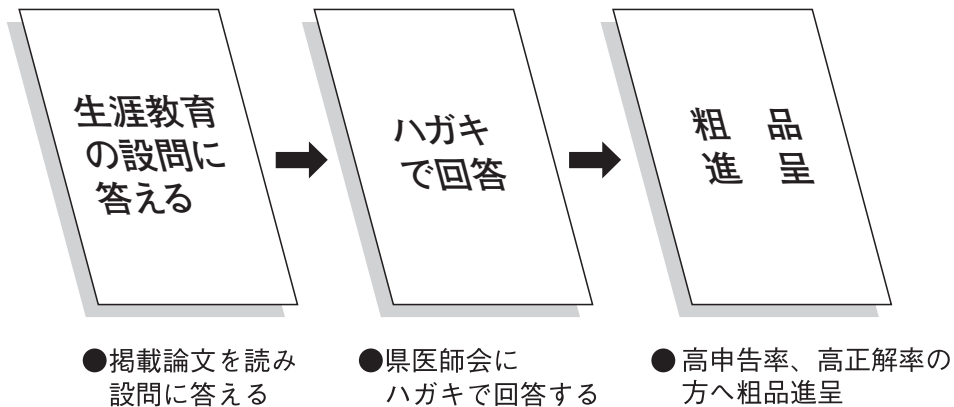


沖繩県医師会報 生涯教育コーナー

当生涯教育コーナーでは掲載論文をお読みいただき、各論文末尾の設問に対し、巻末はがきでご回答された方の中で高率正解上位者に、粗品(年に1回)を進呈いたします。

会員各位におかれましては、多くの方々にご参加くださるようお願い申し上げます。

広報委員



外来高齢高血圧患者の血圧レベル・フレイルと総死亡の関連；Nambu Cohort Study

¹ 福岡大学医学部衛生公衆衛生学教室、² まつみ会松岡医院、
³ 友愛会豊見城中央病院、⁴ 友愛会友愛医療センター
¹ 井上 卓、² 松岡 満照、³ 新城 哲治、⁴ 新崎 修

【抄録】

降圧治療は心血管イベント抑制に極めて重要である。高血圧治療ガイドライン2019では、75歳以上の高齢者の目標血圧を<140/90mmHgとしている。しかしフレイルにおける至適血圧は議論の余地がある。本稿はNambu Cohort Studyのデータを用い、外来高齢高血圧患者における収縮期血圧（SBP）およびフレイルと総死亡の関連を評価した。535人（78 [70-84] 歳、男性51%、フレイル37%）を前向きに41（34-43）月追跡し、49人が追跡期間中に死亡した。フレイルとSBPの組み合わせで層別化した死亡率は、SBP<140mmHg/非フレイルで最低、次いでSBP≥140mmHg/非フレイルで、フレイルは血圧値に関わらず死亡率が高かった。各カテゴリーの総死亡に対する補正ハザード比（95%信頼区間）は、SBP<140mmHg/非フレイルとの比較で、SBP≥140mmHg/非フレイル；3.19（1.12-11.40）、SBP<140mmHg/フレイル；4.72（1.67-16.90）、SBP≥140mmHg/フレイル；3.56（1.16-13.40）であった。フレイルは血圧値に関わらず生命予後が不良であった一方で、非フレイルではSBP<140mmHgの予後がより良好であった。フレイルは高齢高血圧患者に対する降圧治療が、予後を改善するかを鑑別するマーカーである可能性がある。

Key words：血圧・高齢者・フレイル・予後

【背景】

高血圧は脳血管疾患の重大な危険因子であり、降圧治療によりQOL悪化や死亡につながる脳血管疾患の発症、進行、再発を抑制できる。2019年の日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン（JSH2019）¹⁾では、75歳以上の降圧治療の目標血圧値を<140/90mmHgとした。高齢高血圧患者の至適血圧値を議論する際にはフレイルを考慮する必要がある。フレイルは身体機能の低下によるADLの障害を伴うが、フレイルの最大の問題は入院および生命予後が不良なこ

とにある^{2,3)}。興味深いことに、フレイルにおける血圧の低さは、むしろ予後不良と関連している⁴⁾。フレイルを有する高血圧患者に対する降圧療法のエビデンスは少なく、これら対象者の至適血圧値は未だ確立されておらず、現状では臨床医の経験値に依存している。これらを背景として、高齢外来患者の前向き観察研究であるNambu Cohort Study⁵⁾のデータを用いて、高齢高血圧患者の血圧と生命予後に対するフレイルの影響を検証した。

【方法】

Nambu Cohort Study は、沖縄県南部地域の外来通院高齢者を対象とした前向き観察研究で、高齢者の予後に関連する因子を検証し、健康寿命の延伸に寄与する要因のエビデンスを提供することを目的としている。2017年より65歳以上の外来通院患者を登録し、基本チェックリストを用いてフレイルの評価を行った。本研究はヘルシンキ宣言を順守して行われ、社会医療法人友愛会臨床研究倫理委員会の承認を得た。

【結果】

外来高齢高血圧患 535 人（年齢 78 [71-84] 歳、男性 51 %、フレイル 37 %）を 41 (34-43) 月間追跡した。収縮期血圧 (SBP) とフレイルの状態によって層別化した対象者背景を表 1 に示す。同じ SBP レベルでも、フレイルは非フレイルに比し高年齢で、女性の割合、心不全、脳卒中、末梢動脈疾患、心房細動の罹患率が高かった。さらに血圧、BMI、握力、eGFR、脂質、ヘモグロビン、ヘマトクリットが低値であった (表 2)。追跡期間中に死亡した対象者数は 49 人であった。

	<140 mmHg		≥140 mmHg		P
	フレイル n=114	非フレイル n=165	フレイル n=84	非フレイル n=172	
年齢 (歳)	82 (75 - 87)	75 (69 - 80)	84 (80 - 89)	76 (68 - 81)	<0.0001
男性 (%)	44	58	30	60	<0.0001
併存疾患					
糖尿病 (%)	32	30	29	29	0.9613
脂質代謝障害 (%)	57	67	68	65	0.2859
肥満 (%)	40	50	48	56	0.0655
冠動脈疾患 (%)	25	22	24	15	0.1762
慢性心不全 (%)	32	16	26	9	<0.0001
脳卒中 (%)	42	28	37	17	<0.0001
末梢動脈疾患 (%)	12	4	14	5	0.0031
心房細動 (%)	26	13	15	11	0.0033
慢性腎臓病 (%)	52	34	57	34	0.0002
降圧薬					
ACE-I or ARB (%)	61	56	49	58	0.3464
カルシウム拮抗薬 (%)	66	73	73	77	0.5952

表 1 Nambu Cohort Study 対象者 535 人の血圧・フレイルレベルで層別化した観察開始時背景

	<140 mmHg		≥140 mmHg		P
	フレイル n=114	非フレイル n=165	フレイル n=84	非フレイル n=172	
収縮期血圧(mmHg)	126 (118 - 134)	129 (120 - 135)	152 (145 - 160)	150 (143 - 158)	<0.0001
拡張期血圧(mmHg)	64 (56 - 72)	68 (62 - 75)	72 (66 - 78)	78 (72 - 85)	<0.0001
心拍数(bpm)	75 (66 - 82)	73 (63 - 85)	76 (64 - 84)	77 (67 - 87)	0.02171
BMI(kg/m ²)	24.0 (21.8 - 27.0)	24.9 (22.4 - 27.2)	24.9 (21.8 - 27.0)	25.8 (23.7 - 28.4)	0.0281
握力 (kg) 男性	25.0 (19.8 - 29.3)	29 (24.6 - 34.0)	21.0 (15.5 - 28.0)	29.0 (26.0 - 34.0)	<0.0001
女性	13.0 (11.5 - 15.5)	19.5 (15.0 - 24.0)	13.0 (9.0 - 16.0)	20.0 (16.5 - 23.0)	<0.0001
eGFR(ml/min/1.73m ²)	59 (46 - 71)	65 (55 - 75)	55 (42 - 67)	67 (55 - 80)	<0.0001
尿酸(mg/dl)	5.5 (4.7 - 6.7)	5.8 (4.9 - 6.5)	5.6 (4.6 - 6.6)	5.7 (4.8 - 6.7)	0.9152
空腹時血糖(mg/dl)	111 (100 - 138)	109 (101 - 129)	111 (99 - 133)	110 (101 - 125)	0.9349
HbA1c (%)	5.8 (5.5 - 6.1)	5.9 (5.7 - 6.2)	5.8 (5.5 - 6.2)	5.9 (5.6 - 6.2)	0.3391
総コレステロール(mg/dl)	176 (154 - 195)	180 (165 - 202)	175 (154 - 196)	190 (169 - 210)	0.0001
HDL コレステロール(mg/dl)	51 (43 - 61)	58 (46 - 66)	53 (42 - 65)	56 (48 - 65)	0.0317
中性脂肪 (mg/dl)	101 (76 - 141)	99 (76 - 132)	107 (81 - 139)	107 (81 - 139)	0.2624
LDL コレステロール(mg/dl)	94 (80 - 119)	99 (84 - 120)	95 (81 - 115)	106 (90 - 124)	0.0151
白血球(/mm ³)	59 (49 - 71)	69 (50 - 74)	61 (51 - 75)	64 (54 - 77)	0.0983
ヘモグロビン(g/dl)	12.3 (10.9 - 13.9)	13.1 (12.5 - 14.2)	12.2 (11.3 - 13.4)	13.5 (12.6 - 14.5)	<0.0001
ヘマトクリット(%)	38 (34 - 42)	40 (38 - 43)	38 (35 - 41)	42 (39 - 44)	<0.0001

表 2 Nambu Cohort Study 対象者 535 人の観察開始時の血圧・フレイルレベルで層別化した身体学的・血液学所見



SBP およびフレイルレベルで層別化した総死亡数および死亡率を表3に示す。死亡率はSBP<140mmHg/非フレイルで最も低く、次いでSBP≥140mmHg/非フレイルであった。フレイルの死亡率は非フレイルよりも高かった。また、フレイル群ではSBPが低い患者の死亡率が高かった(表3)。SBPとフレイルで層別化した総死亡に対する補正ハザード比および95%信頼区間(HR, 95% CI)を図1に示す。基準となるSBP<140mmHg/非フレイルとの比較で、フレイルは血压レベルにかかわらず総死亡のハザード比が高く(SBP<140mmHg/フレイル; HR 4.72

[95% CI 1.67 - 16.90])、SBP≥140mmHg/フレイル; HR 3.56 [95% CI 1.16 - 13.40])、非フレイル群ではSBPレベルが高い患者の総死亡リスクが高かった(SBP≥140mmHg/非フレイル; HR 3.19 [95% CI 1.12 - 11.40])。

【考察】

本研究の結果では非フレイル/SBP<140mmHgと比較すると、フレイルはいずれの血压レベルでも総死亡リスクが高かった(SBP<140mmHg; 4.72倍, 140mmHg≤SBP; 3.6倍)。また非フレイルでは、140mmHg≤SBPの総死亡リスクは、

	収縮期血压レベル	
	<140 mmHg	≥140 mmHg
非フレイル		
対象者数	165	172
年齢	75 (69 - 80)	76 (68 - 81)
総死亡	4	13
死亡率 (/100 患者・年)	0.73	2.36
ハザード比 (95% 信頼区間) *	Reference	2.99 (1.06 - 10.63)
フレイル		
対象者数	114	84
年齢	82 (75 - 87)	84 (80 - 89)
総死亡	18	14
死亡率 (/100 患者・年)	5.63	5.46
ハザード比 (95% 信頼区間) *	5.18 (1.84 - 18.44)	3.78 (1.24 - 14.15)

* 年齢・性で補正

表3 Nambu Cohort Study 対象者 535 人の血压・フレイルレベルで層別化した総死亡数・死亡率および総死亡に対する補正ハザード比

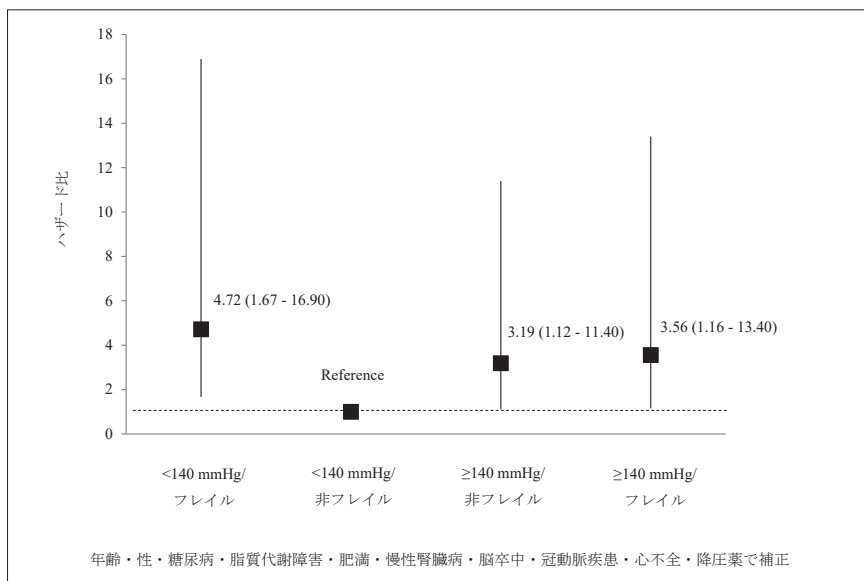


図1 Nambu Cohort Study 対象者 535 人の各血压・フレイルレベルにおける総死亡に対する補正ハザード比および95%信頼区間



SBP<140mmHg の 3.2 倍であり、過去の研究結果に矛盾しなかった。

加齢に伴い複数の生理学的システムの機能と予備能が低下し、恒常性が障害されるフレイルは、ストレスに対処する能力が損なわれ²⁾、循環動態もフレイルに影響される。通常血圧は年齢に伴い上昇するが⁶⁾、高齢者では死亡するまでの数年以上にわたり血圧が低下する^{7,8)}。この血圧の低下はフレイルに伴う生理学的システム機能の低下を反映していると推測される。高齢地域住民や老人ホーム入所者を対象に、血圧と生命予後の関連を評価した結果では、血圧が高い対象者の死亡率が最も低く、降圧薬を服用している高齢高血圧患者では、正常血圧者は非正常血圧者と比較して総死亡リスク増加と関連した⁹⁾。さらに 80 歳以上の高齢高血圧患者では、血圧値と死亡率間に U 字型の関連が認められ¹⁰⁾、最高齢において血圧が正常域にあることは、むしろ予後不良と関連する。このように、高齢者の血圧値を解釈する際にはフレイルを考慮する必要があり、高齢者の高血圧に対する治療戦略は、若年者や中年者のそれとは異なる必要がある。

フレイルな高血圧患者に対する降圧治療も議論されている。フレイルの降圧治療を検討した無作為化比較試験としては、Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET)¹¹⁾、Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT)¹²⁾ があり、フレイルに対する降圧目標を変更する必要はないと結論づけている。しかし、その結果の解釈には疑問が呈されている。まず、フレイルは心血管危険因子のレベルの低さと関連するが、両試験の患者は心血管危険因子のレベルが高い。またこれらの研究では、フレイルにしばしばみられる、多併存疾患を有する患者が除外されていた。さらに SPRINT 研究対象者の Frailty index から判断すると、対象者のほとんどは非フレイルに分類され

る可能性がある。このような特殊な患者集団で得られた結果を、現実の患者群に外挿する妥当性はないと判断される。

今回の結果を過去のエビデンスと合わせて再考した結果を以下にまとめる。第 1 にフレイルは、血圧値にかかわらず死亡リスクが高い。第 2 に非フレイルでは血圧値が低いほど全死亡のリスクが低い。高齢高血圧患者の疫学研究で示された SBP と総死亡間に認められる U 字関連は、フレイルと SBP の組み合わせによって説明可能である。高齢者においてフレイルは血圧低下を増加させるため、血圧低下と死亡率間の修正可能な因子である可能性がある。

JSH2019¹⁾ では、外来高血圧患者の降圧治療目標を <140/90mmHg とし、フレイルは個別に判断するとしている。今回の結果は JSH2019¹⁾ の勧告に矛盾せず、高齢高血圧患者の降圧治療方針を決定する上で、フレイルの評価が不可欠であることを示唆している。

【結論】

外来高血圧患者を対象としたこの前向きコホート研究の結果、SBP<140mmHg を目標とした降圧療法は、非フレイル高齢者にも有効であった。その一方でフレイルでは、血圧値にかかわらず、非フレイルより総死亡リスクが高いことが示された。フレイルは、SBP<140mmHg を目標とした降圧療法が、高齢高血圧患者の総死亡を減少させるかを見分ける重要なマーカーとなる可能性がある。

本研究は第 43 回日本高血圧学会および Hypertension Research 2022 Jan; 45 (1) :146-154. doi:10.1038/s41440-021-00769-0. で公表した。



[Reference]

- 1) Umemura S, Arima H, Arima S, Asayama K, Dohi Y, Hirooka Y, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019). *Hypertens Res* 2019; 42:1235-1481.
- 2) Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56:M146-M156.
- 3) Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005; 173:489-95.
- 4) Rådholm K, Festin K, Falk M, Midlöv P, Mölstad S, Östgren CJ. Blood pressure and all-cause mortality: a prospective study of nursing home residents. *Age Ageing* 2016; 45:826-832.
- 5) Matsuoka M, Inoue T, Shinjo T, Mijji A, Tamashiro M, Oba K, et al. Cardiovascular risk profile and frailty in Japanese outpatients: the Nambu Cohort Study. *Hypertens Res* 2020; 43:817-823.
- 6) Inoue T, Matsuoka M, Nagahama K, Iseki C, Touma T, Iseki K, et al. Cardiovascular risk factors associated with pulse pressure in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* 2003; 26:153-8.
- 7) Ravindrarajah R, Hazra NC, Hamada S, Charlton J, Jackson SHD, Dregan A, et al. Systolic Blood Pressure Trajectory, Frailty, and All-Cause Mortality >80 Years of Age: Cohort Study Using Electronic Health Records. *Circulation* 2017; 135:2357-2368.
- 8) Delgado J, Bowman K, Ble A, Masoli J, Han Y, Henley W, et al. Blood Pressure Trajectories in the 20 Years Before Death. *JAMA Intern Med* 2018; 178:93-99.
- 9) Benetos A, Labat C, Rossignol P, Fay R, Rolland Y, Valbusa F, et al. Treatment With Multiple Blood Pressure Medications, Achieved Blood Pressure, and Mortality in Older Nursing Home Residents: The PARTAGE Study. *JAMA Intern Med* 2015; 175:989-95.
- 10) Douros A, Tölle M, Ebert N, Gaedeke J, Huscher D, Kreutz R, et al. Control of blood pressure and risk of mortality in a cohort of older adults: the Berlin Initiative Study. *Eur Heart J* 2019; 40:2021-2028.
- 11) Warwick J, Falaschetti E, Rockwood K, Mitnitski A, Thijs L, Beckett N, et al. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the HYPertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo. *BMC Med* 2015; 13:78.
- 12) Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315:2673-82





問題

次の設問 1～5 に対して、○か×でお答え下さい。

問 1. フレイルとは加齢を背景として、ストレスに対する恒常性維持する能力の低下に伴い、健康障害を来しやすい状態である。

問 2. フレイルの自覚症状として、体重減少・易疲労感・筋力低下・歩行速度低下・身体活動性低下が挙げられる。

J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001; 56: M146-56

問 3. フレイルは、非フレイルと比較して、新規入院リスク・総死亡リスクが有意に高い。

J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001; 56: M146-56, CMAJ 2005; 173: 489-95

問 4. JSH2019 では、75 歳以上の高齢者高血圧の降圧目標は、忍容性があれば収縮期血圧 140mmHg 未満を推奨している。

問 5. フレイル高齢者や要介護状態にある高齢者の降圧目標は、収縮期血圧 140mmHg 未満が推奨される。

Hypertens Res 2022; 45: 146-154, Eur Heart J 2019; 40: 2021-2028



4・5月号 (Vol.58)
の正解

**肺癌診療 up-to-date
—外科治療を中心に—**

問題

次の設問 1～5 に対して、○か×でお答え下さい。

問 1. 1950 年以降、肺癌は男性・女性ともに一貫して増加している。

問 2. 小細胞肺癌は非常におとなしく、原発巣が小さい場合、リンパ節転移や遠隔転移はまず起こさない。

問 3. 切除可能な肺尖部胸壁浸潤癌に対する治療戦略として、術前化学放射線療法を行った後に、根治的切除術を計画される。

問 4. 非小細胞肺癌 臨床病期Ⅱ期の場合、5 年生存率は 80% を越える。

問 5. 早期肺癌は、すりガラス陰影 (GGO ; Ground glass opacity) を有する。

正解 1.○ 2.× 3.○ 4.× 5.○