

高血圧治療の進歩

Current Therapy of Hypertension

第 556 回新潟医学会

日 時 平成12年 1 月15日 (土) 午後 3 時～ 5 時

会 場 新潟大学医学部 有壬記念会館

司 会 相澤義房 (第一内科), 吉田和清 (新潟市民病院腎膠原病科)

演 者 五十嵐裕 (鶴岡市立荘内病院内科), 山崎元義 (新潟市民病院神経内科), 青池郁夫 (信楽園病院内科),
塙 晴雄 (第一内科), 中川 理 (第一内科), 成田一衛 (第二内科)

発言者 津田隆志 (木戸病院)

司会・相澤 それではシンポジウムに移らせていただきます。市民病院の吉田先生といっしょということで私が少しイントロダクションを、演者の紹介等は吉田先生、そしてディスカッションのほうはまた二人でということをお願いします。

今回は第一内科の小玉講師に高血圧治療のシンポジウムに向け、内容と講演者の選定ということをやっていたきました。大学でも高血圧治療をいろんな視点から研究しておりますが、本日は第一線で実際診療をしておられる第一人者に演者をお願いしてあります。

特に地域社会における高血圧治療の位置づけという観点も交えて、また各講演者の先生方はそれぞれの専門家でいらっしゃると思いますので心臓病とか腎臓病とか、各自自分のフィールドではどうかという切り口からアプローチしていただくということです。時間が押していますので吉田先生にバトンタッチしたいと思います。

司会・吉田 1 から 6 番目までの講演者の先生の紹介をしたいと思います。第 1 番目は、地域社会における高血圧症の位置づけ—虚血性心疾患との関連について鶴岡市立荘内病院内科、五十嵐裕先生お願いいたします。

1) 地域社会における高血圧症の位置づけ
—— 虚血性心疾患との関連 ——

鶴岡市立荘内病院内科 五十嵐 裕

Rationale, Guidelines and Goals of Treatment of
Hypertension in Community Medicine
—— From Standpoint of Coronary Heart Disease Prevention ——

Yutaka IGARASHI

*Division of Cardiology, Department of Medicine,
Tsuruoka City Shonai Hospital*

According to epidemiologic and large-scale therapeutic trials, the risk of cardiovascular morbidity and mortality rises progressively with increasing blood pressure (BP) levels. Although both of systolic BP and diastolic BP are significant predictors of death due to coronary heart disease (CHD) in all aged groups, systolic BP is a stronger predictor than diastolic BP. Ambulatory systolic BP is a more useful tool for the prediction of subsequent cardiovascular event than conventional BP.

The meta-analysis of major prospective observational studies demonstrates that for the large majority of individuals, a lower BP should eventually confer a lower risk of vascular disease. From standpoint of CHD prevention, the evidence of the effectiveness of antihypertensive treatment in the elderly is stronger than in younger and middle-aged subjects. In younger and middle-aged subjects, if a cluster of multiple risk factors is present, the hazard is formidable. Evaluation of hypertensives as a candidate for CHD must include at a minimum a blood lipid profile, a blood sugar determination, an ECG for LVH and a history of cigarette smoking.

The JNC VI gives attention to the overall risk status as well as the levels of BP in deciding on the need for drug therapy and also recommends that the subjects with major risk factor, target organ damage, or clinical cardiovascular disease should be pharmacologically treated even if the BP is high normal levels.

Key words: hypertension, Coronary Heart Disease, Drug therapy
高血圧症, 虚血性心疾患, 薬物療法

Reprint requests to: Yutaka IGARASHI,
Division of Cardiology, Department of
Medicine, 2-1 Baba-chou,
Tsuruoka City Shonai Hospital,
Tsuruoka 997-8515, Japan

別刷請求先: 〒997-8515 鶴岡市馬場町2-1
鶴岡市立荘内病院内科 五十嵐 裕

I はじめに

過去の疫学調査研究の結果、高血圧と心血管系の合併症との関係は明らかである。1990年の循環器疾患基礎調査で推定された高血圧の人口は30歳以上で3,400万人で、その中で50歳以上では対象人口の50%が高血圧の診断基準に入ることになり、高血圧の管理はきわめて重要な課題である。ここでは、地域社会すなわち日常診療で高血圧をどの様にとらえれば良いのか、また高血圧治療の最終目標をどこに置くべきかを、特に高血圧と虚血性心疾患との関係をふまえて概説する。

II 高血圧と冠動脈疾患との関連

1. 拡張期高血圧

MacMahon ら¹⁾は代表的な大規模疫学調査のMeta-analysisを行い拡張期高血圧と心血管系合併症の関係を明らかにした。冠動脈疾患の危険度は拡張期血圧により指数関数的に増加し、閾値は認められず拡張期血圧が低ければ低いほど冠動脈疾患の危険性は低くなると報告している。すなわち、Jカーブ現象は認められなかった。さらに、冠動脈疾患の危険性は平均拡張期血圧が5 mmHg, 7.5 mmHg 及び10 mmHg 低いと平均10年の観察で、それぞれ21%, 29%及び37%減少する。すなわち、高血圧の診断基準にかかわらず拡張期血圧は低ければ低いほど心血管系の合併症の危険性は低下する。

2. 収縮期高血圧

今まで拡張期高血圧の重要性が長く強調されてきたが、MRFIT (Multiple Risk Factor intervention Trial)の結果では拡張期血圧より収縮期血圧の方が冠動脈疾患のより強い予測因子であった²⁾。この研究では拡張期血圧70 mmHg, 収縮期血圧110 mmHg 以上で冠動脈疾患の危険性は上昇し始める。対象群を血圧値により5等分し収縮期血圧が最も低い群と最も高い群を比較すると、高い群の危険率は実に20倍に増加した。

一般的に60歳以上の高齢者では収縮期血圧が上昇するとともに拡張期血圧が低下し孤立性収縮期高血圧の病態になることが知られている³⁾。Framinghamの研究では高齢者の65%から75%が孤立性収縮期高血圧になると言われている⁴⁾。高血圧の治療により冠動脈疾患による死亡率は中壮年層よりむしろ60歳以上の高齢者で有意に低下することより、冠動脈疾患と収縮期高血圧との関係が強調されている⁵⁾。日本で行われている久山町の成績でも心筋梗塞は壮年層でも高齢者でも収縮期高血圧が関係していることが示されている⁶⁾。

3. 境界型収縮期高血圧

収縮期高血圧の定義は一般的に160 mmHg 以上であるが、140-159までの境界型高血圧での冠動脈疾患の危険性はどうか。18,682人の男性医師を対象とした研究の結果では約11年の観察期間で境界型収縮期高血圧例の相対危険度は1.38 (95%CI 1.05-1.81)と明らかな危険性の上昇が見られている⁷⁾。収縮期血圧は120 mmHg を越えると冠動脈疾患の危険率は漸増する。

以上の主要な研究の結果、高血圧は病態の違いを問わず冠動脈疾患の危険因子になっているが、特に冠動脈疾患と関係が深いのは収縮期高血圧である。

III 高血圧の治療と冠動脈疾患

1. 高血圧治療と冠動脈疾患の予防

心血管疾患の予防効果の検討を目的に多くの無作為試験が行われてきた。それらをまとめたMeta-analysisの結果がMulrowらによって報告されている⁵⁾。脳血管障害は年齢に関わらず治療によって有意に減少するが、それに反して冠動脈疾患による死亡率は60歳以上の高齢者では有意に減少するが60歳未満では有意な減少は見られなかった⁵⁾。日本における久山町の成績でも、追跡開始時の第一集団と10年後の第二集団を比較した成績では、第二集団では血圧のコントロールが明らかに良好であったにもかかわらず、脳血管障害は明らかに減少するが心筋梗塞の発症率は減少しなかった⁸⁾。したがって、冠動脈疾患には高血圧だけではなく他の危険因子が重要な役割を及ぼしていることが推定される。Framingham研究では収縮期血圧、コレステロール値、HDLコレステロール値、喫煙、糖尿病および左室肥大の10年経過時の冠動脈疾患の発生率への影響を報告しているが、冠動脈疾患の発生率は一つの因子が加わるに従って指数関数的に増加し、全てがそろったときの危険度は男女とも約57%と高率である⁴⁾。MRFITの成績では収縮期血圧、コレステロール値、及び喫煙がそれぞれ重要な冠動脈疾患の危険因子になっている²⁾。これらのことは60歳以下で冠動脈疾患を発症する例では高血圧の他、別の重要な危険因子が関与していることを示しており、予防には総合的な危険因子に対する対応が必要である。高齢者での降圧療法が有効性であることは、高齢者では冠動脈疾患の発症に収縮期血圧が重要な役割を果たしているものと思われる。

2. Jカーブ現象

Jカーブ現象とは過度な血圧の低下は逆に心血管系合併症を増加させることである。D'Agostino らは

Framingham 研究において心筋梗塞の既往のある群では過度な血圧の低下は冠動脈疾患による死亡率を増加させると報告している⁹⁾。しかし、一般人口を対象にした疫学研究では血圧は低ければ低いほど死亡率は低下している¹⁾²⁾⁵⁾。したがって心筋梗塞の既往がなければJカーブ現象は認めず血圧は低い方が死亡率は低くなるが、心筋梗塞の既往のある人には急激な過度な血圧の低下は避けた方が望ましい。

IV 血圧の最適なモニタリング

血圧の最適なモニタリングとは、どの方法で測定した血圧が最も心血管系の合併症を予測するのかということである。この観点から24時間血圧測定が注目されている。Systolic hypertension in Europe 研究では、従来法の外来血圧と24時間血圧測定で得られた24時間血圧、日中血圧、および夜間血圧を比較し、夜間血圧、24時間血圧、日中血圧、従来法の順に有用であった¹⁰⁾。すなわち、最も有用なのは24時間血圧測定で得られた夜間血圧であった。心血管合併症の危険度の把握や治療の効果判定などに24時間血圧を利用して行く必要があるものと思われる。

V 薬物療法の注意点

1. 非薬物療法

非薬物療法は高血圧治療の基礎となる重要な治療法であるが、どの様な非薬物療法がどの程度の効果があるのかを知ることは重要である。Hypertension Prevention Collaborative Research Group による拡張期血圧80から89mmHgのHigh normal群では体重の減量と塩分制限が有意に血圧を低下させたと報告している¹¹⁾。特に体重の減量は体重1kgあたり収縮期圧は0.7mmHg、拡張期圧は0.6mmHg低下した。体重の減量が最も効果があり、減塩はその次に効果があった。このように生活習慣の改善は血圧コントロールに重要な役割を果たしており、全ての高血圧患者はこのような生活習慣の改善をアドバイスされるべきである。

2. 薬物療法

注意しなければならないことは、ある状態においてある種の薬剤は血圧を下げるが心血管系合併症を減らさないことがあり、さらに増加させてしまうことがあること念頭に置く必要がある。最も有名なものはShort-acting Nifedipineで容量依存性に冠動脈疾患の死亡率を増加させる¹²⁾。また、糖尿病を合併した高血圧に対してEnalaprilとNisoldipineの効果と比較した研究ではNisoldipineを用いた群で急性心筋梗塞の頻度が有

意に高かった¹³⁾。これらのことを考えると、冠動脈疾患の予防に主眼を置いた場合、Ca拮抗薬はその血圧低下効果に見合う予防効果は得られない可能性がある。ただし、Long-acting Nifedipineのstroke予防効果は報告されているので症例毎に病態に応じた使い方が必要と思われる¹⁴⁾。

VI 第6次米国合同委員会(JNC)勧告

1997年のJNC-VIの勧告によれば、先ず危険因子と臓器障害の有無を評価して危険度を把握し(表1)、心血管系の合併症を既に有する症例では血圧値がHigh normal(130-139/85-89mmHg)であっても薬物療法を行うべきだと勧告している(表2)。これは過去の大規模疫学調査に基づくevidenceを反映した結果である。さらに、禁煙、適度な運動、節酒、肥満の解消、減塩、コレステロールと飽和脂肪酸の摂取を少なくすることなどの生活習慣を見直すことが強調されている。

VII ま と め

高血圧と冠動脈疾患との関係は明らかであるが、拡張期血圧より収縮期血圧がより強く関係する。血圧測定の方法は、最も合併症の予測の良い指標は24時間血圧法で測定した夜間血圧であった。大規模研究の結果では収縮期血圧110mmHgを越えると心血管系の死亡率が上昇し、血圧が低ければ低いほど死亡率は低くなる。ただし、心筋梗塞の既往のある症例では過度の降圧により死亡率

表1 高血圧患者の心血管系合併症の危険度評価項目

主要危険因子	
喫煙	
脂質異常	
糖尿病	
年齢>60	
性(男性または閉経女性)	
心血管系疾患の家族歴:女性<65または男性<55	
標的臓器障害と臨床的心血管疾患	
心臓病	
左室肥大	
狭心症/陳旧性心筋梗塞	
冠動脈血行再建術	
心不全	
脳卒中または一過性脳虚血発作	
腎障害	
末梢動脈疾患	
網膜症	

表2 危険度の評価と治療

特 徴	リスクグループ A	リスクグループ B	リスクグループ C
主要危険因子	—	+	-/+
標的臓器障害又は臨床的心血管疾患	—	—	+
血圧 mmHg (stage) 130-139/85-89 (High Normal)	生活習慣の改善	生活習慣の改善	薬物療法※
140-159/90-99 (Stage 1)	生活習慣の改善 (12カ月まで)	生活習慣の改善※※ (6カ月まで)	薬物療法
≥160/>100 (Stage 2 and 3)	薬物療法	薬物療法	薬物療法

※ 心不全, 腎不全, 糖尿病の症例

※※ 多数の主要危険因子があれば始めから生活習慣の改善と薬物療法をおこなう

が上昇する J カーブ現象が報告されているため注意する必要がある。血圧の管理には生活習慣の改善が大切で、その上で合併症を有する症例では正常上限の血圧でも早期に治療を開始するという勧告があり早期薬物治療を薦める傾向にある。

引用文献

- 1) MacMahon, S., Peto, R., Cutler, J., Collins, R., Sorlie, P., Neaton, J., Abbott, R., Godwin, J., Dyer, A. and Stamler, J.: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. *Lancet* 335: 765-774, 1990.
- 2) Neaton, J.D. and Wentworth, D.: Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. *Arch. Intern. Med.*, 152: 56-64, 1992.
- 3) Burt, W.L., Whelton, P. and Rocella, E.J.: Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-91. *Hypertension*, 25: 305-313, 1995.
- 4) Kannel, W.B.: Blood pressure as a cardiovascular risk factor. *Prevention and Treatment. JAMA*, 275: 1571-1576, 1996.
- 5) Mulrow, C.D., Cornell, J.A., Herrera, C.R., Kadri, A., Faenett, L. and Aguilar, C.: Hypertension in the elderly. *JAMA*, 272: 1932-1938, 1994.
- 6) Ueda, K.: Prognosis and outcome of elderly hypertensives in a Japanese community: results from a long-term prospective study. *J. Hypertens*, 6: 991-1005, 1998.
- 7) O'Donnell, C.J., Ridker, P.M., Glynn, R.J., Berger, K., Ajani, U., Manson, J.E. and Hennekens, C.H.: Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increase risks of cardiovascular disease and mortality in male physicians. *Circulation*, 95: 1132-1137, 1997.
- 8) 上田一雄他: 動脈硬化疾患とそのリスクファクターの時代的変遷と最近の動向—地域住民調査から。動脈硬化, 18: 125-130, 1990.
- 9) D'Agostino, K.B., Belanger, A.J. and Kannel W.B.: Relation of low blood pressure to coronary heart disease in the presence of myocardial infarction. *BMJ*, 303: 385-389, 1991.
- 10) Staessen, J., Thijs, L., Fagard, R., O'Brien, E.T., Clement, D., Leeuw, P.W., Mancia, G., Nachev, C., Palatini, P., Parati, G., Tuomilehto, J. and Webster, J.: Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA*, 282: 539-546, 1999.
- 11) The trials of hypertension prevention collaborative research group: The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels. *JAMA*, 267: 1213-1220, 1992.
- 12) Furberg, C.D., Psaty, B.M. and Meyer J.V.: Nifedipine. Dose-related increase in mortality in

- patients with coronary heart disease. *Circulation*, **92**: 1326~1331, 1995.
- 13) Estacio, R.O., Jeffers, B.W., Hiatt, W.R., Biggers, S.L., Gifford, N. and Schrier, R.W.: The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin dependent diabetes and hypertension. *N. Eng. J. Med.*, **338**: 645~652, 1998.
- 14) Gong, L, Zhang, W., Zhu, Y., Zhu, J. and Kong, D.: Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J. Hypertens*, **15**: 1237~1245, 1996.

司会・吉田 五十嵐先生ありがとうございました。脳血管障害の関連で新潟市民病院神経内科山崎元義先生お願いします。

2) 地域社会における高血圧症の位置づけ ——脳血管障害との関連——

新潟市民病院神経内科 山崎元義

Significance of Management of Hypertension in Stroke Patients in Community

Motoyoshi YAMAZAKI

*Department of Neurology,
Niigata City Hospital, Niigata*

Hypertension is the most important risk factor of cerebrovascular disease. Its management is urgent problem in our community, especially in this era of Brain Attack. It has been established that antihypertensive drug treatment reduces the rate of stroke, not only fatal, but also non-fatal. Recent megatrials show that calcium channel blockers and ACE inhibitors are also effective other than betablockers and diuretics for primary prevention of stroke. But secondary prevention of stroke of these drugs are not established. Further studies are needed to clarify the effect and mechanism of antihypertension treatment for the prevention of stroke. The presence of J-curve phenomenon, different prognosis between dipper and non-dipper are matters of controversy.

Recently, MRI revealed the presence of asymptomatic silent cerebral lesions. These are considered subclinical stroke and closely associated with hypertension. But its mechanism and treatment are not known. Stroke Data Bank is indispensable for stroke prevention research in our community.

Key words: Hypertension, Stroke, primary prevention, Asymptomatic cerebrovascular lesion

高血圧症, 脳血管障害, 脳梗塞, 一次予防, 無症候性脳血管障害

Reprint requests to: Motoyoshi YAMAZAKI, 別刷請求先: 〒950-8739 新潟市紫竹山2-6-1
Department of Neurology, 新潟市民病院神経内科 山崎元義
Niigata City Hospital,
Niigata City, 950-8739 JAPAN