

AMCoR

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

血圧 (1999.04) 6巻4号:305～310.

【血圧低下/低血圧の評価と対応】

CADパラドックスとしての血圧低下の意義:J型カーブ現象と過度の降圧への対応

長谷部直幸, 菊池健次郎

CAD パラドックスとしての血圧低下の意義：J型カーブ現象と過度の降圧への対応

長谷部直幸* 菊池健次郎*

*はせべなおゆき, きくちけんじろう/旭川医科大学第1内科

降圧治療による冠動脈疾患 (CAD) の発症抑制効果が、期待されるほどに高くはないという疫学的矛盾を表現する用語が「CAD パラドックス」である。この背景の一つに J 型カーブ現象の問題があり、過度の降圧と心血管イベント発生との関係はいまなお論議の対象となっている。低い拡張期血圧は、それ自体動脈硬化の重症度を反映するものである。降圧に伴う数々の利点を考慮すると、降圧による拡張期血圧の低下が即座に心血管イベントの発生をもたらすものとは考えがたい。至適降圧レベルと J 型カーブ現象の存在を検証する目的でおこなわれた HOT 研究の成績によっても、J 型カーブ現象の問題は依然未解決といわざるを得ない。

キーワード

CAD パラドックス, J 型カーブ現象, HOT 研究, Ca 拮抗薬論争, 冠動脈硬化

●はじめに

降圧治療の目的は、高血圧による心血管系合併症の発症および進展の予防にある。しかし、降圧治療によってすべての合併症が一様に減少するわけではない。大規模臨床試験のメタアナリシスの結果では、降圧治療により脳血管障害の発症は顕著に抑制されるが、冠動脈疾患 (CAD) の発症抑制はかならずしも十分ではないことが示されている¹⁾ (図 1)。この矛盾が「CAD パラドックス」といわれるものであるが、その原因は単一ではない²⁾。冠動脈疾患の成因には、高血圧性左室肥大・血管リモデリングのほか、高脂血症、喫煙、糖尿病、肥満や遺伝、A 型性格傾向など高血圧以外の多くの冠危険因子が関与することがその原因の一つと考えられる。また、従来の降圧治療が、こ

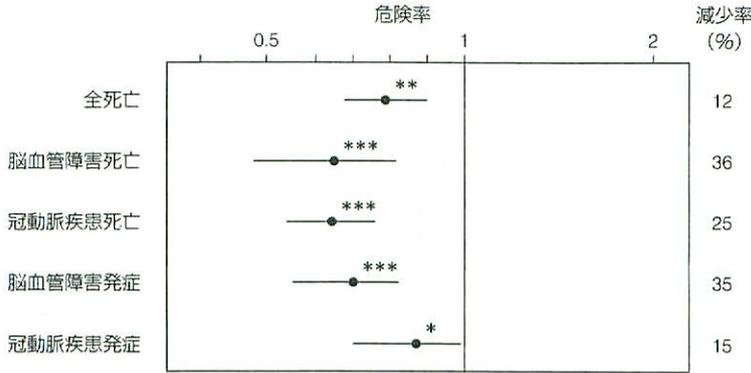
れら冠危険因子を十分に抑制していたか否かも問題となる。

一方、すでに冠動脈疾患を合併する高血圧患者では、いかに心筋梗塞の発生や心血管死などの重篤なイベント発生を抑制するかが降圧管理上の重要な課題となる。J 型カーブ現象については、その存在自体を含めていまなお論議があるが、仮にこの現象が存在するとすれば降圧治療による“低血圧”には最大の注意を払わなければならないことになる。

本稿では、これらの点をふまえて、CAD パラドックスとしての血圧低下の意義について考えてみたい。

① J 型カーブ現象は存在するか

降圧治療により、脳血管障害 (ことに脳出血)



*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, n=7,750 (治療群), n=7,809(対照群)

図 1. 60 歳以上の老年者高血圧における降圧薬療法の効果

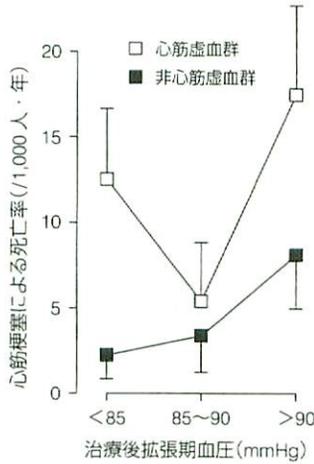
や心不全、腎不全などの発症が減少することは疑う余地のない事実である。一方、血圧値が一定以下のレベルに下降すると、梗塞性臓器合併症、とくに虚血性心疾患の発症が、むしろ増加する可能性はかなり以前から指摘されていた〔Anderson (1978), Stewart (1979)〕。冠動脈疾患を有する高血圧患者の血圧は、どこまで下降させればよいのか。実は、この単純な疑問に対する明確な回答はいまだ得られていない。

1) J型カーブ現象の存在を肯定する成績

J型カーブ現象の問題が一般に注目されるようになったのは、降圧レベルと心筋梗塞による死亡率との関係を、1987年に Cruickshank らが報告して以来である。彼らは、治療開始時点で虚血性心疾患（虚血性心電図変化など）をもたない群では、拡張期血圧値が低いほど心筋梗塞による死亡率が低率であるのに対し、虚血性心疾患を有する群では、治療後の拡張期血圧が85~90 mmHgで最も低率で、これより高くても低くても逆に死亡率が高くなることを示した。すなわち、拡張期血圧値が85~90 mmHgに最下点を有するJ型カーブ現象が存在する可能性を指摘した(図2)³⁾。また、Framingham研究の結果を解析したD'Agostinoら(1991)も、冠動脈疾患の既往を有

する例でのみJ型カーブ現象の存在を支持する成績を示している。さらに、Samuelssonら(1987)やWallerら(1988)は、虚血性心疾患の既往とは無関係にJ型カーブ現象が存在すること、DHCCP (Department of Health and Social Security Hypertension Care Computer Project)でも男性では同様の現象が認められることが報告されている(Fletcherら, 1988)。Farnettら(1991)は、降圧効果と心血管系合併症の発症率について調査した13論文のメタアナリシスをおこない、心事故発生と拡張期血圧のあいだにJ型カーブ現象が存在し、しかもこの現象は降圧薬の種類に依存しない可能性を指摘している(図3)⁴⁾。これらは、いずれも拡張期血圧に関するJ型カーブ現象を支持するものである。一方、収縮期血圧についても、とくに老年者を対象とした研究でJ型カーブ現象を支持するものがある。Staessenら(1989)のEWPHE (European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly)や、Coopeら(1988)の60~79歳を対象とした調査がそれに該当する。しかし、前述のDHCCPの成績を年齢別に比較したBulpittら(1992)の報告では、拡張期血圧についてのみ60歳以上の群でJ型カーブ現象が認められたという。このように、J型カーブ現象を肯定する意見のなかでも、年齢や性別、拡張

血圧低下/低血圧の評価と対応



心筋虚血群	n=137(10)	102(4)	103(11)
平均開始時拡張期血圧	100.1	109.9	114.5
平均治療後拡張期血圧	80.0	87.4	95.2
治療年齢	57	57	56
非心筋虚血群	n=190(2)	173(3)	197(10)
平均開始時拡張期血圧	102.8	109.2	118.1
平均治療後拡張期血圧	80.5	87.5	94.7
治療年齢	52	52	51

図 2. 治療中の平均拡張期血圧と心筋梗塞による死亡率の関係

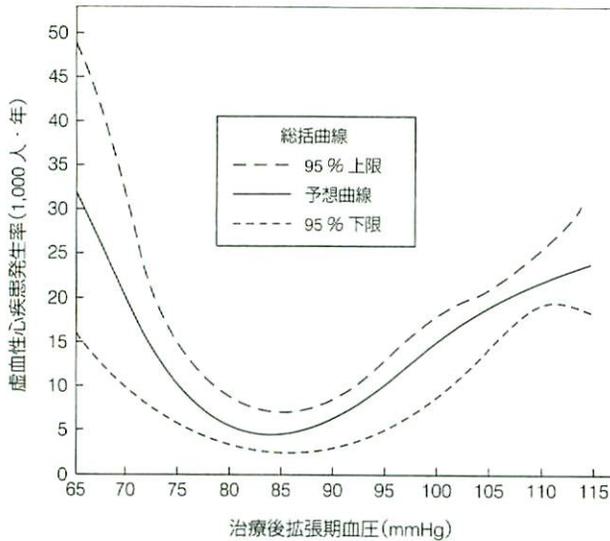


図 3. 高血圧治療中の拡張期血圧と虚血性心疾患発生頻度

期と収縮期血圧などの点でかならずしも一致した見解は得られていない。

2) J型カーブ現象の存在を否定する成績

J型カーブ現象の存在を否定する代表的な報告

は、MacMahonら(1990)の成績である。彼らは、九つの大規模臨床試験成績のメタアナリシスで、計420,000人の高血圧患者における脳卒中と冠動脈疾患の発生を拡張期血圧別に検討した。その結果、拡張期血圧が低値なほど両疾患の発症の相対

危険度が低下することを示した(図4)⁵⁾。本研究は、治療前の拡張期血圧値を重視している点などに批判的な意見もあるが、“the lower the better”の概念を明確に示したものと見える。また、SHEP(Systolic Hypertension in the Elderly Program)研究(1991)では、虚血性心疾患合併例を含む収縮期160 mmHg以上、拡張期90 mmHg未満の老年者収縮期高血圧患者を対象として、治療後の血圧値を144/68 mmHgという低いレベルにまで降圧した。そして、脳卒中、冠動脈疾患、全死亡のいずれにおいてもJ型カーブ現象は認められないことを示した⁶⁾。MRC(Medical Research Council)の調査(1992)でも、拡張期血圧85~89 mmHg

以下のレベルでは心事故の発症率、死亡率は平坦化し、J型カーブ現象は認められていない。昨年発表されたJ型カーブ現象に関する初の前向き大規模臨床試験であるHOT(Hypertension Optimal Treatment)研究(1998)では、心血管疾患事故発生率は拡張期血圧82.6 mmHgで(図5)⁷⁾、心血管疾患死亡率は86.5 mmHgでそれぞれ最低になるが、これ以下の降圧でも少なくとも70 mmHgまでのレベルでは安全であると結論された。とくに糖尿病を合併する患者では、血圧値が低値であればあるほど心筋梗塞発生は低率で、J型カーブ現象は認められないことが示された。しかし、HOT研究では拡張期血圧が70 mmHg以下にまで下降した症例が少なく、これ以下の血圧レベルにJ点が存在する可能性は否定できない。

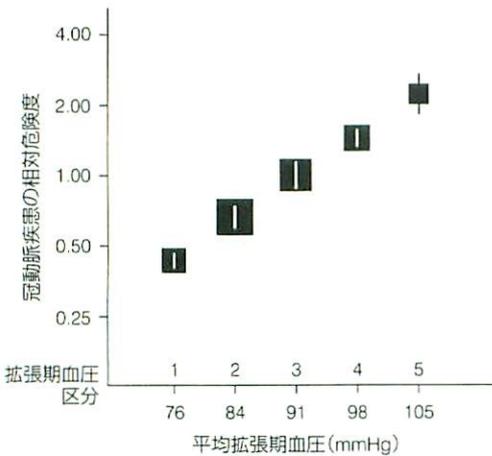


図4. 拡張期血圧値と冠動脈疾患の相対危険度

3) J型カーブ現象についての考え方

至適降圧レベルとJ型カーブ現象の存在を検証する目的でおこなわれたHOT研究の成績によっても、J型カーブ現象の有無に関する問題は依然として解決されていない(Kaplan, 1998)。その存在については無論のこと、存在するとした場合でも、脳血管障害と冠動脈疾患との相違、基盤にある動脈狭窄病変の有無、程度、年齢、性、収縮期血圧と拡張期血圧、脈圧のレベル、使用降圧薬の種類、降圧スピードなどによる相違など、未解明の多くの問題が残されている。最大の問題点は、

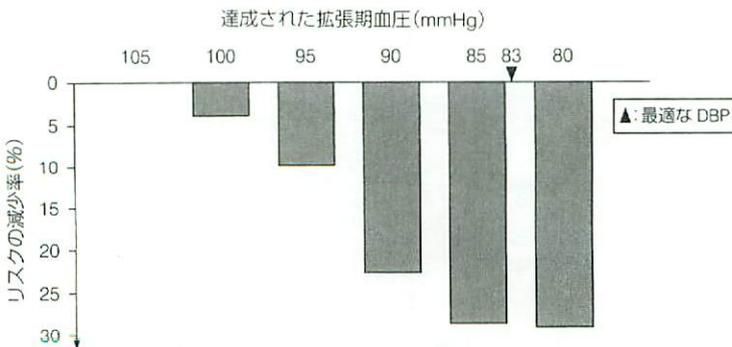


図5. 拡張期血圧の降圧と必要な心臓血管系疾患に対するリスクの減少

J型カーブ現象が降圧治療の結果もたらされるものであるか否かであろう。大動脈硬化が進展すれば、動脈壁のコンプライアンスは低下して脈圧は増大し、拡張期血圧は低下する。すなわち、低い拡張期血圧は、動脈硬化の重症度をも反映するのであり、年余にわたる観察時には降圧治療によってのみもたらされるものではないとも考えられる。事実、Wittelmanら(1994)は、拡張期血圧の低下が大動脈の石灰化の進展に伴って生じることを示している。また、Coopeら(1990)は、J型カーブ現象が降圧薬治療群のみならず、無治療群においても同様に認められ、治療群での関係は無治療群のそれを10 mmHg左方へ移動したにすぎないと述べている。これらの成績は、J型カーブ現象それ自体が降圧薬治療の結果というよりは、動脈硬化の進展により生じる可能性を強く示唆している。

筆者らは、教室およびその関連施設との共同研究で、冠動脈造影により冠動脈病変の重症度を明確に把握し得た狭心症合併高血圧患者の実態を後ろ向きに調査した。その結果、心血管イベントの発生に関しては、拡張期血圧で85 mmHg付近にJ点を有するようなJ型カーブ現象は認められず、イベントの発生には冠動脈病変の重症度や罹患枝数がより重要であるとの成績を得ている。むしろ興味深いのは、冠動脈病変の重症度と拡張期血圧とのあいだにJ型カーブ様の関係が認められたことであり、J型カーブ現象は降圧の結果ではない可能性が示唆された。また、拡張期血圧65 mmHg以下という、かなり低値のレベルではじめて有意にイベント発生が増加したが、そのイベントの内容は、不安定化による入院およびインターベンションの施行がすべてであり、死亡、心筋梗塞などの重篤なイベントは含まれていなかった。さらに重篤なイベントに関しては、拡張期血圧がむしろ低値であればあるほど、発生率は低下することが示された⁸⁾。

拡張期血流優位の冠循環の特殊性を考慮する

と、確かに急激かつ過度の拡張期血圧の低下は心筋虚血を助長する可能性がある。一方、高血圧の持続に伴い、左室肥大・心筋間質、とくに冠血管周囲の線維化・冠動脈壁肥厚などの心血管リモデリングが進展する。その結果、心筋酸素需要は増大し、冠予備能は低下して、心筋、とくに心内膜側の虚血に対する脆弱性は増大する。このように、拡張期血圧の低下以外の要因も心筋虚血の発生にとって重要であり、降圧薬治療による心機能や血行動態の改善、心・血管リモデリングの抑制・退縮効果の有無、程度なども心筋虚血発生に少なからず影響を及ぼすと考えられる。降圧薬治療におけるJ型カーブ現象を考える際には、このような背景をも念頭に置く必要があり、今後解明すべき多くの問題点が残されている。

② 安全な降圧レベルと過剰な降圧に対する対応

現時点で、J型カーブ現象の存在を前提として降圧値に一定の制約を設定するのは妥当性を欠くように思われる。降圧目標値を考える場合には、冠動脈病変や動脈硬化の程度、心血管リモデリングの程度、高血圧自体の重症度、年齢、性別、他の冠危険因子など種々の要素を考慮する必要がある。

HOT研究の成績を考慮して、冠動脈疾患を持つ高血圧患者の“より安全”と考えられる降圧レベルについて言及することはそれなりの意義があるものと思われる。私見として、現時点では、収縮期血圧で130~140 mmHg、拡張期血圧で75~85 mmHg程度のレベルがこれに該当すると考えられる。このレベルより持続的に血圧が下降した場合には、病態の悪化に十分注意するとともに、降圧薬の減量をも考慮すべきである。冠動脈疾患を合併する高血圧に対する合理的な降圧薬としては、器質的冠狭窄を有する労作性狭心症例への β 遮断薬〔内因性交感神経刺激作用：ISA(-)〕、陳旧性心筋梗塞例、心不全合併例、左室肥大例、インスリン感受性低下例へのアンジオテン

シン変換酵素阻害薬, アンジオテンシン II タイプ 1 (AT₁) 受容体拮抗薬, 冠攣縮性狭心症例, 高齢者, 孤立性収縮期高血圧例への長時間作用型で抗酸化作用のある Ca 拮抗薬, 高脂血症, インスリン感受性低下例への長時間作用型 α_1 遮断薬などがあげられる。わが国で使用頻度の激減した利尿降圧薬は, 1日 1/2~1錠以下の少量投与で, かつ K・Mg 保持性利尿薬を併用すると, 脂質・K・Mg・尿酸代謝やインスリン抵抗性, 血液凝固能, 血小板凝集能などに与える悪影響は僅少とされている。とくに, 心不全合併例への K・Mg 保持性利尿薬は, 突然死の頻度を有意に減少させることが最近の前向き研究で明らかにされている。また, 他剤の組みあわせによっても, 降圧が不十分な例への本剤の少量併用投与はきわめて有用であり, 病態上適応のある症例には少量を積極的に使用すべきと考えられる⁸⁾。

過剰な降圧には, 降圧スピードの問題も含まれている。あまりに急速な降圧は, 心血管系の適応反応に悪影響を及ぼしうる。たとえば, 反射性の交感神経活性亢進など神経体液性の過大な反応は, 心筋虚血を誘発し, またそれをすでに有する病態では時に重篤な結果を招くことが以前から指摘されてきた。また近年, 短時間作用型 Ca 拮抗薬の使用が心血管系イベントの発生を増加させる可能性が指摘され, いわゆる Ca 拮抗薬論争が起こった。現在では, 降圧効果の発現が迅速かつ強力な短時間作用型のジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬は高血圧治療に用いるべきではない, と考えられている。可能なかぎり緩徐な降圧を図ることは長期降圧治療における基本原則である。

また, 降圧程度を評価する場合に, 外来随時血圧のみで判断してよいのかという問題がある。従来の大規模臨床試験の成績から得られた予後に関する知見は, 随時血圧にもとづくものであり, 随時血圧を基準として判断することで基本的に問題

はない。しかし, 過剰な降圧を評価する場合には, 家庭血圧の情報や 24 時間血圧測定の結果を積極的に参考にすることが必須である。詳細は他項に譲るが, 白衣高血圧の要素や dipper, non-dipper の区別などを加味して過剰降圧を避けるよう配慮すべきである。

●おわりに

J 型カーブ現象は, 降圧療法によってもたらされるというより, むしろ動脈硬化の進展に伴い冠動脈疾患の重症度に依存して生じる要素が大きいものと考えられる⁹⁾。CAD パラドックスにおいても, 降圧自体が果たした役割は決して大きいとは思われない。冠動脈硬化と冠攣縮, 心冠血管のリモデリングなどの抑制あるいは退縮を図るべく, 適切な降圧治療を選択するとともに, 脂質代謝異常や耐糖能異常, インスリン抵抗性, さらに喫煙などの動脈硬化促進因子の適正なコントロールを図ることが重要といえよう。しかし, 急激な降圧を避けることは基本であり, 症例に応じたより安全な降圧レベルを意識しながら, 可能なかぎり緩徐な降圧を図る姿勢が肝要である。



文 献

- 1) 長谷部直幸ほか: 心臓病プラクティス 13, 笠貫宏編, 文光堂, 東京, 1997, pp 94
- 2) 長谷部直幸ほか: 日本醫事新報 3839: 13, 1997
- 3) Cruickshank JM *et al*: *Lancet* I: 581, 1987
- 4) Farnett L *et al*: *JAMA* 265: 489, 1991
- 5) MacMahon S *et al*: *Lancet* 335: 765, 1990.
- 6) SHEP Cooperative Research Group: *JAMA* 265: 3255, 1991
- 7) Hansson L *et al*: *Lancet* 351: 1755, 1998
- 8) The Sixth Report of the Joint National Committee: *Arch Intern Med* 157: 2413, 1997
- 9) 長谷部直幸ほか: 心臓病診療プラクティス 15, 高血圧を識る。菊池健次郎編, 文光堂, 東京, 1997, pp 169