高血圧治療の新たなターゲット

岸 拓弥

Takuya Kish: Novel therapeutic targets for hypertension. J Jpn Coron Assoc 2017; 23: 162-164

I. はじめに

高血圧は単なる血管過剰収縮による血圧上昇ではなく、血圧制御システムが不全になっている状態であり、その機序は個々人で同じではない。したがって、血圧を制御するシステムを理解することは重要である。塩分摂取量・尿中ナトリウム排泄の平衡と圧利尿関係で定まる有効血流量と心収縮力により心拍出量が決定され、交感神経やレニン・アンジオテンシン系により制御される血管抵抗と心拍出量の積が血圧である¹⁾。さらに、血圧の恒常性を維持するために種々の血圧調節反射系が存在する。これら一連の血圧を規定する機序のいずれかが不全になることで高血圧になる。

II. 冠疾患と高血圧

降圧治療によって高血圧患者の冠疾患リスクも冠疾患合併高血圧患者の心血管イベントリスクも低下する。しかし、降圧目標についてのエビデンスは少ない。心血管イベントリスクの高い患者ではむしろ厳格降圧が有害である可能性を示すJ型現象のエビデンスが提唱されている²⁾。一方で、反論するエビデンスもある^{3,4)}。JSH2014では、冠動脈疾患の一次予防としての降圧目標は診察室血圧 140/90 mmHg 未満、家庭血圧 135/85 mmHg 未満が、二次予防については少なくとも 140/90 mmHg 未満が降圧目標とされている⁵⁾。エビデンスは十分ではないが、リスクが重積している場合には有意な冠動脈狭窄が残存していないことや心筋虚血の症状・心電図所見の出現がないことを確認し、さらに 130/80 mmHg 未満を目標とすることが推奨されている。つまり、冠疾患における残余リスクとしての高血圧に対する治療は重要である。

III. 高血圧の成因ごとの治療戦略

1. 有効血流量

有効血流量を規定するのが塩分摂取量と圧利尿関係であり、重要なのは塩分制限である。依然として JSH2014 で定められている 1 日あたり塩分摂取量の目標 6 g 達成率が 30%

程度の状況であり、残余リスクとして考えるべき治療標的といえる。また、少量の降圧利尿薬も、冠疾患において積極的な使用は少ないのが現状であるが、高血圧治療としては重要な柱である。日本人に多い食塩感受性高血圧は圧利尿関係の傾きが低下していることが重要な原因であり、レニン・アンジオテンシン系阻害薬は圧利尿関係を改善させる効果が知られている。また、交感神経活性化は圧利尿関係を悪化させるため、過剰な交感神経活動は是正すべきである。

2. 交感神経

圧受容器反射や化学受容器反射により迅速に調節される交感神経が持続的に活性化すると、血管収縮・心拍数増加・心収縮性増加が惹起され、副腎からのアドレナリン放出増加や傍糸球体細胞でのレニン産生促進によるアンジオテンシン II・アルドステロン産生増加も引き起こされ、腎臓からのナトリウム排泄を抑制することで高血圧となる。圧受容器反射は、頸動脈洞・大動脈弓の圧受容器が血圧を血管壁の伸展として感知し、脳幹に存在する交感神経中枢へ求心性神経で情報を伝え、遠心性の交感神経の発火量を変化させる^{6,7)}。圧受容器からの求心性神経を遮断し圧反射不全にすると平均血圧は上昇しないが血圧の揺らぎは大きくなり、塩分摂取過剰はさらに血圧の揺らぎを悪化させる^{8,9)}。長期的に圧受容器反射が不全になると圧利尿関係も悪化する可能性もある^{6,7)}。また、迷走神経求心路刺激が圧受容器反射を劇的に改善させることを最近報告した¹⁰⁾。肺の伸展刺激や骨格筋の運動などにより迷走神経求心路刺激は可能であることを考えると、日常生活における運動療法が残余リスクとしての高血圧治療においてこそ重要であるといえる。

交感神経活性化に対する治療としては α 遮断薬・ β 遮断薬・中枢性交感神経抑制薬がある。特に、心筋梗塞患者での二次予防効果や生命予後改善効果は β 遮断薬で明らかである。合併症のない高血圧にはカルシウム拮抗薬やレニン・アンジオテンシン系阻害薬などエビデンスのある降圧薬が存在することや、 β 遮断薬単独あるいは併用療法で心血管イベント抑制効果が他剤にくらべ劣る点があることから、JSH2014では降圧薬第一選択から外れたが、根拠となっているメタアナリシスに組み入れられた試験はアテノロールであることには注意が必要である。 β_1 選択性が高く脂溶性であるカルベジロールとビソプロロールは、降圧薬として単独で他剤に勝るエビ

デンスはないが、冠疾患を有する高血圧患者では残余リスクの治療として積極的に使用を検討すべきである。

3. レニン・アンジオテンシン系

レニン・アンジオテンシン系の不適切な活性化は高血圧の重要な原因で治療標的でもある。心筋梗塞後や左室収縮障害による心不全を合併する高血圧では、レニン・アンジオテンシン系阻害薬による死亡リスク低下が確立されている。日本循環器学会のガイドラインでは、心筋梗塞の二次予防では第一選択はACE阻害薬であり、アンジオテンシン受容体拮抗薬はACE阻害薬に忍容性がない場合に限るとされている¹¹⁾。レニン・アンジオテンシン系は交感神経活動とも密接な関係があり、交感神経は腎臓でのレニン・アンジオテンシン系を活性化し¹²⁾、脳内ではレニン・アンジオテンシン系は交感神経を活性化する^{7, 13-15)}。治療の観点でも、一部のアンジオテンシン受容体拮抗薬やスタチンが脳内機序を介して高血圧における交感神経活性化や圧受容器反射・血圧変動パターンが改善することをわれわれは報告した^{7, 13-16)}。残余リスクとしての高血圧の新たな治療標的として脳内あるいは腎臓のレニン・アンジオテンシン系は注目すべきであろう。

IV. 新たなデバイス治療の展望

1. 腎デナベーション

カテーテルを用いて腎動脈周囲交感神経を焼灼することにより交感神経活性が低下して血圧も下がる腎デナベーションの治療抵抗性高血圧患者を対象にした臨床試験SYMPPLICITY HTN-1・HTN-2で、一度焼灼すると降圧効果が3年持続するという結果は衝撃的であり、高血圧の新たな治療標的として非常に注目を集めた¹⁷⁾。しかし、シャム手技群を設定した比較試験HTN-3で安全性には問題はないが有意な有効性は示されなかったという結果^{17, 18)}や、わが国で行われていたHTN-Japanでも症例数が登録目標にいたらず2群間での降圧度に統計学的な有意差がつかなかった(24時間血圧では有意な低下が認められていた)¹⁹⁾ことで、わが国での臨床導入が大きく遅れている。治療コンセプトとしては有効であることは揺るぎのない事実であるが、交感神経が亢進している高血圧患者を適切に選択し、交感神経線維の解剖学的分布に適した手技・デバイスを用い、腎デナベーション直後に十分除神経ができたかどうかを確認する手法を確立するに十分いたっていないことが問題であろう。今後はシャム手技を行う群を設定したうえで診察室血圧に加え24時間自由行動下血圧の評価も必要である¹⁹⁾。いずれにせよ、高血圧の新たな治療手段としての可能性が決して消えたわけではない。今後も注目すべきである。

2. 圧受容器刺激

圧受容器反射を刺激することで交感神経出力が抑制され血圧が下がる。しかも、体血圧が低下するだけであれば圧ナトリウム利尿関係でナトリウム排泄が低下するが、圧受容器刺激により交感神経活動が抑制されれば、圧ナトリウム利尿関係は低圧側にシフトし、低下した血圧でも十分なナトリウム排泄が得られることになり、理想的な血圧治療となる。植え

Fig. 1 腎デナベーションと圧受容器刺激治療。

腎デナベーションと圧受容器刺激治療は、いずれも交感神経抑制が目的であるが、その標的部位はまったく異なる。

込み型圧受容器刺激装置は健常犬において慢性刺激で降圧作用が持続し、血中レニン活性を賦活化することなく血中のノルエピネフリンは持続的に低下した。肥満による高血圧犬でも同様に血圧低下・心拍数低下が持続し、交感神経活動も抑制された²⁰⁾。さらに、糸球体濾過量は減らしてナトリウム排泄は増加させた²⁰⁾。臨床応用として最初に開発された圧受容器刺激装置(Rheos System™, CVRx Inc.)を用いたThe DEBuT-HTならびに二重盲検多施設無作為試験RHEOS Pivotal trialでは有効な降圧が2年以上持続していた¹⁷⁾。腎臓に関する圧受容器刺激の有効性・安全性も報告されている¹⁷⁾。ここで重要なことは、二重盲検になっている点であり、治療介入による効果として血圧低下を考えることができる。改良型で低侵襲なBarostim neo™でも、合併症は少なく6ヵ月後での有効な降圧が得られ、腎臓に関する有効性・安全性も報告されている¹⁷⁾。医療コスト削減への寄与も期待されており、現在多施設無作為試験が2018年終了予定で行われている(ESTIM-rHTN, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02364310)。これらの結果は、高血圧治療の新たな手法として期待できることを示すものである。しかし、現在用いられているデバイスは血圧でフィードバックするシステムではなく固定された条件での刺激であるため、真の圧受容器反射刺激治療とはいえない。われわれが行っている圧受容器反射の電氣的な再構築は、血圧変動が完全に回復する結果は、圧受容器刺激治療の将来的な可能性を示すものである^{7, 8)}。

圧受容器刺激と腎デナベーションを比較した動物実験では両者とも血圧は低下させるが、圧受容器刺激では心拍数低下・交感神経活動低下・糸球体濾過量抑制・尿中ナトリウム排泄量増加を認めるのに対し、腎デナベーションでは心拍数低下なし・交感神経活動低下なし・糸球体濾過量増加・尿中ナトリウム排泄量低下となった²⁰⁾。圧受容器刺激と腎デナベーションは、交感神経抑制の機序がまったく異なることを理解する必要がある(Fig. 1)。

V. おわりに

冠疾患の残余リスクとして高血圧が重要であるが、その治療法としては降圧薬だけでなく減塩を中心とする生活習慣改善や運動療法も重要であり、さらには腎デナベーションや圧受容器刺激などのデバイス治療も、解決すべき問題は少ないが、コンセプトとしては非常に期待できるものである。

本論文に関して、開示すべき利益相反関係はない。

文 献

- 1) 日本高血圧学会：高血圧専門医ガイドブック改訂第3版。診断と治療社，東京，2014，252.
- 2) Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al: Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010; **304**: 61-68
- 3) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principle results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; **351**: 1755-1762
- 4) The multiple risk factor intervention trial (MRFIT). A national study of primary prevention of coronary heart disease. *JAMA* 1976; **235**: 825-827
- 5) 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2014年度版(JSH2014). ライフサイエンス出版，東京，2014，248. http://www.jpnsh.jp/data/jsh2014/jsh2014v1_1.pdf
- 6) Guyton AC, Hall JE: Textbook of medical physiology, 9th edition, W. B. Saunders, Philadelphia, 1995
- 7) Kishi T: Heart failure as a disruption of dynamic circulatory homeostasis mediated by brain. *Int Heart J* 2016; **57**: 145-149
- 8) Funakoshi K, Hosokawa K, Kishi T, et al: Striking volume intolerance is induced by mimicking arterial baroreflex failure in normal left ventricular function. *J Card Fail* 2014; **20**: 53-59
- 9) Sakamoto K, Hosokawa K, Saku K, et al: Baroreflex failure predisposes to pulmonary edema in conscious rats with normal left ventricular function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; **310**: H199-205
- 10) Saku K, Kishi T, Sakamoto K, et al: Afferent vagal nerve stimulation resets baroreflex neural arc and inhibits sympathetic nerve activity. *Physiol Rep* 2014; **2**: e12136
- 11) 日本循環器学会：循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2010年度合同研究班報告）：心筋梗塞二次予防に関するガイドライン（2011年改訂版）. 2011. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_ogawah_h.pdf
- 12) 西山 成：血圧変動の異常とそのメカニズム－RA系と血圧変動－. 柴木宏実編，血圧変動 エビデンス&プラクティス，先端医学社，東京，2016，36-39
- 13) Kishi T, Hirooka Y, Kimura Y, et al: Increased reactive oxygen species in rostral ventrolateral medulla contribute to neural mechanisms of hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 2004; **109**: 2357-2362
- 14) Kishi T, Hirooka Y, Konno S, et al: Angiotensin II type 1 receptor-activated caspase-3 through ras/mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase in the rostral ventrolateral medulla is involved in sympathoexcitation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2010; **55**: 291-297
- 15) Kishi T: Regulation of sympathetic nervous system by nitric oxide and oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla: 2012 Academic Conference Award from the Japanese Society of Hypertension. *Hypertens Res* 2013; **36**: 845-851
- 16) Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K: Sympathoinhibition caused by orally administered telmisartan inhibition of the AT₁ receptor in rostral ventrolateral medulla of hypertensive rats. *Hypertens Res* 2012; **35**: 940-946
- 17) Smith S, Rossignol P, Willis S, et al: Neural modulation for hypertension and heart failure. *Int J Cardiol* 2016; **214**: 320-330
- 18) Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al: A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014; **370**: 1393-1401
- 19) Kario K: Proposal of a new strategy for ambulatory blood pressure profile-based management of resistant hypertension in the era of renal denervation. *Hypertens Res* 2013; **36**: 478-484
- 20) Lohmeier TE, Illiescu R, Liu B, et al: Systemic and renal-specific sympathoinhibition in obesity hypertension. *Hypertension* 2012; **59**: 331-338