

- 4) Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K and Omae T: The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke* 24: 1844 - 1849, 1993.
- 5) Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, Slattery J, Sandercock P and Warlow C: Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. *BMJ* 313: 147, 1996.
- 6) Rothwell PM, Howard SC and Spence JD: Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration: Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. *Stroke* 34: 2583 - 2590, 2003.
- 7) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン 2009. 日本高血圧学会, 2009.
- 8) Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlöf B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, VanderMaelen C, Voigt T, Weber M and Yoon BW: PROFESS Study Group: Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 359: 1225 - 1237, 2008.
- 9) Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P and Diener HC: MOSES Study Group: Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 36: 1218 - 1226, 2005.
- 10) ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P and Anderson C: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 358: 1547 - 1555, 2008.

4 心保護の観点から見た高血圧治療

柏 村 健

新潟大学大学院医歯学総合研究科循環器分野

Antihypertensive Therapy to Prevent Cardiac Events

Takeshi KASHIMURA

*Division of Cardiology, Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences*

要 旨

高血圧は心疾患の危険因子であり、治療により心イベントの抑制が期待できる。高血圧に関連する心イベントでは、動脈硬化を背景として冠動脈に問題が生じる場合と、ポンプとして機能する左心室自体に問題が生じる場合があり、これらについてどのように高血圧治療をすべき

Reprint requests to: Takeshi KASHIMURA
Division of Cardiology Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences
1 - 754 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 754
新潟大学大学院医歯学総合研究科循環器分野

柏 村 健

かを概説する。

キーワード：Jカーブ現象, 粥腫, 心肥大, 左室機能障害, 左室リモデリング

はじめに

高血圧は心血管系疾患の原因となっており、その予防のために降圧治療が重要な役割を果たすことは疑う余地がないが、疾患によって降圧薬の選択や降圧の目標値が少しずつ異なっている。今回は心保護に限定して高血圧治療を考えてみたい。

心臓の特殊性

心臓は動脈血を全身の臓器におくるポンプの役割をしており、他臓器が動脈血を受ける側であるのに対し、送り出す側である点が異なっている。すなわち、他臓器で高血圧が問題になるのは血管壁に受ける圧力により生じる血管合併症であるが、心臓は大動脈圧に打ち勝って能動的に血液を駆出しており、高血圧は心臓の働きそのものに負荷となる。また、他臓器の血液環流は心室の拍出により主に収縮期にみられるが、心室は自らが収縮することによって心室間質の微小な冠動脈までもが圧縮されるため心室の血液還流は収縮期には少なく、むしろ心室が弛緩する拡張期に増加する点で他の臓器と異なっている。

高血圧と心血管イベントの関係

心血管疾患の既往のない高血圧患者については年齢を問わず、血圧が高値であればある程心血管イベントが増加することが知られている。心血管イベントという場合、多くは脳梗塞や脳出血などの脳卒中が含まれており、純粹に心保護のみの観点で考えるときには注意が必要である。とくに降圧治療を考えるときには、先に述べた心臓の特殊性から、脳卒中と心疾患では降圧によるイベント抑制効果が異なる可能性があるからである。実際、降圧効果と心血管イベントの抑制効果をみたメタ

解析の結果によれば、脳卒中は血圧を下げれば下げるほどイベントが抑制されるのに対して、心筋梗塞では過度の降圧によりかえってイベントや死亡率が増加するというJカーブ現象の存在が示唆されている¹⁾²⁾。Jカーブ現象については異論があるものの、心血管疾患のリスクがない場合には一般的な140/90mmHgという降圧目標は妥当と考えられ^{3)–5)}、他臓器の合併症がある場合にはそれに準じて降圧目標を決めるとよい。

すでに心疾患を有する場合の高血圧治療

心保護を考える場合には、主に動脈硬化で生じる冠動脈疾患と、ポンプ機能の問題で生じる心室機能障害とに分けて考える必要がある。

1. 冠動脈疾患

冠動脈疾患には、不安定な粥状硬化巣が原因で急性発症する急性冠症候群と、慢性的な冠動脈狭窄が原因で生じる安定狭心症、さらに冠動脈攣縮が原因で生じる冠攣縮性狭心症がある。

a. 急性冠症候群（急性心筋梗塞・不安定狭心症）

冠動脈に生じた不安定な動脈硬化巣では粥腫を覆う被膜が脆く薄く、粥腫が破綻すると血栓が形成され冠動脈血流が障害され急性心筋梗塞や不安定狭心症などの急性冠症候群を発症する。高血圧は心筋梗塞発症の危険因子であるが、ひとたび発症した場合、重症例では血圧はむしろ低下しショックに陥ることも少なくなく、このような場合は降圧治療の対象にならない。しかし急性期から β 遮断薬とアンギオテンシン変換酵素阻害薬（ACE阻害薬）あるいはアンギオテンシン受容体拮抗薬（ARB）を使用することで予後の改善が認められている。これは高血圧の有無に関わらず、心筋梗塞の再発減少、心機能保持、致死的不整脈の減少などの効果によるものであり、著しい血圧低下が

ない限りは使用が勧められ、高血圧がある場合の急性期降圧目標は 130/80mmHg とされる⁴⁾⁵⁾。

b. 安定狭心症

安定狭心症では冠動脈に狭窄はあるが、労作により心拍数・血圧が上昇し心筋酸素需要の増加したときのみ狭心症が生じる。このため、心拍数減少効果のある β 遮断薬が狭心症症状の出現予防に有効であり、高血圧がある場合は β 遮断薬の使用が勧められている。しかし夜間安静時胸痛など冠攣縮を疑わせる症状もある場合には、 β 遮断薬に冠攣縮を増悪させる可能性があるので注意が必要である。

安定狭心症は、ADL を低下させることはあっても、急性冠症候群に移行しなければ致命的疾患ではない。粥腫の不安定化・増大のメカニズムには酸化ストレスによる炎症が関わっていると考えられているため、降圧薬のなかでも抗酸化作用のあるレニン・アンジオテンシン系阻害薬（ACE 阻害薬、ARB）にイベント抑制効果があることが期待される⁶⁾。しかし現在のところ他の降圧薬に対する有意性は明らかでなく、欧米のガイドラインでは β 遮断薬とともに第一選択ながら⁵⁾、日本の高血圧ガイドラインでは第一選択とはされておらず、後述の冠攣縮性狭心症が多いためにカルシウム拮抗薬は第一選択に上げられている³⁾。

また、降圧にあたって思い出したいのが前述の J カープ現象で、血圧を過度に低下させると心筋梗塞に移行したり、心筋梗塞発症時の死亡率が増加したりする可能性がある。他臓器と違い心室は拡張期に動脈血の還流を受けており、収縮期血圧を目標に血圧を下げると還流圧が下がりすぎること、心筋梗塞を発症すると心室収縮力や血圧が低下しさらに還流圧が下がって悪循環に陥ることなどが想定されている。欧米のガイドラインでの降圧目標は 130/80mmHg で⁴⁾⁵⁾、日本の高血圧治療ガイドラインでは少なくとも 140/90 mmHg とされるにとどまっている³⁾。

尚、カテーテル治療が可能であれば、いたずらに降圧薬により症状軽減をはかるよりも、カテーテル治療によりその後の急性冠症候群発症が少ないとの報告があり、降圧治療に固執すべきではな

い。

c. 冠攣縮性狭心症

狭心症の中でも、冠動脈の一過性攣縮で生じる冠攣縮性狭心症は、欧米人に比して日本人に多いことが知られている。冠攣縮の予防にはカルシウム拮抗薬が有効であり、冠攣縮性狭心症が明らかな高血圧の症例ではカルシウム拮抗薬が第一選択である。降圧目標は安定狭心症に準じて良いと考えられる。

尚、日本人では冠攣縮性狭心症が多いことから、冠動脈疾患のリスクのある患者群の降圧薬としてカルシウム拮抗薬が良い可能性があるとして国内でいくつかのスタディが行われたが、ARB あるいは ACE 阻害薬との比較で優劣は付かなかった。今のところ、カルシウム拮抗薬をすべての狭心症で用いる必要はない。

2. 心室機能障害

高血圧が心臓のポンプ機能にあたる影響としては、左心室への圧負荷に伴う左室肥大と、不全心の機能低下やリモデリングがある。

a. 左室肥大

左心室は大動脈圧に対して動脈血を駆出するため高血圧では圧負荷がかかり左室壁が厚くなる。この左室肥大の程度は、心血管イベントと関連するため、降圧治療では左室肥大を抑える薬剤が望ましい。左室壁が厚くなるのには心筋細胞の肥大と間質の線維化が含まれ、そのいずれについても、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の関与が基礎研究で示されている。実際、降圧薬の種類で左室肥大の退縮がどの程度見られるかを比較したメタ解析を見てみると、ARB と ACE 阻害薬は利尿薬や β 遮断薬よりも左室壁厚の退縮効果が強く、メカニズムは不明ながらカルシウム拮抗薬でも退縮効果が強いことが示されており⁷⁾、これらの薬剤を第一選択とする。十分な降圧が最も重要である。

b. 左室収縮不全

左室収縮能が高度に低下していると、血圧はむしろ低値となるが、降圧薬である β 遮断薬とレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬

(ACE阻害薬, ARB, アルドステロン拮抗薬)が心イベントや予後を改善させる。このため, 高血圧はなくとも, これらの薬剤を十分量使用することが勧められている。心負荷を軽減することが重要であり, 心拍数を抑える β 遮断薬, 心不全状態で過剰に活性化されたレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の抑制薬 (ACE阻害薬, ARB, アルドステロン拮抗薬)が有効であることは理にかなっており, 左室収縮能の改善も期待できる。また, うっ血をともなう症例には利尿薬が必要になる。左室収縮不全が高度の場合, 治療開始にあたっては, 心不全の増悪, 除脈, 低血圧, 電解質異常, 腎機能低下などに注意しながら少量の薬剤から慎重に行う。

c. 左室拡張不全

近年, 左室収縮能が正常にも関わらず臨床的に心不全をきたす症例が多いことが明らかとなり, Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF) という概念が生まれ, 本邦では左室拡張不全と呼ばれることが多い。基礎疾患として高血圧性心疾患が最も多いこと, ARBが心不全イベント抑制に有効との報告があるなどと, 前述の左室肥大と重なる部分も多く, 治療も左室肥大に準じてよいと考えられる。ただし治療法のエビデンスを求める場合, HFpEFは文献によって定義が異なり左室出率が35-50%以上と幅が広い。必ずしも収縮能が正常ではないので注意が必要である。

d. 心筋梗塞後の左室リモデリング

左室壁の心筋梗塞部分は心筋細胞が失われ慢性期に線維成分で置き換わるが, 左室がポンプとして働くことで圧負荷がかかり, 左室瘤が形成され左室内腔がどんどん広がってしまう。左室壁には内腔の大きさに比例して壁応力という負荷がかかり, 梗塞巣以外の部分でも運動低下をきたしてくる。これを心筋梗塞後の左室リモデリングと呼んでいる。急性心筋梗塞の項で述べたように, 心筋梗塞では急性期早期から β 遮断薬とACE阻害薬またはARBが使用されるが, これを長期に使用することで, 左室リモデリングを防ぐことができることが示されている。このため, 高血圧はなく

ともこれらの薬剤が使用されるが, 高血圧であれば第一選択として使用されるべきである。左室機能が低下した例での降圧目標は120/80mmHgとされる⁵⁾。

ま と め

心疾患の予防のために, 高血圧治療は有用である。ひとたび心疾患が発症してしまった場合には, 病態に応じて降圧薬の種類と降圧目標を定めて治療を行う必要がある。

文 献

- 1) Staessen JA, Wang JG and Thijs L: Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet*. 358: 1305-1315, 2001.
- 2) Messerli FH, Mancina G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, Kolloch R, Benetos A and Pepine CJ: Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 144: 884-893, 2006.
- 3) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会, 高血圧治療ガイドライン2009, 日本高血圧学会発行。
- 4) The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 28: 1462-1536, 2007.
- 5) Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Konstam MA, Mancini DM, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW and Yancy CW: 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and

Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 119: 1977 - 2016, 2009.

- 6) Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, Ohta M, Yamada T, Ogawa K, Kanae K, Kawai M, Seki S, Okazaki F, Taniguchi M, Yoshida S and Tajima N: Jikei Heart

Study group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 369: 1431 - 1439. 2007.

- 7) Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH and Schmieider RE: A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 115: 41 - 46, 2003.

5 動脈硬化の基礎研究と治療への応用

山本 卓・丸山 弘樹

新潟大学医歯学総合研究科腎医学医療センター

風間順一郎

新潟大学医歯学総合病院血液浄化療法部

成田 一衛

新潟大学医歯学総合研究科内部環境医学講座腎膠原病学分野

Mechanisms and Therapeutic Options for Atherosclerosis

Suguru YAMAMOTO and Hiroki MARUYAMA

*Department of Clinical Nephroscience, Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences*

Junichiro J KAZAMA

*Blood Purification Center, Niigata University
Medical and Dental Hospital*

Ichiei NARITA

*Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Science*

Reprint requests to: Suguru YAMAMOTO
Department of Clinical Nephroscience
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences
1 - 757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757
新潟大学大学院医歯学総合研究科腎医学医療センター
山本 卓