

5 高 血 圧

伊藤 正毅

秋田大学医学部内科学講座
(内分泌, 代謝, 老年医学分野)

Effects of Anti-hypertensive Therapy on Metabolic Syndrome

Seiki Ito

Department of Internal Medicine
(*Division of Endocrine and Metabolism and Geriatric medicine*)
Akita University

Abstract

Recent large number of studies revealed that anti-hypertensive therapy had several fruitful effects on the prevention of various organ damage. As the undesirable effects of hypertension on organ damages were different between patients with only hypertension and ones with both hypertension and metabolic syndrome, effects of anti-hypertensive therapy should be analyzed by dividing these two types of patients mentioned above. Multiple Risk Factor Intervention Trial demonstrated that cardiovascular death rates in men with diabetes were approximately two times as many as those in men without diabetes when levels of blood pressure were adjusted to the same. Thus, various organs in diabetic patients were sensitive to influence of blood pressure. Although the exact reason of this phenomenon still remains unclear, one possible explanation is that this phenomenon may be resulted from impaired autoregulation of various organs which was induced by long term hyperglycemia. What kinds of changes in frequency of diabetic complications were induced by anti-hypertensive therapy in diabetic patients? Frequency in severe diabetic complications including nephropathy and retinopathy was reduced from approximately 30% to 12~13% in IDDM patients at 20 years after onset of diabetes by aggressive anti-hypertensive therapy. Furthermore, survival of type 1 diabetes with nephropathy has remarkably improved after early use of effective anti-hypertensive treatment has become routine. The nephroprotective effect of renin-angiotensin system (RAS), inhibition of the development of type 2 diabetes by blockade of RAS, prevention of pneumonia in older patients by ACEI and preservation of cognition in Alzheimer disease by brain-penetrating ACEI were introduced as new trials of drugs which inhibited renin-angotensin system

Key words: Metabolic syndrome, Hypertension, therapy

Reprint requests to: Seiki Iro
Department of Internal Medicine
(Division of Endocrine and Metabolism and Geriatric medicine) Akita University
1-1-1 Hondou,
Akita 010-8543 Japan

別刷請求先: 〒010-8543 秋田県秋田市本道1-1-1
秋田大学医学部内科学講座(内分泌・代謝・老年医学分野)
伊藤正毅

高血圧がさまざまな臓器障害を起こすことは従来より良く知られている。近年、大規模な高血圧治療の介入の研究によって、高血圧の治療がさまざまな臓器保護に役立つことが再確認されるとともに、高血圧以外の生活習慣病における高血圧治療の意義が新たに見直されるようになった。

今回は後者の視点から高血圧の治療の意義について記載したい。1993年、Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT の名前で呼ばれている)での12年の観察から¹⁾、糖尿病患者は同じ血圧でも心血管事故による死亡(脳血管障害や心臓病)が、糖尿病のない人の2倍であること、さらに同数の人が心血管事故で亡くなるのに糖尿病の患者さんは糖尿病のない人と比較し、約40mmHg収縮期血圧が低い状態で起こることが報告された(高脂血症でも同様に糖尿病の患者は糖尿病のない人に比較し、同数の人が心血管事故で亡くなるのに血中コレステロールの値が100mg/dl以上低い状態で起こるとされている)。このように糖尿病の患者はとて高血圧に弱いことが示されていたのである。ではなぜ糖尿病の患者さんは高血圧に弱いのだろうか。このことはまだ完全に解明されていないが、一つの可能性のある仮説が提唱されている。健常な動物では重要な臓器(腎臓、網膜、心臓、脳など)に自動調節能という能力が備わっていて、日常生活での血圧の変動等によって臓器が障害を受けないように調節されている。例えば、腎臓を例にとると、高血圧になると輸入細動脈が収縮して、高血圧の影響が糸球体に伝達されないように調節されており、逆に血圧が下がれば輸入細動脈が拡張して、低血圧の影響が糸球体に伝達されないように調節されている。しかし、糖尿病では(全ての患者ではない)長い間の高血糖によって、この自動調節能が障害されて高血圧が直接糸球体に伝達され、糸球体障害(糖尿病性腎症)を引き起こすのではないかと考えられている²⁾³⁾。網膜においても糖尿病では自動調節能が障害されており⁴⁾、高血圧にすると健常人と比較し著明に網膜の血流が増加することが明かとなっており、高血圧の糖尿病性網膜症に与える影響の大きいことが報告されている。このように、高血

糖が自動調節能を障害することで、自動調節能を持つ臓器が高血圧の影響を直接、強く受けることが糖尿病では高血圧に弱い理由とするものである。このような仮説が正しいとするならば、高血圧の治療の導入によって糖尿病の予後は変化しているはずである。糖尿病に高血圧の治療が導入されて糖尿病患者の運命はどう変わったのだろうか。Steno Diabetes Centerからの報告によると、高血圧の治療が導入される前に糖尿病になった1型糖尿病患者の、発生から20年目の顕性腎症や増殖性網膜症の頻度は約30%であったのが1976年からの高血圧治療の導入後それらは約12~13%に減少しているのである⁵⁾。また、顕性腎症になってから半数の患者が亡くなるか、移植を受けざるをえなくなった年数は1971年は5年であったのが高血圧治療の導入されて20年たった1996年には16年と3倍以上に寿命が伸びたことが報告されている⁶⁾。この間、血糖のコントロールにはめざましい変化がないことを考えると、糖尿病への高血圧治療の導入は糖尿病の細小血管症の進展防止に画期的ともいえる成果をあげているのである。また、この事実はメタボリック シンドロームといいながら一つの治療(例えば血糖のみに的を絞った治療)しかしていない診療に警告を与えるものでもある。

生活習慣病に対する血圧治療の導入の成果とは別に、最近、降圧剤の血圧低下以外の作用に注目した研究成果が報告されるようになった。例えば、ACEIやARBはアンギオテンシンⅡの作用をブロックすることで糖尿病の新規発生を防止することが多くの大規模研究で証明され、将来糖尿病への移行が考えられるリスクのある高血圧患者にはその予防になる可能性があること(アンギオテンシンⅡがインスリン抵抗性をつくるのをACEIやARBが阻害する)^{7)~11)}、ACEIやARBは糖尿病性腎症に血圧低下を越えた作用を持つこと^{12)~14)}、正常血圧、正常アルブミン尿を持つ患者の微量アルブミン尿への進展を防止すること¹⁵⁾、糖尿病性腎症の時期が進行していればいるほどACEIは効果があること¹⁶⁾など糖尿病性腎症にはACEIやARBが第一選択剤になること、ACEIの副作用で

ある咳反射増加を利用して、高齢者や陳旧性脳梗塞患者の誤嚥性肺炎を防止する可能性がでてきたこと¹⁷⁾、同じACEIでも脳内に入り作用するACEIはブラデキニンの増加→Substance Pの増加→ β -アミロイド蛋白の分解酵素の増加(Neprilysinの増加)機序を介してアルツハイマー病の認知障害の進行を防止する可能性のあることなどが報告されている¹⁸⁾。このように血圧の低下以外の特殊な作用を利用した降圧剤の使用が注目される。

以上記載した種々の研究成果は、生活習慣病における高血圧の治療は単独で存在するのではなく生活習慣病といわれる病気の他の治療である血糖、脂質、肥満、喫煙などの治療と平行してなされるべきものであること、ならびに、さまざまな観点から降圧剤の適切な使用を考えることが必要な時代に入ったことを教えてくれる。

文 献

- 1) Stamler J, Wentworth D, Vaccaro O and Neaton J: For the Multiple Risk Intervention Trial research group. Diabetes, other risk factor, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Diabetes care* 16: 434, 1993.
- 2) Parving HH, Kasstrup H, Smidt UM, Anderson AR, Feldt-Rasmussen B and Christiansen SJ: Impaired autoregulation of glomerular filtration rate in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with nephropathy. *Diabetologia* 27: 547-552, 1984.
- 3) Christensen PK, Hansen HP and Parving HH: Impaired auto-regulation of GFR in hypertensive non-insulin dependent diabetic patients. *Kidney Int* 52: 1369-1374, 1997.
- 4) Rassam SMB, Patel V and Kohner EM: The effect of experimental hypertension on retinal vascular autoregulation in humans: a mechanism for the progression of diabetic retinopathy. *Exp Physiol* 80: 53-68, 1995.
- 5) Hovind P, Tarnow L, Rossing K, Eising S, Larsen N, Binder C and Parving HH: Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 26: 1258-1264, 2003.
- 6) Parving HH, Jacobsen P, Rossing K, Smidt UM, Hommel E and Rossing P: Benefits of long-term antihypertensive treatment on prognosis in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 49: 1778-1782, 1996.
- 7) Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianssen K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S and Wedel H: LIFE study group, *Lancet* 359: 995-1003, 2002.
- 8) Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolfenbutter BHR, Zinman B, for the HOPE Study Investigators: Ramipril and the Development of Diabetes. *JAMA* 286: 1882-1885, 2001.
- 9) Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlof B, de Faire U, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO and Bjorck JE: Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 353: 611-616, 1999.
- 10) The ALLHAT Officers and Coordinator for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic; the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 288: 2981-2997, 2002.
- 11) Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B and Zanchetti A: VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine; the VALUE randomised trial. *Lancet* 363: 2022-2031, 2004.

- 12) Parving HH, Lehnert H, Mortensen BJ, Gomis R, Andersen S and Arner P: Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of Irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 870-878, 2001.
- 13) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R and Raz I: Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist Irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 851-860, 2001.
- 14) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane W F, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z and Shahinfar S: RENAAL Study Investigators. Effects of Losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345: 861-869, 2001.
- 15) Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T and Lishner M: Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med* 118: 577-581, 1993.
- 16) Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP and Rohde RD: The effects of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 329: 1456-1462, 1993.
- 17) Yamaya M, Yanai M, Ohru T, Arai H and Sasaki H: Interventions to prevent pneumonia among older adults. *J Am Geriatr Soc* 49: 85-90, 2001.
- 18) Orui T, Tomita N, Sato-Nakagawa T, Matsui T, Maruyama, Niwa K, Arai H and Sasaki H: Effects of brain-penetrating ACE inhibitors on alzheimer disease progression. *Neurology* 63: 1145, 2004.

司会（相澤） ありがとうございます。

司会（青柳） お聞きしたいのですが、糖尿病を合併している患者さんに例えば普通の Ca 拮抗薬なんかで下

げるのじゃなくて、いわゆる ARB、臓器保護の意味合いからしてそれは使わないと医学的にもう問われるという話を聞いたことがあるんですけど、単に Ca 拮抗剤なんかでさげていることではもう……。

伊藤 例えば微量アルブミン尿がでてきたとして血圧をカルシウム拮抗剤で下げた、それと ACE 阻害剤で下げたのというのでは明らかに差がつくのですね。蛋白の減少効果は ACE にもありますけど、Ca 拮抗剤で蛋白はほとんど下がってこないですね。だからできればそういう状態のときは ACE、もしくは値段が張りますが ARB を使うべきであろう。それでも血圧が下がらないというときに Ca 拮抗剤を併用してよいのかということに対しては、併用することは非常に良いだろうというのがコンセンサスではないだろうかと思います。

司会（青柳） Ca 拮抗薬から積極的に変えないと下手すると訴訟になったという話はあるのでしょうか？

伊藤 まだそういう話はないと思います。

司会（青柳） わかりました。ありがとうございます。

司会（相澤） 他に何かございますでしょうか？ 今日ここで上げましたテーマはいずれも生活習慣病といわれえるものですが、ところが metabolic syndrome という概念なしでは語れなくなったわけですね。しかもそのストーリーができますと、より早期の、例えば糖尿病では耐糖能異常とかそういうことの意義がわかる。伊藤先生に代表してお聞きしたいのは、高血圧だけがある人がやがていつか糖尿病になってしまうかもしれないということで、例えば背後に metabolic syndrome があるかもしれないって意味で、その後の検査及び治療はどうしたらいいと考えますか？

伊藤 ですから例えば血圧が 140 台の人が高血圧単独でやってきた、家族歴に糖尿病があったら、さきほどの糖尿病の新規発生を抑えるという意味では ACE を使って血圧を上げたほうが恐らく少しはメリットがあるだろう。そういうふうな考え方になるだろうと思います。

司会（相澤） そのときは血圧一つでもそういうことをお考えですか？

伊藤 ですから糖尿病が家族歴にも全くないという人を、ACE では K 上がったり咳が出て困るから Ca 拮抗剤で治療したいという人がいましたら特別問題ないと思いますけど、例えば家族歴があって糖尿病になりそうだっていうのだったなら、だんだん肥満してきたというときに ACE を使って糖尿病を予防したほうが利口だ

ろうと思いますけど。

司会(相澤) metabolic syndromeはクライテリア診断ですよ。例えば血圧が高い、肥満がある、TG値が高い、これはもうmetabolic syndrome疑って治療するのが正しいのでしょうか？

伊藤 そういうふうにやったほうがよろしいのじゃないのでしょうか。

司会(相澤) しかし、個々のリスクがたまたま3つ合併している場合と背後にmetabolic syndromeがあって必然的に3つが合併している場合と区別も証明もありません。当科でそれに今挑戦しております。

伊藤 もう一つはですね、治療の中で例えば血糖、血圧、脂質といった場合に一番難しいのは血糖なんです。というのは患者さんが猛烈に努力してもむだに終わることがあります。先ほど鈴木先生が糖尿病の目標値を細分化して出してるわけですけども、じゃそれを作った人たちの教室からできている論文の患者のHbA1cを見てみますと7.9%ぐらいあるんですよ。だからやれないこととやれることを区別してやっていかないといけない。もう一つは生活習慣病という名前は医者にとって都合がいい。といいますのも患者さんが具合が悪くなると、「あなたの生活習慣が悪い。」といいますと患者さんは納得してしまいますし、医者もなんとなく罪の意識から解放されてすむわけですけど、生活習慣を変えるのは猛烈に大変なことだとまず医師が認識していただきたくべきだと思うんですよ。そういう意味で血圧や脂質の治療が導入されて半分ぐらい合併症が減ってきたということは患者さんが努力しないでもやれる部分が出てきたということで大変喜ばしいことです。そこに生活習慣を変えたり血糖を下げたりすることができれば、もっといいことが起こるんですけど、なかなかその生活習慣を変えてHbA1cを6.5%以下、食後血糖値を135mg/dlに何人できるだろうということになると、現実には非常に厳しいものになると思います。

司会(相澤) おっしゃるとおりだと思います。それで例えばIGTでは治療する保険適応の根拠もないわけですね。IGTでは松井先生のように一生懸命に検診に「行きなさい」と呼びかけることしかできないのですね。それを誰が管理するのですか？医師が管理するのか、それとも保健行政が管理することになるのか。松井先生御意見をどうぞ。

松井 新潟県ではHbA1cを全員実施してくださいということで各市町村にお願いしております。全員実施する必要は国の基準では全くないのですけれど、新潟県ではやろうということでお願いしましたところ、大体8から9割ほど現在実施しているのではないのでしょうか。そのデータがすでに基本検診の中のデータに組み込まれておりますので、これからいろんな意味でそのデータが活用できるのではないかと思っています。

司会(相澤) ありがとうございます。検診は行政のお金を使っているのですが、住民にフィードバックをお願いします。生活習慣病はいつかはなってしまうのですけども、検診のことも松井先生もお願いいたしました。それで一つだけ最後に述べさせていただきますと、先ほどの内臓肥満症候群、これは大阪大学の松沢教授らが提唱した概念であります。約百万人の職場検診の中から120人ぐらいでしたか、非常に少ないのですけど、心血管事故が出ました。それでその時の検診データを見ると血圧、TG値、血糖値等が正常なんですけどやや高めであると、しかもその数が1つ、2つ、3つが多くなればなるほど事故が多かったということが始まりなんです。そしてなぜその3つが集積してくるのかという事で、背後に内臓脂肪に結びついた分です。それから検診データや患者さんを診ることの重要性を示す一つのエピソードとしてご紹介させていただいてこの本日のシンポジウムを終わりと致します。演者の皆様、今日お集まりいただいた皆様にもお礼申し上げます。