SL1 Prediction of Cardiovascular Disease in 2009

Peter W. F. Wilson
Emory University, Atlanta, GA, USA

Observational studies of coronary heart disease and cardiovascular disease (CVD) have used the factors age, sex, blood pressure level, blood pressure therapy, cholesterol, HDL cholesterol, cigarette use, and diabetes mellitus to estimate risk of first vascular disease events. This approach identifies relative risks for individual factors and the overall absolute risk developing disease in the population, and provides the foundation to discriminate between individuals who will develop a cardiovascular event over time compared to those who will not develop an event. A variety of disease-specific prediction equations are available, including models for coronary heart disease, stroke, cardiac failure, intermittent claudication and recurrent cardiovascular events. Cardiovascular disease risk estimation transports fairly well across population groups around the world, and estimating equations should be validated in other regions before they are applied, because over-estimation or underestimation of absolute risk may occur when using risk estimating equations in regions where they were not developed. Newer strategies to improve risk estimation and to effectively use newer biomarker and imaging information include the use of recalibration strategies, an approach that employs Bayesian methods and assesses the role of new factors to alter risk estimates. For specific subgroups such as persons with diabetes mellitus or those who are known to have CVD it is appropriate to use specialized risk estimating equations. This field is dynamic and future research in this region will potentially include assessing the role of genetic markers as determinants of cardiovascular risk and the development of simple risk estimating tools that can be used by patients themselves to improve the identification of persons at high risk for CVD in the population.

SL2　日本人の死生観

梅原　猛　プロフィール

大正14年（1925）、仙台市生まれ。京都大学文学部哲学科卒。

立命館大学教授、京都市立芸術大学学長、国際日本文化研究センター初代所長などを経て、現在、同センター顧問。日本ペンクラブ会長も務めた。平成11年（1999）、文化勲章受章。

著書に『隠された十字架　法隆寺論』（毎日出版文化賞）、『水底の歌　柿本人麿論』（大佛次郎賞）、『ヤマトタケル』（大谷竹次郎賞）、『日本人の「あの世」観』、『京都発見』、『梅原猛の授業　仏教』など多数あり、二期にわたる『梅原猛著作集』が刊行されている。縄文時代から近代までを視野に収め、文学・歴史・宗教等を包括して日本文化の深層を解明する幾多の論考は〈梅原日本学〉とよばれる。近著『歓喜する円空』『親鸞のこころ』『神と怨霊　思うままに』『うつぼ舟Ⅰ　翁と河勝』『うつぼ舟Ⅱ　観阿弥と正成』。

Salt - From Evidence to Worldwide Implementation

Graham A MacGregor
Blood Pressure Unit, Cardiac & Vascular Sciences, St George's University of London

Worldwide, raised blood pressure throughout its range is the major cause of death and the second leading cause of disability after childhood malnutrition through the strokes, heart attacks and heart failure it causes[1]. More than 60% of all strokes and approximately half of all heart disease is due to raised blood pressure[2].

Our current high salt intake is the major cause of raised blood pressure and is largely responsible for the rise in blood pressure that occurs in almost all adults as they grow older. Evidence that relates salt intake to blood pressure comes from six different lines of evidence - epidemiology, migration, intervention, treatment, animal and genetic studies. All of these suggest that salt intake is important in blood pressure regulation and a reduction in salt intake would lead to a reduction in population blood pressure, a reduction in the rise in blood pressure with age and a reduction in blood pressure in those who already have high blood pressure whether on or off blood pressure treatment[3].

The current salt intake in developed countries is between 10 and 20 grams per day. After considering all the evidence, the World Health Organisation recently set a world-wide target of reducing salt intake to 5 grams or less per day for all adults. The recommendations in the UK and USA agree with this, suggesting that the maximum intake of salt should be less than 6 grams a day and much lower levels have been set in the UK for children depending on age. In most developed countries, but not all, most of the salt that is consumed is passive - that is it is already added to processed, ready prepared, canteen, restaurant, fast and takeaway foods, etc. Only 15% of salt intake is added in cooking or at the table and 5% is naturally present in foods.

The only way that a reduction in a population's salt intake can be made in the majority of countries is by the food industry slowly reducing the very high and unnecessary salt concentrations of all foods where salt has been added. In addition, a public campaign educating the public about the dangers of eating too much salt would lead to the use of less table and cooking salts and high salt sauces, eg soya, and add to the pressure on the food companies.

It is also vital, and should be mandatory, that all foods should be clearly labelled. Salt labelling should detail the salt content per serving with the recommended intake per day by the side. There should also be a signpost labelling system which indicates whether a product is low (green), moderate (amber) or high (red) in salt[4].

If this programme was carried out worldwide, the benefits would be very large. For instance, if salt intake is reduced by 6 grams a day, there would be a 24% reduction in stroke mortality and an 18% reduction in coronary heart disease mortality (estimated from the fall in blood pressure that would occur from the most recent meta-analysis of salt reduction trials)[5]. In Japan, with a population of approximately 127 million, a 6 gram per day reduction in salt intake would prevent approximately 32,000 strokes and 26,000 heart attack deaths each year. These benefits are the minimum effects that would occur and it is likely that in the long term blood pressure falls would be larger and the rise in blood pressure with age would be less.

Of all public health strategies, a reduction in population salt intake is the most easy to achieve as it only requires the food industry to change the salt concentration of food and this can easily be done as evidenced by the progress that has already been made in the UK in reducing the salt content of most foods where salt has been added. In the UK salt intake has already fallen from 9.5 to 8.6 grams/day (i.e. a 10% reduction) from when salt reduction first started in 2004 to the end of 2006. This public health strategy has the great advantage that it does not mean that the public have to change what they buy or eat, unlike trying to stop cigarette smoking or increasing fruit and vegetable consumption or losing weight. The change would occur without the public necessarily being involved, although clearly this would be helped by a public health campaign. For once, the UK is leading in this area of public health and, if successful, all other countries will follow as there will be immediate benefits as soon as salt intake falls and much larger benefits subsequently on cardiovascular morbidity and mortality. Japan, which has a much higher salt intake than the UK needs to take action now.

References

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factor, 2001: systematic analysis of population health data. Lancet 2006; 367: 1747-1757.

2. World Health Report 2002: Reducing risks, promoting health life. Geneva, Switzerland: World Health Organisation, 2002. Available at http://www.who.int/whr/2002 (Accessed June 30, 2006).

3. Meneton P, Jeunemaitre X, de Wardener HE, MacGregor GA. Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. Physiol. Rev. 2005; 85: 679-715.

4. Traffic light labelling, Signposting. Food Standards Agency. http:www.food.gov.uk/foodlabelling/signposting/ (Accessed August 7, 2006).

5. He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? Hypertension, 2003; 42: 1093-1099.

IL2 Primordial Prevention of Hypertension: Lessons Learned from CARDIA and Other Studies

Kiang Liu
Feinberg School of Medicine, Northwestern University

Hypertension is a major risk factor for cardiovascular disease (CVD). Despite screening and control efforts, it remains a major public health problem. Several prospective studies have shown a strong relationship between baseline blood pressure (BBP) in young ages and CVD despite potential changes in BP status. In these studies, for most people BBP levels were not high based on clinical standards. In addition, longitudinal studies show that BP levels measured in the remote past are more or at least as predictive of subsequent CVD events when compared to contemporaneous measures.

Similar findings were observed for subclinical CVD. Results from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study, a longitudinal study sponsored by the U.S. National Heart, Lung, and Blood Institute, demonstrated that BBP levels measured in young adulthood, although not clinically high, are significantly related to Year 15 coronary calcium, adjusting for Year 15 BP levels.

One explanation for the finding that remote measurements are predictive of CVD events is that a higher BBP level at young ages may reflect long-term exposure to elevated BP. This suggests that the prevention of hypertension should start from young ages when BP levels are still in the normal range.

This presentation will focus on the relationship of BP in young ages to subclinical and clinical CVD in middle or older ages, prevention of hypertension during young age, and healthy lifestyle factors to achieve this goal using data from CARDIA and other studies.

IL3 The Influence of New Trials on Hypertension Guidelines

Anthony Heagerty
Cardiovascular Research Group, University of Manchester, Core Technology Facility, Manchester, UK

Guidelines released by national and international advisory authorities and societies appear periodically against a background of an ever increasing evidence base. As this accumulates we have further insights into a variety of aspects of hypertension treatment. These include the target levels which we should aim to achieve in order to effectively reduce risk in our patients, data on the safety of drugs and in particular recent meta-analyses which have suggested that angiotensin II receptor antagonists confer no increased cardiovascular risk, and trials which would indicate that potentially some classes of drug are superior to others in terms of specific target organ protection. Controversy has been re-ignited with regard to the possibility of a J-curve relationship between over zealous reduction in blood pressure and all these aspects in terms of keeping our practice management optimum must be discussed. This presentation will look at the most recent evidence that has been published and place it against the context of how it should refine our utilisation of guidelines.

ChL　疫学的エビデンスをどう作りどう理解するか

上島　弘嗣
滋賀医科大学 生活習慣病予防センター

疫学研究の目的は、人間社会における病気の原因---疫学的には危険因子---を明らかにし、予防することにある。その研究方法には、大きく分けて、観察研究と介入研究がある。

観察研究には、断面調査、症例対照研究、前向きのコホート研究があり、介入研究の代表は高血圧治療に関する臨床試験でもある。

コホート研究は、時間的な関係が明確であり、因果の逆転が生じないと理解されてきたが、そうではない。血圧値は原因としての指標である場合と結果としての指標である場合がある。コホート研究では、血圧値が高いと循環器疾患発症の危険度が高いが、しばしば、低いところも高くなる。この低いところには、元からから低い場合と、病的な状態から低くなっている場合とがある。後者の場合は、低い血圧は原因ではなく、結果としての低い血圧であり、その場合は低いから循環器疾患発症危険度が高いとはいえない。このようなことは、生体指標にはしばしば観察される。血清総コレステロール、肥満度、などでも生じる。もっとも分かりやすい例は、『禁酒』である。禁酒者はコホート研究では飲酒者よりも癌や総死亡危険度が高いが、これは禁酒したために高くなったのではなく---すなわち因果関係にあるのではなく---禁酒せざるを得ないような病態、例えば、肝炎、肝硬変、糖尿病等の病気が原因で死亡危険度が高くなったのであり、禁酒したためではない。降圧薬服用者が非服用者よりも循環器疾患にかかりやすい観察研究の結果をもって、『高血圧は治療しないほうがよい』などと解釈するのは、因果の逆転を理解しようとしないことによる。すなわち、観察研究の結果は、事象としてはその通りであるが、どのように理解するか、解釈するかが重要である。恣意的な都合のよい解釈は避けねばならない。結果の解釈には、あらゆる知見や知識を総合して、蓋然性のあるものとしなければならない。

無作為割付の介入試験は、コホート研究と異なり因果の逆転は生じない。生じたとしても、割り付けた各群に同じように影響が及んでいるので、仮説の検討は可能である。ただし、大きな落とし穴は、二重遮蔽でない場合、例えば、Prospective, Randomized, Open Label, Blinded Endpoint (PROBE) 法のような場合はバイアスが入りやすく、誤った結論---多くの場合、試験を実施している研究者の仮説に近い結果---が得られる。エンドポイントが遮蔽されていても、観察の最前線が遮蔽されていなければ、都合のよいデータが報告される危険性は高くなる。PROBE法によるバイアスを避けるには、客観的な指標をエンドポイントとするしかない。死亡はごまかしようがないし、血清総コレステロールの測定値も客観的情報になるが、血圧値はそうではない。血圧値は都合のよいものを採録できる。

断面調査も、因果の流れがあると考えられるものは、標本数が大きく標準化が徹底しておれば、コホート研究ではなし得ない困難な課題を探求することが可能である。

はじめに　JALS研究の目的とその意義

白根　直子[1]、上島　弘嗣[2]、大橋　靖雄[3]
[1] 公益信託日本動脈硬化予防研究基金運営委員 アメリカ合衆国テキサス州日本代表、
[2] 滋賀医科大学 生活習慣病予防センター、[3] 東京大学大学院医学系研究科 公共健康医学専攻 生物統計学分野

疫学コホート研究は、共同研究による大規模化が一つの流行となっている。それは、個々のコホート研究では、対象とする集団が小さく性別・年齢別の検討にみるように、層別化した検討が行いにくい点にある。そのために、多くのコホートを統合して分析するメタアナリシスの手法が用いられるようになった。

メタアナリシスには、既に文献として公表されている結果を統合するものと、新たに個々人のデータを集め統合してメタアナリシスをする場合がある。後者も、過去のデータを緩やかな標準化をして集める場合と、標準化をして前向きに集める場合とがある。個々人のデータを集め分析する手法は、交絡因子を制御できる利点がある。

Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study（JALS）は日本動脈硬化予防研究基金の助成を受けて、多施設共同研究としてのコホート研究であり、日本人の動脈硬化の危険因子を、規模を大きくし、十分に検討されていない要因を加えて、詳細に検討しようというものである。

本特別企画では、JALSの二つのコホート研究の成績---既存のコホートを統合したものと前向きに実施しているコホート統合研究---について、その研究方法と得られた知見についての報告を受けるとともに、今後の疫学研究のあり方を示したい。

特別企画

SP1-1　降圧治療下の血圧レベルと脳卒中リスク

浅山　敬
東北大学大学院 薬学研究科 医薬開発構想寄附講座

【目的】降圧薬治療の有無による脳卒中発症リスクの差を、日本のコホート研究の統合データに基づいて定量的に検証する。

【方法】JALS-ECC対象者のうち、ベースライン時に40-89才で脳心血管疾患の既往がなく、降圧薬に関する情報が得られた11,371例を解析対象とした。まず、ベースライン時における随時血圧値に基づいて、日本高血圧学会の血圧分類に従って対象者を6群に分類し、続いて降圧薬服用の有無（2群）との組み合わせにより最終的に計12群に分類した。解析には、各種危険因子ならびにコホート効果で補正したPoisson回帰モデルを用い、「降圧薬非服用・至適血圧群」を基準群として、各群の相対ハザード（RH）と95%信頼区間（CI）を算出した。

【成績】降圧薬服用者は、降圧薬の非服用者に比べ約10才高齢であり、糖尿病（10.6%対5.8%）、高脂血症（17.4%対12.4%）など他の危険因子の保有率も高い傾向が認められた。平均 9.5年（最大13.9年）の観察期間中に 324件の初発脳卒中が観察された。降圧薬の有無の情報を交絡因子として用い、血圧レベルごとの脳卒中リスクを解析したところ、至適血圧群に比べた脳卒中リスクは正常血圧群であっても有意に高く（RH 2.28, 95% CI 1.29-4.04）、血圧レベルが上昇するにつれて直線的にリスクが増大した（trend P ＜ 0.0001）。しかし、降圧薬の服用の有無でさらに分類した全 12群の解析では、降圧薬服用者における血圧レベル上昇ごとの脳卒中リスク増大は観察されず（trend P=0.1）、基準群である「降圧薬非服用・至適血圧群」に比べて「降圧薬服用・至適血圧群」における脳卒中リスクは有意に高値であった（RH 4.10, 95% CI 1.17-14.4）。

【結論】多くの介入研究から、降圧治療による脳心血管疾患予後の確実な改善効果が報告されている。しかし本研究では、他の観察研究からの報告と同様に、降圧薬服用者の脳卒中発症リスクは依然として非服用者に比べて高値であった。この理由として、服薬開始前の高血圧持続状態が非可逆的な血管臓器障害を進行させていた可能性や、CKD・心肥大など本研究の収集・解析項目に入っていない危険因子の影響が挙げられる。高血圧治療に際する発症早期からの厳格な降圧管理と、血圧以外の危険因子の早期発見・管理の重要性が改めて裏付けられた。

また、各コホートのベースラインは、アムロジピンなどの長時間作用型の降圧薬が汎用される以前で、ARBも上市されていない 1990年前後である。降圧効果がもっとも強く現れる時間帯に測定された随時血圧が良好であっても、他の時間帯のコントロールは不十分な「仮面高血圧」者が、降圧治療者の中には多く存在すると推測される。降圧治療者の脳卒中リスクは、仮面高血圧や白衣高血圧の影響を排除可能な、家庭血圧や 24時間自由行動下血圧などの一層精度の高い血圧情報を用いて評価されるべきである。

SP1-2 慢性腎臓病が心血管病発症に及ぼす影響：The Japan Arteriosclerosis Longitudinal（JALS）研究

二宮　利治[1]、清原　裕[2]
[1] 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学、[2] 九州大学大学院医学研究院環境医学分野

【目的】慢性腎臓病（CKD）は心血管病の危険因子として、その対策の必要性が高まっている。しかし、アジア諸国では、CKDと心血管病の関係を検討した疫学調査の成績は未だ少ない。そこで本報告では、一般住民を対象とした既存の国内コホートの大規模統合研究（JALS 0次研究）の成績を用いて、CKDが心血管病発症に及ぼす影響を検討した。

【方法】心血管病の既発症者、腎不全者、糸球体濾過値（eGFR）やエンドポイントに関する情報が得られなかった者を除いた40-89歳の30,657人（平均年齢57.6歳、男性38.0%）を平均7.4年間前向きに追跡した。エンドポイントは心血管病（脳卒中または心筋梗塞）の発症とした。Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）の式を用いてeGFRを算出し、対象者をeGFR（単位：ml/分/1.73m^2）のレベル別に90以上（正常群）、60-89（軽度低下群）、60未満（CKD群）の3群に分類した。血圧レベルは米国合同委員会第7次報告（JNC-7）に基づいて分類した。解析にはCox比例ハザード回帰モデルを用いて、ハザード比（HR）を算出した。

【結果】対象集団のCKDの頻度は8.2%であった。追跡期間中に727例の心血管病の発症を認めた。腎機能別にみた心血管病の発症率（性・年齢調整、対1,000人年）は、正常群2.9、軽度低下群4.3、CKD群6.5と腎機能低下に伴い上昇し、正常群とCKD群の間で有意差を認めた（p<0.001）。年齢、性、収縮期血圧、糖尿病、総コレステロール値、body mass index、喫煙を調整した多変量解析でもこの関係に変わりはなかった（HR=1.57、p=0.005）。心血管病を脳卒中および心筋梗塞に分けて検討しても、いずれも同様の傾向を示した。さらに、CKD群において、追跡開始時の血圧レベルと心血管病発症の関係を検討した。その結果、多変量調整後の心血管病発症リスクは血圧レベルの上昇に伴い直線的に高くなり、血圧正常群に比べ前高血圧症から有意差を認めた（前高血圧症HR=2.62、ステージ1高血圧症HR=3.77、ステージ2高血圧症HR=5.22、p for trend=0.001）。非CKD群においても同様の傾向が存在した。

【結論】一般住民を対象としたコホートの大規模統合研究において、CKDは心血管病発症の独立した有意な危険因子であった。また、CKDの有無に関わらず、血圧レベルとともに心血管病発症リスクは直線的に増加し、JNC-7の前高血圧症でもそのリスクが高かった。

【謝辞】本演題はJALS統合研究グループを代表して報告するもので、参加コホートの研究者各位に深謝する。

SP1-3 JALS高血圧研究の成果：脈圧の循環器リスク予測能は高いか

三浦　克之[1]、中川　秀昭[2]
[1] 滋賀医科大学 社会医学講座 公衆衛生学部門、[2] 金沢医科大学 健康増進予防医学

血圧は循環器疾患リスク予測因子としては人種を問わず最も強力なものと考えて良いが、かつての拡張期血圧から近年では収縮期血圧がより重要な予測因子として扱われている。一方、脈圧は動脈壁stiffnessの指標とされ、高齢者では増大する傾向にあるが、欧米では特に高齢者の冠動脈疾患リスクの予測因子としては収縮期血圧よりも優れているとする報告も見られた。近年、脈圧は収縮期血圧より強い予測因子にはならないことが欧米における大規模メタアナリシスでは明らかになってきているが、脳卒中の多いアジア系民族でもこれがあてはまるのか、性・年齢階級による違いがないのか、脳卒中病型別に見るとどうなのか、日本人の心筋梗塞予測においてはどうなのかなどが十分明らかではなかった。そこで、日本人の脳卒中・心筋梗塞発症予測において収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、脈圧の4つの血圧指標のうちいずれが有用であるかをJALS 0次統合研究におけるわが国を代表する16コホート計48,224人のメタアナリシスにより検討した。平均8.4年の追跡（約41万人年）による脳卒中発症1,231イベント、心筋梗塞発症220イベントのデータから詳細な解析が可能となった。脳卒中罹患および心筋梗塞罹患をエンドポイントとして、4つの血圧指標それぞれ1標準偏差上昇あたりのハザード比（HR）（性、年齢、BMI、喫煙、総コレステロールを調整）をPoisson 回帰を用いて算出した。関連の強さはカイ自乗値およびハザード比にて比較した。全脳卒中罹患をエンドポイントとした場合4つの血圧指標はすべて有意な関連を示したが（p<0.001）、男女とも収縮期血圧（HR 男1.42、女1.43）および平均血圧（HR 男1.43、女1.45）との関連が最も強く、脈圧との関連が最も弱かった。病型別に見ると、脳梗塞罹患に関しては男女とも収縮期血圧および平均血圧が最も強く関連し、一方、出血性脳卒中罹患に関しては男では拡張期血圧が収縮期血圧よりも強く関連した。70歳以上高齢者でも全脳卒中罹患は収縮期血圧または平均血圧と最も強い関連を示した。心筋梗塞罹患についても収縮期血圧または平均血圧が最も強い関連を示した。脈圧はどのエンドポイント、どの性・年齢階級においても最も強い予測因子にはならなかった。以上より、わが国の一般人口集団における血圧による長期循環器リスク評価は主に収縮期血圧を用いて行うべきであると考えられた。しかし男性の出血性脳卒中予測を中心として拡張期血圧の重要性も忘れるべきではない。平均血圧も重要な予測因子であったが現時点では実用的とは言えず、また、日本人における将来の循環器疾患リスクの予測において脈圧値を強調すべきではないと考えられた。

SP1-4　JALS統合研究ベースラインデータと今後の期待

佐藤　眞一
千葉県衛生研究所

Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study（JALS）統合研究は、ベースライン調査を2002年より開始し、2006年3月末をもって終了した。現在までに、各コホートから登録されたデータの基本情報、不足情報をフィードバックし、データの固定を完了した。対象者数は118,239名（男性54,349名、女性63,890名）となった。共通調査項目である、身体計測値（身長、体重、BMI）、血圧値（収縮期、拡張期）と脈拍数、腎機能（血清クレアチニン）、血清脂質値（総コレステロール、HDL-コレステロール、中性脂肪）、耐糖能（血糖値、HbA1c）、喫煙、飲酒、食事（BDHQによる）、身体活動（JALSPAQによる）といった生活習慣調査などの各指標については、性・年齢別、コホート別の記述統計を中心とした論文の作成を進めている。ここでは、各コホート共通に調査を行った項目について、概況を報告するとともに、特に高血圧やメタボリックシンドロームと降圧剤の服用に着目した結果を中心に報告を行う。2008年4月から実施されている特定健診は、内臓脂肪型肥満を重視しリスクを階層化することに主眼がおかれているが、ハイリスク者がどの程度抽出され、抽出された集団がどの程度の循環器疾患発症リスクを持つ集団であるのか十分検討されていない。そこで本研究では、階層化された各群の割合、それぞれの群における服薬者率を、JALS統合研究の対象者のうち、血圧、BMI、総コレステロール（TC）、HDLコレステロール、中性脂肪、喫煙習慣、飲酒習慣、服薬の状況が調査されている70歳以下80,758名を解析対象として検討した。リスクの階層化は、特定保健指導で用いられる基準により行った。ただし、腹囲については、大部分のコホートで測定されていないため、BMI≧25をカットオフ値として代用し、全員に40～64歳における階層化基準を適用した。積極的支援該当者は、男性4,979名（13.5%）、女性4,219名（9.6%）であり、このうち降圧薬の服薬者は、男性29.0%、女性37.9%であった。降圧薬に加え、脂質異常に対する薬剤、糖尿病に対する薬剤を併せ、いずれかの薬剤の服薬者割合は、男性31.5%、女性42.4%であった。これに対し、情報提供該当者は、男性27,147名（73.7%）、女性33,897名（77.2%）であった。このうち降圧薬の服薬者は、男性11.7%、女性11.5%であった。いずれかの薬剤の服薬者割合は、男性14.4%、女性15.8%であった。情報提供該当群では、積極的支援該当群に比し、服薬者割合は半分以下と低かったが、両群の人数に大きな差があるため、服薬者数は逆に、2～3倍と多かった。今後は、生死の確認と発症状況に関する追跡調査を進め、階層化された各群の循環器発症リスクを比較する予定である。

SP2-1　高血圧治療ガイドライン（リスク評価と血圧管理計画）

今井　潤
東北大学大学院臨床薬学

日本高血圧学会は、5年ぶりに日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン2004（JSH2004ガイドライン）を改訂し、JSH2009ガイドラインを上梓した。日本高血圧学会は、これまでガイドラインの普及に努めて来たが、実際にこれ等ガイドラインが日常診療にどれだけの影響を与えているかという事後評価を行っていなかった。本邦の多くの医師がJSH2004、JSH2009ガイドラインについてどのような考えを持っているかに関する現状把握は、将来の日本高血圧学会の活動にとって、極めて重要であると考えられる。そこで、今後のガイドラインの普及や将来のガイドライン改定に役立てるために、日本高血圧学会は、JSH2004、JSH2009ガイドラインの認識等に関わる現状を調査し、分析した。本シンポジウムにおいては特に、リスク評価と血圧管理計画に関する分析結果につき詳述する。

SP2-2　第一選択薬と併用療法

島田　和幸
自治医科大学 循環器内科

JSH2009では、「降圧薬で血圧を下降させることにより、脳・心血管疾患の発症を予防できる。この効果は降圧薬の種類によらず、降圧度の大きさに比例することが、大規模臨床試験のメタ解析から示されている」と明示されたことは重要なポイントである。第一選択薬として、Ca拮抗薬、ARB、ACE阻害薬、利尿薬、β遮断薬（含$\alpha\beta$遮断薬）の5種類を挙げている。旧ガイドラインで第一選択薬として推奨されていたα1遮断薬が主として心血管疾患抑制のエビデンスが不足しており、除外されたことが大きな変更点である。高齢者、脳卒中抑制、糖代謝などで不利であるβ遮断薬については、ESH-ESC 2007と同様、第一選択薬として残存した。高血圧患者に初めて降圧薬を投与する際の方法として、JSH2009においては、「合併症のないI度高血圧（160/100mmHg未満）の場合は、主要降圧薬の中から1剤を選んで少量から開始する。」「II度以上（160/100mmHg以上）の高血圧の場合は、通常用量の単剤もしくは少量の2剤併用から開始してよい。」と、血圧分類に応じて最初からより厳格な降圧療法を行うことを推奨している点が変更されている。JSH2009では「家庭血圧測定で得られたトラフの血圧が高値の場合、朝服用している降圧薬を晩服用に変更したり、朝晩の2回分服、あるいは晩や就眠前に追加投与することを試みても良い。」とし、これまで1日1回服用の長時間作用型の降圧薬の使用のみを推奨していた点を変更している。また、主要降圧薬が積極的適応および禁忌・慎重使用となる種々の病態を掲げた。前回と比べて新たな点は、ARBのエビデンスが増え、ACE阻害薬とほぼ同等のレベルに近づいたと考えられたため両者を一括した。RA系阻害薬の適応として、心房細動の予防やメタボリックシンドロームを追加した点、糖尿病に対してCa拮抗薬が第一選択とされなくなった点である。後者については、特にインスリン感受性に対する作用や腎症に対するRA系阻害薬の優位性が確立されたことによる。推奨される具体的な併用療法での変更点は、β遮断薬とα遮断薬、利尿薬とβ遮断薬の2つの組み合わせが除外された。前者はALLHAT試験において、後者はASCOT-BPLAまたはLIFE 試験で、それぞれネガティブな結果であった併用パターンである。また、ARBとACE阻害薬の併用の効果を検討したONTARGETの結果では、その有効性は否定的であり、さらに腎機能の悪化をきたす可能性も示唆されている。3剤目の併用薬については、利尿薬が使用されていない場合には利尿薬を投与すべきである。

SP2-3　糖尿病、メタボリックシンドロームを伴う高血圧の治療

島本　和明
札幌医科大学 医学部 内科学第二講座

新しい日本高血圧学会の高血圧治療ガイドラインJSH2009における、メタボリックシンドロームと糖尿病の治療について紹介する。メタボリックシンドロームは、本邦の8学会のメタボリックシンドロームの診断基準が2005年4月に紹介されているため、JSH2004では本邦の基準を紹介できなかった。今回は、本邦の診断基準を記載すると同時に、本邦におけるメタボリックシンドロームの現状、心血管疾患のリスクについても追加、紹介されている。また、メタボリックシンドロームにおける降圧目標やリスクの層別化については、メタボリックシンドローム自体が、高血圧に加えて糖代謝異常、肥満、脂質異常症を合併してくるため、大変複雑になる。すなわち、リスクの数が高血圧以外に肥満ともう1つあるいは2つのリスクとなり、中等あるいは高リスク群となる。正常高値血圧の場合、メタボリックシンドームも糖尿病の有る場合とリスクが4つ全て揃った場合は高リスクとなり、降圧薬治療の対象になる。降圧薬としては、VALUE,ALLHATやCASE-Jの成績よりRAS抑制薬から開始することをすすめている。2008年4月よりメタボリックシンドロームの概要を取り入れた特定健診・特定保健指導がスタートしている。この中で、特に受診勧奨の基準と、家庭血圧の応用に明確でない点が多かったため、日本高血圧学会では、2008年1月（4月改訂）に特定健診に関する日本高血圧学会からの提言を行っている。血圧区分別に、情報提供、保健指導、受診勧奨を整理しており、特定健診において、判定にあたっての参考としてもらうよう高血圧学会からの提言もガイドラインで紹介している。
糖尿病合併高血圧においては、ESH/ESCやADA/AHAなどではすでにRAS抑制薬が第1選択薬となっているが、JSH2009ではJSH2004の第1選択薬のARB, ACE阻害薬、Ca拮抗薬をRAS抑制薬に変更している。根拠として、心血管イベント発症抑制ではARB, ACE阻害薬とCa拮抗薬で差はないが、糖尿病新規発症からみたインスリン抵抗性の改善効果と糖尿病性腎症の改善効果がARB,ACE阻害薬でCa拮抗薬より有意に優れていることをあげている。RAS抑制薬との併用薬として唯一の比較試験であるGUARD試験の結果からCa拮抗薬と利尿薬双方が第二選択薬とされている。更に、糖尿病合併高血圧は高リスク群となるため、直ちに薬物療法を行うことに変更になっている。JSH2004では130-139/80-89mmHgでは3~6ヵ月の生活習慣改善後、降圧目標に達しない場合に薬物療法に入るとしていたが、糖尿病合併高血圧におけるこれらの変更点についてもあわせて紹介したい。

SP2-4　CKDを伴う高血圧の治療

伊藤　貞嘉
東北大学 大学院医学系研究科 内科病態学講座腎・高血圧・内分泌学分野

腎機能の低下や尿蛋白は末期腎不全だけではなく、心血管病の重要なリスクである。したがって、腎臓の損傷を早期に発見し、早期から適切な対策を立てることが、腎不全の発症や心血管病の発症を抑制するために重要である。このような背景に基づき、慢性腎臓病（CKD）の概念が提唱された。重要なことは、1.腎機能をGFRとして評価すること、2.尿の蛋白またはアルブミンをクレアチニンとの比で定量的に評価することである。GFRは血清クレアチニン値、年齢などから推算でき、日本人に適した推算式が腎臓学会から発表されている。推算GFRと検尿は全ての高血圧患者でルーチンとして行われるべきである。生活習慣の改善においては、減塩と適正体重の維持に努める。降圧目標は130/80mmHgであり、尿蛋白が1g/日以上あれば125/75mmHg未満となる。第一選択薬はACE阻害薬またはARBである。CKDは高リスク群であるので、原則として130/80mmHg以上の血圧レベルであれば、生活習慣の改善と同時にACE阻害薬またはARBの投与を開始する。腎保護の臨床的指標は尿アルブミンまたは尿蛋白の減少であり、それらをできるだけ正常に近づける治療を行う。そのためには、十分な降圧と同時に、ACE阻害薬やARBの用量を増加する。最近ACE阻害薬とARBの高用量同士の併用は、単独療法に比べて心血管事故の発症を抑制する効果は無く、むしろ、急性透析による有害事象を増やしたと報告されている（ONTARGET）。しかし、CKD患者ではACE阻害薬とARBの併用の有効性を示唆する研究報告が存在する。ACE阻害薬とARBの併用に関しては、用量や併用の手順等、今後の重要な検討課題である。ACE阻害薬やARBの投与開始後は、血清クレアチニン値や血清K値に注意を払う。血清クレアチニン値の上昇が開始前の値の30%未満なら、ACE阻害薬やARBによる治療は続行し、注意深く経過を観察する。それ以上なら、減量または中止して原因の検索を行う。CKDにおける降圧目標の達成のためには多剤併用療法（しばしば3剤以上）が必要となり、併用薬としては利尿薬、Ca拮抗薬が有用である。また、心血管病の発症や再発予防のためには、禁煙及び糖・脂質管理など動脈硬化の治療も同時に行う。

SP2-5　高齢者高血圧の治療

楽木　宏実
大阪大学大学院 医学系研究科 老年・腎臓内科学

JSH2009の高齢者高血圧のPOINTに記載した項目について検証する。

【1-1. 降圧治療の対象者】「高齢者でも最終降圧目標達成のために積極的な治療を行う。」：年齢については、HYVETの登録者が80歳から105歳で、90歳以上が4.6%含まれていたことから降圧治療介入の対象年齢に上限は設けていない。降圧治療介入の対象とする血圧レベルについては、大規模試験では収縮期血圧160mmHg以上，拡張期血圧90-100mmHg以上を対象としている。収縮期血圧のI度高血圧に対する治療効果は心肥大およびQOL の改善が報告されているが、それ以降の新たなエビデンスの報告はない。

【1-2. 降圧目標】「いずれの年齢層でも140/90mmHg未満の降圧により予後改善が期待される。65歳未満から治療中の患者において，65歳になって降圧を緩める必要はない。」：今後更なる検証が最も必要な項目である。これまでのエビデンスで証明されている内容を踏まえ、75歳以上でII度以上の高血圧患者を対象に150mmHg未満の中間目標を設定したが、この対象者について、最終目標として140/90mmHg未満を目指すことは、試験の到達血圧でも、試験プロトコールでも証明されているものはなく、疫学研究の成果を重視した指針である。JATOSのサブ解析やVALISHの結果により、新たな知見が期待される。J型現象について、通常の降圧目標範囲では可能性が極めて低いとガイドラインで述べているが、J型現象が生じるかもしれない対象患者のプロファイルやその血圧値について今後の検証が必要である。失神や転倒・骨折に対する降圧の影響も高齢者の予後を考える意味で検討が必要と考える。

【2. 降圧スピード】「副作用の発現に留意し緩徐な降圧を心がける。」【3. 非薬物療法】「QOLに配慮して個々に方針を決定する。」：この2項については、検証する方法が難しく、具体的なエビデンスも得がたいと考える。

【4. 降圧薬の選択】「Ca拮抗薬，ARB，ACE阻害薬，少量の利尿薬を第一選択薬とする。一般に常用量の1／2量から開始する。降圧効果不十分な場合はこれらの併用を行う。」：第一選択については、更なる検討として医療経済を考慮したものが期待されるが、ガイドライン発行後まだ検証に足る知見の報告はない。併用療法については、第2選択薬の組み合わせを群間比較する試験が進行している。Ca拮抗薬を基礎薬にしたCOPEとARBを基礎薬にしたCOLMである。検証は、これらの結果を待つ必要がある。

【5. 合併症を伴う場合】「個々の症例に最も適した降圧薬を選択する。臓器障害に注意し，QOLに配慮しながら慎重に降圧する。」：75歳以上については、糖尿病やCKDの合併患者での降圧薬の選択と降圧目標について、今後のエビデンスを待つ必要がある。

S1-1　レニン阻害薬の臓器保護作用

光山　勝慶
熊本大学大学院医学薬学研究部 生体機能薬理学

レニン阻害薬が降圧薬として既に臨床応用されているが、臓器保護効果の強さや特徴が、従来のRA系阻害薬と異なるかどうかは現在のところ不明である。本シンポジウムでは、レニン阻害薬の臓器保護作用について我々の基礎データを中心に議論する。

（1）eNOS欠損高血圧マウスにおけるレニン阻害薬の臓器保護作用：　高血圧、糖尿病、メタボリックシンドローム等の心血管リスクファクターは血管のeNOS活性低下（内皮障害）を引き起こし、心血管イベントを増加させる。実際、eNOS欠損マウスは高血圧と臓器障害を呈する。eNOS欠損マウスにアリスキレンを投与すると心筋肥大・リモデリング、冠動脈リモデリング、尿アルブミン排泄、糸球体硬化を著明に抑制し、その機序には酸化ストレスの減少が関与している。さらに、eNOS欠損マウスにおいて、アリスキレンをARB（バルサルタン）に併用すると降圧非依存的にバルサルタンの臓器保護作用を増強する。従って、eNOS機能障害（血管内皮障害）の病態下で、レニン阻害薬は降圧のみならず臓器保護薬として有用であり、ARBとの併用は臓器保護効果を増強する可能性がある。

（2）2型糖尿病性腎症に対するレニン阻害薬の効果：　db/dbマウス（肥満と2型糖尿病のモデルマウス）に、非降圧用量のアリスキレンを投与すると尿アルブミン排泄の減少、糸球体の炎症、増殖および硬化の抑制がみられた。これらの機序に、アリスキレンによる糸球体上皮でのネフリン発現の改善、TGFβおよびIV型コラーゲン発現増加の抑制が関与すると考えられる。さらに、ARB（バルサルタン）にアリスキレンを追加投与すると、バルサルタンの糖尿病性腎症抑制効果を有意に増強する。従って、糖尿病性腎症におけるレニン阻害薬の有用性が期待できる。

（3）肥満・糖尿病マウスの心血管合併症およびインスリン抵抗性に対するレニン阻害薬の効果：　db/dbマウスは糖尿病性腎症を呈するだけではなく、著明な心血管合併症を呈する。アリスキレンは降圧非依存的にdb/dbマウスの心臓の炎症・線維化を抑制し、血管内皮機能を改善する。さらに、心臓ではNox2の発現低下を介して酸化ストレスを減少させ、血管ではeNOSの発現低下を改善しeNOSの機能を回復させ血管内皮機能を改善する。さらに、アリスキレンは十分な降圧用量を投与すると耐糖能障害やインスリン抵抗性を改善し、膵臓の酸化ストレスを抑制し、インスリン含量の低下も抑制する。

【結論】基礎データでは、アリスキレンは、直接的に心血管リモデリング、CKD、血管内皮機能を改善する作用がある。また、メタボリックシンドローム、糖尿病／インスリン抵抗性にも有効性が期待できる。今後、他のRA系阻害薬との相違点を解明することが臨床での最重要課題である。また、ARBとの併用療法の位置づけについても臨床レベルでの解明が必要である。

シンポジウム

S1-2　ACE2/Angiotensin1-7/Mas vs ACE/Angiotensin II/Angiotensin II受容体

大石　充、山本　浩一、塩田　敦、林　則宏、楽木　宏実
大阪大学 老年・腎臓内科学

【目的】長い間レニン・アンジオテンシン系はアンジオテンシンIIがAT1受容体に結合することにより多様な生理活性を示すとされてきたが、AT2受容体機能解明が進展するにつれて様々な側面が見られるようになってきた。さらに、アンジオテンシンII（1-8）の8位のアミノ酸がACE2というACEのhomologueにより切断されて産生されるアンジオテンシン1-7がアンジオテンシンIIに拮抗する作用を有することが報告されてきたが、2002年にACE2のノックアウトマウスが心不全を呈すること、2003年にプロトオンコジーンであるMasがアンジオテンシン1-7の受容体であることが報告されてから、ACE2/Angiotensin1-7/Mas系の病態的重要性がクローズアップされてきた。【方法・結果】我々もACE2ノックアウトマウスを入手してACE2/Angiotensin1-7/Mas系の機能解明を行っている。我々の検討ではACE2をノックアウトしただけでは心不全は発症せず、TACを用いて心臓への圧負荷を行うと心肥大および心不全への進展が加速された。この反応のほとんどがアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）で抑制された。（Yamamoto K, Ohishi M, et al. Hypertension 2006）。またACE2ノックアウトマウスにストレプトゾトシン誘導糖尿病を発症させると糖尿病性腎症発症が非常に早期に重篤化していくが、ACE2ノックアウトだけでは腎臓に大きな変化を来さないことも報告してきた。これらの検討からACE2の主な機能はアンジオテンシンIIをアンジオテンシン1-7に変えてアンジオテンシンIIからAT1受容体への刺激を軽減することであると考えられた。しかしながらアンジオテンシンII刺激下での内皮細胞と単球との細胞接着実験では、ARB存在下でACE2阻害薬を添加すると細胞接着が亢進し、アンジオテンシン1-7添加でこの反応は抑制され、Mas受容体拮抗薬投与にて再び細胞接着が亢進することを報告した。この反応は平滑筋細胞の増殖でも確認され、ERKのリン酸化を介することからACE/Angiotensin II/Angiotensin II受容体系と拮抗した反応であると考えられる。【結論】このように我々の検討でもACE2/Angiotensin1-7/Mas系の病態意義はまだまだ不透明ではあるが、ACE/Angiotensin II/Angiotensin II受容体系へのカウンターアクションとして重要であると考えられる。本シンポジウムではさらに最近の知見を交えて、ACE2/Angiotensin1-7/Mas系の病態意義の本質に迫りたい。

S1-3　脳とAT2受容体；新規AT2受容体刺激薬の将来展望

堀内　正嗣
愛媛大学大学院医学系研究科分子心血管生物・薬理学

AT1受容体、AT2受容体は拮抗して作用し、心血管リモデリングに関与していると報告されている。脳においては、マウス中大脳動脈閉塞による脳梗塞モデルの検討から、AT1受容体の欠損は梗塞巣の大きさを減少させ、梗塞前からARBを投与することにより梗塞巣の拡大抑制とともに神経障害の抑制効果が示された。このメカニズムには脳内酸化ストレスの軽減や梗塞周辺部の血流低下の抑制効果が関与している。また脳梗塞後、AT2受容体の発現が増加しており、AT2受容体には直接神経分化促進作用があること、AT2受容体欠損マウスでは梗塞巣の拡大、血流低下を認めることから、ARBによるAT2受容体の相対的活性化による神経保護効果が期待される。さらに精神遅滞の患者にAT2受容体の変異が関与していることが報告されたことからも、ヒトにおいても神経の発生や分化にヒトにおいて、AT2受容体のシグナルの関与が示唆される。実際に我々は、AT2受容体からのシグナルがATIP（AT2 Receptor Interacting Protein）とSHP- 1が複合体を形成し、この複合体が核内に移行し、DNA修復因子であるユビキチン結合酵素のバリアントのMMS2を増加させ、神経分化や神経保護作用を誘導すること、さらに、AT2受容体欠損マウスでは、MMS2の発現が低下しており、認知機能低下をきたす事を報告している。次に脳梗塞後の神経再生におけるARBの有用性を検討した。中大脳動脈閉塞−再還流モデルに骨髄ストローマ細胞を注入し、生存率を検討したところ、ARBで処理した骨髄ストローマ細胞を投与した群では生存率が有意に増加していた。しかし、AT2受容体ノックアウトマウスより調整した骨髄ストローマ細胞では、むしろ、生存率を低下させてた。現在、AT2受容体アゴニストが臨床治験に入っている。そこで、本講演会では、虚血性脳血管傷害、認知機能に与えるAT2受容体について中心に概説し、新規AT2受容体アゴニストの将来展望を議論したい。

S1-4　アルドステロン/鉱質コルチコイド系の異常活性化のメカニズム～食塩の役割～

藤田　敏郎、長瀬　美樹、柴田　茂
東京大学 医学部 腎臓・内分泌内科

生物の進化の過程において、海から陸への生活は大きな環境変化であった。塩が枯渇する陸上生活が始まり、生物はその体内にナトリウムを溜めるためのホルモンであるアルドステロン（ALD）を獲得することになる。一方、その受容体の鉱質コルチコイド受容体（MR）はすでに魚類において存在していたので、ALDはその受容体を借りることになる。その結果、陸上生活の四足動物をはじめ原始人類はALD/MR系の存在により塩分欠乏の時代においても体内ナトリウムを保持して健康に過ごすことができた。しかし、高食塩を摂る現代人では通常ALD/MR系は抑制されており、急激な脱塩や砂漠での生活においてのみ活性化する。すなわち、食塩摂取量とALD/MR系との間にはネガティブフィードバック機構が存在するため、体内ナトリウムバランスを維持し、血圧を一定に保つことができる。この機構は人類の創成期において既に獲得していた。しかし、新たな生活習慣の変化（脂肪摂取過多と運動不足）が生じ、肥満者が増加し、メタボリックシンドローム（MetS）を招くことになった。私達の研究結果より、肥満がALDO/MR系を活性化することがわかった。すなわち、脂肪細胞からAldosterone-releasing factors（ARF）が産生分泌され、副腎からのALD分泌を刺激し、血中ALDを上昇させる。ALD/MR系はそもそもは摂取食塩の変化に適応するために獲得したもので、高食塩に対して抑制されるところが、脂肪細胞由来のARFには高食塩による抑制機構が欠如しているため、高食塩時にもALD/MR系は作動し続け、その結果、高血圧と臓器障害をきたすと考えられる。 更に、私達はMR活性化機構にはALDを介さない系（alternative pathway）があることを世界に先駆けて発見した。すなわち、細胞内シグナル伝達物質のRac1がALD非依存性にMRを活性化する（Nature Medicine 2008年）。MetSや食塩感受性高血圧では、食塩負荷によりRac1が活性化され、その結果MRが活性化し続けるため、血中ALDは低いにもかかわらず腎障害を生じる。すなわち、MetSにはARFによりALDが高い例（I型）と正常の例（II型）があり、いずれにおいても高食塩摂取によってALD/MR系の異常活性化を生じる。実際、Rac1阻害薬やMRブロッカーの投与によって高食塩による臓器障害の改善が認められた。ALD/MR系の存在は生物が塩のない陸上生活を始めるために必須のものであったが、人類の長い歴史において、「食塩」と「肥満」という二つの贅沢を享受することになったが、皮肉にもその代償として心血管病の発症が増え続け、現在最大の死因となっている。肥満者の増加している現代社会、特に今もって食塩摂取量の多いわが国においては、減塩の重要性は益々増している。

S2-1 本邦の動脈硬化性疾患臨床試験における一次エンドポイント設定と判定のあり方—検出力維持への葛藤

植田　真一郎
琉球大学 大学院医学研究科 臨床薬理学分野

本邦に限らず現在の動脈硬化性疾患臨床試験の問題の一つにエンドポイントの設定がある。多く用いられる複合エンドポイントは検出力を維持するためには有効であるが、構成する複数のエンドポイントの重篤度、患者にとっての重要度が異なり、解釈、結果の適用が容易ではないこと、試験によって構成も判定基準も異なること、必ずしも全てのエンドポイントがリスク減少に関して同じ結果を呈さないこと（例　VALUE試験）など「診療のためのエンドポイント」ではなく、「試験のためのエンドポイント」であることが問題である。また重篤度の低いエンドポイントは発症が多いが、そもそも判定が曖昧になる上、本邦で頻用されるPROBE法には適さないものも多い。そもそもPROBE法はプラグマティックにデザインされた、薬そのものではなく治療法のEffectivenessを評価する試験に適するものであり、二重盲検とは用途が異なる。治験によるEfficacy評価の後に必要な試験デザインであり、批判するばかりではなく今後診療上の疑問を解くためにも今後も適切に使用されるべきである。しかしエンドポイントに関しては1）ハイリスクの患者に焦点を当てるか、むしろRCTではなく観察研究にして患者数を増やし重篤なエンドポイントに絞る2)判定基準を試験ごとに設定するのではなく、ガイドラインなどで設定し、学会などの中立かつ独立した委員会が行うなどが必要である。日本人はCASE-Jなどで示されたたように心筋梗塞リスクが低く、さらにスタチンなどの使用により患者集団全体のリスクが低い中での検出力維持は容易ではないが、適切なエンドポイント設定は結果の適用に関して最も需要な課題である。

シンポジウム

S2-2 データ解析法と解釈のあり方—願望への葛藤とバイオスタティスティックス

島田　和幸
自治医科大学 循環器内科

Evidence-Based Medicine（EBM）は、時に「科学的根拠を装う」ためにも利用される。One primary prespecified hypothesisを検証するという本解析以外に、実際にはサブ解析、エクステンション解析、メタ解析など様々な手法がしばしば用いられる。EBMを批判的に吟味する場合、データを解析し、解釈する段階では、どのようなチェックが必要であろうか。大規模研究では、研究の管理や費用の効率化のため、研究対象数は予想される治療効果の差を検出するに充分かつ最少であることを求める。その結果、特にプライマリーエンドポイントにおいて、期待した成績が得られなかった場合、サブグループ解析が頻繁に用いられる。この場合、後付けであることも珍しくない。当然、対象者数と発症数が少なくなるため、統計学的検出力が減少する。この場合、実際には有効な結果を見逃す（βエラー）可能性が増大する一方、複数のサブグループを設定し、分析の回数を増やせば、統計的に有意となる偶然性が高くなり、実際にはない差を有りと判定する誤差（αエラー）の確率も増大する。加えて、サブグループ解析により当初のランダム化割付の効果が減弱する。それを補うために交絡因子の補正を導入するなどの問題を包含している。一般的に、サブグループ解析の結果は、それが既存の生物科学的知見による予想の範囲である場合に真実である可能性が高い。しかし、サブグループは研究開始前に設定される必要がある。解析ではαエラーを避けるため、サブグループ間の相互作用を考慮に入れた検定が必要である。サブグループ解析はあくまでも仮説探索的なものであり、研究開始当初にあらかじめ計画された全症例の解析結果による結論へは、例外的にしか影響しない。言い換えればサブグループ解析の結果が有意であるからといって、全体の解析結果（それが当初の仮説に否定的であろうと肯定的であろうと）に修正を加えるものではない。サブグループ解析の結果を利用する場合に、解析自体を評価する指針として、1）検出された治療効果の差は臨床的に有用か、2）統計学的に有意か、3）サブグループ解析の仮説が解析前に設定されたか、4）少数のサブグループ解析のひとつか?解析の回数が増えれば偶然に“統計学的有意”な結果を得る機会が多くなる。多くのサブグループ解析を試みて“偶然に”統計学的有意差が検出された結果のみを報告し、その他の大多数の有意でない結果を報告していない可能性はないか?5）他の研究との比較ではなく研究内の比較か、6）他の研究でも同様の結果が出ているか、7）病態学的あるいは臨床的知見などの仮説を支持する間接的な証拠があるか?などの項目を検証すべきである。サブ解析以外の解析法についても同様な生物統計学的disciplineが必須である。

S2-3 日本における循環器臨床試験のあり方−二重盲検法とPROBE法の狭間で

興梠　貴英
東京大学 医学部附属病院 健康医科学創造講座

近年、日本の循環器領域においても大規模臨床試験が施行されるようになり、華々しい成果を挙げ、日本人で得られたエビデンスを基に日本人のガイドラインが策定されるようになってきた。最近発表された、臨床的エンドポイントを主要エンドポイントに設定している試験としては、JIKEI-HEART、JELIS、MEGA study、CASE-Jが挙げられる。CASE-Jを除いてはいずれも主要エンドポイントでactive薬群が有意によい結果が出ているが、これら4つの試験はいずれもPROBE法で行われている。一方で、海外の著名な循環器臨床試験は二重盲検法が多い。2008年に発表された、薬物を用い、臨床的エンドポイントを主要エンドポイントとして設定した大規模臨床試験としてHYVET、ONTARGET、PRoFESS、ENHANCE、JUPITER、I-PRESERVE、GISSI-HFが挙げられるが、これらはいずれも多施設二重盲検法で施行されている。二重盲検法の利点は科学的に正しい結果を得やすいことにある。一方欠点は患者のリクルートが難しいことが挙げられるだろう。PROBE法についても科学的に正しい結果が得られるようにデザインされており、その仕掛けがPROBEの最後の二文字であるblinded endpointである。尚かつオープンラベルであることから患者のリクルートが比較的容易となる。実際にこれまで海外で登録されている試験の全体的な傾向を見るためにwww.clinicaltrials.govで検索してみた。cardiovascular disease, phase IVで検索すると2009年4月時点で1892件が返ってくる。さらにstudy designの項目をrandomizedで検索すると1420件有り、その中でopen labelが609件、double blindが369件となる。従って海外において登録されている臨床試験でもopen labelの方が多く、これは試験実施がより容易であるから、と推測され、またPROBE法が広く認められた方法であることが分かる。日本において施行されたPROBE法による臨床試験も、エンドポイント評価の時点で盲検されるので科学的に何ら問題ないはずであるが、いわゆるソフトエンドポイントの場合は実際上は判定が難しい。PROBE法で施行された主な臨床試験を日本と欧米で比較したところ、主要エンドポイントにソフトエンドポイントが含まれているのは欧米においては15試験中2例に対し、日本は4試験中全てがそうであった。PROBE法で行うのであれば原則としてハードエンドポイントを用いるべきで、ソフトエンドポイントを含めたいのであれば二重盲検法で行うべきあるが、リクルートが困難で、イベント率が低い日本において現状では多くの試験はPROBE法で行いつつ主要エンドポイントにソフトエンドポイントを含めている。初期段階においてはやむを得ない面もあるが、後に試験結果が受ける評価が低くなってしまう可能性があることを考慮すると、海外と同様に行うべきであろう。そしてそのためには臨床試験を行いやすい環境を整えることが必要となる。

S2-4 大規模臨床試験を評価する―日本における臨床試験を成功させるための方策 企業主導/非企業主導型研究とデータマネージメント・広報・報道のあり方

桑島　巌
東京都健康長寿医療センター

臨床試験はEBMの根幹をなすものであり、今日の治療額には不可欠の要素であるが、我が国でもようやく臨床試験実施のインフラが整い、ここ数年になってあいついで日本初の臨床試験成績が発表されている。
しかし大規模臨床試験の実施には膨大な費用がかさむこともあり、その多くが経済力のある製薬企業や医療機器メーカの経済的支援によって行われているのが実情である。したがって臨床試験の成否はスポンサー企業にとって、新薬の発売動向を左右する重大関心事である。そこで、大規模臨床試験の成績が新薬にとって有利な結果でなかった場合の対応は、さまざまである。まず試験への経済的支援を中止することで試験の遂行を不可能にする。また結果を発表しないか、あるいは学会での口頭発表にとどめ、論文化しないようにする。
場合によっては、サブ解析や後ろ向き解析を駆使して試験着の利点をみいだし、その点を強調する。等の方法が実際に行われている。
ある統計によると新製品を対象とした試験においては、企業が支援した場合に、新薬が好ましいという成績は、公的機関が支援した場合に比べて2倍も多いという。
我が国で行われた試験においても、結果解釈やプロトコールのたてかたなどに問題のある大規模臨床試験が少なくない。とくに口頭発表から論文化される期間が異常にながく、この間にさまざまな情報が講演会や広告媒体などをとうして一般臨床医に伝えられてしまうことで、正確な情報伝達が行われていないこともわが国の課題である。
今後、適切な医療情報伝達のためには、薬業界のみならず医療界において監視、評価するシステムの構築が必要と思われる。

S3-1 予防医学のストラテジー：ポピュレーションアプローチとハイリスクアプローチ

水嶋　春朔
横浜市立大学 大学院 医学研究科 情報システム予防医学部門

循環器疾患などの非感染症疾患（NCD）に対する予防医学のストラテジーでは、ハイリスク者に対するハイリスクアプローチより、集団全体に対するポピュレーションアプローチの効果が大きく、罹患数、死亡数を大きく減少させる。2次予防である健診を中心にしたアプローチでは、健診結果で対象者をカットオフポイントによって異常者（リスクの高いもの）と正常者（リスクの低いもの）に振り分け、ハイリスク者に対して保健指導や薬物療法をするのが主な取組みで、カットオフポイント以下の境界域や正常高値者に対するアプローチは介入を伴わない経過観察が主であった。この考え方は、患者は明らかに限定できる少数集団であり、集団全体の他の大多数は正常で何も対策が要らない、という個人を診る視点の発想といえる。集団を診る視点からいえば，合併症や死亡の内訳は、ハイリスクから2割，境界域から3割，正常高値から4割となっている。なぜなら、1人あたりの相対リスクが高い人は実数としては少ないため，個人のリスクに人数を掛け算して得られる罹患数は少ない。一方、境界域には人数が多いため、1人1人の罹患リスクは低くとも罹患数は多くなる。つまり、小さなリスクを負った大多数の集団から発生する患者数は、大きなリスクを抱えた小数のハイリスク集団からの患者数よりも多い。多くの人がほんの少しリスクを軽減することで、全体には多大は恩恵をもたらす。このことをG Roseは、Preventive Paradoxと呼び、集団の分布自体を良い方向にシフトさせるポピュレーションアプローチを予防医学戦略の中心に位置付けることを重視している。血圧と脳卒中の予防対策の試算（Law MR, BMJ, 302, 819-24, 1991.）では、血圧を5%下げる（分布自体を5%分シフト）ポピュレーションアプローチでは、脳卒中罹患を30%減少させ、英国では毎年75,000人以上の脳卒中を予防できる。一方、高血圧（拡張期血圧≧100mmHg）の人をすべて見つけ出して、治療して個人のリスクを半減させるハイリスクアプローチの効果は、脳卒中罹患を15%減少させるだけにとどまる。この考え方は、英国（The Health of the Nation、Our Healthier Nation）や米国（Healthy People 2000、同2010）における新しい健康増進政策の根幹に影響を与え、わが国の「健康日本21」においても重要な基本理念の一翼を担っていることは周知の通りである。

【参考文献】G Rose: The Strategy of Preventive Medicine. Oxford University Press, 1992.（曽田研二、田中平三監訳/水嶋春朔、中山健夫、土田賢一、伊藤和江訳：「予防医学のストラテジー：生活習慣病対策と健康増進」、医学書院、1998.）

S3-2 疫学研究から見たポピュレーションアプローチとハイリスクアプローチのインパクト

三浦　克之
滋賀医科大学 社会医学講座 公衆衛生学部門

循環器疾患が死因の約3割を占め、脳卒中発症率が欧米に比べて高いわが国では、高血圧が国民の健康に与える影響は大きい。EPOCH-JAPAN研究では計18万人のわが国のコホート統合研究により、総死亡者の約20%が至適血圧を超える血圧値による過剰死亡であると試算している。脳卒中死亡ではこの数字はさらに高く、NIPPON DATAを用いた試算では、男性で脳卒中死亡者の82%、女性で47%が収縮期血圧120mmHgを超えることによる過剰死亡とされた。男女とも過剰脳卒中死亡が最も多く発生したのは収縮期血圧140-159mmHgの軽症高血圧からであったが、これはそこに分布する人口の多さのためである。このことから、多くの人口が分布する軽症高血圧や正常高値をさらに至適血圧に近づけることにより循環器疾患死亡者数を大きく減少できることが分かる。血圧に対するポピュレーションアプローチは集団全体の血圧値の分布をより低い方へシフトさせることを目指している。StamlerらはMRFITなど米国5コホート研究の統合データから、集団全体の収縮期血圧平均値が2mmHg低下することにより脳卒中死亡が6%、冠動脈疾患死亡が4%減少すると試算している。またCookらはFramingham Heart Studyのデータから集団全体での拡張期血圧平均値の2mmHg低下により高血圧有病率が17%低下し、これによって脳卒中発症が15%低下、この効果は高血圧者全員に対して投薬したとした場合に予防される患者数にほぼ匹敵した。NIPPON DATAでは集団全体の収縮期血圧平均値4mmHg低下により、男性で17%、女性で9%脳卒中死亡が減少すると試算している。集団全体の血圧平均値を低下させる対策は集団全体での生活習慣修正と環境整備である。StamlerらはINTERSALT研究の結果から、集団全体の食塩摂取量5.8g減少により集団の収縮期血圧平均値が2.2mmHg低下すると試算している。これに集団全体でのBMI低下、カリウム摂取増加、多量飲酒者減少により計5.3mmHgの収縮期血圧低下が期待できる。WHOの研究者らは、政府が加工食品の減塩を求めるなどの環境整備や、高血圧者に対する投薬などの個人介入について効果と費用を試算し、環境整備は循環器疾患減少のために大変費用効果的であることを示した。10年間での循環器疾患リスクが35%を越える高リスク群への治療を組み合わせたものも費用効果的であり、ポピュレーションアプローチとハイリスクアプローチの組み合わせにより全世界での循環器疾患発症の50%を予防できると試算した。

S3-3 高血圧患者の生活指導：High Risk Approach

安東　克之、藤田　敏郎
東京大学大学院医学系医学研究科 腎臓・内分泌内科 分子循環代謝病学講座

高血圧患者の生活指導におけるhigh risk approachとはすでに高血圧と診断された患者に対する個別指導であるととらえることができよう。高血圧患者における生活習慣修正は主に（1）6g/日未満の食塩摂取制限、（2）野菜・果物・魚（魚油）の積極的摂取、コレステロール・飽和脂肪酸の摂取制限（ただし、重篤な腎不全患者は高K血症を避ける目的で、野菜・果物の積極的摂取は推奨されない、肥満者や糖尿病患者はカロリー過剰摂取を避ける目的で果物の積極的摂取は推奨されない）、（3）体格指数（BMI）25kg/m^{2}未満の適正体重の維持、（4）中等度の強さの定期的な有酸素運動（ただし、心血管病のない1～2度の高血圧患者が対象）、（5）節酒、（6）禁煙の6項目である。これらの項目は臨床試験でその有用性が臨床試験で示されており、目標の目安もガイドラインで明確に推奨されている。しかし、対象となる患者の多くは生活習慣がすでに確立されている中年以降の成人であるので、さらに患者を取り巻く環境が現在の生活習慣を確立させている要因となっているために患者の努力のみではいかんともしがたい部分があり、その修正は容易ではないと考えられる。また、生活習慣修正の降圧効果には個人差があり、必ずしも期待する効果を得られない場合があるとともに、その予測は難しい。上記の生活習慣修正項目はもちろんすべてを実行できればそれに越したことはないが、一度に行うにはその内容が多く、実際上は優先順位を明確にしなければ成功はおぼつかない。その反面、それぞれの生活習慣は相互に関連があり、バランスのある生活指導をしないと、患者負担が大きくなるのみでなく、他の生活習慣がむしろ悪化し、新たな病態を招いたりしかねない。そのため、生活指導において重要なことはその患者の病態や生活習慣上の問題点の把握しそれに基づく指導計画をたてることである。例えば食塩制限を例にとると、高齢者、女性、肥満者などは効果が期待できる場合が多いが、高齢者ではその反面過剰の減塩は脱水などのリスクがある。患者の食塩摂取量は非常に個人差が大きく、その概略を知るために尿Na排泄量測定などを行って患者の短期的な減塩レベルの目標を立てるべきで、非常に多くの食塩を摂取している患者をいきなり6g/日未満にまで下げると、生活習慣上の負担が大きいことに加えて、ふらつきなどの弊害を生じてドロップアウトの確率が高くなる。とくに食塩摂取量の多い患者では長期的な視野に立って徐々に食塩摂取量を減らして行くべきである。また、生活指導は繰り返し行うとともに、尿Na排泄量測定を繰り返して、患者にその成果を常にフィードバックすることによってアドヒーランスをあげる。このように高血圧患者における生活指導はきめ細かく行って始めて達成が可能となる。

S3-4 職域におけるポピュレーション・アプローチによる循環器疾患リスクの軽減 -HIPOP-OHP研究-

岡村　智教
国立循環器病センター 予防検診部

【背景】循環器疾患の発症予防のため、危険因子レベルに基づいてハイリスク者をスクリーニングして予防対策を行う High Risk Strategy が一般的に行われている。高血圧患者の個人リスクは非常に高いが、すべての循環器疾患患者が高血圧領域から発症するわけではない。血圧が低いほどリスクが低くなることが示されているため、正常高値血圧や正常血圧を含めた集団全体の血圧レベルをさらに低下させることができればより大きく患者数の減少が期待できる。この集団全体を対象とした介入手法が Population Strategy であるが、実践レベルでの方法論は未だ確立していない。

【方法】青・壮年者を対象とした生活習慣病予防のための長期介入研究:The high-risk and population strategy for occupational health promotion study は、近畿、北陸、関東の12事業所の勤務者約7,500人を対象とした循環器疾患危険因子の改善を目的とした3-4年間の介入研究である。介入群6社と対照群6社を設定し、介入事業所ではハイリスク者に対する個別指導の他、職場全体の環境改善や情報提供、種々のキャンペーン活動などの Population Strategy を行った。個々の活動としては、分煙状況のアセスメントと改善勧告、ウォーキングコースやマップの作成、食堂メニューの改善、様々なイベント（身体活動の増加、野菜摂取促進、減塩、節酒等などをテーマとした1日～2ヶ月程度のキャンペーン）などで構成されていた。

【成績】本研究は集団間の比較試験であり、その性質上、非無作為化比較試験である。ベースライン時の検査所見等は対照群のほうが良好であったため、介入効果は主に両群の差が小さくなることによって示された。主な結果として、1. 対照群より高かった介入群の非HDLコレステロールが有意に減少。2. HDLコレステロールは介入群で有意に増加（介入後は介入群が 2.7mg/dl 高値）。3. 介入群で有意に高かった耐糖能異常者の割合の差が消失。4. 喫煙率は両群とも有意に低下したが禁煙率は介入群のほうが38%高かった。5. 塩分排泄量は介入群の方が0.4グラム高かったが0.3グラム減少した。6. 1日の平均歩行数は介入群で増加。これらの結果として、対照群より24%高かった介入群の虚血性心疾患推計発症リスクの差は8%まで減少した。一方、血圧に対する介入効果は明らかではなく、主な理由として食生活への Population Strategy が社員食堂など職場に限定されていたためと考えられた。

【結論】生活習慣病予防のための Population Strategy には確立された手法がほとんどなく、本研究はその先駆的な試みと考えられた。しかしながら循環器疾患の予防に最も有効と考えられる高血圧への対策としては、このような職場だけでの取り組みでは限界があることも示唆された。引き続き Population Strategy の確立のための研究や政策が必要である。

JSS-1　高血圧と脳卒中の疫学

清原　裕
九州大学大学院 医学研究院 社会環境医学講座 環境医学分野

【目的】人口動態統計によれば、1950-60年代に世界で最も高かったわが国の脳卒中死亡率は1970年代から減少傾向に転じ、1990年代に入ると欧米先進諸国と肩を並べるまでに至った。このような脳卒中死亡率の減少は、高血圧管理の普及によるところが大きいと考えられる。一方、2000年の「第5次循環器疾患基礎調査」によれば、わが国の高血圧患者の総数は約4,000万人と推定されている。わが国では高齢人口が急速に増加していることから、高血圧患者は今後さらに増え続けることが懸念されている。このような高血圧の時代的変化を再検討するとともに、高血圧が脳卒中に与える影響を疫学的に明らかにすることは、今後の脳卒中の予防戦略を構築する上で大きな手がかりを与えるものと期待される。そこで本講演では、福岡県久山町で長年にわたり進行中の心血管病の疫学調査（久山町研究）の成績より、地域住民おける高血圧の時代的変化とともに高血圧が脳卒中発症に及ぼす影響を検証する。
【方法】久山町では、1961年、1974年、1988年、2002年の循環器健診を受診した40歳以上の住民からそれぞれ第1集団（1,618人）、第2集団（2,038人）、第3集団（2,637人）、第4集団（3,123人）を設定し、ほぼ同じ方法で追跡している。いずれの集団も受診率が高く（受診率78 ～ 90%）、追跡からの脱落例はほとんどいない（各集団2名以下）ことから、各集団の健診・追跡成績にバイアスがほとんどなく、この地域における各時代の心血管病とその危険因子の実態を正確に反映しているといえる。
【成績】前述の久山町4集団の断面調査において高血圧の頻度を年齢調整して比較し、その時代的推移を検討した。その結果、高血圧頻度は、女性では1961年の36%から2002年の31%まで有意に減少したものの、男性ではこの間およそ40%前後でほとんど変化なかった。しかし、時代とともに降圧薬服用率は上昇し、それにともない高血圧者の血圧レベルは着実に低下した。
わが国の地域住民における血圧レベルと脳卒中発症の関係を明らかにするために、久山町第3集団を14年間追跡した成績より、血圧レベル（JSH2009）が脳卒中発症に及ぼす影響を検討した。その成績によれば、血圧レベルが高くなるほど脳卒中発症率は上昇し、至適血圧レベルに比べ正常血圧レベルから有意差を認めた。この関連は、他の心血管病危険因子の影響を調整しても変わりなかった。一方、近年久山町では、肥満、脂質異常症、耐糖能異常など、メタボリックシンドロームを構成する代謝性疾患が急増している。そこで、第3集団をメタボリックシンドロームの有無で分けて検討すると、メタボリックシンドロームを合併した高血圧者で脳梗塞の発症リスクが高かった。
【結論】現代人の脳卒中を予防するためには、より厳格な高血圧治療と積極的な代謝性疾患の管理が必要と考えられる。

JSS-2　関連施設の脳ドック・病院における無症候性脳病変の有病率およびその危険因子の解析

片山　泰朗、西山　康裕
日本医科大学内科 神経・腎臓・膠原病リウマチ部門

無症候性脳病変として代表的なものには、無症候性脳梗塞（asymptomatic cerebral infarcton;ACI）と無症候性脳出血（cerebral microbleed ;CMB）がある。前者においては、脳梗塞発症の重大な危険因子であり、高血圧が最大の危険因子であることが知られている。一方で、後者においてはその存在の意義が検討されている。CMBはMRI撮影技術の進歩に伴い、脳小動脈から脳組織内に漏出したヘモジデリン沈着を小病変として観察可能となったものであるが、脳血管障害を有する母集団での詳細な検討はされているものの、本邦における疫学的な発生頻度、危険因子との関連性などの報告は少ない。
今回我々は、脳ドック受診者と神経内科外来受診者において、ACIとCMBについての詳細な検討を行った。脳ドックについては、2007年7月から2008年12月までに受診した24歳から81歳（平均52.1歳）までの脳卒中の既往のない連続2012例を対象に、自己記入シートおよび人間ドック調査票に基づいた情報を合わせて検討した。深部白質病変（DSWMH）および脳室周囲高信号域（PVH）はFazekas分類に基づき、grade2以上を陽性とした。ACI陽性者は53例（2.6%）、最若年者は44歳であった。ACI陽性と各種因子との関連性においては、年齢、高血圧症、高脂血症、DSWMH、PVHに有意な関連を認めた。これらはロジスティック解析にて、年齢（OR 1.07, p<0.001）、DSWMH（OR 2.94, p=0.006）が独立した危険因子であった。また、CMB陽性者は39例（1.9%）であり、最若年者は34歳であった。CMB陽性と各種因子との関連性においては年齢、高血圧症、DSWMH、PVHに有意な関連を認めた。これらはロジスティック解析にて年齢（OR 1.04, p=0.030）、高血圧症（OR 2.40, p=0.016）が独立した危険因子であった。
一方で、神経内科外来受診者については、2008年1月から12月までに初受診した19歳から91歳（平均68.2歳）までの脳卒中の既往がない連続122例について同様の検討を行った。ACI陽性者は17例（13.9%）、CMB陽性者は15例（12.3%）であり、脳ドック受診者と比較して、両者ともに有意に多かった（p<0.001）。ACI陽性と各種因子との関連性においては、男性であること、CMB陽性、PVH、DSWMH、eGFR<60ml/min/1.73m^{2}に有意な相関を認めた。これらについてはロジスティック解析を行い、ACIに関連した有意な独立因子は虚血性心疾患の既往（OR 7.74,p=0.035）、CMBの存在（OR 5.86,p=0.01）、DSWMH（OR 5.44,p=0.01）であった。また、CMB陽性と各種因子の関連性においては年齢、高血圧症、ACIの存在、PVH、DSWMHに関連を認めた。CMBに関連した独立因子は年齢（OR 1.10,p=0.036）、高血圧症（OR 6.03,p=0.031）、ACIの存在（OR 7.95,p=0.003）であった。神経内科外来受診者は脳ドック受診者と比較し、ACIやCMBの割合が高く、双方の密接な関連の可能性が示唆された。
本講演では、脳ドック受診者および当科関連施設の神経内科外来受診者のACIとCMBの解析結果を比較すると伴に、降圧薬の差異、脂質改善薬、抗血小板薬および抗凝固薬のこれらに及ぼす影響についても報告する。

JSS-3　降圧薬と脳保護作用

北川　一夫
大阪大学 医学系研究科 神経内科学

脳卒中の初発・再発予防に降圧治療が有用であることは大規模臨床試験から明らかにされてきている。脳卒中予防効果は降圧薬の種類より達成された血圧値に依存していると考えられる。降圧薬なかでもレニンアンジオテンシン系（RAS）阻害薬には脳を潅流する主幹動脈、細動脈での血管病変、リモデリングの抑制効果が報告されている。脳動脈でのアテローム硬化の進展にRASを介した炎症機転、酸化ストレスが重要な役割を果たしていると考えられ、RAS阻害薬には高感度CRP濃度低下作用で示される抗炎症効果が報告されている。一方、脳梗塞発症後72時間以内の患者を対象としたACCESS研究では、急性期からのアンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）の投与は脳卒中再発予防効果があることが報告されている。また高血圧自然発症ラットで中大脳動脈閉塞・再潅流による脳梗塞モデルを作成した際に、虚血発症後のARB投与、とくに血圧を低下させない程度の用量のARBを投与すると脳梗塞サイズが縮小することが我々のグループを含め報告されている。ARBが脳梗塞急性期治療薬として実用可能かどうかは今後の検討課題である。また高血圧患者では脳血管閉塞時の側副血行の発達が悪いことが知られている。我々は正常血圧動物では一側の総頸動脈閉塞により同側脳半球の脳軟膜動脈吻合が発達し中大脳動脈閉塞による脳梗塞サイズが縮小するが、高血圧自然発症ラットでは側副血行路の発達が不良であり、ARBを用いた降圧治療により側副血行発達が回復することを示している。高血圧は内因性に誘導される保護的な血管適応反応を阻害しており、降圧薬治療によりその回復が期待できる。脳循環面からは血圧を降下させるが脳血流は不変または増加させる降圧薬が望ましいと考えられる。我々はラクナ梗塞あるいは脳白質病変を有する高血圧患者をARBあるいはカルシウム拮抗薬で降圧治療を行い、治療前後の脳血流量をPETで測定したが、有意な降圧を得たにもかかわらず脳血流量への影響は両薬剤ともに見られなかった。近年アルツハイマー病に対する血管性危険因子の関与（Vascular Hypothesis）が注目されている。Vascular　Hypothesisでは高血圧はじめ各種危険因子により脳細動脈硬化が進行し、慢性低潅流状態が認知機能低下のリスクと考えられている。我々は脳細動脈病変を有し認知機能が正常な高血圧患者27例を対象としてPET検査で脳血流量を計測した後、前向きに3年間MMSEで認知機能を追跡し、MMSEスコアが3点以上低下した例を認知機能低下と定義した。6例が認知機能低下を示したが、これらの患者では観察開始時の脳血流量が他の患者に比し有意に低値であった。降圧療法により脳循環を改善することが認知機能低下の予防に有効かどうかは今後の検討課題と考えられる。

JSS-4　脳卒中急性期の血圧管理

豊田　一則
国立循環器病センター 内科脳血管部門

高血圧は脳梗塞、脳出血の最大の危険因子であり、さらに急性期には血圧がいっそう上昇することが多い。急性期の血圧高値例は概して予後不良である。とくに脳出血の予後増悪因子として知られる急性期の血腫や浮腫の増大は、血圧高値によって助長され易い。しかしながら、現時点で脳梗塞、脳出血急性期の積極的な降圧による予後改善のエビデンスに乏しく、国内外の指針はごく緩徐な降圧を勧めるにとどめている。このうち脳梗塞について、従来は急性期における脳血流自動調節能の障害を主な根拠に、同時期の降圧は禁忌とみなされてきた。しかしながら近年の急性期抗血栓療法の普及により、血圧高値を保つことによる出血合併症の危険も危惧されるようになった。とくに血栓溶解療法を受けた患者に対して、治療終了後24時間の目標値を180/105mmHg未満に定めた血圧管理が勧められる。急性期血圧高値患者へのカンデサルタン投与による慢性期血管イベントの抑制効果を示したACCESS試験は、急性期降圧を考える上で示唆に富む。現在幾つかの高圧に関する介入試験が、進行中である。一方で、急性期脳出血に対して、国内外の指針は収縮期血圧>180mmHg、拡張期血圧>105mmHg、または平均血圧>130mmHgを降圧開始の目安としている。ただしこれらの値は十分なエビデンスに基づいておらず、降圧目標の推奨値も定まっていない。厚労科学研究「わが国における脳卒中再発予防のための急性期内科治療戦略の確立に関する研究」班が2008年に行った全国アンケート調査では、大半の施設が140 ～ 160 mmHgないしそれ以下の収縮期血圧を降圧目標に定めていた。また能書上では急性期脳出血への使用が一部制限されているニカルジピン静注が、降圧薬としてもっとも広く使われていた。血圧管理の明確なエビデンスを得るべく、国外ではATACHやINTERACTなどの介入試験が行われている。

JSS-5　24時間血圧・家庭血圧を用いた脳卒中再発・認知症進展の予防

山本　康正
京都第二赤十字病院 脳神経内科

【目的】脳卒中二次予防にも厳密な血圧コントロールが必要であることが，PROGRESSおよびそのサブスタディで明らかにされている．虚血性脳卒中では，収縮期血圧（SBP）120 mmHg以下で最も再発は少なかった．脳卒中再発・認知症進展について，24時間血圧（ABPM）・家庭血圧（HBP）を用いた成績と,CKD指標と脳梗塞病型の関連について,我々の成績を示す．【方法】A.脳卒中417例慢性期のABPM,B.ラクナ梗塞200例のABPM，C.ラクナ梗塞105例のABPMによる追跡，D.ラクナ梗塞177例の平均8.9年追跡におけるABPMの予測能，E.心原性脳塞栓を除く脳梗塞患者245例ののHBPによる追跡，F.脳梗塞236例における尿中微量アルブミンと脳梗塞病型との関係【成績】A.全症例でdipperは19.5%，riserは37%．特に多発ラクナ型認知機能障害，脳出血，アテローム血栓性梗塞でriserが多かった．B.ラクナ梗塞200例中41例（20.5%）に認知機能障害がみられ，男性，80歳以上，虚血性白質病変（WML），riserが独立して関与した．MRI画像上の広範なWMLには夜間血圧高値，riserが強く関連した．C.平均追跡3.2年で，脳卒中再発，認知機能障害進展で，ともに夜間血圧が有意に高く，non-dipperが多かった．D.脳卒中イベントには，多発ラクナ，糖尿病，24時間血圧平均値高値が，認知機能障害進展には，虚血性白質病変，non-dipperが独立した予測因子であった．転帰により予測因子が異なっている．E.病型はラクナ梗塞167例，アテローム血栓性梗塞88例であった．平均4.5年の追跡で，210例が予後良好，13例が無症候性脳梗塞増加，11例が認知機能障害進展，11例が脳卒中再発を示した．予後良好に対し増悪群を比較すると，135/85 mmHg以上 vs 135/85 mmHg以下の年齢・性，危険因子調整後のオッズ比は，各々，25.6，21.3，21.3，と高値群で著明であった．早朝血圧，就寝前血圧ともに同程度のオッズ比であった．F．単発ラクナ梗塞 41例，多発ラクナ梗塞 n=115例，アテローム血栓性梗塞 n=57例，アテローム血栓性梗塞+多発ラクナ n=23例，について，尿中微量アルブミンを<30，30 ～ 300，>300（mg/g・クレアチニン）に分類して比較した．微量アルブミン尿，臨床的アルブミン尿には糖尿病が強く関連し（OR: 3 ～ 5），年齢・性，糖尿病を調整して病型との関連をみると,アテローム血栓性梗塞vs単発ラクナでは有意でなく,多発ラクナを伴う群vs単発ラクナで高度に関連した（OR:3 ～ 10）．【結論】脳梗塞では，多発ラクナ，虚血性白質病変などの細小血管病が進展した例で，夜間血圧高値，non-dipperが多く，さらにこれらの指標が，予後不良因子となっている．CKDもアテローム血栓性梗塞より高度細小血管病変により強く関連している．

SHR-1　心血管疾患のモデル動物：SHR and beyond

並河　徹
島根大学 医学部 病態病理学

高血圧を初めとする心血管疾患の研究にSHRが果たした役割の大きさははかりしれない。その研究の流れは大きく、（1）SHRにおける高血圧成因の解明、（2）高血圧発症時の臓器障害、病態生理の研究、（3）治療薬、予防法（降圧剤、食餌運動などによるインターベンション）の開発、の3つに分けられるだろう。このうち、（2），（3）は飼育しておけば、人工的な操作を加えずとも自然に重篤な高血圧を呈するSHRがよい実験モデルとなった。特に、SHRで効果のある薬剤や介入法がヒト本態性高血圧でも効果があることが多く、この点でもSHRはヒト本態性高血圧症のよいモデルとして評価されてきている。これに対して、（1）の成因解明は数多くの努力が払われて来たにもかかわらず未解決のまま残されている。その原因としては、限られたゲノム領域内に血圧に影響を及ぼす遺伝子が予想以上数多く存在すること、それらの遺伝子間に相互作用があることが考えられる。ヒトにおいてもおそらく同様の状況と考えられるため、今後、遺伝的モデル動物が疾患の成因研究に大きな貢献をできるとするとこのようなgene-gene, gene-environment interactionの解明ではないかと考えられる。自然発症モデルが使われる一方では、発生工学、遺伝子工学の発達により、人工的に遺伝子を改変した動物がモデル動物として利用されるようになった。生理学的実験に適するラットでは遺伝子ノックアウトがこれまで利用できなかったが、状況は変わりつつある。このようなモデルでは、特定の遺伝子の機能が心血管疾患の発症や進展にどう関与するかを明確に明らかにできることが最大の利点だが、今後は新たな疾患モデルとしての利用も期待できる。本シンポジウムでは、ラットを中心とするモデル動物リソースの概要、遺伝子改変マウスを利用した新たな研究の展開、新たな方法論による遺伝子改変ラット作成法、モデル動物の臨床的研究への応用について各シンポジストにご紹介いただき、高血圧研究におけるモデル動物活用の新たな方向についてディスカッションしたい。

SHR-2　National Bio Resource Project - Rat から高血圧研究者へのメッセージ

芹川　忠夫
京都大学 大学院 医学研究科 附属動物実験施設

[NBRP-Ratと高血圧ラット] 京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設は、平成14年度に開始されたナショナルバイオリソースプロジェクト「ラット」（NBRP-Rat）の中核となり本事業を推進してきた。現在、500系統を超えるラットを収集して、生体での維持（SPF環境下）、および、胚および精子の超低温保存を行っている。主なラット系統については、独自に設定したプロトコールに従い、ゲノムプロファイルと特性プロファイルを調べて、ユーザーフレンドリーなデータベースに集約して、NBRP-ratのホームページhttp://www.anim.med.kyoto-u.ac.jp/NBR/にて公開している。そして、寄託者の権利を保護するためのMaterial Transfer Agreement（MTA）を締結して、国内外の研究者の提供要望に応じている。SHR、SHRSPおよび対照系統のWKYについては、それらの亜系統、コンジェニック系統を含めて100系統以上が保存されている。他に、食塩感受性高血圧ラットSSとその対照系統SR、およびFH系統がある。ラットの系統間および雌雄間の比較データは、新たなラットモデルの発掘や試験研究に有用である。[リコンビナント近交系ラットの活用] NBRP-Ratにおいては、F344/StmとLE/Stm を親系統とするリコンビナント近交系（RI系統）を維持している。これは34ラインからなり、SSLPやSNPの遺伝多型マーカーによる高密度のStrain Distribution Pattern（SDP）が作成してある。未処置下の血圧や脈拍等の生理値を含む測定データを解析したところ、多くの量的遺伝子座（QTL）をマッピングすることができた。また、両親系統のゲノムのBACライブラリーを作製しており、各クローンの両端は既にシークエンスされている。そして、ゲノムブラウザー上にクローンを整理して、上記のNBRP-ratホームページにおいて公開しており、クローンの提供体制も整えられている。このRI系統に実験的処置を加えて得たデータを遺伝解析すると、多くの興味ある知見を得ることができる。[エチルニトロソウレア（ENU）誘発遺伝子変異ラットアーカイブの活用] ENUを投与したF344/NSlc雄ラットと正常の同系統を交配して得た約5,000頭の成熟雄から採取した精子とDNAからなるミュータントアーカイブを作製した。ENUにより生じた標的遺伝子の点突然変異を高速簡易スクリーニング法によって検出して、対応する凍結保存精子を顕微授精することにより個体復帰するシステムが構築されている。それゆえ、新規に高血圧関連遺伝子を標的とした変異ラットを開発することが可能である。このENUラットプロジェクトは、NBRP-Ratとは独立したものであるが、DNA/精子アーカイブと作製した遺伝子変異ラットは、NBRP-Ratに寄託されている。

SHR-3　高血圧マウスから攻める疾患ネットワークの解明

深水　昭吉
Center for TARA, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan

レニン-アンジオテンシン系は、高血圧の発症･維持の成因の一部になっていることが知られている。また、長年の発生工学的研究の成果から、本系が正常血圧の制御に必須であることが判明してきた。モデルマウス作製による解析は、レニン-アンジオテンシン系の心血管系病態形成への機能的関与を提示する既存の薬剤効果だけでなく、その分子機構の解明にも大きな役割を果たしている。私達が作製したヒトレニン-アンジオテンシン系が活性化された高血圧マウスは、多方面の研究に活用されていると共に、本マウスは妊娠中に特異的に高血圧を発症する仕組みを合わせ持つ妊娠高血圧モデル動物として、予想外の利用法が広がっている。

日本の過去50年間の周産期統計の推移をみると、分娩数は半減したものの、周産期予後は大きく向上し母体死亡が約1/80に減少した。しかし、高齢妊婦は約2倍に増加し、超低出生体重児は約30倍と激増している。このような妊娠はハイリスク妊娠と呼ばれ、妊娠後期の高血圧とタンパク尿を主病態とし、全妊婦の10%と高頻度の罹患率を示す「妊娠高血圧症」や、妊娠高血圧症がさらに進展し全身の組織に重篤な機能障害が認められる「HELLP症候群」などの妊娠時疾患を高頻度に合併し、母子の周産期死亡の大きな原因となっている。

HELLP 症候群は、妊娠後期または分娩時に生じ、母子の生命が危険に曝される疾患である。妊産婦の病態としては、血球の破壊（溶血: Hemolysis）や肝障害（肝酵素上昇：Elevated Liver enzymes）、および、全身の組織傷害によって引き起こされる血栓の多発とそれに伴う血小板減少（Low Platelet）を呈することが古くから報告されている（Am. J. Obstet. Gynecol. 1982）。ごく最近我々は、本妊娠高血圧マウスがHELLP症候群のモデル動物であることを明らかにした。興味深いことに、妊産婦の血中におけるAT1の自己抗体が高血圧症を引き起こす可能性が以前から議論されており注目を集めている。

モデルマウスの研究は、単一遺伝子改変マウスの系統の解析から複数系統を交配させて作製する多因子遺伝子改変にシフトして現在に至っており、複数疾患を合併するモデル動物の作製とその成果が多数発表されている。これらの観点とは異なり、我々は高血圧マウスをケミカルバイオロジーの研究対象と捉えることによって、疾患ネットワークの同定とその制御に関する新しい突破口を切り拓こうと試みている。その点について、最新のTry & Errorをご紹介したい。

SHR-4　トランスポゾンシステムによる新しいモデル動物作成とその応用

北田　一博
北海道大学 理学研究院 附属ゲノムダイナミクス研究センター

生活習慣病と酷似した表現型を示す疾患モデル動物は、病因の解明、新規治療薬や予防法の開発に大きく貢献することは論を待たない。特に高血圧の遺伝因子を探索する研究分野においては、高血圧患者が遺伝的にも環境的にもヘテロな集団であることに加え、そもそも血圧という最も下流で表出する表現型の発現機構は複雑であることが予想されることから、厳密に統御でき再現性を確認できる高血圧モデル動物の位置づけが高いと言えよう。実際、これまでにもSHRラットやDahlラットの遺伝解析により、高血圧に関わるQTLの正確なマッピングがなされ、その領域に存在する転写単位が判明している等の大きな成果が得られている。しかしながら、それら転写単位の中から原因遺伝子を同定・証明するのは未だに困難な状況である。これは現存の遺伝学的ツール・リソースの拡充が十分でないことを意味する。

遺伝解析における基本の変異体はnull変異体である。そこで、われわれはsleeping beautyトランスポゾンを利用して、網羅的に挿入突然変異を誘発させるシステムを開発したところ、約10%の産仔で約1箇所の転写単位に、トラッピングベクターが挿入される効率の良いシステムを完成した。どの転写単位がトラップされたかは、RT-PCRとシークエンスで容易に同定でき、それらをカタログ化することが可能である。さらに、複数の遺伝子トラップ系統の表現型を観察したところ、対応するノックアウトマウスのものと酷似しており、得られているトラップ個体はnull変異体であることも判明している。現在、フィージビリティースタディーを実施しているところであるが、基本的には、ラットにおいても網羅的なノックアウトプロジェクトの遂行が可能な状況に達したといえよう。

また、この技術にCre-loxPシステムを併用することにより、連続欠失ミュータントリソースの構築が可能となる。連続欠失ミュータントの使用により、（1）多大な時間と労力の必要なコンジェニック系統の作出を行わずとも正確なQTLのマッピングが容易に可能となること、（2）突然変異アリールの性情が推定でき、遺伝性高血圧モデル動物における原因遺伝子同定に多くの有用な情報を与えることを強調しておきたい。

トランスジェニックラットの作出に加え、ラットにおけるトランスポゾンや変異原を用いた突然変異誘発が、実用的技術の範疇に達した。しかも、ラットES細胞も開発され、ラットにおいても近い将来、相同組換えを用いた自在な遺伝子改変を行う環境が揃うであろう。高血圧研究には、適度な大きさを持ち、遺伝的にも環境的にも厳密な統御が可能なラットの利用が有用である。今後、われわれの開発するラットの遺伝学的ツール・リソースが、多くの高血圧研究に関わる先生方に活用されることを願ってやまない。

SHR-5 モデル動物から高血圧臨床へのメッセージと今後の期待 ―高血圧・腎障害の退行療法（regression therapy）の可能性―

篠村　裕之、伊藤　裕
慶應義塾大学 医学部 腎臓内分泌代謝内科

高血圧の患者数は全世界の成人人口の26.4%以上となっており、最も有病率の高い疾患である。高血圧の研究は高血圧自然発症ラット（SHR）を初めとして、様々なモデル動物の解析により飛躍的に発展し、その研究成果が高血圧患者の利益にフィードバックされてきた。本シンポジウムでは、高血圧、それに腎障害のモデルを例に、我々が行ってきた新しい治療法の検討を紹介し、モデル動物検討と臨床の接点について考察する。 まず脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット（SHRSP）にアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）、アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）、血管拡張薬のいずれかを高血圧発症時期の'critical period'に一致するよう、3週齢から10週齢の間に投与した。10週齢の時点で薬剤の投与を中止し、その後は30週齢までは薬剤を投与せず経過観察した。高血圧発症時期（critical period）、すなわちいわゆる高血圧前症の段階で、ACEIまたはARBを一過性投与したラットでは投与中止後も血圧の上昇が他の群に比して有意に抑制された（1）。Dahl食塩感受性（Dahl-S）ラットでも同様な「ブロックメモリー」現象を認めた（2）。これらの成績はJuliusらにより、TROPHY試験でも確認された。 最近、'critical period'を過ぎ。高血圧が確立した16週齢のSHRにACEIまたはARBを高用量一過性パルス投与すると、パルス投与中のみならず、パルス終了後も血圧低値が続き、パルス終了後4ヶ月以上が過ぎても40mmHg以上の高血圧の退行と心血管肥大の抑制が続いていることを報告した（3）。すなわち、高血圧の退行（regression）はモデル動物では実現可能であることが示唆された。同様な現象がヒトでも見られるか否かを検討するために、臨床試験（STAR CAST試験）を最近開始した（4）。 更に、慢性腎臓病への応用を検討するためにFVB/Nマウスにアドリアマイシンを投与し糸球体硬化モデルを作成した。糸球体硬化病変が確立したADR投与8週後の時点で各種濃度のARBを2週間パルス投与した結果、糸球体硬化の著明な病理学的退縮がもたらされることが示された。パルス投与後の蛋白尿、組織変化、collagenolytic activityの経時的変化を検討した結果、蛋白尿も持続的に抑制されることが示唆された。また、糸球体硬化退縮の機序として糸球体のMMP-2発現と活性の上昇が関与している可能性が示された。 以上のように、モデル動物は高血圧やその合併症の新たな治療法を検討する上で非常に有用である可能性が示唆された。(1) J Am Soc Nephrol 12:659-666, 2001 (2) Nephron 91:710-718, 2002 (3) Hypertension 53:83-89, 2009 (4) Hypertens Res 31:1843-1849, 2008 (5) J Hypertens26 (Suppl 1) S376, 2008

FJSH-1　専門医制度の現状と今後

梅村　敏
横浜市立大学 大学院医学研究科 病態制御内科学（専門医制度委員会 委員長）

⑴日本高血圧学会認定高血圧専門医制度の現状
①日本高血圧学会認定高血圧専門医制度は平成20年4月にスタートした．平成20年度には，まず，高血圧学会役員，FJSH/評議員を対象に試験を実施した．その結果218名の高血圧専門医を平成21年4月1日付で認定した．
②この専門医により，高血圧学会会員を対象とした試験が平成21年度から行われる．試験はいずれも，筆記試験と口頭試験からなる．
③過渡的措置期間（2011年3月末終了予定）の研修実績は関連学会（日本内科学会，日本循環器学会，日本腎臓学会）の教育・研修施設も認められている．しかし，同期間終了後は，高血圧認定施設のみでの研修実績が受験資格となる．現在認定施設は185施設であり，指導医は380名となっている．
⑵日本の専門医制度
①日本の専門医制度は昭和37年に発足した日本麻酔指導医制度に始まる．その後，各学会が独自に専門医制度を立ち上げた．昭和56年，22学会により「学会認定医制度協議会」が発足し，制度統一への動きが始まった．平成20年専門医制度の整備には第三者的機能が必要として「有限責任中間法人日本専門医認定制機構」を経て，「社団法人日本専門医制評価・認定機構」に改組された．現在，同機構には71学会が加盟している．
②専門医の広告は平成14年に厚生労働省が定める9項目（いわゆる「外形基準」）を満たせば，「機構」に入っていない学会でも可能となった．
⑶日本高血圧学会認定高血圧専門医制度の今後
①日本高血圧学会は平成21年2月に，日本専門医制度評価・認定機構に加盟申請を行い，4月にヒアリングが行われた．
　厚生労働省は，上記省令改訂後，最近，見直しを行い，「国民にわかりやすく要望に応えられる専門医制をめざすため，現在すでに認められた専門医（広告）を同じ分野で整理・統合していく方向で考えている」とのことである．
②高血圧は本邦に4000万人の患者がおり，脳卒中の基礎疾患としても重要である．さらに，高血圧の原因・合併症は多岐にわたり，その診療においては腎臓・内分泌・糖尿病・循環器・脳卒中等の専門的知識が要求される．ここに高血圧専門医の必要性がある．
今後，「高血圧に関わる医療の質の向上」をめざし，高血圧専門医制度の確立・充実が求められている．

FJSH-2　高血圧専門医の研修カリキュラム

大屋　祐輔
琉球大学医学部循環系総合内科学（資格認定小委員会 委員）

平成20年度より高血圧専門医制度が開始された。当初は、過渡的措置により、応募者の臨床経験が高血圧専門医に適するかを評価して試験資格を授与し、筆記試験および口頭試問を行ってきた。今後は、一定のレベルの臨床能力を担保するために、高血圧専門医の研修を行ったものが専門医試験を受けるようになる。そのために、カリキュラムには到達目標が定められ、研修施設が設定された。これに関して、昨年度は「高血圧専門医に求められる臨床能力とそれを獲得するためのプログラム」についてのアンケートを行い、高血圧学会のFJSH企画において、その結果を報告した。それでは、指導医の約95%がプログラム作成の必要性を認識していた。しかし、実際にプログラムを作成済み・作成中とした回答は7%程度で、約半数の回答は今後作成予定であった。本年度も、同様なアンケートを行い、研修施設におけるプログラムの作成状況やプログラム作成の問題点などを調査して報告する予定である。今後、高血圧学会では、よりよき専門医制度のために、研修者のみならず、指導医に対しても、専門医および専門医制度に関する情報提供やサポートを継続的に行っていく必要がある。

FJSH-3　高血圧専門医施設認定の現況と拡充を目指して

松原　弘明
京都府立医科大学大学院医学研究科・循環器内科学（施設・指導医認定小委員会 委員長）

高血圧専門医制度は平成20年4月1日よりスタートし、過渡的措置として本学会の評議員・FJSHの先生方に指導医を依頼し、指導医の在籍する研修可能な施設を高血圧専門医認定施設と認定してきた。施設・指導医認定委員会の使命は、他学会と比較して制度充実の遅れている感のあるこの制度を一般医・専門医の先生方に認知してもらい、認定施設・指導医を増やし、高血圧専門医数を拡充することである。2009年6月12日現在、指導医380人（評議員とFJSHの先生方）、認定施設184施設となっている。指導医および認定施設の認定は5年毎に更新が必要である。また、現在の評議員：313名、FJSH：383名、高血圧専門医数は218名であり、今後は、FJSHの先生方にはできる限り高血圧専門医に移行していただくようにお願いしたい。2009年度ガイドライン発行はまさに良い機会であると考え、高血圧専門医数の増加、認定施設の拡充を目指してアイデアを絞ってゆく予定である。

FJSH-4　高血圧専門医とＦＪSHの社会活動
（町のレストランで美味しい減塩、低カロリー食を食す「こだわりのヘルシーグルメダイエットレストラン in 呉」、現在39店、広島市にも進出、周辺にも波及）

日下　美穂
日下医院

国民病ともいえる高血圧を担う学会として、高血圧などの生活習慣病を予防する生活習慣の修正を具体的に示すために、高血圧専門医やFJSHが行う社会活動の一つとして、日本高血圧学会減塩ワーキンググループと日本高血圧協会が共催して、「減塩、低カロリーでしかも美味しいランチをレストランで食べられる」企画を2008年2月に呉で始めてから1年半。徐々に広がっている現況と今後の計画と夢を報告する。

［これからの計画、夢］

①日本各地からの旅行、「旧軍港の町観光と、美味しい減塩低カロリーダイエットを味わうツアー to 呉」を企画する。
②全国に「こだわりのヘルシーグルメダイエットレストラン」を広める。

［現在の活動］

企画名：こだわりのヘルシーグルメダイエットレストラン in 呉
目的　：町の飲食店で減塩低カロリー食を体験することにより家庭料理の減塩低カロリー化を促す。またプロの料理人の減塩低カロリーへの意識を高める。

企画概要:呉市の飲食店の主にランチタイムに、各店一メニュー（一食分）、美味しさにこだわった減塩、低カロリー食を作ってもらう。現在39店。

一食分の基準：食塩2 ～ 3g、400~600kcal。地産地消の食材を使う。

広報　：呉のタウン情報誌くれえばんで、毎月、店のメニューと料理人を写真入りで紹介し、医師会の医師が交代で、健康に関する記事を寄稿する。いずれ一冊の本にして出版。ホームページにて情報を更新。

料理人への指導　：日本高血圧学会減塩ワーキンググループ編「高血圧患者さんのための減塩食レシピ」を参考に、各店から提出されたレシピを、基準に合うように管理栄養士がチェック後、店頭に出す。

呉市の日本高血圧学会会員や、医師会の先生方とともにこの企画を推進している。
2009年6月現在、準備中を含めて39店、ホテル、百貨店、和食、中華、フレンチ、イタリアン、インド料理、弁当店など参加店が増えている。近隣や広島市にも参加店が広がってきた。地元の味噌会社では、味噌を使った減塩食も考案している。また、他県の市民公開講座で紹介する機会や、始めてみようかと相談を受けたり、関心が広がる兆しが感じられる。何よりも大事なのは継続と意識の浸透で、現在、この企画を始める前後での患者、市民などの意識の変化を調査中である。この1年半でノーハウを蓄積してきたので、協力いただける地域の先生には資料をお送りしたい。いつかは減塩低カロリー食が当り前となる日が来ると信じて地道に活動を続け、全国にも広がっていくのが夢である。また、このような社会活動への参加が、高血圧専門医資格更新時の点数になるように再度提言したい。

EP-1　高血圧の疫学・臨床疫学研究の流れ

磯　博康
大阪大学 医学部 公衆衛生学

高血圧は、循環器疾患のなかでも脳血管疾患の多い日本人において最も重要な危険因子であり、高血圧の疫学研究は、時代や疾病構造の変遷とともに研究テーマに変化がみられるが、その重要性は変わりない。
本セッションでは、健常人を対象としたコホート研究と高血圧者を対象とした臨床疫学研究の流れを概観し、今後の研究の方向性について論じたい。
高血圧が循環器疾患の危険因子であることは1960年代にフラミングハム研究、わが国の久山町研究、大阪・秋田研究等の観察研究により明らかにされ、1970年代のVeterans Administration Cooperative Study, Australian National Blood Pressure Studyを始めとする無作為化比較試験で、降圧薬治療が循環器疾患の発症率、死亡率の低下に有効であることが証明された。
わが国では1970年代以降、健診等による未治療高血圧の発見とその後の保健指導・降圧薬治療、国民の生活習慣の改善（減塩、新鮮な野菜・動物性食品の摂取増加、多量飲酒者の減少等）により、血圧値の低下とともに脳血管疾患の発症率や死亡率の大きな低下に貢献した。このことが日本人の平均寿命の伸延に大きく寄与し、日本を世界一の長寿国へと押し上げたといえる。
また、わが国では地域における長期的な高血圧の予防・管理プログラムが、住民の血圧値の低下、降圧薬治療によるコントロール率の改善、脳血管疾患の発症率の低下、脳卒中による寝たきりの減少、国民健康保険医療費の上昇抑制がつながることが示されている。
しかしながら、近年、壮年・中年期の男性を中心に最大血圧値の低下の鈍化、最小血圧値の低下の鈍化あるいは上昇傾向への転化がみられており、それが脳血管疾患の発症率・死亡率低下の鈍化につながりつつある。最近の日本人の高血圧の特徴は、男性の若年・中年期に増加しつつある肥満を伴う高血圧と、従来日本人で多くみられた肥満を伴わない高血圧が混在している点であり、高血圧の予防、治療の上で留意する必要がある。
日本人の複数のコホート研究により、肥満を伴わない高血圧も、メタボリックシンドロームと同様に循環器疾患の発症率を上昇させ、かつその有病率もより高いため、人口寄与危険割合はメタボリックシンドロームよりも高血圧の方が大きいことが示されている。
1990年代以降わが国において、脂質異常、糖尿病、腎疾患、心不全、循環器疾患等の合併症の有無、年齢、血圧の日内変動を考慮した、非薬物療法、降圧薬の選択・服薬時間や降圧目標に関して、多数の無作為化比較試験が実施されあるいは進行中であり、高血圧治療に関するエビデンスが集積されつつある。
わが国において高血圧の予防や管理をさらに進めてゆくためには、高血圧者の特性に合わせた生活習慣の修正や適切な薬物治療による十分な血圧コントロールと、集団の特性に沿った高血圧の一次予防対策の計画的な推進が重要で、そのための疫学・臨床疫学研究をさらに進める必要がある。

EP-2　高血圧と生活習慣の修正

土橋　卓也
国立病院機構 九州医療センター 高血圧内科

高血圧患者に対する生活習慣の修正に関する指導は降圧薬投与の有無に関わらず重要である。日本高血圧学会による高血圧治療ガイドライン（JSH2009）では、生活習慣の修正項目として1）減塩1日6g未満、2）野菜・果物の積極的摂取、コレステロール・飽和脂肪酸の摂取制限、魚（魚油）の積極的摂取、3）BMI25未満への減量、4）有酸素運動（毎日30分以上を目標）、5）飲酒制限（エタノールとして男性20-30ml/日以下、女性10-20ml/日以下）、6）禁煙を提唱しており、複合的な修正がより効果的であることを強調している。高血圧に対する生活習慣の修正の中でも減塩は食塩摂取量が依然として多いわが国においてもっとも重要である。患者自身の減塩の意識や職業などの環境要因だけで減塩実行の有無を推測することは困難であることから減塩指導に際しては食塩摂取量の評価を行うことが重要である。われわれは1998年以降、高血圧外来患者を対象として24時間家庭蓄尿による食塩排泄量の検討を行ってきた。その結果、1998年には平均9.8gであった食塩排泄量は減塩指導と定期的蓄尿による評価により2008年には8.4gにまで低下した。減塩6g未満の達成率も上昇したが、それでも長期的減塩の遵守は困難と言わざるを得ない。野菜・果物などカリウムを多く含む食品の積極的摂取も推奨されるが減塩を行うとカリウム摂取も低下する傾向にあるので栄養指導の際、留意する必要がある。24時間家庭蓄尿による食塩排泄量の評価は実施が容易でなく頻回に行えないことが欠点である。最近われわれは夜間尿から1日食塩排泄量を推定する方法を用いて患者自身によるセルフモニタリングの効果を検討しているが、日々の食塩摂取量のフィードバック効果により減塩に対する動機付けと具体的実践に対する支援効果が期待でき、家庭血圧測定と同様に高血圧の自己管理の手段として有用である可能性がある。　最近増加しているメタボリック症候群（MetS）合併高血圧患者では食塩摂取量も多い。食塩摂取量の最大の規定要因は体重であること、飲酒習慣も食塩摂取量と関係することから、減塩のみを指導するのではなく、飲酒制限やカロリー制限による減量の指導など他の食事指導と合わせた複合的指導が減塩の達成には不可欠と思われる。
　食生活や運動習慣などの生活習慣を成人期以降に修正するのは容易でないことから、幼少期から適切な生活習慣に対する意識付けを行うことが重要である。われわれは3歳児における食塩摂取量の検討を行っているが、食塩およびカリウム摂取量は広範囲に分布し、家族構成や食生活に関する親の意識などが影響していることが示唆されている。高血圧に限らず肥満などを含めた生活習慣病の予防の観点から幼少期から青年期にかけての食生活に対する啓発活動が重要である。

EP-3　MRに誤魔化されない臨床試験のみかた

山崎　力
東京大学 医学部 臨床疫学システム講座

高血圧症を含む循環器疾患をターゲットとした臨床試験が国内外で行われ、急速にエビデンスが集積しつつある。しかし、毎日のように英語で発表される論文を原文で読みその内容を吸収し続けることは至難のことであろう。
ほぼすべての大規模臨床試験は、直接あるいは間接的に当該製薬企業がスポンサーとなって行われている。場合によってはその試験結果が企業の死活に関わる可能性もあり、株式会社である製薬企業としては、少しでも自分たちにとって有利な結果が出るようにありとあらゆる努力を惜しまないだろうし、得られた結果を自分たちに都合のよいように解釈して、情報提供することだろう。こういった行為はごく当たり前と考えるべきである。したがって、そういったフィルターのかかった情報を正しく活用する術を身に付けることこそが我々にとって大切である。
本教育講演では、臨床試験を正しく理解・活用するための基本的な事項をなるべくわかりやすく情報提供したい。

EP-4　血圧水準にthreshold value（閾値）はあるか?

大久保　孝義
東北大学 大学院 薬学医学系研究科 臨床薬学分野

1954年、英国のGeorge Pickering教授は，血圧値の分布は明らかに二峰性（正常か高血圧か）を示さないことを示し、「健康と病の間にはっきりした線引きをすることは医学的な人工遺物で，自然世界にはありえない」と述べた。これは当時の医学的な常識であった「病気 VS 健康の二元論」を否定する革命的な提言であった。これ以降、高血圧のように，連続値を示す指標によってリスク状態を把握されるような病態は，ある閾値[しきい（いき）値　threshold / threshold value]からリスクが急に上昇するものではなく、徐々にそれぞれの関連する合併症のリスクが上昇していく、という考え方が一般化してきた。このような血圧値と合併症との関連は多くの「介入を行わない追跡研究（観察研究）」により検討されてきた。しかしながら、threshold valueがあるかについては、対象が健常者主体の住民であるか、あるいは合併症を有する患者か、また降圧治療介入をどの程度うけているかなどにより、結果が一致していない部分がある。例えば、脳卒中・虚血性心疾患の既往がない集団を対象とした住民ベースコホート研究参加者100万人の個人データに基づくメタ分析であるPSC（Prospective Studies Collaboration）において、血圧値と脳卒中・虚血性心疾患死亡との関連に収縮期115mmHg、拡張期75mmHgまでの範囲では閾値は観察されていない。降圧治療介入研究に参加した高血圧患者4万人の個人データに基づくにおけるメタ分析であるINDANA（INdividual Data ANalysis of Antihypertensive intervention）研究では試験期間中の到達拡張期血圧とその後の脳心血管疾患死亡との間にJ-型関係が認められており、実薬群・プラセボ群ともに、収縮期125 mmHg、拡張期65mmHg がthreshold valueとなっており、それ以下で死亡リスクが上昇していた。糖尿病性腎症を有する高血圧患者を対象としたIrbesartan Diabetic Nephropathy Trial（IDNT）のあと付け解析では、到達拡張期血圧低値は心筋梗塞発症リスクの有意な上昇と関連しており55-95mmHgの範囲で閾値は認められなかった。これらの結果は、対象者の年齢・合併症・全身状態・選択バイアスの程度などの交絡要因が血圧値と発症・死亡との関連を見かけ上異なったものにしている可能性（因果の逆転）を考慮し、注意深く解釈する必要がある。

EB-1　メタボリックシンドロームと高血圧－Adipotoxicityの概念と分子基盤－

中尾　一和
京都大学大学院 医学研究科 探索医療センター EBM 研究センター 内分泌代謝内科

動脈硬化による心血管病のリスクファクターである肥満，高血圧，耐糖能異常，脂質代謝異常が同一個体に重積する病態は，1980年代よりsyndrome X，死の四重奏，インスリン抵抗性症候群，内臓肥満症候群などの名称で呼ばれてきたが，近年メタボリック症候群として統一されている.

1．メタボリック症候群の成因と病態

このリスクファクターの重積するメタボリック症候群の基盤病態として，インスリン抵抗性と肥満（特に腹腔内脂肪蓄積）が想定されてきた。肥満は「脂肪組織に過剰に脂肪（中性脂肪）が蓄積した病態」でるが、本来の脂肪蓄積臓器ではない肝臓、骨格筋、膵臓などの非脂肪組織の細胞にも脂肪蓄積が生じる。この病態は異所性脂肪蓄積（ectopic fat deposition）とも呼ばれている。Ungerは、高血糖におけるGlucotoxicity（糖毒性）に対比する仮説としてLipotoxicityを提唱している。UngerはLipotoxicityを解除するホルモンとしてのレプチンの意義に注目している。レプチンはアディポサイトカインの一つであり、視床下部での摂食抑制作用以外に交感神経系の亢進作用、脂肪酸合成阻害作用、ベータ酸化促進作用などを有することが証明されている。

更に、最近注目されている知見は肥満度に平行して観察される「マクロファージの浸潤を伴う軽度の慢性炎症」の所見の存在である。肥満動物モデルのみならずヒトでも観察されている。

1990年代には脂肪細胞が種々のホルモンやサイトカインを分泌することが明らかになり，これらは現在アディポサイトカインと総称されている．更には，肥満による脂肪細胞の分化・肥大化とともに脂肪細胞機能が変化し，その結果アディポサイトカイン分泌が変化（増加あるいは減少）することが明らかになり，メタボリック症候群の病態形成の少なくとも一部に関与する。また，肥満ではアディポサイトカインの感受性も変化することが知られており，その代表的なものがレプチン抵抗性である．最近レプチン抵抗性を改善する物質が報告され、肥満におけるレプチン抵抗性改善薬が期待されている。肥満では交感神経系活動の亢進が知られており、その一部は肥満で脂肪細胞からの分泌が増加するレプチンに由来するものであり肥満高血圧に与っている。

著者は最近これらの「肥満に起因する生体への負の効果の総和」をAdipotoxicity（脂肪毒性）として把握することを提唱している（Nature ReviewEndocrinology、2009）。

2．メタボリックシンドロームと高血圧

MONK研究（Miyawaki t al ,Proc. Jpn.　Acad,、2005）は我国のメタボリックシンドロームが成人男性の4人に1人、成人女性の10人に1人に至ることを明らかにした。更に、我国のメタボリックシンドロームでは構成疾患の中で高血圧が男女ともに90％以上を占めること（高血圧優位型）を明らかになった。

本講演ではメタボリックシンドロームと高血圧について脂肪細胞機能や脂肪毒性などを踏まえて考察する。

EB-2　生理活性ペプチドのトランスレーショナルリサーチ

寒川　賢治
国立循環器病センター 研究所

生体のホメオスタシス（恒常性）は、多くの因子による複雑かつ巧妙な情報伝達および機能調節によって維持されており、その制御系の破綻が種々の疾患の発症等に繋がる。われわれのグループでは、複雑な情報伝達を解明するためのアプローチの一つとして、細胞間の情報伝達に関わる生体内の新しいペプチドを探索・発見し、その機能の解明を目指している。未知のペプチドの探索は容易ではないが、その発見は大きなbreakthroughに繋がる。実際これまでに、オピオイドペプチド類（1978年～）、ニューロメジン類（1983年～）、ナトリウム利尿ペプチド・ファミリー（ANP：1984年，BNP：1988年，CNP：1990年）やアドレノメデュリン（1993年）など多くの新規ペプチドの発見に成功し、ANPとBNPについては心不全の診断薬・治療薬として臨床応用されている。さらに、アドレノメデュリンについても循環器系において多彩な生理作用を有することから、心筋梗塞、心不全、肺高血圧症、再生医療など循環器疾患の治療応用が期待されている。一方、ポストゲノム研究として1990年代後半から、製薬企業を含めた世界中の多くのグループにより、オーファンGPCRをターゲットにしたリガンド探索が進められていた。このような背景のもとで、われわれのグループでもオーファン受容体GHS-Rの内因性リガンドの探索を進め“グレリン（Ghrelin）”と名付けた、強力な成長ホルモン（GH）分泌促進作用を有する新規ペプチドの発見、構造決定に成功した（1999年）。グレリンは28残基のアミノ酸からなるペプチドであり、脂肪酸であるオクタン酸（C8:0）で3番目のセリン残基がアシル化修飾されたこれまでにないユニークな構造を有する。また、この脂肪酸修飾は活性発現に必要であるという、これまで例がない特異な構造のペプチドである。グレリンはGH分泌促進とともに摂食促進作用を有する。グレリンの主要な産生部位は胃の内分泌細胞であり、血中に分泌されたグレリンは求心性迷走神経を介して、視床下部に摂食やGH分泌のシグナルを伝達する。また、脳内（視床下部の弓状核の神経細胞など）にも存在し、中枢性のGH分泌調節や摂食調節に関わる。グレリンは末梢投与によってもGH分泌や食欲を促進し、また肥満や拒食症などの病態やエネルギー代謝調節にも密接に関与する。さらに、血管拡張や心血管系の保護作用などの循環器系における機能や作用機序も明らかになりつつあり、現在多くの臨床研究や臨床治験へと展開されている。本講演ではアドレノメデュリンとグレリンを中心に、生体内の新規生理ペプチド発見の経緯、およびそれらの多彩な生理機能や治療応用に向けての現状を紹介したい。

EB-3 新しい視点からとらえた薬理学的研究の試み：腎臓とレニン・アンジオテンシン系の研究を例にとって

西山　成
香川大学 医学部 薬理学

レニン・アンジオテンシン系（RAS）阻害薬は強い腎保護作用を示す。そのため、JSH高血圧治療ガイドライン2009では腎障害合併高血圧患者に対する降圧剤としてアンジオテンシン受容体阻害薬（ARB）とアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬が第一選択薬として推奨されている。これまでに我々は、腎臓内には循環RASとは全く独立した非常に複雑なアンジオテンシンII産生機構が存在すること、そのような腎臓RAS制御によってアンジオテンシンIIが腎臓で非常に高い濃度で存在していること、局所で産生されたアンジオテンシンIIが様々な細胞内メカニズムを介して腎組織の障害を生じていることなどを証明してきた。これらの基礎的検討の結果は、腎症に対する治療戦略を考える上で、腎臓内RASを把握することが必須であることを強く示唆するものである。さらに我々は、腎臓をターゲットとしたARBの大規模臨床試験において証明されている（あるいは現在検証が進められている）薬効について、動物実験を通じて詳細な薬理学的作用機序の解明を試みている。そのような基礎的な解析を通じてARBの新しい薬理学的腎保護効果に加え、腎障害の新しい評価方法や、ヒトにおける腎臓内局所のアンジオテンシンIIレベルの評価方法なども提案している。このように、我々の「腎臓とRASの研究」は、基礎研究から臨床に結びつけるトランスレーショナル・リサーチのみならず、臨床からの疑問やエビデンスを基礎研究で詳細なメカニズムを明らかにしていく、「逆（?）トランスレーショナル・リサーチ」を目指して続けられている。今回、このような我々の取り組みを若い先生方に紹介することによって、「ベッドサイドで何を学び、何を考え、いかに研究をすべきなのか?」についてのヒントに結びつけていただければ幸いである。

EC-1　高血圧と遺伝子多型

環　愼二[1]、中村　保幸[2]、田原　康玄[3]、岡村　智教[4]、喜多　義邦[5]、辻田　靖之[6]、三浦　克之[5]、堀江　稔[7]、三木　哲郎[8]、上島　弘嗣[5]

[1] 公立甲賀病院 循環器内科、[2] 京都女子大学 家政学部生活福祉学科、[3] 愛媛大学 大学院医学研究科医学専攻 システムバイオロジー部門統合医科学講座、[4] 国立循環器病センター 予防検診部、[5] 滋賀医科大学 福祉保健医学講座、[6] 滋賀医科大学 救急･集中治療部、[7] 滋賀医科大学 呼吸循環器内科講座、[8] 愛媛大学 大学院加齢制御内科学講座

【目的】血圧は同じ塩分摂取量、肥満度、年齢、アルコール摂取でも血圧値にばらつきがあり、個人差が大きい。このような差は個人の遺伝子に起因しているとも推測される。遺伝子情報に基づいて疾患発症素因や薬剤感受性が予測でき各症例毎に治療法が選択できたら大きな意義をもつと考える。我々は生活習慣に焦点をあてて循環器疾患危険因子の遺伝子多型の検討を進めることとした。【方法】我々は1991年度より滋賀県信楽町の30歳以上の全住民を対象として100項目以上にわたる生活習慣調査と住民検診を実施してきた。この間に約3,800人に上る受診者を得た。これをベースラインとして脳卒中、心筋梗塞等による死亡を追跡している（信楽研究）。中間報告として1999年から2004年末までに上記の対象者で脳卒中または心筋梗塞を発症した症例及び突然死した症例を発症登録（Event）した。さらに1999年度の住民検診に際し同意を得てDNA解析を行った。アンジオテンシン変換酵素（ACE I/D）、アンジオテンシノーゲン（AGT M235T）、アルドステロン合成酵素（CYP11B2 -T344C）、アセトアルデヒド脱水素酵素（ALDH2 Glu487Lys）、アデューシン（ADD1 G460W）、アンジオテンシンタイプ1受容体（AGTR1 A1166C）の各高血圧関連遺伝子多型と生活習慣の交互作用の検討を行った。【結果】各遺伝子多型での検討、さらには遺伝子多型を複数組み合わせても血圧と遺伝子多型間に有意な関連は認めなかった。さらには1991年より1999年まで8年間経過を追えている者で、各遺伝子多型と血圧の変化（増加率）の間に関係は認めなかった。興味ある結果として食塩感受性遺伝子と考えられているAGT M235T多型の235Tアリル、ADD1 G460Wの 460W の両者を合わせ持つ者では塩辛い嗜好をむしろ避ける傾向があった。さらに男性でALDH2 Glu487Lys の487Lysアリルが高血圧に対して抑制的に働く可能性が示された。Eventの平均観察期間は1952日であり、転出が26人、脳、心疾患以外の死亡が54人あった。Event数は全体で42人（1.7%）に起こりCox比例ハザードモデルを用いての解析結果、脳硬塞、心筋梗塞発症（Event）のハザード比は年齢とHbA1Cが関与したが遺伝子多型との関連はなかった。【結語】本研究により各高血圧関連遺伝子多型と高血圧、生活習慣の交互作用の検討で有意な関連は認めなかった。ALDH2 Glu487Lys遺伝子多型が血圧、HDLコレステロールと有意な関連を示すことが明らかとなったが、血圧については飲酒量との交互作用が強く結果の解釈にはなお検討が必要であった。eventに関与していたものは年齢とHbA1Cであったが、遺伝子多型は関連を認めなかった。高血圧関連候補遺伝子が血圧と関係しないのは環境因子との交絡が考えられる。単一遺伝子と環境を考慮しても、複数の遺伝子と複数の環境因子が絡み合い結果が不明瞭となるものと考えられる。今後さらに大規模の集団での解析が必要となると考えられる。

EC-2　CKDと高血圧

木村　玄次郎

名古屋市立大学 大学院医学研究科 心臓・腎高血圧内科学

高血圧性疾患の中で、脳卒中や心臓病は減少に転じている中で、末期腎不全だけは、日米ともにこの15年間で約3倍に急増している。その1つの大きな理由として、腎臓は正常なときでさえ高い圧を掛けて濾過を営む臓器であるから、CKDがあれば更に高い血圧を掛ける必要があると考えられてきた時代背景があげられる。しかし、これは短期的効果に基づいた考え方であり、長期的には積極的降圧によって腎糸球体に対する負荷を軽減してこそCKDの進行を抑制できることが明らかにされた。

しかも、降圧薬の種類によっても糸球体血圧に対する効果が異なり、レニン-アンジオテンシン（RA）系阻害薬には全身血圧とは無関係に糸球体血圧を低下させる作用 beyond blood pressure lowering の存在が想定されている。これに対して、Ca拮抗薬は積極的に全身血圧を下げた場合に限って血圧低下に依存した腎保護作用が発揮される。RA系阻害薬による積極的降圧も、基礎疾患が糸球体血圧の上昇する疾患か否かによって適応が異なるのは当然である。蛋白尿の程度は、糸球体血圧上昇の臨床的マーカーと見なせるから、尿蛋白 1g/day以上ならRA系阻害薬による125/75 mmHg未満への積極的降圧が要求される。

また、RA系阻害薬に上乗せする併用薬も更に糸球体血圧を低下させ得るかを考慮する必要がある。これまで利尿薬は、血清クレアチニンを上昇させ腎機能を低下させる使い難い薬剤と考えられてきた。しかし、この血清クレアチニンの上昇は利尿薬投与下では糸球体濾過量や糸球体血圧それに尿細管Na負荷量が減少せざるを得ない必然の機能的変化を反映している。つまり、糸球体血圧低下を意味し、一昔前にRA系阻害薬で恐れられたのと同様、むしろ腎保護作用が存在する可能性を示唆する。事実、最近、利尿薬にはRA系阻害薬と同等の蛋白尿減少効果が証明された。今後、利尿薬の腎保護作用については、更なる大規模臨床試験で証明される必要のある注目点と考えられる。

これまでCKDは、不可逆性の進行過程を辿るという概念が腎臓病学の常識であった。しかし最近では、RA系阻害薬よって積極的な降圧を達成すれば、特に糖尿病性腎症では回復可能であるという考え方に転じている。正に、集学的治療によってCKDは完全寛解を目指すべき時代に入ったと考えられる。これに軌を一にして、欧米では糖尿病性腎症に基づいた末期腎不全が減少に転じていると報告された。我が国だけが、なぜ増加の一途を辿るのか議論する必要があろう。

CM-1　生活習慣の改善による高血圧の予防　～栄養・食生活面からのアプローチ～

由田　克士
独立行政法人 国立健康・栄養研究所 栄養疫学プログラム

1. はじめに
適切な栄養素の摂取は、健康の保持増進や疾病の予防や治療にとって欠かすことのできない要素である。しかし、通常私たちは食品や料理の形で栄養素を外部から取り入れていることから、個人を取り巻くさまざまな要因によって影響を受けやすい。また、一般に習慣化された食習慣を改めることは容易なことではないため、臨床上の所見が認められない者への一次予防や自覚症状に乏しい軽度異常者に対する二次予防には工夫が求められる。そこで、演者はこれまでに高血圧の一次予防対策として試みてきた栄養・食生活面からの取り組み事例を示し、その問題点について考察する。
2. 事例（概略）
（1）食環境整備による減塩への取り組み（ポピュレーションアプローチ）
職域の従業員食堂とその利用者を対象とした。食堂で提供されている献立内容を評価し、必要に応じて改善した。塩分濃度計により汁物やめん類のだしやスープの塩分濃度を測定し、品質管理を徹底した。卓上調味料に減塩タイプの製品を取り入れたり、一滴しょう油さしや穴あきレンゲを導入して、容易に減塩に取り組めるようにした。また、継続的な情報提供の手段として、食堂内のすべてのテーブルにPOPを設置し毎週内容を更新した。4年間の取り組みによって、スポット尿から推定した24時間当たりの塩分排泄量は男女ともベースライン比約0.5g低下した。
（2）負荷の小さなメタボリックシンドローム改善プログラム（ハイリスクアプローチ）
健診において、メタボリックシンドロームの判定基準を満たすか、そのハイリスク者と判定された中年男性14名を対象とした。日常のエネルギー出納やバランスの取れた食事等に関連する具体的な21項目の食習慣・生活習慣の有無を毎月対象者自身に自己評価してもらい、改善が必要な内容を明確化した。次にこの中から毎月3項目以内を選択してもらい、当該月の改善目標として取り組んでもらった。指導者側（管理栄養士）は、改善のための具体的なスキルや技術を支援的な立場で教育した。この際、特定の食習慣を禁止したり、栄養量を数値で示し制限を求めるなどの対応は一切行わなかった。6か月間の取り組みで体重1.7 kg、腹囲3.1cm等の有意な低下が認められた。
3. 考察
高血圧治療ガイドライン2009にも示されているように、減塩、野菜・果物の積極的な摂取、魚（魚油）の積極的な摂取、減量等、栄養・食生活に関わる生活習慣の修正によって、高血圧の予防や降圧効果が期待される。しかし、この種の効果を客観的に確認するためには、一定の時間が必要であることから、数ヶ月から数年単位の取り組みを考慮する必要がある。また、効果的な取り組みには、対象者や対象集団に関わる継続的な情報収集と分析に基づいたアプローチが必要である。このため、医師、看護職、管理栄養士、関連スタッフが各々の専門性を生かした連携と協働が必要である。

CM-2　脱メタボ！チーム岡大の取り組み

坂本　八千代
岡山大学病院 臨床栄養部

【目的】高血圧治療ガイドラインに書かれているように高齢化や生活習慣を反映して種々の合併症や臓器障害を伴い症例が増加し、治療も複雑になってきている。今回「　生活習慣病対策・脱メタボ大作戦　」と題して地元新聞が企画し、男女4人の読者の減量の取り組みを毎月1回半年にわたり紙上で紹介した。【方法】チーム岡大は内科医師、整形外科医師、看護師、薬剤師、検査技師、管理栄養士それぞれ1名、合計6人のチームである。日ごろから糖尿病治療でも連携して活動していたメンバーで構成した。対象となった4名は20歳代女性を含む30歳代、40歳代、50歳代の男性であった。最初に身体計測、CT、血液検査を行い、食生活アンケート、ライフコーダーによる歩数並びに活動状況の把握をした。食事の記録は毎月三日分の記録をお願いした。記録では状況がつかめないと回数を重ねるごとに写真での記録も追加された。30歳代男性は地元新聞社の記者であり、ブログを新聞社のホームページで公開されるなど読者の関心も高いものがあった。【成績】特に紹介したいのが50歳代の男性で、高血圧、肥満、痛風の既応症があり、服薬などかかりつけの病院で治療を受けられていた。この取り組みを開始した時は歩くと足が痛くなったことがあるので運動は期待できないと言われ、さらに仕事上飲酒をやめることはでいないとの発言があった。急激な介入は拒否される可能性が見え、チーム岡大としてはどう取り組むかが課題であった。食生活に関しては奥さんの協力が大きな鍵であり、一緒に栄養相談に来ていただいた。食事の記録、写真から主菜の量の多さ、野菜の不足、飲酒に伴うつまみの量が多いことが問題になり、摂取エネルギー、塩分が多くなっている実態が明らかになった。さらに飲酒量もかなりあったため量をまず控える日を作ることから始めた。いきなり禁酒となると継続は困難であったと思われるが、3か月たった頃に週に1日禁酒することを提案し、実行可能となった。運動に関しては整形外科の医師から歩行に問題ないと診断があり、歩き方の指導があった。ウォーミングアップとクールダウンがコツであった。新聞に掲載されると職場でも関心を集めることとなり、契約している昼食の弁当も内容を改善するなど協力体制が整った。通勤も徒歩に変わり減量も順調に進んだ。毎月ライフコーダーの記録がグラフ化されることも功を奏したと思われる。半年継続したことで、血圧は良好なコントロールになり、開始時に主治医から服薬内容をさらに増やすことを提案されていたことが不要になった。さらに奥さんも一緒に減量できた結果となり、何より休日に夫婦そろってウォーキングをして青空市に野菜を買いに行くなど生活習慣を変えることになった。【結論】今回のチーム・岡大の取り組みを紹介し、多職種による継続的なかかわりの効果を提案したい。

CM-3　運動習慣と高血圧～特定保健指導を行って見えたもの～

中原　今日子
財団法人 滋賀県健康づくり財団

特定保健指導が始まり、教室参加者（国保加入者）への運動指導に携わってきた中での参加者の血圧の変化と改善に対する課題等をまとめた。【特定保健指導を行ってみての課題】運動の生活習慣病に対する有効性は高いとされ、スローガンにも1に運動…とあるが、運動指導の時間が少ないのが実情である。保健指導においては必要最低限のポイント獲得での計画で、より少ない介入で効果的な方法の実施が求められるが、METSの方々の多くに言えることは、運動習慣が少なく、整形外科的な障害を併発していることが多いということもあり、保健師・栄養士では運動を勧めることが難しいという報告もある。指導の中ではとにかく身体活動量を上げることを目標としいきなりウォーキングなどを勧めたり歩数をあげる傾向にある。運動での減量による降圧を達成するには時間がかかり、継続のモチベーションが下がることや無理をして膝や腰の障害から継続不能となる場合もあり、評価としてなかなか上がってきていないのが現状である。また、特定保健指導の介入時期は健診後の9月から3月が多く、評価は冬季をまたぐことや、正月などのイベントが多いことから、成果は腹囲は減少方向でも血圧値の上昇が見られることが多かった。【運動指導の勧め方】栄養は引き算であるが、運動は足し算であり、比較的取り入れやすいとも言われるが、運動習慣の無い方に関しては必要不可欠に向き合う食事よりも、意識の無い運動を取り入れることや、痛みがあるのに動くことのほうが難いように思う。高血圧の改善を目標とした場合、運動強度4.5Mets以上の等張性運動を中心とした運動習慣を週に3回程度行うことによって高血圧の発症を抑える効果があるといわれる。スポーツクラブなどで脈拍などをモニターしながら運動強度を管理できる自転車エルゴメーターなどの利用は安全性が高く、関節への負担も少なく効果も期待できるが、自宅での運動となると難しくなる。そこで、定期的な朝晩の血圧測定だけでなく、ストレッチや軽い体操の前後の測定で降圧を確認し、身体の緊張をとり血流を良くし、副交感神経の作用で血圧を下げることを体感・理解することからはじめると、強度は低く逆に高いコンディショニング効果を得ることができる。コンディショニングが高まり、徐々に動くことへの抵抗がなくなれば定期的な運動習慣へスムーズな移行ができ、減量による効果への期待も大きくなる。がんばりすぎる歩き方では逆に血圧が上がる傾向にあり、ややきついけど気持ちが良いと感じる歩き方や負荷が得られるような指導が望ましいと思われる。

CM-4　行動変容を促す保健指導プログラムとは

藤井　広美
社団法人日本看護協会 事業開発部

特定健診・特定保健指導の開始に先駆けて、日本看護協会（以下、本会）では平成19年度より、厚生労働省先駆的保健活動交流推進事業の委託事業として生活習慣病予防活動支援モデル事業を実施してきた。本モデル事業は、生活習慣とその変容の困難性に着目した効果的な保健指導プログラムの構築と保健指導に関わる保健師の育成を目的としている。さらに、平成20年度からは、ポピュレーションアプローチとハイリスクアプローチの効果的な連動についても検討している。【モデル事業の概要】保健指導方法として、本会で開発した行動変容のための「動機づけ」と「取り組みの継続を支援する仕組み」に着目したJNAグループ支援モデルを用いた。実施にあたっては、本会職員が直接現地に赴いたり、電話やメールを用いたりしながら、現場の保健師等の専門職とともに、現地での実践に伴う悩みや課題を共有しながら、実施計画の立案、プログラムの実践を行った。【プログラムの概要】1）1回90分程度の保健指導を約2～3カ月おきに4～5回実施、2）毎回、血液検査（HbA1c）、体重、腹囲、血圧計測を実施、3）生活の振返りと自己の生活のコントロール状況を自分で把握するためのツールとしてHbA1cを使用、4）自己の無意識の習慣とエンパワメントを促す支援を組み込んだプログラムを実施した。【プログラムの効果】参加者にとって重要であったのは、自分の生活の実態を自分で分かるということであった。専門家から自分の生活の改善すべき点を指摘されるのではなく、自分自身で生活の改善すべき点に気づくことが、動機づけとして重要である。この取り組みを通して、自分の生活を意識し、検査値等をコントロールする方法をつかんでいった。また、生活を意識化する過程では、適切な媒体と仲間との話し合いが鍵となった。自分のことを話すことにより自分の生活を意識し、仲間の話を鏡とすることにより自分の実態が具体的に見えてくる。さらに、仲間で取り組むことが継続の支えとなっている。一方、特定保健指導の指標となっている検査値等（HbA1c、体重、腹囲）においても、参加者の8割程度が改善または維持を保っており、行動変容ステージも7割弱で改善している。【今後への展望】これまでの保健師の取り組みでも、何らかの取り組みをすれば数ヶ月から半年程度の短期間では、6割程度の参加者で検査値や生活習慣の改善が見られることは、すでに経験してきたことである。保健指導の評価においては、検査値の改善幅や改善率の妥当性、費用対効果、対象特性による効果の多様性など、具体的な評価方法を整理していく必要がある。今年度も引き続きモデル事業に取り組んでいるが、さらに実践事例を重ねて、これらの事項について検討するとともに、効果的な保健指導方法としてもさらなる精錬を重ねていく必要があると考えている。