

第81回日本内科学会講演会

宿題報告

高血圧症の病態と予後*

九州大学医学部第二内科・国立循環器病センター病院

尾前 照雄

SPECIAL ARTICLE: PATHOPHYSIOLOGY AND OUTCOME OF
HYPERTENSIVE SUBJECTS

Teruo OMAE, MD

Professor, the Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Kyushu University, Fukuoka and Director of Hospital,
National Cardiovascular Center, Suita, Osaka

1. 緒言

高血圧症患者の病態と予後は、高血圧の基礎疾患、心血管障害の程度、合併する疾患によつて左右される。収縮期血圧、拡張期血圧とも血圧値の高いものほど、平均余命が一般に短いことがよく知られているが、それは集団を比較した場合の成績であつて、同一の血圧群に属するものが必ずしも同一の運命をたどるとは限らない。高血圧は心血管病の最も重要なリスクファクターであるが、脳卒中、心疾患、腎障害などと高血圧とのかかわりは一律に論じ難い問題を含んでいる。本報告では、高血圧の病態の多様性、予後とそれに影響する諸因子、心血管病のリスクファクターとしての高血圧の意義、治療法の変遷、降圧薬治療の早期にみられた心血管事故について述べ、最後に今後の研究課題のなかで重要と考えられる事項についての私見を述べる。

2. 高血圧の基礎疾患

高血圧の基礎疾患（あるいは原因疾患）は、これを取り扱う施設と研究対象集団によつて差がある。演者は教授就任以来12年間（昭和46年～58年）

*本講演は1984年4月2日、福岡市中央区天神5丁目福岡市民会館大ホールにて行なわれた。

に九大第二内科教室に入院した拡張期性高血圧と、久山町在住の40才以上の一般住民の20年間（昭和36年～昭和56年）の剖検例について基礎疾患を調査した。入院957例中本態性高血圧は576例（60.2%）、久山町131剖検例中のそれは126例（96.2%）であつた。のこりが2次性高血圧と判断された。2次性高血圧のなかでは腎性高血圧の頻度が最も高い（表1）。研究母集団によつて高血圧の成因、病態、予後がいちじるしく異なることは、これらを論ずる場合に常に注意すべき点である。

3. 高血圧の代謝性因子

(1) 電解質代謝とレニン・アンジオテンシン
アルドステロン系

電解質代謝とレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAA系と略）はきわめて密接に関連しているので、一定のプロトコールにしたがつてこれを検索した（図1）。入院後10日間以上10g食塩食を与え、その間にアンジオテンシンI変換酵素阻害薬（カプトプリル25mg）を1回経口投与して血圧の反応を観察したのち、採血、24時間蓄尿を行ない、次いで負のNaバランスをもたらすためにフロセミド120mgの経口投与と、2g食塩食を3日間与えた。その間にアンジオテンシンII拮抗

薬(¹sar⁻⁸ile-angiotensin II, AIIAと略)600ng/kg/分持続静注に対する血圧反応を観察し、最終日に採血、採尿を行なった。採取した血液については、血漿レニン活性(PRA)¹⁾²⁾、血漿アルドステロン濃度(PAC)³⁾⁴⁾の測定、尿についてはNa, K排泄量を蛍光光度計を用いて測定した。

プロトコールが守られているか否かのチェックなしには、RAA系の評価はできないので、まずそ

の点を検討した。食塩10g食(Na 171mEq)下の症例は423例であったが、尿中Na排泄量は22~427 mEq/d (124±54mEq/d, 平均値±標準偏差)の分布を示した。そこで、ほぼ平均値±標準偏差の範囲を許容域とすると、312例(約75%)がそれに該当した。食塩2g食(Na 34mEq)下の症例については、尿中Na排泄量50mEq/d未満を許容域とすると、251例中215例(約85%)が該当した。両者の許容域を満足したものは152例であった。以下に示すすべての成績は、尿中Na排泄量が許容域にあるもののみについて得られたものである。

i) 基礎疾患別PRA, PAC, 血清NaとK値

10g食塩食下臥位における基礎疾患別PRAについてみると、原発性アルドステロン症ではPRA低値の傾向、腎血管性高血圧では高値の傾向を示し、両者は区別可能であるが、それぞれについては本態性高血圧、その他の高血圧とをPRAによつて区別することはできない(図2)。この条件下ではPRAによつて基礎疾患をスクリーニングすることの意味がきわめて少ないことを示している。

レニン分泌が最も刺激されたと考えられる2g食塩食下立位のPRAについて同様の検討を行なうと、PRAがきわめて低値の場合は、原発性アルドステロン症が多く含まれる。しかし、原発性アルドステロン症でも、このような条件下ではPRA

表1. 高血圧の基礎疾患—拡張期性高血圧—

	入院例 (昭和46年~昭和58年)	久山町 (剖検例)
本態性高血圧	576(60.2%)	126(96.2%)
二次性高血圧	381(39.8)	5(3.8)
腎性高血圧	301(31.5)	4(3.1)
内分泌性高血圧	61(6.4)	1(0.7)
その他の高血圧	19(2.0)	0(0)

拡張期血圧95mmHg以上または降圧薬服用者

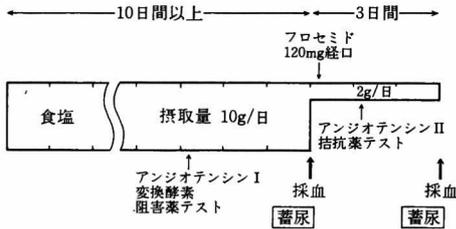


図1. 脱塩プロトコール

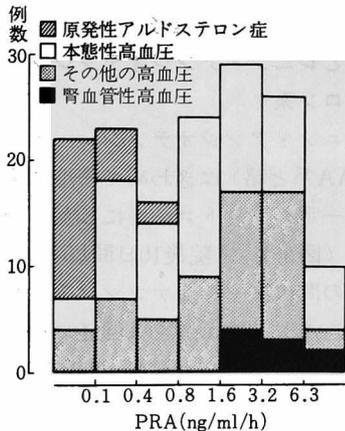


図2. 基礎疾患別PRA (食塩10g/日, 臥位)

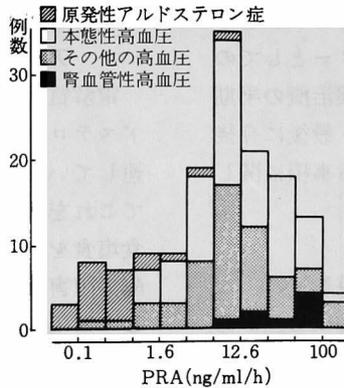


図3. 基礎疾患別PRA (食塩2g/日, 立位)

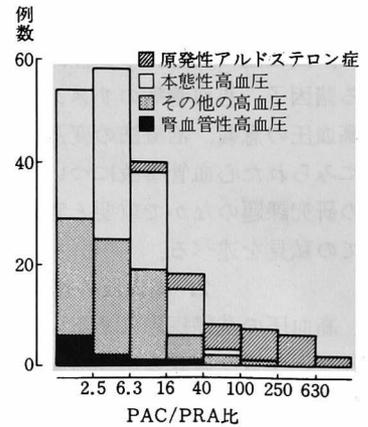


図4. 基礎疾患別PAC/PRA比 (食塩2g/日, 立位)

がかなり上昇する例がある。また、本態性高血圧、その他の高血圧でもPRAが高値を示す例が多くなり、腎血管性高血圧との区別が難しい。低レニン性本態性高血圧をこのようなレニン分泌刺激下でもPRAが低値に止まる高血圧と定義すれば、そのような症例はきわめて少ないことが分かる。PRA 0.8ng/ml h以下とすれば、そのような症例は皆無ともいえる(図3)。

同様の条件下(食塩2g食立位)で基礎疾患別PAC/PRA比をみると、これが高値のものほど原発性アルドステロン症の頻度が高くなるが、250倍以下の場合は絶対的な診断基準とはならない。40倍以下の場合は、各種の高血圧が入り混っている(図4)。

原発性アルドステロン症では血清K低値、Na高値傾向があるので、入院時の血清K/Na比を各種高血圧についてみた。それが 2.0×10^{-2} 以下の場合は全例が原発性アルドステロン症であったが、それ以上では他の高血圧が混在する。腎血管性高血圧は全例が $2.5 \sim 3.5 \times 10^{-2}$ の間にあり、原発性アルドステロン症とは1例を除いてはオーバーラップがなかった(図5)。

ii) カプトプリルテスト

10g食塩食下にカプトプリル25mg経口投与した

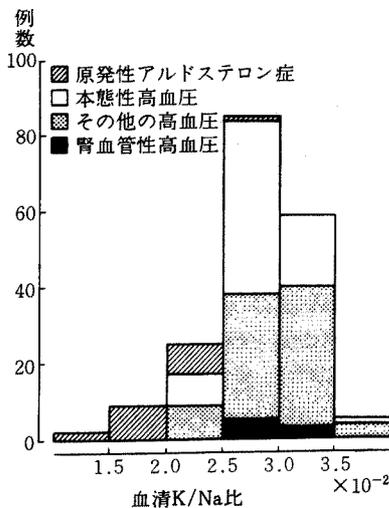


図5. 基礎疾患別血清K/Na比(入院時)

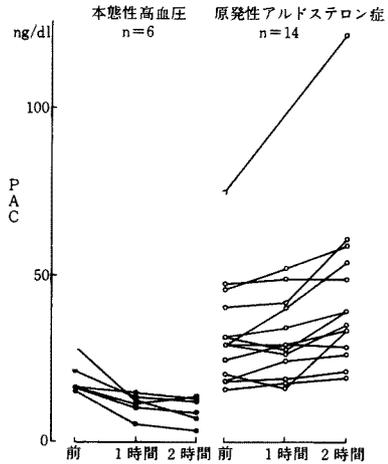


図6. カプトプリルテスト

表2. カプトプリルテスト

腎血管性高血圧

- 基準：①投与前平均血圧 ≥ 107 mmHg
 ②投与前PRA ≥ 10 , かつPRA比 ≥ 4
 ③ $1 \leq$ 投与前PRA < 10 , かつPRA比 ≥ 10

診断：①+②または①+③
 (PRA比=投与1または2時間PRA/投与前PRA)

原発性アルドステロン症

- 基準：①投与前PRA ≤ 0.5 , かつPAC ≥ 10.0
 ②投与前PAC ≥ 20 , かつ1または2時間後PAC増加

診断：①または②

{ PRA; 血漿レニン活性 ng/ml/h
 PAC; 血漿アルドステロン濃度 ng/dl }

あとのPACを測定すると、本態性高血圧では低下するが、原発性アルドステロン症では不変または増加し、投与2時間後のPACは両者の間に全くオーバーラップがなくなった(図6)。

そこで、腎血管性高血圧と原発性アルドステロン症のカプトプリルテストによる診断基準を表2のように定めた。

iii) 腎血管性高血圧と原発性アルドステロン症の各種検査法の診断率

高血圧患者についてテストした各種検査法の診断能力を、それぞれ単一の検査値について評価した。腎血管性高血圧について、臥位PRA(食塩10g/日下)3.2ng/ml/h以上、立位PRA(食塩2g/日下)50.0ng/ml/h以上、AIIAテストによる平均血

表3. 腎血管性高血圧の診断率

診断法	基準	n	スクリーニング	感度
臥位PRA, 食塩10g/日	3.2ng/ml/h以上	289	56%	14%
立位PRA, 食塩2g/日	50.0ng/ml/h以上	206	50	24
AIIAテスト	10%以上降圧	188	78	33
カプトプリルテスト		89	90	100

表4. 原発性アルドステロン症の診断率

診断法	基準	n	スクリーニング	感度
血清K(mEq/L)	3.5未満	184	95%	59%
血清K/Na比	0.025未満	184	95	53
臥位PRA, 食塩10g/日	0.4ng/ml/h未満	289	91	57
立位PRA, 食塩2g/日	〃	205	48	91
臥位PAC, 食塩10g/日	40ng/dl以上	241	50	77
立位PAC/PRA比, 食塩2g/日	40以上	193	79	83
AIIAテスト	10%以上昇圧	188	90	50
カプトプリルテスト		89	100	94

圧10%以上の降圧, 前述のカプトプリルテスト陽性をとりあげた。スクリーニング率はそれぞれ56%, 50%, 78%, 90%であった。これに反して感度は14%, 24%, 33%, 100%と, カプトプリルテスト以外はきわめて低かった(表3)。ちなみに, スクリーニングとは腎血管性高血圧全体のなかの陽性率, 感度はテスト全陽性者中の腎血管性高血圧の頻度を意味する。すなわち, 前者が高いことは疑陰性率が低いこと, 後者が高いことは疑陽性率が低いことを意味する。

同様の評価を原発性アルドステロン症について行なった。スクリーニング90%以上の所見は血清K 3.5mEq/l未満, 血清K/Na比0.025未満, 臥位PRA(食塩10g/日下)0.4ng/ml/h未満, AIIAテストによる10%以上の昇圧, カプトプリルテストであった。感度80%以上の所見は立位PRA(食塩2g/日下)0.4ng/ml/h未満, 立位PAC/PRA比(食塩2g/日下)40以上, カプトプリルテストであった(表4)。

iv) PRAと臓器障害

良性本態性高血圧について, 10g食塩食下にPRAを測定し, それを高レニン, 正レニン, 低レニンの3群に分けて, 左心室肥大(心電図), ST-

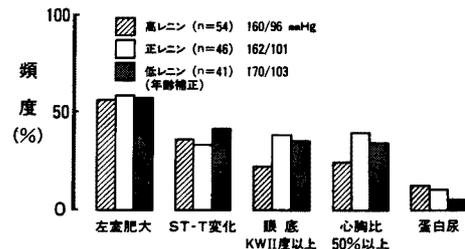


図7. 本態性高血圧症のPRAと臓器障害

T変化, 眼底KWII以上, 心拡大(心胸比 \geq 50%), 蛋白尿の頻度を調べた。いずれの所見についても3群間に差がなく, 血圧値にも3群間に差はなかった(図7)。

(2) 脱塩による血圧の変化

良性本態性高血圧54例について, 前述のプロトコールによる脱塩操作時の平均血圧の変化を観察した。脱塩前の値と等しい場合を0とし, 脱塩後の変化率をパーセントであらわすと, -28%から+30%までの範囲にばらついている(図8)。10%以上下降したものを降圧群, 10%以内の変動を不変群とすると, 前者10例, 後者41例であった。降圧群と不変群において, 年令, 血圧の前値,

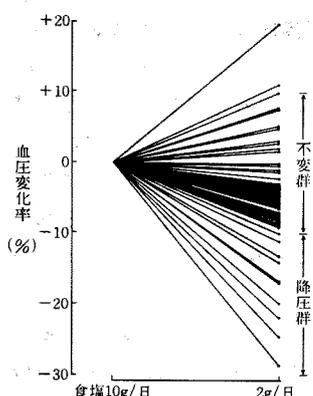


図8. 脱塩による血圧反応 (本態性高血圧)

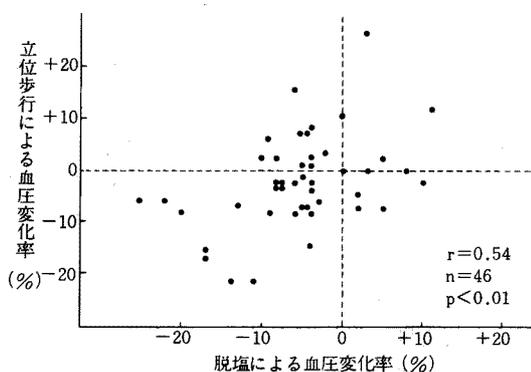


図9. 1時間立位歩行時(10g食塩下)の血圧変化と脱塩による血圧変化の相関

脈拍数, 臓器障害の程度, 脱塩前後のPRA, 尿中Na排泄量, 血清クレアチニン値, クレアチニン・クリアランス値, Kクリアランス値に差は認められていない。

脱塩による血圧変化率と10g食塩食下1時間立位歩行による血圧変化率の間には有意の正相関($r=0.564, p<0.01$)がみられた(図9)。すなわち, 脱塩後血圧の下がるものは, 脱塩前1時間歩行後の血圧が歩行前よりも下がりやすかつたことを意味する。脈拍数の変化には降圧群と不変群の間に差はみられていない。この現象の機序は明らかでないが, 脱塩ないし歩行時の体液分布の変化に関連した現象かも知れないと考えている。

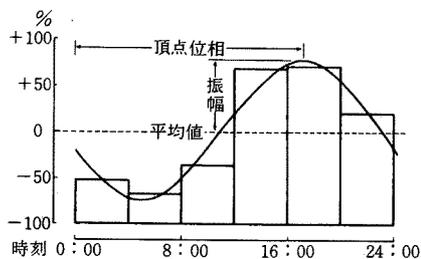


図10. 日周リズムの分析(コサイン法)

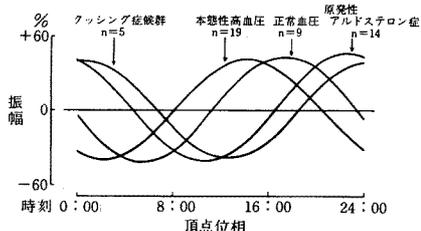


図11. 尿中Na排泄の日周リズム(食塩10g/日)

(3) 尿中Na排泄の日周リズム

生体の機能にはリズムがあり, 血圧, RAA系などの内分泌機能, 腎機能などもその例外ではない。

日周リズムの分析は, %変化率に対して余弦関数を最小自乗法を用いて回帰分析するコサイン法⁵⁾を用いた(図10)。平均値からの振幅と, 機能のピークに達する時間を頂点位相としてあらわす。

クッシング症候群, 本態性高血圧, 正常血圧, 原発性アルドステロン症における尿中Na排泄の日周リズムをみると, 基礎疾患による差が明らかに認められる。正常血圧対照者の頂点位相は午後5時付近にあるが, 本態性高血圧では約3時間早くなっている。原発性アルドステロン症とクッシング症候群では5~6時間おくらせて午後11時付近にそれがあらわれている⁷⁾(図11)。この成績は原発性アルドステロン症などでよく知られている夜間多尿の現象によく符合している。このNa排泄のリズムは, PRA, PACの日周リズムとは関連がなく, 尿中PGE₂排泄との関連がみられているが, 詳細は今後の検討にまたねばならない。

原発性アルドステロン症では, 副腎腫瘍摘出後

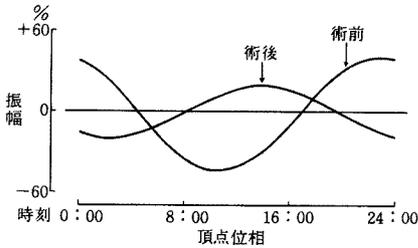


図12. 原発性アルドステロン症 (n=14) の術前・術後における尿中Na排泄の日周リズム (食塩10g/日)

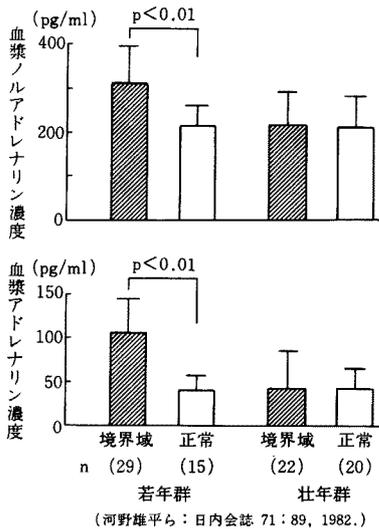


図13. 境界域高血圧における血漿カテコラミン濃度

は、この尿中Na排泄リズムの変調は正常化した⁹⁾(図12)。

(4) 境界域高血圧と血漿カテコラミン

若年群の境界域高血圧29名(平均年齢22才), 正常血圧15名(平均年齢21才), 壮年群ではそれぞれ22名(平均年齢50才), 20名(平均年齢51才)について血漿カテコラミン濃度を測定した。

ノルアドレナリン, アドレナリン濃度とも, 若年群の境界域高血圧で有意の高値を示した⁹⁾(図13)。心拍数も有意に増加しており, 若年群境界域高血圧では交感神経・副腎機能の亢進があると考えられる。壮年群境界域高血圧ではそれが認められないので, 境界域高血圧の病因, 病態生理は若年群と壮年群において差があると考えられる。

若年群境界域高血圧と正常血圧者について, ノルアドレナリン静注に対する昇圧反応, イソプロテレノールによる心拍数増加の程度は, いずれも血漿ノルアドレナリン濃度と負の相関がみられた。このことは, 心血管反応性は血漿ノルアドレナリン濃度と関連したもので, それ自体の変化が血圧上昇に関与していないことを示唆している¹⁰⁾。

4. 高血圧患者の予後

追跡調査対象者は過去10年間に当科に入院した1647例(男1022, 女625)で, 平均年齢は45.6±15.9才, 生死判明者数1593例(96.7%), 平均追跡期間6.4±2.8年であつた。対象疾患は, すべての高血圧(病歴あるものを含む), 糖尿病, 慢性糸球体腎炎, 腎不全とし, 後3者については高血圧の有無に関係なく全例を採択した。

生死判明者1593例中, 予後に影響すると考えられる疾患(悪性腫瘍, 肝硬変症など)552例, 脳卒中, 心疾患, 大動脈疾患, 血清クレアチニン値2mg/dl以上の腎機能障害例231例を除外して, 810例を予後調査対象者とした(図14)。

基礎疾患別の予後調査成績を表5に示す。粗死亡率についてみると, 本態性高血圧7.6%に比べ, 糖尿病+高血圧例32.1%で有意に高率である。糖尿病+正常血圧例10.5%, 二次性高血圧9.4%, 腎炎+高血圧3.4%, その他3.2%である。糖尿病+高血圧を, 本態性高血圧に糖尿病(耐糖能異常)が合併したと判断されるものと, 糖尿病の診断と治療を主たる目的に入院し, 高血圧の合併が認められたものの2群に分けてみると, 前者が25.9%,

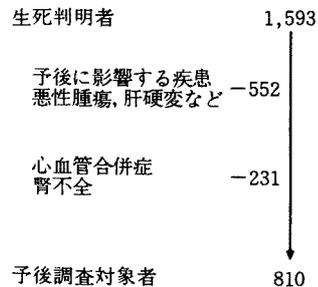


図14. 予後調査

表5. 基礎疾患別予後調査成績

	例数	粗死亡率
本態性高血圧	184	7.6%
糖尿病+高血圧	78	32.1**
本態性高血圧	27	25.9**
高血圧	51	35.3**
糖尿病+正常血圧	114	10.5
二次性高血圧	64	9.4
腎炎+高血圧	29	3.4
その他	341	3.2
計	810	8.5

** p<0.01 vs. 本態性高血圧

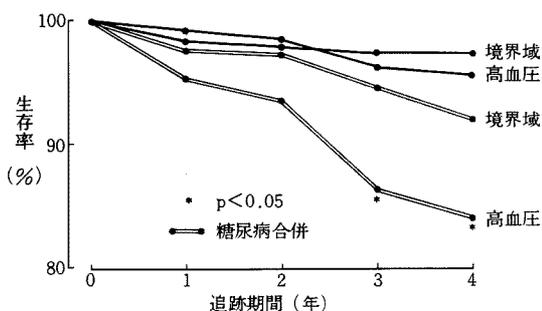


図15. 糖尿病の有無による血圧群別生存率—全死亡—

後者が35.3%でいずれも有意に高率であった。

糖尿病の有無による4年間の血圧群別生存率を図15に示す。追跡3年後から糖尿病+高血圧の生存率が有意に低くなっており、糖尿病+境界域高血圧も、高血圧群のみの群より低い生存率を示している。

糖尿病合併の有無による高血圧の死因別粗死亡率を表6に示した。死因はアンケート調査にもとづく死亡診断書、通院または入院死亡例は、われわれ自身あるいは当該病院の医師の診断によるものである。脳卒中死は、糖尿病の有無によつてかわらず、心筋梗塞、心血管障害死、腎不全、その他による死亡は糖尿病合併例に有意に高頻度であった。全体の死亡頻度も本態性高血圧7.4%、高血圧+糖尿病34.6%で5倍近いひらきがあつた。追跡開始前の血圧値は両群間に差がなく、心電図の左心室肥大所見の頻度は糖尿病非合併例に高頻度、蛋白尿は糖尿病合併例に高頻度であった。

表6. 糖尿病合併例の死因別粗死亡率
(予後調査対象者)

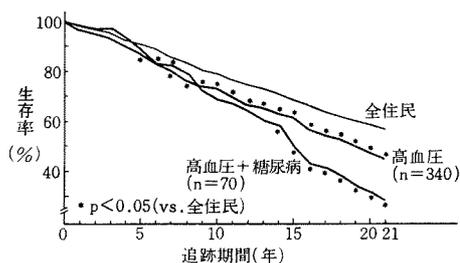
	本態性高血圧 n=184	高血圧+糖尿病 n=51
脳出血	2.1%	1.9%
脳梗塞	1.1	1.9
脳血管障害 計	3.7	3.8
心筋梗塞	0.0	5.8**
心・血管障害 計	0.5	9.6**
腎不全	0.0	7.7**
悪性新生物	1.1	3.8
その他	2.1	9.7**
計	7.4	34.6**

**p<0.01

表7. 蛋白尿の有無による糖尿病の予後

死 因	蛋白尿	
	(-) n=182	(+) n=56
脳血管障害	7(3.8%)	2(3.6%)
心・血管障害	3(1.6)	5(8.9)*
腎不全	2(1.1)	6(10.7)**
その他	13(7.1)	5(8.9)
計	25(13.7)	18(32.1)**

*p<0.05 **p<0.01

図16. 高血圧および糖尿病合併の有無による生存率
(性・年齢階級補正) 久山町, 男女, 21年間

高血圧の有無に関係なく、糖尿病の予後を蛋白尿の有無によつて調査した。蛋白尿(+)例は(-)例に比べて全死亡の頻度が2倍以上高く、疾患別にみると脳卒中はかわらず、心、血管障害と腎不全死が明らかに高率であった(表7)。高血圧+糖尿病の生命の予後を不良にしている主な要因は、心・血管疾患と腎不全であったといえる。

40才以上の久山町追跡対象者についてみると、21年間の追跡調査成績は図16のようである。性と年齢階級は補正してある。全住民の生存率に比べ、高血圧群、高血圧+糖尿病群の順に低下している。追跡5年後までは3群間に有意の差がないが、それ以後に差が出ている。入院例よりも差が顕著でないのは、久山町例では多くが軽症例であるためと考えられる。久山町例では腎死例はこれまで経験されていない。

5. 心血管病のリスクファクター

高血圧が心血管病のきわめて重要なリスクファクターであることについては異論がない。しかし、高血圧以外にリスクファクターとなり得る種々の因子がある。高血圧とこれらの因子はしばしば相加的あるいは相乗的に作用するものとする。抑制ないし保護因子の存在も否定はできない(図17)。

糖尿病や高脂血症などは促進因子としての代表的なものであろう。日本人と米国人では高血圧の頻度はそれほどかわらないのに、日本人に脳卒中が多く心筋梗塞が少ないのはなぜか、女性よりも男性に心血管病のリスクが高いのはなぜか、原発性アルドステロン症では心血管病が比較のおこりにくいのはなぜか、などの問題はこれらに関連した事項である。人種差、遺伝要因の差もこれに関連している可能性がある。また、脳卒中、虚血性心臓病、腎不全などと高血圧との関連を一律に論じ難いことも周知のことであろう。

以下、久山町研究で得られた幾つかの成績を述べる¹¹⁾。久山町研究は昭和36年(1961年)に開始され20年以上を経過したが、この間に生活環境と医療および健康管理態勢はいちじるしく変化した。そこで13年の間隔をおいて二つの追跡集団を設定した。第1集団は昭和36年に設立した40才以上の

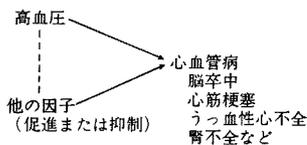


図17. 高血圧と心血管病

表8. 久山町における2追跡集団

対象者数	第1集団	第2集団
対象者数	1621	2053
男	707	862
女	914	1191
平均年齢(才)		
男	55.5	56.5
女	56.9	58.3
追跡期間	1961-1968	1974-1981
剖検率(%)	78.1	85.0

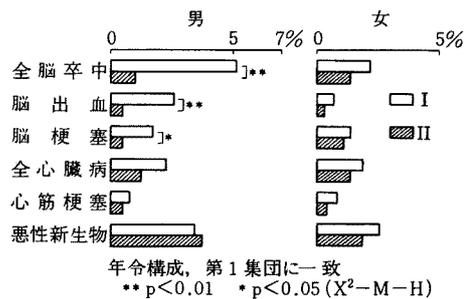


図18. 主要死因別頻度の比較—久山町2集団

男女住民1621名、第2集団は昭和49年(1974年)に設定した2053名である。それぞれを7年間追跡した。各集団の性別、年齢別構成はほとんどかわらず、死亡者の剖検率はそれぞれ78.1%、85.0%である(表8)。

第1、第2集団の主要死因別頻度を図18に示す。第2集団においては、第1集団に比べ、男の脳卒中は約5分の1、女の脳卒中も減っている。男では脳出血死、脳梗塞死とも有意に減っている。心臓病による死亡は減少傾向にあるが、有意の差はない。悪性腫瘍死はほとんど不変とみてよい。第2集団では、男女とも死亡の第1位は悪性腫瘍、第2位は心臓病、第3位は脳卒中となっている。発症頻度でも脳卒中のみが有意に減少している。

循環器疾患のリスクとしてあげられている因子の頻度を両群間で比較した。男では、高血圧の頻度が27%から19%へ、心電図の左心室肥大所見(ミネソタコードIII-1)の頻度が22%から14%に有意

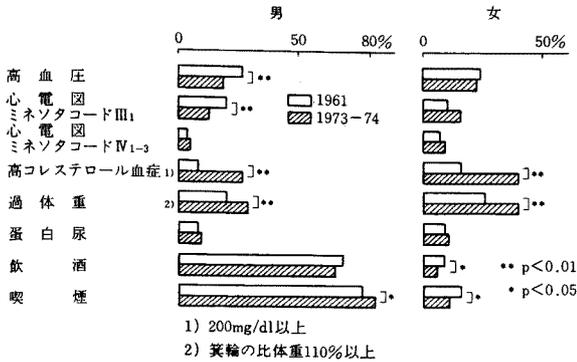


図19. 循環器疾患危険因子の頻度の比較—久山町2集団

に減少した。一方、血清総コレステロール値200mg/dl以上の頻度は7%から26%に増加し、過体重(箕輪比体重110%以上)の頻度も14%から28%に増加していた。高コレステロール血症と過体重の頻度は女についても第2集団では有意に増加していた。飲酒、喫煙習慣は女では第2集団において減っているが、男では減っていない(図19)。この成績は、高血圧と左心室肥大有所見者の減少と栄養状態の改善が脳卒中の減少に結びついている可能性を示している。

高血圧とアテローム硬化の程度との関連を大動脈、脳底部動脈、冠動脈について検討した。大動脈と脳底部動脈に関しては、久山町研究の初期の10年間の約350剖検例について、動脈硬化度(Gore指数)と生前の血圧値との関連をみた。高血圧例は正常血圧例に比べ、大動脈ではほぼ10~15年、脳底部動脈ではほぼ20年早期に硬化が進行していた¹²⁾¹³⁾。

冠動脈に関しては、最近10年間の約250剖検例について、3本の冠動脈狭窄の程度を一定の方式によつてcodeし、その合計を狭窄度として生前の血圧値との関連をみた。拡張期性高血圧、収縮期性高血圧とも正常血圧例に比べると、狭窄度が強くなっていた。拡張期性高血圧についてはいずれの年齢階級でも、収縮期高血圧では60才台と70才台において正常血圧例との差が有意であった。冠動脈硬化(狭窄度)の危険因子を重回帰分析で検討

表9. 脳梗塞、心筋梗塞の危険因子—多重ロジスティック回帰分析, 久山町

危険因子	脳梗塞		心筋梗塞	
	男 (n=93)	女 (n=70)	男 (n=29)	女 (n=23)
年齢	**	**	*	**
平均血圧	**	**		
心電図異常	**			**
耐糖能異常				
眼底変化				
飲酒				
コレステロール				
Q.I.				*
喫煙				**

*p<0.05 **p<0.01

心電図異常: ミネソタコードIII₁ and/or IV₁₋₃

Q.I.: Quetlet指数

すると、有意の正の関与としてとり上げられたものは、死亡時年齢、血圧、血清コレステロール値、性(男>女)、Quetlet指数であった。飲酒習慣は有意の負の関与、喫煙習慣の関与は有意水準に達していない¹⁴⁾。

久山町研究の追跡調査20年間の成績から、脳梗塞と心筋梗塞の危険因子を多重ロジスティック回帰分析によつて解析した。有意水準に達したもののみをとりあげると、脳梗塞に関しては男では年齢、平均血圧、心電図異常、女では年齢と平均血圧であった。心筋梗塞に関しては男では年齢のみ、女では年齢、心電図異常、Quetlet指数、喫煙であった(表9)。血清総コレステロール値は冠動脈硬化(狭窄度)には有意に関与している成績であったが、心筋梗塞に関しては男女とも有意に関与している成績は得られなかつた。また、男女とも、血圧が心筋梗塞の有意の危険因子としてとりあげられていない。これらの点に関しては、さらに心筋梗塞の症例数がふえた時点での検討がのぞまれる。

6. 悪性高血圧症の病態と予後

われわれの教室に12年間(昭和46~58年)に入院したKW III~IV群の悪性ないし重症高血圧は69例で、年齢は19~60才(39.2±10.6才)、男48、女21例、KW III 24、IV 45例であった。

表10. 悪性高血圧症の基礎疾患

(昭46~58年, 九大第二内科)		
本態性高血圧	33	(47.8%)
慢性糸球体腎炎	26	(37.7%)
その他の腎疾患	6	(8.7%)
慢性腎盂腎炎	2	
水腎症	1	
多発性腎杯憩室	1	
腎動脈狭窄	1	
腎動脈瘤	1	
分類不能	4	(5.8%)
計	69	

基礎疾患は、本態性高血圧33(47.8%)、慢性糸球体腎炎26(37.7%)、その他の腎疾患6(8.7%)、分類不能としたもの4(5.8%)であった(表10)。

悪性高血圧症では、眼底に出血、軟性白斑をはじめ網膜あるいは乳頭の浮腫がみられることが通例である。本症の脳代謝異常の有無を知る目的で、髄液乳酸値を測定すると、本症では正常血圧、良性高血圧例に比べて有意に高値を示すことがみられている。正常血圧 1.44 ± 0.04 、良性高血圧 1.50 ± 0.05 、悪性高血圧 1.90 ± 0.10 mmM/lであった¹⁵⁾。この所見は本症で脳の嫌気性解離の亢進を示すものである。

症例数の多い本態性高血圧と慢性糸球体腎炎を基礎疾患とする本症の病態を比較すると、両者の間にかなりはつきりした差がみられる。前者にはレニン・アンジオテンシン系の関与が証明されるが、後者にはそれが証明されない。前者ではPRAと平均血圧の間に有意の正相関があるが、後者にはそれがない(図20)。またアンジオテンシンII拮抗薬600ng/kg/分、30分間持続注入によって前者の血圧は下降するが、後者ではそれがみとめられなかつた(図21)。

治療後の腎機能の経過も、両者では異なつていた。本態性高血圧では降圧治療によって腎機能(血清クレアチニン値)はむしろ改善するものが多く認められたが、慢性糸球体腎炎の場合は腎機能障害が進行し、比較的早期に血液透析に移行したものが多く、1年以内に過半数が透析に移行した(図22)。この所見は、本態性高血圧を基礎疾患とする

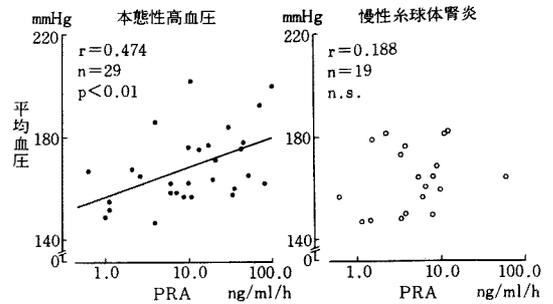


図20. 悪性高血圧症—治療前平均血圧とPRA—

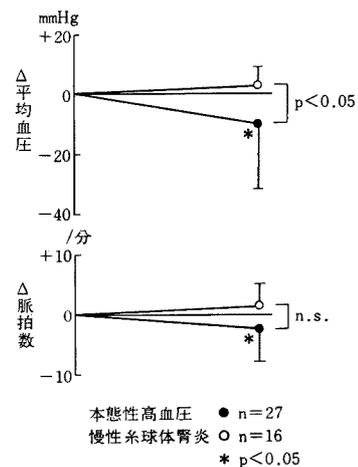


図21. 悪性高血圧症—アンジオテンシンII拮抗薬に対する反応—(600ng/kg/分, 30分間持続注入)

悪性高血圧症例では、血圧上昇と腎血管れん縮—レニン分泌の間に悪循環が成立していることを示唆するが、慢性糸球体腎炎の場合はそれがほとんど認められないためと考える。

5年間追跡した悪性高血圧症の生命の予後は、近年著明に好転し、5年生存率30例中26例(86.7%)であった(図23)。うち半数以上は維持透析患者であるが、これらわれわれのとり扱つた症例は慢性糸球体腎炎を多く含むためである。死亡した4例(13.3%)はすべて本態性高血圧例で、血液透析で生命を維持する限り、生命の予後は慢性糸球体腎炎の方がより良好といえるだろう。このように、治療法の進歩に伴う予後の好転という立場からいえば、本症に「悪性」の名を冠して呼

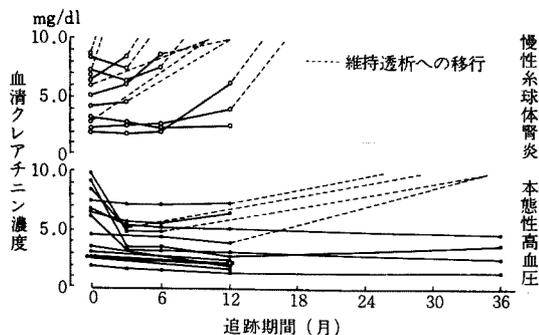


図22. 悪性高血圧症—治療後の腎機能の経過—(治療前血清クレアチニン濃度: 2.0~10.0mg/dl)

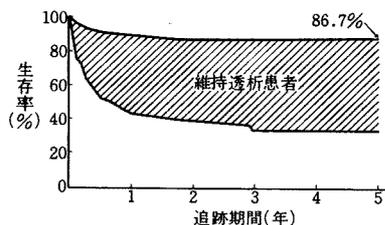


図23. 悪性高血圧症の予後(30例)(九大第二内科, 昭和46年6月~昭和58年3月)

ぶことの妥当性に疑問をおぼえる時代になった。

7. 治療法の変遷

近年, 降圧薬の開発がすすみ, 作用機序を異にする種々の薬剤が治療に用いられるようになった。それぞれの薬剤の適応と効果については, 固定的な評価は今日必ずしも与えられていない。

われわれの教室における高血圧再来で過去12年間に使用してきた薬剤の変遷を調査した。サイアザイド系を主体とする利尿薬の使用頻度が最も高く, 常に50%を超えている。昭和49年以降は β または α 遮断薬の使用頻度が増加し, 昭和58年にはこれも50%を超えた。それに次いで近年は血管拡張薬(主としてヒドララジン), あるいはCa拮抗薬が約30%ないしそれ以上の頻度で使用されている。レセルピン, α -メチルドパなどの交感神経抑制薬, 交感神経遮断薬の使用頻度はそれに次ぎ, 昭和55年以降はアンジオテンシンI変換酵素阻害薬が使用されはじめています。血圧のコントロールは近年よくなっている(図24)。使用薬剤の種類と頻

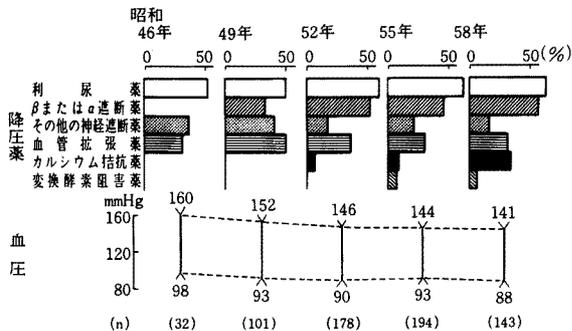


図24. 治療法の変遷(九大第二内科再来)

度には施設による差がかなり大と考えられるが, 参考までにわれわれの成績を示した。

8. 降圧治療中の事故

本来, 降圧治療は心血管事故の発生を予防する目的で行なわれるが, 降圧によつて臓器組織の血液灌流が低下するために, 脳, 心, 腎に虚血がおこり, そのために脳梗塞, 虚血性心臓病が誘発されたり, 腎不全の増悪がおこることがあり得る。これは, 降圧療法の目的に反する本末顛倒ともいべき偶発症であるが, われわれの経験した若干の症例を提示する。このような事故はむしろ稀ではあるが, 高令者, 動脈硬化進行例などではこのような事故のおこり得る可能性を考慮し, 降圧療法は慎重に行なう必要があると考える。

図25は, 降圧療法開始後早期に脳梗塞を発症した例である¹⁶⁾。44才の女性で悪性高血圧のために入院した。入院時収縮期血圧200mmHg以上, 拡張期血圧130mmHg以上で乳頭浮腫を認めた。カプトプリル(アンジオテンシン変換酵素阻害薬)はこのように例にしばしば速効性に作用するので, その75mg→100mgを経口投与した。血圧は速やかに正常血圧近くまでコントロールされたが, 3日目に両側視力障害を訴え, 同時に両側の深部反射亢進に気付いた。眼底には所見の変化がなく視力障害の原因は不明であつた。拡張期血圧が100mmHgを超えるので, 降圧薬をプロプラノロール, ヒドララジンに変更し, 網膜と脳の浮腫性変化を疑つてデキサメサゾンの投与を行なつた。そ

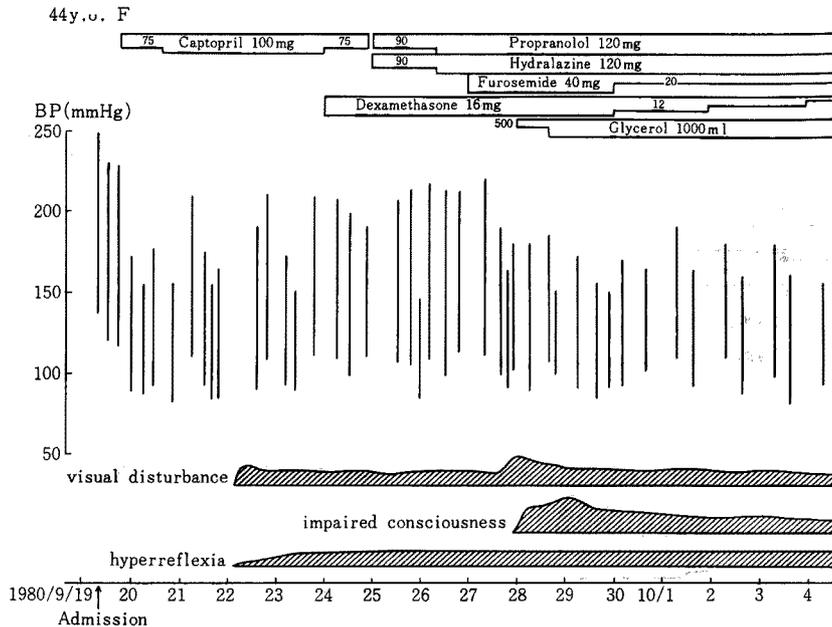


図25. 降圧療法開始早期に脳梗塞を発症した症例

の数日後に、再び視力障害の増悪と意識障害が加わったため、頭部CT検査を行なったところ、両側後頭葉と小脳に大きな梗塞巣の存在が確認された。脳血管写では血管系に異常所見がなかった。本例は、それまでこのような症状は全くなく、血管系にも異常所見のないことから、降圧療法に伴う脳循環調節機序の変調が脳虚血を招来したものと推定される。高血圧例では、脳循環自動調節のはたらく血圧の閾値が高いレベルにセットされているため、脳循環の保持が降圧に対応できなかったためかも知れない。しかし、本症例では血圧が下りすぎとは必ずしも考えられないので、あらかじめそれを予知することはきわめて困難ではないかと考える。

図26は降圧薬使用の初期に心筋梗塞を誘発した例である。65才、女性で高血圧と心不全のため入院した。はじめジゴキシンを用いていたが、血圧が高いため利尿薬であるトリパマイド15mg（1錠）を併用した。それによつて血圧は下降したが、数日後悪心嘔吐が出現、その3日後に発汗と胸痛がおこり、心電図上ST上昇、血清GOT、LDH上昇

があり、心筋梗塞の発症が確認された。本症例は利尿薬投与1週間後に心筋梗塞が発症したが、その発症に利尿薬投与一降圧が無関係ではなかつたと考えられる。悪心嘔吐や利尿に伴う循環血液量の減少、血液粘稠度の増加などは、虚血発作の引き金になり得るものとする。リスクの少ない症例の場合には、勿論このようなことはおこり得ないであろうが、リスクの高い症例の場合には、降圧療法はより慎重に行なうべきものとする。

図27は、腎機能障害例に過量の利尿薬が投与されたために著明な腎機能低下を来した症例である。45才、女性。BUN 30、血清クレアチニン1.5mg/dlの症例に、フロセミド、サイクロペンチアジド、ヒドララジン、プロプラノロールが投与された。約9カ月後BUN 50、血清クレアチニン5mg/dl以上に上昇し、全身状態が悪化したために、その評価のために入院した。血清蛋白濃度の上昇、脈圧の減少は脱水の存在を示唆している。入院後すべての薬剤を中止して経過を観察したところ、約1週間後に血清蛋白濃度の正常化、BUN、血清クレアチニン値は著明に低下し、全身状態も著しく

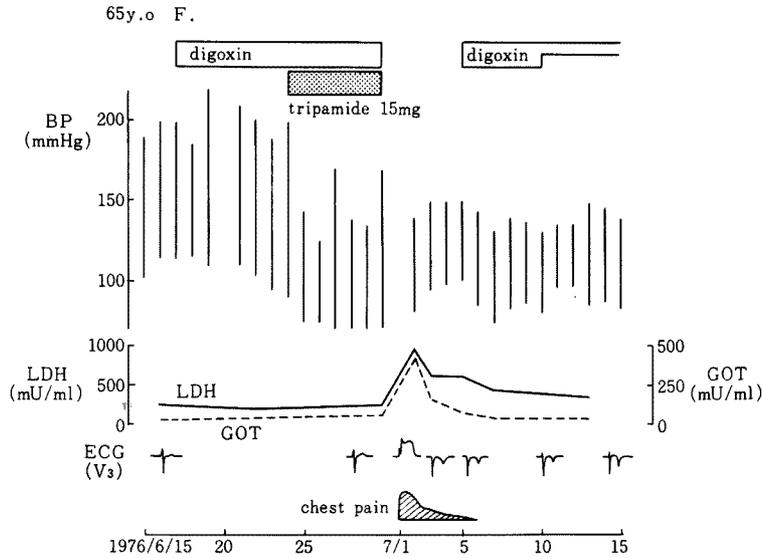


図26. 治療早期に心筋梗塞を発症した症例

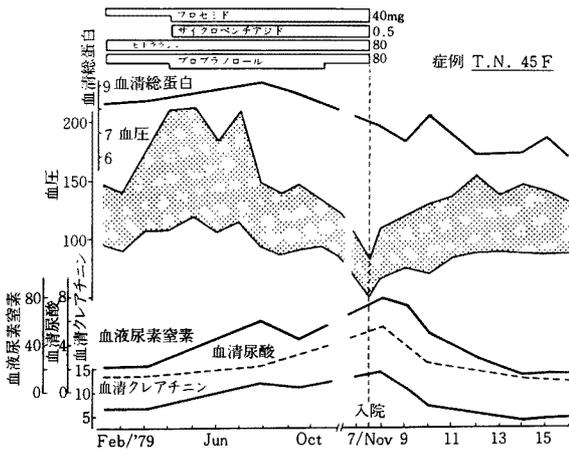


図27. 利尿薬投与が腎機能を著明に悪化させた症例

改善された。本例は、近い将来透析療法の適応となるのではないかとのこと、その評価のために入院した症例であるが、医原性の腎不全症例ともいえる。近年、類似の症例にまれならず遭遇するので、腎機能低下例にはサイアザイド系利尿薬の投与は禁忌とすべきである。

9. 結 語

以上、九大第二内科教室におけるわれわれの経験をもとに、高血圧症の病態と予後について述べ

た。その要約と、今後の研究課題について私見を述べると次のようになる。

(1) 高血圧の基礎疾患の頻度は、研究対象集団による差が大きい。久山町一般住民剖検例中の2次性高血圧の頻度は3.8%と推定された。

(2) 腎血管性高血圧症と原発性アルドステロン症の各種鑑別手技を比較評価した。Naバランスを考慮して評価することの重要性と、われわれの基準によるカプトプリルテストが高い診断能力を示した成績を述べた。

(3) レニン-アンジオテンシン系の病態生理学的意義を考察した。本態性高血圧におけるレニン-アンジオテンシン系の成因的意義と心血管系障害との関連に関しては、まだ不明確な点がきわめて多いといわなければならない。

(4) 急性の脱塩によつて血圧の下がる本態性高血圧症例は、立位歩行時に血圧の下がりやすいことを認めた。

(5) 尿中Na排泄の日周リズムは、頂点位相の出現が本態性高血圧例では正常血圧例より約3時間早期に、原発性アルドステロン症とクッシング症候群では5~6時間おくれて出現することを述べた。

(6) 境界域高血圧の成因・病態生理は若年者と壮年者で異なることを示す成績を述べた。前者においてのみ交感神経 副腎系の機能亢進が認められた。

(7) 糖尿病(耐糖能異常)を合併した高血圧の予後は、非合併例に比べて明らかに不良であつた。心血管障害と腎障害の発生が有意に高頻度であることを述べた。

(8) 久山町研究における、心血管病のリスクファクターとしての高血圧の意義と、リスクファクターの時代的変遷を述べた。近年脳卒中が有意に減少しており、それには血圧管理と生活ならびに医療環境の好転が寄与していると考えられた。また本研究で得られた脳動脈、大動脈、冠動脈硬化の促進因子としての高血圧の意義を述べ、脳梗塞と心筋梗塞のリスクファクターの相違を述べた。高血圧は脳梗塞の重要なリスクファクターとなつていたが、心筋梗塞では有意の関与が認められなかつた。

(9) 基礎疾患別にみた悪性高血圧(KW III-IV群)の病態と予後について述べた。本態性高血圧を基礎疾患とするものではレニン アンジオテンシン系の関与が認められるが、慢性糸球体腎炎によるものではそれが認められなかつた。また、維持透析療法中のものを含めて5年生存率が86.7%であつた。

(10) 降圧薬投与後早期に発症した心血管事故について述べた。降圧薬投与が脳梗塞や心筋梗塞の発症、腎障害の進行を助長する場合のあり得ることについて注意を喚起した。

10. 今後の研究課題

最後に、これまでの研究を通じて、今後重要と考えられる研究課題についての私見を述べた。

(1) 本態性高血圧の細分類

本態性高血圧症は、均一な疾病集団ではないので、それを細分類するための臨床研究がとくに必要である。

(2) 慢性高血圧状態になるまでの過程の分析

高血圧が確立すると、観察される現象が高血圧の成因に関連するものか、結果現象であるかの判

断が困難となる。血圧調節に関与する因子は血圧の上昇によつて修飾される。したがつて、血圧上昇前の状態あるいは上昇の過程をよく知る必要がある。そのため、小児科領域の研究が重要で、これは高血圧の一次予防にもつながる。

(3) 高血圧以外の心血管病のリスクファクターの解明

人種差、地域差、時代による変遷、生活様式、性差、年齢差などを考慮したリスクファクターの解明。これは心血管病の予防にとつて重要であるだけでなく、成因の解明にも寄与すると考える。

(4) 合理的治療法の開発

一般療法(非薬物的降圧療法)の研究と、可及的に副作用が少なく心血管病の予防効果の大きい降圧薬の開発がのぞまれる。

(5) 血圧測定法の客観化、標準化

自動血圧計の開発、測定条件の標準化など、高血圧症の地域別比較を行なう場合に重要な問題となる。

共同研究者： 格山幸志郎，川崎晃一，小野山薫，上田一雄，江藤胤尚，瀧下修一，上野道雄，阿部 功，布井清秀，川副信行，村谷博美，土橋卓也，富田雄二，ほか高血圧，脳循環，腎，糖尿病，久山町研究室の各位に深甚の謝意を表する。

文 献

- 1) Kumamoto K, et al: Renin response to upright posture in varying sodium balance in normal young Japanese men. Jpn Heart J 20: 777, 1979.
- 2) Haber E, et al: Application of a radioimmunoassay for angiotensin I to the physiological measurement of plasma renin activity in normal human subjects. J Clin Endocrinol Met 29: 1949, 1969.
- 3) 中牟田澄子, 他: Radioimmunoassay kitによる血漿アルドステロン濃度の測定—NIH抗血清を用いた従来の方法との比較検討. 臨床病理 24: 163, 1976.
- 4) 中牟田澄子, 他: ^{125}I アルドステロンキット(Aldosterone-RIA Kit)による血漿アルドステロン濃度の測定. 臨床成人病 10: 2025, 1980.
- 5) 上野道雄, 他: 多変量回帰分析の臨床医学への応用—cosinor法によるrhythm分析. 医学のあゆみ 113: 851, 1980.
- 6) Halberg F, et al: Autorhythmometry—proce-

- dures for physiologic self-measurements and their analysis. *Physiology Teacher* 1: 1, 1972.
- 7) 上野道雄, 他: 原発性アルドステロン症の術前・術後における尿中電解質, アルドステロン排泄, 17OHCSのcircadian rhythmの分析. *高血圧* 2: 39, 1979.
 - 8) 川副信行, 他: Cushing症候群における尿中アルドステロンおよびNa排泄のcircadianrhythm. *日内分泌誌* 57: 1284, 1981.
 - 9) 河野雄平, 他: 若年および壮年の境界域高血圧における血漿カテコラミン. *日内会誌* 71: 89, 1982.
 - 10) Kawano Y, et al: Elevated plasma catecholamines without alteration in cardiovascular responsiveness in young men with borderline hypertension. *Amer Heart J* 104: 1351, 1982.
 - 11) Omae T and Ueda K: Hypertension and other risk factors in cardiovascular diseases—The Hisayama study. Proc. two symposia, 8th Asian-Pacific Congress of Cardiology, APCS No. 29, *Excerpta Medica*, 1983, p12.
 - 12) 佐渡島省三, 他: 一地域住民(久山町)の10年間疫学調査における剖検例の動脈硬化ならびに動脈硬化性疾患に関する研究. *福岡医誌* 65: 701, 1974.
 - 13) Sadoshima S, et al: Cerebral and aortic atherosclerosis in Hisayama, Japan. *Atherosclerosis* 36: 117, 1980.
 - 14) 屋宮央哉, 他: 久山町住民における冠動脈硬化とその促進因子. 第24回日本老年医学会総会発表(昭和58年10月, 京都市).
 - 15) Fujishima M, et al: Cerebrospinal fluid lactate and pyruvate concentrations in patients with malignant hypertension. *J Neurol* 231: 71, 1984.
 - 16) 占部由利, 他: 悪性高血圧症の治療早期に発症した多発性脳梗塞の1例. *内科* 51: 369, 1983.