

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

血圧 (2007.01) 14巻1号:79～84.

基礎から臨床まで 治療 冠動脈疾患合併高血圧の治療 降圧目標の目安を含めて

太田久宣, 竹内利治, 長谷部直幸, 菊池健次郎

冠動脈疾患合併高血圧の治療 —降圧目標の目安を含めて—

太田久宣 竹内利治 長谷部直幸 菊池健次郎

旭川医科大学 循環・呼吸・神経病態内科学分野

◆はじめに

わが国の高血圧患者は推計3,700万人以上とされ(平成12年第5次循環器疾患基礎調査),とくに50歳以上では2人に1人が高血圧である。高血圧は脳卒中や左室肥大,冠動脈疾患,腎硬化症といった慢性腎臓病(chronic kidney disease:CKD)などの重要な危険因子であることが,Framingham研究,久山町研究,端野・壮瞥町研究などの疫学研究により明らかにされている。また,わが国における追跡調査では,薬物療法下にある高血圧患者の最も多い合併症は冠動脈疾患を含めた心疾患であった¹⁾。「健康日本21」によると国民の最高血圧が平均2mmHg低下することにより冠動脈疾患による死亡者数は約4,000人減少すると推定されている²⁾。つまり,冠動脈疾患を合併する高血圧患者の血圧管理は臨床上重要な問題といえる。しかし,冠動脈疾患を有する高血圧では,冠灌流圧に大きく寄与する拡張期血圧が85mmHg未満へ降圧すると心血管死亡の頻度が増加する,いわゆるJ型カーブ現象の存在の可能性が後ろ向き研究で指摘されており³⁾,至適降圧目標についてはいまだ明確な基準は示されていない。

本稿では,最近の高血圧患者に対する大規模介入試験の成績とわれわれの教室での検討結果を紹介しながら,至適降圧目標の目安を含め,冠動脈疾患を合併した高血圧患者の降圧治療について概説する。

◆非薬物療法

1) 生活習慣の修正

(a) 食事療法

食塩の過剰摂取が血圧を上昇させることは明らかであり,日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン2004(JSH 2004)では,食塩を6g/日未満に制限することをすすめている⁴⁾。さらに野菜・果物(カリウム,マグネシウム)の積極的摂取やコレステロール制限を含めた食習慣の修正は,すべての高血圧症患者にとって重要である。

(b) 肥満への取り組み

BMI (body mass index) 25以上で定義される肥満,とくに内臓脂肪蓄積はメタボリックシンドローム (MS)の中核的な病態であり,高血圧・脂質・血糖異常とあいまって冠動脈疾患,脳卒中,CKDなどの重要な危険因子とされている。MSについては2005年4月にわが国の8学会合同の検討委員会から診断基準が示されている。MSを有する高血圧患者は少なくなく,減量によって温和ではあるが確実な降圧効果がすでに確立されている。一方,MSは最も大きな心血管病の予防ターゲットと位置づけられており,冠動脈疾患合併高血圧患者に対しては持続可能な長期にわたる,食事・運動療法を組み合わせた減量と,適正体重の維持を指導することが必要である。

(c) 運動療法

一般に運動療法には降圧効果があり,1日30分以上の有酸素運動がすすめられている。JSH 2004では運動療

法の対象は中等症以下の心血管合併症のない高血圧患者とされ、虚血性心疾患などを合併する場合、運動中の血圧上昇による心血管事故の可能性を考慮し事前にメディカルチェックをおこない、必要な対策を講じることが求められている。野原⁵⁾は虚血性心疾患を合併した境界域高血圧患者にスポーツ療法を施行し明らかな降圧効果を認めている。習慣的な運動は骨格筋のミトコンドリア密度と活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) の増加、5'-AMP 活性化プロテインキナーゼ (5'-AMP-activated protein kinase: AMPK) α 1 活性/AMPK リン酸化の増加を介したインスリン依存性 GLUT 4 蛋白発現の増大により、インスリン感受性や、毛細血管密度を高めることが報告されている⁶⁾。これらを考慮すると冠動脈疾患を合併した高血圧患者においても、病態を悪化させない適切な運動療法の施行は、降圧効果のみならず冠動脈疾患の病態の改善に寄与し得ると考えられる。

(d) 禁煙

喫煙は一過性の血圧上昇と、慢性的な酸化ストレスの増大および血管内皮障害の進展を促進するとされている。また、喫煙は日本人に多い冠攣縮性狭心症の重大な危険因子とされており、冠動脈疾患合併高血圧患者においては禁煙が強くすすめられる。

(e) 節酒

男性においては多量飲酒者ほど血圧が高く、節酒は血圧を下げる事が指摘されている。またアルコール摂取と冠攣縮の関連も指摘されており、冠動脈疾患合併高血圧患者においてもエタノール換算で20~30 ml/日(女性は10~20 ml/日)程度への節酒がすすめられる。

2) 冠動脈インターベンション

高度の冠動脈狭窄を有する狭心症では急激な降圧や過度の降圧が心筋虚血を誘発し狭心症発作を引き起こす可能性がある。適応のある場合には冠動脈インターベンションをおこない心筋虚血を改善させたのち、十分な降圧療法をおこなうことが必要である。

◆ 降圧薬治療

1) 降圧薬の選択

(a) β 遮断薬

JSH 2004 では、虚血性心疾患を伴う高血圧において、器質的冠動脈狭窄を有する場合は β 遮断薬が推奨されている。 β 遮断薬は内因性交感神経刺激作用のないものが選択され、これらの薬剤は心拍数減少・心収縮力抑制効果により心筋酸素需要を減少させ、抗不整脈作用を発揮する。陳旧性心筋梗塞においても、 β 遮断薬が予後を改善し心筋梗塞の再発を予防することが示されている。CAPRICORN (Carvedilol Post-Infarct Survival Control in LV Dysfunction) では左室駆出率が40%以下の急性心筋梗塞患者を対象にカルベジロールを1.3年間投与しプラセボと比較した。その結果カルベジロール群で全死亡、心血管イベントに伴う死亡、心筋梗塞の再発が有意に減少した⁷⁾。

わが国では欧米にくらべて β 遮断薬の使用頻度が少ないが、これは後述する冠攣縮に対する危惧によるものと思われる。しかし冠攣縮の関与が否定できない症例であっても、Ca拮抗薬(CCB)との併用で β 遮断薬を用いることは有効な選択肢のひとつと考えられる。

(b) Ca拮抗薬

わが国では虚血性心疾患の病態・成因に冠攣縮の関与する頻度が高く、その場合、強い冠拡張・抗攣縮効果のあるCCBが第一次薬となる。長時間作用型CCBには抗酸化作用や抗動脈硬化作用などの多面的効果が証明され、最近の大規模臨床試験における成績では虚血性心疾患の長期予後にすぐれていることが明らかになってきた。PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial) では冠動脈疾患患者を対象にアムロジピンを3年間投与しプラセボと比較した。アムロジピン群はプラセボ群にくらべて、治療4ヵ月後の血圧は低値を示し(アムロジピン群: 122/75 mmHg, プラセボ群: 130/79 mmHg)、不安定狭心症や心不全による入院、冠血行再建術の施行を有意に減少させ、かつ頸動脈の内膜中膜厚の退縮もプラセボより優れていた⁸⁾。また ACTION (A Coronary Trial

Investigating Outcome with Nifedipine GITS) では、抗血小板薬、スタチン、硝酸薬などの最新の標準治療施行下の安定狭心症患者に対し、長時間作用型 CCB ニフェジピンを6年間投与しプラセボと比較した。その結果、血圧はニフェジピン群 131/77 mmHg, プラセボ群 137/74 mmHg とニフェジピン群で低値となり、ニフェジピンはプラセボにくらべて二次エンドポイントの心不全を有意に減少させた。また、高血圧を有する例のみの検討では、一次・二次エンドポイントのすべてでプラセボよりニフェジピンが有意に優れていた⁹⁾。

INVEST (International Verapamil-Trandolapril Study) は CCB と β 遮断薬を比較した試験で、冠動脈疾患を有する高血圧患者を対象に、CCB (ベラパミル徐放剤) を主体とする治療 (24ヵ月後の血圧値 130.8/76.3 mmHg) と、 β 遮断薬 (アテノロール) を主体とする治療 (24ヵ月後の血圧値 130.5/76.1 mmHg) による2年間の全死亡、非致死性心筋梗塞・脳卒中抑制効果が比較された。その結果、降圧効果もイベント抑制効果も両群間で有意差は認められず、最終降圧値を 130/76 mmHg までの低いレベルまで降圧した場合には CCB と β 遮断薬は同等に有用と考えられた¹⁰⁾。またわが国でおこなわれた、急性心筋梗塞患者を対象とし CCB と β 遮断薬の効果を比較した JBCMI (Japanese Beta-blockers and Calcium Antagonists Myocardial Infarction) では、心血管死、非致死性再梗塞、治療抵抗性狭心症、脳卒中の抑制効果は両群間で有意差を認めなかったが、入院を要する心不全や冠攣縮による不安定狭心症の出現は β 遮断薬群より CCB 群で有意に少なく、日本人における CCB の有用性と安全性が示された¹¹⁾。

(c) RA 系抑制薬、利尿薬

現在までのところ、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAA) 系抑制薬のヒトにおける抗動脈硬化作用については、いまだ一致した見解は得られていない。しかし、安定冠動脈疾患患者を対象とした EUROPA (European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) では、ACE 阻害薬 (ACE-I) ペリンドプリル投与群がプラセボに対し、一次エンドポイント (心血管死、非致死性心筋

梗塞、心停止からの蘇生の合計) の相対リスクは 20% 有意に低値であった¹²⁾。また、ハイリスク患者を対象とした HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) でも、プラセボとくらべ、ramipril は、一次エンドポイントの心筋梗塞、脳卒中発症、心血管系合併症による死亡を有意に減少させた¹³⁾。当初、この ACE-I による虚血性心疾患の予後改善効果は降圧を超える効果とされたが、その後の Staessen ら¹⁴⁾ のメタ解析により、この効果は収縮期血圧の降圧の差異 (3 mmHg) で説明可能とされた (図 1)。

ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to Prevent Heart Attack Trial) では、冠危険因子を1つ以上有するハイリスク高血圧症患者を対象として、ACE-I リシノプリル、長時間作用型 CCB アムロジピンがサイアザイド系利尿薬クロルタリドンにくらべ、冠動脈疾患や他の心血管疾患の発症率を低下させるか否かが検討された。その結果、本試験では3群ともこれまでの大規模臨床試験では到達しえなかった降圧レベルである 135/75 mmHg まで降圧され、3群間で一次エンドポイントである致死性冠動脈疾患と非致死性心筋梗塞に有意差はみられなかった。すなわち本試験により何よりも十分な降圧が有用であること、また降圧利尿薬の心血管イベント抑制効果は CCB, ACE-I と同程度であることが示された¹⁵⁾。また、ALLHAT で対象を糖尿病群、impaired fasting glucose (110 mg/dl < 空腹時血糖 < 126 mg/dl) 群、正常血糖群の3群に分け、一次エンドポイントを検討した最近のサブ解析では、利尿薬はいずれの群においても、一次エンドポイント発症では CCB, ACE-I に劣らず、むしろ心不全の発症では CCB や ACE-I より優れ、脳卒中では ACE-I よりまざることが報告され¹⁶⁾、厳格な降圧の重要性が改めて示された。

わが国における CCB と RA 系抑制薬の心血管イベント抑制効果を比較した試験では、虚血性心疾患合併高血圧患者を対象とした JMIC-B (Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Disease-B) がある。この試験では、ニフェジピン徐放剤 (到達血圧 135/76 mmHg) と ACE-I (到達血圧 137/78 mmHg) の効果を3年にわたり比較検討し、降圧効果は CCB で優れていた。そして一次エンドポイントである全イベントにつ

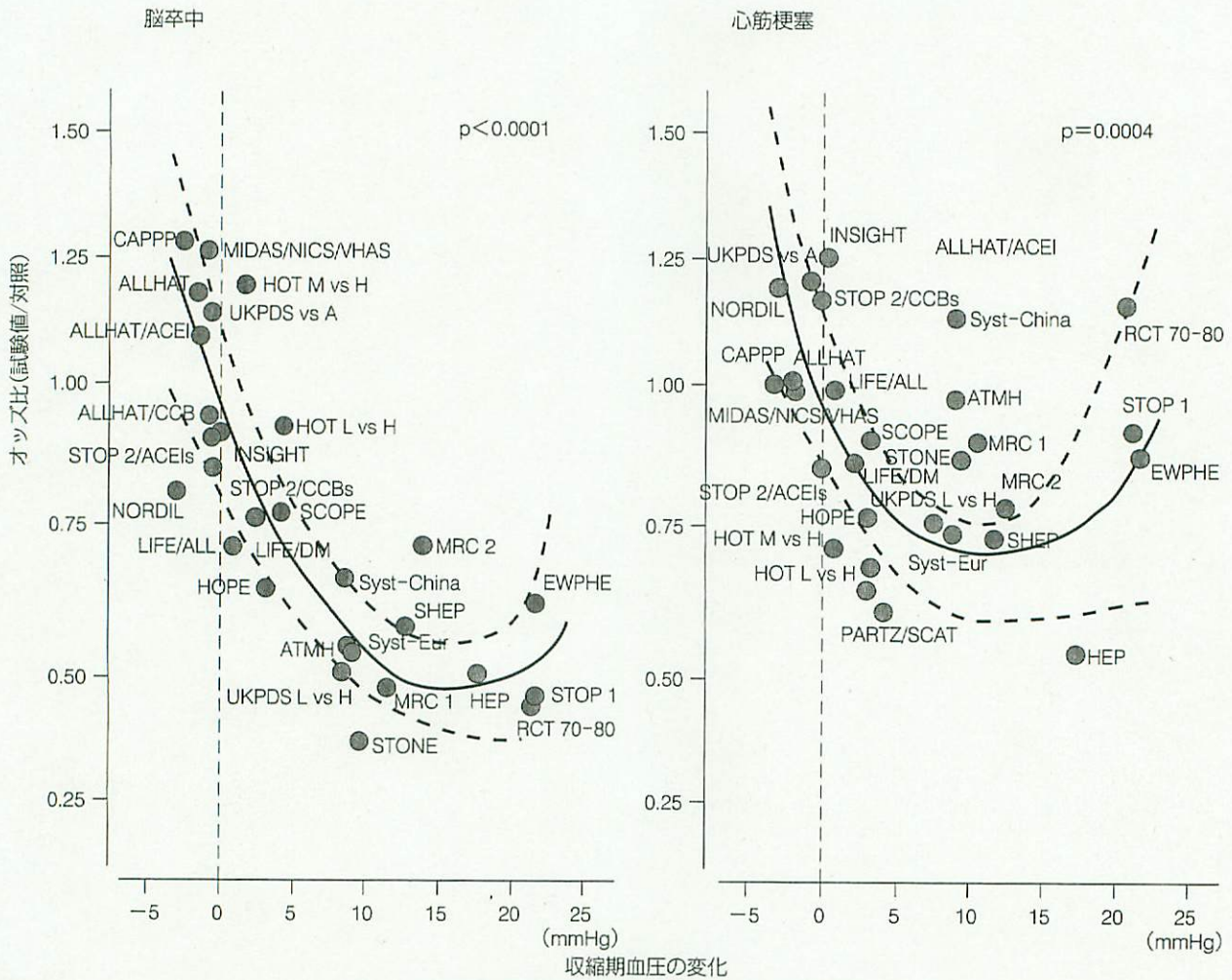


図 1. 収縮期血圧の変化と心血管イベントの相関関係 (Staessen JA *et al*, 2001¹⁴⁾より改変引用)

いては2群間で差を認めなかったが、入院を要する狭心症の増悪は、心筋梗塞の既往者、男性においてはニフェジピン徐放剤群のほうが有意に優れていた¹⁷⁾。

VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) は、心血管疾患のハイリスク高血圧患者を対象に、CCBアムロジピンとARBバルサルタンの同一降圧効果の達成を想定し、心血管イベント抑制効果について比較検討されたものである。しかし予測に反し、1ヵ月後の降圧効果はアムロジピンがバルサルタンにくらべて有意に大きく(-4/-2 mmHg)、6ヵ月後でも同様の傾向がみられた。試験開始3ヵ月以内の一次エンドポイントである心血管イベントの抑制効果は、アムロジピン群がバルサルタン群にくらべて約2倍すぐれ、二次エンドポイントの非致死的心筋梗塞の発症もアムロジピン

群で少なかった¹⁸⁾。これらの成績は、ハイリスク高血圧患者では降圧効果と心筋梗塞予防効果はCCBで優れること、速やかでかつ十分な降圧が重要であることを示唆するものと考えられる。一方、Staessenら¹⁹⁾はVALUEにおけるCCBとARBの試験期間を通しての収縮期血圧の降圧差2.2 mmHgを彼らのメタ回帰式に代入し、得られた予測式とVALUEでの観察値とのあいだの有意差を検討した。その結果、心血管事故と致死性および非致死性脳卒中の予測値と観察値はほぼ一致し、心血管事故と脳卒中におけるCCBとARB群間の差異は血圧の差で説明可能であると述べている。しかし、致死性、非致死性心筋梗塞のオッズ比の観察値1.19 (1.02-1.38)は予測値0.98 (0.90-1.08)にくらべて有意に(p=0.03)高く、CCBの降圧を超えた心筋梗塞抑制効果、あるいは試

験開始3ヵ月以内の降圧差が心筋梗塞の抑制に寄与した可能性に言及している。また、これらの結果をふまえ、ARBを用いた大規模臨床試験における心筋梗塞発症リスクに関するeditorialが発表され²⁰⁾、ARBが心筋梗塞発症のリスクを高めるのでは、といった指摘がなされ論議をよんでいる。2005年欧州高血圧学会(ESH)において、世界保健機関(WHO)/国際高血圧学会(ISH)が中立的な立場から結果が出る前にメタ解析を指定し、対象患者個々の生データを用いたBPLTTC (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration)によるメタ回帰分析の結果が発表された。それによると、ACE-I (16試験, n=104,933)とARB (5試験, n=32,603)の比較では脳卒中、心不全発症リスクは同等であるが、心筋梗塞発症リスクはARBにくらべACE-Iが有意に15%優れていることが示された。現在ramiprilとテルミサルタンを用いた大規模臨床試験であるONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial)が進行中であり、今後ACE-IとARBの差異の有無がより明確にされるものと思われる。

2) 至適降圧目標の目安

これまでの多くの大規模臨床試験により、厳格な降圧治療が高血圧患者の心血管合併症の発症抑制に最も重要であることが明示されている。一方、後ろ向き研究ではあるが虚血性心疾患合併高血圧患者では、降圧により心事故は減少するが、拡張期血圧85 mmHg未満への降圧により心筋梗塞による死亡率が再上昇する、いわゆるJ型カーブ現象の存在する可能性が指摘されてきた³⁾。

このJ型カーブ現象の有無をはじめ大規模かつ前向きに検討したHOT (Hypertension Optimal Treatment) 試験では少なくとも125/75 mmHgまでは同現象のないことが証明された。しかし125/85 mmHg未満の群では、症例数が少なくなり統計学的な有意性は得られていないが心筋梗塞による死亡率が増加する傾向がみられた²¹⁾。

高齢者収縮期高血圧を対象としたSHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) 試験によると、拡張期血圧60 mmHg未満での心血管合併症の増加が認

められている²²⁾。また、わが国でおこなわれた平均年齢約70歳の高齢者高血圧を対象にした一般開業医によるPATE-Hypertension (Practitioner's Trial on the Efficacy of Antihypertensive Treatment in the Elderly Hypertension)では、ACE-I, CCBを使用した両群ともに収縮期血圧120 mmHg未満で心事故が増加し、J型カーブ現象を認めている²³⁾。

前述のJMIC-B研究のサブ解析において、ニフェジピン群ではJ型カーブ現象はみられないが、ACE-I群では収縮期血圧130 mmHg未満で心事故が有意に増加することが報告された。この研究は降圧薬の種類によってJ型カーブ現象の出現に差異のある可能性を示唆するものであり、今後の十分な検証が必要と考えられている。

われわれは、高血圧を有し冠動脈造影によって病変の重症度を確認し得た冠動脈疾患患者234例について後ろ向きの検討をおこなった(ASAHI: Angiographical Study in Angina with Hypertension Induced Insults)。その結果、重症な心血管イベントは拡張期血圧が低下するほどむしろ減少する一方、冠動脈病変は拡張期血圧が低い例ほど重症化するという“reversed J-curve”現象のみみられること(図2)²⁴⁾、少なくとも125/75 mmHgまではJ型カーブ現象はみられないが、収縮期血圧は125 mmHg未満に下降した群で重篤な心血管イベント(心臓死および心筋梗塞発症)の発生率が高率であることを示した²⁴⁾。さらに、最近その後の約3年の追跡調査をおこなった結果(ASAHI-2)、心筋梗塞および狭心症を合併する70歳以上の高血圧患者では、重症心血管イベントは、収縮期血圧125 mmHg未満かつ拡張期血圧75 mmHg未満に下降した例で高頻度であることが明らかになった。

◆ おわりに

冠動脈疾患を合併した高血圧患者の治療について概説した。冠動脈疾患合併高血圧患者の降圧目標は、JSH 2004にもとづき140/90 mmHg未満を、まずは長時間作用型CCBと β 遮断薬を用いて達成する。これらで降圧目標が達成できない場合にはACE-IまたはARBと少量の利尿薬を併用し、病態の推移を注意深く観察し

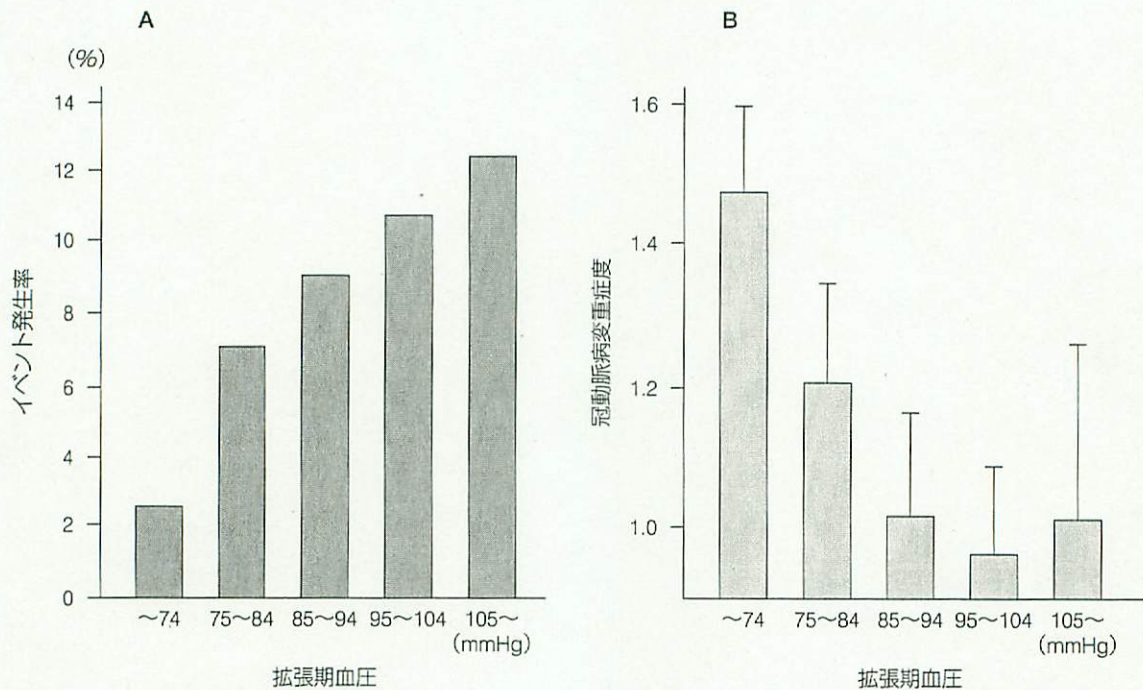


図 2. 高血圧を合併した冠動脈疾患患者における拡張期血圧と心筋梗塞と心血管死亡を含む重症心血管イベント (A) および、冠動脈病変重症度 (B) との関連 (Hasebe N *et al*, 2002²⁴)より改変引用)

ながらの 125/75 mmHg までの緩徐な降圧であれば現時点では J 型カーブ現象をまねく可能性は少ないと考えられる。125/75 mmHg 未満への降圧の際には、とくに高齢者の場合、心血管イベントの発生リスクの増大を考慮し、より注意深い観察が必要と考えられる。

文 献

- 1) 石井當男: 脈管学 **37**: 551, 1997
- 2) 健康日本 21 企画検討会: 健康日本 21, 健康・体力づくり事業財団, 東京, 2000
- 3) Cruickshank J *et al*: *Lancet* **329**: 581, 1987
- 4) 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 2004 (JSH 2004), 日本高血圧学会, 東京, 2004
- 5) 野原隆司: 狭心症・心筋梗塞のリハビリテーション, 木全心一ほか編, 南江堂, 東京, 1999, p. 182
- 6) 田中早津紀ほか: 糖尿病と代謝 **34**: 1, 2006
- 7) The CAPRICORN Investigators: *Lancet* **357**: 1385, 2001
- 8) Pitt B *et al*: *Circulation* **103**: 1503, 2000
- 9) Poole-Wilson PA *et al*: *Lancet* **364**: 849, 2004
- 10) Pepine CJ *et al*: *JAMA* **290**: 2805, 2003
- 11) JBCMI investigators: *Am J Cardiol* **93**: 969, 2004
- 12) The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators: *Lancet* **351**: 1755, 1998
- 13) Yusuf S *et al*: *N Engl J Med* **342**: 145, 2000
- 14) Staessen JA *et al*: *Lancet* **358**: 1305, 2001
- 15) ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: *JAMA* **288**: 2981, 2002
- 16) ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: *Arch Intern Med* **165**: 1401, 2005
- 17) Yui Y *et al*: *Hypertens Res* **27**: 181, 2004
- 18) Julius S *et al*: *Lancet* **363**: 2022, 2004
- 19) Staessen JA *et al*: *J Hypertens* **22**: 1431, 2004
- 20) Verma S *et al*: *BMJ* **329**: 1248, 2004
- 21) Hansson L *et al*: *Lancet* **351**: 1755, 1998
- 22) Kostis JB *et al*: *JAMA* **278**: 212, 1997
- 23) Ogihara T *et al*: *Am J Hypertens* **13**: 461, 2000
- 24) Hasebe N *et al*: *Hypertens Res* **25**: 381, 2002