

Seminar: Essential Hypertension Franz H Messerli et al.

The Lancet, Vol 370, No9587, 591-603, Aug.18-24, 2007

H19. 8

西伊豆早朝カンファランス 仲田

1930年代には高血圧は組織灌流の為の重要な代償機転とされ、つい数年前までそのように考える医師も多かった。しかし多くの trial で降圧により心血管疾患の罹患と死亡率が減ることが明らかになった (high-risk の正常血圧者でさえも)。このセミナーでは興味あるいくつかの問題に絞り説明する。

1. 血圧の測りかた

高血圧の診断には異なった日の数回の血圧で決めるべきである。測定には水銀血圧計の正確さを凌ぐものはない。それ以外の血圧計(aneroid manometer, oscillometric device)は定期的にキャリブレーションが必要であるし手首で測定するものは不正確である。家庭血圧で白衣高血圧が分かるしクリニックで測定する血圧よりも標的臓器障害とよく相関する。

2. 白衣高血圧と仮面高血圧

クリニックで血圧を測定すると真に高血圧の患者を見逃すことがある (masked hypertension)。逆に家庭で低いのにクリニックで高いこともある (white-coat hypertension)。白衣高血圧の risk は正常血圧の者に較べれば若干高いが、持続性高血圧に較べれば明らかに risk は低い。

一方、仮面高血圧は白衣高血圧に比し予後はずっと悪い。血圧が正常なのに標的臓器障害 (target-organ disease) がある時は仮面高血圧を疑え。

降圧剤はたいてい朝服用するがクリニックで正常血圧であっても薬効が切れる早朝には高血圧となっていることがある。白衣高血圧は over-treat されるから良いが、仮面高血圧は under-treat され予後が悪いから要注意である。

3. 大動脈血圧と上腕動脈血圧の違い

収縮期血圧は心室の収縮による末梢への脈波と、末梢血管からの反射波の2つのファクターからなり反射波は理想的には拡張期に戻り diastolic filling を増強する。この反射波のタイミングは様々な原因でずれる。だから上腕動脈血圧は大動脈血圧の正確な代理にならない。ブロッカーは Ca ブロッカーに比し上腕動脈血圧が同じであっても大動脈血圧を下げるにはさほど有効でない。これがブロッカーが他の薬に比し標的臓器障害予防や脳卒中予防に効果が少ない原因とも考えられる。

4 . 心血管障害リスク管理の入口、高血圧

降圧だけでは心血管障害予防には不十分でその他のリスクも考慮せねばならない。
即ち、収縮期血圧、年齢、性、コレステロール値、DMの有無、喫煙、臓器障害の有無。

5 . The prothrombotic paradox

高血圧では血管に強い脈圧がかかるにも関わらず慢性高血圧の合併症は出血よりも血栓 (thrombotic) が主であり、これを thrombotic paradox と言う。血栓形成に関わる3つの因子はVirchowに因ると、a. 血管壁の傷害、b.凝固亢進状態、c.異常血流 である。

この血栓形成前の状態 (prothrombotic state) は慢性の低度の炎症によるかもしれない。
高血圧で renin-angiotensin 系、kallikrein-kinin 系は凝固には negative な働きをし凝固亢進状態となる。従って降圧療法は血圧と関係なしに血栓形成を予防することにもなる。

6 . 前高血圧とライフスタイルへの介入

心血管疾患と血圧との相関は 115/75 以上から見られる。正常血圧 (BP < 140/90) であっても他に risk factor があると、risk がない高血圧患者よりも心血管疾患のリスクは高い。
降圧はまず薬よりも減塩、減量、運動、アルコール制限などから始めるのが好ましくこれだけで急激に下げられる例もある。

正常血圧者であっても他のリスク (DM、脳血管疾患、冠疾患) がある時は降圧を始めてもよい。前高血圧者での降圧剤使用は比較的メリットが少ないから代謝を乱すような ブロッカーや利尿剤は好ましくないし ACE-I も angioedema のリスクがあるから避けた方がよい。前高血圧者の降圧で安全なのは ARB と Ca 拮抗剤である。高血圧と正常血圧と白黒、二分する考え方は改めるべきだ。

7 . 降圧治療による新規 DM 発症

利尿剤と ブロッカーの併用で新規 DM を増やすリスクのあることが知られている。そのリスクは少ないとは言え米国で 2000 万人が thiazide, 同数が ブロッカーを使用していることを考えれば毎年 25 万人が薬剤による新規 DM を発症していることになる。毎年、100 万人の新規発症 DM 患者のうち 20 から 25% が降圧剤治療が原因とも考えられる。

著者は、合併症のない高血圧患者では ブロッカーや利尿剤はもはや first-line の治療ではないことを強調したい。

8 . First-line の降圧治療とリスクファクターの軽減

55 歳以上の高齢者および、年齢が幾つであれ黒人は thiazide か Ca 拮抗剤が有効である。
若人ではレニン・アンジオテンシン系が老人より活発であるのでこれらを阻害する ACE-I

か ARB が有効である。血圧がゴールより 20 以上高い時はガイドラインでは、1 剤では不十分なことが多いので最初から 2 剤使用することを勧めている。

ハイリスクの高血圧患者では 2 剤で降圧するだけでなくスタチンと低量アスピリンを併用すべきである。

9 . 抵抗性 (refractory) 高血圧

抵抗性高血圧とは利尿薬を含む 3 剤の降圧薬を用いても血圧が 140/90 (DM や腎疾患では 130/80) 以下にならない場合をいう。

True resistance(真の抵抗性)と apparent resistance(みかけの抵抗性)がある。

a. true resistance (真の抵抗性高血圧)

真の抵抗性高血圧には様々な原因がある。例えば、塩分の摂り過ぎ、血管拡張剤に対する代償反応、不十分な利尿剤、腎機能低下、高アルドステロン症、NSAID、COX 2 inhibitor, sympathomimetic(点鼻剤、食欲抑制剤)、コカイン、避妊薬、ステロイド、甘草、朝鮮人參、エリスロポエチン、シクロスポリン、タクロリムス、喫煙、肥満、2 型 DM、アルコール過剰、過呼吸、パニック発作、疼痛などである。

これらの薬を中止したりアルドステロン濃度を測定したりする。

b.apparent resistance (見かけの抵抗性高血圧)

見かけの抵抗性高血圧は、特に肥満者で小さなカフの血圧計を使用したり、直前に喫煙、コーヒーを摂取したりすると見られる。まれに血管が石灰化しているとみかけの高血圧になることがある。標的臓器障害が高血圧の割になかったり、降圧薬により低血圧の症状を起したりした時疑う。Osler's maneuver (上腕動脈を閉塞しても橈骨動脈が触れる) が役立つ。もっとも多い apparent resistance は薬の処方が適当でない時である。つまり用量が少なかったり、コンビネーションが悪かったり作用時間が少なかったりしたときである。

10 . 治療の中断

クリントン大統領は冠動脈バイパス手術を受ける際、「高コレステロールの治療をしていたが低下したので中断した」と語った。コレステロールや血圧が低下したら薬を中断して良いと考えている患者は大変多い。高血圧治療失敗の半数以上は薬物の中断による。

これは “America's other drug problem” と言われる。薬のコンプライアンスを良くするために合剤がますます有用になってきた。

1 1 . J-curve

低血圧になると心血管イベントが逆説的に増加する J-curve は 20 年以上前から知られていた。心血管イベントと拡張期血圧の間には J-curve の関係があるが脳卒中とは関係がない。
心臓は他の臓器と異なり拡張期に灌流されるから拡張期血圧が下がると傷害される。
拡張期血圧が 70 以下で心疾患の odds は 2 倍、60 以下で 4 倍になる。
したがって拡張期血圧を下げることにより脳血管疾患のリスクは低下するが心血管疾患のリスクは高まることもあり得る。

1 2 . 降圧剤の違い

Thiazide は ブロッカーと同程度に血圧を下げても、thiazide の方が脳卒中や心疾患を、より減少させる。合併症のない高血圧には ブロッカーはあまり有効でないが、冠疾患や心不全、不整脈、交感神経緊張状態では有効である。
高血圧治療で最も有病率、死亡率を減らすのは thiazide であるが、一方 thiazide はレニン活性を上昇させ、angiotensin 、尿酸を上昇させ交感神経を刺激し、これらは心血管疾患のリスクにもなる。

心血管疾患を最も予防するのは ACE-I、Ca 拮抗剤、thiazide である。

脳血管疾患を最も予防するのは ARB、Ca 拮抗剤、利尿剤である。

うっ血性心不全を最も予防するのは ACE-I、ARB、利尿剤である。

逆に言うと、ARB は冠疾患にあまり効果的でなく、ACE-I は脳血管疾患に効果が薄く、Ca 拮抗剤はうっ血性心不全にあまり効かないということになる。

しかし以上の結果は meta-analysis(過去の論文の分析)から得られたものであり、ピヤベースにどんなに多くの新鮮な魚介類を入れたとしても魚が一匹腐っていればだいなしとなることに注意しよう。

1 3 . 脳卒中予防と angiotensin type2 receptor

脳卒中予防には thiazide、dihydropyridine Ca-blocker(アムロジンなど)、ARB の方が、

ブロッカーや ACE-I よりも有効である。この血圧に無関係に脳卒中を予防するのは angiotensin の上昇が angiotensin type2(AT2) receptor を刺激するためである。

AT2 receptor が活性化されると penumbra で側副血行路が形成され無酸素状態に対する脳の抵抗性を高める。 ARB はまた angiotensin type1 receptor をもブロックする。26 のトライアル、20 万人の患者の meta-analysis の結果、angiotensin を上昇させる降圧剤は、より脳に防護的 (cerebroprotective) に働くことがわかった。

14 . 肥満と metabolic syndrome

肥満者では高血圧が多いが内臓脂肪が血圧とよく相関する。腹腔内と胸腔内の内臓脂肪は血圧と相関して小児期の早期から認められ、将来の高血圧発症の指標となる。

15 . 降圧剤と認知症

高血圧は認知症のリスクも上げる。Vascular dementia では当然予想されることであるが高血圧は Alzheimer のリスクにもなる。慢性低血圧でも認知症は起こる (U curve)。

2つの小 study であるがレニベースやテノーミンよりもディオバンやニューロタンの方が認知能力を高めた。Ca拮抗剤はニューロン細胞内のフリーの過剰 Ca (アルツハイマーで見られる) を減らすことにより認知能力を高めるかもしれない。

16 . 腎癌と利尿剤の関係

腎癌と利尿剤との間に相関がある (pooled odds ratio: 1.54(1.4 から 1.68))。

Renal cell carcinoma は renal tubular cell から発生するが利尿剤の作用部位と同じである。したがって長期間 thiazide にさらされると低度の発がん性を生ずるのかもしれない。

17 . Clinical trials からの教訓

- a. 降圧剤による利益は血圧が下がることである。
- b. 降圧が少ない薬は決して良い臨床結果を生まない。
- c. 最初の降圧薬の選択が最初の血圧の反応を規定し長期のコントロールにも影響する。
- d. 高血圧を降圧したとしても依然、心血管疾患のリスクは正常血圧者よりも高い。
- e. リスクの高い高血圧では降圧剤、スタチン、低用量アスピリンを併用せよ。
- f. 前高血圧の段階で降圧することにより重症高血圧、標的臓器障害、認知症を予防できるかも。

18 . まとめ

- ・ 水銀血圧計が最も正確である。手首の血圧計は不正確である。
- ・ 家庭血圧はクリニックでの血圧よりも標的臓器障害とよく相関する。
- ・ 白衣高血圧は over-treat されるから良いが仮面高血圧は under-treat となり危険である。

- ・ ブロッカーは Ca ブロッカーと上腕血圧は同じでも大動脈血圧はあまり下げない。
- ・ 慢性高血圧の合併症は出血よりも血栓が主である。(thrombic paradox)
- ・ 前高血圧者で安全なのは ARB と Ca ブロッカー。
- ・ 前高血圧者では ブロッカー、利尿剤、ACE-I はやめよ。

- ・ thiazide と ブロッカー併用で DM 発症することがある。

- thiazide と ブロッカーはもはや第一選択の薬ではない。
 - 55 歳以上の高齢者では Ca ブロッカーか thiazide が有効。
 - 若人は ACE-I か ARB が有効（レニン・アンギオテンシン活性が高いので）
 - ハイリスクの高血圧患者では降圧剤、スタチン、低用量アスピリンを併用せよ。
-
- 血管が石灰化しているとみかけの高血圧を起す。
 - 血圧やコレステロールが下がれば薬を中断してよいのではない。
 - 心疾患と拡張期血圧の間には J curve の関係があるが脳卒中は関係ない。
-
- 心血管疾患を最も予防するのは ACE-I、Ca 拮抗剤、thiazide である。
 - 脳血管疾患を最も予防するのは ARB、Ca 拮抗剤、利尿剤である。
 - うっ血性心不全を最も予防するのは ACE-I、ARB、利尿剤である。
-
- angiotensin を上昇させる薬（ARB, Ca 拮抗剤、利尿剤）は脳防護的である。
 - 高血圧はアルツハイマーのリスクも高まる。
 - 腎癌と利尿剤の間に相関がある。