

高血圧治療の Up-to-date

新潟医学会雑誌別刷 第126巻 第11号
(平成24年11月10日発行)

高血圧治療の Up - to - date

Up - to - date Information on the Treatment of Hypertension

第 666 回新潟医学会

日 時 平成 23 年 5 月 21 日 (土) 午後 2 時から
会 場 新潟大学医学部 有壬記念館

司 会 成田一衛教授 (第二内科)

演 者 後藤 眞 (第二内科)、飯野則昭 (第二内科)、下畑享良 (神経内科)
柏村 健 (第一内科)、山本 卓 (第二内科)

1 高血圧治療ガイドライン 2009

後 藤 眞

新潟大学大学院医歯学総合研究科
腎・膠原病内科 (第二内科)

The Japanese Society of Hypertension Guidelines for
the Management of Hypertension (JSH 2009)

Shin GOTO

*Division of Clinical Nephrology and Rheumatology,
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences*

要 旨

高血圧は心血管病の最大の危険因子であり、家庭血圧を用いた厳格な血圧コントロールが重

Reprint requests to: Shin GOTO
Division of Clinical Nephrology and
Rheumatology (Department of Medicine II)
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences
1 - 757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757
新潟大学医歯学総合研究科腎・膠原病内科 (第二内科)
後藤 眞

要である。近年は内臓肥満、メタボリックシンドロームや糖尿病、慢性腎臓病などの疾患が増加し、高血圧の病態との関連が注目されている。超高齢化社会を迎え、高齢者高血圧の降圧療法も重要な課題であり、高血圧診療の指針としてJSH2009が活用されている。

キーワード：家庭血圧、リスク層別化、メタボリックシンドローム、高齢者

はじめに

わが国では血圧水準は年々低下傾向にあるが、未だ4000万人にのぼる高血圧患者が存在すると推計されている。また、食生活の欧米化から肥満やメタボリックシンドロームを伴う高血圧患者も増加しており、高血圧以外の危険因子を考慮した治療が重要となっている。このような背景で日本高血圧学会は2009年に高血圧治療ガイドライン(JSH2009)を改訂した。本稿ではJSH2009の改訂のポイントを中心に概説する。

家庭血圧と24時間血圧管理の重要性

JSH2009では心血管イベント抑制における24時間の厳格な血圧コントロールの重要性から診察室血圧および家庭血圧両者それぞれの降圧目標を設定している。特に仮面高血圧は持続性高血圧と同程度の心血管リスクを有し、家庭血圧の重要性が強調されている。家庭血圧は測定値の平均値が安定し、再現性が良好であることから薬効の評価や薬効持続時間の評価にきわめて有効である。標的臓器障害をよりよく反映するとの報告も多い。家庭血圧値は診察室血圧値よりも一般に低値を示し、1999年のWHO/ISHガイドラインでは125/80 mmHgが診察室血圧の140/90 mmHgに相当するとしている¹⁾。家庭血圧を用いた前向き観察研究である大迫研究では、総死亡の最も低い点から相対リスクが上昇する点を高血圧とすると、その値は137/84 mmHgであることが示され²⁾、一方、心血管病死亡のリスクの最小となる家庭血圧は120-127/72-76 mmHgであり、138/83 mmHg以上で相対リスクが有意に上昇することから、JSH2004では135/85 mmHgが家庭血圧の高血圧

基準、125/80 mmHgが正常基準とされ、JSH2009でも踏襲されている。家庭血圧の降圧目標は家庭血圧に基づく介入試験が必要であるが、若年者・中年者の家庭血圧降圧目標レベルは正常血圧の診断基準(125/80 mmHg)に、また高齢者・脳血管障害患者の降圧目標レベルは家庭血圧の高血圧診断基準(135/85 mmHg)に一致されている。糖尿病・慢性腎臓病・心筋梗塞後患者の家庭血圧降圧目標レベルは125/75 mmHg未満と設定されているが、病態や安全性に配慮しながらより緩やかな降圧目標レベルが必要な場合もある。2011年には日本高血圧学会では「家庭血圧の測定の指針第2版」が出版された。24時間にわたる血圧コントロールの重要性と家庭血圧に対する認識が高まることが望まれる。

脳心血管リスク層別化

JSH2009ではJSH2004と同様に血圧とリスク要因によってリスク分類(低リスク、中等リスク、高リスク)を評価し、それに応じた治療計画を立てることを推奨している(表)。JSH2009からは心血管病の危険因子としてメタボリックシンドロームが加わった。これは予防的な観点で腹部肥満に加えて耐糖能異常あるいは脂質代謝異常を有するものであり、完成された糖尿病は独立した強い危険因子である。そして高血圧の臓器障害でもあるCKDが予後影響因子として加わった。糖尿病、CKD、臓器障害/心血管病、3個以上の危険因子のいずれかがある患者はリスク第3層であり、正常高値血圧でも高リスクと分類される。Ⅱ度高血圧については、1-2個の危険因子、メタボリックシンドロームを有する場合、未治療者の心血管リスクを評価したエビデンスはないが、大迫研究では

表 (診察室) 血圧に基づいた脳心血管リスク層別化 (JSH209 を一部改変)

リスク層 (血圧以外のリスク要因)	血圧分類	正常高値血圧 130-139/85-89 mmHg	I度高血圧 140-159/90-99 mmHg	II度高血圧 160-179/100-109 mmHg	III度高血圧 ≥180/≥110 mmHg
リスク第一層 (危険因子がない)		付加リスクなし	低リスク	中等リスク	高リスク
リスク第二層 (糖尿病以外の1-2個の危険因子、 メタボリックシンドローム*がある)		中等リスク	中等リスク	高リスク	高リスク
リスク第三層 (糖尿病、CKD、臓器障害/心血管病、 3個以上の危険因子のいずれかがある)		高リスク	高リスク	高リスク	高リスク

*リスク第二層のメタボリックシンドロームは正常高値以上の血圧レベルと腹部肥満に加え、血糖値以上、あるいは脂質代謝異常のどちらかを有するもの

降圧治療中の患者も含めて脳卒中リスクが上昇する³⁾ことから高リスクに分類されている。

降圧薬の併用療法

JSH2009では、単剤での降圧が不十分な場合、増量または併用療法を行い、降圧目標の達成を目指すことが強く推奨されている。その際、少量の利尿薬は他の降圧薬との併用により降圧効果が相乗的に増大することから積極的に使用すべきとされた。大規模臨床試験から支持された2剤の併用としては、RA系阻害薬＋Ca拮抗薬、RA系阻害薬＋利尿薬、Ca拮抗薬＋利尿薬、Ca拮抗薬＋β遮断薬、である。利尿薬やCa拮抗薬によるRA系賦活化に対してRA系阻害薬を併用することは薬理作用からも有用であると考えられる。RA系阻害薬の併用については、ARBとACE阻害薬の併用効果を検討した臨床試験で、高リスク患者において過度の降圧や腎機能障害などの有害事象が認められ、否定的な結果が報告されている⁴⁾。

メタボリックシンドローム合併患者の降圧治療

メタボリックシンドローム合併の高血圧は内臓

脂肪型肥満を合併した高血圧で、さらに糖代謝異常、脂質代謝異常の少なくとも1つを合併したものである。端野・壮瞥町研究ではメタボリックシンドロームは心血管イベントを1.84倍、糖尿病を2.17倍増加させることが報告されている⁵⁾。糖尿病の有無で降圧治療の基準は異なるが、降圧薬を用いる場合はインスリン抵抗性を改善する降圧薬が望ましいとされる。今後、メタボリックシンドローム合併高血圧の心血管疾患発症予防におけるレニン・アンギオテンシン系阻害薬のエビデンスの確立が望まれる。

高齢者の降圧治療

本邦の国民健康・栄養調査(2006年)によれば60歳代の61%、70歳代の72%が高血圧である。JSH2009では高齢者においても140/90mmHg未満の降圧により予後の改善が期待され、65歳未満から治療中で130/85mmHg未満を達成している患者において65歳になって降圧を緩める必要はないとしている。しかし、高齢者では過度の降圧は主要臓器の血流障害をもたらす可能性があるため緩徐な降圧が必要である。高齢者の降圧目標について群間比較を行ったJATOS試験(Ca拮抗

薬を基礎とする)の結果では収縮期 140mmHg 未満目標群と収縮期 140-160mmHg 目標群で予後に差を認めていない⁶⁾。その後、ARB を基礎とした VALISH 試験でも緩徐降圧群(収縮期 142 mmHg)は厳格降圧群(収縮期 137 mmHg)に比較してイベント発症リスクに有意差は認められなかった⁷⁾。一方、厳格降圧群は緩徐降圧群に比較して有害事象は上昇しなかった。JSH2009 では、特に 75 歳以上の高齢者で収縮期 160 mmHg 以上の場合は、150/90 mmHg 未満を中間目標とし、副作用を考慮しながら 140 mmHg 未満を目標としているが、その指針を支持する結果といえる。

ま と め

JSH2009 では厳格な血圧コントロールの重視、24 時間にわたる血圧管理、家庭血圧の重要性、各種の病態に伴う高血圧の治療計画について最近の知見に基づきアップデートされた内容が記載されている。JSH2009 をもとにさらに高血圧治療のエビデンスが集積され、さらなる進歩が期待される。

文 献

- 1) 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 17: 151 - 183, 1999.
- 2) Tsuji I, Imai Y, Nagai K, Ohkubo T, Watanabe N,

Minami N, Itoh O, Bando T, Sakuma M, Fukao A, Satoh H, Hisamichi S and Abe K: Proposal of reference values for home blood pressure measurement: prognostic criteria based on a prospective observation of the general population in Ohasama, Japan. *Am J Hypertens* 10: 409 - 418, 1997.

- 3) Asayama K, Ohkubo T, Sato A, Hara A, Obara T, Yasui D, Metoki H, Inoue R, Kikuya M, Hashimoto J, Hoshi H, Satoh H and Imai Y: Proposal of a risk-stratification system for the Japanese population based on blood pressure levels: the Ohasama study. *Hypertens Res* 31: 1315 - 1322, 2008.
- 4) Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P and Anderson C: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 358: 1547 - 1559, 2008.
- 5) 大西浩文, 島本和明: 端野・壮瞥町研究レビュー 2007. *Therapeutic Research* 28: 513 - 525, 2007.
- 6) group JATOSs. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res* 31: 2115 - 2127, 2008.
- 7) Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Matsuoka H, Shimamoto K, Shimada K, Imai Y, Kikuchi K, Ito S, Eto T, Kimura G, Imaizumi T, Takishita S and Ueshima H: Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension* 56: 196 - 202, 2010.

2 腎保護の観点から見た高血圧治療

飯野 則 昭

新潟大学大学院医歯学総合研究科腎臓膠原病内科学分野

3 脳血管障害における高血圧治療

下畑 享良

新潟大学脳研究所神経内科

Managing Hypertension in Patients Who Have Had a Stroke

Takayoshi SHIMOHATA

Department of Neurology, Brain Research Institute,
Niigata University

要 旨

脳血管障害の再発予防を目的とした高血圧治療を、脳卒中治療ガイドライン 2009 や日本高血圧学会のガイドライン (JSH2009) を踏まえて概説した。降圧目標は少なくとも 140/90 mmHg 未満とする必要があるが、主幹動脈の狭窄の有無や脳血管障害の病型など、個々の病態を十分に考慮に入れて行う必要がある。

キーワード：高血圧、脳血管障害、脳梗塞、脳卒中治療ガイドライン 2009

はじめに

人口構成の高齢化の進行に伴い、本邦では脳血管障害患者、とくに脳梗塞患者が増加している。高血圧は脳血管障害患者の再発における最も重要な危険因子であり、再発予防を目的とした高血圧治療は不可欠である。本稿では、脳血管障害患者の再発予防を目的とした高血圧治療のエビデンスを概説したい。

脳血管障害最大の危険因子としての高血圧

脳血管障害の既往を有する患者は、高率に脳血管障害を再発することが知られている。さらに脳血管障害再発の最大の危険因子は高血圧であることが知られている。Tanaka らは、収縮期血圧 160 mmHg 以上で脳梗塞の発症リスクは 3.46 倍、拡張

期血圧 95 mmHg 以上では発症リスクは 3.18 倍になることを報告している¹⁾。すなわち、脳血管障害の再発予防において、高血圧をいかにコントロールするかはきわめて重要と言える。

脳卒中治療ガイドライン 2009 における 高血圧治療

日本脳卒中学会など脳卒中関連 5 学会が合同で作成した「脳卒中治療ガイドライン」が 5 年ぶりに改定され、2009 年 11 月に「脳卒中治療ガイドライン 2009」として発行された²⁾。このガイドラインのなかでも、脳血管障害の再発予防における高血圧治療はグレード A (行うよう強く勧められる) として推奨されている。降圧の目標値としては 140/90 mmHg 未満が推奨され、さらに糖尿病や腎臓病を合併する症例ではさらに厳格なコント

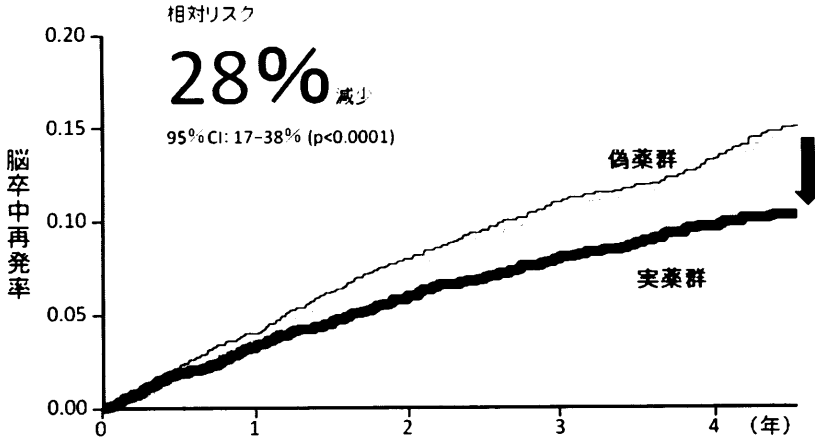


図1 PROGRESS 研究

降圧薬投与群（ペリンドプリルと利尿剤）は、偽薬群に比し、血圧は9/4mmHg低下し、脳血管障害再発は28%減少した。

ロール求められ、130/80 mmHg 未満が推奨されている。

脳血管障害再発予防に高血圧治療は有効である

脳血管障害再発予防に対して、高血圧治療が有効であることを示した重要な大規模臨床試験としては、アジア、オーストラリア、ヨーロッパの172施設で行われたPROGRESS研究を挙げることでできる³⁾。過去5年以内に脳卒中または一過性脳虚血発作の既往のある6105例を対象として、降圧薬投与群（3051例）と偽薬投与群（3054例）に割付け、4年間追跡調査を実施、降圧薬投与群はアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬のペリンドプリル4mgを基礎薬とし、必要に応じて利尿薬インダパミドを追加投与した。一次エンドポイントは致死性、非致死性脳卒中であった。降圧薬投与群で偽薬投与群に比し、血圧は9/4mmHg低下した。脳血管障害再発は降圧薬投与群で偽薬群に比し28%有意に減少した（図1）。とくにペリンドプリルとインダパミドを併用した群では、血圧は12/5mmHg低下し、脳血管障害再発は43%低下した。降圧の程度が大きいほど、脳血管障害の再発リスクは低下した。以上より、高血圧

再発率

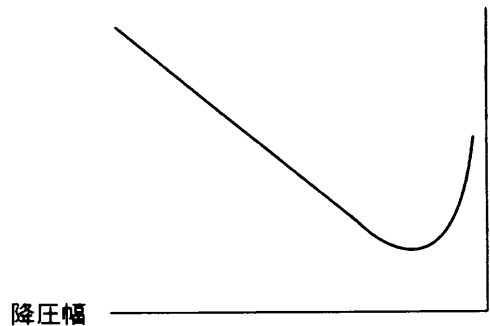


図2 Jカーブ現象

降圧により脳血管障害の再発率は低下するが、ある降圧幅を超えるとかえって再発率が上昇に転じてしまう状況をJカーブ現象という。

治療の脳血管障害再発抑制効果が確認された。

脳血管障害患者における高血圧治療において注意すべきポイント

脳血管障害における高血圧治療において注意すべきポイントを4つ挙げ、それぞれについての対策を示したい。

1. 過度の降圧は脳血管障害の再発率を上昇させるか?

過度の降圧が再発率を上昇させる可能性、すなわちJカーブ現象(図2)が認められるかどうかについては報告により一定していない。本邦においてIrieら⁴⁾は、Jカーブ現象は存在すると報告している一方、Rodgersら⁵⁾や前述のPROGRESS研究³⁾では明らかなJカーブ現象は存在しないと報告している。よって現時点では明確な方針を示しにくい。基本的には1) 急激な降圧を避けること、2) 不規則な降圧薬の服用を行わせないことを心がけるべきと考えられる。

2. 主幹動脈狭窄・閉塞を認める症例の高血圧治療はどのように行うか?

アテローム血栓性脳梗塞は、内頸動脈などの主幹動脈に狭窄や閉塞性病変を呈することがある。Rothwellらは70%以上の症候性頸動脈狭窄患者の血圧レベルと脳血管障害発症の関連を検討し、一側性の狭窄を有する患者では、血圧低下により脳血管障害発症率が低下することを示したが、両側性の狭窄を有する患者では血圧の低下により発症率が逆に上昇することを示した⁶⁾。現時点では主幹動脈の高度狭窄や閉塞を認める症例では過度の降圧を避け、個々に降圧の目標値を定める必要がある。

3. 脳血管障害の病型による目標値の違い

脳血管障害の病型としては、脳梗塞(ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症)、一過性脳虚血発作、脳出血、くも膜下出血などに分類することができる。病型ごとの降圧目標値を変えるべきかどうかは注目すべきポイントであるが、脳卒中治療ガイドライン2009においては明確な記載はない。一方、日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン(JSH2009)では、脳血管障害慢性期の降圧目標は140/90 mmHg未満であるが(両側頸動脈狭窄例や主幹動脈閉塞例を除く)、ラクナ梗塞や脳出血では140/90 mmHgよりもさらに低い降圧目標を推奨している⁷⁾。

4. 降圧薬の選択

近年施行された大規模臨床試験としては、PROFESS研究(ARBテルミサルタン vs. 偽薬)⁸⁾、MOSES研究(ARBエプロサルタン vs. Ca拮抗薬ニトレンジピン)⁹⁾、ONTARGET研究(ARBテルミサルタン vs. ACE阻害薬ラミプリル)¹⁰⁾があるが、いずれも脳血管障害再発予防における特定のクラスの降圧薬の優位性を示すエビデンスは得られていない。このため脳卒中治療ガイドライン2009では、Ca拮抗薬、利尿薬、ACE阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)などを推奨している(グレードA)。しかしながら、糖尿病、慢性腎臓病、および発作性心房細動や心不全合併症例、左室肥大や左房拡大が明らかな症例などではACE阻害薬、ARBが推奨されるとしている(グレードB)。

結 語

脳血管障害の再発予防を目的とした高血圧治療を概説した。積極的な高血圧治療は再発予防に有効であるが、個々の病態を十分に考慮して行う必要がある。

謝 辞

本稿をご高閲いただきました新潟大学脳研究所神経内科西澤正豊教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Tanaka H, Ueda Y, Hayashi M, Date C, Baba T, Yamashita H, Shoji H, Tanaka Y, Owada K and Detels R: Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. *Stroke* 13: 62-73, 1982.
- 2) 脳卒中合同ガイドライン委員会: 高血圧治療ガイドライン2009. 協和企画, 2009.
- 3) PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 358: 1033-1041, 2001.

- 4) Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K and Omae T: The J - curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke* 24: 1844 - 1849, 1993.
- 5) Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, Slattery J, Sandercock P and Warlow C: Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. *BMJ* 313: 147, 1996.
- 6) Rothwell PM, Howard SC and Spence JD: Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration: Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. *Stroke* 34: 2583 - 2590, 2003.
- 7) 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 2009. 日本高血圧学会, 2009.
- 8) Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlöf B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, VanderMaelen C, Voigt T, Weber M and Yoon BW: PROFESS Study Group: Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 359: 1225 - 1237, 2008.
- 9) Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P and Diener HC: MOSES Study Group: Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 36: 1218 - 1226, 2005.
- 10) ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P and Anderson C: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 358: 1547 - 1555, 2008.

4 心保護の観点から見た高血圧治療

柏 村 健

新潟大学大学院医歯学総合研究科循環器分野

Antihypertensive Therapy to Prevent Cardiac Events

Takeshi KASHIMURA

*Division of Cardiology, Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences*

要 旨

高血圧は心疾患の危険因子であり、治療により心イベントの抑制が期待できる。高血圧に関連する心イベントでは、動脈硬化を背景として冠動脈に問題が生じる場合と、ポンプとして機能する左心室自体に問題が生じる場合があり、これらについてどのように高血圧治療をすべき

Reprint requests to: Takeshi KASHIMURA
Division of Cardiology Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences
1 - 754 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 754
新潟大学大学院医歯学総合研究科循環器分野

柏 村 健

かを概説する。

キーワード：Jカーブ現象, 粥腫, 心肥大, 左室機能障害, 左室リモデリング

はじめに

高血圧は心血管系疾患の原因となっており、その予防のために降圧治療が重要な役割を果たすことは疑う余地がないが、疾患によって降圧薬の選択や降圧の目標値が少しずつ異なっている。今回は心保護に限定して高血圧治療を考えてみたい。

心臓の特殊性

心臓は動脈血を全身の臓器におくるポンプの役割をしており、他臓器が動脈血を受ける側であるのに対し、送り出す側である点が異なっている。すなわち、他臓器で高血圧が問題になるのは血管壁に受ける圧力により生じる血管合併症であるが、心臓は大動脈圧に打ち勝って能動的に血液を駆出しており、高血圧は心臓の働きそのものに負荷となる。また、他臓器の血液環流は心室の拍出により主に収縮期にみられるが、心室は自らが収縮することによって心室間質の微小な冠動脈までもが圧縮されるため心室の血液還流は収縮期には少なく、むしろ心室が弛緩する拡張期に増加する点で他の臓器と異なっている。

高血圧と心血管イベントの関係

心血管疾患の既往のない高血圧患者については年齢を問わず、血圧が高値であればある程心血管イベントが増加することが知られている。心血管イベントという場合、多くは脳梗塞や脳出血などの脳卒中が含まれており、純粹に心保護のみの観点で考えるときには注意が必要である。とくに降圧治療を考えるときには、先に述べた心臓の特殊性から、脳卒中と心疾患では降圧によるイベント抑制効果が異なる可能性があるからである。実際、降圧効果と心血管イベントの抑制効果をみたメタ

解析の結果によれば、脳卒中は血圧を下げれば下げるほどイベントが抑制されるのに対して、心筋梗塞では過度の降圧によりかえってイベントや死亡率が増加するというJカーブ現象の存在が示唆されている¹⁾²⁾。Jカーブ現象については異論があるものの、心血管疾患のリスクがない場合には一般的な140/90mmHgという降圧目標は妥当と考えられ³⁾⁻⁵⁾、他臓器の合併症がある場合にはそれに準じて降圧目標を決めるとよい。

すでに心疾患を有する場合の高血圧治療

心保護を考える場合には、主に動脈硬化で生じる冠動脈疾患と、ポンプ機能の問題で生じる心室機能障害とに分けて考える必要がある。

1. 冠動脈疾患

冠動脈疾患には、不安定な粥状硬化巣が原因で急性発症する急性冠症候群と、慢性的な冠動脈狭窄が原因で生じる安定狭心症、さらに冠動脈攣縮が原因で生じる冠攣縮性狭心症がある。

a. 急性冠症候群（急性心筋梗塞・不安定狭心症）

冠動脈に生じた不安定な動脈硬化巣では粥腫を覆う被膜が脆く薄く、粥腫が破綻すると血栓が形成され冠動脈血流が障害され急性心筋梗塞や不安定狭心症などの急性冠症候群を発症する。高血圧は心筋梗塞発症の危険因子であるが、ひとたび発症した場合、重症例では血圧はむしろ低下しショックに陥ることも少なくなく、このような場合は降圧治療の対象にならない。しかし急性期からβ遮断薬とアンギオテンシン変換酵素阻害薬（ACE阻害薬）あるいはアンギオテンシン受容体拮抗薬（ARB）を使用することで予後の改善が認められている。これは高血圧の有無に関わらず、心筋梗塞の再発減少、心機能保持、致死的不整脈の減少などの効果によるものであり、著しい血圧低下が

ない限りは使用が勧められ、高血圧がある場合の急性期降圧目標は 130/80mmHg とされる⁴⁾⁵⁾。

b. 安定狭心症

安定狭心症では冠動脈に狭窄はあるが、労作により心拍数・血圧が上昇し心筋酸素需要の増加したときのみ狭心症が生じる。このため、心拍数減少効果のある β 遮断薬が狭心症症状の出現予防に有効であり、高血圧がある場合は β 遮断薬の使用が勧められている。しかし夜間安静時胸痛など冠攣縮を疑わせる症状もある場合には、 β 遮断薬に冠攣縮を増悪させる可能性があるため注意が必要である。

安定狭心症は、ADLを低下させることはあっても、急性冠症候群に移行しなければ致死性の疾患ではない。粥腫の不安定化・増大のメカニズムには酸化ストレスによる炎症が関わっていると考えられているため、降圧薬のなかでも抗酸化作用のあるレニン・アンジオテンシン系阻害薬（ACE阻害薬、ARB）にイベント抑制効果があることが期待される⁶⁾。しかし現在のところ他の降圧薬に対する有意性は明らかでなく、欧米のガイドラインでは β 遮断薬とともに第一選択ながら⁵⁾、日本の高血圧ガイドラインでは第一選択とはされておらず、後述の冠攣縮性狭心症が多いためカルシウム拮抗薬は第一選択に上げられている³⁾。

また、降圧にあたって思い出したいのが前述のJカーブ現象で、血圧を過度に低下させると心筋梗塞に移行したり、心筋梗塞発症時の死亡率が増加したりする可能性がある。他臓器と違い心室は拡張期に動脈血の還流を受けており、収縮期血圧を目標に血圧を下げると還流圧が下がりすぎること、心筋梗塞を発症すると心室収縮力や血圧が低下しさらに還流圧が下がって悪循環に陥ることなどが想定されている。欧米のガイドラインでの降圧目標は 130/80mmHg で⁴⁾⁵⁾、日本の高血圧治療ガイドラインでは少なくとも 140/90 mmHg とされるにとどまっている³⁾。

尚、カテーテル治療が可能であれば、いたずらに降圧薬により症状軽減をはかるよりも、カテーテル治療によりその後の急性冠症候群発症が少ないとの報告があり、降圧治療に固執すべきではな

い。

c. 冠攣縮性狭心症

狭心症の中でも、冠動脈の一過性攣縮で生じる冠攣縮性狭心症は、欧米人に比して日本人に多いことが知られている。冠攣縮の予防にはカルシウム拮抗薬が有効であり、冠攣縮性狭心症が明らかな高血圧の症例ではカルシウム拮抗薬が第一選択である。降圧目標は安定狭心症に準じて良いと考えられる。

尚、日本人では冠攣縮性狭心症が多いことから、冠動脈疾患のリスクのある患者群の降圧薬としてカルシウム拮抗薬が良い可能性があるとして国内でいくつかのスタディが行われたが、ARBあるいはACE阻害薬との比較で優劣は付かなかった。今のところ、カルシウム拮抗薬をすべての狭心症で用いる必要はない。

2. 心室機能障害

高血圧が心臓のポンプ機能にあたる影響としては、左心室への圧負荷に伴う左室肥大と、不全心の機能低下やリモデリングがある。

a. 左室肥大

左心室は大動脈圧に対して動脈血を駆出するため高血圧では圧負荷がかかり左室壁が厚くなる。この左室肥大の程度は、心血管イベントと相関するため、降圧治療では左室肥大を抑える薬剤が望ましい。左室壁が厚くなるのには心筋細胞の肥大と間質の線維化が含まれ、そのいずれについても、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の関与が基礎研究で示されている。実際、降圧薬の種類で左室肥大の退縮がどの程度見られるかを比較したメタ解析を見てみると、ARBとACE阻害薬は利尿薬や β 遮断薬よりも左室壁厚の退縮効果が強く、メカニズムは不明ながらカルシウム拮抗薬でも退縮効果が強いことが示されており⁷⁾、これらの薬剤を第一選択とする。十分な降圧が最も重要である。

b. 左室収縮不全

左室収縮能が高度に低下していると、血圧はむしろ低値となるが、降圧薬である β 遮断薬とレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬

(ACE阻害薬, ARB, アルドステロン拮抗薬) が心イベントや予後を改善させる。このため、高血圧はなくとも、これらの薬剤を十分量使用することが勧められている。心負荷を軽減することが重要であり、心拍数を抑える β 遮断薬、心不全状態で過剰に活性化されたレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の抑制薬 (ACE阻害薬, ARB, アルドステロン拮抗薬) が有効であることは理にかなっており、左室収縮能の改善も期待できる。また、うっ血をともなう症例には利尿薬が必要になる。左室収縮不全が高度の場合、治療開始にあたっては、心不全の増悪、除脈、低血圧、電解質異常、腎機能低下などに注意しながら少量の薬剤から慎重に行う。

c. 左室拡張不全

近年、左室収縮能が正常にも関わらず臨床的に心不全をきたす症例が多いことが明らかとなり、Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF) という概念が生まれ、本邦では左室拡張不全と呼ばれることが多い。基礎疾患として高血圧性心疾患が最も多いこと、ARBが心不全イベント抑制に有効との報告があることなど、前述の左室肥大と重なる部分も多く、治療も左室肥大に準じてよいと考えられる。ただし治療法のエビデンスを求める場合、HFpEFは文献によって定義が異なり左室収縮率が35-50%以上と幅が広いうえ、必ずしも収縮能が正常ではないので注意が必要である。

d. 心筋梗塞後の左室リモデリング

左室壁の心筋梗塞部分は心筋細胞が失われ慢性期に線維成分で置き換わるが、左室がポンプとして働くことで圧負荷がかかり、左室瘤が形成され左室内腔がどんどん広がってしまう。左室壁には内腔の大きさに比例して壁応力という負荷がかかり、梗塞巣以外の部分でも運動低下をきたしてくる。これを心筋梗塞後の左室リモデリングと呼んでいる。急性心筋梗塞の項で述べたように、心筋梗塞では急性期早期から β 遮断薬とACE阻害薬またはARBが使用されるが、これを長期に使用することで、左室リモデリングを防ぐことができることが示されている。このため、高血圧はなく

ともこれらの薬剤が使用されるが、高血圧であれば第一選択として使用されるべきである。左室機能が低下した例での降圧目標は120/80mmHgとされる⁵⁾。

ま と め

心疾患の予防のために、高血圧治療は有用である。ひとたび心疾患が発症してしまった場合には、病態に応じて降圧薬の種類と降圧目標を定めて治療を行う必要がある。

文 献

- 1) Staessen JA, Wang JG and Thijs L: Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet*. 358: 1305-1315, 2001.
- 2) Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, Kolloch R, Benetos A and Pepine CJ: Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 144: 884-893, 2006.
- 3) 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 2009, 日本高血圧学会発行.
- 4) The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 28: 1462-1536, 2007.
- 5) Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Konstam MA, Mancini DM, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW and Yancy CW: 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and

- Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 119: 1977 - 2016, 2009.
- 6) Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, Ohta M, Yamada T, Ogawa K, Kanae K, Kawai M, Seki S, Okazaki F, Taniguchi M, Yoshida S and Tajima N: Jikei Heart Study group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 369: 1431 - 1439. 2007.
- 7) Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH and Schmieder RE: A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 115: 41 - 46, 2003.

5 動脈硬化の基礎研究と治療への応用

山本 卓・丸山 弘樹

新潟大学医歯学総合研究科腎医学医療センター

風間順一郎

新潟大学医歯学総合病院血液浄化療法部

成田 一衛

新潟大学医歯学総合研究科内部環境医学講座腎膠原病学分野

Mechanisms and Therapeutic Options for Atherosclerosis

Suguru YAMAMOTO and Hiroki MARUYAMA

*Department of Clinical Nephroscience, Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences*

Junichiro J KAZAMA

*Blood Purification Center, Niigata University
Medical and Dental Hospital*

Ichiei NARITA

*Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Science*

Reprint requests to: Suguru YAMAMOTO
Department of Clinical Nephroscience
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences
1 - 757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757
新潟大学大学院医歯学総合研究科腎医学医療センター
山本 卓

Abstract

Cardiovascular disease is dramatically increased across the entire spectrum of patients with chronic kidney disease. Angiotensin II has a role in renal damage - induced acceleration of atherosclerosis with hypertension in apolipoprotein E deficient (apoe^{-/-}) mice. Losartan, an AII receptor antagonist (ARB), reduces uninephrectomy (UNx) - induced acceleration of atherosclerosis in apoe^{-/-} mice. Losartan also modulates macrophage chemotaxis, cholesterol efflux and inflammation *in vitro*.

We examined if peroxisome proliferator activated receptor γ (PPAR γ) agonist benefits UNx - induced acceleration of atherosclerosis and the possibility of a synergistic interaction with ARB. UNx mice were treated with pioglitazone (a PPAR γ agonist), losartan (an ARB), or both. UNx significantly increased atherosclerosis in proximal aorta which was lessened by pioglitazone and losartan, but especially by the combination which was significantly less than pioglitazone or losartan alone. Assessment of the plaque lesions revealed significantly less necrotic plaque area in the lesion with pioglitazone and losartan treatment. Notably, the macrophage area of combination treatment with pioglitazone and losartan had lesser number of pro - inflammatory M1 phenotype and greater number of alternatively anti - inflammatory M2 phenotype.

Those results suggest that ARB especially together with PPAR γ agonist modulates macrophage functions in renal - injury - induced acceleration of atherosclerotic lesion. Therapeutic interventions for hypertension should be considered to modulate progressive atherosclerosis, especially macrophage function.

Key words: Hypertension, atherosclerosis, chronic kidney disease, angiotensin II receptor antagonist, peroxisome proliferator activated receptor γ agonist, macrophage

はじめに

動脈硬化は心血管系疾患の基盤となる病態であり、そのメカニズムの解明、治療方法の開発が急務である。心血管系疾患のリスクファクターは古典的に高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙、年齢、性などが挙げられているが、近年、慢性腎臓病(CKD)は心血管系イベントの独立した重要なリスクファクターとして認識されている。すなわち、心血管系イベントあるいは死亡率のリスクは腎機能に逆相関し末期腎不全患者では腎機能正常患者と比較して30-40倍もの発症リスクを示す¹⁾。さらに血液透析(HD)患者に対しスタチンは血中のLDL、HDLレベルを改善したものの、心血管系イベントの抑制に効果を示さなかった²⁾。以上から、CKD患者、特に末期腎不全患者では一般的リ

スクファクターのほか、疾患固有のメカニズムが関与している可能性が考えられる³⁾。本稿では、降圧薬のアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)、あるいはインスリン抵抗性の改善効果のあるperoxisome proliferator activated receptor γ (PPAR γ)アゴニストの動脈硬化病変に及ぼす影響について腎障害を伴った動脈硬化マウスモデルの研究を中心に概説する。

アンジオテンシンII受容体拮抗薬による 動脈硬化抑制効果

動脈硬化マウスモデルとしてアポリポ蛋白質Eノックアウト(apoe^{-/-})マウスは高コレステロール血症を持続させ、動脈硬化を促進する⁴⁾⁵⁾。このマウスモデルにおいてアンジオテンシンIIを持

続皮下注射すると高血圧とともに動脈硬化が促進することが知られている⁵⁾。

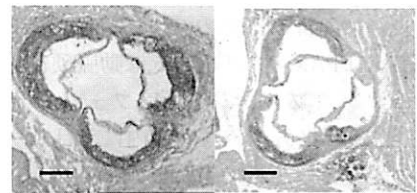
この *apoe*^{-/-}マウスに対し片腎摘を行うと、クレアチニンクリアランスでみる腎機能は変化なかったが、大動脈の動脈硬化が増悪した⁴⁾。さらに動脈硬化病変内のマクロファージの浸潤が促進された。この腎障害で増悪するマウス動脈硬化モデルに ARB のロサルタンあるいはカルシウム拮抗薬のヒドララジンを使用して動脈硬化病変に及ぼす効果が検討された⁴⁾。ロサルタンとヒドララジンは片腎摘出マウスの血圧を同程度に低下させたが、クレアチニンクリアランスでみる腎機能の変化を認めなかった。腎障害で増悪した動脈硬化病変はロサルタン使用で改善しており、さらにマクロファージの浸潤も減少し、その効果はヒドララジン使用で認めなかった⁴⁾。以上から、ARB は腎臓病で増悪する動脈硬化病変をマクロファージの浸潤を抑制することにより改善することが示唆された。

この ARB の動脈硬化病変内におけるマクロファージへの作用は *in vitro* の研究でさらに明らかにされている。進行する動脈硬化病変内におけるマクロファージは細胞内の脂質排出 (cholesterol efflux) が増悪するため、細胞内の脂質を蓄積する泡沫細胞になり、高度な炎症反応を呈することが知られている。片腎摘した *apoe*^{-/-}マウスでロサルタンを使用した際に得られた腹腔マクロファージは遊走能が減少し⁴⁾、炎症反応で活性化させる NF κ B が減少していた⁶⁾。同マクロファージにアポリポ蛋白質 AI を添加し、cholesterol efflux を測定したところ、ロサルタン使用マクロファージで改善していた⁶⁾。以上から ARB は腎障害の環境下におけるマクロファージの炎症と脂質代謝異常の改善に作用し、動脈硬化病変内における泡沫細胞化の抑制に有効であると示唆された。

PPAR γ アゴニストとアンギオテンシン II 受容体拮抗薬の併用による動脈硬化抑制効果

8 週齢で片腎摘を行った *apoe*^{-/-}マウスに PPAR γ アゴニストのピオグリタゾンを使用して

動脈硬化に対する効果について検討した。20 週齢でピオグリタゾンは片腎摘出マウスの血圧およびクレアチニンクリアランスでみる腎機能の変化を認めなかった。Oil red O 染色でみた動脈硬化病変の改善はピオグリタゾン使用でロサルタンと同様の効果を示した。さらにピオグリタゾンとロサルタンの併用でその効果は最も大きく現れた (図 1)。HE 染色でみた動脈硬化病変内における壊死組織 (プラーク) は壊死したマクロファージの集塊と



B: UNx E: UNx with Pio/Los

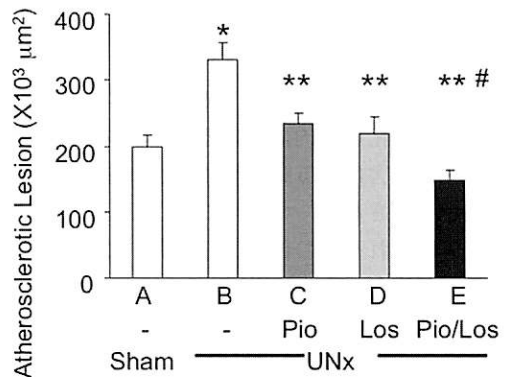


図 1 アポリポ蛋白質 E ノックアウトマウスにおける腎障害による動脈硬化増悪とロサルタン、ピオグリタゾンの改善効果

アポリポ蛋白質 E ノックアウトマウスを 8 週齢で片腎摘 (UNx) を施行し、10 週齢からロサルタン (Los)、ピオグリタゾン (Pio) あるいは両者 (Pio/Los) を使用した。20 週齢で Oil red O 染色にて上行大動脈における動脈硬化病変を定量した。A: Sham: 腎摘および治療なし, B: UNx および治療なし, C: UNx および Pio 治療, D: UNx および Los 治療, E: UNx および Pio/Los 治療。**P* < 0.05 vs A, ***P* < 0.05 vs B, #*P* < 0.05 vs C and E. 画像 (B と E) の基準線は 250 μm を示す。

考えられているが、片腎摘でプラークは増大し、ピオグリタゾンあるいはロサルタンはその増大を抑制した。次に動脈硬化病変内におけるマクロファージのフェノタイプを調べた。マクロファージは炎症反応、組織傷害に作用する M1 フェノタイプと抗炎症、組織修復に作用する M2 フェノタイプに分けられることが知られている⁷⁾。片腎摘の動脈硬化病変内では M1 フェノタイプ CCR7 陽性マクロファージの割合が増加したが、ピオグリタゾンとロサルタンはその増加を抑制した。さらに片腎摘は M2 フェノタイプ Ym-1 陽性マクロファージの割合を減少したが、ピオグリタゾンとロサルタンの併用はその減少を抑制した。以上から ARB と PPAR γ アゴニストは動脈硬化病変内におけるマクロファージを M2 フェノタイプ優位とし、動脈硬化あるいは病変内におけるプラークを減少することが示唆された。

PPAR γ リガンドとアンギオテンシン II 受容体拮抗薬のマクロファージへの作用

以上の結果は ARB と PPAR γ アゴニストがそれぞれ動脈硬化病変内におけるマクロファージに作用して腎障害による動脈硬化の進展を抑制した可能性が示唆された。すなわち ARB と PPAR γ アゴニストはそれぞれの作用機序においてマクロファージと反応し、その結果マクロファージの遊走抑制、脂質代謝の改善、抗炎症、そして M2 優位のフェノタイプの変化に関与した。その結果、M2 フェノタイプ優位のマクロファージはアポトーシス、壊死が抑制され、プラークの減少そして動脈硬化進展の抑制に作用すると考えられた。

ま と め

高血圧に対する降圧薬使用の目的は適切な血圧コントロールとともに他臓器疾患とりわけ心血管系疾患の治療ならびに予防である。動脈硬化はその基盤となる病態であり、腎臓病などリスクファクターとなる基礎疾患の管理はもちろんのこと、

動脈硬化進展のメカニズム、特にマクロファージの機能改善を考慮した治療法の選択が重要になると思われる。

引用文献

- 1) Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE and Hsu CY: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351: 1296 - 1305, 2004.
- 2) Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Gronhagen - Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Suleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wuthrich RP, Gottlow M, Johnsson E and Zannad F: Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 360: 1395 - 1407, 2009.
- 3) Yamamoto S and Kon V: Mechanisms for increased cardiovascular disease in chronic kidney dysfunction. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 18: 181 - 188, 2009.
- 4) Suganuma E, Zuo Y, Ayabe N, Ma J, Babaev VR, Linton MF, Fazio S, Ichikawa I, Fogo AB and Kon V: Antiatherogenic effects of angiotensin receptor antagonism in mild renal dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 17: 433 - 441, 2006.
- 5) Nobuhiko A, Suganuma E, Babaev VR, Fogo A, Swift LL, Linton MF, Fazio S, Ichikawa I and Kon V: Angiotensin II amplifies macrophage - driven atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24: 2143 - 2148, 2004.
- 6) Zuo Y, Yancey P, Castro I, Khan WN, Motojima M, Ichikawa I, Fogo AB, Linton MF, Fazio S and Kon V: Renal dysfunction potentiates foam cell formation by repressing ABCA1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29: 1277 - 1282, 2009.
- 7) Mantovani A, Garlanda C and Locati M: Macrophage diversity and polarization in atherosclerosis: a question of balance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29: 1419 - 1423, 2009.

