第73回日本内科学会講演会（1976年）

教育講演

高血圧の薬物療法
とくに二、三の問題点について*

東京都養育院付属病院長

村上 元孝

CURRENT STATUS OF DRUG THERAPY OF ESSENTIAL HYPERTENSION

Mototaka MURAKAMI, MD

Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Tokyo

1. まえがき

最近、高血圧の病態解明への研究が進むとともに、いろいろの降圧剤が研究に導入されるようになったが、未解決の問題が多数残されている。そこで、降圧療法のreviewを行ない、二、三の問題点をとりあげたいと思う。

2. 高血圧の血管障害

高血圧のおそれられているのは、心、血管系の合併症が高率に出現するからである。無数の疫学的調査のうちで、その代表的のものとされているFramingham study¹⁾によると、45～74才の年令群では、血圧別の心、血管系疾患の発症および死亡率は収縮期血圧、拡張期血圧何れも高くなるに伴い高率になる。その際女子は男子に比べ、いずれも低率である。一時拡張期血圧が収縮期血圧より重視される傾向があつたが、最近では収縮期血圧も拡張期血圧と同程度の臨床的意義を有するとされている。正常血圧、境界域高血圧、高血圧群の冠疾患、脳硬塞、

間歇性跛行症、うつ血性心不全の出現頻度は高血圧群が最も高率で、われわれ日本人とちがひ、冠疾患、間歇性跛行症が高率で、脳硬塞が比較的低率なことが目立っている。心筋硬塞のrelative riskは欧米の報告では収縮期血圧、拡張期血圧が高くなるとともに高率になるが、本邦では心筋硬塞が低率のためか、かような成績はえられていない。

福岡県久山町における13年間の追跡調査成績²⁾では脳出血は拡張期血圧の影響を強く受けるが、脳硬塞では拡張期血圧と収縮期血圧の影響力に大差なく、しかも脳硬塞は脳出血よりはるかに高率である。

またFramingham studyの成績では、高血圧に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、血管系疾患発症率は高率になつている。

3. 降圧剤の効果

降圧剤の効果にかんしては、多数の報告があるが、最もしばしば引用されるVeterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agentsの成績をのべることにする。

* 本講演は1976年5月28日 仙台市国分町宮城県民会館大ホールにて行なわれた。

拡張期血圧 115～129mmHg群を、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、その間placebo群では死亡例をふくめ、27件の主として心、血管系の合併症をみ、一方降圧剤投与群では2件に過ぎず、placebo群に事故が多すぎるので、予定より早く試験を中止している⁸⁾。

拡張期血圧90～114mmHg群では186例に降圧剤を194例にplaceboを投与し、平均約4年弱観察している。placebo群では死亡例をふくめ試験を中止した事故は18%，降圧剤群は4.8%，試験中止までにはならなかった事故をふくめると、事故はそれぞれ28.9%，11.8%，さらにplacebo群では20例が拡張期血圧114mmHg以上となり、試験を中止しており、placebo群の全事故は39.2%，治療群は11.8%となる⁴⁾。

降圧剤の効果を事故別にみると、脳血管障害発作、うつ血性心不全、拡張期血圧129mmHg以上の上昇、腎不全の発症は降圧療法により抑えうが、心筋硬塞に対しては無効のようである⁴⁾。他の報告も心筋硬塞の予防には無効とするものが多い。

試験開始後あらたに出現したQRS voltageまたはST、Tの異常頻度はplacebo投与群に比し、治療群では明らかに低率である。また試験開始後正常化したST-T、異常Voltageの率はplacebo群に比べ、治療群では明らかに高率である⁵⁾。従つて降圧剤は多少なりとも心臓に好結果を及ぼしており、早期に治療を開始すれば、心筋硬塞の発症を予防しうる可能性がある。

Coronary Drug Project Research Group⁶⁾が心筋硬塞を有する58,341名にClofibrate, Niacinを投与し、secondary preventionを検討した成績では、心脈管系の事故発生に対してほとんど効果なく、他の報告でも抗脂血剤の予防効果は一定せず、この点では降圧剤の効果に比べ遙かに劣っている。もつとも上述のVeterans Administration Hospitalの報告にも多数の批判があり、対象例が男子のみであるため女子、老年者、収縮期性高血圧の場合の効果が問われている。

4. 高血圧と食塩

最近Easter Islands, South Pacific Island, アフリカのKalahari bushmenなどでは、健康状態は極めてよいにもかかわらず、年令とともに血圧は上昇せず、しかも彼等は食塩を摂取していないことがわかつた。例えばソロモン群島の6 societiesの成人血圧は男女とも食塩摂取量の極めて少ない3 societiesでは食塩摂取量のやや多い3 societiesの血圧よりやや低く、年令とともに血圧の上昇はなく、140/90以上のものは食塩摂取のやや多いLau族で9%，食塩摂取10～30mEq/日の3 societiesでは0～1%以下である⁷⁾。

無塩食習慣のブラジル、ベネズエラ奥地にすむYanomamö族では血清Na, K値はわれわれと同一であるが、尿中Na, Clの排泄は極めて少く、Kの排泄が極めて多い。一方尿中アルドステロン排泄値は74.5γ/日、血漿レニン活性は13.1μg/ml/hと著しく高く、われわれが短期間10mEq/日の減塩食下におかれた時の反応レベルに相当する⁸⁾。この種族ではレニンの著しい上昇が血圧を正常に維持するのに重要な役割を演じていると思われる。現代人の食事はヒトの生体内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の代謝調節に与るレニン・アルドステロン系は著しく抑制されているとも考えられる。同様のことが脂肪についても言える。これらは人類の将来を考えるとき慎重に考慮すべき問題である。

5. 高血圧とDopamine β-Hydroxylase (D BH)

交感神経系と本態性高血圧については結論に達していないが、最近カテコラミンの測定が25pg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有意に高いとの報告がある。

1971年頃から末梢の交感神経末および副腎髄質よりNAやAとともに血中へ遊離するDBHの血漿レベルを交感神経活動の指標として用いるところみが行なわれている。高血圧の血漿DBH活性は境界域高血圧で最も高く、ついで本態性高血圧

で、レニン活性の高い腎血管性高血圧、アルドステロンの高いConn症候群では低値である。また mineralocorticoid の関与の考えられる⁹⁾低レニン性高血圧も低値である。梅沢らは細菌から DBH-inhibitor をみ出し、フザリン酸、ウデノンに降圧作用をみだしている。自然発症高血圧ラットに投与すると、血圧の上昇をよく抑えている。著者らも多施設二重盲検法でフザリン酸にレセルピンに近い降圧効果をみとめている。

6. Prostaglandin と高血圧

Prostaglandin (PG) は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、その産生の多少が血圧を調節すると考えられている。局所ホルモンとして腎内で重要な役割を演じ、prostaglandin 産生の抑制は angiotensin II (A II), norepinephrine の腎血管収縮作用を強めるとの報告がある。一方水や電解質の排泄を促進するので、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 を貯留し、高血圧を招来するとも考えられている。PGA 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、本態性高血圧例の副腎静脈血中の PGA 濃度は正常人より著しく低いとの報告もある。また kallikrein-kinin 系とも関連している。

わが国でも広く研究され、吉永ら¹⁰⁾によると、腎髄質の PG 量は腎血管性高血圧では正常人に比べ高いものが多く、このような症例では腎皮質レニン含量は高く、腎 PG 含量と renin 含量との間には相関をみとめている。本態性高血圧の血漿 PGE 値は正常人に比べやや低い、有意ではない。しかし、血圧が高いもの程低い傾向がある。腎血管性高血圧、原発性アルドステロン症では低値で、褐色細胞腫では高値である。一方 PGF₂ には昇圧活性があり、本態性高血圧ではその過剰産生の報告があるが、PGF₂ の代謝産物の尿中排泄量からみて、過剰産生説は支持できない。

現在入手出来る prostaglandin は主として静注によらねばならず、しかも作用時間が短いなど、臨

床に用いるには種々の難点がある。

7. 圧降圧性ペプチド

レニンは腎の旁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 -グロブリン分画中のレニン基質 angiotensinogen に働き、Leu-Leu 結合を水解し、angiotensin I (A I) を生ずる。A I は肺および流血中の angiotensin 転換酵素の作用で A II となる。A II は生体で最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促す。この系がレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系である。高血圧症におけるこの系の関与の程度を知るため、抗レニン抗体、抗 angiotensin 抗体、angiotensin の特異的拮抗物質、A I 変換酵素抑制剤の開発が行なわれている。

現在までに A II analog は 200 余種の報告があり、数種の例外を除き、第 8 位の phenylalanine が脂肪族アミノ酸で、第 1 位のアスパラギン酸がサルコシンで置換されている。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 がはいったものが最も強力で、実験に使用されている。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分り、構造の判明とともに合成されるようになった。bradykinin potentiating peptide は共通構造として N-terminal が proline-carboxylic acid, C-terminal が proline-proline のことが多い。生物活性の強いものとして nonapeptide (SQ-20881) が使用されている。

Saralasin (8 位が alanine) は one kidney model, two kidney model とともに Na 制限下では降圧作用が顕著であるが、Na を再投与すると無効となり、また two kidney model の方が降圧は顕著である。saralasin の降圧効果と血漿レニン活性の関係は、降圧 (一) 群では血漿レニン活性は正常域内にあり、降圧 (十) 群では正常値以上のものが多く、腎血管性高血圧が大多数である¹¹⁾。nonapeptide

もsaralazine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。以上から腎血管性高血圧、悪性高血圧のなり立ちにレニンの関与が考えられる。この降圧効果はNa制限、体液量の減少下では顕著となり、また問題のagonisticな作用も消失あるいは軽減するようである。臨床面では悪性高血圧の治療に有効との報告がある。

8. β 遮断剤

β 遮断剤の高血圧への応用は日本では研究段階であるが、ヨーロッパ、オーストラリアなどでは広く使用されている。 β 遮断剤のメリットの一つとして、従来の降圧剤の主な副作用である起立性低血圧、depression, impotencyなどが極めて少なく、さらに本剤は血漿レニン活性を下げる作用があり、血漿レニン活性の高い群の方が降圧効果が大きく、老年者では低レニン活性のものが多いためか、若年者の方が降圧効果が著明との報告がある。また本剤には徐脈作用と心拍出量減少作用があり、Vasodilatorによる頻脈、心拍出量の増加をおさえる利点がある。この点でhyperdynamic β -adrenergic circulatory stateに著効を奏する。降圧剤は心筋硬塞の予防に効果がないが、本剤により心筋硬塞の再発予防ができるとも言われている¹⁸⁾。本剤は喘息、気管支炎、心不全、ブロックなどに禁忌となつていますが、糖尿病例では耐糖能の悪化をみることがあり、またpropranololを突然中止すると、心筋硬塞を招来すると言われており、注意を要する。最近practolol長期投与例で、湿疹、SLE, Lichen planus, Keratoconjunctivitis sicca, sclerosing peritonitisなどをみる例があり、その使用が中止になつたが、他剤にも二、三の報告がある。

要するに本剤は従来の降圧剤に比し、利点を有するが、単独では降圧作用があまり強くなく、好んで利尿降圧剤あるいは血管拡張剤との併用が行なわれている。

9. 低レニン性高血圧

本態性高血圧の約20%は血漿レニン活性が低

く、食餌中の食塩を制限し、furosemide、立位負荷を加えても腎からのレニン分泌をみず、低レニン性高血圧とよばれている。

正常血圧、低レニン高血圧、原発性アルドステロン症に食塩制限を行ない、尿中Na排泄パターンをみると、低レニン群に2群あり、一つは尿中Na排泄パターンが正常人と同一のものと、他の一群は原発性アルドステロン症と類似のパターンを示し、後者は原発性アルドステロン症かと考えられたが、アルドステロン分泌量は正常かむしろ減少し、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は区別でき、未知のMineralocorticoidの異常分泌によると考えられる。spironolactoneを投与すると、前者では血圧の降下もはつきりせず、血清Kもほとんど変化せず、renin活性も僅かに上昇するにすぎないが、後者では血圧の下降も著明で、血清Kも正常下限に増加し、血漿レニン活性も著明に上昇する。原発性アルドステロン症では血圧の下降はさらに著明で、血清K値は正常値に復し、血漿レニン活性はやや遅れるが、著明に増加する。

最近かなり広くspironolactoneが使用せられ、ことに降圧利尿剤と併用され、降圧効果は低レニン性高血圧、原発性アルドステロン症に高率に奏効するとするものが多い。

筆者らは手術を拒否している原発性アルドステロン症に6年余にわたりspironolactoneを投与し、血圧をほぼ正常域に保ち、しかも副作用もなく維持量は50mgで充分な例を経験している。

10. 高血圧急性症の治療

Hypertensive emergencyに対し、欧米ではdiazoxide, nitroprusside Naが好んで使われている。本邦では後者は使用しようと思えば不可能ではないが、diazoxideは入手不可能である。diazoxideは降圧作用がすみやかで、しかも強力かつ確実で、1回の静注投与でかなり長時間血圧をコントロールでき、腎血流も減少しないとされている。構造はクロロサイアザイドに似ているが、Na貯

留作用があり、フロセミドと通常併用される。また過血糖を招来するが、短期間の使用故、あまり問題にならない。現時点では本剤を使用するすべもないが、是非はしい薬剤である。

抗狭心薬nifedipineを悪性高血圧、腎血管性高血圧に投与すると、作用時間は3～4時間と短かい欠点があるが、著明な降圧効果をみとめる。老年者高血圧に時々みられる200mmHgをおこす血圧上昇にも本剤は著明な降圧作用を示す。抗狭心薬ではあるが、高血圧性急症に試みてしかるべき薬剤である。

11. 降圧剤の使用に際して

降圧剤の投与に当つては、高血圧の病態を知り、降圧剤の薬理、副作用を知悉した上で使用すべきである。降圧剤は副作用がない限り、長期間使用すべきで2年以上降圧剤投与をうけ、1年以上拡張期血圧95mmHgに保ち得た例に降圧剤の投与を中止すると、6週後51%、6ヵ月後82%は血圧が再上昇する。老年者の著者らの成績でも大多数例が1ヵ月で再上昇している。

高血圧の予後は血圧が高い程不良である。降圧の目標は正常域内におくべきであろう。Veterans Administration Hospitalの成績では拡張期血圧を正常域内まで落しえた群は落しえなかつた群に比べ明らかに合併症が少ない。また10年以上降圧剤投与例で、血圧のコントロールを平均血圧110mmHg以下と以上に分けた武田ら¹⁴⁾の成績も全く同様である。

12. 老年者高血圧

老年者の予後を血圧別にみると、収縮期血圧の高さに応じて予後はみごとに不良となる。従つて老年者と言えども正常血圧まで降圧すべしと言うことになるが、寺沢ら¹⁵⁾の成績をみても予後の面で顕著な効果があるとは言えない。これは老年者の血管障害のなり立ちには、脱水、Hctの上昇、血液粘度の亢進などの関与が大きいためと考えられる。演者らも血圧160/90以上、200/110mmHg以下のもので正常の日常生活可能な老年者91例をmatched pairの2群に分け、降圧剤の治療効果を

検討している。1年後の成績ではplacebo群と降圧剤投与群の間に脈管系合併症の発生に差はないが、placebo群に200mmHg以上の上昇を3例にみた。なおplacebo群には脳硬塞例はないが、降圧剤群には2例あり、寺沢も降圧剤投与群中脳硬塞をおこしたものの内、4例は収縮期血圧が145mmHg以下に下降したとしているが、160mmHg以下への下降は注意すべきである。また降圧利尿剤による耐糖能の異常は希とされているが、老年者では少からず経験し、また1～2週の投与で出現するものもある。この際低K血症が耐糖能異常に関与している例もあるが、糖代謝異常の発生とともにインスリン分泌のあきらかに低下するものもある。また老年者では2～3mEq/lの低K血症を示すものが多く、降圧利尿剤の投与前にはKの測定を行なうべきで、降圧利尿剤により血清Kが2mEq/l前後にさらに低下しても筋力低下をみず、低Kの発見がおくれ、心室細動心室頻拍の原因ともなり、Kの投与を必ず併用すべきである。浮腫を伴うときには降圧利尿剤により血清Na値が低下し、意識障害を来すことがあり、本剤の使用に際しては血清電解質のチェックを怠つてはならない。演者らは筋力低下、歩行不能、尿失禁を主訴として入院、血清K値が1.1mEq/l、血清CPK、aldolase値も上昇し、組織学的にもミオパチーの像を呈し、Kの投与により改善した例を経験したが、原因は降圧利尿剤の投与によるものであつた。老年者の低K血症で脱力、肢麻痺を経験したのは本剤が最初である。

要するに老年者に降圧剤の投与に当つては慎重でなければならぬが、長年降圧剤投与をうけているものは別としても、ことに75才以上の老年者では収縮期血圧が200mmHgをこさぬよう、160mmHg以下に低下させぬようにすべきではなかろうか。降圧利尿剤は脱水の問題もある上、種々の重篤な副作用を惹起し、安易に投与できる薬剤ではない。

むすび

高血圧の治療のreviewをしてみても、本態性高血圧の全貌が少しずつ分りかけて来たように思う。

交感神経活動を表現するといわれるDBH活性は境界域高血圧で高く、mineralocorticoidの関与の考えられるlow renin高血圧ではDBH活性は低く、悪性高血圧、腎血管性高血圧ではrenin-angiotensinaldosterone系の関与を強く示唆している。単なる降圧剤でなく、本格的な治療剤の開発されることを期待してやまない。

文 献

- 1) Kannel, WB: Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. *Amer J Cardiol* 37(2): 269, 1976. —2) 尾前照雄, 竹下司恭: 脳卒中の Risk factor: 日医ニュース Medical scope 脳血管シリーズ 4, 1976, 2, 15. —3) Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. *JAMA* 202 (11): 1028, 1967. —4) Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. *JAMA* 213(7): 1143, 1970. —5) Poblete, PF et al: Effect of treatment on morbidity in hypertension. Veterans Administration Cooperative Study on Antihypertensive Agents. *Circulation* 48(3): 481, 1973. —6) The Coronary Drug Project Research Group: Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 231(4): 360, 1975. —7) Page, LB et al: Antecedents of cardiovascular disease in six Solomon islands societies. *Circulation* 49(6): 1132, 1974. —8) Oliver, WJ et al: Blood pressure, sodium intake, and sodium related hormones in the Yanomamo Indians, a no-salt culture. *Circulation* 52(1): 146, 1975. —9) Stone, RA et al: Dopamine-beta-hydroxylase in primary and secondary hypertension. *Circulation Research* 34 & 35 suppl 1: 1—47, 1974. —10) 阿部圭志, 他: プロスタグランジンと高血圧. 最新医学, 31 (3): 496, 1976. —11) Marks, LS et al: Saralasin Bolus Test. *Lancet* 2: 784, 1975. —12) Garras, H et al: An angiotensin converting-enzyme inhibitor to identify and treat vasoconstrictor and volume factors in hypertensive patients. *New Engl J Med* 291: 817, 1974. —13) Multicenter International Study: Improvement in prognosis of myocardial infarction by long-term beta-adreno-receptor blockade using practolol. *Br Med J* 3: 735, 1975. —14) 武田忠直, 他: 高血圧の長期降圧剤治療. 最新医学, 31(3): 516, 1976. —15) 寺沢富士夫: 老年者の高血圧治療に関する知見. 日老医誌, 12: 235, 1975.