

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 13 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24790658

研究課題名(和文) 虚弱性と遺伝子変異、薬物相互作用を踏まえた高齢者薬物療法の効果、副作用評価

研究課題名(英文) Assessment of effect and secondary effect of medication in older patients with taking account of frailty, gene-related factor, interaction of medication

研究代表者

伊奈 孝一郎 (INA, KOICHIRO)

名古屋大学・医学部附属病院・病院助教

研究者番号：60566983

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：高齢者は罹患疾患が多く侵襲的医療も限られ、薬剤治療の比重が大きい。高齢者の薬物療法について、老化や抗動脈硬化作用などへの作用について臨床及び基礎的に検討した。薬物療法の検討では、高齢入院患者は、入院時多剤投薬傾向であったが、入院を契機に薬剤数の減少を認めた。降圧薬の検討では、カルシウム拮抗薬は内皮細胞老化制御作用を認めた。テロメアに関しては、後期高齢者のバイオマーカーとしての可能性を検討したが、疾患などとの有意な相関は得られなかった。

研究成果の概要(英文)：Elderly people often have many diseases and are prescribed with a lot of medicines. We assessed the effect and secondary effect of medication in older patients with taking account of frailty, gene-related factor, interaction of medication. And we investigated the effects of medical agents on high glucose-induced cellular senescence. We need to approach for identifying inappropriate polypharmacy. We found that the calcium channel blocker inhibited vascular endothelial cell senescence. Regarding as telomere, we investigated possibility of biomarker, we did not find the relationship between telomere and diseases such as bedridden and hypertension.

研究分野：老年医学

キーワード：老年医学 高齢者の薬物療法

1. 研究開始当初の背景

現在、我が国では超高齢化社会となり、平均寿命は延び、女性85.9歳、男性79.4歳(2011年)となっている。女性は世界各国で男性より数年平均寿命が長く、本邦75歳女性の平均余命は約15年である。エストロゲンにより閉経前の虚血性心疾患(IHD)、脳血管障害(CVA)発症率が低いのが一因で、閉経後に動脈硬化が進みIHD、CVA罹患率は75歳以降男性を凌駕し、多くの高齢女性にADL障害を認め、寝たきり期間も男性より長い。また、高齢者は罹患疾患が多く侵襲的医療も限られ、薬剤治療の比重が大きく多剤投与も多い。高齢者に多く処方される薬剤としては循環器系(心血管病、高血圧、脂質異常症、糖尿病等)、消化器系(胃炎、消化性潰瘍、便秘、逆流性食道炎等)、骨関節系(骨粗鬆症、変形性関節症等)が報告されている。しかし各薬剤治療効果の検討成績も少ない。多数の併存疾患に対し投薬を受ける高齢者の薬効に注目した研究は意外に報告が少ないのが現状である。

2. 研究の目的

高齢者の薬物療法について、老化や抗動脈硬化作用などへの作用について検討した。本研究においては、高齢者薬物療法の問題点の抽出及び解決への糸口を、薬効などの点から臨床研究を介し検討した。また基礎的検討も合わせて行った。薬剤相互作用やテロメア等の遺伝子関連、ADLなどとの関連性についても検討した。

(1) 高齢入院患者の検討

高齢者は罹患疾患が多く侵襲的医療も限られ、薬剤治療の比重が大きく多剤投与も多い。多数の併存疾患に対し投薬を受ける高齢者の状況を今回調査した。

(2) 薬物療法の効果の検討

高齢者本態性高血圧症は壮年期からの高血圧症に加え、加齢に伴い増加する収縮期型高血圧症も少なくない。一方低レニン血症を多く示す事も理解されている。このような背景において、アンジオテンシン変換酵素阻害剤(ACE-I)/アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)にも一定の降圧効果を認める事は多く報告されているが、増量効果、高用量での効果についての報告は少ない。高齢者本態性高血圧症におけるARBの降圧効果を特に高用量投与時の有効性を中心に検討した。基礎的な検討では、降圧薬の細胞老化制御の検討では、加齢は動脈硬化症の独立した危険因子であり、血管内皮細胞老化は動脈硬化症

に先行すると報告されている。我々も高グルコースとNOが内皮細胞老化に重要な役割を果たす事を報告した。一方、降圧薬の内皮細胞老化に対する作用は不明であり、今回検討した。

(3) 遺伝子関連の検討

糖尿病や高血圧などに罹患し、薬物療法を受けている高齢者において、遺伝子関連、ADL等の関連について検討した。遺伝子関連としては、後期高齢者テロメア長測定の意義についても検討した。末梢血単核球のテロメア長短縮は、生命予後と関連する可能性が示唆される一方、虚血性心疾患、脳血管障害、糖尿病、アルツハイマー型認知症等の様々な疾患で認められ、酸化ストレスとの関連が示唆されている。7年間で白血球のテロメアが千塩基対短縮すると、心筋梗塞、脳卒中発症が約3倍に増加するなどの報告もある。一方これらの多くの成績は非高齢者に行われたもので、測定値にばらつきが大きい上に、高齢者、特に後期高齢者での検討は少なく知見もわずかである。今回、我々は主に後期高齢者で検討した。

3. 研究の方法

(1) 高齢入院患者の検討

高齢入院患者294人(平均年齢:84.5±7.5歳)の年齢、在院日数、入院前施設、退院先、薬剤数等を調査した。

(2) 薬物療法の検討

平均年齢77.9±8.1歳の前後期高齢者45名(男性18名、女性27名、収縮期型高血圧症31名)に対し、高血圧で降圧が必要な状況において、同一ARBの増量またはACE-Iからの切り替え、もしくは他のカルシウム拮抗薬(CCB)等の降圧薬からの切り替えにより、ARB高用量を投与された方の効果を調査した。基礎的な研究では、老化関連βガラクトシダーゼ(SA-beta-gal)とテロメアについて、培養ヒト臍帯静脈血管内皮細胞(HUVECs)を高グルコースで2日間培養した後に検討した。CCB、ACE-I及びβ遮断薬の効果が検討された。

(3) 遺伝子関連の検討

我々は主に後期高齢者(平均年齢85.2±8.2歳)130人に基礎疾患、末梢血単核球テロメア長、末梢血テロメラーゼ活性を検討した。テロメア長はRocheのキットを用いてザンハイブリダイゼーションで測定した。

4. 研究成果

(1) 高齢入院患者の検討

高齢入院患者 294 人(平均年齢: 84.5 ± 7.5 歳)の検討では、入院時多剤投薬傾向であったが、入院を契機に薬剤数は 7.0 ± 4.0 個から 5.4 ± 3.3 個と減少を認めた(図 1)。高齢者は入院すると自宅に戻れなくなる方も多く、その場合、在院日数も約 1 か月と約 2 倍に延長した(図 2)。退院後のことを早期に考えて対応していく必要がある。

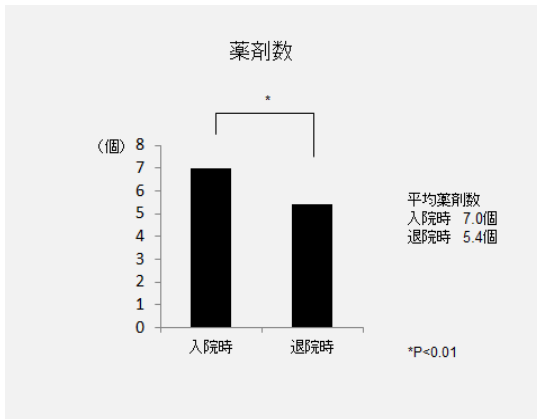


図 1 薬剤数の変化

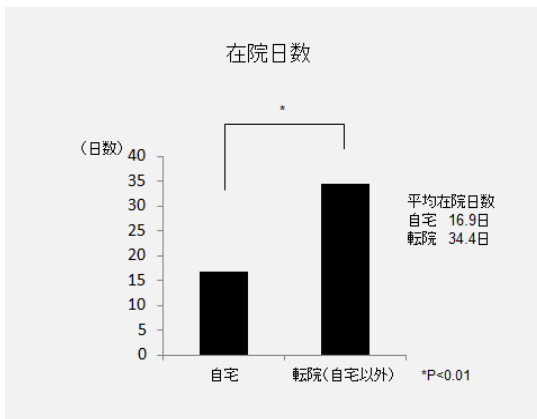


図 2 在院日数の比較

(2) 薬物療法の検討

全体血圧は $148.2 \pm 15.6 / 81.6 \pm 12$ mmHg から、 $137.5 \pm 15.0 / 79.7 \pm 11.9$ mmHg と収縮期血圧において有意 ($P < 0.05$) に低下した。男女別、収縮期型高血圧症、後期高齢者、脂質異常症合併者、ARB 高容量へ変更した群においても収縮期血圧は有意に低下した。NO_x 値は ARB 変更後 24 週間時点において、対照

群より有意に高かった。バイオマーカーとしての NO_x 値が高い可能性が示され、降圧効果以上の期待がもてるかもしれないが、今後さらなる検討が必要である。高齢者本態性高血圧症におけるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)の降圧効果は高用量投与時にも有効である事が示唆された。

基礎的な研究では、HUVEC に高グルコース、酸化 LDL あるいはアンジオテンシン II を 3 日間共培養すると SA-β-gal 活性は各々上昇したが、高グルコースの影響が相対的に強かった。今回検討した降圧薬の中では CCB が内皮細胞老化を遅延させた。その機序として、活性酸素種を減少させ、NO を増加させ、テロメア長を維持する方向が推測される。結論としては、CCB に内皮細胞老化制御作用を認めた。この作用は CCB の高齢者動脈硬化症における重要な作用である可能性がある。

(3) 遺伝子関連の検討

我々は主に後期高齢者(平均年齢 85.2 ± 8.2 歳) 130 人に基礎疾患、末梢血単核球テロメア長、末梢血テロメラーゼ活性を検討した。テロメア長は Roche のキットを用いてサザンハイブリダイゼーションで測定した。テロメア長(TL)と寝たきり、高血圧、糖尿病、脂質異常、脳梗塞、認知症に有意な相関は認めなかった(図 3、4、5、6)。欧米で静脈血栓症の危険因子として知られている Prothrombin G20210A、Factor Leiden は検出されなかった。

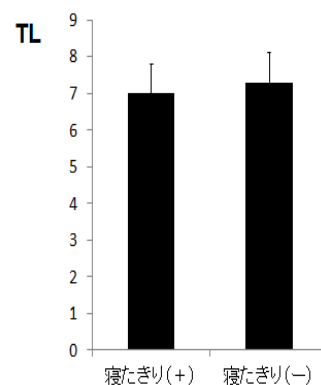


図 3 テロメア長と寝たきりの関連

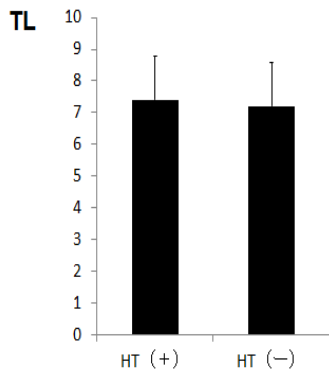


図 4 テロメア長と高血圧(HT)の関連

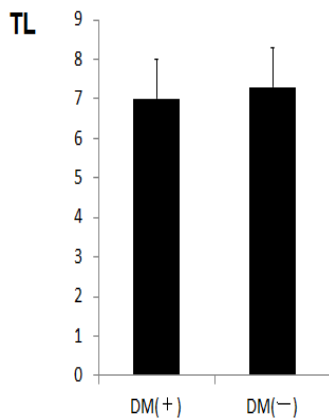


図 5 テロメア長と糖尿病(DM)の関連

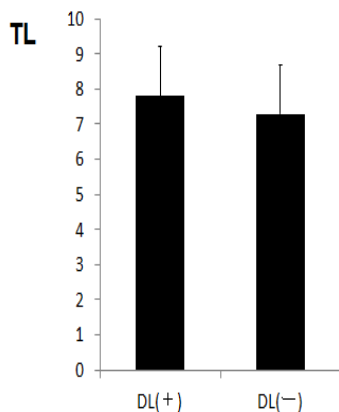


図 6 テロメア長と脂質異常(DL)の関連

結果のまとめとしては、平均年齢 85.2 ± 8.2 歳 130 人のテロメア長を測定した。テロメア長の平均は 7.3 ± 1.3 kbp であった。テロメア長と年齢の間に有意な相関は認めなかった。テロメア長とテロメラーゼの活性の間に有意な相関は認めなかった。疾患との有意な関連性は認められなかった。後期高齢者のバイオマーカーとしての可能性を期待したが、有意な相関は得られなかった。今後、経時的に疾患及び予後を観察し、バイオマーカーとしての有用性を検討していく必要があるだろう。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 0 件)

[学会発表](計 8 件)

伊奈孝一郎、林登志雄、葛谷雅文：
名古屋大学医学部附属病院老年内科における入院患者の検討 第 25 回日本老年医学会東海地方会 平成 26 年 10 月 4 日 名古屋大学医学部附属病院(愛知県名古屋市)

伊奈孝一郎、林登志雄、葛谷雅文：
糖尿病罹患患者における脂質異常症の心血管病危険因子としての寄与について 血糖コントロールを中心とした年齢別検討 第 46 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 平成 26 年 7 月 10 日～11 日 京王プラザホテル(東京都新宿区)

伊奈孝一郎、林登志雄、葛谷雅文：
The effect of Amino Acids on the Progression of Atherosclerosis and Aging. 2nd report using siRNA 第 37 回日本基礎老化学会 平成 26 年 6 月 26 日～27 日 あいち健康プラザ(愛知県東浦町)

伊奈孝一郎、林登志雄、葛谷雅文：
糖尿病罹患患者における脂質異常症の心血管病危険因子としての寄与について 血糖コントロールを中心とした年齢別検討 第 56 回日本老年医学会 平成 26 年 6 月 12 日～14 日 福岡国際会議場(福岡県福岡市)

Koichiro Ina、Toshio Hayashi、Masafumi Kuzuya：Health and Longevity of East Asian Elderly Female The 20 IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics 平成 25 年 6 月 23 日～27 日 ソウル(韓国)

伊奈孝一郎、林登志雄、葛谷雅文：
後期高齢者テロメア長測定の意義について 第 55 回日本老年医学会 平成 25 年 6 月 4 日～6 日 大阪国際会議場(大阪府大阪市)

伊奈孝一郎、林登志雄、葛谷雅文：

細胞老化制御物質の検討 カルシウム拮抗薬の特徴的作用について 第 55 回日本老年医学会 平成 25 年 6 月 4 日～6 日 大阪国際会議場（大阪府大阪市）

伊奈孝一郎、林登志雄、葛谷雅文：

高齢者におけるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)高用量投与効果の検討 第 54 回日本老年医学会 平成 24 年 6 月 28 日～30 日 東京国際フォーラム（東京都千代田区）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊奈 孝一郎 (INA KOICHIRO)

名古屋大学・医学部附属病院・病院助教

研究者番号：60566983

(2) 研究分担者

なし