## P01-001 ASK2ノックアウトマウスは、食塩非感受性の高血圧と心肥大を呈する

片岡　恵一郎[1]、中村　太志[1]、福田　仁也[1]、名幸　久仁[1]、董　一飛[1]、Liu, Lei[1]、徳冨　芳子[1]、小川　久雄[2]、光山　勝慶[1]

[1] 熊本大学大学院医学薬学研究部 生体機能薬理学、
[2] 熊本大学大学院医学薬学研究部 循環器病態学

【目的】Apoptosis signal-regulating kinase (ASK) 2はASK1の結合蛋白として単離されたMAP3Kであるが、その機能はほとんど分かっていない。また、ASK2欠損マウス(ASK2KO)が作製されたが、その循環器系の表現系についての報告は皆無である。今回我々はASK2KOの循環器系の表現系を調べ、生体でのASK2の役割を明らかにした。【方法・成績】＜実験1＞ ASK2KOの血圧は、野生型マウス（WT）よりも高値を呈していた（122 ± 1 vs. 104 ± 0.4 mmHg; p<0.01)。 ASK2KOでは尿中のカテコラミン排泄量が野生型と比較して高値であり、ASK2KOの高血圧と交感神経系の関連性が示唆された。28週齢での左室重量は、ASK2KOでWTよりも有意に高値であった。心臓の組織学的検討を行ったところ、ASK2KOはWTよりも有意に線維化が亢進していた。また心臓間質のマクロファージの浸潤、酸化ストレスもASK2KOで有意に亢進していた。＜実験2＞ ASK2KOの心障害におけるレニン・アンジオテンシン系の関与について検討した。オルメサルタン（3.5mg/kg/day)、ヒドララジン（4mg/kg/day）を3週間投与したところ、両群ともWTと有意差のないレベルまで降圧されたが、オルメサルタン投与群でのみ左室重量および左室組織の線維化、炎症がWTと同レベルまで低下した。これらのことから、ASK2KOの心障害には、レニン・アンジオテンシン系が関与していることが明らかとなった。＜実験3＞ ASK2KOの高血圧が食塩感受性かどうかを調べるため、10週間の高食塩食負荷を行った。高食塩負荷により、ASK2KOの飲水量、尿量はWTと比較し有意に増加し、また血圧は上昇せず、むしろ若干低下を示した。心臓の線維化を組織学的に評価したところ、WTでは食塩負荷により線維化が亢進していたが、ASK2KOではそれが軽減した。このことから、ASK2KOの高血圧と心肥大は食塩非感受性であると考えられた。食塩負荷によるWTにおける心臓組織中のASK2のmRNAの発現は有意に増加し、炎症、酸化ストレス、TGF$\beta$の発現も亢進していたが、ASK2KOではそれらが認められず、むしろ低下していた。食塩負荷中の尿中のNO代謝産物はASK2KOでWTと比較して顕著に増加していた。従って、WTとASK2KOの食塩に対する反応の違いは酸化ストレス、NO、炎症、TGF$\beta$が関与する可能性が示唆された。 【結論】（1）ASK2KOは高血圧と心肥大を呈し、心肥大にはレニン・アンジオテンシン系が関与する。この点でASK2KOはASK1欠損マウスとは異なった特徴を持つ。（2）ASK2KOの高血圧と心肥大は食塩負荷には耐性をしめす。（3）ASK2は、食塩負荷時の臓器障害に重要な役割を果たしている。

## P01-002 血管内皮細胞におけるStim1はストア依存性$Ca^{2+}$流入を制御してeNOS活性化とリンクする

西本　光宏[1]、一色　政志[1]、武藤　明子[2]、高良　洋平[1]、藤田　敏郎[1]

[1] 東京大学大学院医学系研究科 腎臓・内分泌内科、[2] 琉球大学 医学部 臨床薬理学

【目的】 血管内皮細胞においてストア依存性カルシウム流入（store-operated calcium entry, SOCE）はeNOSを強力に活性化し、内皮機能制御に重要な役割を果たすことが知られる。近年、SOCEに関わる必須の分子としてStim1、Orai1が同定され、いくつかの細胞種でその機能が検討されている。しかしながら、内皮細胞における動態、機能、生理的意義の詳細は不明である。本研究では、血管内皮細胞のSOCEにおけるStim1及びOrai1の機能とeNOS活性化との関連を検討した。
【方法】 細胞内のStim1、Orai1の動態を同時に可視化するために、それぞれのC端およびN端にGFPとTagRFPを融合した蛋白を発現するプラスミド(GFP-Orai1, Stim1-TagRFP)を作成した。細胞は培養ウシ大動脈内皮細胞を用い、同時に発現させた融合タンパクの細胞内局在とその動態は共焦点レーザー顕微鏡を用いてリアルタイムモニターした。細胞内$Ca^{2+}$濃度（[$Ca^{2+}$]$_i$）は蛍光$Ca^{2+}$指示薬であるfluo4またはFura Redを細胞内に負荷して測光した。SOECは、細胞外$Ca^{2+}$非存在下でthapsigarginおよびATP刺激によって細胞内$Ca^{2+}$ストア枯渇後、細胞外に1.2mMの$Ca^{2+}$ を再補充した際の$Ca^{2+}$ 流入反応により評価した。更にsiRNAを用いてStim1のknock downを行い、SOCEに対する影響を検討するとともにeNOS-Ser$^{1179}$リン酸化、eNOS-Thr$^{497}$脱リン酸化に対する影響を検討した。
【成績】 培養ウシ大動脈血管内皮細胞においてStim1、Orai1が内因性に発現していることがウェスタンブロティングにより確認された。GFP-Orai1およびStim1-TagRFPを発現させた細胞は、非刺激時にはそれぞれ細胞膜、小胞体上に比較的びまん性に存在して両者に共局在傾向は認められなかった。細胞内$Ca^{2+}$ストア枯渇刺激に応じてOrai1およびStim1はよりシャープな斑状の分布へとダイナミックに移行し、両者が膜直下において共局在した。Stim1の過剰発現によってSOCEは有意に増大し、knock downによって減弱した。一方、Stim1の発現量はATP刺激による細胞内ストアからの放出には影響を与えなかった。更に、Stim1をknock downした細胞では$Ca^{2+}$流入刺激により誘導されるeNOSのS1179リン酸化、T497脱リン酸化のいずれも抑制された。
【結論】 血管内皮細胞において細胞内$Ca^{2+}$ ストアに応じてStim1とOrai1はその局在をダイナミックに変化させ、両者の時・空間的な相互作用を介してSOCEに関与する可能性がある。特に、Stim1は細胞外からの$Ca^{2+}$流入量を調節し、eNOSリン酸化にリンクして内皮機能制御に関与する可能性が示唆された。

## P01-003 細胞老化は血管内皮細胞中のBcl-2発現を減弱させてミトコンドリア酸化ストレスを増大し、内皮機能を障害する。

浦岡　真季、池田　宏二、栗本　律子、中川　裕介、小出　正洋、赤壁　佳樹

京都府立医科大学 大学院医学研究科 循環器内科学

老化により血管新生が低下することは良く知られているが、その分子機構には不明な点多い。今回、私達は血管内皮細胞の細胞老化が内皮機能に与える影響とその分子メカニズムの解明を試みた。長期間継代を続けた老化HUVEC (passage 20以上)は、若い細胞（passage 6 以下）と比較して増殖能だけでなく、遊走能や管腔形成能が著明に低下し、一方でアポトーシスは亢進していた。さらに老齢マウス(19ヵ月) と若年マウス( 1ヵ月)の大動脈より内皮細胞を単離してその機能を比較したところ、老化HUVECと同様に老齢マウス由来内皮細胞ではアポトーシスが亢進し、遊走能や管腔形成能が低下していた。次に老化HUVECにおいて増殖因子シグナルの変化を調べたが、予想に反し、ERKやAktのリン酸化は低下しておらず、またVEGF受容体やtie-2の発現は有意な低下を認めなかった。さらにVEGFやbFGF刺激に対するERKのリン酸化にも有意な変化を認めなかった。様々な分子の発現を比較検討した結果、私達は老化HUVECではBcl-2の発現が著明に減少していることを見出した。老齢マウス由来内皮細胞でも同様にBcl-2の発現が有意に低下しており、in vivoでも細胞老化に伴い血管内皮細胞中のBcl-2発現が低下することが確認できた。若齢マウス由来内皮細胞をBcl-2阻害剤で処理すると、アポトーシスが亢進するのみならず遊走能や管腔形成能も有意に低下したことより、Bcl-2発現低下が細胞老化による血管内皮機能低下の原因の一つと考えられた。最近、Bcl-2には抗アポトーシス効果の他にミトコンドリアにおける抗酸化分子としての作用があることが報告されている。実際に、Bcl-2発現の低下した老化HUVECでは若い細胞に比べ、ミトコンドリア酸化ストレスが有意に上昇しており、ミトコンドリア膜電位は有意に低下していた。老化内皮細胞を抗酸化剤のN-acetylcysteine(NAC)で処理すると、ミトコンドリアの酸化ストレスが有意に低下して膜電位が上昇し、その結果、管腔形成能や遊走能が有意に改善した。遺伝子導入により老化HUVECのBcl-2発現を上昇させたところ、NACで処理した際と同様にミトコンドリア酸化ストレスが有意に低下し、膜電位が回復した。以上より、老化血管内皮細胞ではBcl-2発現が低下していることが重要な特徴であり、Bcl-2発現が低下することでミトコンドリア酸化ストレスが増大してその機能が障害され、内皮機能の低下が引き起こされると考えられた。血管内皮特異的なBcl-2補充は老化に伴う血管新生低下の抑制に有効だと考えられる。

## P01-004 血管平滑筋細胞の老化は血管石灰化において重要な働きを有する

栗本　律子、池田　宏二、小出　正洋、浦岡　真季、中川　祐介、松原　弘明

京都府立医科大学 循環器内科

加齢による動脈の変化として中膜の石灰化が起こることはよく知られている。中膜石灰化は動脈スティフネスの増加をもたらし、PWV増加、拡張期圧低下、収縮期圧上昇が引き起こす。その結果、心血管疾患イベントと大きく関わる脈圧増加、左室肥大がおこる。従来、血管石灰化は血中の余剰なカルシウム・リンが血管壁に沈着して形成されると考えられていた。しかし最近、石灰化をおこした血管壁局所において骨特異的と考えられていた細胞群や遺伝子群が発現していることが明らかとなり、これらの因子が血管壁において積極的に石灰化を引き起こしうることが明らかとなってきた。今回、我々は加齢による血管石灰化における老化血管平滑筋細胞の働きを調べた。我々はまずヒト冠動脈平滑筋細胞（VSMC）を長期間培養し、老化血管平滑筋細胞を作成した（P13)。細胞老化は老化関連$\beta$ガラクトシダーゼ活性およびp16, p21発現の増加により確認した。これらの老化VSMCと若いVSMC（P6）の石灰化を検討したところ若いVSMCと比較して老化VSMCの石灰沈着は著しく増強していた。次に骨関連遺伝子の発現を調べたところ、老化VSMCにおいて骨芽細胞のマーカーであるアルカリフォスファターゼ(ALP)、1型コラーゲンの発現が有意に増加し、石灰化抑制因子であるmatrix Gla protein(MGP)の発現は著明に減少していた。老化VSMCにおいてALP、1型コラーゲンをsiRNAを用いてノックダウンすると石灰化憎悪は完全に抑制された。これらの結果より老化に伴ってVSMCが骨芽細胞様に形質変化することにより石灰化を引き起こしていることが示唆された。また老化VSMCでは骨芽細胞の分化に必要な転写因子であるRUNX-2の発現が有意に上昇していた。老化VSMCのRUNX-2をノックダウンするとALP発現は抑制されたが1型コラーゲン発現は変化せず、また石灰化は部分的に抑制された。このことから老化VSMCの骨芽細胞様変化はRUNX-2を介する系とRUNX-2に依存しない系が存在することが明らかとなった。さらに我々はスタチン、Rhoキナーゼ阻害剤が老化VSMCのアポトーシスを抑制し、MGPの発現を増強することで石灰化を著明に抑制することを見出した。以上より、VSMCは老化に伴い骨芽細胞様の形質を獲得することによって血管石灰化を引き起こすことが明らかとなった。またスタチンとRhoキナーゼ阻害剤が加齢に伴う血管石灰化に対する有効な予防・治療となりうると考えられた

## P01-005 食塩感受性Dahlラットにおける拡張不全の発症機序の検討

原藤　稔之、岡　亨、高野　博之、小室　一成

千葉大学大学院 医学研究院 循環病態医科学

【目的】心不全は心血管疾患の終末像であり、その予後は不良である。我が国では伝統的に食塩摂取量が多く、高血圧症に伴う心肥大や高血圧性心疾患、脳血管障害などが大きな問題となってきた。最近では、高血圧に合併することが多いといわれる収縮能が保たれている心不全、いわゆる拡張不全型心不全も注目されているが、その発症機序については未だ不明な点が多い。そこで我々は、拡張不全型心不全の発症機序について、Dahl食塩感受性（DS）ラットを用いて心肥大に伴う左室拡張機能とその組織学的特徴について検討した。【方法】6週齢DSラットを、通常食群（0.3% NaCl食、LS群、n=10）、高食塩食群（8% NaCl食、n=24）に分け、さらに高食塩食群を薬剤非投与群（HS群、n=12）と薬剤投与（LH）群（ロサルタン10mg/kg、ヒドロクロロチアジド2.5mg/kg、経口投与、n=12）に分けた。高食塩食負荷、薬剤経口投与を6週齢より開始し、血圧、心エコー検査を行った。拡張能は、パルスドップラー法による左室流入血流速度（E波、A波）の計測、組織ドップラー法を用いた僧帽弁輪部速度（e'波、a'波）の計測によって評価した。12週齢で心臓を摘出し、組織学的、分子生物学的解析を行った。【成績】12週齢での収縮期血圧は、HS群で200mmHgを超え、LS群に比べて有意な上昇を示していた。また、HS群の左室壁厚はLS群に比べて著明に肥厚していたが、収縮能を示すfractional shortening（% FS）は両群間で大きな差は認められなかった。パルスドップラー法と組織ドップラー法を用いた拡張能の評価では、E/AはLS群とHS群の間に大きな差は見られなかったが、E/e'はHS群でLS群に比べて有意に上昇し、食塩負荷7週（12週齢）において拡張機能障害を示している可能性が示唆された。一方、LH群では、HS群に認められた血圧上昇や左室壁肥厚、E/e'上昇などの変化は、いずれも抑制されていた。また、12週齢では、HS群の心体重比がLS群やLH群に比べて著明に増加していたが、心筋の線維化については大きな差は認められなかった。そこで、左心室筋を心内膜側と心外膜側とに分け、LS群、HS群の心筋細胞周囲の毛細血管数と心筋細胞面積をそれぞれ検討したところ、HS群で血管数は心内膜側、心外膜側ともに増えているのに対し、細胞面積は心外膜側に比べて心内膜側でより大きくなっており、血管数の増加と心筋細胞肥大とのミスマッチが生じている可能性が示唆された。【結論】食塩感受性高血圧ラットの拡張不全発症機序に心筋内における血管数増加と心筋細胞肥大のミスマッチが関与している可能性が示唆された。

## P01-006 血管平滑筋細胞において炎症性サイトカインは11β-hydroxysteroid dehydrogenase type-1 及びtype-2遺伝子の転写を異なった機序で調節する

次田　誠[1]、岩崎　泰正[2]、堀野　太郎[1]、高尾　俊弘[3]、寺田　典生[1]

[1] 高知大学 医学部 内分泌代謝・腎臓内科学、[2] 高知大学 保健管理センター、
[3] 高知大学 医学部 地域看護学

【背景と目的】近年、アルドステロンやコルチゾールなどの副腎コルチコステロイドが血管壁において炎症を惹起する可能性が指摘されている。今日我々は炎症性サイトカインが血管平滑筋細胞において細胞内ステロイド代謝に影響を及ぼす可能性を考慮し、代表的な炎症性サイトカインであるまたTumor necrosis factor-alpha（TNF-α）がステロイド代謝酵素（11β-hydroxysteroid dehydrogenase type-1 and -2：11βHSD-1/-2）遺伝子の発現に及ぼす影響を、in vitro の系を用いて検討した。【方法】実験はラット血管平滑筋細胞（A10）を用い、本細胞における内因性11βHSD-1/-2の発現をRT-PCR法により評価した。また、TNF-α刺激時の11βHSD-1/-2の両遺伝子の発現動態を、各々の遺伝子転写活性を指標として評価した。さらにグルココルチコイド応答レポーター遺伝子(GRE-Luc)を用いたバイオアッセイ系を確立し、TNF-αの存在下での細胞内におけるコルチゾン（非活性型グルココルチコイド）からコルチゾールへ（活性型グルココルチコイド）への変換の有無を解析した。【結果】A10細胞においてグルココルチコイド受容体(GR)とミネラロコルチコイド受容体(MR)、および11βHSD-1および11βHSD-2の発現を認めた。炎症性サイトカイン（TNF-α、100pM）は11βHSD-1遺伝子の転写を有意に促進、逆に11βHSD-2遺伝子の転写を有意に抑制した。これらの効果を仲介する転写因子として、11βHSD-1では転写因子AP1（Fos/Jun）とC/EBPが、11βHSD-2では転写因子Egr-1の関与が示唆された。炎症性サイトカイン（TNF-α、100pM）の存在下で、非活性型のコルチゾンから活性型のコルチゾールへの活性化の亢進が生じることが、バイオアッセイ系を用いた解析により確認された。【結論】炎症性サイトカインは11βHSD-1の発現を促進し、11βHSD-2の発現を抑制することにより、細胞内グルココルチコイド濃度を増加させる細胞内環境にシフトさせることが明らかになった。11βHSD-2が有意に発現しアルドステロンが選択的に作用する腎尿細管細胞や腸管上皮細胞と異なり、心筋や血管平滑筋等の非上皮細胞では11βHSD-1/-2の両者が発現している。炎症性サイトカインが11βHSD-1の発現を促進すること、コルチゾールがアルドステロンと等力価でMRと結合することを考慮すると、炎症下での脈管組織ではグルココルチコイドと組織障害の関連が強く示唆される。このことにより全身の動脈硬化が惹起され、最終的には高血圧や虚血性心疾患の全身の臓器障害に繋がるものと推察される。

基礎　分子生物学 2

## P02-007 アンジオテンシンII 1型受容体関連タンパク（ATRAP）はcalcineurin/NFAT系の活性を減弱して血管平滑筋細胞の老化を抑制する

景　斐、茂木　正樹、閔　莉娟、岩波　純、佃　架奈、坂田　暁子、岩井　将、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

【目的】Ang II 1型(AT1)受容体関連タンパク[AT1 receptor-associated protein (ATRAP)]はAT1受容体のinternalizationを抑制してAT1受容体シグナルを減弱する作用だけでなく、calcineurin/nuclear factor of activated T cells (NFAT) 系を抑制し、心肥大を抑制することが報告されている。我々はこれまでにアンジオテンシンIIがAT1受容体を 介して血管平滑筋細胞（VSMC）の老化を促進することを報告してきたが、今回ATRAP過剰発現マウスからの血管平滑筋細胞を用いて、血管の老化に及ぼすATRAPの働きと、老化シグナルにおけるcalcineurin/NFAT 系の働きについて検討した。
【方法】VSMCはATRAP過剰発現マウス（ATRAP-Tg）及び野生型マウス（WT）の大動脈より調整した。細胞老化は老化関連βガラクトシダーゼ活性（SA-βgal）等で、酸化ストレスはDHE染色とNADPH活性で、NFAT 活性はルシフェラーゼレポーターアッセイで検討した。また詳細なシグナルの検討にsiRNAによる遺伝子ノックダウン法も用いた。
【成績】持続的Ang II刺激によりVSMCの老化が促進されたが、ATRAP-TgではWTに比較して老化細胞数の顕著な抑制が認められた。ATRAP-TgのVSMCではAT1受容体依存性と考えられる酸化ストレス増大や、p21やp53などのサイクリン依存性キナーゼ阻害因子の増大も抑制も確認された。またWTのVSMCではAng II刺激でVSMCでのATRAPの発現に変化はなかった。Ang II刺激によりNFATの活性が増大したが、ATRAP-TgのVSMCではNFATの活性が減弱していた。また、NFATのsiRNA処置したWT-VSMCでは老化が抑制され、さらにNFATの上流で働くcalcineurinに着目して、阻害剤である cyclosporine Aやcalcium-modulating cyclophilin ligand (CAML) のsiRNAで処置したWT-VSMCでもAng II刺激による老化が抑制された。このことから、calcineurin/NFAT 系の活性は細胞老化を促進すると考えられ、ATRAPはこの系の活性を抑制することで細胞老化を抑制していると考えられた。さらAng II刺激によらない紫外線（UV）刺激によってもNFATは活性化され、老化細胞の増加が認められたが、ATRAP-TgのVSMC ではUV刺激による細胞老化も抑制が認められた。
【結論】以上よりATRAPはVSMCの老化をAT1受容体シグナルの抑制だけでなく、calcineurin/NFAT 系の活性を直接抑制することにより血管細胞老化を抑制している可能性が示唆された。

## P02-008 ヒト腎臓特異的有機アニオントランスポーターSLCO4C1の転写活性調節と臨床応用

鈴木　健弘[1]、豊原　敬文[1]、秋山　泰利[1]、相馬　友和[1]、竹内　陽一[1]、三島　英換[1]、阿部　倫明[1]、種本　雅之[1]、伊藤　貞嘉[1]、阿部　高明[1,2,3]

[1] 東北大学 病院 腎高血圧内分泌科、[2] 東北大大学院 医工学研究科 分子病態医工学、
[3] 東北大大学院 医学系研究科 病態液性制御学

【背景】近年、増加の一途をたどる透析導入患者は医療費増加の大きな原因となり、腎不全進行阻止は緊急の課題である。我々はヒト腎臓近位尿細管特異的に発現して血中からの薬剤や腎不全物質の排泄を担う有機アニオントランスポーター SLCO4C1を単離した(PNAS 2004)。腎不全時には血中から物質を取り込む「入口」となるSLCO4C1の発現が低下するが、尿中への排泄を担う「出口」となる多剤耐性遺伝子MDR 1の発現は低下しないため、SLCO4C1の発現低下が腎不全物質蓄積の一因となることが示唆された。そこでSLCO4C1の発現調節機構を解明することで腎機能低下時にSLCO4C1の発現を増強し腎不全進展を阻止することが期待された。【目的】SLCO4C1の転写調節領域を単離してその発現調節機構を解明し、SLCO4C1の発現を増強して腎不全進展を阻止する治療法の開発を目的とする。【方法】SLCO4C1 5'上流転写調節領域をルシフェラーゼベクターに挿入して、ヒト腎癌由来培養細胞株ACHN細胞を用いたレポーターアッセイを行った。レポーターアッセイでスクリーニングされたSLCO4C1転写活性を亢進させる薬剤をACHN細胞に添加し定量PCRでSLCO4C1mRNAの発現を評価した。さらにそれらをラットに投与して腎臓でのSLCO4C1mRNAの発現と機能を併せて評価した。【結果】SLCO4C1 5'上流転写調節領域を解析し、GATA-1、C/EBPα、C/EBPβ、CREB、PPARα等の結合領域に加え、ダイオキシン受容体Aryl hydrocarbon receptor (AhR)の結合配列であるXREモチーフが2個タンデムに存在していた。転写調節領域のdeletion 解析からXREモチーフが転写活性に必須であり、XREモチーフの機能喪失型変異導入でも同様の結果を示した。古典的AhRリガンドである3-methylcholanthrene(3-MC)と非典型的リガンドであるomeprazole(OME)はAhRの存在下にSLCO4C1のXREモチーフを介して転写活性を亢進することが明らかになった。一方、PPARαリガンドは転写活性亢進効果がなかった。OME を添加したACHN細胞ではSLCO4C1mRNAの発現量が増加した。OME及びflutamide投与ラットにおいては腎臓でのSLCO4C1発現が亢進し腎臓からの各種物質の排泄促進効果が認められた。【結語】3-MCとOMEはAhRを介してSLCO4C1の転写調節領域のXREモチーフに結合して転写活性を亢進させた。これらの物質は腎臓でのSLCO4C1の発現と機能を上昇させた。今後腎臓特異的にSLCO4C1発現を増強させ腎排泄能を促進させる薬剤の探索は新たな腎不全治療に有望であると考えられた。

## P02-009 血管平滑筋細胞ADP受容体によるMonocyte Chemoattractant Protein-1の発現調節

里中　弘志[1]、長田　太助[2]、高橋　政夫[2]、清末　有宏[2]、藤田　敏郎[1]、永井　良三[2]、平田　恭信[2]

[1] 東京大学 医学部 附属病院 腎臓・内分泌内科、
[2] 東京大学 医学部 附属病院 循環器内科

【目的】高血圧などに伴う動脈硬化性疾患において、血小板は血栓形成のみならず血管壁への接着によっても局所の炎症を進展させる。ADP受容体であるP2Y1とP2Y12は血小板の活性化に必須の役割を果たしており、すでにP2Y12阻害薬は抗血小板薬として臨床上重要な位置を占めているが、P2Y1も新たな治療標的としての可能性が検討されている。ADPは血小板のみならず内皮細胞を含む種々の細胞からも組織障害時に放出されることが知られており、血管壁ADP受容体の作用について知ることは重要である。血管壁の平滑筋細胞(VSMC)においても両受容体の発現・作用について報告されているものの十分には知られていない。本研究ではADP受容体がVSMCにおいて催炎症作用を有するかどうかを調べるため、炎症関連ケモカインであるMCP-1(monocyte chemoattractant protein-1)の発現に及ぼす影響を検討した。
【方法】ラット胸部大動脈よりexplant法にて採取した培養VSMC(passage 4 ～ 8)を用い刺激は72時間の血清除去後に行った。MCP-1 mRNA、蛋白発現量をreal time PCR法、ELISA法で、細胞内シグナル蛋白リン酸化をWestern blot法で検討した。細胞内酸化ストレスをDCF標識下にconfocal蛍光顕微鏡により検討した。
【成績】ADP刺激開始4時間後を最大としMCP-1 mRNAの発現増加がみられた($10^{-5}$M ADP; 340±120%, p<0.01)。ADPのアナログである2MeSADPもmRNAを増加させた($10^{-7}$M 2MeSADP; 230±75%, p<0.01)。ADPによる増加はP2Y1阻害薬のMRS2179とプリン受容体の非選択的阻害薬であるsuraminで抑制された($10^{-5}$M MRS2179; -71±16%, p<0.05, 100μg/ml suramin; -56±13%, p<0.05)。ADP刺激24時間後、細胞培養液中のMCP-1蛋白も増加し(184±32%, p<0.05), MRS2179はこれを抑制した(-60±11%, p<0.05)。ADPはERK 1/2およびJNKのリン酸化を促進し(ERK 1/2; 320±170%, p<0.05, JNK; 430±190%, p<0.05)、これらをMRS2179は抑制した(ERK 1/2; -75±16%, p<0.05, JNK; -72±12%, p<0.05)。両経路の阻害薬であるU0126とSP600125はADPによるMCP-1 mRNAの発現増加をそれぞれ抑制した ($10^{-5}$M U0126; -82±17%, p<0.05, $10^{-4}$M SP600125; -76±16%, p<0.05)。ADPは活性酸素を有意に増加させ(180±22%, p<0.05)、MRS2179はこれを抑制した(-75±18%, p<0.05)。さらに酸化ストレスの抑制薬であるNAC($10^{-2}$M)およびDPI($3\times10^{-5}$M)はADPによるERK 1/2とJNKの活性化、MCP-1 mRNAの発現増加をほぼ完全に抑制した。MRS2179にみられた効果のいずれもP2Y12受容体阻害薬(MRS2395; $10^{-5}$M)による抑制は有意ではなかった。
【結論】ADPはVSMCにおいて少なくともP2Y1受容体を介することにより酸化ストレス依存的にERK 1/2, JNKの経路を活性化し、MCP-1の発現を促すことが示唆された。

## P02-010 アルドステロンによる心血管障害機序の解明を目指したミネラロコルチコイド受容体(MR)遺伝子過剰発現内皮細胞株の樹立

関澤　直子、吉本　貴宣、早川　惠理、杉山　徹、七里　眞義、平田　結喜緒

東京医科歯科大学大学院 分子内分泌内科（内分泌・糖尿病・代謝内科）

【目的】アルドステロンによる直接的な心血管障害作用のメカニズムが注目されているが、その機序の詳細は明らかでない。我々は、アルドステロンが血管内皮細胞(EC)を起点としたACE発現誘導を介した局所RAS活性化や酸化ストレス誘導の重要性を引き続き報告してきた(Endocrinology 146:3900,2005; 148:1688,2007; 149:1009,2008)。しかし、培養ECを用いたin vitroの検討では、比較的高濃度（$10^{-8}$ ～ $10^{-7}$M）のアルドステロンを必要とするため、MRとグルココルチコイド受容体（GR）を介した作用の区別が困難なことや、ECの細胞培養の過程でのMR発現量の差異が問題となり、MRの下流の分子機構の詳細な解明は困難であった。そこで今回、ヒト臍帯静脈由来血管内皮細胞株（EAhy926）を用い、アルドステロンによるMR転写活性化を指標として、ヒトMR遺伝子導入により低濃度のアルドステロンに良好に細胞応答をおこす内皮細胞株の樹立を試み、その応用を目指した。【方法と結果】ミネラルコルチコイド応答領域(MRE)作動ルシフェラーゼベクターを用いてEAhy926での転写活性の検討をしたところ、アルドステロンによる転写活性の変化は認められなかったが、ヒトMR遺伝子を一過性に発現するとMR依存性転写活性の亢進が認められたことから、EAhy926では機能的MR発現が欠如すると考えられた。そこで、puromycin耐性遺伝子を共発現するbicistronicレトロウィルス(pMX-IP/PLATA)を用いたヒトMR遺伝子導入を行い、ヒトMRを過剰発現する細胞株(MR-EAhy)を樹立した。MR-EAhyでは、アルドステロンの生理的血中濃度($3\times10^{-10}$M)で転写活性は約5倍増加し、用量依存性（$3\times10^{-10}$ ～ $3\times10^{-9}$M）を示した。この作用はスピロノラクトン($10^{-6}$M)で完全に抑制された。MR-EAhyではアルドステロンにより上皮細胞におけるMRの一次応答遺伝子のひとつであるserum-glucocorticoid-regulated kinase-1 (SGK-1)のmRNA発現誘導が時間依存性（0.5-3h）および濃度依存性（$10^{-9}$ ～ $10^{-8}$M）にみられた。【結語】生理的濃度のアルドステロンにてMRの転写活性および一次応答遺伝子（SGK-1）発現が亢進するMR過剰発現ヒト血管内皮細胞株（MR-EAhy）の樹立に成功した。本細胞系はアルドステロンによる血管障害の分子機構を解明する上で有用な細胞モデルになるものと期待される。

## P02-011 食塩感受性高血圧モデルマウスのterminal nephronにおけるナトリウム再吸収機構の検討

牛尾　比早子、石上　友章、新城　名保美、峯岸　慎太郎、田村　功一、戸谷　義幸、内野　和顕、梅村　敏

横浜市立大学大学院医学研究科病態制御内科学

【目的】これまでの検討から、食塩感受性高血圧モデル動物のひとつC57Bl6/Jでは、尿細管レニンアンジオテンシン(RA)系の異常によって、高血圧が発症すると考えられている。近位尿細管で過剰に分泌されたアンジオテンシノーゲンは、結合尿細管でのレニンとの反応を経て、上皮性ナトリウムチャンネル(ENaC)を介したナトリウム再吸収が亢進することで、高血圧をもたらすと考えられるが、こうしたterminal nephronでのアンジオテンシンIIを介する反応の詳細は不明である。本研究は、尿細管RA系の異常による食塩感受性高血圧の発症機構の詳細を、in vivo, in vitroで明らかにすることを目的としている。【方法】#1 マウス髄質内層集合管細胞由来のmIMCD3細胞に対して、angiotensin II(AII)を10-7M投与し、60', 90', 120'後細胞を回収しtotal RNAを抽出した。RNH-6270存在下、非存在下でのENaC/Nedd4Lの発現を定量的PCRを用いて比較検討した。#2 C57Bl6/JをA. 8% NaCl食、B.8% NaCl食+ARB(RNH-6270, 3.5mg/kg/day)の二群にわけ、二週間飼育し、最終日に体重、臓器重量を測定し、腎臓を採取した。採取した腎臓から、total RNA, proteinを抽出し、Nedd4L、ENaCの発現を定量的PCR法, ウェスタンブロット法、組織は免疫組織学的に検討した。【成績】#1 mIMCD3細胞では、AII負荷によって、時間依存的にNedd4L, ENaCの発現が認められ、この反応はRNH-6270によって完全に抑制された。#2 A群では、高食塩2週間投与により収縮期血圧の上昇を来したが, B群では有意な降圧が認められた。Nedd4L, ENaCの発現は転写レベルでは、RNH-6270によって有意に抑制されていた。蛋白レベルの検討では、ENaCは抑制されたが、Nedd4Lは増加しており、その反応には乖離が認められた。【結論】AIIは1型受容体を介して、集合管でのENaC, Nedd4Lの転写を活性化している。ARB投与された食塩感受性高血圧モデルでは、有効な降圧を達成するとともに、ENaCの発現が、転写レベル、蛋白レベルで抑制される一方、Nedd4Lは、転写レベルでは抑制され、タンパクレベルでは亢進しており、ともにナトリウム再吸収抑制に働いている可能性が示唆された。

## P02-012 (プロ)レニン受容体の遺伝子・タンパク質発現：心不全モデルでの検討

川村　卓也[1]、戸恒　和人[1]、廣瀬　卓男[2]、森　信芳[3]、原　梓[1]、小原　拓[1,4]、目時　弘仁[1,5]、浅山　敬[2]、菊谷　昌浩[1]、大久保　孝義[2]、上月　正博[3]、高橋　和広[6]、今井　潤[1]

[1] 東北大学 大学院薬学研究科 臨床薬学分野、[2] 東北大学 大学院薬学研究科 医薬開発構想寄附講座、[3] 東北大学 大学院医学系研究科 内部障害学分野、[4] 東北大学病院 薬剤部、[5] 東北大学 大学院医学系研究科 遺伝病学分野、[6] 東北大学 大学院医学系研究科 内分泌応用医科学分野

【目的】最近、レニン-アンジオテンシン系の新しい構成因子として(プロ)レニン受容体が同定され、血圧や臓器障害との関連が注目されている。(プロ)レニン受容体はプロレニン／レニンと結合し、レニン・アンジオテンシン系を賦活するとともに、細胞内シグナル伝達機構のERK1/2を介してTGF-βの産生を促進し、臓器の繊維化に関与する。また、(プロ)レニン受容体結合阻害薬の投与により、心筋線維化及び腎障害が抑制されることが報告されている。我々は、これまで、(プロ)レニン受容体の遺伝子発現が心不全ラットの心臓・腎臓において亢進している事を報告しているが、(プロ)レニン受容体の市販の抗体には特異性・感度ともに十分なものがなく、タンパク質発現を検討できなかった。今回、我々は、(プロ)レニン受容体に対する抗体を作製し、心不全ラット心臓・腎臓におけるタンパク質発現を検討した。
【方法】心不全ラット（n=10）は、Wistar-Kyotoラットを用い、左冠動脈結紮により作成した。偽手術群（n=6）は胸郭切開及び縫合のみを行った。術後8週目に心臓・腎臓を摘出した。遺伝子発現は、競合的RT-PCR法により検討した。ラット(プロ)レニン受容体は350個のアミノ酸からなるが、この223残基から236残基に対応する14個のアミノ酸からなる部分ペプチドを合成し、抗原としてウサギに免疫して抗体を作製した。この抗体を用い、ABC法による免疫染色、Western Blotを行い、タンパク質発現を検討した。
【成績】(プロ)レニン受容体の遺伝子発現は、心不全ラット心臓・腎臓において亢進していた。心不全ラット、偽手術ラット両方の心筋線維、腎尿細管、糸球体、血管が、(プロ)レニン受容体陽性に染色された。Western Blotにより、39kDaに(プロ)レニン受容体様のシグナルが確認された。免疫染色性及び39kDaのシグナルは抗原ペプチドを用いた吸収試験により有意に減弱した。また、心臓における(プロ)レニン受容体タンパク質の発現に有意な差は認められなかった。
【結論】(プロ)レニン受容体タンパク質が心臓・腎臓に発現している。しかしながら、心不全ラットにおいて、(プロ)レニン受容体の遺伝子発現は亢進するものの、タンパク質発現は亢進しておらず、その病態生理学的意義の解明には更なる検討が必要である。

## P03-013　血圧10mmHg上昇の脳梗塞、脳出血に対するリスクはウエスト径により異なるか（吹田研究）

東山　綾[1,2]、小野　優[2]、渡邉　至[2]、小久保　喜弘[2]、岡山　明[3]、岡村　智教[2]

[1]滋賀医科大学 社会医学講座 公衆衛生学部門、
[2]国立循環器病センター 予防検診部、[3]結核予防会 第一健康相談所

【目的】高血圧は脳卒中の最も重要な危険因子である。高血圧と脳出血、脳梗塞との関連の強さは、肥満の有無により異なるというNIPPON DATA80での報告があり、収縮期血圧10mmHg上昇によるリスクは、脳梗塞死亡に対してはBMI高値群で高く、脳出血死亡に対してはBMI低値群で高いとされている。しかしウエスト径を用いた解析や、発症をエンドポイントとした検討はされていない。そこで無作為抽出された市民を長期間追跡した吹田研究において、脳梗塞と脳出血の発症に対する血圧上昇のリスクがウエスト径で判定した肥満度で異なるかどうかを検討した。【方法】吹田研究対象者のうち循環器疾患の既往がない40-74歳の男女3911人を対象とした。男女別にベースライン調査時ウエスト径の中央値で対象者を2群に分け（男性：高値群83cm以上、女性：高値群78cm以上）、脳梗塞、脳出血の発症について平均11.9年間追跡した。各群で脳梗塞、脳出血に対する収縮期及び拡張期血圧各々10mmHg上昇のハザード比をCox比例ハザードモデルで算出した（年齢、ウエスト径、総コレステロール値、空腹時血糖値、喫煙の有無で調整）。またウエスト径と血圧の交互作用について検討した。【成績】追跡期間中に脳梗塞87例、脳出血22例の発症を認めた。収縮期血圧10mmHg上昇のハザード比は、男性で脳梗塞に対し低値群1.14 (95%信頼区間：0.96-1.36)、高値群1.22 (1.05-1.41)、脳出血に対し低値群1.03(0.72-1.49)、高値群1.43 (1.08-1.89)であった。女性では脳梗塞に対し低値群1.10 (0.83-1.49)、高値群1.11 (0.91-1.35)、脳出血に対し低値群0.96(0.52-1.77)、高値群2.14 (1.47-3.10)であった。拡張期血圧10mmHg上昇のハザード比は収縮期血圧と同様の傾向であり、特に脳出血に対し男女ともに高値群でハザード比が顕著に高かった（男性：低値群0.52(0.22-1.24)、高値群2.49(1.33-4.63)、女性：低値群1.25(0.48-3.26)、高値群2.98(1.63-5.46)）。収縮期及び拡張期血圧各々の10mmHg上昇とウエスト径の間に交互作用を認めなかった。【結論】脳出血発症に対する収縮期、拡張期血圧10mmHg上昇のリスクは、ウエスト径高値群でより高く、脳梗塞発症に対してはウエスト径による血圧上昇のリスクに違いはみられなかった。この結果はエンドポイントを死亡とした先行研究の結果と異なっており、発症をエンドポイントとした場合では、血圧上昇のリスクに対する肥満の関与が異なっている可能性が示された。本研究から脳出血発症を予防するためには肥満者におけるより厳格な血圧コントロールが必要と考えられた。

## P03-014　腹部内臓脂肪、皮下脂肪と高血圧症との関係

康　秀男、林　朝茂、佐藤　恭子、前田　一石、圓藤　吟史、疋田　米造

大阪市立大学大学院医学研究科 産業医学

【目的】腹部脂肪蓄積が高血圧症発症リスクを増加させる可能性が報告されているが、健常日本人を対象にCT測定による腹部内臓脂肪、皮下脂肪と高血圧症との関連を検討したものはない。今回、CT測定による腹部脂肪面積と高血圧症との関係を横断研究にて検討した。【方法】対象は2005年12月から2007年2月に健康診断をうけた25歳から76歳の内糖尿病治療中を除いた男性614名である。年齢中央値は50歳(28-76歳)。高血圧症は収縮期血圧140 mmHg以上または拡張期圧90 mmHg以上または降圧薬使用と定義した。正常高値血圧は高血圧症既往がなく収縮期血圧130 mmHg以上140 mmHg未満、または拡張期圧85 mmHg以上90 mmHg未満と定義した。腹部、胸部、大腿部の脂肪面積をCTで評価し、質問票による生活習慣の調査（飲酒習慣、喫煙習慣、運動習慣）、身体測定、血液検査を試行した。解析は、多重ロジスティック回帰分析にて行った。解析目的は、以下である。(1)腹部内臓脂肪と高血圧症を有する者との関係。(2)腹部内臓脂肪と正常高値血圧または高血圧症を有する者との関係。腹部内臓脂肪面積はTertile1: ≦61.28 $cm^2$、Tertile2: 61.29-93.91 $cm^2$、Tertile3: ≧93.92 $cm^2$の3分位に分類した。【成績】高血圧症または正常高値血圧有病者はそれぞれ145名、136名であった。年齢、空腹時インスリン値、糖尿病状態、腹部皮下脂肪面積、アルコール摂取量、運動習慣の有無、喫煙習慣にて補正後、高血圧症に対する腹部内臓脂肪面積のオッズ比は、腹部内臓脂肪面積が最も小さい（Tertile1）群を対照にすると、Tertile2、Tertile3の群はそれぞれ2.52 (95%信頼区間 1.30-4.91)、4.81 (95%信頼区間 2.35-9.85)であった。正常高値血圧または高血圧症を有する者に対する腹部内臓脂肪面積のオッズ比は、同様に補正後、腹部内臓脂肪面積が最も小さい（Tertile1）群を対照として、Tertile2、Tertile3の群はそれぞれ1.39 (95%信頼区間 0.85-2.27)、3.06 (95%信頼区間 1.74-5.39)であった。一方、上記のどのモデルにおいても、腹部皮下脂肪面積は有意ではなかった。さらに、上記すべてのモデルにおいて、腹部皮下脂肪面積の代わりに総皮下脂肪面積やBMIやウエスト径に置き換えても、いずれも高血圧症、正常高値血圧または高血圧症を有する者と有意な関連を認めなかった。【結論】腹部内臓脂肪は高血圧症に対する独立した規定因子であった。一方、腹部皮下脂肪は有意な関連を認めなかった。

## P03-015　人間ドック健診受診者集団からみた高血圧発症因子に関する縦断的研究

戸田　晶子、石坂　裕子、谷　瑞希、山門　実

三井記念病院

【目的】高血圧は脳心血管疾患をはじめとした様々な病態の危険因子であり、致死的疾患の原因となる高血圧発症の予防は予防医学の点よりも重要な課題である。本研究では人間ドック健診受診者集団を対象として高血圧発症に関与する因子を検討した。【方法】三井記念病院総合健診センターを2003年から2008年の5年間毎年受診している受診者を対象とした。2003年の時点で高血圧治療中の199人と、拡張期血圧(sBP)＞140 mmHgあるいは収縮期血圧(dBP)＞90 mmHgに該当する197人を除いた1305人（男性823人、女性482人）を対象とした。本研究にあたっては三井記念病院倫理委員会の承認を得た。【成績】高血圧治療開始、拡張期血圧(sBP)＞140 mmHgあるいは収縮期血圧(dBP)＞90 mmHgに該当した時点で高血圧とした。5年間に217人(15.7%)が高血圧を発症した。5年間の高血圧発症に関与する因子をCox重回帰分析にて解析した。性別、HbA1c,空腹時血糖、インスリン抵抗指数、LDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、推定糸球体濾過量、尿酸、喫煙状況を含めた多変量解析モデルでは実年齢、BMI、高血圧家族歴（親）、sBP、dBPが有意($p<0.05$)な関与因子であった。それぞれのodds比は1.02, 1.06, 1.51, 1.04, 1.10であった。また、5年間のsBP変化、dBP変化とBMI変化(2003年と2008年の差)の相関関係を検討した。その結果、sBP変化とBMI変化、及びdBP変化とBMI変化はともに$p<0.01$で有意となり、相関係数rはそれぞれ0.236、0.17とsBP変化とBMI変化には正の相関があった。【結論】今回の研究でも、今までの大規模研究同様に肥満が高血圧発症の危険因子であった。また収縮期血圧と体重変化には正の相関が認められた。これより高血圧家族歴を有する人や正常高値血圧の人では、肥満の改善が高血圧発症予防に有効であると考えられる。

## P03-016　正常腎機能を有する壮年男性における10年間の検診データから拾い上げた高血圧発症リスクの解析

太田原　顕[1]、久留　一郎[2]、遠藤　哲[1]

[1]山陰労災病院 循環器科、[2]鳥取大学大学院医学系研究科再生医療学

【目的】10年後の高血圧発症の予測因子を検討するためのケースコントロールスタディを行なった。【方法】1994年4月から1996年3月まで当院の検診システムを受診した高血圧・糖尿病・高脂血症の既往のない50歳以下の成人のうち推定糸球体ろ過量(eGFR)が60ml/min/1.73$m^2$以上の集団の中から10年後に再び当院の検診システムで追跡が可能であった男性　161名について高血圧発症を検討した。10年後の高血圧の発症の判定は10年目の検診時に高血圧を既往症として問診票で拾い上げられた集団とした。高血圧発症群（HT群）および非発症群（NT群）の間で10年目および初年度データ(BMI・血圧・年齢・呼吸機能検査および血液生化学データなど)の比較検討を行なった。また初年度の収縮期血圧が130mmHg未満かつ85mmHg未満の正常血圧者群（NBP群）とし、収縮期血圧が140mmHg以上または90mmHg以上を高血圧群(HBP群)とし、その間の群を正常高値血圧群（NHBP群）に分類した。【成績】初年度の平均年齢は42.2±4.2歳、BMIは23.0±2.6kg/$m^2$、eGFRは82.2±12.8ml/min/1.73$m^2$であった。HT群は15名で、10年目の収縮期/拡張期血圧、はNT群と比較して有意に高かった（140±13/95±12　mmHg v.s. 122±15/80±11 mmHg）が、血清クレアチニンeGFRおよび蛋白尿陽性率には有意差を認めなかった。初年度のデータでは収縮期/拡張期血圧、BMI、および中性脂肪はHT群で有為に高かった（146±13/92±12 mmHg v.s. 126±16/92±12 mmHg、24.4±2.2 Kg/$m^2$　v.s. 22.8±2.6 Kg/$m^2$、168±93 mg/dl　v.s. 117±78 mg/dl）。また年齢は高く、HDLおよびeGFRは低い傾向を示した。前述の初年度データ項目を独立変数としてロジスティック回帰分析をおこなったところ、収縮期血圧のみが有意に高いことが示された（$p<0.05$）。オッズ比は1mmHgあたり 1.06倍と計算された。またHT群で初年度HBP群であったものは10名、NHBP群は4名、NBP群は1名であった。一方NT群では初年度HBP群であったものは26名で、NHBP群は4 4名、NBP群は76名で、有意に初年度に正常血圧であるものは10年後にNT群である可能性が高く、初年度に高血圧群であったものはHT群になることが示された。【結論】今回の検討で腎機能障害のない壮年男性の初年度検診時の収縮期血圧が10年後の高血圧発症のリスクであることが示されたが、正常高値血圧者も多く含まれていた。正常高値血圧者は高血圧発症例に移行することが近年報告されており、検診での収縮期血圧のカットオフ値については今後も議論が必要と思われる。今回の検討では高血圧症の発症を個人間診表に依存しているため広いあげが不十分に終わっている可能性も考えられる。また初年度にすでに高血圧を発症している群も含まれている可能性も考えられるが、初年度HBP群を除外した検討でも収縮期血圧は有意にHT群で高値であった。

## P03-017 睡眠呼吸障害と高血圧発症との関連：地域コホート研究

村木　功[1,2]、山岸　良匡[3]、大平　哲也[1]、今野　弘規[1]、磯　博康[1]

[1] 大阪大学大学院 医学系研究科 公衆衛生学、[2] 大阪府立健康科学センター、
[3] 筑波大学大学院 人間総合科学研究科 社会健康医学

【目的】これまでに睡眠呼吸障害と高血圧の関連については横断研究が国内外で数多く実施されてきたが、コホート研究は限られており、日本人における報告はない。そこで、日本人地域集団を対象とし、睡眠呼吸障害の主兆候である夜間の間欠的な末梢血酸素飽和度低下と高血圧発症との関連についてコホート研究により検討を行った。【方法】秋田県I町、大阪府Y市M地区、茨城県C市K地区において、2001 ～ 2005年の循環器検診において睡眠検査を実施した40 ～ 69歳の受診者で少なくとも2年以上あけて2回以上受診した者のうち、ベースライン時に脳卒中既往、心臓病既往、あるいは高血圧を認めた者を除いた男性716人、女性1,581人を対象とし、2007年3月末まで毎年の循環器検診において高血圧発症の追跡を行った。夜間の間欠的な末梢血酸素飽和度低下はパルスオキシメトリ法（PULSOX-3Si、ミノルタ株式会社、大阪）により測定し、3%以上の酸素飽和度低下の1時間当たり回数（3% Oxygen desaturation index; 3% ODI）を指標として用いた。高血圧発症は収縮期血圧140mmHg以上、または拡張期血圧90mmHg以上、または降圧薬服薬開始として定義し、初めて高血圧を確認した日を発症日とした。統計解析はロジスティック回帰分析により行った。多変量調整モデルでは年齢、BMI、現在飲酒量、調査地域および閉経状況（女性のみ）を調整した。【成績】追跡の結果、2007年3月末までに男性183人、女性233人が新たに高血圧を発症した。平均追跡率および追跡期間中央値（四分位範囲）はそれぞれ男性で76%、4.0(3.0 - 4.9)年、女性で80%、3.0(2.1 - 4.0)年であった。3% ODI<5と比べて、3% ODI≧5での高血圧発症の多変量調整オッズ比（95%信頼区間）は、男性で1.3(0.9 - 1.9)、女性で1.0(0.7 - 1.4)であった（交互作用p値=0.80）。また、BMIを中央値で層別化分析したところ、3% ODI<5に対する3% ODI≧5の多変量調整オッズ比は男性では、BMI<23.5kg/m$^2$で2.4(1.4 - 4.3)、BMI≧23.5kg/m$^2$で0.9(0.6 - 1.5)であった（交互作用p値=0.03）。同様に、女性では、BMI<22.5kg/m$^2$で1.2(0.6 - 2.5)、BMI≧22.5kg/m$^2$で1.0(0.6 - 1.5)であった（交互作用p値=0.45）。【結論】本研究から、BMIの比較的低い男性では睡眠呼吸障害が高血圧発症に関与する可能性が示された。

## P03-018 正常血圧者において上腕動脈－足首動脈間脈波伝播速度は高血圧発症を予測する

高瀬　浩之[1]、土肥　靖明[2]、佐藤　孝一[3]、木村　玄次郎[2]

[1] 遠州病院 内科、[2] 名古屋市立大学大学院 心臓・腎高血圧内科学、
[3] 名古屋市立東部医療センター東市民病院 循環器内科

【目的】慢性的な血圧上昇により大動脈の弾性が減少することが報告されているが、逆に大動脈の弾性低下により血圧が上昇することも知られている。大動脈の弾性は脈波伝播速度を計測することにより評価可能であり、これを計測するための半自動的測定装置が開発されている。そこで、半自動的測定装置を用いて測定した脈波伝播速度が高血圧発症を予測するか否かを検討した。【方法】収縮期血圧140mmHg未満かつ拡張期血圧90mmHg未満であり、降圧治療を受けていない健康診断受診者2,496人（年齢54±9、男性31%）を対象とした。一般的な健康診断の検査項目に加え上腕動脈－足首動脈間脈波伝播速度（baPWV; form PWV/ABI、オムロンコーリン）を測定し、その後高血圧発症をエンドポイントとして4年間の予定で観察研究をした。【成績】観察期間中（中央値733日）698人が高血圧を発症した。ベースラインのbaPWVを三分位に分けると、baPWVが増加するほど高血圧発症の頻度が増加した（第1三分位 [baPWV 12.4±0.9 m/sec] 10.3%、第2三分位 [14.6±0.6 m/sec] 25.4%、第3三分位 [18.3±2.4 m/sec] 48.4%、logrank p<0.001）。年齢、性別、BMI、血圧、心拍数、クレアチニン、尿酸、耐糖能異常・脂質異常症・喫煙の有無で補正後のCox比例ハザードモデルにおいても、baPWVは独立した高血圧発症予測因子であった（p<0.001）。さらに、ベースラインのbaPWVを連続変数としたモデルにおいても、baPWVは高血圧発症の独立した予測因子であった（ロジスティック解析、p<0.001）。次に、血圧の年間上昇率と、ベースラインのbaPWVとの関連を重回帰分析で検討したところ、baPWVは年間血圧上昇の独立した予測因子であった（p<0.001）。男女別のサブグループにおいて同じ解析をしたところ、同様の結果が得られた。【結論】正常血圧者において、baPWVは血圧上昇および高血圧発症の独立した予測因子である。baPWV測定はその簡便さからスクリーニング検査として施行することが可能であり、これにより見いだされた高血圧発症のハイリスク群をターゲットにした介入は高血圧の一次予防の観点から魅力的なアプローチである。

予防　ライフスタイル　1

## P04-019 夕食摂取時間が翌朝の心拍数、血圧及び心臓自律神経活動に及ぼす影響について

長谷川　義幸、塩谷　英之、松浦　香織、安藤　啓司

神戸大学大学院 保健学研究科

【目的】心拍数、血圧及び心臓自律神経活動が概日リズムを有することはよく知られている。また食事摂取後、交感神経活性が上昇し、心拍数が増加することも報告されている。そこで本研究では健常若年者15名（平均年齢22.67±1.23歳）を対象に異なる時間に夕食を摂取させることにより、その後の心拍数（heart rate; HR）、上腕血圧（brachial systolic blood pressure; bSBP）、及び心臓自律神経活動の概日リズムに及ぼす影響について明らかにする事を目的とした。【方法】若年健常者15名を対象として、約2週空けて2回、10時から翌11時までホルター心電図及び25時間血圧測定を行い、比較検討した。1回目の測定では夕食時間を19時とし、2回目の測定では夕食時間を23時に変更して同一カロリーの食事を摂取するよう指示し、比較した（昼食及び朝食時間は同じとした）。得られた心電図のRR間隔からHRを求め、心拍変動周波数解析を行い、心臓副交感神経活動指標（high frequency; HF）及び心臓交感神経活動指標（LF/HF）を求めた。【成績】[HR] 23時摂取条件において19時摂取条件より、翌日の0 ～ 6時の平均HRが有意に高値（63.70±7.19 vs. 57.47±4.13（bpm）;p<0.05）を示し、翌早朝の5時台（60.28±9.62 vs. 55.48±4.75（bpm）;p<0.05）及び6時台（61.54±8.93 vs. 56.40±4.25（bpm）;p<0.05）においても有意に高値を示した。[LF/HF]23時摂取条件において19時摂取条件より翌早朝の交感神経活性が有意に高値（1.99±1.23 vs. 1.16±0.81;p<0.05）を示した。[bSBP]23時から3時まで、23時摂取条件において19時摂取条件より高値を示す傾向にあった（105.77±12.06 vs. 100.85±11.39（mmHg））が、有意差には至らなかった。【結論】夕食を遅く摂取することは、その後の心拍数及び交感神経活性の増加を引き起こし、その影響は翌日の早朝まで持続することが明らかとなった。以上の事実より、食事摂取時間は高血圧予防の観点から重要な因子になる可能性が示唆された。

## P04-020 飲酒習慣が血圧日内変動に及ぼす影響: 大迫研究

中下　愛実[1]、大久保　孝義[1]、原　梓[2]、菊谷　昌浩[2]、目時　弘仁[3]、宇津木　恵[4]、浅山　敬[1]、井上　隆輔[5]、菅野　厚博[2]、橋本　貴尚[2]、小原　拓[2,6]、戸恒　和人[2]、星　晴久[7]、佐藤　洋[8]、今井　潤[2]

[1] 東北大学大学院 医薬開発構想講座、[2] 東北大学大学院 臨床薬学、[3] 東北大学大学院 遺伝病学、[4] 国立健康・栄養研究所、[5] 東北大学病院 メディカル IT センター、[6] 東北大学病院 薬剤部、[7] 岩手県大迫地域診療センター、[8] 東北大学大学院 環境保健医学

【目的】飲酒は高血圧の危険因子である。また、多量飲酒が脳卒中、特に脳出血を引き起こすことが知られている。一方で、我々の研究グループにより、24時間自由行動下血圧（ABP）で測定された早朝および昼間の血圧高値が、脳出血リスクと関連することが示されている。これより、飲酒が早朝/昼間血圧値上昇と関連している可能性が考えられる。そこで、本研究では、日本の一般地域住民を対象に、飲酒習慣が血圧日内変動に及ぼす影響について検討を行った。
【方法】岩手県花巻市大迫町において施行された「生活習慣と健康に関するアンケート調査」に回答し、ABPを測定した男性194名(平均年齢66.9±5.8歳)を対象者とした。対象者を、非飲酒者、少量飲酒者（1日1合未満）、多量飲酒者（1日1合以上）の3群に分類した。血圧日内変動の指標には血圧移動平均及び夜間降圧度を用いた。飲酒習慣と血圧日内変動との関連を、交絡要因（年齢、BMI、喫煙、脳卒中既往、心疾患既往、高脂血症既往、糖尿病既往、降圧治療の有無、食塩摂取量）で補正した多変量解析（共分散分析）にて検討した。血圧移動平均に関する検討では、Bonferroniの補正を行い、P値<0.002を有意水準として用いた。また、血圧推移の分析には、対象者をランダム要因、各種危険因子を固定要因として、線形混合モデルも使用した。
【成績】多量飲酒者（65名, 34%）・少量飲酒者（86名, 44%）は、非飲酒者（43名, 22%）に比較して、夜間の血圧下降が急速であり、昼間血圧は持続的に高値であった。24時間の血圧推移に3群間で有意な差が認められた(p ＜ 0.0001)。特に、起床2時間後において、多量飲酒者の血圧値は非飲酒者に比較して、Bonferroni補正後も有意に高値であった（起床2時間後の血圧値, mean±SE: 非飲酒者, 128±3 / 77±2 mmHg; 少量飲酒者, 138±2 / 81±1 mmHg; 多量飲酒者, 140±2 / 83±1 mmHg; Trend P = 0.0017 / 0.004）。夜間血圧は3群間で有意な差は認められなかった。夜間降圧度に関しては、飲酒量が多い群で大きくなる傾向は認められたが、その差は有意ではなかった（夜間降圧度, mean±SE: 非飲酒者, 9.6±1.3 / 13.6±1.3 %; 少量飲酒者, 10.2±0.9 / 13.2±0.9 %; 多量飲酒者, 11.7±1.0 / 14.3±1.0 %; Trend P ＞ 0.1）。
【結論】多量飲酒者は、非飲酒者に比較し、起床2時間後の血圧値が有意に高値であり、その後の昼間血圧も持続的に高値であった。一方、夜間降圧度との関連は認められなかった。本研究により、飲酒習慣は早朝/昼間血圧値の上昇に影響している可能性が示唆された。

## P04-021 盛岡地域通院患者での起床後第2尿法を用いた一日食塩摂取推定量の大規模調査結果

橋本　朋子、石藤　智子、大和田　雅彦、菅原　隆、川村　実

岩手県立中央病院総合内科

【目的】食塩摂取量の制限は高血圧の重要な治療法であり、この食事指導の第一歩は個々の患者のその摂取量を知ることである。しかし、従来からの評価方法である24時間蓄尿法や聴き取り調査法はその煩雑さのため、日常診療での実施が困難である。川崎らの考案した起床後第2尿法は簡便であり日常診療での実行が十分に可能であり、我々は高血圧患者にもこの方法が応用できることを報告している（Hypertens Res 29: 397-402, 2006）。そこで今回われわれはこの方法を用いて盛岡地区医療機関に通院中の患者での食塩摂取量の調査を行った。
【対象と方法】対象は高血圧などの慢性疾患で通院中であり、主治医が治療上食塩摂取量の評価を必要と判断した20歳から79歳までの通院患者であった。参加は12施設であり、2007年10月から1年間に患者の一日食塩摂取推定量を求めた。この期間、数回測定した者は最初に測定した値のみ使用した。一日食塩摂取推定量は起床後第2尿法（川崎法、Clin Exp Pharmacol physiol 20: 7-14, 1993）によって求めた。尿中のナトリウムとクレアチニン濃度を測定し、性、年齢と体重の因子によって一日食塩摂取量（尿中ナトリウム排泄量）を計算した。起床から第2尿摂取するまで臥位にならないように指導した。
【結果】男性629名と女性686名が参加した。男女別の基礎データはそれぞれ平均年齢は62±12歳と63±13歳、身長は166±7cmと153±6 cm、BMIは25.0±3.3 kg/m$^2$と25.0±4.2 kg/m$^2$であった。降圧薬内服者は男女それぞれの74%と71%であり、収縮期血圧は139±14 mmHgと139±16 mmHg、拡張期血圧は83±10 mmHgと81±10 mmHgであった。一日食塩摂取量は男性が13.7±4.2g/日で女性が12.4±4.0g/日であった。食塩摂取量が6グラム以下は男性では2 %、女性では3 %であった。食塩摂取量が10グラム以下の男性は18 %であり、8グラム以下の女性は12%であった。
【結論】盛岡地域通院患者での食塩摂取量は一日平均約13グラムであると高値であった。JSH2009ガイドラインでの一日食塩摂取量目標値の6グラムに到達している割合は2-3%のみであり、また厚生労働省策定の食事摂取基準2005での目標量達成者（男性10グラム、女性8グラム）でも20%未満であった。通院中の患者は目標から程遠いことを示している。この割合は我々が一般住民で検討した結果（Intern Med 47:399-403,2008）とほぼ一致しており、診察での現在の食塩指導はほとんど役に立っていないことが示唆された。今後の通院患者への食塩摂取量評価を加えた食事指導が必要と思われる。
【補足】本研究は我々を含む盛岡高血圧研究会メンバーによって実施された。

## P04-022 個々の塩味嗜好・感度が塩分摂取・高血圧に与える影響

水田　栄之助[1]、浜田　紀宏[1]、太田原　顕[3]、重政　千秋[1]、久留　一郎[2]

[1] 鳥取大学 医学部 病態情報内科学、[2] 鳥取大学大学院 医学系研究科 再生医療学、[3] 山陰労災病院 循環器科

【目的】個々の塩味嗜好・感度は1日塩分摂取量に大きな影響を与え、高血圧発症の要因となりうると考えられる。しかしこれらの関係について詳細な検討はあまりなされていない。そこで我々は個々の塩味嗜好・感度が1日塩分摂取量に与える影響ならびに味覚（塩味）と高血圧との関係について検討した。【方法】対象は鳥取県在住の健診受診者50名および内科外来通院中患者51名の計101名（男性54名、女性47名、平均年齢55.7±17.7歳）。空腹時採血、身体測定を行った当日に塩味嗜好アンケートおよび塩味感度検査を実施した。塩味嗜好アンケートは「塩味が好きですか?」の問いに対して(1)とても嫌い(2)嫌い(3)普通(4)好き(5)とても好きの5つの中から1つを選んでもらう質問紙方式を用いた。(1)-(3)を選んだ群を対照群、(4)-(5)を選んだ群を辛党群とした。塩味感度検査にはテーストディスク(三和化学製)によるろ紙ディスク法を用いて検討した。5段階の濃度のうち、薄いものから3枚目までに正解が得られた群を塩味正常群、4-5枚目でようやく正解が得られた群を味覚異常群とした。統計には主に多変量解析を用い、年齢、性別、服薬歴などで調整した。【成績】塩味が好きな人ほど高血圧である傾向があった(p=0.078)。また塩味感度については、感度が鈍い群ほど有意に1日尿中Na排泄量が多かった(p=0.033)。その他の各臨床パラメタ、各生活習慣病と塩味嗜好・感度との間に有意な関係は認めなかった。また高血圧患者のうち、随時尿から推定した1日塩分摂取量が10g以上の群(n=14)では対照群(n=20)に比べ有意に塩味感度が鈍かった(p=0.027)。【結論】結果より個々の塩味嗜好・感度は高血圧の成因になりうることが示唆された。また1日塩分摂取量の多い高血圧患者の塩味感度が有意に鈍かったことから、個々の塩味感度は特に食塩感受性高血圧に関与することが考えられた。また塩味嗜好・感度を検査することは、より個人に合った食事指導につながると期待され、これらは生活習慣病診療のオーダーメイド化に寄与するものと考えられた。

## P04-023 腹部肥満合併高血圧患者における尿中食塩排泄量の実態と減塩指導効果についての検討

尾中　宇蘭、大田　祐子、宮田　恵里、圭橋　卓也

国立病院機構九州医療センター 高血圧内科

【目的】高血圧治療において減塩の重要性は広く認知されており、高血圧治療ガイドラインでは減塩6g/日未満の目標が提唱されている。我々は治療抵抗性となりやすいメタボリック症候群合併高血圧患者で食塩摂取量が多いことを報告している。そこで今回、腹部肥満合併高血圧患者における尿中食塩排泄量の実態と変動性、さらに食事指導による介入効果について検討を行った。【方法】腹囲基準により内臓脂肪蓄積と診断された高血圧外来患者40名（男性28名、女性12名、平均年齢60.4±12.7歳）を対象とし、夜間尿（8時間相当）から1日食塩排泄量を推定する減塩モニタを用いて、平成21年1月～3月にかけて計12週間、自己測定を依頼した。併せて家庭血圧の測定、血液検査を施行し、尿中食塩排泄量との関連を検討した。さらに開始時と終了時に管理栄養士による生活習慣に関するアンケート調査、聞き取りによる食事調査を基に栄養食事指導を行った。【成績】12週間における尿中食塩排泄量の平均値は9.7±1.4g/日、最小値・最大値は各々6.1±1.4g/日、13.5±2.1g/日、変動幅（最大値—最小値）、変動係数は各々7.4±2.1g/日、16.7±3.8%であった。観察期間を1週間ごとに分割して検討すると、平均尿中食塩排泄量は開始時9.6±1.7g/日、終了時9.7±1.6g/日であり、期間を通じて有意な変化を認めなかった。同時に測定した家庭血圧は開始時136±12/79±8mmHg、終了時133±11/78±10mmHgであり、収縮期のみ有意（$p<0.05$）な低下を認め、体重も75.8±11.5kgから75.2±11.6kgと有意（$p<0.01$）に低下した。尿中食塩排泄量は体重（開始時：$r=0.37$, $p<0.05$, 終了時: $r=0.41$, $p<0.01$）とのみ有意な相関を認めたが、年齢、血圧、聞き取り調査による食塩・エネルギー摂取量とは有意な相関を認めなかった。開始時と終了時の尿中食塩排泄量の変化は、体重、血圧、聞き取り調査による食塩摂取量の変化のいずれとも有意に相関しなかった。開始時に比べ終了時に1g/日以上の減塩に成功した者(減塩成功群)は11名(27.5% )であったが、成功しなかった群（29名）と比較して、年齢、性、体重、血圧、聞き取り調査による各栄養素摂取量などの諸変数に有意な群間差を認めなかった。【結論】腹部肥満を伴う高血圧外来患者において、12週におよぶ食塩排泄量の測定、家庭血圧の測定に加えて、食事指導を行った結果、有意な血圧低下と体重減少を認めたものの、食塩排泄量の有意な減少は達成されなかった。しかし、調査期間中の食塩排泄量の変動は大きく、最低値の平均は6.1g/日であることから各自の食生活において減塩目標に近づける手段を認識させる指導が重要と思われた。

## P04-024 当院高血圧外来における降圧目標達成状況と食塩摂取状況に関する調査報告－今後の高血圧予防活動の指標にするために

武田　寛樹、吉田　威

医療法人慶友会吉田病院 内科

【目的】当院高血圧外来における降圧目標達成状況および尿中微量アルブミン量と食塩摂取状況を調査し、今後の高血圧予防活動の指標にする。【対象と方法】対象は2008年4月から2009年4月の間に当院高血圧外来を定期通院している患者のうち、3か月毎に食塩摂取量および尿中微量アルブミン量を測定できた70名（男性53名、女性17名。年齢37歳～ 80歳）である。なお、食塩摂取量については、川崎らの起床後2回目のスポット尿を用いた方法で算出した。【成績】1) 2009JSHのガイドラインに基づき、外来血圧、家庭血圧いずれかの降圧管理基準を達成できたのは70名中67名と高率に降圧目標を達成できた。2) 一日食塩摂取量は降圧管理目標達成群では平均13.3g、未達成群は平均19.3gだった。また、食塩摂取10g以下を減塩とすると、降圧目標達成群67名のうち減塩できていたのは15名のみであり、未達成群ではひとりも減塩該当者はいなかった。一方、ガイドラインで明記されている目標減塩6g以下を維持できた者はいなかった。3) 降圧目標達成群での降圧薬使用状況は、減塩該当者群(15名)では平均2.5剤で単剤使用は1名、減塩非該当者群(52名)では平均2.4剤で単剤使用は4名であった。4) 尿中微量アルブミン量は、降圧管理目標非達成群では33. 0mg/gCrだったが、降圧管理目標達成群では18. 8mg/gCrだった。さらに降圧管理目標達成群のなかでも、減塩非該当者では19.0mg/gCrだったが、減塩該当者は17.4mg/gCrだった。【結論】本調査から、尿中微量アルブミン量が降圧により減少し、減塩によりさらに減少することが示唆された。降圧管理目標非達成群で、ひとりも減塩該当者がいなかったこととあわせて、減塩が高血圧管理のうえで重要であることがあらためて認識された。しかし、一方で高血圧外来通院患者において、いまだに充分減塩ができていない現実も明らかになった。今後も引き続き減塩指導に重点を置く必要があると思われた。

## P05-025 ARBは酸化ストレス非依存的に心拡張機能を改善させ、心筋毛細血管密度の減少を抑制する

名幸　久仁[1]、片岡　恵一郎[1]、中村　太志[1]、福田　仁也[1]、董　一飛[1]、Liu, Lei[1]、徳冨　芳子[1]、小川　久雄[2]、光山　勝慶[1]

[1] 熊本大学大学院医学薬学研究部 生体機能薬理学、
[2] 熊本大学大学院医学薬学研究部 循環器病態学

【目的】酸化ストレスは高血圧性心血管疾患だけでなく慢性腎臓病にも深く関与している。アンギオテンシン受容体ブロッカー (ARB)は高血圧性心血管障害、及び腎障害を軽減することが報告されており、その機序として酸化ストレスの抑制が深く関わっていることが知られている。しかし、酸化ストレス抑制以外の機序についての詳細は明らかでない。
【方法】食塩負荷を行ったDahl食塩高感受性ラット(DSラット)を、(1) Vehcle投与群(コントロール)、(2) ヒドララジン(3 mg/kg)投与群、(3)SOD様物質であるテンポール(0.1 mmolg/kg)投与群、(4) イルベサルタン(20 mg/kg)投与群に分け、4週間投与を行い心血管及び腎保護効果を比較検討した。
【成績】食塩負荷を行ったDSラットにおいてヒドララジン、テンポール、イルベサルタンは、ほぼ同等の降圧効果(30 mmHg程度の血圧低下)を示した。アセチルコリンによる血管内皮依存性血管弛緩反応を用いた検討にて、テンポールとイルベサルタンは血管内皮機能を改善させた(P<0.01)。また、テンポールとイルベサルタンは血管の酸化ストレス産生を同等に抑制していた(P<0.01)。一方でヒドララジンはこれらを改善させなかった。さらに心エコー上の左室壁肥厚、心重量、心筋間質線維化において、テンポール及びイルベサルタンの両群にて有意な心肥大及び線維化の抑制がみられた(P<0.01)。心筋間質への炎症細胞浸潤、心筋の酸化ストレス産生もテンポール、イルベサルタンの両群で同程度に抑制がみられた (P<0.01)。一方、心エコー上での左室拡張機能の増悪はイルベサルタンのみが抑制しており(P<0.05)、テンポールは抑制できなかった。心筋毛細血管密度の減少もイルベサルタン群のみで改善しており(P<0.05)、テンポール群では改善しなかった。これらの心保護効果を示す指標において、ヒドララジン群は改善傾向を示さなかった。尿中アルブミンの増加をテンポールとイルベサルタンは抑制した(P<0.01)。また、糸球体硬化、糸球体への炎症細胞浸潤、糸球体の酸化ストレス産生の抑制が、テンポール及びイルベサルタンの両群でみられた(P<0.01)。ヒドララジンはこれらの腎保護効果を示す指標を改善させなかった。
【結論】DSラットにおいてイルベサルタンはテンポールと同様に心血管及び糸球体において酸化ストレス産生を抑制し、両者は類似した心血管、腎保護作用を有していた。一方で、イルベサルタンのみが左室拡張機能の増悪、心筋毛細血管密度減少を抑制していた。
ARBの臓器保護作用の多くは酸化ストレス抑制作用が関与していると考えられるが、心拡張機能及び心筋毛細血管密度減少の改善は酸化ストレス抑制以外の機序であることが示唆された。

## P05-026 糖尿病性腎症進展におけるアンジオテンシン2型受容体の役割について

城　聡一、森本　聡、森田　龍頼、青田　泰子、佐久間　孝雄、高橋　延行、西川　光重、岩坂　壽二

関西医科大学 第2内科

【背景】糖尿病性腎症（DMN）は世界的に末期腎不全の主原因であるが現在も増加傾向 にあり、有効な治療法についての検討が行なわれている。DMNの発症・進展において はレニン・アンジオテンシン系が関与しており、アンジオテンシン1型受容体（AT1R）拮抗薬(ARB)の有用性が報告されている。ARBの腎保護作用にはAT1Rへの拮抗作用のみならずアンジオテンシン2型受容体(AT2R)への刺激作用の関与が示唆されるが、その詳細についてはなお明らかでない。そこで、本研究ではDMNに対するARBの腎保護効果におけるAT2Rの役割について検討することを目的とする。【方法】6週令のc56BL/6マウスにおいてストレプトゾトシン（STZ）誘発DMNモデルを作成する。8、12、14、16週令において尿中アルブミン(uALB)、8-isoprostane、8-OHdG測定を行う。14週令より14日間以下の如く薬物投与を行う(各群n=7-8)。1) オルメサルタン(ARB):ARB投与群 、2) オルメサルタン+Angiotensin II:ARB+Ang II投与群、3) オルメサルタン+ PD123329(AT2R拮抗薬)投与 : ARB+PD投与群、4) Vehicle投与群5) STZの処置なし : 対照群 。血圧測定はtail cuff法にて行い各週令3日間の平均値を求めた。1日の測定結果は連続20回の平均値を採用した。【結果】DMNモデルでは対照群と比べてuALB排泄量の有意な増加を認めた。また、酸化ストレスマーカーである尿中8-isoprostane、8-OHdG排泄量の有意な増加を認め た。16週令ではuALB排泄量はARB+PD投与群においてARB投与群及びARB+Ang II投与群に比べ有意な増加を認めた(p<0.05)。尿中8-isoprostane排泄量はARB+PD投与群においてARB投与群より増加傾向を認めた。尿中8-OHdGの排泄量はARB+PD投与群 においてARB投与群及びARB+Ang II投与群より有意な増加を認めた(p<0.05)。収縮期血圧はVehicle投与群に比べARB投与の3群は有意に低下したが(p<0.05)、ARB投与の3群間に差は認めなかった。【結論】STZ誘発DMNモデルマウスにおいてuALB排泄の増加、酸化ストレスマーカーの著増を認めた。これらはARB投与により抑制されるが、AT2R拮抗薬の併用によりその効果が減弱した。以上より、ARBの腎保護作用にはAT1R拮抗作用のみならず、AT2R刺激作用に基づく酸化ストレス抑制が関与していることが示唆された。

## P05-027 カルシウム拮抗剤による単球での酸化ストレス産生抑制や血管内皮細胞への接着抑制について

岩本　義広、大石　充、山本　浩一、多田羅　雄之、塩田　敦、武田　昌生、加藤　のぞみ

大阪大学 医学部 老年・腎臓内科学

目的 : 動脈硬化は慢性炎症により惹起されると考えられ単球/マクロファージはその進展に重要な役割を担っている。アンジオテンシンIIによる動脈硬化形成促進機序の一つに、活性酵素種の産生等を介する単球の血管内皮細胞への接着促進がある。一方、カルシウム拮抗剤(CCB)は血圧降下作用に依存しない機序により動脈硬化の進展を抑制するとの報告があり、その一つに抗酸化作用を介した単球の内皮細胞への接着抑制作用が報告されている。最近、我々はAIDSの感染機序に関与する Macrophage inflammatory protein-1$\beta$ （MIP-1$\beta$）が受容体であるCCR5を介する細胞内酸化ストレス上昇により単球の内皮細胞への接着を促進することを報告した。そこで我々はCCBであるアムロジピンとアゼルニジピンがアンジオテンシンII刺激による単球の内皮細胞接着促進抑制作用を有するか、また同作用が存在する場合MIP1-$\beta$,CCR5系が関与するかについて検討した。方法 : 今回HUVECsやTHP-1細胞を血管内皮細胞、単球系細胞として使用した。THP-1をテンポール（0.5mM）、アゼルニジピン（100$\mu$mol/L）、アムロジピン（10$\mu$mol/L）と24時間インンキュベートし、その後アンジオテンシンII(1$\mu$M)で4時間刺激した。単球の内皮細胞への接着はPKH67GL-1KTで染色したTHP-1を用いて蛍光定量的に評価した。細胞間活性酵素種のレベルは、2,7-dichlorodyhidrofluorescin diacetate (DCFHDA)を用いて蛍光定量的に測定を行った。またMIP-1$\beta$やCCR5のmRNAレベルでの発現をRT-PCRを使い調べた。結果 : アンジオテンシンII刺激によるTHP-1細胞の血管内皮細胞への接着促進はアゼルニジピン、アムロジピン投与により抑制された。アンジオテンシンII刺激によるTHP-1細胞での細胞間活性酵素種産生促進はアゼルニジピン、アムロジピンで抑制された。アンジオテンシンII によるTHP-1刺激はMIP-1$\beta$やCCR5のmRNAレベルでの発現を上昇させたがアゼルニジピン、アムロジピン、テンポールの投与により抑制された。結論 : アゼルニジピンやアムロジピンはアンジオテンシンIIによる単球の内皮細胞への接着を抑制した。この機序にはMIP1-$\beta$,CCR5の発現抑制を介した単球での酸化ストレス産生抑制が関与することが示唆された。

## P05-028 高血圧治療における酸化ストレス防御系 -cilnidipineとamlodipimeの比較-

永田　勝太郎、長谷川　拓也、青山　幸生、広門　靖正

日本薬科大学 統合医療教育センター

【目的】酸化ストレス防御系は生体のホメオスタシス機構のひとつであり、梗塞性疾患や癌のような器質的疾患の発症に直接的に関係する。高血圧治療における酸化ストレス防御系を検討した。【方法】イタリアで開発されたFRAS 4（Free Radical Analytical System 4, H & D社、輸入元Wismerll社）を用いて、高血圧患者におけるd-ROM test (reactive oxygen metabolites)、BAP test (biological antioxidant potential)、修正BAP/d-ROM比(修正比)を測定し、治療前後の値を測定し比較した。d-ROM testは、生体におけるfree radical のlevel、特に活性酸素代謝物の一種である血中のROOH濃度を計測し(光学測定, 505/ 546nm)、評価する方法で酸化ストレスの程度を示す。BAP testは、血液をFe (III)を含む試薬と混ぜ、Fe (II)に還元される量を呈色液の脱色レベルで評価し(光度計)、抗酸化力を示す。修正比は、日本人健常者のデータから得られたBAP/d-ROM比を、さらに7,510で除し、1.00に標準化した値であり、潜在的抗酸化能を示す。対象は高血圧患者71例であり、ランダムに2群に分類した。A群30例（脱落6例）にはamlodipimeを5mg、C群33例（脱落2例）にはcilnidipineを10mg、それぞれ3ヶ月間経口投与した。投与前後の血圧(収縮期血圧: SBP、拡張期血圧 : DBP)、脈拍(HR)、d-ROM test値、BAP test値、修正比を比較した。【結果】投与前の両群間の年齢、性別、SBP、DBP、HRに有意差はなかった。また、酸化ストレス防御系の各パラメーターにも有意差はなかった。健常者と比較して、高血圧患者群では、d-ROM test値は有意に高く、修正比は低かったが、BAP test値に有意差はなかった。投与後、両群ともにSBP、DBPの有意な低下が観られたが、HRはC群でのみ有意に低下した。C群では、d-ROM test値は有意な低下をし、修正比は上昇したが、BAP test値の変動はなかった。A群ではいずれのパラメーターにも有意な変動は認められなかった。【考察】以上の結果から、cilnidipineは酸化バランス防御系にポジティブな影響を与えたが、amlodipimeは影響を与えなかったと言えよう。cilnidipineはN型L型両Caチャンネルをブロックする薬剤であり、交感神経終末からのNADの過剰放出を抑制することで、ストレス性高血圧や白衣性高血圧に有用であることが報告されている。また、N型に作用することが、酸化バランス防御系にポジティブな影響を与えたものと考えられた。降圧治療のエンドポイントが梗塞性疾患の予防にあることを考えると、酸化バランス防御系に直接的にポジティブな影響を与えるcilnidipineは、単に血圧を低下させるだけではない付加価値のある合目的的な薬剤と考えられた。

## P05-029　酸化ストレスと古典的リスクファクターとの関連

山下　純世[1]、高瀬　浩之[2]、萩倉　新[2]、土肥　靖明[1]、木村　玄次郎[1]

[1] 名古屋市立大学大学院 心臓・腎高血圧内科学、[2] 遠州病院 内科

【目的】動脈硬化性疾患の予防は高血圧治療における最も重要な目的の一つである。動脈硬化は酸化ストレスにより惹起され、増強される血管壁の炎症と考えられる。したがって、酸化ストレスの亢進は動脈硬化の進展を意味し、心臓血管イベントの予測因子となる可能性がある。本研究では、心臓血管疾患を有しない対象者において、血圧を含めた古典的リスクファクターが酸化ストレスとどのように関連するのかを検討した。【方法】2008年9月から2009年3月までの期間中に当院の人間ドックを受診した連続4,301名のうち、1,961名の非喫煙者（男性=751名、女性=1,210名、平均年齢56.8歳、22-87歳）を対象とした。虚血性心疾患、重症弁膜症、うっ血性心不全、心房細動、炎症性疾患、悪性腫瘍、血清クレアチニン値＞2.0mg/dlの受診者は対象から除外した。午前中空腹時に血液と尿を採取し、古典的な動脈硬化危険因子を含め酸化ストレスとの関連が予想される因子を測定した。酸化ストレスのマーカーとして、血清の反応性酸素代謝物（ROM）を比色分析法（U.CARR, Diacron, Italy）を用い測定し、ROMと他の因子との関連を横断的に検討した。正規分布しない因子については対数変換を行い、正規分布することを確認した後解析を実行した。【成績】平均ROM濃度は、女性（337.2±60.8 U.CARR [arbitrary unit]）に比べ男性で低値であり（301.0±53.4、p<0.0001）、また、年齢（p<0.0001）、性（p<0.0001）、腹囲（p<0.05）、収縮期血圧（p<0.001）、血清クレアチニン（p<0.0001）、尿酸（p<0.0001）、LDL−コレステロール（p<0.0001）、HDL−コレステロール（p<0.01）、Bタイプナトリウム利尿ペプチド（p<0.001）、尿アルブミン（p<0.01）との間に有意な単相関が認められた。ROM濃度に男女差があるため、男女別に多変量解析を施行した。女性においては、年齢、HDL−コレステロール、腹囲、尿アルブミンで補正後、ROM濃度は収縮期血圧と有意に相関していた（p<0.05）。これに対し、男性ではROM濃度と血圧値の間に独立した相関が認められなかった。【結論】心血管疾患を有しない健常人の酸化ストレスには男女差がある。女性においては収縮期血圧が酸化ストレスの独立した予測因子であったが、男性ではこの関係が認められなかった。今回の結果は、男性の対象数が女性の約二分の一と少なかったことが影響している可能性があり、解釈には注意を要する。

## P06-030　Pitavastatinは片腎streptozotocin誘発糖尿病ラットにおいて腎保護効果を発揮するが、その機序には抗酸化作用と腎組織内renin-angiotensin-aldosterone系の抑制が関与する

高橋　有、鳥羽　裕恵、芹澤　亮子、今井　延佳、小原　幸、中田　徹男

京都薬科大学 病態薬科学系 臨床薬理学分野

【目的】Statinsのpleiotropicな臓器保護効果について、我々はpitavastatinが片腎streptozotocin（STZ）誘発糖尿病ラットの腎機能を改善すること、その作用には抗aldosterone作用を含む腎組織内renin-angiotensin-aldosterone（RAAS）抑制作用が関与していることを発表した（JSH2008）。本検討ではこれらのpitavastatinの効果に占める抗酸化作用の関与について抗酸化剤tempolを用いて検討した。【方法】STZ（55 mg/kg、i.v.）により糖尿病を誘発した片腎ラットにpitavastatin（10 mg/kg/day by gavage）、tempol（1 mmol/L in drinking water）もしくは両者を3週間投与した。Tail-cuff法により収縮期血圧（SBP）を測定し、代謝ケージにて24時間蓄尿を行った。採血を行い、空腹時血糖値、HbA1Cと血漿中の総cholesterol値、Griess法によりNOx（$NO_2^-$+$NO_3^-$）濃度を測定した。また、尿中蛋白排泄量と血清clearance（S-Cr）により腎機能を、Masson's trichrome染色とPAS染色により腎組織を評価した。RT-PCRにて腎組織におけるcollagen I、TGF-$\beta$、MCP-1、NADPH oxidaseとangiotensin converting enzyme（ACE）、mineralocorticoid receptor（MR）、aldosterone合成酵素CYP11B2のmRNA発現を検討し、さらに腎組織内aldosterone濃度を測定した。Western blotting法にて腎のAT1受容体発現を検討した。【成績】Pitavastatin、tempolは空腹時血糖値、$HbA_{1C}$、SBP、総コレステロール値、NOx値に影響を与えずに、糖尿病ラットにおける尿蛋白、血漿creatinine値の悪化を軽減し、両者併用群ではadditiveな改善効果が認められた。糖尿病ラットの糸球体硬化と尿細管間質の線維化と腎臓でのcollagen I、TGF-$\beta$、MCP-1、NADPH oxidaseのmRNA増大はpitavastatinとtempolにより抑制された。また、糖尿病ラットの腎組織ではACE、CYP11B2とAT1受容体の発現とaldosterone濃度の増大を認め、これらはpitavastatinの投与により減少したが、tempolによる影響は認められなかった。一方、MR発現は全群間で有意差を認めなかった。【結論】Pitavastatinは糖尿病性腎症を抑制するが、その機序として抗酸化作用に加え、それとは独立した腎組織内RAAS抑制が関与している。

## P06-031　腎糸球体におけるアルドステロン作用の新しい展開

堀野　太郎[1]、次田　誠[1]、高尾　俊弘[2]、寺田　典生[1]

[1] 高知大学 医学部 内分泌代謝・腎臓内科、
[2] 高知大学 医学部 地域看護講座地域医療学

【目的】近年、腎を含めた各種臓器障害因子としてのアルドステロン(Ald)の作用メカニズムが注目されている。我々は、Aldの腎糸球体障害のメカニズムについて、細胞増殖作用、炎症・繊維化作用、そして酸化ストレスの亢進作用についてin vivo, in vitroの系で検討した。【方法・成績】まずMireralcorticoid Receptor (MR)の存在をRT-PCR法およびWestern blot法で検討し、ラット腎メザンギウム細胞及び糸球体でMRの発現を認めた。さらにMRがAldosterone(Ald)刺激により細胞質より、核に移行することを確認した。Aldの刺激により、Ki-RasAの発現が亢進し、c-Raf, MEK1/2, MAPK1/2のリン酸化が亢進することを認めた。Aldにより、cyclin D1, Aのpromoter活性および、蛋白発現の亢進が認められ、CDK2, CDK4活性も亢進した。Ald により細胞周期(S期,G2/M期)は亢進し、これらの作用はMR拮抗薬のおよび、MAPK1/2の抑制で軽減した。またAld合成酵素であるCYP11B211とbeta-HSD2の遺伝子発現もメザンギウム細胞で認めた。またAldの刺激により、1時間後よりSGK1のリン酸化がおこり、3時間でSGK1のタンパク発現が亢進した。SGK1のリン酸化はPI3-Kinase inhibitorの添加で抑制された。一方SGKのタンパク亢進はMKK1 inhibitorの添加及び構造的非活性型MKK1の強制発現で一部抑制された。AldによるNF-$\kappa$Bの活性化は、dominant negative SGK1の発現により一部抑制され、SGK1依存的であることが示唆された。Ald添加6時間でCTGFとICAM-1の発現亢進がおこるが、dominant negative SGK1とNF-kB阻害薬により抑制された。またNADPH 産生の調整酵素であるglucose-6-phosphate dehydrogenase(G6PD)のAldによる発現低下と酸化ストレスに関する細胞内情報伝達系について検討を加える。片腎摘後5週間Ald投与をしたラットでは、著明な糸球体硬化とSGK1, CTGF, ICAM-1の発現の亢進が認められ、それらの変化はMR inhibitorによりin vivoでも抑制された。【結論】以上の実験結果から、Aldの腎糸球体メサンギウム細胞に対する作用として(i) MAP　kinaseを介した細胞増殖作用、(ii)SGK1を介した炎症・繊維化作用、(iii)G6PDの発現調節を介した酸化ストレスの亢進の機序が考えられ、今後Ald inhibitorの腎疾患への臨床適応が期待される。

## P06-032　妊娠高血圧マウスの心臓病態に対するAT1受容体阻害による改善効果

中村　匠子、石田　純治、深水　昭吉

筑波大学 生命環境科学研究科／先端学際領域研究センター

＜目的＞　妊娠高血圧症候群は、全妊婦の約10%と高い罹患率が認められ、妊娠後期の高血圧および蛋白尿を主病態とする。妊娠高血圧患者では、心肥大や心臓リモデリング等の心機能障害を高頻度に合併し、母子のリスクを著しく増大させる。妊娠高血圧症の発症原因は未だ不明であるが、近年、昇圧ホルモン・アンジオテンシンII（Ang II）の受容体であるアンジオテンシン1型受容体（AT1）のシグナル亢進がその要因として注目されつつある。しかしながら、このAT1シグナルの亢進と妊娠高血圧症で認められる心臓病態との関連は検討されていない。そこで本研究では、当研究室にて開発したヒト妊娠高血圧症のモデルマウスを使用し、妊娠高血圧時の心臓病態に対するAT1受容体阻害の影響を検討した。

＜方法＞　ヒト妊娠高血圧症モデルとして、ヒトレニン遺伝子を導入した雄マウスと交配した、ヒトアンジオテンシノーゲン遺伝子を導入した妊娠雌マウスを用いた。この雌マウスでは、妊娠後期に胎児胎盤系から父親由来のヒトレニンが母体血中へと透過し、Ang IIが過剰産生されることにより著しい高血圧が誘導されるとともに、蛋白尿、胎児発育遅延など、ヒト妊娠高血圧症と同様の症状を呈する（Pregnancy-associated hypertensive mice：PAHマウス）。心臓においては重量の増加を伴う求心性の心肥大が観察される。PAHマウスの血圧は、妊娠後期の14日目から上昇し始め、出産前日の妊娠19日目にてピークとなる。そこで、PAHマウスに対してAT1受容体阻害薬（ARB）を妊娠14日目から持続投与した。妊娠期間中は体重、血圧の推移を計測し、妊娠19日目にてサンプリングを行った。心臓の組織病理学的解析、および、血漿の生化学的解析を行うことにより、AT1受容体阻害によるPAHマウス心臓の形態的変化と心筋細胞傷害に対する評価を行った。

＜結果・考察＞　PAHマウスで認められる妊娠後期の高血圧、および、母体体重の増加抑制はARB投与により正常妊娠と同程度にまで軽減した。また、PAHマウスにおける心臓重量の著しい増加はARB投与により大幅に抑制された。組織学的解析から、PAHマウスでは心筋細胞の肥大や心臓組織の線維化、さらに心筋傷害マーカーの血中 CKMB値の上昇が観察され、これら病態に比例して心筋組織でのアポトーシスが増加するなど、PAHマウスでは顕著な心臓リモデリングが認められた。これら心臓所見は、ARB投与により正常妊娠の心臓と同レベルまでの改善が認められた。

＜結論＞　本研究により、PAHマウスにおいて著しい心臓リモデリングが生じていることが判明し、その抑制にはAT1シグナルの阻害が効果的であることが示唆された。

## P06-033 メタボリックシンドローム(MetS)モデル動物に対する'ARB高用量パルス投与'の効果の検討

石黒　喜美子、篠村　裕之、林　香、坂巻　裕介、伊藤　裕

慶應義塾大学 医学部 腎臓内分泌代謝内科

【目的】最近我々は自然発症高血圧ラット（SHR）にアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)を高用量で一過性パルス投与することにより、高血圧の退行(regression)を引き起こすことが可能であることを報告した。近年MetSを伴う高血圧が増加していることから、本検討ではARBパルス投与が(1)MetSを伴わない高血圧単独のモデル(SHR) (2)MetSを伴わう高血圧のモデル(SHRmcr-cp) (3)高血圧を伴わない肥満・糖尿病のモデル(ZDF)に対する影響を比較検討することを目的とした。【方法】（実験1）雄SHR(n=60)にARB、ACE阻害薬(ACEI)、カルシウム拮抗薬（CCB）または血管拡張薬(VD)を16週齢から18週齢まで高用量パルス投与したのち薬剤をoffとし、その後の血圧の変動を追跡した。（実験2）雄SHRmcr-cp(n=18)にARBあるいはCCBを16週齢から18週齢まで高用量パルス投与したのち薬剤をoffとし、血圧の変動とともにインスリン抵抗性の変化を検討した。（実験3）雄ZDF(n=24)に対しても同様に行った。【結果】（実験1）SHRに対して降圧薬のパルス投与を施行したところ、投与期間中はほぼ同程度まで血圧が下降したが、投与中止後はACEI、ARBでのみ血圧低値が持続し、薬剤中止4ヶ月後でも30-50 mmHgの高血圧の退行が続いていることが明らかとなり、心重量/体重比、血管中膜/内腔比の有意な改善も認めた($p<0.05$)。そのような効果はCCB、VDでは認めなかった。（実験2）SHRmcr-cpではSHRの場合と同様に、ARBパルス投与では薬剤中止4ヶ月後でも高血圧の持続抑制を認めた (Control: 222±4, ARB pulse 186±4, CCB 217±6 mmHg, $p<0.01$)。また、パルス投与中止6週間後、12週間後にip-ITT、8週間後にo-GTTを施行したところ、いずれにおいてもARBパルス投与群でインスリン抵抗性の改善を認めた（実験3）ZDFではARBパルス直後は軽度の血圧低下を認めたものの、薬剤中止4ヶ月後の時点で血圧について群間に有意差を認めず、ip-ITT、o-GTTでは明らかなインスリン抵抗性の改善は検出されなかった。【結論】MetS を伴う高血圧モデルでは、ARB高用量パルス投与は高血圧の退行(regression)をもたらすことが示され、ARBパルスがMetSを伴う高血圧の退行治療(regression therapy)へ応用出来る可能性が期待された。一方、高血圧を伴わないMetSモデル動物では有意なインスリン抵抗性の変化が見られなかったことより、SHRmcr-cpで観察されたインスリン抵抗性の改善には血行動態の変化が寄与している可能性が示唆された。

## P06-034 テルミサルタンはPPARγの活性化を介して糖尿病マウスにおける脳傷害を軽減する

岩波　純、茂木　正樹、閔　莉娟、佃　架奈、坂田　暁子、景　斐、岩井　将、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

【目的】アンジオテンシンII 1型受容体（$AT_1$）ブロッカー（ARB）のテルミサルタンは、他のARBと比較して、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR）γを活性化させる特徴を持つことが報告されている。PPARγは脳の様々な部位に発現しており、炎症を抑制することから脳保護作用が期待されるが、脳傷害におけるテルミサルタンのPPARγを介した詳しい作用については明らでない。そこで、我々は糖尿病モデルマウスであるKKAyにテルミサルタン及びPPARγのアンタゴニスト、GW9662を投与し、脳傷害時に与えるテルミサルタンのPPARγを介した影響について検討した。
【方法】8週齢雄性KKAyマウスに低用量のテルミサルタン（0.35mg/kg/day）及びGW9662（0.35mg/kg/day）を投与した。投与開始から2週間後に体重、血圧への影響を検討し、中大脳動脈閉塞術による脳虚血モデルを作成し、24時間後に神経学的症状、梗塞サイズ、酸化ストレス、発現mRNAを測定した。また、脳梗塞前後の脳血流量の変化を測定した。
【結果】本検討に用いた投与量のテルミサルタン及びGW9662は体重、血圧に影響を与えなかった。虚血後24時間における神経学的症状は、テルミサルタン投与群では無投与群に比べ軽減したが、その効果はGW9662を同時に投与することで著明に抑制された。また、24時間後における梗塞サイズも同様に、テルミサルタンの投与により軽減したが、GW9662を同時に投与することでその効果が減少した。酸化ストレスは、非梗塞側に比べ梗塞側で増加を認めたが、テルミサルタンを投与することにより、その増加が抑制された。しかし、GW9662を同時に投与することでテルミサルタンによる抑制効果は認められなかった。非梗塞側においては、全ての群で優位な差は認められなかった。虚血24時間におけるTNF-α、MCP-1のmRNAの発現は、非梗塞側に比べ梗塞側で増加したが、テルミサルタンの投与によりその増加は抑制されたが、GW9662を同時に投与することでその抑制が認められなくなった。さらにテルミサルタンを2週間投与することにより梗塞前の脳血流量の増加が認められたが、GW9662を同時に投与していた群ではその効果は認めなかった。また、虚血後の中大脳動脈領域周辺部の血流量も、テルミサルタン投与群において増加が認められた。
【結論】以上の結果から、糖尿病モデルマウスにおいてテルミサルタンを投与することで脳血流量が増加し、脳内の炎症が軽減することで脳梗塞後の症状や脳ダメージが軽減するが、それは、$AT_1$受容体を阻害することと共にPPARγを活性化することによる、相乗的な作用も有することが示唆された。

基礎　成因・病態　RAA系　2

## P06-035 アストロサイトを介したレニン・アンジオテンシン系による後根神経節細胞障害の促進作用

閔　莉娟、茂木　正樹、岩波　純、坂田　暁子、景　斐、佃　架奈、岩井　将、堀内　正嗣

愛媛大学大学院 医学系研究科 分子心血管生物・薬理学分野

【目的】我々はこれまでに脳におけるレニン・アンジオテンシン系（RAS）が神経細胞に直接影響を与え、アンジオテンシンII受容体ブロッカーが神経細胞保護効果を有する基礎検討や、神経変性疾患患者の脳脊髄液の検討から、RASが筋萎縮性側索硬化症（ALS）の臨床重症度と関連性をもつ臨床検討を報告してきた。アストロサイトは脊髄運動神経の細胞死を促進し、ALSなどの神経変性疾患を誘導する可能性や病態への関与が示唆されている。昨今アストロサイトにおけるRASの働きが注目されているが、アストロサイトと神経細胞のクロストークにRASがどのように影響しているかについてはこれまでほとんどわかっていなかった。そこでアストロサイトと後根神経節（DRG）細胞の共培養系を用いて神経障害におけるRASの影響を検討した。
【方法】胎生マウスのDRGから神経細胞を、および新生マウスからアストロサイトを単離調整し、2つの細胞の共培養系を使用した。DRG細胞の障害は8-OHdG量を ELISA法にて評価しDNA損傷の程度で検討した。アルドステロンの産生はELISA法で評価し、細胞死はフローサイトメータで評価した。
【成績】アンジオテンシンIIによりDRG細胞では時間依存性に損傷DNA量の増加が認められた。この損傷DNA量はアストロサイト共培養下でさらに増加したが、アンジオテンシンIIで刺激しないアストロサイト共培養下では増加は認めなかった。$AT_1$受容体ブロッカー（ARB）のバルサルタン投与により、アンジオテンシンIIの直接刺激によるDRG細胞のDNA損傷は抑制された。またアンジオテンシンII刺激したアストロサイトのメディウムをDRG細胞に添加するとDNA損傷が増加したが、バルサルタン投与下で刺激したアストロサイトのメディウムを添加ではDNA損傷の増加は認めなかった。一方、アンジオテンシンII刺激したアストロサイトのメディウム添加によるDNA損傷の増加はバルサルタンでは抑制できなかったが、選択的アルドステロン受容体ブロッカーのエプレレノン添加で顕著に抑制された。アンジオテンシンII添加によりアストロサイトからアルドステロンが産生されることがELISA法で確認された。またアルドステロンの直接刺激によってもDRG細胞のDNA損傷が増大した。最後にアンジオテンシンIIとアルドステロンの直接刺激により、DRG細胞の細胞死が顕著に増加することがわかった。
【結論】以上よりDRG細胞は、アンジオテンシンIIの存在下で直接刺激による障害だけでなく、アストロサイトを介してアンジオテンシンII刺激により分泌されたアルドステロンの影響も受けて、細胞障害が誘導されて細胞死に至る可能性が示唆された。こうしたことから、ALSの病態にRASを介したアストロサイトとのクロストークによる神経障害を起こすという新しい機構が関連する可能性が示唆された。

## P07-036 ヒト培養腎糸球体上皮細胞における(プロ)レニン受容体発現とスリット膜関連蛋白との関連

迫田　万里代[1]、市原　淳弘[2]、三戸　麻子[1]、成田　達哉[1]、木内　謙一郎[1]、木田　可奈子[1]、Moin Saleem[3]、伊藤　裕[1]

[1] 慶應義塾大学 医学部 腎臓内分泌代謝科、
[2] 慶應義塾大学 医学部 抗加齢内分泌学講座、
[3]Academic Renal Unit, Univ Bristol, Bristol, UK

【目的】糸球体上皮細胞のスリット膜関連蛋白は、糸球体由来蛋白の尿漏出防止機構に重要な役割を担っている。（プロ）レニン受容体 [(P)RR] はこれまでに、電子顕微鏡による免疫組織学的検討により、ラット腎において腎糸球体上皮細胞に豊富に存在することが知られている。そこで本研究では、ヒト培養腎糸球体上皮細胞において、(P)RR mRNA発現抑制がスリット膜関連蛋白であるpodocin、nephrin、ZO-1、podocalyxin、synaptopodin、CD2APの各mRNA発現に与える影響と、組み換え型ヒトプロレニン負荷がこれらスリット膜関連蛋白mRNA発現に与える影響について検討した。
【方法】ヒト(P)RR mRNAをノックダウンするsiRNAの一定濃度(100 nM)を用いたまま、細胞密度を変えることによりトランスフェクション効率を変化させ、(P)RR mRNA発現を9-79%ノックダウンした (N= 25)。これらの細胞を回収し、real time RT-PCR法を用いて、同一の細胞サンプルにおける(P)RR mRNA発現とスリット膜関連蛋白mRNA発現を測定し、両者の相関を解析した。次に、(P)RR mRNA発現と有意な相関を示したスリット膜関連蛋白について、プロレニン刺激によるmRNA発現の時間依存性（0, 0.5, 1, 3, 12, 24時間後）(N= 3)、濃度依存性(0, 0.2, 2, 20 nM) (N= 3)を検討した。
【結果】ヒト培養腎糸球体上皮細胞において、(P)RR mRNA発現はスリット膜関連蛋白の一つであるZO-1 mRNA発現と有意な正の相関(R= 0.645)を示し、他のスリット膜関連蛋白とは有意な相関を示さなかった。さらに、プロレニン刺激により濃度依存性、時間依存性にZO-1 mRNA発現は増加し、最大反応はプロレニン2 nM負荷後1時間で得られ、ZO-1 mRNAの9.8倍の増加を観察した (N= 3)。
【結論】ヒト培養腎糸球体上皮細胞において、生理的濃度のプロレニンは（プロ）レニン受容体を介して、スリット膜関連蛋白ZO-1の発現に関与する可能性が示唆された。

## P07-037 ミネラルコルチコイド受容体を介したグルココルチコイド過剰による血管内皮細胞障害作用

赤池　雅史[1]、粟飯原　賢一[2]、池田　康将[3]、石川　カズ江[1]、吉田　守美子[2]、上田　由佳[2]、八木　秀介[1]、岩瀬　俊[1]、松本　俊夫[2]、佐田　政隆[1]

[1] 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部循環器内科学、
[2] 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部生体情報内科学、
[3] 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部薬理学

【目的】我々は、グルココルチコイド (GC)受容体(GR)に選択性の高い合成GCであるデキサメサゾン(DEX)を用いた検討により, GR活性化が酸化ストレス増大と一酸化窒素産生低下により、血管内皮機能障害や血圧上昇を引き起こすことを報告してきた. 内因性GCであるハイドロコルチゾン(hCS)や合成GCであるメチルプレドニゾロン(mPSL)はミネラルコルチコイド受容体（MR）への結合能を有するが、11$\beta$-hydroxysteroid dehydrogenase 2 (11$\beta$-HSD2) により不活性化されるため, そのMR作用は通常はきわめて弱い。しかし、血管内皮細胞では11$\beta$-HSD2の発現が低く,さらに炎症性サイトカインがその発現を低下させるため, MR活性化を介してGC過剰による標的細胞障害が発現する可能性がある. 本研究では、GC誘発性血管内皮細胞障害におけるMRの関与を明らかにする.【方法】ヒト臍帯静脈内皮細胞培養系(HUVEC)にhCS $10^{-7}$, $10^{-6}$, $10^{-5}$M もしくはmPSL 1, 10, 100$\mu$g/mlを最終濃度で添加し, GC応答配列によるluciferase reporter gene assayにより、その転写活性を測定した. また, dihydroethidium染色によりsuperoxideの産生を評価し, レドックス制御をうける接着分子VCAM-1の発現と内皮型一酸化窒素合成酵素(eNOS)の発現をウエスタンブロッティングにより評価した. さらにスピロノラクトンあるいはRU486を$10^{-7}$, $10^{-6}$, $10^{-5}$Mの最終濃度で添加し, MR阻害およびGR阻害の影響をそれぞれ評価した.【成績】hCSとmPSLはDEXと同様に濃度依存性にHUVECにおけるGC応答配列による転写活性を有意に亢進させ、両者の同時添加はその転写活性をさらに低下させた。また、hCSとmPSLはDEXと同様にHUVECでのsuperoxide産生を増加させ、さらに濃度依存性にVCAM-1の発現を亢進させる一方で、eNOSの発現を抑制した。これらの作用はスピロノラクトンやRU486の添加によって、いずれも濃度依存性に抑制された.【結論】GC過剰による活性酸素産生、接着分子発現およびeNOS発現低下などの血管内皮細胞障害は、GRのみならずMRの活性化を介しており、MR作用の阻害はGC誘発性血管内皮細胞障害を含めたGC過剰による臓器障害に対する治療標的となる可能性がある.

## P07-038 糖尿病自然発症(OLETF)ラットにおける幼若期でのアンギオテンシンII受容体拮抗薬の投薬後の腎障害の発症抑制：腎内抵抗血管の構造に及ぼす影響からの検討

劉　和幸、供田　文宏、Song Huifen、小池　勤、大原　麻衣子、山崎　秀憲、絹野　裕之、井上　博

富山大学 医学部 第二内科

【目的】OLETFラットは、インスリン抵抗性、高血圧、肥満を伴う2型糖尿病(DM)モデルである。近年、OLETFラットにおいて、DM発症前期にレニン・アンジオテンシン（RA）系阻害薬を投薬すると、その後薬を中止しても腎障害の発症と進展が抑制されることが報告された。今回、OLETFラットで、幼若期の短期間にアンギオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)を投薬した後に、DM発症前期の腎内抵抗血管の構造を調べ、ARBの腎保護効果を腎循環の規定因子である腎血管のリモデリングへの影響から検討した.【方法】OLETFラットと対照のLETOラットを各々16匹用いた。各ラットの8匹には、生後3週から4週までの2週間の期間にARBであるオルメサルタン（OLM）を10mg/kg/dayで経口投与し、残りのラットは未治療とした。その後、0.3%食塩食(普通食)で飼育し、10週齢で血圧と尿蛋白を測定後に麻酔下で単離灌流腎を作成して0.9 mM nitroprusside, 10 mg/l furosemide, 100 mg/dl inulinを含む2% dextran Tyrode液で腎の灌流を開始した。腎に間質圧測定用の25G針を挿入後、灌流量を漸増し腎血管最大拡張時の流量(F)に対する血管内圧(=灌流圧−間質圧 : P)と糸球体濾過量(GFR)を調べ、F−PとP−GFRの関係から腎内抵抗血管の構造に関する指標を求めた.【成績】未治療では、血圧は両群で差はなく、随時血糖と尿蛋白量はOLETFラットでLETOラットに比べて高値であった。F-P関係での直線の傾き(腎内抵抗血管の平均内径で規定される最小血管抵抗)は、OLETFでLETOに比し高かった。一方、P-GFR関係での直線の傾き(圧に対する糸球体濾過能)はOLETFでLETOに比し低く、X軸切片(糸球体前後の血管抵抗の比で規定される糸球体濾過の始まる閾値圧)は両群で差はなかった。OLMの投薬により、両群で血圧と血糖に変化はなかったが、尿蛋白量はOLETFラットで低下しLETOラットでは変化がなかった（尿蛋白/尿クレアチニン比 : 4.4±0.7 to 2.6±0.4 in OLETF vs 0.9±0.4 to 1.4±0.5 in LETO、交互作用 : $p<0.05$）。最小腎血管抵抗は、OLMの投薬により、OLETFラットとLETOラットともに低下し、その変化は両群で差はなかった（11.1±0.1 to 6.1±0.4 in OLETF vs 6.3±0.6 to 3.8±0.2 mmHg/ml/min/g腎重量 in LETO）。一方、P−GFR関係では、糸球体濾過の始まる閾値圧はOLM群ではOLETFラットとLETOラットとも変化はなかった（27.0±1.2 to 26.1±1.3 in OLETF vs 28.9±1.2 to 31.9±0.9 mmHg in LETO）が、直線の傾きはOLMの投薬によりOLETFラットで上昇しLETOラットで変化がなかった（4.27±0.3 to 5.8±0.6 in OLETF vs 10.6±1.6 to 9.9±1.9 $\mu$l/min/g腎重量/mmHg:交互作用:$p<0.05$）。【結論】OLETFラットでは、幼若期でのARBの投薬はDM発症前期での尿蛋白を抑制した。この腎保護効果には、ARBの腎血管リモデリングへの影響が寄与することが示唆された。

## P07-039 アルドステロンの腎障害に対するナトリウム利尿ペプチド／GC-Aシグナルの保護作用

小川　喜久[1]、向山　政志[1]、横井　秀基[1]、笠原　正登[1]、森　潔[1]、吉岡　徹朗[1]、齋藤　陽子[1]、桑原　孝成[1]、今牧　博貴[1]、川西　智子[1]、岸本　一郎[2]、菅原　照[3]、中尾　一和[1]

[1] 京都大学大学院 医学研究科 内分泌代謝内科、
[2] 国立循環器病センター 動脈硬化代謝内科、[3] 国立病院機構 京都医療センター 腎臓内科

【目的】アルドステロンによる腎障害作用が大きな注目を集めており、尿細管細胞のみならずメサンギウム細胞、糸球体上皮細胞に対する検討が進められている。我々はナトリウム利尿ペプチド/ guanylyl cyclase receptor-A (GC-A)シグナルが種々の腎障害モデル動物において腎保護的に作用することを明らかにしてきたが、今回GC-Aノックアウト（KO）マウスを用い、GC-Aシグナルがアルドステロンの下流で発揮する腎障害抑制作用について検討をおこなった.【方法】片腎摘後のGC-A KOマウスおよび野生型マウスに対し、アルドステロン（0.2 $\mu$g/kg/min）の持続皮下注および6%高食塩食の投与を4週間行い、血圧・尿中アルブミン等の推移を観察した.【成績】4週間のアルドステロン・高食塩負荷により、野生型マウスの収縮期血圧は122 mmHgと軽度上昇したのに対し、GC-A KOマウスでは158 mmHgと高値であった。尿中アルブミンは野生型ではわずかな上昇であったのに対し、KOマウスではネフローゼレベル（約20000 $\mu$g/mgCr）への上昇を認め、これはヒドララジン投与による降圧によっても軽減されなかった。腎組織では、アルドステロン投与により軽度の糸球体腫大、メサンギウム拡大、間質線維化が観察され、いずれもKOマウスでその変化は顕著であった。尿蛋白と関連の深い糸球体上皮細胞における変化としては、重要な関連蛋白であるpodocinおよびnephrinの発現低下、MAPキナーゼの活性化亢進、電顕にて軽度の足突起癒合を認めた。全腎でのmRNA発現は、CTGF, IL-1$\beta$, fibronectin等がアルドステロン投与によりの亢進するものの、両マウス間で有意差を認めなかった。アルドステロンの添加は培養糸球体上皮細胞においてもMAPキナーゼの活性化を亢進させ、またANPの前投与はその活性化を抑制する傾向を認めた.【結論】アルドステロンによる腎障害においては、血圧の重要性に加えて、GC-A KOマウスでのみ著しい蛋白尿を認めたことから、MAPキナーゼ等を介した糸球体局所におけるGC-Aシグナルによる抑制機序の存在が示唆される。

## P07-040 妊娠高血圧症モデルマウスにおける胎盤構造障害に関する研究

石田　純治、深水　昭吉

筑波大学 生命環境科学研究科 / 先端学際領域研究センター

＜目的＞　妊娠高血圧症候群は、全妊婦の約10%と高頻度で認められ、遺伝的素因や環境要因などが組み合わさって発症すると考えられる。少子化に加え、初産年齢の上昇などの妊娠時リスクが拡大するなか、本疾患に対する病態解明の重要性は急速に高まっている。われわれは以前に、ヒトアンジオテンシノーゲン遺伝子を導入したメスマウスに、ヒトレニン遺伝子を導入したオスマウスを交配させることで、妊娠後期に妊娠母体の著しい高血圧や心肥大、蛋白尿など、ヒトの妊娠高血圧症と同様の病態を呈するモデルマウスの開発に成功した。本研究は、この妊娠高血圧マウスの胎盤血管構造を経時的に解析し、病態の増悪に関連する分子機構を解明することを目的とした。
＜方法＞　妊娠高血圧マウスの胎盤を用い、妊娠13日目 : 病態発症前（以下E13）、E16 : 病態進展期、E19 : 出産前日、の各胎盤を同日齢の野生型妊娠マウス胎盤と比較検討した。胎盤のパラフィン切片および凍結切片を作製し組織学的検討を行うとともに、胎盤からRNAおよびタンパクを抽出し発現解析を行った。
＜結果＞　妊娠高血圧マウスの胎盤において、組織学的にE13では明らかな変化はみられなかったものの、E16以降においては、胎仔側末梢血管は密度が低く周皮細胞と基底膜による裏打ちを欠き脆弱な構造を呈した。また、胎盤迷路層において、胎仔血管と母体血管洞に形態的な異常が認められ、遺伝子発現解析から、複数の血管新生関連因子が時期特異的に発現抑制や亢進するなどの変化が認められた。さらに、E16の母胎間接合部において基質分解を調節する複数酵素の発現および活性の低下が認められた。
＜結論＞　妊娠高血圧マウスの胎盤では、母体および胎児由来の血管構造が極めて脆弱な構造となっていること、血管新生関連因子や基質分解酵素の発現変化が認められることが明らかとなった。これら現象は、E16より加速される妊娠高血圧病態の進展に深く関与する可能性が考えられた。

## P07-041　ラットのアルドステロン誘発心筋傷害に対する食塩摂取制限の効果の検討

服部　拓哉[1]、永田　浩三[2]、杉浦　由姫乃[2]、古川　まゆ子[2]、酒井　雅史[2]、山田　雄一郎[2]、井上　千沙[2]、村瀬　珠代[1]、大嶽　正文[1]、坪井　公司[1]、室原　豊明[3]、古池　保雄[2]

[1]名古屋大学 大学院 医学系研究科 病態解析学分野、[2]名古屋大学 医学部 保健学科、[3]名古屋大学 大学院 医学系研究科 循環器内科学

【目的】 レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の活性化は、心血管疾患や臓器障害に大きく寄与する。アルドステロン（Ald）の心筋傷害作用は高食塩摂取下では発揮されるが、無食塩下では発揮されないとされる。しかしどの程度の食塩制限を行えば、アルドステロンによる心筋傷害が抑制されるのかは明らかではない。そこで我々は、アルドステロン過剰によって誘発される心筋リモデリング及び機能障害に対して、食塩濃度がどのような影響を及ぼすかを調べた。また、それらの心筋傷害におけるミネラロコルチコイド受容体（MR）の関与も検討した。
【方法】 8週齢の雄性Sprague-Dawley（SD）ラットに対して浸透圧ポンプを用いてAld（0.75μg/hr）を4週間持続投与し、飼料および飲水中に含まれる食塩濃度により低食塩（LS）群と高食塩（HS）群に分けた。LS群には食塩無添加飼料（約0.1% NaCl含）と水を与え、HS群には正食塩飼料（約0.4% NaCl含）と1%食塩水を与えた。各群のラットに対して、降圧作用を示さない量のスピロノラクトン（SPL、20 mg/kg/日）を強制経口投与し、MRの関与を検討した（LS+SPL群とHS+SPL群）。Aldを投与せず、正食塩飼料と水を与えた群をCNT群とした。
【成績】 HS群では収縮期血圧は進行性に中等度に上昇し、9週齢から12週齢までCNT群に比し有意に高値であった。HS群では左室重量と心筋内冠血管周囲・間質線維化の有意な増加が認められた。SPL投与により心筋線維化の増加は有意に抑制されたが、CNT群と同等のレベルまでは改善されなかった。左室重量の増加はSPLにより抑制傾向がみられた。心エコー検査では拡張機能指標のE波減速時間（DcT）と等容弛緩時間（IRT）がCNT群に比し有意に延長したが、これらの変化はSPLによりCNT群と同等のレベルまで改善した。
一方、LS群ではCNT群に比し血圧の有意な上昇は認められなかったが、左室重量と冠血管周囲・間質線維化の有意な増加、及びDcTの有意な増加とIRTの延長傾向が認められた。これらの変化はSPLによりCNT群と同等のレベルまで改善した。
【結論】 本研究の結果より、Aldは高食塩下でのみ血圧上昇作用を発揮することが示された。また、Aldは食塩摂取量を正食塩群の約1/4まで抑制しても血圧と無関係にMRを介して、左室肥大・線維化、及び拡張障害を惹起することも明らかとなった。
極端な食塩制限は患者にとって苦痛であり、非現実的である。したがって、高アルドステロン性高血圧患者に対しては、中等度までの食塩制限に加えてMR拮抗薬の投与が効果的であると考えられる。

## P08-042　肥満および2型糖尿病における心血管合併症、インスリン抵抗性、膵臓障害に対するレニン阻害薬の有用性

董　一飛[1]、片岡　恵一郎[1]、中村　太志[1]、福田　仁也[1]、名幸　久仁[1]、Liu, Lei[1]、徳冨　芳子[1]、小川　久雄[2]、光山　勝慶[1]

[1]熊本大学大学院医学薬学研究部 生体機能薬理学、[2]熊本大学大学院医学薬学研究部 循環器病態学

【目的】ACE阻害薬やARBがインスリン抵抗性の抑制や糖尿病の新規発症を抑制することが知られているが、レニン阻害薬の肥満および2型糖尿病に対する有用性については不明である。そこで、2型糖尿病マウスにおける心血管合併症、インスリン抵抗性、および膵臓障害に対するアリスキレンの効果について詳細な検討をおこなった。【方法】肥満と2型糖尿病を呈するdb/dbマウスにアリスキレン(レニン阻害薬)(3,6,12および25 mg/kg/day)、バルサルタン(ARB)(10 mg/kg/day)、およびヒドララジン(80 mg/kg/day)を6週間投与し、心血管合併症、インスリン抵抗性および膵臓障害に対する効果を各群間で詳細に比較検討した。【成績】アリスキレンは非降圧用量（3 mg/kg/day）の投与で、db/dbマウスの心臓のマクロファージ浸潤、間質線維化を著明に抑制し、また、血管内皮依存性弛緩反応を有意に改善した。これらのアリスキレンの心血管保護作用は、心臓においてはp22phoxの発現を抑制することによるNADPHオキシダーゼ活性低下を介した酸化ストレスの抑制に由来した。また、血管内皮機能改善作用は酸化ストレスの抑制のみならずeNOS発現を増加させることに由来した。さらに、アリスキレンは、降圧をきたす用量(25 mg/kg/day)を投与することにより、db/dbマウスにおける耐糖能とインスリン感受性を改善し、db/dbマウスでみられる膵臓のインスリン含量の低下、β細胞量の減少、および膵臓の線維化を抑制した。これらの膵臓保護作用の機序には膵臓でのNox2発現抑制による酸化ストレスの低下が関与していた。バルサルタン(10 mg/kg/day)は、アリスキレン(25 mg/kg/day)と同様な降圧をきたしたが、心血管合併症、インスリン抵抗性、膵臓保護作用の点でもアリスキレンと同等であった。一方、ヒドララジンで十分に血圧を低下してもアリスキレンやバルサルタンのような心血管合併症、インスリン抵抗性、膵臓障害に対する有意な保護作用はみられなかった。【結論】(1)アリスキレンは血圧非依存的に肥満および2型糖尿病における心血管合併症、インスリン抵抗性、膵臓障害の抑制に有効であることが証明された。従って、今後、アリスキレンは肥満、インスリン抵抗性、2型糖尿病を合併する高血圧患者の治療に有用であることが期待できる。(2)糖尿病性心血管合併症の抑制に比べて、インスリン抵抗性や耐糖能を改善するためには高用量のRA系阻害薬を投与する必要があることが示唆された。

## P08-043　肥満、２型糖尿病の心血管・腎合併症とインスリン抵抗性に対するPPARγアゴニストとARBの併用療法の意義

福田　仁也[1]、片岡　恵一郎[1]、中村　太志[1]、名幸　久仁[1]、董　一飛[1]、Liu, Lei[1]、徳冨　芳子[1]、小川　久雄[2]、光山　勝慶[1]

[1]熊本大学大学院医学薬学研究部 生体機能薬理学、[2]熊本大学大学院医学薬学研究部 循環器病態学

【目的】AT1受容体ブロッカー(ARB)が糖尿病の新規発症を減少させることが報告され、糖尿病での有用性が注目されている。今回、肥満・2型糖尿病マウス(db/dbマウス)におけるチアゾリジン系薬剤とARBの併用療法の意義について検討した。【方法】〔実験I〕db/dbマウスを、(1)コントロール群、(2)ピオグリタゾン(10 mg/kg/day)投与群 、(3)カンデサルタン(1 mg/kg/day)投与群、(4)ピオグリタゾン(10 mg/kg/day)とカンデサルタン(1 mg/kg/day)の併用群に分け、5週間投与後の効果について詳細に比較検討した。〔実験II〕db/dbマウスにテンポール(SOD様物質)を5週間投与し、酸化ストレスの役割についても検討した。【成績】〔実験I〕db/dbマウスにおける耐糖能とインスリン感受性の改善効果は、ピオグリタゾンがカンデサルタンよりも有意に強かったが、心臓の炎症や線維化、糸球体の炎症および硬化の抑制に関しては、カンデサルタンは少なくともピオグリタゾンと同等の効果があった。すなわち、2型糖尿病による心臓および腎臓合併症にAT1受容体が直接関与している。一方、ピオグリタゾンとカンデサルタンの併用群は、心臓の炎症や線維化、糸球体の炎症や硬化を単剤投与よりも有意に抑制した。さらに、組織内のスーパーオキシドを併用投与が単剤投与よりも有意に減少し、その機序に併用投与によるSODの発現増加が関与していた。血管内皮機能（アセチルコリンによる内皮依存性弛緩反応）障害についても併用群が単剤投与群よりも有意に改善したが、その機序には併用投与によるeNOSのリン酸化亢進が関与していた。さらに、ピオグリタゾンにカンデサルタンを併用すると、アディポネクチン非依存的に、ピオグリタゾンによる耐糖能やインスリン感受性の改善効果の増強、膵臓でのインスリン含量保持作用の増強がみられた。また、膵臓の酸化ストレスの減少効果も併用群でさらに増強された。〔実験II〕テンポール投与でdb/dbマウスの組織酸化ストレスを正常化させると心臓の炎症・線維化、糸球体の炎症・硬化が著明に抑制された。また、アディポネクチンは増加させなかったが、耐糖能やインスリン感受性を改善した。一方、血管内皮機能は有意に改善しなかった。【結論】ピオグリタゾンにカンデサルタンを併用することにより、糖尿病性心血管・腎合併症の抑制効果の増強、さらにインスリン感受性や耐糖能の改善効果の増強がみられ、それらの機序に酸化ストレス抑制の増強が関与する。一方、併用投与による血管内皮機能の改善増強は酸化ストレスよりもeNOSリン酸化の増加が関与する。以上から、糖尿病における心血管・腎合併症ならびにインスリン抵抗性の治療戦略としてチアゾリジン系薬剤とARBの併用が有用であると考えられる。

## P08-044　２型糖尿病モデルマウスの耐糖能異常と脂肪組織変化に対するカルシウムチャネルブロッカーの改善作用

岩井　将、稲葉　慎二、菅野　晴美、古野　めぐみ、中岡　裕智、茂木　正樹、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

【目的】近年、メタボリック症候群が注目されるに伴い循環器疾患と代謝疾患の関連が注目されている。カルシウムチャネルブロッカー（CCB）は、循環器疾患治療薬として広く用いられているが、脂肪組織に及ぼす影響についての検討は多くない。今回我々は2型糖尿病モデルマウスを用い、その耐糖能異常や脂肪組織に与えるCCBの影響について検討を行った。【方法】高血糖・高インスリン血症を呈する雄性KK-Ayマウス（9週齢）にCCBであるニフェジピンを0.001%の量で飼料に混じて5週間摂取させた。経口糖負荷試験（OGTT）では、16時間絶食の後2gのグルコースを経口投与し血液の継時的採取と血糖とインスリン濃度の測定を行った。脂肪組織におけるmRNA発現はリアルタイムRT-PCR法にて測定した。【成績】ニフェジピン群は摂食量では対照群と差がなかったが、対照群に比して体重が低下傾向にあり、副睾丸周囲脂肪組織重量が低値であった。今回の投与量では、ニフェジピンによる血圧降下は見られなかった。自由摂食時の血糖値はニフェジピン群で低下傾向にあり、インスリン値もニフェジピン群が低値であった。OGTTでは、ニフェジピン投与群でグルコース負荷後の血糖上昇が抑制された。このときインスリン分泌にはニフェジピン投与による有意な差は認められなかった。これらの結果は、ニフェジピンが血圧低下を引き起こさない投与量で糖尿病マウスの耐糖能異常を改善する作用を有し、これはインスリン分泌刺激によらない機構であることを示唆している。ニフェジピン投与群の脂肪組織においては、インスリンによるグルコース取込みに関わるグルコース輸送タンパク（GLUT4）の発現、インスリン受容体およびレプチンの発現が増加傾向を示し、インスリン感受性が増加することが示唆された。また同じく脂肪組織におけるアディポネクチン、PPARγやaP2などの脂肪細胞分化に関わる刺激因子および転写因子の発現増加が認められた。これら脂肪組織に対するニフェジピンの作用機構はまだ明らかではないが、我々の検討では、スーパーオキシド産生に関わるNADPHオキシダーゼの活性が脂肪組織においてニフェジピン群で有意に低下していた。この結果は、ニフェジピンのもつ酸化ストレス抑制作用が関わっていることを示唆している。【結論】これらの実験結果は、CCBが2型糖尿病モデルの耐糖能を改善し、また脂肪細胞分化を促進して、インスリン抵抗性を改善する可能性を示唆している。

## P08-045 7回膜貫通型受容体APJのエネルギー代謝制御に関する研究

村田　知弥[1]、石田　純治[1]、橋本　達夫[1,2]、梅村　敏[2]、深水　昭吉[1]

[1]筑波大学 先端学際領域研究センター、[2]横浜市立大学 医学部 第２内科学

【目的】 7回膜貫通型受容体APJは、心臓や血管において高い発現が認められ、心機能制御・血圧制御に関与する。加えて、APJは白色脂肪組織、褐色脂肪組織、骨格筋においても高発現しており、近年、リガンドであるapelinの投与実験から、apelin/APJ系がエネルギー代謝に関与している可能性が示唆されているが、その詳細は不明である。本研究では、APJ遺伝子欠損(APJ-KO)マウスを用いて、エネルギー代謝制御に対するAPJ欠損の影響を個体レベルにて検証した。【方法】 40日齢のAPJ-KOマウス、野生型(WT)マウスに対し、通常食と高脂肪食の負荷を8週間行った。負荷中は1週間ごとに体重を測定し、負荷終了後、摂食量、耐糖能テスト(OGTT)、インスリン感受性テスト(ITT)、炎症性サイトカインの遺伝子発現、血中アディポサイトカイン濃度に関して解析を行った。【成績】 体重に関して、通常食、高脂肪食ともにWTマウスとAPJ-KOマウス間で有意な差は認められないものの、APJ-KOマウスはやや小柄であることが判明した。摂食量は通常食、高脂肪食ともにWTマウスとAPJ-KOマウスで差は認められなかった。高脂肪食の負荷によってWTマウスでは顕著な耐糖能異常やインスリン抵抗性が生じたのに対し、APJ-KOマウスではそれらの所見が認められなかった。さらに、高脂肪食負荷によりWTマウスでは、白色脂肪細胞のサイズ増大や、白色脂肪組織におけるTNF-$\alpha$、MCP-1 mRNAの著しい発現上昇が認められたが、APJ-KOマウスではこれらの所見は大きく軽減されていた。また、血中アディポネクチン濃度が通常食、高脂肪食ともにWTマウスに比べ、APJ-KOマウスで上昇していることが明らかになった。【結論】 高脂肪食負荷時にWTマウスで認められる耐糖能異常やインスリン抵抗性の誘導、さらに、白色脂肪組織での炎症性サイトカインの発現上昇が、APJを欠損することにより改善した。これらの結果から、エネルギー余剰時においてAPJはインスリン抵抗性惹起因子として機能している可能性が示唆された。

## P08-046 リポカリン型プロスタグランジンD合成酵素（L-PGDS）遺伝子欠損は高脂肪食負荷マウスにおいて肥満及び動脈硬化を促進する

三輪　宜一[1]、田中　麗子[1]、孟　欣[1]、富川　盛雅[2]、江口　直美[3]、裏出　良博[4]、笹栗　俊之[1]

[1]九州大学大学院 医学研究院 臨床薬理学、
[2]九州大学大学院 医学研究院 先端医療医学、
[3]早稲田大学先端バイオ研究所、[4]大阪バイオサイエンス研究所 分子行動生物学部門

【目的】リポカリン型プロスタグランジンD（PGD）合成酵素（L-PGDS）は血管壁細胞に発現し、PGD2およびPGJ2を誘導し血管保護的に作用することが示唆されている。そこで本研究では、L-PGDSの動脈硬化病変形成における役割を解明するため、L-PGDS遺伝子欠損（LKO）マウスを用い、l-pgds遺伝子の欠損が動脈硬化に及ぼす影響を検討した。【方法】8週齢の雄C57BL/6野生型（wild-type; WT）マウスおよびLKOマウスに対して高脂肪食負荷を行い、20週齢で体重測定および腹部MRI検査を施行し、28週齢で動脈硬化病変の評価を行った。【成績】高脂肪食負荷後のLKOマウスはWTマウスに比べ、それぞれ有意に体重の増加を認めた。腹部MRI検査では、LKOマウスは皮下脂肪組織、内臓脂肪組織ともに有意に増加しており、組織切片においても脂肪細胞の肥大を認めた。大動脈脂肪染色でもLKO マウスで脂肪沈着増加を認めた。また、大動脈起始部の動脈硬化巣はLKOマウスでWTマウスより有意に増大しており、マクロファージ浸潤の増加を伴っていた。また、炎症性サイトカインであるmonocyte chemoattractant protein-1（MCP-1）およびinterleukin-1$\beta$（IL-1$\beta$）の発現もLKOマウスで有意に増加していた。【結論】以上の結果より、L-PGDS遺伝子の欠損は生体内において炎症反応の調節を介して動脈硬化病変形成を促進し、肥満の発症にも関与している可能性が示唆された。

## P08-047 メタボリックシンドロームモデルラットはテロメア依存性脳神経細胞老化・海馬でのbrain-derived neurotrophic factor減少により認知機能が低下している

岸　拓弥、廣岡　良隆、今野　里美、砂川　賢二

九州大学 大学院 医学研究院 循環器内科学

【目的】近年メタボリックシンドローム（MetS）を有する高齢者で認知機能障害の有意に多い発症が報告されている。我々も、MetSモデルラットの脳内において、酸化ストレス障害やcaspase 3増加によるアポトーシスが亢進していることを報告した。しかし、脳内テロメア依存性細胞老化の程度や、認知機能との深い関与がある海馬のbrain-derived neurotrophic factor (BDNF)が変化しているかについては明らかになっていない。本研究の目的は、MetSモデルラットの認知機能が低下しているか否か、脳神経細胞におけるテロメア長の短縮・細胞老化亢進が生じているか否か、また海馬におけるBDNFの発現が低下しているか否かを明らかにすることであった。
【方法】Sprague-Dawleyラットを高カロリー食で13週間飼育し、肥満化したラットをobesity prone (OP)ラット、肥満化しなかったラットをobesity resistance (OR)ラットとして群を分けた。MetSの指標としてはインスリン値・adiponectin値・内臓脂肪量の測定を行った。認知機能はMorris water maze testを用い、platformまでの到達時間をcognitive functionの指標とした。摘出した脳は大脳・視床・小脳・延髄・海馬に分けて解析を行った。テロメア長はRT-mPCR法を用いて測定した。細胞老化の指標としては$\beta$-galactosidase活性を測定した。海馬においてはBDNFの発現をwestern blot analysysを用いて解析した。
【成績】13週および25週経過時点において、OPでORに比し体重は有意に増加しており、有意に体重当りの内臓脂肪量が多くインスリン値の有意な上昇・adiponectinの有意な低下も認められ、MetSモデルとしての特徴を有していた。13週経過時点において、Morris water maze testによるcognitive functionはOPでORに比し有意に悪化（OP vs OR: 68±12 sec vs 37±7 sec, n=5 for each, P<0.01）を認めた。大脳および延髄において、テロメア長はOPでORに比し有意に短縮し、$\beta$-galactosidase活性はOPでORに比し有意に亢進していた。海馬におけるBDNF発現は、OPでORに比し有意に低下していた（-21±3%, n=4 for each, P<0.01）。25週経過時点では、ORではcognitive function・大脳および延髄におけるテロメア長および$\beta$-galactosidase活性・海馬におけるBDNF発現は13週経過時点と比較して有意な悪化を認めなかった。しかし、OPでは13週経過時点と比較してcognitive functionの有意な低下・大脳および延髄におけるテロメア長の有意な短縮および$\beta$-galactosidase活性の有意な亢進・海馬におけるBDNF発現の有意な低下を認めた。
【結論】MetSモデルラットにおいて、認知機能は有意に悪化しており、その機序として、大脳・延髄におけるテロメア異常短縮を介した細胞老化や海馬におけるBDNF発現低下が関与している可能性が示唆された。

基礎　メタボリックシンドローム・インスリン抵抗性・肥満　2

## P09-048 COUP-TFIIは、Wnt/$\beta$-cateninシグナルの下流にあり、PPAR$\gamma$の発現をエピジェネティックに調節することで脂肪細胞分化を制御する

岡村　将史[1,2]、工藤　宏美[2]、若林　賢一[2]、田中　十志也[2]、野中　綾[2]、内田　あおい[2]、堤　修一[2]、榊原　伊織[2]、内藤　眞[3]、浜窪　隆雄[2]、伊藤　貞嘉[1]、油谷　浩幸[2]、児玉　龍彦[2]、酒井　寿郎[2]

[1]東北大学 医学部 腎高血圧内分泌科、[2]東京大学先端科学技術研究センター、
[3]新潟大学

肥満者における高血圧の頻度は、非肥満者の2～3倍とされている。特に若年期からの体重の増加が高血圧発症の重要な危険因子となる。肥満を伴う高血圧の成因に交感神経系、ナトリウム貯留/食塩感受性、インスリン抵抗性の関与が指摘されている。さらに、肥満者では、睡眠時無呼吸症候群を伴うこともあり、睡眠時無呼吸症候群が高血圧の発症や増悪の原因となることもある。以上から、肥満を制御することは高血圧を予防することにつながる。肥満症は、脂肪細胞の数およびサイズの増加を伴う。脂肪細胞の数の増加は脂肪細胞分化において決定されることが知られている。すなわち、脂肪細胞分化を制御する動作原理を明らかにすることは、チアゾリジン誘導体のようなインスリン抵抗性改善薬の開発につながり、ひいては高血圧発症の予防につながる。これまでWnt/$\beta$-cateninシグナルはperoxisome proliferator-activated receptor $\gamma$ (PPAR$\gamma$)遺伝子の発現誘導を抑制し脂肪細胞分化を抑制していることが知られていた。しかしながらその詳細な分子機構に関しては不明であった。私たちは、発現マイクロアレイ、chromatin immunoprecipitation-chip (ChIP-chip)および培養細胞を用いた分子生物学的検討から、Wnt/$\beta$-cateninシグナルが核内受容体chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factor II (COUP-TFII)の発現を制御していることを見出した。さらに、COUP-TFIIはretinoid X receptor $\alpha$ (RXR$\alpha$)とヘテロ2量体を形成し、PPAR$\gamma$1およびPPAR$\gamma$2の第一エクソン下流のイントロン領域に結合し、silencing mediator for retinoic acid receptor and thyroid hormone receptor (SMRT)コリプレッサー複合体をリクルートすることで、PPAR$\gamma$遺伝子領域のクロマチン修飾を低アセチル化状態に保ち、PPAR$\gamma$遺伝子の発現を抑制することを見出した。以上から、Wnt/$\beta$-cateninシグナルは、COUP-TFIIを介してPPAR$\gamma$遺伝子領域のヒストンクロマチン修飾を調節することにより脂肪細胞分化を制御している可能性が示唆された。

## P09-049 ヒストンメチル化修飾酵素PR-Set7/Setd8は、PPARγ/RXRα複合体の標的遺伝子でありポジティブフィードバックループ機構で脂肪細胞分化を制御する

岡村　将史[1,2]、若林　賢一[2,3]、堤　修一[2]、西川　直子[2]、田中　十志也[2]、榊原　伊織[2]、北上　純一[2]、井原　茂男[2]、橋本　祐一[3]、浜窪　隆雄[2]、伊藤　貞嘉[1]、児玉　龍彦[2]、油谷　浩幸[2]、酒井　寿郎[2]

[1]東北大学 医学部 腎高血圧内分泌科、[2]東京大学先端科学技術研究センター、[3]東京大学 分子細胞生物学研究所 生体有機化学研究分野

アンギオテンシンIIタイプ1受容体拮抗薬であるangiotensin II receptor blockers (ARB)は、副作用が少なく、切れの良い降圧薬として処方されることが増加してきた。最近ARBに、アンギオテンシンIIの作用の阻害を介さない、いわゆる多面的作用がいくつか報告されている。そのなかで、テルミサルタンとイルベサルタンには、核内受容体peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARγ)遺伝子を活性化する作用があることが報告された。PPARγは、脂肪細胞分化のマスターレギュレーターと言われる核内受容体である。これまでPPARγの標的遺伝子は、わずか30遺伝子ほどが報告されているのみであった。さらに、それらどの遺伝子をノックダウンあるいは強制発現しても脂肪細胞分化が変化することは報告されていない。以上からPPARγが脂肪細胞分化を制御するシステムの動作原理は不明であり、それらを明らかにすることは、テルミサルタンおよびイルベサルタンによる多面的作用や予想外の副作用を評価する上で極めて重要であることが考えられる。そこで私たちは、PPARγおよびそのヘテロダイマーパートナーであるRXRαのChromatin immunoprecipitaion on chip (ChIP on chip)解析を行った。その結果、PPARγ/ RXRα複合体は、SETドメインを持つヒストンリジンメチル化酵素蛋白群の発現を制御していることがわかった。ヒストンH4の20番目のリジン(H4K20)のモノメチル化酵素PR-Set7/Setd8の発現は、脂肪細胞分化の過程で増加し、PR-Set7/Setd8をノックダウンすると脂肪細胞分化が抑制されることがわかった。H4K20のモノメチル化修飾は、分化とともに顕著に増加していた。PR-Set7/Setd8は、PPARγおよびその標的遺伝子をH4K20のモノメチル化修飾を介して正に制御していることが明らかとなった。さらに、PPARγの転写を活性化することにより、PPARγおよびその標的遺伝子のH4K20のモノメチル化修飾を誘導し脂肪細胞分化を正に制御していることが明らかとなった。また、私たちはPPARγがPPARγ2を標的とし、H4K20のモノメチル化修飾を介してその発現を制御していることも見出した。以上から、PPARγは、H4K20モノメチル化修飾を介してエピジェネティックに脂肪細胞分化を制御していることが示唆された。

## P09-050 機械的伸展刺激によるIGF1受容体を介した血管インスリン抵抗性の解明

人見　浩史[1]、劉　鋼[1]、細見　直永[2]、清元　秀泰[2]、中野　大介[1]、木村　正司[1]、河野　雅和[2]、西山　成[1]

[1]香川大学 医学部 薬理学、[2]香川大学 医学部 循環器腎臓脳卒中内科

【目的】インスリン抵抗性と高血圧は心血管疾患に深く関与しているが、血管平滑筋細胞におけるインスリンシグナルに対する機械的刺激の影響については明らかとなっていない。本研究では、インスリンによる血管平滑筋細胞増殖に対する機械的伸展刺激の効果を検討した。【方法】ラット血管平滑筋細胞を用い、伸展刺激はフレクサーセルシステムで加えた。蛋白発現とシグナルの活性化はWestern Blot法にて、細胞増殖と糖代謝は[$^3$H]チミジンとグルコースの取り込みで評価した。【成績】伸展刺激後の細胞では非伸展細胞に比較し、インスリンによるMAPキナーゼの活性化と細胞増殖が増強していた。糖代謝とAktのリン酸化は伸展刺激による影響を認めなかった。これらの伸展刺激の増強効果は、Src阻害薬やEGF受容体阻害薬で抑制された。伸展刺激はインスリン受容体基質に影響を与えなかったが、IGF-1受容体の蛋白発現を増強した。IGF-1受容体をsiRNAで抑制すると、伸展刺激の効果は消失した。【結論】伸展刺激は血管平滑筋細胞の糖代謝に影響を与えずに、IGF-1受容体発現を増加させ、SrcやEGF受容体を介して細胞増殖を増強した。高血圧を伴うメタボリック症候群における動脈硬化の機序の一部である可能性が示唆された。

## P09-051 皮下・内臓脂肪組織より調製した成熟脂肪細胞および前駆脂肪細胞のアディポカイン発現の比較検討

松本　史郎[1]、松本　太郎[2]、上野　高浩[1]、田平　和宣[1]、福田　昇[3]、近藤　大輔[3]、松原　義之[3]、常見　明子[1]、山元　智衣[3]、松本　紘一[1]

[1]日本大学 医学部 内科学系 腎臓高血圧内分泌内科学分野、[2]日本大学医学研究科先端医学講座細胞再生・移植医学、[3]日本大学大学院総合科学研究科生命科学

【目的】内臓脂肪型肥満では皮下脂肪型肥満に比べて、合併する代謝異常の頻度や重症度が高く、これは内臓脂肪組織と皮下脂肪組織から分泌されるアディポカインの発現の差異に起因していることが知られている。一方脂肪組織におけるアディポカインの分泌の差異が、脂肪細胞自身の違いによるものか、脂肪細胞周囲の微小環境に起因するものなのか明らかではない。今回、皮下および内臓脂肪組織より単離した脂肪細胞、および脂肪細胞の天井培養によって得られる前駆脂肪細胞のアディポカイン、脂肪細胞特異的マーカーの発現を比較検討した。【方法】脂肪負荷したマウスの皮下脂肪組織および内臓脂肪組織をコラゲナーゼ処理後、フィルターにて未消化組織を除去し、低速度遠心分離を行い脂肪細胞を単離し、種々のアディポカインおよび脂肪細胞特異的マーカーのmRNA発現をリアルタイムRT-PCR法にて検討した。また単離した脂肪細胞を天井培養することにより線維芽細胞様の形態を示す前駆脂肪細胞を調製した後、脂肪誘導培地(10% FBS/DMEM、1μM dexamethasone, 0.5mM isobutylmethylxanthine, 100mM indomethacin, 1xITS)にて3週間培養し、脂肪細胞への再分化を誘導した。この過程におけるアディポカイン、脂肪細胞特異的マーカーのmRNA発現を経時的に測定した。また、培養上清より、アディポネクチン、アンギオテンシノーゲンの蛋白濃度をELISA法にて測定し、比較検討した。【結果】アンギオテンシノーゲンのmRNA発現は皮下に比べ内臓由来脂肪細胞で高値を示した。アディポネクチン、レプチンのmRNA発現は、内臓に比べ皮下由来脂肪細胞で高値を示した。前駆脂肪細胞では、検討した全てのアディポカイン、脂肪細胞特異的マーカーのmRNA発現は著明に低下しており、皮下、内臓由来脂肪細胞間で差は認められなかった。前駆脂肪細胞の脂肪分化過程においてアンギオテンシノーゲンのmRNA発現、および培養上清の蛋白濃度は皮下に比べ内臓由来前駆細胞で有意な増加を認め、アディポネクチンのmRNA発現、および培養上清の蛋白濃度は内臓に比べ皮下由来前駆細胞で有意な増加を認めた。【結論】アンギオテンシノーゲン、アディポネクチンといった一部のアディポカインは、皮下由来脂肪細胞と内臓由来脂肪細胞で発現が異なっており、脂肪細胞の起源に依存してその発現が規定されている可能性がある。

## P09-052 N-/L-type $Ca^{2+}$ channel blockerシルニジピンの2型糖尿病性腎症モデルマウスにおける蛋白尿減少機序の検討

横井　秀基[1]、笠原　正登[1]、向山　政志[1]、森　潔[1]、伊賀　那津子[1]、石村　拓也[1]、齋藤　陽子[1]、小川　喜久[1]、桑原　孝成[1]、今牧　博貴[1]、川西　智子[1]、菅原　照[2]、中尾　一和[1]

[1]京都大学大学院 医学研究科 内分泌代謝内科、[2]国立病院機構 京都医療センター 腎臓内科

【目的】N-type $Ca^{2+}$ channelは神経終末に局在し、交感神経活性に関与するとされている。腎臓においてN型カルシウムチャネルは糸球体輸入輸出細動脈に存在し、糸球体内圧の調節に重要な作用を果たすことが報告されてきた。近年、慢性腎臓病（CKD）患者においてN-/L-type $Ca^{2+}$ channel blocker シルニジピンが尿蛋白減少効果を示すことが報告されてきた。またシルニジピンはDahl ratにおいて、レニンアンジオテンシン系を抑制することが報告されている。今回、N-/L-type $Ca^{2+}$ channel blockerの糖尿病性腎症における効果・改善機序を検討するために、2型糖尿病性腎症モデルマウスであるdb/dbマウスにシルニジピンを投与し、腎傷害時に亢進するERKのリン酸化を含めその効果を検討した。【方法・成績】8週齢のオスのdb/dbマウスにシルニジピン(10mg/kg)を混餌にて8週間投与した。またL-type $Ca^{2+}$ channel blocker ニトレンジピン(10mg/kg)を投与し、効果の比較を行った。薬剤投与なしのdb/db群、コントロールマウスとしてdb/m群を作成した。血圧、尿中アルブミン、血糖、HbA1c, ボウマン嚢面積、メサンギウム面積および糸球体内ERKのリン酸化を免疫染色で評価した。シルニジピン投与群と二トレンジピン投与群はdb/db群に比べて、血圧がいずれも約5mmHg低下した。16週齢マウスにおいて尿中アルブミン排泄/尿Cr比はdb/db群で546 μg/mgCr, ニトレンジピン群で425 μg/mgCrに対しシルニジピン群で356 μg/mgCrとニトレンジピン群と比較して低下していた。血糖値、HbA1cはdb/dbマウス間で差を認めなかった。またボウマン嚢面積およびメサンギウム面積の増加はシルニジピン群で低下しており、糸球体内p-ERK発現もシルニジピン群で低下していた。【結論】シルニジピン投与は、ニトレンジピン投与に比して2型糖尿病性腎症モデルマウスにおいて、尿中アルブミン排泄の低下を認め、その機序として糸球体内のERKのリン酸化の低下が関与している可能性が示唆された。

## P10-053 地域住民男性における肥満と24時間血圧・心拍変動との関連: The Circulatory Risk in Communities Study

大平　哲也[1]、今野　弘規[1]、山岸　良匡[2]、岡村　智教[3]、磯　博康[1]

[1] 大阪大学大学院 医学系研究科 公衆衛生学、
[2] 筑波大学大学院 人間総合科学研究科 社会健康医学、
[3] 国立循環器病センター 予防健診部

【目的】肥満は高血圧の危険因子であることに加え、睡眠時無呼吸症候群・心臓突然死との関連がよく知られている。したがって、肥満と睡眠中の血圧および心拍変動との関連を検討する必要性が考えられるが、一般地域住民を対象とした研究はほとんどない。そこで、本研究では、地域住民男性を対象として肥満と24時間血圧・心拍変動との関連を検討することを目的とした。
【対象と方法】対象は秋田県I町、茨城県K町、大阪府Y市M地区、高知県N町の住民で、循環器健診時に24時間血圧測定を実施した35 ～ 65歳男性601人である。対象者から降圧剤服薬者、測定条件が不十分であった者等を除外し、残る536人（平均年齢50歳）を解析対象とした。24時間血圧・心拍変動は携帯型心拍血圧計（TM2425M, A&D Co,Inc）を用いて測定を行い、24時間、活動時、睡眠時に分けて最大・最小血圧、心拍数、および心拍変動の各指標（low-frequency (LF), high-frequency (HF), および LF/HF 比）を算出し、肥満度別（<21.0 kg/m$^2$, 21.0-23.0 kg/m$^2$, 23.0-25.0 kg/m$^2$, ≧25.0kg/m$^2$)に値を比較した。また、肥満度とnon-dipper（最大血圧の夜間降圧が昼間の10%未満）との関連を検討した。
【結果】24時間、活動時、睡眠時平均最大・最小血圧値はいずれも肥満度が上昇するにしたがって高値を示し、肥満度別（<21.0 kg/m$^2$, 21.0-23.0 kg/m$^2$, 23.0-25.0 kg/m$^2$, ≧25.0kg/m$^2$）の年齢調整後の平均値はそれぞれ121/75, 125/78, 126/79, 131/82mmHg（24時間）、129/80, 132/83, 133/83, 138/86mmHg（活動時）、107/66, 109/68, 111/69, 116/71mmHg (睡眠時) であった（いずれもp for trend <0.001）。また、non-dipperは全体の19% (103人)にみられ、肥満度とnon-dipperの頻度との間にはJ字カーブの関連がみられた（それぞれ24%、13%、19%、23%）。肥満度が21.0-23.0 kg/m$^2$の群に比べた<21.0, 23.0-25.0, ≧25.0kg/m$^2$の群のnon-dipperに対する年齢調整オッズ比（95%信頼区間）はそれぞれ2.14 (1.06-4.3)、1.57 (0.83-2.95)、1.98 (1.05-3.72)であった。一方、肥満度と心拍変動との関連については、肥満と活動時の交感神経系活動指標（LF/HF比）の上昇との関連がみられたが、他の指標との関連はみられなかった。
【結論】肥満は活動時、睡眠時両者の血圧上昇、およびnon-dipperと関連することにより循環器疾患のリスク上昇に関与する可能性がある。

## P10-054 検診受診者の肥満やBMIと血中成熟型ならびに中間型アドレノメデュリン（AM）濃度との関連

野村　郁夫[1]、加藤　丈司[2]、渡嘉敷　真理子[1]、北村　和雄[1]

[1] 宮崎大学 医学部 内科学 循環体液制御学分野、
[2] 宮崎大学 フロンティア科学実験総合センター 生理活性物質探索分野

【目的】降圧ペプチドのアドレノメデュリン（AM）は、ラットやヒトの血中では、中間型AM（AM-Gly）と活性を有する成熟型AM（AM-NH$_2$）の2分子型として存在する。AM-Glyは活性を有しないが、血管組織でAM-NH$_2$に変換されて活性を発揮し、AMはインスリン抵抗性を改善する可能性も指摘されている。今回、肥満に関連した代謝異常におけるAMの病態生理的意義について検討するため、心血管疾患を認めない検診受診者を対象に、血中のAM-GlyとAM-NH$_2$の値を定量して、各種の臨床データとの関連性について解析した。【方法】2007年に地元自治体の基本健康診査を受診した地域住民のうち、心不全、虚血性心疾患、脳卒中の有病者および糖尿病治療薬服用中の受診者を除いた225名（男性81名、女性143名, 年齢60.8±9.8歳、平均±標準偏差）を対象に、身長、体重、血圧、空腹時血糖（FBG）、血清クレアチニン（Cre）、各脂質、血清インスリン値、血漿トータルAMおよび成熟型AM値、血漿レニン活性（PRA）、血漿アルドステロン値（PAC）を測定した。なお、トータルAMと成熟型AM濃度を、それぞれのimmunoradiometric assay（IRMA）にて測定して、(AM-Gly値) = (トータルAM値) - (成熟型AM値）により、血漿AM-Gly濃度を得た。【成績】非肥満者と比較して、肥満者（BMI≧25 Kg/m$^2$）の収縮期血圧値（SBP）と拡張期血圧値（DBP）は、有意に高値であったが、性別、年齢、血清Cre値には両群間で有意差はなかった。また、肥満者では、FBG、中性脂肪（TG）、インスリン値、HOMA指数が有意に高く、HDLコレステロール値が低値であったが、総コレステロール値、PRA、PACには、両群間で有意差を認めなかった。3種類のAM値（トータルAM、AM-NH$_2$、AM-Gly）は全て、肥満者では非肥満者より有意に高値であった。次に、血漿AM-NH$_2$およびAM-Gly値と他の臨床パラメーターとの関連について単回帰分析により解析した。血漿AM-NH$_2$とBMI、SBP、DBP、年齢との間に有意な相関が観察され、血漿AM-GlyとBMI、SBP、DBP、血清Cre値との間に有意な相関が観察された。また、血漿AM-NH$_2$はTG値と有意に相関（r=0.20）し、血漿AM-Glyと血清インスリン値（r=0.31）、HOMA指数（r=0.29）、HDLコレステロール（r=-0.27）、TG（r=0.27）、PRA（r=0.20）の間に有意な相関関係を認めた。【結論】心血管疾患を認めない検診受診者において、血漿AM-NH$_2$およびAM-Gly値は、肥満やBMIに関連して上昇していた。AM-Gly値と各種肥満関連代謝因子との有意な相関関係は、インスリン抵抗性や高血圧などの肥満と関連した病態に対して、AMが進展抑制的に機能している可能性を示唆している。

## P10-055 血中アルドステロン濃度はメタボリック症候群と関係するか？－日本における疫学的エビデンス－

熊谷　英太、足達　寿、平井　祐治、榎本　美佳、深水　亜子、佐藤　晃、大塚　麻樹、熊谷　俊一、南條　泰輝、古木　久美子、江崎　英司、村山　恭子、今泉　勉

久留米大学 医学部 心臓・血管内科

【目的】血中アルドステロン濃度は、メタボリック症候群のコンポーネントの一部である血圧値やウエスト径と正相関することが報告されている。しかし、両者の関係は人種や肥満度によって差があると考えられており、肥満が少ない本邦からのエビデンスは我々が知るところでは皆無である。そこで、日本の標準的な疫学コーホートに於いて、約1300名におよぶ大規模検診を行い、血中アルドステロン濃度とメタボリック症候群のコンポーネントとの関連を詳細に検討することとした。【方法】我々は1999年に、福岡県田主丸町で1235名（男性:490名、女性:745名、平均年齢:62歳）を対象に疫学検診を行った。検診時に肥満度、ウエスト径などの身体変量を測定。血中アルドステロン濃度は、座位にてRIA法で測定した。メタボリック症候群の診断基準は、1.ウエスト径：男性≧85cm 女性≧90cm、2.中性脂肪≧150mg/dl HDL<40mg/dl、3.収縮期血圧≧130mg かつ/または拡張期血圧≧85mmHg、4.空腹時血糖≧110mg/dlを用いた。すべての解析は、SASを用いた。【成績】血中アルドステロン濃度の平均は3.25ng/dlで男女差は認めなかった。メタボリック症候群の割合は、7.3% (男性：16.9%、女性：1.1% )と肥満の少ない集団であった。単変量分析においてアルドステロン濃度は、メタボリック症候群と有意な相関（p=0.003）を認め、そのコンポーネントであるウエスト径（p=0.0013）、中性脂肪 (p<.0001)やインスリン抵抗性 (p<.0001)とも有意な相関を認めた。また、アルドステロン濃度を3群に分け、最低値群に対する最高値群のメタボリック症候群有無との関連を調査した。年齢、性別、高血圧治療歴、BMI、e-GFRで補正しても有意なオッズ比 [2.120 95% C.I (1.079-4.166)]を認めた。【結論】アルドステロン濃度は、メタボック症候群のコンポーネントであるウエスト径、中性脂肪、空腹時血糖と有意な正の関連を示し、インスリン抵抗性とも有意な関連を示した。また、アルドステロン濃度が上昇するにつれメタボリック症候群との強い関連を認めた。本研究は、日本人を対象にした最も大規模な疫学的エビデンスであり、今後、縦断研究を含めた更なる研究の継続が必要と考えられる。

## P10-056 食塩摂取量とメタボリックシンドローム

萩倉　新[1]、高瀬　浩之[1]、土肥　靖明[2]、木村　玄次郎[2]

[1] 遠州病院 内科、[2] 名古屋市立大学大学院 心臓・腎高血圧内科学

【目的】メタボリックシンドローム（MetS）では食塩感受性が亢進しており、これが血圧上昇を介してMetSにおける心血管病のリスク増大に関与している可能性がある。一方、食塩摂取のMetS発症に対する影響に関しては未知な点が多い。食塩の過剰摂取は血圧値と独立した心血管病の危険因子であることから、食塩過剰摂取がMetSの各構成因子の発症、進展に影響する可能性がある。本研究では、食塩摂取とMetSの関連を検討した。【方法】2008年7月から2009年3月までの期間中に当院の人間ドックを受診した連続5,761名のうち、MetSの各構成因子に対する内服治療を受けていない4,221名（男性=2,694名、平均年齢53.5歳<19-88歳>）を対象とした。以前報告された計算式を用いて計算した推定24時間尿中食塩排泄量を各個人の食塩摂取量とみなした。MetSは2005年の日本の基準に従って診断した。【成績】対象者のうち368名（男性/女性=12.1% /2.7%）がMetSと診断された。推定24時間尿中食塩排泄量はMetSである対象者の方がMetSでない対象者よりも高値であった（9.3±2.0 vs 8.6±2.0g/日、p<0.0001）。MetSの存在は、年齢、性、喫煙で補正後の多変量解析において推定24時間尿中食塩排泄量と有意に相関していた（p<0.0001）。次に、MetSの各構成因子と食塩摂取との関連について検討した。推定24時間尿中食塩排泄量は、腹囲（r=0.253、p<0.0001）、収縮期血圧（r=0.180、p<0.0001）、拡張期血圧（r=0.162、p<0.0001）、中性脂肪（r=0.098、p<0.0001）、HDL−コレステロール（r=-0.073、p<0.0001）、空腹時血糖（r=0.074、p<0.0001）と有意な単相関が認められた。年齢、性、喫煙で補正した多変量解析において、推定24時間尿中食塩排泄量は腹囲（p<0.0001）、収縮期血圧（p<0.0001）と独立して相関していた。【結論】推定24時間尿中食塩排泄量の増加はMetSおよびその各構成因子と密接に関連しており、食塩摂取とMetS発症との関連も示唆された。さらに、食塩感受性の高いMetS患者において食塩摂取量が多いことは心血管病予防の観点から重要な問題であり、今後の対策が必要であると考えられる。

## P10-057 喫煙、飲酒と高血圧の関連について

石坂 信和[1]、石坂 裕子[2]、山門 実[2]、永井 良三[1]

[1]東京大学医学部附属病院 循環器内科、[2]三井記念病院 総合検診センター

【目的】飲酒量の多い群で血圧が上昇しやすいことはよく知られている。一方、飲酒者において、喫煙者の割合が多い。今回の検討では、飲酒状況、喫煙状況と、高血圧の関連について検討した。
【方法】検診受診者のうち、飲酒量、喫煙量についてのアンケートについて、十分な回答が得られた15183例の男性を対象として検討した。飲酒量は、日本酒換算で回答していただいた。高血圧は、血圧140/90 mmHg以上、または降圧剤内服とした。
【成績】1日の飲酒量に応じて、対象症例の収縮期血圧が高くなっており、高血圧は非喫煙者では、26%、3合以上の飲酒者では、33%であった。非飲酒者、非飲酒者と比較して、高血圧に対する年齢補正オッズ比(95% CI)を1日飲酒量、1日喫煙量別にロジスティック回帰分析により計算した結果は以下のとおり。

| | |
|---|---|
| 日本酒1/2合以下 | 0.97 (0.83-1.12) |
| 日本酒1/2合-2合 | 1.25 (1.09-1.43) |
| 日本酒2合-3合 | 1.77 (1.54-2.03) |
| 日本酒3合以上 | 1.92 (1.64-2.24) |
| 喫煙9本以下 | 0.77 (0.67-0.89) |
| 喫煙10-19本 | 0.85 (0.78-0.94) |
| 喫煙20本-39本 | 0.88 (0.80-0.97) |
| 喫煙40本以上 | 1.13 (0.96-1.34) |

【結論】飲酒は用量依存性に高血圧の頻度を増加していた。一方、喫煙は、高血圧の頻度を減少していた。しかし、1日2箱以上の喫煙者においては、非喫煙者との間に高血圧の頻度に有意な差を認めなかった。

## P10-058 メタボリックシンドロームの診断基準による肥満を伴わない高リスク者の頻度の検討

石井 敦子[1]、有田 幹雄[1]、伊藤 克之[1]、内川 友紀子[1]、森岡 郁晴[1]、田中 章慈[2]、菊岡 弘芳[2]

[1]和歌山県立医科大学 保健看護学部、[2]和歌山市医師会

【目的】メタボリックシンドローム（以下、「メタボ」と略す）には肥満が生じない場合も存在するが、診断基準では内臓肥満を中心として、他に高血圧、高血糖、脂質異常のいずれか2つをもつ場合メタボと診断される。一方、高血圧、高血糖、脂質異常のメタボ因子のうち2つ以上ある男性は、肥満の有無にかかわらず心血管病発症リスクは同等で、メタボ要因のない場合の約2倍であるとの報告もある。この診断基準では、肥満でない高リスク者を見落とす危険が考えられる。そこで、本研究では、基本健康診査受診者を対象として腹囲とBMIより肥満者を規定し、各年齢層でのメタボと各要因の該当率と高リスク者の頻度を検討した。【方法】平成18年4月より11月までのW市の40歳以上の基本健康診査受診者17424人のうち、腹囲測定ができた男性4347人（平均年齢66.6歳）女性8313人（平均年齢63.5歳）の計12660人を対象とした。まず、現在の診断基準でメタボの出現率を検討し、次にBMI25前後で肥満と非肥満に分類して検討した。次に、この対象者を腹囲とBMIから次の4群に分け、各構成因子の頻度を男女別、年齢別（5歳毎）に検討した。I群：男性腹囲85cm、女性90cm以上かつBMI25以上、II群：男性腹囲85cm女性90cm以上かつBMI25未満、III群:男性腹囲85cm、女性90cm未満かつBMI25以上、IV群：男性腹囲85cm、女性90cm未満かつBMI25未満と分類した。【成績】現在の診断基準によると、メタボの頻度は男性で8.1%、女性で2.1%と従来の報告より低頻度であったが、年齢別でみると男性は55 ～ 59歳が12.1%、女性は70 ～ 74歳以上が3.5%と最も多くメタボがみられた。BMIを肥満の基準とした場合、メタボ出現率は男性5.2%、女性2.7%であり、腹囲と比べ男性では減少し、女性では軽度増加した。腹囲、BMIがともに肥満の基準を満たす場合、メタボの出現率は男性4.5%、女性1.7%であった。II群では男性3.6%、女性0.4%、III群では男性0.3%、女性1.2%とともにわずかにメタボが見られた。一方、IV群の腹囲およびBMIともに肥満の見られない群ではメタボの出現は男性193例（4.4%）、女性273例（3.3%）と多く見られた。特に高血圧と高血糖を示す例は男性120例(2.8%)、女性179例(2.2%)に見られた。年齢別では、男性50 ～ 55歳で5.7%、女性65 ～ 69歳で3.9%と最も多かった。【結論】現在の診断基準によるとメタボの出現率は男性で8.1%、女性で2.1%と従来の報告より低頻度であった。腹囲もBMIもともに肥満の見られない群でもメタボの頻度は男性4.4%、女性3.3%と多く見られた。特に高血圧と高血糖を示す例は男性120例、女性179例であり、これらは現基準ではメタボから除外され管理されていないが、内臓肥満がなくても、高血圧、高血糖、脂質異常を同時にもつ場合は高リスクであることから、メタボとして管理する必要があると考えられる。

臨床 高血圧・合併症の診断 脈波1

## P11-059 橈骨動脈第2収縮期血圧(SBP2)が中心大動脈収縮期血圧を反映する理由

宮下 洋[1]、勝田 新一郎[2]、島田 和幸[1]

[1]自治医科大学 医学部 循環器内科学、[2]福島県立医科大学 医学部 細胞統合生理学

【背景・目的】ASCOT-CAFE studyの結果発表以来、末梢脈波解析から推定した中心大動脈血圧（収縮期圧cSBPおよび脈圧cPP）が降圧治療の新たなターゲットとして注目されている。橈骨動脈圧脈波解析から得られる第2収縮期血圧SBP2は経験的にcSBPと一致あるいは良く相関することが知られ、既にHEM-9000AI (Omron Healthcare)では、cSBPの推定に利用されている。しかし、SBP2がcSBPを反映する機序に関する理論的説明あるいは実証的根拠は十分とはいえない。そこで本研究では、simulationによりSBP2とcSBPの物理的な関係を検証した。【方法】人体条件での数値simulationにより、動脈系（非対称T-tubeモデル）と左室収縮（時変エラスタンスモデル）の相互作用を再現した。動脈系パラメータの条件により、大動脈圧のaugmentationの程度を3段階に変え、type A, B, C (Murgo et al, 1980)相当の各条件について大動脈圧・血流波形を得た。ここから駆出圧波Pfと反射圧波Pbの各成分圧波を分離し、既に中心血圧推定に利用されている平均的な上肢動脈の脈波伝播特性（一般化圧伝達関数GTF）により、これら成分圧波の末梢における波形を計算した。これらの変化を比較することにより、大動脈においてaugmentationピークを形成するPb成分が撓骨動脈圧波形の形成にどう関与するかを調べた。【成績】大動脈では圧のaugmentationピークとPbのピークが近い時相にあるが、Pf・Pb各成分波のピークは、いずれも末梢への伝播により増幅されるとともに時相が早まり、中心大動脈における各ピークの時相は保存されないことが示された。ここで末梢での反射ピークとされるSBP2の時相は、PbではなくPfの第2ピークにより決定されることが示唆された。これは末梢Pfのピーク時相から約230 ～ 260ms遅れた時相に形成され、GTFのpeak gain周波数に相当する4Hz前後の成分の1周期長に近い。この時相は大動脈でのPbのピークと近いばかりか、その時相における各成分波の振幅はほとんど変化せず、大動脈におけるそれとほぼ同等であった。そのため、これら成分振幅の和は大動脈におけるピークの振幅に近いものとなる。また、その誤差の程度や第2ピークの時間遅れはaugmentationの大きさに依存する傾向がみられた。【結論】撓骨動脈圧波形における反射ピークとされているSBP2は、大動脈でのaugmentationがそのまま伝播した結果ではなく、(1)撓骨動脈までの脈波伝播特性によって生ずる駆出波成分の振動の第2ピークに関連し、時相が大動脈圧ピークに近い、(2)その時相において脈波伝播による成分圧波振幅の変化が小さく、大動脈における圧脈波の振幅が保存される、という2つの条件が撓骨動脈において成り立っていることによりcSBPに近い値をとることが示唆された。

## P11-060 Generalized Transfer Function(GTF)を用いた末梢収縮後期血圧と中心血圧の関係

喜納 峰子[1]、小林 裕[1]、会沢 彰[1]、山科 章[2]、高沢 謙二[1]

[1]東京医科大学八王子医療センター 循環器内科、[2]東京医科大学病院 第二内科

【目的】中心血圧は心血管イベントの強い予測因子であることが報告されている。ほとんどの研究でGTFに基づいた中心血圧が用いられている。最近末梢収縮後期血圧(SBP2)が中心血圧とよい相関があることを示した報告が散見される。今回の研究ではGTFに基づいた中心血圧と比較することによりSBP2の確実性(有効性)を観察した。【方法】今回の研究には45人を登録し、applanation tonometry techniqueを有する二つの装置を使用した。ひとつはSBP2を測定するHEM-9000AI(OMRON HEALTHCARE, Co., Ltd)、もうひとつはGTF アルゴリズムを有するSphygmoCor(AtCor Medical,Pty.,Ltd)であり、測定は坐位にて左橈骨動脈圧波形と左上腕動脈血圧を測定した。HEM-9000AIによって測定した末梢SBP2とSphygmoCorにより測定した収縮期中心血圧(cSBP)との相関を調べた。また、HEM-9000AIで測定した収縮後期での脈圧(PP2)とSphygmoCorにより計測した中心動脈脈圧(cPP)とを比較検討した。【結果】上腕動脈における平均の収縮期血圧・拡張期血圧は133±19mmHg、66±12mmHgであった。SBP2とcSBP、PP2とcPPの相関係数は各々0.98、0.96であった。SBP2とcSBPとの差は平均−1.7±4.2mmHgであり、一方PP2とcPPとの差は平均−1.0±4.3mmHgであった。また、これらの差は橈骨動脈AIと相関を認めた(R=0.73)。【結語】末梢動脈SBP2は中心動脈収縮期血圧に代用することができ、末梢PP2もまた中心動脈脈圧として使用することが可能であると考えられた。

## P11-061 非侵襲的に評価した中心動脈脈圧の有用性の検討

小林　裕[1]、会沢　彰[1]、喜納　峰子[1]、山科　章[2]、
高沢　謙二[1]

[1] 東京医科大学八王子医療センター 循環器内科、[2] 東京医科大学病院 第二内科

【目的】橈骨動脈でのapplanation tonometerを含むnew deviceは中心動脈圧測定のために開発された。これらの機器は非侵襲的に中心動脈収縮期血圧を計測することが可能である。一方中心動脈脈圧は中心動脈収縮期血圧よりも心血管イベントのより有効な予測因子であることが報告されている。今回の研究ではこれらの機器を用いて計測した中心動脈脈圧の正確性を評価した。【方法】心臓カテーテル検査を施行した66例を対象とした。上行大動脈圧をプレッシャーワイヤー (RADI Medical Systems)を用いて測定し、SEIREG ポリグラフ(Simens)を通したデータをコンピューターに記録した。同時に橈骨動脈脈波を非侵襲的にHEM-9000AI (Omron Healthcare Co.,Ltd.) applanation tonometer techniqueにより測定した。測定はニコランジルや硝酸薬、ニカルジピン(CCB)等の血管拡張薬投与前後で行った。【結果】薬剤投与前のプレッシャーワイヤーにより計測した中心動脈脈圧(aPP)とHEM-9000AIを用いて計測した中心動脈脈圧(cPP)の相関は0.90であったが、aPPと上腕動脈脈圧(bPP)との相関は0.74であった。薬剤投与後aPPとcPPの相関は0.85、aPPとbPPの相関は0.69であった。薬剤の投与前、投与後ともにaPPとcPPの相関係数はaPPとbPPより高い値を示した。【結語】HEM-9000AIを用いて非侵襲的に計測した中心動脈脈圧は侵襲的に測定した中心動脈脈圧と強い相関を示した。更にこの相関は血管拡張剤投与下においても持続した。

## P11-062 レニンアンジオテンシン系抑制薬による脈波伝播速度の長期改善効果（第2報）

冨永　光裕、大森　将、鍵山　俊太郎、河野　修

公立学校共済組合 九州中央病院 内科

【目的】高血圧症患者の降圧治療による脈波伝播速度（PWV）の低下には、降圧度や降圧薬の種類が影響すると報告されている。昨年の当学会にて、降圧薬治療中の高血圧症患者では観察期間が長期に及ぶとPWVの増加する者が増えたが、レニンアンジオテンシン系抑制薬（RASB）内服群ではPWVの増加が抑制されることを報告した。今回さらに治療期間を平均2.2年延長してRASBの効果を検討した。【方法】対象は当科外来にて継続して薬物治療中の高血圧症患者で、PWVを約3 ～ 6年の治療観察期間中3回測定し得た107名（男性50名、女性57名、平均年齢63±11歳）である。観察期間は平均1484±241日（1029日～ 2434日）であった。PWVはすべてコーリン社製Form PWV/ABIにより上腕−足首間で測定し、左右の平均値を使用した。RASB（ACE阻害薬またはアンジオテンシンII受容体拮抗薬）内服の有無で2群（RASB(+)群、RASB(−)群）に分けた。PWV検査1回目と2回目間PWVの変化をΔPWV1、1回目と3回目間PWVの変化をΔPWV2とした。RASB内服とPWVの変化の関連を回帰分析と線型混合モデルにより検討した。【成績】1. RASB(+)群（n=34）とRASB(−)群（n=73）で、男女比、初回検査時の年齢、BMI、血圧、脂質異常症・糖尿病有病率および観察期間に有意差はなかった。2. 観察中RASB(−)群の7名にRASBが追加された。またRASB(+)群は脂質異常症で4名、RASB(−)群は糖尿病で2名、脂質異常症で7名が薬物治療を開始された。観察中の外来血圧、脂質、空腹時血糖のレベルは2群間で有意差はなかった。3. RASB(−)群に比較し、RASB(+)群はΔPWV1、ΔPWV2とも有意に低値であった（ΔPWV1：−97±226 cm/sec vs. 27±201 cm/sec、p<0.01、ΔPWV2：−82±214 cm/sec vs. 56±268 cm/sec、p<0.01）。1回目と2回目間、1回目と3回目間の血圧値の変化はRASB(+)群とRASB(−)群で有意差はなかった。4. ΔPWV1およびΔPWV2を目的変数とする重回帰分析では、年齢、性別、BMI、1回目収縮期血圧、血圧変化、観察期間で調整してもRASBの有無が有意な説明変数となった。5. PWVの経時変化について、対象者を変量効果とする線型混合モデルで解析してもRASBの有無が有意な変数となり、RASB(+)群は(−)群よりPWVが有意に低下した。【結論】降圧薬治療中の高血圧症患者において、RAS抑制薬内服群では長期に亘りPWVの増加が抑制された。

## P11-063 高血圧患者における左室機能と脈波伝播速度、Augmentation indexの関連

松本　鉄也、中江　一郎、高島　弘行、山根　哲信、堀江　稔

滋賀医科大学 呼吸循環器内科

【目的】Augmentation index (AI)や脈波伝播速度Pulse wave velocity (PWV) の何れが左室機能とより関連するかについては明らかではない。そこで心エコーと定量的心拍同期心筋SPECTを用いて左室機能を評価し、AI、PWVとの関連について検討した。【方法】外来高血圧患者56名（男性36名、女性20名）を対象とした。AIの測定は、オムロン社脈波血圧計(HEM-9000AI)を用い、5分の安静の後、左右何れかの橈骨動脈で座位にて測定した。PWVの測定は、オムロン社form PWV/ABIを用い、臥位にて上腕—足首間(baPWV)で行った。心エコーを用いて、左室収縮能指標として駆出率(LVEF)と、拡張能指標として左室流入血流速波形Doppler E/A ratioと肺静脈血流速波形Doppler S/D ratioを評価した。また左室機能については、定量的心拍同期心筋SPECT検査においても評価した。左室容積曲線微分解析にはFUJI FILM社VCDiffソフトウエアを用いた。【結果】対象患者の平均年齢は男64±10歳、女64±13歳、平均身長は男165±7cm、女153±6 cm、平均Body Mass Indexは男25±3 kg/m2、女25±4 kg/m2、平均baPWVは男1647±337 cm/sec、女1541±356 cm/sec、平均AIP 75は男77±12%、女86±10%であった。AIには心拍数依存性があるため、脈拍75で補正した。[AIP75 = AI + 0.43 × (75-脈拍)]。 baPWVは、拡張能指標E/A ratioと有意な負相関(r= -0.35, p<0.01)を認め、S/D ratioと有意な正相関(r= 0.41, p<0.01)を認めた。しかし、AIP75はE/A ratio、S/D ratioのいずれとも有意な相関は認めなかった。またbaPWV、AIP75のいずれともLVEFとは有意な相関を認めなかった。容積曲線微分解析にて収縮能指標としてLVEFとTPE (time to peak ejection、最大駆出期までの時間)、拡張能指標として1/3FF (first third filling fraction、拡張早期1/3での充満率)とTPF (time to peak filling、最大充満期までの時間)を測定した。結果、baPWVは、収縮能指標LVEF、TPEのいずれとも有意な相関は認めなかったが、拡張能指標1/3FFと有意な負相関(r= -0.59, p<0.001, n=51)、TPFと有意な正相関(r= 0.45, p< 0.001, n=51)を認めた。他方、AIP75はLVEF、TPE、1/3FF、TPFのいずれとも有意な相関は認めなかった。【結論】PWVはAIに較べて左室拡張機能、左室壁スティフネスと密接な関連を認めた。

## P11-064 降圧治療後のaugumentation index低下度に影響を与える因子の検討

三好　賢一、倉田　美恵、大蔵　隆文、入田　純、長尾　知明、
城徳　昌典、榎本　大次郎、檜垣　實男

愛媛大学大学院 病態情報内科学

【目的】　動脈硬化は炎症を基本病態としており、その進展には炎症性サイトカインの1つであるオステオポンチン (OPN) が関与している。OPN は細胞増殖や線維化などの構造的変化にくわえ、細胞外マトリックスとして血管の弾性（機能的変化）に関与している可能性がある。動脈の弾性の指標であるaugumentation index (AI) は左室肥大や心血管イベントと関連があり、降圧治療によりAIを低下させることができる。しかしいかなる因子がAIの低下に関与しているかは不明である。本研究では本態性高血圧患者を対象として降圧治療前後のAIの変化に影響を与える因子を明らかにする。 【方法】　対象は30歳から85歳までの本態性高血圧患者43人、腎不全、二次性高血圧、悪性腫瘍合併例を除外した。登録時と降圧薬の内服開始後1年においてAIを測定し、1年後の値から登録時の値を引いた値をAI変化度とした。AIはオムロンコーリン社HEM9000を用い、左橈骨動脈において測定した。登録時に一般血液検査、ELISAキットによるOPN測定、頸動脈エコーを行った。頸動脈エコーでは総頚動脈平均血管壁厚、最大血管壁厚、血管径の測定とプラークスコアの計測を行った。投薬の選択は主治医の判断で行い、JSH2004に基づき加療した。 【結果】　登録時平均年齢は59.1±14.5歳、男性26人。平均追跡期間は396±183日。使用降圧薬はアンジオテンシン受容体阻害薬26人、カルシウム拮抗薬10人、その他7人だった。基本患者背景に薬剤間で有意な差はなかった。登録時AIは男性が女性より有意に低く、血清LDL値、収縮期血圧と正の相関を、脈拍数と負の相関を認めた。1年後のAI変化度は -6.5 (-45 ～ 25) %で、35人（83%）が登録時よりも低下した。単相関分析でAI変化度は登録時のOPN濃度と正の、総頚動脈血管径と負の相関を認めた。Stepwise回帰分析で年齢・性別（男性1）・LDL値・HbA1c・血管径・登録時AI・降圧度を説明変数としてAI変化度を規定する因子を評価したところ、OPN濃度と血管径が有意な規定因子として残った（それぞれ$\beta$=0.376, p=0.007, $\beta$=-0.322, p=0.019）。降圧薬の種類によってAIの変化度に差はなかった。 【結論】　AIの低下度は治療前の血漿OPN濃度が高いほど、また、血管径が細いほど小さかった。OPN濃度が血管の弾性に影響を与える可能性があり、OPNを低下させる治療が望まれる。

## P12-065　シスタチンCにて評価される軽症腎機能障害の脈波速度および圧波反射に及ぼす影響の検討

小平　真理、冨山　博史、松本　知沙、山田　治広、吉田　雅伸、椎名　一紀、山科　章

東京医科大学 第二内科

【目的】慢性腎臓病（CKD）は推測糸球体濾過量（eGFR）にて簡便に評価され心血管疾患発症の危険因子であることが示されている。一方、軽症腎機能障害の評価にはeGFRでは十分でなくシスタチンCが有用とされ、シスタチンCにて評価される軽症腎機能障害も心血管疾患発症のリスクであることが示されている。脈波速度（PWV）や圧脈波解析にて評価される血管機能障害は独立した心血管疾患発症・増悪のリスクであり、CKDでは両指標の異常は予後が不良である。PWVは主に大血管の機能異常を反映する指標であり、一方、圧脈反射の異常は大血管および微小血管機能異常が影響する。最近の研究でCKD非合併例にてシスタチンCの上昇とともにPWVが亢進することが報告されているが、この軽症腎機能障害で圧脈反射異常が生じているかは明確でない。本断面研究はCKDを有しない症例にてシスタチンC上昇が動脈の硬さ亢進だけでなく、圧波反射異常とも関連するかを検討した。
【方法】心血管危険因子の評価と、上腕－足首間脈波速度(baPWV)、radial augmentation index (rAI)の測定および血液検査（LDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、クレアチニン、空腹時血糖、CRP、シスタチンC）を実施した職域集団3096例（45±9 歳, 男性2614例 ; 女性 482例）を対象とした。
【成績】3096例のうち、298例がCKDに分類され、CKD非合併例を血清シスタチンC値により三分位に分けた。baPWV、rAIのcrude valueは非CKD群よりもCKD群において有意に高値を示した。動脈硬化危険因子での補正後、baPWVは非CKD群よりCKD群で高値であったが、rAIでは有意差は認めなかった。非CKD群(2798例)の検討では、baPWVは、シスタチンCの第3分位(13.5±2.2 m/sec)では第1分位(12.2±1.7 m/sec)よりも、補正後も有意に高値であった。しかし、rAIは非CKD例シスタチンC三分位群で有意な差を認めなかった。多変量線形回帰分析では、シスタチンCはCRPを含む動脈硬化危険因子と独立してbaPWVと有意な関係を認めた(beta = 0.04, t-value = 2.42, p<0.01)。
【結論】CKD非合併中年日本人においてシスタチンC高値症例ではPWVの上昇は有意であったが、AIの異常は確認できなかった。このようにシスタチンCで評価される軽症腎機能障害では大血管機能障害は有意であるが圧脈反射異常および関連する中心血圧の有意な上昇は認めなかった。シスタチンC上昇とPWV亢進の関連は動脈硬化危険因子や炎症指標とは独立しており、大血管障害が軽症腎機能障害自体の病態増悪および心血管疾患発症に密接に関連することが示唆された。

## P12-066　ARBとCCB併用療法を用いた中心動脈血圧の検討

会沢　彰[1]、小林　裕[1]、喜納　峰子[1]、山科　章[2]、高沢　謙二[1]

[1] 東京医科大学八王子医療センター 循環器内科、[2] 東京医科大学病院 第二内科

【目的】中心血圧は従来の上腕血圧より心血管イベントの強い予測因子であると報告されている。今回の研究では中心血圧に対するARBとCCB併用療法の効果を観察した。【方法】ARBとCCB併用療法下の症例121例を対象とした。平均年齢は68±10歳、平均収縮期血圧は151±19mmHgであった。対象患者を2群に分けA群はCCBのみの治療、B群はCCBとARBの併用療法を行った。中心血圧はHEM-9000AI(OMRON HEALTHCARE, Co., Ltd)を用いて非侵襲的に計測した。【結果】中心動脈収縮期血圧(cSBP)の平均変化値はA群−8±15mmHg,B群−21±21mmHgであった(p<0.05)。 同様の変化は中心動脈脈圧(cPP)でも認められたが(−3±11mmHg,−11±15mmHg、p<0.05)、上腕動脈脈圧(PP)では両群間に有意差は認められなかった。治療期間とcSBP、cPPの変化には有意な相関は認められなかった。これらの結果からCCBとARB併用療法は一剤の治療に比較し中心血圧をより強力に低下させることが示された。【結語】ARBとCCBの併用療法は中心血圧を改善する強力な治療法の可能性が示唆された。一剤のみの治療では中心血圧の改善には効果が不十分である可能性があり、他にもう一剤血管拡張薬を追加投与することが推奨される可能性がある。

## P12-067　保存期慢性腎臓病(CKD)患者における Augmentation Index(AI)および中心血圧の検討

下村　明弘、勝二　達也、椿原　美治

大阪府立急性期・総合医療センター 腎臓・高血圧内科

【目的】CKDは心血管イベントの独立した危険因子である。またASCOT-CAFE studyでは中心血圧が心血管イベントの予後予測に重要である事が指摘されており、Londonらは血液透析患者においてAugmentation Index(AI)が高値の群では心血管病の発症が多い事を報告した。しかしCKD患者における中心血圧・AIに関する検討が少なく、CKD患者において中心血圧・AIと関連のある因子について横断的検討を行った。
【方法】保存期慢性腎臓病（CKD stage2～5）にて当科外来に通院中の患者181名（CKD stage2 : 30名, stage3 : 89名, stage4 : 41名, stage5 : 21名）を対象に患者の同意の下、HEM-9000AI (OMRON社)にて午前中に中心血圧・AIを測定した。また血液検査・尿検査・baPWV・ABIも測定し、これらの因子との相関を検討した。
【成績】中心血圧・AIはそれぞれCKD stage2 : 139.6±19.5mmHg8（mean±SD）・83.2±12.2, CKD stage3 : 139.7±22.3mmHg・88.1±11.5, CKD stage4 : 137.9±20.5mmHg・80.3±13.8, CKD stage5 : 151.0±16.3mmHg・84.2±9.2であり、中心血圧やAIとCKD stageとの間に相関は見られなかった。またAIと他の因子との相関については単変量解析では収縮期血圧、Ca・リン積と相関を認めるものの(P<0.05)、多変量解析では相関が得られなかった。
【結論】今回の横断での検討では腎機能と中心血圧やAIとの関連を認めなかった。降圧薬・心機能などの要因の関与が推測され、今後縦断的あるいは介入研究が必要である。

## P12-068　Cardio-ankle vascular index (CAVI)と心エコーの左室拡張機能の関連性からみたCAVIの有用性に関する検討

舛形　尚[1]、千田　彰一[1]、奥山　浩之[1]、犬飼　道雄[1]、樋本　尚志[1]、合田　文則[1]、河野　雅和[2]

[1] 香川大学医学部附属病院 総合診療部、
[2] 香川大学 医学部 循環器・腎臓・脳卒中内科

【目的】左室拡張能がcardio-ankle vascular index (CAVI)による動脈硬度と関連することが報告されている。本研究では心エコーの左室流入血流と僧帽弁輪部速度による左室拡張能のいずれがCAVIと良く相関するか、CAVI異常値を良く予測できるかについて検討した。【方法】対象は明らかな心疾患をもたず、高血圧・糖尿病・脂質異常症のいずれかの心血管危険因子をもつ患者70 例（平均年齢69±8歳）で、心エコー検査のあと続けて血圧脈波検査装置VaSera（フクダ電子社製）を用いてCAVIを計測した。心エコー検査ではVIVID 7を用いて、通常のドプラ法により左室流入血流速度波形（E/A）と組織ドプラ法による心室中隔側拡張早期僧帽弁輪部移動速度（E'）を計測して左室拡張能の指標とし、CAVIとの相関を比較した。また本研究では、CAVI ≧ 8.81にて冠動脈狭窄存在を感度82%、特異度76%で診断できた報告（Nakamura K. et al. Circ J 72: 598-604, 2008）に基づき、CAVI ≧ 8.81をCAVI異常値と仮定してCAVI異常値診断能を、E/AとE'についてROC曲線を作成比較して行った。【成績】単回帰分析では、E'は(r = -0.518, p<0.001) はE/A (r = -0.257, p = 0.032)よりもCAVIとの相関が良好であった。多変量解析では、E' ($\beta$ coefficient = -0.371, p = 0.001) と年齢 ($\beta$ coefficient = 0.365, p = 0.001) がCAVIの独立規定因子として選ばれた。CAVI ≧ 8.81をCAVIの異常値と仮定した場合、E'は5.6 cm/sをカットオフ値として感度71 %, 特異度71 %（area under the curve=0.721）でCAVI ≧ 8.81を診断でき、E/Aは0.66 をカットオフ値として感度86 %、特異度43 %（area under the curve=0.614）でCAVI ≧ 8.81を診断できた。【考察】健常日本人のE'は60歳代（男性 : 7.3±1.8 cm/s、女性 : 6.8±2.2 cm/s）、70歳代（男性 : 6.7±2.1 cm/s、女性 : 7.6±1.7 cm/s）である（Daimon M. et al. Circ J 72: 1859-1866, 2008）ことから本研究から得られた左室拡張能のカットオフ値E'≦5.6 cm/sは妥当な数値と思われ、左室拡張能障害は動脈硬度増大と密接に相関すると考えられた。【結論】心エコーの拡張能指標E'はE/AよりもCAVIとの相関が良好であり、CAVI異常値の予測にも有用とであった。したがってCAVIによる動脈硬度予測には心エコーの左室拡張能指標（E'）が最も有用であり、E'≦5.6 cm/sを示す左室拡張能障害を示す患者では動脈硬化評価をCAVIで行う必要があると思われた。

## P12-069 CAVIは早朝に増加する

高橋　真生[1]、櫃本　孝志[2]、柴　友明[3]、白井　厚治[2]

[1]東邦大学 医療センター 佐倉病院 循環器センター、
[2]東邦大学 医療センター 佐倉病院 内科、[3]東邦大学 医療センター 佐倉病院 眼科

背景―近年、早朝から起きて間もない午前中に急性心筋梗塞や突然死の頻度が高い事が報告されている。その原因の一つとしてarterial stiffnessの日内変動が何らかの影響を及ぼしている可能性がある。そこで、今回我々は、動脈硬化の危険因子を持つ患者についてCAVIをarterial stiffnessの指標として用いて時間変動を調査した。また、CAVIと頸動脈超音波所見との関連についても同時に検討した。
方法と結果―対象は、54人の患者で（男/女：36/18　年齢　54.4±11.2 years)検討しCAVIは異なる2つの時間帯に測定した.測定した時間帯は、午前10 ～ 12時、または、午後0 ～ 2時または午後2 ～ 4時で、早朝7:30 ～ 8:30との比較を行ったが、早朝のCAVI値はすべての時間帯に比し高値を示した。 (8.7 vs 8.1 p<0.05, 8.6 vs 8.0 p<0.05, 8.7 vs 8.2 p<0.05). また、全ての時間帯のCAVI値は頸動脈の内中膜複合体厚と正の相関を認めた。
結論―CAVIの早朝増強は早朝における心血管系イベント発症に関与する一部の危険因子の増加に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

## P12-070 脈波伝播速度法を応用した持続収縮期血圧モニタリング法の開発

今井　靖[1]、柳元　伸太郎[2]、酒造　正樹[3]、ロペズ　ギローム[3]、
ドロネー　ジャンジャック[3]、山田　一郎[3]、矢作　直樹[4]

[1]東京大学大学院医学系研究科トランスレーショナルリサーチセンター、
[2]東京大学保健センター、[3]東京大学大学院工学系研究科産業機械工学専攻、
[4]東京大学大学院医学系研究科救急部・集中治療部

【目的】心臓・脳血管疾患の発症基盤としての高血圧症やメタボリック症候群に対する予防・早期発見と個々の患者に合せた個別化医療の提供のためにも日常生活における生体・環境情報を低・非侵襲的に持続モニタリングしその蓄積データを個人・医療提供者に還元することの意義は極めて大きい。我々はCREST研究「生体・環境情報処理基盤の開発とメタボリック症候群対策への応用」の一検討課題として非侵襲的持続血圧モニタリングシステムの構築を試みた。【方法】従来の脈波伝播速度法を用いて心電図のQRS成分と体動による変化が相対的に少ない耳朶部で得られる脈波から、日常行動下における一心拍毎の収縮期血圧を推計しうるか否かを既存の血圧推定算出式(Moens-Korteweg の式)を独自に改変し検証を行うこととした。我々は健常ボランティアに本持続的脈波計測センサ・心電図を装着し連続的にデータ収集を行うと共に、並行して従来のカフを用いた用手的血圧測定または24時間血圧計による自動血圧測定を実施し、それらの相関性について検証した。【成績】被験者に循環器医師監督下にトレッドミル検査およびエルゴメーター検査を実施、カフ式血圧測定で得られた複数の計測値を推定式に代入し連続的脈波伝播速度計測値から血圧を算出したところ収縮期血圧の推計が可能であり、かつ労作による血圧変化の動態を正確に反映することが示された。従来のカフを用いた間歇的血圧測定によって得られる複数の測定値を更正値として利用する制約があるものの本法による収縮期血圧の推計が可能であることが示された。【結論】今後より幅広い集団におけるデータ収集と本法の妥当性を評価する必要性があるが、本システムを改良・小型化することにより従来の血圧評価法では得られなかった日常生活下における持続的血圧評価が可能となるため、従来の血圧測定法と併用することで高血圧の早期診断、日内変動・ストレスなどを考慮した降圧治療の個別化医療の実践、救急医療における簡易な持続モニタリング法などへの応用が可能と考えられる。



## P13-071 無症候性脳梗塞は２型糖尿病患者の腎予後不良因子である

宇津　貴[1]、山内　淳[2]、野村　誠[2]、紀田　康雄[3]、柏木　厚展[1]、
吉川　隆一[1]

[1]滋賀医科大学 内分泌代謝・腎臓・神経内科、[2]大阪労災病院 内科、[3]第2岡本病院

【目的】2型糖尿病患者において、蛋白尿を呈さずに末期腎不全に至る症例が少なからず存在する。腎機能低下と腎内の血管抵抗亢進の関連が報告されていることより、腎内の小血管病変が腎機能低下に寄与していることが強く示唆される。しかし、腎内の小血管病変の評価法は確立していない。また、慢性腎臓病（CKD）が心血管病（CVD）の危険因子であることは明確にされているが、CVDがCKDに及ぼす影響については明らかにされていない。そこで、腎外の小血管病変である無症候性脳梗塞（SCI）の存在と腎機能低下の関連について検討した。【方法】1995年1月から2000年12月までに、血糖コントロールまたは合併症精査の目的にて入院した患者を対象とした。持続性蛋白尿、腎機能低下（血清Cr値：男性＞1.5mg/dl、女性＞1.3mg/dl）心血管合併症の既往を有するものは対象から除外した。入院期間中に頭部MRIにて無症候性脳梗塞の評価を行った後、入院した施設の外来にて治療を行うとともに、死亡または腎死を1次評価項目、血清Crの倍化、推定GFRの変化、腎症ステージの進展を2次評価項目として前向きに追跡調査を行った。採血、尿アルブミン等の検査は、少なくとも6ヶ月毎に施行した。【成績】追跡可能であった608例中、177例(29% )がSCIを有していた。平均7.5年の観察期間中、SCI群の34例および非SCI群の24例が1次エンドポイントに至り、SCIの存在は、年齢、性、BMI、収縮期および拡張期血圧、HbA1c、脂質代謝、アルブミン尿、推定GFRとは独立した死亡・腎死の危険因子として同定された (HR, 2.44; 95% CI, 1.36-4.38)。さらに、SCIの存在は、血清Crの倍化についても独立した危険因子として同定され(HR, 4.79; 95% CI, 2.72-8.46)、SCI群における推定GFRの低下速度は非SCI群に比し亢進していた。観察期間中にSCI群70 例、非SCI群117 が腎症のステージ進展（1期から2期または2期から3期）を認めた。しかし、SCIの存在は腎症ステージの進展に関する独立因子として同定されなかった。【結論】2型糖尿病患者においてSCIが腎機能低下の危険因子であることが明らかとなった。CKDがCVDの危険因子であるのみではなく、CVDがCKDの危険因子となることが示唆された。

## P13-072 CKDにおける尿蛋白量レベルはコントロール不良高血圧の指標である

安田　隆、嶋崎　美奈子、永田　晃平、宮本　雅仁、櫻田　勉、
今野　雄介、柴垣　有吾、木村　健二郎

聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科

【目的】3種類以上の降圧薬を継続投与しても目標血圧に到達しない場合はコントロール不良高血圧と呼ばれる。CKDではこの頻度の多いことが知られている。24時間自由行動下血圧測定（ABPM）による血圧値は診察室血圧値よりも高血圧性臓器障害の程度とより密接に関連していることが示されており、JSH2009では24時間ABPM平均値で130/80以上の場合を高血圧と定義している。そこで、CKDにおける血圧コントロール不良の特徴を明らかにする目的で、より厳密な24時間ABPM平均値130/80を基準として、種々な要因についてコントロール不良例と良好例とを比較検討した。【方法】当科外来に高血圧もしくはCKDのため通院し、一定治療を半年以上継続したのちにABPMを施行した303例を対象とした。要因として性別、年齢（65歳未満、65歳以上）、喫煙、アルコール中等量以上の摂取、糖尿病、顕性糖尿病性腎症、高脂血症、末梢動脈疾患の有無、脳血管障害、虚血性心臓病の既往の有無、CAVI値（性別年齢平均+2SD未満と以上）、eGFRステージ（60以上、60 ～ 30、30 ～ 15、15未満；ml/min/1.73m2)、尿蛋白レベル（0.2未満、0.2 ～ 1.0、1.0 ～ 2.0、2.0以上；g/gCr)、およびパルスオキシメーターを用いた睡眠中間欠的低酸素血症ODI3の頻度レベル（5未満、5 ～ 15、15以上；回/時間）を解析した。【成績】303症例中、SBP130およびDBP80未満に到達した症例（良好群）は102例（37%）で、3種類以上の降圧薬を継続服用していても未到達の症例（不良群）は60例（19.8%）であった。上記要因の中で、良好群と不良群間でカイ2乗検定で有意な隔たりを示したものは、関連係数の大きい順に、尿蛋白レベル、糖尿病性腎症の有無、eGFRステージ、性別、糖尿病の有無、ODI3レベルであった。糖尿病を除いたこれらの要因について、多重ロジスティック回帰分析で解析したところ、選択された要因は尿蛋白レベル（オッズ比2.56（95% CI 1.79−3.77））とODI3レベル（オッズ比1.66（95% CI 1.02−2.70））のみで、判別的中率は71.5%あった。さらに、eGFR60以上と未満の群を分けて同様の分析を行ったところ、eGFR60以上の群ではODI3レベル（オッズ比2.85（95% CI 1.06−7.65））のみが選択され、60未満の群では尿蛋白レベル（オッズ比3.05（95% CI 1.95−4.75））のみが主たる要因であった。【結論】24時間ABPM平均値に基づいた血圧コントロール不良は尿蛋白量と睡眠中の間欠的低酸素血症の頻度が主たる要因であった。また、eGFR60以上では睡眠中の間欠的低酸素血症の頻度が、そして、eGFR60未満の場合には尿蛋白量がもっとも関連することが示された。eGFR60以上で血圧コントロール不良の場合には従来より報告のあるように睡眠呼吸障害の検索が必要であることが再確認された。また、eGFR60未満の症例において尿蛋白量が多い場合には血圧コントロールの難しいこと、そして十分な降圧にはさらなる工夫が必要であることが示唆された。

## P13-073 特定健康診査における慢性腎臓病

高橋　敦彦[1]、中村　智子[2]、神戸　さおり[2]、原澤　信介[2]、小池　美由紀[2]、大久保　具明[2]、斎藤　文雄[2]、平山　篤志[3]、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、[3]日本大学 医学部 内科学系 循環器内科

【目的】高血圧やメタボリックシンドロームが危険因子である慢性腎臓病（CKD）は末期腎不全の予備群であり、全国で約2000万人を超えると推計され、増加の一途にある。慢性腎臓病の診断には腎機能検査と尿検査が欠かせないが、昨年から導入された特定健康診査の検査項目には血清クレアチニンが含まれていない。特定健康診査による慢性腎臓病の診断能を検証する。【方法】2008年4月～ 2009年3月に特定健康診査の検査項目に加え血清クレアチニン、尿酸、高感度CRPを測定した男性健診受診者5317例（40-74歳）を対象とした。高血圧、糖尿病、脂質異常症を含む治療中疾患を持つ例を除いた3404例を解析対象とした。推算糸球体濾過量(eGFR)は日本腎臓学会の推算式を用い、CKDはeGFR60mL/min/1.73m2未満または尿蛋白(+)とした。特定健康診査により層別化された特定保健指導の対象者におけるCKD診断率、CKDと診断できなかった例の特徴を検討した。【成績】解析対象の収縮期血圧は124±18mmHg、拡張期血圧は77.7±12.7mmHg、eGFRは70.3mL/min/1.73m$^2$であり、CKDのステージは1が202例、2が2583例、3が589例、4が29例、5が1例であった。eGFR60mL/min/1.73m$^2$未満のうち92.2%に蛋白尿はみられなかった。解析対象者の1085例(31.9%)が特定保健指導対象者に層別化され、CKDは729例(21.4%)であった。CKDのうち63.1%は特定保健指導の対象外であった。特定保健指導の対象から外れた例のうち年齢（54.9 vs 51.4歳, P=0.001）、尿酸（6.4 vs 5.9mg/dl, P=0.001）はCKDを有する例が高かった。CKD診断における年齢、尿酸のROC曲線の曲線下面積(AUC)は0.61、0.63であった。収縮期血圧（121.7 vs 119.7mmHg, P=0.2）、拡張期血圧（76.3 vs 74.7mmHg, P=0.09）、脈拍数、BMI、腹囲、LDLコレステロール、HDLコレステロール、トリグリセリド、空腹時血糖、HbA1c、高感度CRPはいずれもCKDの有無により差がみられず、これらの因子によるCKDの弁別は困難であった。【結論】特定保健指導の対象から外れるCKD例が多数存在する。慢性腎臓病を早期に診断するために特定健康診査の検査項目として血清クレアチニン測定を導入すべきであると考えられた。

## P13-074 IgA腎症における腎内レニン・アンジオテンシン系と血圧の食塩感受性との関連：尿中アンジオテンシノーゲン測定よりの検討

小西　啓夫[1]、西山　成[2]、森川　貴[1]、岸田　真嗣[1]、濱田　真宏[1]、奥本　幹子[1]、北林　千津子[1]、斉藤　俊恵[3]、大橋　温[3]、小堀　浩幸[3]、今西　政仁[1]

[1]大阪市立総合医療センター腎臓・高血圧内科、[2]香川大学医学部薬理学、[3]チュレーン大学ヘルスサイエンスセンター生理学高血圧腎臓 COE

【目的】ダール食塩感受性高血圧ラットにおいて、食塩を過剰摂取すると腎内のレニン・アンジオテンシン系(RA)系が腎内のアンジオテンシノーゲン(AGT)発現亢進に伴って活性化されること、またその活性亢進が尿中へのAGT排泄量に反映されることが報告されている。(Hypertension 2003;41;592-597) これに対して我々は、IgA腎症患者において、腎の組織障害進展と共に血圧の食塩感受性が亢進することを示した。(Hypertension 2001;38:81-85) しかし、IgA腎症における腎内RA系の変化、その変化と食塩感受性との関連は明らかになっていない。そこで本研究では、IgA腎症患者において、これらを検討した。【方法】腎生検にてIgA腎症と診断された症例のうち、高血圧や糖尿病など合併症が無く、いかなる薬剤も服用していない11例(Cre0.76±0.22)を対象とした。対照として健常者14例、腎組織正常者4例を検討した。尿中AGTをELISA法で測定し、また組織学的には、凍結切片で尿細管AGTのmRNA発現をreal-time PCRにて、アンジオテンシンII(AII)レベルを免疫染色にて検討した。さらに、IgA腎症41例(Cre0.7±0.2)を対象として、血圧の食塩感受性と尿中AGTについて検討した。食塩15g, 5g/日を摂取する増塩期と減塩期を各1週間設け、各期の尿中AGTを測定した。食塩感受性指数は各期の1日Na排泄量変化あたりの24時間血圧の変化で計算した。【結果】IgA腎症患者において尿中AGTは健常者13.1±6.3$\mu$g/g・Cre (平均±SD；以下単位省略)、腎組織正常群10.1±4.3に比し、39.5±31.3と有意に(P=0.0017, 0.0023)高かった。また尿細管領域のAGT mRNA発現やAIIの活性も患者において有意に上昇していた。41例の検討では、尿中AGTは増塩期34.1±53.5で、減塩期12.5±19.7に比し有意に (P<0.001) 高値を示した。食塩感受性指数は糸球体硬化スコア(r=0.43,P=0.0082)、尿中AGTの変化（r=0.36,P=0.017）と有意な相関を示した。【結論】IgA腎症においては健常者や腎組織正常群に比して、高血圧になる前から、腎内RA系活性は亢進しており、尿中AGTがその指標となることが示唆された。また、増塩に伴う尿中AGT排泄量増加に反映される腎内RA系亢進が、血圧の食塩感受性亢進と関連していることが示された。

## P13-075 慢性腎臓病（CKD）における血管内皮機能障害

森本　聡、青田　泰子、森田　龍頼、城　聡一、佐久間　孝雄、高橋　延行、西川　光重、岩坂　壽二

関西医科大学第２内科

【目的】慢性腎臓病(CKD)では心血管合併症のリスクが高いことが知られている。CKDでは血管内皮機能障害が認められ、このことが心血管疾患発症と関連すると考えられている。しかし、腎障害の程度と血管内皮機能障害の程度の関連についてはなお明らかでない。そこで本研究では、CKDの ステージとFMD（血流依存性血管拡張反応：血管内皮機能の指標)の関連について検討した。さらに、CKD患者の血管内皮機能障害との関連因子について検討した。【方法】当院腎臓内科外来の患者（透析患者を除く）においてFMDを測定し、日本腎臓学会CKD診療ガイドのCKDステージとの関連を検討した。さらに、対象患者においてFMDと年齢、血圧値、CRP、HbA1c、LDL-コレステロール(C)、中性脂肪(TG)、estimated GFR (eGFR)との関連を重回帰分析を用いて検討した。【成績】対象となった症例は317例で男性155例、女性162例、年齢 62.3±12.8歳、血圧 135.2±23.3/76.2±15.3 mmHg、Hb 10.6±1.3 g/dL、BUN 34.1±24.3 mg/dL、CRE 2.7±2.6 mg/dL、eGFR 39.8±29.0 mil/min、CRP 0.19±0.46 mg/dL、HbA1c 5.77±0.93%、LDL-C 117.9±37.6 mg/dL、TG 152.6±83.3 mg/dL、FMD 4.6±3.0%であった。FMDはCKDステージが上がるにつれ低下し[正常群、7.7±3.3% (n=24)；S1群、6.4±5.8 (27)；S2群、5.5±3.0 (70)；S3群、4.9±3.2 (71)；S4群、4.2±2.6 (39)；S5群、3.7±2.6 (86)]、 ステージ2以上で正常群よりも有意低値を示した。FMDの低下に関しては、年齢($\beta$=-0.392、p<0.0001)、 収 縮 期 血 圧($\beta$=-0.131、p=0.0481)、TG($\beta$=-0.155、p=0.0218)、eGFR($\beta$=0.158、p=0.0312)が有意な説明変数としてあげられた。【結語】CKDでは血管内皮機能障害がCKDの早期から出現しステージの進行とともに高度となることが確認された。また、血管内皮機能障害の進行には年齢、血圧高値、TG高値および腎機能障害が独立した危険因子となることが示唆された。

## P13-076 心房細動の有無と臨床指標（心胸比、年齢、血圧、降圧剤数）の関係および予後：透析患者における検討

富田　新[1]、平田　仁[2]、黒崎　正夫[1]

[1]富山城南温泉第二病院内科、[2]城南内科クリニック

【目的】腎機能低下と心血管疾患発症や血管の加齢現象は強い相関があると報告されている。また心房細動の有無は、脳梗塞発症、心機能保持や安定した透析施行の上で重要と考えられる。今回、透析患者において心房細動の有無と臨床指標の関係を検討した。【方法】対象は維持透析患者142名(男性88名,平均68.5(25 ～ 96)歳,平均透析年数5.6,糖尿病(DM;67名)である。心房細動の有無と、臨床指標,年齢,心胸比（CTR),透析歴,性別,糖尿病（DM）(有=1,無=0),降圧剤数、透析前収縮期血圧,透析前拡張期血圧、1年後予後(死=1,生=0)との関係を検討した。【成績】心房細動の有無は、心胸比(p<0.01)、年齢(p<0.05)、と有意な正の相関を認めた。　また1年後予後(p<0.05)とは有意差があった。心房細動（AF）の有無とCTRの関係式は、CTR(%)=5.49xAF(有=1,無=0) + 51.1、また年齢とAFの有無の関係式は、AF= 0.0048x年齢- 0.18、(10歳毎に心房細動が4.8%増加し50歳台から急増)であった。しかしAFの有無や予後は、降圧剤数、透析前収縮期血圧,透析前拡張期血圧と有意な相関を認めなかった。【考察】透析患者におけるAFの有無と予後は、現時点の血圧よりも、過去の高血圧歴による心肥大や心不全、容量負荷、動脈硬化や加齢による心筋変性現象、抗凝固などの影響がより大きい可能性が考えられる。また過去の当学会で示したように年齢,収縮期血圧,心胸比の増大で、脈圧は増加する。さらに降圧薬剤数は、心胸比、DWとの間で関連があり、減量中止の症例ほど心胸比の改善が認められ、逆に薬剤が増える例では心胸比、DWが増大する。降圧薬の作用で血圧が下がっても容量負荷がある状態の継続は心血管に負担をかけ心胸比が増大し、逆に容量負荷の軽減により臓器障害は改善する可能性がある。【結論】透析患者における心房細動の有無は、心胸比、年齢が関係しそれらの値が大きいほど心房細動の可能性が高くなり、脳梗塞発症、心機能保持や予後の上で注意を要すると考えられた。またリスクの高い透析患者では、単に降圧剤を増やして血圧を下げるだけではなく、心筋肥大抑制や容量負荷、動脈硬化や加齢による変性など心房細動の予後影響因子のより積極的な治療が重要である可能性が示唆された。

## P14-077　高血圧患者における慢性腎臓病およびメタボリックシンドローム合併の有無と臓器障害進展過程についての検討

下司　映一、入江　慎治、山崎　恭子、片桐　敬

昭和大学 保健医療学部 内科学

【目的】高血圧はメタボリックシンドローム（MetS)を構成する3要素の中で最も高頻度に該当する疾患であり、さらに高血圧性臓器障害の1つである慢性腎臓病（CKD)は、新しいガイドラインが公表され、またMetSとの関連も注目されており、その進展予防は緊急の課題である。本研究においては、高血圧患者におけるCKDの合併頻度およびMetSとの関連、CKD患者の臓器障害の進展および心血管イベントの発症過程を検討し、さらにこれらに最も寄与するバイオマーカーと各種治療の有用性を明確にすることを目的とした。【方法】外来高血圧患者536名において、臓器障害の程度（尿一般（微量アルブミンを含む)・血液一般・生化学検査・心電図・胸部レントゲン・心エコー・PWV・等）および特殊検査として臓器障害関連バイオマーカー（高感度CRP・アディポネクチン・等）を測定した。患者を4群（A:CKD+MetS群 B:CKD群　C:MetS群 D:非合併群）に分け、上記項目について比較し、高血圧に合併するCKDおよびMetSにおける臓器傷害進展様式とその関連因子を検討した。【成績】各群の頻度はA:11.6% B:24.4% C:14.9%　D:49.1%だった。脂質代謝の検討では、MetS合併群で動脈硬化の進展因子であるsmall Dense LDL コレステロールが有意に高かった（A:38.4 mg/dl B:24.1 C:35.6 D:23.8)。総コレステロール、LDLコレステロールは4群間で有意な差は無かった。動脈硬化の抑制因子とされるアディポネクチンは、MetS合併群で有意に低かった（A:4.50 μg/ml B:8.98 C:4.37 D:7.30)。臓器障害のマーカーではCKD合併群でBNP（A:60.9 pg/ml B:68.1 C:29.6 D:30.6)、および尿中微量アルブミン量（A:186.0 mg/g Cr B:227.5 C:27.5 D:22.4）が有意に高かった。【考察】CKD+MetS合併高血圧群で、BNPや尿中アルブミン量で示される臓器障害が最も進展していたが、CKDのみの合併群でも、MetS合併群と対比して、すでに臓器障害が潜在的に進展していることが明らかになった。またCKD合併群では、動脈硬化抑制因子であるアディポネクチンが高血圧単独群と比較しても有意に高かった。透析患者ではアディポネクチンが高値であることは知られており、アディポネクチンの代謝がGFRと相関する可能性以外に、何らかの生態防御系の働きの関与が示唆された。一方MetS合併群では、リスク要因は高かったものの、臓器障害の進展はCKD群より軽度であり、両群の進展過程の差異が推測された。その差異を規定する因子についはこれまでの検討では不明確であり、来年度以降における他の関連因子を含めた検討課題であると考えられた。【結論】高血圧に合併するCKDはMetS以上に高血圧性臓器障害の進展要因となりうるが、その機序はそれぞれ異なっており、高血圧性臓器障害の進展過程の抑制には、厳格な降圧のみならず、腎機能の保護および生活習慣の改善等によるMetS関連因子の是正が必要であることが示唆された。

## P14-078　本態性高血圧患者における尿中シスタチンCの測定意義

榎本　大次郎、大蔵　隆文、長尾　知明、城徳　昌典、入田　純、
倉田　美恵、三好　賢一、檜垣　實男

愛媛大学大学院 病態情報内科学

【目的】近年、腎機能障害は心血管イベントの独立した危険因子と認識され、より早期から機能低下を評価する方法が求められている。現在、臨床で利用可能な新たな腎機能障害の指標として血清シスタチンC(CysC)がある。CysCは従来用いられてきた血清クレアチニンよりも早期の腎機能障害を検出可能であり、体格に左右されないという利点を有している。またCysCは糸球体で濾過された後、尿細管でほとんどが再吸収・分解をうけるため、尿中CysCを測定することで尿細管機能障害を評価可能と考えられている。しかしながら、尿中CysCに関しては臨床報告も少なく、その意義は検討段階となっている。本研究の目的は、本態性高血圧患者における尿中CysCの測定を行い、他の腎機能検査と比較検討して、その意義を明らかとすることである。
【方法】対象は当院外来を受診した降圧薬未投与の本態性高血圧患者42人(男性24名)である。血清クレアチニン(sCr) 1.4mg/dl以上の明らかな腎機能障害を有する患者は除外し、膠原病・肝疾患・悪性腫瘍患者も除外している。各患者における尿中CysC濃度、尿中アルブミン排泄量、尿中4型コラーゲン(uT4C)濃度を測定し、尿中クレアチニン値で補正を行っている(それぞれuCyC/uCr、uAlb/uCr 、uT4C/uCr)。また、従来の尿細管障害の指標として尿中NAGも同時に測定している。
【成績】年齢は54.7±15.4歳、血圧154.2±17.8/95.7±15.4mmHg、平均sCr 0.74±0.18mg/dl平均uCyC/uCrは0.62±0.23であった。単回帰分析ではuCyC/uCrはuT4C/uCr (r=0.478, p=0.001)、尿中NAG（r=0.378, p=0.017）と正相関を示した。また、血清尿酸値(r=0.427, p=0.005)とは負の相関を示した。sCr(r=0.308, p=0.051)、推定糸球体濾過値eGFR(r=0.164, p=0.298)、uAlb/uCr(r=0.153, p=0.334)とは有意な相関関係を認めなかった。uT4C/uCr、尿中NAG、尿酸、eGFRを変数として重回帰分析を行った結果、uCyC/uCrを独立して規定する因子はuT4C/uCrと尿中NAGであった。
【結論】本態性高血圧患者において尿中シスタチンCは尿中4型コラーゲンおよび尿中NAGと相関し、糸球体障害および尿細管障害の両者の腎機能障害を反映する可能性が示唆された。

## P14-079　腎生検により病理学的に診断された腎硬化症の臨床的特徴

櫻井　薫、浅井　淳、加藤　哲夫、渡辺　毅

福島県立医科大学 腎臓・高血圧内科

【目的】腎硬化症は長期の高血圧を原因とする腎障害であり、CKDの原因であるとともに、透析導入の原因疾患の約10%を占めるとされている。診断基準についてSchlessingerら(1994年)は1)高血圧の家族歴 2)左室肥大 3)蛋白尿 4)腎疾患出現以前からの長期の高血圧歴 5)腎毒性を有する物質への曝露なし 6)遺伝性腎疾患なし 7)腎疾患を起こす全身疾患なし と定義しており、ここには組織学的評価は含まれない。一方、Takebayashiら(2000年)は1)尿異常出現前からの高血圧歴 2)高血圧以外に系統疾患や腎血管性高血圧、コレステロール塞栓症がない 3)病理組織で腎動脈硬化がみられる 4)蛍光抗体法および電顕でIgA腎症を含む免疫関連の糸球体腎炎、糸球体基底膜非薄症を認めない と定義している。一般的に腎硬化症の診断は組織学的診断なしになされており、実際は他の原発性腎疾患が含まれる可能性がある(KI 1997; 51: 1639-53)。そのため、腎硬化症の予後については議論の余地があり、組織学的に腎硬化症と診断された例でも高率に末期腎不全に移行し、血圧コントロール不良の例では死亡率も高いとする報告もある(Q J Med 2007; 100: 113-9)。我々は腎硬化症の病態を明らかにするために、当科で組織学的に診断された腎硬化症の患者背景につき診療録をもとに検討した。
【方法】当科で最近10年間に病理学的に腎硬化症と診断された41名(男性 31名、女性 10名)につき、腎生検時の年齢、高血圧歴、尿所見、腎機能、腎生検に至った経緯を後ろ向きに調査した。また、その後の追跡調査可能であった20名のうち、現在生存中の18名をその後の腎機能が低下した群(eGFR低下 1.0 ml/min/年以上)11名と維持した群7名とに分け、同様の項目および現在の血圧コントロール、降圧剤の使用状況について比較検討した。
【成績】腎生検時の年齢 56.3±12.1 歳、高血圧歴 13.6±11.3 年、尿蛋白 0.7±1.5 g/gCr、BUN 18.8±5.9 mg/dl、血清クレアチニン 1.36±0.57 mg/dl、eGFR 48.1±19.2 ml/min (CKD 1期 1名, 2期 11名, 3期 20名, 4期 9名, 5期 0名)であり、約70%の症例で腎生検時に既に3期以上のCKDであった。すべての症例で尿異常または腎機能障害を指摘されたことが腎生検の契機となっており、自覚症状を伴うものはなかった。追跡調査可能であった20名のうち(平均観察期間5.1年)、1名が維持透析導入 (その後死亡)、1名がその他の原因で死亡した。残り18名のうち、腎機能低下群で有意に高血圧歴が長く(18.6±11.2 vs 7.1±10.7年, p=0.03)、尿蛋白が多く(0.76±0.67 vs 0.17±0.30 g/gCr, p=0.005)、腎生検時の収縮期血圧が高かった(149.5±24.0 vs 126.6±15.1 mmHg, p=0.008)。ほぼ全例にARBまたはACE-Iが投与されていたが、降圧剤の数は腎機能低下群で多い傾向を認めた。
【結論】組織学的に腎硬化症を既に発症した高血圧症例についても、厳格な血圧コントロールにより、腎機能の保持が期待できると考えられた。

## P14-080　正常アルブミン尿を呈する本態性高血圧患者でのアルブミン尿と心血管系疾患のリスク要因との関連

小池　勤、供田　文宏、山崎　秀憲、劉　和幸、大原　麻衣子、
黒崎　宏子、廣瀬　雅代、安本　耕太郎、絹野　裕之、鍵谷　聡志、
井上　博

富山大学 医学部 第二内科

【目的】近年、アルブミン（Alb）尿は、微量Alb尿以下の領域でも、その増加とともに心血管のイベント発症率が高まることが報告されている。しかし、正常Alb尿の段階において、Alb尿の発症基盤となる病態や心血管系の構造に及ぼす影響は明らかではない。今回、正常Alb尿を呈する本態性高血圧患者で、Alb尿と心血管系のリスク要因との関連を評価した。
【方法】正常Alb尿（尿中Alb排泄量：30 mg/day未満）で、推定糸球体濾過量が60mL/min以上の慢性腎臓病のない未治療本態性高血圧患者174名（男/女：94/80、平均年齢54±11歳）を対象とした。外来にて採血検査、一日蓄尿および24時間の血圧記録（ABPM）を施行した。次に、左室重量係数（LVMI)、抵抗血管の壁厚/内径比の指標である前腕最小血管抵抗（MVR)、総頚動脈内中膜厚（IMT）をそれぞれ心エコー、ストレインゲージプレチスモグラフ法、頚動脈エコーから求めた。以上の結果より、全例でAlb尿と循環動態、腎機能、代謝、神経液性因子ならびに心血管系の構造異常との関連を調べた。
【成績】尿中Alb排泄量は、年齢、性別で差はなかったが、BMIの上昇とともに増加した（r = 0.20)。ABPMでは、尿中Alb排泄量は24時間の収縮期および拡張期血圧との間に正の相関関係（r = 0.21, 0.16）がみられたが、脈拍数とは関連がなかった。尿中Alb排泄量は、クレアチニン・クリアランスの上昇とともに増加した（r = 0.26)。代謝、神経液性因子では、尿中Alb排泄量は血漿レニン活性、血漿アルドステロン濃度、血中カテコールアミンとは関連がなかったが、尿中C-ペプチドと正の相関関係（r = 0.31）があり、血中NOx（nitric oxide metabolites）濃度とは負の相関関係（r = -0.19）を認めた。重回帰分析では、尿中C-ペプチドが尿中Alb排泄量の独立した規定因子であった。また、心血管系の構造では、尿中Alb排泄量はLVMIおよびMVRと間に正の相関関係があった（r = 0.23, 0.16）が、IMTとの間には関係がなかった。
【結論】正常Alb尿を呈する本態性高血圧患者でのAlb尿の発症にはインスリン抵抗性を基盤とする血圧上昇、糸球体過剰濾過、内皮機能異常が寄与する。本態性高血圧患者では、正常Alb尿の領域でも、Alb尿の増悪に伴い心肥大や細動脈硬化が進行することが示唆された。

## P14-081 慢性腎臓病患者の尿蛋白に関連する因子と性差

古波蔵　健太郎[1]、山里　正演[1]、崎間　敦[2]、井関　邦敏[3]、大屋　祐輔[1]

[1] 琉球大学 医学部 循環系総合内科学、[2] 琉球大学 保健管理センター、
[3] 琉球大学医学部附属病院 血液浄化療法部

【目的】これまで我々は腎内小動脈硬化に関連する因子に性差があることを報告してきた。腎内小動脈硬化は糸球体高血圧との関連が示唆されている。そこで今回我々は腎生検標本を用いて腎内小動脈硬化病変やその他の臨床パラメーターと尿蛋白 (UP) との関連について男女別に検討した。【方法】2003年から2006年末までの4年間に当科で腎生検が施行された209例の内、ネフローゼ症候群(Alb3g/dl未満)の患者を除いた162例 (女性/男性83/79) を対象とした。小動脈病変は腎生検標本を用いて線維性内膜肥厚や内弾性板の重層化の程度をもとにgrade 0 ～ 3に分けて半定量的に評価した。【成績】対象患者の年齢、body mass index (BMI)、血圧、eGFR、尿酸値、UPはそれぞれ、41.8±17.3才、24.1±4.5 kg/m$^2$、127.0±19.7/75.7±12.1mmHg、79.1±37.0 ml/min/1.73 m$^2$、6.3±1.6mg/dl, 1.4±2.5g/gCrであった。また各動脈硬化危険因子を有する患者の割合は、それぞれ高血圧43.2%、糖尿病または糖代謝異常21.0%、脂質代謝異常51.9%、喫煙歴36.4%であった。年齢、血圧、腎機能、尿蛋白には男女間に差を認めなかったが、男性では糖代謝異常の割合が高かった。男女ともに、尿蛋白と収縮期血圧(SBP)、中性脂肪 (TG)との間にそれぞれ正の相関を認めた。その他、女性では尿蛋白と年齢、BMI、尿酸、小動脈硬化との間にそれぞれ正の相関を、また、eGFRとの間に負の相関を認めた。一方、男性では尿蛋白と総コレステロールとの間に正の相関を認めた。男性と女性それぞれの平均以上の尿蛋白の決定因子について、年齢、BMI, SBP, TG, eGFR, 小動脈硬化スコアを入れてロジスティック解析を行った。男女ともTGが有意な決定因子で、女性ではBMIとeGFRも有意な決定因子であった。【結論】非ネフローゼ性慢性腎臓病患者で男女ともにTGが尿蛋白の成因に関与している可能性が示唆された。血圧に関しては対象者に降圧薬内服中の高血圧患者が含まれており、尿蛋白との関連に影響した可能性がある。

## P14-082 高血圧患者における腎機能と左室拡張機能との関連

山本　浩司、土肥　靖明、武田　裕、山下　純世、杉浦　知範、
若松　良斉、福田　道雄、大手　信之、木村　玄次郎

名古屋市立大学大学院 心臓・腎高血圧内科学

【目的】腎障害は高血圧患者における重要な予後推定因子であり、腎機能の低下とともに心血管病発症リスクは増加する。この心ー腎連関のメカニズムについては未だ十分に解明されていないが、血管内皮機能や血圧日内リズムと腎機能障害の関連を示唆する報告がある。高血圧患者では拡張機能障害による心不全を起こしやすいことが知られている。そこで、高血圧患者において、腎機能や血圧日内リズムと左室拡張機能との関連を評価した。【方法】未治療の本態性高血圧患者15名（男4女11, 平均年齢60.2±15.3歳, 血圧 148±19/86±14 mmHg, 糸球体濾過率［eGFR］80±28 ml/min）を対象とした。腎機能の指標として日本腎臓学会が提唱する日本人用推算式によりeGFRを算出した。また、全員に自由行動下24時間血圧測定（ABPM）を実施した。左室拡張機能の指標として、心臓超音波検査のパルスドップラー法で得られた経僧帽弁流入血流波形によりE波減衰時間（DT）を測定した。【結果】DTは216±62msecであった。DTとeGFRとの間には有意な逆相関が認められた（R=-0.58, p<0.05）。ABPMによって得られた、平均血圧の夜間／昼間比はDTと有意な正相関が認められた（R=0.52, p<0.05）。平均血圧の絶対値（R=0.18, p=0.53）や年齢（R=0.35, p=0.15）はDTと相関を認めなかった。【結論】高血圧患者においては、腎機能低下に伴い左室拡張機能が障害されていた。また、左室拡張機能は1日の平均血圧値ではなく、夜間血圧値と相関した。腎機能低下は夜間血圧を上昇させると報告されており、夜間血圧上昇という血圧日内リズムの変調が左室拡張機能障害を介して、心腎連関のメカニズムのひとつとなっている可能性が考えられた。



## P15-083 アルツハイマー病モデル動物を用いたペリンドプリルと他のアンジオテンシン変換酵素阻害剤の認知機能障害改善作用の比較

山田　浩司

協和発酵キリン 研究本部 薬理研究所

【目的】種々の降圧剤のうち、ある種のアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬を服用したアルツハイマー病 (AD) 患者では認知機能の低下が抑制されることが報告されている (Ohrui T等, 2004)。その作用機序は不明であるが、ACE阻害剤の脳内移行性の違いが関係していると考えられている。本研究では、認知機能の低下に対するACE阻害剤の抑制作用の機序解明の一環として、前述の臨床試験において抑制作用が認められたACE阻害剤であるペリンドプリル (商品名、コバシル) と、作用が認められなかったイミダプリル (商品名、タナトリル) およびエナラプリル (商品名、レニベース) について、認知機能に与える効果を比較検討した。AD患者の病理学的な特徴である老人斑の構成成分のアミロイド$\beta$を脳室内に投与したマウスをADの病態モデル動物として用いた。【方法】雄性ICRマウスの脳室内にアミロイド$\beta_{25\text{-}35}$ (A$\beta_{25\text{-}35}$) を単回投与した。A$\beta_{25\text{-}35}$処置の4日後からペリンドプリル (0.1、0.3または1 mg/kg/day)、イミダプリル (0.3、1または3 mg/kg/day) またはエナラプリル (1、3または10 mg/kg/day) を1日1回5日間反復経口投与した。2日目の投与の1時間後に、空間記憶の評価のため自発交替課題試験を行った。エピソード記憶の評価にはnovel object recognition test (NORT) を用い、4および5日目の投与1時間後に、それぞれ、獲得試行および再生試行を実施した。また、ACE阻害剤投与後のマウスの血漿中ACE活性を測定した。【成績】自発交替課題試験において、認知機能の指標である交替行動率がA$\beta_{25\text{-}35}$投与により有意に低下した。ペリンドプリルはこの交替行動率の低下を抑制したが、イミダプリルおよびエナラプリルは有意な作用を示さなかった。NORTにおいても、認知機能の指標である再生試行での新奇物体への探索行動がA$\beta_{25\text{-}35}$投与により有意に低下した。ペリンドプリルはこの探索行動の低下を抑制したが、イミダプリルおよびエナラプリルは有意な作用を示さなかった。今回用いた3種のACE阻害剤は、前述の用法用量で、血漿中のACE活性を十分に抑制していた。【結論】上記3種のACE阻害剤のうちペリンドプリルのみが、降圧用量と想定される用量で、ADモデル動物の空間記憶およびエピソード記憶の障害に対して改善作用を示した。これらの結果は、既に報告されている臨床試験の結果と同様に、ACE阻害剤によるADの病態の改善にはACE阻害剤の脳内移行性が重要であることが示唆するとともに、脳内移行性の良いペリンドプリルがADの病態を改善できることを裏付けている。

## P15-084 慢性脳低灌流ラットにおける種々のアンジオテンシン変換酵素阻害剤の認知機能障害改善作用の比較

門脇　崇子、山田　浩司

協和発酵キリン 研究本部 薬理研究所

【目的】アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤は高血圧治療薬として広く使用されている。近年の臨床知見により、いくつかのACE阻害剤が脳血管型認知症やアルツハイマー型認知症における認知機能障害を改善することが見出されている。そこで、本研究では、どのようなACE阻害剤がこれらの疾患における認知機能障害を改善するかを明らかにするため、脳内移行性の異なる3種類のACE阻害剤、ペリンドプリル (商品名、コバシル)、イミダプリル (商品名、タナトリル) およびエナラプリル (商品名、レニベース) が認知機能に与える影響を検討した。脳血管型認知症やアルツハイマー型認知症の危険因子のひとつとして慢性的な脳血流の低下が指摘されていることから、病態モデル動物には慢性脳低灌流ラット (CCHラット) を使用した。【方法】雄性Wistarラットの両側総頸動脈を永久結紮し、CCHラットを作製した。ACE阻害剤の投与量は、単回経口投与した場合に、自然発症高血圧ラットの心拍数に影響を与えず、ほぼ同程度の降圧作用を示す用量を用いた。両側総頸動脈結紮の4週間後から、ペリンドプリル (1 mg/kg)、イミダプリル (3 mg/kg) またはエナラプリル (10 mg/kg) を1日1回3日間反復経口投与し、CCHラットが示す認知機能障害に対する作用を、novel object recognition testを用いて検討した。また、これらのACE阻害剤による血漿中のACE阻害活性を測定した。【成績】CCH処置により、エピソード記憶の指標である再生試行での新奇物体への探索行動が有意に低下した。3種のACE阻害剤のうち最も脳内移行性の高いペリンドプリルはこの新奇物体への探索行動の低下を抑制したが、イミダプリルおよびエナラプリルは有意な作用を示さなかった。また、3種のACE阻害剤は今回使用した用法用量で、血漿中のACE活性を十分に抑制していた。【結論】ペリンドプリルは臨床において、降圧用量で脳血管型認知症への有効性が報告されている (PROGRESS試験)。臨床試験と同様に今回の検討でも、同等の降圧作用を示す用量において、ペリンドプリルのみが病体モデル動物の認知機能障害を改善した。このことから、認知機能に対する作用の差異の原因の一つに、それぞれのACE阻害剤の脳内移行性の差が関与している可能性が考えられた。

## P15-085 アドレノメデュリンKOマウスの心筋線維化に対するスタチンの作用

山元　智衣[1]、福田　昇[1,3]、松本　太郎[2]、上野　高浩[3]、谷口　由樹[4]、松本　紘一[3]、下澤　達雄[5]

[1]日本大学大学院 総合科学研究科 生命科学、
[2]日本大学 医学部 先端医学系 細胞再生・移植医学、
[3]日本大学 医学部 内科学系 腎臓高血圧内分泌内科学分野、
[4]日本大学 医学部 医学研究支援部門 動物実験室、
[5]東京大学 医学部付属病院 検査部

【目的】スタチンにはコレステロール低下作用以外のpleiotropic effectとして血管内皮細胞機能の制御、細胞増殖抑制、抗酸化作用、骨粗鬆症抑制、心筋保護作用から心不全改善作用などが認められている。一方、アドレノメデュリンは強力な降圧物質であるが、その他にも酸化ストレス産生の阻害作用を有することが報告されている。今回、アンジオテンシンII負荷によるアドレノメデュリンKOマウスの心筋線維化に対しスタチンによる抑制効果を検討した。【方法】オス7週齢のアドレノメデュリンヘテロKOマウス (AM+/-) および野生型マウス (WT) を用い、皮下に留置した浸透圧ポンプによりアンジオテンシンIIを640 ng/kg/min で持続投与、および8%高塩食による負荷およびシンバスタチンを40 mg/kg/日で経口投与を行った。2週間施行後、心臓を摘出しパラフィン包埋切片を作成し、HE染色、マッソン・トリクローム染色を行い線維化の検討および内皮細胞マーカーとしてIsolectin B4、平滑筋細胞マーカーとしてalpha-smooth muscle actin（α-SMA）による免疫染色を行い血管形成能の検討を行った。また心筋よりmRNAを抽出し幹細胞マーカーであるc-kit mRNAの発現量をRT-PCR法にて検討した。【成績】アンジオテンシンII投与なし、および高塩食負荷なしではAM+/-マウス、WTマウスとも心筋線維化に有意な差は認められなかった。アンジオテンシンII、高塩食負荷によりAM+/-マウスはWTマウスに比し有意に線維化の亢進が認められた。アンジオテンシンII投与、高塩食負荷を行ったAM+/-マウスでは、シンバスタチンの投与により線維化が有意に抑制された。またWTマウスに比しアンジオテンシンII、高塩食負荷を行ったAM+/-マウスはIsolectin B4陽性細胞の減少が認められるが、シンバスタチンの投与によりIsolectin B4陽性細胞の著しい増加が認められた。α-SMAはいずれの場合においても陽性細胞数の変化は認められなかった。c-kit発現量はWTマウスに比しアンジオテンシンII、高塩食負荷を行ったAM+/-マウスは有意に減少するが、シンバスタチンの投与により有意に亢進が認められた。【結論】シンバスタチンは酸化ストレスによる心筋の線維化を抑制する効果を有し、それにはc-kit mRNAの発現量を増加させることから心筋幹細胞の調節が関与している可能性、さらに血管新生作用が関連している可能性が示唆された。

## P15-086 低用量の利尿薬追加はARBの心保護効果を増強させる

名幸　久仁[1]、片岡　恵一郎[1]、中村　太志[1]、福田　仁也[1]、董　一飛[1]、Liu, Lei[1]、徳冨　芳子[1]、小川　久雄[2]、光山　勝慶[1]

[1]熊本大学大学院医学薬学研究部 生体機能薬理学、
[2]熊本大学大学院医学薬学研究部 循環器病態学

【目的】JSH2009ガイドラインでは、降圧目標達成のためには、多くの場合2 ～ 3剤の薬剤併用が必要であることが示され、少量利尿薬の使用が推奨されている。また、アンギオテンシン受容体ブロッカー (ARB)に少量のサイアザイド系利尿薬を追加するとARBの降圧効果を増強させ、利尿薬の副作用を軽減させることが報告されている。しかし、ARBと少量利尿剤の併用が臓器保護効果に優れているかは不明である。今回、我々は脳卒中易発症高血圧自然発症ラット(SHRSP)におけるARB(バルサルタン)とサイアザイド系利尿薬（ヒドロクロロチアジド (HCTZ)）との併用療法の心保護効果について検討した。
【方法】SHRSPを(1) Vehcle投与群(コントロール)、(2) HCTZ(10mg/kg)投与群、(3) バルサルタン(30 mg/kg)投与群、(4) HCTZ(10 mg/kg)とバルサルタン (30 mg/kg)の併用群、(5) アムロジピン(5 mg/kg)投与群に分け、4週間投与を行い心保護効果を比較検討した。
【成績】SHRSPにおいてバルサルタンとアムロジピンそれぞれの単独投与は、ほぼ同等の降圧効果(50 mmHg程度の血圧低下)を示した。一方、HCTZ単独投与では有意な降圧は得られなかった。しかし、バルサルタンにHCTZを追加すると70 mmHg程度の血圧低下を示し、バルサルタンの降圧効果を増強した(P<0.01)。血中カリウム値、尿酸値は各群間で有意差がみられなかった。HCTZ群では心エコー上の左室壁肥厚、心重量増加、心筋間質線維化の抑制はみられなかったが、バルサルタン群及びアムロジピン群では有意な心肥大抑制がみられた。更に、バルサルタンとHCTZを併用することにより心肥大抑制効果が増強した(P<0.05)。また、HCTZ群では心筋間質への炎症細胞浸潤が抑制されなかったが、バルサルタン群及びアムロジピン群ではそれを抑制していた。バルサルタンにHCTZを追加すると炎症細胞浸潤の抑制効果が増強された (P<0.05)。心筋の酸化ストレスもHCTZは抑制できなかったが、バルサルタンとアムロジピンはそれを抑制しており、HCTZをバルサルタンに追加すると酸化ストレス抑制効果を増強した(P<0.05)。
【結論】HCTZとバルサルタンの併用療法はバルサルタン単独療法よりも高血圧ラットにおける心筋肥大・リモデリング、炎症細胞浸潤、及び酸化ストレスの抑制効果に優れていた。低用量のHCTZ追加はARBの心保護効果を増強させると考えられる。

## P15-087 高血圧モデルマウスにおけるL-NAMEによる心肥大の増強効果：ヒトレニン・アンジオテンシノーゲントランスジェニックマウスを用いた検討

稲葉　慎二[1,2]、岩井　将[1]、菅野　晴美[1]、古野　めぐみ[1]、中岡　裕智[1]、岡山　英樹[2]、茂木　正樹[1]、檜垣　實男[2]、堀内　正嗣[1]

[1]愛媛大学院大学 医学系研究科 分子心血管生物・薬理学、
[2]愛媛大学院大学 病態情報内科学

【目的】L-NAMEは、NO合成酵素阻害薬としてin vivoで使用され、血圧上昇作用や心肥大増強作用などが知られている。作用機序の詳細はすべてが明らかになっていないが、酸化ストレス亢進の関与が報告されている。今回我々は、高血圧モデルとしてヒトレニン・アンジオテンシノーゲン遺伝子を導入したダブルトランスジェニックマウス(hRN/hANG-Tg)を用い、L-NAME投与による心血管リモデリングに及ぼす影響及び$AT_1$受容体遮断薬(ARB)投与による抑制効果を検討した。【方法】雄性hRN/hANG-Tg及び野生型マウス(WT: C57BL/6J)を使用し、8週齢より4週間L-NAME(1 mg/ml)を飲水に混ぜて投与した。一部のhRN/hANG-TgにはARBとしてOlmesartan (3.0 mg/kg/day)をL-NAMEと同時期に投与開始した。血圧の経時的変化を測定するとともに、4週後に心臓サンプルを採取し、心臓リモデリングを形態的に計測するとともに、スーパーオキサイド産生およびNADPH oxidase活性を測定した。【成績】hRN/hANG-TgではWTと比較し、収縮期血圧は8週齢ですでに有意に高値であり、以後も12週齢に至るまで上昇を認めた。hRN/hANG-Tgでは、12週齢において心重量係数（心重量/体重）がWTと比較して有意に増加しており、心室壁厚及び心筋細胞径も有意に高値であった。また、hRN/hANG-Tgでは冠動脈周囲の線維化が認められ、冠血管の中膜壁厚が増大しておりスーパーオキサイドの産生も増加していた。さらに、心組織のNADPH oxidase活性の有意な上昇も認めた。L-NAMEの投与は、hRN/hANG-Tgにおいて認められたこれらの心血管における変化をさらに増強させた。hRN/hANG-TgではL-NAME投与により、収縮期血圧が投与3日後より有意に上昇し、投与後14日目にピークに達した。L-NAMEと同時にOlmesartanを投与すると、L-NAMEによる血圧上昇が抑制され、L-NAME非投与hRN/hANG-Tgと同程度の血圧を維持した。Olmesartan投与は、L-NAME投与で認められた心肥大増強や酸化ストレスの亢進を有意に抑制した。一方、血圧の抑制効果をOlmesartanと同程度に設定したHydralazine (0.2 mg/kg/day)を投与した場合には、有意な抑制効果を認めなかった。【結論】ヒトレニン−アンジオテンシン系の持続的に活性化された高血圧モデルマウスでは、酸化ストレスの亢進及び心血管リモデリングが認められ、L-NAMEの投与がこれらの変化を増強することが判明した。またARB投与は、酸化ストレスの亢進を抑制し、L-NAME投与による心肥大増強を抑制することが示唆された。

## P15-088 高血圧と末梢神経障害：高血圧自然発症ラット末梢神経の虚血に対する易傷害性

額田　均[1,2]

[1]㈶額田医学生物学研究所、[2]オタゴ大学 医学部 内科

【目的】糖尿病性末梢神経障害の発症機序については細小血管障害として研究が進められてきたが、いまだ全容解明に至っていない。近年、糖尿病合併症大規模疫学的調査から高血圧および動脈硬化性末梢動脈疾患が糖尿病性末梢神経障害の発症・進展因子であることが示され、大血管障害の関与が示唆されている。しかし高血圧と末梢神経障害との関連についてはいまだ不明である。本研究では、糖尿病性末梢神経が虚血・再潅流傷害に対して電気生理学的・形態学的に脆弱性を示すことを踏まえ、高血圧自然発症ラット(SHR)の末梢神経が虚血・再灌流傷害時にどのような電気生理学的・病理学的変化を示すか検討した。【方法】SHR(SHR/NCrlCrlj、13−14週齢雄、n=30)および対照群として同週齢のWKYラット(WKY/NCrlCrlj、n=30)を用いた。血圧はラット用非観血血圧計(MK-1030、室町機械)で測定。右後肢支配動脈(腹部大動脈・右総腸骨動脈・右大腿動脈および右浅腸骨回旋動脈)のクリッピング(microvascular clip, TKS-1 40g、ベアーメディック)により右後肢に重症虚血を惹起し、一定時間の虚血(2時間30分, 3時間、3時間30分)後クリップを外し、再潅流を起こした。虚血前、再潅流直後(2分後から20分後まで)および1週間後に、右坐骨･脛骨神経の神経伝導速度を測定。伝導検査は坐骨結節･膝窩・足首部で電気刺激、足底筋で複合筋活動電位(CMAP)を導出。また、再潅流1週間後には、両側坐骨・脛骨・腓腹神経(坐骨結節から足首レベルまで)および後根神経節(L4-6)、下部胸髄・腰髄について病理学的検討を行った。【成績】SHR群の血圧は対照群に比し有意に高い(SHR:178±8/116±16、対照群:127±10/81±7 mmHg、p<0.0001)。虚血前の神経伝導速度は両群間に有意差を認めない(SHR：56.8±3.0、対照群：56.5±2.9 mm/sec, p=0.8499)。2時間30分および3時間の虚血では、SHRと対照群ともに再潅流後数分以内に速やかな神経伝導の回復を認め、1週間後に明らかな病理学的変化は示さなかった。3時間30分の虚血では再潅流直後のCMAPの回復が、足首部刺激の遠位部では両群に差を認めないのに対し、坐骨結節部刺激でのCMAPの回復がSHR群で有意に遅延した。病理学的には再潅流1週間後には、右坐骨・脛骨・腓腹神経で軸索変性を示す有髄神経線維数が、SHR群で対照群に比し有意に増加した(SHR：64.6±22.6 %、対照群：は5.4±2.3 %、p<0.0001)。【結論】高血圧ラットの末梢神経は虚血・再灌流傷害に対し電気生理学的・形態学的脆弱性を認める。ただし、その閾値となる虚血時間は糖尿病末梢神経(75分)に比し長時間である。高血圧はそれ自体では末梢神経障害を起こさないが、高血圧性末梢神経は正常の末梢神経では変化を示さない程度の虚血によって末梢神経障害を惹起する。糖尿病、動脈硬化性末梢動脈疾患など末梢神経虚血をもたらす疾患では、高血圧に基づく末梢神経易傷害性の関与を考慮する必要がある。

## P16-089　AngiotensinII刺激による細胞内酸化ストレスと遊離鉄

田島　壮一郎[1,2]、土屋　浩一郎[3]、堀ノ内　裕也[1,2]、木平　孝高[1]、池田　康将[1]、石澤　啓介[1]、川添　和義[2]、冨田　修平[1]、水口　和生[2]、玉置　俊晃[1]

[1] 徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 薬理学、[2] 徳島大学病院 薬剤部、[3] 徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 分子生物薬学

【目的】鉄は生体にとって必須の微量元素であり、赤血球による酸素運搬、細胞の分化、増殖等に利用されている。しかし、鉄の中でも反応性の高い遊離2価鉄は、Fenton反応により細胞障害性の強いヒドロキシルラジカルを産生するため、生体内の鉄代謝は巧妙に制御されている。一方、angiotensinII(AngII)は、細胞内で reactive oxygen species (ROS)の産生を介して酸化ストレスによる血管内皮障害を引き起こし、動脈硬化の発症・進展に関与すると考えられている。In vitroの系において、3価鉄はROSの1つであるスーパーオキサイドによって2価鉄に還元されることが知られているが、細胞内でAngII刺激により生成するROSによって同様の反応、すなわち酸化ストレスを増強する要因である2価鉄の生成については、未だ不明な点が多い。そこで我々は、AngIIによる酸化ストレスはスーパーオキサイド産生のみならず細胞内鉄との相互作用も関与しているのではないかと仮説を立て、ヒト腎糸球体血管内皮細胞(HGEC)を用いAngII刺激による細胞内遊離鉄の動態について検討を行った。【方法】HGECは、AngIIおよび飽和度が30%または90%のtransferrin(Tf)を添加後3、6、12、24時間培養し、フレームスレス原子吸光分析法を用いて細胞内総鉄量の測定を行った。また、細胞内遊離鉄の測定には、蛍光試薬であるPhen Green SKを使用し、細胞内ヒドロキシルラジカルの検出には、ラジカル捕捉剤としてDMPOを使ったEPR-スピントラップ法を用い、鉄代謝関連蛋白であるtransferrin recepter 1 (TfR1), divalent metal transporter 1 (DMT1), ferroportin 1 (FPN)などの発現変化はwestern blot法により検討した。【結果・考察】HGECにおいて、AngIIと30% Tfの同時添加はそれぞれ単独添加と比べ、細胞内鉄量を有意に増加した。この増加は、アンジオテンシンII受容体拮抗薬であるオルメサルタン（RNH-6270）の前処置によって、有意に抑制された。また、AngIIと90% Tfを同時添加により、細胞内鉄量は時間依存的な増加を示し、細胞内遊離鉄は、AngIIと90% Tfを同時添加後6時間で最大値を示した。細胞内ヒドロキシルラジカル産生に関しては、AngIIと90% Tfの同時添加によってのみ有意な増強を認めた。鉄代謝関連蛋白であるTfR1, DMT1, FPNの発現は、AngIIの用量依存的な増加を認め、AngII刺激によりTfR1は12時間、DMT1は6時間で最大となり、FPNは24時間持続的な増加を認めた。さらに、SOD1の発現はAngII+90% Tf添加によって24時間持続的な増加を認めた。以上の結果より、AngIIによる血管内皮障害には、鉄代謝関連蛋白の発現増加による細胞内遊離鉄の増加、さらにそれに引き続くヒドロキシルラジカル産生増加が関与している可能性が示唆された。
【結語】HGECにおいてAngIIによる細胞内遊離鉄の変動がヒドロキシルラジカルの産生を引き起こし、ひいては動脈硬化進展に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

## P16-090　ベニジピン（コニール）による臓器保護作用と利尿作用の作用機序解析 ～ミネラルコルチコイド受容体拮抗作用～

小坂　宏道

協和発酵キリン株式会社 研究本部 探索研究所

【目的】アルドステロンは、ミネラルコルチコイド受容体（MR）を活性化することにより腎臓での$Na^+$再吸収を亢進し抗利尿作用を示す。また、アルドステロンは腎臓や血管などの臓器障害の進展にも重要な役割を果たしている。ジヒドロピリジン系$Ca^{2+}$ブロッカーのベニジピン（コニール）は、臨床において降圧薬および抗狭心症薬として使用されており、降圧作用では説明できない臓器保護作用や利尿作用を有する。今回、我々はベニジピンによる臓器保護作用や利尿作用の作用機序としてMR拮抗作用に着目し解析を行った。【方法】ヒト胎児腎臓由来細胞株293EBNA細胞に、GAL4-MR発現プラスミドとGAL4応答性ルシフェラーゼレポータープラスミドを一過的に共導入し、GAL4-MRアッセイ細胞を構築した。GAL4-MRは、酵母の転写因子であるGAL4のDNA結合領域とヒトMRのリガンド結合領域のキメラ核内受容体である。細胞培養液に各種$Ca^{2+}$ブロッカー（CCB）を添加し、0.1 nmol/L アルドステロンを加え刺激後4時間目にルシフェラーゼ活性を測定した。また、核内受容体選択性を解析する目的で、エストロゲン受容体（ER）アッセイ細胞（GAL4-ER）を構築し、エストロゲン刺激に対するベニジピンの拮抗作用を解析した。また、MR安定発現細胞株を用いたアルドステロンの結合実験系を構築し、ベニジピンの拮抗作用を解析した。さらに、ベニジピンのMR拮抗作用の作用機序を解析する目的で、各種変異型MRを用いて拮抗作用を解析した。【成績】アルドステロン刺激に対する各種CCBの拮抗作用の強さは、ニモジピン＞ベニジピン＞エフォニジピン＞アムロジピン≒アゼルニジピンの順であった。また、ベニジピンは3000 nmol/LまでER拮抗作用を示さず、MR選択的な拮抗作用を示した。結合実験では、ベニジピンはアルドステロンのMRへの結合を阻害した。既存MR拮抗薬であるエプレレノンが部分作働活性を示すS810L変異型MR、およびエプレレノンの拮抗作用に必要なAsn770をAlaに置換したN770A 変異型MRを用いて拮抗作用を解析した結果、ベニジピンはいずれの変異型MRに対しても拮抗作用を示した。【結論】既存MR拮抗薬エプレレノンとの比較から、ベニジピンはエプレレノンとは異なる部位に結合し拮抗作用を示すことが示唆された。また、その作用はMR選択的である。ベニジピンは、臨床において心保護作用、腎保護作用、ナトリウム利尿作用を有することが報告されている。これらの作用は、MR拮抗作用を介している可能性が示唆された。

## P16-091　Cilnidipineは交感神経活性と腎組織内renin-angiotensin-aldosterone系を抑制しDOCA食塩負荷高血圧モデルラットの蛋白尿を改善する

東條　千里、鳥羽　裕恵、吉田　満美子、立岡　慶祐、中野　亜里紗、杉本　洋一、折田　優、大嶌　裕子、児島　悠史、小原　幸、中田　徹男

京都薬科大学 薬学部 病態薬科学系 臨床薬理学分野

【目的】近年、L/N型Caチャネル拮抗薬cilnidipineによる尿蛋白抑制効果が臨床、基礎両面から報告されている。また、cilnidipineの交感神経抑制作用も報告されているが、deoxycorticosterone（DOCA）食塩負荷高血圧モデルラットに対するcilinidipineの腎保護効果については未だ報告されていない。そこで、同モデルを用い、cilinidipineの効果について腎組織renin-angiotensin-aldosterone系（RAAS）の関与を含め検討した。【方法】片腎摘出1週後のラットにDOCAと1%食塩水を3週間投与した（DOCA-salt）。期間中、1日1回gavage法にてcilnidipine（1.5 mg/kg）またはamlodipine（2 mg/kg）を投与し、1週ごとにtail-cuff法にて収縮期血圧（SBP）と心拍数（HR）を測定した。また代謝ケージを用い24時間蓄尿中の蛋白、カテコラミン排泄量を測定した。大腿動脈に挿入したカニューレから観血的に覚醒下平均動脈圧とHRを測定後、腎組織におけるアンジオテンシン変換酵素（ACE）の活性と発現をそれぞれHPLCとWestern blotting法にて検討し、アルドステロン合成酵素（CYP11B2）mRNA発現をRT-PCRで検討した。さらに血漿、腎組織中のaldosterone濃度とlucigenin化学発光法にてsuperoxide産生を測定した。【成績】DOCA-saltにおいて経時的に上昇した血圧（223±4.5 mmHg）を、cilnidipineとamlodipineはほぼ同等に降圧させた（177±3.1 vs. 174±1.9; mmHg）。Amlodipine群の尿蛋白排泄（327±26 mg/day）はvehicle群（327±26 mg/day）と有意差は認められなかったが、cilnidipine群では低下していた（224±35 mg/day、P<0.05）。CilnidipineはDOCA-saltの腎臓でのACE活性とACE、CYP11B2の発現を抑制し、腎組織内aldosterone量を低下させた。尿中norepinephrine排泄量はcilnidipine投与群で有意に減少した。NADPH oxidase活性を介したsuperoxide産生量もDOCA-salt群で増加していたが、これはcilnidipine投与により抑制された。【結論】Cilinidipineは交感神経活性と腎組織内RAAS抑制によりDOCA食塩負荷高血圧モデルラットの腎障害を抑制した。

## P16-092　アルドステロンは腎近位尿細管の細胞老化を誘導する

Fan Yu-Yan[1]、中野　大介[2]、人見　浩史[2]、河野　雅和[1]、西山　成[2]

[1] 香川大学循環器・腎臓・脳卒中内科、[2] 香川大・医・薬理

【目的】近年、細胞老化による臓器障害進展の機序が明らかとなってきている。我々はラットにアルドステロンを持続投与することにより、著明な腎障害が引き起こされることを既に報告している。そこで今回、アルドステロンによる腎臓老化促進作用と腎障害への関与について検討を行った。【方法】Sprague-Dawleyラットに片腎摘出を施し、3群にわけ、1%食塩水により6週間飼育した。各群にそれぞれ溶媒、アルドステロン（Aldo、0.75 $\mu$g/時、s.c.）およびAldo+ミネラロコルチコイド受容体（MR）拮抗薬であるエプレレノン（Eple、100 mg/kg/日）を投与した。また培養ヒト近位尿細管細胞にAldo（10 $\mu$M、3日間）を処置し、老化マーカーをRT-PCRあるいはWestern blotting法により測定した。【結果】アルドステロン投与により著明な血圧上昇および尿中へのタンパクおよびN-acetyl-beta-D-glucosaminidase排泄が増加した。Aldo群の腎臓、特に近位尿細管にて老化関連$\beta$ガラクトシダーゼ（SA-$\beta$Gal）活性の増加が認められ、また腎皮質組織中にて細胞分裂抑制因子であるp21およびその上流因子であるp53のmRNAおよびタンパク発現の増加、あるいはp53不活性化酵素であるSIRT1のmRNA発現抑制が見られた。これらAldoによる変化はEpleの処置により著明に抑制された。また培養ヒト近位尿細管細胞においてAldoはSA-$\beta$Gal活性増加を引き起こし、この変化はMRあるいはp21の siRNAを処置することにより抑制された。Aldoにより老化を受けた尿細管細胞においてwound healing assayによる障害修復速度は減弱していた。【結論】腎臓においてAldo/MRによる細胞老化促進作用の臓器障害作用への関与が示唆された。

## P16-093 慢性腎臓病（CKD）における動脈硬化促進の分子メカニズム―アポE欠損マウスCKD腎臓でのマイクロアレイ解析―

川人　浩之[1]、山田　浩之[1]、岸田　聡[1]、加藤　拓[1]、高橋　知三郎[1]、沖垣　光彦[2]、森　泰清[2]、松原　弘明[1]

[1] 京都府立医科大学循環器病態制御学、[2] 京都府立医科大学腎臓内科

【目的】慢性腎臓病（CKD）は心血管病発症の独立した危険因子であるが、CKDにおける動脈硬化進展機序は明らかではない。本研究の目的は、軽度腎障害時の腎臓組織内に発現している動脈硬化関連分子を同定し、その発現調節機構および動脈硬化進展における意義を明らかにすることである。【方法】8週齢雄アポE欠損マウスの片腎を摘出後、12週齢時より高脂肪食を開始し(片腎摘出群: n=8、対照群: n=8)、16週齢時の大動脈弁輪部における動脈硬化形成を検討した。また、12週齢時の残存腎を用いてマイクロアレイ解析を行い、動脈硬化形成に関与する遺伝子の網羅的探索を行った。【結果】血行動態指標(平均血圧, 心拍数)、脂質プロファイル(総コレステロール, 中性脂肪, LDLコレステロール)および腎機能(血清尿素窒素, クレアチニン値, 尿中アルブミン)は12週齢、16週齢ともに両群間で差を認めなかった。高脂肪食開始前（12週齢）の動脈硬化形成は、両群で同等であったが、16週齢時では片腎摘出群において有意に進展していた(1.9±0.2 vs. 2.7±0.3 mm2、P<0.05)。次に、動脈硬化形成に差を認めない片腎摘出1ヶ月後の残存腎を用いてマイクロアレイ解析を行った。片腎摘出したマウスの残存腎では、対照マウスの腎臓と比較してFatty Acid-Binding Protein 4(FABP4)の優位な発現亢進を認めた。Real-time PCR解析においても、FABPの発現は片腎摘出群において有意に亢進していた（45%、P<0.05)。残存腎における組織学的検討を行ったところ、炎症細胞浸潤や脂肪沈着は認められず、近位尿細管細胞におけるFABP4の発現が確認された。さらにELISA法を用いて血清FABP4濃度を測定したところ、片腎摘出群では血清FABP4濃度が有意に上昇していた（72%、P=0.02)。【結論】片腎摘出による軽度腎機能障害時には、腎尿細管細胞におけるFABP4の発現が亢進し、血清FABP4濃度の上昇を介して動脈硬化を進展させている可能性が示唆された。

## P16-094 幼若期高食塩負荷モデルラットにおける血圧上昇・腎障害進展におけるアルドステロンの役割

河原崎　宏雄、安東　克之、森　英理、永江　愛、藤田　恵、松井　宏光、藤田　敏郎

東京大学 腎臓内分泌内科

【目的】: 幼若期ではレニン・アンジオテンシン・アルドステロン（RAA）系が亢進していることが報告されている。幼若期の食塩負荷はその後の血圧上昇と腎障害の進行に繋がるが、そのメカニズムとしてミネラルコルチコイド受容体(MR)が関与している可能性を検証した。【方法】: 3および10週齢の雄ラットに片腎摘術を施行し高食塩（8% NaCl食）を4週間負荷し、血圧、蛋白尿、腎の組織学的変化を比較した。次に、3週齢の高食塩負荷片腎摘ラットに対するMR拮抗薬エプレレノン（食餌中0.125%含有）、アンギオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)オルメサルタン（食餌中0.0125%含有）の効果、そしてオルメサルタンにさらにアルドステロン（40mg/kg/日ポンプ投与）を追加投与した群についても検討した。【成績】: 3週齢片腎摘ラットへの食塩負荷は、有意の血圧上昇と蛋白尿増加を認め、腎臓におけるアンジオテンシン変換酵素(ACE) 、アンジオテンシノーゲン、Sgk1 mRNAならびに炎症系因子の発現亢進を生じた。しかし、10週齢における同様の処置ではこれらを認めなかった。3週齢の食塩負荷片腎摘ラットにおけるこれらの異常をエプレレノンおよびオルメサルタンは改善した。しかし、オルメサルタンの改善効果はアルドステロンの追加投与によって消失した。【結論】: 幼若ラットにおいては、食塩負荷に基づく血圧上昇や腎障害の進行が著明で、これは腎RAA系・炎症反応の亢進を伴っていた。血圧上昇や腎障害はMR阻害で正常化したことと、ARBもこれらを改善したがその効果はアルドステロン投与で抑制されたことから、主にMR亢進状態が幼若期ラットにおける食塩負荷に基づく障害に関与していると考えられた。

予防　非薬物療法

## P17-095 メタボリックシンドロームを含む中高年者において歩行運動は30%の脱メタボを示した

内川　友起子[1]、有田　幹雄[1]、伊藤　克之[1]、宮井　信行[2]、石井　敦子[1]、古家　奈美[1]、内海　みよ子[1]

[1] 和歌山県立医科大学 保健看護学研究科、[2] 大阪教育大学

【目的】現在、メタボリックシンドローム(METS)が注目されており、将来の心血管疾患予防では生活習慣の改善として、身体活動の必要性が言われている。そのため、身体活動と高血圧との関連について様々な研究が行われてきている。しかし、運動強度、方法などと心血管疾患リスク要因との関連は十分明らかではない。そこで今回、8週間の歩行運動が中高年者の血圧、その他動脈硬化指標などの心血管疾患危険因子に及ぼす影響について検討した。【方法】　研究参加の同意が得られた中高年者の男女計48名(男23名、平均年齢49.8±15.1歳、女25名、平均年齢58.5±10.2歳)で、運動期間は8週間とし一日一万歩を目指して歩行してもらうよう説明した。また、歩行運動以外の飲酒や食事についての制限はないものとした。　運動期間前後で一般採血、心機能検査、動脈硬化指標検査、診察を含む2回のメディカルチェックを実施し、歩数と血圧は記録用紙に各自で記録した。歩行運動の効果を検討するため、2ヵ月間の歩行数で7500歩以下を普通歩行(Normal: N)群、7500歩以上を積極的(Active : A)歩行群とし、2群間で血圧、動脈硬化評価指標(baPWV、AI)、脂質代謝指標(TC、HDL-C、LDL-C)、糖代謝指標(HbA1C)の各項目について検討した。48名のうちMETS該当者、予備群の男女合わせて23人(48% )含まれていた。また、測定値は平均値±標準偏差で示し、統計学的有意水準はいずれも5%未満とした。【結果・考察】　参加者は2名が非参加となり、計46名の男女であった。46名の歩行前後の比較では、体重(63.8±11.9kg→63.1±11.9kg)、腹囲(87.7±10.1cm→86.2±9.8cm)、TC(225.1±212.2mg/dl→204.0±53.9mg/dl)、AI(86.9±16.7 % →82.7±15.3 % )、HbA1C(5.87±1.24 % →5.35±0.75 % )、baPWV(1505.9±340.0m/sec→1498.8±305.8m/sec)で有意な減少が認められた。次にN群とA群の比較より、平均歩行数はN : 5698±1283歩、A : 10124±2041歩であった。A群では、運動前後で体重、腹囲、BMI、AIで有意な低下があり、脂質代謝や糖代謝においてもTCやLDL-C、HbA1Cで低下傾向が認められた。N群でも、体脂肪率、SBP、TC、HbA1Cのそれぞれで有意な低下が認められた。今回の歩行期間において、8週間の短期間であったが、各心血管危険因子の脂質代謝、糖代謝、血圧など歩行前後で有意な低下が認められた。また、今回調査期間前後において、METS該当者及び予備群は男女合わせて23人から10人へと減少した。【まとめ】　今回の調査は8週間の短期間での介入であったが、心血管危険因子である血圧、脂質代謝、糖代謝などの改善が認められたことにより、短期間の歩行運動であっても動脈硬化等の心血管疾患の予防に寄与することが示唆された。また、歩行運動のように運動強度が中等度であり、中高年者でも比較的安全に行うことができるため、歩行を習慣化しMETS予防を行うことの重要性が示された。

## P17-096 メタボリックシンドロームに対する適切な生活指導を確立するための全国労災病院勤労者予防医療センター共同研究（J-STOPMETS）：最終報告

宗像　正徳[1]、本間　浩樹[2]、荒木　高明[3]、明石　實次[4]、河村　孝彦[5]、久保田　昌詞[6]、横川　朋子[7]、沼田　義弘[8]、豊永　敏弘[9]

[1] 東北労災病院勤労者予防医療センター、[2] 北海道中央労災病院勤労者予防医療センター、[3] 東京労災病院勤労者予防医療センター、[4] 関東労災病院勤労者予防医療センター、[5] 中部労災病院勤労者予防医療センター、[6] 大阪労災病院勤労者予防医療センター、[7] 関西労使病院勤労者予防医療センター、[8] 中国労災病院勤労者予防医療センター、[9] 九州労災病院勤労者予防医療センター

【目的】特定健診が始まり、メタボリックシンドロームには積極的支援（複数回指導）、その予備軍には動機付け支援（1回指導）が義務化された。しかし、はたして、メタボリックシンドロームにおいて、生活指導回数を増やすと減量の効果が上がるのか、もしそうであればどの程度あがるのかを日本人で示したエビデンスはない。本研究の目的は、メタボリックシンドロームに対する、1回指導と3回指導の減量効果を無作為割付け試験により比較検討することである。【方法】健康診断や人間ドック受診者あるいは内科外来受診者でメタボリックシンドロームと診断された方で薬物治療を受けていない方に本研究の目的を説明し、研究参加を募った。最終的に107名のメタボリックシンドローム患者（男性77名、51±10才）が書面による同意の上、研究に参加した。初めに、食行動や日常のストレス、嗜好、身体活動についてのアンケートをおこない、血圧を測定、空腹時採血により、肝機能、脂質、糖代謝、腎機能等の評価を行った。次いで、2ヶ月で5%の体重減少を達成するための包括的生活指導を行った。指導の原則は、1）医師による病気のリスクに関する説明と行動変容の動機付け、2）保健師による問題行動の抽出、ストレスに対する対処法、禁煙指導、毎日の自己測定（体重、血圧）の指導、3）管理栄養士と理学療法士による目標減量達成のための、食事による適正カロリー摂取と運動による適正エネルギー消費についての個別指導からなる。その後、1回指導群と3回指導群に無作為化され、1回指導群では、6ヶ月後に体重、腹囲、血圧、血液データの評価を、3回指導群では、2ヶ月毎に、途中指導（動機付けの強化やより適正な生活指導の提案など）を受け、6ヶ月後に評価を行った。【成績】ベースラインデータは両群で差異はなかった。体重、ウエスト周囲径は両群で有意に低下し、肝機能、脂質代謝も両群で有意に改善したが、ウエスト周囲径は3回指導群で1回指導群に比べ、減少度が大きく(-4.7±7.1　vs. -1.8±4.4 cm、 p<0.01)、体重も、強化指導群でより減少傾向であった（-4.1±6.2　vs -2.5±3.3 kg、p=0.08)。収縮期血圧は3回指導群では有意に低下したが（-4.8±14.6 mmHg、p<0.05)、1回指導群では低下しなかった(-1.7±12.8mmHg、n.s.)。それぞれの群の体重減少はベースライン体重を基準にすると、-5.1%と-3.1%であった。さらに、LDL（-4.6±21.9 vs.5.7±29.1 mg/dL、p=0.05)、空腹時血糖(-9.0±11.1 vs.-2.5±17.0、p<0.05)の低下度は3回指導群で1回指導群より有意に大であった。【結論】1）メタボリックシンドロームにおいて、3回の生活指導は、1回の指導に比べ、内臓脂肪減量効果が大きく、心血管リスクの改善度も大きい、2）メタボリックシンドロームにおいて有意な降圧を得るには、5%以上の体重減少が必要である。

## P17-097 運動療法による高血圧患者の糸球体濾過率の改善効果

道下　竜馬[1,2]、庄野　菜穂子[1,3]、笠原　貴紀[2]、鶴田　敏幸[2]、井上　晃男[4]、野出　孝一[1]

[1] 佐賀大学 医学部 循環器・腎臓内科、[2] 鶴田運動機能回復クリニック、
[3] ライフスタイル医科学研究所、[4] 獨協医科大学心臓・血管内科

【目的】慢性腎臓病（CKD）は，心血管疾患の発症あるいはそれによる死亡の重要な危険因子であることが明らかにされている。CKD発症には肥満や高血圧，糖尿病などの生活習慣病による動脈硬化が関与しており，CKDハイリスク群では，生活習慣の改善を行ない，発症予防に努めることが重要である。しかし，これまで運動療法による高血圧患者の腎機能に及ぼす影響については，いまだ見解の一致を得ていない。本研究では，軽強度の運動療法が高血圧患者の腎機能に及ぼす影響について検討を行なった。
【方法】高血圧患者30名（男性8名，女性22名，平均年齢55.5±9.3歳，平均安静時血圧148.6±15.5/89.9±10.3mmHg）を対象に，空腹時採血，多段階漸増運動負荷試験を実施した。運動負荷試験中の仕事量と血中乳酸値の推移より乳酸閾値（LT）を算出した。腎機能は推定糸球体濾過率（eGFR）によって評価し，日本人用に改訂されたMDRD簡易式を用いた。運動療法は自転車エルゴメータを用いたLT強度の運動を主とし，頻度は週に1-6回，1回の運動時間は30-60分として，各患者ごとに可能な範囲で実施し，12週間後に再評価を行なった。
【成績】12週間の運動療法後，eGFRは有意に増加した（$p<0.05$）。単相関において，eGFRの変化率は空腹時中性脂肪，$HbA_1c$，空腹時血糖，安静時収縮期血圧，拡張期血圧，腹囲の変化率と有意な負の相関関係を認めた。Stepwise重回帰分析の結果，安静時収縮期血圧と腹囲の変化率がeGFRの変化率と最も高い相関関係を認めた（$r^2=0.539$，$p<0.0001$）。しかし，1週間あたりの合計運動時間を対象者数が等しくなるように3分割［短い（n=10，33-64分/週），中等度（n=10，65-138分/週），長い（n=10，139-284分/週）］した結果，eGFRは週あたりの運動時間が中等度の群でのみ有意に増加しており（$p<0.01$），週あたりの運動時間が短い群や長い群ではeGFRの有意な増加を認めなかった。
【結論】以上の結果より，運動療法によって高血圧患者のeGFRは有意に増加し，腹囲や収縮期血圧の低下はeGFRの増加と有意な相関関係を認めた。従って，運動療法による内臓脂肪や血圧の低下は，高血圧患者の腎機能保護作用を有している可能性が示唆された。しかし，中等度の運動量でのみeGFRの有意な増加が認められたことから，腎機能低下者へ運動処方を行なうにあたっては運動強度とともに運動量への注意が必要ではないかと推測された。

## P17-098 非肥満高血圧者に対する非薬物療法による血圧値改善効果 －無作為化比較試験のサブ解析－

今野　弘規[1]、大平　哲也[1]、山岸　良匡[2]、磯　博康[1]

[1] 大阪大学大学院 医学系研究科 社会環境医学講座 公衆衛生学、吹田市、日本、
[2] 筑波大学大学院 人間総合科学研究科、つくば市、日本

【目的】肥満を伴わない高血圧者に対する非薬物療法による血圧値改善効果を検討するため、軽度～中等度の高血圧者を対象とした非薬物療法による無作為化比較試験の成績を、肥満の有無別にサブ解析した。【方法】対象は、茨城県協和町（現・筑西市協和地区）の循環器健診受診者で、健診時に収縮期血圧値(SBP)140-179mmHgまたは拡張期血圧値(DBP)90-109mmHgを示した者から、降圧薬治療者、脳卒中・虚血性心疾患の既往者、高血圧性臓器障害(心電図、腎機能異常)を有する者を除外し、6か月後のランダムゼロ血圧計による血圧測定でSBP140mmHg以上またはDBP90mmHg以上を示した35 ～ 69歳の111人(男53人、女58人)である。その直後、集中指導群(I群)56人(男27人、女29人)と一般指導群(C群)55人(男26人、女29人)とに無作為に割り付け、I群にはさらに最初の6か月に4回、翌年4回、C群には最初に1回、翌年1回の高血圧教室を実施した。保健指導は、主に減塩、速歩、節酒を実施し、介入開始時、6か月後、1.5年後におけるランダムゼロ血圧計による血圧値、24時間蓄尿による尿中塩分排泄量、減塩にとって望ましい10項目の生活習慣問診による減塩スコア(1項目1点として計算)、アルコール摂取量等の結果について、Body Mass Index(BMI)25未満の非肥満群70人(男41人、女29人)とBMI25以上の肥満群41人(男12人、女29人)に層別化し、I群とC群間で比較した。【成績】非肥満群において、I群とC群間で、ベースライン時の平均血圧値に有意な差は認められなかった（それぞれSBP148.8、148.3mmHg、DBP83.9、83.1mmHg）。6か月後の平均血圧値は、それぞれSBP142.9、149.0mmHg、DBP82.8、82.9mmHgで、I群がC群に比べてSBPが6.1mmHg低かった（両側検定p=0.05）。1.5年後については、それぞれSBP135.0、139.5mmHg、DBP78.7、79.0mmHgと、有意ではないが同様の低下傾向を示した。平均尿中塩分排泄量は、ベースライン時にI群9.7g、C群10.5gで有意な差は認められなかったが、6か月後はそれぞれ8.6g、10.3gと、I群が有意に低く(p=0.02)、1.5年後も9.2g、10.7gとI群が有意に低かった(p=0.04)。減塩スコアやアルコール摂取量についても同様の改善傾向が認められた。肥満群では、SBPの低下傾向がみられたが、非肥満群に比べて大きくなく、有意差は認められなかった。【結論】無作為化比較試験のサブ解析により、肥満を伴わない高血圧者に対する非薬物療法の効果が示された。

## P17-099 健診結果から展望する心血管病および慢性腎臓病の危険因子の地域差

斎藤　知栄[1]、井関　邦敏[2]、佐藤　ちひろ[1]、永井　恵[1]、野口　和之[1]、山縣　邦弘[1]

[1] 筑波大学大学院 人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 腎臓病態医学分野、
[2] 琉球大学医学部附属病院 血液浄化療法部

【目的】高血圧、糖尿病、肥満、尿蛋白は心血管病および慢性腎臓病の危険因子である。心血管病による死亡率や透析導入率は国内でも地域差があり、沖縄県では透析導入率が高く、茨城県は心疾患や脳血管疾患による年齢調整死亡率が全国平均より高い。今回茨城県および沖縄県における健診受診者データから、心血管病および慢性腎臓病の危険因子について比較検証し、死亡率や透析導入率に与える影響について検証した。
【方法】2005年度に茨城県で特定健診を受診した40歳以上の223523名（男性79043名、女性144480名）および沖縄県で特定健診を受診した40歳以上の83150名（男性35393名、女性47757名）において、高血圧、高血糖、肥満、尿蛋白の有病率について比較検証した。また尿蛋白と年齢、BMI、血圧、空腹時血糖、T-cho、TGとの関連を多重ロジスティック回帰分析により関連要因を調整し解析した。
【成績】高血圧の有病率は男性では茨城より沖縄が各年代でやや高く、女性では茨城が沖縄に比べ各年代で有意に高かった。高血糖、肥満、尿蛋白の有病率は、各年代において男女共に、茨城より沖縄で有意に高かった。尿蛋白に寄与するオッズ比は、茨城に対し沖縄で2.481（95% CI 2.388-2.577、$P<0.0001$）、女性に対し男性で2.055（95% CI 1.979-2.135、$P<0.0001$）、BMI25未満に対し25以上で1.131（95% CI 1.125-1.137、$P<0.0001$）の順に高かった。
【結論】高血圧や尿蛋白の有病率には地域差があり、心血管病による死亡率や透析導入率の地域差に影響している可能性が示唆された。

臨床　薬物療法　ARB　1

## P18-100 CASE-J南大阪：大規模臨床試験の成績を開業医の日常診療で検証する

高田　幸三[1]、山内　淳[2]、有馬　秀二[3]

[1] 高田内科クリニック、[2] 大阪労災病院 腎臓内科、[3] 近畿大学 医学部 腎臓・膠原病内科

【目的】日本人高血圧患者を対象にARBとCa拮抗薬の有効性を比較検証したCASE-Jにより、ARBの優れた腎イベント抑制効果が明らかにされた。CASE-Jは日本高血圧学会の後援を受けて中立的に遂行された研究であり成果の信頼性は極めて高いが、高リスク高血圧患者を対象としていることから主に専門医師により遂行されている。今回、高血圧診療を専門としない実地医家の日常臨床においてもCASE-Jと同様の結果が得られるかを検討した。【方法】大阪南エリアの12医院に通院する高血圧患者のうち、（ARBが腎保護効果に優れるというCASE-Jの結果によるバイアスを避けるため）Case-J 発表(2006年10月)前からアムロジピン（AM, 2.5−5mg/日）またはカンデサルタン(CA, 4−12mg/日)を単独で投与され、血圧が1年以上良好にコントロールされている外来患者を対象とした。性別・年齢・降圧薬などが腎機能（血清クレアチニン濃度：SCr (mg/dl), 糸球体濾過率：eGFR (ml/min/1.73m2)）に与える影響をレトロスペクティブに検討した。【成績】AM群122例（男性46例、平均年齢68.5±0.9歳）、CA群121例（男性56例、65.2±1.2歳）が対象となった(平均観察期間2.8±0.7年)。全例解析で算出すると31.3%がeGFR 60未満で慢性腎臓病(CKD)を合併していた。血圧はAM群では145.2±1.5/81.2±1.0から134.6±1.2/76.1±0.8mmHgまで低下し、CA群でも147.7±2.0/84.9±1.2から136.0±1.4/78.3±0.9mmHgへと同様かつ良好に低下したが、CA群でやや高い傾向にあった。SCrはAM群では0.77±0.03から0.79±0.04と上昇傾向を示したが、CA群では0.84±0.02から0.81±0.03と有意に($P<0.05$)低下した。AM群ではeGFRに変化を認めなかったが（71.0±1.8→70.3±1.9）、CA群では有意に上昇した(66.2±1.8→69.0±1.9, $P<0.01$) 。さらに、CAによるeGFRの変化には−3.5±1.3 (4mg/日投与群)、6.8±1.4 (8mg/日投与群), 9.5±3.9 (12mg/日投与群)と明らかな（$P<0.05$）用量依存性を認めた。多重回帰分析にてeGFRの変化に影響を及ぼす因子を検討したところ、性別・年齢・降圧度では有意差を認めなかったが、CA投与群ではAM投与群に比してeGFRが2.48/年 ($P<0.05$) 増加していた。【結論】高血圧診療を専門としない実地医家が単剤で血圧を良好にコントロールできる高血圧患者においても腎機能に与える降圧薬の長期的影響には違いがあり、CAはAMよりも腎保護効果に優れていた。したがって、CASE-Jに代表される中立性の高い大規模臨床試験の成績は実地医家の日常臨床にもそのまま当てはまるので積極的に取り入れるべきであると考えられた。また、このような易治療性高血圧患者においても3割以上にCKDが合併していたことから、高血圧患者の診療に当たっては常にCKDが潜在する可能性に留意する必要があると考えられた。

## P18-101 高血圧患者におけるロサルタンの尿酸排泄増加作用：他のARBからの変更例での検討

大田　祐子、土橋　卓也、宮田　恵里

国立病院機構九州医療センター 高血圧内科

【目的】高尿酸血症は他の生活習慣病に合併することが多く、高尿酸血症が独立した心血管病の危険因子であることが報告されていることから、その管理が見直されている。高血圧患者では尿酸排泄は低下している。アンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）のロサルタンはベンズブロマロンと同様に腎尿細管におけるURAT1の作用を阻害することによって、血清尿酸値を低下させると報告されている。そこで今回我々は、ロサルタン以外のARB内服下の高尿酸血症合併高血圧患者の病型を評価し、ロサルタンへ変更後の尿酸病態を評価した。【方法】対象はロサルタン以外のARB内服下の高尿酸血症合併高血圧外来患者28名（平均年齢66±10歳、男性22名、女性6名、オルメサルタン（O群）17名、カンデサルタン（C群）7名、その他（M群）4名）。血清尿酸値7 mg/dl以上もしくは尿酸降下薬服用者を高尿酸血症と定義し、試験期間中ARB以外の服薬は変更しなかった。随時尿中尿酸／クレアチニン（UUA/UCr）を用いて病型分類を行い、ロサルタンへ変更後、尿酸動態の推移を評価した。【成績】ロサルタン以外のARB服用時の全対象者の推算GFR（e GFR）は56±17 ml/min/1.73m$^2$、血清尿酸値（UA）は6.9±1.3 mg/dl、UUA/UCrは0.39±0.16であった。ロサルタンへ変更後、平均1.75ヶ月の観察期間において、血圧は有意な変化を認めなかった（123±15/62±9 vs. 124±13/65±10 mmHg, n.s.）が、UAは有意な低下（6.9±1.3 vs. 6.0±1.1 mg/dl, p<0.01）を、UUA/UCrは有意な上昇を（0.39±0.16 vs. 0.56±0.30, p<0.01）認めた。尿酸動態の改善はeGFRによらず認められた。O群とC群で有意な尿酸動態の改善がみられた（O群: e GFR; 59±19 vs. 62±19 ml/min/1.73m$^2$, n.s., UA; 6.8±1.3 vs. 6.0±1.0 mg/dl, p<0.01, UUA/UCr; 0.42±0.17 vs. 0.60±0.36, p<0.05, C群: e GFR; 52±13 vs. 55±12 ml/min/1.73m$^2$, p<0.05, UA; 7.2±1.6 vs. 5.8±1.0 mg/dl, p<0.01, UUA/UCr; 0.34±0.09 vs. 0.46±0.13, p<0.05, M群: e GFR; 52±17 vs. 55±16 ml/min/1.73m$^2$, n.s., UA; 6.8±0.9 vs. 6.5±1.6 mg/dl, n.s., UUA/UCr; 0.37±0.19 vs. 0.57±0.20, n.s.,）。【結論】高血圧外来患者において高尿酸血症の合併は多く、そのほとんどが尿酸排泄低下型と考えられるため、尿酸排泄促進作用のあるロサルタンを用いた適切な尿酸管理が有用と思われる。

## P18-102 オルメサルタンの心肥大退縮効果とその機序の検討

大原　貴裕[1]、朝倉　正紀[1]、高濱　博幸[1]、天木　誠[1]、長谷川　拓也[1]、神崎　秀明[1]、Hashimura Kazuhiko[1]、船橋　徹[2]、北風　政史[1]

[1] 国立循環器病センター 心臓血管内科、
[2] 大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学

【目的】降圧薬の選択に当たっては，降圧効果のみならず，臓器保護作用を考慮した選択が重要である．アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）はレニン・アンジオテンシン・アルドステロン（RAS）系を抑制するのみならず，心肥大抑制効果をもつアディポネクチン（APN）の分泌を増加させる．本研究ではARBの中でもオルメサルタンの心肥大退縮効果とその機序を検討した．【方法】2005年10月から2007年3月まで，当院でフォロー中の高血圧症患者49人（男性32人，女性17人，平均年齢66±11歳）をオルメサルタン（Olm群，24人）とアムロジピン（Aml群，25人）に無作為に割付け，投与前，投与後6ヵ月後の臨床データ，心エコーデータ，採血データを比較した．血圧は140 ／ 90mmHg以下を目標にコントロールした．【成績】薬剤投与前の血圧は，Olm群158±15 ／ 90±12mmHg，Aml群155±10 ／ 89±11mmHgであった（p=ns）．心筋重量係数（LVMI）はOlm群で123±34g ／ m$^2$,Aml群で119±48g ／ m$^2$であった（p=ns）．血清中アルドステロン濃度（Ald）は，Olm群15.1±6.5ng ／ dL，Aml群15.9±5.8ng ／ dL，血清中APN濃度はOlm群9.3±5.8$\mu$g ／ mL，Aml群12.3±6.6$\mu$g ／mLであった（p=ns）．6ヶ月の時点での薬剤投与量は，Olm群で19.7±11.2mg ／日，Aml群で3.8±1.3mg ／日であった．血圧はOlm群131±19 ／ 76±11mmHg，Aml群139±11 ／ 81±11mmHgとOlm群でやや低値であったが有意差は認めなかった．心筋重量係数はOlm群で105±26g ／ m$^2$，Aml群で116±28g ／ m$^2$とOlm群でのみ投与前に比べて有意に低下した（p=0.0012）．LVMIの5%以上の低下はOlm群で71%，Aml群38%で認められた（p=0.02）．さらに，ロジスティック解析を用いて，LVMIの5%以上の低下の予測因子を検討すると，Olmの使用は，薬剤投与前のLVMIと共に，独立した有意な予測因子となった（オッズ比4.2，p=0.03）．AldはOlm群12.2±4.2ng ／ dL，Aml群16.0±5.8ng ／ dLとOlm群でのみ薬剤投与前と比べて有意に低下（p=0.04）した．しかし，Aldの低下は心筋重量退縮の予測因子とはならなかった．APNはOlm群9.4±6.3$\mu$g ／ mL，Aml群12.4±5.9$\mu$g ／mLであり，両群とも薬剤投与前後で変化を認めなかった．【結論】オルメサルタンは心肥大退縮効果を示したが，その効果は血清中のRAS系抑制，アディポネクチン分泌増加以外の機序を介したものである．

## P18-103 2型糖尿病合併高血圧患者に対するオルメサルタン投与のレニン - アンジオテンシン系への影響

廣井　直樹、吉原　彩、正井　なつ実、須江　麻里子、伊賀　涼、芳野　原

東邦大学 医学部 内科学講座（大森）糖尿病・代謝・内分泌科

【緒言】アンギオテンシン変換酵素阻害薬（ACE-I）やアンジオテンシンII(AngII)受容体拮抗薬 (ARB)の長期投与患者では、アルドステロン(PAC)が再上昇するアルドステロンブレイクスルー現象が出現することが知られている。オルメサルタンは他のACE-I やARBと異なりアルドステロンブレイクスルーを引き起こさないとする報告が見られており、その理由として、オルメサルタンが血中AngIIを低下させるという報告や ACE2活性を上昇させることにより、アンジオテンシン1-7を増加させ、AngIIの血中濃度上昇を防ぐためであると報告されている。今回我々は、2型糖尿病合併本態性高血圧患者へのオルメサルタンの投与のレニン - アンジオテンシン系に対する影響について検討したので報告する。【対象と方法】2型糖尿病と診断され、JSH2004で示された降圧基準130/80 mmHgを満たしていないACE-IとARB の投与歴のない本態性高血圧患者17例(男性9例・女性8例：平均年齢59.7歳)を対象とし、オルメサルタン20mgの朝食後経口投与を行った。外来随時血圧の変化と血漿レニン活性(PRA)、PAC、HbA1c、総コレステロール、中性脂肪、LDLコレステロール、尿中アルブミンの変化をオルメサルタン投与前、投与後1、3、6、12か月まで測定した。【結果】外来随時血圧は151.7 ± 13.2/86.9 ± 10.0 mmHgであったが、投与1か月後には有意に低下し12か月後も140.7 ± 13.3/77.9 ± 11.4 mmHg(p:<0.05)と有意差をもって低下していた。PRAは投与前1.79 ± 1.66 ng/ml/hrであったが、投与1か月後以降上昇を認め6か月後には5.68 ± 6.89 ng/ml/hr (p:<0.01)と有意差をもって上昇を認めた。PACは投与前175.3 ± 193.7 pg/mlであったが、投与1か月後には146.5 ± 218.3 pg/ml、12か月後も92.6 ± 39.5 pg/ml(p:<0.01)といずれも有意差を持って低下を認め、PACの再上昇は見られなかった。HbA1c、脂質、尿中アルブミン値には有意な変化は見られなかった。【結論】糖尿病合併本態性高血圧患者に対するオルメサルタンの投与では、PRAは増加を認めたがPACは低値のままであった。他のACE-I やARBと異なりオルメサルタンはアルドステロンブレイクスルーを引き起こさないとするこれまでの報告と矛盾しない結果であり、アルドステロンを介した臓器障害予防の観点から有用な薬剤であると考えられる。

## P18-104 2型糖尿病合併高血圧患者に対するオルメサルタン投与の有効性と安全性の検討－城南高血圧研究の結果をもとに

廣井　直樹[1]、吉原　彩[1]、須江　麻里子[1]、渡邊　奈津子[1]、宮城　匡彦[1]、礒　薫[1]、上芝　元[1]、久保木　幸司[1]、岩崎　泰雄[2]、杉本　元信[3]、山崎　純一[4]、芳野　原[1]

[1] 東邦大学 医学部 内科学講座（大森）糖尿病・代謝・内分泌科、
[2] 東邦大学 医学部 内科学講座（大森）神経内科、
[3] 東邦大学 医学部 総合診療・急病科学講座、
[4] 東邦大学 医学部 内科学講座（大森）循環器内科

【緒言】血圧コントロールだけでなく心血管系疾患の発現を予防することが、降圧治療の目標である。多くの大規模臨床試験において、降圧効果が大きいほど脳・心血管系疾患の発生を抑制する傾向にあると報告されている。また、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)の投与は炎症性サイトカインや酸化ストレスマーカーを減少させることが知られており、これらのことが脳・心血管系疾患発生を抑制する原因の一つであると考えられている。今回我々は、本態性高血圧患者へのオルメサルタンの投与が動脈硬化惹起性リポ蛋白や酸化ストレスマーカーに対してどの程度影響するかについて検討したので報告する。【対象と方法】アンギオテンシン変換酵素阻害薬やARBの投与歴のない本態性高血圧患者89例(男性57例・女性32例：平均年齢59.3歳)を対象とし、その他の降圧剤や脂質降下薬の本検討期間中の変更は不可能とした。二次性高血圧患者や重度の心不全や肝・腎機能障害などを合併する患者は除外した。外来随時血圧の変化を主要評価項目として、体重、心拍数、血中脂質、尿中アルブミン、酸化ストレスマーカーの変化、有害事象の発現の有無についてオルメサルタン20 mg投与前、投与後1、3か月に測定した。【結果】外来随時血圧は投与前が152.7 ± 17.3/90.5 ± 12.2 mmHgがであったものが投与1ヶ月後には134.4 ± 12.4/80.7 ± 9.8 mmHg、3ヶ月後には136.7 ± 12.1/81.0 ± 9.4 mmHg (p:<0.05)と収縮期、拡張期ともに有意に低下したが、心拍数の有意な変化は見られなかった。LDL-Cと尿中アルブミンも120.7 ± 32.5 mg/dlが114 ± 25.8 mg/dl (p:<0.01)、142.8 ± 309.2 mg/g・Crが 110.7 ± 211.5 mg/g・Cr (p:<0.05)と有意な低下を認めた。8-OHdGは有意な変化は見られなかったが、8isoPGF2$\alpha$は高値群において581.2 ± 241.2 pg/mgが489.3 ± 217.7 pg/mg (p:<0.01)と有意な低下が見られた。【結論】オルメサルタンは投与開始後1か月という早期から収縮期血圧で-16mmHg、拡張期で-9.8mmHgと十分な降圧が得られることが確認された。尿中アルブミンや酸化ストレスマーカーの有意な低下もみられたことから、降圧効果だけでなく臓器保護効果も有すると考えられた。

## P18-105　常用量アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）で管理不良を示す本態性高血圧患者での高用量ARBの効用：1年までの前向き単施設観察研究の中間報告

東條　秀明、井上　裕紀子、角　俊一郎、古山　正大、安藤　智恵、久保田　和充、三好　恵、山之内　良雄、浦田　秀則

福岡大学 筑紫病院 内科第一

【目的】降圧薬物療法でのアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)の役割はJSH2009ガイドラインでも明らかであるが、本邦での高用量ARBの役割については情報量が少なく、特に長期に渡る効能については不明の点が多い。本研究では常用量ARB投与下で降圧目標未到達本態性高血圧患者に高用量ARBを使用して1年に渡る効能を調査した。
【方法】外来へ通院中の本態性高血圧患者(EHT)のうち、常用量ARBで診療室血圧が目標降圧レベルに達していない患者（n=74, M:F 35:39, 69±11y）にバルサルタン (VAL) 160mgへ切り替え投与し、血圧・脈拍の変化、心臓エコー、脈波伝播速度、血液因子などの変化について切り替え前、半年後、1年後のデータについて検討した。
【成績】VAL切り替え前の患者背景として、平均血圧は161±16/86±15 mmHg、平均の心拍数は70±12/mで、糖尿病・脂質異常症・心血管病の既往の合併はそれぞれ23, 64, 19%であった。切り替え前のARBとしてはオルメサルタン2例、VAL 52例、ロサルタン 3例、カンデサルタン 11例、テルミサルタン 5例であった。併用薬物と調査期間中の追加投薬はそれぞれCCB 70&15%, ACE阻害薬 11&1%, 利尿薬 28&8%, β遮断薬19&1%, α遮断薬 3&1%であった。VAL切り替え後の降圧は早期から確認され、半年後で146/80, 1年後には142/80であり、降圧値は-18/-8mmHgであった。心拍数は半年後で71/mと変化を認めなかった。血行動態の指標では脈波伝播速度、左室肥大の指標などは低下していたが、有意な変化は認めなかった。血清Cr, Kが有意に増加し、eGFRも有意に低下していた一方、尿中微量アルブミン排泄率は有意な変化を示さなかった。空腹時血糖値は有意に低下したが、HbA1Cは有意な変化を認めなかった。
【結論】常用量ARB内服で管理不良を示す高血圧患者にVAL160mgへの切り替え試験を行った。切り替え後より早期に有意な降圧を認め、1年後まで持続的に有効な降圧効果が得られた。追加投薬された他降圧薬は多くなかったので、治療抵抗性を示す高血圧患者でのVAL160mg単剤の有効降圧が示された。動脈硬化の指標として使用される脈波伝導速度や心肥大の指標にも改善傾向は認めた。空腹時血糖値は有意に低下しており、糖代謝の改善が考えられた。
単一施設・観察研究で、管理不良を示す高血圧患者でのARB常用量から高用量への切り替えでさらなる有効な降圧が示された。VAL160へ切り替え1年後の降圧達成率は50%であり降圧管理率を有意に増加させた。さらに、臓器障害進展は阻止されていた。今後、本研究に登録されている患者の長期観察によって、臓器障害進展に関する情報収集を継続する。

## P19-106　高血圧患者におけるロサルタンの尿酸排泄促進作用：24時間家庭蓄尿を用いた検討

宮田　恵里、大田　祐子、尾中　宇蘭、土橋　卓也

国立病院機構 九州医療センター 高血圧内科

【目的】アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)であるロサルタンは尿酸排泄促進作用を有することが報告されている。今回我々はARB未服用の高血圧外来患者を対象とし、ARB開始による尿酸動態の変化を評価した。さらに対象者をロサルタン群およびその他のARB群に分けて尿酸動態の比較検討を行った。【方法】対象は当施設におけるARB未服用の高血圧患者73名(61.3±10.7歳、男性29名、女性44名)で、ロサルタン(平均35mg、n=43)または他のARB(オルメサルタン:平均17mg、n=15、カンデサルタン:平均4.3mg、n=8、テルミサルタン:平均40mg、n=4、バルサルタン:平均 53mg、n=3)を投与し、その前後(投与前:平均94日、投与後:平均175日)に24時間家庭蓄尿を行って尿酸排泄量を評価し、合わせて血圧測定、血液検査を行った。【成績】ロサルタン群では血圧は144±14/84±10mmHgから137±9/80±9mmHgへ、他のARB群では149±12/82±12mmHgから133±11/74±11mmHgへといずれも有意に低下した。他のARB群における降圧度はロサルタン群に比し有意に大きかった。血清尿酸値はロサルタン群で5.53±1.33から5.30±1.40mg/dlと有意に($p<0.05$)低下した。一方、他のARB群では5.78±1.24から6.28±1.50mg/dlと有意に($p<0.01$)上昇し、ARB投与前後の血清尿酸値の変化は二群間で有意差を認めた($p<0.01$)。尿酸クリアランス(CUA)と尿酸クリアランス/クレアチニンクリアランス比(CUA/Ccr)はロサルタン群においてそれぞれ6.4±2.7から7.0±3.1ml/min($p<0.05$)、8.1±2.7から8.6±2.8% ($p=0.13$)へ上昇したが、その他のARB群では、CUA、CUA/Ccrに有意な変化を認めなかった(5.9±1.7から5.4±1.8ml/min、6.7±1.9から6.8±2.0% )。血清尿酸値の低下を目的変数として多変量回帰分析を行ったところ、血清クレアチニンの上昇が負の規定要因として($r=-0.57$, $p<0.01$)、ロサルタン投与($r=0.26$, $p<0.01$)が正の規定要因として検出された。これらは、年齢、性、BMI、血圧降下度とは独立した規定要因として検出された。
【結論】ロサルタン投与により尿酸排泄の増加を介した血清尿酸値の有意な低下を認めた。近年、高尿酸血症が心血管病の独立した危険因子であることが報告されており、ロサルタンは高尿酸血症合併高血圧患者の管理において有用性が高いことが示唆された。

## P19-107　睡眠時無呼吸症群合併高血圧のオルメサルタンによる臨床効果の検討

澤山　泰典、迎　はる、前田　晋至、大西　八朗、古庄　憲浩、林　純

九州大学病院 総合診療科

【目的】近年，2次性高血圧症の原因として睡眠時無呼吸症候群(SAS)が注目されている．SAS合併高血圧患者のARBによる降圧効果について検討する．【方法】SAS合併高血圧患者で，さらに心血管系疾患（脳血管障害，閉塞性動脈硬化症を含む）または糖尿病を有する52例（男性34例，女性18例，平均年齢72+5歳）を対象とし，オルメサルタン通常量(20mg/日)で降圧不十分な場合におけるオルメサルタン増量(オルメサルタン増量群：29例)とアゼルニジピン追加併用(アゼルニジピン併用群：23例)との間において，降圧効果を比較検討する．SASの診断は，ポリソムノグラフィー（PSG）を用いて無呼吸低呼吸指数(AHI)値が15以上をSASとした．PSG検査は試験開始6ヶ月から12ヶ月前に施行し，22例はCPAP療法を既に導入し6ヶ月以上経過している．同時期にPSGにてSASの診断にいたらなかった14例を：コントロールとした．【成績】オルメサルタン増量群37例中，SASは29例(CPAP群：16例，非CPAP群：13例)で，非SAS（コントロール）は8例であった．一方，アゼルニジピン併用群29例中，SASは23例(CPAP群:6例，非CPAP群:13例)で，非SAS（コントロール）は6例であった．1．CPAP群：6ヶ月後の血圧変化率は，オルメサルタン増量群（16例）が収縮期血圧-7%，拡張期血圧-12%，アゼルニジピン併用群（6例）が収縮期血圧-12%，拡張期血圧-8%で，両群間で有意な差は認めなかった．2．非CPAP群：6ヶ月後の血圧変化率は，オルメサルタン増量群（13例）が収縮期血圧-3%，拡張期血圧-3%，アゼルニジピン併用群（17例）が収縮期血圧-12%，拡張期血圧-7%で，収縮期血圧に関してはオルメサルタン増量群の方がアゼルニジピン併用群よりも有意に改善傾向を示した（$p=0.01$）．3．コントロール：6ヶ月後の血圧変化率は，オルメサルタン増量群（8例）が収縮期血圧-9%，拡張期血圧-6%，アゼルニジピン併用群（6例）が収縮期血圧-21%，拡張期血圧-18%で，両群間で有意な差は認めなかった．【結論】SAS合併高血圧患者には治療抵抗性の高血圧の場合が多く，CPAP療法だけでなく，ARB増量療法も有用である可能性が示唆された．

## P19-108　メタボリックシンドローム患者に対するオルメサルタンの尿アルブミン減少効果：バルサルタンからの切替え例における検討

津田　真一、中野　茂、古屋　圭介、北田　宗弘、小西　一典、西澤　誠、中川　淳、木越　俊和、古家　大祐

金沢医科大学

【目的】メタボリックシンドローム(MS)は慢性腎臓病(CKD)の危険因子として知られている。CKDへの対策としてARBは有用であるが、バルサルタンとオルメサルタンを比較したデータは少ない。そこで、MSの有無により分類した高血圧患者を対象にバルサルタンからオルメサルタンへの切替え前後で外来血圧及び家庭血圧を比較し、さらに尿中アルブミン排泄量の変化を検討した。【方法】対象は外来通院中のI度あるいはII度高血圧を有し、12週間以上バルサルタン(80 － 160mg/day)を内服している患者(20歳以上、75歳未満)68例で、文書による同意取得後本試験を開始した。日本の基準を用いMSを伴う群(MS+)と伴わない群(MS －)に分類したうえで、その後オルメサルタン(20 － 40mg/day)に切替え、12週後の外来血圧及び家庭血圧を測定し切替え前と比較した。家庭血圧はオムロン社製HEM-7020を使用し、バルサルタン投与最終の1週間、及び12週間のオルメサルタン投与の最終1週間の早朝及び就寝前血圧（1機会の第1回目の測定値）の平均値を求めた。24時間の降圧の度合を早朝-就寝前の血圧差(ME差)として算出した。またオルメサルタンへの切替え前後での一般臨床所見、推算糸球体濾過量(eGFR)を評価し、さらに尿中アルブミン排泄量は早朝第一尿のアルブミン/クレアチニン(Cr)比(ACR)を算出した。【成績】4例の脱落例を除くとMS+ 23例、MS － 41例が本試験を終了し、試験期間中重篤な有害事象はみられなかった。オルメサルタンへの切替え時における2群間に年齢、性別に差はなかった。体重、BMI及び腹囲はMS+でMS －に比し有意に高値であった。また、2群間に血清総蛋白、eGFR、血清Cr値には差はなかったが、MS+ではMS －に比しHbA1c、LDL-C、TG値は有意に高値で、HDL-C値は有意に低値であった。切替え前後の外来血圧を比較すると、MS+のSBPは切替え後有意に低下したが、MS －ではSBP、DBP共に変化はなかった。2群とも脈拍には切替え前後で外来、家庭共に変化はなかった。さらに両群における家庭血圧で評価した場合、切替え前後で早朝、眠前及びME差に変化はなく、両薬剤の降圧度は同等であった。一方、ACRは切替え前後でMS+では差はなかったが、MS －では切替え後有意に低下した($p<0.001$; ANOCOVA)。【結論】バルサルタンまたはオルメサルタン投与時、家庭血圧で評価した降圧度には両薬剤間で差はなかった。しかし、両薬剤共にACRを低下させる腎保護効果が示されているが、本研究からオルメサルタンの方がリスクのより少ない非NS例では腎保護効果がバルサルタンよりもより大きいことが示唆された。

## P19-109 降圧薬としてのオルメサルタンの評価

後藤　敏和、鈴木　恵綾、深瀬　幸子

山形県立中央病院内科

【目的】オルメサルタンの降圧効果･血清カリウム値･腎機能･尿蛋白に対する効果を検討。【方法】2005年1月からオルメサルタンを投与した高血圧症例66（男43、女23）例（うち、本態性高血圧症：EH55例）、年齢14 ～ 80（平均57.0±12.2）歳、最大投与量、10mg：6、20：57,30：1、40：2例、投与期間10日～ 33ヶ月（平均15.8±9.3ヶ月）、単剤初回投与6、他剤に追加投与17、他のアンギオテンシン受容体遮断薬（ARB）からの変更14例。降圧効果判定基準は、平均血圧で−20mmHg以下：著明下降、−19 ～−13：下降、−12 ～−7：やや下降、±6：不変、7 ～ 12：やや上昇、13 ～ 19：上昇と定義。。【成績】単剤投与EH6例中、7 ～ 14週後、著明下降3、やや下降2、不変1例、追加投与、EH17例中、12週後、著明下降3、下降1、やや下降1、不変4、上昇1例、他剤中止1、減3例、パーキンソン症候群1例で過度の降圧による意識喪失発作のため中止。他のARBからの変更例14（ロサルタン5、カンデサルタン4、バルサルタン5例）（2例を除き常用量での比較）では、著明下降2、下降2、やや下降3、不変5、やや上昇2例で、7例では、やや下降、以上の降圧効果が得られた。全体（60例）として、オルメサルタン投与前血圧154.9/92.3mmHgから、オルメサルタン投与後（最終受診日、平均15.3ヶ月）139.5/87.0に低下。血清クレアチニン値（48例、観察期間平均13.9ヶ月）0.89→0.88mg/dl（ns）、血清カリウム値（25例、観察期間11.5ヶ月）4.12→4.26mEq/L（ns）。尿蛋白（定性）は38例中（観察期間平均11.7ヶ月）、改善11、不変26、悪化1例。副作用は、66例中、2（失神1、ふらつき1）例、中止は2（失神1、過度の降圧1）例。【結論】オルメサルタンは降圧薬として有用。他のARBに比し、常用量での比較では降圧効果が強いことが示唆された。副作用は少ないが、合併症によっては少量よりの投与を要する。

## P19-110 ロサルタン、テルミサルタンの降圧効果と糖脂質代謝に及ぼす影響(Moloyama Study: Effect of Termisartan or Losartan in Hypertensive Diabetic Patients with Macroalbumiuria)

大堀　哲也[1]、山本　仁至[1]、波多野　雅子[1]、野口　雄一[1]、稲葉　宗通[1]、粟田　卓也[1]、中元　秀友[2]、片山　茂裕[1]

[1] 埼玉医科大学病院 内分泌・糖尿病内科 、[2] 埼玉医科大学病院 総合診療内科

【目的】日本初のARBとしてロサルタンが発売され，降圧効果と共に腎保護作用が大規模臨床試験において示されている。一方，ロサルタンの発売以来，種々のARBが発売され，中でもテルミサルタンは降圧効果はもとより，PPARγ活性化作用を有し血中アディポネクチンの増加により，糖代謝改善効果が示唆されている。今回，我々は，ロサルタン，テルミサルタンの降圧効果，糖代謝への影響，腎保護作用を比較検討した。

【方法】顕性糖尿病性腎症を認めるロサルタン50mg/日投与中の高血圧患者9名を対象とした。対象者をロサルタン50mg/日を継続するロサルタン群5名と、テルミサルタン40mg/日に変更したテルミサルタン群4名とし、開始時と投与12週間後の血圧，血中アディポネクチン値，血糖，HbA1c，中性脂肪，総コレステロール，HDLコレステロール(HDL-C)，BUN，クレアチニン，尿酸，血中電解質，尿中蛋白(Up)，尿中クレアチニン(Ucr)等を測定した。

【結果】ロサルタン群では収縮期血圧147.6±12.8mmHgから136.4±10.5mmHgへ有意に低下（p=0.028）し、またHDL-Cは61.2±11.12mg/dlから54.4±13.96mg/dlと有意に低下(p=0.048)を認めた。糖代謝への影響は見られず，血中アディポネクチン値、尿中蛋白値に有意な変化は認めなかった。テルミサルタン群では収縮期血圧は138.5±9.6mmHgから126.5±12.2mmHgへと低下傾向を認めたが，有意ではなかった(p=0.168)。拡張期血圧78.5±3.8mmHgから65±8.3mmHgへと有意に低下（p=0.012）し、アディポネクチン値は9.78±6.14から11.2±6.79へと有意な上昇(p=0.042)を認めた。尿中蛋白クレアチン比(logUp/Ucr)は2.7±0.4から2.5±0.4と有意ではないが（p=0.224）低下傾向であった。またHbA1c値はロサルタン群において7.5±1.5から8±1.1と上昇傾向（p=0.13）であり、テルミサルタン群では6.1±1.1から5.9±0.8へと低下傾向（p=0.34）であったがどちらも有意差は認めなかった。

【結論】顕性糖尿病性腎症を認める高血圧患者においてテルミサルタンに切り替えた群で有意な血中アディポネクチン値の上昇を認めた。また有意ではないが尿中蛋白は低下傾向を示し、腎保護作用が示唆された。今回の検討では糖代謝への有意な影響は認められなかった。しかし，今回は症例数が限られており今後症例数を増やし更なる検討が必要と考えられる。



## P20-111 高血圧日常診療における医師の意識分析

洞庭　賢一[1]、近藤　邦夫[2]、高桑　浩[3]、高田　重男[3]

[1] 洞庭医院、[2] 近藤クリニック、[3] 金沢市立病院・内科

【目的】高血圧日常診療において医師がどのような意識で診療、治療しているかを調査した。【方法】石川県医師会会員のうち内科を標榜している勤務医、開業医748名にアンケート用紙を郵送し、FAXで返信を求めた。高血圧14項目、脂質異常5項目、糖尿病7項目、慢性腎臓病9項目で、計3ページにわたるものであった。調査期間は2008/12 ～ 2009/1で、JSH2009発表直前に行った。「調査項目」基本事項：年齢：30代、40代、50代、60代、70歳以上、性別：男、女、勤務形態：開業医、勤務医、専門：内科、内科以外高血圧項目：1. 高血圧治療ガイドラインを使っていますか2. どのガイドラインを参考にしていますか3. 高血圧治療で血圧目標値を設定していますか? 4. 治療効果の判定はどの期間で行っていますか5. 家庭血圧自己測定を指導していますか6. 自宅で血圧（家庭血圧）を測っている患者さんの割合は7. 24時間血圧測定を行ったことはありますか8. 第一選択薬は何を使われますか（複数選択不可）9. 効果不十分の場合追加される第二選択薬は何を使われますか10. 降圧薬は何剤併用しますか11. 目標血圧に到達している割合はどの程度ですか12. 患者さんの服薬状況はどの程度と感じていますか13. 指導（食事、運動、服薬など）を行っていますか14. 禁煙指導を行っていますか【成績】返信は196名（回収率26%）であった 。中には2枚目以降がないものや、チェック漏れ、記入間違いが一部にあったため、数値の合わないところがあった。82%は高血圧ガイドラインを参考にし、その94%は日本高血圧学会のものを利用していた。 さらに高血圧治療目標値は83%でガイドラインを参考にしていた。家庭血圧は93%が指導していると答えているが、実際に患者の大部分が測定しているとしたのは14%にとどまった。さらに24時間血圧測定を行っていたのは24%であった。第一選択薬はARB56%、カルシウム拮抗薬36.7%、ACE阻害薬6.1%と、RA系阻害薬が多く使われていた。しかし、利尿薬は0.8%と第一選択薬の地位は低いものであった。さらに効果不十分の場合の第二選択薬は、カルシウム拮抗薬57%、ARB26.6%、ACE阻害薬5.8%、利尿薬8.4%であった。降圧薬の使用薬剤数は、1剤40.8%、2剤40.8%、3剤以上は18.5%であった。目標値に達している割合は、若年・中年者（130/85mmHg未満）90%であったのに対し、糖尿病患者、腎障害患者（130/80mmHg未満）では75%であった。【結論】各種降圧薬が使われるようになったが、診療現場では治療目標値に充分達しているとは考えられていない。より質の高い高血圧治療を目指すためには、家庭血圧、場合によっては24時間血圧測定をもっと行う必要があると考えられる。治療に関しては利尿薬の使用をより進める必要があることが示唆された。

## P20-112 降圧薬併用療法の必要性とその際の至適薬剤選択における指標としてのＩＣＧ（インピーダンスカルディオグラフィー）の有用性

青鹿　佳和

一橋病院 内科

【背景】降圧治療においては降圧そのものが最も重要であるとされながらも、実際の臨床における降圧目標達成率(ATR)は必ずしも良好ではない。その理由の一つに個々における至適降圧薬選択の難しさがある。また、ガイドラインにて併用療法による積極的降圧が勧められつつあるが、併用になればなおさら選択肢が複雑になり、至適降圧薬の組み合わせを選択することは難しくなる。【目的】本態性高血圧症に対する降圧療法におけるインピーダンスカルディオグラフィー（ICG）を用いた非侵襲的血行動態測定の有用性を検討し、実際にICGの結果を元にした降圧薬選択（ICGガイド治療）の内容を分析した。【対象と方法】2005年10月から2009年3月の間に外来を受診した、初診無投薬または降圧薬をすでに服用している本態性高血圧患者で、外来血圧およびICG血圧ともに収縮期血圧(SBP) 140mmHg以上、拡張期血圧(DBP) 90mmHg以上である症例113例（男性：女性=67:46，平均年齢58.7歳）が対象。明らかな二次性高血圧は除外した。無投薬が53例、既服薬が60例（平均服薬数、2.1剤）。外来にて非侵襲的血行動態測定を行い、その値を元に降圧薬選択を行い、4週後に再評価。降圧目標に達成すれば追跡終了、未到達なら再度ICGを行って降圧薬を再検討し、再度ICGを繰り返した。【結果】平均追跡期間は4.7±4.3ヵ月。ICG血圧でSBP 140mmHg以下かつDBP 90mmHg以下で降圧目標達成とすると、今回113例中のATRは73%（83例）と良好であり、非達成例30例においても、平均血圧は7.2±12.5mmHg低下した。降圧目標達成中、単剤にて達成したのは23例(28%)であり、残りの60例(72%)で2剤以上の併用を必要とした。一方で、服用降圧薬数別のATRは2剤が83%と最も高く、3剤で63%、4剤以上では59%と徐々に不良となった。降圧目標達成例における併用薬剤の解析では、3例を除いて全例で血管拡張薬が少なくとも一剤は使用され、血管拡張薬の併用も60例中21例(35%)あった。一方、利尿薬の使用は29例(48%)、β遮断薬の使用は24例(40%)であった。【結論】ICGを用いた非侵襲的血行動態の結果を元に降圧薬を選択する方法（ICGガイド治療）により、通常報告されているよりも良好なATRを得た。またその内容解析では、2剤以上の併用を必要とする例が多く、ATRも2剤が最も良好であった。併用薬数が増加するとATRは不良となる。今後厳格な降圧のために、併用療法がより一般的になっていく中で、ICGにて得られる値は一つの至適降圧薬組み合わせの選択指標として有用である可能性がある。

## P20-113 高血圧治療に関する患者の服薬意識と医師の服薬指導の調査研究

山本　晴章[1]、森　壽生[2]

[1] やまもとクリニック、[2] 横浜相鉄ビル内科医院

【目的】外来で薬剤を用いて診療する場合には患者が処方通りに正しく服薬していることを前提に治療を進めるが、薬の飲み忘れや食後服薬の指示があるときに食事をしなかった場合の対処について検証した報告は少ない。そこで服薬回数、薬の形状、食事と服薬タイミング等に対するニーズ、さらにジェネリック薬品に対する患者の理解度について検討した。【方法】やまもとクリニック、横浜相鉄ビル内科医院、富士健診センターとその関連医療機関の近隣にある調剤薬局で定期的に処方を受けている高血圧患者を対象に薬局でアンケート用紙を配布し、その場で記載を依頼し回収した。回答は無記名で年齢、性別、服薬回数・服薬タイミングの希望、飲み忘れた時と食事をしなかったときの対処と医師にその対応の説明を受けたか、さらにジェネリック薬品の信頼感について質問した。統計学的検討はSPSS ver.11を用い、$\chi^2$検定をおこないp<0.05を有意とした。【成績】患者の背景は年齢65歳未満（A群）382名（女性170名、男性211名）、65歳以上（B群）413名（女性245名、男性168名）合計795名であった。両群について比較すると、薬の服薬回数はA群でより1回投与を望んでいた（p<0.001）。服薬忘れに両群に有意差はなかったが、飲み忘れた時にA群では「気づいた時に服薬する」と答えたものが多く、B群では「その日は飲まない」と答えた者が多かった(p<0.004) 。飲み忘れた時の対処について主治医からの「説明なし」と答えたものはB群で多かった（p=0.003）。「飲みやすい」剤形には有意差を認めなかったが、「飲みにくさ」はB群で散剤以外を選択した（p=0.02）。服薬と食事との関係については食後の服薬希望が多く（p<0.001）、食事をしなかった時に「食後服薬の指示薬」をどうするかについては、両群共に服薬すると答えた者が多く、A群でその傾向が強かった（p=0.05）。食事をしなかった時の対応について主治医から説明を受けなかったと答えた者はB群でより多かった（p=0.02）。両群のジェネリック薬品についての回答率は97.6%で、ジェネリック薬品についての知識には有意差があり（p<0.001）、B群でより理解されていない傾向を示した。信頼性については、有意差がなかったが、両群ともに「信頼する」と答えた者が多かった。【結論】服薬回数は、A群でより1回投与を望んでいた。薬を飲み忘れたときの対処はA群では気づいたときに服薬、B群ではその日は服薬しないと答えたものが多く主治医からの説明を受けたという認識もより少なかった。老齢者では服薬指導を徹底する必要が示唆された。ジェネリック薬品は両群共に信頼する患者が多かったが、老齢者で理解していない者が多かった。

## P20-114 実地医科の降圧目標達成率と各種疾患に対する使用降圧薬組み合わせに関するアンケート調査

竜崎　崇和

川崎市立井田病院 内科

【目的と方法】高血圧治療の最終目的は、心血管病発症の予防である。JSH2009でも個々の高血圧患者に対して最も降圧効果が高く、合併する種々の病態に適した降圧薬の選択が推奨されており、病態毎にエビデンスに基づき降圧目標値が設定されている。しかしながら種々の実態調査において多くの高血圧患者がガイドライン目標値に到達しておらず、J-HOME研究では58%が未達成と報告されている。また、多くの大規模臨床試験では降圧薬を2剤以上併用しているがJ-HOME研究では単剤使用の比率が49%と報告されている。今回、実際に実地医科での降圧目標の達成率、使用されている薬剤の組み合わせ等を調査するため、横浜市東部、川崎市の勤務医、開業医を対象に、2008年5月から7月にかけてアンケートを実施した。質問事項はアンケート実施期間において最新のガイドラインであったJSH2004により作成した。【結果】勤務医67名、開業医34名よりアンケートを回収した。アンケートに回答した医師が治療している患者全体で、医師が140/90mmHg未満にコントロールできていると感じる患者の割合が60%以上との回答は全体の80%であった。医師の感覚で、JSH2004の治療目標値まで降圧できている患者の割合が60%以上と答えた医師は、対象疾患別にみると高齢者は75%、若年,中年は78%、糖尿病,腎障害は59%であった。治療の指標とする血圧値は家庭血圧が最も多く、ついで診察室血圧であった。降圧薬組合せを対象別でみると、糖尿病と高齢者ではARB、CCB、利尿薬、ACEIの順に最も使用されていた。若年中年と脳梗塞の既往ではARB、CCB、利尿薬、β遮断薬の順、虚血性心疾患ではARB、CCB、β遮断薬、利尿薬の順、うっ血性心不全ではARB、ACEI、利尿薬、β遮断薬の順、腎障害ではARB、CCB、利尿薬、ACEIの順であった。生活習慣指導は食事指導が最も多く、減塩に関しては10g／日以下を目標にした指導が53%、6g／日以下を目標にしての指導は45%であった。【考察】アンケートを実施した地域では、全体で降圧目標に達成していると担当医師が感じている率がJ-HOME研究より高く、実際に降圧目標達成率を調べないと医師の感覚のみでは判断が困難と考えられた。対象別でみると糖尿病、腎障害は目標値が低く設定されていることも原因と考えられるが、医師の感覚でもかなりの割合が目標値に達成していないことがわかった。薬剤選択では全ての対象でARBが第一選択の割合が高く、製薬会社のプロモーション活動などの影響も大きいと考えられる。JSH2009では生活習慣の改善において、食塩摂取6g/日を目標としているが、アンケート結果では10g以下での指導が半数以上であり、減塩指導の難しさが伺える。

## P20-115 治療中高血圧患者における家庭血圧コントロール改善・悪化の要因に関する検討：J-HOME-Morning研究

小原　拓[1,2]、小林　満[1]、芝宮　拓[1]、新木　貴大[1]、原　梓[1]、目時　弘仁[1,3]、浅山　敬[4]、井上　隆輔[5]、菊谷　昌浩[1]、眞野　成康[2]、大久保　孝義[1,4]、今井　潤[1]、J-HOME-Morning 研究グループ[6]

[1] 東北大学大学院医学・薬学系研究科臨床薬学、[2] 東北大学病院薬剤部、
[3] 東北大学大学院医学研究科遺伝病学、
[4] 東北大学大学院薬学研究科医薬開発構想寄附講座、
[5] 東北大学病院メディカル IT センター、[6]J-HOME-Morning 研究グループ

［背景］本研究の目的は、外来降圧治療中の本態性高血圧患者において、早朝家庭血圧管理状況の変化および管理状況変化の関連要因を検討することである。［方法］対象は、家庭血圧の管理状況と将来の合併症発症の関連を検討するために2005年から開始された追跡研究であるJ-HOME (The Japan Home versus Office blood pressure Measurement Evaluation)-Morning研究へ登録された、日本全国の主治医のもとで家庭血圧測定を行っている、外来降圧治療中の本態性高血圧患者である。研究登録時の一次調査において、2445名の患者の基礎特性、家庭血圧、外来血圧、降圧薬服用状況が収集され、その約1年半後の二次調査において、少なくとも体重、家庭血圧のデータが1806名から得られている。家庭血圧は日本高血圧学会の『家庭血圧測定条件設定の指針』に基づき、早朝・就寝前にそれぞれ1回ずつ2週間測定されたそれぞれの平均値を用い、外来血圧は家庭血圧測定期間の前後2回の来院時にそれぞれ2回測定した計4回測定の平均値を用いた。［結果］一次調査時における対象者の平均年齢は67.2±10.6歳、女性は54.4%であった。早朝家庭血圧管理良好（<135/85 mmHg）の割合は、一次調査で48.4%（874名）、二次調査で49.5%（894名）であった。一次調査で早朝家庭血圧管理が不良（≧135 and/or 85 mmHg）であった患者932名のうち、30.9%（288名）が二次調査で早朝家庭血圧管理良好となっていた。多変量解析の結果、早朝家庭血圧管理状況改善と関連する要因は、飲酒習慣なし、虚血性心疾患の既往歴なし、高脂血症の既往歴あり、一次調査における早朝家庭収縮期血圧が比較的低値、および降圧薬の追加ありであった。一方、一次調査で早朝家庭血圧管理が良好であった患者874名のうち、30.7%（268名）が二次調査で早朝家庭血圧管理が不良となっていた。多変量解析の結果、早朝家庭血圧管理状況悪化と関連する要因は、体重増加、一次調査における早朝家庭収縮期血圧が比較的高値であった。［結論］2005年から2008年の間で早朝家庭血圧管理状況にさらなる改善は認められなかった。また早朝家庭血圧管理状況に関連するいくつかの要因が明らかとなったことから、降圧目標を効果的に達成していく上でこれらを考慮することの重要性が示唆された。

## P20-116 降圧目標の達成状況と降圧薬の処方状況に関する縦断的評価～ Fukushima Research of Hypertension (FRESH)より～

横川　博英[1]、後藤　あや[1]、眞田　寛啓[2,3]、渡辺　毅[3]、安村　誠司[1]

[1] 福島県立医科大学 医学部 公衆衛生学講座、
[2]JA 福島 厚生連 ヘルスサイエンスリサーチ、
[3] 福島県立医科大学 医学部 腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座

【目的】本研究では，福島県内の高血圧患者を対象とし，ガイドラインにおける降圧目標値の達成状況と降圧薬の処方状況との関連について明らかにすることを目的とした.【方法】調査期間は2006年7月から2007年5月である. 福島高血圧研究会員72名の外来に通院し3ヶ月以上降圧薬の処方を受けている高血圧患者3,320名を登録し，ベースライン調査を実施した後，3ヶ月ごとに1年間（計3回）追跡した. 1年間追跡可能で処方状況が確認できた2,735名を最終的な分析対象とした（追跡率82.4%）.【成績】処方が変更された患者（変更群）は414名，変更されなかった患者（非変更群）は2,321名であった. 年齢の中央値は，それぞれ71歳（33, 99），72歳（24, 99），男性の割合は50.2%，43.8%であった. ベースライン時の血圧値（収縮期/拡張期）の中央値は，それぞれ137.5/78 mmHg及び132/76 mmHgであった. 降圧目標別に3群（1群「糖尿病及び腎障害を合併しない高齢者」，2群「糖尿病及び腎障害を合併しない若年・中年者」，3群「糖尿病あるいは腎障害患者」）を設定した.「変更群」における,全調査で降圧目標「すべて達成」及び「すべて未達成」の割合は，それぞれ1群:19.2 %及び18.6%，2群:1.3%及び50.0%，3群:1.9%及び59.9%.「変更群」において,「すべて未達成」の関連要因は，1群：降圧薬3種以上処方あり [odds ratio (OR)=6.29]，拡張期血圧90mmHg以上 (OR=3.44)，3群：飲酒あり(OR=5.22) ，収縮期血圧140mmHg以上(OR=9.28)及び臓器・血管障害あり(OR=0.31). 「変更群」において,「すべて未達成」群では，ベースラインでCCBs単剤処方の場合46.0%が同種単剤内での変更であったが，ARBsでは38.5%がCCBs+ARBsへの変更であった. また，CCBs+ARBsの57.9%，CCBs+ACEIsの45.4%が同種2剤内での変更であった.「すべて達成」群では，ベースライン時CCBsあるいはARBs単剤処方の場合それぞれ42.9%および39.1%が同種単剤内での変更であった. CCBs+ARBsの49.1%が同種2剤内の変更であったが，CCBs+ACEIsの30.1%がCCBs+ARBsへ変更された.【結論】本研究は，地域における高血圧患者の降圧達成状況と処方状況を考慮して縦断的に評価した日本初の報告であり，生活習慣の見直しと合併症を含む患者背景の評価は重要であると考えられた. また，観察期間中に処方の変更がなされても約半数以上が降圧目標を達成しておらず，今後ガイドラインに基づく適切な処方が，高血圧診療を向上させる上で重要であると考えられた.

## P21-117　スタチンは昼間血圧値の低下と関係しフィブラートは夜間降圧度と関係する—高齢者高血圧1403例のABPMの分析より—

内田　文、原田　和昌、田中　文、鳥羽　梓弓、今井　靖子、青山　里恵、油井　慶晃、牧　尚孝、田中　旬、井上　将至、坪光　雄介、武田　和大、桑島　巌

東京都健康長寿医療センター 循環器内科

【目的】メタアナリシスではスタチンが有意に血圧を低下することが示されたが、CAFÉ-LLA研究でatorvastatinは中心動脈圧を変化させなかった。 一方、fenofibrateが24時間血圧値を低下することが示唆されている。 そこで高脂血症治療薬の投与が24時間血圧値や夜間血圧値と関係するかを検討した。【方法】対象は治療中の本態性高血圧症患者1403名（平均年齢74.8±0.2歳、男性43%）で、全例に24時間血圧測定を行い（ES-H531, 30分毎）、24時間平均値、昼間平均値、夜間平均値を求めた。カルテより服用している降圧薬と高脂血症治療薬を調べた。【成績】患者339人にスタチンが、57人にフィブラート系薬剤(bezafibrateまたはfenofibrate)が処方されていた。カルシウム拮抗薬が706人、アンジオテンシン受容体拮抗薬が430人、ACE阻害薬が179人、α遮断薬が48人、β遮断薬が166人、利尿薬が246人に、それぞれ処方されており、降圧薬の平均の処方数は1.4剤であった。スタチンを服用中の患者と非服用患者で、24時間平均収縮期血圧はそれぞれ129±1対131±1mmHg (p=0.037)、24時間平均拡張期血圧は68±1対72±0mmHgであった(p=0.0001)。また、昼間の平均収縮期血圧も131±1対133±1mmHgとスタチン服用者で有意に低値であった(p=0.018)。一方、フィブラート系薬剤を服用中の患者と非服用患者で、24時間平均収縮期血圧はそれぞれ126±2対131±1mmHg (p=0.015)、24時間平均拡張期血圧は67±1対72±0mmHg であった(p=0.0005)。また、夜間の平均収縮期血圧は121±2対128±1mmHg(p=0.002)、夜間の降圧度は-6.2±1.0% 対-3.7±0.3%とフィブラート系薬剤服用者で有意に夜間降圧度が大であった(p=0.02)。年齢、性、処方降圧薬数で補正した多変量解析を行うと、スタチンは24時間平均血圧値と有意に関係し(βの95% CI: -5.047- -0.434、p=0.020)、昼間血圧値とも有意に関係していた(95% CI: -5.425- -0.752、p=0.010)。一方、フィブラート系薬剤は夜間血圧値と有意に関係していた(95% CI: -11.346- -0.842、p=0.023)。【結論】治療中の高齢者高血圧患者において、スタチンやフィブラート系薬剤などの高脂血症治療薬の投与は24時間平均血圧値を規定する独立した因子であった。特に、スタチンは昼間血圧値の低下と関係していたが、フィブラート系薬剤は夜間血圧値の低下と夜間降圧度増強とに関係し、これらの薬剤の降圧に関する作用機序の違いを示唆すると考えられる。

## P21-118　高血圧症および高LDLコレステロール血症を合併する患者を対象としたカデュエット（アムロジピン／アトルバスタチン配合剤）の第3相試験

足達　寿[1]、今泉　勉[1]、村上　真美[2]、阿部　雅秋[2]

[1] 久留米大学 医学部 心臓血管内科、
[2] ファイザー株式会社 臨床開発部門 クリニカルリサーチ統括部

高血圧症と高低比重リポタンパクコレステロール（LDL-C）血症を合併する患者にアムロジピンとアトルバスタチンを組み合わせた配合剤（カデュエット）を投与した場合の収縮期血圧（SBP）および血清LDL-C値の変化を検討することを目的とした多施設共同無作為化比較試験を実施した。【方法】高血圧症と高LDL-C血症を合併する日本人患者を被験者とした。試験は食事観察期（6週間）と治療期（8週間）からなり, 食事観察期間終了時に治療期への移行基準を満たした被験者をカデュエット 2.5 mg/5 mg群（アムロジピンの用量/アトルバスタチンの用量）, 2.5 mg/10 mg群, 5 mg/5 mg群または5 mg/10 mg群に無作為に割付け, 1日1回, 8週間経口投与した。主要有効性評価項目は投与終了時のベースラインからのSBP変化量およびLDL-C変化率とした。【成績】投与終了時のSBPのベースラインからの変化量は, 2.5 mg/5 mg群で16.6 mmHg, 2.5 mg/10 mg群で15.9 mmHg, 5 mg/5 mg群で21.8 mmHgおよび5 mg/10 mg群で18.9 mmHgであった。また, 投与終了時のLDL-Cのベースラインからの変化率は, 2.5 mg/5 mg群で37.2%, 2.5 mg/10 mg群で42.5%, 5 mg/5 mg群で34.3%, および5 mg/10 mg群で40.6%であった。因果関係を否定できない有害事象は22例（13.3%）に30件認められたが, 各投与群間で発現頻度は同程度であった。また, 有害事象の多くは軽度または中等度であった。【結論】カデュエット投与した時のSBP低下作用と脂質低下作用は用量依存性を示すこと, アムロジピンによるSBP低下作用に及ぼすアトルバスタチン併用の影響およびアトルバスタチンによるLDL-C低下作用に及ぼすアムロジピン併用の影響は, いずれもないことが確認された。また, 安全性の面では, カデュエットのいずれの投与群でも問題はないことが確認された。

## P21-119　硝酸薬はスタチンの血圧低下作用を減弱させる

河野　浩章[1]、矢野　捷介[2]

[1] 長崎労災病院 循環器科、[2] 長崎国際大学 健康管理学部

【目的】近年、HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）の血圧低下が報告されており、その機序の一つとして、一酸化窒素（NO）を介する内皮機能改善がいわれている。今回、スタチンの血圧低下作用へのNOの関与について、高血圧患者にて硝酸薬内服の有無でのスタチン投与による血圧変化を調べ検討した。【方法】対象は高血圧のため1年以上降圧薬を投与され血圧が安定している高コレステロール血症を有する71例(男性 31例, 女性 40 例, 年齢 37~78歳, 平均 63±10 歳) 。これらの症例に降圧薬を変更せず、スタチンを投与し、前と6ヶ月後の血圧を検討し、さらに、硝酸薬を内服群（21例）と非内服群(N-)（50例）の2群で比較検討した。【成績】全症例で、LDL-C は有意に低下し(171 ± 28 to 125 ± 20 mg/dl, P<0.0001)、収縮期血圧 (SBP) (136 ± 17 to 130 ±13mmHg, P<0.0001) と拡張期血圧 (DBP) (79 ± 11 to 76 ± 9 mmHg, P<0.0001)も有意に低下した。硝酸薬非内服群では, LDL-C (172 ± 28 to 132 ± 24 mg/dl, P<0.0001) 、SBP (137 ± 18 to 129 ± 13mmHg, P<0.0001)、DBP (79 ± 12 to 76 ± 10mmHg, P<0.05)のいずれも有意に低下していた。しかし、硝酸薬内服群ではLDL-C (174 ± 26 to 126 ± 18 mg/dl, P<0.0001)は有意に低下していたが、SBP (134 ± 16 to 132 ±14mmHg, n.s) と DBP (78 ±10 to 77 ±6 mmHg, n.s.) に有意差はなかった。【結論】硝酸薬はスタチンの血圧低下作用を減弱させることより、この作用へのNOの関与が示唆された。

## P21-120　冠動脈疾患ハイリスク症例の二次予防戦略における血圧管理

井上　卓[1]、新崎　修[2]、川満　克紀[3]、小田口　尚幸[4]、野出　孝一[5]、植田　真一郎[1]

[1] 琉球大学医学研究科臨床薬理学分野、[2] 豊見城中央病院循環器内科、
[3] 南部徳洲会病院循環器内科、[4] 中頭病院循環器内科、[5] 佐賀大学医学部循環器腎臓内科

【目的】高血圧治療ガイドライン2009では糖尿病を合併した高血圧患者の降圧目標として130 / 80 mmHg未満を推奨している. 本研究は, 冠動脈疾患ハイリスク患者に対する二次予防戦略として積極的な薬物療法を行うに際し, 本邦における冠動脈疾患ハイリスク患者のリスク管理の現状を把握し検証することを目的とした. 【方法】2005年から2007年に心臓カテーテル検査を施行した508例の糖尿病合併冠動脈疾患患者を評価した. 安定労作性狭心症患者に対して薬物療法による積極的な降圧および脂質低下療法の重要性を指摘したCOURAGE研究の薬物治療群を積極的治療の対象として, 我々の症例との間で比較検討を行った. 【成績】我々の症例はCOURAGE研究と比較し年齢 (67.8 vs. 61.8 歳, p<0.001), 高血圧症罹患率 (84 vs. 67% , p<0.001), 糖尿病罹患率 (100 vs. 35% , p<0.001), 冠動脈形成術の既往 (75 vs. 39% , p<0.001), 脳血管疾患の既往 (13 vs. 9% , p<0.01)が高かったが, 心筋梗塞の既往 (36 vs. 39% , p=NS), 左室駆出率 (59 vs. 61% , p=NS)には有意差はなかった. 冠動脈リスクの管理状況については, 有意に血圧が高く (133 / 73 vs. 122 / 70 mmHg, p<0.001), 130 / 80 mmHg未満を達成した症例は全体の38%にとどまった. 降圧薬で最も処方頻度の高かったのはARBで48%, 次いでカルシウム拮抗薬45%, 利尿薬 23%, β遮断薬 27%, ACE阻害薬 18%であった. 一方脂質管理に関する比較では, 総コレステロール (184 vs. 140 mg/dl, p<0.001), LDLコレステロール (107 vs. 72 mg/dl, p<0.001)および中性脂肪 (147 vs. 131 mg/dl, p<0.001)のいずれもCOURAGE研究と比較し有意に高値を示した. スタチンの処方頻度も有意に少なく (66 vs. 89 % , p<0.001), 動脈硬化性疾患予防ガイドラインにおける二次予防際の脂質管理目標値であるLDL-C<100 mg/dlを満たしていたのは 47%のみであった. またHbA1cに関しては両群間に差は認められなかった (7.0 vs. 7.1% , p=NS). 【結論】エビデンスにもとづいた治療の観点からすると, 今回評価した冠動脈疾患高リスク患者に対する血圧の管理状況は不十分と考えられ, 脂質管理についても同様であった. リアルワールドにおけるリスクの管理状況は, 各リスクの管理目標値がガイドラインの推奨値に収束する傾向があり, いわゆる"The lower, the better"が実践されていない.

## P21-121 高血圧においてβ1受容体遮断薬塩酸ベバントロールが血圧、心拍数、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン（RAA）系におよぼす影響

津曲　綾[1]、田辺　晶代[1]、立木　美香[1]、木村　瞳[1]、成瀬　光栄[2]、高野　加寿恵[1]

[1] 東京女子医科大学 第二内科、[2] 京都医療センター

【目的】近年、高血圧において原発性アルドステロン症の頻度が高いことが報告され注目されている。日本高血圧学会の高血圧治療ガイドラインは血漿アルドステロン濃度（PAC）と血漿レニン活性（PRA）の比率（ARR）をスクリーニングの指標として推奨しているが、服用中の降圧薬の影響には注意を要する。特にβ受容体遮断薬はPRAを抑制することから、ARRが高値となり疑陽性を示すことが指摘されている。塩酸ベバントロールはα1遮断作用を併せ持つβ1受容体遮断薬であるがRAA系におよぼす影響は明らかではない。今回、われわれは塩酸ベバントロール服用中の本態性高血圧患者において、血圧、脈拍数とともにRAA系の動態を検討したので報告する。【対象と方法】対象は本態性高血圧患者18例（男性9例、女性9例、平均年齢58±10歳）。1例は塩酸ベバントロール単独投与、5例はARBとの併用、12例はCa拮抗薬との併用投与であった。塩酸ベバントロール投与前後の家庭血圧･脈拍数、診察室血圧･脈拍数、PRA、PAC、ARRを検討した。【結果】塩酸ベバントロール投与量は平均50mg/日､観察期間は平均8±2ヶ月（平均±SD）であった。起床時家庭血圧は投与前147±16/93±7mmHgから投与後137±9/82±10mmHg、脈拍数は投与前84±7bpmから投与後74±7bpmへ有意に低下した。診察室血圧は投与前145±11/90±10mmHgから投与後135±13/81±11mmHg、脈拍数は投与前83±8bpmから投与後75±9bpmへ有意に低下した。PACは投与前124±43 pg/ml、投与後122±63pg/mlで有意な変化を認めなかったが、PRAは投与前2.5±2.9ng/ml/hr、投与後1.3±0.8ng/ml/hrと有意に低下した。PRAの変化度はARB併用群とCa拮抗薬併用群で差を認めなかった。PACとPRAの比ARR は投与前167.9±233.0、投与後200.2±373.6で、投与後、軽度の増加傾向を認めたが統計的に有意な変化ではなかった。血漿アドレナリン、ノルアドレナリンは有意な変化を認めなかった。【考察】β1受容体遮断薬である塩酸ベバントロールは有意な起床時および診察室血圧の低下作用を示した。またPRAを有意に低下させたが、ARRには有意な変化を与えなかったことから、塩酸ベバントロールの投与は高血圧における原発性アルドステロン症のスクリーニングへの影響は少ないと考えられた。

## P22-122 高血圧関連遺伝子多型とARBs単剤の降圧効果との関連

米田　実[1]、谷田部　淳一[1]、谷田部　緑[2]、横川　博英[3]、渡辺　毅[4]、眞田　寛啓[1]

[1]JA 福島厚生連 ヘルスサイエンスリサーチ、[2]福島県立医科大学薬理学講座、
[3]福島県立医科大学公衆衛生学講座、[4]福島県立医科大学内科学第３講座

【目的】本邦の高血圧患者は約4000万人と推定され、日本人の死因の約3分の1を占める脳血管障害や虚血性心疾患などの動脈硬化性疾患の発生原因になっている。降圧療法において薬剤反応性の個人差は、人種差などの集団としての因子および各個人の遺伝素因により規定され、これに年齢・臓器機能・併用薬剤などの非遺伝子因子が加わる。そこで今回我々は、高血圧関連遺伝子多型とアンジオテンシンII タイプ1 受容体ブロッカー(ARBs)単剤の降圧効果との関連について検討した。
【方法】対象は、未治療で糖尿病・慢性腎臓病・二次性高血圧をのぞいた高血圧患者161人 (男：76人 年齢53.2±9.2歳、女：85人 年齢56.5±10.4歳)であった。これらの患者において高血圧関連遺伝子多型〔G蛋白質共役型受容体キナーゼ4（GRK4）、ACE、AGT、AGTR1、CYP11B2、D1DR、GNB3、ADD1、PAI1、HSD11B2の遺伝子多型〕を分析した。ARBs投与3-6ヶ月後に、血圧が130/85mmHg未満（中年者）、140/90mmHg未満(高齢者)となった群をARBs感受性群(R) (n=67 年齢54.2±10.0歳)、目標を達成できなかった群をARBs非感受性群(NR) (n=94 年齢55.5±9.9歳)とした。
【成績】治療前の血圧はR:149.2±3.2 / 92.9±3.0 mmHg、NR:148.1±3.2 / 92.9±2.8 mmHg、治療後R:132.8±3.7 / 84.7±3.1 mmHg、NR:145.6±2.8 / 92.0±2.5 mmHgであった。RとNR群の群間比較において、高血圧関連遺伝子多型とARBsの単剤投与による降圧効果と強い相関がみられたのは GRK4 A142Vのみであった。
【結論】ドパミン1（D1）受容体を特異的にリン酸化するGRK4は高血圧症の発症と強く関連していることをすでに報告したが、今回の検討においてその遺伝子多型である A142VはARB単剤治療に対する初期の効果を予測できる可能性があることが示唆された。

## P22-123 アンジオテンシン遮断薬responder決定因子としてのレニンアンジオテンシン系遺伝子

此下　忠志[1]、加藤　規弘[2]、水野　真一[1]、本村　誠[1]、青山　千賀子[1]、木村　朋子[1]、藤井　美紀[1]、牧野　耕和[1]、荒川　健一郎[1]、若原　成行[1]、居軒　功[1]、Fuchs Sebastien[3]、Pinet Florence[4]、宮森　勇[1]

[1]福井大学 医学部 病態制御医学講座・内科学（3）、
[2]国立国際医療センター研究所 遺伝子診断治療開発研究部、
[3]Department of Biomedical Sciences, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA、[4]INSERM UMR744, Institut Pasteur de Lille, France

【目的】近年、心血管病や腎疾患の進展におけるレニンアンジオテンシン系(RAS)の重要な役割が示され、RASへの介入療法の好ましい効果が証明されている。我々はRAS遺伝子型が累積腎生存率に影響することを示したが(AJKD 2001)、薬剤に対するresponder決定要因となり得るか否かは明らかでない。そこでRAS遺伝子型がアンジオテンシン受容体遮断薬(ARB)の効果に有意なimpactを有するという作業仮説を検証した。
【方法】対象は2型糖尿病45例を含む高血圧連続症例231例（拡張期血圧5mmHgの差異を有意水準0.05、検出力80%で評価）。男性101例。平均年齢64.6才。一日40-160mgのvalsartanをintention to treat方式で3カ月単独投与し前後でDATAを採取した。RASの5遺伝子多型、すなわち、renin (REN) C-5312T、ACE I/D、angiotensinogen M235T、AT1 A1166C、AT2 C3123Aを解析した。
【成績】Valsartan投与により有意な降圧と尿アルブミン量の低下、PRA、angiotensin I濃度、angiotensin II濃度の上昇、PACの低下が得られた。Responder rateは標準的基準で71.0%、厳格な基準で63.2%であった。REN C-5312TのC allele ホモ接合体(81例)でDBPが95.9±12.9から85.2±11.4 mmHgへ平均10.7mmHgの降圧が得られたのに対し、その他の遺伝子型(150例)で94.7±14.0から 87.7±12.6 mmHgへ平均7.0mmHgの降圧であり、有意なinteractive effect (P=0.02)が認められた。Responder rateはC allele ホモ接合体で72.8%であったのに対しその他の遺伝子型で58.0%と有意な差異(p=0.03)を認めた。各種因子について、responderに関するodds ratioをlogistic regression analysisで解析したところ、血圧高値、糖尿病、PAC高値、REN C-5312T C allele ホモ接合体であることが有意な因子と判定された。最終的にmultivariate logistic regression analysisで解析したところodds ratio (95% confidential interval, p value)は、高収縮期血圧2.49 (1.41-4.42, 0.002)、REN C-5312T C allele ホモ接合体2.03 (1.10-3.74, 0.02)、糖尿病0.48 (0.24-0.96, 0.04)であり独立決定因子であることが示された。
【結論】REN C-5312Tは我々が解析したレニン遺伝子転写調節における遠位エンハンサー遺伝子多型である(Kid Int 1996, J Cell Biochem 2007)。C alleleで転写活性低値が証明されており、responderとなりやすいことに関与した可能性が想定された。また我々は、糖尿病、高血圧における組織RAS活性化を証明しており(Diabetes Care 2006, Endocrinology 2007)、糖尿病がresponderとなりにくいことの一因であると想定された。今回の成績はREN C-5312T遺伝子多型や糖尿病がARB responderの独立決定因子となることを支持するものであり、ARBによる降圧療法の遺伝的体質に基づいた個別化診療の可能性が初めて示された。

## P22-124 Fasプロモーター領域遺伝子多型と心筋梗塞発症・高血圧罹患との関連

花咲　博子[1]、竹村　幸宏[1]、福尾　恵介[2]、大石　充[1]、大西　美幸[1]、安田　修[1]、勝谷　友宏[1]、荻原　俊男[3]、樂木　宏実[1]

[1]大阪大学 大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学、
[2]武庫川女子大学 生活環境学部 食物栄養学科、[3]大阪府立急性期・総合医療センター

【目的】アテローム性動脈硬化は心筋梗塞発症の主要危険因子であり、アテローム性動脈硬化を基点とした不安定プラークの形成は心筋梗塞の発症に密接に関与している。最近では不安定プラークの形成には血管平滑筋細胞のアポトーシスが関与していることが報告されており、アポトーシス関連遺伝子が心筋梗塞の発症に関わることが示唆される。FasはTNF受容体ファミリーに属し、Fasリガンドが結合することによって細胞にアポトーシスを誘導することで動脈硬化の進展に関与することが知られている。Fas遺伝子のプロモーター領域の一遺伝子多型として、-670G/Aが知られている。同多型は動脈硬化危険因子であるIFNγがJAK-STAT系を介してFasの転写調節をする領域に存在し、IFNγ刺激によるFas遺伝子の転写がAA型を持つ単球でGG型を持つ単球より亢進していることが報告されている。一方、Fas遺伝子多型と心血管疾患の関係についての報告はほとんどないことから、我々はFas遺伝子のプロモーター領域の遺伝子多型(-670G/A)が心筋梗塞・高血圧の発症に及ぼす影響について検討した。【方法】O病院において冠動脈バイパス術もしくは経皮的冠動脈インターベンションを施行された心筋梗塞症例154人と、年齢、性別をマッチさせた健常者症例462人を用いて症例対照研究を行った。遺伝子型決定はTaqMan PCR法を用いて行った。また同多型と高血圧との関係について、A地区外来通院患者集団より高血圧群330人、正常血圧群219人を用いて同様に評価した。【成績】Fas遺伝子多型間で患者背景に差を認めなかったが、心筋梗塞症例群ではコントロール群に比べてAA多型の比率が有意に高値であった（心筋梗塞群：AA 29.2%, GA 48.7%, GG 22.1%,コントロール群：AA 18.0%, GA 52.0%, GG 30.1%, p=0.008）。またAアレル保有による心筋梗塞発症のオッズ比は2.62（95% CI;1.43-4.88）であった。さらに高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙の有無、年齢、性別を交絡因子として用いた多重ロジスティック解析によってもAアレルは心筋梗塞発症の独立した危険因子であった。また高血圧との関係について同様に評価したところ、高血圧群と正常血圧群とでFas遺伝子多型の割合に差は認めなかった。しかしながら年齢、性別を交絡因子として用いた多重ロジスティック解析によると、弱いながらGG型と高血圧発症とに有意な関連性を認めた（p=0.044）。【結論】Fas遺伝子のプロモーター領域の-670G/A多型において、Aアレルは心筋梗塞発症に有意な関連性を認めた。AアレルがFasの転写を促進させるという既報と考え合わせると、血管平滑筋細胞におけるAアレルでのアポトーシスの亢進が不安定プラークの形成を介して心筋梗塞の発症を促進させることが機序として考えられた。AA型は高血圧の発症をむしろ低下させる傾向を認めておりAアレルは従来の冠危険因子とは独立した心筋梗塞発症の新しい遺伝的危険因子となりうることが示唆された。

## P22-125 細胞外スーパーオキシドジスムターゼ遺伝子と本態性高血圧症との関連解析

中山　智祥[1]、永沼　高廣[2]、佐藤　直之[2]、付　真彦[2]、伊澤　則子[2]、菱木　三佳乃[2]、相馬　正義[3]、山口　舞[2]

[1]日本大学 医学部 病態病理学系臨床検査医学分野、
[2]日本大学 医学部 先端医学系分子診断学分野、
[3]日本大学医学部内科学系総合内科学分野

【目的】本態性高血圧症（EH）は多因子遺伝性疾患であり、その要因の一つに酸化ストレスが挙げられる。細胞外スーパーオキシドジスムターゼ（EC-SOD）は有害なスーパーオキシドアニオン（O2-）を過酸化水素（H2O2）に変換することで人体を酸化ストレスから保護している。最近、EC-SODノックアウトマウスの血圧が、野生型に対し有意に高かったとの報告がされた。本研究の目的はヒトEC-SOD遺伝子とEHとの関連を個々の一塩基多型（SNPs）およびハプロタイプを用いてcase-control studyを行うことによって検討することである。【方法】(1) 日本大学医学部で収集され、年齢を一致させたEH群243名と正常血圧（NT）群251名を対象とし末梢血よりゲノムDNAを抽出した。(2) Minor Allele Frequencyが5%以上のものを対象とし、ヒトEC-SOD遺伝子内に存在する6つのSNPsであるrs13306703、rs699473、rs699474、rs17881426、rs2536512、rs1799895を選択しTaqMan PCR法にて遺伝子型を決定。個々のSNPを用いた関連解析および連鎖不平衡解析を行ったのちハプロタイプを用いた関連解析を施行した。【成績】rs699474については多型性が認められなかった為、関連解析から除外した。EH群とNT群とにおいて、他の5つのSNPsのGenotype、Alleleの頻度分布に有意な差は認められなかった。rs13306703、rs2536512のSNPで構築したハプロタイプを用いた関連解析で、全体の頻度分布（Overall distribution）に有意差があり、T-Aハプロタイプは、EH群がNT群に比べ有意に多かった（P<0.001）。【結論】ハプロタイプを用いた関連解析の結果からT-AハプロタイプはEHの遺伝子マーカーになり得ることが考えられ、EC-SOD遺伝子はEHの疾患感受性遺伝子である可能性が示唆された。

## P22-126　アドレノメデュリン2/インターメジン遺伝子多型と無症候性脳血管障害との関連の検討：大迫研究

廣瀬　卓男[1]、戸恒　和人[2]、川村　卓也[2]、目時　弘仁[2,3]、星川　美奈子[2]、原　梓[2]、小原　拓[2,4]、浅山　敬[1]、菊谷　昌浩[2]、近藤　健男[5]、大久保　孝義[1]、出江　紳一[5]、高橋　和広[6]、今井　潤[2]

[1]東北大学 大学院薬学研究科 医薬開発構想寄附講座、
[2]東北大学 大学院薬学研究科 臨床薬学分野、
[3]東北大学 大学院医学系研究科 遺伝病学分野、[4]東北大学病院 薬剤部、
[5]東北大学 大学院医学系研究科 肢体不自由学分野、
[6]東北大学 大学院医学系研究科 内分泌応用医科学分野

【目的】アドレノメデュリン2/インターメジン(AM2/IMD)は新規ペプチドホルモンであり、血管拡張作用及び(抗)Na利尿作用を有し、加えて臓器保護作用を有することが報告されている。我々はこれまでAM2/IMDが中枢神経系及び腎臓に強く発現している事、AM2/IMD遺伝子翻訳領域に位置する挿入・欠失(I/D)多型(rs3840963)が24時間自由行動下血圧と腎機能に関連している事を報告している。今回、AM2/IMD遺伝子多型と無症候性脳血管障害(ラクナ梗塞及び脳白質病変)との関連を検討した。
【方法】岩手県花巻市大迫町における一般住民のうち、血圧測定及び遺伝子解析に対し同意が得られ、24時間自由行動下血圧測定、頭部MRI検査を行い、症候性脳血管疾患のない751名を対象とした。無症候性脳血管障害は、頭部MRIより判定され、ラクナ梗塞及び脳白質病変はその有無により対象者を2群に分けた。AM2/IMD遺伝子多型は、GenBankに登録され、AM2/IMD翻訳領域に位置するI/D多型(rs3840963)を解析した。
【成績】AM2/IMD I/D多型の遺伝子型頻度は、II型が462人(61.5%)、ID型が243人(32.4%)、DD型が46人(6.1%)であった。3群比較では、ラクナ梗塞を有する割合は、II群119人(25.8%)、ID群76人(31.3%)、DD群22人(47.8%)であり、DD群で有意に高くなっていた(P = 0.006)。また、脳白質病変を有する割合も、II群182人(39.4%)、ID群107人(44.0%)、DD群30人(65.2%)であり、DD群で有意に高くなっていた(P = 0.003)。また、単変量解析によりラクナ梗塞及び脳白質病変と有意な関連を示した因子で補正した多重ロジスティック回帰分析において、II群と比較して、ID群ではラクナ梗塞を有するオッズ比が1.11 (95% CI: 0.78-1.58, P = 0.6)、脳白質病変を有するオッズ比が1.03 (95% CI: 0.74-1.41, P = 0.9)であり、DD群ではラクナ梗塞を有するオッズ比が2.11 (95% CI: 1.11-4.00, P = 0.02)、脳白質病変を有するオッズ比が2.41 (95% CI: 1.28-4.68, P = 0.007)であった。
【結論】日本人において、我々がすでに報告したAM2/IMD遺伝子のI/D多型と血圧・腎機能との関連に加えて、更に、ラクナ梗塞、脳白質病変との関連が示された。これらの結果は、AM2/IMDがヒトの高血圧・腎障害・脳血管障害の治療薬として有望なターゲット因子であることを示唆している。

## P23-127　ラット胸大動脈リング3次元培養系を用いた血管芽細胞の局在と血管構成細胞との相互作用についての検討

山元　智衣[1]、松本　太郎[2]、福田　昇[1,3]

[1]日本大学大学院 総合科学研究科 生命科学、
[2]日本大学 医学部 先端医学系 細胞再生・移植医学、
[3]日本大学 医学部 内科学系 腎臓高血圧内分泌内科学分野

【目的】幹細胞は胎生期のみならず成体においても種々の臓器に組織幹細胞として存在し、老化、組織傷害に対して修復を行う自己修復細胞である可能性が示唆されている。血管においては最近、血管外膜に血管に分化し得る血管芽細胞が存在し、栄養血管などの血管新生に寄与する可能性が報告されている。今回我々は、ラット胸大動脈リングの3次元培養系を利用して血管芽細胞の局在および血管構成細胞との相互作用を検討した。
【方法】7週齢雄性のSDラットから胸大動脈を摘出し、a)内皮、中膜、外膜を有する大動脈リング(1mm厚)、b)大動脈外膜、c)外膜を取り除いた大動脈リング(1mm厚)の3種の組織をそれぞれマトリゲルに包埋しEBM-2存在下に3次元にて培養した。7日後、組織より発芽してきた細胞（スプラウト細胞）を観察し、管腔長を定量した。また内皮細胞マーカーであるvon Willebrand因子(vWF)、平滑筋細胞マーカーであるalpha-Smooth Muscle Actin（α-SMA）抗体を用いた免疫染色を行った。さらに、b)大動脈外膜のみの組織においては、ラット大動脈平滑筋細胞を高密度に播種したマトリゲルを用いて7日間共培養を行い、外膜より派生するスプラウト細胞の観察を行った。【 成績】ラット大動脈を用いた3次元培養においてa) 内膜、中膜、外膜を有する大動脈リングでは管腔形成を伴うスプラウト細胞が再現性良く派生してくる所見が認められた。派生したスプラウト細胞はvWF陽性、α-SMA陰性であった。b)大動脈外膜のみ、c)外膜を除いた大動脈リングを用いた3次元培養ではスプラウト細胞の派生はいずれの場合も認められなかった。b)大動脈外膜のみの組織と大動脈平滑筋細胞との3次元共培養においては、血管外膜よりスプラウト細胞が派生する所見が認められた。【結論】ラット大動脈を用いた3次元培養の結果より、内膜、中膜、外膜を有する大動脈外膜から管腔形成を伴う内皮細胞が派生してくることが示唆された。大動脈外膜のみ、および外膜を除いた血管ではスプラウト細胞が派生しないこと、さらに血管外膜と大動脈平滑筋細胞との共培養により大動脈外膜からスプラウト細胞が派生してくることから、血管外膜には血管芽細胞が存在し、中膜平滑筋との相互作用により増殖および血管内皮細胞へと分化し、血管新生に寄与する可能性が示唆された。

## P23-128　慢性腎臓病（CKD）のリスクとしての腎性低尿酸血症とURAT1遺伝子変異

田原　康玄[1,4]、川本　龍一[2]、三木　哲郎[3,4]、小原　克彦[3,4]

[1]愛媛大学 大学院医学系研究科 統合医科学、
[2]愛媛大学 大学院医学系研究科 地域医療学、
[3]愛媛大学 大学院医学系研究科 加齢制御内科学、[4]愛媛大学 プロテオ医学研究センター

【目的】CKDは心血管系疾患の独立したリスクとなる。高血圧は腎機能低下の最大のリスク因子であるが、腎機能低下には遺伝因子も関与すると考えられている。最近、新たな尿酸再吸収トランスポーターとしてURAT1（SLC22A12）が同定され、機能喪失を来すナンセンス変異（W258X）が特発腎性低尿酸血症の原因であることが明らかとなった。腎性低尿酸血症は運動性腎不全のリスクとなることから、本研究ではURAT1 W258X変異と腎機能との相関について、一般地域住民を対象に検討した。
【方法】対象は愛媛県下の一般地域において、住民健診に参加した住民のうち、遺伝子解析を含む本研究に同意の得られた2,043例とした。対象者の臨床検査値は、住民健診時のデータを用いた。腎機能低下は、血清クレアチニン値から算出した推定GFRで評価した。遺伝子変異は、末梢血から抽出したDNAを鋳型としたTaqMan法で分析した。
【結果】対象者の平均年齢は62±13歳（男性44.2%）であった。平均eGFRは80±17 ml/分/1.73m$^2$であり、eGFRが60未満のケースは9.2%であった。URAT1 W258X変異の頻度は、WW 94.6% (n=1,932)、WX 5.2% (n=107)、XX 0.2%（n=4）であり、Xアレルの頻度は2.8%であった。血清尿酸値とは、男性：WW 6.1±1.3、WX 4.1±1.1、XX 0.6 ±0.1 mg/dl、p<0.001、女性：WW 4.6±1.0、WX 3.3±0.7、XX 0.7 mg/dl、p<0.001とXアレル保有者で有意な低値を示し、特にホモ接合体では顕著な低尿酸血症が認められた。尿酸とeGFRとには有意な負の相関が認められ（男性：r=0.340, p<0.001、女性：r=0.201, p<0.001）、尿酸が高値であるほどeGFRは低値を示した。一方、W258X変異との相関では、逆に低尿酸をきたすXアレル保有者（WXまたはXX）で有意なeGFR低値を認めた（WW 81±17、WX+XX 76±15 ml/分/1.73m$^2$、p=0.004）。eGFRに対する重回帰分析から、尿酸高値（β=-0.385, p<0.001）とXアレル（β=-0.137, p<0.001）とは年齢（β=-0.400, p<0.001）、高血圧（β=-0.071、p<0.001）とは独立した説明因子として抽出された。
【結論】腎性低尿酸血症の原因であるURAT1 W258X変異は、腎機能低下の独立した危険因子となることが示された。再吸収トランスポーターの機能不全による尿酸排泄量の増加が、その背景にあると推察された。

## P23-129　インスリン様成長因子1（IGF1）遺伝子多型と心筋梗塞との関連解析

青井　則子[1]、中山　智祥[2,4]、相馬　正義[3]、菱木　三佳乃[4]、小菅　琴子[3]、佐藤　直之[2]、泉　洋一[4]、松本　紘一[4]

[1]日本大学 医学部 先端医学系　探索医療・ゲノム疫学分野 、
[2]日本大学 医学部 病態病理学系 臨床検査医学分野、
[3]日本大学 医学部 内科学系 総合内科学分野、
[4]日本大学 医学部 内科学系 腎臓高血圧内分泌内科学分野

【目的】インスリン・インスリン様成長因子-1（IGF-1）シグナル伝達経路は、成人において心臓血管機能の重要な役割を担っており、これまでの報告では血中IGF-1値と心筋梗塞(MI)の関連が示唆されているがヒトIGF-1遺伝子とMIとの関連は明らかではない。本研究の目的は、ヒトIGF-1遺伝子とMIとの関連を性別ごとに個々の一塩基多型（SNP）およびハプロタイプを用いて患者−対照研究を行うことによって検討することである。【方法】（1）対象は日本大学医学部でインフォームド・コンセントの得られたMI群320名（M/F= 263/57）と非MI群307名(M/F= 150/157)である。（2）ヒトIGF1遺伝子内の一塩基多型（SNP）をNCBIのdbSNPデータベースからMinor allele frequencyが0.2より高いものを関連解析に有用として6個のSNP（遺伝子5'側からrs2162679、rs7956547、rs2288378、rs2072592、rs978458、rs6218）を選択しTaqMan PCR法にて遺伝子型を決定。個々のSNPおよび連鎖不平衡を考慮したハプロタイプを用いて関連解析を行った。【成績】rs2162679およびrs978458は男性でMI群と非MI群との間で頻度分布に有意差を示した（p<0.05）。また交絡因子（高血圧、糖尿病、喫煙および脂質異常症）補正後ではrs2162679、rs2072592、rs978458そしてrs6218でminor alleleを有するgenotypeが非MI群で有意に多かった（p<0.05）。これらの関係は女性では認められなかった。ハプロタイプを用いた関連解析では、男女全体でrs2162679-rs7956547-rs2072592-rs978458のA-T-G-Gハプロタイプとrs2162679-rs7956547-rs978458- rs6218のA-T-G-Tハプロタイプは、MI群で有意に多かった（p=0.037, p=0.033）。【結論】日本人においてrs2162679、rs2072592、rs978458およびrs6218のminor alleleを有するgenotypeは男性におけるMI抵抗性の、またrs2162679-rs7956547-rs2072592-rs978458のA-T-G-Gハプロタイプとrs2162679-rs7956547-rs978458- rs6218のA-T-G-Tハプロタイプは、男女全体におけるMI感受性の遺伝子マーカーになりうる。

## P23-130 降圧薬感受性遺伝子多型同定のための前向き多施設臨床試験（GEANE研究）－候補遺伝子アプローチによる検討

松本　幸子[1,2]、神出　計[1,3]、宮田　敏行[1]、花田　裕典[1]、友池　仁暢[2]、河野　雄平[2]、GEANE 研究グループ

[1]国立循環器病センター 研究所、[2]国立循環器病センター 内科高血圧腎臓部門、[3]大阪大学 医学系研究科 老年・腎臓内科

【目的】個人に最適な降圧薬を選択するための前向き多施設臨床試験（GEANE研究）では、軽・中等度本態性高血圧患者を対象とし、アンジオテンシンII受容体拮抗薬（valsartan：ARB）、カルシウムチャネル拮抗薬（amlodipine：CCB）、サイアザイド系利尿薬（indapamide：TZD）をクロスオーバーで各々３ヶ月間投薬を行い、観察期および投薬後の血圧値を含む臨床情報を収集し、ゲノムワイド関連解析による降圧薬感受性遺伝子多型を同定する戦略と並行して、既知の情報から薬物代謝・動態など降圧効果に関連すると考えられる遺伝子を選択し、これらの遺伝子の多型と、降圧効果の関連性について検討を行った。
【方法】GEANE研究で集積された146検体を対象とし、TaqMan PCR法にて遺伝子多型を決定した。候補遺伝子多型の選別は、1）薬物代謝酵素・薬物輸送に関わる遺伝子の多型、および、2）既報の論文により降圧薬の効果に関わる遺伝子多型を選択した。前者はABI社のDrug Metabolism Assaysのアレル頻度情報をもとに、機能へ影響が懸念されるミスセンス多型で、かつ、日本人のアレル頻度が5%以上のものをタイピングの候補多型とした。また、後者はGEANE研究に用いた薬剤も含め、β遮断薬やACE阻害薬など広く降圧薬の効果に関連が報告されている遺伝子多型情報を収集し、解析候補とした。降圧効果の判定は、観察期に比べ投薬後のSBP/DBP値がともに下降傾向であり、かつSBP/DBP/MAPのいずれかが20/10/13 mmHg以上下降する人および140/90 mmHg未満の人を有効、それ以外の人を非有効とし、アレル頻度、優性、および劣性モデルによる関連解析を行った。
【結果】薬物代謝・輸送に関わる109多型、過去の報告より42多型を選出した。血圧は観察期156±12/94±8 mmHgが投薬後、ARB：135±12/84±7 mmHg、CCB：133±12/83±7 mmHg、TZD：134±11/85±7 mmHgといずれも有意な降圧を認め、薬剤間の降圧度には差がなかった。時期や持ち越し効果、観察期の収縮期血圧、性別、年齢、BMIの影響については3薬剤の降圧効果と比較して、小さかったため、考慮しなかった。有意水準を1%とした場合、ARBは5多型、CCBは6多型、TZDは1多型が有意だった。ARBとCCBの両薬剤で有意だった2多型以外は、薬剤に特異的であった。
【結論】遺伝子機能が変化することが期待される遺伝子多型を絞った候補遺伝子アプローチは、ゲノムワイド関連解析とも合わせて、個人に最適な降圧薬を選択するための遺伝子多型を検索するためには重要であると考えられる。本研究では、3種類の降圧薬に特異的な降圧効果と関連する候補遺伝子多型が明らかになった。

## P23-131 FTO遺伝子多型とインスリン抵抗性との関連性―端野・壮瞥町研究

島岡　泉[1]、神出　計[1]、勝谷　友宏[2]、小黒　亮輔[1]、アダ　コングレイン[1]、杉本　研[1]、赤坂　憲[3]、斎藤　重幸[3]、大石　充[1]、島本　和明[3]、楽木　宏実[1]

[1]大阪大学 大学院 医学系研究科 老年腎臓内科学 、[2]大阪大学大学院医学系研究科 臨床遺伝子治療学、[3]札幌医科大学 第二内科学

【目的】欧米の大規模なゲノム網羅的な遺伝子解析でFTO（fat-mass and obesity-associated gene）多型と肥満、糖尿病との関連性が複数の対象集団で報告されている。最近、FTOのノックアウトマウスは肥満、耐糖能障害を呈することが示されたため、FTO自体が肥満、代謝調節において重要な働きをする遺伝子であることが明らかとなった。これまでの遺伝子解析研究では、FTO rs9939609、rs1121980、rs1558902とBMIとに関連性があるとされているが、我が国からの報告では、rs1558902が日本人一般集団のBMIについてもっとも強い関連性を有することが示されている。そこで今回我々は北海道で行われている循環器疾患発症の追跡を目的としたコホート研究である端野・壮瞥町研究に参加している検診者を対象として、FTOの遺伝子多型と高血圧・糖尿病、メタボリックシンドロームなどとの関連性を検討した。【方法】書面による遺伝子解析のインフォームドコンセントが得られた端野・壮瞥町研究参加者（端野町n=803、壮瞥町n=711、合計n=1514）のデータベースをもとにFTOの一塩基多型(SNP)で欧米ならびに我が国でも肥満や代謝性疾患との関連性が報告されているrs9939609、rs1121980、rs1558902の遺伝子型をTaqMan PCR法にて解析した。得られた遺伝子型と高血圧を含む種々の代謝パラメーターとの関連性を解析した。【成績】rs9939609とrs1558902では肥満、高血圧、メタボリックシンドロームなど各因子との明らかに有意性は認められなかったが、rs1121980のadditiveならびにrecessive model（AA・AG・GG、AA vs AG+GG）ではIRI（p=0.022、p=0.0294）とHOMA-IR（p=0.01、p=0.0008）と有意性を認めた。この関連性は年齢、性別、BMIなどの交絡因子を補正した後も有意性が保たれた。これら3SNPsは強い連鎖不平衡を示すため、ハプロタイプ解析を施行した。頻度1%以上のハプロタイプを解析対象としたところrs9939609/1121980/1558902：AT/AA/AT のハプロタイプを有した場合、IRIとHOMA-IRとの明らかな有意性が認められ（p=0.0006、p<0.0001）、交絡因子補正後も同様の結果を示した。【結論】FTOの遺伝子多型rs1221980ならびにrs9939609/1121980/1558902：AT/AA/AT のハプロタイプは日本人の一般住民においてインスリン抵抗性に関与する可能性が示唆された。

予防　疫学2

## P24-132 疫学的に見た高尿酸血症の重要性－田主丸住民検診での検討－

南條　泰輝、足達　寿、平井　祐治、榎本　美佳、深水　亜子、熊谷　俊一、佐藤　晃、大塚　麻樹、古木　久美子、熊谷　英太、江崎　英司、村山　恭子、今泉　勉

久留米大学 医学部 内科学講座 心臓血管内科部門

【目的】本邦では肥満者の増加とともに、高尿酸血症の有病率が増加している。我々が経年的に行っている田主丸住民検診の検討でも肥満者の増加、高血圧特に拡張期高血圧者の増加、さらには尿酸値の上昇が顕著である。　そこで、今回、田主丸検診における大規模な疫学調査の結果から、尿酸値とメタボリックシンドロームおよびそのコンポーネント数との関連について、詳細な検討を試みたので報告する。【方法】対象は1999年に、世界7カ国共同研究の本邦における検診対象地区である福岡県田主丸町での一般住民検診を受診した、40歳以上の男女1,920人(男性794名、女性1,126名)であり、全てのデータに欠損値がなく、高尿酸血症薬を服用していない1,734人の男女を対象に分析した。方法は、早朝空腹時に一般生化学採血を施行し、ウエスト径を含めた身体測定、血圧測定を行った。メタボリックシンドロームの定義は2005年の日本内科学会基準を用い、肥満(男：腹囲≧85cm、女：腹囲≧90cm)、血圧高値(≧130/85mmHg)、高中性脂肪血症(≧150mg/dL)、低HDL血症(男：＜40mg/dL，女：＜50mg/dL)、空腹時血糖高値(≧110mg/dL)の中で、3つ以上該当する者をメタボリック症候群ありとした。統計学的手法には、SASを用いて解析した。【結果】全体での尿酸の平均値は4.95mg/dlであり、男性の平均値(5.81mg/dl)は、女性の平均値(4.36mg/dl)より有意(p＜0.001)に高く、年齢とともに増加する傾向を認めた。メタボリック症候群ありと診断された253人はメタボリック症候群なしと診断された1,484人に比べ有意(p＜0.001)に性、年齢で補正した尿酸値が高値であった。さらに、メタボリック症候群のコンポーネントの集積数と血清尿酸値の関連を検討したところ、各因子の集積個数が多いほど、血清尿酸値は段階的に上昇する有意なトレンド(p＜0.001)を認めた。【結論】今回な大規模な一般住民検診の結果から、血清尿酸値はメタボリック症候群への関与が極めて強く、肥満者の増加に伴って尿酸値が次第に上昇する近年の動向から考えると、メタボリック症候群の背後に潜む、高尿酸血症の存在には十分に注意を払う必要があると考えられる。

## P24-133 地域一般住民における食塩感受性と脈拍との関連：端野・壮瞥町研究

三俣　兼人、斉藤　重幸、大西　浩文、赤坂　憲、古堅　真、古川　哲明、千葉　瑞恵、島本　和明

札幌医科大学 第二内科

【目的】食塩感受性高血圧者において血圧正常者より交感神経活性が高いことが報告されているが、交感神経活性と食塩感受性がどのように関連するかについて、疫学研究の報告は少ない。そこで我々は端野・壮瞥町両町の一般住民健診受診者を対象に、交感神経活性と食塩感受性の関連の検討を行なった。【方法】対象は2005年の端野・壮瞥町住民健診を受診した住民で高血圧の治療歴ない男性365人、女性585人の計950人(平均年齢59.3±13.0)である。交感神経活性の指標として安静時脈拍を使用し、脈拍で対象をHigh群(HR≧73/min)、Middle群(73/min＞HR≧65/min)、Low群(HR＜65/min)の3分位に分類し、塩分摂取量に関しては、随時尿の尿中ナトリウム濃度、尿中カリウム濃度、尿中クロール濃度および尿中クレアチニン濃度より推定塩分摂取量を算出した。従属変数を収縮期血圧および拡張期血圧とし、塩分1g摂取増加あたりの血圧上昇期待値を多重線形回帰分析で算出し検討を行った。【結果】推定塩分摂取量と収縮期血圧及び拡張期血圧は有意な単相間を認め、塩分摂取1g増加あたりの血圧上昇期待値は、収縮期血圧 1.67mmHg、拡張期血圧 0.83mmHgであった。対象を安静時脈拍で3分位に分類した解析では、Low群及びMiddle群の塩分摂取1g増加あたりの収縮期血圧上昇期待値は、1.47mmH、1.63mmHgでLow群とMiddle群の間に有意差は認めなかった。しかしHigh群の収縮期血圧上昇期待値は1.89mmHgであり、High群はLow群及びMiddle群と比べ有意に食塩感受性が増加していた。さらに年齢及び性別で補正したmodel1、model1に加えBMIにて補正を行ったmodel2、model2に加えHOMA-Rで補正を行ったmodel3においても、High群はLow群及びMiddle群と比べ有意な食塩感受性の増加を認めた。拡張期血圧に関しては、どのモデルにおいても3群の食塩感受性に有意差は認めなかった。【結論】一般住民において脈拍が高い群では血圧上昇に対する食塩感受性が亢進していることが示めされ、両者が互いに関連することによって高血圧を進展させる可能性が示唆された。

## P24-134 至適血圧アフリカ・タンザニア黒人青年男子における食塩摂取とＡＣＥ多型

池田　克巳[1]、安井　菜穂美[1]、根岸　裕子[2]、三木　知博[1]、奈良　安雄[3]、家森　幸男[1]

[1] 武庫川女子大学 薬学部、[2] 奈良女子大学大学院人間文化研究科、
[3] 就実大学 薬学部

（目的）血圧の食塩感受性には人種差のあることが知られているが、アフリカ在住の黒人における食塩感受性血圧変動についての情報は少ない。本報告ではタンザニア都市部の至適血圧(SBP＜120 かつDBP＜80mmHg) のタンザニア黒人青年男子を対象にした検討を実施した。（方法）Schmidlin (Hypertension, 2007) らの報告による正常血圧者の食塩感受性基準に従って食塩摂取により平均血圧（MAP）が5mmHg以上上昇した黒人参加者を食塩感受性(SS)とした。それ以外の参加者を食塩非感受性（SR）とした。調査はダルエスサラームのテメケ行政区の住民から100名を抽出し、問診により糖尿病歴等を除き、最終的にデータが得られたのは58名であった。その内、至適血圧者は34名であった。調査は7日間の食塩錠剤とコンソメスープによる食塩摂取（140meq/day）とその後7日間の利尿剤ヒドロクロロチアジド(25mg/day)服用を実施し、血圧、24時間尿採取、血清ACE、ACE多型等を分析した。本研究はタンザニア・ムヒンビリ大学のNjelekela，Mtabajiとの共同研究であり、研究計画は当大学研究倫理委員会の承認済みである。 (成績)
食塩摂取7日間により、MAPはSSで9±3mmHg (n=10)、SRで-9±8mmHg（n=24）の変化を示した（p＜0.01）。SSと SRの24時間尿中ナトリウム濃度には有意な差はみとめられなかった。ACE多型ではII型の比率はSSで40%、SRは25%であった。ACE多型であるII群のMAPの変化はDD,DI群と比較して高値を示し、特に食塩摂取後4日目で有意な高値（p＜0.05）を示した。また食塩摂取7日目(p＜0.01)、利尿剤投与7日目(p＜0.01)の血清ACE値はII群でDD,DI群と比較して低い値を示した。（結論）アフリカ在住黒人青年男子の至適血圧者に食塩感受性の存在が証明され、ACE多型であるII群での食塩摂取時のMAP が高値であり、ACE多型と食塩感受性についても詳細な検討が必要であると考えられた。

## P24-135 サイアザイド感受性Na-Cl共輸送体（SLC12A3）の遺伝子変異と推算GFRに関する検討

蔦谷　昭司[1]、杉本　一博[2]、保嶋　実[2]

[1] 弘前大学 医学部 附属病院 検査部、[2] 弘前大学 大学院 医学研究科 臨床検査医学

【目的】サイアザイド感受性Na-Cl共輸送体（SLC12A3）は、低K血症を主徴とするギテルマン症候群の責任遺伝子とされおり、またSLC12A3はNaCl代謝を介した血圧調節において重要な役割を担っている。SLC12A3は、大規模一塩基多型のゲノムワイド解析で糖尿病性腎症の発症と進展に関与する候補遺伝子として注目されている。これまでに低K血症におけるSLC12A3遺伝子解析を行い、T180K、L849H、R919Cの3種類のミスセンス変異を検出している。しかしながら、SLC12A3のミスセンス変異が腎機能に与える影響についての検討はなされていない。そこで、SLC12A3遺伝子のミスセンス変異と推算GFRとの連関について検討した。【対象と方法】対象は、採血と遺伝子解析の同意を得られた地域住民1,567例で、健診時の年齢、性別および血清クレアチニン値を用い、推算GFRを日本腎臓学会の基準に従い推算した（男性：推算GFR（ml/分/1.73m$^2$）=194×血清クレアチニン$^{-1.094}$×年齢$^{-0.287}$、女性：推算GFR（ml/分/1.73m$^2$）=194×血清クレアチニン$^{-1.094}$×年齢$^{-0.287}$×0.739）。さらに推算GFRが 60未満（121例）、60以上70未満（295例）、70以上80未満（465例）、80以上90未満（365例）、90以上100未満（199例）および100以上（122例）の6群に分類した。SLC12A3遺伝子の変異解析は、EDTA加血液より抽出したゲノムDNAを試料とし、T180K、L849H、R904QおよびR919Cの4種類についてTaqMan法で行った。【成績】推算GFRとの連関では、T180Kではいずれの群においても変異ホモ型は検出されなかった。推算GFRが 60未満の群では、変異ヘテロ型が5.8%であるのに対し推算GFRが 100以上の群では0.8%であり、推算GFRが 60未満の群で変異検出率が有意に高かった（p＜0.05）。アリル頻度においても、推算GFRが 60未満の群では、変異アリルが2.9%であるのに対し推算GFRが 100以上の群では0.4%であり、推算GFRが 60未満の群で変異アリル頻度が有意に高かった（p＜0.05）。その他のL849H、R904QおよびR919C変異では、推算GFRの各群で遺伝子型およびアリル頻度に差異を認めなかった。さらに、4種類の各変異の有無と推算GFRの平均値を比較した結果、いずれの変異においても推算GFRの平均値に差異を認めなかった。【結論】SLC12A3遺伝子のT180Kの変異アリルを有する遺伝子型頻度および変異アリル頻度が推算GFR 60未満の群で有意に高かったことから、T180Kの変異と腎機能低下との関連性が示唆された。

## P24-136 ELMO1およびELMO2遺伝子多型と血圧に関する検討

蔦谷　昭司[1]、杉本　一博[2]、保嶋　実[2]

[1] 弘前大学 医学部 附属病院 検査部、[2] 弘前大学 大学院 医学研究科 臨床検査医学

【目的】近年、Engulfment and cell motility 1（ELMO1）は、大規模一塩基多型のゲノムワイド解析で糖尿病性腎症の発症と進展に関与する候補遺伝子として注目されている。また、ELMO2の一塩基多型と2型糖尿病との関連性についても最近報告されている。しかしながら、糖尿病そして糖尿病性腎症の発症と進展に重要な役割を果たす高血圧との関連性については十分に明らかにされていない。そこで、ELMO1およびELMO2遺伝子多型解析を行い、血圧に及ぼす影響を調べるとともに高血圧の頻度についても比較検討した。
【対象と方法】採血と遺伝子解析の同意を得られた地域住民1,198例を対象とした。高血圧の判定は、治療歴および健診時の血圧により行った。ELMO1およびELMO2遺伝子多型解析は、EDTA加血液より抽出したゲノムDNAを試料とし、イントロン内の一塩基多型3種類（ELMO1　イントロン17　+5495C/T多型、ELMO1　イントロン18　+9170A/G多型およびELMO2　イントロン13　+87A/G多型）についてTaqMan法で行った。
【成績】ELMO1　イントロン17　+5495C/T多型の各遺伝子型における高血圧の頻度は、CC型 43.9%、CT型 42.8%、TT型 44.3%であり、有意差は認められなかった。また、ELMO1　イントロン18　+9170A/G多型では、AA型 44.1%、AG型 41.7%、GG型 48.8%で、ELMO2　イントロン13　+87A/G多型ではAA型 51.3%、AG型 42.8%、GG型 43.4%であり、各遺伝子型と高血圧の頻度に有意差は認められなかった。さらに正常血圧者において、それぞれの一塩基多型の各遺伝子型と収縮期血圧および拡張期血圧について比較検討したが、その平均値に差異を認めなかった。
【結論】ELMO1およびELMO2遺伝子の3種類の一塩基多型と血圧に及ぼす影響と高血圧者の頻度についても比較検討したが、いずれの多型においても差異を認めなかったことから、これらの一塩基多型が血圧には影響を及ぼさない可能性が示唆された。

予防　疫学・ライフスタイル

## P25-137 沖縄野菜を多く含む食事介入は沖縄県在住の健康米国人において微量アルブミン尿を減少させる―チャンプルースタディー 3の検討より―

仲本　みのり[1,2]、大屋　祐輔[1]、東上里　康司[1,2]、等々力　英美[3]

[1] 琉球大学医学部循環系総合内科学、[2] 琉球大学医学部付属病院検査部、
[3] 琉球大学医学部

【目的】沖縄県の長寿の要因の一つとして伝統的沖縄食が考えられてきた。伝統的沖縄食はエネルギーや塩分の摂取が低く、野菜やミネラル分が多いとされている。近年の沖縄県における若い世代での平均余命低下の原因の一つには、食事の欧米化に伴い肥満や糖尿病が増加したことがあげられる。微量アルブミン尿は、糖尿病や高血圧患者のみでなく、一般住民においても心血管疾患や心血管イベントの独立した危険因子であることが示唆されている。食事介入により健常人において微量アルブミン尿が減少するかについてはほとんど検討されていない。今回、沖縄野菜を豊富に含んだ沖縄型食事の無作為割り付け介入研究であるチャンプルースタディー 3において、食事介入による微量アルブミン尿への影響を検討した。【方法】対象は沖縄県在住の健康な米国人135名(男性 50名、女性 85 名、平均年齢49.1±0.6 歳、データは平均±標準誤差)とした。介入群(n=69名)では、伝統的沖縄食を現代レシピに改良したチルド食8食/週(月～木)とゴーヤージュース1リットル(土日)を4週間配送し、摂取してもらった。対照群(n=66 名)では、同期間、従来の欧米型食事を摂取するように指導した。試験開始前後で食事調査、空腹時採血、24時間蓄尿、家庭血圧の測定（7日間平均)を行った。チルド食1食当たりの各種栄養素のそれぞれの平均値は野菜243 g(沖縄野菜:他野菜=2:1)、カリウム147 mg、ビタミンC 95 mg、食塩相当量2 g、エネルギー 713キロカロリーであった。【成績】4週間の食事介入により、介入群では有意に、野菜摂取量及び血漿ビタミンC濃度が増加し、尿中ナトリウム排泄が低下した。また、介入群では、収縮期血圧が低下(121±2 mmHg to 118±1 mmHg、p＜0.05)し、BMIの減少(26.8±0.7 kg/m$^2$ to 26.4±0.7 kg/m$^2$、p＜0.05)を認め、微量アルブミン尿(12.7±1.6 mg/day to 8.0±2.3 mg/day、p＜0.05)も有意に減少した。非介入群ではこれらの有意な変化を認めなかった。血管炎症のマーカーとして高感度CRPや血清ホモシステイン濃度の測定を行い検討したが、介入前後での変化を認めなかった。空腹時血糖(83±1 mg/dl to 84±1 mg/dl、ns)では有意差は認めなかったが、空腹時インスリン値(5.7±0.4 μU/ml to 4.6±0.3 μU/ml、p＜0.05)やHOMA-Rは介入群で有意に低下していた。【結論】食事介入により、健常人において、微量アルブミン尿の有意な減少を認めた。これは、家庭血圧の低下及びBMIの減少したことやインスリン感受性の改善した影響が考えられた。健常者においても心血管疾患や腎疾患の予防のため、食生活改善への取り組みが有効である可能性が示唆される。

## P25-138 健常者における血流依存性血管拡張反応（FMD）の規定因子に関する検討

曽我　潤子[1]、東　幸仁[2]、板良敷　朝将[3]、杉浦　正毅[3]、加藤　仁志[4]、日高　貴之[1]、藤井　雄一[1]、出井　尚美[1]、端　孝樹[1]、藤村　憲崇[1]、西岡　健司[1]、寺川　宏樹[1]、吉栖　正雄[2]、木原　康樹[1]

[1]広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 循環器内科学、
[2]広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 心臓血管生理医学、[3]サラヤ株式会社、
[4]天王洲クリニック

【目的】動脈硬化は、血管内皮機能障害を第一段階として発症し、進展して、さらに進行すれば、心筋梗塞・脳卒中などの循環器合併症を引き起す。血管内皮機能障害は適切な薬物療法、補充療法、生活習慣修正などのインターベンションを加えることにより改善可能であり、血管内皮機能の評価は動脈硬化に由来する心血管合併症の早期発見と治療効果の判定に役立つ。したがって、ヒトにおける血管内皮機能を正確に測定することは重要である。最近、ヒトにおける血管内皮機能の測定において、上腕動脈での超音波によるflow-mediated vasodilation (FMD)測定が広くおこなわれている。FMDは心血管病の独立した予測因子であることも明らかとなってきた。今回我々は、日本人の健常者におけるFMDの規定因子について検討した。
【方法】282名（平均年齢34±9才男性1 63名、女性119名、）の健常者を対象とした。内皮依存性血管拡張反応の指標として虚血反応充血後（前腕駆血法で5分間駆血）のFMDを、また血管内皮非依存性血管拡張の指標としてニトログリセリン(NTG; 75μg)舌下による血管拡張反応を血管径自動追随システム（eTRACKING system, Aloka Co.）内蔵の超音波装置と上腕固定装置（MIST−100, Saraya Co.）を用いて測定した。
【結果】FMDは、全体では、7.1±3.5%であった。女性の方が男性に比し有意に高値であった（7.9±3.5% vs. 6.4±3.5% , P<0.001）。また、FMDは、年齢(r=-0.28、p<0.001)、性別(r=0.20、p<0.01)、ベースラインの上腕動脈径(r=-0.37、p<0.001)、Body Mass Index(r=-0.22, p<0.001)、腹囲(r=-0.24、p<0.01)と有意な単相関を示した。多変量解析では、年齢とベースラインの上腕動脈径がFMDに対する独立した規定因子であった。ニトログリセリンによる血管拡張反応は男女とも同等で、また他のパラメーターとも相関は認められなかった。
【結論】FMDは健常者において、年齢・ベースラインの上腕動脈径により低下することが明らかとなった。FMDを用いて血管内皮機能を測定する際には年齢やベースラインの上腕動脈径を交絡因子として考慮する必要があると考えられた。

## P25-139 健常者と心血管病患者における喫煙と血管内皮前駆細胞の関連

曽我　潤子[1]、東　幸仁[2]、西岡　健司[1]、日高　貴之[1]、藤井　雄一[1]、端　孝樹[1]、出井　尚美[1]、藤村　憲崇[1]、寺川　宏樹[1]、吉栖　正雄[2]、木原　康樹[1]

[1]広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 循環器内科学、
[2]広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 心臓血管生理医学

【目的】骨髄由来の血管内皮前駆細胞が末梢血中に存在することが明らかとなった。血管内皮前駆細胞が恒常的に血管内皮の修復に関与しており, その機能が損なわれることや数が減少することにより、血管内皮機能障害や心血管疾患の進行に影響を与えていると考えられている。これまでの研究により、喫煙が末梢血中の血管内皮前駆細胞数を減少させるリスクファクターであることが示されている。喫煙者における心血管疾患発症率や死亡率の上昇に血管内皮前駆細胞の関連が想定される。今回、我々は、健常者と心血管病患者における末梢血中の血管内皮前駆細胞数と喫煙の関係を検討した。
【方法】当院へ入院となった心血管病患者113名と健常ボランティア105名を対象とした。急性心筋梗塞、不安定狭心症、急性血栓塞栓症、急性炎症や急性心不全患者は除外した。末梢血単核球細胞中のCD34陽性かつAC133陽性でCD45低値の表面マーカーを呈する細胞を血管内皮前駆細胞と規定し、フローサイトメトリーにて分離、カウントした。
【結果】末梢血中の血管内皮前駆細胞数は、健常群に比較し、疾患群で有意に低値であった(1034±618 /mL vs. 598±408 /mL, p<0.001)。健常人では、非喫煙群に比べ喫煙群で血管内皮前駆細胞数は有意に低値であった(1107±632 /mL vs. 862±557 /mL, p<0.05)が、疾患群では、非喫煙群と喫煙群で同等であった。
【結論】健常群においては、喫煙は血管内皮前駆細胞数を減少させたが、心血管疾患群では、喫煙と血管内皮前駆細胞数との間に有意な関連が認められなかった。この理由は明らかでないが、喫煙が血管内皮前駆細胞数の減少を介して動脈硬化の進展に部分的に関与している可能性があると考えられた。

## P25-140 先進予防型健康社会創成仙台クラスターにおける在宅高血圧フォロー

山家　智之[1]、金野　敏[1]、片平　美明[2]、大沢　上[3]、八木　哲夫[4]、秋野　能久[5]

[1]東北大学 加齢医学研究所、[2]東北厚生年金病院循環器センター、
[3]宮城県立循環器呼吸器病センター、[4]仙台市立病院循環器科、
[5]宮城社会保険病院循環器科

特に東北地方のような田舎では、ますます加速的に地域医療が崩壊しつつある現在、各々の地域・地域における保健所・健診・診療所における最前線の診療から病診連携、病病連携、更に高次の医療機関に至るまでの医療ネットワークの社会的再構築は、改めて大きな問題になっている。仙台市では、東北大学、東北福祉大学などと共同で、先進予防型健康社会創成仙台クラスター推進本部を立ち上げ、仙台市民、さらに周辺も含有した広域仙台地域として、市民の予防医学と健康増進を目指したネットワークを作成するプロジェクトを進めている。医学サイドから具体的には、脈波診断、血圧診断、超音波診断を用いた在宅医療診断機器、高精度医療機器開発と、スポーツ医学を用いた健康増進医学を含有し、健診、保健所、ご開業の先生方のレベルから、二次、三次、高度医療機関までのネットワーク再構築から、最終的には、医療情報共有化まで目指している。東北大学ではこれまで開発してきた人工心臓制御システムの人工血圧反射制御装置を応用した、新しい血圧反射機能診断システムのアルゴリズム開発を行い、動脈の血圧反射機能の診断を行うことができるシステム開発を進めている。簡単な計測用電子回路による安価な心拍変動計測と脈波変動計測を組み合わせ、計測部分はきわめて安価に具現化するので、往診カバンにも在宅医療にも簡便にアプリケーションが可能である。更に、現在、皮膚添付型の脈波診断装置開発も行っており、運動時の脈波診断装置開発を進めている。血圧の上昇に対する心拍の反応から心臓の血圧反射、血圧変動に対する脈波伝播速度の変動から動脈の血圧反射の定量診断を行うことができる。約2分前後の計測で、心臓の血圧反射機能と動脈の血圧反射機能を独立に診断することができるので、外来診療だけでなく、往診カバン等にも気軽に入り、在宅医療への応用が可能である。また保健所やスポーツクラブでも安価に具現化できる。現在まで小型化をすすめ、今年度中に臨床応用に入り、在宅医療における高血圧フォローに応用する予定である。将来的には全ての医療機関を連携する情報ネットワークの構想を行い、コールセンターの構築なども計画している。健康管理の出口の一つとして運動管理のサポートセンターの具現化が計画されており、今後は、薬剤を使用しない生活指導、スポーツ指導などの生活介入的インターベンションによる長期フォローアップを行っていく予定である。

## P25-141 人間ドックにおける自動家庭血圧測定サービスで検出する仮面高血圧・白衣高血圧とメタボリックシンドロームに関する横断的研究

相澤　健一[1]、鈴木　亨[1]、興梠　貴英[2]、大池　裕美子[3]、瀬戸　元子[3]、鈴木　一詩[3]、鈴木　信也[4]、永井　良三[4]、山崎　力[5]

[1]東京大学大学院医学系研究科ユビキタス予防医学講座、
[2]東京大学大学院医学系研究科 22 世紀医療センター健康医科学創造講座、
[3]東京大学医学部附属病院検診部、[4]東京大学医学部附属病院循環器内科、
[5]東京大学大学院医学系研究科臨床疫学システム講座

【目的】高血圧症の診断においては、診察室のみならず家庭での血圧の状態を把握することが重要である。診察室血圧のみでは偽陽性（白衣性高血圧）や偽陰性（仮面高血圧）が出ることが知られている。近年、家庭血圧測定の重要性が認識され、ホルター血圧計も保険収載されるようになり、高血圧治療中の患者には家庭血圧の測定法が普及してきた一方で、未病段階の予備軍についてはその仕組みが十分ではない。また、高血圧はメタボリックシンドロームの1つの重要な診断項目でもあり、近年その重要性が一般にも認識されつつある。本研究では、人間ドックにおいて家庭血圧を自動測定するサービスを実施し、高血圧の診断的意義およびメタボリックシンドロームとの関連について検討した。
【方法】東京大学医学部附属病院検診部の人間ドックサービス受診者を対象に、希望者に通信機能付き家庭血圧計を貸与し、ドック受診前一ヶ月間の家庭血圧を測定した。このシステムでは容易に自己測定可能な一般の普及型家庭型血圧計を用いているが、それに携帯電話網を利用した自動通信機能が付属しており、測定毎に値を中央サーバに蓄積するものである。対象は107人、平均年齢61.6±10.5歳。男性55人（61.8±10.8歳）、女性52人（61.4±10.4歳）であり、7409点の測定値を得た。人間ドック受診日に基本検診として、腹囲、受診時の血圧、各種血液検査を測定し、家庭血圧のデータと連結した。
【成績】一日の時間帯を午前4時から8時間毎に3区分し、各時間帯の血圧平均値を各人毎に求めた場合、いずれかの時間帯において収縮期135mmHg以上もしくは拡張期85mmHg以上を家庭血圧上の高血圧症と定義すると、降圧治療を受けていない患者の中で高血圧症と診断される者が27名であった。また、人間ドック受診時の血圧と家庭血圧平均値を比較すると29名について診断のミスマッチ（白衣性高血圧7名、仮面高血圧22名）を認めた。メタボリックシンドロームとの関連については、正常血圧の8.9%、白衣高血圧の16.7%、仮面高血圧の27.3%、持続性高血圧の13.0%にその該当者を認め、仮面高血圧との関連が最も高かった。他のメタボリックシンドローム診断4項目について検討したところ、腹囲径、空腹時血糖、低HDL血症の3項目において仮面高血圧との相関が最も高かった。
【結論】人間ドックサービスで一定期間家庭血圧測定を行うことは高血圧、特に仮面高血圧のスクリーニングにおいて有用である可能性が示された。また、診察室の血圧測定で高血圧症と診断されなくても、メタボリックシンドロームでは仮面高血圧が多く潜んでいる可能性があり、より厳重な管理が求められることが示唆される。このように、家庭血圧測定を人間ドックの基本検診と連結し、総合的にデータマイニングすることにより、予防医学の重要なツールとなる可能性がある。

## P25-142　地域住民を対象にした家庭血圧測定による高血圧スクリーニングと高血圧治療の検討／家庭血圧1回測定と複数回測定の比較

品川　達夫[1]、鈴木　伸[2]、田中　敏己[3]、大住元　秀明[4]、神田　宗武[1]

[1]日本赤十字社長崎原爆病院 循環器科、[2]長崎市立市民病院 循環器科、
[3]平戸市立生月病院、[4]国民健康保険小値賀診療所 小値賀町健康管理センター

【目的】 地域住民を対象に家庭血圧測定による高血圧の頻度および測定回数との関係について検討した。【方法】 対象　離島である長崎県北松浦郡小値賀町住民　全人口3546名のうち年齢18歳以上を対象とした。血圧測定は家庭血圧測定法の説明後にIC メモリー内蔵型自動血圧計HEM 747 IC を貸し出し、朝、昼、夜　深夜の血圧を1ヶ月間測定を依頼し、測定データの解析を行った。OutputCSV　soft により血圧データを抽出し、測定時刻より初回測定値と多数回測定時の平均値により、正常血圧群 <135/84mmHg　I度高血圧群135-154/85- 94mmHg、II度高血圧群155- 174/95-104mmHg　III度高血圧群175/105mmHg > にわけ検討した。家庭血圧測定は2002年10月より2005年12月にかけておこなった。【解析】 1回測定の平均と多数回同時測定の血圧値について、家庭血圧と性、年齢および高血圧治療の検討を行った。 【結果】 男　1253名（血圧測定　1007名）　女　1558名（血圧測定　1253名）より家庭血圧測定を得た。多数回測定より求めた血圧平均の分布は、男性　正常　35.7% , 13.3% (治療中) I度高血圧　38.6%　II度高血圧　11.4%　III度高血圧　1.1% であり、女性　ではそれぞれ　正常　44.1% 正常（治療中）11.2% , I度高血圧　31.5% II度高血圧　10.6% III度高血圧　2.5%　に認め、男性でI度高血圧の頻度が女性より高く、特に男性で若・壮年での高血圧の頻度が高かった。また　女性では70歳から90歳代での高血圧の頻度は男性より高くまた未治療の高血圧の頻度も高かった。さらにこの傾向は、朝の1回家庭血圧測定の検討ではより顕著であった。 【結語】　家庭血圧測定については測定時間とともに測定時の測定回数により変動がある。家庭血圧測定の評価について、留意すべき点と思われ報告する。

## P26-143　高血圧心における左室内腔形態と左室肥大・拡張能との関連、また降圧治療に伴う左室内その変化と血漿BNP・アルドステロン値の関係

江口　明世、合田　亜希子、中坊　亜由美、中尾　伸二、辻野　健、
大塚　美里、松本　実佳、吉田　千佳子、川端　正明、増山　理

兵庫医科大学病院 循環器内科

背景・目的：左室内腔形態（Spherical or elliptic）は壁応力と関連があり、同じ血圧であれば、壁応力は左室が細長いほど小さく、球形に近いほど大きい。高血圧患者においては左室の肥大が見られるが、左室内腔形態と左室肥大、拡張能異常の関連については明らかにされていない。また、高血圧例において血漿BNP値が左室肥大の程度と関連することが報告されている。そこで高血圧患者において、左室内腔形態と左室肥大と拡張能、BNPとの関連について検討した。また、降圧治療に伴う左室内腔形態の変化を明らかにし、血漿BNP・アルドステロン値との関連について検討した。方法：未治療本態性高血圧症54例において、超音波検査による心尖部四腔像で左室の長径（DL）と短径（DW）を計測し、Sphericity index (SI)をDW/DLとして算出した。左室肥大は左室重量係数（LVMI）により評価し、拡張能の指標として僧帽弁輪部拡張期移動速度（E'）を測定した。SIが0.6以上（左室形態が球形に近い）の23例をアンジオテンシン2受容体拮抗薬投与群（ARB群）11例、カルシウム拮抗薬投与群（CCB群）12例に無作為に割付け、治療前と治療6ヶ月後に心エコー検査、血漿BNP・アルドステロン値を測定した。結果：（1）高血圧症例では正常例（年齢、性別をマッチさせた心疾患・高血圧のない健常10例）と比較し、SIは有意に大きく（0.60 vs 0.48, p<0.05）、左室形態が球形に近かった。SIが0.6以上の左室形態が球形に近い群では、0.6以下の群に比較し有意にLVMIが大きく(109 vs 93g/m2 p <0.05)、BNP値も高値（35 vs. 16pg/ml, p<0.05)であった。またSIが大きいほどE'は小さく(r=-0.26, p<0.05)、左室が球形に近いほど左室拡張能の低下が見られた。 2）降圧治療に伴いSIは低下し、左室内腔形態は球形から細長に変化した（0.59vs 0.68, p<0.05)。SIの変化量はARB群とCCB群の間に有意差を認めなかった。SIの変化量は血圧の変化量や左室肥大の変化量とは関連しなかったが、血漿アルドステロン値の変化量と相関し、血漿アルドステロン値の低下が大きい症例ほどSIが低下した(r=0.44, p<0.05)。左室内腔形態の変化量と左室拡張能の指標E'の変化量は逆相関し、左室が細長に近づいた症例ほど左室拡張能の改善は大きかった (r=-0.34, p<0.05)。結論：未治療高血圧患者では正常例に比較し左室形態は球形に近く、球形変化のある症例では左室肥大と拡張能の低下が強かった。降圧療法に伴い左室内腔形態は球形から細長へと変化した。この変化に対する降圧の程度や肥大の変化の関連はなく、血漿アルドステロン値の変化が関与していた。また左室内腔形態の変化は左室拡張能の改善を伴った。

## P26-144　低塩刺激およびRA系阻害薬投与に伴う血中と組織中のプロアンジオテンシン-12（proang-12）やレニン・アンジオテンシン系（RA系）因子の変化

永田　さやか[1]、加藤　丈司[2]、桑迫　健二[2]、北村　和雄[1]

[1]宮崎大学 医学部 内科学講座 循環体液制御学分野、
[2]宮崎大学 フロンティア科学実験総合センター 生理活性物質探索分野

【背景と目的】RA系は、血圧や体液量の調節システムであり、種々の循環器・腎臓疾患の発症や進展に重要な働きを有している。しかし組織中においては、その役割や反応・生成機構に関して不明な点が多い。最近、我々は組織RA系の構成因子と考えられるproang-12 (Ang I-Leu-Tyr)をラット小腸より単離・同定した。proang-12のRA系因子としての役割を解明すべく、低塩刺激（実験1）およびRA系阻害薬投与（実験2）に伴うproang-12を含めたRA系因子の血中、組織中の濃度や遺伝子発現変化を観察した。【方法】12週齢の雄性Wistarラットを、1週間、0.3% NaCl(低塩食)または8% NaCl(高塩食)で飼育した（実験1）。15週齢の雄性高血圧自然発症ラットに1週間アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）ロサルタン（30mg/kg/day）またはACE阻害薬イミダプリル（20mg/kg/day）をそれぞれ経口投与した（実験2）。血中、組織中のproang-12、アンジオテンシンI(Ang I)、Ang IIの濃度をラジオイムノアッセイにて測定し、アンジオテンシノーゲン、レニンの遺伝子発現を定量的PCRにて評価した。【結果】（実験1）低塩刺激（低塩群）により血中のレニン活性、アルドステロン濃度が上昇し、Ang I、Ang II濃度も上昇した。一方でproang-12の血中濃度には、低塩と高塩群間で変化がなかった。組織中においても低塩刺激によりAng I、Ang II濃度は上昇傾向にあったが、proang-12の濃度に変化はなかった。肝臓でのアンジオテンシノーゲン遺伝子発現は、低塩食群において増加傾向にあり、腎臓中でのレニン遺伝子発現が有意に増加していた。（実験2）ARBおよびACE阻害薬投与の両群において血中のレニン活性、Ang I、Ang IIの濃度は上昇したが、proang-12濃度には、変化がなかった。一方で、薬剤投与の両群において組織中のproang-12濃度が低下（左心室：ARB−26%, ACE阻害薬−36%；腎臓：ARB−19%, ACE阻害薬−26%；腸管周囲脂肪：ARB−63%, ACE阻害薬−59%；脳：ARB−17%, ACE阻害薬−20%）、同様の低下が組織中Ang II濃度にも観察された。【結論】低塩刺激による血漿レニン活性上昇にもかかわらず、血中、組織中のproang-12濃度に変化がないことから、proang-12の生成にレニンが関与している可能性が低いと考えられた。さらにRA系阻害薬を用いた検討によって、レニンに依存する血中RA系とproang-12を介する組織中のレニン非依存性のアンジオテンシン産生経路が相互に独立して存在する可能性が示唆された。

## P26-145　Dahl食塩感受性ラットに対するAT1受容体拮抗薬の一過性投与による長期的降圧効果について

出島　徹、田村　功一、重永　豊一郎、涌井　広道、増田　真一朗、
東　公一、前田　晃延、金岡　知彦、大澤　正人、松田　みゆき、
菅野　晃靖、石上　友章、内野　和顕、木村　一雄、梅村　敏

横浜市立大学病態制御内科学

【目的】TROPHY試験ではARB一過性投与が高血圧の発症を抑制することが報告されており、自然発症高血圧ラット（SHR）でも同様の報告がなされている。我々は、以前AT1受容体のC末端領域に特異的に結合する低分子蛋白（AT1 receptor-associated protein：ATRAP）を単離同定し、ATRAPがAT1受容体情報伝達系に対する内在性機能抑制因子として作用することを明らかにしている。また、SHRでの検討では、ARBオルメサルタンが降圧効果に依存せずに組織特異的にATRAPとAT1受容体の発現バランスを改善することによって、高血圧性心肥大を抑制する機序を提示した（Shigenaga A, et al. Hypertension 2008;52:672-678）。今回、我々は、Dahlラットを用いて、ARBオルメサルタンの一過性投与が食塩感受性高血圧に対して長期的な降圧効果をもたらすか否かについて検討した。さらに、腎障害の発症・進展、ATRAPとAT1受容体発現バランスと降圧維持効果の関連性について検討した。【方法】Dahl食塩感受性高血圧ラットを次の4群に分けた。第1群（対照群）には0.3% NaCl食を与え、第2群～第4群には8% NaCl食を与えた。さらに第3、第4群にはオルメサルタンを3週齢から8mg/kg/Dayで投与し、第3群では、オルメサルタン投与を10週齢までの性成熟期前の一過性投与とし、第4群ではオルメサルタンを15週齢まで持続投与した。そして、tail-cuff法による血圧測定によりオルメサルタンの降圧効果を検討した。また、各群の尿蛋白量と腎障害について評価するとともに、各群の腎皮質におけるATRAP、AT1受容体の発現量をWestern blot法により検討した。【成績】第15週齢の時点で第1群および第2群の収縮期血圧は、それぞれ128±12mmHg、191±36mmHgであった。一方、オルメサルタンの一過性投与を行った第3群では、第15週齢の時点で収縮期血圧148±28mmHg、持続的投与を行った第4群では153±22mmHgであり、オルメサルタンの一過性投与を行った第3群において、非投薬の第2群と比較して、オルメサルタンの投与終了後も持続した有意な長期的降圧効果が得られた。さらに尿蛋白の増加とともに腎障害を生じた第2群の腎皮質では、対照群（第1群）と比較して有意なATRAP発現量の低下がみられたが、第3、4群においては、ATRAP発現量は対照群と同レベルの回復が認められた。【結論】 今回、Dahlラットに対するオルメサルタンの性成熟期前における一過性投与によって、食塩感受性高血圧に対する長期的な降圧効果が得られた。さらに、その降圧維持効果と腎障害抑制効果には腎における持続的なATRAP発現促進作用が関与している可能性がある。

## P26-146 2型糖尿病ラットにおけるARBオルメサルタンの早期投与はアルブミン尿発症を予防する

祖父江 理[1]、西山 成[2]、西岡 聡[1]、西島 陽子[1]、海部 久美子[1]、原 大雅[1]、中野 大介[2]、人見 浩史[2]、河内 裕[3]、小堀 浩幸[4]、清元 秀泰[1]、河野 雅和[1]

[1]香川大学 医学部 循環器・腎臓・脳卒中内科、[2]香川大学薬理学、[3]新潟大学大学院医歯学総合研究科附属腎研究施設分子病態学、[4]Tulane 大学生理学高血圧腎臓 COE

【目的】2型糖尿病(OLETF)ラットにおける微量アルブミン尿の発症に対するアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)オルメサルタンの抑制効果について検討した。【方法】7週齢OLETFラットに対してオルメサルタン(10 mg/kg, p.o.)、非選択的降圧薬としてHHR(ヒドララジン15 mg/kg・サイアザイド6 mg/kg・レセルピン3 mg/kg, p.o)混合薬剤を25週齢まで投与し、薬剤非投与群、非糖尿病LETOラットと比較検討を行った。【結果】薬剤非投与OLETFラット群では、高血圧と糖代謝異常の進展とともに9週齢から微量アルブミン尿の発現を認め(1.04±0.16 mg/day)、25週齢では顕性蛋白尿を呈した(48.8±3.67 mg/day)。また薬剤非投与OLETFラット群ではLETO群と比較して、25週齢では高血圧の進展(収縮期血圧 162+/-5 mmHg)を認め、腎内AngII(376+/-27 fmol/g vs 244+/-19 fmol/g)、糸球体硬化の指標であるPAS陽性領域、糸球体上皮細胞障害の指標であるDesmin陽性領域、糸球体サイズの増加を認めた。また、皮質糸球体における糸球体上皮細胞スリット膜遺伝子であるNephrin,PodocinのmRNAの発現(by 0.47+/-0.08 and 0.69+/-0.09 fold vs. LETO) も減少しており、免疫染色における蛋白発現も減少していた。これに対し、オルメサルタン投与群では糖代謝、体重増加に影響を与えなかったが、血圧は正常化(125+/-2 mmHg)し、微量アルブミン尿は25週齢でも全く認められなかった(0.44+/-0.06 mg/day)。また、腎内AngII (109+/-17 fmol/g)も抑制され、PAS陽性領域、Desmin陽性領域、糸球体サイズとも抑制され、Nephrin、PodocinのmRNA発現も保たれていた。一方、HHRはオルメサルタンと同等の降圧効果(123+/-3 mmHg)を示したが、顕性アルブミン尿を呈し(21.5+/-2.11 mg/day)、腎内AngIIの増加(290+/-36 fmol/g)とともに、PAS陽性領域、Desmin陽性領域、糸球体サイズの増加、Nephrin、PodocinのmRNA発現の減少を認めた。【結論】オルメサルタンの2型糖尿病への早期投与は、腎内AngIIの増加を抑制し、糸球体上皮細胞スリット膜遺伝子の減少を抑制することで、微量アルブミン尿の発症を予防する可能性が示唆された。

## P26-147 アルドステロンはp21を介した経路で内皮細胞の細胞老化を誘導する

油谷 伊佐央、薄井 荘一郎、野村 あやの、岡島 正樹、高村 雅之、金子 周一

金沢大学附属病院 恒常性制御学

背景：細胞には分裂限界があり、培養細胞において継代を繰り返すと細胞分裂を停止する細胞老化とよばれる現象が知られている。これまでの研究から、細胞老化が加齢に伴って増加する疾患の発症に関与することが明らかにされ、また近年アンギオテンシン2によって誘導される血管細胞老化が動脈硬化進展に関与することが示された。以上のことから血管細胞老化は動脈硬化進展に重要な役割を果たしていると考えられる。アルドステロンは電解質バランスや血圧を調整する重要なホルモンのひとつであるが、一方で内皮機能障害を引き起こし動脈硬化進展に関与することが知られている。今回我々はアルドステロンによる内皮細胞の細胞老化とその機序について検討した。方法と結果：ヒト臍静脈内皮細胞（HUVEC）をアルドステロンで刺激し、細胞老化を老化関連$\beta$-ガラクトシダーゼアッセイ法を用いて調べたところ、アルドステロン濃度依存的に$\beta$ - ガラクトシダーゼ陽性細胞数の増加を認め、アルドステロン$10^{-6}$ M、72時間の刺激にて$\beta$-ガラクトシダーゼ陽性細胞数の有意な増加を認めた。ウエスタンブロット法を用いて、細胞老化の重要なメディエーターであるp21の発現レベルを検討したところ、アルドステロン刺激で、p21の蛋白レベルが有意に増加した。アルドステロンにより誘導される細胞老化におけるp21の役割を明らかにするためにsiRNAを用いて検討を行った。siRNAはHUVECにおいてp21の発現レベルを20%に抑制した。このp21蛋白発現をノックダウンしたHUVECでは、アルドステロンにより誘導される$\beta$ - ガラクトシダーゼ活性が抑制された。さらにHUVECでは、アルドステロン刺激により炎症性サイトカインIL-6、MCP-1のmRNAの発現の亢進が認められたが、p21発現レベルの抑制により、アルドステロンにより誘導される炎症性サイトカイン発現レベルの増強効果は抑制された。結論：アルドステロンはp21を介した経路で内皮細胞の細胞老化および炎症性サイトカイン発現を誘導する。アルドステロンにより誘導されるp21を介した 血管内皮細胞老化が動脈硬化性病変形成に関与する可能性が示唆された。

## P26-148 In vitro糖尿病性腎症モデルにおけるAngiotensin1-7の腎保護作用

塩田 敦、大石 充、山本 浩一、高木 崇、多田羅 雄之、岩本 義広、武田 昌生、加藤 のぞみ、楽木 宏実

大阪大学 医学部 老年・腎臓内科学

【目的】Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2)はACEのhomologueとして同定され、angiotensin II (AII)を分解しangiotensin 1-7を産生することによってACEに対し拮抗的に作用していると考えられているが腎臓における機能については不明の点も多い。またレニン・アンジオテンシン系が賦活化される病態においてACE2の病態意義がより鮮明となることが心不全モデルで報告されている。そこで今回我々はヒト近位尿細管上皮細胞(RPTEC)を用いたin vitroモデルにおいて腎障害の発症・進展におけるACE2の働きについて検討した。【方法】RPTECに対して、Angiotensin1-7ペプチドの存在下 / 非存在下において最終糖化産物(AGE)、グルコースで刺激を行い、Cell counting kit-8で細胞増殖を評価し、MAPキナーゼであるERK1/2の活性化をWestern Blotting法で評価した。またPKH67染色THP-1細胞のRPTECへの細胞接着を評価し、加えて培養上清へのケモカインMCP-1蛋白発現量をELIZA法で定量した。【成績】ERK1/2のリン酸化はAGE、グルコース投与により増加し、Angiotensin1-7の前投与にて抑制された。同様の結果が、細胞増殖やTHP-1のRPTECへの接着、MCP-1定量においても認められた。【結論】Angiotensin1-7投与によって糖尿病性腎症の悪化が増殖・炎症の側面において認められた。Angiotensin1-7が腎保護的に働き、新たなる治療ターゲットとなる可能性が示された。

基礎 成因・病態 RAA系 4

## P27-149 プロレニンの血管平滑筋細胞における細胞内情報伝達系の解明

人見 浩史[1]、劉 鋼[1]、中野 大介[1]、細見 直永[2]、清元 秀泰[2]、木村 正司[1]、市原 淳弘[3]、伊藤 裕[3]、西山 成[1]

[1]香川大学 医学部 薬理学、[2]香川大学 医学部 循環器腎臓脳卒中内科、[3]慶應義塾大学 医学部 腎臓内分泌代謝内科 抗加齢内分泌学講座

【目的】プロレニンは（プロ）レニン受容体を介し、AngII依存的、または非依存的に血管に作用するが、細胞内情報伝達系に対する詳細な機序は明らかとなっていない。本研究はプロレニンの血管平滑筋におけるAngII非依存的な細胞内情報伝達系と動脈硬化に関する影響を検討した。【方法】MAPキナーゼ、Akt、EGF受容体のリン酸化はWestern blot法にて評価した。細胞のDNA合成はチミジン取り込みで、蛋白合成はロイシンの取り込みで評価した。【成績】プロレニンは血管平滑筋細胞においてERKとAktのリン酸化を来した。さらにチミジンとロイシンの細胞内取り込みを増加させた。ERKキナーゼの阻害剤であるPD98059とPI3キナーゼの阻害薬であるwortmanninは、これらの細胞増殖・肥大性の変化を抑制した。プロレニンはEGF受容体のリン酸化を誘導し、EGF受容体チロシンキナーゼ阻害薬であるAG1478やSrc阻害薬であるPP1の前投与は、プロレニンによるERKやAktのリン酸化と細胞増殖性の変化を抑制した。さらに（プロ）レニン受容体をsiRNAで抑制すると、これらのリン酸化や細胞増殖性の変化は阻害された。しかしながらAT1受容体阻害薬やACE阻害薬は影響を与えなかった。【結論】プロレニンは、血管平滑筋細胞においてAngII非依存性に細胞増殖や肥大を来す分子生物学的機序が明らかとなった。EGF受容体を介したERKやAktのリン酸化が、プロレニンによる動脈硬化性の変化に関与している可能性が示唆された。

## P27-150 アンジオテンシンII受容体拮抗薬による不安定プラーク進展抑制効果の検討

岸田　聡[1]、山田　浩之[1]、川人　浩之[1]、加藤　拓[1]、横井　宏和[1]、椿本　恵則[1]、高橋　知三郎[1]、沖垣　光彦[2]、松原　弘明[1]

[1] 京都府立医科大学 循環器内科、[2] 京都府立医科大学 腎臓内科

【目的】アンジオテンシンII（Ang II）受容体拮抗薬（ARB）による動脈硬化抑制効果はこれまでに報告されているが、既存プラークの不安定化におけるARBの作用については十分解明されていない。本研究の目的はARBによる不安定プラークの進展抑制機序を明らかにすることである。【方法】8週齢より高脂肪食を与えた雄アポE欠損（apoE-KO）マウスを、15週齢よりコントロール群（生理食塩水、n=15）、ヒドララジン群（100mg/kg/day、n=11）、オルメサルタン群（3.0mg/kg/day、n=17）の3群に割り付けた。19週齢時に腕頭動脈組織標本を作製しプラーク性状を検討した。また、末梢血単球の表面マーカーをフローサイトメトリー法を用いて解析した。【結果】収縮期血圧はコントロール群に比しヒドララジン群、オルメサルタン群で有意に低下したが二群間で差を認めなかった（94±2、78±3、75±3 mmHg、p<0.01　vs　コントロール群）。心拍数はヒドララジン群に比較してオルメサルタン群で有意に低値であった（691±19、744±16、650±19 bpm、p<0.01　vs　ヒドララジン群）。総コレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪値は3群間で差を認めなかった。腕頭動脈プラーク面積はコントロール群とヒドララジン群では同等であったが、オルメサルタン群で著明に低下していた（37%、p<0.01）。プラーク不安定化の指標とされるプラーク内の壊死コア領域はコントロール群とヒドララジン群では差を認めなかったが、オルメサルタン群で著明に低下し（20.1±2.7、15.0±1.6、8.8±1.6%、p<0.01）、buried fibrous cap数もオルメサルタン群で有意に減少していた（1.3±0.1、1.1±0.2、0.6±0.1%、p<0.05）。一方、プラーク被膜厚はオルメサルタン群で有意に増加し（159%、p<0.05）、プラーク内αSMA陽性領域もオルメサルタン群で増大していた（167%、p<0.05）。末梢血単球数およびリンパ球数は、オルメサルタン群で他の二群と比較して有意に低下していた（305±53、257±65、130±16/μL：単球数、1042±102、967±117、684±81/μL：リンパ球数、p<0.05　vs　コントロール群、ヒドララジン群）。さらに炎症性単球である末梢血Ly-6C$^{hi}$単球数はオルメサルタン群で著明に減少していた（285±61、127±19、60±9/μL、p<0.05　vs　コントロール群）。【結論】オルメサルタンはヒドララジンと同等の血圧降下作用を示したが、プラークの不安定化抑制効果に優れていた。その機序として末梢血単球数の減少およびその活性化を抑制している可能性が示唆された。

## P27-151 食塩負荷とアンジオテンシンIIによる血管平滑筋細胞増殖作用の解明

人見　浩史[1]、劉　鋼[1]、細見　直永[2]、清元　秀泰[2]、中野　大介[1]、木村　正司[1]、岩本　隆宏[3]、河野　雅和[2]、西山　成[1]

[1] 香川大学 医学部 薬理学、[2] 香川大学 医学部 循環器腎臓脳卒中内科、[3] 福岡大学 医学部 薬理学

【目的】アンジオテンシンII (AngII)による血管障害は、高食塩負荷で著明に増強することが報告されている。本研究では、AngIIによって生じる血管平滑筋細胞増殖に対する食塩濃度の影響について検討を行った。【方法】ラット血管平滑筋細胞を用い、NaCl濃度が137.5 mMと140 mMの培養液で比較した。ERK1/2活性はWestern Blot法にて、細胞増殖は[$^3$H]チミジンの取り込みで評価した。AT1受容体mRNA発現は、RT-PCR法で評価した。細胞内pHはカルボキシルSNARF-1を用いて評価した。【成績】両培養液下においてAngII (100 nM)はERK1/2を活性化させてチミジンの取り込みを増加させたが、これらの作用は137.5mM NaClと比較して140 mMの培養液下にて有意に増強されていた。このようなNaCl濃度増加によるAngII作用の増強は、ウアバインや$Na^+/Ca^+$交換体阻害薬であるSN-6によって影響を受けなかったが、AT1受容体拮抗薬であるカンデサルタンやERK系阻害薬であるPD98059、あるいは$Na^+/H^+$交換輸送蛋白（NHE-1）阻害薬によって有意に抑制された。また同等の浸透圧であるマンニトールは増強作用を認めなかった。AngIIは細胞内pHを増加させ、これは食塩負荷により増強した。NaCl濃度はAT1受容体発現に影響を与えなかった。【結論】食塩負荷はAngIIによるNHE-1とERK1/2活性を介した血管平滑筋細胞の増殖作用を増強する。本研究の結果は、高血圧に対する減塩療法の動脈硬化抑制機序である可能性がある。

## P27-152 高蛋白食負荷Zucker肥満ラットにおける腎障害および血管障害に対するエプレレノンの効果の検討

城所　研吾、冨田　奈留也、浪越　為八、佐藤　稔、桑原　篤憲、長洲　一、依光　大祐、西　佑子、駒井　則夫、柏原　直樹

川崎医科大学 内科学（腎）

【目的】メタボリックシンドロームは腎障害および血管障害の重要な危険因子である。近年の研究によりメタボリックシンドロームにおける腎障害や血管障害においてアルドステロンが関与していることが報告されている。本研究ではアルドステロン拮抗薬であるエプレレノンの効果をメタボリックシンドロームモデルラットで検討した。【方法】メタボリックシンドロームモデルラットであるZucker肥満ラットは高蛋白食負荷により腎・血管障害が進展する。高蛋白食負荷Zucker肥満ラットにおける腎障害、血管障害、酸化ストレスを解析し、同時にエプレレノン　(30mg/kg/day)(Epl)による病態改善効果も検討した。lean標準食群(LSP)、obese標準食群(OSP)、obese高蛋白食(OHP)群の3群を12週間飼育した。大動脈組織を用いて内皮依存性弛緩反応、nitrotyrosine(NT)蛋白量、NADPH oxidase components(p22phox、p47phox)発現量を検討した。腎内細小動脈での活性酸素(ROS)産生状況はdichlorodihydrofluorescein diacetateを用いて共焦点レーザー顕微鏡で可視化検出し、同部位でのNT、8-OHdGの蓄積を免疫染色にて確認した。さらにobese高蛋白食 + エプレレノン混餌投与群(OHP+Epl)において血清hsCRP、尿中8-OHdGおよび蛋白排泄量、糸球体硬化度、内皮依存性弛緩反応をOSP群およびOHP群と比較検討した。【成績】大動脈内皮機能はLSP、OSP群に比しOHP群で有意に低下していた(p<0.05)。NT蛋白量、NADPH oxidase components発現量ともにLSP群に比しOHP群で有意に増加していた(p<0.05)。OHP群の腎組織所見では細動脈壁の肥厚、硝子変性を認めた。糸球体、細小動脈でのROS産生はOHP群で亢進していた。OHP群でのNT、8-OHdGの蓄積は糸球体内、尿細管細胞に加え、細小動脈壁でも確認された。さらに糸球体硬化度、尿中蛋白排泄量、尿中8-OHdG排泄量、血清hsCRPもOHP群においてOSP群に比し有意な上昇を認めていた。これらのパラメーターおよび大動脈内皮機能はOHP+Epl群において有意な改善が認められた(p<0.05)。【結論】メタボリックシンドロームモデルにおいて高蛋白食負荷により大動脈・腎内細小動脈障害の進展が確認され、酸化ストレスの関与が推察された。低用量のエプレレノンは抗酸化作用を介してメタボリックシンドロームにおける腎・血管障害の進行を降圧とは独立したメカニズムで改善することが示唆された。

## P27-153 アルドステロン高血圧ではクロト発現が早期より低下する

竹中　ツネオ[1]、井上　勉[1]、岡田　浩一[1]、宮崎　孝[2]、鈴木　洋通[1]

[1] 埼玉医科大学 腎臓内科、[2] 埼玉医科大学 地域医学医療センター

【目的】アルドステロン過剰に伴った高血圧ではネフリンやポドシンの障害により蛋白尿を主徴とする腎障害が生じることが知られている。また、クロトは遠位尿細管に発現しており、酸化ストレスを抑制することが示唆されている。クロトの過剰発現は腎保護に働くとされているが、ミネラルコルチコイド受容体刺激のクロト発現に対する影響はあまり検討されていない。【方法】今回はコントロール群としてウイスターラット（C）、アルドステロン（0.75 μg/hr 皮下注）負荷した群（A）、高塩食（NaCl 6%）を負荷した群（S）、アルドステロンと高塩食を投与した群（A+S）で検討を行った。なお、全群で左腎摘出を行い1週後に高塩食やアルドステロン投与を開始した。早期の変化を観察するため1週後に採血後、屠殺し右腎を摘出した。【成績】平均血圧はA群とS群では有意に上昇しなかったが、C群（98±3 mmHg, n=3）に比較してA+S群では上昇した（111±6 mmHg, n=5, p<0.05）。処置後1週目で全群においてアルブミン排泄やクレアチニンクリアランスに有意な変化は認められなかった。8-epi-prostaglandin F2α排泄はC群（5±1 ng/24hr）に比しA+S群（13±3 ng/24hr, p<0.01）で著明に増加していた。A群（9±3 ng/24hr, n=3, p<0.05）とS群（8±2 ng/24hr, n=3, p<0.05）も上昇を示した。RT-PCRとモノクロナル抗体（KM2076）を用いたウエスタンブロットによる検討では、腎臓でのクロトの発現はmRNA（45±8 %, p<0.05）、蛋白レベル（54±11 %, p<0.05）ともにC群に比してA+S群で低下していたが、A群とS群で有意な変化を認めなかった。【結論】これらの結果は、ミネラルコルチコイド受容体刺激の高血圧モデルで血圧上昇が軽度である時期ですでにクロト発現が低下しており、酸化ストレスの増加に重要な役割を果たしている可能性を示唆した。

## P27-154 HGFは筋線維芽細胞のアノイキスを誘発することで，腎臓における抗線維化作用を発揮する.

楠　博[1,2]、谷山　義明[1,2]、家串　和真[1,2]、東　純哉[1,2]、堂阪　宜雄[1,2]、真田　文博[1]、鯉渕　信孝[1]、楽木　宏実[1,2]、森下　竜一[1]

[1] 大阪大学 医学部 臨床遺伝子治療学，老年腎臓内科学、
[2]Department of Geriatric Medicine and Nephrology, Osaka university School of Medicine, Suita:

【目的】慢性腎臓病(CKD)の病態において，HGFは腎組織での線維化を抑制することが知られている．腎間質の線維化に重要な役割を果たすメサンギウム細胞由来の筋線維芽細胞へのHGFの効果について解明するため本研究を行った．【方法】心臓特異的にHGFを過剰発現させたトランスジェニックマウス(HGF-Tg)に対し，Ang 2を持続注入し，コントロールマウスと比較し，腎臓の線維化に差が表れるかを検討した．また，HGF-Tgでは筋線維芽細胞のアポトーシスが誘発されているかを調べた．またヒトメサンギウム細胞にTGF-$\beta$1を負荷した培養系では，HGFの投与による変化につき検討した．また，FAK-MMP経路を阻害剤，siRNAを用いて抑制し，HGFによる筋線維芽細胞のアポトーシス誘発にたいしどのような影響が出るか調べた．【成績】Ang 2を持続注入したHGF-Tgでは，コントロールマウスと比較し，腎臓の線維化は明らかに抑制され，間質の筋線維芽細胞も減少していた．また，HGF-TgではTGF-$\beta$1，1型コラーゲン，4型コラーゲン，MMP-2，MMP-9の遺伝子発現が抑制されていた．その上，HGF-Tgでは筋線維芽細胞のアポトーシスが起こっていた．ヒトメサンギウム細胞にTGF-$\beta$1を負荷した系では，HGFの投与により筋線維芽細胞のアノイキス(足場依存的なアポトーシス)が誘発されることがannexin 5染色により分かった．また，FAK-MMP経路を抑制したところ,HGFによる筋線維芽細胞のアポトーシス誘発は抑えられた.【結論】HGFは筋線維芽細胞のアノイキスを誘発することで，腎臓における抗線維化作用を発揮する.

## P28-155 腎不全マウスにおける血清Asymmetric Dimethylargininの上昇が血管内皮に与える影響

梶本　英美[1]、甲斐　久史[2]、安岡　逸[2]、青木　浩樹[1]、姉川　敬裕[2]、今泉　勉[1,2]

[1] 久留米大学 循環器病研究所、[2] 久留米大学 医学部 心臓・血管内科

【目的】慢性腎不全患者では、末期腎不全に陥る頻度よりも、心血管系の病気で死亡する率が高い。しかしその病態解明は進んでいない。Asymmetric dimethylarginine (ADMA) は内因性NO合成阻害物質であるが、腎不全患者における血清ADMA値の上昇が報告されている。我々は、血清ADMAが血管内皮機能に及ぼす影響を検討した。【方法と成績】生後8週齢のマウスを用いて5/6 腎臓摘出 (Nx)マウスを作製した。腎臓摘出4週間後に、腎機能検査、血清ADMA値と尿中NOx 値を測定した。5/6Nxにより中等度腎機能低下が見られたが (BUN, control: 26.9±1.6 mg/dl vs. 5/6Nx: 61.0±3.8 mg/dl, p<0.001; serum Cr, control: 0.19±0.01 mg/dl vs. 5/6Nx: 0.31±0.03 mg/dl, p<0.01)、血圧上昇は来さなかった。血清ADMA値は5/6Nxにより上昇し (control: 1.00±0.05 nmol/mL vs. 5/6Nx: 1.20±0.05 nmol/mL, p<0.01)、尿中NOx は低下した (control: 2153±189 nmol/L vs. 5/6Nx: 706±335 nmol/L, p<0.05)。摘出大動脈を用いて等尺性張力を測定したところ、5/6Nxマウスでは、control群に比べてアセチルコリン反応性弛緩反応が低下していた。また、control群の摘出大動脈に 5/6Nxマウスの血清レベル相当のADMAを投与したところ、弛緩反応は抑制された。5/6Nxマウスの胸部大動脈では、活性化eNOSであるSer1177のリン酸化が抑制されていた。培養実験では、ヒト臍帯静脈内皮細胞にADMAを投与するとeNOS (Ser1177)のリン酸化が低下した。【結論】腎機能低下により血管内皮弛緩障害が引き起こされた。その原因として、血清ADMAの増加によるeNOS 不活性化が示唆された。ADMAによる内皮機能障害が慢性腎不全における血管病発症のメカニズムに関与する可能性がある。

## P28-156 血管内圧の血管内皮Ca2+動態への作用

寒水　康雄[1]、Dora Kim[2]、Garland Christopher[2]、松村　潔[1]、飯田　三雄[1]

[1] 九州大学大学院 病態機能内科学、[2] オックスフォード大学 薬理学

【目的】血管内皮細胞の$Ca^{2+}$動態は局所血管緊張の調整に重要な役割を果たす。生理的条件下において自発的な局所$Ca^{2+}$上昇($Ca^{2+}$ puffs)が血管内皮細胞で観察され、これら細胞内局所$C^{a2+}$濃度の上昇は血管弛緩に寄与する。更に$Ca^{2+}$ puffsは細胞内$Ca^{2+}$ storeからの$Ca^{2+}$放出により惹起され、内皮細胞への$Ca^{2+}$流入のみならず、ギャップ結合を介して血管平滑筋の$Ca^{2+}$濃度上昇によっても増加する。また、ラットの精巣挙筋動脈は血管内圧を生理的条件の80mmHgへ増加させると血管平滑筋の脱分極や$Ca^{2+}$濃度上昇等を介して自発的に生理的血管収縮(myogenic tone)を惹起する。【方法】血管内圧のCa2+ puffsに対する作用を検討するために、単離したラットの精巣挙筋動脈の内皮細胞に選択的に蛍光$Ca^{2+}$色素を導入し血管内圧の$Ca^{2+}$ puffsに対する作用を検討した。【成績】5mmHgの血管内圧で$Ca^{2+}$ puffsが観察され(2.2±0.4/細胞/分)、80mmHgに加圧することで生理的血管収縮が惹起されるとともに内皮細胞$Ca^{2+}$ puffsは減少した(0.9±0.2/細胞/分)。$Ca^{2+}$ puffsは5mmHgと80mmHg両条件下にてphospholipase C阻害薬により消失し、$IP_3$感受性$Ca^{2+}$ storeからの$Ca^{2+}$放出に関連していた。更に5mmHgと80mmHgの両条件下にて血管平滑筋の過分極をを惹起するATP感受性Kチャネル刺激薬のlevcromakalimは$Ca^{2+}$ puffsを増加させ(5mmHg: 3.6±1.1/細胞/分, 80mmHg: 2.5±0.4/細胞/分)、一方で血管平滑筋の脱分極を惹起する45mM KCl溶液も同様に$Ca^{2+}$ puffsを増加させた(5mmHg: 6.4±1.5/細胞/分, 80mmHg: 10.8±0.6/細胞/分)。【結論】内皮細胞で観察される$Ca^{2+}$ puffsは、血管内圧が増加し自発的に血管収縮が惹起されるに従い抑制されることが明らかとなった。$Ca^{2+}$ puffsは$IP_3$感受性$Ca^{2+}$ storeからの$Ca^{2+}$放出により出現するが、生理的血管収縮に伴う血管平滑筋細胞の内皮細胞への作用は単なる平滑筋の脱分極や$Ca^{2+}$上昇とは異なった機序が関与しており更なる検討が必要である。

## P28-157 Dahl食塩感受性ラットの摘出腸間膜動脈では、$Na^+/K^+/2Cl^-$ cotransporter阻害薬による内皮依存性弛緩反応の改善は認められない

後藤　健一、松村　潔、大坪　俊夫、飯田　三雄

九州大学大学院 病態機能内科学

【目的】ループ利尿薬は、腎尿細管からのナトリウムと水の再吸収を抑制し、循環血液量の減少による心拍出量の低下から降圧をきたすが、血管を直接拡張することによる降圧機序も示唆されている（Garg P et al. Am J Physiol, 2007）。ループ利尿薬の血管拡張作用に、$Na^+/K^+/2Cl^-$ cotransporter (NKCC)の抑制を介した血管内皮細胞での一酸化窒素 (NO) の産生増加、あるいは血管の過分極反応の惹起が関与するとの報告もあるが、詳細な機序については不明な点も多い。Dahl食塩感受性ラットでは高食塩負荷によりNOを介した血管弛緩反応が障害されることが知られている。今回、我々はループ利尿薬がNKCCの抑制を介して内皮機能の改善をきたすかという点を明らかにするため、食塩負荷Dahl食塩感受性ラットの摘出腸間膜動脈を用い、NKCCの選択性阻害薬であるbumetanideが、NOおよび内皮由来過分極因子 (EDHF) を介した内皮依存性弛緩反応に及ぼす効果について検討した。【方法】6週齢の雄性Dahl食塩感受性ラットに、0.1%低食塩食または8%高食塩食を12週齢まで6週間負荷した。摘出腸間膜動脈リング標本において、等尺性収縮法を用いて、acetylcholine (ACh)による、NO（77mM高カリウム溶液で前収縮）およびEDHF（プロスタノイドとNOを阻害した条件下でnorepinephrineで前収縮）を介した内皮依存性弛緩反応を記録した。さらに、NKCC阻害作用を持つbumetanide存在下での、NOおよびEDHFを介した内皮依存性弛緩反応を記録した。【成績】収縮期血圧は高食塩群で低食塩群に比し有意に上昇した（225±7 vs. 138±3 mmHg; p<0.001; n=12 each）。高食塩群でAChによるNOを介した内皮依存性弛緩反応は低食塩群に比し有意に減弱していたが（最大弛緩; 62±4 vs. 80±1%; p<0.001; n=8-9）、bumetanideによる弛緩反応の改善は認められなかった（最大弛緩; 62±4 vs. 66±4%; n=7-8）。一方、AChによるEDHFを介した内皮依存性弛緩反応は、高食塩群で低食塩群に比し有意に増強していた（最大弛緩; 71±3 vs. 50±3 %,; p<0.01; n=12-14）が、bumetanideによるさらなる弛緩反応の増大もみられなかった（最大弛緩; 71±3 vs. 68±4 %; n=7-12）。同様に低食塩群においても、bumetanideはNOおよびEDHFを介した弛緩反応に影響を与えなかった。【結論】Dahl食塩感受性ラットの腸間膜動脈では、高食塩負荷によりNOを介した弛緩反応が障害されていたが、NKCC選択阻害薬による弛緩反応の改善は認められなかった。また、NKCC選択阻害薬はEDHFによる弛緩反応も変化させなかった。Dahl食塩感受性ラットの摘出腸間膜動脈では、NKCC阻害薬による内皮機能改善は認められず、NOを介した弛緩反応の障害にNKCCを介する機序は関係ないと考えられた。

## P28-158 新規生理活性ペプチド、Salusin-αの神経細胞における発現制御機序

中山　千里[1]、鈴木　紀子[1]、佐藤　健吾[2]、吉本　貴宣[1]、七里　眞義[1]、平田　結喜緒[1]

[1] 東京医科歯科大学大学院 分子内分泌内科学、
[2] 東京医科歯科大学大学院 保健衛生学研究科 先端血液検査学

【目的】Salusin-αおよびβは、in silicoペプチド探索法を用いて同定された多機能を有する新規生理活性ペプチド（Nature Med 9:1166,2003）である。ヒトSalusin前駆体は、捻転ジストニア関連遺伝子TOR2Aの選択的スプライシング産物の翻訳後プロセシングによって生成されると推測されている。28残基から成るSalusin-βは、ラットにおいて著明な降圧・徐脈作用を有する降圧性ペプチド(Hypertention 45:419,2005)である。最近我々は、20残基のアミノ酸から成るSalusin-αが、ヒト単球由来マクロファージの泡沫化を抑制し、その血中濃度が動脈硬化病変と逆相関する(Circulation 117:638,2008)ことを報告し、血管作動性ペプチドとしてのSalusin-αの役割が注目される。Salusin-βはラット視床下部・下垂体を含む中枢神経系に発現する(Hypertens Res 30:1255,2007)が、Salusin-αの中枢神経系における発現や産生機序は不明である。そこで今回ヒト神経芽細胞腫細胞(SK-N-SH)を用いてヒトにおけるSalusin-αの発現ならびに産生機序を検討した。【方法】1)ヒトSalusin遺伝子の発現は、SK-N-SHからTotal RNAを抽出し、Taq-Man probe法によるリアルタイム定量的RT-PCRでmRNAを定量した。2)細胞内および培地中のSalusin-α様免疫活性(LI)は、特異的なSalusin-α抗体を用いたラジオイムノアッセイ(RIA)で測定した。3)Salusin-αの細胞内局在は蛍光免疫染色を行い共焦点顕微鏡にて観察した。4)Salusin蛋白の発現は、細胞抽出物をWestern blot解析した。【成績】SK-N-SHにおけるpreprosalusin mRNAの発現は、10%血清より低血清(2% )培養下で時間依存性(8−24時間)に増加し、細胞内Salusin-α-LIも著増したが、培地中へは分泌されなかった。Salusin-α-LIは細胞質および核内に分布し、低血清下でその分布はより増強した。Western解析では低分子量のSalusinが核分画に発現していた。10%血清下で種々のタンパクキナーゼ阻害薬の中でもJAK2阻害薬(AG490)の添加により細胞内Salusin-α-LIが増加し、JAK2 siRNAを用いた検討でも同様の結果が得られた。【結論】Salusin-αは、ヒト神経細胞に発現し、Jak2を介して低血清下で発現が亢進することが示された。また、Salusin-αは、細胞外へは分泌されずに、むしろ核へ移行することから転写調節因子として機能している可能性が示唆された。

## P28-159 高血圧自然発症ラットのNO合成酵素発現における酸化ストレスの役割

伊藤　修[1]、曹　鵬宇[1]、郭　キ[2]、室谷　嘉一[1]、伊藤　大亮[1]、森　建文[2]、伊藤　貞嘉[2]、上月　正博[1]

[1] 東北大学 内部障害学分野、[2] 東北大学 腎・高血圧・内分泌分野

【目的】高血圧自然発症ラット(SHR)の血圧調節にはnitric oxide (NO)や酸化ストレスが関与している。SHRでは対照のWistar-Kyotoラット (WKY)に比べ、NO産生および内皮型NO合成酵素 (eNOS)や神経型NO合成酵素 (nNOS)の発現が増強しているが、このSHRのNOS発現増強の機序の詳細は明らかでない。そこで、SHRにおける酸化ストレスとNOS発現の関係を明らかにするため、SHRへのsuperoxide dismutase類似薬tempolとNADPH oxidase阻害薬apocyninの長期投与の影響について検討した。【方法】5週齢の雄SHRとWKYを対照群、tempol群、apocynin群の3群に分け、両治療群には飲水中にtempol (2 mmol/l) もしくはapocynin (2 mmol/l)を溶解し、8週間投与した。収縮期血圧、血漿および尿中$H_2O_2$と$NO_2^-/NO_3^-$ ($NO_X$)を測定した。また、胸部大動脈、腎皮質、髄質外層、髄質内層をホモジネートし、eNOSとnNOS蛋白の発現をウェスタンブロット法で検討した。【成績】SHRにおいては、収縮期血圧は、対照群に比べて両治療群で有意に低下した。血漿および尿中$H_2O_2$と$NO_X$は、対照群に比べてtempol群では有意に増加した一方、apocynin群では有意に減少した。eNOSとnNOS蛋白発現は、対照群に比べてtempol群ではすべての組織で有意に増強した一方、apocynin群では有意に減弱した。WKYにおいては、収縮期血圧、$H_2O_2$、$NO_X$、eNOSとnNOS蛋白発現は3群間に有意な差は認めなかった。【結論】SHRにおいて、tempolとapocyninは共に降圧効果を示すが、$H_2O_2$産生、NO産生、eNOSとnNOS蛋白発現を正反対に増加、減少させる。酸化ストレス、特に$H_2O_2$がSHRのNOS発現を増強しているメディエーターである可能性が示唆される。

## P28-160 健常成人における、高血圧関連遺伝子多型と動脈硬化指標に関する研究（G蛋白質共役型受容体キナーゼ4遺伝子多型はNT-proBNP濃度と関連する）

谷田部　淳一[1,3]、谷田部　緑[2,3]、眞田　寛啓[1]、渡辺　毅[3]

[1] JA 福島厚生連ヘルスサイエンスリサーチ、[2] 福島県立医科大学医学部薬理学講座、
[3] 福島県立医科大学医学部腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座

【背景と目的】ドパミンD1受容体のリン酸化/脱感作を担うG蛋白質共役型受容体キナーゼ4（GRK4）の遺伝子多型は、高血圧症の成因維持に関わる因子として着目されている。我々は、日本人において、食塩感受性高血圧とGRK4遺伝子多型との関連を報告した。一方、N末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）は、脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）前駆体の断片であり、心不全や心負荷の指標として用いられる。血中NT-proBNP濃度は、体液貯留傾向を反映すると考えられるが、高血圧関連遺伝子との関連は明らかでない。そこで今回、健常成人におけるNT-proBNP濃度とGRK4を含む高血圧関連遺伝子多型、各種動脈硬化指標との関連につき検討した。【方法】血管健康診断施行時に同意が得られた健常成人96名よりNT-proBNP測定および高血圧関連遺伝子多型判定のための採血を施行した。また、動脈硬化の指標としてVS-1500Nを用いてCardio Ankle Vascular Index（CAVI）を、HEM-9000AIを用いてAugmentation Index（AI）ならびに中心動脈血圧（cSBP）を測定した。高血圧関連遺伝子多型として、GRK4（R65L, A142V, A486V）、ACE、AGT、AGTR1、CYP11B2、D1DR、GNB3、ADD1、PAI1、HSD11B2の多型解析を行った。【成績】健常成人においては、CAVI、AI、cSBPと、すべての高血圧関連遺伝子多型との間に関連を認めなかった。また、収縮期血圧と血中NT-proBNP濃度の間に有意な相関は認められなかった。一方、血中NT-proBNP濃度は、GRK4遺伝子多型を0、1または2以上有する群に分けた際、それぞれ41.0±5.0、48.1±4.9、60.2±6.7 mg/Lであり、GRK4遺伝子多型を2つ以上有する群では、有さない群と比較してNT-proBNP濃度は有意に高値であった（$p<0.05$）。その他の遺伝子多型では、NT-proBNP濃度に有意な差を認めなかった。【結論】健常成人において、理学的な動脈硬化関連指標と高血圧関連遺伝子多型の間には有意な相関は認められなかった。しかしGRK4遺伝子多型を有する場合、NT-proBNP濃度が有意に高値であった。動脈硬化の進行が軽度な健常成人においてもGRK4遺伝子多型は食塩感受性や体液貯留傾向を介して心負荷を惹起し、将来の高血圧、心血管病の発症に関与する可能性が示唆された。

基礎・臨床　成因・病態　血管作動性物質

## P29-161 低用量のerythropoietinは造血を超えて5/6腎摘高血圧ラットの腎機能を改善し、NO産生増大を介して胸部大動脈において内皮機能改善効果と抗炎症作用を発揮する

中島　浩平、鳥羽　裕恵、森下　真行、吉田　満美子、東條　千里、小原　幸、中田　徹男

京都薬科大学 薬学部 病態薬科学系 臨床薬理学分野

【目的】「心腎連関」の概念が注目される中、腎、心臓、血管保護効果が示唆されているerythropoietinは有用な臓器保護薬としての可能性が期待されている。我々はrecombinant human erythropoietin（rHuEPO）慢性投与が造血を超えてstreptozotocin誘発糖尿病ラットの腎・血管障害を抑制することを発表した（JSH2007、2008）。本検討では腎障害に起因した血管障害に対するrHuEPOの多面的な効果について検討した。【方法】5/6腎摘ラットに1%食塩を飲料水として負荷し、10日間飼育した。rHuEPO（75 U/kg、s.c.）は週3回投与し、収縮期血圧（SBP）とhematocrit（Ht）値をそれぞれテールカフ法と毛細管法で測定した。期間終了時に尿中蛋白排泄量（Upro）、クレアチニンクリアランス（CCr）を測定し、胸部大動脈組織を摘出した。大動脈のリング標本を用いて弛緩反応を検討し、薄切切片はhematoxylin-eosin染色とTUNEL染色、免疫組織染色によるマクロファージ浸潤とosteopontin発現の検討に用いた。Western blotting法にて大動脈でのphospho-Akt (Ser473、Thr308)、phospho-GSK3β（Ser9）、eNOSの発現を検討し、血漿NOx（$NO_2^-+NO_3^-$）値をGriess法にて測定した。さらにNOの関与を評価するため、5/6腎摘高血圧ラットにL-arginine（1.25%）を飲料水中にて投与した群を作成した。【成績】5/6腎摘ラットではSBPが上昇し、Htが低下したが、rHuEPOはこれらに影響を与えず、Upro、CCrの悪化を改善した。大動脈内皮依存性弛緩反応は5/6腎摘ラットで減弱したが、rHuEPOの投与により改善された。rHuEPOは5/6腎摘群の大動脈外膜組織におけるマクロファージ浸潤と中膜で増大したosteopontin発現を抑制し、中膜肥厚も軽減した。また、rHuEPO投与により5/6腎摘群で増加したアポトーシス陽性内皮細胞が減少した。さらに、5/6腎摘により低下した大動脈組織におけるeNOSとphospho-Akt、phospho-GSK3β発現をrHuEPOの投与は改善させるとともに、血漿NOx濃度の低下も回復させた。L-arginineにより血漿NOx値がrHuEPO投与群と同等にまで増加したラットでは、血圧、腎機能に変化は認められなかったが、大動脈における内皮機能低下、マクロファージ浸潤、osteopontin発現増大、中膜肥厚が軽減した。【結論】rHuEPOは造血を伴わない低用量で5/6腎摘高血圧ラットの腎機能と大動脈における障害を抑制し、その機序にはPI3K/Akt経路を介したNO産生増大が重要な役割を担っている。

## P29-162 内因性ANP、BNPの血管形成における新たな意義

徳留 健[1]、岸本 一郎[2]、新藤 隆行[3]、川上 速人[4]、山原 研一[2]、堀尾 武史[2]、河野 雄平[2]、河野 雅和[5]、中尾 一和[6]、寒川 賢治[2]

[1]国立循環器病センター研究所 高血圧研究室、[2]国立循環器病センター、
[3]信州大学大学院医学研究科 臓器発生制御医学講座 発生再生医学分野、
[4]杏林大学医学部解剖学教室 顕微解剖学部門、
[5]香川大学医学部 循環器・腎臓・脳卒中内科学、
[6]京都大学大学院医学研究科 臨床病態医科学

【背景】昨年の本学会において、我々はANP、BNPの受容体であるGC-Aの遺伝子欠損マウス (GC-A-KO)では、胎生後期において一部の個体がHydrops fetalis（全身浮腫、血管低形成、皮下出血）を呈すること、10週齢GC-A-KOでは同週齢野生型マウスに比較して、下肢虚血作成後の血流回復が顕著に障害されることを報告した。以下この間に得られた新たな知見について報告する。【結果】GC-A-KOのホモ接合体とヘテロ接合体の交配の結果、生存GC-A$^{-/-}$の出現率はE15.5までは50%程度であったが、E16.5で約40%、E17.5で約25%と漸減した。Hydrops fetalisはE16.5で最も多く生存例が観察されたが、E17.5では全て死亡していた。生存Hydrops fetalis (E16.5)の光学顕微鏡的観察では、肺の間質浮腫、心臓の壁非薄化、肝臓の発達不全・出血、そして意外なことに骨の空洞化が見られた。電子顕微鏡での観察では、臍帯動脈内皮および大動脈内皮のほとんどの細胞に空胞を認め、一部は細胞内成分を含んでおり、オートファジーが異常に亢進した状態と推察された。一方、下肢虚血作成後の血管新生遅延における、骨髄由来血管内皮前駆細胞GC-Aの関与を調べるため、GC-A-KOと野生型（WT）マウス間で骨髄移植 (BMT) 実験を行った。結果、BMT$^{KOtoWT}$ではBMT$^{WTtoWT}$に比し有意に術後血流回復が障害されたが、BMT$^{WTtoKO}$とBMT$^{KOtoKO}$間では差を認めなかった。【結語】以上のことから、血管内皮細胞におけるGC-Aが胎生期血管成熟に重要な役割を果たしていることが示唆され、それにはANP、BNPのオートファジー調節作用が関与していることが示唆された。また虚血後血管新生においては、局所血管内皮細胞GC-Aに加えて、骨髄由来血管内皮前駆細胞GC-Aも一部関与していることが示された。

## P29-163 アドレノメデュリン-RAMP2システムによる心保護作用

吉沢 隆浩[1]、桜井 敬之[1]、神吉 昭子[1]、小山 晃英[1]、新藤 優佳[1]、川上 速人[2]、新藤 隆行[1]

[1]信州大学 大学院医学系研究科 臓器発生制御医学講座、[2]杏林大学 医学部 解剖学

【目的】 アドレノメデュリン（AM）は、血管拡張や臓器保護などの多彩な生理活性を有し、循環器系の恒常性維持に重要な生理活性ペプチドである。AMの受容体は、calcitonin receptor-like-receptor（CRLR）というGタンパク共役型受容体と、receptor activity-modifying protein（RAMP）2 あるいは、3との複合体から形成される。RAMPは、受容体本体であるCRLRの細胞膜への輸送や、AM受容体としての機能発現に必要と考えられている。RAMPの各アイソフォームは、全身の多くの臓器で発現している。特にRAMP2については、RAMP2ノックアウトマウスが血管の発達異常により胎生致死となることから、血管の形成や構造維持に必須であることが明らかとなった(Y.Shindo, J.Clin. Invest.2008)。一方、心筋におけるRAMP2の病態生理学的意義は明らかになっていない。【方法】 RAMP2 floxマウスと$\alpha$-MHC-MerCreMerマウスとの交配により、Tamoxifen（Tam.）投与誘導型心筋特異的RAMP2ノックアウト（KO）マウスを作成した。8-10週令の雄マウスについてTam.投与群をKO群、非投与群をコントロール（Cont.）群とし、体重、血圧、心体重比、心胸郭比の測定、心臓超音波による心機能の変化を検討した。また、採取した心臓について、各種染色、電子顕微鏡観察を行った。更に、心室から抽出したRNAを用い、RT-リアルタイムPCRによる遺伝子発現解析を行った。【成績】 KO群では、心体重比と心胸郭比の増加、心拡大と心拍出量の低下を認め、拡張型心筋症様の変化の自然発症が認められた。KO群の心臓では、心筋細胞横径の増大、間質の線維化を認め、電子顕微鏡レベルでは、筋原線維の走行異常などが観察された。4-HNE染色では、KO群で染色性が強く、組織過酸化脂質レベルの亢進が疑われた。KO群では、心不全マーカーや線維化マーカー、ゼラチナーゼ、NADPHオキシダーゼなどの発現亢進に加え、レニン-アンジオテンシン系関連因子の発現変化が認められた。【結論】 心筋細胞特異的RAMP2ノックアウトマウスの解析から、AM-RAMP2システムは、心筋において、NADPHオキシダーゼやレニン-アンジオテンシン系などの制御を介し、酸化ストレスや、心臓リモデリングを制御し、心機能維持において重要な働きを担っていることが示された。AMによる心臓保護作用が、RAMP2によって制御されていることから、RAMP2は、今後新たな治療標的分子として期待される。

## P29-164 冠動脈疾患における心外膜脂肪でのアドレノメデュリン、ナトリウム利尿ペプチドクリアランス受容体、炎症性サイトカインの病態生理的意義

竹田 陽介、錦見 俊雄

獨協医科大学付属病院 循環器内科

【目的】肥満は冠動脈疾患（Coronary Artery Disease:CAD）の危険因子としてよく知られており、近年内臓脂肪由来のアディポサイトカインが動脈硬化性疾患の発症に関与することが報告されている。また炎症が動脈硬化の進展に中心的な役割を担っており、疫学研究では炎症性サイトカイン（IL-6,TNF-$\alpha$,CRP等）が心血管疾患の危険因子として報告されている。最近、我々はアドレノメデュリンやナトリウム利尿ペプチド受容体（NPR-C）が脂肪組織に高発現し、種々の生理作用を発揮することを報告した。本研究では、CAD患者の心外膜脂肪組織におけるアドレノメデュリン、NPR-C、アディポサイトカイン、サイトカインの病態生理的意義について検討を行った。【方法】心臓手術（冠動脈バイパス術もしくは弁置換術）を予定されている患者34人を対象とした。冠動脈バイパス術患者20人をCAD群、弁置換術（大動脈弁もしくは僧帽弁置換術）患者14人を非CAD群として登録した。手術時に血液、心外膜脂肪組織および皮下脂肪組織を採取した。Real-time PCR法により脂肪組織のmRNAレベル（アドレノメデュリン、NPR-C、NPR-A、レプチン、IL-6、IL-1$\beta$、MCP-1、TNF-$\alpha$、PPAR-$\gamma$）を測定し統計学的解析を行った。【成績】患者背景においてCAD群では非CAD群に比し、年齢（63.2±12.8 vs63.9±6.1 NS）、BMI（24.0±3.8 vs22.0±4.4 NS）は同等であった。しかし危険因子の合併はCAD群では非CAD群に比し全ての項目（高血圧P=0.0001、糖尿病P=0.000001、脂質異常症P=0.0007、喫煙P=0.001、肥満P=0.001、家族歴P=0.001）で有意に高かった。皮下脂肪組織と比し心外膜脂肪組織でIL-6(+1747%)、IL-1$\beta$(+1930%)、MCP-1(+538%)、TNF-$\alpha$(+354%)のmRNA発現が有意に増加し、NPRAの遺伝子発現（-43%）は低下していた。心外膜脂肪組織においてCAD患者では非CAD患者に比しアドレノメデュリン(+256%)、NPR-C(+226%)、IL-6(+17790%)、IL-1$\beta$(+2869%)、MCP-1(+728%)、レプチン（+176%）のmRNA発現が有意に増加していた。一方、PPAR-$\gamma$、NPR-A、アディポネルチンでは両群間に有意な差を認めなかった。皮下脂肪組織においてはCAD患者では非CAD患者に比しアドレノメデュリン(+115%)、NPR-C(+7%)、IL-6(+48%)、IL-1$\beta$(+232%)、MCP-1(+120%)、レプチン(+172%)のmRNA発現が増加していた。血漿のCRP、IL-6、IL-1$\beta$、TNF-$\alpha$はCAD患者と非CAD患者間で差は認めなかった。【結論】以上の結果から心外膜脂肪組織における炎症性サイトカインの遺伝子発現は血漿濃度に独立して増加していることが明らかになった。心外膜脂肪組織のアドレノメデュリン、NPR-C、炎症性サイトカインの遺伝子発現の増加は冠動脈疾患の病態に関与している可能性が示唆された。

## P29-165 血管の発生および恒常性維持におけるアドレノメデュリン-RAMP2システムの役割

小山 晃英[1]、桜井 敬之[1]、神吉 昭子[1]、吉沢 隆浩[1]、新藤 優佳[1]、川上 速人[2]、新藤 隆行[1]

[1]信州大学 大学院医学系研究科 臓器発生制御医学講座、[2]杏林大学 医学部 解剖学

【目的】アドレノメデュリン（AM）は、血管拡張作用をはじめとした多彩な生理活性を有するペプチドである。AMと、その一連のファミリー因子は、同一の受容体CRLR (calcitonin receptor like receptor)を共用している。CRLRには、これと重合する複数の受容体活性調節タンパクRAMP(receptor activity modifying protein)が存在し、CRLRとRAMPの組み合わせにより、リガンド特異性が調整され、AMの多彩な生理作用を生み出していると考えられている。我々は、AMホモノックアウトマウスが胎生致死となる胎生中期の血管において、RAMPサブアイソフォームの中でも、特にRAMP2の高発現を認めることから、血管におけるAMシグナルの中心は、RAMP2によって担われている可能性を考えた。そこで、これを検証するため、RAMP2ノックアウトマウスを樹立し、AM-RAMP2系の病態生理学的意義を検討した。【方法】【成績】RAMP2ホモノックアウトマウス(RAMP2-/-)では、AMホモノックアウトマウス(AM-/-)の血管の異常が再現され、著明な全身性浮腫や出血により、胎生中期に致死であった。RAMP2-/-では、血管の構築異常に加えて、血管基底膜構成因子、細胞接着因子の発現低下が認められた。RAMP2-/-胎仔では、代償性のAMの発現亢進を認めたが、CRLRやその他のRAMP発現には変化を認めず、RAMPサブアイソフォーム間に発生における相補性が無いことが明らかとなった。 続いて我々は、RAMP2floxマウスを、VE-カドヘリン Creトランスジェニックマウスと交配することにより、血管内皮細胞特異的RAMP2ノックアウトマウス(E-RAMP2-/-)を樹立した。E-RAMP2-/-は、RAMP2-/-と比較して発生段階が進むものの、その殆どは出生直前に致死であり、胎生18.5-19.5日にかけて全身性の浮腫とともに、血管の構築異常と出血性変化を認めた。一方で、約1割のE-RAMP2-/-は、正常に生まれ、成体が得られた。成体のE-RAMP2-/-では、血管内皮細胞のRAMP2発現は、野生型の2割程度残存していた。E-RAMP2-/-では、肺、肝臓、腎臓などの主要な臓器の血管周囲に炎症細胞浸潤を認めた。更に、E-RAMP2-/-では、糸球体硬化症の自然発症が認められ、電顕像からは、足突起の融合、基底膜の肥厚、内皮細胞と基底膜の部分的離開などが認められた。【結論】以上の結果は、AMの発生における血管新生作用が、RAMP2によって規定されていること、成体においても、AMによる血管保護作用、臓器保護作用がRAMP2によって制御されていることを示すものであり、RAMP2は、新たな治療標的分子として期待される。

## P30-166　キサンチンオキシドリダクターゼのメタボリックシンドロームにおける役割

**大坪　俊夫、松村　潔、後藤　健一、飯田　三雄**

九州大学 医学部 病態機能内科学

【目的】 キサンチンオキシドリダクターゼ（XOR）は、尿酸の産生・活性酸素の生成・乳腺の構造蛋白としての機能などを有し、高血圧・動脈硬化・虚血再潅流障害・痛風・生体防御・メタボリックシンドロームなど様々な病態に関与していることが報告されてきた。最近XORがPPARγのリガンド産生を介した脂肪細胞の分化制御に関与していることが明らかとなった。また、XOR遺伝子欠損(XOR-/-)マウスでは、中性脂肪を多く含んだ物質の尿細管管腔内への著明な沈着が認められた。そこで、メタボリックシンドロームモデルマウスを作成し、XORの脂質調節における役割を検討した。【方法】 8週令のXOR+/+, XOR+/-マウスに通常食(全カロリー中10%が脂肪)または高脂肪食(全カロリー中60%が脂肪)を10週間投与し、血圧、心拍数、体重、血液、臓器障害などに関して以下の検討を行った。1）血圧、心拍数の計測（Tail-Cuff法）。2）体重の変化。3）血液の生化学的解析（脂質、トランスアミナーゼなど）。4）心臓・腎臓・血管・肝臓の組織学的検討（Hematoxylin Eosin染色, Oil Red O染色など）。5）免疫組織学的検討(PPARγなど)。【成績】 10週間の通常食あるいは高脂肪食投与中、血圧、心拍数に関しては4群間で有意な差を認めなかった。高脂肪食マウスは、通常食マウスに比べ有意な体重増加を認めた。通常食のXOR+/-とXOR+/+マウスの体重に差は認めなかったが、高脂肪食のXOR+/-マウスはXOR+/+マウスに比べ有意な体重増加を認めた。血液データでは、高脂肪食マウスでは通常食に比べ、リン脂質・総コレステロール・遊離脂肪酸・ASTの増加を認めた。ALT・中性脂肪・遊離脂肪酸は高脂肪食のXOR+/-マウスにおいてのみ有意な増加を認めた。組織学的には、心臓、血管には4群間で明らかな差は認めなかったが、高脂肪食マウスの肝臓、腎臓には脂肪の沈着を認めた。特に高脂肪食XOR+/-マウスの肝臓では肝細胞への著明な脂肪の沈着に加え、軽度の間質の線維化やPPARγの発現亢進を認めた。また、高脂肪食XOR+/-マウスの腎臓においても尿細管細胞への著明な脂肪の沈着を認めた。【結論】 高脂肪食負荷により、XOR+/-マウスではXOR+/+マウスに比べ、より著明な体重増加、血液中の遊離脂肪酸・中性脂肪の増加を伴う肝臓、腎臓への脂肪沈着を認めた。XOR遺伝子が脂肪の調節を介してメタボリックシンドロームの病態に関与している可能性が示唆された。

## P30-167　メタボリックシンドロームモデルラットに対するテルミサルタン経口投与は脳延髄交感神経活動中枢内酸化ストレス抑制による交感神経活動作用を有する

**今野　里美、廣岡　良隆、岸　拓弥、砂川　賢二**

九州大学 大学院 医学研究院 循環器内科学

【目的】メタボリックシンドローム（MetS）における高血圧発症には交感神経活動亢進の関与が示唆されている。我々はこれまで、高血圧モデルラットにおいて、交感神経活動中枢である頭側延髄腹外側野(RVLM)における活性酸素種(ROS)が交感神経活動を亢進させること、RVLMにおけるROSの産生源は、angiotensin II type 1 receptor（AT1R）を介したNAD(P)H oxidaseの活性化が主体であることを報告した。また、MetSにおいて、AT1R拮抗薬（ARB）は様々な有用性が報告されている。本研究の目的は、MetSモデルラットのRVLMにおいてAT1Rを介したROS産生が増加しているか否か、ARB経口投与がRVLM内のROSを抑制することで交感神経活動を抑制する作用があるか否かを明らかにすることであった。
【方法】Sprague-Dawleyラットを高カロリー食で13週間飼育し、肥満化したラットをobesity prone (OP)ラット、肥満化しなかったラットをobesity resistance (OR)ラットとして群を分けた。血圧・心拍数はテールカフで測定し、交感神経活動の指標として24時間畜尿による尿中ノルエピネフリン(UNE)排泄量を、MetSの指標としてインスリン値・adiponectin値・内臓脂肪量の測定を行った。RVLM内のROSはTBARS法を用いて測定した。OPとORのRVLMにカンデサルタンを微量注入し血圧・心拍数の変化を観察した。さらに、OPラットをテルミサルタン(5mg/kg/day) 経口投与群（T群）と非投与群（C群）に分け、12週間投与を行った。
【成績】OPでORに比し体重は有意に増加（760±46g vs 548±13g,n=5 for each, P<0.01）しており、有意に体重当りの内臓脂肪量が多く、インスリン値の有意な上昇・adiponectinの有意な低下も認められ、MetSモデルとしての特徴を有していた。収縮期血圧および心拍数の有意な上昇（151±5mmHg vs 123±7mmHg, 375±11bpm vs 333±5bpm n=5 for each, P<0.01）とともに、UNE値もOPでORに比し有意に上昇していた。RVLMでのTBARS値はOPでORに比し有意に上昇（7.2±0.8μmol/g wet wt vs 2.2±1.9μmol/g wet wt, n=3 for each, p<0.05）していた。RVLMへのカンデサルタン微量注入により血圧・心拍数は有意に低下したが、その程度はOPでORに比して有意に大きかった。T群では、摂取カロリー量がC群と同等も体重増加が認められなくなり、MetS指標の改善が認められた。さらに、血圧・心拍数・UNE値が有意に低下、RVLM内のTBARS値も有意に低下していた。
【結論】MetSモデルラットにおける高血圧発症には、RVLMにおけるAT1Rを介したROS増加による交感神経活動亢進が深く関与しており、テルミサルタン経口投与のMetS改善効果の一部はRVLM内のAT1Rに作用してROSを減少させ交感神経活動を抑制する作用によることが示唆された。

## P30-168　食塩感受性高血圧ラットにおけるインスリン感受性と組織11β-hydroxysteroid dehydrogenase1の関係

**米谷　充弘、朱　傲霜、米田　隆、唐島　成宙、出村　昌史、織田　展成、臼倉　幹哉、山本　泰弘**

金沢大学大学院臓器機能制御学（内科）

【目的】11β-hydroxysteroid dehydrogenase1(11β-HSD1)は組織内で不活性型のグルココルチコイド(GC)であるコルチゾン(ラットでは11デハイドロコルチコステロン(11-デハイドロB))をコルチゾール(ラットではコルチコステロン(B))に変換し組織内でのGCの作用を調節し、血圧、糖質、脂質代謝に重要な役割を果たしている。我々はDahl食塩感受性高血圧(DS)ラットを用いて、骨格筋及び膵臓における11β-HSD1と糖代謝、インスリン感受性に関して検討を行った。【方法】DSラット、Dahl食塩非感受性(DR)ラットを用いて高食塩食及び正食塩食下で8週間飼育し、体重、血圧、空腹時血糖(FBG), インスリン(IRI), 血漿コルチコステロン(p-B), ブドウ糖負荷試験、ヒラメ筋におけるグルコースの取り込み、及びヒラメ筋、膵臓における11β-HSD1活性及びmRNA発現を検討した。mRNAの発現はreal time PCRにて行った。【結果】高食塩食によりDSラットでは血圧の有意の上昇を認めたが、血圧、体重、FBG, IRI, p-Bには正食塩食投与DSラット及びDRラットと差を認めなかった。ヒラメ筋におけるグルコースの取り込みは高食塩下でのDSラットで低下し、またブドウ糖負荷試験におけるインスリンの分泌低下も認めた。ヒラメ筋及び膵臓における11β-HSD1活性、mRNAはDSラットにおいて高食塩食により有意に増加したが、正食塩食及びDRラットにおいては差が見られなかった。【結語】食塩感受性高血圧ラットにおけるインスリン感受性の低下及びインスリン分泌低下は組織における11β-HSD1が一部関与している可能性が示唆された。

## P30-169　メタボリックシンドロームモデルラットにおける腎障害発症機序の検討

**安井　菜穂美[1]、奈良　安雄[2]、家森　幸男[3]、池田　克巳[1]**

[1] 武庫川女子大学薬学部、[2] 就実大学薬学部、[3] 武庫川女子大学国際健康開発研究所

【目的】メタボリックシンドロームは心血管疾患の発症のみならず腎障害のリスクとなることが明らかにされている。SHR/NDmcr-cp（CP）とSHRSP・Z-Lepr$^{fa}$/IzmDmcr (SPZF)は、それぞれ高血圧自然発症ラットと高血圧易発症脳卒中自然発症ラットの遺伝背景にして異なるレプチン受容体変異を有するため、若週齢から肥満・高血圧を自然発症し、加齢にともない腎障害も認められる。本研究では、2系統の異なるメタボリックシンドロームモデルラットを用い、その病態の発症機序を明らかにすることを目的として腎臓における検討をおこなった。
【方法】雄性CPおよびSPZFは、体重、血圧、血中生化学パラメータ（糖、インスリン、中性脂肪、総コレステロール、遊離脂肪酸）、内臓脂肪組織重量（睾丸周囲、腸間膜周囲、腎周囲）を測定し、それぞれ非肥満同腹子（WT、Lean）と比較した。また、血清MCP-1濃度、腫瘍壊死因子（TNF）α濃度を測定した。腎臓および脂肪組織において、炎症マーカーの発現をRT-PCR法およびWestern　Blot法にて測定した。また腎障害の病理学的検討をおこなった。
【成績】CPおよびSPZFは、12週齢で著しい内臓脂肪蓄積が認められ、高血圧・高血糖・高インスリン血症・高脂血症を発症するヒトメタボリックシンドロームと同様な病態を示していた。CPにおける血清MCP-1濃度および腎臓組織中TNF-α濃度は、WTに比べて有意に増加していた。SPZFにおいても、Leanに比べて血清MCP-1の有意な増加が認められた。腎臓の炎症マーカーの発現は、CPおよびSPZFで亢進しており、腎障害が確認された。
【結論】メタボリックシンドロームラットでは、腎臓の炎症マーカーが亢進していた。CPおよびSPZFにおける血中MCP-1、腎TNF-αの増加は、腎臓におけるマクロファージ浸潤を誘導し、腎障害の発症に関与している可能性が示唆された。

## P30-170　前駆脂肪細胞の遊走はC-C motif chemokine receptor 1を介して促進される

上野　高浩[1]、福田　昇[1]、常見　明子[1]、松本　太郎[1]、本江　純子[2]、田平　和宣[1]、松本　史郎[1]、奈倉　千苗美[1]、斎藤　穎[2]、相馬　正義[3]、松本　紘一[1]

[1]日本大学医学部 内科学系 腎臓高血圧内分泌内科学分野、
[2]日本大学医学部 内科学系 循環器内科学分野、
[3]日本大学医学部 内科学系 総合内科学分野

【目的】肥満ラット内臓脂肪組織のGene Chipによる遺伝子発現検討により肥満内臓脂肪組織において増加を認めた C-C motif chemokine receptor 1(CCR1)について、その発現および機能の解析を行った。【方法と成績】CCR1遺伝子発現をリアルタイム-RTPCRにより検討すると、末梢血単核球において肥満を呈するSHRSPfattyラットでは非肥満のSHRSPと比べ1.7倍の発現増加を認めた。内蔵脂肪組織におけるCCR1発現は肥満ラットで非肥満ラットの約5倍に増加していた。この内臓脂肪組織より脂肪細胞を分離し、CCR1発現を検討すると、脂肪細胞においてもCCR1遺伝子発現を認め、この発現は肥満ラットにおいて非肥満ラットの約4倍に増加していた。次に、脂肪細胞の培養系である3T3-L1細胞において分化誘導前後でCCR1の発現を検討すると、CCR1遺伝子発現は分化誘導前より増加していた。この3T3L1 preadipocyteのCCR1発現はIFNγ100U/mlの刺激により約5倍増加を認めたが、マクロファージ cell lineであるM932細胞とのco-cultureでは増加を認めなかった。さらに3T3-L1細胞の遊走におけるCCR1の役割をChemotaxis chamberを用いて検討すると、3T3-L1細胞はCCR1のリガンドであるMIP1α10ng/mlおよびMRP-210ng/mlにより、その遊走が約2倍増加し、これは抗CCR1抗体にて阻害された。【結論】血球に発現して遊走を促すことが知られているCCR1遺伝子は、肥満ラット内臓脂肪組織においても発現の増加を認め、その少なくとも一部は脂肪細胞に由来する増加であり、さらにこのレセプターが前駆脂肪細胞の遊走に関連している可能性が明らかになった。脂肪組織の機能維持においては機能不全に陥った肥満脂肪細胞のアポトーシスなどによる処理と前駆脂肪細胞から新たな正常機能の成熟脂肪細胞への分化による供給のバランスにより成り立っていると考えられる。脂肪組織内での前駆脂肪細胞の移動は、前駆脂肪細胞から成熟脂肪細胞への分化課程において重要であると考えられ、CCR1は脂肪組織の機能維持において重要な役割を担っている可能性があると考えられた。

## P31-171　肥満高血圧症患者のアミノ酸代謝

西島　聖子[1]、蒲浦　光正[2]、安東　敏彦[3]、水嶋　春朔[1]、杤久保　修[1]

[1]横浜市立大学 大学院 医学研究科 情報システム予防医学、[2]神奈川県予防医学協会、[3]味の素株式会社ライフサイエンス研究所

【目的】重度のメタボリックシンドローム（MetS）は、肥満に高血圧症（H）、糖尿病（G）、脂質代謝異常(L)などを合併するが、各症例でその代謝は一様でない。アミノ酸は糖代謝、脂質代謝の要であると考えられ、高血圧症を合併する肥満者について血漿アミノ酸濃度の特徴を検討した。

【方法】対象は、未投薬の肥満（BMI≧25Kg/m$^2$）に高血圧症（血圧≧140/90mmHg）を合併する($H^+$)群31例（男性19例/女性12例、年齢50±12歳）、高血圧症がなくG（空腹時血糖≧126mg/dl、HbA1c≧6.5%）あるいはL（TG≧150mg/dl、HDL＜40mg/dl）を合併する(H)群14例（10/4、52±14歳）、HGLのいずれも見られない肥満者(O)群18例（5/13、49±13歳）と正常(N)群18例（7/11、50±13歳）の計81例である。すべての症例について、CTによる内臓脂肪面積（VF）を含む諸検査と、空腹時に血漿アミノ酸[グリシンGly、アラニンAla、セリンSer、スレオニンThr、バリンValとロイシンLeuとイソロイシンIle（=BCAA）、グルタミンGln、グルタミン酸Glu、アルギニンArg、チロシンTyr、フェニルアラニンPhe、リシンLys、メチオニンMet　など]濃度を自動分析計（LC-MS法）にて測定した。

【成績】1, VFは$H^+$群がHとO群より有意に大きく（176：125：129cm$^2$）、O群に比較して$H^+$群はBCAAとPhe、Tyr、Thr　(p＜0.05)　が有意に高く、H群は$H^+$群に比較してSer、Thr、BCAA、Tyr、Phe、Glu、Lys、Met、Gln（p＜0.05）が有意に低下していた。[O群はN群に比較してThr、Gly、Ser、Val、Gln（p＜0.05）が有意に低く、Glu（p＜0.05）のみ有意に高かった。]2, 多変量解析でBCAAとPhe、Tyr、Gluからなる線形回帰式と収縮期血圧とはr=0.47（p＜0.01）の相関がみられた。3, 判別分析においては、$H^+$とHO群の間で判別的中率92%で判別でき、その係数にはGly、Ser、Val、Arg、Tyr、Phe、Glnなどが関与していた。

【結論】重度MetSにおいて、$H^+$群とH群（あるいは O群）では、アミノ酸代謝が異なる可能性があり、$H^+$群ではカテコールアミン代謝に関与するPhe、Tyrが高値で、BCAAも高い傾向にあり、H群では、糖代謝亢進に関与する糖原性アミノ酸（Gly、Ser、Thr）がより低下していた。肥満者において$H^+$とHあるいはO群とで各血漿アミノ酸濃度に差があり、アミノ酸値の多変量解析（アミノインデックス）はそれらの判別やMetSの代謝変化を知る上で有用と考えられる。

## P31-172　血清尿酸値は血圧上昇に関与しているか? —職域男性における検討—

大坪　俊夫、松村　潔、後藤　健一、鬼木　秀幸、飯田　三雄

九州大学 医学部 病態機能内科学

【目的】 高尿酸血症は、痛風の原因となるほかに動脈硬化や心血管疾患と関連することが報告されている。しかし、高血圧、糖尿病、高脂血症、肥満などの他の危険因子との合併が多いため、独立した危険因子なのか、単なるマーカーなのか意見が分かれている。高血圧との関係においては、以前は高血圧の結果、尿酸値が上昇すると考えられてきたが、最近では高尿酸血症自体が高血圧の発症、進展に関与する可能性が報告されている。本研究では、職域男性を対象にJSH2009に基づく血圧レベルと血清尿酸値との関係を検討した。【方法】 対象は2008年に定期健康診断を受けた職域男性3960名（平均年齢42.3±10.5歳）である。健診時のデーターを用い、血圧と血清尿酸値の関係に焦点をしぼり検討した。また、JSH2009に基づき血圧値を6群（至適血圧、正常血圧、正常高値血圧、I度高血圧、II度高血圧、III度高血圧）にわけ、血圧レベルと血清尿酸値との関係も明らかにした。【成績】 収縮期血圧は年齢（r=0.33）、血清尿酸値(r=0.12)、BMI(r=0.30)、γGTP(r=0.17)、中性脂肪(r=0.16)、HbA1c(r=0.19)と有意な正の相関関係（P＜0.0001）を認めた。収縮期血圧を目的変数として重回帰分析を行うと、年齢、BMI、γGTP、ヘマトクリット、血清尿酸値、中性脂肪が有意な正の説明変数(P＜0.0 1)として、HDLコレステロールが負の説明変数(P＜0.0 1)として検出された。拡張期血圧に関しても同様の相関を認めた。一方血清尿酸値は、至適血圧(n=1306)で5.84±0.03 mg/dl, 正常血圧(n=1148)　6.01±0.04 mg/dl, 正常高値血圧(n=833)　6.20±0.04 mg/dl, I度高血圧(n=570)　6.19±0.06 mg/dl, II度高血圧(n=82)　6.40±0.15 mg/dl, III度高血圧(n=21)　6.64±0.30 mg/dlと、血圧値が上昇するに従い、血清尿酸値も直線的に上昇した（P＜0.01）。高血圧及び高尿酸血症に対する治療の影響を除外するために、降圧薬及び尿酸降下薬を内服している人を除いた3561人の検討でも、同様の結果が得られた。しかし、降圧薬を内服している352名の検討では、血圧値と血清尿酸値との関係は認められず、血圧値が血清尿酸値に直接影響を与えている可能性は低いのではないかと考えられた。【結論】 職域男性において、血圧値（収縮期、拡張期）は年齢、BMI、γGTP、中性脂肪と独立して血清尿酸値と有意な正の相関を認めた。降圧薬内服群では、血圧値と血清尿酸値に関係を認めなかったことから、血清尿酸値が血圧上昇に関与している可能性があるのではないかと考えられた。

## P31-173　食後高血糖が心血管病を引き起こすメカニズムの末梢および中心血圧からの検討

高田　康徳[1]、船田　淳一[2]、橋田　英俊[2]、松本　有司[3]、日浅　豪[4]、吉井　豊史[4]、岡山　英樹[1]、小原　克彦[1]、檜垣　實男[1]、大澤　春彦[1]

[1]愛媛大学医学部、[2]国立病院機構愛媛病院、[3]西条中央病院、[4]喜多医師会病院

＜目的＞　食後高血糖は慢性的な酸化ストレスや炎症を介して動脈硬化を促進し、虚血性心疾患の危険因子となることが報告されている。しかしながら、食後高血糖が急性に臓器虚血に及ぼす影響についての報告は非常に少ない。そこで、25歳から69歳の健常人と糖尿病患者計87名を対象にテストミール(500kcal, 糖質51.3g, 脂質 27.8g, 蛋白質 10.3g)を用いて食事負荷前後の血行動態に及ぼす影響について検討を行った。＜方法＞　被検者は試験前日朝よりすべての血管に影響を及ぼす内服薬、タバコを中止し、約10時間の絶食にて検査を行った。試験当日朝にテストミールを水300mLと共に15分で摂取し、以後60分毎にオムロン社HEM-9000AIを用いて血圧、Augmentation Indexや中心血圧 (CBP)の連続3回測定の後、留置針からの採血を行った。IDFの定義に基づき、食事負荷後2時間の血糖が140mg/dL以上のものを食後高血糖とし、かつ空腹時血糖が126mg/dL未満の群(PHG-FN)　20例、126mg/dL以上の群(PHG-FH) 38例と年齢、性、BMIをマッチさせた健常群(control)29名についての比較を行った。＜成績＞　食後高血糖群では糖尿病としては軽症であっても（HbA1c,% : control 5.4±1.0, PHG-FN 6.4±0.9 v.s. PHG-FH 7.3±1.3, p＜0.01）健常群に比し食事負荷に関係なく収縮期血圧(SBP)、CBP、左室心筋重量、PVWが高値であり、慢性的に動脈硬化や臓器傷害を進展させていると思われた。(SBP前,mmHg: control 119.2±11.8, PHG-FN 128.5±15.8 v.s. PHG-FH 133.4±13.5, CBP前,mmHg: control 126.5±11.3, PHG-FN 132.6±17.9 v.s. PHG-FH 139.3±15.4, 左室心筋重量,g/m$^2$: control 131.5±28.0, PHG-FN 156.2±28.3 v.s. PHG-FH 145.8±31.4, mean PWV,cm/sec: control 1422.6±148.6, PHG-FN 1578.8±263.6 v.s. PHG-FH 1652.8±254.9, p＜0.05)　また、食後高血糖群では、健常群に比し食事前後を通じて心筋酸素消費の指標であるdouble product (DP)が著明に高値であり、最も血糖が上昇する食後1時間にピークに達した(control 7999.5±1754.8 v.s. PHG-FN 9692.8±1899.7, PHG-FH 9305.1±1927.1, p＜0.01 )。一方で、同時間に冠血流量に影響を及ぼす拡張期血圧(DBP)、CBPは食後高血糖群PHG-FN群では逆に低下し、DPとの乖離を認めた。また、PHG-FNでは食後4時間までDBP、CBPの低下が続いた。＜結論＞　食後高血糖は、慢性には末梢血圧、CBPの高値と強く関連し、動脈硬化や心肥大などの臓器傷害を進展させる。一方で、急性にはインスリン抵抗性を背景としたPHG-FN群においては、DPの増加とDBP、CBPの低下を同時に引き起こし、心筋の酸素、エネルギー需要と供給のバランスを破綻させ、食後に心筋虚血を引き起こしていると思われる。食後高血糖は、このような急性、慢性の血行動態の変化の重積により、虚血性心疾患や脳卒中などの心血管イベントの発症に関与している可能性が示唆される。

## P31-174 軽症糖尿病患者における高血圧、メタボリックシンドロームと腎機能の関連

古川　健治[1]、米田　隆[2]、唐島　成宙[2]、出村　昌史[2]、武田　仁勇[2]

[1] 石川県済生会金沢病院 内科、[2] 金沢大学 大学院 臓器機能制御学 内分泌代謝内科

【目的】高血圧や糖尿病以外にメタボリックシンドローム(MeS)、慢性腎臓病(CKD)は新たな心血管疾患発症の独立した危険因子とされている。今回我々は、腎機能の指標として、血清シスタチンC(CysC)、血清クレアチニン(Cr)それぞれより推定したGFRを用いて、軽度腎機能低下を有する2型糖尿病患者における高血圧、メタボリックシンドロームと腎機能の関連を検討した。【方法】2型糖尿病患者193例(平均年齢60.2±12.7歳、男性141例、女性52例)を対象とした。対象者のCysC、Crよりそれぞれ推定GFRを求め、CTスキャンにて計測した腹部内臓脂肪面積、腹囲、血清中性脂肪、血清HDLコレステロール、収縮期血圧、拡張期血圧との関連を検討した。【成績】MeSは56.5% (全193例中109例)で認めた。MeS群と非MeS群を比較すると、CysCで換算したGFRは72.8±19.9ml/min/1.73m$^2$、82.7±19.7ml/min/1.73m$^2$とMeS群で有意に(P<0.01)低かった。Crで換算したGFRも同様に、79.4±26.5ml/min/1.73m$^2$、86.6±22.7ml/min/1.73m$^2$とMeS群で有意に(P<0.05)低かった。MeS群で高血圧患者は61.5%であり、高血圧の有無で比較すると、CysCで換算したGFRは68.0±18.5ml/min/1.73m$^2$、80.4±19.8ml/min/1.73m$^2$と高血圧群で有意に(P<0.01)低かった。Crで換算したGFRは、75.8±23.3ml/min/1.73m$^2$、85.3±30.2ml/min/1.73m$^2$と高血圧群で低い傾向にあった。非MeS群で高血圧患者は31.0%であり、高血圧の有無で比較すると、CysCで換算したGFRは74.9±19.0ml/min/1.73m$^2$、86.2±19.1ml/min/1.73m$^2$と高血圧群で有意に(P<0.05)低かった。Crで換算したGFRも同様に、74.8±20.5ml/min/1.73m$^2$、91.9±21.7ml/min/1.73m$^2$と高血圧群で有意に(P<0.01)低かった。相関分析の結果は、CysC換算GFRは、腹部内臓脂肪面積 (r=-0.26, P<0.01)、腹囲(r=-0.18, P<0.05)、収縮期血圧(r=-0.24, P<0.01)と負の相関を、血清HDLコレステロール(r=0.21, P<0.05)と正の相関を認めた。Cr換算GFRは腹部内臓脂肪面積(r=-0.21, P<0.05)と負の相関を認めた。多変量解析の結果、CysC換算GFRはMeSとの有意な関連がみられた。【結論】2型糖尿病患者における腎機能低下には高血圧以外に内臓肥満の関与が推察され、その機序に関しさらに検討する必要がある。

## P31-175 糖尿病患者における高血圧治療の臨床的特徴

岡田　健太

自治医科大学 内分泌代謝科

【目的】我が国において糖尿病患者の増加が著しく、それに伴い糖尿病患者の心筋梗塞などの心血管系イベントの発症が脳卒中以上に増加し問題となってきている。また日本人の大規模試験においても、糖尿病患者の降圧目標達成率が15% 程度と非常に目標達成が困難なことが分かっている。そこで今回、糖尿病にて通院中の外来患者の血圧状況を調査し、その臨床像について検討を行った。【方法】2007年11月から2008年1月にかけて、自治医科大学内分泌代謝科に通院中の糖尿病患者2240例について、外来来院時の診察室血圧を検討した。降圧剤治療患者は1190名（53.1%）であり、その1190名の血圧状況について評価した。【成績】全糖尿病患者2325名の外来診察時平均血圧は収縮期136.0±18.1mmHg、拡張期血圧77.1±11.3mmHgであった。その中の糖尿病合併した1190名の降圧剤服用患者は50歳以降に急激に増加し、外来診察時平均血圧は収縮期140.2±18.1mmHg、拡張期血圧77.2±11.6mmHgであった。全体で糖尿病降圧目標である130/80mmHg未満の達成率は20.5%であった。降圧薬の投与数の割合は単剤491名（41.3%）、2剤併用415名（34.9%）、3剤併用185名（15.5%）であったが、おのおのの目標達成率は22.8%、21.9%、21.2%であった。また血糖コントロールが得られない程、降圧目標達成率も低下傾向を示した。【結論】高血圧合併糖尿病患者の血圧コントロールは難渋する。

## P31-176 高用量ARB(Valsartan)のCKDおよびメタボリックシンドローム合併高血圧患者への有用性についての検討

下司　映一、入江　慎治、山崎　恭子、片桐　敬

昭和大学 保健医療学部 内科学

【背景・目的】近年の多くの心血管系疾患の大規模臨床試験においては、厳格な血圧の管理と高用量レニンアンジオテンシン系(RAS)抑制薬の使用が、高血圧性臓器障害の一次および二次予防において有用であることが証明されつつある。特に高血圧に合併した慢性心臓病（CKD）およびメタボリックシンドローム（MetS）は、よりハイリスクとされ厳格な管理が推奨されている。本研究においては通常量降圧薬無効例をCKDおよびMetSの合併の有無により4群にわけ、高用量ARB(Valsartan)の降圧効果ならびに高血圧性臓器障害マーカーに対する効果について検討した。【方法】3ヶ月以上の通常用量降圧薬の投与で降圧目標値に達しておらず、明らかな標的臓器障害のない本態性高血圧患者（111例（男;70、女;41）、平均年齢68歳）を対象とした。本試験への参加同意取得後、現治療薬（通常量ARB、ACE阻害薬、Ca拮抗薬、利尿薬およびこれらの併用）をValsartan 160mg/日単剤に変更後、6ヶ月後に降圧効果および高血圧性臓器障害マーカー、CKD関連因子、メタボリックシンドローム関連因子、副作用等を評価した。さらに本邦の基準によるCKDおよびMetSの合併の有無により4群（CKD+MetS群、CKD群、MetS群、非合併群）に分け、これらの効果を比較した。【成績】血圧は1ヵ月後ですでに収縮期、拡張期とも有意(p<0.001)に低下しており、この効果は6ヶ月後まで持続し（収縮期　前：154.7mmHg、後：137.7(p<0.001)、拡張期　前：90.1、後：82.3(p<0.001)）、降圧目標値到達率は72%だった。また4群で降圧効果に差は無かった。臓器障害に関連するとされるマーカーのうち、尿中アルブミン指数は有意に低下し、特にMets群で著明だった（前：57.8、後：33.9、p<0.05)。高感度CRP、BNP等に有意な変化は見られなかった。Mets関連因子のうち、中性脂肪は、全体で優位に低下し（前：142 mg/dl、後：118、p<0.05)、その効果はMets群で著明だった（前：178、後：126、p<0.01)。空腹時血糖はMets群（前：136mg/dl、後：108、p<0.05）で有意に低下した。またインスリン抵抗性の指標であるHOMA指数もMets群で有意に低下した（前：2.46、後：2.05、p<0.05)。総cholesterol、LDL-cholesterol、HDL-cholesterolには明らかな変化を認めなかった。CKD関連因子のうち、eGFRは、全体で低下傾向を示したが、CKD合併群では低下が抑制された。また明らかな有害事象およびその他の臨床検査値異常は認めなかった。【結論】通常量降圧薬で十分な降圧効果の得られない高血圧患者において、高用量ARB(Varsaltan)の使用により、降圧効果の増強のみならず、高血圧性臓器障害の進展抑制効果を認めた。特にMets合併例でその関連因子、特にインスリン抵抗性の改善効果が著明だった。またeGFR、CKD群で低下が抑制された。高容量ARBの使用は、ハイリスク高血圧患者における臓器障害進展抑制の重要なストラテジーであることが示唆された。

基礎・臨床　成因・病態　その他

## P32-177 Advanced glycation end products(AGE)受容体(RAGE)を過剰発現した血管平滑筋細胞株におけるMCP-1の発現機序

早川　恵理、吉本　貴宣、関澤　直子、土屋　恭一郎、杉山　徹、七里　眞義、平田　結喜緒

東京医科歯科大学 大学院 分子内分泌内科学（内分泌・糖尿病・代謝内科）

【目的】AGE-RAGE系は自然免疫系の構成因子のひとつとして、糖尿病性血管病変から動脈硬化まで慢性炎症を介在する病態形成への関与が注目されている。しかしRAGEの下流の細胞内情報伝達系の時間的・空間的詳細は不明である。RAGEは動脈硬化病変部位の血管平滑筋細胞(VSMC)やマクロファージでの過剰発現が認められるものの、生理的条件下のVSMCでは発現が僅かなため、RAGE活性化以降の情報伝達機構の解析は困難である。そこで今回、動脈硬化病変でのRAGEの細胞障害の分子メカニズムを解明する目的で、培養ラット大動脈由来血管平滑筋細胞株（A10）へのRAGEの恒常的遺伝子導入により、RAGE過剰発現VSMC株を作成しC-Cケモカインの代表であるmonocyte chemoattractant protein-1(MCP-1)の発現機序を検討した。【方法と結果】ヒトRAGE cDNAを用いて、ピューロマイシン耐性遺伝子とのbicistronicなレトロウイルスベクター（pMX-IP/PLAT-A）を作成し、A10へ遺伝子導入後、ポジティブ選択とクローニングによりRAGEを恒常的に発現する複数系統の細胞株(RAGE-A10)を得た。対照としてemptyウイルス導入A10(pMX-A10)を用いた。イムノブロットにて、RAGE-A10細胞では肺組織に発現するRAGE (55KDa)を確認したが、pMX-A10では検出されなかった。RT-PCRおよびELISAにより、RAGE-A10細胞では、RAGEリガンドであるS100B（10$\mu$g/ml）刺激でMCP-1mRNAおよび蛋白発現が誘導されたが、pMX-A10では認められなかった。NF$\kappa$B結合領域を含むMCP-1プロモーターを用いたルシフェラーゼアッセイにてRAGE-A10では、S100Bによる転写活性は約6倍に増加した。S100BによるMCP-1蛋白の発現促進効果は、NF$\kappa$B阻害薬（Bay 11074）、MEK-1阻害薬(U0126)、Src阻害薬(PP2)の前処置にて有意に(P<0.05)抑制されたが、NAD(P)Hオキシダーゼ阻害薬(apocynin)では無効であった。【結語】恒常的にRAGEを過剰発現するRAGE - A10を樹立した。RAGE-A10ではRAGE活性化によりMCP-1遺伝子の転写活性の亢進ならびにmRNA・蛋白の発現増加が認められ、その機序に酸化ストレス非依存性SrcやERKの活性化を介したNF$\kappa$B経路の関与が示唆された。

## P32-178 肺高血圧症モデルマウスにおける血管内皮細胞の低酸素応答転写因子(HIF1-β)の役割

浦田 将久[1,3]、冨田 修平[1]、福原 弥生[1]、木平 孝高[1]、池田 康将[1]、石澤 啓介[1]、土屋 浩一郎[2]、北川 哲也[3]、玉置 俊晃[1]

[1]徳島大学 大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 薬理学、
[2]徳島大学 大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 医薬品機能解析学、
[3]徳島大学 大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 心臓血管外科学

【目的】肺高血圧症(PH)は、先天性心疾患やCOPD等様々な疾患に続発し、且つ治療に難渋する疾患である。PHの機序として、肺動脈内皮細胞(PAEC)と血管平滑筋(SMC)などの関連細胞間における相互情報交換による血管収縮弛緩の機能的変化とそれに基づく筋性肺動脈の器質的構造変化が関与すると考えられている。また、PHに観られる肺動脈血管のリモデリングの分子機序には、低酸素応答転写因子の関与が報告されているが、各細胞群の当該因子の機能についてはまだ十分明らかでない。そこで、PHの発症と増悪のメカニズム解明を目的として、PHの血管リモデリングにおける機能的変化に大きく関与すると考えられるPAECの低酸素応答因子がどのように関与するのかをマウスモデルを用いて検討した。【方法】植物アルカロイドmonocrotaline(MCT)誘発性PHモデルについて、血管内皮細胞の低酸素応答因子HIF1-βが病態にどのように関与するのかを評価した。Cre-loxPシステムにより作製した8週齢雄の血管内皮細胞特異的Hif1-β遺伝子欠失ヘテロマウス(Hif1-β+/-)およびその同腹子の対照マウス(Hif1-β+/+)にMCTを投与し、4週後にPHの程度について両者を比較した。【成績】まず、MCT投与PHモデルの肺組織における酸素分圧について、低酸素指標であるpimonidazole反応染色で検討したところ、対照群に比較して明らかに低酸素に暴露されていることが組織学的に示された。また、本モデルにおいて、肺動脈圧の指標である右室/左室重量比は、MTではWTに比較して有意に低値であった(Hif1-β+/+：29.2±3.2%、Hif1-β+/-：23.4±2.5% p<0.05)。病理組織標本においてはMTの中膜肥厚および外膜線維化は軽減されており、PH進行程度の指標である中膜肥厚の程度は変異マウス群が対照群に比較して有意に軽減していた(Hif1-β+/+：23.7±5.9%、Hif1-β+/-：12.2±4.5% p<0.05)。【結論】血管内皮特異的Hif1-β遺伝子欠失マウスへのMCT投与によるPHの病態は軽減されていた。このことは、PHの病態は血管内皮細胞のHIF1-βを介して形成される可能性を示唆している。

## P32-179 小児における圧反射の亢進と血行動態的影響

村上 智明[1]、武田 充人[2]、上野 倫彦[2]

[1]自治医科大学 とちぎ子ども医療センター 小児科、[2]北海道大学病院 小児科

【目的】成人においては大動脈における圧反射は加齢とともに亢進することが知られている。ところが小児における大動脈圧反射は亢進しており、その原因として身長が低いこと、すなわち反射点までの距離が短いことが言われているが詳細な報告はまだない。今回小児における圧反射とその血行動態的影響を検討した。【方法】対象は未手術の少量左右短絡(肺体血流比2.0未満)を有する先天性心疾患患児35例(年齢8.1±5.0, 0-19歳)。これら患児の術前心臓カテーテル検査の際にカテ先マノメータ付きカテーテル(Millar, SPC-464D)を上行大動脈に留置し大動脈圧波形を記録した。この圧波形よりAugmentation Indexを算出し従来成人で報告されているAugmentation Indexに影響を与える因子 (性別、年齢、身長、心拍数、body mass index) との関連を解析した。さらにこの上行大動脈圧波形より、冠需給バランスの指標であるSubendocardial Viability Ratio(Buckberg Index)を算出し検討した。【成績】Augmentation Indexはこの年代では加齢とともに急激に減少し10代前半頃に最低値を取りその後ゆるやかな上昇を呈した。15歳までの患児におけるAugmentation Indexと、従来よりAugmentation Indexに影響を与えると報告されている因子との関連を多変量解析で検討したところ有意に身長の影響を受けていた(p=0.0125)。圧反射の亢進により冠需給バランスの悪化が懸念されるがSubendocardial Viability Ratioは成人で報告されている値よりも低値を示したが虚血域には至らなかった。【結論】小児では大動脈における圧反射は亢進し身長の強い影響が認められた。圧反射亢進による拡張期脈波の低下により、小児においては成人に比較すると冠需給バランスが需要過多の状態であることが示唆された。小児の心臓の成長は体格が大きくなることにより体循環血液量が増加することで左室容積が大きくなると言われているが、身長が伸びている間は圧反射が亢進し左室に圧負荷をかけ左室容積の増加にみあった左室肥大を惹起していることが推測された。また脈波からみた心血管系の加齢変化は最大身長に達した段階がスタート地点であると考えられる。

## P32-180 グルココルチコイド過剰によって誘発される高血圧と心血管傷害のメカニズムの検討

村瀬 珠代[1]、永田 浩三[2]、岩瀬 江利加[2]、坪井 公司[1]、酒井 雅史[2]、井上 千沙[2]、山田 雄一郎[2]、服部 拓哉[1]、大嶽 正文[1]、古川 まゆ子[2]、室原 豊明[3]、古池 保雄[2]

[1]名古屋大学大学院 医学系研究科 病態解析学分野、[2]名古屋大学 医学部 保健学科、[3]名古屋大学大学院 医学系研究科 循環器内科学

【目的】副腎皮質ホルモンであるグルココルチコイドは抗炎症作用を有しており、種々の疾患の治療に用いられている。しかし、過剰なグルココルチコイドはかえって炎症を増悪させ、心血管リスクを増加させる。心臓におけるコルチコステロンの作用は、アルドステロンとコルチコステロンの血中濃度、両ステロイドのMR（ミネラロコルチコイド受容体）とGR（グルココルチコイド受容体）に対する親和性、及びMRとGRの発現量などの因子の総合的な結果として現れると考えられる。これまでにアルドステロンの心臓作用については多くの研究が行われているが、コルチコステロンについては報告が少ない。そこで、我々はラットのグルココルチコイド誘導性高血圧においてどのような心血管傷害が認められるか、さらにその心血管傷害がMRあるいはGRのいずれを介しているのかを検討した。
【方法】Sprague-Dawley(SD)ラットに、コルチコステロン(20mg/kg/日、分2)を8週齢から12週齢まで連日皮下投与した(CORT群)。コルチコステロンに加えて、GR遮断薬としてRU486(2mg/日、皮下注、CORT+RU群)、MR遮断薬としてスピロノラクトン(20mg/kg/日、強制経口投与、CORT+SPL群)、またはRUとSPLの併用投与(CORT+RU+SPL群)を行い、血圧及び心血管傷害に対する効果を検討した。未処置のSDラットを対照（CNT群）とした。
【成績】コルチコステロン投与開始後、CORT群で収縮期血圧は1週間で有意に上昇し、9週齢から12週齢までCONT群に比べて有意に高値であった。心エコー検査では、等容弛緩時間の有意な延長と、Tei indexの有意な増加が認められた。また、病理学的には、同群では心筋内冠血管周囲および心筋間質の線維化の有意な増加が認められた。以上の結果より、SDラットではコルチコステロンの慢性過剰投与により、高血圧および心線維化が惹起され、左室拡張機能障害が生じることが示された。一方、CORT+RU、CORT+SPL、及びCORT+RU+SPL群ではいずれもコルチコステロンによって誘発される収縮期血圧の上昇は抑制されなかったことより、コルチコステロン誘発血圧上昇はMRやGRには依存しないことが示唆された。CORT+RU群では心線維化と拡張機能障害は有意には改善されなかった。一方、CORT+SPL及びCORT+RU+SPL群では心線維化および拡張機能障害はCNT群と同等のレベルまで改善された。
【結論】SDラットにおいてコルチコステロンの慢性過剰投与は高血圧を誘導し、心線維化と左室拡張機能障害を惹起した。コルチコステロンによって誘導される高血圧にはMRやGRの関与は否定的であるが、一方、心線維化と拡張機能障害にはGRよりもむしろMRの関与が示唆された。

## P32-181 副腎アンドロゲンDHEASの抗動脈硬化作用における性差の検討

吉田 守美子[1]、粟飯原 賢一[1]、伊勢 孝之[1]、上田 由佳[1]、八木 秀介[2]、岩瀬 俊[2]、山田 博胤[2]、赤池 雅史[2]、佐田 政隆[2]、松本 俊夫[1]

[1]徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 生体情報内科学、
[2]徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 循環器内科学

【目的】副腎アンドロゲンであるdehydroepiandrosterone sulfate（DHEAS）は、免疫・糖代謝制御の他、骨量維持・腫瘍細胞の増殖抑制などの多彩な効果を有し、いわゆるアンチエイジングホルモンとして作用することが、知られている。またその血中濃度は男性の心血管イベント発症率と逆相関することが報告されているが、女性における作用は明らかでない。そこで本研究では、DHEASと臨床的動脈硬化指標との相関について男女別に検討した。【方法】2007年7月から2009年5月までに徳島大学病院で動脈硬化症の評価目的で受診した患者348名（平均年齢62.5±12.1歳、男性164名、女性174名）を研究対象とした。病歴聴取、身体計測、血圧測定に加えて、血清DHEASの他、血液生化学的心血管リスク因子の評価を行った。頚動脈エコーにて頚動脈最大プラーク厚（max-IMT）と平均総頚動脈血流量（mean FV）を測定した。解析はDHEASを含む各リスク因子と動脈硬化指標との相関を男女別に多変量解析にて検討した。【結果】評価対象の60.7%は高血圧症、39.9%が糖尿病、48.2%が高脂血症患者であった。DHEASは男性が、女性よりも高値であり（133.2±75.0 vs 82.4±49.2μg/dl、p<0.0001）、男女とも加齢に伴い低下した。多変量解析の結果、DHEASは男性のmax-IMTと逆相関が見られ(p<0.005)、mean FVとは正の相関が見られた(p<0.01)。一方、女性においてDHEASは、max-IMTとは無相関であり、mean FVと正の相関を示した(p<0.05)。さらに心血管リスク因子である脈圧および高血圧症の罹患を各々 surrogate markerとした多変量解析では、男性においてDHEASの影響は両者とも見られなかったが、女性では脈圧と高血圧症のいずれにもDHEASは正の相関を示した(脈圧：p<0.05、高血圧症：p<0.01)。【結論】DHEASは、男性においては動脈硬化症の抑制因子として寄与しているが、女性においてその効果は、controversialであり、DHEASの心血管系組織における生理作用には性差が存在することが、明らかとなった。

## P33-182 食塩摂取制限および利尿薬投与による睡眠血圧の変化と左室重量係数関連について

石川　譲治、星出　聡、江口　和男、島田　和幸、苅尾　七臣

自治医科大学 循環器内科

【背景】睡眠血圧および夜間血圧non−dipping（1−睡眠収縮期血圧／覚醒時収縮期血圧＜10%）は食塩摂取制限や利尿薬投与によって改善することが報告されているが、これらの治療による睡眠時血圧やnon−dippingの改善と高血圧性臓器障害の一つである左室重量係数の改善の関連を示した報告はない。【方法】我々は30名の未治療高血圧患者において、8週間の塩分摂取制限（＜6g／日）の指導とともに、診察室血圧（＜140／90mmHg）かつ家庭血圧（＜135／85mmHg）を指標として4か月間、早朝に降圧利尿薬インダパミド1−2mg／日を投与した。診察室血圧および家庭血圧は1カ月毎に測定し、試験開始時と終了時に24時間血圧測定と心エコー検査を評価した。【結果】試験開始時の24時間血圧測定において12名のnon−dipperと18名のdipperが存在した。睡眠収縮期／拡張期血圧は、non−dipper（149±19／81±16 to 126±22／74±13mmHg、P=0.001／ P=0.053）およびdipper（129±9／81±8 to 121±9／74±10mmHg、both　P<0.01）の両方で減少した。それに伴い、non−dipperにおいては左室重量係数も有意に減少したが（116±17.3 to 82±27.8　kg／$m^2$、P=0.022）、dipperにおいては有意な減少が見られなかった（P=0.31）。ステップワイズ回帰分析において、診察室血圧、家庭血圧（早朝、および就寝前）、覚醒時血圧、睡眠時血圧の中で、睡眠時拡張期血圧（B=1.17、P=0.001）および早朝家庭収縮期血圧（B=0.43、P=0.036）の治療による変化がnon−dipperにおける左室重量係数の変化と有意に関連していた。しかし、dipperにおいては、早朝家庭収縮期血圧の変化のみが関連していた（B=0.95、P=0.016）。同様の解析を、覚醒および睡眠血圧の代わりに、24時間血圧およびdippingで行った場合、就寝前家庭拡張期血圧（B=1.25、P<0.001）および拡張期血圧のdipping（B=−1.74、P<0.001）の変化がnon−dipperにおける左室重量係数と関連していたが、dipperにおいては早朝家庭収縮期血圧のみが関連していた（B=0.95、P=0.016）。【結論】食塩摂取制限および利尿薬投与下では、睡眠時拡張期血圧の変化がnon−dipperにおける有意な左室重量係数の変化の指標である。さらに早朝家庭収縮期血圧の変化はnon−dipperおよびdipperの両方において有意な左室重量係数の変化の指標である。

## P33-183 腎障害を合併した高血圧患者における基底血圧および自律神経活動とHealth-Related QOLの関係

岡野　泰子[1]、田村　功一[1]、増田　真一朗[1]、東　公一[1]、矢花　眞知子[1]、戸谷　義幸[1]、杤久保　修[2]、梅村　敏[1]

[1] 横浜市立大学大学院 医学研究科 病態制御内科学、
[2] 横浜市立大学大学院 医学研究科 情報システム予防医学

【目的】腎障害を合併する高血圧患者では、より厳格な降圧が必要とされる一方、夜間血圧の重要性が報告されている。慢性腎臓病では、腎機能低下により、血圧日内リズムがnon-dipper型に変化することが知られている。今回、高血圧患者および正常血圧者を対象に基底血圧（睡眠時最小血圧）と自律神経活動およびHRQOLについての関連性を検討した。【方法】未治療高血圧患者44名（腎障害を有する患者10名）と健常者45名、平均年齢49±2歳を対象として、非観血的携帯型血圧計TM2425（A&D社）による血圧日内変動（睡眠時基底血圧）および心拍変動により自律神経機能を測定し、同時に採血および24時間蓄尿を行った。また、HRQOLの評価のためにSF-36を用いたアンケートを実施し関連を検討した。SF-36は、PF（身体機能）、RP（日常役割機能の身体）、BP（体の痛み）、GH（全体的健康観）、VT（活力）、SF（社会生活機能）、RE（日常役割機能の精神）、心の健康（MH）の8項目について評価した。24時間心拍変動より自律神経機能を測定し、副交感神経活動の指標の高周波成分（HF）と交感神経活動の指標としての低周波成分と高周波成分の比（LF ／ HF）を評価した。【成績】単相関では、24時間平均血圧はHF成分と負の相関を示した（r=−0.22、p<0.05）。HRQOLの指標であるGH（全体的健康観）は、HF成分および夜間の基底収縮期血圧と相関を示した（r=0.41、p<0.001、r=−0.26、p<0.03）。腎障害合併症群では、基底血圧が、腎障害なしの群と比較して高値を示した（p<0.05）。重回帰分析により基底収縮期血圧は、年齢（p<0.00 1）、BMI（p<0.02）、GH（p<0.01）、夜間HF成分（p<0.05）と関連していた。【結論】腎障害を合併する高血圧患者において、基底収縮期血圧はHRQOLの指標である全体的健康観と関連を示し、自律神経活動のHF成分により影響を受けることが明らかとなった。

## P33-184 維持血液透析患者において家庭血圧の日内変動は冬季に増加する

竹中　恒夫、加藤　信孝、高根　裕史、鈴木　洋通

埼玉医科大学 腎臓内科

【目的】高血圧に加え慢性腎臓病が心血管病の危険因子であることは周知である。慢性腎臓病患者では高血圧を伴うことが多く、特に冬季に血圧が上昇することが知られているが、血圧の変動についてはあまり検討されていない。家庭血圧を用いて血圧変動の季節間での差異について検討した。【方法】対象は維持血液透析患者10名として、治療等の偏りを少なくするため埼玉医科大学及び周辺の関連2施設に参加を仰いだ。降圧薬とドライウエイトについては主治医の判断で適時調節を行って頂いた。2008年4−5月(春季)、7−8月（夏季)、10−11月（秋季)、2009年1−2月（冬季）の4期間のうち、各々の期間で1週間の家庭血圧測定を行った。平均年齢は68歳、平均透析歴は12年、男性は6名、糖尿病性腎症が5名含まれていた。【成績】1週間の平均血圧では、早朝及び就寝前収縮期血圧では季節間で有意差を認め（p<0.0001)、冬季が最も高値であった（162±18 mmHg（早朝）, 135±22 mmHg（就寝前））。早朝拡張期血圧には季節変動を認め（p<0.01)、秋季に高値であったが（78±8 mmHg)、就寝前拡張期血圧には季節間で有意差を認めなかった。脈圧も同様の傾向を示し、早朝及び就寝前脈圧では季節間で有意差を認め（p<0.0001)、冬季が最も高値であった（85±12 mmHg（早朝）, 66±18 mmHg（就寝前））。また、四季を通じて早朝脈圧は就寝前脈圧に比べて高く（p<0.0001)、日内変動を認めた。脈圧の日内変動幅は冬季（19±19 mmHg, p<0.01）が他の3季節（9±12 mmHg（夏）, 11±14 mmHg（春）, 10±13 mmHg（秋））に比べて大きかった。1週間内で比較すると、早朝脈圧の日間変動は四季を通じて有意差を認めなかったが、就寝前脈圧の日間変動は冬季が大きく（18±4 mmHg, p<0.05)、夏季が最も小さかった（8±1 mmHg)。春季（12±2 mmHg）と秋季（12±3 mmHg）の日間変動は2者の中間であった。【結論】これらの結果は、寒冷期や日照時間が短い時期、冬季には他の季節に比べて、平均の血圧が高いだけでなく血圧変動も大きく、心血管病事故の一因となりうると思われた。

## P33-185 高血圧治療薬としてのシルニジピンの心臓自律神経活性への好影響

猪飼　亜希子[1]、竹島　里紗[1]、小倉　千佳[1]、山邉　裕子[2]、尾野　亘[3]、藤田　正俊[1]

[1] 京都大学 大学院 医学研究科 人間健康科学系専攻、[2] 京都大学 医学部附属病院、
[3] 京都大学 大学院 医学研究科 循環器内科学

【目的】カルシウム拮抗薬のひとつであるシルニジピンは、L型カルシウムチャネルだけでなくN型カルシウムチャネルをも阻害する。その効果により、シルニジピンは心臓交感神経活性を抑制するとの仮説を立て検討した。【方法】アムロジピンを6ヶ月以上単独服用している高血圧患者7名の処方をシルニジピンに変更し、少なくとも6ヶ月投与を続けた。同様にアムロジピンを6ヶ月以上単独服用している高血圧患者5名の処方を、L型およびT型カルシウムチャネルを阻害するエフォニジピンに変更し、6ヶ月投与を続けた。またコントロール群として高血圧患者9名ではアムロジピンを単独でさらに6ヶ月連続投与した。治療薬変更前後において、前夜から絶食にして翌朝、服薬2〜3時間後に安静時の心電図を30分記録した。心拍変動をスペクトル解析し、心臓副交感神経活性の指標としてHF（ 0.15 〜 0.40Hz）/ TP（ 0.04 〜 0.40Hz ）、心臓交感神経活性の指標として LF（ 0.04 〜 0.15Hz）/ HFを用いた。【成績】治療薬変更前後において、収縮期血圧、拡張期血圧および心拍数はコントロール群、治療薬を変更した2群とも有意な変化は認められなかった。しかしながら心臓副交感神経活性を示すHF/TPでは、シルニジピンはアムロジピンに比べ有意に高値を示した（HF/TP： 0.469±0.158　VS 0.411±0.143 , p = 0.015)。また心臓交感神経活性を示すLF/HFでは有意に低値を示した（LF/HF : 1.533±1.362　VS 1.865±1.408 , p = 0.039 )。アムロジピン継続群（ HF/TP : 0.439±0.129 VS 0.430±0.136) ( LF/HF : 1.646±1.044 VS 1.683±1.221 ）およびアムロジピンからエフォニジピンへの変更群（ HF/TP:0.418±0.157 VS 0.467±0.120 , p = 0.138 ) ( LF/HF : 1.829±1.636 VS 1.436±0.713 , p = 0.426 ) においては有意な変化が認められなかった。【結論】N型カルシウムチャネル阻害作用を合わせ持つシルニジピンによる降圧治療は心臓自律神経活性に好影響をもたらす可能性が示唆された。

## P33-186 境界型糖尿病を有する高血圧患者における腹部内臓脂肪量と血圧日内変動・代謝機能との関連性について

阿南　太[1]、衛藤　健志[1]、岩尾　哲[1]、犀川　哲典[2]

[1] 大分赤十字病院 循環器科、[2] 大分大学医学部付属病院 循環器内科

【背景】高血圧患者において夜間血圧の上昇が、左室肥大の進展を来たし心・脳血管イベント発症の重要な予測因子であることが報告されている。近年、腹部内臓脂肪量増大も心血管イベント発症と関連することが注目を集めている。しかしながら、境界型糖尿病を有する高血圧患者において腹部内臓脂肪量増大の規定因子として血圧・心機能・糖代謝機能との関連性について検討されていない。【目的】境界型糖尿病を有する高血圧患者において腹部内蔵脂肪増大を来たす規定因子として血圧・心機能・糖代謝機能の観点から検討を行った。【対象】境界型糖尿病を有する高血圧患者 72名（平均年齢58歳　男性38例、女性34例）【方法】腹部CTの撮影を行い、腹部内臓脂肪面積量(VFA)＞100cm2 (VFA(+)平均年齢58歳、男性23例、女性20例)、腹部内臓脂肪面積量＜100 cm2 (VFA(-)平均年齢59歳、男性15例、女性14例)の2群間に分類し比較検討を行った。全患者に対して、24時間血圧計測定、75g糖負荷試験、生化学的検査、心臓超音波検査を行った。【結果】1. 年齢、性差において2群間に有意差は認められなかった。2. VFA(+)はVFA(-)に対し、肥満指数(p＜0.05)、ウエスト周囲径(p＜0.01)が有意に高値を示した。3. VFA(+)はVFA(-)に対し、24時間・日中・夜間の収縮期血圧(p＜0.0001)、夜間心拍数(p＜0.0001)及びNondipperの比率(p＜0.0001)が有意に高値を示した。4. VFA(+)はVFA(-)に対し、中性脂肪値(p＜0.05)、空腹時血糖値(p＜0.05)、空腹時インスリン値(p＜0.05)、HOMA指数(p＜0.0001)、120分後血糖値(p＜0.01)インスリン値(p＜0.01)が有意に高値を示した。5. VFA(+)はVFA(-)に対し、左室心筋重量係数(p＜0.0001)は有意に高値を示した。6. 多変量ロジスティク回帰分析において、腹部内臓脂肪量増大を来たす独立した因子として、HOMA指数(odds ratio (OR) 4.21, 95% CI=1.07-16.5, p＜0.05)、　左室心筋重量係数(OR 1.51, 95% CI=1.09-2.87, p＜0.05)、夜間収縮期血圧(OR 1.78, 95% CI=1.12-3.98, p＜0.05)が独立した因子として抽出された。【結論】境界型糖尿病を有する高血圧患者に対して、腹部内臓脂肪量増大の独立した因子として、HOMA指数、左室心筋重量係数、夜間収縮期血圧が独立した因子として抽出された。

## P33-187 2型糖尿病患者における血小板由来マイクロパーティクル（PDMP）は、早朝血圧と関係しＡＲＢにて血圧非依存的に低下する

坂口　正芳、津田　安都子、門田　文、一色　啓二、荒木　信一、杉本　俊郎、宇津　貴

滋賀医科大学 内分泌代謝・腎臓・神経内科

【目的】糖尿病患者に対する降圧治療は、レニン-アンジオテンシン系（RAS）抑制薬を第1選択薬とすることが推奨されている。また高用量のRAS抑制薬が、降圧に依存しない標的臓器障害の抑制作用を有することが示唆されている。血小板由来マイクロパーティクル（PDMP）は、生体内の血小板活性の動的な臨床指標として用いられており、心血管リスクのsurrogate markerの1つとしてその有用性が期待されている。また、RAS抑制薬で治療されている糖尿病患者は血圧日内変動が障害され夜間降圧や早朝高血圧を認めること、早朝血圧の上昇は血小板の凝集亢進と関連していることが報告されている。そこで、通常量のアンジオテンシン受容体遮断薬（ARB）で治療されている2型糖尿病患者を対象に、PDMPと血圧日内変動の関連を検討するとともに、高用量ARBがPDMPに及ぼす影響を検討した。【方法】通常量のARB（バルサルタン80mg/日）で治療されている2型糖尿病患者を対象とし、腎機能障害（血清クレアチニン＞1.5mg/dl)、高カリウム血症（＞5.5 mEq/L)、抗血小板薬の投与を受けている者は除外した。診察室および24時間血圧、PDMPを測定後、ARBを通常量から高用量に切り替え（テルミサルタン80mg（T群）またはバルサルタン160mg(V群))、6ヶ月後継続後に同様の項目を測定した。ARBの服薬はすべて朝食後に行い、血糖コントロールに関係する薬剤以外の変更は行わなかった。【成績】対象患者20例（男性13例、平均年齢58±9才）であり、平均診察室血圧は143 / 77 mmHg、24時間平均血圧は132/78 mmHgであった。PDMP値は（平均13.0±8.3 U/mL)、各種血圧の平均値との相関を認めなかったが、早朝（起床後2時間）/24時間平均血圧比と有意な正の相関関係を有していた。ARBを高用量に変更後、診察室血圧は低下したものの、24時間平均血圧、日中血圧、夜間血圧、早朝血圧にはいずれも明らかな変化を認めなかったが、PDMPは低下する傾向（p=0.05）を示した。また、血糖コントロール、腎機能、脂質はARBの用量変更前後での変化はなかった。なお、各種血圧値やPDMPを含む上記項目すべて、T群とV群間の差異を認めなかった。【結論】2型糖尿病患者において、PDMPは、早朝血圧の上昇と関係し、ARBの用量増加によって血圧非依存的に低下した。糖尿病患者の降圧に際しては、血圧値のみではなくその変動も考慮に入れる必要があること、高用量のARBは降圧に依存しない臓器保護作用があることが示唆された。

## P33-188 降圧効果安定までの期間と降圧効果についてのロサルタン/HCTZとARB最大容量との比較：J-HOME-AI研究

目時　弘仁[1]、堅田　早紀子[2]、小原　拓[2]、菅野　厚博[2]、大久保　孝義[3]、今井　潤[2]、J-HOME-AI 研究グループ[4]

[1] 東北大学 大学院医学系研究科 遺伝病学分野、
[2] 東北大学 大学院薬学・医学系研究科 臨床薬学分野、
[3] 東北大学 大学院薬学研究科 医薬開発構想、[4]J-HOME-AI 研究グループ

【目的】J-HOME-AI研究は、ARB中等量の単剤治療に抵抗性の本態性高血圧患者を対象としてロサルタン/HCTZ治療変更群とARB最大容量変更群の降圧効果を検討するために実施されたランダム化比較試験である。その結果、ARB単剤治療において血圧レベルがコントロールされていない患者では、ロサルタン/HCTZ合剤への変更がARB最大容量への変更に比較して降圧効果に優れていることが明らかとなっている。しかしながら、降圧効果安定までの期間に合剤変更群とARB最大容量変更群でどのような差異があるかは不明である。そこでJ-HOME-AI研究のデータを用い、降圧効果安定までの期間と降圧効果を両群で比較した。
【方法】家庭血圧測定は日本高血圧学会のガイドラインに従った。本解析では早朝1回目の測定値を用い、投薬変更から8週間後までの家庭血圧の推移を、線形混合モデルを使用して解析した。降圧効果(Δ, mmHg)は、最大降圧効果(A, mmHg)と、降圧薬変更後の日数(t, day)、降圧効果が安定するまでの期間(stabilizing time, 3.0/k, day)からなる指数関数(Δ=Ae-kt)に従うと仮定し、非線形混合モデルを用いて評価した。
【成績】ARB最大容量変更群(n=111)に比較し、ロサルタン/HCTZ変更群(n=110)の収縮期血圧における降圧効果は、投薬変更後1日目で2.9 mmHg (p=0.07)と有意ではないものの大きく、投薬変更後2日目には、5.2 mmHg (p=0.001)と有意に大となり、投薬変更後7日目、28日目、56日目でもそれぞれ6.8、8.4、6.8mmHg (p= ＜0.0001、＜0.0001、0.0004)と有意に優れていた。拡張期血圧では、投薬変更後7日目、14日目、28日目、56日目で、ロサルタン/HCTZグループ変更群の降圧効果はARB最大容量変更群に比較して0.7、4.1、2.5、4.0mmHg (p= 0.5、0.02、0.01、0.0003)大きく、14日目以降で有意となった。非線形混合モデルを用いた解析では、ロサルタン/HCTZ変更群の降圧効果とARB最大容量変更群の降圧効果（収縮期/拡張期）はそれぞれ10.9 / 5.0 mmHg、7.9 / 2.6 mmHgであり、stabilizing timeはそれぞれ7.3 / 29.7 day、122.3 / 42.7 dayであった。
【結論】ロサルタン/HCTZ合剤への変更はARB最大容量への変更に比較して、降圧効果発現がより早く、より降圧効果が大きく、降圧効果安定までの期間も短いことが示された。また、本解析方法により、降圧効果安定までの期間予測が可能となり、より適切な降圧治療を行い得る可能性が示唆された。
尚、本研究は以下の試験実施分担医師により実施された。内場廉、江村洋弘、大平和輝、加藤光敏、川守田安彦、菅野厚博、岸幹夫、佐々木修一、菅原貴子、関野慎、武本優次、中川基哉、中村興太郎、中山大典、橋本潤一郎、樋渡奈奈子、星宏紀、宮川政昭、目時弘仁、森田潔、森壽生、森るり子、八木直人、山岸俊夫、山田修久、山本晴章、吉田克己、渡辺睦生

臨床・予防　高血圧・合併症の診断　画像診断・その他

## P34-189 人間ドック健診における酸化ストレス測定の意義

福井　敏樹、山内　一裕、丸山　美江、安田　忠司、吉鷹　寿美江、吉川　英治、安部　陽一

NTT 西日本高松診療所予防医療センター

【目的】酸化ストレスは様々な疾患や病態発症の機序に関わっており、高血圧症を中心とした生活習慣病の病態においても酸化ストレスが関与する結果が今まで数多く報告されている。これまで、人の研究としては、8-OHdG, 8-isoPGF2αなどのバイオマーカーが使用されてきたが、一般の人間ドック健診施設での測定は容易ではなかった。　今回我々は、一般臨床検査室で測定可能となった、酸化ストレス度の指標となるd-ROMs（derivatives of reactive oxygen metabolites）および抗酸化能力の指標となるBAP（biological antioxidant potential）と人間ドック健診で測定できる生活習慣病リスク因子やメタボリックシンドローム関連因子との関連を検討することで、予防医学的な有用性があるかどうかについて検討することを目的とした。【方法】対象は我々の施設での人間ドック健診を受け、一般健診項目に加え、高感度CRP(hsCRP)、空腹時インスリン値、内臓脂肪面積、基礎代謝などとd-ROMsおよびBAPを同時に測定した88名（男性66名、女性22名、平均年齢47歳）。重回帰分析により、年齢、性別、身長、体重、BMI、体脂肪率、腹囲、収縮期血圧、拡張期血圧、総コレステロール、HDL、LDL、LDL/HDL比、中性脂肪、空腹時血糖値、HbA1c、空腹時インスリン値、HOMA-R、hsCRP、AST、ALT、γ-GTP、尿酸値、血清クレアチン、基礎代謝率、喫煙習慣、飲酒習慣、運動習慣、内臓脂肪面積（VFA)、皮下脂肪面積（SFA)、総脂肪面積、内臓脂肪/皮下脂肪面積比を独立因子として、d-ROMsおよびBAPに影響を与える因子について検討し、個々の因子とd-ROMsおよびBAPの関係についても検討を加えた。【成績】d-ROMsの平均値は349±78 U.CARR、BAPの平均値は2267±77μM であった。　重回帰分析では、d-ROMsに影響を与える因子として、hsCRP、収縮期血圧、性別が採択され、BAPについては、収縮期血圧のみが採択された。　また、収縮期血圧とd-ROMsの単相関は有意な正の相関が認められ（r=0.332、p＜0.005)、収縮期血圧とBAPの単相関は有意な負の相関が認められた（r=-0.293、p＜0.01)。ただし、d-ROMsとBAPとの間の有意な相関は認められなかった。　さらにCTスキャンによるVFAおよびSFAについて検討では、d-ROMsはVFAと有意に正の相関を認めたが、SFAとは相関が認められなかった。一方BAPは、有意ではないが、VFAと負の相関がある傾向にあり、やはりSFAとは相関が認められなかった。【結論】血圧はもとより、hsCRPや内臓脂肪は生活習慣病やメタボリックシンドロームなどによる動脈硬化性疾患の進展において重要な役割を果たしているという数多くの報告が蓄積してきており、今回の結果は、d-ROMsおよびBAPによる酸化ストレス検査の今後の可能性を示唆するものと考えられる。

## P34-190 拡張期心不全患者における左室収縮能および弛緩能の検討：スペックルトラッキング法を用いた検討

杉本　匡史[1]、土肥　薫[1]、大西　勝也[2]、杉浦　英美喜[1]、市川　和秀[1]、中嶋　寛[1]、高村　武志[1]、田辺　正樹[1]、山田　典一[1]、宮原　眞敏[1]、中村　真潮[1]、伊藤　正明[1]

[1]三重大学 大学院 医学系研究科 循環器内科、
[2]三重大学 大学院 医学系研究科 臨床検査医学

【背景】高血圧症や糖尿病などの生活習慣病は左室機能障害の進展および拡張期心不全発症に重要な役割を果たすが、このような病態における左室心筋障害の定量的評価は十分になされていない。【方法】心エコー・スペックルトラッキング法を用い、拡張期心不全患者35例（DHF：LV ejection fraction 59 ± 9 %, Age 69 ± 13)、拡張期心不全群と同等の冠危険因子を持つが、心不全既往のない患者27例（non-DHF：LV ejection fraction 61 ± 8 %, Age 66 ± 12)、同年代の健常者29例（Control：Normal 2-D/Doppler Echo, Age 64 ± 8）における左室収縮特性および弛緩特性を検討した。心尖部 四腔、二腔、長軸断面（長軸方向)および左室短軸像乳頭筋レベル(短軸方向、円周方向)の左室心筋strainおよびstrain rate imagingからglobal peak systolic strain（PSS）と拡張早期のglobal peak relaxation rate（PRR）を測定し、それぞれ左室収縮能および弛緩能の指標とした。【結果】DHFでは高血圧症、糖尿病、脂質異常症の合併率はそれぞれ83%、31%、43%で、non-DHF（高血圧症92%、糖尿病38%、脂質異常症42%）との有意差は認められなかった。長軸方向のPSSとPRRはDHFとnon-DHFで同程度に低値を示した。短軸方向および円周方向のPSSはnon-DHFで保たれていたが、DHFでは有意に障害されていた(短軸方向: 36 ± 18*# % in DHF, 47 ± 20 % in non-DHF, and 55 ± 16 % in Control, 円周方向: -18 ± 6*# % in DHF, -23 ± 5 % in non-DHF, and -23 ± 3 % in Control, *p < 0.05 vs. Control and #p < 0.05 vs. non-DHF, respectively)。また、短軸方向および円周方向のPRRは、DHF 、non-DHFともに障害されていたが、円周方向のPRR はDHFにおいて、より高度な障害が認められた(短軸方向: -1.5 ± 0.8* 1/s in DHF, -1.4 ± 0.6* 1/s in non-DHF, and -2.2 ± 0.8 1/s in Control, 円周方向: 1.0 ± 0.5*# 1/s in DHF, 1.3 ± 0.5* 1/s in non-DHF, and 1.8 ± 0.6 1/s in Control, *p < 0.05 vs. Control and #p < 0.05 vs. non-DHF, respectively)。【結論】スペックルトラッキング法による左室心筋strainおよびstrain rate imagingを用いて左室収縮能および弛緩能の定量的評価に評価した。高血圧症や糖尿病などの生活習慣病を有する患者群において、長軸方向の左室機能障害に加え、短軸および円周方向の収縮・弛緩障害の進行が拡張期心不全発症への進展に重要な役割を果たす可能性が示唆された。

## P34-191 心血管疾患発症リスク評価における連続変量としての中心動脈圧の意義：高リスク群ならびに低リスク群判別指標としての有用性の検討

松本　知沙[1]、冨山　博史[1]、小平　真理[1]、吉田　雅伸[1]、山田　治広[1]、椎名　一紀[1]、山科　章[1]、山崎　睦夫[2]、宮脇　義則[2]

[1]The Departement of Cardiology, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan、
[2]Omron Health Care. CO. LTD. Kyoto, Japan

【目的】上腕血圧は心血管疾患発症リスク評価の連続変量であり、心血管疾患発症の高リスク群は高血圧と分類され、低リスク群は至適血圧として分類される。一方、左室近傍血圧である中心動脈圧は上腕血圧とは独立した心血管疾患発症、増悪の予測指標として注目されている。しかし、中心血圧低値が上腕血圧低値と独立して低リスク症例を反映するかは不明である。近年、この中心動脈圧は橈骨動脈圧波形から非侵襲的に収縮期後方血圧（SBP 2）として代用評価が可能となった。フラミンガムスコア（FRS）およびはgeneral CV disease risk scores in Framingham heart study(FRSgen)は心結果疾患発症高リスク群ならびに低リスク群選別に有用な指標である。本研究はSBP2が上腕動脈血圧とは独立して高リスク群だけでなく低リスク群選別に有用であるかを検討した。【方法】対象は健康診断受診した30歳以上症例7847人（年齢：50±10才、男性：4503人、女性：3344人)。SBP2は橈骨動脈圧波形より求められた。FRSを用い、10年以内の冠動脈イベントの発症率が10%以上の者を高CHDリスク群、また下記の条件を満たす者、1：総コレステロール：160 ～ 199 mg/dl, 2：男性：HDL≧45 mg/dl, 女性：HDL≧55 mg/dl、3：収縮期血圧＜120 mmHg, 拡張期血圧＜80 mmHg、4：非喫煙者を低CHDリスク群と定義した。さらにFRSgenを用いて10年以内の全心血管疾患発症率が10%以上の者を高CVDgenリスク群、1%未満を低CVDgenリスク群とした。【成績】SBP2および上腕動脈圧の関係を各々の血圧を5分位に分類しその分散を検討したところ、両者は一致しておらず分散する傾向を呈していた。多変量解析にてSBP2は上腕動脈圧とは独立してFRS (beta= 0.55, p<0.01) およびFRSgen(beta= 0.62, p<0.01)と有意な関連を示した。ロジステック解析で上腕血圧とは独立して SBP2 (2 mmHg増加) は高 CHD リスク群 (n=619)、高 CVDgenリスク群(n=782)だけでなく, 低CHDリスク群 (n=516) |0.98 (0.97 −1.00), p=0.04|および低CVDgenリスク群 (n=161)|0.97 (0.94 − 1.00), p=0.04| 選別に有用であることは示された。【結論】SBP 2は上腕動脈圧とは独立して心血管疾患発症高リスク群だけでなく低リスク群の選別が可能であることが示唆された。中心動脈圧は連続変数として心血管疾患発症リスク評価に有用であり高リスクだけでなく低リスク評価の指標としての重症度分類策定が望まれる。

## P34-192 中高齢高血圧外来患者における頭痛 ～有病率とその特徴～

永井　勅久[1]、小原　克彦[1]、伊賀瀬　道也[1]、田原　康玄[2]、川本　龍一[3]、三木　哲郎[1]

[1]愛媛大学大学院 医学系研究科 加齢制御内科学、
[2]愛媛大学大学院 医学系研究科 統合医科学、[3]西予市立野村病院 内科

【背景と目的】片頭痛は、一次性頭痛の中でも緊張型頭痛についで頻度が高く、日常生活への影響が強いことが知られている。片頭痛は女性や若年者に多い疾患であるが、高齢者においてもまれではなく、脳梗塞の危険因子であることや、動脈硬化性疾患との関連性が報告されている。しかし、これまで高齢者高血圧患者における片頭痛の頻度や治療薬との関連性を検討した成績はない。そこで今回、高齢高血圧外来患者における頭痛および片頭痛の頻度、重症度、QOLへの影響を横断面調査において検討した。【方法】愛媛県内の6施設において外来を受診した高齢高血圧患者のうち同意を得た患者に対して、アンケートにより頭痛の有無、頻度、性状の調査を行い、頭痛インパクトテスト（HIT-6）により重症度を評価した。【成績】89名よりアンケートの回答を得た。うち女性は47人であり、平均年齢は74.3±8.6歳であった。収縮期血圧144.4±17.7mmHg、拡張期血圧75.1±10.6mmHg（平均値±SD）であった。頭痛があると答えた患者は28人（31.5%）であり、19人が女性であった。そのうち片頭痛と考えられる患者は6名（6.7%）であり、全員女性であった。うち片頭痛と診断され治療を受けているものは1名であった。片頭痛の有無での比較では、年齢（片頭痛あり75.3±8.7歳、片頭痛なし74.2±8.6歳)、収縮期血圧（片頭痛あり142.3±17.7mmHg、片頭痛なし144.6±17.8mmHg)、脈圧（片頭痛あり60.8±20.3mmHg、片頭痛なし69.9±15.6mmHg）には有意な差は認められなかったが、拡張期血圧は、片頭痛群で片頭痛のない群に対して有意に高いという結果が得られた（片頭痛あり81.5±5.6mmHg、片頭痛なし74.6±10.8mmHg、p=0.03)。また、頭痛があり、治療を受けていない27名のうち15名で日常生活に支障がある可能性が示唆された。降圧薬、内服薬と頭痛には関連を認めなかった。【結論】頭痛を主訴としない高血圧外来患者において約3割に頭痛患者が存在し、頭痛支障度の高い患者も潜在することが明確となった。プライマリケアの場面で頭痛に関する問診、加療の必要性、有効性が示唆される結果であると考えられる。今回の検討において、片頭痛有病者は有意に拡張期血圧高値が見られており、片頭痛と血圧コントロールとの関連を示唆すると考えられた。

## P34-193 高齢予備世代の高血圧患者とMRI集団健診を用いたハイリスクアプローチ：京都府乙訓地域における疫学研究

金井　恵理[1]、小川　史顕[2]、中川　正法[3]、松原　弘明[1]、成瀬　昭二[4]

[1]京都府立医科大学 大学院 循環器・腎臓内科学、[2]京都府乙訓保健所、
[3]京都府立医科大学 大学院 神経内科学、[4]京都府健康福祉部

[背景]本格的な高齢社会を迎えたわが国では循環器疾患は深刻な問題であり、とりわけ脳卒中は要介護要因の第一位で社会的・経済的にも取り組むべき重要課題である。このような中、厚生労働行政では健診・保健プログラムの見直しが行われ、従来のポピュレーションアプローチにハイリスクアプローチを組み合わせる必要性が明らかになってきた。一方、近年の画像診断技術の進歩により、Lacunaeなど無症状の脳梗塞が脳卒中の二次的リスクになることがわかってきた。無症候性脳梗塞は、高血圧患者に好発することがわかっている。[目的]介護が増える高齢期より前の世代（高齢予備世代）を対象に、高血圧患者における脳卒中ハイリスクグループの疫学を探るとともに、早期発見に適した脳MRI集団健診の一般化を図る。[方法]京都府乙訓保健所管内在住の50 ～ 65歳で、老人保健基本健康診査を受検し「高血圧要医療者」とされた3700名のうち、自覚症状がなく、本研究に同意され希望する者441名を対象に、脳MRIを使った脳健診を実施した。MRIはVISART1.5テスラを使い、T2強調画像とMagnetic resonance angiography (MRA）を組み合わせて、独自に構築した。画像は3名の専門医が独立して診断し、最後に1名が総合診断を行った。客観的に認知症の有無を確認するため、臨床心理士によるMini Mental State Examination(MMSE)を施行した。健診の前後で自己申告型質問調査を実施し、被験者の生活習慣と健康意識の変容を評価した。[結果] MRI検査は、一人あたり所要時間約10分・料金約1万円と、集団的に十分実施可能な形であった。MMSE痴呆検査では被験者全員が正常範囲内であった（27.9±2.1点)。しかしながらMRI検査では78.9%に何らかの有所見があり、そのうち27%は「要精検者」として医療機関を紹介した。陽性所見ではLacunaeが49.2%と最も多く、動脈瘤（疑い例含む）は11.8%であった。MRI有所見者における高血圧以外の動脈硬化危険因子を、厚生労働省「国民栄養調査」における同世代の平均と比べたところ、「糖尿病」や「高脂血症」「運動習慣の有無」は明らかな差を認めなかったが、「肥満」の割合が高かった。自己申告型質問調査では、86%の被験者が健診後に健康に関して前向きの意識変容を示した。[結論]従来報告されてきたMRIによる無症候性脳梗塞の検出率に比べ（Lacunae検出率は20-29%)、本研究のMRI有所見率はきわめて高いものであった。このことは、“高齢予備世代の高血圧患者”は脳卒中ハイリスクグループとして、健診プログラムにおけるハイリスクアプローチの対象となりうることを示した。また、一般に個人を対象として実施される“脳ドック”は高額で長時間を要するが、本研究で独自に構築した脳健診は集団的に十分実施できる形であり、新たな健診プログラムとして応用が可能であることを示唆した。

## P35-194　推定糸球体濾過率(eGFR)は心筋梗塞後の予後を予測する

西山　悟史、渡邉　哲、今田　恒夫、久保田　功

山形大学 医学部 循環・呼吸・腎臓内科学

【目的】
腎機能障害を有する症例は、虚血性心疾患の発症だけでなく予後に関与することは以前から知られていた。特に近年では慢性腎臓病(CKD)の概念のもと、推定糸球体濾過率(eGFR)が急性心筋梗塞(AMI)症例においても、予後に影響することが報告されている。今回我々は、AMI症例におけるeGFRが、急性期及び慢性期予後に与える影響を検討した。
【方法】
平成17年から19年に当院に入院したAMI連続150症例において、eGFR値をもとにCKD群(eGFR ＜ 60 ml/min/1.73m$^2$)と腎機能正常群(eGFR ≧ 60 ml/min/1.73m$^2$)に分類し、心血管死を一次エンドポイントとして検討を行った(追跡期間中央値447日)。さらに当院にて慢性期に確認冠動脈造影を施行し得た87症例において、心血管死と心不全、急性冠症候群による再入院を複合エンドポイントとして検討を行った(追跡期間中央値405日)。
【成績】
一次エンドポイントの検討では、CKD群は腎機能正常群に比し、Kaplan-Meier生存曲線において有意に心血管死亡率が高値で有った(Log rank test, P=0.0002)。CKD群は腎機能正常群に比し、入院時血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)値と心胸比が高値で、Killip分類が重度で有り、左室駆出率が低値であった。
また複合エンドポイントの検討では、CKD群は腎機能正常群に比し、Kaplan-Meier event free曲線において有意に心不全、急性冠症候群による再入院の割合が高値であった(Log rank test, P=0.0498. 心血管死0例)。CKD群は腎機能正常群に比し、慢性期のeGFR値・血色素量が有意に低値で、血清クレアチニン値・血漿BNP値・血清ヒト心臓由来脂肪酸結合蛋白(hFABP)値が有意に高値であった。
【結論】
CKD症例では、入院時に重症化している症例が多く、急性期の心血管死亡率が高率であった。また慢性期においても、CKD症例は正常腎機能症例に比し、持続する軽度の心筋傷害や心不全状態を呈しており、より心不全や急性冠症候群による再入院のリスクが高かった。eGFRは心筋梗塞後の急性期及び慢性期予後の重要な予測因子であることが示唆された。

## P35-195　循環器内科通院中の高齢高血圧患者における尿酸正常高値～軽度高尿酸血症と腎機能低下との関連

浜田　紀宏[1]、水田　栄之助[1]、松澤　和彦[2]、山田　健作[1]、下山　晶樹[3]、加藤　雅彦[1]、太田原　顕[4]、重政　千秋[2]、久留　一郎[5]

[1]鳥取大学 医学部 循環器内科、[2]鳥取大学 医学部 病態情報内科学、
[3]下山医院、[4]山陰労災病院 循環器科、[5]鳥取大学 大学院 医学研究科 再生医療学

【目的】 高血圧患者において、高尿酸血症は独立して心血管リスクと相関し、痛風並びに慢性腎臓病（CKD）発症・進展に病因的な役割を演じる一方、血清尿酸値（sUA）にはCKDを含めた心血管リスク集積の予知因子（マーカー）に過ぎないという側面もある。そこで、管理目標6.0mg/dlを上回り、管理導入基準未満である7.9mg/dlまでのsUAを示す高血圧患者における各心血管リスクと腎機能との関連を検討し、このような正常高値から軽度高値までの血清尿酸値を示す患者群の管理方法について考察する。【方法】 対象は高血圧により当院循環器内科外来にて通院加療中の60歳以上（平均73歳）で臨床データが得られた患者402名（うち男性200名;血圧平均137/77mmHg）とした。sUA、血清クレアチニン（sCr）などの血液パラメータは3回測定の平均値を用いた。sUAが6.0mg/dl以下を示す患者群を正常尿酸値群（NUA）、8.0mg/dl以上を高尿酸血症群（HUA）、両群に属さないものを正常高値～軽度高尿酸群（BUA）と定義した。推算糸球体濾過量（eGFR）の算出とCKDの診断は日本腎臓学会の基準に準拠し、CKDと診断された患者の中で過去5年間のsCr、sUAの記録が残された115名において、eGFRの経年変化度（eGFR slope）を算出した。【成績】 1) 単相関解析において、sUAと関連した因子として、eGFR が最も強い負の相関関係を示したほか、血清ナトリウムとHDLコレステロール（HDLC）と負の相関関係、年齢、脈圧、降圧薬数、血糖、血清カリウム、eGFRと正の相関関係を示した。重回帰分析では、血糖と正の相関（p＜0.01）、eGFR と負の相関関係を認めた（p＜0.01）。2) sUAの群別に分散分析を行なったところ、BUA群において血糖はNUA群に比し有意に高値（p＜0.05）、HDLCは有意に低値を示した（p＜0.01）。eGFRもHUA群＜BUA群＜NUA群の関係を認めたが（p＜0.01）、eGFR slopeには各群に有意差は認められなかった。なお、血糖とeGFRは、sUA≦6.0mg/dl群に比し6.0＜sUA≦7.0mg/dl群において、それぞれ有意に高値（p＜0.05）ならびに低値（p＜0.05）を示した。なお、男女に分けて検討した結果では、有意な傾向は認められなかった。【結論】
高齢高血圧患者においてsUAが6.1 ～ 7.9mg/dlを示す症例は、sUAをインスリン抵抗性の予知因子としてとらえ、治療によるsUAの変化に配慮しながら血圧、糖代謝異常をはじめとする主要臓器リスクを優先的に管理することが望ましいことが示唆された。一方、このような尿酸正常高値～軽度高尿酸血症例はCKDを高率に有するが、腎機能低下の進展速度との関連は本研究では明らかではなかった。

## P35-196　慢性腎臓病は脳血管障害の重症度に影響する－脳腎循環の観点から－

草場　哲郎[1]、石田　良[1]、中ノ内　恒如[1]、田中　章浩[2]、中瀬　泰然[2]、浦壁　洋太[3]、辰巳　哲也[3]、沖垣　光彦[3,4]、森　泰清[4]、松原　弘明[4]

[1]京都第一赤十字病院 腎臓内科・腎不全科、[2]公立南丹病院 神経内科、
[3]公立南丹病院 循環器内科、[4]京都府立医科大学 循環器・腎臓内科

【背景】脳血管障害は患者のADLを低下させ、本人のみならずその家族や社会的にも大きな影響を及ぼす。慢性腎臓病と心血管系疾患の発症に関して、心臓病では広く検討が行われているが、脳血管障害との関連についての知見は乏しい。そこで虚血性脳血管障害の重症度に慢性腎臓病が及ぼす影響を検討した。【方法】脳梗塞を新規に発症した患者39例を対象とし、eGFR 60ml/min/1.73m2を境にそれ以下をCKD群(12例)、それ以上を非CKD群(27例)とした。両群間で、脳梗塞の病型、脳梗塞発症危険因子(血圧、糖質代謝、脂質代謝など)につき比較を行った。また脳血管障害の重症度はNIH stroke scale(NIHSS)を用いて、発症時、および発症1週間後に評価した。また患者のADLは発症時、1週間後、退院時にModified Rankin Scale(mRS)を用いて評価し、同様に両群間で比較した。【結果】CKD群では有意に高齢で(CKD / 非CKD：81.0 / 74.8歳; 順以下同様)、病型別では心原性塞栓症の頻度が高かった(50.0 / 29.6% )。有する脳梗塞発症危険因子では、血圧値はCKD群で高い傾向にあり(164.3 / 154.7mmHg)、脈圧は有意に高値であった(86.4 / 73.4mmHg)。HbA1c(5.44 / 5.94% )、血糖値(106.2 / 124.4mg/dl)は低い傾向であった。脂質代謝ではLDL-CはCKD群で有意に低値であった(103.9 / 133.4mg/dl)。発症時のNIHSS(10.7 / 7.17)、mRS(3.45 / 3.13)はCKD患者で高値であったが、有意差は認めなかった。しかし両値とも非CKD群では経時的に有意な改善を認めたのに比し、CKD群では改善を認めなかった。【結論】虚血性脳血管障害において、CKD合併症例では心原性塞栓症の頻度が高く、糖質や脂質などの代謝因子よりも、高血圧や不整脈などの循環動態異常が発症機転に重要と考えられた。またCKDは虚血性脳血管障害の重症度、ADLの改善の程度に影響する可能性が示唆された。しかし高齢であること、心原性塞栓症の頻度が高いことが影響したとも考えられ、今後多数の症例での解析が必要である。

## P35-197　外来診療において高血圧患者のeGFRは十分考慮されているか?

川邊　哲也、羽野　卓三

和歌山県立医科大学 医学教育・集団医療学

【目的】高血圧治療ガイドライン2009では、eGFR＜60mL/1.73m2を腎臓における予後影響因子としており、eGFRの低下は、治療開始時期、降圧目標、使用薬剤に影響する。そこでeGFRの値により実際、どの程度、降圧目標、使用薬剤が変化しているかについて検討した。【方法】和歌山県立医科大学高血圧外来を受診した本態性高血圧患者の内、3ヶ月以上の受診暦があり、脳卒中、心筋梗塞、心不全、弁膜症、大動脈解離などの合併症を有しない87例（男性32例、女性55例、平均年齢65.9±12.2歳）について、血圧管理状況と使用薬剤、薬剤数をeGFRと比較検討した。eGFR＜60mL/1.73m$^2$ を低eGFR群（26例）、eGFR≧60mL/1.73m$^2$ を正常eGFR群（61例）とした。【成績】低GFR群の血圧は136.9±13.8/77.6±8.1mmHg（平均±SD）、65.9±5.6/分、正常eGFR群は133.0±28.8/77.98.2mmHg、67.8±34.0/分であり有意差は無かった。140/90mmHg未満にコントロールされている例は低GFR群で50.0%、正常eGFR群で72.1%であった。また、130/80mmHg未満にコントロールされている例は、低GFR群で15.4%、正常eGFR群で24.6%であった。使用薬剤の内、推奨されるARB/ACE阻害薬の使用率は、低GFR群で82.1%、正常eGFR群で69.5%であり、低GFR群で多い傾向にあったが統計学的には有意ではなかった。eGFRを50mL/1.73m$^2$ で分けるとARB/ACE阻害薬の使用頻度は低eGFR群では93.8%、正常eGFR群では68.2%であり有意差がみられた。Ca拮抗薬は低GFR群で78.6%、正常eGFR群で79.7%であり有意差はみられなかった。使用薬剤数は、低GFR群で2.25±0.8剤、正常eGFR群で2.14±0.9剤であり有意ではなかった。【結論】eGFRについては、予後影響因子として注目されているが、日常の診療においては、目標血圧値、使用薬剤とも十分にガイドラインが反映されていない状況にある。使用薬剤についてはeGFR＜50mL/1.73m$^2$ とより低い患者について意識して使用されている可能性がある。

## P35-198 慢性腎臓病患者における高分子量アディポネクチンは内臓脂肪蓄積ではなく腎機能低下と強く関連する

中川　直樹[1]、藤野　貴行[1]、佐藤　伸之[1]、菊池　健次郎[2]、長谷部　直幸[1]

[1]旭川医科大学 内科学講座 循環呼吸神経病態内科学分野、[2]北海道循環器病院

【背景】メタボリック症候群は、心血管疾患のみならず、蛋白尿や腎機能障害の危険因子でもある。脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンは、血中には数種類の多量体として存在するが、その中でも高分子量アディポネクチン（HMW-ADPN）が、生体内で最も生理活性が高いことが知られている。アディポネクチンは腎機能の低下とともに高値を呈することが知られているが、慢性腎臓病(CKD)患者において、HMW-ADPNと、内臓脂肪蓄積や腎機能低下との関連を検討したものは少ない。【目的】CKD患者において、HMW-ADPNと各種危険因子との関連を検討する。【方法】対象は当科通院中の非透析CKD患者28例（男性16例、平均年齢63歳、平均eGFR 38ml/min/1.73m$^2$）。eGFR、シスタチンCのほか、年齢、性、BMI、腹囲、CT画像より算出した内臓脂肪面積(VFA)など、各種心血管危険因子との関連を検討した。【結果】HMW-ADPNは、単変量解析の結果、尿素窒素(r=0.648)、血清クレアチニン(r=0.599)、シスタチンC(r=0.661)と有意な正の相関を、またeGFR(r=-0.446)、Hb(r=-0.525)と有意な負の相関を示したが、BMI、腹囲、VFAとはいずれも有意な相関は示さなかった。次に、年齢、性、VFA、総コレステロール、中性脂肪、空腹時血糖、シスタチンCを投入した重回帰解析では、シスタチンCのみがHMW-ADPNの独立した説明変数として採択された。【結論】腎機能の低下は、各種危険因子と独立してHMW-ADPNと関連していた。CKD患者では、HMW-ADPNの測定および評価の際には、内臓脂肪蓄積のみならず、腎機能を考慮する必要性が示唆された。

## P35-199 保存期腎不全外来における24時間蓄尿でのユリメートの使用効果

武田　一人、三浦　修平

麻生飯塚病院 腎臓内科、腎センター

【目的】慢性腎臓病(CKD)は保存期から高度の血管合併症を有する事が報告されている。当科は平成14年5月以来、CKD4-5の高度の腎不全症例に評価教育入院を行なってきた。3年間の成績をすでに日本腎臓学会に報告したが、さらに1年間以上経過観察できた症例に24時間蓄尿を外来で施行するため、ユリメートを使用した。同時に腎外来で栄養指導を含め、ユリメートを使用して47例に対して6ヶ月間以上経過観察を行う事が出来た。その結果について若干の考察を加えて報告する。【対象と方法】対象は47例(平均年齢70±6歳、男性31例、女性16例)、原因疾患は糖尿病(DM)14例、慢性糸球体腎炎（CGN)23例、高血圧(HT)10例、平均観察期間は261日間であった。診察日と診察日の間でユリメートで蓄尿した容器を持参させ、その検査と採血を行う。1ヵ月毎の外来診察日にユリメートによる検査結果から算出した1日摂取蛋白質量、摂取塩分量、尿蛋白量を参考にして、栄養士による栄養指導を同時に行った。【成績】施行前は平均血清クレアチニン値(SCr) 3.5±1.6 mg/dl、BMI 21.6±2.7、平均血圧(MBP) 93±9 mmHgであり、Δ1/Cr -0.054±0.0094、UP/Cr 1.9±1.9、1日尿蛋白定量(24UP) 1.8±2.4 g/日、観察後はSCr 3.6±1.8 mg/dl、BMI 21.2±1.8、MBP 79±6* mmHg、Δ1/Cr-0.0042±0.019、UP/Cr 0.65±0.76*、24UP 0.74±0.12* g/日、1日平均尿量1700±350 ml/日、塩分摂取量は6.4±1.1 g/日、蛋白摂取量0.74±0.12* g/kgであった(*p<0.05)。ほぼ全例にエリスロポエチンを使用した。【結論】CKD4-5の保存期高度腎不全において、ユリメート使用によって、明らかに尿蛋白量は減少し、血圧管理はさらに改善し、腎不全進行の抑制は充分期待できるが、症例の理解度に左右され、1日蓄尿量の誤差が大きく、注意が必要である。



## P36-200 透析高血圧に関連する要因について—主要な降圧作用要因の検討—

工藤　啓

医療法人 岩切病院 内科

【目的】 透析血圧管理においては、血圧が高いほど生命予後が良いとされるReverse Epidemiology of Hypertension（Hypertension 2005;45part2:811-817)が唱えられたが、最近ではメタ・アナリシス(Lancet 2009;373:1009-15)などで透析患者でも高血圧の是正が生命予後を改善するというevidenceが蓄積しつつある。特に透析患者では血圧調整機能を有する腎臓が荒廃した状態であることや、ドライウェイト管理、透析効率など様々な要因が血圧を修飾している。そこで、これら透析血圧に関連する要因について多変量解析を用いて検討した。【方法】80人（男性50人、女性30人、32から97歳まで平均年齢71.0±13.3歳SD）の維持透析患者について、1週間3回の透析前平均血圧を従属変数に、重回帰分析（SPSSによるステップワイズ法）を行った。独立変数には、糖尿病の有無、性、年齢、心胸郭比(CTR)、ヘモグロビン量、血清アルブミン濃度、標準化透析量(Kt/V)、各種降圧薬（利尿薬、カルシウム拮抗薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB)、$\beta$ブロッカー、$\alpha_1$ブロッカー、中枢性降圧薬）の投薬とした。【成績】平均の平均血圧は、有意に（R=0.66, P<0.001）で回帰し、標準化係数$\beta$は、年齢は0.423で負（降圧）に、ARBは0.367、中枢性降圧薬は0.263、糖尿病は0.186で正（昇圧）に回帰した。平均の収縮期血圧は、有意に（R=0.65, P<0.001）で回帰し、標準化係数$\beta$は、Kt/Vは0.252で負（降圧）に、ARBは0.389、中枢性降圧薬は0.230、糖尿病は0.325、CTRは0.199で正（昇圧）に回帰した。平均の拡張期血圧は、有意に（R=0.64, P<0.001）で回帰し、標準化係数$\beta$は、年齢は0.545で負（降圧）に、ARBは0.262、中枢性降圧薬は0.234、CTRは0.210で正（昇圧）に回帰した。平均の脈圧は、有意に（R=0.61, P<0.001）で回帰し、標準化係数$\beta$は、Kt/Vは0.248で負に、ARBは0.236、$\alpha_1$ブロッカーは0.277、糖尿病は0.307で正に回帰した。【結論】透析患者において降圧に回帰するのは、加齢(平均血圧、拡張期血圧）およびKt/V(収縮期血圧、脈圧）であり、糖尿病は平均および収縮期血圧や脈圧の増大に回帰する。一方、降圧に回帰する降圧薬はなく、逆に昇圧に回帰するのはARB、中枢性降圧薬で$\alpha_1$ブロッカーは脈圧増大に回帰した。加齢による降圧は心機能の低下の結果と推測され、透析における血圧のはドライウェイトの影響を大きく受けることから(Hypertension 2009;53:500-07)、降圧薬の効果はドライウェイトの状況によってマスクされた可能性が考えられる。また降圧薬の作用は腎臓機能の荒廃した状態では一般の高血圧患者とは著しく異なることが示唆され、透析患者における降圧薬の有効性については今後十分な検討が必要と思われる。

## P36-201 慢性腎臓病に対するアルドステロン拮抗薬の尿蛋白と腎機能に対する４年間の前向き検討

小川　哲也[1]、大前　清嗣[2]、青木　明子[1]、臼井　亮介[1]、松田　奈美[1]、新田　孝作[1]

[1]東京女子医科大学 第四内科、[2]吉川内科小児科病院

【目的】慢性腎臓病（CKD）の腎障害進展において、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）が重要な役割を果たしている。近年、アルドステロンが独立した腎障害進展因子として重要な働きをしており、アルドステロン拮抗薬の追加投与における蛋白尿減少効果の報告は散見される。しかし、CKDにおける腎機能に対する影響は、いまだ明らかではない。そこで、今回我々は、RAAS抑制薬を非投与にて正常血圧に調整されているCKD患者にRAAS抑制薬の併用療法の追加投与にて拡蛋白尿効果および腎障害進展抑制効果について前向きに48ヶ月の検討を行った。

【方法】非糖尿性腎症CKD患者のうち、RAS阻害薬およびステロイド薬を使用せずに、血清Cr2.0 mg/dl以下、尿蛋白0.5 g/g・Cr以上で少なくとも1年間外来血圧が130/85mmHg未満に調整されている患者16名(男性11名、女性５名)を対象とした。ACEIとARBの併用療法群（Dual blockade group;D群、n=8）とACEI、ARB、spironolactoneの3剤併用療法（Triple blockade group;T群、n=8）の2群に無作為に分類し非盲検で前向きに試験を施行した。D群、T群ともにまずACEIであるイミダプリル2.5 mg/日から開始し2週後に倍量とした。さらに2週間後にARBであるロサルタン25 mg/日またはテルミサルタン20 mg/日を併用し、2週間の経過の後に倍量に増量した。T群は、さらにspironolactone25 mg/日の3剤併用療法を行った。血圧は外来血圧を用いた。投与前と投与後12カ月毎に尿素窒素、血清クレアチニン、Na、K、CRP、尿蛋白、尿クレアチニン、尿$\beta$2ミクログロブリン、PRA、PACを測定した。eGFRは、GFR推算式（eGFR（male）=194×S-Cr $^{-1.094}$×Age $^{-0.287}$, eGFR（female）=eGFR(male)×0.739）を用い算出した。

【成績】血圧に関しては、試験期間中の両群間には同程度に低下した。一方、尿蛋白に関しては、両群とも12ヶ月での有意な低下を認め、48ヶ月目においてT群のみ蛋白尿は0.4 g/g・Crとなったが、両群間で有意差を認めなかった。腎機能は、eGFRの検討では48ヶ月の検討でD群は55.4±30.5から56.8±35.2 ml/min、T群でのみ42.4±17.5から33.4±16.8 ml/minと低下傾向を認めたが、両群ともに統計学的に有意さを認めなかった。血清レニン活性に関しては、両群共に有意な上昇を認めた。血清アルドステロン値、尿中$\beta$2ミクログロブリンは、両群ともに有意な変化を認めなかった。

【結論】正常血圧調整下のCKDにおいて、ACEIとARBの追加併用療法群とspironolactoneの3剤併用療法では、両群ともに抗蛋白尿効果が同程度に強く認められた。さらに、腎機能についても、48ヶ月で両群の統計学的な有意な腎機能の低下を認めなかった。

## P36-202 顕性糖尿病性腎症を合併した高血圧患者の短期血圧変動性に対するAT1受容体阻害薬の効果についての検討

東　公一、田村　功一、金岡　知彦、大澤　正人、三橋　洋、石上　友章、戸谷　善幸、梅村　敏

横浜市立大学 医学部 病態制御内科学

【目的】これまでの報告から24時間自由行動下血圧測定（ABPM）で得られる血圧短期変動性の増加が心血管疾患の発症・進展に関与する可能性が指摘されている。本研究では、AT1受容体阻害薬であるロサルタンおよびテルミサルタンが糖尿病腎症を合併した高血圧患者の血圧短期変動性を改善するか否かについ検討した。【方法】高血圧と顕性腎症を合併した2型糖尿病患者30例（男性18名、女性12名）を無作為にロサルタン先行治療群（50 mg/day）またはテルミサルタン先行治療群（40 mg/day）に割り付け、各々12週間の治療後にクロスオーバーさせ、さらに12週間の降圧治療を継続した。試験開始時および各治療期間の終了時の計3回に、ABPM、腎機能（eGFR、尿蛋白量）、および上腕足首関節脈波伝播速度（baPWV）の測定をおこなった。【成績】12週間の治療後のABPM上の血圧短期変動性はテルミサルタンによって有意に減少したが、ロサルタンによっては有意な変化を示さなかった。また、ロサルタンおよびテルミサルタンともに有意に尿蛋白量を減少させたが, テルミサルタンより尿蛋白量、baPWV、LF/HFを低下させた。さらに、重回帰分析の結果、baPWV、LF/HF、夜間収縮期血圧、および血圧短期変動性が, 尿蛋白量を規定する因子であった。【結論】これらの結果から、糖尿病腎症を合併した高血圧患者において、テルミサルタンは交感神経に対する抑制効果と血圧短期変動性に対する減少効果を通して、蛋白尿を効率的に改善する可能性がある。

## P36-203 早朝高血圧患者に対するアンジオテンシンII受容体拮抗薬のeGFR及び脈波伝播速度に及ぼす影響

内田　治仁[1]、中村　好男[2]、花山　宜久[2]、槇野　博史[1]

[1] 岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学、
[2] 岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 総合診療内科

【目的】近年、慢性腎臓病は末期腎不全にいたるのみならず心血管イベントのリスクファクターであるということで注目を浴びてきている。我々は、早朝高血圧患者を対象とするアンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）を用いた介入試験（MUSCAT）を実施し過去当学会にて報告した。今回、ARBによる早朝血圧コントロールが脈波伝播速度（baPWV）及びeGFRに及ぼす影響を検討した。
【方法】MUSCAT試験における高血圧患者336名（平均66.8±10.1才）のうち、脱落症例などを除いて推定GFR（eGFR）が算出できた295例を対象とした。eGFRは昨年腎臓学会より発表された日本人のGFR推算式を用いて計算した。本検討では、試験開始時のeGFRによって、A群；eGFR＞=90、B群；90＞eGFR＞=60、C群、eGFR＜60、ml／分／ 1.73m$^2$、の3群にわけ、それぞれの介入前後における外来血圧、早朝家庭血圧、baPWV、及びeGFRの変化ついて比較検討した。
【成績】エントリー時のeGFRが低いほど平均年齢は有意に高かった。（A群；57.1±10.8、B群；66.3±9.8、C群；70.7±8.2才）試験開始時の外来収縮期血圧及び早朝家庭収縮期血圧は群間で差がなかった。（外来、A群；148.3±12.6、B群；146.6±15.8、C群；147.2±16.1、早朝、A群；149.1±10.3、B群；152.9±13.7、C群；153.2±14.3、mmHg）試験終了時には全群で試験開始時と比べて有意に低下していたが、C群ではA群に比べ最終早朝血圧が有意に高かった。（外来、A群；138.7±16.6、B群；137.9±15.1、C群；138.6±16.6、早朝、A群；136.2±11.6、B群；139.9±12.6、C群；143.0±13.7、mmHg）また、eGFRが低いほど試験開始時のbaPWVは有意に高かった。（A群；1704±260、B群；1861±310、C群；2025±461、cm／sec）試験終了時には全群において試験開始時と比べて同程度（約100cm／sec）有意に低下していた。面白いことに、試験終了時のeGFRは試験開始時に比べて、A、B群においてはわずかながらしかし有意に低下していたが、C群においては有意な低下が見られなかった。（開始時、A群；99.6±9.4、B群；73.2±8.2、C群；48.4±10.0、終了時、A群；92.9±15.2、B群；70.9±12.0、C群；48.3±12.3、ml／分／ 1.73m$^2$）
【結論】早朝高血圧患者において、試験開始時のeGFR値に関わらずbaPWVは低下した。しかしながら、eGFR低下群においては他の群では見られたeGFRの低下が抑制された。血圧の厳格なコントロールは、腎機能低下群において腎機能の悪化を遅らせる可能性が示唆された。

## P36-204 降圧治療におけるeGFRの変化と尿中アルブミン排泄量の変化の関係

柴崎　誠一[1]、江口　和男[2]、松井　芳夫[2]、石川　譲治[2]、星出　聡[2]、島田　和幸[2]、苅尾　七臣[2]

[1] 岩国市立錦中央病院 内科、[2] 自治医科大学 循環器内科

【目的】Estimated GFR(eGFR)や尿中アルブミン排泄量(UAE)は心血管疾患や総死亡の予後予測因子とされている (Arch Intern Med 2007; 167: 1386)。降圧治療によりUAEは低下することが知られているが、同時にeGFRも低下することが報告されている(Kidney International 2008; 73: 1303)。これは高血圧に伴う糸球体内圧上昇による過剰濾過状態の改善によると予測されるが、降圧治療におけるUAEとeGFRの変化の関係はこれまで報告がない。我々は降圧治療によるUAEとeGFRの変化を検討したので報告する。【方法】対象は早朝家庭収縮期血圧が135mmHg以上の高血圧患者611例。就寝前にドキサゾシンを追加投与するDOX群(303例)と対照群(308例)とに無作為に割りつけた。DOX群ではドキサゾシン1mgから投与を開始し、早朝家庭収縮期血圧135mmHg未満を目標値として3ヵ月間で4mgまで漸増した。3ヵ月経過しても目標降圧値を達成できない場合、アテノロール25mgを追加投与した。試験開始時と6ヶ月後の終了時にそれぞれUAEとCrを測定し、eGFRは日本人用IDMS-MDRD式(Am J Kidney Dis 2009; in press)を用いて算出した。【成績】6か月間で早朝家庭収縮期血圧はDOX群、対照群でそれぞれ-13.0mmHg、-4.1mmHgと対照群と比較してDOX群で有意に低下した。eGFRはDOX群、対照群において6か月間でそれぞれ-2.95、-0.83(ml/min/1.73m$^2$)ほど変化し、その程度は対照群と比較してDOX群で有意に低下した(p=0.001)。UAE/Crも6ヶ月間でそれぞれ(中央値)-3.4、0.0(mg/gCr)ほど変化し、その程度は対照群と比較してDOX群で有意に低下した(p＜0.001)。eGFRとUAE/Crの6か月間での変化量との間にはDOX群では有意な相関を認めたが(r=0.178, p=0.002)、対照群では認めなかった(r=0.033, p=0.568)。この関連は交絡因子で補正後も維持された(DOX群：$\beta$=0.166, p=0.002、対照群：$\beta$=-0.019, p=0.749)。DOX群で、試験開始時のCKD stage分類別にeGFRの変化度を検討すると、stage2-4と比較してstage1で有意に低下していた(p＜0.001)。また、stage2-4におけるeGFRの変化率は最大でも30%未満であった。【結論】早朝家庭高血圧患者をドキサゾシンで降圧すると、eGFRの低下と正相関してアルブミン尿排出が低下する。eGFRの低下は有意にCKD stage1の群で大きく、また、その程度はCKD stage 2-4では前値の30%未満であり、降圧治療による短期のeGFR低下は糸球体内圧上昇に伴う過剰濾過状態の改善を示している可能性が示唆された。

## P36-205 慢性腎臓病患者における各種カルシウム拮抗薬の腎保護作用の比較

此下　忠志、木村　朋子、藤井　美紀、牧野　耕和、荒川　健一郎、若原　成行、居軒　功、宮森　勇

福井大学 医学部 病態制御医学講座・内科学（3）

【目的】慢性腎臓病(CKD)合併高血圧患者に対する治療介入では、厳格な降圧に加え尿タンパクの減少を得ることが、腎機能保持のみならず心血管病抑制の観点からも重要であることがJSH2009やエビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009などに明記されている。CKD患者における降圧薬の第一選択は、ACE阻害薬やARBとされるが、多くの場合カルシウム拮抗薬（CCB）の選択が必要となる。CCBは、重篤な副作用がなく確実な降圧作用を有し極めて有用な降圧薬であるが、CCB間で尿タンパク減少作用に差異のある可能性が指摘されている。また、CCBの投与はレニン-アンジオテンシン系を活性化する特性を有するが、その程度の差異についても未だ明確でない。そこでこれらの点について各種CCB間で比較検討した。
【方法】対象は当科の腎血圧・内分泌代謝外来を受診した症例のうち、推定GFR値が60ml/min未満またはアルブミン尿を呈するCKD患者で高血圧を有する連続症例50例である。男性22例、年齢69.8±10.8才、血圧164.7±17.1/92.3±12.2 mmHg、eGFR 68.7±20.1ml/min、心房性利尿Peptide(ANP) 33.2 (21.4-50.8) pg/ml、尿アルブミン排泄量(UAE) 69.4 (33.5-142.6) mg/gCrであった。これらの症例に対し、L型Caチャネル遮断作用の代表的なCCBとしてアムロジピンと長時間作用型ニフェジピンCR、L型に加えN型チャネル遮断作用を併せ持つとされるシルニジピン、T型チャネル遮断作用を併せ持つとされるエホニジピンの4剤を4群4期クロスオーバー法で3ヶ月間、intention to treat方式で単独投与し、血圧 (SBP/DBP)、UAE、血漿Renin活性 (PRA)、Angiotensin (Ang)I、AngII、Aldosterone濃度、ANP等を測定した。
【成績】最終的な一日投与量(mg/日)は、ニフェジピンCR 33.6±9.4、シルニジピン 14.1±5.1、エホニジピン 44.8±13.7、アムロジピン 6.6±2.7であった。各種CCBの投与によりSBP/DBPとも137-139/77-79mmHgとほぼ同等の有意な降圧が得られ、4群間に有意な差異は認めなかった。いずれのCCB投与でもPRA、AngI、AngIIの有意な上昇を認めた。ANPはニフェジピンCR2投与時にのみ 6.0 (15.4-41.5) pg/mlと投与前より有意に低値であった。UAEは、ニフェジピンCR、シルニジピン投与時にのみ、各々、30.8 (17.3-81.1) mg/gCr、33.9 (18.0-67.7) mg/gCrと投与前より有意な低下を認めた。
【結論】以上のように、各種CCB 4剤のうち、ニフェジピンCRとシルニジピンはCKD症例において臓器保護的に作用する可能性が示唆された。またこれらの効果はN、T型などのチャネルによる差のみでは説明しえず、各薬剤固有の効果による可能性が示唆された。

## P37-206　マウス高血圧性腎障害にはたすfractalkine/CX3CL1の意義

清水　和朗[1]、古市　賢吾[1]、北川　清樹[1]、坂井　宣彦[1]、和田　隆志[2]

[1] 金沢大学 医薬保健学域 医学系 恒常性制御学、
[2] 金沢大学 医薬保健学域 医学系 血液情報統御学

【目的】高血圧による腎障害では，糸球体は硬化に陥り，間質は線維化を呈する．間質線維化は，腎予後に深く関与する因子であるが，高血圧に伴い腎間質線維化にいたる詳細な機序は不明である．Fractalkine/CX3CL1及びその受容体であるCX3CR1は線維化に関与することが示されている．そこで，高血圧に伴う腎間質障害において，fractalkine/CX3CL1，CX3CR1の果たす役割について検討した．【方法】雄性32週齢CX3CR1ノックアウトマウス（CX3CR1-ko）と，その遺伝背景を同じにするC57BL/6（B6）において，それぞれ，deoxycorticosterone acetate (DOCA)食塩高血圧モデルである片腎摘出DOCA-食塩投与群，片腎摘出群，片腎摘出およびDOCA-食塩投与を行わない対照群の計6群を作成した．手術施行後28日目に屠殺し組織学的検討を行った．【成績】平均収縮期血圧は試験開始後14日目において，B6：対照群94.4mmHg，DOCA群115.8 mmHg，CX3CR1-ko：対照群100.7mmHg，DOCA群110.2mmHgとDOCA投与群で上昇した．B6とCX3CR1-ko間には差を認めなかった．Fractalkineの発現を免疫染色により検討した結果，血管内皮および尿細管上皮に発現が認められた．腎間質内へのF4/80陽性マクロファージ浸潤数は，B6では対照群2.31個/視野，DOCA群33.1個/視野であり，CX3CR1-koでは対照群1.06個/視野，DOCA群　8.6個/視野と対照群に比してDOCA群で増加した．その増加の程度はCX3CR1-koではB6に比して低下した．高血圧モデルにおいて，腎間質線維化は，皮髄境界部および血管周囲に認めた．線維化率はB6マウスでは，DOCA投与にて2.4%から8.7%に増加した．しかし，CX3CR1-ko-DOCA群では2.95%と低下した．線維化に関与する1型コラーゲンの腎内mRNA発現は，B6：対照群0.15(/GUS)，DOCA群1.59(/GUS)，CX3CR1-ko：対照群0.05(/GUS)，DOCA群0.69(/GUS)と，対照群に比してDOCA群で増加した．しかし，その増加の程度はCX3CR1-koではB6に比して抑制された．最後に，間質線維化に関連する因子として，腎内TGF-$\beta$発現を免疫染色により検討した結果，DOCA投与によりTGF$\beta$発現が増加した．しかし，TGF$\beta$陽性領域の面積率は，B6-DOCA群5.6%に比しCX3CR1-ko-DOCA群では1.75%と抑制された．【結論】Fractalkine/CX3CR1は，F4/80陽性マクロファージの浸潤，およびTGF-$\beta$発現を介して高血圧性腎障害の間質病変の進行に関与することが示唆された．

## P37-207　ショ糖負荷Dahl食塩感受性高血圧ラットにおけるシルニジピンの降圧と腎酸化ストレス減少効果

米城　淑美[1]、森　建文[1,2]、大崎　雄介[1]、川俣　彰裕[2]、中道　崇[1]、小川　晋[1]、佐藤　博[1]、伊藤　貞嘉[1]

[1] 東北大学病院 腎高血圧内分泌科、[2] 東北大学 保健管理センター

【目的】L/N型カルシウムチャネル阻害剤シルニジピンの腎保護効果が報告されているがその詳細なメカニズムについては不明な点も多い。我々は以前にDahl食塩感受性高血圧ラットにショ糖を負荷すると血圧が上昇し腎障害を呈することを報告した。本研究ではショ糖負荷Dahl食塩感受性高血圧ラットモデルを用いショ糖負荷に対する高血圧および腎障害に対するシルニジピンの効果と酸化ストレスおよび炎症の関与を検討した。【方法】Dahl食塩感受性（DahlS）ラットを用い、10%ショ糖溶液を1ヶ月間飲水負荷した。その間、それぞれシルニジピン群とVehicle群に分けて一日一回の経口投与を行った。尿は代謝ケージで採取し尿蛋白、尿中TBARS排泄量を測定し、血圧はテールカフ法により測定した。実験の最後に腎臓を摘出し、osteopontinとED1の発現を免疫染色により評価し、更に腎のhomogenateからlucigeninを用いてNADPH oxidase活性を測定した。【結果】DahlSラットの収縮期血圧はショ糖負荷により有意に上昇し、シルニジピンの投与により抑制された。尿蛋白はvehicle群でショ糖負荷後増加したがシルニジピン群では有意に抑制された。尿中TBARS排泄量は両群間に差はなかったが、腎のNAD(P)H oxidase活性はシルニジピン群がvehicle群に比較し有意に減少していた。シルニジピン群ではvehicle群に比べ尿細管のOPNの発現と間質のED1陽性細胞の減少がみられた。【結論】本研究ではシルニジピンの投与によりショ糖負荷DahlSラットは降圧し、尿蛋白と尿細管障害の減少がみられた。このメカニズムにはNAD(P)H oxidase活性の減少による腎内酸化ストレスと炎症の抑制が示唆された。

## P37-208　1型糖尿病モデルラットにおけるカルシウム拮抗薬とアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）併用療法の効果—シルニジピンとアムロジピンの比較—

有冨　静、新沼　多美、大村　香織、三井　彰、今田　智之、塩崎　誠

味の素株式会社 医薬カンパニー 医薬研究所 創薬開発研究部 創薬薬理研究室

【目的】シルニジピンはL型だけでなくN型カルシウムチャネルに対しても拮抗作用を持つ唯一のカルシウム拮抗薬であり、交感神経活性亢進やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）活性亢進を抑制することで腎保護作用を示すことが知られている。更に、大規模臨床試験であるCARTER studyで、レニン・アンジオテンシン系（RAS）阻害剤との併用時にシルニジピン（L型／ N型カルシウムチャネル拮抗薬）はアムロジピン（L型カルシウムチャネル拮抗薬）に比し、優れた腎保護作用を示すことが明らかとなった。しかしながら、シルニジピンが糖尿病性腎症に対しても、RAS阻害剤併用下で腎保護相乗作用を示すかは未だ明らかでない。そこで我々は、ストレプトゾトシン(STZ)誘発糖尿病性腎症モデルラットにおいて、シルニジピンがRAS阻害剤併用下で腎保護作用を示すか検証した。【方法】STZ投与により糖尿病を誘発した9週齢のSHR/Izmを、10週齢よりvehicle（5% HMC）、バルサルタン（10 mg/kg）単独、あるいはバルサルタンにカルシウム拮抗薬（シルニジピンあるいはアムロジピン:各3 mg/kg）を併用し、ラットに9週間連日経口投与し、腎症への作用を比較検証した。【成績】いずれの投与群においても、糖尿病の改善は見られなかった。バルサルタン単剤投与群では有意な降圧を示さなかったが、バルサルタンにカルシウム拮抗薬を併用した群では、有意な降圧作用がみられた。また、STZ処置により上昇した尿蛋白排泄量をバルサルタン単剤投与では低下させることが出来なかったが、シルニジピンを併用することで有意に低下させることが出来た。しかしながら、降圧作用が同等なバルサルタンとアムロジピン併用群では、そのような作用は見られなかった。【結論】本研究結果から、糖尿病性腎症モデルにおいても、バルサルタンにカルシウム拮抗薬を併用することで相加的な降圧効果が得られることが明らかとなった。更に、同等の降圧効果が得られても、併用するカルシウム拮抗薬の種類によって、腎臓に対する影響が異なることが明らかとなった。本試験ではシルニジピンとバルサルタン併用投与でのみ尿中蛋白排泄量が改善したことより、糖尿病性腎症において、アムロジピンよりもシルニジピンのほうがRAS阻害剤併用薬として好ましいことが示唆された。その作用機序として、シルニジピンのN型カルシウムチャネル拮抗作用による、交感神経活性亢進抑制及びRAAS活性亢進抑制が示唆された。

## P37-209　食餌性の酸化ストレスが血圧の上昇およびLOX-1を介して血管障害を惹起する

上竹　勇三郎[1]、下澤　達雄[2]、松井　宏光[1]、森　典子[1]、王　紅[1]、穆　勝宇[1]、藤田　敏郎[1]

[1] 東京大学大学院医学系研究科 腎臓内分泌内科、[2] 東京大学検査部

【目的】近年、レニン・アンジオテンシン系(RAS)を介した酸化ストレスが血管障害に関与していることが明らかにされつつある。今回、我々は食餌性の酸化ストレスと血管障害の関連について検討した。
【方法】酸化LDL受容体であるLectin-like oxidized LDL receptor-1(LOX-1)のトランスジェニック(Tg)およびノックアウト(KO)マウスとアポ蛋白EのKOマウスを交配させLOX-1Tg/apoEKOマウス(TgKO)、LOX-1WT/apoEKOマウス(WTKO)、LOX-1KO/apoEKOマウス(Double KO)を作成した。これらに対し高食塩(8% )・高脂肪食(HS/HF diet)を8週間負荷し、LOX-1遺伝子の発現量、血圧、脂質代謝(T-cho・TG・NEFA)、血管障害(大動脈弁輪部のOil red O染色および腎動脈におけるvascular injury index)、酸化ストレス(Lucigenin法によるNADPH Oxidase活性)に関し評価を行った。また、本モデルに抗酸化薬であるTempolおよびアンジオテンシンII受容体拮抗薬(Losartan)を投与し、これらの病態が改善するかどうかの検討も行った。
【結果】内因性LOX-1の遺伝子発現量はTgKOマウス、WTKOマウスの順に多く、DKOマウスでは認められなかった。また、外因性LOX-1遺伝子はTgKOマウスでのみ確認された。血圧に関しては、HS/HF dietを8週負荷することにより、すべての群で同程度に上昇した。HS/HF dietを8週負荷することにより、全ての群で大動脈の動脈硬化を認めたが、特にTgKOマウスHS/HF群で著しかった。さらに、腎動脈に関してはTgKOマウスHS/HF群においてのみリモデリングが認められた(vascular injury index: TgKO HS/HF diet; 3.98 fold vs WTKO HS/HF diet; 2.72 fold, vs Double KO HS/HF diet; 2.12 fold,$P<0.05$)。一方、大動脈におけるアンジオテンシノーゲンmRNAの発現はTgKOマウスHS/HF群で亢進し、酸化ストレスも同群で有意に上昇した(TgKO ; ND 1512±138, HS/HF 3924±926, WTKO ; ND 2014±246, HS/HF 2907±277, Double KO ; ND 806 ±162, HS/HF 782±105,$P<0.05$)。TempolあるいはLosartanを投与した群においては、血圧低下および酸化ストレスが軽減し、上記の病変は改善した。
【結論】本モデルでは高脂肪食のみでは発症しない臓器障害も、高脂肪食に加えて、高食塩食を負荷することにより、局所のRASの亢進に起因した更なる酸化ストレスの増悪を招き、血圧の上昇およびLOX-1遺伝子が何らかの関与をすることにより炎症が誘発され、血管障害を惹起すると考えられた。これは酸化ストレスにより生じる酸化LDLの受け手が存在すると臓器障害が発症する可能性を示唆するものであり、今後は酸化ストレスの軽減だけではなく、受け手である受容体をも考慮した治療法が有効となる可能性がある。

## P37-210 高血圧モデルマウスにおける炎症性血管傷害と早期$AT_1$受容体ブロッカー投与による抑制作用：ヒトレニン・アンジオテンシノーゲントランスジェニックマウスを用いた検討

稲葉　慎二[1,2]、岩井　将[1]、菅野　晴美[1]、古野　めぐみ[1]、中岡　裕智[1]、岡山　英樹[2]、茂木　正樹[1]、檜垣　實男[2]、堀内　正嗣[1]

[1]愛媛大学院大学 医学系研究科 分子心血管生物・薬理学 、
[2]愛媛大学院大学 病態情報内科学

【目的】TROPHY Studyなど臨床試験にて$AT_1$受容体ブロッカー (ARB)の早期投与、さらに途中中止によっても高血圧の進展が抑制されることが報告されている。しかし、血管傷害に対するこのようなARB投与の効果は明らかでない。そこで、ヒトレニン・アンジオテンシノーゲン遺伝子を導入したダブルトランスジェニックマウス(hRN/hANG-Tg)を用いて血管傷害を誘発し、ARB投与による抑制効果を検討した。【方法】10週齢の雄性hRN/hANG-Tg、野生型マウス (WT: C57BL/6J)の大腿動脈周囲にポリエチレンカフを留置し炎症性血管傷害を誘発した。一部のhRN/hANG-Tgマウスには4週齢よりValsartan (3.0 mg/kg/day)を飼料と混ぜて投与した。投与を継続した群と、8週齢で投与を中止した群を作成し比較検討した。血圧の経時的変化、カフ留置2週間後の傷害血管における新生内膜形成、炎症、酸化ストレスの程度を測定した。【成績】hRN/hANG-TgではWTと比較し、血中アンジオテンシンII濃度の上昇を認め、6週齢で収縮期血圧がすでに高値であり、以後も12週齢まで血圧高値が持続した。hRN/hANG-Tgでは、カフ留置なしの大腿動脈においてもスーパーオキシド産生やNADPH oxidase活性がWTと比較し有意に高値であった。カフ傷害血管においては、酸化ストレスの増強を認め、NADPH oxidaseのサブユニットである$p47^{phox}$及びNox1 mRNAレベルの有意な上昇も認めた。hRN/hANG-Tgでは、カフ傷害血管において認められる血管平滑筋細胞(VSMC)増殖・新生内膜増生及びMCP-1発現も著明に増加していた。Valsartanの持続投与は投与中の血圧の上昇を有意に抑制し、Valsartanを8週齢で中止した群においても、非投与群のhRN/hANG-Tgと比較し12週齢まで血圧上昇を有意に抑制した。Valsartan持続投与は、VSMCの増殖・新生内膜増生及び酸化ストレスの増強をWTと同程度まで減少させた。これらの抑制効果はValsartanを8週齢で中止した群においても認められた。一方、Hydralazine (0.5 mg/kg/day)の持続投与は、血圧上昇をValsartanと同程度抑制したが、傷害血管における新生内幕増生の抑制効果を認めなかった。Valsartanと異なりHydralazineの投与中止後は、速やかな血圧上昇を認めた。【結論】ヒトレニン−アンジオテンシン系の持続的に活性化された高血圧マウスでは、血管の酸化ストレス亢進を認め、炎症性血管傷害が増強することが判明した。さらに、早期よりのARB投与が血圧上昇の抑制のみならず血管リモデリングの抑制に対しても有用であり、その抑制作用は投与中止後も持続することが示唆された。

## P37-211 低用量テルミサルタンはRegulator of G protein signaling-2（RGS2）欠損マウスの高血圧性血管障害を改善する―Rgs2遺伝子多型診断と降圧薬選択の可能性について―

松本　幸子[1,2]、神出　計[1,3]、坂野　史明[1]、井上　信孝[4]、河野　雄平[2]、宮田　敏行[1]

[1]国立循環器病センター 研究所、[2]国立循環器病センター 内科高血圧腎臓部門、
[3]大阪大学 医学系研究科 老年・腎臓内科、[4]神戸労災病院 循環器科

【目的】強力な血管収縮作用をもつアンジオテンシンII（AngII）はGタンパク共役型受容体であるアンジオテンシンIIタイプ1（$AT_1$）受容体を介して血圧を上昇させる。Regulator of G protein signaling-2（RGS2）はこの細胞内シグナル伝達を負に制御しており、その欠損マウスは著明な高血圧を呈し、ヒトでは遺伝子多型が高血圧や動脈硬化に関連する事が報告されている。このようにRGS2の機能低下はAngIIシグナルを亢進させ、高血圧発症のみならず、酸化ストレスを介した血管障害の進展に関与する可能性がある。また、$AT_1$受容体拮抗薬（ARB）はその作用機序からAngIIシグナル亢進状態における血管保護効果が高いと考えられる。本研究では、RGS2の高血圧性血管障害発生への関与とARBであるテルミサルタンの治療薬としての有用性を検討した。
【方法】18週齢の雄性RGS2ノックアウト、ヘテロおよび野生型（C57BL/6J）マウスを使用した。処置群はそれぞれ1. control群、2. AngII投与群（1μg/kg/min）、3. AngII投与開始と同時に0.3mg/kg/dayテルミサルタンを飲水投与するARB治療群の3群とし、浸透圧ミニポンプを用いて4週間の持続投与を行った。投与期間中の血圧値、心拍数の変動はTail-cuff法で測定し、期間終了後、大動脈を摘出し、動脈瘤発生率、血管径の変化を観察した。また、ジヒドロエチジウム（DHE）染色により、血管壁の酸化ストレスを評価した。
【結果】いずれのRGS2遺伝子型マウスでも、AngII投与群の収縮期血圧はcontrol群に比べて有意に高値を示した。またAngII 投与群では投与期間中の死亡、動脈瘤の発生、腹部大動脈径の拡大が認められたが、各遺伝子型間で有意な差異はみられなかった。ARB治療群の収縮期血圧はAngII投与群と同等であり、低用量テルミサルタンに降圧効果は認められなかった。しかし、ARB治療群ではRGS2ノックアウトマウスにおいて、死亡率の改善（$p<0.05$, vs. AngII投与群）、動脈瘤の発生抑制（$p<0.05$）、腹部大動脈径の縮小（$p<0.05$）が認められ、血管壁の酸化ストレスも低下していた（$p<0.001$）。このARBの効果はRGS2ノックアウトマウスに特異的であり、RGS2ヘテロおよび野生型マウスではARB治療による血管保護効果は観察されなかった。
【結論】本研究により、AngII投与による血管障害には、RGS2遺伝子の明らかな関与は確認できなかったが、RGS2が欠損した状態では、AngIIにより惹起される血管障害・動脈硬化性変化に対して、ARBの治療効果が得られやすい可能性が示唆された。RGS2遺伝子多型を有する高血圧患者には、ARBの血管保護効果が強く発揮される可能性があり、将来のテーラーメード診療に応用できる可能性がある。

基礎　高血圧性臓器障害　腎臓　4

## P38-212 Wistar-Kyotoラットにおいて、高食塩負荷は血圧変化を伴わずにインスリン抵抗性および酸化ストレスを増加させ、標的臓器障害を惹起する

谷田部　緑[1,2]、谷田部　淳一[2,3]、渡辺　毅[2]、眞田　寛啓[3]

[1]福島県立医科大学医学部薬理学講座、
[2]福島県立医科大学医学部腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座、
[3]JA 福島厚生連ヘルスサイエンスリサーチ

【背景と目的】食塩負荷による血圧上昇や食塩感受性は心血管病変と関連するが、血圧変化とは独立して、食塩の過剰摂取が心血管イベントの増加と正相関するという報告がある。一方、食塩感受性とインスリン抵抗性は密接に関連する。例えば、高インスリン血症は腎尿細管におけるナトリウム再吸収を増加させ、食塩感受性の一因になると考えられている。しかし、食塩の過剰摂取がインスリン抵抗性におよぼす影響は十分に解析されていない。そこで、正常血圧モデルラットであるWistar-Kyoto（WKY）において、食塩負荷の影響を検討した。【方法】8週齢のWKYを通常食塩食群（0.3% NaCl, WKY-NS, n=5）または高食塩食群（8% NaCl, WKY-HS, n=5）に群分けし、自由飲水下で16週まで観察した。代謝ケージを用いた蓄尿およびテイルカフ法による血圧測定を2週に1回施行した。最終日には採血および臓器採取を行い、空腹時血糖、血中インスリン、尿中8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHDG)および腎皮質$p22^{phox}$、$p47^{phox}$、type I, IV collagen発現を測定した。【成績】16週齢での収縮期血圧は、WKY-NS 140±3.9, WKY-HS 132±3.7mmHgで有意な差を認めなかった。空腹時血糖および血中インスリンは高食塩食群で高値であった（血糖: WKY-NS 86±2, WKY-HS 108±4 mg/dl, $p<0.01$. IRI: WKY-NS 0.14±0.02, WKY-HS 0.50±0.11 μU/ml, $p<0.05$）。10週齢における尿中8-OHDGは、高食塩食群にて有意に増加した（WKY-NS 36.7±1.3, WKY-HS 42.7±1.6 ng/mgCre, $p<0.01$）。腎皮質$p22^{phox}$ mRNA、$p47^{phox}$蛋白発現には有意な差を認めなかった。心/体重比はWKY-NS 0.33±0.01, WKY-HS 0.37±0.004 g/100 g BW、腎/体重比はWKY-NS 0.35±0.01, WKY-HS 0.40±0.01 g/100 g BWと高食塩群で高値であった（$p<0.01$）。尿蛋白も有意に増加した（WKY-NS 16.28±1.6, WKY-HS 45.67±4.5 g/gCre, $p<0.01$）。腎皮質type I collagen mRNAは高食塩食により有意に増加したが（WKY-NS 100±13, WKY-HS 172±23 %, $p<0.05$）、type IV collagen蛋白発現には有意な差を認めなかった。【結論】WKYにおいて、高食塩食は血圧と独立して、インスリン抵抗性と酸化ストレスの上昇ならびに心肥大と腎障害を惹起した。食塩感受性に血圧上昇を示さない場合においても、食塩の過剰摂取は高血圧の標的臓器障害に関与する可能性がある。

## P38-213 腎障害の指標としての尿中マイクロRNAの意義

高橋　理恵、廣川　剛、岩井　直温

国立循環器病センター 研究所 疫学部

【目的】マイクロRNAは長さ22ベース前後のRNAであり、RISCとして細胞質中に存在する。mRNAの3'UTRと会合することを通して翻訳効率を変える新しい遺伝子制御機構と考えられている。ヒトにあってはこのマイクロRNAは1000種類ほど存在すると考えられ、各細胞ごとに発現プロファイルが異なる。細胞が傷害されると、流血中にマイクロRNAが放出される。逆に流血中に特定のマイクロRNAが増加した場合、そのマイクロRNAを発現している細胞に障害の生じたことが診断できる可能性がある。尿細管の障害が、尿細管特異的なマイクロRNAの尿中排泄により診断できるのかを検討した。【方法】高血圧性腎障害モデルとして、DOCA食塩負荷マウスを用いた。尿細管障害モデルとして、水銀を用いた。マイクロRNAは、ループ状の逆転写プライマーを用いるリアルタイムRT-PCR法で定量した。マイクロRNAのプロファイリングはアレーを用いた（いずれもABI社）。尿アルブミンはELISA法で定量した。【成績】ヒト近位尿細管培養細胞、メサンジウム培養細胞、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、腎臓、肝臓、心臓、肺、骨格筋を用いてアレーによるマイクロRNAのプロファイリングを行った。これによりヒト近位尿細管細胞に、比較的特異的なマイクロRNAを3種類同定した（miR-A, -B, -Cとする）。これら3種類のマイクロRNAの一日あたりの尿中排泄量が腎障害で増加するのかを調べた。尿中のマイクロRNAはRISCあるいはエクソゾームとして守られているためか室温放置にても安定であった。DOCA食塩マウスは負荷開始後8日目で血圧レベルは160mmHgを越え、尿中アルブミン排泄も顕著に増加した。miR-A, -B, -C はそれぞれ、18倍（p=0.0003, 対照および負荷群それぞれN=10）、28倍（p=0.0025）、8倍（p=0.0002）と著明に増加した。水銀による尿細管障害においても、miR-Bは100倍近い増加をみた。【結論】尿細管細胞特異的なマイクロRNAの尿中排泄により腎障害を検知できることは判明した。今後、他の腎障害マーカーとの比較を行ない、臨床的に有用性があるのかを検討する予定である。尚、本研究は、日浦由美子・紀旭・金英姫との共同研究である。

## P38-214 メタボリックシンドロームモデルラットの腎障害に対するオルメサルタン・アゼルニジピン併用とオルメサルタン・サイアザイド利尿薬併用の効果の比較

長洲　一、佐藤　稔、桑原　篤憲、作田　健夫、依光　大祐、
浪越　為八、冨田　奈留也、佐々木　環、柏原　直樹

川崎医科大学 内科学（腎）

【背景】慢性腎臓病 (CKD) の治療に対してRenin angiotensin system阻害薬であるAngiotensin receptor blocker (ARB) は、腎保護作用を有することが証明されている。しかし、CKD患者における降圧目標は、130/80 mmHg未満と厳格に設定されており、単剤では降圧不十分な症例も多く、多剤併用療法が必要な場合が多い。しかし、ARBに次ぐ第二選択薬としてCalcium Channel Blocker (CCB) もしくは利尿薬の追加投与のいずれが全身臓器保護の観点で有用であるかは不明である。利尿薬は、ARBとの併用により強力な抗蛋白尿作用をきたすことが知られている。一方でACCOMPLISH試験ではrenin-angiotensin 阻害薬とCCBの併用は利尿薬の併用と比較して心血管イベントの抑制が認められた。今回、メタボリックシンドロームモデルであるSHR/ND mcr-cpラットを用い、ARB投与にARB増量追加投与、CCBあるいは利尿剤の追加投与を行い、腎障害および大動脈内皮障害について検討した。【方法】7週齢雄SHR/ND mcr-cpラットを使用した (n=20)。治療介入群 (n=15) および非投薬群 (control:Cont n=5) に分けた。治療介入群にはOlmesartan (Olm) 1mg/kg/dayを2週間投与した。その後治療介入群は3群に分け、それぞれARB増量（Olm 6mg/kg/day)、Azelnidipine (Azl) 追加投与（Olm 1mg/kg/day+Azl 3mg/kg/day)、Hydrochlorothiazide (HCTZ) 追加投与 (Olm 1mg/kg/day+HCTZ 15mg/kg/day) を行い3週間飼育した。蓄尿後に屠殺し、腎組織、大動脈組織の検討を行った。【成績】Olm増量群、Azl追加群、HCTZ追加群は同程度に降圧効果を示した。蛋白尿はOlm増量群、Azl追加群、HCTZ追加群いずれもCont群に比較し、有意な減少を認めたが、HCTZ追加群は他群に比較しさらに蛋白尿が減少していた (p<0.05 vs Olm増量群、Azl追加群)。尿中N-GALはHCTZ追加群でのみ有意に減少した。組織学的には糸球体、尿細管間質に大きな変化を認めなかった。一方、糸球体におけるDesmin染色では、HCTZ追加群と比較してARB増量群、Azel追加群で有意に減少していた。糸球体におけるNAD(P)H oxidase activityもARB増量群およびAzel追加群で同程度にCont群と比較し有意に減少していたが、HCTZ追加群ではその抑制効果は認めなかった。胸部大動脈におけるNAD(P)H oxidase activityも同様の結果であった。【結論】ARB併用時における利尿薬の追加投与は蛋白尿減少に起因する強力な腎保護作用を持つことが示唆された。しかし、直接的な酸化ストレスの軽減作用は、ARB増量、Azl追加投与が優れており、ACCOMPLISH試験で示された心血管eventの抑制効果の差は酸化ストレスの軽減作用の差によるものの可能性が考えられる。CKD降圧治療において、ARBに次ぐ第二選択薬として利尿薬は強力な抗蛋白尿作用を有した。しかし、CVDの発症・進展抑制には、Azlの抗酸化作用は全身血管保護の観点から有用と考えられる。

## P38-215 Ca拮抗薬シルニジピンのN型Caチャネル阻害作用による骨粗鬆症抑制効果について

志水　秀郎[1,2]、中神　啓徳[2]、楽木　宏実[1]、森下　竜一[2]

[1]大阪大学大学院 医学研究科 老年・腎臓内科、
[2]大阪大学大学院 医学研究科 臨床遺伝子治療

【目的】高齢化社会においては、種々の疾患が複雑に絡みあい病態が多様化する中で共通の病因背景を共有する場合も少なくなく、包括的な治療が望まれている。高血圧と骨粗鬆症においては、交感神経刺激が骨吸収を促進することが報告され、またβ遮断薬が骨折頻度を減少させるという疫学解析がなされている。Ca拮抗薬であるシルニジピンは、従来のL型Ca Channelに加えてN型Ca Channelの阻害作用を持ち合わせており、交感神経終末からのノルアドレナリンの放出を抑制することから、骨代謝における効果を検証した。【方法】本実験では、高血圧自然発症ラットSHRに卵巣摘出術を施して高血圧・骨粗鬆症誘発ラットを作製し、シルニジピンおよび対照としてアムロジピンを経口投与して一ヶ月後の骨代謝マーカーおよび膝関節頚骨近位部での骨量解析を行った。【成績】血清Ca、Pについては各群間で有意差は認めなかったものの、尿中Deoxypyridinoline は、シルニジピン、アムロジピンとも非経口投与群に対して有意に減少していた。骨形成と骨吸収バランスを指標とした組織ALP/TRAP比はシルニジピンにおいて有意に上昇しており、組織中の破骨細胞数も有意に減少していた。またDEXAを用いた骨量解析においてもシルニジピンは卵巣摘出で誘発される骨量の減少を有意に抑制して骨粗鬆症の進展を阻害していた。【結論】Ca拮抗薬シルニジピンは、そのN型Ca Channelの阻害作用により骨吸収抑制効果を兼ね備えていることが判明し、閉経後骨粗鬆症を併せる高血圧患者への投与選択において有用であると考えられる。

## P38-216 アンジオテンシン受容体拮抗薬とサイアザイド系利尿薬の骨代謝への影響

中神　啓徳[1]、志水　秀郎[2,3]、楽木　宏実[2]、森下　竜一[3]

[1]大阪大学 医学系研究科 遺伝子治療学、[2]大阪大学 医学系研究科 老年・腎臓内科、
[3]大阪大学 医学系研究科 臨床遺伝子治療学

【目的】高齢化社会において高血圧と骨粗鬆症は、加齢とともに進行し遺伝的素因や環境要因の双方が関与することなどの共通項を持ち合わせており、高血圧と骨粗鬆症の疫学的な関連を示した論文も報告されている。一般に高血圧患者においては尿中カルシウム排泄が増加することで副甲状腺機能が活性化され、骨からのカルシウム流出を促すとされている。一方で、サイアザイド系利尿薬はこの機序に拮抗することから。骨に優しい降圧剤として骨密度の改善・骨折の低下などの臨床研究での報告が散見される。今回我々は降圧剤のアンジテンシン受容体拮抗薬(ARB)とサイアザイド系利尿薬が骨代謝に与える影響を検討した。【方法および成績】アンジオテンシンIIは骨髄由来の単核球培養細胞において破骨細胞の活性化を促進し、その機序として骨芽細胞のRANKL(Receptor Activator of Nuclear factor kappa B)を増加させることが分かった。高血圧自然発症ラットの卵巣摘出モデルにおいて、骨組織中のALP活性（骨芽細胞活性）の軽度の増加とTRAP活性（破骨細胞活性）の増加を誘導し、閉経後にみられる高代謝回転型骨粗鬆症を助長した。そこにARB高容量および低容量（バルサルタン 1 or 3 mg/kg/day）とサイアザイド系利尿薬（ヒドロクロロチアジド 0.2 mg/kg/day）を単独あるいは併用投与した。結果、ALP/TRAP比および骨密度定量での評価ではARB高容量群およびARB低容量とサイアザイド系利尿薬併用群で有意に改善した。尿中デオキシピリジノリン定量においてもARBとサイアザイド系利尿薬の併用群で単独投与群に比して有意に改善を示した。【結論】アンジオテンシン受容体拮抗薬およびサイアザイド系利尿薬は異なる機序で相加的な骨代謝改善作用が期待できると考えられた。

臨床　高血圧性臓器障害　心臓・血管

## P39-217 本態性高血圧における心腎合併症発症の早期マーカーの検討

茂庭　仁人、小山　雅之、山下　智久、太田　英喜、石村　周太郎、
横山　豊、田中　希尚、百石　雅哉、伊藤　洋輔、富樫　信彦、
吉田　英昭、宮崎　義則、島本　和明

札幌医大 医学部 第二内科

【目的】本態性高血圧では、心腎合併症の予防と管理が重要である。CKDは心血管系イベントの独立した予後規定因子であることが報告されており、心腎連関の概念が注目されている。NT-pro BNPはpro BNPからBNPとともに生成され、早期心不全のマーカーとして有用であることが報告されている。一方最近では腎機能の簡便なマーカーとして尿中アルブミン・クレアチニン比（UACR）やシスタチンC（Cys-C)、eGFRが用いられている。心不全患者ではBNPやNT-pro BNPがeGFRやCys-Cと相関を示すことが報告されているが、心不全や腎障害のない患者でのこれらの関連については報告が少ない。今回我々は、明らかな心腎合併症を呈していない本態性高血圧患者における、これら心腎マーカーの関連について検討した。【方法】明らかな腎障害や心不全がなく糖尿病合併のない本態性高血圧患者94人を対象とした（男性39名、女性55名、平均年齢63.1±10.0才)。早朝空腹時に採血、採尿を行い一般的な血液・尿検査に加え、NT-pro BNP、血清Cys-C、UACR、eGFRを測定・計算しこれら各指標間の相関を検討した。尿蛋白陽性、血清クレアチニン1.2mg/dl以上、心胸比50%以上、HbA1c6.0以上の者は除外した。【成績】各指標の平均値はeGFR73.0±14.2ml/min/1.73m$^2$、シスタチンC0.92±0.16mg/l、UACR18.5±19.9mg/g・Cr、NT-pro BNP64.5±50.9pg/mlであった。単相関ではlog NT-pro BNPは年齢（r=0.45、p<0.0001)、Cys-C（r=0.25、p<0.05)、UACR（r=0.29、p<0.005）と有意な正の相関を示し、eGFRと有意な負の相関を示した（r=-0.27、p<0.01)。eGFRは年齢（r=-0.42、p<0.0001)、Cys-C（r=-0.61、p<0.0001）と有意な負の相関を示した。Cys-Cは年齢と有意な正の相関を示した（r=0.43、p<0.0001)。NT-pro BNPを従属変数とし、年齢、eGFR、Cys-C、UACRを独立変数とした重回帰分析では、年齢、UACRが説明因子として採択された。【結論】明らかな心腎合併症のない本態性高血圧患者においても、eGFRやCys-C、UACRといった腎マーカーは心マーカーであるNT-pro BNPと相関することが示された。またUACRがeGFRやCys-Cとは独立してNT-pro BNPと有意な相関を示したことから、クリアランスの低下とは別に軽度の腎障害とNT-pro BNPが関連する可能性が考えられる。本態性高血圧患者においては、これら心腎マーカーを測定することにより早期に臓器障害を発見し対処することが重要と思われる。

## P39-218 拡張不全心に対するアンジオテンシン受容体拮抗薬/利尿剤合剤の有用性

佐々木　正太、東　昭史、横山　晴子、梶川　正人、渡邉　義和、河野　康之、上田　健太郎、加藤　雅也、土手　慶五

Division of Cardiology, Hiroshima City ASA Hospital

心不全症例の約半数では、左室収縮能が維持される拡張不全の病態を呈することが報告されている。高血圧症に伴う左室肥大や左室リモデリング進展は、拡張機能障害の原因となることが示唆されている。また2009年JSHガイドラインでは降圧目標未達成な患者群での降圧剤併用療法の有効性、特に少量利尿剤との併用が推奨されている。【目的】左室肥大を伴う拡張不全症例における、アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)/ヒドロクロロチアジド(HCTZ)合剤の降圧効果、および心不全バイオマーカーである脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)、左室心筋重量、左房容積、左室拡張機能を検討し、同薬剤の臓器保護効果について探索すること。【方法】降圧目標に達しない高血圧症例62例（平均 66.6 ± 7歳、男性29例、女性33例）を対象とした。ARB/HCTZ合剤変更前、心臓超音波検査にて得られた左室重量係数は164 ± 41g/m$^2$、左房径は42.4 ± 6.3mmと拡大し、左室駆出率は59 ± 8%と良好に維持されていた。左室拡張能の指標であるE/e'と血清BNP値は有意な正相関を示した(R = 0.57, P<0.05)。ARB単剤からロサルタン/HCTZ合剤投与へ変更し、平均6ヵ月後の血圧は144/89mmHgから138/80mmHgへと有意に低下した（P<0.001）。血清BNP値は96.4pg/mlから52.7pg/mlへ減少した（P<0.001）。また、左室拡張能の指標であるE/e'は13.9から11.8へ低下を認めた。【結語】左室肥大を合併する高血圧症患者において、左室収縮能保持如何に関らず、ARB/HCTZ合剤は血清BNP値を減少させた。かかる結果は、同薬剤の降圧効果のみならず、拡張機能不全心に対する有用性を示唆するものと考えられた。

## P39-219 腹膜透析施行中の高血圧患者におけるAT1受容体拮抗薬(ARB)投与は血圧短期変動性と心血管リモデリングを改善する。

大澤　正人[1]、田村　功一[1]、金岡　知彦[1]、柳　麻衣[1]、東　公一[1]、重永　豊一郎[1]、三橋　洋[1]、石上　友章[1]、戸谷　義幸[1]、内野　和顕[1]、常田　康夫[2]、梅村　敏[1]

[1] 横浜市立大学 医学研究科 病態制御内科学、[2] 藤沢市民病院 腎臓内科

【目的】我々は，非観血的24時間血圧測定法(ABPM法)によって得られる血圧の標準偏差(SD)あるいは変動係数(CV)を血圧短期変動性の指標として注目し，心腎連関における血圧短期変動性の意義について検討した。その結果，慢性腎臓病(CKD)患者では血圧短期変動性が増加していること，CKD合併高血圧患者では血中コレステロール値やノルエピネフリン濃度が血圧短期変動性の規定因子であること，および冠動脈疾患の合併がさらに血圧短期変動性を増大させることを明らかにし，血圧短期変動性が心腎連関における動脈硬化の状態を反映した重要な関連因子である可能性を明らかにしてきた。一方，長期腹膜透析療法施行中の慢性腎不全患者においては左室肥大や心機能低下，除水不良にともなう心不全が問題となりやすいことが知られている．今回，腹膜透析施行中の高血圧患者に対する降圧療法としてのARB(candesartan,valsartan)追加投与が，血圧短期変動性と心血管リモデリングに与える影響について検討した。
【方法】腹膜透析施行中の高血圧患者45例をランダムにcandesartan投与群15例，valsartan投与群15例，通常治療群に割り付けた。そして投与前と投与6ヶ月後にABPM，心臓超音波検査，ANP･BNP測定，上腕−足首脈波伝播速度測定(baPWV)を施行した。
【成績】投与6ヶ月後のABPMでは24時間血圧値はARB投与群，通常治療群ともに同様の低下を認めたが，血圧短期変動性はARB投与群のみで有意に改善を認め（p<0.05），通常治療群では不変であった。心血管リモデリングの評価として施行した心臓超音波検査（IVSD,LVPWDT,LVDD,LVMI）,ANP,BNPはARB投与群のみで有意に改善を認め（p<0.05），通常治療群では改善を認めなかった。投与6ヶ月後のbaPWVはARB投与群，通常治療群ともに有意に改善したが（p<0.05）、ARB投与群は通常治療群と比べて有意に改善を認めた（p<0.05）。
【結論】ARB投与と他降圧薬投与はともに腹膜透析施行中の高血圧患者の24時間血圧値を改善したが，ARB投与は血圧短期変動性の改善と心血管リモデリングの抑制に有効であった。

## P39-220 血清LDL/HDL比の上昇は血管内皮機能障害因子となるか？−高血圧および正常血圧者での検討−

杉浦　知範、土肥　靖明、山下　純世、山本　浩司、若松　良済、武田　裕、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

【目的】血管内皮機能障害は、全身の動脈硬化の指標となるだけでなく、心血管イベント発生の予測因子となる。内皮機能は高血圧、脂質代謝異常等の心血管危険因子により障害されるが、危険因子のない健常人においても内皮機能障害が認められることがあり、既存の心血管危険因子によるリスク評価には限界がある。実際、冠動脈疾患患者では血清脂質を総コレステロール(TC) 、LDLコレステロール(LDL)、HDLコレステロール(HDL)の単項目で検討するよりも血清LDL/HDL比を検討する方が疾患管理上有用と考えられている。そこで我々は、血清LDL/HDL比と血管内皮機能を高血圧患者および健常者において検討し、血清脂質および血圧の内皮機能障害に対する影響を比較検討した。【方法】無治療高血圧患者20名 (年齢44±8歳、血圧147±11/95±8 mmHg、LDL 123 ±36mg/dl、HDL 59±13mg/dl) と 正常血圧の健常者 20名(41±8歳、血圧119±2/72 ±7mmHg、LDL 119±33mg/dl、HDL 59±15mg/dl)を対象とした。心血管疾患を有する患者や何らかの薬剤を服用中の患者は本研究から除外した。血管エコーを用い、前腕駆血法により上腕動脈のflow-mediated dilation (FMD) を測定することにより内皮機能を評価した。また、一般的な血液生化学的検査に加え、酸化ストレスマーカーとして血清malondialdehide-LDL cholesterol (MDA-LDL) 、炎症性マーカーとして高感度CRP濃度を測定した。【成績】全例（n=40）を対象とした解析において、血清LDL/HDL比は、FMD値と負の相関を示し（r=-0.38, p<0.05)、MDA-LDL（r=0.46, p<0.01）、高感度CRP（r=0.34, p<0.05）とは正の相関を示した。高血圧群のFMD値は正常血圧群と比べ有意に低かったが（3.3±1.4% vs 4.6±2.2%、p<0.05)、TC値、LDL値、HDL値およびLDL/HDL比は高血圧群と正常高血圧群間で差を認めなかった。高血圧群および正常血圧群をそれぞれ血清LDL/HDL比によりさらに分割すると(カットオフ値2.0)、高血圧群、正常血圧群ともにFMD値は、血清LDL/HDL比高値群が低値群と比べ有意に低かったが、LDL/HDL<2.0の高血圧群とLDL/HDL>2.0の正常血圧群のFMD値は同等であった（ANOVA、p<0.01)。【結論】血管内皮機能は血清LDL/HDL比が増加するとともに減弱した。血清LDL/HDL比の上昇に伴う内皮機能障害には、酸化ストレスと炎症が関与していることが示唆された。さらに、血清LDL/HDL比の上昇と高血圧は、内皮障害に対してほぼ同等の影響を及ぼして心血管病の誘引となる可能性が示唆された。

## P39-221 高血圧患者における上腕動脈阻血反応および内皮非依存性血管拡張反応と他の潜在性臓器障害指標との関連

吉田　雅伸[1]、冨山　博史[1]、松本　知沙[1]、小平　真理[1]、山田　治広[2]、椎名　一紀[1]、山科　章[1]

[1] 東京医科大学病院 循環器内科、[2] 東京医科大学 八王子医療センター 循環器内科

＜目的＞血管機能の評価法として、血管拡張反応検査が現在日常診療で広く使用されている。血管拡張反応には内皮機能検査法として前腕阻血動脈拡張反応（FMD）およびNTG使用による内皮非依存性血管拡張反応（NID）が臨床使用されている。高血圧患者においてFMDおよびNIDが他の潜在性臓器障害に関連する指標であるかは不明である。本研究は高血圧症例を対象にFMDおよびNIDと潜在性臓器障害指標（脈波速度、頚動脈内膜・中膜壁厚、左室肥大、腎機能障害）との関連について検討を行った。
＜方法＞高血圧症例155人（平均年齢61±11歳 男性108人/女性47人）を対象に、内皮依存性血管拡張反応の評価として5分間前腕阻血前後のFMD、内皮非依存性血管拡張反応の評価としてNTG使用によるNID、血管の硬さの評価として上腕―足首間脈波速度（baPWV)、超音波検査で頚動脈内膜・中膜壁厚（IMT)、左室心筋重量係数(LVMI)、推定糸球体ろ過率（GFR）を測定した。
＜結果＞FMDはbaPWVと負の単相関(r=−0.18 ,p<0.05)を、NIDと正の単相関(r=0.23,p<0.01)を認めた。しかし、多変量解析にて年齢、性別、平均血圧、内服薬で補正後はFMDとbaPWVの有意な関連を認めなかった。一方、NIDはbaPWV、LVMI、IMTと負の単相関(r=−0.23 ,p<0.01, r=−0.19 ,p<0.05, r=0.21,p<0.05)を、GFR、FMDと正の単相関(r=0.19,P<0.05, r=0.23,p<0.01)を認めた。年齢、性別、平均血圧、内服薬で補正後もNIDはbaPWVと有意な関連を認めた(R-square =0.33 , beta =-0.16, p<0.05)。しかし、同補正後はNIDとLVMI、IMT、GFRとの有意な関連は認めなくなった。
＜考案＞今回の検討にて高血圧症例において内皮非依存性血管拡張反応は血管の硬さと有意な関連を認めたが、その他の潜在性臓器障害指標（頚動脈内膜中膜壁厚、左室心筋重量係数、糸球体濾過率）とは有意な関連を認めなかった。高血圧症例において内皮非依存性血管拡張反応（NID）は独立した動脈の硬さの規定因子となり、前腕阻血動脈拡張反応（FMD）よりも進行した動脈硬化病態異常を診ている可能性が考えられた。また、内皮非依存性血管拡張反応（NID）は頚動脈内膜中膜壁厚増加、左室肥大、腎機能障害などが出現する動脈硬化進行期以前の血管障害を反映する指標になる可能性が示唆された。

## P39-222 高血圧患者におけるSirolimus-eluting stent留置後の中期・長期(3年間)成績の検討

澤井　俊樹、宮原　眞敏、仲田　智之、中嶋　寛、玉田　浩也、
山田　典一、中村　真潮、伊藤　正明

三重大学 医学部 附属病院 循環器内科

【背景】高血圧は循環器疾患患者の予後を規定する重要な因子である。冠動脈疾患患者においてはDrug-eluting stentの登場によりbare metal stentに比べて中期成績は有意に向上したものの、高血圧の長期成績に及ぼす影響にまで言及した報告は未だ少ない。【目的】高血圧患者におけるSirolimus-elutng stent (SES)留置後の中期・長期成績（3年間）を明らかにし、3年間のフォローアップでの対象血管再血行再建率 (TVR)、major adverse cardiac event (MACE) の予測因子を検討した。【対象】当院において2004年5月から2006年5月までにSESを留置された冠動脈疾患を有する患者のうち、6ヵ月後の確認造影が可能であり、3年以上の臨床経過が確認された162症例 (180病変)を対象とした。【方法】高血圧患者 (124症例、138病変)、非高血圧患者 (38症例、42病変)における中期成績 (再狭窄率、再血行再建率(TLR)、Late loss)と3年後までの長期成績（TVR、MACE（心臓死、非致死性心筋梗塞、TVR、冠動脈バイパス術施行））を評価し、TVR、MACEの予測因子を検討した。【結果】高血圧群と非高血圧群において6ヵ月後の再狭窄率:11.3% vs 2.6% (p=0.20)、TLR:6.5% vs 2.6% (p=0.69)、Late loss:0.21mm vs 0.13mm (p=0.29)と両群で差はなかった。3年後までの成績ではTVR：14.5% vs 2.6% (p=0.047)、MACE：24.2% vs 7.9% (p=0.037)と高血圧群で有意に高値であった。多変量解析による検討では、高血圧はTVR (HR: 5.22, 95% CI: 1.06-94.3, p=0.041)においてもMACE (HR: 3.38, 95% CI: 1.20-14.1, p=0.018)においても独立した予測因子であった。【結語】高血圧はSES留置患者の長期予後に影響を及ぼす可能性が示唆され、他の冠危険因子とともに厳重な管理が必要と考えられた。

## P40-223 糖尿病合併高血圧症患者におけるアディポネクチンと血小板マイクロパーティクルに対するロサルタン・ヒドロクロロチアジド配合剤の効果

佐藤　大祐[1]、野村　昌作[2]、島津　孝幸[1]、稲見　則仁[5]、梶浦　孝之[5]、
山田　光一[5]、上羽　哲也[3]、生水　晃[4]、浦瀬　文明[6]、大谷　肇[1]、
岩坂　壽二[1]

[1] 関西医科大学附属滝井病院 循環器腎代謝内分泌内科、
[2] 市立岸和田市民病院 血液内科、[3] 市立岸和田市民病院 脳神経外科、
[4] 社会福祉法人 恩賜財団 大阪府済生会泉尾病院 糖尿内分泌科、[5] すずらん病院、
[6] 近畿大学医学部堺病院 血液内科

【目的】血小板由来マイクロパーティクル(PDMP)は、糖尿病性血管障害の進展において重要な役割を果たしている。一方、ロサルタンとヒドトクロロチアジドの配合剤(以下プレミネント)は、高血圧症患者に対して、厳格な降圧効果が期待されている。しかし、糖尿病合併高血圧症患者におけるPDMPとアディポネクチンの関連性、およびそれらに対するプレミネントの効果については不明である。今回我々は、2型糖尿病を合併した高血圧症患者を対象としてPDMPとアディポネクチンを測定し、同時にこれらのマーカーに対するプレミネントの効果について検討した。
【方法】対象は、高血圧症患者48例で、糖尿病合併20例・非合併28例である。測定項目は、血圧、総コレステロール(TC)、中性脂肪(TG)、HDL-C、ヘモグロビンA1c、クレアチニン、PDMP、およびアディポネクチンである。 PDMPとアディポネクチンはELISA法により測定し、いずれの測定項目も、薬剤投与前および投与1ヶ月後と3ヶ月後の3ポイントで測定した。
【結果】 糖尿病を合併した高血圧症患者の治療前におけるPDMPは、非合併患者に比較して有意に高値であった(16.8 ± 5.5 vs. 11.9 ± 2.6 U/ml, p<0.05)。一方、アディポネクチンは逆に低値であった (3.18 ± 0.12 vs. 4.67 ± 0.89 μg/ml, p<0.01)。治療後、収縮期圧・拡張期圧ともに、糖尿病の合併の有無にかかわらず、1カ月後で有意な低下を示した。PDMPは糖尿病合併群において有意に低下した(前 vs. 3M, 16.8 ± 5.5 vs. 11.7 ± 2.8 U/ml, p<0.01)。一方、アディポネクチンに関しては、いずれの群でも増加を示し、特に糖尿病合併群は有意な上昇が認められた(前 vs. 3M, 3.18 ± 1.12 vs. 3.92 ± 0.87 μg/ml, p <0.01)。
【結語】今回の結果は、プレミネントが降圧効果に加えて、アディポネクチンやPDMPに対する改善作用を有していることを示唆している。プレミネントは、2型糖尿病を合併した高血圧症患者における血管病変の進展予防において有用であると考えられた。

## P40-224 心血管リスクをもつ患者で血管内皮機能障害は夜間高血圧に関連している

甲谷　友幸、星出　聡、江口　和男、石川　譲治、島田　和幸、
苅尾　七臣

自治医科大学 内科学講座 循環器内科学

【目的】内皮機能障害が心血管リスクにつながることが知られている。Nondipper型の血圧変動と内皮機能障害の関連を示した報告はあるが、内皮機能障害と夜間高血圧の関連については十分に明らかにされていない。本研究の目的はFlow-mediated vasodilatation(FMD)を用いて、夜間高血圧と血管内皮機能障害の関連を調べることである。【方法】心血管リスク（高血圧、高脂血症、糖尿病、腎機能障害）を1つ以上持つもの112名を対象とした。24時間血圧測定及び診察室血測定を施行した。24時間血圧測定は30分間隔で自動測定され、日中血圧は覚醒時の平均、睡眠時血圧は睡眠中の平均値で定義された。夜間最低血圧は就寝中の最低血圧を含む連続3回分の測定の平均値で定義した。また右上腕動脈を用いてFlow-mediated vasodilatation(FMD)で血管内皮機能を評価し、ベースラインの上腕動脈径に対する最大拡張反応(% FMD)と自由行動下血圧及び診察室血圧の関連を調べた。【成績】対象の平均年齢は64±11歳、男性が52%であった。単変量解析では男性で% FMDは低く(5.0±2.8 vs. 6.4±3.4, p=0.023)、また夜間最低収縮期血圧と% FMDは有意な逆相関がみられたが（r=-0.20, p=0.032)、診察室収縮期血圧や24時間平均収縮期血圧、日中平均収縮期血圧や夜間平均収縮期血圧と% FMDは有意な相関は見られなかった。年齢、性、診察室収縮期血圧を補正しても夜間最低収縮期血圧は% FMDと有意な逆相関がみられた（$\beta$=-0.22, p=0.038）【結論】夜間平均ではなく夜間最低収縮期血圧が血管内皮機能障害と関連していた。介在するメカニズムとして睡眠時無呼吸や食塩感受性などが考えられるが今後の検討課題である。

## P40-225 慢性腎臓病合併高血圧患者における心機能と中心大動脈硬化の連関

島倉　淳泰、高田　正信、長澤　秀彦

富山逓信病院 内科

【目的】高血圧患者において血管機能検査として橈骨Augmentation Index<rAI>、中心動脈収縮期血圧<CsBP>および中心大動脈を含む脈波伝搬速度を応用した動脈硬化指数CAVIを測定し、心臓、頸動脈、腎臓の標的臓器障害との関連を比較検討した。【方法】対象は、当院通院中の高血圧症例でHEM9000AIIによる橈骨Augmentation Index<rAI>、中心動脈収縮期血圧<CsBP>を測定した連続198例<年齢63.5±9.7歳>とした。頸動脈超音波検査による最大内膜中膜複合体厚<Max IMT>、平均内膜中膜複合体厚<mean IMT>を測定した。心臓機能の評価として心臓超音波検査により心室中隔壁厚、左室後壁厚、左室拡張終期径、左室収縮終期径、左室駆出率、僧帽弁位E/A比、E波減衰時間<Dct>、左室重量係数<LVMI>を測定した。動脈硬化指標としてCAVIを測定した。慢性腎臓病<CKD>は、推定糸球体濾過量<eGFR>は60ml/min/m2未満あるいは器質的腎疾患を有する患者とした。【結果】CKDを有する群では、有しない群に比し上腕脈圧、CAVI値は有意<p<0.05>に高値であり、LVMI、Max IMT、中心動脈収縮期血圧から推定した中心動脈の脈圧<CPP>、Dctは高い傾向にあった。また、CKDを有する群では、有しない群に比し上腕拡張期血圧、平均血圧、僧帽弁位E/A比は有意に低値であった。一方、左室重量係数<LVMI>は、年齢、上腕収縮期血圧<bSBP>、上腕脈圧<bPP>、中心動脈収縮期血圧<CsBP>、中心動脈の脈圧<CPP>、Max IMT、mean IMT、心拡張指標、eGFRと単相関を認めた。また、Max IMTは、年齢、bPP、Augmentation Index<rAI>、心拡張指標、CsBP、CPP 、eGFR 、CAVI値と単相関を認めた。重回帰分析では、CPP はLVMI、Max IMTの独立した指標であった。さらに、CKD合併におけるE/A比の低下は、上腕動脈収縮期血圧、上腕動脈の脈圧で補正しても有意に低下しており、CCP、CAVIで補正した場合には低下する傾向にあったが、有意ではなかった。【結論】CKDを有する本態性高血圧症例では、臓器障害として心臓拡張能の低下を呈し、この心臓拡張能の低下は中心大動脈硬化を反映していることが示唆された。

## P40-226 高血圧患者における潜在性糖代謝異常の動脈硬化進行に対する影響

島田　誠二郎、杉村　圭一、井野　光、松浦　真宣、濱　純吉

近畿大学 医学部 堺病院 循環器内科

【目的】糖尿病は動脈硬化の重要な危険因子であるが，糖尿病発症前のインスリン抵抗性および耐糖能異常の状態から動脈硬化の進行が認められると言われている．ところで，インスリン抵抗性および耐糖能異常が高血圧に多く伴うことは以前から指摘されているが，日常の高血圧診療の検査ではこれらの存在は表面化しないことが多い．今回我々は高血圧に潜在するインスリン抵抗性および耐糖能異常の存在を確認し，その動脈硬化進行に対する影響について頚動脈内膜中膜壁厚（IMT）を指標に調べた．【方法】対象は当院でOGTT（Oral glucose tolerance test）と頚動脈エコーを施行した糖尿病と診断されていない高血圧患者76人．OGTT時にIRI（immunoreactive insulin）を測定しHOMA-R（homeostasis model assessment ratio）=空腹時IRI×空腹時血糖/405も同時に求めた．日本糖尿病学会の判定基準に従い，糖尿病型，境界型，正常型に分類し，正常型でもFOMA-Rが2.5以上を正常インスリン抵抗性型とした．正常型でFOMA-Rが2.5未満を正常群とし，糖尿病型，境界型，正常インスリン抵抗性型を糖代謝異常群とした．IMT（mm）は早期動脈硬化研究会（http://www.imt-ca.com/）に従って総頚動脈のmaxIMTを計測し左右の平均値を求め，この値とmaxIMTの年代別基準値（早期動脈硬化研究会）との差を用い，年齢によるIMT肥厚の進行を補正した．【成績】OGTTの結果，正常群24人，糖代謝異常群52人（糖尿病型10人，境界型32人，正常インスリン抵抗性型10人）であった．正常群と糖代謝異常群のIMT（年代別基準値との差）は0.01±0.06 vs 0.16±0.04 mm（平均±SE，P=0.048）で正常群より糖代謝異常群が肥厚していた．その他の因子では（正常群 vs. 糖代謝異常群，平均±SE），収縮期血圧：138.7±3.4 vs. 141.2±2.3 mmHg（P=0.542），拡張期血圧：83.2±2.3 vs. 82.4±1.6 mmHg（P=0.774），空腹時血糖値：95.2±2.0 vs. 107.6±1.4 mg/dl（P<0.001），HbA1c：5.20±0.07 vs. 5.55±0.05 %（P<0.001），BMI（body mass index）：22.5±0.7 vs. 25.3±0.5（P<0.001），中性脂肪値：119.2±16.3 vs. 158.5±11.1 mg/dl（P=0.0501），総コレステロール値：202.3±7.2 vs 216.1±4.9 mg/dl（P=0.116），LDL（low-density lipoprotein）値：121.5±6.2 vs. 132.3±4.3 mg/dl（P=0.155），HDL（high-density lipoprotein）値：53.7±3.2 vs. 53.9±2.2 mg/dl（P=0.960）で，空腹時血糖値，HbA1c，BMI以外は正常群と糖代謝異常群で差は得られ無かった．【結論】糖尿病と診断されていない高血圧患者の多くにインスリン抵抗性を含めた糖代謝異常が潜在し，それらが高血圧患者の動脈硬化進行に影響を与えていることが示唆された．このことは，高血圧治療時には少なくとも潜在する糖代謝異常を明らかにし，その対策をする必要性があることを示している．

## P40-227 糖尿病合併高血圧症患者におけるAT1受容体ブロッカーと利尿薬の少量併用療法によるアルドステロンブレイクスルー現象

米田　隆、武田　仁勇、唐島　成宙、出村　昌史、臼倉　幹哉、
織田　展成、高田　裕之、山本　泰弘、橋本　篤、森　俊介、
米谷　充弘、山岸　正和

金沢大学大学院 医学研究科 臓器機能制御学 内科

（背景）糖尿病を合併する高血圧患者にはARBが第一選択薬と推奨されているが、ARB単剤では降圧効果が十分得られない症例も多く、実際は血圧コントロールにはCa拮抗剤や少量の利尿薬が併用されることが多い。ARBの長期投与にて糖尿病を合併する高血圧患者の約20%にアルドステロンブレイクスルー現象がみられ、合併症の進行に関与することをわれわれは報告している（Am J Hypertens. 2007 Dec;20(12):1329-33.）。ARBに利尿薬を併用することは降圧においては有効であるが、レニン、アンジオテンシン、アルドステロン系（RAAS系）を賦活化するため、このアルドステロンブレイクスルー現象に影響を及ぼす可能性があるが、詳細は不明である。（目的）糖尿病合併高血圧症患者におけるAT1受容体ブロッカーと利尿薬の少量併用長期療法によるアルドステロンブレイクスルー現象の頻度に関して検討する。（方法）AT1受容体ブロッカー（ARB）投与中だが血圧目標が130/80mmHg未満を達成していない94名の糖尿病合併高血圧症患者（男性46名、女性48名、平均年齢67歳）を、血圧が130/80mmhg未満に達成するように、(1)少量の利尿薬を併用する群（利尿薬併用群　52名）（ARB通常量/日とトリクロルメチアジド1mg/日あるいはロサルタン、ヒドロクロロチアジド合剤）、(2)ARBを増量する群（ARB増量群　19名）、(3)ニフェジピン徐放剤20mg/日を併用する群（Ca拮抗薬併用群　23名）の3群に分け、併用あるいはARB増量前、後3ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月と血圧、体重、腎機能、脂質代謝、糖代謝（空腹時血糖（FPG），空腹時インスリン値（F-IRI)、HOMA-R)，UAE（尿中アルブミン値）、レニン活性（PRA)、血中アルドステロン濃度（PAC)を測定した。採血時には最低15分以上の安静臥床とした（結果）利尿薬併用群、ARB増量群、Ca拮抗薬併用群間で血圧はそれぞれ、併用後18か月後で130±1 1/ 78±8mmHg、132±14/ 82±9mmHg、131±14/ 80±10mmHgであり有意差はみとめなかった。血糖コントロールも3群間で有意差をみとめなかった。アルドステロンブレイクスルーの頻度も、投与後、それぞれ、21%、21%、22%であり有意差を認めなかった。空腹時血糖、インスリン値、HOMA-R、コレステロール値にも有意差を認めなかった。（考察）糖尿病合併高血圧症患者におけるAT1受容体ブロッカーと利尿薬の少量併用療法は、糖脂質代謝、アルドステロンブレイクスルー現象の頻度に影響与えない有効な降圧療法と考えられた。

## P40-228 血圧値、血圧変動と網膜血流、網膜血流波形における歪度の関連

柴　友明[1]、堀　裕一[1]、西信　良嗣[1]、前野　貴俊[1]、高橋　真生[2]

[1] 東邦大学 医療センター 佐倉病院 眼科、
[2] 東邦大学 医療センター 佐倉病院 循環器センター

【目的】脳血管及び心血管イベントの発症は夜には低く、早朝に増加すると報告されている。その危険因子の一因として血圧の日内変動、早朝高血圧が近年注目されている。今回我々は血圧値、朝—夕の血圧変動と網膜血流量及び網膜循環の経時変化で得られる波形の歪度との関連を明らかにすることを目的とした。【方法】睡眠時無呼吸症候群疑いにて入院し朝夕で血圧測定、採血検査、laser speckle法にて網膜血流検査を行った40例で内訳は男性26例（60±11歳）、女性14例（69±11歳）である。眼底疾患、高眼圧、緑内障、高度白内障、心房細動を有する症例は対象から除外した。血圧測定は朝夕で測定し、(朝収縮期血圧+夕収縮期血圧）/2=ME平均、朝収縮期血圧−夕収縮期血圧=ME差を検討した。網膜血流、網膜血流波形における歪度測定はLaser speckle flowgraphy (LSFG-NAVI　ソフトケア)を用い測定した。視神経乳頭上の眼血流を網膜血流とし、血流量の相対値であるMean blur rate（MBR）を測定、朝−夕のMBR差を検討した。歪度とは血流波形における経時的な変化を表し、統計学的に三次モーメントである歪度を適応し数値化した絶対値であり、眼血流解析における新しい指標である。網膜血流の朝歪度、夕歪度、朝−夕歪度差を測定した。ME平均、ME差とMBR朝−夕差、朝歪度、夕歪度、歪度朝−夕差の相関を検討した。【成績】ME平均は125.4±12.9 mmHg、ME差は1.3±15.4mmHgであった。MBR朝—夕差は-0.46±2.74、朝歪度は12.1±11.4、夕歪度は12.6±1.5、歪度朝—夕差は-0.46±1.07であった。ME平均との相関は、MBR朝−夕差は相関係数R=0.09　P=0.59、朝歪度はR=0.18　P=0.26と相関を認めなかった。夕歪度はR=0.35　P=0.03と有意な正相関を認めた。歪度朝—夕差R=0.25　P=0.11と負の相関の傾向を認めるが有意差は無かった。ME差との相関はMBR朝—夕差がR=0.46　P=0.003と有意な正相関を認めた。朝歪度との相関はR=0.22　P=0.17、夕歪度との相関はR=0.22　P=0.18、歪度朝—夕差との相関はR=0.02　P=0.88と相関を認めなかった。つまりME平均が高値であれば網膜血流の夕歪度が高値であり、ME差が高値であるほど朝MBRが高値である結果であった。【結論】朝—夕収縮期血圧値、朝—夕の収縮期血圧変動値が網膜血流、網膜血流波形における歪度に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

コメディカル　1

## P41-229 減塩モニタと携帯電話による通信を用いた新たな減塩指導の効果に関する研究

櫻井　希、山末　耕太郎、杤久保　修、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

【目的】日常生活の中で減塩に取り組む際、自身の日々の塩分摂取量をモニタリングし、それをもとにオーダーメイド的な減塩指導を受けることができれば、モチベーションの維持に繋がることが期待できる。そこで本研究では、当研究室で開発した電子式塩分計(減塩モニタ)を用いて毎日の塩分摂取量を推定するとともに、携帯電話を用いた通信による減塩・血圧管理の個別支援を行なう新たな指導方法の有効性を検証した。【方法】夜間尿からの塩分摂取量の推定には、赤外線通信モジュールを組み込んだ減塩モニタ(河野エムイー研究所)を使用し、測定データは、赤外線通信により携帯電話に転送し、引き続きメール形式にて研究室に送信してもらった。血圧測定には赤外線通信モジュールを組み込んだ血圧計SCS-P10R(東芝)を使用し、起床時および就寝前の測定を指導した。被験者は、横浜市および近郊に在住する収縮期血圧130mmHg以上または拡張期血圧85mmHg以上の者で、研究参加への同意を得られた13名(男性11名、女性2名、うち降圧剤服用者4名)である。介入期間は4週間とした。指導者側は、受信された塩分・血圧データに基づき個別の減塩指導メールを週2回程度携帯電話に送信した。介入1週目と4週目の塩分摂取量、血圧の平均値を比較するとともに、介入前後の減塩行動の変化を質問紙にて調査した。【結果】被験者13名のうち、男性1名は健康上の理由により試験参加を中断した。4週間の試験期間を終了した12名(男性10名、女性2名、年齢25-74歳、平均年齢49.0±12.8歳)の1週目と4週目の平均塩分摂取量は1.2±1.4gの減少が認められた(9.9±1.4g vs. 8.6±1.4g, p<0.05)。起床時血圧の平均(±SD)は147/94(±12/9)mmHgから142/90(±12/8)mmHg、就寝前血圧の平均は140/88(±17/14)mmHgから138/85(±14/13)mmHgへと低下し、起床時の拡張期血圧では有意な低下が認められた(p<0.05)。減塩行動については、「塩辛い食品は控えるようにしている」、「麺類のスープは残すようにしている」、「食卓で使うしょうゆやソースの量を控えめにしている」「買物や外食の際、栄養成分表示(食塩相当量)を確認する」の項目で介入前に比べ有意に得点が増加した(p<0.05)。【結論】塩分摂取量のセルフモニタリングおよび携帯電話による赤外線データ通信に加え、いつでも閲覧可能な携帯メールでの個別支援を行なうことは、高血圧者における減塩・血圧管理の新たな手法として有用である可能性が示唆された。より大幅な減塩に繋げるためには、個々の減塩行動の他に外食や飲酒の影響、介入時期による食事内容や血圧の変動等を考慮した支援内容の検討が必要と考えられる。今後さらに症例を増やして検討する予定である。

## P41-230 肥満合併高血圧患者における複合的生活習慣の修正：栄養食事指導を中心とした介入の有用性

増田　香織[1]、山下　裕江[1]、早田　福子[1]、大田　祐子[2]、宮田　恵里[2]、尾中　宇蘭[2]、土橋　卓也[2]

[1]国立病院機構 九州医療センター 栄養管理室、
[2]国立病院機構 九州医療センター 高血圧内科

【目的】我々はこれまで高血圧患者を対象として減塩指導の手法について検討を重ねてきた。高血圧治療ガイドラインは減塩など食事療法のみでなく運動や禁煙などを含む複合的生活習慣の修正の重要性を強調している。そこで今回、肥満合併高血圧患者を対象として栄養指導を中心とした複合的生活習慣の修正に対する介入効果を検討した。【方法】腹囲基準により内臓肥満と診断された高血圧外来患者40名（男性28名、女性12名、平均年齢60.4±12.7歳）に対し、夜間尿（8時間相当）から1日食塩排泄量を推定する減塩モニタを用い、平成21年1月～ 3月にかけて計12週間、自己測定を依頼した。さらに開始時と終了時に管理栄養士による身体測定、生活習慣に関するアンケート調査、聞き取りによる食事調査を基に栄養食事指導を行った。【成績】全対象者の開始時の体重75.8±11.5kg、BMI28.0±2.9、体脂肪率30.6±5.3%、腹囲97.0±9.1cmに対し、終了時は体重75.2±11.6kg、体脂肪率29.9±5.0%、腹囲96.4±8.9cmと、体重、体脂肪率に有意な減少を認めた（p<0.01）。減塩に対する意識に関しては、開始時に「減塩を意識している」と回答した者が全体の58%であったのに対し、終了時は88%に増加した。1kg以上の減量に成功した者（成功群）は全体の40%で、その内81%は減量に対する具体的実践が3項目以上伴っていたのに対し、1kg未満の減量に留まった者（失敗群）で3項目以上実践していた者は38%に過ぎなかった（p<0.01）。また、2kg以上減量した者は全体の15%であり、全員3項目以上の具体的実践が伴っていた。成功群のうち、具体的実践法として「食事摂取量を減らした」と回答した者が38%、「食事内容を変更した」と回答した者が19%、「運動した」と回答した者が31%であった。一方、失敗群では50%が「運動のみ行った」と回答した。「運動のみ行った」者の80%、具体的実践が全く無かった者の82%が減量失敗群であった。また、成功群では腹囲が2.0±2.2cm減少し（p<0.01）、聞き取りによる食事調査ではエネルギー 303±426kcal、食塩1.7±2.9g（いずれもp<0.05）、たんぱく質12.2±16.0g、炭水化物41.8±53.9g（いずれもp<0.01）の減少を認めた。一方、失敗群でも食塩1.8±2.5gの減少を認めたが（p<0.01）、腹囲は0.3±2.0cmと不変であった。成功群では減塩モニタによる食塩排泄量が期間を通じて失敗群に比し、低値で推移した。【結論】減量には運動だけでなく食行動の変容が必要であり、動機付けを含めライフスタイルを考慮した栄養指導が有効であると示唆された。

## P41-231 メタボリックシンドローム支援外来の成績 －生活習慣の修正に向けた患者支援－

坂本　和美、中西　容子、高桑　浩、高田　重男

金沢市立病院 メタボリックシンドロームセンター

【目的】当院では平成20年4月から，メタボリックシンドロームと診断を受け治療を必要とする患者に対し，地域連携型病院として診療所・一般病院との連携をはかり，合併症の予防と生活習慣の改善を継続して行うことの支援を目的とした「メタボリックセンター」（METS）を開設した．約1年間の活動について報告すると共に支援外来の評価と今後の課題について報告する．【方法】METS外来では，医師による診療と検査結果の説明を行う．メタボリック支援外来（以下METS支援外来）では，管理栄養士による食事指導は，25kcal/kgの糖尿病食とし，高血圧症を合併する症例には食塩6g食とした．看護師による生活習慣・身体状況の改善と治療内容の変化を目標に，患者毎に1人の担当者が6回の面接指導を行った．現状の問題点を患者とともに考え，患者に次の受診日までの具体的な行動目標を決めてもらい，行動目標達成に向けた実践課題を設定した．2回目以降は，体重・腹囲・血圧・体脂肪・血清データの変化とあわせ，実践した結果を振り返り，次の行動目標と実践課題について面接した．【成績】メタボリック支援外来を1年間に受診した患者は，33例（男性16例，女性17例），平均年齢49.8±13.5歳（mean±SD）であった．合併症は高血圧症18例，糖尿病15例，睡眠時無呼吸症候群（SAS）9例であった．3ヶ月以上外来通院が可能であった24例について検討した．体重は，83.2±14.7kgより79.8±14.6kgへ，BMIは31.1±4.0より29.8±4.2へ有意に減少した．中性脂肪は，174±83mg/dlより135±37 mg/dlへ有意に減少し，HDL-Cは51±10 mg/dlより59±15 mg/dlへ有意に増加した．診察室血圧は，128±15 ／ 81±15mmHgより118±15 ／ 73±10mmHgへ有意に低下した．HbA1cは，変化を認めなかった．24例のうち，5%以上の減量に成功した症例は，9例であった．体重は84.4±14.1kgより76.8±12.2kgへ，BMIは30.7±4.1より27.9±3.6へ有意に減少し，血清脂質，血圧は有意に改善した．高血圧症合併18例のうち，減量成功は5例，通院中断または減量不成功は13例であった．糖尿病合併15例のうち，減量成功は4例，通院中断または減量不成功は11例であった．SAS合併9例のうち，減量成功は1例，通院中断または減量不成功は8例であった．また，2名がリバウンドを経験した．【結論】看護師，管理栄養士によるMETS支援外来を開設し，生活習慣修正の支援を行った．減量に成功した症例では，血清脂質の改善，血圧，血糖コントロールの改善を認めた．しかし，成功しながらもリバウンドがみられた例やSASの合併例では中断や減量不成功が多く認められ，今後の支援方法や支援外来終了後の追跡方法を検討する必要があると考えられた．

## P41-232 個別面談プログラムによる特定保健指導の取り組み

佐々木　正子[1]、宗形　麻美[1]、池　香苗[1]、及川　恵理子[1]、高橋　宏彰[2]、齋藤　希世[2]、丸子　由香梨[2]、三澤　瑞枝[2]、池田　歩美[2]、大堀　弓子[2]、柴崎　雅江[2]、菊池　健次郎[3]

[1]特定医療法人北海道循環器病院 栄養科、[2]特定医療法人北海道循環器病院 予防医学センター、[3]特定医療法人北海道循環器病院 循環器内科

【目的】当院では2008年11月より特定保健指導を開始し、全過程個別面談による支援形態でのプログラムに取り組んできた。効果的な保健指導の確立を目的に、現状を報告する。【方法】2008年11月から2009年3月までに初回面談が開始となった特定保健指導対象者19名に、医師と管理栄養士による指導を施行した。
1、積極的支援：初回面談では、医師の診察、特定検診結果に基づく、修正すべきポイントの説明の後、管理栄養士による栄養相談・目標設定を行った。その後、管理栄養士による個別面談を3回実施し6ヶ月後に実績報告のための評価を行うこととした。動脈硬化性病変の存在が強く疑われる者には、頚動脈エコー検査等を外来受診にて施行した。
2、動機付け支援：初回面談で管理栄養士による栄養相談・目標設定を行い、6ヶ月後に実績報告のための評価を行うこととした。
【成績】
1、積極的支援は男性7名で、年齢52.1±8.1歳、腹囲89.5±4.2cm、体重76.4±5.4kg、BMI 26.3±2.3kg/m2であった。動機付け支援は男性9名・女性3名で、男性は、年齢50.3±6.9歳、腹囲87.7±3.4cm、体重73.8±4.5kg、BMI 25.3±0.7kg/m2。女性は、年齢47.3±1.2歳、腹囲90.2±6.8cm、体重68.9±4.1kg、BMI 26.3±0.9kg/m2であった。
2、対象者19名のデータは、収縮期血圧124.7±12.5mmHg、拡張期血圧80.4±11.6 mmHg、130/85mmHg以 上47.4 %、TG185.2±104.9mg/dl、HDL-C48.4±7.9 mg/dl、LDL-C126.2±28.2 mg/dl、HbA1c5.0±0.4%、FBS97.8±9.0 mg/dlであった。
3、喫煙は積極的支援57.1%、動機付け支援8.3%にあり、目標設定は、禁煙に至らず減数か喫煙本数をカウントするに留まった。
4、1日の削減目標エネルギーは、157.7±29.2kcalだった。特定健診日から初回面談日までの期間が平均5.7ヶ月あり、この間に腹囲や体重の変化があり、目標の再設定を要した。
5、生活習慣の修正の目標では、御飯・肉料理・飲酒・菓子の減量、野菜料理の増量、麺類・味噌汁の減塩と、身体活動の目標では、大部分が運動習慣の新たな設定・実施、体重測定・歩数の記録・歩数の増回であった。
6、初回面談から特定保健指導6ヶ月後の効果判定、評価はまだ実施できていないが、積極的支援に途中脱落者はなく、指導3ヶ月後の評価では、初回面談時と3ヵ月後のそれぞれ、腹囲は89.7±5.1から88.7±1.1 cm、体重は75.8±6.6から73.1±6.9kg、BMI26.1±2.4から24.5±1.3kg/m2へと減少傾向がみられた。
【結論】支援割合は積極的37%、動機付け63%であった。現時点での脱落者はなく、我々の採用している個別面談による支援形態・手法は有用と推察される。対象者の背景の特徴として、御飯・肉料理・飲酒・菓子の過剰と野菜不足と運動習慣のないことが挙げられ、また、指導における大きな課題として禁煙の困難さを痛感させられた。

## P41-233 積極的な保健指導が職域集団の血圧に及ぼす影響

成田　富士子[1]、松村　潔[2]、北園　みゆき[1]、三好　美智子[1]、大坪　俊夫[2]、後藤　健一[2]、福原　正代[2]、大田　祐子[2]、飯田　三雄[2]

[1]西鉄健康管理センター、[2]九州大学 大学院 病態機能内科学

【目的】わが国における高血圧者の疾病認識率、治療率は必ずしも高くなく、国民の血圧水準を適正に保ち、心血管疾患を予防するためには若・中年者に対する高血圧の受診の勧奨や全般的保健指導などが重要な課題であると考えられる。しかし、積極的な保健指導は、特に勤労者ではその機会を設けることが困難なこともあり、実効性と継続性に関しては不明な点も多い。公共の交通機関（電車、バス）の乗務員は、職業上、可能な限り心血管疾患のリスクを低下させるように常に求められており、通常の職員よりも、継続して積極的な保健指導が行われている。そこで、本研究では、職域集団を対象として、通常の保健指導が行われている職員（非乗務員）と積極的な保健指導が継続して行われている職員（乗務員）に分けて、血圧値への影響を検討した。【方法】運輸業を主とする職域集団で、2008年の定期健康診断を受診した男性（3960名）を対象とした。対象者を通常の保健指導が実施されている群（非乗務員）1542名（平均41.6歳）と積極的な保健指導が実施されている群（乗務員）2418名（平均42.7歳）に分け、5歳毎の年齢階層で、血圧値の推移を検討した。また、血圧に対する保健指導の影響を説明する一つの要因として、飲酒量の指標としてのγGTPの値を検討した。さらに、今回の分析結果の再現性を検証するために2007年の定期健診時の血圧においても同様の傾向が認められるか検討した。【成績】30歳以上の対象者で、収縮期血圧を5歳毎の年齢階層でみると、30-34歳では117±12 vs 120±12 mmHg（平均±標準偏差；p<0.01；積極的指導群 vs 通常の指導群）、35-39歳では120±13 vs 121±13 mmHg、40-44歳では、122±12 vs 125±14 mmHg（p<0.05）、45-49歳では、122±12 vs 127±14 mmHg（p<0.01）、50-55歳では、125±12 vs 129±13 mmHg（p<0.01）、55-59歳では128±13 vs 130±14 mmHgと、年齢階層が高くなるにつれ収縮期血圧は上昇するが、積極的保健指導群の血圧が低くなっていた。この傾向は、拡張期血圧に関しても同様であった。また、γGTPの年齢階層毎の分析でも同様の傾向を示し、25歳以降の年齢群では、一貫して積極的保健指導群が低値を示した。一方、BMIは年齢層により若干のばらつきがあり、全体としては差を認めないが、40-44歳では、積極的指導群が低値であった（24.1±3.5 vs 24.9±3.4 kg/m$^2$）（p<0.01）。2007年の定期健康診断データの血圧に関する分析でも同様の結果であり、積極的保健指導（受診勧奨を含む）により、集団として約2-4mmHgの収縮期血圧の低下が期待できると考えられた。【結論】積極的な保健指導を継続的に行うことにより、血圧の低下が期待される。職域における保健指導は、将来の心血管疾患発症を抑制する上で、有効である可能性がある。

## P42-234　当院におけるアンギオテンII受容体拮抗薬の処方状況

佐藤　淳也[1]、高橋　和奈[1]、石川　祥子[1]、堀井　智博[1]、山内　敦司[2]、矢尾　尚之[2]、阿部　和利[2]、桜木　均[2]、高橋　政明[2]、野呂　忠孝[2]、小山　聡[2]、辻　忠克[2]、丸山　純一[2]、菊池　健次郎[2]

[1] 旭川リハビリテーション病院、[2] 旭川リハビリテーション病院内科

【目的】長期的な高血圧の抑制は脳梗塞の再発を抑制するといわれており，脳卒中患者の多い当院では，二次予防の観点からも外来における血圧のコントロールは厳密に行なわれている．その一方で当院に採用されている降圧剤の数も非常に多く，PROFESS試験を含めたいくつかの論文の結果をふまえ，テルミサルタンが削減となった．そこで，同剤に変わってドクターはどのような処方の変更を行なっているのかを後ろ向きに調査してみた．【方法・成績】2009年1月現在，当院に通院中の高血圧患者1205名中，アンギオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)を処方中の患者は666名（55.2%）で，最も処方の多かった薬はカンデサルタンの36.1%，次いでテルミサルタン(24.1%)，バルサルタン(23.4%)，オルメサルタン(10.0%)の順であった．ARB単剤のみ処方の患者は181名(全降圧剤投与中の27.2%)で，2剤併用が307名(46.1%)，3剤併用が118名(17.1%)，4剤以上が60名(9.0%)となっていた．ARB単剤処方患者中,処方量はテルミサルタンが最も多く（39.8%),ついでオルメサルタン(28.4%)，ロサルタン・ヒドロクロロチアジド配合，バルサルタン(24.4%)の順であった．テルミサルタンからの変更に関しては，79.4%の患者で他のARBへ変更され，そのうち54.5%の患者がオルメサルタンであった．しかし14.2%の患者でイミダプリルへ，1.7%の患者でビソプロロールフマル酸塩へ，1.7%の患者でロサルタン・ヒドロクロロチアジド配合へ，0.9%の患者でペリンドプリルへの変更されていた．テルミサルタン単剤で処方されていた患者のうち，変更後に最も多かった薬剤はバルサルタンで58.8%，次いでオルメサルタンの41.0%，イミダプリルの37.5%，カンデサルタンの18.2%，の順で，ロサルタン・ヒドロクロロチアジド配合の処方はなかった．しかし，3剤以上の降圧剤が処方されている患者におけるテルミサルタンからの変更を検討すると，3剤ではロサルタン・ヒドロクロロチアジド配合が最も多く50%を占め，次いでカンデサルタン(18.2%)，イミダプリル(12.5%)，バルサルタン(11.8%)，オルメサルタン(9.8%)となっており，4剤以上の場合もロサルタン・ヒドロクロロチアジド配合が25%と圧倒的に同剤への変更が多かった．【結論】テルミサルタンの代替としてACEやβブロッカーへの切り替えもある一方で，やはりARBへの変更が最も多く，また，利尿剤への変更はなかった．重症の高血圧と思われる多剤併用患者に対してはロサルタン・ヒドロクロロチアジド配合剤が多かった．以上の結果は脳血管疾患合併の高齢者が多い当院の特色である一方で，脳以外の疾患，特に心筋梗塞に対する長期的予後への配慮がなされていると考えられた．

## P42-235　メタボリックシンドロームを想定したマルチプルリスクファクター患者における高血圧治療薬の使用実態に関する研究

荒川　基記[1]、安野　伸浩[2]、田中　政彦[3]、呉　兆礼[4]、朝比奈　完[4,5]、山崎　力[6]、日高　慎二[1]

[1] 日本大学 薬学部 薬剤師教育センター、
[2] 特定医療法人社団 新都市医療研究会 [ 関越 ] 会 関越病院 中央診療部 薬剤科、
[3] 特定医療法人社団 新都市医療研究会 [ 関越 ] 会 関越病院 内科、
[4] 医療法人社団 鴻鵠会 中野サンブライトクリニック、[5] 医療法人社団 鴻鵠会 睦町クリニック、
[6] 東京大学大学院 医学系研究科 臨床疫学システム講座

【目的】高血圧治療患者の中でも、複数の疾患や機能障害が一個人に集積したマルチプルリスクファクター（MRF）患者は、より積極的な介入が必要とされる。近年、高血圧（HT）、脂質異常、耐糖能異常によるMRF症候群としてメタボリックシンドロームが注目されており、動脈硬化性疾患発症のリスク増加に重要な役割を演じていることが示唆されている。
そこで、高血圧および脂質・耐糖能異常に対する薬物治療が実施されている患者をメタボリックシンドローム想定MRF患者とし、高血圧に対する薬物治療のみが実施されている患者を比較対象として高血圧治療薬の使用実態調査を行った。
【方法】2008年6月1日から2008年7月31日の期間に、新都市医療研究会[関越]会 関越病院、鴻鵠会 中野サンブライトクリニックにて外来受診した成人患者を調査対象とした。高血圧に対する薬物治療が実施されている患者を抽出し、二次性高血圧患者、1型糖尿病患者、二次性脂質異常患者を除外後、脂質・耐糖能異常に対する薬物治療の有無によりMRF治療群または高血圧治療群とし、調査期間内における処方情報、患者背景を調査した。結果は平均値±標準偏差、またはパーセントで表記した。
【成績および結論】除外基準患者を除くと調査対象患者はHT群1,859名、MRF群1,296名であった。年齢はHT群67.2±11.5歳、MRF群67.2±9.8歳であった。外来診療時血圧はMRF群134.6±16.7 / 75.3±10.7、HT群134.8±16.0 / 76.7±10.9となり、収縮期血圧（SBP）では統計学的有意差は認められなかったが、拡張期血圧（DBP）はMRF群が有意に低かった。降圧目標値を日本人のメタボリックシンドローム診断基準とした場合、HT群41.6%、MRF群40.3%の患者がSBP、DBP共に基準以下であった。高血圧治療薬併用剤数はMRF群1.87±0.89剤がHT群1.70±0.80剤に比して有意に多かった。薬効群ではCa拮抗薬、ARB、ACE阻害薬の順に使用されており、特にCa拮抗薬はHT群73.9%、MRF群67.9%の患者に使用されていた。高血圧治療薬の用量を常用量または最大用量の1/2量以下を低用量、それ以上を高用量とした場合、MRF群29.3%がHT群22.2%に比して有意に高用量であった。
日本高血圧学会による高血圧治療ガイドライン2004（JSH2004）においても、脂質・耐糖能異常を合併した高血圧治療にはCa拮抗薬、ARB、ACE阻害薬が第1選択薬として推奨されており、ガイドラインに沿った治療が行われていることが確認された。調査終了後に発表された2009年版（JSH2009）においては、ARB、ACE阻害薬がより望ましい第1選択薬として変更されているため、今後、これら薬剤の使用率が高くなることが予想される。

## P42-236　高血圧を含むリスク集積群における喫煙の影響

本城　真紀子、武田　和夫、中岡　光恵、蒲池　文子、大島　瑞代、松本　早苗、八木　孝和、森口　次郎、井上　美穂、高梨　芳彰、池田　正之

財団法人 京都工場保健会

目的：喫煙は、動脈硬化促進効果が知られているが、高血圧があり肥満、血糖上昇、脂質異常をともなうリスク集積群において喫煙がどのように動脈硬化に影響を及ぼしているか知られていない。今回、高血圧を含むリスク集積群において喫煙の影響をしらべるため、リスク集積群を喫煙群、非喫煙群、禁煙群に分けて、血圧、血糖、脂質と頸動脈エコー所見、脈波速度、心エコー所見における差異について検討した。方法：労災二次健診受診者（血圧140/90mmHg以上、肥満BMI 25以上、血糖110mg/dlあるいはHbA1C5,6%以上、さらに総コレステロール220mg/dl以上、HDL40mg/dl未満、TG150mg/dl以上のいずれかがある4つのリスク集積群）630名を対象に、喫煙群（S）、非喫煙群（NS）、禁煙群（SS）にわけ、それぞれ、230名、271名及び129名について、頸動脈エコー及び心エコーを行いさらに脈波測定（baPWV）これらの成績を比較検討した。成績：年齢はS群48.8歳、NS群50.5歳、SS群歳で、体重は3群間で差は認めず（80.1kg vs 78.9kg vs 80.4kg）、またBMIも27.7, 28.0, 27.4と3群で差はなかった。血圧（146/88, 147/90, 145/90mmHg）、血糖（135.4, 135.3, 134.5mg/dl）、HbA1C（6.9, 6.1, 6.0%）においても3群間では差はみられなかった。しかし、総コレステロール値（218, 235, 221mg/dl）、HDL（56.0, 57.7, 55.3mg/dl）と差はなかったがTGが、S群で222.5mg/dlでNS群166.9mg/dlより有意に高かった(P<0.0001)。禁煙群も187.3mg/dlでS群とは有意な差があった（P<0.03）。尿アルブミンにおいては、1.39, 1.47, 1.11と3群で差はなかった。baPWVにおいても3群で差がなく(1467 vs 1492 vs 1465)、ABIも3群で差がなかった（1.15 vs 1.19 vs 1.16）。しかし、頸動脈エコーで、IMTでは、群間差はみられないもの（0.851 vs 0.776 vs0.856mm）プラークスコアにおいては喫煙群において他群より有意に高く( S群2.446, NS群1.956P<0.001, SS群2.165　P<0.02)、頸動脈でのプラークの進展が示唆された。また心エコーで左室重量はS群で222.5g/cm2とNS群の200.0より有意に重かった（P<0.0001）。結論:高血圧を含むリスク集積群で、喫煙は単独で動脈硬化促進効果があり、禁煙により改善されることが示唆され、高リスク群での禁煙指導の重要性が示された。

## P42-237　高齢者における入浴時の血圧変動

岩根　直美[1]、羽野　卓三[1,2]、川邊　哲也[1,2]

[1] 和歌山県立医科大学 保管看護学部、[2] 和歌山県立医科大学 医学教育・集団医療学

【目的】高齢者において入浴中の事故は重要な問題である。原因として、入浴時の循環動態への影響が考えられるが、入浴に伴う循環動態の変化については若年者健常者を対象としたものが多く、高齢者における入浴による血圧・脈拍の変動についての検討は十分でない。そこで、入浴前後の血圧、脈拍、酸素飽和度(SpO2)を測定し、血圧前値との関連および肥満指数（BMI）との関連を検討した。【方法】介護老人福祉施設の入所者とデイサービスの通所者を対象とし、同意が得られた高齢者49人を本研究の対象とした。対象の性別は男性8人、女性41人で、平均年齢は86.4±7.5歳であった。【方法】介護老人福祉施設の浴槽を使用し、浴室および更衣室の環境は室温29℃、湿度72%、浴槽の湯温は40 ～ 41℃で保つよう調整した。研究は8月に実施した。測定は合計3回行い、全て椅子座位の条件で血圧、脈拍数、酸素飽和度を測定した。血圧測定はアネロイド血圧計を使用し、SpO2と脈拍数の測定はパルスオキシメータを用いた。データの測定時期は、入浴脱衣前、出浴後、出浴後で着衣後とした。対象の入浴方法は脱衣所で衣服を脱衣し、その後、身体洗浄を5～ 10分かけて自己で行い、浴槽入浴5分、その後は脱衣所で着衣した。【成績】収縮期血圧の平均は入浴前123.9±18.5mmHg（平均±SD）、出浴後129.0±21.6 mmHg、拡張期血圧の平均は入浴前61.4±11.9 mmHg、出浴後64.0±12.0mmHgであり統計学的には有意ではなかった。脈拍は入浴前73.5±10.7/分、出浴後は77.6±10.5/分であり有意に上昇していた。入浴前の収縮期血圧が低い程、出浴後の血圧は上昇し、収縮期血圧と血圧変動との間には負の有意相関を認めた（r=0.342、p=0.017）。とくに至適血圧において血圧の上昇する例が多くみられた。拡張期血圧についても入浴前血圧と入浴前後の血圧の変化について有意な負の相関（r=0.439、p=0.002）がみられた。入浴前の脈拍と入浴前後の脈拍変化との間には有意な負の相関（r=0.427、p<0.001）を認めた。SpO2は入浴前と出浴後に有意な変化は無かった。入浴前の$SpO_2$と入浴前後の$SpO_2$との間には有意な負の相関（r=0.559、p<0.001）がみられた。BMIと入浴前後のSpO2の差についても有意な差はみられなかったが、BMI が13.6と痩せの著しい例ではSpO2が9%上昇していた。収縮期血圧が高い2例では$SpO_2$　が-8%と著明に低下していた。【結論】高齢者において入浴前の血圧が低い例で、入浴後の血圧上昇が大きかった。また脈拍数も同様に、入浴前の脈拍数が少ない人程、脈拍が増加した。高齢者では至適血圧において入浴による血圧上昇を認めることがあり、注意が必要である。

## P42-238 生活習慣とメタボリックシンドローム診断要素数の関係-HIPOP-OHP研究

片野　さゆり[1]、中村　保幸[1,2]、中村　亜紀[1]、村上　義孝[3]、田中　太一郎[4]、三浦　克之[2]、岡村　智教[5]、上島　弘嗣[2]

[1]京都女子大学家政学部生活福祉学科、[2]滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学、[3]滋賀医科大学社会医学講座医療統計学部門、[4]山梨大学医学部社会医学講座、[5]国立循環器病センター予防検診部

【目的】 動脈硬化性疾患が発症しやすいメタボリックシンドローム（MetS）に関して、単に内臓肥満の有無を必要条件とするよりも、MetSの個々の診断要素の重積が発症により重要であることが最近注目されてきている。今回一般住民を対象として生活習慣とMetS診断要素数の関係を横断的に検討した。
【方法】 本研究では「青・壮年を対象とした生活習慣病予防のための長期介入研究」（HIPOP-OHP）に参加した国内10事業所（介入5事業所、対照5事業所）に勤務している19 ～ 69歳の男女のうち、生活習慣に関する調査および血液検査を受けた3858人から得られた基礎調査データを用いて解析した。血圧は5分間安静後自動血圧計にて2回測定した平均を用いた。MetS診断要素を、(1)血圧高値：収縮期血圧≧130mmHg、拡張期血圧≧85mmHg、降圧薬服薬のいずれかを満たすもの、(2)脂質異常：HDL-C＜40mg/dl、中性脂肪≧150mg/dl、脂質異常治療薬服薬のいずれか、(3)耐糖能異常：空腹時血糖≧110mg/dl（食後8時間未満血糖≧140mg/dl）または糖尿病治療薬服薬、(4)高尿酸血症:尿酸≧7mg/dl、(5)肥満:BMI≧25kg/m$^2$の5要素とした。生活習慣因子として、飲酒量(エタノールml/日)、喫煙の有無、および勤労以外の身体活動量を平均週間MET分により4段階に分けるInternational Physical Activity Questionnaire (IPAQ）の方法を用いて評価した。年齢、性別を調整因子とした。
【成績】 平均年齢43.3歳、男性81%の対象者のうち、MetS診断要素を0個～ 5個持つ人は、それぞれ1717、1092、626、307、105、11人とポアソン分布を示した。飲酒量（平均±標準偏差）は21.1±30.9 ml/日、喫煙率44%、週平均身体活動度が600MET分未満の低身体活動者が57.8%あった。ポアソン回帰分析の結果MetS診断要素数に有意に寄与する独立因子は、男性（回帰係数b=0.715,P＜0.0001）、年齢（b=0.028,P＜0.0001）のほか身体活動量（IPAQ）（b=−0.097,P=0.002）、飲酒量（b=0.002, P=0.005）であった。喫煙（b=−0.010, P=0.84）は有意ではなかった。
【結論】 MetSを予防するには、節酒と適度運動の生活習慣が大切であることが再確認された。また喫煙は決してMetS予防にはならない点も生活習慣指導上重要である。飲酒には摂取熱量、栄養素などの交絡因子が想定されるため、今後詳細な検討が必要である。

## P43-239 乳カゼイン由来トリペプチドVal-Pro-Pro, Ile-Pro-Proのラット経口投与による血中NO濃度の上昇とNO合成酵素阻害剤で誘発した血圧上昇の抑制

野中　敦子[1]、弘田　辰彦[1]、内田　直人[1]、松下　晃子[1]、大木　浩司[1]、北風　政史[2]

[1]カルピス株式会社 健康・機能性食品開発研究所、[2]国立循環器病センター

【目的】トリペプチド、Val-Pro-Pro、Ile-Pro-Pro（VPP、IPP）は乳カゼインの加水分解物や乳酸菌発酵乳中に含まれ、Angiotensin Converting Enzyme（ACE）阻害作用を有し、これらを含む食品の摂取によるヒトでの降圧効果や血管内皮機能の改善効果が確認されている。一方、内皮由来の血管拡張物質である一酸化窒素（NO）は血管保護作用を有し、NO産生能の低下は動脈スティフネスの進展や血圧上昇などを引き起こすことが知られている(Reesら、1989)。そこで本研究では、in vivoの経口投与でVPP、IPPがNO産生を促進する作用を調べるため、ラットを用いた試験を実施し、併せて培養内皮細胞を用いてVPP、IPPのNO合成酵素の活性化能を評価するとともに、NO合成酵素の阻害に伴う血圧上昇に対する作用についてラットを用いて検討した。【方法および結果】Wistar系ラットの頚静脈に採血用のカテーテルを留置した後、VPP、IPPを経口単回投与した。投与前、30分、60分、90分、120分後に採血して、血漿中のNOx（NO2+NO3）濃度を測定した結果、VPP、IPPの投与による血漿NOx濃度が有意に上昇し、この作用は1mg/kg以上の投与で認められた。そこで、血管内皮のNO産生に与える影響を評価するため、正常ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）の培地にVPP、IPPを添加し、経時的に培地を回収してNOx濃度を測定した結果、継続的かつ用量依存的なNOx濃度の上昇が認められ、内皮型NO合成酵素（eNOS）の活性化をウェスタンブロッティング法で評価した結果、リン酸化eNOS量が上昇した。また、NOSの阻害剤であるNω-Nitro-L-arginine methyl ester, hydrochloride(L-NAME)をWistar系ラットに投与して誘発した高血圧モデルにおいて、VPP、IPPをL-NAMEと同時に1週間飲水投与した結果、L-NAMEによる血圧上昇が有意に抑制された。【結論】VPP、IPPは、正常ラットへの経口単回投与で、eNOSの活性化によると思われる血中のNO産生促進作用を示し、NO合成酵素の阻害に伴う高血圧の抑制作用が期待されたことから、内皮細胞のNO産生能を促進や維持する作用を通じて循環器病の予防に役立つ可能性が示唆された。

## P43-240 鰹節抽出物は自然発症高血圧モデルラットにおいて循環renin-angiotensin系（RAS）抑制と1成分L-histidineによる脳内RAS抑制により降圧効果を発揮し、腎機能を改善する

杉本　洋一[1]、鳥羽　裕恵[1]、田中　良実[1]、立岡　慶祐[1]、折田　優[1]、小原　幸[1]、針生　仁[2]、時高　正明[2]、中田　徹男[1]

[1]京都薬科大学 病態薬科学系 臨床薬理学分野、[2]株式会社シマヤ 商品開発部

【目的】鰹節抽出物（dried bonito extract；DBE）について、降圧効果を発揮する機能性食品としての可能性が示唆されている。我々はDBEの一成分L-histidineを自然発症高血圧モデルラット（SHR）に経口投与すると、中枢histamine $H_3$受容体を介した降圧作用を示すことを確認した（JSH2007、2008）。本検討ではDBE自体の降圧に関する中枢性機序と組織保護効果について検討した。【方法】9週齢のSHRにL-histidine（100 mg/kg/day）もしくはその同量に相当するL-histidineを含むDBE（1 g/kg/day）を4週間投与した。期間中、収縮期血圧（SBP）をtail-cuff法にて測定し、代謝ケージにて24時間蓄尿を行い、尿中noradrenalin（NAd）排泄量を測定した。期間終了時、losartanを静脈内（40 mg/1mL）もしくは脳室内（200 μg/5μL）投与し、大腿動脈カニューレから平均動脈圧（MAP）を持続記録した。また、DBEと同程度の降圧を示す量のenalapril（30 mg/kg/day）を投与した群を作成し、尿中蛋白排泄量（Upro）、creatinine clearance（CCr）、serum creatinine（S-Cr）についてDBE投与群、L-histidine投与群と比較した。さらに胸部大動脈と腎臓におけるangiotensin converting enzyme（ACE）mRNA発現をRT-PCR法にて検討した。【成績】SHRにおける経時的なSBPの上昇をDBEとL-histidineは抑制したが、DBE投与群の抑制効果の方が強く認められた（降圧度；14% vs. 7%）。またDBE投与群、L-histidine投与群では、vehicleを投与したSHRに比べ、尿中NAd排泄量が減少していた。DBE、L-histidine投与期間終了時におけるlosartanの静脈内投与はL-histidine投与群の血圧を低下させたが、DBE投与群の血圧に影響を与えなかった。一方、losartan脳室内投与はDBE投与群、L-histidine投与群の血圧に変化を与えなかった。DBE、L-histidineの投与はenalapril投与群と同等にSHRのUpro、S-Crを低下させ、CCrを改善させた。さらにSHRの大動脈と腎臓におけるACE発現はDBE投与群、L-histidine投与群、enalapril投与群で減少していた。【結論】DBEは末梢のrenin-angiotensin系（RAS）抑制に加え、その一成分であるL-histidineによる脳内RAS抑制、交感神経抑制により降圧作用を発揮すること、また腎・血管保護効果も有することが示唆された。

## P43-241 プレコンディショニングとは異なるポストコンディショニングによる心保護メカニズム

田和　正志[1,2]、大喜多　守[2]、安屋敷　和秀[1,3]、松村　靖夫[2]、岡村　富夫[1]

[1]滋賀医科大学 医学部 薬理学講座、[2]大阪薬科大学 薬学部 病態分子薬理学研究室、[3]兵庫医療大学 薬学部 医療薬学科

【目的】ポストコンディショニング (postC) は、プレコンディショニング (preC) と共に、心臓の虚血再灌流障害に対して保護効果を示すことが知られている。以前より、preC による心保護効果には、虚血再灌流障害の一因であるノルエピネフリン (NE) 過剰放出の抑制が関与していることが明らかにされている。本研究では、postC による心保護効果にも、preC と同様に NE 過剰放出の抑制が関与しているのかについて検討した。
【方法】SD 系雄性ラットから心臓を摘出し、Langendorff 法に準じて心灌流標本を作製した。灌流状態が安定後、虚血処置として灌流を 40 分間停止し、その後再灌流を 30 分間施した群を対照群とし、虚血前に 5 分間虚血、5 分間再灌流を 3 サイクル行った群を preC 群、再灌流直後に 30 秒再灌流、30 秒虚血を 3 サイクル行った群を postC 群とした。心機能の指標として、最大左心室圧 (LVDP)、左心室圧一次微分値 ($dP/dt_{max}$)、左心室拡張末期圧 (LVEDP) の各パラメーターをモニターした。また、再灌流開始 5 分後までの灌流液中の NE 濃度を高速液体クロマトグラフィーにより測定した。
【成績】対照群では、心虚血再灌流により LVDP、$dP/dt_{max}$ の低下並びに LVEDP の上昇が観察された。虚血再灌流によるこれら心機能パラメーターの悪化は、preC あるいは postC 処置により有意に改善したが、その改善程度は postC 群に比べ preC 群でより大きかった。また、対照群でみられた虚血再灌流後の NE 過剰放出は、preC 処置により顕著に抑制されたものの、postC 処置による影響は確認されなかった。なお、postC による心保護効果は、一酸化窒素 (NO) 合成酵素阻害薬である $N^G$-nitro-L-arginine (NOARG; 30 μM) を前処置することにより完全に消失した。一方、NE 過剰放出抑制作用を含めた虚血再灌流障害に対する preC の心保護効果は、NOARG処置下においても完全には消失せず、部分的に認められた。
【結論】postC による心保護効果は、preC とは異なり、虚血再灌流後の NE 過剰放出抑制を伴わず、内因性 NO の産生を介する機序によることが明らかとなった。

## P43-242 5/6腎摘除慢性腎不全モデルラットにおける運動とolmesartanの腎保護作用に対するカルボニルストレスの役割

郭　其[1]、森　建文[1,3]、金澤　雅之[2]、須田　千尋[2]、伊藤　修[2]、宮田　敏男[4]、伊藤　貞嘉[1]、上月　正博[2]

[1]東北大学 腎高血圧内分泌科、[2]東北大学 内部障害学、[3]東北大学保健管理センター、[4]東北大学創成化学応用センター

【目的】今までに我々は様々な腎不全ラットモデルにおいて運動 (EX)はアンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）と同等に腎保護作用を有することを報告してきた。一方、解糖系から産生されるカルボニル誘導体のMethylglyoxal（MGO）は慢性腎臓病において血中濃度が上昇し病態進展に関わる。運動とARBの慢性腎不全とカルボニルストレスに対する影響を検討するために5/6腎摘除腎不全モデルを用い、ARB(olmesartan, Olm)と長期的EXの単独および併用による腎障害及び血漿MGO濃度に与える影響を検討した。【方法】Wistar-Kyotoラットに5/6腎摘を行い、5/6腎摘除腎不全モデルを作製した。コントロール（C）群、EX群、EX+Olm(10mg/kg/day)群と偽手術sham群4群に分け、12週間観察した。EXは速度20m/分の連続走行を1回60分間、1週間に5回行った。2週間毎に収縮期血圧（SBP）、尿蛋白排泄量（UP）を測定し、観察最終日に断頭採血し、血清クリアチニン値(Scr)及び 血漿MGO濃度を測定した。また、残存腎の糸球体硬化指数(IGS)を算出した。【成績】5/6腎摘したC群のSBP、UP、Scr、IGS及び血漿MGO濃度はSham群に比較して、有意な高値を示したが、C群に比べEX群及びEX+Olm群では有意に減少した。さらに、EX群に比べEX+OlmのIGSは有意に低値を示した。全データにおける血漿MGO濃度は腎障害指標であるIGS、UP,及びScrとの間にそれぞれ有意な相関を認めた。【結論】5/6腎摘除腎不全モデルにおいてEXは腎保護効果を有し、Olmとの併用でも腎保護効果の増強が確認された。EXによる腎機能および腎障害は血漿MGO濃度と関連を示し、カルボニルストレスを介した機序の関与が示唆された。

## P43-243 5/6腎摘慢性腎不全ラットの高血圧、インスリン感受性、交感神経活性と腎障害に対するcilnidipineと長期的運動の併用効果

郭　其[1]、金澤　雅之[2]、森　建文[1,3]、張　文博[2]、須田　千尋[2]、伊藤　修[2]、伊藤　貞嘉[1]、上月　正博[2]

[1]東北大学 腎高血圧内分泌科、[2]東北大学 内部障害学、[3]東北大学 保健管理センター

【目的】慢性腎臓病患者にはしばしば高血圧、インスリン感受性低下、交感神経活性亢進を認め、腎障害の進行の他、心血管合併症の発症に関与することが知られている。近年、N型カルシムチャネルの抑制や長期的運動は、降圧効果、インスリン感受性改善効果、交感神経活性抑制効果、腎保護効果を有することが示唆されているが、詳細なメカニズムについて不明な点が多い。そこで、5/6腎摘慢性腎不全ラットを用いて、N型及びL型カルシムチャネル阻害薬cilnidipine（Cil）と長期的運動(EX)の単独及び併用療法が血圧、インスリン感受性(IS)、交感神経活性、腎障害に及ぼす影響を検討した。
【方法】10週齢の雄性WKYラットに5/6腎摘術を行い、慢性腎不全モデルを作製した。1)コントロール（C）群、2)Cil(3mg/kg/day,po)群、3)EX群、4)EX+Cil群と5)偽手術(Sham)群の5群に分け、8週間治療した。EXは速度20m/分の連続走行を1回60分間、1週間に5回行った。20週齢時に、無麻酔、非拘束下で交感神経活性とISをそれぞれ収縮期血圧変動のスペクトル解析法（SBP-LFamp）及びグルコースクランプ法によるM値により評価した。また、残存腎の糸球体硬化指数(IGS)と皮質間質容積比(RIV)を算出した。
【成績】C群のSBPはSham群に比して有意に上昇したが、これはEXにより有意に降下した。また、Cil群とEX+Cil群のSBPはEX群に比してさらに低値を示した。腎組織傷害の指標であるIGSとRIVは、Sham群に比してC群で有意に高値を示した。一方、C群に比してCil群とEX群のそれらは有意に低く、EX+Cil群ではさらに低値であった。C群の交感神経活性はSham群に比して有意に亢進し、一方、Cil群とEX群では有意に抑制された。また、EX+Cil群では抑制傾向にあった。Sham群に比して、C群では有意なISの低下を認めた。一方、Cil及びEXの投与は有意にISを改善し、これらの併用はさらに改善する傾向にあった。全群において、交感神経活性と各々のIS、IGS及びRIVとの間に有意な相関を認めた。
【結論】5/6腎摘慢性腎不全ラットにおいて、Cli及びEXは降圧、インスリン抵抗性改善および腎保護の効果を有することが示唆された。また、そのメカニズムにCli及びEXによる交感神経活性抑制作用の関与が示唆された。

## P43-244 ガーリックスプラウト葉のアンジオテンシンII誘発血圧上昇抑制作用

石川　千賀子、小山　智之、矢澤　一良

東京海洋大学大学院 海洋科学技術研究科 食機能保全科学専攻 ヘルスフード科学講座

【目的】高血圧の発症メカニズムには、アンジオテンシンII (AngII)が関わっていることが知られている。AngIIはAngII受容体と結合すると血圧上昇を引き起こすため、その結合を阻害することで血圧上昇が抑制できると考えられる。そこで、AngII誘発血圧上昇を抑制する物質を探索するために、AngII受容体阻害作用に着目し、動物実験、細胞実験によってスクリーニングを行った。我々はこの実験系において、現在までに蘇合香（1）やカタトゲバンノキの葉にその作用を発見した。これらは活性成分の同定を行ない、binding assayにより受容体阻害作用が確認された。今回同様の実験系において、様々な食品素材をスクリーニングした結果、ガーリックスプラウト葉メタノール抽出物 (GSLME)に活性があることを見出した。ガーリックスプラウト葉とはニンニクの球から伸びた葉の部分をさし、生のものを乾燥、粉末状にしたものである。本発表では、その抽出物であるGSLMEの血圧上昇抑制作用について報告する。【方法】6週齢、雄性、ddYマウスに、コントロール群（n=7）には蒸留水を投与し、サンプル投与群（n=7）には蒸留水に溶かしたGSLMEを経口投与した。その30分後にAngII（150 μg/kg b.w）を腹腔内投与することにより一時的な血圧上昇を引き起こした。AngIIの投与の前後でマウスの尾動脈収縮期血圧を tail&cuff法により測定した。AngIIの投与4分後に測定した収縮期血圧から、直前に測定した収縮期血圧を引いた値を収縮期血圧上昇値（mmHg）とし、サンプルを評価した。また、細胞実験においてAngII1型受容体発現遺伝子を導入した細胞を用い、細胞内カルシウムイオン濃度を測定して、同受容を介した結合阻害作用を評価する試験を行った。【成績】マウスにおいてコントロール群の収縮期血圧上昇値と比較し、GSLME（2000 mg/kg b.w）投与群では、有意な血圧上昇抑制作用が確認された。また、作用メカニズムにおいても細胞実験よりAngIIとAngII受容体の結合阻害作用が確認された。GSLMEを水と酢酸エチルで分配した結果、動物実験、細胞実験ともに酢酸エチル画分に活性がみられ、さらに関与成分を解析している。【結論】GSLMEの血圧上昇抑制メカニズムはアンジオテンシンII受容体阻害によるものだと考えられ、GSLMEの酢酸エチル画分に活性がみられたため活性成分は脂溶性である考えられる。（1）Osamu Ohno,et,al.Bioorganic & Medicinal Chemistry16,7843-7852(2008).

臨床　薬物療法　抗アルドステロン薬

## P44-245 選択的アルドステロンブロッカー（SAB）エプレレノン；本態性高血圧患者での併用療法の有用性

佐藤　敦久[1]、福田　誠一[1]、丸山　達也[2]

[1]国際医療福祉大学 三田病院 内科、[2]慶應義塾大学医学部内科

【目的】エプレレノンは非上皮組織のミネラルコルチコイド受容体（MR）もターゲットとする、利尿薬とは異なる特性を持つ降圧薬である。近年原発性アルドステロン症ではない一般の高血圧患者でもアルドステロン作用の抑制が不十分であると、治療抵抗性高血圧になることが報告されており、SABは今後の高血圧治療に期待される薬剤である。われわれは昨年の本学会において、本態性高血圧患者でのエプレレノンの短期治療の臨床効果を報告した。そこで今回さらに治療を継続し、比較的長期の臨床効果について検討した。【方法】当院通院中の本態性高血圧患者で、ACE阻害薬あるいはカルシウム拮抗薬（CCB）で4 ～ 8週間治療しても降圧が不十分な68症例（男性31例、女性37例、平均年齢63±10歳、平均eGFR74.3±13.3ml/min）を対象とした。原発性アルドステロン症は否定、エプレレノン50 mgを朝1回追加投与、治療48週以上観察し得た。血圧は外来受診時安静座位で測定、家庭血圧で早朝血圧を記録した。また28症例では24時間自由行動下血圧測定（ABMP）も合わせて評価した。【成績】血圧は治療前157±11/94±6mmHgから4週後には141±9/83±7mmHgと低下し48週後には129±6/76±5mmHgと有意に低下した。治療後血漿レニン活性（PRA）、血漿アルドステロン濃度（PAC）は有意に上昇した。治療前のPRA、PACと治療後の降圧程度には有意な相関はなく、エプレレノンは治療前のPRA、PAC値にかかわりなく有意な降圧をもたらした。尿中アルブミン排泄量はエプレレノン追加後4週後には低下傾向を示し、24週以降有意な低下が継続した（193±398mg/g.Cr→90±263mg/g.Cr）。5.0mEq/l以上の高カリウム血症は1例も認めなかった。またエプレレノンの降圧効果と血清カリウム値の変化率に相関はなく、エプレレノンの降圧作用は利尿効果以外の作用も関与することが示唆された。その他臨床的に問題となる副作用は認めず、途中中止例は1例もなかった。24時間ABPM平均値は131±12/81±9mmHg、昼間ABPM平均値134±13/82±9mmHg、夜間ABPM平均値119±14/73±11mmHgであった。【結論】エプレレノンはeGFRが保持された本態性高血圧患者においてACE阻害薬、CCBとの併用で臨床的に極めて有用である。朝1回の服用で過度の夜間降圧を起こさず、早朝血圧も抑えられる可能性が示唆された。エプレレノンの降圧効果は長時間安定して継続することが示された。現在の高血圧治療で、降圧目標レベルまでの到達が困難な原因の1つとしてアルドステロン作用の抑制が不十分なことが考えられる。特に食塩摂取量の多い日本では、原発性アルドステロン症ではない一般の高血圧患者治療においてもSABを早めに投与する必要性が考えられた。

## P44-246 難治性高血圧症および原発性アルドステロン症に対するエプレレノンの有用性について

後藤　敏和、鈴木　恵綾、深瀬　幸子

山形県立中央病院 内科

【目的】難治性高血圧症と原発性アルドステロン症(PA)に対するエプレレノン(Ep)の有用性を検討。【方法】難治性高血圧症（抗アルドステロン剤以外3 ～ 6、平均4.6剤内服中)、13（男11、女2）例、(年齢38 ～ 76、平均57.5歳)、PA（抗アルドステロン剤以外1 ～ 5、平均2.9剤内服中)、9（男4、女5）例、(年齢40 ～ 72、平均54.6歳）に、エプレレノンを6 ～ 73（平均37.5）週間投与し、降圧効果、血清K値、腎機能に対する影響を検討。早朝血圧値は外来受診日を含め、前5日間の平均値を用いた。降圧効果の判定は、平均血圧で20mmHg以上の低下を著明下降､19 ～ 13低下を下降､12 ～ 7低下をやや下降､±6を不変､7 ～ 12上昇をやや上昇､13 ～ 19上昇を上昇とした。【結論】難治性高血圧症: Ep追加投与7例（25mg,1、50mg,6例）では、診察室血圧は157/92mmHgから126/80に低下（著明下降5,下降1,不変1例)。早朝血圧は、145/86から133/82に低下（著明下降1,下降1,やや下降2,不変2,やや上昇1)。最終的に3例で他剤を中止。スピロノラクトン(Sp)からの切り替え例6例（Sp投与量12.5mg,4、25mg,2例、Ep投与量25mg,1、50mg,4、100mg,1例）では、病院血圧は143/84から138/83（他剤も変更した1例を除いて計算）となり（やや下降2、不変2、やや上昇1例)、早朝血圧は135/79から134/74となった（下降1、やや下降1、不変3)。最終Ep投与量はSp投与量の平均で3.8倍であった。切り替え例の2例で、血清K値上昇のため投与を中止した（症例1：eGFR52.9ml/min/1.73、25mg投与28週後、4.3→5.9 mEq/L、症例2：eGFR41.4 ml/min/1.73、100mg投与37週後4.5→5.9 mEq/L)。血清クレアチニン値は、追加例の1例で1.3から1.6mg/dlに、切り替え例の1例で1.0から1.4に上昇した。PA：Ep追加投与3(50mg,2、100mg,1)例では、診察室血圧は152/105から131/89に低下（著明下降1、下降2例）した。Spからの切り替え6例（Sp投与量12.5mg,2、25mg,4例、Ep投与量25mg,1、50mg,2、100mg,3例）では、診察室血圧は146/98から141/86となり（中止した1例を除き計算）（著明下降1、やや下降1、不変3例)、早朝血圧は142/83から131/83（やや下降1、不変4例）となった。Ep投与量はSp投与量の平均で4倍であった。同量（25mg）投与の段階で比較（4例）すると、診察室血圧（131/95から147/90、不変4、やや上昇1例)、早朝血圧（134/76から143/85、上昇1, やや上昇1, 不変2）ともに平均値は上昇した。血清K値は、追加例では上昇（3.5→3.7、3.5→3.9mEq/L）した。切り替え例の1例（Sp25mgからEp100mgに変更16週後）でK値は4.4から5.0 mEq/Lに上昇した。腎機能については、変化を認めなかった。全例で女性化乳房は発現しなかった。【結論】Epは難治性高血圧・PAの血圧調節に有用であるが、Spに比し降圧効果は弱く、同等の降圧効果を得るには4倍程度の投与量を要する。腎機能低下例ではK値の上昇に注意する必要がある。

## P44-247 本態性高血圧患者に対する低用量（12.5-25mg/日）スピロノラクトン追加投与の有用性

花澤　智大[1]、小笠原　慧[1]、小原　拓[1,2]、目時　弘仁[1,3]、浅山　敬[4]、菊谷　昌浩[1]、大久保　孝義[1,4]、今井　潤[1]

[1] 東北大学大学院医学・薬学系研究科臨床薬学、[2] 東北大学病院薬剤部、[3] 東北大学大学院遺伝病学、[4] 東北大学大学院医薬開発構想寄附講座

Background: 先行研究において、中・高用量スピロノラクトンの有用性は数多く報告されている。しかしながら、低用量（12.5-25mg/日）スピロノラクトンの有用性に関するエビデンスは限られている。今回、家庭血圧測定を用いて、本態性高血圧患者に対する低用量（12.5-25mg/日）スピロノラクトン追加投与の有用性を検討した。Methods: 本研究対象者は、カルシウム拮抗薬（CCB)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI)、アンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）のいずれかの単剤によって治療中で、かつ早朝家庭血圧が管理不良（≧135/85mmHg）である本態性高血圧患者90名であり、これら患者に対して、低用量スピロノラクトン（12.5-25mg/日）を朝食後に追加した。低用量スピロノラクトンの追加前、追加4週後の家庭血圧を比較した。家庭血圧は『家庭血圧測定条件設定の指針』に従って測定された値を用いた。降圧効果持続については、就寝前家庭血圧の降圧度を早朝家庭血圧の降圧度で除して求めるmorning/evening比（M/E比）を用いて評価した。Results: 低用量スピロノラクトンの追加された86名全体で、4週間後に家庭血圧は有意に低下した［早朝家庭血圧（収縮期/拡張期）：143/82 → 132/78 mmHg、P<0.05/P<0.05、就寝前家庭血圧：133/76 → 124/72 mmHg、P<0.05/P<0.05］。12.5mg追加群（39名、早朝家庭血圧：142/81 → 131/77 mmHg、P<0.05/P<0.05、就寝前家庭血圧：130/73 → 122/70 mmHg、P<0.05/P<0.05）および25mg追加群（47名、早朝家庭血圧：145/85 → 134/81 mmHg、就寝前家庭血圧：137/79 → 127/75 mmHg、P<0.05/P<0.05）のそれぞれにおいても、有意な家庭血圧の降圧が認められた。早朝家庭血圧の降圧度は、CCB群（30名：-8.2/-2.6 mmHg)、ACEI群（22名：-13.0/-4.7mmHg)、およびARB群（34名：-11.5/-5.1mmHg)、で有意な差は認められなかった。投与4週後のindividual M/E比は、収縮期血圧で1.08、拡張期血圧で0.80であった。Conclusion: 本研究の結果、降圧治療中の血圧管理不良患者に対する低用量（12.5-25mg/日）スピロノラクトンの追加は、24時間にわたる充分な降圧効果を有していることが示唆された。

## P44-248 原発性アルドステロン症の薬物療法におけるエプレレノンとスピロノラクトンの有用性と安全性の検討

柴田　洋孝、本杉　裕一郎、栗原　勲、三石　木綿子、武田　彩乃、伊藤　裕

慶應義塾大学 医学部 腎臓内分泌代謝内科

【背景】原発性アルドステロン症(PA)は、主要な内分泌性高血圧であり、その病型には、外科的に治癒可能なアルドステロン産生腺腫(APA)とミネラルコルチコイド受容体(MR)拮抗薬を中心とした薬物療法が適応となる両側性副腎過形成による特発性アルドステロン症(IHA)に分けられる。本研究では、当施設でのPA症例に対する薬物療法の治療成績を検討した。

【対象と方法】対象は、高血圧およびアルドステロン/レニン比高値でスクリーニングを行い、最低4週間のCa拮抗薬によるwashout期間に内分泌検査でPAと確定診断された83例を用いた。このうち、副腎静脈サンプリングを施行した40例（APA 18例、IHA 22例）と未施行の43例に対して、MR拮抗薬のエプレレノン(EPL)またはスピロノラクトン(SPIRO)の併用投与を行い（EPL 50-100mg/日、n=60, SPIRO 25-100mg/日、n=23)、降圧効果、eGFR、アルブミン尿への影響と安全性につき後ろ向きに比較検討した。

【結果】EPL治療群とSPIRO治療群の間で、性別、治療前血圧、BMI、血清クレアチニン、カリウム、アルドステロン濃度、活性レニン濃度は有意差を認めなかった。1）降圧作用の検討：平均投与量は、EPL 78mg/日、SPIRO 51mg/日で、降圧効果は両薬剤とも同程度であった（EPL vs. SPIRO：収縮期血圧　-19mmHg vs. -24mmHg, 拡張期血圧 -14mmHg vs. -14mmHg)。また、降圧効果は、EPLでやや早期のコントロールを認めた（EPL vs. SPIRO: 6.2週 vs. 8.5週)。さらに、両薬剤の降圧作用と相関する因子を検討した結果、EPL群では治療前の収縮期血圧(r=0.328, P=0.019)および拡張期血圧(r=0.586, P<0.0001)が、各々の降圧度と有意な相関を認めた。2）eGFRおよびアルブミン尿への影響：eGFRは70.8±2.1ml/min/1.73m$^2$（治療前）から74.1±6.1ml/min/1.73m$^2$（12ヶ月後）となり､アルブミン尿は10.7±2.9mg/gCr（治療前）から10.3±3.5mg/gCr（12ヶ月後）と有意な変化を認めなかった。　3）副作用の検討：両薬剤とも血清K濃度の上昇度には有意差を認めなかった。SPIRO群のうち、6名に有痛性女性化乳房を認め、EPLへ変更することにより全例改善を認めた。

【結論】PA患者において、EPLはSPIROと同様に優れた降圧効果を認め、12ヶ月間、eGFRおよびアルブミン尿の悪化を認めなかった。血清K濃度の上昇は同程度であり、性ホルモン関連の副作用をEPLに認めていないことから、両側性病変および手術を希望しないPAの薬物療法においてEPLの有用性と安全性が示された。今後、長期予後における手術療法との予後の優劣を明らかにすることが重要と考えられる。

## P44-249 選択的アルドステロンブロッカー、エプレレノンの朝1回投与は降圧不十分な本態性高血圧症患者の夜間－早朝高血圧を改善する

太田　晃一[1]、篠原　幸人[1]、佐藤　敦久[2]

[1] 国家公務員共済組合連合会 立川病院 神経内科、[2] 国際医療福祉大学 三田病院 内科

【目的】アルドステロンは心血管系疾患のリスクホルモンであり、選択的アルドステロンブロッカーであるエプレレノンは強力な臓器保護効果を有する降圧薬として期待されている。夜間－早朝の高血圧は高血圧性臓器障害の悪化因子として看過できない病態であるが、従来の降圧薬では充分な降圧が達成されていない場合も少なくない。エプレレノンは1日1回投与とされるが、その際の降圧効果持続時間に関する臨床的研究は少なく、朝1回投与時の夜間－早朝血圧に対する効果はまだエビデンスが少ない。本研究は24時間自由行動下血圧測定（ABPM）により、この点を明らかにすることを目的とした。【方法】当院通院中の本態性高血圧症患者で、カルシウム拮抗薬、ARB、降圧利尿薬の単独または併用療法にもかかわらず、診察室血圧が140/90mmHg以上、ABPMによる夜間血圧が120/70mmHg以上で、降圧目標値に達していない症例9名（男性3名、女性6名、年齢72±6歳）を対象とした。エプレレノン25mgまたは50mgを7 ～ 8amの朝食後に1日1回連日経口投与した。投与期間4 ～ 8週間の前後で、診察室血圧、ABPM(1時間毎)、体重、血液･尿生化学を測定した。この期間中、降圧薬の種類や用量の変更は行わなかった。【成績】診察室血圧はエプレレノン投与開始前に比べて投与後に収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)ともに有意に低下した（SBP前167±16、後152±18mmHg、DBP前96±12、後87±12mmHg、p<0.05)。ABPMによる血圧はSBPが11pm、3am、6am、7am、8am、DBPが10pm、3am、4am、6am、8amにおいてエプレレノン投与後に有意な低下を示した。エプレレノンは過度の夜間降圧を起こさず早朝血圧を低下させ、24時間安定した降圧が認められた。なお､体重､血清BUN, クレアチニン, Na, K, 総コレステロール, LDL-コレステロール, 血糖, 尿中微量アルブミン値にエプレレノン投与前後で有意な変化はなかった。【結論】本研究により、本態性高血圧症患者でカルシウム拮抗薬、ARB、降圧利尿薬による治療にもかかわらず降圧が不十分な患者でも、エプレレノンを朝食後1回投与することによって夜間－早朝高血圧が改善されることが明らかとなった。この成績は（1）エプレレノンはカルシウム拮抗薬、ARB、降圧利尿薬との併用でさらに降圧効果を発揮すること、（2）エプレレノンの降圧効果持続時間は臨床的には24時間はあること、を示している。

## P44-250　オルメサルタン及び少量エプレレノン併用による降圧及び臓器保護効果

高田　裕之[1]、平岩　善雄[1]、唐島　成宙[2]、米田　隆[2]、出村　昌史[2]、武田　仁勇[2]

[1]富山赤十字病院内科、[2]金沢大学大学院臓器機能制御学（内科）

【目的】選択的アルドステロンブロッカーであるエプレレノン(Epl)は降圧及び臓器保護効果が報告されているが、日本人におけるAT1ブロッカーとの併用による臨床成績の報告は少ない。今回我々はオルメサルタン(ARB)単独投与とオルメサルタンおよび少量Epl併用投与で降圧効果、尿中アルブミン排泄量などについて比較検討を行った。【方法】2次性高血圧や糖尿病などを除外した外来通院中または新規の高血圧患者21人を対象とした。無作為にオルメサルタン20mg投与群(ARB群)(n=10)とオルメサルタン10mgおよびEpl 25mg併用群(ARB+Epl群) (n=11)に分け、薬剤投与開始前および3ヶ月後の血圧値、腎機能、尿中アルブミン量などについて比較検討した。【成績】年齢(ARB群:63.2, ARB+Epl群:63.9歳)、血圧値(ARB群:157/92, ARB+Epl群:158/94mmHg)、尿中アルブミン排泄量(ARB群:35.5, ARB+Epl群:31.0mg/gCr)といずれも両群間で有意な差は認めなかった。内服開始3ヶ月後では両群ともに十分な降圧効果が得られたが、両群間では有意差はなかった。腎機能の悪化や血清カリウム上昇はいずれの群でも認めなかった。尿中アルブミン量は両群において減少を認めたが(ARB群:-20.9, ARB+Epl群:-9.2mg/gCr)、オルメサルタン単独投与群でのみ前値との間に有意差を認めた。【結論】尿中アルブミン排泄量はARB単独群で改善効果が見られたが、ARBによるアルドステロンブレイクスルー現象は投与後1年後から観察されるため、さらなる経過観察が重要である。

## P45-251　治療抵抗性高血圧患者を対象としたロサルタン/HCTZ合剤による治療成績：多施設共同前向き観察試験（CHAT−P研究）

角　俊一郎、井上　裕紀子、松本　研三、丸山　誠代、福田　佑介、古山　正大、安藤　智恵、久保田　和充、東條　秀明、三好　恵、山之内　良雄、浦田　秀則

福岡大学 筑紫病院 内科第一

【目的】福岡県筑紫野地区における実地医家にて構成する筑紫循環器臨床研究ネットークを用いて、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)を含む降圧治療で十分な降圧効果が得られていない本態性高血圧患者を対象とした、ロサルタン/HCTZ合剤の有効性と安全性を検証することを目的とした。
【方法】筑紫循環器臨床研究ネットワークに参画している会員110名の施設にて多施設共同試験を実施し、1ヶ月以上のARB通常用量～最大用量の投与でも降圧不十分(BP 140/90mmHg以上）な患者634例を対象としたロサルタン/HCTZ合剤への切り替え試験を行った。除外基準はチアジド系利尿薬投与中の患者とし、主要評価項目は薬剤開始後3ヵ月後と1年後の血圧値、二次評価項目は電解質、尿酸値、糖代謝、脂質代謝等のデータとした。今回は投与開始後3ヶ月までの解析データを報告する。
【成績】対象患者は、平均年齢67±12歳（男性51%）、平均BMI25±4、糖尿病合併22%、脂質代謝異常合併36%、高尿酸血症(HUA)合併7%を認めた。3ヶ月後の脱落症例は57例で、転居などの理由によるものが約半数（22例）であった。
切り替え時の収縮期平均血圧は、157±14mmHg、拡張期平均血圧は87±11mmHg、平均心拍数は73±10回/minであった。ロサルタン/HCTZ合剤へ切り替え後の収縮期及び拡張期血圧変化は1ヶ月-17/-8mmHg(p<0.0001)、2ヵ月後-18/-9mmHg(p<0.0001)、3ヵ月後-20/-9mmHg(p<0.0001)と早期からしかも持続的な降圧を示した。なお心拍数は3ヵ月後に有意な低下(73±10 to 72±10)を示した。また、ARB最大用量からの切り替えを行った患者（50例）においても1ヵ月後から有意な降圧効果を示し、3ヵ月後の降圧効果は通常用量ARBから切り替えた群と有意な差はなかった。
3ヵ月後において130/85mmHg未満に管理できた患者は178例（30%）であり、管理不十分であった要因について多変量解析したところ、ベースライン時の収縮期血圧が高いことおよび、男性が寄与因子であり、そのオッズ比（95%信頼区間）は各1.4 (1.2, 1.6)、1.5 (1.0, 2.1)であった。
臨床検査値の有意な変動として過去のARB大規模臨床試験などでも報告されている赤血球数低下が認められたが、赤血球血色素濃度（MCH）には変化がなく、赤血球平均容積（MCV）の低下が特徴的であった。また、電解質（K）、糖代謝（HbA1C）、脂質代謝(HDL-C)は、異常値患者の割合の変化を切り替え前後で評価した解析において、その変化は有意ではなかった。一方、尿酸は異常値患者の割合が切り替え後に有意に上昇していた。
【結論】通常用量もしくは最大用量のARB投与後も治療抵抗性を示す高血圧患者において、ロサルタン/HCTZ合剤は更なる降圧効果を示し、代謝面の影響も少なく、安全な薬剤と考えられた。降圧薬物療法における第二選択薬として、ロサルタン/HCTZ合剤の役割が期待される。

## P45-252　G蛋白質共役型受容体キナーゼ4遺伝子多型が、ロサルタンまたはロサルタン/ヒドロクロロサイアザイド配合薬の降圧効果に与える影響の検討

谷田部　淳一[1,3]、谷田部　緑[2,3]、渡辺　毅[3]、眞田　寛啓[1]

[1]JA 福島厚生連ヘルスサイエンスリサーチ、[2]福島県立医科大学医学部薬理学講座、[3]福島県立医科大学医学部腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座

【背景と目的】ドパミンは末梢臓器である腎においても産生され、主に近位尿細管でナトリウム利尿作用を示し、血圧を低下させる。ドパミンD1受容体を特異的にリン酸化するG蛋白質共役型受容体キナーゼ4（GRK4）は、ヒト高血圧および高血圧モデルラットにおいて活性が高く、D1受容体の脱感作を介して高血圧の発症維持に関わると考えられている。我々は、ヒトGRK4の活性上昇が、翻訳領域に存在する3つの単一塩基遺伝子多型（R65L、A142V、A486V）に起因することを明らかにした。また、日本人において、食塩感受性高血圧患者はこれら遺伝子多型を有意に多く保有することを報告した。そこで、これら遺伝子多型がロサルタンまたはロサルタン/ヒドロクロロサイアザイド配合薬の降圧効果に与える影響を前向きに検討した。【方法】85歳未満の未治療またはカルシウムチャネル阻害薬のみの投与下で血圧コントロール不良な本態性高血圧患者64例（男性38、女性26）を対象とした。遺伝子多型の解析（GRK4, ACE, AGT, AGTR1, CYP11B2, D1DR, GNB3, ADD1, PAI1, HSD11B2）を含む基礎検査を施行した後、ロサルタン（ニューロタン™、LOS）50 mgの投与を開始した。3ヵ月後、135/85 mmHg未満の目標に到達しない場合、ロサルタン/ヒドロクロロサイアザイド配合薬（プレミネント™、PREMI）へ切り替えた。血圧は家庭血圧測定2週間平均にて評価した。【成績】LOS投与にて、22例が目標血圧に到達した。残り42例はPREMIへ切り替えられ、PREMI投与にて32例が目標に到達した。6例はPREMI投与にて目標血圧に達せず、他剤の追加または増量を必要とした。降圧目標達成率はLOSで34.4 %、PREMIでは84.2 %であった。GRK4単一塩基遺伝子多型数の平均は、LOS有効群で0.93±0.21、PREMI有効群では1.79±0.28、PREMI切り替えによっても目標血圧に達しなかった群では2.33±0.42であり、LOS有効群に対して後者2群において有意に（p<0.05）GRK4単一塩基遺伝子多型が多く認められた。一方で、その他の代表的な高血圧関連遺伝子多型との関連は見られなかった。主な臨床検査では、LOS投与後に尿酸値の低下が認められ、PREMI変更後でも尿酸値の有意な上昇は認められなかった。LOS投与、PREMI切り替えによって、血清クレアチニン値、カリウム値、耐糖能、脂質プロファイルに有意な変化は認められなかった。【結論】GRK4遺伝子多型は、降圧治療に対する抵抗性を予測する上で有用であり、2つ以上の遺伝子変異を有する場合、積極的な利尿剤併用療法を選択する根拠となりうる。今後、より大規模な臨床試験において検討を進めることにより、降圧薬選択における遺伝子診断の可能性が高まると考えられる。

## P45-253　降圧配合剤に関するレギュラトリーサイエンスの視点からの一考察

又吉　哲太郎、丸山　浩

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

2009年初頭、少用量ヒドロクロロチアジド（HCTZ）を含有する降圧配合剤3銘柄（エカード配合錠、コディオ配合錠、ミコンビ配合錠）が承認され、既存のプレミネント錠と併せて4銘柄が揃った。これらの降圧配合剤について、医薬品医療機器総合機構のウェブサイトで公開されている新薬の承認審査に関する情報をもとに、レギュラトリーサイエンスの視点から有効性及び安全性について論じる。有効性については、各薬剤の用量比を検討した要因試験の成績を中心に、アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）とHCTZの用量反応関係について概説する。また、安全性については尿酸値上昇の有害事象のほか、腎機能、脂質代謝、血糖値への影響について概説する。また、プレミネント錠の市販後に副作用情報が改訂された重篤な低ナトリウム血症についてその発現状況を報告する。発表当日は他の配合剤についても、紹介することとしたい。

## P45-254 Losartan/hydrochlorthiazide合剤が２４時間血圧変動に与える影響：地域連携研究“Investigation of Normalized Blood Pressure control with Appropriate medication (INBA) study”中間報告

雪吹　周生[1]、清野　精彦[1]、水野　杏一[2]、北総　高血圧研究会[1]

[1]日本医科大学 千葉北総病院 循環器内科、[2]日本医科大学 第1内科

【背景と目的】高血圧患者に対しては各種降圧薬併用により安定かつ強力な降圧を行なうことが改訂ガイドラインでも求められている．我々は昨年より実地医家と協力しLosartan50mg/hydrochlorthiazide(HCTZ)12.5mg合剤が24時間血圧変動に与える地域連携研究を開始した．観察期および投与開始後3ヶ月の24時間血圧記録(ABPM)がなされた症例を対象に解析を行い中間報告する．【対象と方法】我々の施設ならびに千葉県印旛地域の18の実地医家医療機関にて，アンギオテンシン受容体拮抗薬(ARB)を含む降圧治療によっても血圧管理目標未達成の患者を対象にARBをLosartan/HCTZ合剤に変更．観察期，変更後3ヶ月，6ヶ月，12ヶ月の時点でABPM記録を行なった．【結果】2009年3月末現在64例(年齢65±9歳，男性37例(58%))が登録され，うち25例で薬剤変更前と変更3ヶ月後のABPM記録を完了したためこれを解析対象とした．日中の収縮期血圧(SBP)は観察期，3ヶ月各々152±16，142±12mmHg(*: P<0.01 vs 観察期)，拡張期血圧(DBP)は各々87±9，82±8mmHg(*)，夜間(就寝中)のSBPは各々137±21，127±17mmHg(*)，DBPは各々77±11，72±9mmHg(*)と，SBP，DBPは日中，夜間とも有意な低下を示した．心拍数は日中，夜間とも有意な変動はきたさなかった．観察期に夜間SBPがdipper型(日中に比し10%以上低下)を示したのは12例で，dipper，non-dipper群間に年齢，性別，左室肥大合併率，Ca拮抗薬使用率に差はなかった．3ヶ月間の日中降圧度はdipper，non-dipper群間でほぼ同等(SBP各々10.0±16.4，10.3±16.7mmHg，DBP各々5.9±7.0，4.4±7.9mmHg)であったが，夜間SBPはdipper群で1.3±9.1，non-dipper 群で18.8±20.1mmHg(†: P<0.05 vs dipper群)，DBPは各々1.6±5.7，8.0±8.8mmHg(†)といずれもnon-dipper群 にて降圧効果は有意に大であった．また3ヶ月間の夜間SBP降圧度は観察期の夜間SBPとr=-0.64(P<0.01)の負相関を示した．【総括】ARB単独をLosartan/HCTZ合剤に変更後3ヶ月で日中，夜間とも良好な降圧効果が発現した．とくに夜間の降圧はnon-dipper群にて顕著であり，これに対してdipper群ではLosartan/HCTZ合剤は過度な夜間降圧は生じないことが示唆される．

## P45-255 高血圧患者に対するロサルタン／ヒドロクロロチアジド合剤による積極的降圧療法の有用性と安全性に関する研究

西野　潔[1]、植田　一穂[1]、常松　建夫[2]、吉岡　廣[3]、吉村　耕一[4]

[1]高知赤十字病院 内科（循環器内科）、[2]植田医院、[3]つねまつ内科、[4]吉岡クリニック、[5]吉村神経内科リハビリクリニック

【目的】降圧薬治療の進歩により血圧コントロールは比較的容易になったが，高血圧治療ガイドライン（JSH2004）が提唱する降圧目標に対する達成率は必ずしも高くはない。ガイドラインでは十分な降圧達成のために併用療法が推奨されている。AII受容体拮抗薬（ARB）と低用量利尿薬を組み合わせたロサルタン／ヒドロクロロチアジド（HCTZ）錠は本邦における初めての合剤であり、その合剤の投与は相乗的降圧効果並びに高い安全性が期待されている。一方、利尿薬は糖代謝や脂質代謝、また尿酸、血清電解質への悪影響が報告されており、本邦における利尿薬の使用頻度は低い。今回、降圧目標未達成の高血圧症患者に対し、ロサルタン／ HCTZ錠の降圧効果と代謝系指標への影響について検討するために、多施設共同臨床研究を実施した。【方法】高知県内の病院及び診療所（25施設）に通院し、3ヶ月以上ARB通常用量を含む降圧治療を行ったにも関わらず、ガイドライン目標値未達成の高血圧患者を対象とした。前治療薬であるARB（現在、本邦で使用されている5薬剤）をロサルタン／ HCTZ錠に切替え、12ヶ月間治療を行った。主要評価項目は、治療開始3ヶ月後におけるSBPの変化量とし、その他、降圧目標達成率、血清脂質、血清尿酸値等の代謝系への影響、有害事象について検討した。【成績】2008年8月末までに217例が登録され、3ヶ月目までのデータを回収できた136例を今回の解析対象とした。平均年齢68±11歳、男性が45%、合併症は、糖尿病17%、高脂血症32%、心血管系疾患17%、脳血管疾患20%、腎機能障害1%であった。切替前、3ヵ月後の血圧値は、収縮期血圧157±16 mmHgから139±20 mmHg、拡張期血圧85±12 mmHgから78±13 mmHg (いずれもp <0.001) と有意に低下し、ガイドラインの降圧目標を達成した患者は136例中101例（74.3%）であった。切替えによる血圧低下効果はロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、オルメサルタンいずれのARBからの切替えにおいても良好であり、切替えたARBによる差は認められなかった。血清脂質や電解質、尿酸値の一部で有意変動があったものの、正常範囲内の変動であった。血糖値やHbA1cについては有意な変動はみられなかった。【結論】ガイドライン目標値未達成の高血圧患者に対してARB通常用量をロサルタン／ HCTZ錠に切替えることにより、血圧を有意に低下させ、対象患者の74%が降圧目標を達成することができた。また、代謝因子への影響もほとんどなく、実地診療における高血圧治療において、その優れた有効性と安全性が示された。今回は中間解析での結果であるが、今後経過観察し長期での有用性を検討する。

臨床　薬物療法　ARB・利尿薬併用　2

## P45-256 インターネットを利用した自験ロサルタン・ヒドロクロロチアジド合剤投与症例の157例の臨床評価

野口　雄一[1]、田中　雅彦[2]、大堀　哲也[1]、山本　仁至[1]、波多野　雅子[1]、稲葉　宗通[1]、内田　昌嗣[2]、安村　寛[2]、片山　茂裕[1]

[1]埼玉医科大学 医学部 内科学 内分泌・糖尿病内科、[2]医療法人 関越病院

【目的】(株)CareNetが運営するwebアンケートのEvidence STATION（エビステ）を利用して、ロサルタン･ヒドロクロロチアジド合剤（プレミネント）の臨床効果を検討した【方法】対象は降圧不十分な157例（男80例、女77例、年齢：65歳未満41%、65歳以上59%、合併症：糖尿病91例、高脂血症63人、肥満42人、虚血性心疾患11例、心房細動6人、腎障害3例、脳血管障害3例など）。本剤へ切り替える前の降圧薬はARB116例、ARB+利尿薬25例、ACE7例、ACE+利尿薬5例であった。140/90mmHg未満を降圧目標に本剤を投与し、投与開始前、約1,2,3,6ヶ月後で診療情報をエビステwebサイトに入力した。そして12ヶ月後もフォローした。【成績】126例の降圧状況の検討では、本剤投与2ヶ月で降圧目標達成した（SBP140未満が64.7%、DBP90未満が94.8%エビステデータ参照）。また、43%が140/90未満を達成した。投与前値151/81→2ヶ月後136/75→12ヵ月後133/75mmHgであった（p<0.05）。ARB通常用量からの切り替え82例での降圧状況の検討では、本剤投与2ヶ月で60%が140/90未満を達成した。投与前値155/83→2ヶ月後136/76であった（p<0.05）。検査では尿蛋白が有意に減った。有害事象としては皮疹4例、頻尿1例、脱水1例、ふらつき1例で本剤投与中止変更となった。糖尿病合併77例での降圧状況の検討では、投与2ヵ月後に33%が目標達成（130/80mmHg未満）した。HbA1cの検討では投与2ヵ月で6.8%→7%と有意差を認めなかった。【結論】エビステを利用すると、up to dateに蓄積される全国集計(2009年4月約65000例）と随時比較しながら自験例の臨床効果を客観的に評価できる。本剤により代謝系に悪影響を及ぼすことなく降圧不十分症例の半数以上で降圧目標を達成できるが、皮疹の出現には注意が必要となった。

## P46-257 本態性高血圧症に対するアンジオテンシンII受容体拮抗薬とCa拮抗薬アゼルニジピンあるいは利尿薬の併用療法の有効性と代謝性副作用について

山岸　俊夫

東北公済病院内科

【目的】アンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）の常用量単独投与では降圧目標値に達成しない本態性高血圧患者についてCa拮抗薬であるアゼルニジピン（A）あるいは利尿薬であるインダパミド（D）を追加投与して家庭血圧、心拍数ならびに生化学データなどに及ぼす影響を検討する。
【方法】対象は外来通院中の本態性高血圧患者に常用量のARB、カンデサルタン8mg、バルサルタン80mgあるいはオルメサルタン20mg（1日1回朝食後）を、12週間投与を行い、早朝家庭収縮期血圧135mmHgまたは拡張期85mmHg以上の82名（年齢58.4±11.2歳、男54、女28）に、Ca拮抗薬A16mg（31名）、あるいは利尿薬D を1mg（41名）ないし2mg（10名）（1日1回朝食後）を12週間投与した。家庭血圧と家庭心拍数は、本学会の指針のとおりに上腕家庭血圧測定装置を用いて測定した。投与前および投与開始から12、24週間後の早朝家庭血圧および心拍数（前後5日の平均）を比較し、また各々の時点で、生化学データ、脈波伝播速度（baPWV）および頸動脈内膜中膜厚（IMT）を比較し（結果は平均±標準偏差で表記）、p<0.05を有意とした。
【成績】早朝家庭血圧および家庭心拍数は、投与前は156.2±11.5/95.1±8.1mmHg、75.0±10.7拍／分、ARB投与12週後は146.0±9.0/89.0±7.0mmHg、73.7±10.0拍／分で、あった。さらにA群では追加投与12週後には、131.5±9.1/79.4±4.9（降圧度、-16.0±7.7/-10.3±5.3）mmHg、66.5±7.4（変化量、-6.0±6.5）拍／分で、D群では追加投与12週後には133.6±8.4/81.5±7.1（-11.1±6.3/-6.9±5.3）mmHg、73.1±10.6（-1.7±6.5）拍／分で、両群で有意に血圧は減少し、降圧度はA群がD群より有意に大きかった。心拍数はA群のみで有意に減少した。また投与前およびARB投与後の血清K、血清Cr、尿酸、TG、HDL-C、LDL-C、空腹時血糖は両群で差はなかった。AあるいはDの追加投与後ではA群では有意な変化はなかったが、D群では、血清Kが有意に減少(-6% )し、尿酸が有意に上昇（+10%）し、TGは上昇傾向であった。但し、D群で基準値を超えた変化を示したものは、血清K（3.5mEq/L未満）ではなく、尿酸(7.0mg/dl以上)とTG(150 mg/dl以上)は、D投与前後の比較で各々14%、8%増えた。また追加投与のbaPWVは、A群では有意に減少したが、D群では減少傾向であった。IMTは両群で減少傾向であった。またD群での降圧度には利尿薬の用量依存性は認めなかったが、代謝性副作用を%変化量で解析するとTGの上昇に関して用量依存性を認めた。
【結論】常用量ARB投与により家庭血圧の降圧目標値に達成しない本態性高血圧患者に対し、アゼルニジピンあるいは利尿薬の追加投与を行った場合、前者の方が後者に比べ、有意により降圧した。また前者では家庭心拍数およびbaPWVが有意に減少した。一方後者では、症例により、代謝性副作用が問題になる場合があると考えられた。

## P46-258 ロサルタン／ヒドロクロロチアジド合剤の24時間血圧に対する検討

相澤　達[1]、今岡　千栄美[2]、粕谷　健司[2]、勝沼　英太[2]、窪田　隆浩[2]、笹生　正人[2]、徳川　英雄[2]、贊　正基[2]、林　正博[2]、真家　健一[2]、吉川　広[2]、田邉　晃久[1]

[1]東海大学 医学部 内科学系 循環器内科、[2]厚木循環器研究会

【目的】血圧管理における指標として、夜間血圧、早朝血圧の重要性が多数報告され、JSH2009でも24時間にわたる血圧管理の重要性が強調されている。降圧剤の併用療法では、アンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）とサイアザイド系利尿剤の相乗効果が指摘されている。今回我々は、神奈川県西部における高血圧症加療中患者を対象に24時間自由行動下血圧測定（ABPM）を用いて、ロサルタン／ヒドロクロロチアジド合剤の有用性を検討する多施設共同研究を行った。【方法】現在各種降圧薬により高血圧治療を施行されているものの、血圧管理が十分でない患者89名に対して、主としてARBからの切り替えで、ARB ／利尿薬合剤を投与し、投与前、投与3ヵ月後にABPMを用いて24時間平均値、夜間血圧、早朝時血圧、日中血圧、治療ガイドライン目標値達成率、脈拍数、安全性、忍容性の評価を行った。【結果】ロサルタン／ヒドロクロロチアジド合剤投与前と3ヶ月後の外来随時血圧では149±14 ／ 86±12mmHgから129±14 ／ 78±12mmHg（p＜0.001）と有意な降圧が認められた。同様に24時間ABPM測定による平均血圧値では、144±12 ／ 84±7mmHgから129±12 ／ 77±7mmHg（p＜0.001）と有意に降圧が認められた。また、夜間血圧に関して、137±22 ／ 79±14mmHg から124±21 ／ 72±13mmHg（p＜0.001）、早朝血圧は、147±21 ／ 86±14mmHgから135±22 ／ 82±15mmHg（p＜0.001）といずれも有意な降圧が認められた。また24時間ABPM平均血圧値は、投与前の収縮期血圧が150mmHg以上の群で150mmHg未満の群と比較して有意に大きな降圧効果が得られた（p＜0.05）。JSH2009ガイドラインにおけるABPM24時間平均血圧目標達成率は、7.4%から49.4%と有意に上昇した（p＜0.05）。血液検査では、LDL 、HDL 、中性脂肪、尿酸値、血清クレアチニン値、血糖値、HbA1c、ヘマトクリット値、血清K値に有意な差を認めなかった。【結論】主にARBを中心とした、各種降圧剤で効果不十分であった症例にロサルタン／ヒドロクロロチアジド合剤に切り替えを実施した所、随時血圧、ABPM（早朝、昼間、夜間、24時間平均）いずれにおいても投与3ヵ月後に有意かつ大幅な血圧低下が認められた。臨床検査値において、脂質、糖代謝、尿酸に有意な変動は認めず、安全に使用できる有効な薬剤と考えられた。

## P46-259 実地臨床におけるロサルタン・利尿薬合剤の長期有効性と安全性に関する共同研究

北　俊弘[1]、横田　直人[2]、市来　能成[3]、綾部　隆夫[4]、江藤　琢磨[5]、玉置　昇[6]、加藤　丈司[7]、江藤　胤尚[8]、北村　和雄[1]

[1]宮崎大学 医学部 内科学講座循環体液制御学分野、[2]横田内科、[3]市来内科外科医院、[4]綾部医院、[5]えとう循環器科・内科、[6]たまきクリニック、[7]宮崎大学フロンティア科学実験総合センター、[8]宮崎県健康づくり協会

【目的】プレミネント錠®は本邦初のARBと利尿薬の合剤であり、相加相乗効果により高い降圧効果が期待されているものの、実地臨床で日本人への効果や副作用を長期間検討したデータは少ない。今回、ARBないしACE阻害薬を含む治療により降圧効果不十分な症例について、ARBないしACE阻害薬をプレミネントに置き換え、1年間にわたり降圧効果ならびに安全性を検討した。【方法】宮崎県下の開業医による研究グループ（Preminent Assigned League in Miyazaki by primary care physician (PALM-1)、患者登録43施設）を組織し、前向き共同研究を実施した。各種ARBないしACE阻害薬を含む単独または併用療法で1ヶ月以上加療を行ってもJSH2004ガイドラインの降圧目標を達成できない本態性高血圧患者を対象とし、同意を得た後に各種ARBないしACE阻害薬をプレミネントに置き換えた。切り替え後3ヶ月は処方内容を固定し、その後は血圧等により処方変更可能とし、1年間追跡した。1ヶ月毎に血圧、脈拍数、副作用をモニターし、プレミネント投与前と3、6、12か月後に採血を行った。【成績】登録症例311名中、プロトコール違反やデータ欠落例を除いた257例を解析対象とした。平均年齢64.3歳で、男性が58%、27%に糖尿病、35%に高脂血症を合併していた。切替え前、バルサルタン29 %、カンデサルタン22 %、ロサルタン15 %、テルミサルタン12 %、オルメサルタン 12 %、ACE阻害薬10 %が使用されており、単独使用98例、併用療法159例であった。コントロールの血圧は156/88 mmHg、脈拍数74 bpmであり、切り替え後、3ヵ月、12ヶ月の血圧はそれぞれ、133/77、132/76 mmHgであり、1年間を通して安定した降圧効果が認められた（投薬変更9例）。JSH2009の基準による最終降圧目標達成率は、収縮期血圧50%、拡張期血圧79%であった。ARB高用量使用者が32名含まれていたが、この群では血圧が159/90→128/75mmHgとより大きく減少した。1年後の検討で、血中の糖(HbA1c)、脂質、カリウム、尿酸値に有意な変化はみられなかった。興味深いことに、尿酸値7.0 mg/dl以上の群では、1年後に有意な尿酸値低下が確認された（7.70→6.96 mg/dl, P ＜ 0.01）。15例が中止となったが、過剰降圧による中止が6例で、日光過敏症が1例みられた。【結論】プレミネントは、ARBないしACE阻害薬を含む治療により降圧効果不十分な症例に対して、強力かつ安定した降圧効果を示し、ARB高用量で降圧できない症例に対しても有効であった。代謝系への副作用は少なく、特に利尿薬による尿酸値上昇作用はうまく抑制されていた。以上より、プレミネントは日本人に適した合剤で、一般臨床での有用性が高いと考えられた。

## P46-260 プレミネントの降圧による臓器保護と代謝への影響

清水　一寛

東邦大学

【目的】プレミネント使用時に認められる降圧効果および代謝への影響を検討すること。【方法】高血圧症患者にプレミントを投与し、投与前後で家庭血圧における診察前日の早朝血圧値、各種検査値の変化を検討した。対象は当院に高血圧症で通院している患者30例（男性14例、女性16例）観察期間56.73±37.54。年齢64.1±12.44。BMI25.97±2.87。検討方法は1群：プレミネント使用前後での検討(N30)2群：プレミネントで高血圧症を新規治療した群での検討(N7)3群：Ca拮抗剤に、プレミントを追加した群での検討(N6)4群：ARB,ACE-Iからの切り替え群(N16)とした。【成績】1群：sBP156.13±2.67→133.97±2.03（P＜0.01）dBP87.9±2.03→80.87±1.94(P＜0.01)HbA1C5.61±0.08→5.78±0.09(P＜0.01)UA5.34±0.28→5.77±0.28(P＜0.05)BNP49.42±12.71→41.14±10.10(P＜0.01)U.alb56.12±16.54→39.74±15.43(P＜0.05) 2群:sBP163.29±4.58→135.86±5.75（P＜0.01）dBP89.57±5.95→84.86±5.73(NS)HbA1C5.77±0.19→5.95±0.24(NS)UA4.63±0.76→5.37±0.82(NS)BNP40.00±14.63→18.33±6.28(NS)U.alb29.40±7.76→13.84±3.16(P＜0.05 3群：sBP165.50±7.35→136.83±3.29（P＜0.01）dBP87.70±4.87→80.83±6.17(NS)HbA1C5.32±0.10→5.52±0.20(NS)UA5.43±0.63→5.80±0.70(NS)BNP96.92±44.65→77.20±38.03(NS)U.alb121.93±65.32→54.82±43.22(NS) 4　群：sBP148.25±2.45→131.81±2.66（P＜0.01）dBP86.13±1.89→79.25±1.59(P＜0.01)HbA1C5.59±0.09→5.76±0.09(P＜0.01)UA5.44±0.28→5.81±0.30(NS)BNP34.78±11.53→37.46±9.13(NS)U.alb42.08±15.27→48.25±25.21(NS)【結論】プレミネントは、すべての群で確実な降圧効果を示した。またBNPと尿中微量アルブミンの両者を有意に低下させたことにより、心腎保護において優れた降圧剤であったが、尿酸代謝と糖代謝には負担をかけている可能性が示唆された。心腎保護の恩恵は、RAS系阻害薬からの切り替えでは既に得ているためか、享受できなかった。

## P46-261 バルサルタン80mgとヒドロクロロチアジド12.5mg併用の効果：常用量ARBで管理不良を示す本態性高血圧患者での前向き単施設観察研究

東條　秀明、井上　裕紀子、角　俊一郎、古山　正大、安藤　智恵、三好　恵、山之内　良雄、浦田　秀則

福岡大学 筑紫病院 内科第一

【目的】降圧薬物療法での併用療法の重要性が指摘されている。このことはJSH2009ガイドラインでも併用薬剤の組み合わせについていくつか推奨されているが、どの組み合わせが良好であるかについてはまだ不明な点が多い。本研究では常用量ARB投与下で降圧目標未到達本態性高血圧患者にバルサルタン(VAL)80mgとヒドロクロロチアジド(HCT)12.5mgを使用して8週間に渡る効能を調査した。
【方法】外来へ通院中の本態性高血圧患者(EHT)のうち、常用量ARBで診療室血圧が目標降圧レベルに達していない患者（n=25, M:F 13:12, 66±13 y）にVAL 80mgとHCT 12.5mgを併用投与し、血圧・脈拍の変化、心臓エコー、脈波伝播速度、血液因子などの変化について切り替え前と8週後のデータについて検討した。
【成績】切り替え前の患者背景として、平均血圧は153±12/84±11 mmHg、平均の心拍数は71±9/mで、糖尿病・脂質異常症・心血管病の既往の合併はそれぞれ4, 50, 13%であった。切り替え前のARBとしてはオルメサルタン2例、VAL 5例、ロサルタン3例、カンデサルタン7例、テルミサルタン7例であった。併用薬物はCCB 46%, ACE阻害薬 0%, 利尿薬 8%, $\beta$遮断薬 13%, $\alpha$遮断薬 0%であった。VAL+HCTへの切り替え後の降圧は早期から確認され、4週後で141/76, 8週後には136/78であり、平均降圧値は-17/-7 mmHgであった。心拍数は8週後で71/mと変化を認めなかった。140/90 mmHg以下へ管理できた患者の割合は4週目で47%、8週目で63%にも達した。血液因子の変化では血液尿素窒素、血清尿酸値が有意に増加したが、正常値内での変化であった。
【結論】常用量ARB内服で管理不良を示す高血圧患者にVAL 80mgとHCT 12.5mgの併用投与試験を行った。切り替え後より早期に有意な降圧を認め、8週間ではあるが、持続的に有効な降圧効果が得られた。常用量ARB内服で治療抵抗性を示す高血圧患者でのVAL 80mgとHCT 12.5mg併用による有効な降圧が示された。代謝面への影響は少なく、またドロップアウトもなく、安全で有効な組み合わせと考えられた。単一施設・観察研究で、管理不良を示す高血圧患者でのARB常用量からVAL 80mgとHCT 12.5mgへの切り替えでさらなる有効な降圧が示された。

## P46-262　ロサルタン / ヒドロクロロチアジド(HCTZ)合剤が著効した本態性高血圧症の1例

沼部　敦司[1]、古堅　聡[1]、赤芝　聖[1]、高橋　利明[1]、中野　信行[1]、大野　絵里[1]、家入　蒼生夫[2]、松岡　博昭[3]、石光　俊彦[1]

[1]獨協医科大学 循環器内科、[2]獨協医科大学 臨床検査医学、[3]宇都宮中央病院

45歳の女性。咳嗽、労作時の息切れが出現し1ヵ月後近医受診。血圧190/130mmHgの高血圧と下腿浮腫を指摘され、カンデサルタン4mgとニフェジピンCR 10mgの投与を受け2007年4月紹介来院した。父に高血圧(+)。BMI 29.0、体重2kg減少、眼底S2H2、血尿(−)、左室肥大(+)、心胸比61.5%、腎形態異常(−)。ロサルタン100mg投与4週後、ロサルタン50mg/HCTZ 12.5mg合剤1錠に変更し経過を観察した。所見の推移については、初診時および(ロサルタン100mg服用4週後、ロサルタン/HCTZ合剤1錠服用6週後)それぞれ、血圧200/111mmHg (205/106、139/80)、脈拍数86/分 (78、83)、血中BNP 185pg/ml (106、4)、尿アルブミン10mg/gCr (5、5)、Cr 0.71mg/dl (0.59、0.59)、K 4.3mEq/l (4.1、3.7)、尿酸5.7mg/dl (4.0、4.5)であった。以後これまで2年間のアドヒアランスは良く、血圧はほぼ良好にコントロールされた。経過中一度、本剤をロサルタン50mgに変更したところ血圧は176/108mmHgへと再上昇し、次いでHCTZ 25mg単独投与に変更後も血圧は同じ水準で推移しコントロールできなかった。

これまでアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)の有用性を示した無作為介入試験の対象の多くは利尿薬が併用されており、ARBの有用性以上にARBと利尿薬との併用の有用性を示した成績であるともいわれている。おそらく本症例に類似した併用による著効例も含まれていたに違いない。現在、HCTZ 6.25 ～ 12.5mgとの配合剤は本剤を含む3製品が市販され、利尿薬の少量投与は従来のように利尿薬錠剤を分割することなく、ARBとの配合剤という形で投与可能となっている。ARBにHCTZ 12.5mgという少量利尿薬の併用が極めて有用であった典型例を報告する。

## P47-263　糖尿病合併高血圧患者の腎機能に及ぼす長時間作用型ニフェジピン製剤とACE阻害薬の影響の比較　-J-MIND研究 / e-GFRを用いた再解析

芳野　原[1]、鹿住　敏[2]、吉川　隆一[3]、J-MIND Study Group[4]

[1]東邦大学 医学部 内科学 糖尿病代謝内分泌科、
[2]武庫川女子大学 生活環境学部 食物栄養学科、[3]滋賀県健康福祉部、[4]Japan

【目的】糖尿病合併高血圧患者では、血糖管理と同様に、厳格な血圧管理が重要であり、降圧目標は130/80mmHg未満を目指すことがJSH2009に明記されている。しかし、本疾患の第一選択薬はARBまたはACE阻害薬であるが、降圧目標を達成するためには強力な降圧作用を有するCa拮抗薬の投与が必要となる。我々は高血圧合併2型糖尿病患者の腎症発症・進展に対する長時間作用型ニフェジピン製剤(N群)とエナラプリル(E群)の2年間無作為比較試験であるJ-MIND研究 (The Japan Multicenter Investigation of Antihypertensive treatment for Nephropathy in Diabetes)を実施し、尿中アルブミン排泄量を指標とした腎保護効果が両群間で同等であることを報告した。このたび、日本人に適したGFR推算式（e-GFR）が新たに設定されたことを機に、本研究についてe-GFRを導入して、あらためて腎機能に及ぼす影響を両群間で比較検討した。【方法】対象患者は、75歳未満の高血圧合併2型糖尿病患者で、試験開始前の収縮期血圧SBP 140mmHg以上、または拡張期血圧DBP 90mmHg以上を呈しe-GFRが算出できた424例。患者をCKD Stage (<60, 60-89, 90<)に分類し（stage 1; 121例、stage 2; 199例、stage 3; 104例）、両薬剤群の2年間の腎機能の推移を比較検討した。血圧およびe-GFRの推移の評価はstudenttt検定を用いた。【成績】N群の平均投与量は28.2±11.5mg/日、E群の投与量は6.4±2.5mg/日で、血糖コントロール状況は、両群間で有意差は認められなかった。両群のSBPとDBPは、6～ 24ヶ月にかけて有意な低下を示し（P<0.001）、2群間ではSBPで6ヶ月、12ヶ月後にN群はE群に比して有意に低下し（P<0.001, <0.05）、DBPで6ヶ月、24ヶ月後にN群はE群に比して有意な低下（P<0.001, <0.05）を示した。E-GFRの推移は全例においてN群とE群とも2年間にわたりe-GFRに有意な変動はなく腎機能が維持されていた。CKDステージ別に2群間の推移を比較したところ、Stage 3（e-GFR <60）の患者では、N群において6～ 24ヶ月にかけてe-GFRの継続した増加が認められた（P<0.05）。一方、ステージ1,2（60<e-GFR<90）では両群ともにe-GFRの有意な増加は認められなかった。【結論】e-GFRの観点から、長時間作用型ニフェジピン製剤の長期投与はACE阻害薬と同等以上の腎保護効果を有し、この効果はe-GFRが低値の患者において顕著であることが今回の検討により示唆された。

## P47-264　「糖尿病合併高血圧患者に対する積極的降圧治療による降圧目標達成と代謝機能の変化に関する多施設共同前向き観察研究」DIAMOND Study中間解析結果

山本　仁至、泉田　太郎、大堀　哲也、波多野　雅子、野口　雄一、稲葉　宗通、粟田　卓也、片山　茂裕

埼玉医科大学 内分泌・糖尿病内科

【目的】糖尿病を合併する高血圧患者の血圧を厳格にコントロールすることにより、心血管系イベントの発症を抑制するだけでなく糖尿病性腎症の進展を抑制できると考えられることから、降圧目標値の達成率向上は急務である。JSH2009ガイドラインにおいて、糖尿病合併高血圧患者の降圧目標値(130/80mmHg)に達しない場合，ARBと利尿薬もしくはARBとCa拮抗薬の組み合わせが推奨されている。近年，ARBと利尿薬を組み合わせた本邦初の合剤ロサルタン/ヒドロクロロチアジド（以下、HCTZ）錠が発売され，その有用性を検証することが必要と思われる。特に、サイアザイド系利尿薬には耐糖能異常や尿酸値の上昇といった副作用が見られるため、糖尿病患者に処方しづらいと感じる臨床医家は少なくなく、様々な臨床検査マーカーの変動を検証していくことが、今後の日常診療の発展および糖尿病・高血圧治療の成功に寄与するものと位置づけDIAMOND Study（Diabetes in Moroyama with Nulotan/Dichlotride study）を行った。

【方法】糖尿病を合併した高血圧患者で、1ヶ月以上ARB通常用量で単剤治療もしくはARB通常用量とアムロジピンの併用治療を実施し、ガイドライン降圧目標値130/80mmHgを達成できなかった患者を対象とした。前治療薬であるARB通常用量をロサルタン／HCTZ錠に切替え、12ヶ月間フォローアップを行った。主要評価項目は、治療開始3ヶ月後における収縮期血圧の変化量とし、副次評価項目としては、降圧目標達成率、糖・脂質代謝系への影響、腎機能への影響について検討した。

【結果】2008年3月末までに登録された37例の、3ヶ月間フォローアップ結果を今回の解析対象とした。平均年齢62.1±11(Mean±SD)歳、男性が72%、平均BMI26、合併症は高脂血症47%、脳血管疾患16%、心血管系疾患8%であった。投与開始より3ヵ月後の血圧値は、収縮期血圧149±12 mmHgから137±14 mmHg(p<0.001)と有意に低下し、拡張期血圧78±11 mmHgから74±10 mmHg (p=0.08) と低下傾向を示した。降圧達成率は0%から24.3%へと上昇した。臨床検査値においては、懸念された尿酸値，血清カリウム値は有意な変動が見られず，血糖値やHbA1cも有意な変動は無かった。

【結論】目標血圧を達成していない糖尿病合併高血圧患者に対しロサルタン／ HCTZ錠を処方することにより、それまでの治療に比べ、血圧を有意に低下させ、24%の患者の降圧目標を達成させることができた。また、糖代謝への影響はなく、臨床現場における糖尿病合併高血圧治療において、優れた有効性と安全性が示された。本研究は埼玉医科大学を中心とした病診連携ネットワークグループ調査の中間解析であり、今後更なる検討が必要である。

## P47-265　糖尿病を合併した高血圧患者の糖・脂質代謝および腎機能に対するL型およびN型のカルシウムチャネルブロッカーの効果−L型カルシウムチャネルブロッカーとの比較

増田　卓[1]、小倉　彩[1]、山本　壱弥[2]、鈴木　秀俊[2]、清水　良祐[2]、亀川　大輔[2]、饗庭　尚子[2]、田畑　稔[2]、小松　麻美[2]、横山　美佐子[1]、野田　千春[3]、東條　美奈子[1]、和泉　徹[3]

[1]北里大学 医療衛生学部 リハビリテーション学科、[2]北里大学 大学院 医療系研究科、[3]北里大学 医学部 循環器内科学

【目的】糖尿病を合併した高血圧患者では、心血管イベントのリスクが高くなることが報告されており、厳格な血圧管理が必要とされている。糖尿病合併高血圧患者の降圧治療においてはレニン−アンジオテンシン系阻害薬が第一選択薬として用いられるが、厳格な降圧目標を達成するためには、降圧効果の優れたカルシウムチャネルブロッカー（CCB）が投与される場合が多い。L型およびN型のカルシウムチャネルをブロックするCCBは、交感神経の過剰な興奮を抑制し、降圧効果のみならず糖尿病患者の微量アルブミン尿改善効果等の付加的な臨床効果が報告されている。本研究は、糖尿病を合併した高血圧症患者の糖代謝、脂質代謝および腎機能に対するL+N型CCBの効果をL型CCBと比較し、その作用特性について検討した。【方法】北里大学病院の外来通院中の本態性高血圧患者77例（男53例／女24例、平均年齢64才）を対象とした。患者を2型糖尿病の合併の有無で2群に分類し、L+N型CCBとしてシルニジピン10 ～ 20mg ／日を、L型CCBとしてアムロジピン2.5 ～ 7.5mg ／日をそれぞれ約8ヶ月間投与し、クロスオーバー法で比較した。それぞれの投与期間の終了時に、脂質代謝の指標として血清総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、糖代謝の指標としてHbA1c、空腹時血糖、HOMA-R、腎機能の指標としてeGFR、尿中アルブミン／クレアチニン比、レニン活性、アルドステロンを測定した。【成績】血圧および心拍数は、シルニジピン投与時（130±10 ／ 77±8 mmHg、64±7 ／分）とアムロジピン投与時（130±9 ／ 78±8 mmHg、65±8 ／分）で同等に維持した。糖尿病の非合併例において、シルニジピン投与時はアムロジピン投与時に比べ、HOMA-Rの値が有意に低値を示した（P<0.05）。また、糖尿病の合併例において、シルニジピン投与時はアムロジピン投与時に比べ血清中性脂肪値が有意に低値を（P<0.05）、eGFRは有意に高値を示し（P<0.05）、血漿レニン活性および尿中アルブミン／クレアチニン比は有意に低値を示した（P<0.05およびP<0.05）。【結論】L+N型CCBは、L型CCBと比べ、糖尿病を合併した高血圧患者にとっては脂質代謝や腎保護の点から、また糖尿病を合併しない高血圧患者においては糖代謝の点から有用であることが示された。

## P47-266 高血圧を伴う糖尿病患者に対する高用量ロサルタンとロサルタン/少量ヒドロクロロチアジド併用療法の比較

勝呂　俊昭、平野　勉

昭和大学 医学部 糖尿病代謝内分泌内科

【目的】近年、優れた降圧剤の開発により以前に比べて血圧コントロールは比較的容易になったと考えられている。しかし高血圧治療ガイドラインにおいて、より厳格な降圧目標値が設定されたこともあり、高血圧を伴う糖尿病患者の血圧目標値達成状況は必ずしも高くない。我々は、高血圧を伴う糖尿病患者に対して、高用量ロサルタンとロサルタン/少量ヒドロクロロチアジド併用群で血圧変化量と変化率を検討した。併せて目標血圧達成率、安全性、代謝系への影響についても比較検討した。【方法】通常用量アンジオテンシンII受容体拮抗薬投与中で効果不十分(≧130/80mmHg)な高血圧を伴う糖尿病患者40例に対して、ロサルタン100mg群20例とロサルタン50mg/ヒドロクロロチアジド12.5mg併用群20例に変更した。性別、年齢、身長、体重、合併症、既往歴、前治療薬、喫煙歴、飲酒歴などの患者背景を調査し、血圧を変更前、変更8週、16週、24週後に測定し、一般血液検査、糖・脂質代謝、尿酸、AST、ALT、γ-GTP、BUN、Cr、電解質など生化学パラメーターを変更前、変更24週後に検査した。【成績】変更8週、16週後ではロサルタン50mg/ヒドロクロロチアジド12.5mg併用群でロサルタン100mg群よりも変更前と比較して収縮期血圧変化量は多く、変化率は高い傾向であったが有意な差を認めなかった。変更24週後では、ロサルタン50mg/ヒドロクロロチアジド12.5mg併用群はロサルタン100mg群よりも収縮期血圧変化量（-15.8±15.8mmHg vs -5.8±8.8mmHg, p＜0.05）は有意に多く、変化率（-10.6±10.2% vs -4.0±6.1% , p＜0.05）、は有意に高く、目標血圧達成率は高い結果であった。ロサルタン100mg群、ロサルタン50mg/ヒドロクロロチアジド12.5mg併用両群で糖・脂質代謝、尿酸、電解質ともに有意な変動を認めなかった。またロサルタン100mg群、ロサルタン50mg/ヒドロクロロチアジド12.5mg併用群の薬剤との因果関係を否定できない有害事象は同程度であった。【結論】高血圧を伴う糖尿病患者において、ロサルタン50mg/ヒドロクロロチアジド12.5mg併用群による降圧療法は、ロサルタン100mg群による降圧療法と比較して十分な降圧が達成され、目標血圧達成率も改善することが示された。また糖・脂質代謝、尿酸、電解質への影響は少なく、安全性も高い治療法であることが示された。

## P47-267 シルニジピン（L/N-型 カルシウムチャネル拮抗薬：アテレック®錠、シナロング®錠）の糖尿病を合併した高血圧症例に関する特定使用成績調査

永濱　忍[1]、岩田　誠之介[1]、渡邉　学[2]、大門　奈津子[2]、北川　英嗣[2]、八橋　利行[2]、金田　周治[3]、徳増　孝樹[3]、石井　信義[3]、中野　泰志[4]

[1] 味の素株式会社 薬事部、[2] 持田製薬株式会社 信頼性保証本部 市販後調査室、
[3] ユーシービージャパン株式会社 安全性管理部、
[4] キッセイ薬品工業株式会社 医薬情報部 臨床調査課

【目的】ガイドラインでは2004年（JSH2004）より、糖尿病を合併した高血圧患者における降圧目標値がより厳格に規定された。また、糖尿病治療薬としては多くの種類のものが広く使用されるようになってきている。我々は、糖尿病を合併した高血圧患者へのシルニジピン投与症例における安全性および有効性を確認するために多施設で特定使用成績調査を実施し、集計・解析を行ったので、その結果について報告する。【方法】2006年10月から中央登録方式により調査を開始し、2008年5月末までに709施設より4,041症例の調査票を回収した。回収した調査票から除外症例を除き、有害事象、降圧目標値、投与前及び投与開始24週後の血圧、心拍数及び担当医の判定による血圧コントロールの程度について集計し、安全性及び有効性について検討した。【成績】調査全体の副作用発現症例率は2.14%であり、問題となる副作用は認められなかった。併用降圧薬、併用糖尿病治療薬の有無並びに種類別、糖尿病合併症別に副作用発現症例率を検討したが、それぞれの群において有意な差は認められなかった。有効性においては、投与開始4週目以降収縮期血圧及び拡張期血圧とも有意に下降し、その後は緩やかな下降をたどり、良好で安定した推移が認められた（投与開始前→最終測定時（mmHg）：収縮期：154.5±18.9 → 137.1±15.2、拡張期：85.2±13.0 → 76.5±10.6）。心拍数も投与開始前に比較して投与開始12週目以降有意に低下し（投与開始前→最終測定時（拍/分）：76.1±11.6 → 74.4±11.0）、投与開始前の心拍数が、75拍/分以上84拍/分以下の症例は79.5±2.8拍/分から最終測定時76.4±8.6拍/分、85拍/分以上の症例は93.8±8.8拍/分から最終測定時85.8±12.1拍/分と、本剤投与開始前の心拍数が高いほど変化量が大きかった。また、合併症別、投与降圧薬別の収縮期血圧、拡張期血圧もそれぞれ投与開始前に比較して有意に低下していた。臨床検査値測定症例においては、HbA1c、空腹時血糖値、トリグリセライド、尿糖、尿蛋白が有意に低下し、HDLコレステロールは有意に増加していた。【結論】本調査においてシルニジピンの投与による高血圧治療は、心拍数を上昇させることなく、安定した血圧低下作用を有する事が確認され、シルニジピンは糖尿病合併高血圧患者の治療においても有用性の高い薬剤であることが確認された。

## P47-268 2型糖尿病合併高血圧患者に対するロサルタン50mg+HCTZ12.5mg投与の有効性と安全性の検討

廣井　直樹、吉原　彩、正井　なつ実、須江　麻里子、伊賀　涼、安藤　恭代、一城　貴政、芳野　原

東邦大学 医学部 内科学講座（大森）糖尿病・代謝・内分泌科

【緒言】本邦の高血圧人口は約4000万人と言われ、今後も増加していくと考えられる。一方、糖尿病患者も増加の一途をたどっており、この両者の合併は心血管系疾患の合併頻度を高率に上昇させ、全死亡率は健常成人の6～7倍にも達すると言われている。糖尿病患者での降圧治療の第一選択薬としてRA系阻害薬であるアンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB)の投与が推奨されているが、ARB単剤だけでは十分な降圧効果が得られないことがしばしば見られる。今回我々は、ARB投与中にも関わらず降圧目標未達成な本態性高血圧症合併2型糖尿病患者に対して、ロサルタン50mg+ハイドロクロロチアジド(HCTZ)12.5mgの併用投与に変更した際の効果について検討したので報告する。【対象と方法】JSH2009で示された降圧基準130/80 mmHgを満たしていない、ARB の投与歴のある高血圧症合併2型糖尿病患者32例(男性17例・女性15例：平均年齢68.6歳)を対象とした。外来随時血圧の変化を主要評価項目として、外来空腹時血糖、HbA1c、血中脂質、尿酸、Na、K値の変化について、ロサルタン50mg+HCTZ12.5mgの投与前、投与後1、3、6か月に測定した。本検討の期間中、その他の降圧剤や脂質降下薬の本検討期間中の変更は不可能とした。二次性高血圧患者や重度の心不全や肝・腎機能障害などを合併する患者は除外した。【結果】外来随時血圧は投与前が143.4 ± 9.7/79.7 ± 8.6 mmHgがであったものが投与1ヶ月後には136.6 ± 11.7/74.6 ± 8.7 mmHg、6ヶ月後には133.1 ± 10.5/75.1 ± 8.5 mmHg (p:＜0.01)と収縮期、拡張期ともに有意に低下した。HbA1cは投与前が6.31 ± 0.63%であったものが、3ヶ月後には6.43 ± 0.61%と有意な増加は見られなかった。また、外来空腹時血糖、血中脂質、尿酸、Na、K値も有意な変化は見られなかった。【結論】ロサルタン50mg+HCTZ12.5mgの併用療法は、他のARBから変更後1か月という早期から、収縮期血圧で-6.8mmHg、拡張期で-5.1mmHgと降圧が得られることが確認された。また、利尿剤の投与により、高K血症や耐糖能低下、高尿酸血症などの代謝性疾患への影響が懸念されるが、今回の検討ではそれらの明らかな悪化は認められなかった。

## P48-269　心血管イベント発症リスク層別化における収縮期高血圧の意義：CASE-J試験から

保野　慎治[1]、上嶋　健治[1]、大庭　幸治[1]、藤本　明[1]、荻原　俊男[2]、猿田　享男[3]、中尾　一和[1,4]

[1] 京都大学大学院 医学研究科 EBM 研究センター、
[2] 大阪府立急性期・総合医療センター、[3] 慶應義塾大学、
[4] 京都大学大学院 医学研究科 臨床病態医科学 内分泌・代謝内科

【目的】収縮期高血圧(Isolated systolic hypertension; ISH)は、心血管イベント発症の重要な予測因子である。ESH-ESC 2007高血圧管理ガイドラインでは、収縮期血圧(SBP)と拡張期血圧(DBP)レベルによる血圧分類に加え、心血管イベント発症の危険因子として、脈圧の重要性についても言及している。特にSBP＞160mmHgかつDBP＜70mmHgは高/超高リスク患者としており、ISHの重要性を示唆している。一方、高血圧治療ガイドライン2009(JSH2009)では、SBP、DBPレベルに基づく血圧分類(1 ～ 3度高血圧)により、高血圧管理計画のためのリスク層別化を行っているものの、ISHの考慮はなされていない。今回我々は、CASE-J試験のサブ解析として、日本人ハイリスク高血圧患者において、心血管イベント発症リスクの層別化におけるISHの意義を検討した。【方法】対象は、CASE-J試験参加患者4,703名で、割り付け薬剤に関係なく観察研究として解析した。対象をJSH2009の血圧分類に準拠し、登録時SBP、DBPレベルにより3群(1度高血圧群：n=1,611人、3度高血圧群：n=2,509人、3度高血圧群：n=583人)に群分けした。全症例および各3群についてISH(SBP≧140かつDBP＜90mmHg)の心血管イベント発症予測因子としての意義を検討した。累積心血管イベント発症率は、登録時の患者背景で調整して求め、ハザード比(HR)はCox比例ハザードモデルを用い、登録時の患者背景で調整して算出した。【成績】平均血圧は、3群とも140/80mmHg未満にコントロールされた。また、平均3.2年の観察期間中に268人(5.7% )に心血管イベントの発症を認めた(17.7/1000人･年)。多変量解析の結果、ISHは独立した心血管イベント発症の予測因子であった(HR: 1.44; 95% CI: 1.12-1.85; P=0.005)。さらに血圧分類別に同様に解析したところ、1度高血圧群ではISHは独立したイベント予測因子ではなかったが(HR:1.16; P=0.501)、2度、3度高血圧群では独立したイベント予測因子であった(2度; HR:1.70; P=0.003, 3度; HR: 2.54; P=0.044)。これらの結果を詳細に検討するため、登録時SBP、DBPの四分位を基に計16群に分け心血管イベント発現率を検討したところ、同じSBPレベル内でもDBPが低いほどイベント発現率が高いことが明らかとなった。【結論】日本人ハイリスク高血圧患者において、収縮期高血圧は心血管イベント発症の独立した予測因子であった。簡便な指標である収縮期高血圧の有無をリスク層別化に組み入れることで、ハイリスク群の同定が可能と考えられる。

## P48-270　富士市における企業健診受診者8000人余から解析した心・血管疾患危険因子・臓器障害の検討

森　壽生[1]、梅村　敏[2]

[1] 横浜相鉄ビル内科医院、[2] 横浜市立大学大学院医学研究科病態制御内科学

【目的】企業従業者の心・血管疾患の危険因子・臓器障害について検討するとともに生活習慣是正と経年観察の基礎資料を作成する。【方法】2008年1月から12月までの1年間、富士健診センターを受診した754企業の従業員を対象とし、身体・血圧測定、胸部X線写真、心電図、腹部超音波検査、眼底検査、血液生化学・尿検査を実施した。全受診者から健診データを研究に用いることについて文書による同意を得た。【成績】(1)受診者数は8213人で、男性4677人年齢51.0±9.7歳、女性3536人年齢49.2±9.1歳で製造業従事者は46%であった。(2)危険因子として、SBPは男120.8±15.4 、女114.4±16.6 mmHg、DBPは76.8±10.6 、71.0±10.9 mmHg、脈拍は60.3±9.2、61.8±8.7拍/分(各男女比較p＜0.001)、HDL-C40未満は4.8、0.6% (男女比較p＜0.001$\chi^2$検定)、LDL-C140以上は29.5、27.0% (p＜0.01)、TG150以上は21.8、6.5%、BMI25以上は32.4、16.1%、METsは11.8、2.3%、FBG126以上は7.3、2.2% (p＜0.001)であった。(3)臓器障害として、eGFRは男78.4±14.4、女81.3±15.2ml/分/m2 (p＜0.001)、$SV_1+RV_5$3.5mV以上は18.7、4.7%、蛋白尿は5.9 、3.2% (各男女比較p＜0.001$\chi^2$検定)であった。(4)降圧剤非服薬者7253人について35歳未満(361人I群)、35歳以上65歳未満(6517人II群)、65歳以上(375人III群)に分類し、$\chi^2$検定を実施した。喫煙率は高齢群に低く(p＜0.001)、飲酒とMETSs、KW分類有所見者(p＜0.001)、心房細動は高齢群に多かった(p＜0.02)。I群II群III群のSBPは109.2±11.9、116.4±15.7、123.8±16.5 mmHg (p＜0.001)、DBPは66.4±8.8、73.7±11.0、74.2±9.9mmHg (p＜0.001)、脈拍は60.5±8.9、60.8±8.9、60.8±8.9拍/分(NS)であった。各群でのeGFR60未満は0、4.8、19.2%であった(p＜0.001$\chi^2$検定)。(5)eGFR60未満群でMETsが有意に多く(男性p＜0.001、女性p＜0.05)、腹囲が大きく(男性p＜0.02、女性p＜0.05)、SBPが高かった(男性p＜0.01、女性p＜0.001)。DBPは女性で高かった(p＜0.01$\chi^2$検定)。【結論】女性より男性に、また高齢群にリスク因子を持つ者が多く、性別・年齢別に受診者への生活習慣改善や治療の指導が必要と考えられた。

## P48-271　食塩摂取量は血圧と独立して脳卒中死亡を増加させる

友斉　達也、福田　道雄、美浦　利幸、水野　晶紫、山中　環、市川　匡、宮城　壮太、白澤　祐一、伊藤　彰典、吉田　篤博、木村　玄次郎

名古屋市立大学 心臓・腎高血圧内科学

【目的】我々は末期腎不全の発症動態に明らかな地域差が存在することを既に報告した[JAMA 284: 2622-2624, 2000]。一方、食塩摂取量や脳卒中死亡率にも地域差が存在することは古くから知られている。高血圧の影響を最も強く受けている脳卒中による死亡率は年々低下傾向にあるが、今なお本邦における死因の第3位を占め心疾患と合わせた循環器疾患死亡はガンと共に最大の死因になっている。そこで今回、本邦における地域差に注目し、食塩摂取量が血圧や脳卒中死亡率へ及ぼす影響について解析した。【方法】食塩・蛋白などの各種栄要素摂取量 (単位カロリー摂取量当たり)、脳卒中死亡率、血圧について、それぞれ国民栄養調査 (1984-2002)、総務省統計調査 (1984-2003)、国民栄養調査個別再解析 (1982-1997; 加藤香廉、他: 日循予防誌 39:120-126, 2004) のデータを12地域別に再構築し、単回帰およびステップワイズ重回帰分析によって相互関係を検討した。地域差は繰り返し測定の一元配置分散分析にて検定した。【成績】年間平均では、食塩摂取量 (北海道、東北、関東IIで高く、近畿I、四国、近畿IIで低い)、脳卒中死亡率 (東北、関東II、中国で高く、関東I、近畿I、北海道で低い)、平均血圧 (関東II、北海道、近畿Iで高く、南九州、東海、北陸で低い) のいずれもが有意な地域差を示した(p＜0.0001)。経年変化も有意であったが、地域差は経年変化の影響を受けなかった。単回帰分析の結果、食塩摂取量は、平均血圧 (r=0.27, n=168, p=0.0005) および脳卒中死亡率 (r=0.24, n=228, p=0.0003)と正相関した。しかし、重回帰分析では食塩摂取量 (F=8.4) が脳卒中死亡に対する正の規定因子であったのに対し、平均血圧 (F=0.88) やタンパク摂取量 (動物性F=3.4, 植物性F=3.8) は脳卒中死亡を規定しなかった。血圧を収縮期 (F=0.5)、拡張期 (F=2.6) 別に検討しても脳卒中死亡を規定しなかったが、脈圧の上昇 (F=6.8) は脳卒中死亡を増加させた。【結論】食塩摂取量の地域差が血圧や脳卒中死亡率の地域差を決定する重要な因子であることが明確になった。しかも、重回帰分析の結果から食塩摂取量は、血圧を介さずに脳卒中死亡に寄与する独立した因子である可能性が示唆された。

## P48-272　福井県脳卒中患者登録システムにおける３年間、3300例の登録結果報告 ～高血圧治療との関連について～

水野　清雄[1]、宮森　勇[2]

[1] 福井循環器病院 循環器内科、[2] 福井大学 医学部 第三内科

福井県脳卒中患者登録システムにおける3年間の登録結果報告する。【目的】脳卒中患者の関する基本情報の登録を通し、その実態を把握すること。登録情報の分析と結果の公表により、脳卒中の発症予防に寄与すること。【対象】登録対象指定医療機関（11施設；大学病院1、公立病院7、民間病院3）において平成18年4月1日以降に診断された全ての脳血管疾患患者。【方法】「脳卒中患者発症連絡票」に記入の上県へ提出し、データー収集及び解析を行い、脳血管・循環器疾患委員会において結果の評価を行う。【成績】登録患者数は、合計3307名であり、脳梗塞が2126名、63%であった。内訳はアテローム血栓 729名（22%）、ラクナ梗塞 627名(19%)、心源性梗塞 511名(15%)、その他･不明 259名であった。また、脳出血 757名（23%）、くも膜下出血251名（8%）、その他・不明 173名であった。年齢別罹患数では、70歳代が1091名で最も多く、80歳代856名、60歳代595名であったが、30歳代～ 40歳代ではくも膜下出血の頻度が高かった。既往症において各合併疾患の集簇頻度では、無しが10%、1つのみが44%、2つが32%、3つが12%であった。合併疾患別では、脳梗塞において高血圧が64%と最も高く、糖尿病29%、高脂血症24.5%、不整脈26%。脳出血ではそれぞれ77%、22.5%、15%、13%で、くも膜下出血では、62%、15.5%、20%、8%であり、当然ながら脳出血で高血圧の既往が高かかった。一方、全体では高血圧の既往があるものが6割近くを占めたが、特筆すべき点は治療の既往があるものが1535名で、ないもの（569名）の約3倍に達することであった。治療を要するほどの高血圧症例で脳血管イベントが発症し易いと考えるのが妥当であろうが、反面、ガイドラインの降圧目標値への達成率が収縮期血圧において3 ～ 4割、糖尿病を合併しているものでは2 ～ 3割であるという日本の現状を考えると、「不十分な降圧の状況を反映しているのではないか」とも捉えられる。【結論】脳血管障害の予防において

高血圧治療ガイドラインに基くリスクの層別化による降圧目標の設定と積極的な降圧（「量的改善」）に加え、1）臓器保護や心血管イベントの予防を念頭に置いた適切な降圧剤の選択、2）家庭血圧の利用、生活習慣の改善など患者サイドへのアプローチなど、高血圧治療における「質的改善」がこれまで以上に必要であろうと考えられた。

## P48-273 高齢者における血圧と要介護認定の関連 —鶴ヶ谷コホート研究—

**賓澤　篤[1]、栗山　進一[1]、大森　芳[1]、曽根　稔雅[1]、新田　明美[1]、菅原　由美[1]、中谷　直樹[1]、牛　凱軍[2]、栗田　主一[3]、辻　一郎[1]**

[1] 東北大学 大学院医学系研究科 公衆衛生学、
[2] 東北大学 大学院医学系研究科 運動学、[3] 東京健康長寿医療センター

背景若年者と比べて高齢者で、正常血圧者に対する高血圧者の循環器疾患・総死亡のリスク比が小さいことが知られている。しかし、高齢者においても降圧薬治療が生命予後を改善しうることが無作為割付対照試験で確認されており、高齢期の高血圧が無害であるというわけではない。すなわち観察研究と介入研究の結果にパラドックスが存在する。そこで高齢一般住民正常血圧者にこれまで調整されていない何らかのハイリスクな要因を持つ者が含まれているという仮説を立てた。本研究では血圧と要介護認定の関連について、うつ症状や低栄養など高齢期の要介護・死亡を予測する交絡要因を考慮に入れて検討を行った。方法2003年に仙台市宮城野区鶴ヶ谷地区で70歳以上の地域住民を対象に実施した「寝たきり予防健診」の受診者948名のうち、介護保険の追跡に同意、随時血圧測定を実施、抑うつ状態に関する質問（Geriatric Depression Scale, GDS）に回答した者でベースライン時に介護保険認定を受けていなかった821名を対象とした。血圧群は、高血圧群:収縮期血圧≧140mmHgまたは拡張期血圧≧90mmHgまたは降圧薬内服、前高血圧群 : 収縮期血圧≧120mmHgまたは拡張期血圧≧80mmHg、正常血圧群 : 収縮期血圧＜120mmHgかつ拡張期血圧＜80mmHgと分類した。エンドポイントは2008年6月までの要介護認定（要支援以上）あるいは死亡とし、正常血圧群に対する前高血圧群、高血圧群の要介護認定あるいは死亡のハザード比(95%信頼区間、CI) についてコックス比例ハザードモデルを用いて算出した。性、年齢、GDSスコア（5分位、第5分位はうつ症状あり）、最大歩行速度、アルブミン、喫煙習慣、体格指数(Body mass index, BMI)カテゴリ、循環器疾患の既往歴を調整した。結果正常血圧群におけるうつ症状あり（GDS11点以上または抗うつ薬服用）の割合は33.9%で高血圧群（24.9%）よりも高かった。また低栄養者（アルブミン3.8g/dL）の割合も正常血圧群（9.7%）で高血圧群(4.3%)より高かった。5年間の追跡により218例の要介護認定・死亡例が観察された。粗の要介護認定･死亡発生率（/1000人年）は正常血圧で76.3と前高血圧群（49.9）、高血圧群（60.7）よりも高値であった。性、年齢を調整した正常血圧群を基準とした要介護認定・死亡のハザード比 (95% CI) は前高血圧群で0.63 (0.36-1.11)、高血圧群で0.76 (0.47-1.20)であった。この関連は他の交絡要因を調整することにやや弱まったものの依然、正常血圧群のリスクの方が大きかった（前高血圧群で0.72 (0.41-1.27)、高血圧群で0.86 (0.52-1.42)）。結論　高齢正常血圧者に要介護発生・死亡のハイリスク者が多く含まれていた。しかしながらこれらの項目を調整してもなお、高齢正常血圧者の方が要介護認定・死亡リスクが高かった。高齢正常血圧者は今回検討した項目以外にも潜在的なリスクを抱えている可能性がある。さらなる検討を行っていく予定である。

## P49-274 正常血圧女性における運動負荷時の過剰な血圧上昇が白血球数に及ぼす影響

**道下　竜馬[1,2]、庄野　菜穂子[1,3]、笠原　貴紀[2]、鶴田　敏幸[2]、井上　晃男[4]、野出　孝一[1]**

[1] 佐賀大学 医学部 循環器・腎臓内科、[2] 鶴田運動機能回復クリニック、
[3] ライフスタイル医科学研究所、[4] 獨協医科大学心臓・血管内科

【目的】正常血圧者における運動負荷時の過剰な血圧上昇は，将来の高血圧や虚血性心疾患，脳血管障害発症の予測因子になることが報告されている。一方，動脈硬化の発症・進展における炎症機転の役割が注目されており，末梢血白血球数は虚血性心疾患の予測因子である。しかしながら，運動負荷時の血圧上昇と炎症との関連については明らかにされていない。本研究では，正常血圧を有する肥満女性の運動負荷時の血圧上昇と白血球数との関連について検討した。
【方法】正常血圧の肥満女性［収縮期血圧（SBP）/拡張期血圧（DBP）＜140/90mmHg，Body Mass Index（BMI）≧25.0kg/m$^2$］90名（平均年齢57.5±6.5歳，平均BMI 27.4±3.4kg/m$^2$，平均安静時血圧113.2±13.2/76.5±7.0 mmHg）を対象に，空腹時採血とともに自転車エルゴメータを用いて，4分毎に10watt漸増する最大下多段階運動負荷試験を実施した。安静時ならびに各負荷終了1分前に血中乳酸，血圧を測定した。また，仕事量と血中乳酸値の推移より乳酸閾値（LT）を算出した。安静時からLT時の血圧の変化率を軽強度運動時の血圧反応，LT時から最大負荷時の血圧の変化率を高強度運動時の血圧反応とした。
【成績】高強度運動時のSBPの変化率は単球数（r=0.329,p＜0.01），好中球数（r=0.437，p＜0.0001），血小板数（r=0.385，p＜0.01），空腹時中性脂肪値（r=0.330，p＜0.01），空腹時インスリン値（r=0.370，p＜0.01），最大酸素摂取量（r=-0.230，p＜0.05）と有意な相関関係を認めた。一方，軽強度運動時のSBPとDBPの変化率，高強度運動時のDBPの変化率は白血球数，冠危険因子のいずれとも有意な相関関係を認めなかった。高強度運動時のSBPの変化率を対象者数が等しくなるように3分割して，3群間による単球数，好中球数，血小板数の差異について検討を行なった。その結果，高強度運動時のSBPの変化率が最も高い群は，最も低い群に比べて単球数，好中球数，血小板数が有意に高値を示した（p＜0.05）。また，Stepwise重回帰分析の結果，好中球数と空腹時インスリン値が高強度運動時のSBPの変化率と最も高い相関関係を認めた（r$^2$=0.259, p＜0.0001）。
【結論】これまで，正常血圧者における運動負荷時の過剰な血圧上昇は，頸動脈内膜中膜複合体肥厚度や内皮由来血管拡張反応と関連することが報告されている。さらに今回の結果より，安静時血圧が正常であっても，運動負荷時の過剰な血圧上昇は炎症機転とした動脈硬化進展に関与している可能性も示唆された。

## P49-275 妊娠高血圧症の出産後早期の血圧低下に与える要因の分析

**野平　由香[1,2]、渡辺　裕輔[1]、羽生　真由子[2]、大野　洋一[1,2]、鈴木　洋通[1,2]、大澤　洋之[3]、板倉　敦夫[3]**

[1] 埼玉医科大学 地域医学・医療センター 埼玉 日本、
[2] 埼玉医科大学 腎臓内科、[3] 埼玉医科大学 産婦人科

【目的】妊娠高血圧症に関する従来の研究は周産期の母子の生命予後を指標としたリスク管理に主眼が置かれてきた。本研究の目的は妊娠高血圧症の分娩後早期にどれくらい血圧が低下するかと血圧低下度を規定する要因がないかをレトロスペクティブに観察することとする。【方法】対象は2004年1月～ 2007年4月に埼玉医科大学病院産婦人科に妊娠高血圧症で入院した患者を経時的に登録したリストを基に分娩後の血圧変動を指標に後ろ向きに調査した。この期間に70名の妊娠高血圧の登録があり、その中で分娩前の血圧と分娩後1週後の血圧が明確な59名を解析対象とした。まず、分娩週数により36週未満と36週以上の2群に分けて臨床的特徴を比較検討した。次に、分娩週数を規定する要因を分析するため、従属変数に分娩週数、独立変数に年齢、分娩前の収縮期血圧、蛋白尿、血小板数、CRP、尿酸、胎児心拍数モニターにおける基線細変動の減少および一過性頻脈としてステップワイズ重回帰分析法にて解析した。最後に、分娩1週後の血圧低下を規定する要因を分析するため、従属変数に収縮期血圧低下度、独立変数に年齢、蛋白尿、血小板数、CRP、尿酸、分娩週数、胎児心拍数モニターにおける基線細変動の減少および一過性頻脈としてステップワイズ重回帰分析法にて解析した。【成績】分娩週数36週で分けた群間比較において、36週未満は36週以上に比して、分娩前蛋白尿が有意に多く(395 vs. 151mg/dL, P < 0.05)、尿酸が有意に高く(7.0 vs. 5.5mg/dL, P < 0.0001)、出生体重が有意に低かった(1486 vs. 2579g, P < 0.0001)(以上t検定)、Apgar Scoreは経時的に有意に低く(Friedman検定、P < 0.001)、一過性頻脈なしが有意に多かった(Chi二乗検定、P < 0.05)。一方、分娩前の収縮期(156 vs. 153mmHg, P = 0.7)および拡張期血圧(97 vs. 93mmHg, P = 0.3)に差を認めなかった。また、分娩後1週間の収縮期(20 vs. 17mmHg, P = 0.6)および拡張期血圧低下度(11 vs. 10, P = 0.8)にも差を認めなかった。ステップワイズ重回帰分析により、分娩週数=39.6-1.00×[尿酸値]+2.75×[一過性頻脈 無0 有1] (P < 0.05)、分娩後1週での収縮期血圧低下度=42.4-0.104×血小板数 (P < 0.05)となった。【結論】妊娠高血圧症において分娩週数を規定する要因として分娩前の血圧値の影響は意外に少ない。分娩週数には母体側要因として尿酸値、胎児側要因として一過性頻脈の消失が重要である。一方、分娩1週後の血圧低下度に分娩前の血小板数が最も関連が深く、血小板数が少ないほど血圧低下が大きいことが明らかになった。今後、周産期の血圧変動における血小板の果たす役割について更なる検討が必要である。

## P49-276 正常血圧妊婦のインスリン抵抗性と家庭血圧推移: BOSHI研究

**川口　麻衣子[1]、目時　弘仁[2,3]、大久保　孝義[1]、佐藤　友里恵[3]、佐々木　彩乃[3]、阿久津　好美[3]、八木橋　香津代[6]、原　梓[3]、廣瀬　卓男[1]、松原　洋一[2]、八重樫　伸生[4]、岡村　州博[5]、森　滋[6]、鈴木　雅洲[6]、今井　潤[3]**

[1] 東北大学大学院 薬学研究科 医薬開発構想寄附講座、
[2] 東北大学大学院 医学系研究科 遺伝病学、[3] 東北大学大学院 薬学研究科 臨床薬学、
[4] 東北大学大学院 医学系研究科 周産期医学、[5] 東北公済病院、[6] スズキ記念病院

【目的】妊娠中の血圧は、妊娠中期に一度低下し、その後上昇し続ける。妊娠前期血圧高値および妊娠中期血圧低下消失は、その後の妊娠高血圧腎症発症と関連することが報告されている。一方で、妊婦におけるインスリン抵抗性が妊娠高血圧症候群の発症・進展と関連するとの報告がある。しかしながら、「家庭血圧」を用いて、妊娠期間中のインスリン抵抗性と妊娠中期の血圧低下との関連を詳細に検討した報告はない。
【方法】スズキ記念病院(宮城県岩沼市)で妊娠と診断され、出産予約を行った正常血圧妊婦243名(平均年齢31歳)を対象とした。妊娠期間中の家庭血圧は、日本高血圧学会の家庭血圧測定ガイドラインに従い測定し、朝の血圧値を用いた。インスリン抵抗性の指標として、妊娠14週の血中インスリン濃度とHOMA ( Homeostasis model assessment ) 指数を用いた。妊娠中期の家庭血圧低下とインスリン抵抗性との関連は、対象者をランダム要因、インスリン抵抗性の指標および気象情報と妊娠週数を固定要因とした線形混合モデルを用いて分析した。妊娠中期の家庭血圧低下は、(妊娠中期の家庭血圧低下)=(妊娠12週の家庭血圧値)−(妊娠20週の家庭血圧値)の式を用いて算出した。各週の家庭血圧値は、1週間の平均値を用いた。
【成績】妊娠14週の血中インスリン濃度 (平均値±標準偏差 : 4.9±3.0$\mu$U/ml )、HOMA指数 (1.0±0.7) により対象者をそれぞれ均等5分割し(Q1−Q5)、妊娠中期の家庭血圧低下の程度を比較した。血中インスリン濃度が高くなるにつれて妊娠中期の収縮期家庭血圧低下は減弱した (Q1, 1.8mmHg; Q2, 2.9mmHg; Q3, 2.4mmHg; Q4, −0.8mmHg; Q5, −1.5mmHg; trend P＜0.0001)。拡張期家庭血圧低下においても、血中インスリン濃度が高くなるにつれて妊娠中期血圧低下は減弱した(Q1, 3.2mmHg; Q2, 3.2mmHg; Q3, 2.8mmHg; Q4,0.7mmHg; Q5,0.7mmHg; trend P＜0.0001)。また、Q5群は他の群と比べ、妊娠期間を通じて家庭血圧が有意に高値であった( P＜0.05 )。HOMA指数を用いた場合も結果は同様であった。
【結論】妊娠14週において血中インスリン濃度またはHOMA指数高値の妊婦は、妊娠中期の血圧低下が減弱するとともに、妊娠期間を通じて有意に血圧が高値であった。また逆に、妊娠中期の血圧低下が減弱している妊婦は、インスリン抵抗性の存在を念頭において、脂質代謝パラメータの注意深い観察が必要である可能性が示唆された。

## P49-277 妊娠期間中の家庭血圧測定から得られる血行動態データと季節要因の検討：BOSHI研究

目時　弘仁[1,3]、大久保　孝義[3]、川口　麻衣子[3]、佐藤　友里恵[2]、
阿久津　好美[2]、八木橋　香津代[6]、原　梓[2]、小原　拓[2]、菊谷　昌浩[2]、
八重樫　伸生[4]、岡村　州博[5]、松原　洋一[1]、森　滋[6]、鈴木　雅洲[6]、
今井　潤[2]

[1] 東北大学 大学院医学系研究科 遺伝病学分野、
[2] 東北大学 大学院薬学・医学系研究科 臨床薬学分野、
[3] 東北大学 大学院薬学研究科 医薬開発構想、[4] 東北大学 大学院 周産期学分野、
[5] 東北公済病院、[6] スズキ記念病院

【目的】心拍(HR)、ダブルプロダクト（DP:心拍数×収縮期血圧）、ショック･インデックス（SI:心拍数÷収縮期血圧）は血圧測定時に得られるパラメータである。DPは心筋酸素消費量や心負荷の代替指標であり、SIは低血圧と頻脈を伴う循環血液量減少状態を示す指標である。本研究の目的は、妊娠期間中のHRやDP、SIの値の推移を季節要因や妊娠週数を考慮した上で検討することである。
【方法】本研究はBOSHI研究の一環として行った。スズキ記念病院（宮城県岩沼市）で妊娠と診断された出産予約を行った妊婦101人(平均年齢: 30.7 (17-40) 歳)を本研究の対象者とし、10353測定ポイントの家庭血圧を観察した。家庭血圧測定は日本高血圧学会の家庭血圧測定ガイドラインに従った。気象情報は気象庁発表の仙台気象台の観測値を用い、日毎のデータを家庭血圧測定日のデータと結合した。HR,DP,SIの推移の分析には、対象者をランダム要因、気象情報と妊娠週数を固定要因として、線形混合モデルを使用した。
【成績】HRとSIは妊娠経過とともに増加して妊娠33週で最高値となり、以降は減少した（HR: 12週, 68.2bpm; 33週, 74.9bpm; 40週, 74.1bpm　SI: 12週, $66.4\times10^{-2}$・bpm/mmHg; 33週, $71.7\times10^{-2}$・bpm/mmHg; 40週, $68.8\times10^{-2}$・bpm/mmHg）。一方、DPは妊娠初期から妊娠後期までに単調に増加した。(12週, $70.4\times10^{2}$mmHg・bpm; 33週, $78.8\times10^{2}$mmHg・bpm; 40週, $80.7\times10^{2}$mmHg・bpm)。最低気温が15℃以上となる6月～ 9月を夏期と定義すると、季節と最低気温は各パラメータに対して有意な交互作用を有していた(all p<0.0001)。夏期においては、最低気温が10℃上昇する毎にHRは5.2 bpm、DPは$4.0\times10^{2}$mmHg・bpm、SIは$6.3\times10^{-2}$・bpm/mmHgそれぞれ増加した。一方、夏期以外では最低気温10℃の上昇毎にHRは0.6 bpm、DPは$1.8\times10^{2}$mmHg・bpm減少し、SIは$0.4\times10^{-2}$・bpm/mmHgの増加のみであった。妊娠経過や季節変動がHRやDPに及ぼす影響は、妊娠経過の影響が大きかったが、SIは季節変動の影響が大きく、夏期に顕著に上昇した。
【結論】本研究から、血圧測定のみで得られる妊娠期間中の血行動態データが明らかとなった。HRとSIは妊娠33週に最高値を示す一方で、DPで示される心筋酸素消費量や心負荷は妊娠期間中を通して単調に増加した。SIは夏期においてのみ上昇を認め、夏期における循環血液量の減少を検出できる可能性が示唆された。家庭血圧測定に基づく妊娠期間中の血行動態データは妊娠期間中の各種病態を考慮するのに有用かもしれない。

## P49-278 正常妊婦における妊娠前肥満度と妊娠中の家庭血圧推移：BOSHI研究

佐藤　友里恵[1]、目時　弘仁[1,2]、大久保　孝義[3]、川口　麻衣子[3]、
阿久津　好美[1]、星川　美奈子[1]、八木橋　香津代[7]、廣瀬　卓男[3]、
小原　拓[1,5]、松原　洋一[2]、八重樫　伸生[6]、岡村　州博[4]、森　茂[7]、
鈴木　雅洲[7]、今井　潤[1]

[1] 東北大学 大学院薬学研究科 臨床薬学分野、
[2] 東北大学 大学院医学系研究科 遺伝病学分野、
[3] 東北大学 大学院薬学研究科 医薬開発構想寄附講座、[4] 東北公済病院、
[5] 東北大学病院薬剤部、[6] 東北大学 大学院医学系研究科 周産期医学分野、
[7] スズキ記念病院

【目的】妊娠高血圧症候群は全妊婦の7 ～ 10%に発症し、母児の予後を悪化させるため、その予防は重要である。また、妊娠前の肥満が妊娠高血圧症候群を含む妊娠合併症と関連する。しかし、妊娠前BMI (body mass index)による妊娠中の家庭血圧値の推移について検討した報告はほとんどない。本研究では、妊娠前の肥満度と妊娠中の血圧推移との関連について家庭血圧を用いて検討した。
【方法】対象はスズキ記念病院(宮城県岩沼市)で妊娠と診断され出産予約を行った正常血圧妊婦258名(平均年齢31.0歳)である(BOSHI研究)。家庭血圧測定は日本高血圧学会の家庭血圧測定ガイドラインに従った。妊娠前体重、身長は研究登録時の妊婦による自記式問診票と助産師による聞き取りから得た。妊娠前BMI ($kg/m^2$)に基づき、BMI<18.5 (低体重)、18.5 - 22.0 (正常I)、22.0 - 25.0 (正常II)、25.0 - 30.0 (肥満I)、≧30.0 (肥満II)の5群に分類した。妊娠前肥満度と家庭血圧の推移は、対象者をランダム要因、気象情報と妊娠月数、妊娠前BMIを固定要因とした線形混合モデルを用いて分析した。
【成績】解析対象者の平均BMIは21.5 (15 - 41) $kg/m^2$であった。妊娠期間中を通して、肥満群の家庭血圧値(収縮期血圧/拡張期血圧)は正常I群と比較し有意に高値を示した(肥満I: P<.0001/=0.003、肥満II: P<.0001/=0.0001)。妊娠4ヶ月において、正常I群: 101.0/60.3 mmHgに対し肥満I群: 108.0/65.0 mmHg (P<.0001/=0.0001)、肥満II群: 114.1/65.2 mmHg (P<.0001/<.0001)を示した。妊娠10ヶ月においても同様に、正常I群: 108.2/66.0 mmHgに対し肥満I群: 111.2/67.6 mmHg (P=0.05/0.2)、肥満II群: 116.1/68.1 mmHg (P=0.001/0.003)と有意に高値であった。上記の関連は妊娠時の年齢、妊娠中の体重増加で補正後も同様であった。
【結論】妊娠前に肥満であった妊婦は、妊娠時の血圧が正常レベルであっても、正常BMIの妊婦と比較し有意に高値であった。従って、妊娠中の血圧管理には妊娠前の体重コントロールが重要である可能性が示唆された。また、肥満妊婦において、家庭血圧を用いた妊娠中の血圧推移の厳重な観察が必要と考えられる。

## P49-279 血清レプチン濃度と血圧の関係---日本人とハワイ在住日系米人での検討

中村　保幸[1,2]、上島　弘嗣[2]、奥田　奈賀子[2]、三浦　克之[2]、
喜多　義邦[2]、岡村　智教[3]、チューリン　タンヴィール[2]

[1] 京都女子大学家政学部生活福祉学科、[2] 滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生部門、
[3] 国立循環器病センター予防検診部

【目的】
肥満は心血管疾患発症と死亡を増加させるが、その少なくとも一部に肥満による血圧上昇が関与している。脂肪細胞により分泌されるレプチンは食欲低下作用と交感神経刺激作用があるが、肥満が高度になると食欲低下作用は消失するが交感神経刺激作用は持続する選択的レプチン抵抗性が発生する。動物実験ではレプチンと血圧の関連は明確に示されているが、肥満が起こす血圧上昇に関するヒトでの検討では結果に不整合がある。今回、遺伝因子は等しいが生活習慣の違いにより肥満度が大いに異なる日本在住日本人とハワイ在住日系米人を対象として肥満、血清レプチンと血圧の関連について検討した。
【方法】
本研究は栄養と血圧に関する国際共同研究INTERMAPの副研究INTERLIPID参加者の内、血清レプチンを測定した40 ～ 59歳の日本在住日本人男性123人、女性111人と、両親が100%日本人のハワイ在住日系米人男性88人、女性94人を対象とした。血圧は4日間、1日2回測定した8回の平均を用い、凍結保存血清のレプチンを同時期同測定所で測定した。男女別に重回帰分析を用いて収縮期(SBP)および拡張期血圧(DBP)に対する肥満とレプチンの関連を検討した。レプチン濃度の対数を取り(logレプチン)正規化した。
【成績】
BMIは17.2 ～ 47.0 $kg/m^2$、血清レプチン濃度は1.4 ～ 54.7 ng/mlの範囲に亘った。重回帰分析にてBMIのSBP、DBPに対する寄与はlogレプチンが解析モデルに含まれないときは男女とも有意であった(P<0.001)。しかしlogレプチンをモデルに加えるとBMIのSBPに対する寄与は男性で44%、女性で61%低下し、BMIのDBPに対する寄与は男性で35%、女性で39%低下した。BMIのSBPに対する寄与は男女とも有意では無くなり(男性P=0.182、女性P=0.250)、DBPに対する寄与は男性ではP=0.048に減じ、女性では有意では無くなった(P=0.08)。
【結論】
レプチンは肥満により誘導される血圧上昇の重要な介在因子であると想定される。
<海外共同研究者：Hawaii大学：Beatriz Rodriguez, J David Curb; Northwestern大学：Jeremiah Stamler、INTERLIPID研究班>

基礎　成因・病態　神経調節

## P50-280 新規中枢性血圧調節機構としての頭側延髄腹外側野(RVLM)におけるNeuregulin-1/ErbB pathwayの役割

松川　龍一、廣岡　良隆、西原　正章、伊藤　浩司、砂川　賢二

九州大学大学院医学研究院循環器内科学

【目的】Neuregulin-1(NRG-1)は心筋細胞、グリア細胞、神経細胞、乳腺上皮細胞などに存在し、チロシンキナーゼレセプターであるEGFR (epidermal growth factor receptor)ファミリー（EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4）と結合し、細胞の増殖・分化の促進などに関与することが報告されている。心臓においては、肥大モデルや抗がん剤による心筋障害モデルでNRG-1/ErbB pathwayの心保護作用が注目されている。実際、臨床においてもErbB2モノクローナル分子抗体（trastumab, ハーセプチン）によって心不全増悪や頻脈・血圧上昇を来すことが報告されているが、その機序は明らかではない。一方、神経細胞におけるNRG-1/ErbB pathwayの活性化は、NMDA受容体活性低下などに関与し、神経活動に関与することが示唆されている。従って、本研究の目的は心血管中枢である頭側延髄腹外側野(RVLM)におけるNRG-1/ErbB pathwayが中枢性血圧調節機構に関与しているか否かを明らかにすることであった。【方法】雄性正常血圧ラット(Wistar ラット：BW 300-400 g)を用いて実験を行った。麻酔下、人工呼吸管理下に、大腿動・静脈にカニュレーションを行い血圧・心拍数測定を行った。両側RVLMの部位をグルタミン酸微量投与により昇圧部位を確認後、ErbB2受容体阻害薬(AG825）の微量投与 (1.0 pmol in 100 nl)を行った。さらに、AG825による血圧変化へのNMDA受容体の関与を検討するため、NMDAレセプター阻害剤(AP-5) (5.0nmol in 100nl) の前投与後に、上記検討を行った。【成績】両側RVLMへのAG825投与により、有意な昇圧反応 (Δ平均血圧: 16.2±4.2 mmHg, p< 0.01 v.s. before injection, n=4)および心拍数の上昇傾向(Δ心拍数:15.2±0.7bpm, p<0.1 v.s. before injection, n=4）を認めた。また、AP-5を前投与した際には、AG825による昇圧反応および心拍数の上昇は有意に抑制された(Δ平均血圧: 18.1±2.9 v.s. 6.5±1.2mmHg, p< 0.01, Δ心拍数:17.2±1.2 v.s. 9.6±1.8bpm, p< 0.01, n=4 for each)。【結論】以上の成績は、RVLMにおける内因性NRG-1/ErbB pathwayの活性化がNMDA受容体の活性化を抑制して中枢性血圧調節機構に関与していることを示唆する。すなわち、RVLM内NRG-1/ErbB pathwayはNMDA受容体を介する過剰な血圧上昇を抑制している可能性が考えられる。

## P50-281 エプレレノンは圧負荷モデルにおける脳内Na感受性亢進を抑制することによって食塩負荷に伴う交感神経活性化を軽減し心機能を改善する。—脳内MR-ENaC 経路の重要性—

伊藤　浩司、廣岡　良隆、松川　龍一、西原　正章、砂川　賢二

九州大学大学院 医学研究院 循環器内科学

【背景】最近我々は、圧負荷モデルが、1）脳内上皮型Naチャネル(ENaC)の活性化によりNa感受性を獲得する、2）その結果、食塩負荷に対して過剰な交感神経活動亢進を生じ、心機能低下を来たすことを報告した(Circ Res 104: 1004-1011, 2009)。一般にENaCの活性は、minerarocorticoid receptor (MR)活性による調節が報告されているが、圧負荷モデル、特に高食塩負荷時に脳内MR-ENaC 経路が「脳内Na感受性亢進→交感神経活性化→心機能低下」へ関与するか否かは不明である。【目的】圧負荷モデルで生じる脳内Na感受性亢進→食塩負荷に伴う交感神経活性化機序におけるMR-ENaC 経路の関与を明らかにする。【方法・結果】10週令ICRマウスの腹部大動脈banding(AB)を行った。コントロールとしてsham手術を行った(Sham群)。AB 4週間後(AB4群)、Sham群に比べて、左室壁厚の増加は認めたが、左室短縮率(% FS)、交感神経活動の指標である尿中ノルエピネフリン排泄量（U-NE）の変化は認めなかった。AB4群の脳内MR-ENaC経路の評価を行ったところ、Sham群に比べて、脳内(脳室周囲)のMR蛋白およびαENaC蛋白の発現増加を認めた。次に、AB4群へ食塩負荷の影響を検討するため、AB 4週間後から食塩負荷群(ABHS)と通常食群投与群(ABRS)に分け、さらに4週間観察した。ABHS群は、Sham群、ABRS群に比べ有意にU-NEの増加を認め、% FSの低下を認めた(U-NE; 781±57 in ABHS vs 514±25 ng/day in ABRS, 373±51 ng/day in Sham, % FS; 27±2 in ABHS vs 37±1 in ABRS, 45±2% in Sham)。さらに、AB群への食塩負荷に伴う交感神経活性化→心機能低下における機序として脳内MR-ENaC経路の関与を検討するため、ABHS群に、浸透圧ポンプを用いて脳室内へのMR特異的遮断薬(エプレレノン, 0.3 μg/hr)の4週間持続投与を行った。 その結果、エプレレノン投与群では、ABHS群に比べ、有意にU-NEの減少と% FSの改善を認めた (U-NE; 781±57 vs 410±21 ng/day, % FS; 27±2 vs 42±2 %)。また、エプレレノン投与終了後に再び交感神経活性亢進が生じることを確認した。エプレレノン経口投与(100mg/kg/day, 4週間)でも同様の効果を認めた。【結論】1）圧負荷モデルでは脳内MR-ENaC経路の活性化によりNa感受性亢進を獲得することで、食塩負荷によって過剰な交感神経活性化と心機能低下を生じる、2）脳内MR活性抑制作用を有するエプレレノンは圧負荷モデルにおける食塩負荷に伴う交感神経活性化および心機能低下を軽減する有効な薬剤であると考えられる。

## P50-282 高血圧モデルラットの心血管中枢におけるAT1受容体を介したsmall G protein Ras/caspase-3 pathway活性化による動脈圧受容器反射機能低下および交感神経活動亢進

岸　拓弥、廣岡　良隆、砂川　賢二

九州大学 大学院 医学研究院 循環器内科学

【方法】我々はこれまで、心血管中枢であり交感神経活動を規定している頭側延髄腹外側野（RVLM）における活性酸素種（ROS)が交感神経活動を亢進させること、ROSはアンジオテンシンII/AT1受容体を介して産生されることを報告してきた。AT1受容体活性化および産生されたROSはsmall G蛋白Rasを活性化しcaspase 3によるアポトーシスを生じ、神経細胞の可塑性に大きく関与している。本研究の目的は、交感神経活動亢進高血圧モデルである脳卒中易発症自然発症高血圧ラット（SHRSP）のRVLMにおいて、アンジオテンシンII/AT1受容体を上流とするRas/caspase-3系が交感神経活動調節や動脈圧受容器反射機能に寄与しているかどうかを明らかにすることであった。
【方法】12-16週齢のSHRSPとWKY ratを使用し、平均血圧・心拍数はラジオテレメトリーシステムで無麻酔覚醒下での測定を行った。交感神経活動（SNA）は収縮期血圧変動周波数の自己回帰モデルを用いた解析により得られた標準化低周波領域（LFnuSBP）および24時間畜尿による尿中カテコールアミン排泄量（uNE）で、動脈圧受容器反射（BRS）はspontaneously sequence methodで測定した。摘出したRVLM組織におけるAT1受容体の発現・Ras活性・caspase-3活性・apoptotic protein BaxおよびBad活性・anti-apoptotic protein Bcl-2活性を測定した。また、CandesartanあるいはRas inhibitorの脳室内投与をSHRSPおよびWKYに2週間行い、上記項目の変化に加え、RVLMでの酸化ストレスの測定と、RVLMへのangiotensin II微量注入による血圧・LFnuSBPの変化を観察した。
【成績】SHRSPではWKYに比し、有意に平均血圧・心拍数・SNAの亢進、BRSの悪化を認めた。RVLM組織におけるAT1受容体発現・Ras活性・caspase-3活性・BaxおよびBad活性はSHRSPでWKYに比し亢進(Ras：27±3%、caspase-3; 31±4% , n=5 for each, p<0.01)、Bcl-2の活性は有意に低下していた。SHRSPに対するcandesartanあるいはRas inhibitorの2週間脳室内投与により、RVLMでのRas活性・caspase-3活性は有意に低下し、血圧・心拍数・SNAも有意に抑制され、BRSは有意に改善した。さらに、SHRSPに対するcandesartanあるいはRas inhibitorの2週間脳室内投与下でRVLMにangiotensin IIを微量注入を行うと、vehcle投与群で認められる血圧上昇・SNA亢進が、有意に減弱した。
【結論】SHRSPのRVLMにおいて、アンジオテンシンII/AT1受容体を上流とするsmall G protein Ras/caspase 3経路の活性化が、交感神経活動亢進・動脈圧受容器反射機能低下の重要な機序の一つである可能性が示唆された。

## P50-283 メタボリックシンドロームの病態に脳内酸化ストレスを介した中枢性交感神経活動亢進が関与している

藤田　恵、河原崎　宏雄、森　英理、松井　宏光、安東　克之、藤田　敏郎

東京大学 医学部附属病院 腎臓・内分泌内科

【目的】メタボリックシンドロームにおける昇圧機序については未解明の部分が多いが、交感神経活動亢進や酸化ストレスが関与している可能性が言われている。私共は、脳内酸化ストレス上昇を介した中枢性交感神経活動亢進が昇圧機序に重要である可能性を、食塩感受性高血圧、肥満高血圧の両モデル動物において報告したが、この2つの病態はメタボリックシンドロームと重複する要素を多く有する。メタボリックシンドロームの病態の背景に脳内酸化ストレスを介した中枢性交感神経活動亢進が関与している可能性を検討した。
【方法】2型糖尿病の先天的疾患モデル動物であるWistar fatty ratと、その対照動物であるWistar lean rat に対し以下の検討を行い、両群で比較した。13 ～ 14週齢の雄性ラットの体重、血圧、糖代謝、尿中ノルエピネフリン、尿中8-OHdGを評価した。脳内酸化ストレスを介した交感神経活動亢進の有無を検討するため、ウレタン麻酔・人工呼吸下に側脳室内に抗酸化剤tempol（53 or 105 μmol/kg）を投与した際の、血圧・心拍数・腎交感神経活動の反応を評価し、さらに摘出した視床下部におけるNADPH添加時の活性酸素産生（NADPH oxidase活性）をルシジェニン化学蛍光発光法により測定した。
【成績】Wistar fatty ratはlean rat に比較し著明な肥満（体重: 465±8 vs. 351±5 g, p<0.01）を呈し、有意な血圧上昇（tail cuff法による収縮期血圧：159±3 vs. 147±2 mmHg, p<0.01）を認めた。また血糖・尿糖高値であり、insulin tolerance testで著明なインスリン抵抗性を認めた。以上から、Wistar fatty ratは肥満、高血圧、糖代謝異常と、メタボリックシンドロームを呈していることが確認された。Wistar fatty ratでは尿中ノルエピネフリン値が有意に高値であり（p<0.01）、交感神経活動亢進が示唆された。また尿中8-OHdGが有意に高値であり（p<0.01）、酸化ストレス亢進も示唆された。抗酸化剤tempolの側脳室投与により、血圧・心拍数・腎交感神経活動は用量依存性の低下反応を示した。その低下率はWistar fatty ratにおいてlean ratに比較し有意に大きかった（血圧: −27.0±2.0 vs. −12.9±2.2 % , p<0.01; 心拍数: −11.0±1.6 vs. −2.8±1.0 % , p<0.05; 腎交感神経活動: −7.8±0.9 vs. −1.3±1.0 % , p<0.01; at 105 μmol/kg of tempol)。またWistar fatty ratの視床下部におけるNADPH oxidase活性も高値であった。
【結論】メタボリックシンドロームの病態において、脳内酸化ストレスを介した中枢性交感神経活動亢進が昇圧機序に関与している可能性が考えられた。

## P50-284 脳卒中易発症自然発症高血圧ラットに対するテルミサルタンの経口投与は脳延髄交感神経活動中枢内酸化ストレス抑制・GABA産生増加を介した交感神経活動抑制作用を有する

岸　拓弥、廣岡　良隆、砂川　賢二

九州大学

【目的】我々はこれまで、高血圧モデルラットにおいて、交感神経活動（SNA）を規定している頭側延髄腹外側野（RVLM）における活性酸素種（ROS)がSNAを亢進させることを報告してきた。RVLMにおけるROSは主にangiotensin IIと、その受容体であるangiotensin II type 1 receptor (AT1R)を介して産生される。また、GABAはRVLMの圧受容器反射を介して神経活動を規定する重要な抑制性アミノ酸であり、SNA亢進が高血圧の発症・維持に深く関与している脳卒中易発症自然発症高血圧ラット（SHRSP）のRVLMにおいてGABAの作用が低下していることを我々は報告した。本研究の目的は、AT1R blockerであるテルミサルタンをSHRSPに対し経口投与を行うことにより、降圧だけでなくSNAに対し作用するかどうか、もし作用するのであれば機序としてRVLM内のAT1Rを阻害して酸化ストレス抑制・GABA産生増加を介しているか否かを明らかにすることであった。
【方法】14-16週齢のSHRSPを使用し、テルミサルタン（5mg/kg/day, n=5）およびvehcleの経口投与を2週間行った。血圧・心拍数はラジオテレメトリーシステムを用いて無麻酔覚醒下での測定を行った。SNAは、収縮期血圧変動の自己回帰モデルを用いた周波数解析における標準化低周波成分（LFnuSBP）および24時間畜尿による尿中カテコールアミン排泄量（uNE）で測定した。RVLM摘出標本における酸化ストレスはTBARS法およびchemiluminescence assayで測定した。RVLMにおけるGABA産生量はmicrodialysis+HPLCで測定し、GABA受容体拮抗薬であるbicuculineの両側RVLMへの微量注入による血圧・SNAの変化も観察した。また、両側RVLMへのangiotensin II微量注入による血圧・SNA・GABA産生量の変化を観察した。
【成績】テルミサルタン経口投与群において、vehcle群と比し有意な平均血圧・心拍数の低値（-32±4mmHg, -48±14bpm, n=5 for each, P<0.01）に加え、LFnuSBP（-18±3% , n=5, P<0.01）・uNEの低値を認めた。RVLMにおける酸化ストレスはテルミサルタン群でvehcle群に比し有意に低値であった（TBARS; 0.5±0.1μmol/g wet wt vs 0.9±0.1μmol/g wet wt, chemiluminescence assay; 0.5±0.2 MLU/min/mg vs 0.8±0.2 MLU/min/mg, n=5 for each, P<0.01)。RVLMにおけるGABA産生量はテルミサルタン群でvehcle群に比し有意に多く（15.1±0.7pmol/sample vs 8.2±1.1pmol/sample, n=3 for each, P<0.01)、RVLMへのbicuculine微量注入による血圧上昇・LFnuSBP上昇の程度もテルミサルタン群で有意に大きかった。SHRSPではRVLMへのangiotensin II微量注入により血圧上昇・LFnuSBP上昇・GABA産生低下を認めるが、テルミサルタン群ではvehcle群に比し、その変化の程度が有意に少なかった。
【結論】SHRSPへのテルミサルタン経口投与は、RVLMのAT1受容体を阻害しROS産生抑制・GABA産生増加を介して交感神経活動抑制作用を有することが示唆された。

## P51-285　腎摘術により段階的に腎機能を低下させたラットの血管壁では腎機能低下に相関した内皮機能低下やリモデリングが起こる

鳥羽　裕恵、村田　翔子、中島　浩平、大嶌　裕子、児島　悠史、小原　幸、中田　徹男

京都薬科大学 病態薬科学系 臨床薬理学分野

【目的】慢性腎臓病（CKD）患者における心血管病（CVD）発症増大、いわゆる「心腎連関」の原因として、高血圧、脂質代謝異常、糖尿病などの古典的な動脈硬化の危険因子の合併率が高いことがあげられる。近年、CKDがCVDの独立した危険因子である可能性が示唆されているが、機序を含めたその詳細は不明である。本検討では、1）腎機能低下に起因して、またその程度に相関して血管障害が発症することを証明する、2）その機序を解明する、ことを目的とした。【方法】ラットに片腎摘、3/4腎摘、5/6腎摘、17/18腎摘術を施した。同時に大腿動脈周囲に緩くカフを留置させた。飼育期間中、テールカフ法による収縮期血圧（SBP）とhematocrit（Ht）値、24時間蓄尿から尿中蛋白排泄量（Upro）を測定した。2週間後、覚醒下平均動脈圧（MAP）、creatinine clearance（CCr）、serum creatinine（S-Cr）、血中尿素窒素（BUN）と血漿中のNOx（$NO_2^-$+$NO_3^-$）値、osteopontin濃度、ACE活性を測定した。摘出胸部大動脈を用いて、リング標本におけるacetylcholine刺激による内皮依存性血管弛緩反応とルシゲニン化学発光法によるsuperoxide産生量を検討した。また、免疫組織染色にてマクロファージの浸潤とosteopontin発現を検討した。大腿動脈の薄切切片はhematoxylin-eosinにて染色した。さらに、1.5 ～ 2.0 mLの新鮮血を適宜輸血し、Ht値をコントロールレベルに維持した輸血群も作成した。【成績】片腎摘、3/4腎摘群では腎機能低下が認められなかったが、5/6腎摘、17/18腎摘群では腎切除の程度に比例して、Uproの増加とCCr、Ht値の低下、BUN、S-Crの増大が確認された。腎機能の低下したラットの胸部大動脈では、内皮依存性血管弛緩反応が低下し、superoxide産生と浸潤マクロファージ、osteopontin発現が増加しており、これらの血管障害は腎機能と負の相関が認められた。また、カフ留置による大腿動脈の内中膜肥厚度も腎機能低下と相関していた。輸血による貧血是正により、大動脈での内皮機能低下と炎症反応が改善したが、コントロールレベルまでの改善は認められず、superoxide産生と大腿動脈の肥厚は輸血による影響を受けなかった。腎不全発症により、血漿中のNOx値の低下、osteopontin濃度の上昇、ACE活性の増大が認められたが、貧血是正によりコントロールレベルに回復した。【結論】腎障害に起因して、腎機能低下に相関した血管障害が発症した。その機序には貧血以外に酸化ストレス等の危険因子も関与している可能性が示唆された。

## P51-286　アポリポ蛋白E遺伝子ノックアウトマウスにおけるアルドステロン-食塩負荷高血圧には、神経細胞のエネルギー代謝の変化に伴う酸化ストレス増大が関連する

荒木　周一郎[1]、廣岡　良隆[1]、今野　里美[1]、伊藤　浩司[1]、岸　拓弥[1]、安川　圭司[2]、内海　英雄[2]、砂川　賢二[1]

[1] 九州大学 医学研究院 循環器内科、[2] 九州大学 薬学研究院 機能分子解析学

【目的】高血圧の中枢性機序に脳内酸化ストレスが深く関与している。我々はアポリポ蛋白E遺伝子ノックアウトマウス（ApoEKO）を用いて、アルドステロンと食塩の併用負荷により脳内酸化ストレスが増大し、血圧が上昇することを報告した。上皮性組織を用いたin vitroの研究では、アルドステロンと塩化ナトリウムは相乗的に$Na^+$の細胞内流入を増加させ、エネルギー消費の増大と関連することが示唆されている。従って、我々は非上皮性組織である脳において、アルドステロンと食塩の併用負荷による酸化ストレスの変化と、脳におけるエネルギー基質であるグルコースの代謝の変化との関連について検討した。
【方法】8週齢のApoEKO及びそのWTに対し、アルドステロン（6 μg/mouse/d, s.c. osmotic minipump）と食塩餌（8% NaCl含有固形飼料）（負荷群）、及び、vehicle（3% ethanol saline, s.c. osmotic minipump）と普通餌（0.5% NaCl含有）（対照群）を、それぞれ6週間投与した。経過中、血圧と心拍数をtail-cuffを用いて測定した。負荷後の脳内酸化ストレスの評価には、in vivo ESR/spin probe法、及びdihydroethidium（DHE）の静脈内投与による染色法を用いた。脳におけるグルコースの代謝について、解糖系の酵素（GAPDH）とペントースリン酸経路の律速酵素（G6PD）との蛋白発現の比をWestern blot法で調べた。また、G6PDの免疫組織化学染色を行った。
【結果】収縮期血圧はApoEKOにおいてのみ、対照群に比し負荷群において、有意に上昇した（117.8 ± 2.1 vs 105.2 ± 1.8 mmHg, n=6, P<0.01）。in vivo ESR信号減衰率はApoEKOにおいてのみ、対照群に比し負荷群において、有意に増大した（0.297 ± 0.009 (n=5) vs 0.243 ± 0.008 (n=4), a.u., P<0.01）。また、DHE染色では、延髄及び視床下部の蛍光レベルはApoEKO対照群に比しApoEKO負荷群において増強していた。神経細胞の免疫染色との二重染色により、赤色蛍光は心血管中枢である頭側延髄腹外側野（RVLM）を含む神経細胞の細胞質に存在した。さらに、延髄組織のG6PD/GAPDH発現比は、ApoEKO対照群に比しApoEKO負荷群において減少する傾向を認めた。また、免疫組織化学では、G6PDはRVLMを含む神経細胞の細胞質に豊富に存在した。
【結論】ApoEKOではアルドステロン-食塩負荷によって血圧が上昇し、脳内酸化ストレスの増大と神経細胞のグルコース代謝の変化が生じることが示唆された。

## P51-287　アゼルニジピンによる交感神経抑制効果の検討

猪俣　純一郎、高村　雅之、池田　達則、村井　久純、小林　大祐、薄井　荘一郎、金子　周一

金沢大学 医学部 恒常性制御学

【目的】ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬(dCCB)は降圧剤として最も使われる薬剤の一つである。dCCBは降圧時に反射性の交感神経活動の亢進、心拍数の増加を来たし、心血管事故の発生率の増加や予後の悪化を来すとの報告がある。しかし、新しいカルシウム拮抗薬であるアゼルニジピンは、dCCBでありながら心拍数を減少させる事が報告されている。今回我々は、アゼルニジピンは圧反射受容体の反射性亢進を阻害する事により心拍数の上昇を抑え、結果的に交感神経活動の過活動を抑制していると推定し、アゼルニジピン内服前後の交感神経活動および圧反射受容体機能を評価した。【方法】対照は喫煙歴、服薬歴、標準体重の10%以上の肥満が無い、平均年齢26.5±2.9歳健常男性10例。アゼルニジピン16mgの内服前および、内服後90分に心拍数、動脈圧、筋交感神経活動(MSNA)、血中カテコラミン、動脈圧受容体感受性を測定した。【成績】アゼルニジピン内服後、収縮期血圧（117±11.6から102±11.5 mmHg）、拡張期血圧(65.7±3.8から58.5±4.4 mmHg)、心拍数(62.7±6.9から56.3±6.5 /分)と有意な低下を認めた(p<0.05)。フェニレフリン100μg投与にて測定した圧受容体感受性、血中カテコラミンは有意差を認めなかったが、multiunit MSNA(17.7±5.3から13.1±3.6 burst/min)、single-unit MSNA(20.0±6.6から 11.8±5.2 spikes/min)は共に有意な減少を認めた(p<0.01)。【結論】以上の結果よりアゼルニジピンは圧反射受容体を変化させる事なく、交感神経活動を抑制する事が示唆された。これは、アゼルニジピンは他のdCCBに比べ、圧反射受容体を介さない他の交感神経活動抑制作用を持っている可能性が示唆された。

## P51-288　無拍動全置換型人工心臓の血圧制御

山家　智之[1]、三浦　英和[1]、白石　泰之[1]、田中　明[1]、吉沢　誠[2]

[1] 東北大学 加齢医学研究所、[2] 東北大学サイバーサイエンスセンター

【目的】不可逆的な重症心不全においては、最終的には心臓移植か人工心臓しか救命手段がない。小児用小型補助循環システムとして軸流型、遠心型の補助人工心臓システムが開発されているが、小児用では特にアイゼンメンガー化している症例も多く、左心補助だけでは救命しきれない症例も多い。小型軽量で、小児にも応用可能な完全置換型人工心臓を目指して、動圧軸受け式のヘリカルフロー遠心式ポンプを応用した無拍動の完全置換型人工心臓の開発を進めている。遠心ポンプは容積型ポンプとは異なるので、原理的に小型軽量化が可能である。しかしながら現在まで、総心拍出量を検出するセンサは人体には発見されておらず、全置換型人工心臓では、特に無拍動の場合、血行動態をどう制御するかは大きな問題である。人体に血圧反射機構が存在し、血圧が上昇すれば、心拍数が反射的に低下し、抵抗血管系が反射的に拡張し、血圧が下がる方向で自律神経制御がおこなわれているが、完全置換型人工心臓では、このすべての循環制御を人工心臓自体で行われなくてはならない。本研究では、無拍動全置換型人工心臓に、この血圧制御システムを模擬した自動制御システムを導入し、無拍動でも生理的な人工循環を目指す。【方法】完全両心無拍動の人工心臓では、血圧反射機構に関しては、血圧波形の立ち上がり波形が期待できないので、流量、圧などのセンシング情報を応用する必要がある。人工心臓には、絶対圧センサ、流量センサが開発されているので、遠心ポンプの差圧動特性と回転数を勘案すれば、全体の循環動態が解析でき、循環系としてシステム同定できることになる。そこで、モック循環回路および成山羊を用いた動物実験で、人工心臓自動制御システムのシステム動特性を検討した。【成績】無拍動全置換型人工心臓駆動下の動特性を心拍出量と末梢血管抵抗の2入力、動脈圧と心拍出量を2出力とするシステムと仮定し、ARMAモデルを用いてシステム同定を行った結果、生体ではシステムが時定数で変化していることが判明したのでシステムを逐次同定する適応同定の方法を用いたところ、動物実験にて十分な同定精度が確認され、血圧反射制御を模擬した自動制御システムの具現化が可能であった。また、無拍動人工循環に血圧反射制御を導入したところ、興味深いことに低周波ゆらぎの発生が観測されている。【結論】新しく開発された無拍動人工心臓自動制御システムでは、血圧、流量などから循環動態を推定し、血圧反射制御も行うことができるので、将来の臨床を目指して開発を進めている。

## P51-289　高血圧を制御できる自動車の開発の可能性

山家　智之[1]、吉澤　誠[2]、杉田　典大[2]、川島　隆太[1]

[1] 東北大学 加齢医学研究所、[2] 東北大学サイバーサイエンスセンター

特に田舎では、地域医療は完全に崩壊の過程に入っており、政治的貧困により地方の公立病院などの将来は絶望的であるだけでなく、同時にインフラとしての公共交通なども、地域財政削減により壊滅的な打撃を受けている。つまり、田舎に住んでいるだけで、バスもなく、病院もなく、高齢化だけが世界一のスピードで進む社会が確実に到来する。高齢者の交通事故や運転能力が話題に上ることもあるが、インフラとして公的移動手段はますます削減されているので、ハンディのある高齢者でも、車を運転できなければ、病院にも行けず、買い物にも行けず、過疎地帯の高齢者は家でただ死を待つばかりとなる。　そこで求められるのが、高齢者の運転中、健康状態を自動診断し、緊急時には病院に連絡し、診断情報に基づいて運転者をより健康な方向へ治療的介入を行い、高齢者をより健康状態に維持することで、安全運転能力を向上させる自動車である。そのために、これまでハンドル装着型心電図、脈波モニター、ドライバーシート内蔵センサによる脈波・呼吸センサを駆使して生体時系列情報を計測するシステム開発を進めてきた。心電図・脈波の解析から計算された脈波伝播速度から動脈弾性が定量診断でき、運転者固有の定数の入力により、血圧値の推定も可能になる。時系列情報に基づいて、血行動態時系列情報、心拍変動や循環動態のスペクトル解析による自律神経バランス診断、タイムシークエンスから心臓の血圧反射機能、動脈の血圧反射機能などを定量的に診断した結果を、カーナビのディスプレイに表示し、同時に、健康に関するアドバイス、運転に関するアドバイスを与えるシステム開発を進めている。自律神経機能の状態に応じて、空調を調整して、温度・湿度の車内の状態で自律神経を整えるだけでなく、空調にアロマを付加し、交感神経・副交感神経のバランスをコントロールするシステムを導入した。更にドライバーシートに内蔵した、人体の経穴を自動的に指圧するシステムにより自律神経の状態に応じて生体にインターベンションを加えるシステムの開発を進めている。また体調に応じて経穴ポイントに対し温灸あるいは冷灸を与えるシステム開発を進めている。医学系研究科倫理委員会の審査を経て、現在まで健康なボランティアによる研究を進め、アロマや経穴ポイント物理刺激により、血行動態、自律神経バランスのコントロール効果、血圧反射機能に関する効果などが確認されつつあり、更に運転行動におけるレスポンス時間などにおける効果も観測されつつあり、産業化を目指した基礎データが整いつつあるので、今後、高血圧に対する予防的インターベンション機能を保有する乗用車の具現化は将来性が期待できるものと思われる。

## P52-290　シルニジピンにおけるAngiotensin type1 receptor blocker（ARB）併用下でのRAS亢進抑制作用の検証

新沼　多美、有冨　静、今田　智之、塩崎　誠

味の素株式会社 医薬カンパニー 医薬研究所 創薬開発研究部 創薬薬理研究室

【目的】シルニジピンはL型だけでなくN型カルシウムチャネルに対しても拮抗作用を持つ唯一のカルシウム拮抗薬であり、交感神経活性亢進やRenin-Angiotensin-Aldosterone System（RAAS）活性亢進を抑制することで腎保護作用を示すことが知られている。更に、大規模臨床試験であるCARTER studyで、RAS阻害剤との併用時にシルニジピン（L型／N型カルシウムチャネル拮抗薬）はアムロジピン（L型カルシウムチャネル拮抗薬）に比し、優れた腎保護作用を示すことが明らかとなった。しかしながら、シルニジピンがどのような機序で、RAS阻害剤の持つ腎保護作用に対して相乗作用を示しているかは未だ明らかでない。そこで我々は、シルニジピンの持つRAAS抑制作用がRAS系阻害剤併用下でも見られるかどうか検証した。【方法】10週齢の雄性SHR/Izmに、外頸静脈にカニューレ留置術を施した。手術より3日後、ラットを血圧及び体重を指標に群分けし、それぞれにvehicle（5% HMC）、バルサルタン（AngiotensinII type1 receptor blocker：ARB）単独、あるいはバルサルタンにカルシウム拮抗薬（CCB：シルニジピンあるいはアムロジピン）併用をラットに経口投与した。投与後270分後に留置したカニューレより覚醒下にて採血を実施、血漿中のRASを測定した。【成績】バルサルタン投与により、血漿中AngiotensinII濃度（AngII）は有意に上昇した。更に、降圧程度が同等のバルサルタンとCCB併用投与群を比較した。その結果、シルニジピンを併用することでAngIIは有意に低下したが、アムロジピンを併用するとAngIIがバルサルタン単剤投与よりも有意に上昇した。更に、バルサルタン単剤投与あるいはシルニジピン併用投与では血漿中のAlodsterone濃度（Aldo）は変化しなかったにも関わらず、アムロジピン併用投与は、Aldoを有意に上昇させた。【結論】本研究結果から、バルサルタンはAngiotensinII type1 receptorを阻害することで、AngIIを上昇させるが、L型カルシウム拮抗薬を併用した場合、降圧による反射性の交感神経活性亢進によりAngIIを更に上昇させ、またAldoをも上昇させることが明らかとなった。しかしながらバルサルタンにシルニジピンを併用した場合、シルニジピンのN型カルシウムチャネル拮抗作用により、交感神経活性亢進及びRAAS活性亢進が抑制され、AngII上昇は抑制されることが明らかとなった。以上より、シルニジピンは、RAS阻害剤と併用した場合、RAS阻害剤により亢進するRAS活性を抑制することで相乗的な腎保護作用を示す可能性が示唆された。

## P52-291　虚血再還流障害時の腎近位尿細管細胞障害に対するアンジオテンシンII受容体拮抗薬の効果

高尾　俊弘[1]、堀野　太郎[2]、寺田　典生[2]

[1] 高知大学 医学部 地域看護学講座 地域医療学、
[2] 高知大学 医学部 内分泌代謝・腎臓内科学

【目的】臓器虚血再還流障害の成因にはoxidant生産、サイトカイン、活性酸素種（ROS）などが複雑に関与している。腎臓障害時、虚血はadenosine triphosphate（ATP）の急速な減少、再還流はsuperoxideなどROSの急速な増加として特徴づけられ、最終的にアポトーシスを誘導する。近位尿細管細胞は、遠位尿細管細胞と異なり主にエネルギー生産をATPに依存しているためATP減少は虚血再還流障害の重要な構成要素である。Antimycin Aは呼吸鎖を障害してATP産生を抑制することから、in vitroの虚血再還流障害モデルとして使用されている。一方、アンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）は様々な臓器障害に対して臓器保護効果が報告され、さらにARBは抗酸化作用を介した臓器保護効果も指摘されている。今回我々はAntimycin Aによる腎近位尿細管細胞障害に対するARBの細胞保護効果について検討した。【方法】ヒト腎近位尿細管上皮細胞（Renal Proximal Tubule Epithelial Cells、以下RPTEC）を培養実験に使用した。ATP depletionを誘導する薬剤としてantimycin A 、ARBとしてオルメサルタン、カンデサルタン、バルサルタンを使用した。培養液中にantimycin A単独またはARBを同時添加し、培養液中のLactate Dehydrogenase (LDH)、N-acetyl-$\beta$-D-glucosaminidase (NAG)、caspase3/7活性、細胞核内の8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) は市販のキットおよびELISAを使用し、Bax蛋白はWestern Blot法を用いて測定した。【成績】RPTECにおいてantimycin A（1x10$^{-5}$ mol/L）は培養液中のLDH、NAGを増加させARBはこれらの増加を抑制した。またRPTECにおいてantimycin Aはcaspase3/7 activity 、Bax蛋白を増加させARBはこれらの増加を抑制した。さらに、antimycin AはRPTEC核内8-OHdGを増加させ、ARBはこの増加を抑制した。【結論】虚血再還流モデルであるantimycin A添加はRPTECにおいてアポトーシスおよび酸化ストレスを誘導し近位尿細管細胞障害を惹起した。ARBの虚血再還流障害でみられる細胞保護効果の少なくとも一部はapoptosisおよび酸化ストレスの抑制による可能性が示唆された。

## P52-292　培養マウス遠位尿細管細胞での酸化ストレスと線維化に対するAT1受容体阻害薬（Candesartan）の効果について

増田　真一朗、田村　功一、前田　晃延、大澤　正人、出島　徹、
涌井　広道、重永　豊一郎、金岡　知彦、東　公一、池谷　裕子、
岡野　泰子、松田　みゆき、戸谷　義幸、梅村　敏

横浜市立大学 医学部 病態制御内科学

【目的】腎では糸球体及び尿細管において、Renin-Angiotensin(RA)系の構成要素が存在し、高血圧に加え、虚血や電解質異常に際しての腎障害における関与が指摘されている。腎内RA系の病態生理学的作用の多くはAngiotensin II Type 1 Receptor(AT1R)によるが、AT1Rは糸球体のみならず、近位尿細管およびヘンレ上行脚から遠位尿細管にかけても高発現している。しかし、これら尿細管におけるAT1Rの病態生理学的意義については不明な点が多い。今回、マウス培養遠位曲尿細管 mouse Distal Convoluted Tubule（mDCT）細胞を用いて、Angiotensin II（Ang II）刺激が遠位尿細管細胞の機能に与える影響について検討した。
【方法】継代細胞として確立され、遠位尿細管の細胞形質を維持しているmDCT細胞を用いた（Friedman, Kid Int 1995）。mDCT細胞をAng II（$10^{-6}$ ～ $10^{-12}$ mol/L）で刺激するとともに、AT1受容体阻害薬（Candesartan）およびAT2受容体阻害薬（PD123319）の阻害効果を検討した。mDCT細胞における酸化ストレスの指標として、NOX4のmRNA発現をRT-PCR法によって測定した。さらにAT1R情報伝達系によって活性化される転写調節因子の指標として、c-fos 遺伝子転写活性をルシフェラーゼアッセイにより測定するとともに、細胞線維化の指標として、TGF-betaのmRNA発現とタンパク産生をRT-PCR法とELISA法にて測定した。
【結果】mDCT細胞に対するAng II刺激により順次、RT-PCRにおけるNOX4発現の増加、c-fos活性の亢進、RT-PCRにおけるTGF-beta発現の増加、ELISA法におけるTGF-betaの産生の増加が認められた。また、Candesartanによりそれらの反応は完全に阻害されたが、PD123319は影響をおよぼさなかった。
【結論】mDCT細胞において、Ang II刺激による酸化ストレスの亢進と下流の情報伝達系を経由した細胞線維化反応の誘導が確認された。また、これらの反応はAT1Rを介していると考えられた。さらに、mDCT細胞は遠位尿細管におけるAT1R情報伝達系の機能解析のためのin vitroモデルとして有用であると考えられる。

## P52-293 Olmesartanはラットにおける血管老化の進行を遅延する

建部　順子[1]、山崎　純一[2]、盛田　俊介[1]

[1] 東邦大学 医療センター大森病院 臨床検査医学、
[2] 東邦大学 医療センター大森病院 循環器内科

【目的】加齢は心血管疾患に対する独立した危険因子である。血管老化の進展には、さまざまなメカニズムが関与しているが、酸化ストレスはその主要な要因である。本研究は血管老化とそのメカニズムに着目し、「血管局所の酸化ストレスの主要な産生源であるレニン-アンジオテンシン系をアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)で阻害することにより、加齢による血管老化を抑制できる」との作業仮説のもとに検討した。【方法】Long-Evans Tokushima Otsuka Rat(LETO)の15週齢(n=8)を成熟コントロール(CTL)群、80週齢(n=9)を加齢コントロール(aCTL)群、16週齢から80週齢までolmesartan(1mg/kg/day)をゾンデ法により経口投与した群(n=6)を加齢olmesartan (aOM)群とした。毎週ラットの体重を測定し、olmesartanの投与量を補正した。血圧は、olmesartan投与開始前後で測定した。実験終了時に、尿中8-OHdG測定、胸部大動脈のDHE染色、western blot法によるRac1/p21phox発現で酸化ストレスを、また、大動脈におけるwestern blot法によるp53/p21発現とSA-$\beta$gal染色で血管老化の評価をそれぞれ行った。さらにアザン染色による冠動脈血管周囲の線維化を老化に伴うフェノタイプ変化の指標とした。【成績】収縮期血圧は、CTL群と比較してaCTL群、aOM群とも有意差を認めなかった。aCTL群はCTL群と比較して尿中8-OHdG、大動脈NADPHオキシダーゼサブユニットの発現に伴うROS産生はaCTL群で有意に亢進していたが、aOM群ではそれらいずれもがCTL群と同程度であった。さらに、aCTL群ではp53/p21発現とともにSA-$\beta$gal染色が増強し冠動脈周囲の線維化を生じていたが、aOM群ではこれら変化を認めなかった。【結論】本研究は、(1)正常血圧加齢ラットでは全身の酸化ストレスとともに血管組織でのNADPHオキシダーゼの活性化によるROS産生が増加し、p53/p21経路を介する血管老化が進行すること、(2)olmesartanはNADPHオキシダーゼ活性化に深く関わるアンジオテンシンIIタイプ1受容体を遮断しROS産生を減弱させ、血管老化の進行遅延とともに冠動脈血管周囲の線維化を抑制すること、を明らかにした。以上の結果より、ARBの正常血圧者への投与が加齢による心血管疾患の発症抑制に繋がることが期待される。

## P52-294 カルシウムチャネルブロッカーの抗アルドステロン作用-in vivoでの検討-

武田　仁勇、朱　傲霜、唐島　成宙、米田　隆、出村　昌史、
橋本　篤、森　俊介、山岸　正和

金沢大学大学院臓器機能制御学（内科）

【目的】カルシウムチャネルブロッカー (CCB)は副腎におけるアルドステロン(aldo)の分泌抑制作用以外に、近年ミネラルコルチコイドレセプター (MR)拮抗作用がin vitroで報告されている。CCBの中で強いMR拮抗作用を有するfelodipineと選択的MRブロッカーであるeplerenoneを用いてin vivoにおける作用を検討した。【方法】ウィスターラットを用いて高食塩食下でaldo 0.75$\mu$g/hを浸透圧ミニポンプで4週間皮下投与し高血圧モデルラットを作成した。同時にfelodipine及びeplerenoneの経口投与ラットを作成し、血圧、体重、腎重量、線維化について検討した。【結果】血圧はaldo投与にて収縮期血圧91mmHgから145mmHgまで上昇したが、eplerenone 投与にて110mmHgと抑制出来たが、felodipine投与にて141mmHgと抑制出来なかった。体重には3群間で有意の変動を示さなかった。腎重量/体重はaldo群平均0.53, felodipine群, 平均0.55, eplerenone群, 平均0.37とeplerenone群で有意に改善した。線維化の指標であるplasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)及びtransforming growth factor (TGF)$\beta$ mRNA発現も同様の結果であった。【結語】CCBのin vitroでのMR拮抗作用は明らかではあるが、今回の検討ではin vivoにおいては血圧や臓器障害に対してその拮抗作用は明らかではなく、さらに検討が必要であると考えられた。





## P53-295 選択的レニン阻害薬およびアンギオテンシン受容体拮抗薬の併用投与におけるNO bioavailabilityに及ぼす効果

辻岡　洋人、今西　敏雄、池島　英之、黒井　章央、谷本　貴志、
猪野　靖、財田　滋穂、水越　正人、平田　久美子、田中　篤、
赤阪　隆志

和歌山県立医科大学 循環器内科

（目的）選択的レニン阻害薬（aliskilen）がNO bioavailabilityの改善及び動脈硬化性変化保護作用を有するどうかを検討した。また、選択的レニン阻害薬(aliskiren)とアンギオテンシン2受容体拮抗薬（valsartan）の併用療法は、単剤投与に比し、NO bioavailabilityの改善及び動脈硬化性変化保護作用に関して、より有効であるか否かをカテーテル型NOセンサーを用いて検討した。（方法）遺伝性高脂血症モデルであるWHHL兎を用いて、（1）Vehicle(control)群、（2）選択的レニン阻害薬（aliskiren）投与群、（3）アンギオテンシン受容体拮抗薬(valsartan)投与群、（4）aliskiren + varsaltan投与群の4群に分類した。カテーテル型NOセンサーを下行大動脈に留置し、大動脈弓部よりアセチルコリン(Ach)あるいはL-NMMAを投与し、その変化率よりNO産生能を計測した(各々 Ach-induced NOおよびbasal NO)。組織nitrotyrosine濃度はELISA法を用いて測定した。また、組織学的手法を用いて大動脈プラーク形成の程度を比較検討した。(結果)併用投与群は、control群、aliskiren単独投与群、valsartan単独投与群に比し、Ach-induced NOおよびbasal NOを有意に上昇させた。また併用投与群は、他の群に比し、組織nitrotyrosine濃度および大動脈プラーク形成を有意に低下させた。（結論）WHHL兎において、選択的レニン阻害薬およびアンギオテンシン2受容体拮抗薬の併用投与は単独投与に比し、血管内皮機能および大動脈プラーク形成の両者を共に有意に改善した。

## P53-296 尿中アンジオテンシノーゲンはCKD合併高血圧患者の腎機能障害を示す指標となる

柳　麻衣[1]、田村　功一[1]、小堀　浩幸[2]、小澤　素子[3]、岡野　泰子[1]、
内野　和顕[1]、藤川　哲也[1]、大澤　正人[1]、金岡　知彦[1]、東　公一[1]、
吉田　伸一郎[1]、三橋　洋[1]、戸谷　義幸[1]、梅村　敏[1]

[1] 横浜市立大学 病態制御内科学、
[2] チューレン大学ヘルスサイエンスセンター生理学高血圧腎臓 COE、
[3] 大和市立病院 腎臓内科

【背景】慢性腎臓病の有病率は高く、透析予備軍であるだけでなく、心血管疾患の危険因子であることが明らかにされている。高血圧の標的臓器である腎臓の保護のためには、血圧の厳格なコントロールが必要である。また、腎内で産生されたアンジオテンシンIIは腎循環・機能を制御するとともに、酸化ストレス亢進や繊維化促進などを通じて腎障害や高血圧などのさまざまの病態の発症・進展に密接に関与している。尿中アンジオテンシノーゲンはアンジオテンシンII依存性高血圧ラットや高血圧自然発症マウスなどにおいて腎臓内のレニン・アンジオテンシン系の活性レベルを反映する特異的な指標となることが報告されており、尿中アンジオテンシノーゲンが慢性腎臓病における腎機能障害の程度と関連する新たな指標となりうる可能性がある。【目的】慢性腎臓病合併高血圧患者においてABPMにおける血圧日内変動、腎機能障害を評価し、尿中アンジオテンシノーゲンとの関連を調べる。【方法】当院に外来通院している高血圧と慢性腎臓病を有する成人22名を対象とした。A&D社TM2425を用い、ABPM測定を行った。腎障害評価項目として血清クレアチニン、尿蛋白、尿中微量アルブミン、尿中IV型コラーゲンを測定した。また、血漿・尿中アンジオテンシノーゲンの測定を行った。【成績】尿中クレアチニン値にて平均化した尿中アンジオテンシノーゲン値は血清クレアチニン値(P=0.018)、尿蛋白/クレアチニン(P<0.01)、尿中微量アルブミン/クレアチニン値(P<0.01)、尿中IV型コラーゲン(P<0.01)と有意な相関を示した。一方、年齢、性別、血圧日内変動、血漿アンジオテンシノーゲンとは相関を認めなかった。【結論】尿中アンジオテンシノーゲンは既知の腎障害を示す指標との間で有意な相関が認められ、腎機能障害を示す新たな指標となりうる。

## P53-297 原発性アルドステロン症の治療による睡眠時無呼吸症候群の改善の可能性

高橋　克敏[1]、藤田　恵[1]、西松　寛明[2]、藤田　敏郎[1]

[1] 東京大学 医学部属病院 腎臓・内分泌内科、
[2] 東京大学 医学部属病院 泌尿器科・男性科

【目的】 原発性アルドステロン症（PA）は、肥満・メタボリック症候群・閉塞型睡眠時無呼吸（OSA）を伴いやすいと近年報告されている。我々は、日本人PAでは肥満や慢性腎臓病（PA治療後の顕在化例[=Masked CKD]を含む）の合併が多く、PAに合併した重症OSAが薬物療法や手術後に改善したPA肥満男性症例を報告してきた。今回は、「OSA合併PA」に対する抗アルドステロン薬の効果を「肥満のない女性PA」を含めてcase seriesとして報告する。
【方法】 2007年8月から2008年10月までに当科で診療したPA患者連続21例（男12、女9）をretrospectiveに解析した。二次性高血圧のスクリーニングとして、簡易睡眠時呼吸障害検査（モルフェウス$^R$、帝人ファーマ社[口鼻式気流モニターを採用]）を用いてOSAについて検討し、結果は自動解析とマニュアル解析を併用して評価した。
【成績】 (1) PA患者全21例のOSA合併例は、中等度および重症例（AHI＞15）が7例（男5、女2）、軽症例（15≧AHI＞5）が7例（男3、女4）で、PA患者の過半数にOSAが合併した（66%）。
(2) PA患者のBMIとAHIには弱い相関があった（スピアマン順位相関係数0.549、P=0.02）。しかし、中等度以上のOSAが合併した7例中3例には肥満がなかった（男1、女2）。
(3) 中等度以上のOSAを合併したPA7例の治療選択は、（A）CPAP治療が2例、（B）PA"特異的"治療が4例（spironolactone2例[75、150 mg/day]、eplerenone2例[125、200 mg/day]）、（C）PA"非特異的"治療が1例（nifedipine-CR 40 mg/day）であった。
(4) PA"特異的"治療を行った4例は、治療後にも体重が減少しなかった2例を含めて、4例すべてにおいて治療後にOSAの改善を認めた（AHI：26.1±5.9→12.7±5.1[P=0.03]、ODI3：17.3±8.6→10.6±5.3[P=0.02]、ODI4：14.4±7.8→7.8±3.9[P=0.04]）。
(5) 一方、PA"非特異的"治療を行った1例は、治療後に体重が減少したにもかかわらずOSAは増悪していた（AHI：22→40、ODI3：28.9→51.3、ODI4：21.3→41.1）。さらに、治療前後に行った副腎静脈サンプリング検査から「PA病態の悪化」も示唆された（LR[lateralized ratio=病側副腎静脈PAC/CS÷健側副腎静脈PAC/CS]=2.9→6.0、CR[contralateral ratio=健側副腎静脈PAC/CS÷下大静脈PAC/CS]=1.5→0.88）。
【考案と結論】 PAは肥満・OSAを伴いやすいが、これらの因果関係は未だ明らかでない。今回の検討からは、日本人PAにもOSAが合併しやすく「過剰なアルドステロン作用がOSA増悪因子になる」可能性が新たに示唆された。すなわち、少なくとも一部のPA患者では「PA治療がOSA改善に繋がる」可能性があり、これは抗アルドステロン薬のBeyond Blood Pressure効果の新局面ともなりうる。

## P53-298 選択的AT1受容体拮抗剤バルサルタンは高容量160mgで本態性高血圧患者の尿アルブミン排泄を抑制し、酸化ストレスを低下させ、高分子型アディポネクティンを減少させる。

佐藤　文俊、森本　玲、工藤　正孝、松田　謙、岩倉　芳倫、村上　治、伊藤　貞嘉

東北大学病院 腎高血圧内分泌科

【目的】糖尿病性腎症患者に対するARBの腎症の進展抑制作用は近年多くの大規模臨床試験において証明されてきた。ARBが微量アルブミン尿期から顕性腎症期への進行を阻止し(IRMA2研究)、顕性腎症期から末期腎不全への進展抑制する(Lewis、IDNT、RENAAL試験等)ことが明らかとなっている。本邦で行われたINNOVTION試験ではアルブミン尿排泄が100 ～ 299mg/gCrである2型糖尿病性腎症患者に対してARBが容量依存的に顕性腎症期への進行を阻止するばかりか、正常アルブミン尿へ退縮させうることが明らかとなった。早期積極的な治療を行うことによって、尿中アルブミン排泄率が正常化する程度を明らかにして治療計画を考えることは重要である。さらに尿中アルブミン排泄量と脳心血管イベントが相関するとの大規模臨床スタディ(HOPE Study)の報告があり、アルブミン尿に対する早朝高血圧へのインターベンションも重要視されつつある。ARBは高血圧や腎症の改善のみならずインスリン抵抗性の改善や糖および脂質の改善等も報告されている。本研究では、耐糖能異常、アルブミン尿を伴う早朝高血圧患者に高容量バルサルタン160mg/日を投与し、家庭早朝血圧と尿中アルブミン排泄の改善を主評価項目として検討することを主目的とした。【方法】早朝家庭血圧が135/85を超えるHbA1cが5.8%以上の耐糖能異常を有する高血圧患者で随時尿アルブミン排泄が3回測定して平均30mg/gCrを超えている患者群45症例を対象とした。【成績】24週後の早朝血圧は149±15.6/88±12.9mmHgから119±9.0/74±10.9mmHgに有意に低下した。尿中アルブミン排泄は93.0±58.3から28.9±36.6に有意に減少した。酸化ストレスマーカーのTBARSは17.4±5.6から10.7±6.2に有意に減少し、高分子型アディポネクティンは2.97±2.73μg/mlから4.5±2.81μg/mlに有意に上昇した。HbA1cは5.95±0.78から5.75±0.39に低下傾向を認めた。【結論】ARBバルサルタンは160mg/日の高容量投与で早朝血圧の低下と尿中アルブミン排泄量の減少が得られ、インスリン抵抗性の改善も示唆された。



## P54-299 本態性高血圧症の予測因子としての代謝性因子とCAVIによる動脈硬化の定量的検討

堺　孝明[1]、朔　啓二郎[2]

[1] 保健医療経営大学 保健医療経営学部、[2] 福岡大学医学部心臓・血管内科

現在まで、動脈硬化性疾患の重症度や予後予測因子として、種々の代謝性因子、サイトカイン等が報告されている。内蔵脂肪の蓄積がインスリン抵抗性を惹起し、動脈硬化の危険因子を蓄積することが指摘され、Brain Natriuretic Peptide (BNP)の高値は、将来血圧上昇の可能性が示唆されている。また尿中微量アルブミン（U-Alb）の上昇は、全死亡率の予測因子として重要な意義を持つ。アディポネクチンは、内蔵脂肪の蓄積に伴うその低下が、動脈硬化性疾患発症に関与していることが明らかにされてきている。ただし、内蔵脂肪蓄積が動脈硬化性疾患の発症と関与するメカニズムに関しては十分に解明されていない。今回、非侵襲的に動脈硬化を定量するため、Cardio-Ancle Vascular Index (CAVI) 使用し、高血圧性疾患の重症度と予後予測因子の検討を行った。【方法】本態性高血圧症患者(n=182)において、CAVIおよびアディポネクチン、TNF-α、BNP、U-Alb、脂質、心機能評価、頸動脈評価、血糖、HOMA-R等の代謝性因子を評価検討し、CAVIとの関連で動脈硬化を定量評価し検討した。【成績】対象症例全体においては、CAVIは年齢と有意に高い相関が認められ(R=0.54, P＜0.001)、アディポネクチンはBody Mass Index (BMI) とは逆相関（R=-0.33, P＜0.05）を示した。収縮期血圧（SBP）、拡張期血圧（DBP）および平均血圧（MBP）とは相関が認められなかった。但し、動脈硬化進展を示すCAVI値>9の症例（n=104）において、CAVIはU-Albと相関が認められ（R=0.37, P＜0.05）、アディポネクチンはHOMA-Rと逆相関（R=-0.32, P＜0.05）を認めた。さらに、アディポネクチンはBMIと強い逆相関（R=-0.49, P＜0.01）を示し、U-AlbはSBP、DBP、MBP（R=0.46,0.37,0.45, P＜0.01）およびHOMA-R（R=0.46,0.37,0.45, P＜0.05）と相関を示した。さらに、SBP、DBP、MBPはHOMA-R（R=0.26,0.24,0.38, P＜0.05）と相関を示した。CAVI値＞9の症例においては、CAVIと年齢との相関は認められなかった。また、将来高血圧性動脈硬化性疾患発症が示唆される予測因子検討のため、ロジスティック回帰分析を施行した。その結果、動脈硬化性疾患の危険因子としてU-Albが有意確率を示した。【結論】今回、本態性高血圧症患者において、CAVIおよび血圧はU-Albと有意な相関を示し、血圧はHOMA-Rとも相関を示した。HOMA-RはU-Albとも有意な相関を示し、アディポネクチンとは逆相関を認めた。アディポネクチンは動脈硬化進展を示すCAVI値>9の症例において、対象症例全体と比較し、さらに強い逆相関（R=-0.49, P＜0.01）をBMIと認めたことから、血圧上昇とそれによる動脈硬化進展にインスリン抵抗性が強く関与していることが示唆された。

## P54-300 メタボリック症候群合併高血圧の臨床的・免疫学的特徴

杉浦　伸也、藤井　英太郎、千賀　通晴、土肥　薫、中村　真潮、伊藤　正明

三重大学 大学院 医学系研究科 循環器内科学

【背景】高血圧は心臓病の3大病態である心肥大・虚血・不整脈に大きな影響を及ぼし、またメタボリック症候群は動脈硬化に深く関与している。近年、慢性の軽症炎症ならびに免疫系の賦活状態と、動脈硬化や心房細動を中心とした不整脈の発生との関連が明らかになりつつある。【目的】メタボリック症候群合併高血圧患者の心機能、症候性・無症候性不整脈の合併頻度、免疫学的特徴について検討した。【方法】対象は、三重大学医学部附属病院循環器内科外来で高血圧に対して加療中の患者で本研究に同意の得られた連続26例。男性12例、年齢64±9歳。内服中の降圧薬の種類、血圧、心拍数、腹囲、体重、不整脈の有無について調査した。心電図、心臓超音波検査、ホルター心電図検査より得られた各指標について検討した。また全例に携帯型心電計(オムロンヘルスケア社製 HCG 901)を貸し出し、1か月間の定時心電図記録(朝夕の2回/日)ならびに有症状時の心電図記録を行った。炎症の反応性物質として、高感度CRPとインターロイキン6を測定した。【結果】10例にメタボリック症候群を認め(Group A)、16例には認めなかった(Group B)。年齢、性別、血圧、心拍数、レニン・アンギオテンシン系阻害薬服用率、スタチン服用率、心房細動合併率、左房径、左室収縮・拡張機能、心拍変動に両群で差はなかった。体重はGroup Aで有意に重かった(74.6±11.6 kg vs 57.7±5.4 kg, p＜0.001)。左室拡張末期心室中隔壁厚(11±1 mm vs 9±1 mm, p＜0.005)および左室拡張末期後壁厚(11±1 mm vs 9±1 mm, p＜0.001)は、Group Aで有意に厚かった。またA' (10.71±2.41 cm/sec vs 6.40±2.00 cm/sec, p＜0.001)およびE'/A' (0.76±0.36 vs 1.40±0.62, p＜0.01)に、両群で有意差を認めた。高感度CRPは2群間で差がなかったが、インターロイキン6はGroup Aで有意に高値であった(0.831±0.376 pg/ml vs 0.529±0.235 pg/ml, p＜0.05)。26例から計1708件の携帯型心電図が得られた(Group A: 844件、Group B 864件)。Group Aでは、上室性期外収縮 72件、心室性期外収縮 120件、心房細動 75件の不整脈記録を、Group Bでは、上室性期外収縮 152件、心室性期外収縮 15件、心房細動 38件、心房粗動 4件の不整脈記録を認めた。以上の携帯型心電図記録において、無症候性に不整脈を認めた割合がGroup Aで有意に多かった(198件 vs 6件, p＜0.001)。【結語】メタボリック症候群合併高血圧例では、慢性炎症の存在と無症候性不整脈を認める頻度が高く、自覚症状がなくても心電図の定期検査が必要と考えられた。

## P54-301 未治療高血圧症における臨床像と年齢による影響の性差

関　晋吾[1]、吉村　道博[2]

[1]東京慈恵会医科大学 青戸病院 循環器内科、[2]東京慈恵会医科大学 循環器内科

【目的】高血圧の発症年齢には男女差があり、男性はより若年で発症し、女性では更年期を境に増加することが知られている。未治療高血圧症の臨床像および年齢との関係の性差を比較検討した。【方法】187人の未治療高血圧症（男性101人、女性86人、平均年齢58.7歳、平均血圧164.9/98.6 mmHg）の臨床像とその性差を検討した。【成績】男性は平均年齢56.5歳、体格指数(BMI) 24.7 kg/m$^2$、女性は61.3歳、BMI 23.8 kg/m$^2$と、女性の年齢が有意に高値(p=0.0016)であった。血圧・心拍数は同等でBNPは女性でやや高値(29.2 vs 33.2 pg/ml)であったが有意差はなかった。血清クレアチニン(0.81 vs 0.58 mg/dl, p<0.0001)、尿酸(6.3 vs 4.5 mg/dl, p<0.0001))、中性脂肪(141.2 vs 104.7 mg/dl, p=0.0014))は男性で有意に高く、総コレステロール(199.3 vs 215.1 mg/dl, p=0.010)、HDLコレステロール(53.2 vs 58.2 mg/dl, p=0.013)は女性で有意に高値であった。心エコーによる左室駆出分画(EF)、E/A比、左室流入波減衰時間(DcT)、左室後壁/拡張期径比(RT)に有意差はなかった。年齢との関係では、男性ではlogBNP (r=0.363, p=0.0003)と正の相関があり、E/A比(r=−0.363, p=0.0006)、BMI(r=−0.382, p<0.0001)、尿酸(r=−0.311, p=0.0035)、中性脂肪(r=−0.331, p=0.0051)と負の相関がみられた。補正後もlogBNP、BMIとの有意な関連性がみられた。女性ではlogBNP(r=0.301, p=0.0053)、RT(r=0.349, p=0.0020)、DcT(r=0.576, p<0.0001)、クレアチニン(r=0.255, p=0.024)と正の相関があり、E/A比(r=−0.522, p<0.0001)と負の相関がみられた。補正後もE/A比、クレアチニンは独立して年齢との関連性がみられた。【結論】男性では若年者の発症にメタボリック・シンドロームの関与が示唆された。女性では高齢者において求心性リモデリングとクレアチニンの上昇がみられた。男女ともに加齢とともに心臓の拡張機能の低下がみられたが、女性においてその低下が顕著であった。降圧治療については、特に若年男性では生活習慣の改善が、女性では拡張不全に留意する必要があると思われた。

## P54-302 高血圧治療ガイドライン（JSH2009）の血圧値分類別にみた負荷後高血糖の頻度とそのスクリーニング法の検討

大森　将、冨永　光裕、鍵山　俊太郎、河野　修

公立学校共済組合 九州中央病院 内科

【目的】食後および負荷後高血糖は心血管疾患の独立した危険因子である（食後血糖値の管理に関するガイドライン、IDF 2007）。一方、JSH2009ではメタボリックシンドロームとして耐糖能異常が心血管病の危険因子に加えられた。そこで人間ドックを兼ねた特定健診受診者を対象にJSH2009の血圧値分類別に負荷後高血糖の頻度とそのスクリーニング法を検討した。【方法】対象は2008年度当院人間ドックを兼ねた特定健診受診者で75g糖負荷試験を実施した男性1908名（平均年齢49.5±6.3歳）、女性1378名（50.0±6.3歳）である。空腹時血糖値（FBS）126mg/dl以上またはHbA1c 6.5%以上または高血圧・糖尿病・脂質異常症のいずれかで薬物治療中の者は予め除外した。負荷血糖2時間値140mg/dl以上を負荷後高血糖（PHG）と定義した。血圧値の分類別にPHGの頻度と、至適血圧群を基準にPHG合併のオッズ比を求めた。またROC解析により腹囲、FBS、HbA1cでPHGの識別能を検討した。【成績】1. JSH2009血圧値の分類（a:至適血圧群、b:正常血圧群、c:正常高値血圧群、d:1度高血圧群、e:2度高血圧と3度高血圧を合わせた群）別PHGの頻度は、男性a:14%、b:16%、c:19%、d:30%、e:39%、女性a:11%、b:16%、c:22%、d:26%、e:32%と血圧レベルの上昇に伴い有意に増加した（p<0.0001）。2. 至適血圧群を基準とし年齢、BMI、腹囲で調整したPHG合併のオッズ比（95%信頼区間）は、男性b:1.05(0.71-1.55)、c:1.14(0.78-1.66)、d:1.74(1.23-2.48)、e:2.36(1.57-3.56)、女性b:1.26(0.84-1.88)、c:1.51(0.96-2.34)、d:1.67(1.06-2.60)、e:1.92(1.04-3.46)となり、男女とも1度高血圧群から有意に上昇した。3. 正常高値血圧以上の3群でPHGスクリーニングのROC曲線下面積を求めると、男性では腹囲はc:0.593、d:0.588、e:0.602、FBSはc:0.716、d:0.685、e:0.713、HbA1cはc:0.689、d:0.697、e:0.690であった。同様に女性では腹囲はc:0.616、d:0.696、e:0.635、FBSはc:0.716、d:0.639、e:0.764、HbA1cはc:0.733、d:0.698、e:0.703であった。男女ともPHG識別能については血圧レベルで大差なく、腹囲がやや劣る結果となった。【結論】JSH2009血圧値の分類で血圧レベルの高い群ほど負荷後高血糖の合併頻度が高かった。JSH2009に記載されたように空腹時血糖値100mg/dlを超えるものには糖負荷試験または食後血糖値の確認が必要と考えられる。

## P54-303 特定保健指導から降圧薬療法へ転換する至適血圧値に関するシミュレーション研究

大野　洋一[1,2]、竹中　恒夫[2]、岡田　浩一[2]、菅野　義彦[2]、羽生　真由子[1]、渡辺　裕輔[2]、井上　勉[2]、鈴木　洋通[1,2]

[1]地域医学医療センター, 埼玉医科大学：、[2]腎臓内科, 埼玉医科大学

【目的】高血圧治療ガイドラインにメタボリック症候群を有する高血圧患者に対する特定保健指導と降圧薬療法の選択に関するアルゴリズムが示された。そこで、どの血圧値で特定保健指導から降圧薬療法に転換すべきか、心血管合併症罹患リスク低減を指標としてシミュレーションする。【方法】特定保健指導または降圧薬療法によるリスク低下について血圧値により確率統計学的に予測し定積分により求める。調査対象集団の収縮期血圧値(x)は平均$\mu$mmHg(以下単位省略)、標準偏差$\sigma$の正規分布に従うと仮定し、モデル集団の確率密度関数をf(x)とする。心血管合併症の罹患率はP(x)=1/m×exp((x-l)/k) とする。mはリスクの絶対値、lはリスクの変曲点、kは血圧値によるリスクの増減を規定する因子である。次に、特定保健指導で血圧低下$\alpha$は現実的5、楽観的10と仮定する。特定保健指導の達成率$\beta$は現実的0.1375、楽観的0.275を想定する。降圧薬療法は、e mmHg以上を対象として、受療率s(x)=1-exp(-(x-a)×b)、(警鐘血圧a=130~150、アクセス係数b=0.02~0.05)、降圧効果g(x)=(x-c)×d(降圧目標値c =120~140、降圧達成度d=0.6~0.8)とする。尚、介入後の心血管合併症リスクは血圧値により、同じ数式に収斂するものする。モデル集団に対して特定保健指導から降圧薬療法に転換する至適血圧eを微分法と数値解析法により近似的に求めた。【成績】モデル集団の心血管合併症の罹患率はf(x)×P(x)の定積分となる。e mmHgまで特定保健指導をe mmHgからは降圧薬療法を勧奨した場合の罹患率の変化ΔIRは ∣f(x)×P(x)のeまでの定積分 - f(x-$\alpha$)×P(x)のeまでの定積分∣×$\beta$ + ∣f(x)-f(x-g(x))∣×P(x)×s(x)のeからの定積分となる。これが最大となるeを見出すために、微分してΔIR'が正から負へ変わる零点がモデル集団全体としてのリスクを下げる至適血圧値と推定される。(e-$\mu$)/$\sigma$-$\sigma$/k=Cとすると、0=∣1-exp(1-$\alpha$/k)∣×$\beta$-1+exp(-$\sigma^2$b/k-($\mu$-a)×b-C$\sigma$b)+exp(-$\sigma^2$d/k$^2$-($\mu$-c)×d/k-C$\sigma$d/k)-exp(-$\sigma^2$b/k-($\mu$-a)×b-C$\sigma$b-$\sigma^2$d/k$^2$-($\mu$-c)×d/k-C$\sigma$d/k)。これに具体的な値を代入し数値解析でCを求め、eを導いた。尚、特定保健指導の対象者を一定の血圧値以上としても結果は変わらない。lとmは影響しない。いくつかの代表例を提示すると、若年者で保健指導は現実的、医療へのアクセスが遠く、降圧療法が厳格とするとe=147、中高年でそれぞれ現実的、中等度、厳格とするとe=135、熟年で楽観的、近く、普通とするとe=142、老年で楽観的、ほど遠く、緩いとするとe=147となる。【結論】至適変換血圧は135から147mmHgと仮想モデル集団によってかなり変動する。至適変換血圧を規定するのは1)血圧分布形と2)血圧値と合併症罹患率との関係が重要である。若年や老年では転換血圧を調整する必要があることが示唆された。

## P54-304 非アルコール性肝疾患（NAFLD）の圧脈反射(Augmentation index)への影響（腹部肥満および性差との関連）

松本　知沙[1]、冨山　博史[1]、小平　真理[1]、吉田　雅伸[1]、山田　治広[1]、椎名　一紀[1]、山科　章[1]、山崎　睦夫[2]、宮脇　義則[2]

[1]The Departement of Cardiology, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan、[2]Omron Health Care. CO. LTD.

【目的】非アルコール性肝疾患（NAFLD）は腹部肥満および糖・脂質代謝異常と密接に関連し、心血管疾患発症リスクとして注目されている。近年、動脈の硬さに関連する圧脈反射亢進は独立した心血管疾患発症・増悪のリスクである。圧脈反射には性差が存在することが知られ、さらに、糖・脂質代謝異常は圧脈反射亢進に作用するが、腹部肥満では末梢血管拡張に伴い圧脈反射はむしろ低下しているとされる。ゆえに、NAFLDが圧脈反射に及ぼす影響は十分明らかでない。本横断研究ではNAFLDの圧脈反射への影響について腹部肥満合併の有無および性差を踏まえて検討した。方法】対象は健康診断を受診した8224 人。（年齢48±11才、男性：4507人、女性：3717人）。除外項目は心血管イベントの既往を有するもの、NAFLD以外の肝疾患（ウイルス性肝障害など）を有するものとした。橈骨動脈圧波形により橈骨augmentation index (AI)を求め、肥満は男性で腹囲≧90cm、女性で腹囲≧85cmの者と定義した。またNAFLDは腹部超音波検査およびアルコール摂取歴より診断した。対象を男女、腹部肥満の有無、NAFLDの有無の全8群に分類しAIと各種心血管危険因子について検討した。【成績】単回帰分析および重回帰分析において、NAFLDはAI増加因子であったが（$\beta$=0.02, p=0.01）,腹囲（$\beta$=-0.0 8, p<0.01）及び男性（$\beta$=-0.30, p<0.01）はAI低下因子であった。この結果をもとに全対象を性、腹部肥満およびNAFLDの有無による6群に分類しそれぞれのAIについて検討した。腹部肥満は男性：2384人（47%）、女性：357人（10%）で認め、他の心血管危険因子にて補正後も男女とも腹部肥満合併例で有意にAIは低値であった（男性：77.3±0.2 V.S. 75.8±0.2%；女性：83.6±0.2 V.S. 82.0±0.6%、p<0.01）。一方、NAFLDは男性：1077人（24%）、女性：654人（18%）で認め、非肥満女性ではNAFLDの合併により他の心血管危険因子にて補正後も顕著なAI増悪を認めた（83.0±0.2 V.S. 84.3±0.5、p<0.01）。しかし、このNAFLD合併によるAIの増悪は肥満女性や男性においては認めなかった。更にこの非肥満女性でのNAFLD合併に伴うAI上昇は他の7群（性、腹部肥満、NAFLD合併の有無にて分類）と比較しても有意であった。【結論】圧脈反射には男女差があり、腹部肥満は圧脈反射亢進軽減に作用することが確認された。こうした背景によりNAFLDの圧脈反射への影響は腹部肥満合併有無および性にて異なり、腹部肥満を合併しない女性ではNAFLDが心血管疾患発症に作用する機序の一部に圧脈反射異常が関連することが示唆された。

## P55-305　メタボリックシンドロームと急性心筋梗塞の血中アディポネクチン濃度の比較

**鈴木　伸、武藤　成紀、雨森　健太郎、中嶋　寛、本田　幸治**

長崎市民病院 循環器内科

【目的】メタボリックシンドローム（MS）では、低アディポネクチン血症が知られているが、若年発症の急性心筋梗塞（AMI）でも低アディポネクチン血症が報告されている。今回両者の血中アディポネクチン濃度を比較することにより、若年発症の急性心筋梗塞における低アディポネクチン血症の臨床的意義を検討した。【方法】心血管合併症を有しないMS72例と発症24時間以内に冠動脈カテーテル治療を受けたST上昇型AMI190例を対象に、血中アディポネクチン濃度を比較した。【成績】AMI例を血中アディポネクチン濃度により均等に3群（低、中、高）に分類すると、低アヂポネクチン群は、年齢（62、72、77才）は低く、喫煙率（51、41、20%）は高く、BMI（24、24、22）は大であったが、男性の頻度、高血圧の頻度には差がなかった。60才未満（Y群）と60才以上（H群）で比較すると、H群の血中アディポネクチン濃度はMS（41例、9.04±4.46）とAMI（150例、9.05±5.86）で差がなかったが、Y群ではMS（31例、7.82±3.37）、AMI（40例、4.87±2.05）とAMIで有意（P<0.001）に低値であった。【結論】若年発症のAMIには低アディポネクチン血症が大きく関与しているものと考えられた。

## P55-306　日中傾眠傾向のない睡眠時無呼吸症合併高血圧症例におけるnCPAP療法コンプライアンスの動脈硬化に対する影響

**佐川　俊世、古川　泰司、山川　健、一色　高明**

帝京大学 医学部 内科

【背景】睡眠時無呼吸症(SAS)は心血管病の危険因子として認知され、その最も効果的治療法とされる陽圧呼吸療法(nCPAP)は、観察研究おける有用性が確立されている。しかし、同法のSAS合併高血圧症例における有効性のエビデンスは十分とはいえない。今回の検討では、高血圧治療中の外来症例で、日中の傾眠傾向ではなくスクリーニング検査をきっかけとしてnCPAP適応となった例において、脈波伝導速度(baPWV)測定を反復して行い、その変化に寄与するSAS関連因子、nCPAPコンプライアンスの影響を検討した。【方法】高血圧治療中で、baPWV測定時のSASスクリーニングによってSAS疑いとなり、nCPAP適応となった例を対象とした。全例で終夜睡眠ポリソムノグラフィーを施行し、無呼吸低呼吸指数(AHI) 20以上の例をnCPAP適応とした。6ヶ月毎にPWV測定を反復して行い、初回PWV測定時の計測値からの変化と、患者背景因子、SAS関連計測値、nCPAPコンプライアンスとの相関を検討した。高血圧治療に関して制限は設けなかった。【結果】91例において検討が可能であった（観察期間：104-924日、中央値：396日）。全例でnCPAPを試み、このうち58例で3ヶ月以上継続が可能であった。観察期間中のESSは6.9±3.7（平均±SD）で、nCPAPコンプライアンスとは相関しなかった。血圧とbaPWVはそれぞれ、132.1±13.3/76.5±15.6 mmHgと1618±291 cm/secであった。baPWVの変化量は血圧値と直線的な相関関係を有していた。血圧ならびにbaPWVの変化量はAHI、BMI、年齢、性別、nCPAPコンプライアンスのいずれとも相関しなかったが、観察期間中のESS値とは有意に相関した(p<0.05)。【考察】SAS合併高血圧例において、約1年間の観察期間において、血圧並びにPWV変化はnCPAPコンプライアンスに影響されず、むしろ経過中の自覚的眠気指標と相関することが明らかとなった。SAS合併高血圧例におけるSASの治療効果判定指標について、更なる検討が必要であると考えられた。

## P55-307　本態性高血圧患者の降圧療法におけるテルミサルタンへの長期切替え効果

**芦澤　直人、前村　浩二**

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科循環病態制御内科学

【目的】ARBのなかで抗炎症作用、臓器保護作用があるテルミサルタンの有用性を18か月の長期にわたり検討した。【方法】テルミサルタン以外のARBを内服中の本態性高血圧患者（男性:11例、女性:5例、平均年齢:62.8歳、ロサルタン:8例、バルサルタン:8例）に対し、等力価(ロサルタン50mg=バルサルタン80mg=テルミサルタン40mg)での切替えを行った。切替え前と切替え後6か月、12か月、18か月後に外来血圧、家庭血圧(早朝、就寝前)、空腹時血液(HbA1c、中性脂肪、LDLコレステロール、HDLコレステロール、尿酸、高感度CRP)、尿中アルブミン、CAVI(Cardio Ankle Vascular Index)を測定し比較検討した。【結果】切替え6, 12, 18か月後、家庭血圧は朝、夜ともに変化がなかったが、外来血圧(136.5±10.3/89.5±10.6→125.5±12.2/81.9±9.1 p<0.01)が低下した。血中メタボリックファクターの中では、中性脂肪が体重の変化はない(72.6±12.4→72.6±13.2 p=0.13)にもかかわらず18か月で低下した(187.9±199.0→116.3±64.3 p<0.05)が、HbA1c、LDLコレステロール、HDLコレステロール、尿酸、および尿中アルブミン排泄量には差がなかった。また、6か月後の高感度CRP(0.148±0.148→0.091±0.068 p<0.05)と18か月後のCAVI(8.52±1.34→8.05±1.25 p<0.01)は有意に低下した。【結論】テルミサルタンは他のARBからの切替えで、本態性高血圧患者の大動脈硬化を抑制し、その機序として炎症の軽減が関与していた。また、高中性脂肪血症を改善した。

## P55-308　ARBからロサルタン/HCTZ錠に切り換えた際の血圧、高分子量アディポネクチン濃度、および各種代謝指標への影響

**広瀬　寛[1,2]、河邊　博史[1,2]、齊藤　郁夫[1,2]**

[1] 慶應義塾大学 保健管理センター、[2] 慶應義塾大学 医学部内科

【目的】高血圧患者の薬物治療に際し、代謝面の変化に配慮することは大変重要である。アンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）はインスリン抵抗性を改善し、大規模臨床研究において糖尿病の新規発症を減らしたと報告されている。アディポネクチンは糖尿病や動脈硬化を抑制するアディポカインであり、血中アディポネクチン濃度が肥満度やインスリン抵抗性と負の相関を示すことが報告されている。これまで、血中のアディポネクチン濃度に関して、ロサルタンでは活性型である高分子量（HMW）型も増加、利尿薬ではアディポネクチンの総量が減少すると報告されている。今回我々は、男性高血圧患者を対象として、ARBの通常用量からロサルタン50mg/HCTZ 12.5mg（プレミネント錠）に変更した6ヵ月後の、血圧、体重、腹囲、血糖、HbA1C、血清脂質、尿酸、クレアチニン（Cr）、HMW-アディポネクチン濃度などに及ぼす影響を調査し、ロサルタン継続群（50mg/日）と比較・検討した。【方法】対象は、本研究に関してインフォームドコンセントの得られた48～77歳の男性高血圧患者で、ARBからロサルタン50mg/HCTZ 12.5mg錠への変更群は15名、ロサルタン継続（コントロール）群は14名であった。変更群15名のうち、8名はロサルタン50mg/日から、6名はテルミサルタン40mg/日から、1例はカンデサルタン8 mg/日から変更した。血清のHMW-アディポネクチン濃度は、富士レビオ社のELISAキットを用いて測定した。【成績】(1) ARBからロサルタン/HCTZ錠に変更した群では、血圧は146/95から130/84 mmHgと有意に減少した（SBP, DBPともP= 0.0012）。$HbA_{1C}$は5.44±0.39から5.55±0.44%に増加傾向（P= 0.0554）、血清Crは0.82±0.12から0.87±0.12 mg/dlと有意に増加した（P= 0.0015）が、血清脂質（TG: 125±77 → 149±112 mg/dl）や尿酸（6.0±1.0 → 6.1±1.0 mg/dl）、HMW-アディポネクチン濃度（3.24±2.97 → 3.36±2.43 μg/ml）に有意な変化はなかった。(2) ロサルタン継続群では、血圧は134/86から129/80 mmHgと有意差はなかったが、血清TG (155±62 → 115±54 mg/dl）やHDL-C (58±10 → 62±14 mg/dl）は改善傾向であった。また、$HbA_{1C}$は5.26±0.63から5.39±0.71%に増加傾向（P= 0.0880）、血清Crや尿酸に変化はなく、HMW-アディポネクチン濃度は3.03±1.06から3.46±1. 28 μg/mlと有意に増加した（P= 0.0105）。【結論】男性高血圧患者において、ARBからロサルタン/HCTZ錠に切り換えた際、良好な血圧コントロールが得られ、善玉のHMW-アディポネクチン濃度は低下しなかった。しかし、ロサルタン継続群と比較して血清CrやTGの増加が認められた。

## P55-309 テルミサルタンによる内臓脂肪減少効果、体重増加抑制効果の検討

杉本　研[1]、藤澤　智巳[1]、野嶋　孝次[1]、小瀬　綾[1]、新堂　修康[1]、
王　祥[1]、大石　充[1]、樂木　宏実[1]、佐藤　尚司[2]

[1] 大阪大学 医学系研究科大学院 老年・腎臓内科学、[2] 東宝塚さとう病院

【背景・目的】テルミサルタンは、ARBとしての作用に加えてPPARγ作用を有する薬剤であることが2004年に報告されて以来、他のARBを超えた内臓脂肪量減少、脂肪細胞分化促進、インスリン抵抗性改善作用等について多くの報告がある。一方、ONTARGETに代表される大規模臨床研究においては、他のARBを超えた糖尿病新規発症抑制作用は明らかにされておらず、テルミサルタンのヒトにおける内臓脂肪や代謝に対する効果についての検証が必要である。そこで我々は、メタボリックシンドロームの基準を満たす高血圧男性を対象とし、テルミサルタンによる内臓脂肪減少効果や体重増加抑制効果を中心に検討を行った。【対象と方法】対象は外来通院中で腹囲85cm以上かつ高血圧（130/85mmHg以上）を有する男性10例（平均年齢57.4歳、平均BMI 26.7kg/m$^2$）。内臓脂肪CTと各種検査施行後にテルミサルタン40mgの服用を開始し、4カ月後に再度内臓脂肪CTと各種検査施行、その後オルメサルタン20mgに変更し、4カ月後に内臓脂肪CTと各種検査を施行した。【成績】テルミサルタン40mgの4カ月間の投与により、腹囲は有意に減少（95.4±2.4cm→93.5±2.7cm, p=0.008）したが、オルメサルタン20mgへの変更後4カ月ではさらなる減少は認めなかった（93.5±2.7cm→94.2±2.1cm, NS）。CTによる内臓脂肪面積はテルミサルタン投与で減少傾向（201.4±21.3cm$^2$→189.0±20.9 cm$^2$, p=0.21）にあったが、オルメサルタンへの変更でテルミサルタン投与前と同等レベルに復した（189.0±20.9cm$^2$→202.0±19.0cm$^2$, p=0.19）。また体重はテルミサルタンの投与では変化を認めなかったが（80.2±3.0kg→80.0±2.9kg, NS）、オルメサルタンへの変更後には有意に上昇した（80.0±2.9kg→81.1±2.9kg, p=0.019）。血圧は当然の如くテルミサルタン投与で有意に低下しオルメサルタンへの変更後も継続したが、中性脂肪や空腹時血糖については各薬剤による変化を認めなかった。【結論】少数例の片側研究であるが、テルミサルタンによる内臓脂肪減少効果、体重増加抑制効果の存在が示唆された。今後引き続き症例数の増加と、オルメサルタン→テルミサルタンの研究を加え、検討していく。

## P55-310 動脈硬化抑制における高血圧治療と糖尿病治療の盲点

島田　誠二郎、杉村　圭一、井野　光、松浦　真宣、濱　純吉

近畿大学 医学部 堺病院 循環器内科

【目的】高血圧と糖尿病が併存すると動脈硬化性疾患は相乗的に増加する．それを反映し，高血圧と糖尿病に対し同時介入を行った大規模臨床試験の動脈硬化性疾患予防効果の結果も好成績を得ている．しかし，単独治療時の成績は十分と言えず，特に糖尿病治療時の動脈硬化性疾患予防効果に関しては意見が分かれている．我々は，これらの結果の原因を明らかにするために，縦断的な調査であるが，高血圧と糖尿病治療における動脈硬化抑制効果を頚動脈のIntima-media thickness（IMT）を指標に調べた．【方法と成績】（1）対象は当院でIMTを測定した高血圧患者，糖尿病患者，高血圧糖尿病患者計1030人．高血圧患者を未治療群（N），降圧薬群（H），糖尿病患者を未治療群（N），糖尿病薬群（D），高血圧糖尿病患者を未治療群（N），降圧薬群（糖尿病は未治療），糖尿病薬群（高血圧は未治療），併用群（DH）のサブグループに分け，年齢とIMTの回帰分析から各群のIMT推定年間増加率（mm/year）を調べた．高血圧患者のN: 0.010（p＜0.001），H: 0.013（p=0.002），糖尿病患者のN: 0.011（p=0.002），D: 0.016（p＜0.001），高血圧糖尿病患者のN: 0.012（p=0.002），DH: 0.010（p=0.017）であった（各未治療群治療群間で有意差無し）．なお，初回診断ないし生活習慣の改善で経過観察中の患者を未治療とし，IMTは総頚動脈maxIMTの左右の平均値を使用した．（2）臨床診断に関係なく全対象患者を未治療群（AN），降圧薬群（AH），糖尿病薬群（AD），併用群（DH）に分け，同様にIMT推定年間増加率（mm/year）を調べた．AN: 0.011（p＜0.001），AH: 0.013（p＜0.001），AD: 0.016（p＜0.001），DH: 0.010（p=0.017）と（1）と同様の結果を得た（各治療群間で有意差無し）．（3）上記（1）と（2）で各治療群間の推定年間増加率に有意差は無かったが，2回以上IMTを測定している患者を抽出しIMT年間増加率（mm/year）を比較した結果，降圧薬群（AH'）:0.012，糖尿病薬群（AD'）:0.12，併用群（DH'）:−0.15（AD' vs. DH' P＜0.05）で，唯一DH'でIMT進行抑制が認められた．（4）上記（2）の各治療群AN，AH，AD，DHにおける動脈硬化関連因子の比較を行った結果，DHは，総コレステロール値がANに比較し唯一有意に低下し（AN: 205.8mg/dl，DH: 190.5mg/dl，p＜0.05），高脂血症薬の服用者を除いても総コレステロールとLDL低下を認める患者が多数存在した．しかし，AHは耐糖能異常と脂質異常の，ADは血圧と脂質異常の対策が不十分であった．【結論】高血圧，糖尿病，脂質異常症は揺るぎない動脈硬化促進3大疾患であり，同時管理が重要であるが，高血圧と糖尿病の単独治療では，互いに潜在する糖尿病，高血圧，脂質異常の対策が不十分で，その結果動脈硬化抑制も不十分であり，一方，同時治療時は，脂質異常改善効果も得られる患者が多数存在し，その結果動脈硬化抑制が得られることが示唆された．

臨床　二次性高血圧症1

## P56-311 狭窄部血行動態指標と血行再建術による降圧効果の動脈硬化性腎動脈狭窄での検討

種本　雅之、竹内　陽一、三島　英換、相馬　友和、秋山　泰利、
豊原　敬文、鈴木　健弘、阿部　倫明、阿部　高明、伊藤　貞嘉

東北大学病院 腎・高血圧・内分泌科

【背景】腎動脈狭窄症(RAS)では、狭窄部での血行障害の程度指標として狭窄部圧格差(PG)が広く用いられている。しかし、血行再建術(PTRA)の治療効果とPGの関連は充分に検討されていない。
【方法】片側性RAS(動脈硬化性)を有する34症例を対象に、PTRA後の全身血圧の低下（降圧）を評価基準とし、狭窄部血行動態指標の有用性を検討した。血行動態指標としてPGの絶対値と狭窄前血圧により標準化したPG値（標準化PG）を用いた。
【結果】拡張期・平均・収縮期のいずれでも、PG絶対値よりも標準化PGが、ROC解析で大きい曲線下領域(AUC)を示した。平均標準化PGのAUCが最大(0.792)であり、＞0.15に対する感度/特異度は0.957/0.545であった。腎実質血流を反映すると考えられる血漿レニン活性(PRA, ng/ml/hr)は、PTRA前は降圧例に比較し非降圧例において有意に高かったが(7.8 ± 6.6 vs 3.4 ± 3.8, P = 0.049)、その治療後/前比は降圧例でも1.3 ± 1.5（非降圧例、1.3 ± 1.6, P = 0.992）と低下を認めなかった。
【まとめ】動脈硬化性RASに対するPTRAの降圧効果指標として、狭窄部標準化PGが有用であると考えられた。しかし、標準化PGの改善のみでは腎実質血流改善は得られない可能性が疑われた。腎実質保護効果の指標として実質内細動脈レベルでの病変の評価が必要であると考えられる。

## P56-312 肥満が原発性アルドステロン症患者のホルモン検査値に与える影響の検討

田村　尚久、曽根　正勝、福永　康智、田浦　大輔、犬塚　恵、
園山　拓洋、本間　康一郎、中尾　一和

京都大学 大学院医学研究科 内分泌代謝内科

【目的】イタリアで高血圧患者における原発性アルドステロン症(PA)の頻度を調べたPrimary Aldosteronism Prevalence in hYpertension (PAPY)試験のサブ解析で、本態性高血圧患者では血漿アルドステロン濃度(PAC)とbody mass index (BMI)との間に有意の正相関が認められるが、血漿レニン活性(PRA)とBMIの間には相関が認められないことが報告されている。また、肥満者、特に内臓脂肪蓄積による肥満者ではPACが高く、減量に伴い血圧とPACに低下が認められることも報告されている。しかしながら、PA症例におけるこのような検討は報告されていない。今回、当科のPA症例において各検査値に対する肥満の影響を検討したので報告する。【方法】最近、当院でPAと診断された30症例に関して、BMIと各検査パラメーター、病型分類との関係を検討した。日本高血圧学会「高血圧治療ガイドライン2009」のPAの診断の手順に従い、アルドステロン-レニン比(ARR)≧200を満たし、かつ、カプトプリル負荷試験で負荷60分後ARR≧200、立位フロセミド負荷試験で負荷2時間後PRA＜2、生理食塩水負荷試験で負荷4時間後PAC≧50のいずれかを満たすものをPAと診断した。また、PRA＜1かつARR≧200を満たし、スピロノラクトン100mg内服で血圧が正常化あるいは降圧薬の減量が可能であったものもPAと診断している。病型分類は、手術的にアルドステロン産生腺腫(APA)が確認されたもののみを「APA群」とし、それ以外は全て「非APA群」とした。【成績】30例のPA症例について、病型を分けることなく検討したところ、PACやARRとBMIの間には相関関係は認められなかったが、PRAとBMIの間に有意の正相関が認められた。尿中アルドステロン排泄量はBMIの増加に伴って増加する傾向が認められたが、有意ではなかった。非APA群18例の検討では、PACとBMIの間には全く相関は認められなかったが、PRAとBMIの間には有意の正相関が認められ、ARRはBMIの増加に伴って減少する傾向が認められた。尿中アルドステロン排泄量とBMIあるいはPRAの間に有意の正相関が認められ、尿中アルドステロン排泄量とPRAの間にも有意の正相関が認められた。以上より肥満者においては、ARRによる、あるいはPRAとPACの組み合わせによるPAのスクリーニングにおいて注意が必要である可能性が示唆された。【結論】PA患者で肥満に伴いPRAが増加し、非APA症例ではARRが低下することが明らかになった。ARRによるPAスクリーニングでは、肥満者では偽陰性症例が存在する可能性が示唆された。

## P56-313 カテコラミンプロフィールから見た褐色細胞腫の臨床像の再評価

田辺　晶代[1]、立木　美香[1]、渡辺　大輔[1]、津曲　　綾[1]、木村　　瞳[1]、成瀬　光栄[2]、高野　加寿恵[1]

[1] 東京女子医科大学 第二内科、[2] 京都医療センター

【背景と目的】褐色細胞腫は腫瘍局在から副腎原発、副腎外原発（パラガングリオーマ）に分類され、悪性例は副腎外原発に多いと報告されている。しかし腫瘍径が大きく画像診断では正確な局在診断が困難な症例を多く経験する。副腎原発はアドレナリン（A）の増加、副腎外原発はノルアドレナリン（NA）の増加が多いとも報告されていることから、本検討では褐色細胞腫をカテコラミン（CA）プロフィールで分類し、その臨床的特徴を比較検討した。【対象と方法】 内分泌学的・病理学的に褐色細胞腫と確定診断された61例（男性26例、女性35例、年齢20 ～ 82歳、平均年齢50±16歳）を対象とした。血漿A濃度（基準100 pg/ml以下）、血漿NA濃度（基準100 ～ 450 pg/ml）はそれぞれ正常上限の2倍以上を有意な増加と判定した。61例をAのみが増加しているA群、AとNAがともに増加しているA+NA群、NAのみが増加しているNA群、AとNAともに基準内であるCA正常群の4群に分類し、臨床的背景を比較検討した。【結果】1. A群4例（7%）、A+NA群21例（34%）、NA群27例（44%）、CA正常群9例（15%）の4群に分類された。2. 年齢、性別比、推定罹病期間、腫瘍径4群間に差を認めなかった。3. 原発巣の局在: A 群は全例が副腎、A+NA群は67%が副腎であったが、33%は副腎外であった。NA群は52%が副腎外であったが、48%は副腎であった。CA正常群は78%が副腎であった。即ち、A群、A+NA群、CA正常群では副腎原発が多く、NA群では副腎・副腎外が同等であった。4. 良・悪性：A 群は全例が良性、A+NA群は良性90%、悪性10%、NA群は良性56%、悪性44%、CA正常群は良性44%、悪性56%で、NA群、CA正常群で悪性の比率が高かった。5. 単発性・良性多発性：A 群では全例が単発性、多発性はA+NA群で16%、CA正常群で11%であったが、NA群では見られなかった。6. 高血圧の病型:A 群では持続型（50%）と発作型（50%）が同等、A+NA群では持続型（62%）に加えて発作型（33%）も多く認めたが、NA群では89%が持続性型、CA正常群では44%が正常血圧であったが、持続型と発作型が55%を占めた。即ち、A群とA+NA群では持続型に加えて発作型も多く、NA群では持続型が主であった。【まとめ】A群は全例が副腎原発、良性、単発性で、高血圧は発作型と持続型が同等であった。A+NA群も副腎原発、良性、単発性、持続型高血圧が多かったが、副腎外、悪性、多発性、発作型高血圧も見られた。NA群は副腎原発と副腎外原発、悪性と良性が各々ほぼ同等、高血圧は持続型が多かった。CA正常型は副腎原発が多かったが、悪性の頻度も高く、約60%が高血圧を示した。

## P56-314 褐色細胞腫スクリーニングのためのスポット尿中メタネフリン総和基準値に関する検討

土井尻　遼介、橋本　朋子、石藤　智子、大和田　雅彦、菅原　隆、川村　実

岩手県立中央病院総合内科

【目的】褐色細胞腫患者の中にはこの疾患に特徴的な症状に乏しい場合もあり，その診断のためのスクリーニング検査法が重要である．本邦ではスポット尿によるメタネフリン2分画を褐色細胞腫のスクリーニング法として推奨しているが，そのスクリーニングのための基準値が定まっていないのが現状である．そこで今回我々は高血圧または副腎腫瘍患者での尿メタネフリン総和値を基とした正常上限値を検討したので報告する．
【方法】対象は2008年1月から12月までに高血圧の精査または副腎腫瘍の精査のために当科を受診してスポット尿でのメタネフリン2分画を測定した255症例であった．尿測定はSRL社にて高速液体クロマトグラフィ法(HPLC法)で測定した．スポット尿でのグラムクレアチニン（g・cre）あたりのノルメタネフリンとメタネフリンの和をメタネフリン総和とした。
【結果】対象者は男性133名で女性は122名であった。男女の年齢はそれぞれ56±14歳と60±13歳であった。男女のそれぞれの身長は167±7 cmと153±6 cm であり、BMIは25.1±3.6 kg/m$^2$と24.6±5.1 kg/m$^2$であった。Kaplanの基準値（メタネフリン総和値1.2 mg/g・cre）以上であった3名（男1名）は更なる検査を実施して褐色細胞腫と診断され，手術施行され、組織学的にも確定診断された．その褐色細胞腫例を除外した252名の患者での男女別のメタネフリン総和値はそれぞれ0.29±0.10mg/g・creと0.39±0.14mg/g・creであった．この値から算出した95%信頼区間の上限値は男性では0.50mg/g・cre，女性では0.65mg/g・creであった．この上限値以上を示した者は9名の高血圧患者と1名の副腎腫瘍患者であった。高血圧患者に対してCT検査を副腎腫瘍患者にはMIBGシンチを実施したが褐色細胞腫は否定された。この正常上限値の感度は100%で、特異度は96%となった。
【結論】褐色細胞腫を除外した患者でのメタネフリン総和での正常上限値を検討したところ，男性では0.50 mg/g・cre，女性では0.65 mg/g・creという正常上限値が得られた。褐色細胞腫は手術により治癒可能な疾患であることから見逃してはならない疾患であるのでできるだけ感度を上げることが重要と思われる．実際に文献的には0.65 ～ 1.2 mg/g・creで日本人の褐色細胞腫がみいだされている。今後多数の褐色細胞腫例によるスクリーニング基準値を求める必要があるが、今回の正常上限値が日常臨床での褐色細胞腫を疑う一つの目安値になると思われる。

## P56-315 随時血糖660mg/dlを契機に診断されたコルチゾール産生副腎癌の一例

宮下　和季[1]、中尾　一和[2]、伊藤　裕[1]

[1] 慶應義塾大学 医学部 腎臓内分泌代謝内科、
[2] 京都大学医学部 医学研究科 内分泌代謝内科

症例は60才男性、生来健康であった。60才時に感冒様症状を伴う38℃台の発熱が数週間持続し、また歩行時に下肢の筋力低下を自覚したため近医を受診したところ、著明な低カリウム血症を指摘され (K 2.2 mEq/l) 入院となった。身長156.1 cm、体重48.4 kg、血圧126/82 mmHg (Manidipine 40mg/day)、K 3.8 mEq/L (KCl 48mEq/day)、レニン活性 (PRA) <0.1 ng/ml/h、血漿アルドステロン濃度 (PAC) 455 pg/ml、ACTH < 5 pg/ml、コルチゾール 9.7 μg/dl、CTにて左副腎に単純撮影で低濃度となるφ30mmの腫瘤を認め、アドステロールシンチで左副腎に高集積を認めた。カプトリル負荷試験にてアルドステロンの低下を認めず、8mgデキサメサゾン抑制試験で翌朝のコルチゾールは9.6 μg/dlと抑制を認めなかった。原発性アルドステロン症とブレクリニカルクッシング症候群を合併した副腎腫瘍と診断し、腹腔鏡下左副腎摘除術を施行した。摘出腫瘍は病理学的には悪性所見に乏しかったが、肉眼的には壊死組織が混在し、悪性を疑われた。手術後、PRA 1.6 ng/ml/h、PAC 46 pg/ml、ACTH 33.5 pg/ml、コルチゾール 11.8 μg/dl、無投薬にて血圧138/92 mmHg、K 3.8 mEq/Lとなり、カプトリルならびに8mgデキサメサゾンに対する反応も正常化した。　術後2年にて患者は口渇、多飲、夜間尿の増加を自覚するようになり、近医受診にて随時血糖660mg/dlを指摘された。再入院にて精査すると血圧142/80 mmHg (Manidipine 40mg/day)、K 3.9 mEq/L (KCl 48mEq/day)、PRA 3.0 ng/ml/h、PAC 342 pg/ml、ACTH <5 pg/ml、コルチゾール 44.0 μg/dl、空腹時血糖119 mg/dl、HbA1C 9.0 %であり、満月様顔貌と中心性肥満を認めた。CTにて左腎上極に内部不均一なφ60x60x30mmの腫瘤を認めた。アドステロールシンチでは左腎上極に加え、右腸骨内側部に集積を認めた。原発性アルドステロン症に加えクッシング症候群が顕在化した副腎癌の局所再発ならびに腸骨転移と診断し、開腹にて腫瘍左腎脾臓胃壁合併切除術を施行した。腫瘍は周辺組織との癒着が強く、脾臓腎臓周囲で多数の粟粒大播種病変を認めた。再発腫瘍の病理所見は前回とほぼ同様で、明らかな局所浸潤や脈管浸潤を認めなかった。術後、腸骨転移巣に対する放射線療法を施行しMitotane内服を開始したが、患者の容体は徐々に悪化し再手術後1年8ヶ月にて死亡した。
　当初プレクリニカルクッシング症候群を合併したアルドステロン産生腺腫と診断された患者が、再発時にコルチゾール分泌が顕在した興味深い症例であった。

## P56-316 サブクリニカルクッシング病・症候群における手術療法が及ぼす降圧効果についての検討

工藤　正孝[1]、佐藤　文俊[1]、森本　玲[1]、村上　治[1]、岩倉　芳倫[1]、宇留野　晃[2]、菅原　明[2]、伊藤　貞嘉[1]

[1] 東北大学病院 腎・高血圧・内分泌科、[2] 東北大学医学部 先端再生生命学寄付講座

【目的】サブクリニカルクッシング病およびサブクリニカルクッシング症候群においては、特徴的な身体所見が欠如しているものの、多くの症例で高血圧症を合併している。今回我々は、同疾患・症候群において手術療法を施行し得た症例で、術後の血圧や各種ホルモン等の変化を解析し、血清コルチゾールの軽度～中等度高値で自律分泌を示す病態が、高血圧発症に対して及ぼした影響などにつき検討を行った。【対象】過去2年間（2007年1月～ 2009年1月）において、当科で入院加療を行ったサブクリニカルクッシング病(SubCD)およびサブクリニカルクッシング症候群(SubCS)の症例中、原発性アルドステロン症の合併を積極的に鑑別し否定できた症例とした。最終的に手術療法（SubCDに対する経蝶形骨洞手術：TSS、SubCSに対する腹腔鏡下副腎的除術）を施行した15例を選択した。SubCDは5例（男性2名、女性3名）、SubCSは10例（男性3名、女性7名）となった。【成績】全症例においての平均年齢は51歳で、BMIは平均23.9、BMI25を超える症例は15例中7例であり、BMI30を超える高度肥満例はなかった。手術前後の経過中に、脳・心血管イベントを発症した症例はなく、多血症や低カリウム血症を合併した症例もなかった。糖尿病合併例は3例、CKD合併例は1例であった。術前の早朝時の血清コルチゾール値はsubCDにおいて平均13.49±3.77 μg/dL、SubCSで12.31±5.36 μg/dLであり、20μg/dLを超える著しい高コルチゾール血症をきたす症例は認めなかった。尿中コルチゾールは85 ～ 250μg/日と症例によりばらつきを認めた。術後は全例で血清コルチゾール値は5μg/dL以下となり、ほぼ全例において術後1年以上にわたり合成ステロイド製剤の補充が行われた。高血圧症を合併した症例は全15例中11例と高率にみられた。高血圧を合併した11症例では術前に降圧剤は平均4.5剤／日投与されており、術後に降圧剤を減量できた症例は11例中9例で、術後に降圧不良で増量となった症例は2例であった。術後に降圧薬を必要としなくなった症例はSubCDで1例、SubCSで3例であった。重症高血圧として1日8-10剤の降圧剤の投与が2剤程度まで減量できた症例も2例みとめ、手術療法施行により降圧療法が良好に行われるようになった。血漿レニン活性は全15例中8例で1.0 ng/mL/hr以下であり、低レニン・低アルドステロン値をしめす高血圧症例を多くみとめた。【結論】SubCD、SubCSにおいて適切な手術療法が施行され内因性のコルチゾール過剰分泌が是正されることで、高血圧が著しく改善される症例が多く、コルチゾールが高血圧発症に深く関与することが当科の症例においても判明した。その病態としてミネラルコルチコイド受容体の活性化、エリスロポエチン、エンドセリンなどの分泌刺激などが報告されており、当科の症例においても現在追加検討中である。

## P56-317　難治性高血圧症として診断に苦慮し、最終的に腹腔鏡下腫瘍摘出により高血圧が完全に治癒した傍糸球体細胞腫の一例

渡辺　直樹[1]、清元　秀泰[2]、ペティシュ　ニコラス[3]、乾　政志[4]、西岡　聡[2]、西島　陽子[2]、祖父江　理[2]、海部　久美子[2]、中野　大介[3]、原　大雅[2]、人見　浩史[3]、串田　吉生[5]、河野　雅和[2]、鈴木　文昭[6]、西山　成[3]

[1]香川大学 医学部 附属病院 卒後臨床研修センター、[2]香川大学 医学部 循環器・腎臓・脳卒中内科、[3]薬理学、[4]泌尿器・副腎・腎移植外科、[5]病理部、[6]岐阜大学 応用生物科学部・動物生化学研究室

【目的】悪性高血圧で発症し、長期間レニン・アンジオテンシン・アルドステロン（RAA）系依存性高血圧が持続し治療に難渋したが、レニン産生腫瘍の摘出で高血圧が完全寛解した症例を経験したので報告する。【症例】23歳、女性。主訴：視力障害、高血圧。現病歴：18歳時に眼底出血と著しい高血圧（210/130mmHg）を指摘され近医に入院。高レニン血症を認め、当初は腎血管性高血圧症が疑われたが、レノグラムや腎動脈血管造影でも明らかな腎動脈狭窄の所見はなく、Nutcracker現象が認められたのみであった。腹痛や血尿などの症状はなく側副血行路も発達しており未治療となったが、高血圧の病因は特定できずアムロジピン、エナラプリル、スピロノラクトン、アテノロールの4薬併用療法が開始された。我々は以前にNutcracker現象に付随するレニン依存性高血圧症を経験し、腎静脈ステント留置が有効であった症例を報告したが（Am J Med. 2003; 114(7):617-8）、本症例も同様な効果を期待して治療目的で紹介された。腎静脈にステント留置を行ったが、降圧効果は不十分でその後も高血圧は持続した。2008年になり、次第に高レニン・高アルドステロン血症・低カリウム血症は増悪し、また結婚することとなりRAA系阻害薬の催奇性を鑑みて、再び二次性高血圧症を精査する目的で再入院となった。CTによる画像診断で、右腎に非造影ではiso density、造影ではlow densityの径10mmの腫瘍の存在が示唆された。MRI検査にて更に詳細な性状分析を行ったところ、本腫瘍はT1でiso intensity、脂肪抑制 T2でlow intensity、Diffusionでhigh intensity、ガドリニウム造影で比較的hypovascularなmassとして描出された。得られた画像から、本症例の高レニン性難治性高血圧症がレニン産生腫瘍による可能性が示唆されたため、分腎レニン・アルドステロン採血を行った。しかし、右腎の分枝まで検討したがレニン活性のStep Upは認めなかった。右腎の小さな腫瘍は脂肪腫の可能性も否定できない状況であるため、本院倫理委員会の承諾のもと、患者さんへの十分なインフォームドコンセントを得たうえで、後腹腔鏡下に腫瘍摘出を行った。【結果】腫瘍摘出直後より、急速な血中レニン活性、アルドステロン濃度、アンギオテンシンI、アンギオテンシンII濃度の低下が観察され、血圧も正常化した。摘出した腫瘍はhypervascularityで肥満細胞浸潤が認められた。共同研究者より供されたヒトレニン抗体を用いた免疫染色による検討で、腫瘍部に一致してレニン顆粒が証明された。その他の免疫組織化学染色にて、vimentin、CD34も陽性であり、最終病理診断として本症例が非常に稀なJuxtaglomerular cell tumor(傍糸球体細胞腫)と診断した。【結論】レニン産生腫瘍は診断が難しく、腎静脈採血でもStep Upを認めない症例が報告されている。本症の診断には論理的なRAA系の理解とMRIを用いた画像性状診断が有用であると考えられる。

## P57-318　当施設におけるカンデサルタン内服下ACTH負荷副腎静脈サンプリングの成績

園山　拓洋、田村　尚久、曽根　正勝、福永　康智、小山田　尚史、田浦　大輔、犬塚　恵、中尾　一和

京都大学大学院医学研究科 内分泌代謝内科

【目的】原発性アルドステロン症は、大きく分けて、片側性病変と両側性病変に分類され、片側性病変では主に手術療法、両側性病変では主に薬物療法、と両者で治療方針が大きく異なることから、その鑑別が極めて重要である。この鑑別手段として副腎静脈サンプリング(AVS)があるが、我々の施設では、内因性のレニン−アンギオテンシン系の影響を排除した上でのアルドステロン分泌を評価するため、カンデサルタン内服下ACTH負荷副腎静脈サンプリングを行っている(Yamahara et al. Hypertens Res. 25:145-152, 2002)。今回、最近の症例30例の成績に基づき、診断基準の検討を行ったので報告する。【方法】検査前日眠前と当日朝にそれぞれカンデサルタン8mgを内服させ、ACTH負荷前と負荷後に、それぞれ下大静脈末梢及び左右副腎静脈血を採取した。ACTH負荷後のサンプリングは、酢酸テトラコサクチド(合成ACTH)を0.25mg静注した後、0.25mgを溶かした生理食塩水100mlを100ml/hで点滴静注し、点滴開始後15分から点滴終了までの間に実施している。【成績】副腎静脈血漿アルドステロン濃度(PAC)、lateralizing ratio(アルドステロン/コルチゾール(A/C)比の優位側/劣位側比)、contralateral ratio(A/C比の劣位側/下大静脈末梢比)などの指標を用いて片側性病変と両側性病変の鑑別を試みたところ、lateralizing ratio>3、かつcontralateral ratio<1が片側性病変の指標として適当と考えられた。AVS成功例のうち、実際に手術で腫瘍が確認できた症例はすべてこの基準を満たしていた。【結論】ACTH負荷AVSの診断基準として、我が国では横浜労災病院のPAC絶対値による診断基準や、東北大学のPAC絶対値およびA/C比による基準が報告されている。当院の方法にて両側性病変の確認は十分可能であった。しかしながら、コルチゾール自律性分泌を伴う症例では注意が必要と考えられ、今後もさらに症例を増やして検討する予定である。

## P57-319　腹腔鏡手術で副腎摘出術を行った妊娠中の原発性アルドステロン症の1例

武藤　成紀[1]、鈴木　伸[1]、雨森　健太郎[1]、中嶋　寛[1]、本田　幸治[1]、松本　亜由美[2]、佐藤　二葉[2]、井川　掌[3]、酒井　英樹[3]、金武　洋[3]

[1]長崎市民病院 循環器内科、[2]長崎市民病院 産婦人科、[3]長崎大学病院 泌尿器科

[症例]31歳女性。妊娠10週で高血圧168/99mmHgにて当科に紹介された。家庭血圧は137/91mmHg程度であったが、血清K2.0mEq/l、血漿レニン活性1.2ng/ml/hr、血漿アルドステロン濃度82.6ng/dlで、尿蛋白（+）、尿Alb指数31.5で、KCl経口投与にても血清Kは2.3mEq/lで、腹部MRIを行ったところ右副腎に1.5cmの腺腫を認め、原発性アルドステロン症と診断した。妊娠中にスピロノラクトンあるいはエプレレノンを使用することは、エビデンスがなく、妊娠継続が困難と考えられたため、26週に、腹腔鏡下に右副腎摘出術を行った。術後も胎児の発育は良好で、血漿アルドステロン濃度は正常化し、血清K値もK剤の投与なしで正常値を保った。血圧は正常化しなかったため、アルドメット750mg 3x/を投与し、正常化している。帝王切開にて出産し、母子ともに健康である。現在まで、腹腔鏡手術を行った妊娠中の原発性アルドステロン症例の報告は世界で6例で、本邦からの報告は1例であるが、本邦の症例は術後1ヶ月に胎児死亡が確認されており、本邦初の成功例と思われる。

## P57-320　横隔膜脚による圧排が原因の腎血管性高血圧症が疑われた一例

立木　美香、津曲　綾、田辺　晶代、盛田　順子、高野　加寿恵

東京女子医科大学 第2内科

【症例】33歳男性 【主訴】なし 【既往歴】特記すべきことなし 【家族歴】祖父:高血圧・大動脈瘤、父・母：高血圧 【現病歴】12歳時に学校検診で高血圧（150/80mmHg）を指摘され大学病院で精査を行われた。血漿レニン活性（PRA）2～3ng/ml/hr、腹部造影CTでは異常所見は認めなかった。その後経過観察となり、16歳頃からは血圧130/80mmHg程度で推移していた。30歳頃より徐々に血圧が上昇（150/100mmHg前後）したため、若年性高血圧の精査目的で当院へ入院した。【入院時身体所見】身長167.8cm、体重74.2 kg、BMI 26 kg/m2、体温36.8 ℃、血圧150/92 mmHg（アムロジピン10mg内服）、脈拍64 bpm・整、胸腹部に異常所見なし。【検査所見】LDL 143mg/dlと脂質異常症を認めたが尿蛋白陰性、尿沈渣異常なし、血清K 4.1mEq/l、腎機能障害およびその他異常は認めなかった。PRA 3.5ng/ml/hr、血漿アルドステロン濃度135pg/ml、カプトプリル負荷試験で60分後PRA 30ng/ml/hrと過大な上昇を認めたことより腎血管性高血圧症を疑った。腎動脈3DCT・MRAにて右腎動脈は2本存在し、頭側の右腎動脈は横隔膜脚により前方へ圧排され、軽度狭窄を認めた。【経過】横隔膜脚による腎動脈圧排が原因の腎血管性高血圧症を考え、内服薬をアムロジピン10mgからカンデサルタン8mgへ変更したところ、血圧は130/80mmHgに改善した。【考察】腎血管性高血圧の治療は経皮的腎動脈形成術（PTRA）が選択される。しかし横隔膜脚による腎血管狭窄に対するPTRAは再狭窄や破裂などのリスクが高いとされている。他の治療法として横隔膜切除や血管再建術があり術後の降圧は良好であるとされるが、報告数は少ない。本症例では狭窄の程度が軽度であり、カンデサルタン内服により血圧コントロールは良好となったため薬物治療を継続することとした。

## P57-321 進行性臓器障害を伴った原発性アルドステロン症の治療をどう考えるか?【長期スピロノラクトン療法中に臓器障害が進展した重症原発性アルドステロン症の一例の検討】

岩倉　芳倫[1]、佐藤　文俊[1]、森本　玲[1]、工藤　正孝[1]、松田　謙[1]、村上　治[1]、高瀬　圭[2]、山田　隆之[2]、高橋　昭喜[2]、伊藤　昭宏[3]、石戸谷　滋人[3]、荒井　陽一[3]、鈴木　貴[4]、笹野　公伸[4]、伊藤　貞嘉[1]

[1] 東北大学病院 腎高血圧内分泌科、[2] 同院 放射線診断科、[3] 同院 泌尿器科、[4] 同院 病理部

【はじめに】原発性アルドステロン症（以下：PA）は全高血圧症の約5-10%を占め、治療抵抗性高血圧症においてはその頻度が増加すると報告されている。未精査で難治性高血圧症として診療されている例も未だ多く存在すると推測される。一方で、アルドステロンによる臓器障害の発症メカニズムはこれまで動物実験において解明されており、この進行を抑制するために本症の早期発見と診断、そして適切な治療選択が重要である。最近2年余りで当科が入院診療したPA約230症例の中には進行性の心腎障害を合併した症例が少なからず存在し、中には局在診断がつきながら手術治療をやむを得ず断念した症例も経験した。一般に、進行例に対しては適切な治療を行っても心血管および腎機能の回復は難しいことも認識されている。すでに我々は日本腎臓学会においてCKDにおけるPA診断と治療の意義について議論した。今回、スピロノラクトンによる長期薬物療法にも拘わらず著明な心血管系臓器障害を合併した重症PAの一例を経験した。アルドステロン産生副腎腫瘍に対しスピロノラクトン通常量投与しその作用を抑制することができず心筋障害が進行したため、血圧の上昇は認めず経過観察されていた。経過と当科が選択した治療については以下の如くであり、本題の代表的な一例として提示しPAの早期でかつ的確な治療意義について討論したい。【症例】51歳・男性、18年前より高血圧症を指摘されるも放置。13年前にPAC 80ng/dl、PRA 0.1ng/ml/h、CTにて左副腎結節を指摘されPAが疑われるも手術治療を拒否し、以降はスピロノラクトン50mgを含む薬物治療を継続。当院初診1年前にPAC 88ng/dl、PRA 0.3ng/ml/hを認め、手術加療目的に当院紹介初診。BP 131/94mmHg、HR 38bpmと徐脈、血清K 2.9mmol/lと著明な低K血症を認めた。基礎値PAC 0.3ng/dl、PRA 140ng/ml/h、迅速ACTH負荷にてPAC頂値364ng/dl、カプトプリル負荷後90分のPRA 0.1ng/ml/hr以下と抑制を認めた。ACTH負荷副腎静脈サンプリングにて左副腎由来のアルドステロン過剰分泌（62190ng/dl）を認め、画像所見と局在診断は一致した。以上より左副腎摘除術の適応と診断、スピロノラクトン投与量を150mgまで漸増し術前加療中である。また、術前の心臓超音波検査にて拡張型心筋症様の全周性左心壁運動低下（駆出率 45%）、BNP 229pg/mlの高値を認め心不全と診断、hANP・ヘパリン投与による加療を行い軽快した。さらに、左房拡大を認め心房細動も併発しておりワーファリン内服中である。腎機能は正常範囲であったがスピロノラクトン増量後にCre 1.5mg/dl, シスタチンC 1.5mg/lと悪化し、PAにより慢性腎障害がmaskされている病態と考えられた。以上、長期間の薬物療法にも拘わらずPAの重症化に伴い臓器障害が進展した経過と推測される。なお、本例は左腎悪性腫瘍を合併しており腎部分切除も施行予定であり、術前後の経過と副腎病理組織に併せ腎組織像も紹介する。

## P57-322 重症高血圧症を呈するACTH非依存性クッシング症候群におけるアルドステロンの関与　-ACTH負荷副腎静脈サンプリングにより明らかにされた病態-

森本　玲[1]、佐藤　文俊[1]、工藤　正孝[1]、岩倉　芳倫[1]、宮澤　恵美子[1]、松田　謙[1]、村上　治[1]、高瀬　圭[2]、高橋　昭喜[2]、伊藤　明宏[3]、石戸谷　滋人[3]、荒井　陽一[3]、鈴木　貴[4]、笹野　公伸[4]、伊藤　貞嘉[1]

[1] 東北大学病院 腎・高血圧・内分泌科、[2] 東北大学病院 放射線診断科、[3] 東北大学病院 泌尿器科、[4] 東北大学病院 病理部

【目的】重症高血圧症を呈するACTH非依存性クッシング症候群におけるアルドステロン過剰分泌合併の病態を明らかとする【方法】ACTH非依存性クッシング症候群と診断した自験例を対象に0.25mg迅速ACTH負荷試験を行い、アルドステロン頂値20ng/dl以上を過大反応と認め、カプトプリル負荷試験によるレニン・アンジオテンシン系の評価、ACTH負荷副腎静脈サンプリング（ACTH-AVS）によるアルドステロン過剰分泌（0.25mgACTH負荷15分後アルドステロン値1340ng/dl以上）の局在診断を行い、これらの結果に基づき鏡視下副腎摘除術を施行。切除副腎標本において免疫組織化学法によりステロイド合成酵素の発現を検討し病理診断とした。【成績】2007年4月から2009年3月の間、（サブクリニカルを含む）ACTH非依存性クッシング症候群と診断した自験32例のうち、15例でACTH負荷に対するアルドステロン過大反応を認め、うち3例はクッシング徴候を伴う顕性クッシング症候群であった。これら3例はカプトプリル負荷に対し血漿レニン活性の抑制、ACTH抑制下に血中アルドステロンの相対的高値、尿中アルドステロン高値を認め、ACTH-AVSを実施。いずれもCTにて指摘の副腎腫瘍の局在に一致したコルチゾル過剰分泌を認めるがアルドステロンは両側副腎由来の過剰分泌を認めた。鏡視下に腫瘍側の副腎部分切除術と対側副腎摘除術を施行、術後、血中・尿中コルチゾル・アルドステロン値の低下と共に高血圧症の完治を認めた。免疫組織化学法により、症例1は片側コルチゾル産生腺腫（CPA）と両側副腎アルドステロン産生微小腺腫（microAPA）の合併、症例2は片側副腎CPAと対側副腎microAPAの合併、症例3は片側副腎にCPAとmicroAPA、対側副腎に double microAPAの合併と診断。【結論】クッシング症候群に合併した高血圧症の病態におけるアルドステロン過剰分泌の関与を明らかとし、重症高血圧症を呈する顕性クッシング症候群におけるアルドステロン産生微小腺腫の合併という新たな病型を報告した。自験例の検討により、クッシング症候群においても、合併するアルドステロン過剰分泌の局在診断はCTなどの画像診断による局在診断と一致を認めず、ACTH-AVSによる内分泌機能に基づく局在診断とこれに基づく術式の決定が高血圧症の治療戦略上、重要である。

## P57-323 原発性アルドステロン症患者における治療による内臓脂肪量への影響

唐島　成宙[1]、米田　隆[1]、臼倉　幹哉[2]、佐久間　寛[2]、井田　正博[2]、織田　展成[1]、高田　裕之[1]、山本　泰弘[1]、橋本　篤[1]、森　俊介[1]、大江　真史[1]、米谷　充弘[1]、出村　昌史[1]、山岸　正和[1]、武田　仁勇[1]

[1] 金沢大学大学院 臓器機能制御学（内分泌代謝内科）、[2] 芳珠記念病院

【背景】アルドステロン(aldo)の内臓脂肪細胞に対する影響は明らかではない。我々は内蔵脂肪においてミネラルコルチコイドレセプター (MR)が高発現していることや原発性アルドステロン症患者(PA)では本態性高血圧症患者に比して内臓脂肪量が多いことを報告してきた。またメタボリックシンドローム(MetS)患者においては血漿アルドステロン濃度と、腹囲及び血圧に正の相関があるといった報告など、aldoと内蔵脂肪の何らかの関係が推察される。【目的】PA患者の内臓脂肪量に対して、腹腔鏡下副腎摘出術またはミネラルコルチコイド受容体拮抗薬による治療を行い、その影響を検討した。【対象】副腎摘出術または薬物治療を行ったPA 18例（男7例、女11例、53±11歳）を対象に治療前後で血圧、体重、BMI、腹囲、血清カリウム(s-K)、血漿レニン活性(PRA)、血漿アルドステロン(p-aldo)、内臓脂肪量を検討した。内臓脂肪量は腹部CTにより既存の報告に従い行った。【結果】平均18ヶ月間の治療に伴い、収縮期血圧は159±21から121±14mmHg、拡張期血圧は、96±15から77±12mmHgと正常化した。s-Kは、4.0±0.5から4.4±0.3mEq/L（p<0.01）、p-aldo/PRA比(ARR)は、704±490から246±178と有意に低下した（p<0.001)。体重、BMI、腹囲、空腹時血糖、HOMA−IR、中性脂肪、HDLコレステロール、LDLコレステロールには有意な変化は認められなかった。内臓脂肪量は85.4±45.0cm$^2$から74.6±38.6cm$^2$と有意に低下した（p<0.05）【結語】原発性アルドステロン症患者において治療により血糖や脂質代謝に対する影響は見られなかったが、内臓脂肪量は有意に減少した。今後内臓脂肪量減少効果が心血管系合併症に及ぼす影響に対し長期の経過観察が必要である。

臨床・予防　高血圧・合併症の診断　血圧・心拍

## P58-324 家庭血圧測定時の座位前屈が血圧値に及ぼす影響

山崎　文靖[1]、宮野　伊知郎[2]、小澤　利男[2]、西永　正典[2]、土居　義典[2]

[1] 高知大学 医学部 検査部、[2] 高知大学 医学部 老年病科・循環器科

【目的】上腕カフを用いた血圧測定は、安静座位でゆっくり背もたれにもたれて測定することが推奨されているが、最近売れ筋の卓上(腕挿入)タイプ家庭血圧計では、血圧測定時に前屈姿勢になりやすく、そのことが血圧値に影響する可能性がある。そこで、前屈位がどれほど血圧値に影響するかを検討する。【方法】対象は健常ボランティア20例(男性、36-46歳)。背もたれにもたれた状態で5分以上安静にした後、市販の腕挿入型血圧計(HEM-1010)の中に右腕を通し、通常測定位(前屈位)30秒、背もたれにもどって30秒を2回繰り返した。血圧はトノメトリセンサーを用い、左とう骨動脈圧を連続測定した。トノメトリセンサーは布帯にて首から心臓の位置に固定し、前屈による体位の変換で心臓との高さに差がないように設置し、血圧補正は右上腕カフ測定血圧で行った。心拍数は同時に記録した心電図波形より計算した。さらに、各種腕挿入型血圧計(HEM-1010、EW 3152、P2000)での測定時の前屈角度を計測した。前屈角度は第5-6頚椎および第4腰椎部にピンポン球を貼り付け、側面からの写真より角度を計測した。【成績】1) 背もたれにもたれた状態での角度は-1.9±3.8°であり、前屈時の角度はそれぞれ、HEM-1010:13.5±4.7°、EW 3152:17.1±7.1°、P2000:24.5±4.1°であった。2) 全例における30秒間の血圧平均値(mmHg)の変化は、背もたれ→測定位→背もたれ→測定位→背もたれの順に、収縮期血圧：119±14→132±17→123±13→132±21→123±17、拡張期血圧：66±10→75±13→67±10→75±14→67±13、心拍数:75±9→76±10→75±10→76±11→76±11であり、収縮期、拡張期血圧とも測定位で有意に増加した。心拍数には有意な変化を認めなかった。しかし、症例によって測定位30秒間の血圧の変化に違いがあり、前屈時に上昇し30秒間持続するもの3例(15%)、前屈時に上昇し徐々に減少するもの14例(70%)、変化しないもの3例(15%)、であった。【結論】腕挿入型血圧計を用いた血圧測定では、前屈による腹圧の変化が血圧に影響すると思われるが、対象により影響度には差が認められた。

## P58-325 総頸動脈、橈骨動脈間坐位伝達関数 —臥位伝達関数との比較検討—

平田　浩三[1]、小嶋　巌[2]、山崎　睦夫[2]、宮脇　義徳[2]、百村　伸一[1]

[1]自治医大附属さいたま医療センター 循環器科、[2]オムロンヘルスケア

【背景および目的】近年、中心血圧が上腕血圧とは独立した心血管疾患の重要なリスクファクターとして注目を集めている。中心血圧はトノメーターで記録した橈骨動脈波形にgeneralized transfer function（GTF）を適応して求められるが、GTF自体が臥位での測定で得られた伝達関数をもとに作成されているため、これまでその測定は臥位のみに限定されてきた。我々は先に、GTFを用いて求めた坐位中心血圧が、坐位における、橈骨動脈第2収縮成分（SBP2）および総頸動脈収縮期血圧を良好な精度で推定することを報告した。このことは、少なくとも低周波成分に関しては、GTFが坐位にも適応可能であることを示しているが、実際に坐位伝達関数を求め臥位伝達関数と比較検討した研究は行われたことがない。【方法】心血管系疾患患者66名（38歳-84歳, 64.3±10.1歳、男35名、女31名）を対象に、10分以上の安静の後、心位置になるように高さを調節された手台に手首を置いてトノメリック法で、坐位橈骨動脈圧波形と坐位頚動脈圧波形を記録した。橈骨動脈波形は上腕の坐位収縮期血圧と坐位拡張期血圧で、頚動脈圧波形は上腕の坐位拡張期血圧と坐位平均血圧（積分法）でそれぞれ補正し(坐位CaSBP)、両者をFourier 解析して上腕動脈—総頚動脈間の坐位伝達関数を求めた。さらに、求めた伝達関数をすでに論文発表されている上腕動脈—総頚動脈間の臥位伝達関数と比較した。また記録した橈骨動脈波形をGTFで変換して(SpygmoCor system) 坐位収縮期中心血圧(cSBP/GTF)を求め、これを坐位CaSBPと比較した。【成績】坐位cSBP/GTF (126.2±16.5mmHg; 96-176mmHg)と坐位CaSBP（128.3±17.1mmHg; 97.6-175mmHg）の値にはr=0.992の強い相関が認められ（p<0.0001）、AAMI SP10クライテリアおよびBSHクライテリアのグレードAを満たした(差=-2.2mmHg, 差の標準偏差=2.23mmHg)。坐位における上腕動脈—総頚動脈間の伝達関数は臥位における伝達関数と10Hzに至るまでよく一致した。(amplification 坐位vs臥位; 0 hamonic:1.00vs1.00, 1st:1.09vs1.10, 2nd:1.24vs1.33, 3rd:1.46vs1.65, 4th:1.61vs1.67, 5th:1.80vs1.63, 6th:1.52vs1.38, 7th:1.21vs1.35, 8th:1.35vs1.12, 9th:1.31vs1.08)【結論】坐位と臥位の上腕動脈—総頚動脈間の伝達関数が良好に一致したことは、伝達関数が主に上腕と中心血管の相対的位置関係によって決定される事を示している。両者は高周波成分まで良く一致しており、中心血圧のみならず、augmentation index等の高周波数成分よりなる諸指標測定にも臥位GTFが利用できる可能性がある。今後、検討が必要である。

## P58-326 上腕血圧の左右差について -診察室血圧における検討-

宮川　政昭

宮川内科小児科医院

【目的】ガイドラインでは、「初診時には上腕の血圧左右差を確認する」と記載されているものの、実地診療においてすべての症例に必ずしも左右同時の測定はされていない。さらに一般外来診療時における左右差の程度やその関連要因について十分な検討がされていないため、今回実地診療における外来診察室血圧測定時の左右差について解析を行った。また左右圧較差（5・10mmHg等）と動脈疾患の関連について、実地診療における初期スクリーニング法になりえるかどうかも検討した。【方法】当院患者1000人（男性464人、女性536人）、平均年齢67.3歳に、Watch BP Officeを用い、オシロメトリック法により座位にて左右上腕血圧を同時測定した。相対左右差（L−R）とは左上腕血圧（L）から右上腕血圧（R）を引いたものであり、絶対左右差（｜L−R｜）とは相対左右差の絶対値を取ったものである。【成績】収縮期／拡張期血圧の平均値は、左上腕140.1±16.8／81.9±11.5mmHg、右上腕141.1±16.8／81.8±11.4mmHgであった。収縮期血圧での相対左右差（L−R）の平均は−0.6±6.2mmHgで右上腕血圧が高値を示し、拡張期血圧では0.1±4.5mmHgで左上腕血圧が高値を示した。収縮期血圧において絶対左右差（｜L−R｜）が10mmHgを超える左右差を示す対象者の割合は8.7%、5mmHg以上は29.1%であった。【結論】これまで実地診療における診療所血圧の左右差を論じた研究は、同時性に問題があり、厳密な左右差を測定し得なかった。今回左右差は年齢、性別、利き腕、高血圧の程度、BMI、糖尿病、心血管疾患既往の有無に無関係であった。このことから、対象者全体としての相対左右差のもつ臨床的な意義は必ずしも大きいとはいえないことが推察できた。しかしながら絶対左右差においては、対象者が境界域の場合に、左右いずれか一方の血圧値で高血圧の判断をおこなうと、比較的大きな絶対左右差の存在のため、対象個人における血圧評価に大きく影響する可能性がある。このことから対象者各個人における絶対左右差は、個人の血圧評価に大きく影響する可能性があり、その臨床的な意義は大きいと考えられ、今後詳細なる検討が必要であると考えた。

## P58-327 高齢者の外来血圧および家庭血圧測定時に注意すべき事項の検討

神津　仁[1]、村上　博[2]

[1]神津内科クリニック、[2]医療法人立命会村上循環器科病院

目的：近年家庭血圧計の普及は目覚ましく、本学会でも「家庭血圧測定の指針」が出されている。しかし多忙な日常診療では、高齢者が正しく血圧測定を行っているかを把握することは難しい。今回、外来診療用WatchBP Officeおよび家庭血圧測定用WatchBP Home（Microlife社）を用いて、「かかりつけ患者」の血圧測定を複数連続的、多極的側面から測定し、高齢者の高血圧診療に際して注意すべき事項を検討する機会を得たので発表する。方法：対象は、筆者らのかかりつけ外来患者の中から、同意を得られた19名（年齢77±9歳、BMI22±3、男9名女10名）。手順として、A.10分以上の安静後、医師・看護師がいない状態でWatchBP Officeにて両腕にマンシェットを装着。遠隔操作(Bleu tooth)にて1機会に3回、60秒間隔で自動連続測定。B.看護師または医師が60秒間隔でWatchBP Home2回測定。C.家庭血圧WatchBP Homeを貸し出し、7日間朝晩1日2回決められた時間帯に60秒間あけて2回自動連続測定し平均値を求める。1週間の測定が終了して再来院の際には、再びA→B→Cの順で測定を繰り返した。また、かかりつけ患者16名については、通院期間から「かかりつけ度」を数値化し、0-1年を「1」、2-4年を「2」、5-10年を「3」、10年以上を「4」として、測定結果との関連性を調べた。成績：診察室血圧の平均値（N=19）は、1度目の外来では収縮期126±21、124±21、123±19、拡張期73±15、69±11、69±10。2度目の外来では収縮期128±21、124±19、121±19、拡張期72±12、70±11、69±11であった。全体の家庭血圧平均値（N=19）は、朝126±18／69±12、晩125±19／68±13、朝晩合計126±18／68±12と安定していた。個別に見た場合、1機会2回以上安定（5mmHg未満）した値が得られた対象者（%）は、1度目の外来では収縮期14名（74%）、拡張期18名（95%）。2度目では収縮期13名（68%）、拡張期18名（95%）だった。「かかりつけ度」と測定結果の関連性については、「かかりつけ度」が上がるほど、看護師や医師が関与して測定した値の方がより低い値を示す傾向があった。結論：血圧を複数連続的、多極的側面から測定することは、高齢者の血圧変動の要因を知り、さらにそのデータを高血圧治療にfeedbackするのに役立つものと考えた。高齢者は電子血圧計を扱うのに不慣れで、1週間の貸し出し期間がストレスであったと何人もが訴えた。逆に、顔見知りの看護師や医師に血圧を測定してもらうと安心するという。地域のかかりつけ医の診療には、高齢者に安心を与える力があることを再確認した。

## P58-328 降圧薬治療中の高血圧患者の診療室血圧コントロール状況に関与する因子 - 一般職域施設における検討

河邊　博史、広瀬　寛、齊藤　郁夫

慶應義塾大学 保健管理センター

【目的】最近の高血圧の診断と治療の進歩はめざましいが、一方で実際に血圧が十分コントロールされている患者は決して多くないとの報告も多い。そこで今回、高血圧管理におけるわが国のガイドラインの遵守と目標達成度について検討し、さらに遵守率に関与する因子についても検討した。【方法】某大学の教職員で、2006年10月時点で1年以上投薬を受けていた本態性高血圧患者156名（男性129名、女性27名、32歳～73歳、平均年齢55.0±7.1歳）の2006年10月から1年間の診療室血圧、心拍数をすべて平均した。服用していた降圧薬の内容は、2007年9月時点で確認した。また、2007年9月～11月に実施された職域施設内での生活習慣病健康診断時の血液・尿検査結果や生活習慣（喫煙・飲酒・運動習慣など）アンケート結果のほか、薬物治療を行っている他の疾患（脂質異常症、糖尿病、高尿酸血症）の有無なども調査した。【成績】1年間の診療室血圧の平均が収縮期血圧（SBP）140 mmHg未満かつ拡張期血圧（DBP）90 mmHg未満にコントロールされていたのは90名（57.7%、良好群）で、SBP 140 mmHg以上かつ/またはDBP 90 mmHg以上のコントロール不良者が66名（42.3%、不良群）いた。コントロール良好群に女性が有意に多かったため（21名 対 6名、p<0.05）、この二群間の背景因子の違いは男性のみ（良好群：69名、不良群：60名）で検討した。不良群では腹囲が高値傾向を示し、血液検査では中性脂肪が有意に高く（117.9±66.8 対 154.2±86.7 mg/dl、p<0.05）、HDL-コレステロールは低値傾向を示した。また、不良群ではメタボリックシンドローム関連因子数が有意に多く、実際メタボリックシンドロームと診断される患者の割合も有意に多かった（20.0% 対 48.1%、p<0.01）。喫煙・飲酒・運動不足の状況には差がなく、高血圧の家族歴や降圧薬の服用数や内容、服薬年数にも差がなかった。しかし、高血圧以外で治療中の疾患として、良好群では脂質異常症（すべてLDL-コレステロール高値）が有意に多かった（26.1% 対 10.0%、p<0.05）。【結論】我々の一般職域施設における高血圧患者の1年間の診療室血圧コントロール率は57.7%で、決して良いとは言えない状況であった。また、男性患者におけるコントロール不良の要因の一つにメタボリックシンドロームの存在が示唆された。

## P58-329 24時間血圧モニタリングにおける仮面高血圧と空腹時血糖および微量アルブミン尿の関連について－家庭血圧における仮面高血圧との比較－

石川　譲治[1]、星出　聡[1]、江口　和男[1]、Schwartz, Joseph E[2]、Pickering, Thomas G[2]、島田　和幸[1]、苅尾　七臣[1]

[1]自治医科大学 循環器内科、[2]コロンビア大学メディカルセンター

【背景】仮面高血圧は心血管イベントの増加と関連していることが報告されている。我々は24時間血圧モニタリング（ABPM）で診断した仮面高血圧と家庭血圧で診断した仮面高血圧で、高血圧性臓器障害との関連に違いがみられるかどうかを検討した。【方法】我々は、降圧薬を内服していない地域一般住民129名において（平均年齢59.9±10.9歳）、診察室血圧、家庭血圧、ABPMを測定し、 空腹時血糖および微量アルブミン尿を評価した。対象者は、診察室血圧＞140／90mmHgおよび24時間平均血圧＞130／80mmHgによって、正常血圧（N=74）, 白衣高血圧（N=11）, 仮面高血圧（N=13）, そして持続性高血圧（N=31）の4群に分類された。【結果】仮面高血圧群は正常血圧群に比べて、年齢、性別、BMI、高脂血症の有無で補正後も有意に空腹時血糖（126 vs. 96mg／dl, P=0.001）および微量アルブミン尿（幾何平均: 38.0vs. 7.5mg／gCr, P<0.001）が高値であった。家庭血圧＞135／85mmHgで診断された仮面高血圧群の30%のみが、24時間平均血圧でも仮面高血圧と診断された。家庭血圧で診断された仮面高血圧群と正常血圧群の間には空腹時血糖や微量アルブミン尿には有意差が見られなかった。24時間平均血圧と家庭血圧の両方で仮面高血圧と診断された群（62.1mg／gCr, P=0.001）、24時間平均血圧のみで仮面高血圧と診断された群（23.2mg／gCr, P=0.001）は、24時間血圧および家庭血圧の両方で正常血圧の群（7.4mg／gCr）より有意に微量アルブミン尿が高値であったが、家庭血圧のみで仮面高血圧と診断された群は正常血圧群と比較して微量アルブミン尿に有意差は認められなかった（9.3mg／gCr）。【結論】地域一般住民において、24時間平均血圧によって診断された仮面高血圧は空腹時血糖や微量アルブミン尿の高値と関連していたが、このような関連は家庭血圧で診断された仮面高血圧においては見られなかった。

## P58-330 血漿アルドステロン/レニン活性比と高血圧有病およびNa摂取量との関連:家庭血圧を用いた検討（大迫研究）

佐藤　倫広[1]、菊谷　昌浩[1]、原　梓[1]、大久保　孝義[2]、森　建文[3]、目時　弘仁[1,4]、宇津木　恵[5]、井上　隆輔[6]、浅山　敬[2]、小原　拓[1,7]、戸恒　和人[1]、星　晴久[8]、佐藤　洋[9]、今井　潤[1]

[1]東北大学大学院 臨床薬学:、[2]東北大学大学院 医薬開発構想講座、[3]東北大学 保健管理センター、[4]東北大学大学院 遺伝病学、[5]国立健康・栄養研究所、[6]東北大学病院 メディカル IT センター、[7]東北大学病院 薬剤部、[8]岩手県大迫地域診療センター、[9]東北大学大学院 環境保健医学

【背景・目的】血漿アルドステロン/レニン活性比(A/RR)高値は、高血圧有病・発症と関連していることが報告されている。しかし、Na摂取・排泄量がこの関連に及ぼす影響についての報告は一貫していない。そこで本研究では、A/RRと高血圧有病の関連について検討し、加えてNa摂取量の影響を明らかにすることを目的とした。
【方法】対象は岩手県花巻市大迫町の一般地域住民514人（女性71%、平均年齢59.7歳）である。高血圧は家庭血圧(HBP)・随時血圧(CBP)を用いて定義し、それぞれHBP:135/85mmHg、CBP:140/90mmHgを基準値とした。Na摂取量は、妥当性が確認されている食物摂取頻度調査法を用いて算出した。レニン活性(RNN)、血漿アルドステロン(ALD)およびA/RRと高血圧有病との関連は、多重ロジスティック回帰分析を用いて検討した。
【結果】対象者のHBPは 117±13.6 / 73±8.8mmHg、RNNの中央値 (25 to 75パーセンタイル)は1.1 (0.7 to 1.9)ng/mL/hr、ALDは 64 (48 to 82)pg/mL、A/RRは 55 (35 to 90) pg/mL per ng/mL/hrであった。A/RRはHBP高血圧の有病リスクと関連していた[logA/RR 1SD上昇毎のodds ratio(OR) 1.37, P=0.04]。逆にRNNは、高血圧有病リスクと負に関連する傾向があった(logRNN 1SD上昇毎のHBP高血圧有病OR 0.76, P=0.07)。同様の分析をNa摂取量中央値[4822 mg/日 (食塩相当量：12.3g/日)]で層別解析したところ、Na摂取量高値群において、より関連が明瞭となった(logA/RR 1SD上昇毎のHBP高血圧有病OR 2.38, P=0.002; logRNN 1SD上昇毎のHBP高血圧有病OR 0.47, P=0.04)。Na摂取量低値群ではこれらの関連は消失した(P＞0.8)。ALDは、いずれの群においても高血圧有病とは関連していなかった。Na摂取量高値・HBP高血圧有病群(30人)のRNN値は、Na摂取量高値・HBP正常血圧群(227人)と比べて有意に低かった。いずれの解析においても、CBPを用いた場合に比べHBPを用いた場合に、高血圧有病とA/RR高値との関連はより明瞭であった。
【結論】高Na摂取群において、A/RR高値はHBP高血圧有病と関連していた。本集団の高Na摂取・A/RR高値群における高血圧の成因には、食塩感受性である低レニン性高血圧(あるいは比較的ALD高値)を伴った食塩感受性増加の関与が考えられ、本研究ではA/RRが一般住民において食塩感受性高血圧の指標になる可能性が示唆された。

予防　高血圧・合併症の診断　脈波　疫学

## P59-331 健常児童における肥満のarterial stiffnessに及ぼす影響

櫻木　悟[1]、Abhayaratna Walter[2]、片山　祐介[1]、岩崎　淳[1]、竹内　一文[1]、川本　健治[1]、宮地　剛[1]、吉田　雅言[1]、鈴木　秀行[1]、山田　大介[1]

[1]岩国医療センター、[2]キャンベラホスピタル, キャンベラ, オーストラリア

【目的】肥満を持つ小児の割合は近年増加傾向にある. 小児期肥満は高血圧などの冠危険因子の合併に関係するだけでなく, 将来の心血管イベント発症にも関係している. Arterial stiffnessは心血管イベントの予測因子であり, 大人において肥満はarterial stiffnessの増加と関係していると報告されている. しかし, 小児における肥満とarterial stiffnessの関係については明らかにされていない. 今回我々は健常児童において、arterial stiffnessに対する肥満の影響について検討した.【方法】対象は健常児童573名（平均10.1±0.3才, 男性51%）. AtCor Medical社製Sphygmocor systemを用いて頸動脈-大腿動脈間pulse wave velocity (cf-PWV)を測定した. Dual-energy x-ray absorptiometry (DXA)にて体脂肪率 (% BF)を測定し, 肥満の指標とした. また, 20m-shuttle-runを用いて運動耐容能を測定した.【結果】単変量解析において, cf-PWVはbody mass index (BMI) (r=0.34, p<0.0001), ウエスト径 (r=0.32, p<0.0001)および% BF (r=0.32, p<0.001)と正相関し, 運動耐容能 (r=-0.23, p<0.0001)と負の相関関係を認めた. 多変量解析において, 年齢, 性別, 収縮期血圧, 平均血圧, 心拍数および運動耐容能で補正後も, BMI (r=0.041, p<0.0001), ウエスト径 (r=0.017, p<0.0001), % BF (r=0.015, p<0.0001)は各々cf-PWVと関連していた. 一方, 運動耐容能とcf-PWVの相関関係は, BMI, ウエスト径および% BFで補正後は有意ではなかった.【結語】小児期において, 肥満は健常児童においてもarterial stiffnessの独立した規定因子であった.

## P59-332 中心大動脈圧を規定する因子について：人間ドック受診者のデータを用いた解析

高瀬　浩之[1]、土肥　靖明[2]、萩倉　新[1]、木村　玄次郎[2]

[1]遠州病院 内科、[2]名古屋市立大学大学院 心臓・腎高血圧内科学

【目的】近年、中心大動脈圧が新しいマーカーとして注目されている。中心大動脈圧は日常臨床で測定する上腕動脈血圧と比較して、標的臓器障害や心血管病の発症とより密接に関連していると報告されている。しかし、実際に高血圧患者の管理において中心大動脈圧を使用するためには、中心大動脈圧を規定する因子について検討することが必要であると考えられる。そこで、本研究では人間ドック受診者においてどのような因子が中心大動脈圧に影響を及ぼすのかを検討した。【方法】当院の人間ドックを受診した連続1,594名（男性=1,050名、平均年齢56.5歳、22-88歳）を対象とし、一般の健康診断項目に加え、Bタイプナトリウム利尿ペプチド（BNP）、尿アルブミンを測定した。中心大動脈圧は、トノメトリー法で得られた橈骨動脈圧波形と上腕動脈血圧値から推定した（HEM-9000AI、オムロンヘルスケア）。中心大動脈圧値と他の心血管病の危険因子との関係を横断的に検討した。【成績】対象者のうち423例は高血圧、脂質異常症、糖尿病のいずれかで薬物治療中であった。中心大動脈圧は、男性、年齢、収縮期血圧、拡張期血圧、脈圧、空腹時血糖、LDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、血清クレアチニン、尿酸、腹囲、心電図電位（SV1+RV5）、尿アルブミン、BNPと単相関していた（すべてp<0.0001）。中心大動脈圧を従属変数とした重回帰分析では、年齢（p<0.0001）、血圧（p<0.0001）、尿酸（p=0.01）、腹囲（p=0.02）、心電図電位（p<0.0001）、尿アルブミン（p<0.0001）、BNP（p=0.002）が独立した中心大動脈圧の規定因子であった。薬剤の影響を排除するため、薬物治療を受けていない人間ドック受診者1,171例（男性=767名、平均年齢53.9歳、21-88歳）のみを対象とし同じ解析を行ったところ、同様の結果が得られた。【結論】中心大動脈圧は年齢や血圧以外にも影響を受ける因子が多々あるので、その評価において十分注意が必要と思われる。

## P59-333 地域在住高齢者における脈波伝播速度（baPWV）およびUp&Goテストと生命予後との関連：住民健診における検討

宮野　伊知郎[1]、西永　正典[2]、小澤　利男[2]、土居　義典[2]

[1] 高知大学 医学部 予防医学・地域医療学、
[2] 高知大学 医学部 老年病・循環器・神経内科学

【目的】高齢者において、動脈硬化の亢進は神経行動機能の悪化と関連することが知られている。今回、高齢者における脈波伝播速度（baPWV）およびUp&Goテストの生命予後に与える影響について検討した。【方法】対象者は、住民健診を受診した高知県K町在住の65歳以上の高齢者368人（平均年齢77歳、男性140人、女性228人）。baPWVおよびUp&Goテストの結果より、ともに中央値にて対象者を2分した（baPWV低値群：1853cm/sec未満、baPWV高値群：1853cm/sec以上、Up&Goテスト低値群：11.6秒未満、Up&Goテスト高値群：11.6秒以上）。対象者の生命予後について3年間の追跡調査を行った。【成績】3年後の総死亡は21人、うち心血管疾患による死亡は7人であった。baPWV高値群において、総死亡率の有意な増加を認めた（baPWV高値群 vs. baPWV低値群, 8.7% vs. 2.7%, p=0.022）。また、baPWV高値群において、心血管疾患による死亡率の有意な増加を認めた(baPWV高値群 vs. baPWV低値群, 3.8% vs. 0.0%, p=0.015)。baPWV高値かつUp&Goテスト高値の群は、baPWV低値かつUp&Goテスト低値の群に比し、総死亡率の有意な増加を認め（11.5% vs. 1.9%, p=0.019）、多重ロジスティック回帰を用いた検討にて、総死亡の調整オッズ比は5.7（95% C.I.=1.1-28.1, p=0.034、調整因子：年齢、性、収縮期血圧）であった。【結論】地域在住高齢者において、baPWV高値かつUp&Goテスト高値は生命予後悪化の予知因子であり、baPWVおよびUp&Goテストの測定は高齢者の生命予後予測において有用であることが示唆された。

## P59-334 運動負荷に対する大動脈起始部圧波の応答とそれに及ぼす心血管危険因子の集積の影響

宮井　信行[1]、有田　幹雄[2]、伊藤　克之[2,3]、森岡　郁晴[2]、茂原　治[3]、宮下　和久[2]

[1] 大阪教育大学、[2] 和歌山県立医科大学 、[3] 和歌山健康センター

【目的】動脈圧波形は左室からの血液駆出に伴う駆出圧波と、駆出圧波が末梢血管や動脈分岐部で反射して戻ってきた反射圧波で構成される。通常、末梢動脈における収縮期血圧は収縮前期の駆出圧波で決定されるが、大動脈起始部では収縮後期の反射圧波で決定される。また、運動時には心拍出量の増大に伴い駆出圧波が増強するものの、同時に末梢血管が拡張して反射圧波が減弱するため、大動脈起始部の収縮期血圧の上昇は上腕に比べて軽度に抑えられる。一方、高血圧や脂質代謝異常、耐糖能異常などで血管拡張能が低下すると、反射圧波が増強するため大動脈起始部の収縮期血圧も過度に上昇するものと考えられる。そこで本研究では、運動負荷に対する大動脈起始部圧波の応答を評価するとともに、心血管危険因子の集積が及ぼす影響について検討を行った。
【方法】対象者は脳･心血管疾患、糖尿病、腎疾患のない男性31名（平均年齢:48.2±5.6歳）であった。運動負荷試験は自転車エルゴメーターを用いて多段階漸増法で実施した。試験中は血圧監視装置（SunTechMedical製、Tango）を用いて右上腕の血圧を測定した。さらに、SphygmoCor（AtCorMedical製、SCOR-PVHx）を用いて負荷前、終了直後（<2分）、5分後に橈骨動脈の圧波形を記録し、この波形を伝達関数により大動脈起始部の圧波形に変換した。また、得られた波形を上腕のカフ血圧で補正して大動脈起始部血圧を求めるとともに、脈波における反射指標として橈骨動脈と大動脈起始部の脈圧比（amplification）を算出した。
【成績】運動終了直後の収縮期血圧は上腕と大動脈起始部ともに著しい上昇を示したが、その上昇度は大動脈起始部で有意に小さかった。また、脈圧のamplificationは有意に上昇し、運動に伴う駆出圧波の増強と反射圧波の減弱の効果によって末梢動脈と大動脈起始部の血圧の較差が拡大することが示された。さらに、amplificationは5分後においても負荷前と比較して有意に高値であったことから、末梢血管の拡張による反射圧波の減弱が終了後も持続したものと考えられた。対象者を正常血圧群、高血圧群、多重リスク群（高血圧+脂質代謝異常かつ/または耐糖能異常）に分けて比較すると、高血圧群と多重リスク群のamplificationは負荷前、終了直後および5分後のいずれにおいても正常血圧群に比べて有意に低値であった。一方、高血圧群と多重リスク群の比較では、負荷前のamplificationに差は認めなかったが、終了直後と5分後においては多重リスク群で有意に低値を示した。また、負荷後のamplificationを従属変数とした重回帰分析では、年齢、高血圧を含む多重リスクの有無が独立の決定因子であった。
【結論】運動負荷試験において橈骨トノメトリ法で測定した大動脈起始部圧波のパラメータは、高血圧を含む脂質代謝異常や耐糖能異常の集積の有無と関連し、伝導血管系の性状に関する有用な情報をもたらす可能性が示唆された。

## P59-335 高齢者高血圧ではAugmentation IndexやSBP2よりも脈圧が臓器障害と関連する

内田　文、原田　和昌、田中　文、鳥羽　梓弓、今井　靖子、青山　里恵、油井　慶晃、牧　尚孝、田中　旬、井上　将至、坪光　雄介、武田　和大、桑島　巌

東京都健康長寿医療センター 循環器内科

【目的】ASCOT-CAFE研究で中心動脈圧は末梢血圧よりも臨床的転帰と関係することが示された。Augmentation index（AI）は動脈系の硬さの指標でかつ中心動脈圧と関係した指標であるが、年齢により徐々に増加して高齢者ではプラトーとなるため、心血管疾患危険因子のマーカーとしてはあまり有効でないと報告された。そこで、治療中の高齢者高血圧患者でAI、心血管疾患危険因子と24時間血圧値との関係を調べた。【方法】対象は高血圧治療のため外来通院中の高齢者122人（平均年齢73.4±0.6歳）で、AI測定に引き続き24時間血圧測定を行い（ES-H531, 30分毎）、24時間平均値、昼間平均値、夜間平均値を求めた。AIはオムロン社製HEM-9000AIを用いて空腹時に橈骨動脈より測定した。【成績】AIは身長、体重、心拍数と負の相関を示し、女性で男性よりも有意に高値であった。心拍数75に外挿したAI75は 血清コレステロール値と正相関を示した。多変量解析では心拍数（$\beta$=-0.480, p<0.001）と血清コレステロール値（$\beta$=0.298, p=0.013）が独立して有意にAIと関連した。一方、AIは収縮後期血圧（SBP2）および中心血圧（cSBP）と正相関を示した。SBP2とcSBPは24時間平均血圧値、昼間平均血圧値、夜間平均血圧値と正相関を示したが、外来血圧と24時間血圧値の相関と同程度で、脈圧のほうがより良い相関を示した。これらの指標のうち、脈圧のみが血清クレアチニン値や推定GFR値と有意な相関を示し、仮面高血圧とも関係していた。また、脈圧（$\beta$=0.373, p=0.013）は独立して有意に24時間平均血圧値と関連した。【結論】治療中の高齢者高血圧患者で橈骨動脈AIは血清コレステロール値と関連し、高齢者においても動脈系の硬さに介入できる可能性を示した。しかし、AIと相関するcSBPやSBP2よりも、脈圧のほうが24時間平均血圧値や臓器障害と関連しており、AIの限界を示唆するものと考えられる。

臨床　高血圧性臓器障害　腎臓　5

## P60-336 腎臓病・高血圧患者での降圧治療の効果を規定する因子についての検討

山田　薫[1]、宮下　和久[2]、齋藤　克典[2]、古寺　理恵[2]、後藤　淳郎[2]

[1] 三楽病院 健康管理科、[2] 日本赤十字社医療センター 腎臓内科

【目的】腎臓病患者における心血管病ならびに腎障害進行の予防のために降圧治療は極めて重要である。しかし、このグループの患者さんでの降圧目標達成が難しいことも事実である。我々の施設における外来での血圧管理の現状を調べ、降圧目標達成の規定因子について検討した。【方法】血圧値130/80mmHg未満、最大限に蛋白尿を減らすという目標で受診毎に降圧薬が調整されている443名(64.8歳)の腎臓病・高血圧患者で受診時の3回の血圧平均値に基づく各種血圧指標、血清Cr、eGFR、シスタチンC、尿蛋白量、FENa、降圧薬数、BNPなどを調べ、CKDステージ毎に検討した。【結果】全例での平均eGFR 50.0ml/min/1.73m2、平均蛋白尿は1.24g/gCrであり、CKDステージの分布は1; 30(6.8%)、2; 145(32.7%)、3; 136(30.7%)、4; 80(18.1%)、5; 52(11.7%)であり、蛋白尿は<0.3g/gCr ;55.3%、0.3-3g/gCr；36.4%、≧3g/gCr；8.3%の頻度に認めた。全症例での降圧については降圧薬2.6剤下の血圧値は136/78であった。全体での拡張期血圧DBP<90の達成率は94.1%と良好であったが、収縮期血圧SBP<140達成率は65.8%、SBP<130達成率は26.5%であった。全体での<140/90到達率は65.8%であった。スタチン使用を44.2%、糖尿病合併を20.1%に認めた。CKDステージ毎の降圧効果については服用降圧薬数がステージ進行とともに1.9剤から3.7剤まで増加しているにかかわらず、<140/90到達率はステージとともに73%から50%に低下した。SBP絶対値はCKDステージによって有意差ないが、DBP絶対値はCKDステージによって低下し、脈圧が大であった。CKDステージ進行に伴い、年齢(P<0.001)、蛋白尿(P<0.001)、FENa, BNP、糖尿病の割合が増加することが観察された。重回帰分析でのSBP<140規定因子の解析では年齢($\beta$= −0.25、P<0.001)と蛋白尿($\beta$=0.17、P=0.005)が有意であった。蛋白尿1g/gCr未満、1g/gCr以上で分類すると後者で<140/90到達率は低いことが確認された(P<0.0001)。降圧目標値<130/80到達率は全体で19.7%とステージにかかわらず低かった。【結論】腎臓病・高血圧患者では多種降圧薬併用にてもDBPに比しSBP達成率が低く、とくに降圧目標130/80未満到達率は低い。CKDステージの進行とともにSBPの達成率が低下するが、SBP<140達成率の規定因子としては年齢および蛋白尿が重要であると考えられる。

## P60-337 Valsartanの腎保護作用は用量依存性か?

犀川　哲典[1]、佐々木　淳[2]、枇榔　貞利[3]

[1]大分大学医学部臨床検査診断学、[2]国際医療福祉大学大学院臨床試験分野、[3]鹿児島 司 病院

【目的】近年アンジオテンシンーII受容体拮抗薬（ARB）の腎保護作用が注目されている。しかし、その保護作用は降圧作用と連動しているのか、あるいは降圧効果を超えているのか定かでない。Valsartan（Val）はARBの1つであるが、80mgと160mgでは、腎保護効果に差違があるか否か,本邦で比較した試験はない。そこでValの腎保護作用における用量依存性の有無を検討した。【方法】外来通院中の200人の蛋白尿を伴う高血圧症患者に書面で同意をもらい、Valsartan 80mg／日か160mg／日のいずれかを無作為に割り振り、24週間投与し、腎保護効果を解析した。指標としては、血清BUN、血清Creatinine、 Type IV collagen、β2ミクログロブリン、albuminの尿中排泄量を用いた。高血圧症の治療薬はVal以外のARB、ACEiは使用禁忌とし、その他の降圧薬は担当医に任せられた。【成績】最終解析対象はVal 80mg群が89例、160mg群が92例であった。80mg群と160mg群では血清BUNとCreatinineのレベルは服薬前で両群間に有意差を認めなかった。BUN、Creatinineともに　160 mg群で有意な上昇が見られたが、変化率に両群間には有意差はなかった。一方、尿中のalbumin、type IV collagenの治療前値は160 mg群で有意に高値であった。β2ミクログロブリンの排泄は両群間では有意差を認めなかった。尿中アルブミン値は両群でそれぞれ有意に減少したが、減少率には両群での有意差は見られなかった。Type IV collagen、β2ミクログロブリンは、80 mg 群では有意な減少は見られなかったが、160mg群では、有意な減少が見られた。しかし、これらの減少は80 mg群に比べて、有意な違いではなかった。血圧のレベルはVal 80mg群で155.6±1.1／86.6±1.1 → 137.4±1.2／76.3±1.1 、Val 160mg群で155.1±1.1／87.6±1.0 → 137.1±1.2／76.5±1.0（平均±標準誤差、mmHg）であり、血圧低下率に両群間で有意差を認めなかった。また、有害事象の出現率は両群間に有意差を認めなかった。【結論】Val 80mg群と160mg群間の直接比較では腎保護作用に有意差を認めなかった。160mg群では尿中type IV collagenとβ2ミクログロブリンの排泄を投与前に比し有意に減少したが、80mg群では有意の減少を認めなかった。最終的な血圧のレベルは両群で有意差を認めなかったことより、Valの腎保護効果は160mgのほうが80mgより大である可能性が示唆された。Valの腎保護効果の用量依存性を明らかにするには、さらに症例を増やした検討が必要と考えられた。

## P60-338 レニン―アンジオテンシン系抑制薬で治療中の慢性腎臓病患者におけるシルニジピンの併用効果

宇津　貴[1]、西村　正孝[2]、渋之　和之[2]、武田　尚子[2]、一色　啓二[1]、荒木　信一[1]、杉本　俊郎[1]、大澤　紀之[3]、山田　衆[3]

[1]滋賀医科大学 医学部 内分泌代謝・腎臓・神経内科、[2]市立長浜病院 内科、[3]公立甲賀病院 内科

【目的】現在、慢性腎臓病(CKD）は腎のみではなく心血管疾患（CVD）の危険因子であることが明確にされるとともに、レニン―アンジオテンシン系（RAS）抑制薬を第1選択薬とした厳格な血圧コントロールがCKD対して推奨されている。しかし、RAS抑制薬のみでは目標降圧の達成が困難であるため、利尿薬またはカルシウム拮抗薬（CCB）の併用を必要とすることが多い。血圧は、その絶対値のみではなく、夜間降圧障害や早朝高血圧などの日内リズム異常がCVDリスクであることが知られているが、腎機能低下に伴い血圧日内変動が障害されることが報告されている。RAS抑制薬で治療されているCKD患者に利尿薬を併用すると、障害されていた夜間降圧が正常化することが知られている。一方、CCBは、その阻害するチャネルが単一でないため、薬剤によって血圧日内変動に対する効果が異なる可能性がある。シルニジピンは、L型のみではなくN型カルシウムチャネルも阻害するCCBであり、L型CCBに比し抗蛋白尿作用を有することが報告されている。しかし、CKD患者の血圧日内変動に対するRAS抑制薬と同薬の併用効果の知見は乏しい。そこで、今回我々は、CKD患者におけるARBとシルニジピン併用効果について、携行型24時間血圧測定を行い評価した。【方法】RAS抑制薬にて降圧不充分なCKD患者を対象とし、診察室および24時間血圧、血液生化学検査、尿蛋白／クレアチニン比（Up/UCr）を、シルニジピンの追加投与前および12週間後に測定した。シルニジピンは朝食後に服薬させ、10mgより開始し降圧不十分な場合は20mgまで増量した。【成績】対象は12例（男性8例、平均年齢年齢63±9歳）であり、RAS抑制薬は、ARBが9例、ACE阻害薬が1例、ARBとACEI併用2例であった。シルニジピンは、10例に10mg/日を、2例に20mg/日を追加投与した。シルニジピンにて、診察室(-6.9 mmHg)、24時間平均 (-6.5 mmHg)、日中 (-6.5 mmHg)、夜間 (-4.5 mmHg)、早朝 (-9.6 mmHg)のいずれの収縮期血圧値も有意に低下したが、早朝血圧に降圧が最も大であった。夜間／日中比は変化しなかった。Up/UCrは、0.72g/gCr、から0.54 g/gCrへ低下した。推定GFR、BNPには変化を認めなかった。 【結論】シルニジピンはCKD患者の早朝高血圧を改善すると伴に尿蛋白を減少させ、腎・心血管保護に有用と考えられた。

## P60-339 高血圧を伴う慢性腎臓病患者に対するL/N型Ca拮抗薬シルニジピン投与の有効性

上園　繁弘[1]、北　俊弘[2]、北村　和雄[2]

[1]県立宮崎病院 内科、[2]宮崎大学医学部循環体液制御学分野

【目的】高血圧治療、特に慢性腎臓病(CKD)合併症例には厳格な血圧管理が求められているが、JSH2009で定められた降圧目標を達成することは容易ではなく、実際の診療においてCCBが必要となる場合が多い。L/N型CCBシルニジピンは、L型CCBに比べ高血圧モデル動物や腎疾患患者において優れた腎保護作用が報告されている。本研究では、renin-angiotensin system(RAS)阻害薬を中心とした治療中のCKD合併高血圧患者を対象として、シルニジピンの降圧効果および腎保護作用について検討した。【方法】CKDを合併した高血圧患者でRAS阻害薬を投与されているが、降圧不十分もしくは蛋白尿を呈する症例で、シルニジピンが少なくとも3ヶ月以上投与（平均18ヶ月）されていた48例を対象に後ろ向きに解析した。対象48例は、男23/女25例で、年齢が62.5±14.1（34～82）歳であり、CKDの原疾患は高血圧・腎硬化症、糖尿病およびIgA腎症が主であった。シルニジピンは1日10～20mgを投与し、投与前後での血圧および尿蛋白の変化を検討した。【結果】シルニジピン投与前の収縮期および拡張期血圧はそれぞれ149.6±24.4mmHgおよび83.5±14.1mmHgであったが、シルニジピン投与後、収縮期血圧は125.5±11.1mmHg、拡張期血圧は71.6±9.1mmHgにそれぞれ有意に低下した（p<0.0001）。また、降圧目標値の達成率について尿蛋白陰性もしくは1+を130/80mmHg未満、尿蛋白2+以上を125/75mmHg未満とした場合、降圧目標達成率は尿蛋白1+以下群で投与前31.3%から投与後81.5%（p<0.001）、尿蛋白2+以上群で投与前3.1%から投与後23.8%へそれぞれ有意に上昇した（p<0.01）。一方、尿蛋白陽性例は、シルニジピン投与前の87.5%から投与後68.7%に減少した。その内訳は、シルニジピン投与前陰性例が12.5%、1+が20.8%、2+が37.5%、3+が27.1%および4+が2.1%であり、シルニジピン投与後、陰性例が31.3%、1+が25.0%、2+が18.8%、3+が22.9%および4+が2.1%へと変化し、投与前後で有意な低下が観察された（p<0.01）。【結論】 RAS阻害薬を中心とした降圧療法では降圧不十分または蛋白尿を呈するCKD患者において、シルニジピンの追加投与は確実な降圧効果とRAS阻害薬に上乗せした腎保護作用を示した。

## P60-340 アンジオテンシンII受容体拮抗薬の降圧効果と尿蛋白減少効果の変動性についての検討

大前　清嗣[1]、小川　哲也[2]、新田　孝作[2]

[1]吉川内科小児科病院 内科、[2]東京女子医大第四内科

【目的】慢性腎臓病治療においてアンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）の尿蛋白（UP）減少効果は降圧に依存することが報告されている。ARB治療期間中にみられる血圧変動がUP減少効果に影響するかどうかを検討する。【方法】慢性腎炎（CGN）の診断で腎臓内科通院中の外来患者のうちARB新規開始例を対象とした。ARB開始前および開始後9ヶ月まで外来血圧，血清クレアチニン（S-Cr），血清カリウム（S-K），尿蛋白（UP）を測定した。血圧は平均血圧（MBP）を算出し，腎機能は日本人のGFR推定式（eGFR）から算出した。UP減少効果,降圧効果はUP,MBPのARB開始前値に対する%変化量（それぞれ%ΔUP，%ΔMBP）を使用した。調査期間中はARB以外の内服薬の変更は不可とした。症例全体について%ΔUPと治療後MBP，%ΔMBPとの単相関の有無を検討した。またUP減少効果（%ΔUP）を目的変数とし治療後MBP，%ΔMBPの他，年齢，性別，治療前MBP，eGFR，S-K，治療後eGFR変化量（ΔeGFR），S-Kを説明変数とした重回帰分析を施行した。次に治療期間をARB開始後1-3ヶ月（A），4-6ヶ月（B），7-9ヶ月（C）に分け，各症例について血圧，尿蛋白を各期間で1点づつ抽出し，各点における%ΔUPと%ΔMBPとの単相関の有無を検討した。【成績】対象は38名で男性24名，女性14名，平均年齢56.8歳であった。原疾患はIgA腎症11例，CGN 27例で，ARBとしてLosartan 14例，Telmisartan 8例，Olmesartan 7例に使用されていた。また併用薬としてアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）が6例，カルシウム拮抗薬（CCB）が2例に使用されていた。ARB投与前MBP 99.6mmHg，S-K 4.32mEq/L，eGFR 46.8ml/min，UP 1.50g/gCrでありARB投与開始1-3ヶ月でMBP低下，UP減少が認められた。%ΔMBP −6.7%，%ΔUP −22.5%であった。症例全体の%ΔUPと治療後MBP，%ΔMBPとの単相関では後者とのみ有意な相関が認められ相関係数は0.372であった。%ΔUPを目的変数とした重回帰分析では，治療前parameterとしてS-Kが治療後parameterとして%ΔMBPが関連因子として抽出され，相関係数はそれぞれ0.357，0.372であった。%ΔUPと%ΔMBPの単相関はB点，C点ともにA点と同様の傾向を示し，B点では有意な相関を認めた。【結論】今回我々はARB治療下のCGN患者を対象に短期的尿蛋白減少効果と降圧との関連と血圧変動によるUP変動の有無を検討した。多変量解析からUP減少効果は治療前S-K，%ΔMBPと有意な相関を認め，治療期間を通して%ΔUPと%ΔMBPは同様の傾向を認めた。ARB治療下では降圧に応じてUP減少効果が常に変動する可能性があり，腎保護の観点から安定した降圧を維持することが必要と考えられた。

## P61-341　24時間血圧測定による，急性期ラクナ梗塞患者におけるARBおよび利尿薬投与の効果判定

**山本　康正**

京都第二赤十字病院 脳神経内科

【目的】脳梗塞急性期の血圧管理に関しては，ガイドラインで収縮期血圧 220 mmHg以上は降圧を行うとされている．しかし，脳卒中データバンクの解析によれば，急性期ラクナ梗塞10,276例の短期機能予後は，入院時SBP101 ～ 160mmHg，DBP90mmHg以下で良好で，SBP180mmHg，DBP100mmHg以上で有意に悪化，SBP200mmHg以上ではさらに悪化している．急性期降圧がもっとも安全に行なえると推定されるラクナ梗塞症例について，24時間血圧測定 (ABPM)を用いて，超急性期血圧の実態と急性期降圧療法の転帰を検討した．超急性期に24時間血圧測定 (ABPM) を行い，ARBあるいはサイアザイド系利尿薬併用を行い，2 ～ 4週間後にABPMを再検した．【対象】2008年1月以来，発症後2日以内にラクナ梗塞で入院した59例について，入院後2日以内にABPM測定を行い，24時間SBP血圧平均値が150 mmHg以上の場合病棟血圧140 ～ 150mmHgを一定の指標として，ARB (valsartan) を投与し（ARB群）降圧不十分の場合は増量，さらに，利尿薬 (indapamide) を追加した（ARB+群）．機能評価としてNIH Stroke Scale (NIHSS) を用い，2007年に入院し，急性期は自然経過で降圧を行なわなかったラクナ梗塞連続60例と比較した．また，急性期進行性運動麻痺の頻度も比較した．【結果】平均年齢74.8±9.2歳，男38人，女21人，ARB群:36例，ARB+群：23例であった．ABPM値の投与による変化を以下に示す．

ARB投与群

| | 24時間平均値 | | 日中平均（6：00-22：00） | | 夜間平均（22：30-5：30） | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 投与前 | 投与後 | 投与前 | 投与後 | 投与前 | 投与後 |
| 収縮期 | 156 | 131 | 157 | 134 | 152 | 125 |
| 拡張期 | 90 | 78 | 91 | 79 | 88 | 75 |
| 脈拍 | 70 | 71 | 72 | 73 | 67 | 66 |

ARB+利尿薬投与群

| | 24時間平均値 | | 日中平均（6：00-22：00） | | 夜間平均（22：30-5：30） | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 投与前 | 投与後 | 投与前 | 投与後 | 投与前 | 投与後 |
| 収縮期 | 162 | 130 | 163 | 132 | 160 | 126 |
| 拡張期 | 89 | 76 | 90 | 77 | 88 | 73 |
| 脈拍 | 67 | 69 | 69 | 72 | 63 | 65 |

ARBよりARB+で投与前後の血圧は高い目であったが，最終的には両群共に，収縮期血圧で，24時間平均130 ～ 131mmHg，日中平均132 ～ 134 mmHg，夜間平均125 ～ 126 mmHgと同等のレベルまで下降した．入院時NIHSSは2.5±2.1，退院時0.66±1.4で，対照群2.4±2.2，0.71±1.2と差はみられなかった．進行性運動麻痺の頻度は11例（18.6%）で，対照群12例（20%）と差はみられなかった．【結論】急性期ラクナ梗塞患者に，発症一週間以内に，ARBあるいはサイアザイド系利尿薬併用を行ない，2 ～ 4週間後に24時間血平均で130/77 mmHgまで下降したが，対照群に比して進行性運動麻痺の増加，退院時運動機能の悪化はなかった．急性期血圧目標は従来推奨されているレベルより低いレベルであると推定される．

## P61-342　血液透析施行中の高血圧患者に対するAT1受容体阻害薬投与が血圧日内変動に与える影響についての検討

**金岡　知彦[1]、田村　功一[1]、三橋　洋[1]、小澤　素子[1]、柳　麻衣[1]、涌井　広道[1]、東　公一[1]、大澤　正人[1]、前田　晃延[1]、岡野　泰子[1]、石上　友章[1]、戸谷　義幸[1]、常田　康夫[2]、大西　俊正[3]、梅村　敏[1]**

[1]横浜市立大学医学部病態制御内科学、[2]藤沢市民病院、[3]上大岡仁正クリニック

【目的】透析患者では心肥大や動脈硬化が透析導入期から合併することが多く，最近では，心臓から分泌される内分泌ホルモンBNPの血中濃度が心血管系疾患による予後不良に関与する危険因子であるとの指摘もなされている．また，24時間自由行動下血圧測定法（ABPM法）で得られる血圧情報のひとつに血圧短期変動性があり，交感神経系活性亢進や動脈硬化性変化により増加し，高血圧性臓器障害や脳心血管系合併症への関与が注目されている．今回血液透析中の高血圧患者に対するAT1受容体阻害薬が血圧短期変動性および血中BNP濃度に与える影響について検討した．【方法】血液透析施行中の高血圧患者40名を対象としてランダムに2群に割り付けた．AT1受容体阻害薬投与群では，losartan を25 mg/dayから開始し，忍容性に問題なければ50-100 mg/dayに増量した．一方通常治療群ではレニン-アンジオテンシン系阻害薬以外の降圧薬を投与し，両群ともに目標降圧値は収縮期血圧140mmHg未満かつ拡張期血圧 90 mmHg未満とした．試験開始時および1年後にABPM，心臓超音波検査，血管脈波検査を施行した．【成績】AT1受容体阻害薬投与群および通常治療群との比較において，1年後におけるABPMでは，24時間平均収縮期血圧は，観察期間と比較してAT1受容体阻害薬投与群（134 vs 148 mmHg，P<0.05），通常治療群（133 vs 147 mmHg，P<0.05）であり，両群において同様に有意な降圧効果がみられた．一方，1年後の夜間における収縮期血圧短期変動性については，観察期間と比較して，通常治療群では有意な変化はみられなかったのに対して（11.7 vs 11.3 mmHg，NS），AT1受容体阻害薬投与群では有意な改善が認められた（7.1 vs 10.5 mmHg，P<0.05）．また，心臓超音波検査では，LVEFは両群ともに有意な変化を認めなかったが，IVST，LVPWT，LVDDについてはAT1受容体阻害薬群においてのみ観察期間と比較して改善がみられた．さらに血中BNP濃度についても同様にAT1受容体阻害薬投与群においてのみ有意な改善が認められた．【結論】血液透析患者に対するAT1受容体阻害薬の投与は，降圧効果に加えて血圧短期変動性および血中BNP濃度の改善をもたらし，神経・内分泌因子の面からの心血管病に対する抑制効果を発揮する可能性が考えられる．

## P61-343　N末端proBNP上昇を伴う未治療高血圧症例における潜在性微小心筋傷害の検討

**大塚　俊昭[1]、清野　精彦[2]、雪吹　周生[2]、小谷　英太郎[3]**

[1]日本医科大学 衛生学公衆衛生学、[2]日本医科大学 千葉北総病院 循環器センター、[3]日本医科大学 多摩永山病院 内科・循環器内科

【目的】B型ナトリウム利尿ペプチド（BNP）上昇を伴う高血圧症例ではより強い左室壁ストレスの存在が推測され、実際、心臓超音波検査により心室肥大や左室拡張能障害を認めることが多い。しかしながら、かかる症例における潜在性微小心筋傷害についての検討は十分になされていない。今回我々は、正常血圧および未治療高血圧症例においてN末端proBNP（NT-proBNP）と近年新たに開発された高感度トロポニンT（hsTnT）との関連性を検討した。【方法】対象は、某企業定期健康診断を受診した中年男性社員1012名（平均年齢44±6歳）である。心血管疾患の現病・既往歴を有するもの、CKDステージ3以上（推測糸球体濾過量＜60 ml/min/1.73m$^2$）のもの、および血圧降下剤内服中のものは除外した。健診規定項目測定後の残余血清を凍結保存し、後日、hsTnTおよびNT-proBNPを測定した。hsTnTの低域検出限界は2.0 pg/mlで、従来のTnT測定系（低域検出限界10 pg/ml）の5倍の感度を持つ。JNC7の血圧分類に従い対象者を分類し、各群におけるNT-proBNPとhsTnTとの関連性を検討した。【成績】対象者全体の平均hsTnTは3.8±2.4 pg/ml、平均NT-proBNPは28.0±40.8 pg/mlであった。hsTnTとNT-proBNPの間には弱い相関関係を認めた（r=0.23）。JNC7分類におけるNormal BP群には438名、Prehypertension（preHT）群には459名、HT群には115名が該当した。各群間においてNT-proBNPに有意差は認めなかったが、hsTnTはNormal BP群と比較しHT群において有意に高値を示した（3.5±2.3 pg/ml vs. 4.3±2.7 pg/ml、p=0.004）。さらに各群内において、NT-proBNPの健常人上限値とされる54.5 pg/mlで対象者をNT-proBNP低値群および高値群に2分すると、Normal BP群およびpreHT群においてはNT-proBNP低値群および高値群間でhsTnTに有意差を認めなかったが、HT群においてはNT-proBNP高値群でhsTnTの有意な上昇を認めた（4.0±2.2 pg/ml vs. 6.4±4.1 pg/ml、p=0.015）。年齢、心電図診断左室肥大、喫煙、脂質代謝異常、耐糖能異常、推測糸球体濾過量、肥満、心血管疾患家族歴、およびhsCRPで補正した多重ロジスティック回帰分析では、Normal BP-NT-proBNP低値群を対照とした時のHT-NT-proBNP高値群におけるhsTnT上昇（≧6.0 pg/ml）のオッズ比は3.76（p=0.022）であった。【結論】NT-proBNP上昇を伴う中年男性未治療高血圧症例において、潜在性微小心筋傷害が存在する可能性が示唆された。微小心筋傷害予防の視点からも、NT-proBNP高値を伴う高血圧症例に対する血圧降下のための早期介入は重要と思われる。

## P61-344　中心血圧による虚血性心筋症と拡張型心筋症の鑑別

**日浅　豪[1]、佐々木　康浩[1]、齋藤　実[1]、吉井　豊史[1]、住元　巧[1]、岡山　英樹[2]、西村　和久[2]、井上　勝次[2]、檜垣　實男[2]**

[1]喜多医師会病院 循環器内科、[2]愛媛大学大学院 病態情報内科学

【目的】頸動脈エコー、脈波伝搬速度などの非侵襲的検査指標が虚血性心筋症(ICM)と拡張型心筋症(DCM)の鑑別に有用であることが報告されているが、中心動脈血圧との関連については十分に検討されていない。中心動脈血圧がICMとDCMの鑑別に有用であるか否かを検討し、既報の各非侵襲的検査指標についても同時に検討した。【方法】対象は低左心機能（左室駆出率＜50%）の精査のため初回心臓カテーテル検査目的で入院した慢性心不全患者(CHF) 51名 (平均年齢68歳)である。入院時に橈骨動脈Augmentation Index (AI)、収縮後期血圧 (SBP2)、上腕—足首間脈波伝搬速度 (PWV)、頸動脈内膜中膜複合体厚 (IMT)、頸動脈プラークスコア (PS)を計測した。【成績】冠動脈造影にて少なくとも1枝以上の冠動脈本幹に75%以上の狭窄を認めたICMが21例、DCMが30例であった。年齢(ICM:70±10歳 vs DCM:66±13歳, p=0.196)およびAI(ICM: 90±8 % vs 84±12% , p=0.0630)は両群間に有意差は認められなかった。SBP2(ICM:136±20mmHg vs DCM:115±23mmHg, p=0.0019)、PWV(ICM:1882±436cm/sec vs DCM:1564±334cm/sec, p=0.0050)、IMT(ICM:1.30±0.42 mm vs 1.02±0.17mm, p=0.0017)、PS(ICM:12.9±6.5 vs DCM:7.0±4.6, p=0.0004)はいずれもICM群においてDCM群よりも有意に高値であった。年齢、橈骨動脈収縮前期血圧、SBP2、PWV、IMT、PSの間でロジスティック解析を行うとSBP2がICMとDCMを鑑別しうる独立した規定因子であった(p=0.0363, Odds比:1.237)。ROC曲線(AUC=0.80)から得られたSBP2の至適cut-off値を130mmHgとすると感度70%、特異度75%で両者を鑑別することが可能であった。【結論】SBP2はCHFの基礎心疾患の鑑別に有用である可能性が示唆された。

## P61-345 高血圧性肥大心に対するカルシウム拮抗薬投与後の左室局所機能改善と左室肥大退縮効果の経時的観察

元木　博彦、小山　潤、相澤　万象、川上　徹、越川　めぐみ、笠井　宏樹、伊澤　淳、富田　威、宮下　裕介、熊崎　節央、池田　宇一

信州大学 医学部 循環器内科

【目的】高血圧性肥大心に対するカルシウム拮抗剤投与後の左室機能改善効果をSpeckle Tracking法を用いて評価する。【方法】高血圧性心肥大を有する21症例（平均血圧165/97mmHg）に対し、封筒法によりアムロジピン(Am) 5mg/日（10例）またはアゼルニジピン(Az) 16mg/日（11例）が割り付けられた。治療開始前、1ヶ月後、3ヶ月後、6ヶ月後、12ヶ月後に心臓超音波検査を施行し、左室壁厚、左室径、ドプラ指標、左室局所strain(Longitudinal, Circumferential, Radial)値の変化を経時的に観察した。【成績】カルシウム拮抗剤投与により、収縮期血圧、拡張期血圧ともに治療前に比して、投与後1ヶ月で有意な低下(164.5±19.8mmHg vs. 139.7±17.0mmHg, p<0.0001. 97.0±14.0mmHg vs. 85.0±14.7mmHg, p<0.0001)が認められ、血圧は以後同等に維持された。左室中隔壁厚は、投与後6ヶ月で有意に減少(1.36±0.31cm vs. 1.19±0.18cm, p<0.05)した。ドプラ指標については、12ヶ月の観察期間中に有意な変化は認められなかった。左室中隔Longitudinal strainは、左室壁厚退縮に先行して治療後1ヶ月から有意な改善 (-11.3±4.2% vs. -13.3±4.1%, p<0.01)が認められ、加えて投与後6ヶ月と12ヶ月において、投与後1ヶ月に比してさらに改善(-13.3±4.1% vs. -14.6±3.8% , p<0.05)が認められた。心室中隔以外の部位では、壁厚、ストレイン値に有意な変化を認めなかった。またAm、Azによる改善の差は認めなかった。【結論】高血圧性肥大心に対するカルシウム拮抗剤の投与により、左室肥大退縮効果に先行して、投与後早期より左室Longitudinal strainの改善が認められた。この変化は心室中隔に限局して認められた。

## P61-346 本態性高血圧患者における左室形態と心血管系疾患の危険因子との関連

杉森　弘子、供田　文宏、小池　勤、黒崎　宏子、山崎　秀憲、高橋　徹、絹野　裕之、鍵谷　聡志、井上　博

富山大学 医学部 第二内科

【目的】左室肥大は、高血圧の予後不良因子であるが、肥大様式により心血管系疾患の発症率に差があることが言われている。しかし、左室肥大の形態と心血管系疾患の危険因子との関連については詳細が不明である。また、左室肥大では心臓局所の再分極の不均一性を表すQT dispersionが増大して不整脈や突然死の危険が増大するが、左室形態とQT dispersionとの関連も不明である。今回、本態性高血圧(EHT)患者において、心臓超音波検査により心臓の形態を4群に分け、各群での臨床的な特徴を検討した。【方法】顕性蛋白尿（0.3 g/day以上）がなくクレアチニン・クリアランス(Ccr)が60 mL/min以上の未治療EHT患者136例（男/女：78/58、平均年齢：54±11歳）を対象とした。24時間の血圧記録、採血・尿検査を施行し、臥位30分間の安静後に12誘導心電図を記録してQT dispersionを評価した。次に、心臓超音波検査による左室重量係数（LVMI）と相対壁肥厚度(RWT) を求めた。LVMI≧118/108 g/m$^2$（男/女）、RWT≧0.44をそれぞれ左室肥大、求心性変化ありとして、対象を正常形態（NG）、求心性リモデリング（CR）、求心性肥大（CH）、遠心性肥大（EH）の4群に分けて検査結果を比較検討した。【成績】NG、CR、CH、EH群は、37、21、41、37例であった。24時間血圧では、収縮期血圧はCH群で他の3群に比し高値（NG、CR、CH、EH：138±2、137±3、149±2、141±3 mmHg）であったが、脈拍数は4群で差はなかった。血中インスリン濃度、homeostasis model assessment (HOMA) indexは、求心性変化を呈するCR群とCH群ではNG群、EH群に比べて高値であり、HDLコレステロールは低値であった。一方、血漿レニン活性、血漿アルドステロン濃度はEH群では他の3群と比べて低く、血中心房性Na利尿ホルモンはEH群で高値であった。心機能では、左室駆出率と左室内径短縮率は4群で差はなかったが、E/A比はEH群とCH群においてNG群とCR群に比べて同程度に低下していた（NG、CR、CH、EH:1.11±0.06、1.03±0.09、0.87±0.05、0.85±0.04）。また、QT dispersionは、EH群とCH群ではNG群とCR群に比べて大であったが、EH群とCH群の間に差はなかった（NG、CR、CH、EH：51±4、53±5、64±4、70±5 msec）。【結論】EHT患者において、求心性肥大には血圧上昇とインスリン抵抗性があり、遠心性肥大には体液貯留傾向がみられた。また、EHT患者の心肥大では、心臓の形態とは関係なく拡張能の低下とQT dispersionの増大が生じ、その変化は遠心性肥大と求心性肥大とで差がなかった。



## P62-347 腎間質線維化に対するRho-kinase阻害薬-ACE阻害薬併用療法の相加的腎保護効果の検討

竹田　陽介[1]、錦見　俊雄[1]、家村　周子[1]、田所　寿剛[1]、石村　公彦[1]、石光　俊彦[1]、松岡　博昭[2]

[1] 獨協医科大学付属病院 循環器内科、[2] 宇都宮中央病院

【目的】最近の研究はsmall GTP結合蛋白の生理学的な重要性を示している。GTP結合蛋白の中でRhoは種々の細胞機能の分子スイッチとして働くことが知られている。Rhoのエフェクター蛋白の中でRho-kinaseがもっともよく研究され、その細胞内機能や細胞内情報伝達も広く研究されてきた。しかしながら、in vivoの機能の情報については限られており、腎疾患におけるRho/Rho-kinase系の役割を検討した研究は少ない。最近の研究ではRho-kinase阻害薬が尿管結紮による腎間質の線維化を有意に抑制したとの報告がある。またACE阻害薬の腎保護作用はよく知られているが、Rho-kinase阻害薬との併用で相加的な腎保護作用を示すかは知られていない。本研究では尿管結紮による腎間質線維化に対するRho-kinase特異的阻害薬（fasudil）、ACE阻害薬（imidapril）、および両者の併用療法の有効性とその機序について検討した。【方法】腎間質線維化モデルとして、片腎尿管結紮マウスを用いた。未治療群（n=8）、Rho-kinase阻害薬（fasudil :1g/L）群（n=8）、ACE阻害薬(imidapril:50mg/L)群（n=8）、併用療法群（n=8）に対して尿管結紮11日後に腎線維化（EM染色）、マクロファージ・単球の浸潤（F4/80染色）、筋線維芽細胞への分化（αSMA染色）、酸化ストレス（DHE染色）および種々の線維化関連遺伝子発現を測定した。【成績】未治療群で腎線維化（EM染色）、マクロファージ・単球の浸潤（F4/80染色）、筋線維芽細胞への分化（αSMA染色）、酸化ストレス（DHE染色）、種々のサイトカインのmRNA発現は有意に増加していた。Rho-kinase阻害薬（fasudil）群、ACE阻害薬(imidapril)群では未治療群と比しそれぞれ同程度に腎線維化（EM染色fasudil/imidapril: -23% /-15%）、マクロファージ・単球の浸潤（F4/80染色-42% /-34%）、筋線維芽細胞（αSMA染色-22% /-15%）、酸化ストレス（DHE染色-13% /-11%）を抑制し、mRNA発現を減少（fasudil/imidapril:TGF-β(-20% /-18% )、collagen I(-37% /-19% )、collagen III(-36% /-26% )、TNF-α(-7% /13% )、MCP-1(-22% /-34% )）させた。併用療法群では腎線維化（EM染色-53%）、マクロファージ・単球の浸潤（F4/80染色-62%）、線維芽細胞面積（αSMA染色-33%）、酸化ストレス（DHE染色-26%）をさらに抑制し、mRNA発現も減少（TGF-β(-48% )、collagen I(-65% )、collagen III(-59% )、TNF-α(-33% )、MCP-1(-54% ):P0.05vs単剤療法）させた。【結論】それぞれの単剤療法群と比し、Rho-kinase阻害薬+ACE阻害薬併用療法は腎間質線維化の進展をさらに抑制した。その機序としてTGF-β/collagen系、炎症ならびに酸化ストレスの抑制効果を介することが示唆された。現在CKDの治療薬は限られており、Rho-kinase阻害薬は今後新しい治療薬になる可能性が示唆された。

## P62-348 Dahl食塩感受性ラットにおいてエプレレノンとアムロジピンはそれぞれ糸球体障害と尿細管間質障害に対して保護的に働く

Du Jun[1]、Fan Yu-Yan[2]、人見　浩史[1]、清元　秀泰[2]、西山　成[1]、中野　大介[1]

[1] 香川大学 医学部 薬理学講座、[2] 香川大学 医学部 循環器・腎臓・脳卒中内科

【目的】Dahl食塩感受性高血圧ラットにおける腎障害に対するミネラロコルチコイド受容体拮抗薬（エプレレノン）およびカルシウム拮抗薬（アムロジピン）による保護効果を検討した。【方法】6週齢雄性Dahl食塩感受性ラットを用いた。ラットをそれぞれ1）低食塩食摂取群（n=10）、2）高食塩食（4% NaCl）摂取群（n=12）、3）高食塩食+エプレレノン（50 mg/kg/day、p.o.、n=12）群、4）高食塩食+アムロジピン（3 mg/kg/day、p.o.、n=12）群、5）高食塩食+エプレレノン+アムロジピン群（n=12）の5群にわけ、10週間飼育した。【結果】Dahl食塩感受性ラットは10週間の高食塩食摂取により著明なタンパク尿の増加を示した（低食塩食群：20.3±1.7 mg/day、高食塩食群：75.5±2.5 mg/day、p<0.01）。エプレレノン（50.4±3.1 mg/day）とアムロジピン（50.5±5.6 mg/day）はそれぞれタンパク尿の増加を有意に抑制した。エプレレノンは高食塩食摂取による糸球体硬化および足細胞障害を抑制したが、アムロジピンはこれらの糸球体障害を保護しなかった。一方で、アムロジピンは尿細管間質線維化を著明に改善したが、エプレレノンにおける作用は明らかなものではなかった。エプレレノンおよびアムロジピンの併用投与は単独投与と比べて更に有意にタンパク尿を抑制した（31.3±1.4 mg/day）。また併用投与により、高食塩摂取による糸球体硬化、足細胞障害および尿細管間質線維化がそれぞれ顕著に抑制された。高食塩食摂取により腎臓内ピモニダゾール染色およびVEGF mRNA発現の亢進、毛細血管密度の減少が確認でき、腎臓内低酸素の進行が示唆された。アムロジピンの処置は単独、併用にかかわらず腎臓内低酸素を改善したが、エプレレノンでは変化は見られなかった。【考察】エプレレノンとアムロジピンはともにDahl食塩感受性ラットにおけるタンパク尿を抑制するが、保護効果を示す部位（それぞれ糸球体と尿細管間質）に差異が観察された。したがって、エプレレノンとアムロジピンの併用は相加作用により、より有効な腎保護効果を示す可能性が示唆された。

## P62-349 PPARγアゴニスト作用を有するアンジオテンシンII受容体拮抗薬テルミサルタンの血管平滑筋細胞におけるミトコンドリア機能への影響の検討：ピオグリタゾンとの比較

山本　浩一、大石　充、多田羅　雄之、塩田　敦、岩本　義広、武田　昌生、樂木　宏実

大阪大学 大学院医学系研究科 老年・腎臓内科学

【目的】ミトコンドリアはエネルギー産生、活性酸素種産生、アポトーシスなどを介し細胞のホメオスタシス維持に主要な役割を果たしている。動脈硬化巣の血管内皮細胞や血管平滑筋細胞では酸化ストレス等による障害を介してミトコンドリア機能が低下しており、結果、更なる動脈硬化の促進を誘発することが報告されている。一方、ピオグリタゾン等のPPARγアゴニストは細胞内のミトコンドリア活性を上昇させることが知られており同薬剤の抗動脈硬化作用のメカニズムの一つであると考えられている。我々は弱いPPARγアゴニスト作用を有するテルミサルタンが血管平滑筋細胞のミトコンドリア機能に与える影響をピオグリタゾンと比較検討した。【方法】細胞は平滑筋特異的PPARγ欠損マウスと野生型マウスから単離培養した大動脈血管平滑筋細胞（VSMC）を用いた。測定又は刺激24時間前からテルミサルタン10μM、ピオグリタゾン10μMを投与した。ATPの産生量計測はバイオルミネッセンスを使用し、$H_2O_2$の産生量はamplex redを用いて測定した。またアポトーシスは$H_2O_2$刺激後にELISA法を用いてcaspase3/7活性の測定を行った。【成績】テルミサルタンとピオグリタゾンは共に通常血清培養下での野生型VSMCのATP産生を増加させた。テルミサルタンはPPARγ欠損VSMCでのATP産生を野生型VSMCと同等に増加させたが、ピオグリタゾンによるATP産生増加はPPARγ欠損VSMCで部分的に抑制された。テルミサルタンとピオグリタゾンは共にミトコンドリア活性上昇に伴うと考えられる$H_2O_2$産生をPPARγ欠損VSMCで増加させたが、野生型VSMCでは逆にH2O2産生を低下させPPARγ活性亢進による抗酸化作用の関与が示唆された。ピオグリタゾンは$H_2O_2$投与によるcaspase3/7活性の上昇をPPARγ欠損VSMCにおいて著しく増加させたがテルミサルタンでは軽度抑制した。野生型VSMCにおいてもピオグリタゾンは$H_2O_2$投与によるcaspase3/7活性の上昇を増加させ、テルミサルタンは抑制した。【結論】テルミサルタンとピオグリタゾンは共にミトコンドリアの主たる機能であるエネルギー産生、活性酸素種産生、アポトーシスに影響を与えた。PPARγを介さない作用機序の違い、PPARγアゴニスト作用の強度の違いにより両薬剤のミトコンドリア機能に及ぼす影響が異なることが示唆された。

## P62-350 アルツハイマー病モデルマウスにおける認知機能低下に対するテルミサルタンの効果

佃　架奈、茂木　正樹、岩波　純、坂田　暁子、閔　莉娟、景　斐、岩井　將、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

【背景】アルツハイマー病は認知機能障害の主要な原因疾患の一つであるが、そのメカニズムや影響因子は複雑であり、現在のところ根本的な治療方法は確立されていない。最近我々は、生活習慣病に起因する認知機能の低下をアンジオテンシンII受容体ブロッカー（ARB）が抑制することを報告した。しかしながら、アルツハイマー病に対するARBの効果についての詳しい検討はあまりなされていない。ARBの一つであるテルミサルタンは、降圧効果に加えて、peroxisome proliferator-activated receptor（PPAR）-γ の活性化作用を持つことが知られている。PPAR-γの活性化は脳内の炎症やアミロイドベータ（Aβ）の蓄積を抑制することが知られており、アルツハイマー病を予防する作用として期待されている。今回我々は、Aβ脳室内急性投与マウスモデルを用いて、アルツハイマー病に起因する認知機能障害に対するテルミサルタンの効果をについてPPAR-γ活性化作用に注目して検討した。
【方法】10週令の雄性ddYマウスを用いて200 pmol濃度のAβ（1-40）、5μlを脳内に投与した。テルミサルタンとPPAR-γアンタゴニストであるGW9662は、Aβ投与の2週間前より血圧に影響しない量（0.35mg/kg/day）で飲水投与した。Aβ投与から4週後にMorris水迷路による空間認知機能の試験を行った。脳血流を2Dレーザー血流計で、mRNAの発現をリアルタイムPCR法で、脳内のAβの沈着をELISA法で検討した。
【結果】Aβ投与により空間認知機能の著明な低下が認められた。しかし、テルミサルタンの投与により、空間認知機能の低下は無治療群と同程度にまで改善された。一方、テルミサルタンとGW9662の併用群では、テルミサルタンの認知機能改善作用は減弱された。またAβ投与から4週間後における脳血流は、テルミサルタン投与群で無治療群、GW9662単独投与群と比較して有意に増大した。炎症誘発性サイトカインであるTNF-αのmRNAの発現は、無治療群に比べテルミサルタン投与により有意に減少したが、テルミサルタンとGW9662の併用群ではその減少効果は認められなかった。最後に、脳内のAβの沈着について検討したところ、テルミサルタン投与群では他のグループと比較してAβの沈着は有意に減少していた。
【結論】今回の結果から、テルミサルタンは脳血流の増加により、脳室投与されたAβのクリアランスを増強し、脳内のAβ沈着を抑制することで炎症性サイトカインを軽減し、認知機能障害を効果的に抑制する作用を有することが示唆された。また、この作用にはテルミサルタンが独自に持つPPAR-γの活性化作用が関連していることも示唆された。

基礎　薬物療法　2

## P62-351 糖尿病虚血下肢ラットモデルにおけるシロスタゾールによる血管新生作用

武島　宏[1]、小林　直彦[1]、福嶋　博道[1]、小口　渉[1]、間々田　恭子[1]、平田　久人[2]、町田　賀章[2]、鈴木　典子[3]、横塚　富美江[3]、田部井　恭子[3]、福田　昇[4]、松岡　博昭[1]、石光　俊彦[1]

[1] 獨協医科大学 循環器内科、[2] 獨協医科大学 実験動物センター、
[3] 獨協医科大学 医学総合研究所、[4] 日本大学大学院医学研究科 細胞再生移植医学

【目的】PDE3選択的阻害薬で細胞内cAMP濃度を増加させ血小板機能抑制効果のあるシロスタゾールは、閉塞性動脈硬化症など末梢動脈疾患に対し多用されている。今回の研究ではメタボリックシンドロームを呈する糖尿病ラットOLETFを用いて虚血下肢モデルを作製し、シロスタゾール投与による血管新生効果について検討した。【方法】OLETF(OL群)および対照群としてLETO(LE群)ラットの左鼠径部から外腸骨動脈を根部で結紮切離し虚血下肢モデルを作成した。これらのモデルに0.1%シロスタゾール混餌食(T群)、または通常食(C群)を3週間投与した3群を作製した(OL-T群, OL-C群, LE-C群)。下肢動脈血流量はレーザードップラー法を用いて毎週測定した。血中のEPC assayの評価と$CD34^+/Flk\text{-}1^+$をFACS解析した。病理組織学的評価としてIsolectin B4, von Willebrand Factor (vWF)による免疫染色により血管新生を評価し、さらにWestern blotによるVEGF, Angiopoietin (Ang)-1, Ang-2, eNOS発現を評価した。【成績】3週間後のレーザードップラー法による下肢血流量およびcapillary densityはLE-C群に比べOL-C群では低下していたが、OL-T群で有意に増加を示した。またLE-C群に比べOL-C群ではEPC colony formationおよび$CD34^+/Flk\text{-}1^+$の低下が認められ、OL-T群ではこれらの増加が確認された。またWestern blotによるVEGF, Ang-1, Ang-2, eNOS発現は、LE-C群に比べOL-C群では発現の低下が認められ、OL-T群では各々の発現の増加が認められた。【結論】シロスタゾールには糖尿病虚血下肢に対して血管新生作用が存在する可能性が示唆された。

## P63-352 スタチンによる血圧降下作用機序の解析

豊原　敬文[1]、秋山　泰利[1]、竹内　陽一[1]、三島　英換[1]、相馬　友和[1]、鈴木　健弘[1]、阿部　倫明[1]、種本　雅之[1]、曽我　朋義[2]、伊藤　貞嘉[1]、阿部　高明[1,3,4]

[1] 東北大学病院 腎高血圧内分泌科、[2] 慶応義塾大学先端生命科学研究所、[3] 東北大学大学院医工学研究科分子病態医工学、[4] 東北大学大学院医学系研究科病態液性制御学

【目的】 近年HMG-CoA reductase阻害薬（スタチン）は血中コレステロール濃度低下作用に加えて、高血圧モデルラットおよびヒトにおいても血圧降下作用が報告されている。その機序として酸化窒素を介した血管抵抗の減少などが報告されているが、詳細なメカニズムに関しては不明な点が多い。
そこで我々は食塩感受性高血圧モデルラットであるDahl-Iwai食塩感受性ラットにプラバスタチンを投与し、キャピラリー電気泳動質量分析装置(CE-MS)、マイクロアレイを用いてプラバスタチンの降圧作用のメカニズムを解明する事を目的とした。
【方法】 4週齢オスのDahl-Iwai食塩感受性ラットをコントロール群、プラバスタチン投与群（1mg/ml飲水投与）に分け、8%食塩食を投与した後、血圧(tail cuff)、体重、食餌量、飲水量、生化学データの測定を行った。投与4週後に、血圧低下が認められたプラバスタチン投与群ラットとコントロール群ラットの血漿をCE-MSで、また組織から抽出したmRNAをマイクロアレイでそれぞれ解析を行った。
【成績】 コントロール群、プラバスタチン投与群間では体重、食餌量、飲水量および血中クレアチニン値、尿素窒素、ナトリウム、血糖、コレステロールやクレアチニンクリアランスに有意な変化は認めなかった。投与4週後の収縮期血圧はコントロール群、プラバスタチン投与群でそれぞれ214.9±22.7mmHg、153.9±7.6mmHgと、プラバスタチン投与群で有意な低下を認めた。さらにプラバスタチン投与群の投与4週後の尿中ナトリウム排泄量はコントロール群に比べて有意に増加した。またCE-MSではプラバスタチン投与群でコントロール群と比べ、カルニチンなど9種類の物質の血中濃度の上昇、腎不全物質であるインドキシル硫酸など3種類の物質の濃度の低下を認めた。
【結論】 スタチン投与による血圧低下の機序として、これまでに酸化ストレス抑制作用や細胞内へのカルシウム流入抑制作用などの報告されていた。今回我々はDahl-Iwai食塩感受性ラットにプラバスタチンを投与して尿中へのナトリウム排泄が増加するという新たなスタチンによる降圧機序を解明した。さらに我々はプラバスタチン投与群で血中カルニチン濃度が上昇する事を明らかにした。カルニチンは以前よりその抗酸化作用などを介してSHRラットやヒトに投与する事により血圧を低下させる作用がある事が報告されている。従ってスタチンによる降圧作用機序にカルニチンが関与する可能性が考えられた。またプラバスタチン投与群ではインドキシル硫酸の血中濃度が低下する事から、プラバスタチンは腎不全物質を排泄する可能性も示唆された。さらにマイクロアレイの結果も含めて、スタチンの血圧低下作用の機序について考察する。

## P63-353 虚血後血管新生におけるAMPK経路を介したプラバスタチンの効果

泉　康雄、岩尾　洋

大阪市立大学大学院 医学研究科 分子病態薬理学

【目的】HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）は、コレステロール低下作用のみならず、多面的な作用を有することが知られるようになった。AMP活性化プロテインキナーゼ（AMPK）は細胞エネルギーの恒常性制御因子として重要な役割を担っており、さまざまなストレス刺激で活性化されることが知られている。本研究では、スタチンの虚血後血管新生促進効果におけるAMPK経路の関与について検討した。【方法】1) マウス片側下肢虚血モデルを作成し、虚血後のAMPKおよびeNOSの活性化をウエスタンブロット法にて経時的に測定した。また、プラバスタチン (20 mg/kg) 投与後のAMPKおよびeNOSの活性化について調べた。次に、プラバスタチン20 mg/kg/日を飲水投与し、下肢虚血後の血流改善効果をレーザードップラー血流 (LDBF) 装置を用いて経時的に測定した。さらに、虚血28日後の下肢における血管密度を抗CD31抗体を用いて計測した。 2) ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVECs) に対し、スタチン (1 $\mu$M) が誘導する細胞遊走、管腔形成におけるAMPKの役割について、AMPK阻害薬であるCompound C (3 $\mu$M) を用いて検討した。3) プラバスタチン (20 mg/kg) 飲水投与とともにCompound C (10 mg/kg x3回/週) の腹腔内投与を行い、マウス下肢虚血後のスタチンによる血流改善に及ぼす影響について、LDBF装置にて経時的に測定した。【結果】1) AMPKおよびeNOSリン酸化は、虚血後30-60分をピークとして亢進した。また、プラバスタチン投与4時間にて、AMPKおよびeNOSリン酸化は亢進した。スタチン投与後に下肢虚血を作成するとAMPKおよびeNOSリン酸化はさらに亢進した。また、プラバスタチン投与群では、虚血4日目から血流回復が有意に促進し、虚血28日後の血管密度も有意に増加した。 2) プラバスタチンはHUVECsのeNOS活性化、細胞遊走、管腔形成を増加・促進させた。Compound Cの前処置により、プラバスタチンによって誘導された作用は抑制された。3) スタチンにより促進された下肢虚血後の血流改善効果および血管密度増加作用は、Compound C投与によって有意に抑制された。【結論】虚血はAMPKリン酸化を誘導し、eNOSのリン酸化を経て血管新生を誘導する。スタチンは、AMPK-eNOSを介した血管新生促進作用を有する。

## P63-354 高フルクトース食ラットの腎障害に対するサイアザイド利尿剤とアンジオテンシンII受容体拮抗薬の併用効果

郭　其[1]、森　建文[1,2]、江　悦[1]、胡　春艶[1]、大崎　雄介[1]、
中道　崇[1]、小川　晋[1]、伊藤　貞嘉[1]

[1] 東北大学 腎高血圧内分泌科、[2] 東北大学保健管理センター

【目的】以前、我々はメタボリックシンドロームモデルである高フルクトース食ラットの降圧治療において利尿剤によるインスリン抵抗性はアンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）の併用により改善することを報告したが、腎機能に対する利尿剤とARBの併用効果については充分に解明されていない。従って我々はメタボリックシンドロームにおける腎機能に対するサイアザイド利尿剤とARBの併用効果について検討した。
【方法】6週齢雄性Sprague-Dawleyラットをコントロール飼料投与群(C)と60%高フルクトース投与群に分け、4週間後に高フルクトース投与群をさらに高フルクトース投与群（F）、hydrochlorothiazide高用量（HCTZ, 80mg/kg/day)投与群(HighH)、HCTZ低用量（3mg/kg/day)投与群（LowH）,losartan投与群(10mg/kg/day) (L)、高用量HCTZとlasartan併用群(HighHL)、低用量HCTZとlasartan併用群(LowHL)の6群に分け、4週間薬物投与した。摂取量の影響を避けるため、全ての実験期間中に各群間の飼料摂取量を一致させた。6週齢から14週齢間の収縮期血圧（SBP）測定と代謝ケージによる尿採取を週一回行った. 全ての実験終了後ラットが麻酔下で腎を生理食塩液で灌流後、腎臓を摘出した。腎組織標本より糸球体硬化指数(IGS)、尿細管障害および腎臓間質線維化指標である間質平滑筋型$\alpha$−アクチン（$\alpha$-SMA）の発現領域を評価した。
【成績】14週齢時に、体重は7群で有意差がなかった。C群に比べF群で有意に昇圧したがHighH、LowH、L、HighHL、LowHL群では有意な降圧がみられたIGSはいずれの群でも有意な差は見られなかったが、尿中アルブミン排泄（Ualb）はC群に比べF群では有意に多く、F群に比べHighH群ではさらに増加していた。L群、HighHL群及びLowHL群のUalbはF群のそれに比べC群に匹敵するほどに減少した。しかしながら、腎臓の尿細管障害と$\alpha$-SMA発現領域はC群に比べHighH群では有意に多く、HighH群に比べHighHLではさらに増大していた。HighHL群に比べLowHL群では有意に減少していた。
【結論】高フルクトース食ラットにおいて、HCTZとLosartanの併用はその降圧効果とともに尿中アルブミン排泄を有意に減らすが、本研究のようにHCTZ単独で降圧するような量のHCTZでは用量依存性に尿細管間質障害を呈す可能性が示唆され、過度の降圧および脱水に注意する必要があると考えられた。

## P63-355 アンジオテンシンII受容体過剰発現マウスの塩分負荷による糸球体増殖変化に対するインダパミドの効果

小野　孝彦[1,2]、粂　哲雄[1]、大塚　秀隆[1]、尾形　曜子[1]、加藤　こずえ[1]、
北村　久代[1]、上村　和秀[1]、伊藤　正樹[3]

[1] 静岡県立大学 分子病態学、[2] 市立島田市民病院 内科、
[3] 千葉科学大学 生化学／応用遺伝子学

【目的】レニン・アンジオテンシン系の賦活による組織障害に塩分摂取過多が影響することが指摘されている。今回、AT1a受容体過剰発現マウスを用いて塩分負荷の影響を検討し、さらにサイアザイド系利尿薬インダパミドの保護効果を検討した。【方法】AT1a受容体過剰発現マウスはNorth Carolina大学Oliver Smithies教授の作出したものを導入した。マウスAT1a受容体をコードする遺伝子の3´ 非翻訳領域 (3´ UTR) にウシ成長ホルモン (bGH) の3´ UTRの特定配列を導入した遺伝子改変マウスである。 マウスにおいてmRNAの3´ UTRはAT1a受容体の寿命を規定しており、その部分にbGHのlast exonのstop codon以降の 101 bpの配列とGREという特定配列を導入することにより、AT1a受容体のmRNA の分解速度が遅延する。その結果としてAT1a受容体のタンパクとしての発現量が増加する原理を用いている。今回の検討では、8週齢より自由飲水にて水道水あるいは1.5%食塩水を摂取させた。インダパミド投与群は1.5% 食塩水に10 mg/kg投与量になるように飲水量から濃度を調節した。各群3匹ずつ与え、同時に非観血的に血圧を測定した。比較のためC57BL/6マウス (wild type) の食塩水投与、および非投与群でも検討した。14週齢にて屠殺して組織を採取し、PAS染色にて光顕的に観察するとともに、抗AT1a受容体抗体による免疫組織学的検討を行った。【結果】AT1a受容体過剰発現マウスやwild typeは、今回の若齢期での塩分負荷では血圧の有意な変動はみられなかった。糸球体細胞数の変化はwild typeでは 塩分負荷により1.08倍に有意な増加が観察された。AT1a受容体過剰発現マウスでは塩分負荷によって1.5倍細胞数が有意に増加し、インダパミドによって30%の有意な抑制が認められた。また、AT1a受容体過剰発現マウスへの塩分負荷では、wild typeに対する負荷よりも1.44倍の細胞数増加を示した。アンジオテンシンII受容体に対する抗体を用いて免疫染色を行ったところ、野生型マウス糸球体には軽度陽性であったが、AT1a受容体過剰発現マウスの腎組織では糸球体メサンギウム細胞に強く発現が認められた。【考察】今回のstudy designでは、塩分負荷によりAT1a受容体過剰発現マウスもwild typeにおいても血圧の変化は認められなかったが、AT1a受容体過剰発現マウスでは糸球体内細胞数の顕著な増加を呈し、血圧と糸球体増殖変化は連動しないことが示唆された。またこの糸球体増殖変化にはサイアザイド系利尿薬インダパミドが抑制的に効果をもたらすことが示唆された。

## P63-356 心筋梗塞モデルへの骨髄単核球細胞移植とイコサペンタエン酸併用投与による血管新生効果

小口　渉[1]、小林　直彦[1]、福嶋　博道[1]、武島　宏[1]、間々田　恭子[1]、
平田　久人[2]、町田　賀章[2]、鈴木　典子[3]、横塚　富美江[3]、田部井　恭子[3]、
松岡　博昭[1]、石光　俊彦[1]

[1] 獨協医科大学 循環器内科、[2] 獨協医科大学 実験動物センター、
[3] 獨協医科大学 医学総合研究所

【目的】$\omega$3多価不飽和脂肪酸(PUFA)であるイコサペンタエン酸(EPA)が閉塞性動脈硬化症や高脂血症に対し用いられているが、最近JELIS(Japan EPA Lipid Intervention Study)大規模臨床試験によるEPAの主要冠動脈イベント抑制効果が報告され、その有用性が示されている。しかしその詳細な機序は不明であり、今回の研究では、心筋梗塞犬モデルを用いて骨髄単核球細胞(MNC)移植とEPAを併用することによる心筋再生治療の効果と機序について検討した。【方法】ビーグル犬の骨髄より採取したMNCを、同一のビーグル犬のLADを結紮し心筋梗塞犬モデルを作成した後、梗塞部位にMNC移植を施行した。さらに併用群はEPA (180 mg/kg/day)を経口投与にて4週間治療した。4週間後にCAGにてcollateralを評価し、また心機能評価としてコンダクタンスカテーテルを用いたpressure volume (P-V) loopによる左室収縮能(Ees)を測定した。またVWFによる免疫染色により血管新生を評価し、さらに左室心筋におけるWestern blotによりeNOS, NAD(P)H oxidase subunits、bax、bcl-2、caspase-3発現を検討し、またTUNEL染色を施行した。【成績】Fibrosis areaは未治療群に比べてMNC+EPA併用群で線維化の抑制が認められ、またcapillary densityの増加も確認された。P-V loopによるEesおよびeNOS発現は未治療群に比べてMNC+EPA併用群で亢進が認められた。またNAD(P)H oxidase p22phox, p47phox, gp91phox, caspase-3発現、bax/bcl-2 ratioおよびTUNEL染色は未治療群で亢進し、MNC+EPA併用群で抑制された。また以上のこれらの効果はMNC単独群に比べMNC+EPA併用群で有意であった。【結論】骨髄単核球細胞とEPA併用により心機能改善効果は増強し、EPAには血管新生による心保護作用が存在する可能性が示唆され、JELIS大規模臨床試験にはこれらの機序が関与している可能性が示唆された。

## P64-357　ARB・利尿剤合剤を用いた降圧療法の多施設前向き臨床研究（第1報）

目野　宏[1]、田中　道子[2]、稲生　哲治[1]、河野　博之[1]、福泉　寛[1]、村山　栄一[3]、山崎　節[3]、小林　研二[3]、寺沢　正壽[3]、久原　伊知郎[3]、高田　和幸[3]、嶋田　一郎[3]

[1]福岡赤十字病院 循環器科、[2]福岡赤十字病院 健康管理疾病予防センター、[3]福岡市南区医師会サザンハートカンファレンス

【目的】ARBを含む薬物療法を行っており、降圧が不十分な高血圧患者を対象として、投与中のARBをARBと利尿薬の合剤（ロサルタン50mg、ヒドロクロロチアジド12.5mg）に切り替え投与し、1年にわたり、血圧、血液生化学の検査成績及び高血圧症の影響をうけるとされる神経内分泌因子（BNP）を観察することを目的とした。【方法】多施設共同(福岡赤十字病院及び福岡県内の病院・医院、合計23施設）前向き観察研究で、目標症例数を200名とした。対象患者は3ヵ月以上ARBを含む降圧治療を行い、高血圧学会治療ガイドライン（JSH2004）で目標値未達成の患者（年齢は20から80歳未満）で、同意が得られた患者とした。投与中の5種類のARBをロサルタン50mg、ヒドロクロロチアジド12.5mgの合剤に切り替え投与し、3ヵ月間観察し、降圧効果が十分でない場合は、RAS系阻害薬および利尿薬以外の降圧薬の追加、増量を行うこととした。治療観察期間は1年とし、血圧、血液生化学、及びBNPを測定し、有害事象を調査した。【成績】今回は登録された200名のうち、治療3ヵ月後までの観察が終了した115例（年齢:36 ～ 79歳、平均63歳、男性68例、女性47例）を解析対象とした。収縮期血圧/拡張期血圧(mmHg)は151±15/85±11（開始時）から129±14/74±9（3ヵ月後）へと低下し、降圧目標達成率は78%(収縮期）及び95%(拡張期）であった。心拍数は治療開始時(72/分)と3ヵ月後(71/分)に変化は無く、また血清脂質(総コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪)、血糖値には治療前後で有意の変化はみられなかった。尿酸値は5.62　から5.83mg/mLへと増加した。血清K値は4.18から4.07mEq/Lと低下した。血清クレアチニン値は0.83 から0.87mg/mlへ増加し、eGFRは68.4から64.5mL/min/1.73m$^2$と低下した。BNP値は51.6から44.1pg/mLへ低下し、その差は腎機能の正常例（eGFR値が60以上）において有意であった。【結論】1. ARBと利尿薬の合剤への変更により、確実な降圧が得られた。2. 血清K値の低下、及び尿酸値の上昇が見られたが、いずれも正常の範囲内であった。3. 腎機能が正常な症例において、降圧とともにBNPの低下の減少がみられ、心負荷の軽減が示唆された。

## P64-358　24h/7日間ABPM測定法を用いた持続性ARB/利尿薬合剤の時間療法

渡邊　尚彦、西村　英樹、大塚　邦明

東京女子医大 東医療センター 内科

【目的】近年、臓器保護やイベント抑制のため、高血圧治療は、厳格に血圧管理することが推奨されている。この目的のため、持続性ARB/利尿薬合剤も注目を浴びるようになった。今回、我々は、24h/7日間ABPM測定法を用い、持続性ARB/利尿薬合剤の時間療法について検討したので報告する。【方法】対象は、東京女子医大東医療センター内科外来に通院中の患者9例(男6人女3人、平均年齢62歳)である。全例、降圧薬にて治療後、十分な降圧効果が得られない場合、ARBから持続性ARB/利尿薬合剤(ロサルタンカリウム/ヒドロクロロチアジド錠1錠)に変更するか、もしくは、服用中の降圧薬の変更無く同薬を追加投与した。血圧はABPM(TM2431)を用い、24時間・7日間連続記録法により記録した。時間療法は、起床時を起点として、起床0時間後、3時間後、6時間後、9時間後、12時間後の5通りの服薬時間で服用し、それぞれの投与時刻に置いては、原則一ヶ月以上経過した後に、服薬時間を変更した。各服薬時間最終1週間前にABPMを一週間記録し、同時に24時間蓄尿を行い、塩分排泄量測定と採血を行いナトリウム、カリウム、HbA1C、尿酸、クレアチニンを測定した。【成績】168時間血圧平均値では、拡張期血圧は起床12時間後の服薬は、6時間後の服薬に比べて有意な降圧効果を示した(p＜0.05)。拡張期血圧MESORも同様であった(p＜0.05)。一方、血圧のamplitudeは、起床後3時間の服薬では、起床9時間、12時間に比べ収縮期血圧が約5.0mmHg、拡張期血圧が3.4mmHgと有意な抑制効果を示した(p＜0.05 ～ 0.01)。尚、塩分摂取量の推定値と拡張期血圧のamplitudeは相関関係が認められた。【結論】持続性ARB/利尿薬合剤を用いる場合は、投与時刻が違うと効果も異なることが判明した。塩分摂取量は血圧amplitudeに影響するため、時間療法を行うときには塩分摂取量も同時に調べ評価する必要があると考えられた。

## P64-359　ARBで降圧コントロール不十分な高血圧患者におけるロサルタン／少量利尿薬合剤による降圧効果と安全性に関する研究（COMBO-Study）

武　俊介[1]、瀬尾　俊彦[2]、高岡　秀幸[3]、衣川　徹[4]、磯貝　興久[5]

[1]大阪府済生会野江病院 循環器科、[2]大阪府済生会中津病院 循環器内科、[3]高槻病院 循環器内科、[4]きぬがわ内科循環器科、[5]磯貝内科

【目的】高齢化社会を迎えたわが国において血圧管理は重要なテーマであり、高血圧治療ガイドラインにより厳格な降圧目標値が設定されている。一方で目標値未達成の患者が過半数を占めている現状がある中、本邦初のARB/少量利尿薬の合剤が登場し、薬剤数を増やすことなく目標値達成が可能な手段として注目されている。欧米人と比較し食塩感受性高血圧の割合が高い日本人ではARBの増量よりも、少量の利尿薬を加えることで優れた降圧効果が得られる可能性が期待される。また、本年改訂されたガイドラインでは外来における降圧目標値に加え、家庭血圧の目標値も設定され、家庭血圧の重要性が更に高まりつつある。今回、ARB投与で降圧不十分な高血圧患者に対し、ロサルタン/ヒドロクロロチアジド錠への切替えによる外来血圧および家庭血圧に対する効果、代謝系への影響について検討した。【方法】COMBO Studyは大阪府下の病院、診療所31施設によって実施された多施設共同研究である。対象はARB（通常用量および高用量）を含む降圧薬投与中で降圧目標値(JSH2004)未達成の患者(20歳～ 85歳)とし、ARBからロサルタン/ヒドロクロロチアジド錠への切替えによる外来血圧・家庭血圧における降圧効果を検討した。主要評価項目は試験薬投与開始3ヶ月後の外来血圧の変化量とし、副次評価項目は家庭血圧およびARB高用量からの切替えによる血圧変化量、血清尿酸値、血糖、HbA1c等の臨床検査値の変化量とした。【成績】本研究には378例の患者が登録され、今回は中間報告として191例分を解析対象とした。年齢68±10歳、男性/女性48% /52%、ARB単剤からの切替え32%、併用からの切替え68%で、CCB併用率は62%であった。外来血圧全体では初診時血圧152±13/86±11mmHgから3ヶ月後136±14/78±10mmHgと有意に低下した。ARB通常用量からの切替えでは153±12/86±11mmHgから135±14/77±10mmHg、ARB高用量からの切替えでは149±14/84±9mmHgから141±12/81±11mmHgとそれぞれ有意な低下がみられた。家庭血圧においても初診時血圧値150±14/86±11から3ヶ月後133±12/78±9と有意な降圧効果を認めた。また、血清Cr値、血清尿酸値、K値において正常範囲内での有意な変動がみられたが、血糖値、HbA1cは糖尿病、非糖尿病患者ともに有意な変動は認めなかった。【結論】ロサルタン/ヒドロクロロチアジド錠の投与により外来血圧、家庭血圧ともに優れた降圧効果が認められ、ARB高用量からの切替えにおいてもその有用性が認められた。また、代謝面への影響が少なく、糖尿病患者に対する安全性も確認された。

## P64-360　RA系阻害薬投与中高血圧患者の血漿アルドステロン濃度の変化-ARB増量と少量利尿剤併用の差-

岡本　紳也[1]、市川　和秀[1]、中村　真潮[2]、伊藤　正明[2]

[1]岩崎病院 内科・循環器科、[2]三重大学 循環器内科

【目的】RA系阻害薬投与中の高血圧患者では血漿アルドステロン濃度が再上昇するアルドステロンブレークスルー現象が認められることがあり、治療抵抗性の一因となっている。RA系阻害薬効果不十分例にARB増量した場合と少量利尿剤を併用した場合の血漿アルドステロン濃度に対する影響の違いを検討した。【方法】RA系阻害薬常用量で1年以上治療が行われているにも関わらず降圧目標に達していない本態性高血圧患者12例。ARB増量群(A群6例：　Candesartan 12mg)と少量利尿剤併用（B群6例：Candesartan 8mg ＋ trichlormethiazide 0.5-1mg）に無作為に分け、投与前と投与12週後に午前空腹安静時採血を行い血漿アルドステロン濃度を測定し、その変化を比較検討した。【成績】両群とも有意に血圧の低下を認めた（A群：147/86 →136/80 mmHg　B群：149/87→132/74 mmHg p<0.01）。血漿アルドステロン濃度は、A群では低下傾向を示し(8.7→7.4ng/dl)、B群では上昇傾向を示した（6.9→8.1ng/dl）が、いずれも有意な変化ではなかった。【結論】RA系阻害薬効果不十分例に対してRA系阻害薬増量でも少量利尿剤併用でも降圧は同様の効果が得られたが、血漿アルドステロン濃度に及ぼす影響は異なる可能性が示唆された。

## P64-361 ARBと少量利尿薬の併用効果の検討

菅原 明[1]、伊藤 貞嘉[2]

[1]東北大学 大学院医学系研究科 先端再生生命科学、
[2]東北大学 大学院医学系研究科 腎・高血圧・内分泌学

【目的】近年、難治性高血圧症患者における少量利尿薬の併用が見直されて来ており、JSH2009ガイドラインにてもその積極的な使用が推奨されている。今回我々は、ARBに少量利尿薬を併用した際の種々のパラメーターを利尿薬の投与前後で比較検討することにより、両薬剤の併用効果に関する解析を行ったので報告する。【方法】対象は7名の高血圧症患者(57 ～ 81歳：男性3名、女性4名：うち3名で糖尿病合併)で、全例でCa拮抗薬及びARB(3名がバルサルタン80 mg、4名がバルサルタン160 mg)の内服中であった。全例にヒドロクロロチアジド12.5 mgを追加投与したが、投与開始前及び投与開始後(1 ～ 2ヶ月後)で血圧、血清脂質、空腹時血糖、HbA1c、血清尿酸、血清電解質(Na、K)、尿タンパク(クレアチニン補正尿中アルブミン)の変化を比較した。【成績】血清LDL-コレステロール(110.9→118.1 mg/dL)、血清中性脂肪(142.1→169.9 mg/dL)、空腹時血糖(102.6→100.7 mg/dL)、HbA1c(5.7→5.9％)、血清尿酸(6.4→6.7 mg/dL)、血清K(4.3→4.3 mEq/L)はいずれも投与前後での有意な変化は認められなかった。その一方で、血清HDL-コレステロール(46.7→52.0 mg/dL)は投与後に有意に上昇し、血清Na(145.1→142.9 mEq/L)と尿タンパク(アルブミン)(79.5→52.7 mg/g-クレアチニン)は有意に減少した。血圧はほぼ全例で利尿薬投与開始後に低下傾向を示した。興味深いことに、本検討にては利尿薬投与開始後に全症例で尿タンパクの減少が認められたが、利尿薬の併用により更なる降圧が得られたことがその主因であると推察された。しかしながら、利尿薬投与開始後の全症例でHDL-コレステロールの上昇も認められたことから、ARB・利尿薬の併用により、何らかのpleiotropicな効果が生じた可能性も否定は出来ないと思われた。【結論】ARB･利尿薬の併用により､特に有意に悪化したパラメーターは認められなかった一方で、尿タンパクの減少及びHDL-コレステロールの上昇といったbeneficialな効果が認められた。今後、症例数を増やした更なる検討が必要であると考えられる。

## P64-362 著明な食塩感受性を示した1症例

菅原 明[1]、伊藤 貞嘉[2]

[1]東北大学 大学院医学系研究科 先端再生生命科学、
[2]東北大学 大学院医学系研究科 腎・高血圧・内分泌学

今回我々は、著明な食塩感受性を示した1症例を経験したので報告する。症例は69歳、男性。40歳台から高血圧を指摘されるも放置していた。近医にて3年前から降圧剤を処方されるもコントロール不良であった。軽度の脳梗塞および血圧上昇(200/120 mmHg)の精査加療目的にて、平成13年5月に東北大学病院に紹介となった。既往歴：糖尿病(-)。腎疾患(-)。喫煙30本/日。家族歴：母に高血圧。入院時現症：身長162 cm、体重44 kg（BMI 16.8）。貧血・黄疸(-)。Ca拮抗薬、β遮断薬、α遮断薬内服下にて血圧182/124 mmHg。血圧の左右差・上下肢差(-)。腹部血管雑音(-)。一般検査所見：血清Cr 0.9 mg/dL、Ccr 48 ml/min、血清Na 143 mEq/L、血清K 4.0 mEq/L、空腹時血糖 102 mg/dL、血清総コレステロール 145 mg/dL、血清HDL-コレステロール 70 mg/dL、血清中性脂肪 104 mg/dL、尿タンパク・潜血(-)。画像検査所見：心エコーにて左室肥大(+)。胸部CTにてブラ・気腫様変化(+)。腹部CTにて両側腎萎縮(+)(左右差(-))、副腎腫瘍(-)、腎動脈狭窄(-)。眼底 KWIIa・H2S2。内分泌系精査所見：甲状腺機能、血漿ACTH・コルチゾールの基礎値・日内変動、尿中コルチゾール、尿中カテコールアミン、75gOGTTのいずれも正常範囲内。血漿レニン活性 0.1 ng/mL/hr未満、血漿アルドステロン濃度 25.0 pg/mL未満と共に抑制されており、カプトプリル負荷試験に反応(-)。以上から、塩分・細胞外液が貯留した著明な食塩感受性高血圧の症例であると考えられた。入院後、Ca拮抗薬、β遮断薬、α遮断薬、中枢性交感神経抑制薬の変更・増量では全く降圧が認められず、特に起床時は180/120 mmHg程度の著明な早朝高血圧が持続した。入院1週間後から減塩食に変更してARBを追加したところ、起床時血圧は160/110 mmHg程度と低下傾向が認められた。その後に、利尿薬（トリクロルメチアジド2mg）を追加投与したところ、起床時血圧の110/70 mmHg程度までの著明な低下が認められたことから、利尿薬が著効したものと考えられた。本症例における著明な食塩感受性の原因は不明であるが、喫煙による交感神経活性の亢進や腎機能低下の関与が推定される。近年、少量利尿薬の投与が見直されているが、本症例の様な食塩感受性高血圧の場合には利尿薬の著効が期待されるので、Ca拮抗薬・ARBにて降圧不十分な難治性高血圧症例では、患者の全身状態に注意しつつ、少量利尿薬を積極的に併用することが望ましいと考えられた。



## P65-363 糖尿病合併高血圧患者におけるロサルタン／ヒドロクロロチアジド合剤の安全性と有用性

木内 謙一郎[1]、市原 淳弘[2]、迫田 万里代[1]、三戸 麻子[1]、成田 達哉[1]、木田 可奈子[1]、伊藤 裕[1]

[1]慶應義塾大学 医学部 腎臓内分泌代謝内科、
[2]慶應義塾大学医学部抗加齢内分泌学講座

【目的】糖尿病合併高血圧患者における130/80mmHgを目標血圧とした降圧は心血管イベントの予防の点で重要である。アンジオテンシン受容体阻害薬（ARB）は糖尿病性腎症における腎機能悪化を有意に抑制する効果が示されていることから、糖尿病合併高血圧患者に対する降圧薬の第一選択となっているが、ARB単剤では血圧コントロールが達成できないことが多い。一方、ヒドロクロロチアジドは効果対費用の面から標準的な降圧薬であり、ARBとの併用で十分な降圧を期待できるが、代謝系の副作用が知られており、特に糖尿病合併高血圧患者では代謝系への副作用が懸念される。そこで、本研究では糖尿病合併高血圧患者におけるロサルタン50mg ／ヒドロクロロチアジド12.5mg合剤の安全性と有用性をロサルタン50mg単剤と比較した。【方法】30名の糖尿病合併高血圧患者を2群（A群：ロサルタン50mg単剤を3ヶ月間内服後、ロサルタン50mg ／ヒドロクロロチアジド12.5mg合剤を3ヶ月間内服。B群：ロサルタン50mg ／ヒドロクロロチアジド12.5mg合剤を3ヶ月間内服後、ロサルタン50mg単剤を3ヶ月間内服。）に無作為に分類し、治療前、治療3ヶ月後、治療6ヶ月後の臨床指標を比較した。【成績】ロサルタン50mg ／ヒドロクロロチアジド12.5mg合剤はロサルタン50mg単剤と比較して、有意に収縮期および拡張期血圧が低下（投与前：156 ± 16/98 ± 16 mmHg、合剤投与後：130 ± 10/81 ± 8 mmHg、単剤投与後：137 ± 14/87 ± 6 mmHg）した。3ヶ月間の治療により両薬剤とも有意に尿中微量アルブミンが低下（投与前：25.7 ± 42.4 mg/gCr、合剤投与後：6.1 ± 13.6 mg/gCr、単剤投与後：11.5 ± 17.0 mg/gCr）し、CAVI（投与前：8.7 ± 1.1、合剤投与後：7.7 ± 1.3、単剤投与後：8.0 ± 1.3）およびAI（投与前：87.2 ± 11.6 %、合剤投与後：77.5 ± 9.6 %、単剤投与後：77.2 ± 13.9 %）で評価される動脈硬化の改善を認めたが、薬剤間での有意差は認められなかった。また、血清カリウム（投与前:4.3 ± 0.2 mEq/l、合剤投与後：4.2 ± 0.3 mEq/l、単剤投与後：4.4 ± 0.4 mEq/l）、血清クレアチニン（投与前：0.82 ± 0.16 mg/dl、合剤投与後：0.86 ± 0.16 mg/dl、単剤投与後：0.82 ± 0.15 mg/dl）尿酸（投与前：6.0 ± 1.4 mg/dl、合剤投与後：6.0 ± 1.2 mg/dl、単剤投与後：5.6 ± 1.2 mg/dl）、グリコアルブミン（投与前：15.5 ± 2.9 %、合剤投与後：15.7 ± 3.8 %、単剤投与後：15.8 ± 3.4 %）、LDL-C（投与前：126 ± 34 mg/dl、合剤投与後：118 ± 28 mg/dl、単剤投与後：122 ± 27 mg/dl）を含む代謝系に及ぼす副作用にいずれの薬剤も影響を与えなかった。【結論】ロサルタン／ヒドロクロロチアジド合剤は、糖尿病合併高血圧患者に安全かつ有用な降圧薬であると考えられた。

## P65-364 ロサルタン/低用量利尿薬合剤の早朝血圧に及ぼす効果と安全性に関する北摂地区多施設共同研究（SPEC study）

林 哲也[1,2]、花田 尚志[3]、島津 保生[4]、津久田 康成[5]、北浦 泰[2]

[1]大阪医科大学附属病院 臨床治験センター、[2]大阪医科大学 内科学 III、[3]花田内科、[4]宮田診療所、[5]津久田医院

【目的】高血圧治療の真の目的は、脳卒中や心筋梗塞などの脳・心血管系イベントの予防であるが、これらのイベントは特に起床後数時間以内に多発するため、早朝高血圧の管理が重要とされている。24時間にわたる厳格な血圧コントロールのためには単剤では不十分な症例が多く、併用療法が推奨されている。アンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）と利尿薬の組み合わせは降圧作用の増強と副作用軽減を併せ持つことから注目され、合剤として使用が可能となっている。しかしながら、糖代謝や高尿酸血症、電解質異常等の副作用の懸念から、わが国ではチアジド系利尿薬の使用頻度は非常に低く、初の合剤として登場したロサルタン/ヒドロクロロチアジド(HCTZ)合剤の適正使用のためにエビデンスを集積することが急務であると考えた。今回、大阪府茨木市、高槻市、摂津市、吹田市の北摂地区の病院及び診療所によるネットワークを構築し、ロサルタン/HCTZ合剤の外来血圧および早朝家庭血圧に及ぼす影響ならびに代謝系への影響を検討する多施設共同前向き観察研究を200症例目標として実施した。【方法】ARB通常用量投与中で、ガイドライン(JSH2004)の目標値未達成の外来高血圧患者を対象とし、本研究に同意を得られた患者に対し、投与中のARBをロサルタン/HCTZ合剤に切替えた。48週間観察し、外来血圧や一般採血の他、家庭血圧計(A&D:UA-631D)を貸出し、家庭血圧測定の指針に即して起床時家庭血圧を自己測定させた。また、大阪医科大学に通院する患者に関しては、自由行動下血圧測定（ABPM）を0週、12週後に実施した。【成績】エントリー症例187例のうち、12週時までのデータを回収できた47例を今回の解析対象とした。平均年齢62±13歳、男性が47%、合併症は、高脂血症36%、糖尿病17%、高脂血症32%、心血管系疾患17%、脳血管疾患2%であった。切替え前、12週後の外来血圧平均値は156/85 mmHgから131/72 mmHgへと有意に降圧した。起床時家庭血圧は147/90 mmHgから124/79 mmHg へと有意に降圧した。ABPM実施症例に関しては、夜間血圧平均値が129/72 mmHgから114/72 mmHgへと、特に収縮期血圧が有意に低下した。尿酸値、血清Crに上昇傾向を認めたが、臨床的には問題のない正常範囲内のものであった。血清脂質や血糖値、$HbA_{1c}$についても有意な変動はみられなかった。【結論】ARBにて効果不十分な患者に対するロサルタン/HCTZ合剤への切替えについて有効性と安全性が確認された。特に早朝血圧や夜間血圧のコントロールは非常に重要な要素であり、高血圧患者にとって有用性が高いと考える。今回は12週時点までの中間報告であるが、今後はコンプライアンス面を含めた全症例の長期での有用性を検討する。

## P65-365 アンジオテンシンII受容体拮抗薬/少量利尿薬の併用療法からロサルタン/ヒドロクロロチアジド配合剤へ切り替えたときの血圧および血清尿酸値の推移

大城　克彦[1]、崎間　敦[1,2]、仲田　清剛[3]、古波蔵　健太郎[1]、田名　毅[4]、仲本　みのり[1]、新里　朋子[1]、山里　正演[1]、石田　明夫[1]、大屋　祐輔[1]

[1]琉球大学医学部循環系総合内科学分野、[2]琉球大学保健管理センター、[3]敬愛会ちばなクリニック、[4]麻の会首里城下町クリニック第一

【目的】アンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）服薬下で血圧コントロール不十分な高血圧患者に対して、少量サイアザイド系利尿薬の追加投与は有効な降圧が期待できるが、血清尿酸値（以下UA値）の上昇が懸念される。これより、ARB/サイアザイド系利尿薬併用療法（以下併用療法）時には、UA値の変動を追跡する必要がある。ロサルタンは尿酸トランスポーター阻害を介したUA低下作用を有する。今回、併用療法中の高血圧患者において、併用療法からロサルタン/ヒドロクロロチアジド配合剤（以下L/H配合剤）へ切り替えたときの血圧とUA値の推移およびこれらの関連について検討した。【方法】書面による同意が得られた併用療法中の高血圧患者91名のうち、尿酸降下薬服薬中の患者を除いた81名ついてL/H配合剤へ切り替えたときの外来血圧およびUA値の変化を観察した。【成績】登録時の対象患者の年齢、性、血圧、body mass index（BMI）、推定糸球体濾過量（eGFR）、UA値および高尿酸血症合併の頻度は、それぞれ、64.7±9.5歳、女性67.9 %、132±9/76±10mmHg、27.3±4.2kg/m$^2$、74.6±17.6ml/min/1.73m$^2$、6.0±1.4mg/dl、24.7 %であった。さらにARBおよび利尿薬の種類と平均用量は、それぞれ、ロサルタン（n=5、50±0 mg）、カンデサルタン（n=42、6.7±3.1mg）、バルサルタン（n=18、86.7±36.9 mg）、テルミサルタン（n=4、30±11.5mg）、オルメサルタン（n=12、14.2±9 mg）、トリクロルメチアジド（n=48、0.67±0.24mg）、インダパミド（n=32、0.53±0.12 mg）、メフルシド（n=1、12.5mg）であった。6ヵ月後には有意な降圧（Δ収縮期血圧−6.3±9.2mmHg、p< 0.0001）を認め、UA値（−0.34±0.84 mg/dl 、p< 0.001）、BMI（−0.17±0.75kg/m2 、p= 0.05）およびeGFR（−3.41±10.57 ml/min/1.73m2 、p< 0.005）の低下を伴った。また、L/H配合剤より1日尿回数は有意に増加した（7.2±2.6 vs. 7.8±2.6/日、p< 0.001）。Δ収縮期血圧と各因子の変化の関連について、Δ収縮期血圧とΔBMI値にのみ有意な正の相関がみられた（r=0.245, p< 0.05）。【結論】併用療法からL/H配合剤へ切り替えると、血圧とUA値が有意に低下した。UA値の管理面から他ARBと利尿薬の組み合わせよりL/H配合剤の有用性が期待できる。一方、UA値低下は降圧には寄与していなかった。切り替えによる降圧はBMI低下と正の相関を認め、かつ1日尿回数の増加を伴うことから、その主な機序はヒドロクロロチアジド12.5mgによる体液量の減少であることが示唆された。

## P65-367 アンジオテンシンII受容体拮抗薬/少量利尿薬併用療法からロサルタン/ヒドロクロロチアジド配合剤へ切り替えたときの服薬アドヒアランス、満足度および降圧効果に関する検討

崎間　敦[1,2]、大城　克彦[1]、仲田　清剛[3]、古波蔵　健太郎[1]、田名　毅[4]、仲本　みのり[1]、新里　朋子[1]、山里　正演[1]、石田　明夫[1]、大屋　祐輔[1]

[1]琉球大学医学部循環系総合内科学分野、[2]琉球大学保健管理センター、[3]敬愛会ちばなクリニック、[4]麻の会首里城下町クリニック第一

【目的】服薬数を減らすことは、高血圧患者の服薬アドヒアランス、治療満足度および血圧管理を改善させる可能性がある。今回、アンジオテンシンII体拮抗薬（ARB）/サイアザイド系利尿薬併用療法（以下併用療法）を受けている患者において、併用療法からロサルタン/ヒドロクロロチアジド配合剤（以下L/H配合剤）へ切り替えたときの服薬アドヒアランス、治療満足度および血圧の推移について検討した。【方法】書面による同意が得られた患者104例のうち、脱落例を除いた91例ついて登録時、L/H配合剤へ切り替え後初回外来時（1.7±0.4ヶ月後）および6ヶ月後に服薬アドヒアランスと治療満足度に関するアンケート調査、診察室血圧の測定、さらに臨床検査を実施した。【成績】登録時の対象患者の年齢、性別、診察室血圧、降圧薬の服薬数、服薬忘れのない率は、それぞれ、65.2±9.6歳、男性37.4%、132±9/76±10mmHg、2.6±0.7錠、76.9%であった。併用療法時のARBおよびサイアザイド系利尿薬の種類と平均用量は、それぞれ、ロサルタン（n=7、50±0 mg）、カンデサルタン（n=45、6.8±3.2 mg）、バルサルタン（n=19、84.2±37.5 mg）、テルミサルタン（n=4、30±11.5 mg）、オルメサルタン（n=16、15.0±8.2 mg）、トルクロルメチアジド（n=53、0.66±0.24 mg）、インダパミド（n=35、0.53±0.12 mg）、メフルシド（n=3、20.8±7.2 mg）であった。切り替え後初回外来時の診察室血圧は有意に降圧し（127±12/73±10mmHg 、p<0.01）、6ヶ月後まで持続した（126±11/72±11mmHg、p<0.01）。さらに、高血圧治療ガイドライン2009（JSH2009）に準拠した降圧目標達成率も有意に改善した（登録時：44.0 vs. 初回外来時：57.1 vs. 6ヶ月後：61.5%、p<0.05）。また、治療に対する満足度改善の上位3要因は錠数の減少、血圧低下および目標血圧達成で、満足度が改善した群の収縮期血圧の低下は、満足度不変あるいは悪化群に比べて有意に大であった（p<0.01）。一方、服薬忘れのない率の改善傾向は有意ではなかった（登録時：76.9 vs. 初回外来時：85.7 vs. 6ヶ月後：84.6%）。観察期間中に推定糸球体濾過量および血清尿酸値は軽度低下したが（p<0.01）、糖・脂質代謝および血清カリウム値は変化しなかった。【結論】併用療法からL/H配合剤への切り替えにより有意に降圧し、JSH2009に準拠した降圧目標達成率も改善した。さらに、治療満足度が改善した群ほど降圧が大きかった。このことから、本邦でも降圧薬の配合剤は、高血圧患者の治療に対する満足度を高め、かつ血圧管理の改善にメリットが大きいことが示された。

## P65-366 アンジオテンシンII受容体拮抗薬とカルシウム拮抗薬の併用およびアンジオテンシンII受容体拮抗薬とサイアザイド系利尿薬の併用による降圧効果の比較

中村　哲也[1]、藤井　茂樹[3]、星野　仁[3]、有坂　拓[3]、岩崎　勉[3]、長沼　文雄[3]、水野　春芳[3]、大山　良雄[3]、一倉　誠子[1]、斎藤　勇一郎[2]、倉林　正彦[2]

[1]群馬大学医学部附属病院臨床試験部、[2]群馬大学医学部附属病院循環器内科、[3]ACCEPT Study Group

【目的】降圧目標達成のためには、併用療法が必要であり、JSH2009では、推奨される降圧薬の組み合わせを示している。ARB（オルメサルタン　メドキソミル）とCCB（アゼルニジピン）の併用およびARBと利尿薬（トリクロロメチアジド）の併用について、降圧効果を比較した。【方法】JSH2004に従い、外来随時降圧目標血圧を65歳以上140/90mmHg未満、65歳未満130/85mmHg未満、糖尿病130/80mmHg未満とした。本態性高血圧患者に、オルメサルタン10mg/日の投与を開始し、2 ～ 4週間後に降圧目標未達の患者では、20mg/日に増量した。オルメサルタン開始4 ～ 8週間後、降圧目標に達した患者はオルメサルタン単独群とした。オルメサルタン投与開始4 ～ 8週間後、目標未達の患者は、併用薬について2群に無作為化割付けした（UMIN-INDICE）。CCB併用群では、アゼルニジピン8mg/日を追加し、4週後に目標未達の場合には、16mg/日に増量し、さらに増量4週後に未達の場合には、オルメサルタンを40mg/日に増量した。利尿薬併用群では、トリクロロメチアジド0.5mg/日を追加し、4週後に降圧目標未達の場合には、1.0mg/日に増量した。さらに増量4週後に降圧目標未達の場合には、オルメサルタンを40mg/日に増量した。無作為割付後16 ～ 20週の血圧値と降圧目標達成率を評価項目とした。2005年11月1日から2008年3月31日の間で実施した。【成績】組入れ例数は40例だった。無作為化割付時の各群の血圧は、オルメサルタン群(13名、男5名)124±9/75±7mmHg（脈拍74±12/分)、CCB併用群（14名、男5名）161±14/97±11mmHg（脈拍数76±11/分)、利尿薬併用群（13名、男6名）163±18/92±14mmHg（脈拍数81±13/分）だった。最終観察日（16 ～ 20週）の血圧は、オルメサルタン群126±6/76±6mmHg（脈拍数73±11/分)、CCB併用群138±16/84±10mmHg（脈拍数74±10/分)、利尿薬併用群152±24/88±16mmHg（脈拍数79±14/分）だった。CCB併用群と利尿薬併用群の比較では、収縮期血圧p=0.087、拡張期血圧p=0.423で、収縮期血圧では、CCB併用群で低い傾向が見られた。降圧目標達成については、CCB併用群14例中6例、利尿薬併用群 13例中4例(p=0.276, カイ2乗検定)だった。【結論】ARBによる臓器保護作用は数多く報告されている。今回の外来随時血圧の検討では、ARBとCCB併用の方がARBと利尿薬の併用よりも降圧効果が大きい傾向が予想された。今後は、トラフの血圧値での比較や臓器保護効果についても検討することが必要である。

臨床　薬物療法　CCB　1

## P66-368 Ca拮抗薬とARB併用降圧療法

久保田　和充、松本　研三、丸山　誠代、古山　正大、福田　佑介、安藤　智恵、東條　秀明、三好　恵、角　俊一郎、山之内　良雄、浦田　秀則

福岡大学筑紫病院

【目的】JSH2009のガイドラインでも明らかなように、高リスク高血圧症例では，降圧目標値を達成するには併用療法，あるいは合剤を使用することが明記されている。その中で、これまでのいくつかの臨床試験は，単剤治療での降圧達成率は30-40%に過ぎず、降圧目標達成のためには約2.5剤の降圧薬の併用が必要であることが示されている。今回我々はCa拮抗薬とARBの併用療法でどちらを先行投与すべきかという事に焦点を当て検討した。【方法】福岡大学筑紫病院第一内科外来にて高血圧にて内服加療されている患者において、単剤ARB（オルメテック= Olm ）又はCa拮抗薬（カルブロック= Azel ）単剤投与にて、それぞれ降圧効果不十分であった症例：32人に対して、先行薬剤からAzel→Comb（n=17）群、Olm→ Comb群（n=15）の2群に分け、同時に併用療法開始した。その後、24ヶ月間フォローアップし、降圧効果含めた比較検討を行った。【成績】併用療法開始前の患者背景においては、単剤投与期間が、Azel→Comb群において有意に短かった意外に両群間で差はなかった。併用群において単剤投与期間を含めた収縮期血圧の評価したところ、併用開始12ヶ月後において、Olm→ Comb群と比較して、Azel→Comb群において有意に収縮期血圧が下がり（P=0.04）、拡張期血圧に関しても有意差はなかったものの、24ヶ月後に下がる傾向にあった。又、PWVについて24ヶ月後にAzel→Comb群において有意に低下していた（P=0.04）。その他、HR、LV-EF、LV-mass index、BNPについて比較したが、両群間に有意差は認められなかった。【結論】Ca拮抗薬とARBの併用療法で単剤からの切り替えにおいて、Ca拮抗薬先行群の方が、ARB先行群よりも降圧効果に優れていた。理由としては、前者でPWVも有意に低下していること。正確な心拍出量は測定できていないが、LV-EFやHR に有意差はなかったことから、Ca拮抗薬を先行投与したほうが、大小動脈抵抗抑制効果が大きかった可能性が示唆された。今後の更なる検討は必要と考えられる。

## P66-369 Ca拮抗薬とARBによる降圧治療時の血管系への影響：12カ月間治療の成績

武田　和夫、大島　瑞代、松本　早苗、八木　孝和、森口　次郎、高梨　芳彰

財団法人 京都工場保健会診療所

【目的】高血圧治療は、現在、Ca拮抗薬とARBが最も汎用されている。これらの降圧薬の血管系への効果についてはなお完全には明らかにされていない。今回、これら降圧薬の血管系への影響を検討するため、頸動脈エコー、PWV, FMD、SBP2を治療前後で測定した。昨年の同学会で、Ca拮抗薬、ARBの投与6カ月後の成績を報告したが今回は12カ月後の成績について報告する。【方法】高血圧症で同意をえられた患者50名について無作為にCa拮抗薬(Azelnidipine, A群),ARB(Olmesartan,O群、CandesartaC群)を投与し、投与前に血圧、血液検査、頸動脈エコー、PWV, ABI, SBP2, FMD、及び心エコー検査を行い、治療12カ月後にも同様の検査を行い治療前後で比較検討した。12カ月まで経過をみれたのはA群16例、 O群19例、 C群20例であった。PWVはオムロン社のFormでbaPWVを、SBP2はオムロン社のHEM9000AIで測定し、FMDはエコー（アロカSSB-6500SV)にて収縮期血圧に50mmHg足して、5分間の圧迫後の拡張を測定し、同時にニトログリセリン舌下投与時に拡張についても検討した。検定は治療前後でpaired t-検定を行った。【成績】外来血圧はいずれの群でも、治療12カ月後で低下し、群間で効果に差はなかった。またSBP 2も、すべての群で有意な低下がみられたPWVは全ての群で投与前値より減少した。しかし、ABIでは有意な変化はなく、また頸動脈エコーでのIM及びプラークスコアにおいても治療前後で有意な変化はみられなかった。血液検査でのLDL, TG, HDL,HOMA指数、及び、高感度CRPについてはいずれの群でも有意な変化はみられなかった。心エコーでのLBMIは各群で治療前後で有意な変化はなかったがE/AはO群とC群で治療後に有意な変化があった。FMDについては、A群　3.151±0.566→　5.803±1.241, P=0.221, O群　3.366±0.761→5.103±0.723, P=0.328, C群　2.306±0.840→6.156±0.975,　P<0.02)と薬剤間で差が認められた。Nitroの反応には治療前後で差はなかった。【結論】昨年の6カ月後の成績と12カ月後の成績で、大きな変化はなく、Ca拮抗薬とARBでは降圧効果は同等において、中心血圧も外来血圧と同様に下げることが示される。また血管の硬さを表すPWVは降圧とともに改善させるも、IMTには変化が認められず、血管壁の改善効果は1年間の観察では認められなかった。しかし、心臓の拡張能への効果及び内皮機能への影響で差が認められ、これらの改善効果においてはARBで有用性があることが示唆された。

## P66-370 後期高齢者におけるアゼルニジピンの有効性

駒井　則夫、冨田　奈留也、桑原　篤憲、藤本　壮八、佐々木　環、柏原　直樹

川崎医科大学 内科学（腎）

【目的】降圧治療においてCa拮抗薬は最もよく使用されている薬剤の一つであり、高齢者においても安全性および有効性が確立されており、その使用頻度は高い。本研究では比較的新しいCa拮抗薬のアゼルニジピン(Aze)と日本での処方率が最も高いとされているアムロジピン(Aml)の効果を後期高齢者において比較検討した。【方法】75歳以上の高血圧患者30例（男性15例：平均年齢80.3±8.7歳、女性15例：平均年齢83.4±4.4歳）を対象とし、レトロスペクティブにデータを解析した。症例は数種類の内服薬のうち何らかの理由によりアムロジピンのみがアゼルニジピンに切り替えられたもので、切り替え前と切り替え12週後の血圧、心拍数、肝・腎機能、HbA1c、尿中アルブミン排泄量を比較検討した。なお、切り替えは同等薬価の用量での切り替えであった。【成績】収縮期血圧(Aml:139.2±11.0 mmHg, Aze:133.0±12.7 mmHg, p<0.05)は有意な低下が認められたが、拡張期血圧(Aml:73.0±8.5 mmHg, Aze:70.9±8.5 mmHg)には有意な低下は認められなかった。また、心拍数(Aml:74.8±7.9拍/分,Aze:70.6±7.5拍/分, p<0.02)はアゼルニジピンへ変更後有意な低下が認められた。一方、肝機能(AST; Aml:23.0±10.2 U/l, Aze:24.1±11.0 U/l、ALT; Aml:19.4±9.6 U/l, Aze:19.7±9.6 U/l、γGTP; Aml:25.1±17.9 IU/l, Aze:23.9±14.1 IU/ml)、 腎 機 能(Cr; Aml:1.05±0.55 mg/dl, Aze:1.02±0.49 mg/dl、eGFR; Aml:54.8±22.0 ml/min/1.73m2, Aze:54.9±21.7 ml/min/1.73m2)には切り替えによる有意な差は認められなかった。HbA1cは全症例(Aml:5.74±0.95 %, Aze:5.59±0.63%)、糖尿病合併症例(12例)(Aml:6.47±1.08 %, Aze:6.18±0.65 %)いずれにおいても有意な変化はみとめられなかった。さらに尿中アルブミン排泄量においても(Aml:235.0±339.9 mg/g・Cr, Aze:124.6±158.5 mg/g・Cr)と有意な変化は認められなかった。しかし、尿中アルブミン排泄量の程度を～ 300 mg/g・Crと300 mg/g・Cr ～と2群に分け、解析を行うとアゼルニジピン変更後有意な排泄量の低下を認めた( ～ 300 mg/g・Cr ; Aml:113.8±87.0 mg/g・Cr, Aze:65.1±62.4 mg/g・Cr, p<0.05、300 mg/g・Cr ～ ; Aml:688.8±466.0 mg/g・Cr, Aze:347.2±181.7 mg/g・Cr, p<0.05)。アゼルニジピンの認容性は問題なく、全例継続服用は可能であった。【結論】高齢者高血圧患者においてアゼルニジピンへの変更により有意な収縮期血圧および心拍数の低下を認めた。さらに尿中アルブミン排泄量においても有意な低下を認めた。一方で、肝機能・腎機能、HbA1cにおいては有意な変化がなく、アゼルニジピンは安全性においても問題はないと思われる。後期高齢者に対しする降圧治療においてCa拮抗薬も病態に応じて使い分けが必要であることが示唆された。

## P66-371 長時間作用方ニフェジピン分割投与による血圧日内変動への影響に関する検討

新里　朋子[1]、崎間　敦[2]、古波蔵　健太郎[1]、大城　克彦[1]、仲本　みのり[1]、山里　正演[1]、石田　明夫[1]、大屋　祐輔[1]

[1] 琉球大学 医学部 循環系総合内科学、[2] 琉球大学保健管理センター

【目的】血圧日内変動の異常は心血管系疾患の危険因子であることが知られている。高血圧治療ガイドライン2009では、日内変動の異常への対策のひとつとして、長時間作用型降圧薬の分割投与を検討するとしている。しかし、長時間作用型降圧薬の投与回数の違いによる24時間血圧管理に関する自由行動下血圧測定（ABPM）を用いた検討は十分ではない。今回、長時間作用型カルシウム拮抗薬（CCB）の分割投与は、1日1回投与と比較して血圧日内変動の面で利点があるか検討した。【方法】高血圧の教育または精査入院中の患者で、書面により同意が得られた11例を対象とした。封筒法により長時間作用型ニフェジピン40mgを1日1回朝食後投与（5例）あるいは1日2回朝夕食後投与（6例）に無作為割付し、3～5日間の治療期間を経てクロスオーバーした。登録時、1日1回および分割投与期の最終日にそれぞれABPM（昼間は30分毎、夜間は60分毎の測定）を実施した。登録時にCCBを服薬していた患者はニフェジピン40mgへ切り替え、併用薬は継続とした。【成績】登録時の対象患者の年齢、性、body mass index、診察室血圧、24時間血圧は、それぞれ、65±19歳、女性72.3 %、30.1±6.9 kg/m$^2$、158±16/83±11mmHg、153±19/78±10mmHgであった。1回および分割投与期の24時間収縮期血圧は、登録時と比較して有意にかつ同程度に低下した（登録時：153±19 vs.1回投与期：135±17 vs. 分割投与期：135±15mmHg、p<0.01)。一方、1回および分割投与期のいずれも夜間の収縮期血圧の低下を認めたが、分割投与期の降圧が有意であった（登録時:146±20 vs.1回投与期：137±22 vs. 分割投与期：125±12mmHg、p<0.01)。dipping statusはいずれの期間もnon-dipper型を示したが、1回投与期では分割投与期と比較して夜間と日中の血圧差が有意に減少していた（登録時：−6.7±9.8 vs.1回投与期：1.4±9.6 vs. 分割投与期：−10.7±8.0%、p<0.05)。収縮期血圧のsurgeはいずれの期間も同程度であったが、分割投与期の午前中の収縮期血圧は登録時と比較して有意に低かった（登録時：155±22 vs. 1回投与期：144±21 vs. 分割投与期：137±18mmHg、p<0.05)。【結論】長時間作用型ニフェジピン40mgの分割投与は、1回投与と比較して夜間および午前中の時間帯の収縮期血圧を有意に低下させた。夜間高血圧は心血管病の危険因子であること、午前中は心血管病イベントの好発時間帯であることから、長時間作用型CCBの1日1回投与で血圧日内変動の管理が不十分なときは、分割投与により日内変動が改善しうることが期待できる。

## P66-372 高血圧患者の求心性心肥大の改善―ARBとCa拮抗剤との比較研究

高見　武志[1,2]、斉藤　能彦[2]

[1] クリニック神宮前 内科、[2] 奈良県立医科大学第1内科

【目的】心肥大に関しては、JSH2009において、心肥大合併高血圧治療には持続的かつ強力な血圧低下を示す薬剤、すなわち長時間作用型CCBとRA系抑制薬が推奨されている。また求心性心肥大は糖尿病合併高血圧患者に多く見られ、予後も悪いことが知られている。そこで、今回は、求心性心肥大を有する高血圧患者にCCBとARBを用い、どちらの薬剤が求心性心肥大の抑制に関して有用であるのかを検討した。【方法】カンデサルタン投与群(ARB群）は、8mgより治療開始し、効果不十分な場合は12mgまで増量を可能とした。また、アムロジピン投与群(CCB群）は5mgより治療開始し、効果不十分な場合は10mgまで増量を可能とした。更に両群共に効果不十分例においては利尿薬の追加・増量投与も可能とした。観察期間は6ヵ月間とし、6ヵ月後の血圧・相対的左室肥厚（RWT)・左室心筋重量係数（LVMI)・HbA1cを測定した。各群の振り分けは無作為割付オープンラベルでおこない、統計解析はSAS Systemを使用した。各検査値に関しては群間比較に対して2標本Wilcoxon検定を、また、各群の投与前後に対して1標本Wilcoxon検定にて解析を行った。【成績】患者背景としての年齢、性別、喫煙、総コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、BMI、eGFR、尿酸の各項目で両群間に差を認めなかった。収縮期および拡張期血圧の変動はARB群、CCB群共に良好な血圧低下を認め、試験開始6ヵ月後には両群共に投与前に比べ有意な低下を示した(p<0.001)。SBP/DBPの投与前からの変化量はARB群では、-31 / -10.8mmHg 、CCB群で-38.9 / -11.6mmHg であった。両群間の差はSBP7.9mmHgで有意にCCB群が下げており(p<0.05)、DBPは有意差を認めなかった。HbA1cの変動はARB群では、HbA1c値は投与前5.62±0.30%より投与6ヵ月後5.56±0.35%（P=0.610）と有意差は認められなかった。一方CCB群ではHbA1c値は投与前5.57±0.35%より投与6ヵ月後5.68±0.34%と有意に悪化していた（P=0.013)。LVMIの変動はARB群では投与前128.3±2.2g/m$^2$から投与6ヵ月後には121.9±2.6g/m$^2$（-6.4±2.7g/m$^2$)、CCB群では投与前127.6±3.9g/m$^2$から投与6ヵ月後には121.3±4.1g/m$^2$（-6.3±3.7g/m$^2$）と両群ともに有意に改善した(p<0.01)。また、両群間の6ヵ月後の変化量においては有意差を認めず、同等の低下が認められた。相対的左室肥厚(RWT)は、ARB群では、投与前0.478±0.018から投与6ヵ月後には0.441±0.016（-0.037±0.014)、CCB群では投与前0.474±0.029から投与6ヵ月後には0.451±0.017（-0.023±0.018）と両群ともに有意に改善した(p<0.01)。両群間の6ヵ月後の変化量においては有意差を認めなかった（P=0.076）が、カンデサルタン群でよりRWTを低下させる傾向が見出せた【結論】求心性心肥大の改善には、両群間に有意差はなかった。ARB群は降圧では劣っていたが、HbA1cの改善では優位であった。

## P66-373　アムロジピン5 mgで効果不十分の本態性高血圧症患者を対象としたアムロジピン10 mg長期投与試験

藤原　忠美[1]、村上　真美[1]、土橋　卓也[2]、猿田　享男[3]

[1] ファイザー株式会社, クリニカル・リサーチ統括部、
[2] 国立病院機構 九州医療センター 高血圧内科、[3] 慶應大学 医学部 内科

【目的】アムロジピン5 mgで効果不十分の本態性高血圧症患者を対象としたアムロジピン1日1回5 mgおよび10 mgの8週間二重盲検群間比較試験（先行試験）の延長試験としてアムロジピン1日1回10 mgを通算して52週間投与した際の安全性および有効性を検討する。【方法】20歳～80歳未満の本態性高血圧症外来患者を対象に実施した先行試験完了後に、長期投与への移行に問題ないと判断され、かつ服薬コンプライアンスが80%以上であった患者に対して、アムロジピン1日1回10 mgの44週間投与を先行試験の継続試験として非盲検、非比較、他施設共同で実施した。最初の4週間は他の降圧剤（アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、β遮断薬、α遮断薬および利尿薬）の併用は認めず、先行試験から通算12週目以降に降圧不良の場合は他の降圧薬のうち、一種類のみ併用可能とした。血圧測定は同じ自動血圧計を使用し、前日の投与から24時間±1時間のトラフ時に測定した。（アムロジピンの「高血圧症」に対する【用法・用量】：通常、成人にはアムロジピンとして2.5～5 mgを1日1回経口投与する。なお、なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には1 日1 回10 mgまで増量することができる。）【成績】先行試験の完了した305例の被験者のうち, 本試験に移行した被験者134例がアムロジピン10 mgの投与を44週間受け, 116例（86.6%）が本治験を完了した。18例（13.4%）が治験を中止し, うち16例が有害事象により治験を中止した。他の降圧剤併用例は13例（9.7%）であった。52週目来院時での収縮期血圧（SBP）および拡張期血圧（DBP）の平均実測値は各々133.2 mmHgおよび78.3 mmHgであり、先行試験の開始時でのSBPおよびDBPの実測値から平均して各々15.6 mmHgおよび7.9 mmHg低下した。52週後, 高齢者で140/90 mmHg未満の達成、中年で130/85 mmHg未満の達成した症例の割合は、全体で47.0%であり、高齢者（65歳以上）56例で62.5%、非高齢者（65歳未満）78例で35.9%であった。なお, 降圧薬併用患者の降圧目標の達成割合は8.3～33.3%であった。先行試験でアムロジピン5 mgの投与を受けた患者の平均血圧値は本試験の開始時から4週後までに先行試験で10 mgの投与を受けていた患者と同等となり、共に同等な降圧効果を本試験完了時まで示した。安全性については、治験薬との関連性があった有害事象のうち、末梢性浮腫のみが2%の発現率を超えたが, ほとんどの有害事象は軽度であった。【結論】アムロジピン5 mgで十分な降圧効果が得られない本態性高血圧患者において、85%以上の患者が本治験を完了し、52週までアムロジピン10 mgを投与したときの有用性が確認された。

## P67-374　早朝・就寝時の家庭血圧の差を増強する因子の同定とそれに及ぼすアゼルニジピンの影響の検討（At-HOME study）

苅尾　七臣[1]、平松　且稔[2]、塩境　一仁[2]、島田　和幸[1]

[1] 自治医科大学 医学部 循環器内科、[2] 第一三共株式会社

【目的】早朝と就寝時の収縮期家庭血圧の差（ME差）は高血圧未治療の患者や長時間作用型の降圧薬による治療後の高血圧患者において左室心筋重量係数（LVMI）と有意な相関があり、左室肥大の重要な危険因子であるとの報告がある。今回、我々は昨年本学会で報告したAt-HOME studyのうちME差算出可能なサブ解析グループを対象に、ME差を修飾する因子の同定と、それに及ぼすジヒドロピリジン系Ca拮抗薬であるアゼルニジピン（以下AZ）の影響を検討した。【方法】2006年5月より、AZ初回投与の外来高血圧患者で、AZ投与前28日以内に早朝家庭血圧と外来血圧が測定された症例を対象とした標準投与期間16週の観察研究を実施し、登録患者のうち、就寝時家庭血圧が測定された症例について、家庭血圧の早朝（M）収縮期と就寝時（E）収縮期よりME差(M-E)を算出し、患者背景等の各種要因との関連とAZの影響を検討した。【成績】本調査の主解析有効性評価対象4,852例のうち、AZ投与開始前28日以内の就寝時家庭血圧が測定された2,546例を今回の評価対象として検討を行った。患者は平均年齢65.1才、女性が53.6%であり、AZ投与により早朝、就寝時の家庭血圧（SBP/DBP）脈拍はいずれも有意に低下していた(p<0.0001)。ME差のAZ投与前後のΔ値(mmHg)は-2.5&plusmn13.2であり、有意に低下した(p<0.0001)。年齢により3群（<65、65≦74、75-）に区分し検討した結果、AZ投与前のME差は高齢になるほど有意に大きく（5.5&plusmn12.3、7.4&plusmn12.9、8.3&plusmn14.4）、AZ投与により高齢であるほどME差は減少していた（-1.7&plusmn12.1、-2.9&plusmn13.8、-3.6&plusmn14.2）。また、ME差の加齢による上昇について各種要因の影響を検討したところ、アルコールの日常摂取、前治療薬としてのβブロッカーの服用により加齢に伴うME差の上昇は有意に増悪され（p=0.0164、p=0.0364）、この結果は既報（AJH 2005；18：958-965）と一致するものであり、また、AZの投与によりその増悪は抑制された。【結論】AZは加齢により増加するME差の上昇を改善し、このことにより高齢者の心血管保護の可能性が示唆された。また、アルコールの日常摂取、前治療薬としてのβブロッカーの服用により増悪された加齢に伴うME差の上昇はAZの投与により抑制された。

## P67-375　頭側延髄腹外側野への動脈による接触を認める本態性高血圧患者におけるL・N型カルシウム拮抗薬の有用性に関する検討

青田　泰子[1]、森本　聡[1]、佐久間　孝雄[1]、城　聡一[2]、前原　稔[2]、池田　耕士[2]、澤田　敏[2]、岩坂　壽二[1]

[1] 関西医科大学附属枚方病院 第二内科、[2] 同放射線科

【目的】頭側延髄腹外側野（RVLM）は交感神経活動(SNA)の制御中枢である。我々は本態性高血圧(EH)患者の一部ではRVLMへの周辺動脈による圧迫（接触）(NVC)が、SNAの亢進を介して血圧の成因に関与する可能性(Hypertension 1997、J Hypertens 1999)、圧迫解除術によりSNAが抑制され高血圧が治癒する症例が存在すること(Stroke 1999)を報告した。さらにNVC、難治性高血圧を認める慢性腎不全患者において中枢性SNA抑制薬であるクロニジンが著効を示し、十分な降圧と腎機能の改善が得られた症例を報告した(Hypertens Res 2009)。従って、NVCを伴うEH患者においてはSNA抑制作用を有する降圧薬が有用である可能性が考えられるが詳細は不明である。そこで今回は、L型のみならずN型カルシウムチャネルに対する拮抗作用を有しSNAの抑制作用を有するシルニジピンの、NVCを認めるEH患者における有用性について検討した。【方法】未治療EH患者を対象に延髄部の高分解能MRI 3D thin-slice T2強調像（使用装置：GE Signa Excite 1.5テスラ、スライス厚：1.4 mm）を撮像した。NVCの有無を、患者情報を知らされていない2人の放射線科専門医師が評価し、RVLMへの接触を認める（NVC+）群と認めない（NVC-）群に分類した。全例においてシルニジピン10 mg/日を16週間単独投与し、治療による血圧、血漿ノルエピネフリン(NE)値、心エコー図より求めた左室心筋重量係数(LVMI)の変化を2群間で比較検討した。【成績】対象となった46例はNVC+群24例とNVC-群22例に分類された。年齢、性別、body mass index、血圧、脈拍数、BUN、CRE、CRP、HbA1c、脂質値は2群間で有意差はなかった。一方、NVC+群(392±152 pg/mL)ではNVC-群(512±158 pg/mL)に比し血漿NE値が有意に高値(p<0.05)であり、SNAが亢進していることが再確認された。シルニジピン投与による収縮期血圧(NVC-group：24.1±16.7 vs. NVC+ group：38.5±14.7 mmHg、p<0.05)、拡張期血圧(14.3±11.8 vs. 26.0±14.8 mmHg、p<0.05)、NE値(60±199 vs. 186±174 pg/mL、p<0.05)、LVMI(1.3±18.3 vs. 20.2±23.5 g/cm$^2$、p<0.05)の低下はNVC+群においてNVC-群に比し有意に大であった。【結論】シルニジピンは、NVCを認めるEH患者においてNVCを認めないEH患者に比し、より強いSNA抑制効果による降圧効果、および左室肥大の退縮効果を示すことが示唆された。

## P67-376　早朝高血圧に対するCCBの就寝前療法はα遮断薬の降圧効果を凌駕出来るか？（TIMING Study III）

宮川　政昭

宮川内科小児科医院

【目的】早朝高血圧と高血圧性臓器障害との関連性については多くの臨床研究の結果から明らかになっている。これまでの検討により早朝高血圧に対する確実な降圧を目標とした場合、ARB朝・ニフェジピンCR錠（NCR）就寝前の併用療法が効果的であることを報告してきた。しかしCCBとα遮断薬との間での早朝高血圧抑制効果の相違について、早朝家庭血圧・就寝前家庭血圧・睡眠時血圧の推移を検討した成績は少ない。そこで代表的なCCBとしてNCRを、α遮断薬としてカルデナリン（CDL）を選択し、就寝前投与を行い、ABPM・家庭血圧を指標にクロスオーバー法で降圧効果の違いについて比較検討した。【方法】カンデサルタン8mgの朝投与において、外来随時血圧値が140/90mmHg以下に到達しない本態性高血圧患者15例を対象に、無作為にNCR20mgまたはCDL2mgを就寝前追加投与し、その後クロスオーバーにより投与を継続した。投与期間はそれぞれ8週間とした。尚、ABPMによる血圧の推移は、全日（9:00-8:00）・夜間（22:00-6:00）・朝方（6:00-9:00）・日中（6:00-22:00）の時間帯に分割し比較検討を行った。なお、すべての患者から文書による同意を取得した。【結果】家庭血圧における早朝血圧は、NCR期で131±8/81±8mmHg、CDL期で144±13/85±9mmHgであり、薬剤間に有意差が認められた（SBP：p<0.05, DBP：p<0.05, Paired t-test）。早朝脈拍数に薬剤間で有意差は認められなかった。目標血圧値達成率は、CDL期25.0%、NCR期62.5%であった。またABPMでは、朝方（6:00-9:00）時間帯において、NCR期で128±10/87±11mmHg、CDL期で144±12/91±7mmHgであり、薬剤間に有意差が認められた（SBP：p<0.05）。朝方の時間帯における脈拍数では、NCR期がCDL期よりも有意に増加（p<0.05）した。その他の時間帯においては血圧の推移ならびに脈拍数に有意差は認められなかった。尚、両期間において自覚症状の変化は確認されず、中途覚醒に関しても両者間に違いは認められなかった。【結論】α遮断薬ドキサゾシンは交感神経の活性化亢進に伴う血圧上昇を抑制する薬剤であり、就寝直前投与によって早朝高血圧を抑制することが知られている。今回、NCRは家庭血圧・ABPMのどちらにおいても就寝前投与による早朝高血圧抑制効果は、CDLよりも有効であることを確認できた。なおNCR就寝前投与における早朝脈拍数は、就寝前の脈拍数と同等であり、早朝高血圧の確実な抑制に伴う正常範囲の反応であり、患者予後に対する影響は少ないと考えた。また、睡眠時血圧の推移において、試験期間中に過度な降圧や自覚症状の変化を訴える患者は認めなかった。

## P67-377 ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤ベニジピンは本態性高血圧患者において血漿アルドステロン濃度を低下させ酸化ストレス減少作用、高分子型アディポネクティン上昇作用を有する

佐藤　文俊、森本　玲、工藤　正孝、松田　謙、岩倉　芳倫、村上　治、伊藤　貞嘉

東北大学病院 腎高血圧内分泌科

【目的】ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬が血漿アルドステロン濃度（PAC）を低下させ血漿レニン活性（PRA）を上昇させる可能性は指摘されていたが、最近ベニジピンのヒト副腎皮質細胞（NCI-H295R）でアルドステロン産生を阻害させる作用が報告されている。今回強力なジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬であるベニジピンを用いて本態性高血圧患者におけるPAC減少効果を検討した。【方法】家庭早朝血圧135/85以上の本態性高血圧患者93名にベニジピン8mg/日を用いて、24週後に早朝家庭血圧、外来随時血圧、夜間血圧、PAC、PRA、酸化ストレスマーカーのTBARS血中濃度、高分子型アディポネクチン（hmAd）血中濃度を測定検討した。【成績】ベニジピン群では早朝家庭血圧は148±14.3/83.7±12.5mmHgから121±10.4/72.4±8.9mmHgに有意に減少した。またPACも11.9±7.3から8.8±5.3ng/dlに有意に減少、PRAは2.7±4.5から4.3±6.2ng/ml/hに有意に上昇、血中TBARSは16.8±7.9から8.1±3.6MDAnmol/mlに有意に減少し、血中hmAdは2.6±2.1から3.2±2.6μg/mlに有意に上昇した。【結論】本態性高血圧患者においてジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬ベニジピンが血漿アルドステロン濃度（PAC）を低下させ、酸化ストレス減少作用を有する可能性が示唆された。また血中hmAdを上昇させインスリン感受性を改善する可能性も示唆された。

## P67-378 本態性高血圧患者におけるシルニジピンの血中アディポネクチン上昇作用の検討

杉原　充、上原　吉就、藤見　幹太、八尋　英二、出石　宗仁、三浦　伸一郎、朔　啓二郎

福岡大学 医学部 心臓・血管内科学

【目的】高血圧症患者では交感神経系の活性化が心肥大や心不全、腎不全などの臓器障害や心血管事故に深く関与していることが知られている。ジヒドロピリジン（DHP）系Caチャネル遮断薬（CCB）は高血圧症患者に対して、確実な降圧効果が期待できることから広く使用されてきたが、特に短時間作用型のCa枯抗薬においては降圧にとももない交感神経系が刺激されることが指摘されている。DHP系CCBの中でも、シルニジピンはL型のCaチャネルのほかにN型Caチャネルをブロックすることにより、心臓交感神経からのノルエピネフリン遊離を抑制し、圧受容体反射による交感神経活性化を抑制することが示されている。一方、肥満やストレスによる交感神経活性化は、インスリン抵抗性を惹起、促進することが報告されている。そこで本研究では交感神経抑制作用を持つシルニジピンの降圧効果と血中アディポネクチン値への影響について検討した。【方法】本態性高血圧症の患者17例（平均年齢：68.2±12.0歳、男性10例／女性7例）にシルニジピンを投与した。投与方法は他のCCBからの切り替え症例が12例、新規投与例が5例であった。投与前、投与開始24週後に血圧、心拍数のほか血糖値、HbA1c、血漿アディポネクチン濃度、尿中微量アルブミン値の測定を行った。【成績】シルニジピン投与6週後より収縮期血圧、拡張期血圧はともに有意（P<0.01）に低下し、24週後まで持続していた（投与前：149.2±20.8 ／ 82.6 ±11.3 mmHg、投与6週後：133.3±14.7 ／ 74.5±8.2 mmHg、投与24週後：132.5±13.9 ／ 74.2±7.5 mmHg）。また、心拍数も同様にシルニジピン投与24週後には有意に低下した（投与前80.0±11.9 ／分、投与24週後73.5±10.8 ／分）。　血漿アディポネクチン濃度は、24週間のシルニジピン治療により、3.8±1.5 μg ／ mlから5.1±2.2 μg ／ mlへと有意（P< 0.01）に上昇していた。シルニジピンの24週間投与による収縮期血圧および拡張期血圧のいずれの降圧度と血中アディポネクチンの変化との間には関連性は認められなかった。【結論】本態性高血圧患者において、シルニジピンは安定持続した降圧効果を認め、また心拍数減少作用を有していた。さらに、本研究では降圧度と関連無く血中アディポネクチン増加作用を認めていることから、シルニジピンの交感神経抑制作用による血中アディポネクチンの増加が推察された。本薬剤は、メタボリックシンドロームや糖尿病を合併した高血圧患者における心血管イベントの抑制作用が期待される。

## P67-379 合併症のない高血圧におけるテルミサルタン、ニフェジピンのPPARγ活性化作用

山崎　文靖[1]、宮野　伊知郎[2]、小澤　利男[2]、西永　正典[2]、土居　義典[2]

[1] 高知大学 医学部 検査部、[2] 高知大学 医学部 老年病科・循環器科

【目的】テルミサルタンのPPARγ活性化作用については多くの報告があるが、ARB1剤では降圧が不十分で他剤を追加することが多い。そこで、テルミサルタンにニフェジピンCRを追加した時のPPARγ活性化作用の変化を合併症のない高血圧症例で検討する。【方法】対象は心血管合併症や糖尿病、高脂血症、メタボリックシンドロームなどの代謝疾患がなく、初診時に降圧薬を服用していなかった高血圧患者16例。テルミサルタン40mgを6週間内服。降圧が不十分な場合はニフェジピンCR20-40mgを追加投与した。内服前、テルミサルタン内服6週間後、ニフェジピンCR追加内服18週後に血圧・心拍、血液検査を行い、降圧が十分でテルミサルタンのみ服用を続けた群と比較検討した。PPARγ活性化作用はHOMA IR, 血中アディポネクチン値、レプチン値を測定し評価した。【成績】1) テルミサルタン投与6週間では血圧値は平均で174±13/92±10から145±22/78±11と減少した。16例中降圧が不十分な8例にニフェジピンCRを追加投与した。2) テルミサルタン6週間投与後では、血中アディポネクチン値、レプチン値に有意な変化は認めなかったものの、HOMA IRは有意に減少した(1.30±0.65→1.08±0.44, p<0.05)。3) ニフェジピンCRを追加した群では、追加後もHOMA IRに変化を認めず(1.03±0.46→1.06±0.52, n.s.)、テルミサルタン内服群と有意な差は認めなかった。【結論】テルミサルタンは合併症のない高血圧患者のPPARγ活性化作用を増加させ、ニフェジピンCR追加投与でも変化を認めなかった。

臨床　薬物療法　その他　3

## P68-380 高血圧外来患者におけるコントロール不良および治療抵抗性高血圧の実態と特徴

土橋　卓也、大田　祐子、宮田　恵里、尾中　宇蘭

国立病院機構 九州医療センター 高血圧内科

【目的】高血圧治療ガイドラインは厳格な降圧目標の達成を提唱しているが、降圧治療中の高血圧患者の血圧管理状況は不十分であることが報告されている。本研究では降圧治療中の患者におけるコントロール不良および治療抵抗性高血圧の頻度とその特徴について検討した。【方法】対象は当施設で降圧薬治療中の高血圧外来患者686名（男性296名、女性390名、年齢65±12歳）。2機会の診察室血圧値の平均値に基づいて降圧目標（65歳以上：<140/90mmHg、65歳未満：<130/85mmHg、糖尿病/CKD合併者：<130/80mmHg）の達成の有無を検討するとともに3剤以上の降圧薬使用で目標未達成者を「コントロール不良高血圧」、利尿薬を含む3剤以上で未達成者を「治療抵抗性高血圧」と定義し、その頻度と特徴について検討した。【成績】全対象者の血圧値は132±11/74±10mmHgであった。降圧目標達成率は高齢者で74.5%であったのに対し、65歳未満では42.3%と低下し、糖尿病/CKD合併者では26.4%に過ぎなかった。全体としての降圧目標達成率は45.5%であり、平均2.1剤の降圧薬を使用していた。降圧目標未達成者（降圧薬平均2.2剤）は達成者（降圧薬平均2.0剤）に比し、若年でBMI、中性脂肪、血清クレアチニン、尿酸、HbA1cが有意に高く、糖尿病の合併頻度が高かった。降圧薬2剤以下の使用での目標達成者は34.0%、3剤以上の使用での達成者は11.5%（利尿薬使用者4.8%）であった。コントロール不良および治療抵抗性高血圧の頻度は各々 18.8%、4.8%で、降圧薬は各々 3.4剤、4.0剤使用していた。コントロール不良高血圧群は男性で（56%）、BMIが高く（平均25.4±3.5kg/m$^2$）、糖尿病（29.5%）、CKD（49.6%）の合併が多かった。多変量回帰分析では、コントロール不良の要因として血清クレアチニン（partial r=0.19）、中性脂肪（partial r=0.18）、糖尿病の存在（partial r=0.12）、BMI（partial r=0.10）が検出された。利尿薬の使用は全体の11%、3剤以上服用者の32%にとどまっており、糖尿病の存在が使用の阻害要因の一つであることがうかがわれた。【結論】降圧治療中の高血圧患者の約2割が3剤以上の降圧薬使用にもかかわらず、降圧目標を達成できないコントロール不良高血圧であった。その要因として肥満、糖尿病、CKDの合併が挙げられた。血圧管理のさらなる改善には、代謝への影響に配慮した少量利尿薬の積極的使用が必要と思われた。

## P68-381 利尿薬投与中の患者における血圧の特性 ―各種測定法による検討―

叶澤　孝一、清水　泰輔、岩下　山連、三谷　知之、本島　みずき、中島　徳志、朝倉　受康、長谷川　元、御手洗　哲也

埼玉医科大学総合医療センター 腎高血圧内科

【目的】近年、サイアザイド系利尿薬(TZs)の使用が降圧療法において重要視されてきており、またARBとTZsの合剤が相次いで発売された。一方で我々は、診察室血圧(office BP=OBP)、待合室血圧(waiting room BP=WBP)、家庭血圧(home BP=HBP)の、それぞれの特性と有用性を報告してきたが、利尿薬による各種測定法による降圧の特性を詳細に検討した報告はない。そこで、TZs投与中の外来患者における、各種測定法による血圧の特性を明らかにする。 【方法】高血圧診療のために外来を受診した患者の、診察室における医師測定によるOBP、任意の時間に待合室において自動血圧計（オムロンHEM-906、日本光電MPV-3301）で測定したWBP、およびJSH2004もしくは2009ガイドラインに基づいて測定したHBPの平均値について、各収縮期血圧(SBP)および拡張期血圧を、TZs内服中の患者と内服していない患者に分けて、各季節毎に評価した。また、TZs内服中の患者に関しては、通常量投与群と少量投与群に分けて検討した。 【成績】387名の患者による計4424回の外来血圧測定を評価した。利尿薬のうちTZsを内服したことのある患者は103名であり、全例で1/4から常用量を、他の降圧薬との併用療法として使用されていた。うち56名は観察期間中に中止や変更がなかったが、33名では他剤で降圧不十分のためにTZsが新たに開始、もしくは再開され、19名では過度の降圧や副作用のためにTZsが一時的、もしくは完全に中止となっていた。TZsが開始された時期としては冬季が33%、春季・秋季が各30%なのに対して、TZsが中止された時期は夏季が74%と大半を占めた。WBPの最大の血圧変動要因である安静時間の影響を取り除いた来院21分以降の検討では、夏季と冬季のSBPの較差は、OBPがTZs内服群で4.5mmHg、TZs非内服群で1.9mmHg、WBPがTZs内服群で8.0mmHg、TZs非内服群で4.8mmHg、HBPがTZs内服群で5.7mmHg、TZs非内服群で4.8mmHg、といずれもTZs非内服群に比しTZs内服群で大きかった。TZs内服群とTZs非内服群における季節間の較差は、夏季と他の季節の間において特徴的であり、夏季以外の季節間では認めなかった。さらに、TZsが過度の降圧や副作用のために中止された患者の割合、およびTZs内服群とTZs非内服群における夏季と他の季節の間の血圧の較差は、TZs通常量投与群で主として見られ、少量投与群においては稀であった。 【結論】TZsの過度の降圧や中止に至る副作用は夏季に出現しやすく、いずれの測定法においてもTZsを内服している患者で夏季における降圧の程度が大きいと考えられた。しかし、これらはTZs用量依存性であり、少量投与ではTZsは安全に使用できると考えられた。

## P68-382 高血圧外来患者における上腹部症状の現状

鬼木　秀幸[1]、松村　潔[1]、大坪　俊夫[1]、後藤　健一[1]、福原　正代[1]、三輪　宜一[2]、上園　慶子[3]、飯田　三雄[1]

[1] 九州大学大学院 病態機能内科学、[2] 九州大学大学院臨床薬理、[3] 九州大学健康科学センター

【目的】上腹部症状の訴えは、非特異的なものを含めると日常臨床でも遭遇することが多いが、胃食道逆流症(GERD)によると思われる症状も含まれているのではないかと思われる。降圧薬として使用される機会の多いカルシウム拮抗薬あるいは狭心症治療薬の亜硝酸薬は、下部食道括約筋の圧を低下させて胃酸逆流を惹起し、GERDの発症因子となると考えられている。一方、高血圧患者では種々の合併症のためにアスピリンなどの抗血小板薬も併用される機会が多いが、これらの薬剤の上部消化管障害への関与も示唆されている。しかし、治療中の高血圧患者において、どの程度の頻度で上腹部症状が認められるのか明らかでない点が多い。そこで、外来通院中の高血圧患者の上腹部症状の頻度とともに、カルシウム拮抗薬、抗血小板薬治療などとの関連を検討した。【方法】対象は、当科の高血圧外来に通院中の患者302名（63.6±0.7歳；男性149名、女性153名）である。症状のアンケート調査（(1)胃の痛み、(2)胸の痛み、(3)胃がもたれるような感じ、(4)のどのいがいが感、ピリピリ感、など11項目で、(1)症状がない、(2)あまり強くない、(3)強い、(4)かなり強いの4段階評価）を実施した。各項目について検討するとともに、これまでの報告に基づき、胃食道逆流症状とその他の症状に分けても検討した。【結果】胃食道逆流に関連するとされている何らかの症状は148例（49 %）に、また、その他の上腹部症状は45 %に認められ、軽微なものを含めると、全体の約半数に上腹部症状が認められた。しかし、各質問項目により頻度の差が若干あるものの、「かなり強い」とした例は0 ～ 3例、「強い」とした例は3 ～ 13例であり、ほとんどの例は「あまり強くない」との結果であった。一方、カルシウム拮抗薬は233例に使用されていたが、119例（51 %）に胃食道逆流に分類される症状を認めた。しかし、カルシウム拮抗薬を使用していない例（69例）でも29例（42%）に症状を認め、カルシウム拮抗薬使用例に多い傾向があったものの、有意ではなかった。その他の上腹部症状に関しても、カルシウム拮抗薬投与の有無で差を認めなかった。一方、アスピリン投与の有無に関しても、胃食道逆流あるいはその他の上腹部症状に分類される症状全体では差を認めなかったが、「胃の痛み」はアスピリン投与39例中8例（21%）に、またアスピリンを投与していない263例中31例（12%）に認め、アスピリン投与例で有意に頻度が多くなっていた。【結論】高血圧外来通院中の約半数の患者で、何らかの上腹部症状を認めたが、ほとんどの例が軽微であり、カルシウム拮抗薬投与例で胃食道逆流に分類される症状の増加は明らかではなかった。アスピリン投与例で「胃の痛み」を訴える例が多く、対処方法などを検討する必要があると考えられた。

## P68-383 Stroop color-word testによるメンタルストレス時の血圧変動に及ぼす降圧薬の影響

羽野　卓三、川邊　哲也

和歌山県立医科大学 医学教育・集団医療学

【目的】Stroop color-word test(SCT)によるメンタルストレスを用いて高血圧患者における血圧上昇、脈拍上昇、皮膚血流の低下からSCTに対する循環反応を検討し、降圧薬による交感神経の反応の差異を明らかにする。【方法】高血圧患者の内、同意の得られた患者32名を対象者の服薬内容によりCa拮抗薬服用群（Ca群）、アンジオテンシンII受容体拮抗薬服用群（ARB群）、Ca拮抗薬とARB併用群（Ca+ARB群）に分類した。Ca群は9名（男性4名、女性5名、平均年齢68.7±8.7歳）、ARB群は11名（男性7名、女性4名、平均年齢67.9±9.1歳）、Ca+ARB群は12名（男性5名、女性7名、平均年齢65.2±9.0歳）であった。SCTによるSCTを行った。負荷前の6分間の安静中、次いで10分間の負荷中および負荷後6分間において血圧、脈拍は2分間隔で測定し、皮膚血流は連続的に測定した。【成績】収縮期血圧の負荷前、負荷中、後の平均値は、Ca群およびCa+ARB群でストレス負荷中において負荷前に比べ有意に上昇し、負荷後に負荷前の血圧値まで低下したが、ARB群では変化は有意でなかった。拡張期血圧はおよび平均血圧は、負荷中において負荷前に比べに上昇し、負荷後において負荷前の血圧までほぼ低下するが有意な変化ではなかった。収縮期血圧の変化率はCa群とARB群及びCa+ARBQとの間に有意な差は認められなかった。拡張期血圧の変化率はCa群とARB群との間には有意な差は認められなかったが、Ca群とCa+ARB群との間に有意差（p=0.005）が認められた。平均血圧の変化率は、Ca群とARB群の間に有意な差は認められなかったが、Ca+ARB群との間では、有意な差（p=0.040）が認められた。またARB群とCa+ARB群との間で、有意な差（p=0.015）が認められた。皮膚血流の負荷前、負荷中、後の変化率はCa群では、皮膚血流の低下が大きく、ARB群との間で負荷中の変化率において有意差（p=0.019）が認められた。また、Ca+ARB群との間においても有意な差（p=0.017）が認められた。【結論】SCTによる血圧上昇はCa群に比べてCa+ARB群において抑制された。皮膚血流の変化についてもCa群に比べてARB群およびCa+ARB群の方が血流の低下が抑制された。以上よりARBは交感神経抑制を介した血圧変動の抑制効果を示すと考えられた。

## P68-384 高血圧患者に対する漢方薬の降圧効果を検討した症例集積研究

小田口　浩

北里大学 東洋医学総合研究所

【目的】降圧剤の服用を勧奨されながら、それを忌避する高血圧患者は少なくない。漢方治療はその受け皿の一つとなっており、現に12種類の漢方エキス製剤が高血圧を効能・効果に掲げて保険適用を受けている。ただ漢方薬の降圧効果を科学的に証明した研究は存在せず、今後エビデンスレベルの高い研究が行われる必要がある。本研究は、我々の施設の漢方外来を受診した高血圧患者に対して処方された漢方薬で認められた降圧効果について検討した症例集積研究である。
【方法】2008年5月から2009年2月の間に北里大学東洋医学総合研究所の漢方外来を受診した初診患者のうち、高血圧症と診断され、1か月以上の期間フォローアップされた者を対象とした。全ての対象者に対して毎回の診察前に自動血圧計による血圧、脈拍数測定が行われた。1か月、3か月、6か月、12か月後の時点における降圧効果を評価した。
【成績】対象者は64名であり、男／女は18 ／ 46、年齢は36-89（平均64.2）歳であった。初診時にカルシウム、アンギオテンシン受容体拮抗薬等の降圧薬を服用していなかった対象者（降圧薬−群）は11名、服用していた対象者（降圧薬+群）は53名であった。初診時の測定値は降圧薬−群で収縮期血圧（以下SP）169.5mmHg、拡張期血圧（以下DP）101.9mmHg、脈拍数（以下PR）76.5 ／ minであったのに対し、降圧薬+群ではそれぞれ142.9、82.0、81.1であり、SPとDPに関しては有意な差が認められた。各対象者の漢方医学的診断（いわゆる証）に基づき対応する漢方薬が処方された。経過中降圧薬の変更（開始を含む）がなかった58名のうち、降圧薬−群9名の1か月、3か月、6か月、12か月後の時点における血圧下降度（初診時血圧−各時点の血圧）は、SP: 25.0, 22.4, 16.4, 27.0mmHg、DP: 11.2, 7.3, 9.6, 5.0mmHgであったのに対し、降圧薬+群49名のそれはSP: 7.3, 8.3, 2.4, 9.4mmHg、DP: 4.6, 5.2, 3.4, 7.2mmHgであった。対象者に漢方薬の副作用と考えられる徴候は認められなかった。
【結論】我々の施設の漢方外来を受診した高血圧患者のうち降圧薬を服用していない者の割合は約20%と低率であったが、それらの患者は服用している患者に比して血圧が非常に高く、厳重な血圧管理が必要と考えられた。これらの患者に対する漢方薬の降圧効果は比較的大きく、漢方薬だけで十分な血圧コントロールが可能であるとはいえないまでも、ある程度満足できるレベルであった。これに対して降圧薬を服用している患者に対する降圧効果は比較的小さかったが、降圧薬と合せて服用することで血圧コントロールを容易にする効果があると考えられた。副作用が少なく安全性の高い漢方薬は高血圧患者に対して有用な薬剤である可能性が示唆された。今後、前向きの比較試験で有用性が検討されることが望まれる。

## P69-385　超高齢者降圧療法の実態：CKD stageとの関連

小嶋　俊一、谷上　芙久子、芹澤　敬子、志田　幹雄

国立病院機構 静岡医療センター

【目的】従来、80歳以上の超高齢者に対する降圧薬療法については死亡率の低下はもたらさないとされていたが、HAVET研究により、超高齢者においても、SBPを40mmHg前後まで降圧させることにより心血管疾患等による死亡率が低下することが明らかにされた。本研究では80歳以上の降圧療法の実態を、心血管疾患のリスクであるCKDとの関連で検討することを目的とした。【方法】2004年以降当院の内科外来を受診した513症例（男/女=211/292例、若・中年者(65歳未満)157例、高齢者(65以上80歳未満)238例、超高齢者80歳以上118例）を対象とした。これら心血管疾患合併例は若・中年者11%、高齢者22.6%、超高齢者28.4%であった。また、糖尿病はそれぞれ35.3%、45.3%、45.7%に認められた。以上の症例について、現在の血圧値、初診時の血圧値、降圧薬の使用状況、血清クレアチニン値、尿蛋白の有無を診療録より調査した。尿蛋白の有無、血清クレアチニン値より日本腎臓学会ガイドラインに基づいてCKDのstageを判定した。以上のデータより超高齢者降圧治療の実態を他の年代との比較により評価した。統計学的検定には分散分析、$\chi^2$検定等を用いた。【成績】調査時血圧(SBP/DBP)は若中年者136±1/82±1mmHg、高齢者138±1/77±1、超高齢者141±2/73±1と高齢化と共に、SBPは有意に増加し、DBPは減少した。SBP150mmHg以上の症例は若・中年者17.8%、高齢者22.7% 、超高齢者32.2%と高齢化とともに、降圧が不十分と思われる症例の増加が見られた。逆にDBP90mmHg以上の症例は高齢化に伴い減少した。降圧薬の使用数は若・中年者2.2±0.1、高齢者2.0±0.1、超高齢者2.0±0.1と血圧上昇にも拘らず、降圧薬の使用が高齢者で抑制されていることが示唆された。初診時からのSBP降圧度は若・中年者-26mmHg、高齢者-19mmHg、超高齢者-12mmHgと高齢化に伴い降圧度は抑制されていた。DBP降圧度についても同様の成績であった。一方、CKDのstage分類との関連でみると、SBPには各stage間で差を認めなかったが、降圧薬数はstage0および1：1.8±0.1 、stage 2：2.0±0.1、stage 3：2.3±0.1、stage 4および5：2.9±0.2とstageの上昇と共に、降圧薬数も増加し、各stage間に有意差が認められた。この事は年代毎にみても同じ傾向にあった。しかし、若・中年者の降圧薬数はstage 4および5で3.5±1.1と約1.8倍増加したのに対し、超高齢者stage 4-5では 2.3±0.4と約1.2倍の増加に過ぎなかった。このことは超高齢者のCKD stageの高い群において降圧薬の使用が特に抑制されていることを示した。【結論】超高齢者では血圧が高いにも拘らず、降圧薬の使用が控えられる傾向にあった。この傾向はCKD stageが高度な群で際立つ傾向にあり、今後検討すべき課題である。

## P69-386　慢性腎臓病(CKD)患者診療における家庭血圧測定に関する実態調査

菅野　直希[1]、栗山　哲[1,2]、大塚　泰史[1,2]、原　洋一郎[1]、遠藤　聡[1]、吉澤　威勇[1]、末次　靖子[1]、高根　紘希[1]、高橋　康人[1]、近藤　誠[1]、林　文宏[1]、石川　匡洋[1]、徳留　悟朗[1]、細谷　龍男[1]

[1] 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科、[2] 東京都済生会中央病院

【目的】 高血圧治療ガイドライン(GL)2009年において、家庭血圧測定の意義が初めて強調された。また、近年、慢性腎臓病（CKD）の概念が提唱され、2009年にCKD診療ガイドライン(GL)も作成された。CKD進行には、高血圧が最も重大なリスクファクターである。本研究では、CKD診療に携わる医師が、高血圧治療GLで言及される家庭血圧に対してどの程度の認識度(awareness)を持つか、降圧薬の選択をどのようにしているか、などを調査することによって、高血圧診療における家庭血圧の意義付けの現況分析を行った。
【方法】 主としてCKD診療を専門とする医師を中心に、勤務医、開業医は問わず330人にアンケートを配布した。そして、その回答をもとに、日常診療において、家庭血圧へのawareness、降圧薬の選択および内服方法、今後の課題、などについて解析した。
【成績】 アンケートの回収率は60%であった。家庭血圧を日常診療で取り入れている医師は、ほぼ100%と高いawarenessが確認し得た。そのなかで、家庭血圧を診察室血圧より重要視していると回答した医師は80%にも上った。高血圧を合併したCKD患者に対する降圧薬の第1選択は、AT1受容体拮抗薬(ARB)、第2選択はカルシウム拮抗薬(CCB)を選択していた医師がともに90%以上であった。また、早朝高血圧の改善やnon-dippingに対して考慮する医師も多く、これらに対して降圧薬の就寝前投与などに配慮している医師も88%にも上った。一方、治療薬の選択に関してや1日複数回投与をするか等の投与法についての意見には多様性があった。将来、家庭血圧を基準にした新たな高血圧GLの必要性に関しても、多くの医師がその必要性に対する意見が多かった。
【考察】 CKDを専門とする医師は、家庭血圧の位置づけに関して強いawarenessを持っていた。高血圧を合併したCKD患者に対する降圧療法の第1、第2選択薬に関しては、高血圧治療GL2009に沿った降圧薬の選択をしている傾向がみられた。一方で、早朝高血圧などの病態に対する降圧薬選択や内服方法の選択には多様性があり、未解決の問題であると思われた。最近、ARBと利尿薬の合剤が発売され、今後はARBとCCBの合剤など新薬の市場参入も予定されている。これら合剤は、良好な内服アドヒランスを維持できることから、より効率よい降圧効果が期待されている。これらの降圧薬にも、家庭血圧で評価した成績が必要である。
【結論】 CKD診療に携わる医師において、家庭血圧測定の重要性に極めて高い認識度(awareness)が確認された。今後、家庭血圧に基づいたCKDの診断基準や治療法選択を確立していくことが急務である。

## P69-387　Cilnidipineの降圧及び長期腎機能保護効果についての検討

大澤　豊[1]、成田　一衛[2]

[1] 新潟臨港病院 内科、[2] 新潟大学医歯学総合研究科腎膠原病内科

【背景】カルシウム拮抗薬(以下、CCB)であるCilnidipine(以下、CIL)には、従来のCCBによる血管平滑筋に対する作用に加え、交感神経機能の抑制を介する降圧作用を有し、腎保護効果も示されている。今回我々は患者背景別に降圧及び腎保護効果・降圧目標達成効果について検討した。
【方法】当院内科外来で2001年以降に高血圧に対しCILを新たに処方され、2年以上外来で観察された症例を対象とした。血圧は外来受診時の座位での血圧で、降圧目標はJSHガイドライン2009に準じて高齢者(65歳以上)は140/90mmHg未満を、若年者(65歳未満)は130/85mmHg、そして糖尿病及び慢性腎疾患(CKD)合併者は130/80mmHg未満とした。腎機能はeGFR(日本人のeGFR推算式：$eGFR=194\times Cr^{-1.094}\times 年齢^{-0.287}$(女性は×0.739))で評価し、尿蛋白については定性の(−) 〜 (3+)を0点から4点にスコア化し評価した。以上の結果をFisherのPLSD検定を使って有意差検定を行った。
【成績】症例は男性20例、女性20例の計40例(耐糖能障害合併11例を含む)であった。またCIL開始時にレニンアンギオテンシン系阻害薬(以下、RAS)の併用が24例(60% )であったが、開始後中止あるいは追加もあり最終的に2年間で40例中29例にRASの併用を認めた。血圧は開始時の平均が151/89mmHgで2年後で134/76mmHgと有意に低下していた($p<0.0001$)。降圧については糖尿病の合併の有無、肥満(BMI＞25)の有無、CKD(eGFR＜60)の有無に関わらず良好であった。しかし、2009年ガイドラインの降圧目標達成率に関してはCIL処方前が3例(7.5% )に対して、2年後で15例(37.5% )と改善は認めるものの依然低値であった。蛋白尿については解析可能な31例について有意に減少し($p<0.05$)、特に開始時(±)以上であった14例についてはRAS併用の有無に関わらず尿蛋白減少効果を認めた($p<0.01$)。eGFRは算定可能であった32例について2年後まで有意な低下は認めなかった。これはCKD群(n=22)と非CKD群に(n=10)分けても同様であった。また、CIL開始前からRASを服用し観察期間中も続行していたかあるいは観察期間中RASの併用の無かった群をRASの影響の無かった群(n=22)として、2年間の観察中にRASを追加した群をRASの影響を否定できない群(n=10)としたが、いずれの群でも2年間でeGFRの有意な低下は認めなかった。
【結論】今回はJSHガイドライン2000から2004への移行期の患者が対象となっていたためか降圧が不充分で、2009年のガイドラインに鑑みても目標達成率は低値であったが、CILを併用することで降圧効果以上に抗蛋白尿効果や腎保護効果が得られたと考えられた。CILは腎機能に影響されずにRASにみられる高カリウム血症の副作用もなく、高血圧患者の血圧及びCKD患者の腎保護に有用な降圧薬と考えられる。