宿題報告 II

高血圧の成因と治療*

和歌山県立医科大学循環器内科 増山 善明

はじめに

高血圧の成因に関する研究は、当初、腎を中心として発展し、レニン・アンジオテンシン系に関する多くの知見がえられた。交感神経系を含めた神経・血管性因子についての研究は遺伝性実験高血圧の開発とともに近年急速に進歩し、細胞レベルから分子レベルにおける研究にまで進展した。しかし、その成因には多くの複雑な因子が関与し、単一な原因を同定することは、なお困難である。したがって、Page のモザイク説は現在なお意味をもっているといえる。

一方、最近の化学的ないし薬理学的手法の進歩により、多種多様の薬物が開発され、降圧薬療法が多様化した。同時に軽症高血圧の早期発見により、一般療法の重要性も指摘されている。降圧効果に関しても血圧日内変動を含め血圧自体の評価が再検討されつつある。高血圧治療の目的である予後の改善に結びつく心肥大、動脈硬化への影響や生活の質の改善をも考えた治療が望まれている。

ここでは、私共の教室において行われてきた高血圧の成因に関する研究、特に交感神経性因子・血管性因子を中心に、その概要を述べ、その基本となる細胞内 Ca^{2+} 調節異常および食塩との関わりについて述べた。高血圧治療については、その多くを占める軽症高血圧の治療を中心に、薬物治療の意義と変遷、血圧日内変動の問題を取り上げ、一般療法のなかでは、とくに運動療法についてふ

れた。さらに長期降圧療法による心肥大の退縮・降圧薬の心行動態への影響および予後について成績をまとめた。

1. 高血圧の成因

1) 交感神経性・血管性因子

交感神経系は、生理的に血管平滑筋の収縮、内分泌臓器からのホルモン分泌、腎における Na 排泄などを調節しており、血圧調節に重要な役割を果たしている。高血圧の発症においても交感神経系の関与が示唆されてきたが、臨床的には適当な交感神経機能の指標がなかった。血中 norepinephrine (NE) が感度よく測定されるようになり臨床的研究が進歩した。

(1) 高血圧発症と血漿 norepinephrine

血中 NE は採血条件等を一定にすれば、本態性高血圧の軽症・WHO I 期では高いものがあり、その平均はこの期に有意に高く、II 期では正常範囲にとどまる。立位負荷に対するその増加反応も、I 期で有意に大であった。神経末端から遊離された NE の多くは、神経終末に再摂取され 3,4-dihydroxyphenylglycol (DOPEG) に代謝されるが、I 期では血中 DOPEG も同様に増加する¹⁾。血小板 NE 含量についても同様の傾向を示した。また、遺伝性実験高血圧の 1 つのモデルである高血圧自然発症ラット (SHR, 岡本・青木) でも、6 週令では対照 Wistar 京都ラット (WKY) より有意に高い値をとり、12 週令、21 週令と週令

* 本講演は、1990年4月6日、東京都千代田区紀尾井町4-1、ホテルニューオータニにて行われた。

Special article: Pathogenesis and treatment of hypertension. Yoshiaki MASUYAMA,

Division of Cardiology, Department of Medicine, Wakayama Medical College, Wakayama

図1. 本態性高血圧患者および高血圧自然発症ラットにおける血中ノルエピネフリン・DOPEG濃度

が進むと対照との差がなくなる (図1)。すなわち、本態性高血圧や SHR では、比較的早期に交感神経緊張増加が示唆される。そこで、この異常が中枢から末梢に至るレベルでどのように認められるかについて、主として動物実験により検討し、ヒト本態性高血圧における成績と対比考察した。

(2) 中枢神経系の役割

中枢での神経終末からの NE 遊離・再摂取をみるため、視床下部のシナプトゾーム分画を作成し、電気刺激による内因性 NE 遊出と再摂取についてみると、SHR の幼若期の 7 週令ではその遊出と再摂取の亢進がみられるが、13 週令では対照との間に差がなかった²⁾。

Neuropeptide Y は、神経組織に広範囲に分布するペプチドの一つで、神経細胞内では catecholamine と共存することが知られ、交感神経活性調節に及ぼす作用が注目されている。延髄細片を用いた電気刺激による NE 遊離は、neuropeptide Y

により用量依存性に抑制されるが、その抑制は幼若 SHR で有意に減弱していることが認められた。

これらの成績は、中枢においても SHR の幼若期から、NE 遊離調節機構の異常がみられることを示唆している。

(3) 末梢交感神経・血管平滑筋の役割

交感神経よりの NE 遊出および血管収縮をみるため、Castellucci らの方法を改変したラットの腸間膜動脈・小腸ループ灌流標本を用いた。

電気刺激による昇圧反応と外因性 NE に対する反応は、SHR の 7 週令、13 週令とも有意に増強を示した。電気刺激による NE 遊出は 7 週令で増加していたが、13 週令では対照と有意差がみられなかった³⁾⁴⁾。

交感神経終末からの NE 遊離は presynaptic の種々の機構により、亢進ないし抑制される (図2)。これを抑制させるものには、presynaptic α_2 受容体刺激、ドパミン、プロスタグランジン (PG) E_2 、心房性利尿ホルモン (ANP)、opioid peptide 等の neuropeptide があり、一部の Ca 拮抗薬、calmodulin 阻害薬、captopril や serotonin 拮抗薬に対する反応は増大する。一方、これを亢進させるものに、presynaptic β 受容体刺激、アンジオテンシン II (AII) や Na-K ATPase 抑制物質やウワバインがある。例えば、 α_2 遮断薬の yohimbine を用いた際の同標本における反応では、電気刺激による NE 遊出量は yohimbine の用量依存性に増加するが、7～9 週令の幼若期 SHR では、この増加が抑制されていた。SHR ではこのように presynaptic の抑制系に対する反応が減弱し、亢進系に対する反応は増強していることが示された⁶⁾。

PGE₂ は、交感神経終末からの NE 遊離を抑制し、PGI₂ は血管拡張作用を有し血管反応性に影響を与えている。そこでラット腸間膜分離灌流標本を用い、SHR における PG 産生量を検討した。PGE₂、PGI₂ の代謝物である 6-keto-PGF₁ α の基礎遊出量は 4 週令 SHR で有意に低下していた。外因性 NE 投与時の昇圧反応は SHR で増大していたが、この際の PGE₂、PGI₂ 遊出量は SHR で有意に低い値を示し、SHR での降圧系の反応低下

図2. SHR における交感神経終末からのノルエピネフリン遊出調節機序の異常

が認められた⁷⁾. SHR の血管反応性の増加には、血管床における PG 産生能の低下が関与している可能性が示された。

(4) アドレナリン性受容体と高血圧

高血圧において受容体の変化が血管反応性に影響することから、アドレナリン性受容体数と親和性の変化を各臓器について検討した。

SHR における心筋 α_1 受容体数と β 受容体数の変化をみると、血圧上昇がまだ明らかでない 4～5 週令で、心筋 α_1 受容体数が増加しているが、7 週令以後では対照 WKY との間に差が認められなかった。一方、心 β_1 受容体数は当初から減少し、32 週令でもなお減少が認められた⁸⁾。

すなわち、SHR の心血管系では、 α_1 受容体数の増加と、 β 受容体数の減少傾向がみられ、心肥大、血管収縮反応の亢進と拡張反応の低下を介して血圧上昇に関与する可能性がある。一方、 β 受容体数の減少は二次性高血圧モデルの心血管系でもみられ、これは交感神経活性亢進に伴う down regulation としても説明される。腎 α_1 、 α_2 受容体数は SHR で増加しているが、他の二次性高血圧ではみられず、これらは尿細管における Na 再吸収増加を介して血圧上昇に関与すると考えられる⁹⁾ (図3)。また、SHR においては、リンパ球、血小板、赤血球でも β 受容体の減少がみられ、これらの異常はある程度、各組織に共通したものである可能性がある。

アドレナリン性受容体の細胞内情報伝達系とし

図3. 高血圧におけるアドレナリン性受容体の変化

アドレナリン受容体と細胞内情報伝達系の変化

図4. リンパ球における β 受容体数およびadenylate cyclase系

で、 α_1 受容体刺激により、G蛋白を介して phospholipase Cが活性化され、diacylglycerolとIP₃が産生される。diacylglycerolはprotein kinase Cを活性化し、IP₃は小胞体などの細胞内 Ca^{2+} 貯蔵部位から Ca^{2+} を遊離させる。一方、 β 受容体はGs蛋白を介してadenylate cyclaseを活性化し、 α_2 受容体はGi蛋白を介してadenylate cyclaseを抑制する。

最近、一部の高血圧では細胞内情報伝達系の異常が示されている。SHRのリンパ球 β 受容体は、SHRで有意に減少し、isoproterenolによるcAMP (cyclic adenosine monophosphate) 産生も減少していた。また、Gs蛋白を直接刺激するcholera toxinの刺激でもcAMP産生はSHRで有意に減少

していた。一方、adenylate cyclaseを直接活性化するforskolin刺激では、有意な差がみられなかった。すなわち、SHRのリンパ球では、 β 受容体数の減少とともに、Gs蛋白活性が低下していた(図4)。腎PGE₂受容体に関連したGs蛋白も、同様の機能低下を示した。

(5) 培養平滑筋細胞の肥大・増殖・結合組織生成
高血圧における動脈壁の肥厚は、主として中膜平滑筋細胞の増殖・肥大とglycosaminoglycan (GAG)に代表される結合組織の増生によると考えられる。SHRおよびWKY由来平滑筋細胞をそれぞれのtracerの取り込みで比較すると、DNA、蛋白、GAG合成はSHR大動脈平滑筋培養細胞にて有意に亢進していた¹⁰⁾。SHRの血管平滑筋においては、肥大・増殖の促進が存在し、血管反応性の亢進にも関与するものと考えられる。

(6) 神経成長因子(NGF)と高血圧

神経成長因子(nerve growth factor, NGF)は、分子量26,000のポリペプチドであり、交感神経支配組織より分泌され、交感神経終末より取り込まれ、チロジン水酸化酵素の誘導を介してカテコールアミン合成を促進することが知られている。

坐骨神経NGF含量は、6週令SHRでは対照WKYより有意に多く、12週令でもその差は少なくなるが、なお有意に増加していた。一方、2.5S NGFは交感神経終末では、NE遊出に対し、用量依存性に抑制作用を示した。

このように、NGFは交感神経系の栄養因子であるとともに、NE遊離調節因子として高血圧の発症と維持に関与している可能性がある。

2) カルシウムと高血圧

(1) 血管平滑筋収縮機構とCaの役割

カルシウムは細胞レベルでは血管平滑筋収縮機構に重要な役割をしめ、その細胞内機構についても詳細に研究されてきた。

腸間膜分離灌流標本にてカルシウム拮抗薬verapamilにより、NE反応性は有意に抑制されるが、その抑制はSHRで有意に大で、かつ7~8週令の幼若期の方が20~22週令の成熟期比し対照との差がより著明であった。電気刺激による

図5. SHR単離糸球体からのレニン分泌に及ぼす calmodulin 阻害薬, C キナーゼ阻害薬の影響

NE 遊出についても同様の結果であった. calmodulin 阻害薬の W-7 によっても, 幼若期 SHR で対照群に比し, 有意に抑制が大きかった.

心筋への ^3H -nimodipine 結合の Bmax を用いた

Ca チャネル数についてみると, SHR 4 週令では有意に増加し, Ca の流入増加が示唆された. 8 週令以後では対照との差が明らかでなかった.

血管平滑筋の 1 つのモデルとして血小板について, Fura 2 を用いて細胞内遊離 Ca^{2+} 濃度をみると, SHR ではいずれの週令でも対照に比し有意に増加し, 本態性高血圧患者の血小板でも同様の傾向を示した¹¹⁾.

(2) レニン分泌における Ca の関与

単離糸球体灌流法を用いて, レニン分泌に及ぼす Ca の役割についてみた. レニン分泌は他のホルモン分泌と異なり, Ca が抑制的に作用する. 灌流液中に Ca 拮抗薬である diltiazem または nicardipine を加えると, レニン分泌は増加した. また, calmodulin 阻害薬の W-7 や C キナーゼ阻害薬の H-7 でもレニン分泌は増加を示し, Ca^{2+} -calmodulin 系および protein kinase C を介する系がレニン分泌に抑制的に作用すると考えられる.

SHR ではレニン分泌の基礎値は, 対照と差がなく, 細胞内 Ca 濃度を低下させた場合の増加度も差がないが, calmodulin 阻害薬 (W-7) による増加は対照に比し有意に大であるのに対し, protein kinase C 阻害薬 (H-7) による増加度は

図6. 電子スピン共鳴法を用いた膜流動性の検討

少なかった。従って、SHRでのレニン分泌調節は、Ca-calmodulin系による抑制は大きいですが、逆にprotein kinase Cを介した抑制系は低下し、レニン分泌は対照と同程度に維持されていると考えられる¹²⁾ (図5)。

(3) 赤血球を用いた膜Ca-handlingの異常

赤血球等の細胞膜は、その構造蛋白と種々の形で結合し、膜の性状に密接に関連している。スピラベル剤を用いた電子スピン共鳴法により、細胞膜流動性を検討した。

本態性高血圧患者の赤血球膜流動性は、対照の正常血圧者に比し低下していたが、二次性高血圧では対照と差をみなかった¹³⁾。

4週令および11~13週令のSHRの赤血球および培養平滑筋細胞でも同様膜流動性の低下がみられた¹⁴⁾ (図6)。

(4) 経口Ca負荷による降圧

SHRに、生後4週令から1.2%CaCl₂を3週間飲水させると、2週目頃より血圧上昇が抑えられ、有意な降圧を示すが、対照WKYでは降圧はみられなかった。経口Ca負荷によりSHRの上昇して

いた血中NEは減少し、腸間膜分離灌流標本での外因性NEによる昇圧反応性の増加も抑制された。血小板内遊離Ca濃度は、SHRで上昇していたが、経口Ca負荷で減少を示した。赤血球膜流動性もSHRで低下していたが、経口Ca負荷により改善された¹⁵⁾。

以上より、経口Ca負荷は細胞膜を含め、細胞内Ca調節異常を改善して、SHRにおける交感神経緊張と血管反応性の増加を改善するように作用していると考えられる。その機序については全身性のCa調節機構について従来知られている因子以外の新たな体液性因子による調節機構の可能性がある。

3) ナトリウムと高血圧

高血圧の発症維持と食塩との関連は古くから論ぜられてきたが、ラットで70~80%の部分腎摘と食塩負荷を行うと、血圧上昇とともに、血漿Na-K ATPase阻害度は有意に増加し、このものはdigoxin抗体との交叉反応を示した。同時に、血中・尿中NE量は増加した。腸間膜分離灌流標本での電気刺激によるNE遊出量は灌流液に部分

図7. 本態性高血圧患者における食塩負荷時の血圧・血中ノルエピネフリンの変化と内因性ジギタリス様物質の変化量の関係

図8. 高血圧の成因

腎摘・食塩負荷ラット血漿を加えることにより増加した。このNE遊出の増加は、desipramine前処置により消失することから、NE再摂取の低下が示唆された¹⁶⁾。脾スライスを用いて³H-NEの再摂取を直接的に観察すると、部分腎摘・食塩負荷ラット血漿はNE再摂取を有意に抑制した。

食塩負荷と腎機能の低下によるNa貯留時には、内因性ジギタリス様物質 (DLS)、即ち、Na-K ATPase 阻害物質が増加し、血管平滑筋での細胞内Naの増加、Na⁺-Ca⁺⁺交換機構によるCaの増加をきたし、血管反応性を亢進させる。同時に交感神経終末におけるNEの再摂取の低下によるNE遊出の増加をきたし、これらが高血圧の発症に関わると考えられる。

このことは、本態性高血圧患者の食塩負荷時の血圧上昇、食塩感受性とも関係する。即ち、食塩負荷による血圧上昇度と血漿Na-K ATPase 阻害度の増加および血中Na-K ATPase 阻害度と血中NE変化量との間には有意な正相関がみられた¹⁷⁾ (図7)。

高血圧の成因には未知な因子を含め genetic な

要因を介し、細胞膜・細胞内情報伝達系を含めた細胞内Ca調節異常により、細胞内遊離Ca²⁺の増加をもたらす。これが、交感神経終末よりのNE遊出増大、血管平滑筋の反応性増加をきたし、血圧上昇に作用すると考えられる。とくに食塩負荷時の高血圧に関連した内因性Na-K ATPase 阻害物質は細胞Na⁺の増加をきたし、膜のNa⁺-Ca⁺⁺交換機構を介して細胞内Ca⁺⁺を増加させ、昇圧機序の一つとして作用していると考えられる (図8)。

高血圧の成因には、なお multifactorial な面があるが、細胞レベルにおける共通した要因から、ある程度一元的に説明することができる。これを動かす遺伝的要因ないし未知の因子については、さらに遺伝子レベルの研究を含め今後に残された問題と考えられる。

2. 高血圧の治療

1) 軽症高血圧の治療

1989年のWHO/ISHの軽症高血圧管理に関する指針¹⁸⁾は、血圧管理の必要性、禁煙、体重減少、飲酒の制限、食塩の制限、適度の運動を勧め、一般療法を重視している。治療は拡張期血圧が95～99 mmHgでは心血管系の危険因子などを考慮して薬物治療を行い、100 mmHg以上では治療を開始するとされている。

(1) 一般療法、特に運動療法について

高血圧の治療は、長期治療であり、より良好な quality of life を保持することが望ましく、その面からも非薬物療法が注目されている。一般療法のなかでは、減塩・肥満者の減量・一般生活上の規制などがあるが、ここでは当科における軽症高血圧患者を対象とした運動療法の成績について述べる。

事業所を対象に行った私共の成績では、嫌気性代謝閾値での心拍数を基準とした15分間の jogging を含む1時間以内の運動を週2回、12週間行った。高血圧者では徐々に血圧は下降し、6週間より有意な下降を示し12週までさらに下降傾向

図9. 運動療法による安静時血圧の変化

を示したが、正常血圧者では血圧下降をみなかった(図9)。1日尿中NEおよび血小板NEは何れも高血圧群で運動療法後有意に低下し、正常血圧者では低下傾向を示すにとどまった¹⁹⁾。この際、心機能として心エコー図・心機図より求めた拡張早期心機能の指標としてⅡA-MVO時間でみると、運動療法後、有意な減少を示し、軽症高血圧でみられるⅡA-MVO時間の延長傾向が改善された。

軽症高血圧では、その発症機序に交感神経系の関与が大きく、運動療法はその抑制により降圧をもたらすとともに、心機能を改善させ、合理的な治療法の一つといえる。

2) 降圧薬治療の変遷

当科高血圧外来における3年毎の第一選択薬の推移を15年間にわたってみると、15年前にはthiazide系利尿薬が圧倒的に多かった。最近はその15%程度に減少し、 β 遮断薬、Ca拮抗薬がそれぞれ20~30%を占め、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬も次第に増加しつつある。現在ではこの4剤が主体となり、他に α_1 遮断薬や狭義の交感神経抑制薬が加わっている。現時点では、年齢・重症度・高血圧の病態・偶発症などを考慮して、症例毎に最適の薬物を選択することが望ましい。最初に用いた薬物による降圧が少ない

場合は、他のものに変更するか、他の薬物を併用する。併用に当たっては、それぞれの薬理作用を考慮して行う。

3) 血圧日内変動と降圧薬療法

降圧薬の血圧日内変動への影響は降圧治療上、留意すべき点の一つである。間接法による携帯用自動血圧計ABPM-630により、昼間15分、夜間30分毎の血圧測定を行い、昼間および夜間血圧の変化を観察した。内因性交感神経刺激作用(ISA)をもつ β 遮断薬のcarteololとCa拮抗薬nicardipineの間接法による血圧日内変動をみると、carteololでは昼間の血圧は有意に下降するが、夜間血圧は有意に下降しなかったのに対し、nicardipineでは昼夜とも下降を示した。その他、 β 遮断薬、Ca拮抗薬、ACE阻害薬、利尿薬等でみた成績では、上記のISAのある β 遮断薬以外は夜間血圧も同時に下降し、薬理作用をよく反映する成績と思われる(表1)。

4) 降圧薬治療に伴う左室肥大の退縮と左心機能の変化

軽症高血圧で2年間以上、平均31.5ヵ月間pin-dololまたはcarteolol(1日15mg)、nicardipine(1日60mg)、enalapril(1日5~10mg)を単独投与した群について、心エコー図や心電図上の左室肥大所見を中心に観察した。この3群における血

表1. 各種降圧薬の昼間血圧と夜間血圧に及ぼす影響

薬物	1日投与量	例数	昼間血圧の下降(mmHg)*	夜間血圧の下降(mmHg)*
β遮断薬				
Carteolol	10~20mg×2	11	8.0±1.5* / 9.6±1.1*	6.1±1.1 / 4.7±0.8
Metoprolol	20~40mg×2	4	12.1±2.3* / 9.8±2.0*	10.3±2.0* / 8.7±2.1*
Atenolol	50mg×1	4	20.0±1.6** / 22.4±2.7**	14.5±0.6* / 6.7±1.9
Ca拮抗薬				
Nicardipine	20mg×3	7	15.3±1.2* / 9.1±1.4*	14.2±1.5* / 9.5±1.1*
Nicardipine-LA	40mg×2	7	12.6±2.1* / 17.3±1.9**	12.4±1.7* / 15.1±1.9*
Nifedipine-L	20mg×2	4	11.5±2.4* / 12.8±2.2*	11.0±1.9* / 9.9±2.3*
ACE阻害薬				
Enalapril	2.5~5.0mg×1	4	11.2±1.8* / 8.5±2.0*	8.3±2.3* / 9.6±1.0*
利尿薬				
Trichlormethiazide	2mg×1	4	14.9±2.4** / 12.7±2.1*	11.9±1.8* / 10.3±1.8*

平均±SEM, *P<0.05, **P<0.01

※収縮期血圧の下降, ※※拡張期血圧の下降

降圧薬治療による平均血圧の変化

降圧薬治療による心電図電位差 Sv₁+Rv₅の変化

降圧薬治療による左室心筋重量の変化

図10. 降圧薬治療による左室肥大への影響

圧下降度の間には有意差がなかった。左室肥大所見をみると、心電図上の high voltage は何れによっても有意な減少を示した。Mモード心エコー図上の左室重量 LV mass はβ遮断薬, enalapril では有意に減少, nicardipine では減少傾向を示した(図10)。またβ₁遮断薬の metoprolol (1日60mg), 拮抗薬の nifedipine (1日30mg), ACE阻害薬の captopril (1日37.5~75mg) を4週間投与し, その前後で Mモード心エコー図, 心音図, 心尖拍動図, ドップラー心エコー法による左室流入パターンにより拡張期指標を計測した。軽症高血圧ではⅡA-MVO時間が延長し, A波の増高, R波の低下を示した。ⅡA-MVO時間はnifedipine, captopril 投与により有意に減少したが, metoprolol 投与では収縮能への影響のため, この指標には有意な変化を示さなかった。

すなわち, 高血圧性肥大心は降圧治療により, その肥大の退縮と拡張能の改善を示す変化がみられるが, その変化には, ある程度降圧薬による差が認められた。

次にエルゴメーターによる運動負荷中の血圧, 血中 NE への各降圧薬の影響を観察した。metoprolol (1日60~120mg), nifedipine (1日40mg), captopril (1日37.5~75mg) を1ヵ月投与し, 運動負荷前後の血圧, 血中 NE を観察した。安静時には血圧は各降圧薬投与群とも治療前値より低値を示すが, 運動負荷中の血圧上昇は, nifedipine, metoprolol 投与群では対照と差がなく, captopril 投与群で運動時の血圧上昇が抑制された。この際の血中 NE は, nifedipine では治療によりそのレベルは上昇するが, 運動による増加度はほぼ同様で平行に上昇するのに対し, metoprolol では安静時は同様だが, 運動後の上昇は強く, 逆に captopril ではその上昇が抑えられた(図11)。

5) 長期降圧薬治療後の減量・中止の問題

長期治療後降圧薬投与を中止して, 降圧維持がどの程度可能であるかをみるため, 6ヵ月以上継続治療し, 継続通院中の患者240例について降圧薬を中止して, 6ヵ月以上正常血圧内またはその付近に保たれていたものは11例(4.6%)であった。

図11. エルゴメーター運動負荷時の血圧および血中NEに及ぼす降圧薬の影響

降圧薬を中止出来た例は、何れも軽症高血圧例であり、一般療法の減量・減塩・運動等が比較的守られている症例が多かった。

6) 治療抵抗性高血圧の問題

治療抵抗性高血圧として6ヵ月以上治療後、拡張期血圧が100 mg 以上の症例を15年間についてみると、12.3%に達するが、真の治療抵抗例はその中の30.8%であり、治療不十分例が56.1%含まれていた。治療抵抗例の頻度を5年毎にみると、最近の方が減少しており、これは治療法の進歩のほか重症例の頻度の減少とも関係している。

7) 本態性高血圧患者の予後調査

昭和49年7月から平成元年10月まで当科外来に3ヵ月以上通院した本態性高血圧患者873名について15年間の予後調査を行ったが、予後判明者は657名であり、判明率は75%であった。追跡期間

図12. 和歌山県立医科大学循環器内科における本態性高血圧患者の予後

図13. 高血圧の治療

は4~184ヵ月、平均86.5ヵ月、年齢は25~77才、平均50.1才であった。

死亡は62名(10.6%)に見られ、そのうち心血管死は29名(4.4%)であった。心血管系合併症を発生した生存例は、58例(8.8%)であった。これをWHO I, II, III期に相当する重症度で分けると、高血圧性合併症の脳出血、腎不全はIII期での発生が最も多くなり、心血管系合併症の中では心筋梗塞が最も多く、ついで脳梗塞が多かった(図12)。これをKaplan-Meier法による生存曲線で見ると、全死亡、心血管系合併症による死亡とも病期・重症度が進むとともに生存曲線は下降し、III期では心血管系死亡が15年で30%に達した。

受診状況別に生存曲線を見ると、当科での継続群と、主治医のもとにもど定期的に受診しているものとは、生存曲線にあまり差を認めず、む

しろ当科追跡中のものの方が重症度がやや高いためか、わずかに下回る傾向を示した。不定期受診または放置したものは明らかに生存曲線は下降を示した。

以上、高血圧の治療の基本は、早期に発見・管理し、心血管系の危険因子を除き、減塩や運動療法等の一般療法を早期に開始することにある。薬物療法にあたっては、現在広く用いられている4基本薬群を中心に、それぞれの血圧日内変動、血行動態、心機能面への影響等を考慮し、最少の有効量にて長期継続治療することが重要である。降圧薬の中止は可能な場合もあるが、比較的少なく継続管理が必要である。高血圧の重症度は予後に関係するが、継続管理・治療が予後にも反映され、予後の点からは粥状硬化性合併症である虚血性心疾患・脳梗塞の発生防止が残された今後の課題となる(図13)。

おわりに

以上、高血圧の成因と治療について、当教室におけるこれまでの成績を中心に現在の考え方をまとめてまとめた。高血圧の成因については、細胞レベルと全身的な血圧調節機構からのアプローチが、その解明につながるものと考えられる。高血圧の治療については新しい降圧薬の開発に伴い、一般療法の基本の上に、病態に応じた降圧薬の選択と、きめ細かい長期の観察・管理が一層必要となる。

文 献

- 1) 増山善明：厚生省研究委託費による高血圧における神経機構に関する研究(班長 増山善明), 昭和59年度報告書, 1984.
- 2) Hano T, et al : Norepinephrine release and reuptake by hypothalamic synaptosomes of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 13 : 250, 1989.
- 3) Masuyama Y, et al : Neurotransmitter release, vascular responsiveness and their calcium-mediated regulation in perfused mesenteric preparation of spontaneously hypertensive rats and DOCA-salt hypertension. *J Hypertens* 2 (suppl 3) : s99, 1984.
- 4) Hano T, et al : Norepinephrine overflow and reuptake in perfused mesenteric arteries of spontaneously hypertensive rats. *Hyperension* 14 : 44, 1989.
- 5) Tsuda K, et al : Alteration of presynaptic α_2 -mediated inhibition of norepinephrine release in perfused mesenteric arteries of young and adult spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 4 (suppl 5) : s45, 1986.
- 6) Masuyama Y : The neural and vascular factors in the pathogenesis of hypertension. *高血圧* 11(2), 133, 1989.
- 7) Nishio H, et al : Decrease in PGE₂ and 6-Keto-PGF_{1 α} outflows induced by norepinephrine in the perfused mesenteric artery-intestinal loop preparation from young spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 4 (suppl 6) : s591, 1986.
- 8) Kuchii M, et al : Changes in cardiac beta-adrenoceptor concentrations in spontaneously hypertensive and experimental renal hypertensive rats. *Jpn Circ J* 45 (9) : 1104, 1981.
- 9) Fukuda K, et al : Changes in renal α_2 -adrenoceptor in experimental hypertension in rats. *Jpn Circ J* 47 (10) : 1221, 1983.
- 10) Hamada M, et al : Enhanced DNA synthesis of cultured vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *Atherosclerosis* (in press).
- 11) Baba A, et al : Intracellular free calcium concentration and calmodulin levels of experimental hypertension in rats. *Jpn Circ J* 51 : 1216, 1987.
- 12) Hano T, et al : Contribution of calmodulin and protein kinase C to renin release in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens* (in press).
- 13) Tsuda K, et al : Electron-spin resonance of erythrocytes from spontaneously hypertensive rats and humans with essential hypertension. *Hypertension* 9 (suppl III) : 19, 1987.
- 14) Tsuda K., et al. : Decreased membrane fluidity of erythrocytes and cultured vascular smooth muscle cells in spontaneously hypertensive rats, an electron spin resonance study. *Clin Sci* 75 : 477, 1989.
- 15) 増山善明：高血圧自然発症ラットにおける経口カルシウム負荷時の降圧・平成元年度文部省科学研究補助金総合研究(A)高血圧の成因におけるカルシウムの役割に関する研究(研究代表者 増山善明)報告書 1990, p58.

- 16) Shima H, et al : Evidence in volume-dependent hypertension for an augmenting factor for nor-epinephrine overflow from sympathetic nerve endings. Jpn Circ J 52 : 1277, 1988.
 - 17) Nishio I, et al : Relationship between sympathetic nervous system and sodium-potassium adenosine triphosphatase inhibitor in salt-sensitive patients with essential hypertension. J Hypertens 6 (suppl 4) : 216, 1988.
 - 18) 1989 Guidelines for the management of mild hypertension : memorandum from a WHO/ISH meeting. J Hypertens 7 : 689, 1989.
 - 19) Jo Y, et al : Blood pressure and sympathetic activity following responses to aerobic exercise in patients with essential hypertension. Clin and Exper Hypertens. Theory and Practice All (suppl1) : 411, 1989.
-