

表1 体温調節に影響を及ぼす薬剤

| |
|----------------------------------|
| 皮膚からの熱放射障害 |
| αアドレナリン作動薬 (末梢血管収縮) |
| アンフェタミン, コカイン, エフェドリン |
| 抗コリン作用薬 (発汗抑制) |
| 抗コリン薬, 抗ヒスタミン薬, 三環系抗うつ薬 |
| 心機能低下 |
| 心拍出量低下 |
| 抗不整脈薬, β遮断薬, Ca拮抗薬 |
| 利尿により循環血液量減少 |
| 利尿薬, アルコール |
| 視床下部機能抑制 |
| 抗精神病薬 |
| フェノチアジン系薬 (クロルプロマジン, レボメプロマジンなど) |
| ブチロフェノン系薬 (ハロペリドール) |
| 非定型抗精神病薬 |

Ⅴ 薬剤との関連

体温調節機構は末梢と視床下部を結ぶ温度感受性ニューロンの刺激による自律神経反応, 体性反応および行動反応によって行われる。したがって中枢レベルによる体温調節機構のみならず末梢での皮膚および皮下組織における血管運動性機能および汗腺による調節機構など, さまざまな神経伝達物質による調節機構が存在する。いずれかのレベルに作用する薬剤はすべて体温調節に影響を与える可能性がある。

高齢者は多くの疾患を抱え, 多数の医療機関に通院し, 多数の薬剤を服薬している可能性があることにいつも注意を払う必要がある。交感神経作動薬のような血管の収縮に関連する薬剤や, 心拍出量に影響を与えるβ遮断薬などは体肉の温度管理に影響を与える可能性がある。そのほか抗コリン薬, 抗ヒスタミン薬, 利尿薬, 下剤, 三環系抗うつ薬なども熱中症発症のリスクになるといわれている。抗精神病薬は視床下部に働き体温調節に影響を与え, 熱中症のリスクになるとの報告が多く存在する。抗精神病薬の抗ドーパミン作用により体温調節のセットポイントが変わることによるとされている^{8,9)}。ま

た, 十分な水分を取れていないにもかかわらず, 利尿薬を継続しているケースは体液量の低下を起こし熱中症のリスクになる(表1)。

Ⅵ 高齢者の熱中症予防

上記のように高齢者は, 熱に対する感受性が悪く, 不快な高温多湿環境に早期に気付かない場合が多い。また高齢者では発汗機能が低下し体温調節も鈍化している。独居であれば室温の上昇を気付く家族がおらず, 高体温で倒れた後も室内であるため発見が遅れる。体内水分量が若年者に比べ減少しているため体温が上昇しやすい。これらいくつもの悪条件が重なって, 日常生活での熱中症は重症化しやすいと考えられる。

特に水分補給は重要であるが, 口渇に気付いたときにはかなり脱水が進行している場合が多いため, 1日の食事以外の水分量をあらかじめ決めておき, 定期的に飲む, 飲ませる手立てを考える必要がある。また高齢者の特徴として食欲不振がある場合には飲水もできないことが多い点に注意すべきである。平常は何とか独居生活が維持できたとしても, 急な環境変化に対応できないため, 家族, または医療・福祉関係者は定期的な訪問などで注意を促す必要がある。

エアコン, 扇風機, 窓の開放は重症化を防ぐ因子となりうるので, 特にその使用を控えがちな高齢者では, たとえば, 室温を視覚的に捉えることができるよう湿度計付きの温度計を居室に設置し, 室温28℃, 湿度60%以下などと明確に設定温度を定めて管理することなどを勧めらるべきであろう。

■ おわりに

高齢者の熱中症の原因は高齢者独特の生理的特徴のみならず, 身体・精神的背景, 社会的背景が混ざり合っていることが理解していただけたと思う。今後この国では独居生活をせざるをえない高齢者, しかも何らかの障害をもちなが

ら独居の生活を余儀なくされる高齢者が増加することが予測されている。熱中症は夏の高温がもたらす災害ではあるが、事前にある程度予測がつけられるものであり、医療・福祉関係者が適切に関わり、充実した社会的整備により未然に防げるものである。その意味で熱中症で倒れる高齢者の数はその社会の高齢者医療・福祉・高齢社会政策のレベルを如実に表す指標ともなりうる。熱中症に関わる問題は、昨今よく話題になる「孤独死」、「高齢者の餓死」、「高齢世帯の貧困」、「社会的孤立」など、この国が直面している高齢者の社会的問題と密接に関連し、医療だけで解決する問題ではない。

..... 文 献

- 1) 国立環境研究所：熱中症患者情報速報平成 22 年度報告書。 <http://www.nies.go.jp/health/HeatStroke/spot/2010/index.html>
- 2) 国立環境研究所：熱中症患者情報速報平成 21 年度報告書。 <http://www.nies.go.jp/health/HeatStroke/spot/2009/index.html>
- 3) 国立環境研究所：熱中症患者情報速報平成 20 年度報告書。 <http://www.nies.go.jp/health/HeatStroke/spot/2008/index.html>
- 4) 厚生労働省：平成 22 年の熱中症による死亡者について。 <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000001g7ag.html>
- 5) Argaud L, Ferry T, Le QH, *et al* : Short- and long-term outcomes of heatstroke following the 2003 heat wave in Lyon, France. *Arch Intern Med* 2007 ; 167 : 2177-2183.
- 6) Foroni M, Salvioli G, Rielli R, *et al* : A retrospective study on heat-related mortality in an elderly population during the 2003 heat wave in Modena, Italy : the Argento Project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007 ; 62 : 647-651
- 7) 岩田充永, 梅垣宏行, 葛谷雅文他：高齢者熱中症の特徴に関する検討。 *日老医誌* 2008 ; 45 : 330-334.
- 8) Martin-Latry K, Goumy MP, Latry P, *et al* : Psychotropic drugs use and risk of heat-related hospitalisation. *Eur Psychiatry* 2007 ; 22 : 335-338.
- 9) Kwok JS, Chan TY : Recurrent heat-related illnesses during antipsychotic treatment. *Ann Pharmacother* 2005 ; 39 : 1940-1942.

医師の立場から(慢性期)*

keywords: 慢性期、栄養アセスメント、高齢者

葛谷雅文 Masahumi KUZUYA

◆名古屋大学大学院医学系研究科(地域在宅医療学・老年科学)

Department of Community Healthcare & Geriatrics, Nagoya University Graduate School of Medicine

急性期を脱した慢性期には慢性期の栄養評価の意義が存在する。その評価ならびにその先にある栄養介入を適切に実施しないと、再び急性期疾患に罹患したり、要介護状態の悪化を招く。そのような慢性期の栄養評価にはその患者背景に沿った、特有の評価項目が含まれており、それらを十分に理解し適切に評価することが重要である。

はじめに

慢性期とは急性期や亜急性期を脱し、病気・身体は比較的安定している状態を指し、近年の病床機能分化に当てはめると療養病床群に入院している、または在宅で療養中である、介護施設に入所している対象者ということになる。もちろん、全てが高齢者であるわけではないが、その絶対数は圧倒的に高齢者が多いため、ここでは高齢者における慢性期状態の栄養アセスメントにつき概説する。

何故慢性期に栄養評価が必要なのか(図)

慢性期とは上で述べたように、急性期、亜急性期から脱した状態を指す。従って、なるべくその健康状態を維持、または改善するような状態に居ることとなる。三つの理由でこの慢性期での栄養評価、さらには栄養療法は重要である。

1. 一般に急性期では多大な代謝性ストレスがかかることが多く、栄養療法が実施はされたとしても、総じて栄養状態は悪化してしまうことが少なくない。近年の病床機能分化のため長らく急性期病院に入

院継続することは困難であり、患者は急性期を脱した時点で速やかに慢性期に転院してくることも多い。急性期病院で栄養回復までの時間的余裕はないのが通常である。特に高齢者ではそれが顕在化しており、慢性期病床に入院してきた多くの高齢者は栄養状態に問題がある。従って慢性期に移行してきた患者の栄養評価を実施し、急性期で悪化した栄養状態を改善することは健康維持にも極めて重要である。

2. 高齢者の場合は、慢性期から容易に急性期に戻ったり、まったく別の疾患に罹患し、急性期に移行することはまれではない。従って疾病予防のためにも栄養状態を良好にしておくことは重要である。その意味で定期的な栄養評価は必須である。

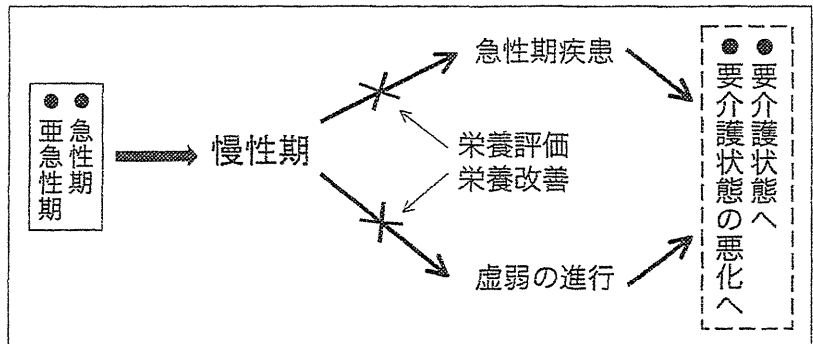


図 慢性期における栄養評価・栄養療法の位置づけ

*The nutritional assessment in the chronic care

3. 慢性期医療の現場の高齢者は既に身体機能障害、日常生活動作(ADL)障害、心理精神機能障害を抱えている、所謂要介護状態の高齢者が存在する。さらには、要介護状態に至らなかったとしても要介護状態に移行しやすい状態の高齢者が多く存在する。このような高齢者は疾病予防という観点だけではなく、虚弱予防、介護予防という観点からも栄養状態を維持させることは大きな意義がある¹⁾。

栄養評価

1. 一般的な栄養評価法

栄養評価法は急性期と特別な相違があるわけではない。しかし、慢性期、特に高齢者の慢性期の栄養評価で注意すべきポイントは存在している。

2. 身体計測

BMIは身体計測指標としてもっとも汎用されているが、要介護者高齢者にこの指標を使用するには多くの問題がある。

- A) 要介護高齢者では極度の亀背や筋肉、関節の拘縮のため身長が測定できないケースがまれではない。要介護者高齢者では立位保持が困難なケースが多く、立位保持ができたとしても、椎体の骨折、さらには関節腔が狭小のため成人時に比較し明らかに身長の短縮が起こる。
- B) ADL障害のため特別な測定機器がなければ在宅での体重測定が困難なケースはまれではない。

このようなBMIでの評価が不可能な高齢者、とくに在宅療養中の要介護高齢者はかなりの割合で存在する。体重の変動は高齢者においても有効な栄養指標である。BMIが測定できなくても定期的な体重測定さえできていれば栄養状態の変動は予測できる。しかし、在宅療養中の高齢者のように体重さえ測れないケースは大いに問題がある。体重に変わりうる栄養指標としての身体計測項目は上腕周囲長、上腕皮下脂肪厚、下腿周囲長などがある。実際これらの値は生命予後などの予測因子となることが報告されているが、なお十分汎用されているとは言えない。

3. 血清アルブミン

血清アルブミン値は身体計測と並んでもっとも汎用されている栄養指標であるが、その解釈には十分注意が必要である。

- A) 半減期が比較的長い。
- B) アルブミン値は臥位(寝た状態)の体制を保つことにより立位、または座位を保っている時よりも低く測定される。
- C) 炎症などの身体的ストレスにより1.0 - 1.5g/dL程度数日の間に急激に低下することがある。
- D) 肝硬変、ネフローゼ症候群、心不全、腎不全などは低アルブミンの原因となりうる。
- E) ADLが低下した多くの高齢者ではたとえ栄養状態がよくても血清アルブミン値が3.5g/dLに満たない例が多い。従ってADL低下をとともう高齢者の低栄養判定を血清アルブミン値のみで行うのは危険である。
- F) アルブミンは現在日本でBCG法、BCP法、BCP改良法で測定されており、測定法により基準値が異なる。BCG法とBCP改良法では平均して0.5g/dL程度BCP改良法で低い値となる。一般的によく使用される血清アルブミンの低栄養のカットオフポイントである3.5g/dLはBCG法によると思われ、測定法にも留意が必要である。

未だに血清アルブミンの値だけを栄養評価基準とし、3.5g/dLに到達しないため、さらに投与カロリーまたはタンパク質量を増やそうとする施設、病院がある。あくまでも身体計測や他のマーカーと合わせて栄養評価をすべきである。ADLの低下した高齢者では必ずしもアルブミンは3.5を超えないことがあることを周知してほしい。

4. 包括的栄養評価法

包括的評価法としてSubjective global assessment (SGA)や高齢者用に開発されたmini-nutritional assessment(MNA[®])がよく使用されている。両者ともassessmentとあるが内容的にはスクリーニング的な要素が強い。これらの評価法は採血する必要がなく、外来ならびに介護保険施設などでも実施可能であり、ほぼ正確に栄養評価ができる。特にMNA[®]は高齢者用に開発された栄養評価法で、高齢者に特有な危険因子などが

含まれている²⁾。近年 MNA[®] 中のスクリーニング部分を使用したショートフォームもよく利用される。

慢性期の高齢者栄養評価に必要な視点

栄養不良のリスクを有する患者および栄養関連障害のリスクを有する患者を判定する方法は、高齢者に特有なものがあるわけではない。しかし、高齢者特有の問題もある。1) 摂食嚥下障害、2) 多剤投与(高齢者では多くの薬剤を服用しているケースが多く薬剤の影響を受けやすい)、3) 高度な日常生活動作(ADL) 障害の存在、4) 認知症、5) うつの問題などは要介護高齢者の栄養管理をする上で重要である。以下に重要な項目を上げた。

1) 摂食嚥下障害: 要介護高齢者では摂食嚥下障害に問題があるケースが多い。このような高齢者は十分な経口摂取ができず、低栄養に用意に陥り、さらには多くの場合頻回に誤嚥性肺炎を起こし、代謝性ストレスが増加し低栄養を促進させる。経口摂取を開始する際、さらには摂取時にむせを経験する高齢者、誤嚥性肺炎を起こした高齢者では必ず嚥下機能評価が必要となる。

2) 薬剤: 高齢者では多くの薬剤が投薬されているケースがまれではない。5種類から6種類以上の薬剤の服薬を polypharmacy(多剤投与) と呼ぶが、これ自体高齢者にとって低栄養(食欲不振) のリスクになり得るし、投薬されている薬剤による食思不振には特に留意する必要がある。

3) ADL: ADL の低下は明らかに高齢者の栄養障害の危険因子の一つである。したがって、高齢者栄養評価時には ADL 障害の有無、要介護状態の有無を把握しておく必要がある。

参考文献

- 1) 葛谷雅文. 老年医学における Sarcopenia & Frailty の重要性. 日老医誌 46 : 279-285, 2009.
- 2) 葛谷雅文. 高齢者における栄養アセスメントの意義. 監修 雨海照祥 編集 葛谷雅文、吉田貞夫、宮澤靖. 高齢者の栄養スクリーニングツール MNA ガイドブック. 医歯薬出版、東京、2011、p14-17.

表 慢性期高齢者特有の栄養アセスメント必須項目

| |
|--|
| 体重測定の有無(過去3カ月) |
| 嚥下機能(ムセの存在、誤嚥性肺炎、窒息の既往の有無) |
| 咀嚼状態 |
| 意識レベル |
| 投薬数、内容 |
| ADL(基本的ならびに手動的) |
| 認知症の有無 |
| うつの有無 |
| 生活環境(介護状態) (主介護者背景、要介護認定の有無、サービス内容) |
| 食事提供状態(介護状態) |
| 食事形態 |
| とろみ製剤使用の有無 |
| 補食の有無 |

4) 認知症: アルツハイマー病などの認知症は病気の進行に従い栄養障害が出現することはよく知られた事実である。早期の栄養介入により栄養障害はある程度予防できるとの報告もあり、認知症を見逃さないことが重要である。

5) うつ: 高齢者ではおどろくほど抑うつ状態が多いことが知られている。原因不明の食思不振、体重減少は「うつ」の存在を疑う必要がある。

その他、慢性期高齢者の医療現場で栄養アセスメントを実施する際、是非考慮していただきたい項目を表にまとめた。

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。

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。

1. 甘草

甘草 (licorice) は、マメ科カンゾウ属の多年草である

*金沢医科大学 高齢医学

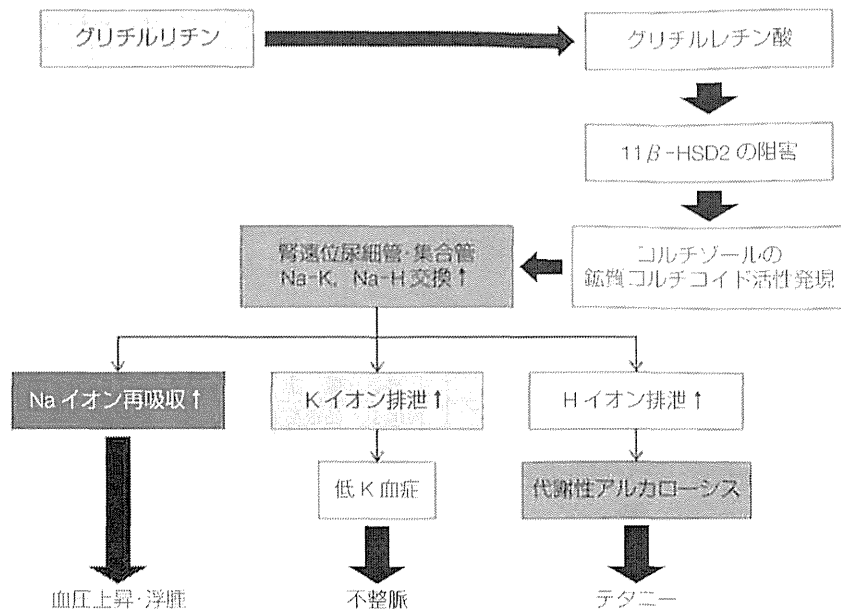


図 1. 偽性アルドステロン症

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、腎臓の遠位尿細管における 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、尿細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 甘麦大棗湯 | 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 人參湯 | 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 芎帰膠艾湯 | 3.0 | 痔出血 |
| # 82 桂枝人參湯 | 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 芎帰膠艾湯は 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, 臨床の場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うる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, 漢方薬以外でも肝庇護薬のグリチロン[®], 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

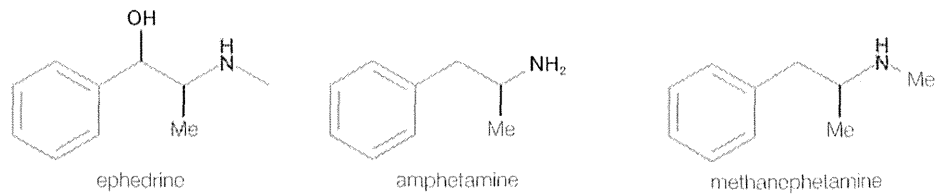


図 2. エフェドリンとその他の構造式
(Chem-Station, 2005⁹⁾より改変引用)

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 (チラーヂン [®] 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, フロタノール [®] 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で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⁹⁾、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的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 (メディカル・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, ポンフェローニの補正の後クラスカル・ワーリ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SBP 140~159 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

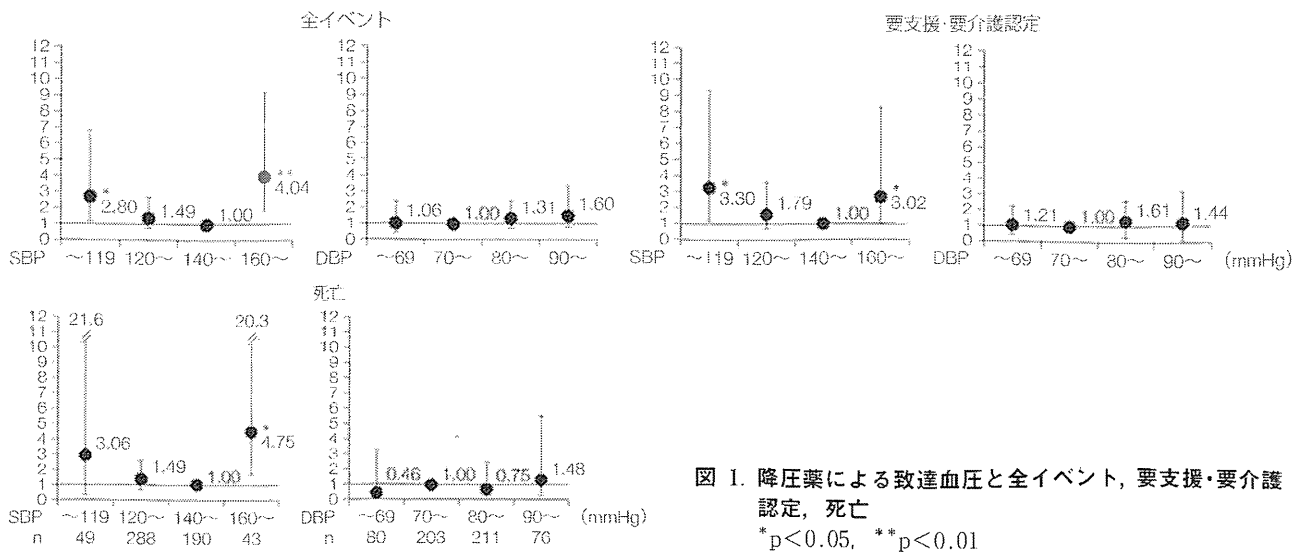


図 1. 降圧薬による致達血圧と全イベント, 要支援・要介護認定, 死亡
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

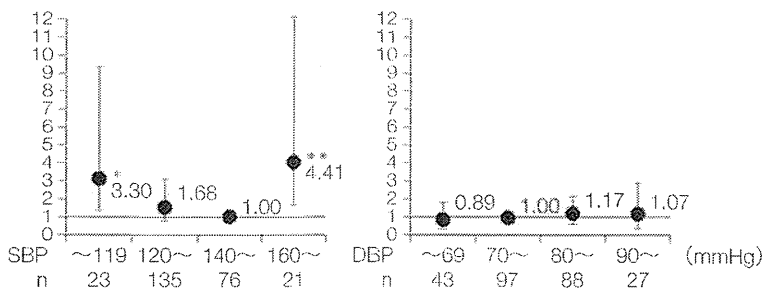


図 2. 75歳以上のサブグループにおける降圧薬による致達血圧と要支援・要介護認定
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

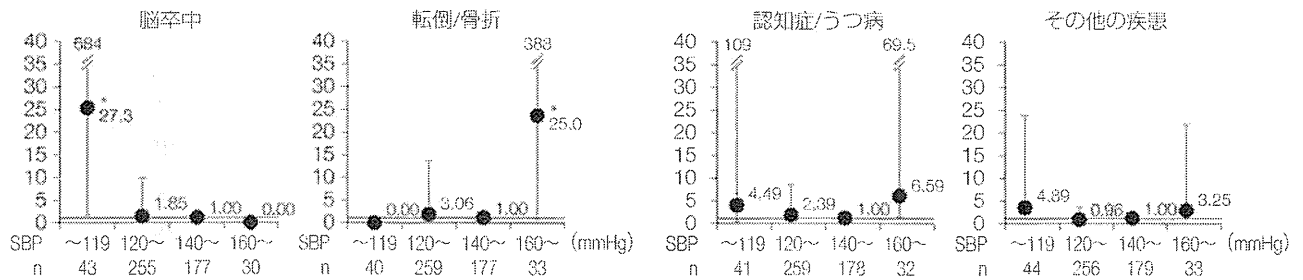


図 3. 各疾患における血圧の影響
* $p < 0.05$

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

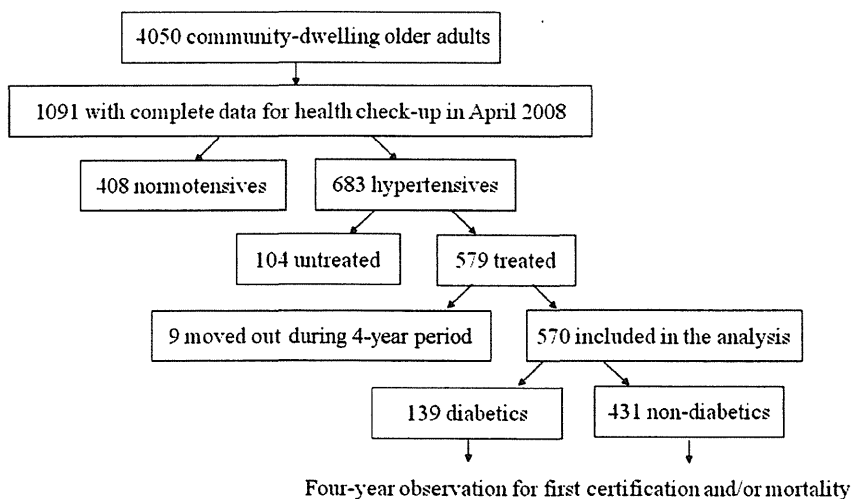


Figure 1 Profile of the longitudinal observational study. Number of participants per group is shown for each status of hypertension.

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, ≥ 160 mmHg) and diastolic BP (DBP: <70, 70–79, 80–89, ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 n = 11 | 120–139 n = 75 | 140–159 [†] n = 44 | ≥160 n = 9 | <120 n = 38 | 120–139 n = 213 | 140–159 [†] n = 146 | ≥160 n = 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, n (%) | 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, n (%) | 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, n (%) | 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, n (%) | 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, n (%) | 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, n (%) | 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, n (%) | 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 n = 31 | 70–79 ^{†#} n = 55 | 80–89 n = 43 | ≥90 n = 10 | <70 n = 49 | 70–79 ^{†#} n = 148 | 80–89 n = 168 | ≥90 n = 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, n (%) | 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, n (%) | 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, n (%) | 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, n (%) | 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, n (%) | 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, n (%) | 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, n (%) | 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.

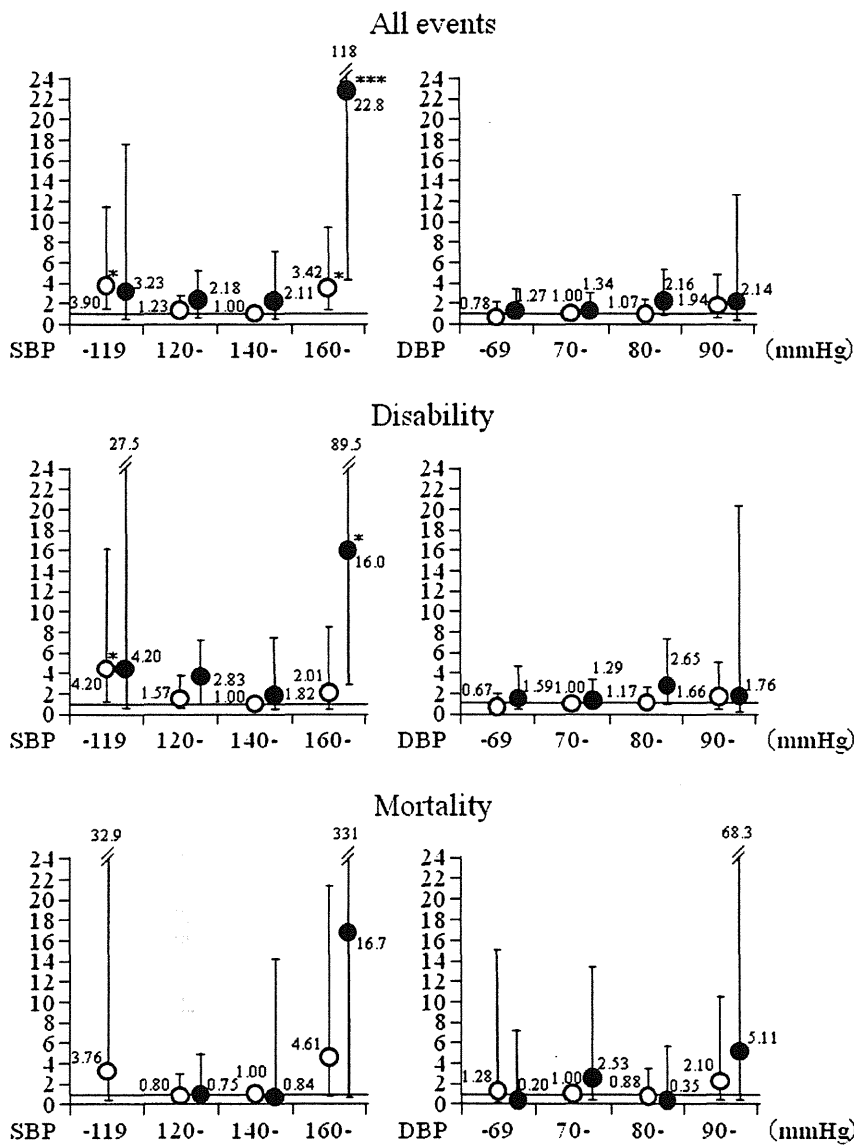


Figure 2 Relationship between baseline blood pressure and hazard ratio for incident disability or mortality in diabetic (closed circles) and non-diabetic (open circles) patients. Data are presented as relative risks and 95% confidence intervals with reference to non-diabetic patients with baseline systolic 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

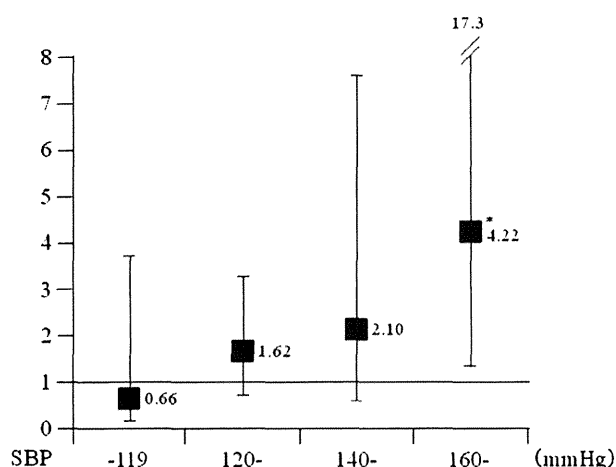


Figure 3 Comparison of risks for incident disability or mortality in diabetic patients compared with non-diabetic patients with same baseline systolic blood pressure (SBP) ranges. Data are presented as adjusted hazard ratios and 95% confidence intervals. * $P < 0.05$.

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 LTCL. 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

- 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.
- American Diabetes Association. Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1989; **12**: 573–579.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Cacciatore F, Testa G, Galizia G, Della-Morte D, Mazzella F, Langellotto A *et al.* Clinical frailty and long-term mortality in elderly subjects with diabetes. *Acta Diabetol* 2013; **50**: 251–260.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.