

一般化大動脈-橈骨動脈圧伝達関数 (GTF) 法による中心血圧推定における人種差補正の効果

Effects of Racial Difference Compensation on Central Blood Pressure Estimation Based on a Generalized Aorto-Radial Pressure Transfer Function (GTF)

○宮下 洋^{1,2}、河野 知記³、星野 史博³、勝田 新一郎⁴、苅尾 七臣²、島田 和幸²

1 自治医科大学健診センター、2 自治医科大学医学部内科学講座循環器内科学部門、

3 福西会病院循環器内科、4 福島県立医科大学医学部細胞統合生理学講座

【背景・目的】 中心大動脈血圧が高血圧における予後予測能において上腕カフ血圧より優れているとの知見が蓄積されてきてはいるが、日常診療ではその直接測定が困難なため末梢脈波からの推定精度が問題となる。一般化圧伝達関数 (Generalized aorto-radial pressure Transfer Function ; GTF) による推定法が標準と見なされているが、欧米人での実測データに基づく標準GTF (S_GTF) をそのまま日本人に適用する場合の人種差バイアスに関しては十分な検討がなされていない。本研究では、これまでの日本版GTF (J_GTF) の検討で得られたS_GTFとの差を人種差と考え、これを補正した日本人仕様GTF (GTFj) による中心推定精度改善効果を検討した。

【方法】 心臓カテーテル患者20名の直接大動脈圧波形 (P_{Ao} : PressureWire®) と橈骨動脈トノメトリ波形 (P_{Ra} : HEM-9000AI®) の同時記録から得たP_{Ao}→P_{Ra}の圧伝達関数を平均し、J_GTFとした。S_GTFは、SphygmoCor®より実測同定した。両GTFの比較 (第11回臨床血圧脈波研究会で発表) に基づき、S_GTFの周波数re-scalingにより日本版GTFとの差を最小化するGTFjを決めた。これを用いて、上記20名の心臓カテーテル患者の実測P_{Ao}とP_{Ra}の同時記録データで、中心血圧cSBP/cDBPおよびP_{Ao}波形推定精度をS_GTFと比較した。

【結果】 周波数scale factor=×1.2で両GTFの差が最小化され、GTFjを決めることができた。GTFjは、S_GTFよりcSBP (直接法との誤差 : -2.2±3.5 vs. -5.5±4.0 mmHg, p<0.001) およびcDBP (2.3±0.8 vs. 2.8±0.9 mmHg, p<0.001) の推定誤差を有意に縮小したが、P_{Ao}波形全体の推定精度改善 (誤差のRMS : 3.2±1.4 vs. 3.6±1.8 mmHg, p<0.05) はわずかで、実測-推定波形間の相関係数 (r : 0.984±0.015 vs. 0.987±0.011) に有意差はなかった。

【結論】 GTFの人種差補正は、日本人における中心血圧値推定の精度改善が期待できるが、大動脈圧波形の推定精度改善は困難であり、個別化推定の必要性が示唆される。

一般住民における頸動脈内中膜肥厚と動脈硬化危険因子との関連

Association of Carotid Arterial Intima-Media Thickness and Novel Atherosclerosis Risk Factors in a Japanese Community

○平田 千秋、井戸上 綾香、宮井 信行、内海 みよ子、服部 園美、水主 千鶴子、上松 右二、志波 充、武用 百子、有田 幹雄
和歌山県立医科大学大学院保健看護学研究科

【目的】頸動脈内中膜肥厚(IMT)は、脳血管障害や動脈硬化の早期変化を反映する有用な指標とされている。本研究では、中高年の一般住民を対象に、IMTの測定を実施し、年齢、性、高血圧、脂質異常、耐糖能異常に加え、中心血圧や高感度CRPなどの各種の動脈硬化危険因子との関連について検討を行った。

【対象と方法】対象は、W県下某地域における特定健診の受診者のうち、頸動脈エコー検査を希望した979名(男性471名 58.8±10.1歳、女性508名 58.5±9.7歳)である。IMTは超音波診断装置(パナソニック製GM-72P 00A)を使用し、総頸動脈におけるmean-IMTを自動計測した。血圧測定は、安静座位にて自動血圧計を用いて測定した。

血液生化学検査を行うとともに、血圧脈波検査装置(オムロンヘルスケア製HEM-9000AI)を用いて、橈骨動脈圧脈波を測定し、収縮後期血圧(SBP2)を測定した。

【結果】IMTは加齢に従って高値となる変化を示し、年齢を有意に相関した($r=0.399$, $p<0.001$)。また、男女を比較するといずれの年代においても男性の方が高値を示し、有意な差が認められたが(0.64 ± 0.14 vs 0.60 ± 0.13 , $p<0.001$)、加齢とともに男女差が小さくなる傾向にあった。対象者を正常血圧、正常高値血圧、高血圧の3群に分類して比較すると、どの年代においても概ね正常血圧<正常高値血圧<高血圧の順にIMTが高値となった。また高血圧、脂質異常、耐糖能異常、高尿酸血症、喫煙を危険因子とし、個人内での集積数を求めて比較すると、男女ともに集積数が多くなるにつれて、連続的にIMTが上昇した。さらに、IMTを従属変数として、ステップワイズ法による重回帰分析を行った結果、年齢($\beta = 0.328$, $p<0.001$)、高感度CRP($\beta = 0.141$, $p<0.001$)、性別(1=男, 2=女: $\beta = -0.122$)、SBP2($\beta = 0.113$, $p<0.001$)、LDLコレステロール($\beta = 0.070$, $p=0.005$)が有意な変数としてモデルに採択された。

【結論】中高年の一般住民を対象として、IMTとの各種の動脈硬化危険因子との関連を検討した結果、IMTには従来より指摘されている加齢や、男性、脂質代謝、高感度CRP炎症性変化が関与するとともに、中心血圧がその肥厚に関与することが示唆された。

一般住民における微量アルブミン尿とリスクファクター：亶理町研究

Risk Factors for Microalbuminuria in the General Population: The Watari Study

○金野 敏¹、大島 瑞保¹、池田 多聞²、伊藤 貞嘉³、吉原 由美子⁴、鈴木 恵子⁴、三浦 幸雄⁴、宗像 正徳^{1,4}

1 東北労災病院高血圧内科、2 秋田労災病院消化器科、

3 東北大学大学院医学系研究科腎・高血圧・内分泌科、4 東北労災病院勤労者予防医療センター

【目的】微量アルブミン尿は有疾患者のみならず一般住民においても心血管イベントのリスク因子となることが知られているが、どのような因子が一般住民における微量アルブミン尿のリスクとなるのかについては十分に解明されていない。本研究では2年間にわたって一般住民を追跡調査した結果から、心血管リスク因子と微量アルブミン尿保有および新規発症との関連について検討した。

【対象と方法】平成20年度から2年連続で特定健診を受診した宮城県亶理町の一般住民2,175名を対象として、身長、体重、腹囲、血圧、血液生化学、早朝随時尿による尿アルブミン定量を実施した。多重ロジスティック回帰分析によりベースラインでの測定値と微量アルブミン尿の保有および1年後の新規発症との関連について検討した。

【結果】微量アルブミン尿の保有群および新規発症群はそれぞれ非保有群、非発症群と比較して高齢であり、BMI、血圧、中性脂肪、空腹時血糖などが高値であった。さらに高血圧治療ガイドラインに従って初年度血圧を分類し、至適血圧をレファレンスとして正常血圧、正常高値血圧、I度、II度以上の血圧レベルにおける微量アルブミン尿保有および新規発症の多変量調整オッズ比を求めたところ、収縮期血圧では正常高値以上で微量アルブミン尿保有のリスクが有意に上昇し、また拡張期血圧でも正常高値以上で微量アルブミン尿保有および新規発症リスクの有意な上昇が認められた。

【結論】一般住民において、正常高値血圧は微量アルブミン尿保有および新規発症のリスクとなることが示された。

健診当日の服薬と血圧コントロール

Control of Blood Pressure as Measured at Multiphasic Health Screening

○高橋 敦彦¹、浅井 貴絵²、久代 登志男¹

¹ 日本大学医学部総合健診センター、² 駿河台日本大学病院循環器科

【目的】 健診時に降圧薬を服用しない受診者が多い。健診時の服薬状況と血圧値に関する知見は少ない。健診当日の服薬状況と血圧値の実態を調べる。

【対象と方法】 2008年4月～2009年3月に健診を受診した10,022例（女性38%）、年齢 46.8 ± 12.5 歳を対象とした。健診時の服薬は、かかりつけ医の指示に従い、服薬は来所2時間前までにコップ1杯程度の水で服用させた。高血圧の薬物療法の有無、当日の服薬状況は自己記入式問診票と問診とにより確認した。治療前の血圧値、外来および家庭血圧値、降圧薬の種類は確認しなかった。血圧は自動血圧計を用い、安静座位、1～2分の間隔をおいて複数回測定し、安定した値（測定値の差が5mmHg未満を目安）を示した2回の平均値を血圧値とした。NN群（薬物療法(-)、当日内服(-)）、HN群（薬物療法(+)、当日内服(-)）、HA群（薬物療法(+)、当日内服(+))とし、男女、年齢（65歳）で分け、各群の血圧値を検討した。

【結果】 降圧治療を受けている高血圧例のうち、健診当日降圧薬を服用していたのは25.9%であった。男性の収縮期血圧（SBP）は、NN群（ $n=5,256$ ）が（ 122.2 ± 17.0 mmHg）であり、HN群（ $n=708$ ）（ 134.5 ± 15.7 mmHg）のSBPはHA群（ $n=248$ ）（ 130.3 ± 16.8 mmHg）よりも高く（ $p=0.0023$ ）、拡張期血圧（DBP）は、NN群が（ 75.9 ± 12.3 mmHg）であり、HN群（ 82.6 ± 10.9 mmHg）のDBPはHA群（ 80.1 ± 10.9 mmHg）よりも高かった（ $p=0.0023$ ）。また、女性のSBPは、NN群（ $n=3,590$ ）が（ 109.9 ± 17.1 mmHg）であり、HN群（ $n=156$ ）（ 137.4 ± 20.2 mmHg）とHA群（ $n=64$ ）（ 135.1 ± 20.5 mmHg）の間に差はなく（ $p=0.45$ ）、DBPは、NN群が（ 67.8 ± 11.7 mmHg）であり、HN群（ 82.7 ± 12.7 mmHg）とHA群（ 81.4 ± 12.5 mmHg）の間に差はみられなかった（ $p=0.49$ ）。

SBP130以上またはDBP85mmHg以上は、若年者・中年者HA群59.0%、若年者・中年者HN群66.8%、SBP140以上またはDBP90mmHg以上は、高齢者HA群33.3%、高齢者HN群39.9%であり、SBPが100mmHg未満だったのは、若年者・中年者HA群3.1%、若年者・中年者HN群0.6%、高齢者HA群5.0%、高齢者HN群0.6%であった。降圧薬を服用していても上部消化管造影検査や腹部超音波検査の施行に支障はなかった。

【結論】 降圧薬服用の有無にかかわらず、降圧目標値を達成している若年者・中年者の割合は少なかった。

糖尿病／前糖尿病患者における積極的降圧療法は臓器・血管障害指標を改善させる

Aggressive Blood Pressure Lowering Improves the Measures of Target Organ Damage in Patients with Diabetes/Prediabetes

○江口 和男、今泉 悠希、横田 啓、菊尾 七臣
自治医科大学医学部内科学講座循環器内科学部門

【背景】 糖尿病／前糖尿病患者において、積極的な降圧療法が有用かどうかはよくわかっていない。

【目的】 糖尿病／前糖尿病患者で積極的な血圧降下療法により、血管や臓器障害の指標が改善するかどうかについて検討した。

【方法】 対象は自治医科大学循環器内科およびその関連病院に通院中の糖尿病または前糖尿病を合併し、降圧薬を0-2剤服用下で家庭血圧135/85mmHg以上であった高血圧患者60名。研究期間は6か月とし、月1回外来フォローした。血圧目標は日本高血圧学会ガイドラインに基づき家庭血圧125/75mmHgとし、アンジオテンシン受容体拮抗薬イルベサルタン、カルシウム拮抗薬アムロジピン、利尿薬インダパミドを用いてタイトレーションした。治療効果の評価は外来、家庭血圧、24時間血圧に加えて血流依存性血管拡張反応 (FMD)、橈骨動脈のaugmentation index (AI)、尿中微量アルブミン (UACR) 測定にて行った。

【結果】 治療前に比較して治療後で外来血圧 (147 ± 18 vs. 125 ± 15 mmHg)、家庭早朝血圧 (145 ± 17 vs. 128 ± 11 mmHg)、家庭就寝前血圧 (133 ± 17 vs. 119 ± 10 mmHg)、24時間血圧 (138 ± 13 vs. 125 ± 11 mmHg) ともに有意に低下した (いずれも $P < 0.001$)。また、FMDは増加し (5.3 ± 2.1 vs. 5.9 ± 1.6 %, $P < 0.001$)、心拍数75で補正したAI (87 ± 11 vs. 80 ± 13 , $P < 0.001$) およびlog UACR (1.54 ± 0.69 vs. 1.44 ± 0.64 , $P = 0.03$) は低下した。PWV、尿中微量アルブミンの変化度はいずれの血圧指標の変化度にも有意に相関していたが、FMDの変化度は家庭血圧の変化度とのみ有意な相関がみられた ($r = -0.32$, $P = 0.015$)。AIの変化度はPWVの変化度とのみ相関がみられた。

【結論】 糖尿病／前糖尿病患者において家庭血圧125/75mmHgをターゲットとした積極的降圧療法が有用であることが示された。

アンジオテンシンⅡ受容体ブロッカー投与中の降圧不良高血圧患者に対する高用量テルミサルタン/ヒドロクロロチアジド配合錠の有用性と安全性の検討

Efficacy and Safety of Single-Pill Fixed Dose Combination of High-Dose of Telmisartan/Hydrochlorothiazide in Uncontrolled Hypertensive Patients

○志賀 悠平^{1,4}、三浦 伸一郎¹、則松 賢次¹、永田 済^{1,5}、清水 知彦^{1,5}、有村 忠聡^{1,5}、森井 誠士^{1,5}、桑野 孝志¹、光武 良晃¹、井上 朝生²、藤澤 和明³、城谷 徹郎⁴、松永 英裕⁵、上原 吉就¹、朔 啓二郎¹

1 福岡大学医学部心臓・血管内科学、2 井上病院、3 藤沢内科、4 城谷病院、5 松永病院

【目的】アンジオテンシンⅡ(AII)タイプ1(AT1)受容体ブロッカー(ARB)には、併用療法としてCa拮抗薬と利尿薬の追加が推奨されている。特に利尿薬との併用は、両薬剤の薬理学的特徴から有害事象を抑制し、安価で強力な降圧効果が得られることから支持されている。しかし、日本人において各種配合錠の降圧効果や有害事象の有無を比較検討した報告は少ない。今回、高用量ARBや中心用量ARB/ヒドロクロロチアジド(HCTZ)配合錠を投与中にも関わらず、降圧目標値未到達の本態性高血圧症患者を対象とし、承認中で最も降圧効果が強力と考えられているARB/HCTZ配合錠(ミコンビ®配合錠BP、テルミサルタン80mg + HCTZ12.5mg)へ切り替え、有用性と安全性の検討を行った。

【対象と方法】現在、高用量ARBまたは中心用量ARB/HCTZ配合錠(プレミメント®配合錠、ロサルタンカリウム50mg + HCTZ12.5mg)を投与中であるが、降圧目標値未達成の本態性高血圧患者44人を対象とした。ミコンビ®配合錠BPへ変更し、12週間の投与を行い、その間、血圧や心拍数の測定、生化学検査を実施した。

【結果】切り替え12週間後には、収縮期・拡張期血圧ともに有意な降圧効果が得られ(143/78mmHgより127/70mmHg)、心拍数に変化はなかった。高用量ARBまたは、プレミメント®配合錠からの切り換え群、両群とも同様に有意な降圧効果を示していた。また、慢性腎臓病やメタボリックシンドロームの有無に関わらず良好な降圧効果を認めたが、血清尿酸値は、12週間後に有意に上昇していた。しかし、eGFR60 mL/min/1.73m²未満の群では、有意な尿酸値の上昇はなく、eGFR 60 mL/min/1.73m²以上の群では有意に上昇していたが、高尿酸血症・痛風治療ガイドライン目標値の6.0 mg/dL以下(12週後、平均5.6 mg/dL)であった。

【結語】ミコンビ®配合錠BPへの切り替えにより非常に良好な降圧効果が得られた。臓器保護を考慮した場合、降圧が第一であり、ミコンビ®配合錠BPの適応者は多いと考えられるが、eGFRや尿酸値を考慮した切り替え適応者の選択も必要である。

2型糖尿病患者において家庭血圧の変動と顕性腎症には関連がある

The Coefficient Variation of Home Blood Pressure is a Novel Factor Associated with Macroalbuminuria in Type 2 Diabetes Mellitus

○牛込 恵美、福井 道明、坂部 和美、千丸 貴史、中西 尚子、峠岡 祐典、岡田 博史、
稲田 しのぶ、岩瀬 広哉、小林 香苗、門野 真由子、浅野 麻衣、山崎 真裕、長谷川 剛二、
中村 直登
京都府立医科大学大学院医学研究科内分泌代謝内科学

【背景と目的】 家庭血圧と標的臓器障害には強い関連がある。また、血圧の変動と標的臓器障害との関連も指摘されている。我々は、日本人2型糖尿病患者において、家庭血圧における血圧変動と糖尿病性腎症との関係について検討することとした。

【対象と方法】 糖尿病外来通院中の2型糖尿病患者858名を顕性腎症の有無で分類、それぞれの家庭血圧の変動係数を比較。また、家庭血圧の変動とlog尿中アルブミン排泄量との関係を検討（線形回帰分析）。さらに家庭血圧の変動と顕性腎症との関係を検討した（ロジスティック解析）。

【結果】 早朝の収縮期血圧の変動係数は顕性腎症群においてそうでない群に比し有意に高値であった（ $8.08 \pm 3.35\%$ vs. $7.19 \pm 2.25\%$, $p < 0.05$ ）。早朝の収縮期血圧の変動係数はlog尿中アルブミン排泄量に対する独立した予測因子であった。早朝の収縮期血圧の変動係数の顕性腎症に対するオッズ比は1.35であった（ $p < 0.05$ ）。

【結論】 日本人2型糖尿病患者において、家庭血圧の変動は顕性腎症と関連がある。

地方小規模病院に通院中の高血圧患者における家庭血圧測定の実態と血圧管理状況

A Current Status of Home Blood Pressure Measurement in Hypertensive Outpatients Treated in a Local Municipal Hospital

○今泉 悠希^{1,3}、土橋 卓也²、菊尾 七臣³

1 福岡県宗像市国保直営大島診療所、2 国立病院機構九州医療センター高血圧内科、

3 自治医科大学医学部内科学講座循環器内科学部門

【目的】高血圧診療において家庭血圧の測定は白衣現象や仮面高血圧の検出に重要であるが、家庭血圧計の普及や家庭血圧の測定に関する意識の地域差は明らかでない。そこで本研究では、地方小規模病院を受診した降圧薬を服用中の患者を対象として、アンケートの配布を行い、家庭血圧の測定状況と血圧管理状況について検討を行った。

【方法】平成22年5月から平成22年12月に飯塚市立病院内科外来を受診し、降圧薬を服用中で、文書による同意が得られた192名（男性105名、女性87名、年齢71.9±12.0歳）を対象とし、家庭血圧計の保有およびその測定状況について、アンケートにより調査した。また、家庭血圧の測定および記録の有無と、背景因子や血圧管理状況との関係について検討した。

【成績】全対象者の81.3%が家庭血圧計を保有しており、そのうち75.0%（全対象者の60.9%）が家庭血圧を測定していた。また、家庭血圧を測定している患者のうち70.9%（全対象者の43.2%）が週2-3回以上にわたり定期的に家庭血圧を測定し、そのうち59.0%（全対象者の25.5%）は測定値を記録していた。家庭血圧を測定している患者の分析において、測定の時間帯は、朝起床後が84.3%、昼が19.3%、夕方が24.1%、夜就寝前が38.6%、有症状時が12.1%、その他が3.6%であった。一度に繰り返して測定する回数は、1回が31.3%、2回が50.6%、3回が18.1%であった。家庭血圧の記録の有無で比較すると、年齢、性別は有意差を認めず、また診察室血圧も、記録する群で142±23/80±15mmHg、記録をしない群で144±21/83±14mmHgと有意差を認めなかった。しかし、降圧薬数は、記録をする群で平均2.0剤と、記録をしない群の平均1.6剤と比較して有意に高値であった（ $p<0.01$ ）。背景因子と血圧管理状況の分析においては、降圧目標の達成は全対象者の17.2%を占める降圧目標<140/90mmHgの群（65歳以上または脳血管障害の既往あり）では36.4%、全対象者の10.9%を占める降圧目標<130/85mmHgの群（65歳未満）では19.1%、全対象者の71.9%を占める降圧目標<130/80mmHgの群（糖尿病、慢性腎臓病または心筋梗塞の既往あり）では23.2%、全対象者では25.0%のみにとどまり、高血圧ガイドラインで示される降圧目標の達成状況は極めて低い現状が明らかとなった。

【結論】地方小規模病院において、降圧剤内服中の患者における家庭血圧計の保有率は比較的高値であったにもかかわらず、定期的測定の頻度や降圧目標値の達成率も低かった。患者の指導、教育の機会が不十分であることや、高血圧専門医の不在が要因であると考えられた。

家庭血圧計による気温と血圧の関連性の検証

The Effect of Ambient Temperature on Blood Pressure Using Home Blood Pressure Monitoring

○服部 裕之¹、三浦 義治²、井上 千秋²、伊藤 陽子²、高島 実²、小寺 実²、家森 幸男³

1 土浦協同病院総合診療科、2 土浦協同病院神経内科、

3 武庫川女子大学国際健康開発研究所

【目的】 高血圧患者の血圧値は季節による変動があることが知られているが、性別や年齢の違いが血圧値と気温の関係にどのように影響するかを検討したものは少ない。今回、家庭血圧計を用いて性・年齢の因子を考慮した上で、気温と血圧の関連について検討を行った

【対象と方法】 2010年6月～12月の期間当科受診症例のうち、降圧薬の使用なし、もしくはその期間降圧薬の変更のない症例45例を用いて検討を行った。早朝の収縮期血圧値を用い、同日に2回以上早朝血圧が測定されている患者についてはその平均値とした。気象庁のデータより1日の最低気温を用いた。解析においては、血圧の個体間変動を可能な限り排除するため、個体ごとの期間中の血圧値の平均値と個々のデータの差を算出した上で個体内の血圧の変動量に変換し回帰分析に用いた。全例および性、年齢(65歳以上/未満)区分ごとに気温と血圧値の相関係数及び回帰直線の推定を行った。併せて性・年齢により気温の違いによる血圧の変動を調べるため、重回帰モデルを用い、血圧変動に対する気温と性および年齢との交互作用の検討を行った。

【結果】 解析に用いた45例の背景は男性24例、女性21例、また年齢区分では65歳未満25例、65歳以上20例であった。解析対象症例(45例)における気温と血圧の相関係数は $r=-0.22$ ($P<0.0001$)であった。男女別の相関係数は、男性 $r=-0.19$ ($P<0.0001$)、女性 $r=-0.26$ ($P<0.0001$)であり、女性において気温と血圧の関連がより強いと思われた。年齢区分別の相関係数は、65歳未満 $r=-0.15$ ($P<0.0001$)、65歳以上 $r=-0.29$ ($P<0.0001$)であり、65歳以上において気温と血圧の関連がより強いと思われた。さらに重回帰モデルにて気温の変化と性、および年齢区分との交互作用を検討した結果、血圧に対する性と気温の交互作用 ($P=0.0008$)、年齢区分と気温の交互作用 ($P<0.0001$)ともに有意であった。

【結論】 気温と血圧の関連に性別を考慮すると、気温の変化に対する血圧の変化は女性がより大きく、また年齢区分を考慮した場合、気温の変化に対する血圧の変化は65歳以上の高齢者がより大きかった。これらの結果より、年間の気温の変動に対してより安定した降圧治療を行う上では、年齢のみならず性別についても一定の考慮をすることが有用であると考えられた。

血圧計を含めた健康指標の自己モニタリングシステム(i-手帳)の 医学的有効性と操作性：一般成人と高齢者を対象とした研究

Health and System Literacy of Telemedicine Program for Self-Monitoring Vital Sensors
(i-TECHO) in Home-Care Settings of Adults and Elderly

○本間 聡起¹、竜崎 崇和²、中元 秀友³、曾根 正好⁴、中島 貞男⁵

1 慶應義塾大学医学部先端医療・環境情報科学講座、2 川崎市立井田病院内科、
3 埼玉医科大学総合診療内科、4 曾根クリニック、5 中島医院

【目的】高血圧症、糖尿病、肥満などの予防や治療には、患者の生活習慣改善への動機付けを行い、それを維持することが重要である。これらの患者に対して、歩数計、自動血圧計、体重体組成計による日常的な自己測定と、そのデータを各家庭から専用送信器を経て携帯電話網によりサーバへ伝送するシステム(i-手帳)を適用することにより、患者が自身の健康指標の推移を振り返ることが可能で、生活習慣改善の実効性を高める効果が期待される。今回、広範な年齢層を対象としたi-手帳の実用実験から、その健康指標の改善効果と、高齢者も含めたシステムの操作性を検討した。

【対象と方法】対象は、高血圧症、糖尿病、肥満などの生活習慣病患者で、a) 東京都内の複数の診療所に通院する一般成人102名(男性84名、女性18名、平均年齢51.5歳)、b) 東京都内と福島県内の2つのケアハウス利用者が日常生活が自立している計15名の高齢者(男性6名、女性9名、平均年齢81.6歳)の2種類の実用実験を検討対象とした。各対象者の試験期間は3-6か月で、歩数計は覚醒時に常時携帯、体重測定は1日朝1回、血圧測定は朝食前と就寝時の1日2回を依頼した。各測定器にメモリされたデータのサーバへの送信は、1週間-10日くらいの間隔で行うこととした。各対象例に対して、約1か月ごとにモニタデータをグラフ上に表現したレポートを東京都のケアハウス例以外は郵送で配布した。対象患者a)の成人例では、高血圧患者68%、脂質異常症患者42%、糖尿病12%、半数が肥満者で、b)の高齢者研究では、15名中13名が高血圧患者、3名が糖尿病であった。

【結果】成人患者を対象とした実験a)では、9例の脱落例を除いて、測定開始直後1か月から3か月目の期間で、1日平均歩数は増加、体重、体脂肪率、朝・就寝前ともに収縮期・拡張期血圧の両者が減少し、いずれの健康指標ともに有意に改善した(P=0.018以下)。中でも試験開始時のアンケート結果で運動習慣の少ない群ほど、就寝前の収縮期・拡張期血圧、脈拍数ともに減少する傾向が見られた。毎日の測定依頼回数に対して実際に対象者が測定した回数を測定率とすると、3か月間で体重測定率76%、朝食前血圧測定率が72%、歩数計装着率(1時間当たり歩数が「0」ではない時間が、1日10時間以上ある場合を有効日とした)は66%なのに対して、就寝前の血圧測定率は55%と少なかった。これらの測定率は、試験開始1-2か月目に比べて3か月目に有意に減少した。一方、血圧測定率は、年齢が高くなるほど増加する相関を示し、特に就寝前血圧測定率でその傾向は

顕著であった(P=0.028)。また、高血圧患者では、非高血圧患者と比較して就寝前血圧測定率、歩数計装着率、体重測定率がいずれも低い傾向を示した(P=0.005-0.08)。機器操作性については、a)の成人例で体重計の操作性に低い評価をつけた人の年齢が高い傾向で、b)の高齢者対象研究でも、歩数計装着や血圧測定に比べて体重測定に困難感を覚える人の割合が大きかった。送信操作については、どの段階も他人の協力を得ずにできた高齢者は3割程度にとどまった。

【結論】i-手帳は生活習慣の改善に有効であり、特に当初、運動習慣改善への動機が少ない行動変容ステージの低い群で改善度が大きいことは有意義である。ただし、全般に3か月目以降に測定率が低下するため、この段階で面談などによる何らかの働きかけが必要と思われる。また、特に高血圧患者の一部で測定率が低い可能性も示唆された。全般に高齢者の方が血圧測定率は高くなる傾向だが、体重測定と送信操作全般は、高齢者にとって困難な傾向があった。i-手帳を構成する各モニタリングが、高齢者に多い慢性疾患の管理や身体機能の維持に有効な可能性を考えると、成人期から高齢期に至る広範な対象者に本システムを適用可能とするためには、送信操作を無線などで自動化するなど、システムの改良が望ましいと思われた。

食塩と高血圧 ～遺伝と環境～

Salt and Hypertension -Genetic and Environmental Factors-

藤田 敏郎, MD, PhD

東京大学大学院医学系研究科内科学 教授

私達は食塩感受性高血圧の発症機序を中心に研究し、このタイプの高血圧は遺伝子によって受け継がれた体質的要因よりも環境要因の影響が大きいことを解明し、中でも食塩、肥満やストレスが食塩感受性高血圧のリスクを高めることを実験的に証明しました。

まず、肥満が食塩感受性高血圧を発症させる機序にアルドステロン-鉱質コルチコイド受容体(MR)の異常活性化が関与することを実験的に証明しました。まず、肥満細胞から分泌産生されるアルドステロン分泌刺激因子によりアルドステロンの過剰が生じ、そのため高食塩摂取による高血圧と腎障害および心血管疾患の進行に関与していることを見つけました。更に、鉱質コルチコイド受容体の病的活性化に、細胞内シグナル分子であるRac1の働きが重要であることを世界に先駆けて明らかにしました(*Nature Medicine* 2008)。このRac1-MR系の発見はメタボリックシンドロームを合併する食塩感受性高血圧の病態を明らかにしただけでなく、食塩感受性高血圧の治療にRac1の抑制が重要であることを示し(*J Clin Invest* 2011)、新規Rac1阻害薬の開発とその臨床応用のトランスレーショナルリサーチにつながっています。

更に最近、肥満者や食塩感受性高血圧患者では食塩摂取時に交感神経系の不適切な緊張が生じ、交感神経活動が亢進することで、Na排泄が低下することが想定されていました。しかし、腎臓における交感神経活動の亢進がNa排泄の低下による高血圧を発症させるという機序の詳細は明らかではありませんでした。私達は、交感神経活動の亢進によって活性化される β_2 アドレナリン作動性受容体による刺激が、ヒストンのアセチル化を引き起こし、食塩排泄に関わる遺伝子(WNK4遺伝子)の発現を抑制することを発見しました。これは、食塩過剰摂取による高血圧発症の新たな分子機構や、食塩や肥満などの環境因子が食塩排泄性遺伝子の転写活性を変えるという“エピジェネティクス”の関与を解明する画期的な知見です(*Nature Medicine* 2011)。本研究結果は高血圧発症進展過程に“エピジェネティクス”が関与することを初めて明らかにしただけでなく、食塩感受性高血圧に対する新たな創薬ターゲット(ヒストン修飾薬)の発見にもつながっています。

以上、新しく発見した食塩感受性高血圧の発症機序における2経路を臨床に結び付けるため、現在は病態に応じた治療法の開発を目指しています。

What are the Optimal Blood Pressure Goals in Hypertension? Update 2011

William C. Cushman, MD, FAHA, FACP, FASH

Professor, Preventive Medicine, Medicine, and Physiology, University of Tennessee College of Medicine Chief, Preventive Medicine Section, Veterans Affairs Medical Center, Memphis, Tennessee

I was privileged to be a member of the Executive Committee for JNC 7 (2003) and am on the current NHLBI panel for JNC 8.^{1,2} The guideline development process, however, is very different between the two: as was usual in prior guidelines, JNC 7 was based on interpretation of the evidence by a committee of hypertension experts, but some of the recommendations were based on “expert opinion” not necessarily supported/informed by high grade randomized controlled trial evidence.³ In marked contrast, JNC 8 is part of an integrated update of clinical recommendations from three panels, hypertension (JNC 8), cholesterol (ATP 4), and obesity (Obesity Report), but depending on an extensive systematic evidence review process using careful grading of the evidence developed and then grading the strength of any recommendations, clearly differentiating, e.g., recommendations based on consistent robust benefits demonstrated in multiple randomized controlled trials (A, strong recommendation) versus those based on expert opinion (E). All of the panels are using similar approaches. There are also working groups on lifestyle, risk assessment, and dissemination that will inform and feed into all three panels. The initial JNC 8 Report will not attempt to be as comprehensive as prior JNC Reports, but will be continually updated as new questions are considered or new evidence becomes available. Initial questions being considered relate to areas such as blood pressure (BP) thresholds for initiating treatment, BP treatment goals, and whether some antihypertensive drug classes should be preferred initially in treatment.

What follows is my own perspective on BP treatment goals, based on research I have been or am currently involved with, and my prior opinions, and not to be interpreted as reflecting on what JNC 8 will address or recommend. Although observational studies suggest the lower the BP the lower the risk for CVD,⁴ lowering BP with medications may or may not reduce risk to the levels observed in lifelong low-BP populations. There are several reasons not to recommend in guidelines lowering BP to levels below what has been proven to be beneficial in randomized controlled trials: 1) it identifies a much larger proportion of the US population as having “hypertension” and presumably needing drug therapy – for example, recommending <120/80 mm Hg rather than <140/90 mm Hg would double the “hypertensive” population needing drug treatment; 2) millions previously classified as “hypertensive” would require more drugs, visits, and monitoring to achieve lower BP goals; 3) treating to lower BP levels may be harmful (J-curve?); and 4) if treating to lower goals is neither significantly harmful nor beneficial, resources would be wasted and patient adherence may suffer.

The primary evidence for diastolic BP (DBP) goals comes from trials beginning in the 1960s with

the Veterans Administration Cooperative Study lead by Edward Freis: treatment of patients with DBP 90–129 mm Hg with hydrochlorothiazide, reserpine, and hydralazine to a DBP treatment goal of <90 mm Hg markedly reduced CVD events.^{5,6} This was followed by several other trials that also showed reduction in CVD events or mortality using a DBP goal of 90 mm Hg.⁷ The primary results of the Hypertension Optimal Treatment Trial showed no net benefit nor harm in a large hypertensive population from DBP goals of ≤ 80 or ≤ 85 mm Hg, compared with ≤ 90 mm Hg.⁸ Therefore, a reasonable DBP goal in hypertension is <90 mm Hg.

SHEP, Syst-Eur, Syst-China, and HYVET essentially all had systolic (SBP) goals of <150 mm Hg and all demonstrated CVD or mortality benefits.^{9,10,11,12} Two trials, JATOS and VALISH, were not able to definitively demonstrate that a SBP goal <140 mm Hg reduces events compared with a higher goal, although they likely did not have enough power to prove that <140 mm Hg is not superior to a higher goal.^{13,14} Therefore, the best evidence supports a SBP goal <150 mm Hg. However, indirect evidence to support a SBP goal comes from the mean achieved SBP levels (usually in the 130–140 mm Hg range) in the treatment groups of the DBP goal hypertension trials.

In chronic kidney disease (CKD), three trials, MDRD, AASK, and REIN-2, did not show benefit on major renal outcomes for BP goals $\sim 125\text{--}130/75\text{--}80$ mm Hg compared with BP goals $\leq 140/90$ mm Hg.¹⁵ In diabetes, the ACCORD BP trial compared a SBP goal <120 mm Hg with <140 mm Hg in a randomized controlled trial looking at major CVD outcomes in 4,733 diabetics: although demonstrating a significant reduction in stroke, stroke was uncommon and only one of 8 secondary CVD outcomes; the primary combined CVD outcome (CVD death, nonfatal MI, or nonfatal stroke) was not significantly reduced.¹⁶ Due to lower event rates than expected, ACCORD could be viewed as underpowered, but the risk reduction (12%) was far less than the expected risk reduction (20%), despite maintaining >14 mm Hg difference in SBP throughout most of the trial period. ADVANCE BP Trial was not a goal study (indapamide plus perindopril were compared with placebo, both added to existing therapy), but the 14% reduction in mortality is impressive and mean SBP in the treatment group is consistent with achieving >50% control rates for a SBP goal of <140–145 mm Hg.¹⁷ The older trials are consistent with goals of <150/80–85 mm Hg in Diabetes.¹⁸

The recently initiated NIH-sponsored SPRINT is comparing SBP goals of <120 mm Hg vs <140 mm Hg in 9,250 hypertensive patients, >4,000 of whom will have CKD and many of whom will be ≥ 75 years of age.¹⁹ Although excluding patients with known diabetes or prior stroke (other trial are testing lower goals in high-risk diabetics and patients with prior stroke), SPRINT should address whether treating to a lower SBP goal in a broad spectrum of high risk hypertensive patients will prevent major CVD events.

In summary, randomized clinical trials support BP goals of 140–150/90 mm Hg for most hypertensive patients. The priority in patients >60 years of age should be to treat to a SBP goal <150 mm Hg, and for those <65–70 years of age to a DBP goal <90 mm Hg. For younger patients and those with CKD, a BP goal of <140/90 mm Hg seems reasonable, and for those with diabetes a goal of <140/80 mm Hg.

References

1. Chobanian AV, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA*. 2003; 289: 2560–71.
2. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/jnc8/index.htm>
3. Tricoci P, Allen JM, Kramer JM, Califf RM, Smith SC Jr. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA*. 2009; 301: 831–41.
4. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360: 1903–13.
5. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension: results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA*. 1967; 202: 116–122.
6. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment, II: results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA*. 1970; 213: 1143–1152.
7. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990; 335: 827–39.
8. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet*. 1998; 351: 1755–1762.
9. SHEP Collaborative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Am Med Assoc*. 1991; 265: 3255–3264.
10. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al., for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet*. 1997; 350: 757–764.
11. Liu L, Wang JL, Gong L, Liu G, Staessen JA, for the Syst-China Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens*. 1998; 16: 1823–1829.
12. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrescu D, et al., for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1887–1898.
13. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res*. 2008; 31: 2115–27.
14. Oghara T, Saruta T, Rakugi H, Matsuoka H, Shimamoto K, Shimada K, Imai Y, Kikuchi K, Ito S, Eto T, Kimura G, Imaizumi T, Takishita S, Ueshima H; Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study Group. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension*. 2010; 56: 196–202.
15. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med*. 2011 Apr 19;154(8):541–8.
16. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1575–85.
17. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 370: 829–40.
18. Cushman WC, Grimm RH, Cutler JA, Evans GW, Capes S, Corson MA, Sadler LS, Alderman MH, Peterson K, Bertoni A, Basile JN, for the ACCORD Study Group. Rationale and design for the blood pressure intervention of the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol*. 2007; 99[suppl]: 44i–55i.
19. <https://sprinttrial.org/public/dspHome.cfm>.