本態性高血圧症の治療

とくに 2, 3 の問題点について

村上 元孝

緒言

最近、高血圧に関する知見が急速に進み、治療可能の二次性高血圧が明らかになってきた。一方、本態性高血圧に対しても、その病態解明の研究が進むとともにいろいろの降圧剤が臨床に導入され、かなりの成果をおさめるようになったが、まだ未解決の問題が多数残されている。今回、他の目的で、降圧剤に関する文献をとりまとめたので、その review を行い、私の責を果たしたいと思う。ただ高血圧に関する報告はあまりに多く、以下に記述する review が適切なものか否かをおそれるものである。

高血圧の血管障害

高血圧がおそれられているのは、高血圧例では心、血管系の合併症を高率にみるためである。この方面の報告は多数にのぼるため、その代表的なものとして、Framingham study^{1)~10)}の成績をのべることにする。30~62 才 男 5,209 名を対象とし、2 カ年間にわたり、2 年に 1 回諸検査を行い、心、血管系の合併症の発生を観察したものである。完全脱落は 2% にすぎず、80% は定期的に検査している。45~74 才を対象として血圧別に心、血管系疾患の発症および死亡頻度 (18 年間の観察) をみると、女子は男子よりいずれも低率であるが、男女ともに、また収縮期圧、拡張期圧ともに血圧が高くなると、心、血管系疾患の発症、死亡頻度はきれいに高率になっている。一時拡張期圧が収縮期圧より重視される傾向にあったが、最近では収縮期圧も拡張期圧と同程度、あるいはそれ以上の臨床的意義がみとめられている。Framingham study の standardized multivariate regression coefficients からみると、収縮期圧、拡張期圧ともに脳梗塞への寄

与度がもっとも大きく、次いでうっ血性心不全、冠疾患、間歇性跛行症の順で、脳梗塞、冠疾患には収縮期圧の方が拡張期圧よりは大きい傾向を示すが、うっ血性心不全、間歇性跛行症では収縮期圧の方が寄与度が大きい。また、正常血圧 (<140/90 mmHg)、境界域高血圧、高血圧 (>160/95 mmHg) 各群の心、血管系合併症の頻度をみると、冠疾患、脳梗塞、間歇性跛行症、うっ血性心不全はいずれも高血圧群がもっとも高率で、次いで境界域高血圧の順になっている。われわれ日本人とちがいで、冠疾患の発症率は男子高血圧群で 1 万人対 245 の高い数字を示し、女子は 129 で、他の合併症も女子では低い。脳梗塞、間歇性跛行症のそれは冠疾患の約 1/5、うっ血性心不全は約 1/3 の数字を示している。日本人では後述するが、脳梗塞は高率であるが、他の 3 者ははるかに低率である。なお、心筋梗塞の relative risk は Albany, Los Angeles, People gas の報告をみて収縮期圧、拡張期圧ともに血圧値が高くなるにしたがい risk が高くなっているが、本邦では心筋梗塞が少ないので、よほど多数例を対象としない限りかような成績は望むべくもない。

勝木らが福岡県久山町における満 40 才以上の 1,621 名を 13 年間追跡した尾前、竹下¹¹⁾の成績では、脳卒中は男が女に比し多発し、年令の増加とともに高頻度となっている。とくに脳出血は男が女に比し多発し、脳梗塞は男女とも加齢とともに頻度が高くなっている。追跡開始後 3, 5, 7, 10, 12, 13 の各年間の脳出血、脳梗塞発症例について、初回検診時血圧群別に累積発症頻度をみると、脳出血はいずれの追跡期間でも、拡張期性高血圧群から多発しており、一方脳梗塞は拡張期性高血圧群のみならず、収縮期性高血圧群からも正常血圧群よりも明らかに多発している。13 年間の 440 死亡例 (剖検率 82.0%) 中 103 例の脳卒中死亡例につき、年令階級別、血圧群別に検討すると、脳卒中死は 40~59 才では高血圧群から 11.3% にみられているのに対し、正常血圧群からは 0.9% に

日本医科大学客員教授、東京都養育院付属病院院長
MURAKAMI, MOTOTAKA: Treatment of hypertension.

とどまっている。ことに脳出血死が正常血圧群からの 0.3% に対し、高血圧群からは 7.7% で、約 26 倍の頻度であった。60 才以上では脳卒中死は正常血圧群からの 3.8% に対し、高血圧群からは 18.3% であり、約 5 倍の頻度を示した。脳梗塞死の頻度は正常血圧群から 2.7% に対し、高血圧群 12.3% であった。以上のように、久山町の研究からえられた成績では、脳卒中発症や脳卒中死の危険因子として、脳出血では拡張期性高血圧が、脳梗塞では高血圧と加齢がもっとも重要な因子としている。

また、Framingham study によると、高血圧例で、血清コレステロールの上昇、耐糖能の異常、喫煙、左室肥大の各危険因子が順次加わると、心、血管系疾患の発症率は漸次高くなり、8 year probability per 1,000 は収縮期圧 195 mmHg 以上群では、前記の他の危険因子が全部揃っていると、708 と高い数字を示している。

降圧剤の治療効果

降圧剤の治療効果に関しては多数の報告がある。効果にはすべての点で match した対照群において、慎重に検討した design のもとに、prospective に、二重盲検法で行うことが要求されている。この条件をみたすものの中でもっともしばしば引用されているのは Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents の報告であるが、この成績を紹介することにする。

この報告は拡張期血圧 115～129 mmHg 群¹²⁾と 90～114 mmHg 群¹³⁾の 2 群に分けて報告されている。すべて男性である。前者の群は降圧剤投与 68 例、Placebo 投与 57 例の 2 群に分け、平均 1 年半観察し、降圧剤は hydrochlorothiazide, reserpine, hydralazine の併用である。その間 Placebo 群では死亡 4 例をふくめて、27 件の心、血管系の合併症をおこし、あまりにも事故が多すぎるので、予定より早く試験を中止している。降圧剤投与群ではその間の事故は 2 件にすぎず、降圧剤の効果が歴然としている。

拡張期圧 90～114 mmHg 群では、186 例に降圧剤を投与し、194 例に Placebo を投与し、平均約 4 年弱観察している。Placebo 投与群では死亡 19 例 (9.8%) をふくめて試験を中止した事故は 35 例 (18.0%)、降圧剤投与群ではそれぞれ 8 例 (4.3%)、9 例 (4.8%)、試験中止までにならなかった事故をふくめると、対照群の事故は 56 例 (28.9%)、治療群のそ

れは 22 例 (11.8%) と明らかに差がみとめられる。さらに対照群では 20 例が拡張期血圧 114 mmHg 以上となり試験を中止しているので、これをふくめると、Placebo 群の全事故は 76 例 (39.2%) となり、治療群との差はますますはっきりしている。降圧剤の効果を経験別に検討すると、脳血管障害発作 (降圧剤群 5 例、対照群 20 例)、うっ血性心不全 (0, 11)、拡張期血圧 129 mmHg 以上の上昇 (0, 4)、腎不全 (0, 3) は降圧剤により抑えられるが、心筋梗塞は降圧剤群 11 例、対照群 13 例とその発症をおさえていない。他の報告をみても心筋梗塞の予防には降圧剤は無効とされている。その理由は判然としていないが、松田らの成績では、Antithrombin III が心筋梗塞では著明に減少しているが、脳梗塞では減少はごくわずかで、血液凝固性の関与の点で両者間にはっきりした差があることも、その一因かと考えている。

上述の成績を 50 才以下のものと 50 才以上のものとに分けて検討した成績では効果に大差はないようであるが、収縮期血圧を 165 mmHg 以上と以下、拡張期血圧を 105～114 mm, 90～104 mmHg に分けて検討すると、降圧剤の合併症予防効果は血圧の高い群に顕著である。

Veterans Administration Cooperative Study ではさらに降圧療法に伴う心電図の変化を検討している¹⁴⁾。すなわち、拡張期血圧 90～114 mmHg 群において、薬剤投与前の Ecg が左室肥大の像を示さない例で、観察中の異常 QRS voltage, T の平低化または陰性化、ST の降下の出現率は対照群ではそれぞれ 25%, 25.5%, 19.3%、降圧剤投与群ではそれぞれ 6.6%, 7.5%, 3.8% と約 1/4 に減じ、推計学的にも有意である。一方、Ecg 上左室肥大像を示した例において、観察期間中の QRS pattern, T, ST 異常の正常化率は、対照群ではそれぞれ 24.0%, 33.3%, 22.2%、降圧剤投与群ではそれぞれ 74.4%, 51.5%, 57.1% で、その差は T 波の正常化を除き、推計学的に有意となっている。その他の心電図所見の変化には両群間に差をみとめていない。要するに、高血圧に関係していると思われる所見のみが動いているが、降圧剤は多少なりとも心臓に好結果を及ぼしているようで、もっと早期に治療を開始すれば心筋梗塞の発症を予防しうる可能性がある。

高血圧は高脂血症をしばしば合併するので、降コレステロール剤の心、血管系合併症の抑制効果について、その代表的のものとして、Coronary Drug Pro-

ject Research Group¹⁵⁾ の成績にふれることにする。これは既往に心筋梗塞を有する 8,341 名を対象とし、Clofibrate, Niacin などの降脂血剤を投与し、5 年余の観察で、心筋梗塞の secondary prevention を主として、心、血管系の事故に対する予防効果を検討したものである。このうち estrogen および D-thyroxine は心筋梗塞の再発あるいは死亡率を高めるため、途中で中止され、最後まで残った clofibrate 投与群では死亡率の低下はみとめず、むしろ血栓塞栓、狭心症、間歇性跛行症、不整脈、胆石症の増加をみとめている。また、Niacin 投与群でも死亡率の低下はみず、むしろ不整脈の増加、胃腸障害、血清酵素、尿酸、糖上昇などをみとめている。他の報告でも降脂血剤の効果は一定しておらず、顕著な効果があるとは決していない。これに反し、降圧剤は心筋梗塞には無効であっても、脳梗塞、脳出血、うっ血性心不全などの発症を抑制するので、現時点では降圧剤を十二分に使う方向に努力すべきではなからうかと考えられる。もっとも上述の Veterans Administration Hospital の報告にもいろいろ批判がある上、女性、老年者、軽症の高血圧例における効果の検討が残されている。

高血圧と食塩

高血圧と食塩の関係については多数の業績がある。最近 New Guinea, Malaysia の高地, Easter Islands, Amazon Basin, Panama の San Blas Islands, rural Uganda, Africa の Kalahari Desert, South Pacific Islands などの文明の恩恵に浴していない原住民は一部マラリア、寄生虫などを有するが、栄養失調の状態ではなく、健康状態はきわめてよいにもかかわらず、年令が進んでも高血圧、冠疾患がみあらず、彼らに共通してみられることは食塩を摂取していないという事実が報告せられ、注目をひいている¹⁶⁾。

その 1 例として、ソロモン群島の 6 つの societies の成績¹⁷⁾を引用すると、男女ともに食塩摂取のきわめて少ない 3 つの societies 社会では食塩摂取のやや多い societies より血圧はやや低く、年令とともに血圧が上昇するような傾向はないが、女子で食塩摂取量のやや多い Lau 族のみは年令とともに血圧が上昇する傾向を示している。140/90 mmHg 以上のものは食塩摂取のやや多い上述の Lau 族で 9%、食塩摂取 10~30 mEq/日の 3 社会では 0~1% 以下である。無塩食習慣の種族の成績では食塩摂取が 60 mEq/日以下では 160/95 mmHg 以上の高血圧は 3% 程度とされている。

無塩食習慣のブラジル北部、ベネズエラ南部の森林地帯にすむ Yanomamo Indians¹⁸⁾ の尿中 Na 1 日排泄量は 1 ± 1.5 mEq ときわめて低く、K 排泄量は 152.1 ± 74.5 mEq と異常に高く、Cl 排泄量は 13.7 ± 7.1 mEq ときわめて低く、文明に浴しているわれわれの値とはまったく逆の成績である。しかし、血清 Na, K 値はわれわれの正常値と同一である。一方、尿中アルドステロン排泄値は 74.5 μ g/日、血漿レニン活性は 13.1 ng/ml/hr といちじるしく高く、この値はわれわれが短期間 10 mEq/日 の減塩食下におかれたときの反応レベルに相当する。この種族ではレニンのいちじるしい上昇が彼らの血圧を正常に維持するのにとくに重要な役割を演じていると思われる。

また、上述のソロモン群島の種族の血清コレステロール値はきわめて低く、年令とともに上昇する傾向もない。食塩摂取の少ない 3 つの社会はいずれも 120 mEq/dl 前後で、臨床的に冠疾患、動脈硬化はみられないと報告されている。

日本人の血清コレステロール値の正常値は 200 mg/dl 前後とされているが、血清コレステロール値が 200 mg/dl 前後で、しかも Ecg に I, V₃, V₆ で ST 降下、T 陰性を呈する症例に蛋白同化ステロイド、clofibrate を投与し、血清コレステロール値を 120~140 mg/dl 程度に低下させると、上記誘導の ST-T の変化を 2~4 週で容易に正常化でき、蛋白同化ステロイド、clofibrate の投与を中止し、血清コレステロール値が 200 mg 前後に復するとともに上記誘導の ST-T は再び異常となる。血清コレステロール値を 150 mg 程度に落したのでは ST-T の正常化は十分でなく、120~140 mg/dl に落す必要がある。また、蛋白同化ステロイドと clofibrate を再投与すると、心電図異常を再び正常化できる。この機序の解明をいろいろこころみたが、目下のところ不明であるが、上述のソロモン群島の原住民の成績と考えあわせると、120~140 mg/dl が人の正常コレステロール値で、現在正常値と考えられている 200 mg 前後の値は病的ということができる。このことは血圧についてもいえ、正常血圧は 120 mmHg 以下で、年令とともに正常値は 140 mm, 160 mm と高くなるとされているが、これらの値は疫学的にみても、病理学的にみても、臨床上也からも異常値といわざるをえない。

要するに、現代人の食事は人の生体内 Na 平衡を維持する上に必要以上の食塩をふくんでおり、その結果 Na の代謝調節に与える レニン・アンギオテンシ

ン・アルドステロン系は、われわれ文明人で正常とみなしているレベルまで抑制されている。これとまったく同様のことが脂肪についてもいえる。人類がいつまでもながらえていくためには、食事の技本的な指導が必要なのではなかろうか。

高血圧と Dopamine β -hydroxylase

交感神経系と高血圧については従来から多数の報告があるが、カテコラミンの測定法に問題があり、結論に達していない。最近、カテコラミンの測定が 25 pg まで可能となり、本態性高血圧では血清カテコラミン値が正常血圧者よりも明らかに高値を示すといわれている¹⁹⁾。

1971 年頃から末梢の交感神経および副腎髄質より NA や A とともに血液中へ遊離する Dopamine- β -Hydroxylase (DBH) の血漿中活性値を交感神経活動として用いるところみが行われている。この酵素はカテコラミン生合成の過程の重要な酵素の 1 つとされている。

高血圧の血漿 DBH 活性は境界域高血圧でもっとも高く、次いで本態性高血圧が高く、血漿レニン活性の高い腎血管高血圧、アルドステロンの関与している Conn 症候群、腎疾患による二次性高血圧では血漿 DBH 活性が低値を示すとの興味ある報告がある^{20), 21)}。また、Noth ら²²⁾ は低レニン血性高血圧では正常血圧例、正常レニン血性高血圧に比較し、血漿レニン活性がいちじるしく低値を示すとしている。しかし、血漿 DBH 活性は個人差がきわめて大きいので、高血圧例の成績は必ずしも諸家の報告は一致していないが、最近も Planz ら²³⁾ は本態性高血圧例では安静時血漿カテコラミン値は正常血圧例より高値を示し、DBH 活性には差をみとめないが、運動負荷時には両者ともに、正常血圧例に比べ著明に増加するとし、また永津²⁴⁾ は SHR で、高血圧の発症前期に末梢交感神経 NA ニューロンの機能亢進があり、高血圧の発症固定とともに末梢交感神経の機能亢進は代償的に低下し、血漿 DBH レベルは高血圧発症前期に高く、高血圧発症固定とともに正常レベルに低下し、血漿 DBH レベルは急速な交感神経の変化には反応がおそく、その点 NA より感度は悪いが、DBH は長期にわたる交感神経機能の指標となりうるとしており、上述の高血圧例における DBH の成績は十分ありうると思うられる。

一方、梅沢ら²⁵⁾ は細菌から DBH-inhibitor をみい

だし、このものがフザリン酸であることを確認し、フザリン酸、ウデノンに降圧作用のあることを報告している²⁶⁾。また、これらは自然発症ラットに血圧が上昇する以前に投与すると、血圧の上昇をかなりよく抑えている。著者らは多施設の協力のもとに交叉二重盲検法によりフザリン酸カルシウムはレセルピンとほぼ同程度の降圧作用を有することをみとめた²⁷⁾が、今後 labile hypertension に著効を示すか否や検討の要がある。

Prostaglandin

Prostaglandin は Gold blatt (1933) Euler (1934) により別々に発見された脂肪酸の誘導体で強力な降圧作用を有し、生体内の臓器で広く産生され、流血中へ放出されるので、その産生の多少が血圧を調節していると考えられている。また、局所ホルモンとして腎内で重要な役割を演じている。Prostaglandin 産生の抑制は Angiotensin II, Norepinephrine の腎血管収縮作用を強めるとされ、PGE₂ は生理的濃度で、Angiotensin II, Epinephrine の血管収縮作用、抗利尿作用を抑制するといわれ、高血圧の発症には血管の感受性の亢進が先行するとの考えが有力に支持されているので、Prostaglandin の産生不足は高血圧発症の有力な要因と考えてはばまちがいない。一方、腎に直接作用して、水や電解質の排泄を促進し、腎で産生分泌される PG は腎での水ならびに電解質の代謝を調節し、その障害が体内に水と Na を貯溜し、高血圧を招来するとも考えられている。また、PGA₂ は強力な降圧作用を有し、腎髄質の降圧物質 Medullin と考えられ（最近の報告では腎髄質には PGE₂, PGF_{2 α} が検出され、PGA₂ は検出されない）、Lee ら²⁸⁾ によれば末梢静脈血中の PGA は本態性高血圧では正常血圧例に比べいちじるしく低いとしている。PGE についても本態性高血圧者の腎静脈血濃度は正常血圧例に比べ低いとの報告があり、阿部ら²⁹⁾ も本態性高血圧の血漿 PGE は正常血圧例に比し低値を示す傾向をみとめ、原発性アルドステロン症では、さらに低値を、褐色細胞腫では高値を示すとしている。また、尿中 PGE 排泄値と高血圧の経過年数、平均血圧値の間にも負の相関があるといわれ、血漿レニン活性との間には相関はないとされている³⁰⁾。阿部ら²⁹⁾ は腎血管性高血圧の腎髄質の PG 含量は正常上限以上のものが多く、このような症例では腎皮質レニン含量は高値を示すものが多く、レニン含量との間に相関を

みとめている。

また、キニンとの関係も明らかにされ、Bradykinin の血管拡張作用と考えられているものは、実際には Bradykinin が PG を産出し、二次的に遊離された PG によって生じた作用と考えられている。

ように Prostaglandin は生理的物質である上に、高血圧のなり立ちに密接な関係があるような成績がぞくぞく発表されている。直ちに臨床に用いられるまでにはなっていないが、近い将来、理想的な降圧剤の出現を期待したい。

降圧性ペプチド

レニンは腎の糸球体装置から放出される蛋白分解酵素で、肝で産生される α_2 -グロブリン分画中にあるレニン基質に働き、Leu-Leu 結合を水解し、Angiotensin I を産生する。この AI は肺および流血中の Angiotensin 転換酵素の作用で 8 コのアミノ酸からなる Angiotensin II となる。A II は生体でもっとも強力な昇圧物質であるとともに副腎皮質球状層に働き、アルドステロンの分泌をうながす。この系がいわゆるレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系とよばれている。高血圧症において、このレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系がどの程度関与しているかははなはだ興味ありかつ重要なことである。この問題の解決のため、抗レニン抗体や抗アンジオテンシン抗体、アンジオテンシンの特異的拮抗物質、アンジオテンシン変換酵素の抑制剤の開発が、あわよくば新しい降圧剤の誕生を期待して行われた。

現在までに Angiotensin II analog には 200 余種の報告があり、数種の例外を除き、構造上の特徴は第 8 位の Phenylalanine が脂肪族アミノ酸であること、第 1 位のアスパラギン酸がサルコシンに置換されていることで、これにより *in vitro* における作用の持続性が増大するといわれている。A II アナログは A II の昇圧作用、平滑筋収縮作用に対して特異的に拮抗し、ノルアドレナリン、アセチルコリン、セロトニンには拮抗しない。現在 8 位に Alanine, Isoleucine がはいったものが、もっとも強力なものとして使用されている。

一方、ガラガラヘビの蛇毒中には Bradykinin potentiating factor が存在し、Angiotensin 変換酵素を抑制することが報告せられ、構造が判明するとともにいろいろ合成されるようになった。この Bradykinin potentiating peptide は 5~13 コのアミノ酸

よりなり、その共通構造として N-terminal が pyroglutamate, carboxylic acid, C-terminal が proline-proline のことが多いようである。これらのうち、生物活性の強いものとして Nonapeptide (SQ-20881) が主として用いられている。

8 位が Alanine である saralasin 10 mg を静注すると、responder では収縮期圧は 30 mmHg, 拡張期圧は 20 mmHg 程度低下し、しかも数分で低下する。初期に一過性に昇圧をみることもある。One kidney model, two kidney model の動物はともに Na 制限下では Saralasin の降圧効果は顕著であるが、Na を再投与すると、無効となり、two kidney model の方が降圧が顕著である³¹⁾。臨床例で Saralasin の降圧効果と血漿レニン活性の関係をみると、降圧効果(−)群では血漿レニン活性は正常域内にあり、降圧(+)群では大多数例のレニン活性は正常値以上で、しかも降圧(+)群は 2 例をのぞき、腎血管性高血圧である。したがって腎血管性高血圧では昇圧にレニンの関与が考えられる³²⁾。各種高血圧における SQ 20881 の降圧効果も Saralasin と同様、本態性高血圧、慢性腎炎では降圧効果は顕著でないが、腎血管性高血圧、悪性高血圧では顕著である³³⁾。要するに Angiotensin II analog, 変換酵素抑制剤ともに腎血管性高血圧、悪性高血圧では降圧効果が顕著で、これらの症例では高血圧のなり立ちにレニンの関与が考えられる。また、この降圧効果は Na 制限、体液量の減少下ではさらに顕著となり、しかも問題になっている Agonistic action も消失あるいは軽減するようである。治療面では悪性高血圧に使用し、有効であったとの報告もある。

最近 A II の heptapeptide fragment, des-Asp¹-angiotensin II (A III) の存在が知られ、このものは A II に比し、aldosterone, corticosterone, cortisol の分泌増強作用は強く、heptapeptide の steroid 反応をブロックするには A II よりも Sar¹-Ala⁸-angiotensin II を大量に必要とするが、レニン分泌の抑制および腎血流量の減少は Angiotensin II, heptapeptide 間に差はなく、昇圧作用は heptapeptide は Angiotensin の 1/2 以下で、heptapeptide は副腎および腎の receptor に働き、renin-angiotensin 系の反応を調節していると考えられている^{34,35)}。また、ラットで Sar¹, Ile⁸-angiotensin II は Angiotensin II の昇圧反応をブロックする量で、食塩制限ラットのアルドステロン増加反応はブロックできないとされ、また Ile⁷-

Angiotensin III で処置すると副腎皮質は block するが、Angiotensin II の昇圧反応はブロックしないといわれている³⁹⁾。さらにラット動脈血では A II 抗血清による免疫反応物質の 33% は Angiotensin II であり、58% は Angiotensin III、9% は des-(Asp¹, Arg²) angiotensin II/des-(Asp¹, Arg², Val³) Angiotensin II としている。静脈血内分布も同一である。

β 遮断剤

最近、多数の β 遮断剤が開発せられ、高血圧症でいろいろ試験され、その有用性が問題となっている。高血圧への応用は日本ではようやく緒についたところであるが、ヨーロッパ、オーストラリアなどではかなり広く使用されている。筆者らも多施設の参加のもとで、二重盲検法で、Oxyprenolol, Pindolol の降圧作用を認めている。

β 遮断剤のメリットの1つとして、従来の降圧剤の主な副作用である起立性低血圧、Depression, Impotency などが、β 遮断剤にないかまたはきわめて少ないことがあげられている。また、特徴として、多くの β 遮断剤は血漿レニン活性を低下する作用を有し、これが作用機序の1つと考えられている。Bühler ら³⁹⁾ は 137 例の高血圧例に β 遮断剤の長期投与を行い、治療前の血漿レニン活性の高い群では 85% が、レニン活性の正常群では 73% が、レニン活性の低い群では 4% が拡張期血圧が 95 mmHg 以下に降下したとしている。血漿レニン活性は年とともに low renin 例が高率となるためか、若年者程降圧が著明としている。すべての報告がこれをもとめている訳ではなく、またすべての β 遮断剤がレニン低下作用を有する訳ではないが、本剤の使用にあたり考慮すべきであろう。なお、本剤の降圧機序としては中枢作用も考えられており、propranolol, pindolol など降圧作用を有するものはこれらの脳内濃度が高くなり、脳室内投与で降圧作用があるが、sotalol などは脳内濃度は上昇せず、脳室内投与で降圧作用を示さないことなどがその証拠とされている。

また、本剤は狭心症例、不整脈を有する例には好都合であるし、tricyclic antidepressants, antipsychotic agents を併用するときは guanethidine などは降圧作用が block されるが、本剤は効力を失うことはない利点を有する。また、本剤には徐脈作用と心拍出量減少作用があり、Vasodilator と併用すれば Vaso-

dilator による頻脈、心拍出量の増加をおさえる利点もある。この点で Hyperkinetic hypertension にも著効を奏する。大規模な二重盲検法で、急性心筋梗塞後 1~4 週から practolol を投与すると、死亡率、急死例を有意に減少するとの報告³⁹⁾があり、Primary prevention の可能性も否定できないので、Practolol 以外の β 遮断剤で心筋梗塞の発現を予防することができれば、他の降圧剤にはその力がないので、もう1つの重要なメリットになる可能性がある。

本剤は喘息、気管支炎、うっ血性心不全、ブロックなどが禁忌になっているが、糖尿病例では耐糖能の悪化をみることもあり、また Propranolol を突然中止すると、心筋梗塞を招来するとの報告があり、使用に当っては注意が必要である。これらの例はすべて Propranolol では 1 日量 120 mg 以上の投与例で、再投与により狭心症は消失している⁴⁰⁾。この機序の説明はまだ明らかでない⁴¹⁾。

最近、長期投与例で、湿疹、SLE, Lichen planus, Keratoconjunctivitis sicca, sclerosing peritonitis などの副作用が報告せられ、β 遮断剤の中ではこの副作用は practolol がもっとも多く、その使用は中止になったが、他剤にも 2, 3 の報告があり、注意が必要である。

要するに本剤は従来の降圧剤に比し、かなりの特徴を有し、単独使用では降圧作用はあまり強くないが、利尿降圧剤を投与して体液量をへらした状態では降圧作用が強くなる傾向があるところから、好んで降圧利尿剤との併用が行われている。また、上述の理由から血管拡張剤との併用も行われている。

低レニン血性本態性高血圧

近年、本態性高血圧患者の約 20% は、血漿レニン活性が低値を示し、厳重な食塩制限の上立位負荷、利尿剤の負荷を加えても腎からのレニン分泌がみられず、Conn 症候群と異なりアルドステロン分泌も正常であることが知られ、これを低レニン血性本態性高血圧と呼んでいる。正常血圧、低レニン血性高血圧、原発性アルドステロン症候群に食塩制限を行い、尿中 Na 排泄パターンをみると、血漿レニン活性の低い群の中に 2 つのグループがあり、1 つは Na 排泄パターンが正常人と同一のものと、他の 1 群は原発性アルドステロン症と同一のパターンを示している。かような例は原発性アルドステロン症ではないかと考えられたが、アルドステロン分泌量は正常かむしろ減少してお

り、血清Kも正常下限のことが多く、原発性アルドステロン症と文献は区別できる。

Wood らは低レニン血性高血圧では mineralocorticoid の合成酵素を阻害する aminoglutethimide は血圧を下降するが、レニン活性の正常または高いものでは本剤は無効としている。

Mineralocorticoid の作用を抑制する Spironolactone を投与すると、上述の低レニン活性で、Na 排泄パターンが正常人のパターンを示すものでは、血圧の下降ははっきりせず、血清Kもほとんど変化せず、レニン活性もわずかに上昇するにすぎない。一方、血漿レニン活性が低く、しかも尿中 Na 排泄パターンが原発性アルドステロン症に類似するものに Spironolactone を投与すると、血圧の降下も判然としており、血清Kも正常下限から上限に増加し、血漿レニン活性も著明に増加する。原発性アルドステロン症では Spironolactone 投与により、血圧は著明に低下し、低下していた血清K値は正常に復し、血漿レニン活性はやや遅れるが、著明に増加する⁴²⁾。

したがって、低レニン血性本態性高血圧ではその成因にアルドステロン以外のミネラルコルチコイドの過剰産生が考えられているが、現在まだ結論に達していない。最近、Senett ら⁴³⁾は低レニン血性高血圧では正常レニン血性高血圧、正常人に比べ、 16β -hydroxydehydroepiandrosterone 尿中排泄値が明らかに高値を示すと報告している。この 16β -OH-DHEA はラットではアルドステロンの 1/40 の mineralocorticoid potency を有するといわれているが、1側腎摘出食塩負荷雌ラットに 16β -OH-DHEA 1 または 2mg 連日投与しても、食塩摂取量、血圧、カリクレイン排泄値、心、腎重量にはなんらの影響を及ぼさないと報告もある⁴⁴⁾。

高血圧例にひろく Spironolactone を使用したのは Crane で、145/95 以下に血圧が下降したものは原発性アルドステロン症、低レニン血性高血圧に圧倒的に多く、高レニン血性高血圧ではきわめて少数で、その後の報告もほぼ同様の成績で、実際には降圧利尿剤との併用が行われている。なお、Keim ら⁴⁵⁾は本態性高血圧例に Triamterene を投與し、軽度の降圧作用をみとめ、しかも低レニン血性高血圧例でやや顕著な傾向があるとしている。Triamterene による降圧群では血漿レニン活性は Triamterene により著明に上昇したが、アルドステロン排泄率には著明な変化はみとめていない。一方、降圧をみなかった群では、循環血

漿量は減少したが、血漿レニン活性の上昇とともにアルドステロン排泄値も増加し、この成績はアルドステロンは、その Na 貯溜作用とは無関係に、昇圧活性を有することを示唆している。

原発性アルドステロン症例 (53 才女) で、手術の同意がえられず、Spironolactone を現在にいたるまで 5 年余投与し、十分な降圧効果を維持している例を経験している。当初は 100~300 mg と大量用いたが、その後量を減らしていくと、25 mg では不十分であるが、50 mg ではほぼ満足すべき効果をえている。Spironolactone を長期間大量に用いると、女性化乳房、月経異常などの副作用が問題になるが、筆者らの例のごとく、維持量が比較的少なくてすむとすれば、腫瘍でなく、過形成による例とか、腫瘍の部位の判然としないものでは部位の決定できるまで Spironolactone でまつこともできよう。

高血圧急性症の治療

欧米では高血圧急性症に対し、Diazoxide, Nitroprusside Na などが好んで使用されている。後者は市販されてはいないが、特殊の研究施設なら日本でも使用可能である。Diazoxide は日本では入手できない。Diazoxide は降圧作用がすみやかに出現し、しかも強力かつ確実で、1回の静注投与で約 18 時間血圧をコントロールできるので、禁忌でない限り、もっとも好んで使用されているようである。直接血管に働いて拡張させ、血圧をさげるが、腎血流量を減少しないといわれている。構造はクロサイアザイドに似ているが、Na 貯溜作用があり、通常フロセミドと併用している。また、過血糖をきたすが、きわめて短期間の使用のため、あまり問題にならないとされている。本剤を使用してみたいと思われるときがあるが、現時点では厚生省の許可をうることは不可能と思われる。かような特殊な薬剤の入手方法を考えるべきであろう。

抗狭心症剤である Nifedipine にはかなり強力な降圧作用がある。本態性高血圧に使用して、特別の副作用もなく、しかも単独投与でかなりの降圧効果が期待できる。また、作用機序は明らかでないが、悪性高血圧症、腎血管性高血圧症に使用し、顕著な降圧作用を示し、hypertensive emergency に使用しうる。ただ作用時間が 3~4 時間と短いため、分割投与を必要とし、急性症に使用した場合は起立性低血圧をおこすことがあるので注意を要する⁴⁶⁾。本剤は抗狭心薬ではあるが、降圧剤としても将来さるべき薬剤と考えてい

る。

降圧剤の使用に際して

降圧剤は副作用がない限り長期使用すべきであろう。2年以上降圧剤投与をうけ、1年以上拡張期圧を95 mmHg以下に保ちえた例で降圧剤投与を中止すると、6週後51%、6ヵ月後82%の例の血圧が再上昇し、治療前の血圧が高いもの程早く、老年者程遅いとされている⁴⁷⁾。また、高血圧の予後は血圧が高い程不良なので、血圧は支障がない限り、正常血圧の近くまで落すべしということになる。VA Hospitalの成績⁴⁸⁾、10年以上降圧剤を投与した武田⁴⁹⁾の成績はこのことをはっきり示している。

降圧剤の投与に当っては、高血圧の病態をよく知り、それに応じた投与を行うべきで、また降圧剤の薬理、副作用を知悉した上で使用すべきである。降圧剤はそれぞれ特異な副作用があるが、最近β遮断剤の前述のごとき眼、皮膚、後腹膜などに出現する特異な反応、不用意に投与中止を行った時の冠疾患の再発作、Clonidine、α-methyl dopa 中止時の高血圧性Crisisなどが注目せられている。

老年者においても血圧の高いもの程予後が不良なため、降圧剤を使用すべきであるが、血圧下降の程度をどのあたりに求むべきか、はっきりした報告はまだない。筆者らの経験では従来降圧剤を永年使用している人は別として、70才以上で始めて降圧剤を投与する時には、160 mmHg以下に常時せぬように、時に200 mmHg以上の昇圧をきたさむ程度の投与でよいのではなかろうかと考えている。また、降圧利尿剤を使用するときには脱水を増強する危険のある時には中止すること、成人例に比べ低K血症、耐糖能異常をきたすことがしばしばであることに注意する要がある。老年者では低K血症による四肢麻痺をみることはまれであるが、降圧利尿剤投与中四肢の脱力をきたし、脳血管障害と思い、さらに増量して投与し、四肢麻痺となって入院、血清、CPK、アルドラーゼなどの上昇、筋生検で筋炎の像を呈した例を経験したことがある。

結論

降圧剤の見地から、本態性高血圧のなり立ちを文献的に考察してみた。現在、本態性高血圧として一括されているものの中にも、血漿DBH活性の高値のもの、血漿レニン活性の高いもの、低いものがあり、その治療にもそれぞれ多少特異なところがあり、近い将

来本態性高血圧の本態がさらに明らかにされる日も近いことと思われる。

文献

- 1) Dawber, T.R., Meadors, G.F., Moore, F.E., Jr.: Epidemiological approaches to heart disease; the Framingham study. *Am. J. Pub. Health*, **41**, 279, 1951.
- 2) Gordon, T., Moore, F.E., Shurtleff, D., et al: Some methodologic problems in the long-term study of cardiovascular disease; observation in the Framingham study. *J. Chronic Dis.*, **10**, 186, 1959.
- 3) Kannel, W.B., Feinleib, M.: The natural history of angina pectoris in the Framingham study. *Am. J. Cardiol.*, **29**, 154, 1972.
- 4) Margolis, J., Kannel, W.B., Feinleib, M., Dawber, T.R., Monamara, P.M.: Clinical features of unrecognized myocardial infarction; silent and symptomatic—18 year follow-up. The Framingham study. *Am. J. Cardiol.*, **32**, 1, 1973.
- 5) Gordon, T., Kannel, W.B.: Premature mortality from coronary heart disease. The Framingham study. *JAMA*, **215**, 1617, 1971.
- 6) Truett, J., Cornfield, J., Kannel, W.B.: A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham. *J. Chronic Dis.*, **20**, 511, 1967.
- 7) Gordon, T., Garcia-Palmieri, M.R., Kagan, A. et al: Differences in coronary heart disease in Framingham, Honolulu and Puerto Rico. *J. Chronic Dis.*, **27**, 329, 1974.
- 8) Gordon, T., Kannel, W.B.: Predisposition to atherosclerosis in the head, heart and legs; the Framingham study. *JAMA*, **221**, 661, 1972.
- 9) Kannel, W.B.: Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. *Am. J. Cardiol.*, **37**, 269, 1976.
- 10) Kannel, W.B., McGee, D., Gordon, T.: A general cardiovascular risk profile; the Framingham study. *Am. J. Cardiol.*, **38**, 46, 1976.
- 11) 尾前照雄, 竹下司恭: 脳卒中の Risk factor. *日医ニュース*, 347, 1976.
- 12) Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effect of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA*, **202**, 1028, 1967.
- 13) Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension, II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA*, **213**, 1143, 1970.
- 14) Pobleto, P.F., Kyle, M.C., Pipberger, H.V., Freis, E.D.: Effect of treatment on mortality in hypertension. Veterans Administration Cooperative Study on Antihypertensive Agents Effect on the Electrocardiogram. *Circulation*, **48**, 481, 1973.
- 15) The Coronary Drug Research Group: Clofibrate and Niacin in coronary heart disease. *JAMA*, **231**, 360, 1975.

- 16) Freis, E.D. : Salt, volume and the prevention of hypertension. *Circulation*, **53**, 589, 1976.
- 17) Page, L.B., Damon, A., Moellering, R.C., Jr. : Antecedents of cardiovascular disease in six Solomon Islands Societies. *Circulation*, **49**, 1132, 1974.
- 18) Oliver, W.J., Cohen, E.L., Neel, J.V. : Blood pressure, sodium intake, and sodium related hormones in the Yanomamo Idiaus, a "nosalt" culture. *Circulation*, **52**, 146, 1975.
- 19) Champlain, J. de, Farley, L., Cousineau, D., van Ameringen : Circulating catecholamine levels in human and experimental hypertension. *Circ. Res.*, **38**, 109, 1976.
- 20) Stone, R.A., Gunnella, J.C., Robinson, R.R., Schanberg, S.M., Kirshner, N. : Dopamine-beta-hydroxylase in primary and secondary hypertension. *Circ. Res.*, **34**, Suppl., 1, 47, 1974.
- 21) Schanberg, S.M., Kirshner, N. : Serum dopamine- β -hydroxylase as an indicator of sympathetic activity and primary hypertension. *Biochem. Pharmacol.*, **25**, 617, 1976.
- 22) Noth, R.H., Mulrow, P.J. : Serum dopamine β -hydroxylase as an index of sympathetic nervous system activity in man. *Circ. Res.*, **38**, 2, 1976.
- 23) Planz, G., Gierlichs, H.W., Hawlina, A., Planz, R., Stephany, W., Rahn, K.H. : A comparison of catecholamine concentrations and dopamine- β -hydroxylase activities in plasma from normotensive subjects and from patients with essential hypertension at rest and during exercise. *Kl. Wschr.*, **54**, 561, 1976.
- 24) 永津俊治 : 高血圧の成因における神経・血管系一血液ドーパミン β 水酸化酵素 (DBH) を中心として一. 最新医学, **31**, 439, 1976.
- 25) Hidaka, H., Nagatsu, T., Takeya, K., Takeuchi, T., Suda, H., Kojiri, K., Matsuzaki, M., Umezawa, H. : Fusaric acid, a hypotensive agent produced by fungi. *J. Antibiotics*, **22**, 228, 1969.
- 26) Nagatsu, T., Mizutani, K., Nagatsu, I., Umezawa, H., Matsuzaki, M., Takeuchi, T. : Catecholamine synthetic enzymes of spontaneously hypertensive rats and microbial hypotensive products. *Molecul. Cellul. Biochem.*, **1**, 1, 1973.
- 27) 村上元孝, 宮原光夫, 増山善明, 花岡和一郎ら : 本態性高血圧症患者に対するフザリン酸カルシウムの臨床効果 (第1報) 二重盲検法による Placebo との比較対照試験の成績. 医学のあゆみ, **87**, 336, 1972. (第2報) 二重盲検法による reserpine との比較対照試験の成績. 医学のあゆみ, **98**, 534, 1976.
- 28) Lee, J.B. : Hypertension, natriuresis and the renomedullary prostaglandins; an overview. *Prostaglandins*, **3**, 551, 1973.
- 29) 阿部圭志, 斎藤鉄男, 大塚庸一, 吉永馨 : プロスタグランジンと高血圧. 最新医学, **31**, 496, 1976.
- 30) Papanicolaou, N., Mountokalakis, Th., Safar, M., Bariety, J., Millez, P. : Deficiency in renomedullary prostaglandin synthesis related to the evolution of essential hypertension. *Experientia*, **32**, 1016, 1976.
- 31) Gavras, H., Brunner, H.R., Darracott, V.E., Jr., Larack, J.H. : Angiotensin-sodium interactoin in blood pressure maintenance of renal hypertensive and normotensive rats. *Science*, **180**, 1369, 1973.
- 32) Marks, L.S., Maxwell, M.H., Kaufman, J.J. : Saralasin bolus test. Rapid screening procedure for renin-mediated hypertension. *Lancet*, **2**, 784, 1975.
- 33) Gavras, H., Brunner, H.R., Larack, J.H., Sealey, J.E., Gavras, I., Vukovich, R.A. : An angiotensin converting-enzyme inhibitor to identify and treat vasocoustrictor and volume factors in hypertensive patients. *New Engl. J. Med.*, **291**, 817, 1974.
- 34) Freeman, R.H., Davis, J.O., Lohmeier, T.E., Spielman, W.S. : Evidence that des-Asp¹-angiotensin II mediates the renin-angiotensin in response. *Circ. Res.*, **38**, Suppl., II, 99, 1976.
- 35) Steele, J.M., Jr., Neusy, A. J., Lowenstein, J. : The effects of des-Asp¹-angiotensin II on blood pressure, plasma aldosterone concentration, and plasma renin activity in the rabbit. *Circ. Res.*, **38**, Suppl., II-113, 1976.
- 36) Peach, M.J., Sarstedt, C.A., Vaughan, E.D. : Changes in cardiovascular and adrenal cortical responses to angiotensin III induced by sodium deprivation in the rat. *Circ. Res.*, **38**, Suppl., II 117, 1976.
- 37) Semple, P.F., Morton, J.J. : Angiotensin II and angiotensin III in rat blood. *Circ. Res.*, **38**, Suppl., II 122, 1976.
- 38) Bühler, F.R., Burkart, F., Lütold, B.E., Küng, M., Marbet, G., Pfisterer, M. : Antihypertensive beta blocking action as related to renin and age; a pharmacologic tool to identify pathogenetic mechanisms in essential hypertension. *Am. J. Cardiol.*, **36**, 653, 1975.
- 39) Amulticentre International Study : Improvement in prognosis of myocardial infarction by long-term β -adrenoreceptor blockade using Practolol. *Br. Med. J.*, **3**, 735, 1975.
- 40) Harrison, D.C., Alderman, E.L. : Discontinuation of propranolol therapy. Cause of rebound angina pectoris and acute coronary events. *Chest*, **69**, 1, 1976.
- 41) Pantano, J.A., Lee, Y.C. : Abrupt propranolol withdrawal and myocardial contractility. *Arch. Intern. Med.*, **136**, 867, 1976.
- 42) 竹田亮祐, 森本真平, 内田健三 : 本態性高血圧症の成因一血漿レニン活性抑制を示す本態性高血圧症についての考察, 診断と治療, **61**, 1661, 1972.
- 43) Sennett, J.A., Brown, R.D., Island, D.P., et al : Evidence for a new mineralocorticoid in patients with low-renin essential hypertension. *Circ. Res.*, **36** & **37** Suppl. 1, 1~2, 1975.
- 44) Gomez-Sanchez, C., Holland, O. B., Hall, C.E., Ayachi, S. : On the mineralocorticoid and hyper-tensinogenic properties of 16 β -hydroxy-dehydroepiandrosterone. *Experientia*, **32**, 1067, 1976.
- 45) Keim, H.J., Drayer, Jan, I.M., Thurston, H., Laragh, J.H. : Triamterene-induced changes in aldosterone and renin values in essential hypertension. *Arch. Intern. Med.*, **136**, 645, 1976.

- 46) Murakami, M., Murakami, E., Takekoshi, N., Tsuchiya, M., Kin, T., Onoe, T., Takeuchi, N., Funatsu, T., Hara, S., Ishise, S., Mifune, J., and Maeda, M.: Antihypertensive effect of 4-(2'-nitrophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid dimethylester (Nifedipine, Bay-a 1040), a new coronary dilator. *Jap. Heart J.*, **13**, 128, 1972.
- 47) Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Return of elevated blood pressure after withdrawal of antihypertensive drugs. *Circulation*, **51**, 1107, 1975.
- 48) 武田忠直, 石井当男, 飯塚昌彦, ら: 高血圧の長期降圧剤治療. *最新医学*, **31**, 516, 1976.

(受付: 1976 年 12 月 7 日)