patients with diabetes still represent the object of debate. We investigated adequate BP targets with respect to the risk of incident disability or mortality in community-dwelling elderly hypertensive patients with and without diabetes.

Methods: We analyzed 139 diabetic and 431 non-diabetic patients receiving antihypertensive treatment aged 65 years or older. The end-point was the composite outcome of first certification for support/care need or mortality. Relationships among each of four classes of systolic BP (SBP) or diastolic BP (DBP) and the risk of events were estimated using Cox hazards analysis.

Results: Over 4 years, diabetic patients showed significantly higher rates of all events including first certification for support/care need or mortality compared with the non-diabetic subjects (29 [20.8%] and 48 [11.1%] cases, unadjusted hazard ratio [HR] 1.99, 95% confidence interval (CI) 1.26–3.16, $P = 0.003$). After adjustment for confounding variables, the risk of events was significantly higher in non-diabetic subjects with SBP <120 mmHg (HR 3.90, 95% CI 1.32–11.5, $P = 0.014$) and SBP \geq 160 mmHg (HR 3.42, 95% CI 1.22–9.57, $P = 0.019$), but only those with SBP \geq 160 mmHg (HR 22.8, 95% CI 4.83–118, $P < 0.001$) in diabetic patients, compared with non-diabetic control subjects with baseline SBP of 140–159 mmHg.

Conclusion: These observations showed the critical importance of intensive control of SBP to <160 mmHg for disability-free survival in elderly hypertensive patients with diabetes mellitus. *Geriatr Gerontol Int* 2015; ●●: ●●–●●.

Keywords: diabetes mellitus, frail elderly, hypertension, long-term care, treatment.

Introduction

Both diabetes mellitus and hypertension are well-known risk factors for cardiovascular (CV) morbidity/mortality.¹ Diabetes and hypertension often coexist in the elderly, and coexistence of diabetes progressively increases the risk of CV morbidity/mortality with age, to approximately double in elderly hypertensive patients.^{2,3}

Control of blood pressure (BP) in diabetic patients can prevent CV events. The Systolic Hypertension in Europe Trial showed that antihypertensive treatment was particularly beneficial in older patients with diabetes and hypertension.⁴ Systolic Hypertension in the Elderly Program Trial also showed that treatment of isolated systolic hypertension prevented CV morbidity/mortality in both diabetic and non-diabetic elderly subjects, and that absolute risk reduction for CV event was twice as great in diabetics.⁵ Furthermore, the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 38 study reported significant risk reductions for many CV events in patients with diabetes and hypertension, when tight BP control with the mean BP of 144/82 mmHg was achieved compared with less tight control group with the mean BP of 154/87 mmHg.⁶ More intensive BP

Accepted for publication 3 February 2015.

Correspondence: Professor Shigeto Morimoto MD, PhD, Department of Geriatric Medicine, Kanazawa Medical University, 1-1 Daigaku, Uchinada, Ishikawa 920-0293, Japan. Email: shigeto@kanazawa-med.ac.jp

control ($\leq 130/80$ mmHg) might be recommended for risk reduction of stroke in patients with diabetes and hypertension based on a meta-analysis of 31 intervention trials involving 73 913 participants with diabetes.⁷ However, recommendations for such tight BP control have not been supported by recent large randomized control trials, especially in the elderly.^{8–10}

Besides the association with CV events, both diabetes mellitus and hypertension are known to be linked to frailty in the elderly.^{11–13} However, few studies have compared the association of BP with disability-free survival in community-dwelling elderly diabetic and non-diabetic patients receiving antihypertensive treatment. Therefore, the present study examined the relationship between baseline BP and the risk of incident disability or mortality in elderly patients with diabetes and hypertension.

Methods

Study population

The target area of the present study was U-Town, Ishikawa, Japan, with a population of approximately 30 000 and the percentage of the population aged 65 years or older of 19.6% (2010). In April 2008, the Public Health Center of the U-Town local government provided an annual health check-up to community-dwelling uncertified older adults aged 65 years or older. Data were collected by the local government after depersonalizing participant data to ensure anonymity. Inclusion criteria for the present study were community-dwelling, age 65 years and older, hypertension treatment defined as current use of antihypertensive drug therapy reported at the health check-up and no past history of certification for the long-term care insurance (LTCI) system. A profile of the present study is shown in Figure 1.

Baseline examinations

Body mass index (kg/m^2) was calculated as weight divided by height squared. The blood condition was defined as fasting if blood was collected more than 8 h after the last meal. Diabetes mellitus was defined as a fasting blood glucose ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L), a non-fasting glucose level ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L), glycated hemoglobin $\geq 6.5\%$ by a standardized method, or use of hypoglycemic agents and/or insulin.¹⁴ Chronic kidney disease was defined as an estimated glomerular filtration rate, calculated by the Modification of Diet in Renal Disease equation with coefficients modified for Japanese patients.^{15,16} Dyslipidemia was defined as fasting plasma total cholesterol level ≥ 220 mg/dL (5.72 mmol/L), triglycerides ≥ 150 mg/dL (1.70 mmol/L), high-density lipoprotein cholesterol < 40 mg/dL (1.04 mmol/L) or use of lipid-lowering agents.¹⁷ Hypoalbuminemia was defined as serum albumin < 4 g/dL.¹⁸ Baseline BP was measured from the right arm of seated participants who had rested for more than 5 min, by trained observers using standard mercury sphygmomanometers.¹⁹

LTCI certification

We defined incident disability as the first certification assessed by the LTCI system that was launched as the national insurance scheme during April 2000.^{20,21} The LTCI system provides services to disabled older adults who have been certified as requiring support (levels 1–2) or care (levels 1–5).^{20,21} Support/care need was judged by the Regional Comprehensive Support Center of the local government on the basis of the investigation form completed by interview by the Regional Comprehensive Support Center staff and of the doctor's assessment form completed by the physician in charge.²⁰ We also examined the first disease causing the need for support/care on the papers of all certificated persons, and classified the diseases into four categories, namely cerebral

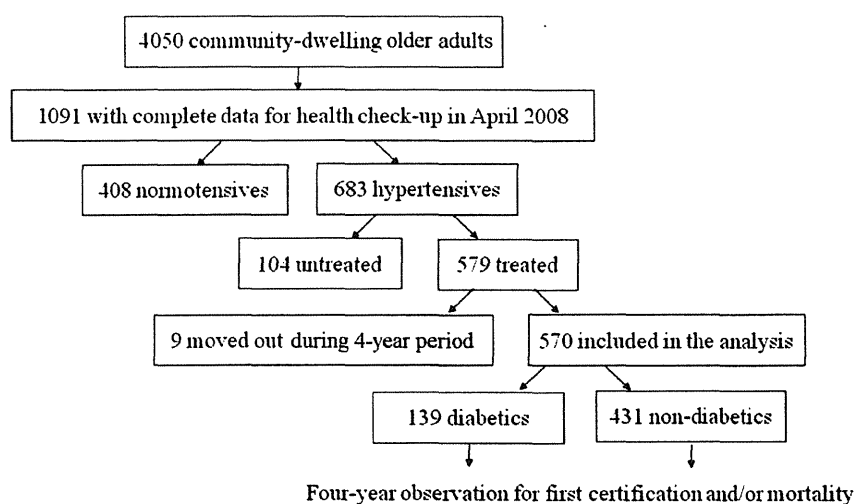


Figure 1 Profile of the longitudinal observational study. Number of participants per group is shown for each status of hypertension.

events, arthralgia/fracture, dementia and other diseases. Based on national values, a decision is reached as to whether applicants should be certified to receive LTCI services, and the system assigns a care needs level determined by a certification board comprising physician nurses and other experts in health and social services appointed by the local mayor.

Statistical analysis

We classified the study populations into each of the four groups based on baseline systolic BP (SBP: <120, 120–139, 140–159, \geq 160 mmHg) and diastolic BP (DBP: <70, 70–79, 80–89, \geq 90 mmHg).²² Baseline characteristics were compared using the χ^2 -test (Fisher's exact test when required) for categorical variables and Mann–Whitney *U*-test for continuous variables with Bonferroni's correction. Comparisons of data among the groups of SBP and DBP were performed by ANOVA for age and body mass index, and by χ^2 -test (Fisher's exact test when required) for categorical variables with Bonferroni's correction. The primary end-point of the present study was the composite outcome of incident disability or mortality. Multivariate proportional hazards regression (Cox) models were used to estimate the adjusted hazard ratio (HR) of incident disability or mortality with 95% confidence intervals (CI) by age, sex, and potential confounding factors at $P < 0.20$ given in Tables 1 and 2.^{23,24} Using Cox regression, the HR for each baseline BP (SBP: 140–159 mmHg; DBP: 70–79 mmHg) in non-diabetic patients and the corresponding 95% CI were calculated. Data were analyzed using SPSS software (version 18.0; SPSS, Chicago, IL, USA).

Ethical considerations

The study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki (2008), and formally approved by the Clinical Research Ethics Committee of Kanazawa Medical University (No. 48), Japan.²⁵ We received baseline data and information on new onset of incident disability or mortality, which were irreversibly anonymized, from the Regional Comprehensive Support Center of the town during the follow-up period.

Results

Study population

In April 2008, 1091 older adults supplied complete information at their health check-up. Of those older adults, 579 hypertensive patients were receiving antihypertensive treatment and were included in the present study.²⁶ Out of these 579 elderly patients, nine moved out of the area during the period and were excluded. A total of 570 participants (225 men and 345 women, mean age 74.2 ± 6.1 years, range 65–94 years) were included in this analysis. Of those, 139 (24.4%) were

diabetics and 431 were non-diabetics. Table 1 compared the baseline clinical characteristics of diabetic and non-diabetic patients at study entry. Compared with the non-diabetic patients, the diabetic patients showed significantly higher values of mean age (75.6 *vs* 72.7 years) and complication rate of hypoalbuminemia (12.0 *vs* 3.0%), and lower values of female sex ratio (49.6 *vs* 64.0%) and mean DBP (75.5 *vs* 79.4 mmHg; Table 1).

Incident disability and mortality

A total of 77 treated hypertensive patients, including 29 diabetics and 48 non-diabetics, either became disabled or died during the 4-year period. Compared with the non-diabetic patients, the diabetic patients showed significantly higher rates of all events including incident disability or mortality (20.9 *vs* 11.1%, unadjusted HR 1.99, 95% CI 1.26–3.16, $P = 0.003$) and incident disability (19.1 *vs* 8.6%, unadjusted HR 2.36, 95% CI 1.42–3.91, $P = 0.001$), but not of mortality (5.2 *vs* 4.0%, unadjusted HR 1.32, 95% CI 0.52–3.36, $P = 0.566$). Compared to hypertensive patients with disability-free survival, patients with incident disability or mortality showed higher mean age in both diabetic and non-diabetic groups.

Age, sex, chronic kidney disease, dyslipidemia, hypoalbuminemia, past history of stroke and past history of heart disease were associated with the risk of incident disability or mortality in Mann–Whitney *U*-test and χ^2 -test in the diabetic and/or non-diabetic groups (Table 1), and/or with SBP and DBP groups in ANOVA and χ^2 -test in diabetics and/or non-diabetics (Table 2), and were included in the final Cox regression model. The relationship between baseline SBP or DBP, and the incidence of incident disability and/or mortality in both the diabetic and non-diabetic groups are shown in Figure 2. After adjustment, the HR for all events including incident disability and mortality over 4 years was significantly higher in participants with SBP <120 mmHg (HR 3.90, 95% CI 1.32–11.5, $P = 0.014$) and \geq 160 mmHg (HR 3.42, 95% CI 1.22–9.57, $P = 0.019$) compared to participants with SBP of 140–159 mmHg, which yielded the lowest incidence of events, in the non-diabetic group, although only in those with SBP \geq 160 mmHg (HR 22.8, 95% CI 4.83–118, $P < 0.001$) in the diabetic group (Fig. 2). After adjustment, the HR for incident disability alone was significantly higher only in participants with SBP <120 mmHg (HR 4.20, 95% CI 1.10–16.1, $P = 0.036$) in the non-diabetic group, and also in those with SBP \geq 160 mmHg (HR 16.0, 95% CI 2.87–89.5, $P = 0.002$) in the diabetic group, compared with the control subjects (Fig. 2). After adjustment by the same factors, diabetic patients with SBP \geq 160 mmHg showed significantly higher HR for incident disability or mortality (HR 19.8, 95% CI 2.91–135, $P = 0.002$) and for incident disability alone (HR 33.1, 95% CI 2.64–414,

Table 1 Baseline characteristics of diabetic and non-diabetic populations with antihypertensive treatment

	Diabetics					Non-diabetics				
	Total <i>n</i> = 139	Disability or mortality <i>n</i> = 29	Disability <i>n</i> = 26	Mortality <i>n</i> = 6	Disability-free survival [†] <i>n</i> = 110	Total <i>n</i> = 431	Disability or mortality <i>n</i> = 48	Disability <i>n</i> = 36	Mortality <i>n</i> = 16	Disability-free survival [†] <i>n</i> = 383
Demographics										
Age (years)	76.3 ± 5.9	80.3 ± 4.5**	81.0 ± 4.3**	79.7 ± 5.8	75.2 ± 5.8	73.6 ± 6.0	79.0 ± 6.2**	80.3 ± 5.6**	77.4 ± 7.3*	72.9 ± 5.6
Age ≥75, <i>n</i> (%)	89 (64.0%)	27 (93.1%)**	25 (96.2%)**	5 (83.3%)	62 (56.4%)	175 (40.6%)	36 (75.0%)**	30 (83.3%)**	10 (62.5%)*	139 (36.3%)
Female sex, <i>n</i> (%)	69 (49.6%)	16 (55.2%)	15 (57.7%)	1 (16.7%)	53 (48.2%)	276 (64.0%)	38 (79.2%)*	31 (86.1%)*	9 (56.3%)	238 (62.1%)
BMI (kg/m ²)	23.9 ± 3.2	23.1 ± 3.8	23.6 ± 3.6	20.8 ± 4.8	24.1 ± 3.0	23.4 ± 3.2	23.8 ± 4.0	23.4 ± 3.0	23.8 ± 4.0	23.4 ± 3.0
Complications										
Past history of stroke, <i>n</i> (%)	6 (4.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (5.5%)	25 (5.8%)	8 (16.7%)**	4 (11.1%)	5 (31.3%)**	17 (4.4%)
Past history of heart disease, <i>n</i> (%)	28 (20.1%)	9 (31.0%)	8 (30.8%)	2 (33.3%)	19 (17.3%)	82 (19.0%)	21 (43.8%)*	17 (47.2%)*	6 (37.5%)	61 (15.9%)
Chronic kidney disease, <i>n</i> (%)	58(41.7%)	17 (58.6%)*	16 (61.5%)*	3 (50.0%)	41 (37.3%)	158 (38.7%)	20 (41.7%)	17 (47.2%)	4 (25.0%)	138 (36.0%)
Dyslipidemia, <i>n</i> (%)	65 (46.8%)	16 (55.2%)	15 (57.7%)	3 (50.0%)	49 (44.5%)	207 (48.0%)	18 (37.5%)	11 (30.6%)*	8 (50.0%)	189 (49.3%)
Hypoalbuminemia, <i>n</i> (%)	17 (12.0%)	7 (24.1%)*	6 (23.1%)	4 (66.6%)**	10 (9.1%)	13 (3.0%)	5 (10.4%)*	3 (8.3%)*	3 (18.8%)*	8 (2.1%)
Blood pressure at entry										
Systolic (mm Hg)	136.3 ± 14.0	141.0 ± 17.8	140.2 ± 17.2	141.2 ± 18.2	136.1 ± 12.6	137.5 ± 14.4	138.2 ± 15.5	135.6 ± 14.8	141.9 ± 16.8	137.2 ± 14.2
Diastolic (mmHg)	75.5 ± 8.6	76.2 ± 8.9	75.7 ± 8.6	77.2 ± 10.0	75.3 ± 8.5	79.4 ± 9.0	79.3 ± 9.0	78.5 ± 9.0	81.1 ± 7.9	79.3 ± 9.0

Results are expressed as mean ± SD, or *n* (%). Mann-Whitney *U*-test or χ^2 -test (Fisher's exact test when required) were used. *P* < 0.0033 versus [†]groups with disability-free survival. **P* < 0.067, ***P* < 0.017, and ****P* < 0.0033 versus group with disability-free survival with Bonferroni's correction.

Table 2 Baseline characteristics by each quartile of systolic blood pressure and diastolic blood pressure in diabetics and non-diabetics

	SBP in diabetics				SBP in non-diabetics			
	<120 <i>n</i> = 11	120–139 <i>n</i> = 75	140–159 [†] <i>n</i> = 44	≥160 <i>n</i> = 9	<120 <i>n</i> = 38	120–139 <i>n</i> = 213	140–159 [†] <i>n</i> = 146	≥160 <i>n</i> = 34
Demographics								
Age (years)	75.6 ± 5.2	74.8 ± 5.9	75.5 ± 5.8	78.3 ± 6.9	72.7 ± 5.5	74.1 ± 6.2	72.7 ± 5.6	74.6 ± 6.5
Age ≥75 years, <i>n</i> (%)	8 (72.7%)	50 (66.7%)	25 (56.8%)	6 (66.7%)	15 (39.5%)	90 (42.3%)	53 (36.3%)	17 (50.0%)
Female sex, <i>n</i> (%)	5 (45.5%)	34 (45.3%)	25 (56.8%)	5 (55.6%)	24 (63.2%)	134 (62.9%)	97 (66.4%)	21 (61.8%)
BMI (kg/m ²)	24.0 ± 2.7	23.6 ± 3.3	24.6 ± 3.0	23.1 ± 4.2	23.9 ± 2.7	23.1 ± 3.2	23.5 ± 3.3	24.3 ± 3.0
Complications								
Past history of stroke, <i>n</i> (%)	0 (0%)	4 (5.3%)	2 (4.5%)	0 (0%)	4 (10.5%)	13 (6.1%)	6 (4.1%)	2 (5.9%)
Past history of heart disease, <i>n</i> (%)	5 (45.5%)	14 (18.7%)	6 (13.6%)	0 (0%)	9 (23.7%)	44 (20.7%) [#]	19 (13.0%)	3 (8.8%)
Chronic kidney disease, <i>n</i> (%)	7 (63.6%)	29 (38.7%)	18 (40.9%)	4 (41.7%)	16 (42.1%)	88 (41.3%) [#]	43 (29.5%)	11 (32.4%)
Dyslipidemia, <i>n</i> (%)	8 (72.7%)	33 (44.0%)	20 (45.5%)	4 (44.4%)	15 (39.5%)	104 (48.8%)	69 (47.3%)	19 (55.9%)
Hypoalbuminemia, <i>n</i> (%)	1 (9.1%)	12 (16.0%)	3 (6.8%)	1 (11.1%)	2 (5.3%)	5 (2.3%)	4 (2.7%)	2 (5.9%)
	DBP in diabetics				DBP in non-diabetics			
	<70 <i>n</i> = 31	70–79 [‡] <i>n</i> = 55	80–89 <i>n</i> = 43	≥90 <i>n</i> = 10	<70 <i>n</i> = 49	70–79 [‡] <i>n</i> = 148	80–89 <i>n</i> = 168	≥90 <i>n</i> = 66
Demographics								
Age (years)	76.6 ± 6.2	77.2 ± 5.5	75.6 ± 6.1	73.3 ± 5.4	75.0 ± 6.6	73.9 ± 6.4	73.3 ± 5.5	72.4 ± 5.8
Age ≥75 years, <i>n</i> (%)	20 (64.5%)	41 (75.4%)	24 (56.8%) [#]	4 (40.0%) [#]	23 (46.9%)	59 (39.9%)	69 (41.1%)	24 (36.4%)
Female sex, <i>n</i> (%)	12 (38.7%) [#]	34 (61.8%)	21 (48.8%)	2 (20.0%) [#]	36 (73.5%)	89 (60.1%)	109 (64.9%)	42 (63.6%)
BMI (kg/m ²)	23.5 ± 3.7	24.1 ± 3.1	24.0 ± 3.0	24.3 ± 3.4	23.1 ± 3.5	22.8 ± 3.2	23.8 ± 3.0	23.9 ± 3.1
Complications								
Past history of stroke, <i>n</i> (%)	1 (3.2%)	0 (0%)	5 (11.6%) [*]	0 (0%)	1 (2.0%)	7 (4.7%)	14 (8.3%) [*]	3 (4.5%)
Past history of heart disease, <i>n</i> (%)	9 (29.0%)	11 (20.0%)	3 (7.0%)	2 (20.0%)	13 (17.3%)	23 (15.5%)	30 (17.9%)	9 (13.6%)
Chronic kidney disease, <i>n</i> (%)	15 (48.4%)	21 (38.2%)	17 (39.5%)	5 (50.0%)	26 (53.1%) [*]	49 (33.1%)	54 (32.1%)	29 (43.9%)
Dyslipidemia, <i>n</i> (%)	18 (58.1%)	20 (36.4%)	22 (51.2%)	5 (50.0%)	19 (38.8%)	74 (50.0%)	83 (49.4%)	31 (47.0%)
Hypoalbuminemia, <i>n</i> (%)	6 (19.4%)	6 (10.9%)	4 (9.3%)	1 (10.0%)	2 (4.1%) [#]	3 (2.0%)	7 (4.2%)	1 (1.5%)

Results are expressed as mean ± SD, or *n* (%). ANOVA was used for age and body mass index (BMI), and χ^2 -test (Fisher's exact test when required) was used for age ≥75 years, female sex, and complications for comparison with each quartile of systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP). [#]*P* < 0.067 and ^{*}*P* < 0.017 versus [†]reference SBP and [‡]reference DBP, respectively, with Bonferroni's correction.

Survival in diabetics with hypertension

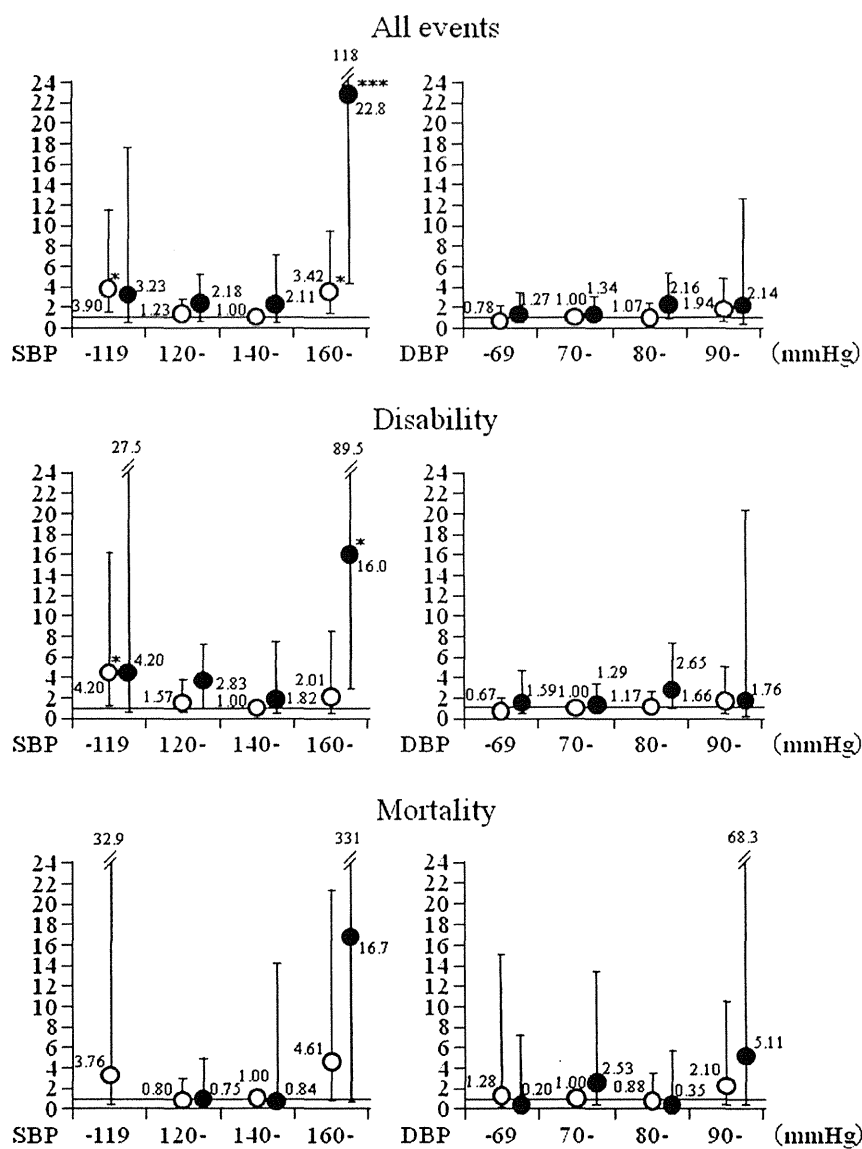


Figure 2 Relationship between baseline blood pressure and hazard ratio for incident disability or mortality in diabetic (closed circles) and non-diabetic (open circles) patients. Data are presented as relative risks and 95% confidence intervals with reference to non-diabetic patients with baseline systolic blood pressure (SBP) of 140–159 mmHg and non-diabetic patients with baseline diastolic blood pressure (DBP) of 70–79 mmHg. * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$.

$P = 0.007$) when compared to diabetic subjects with SBP of 140–159 mmHg, which also yielded the lowest incidence of events in this group. There was no difference in HR among each of the DBP classes (Fig. 2).

Adjusted HR for incident disability or mortality in diabetic patients with SBP of ≥ 160 mmHg was significantly higher compared with that in non-diabetic patients with the same range of baseline SBP (HR 4.22, 95% CI 1.02–17.3, $P = 0.046$), but sequentially decreased in the lower SBP ranges (Fig. 3).

Among the 62 disabled patients (26 diabetic *vs* 36 non-diabetic), 10 patients were disabled as a result of cerebral events (5 *vs* 5), 20 as a result of arthralgia/fracture (8 *vs* 12), 14 as a result of dementia (8 *vs* 6) and 18 as a result of other diseases (5 *vs* 13). Conditional Cox hazard analysis showed that the HR for disability as

a result of arthralgia/fracture (HR 13.6, 95% CI 1.48–124, $P = 0.021$) and that as a result of other diseases (HR 40.4, 95% CI 1.50–1093, $P = 0.028$) were higher in diabetic patients with baseline SBP ≥ 160 mmHg compared with the rest of the diabetics, whereas that for disability as a result of dementia was higher in non-diabetic patients with SBP < 120 mmHg (HR 22.0, 95% CI 3.12–156, $P = 0.002$) compared with the rest of the non-diabetics.

Discussion

The present study newly revealed a profile of treated hypertension and discontinuance of disability-free survival in community-dwelling older adults with and without diabetes mellitus based on data from a Public

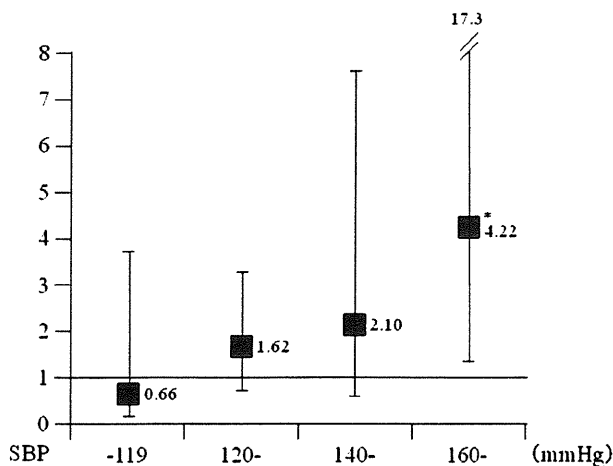


Figure 3 Comparison of risks for incident disability or mortality in diabetic patients compared with non-diabetic patients with same baseline systolic blood pressure (SBP) ranges. Data are presented as adjusted hazard ratios and 95% confidence intervals. * $P < 0.05$.

Health Center survey and Regional Comprehensive Support Center in a town in Japan. In the present study, although both diabetic and non-diabetic patients treated for hypertension with baseline SBP ≥ 160 mmHg had significantly higher risk for incident disability or mortality compared with the control group (Fig. 2), diabetic patients with SBP of ≥ 160 mmHg showed significantly higher HR for incident disability or mortality compared with that in non-diabetic patients with the same range of baseline SBP (Fig. 3). These observations show that the elderly diabetic patients with SBP ≥ 160 mmHg might be defined as a group requiring the LTCI. Most of the uncontrolled hypertension with SBP ≥ 160 mmHg observed was concentrated in patients with diabetes mellitus and/or in the older adults in the Framingham Study.²⁷ The prevalence of uncontrolled hypertension with SBP ≥ 160 mmHg in the present study (6.5%) in community-dwelling Japanese elderly patients with diabetes and hypertension aged 65 years and older was comparable with the result (9.9%) in the national cohort of persons with diabetes in the Veterans Administration diabetes registry in the USA.²⁸ Furthermore, data from Systolic Hypertension in Europe showed that treatment of hypertension in elderly patients with a mean age of 69 years with sustained hypertension with SBP of 160–219 mmHg to achieve the goal SBP of < 150 mmHg was particularly beneficial in older patients with diabetes and hypertension.⁴ The Systolic Hypertension in the Elderly Program Trial also showed that treatment of elderly patients with isolated systolic hypertension (≥ 160 , DBP < 90 mmHg) with a mean age of 71 years to achieve a goal SBP of 140–160 mmHg reduced the absolute risk for CV events twice as great in diabetics compared with that in non-diabetics.⁵ These

observations were partially compatible with the present findings that intensive control of SBP to < 160 mmHg is critically important for disability-free survival in elderly hypertensive patients, especially in those with diabetes mellitus.

In the past, many guidelines have stressed tight BP control ($< 130/80$ mmHg) for diabetic patients. However, recommendations for such tight BP control have not been supported by recent studies, especially in older adults. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes BP trial studied the efficacy of lower BP target in a total of 4733 diabetics with a mean age of 62 years assigned to intensive therapy with a goal SBP of 120 mmHg or standard therapy with that of 140 mmHg, but did not find any reduction of the rate of a composite outcome of fatal and non-fatal major CV events except for a small reduction in the rate of total and non-fatal stroke. They also observed a significant increase in serious adverse events attributed to antihypertensive treatment in the intensive therapy group compared with that in the standard-therapy group.⁸ The International Verapamil SR-Trandolapril Study in a total of 6400 participants with a mean age of 66 years also reported that tight control of SBP (< 130 mmHg) among patients with diabetes and coronary artery disease was not associated with improved CV outcomes, but with a greater risk for all-cause mortality, compared with usual control (SBP of 130–140 mmHg).⁹ Furthermore, the Subgroup analysis of Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) in a total of 25 584 patients with a mean age of 66 years showed J-curve phenomena for the risk of CV morbidity/mortality except for stroke, with the nadirs of the J-curves of 130 and 129 mmHg for primary outcome, and 136 and 133 mmHg for CV death in diabetic and non-diabetic hypertensive patients, respectively.¹⁰ Although the present study could not detect a clear J-curve phenomenon in diabetic patients, the SBP range at the HR nadir for the risk of incident disability or mortality of 140–159 mmHg was observed both in the diabetic and non-diabetic patients (Fig. 2). One possible reason for the weakness of the J-curve phenomenon in the lower SBP ranges in our diabetic patients could be the sequential disappearance of the additive effect of diabetes itself on the HR for these risks in lower SBP ranges to slightly below the level of non-diabetic patients with SBP < 120 mmHg (Fig. 3). Another reason could be the difference in end-point between the subgroup analysis of ONTARGET and the present study.¹⁰ The subgroup analysis of ONTARGET showed J-curve phenomena for the risk of CV morbidity/mortality except for stroke in both diabetic and non-diabetic hypertensive patients.¹⁰ The outstanding increase in risk for the loss of disability-free survival in diabetic patients with SBP ≥ 160 mmHg observed in the present study might be an emerging feature for the association of the

achieved SBP range and the risk for frailty in community-dwelling elderly patients with diabetes mellitus.

Conditional Cox hazard analysis unexpectedly showed a possible association of baseline SBP ≥ 160 mmHg with an increased risk of incident disability as a result of arthralgia/fracture and as a result of other diseases, but not as a result of cerebral events, in the diabetic group. One possible explanation is hypertension- and diabetes-induced development of osteoarthritis.²⁹ We also observed a possible association of baseline SBP < 120 mmHg with an increased risk of incident disability as a result of dementia in the non-diabetic group. Over-treatment of hypertensive patients beyond 70 years-of-age and successively older might cause a J-curve phenomenon resulting in a decline in cognitive function.³⁰ The precise mechanisms for these associations should be clarified in the future.

The present study had some limitations. First, the study had a relatively small number of diabetic and non-diabetic participants, especially those with SBP < 120 mmHg. The model needs to be tested with a larger number of participants to know its precise value. Second, in light of the single community model, care must be taken in interpreting the results of the present study, and further evaluation in multiregional trials is required. Third, stratified sampling of disability-free survival according to the kinds of antihypertensive drugs used is also required in future studies.

In conclusion, the present study showed the critical importance of intensive control of SBP to < 160 mmHg for disability-free survival in elderly hypertensive patients with diabetes mellitus.

Acknowledgments

This work was supported by Research Funding from the Ministry of Health, Labor, and Welfare (H24YA003 and 25160101).

Disclosure statement

The authors declare no conflict of interest.

References

- 1 Fujishima M, Kiyohara Y, Kato I, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K *et al.* Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan: the Hisayama Study. *Diabetes* 1996; **45**: S14–S16.
- 2 American Diabetes Association. Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1989; **12**: 573–579.
- 3 Grossman E, Messerli FH, Goldbourt U. High blood pressure and diabetes mellitus: are all antihypertensive drugs created equal? *Arch Intern Med* 2000; **160**: 2447–2452.
- 4 Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ *et al.* Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; **340**: 677–684.
- 5 Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H *et al.* Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic hypertension in the elderly program cooperative research group. *JAMA* 1996; **276**: 1886–1892.
- 6 UK prospective diabetes study group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS38. *BMJ* 1998; **317**: 703–713.
- 7 Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancia G, Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens* 2011; **29**: 1253–1269.
- 8 Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA *et al.* Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; **362**: 1575–1585.
- 9 Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL *et al.* Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010; **304**: 61–68.
- 10 Redon J, Mancia G, Sleight P, Schumacher H, Gao P, Pogue J *et al.* Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). *J Am Coll Cardiol* 2012; **59**: 74–83.
- 11 Cacciatore F, Testa G, Galizia G, Della-Morte D, Mazzella F, Langelotto A *et al.* Clinical frailty and long-term mortality in elderly subjects with diabetes. *Acta Diabetol* 2013; **50**: 251–260.
- 12 Wang L, van Belle G, Kukull WB, Larson EB. Predictors of functional change: a longitudinal study of nondemented people aged 65 and older. *J Am Geriatr Soc* 2002; **50**: 1525–1534.
- 13 Bastos-Barbosa RG, Ferriolli E, Coelho EB, Nobre F, Lima NK. Association of frailty syndrome in the elderly with higher blood pressure and other cardiovascular risk factors. *Am J Hypertens* 2012; **25**: 1156–1161.
- 14 Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J, Kanazawa Y, Iwamoto Y, Kobayashi M *et al.* Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; **55**: 65–85.
- 15 Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D *et al.* A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; **130**: 461–470.
- 16 Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K *et al.* Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009; **53**: 982–992.
- 17 Bando Y, Kanehara H, Aoki K, Katoh K, Toya D, Tanaka N. Characteristics of undiagnosed diabetes mellitus in a population undergoing health screening in Japan: target populations for efficient screening. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; **83**: 341–346.
- 18 Sullivan DH, Roberson PK, Bopp MM. Hypoalbuminemia 3 months after hospital discharge: significance for long-term survival. *J Am Geriatr Soc* 2005; **53**: 1222–1226.

- 19 Shimamoto K, Ando K, Fujita T, Hasebe N, Higaki J, Horiuchi M *et al.* The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014). *Hypertens Res* 2014; **37**: 253–387.
- 20 Tsutsui T, Muramatsu N. Care-needs certification in the long-term care insurance system of Japan. *J Am Geriatr Soc* 2005; **53**: 522–527.
- 21 Tsutsui T, Muramatsu N. Japan's universal long-term care system reform of 2005: costs and realizing a vision. *J Am Geriatr Soc* 2007; **55**: 1458–1463.
- 22 Ogihara T, Matsuoka H, Rakugi H. Practitioner's trial on the efficacy of antihypertensive treatment in elderly patients with hypertension II (PATE-hypertension II study) Japan. *Geriatr Gerontol Int* 2011; **11**: 414–421.
- 23 Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol* 1972; **34**: 187–220.
- 24 Concato J, Feinstein AR, Holford TR. The risk of determining risk with multivariable models. *Ann Intern Med* 1993; **118**: 201–210.
- 25 Puri KS, Suresh KR, Gogtay NJ, Thatte UM. Declaration of Helsinki, 2008: implications for stakeholders in research. *J Postgrad Med* 2009; **55**: 131–134.
- 26 Iritani O, Koizumi Y, Hamazaki Y, Yano H, Morita T, Himeno T *et al.* Association between blood pressure and disability-free survival among community-dwelling elderly patients receiving antihypertensive treatment. *Hypertens Res* 2014; **37**: 772–778.
- 27 Kannel WB. Prevalence and implications of uncontrolled systolic hypertension. *Drugs Aging* 2003; **20**: 277–286.
- 28 Greenberg JD, Tiwari A, Rajan M, Miller D, Natarajan S, Pogach L. Determinants of sustained uncontrolled blood pressure in a national cohort of persons with diabetes. *Am J Hypertens* 2006; **19**: 161–169.
- 29 Wen CY, Chen Y, Tang HL, Yan CH, Lu WW, Chiu KY. Bone loss at subchondral plate in knee osteoarthritis patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Osteoarthr Cartilage* 2013; **21**: 1716–1723.
- 30 Birkenhäger WH, Forette F, Staessen JA. Dementia and antihypertensive treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; **13**: 225–230.

5. 高齢者肺炎の現状と新たな予防策

大類 孝

要約 抗菌薬の開発が目覚ましい現在でも肺炎による入院および死亡者数は増加傾向にあり、厚生労働省の 2011 年度の疾患別死亡者数の報告によれば、肺炎はついに脳血管障害を抜いて第 3 位になり正に現代病の様相を呈している。また、近年のデータから肺炎で亡くなる方の約 95% が 65 歳以上の高齢者で占められ、肺炎は高齢者の生命予後を規定する重要な疾患である。高齢者の肺炎の大部分が誤嚥性肺炎であると報告されている。誤嚥とは、雑菌を含む唾液、食物、まれに胃内容物を気道内に吸引することで、結果として生じる肺炎を誤嚥性肺炎という。その危険因子として最も重要なものは、脳血管障害および変性疾患に併発しやすい不顕性誤嚥である。不顕性誤嚥は、大脳基底核病変を有している人に多く認められる。降圧剤の ACE 阻害薬、ドーパミン作動薬のアマンタジン、抗血小板薬のシロスタゾール、漢方薬の半夏厚朴湯、胃運動改善薬のモサプリドなどの不顕性誤嚥の予防薬はハイリスク高齢患者において肺炎の予防効果を有する。また、高齢者肺炎の約 6 割を占める医療・介護関連肺炎 (NHCAP) の起炎菌として肺炎球菌が重要であり、肺炎球菌ワクチンは NHCAP の抑制効果を有する。

Key words : 誤嚥性肺炎, 不顕性誤嚥, 大脳基底核病変, 嚥下反射, 咳反射

(日老医誌 2014 ; 51 : 222-224)

はじめに

高齢者の感染症として呼吸器感染症、尿路感染症、皮膚感染症（褥瘡など）の 3 つが重要であり、これらの中で日常診療上最も遭遇する頻度が高い疾患 (common disease) は呼吸器感染症である。さらに、高齢者の呼吸器感染症のうち最も重要な疾患は肺炎である。高齢者の肺炎の大部分が誤嚥性肺炎であると報告されている。誤嚥性肺炎 (広義) は、臨床上 Aspiration pneumonia (通常型) と Aspiration pneumonitis (メンデルソン症候群など) に分けられるが、両者はオーバーラップする事もある。本講演では、初めに高齢者肺炎として特に多い通常型誤嚥性肺炎についてその発症機序を解説し、次に発症の危険因子及び診断上の留意点を示し、最後に誤嚥性肺炎の予防策をこれまでの私どものエビデンスを基に解説したい。

誤嚥性肺炎の概念

諸家の報告により異なるが、高齢者の肺炎のおよそ

70% 以上が誤嚥性肺炎であるといわれている¹⁾。誤嚥 (Aspiration) とは、雑菌を含む唾液などの口腔・咽頭内容物、食物、まれに胃内容物を気道内に吸引することで、結果として生じる肺炎を広義の誤嚥性肺炎という。誤嚥性肺炎 (広義) は、臨床上おおまかに Aspiration pneumonia (通常の誤嚥性肺炎) と Aspiration pneumonitis (誤嚥性肺障害 : メンデルソン症候群も含む) に分けられるが、両者はオーバーラップする事もある²⁾³⁾。Aspiration pneumonia は、不顕性誤嚥 (Silent aspiration : 無意識のうちに細菌を含む口腔・咽頭分泌物を微量に誤嚥する現象) を基にした細菌性肺炎であり、一方、Aspiration pneumonitis は、意識障害時の嘔吐物 (胃液を含む食物) の顕性誤嚥 (周囲の者が明らかにそれと認識できる誤嚥) を基にした急性肺障害であり重症度が高い。他に、誤嚥性肺炎 (広義) の中にびまん性嚥下性細気管支炎および人工呼吸器関連肺炎が含まれる⁴⁾。

誤嚥性肺炎 (通常型) の危険因子

高齢者の肺炎の多くは Aspiration pneumonia (通常の誤嚥性肺炎) であり、その危険因子として重要なものは不顕性誤嚥を併発し易い大脳基底核の脳血管障害、脳変性疾患および認知症などの脳疾患である。その他の危険因子として、寝たきり状態 (bed-ridden condition)、

Current status of elderly pneumonia and its novel preventive strategies

Takashi Ohnui : 東北大学加齢医学研究所高齢者薬物治療開発寄附研究部門

表1 誤嚥をきたしやすい病態

誤嚥をきたしやすい病態 (文献5 日本呼吸器学会「医療・介護関連肺炎診療ガイドライン」より一部改変)	
1) 神経疾患 脳血管性障害 (急性期, 慢性期) 中枢性変性疾患 パーキンソン病 認知症 (脳血管性, アルツハイマー型)	4) 胃食道疾患 食道憩室 食道運動異常 (アカラシア, 強皮症) 悪性腫瘍 胃一食道逆流 (食道裂孔ヘルニアを含む) 胃切除 (全摘, 亜全摘) イレウス, 慢性便秘症*
2) 寝たきり状態 (原因疾患を問わず)	5) 医原性 抗精神病薬, 鎮静薬, 睡眠薬 抗コリン薬など口内乾燥をきたす薬剤 経管栄養
3) 口腔の異常 歯の噛み合わせ障害 (義歯不適合を含む) 口内乾燥 口腔内悪性腫瘍	

*ガイドラインに追加

口腔内不衛生, 胃食道逆流, 抗精神病薬の多剤使用などが重要である (表1)⁵⁾.

誤嚥性肺炎 (通常型) の発症機序

肺炎を繰り返す高齢者の多くは, 不顕性誤嚥によって口腔内雑菌を気管や肺に吸引し, 肺炎を発症するのではないかと考えられる. 実際に当教室の研究によって, 高齢の市中肺炎患者でも不顕性誤嚥が高率に認められる事が明らかにされている³⁾. さらに, 通常, 口腔・咽頭内容物が気道内に侵入すると, 健常人では激しい咳によってこれを排除しようとする咳反射が働くが, 肺炎を繰り返す高齢者ではこの咳反射の低下もしばしば認められる. 不顕性誤嚥は, 脳血管障害の中でも特に日本人に多い大脳基底核病変を有している人に多く認められる. 大脳基底核は穿通枝領域にあり, もともと脳梗塞を起こしやすい部位であるが, その障害はこの部位にある黒質線条体から産生されるドーパミンを減少させる. ドーパミン産生の減少は, 迷走神経知覚枝から咽頭や喉頭・気管の粘膜に放出されるサブスタンスP (以下, SP) の量を減少させる³⁾. SPは嚥下反射および咳反射の重要なトリガー (引き金) であるため, SPの減少は嚥下反射と咳反射を低下させる. 実際に, 繰り返し肺炎を起こす高齢者から得られた喀痰中のSPの量は, 健常人に比べて減少していた³⁾. 高齢者肺炎患者では嚥下反射と咳反射の低下が認められ, 不顕性誤嚥をベースに肺炎を発症するものと考えられる.

誤嚥性肺炎を疑う愁訴・症状

高齢者の肺炎の症状としては, 青壮年者の肺炎と同様に咳, 痰, 発熱, 呼吸困難が見られるが, 高齢患者ではその20~30%に典型的な症状を欠くケースがあり注意が必要である. すなわち, いつもより元気がない, 食欲

低下, 意識障害, 不穏, せん妄, 失禁などの非典型的症状を呈する事もある. 食事中のむせ込み, 食後の嘔声および繰り返す微熱などは誤嚥を疑う根拠となる. これらの症状に, 周囲にウイルスをはじめ原因となる病原体の流行感染もなく, 誤嚥の直接確認あるいは誤嚥を起こしやすい基礎疾患の存在が確認できれば本疾患と診断される^{4)~6)}.

誤嚥性肺炎の予防策³⁾⁴⁾⁶⁾

(1) 薬物

誤嚥性肺炎の最良の予防法は, 脳血管障害ならびに脳変性疾患の適切な予防ならびに治療であるが, 他に, 降圧剤のACE阻害薬, ドーパミン作動薬のアマンタジン, 抗血小板薬のシロスタゾール, 漢方薬の半夏厚朴湯, クエン酸モサブリドなどの不顕性誤嚥の予防薬は肺炎のハイリスク高齢患者において肺炎の予防効果を有する (表2)³⁾⁴⁾⁶⁾.

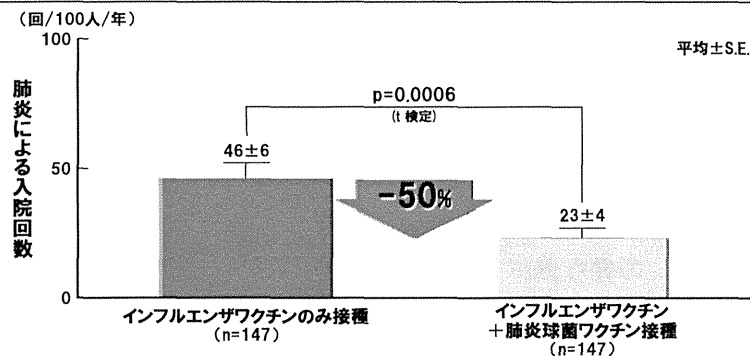
(2) 肺炎球菌ワクチン

高齢者肺炎の約6割を占めるといわれる医療・介護関連肺炎 (NHCAP) の発症にも誤嚥が関与する割合が高く, その重要な起炎菌が肺炎球菌であり検出頻度は5.5%~41.2%とそれぞれの国で差があるが, わが国では24.7%と報告されている⁵⁾. 肺炎球菌は咽頭および口腔の常在菌としてみられ, 健常成人の5~10%, 小児の20~40%から分離される. 肺炎球菌ワクチンの効果として欧米での大規模臨床試験では, 肺炎球菌性髄膜炎および菌血症などの侵襲性肺炎球菌感染症による入院抑制効果が確認されている. わが国のデータは極めて少なかったが, 当教室で高齢者介護施設の寝たきり高齢者に対する肺炎球菌ワクチンの有用性について検討がなされた. その結果, ワクチン投与群では非投与群に比べて総発熱日数の有意な減少と, 肺炎による入院回数の有意な

表2 不顕性誤嚥の予防法

1) 薬物療法 a) ACE阻害薬 b) ドーパミンおよびアママンタジン c) シロスタゾール d) 半夏厚朴湯 e) クエン酸モサプリド	2) 口腔ケア 3) 食後2時間の座位保持 4) 抗精神病薬の使用頻度の抑制
--	--

肺炎球菌ワクチンの入院回数抑制効果



対象: 高齢者介護施設に入院中で、毎年インフルエンザワクチンの接種を受けている寝たきり高齢者294例 (平均81歳、女性224例、男性70例)
方法: 無作為に肺炎球菌ワクチン接種群、非接種群に割り付け、1年間の肺炎による入院回数について比較検討した。

図1 寝たきり高齢者における肺炎球菌ワクチンとインフルエンザワクチンとの併用効果
文献7より作図

減少を認めた (図1)⁷⁾。寝たきり高齢者における肺炎球菌ワクチンの投与は有効で、今後、これらの方々にインフルエンザワクチンに加え肺炎球菌ワクチン投与を積極的に推奨すべきと考える。

(3) その他の予防法

誤嚥性肺炎のその他の予防として、食後2時間の座位保持および抗精神病薬の使用頻度の抑制が有用である。以上の薬剤、ワクチンおよび口腔ケアやリハビリテーションを積極的に組み合わせて用い、不顕性誤嚥からの肺炎を予防する (表2)³⁾⁶⁾。

おわりに

近年、MRIによる脳ドック検診の普及に伴い、65歳以上の健常人の約2割に大脳基底核のロイコアライオーシスなどの脳虚血所見が認められると報告されており、このような人では大脳基底核のドーパミンの減少があり、不顕性誤嚥から肺炎発症の可能性が高いと考えられる。肺炎は日本のような超高齢社会ではより身近な疾患であり、再発性かつ難治性である一方かなりの程度予防が可能である事が明らかにされ、今後は、ハイリスク群を早期に同定し積極的に予防策を講じることが重要と考

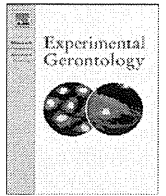
えられる。

日本老年医学会 COI 開示

本原稿に関連し、開示すべき COI 関係にある企業などはありません。

参考文献

- 1) Teramoto S, Fukuchi Y, Sasaki H, Sato K, Sekizawa K, Matsuse T: High incidence of aspiration pneumonia in community- and hospital-acquired pneumonia in hospitalized patients: a multicenter, prospective study in Japan. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 577-579.
- 2) Marik PE: Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 2001; 344: 665-671.
- 3) Ohru T: Preventive strategies for aspiration pneumonia in elderly disabled persons. *Tohoku J Exp Med* 2005; 207: 3-12.
- 4) 嚥下性肺疾患研究会: 嚥下性肺疾患の診断と治療, ファイザー, 東京, 2013.
- 5) 日本呼吸器学会 NHCAP 診療ガイドライン作成委員会編: 医療・介護関連肺炎診療ガイドライン 2011, メディカルレビュー社.
- 6) 大類 孝, 海老原孝枝, 荒井啓行: 高齢者肺炎・誤嚥性肺炎. *日本内科学会雑誌* 2010; 99: 2746-2751.
- 7) Chiba H, Ohru T, Matsui T, Fukushima T, Sasaki H: Benefits of pneumococcal vaccination for bedridden patients. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1410.



Coffee treatment prevents the progression of sarcopenia in aged mice in vivo and in vitro

Yinting Guo^{a,b}, Kaijun Niu^{a,*}, Tatsuma Okazaki^c, Hongmei Wu^a, Takeo Yoshikawa^d, Takashi Ohrui^e, Katsutoshi Furukawa^f, Masakazu Ichinose^c, Kazuhiko Yanai^d, Hiroyuki Arai^f, Guowei Huang^a, Ryoichi Nagatomi^g

^a Department of Nutrition and Food Science, School of Public Health, Tianjin Medical University, Tianjin, China

^b Department of Behavioral Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan

^c Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, Tohoku University, Sendai, Japan

^d Department of Pharmacology, Graduate School of Medicine, Tohoku University, Sendai, Japan

^e Division of Geriatric Pharmacotherapy, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai, Japan

^f Department of Geriatrics and Gerontology, Division of Brain Sciences, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai, Japan

^g Division of Biomedical Engineering for Health & Welfare, Tohoku University Graduate School of Biomedical Engineering, Sendai, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 9 May 2013

Received in revised form 8 November 2013

Accepted 15 November 2013

Available online 22 November 2013

Section Editor: Andrzej Bartke

Keywords:

Aged mice

Sarcopenia

Satellite cells

Coffee

Inflammation levels

Akt signaling

ABSTRACT

Sarcopenia is characterized by the age-related loss of muscle mass and strength, which results in higher mortality in aged people. One of the mechanisms of the sarcopenia is the loss in the function and number of muscle satellite cells. Chronic low-grade inflammation plays a central role in the pathogenesis of age-related sarcopenia. Accumulating evidence suggests that coffee, one of the most widely consumed beverages in the world, has potential pharmacological benefits such as anti-inflammatory and anti-oxidant effects. Since these effects may improve sarcopenia and the functions of satellite cells, we examined the effects of coffee on the skeletal muscles in an animal model using aged mice. In vivo, coffee treatment attenuated the decrease in the muscle weight and grip strength, increased the regenerating capacity of injured muscles, and decreased the serum pro-inflammatory mediator levels compared to controls. In vitro, using satellite cells isolated from aged mice, coffee treatment increased the cell proliferation rate, augmented the cell cycle, and increased the activation level of Akt intracellular signaling pathway compared to controls. These findings suggest that the coffee treatment had a beneficial effect on age-related sarcopenia.

© 2013 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

The population of aged people over 60 years old is currently growing at the rate of 2.6% per year, which is more than twice the rate of the total population in the world (United Nations, 2009). In general, aging is accompanied by frailty, functional limitations, and disabilities that interfere with the activities of daily life. These factors reduce the quality of life of aged people and eventually cause their loss of autonomy in daily life. Sarcopenia is the age-related loss of the muscle mass and strength, which causes frailty, functional limitations in daily living, disabilities, and finally, a higher mortality rate in aged people (Altun et al., 2012).

Satellite cells are resident myogenic progenitors in the skeletal muscles. They play a central role in the growth and regeneration of the skeletal muscles (Hawke and Garry, 2001). In response to stimulation,

Abbreviations: TNF- α , tumor necrosis factor- α ; IL-6, interleukin 6; TA, tibialis anterior; eMyHC, embryonic myosin heavy chain.

* Corresponding author at: Department of Nutrition and Food Science, School of Public Health, Tianjin Medical University, 22 Qixiangtai Road, Heping District, 300070 Tianjin, China. E-mail address: nkj0809@gmail.com (K. Niu).

satellite cells form myoblasts, fuse together and generate new fibers (Clemmons, 2009). The age-related functional disability and decrease in the number of satellite cells contribute to the development of sarcopenia (Welle, 2002). Thus, maintaining the functions of satellite cells and their numbers might reduce sarcopenia and, furthermore, might improve the regenerating capacity of the skeletal muscles in aged people.

Chronic low-grade inflammation plays a central role in the pathogenesis of age-related sarcopenia (Beyer et al., 2012). With aging, the levels of serum pro-inflammatory mediators such as tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin 6 (IL-6) increase, and are inversely related to muscle mass, muscle strength, and disability in aged people (Cohen et al., 1997; Ferrucci et al., 1999; Greiwe et al., 2001; Visser et al., 2002). TNF- α decreases the expression levels of MyoD messenger RNA, a well-established skeletal muscle-specific transcription factor that directly regulates the expression of myogenic proteins and resulting in muscle wasting (Cai et al., 2004; Guttridge et al., 2000). IL-6 induces skeletal muscle atrophy in mice (Haddad et al., 2005; Tsujinaka et al., 1996).