

学位論文題名

Long-term Blood Pressure Variability and Cerebrovascular Changes on CT in a Community-based Elderly Population

(地域高齢者における血圧の長期変動と CT 上の脳血管性変化)

学位論文内容の要旨

高齢社会を迎え、高齢者における精神神経機能低下は痴呆や寝たきりの大きな要因として重要な課題となっている。脳質周囲の白質変化 (WML; white matter lesion) や無症候性脳梗塞 (SI; silent infarction) などの脳血管性変化は、無症状の高齢者であっても CT (コンピュータ断層撮影) や MRI (核磁気共鳴画像) などによってしばしばみとめられ、認知機能低下や神経機能障害、または症候性脳梗塞のリスクと関連することが明らかになってきた。

血圧と脳血管性変化の関連について、これまでさまざまな角度から研究されてきたが、地域の健康高齢者集団において長期間検討した研究は少ない。主にアメリカで行われている健康高齢者ボランティアを対象とした横断研究では、頭部 MRI 検査でみられた WML は、同日の血圧測定値や高血圧の既往歴と有意に関連することが示されている。血圧の日内変動については、近年国内で 24 時間非侵襲的血圧記録計によって研究されており、夜間の血圧降下がない者や大きい者で血管性変化のリスクが高いことが報告された。脳血管障害に関して高血圧が主要なリスク要因であることはよく知られているが、長期間にわたる血圧変動と脳血管性変化の関係については、十分解明されているとはいえない。本研究は、健康な地域在住高齢者集団において、頭部 CT 検査を実施し、脳血管性変化に対する長期血圧値の影響を、10 年間にわたる記録から検討した点で、初めての縦断研究である。

本研究の対象は、農業地域である北海道鷹栖町に居住している 69 歳以上の健康な地域住民とし、1991 年から 1998 年までに 388 人に頭部 CT 検査を施行したが、そのうちで、日常生活機能障害の認められた人、精神神経機能障害の認められた人、脳卒中の既往のあった人、CT 検査で確実な異常所見が認められた人を除いた 300 人 (男性 145 人、女性 155 人) について長期的に追跡し分析した。1982 年には老人保健法による成人の健康診査が全国的に実施されるようになったが、鷹栖町ではそれ以前の 1975 年から町独自の健康診査を実施しており、本研究の対象者は頭部 CT 検査以前の 10 年間に平均で 7.8 回受診していた。長期間の血圧変動については、CT 実施日より以前の 10 年間について、収縮期血圧、

拡張期血圧、脈圧のそれぞれの、平均値や個人内変動係数などの指標を用いて検討した。また、長期間の血圧水準の型によって、長期間の拡張期高血圧 (DHT ; Diastolic Hypertension), 長期間の収縮期高血圧 (ISHT; Isolated Systolic Hypertension), 高血圧の既往があるが 10 年間の血圧平均値が正常域にあるもの (HISTORY) および正常者 (Reference) に分類して脳血管性変化を比較した。統計解析は SAS Ver6.0 を用い、多変量ロジスティック分析により年齢などの交絡要因を調整した。

頭部 CT では 73 名 (23.6%) で WML または SI が認められた。脳血管性変化のある群では、所見が認められなかった群と比較して、収縮期・拡張期とも 10 年間の血圧平均値が高かったが、個人内変動係数など変動の指標では一定の関連は認められなかった。多変量ロジスティック分析では、WML に対して DHT の多変量調整オッズ比が高く 7.1 (95%信頼区間 2.4-21.6) であったが、ISHT, HISTORY では有意な関連が認められなかった。その他の要因のうち「喫煙習慣」が有意に関連した。同様に、SI に対して DHT は多変量調整オッズ比が 7.2 (95%信頼区間 2.7-19.4) であり、ISHT は 2.3 (95%信頼区間 1.1-4.9) で有意であった。HISTORY では有意な関連が認められなかった。

本研究は、地域在住の健康高齢者において、10 年間に及ぶ長期間の血圧測定値の記録と頭部 CT 検査における脳血管性変化の関連を年齢その他の交絡要因を考慮して検討した。長期間の拡張期高血圧が WML と SI などの脳血管性変化と有意に関連することを明らかにしたとともに、収縮期高血圧は、WML との関連が認められず SI とのみ有意に関連することにより、長期血圧の影響のメカニズムが WML と SI で異なることを示唆する結果を得た。高血圧は、従来から脳血管性変化のリスク要因として最も重要と考えられてきたが、長期血圧変動と脳血管性変化については十分解明されていなかった。血圧測定値に関する 10 年以上の長期研究は世界でも非常に少ないが、スウェーデンの地域住民を対象とした 15 年間の縦断研究においては、痴呆症の発症と長期間の血圧の関連が検討され、研究開始時の高血圧は脳血管性痴呆の発症のリスク要因であったが、痴呆症発症後は健康者に比べて血圧が低かったと報告された。本研究の結果と比較すると、脳血管性痴呆発症のリスクと関連する画像上の変化が、さらに過去の高血圧と有意に関連した点で共通している。

本研究の限界について述べると、血圧の記録を得た 10 年前当時に頭部 CT 検査で無所見であることを確認できていないために、長期高血圧と脳血管性変化の関連について疫学的因果関係の考察に限界が生ずる。1998 年から国立長寿医療研究センターで開始された「老化に関する長期縦断疫学研究」においては、高齢期にあらたに発生したラクナ梗塞と低血圧が関連すると報告されており、加齢と長期間の血圧の影響について今後さらなる研究が必要である。また、高齢者に対して 10 年前の治療内容を確認することが困難を極めたために降圧治療を含めた分析ができなかった点が、本研究の重要な限界点である。最近では薬剤師による服薬指導が一般的になり服薬内容を自己管理する環境が整ってきていること

から、地域住民を対象にした研究においても、治療内容を分析に含めたうえで降圧治療による予防効果について今後明らかにすることは重要な課題になると思われる。

本研究で検討した脳血管性変化は高齢者の精神神経機能の低下と関連するといわれている。従って、高齢者の生活の質 (Quality of Life) を高めるために、拡張期高血圧、収縮期高血圧の両方を予防することが今後の保健予防対策に重要な課題と考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 田 代 邦 雄
副 査 教 授 北 畠 顯
副 査 教 授 岸 玲 子

学 位 論 文 題 名

Long-term Blood Pressure Variability and Cerebrovascular Changes on CT in a Community-based Elderly Population

(地域高齢者における血圧の長期変動と CT 上の脳血管性変化)

高齢社会を迎え、高齢者における精神神経機能低下は痴呆や寝たきりの大きな要因として重要な課題となっている。脳質周囲の白質変化 (WML; white matter lesion) や無症候性脳梗塞 (SI; silent infarction) などの脳血管性変化は、無症状の高齢者であっても CT (コンピュータ断層撮影) や MRI (核磁気共鳴画像) などによってしばしば認められる。本研究は、健康な地域在住高齢者集団において、頭部 CT 検査を実施し、これらの脳血管性変化に対する長期血圧値の影響を、10 年間にわたる記録から検討した、初めての縦断研究である。

本研究の対象は、農業地域である北海道鷹栖町に居住している 69 歳以上の健康な地域住民とし、1991 年から 1998 年までに 388 人に頭部 CT 検査を施行したが、そのうちで、日常生活機能障害の認められた人、精神神経機能障害の認められた人、脳卒中の既往のあった人、CT 検査で確実な異常所見が認められた人を除いた 300 人 (男性 145 人、女性 155 人) について長期的に追跡し分析した。長期間の血圧変動については、CT 実施日より以前の 10 年間の健診から血圧値を抽出し、収縮期血圧、拡張期血圧、脈圧のそれぞれの、平均値や個人内変動係数などの指標を用いて検討した。また、長期間の血圧水準の型によって、長期間の拡張期高血圧 (DHT; Diastolic Hypertension)、長期間の収縮期高血圧 (ISHT; Isolated Systolic Hypertension)、高血圧の既往があるが 10 年間の血圧平均値が正常域にあるもの (HISTORY) および正常者 (Reference) に分類して脳血管性変化を比較した。統計解析は SAS. Ver6.0 を用い、多変量ロジスティック分析により年齢などの交絡要因を調整した。

頭部 CT では 73 名 (23.6%) で WML または SI が認められた。脳血管性変化のある群では、所見が認められなかった群と比較して、収縮期・拡張期とも 10 年間の血圧平均値が高かったが、個人内変動係数など変動の指標では一定の関連は認められなかった。多変量ロジスティック分析では、WML に対して DHT の多変量調整オッズ比が高く 7.1 (95%信頼区間 2.4-21.6) であったが、ISHT、HISTORY では有意な関連が認められなかった。同様に、SI に対して DHT は多変量調整オッズ比が 7.2 (95%信頼区間 2.7-19.4) であり、ISHT は 2.3 (95%信頼区間 1.1-4.9) で有意であった。HISTORY では有意な関連が認められなかった。

本研究は、地域在住の健康高齢者において、10年間に及ぶ長期間の血圧測定値の記録と頭部CT検査における脳血管性変化の関連を年齢その他の交絡要因を考慮して検討した。長期間の拡張期高血圧がWMLとSIなどの脳血管性変化と有意に関連することを明らかにしたとともに、収縮期高血圧は、WMLとの関連が認められずSIとのみ有意に関連することにより、長期血圧の影響のメカニズムがWMLとSIで異なることを示唆する結果を得た。

高血圧は、従来から脳血管性変化のリスク要因として最も重要と考えられてきたが、血圧測定値に関する10年以上の長期研究は世界でも非常に少なく、本研究は、初めての縦断研究として重要な研究である。本研究の限界について述べると、高齢者に対して10年前の治療内容を確認することが困難を極めたために降圧治療を含めた分析ができなかった点が、本研究の重要な限界点である。地域住民を対象にした研究においても、治療内容を分析に含めたうえで降圧治療による予防効果について今後明らかにすることは重要な課題になると思われる。

本研究の結果から、高齢者の生活の質(Quality of Life)を高めるために、拡張期高血圧、収縮期高血圧の両方を予防することが今後の保健予防対策に重要な課題と考えられた。

公開發表にあたって、副査の北島教授から、研究デザインについて、副査の岸教授から、解析期間の妥当性、薬物治療の影響について、及び、この研究の更なる検討課題についての質問があった。また、主査の田代教授から、対象者の健康高齢者の健康という定義、また神経学的診察所見について、さらにフロアから脳血管性変化の局在による分析結果などについて質問があった。

いずれの質問に対しても、申請者は自らの調査研究に基づくデータや、国内外の研究の引用により、本研究の意義や今後の検討課題について、概ね適切な解答を行った。

この論文は、10年間に及ぶ長期間の血圧測定値の記録と頭部CTにおける脳血管性変化の関連を明らかにしたものであり、高齢社会を迎えた今日、高齢者のQOLを高め脳血管性変化を予防するという保健予防対策上の重要な課題に取り組んだものである。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士(医学)の学位をうけるのに十分な資格を有するものと判定した。