

横浜市立大学医学部第二内科

瀬底正司◇ 杉山和秀 明間勤子 松川俊義 金子好宏

概要 悪性高血圧症の発症誘因を明らかにするため、悪性および良性本態性高血圧症患者それぞれ39名について、高血圧歴をretrospectiveに比較検討した。高血圧を初めて指摘された時の血圧値は悪性群の方が良性群より有意に高かった。年齢には有意差はなかった。降圧薬治療を中断したものが悪性群（49％）では良性群（28％）より有意に多かった。入院前1年間、仕事などのために生活上大きな無理（過度の睡眠不足、過労、強度の精神的緊張の持続）をしたものが悪性群の37％に認められた。これらの結果より、発症早期からのより強い血圧上昇、降圧薬の中断、肉体的精神的ストレスの持続が悪性高血圧症の発症誘因として示唆された。

〔日内会誌76：1690～1694，1987〕

緒 言

悪性高血圧症は種々の有効な降圧薬が開発され、近年減少の傾向にあるとはいえ、臨床家にとって依然大きな高血圧合併症の一つである。悪性高血圧症の発症機序に関する論文は多く、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の亢進¹⁾²⁾、Naバランスの変化³⁾、交感・副交感神経系の活性化⁴⁾⁵⁾、バゾプレシンの分泌異常⁶⁾などがその機序として考えられている。しかし悪性高血圧症の発症誘因について臨床的に研究した報告は少ない。我々はこの誘因を明らかにする目的で、悪性高血圧発症に至るまでの高血圧歴・治療歴・生活様式をretrospectiveに検討した。

対象および方法

対象：昭和49年から60年までの12年間に横浜市立大学第二内科に入院した悪性本態性高血圧症患者39名および年齢、性、入院時期を対応させた良性（非悪性）本態性高血圧症患者39名を対象とした。①拡張期血圧の著明な持続的上昇、②Keith-Wagener III度（網膜浮腫、出血斑、白斑）ないしIV度（乳頭浮腫）の高血圧性眼底所見、こ

の2症状を同時に持つものを悪性高血圧症と診断した。二次性高血圧症又はその疑いのある症例は含まれない。

方法：本院に入院した際のカルテをもとに、入院時の年齢、血圧値、体重、身長、血清クレアチニン（Cr）、総コレステロール（TC）、中性脂肪（TG）、入院までの高血圧歴、その治療歴、生活様式、喫煙と飲酒量、職業、就学年数を分析した。なお不明な点に関しては、可能な限り患者又は前の主治医、病院に問い合わせた。統計学的処置は、t検定あるいは χ^2 検定を用い、危険率5％以下を有意とした。

結 果

1) 入院時所見

表1に示すように、平均年齢は悪性高血圧症患者群45.9才（29～65才）、良性高血圧症患者群45.5才（29～65才）、両群とも男性31名、女性8名であった。体重、身長は悪性群60kg、163cm、良性群は64kg、164cmで両群間に有意差を認めなかった。収縮期・拡張期血圧はそれぞれ悪性群236mmHg（193～280mmHg）・144mmHg（110～180mmHg）、良性群173mmHg（132～210mmHg）・

〔昭和62年5月21日受稿〕本論文の要旨は第83回日本内科学会講演会（昭和61年4月4日、東京）ならびに第11回国際高血圧学会1986（Heidelberg）において発表した。

Predisposing factors for the development of malignant essential hypertension

Shoji SESOKO, Kazuhide SUGIYAMA, Noriko AKEMA, Toshiyoshi MATSUKAWA and Yoshihiro KANEKO, The Second Department of Internal Medicine, Yokohama City University, School of Medicine, Yokohama

表 1. 入院時所見

	悪性群	良性群
患者数	39	39
年齢(才)	45.9±1.5	45.5±1.5
性(男/女)	31/8	31/8
体重(kg)	60±1	64±2
身長(cm)	163±1	164±1
収縮期血圧(mmHg)	236±4	173±3◇
拡張期血圧(mmHg)	144±3	108±2◇
眼底(K-W分類)	GradeIV16 GradeIII23	GradeII18 GradeI20 Grade01
血清クレアチニン(mg/dl)	4.0±0.5	1.1±0.0*
総コレステロール(mg/dl)	224±9	203±5*
トリグリセリド(mg/dl)	181±15	169±13

*p<0.05, +<0.01, ◇p<0.001 mean±s.e.

108mmHg(80~135mmHg)であった。悪性群で収縮期・拡張期血圧は有意に上昇していた。眼底所見は悪性群においてKeith-Wagener(K-W)IV度を示したものの16名、K-WIII度は23名であった。一方良性群ではK-WII度18名、I度20名、0度1名であった。Cr(4.0±0.5(mean±s.e.)vs. 1.1±0.0mg/dl p<0.01), TC(224±9vs. 203±5mg/dl p<0.05)は悪性群で有意に上昇していたが、TGには有意差が無かった。

2) 高血圧歴・治療歴

悪性・良性群における高血圧の治療歴を次の4項目に分類した。1) 入院まで3カ月以上降圧薬の服用を中断していた降圧薬中断群、2) 高血圧を指摘されていたが放置していた高血圧放置群、3) 悪性化又は入院するまで高血圧の存在に気づかなかった高血圧無自覚群、4) 降圧薬服用継続群。中断群は悪性群19名・良性群11名、放置群はそれぞれ7名・11名、無自覚群は5名・1名、継続群は8名・16名であった。悪性群は良性群と比較して有意に(χ^2 検定 p<0.05)治療中断患者が多かった(表2)。

高血圧を初めて指摘された時の年齢は、悪性・良性群(無自覚群を除く)それぞれ37.4才(18~55才)・36.8才(13~55才)で、有意差は無かった。又その時の収縮期・拡張期血圧は悪性群188±7, 112±5mmHg, 良性群168±4, 100±3mmHgで、悪性群で既に有意に上昇していた。

表 2. 高血圧治療歴の分類

	悪性群	良性群
治療中断群	19名(49%)	11名(28%)
高血圧放置群	7 (18)	11 (28)
高血圧無自覚群	5 (13)	1 (3)
治療継続群	8 (20)	16 (41)

p<0.05 (χ^2 検定)

表 3. 高血圧歴

	悪性群	良性群
高血圧発症時の年齢(才)	37.4±1.6	36.8±1.6
高血圧発症時の血圧(mmHg)		
収縮期	188±7	168±4*
拡張期	112±5	100±3*
高血圧発症から悪性化又は入院までの期間(年)	11.0±1.5	8.7±0.9

*p<0.05, *p<0.02 mean±s.e.

表 4. 使用された降圧薬の種類

降 圧 薬	悪性群 (n=27)	良性群 (n=27)
利尿薬	16例(60%)	18例(67%)
メチルドパ	9 (33)	2 (7)
ヒドララジン	7 (26)	3 (11)
β -ブロッカー	6 (22)	4 (15)
レセルピン	5 (19)	4 (15)
カプトプリル	4 (15)	2 (7)
Ca拮抗薬	3 (11)	3 (11)
エカラジン	1 (4)	3 (11)
ブラゾシン	1 (4)	0 (0)

高血圧発症より入院までの期間は、悪性群11.0年(0.7~27年)、良性群8.7年(0.5~24年)と悪性群でやや長い傾向を認めたが有意差は無かった(表3)。

降圧薬中断群および継続群において投与された降圧薬の種類は、利尿薬、メチルドパ、ヒドララジン、 β 遮断薬、レセルピン、カプトプリル、Ca拮抗薬、エカラジン、ブラゾシンで、悪性良性群間で大きな差はみられなかった(表4)。

平均降圧薬服用期間は悪性・良性群それぞれ4.3年(1週間~25年)、3.9年(2カ月~15年)であった。中断群における降圧薬中断から入院までの期間は2.9年(4カ月~12年)、3.6年(4カ月~11年)であった。いずれの期間も両群間で有意差は無

表 5. 高血圧治療歴

	悪性群	良性群
延べ降圧薬服用期間 (年)	4.3±1.2 (n=27)	3.9±0.7 (n=27)
降圧薬服用中断から 悪性化又は入院までの期間 (年)	2.9±0.8 (n=18)	3.6±1.2 (n=12)

mean±s.e.

表 6. 高血圧患者の職業および就学年数

	悪性群	良性群
I. 専門職	0名	1名
II. 中間職	10	19
III. 技能職	17	11
IV. 部分技能職	1	0
V. 非技能職	3	0
その他	8	8

p<0.02 (χ^2 検定)

就学年数 (年)	11.1±0.5	11.1±0.5
----------	----------	----------

mean±s.e.

かった (表 5)。

3) 職業・就業年数

職業分類法⁷⁾に従って、患者をclass I(専門職), class II(中間職), class III(技能職), class IV(部分技能職), class V(非技能職)に分けると、悪性群はclass II・III・IV・Vにそれぞれ10・17・1・3名が属し、その他主婦6名、無職2名であった。良性群はclass I・II・IIIにそれぞれ1・19・11名が属し、主婦7名、無職1名であった。両群間には職業分類上、有意差があり(χ^2 検定 $p<0.02$)、悪性群には肉体労働者が比較的多かった。就学年数は悪性群11.1年(6~16年)と良性群11.1年(6~16年)で差が無かった(表6)。

4) 生活様式

入院前1年間における生活様式・生活態度を検討した。対象となった患者に今回直接面会し、その間のlife styleが、他の期間と比較して、余り変わらない・無理をした・非常に無理をしたかを尋ね、いずれかを選択させた。悪性群・良性群それぞれ30名に今回面接が可能であった。悪性群の11名(37%)は非常に無理をしたと答え、5名(16%)

表 7. 発症前の生活態度

	悪性群 (n=30)	良性群 (n=30)
不変	14人(47%)	20人(67%)
無理	5 (16)	10 (33)
非常な無理	11 (37)	0 (0)

p<0.01 (χ^2 検定)

アルコール摂取量 g/日	50±6 (n=24)	44±7 (n=25)
喫煙量 本/日	23±3 (n=32)	25±3 (n=28)

mean±s.e.

は無理をしたと述べた。良性群では非常に無理をしたと答えた患者はおらず、10名(33%)が無理をしたと述べた(表7)。この生活様式の差は両群で有意であった。 $(\chi^2$ 検定 $p<0.01)$ 。非常に無理をした生活様式の具体例としては、1年間ほぼ毎日(約355日)出社した32才のレコードディレクター、新しくパン屋を開業して肉体的・精神的ストレスに長く苦しんだ58才の男性、1日3~4時間の睡眠で無茶な生活を数カ月続けた32才の調理師などがある。

5) 喫煙・飲酒量

入院3カ月前までの習慣的喫煙量・飲酒量を検討した。悪性群の32名(82%)および良性群28名(72%)は喫煙家で、喫煙量はそれぞれ紙巻タバコ1日23本(3~60本)、25本(5~60本)であった。飲酒量に関しては次式を用いてアルコール摂取量を求めた。

ビール1本(約630ml)=21gのアルコール

酒1合(約180ml)=22gのアルコール

ウィスキー1びん(約720ml)=245gのアルコール

ウィスキー1杯(約30ml)=10gのアルコール

悪性群の24名(62%)、良性群の25名(64%)は飲酒家で、1日のアルコール摂取量は50g(5~110g)と44g(7~122g)であった。喫煙・飲酒者数および量には両群間に有意差はなかった(表7)。

考 案

悪性本態性高血圧症の発症に可能性のある要因

を病歴について検討した。我々の成績では、悪性高血圧症患者は従来の報告^{9)~11)}と同様男性に多く、又平均年齢は45.9才であった。一方、悪性化までの高血圧罹病期間は11年で、Kincaid-Smithの報告⁹⁾と比較して長く、これは近年の医療の進歩によるものと思われる。

高血圧を初めて指摘された時の血圧値は、収縮期・拡張期血圧とも悪性群で良性群より既に有意に上昇していた。Gillumら¹²⁾は、たとえ血圧値が正常範囲でも、その値が高い傾向にあれば将来高血圧症になりやすいと報告している。我々の成績も、初めて高血圧を指摘された時の血圧値が高い傾向にある場合、将来悪性化の可能性がそれだけ大きくなることを示唆している。

治療歴を調べると、降圧薬を中断した患者は悪性群において有意に多かった。服薬を中止した結果血圧が上昇し、悪性化したものと思われる¹³⁾¹⁴⁾。降圧薬を中止してから悪性化または入院するまでの期間は、悪性群2.9年(4ヵ月~12年)、良性群3.6年(4ヵ月~11年)と比較的長く、又両群間に有意差はなかった。この事より、降圧薬中止によるrebound現象又はwithdrawal現象が悪性化の原因となった可能性は無いものと思われる。

悪性高血圧が発症するまで高血圧を自覚していなかった患者は、従来の報告^{8~10)}と比較して少なく、5名(13%)であった。このうち1名は、生来血圧正常な32才の男性で、電撃的な血圧の上昇と黄疸で入院、3ヵ月後DIC syndromeが増悪して死亡した。Linton¹⁵⁾・Kincaid-Smith¹⁶⁾らは血管内凝血が悪性高血圧発症の原因として重要視しているが、DIC syndromeを認めたのはこの1例に過ぎず、血管内凝血は悪性高血圧の結果おこってくるものであろう。

入院前1年間の生活様式は悪性・良性間で有意な差があり、悪性群では37%の患者に仕事などのため生活上大きな無理(過度の睡眠不足、過労、強度の精神的緊張の持続)が認められた。これらの生活様式が悪性化の誘因となる機序として、持続的ストレスにより交感神経活性が亢進し、血圧が増悪、その結果悪性化するものと考えられる。

Islesら¹⁷⁾は喫煙をする高血圧患者は非喫煙高血圧患者と比較して悪性化する頻度が高いと述べている。我々の成績では両群間で喫煙に関して有意差は無く、彼らの報告を支持するものでもなかった。この違いの理由は不明である。

米国では黒人は白人より重症高血圧を示す割合が多いと言われ¹⁸⁾、Gillumら¹⁹⁾はこの人種差を社会・経済的状态の違いで説明している。我々の患者を職業で分類すると、悪性群では肉体労働者が多い傾向にあった。仕事に関連するストレス、継続的医療を困難にする経済的理由、患者の性格や病識欠如にもとづくcomplianceの悪さなどがこの点を説明できるかもしれない。なお高血圧のために職業の変更を余儀なくされた患者はいなかった。一方、高学歴の患者ほど血圧は低い傾向を示すとの報告²⁰⁾もあるが、今回悪性・良性群間に就学年数の差はなかった。これは日本の教育制度と関係があろう。

結 論

悪性本態性高血圧症の発症誘因として、発症早期からのより強い血圧上昇、降圧薬治療の中断、過度の睡眠不足、過労、精神的ストレスの持続が示唆された。また、これらの誘因は患者の社会的職業的背景と関係があることが推測された。

文 献

- 1) Laragh JH, et al: Aldosterone secretion and primary and malignant hypertension. *J Clin Invest* 39: 1091, 1960.
- 2) Laragh JH: Role of aldosterone in man: Evidence for regulation of electrolyte balance and arterial pressure by a renaladrenal system which may be involved in malignant hypertension. *JAMA* 174: 293, 1960.
- 3) Barraclough MA: Sodium and water depletion with acute malignant hypertension. *Amer J Med* 40: 265, 1966.
- 4) Sesoko S, et al: Sequential changes in urinary catecholamine in the transition from benign to malignant hypertension in rats. *Jap Circulat J* (impress)
- 5) Sesoko S, et al: Atropine and a hypertensive crisis. *Ann Intern Med* 101: 720, 1984.
- 6) Mohring J, et al: Vasopressor role of ADH in the pathogenesis of malignant DOC hyperten-

- sion. *Amer J Physiol* 232 : F260, 1977.
- 7) Office of population censuses and surveys classification of occupations and coding index. London : Her Majesty's Stationery Office, 1980, p84.
 - 8) Keith NM, et al : The syndrome of malignant hypertension. *Arch Intern Med* 41 : 141, 1928.
 - 9) Kincaid-Smith P, et al : The clinical course and pathology of hypertension with papilloedema (Malignant hypertension). *Quart J Med* 27 : 117, 1958.
 - 10) Pitcock JA, et al : Malignant hypertension in blacks malignant intrarenal arterial disease as observed by light and electron microscopy. *Human Pathol* 7 : 333, 1976.
 - 11) Jhetam D, et al : The malignant phase of essential hypertension in Johannesburg blacks. A prospective study. *S Afr Med J* 12 : 899, 1982.
 - 12) Gillum RF, et al : Indices of obesity and blood pressure in young men followed 32 years. *J Chron Dis* 35 : 211, 1982.
 - 13) Pickering GW : The nature of essential hypertension Churchill Ltd, London, 1961, p114.
 - 14) Pickering GW : High blood pressure (2nd ed) Churchill Ltd, London, 1968, p323.
 - 15) Linton AL, et al : Microangiopathic hemolytic anemia and the pathogenesis of malignant hypertension. *Lancet* 1 : 1277, 1969.
 - 16) Kincaid-Smith P : Microangiopathic hemolytic anemia and malignant hypertension. *Lancet* 2 : 266, 1969.
 - 17) Isles C, et al : Excess smoking in malignant-phase hypertension. *Brit Med J* 1 : 579, 1979.
 - 18) Finnerty FA : Hypertension is different in blacks. *JAMA* 216 : 1634, 1971.
 - 19) Gillum RF : Pathophysiology of hypertension in blacks and whites. A review of the bases of racial pressure differences. *Hypertension* 1 : 468, 1979.
 - 20) Dai WS, et al : Arterial blood pressure and urinary electrolytes. *J Chron Dis* 37 : 75, 1984.
-