

# 高血圧の成因と治療の研究を振り返って

齊藤 郁夫\*

人類の数百万年の生存は飢餓、けが、感染症との戦いの歴史でもあった。食物採取には森や浜や野原を歩き回らねばならず、なかなか取れず、また、猛獣と遭遇するなど危険も多かったであろう。とっさに“戦うか逃げるか”の判断をするとともに、交感神経系を活性化して、心拍数、心拍出量、血圧を高め、筋肉への酸素供給を増やし、次の行動にでた。食物が取れると、腐らないうちにしっかり食べ、エネルギーを脂肪として体に貯め肥満し、次回食物がとれるまでの飢餓に備えた。食塩は高価なものであり、ローマ帝国では軍隊での給料として用いられていた。現代の南米アマゾンの奥地に住むヤノマモ族にみられるように、以前は食塩を取る機会は少なく、食塩を体に保持するレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の機能が重要であった。約5000年前に中国では食物を腐敗しないように食塩で保存する技術が開発された。食塩を過剰に摂取するようになったのは人類100万年の歴史からみると最近のことであり、1870年代に食塩摂取量はピークに達した。1950年代の東北地方の調査では食塩摂取量は1日25g前後であった<sup>1)</sup>。人類の生存に寄与した交感神経系、肥満、食塩が高血圧の成因と深くかかわっている<sup>2)</sup>。

高血圧の診断には血圧を測定する技術が必須であったが、Riva-Rocci, Korotkoffらにより

血圧測定が可能になったのは1905年ごろである<sup>3)</sup>。それから、約50年間、高血圧は加齢により“ごみ”“かす”などが貯まって狭くなった血管に血液を流すために必要不可欠な“essential”なことであり、“本態性”とされ、高血圧自体は怖いものではないが、血圧を下げようとするおかしな人がいるのが怖いとされた時期もあった<sup>4)</sup>。しかし、1967年に発表されたアメリカのveterans administration 研究以後、大規模臨床研究の集積により高血圧を降圧薬で治療することは常識となった。近年の高齢化に伴い、高齢者高血圧の治療についても研究が進んでいる。さらに、医療においても有限な資源の有効な使用は必要であり、医療経済についての研究も行われている。以下に、これまでの私の関係した研究成績をまとめた。

## 1. 高血圧の成因

### 1) 交感神経系

#### ノルエピネフリン

交感神経系活動を測定するには血液中、尿中のノルエピネフリン測定などの方法がある。大学生において24時間蓄尿中ノルエピネフリンの測定を行ったところ、家庭血圧も高い高血圧では $38.0 \pm 2.8 \mu\text{g} / \text{日}$ であり、正常血圧の $30.8 \pm 2.2 \mu\text{g} / \text{日}$ に比べ高値であった ( $P < 0.05$ )<sup>5)</sup>。診察室血圧は高いが家庭血圧は正常である白衣

\* 慶應義塾大学保健管理センター

高血圧では、診察室および家庭血圧も高い高血圧と比べると、診察室で採血した血液中のノルエピネフリンは同等であったが、尿中ノルエピネフリンは正常血圧と変わりなく、診察室での一時的な交感神経系の活性亢進が推定された。

## 2) プロラクチン

血液中のプロラクチンは中枢ドパミン活性により調節されており、高血圧では中枢の交感神経系全般の変調のため、プロラクチンが増加するとする欧米の成績があった。しかし、日本の若年者では正常血圧と比較し境界域高血圧でプロラクチンの高値を認めず ( $10.7 \pm 0.8 \text{ ng/ml}$  対  $11.3 \pm 0.7 \text{ ng/ml}$ , ns), 中枢ドパミン活性の低下は確認されなかった<sup>6)</sup>。

## 2. 肥満

### 1) 体重と血圧

肥満者では血圧は高く、大学3年間で体重が3kg低下すると血圧も低下することが認められている<sup>7)</sup>。また、15歳から17歳の白衣高血圧、高血圧の5年間間の観察を行ったところ、高血圧持続は体重の増加と関係した<sup>8)</sup>。降圧薬治療中であっても肥満のコントロールは重要で、正常体重に比べ、BMI27以上の肥満者では降圧薬の投与量が多かった ( $1.4 \pm 0.8$  対  $2.3 \pm 1.4$ ,  $P < 0.01$ )<sup>9)</sup>。

### 2) 交感神経系

肥満高血圧では、肥満正常血圧に比べ交感神経系が活性化している<sup>10)</sup>。それにはインスリン抵抗性による高インスリン血症<sup>11, 12)</sup>や、高レプチン血症も関係する<sup>13)</sup>。

### 3) インスリン抵抗性

運動する肥満者と運動しない肥満者を比較すると、インスリン抵抗性の指標であるインスリン・血糖比は運動しない肥満で高値であり、運動はインスリン抵抗性を改善することが示唆された<sup>14)</sup>。

### 4) アディポネクチン

脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンは肥満、メタボリックシンドロームで低下し、アディポネクチンには動脈硬化を抑制する効果があるとされている<sup>15)</sup>。降圧薬であるテルミサルタン、ロサルタンなどのアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) はアディポネクチンを増加させ<sup>16)</sup>、利尿薬はアディポネクチンを減少させるが、利尿薬とARBの合剤はアディポネクチンを変化させなかった<sup>17)</sup>。

### 5) メタボリックシンドローム

平均年齢15歳の1,446人の若年者においてメタボリックシンドローム (腹囲80cm, 血圧130/75mmHg, 血糖110mg/dl, トリグリセライド (TG) 110mg/dl, HDL コレステロール40mg/dlで定義) の頻度は1.4%, 肥満者では15.6%であった<sup>18)</sup>。中高年では腹囲のかわりにBMI25以上を用いたが、1993年、2002年ともメタボリックシンドロームの頻度は男性で15%, 女性で1%であった<sup>19)</sup>。なお、慶應義塾大学保健管理センター年報によると40歳から65歳のメタボリックシンドロームの頻度は2008年男性15.9%, 女性2.0%, 2009年男性20.1%, 女性3.1%, 2010年男性21.3%, 女性4.6%であった。正常血圧の30歳から54歳の中年男性において、メタボリックシンドロームの要素の数と1983年から10年間の観察期間中の高血圧の発症に密接な関連があった。すなわち、BMI24以上, TG150mg/dl以上, 血圧130/85mmHg以上のうち、持つ要素が0だと10%, 1つを持つと20~30%, 2つを持つと40~50%, 3つを持つと60%が高血圧を発症することが観察された<sup>20)</sup>。腹囲とBMIの関係を日本人男性で検討したところ相関があり ( $r=0.791$ ,  $P < 0.0001$ ), 腹囲85cmに相当するBMIは23.3であった<sup>21)</sup>。

### 3. 食塩

#### 1) 食塩摂取量

尿中食塩から推定した食塩摂取量について高血圧と正常血圧では差がみられていない<sup>5)</sup>。また、高血圧の遺伝の有無と食塩摂取量の多少にも関連はみられない<sup>22)</sup>。厚生労働省の国民健康・栄養調査、国民栄養の現況によると食塩の一日摂取量は1990年には12.5g、1991年は12.9gであったが2006年は10.8g、2007年は10.6gと減少傾向がみられている。成人の教職員の調査結果からみると食塩摂取量は1990年9.9g、2011年10.2gで変化していなかった<sup>1)</sup>。

#### 2) ドパミン

腎臓でドパミンはナトリウム (Na) 排泄を促進する。高血圧の遺伝のない正常血圧では尿中ドパミンと尿中 Na の間に相関があったが ( $r=0.52, p<0.01$ )、遺伝のあるものでは相関がみられず、ドパミンの腎臓への作用に変調があることが示唆された<sup>23)</sup>。

#### 3) アルドステロン

Na 調節に重要な役割を果たしているアルドステロンはアンジオテンシン II、カリウム、ACTH などを含む多くの因子で調節されている<sup>24, 25)</sup>。

### 4. 高血圧の治療、高齢者高血圧

アンジオテンシンの阻害薬の効果は以前からアナログを用いて研究されている<sup>26)</sup>。ARBは副作用が少なく、有効性が高いことでしばしば使用されている<sup>27-30)</sup>。ACE 阻害薬<sup>31)</sup>、カルシウム拮抗薬 (CCB) も有効性が高い。アルドステロン拮抗薬の降圧効果も認められている<sup>32)</sup>。近年の高齢化により、高齢者高血圧の適正治療が重要となっているが、CCBであるベニジピンの10,000人の日本人の高齢者高血圧における有効性、安全性も確認されており<sup>33)</sup>、85歳以上の高齢者高血圧においても安全に使用できる<sup>34)</sup>。

降圧薬治療においては、服薬継続が重要であり、服薬継続を阻害する要因の検討、患者・医療者の認識の差を理解し、解消する必要がある<sup>35, 36)</sup>。服薬薬剤数が多くなると、服薬継続は悪化するので、合剤は有用である<sup>37)</sup>。

### 5. 医療経済

降圧薬治療、降圧薬の併用療法は心血管疾患の発症予防に有効であることは確立しているが<sup>38)</sup>、費用対効果との関係はあまり考慮されてこなかった。そこで、中高年の高血圧を生涯にわたり治療し、高血圧の治療、脳卒中、心筋梗塞などの合併症の治療、介護費用、糖尿病などの併発疾患の治療などを含めた降圧薬治療の費用対効果について Markov モデルを用いて検討した。ARB, CCB, 利尿薬を基礎薬とする降圧薬の生涯治療の費用対効果は糖尿病を合併していない高血圧の場合は同等であったが、糖尿病を合併する場合は ARB 基礎薬とする降圧薬治療の費用対効果がよかった<sup>39)</sup>。また、ARB, CCB 単剤で収縮期血圧140mmHgにコントロールする治療と ARB, CCB を併用して125mmHgにコントロールする降圧薬の生涯治療を比べると、ARB, CCB 併用の費用対効果がよかった<sup>40, 41)</sup>。以上より、日本で最も行われている ARB と CCB の併用<sup>42, 43)</sup> は費用対効果からみても適切であることが示唆された。

## おわりに

高血圧の治療はエビデンスに基づくガイドラインに沿って行われる時代となった。ガイドラインの臨床医による認知度は高い<sup>44)</sup>。高血圧の予防・管理が進展し、脳卒中、心臓病、認知障害などの高齢化に伴う問題が軽減するには研究が重要である。2011年には日本高血圧学会の学会賞を受賞したが、これまでの研究に協力していただいた学生、教職員、患者、共同研究者に深く感謝している。

## 総 括

1. 交感神経系、肥満、食塩が高血圧の成因と深くかかわっている。
2. インスリン抵抗性、レプチン、アディポネクチンも高血圧と関連している。
3. 1993年、2002年のメタボリックシンドロームの頻度は成人男性で15%、女性で1%であった。近年のメタボリックシンドロームの頻度は男性で約20%、女性で4%であった。
4. ARBは副作用が少なく、有効性が高いことでしばしば使用されている。ACE阻害薬、カルシウム拮抗薬（CCB）も有効性が高い。
5. CCBのベニジピンの日本人の高齢者高血圧における有効性、安全性も確認されている。
6. 高血圧の生涯治療の費用対効果は糖尿病を合併していない場合は降圧薬間で同等であったが、糖尿病を合併する場合はARB基礎薬とする降圧薬治療がよかった。
7. ARB、CCB単剤で収縮期血圧140mmHgにコントロールする治療とARBとCCBを併用して125mmHgにコントロールする降圧薬の生涯治療を比べると、ARB、CCB併用の費用対効果がよかった。
8. 日本で最も行われているARBとCCBの併用は費用対効果からみても適切である

## 文 献

- 1) 齊藤郁夫：高血圧者の食塩摂取量。1990年度と2011年度の比較。慶應保健研究 2012（印刷中）
- 2) カプラン, NM：一次性高血圧：病因, カプラン臨床高血圧（猿田享男ら訳）。医学書院, 東京 p.49-112, 1995
- 3) 朽久保修：齊藤郁夫他編：臨床高血圧の100年—過去から見えてくる未来。ライフサイエンス出版, 東京 p.5-9, 1997
- 4) 齊藤郁夫：Framingham study の果たした役割。内科 90：221-224, 2002
- 5) Saito I, et al.: Comparison of clinic and home blood pressure levels and the role of the sympathetic nervous system in clinic-home differences. Am J Hypertens 3：219-224, 1990
- 6) Saito I, et al.: Plasma prolactin, renin and catecholamines in young normotensive and borderline hypertensive subjects. J Hypertens 2：61-64, 1984
- 7) Hirose H, et al: Effects of body weight control on changes in blood pressure：Three-year follow-up study in young Japanese individuals. Hypertens Res 23：421-426, 2000
- 8) Saito I, et al.: Long-term changes in clinic blood pressure in patients with white-coat hypertension. Blood Press Monit 3：97-100, 1998
- 9) Saito I, et al.: Relation between blood pressure control, body mass index and intensity of medical treatment. Hypertens Res 26：711-715, 2003
- 10) 齊藤郁夫, 竹下栄子：肥満高血圧の病態。慶應保健研究 6：22-26, 1988
- 11) Saito I, et al: Insulin resistance syndrome in adolescents and adults. Hypertens Res 19 (suppl I)：s19-s22, 1996
- 12) Saito I, et al.: Insulin resistance and hypertension in adolescents and adults. Intern Med 41：64-66, 2002
- 13) Hirose H, et al.: The obese gene product, leptin: possible role in obesity-related hypertension in adolescents. J Hypertens 16, part2：2007-2012, 1998
- 14) Saito I, et al.: Leisure time physical activity and insulin resistance in young obese students with hypertension. Am J Hypertens 5：915-918, 1992
- 15) Hirose H, et al: review: Serum high-molecular weight adiponectin as useful marker for the evaluation and care of subjects with metabolic syndrome and related disorders. J Atheroscler

- Thromb 17 : 1201-1211, 2010
- 16) Komiya N et al: Effects of telmisartan therapy on metabolic profiles and high-molecular weight (HMW) adiponectin level in Japanese male hypertensive subjects with abdominal obesity. *J Atheroscler Thromb* 16 : 137-142, 2009
- 17) Hirose H, et al: Effects of losartan/hydrochlorothiazide treatment, after change from ARB at usual dosage, on blood pressure and various metabolic parameters including high-molecular weight adiponectin in Japanese male hypertensive subjects. *Clin Exp Hypertens* 33 : 41-46, 2011
- 18) Saito I, et al: Prevalence of metabolic syndrome in young men in Japan. *J Atheroscler Thromb* 14 : 27-30, 2007
- 19) 齊藤郁夫, 他 : Metabolic syndrome の頻度—1993年および2002年の成績. 慶應保健研究 23 : 29-31, 2005
- 20) 和井内英樹他 : 成人男子における高血圧の発症予測因子. 慶應保健研究 17 : 45-49, 1999
- 21) 齊藤郁夫 : ウエスト周囲径と BMI の関係. 慶應保健研究 22 : 9-12, 2004
- 22) Kawabe H, et al.: Relation of home blood pressure to body weight in young normotensive men with or without family history of hypertension. *Am J Hypertens* 7 : 498-502, 1994
- 23) Saito I, et al.: Urinary dopamine excretion in normotensive subjects with or without family history of hypertension. *J Hypertens* 4 : 57-60, 1986
- 24) Saito I, et al: Role of angiotensin III in the regulation of blood pressure, plasma aldosterone and plasma renin activity in rabbit. *Acta Endocrinol* 89 : 132-141, 1978
- 25) Saito I, et al: Steroidogenic characteristics of a new aldosterone-stimulating factor (ASF) isolated from normal human urine. *Hypertension* 3 : 300-305, 1981
- 26) Saito I, et al: Role of renin-angiotensin system in the control of blood pressure and aldosterone in patients with cirrhosis and ascites. *Jpn Heart J* 5 : 741-747, 1978
- 27) Conlin PR, et al: Angiotensin II antagonists for hypertension. Are there differences in efficacy? *Am J Hypertens* 13 : 418-426, 2000
- 28) Saito I, et al: The use of olmesartan medoxomil as monotherapy or in combination with other antihypertensive agents in elderly hypertensive patients in Japan. *J Clin Hypertens* 10 : 272-279, 2008
- 29) Saito I, et al: Early antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil. *J Clin Hypertens* 10 : 930-935, 2008
- 30) Saito I, et al: Olmesartan medoxomil and azelnidipine therapy in patients with hypertension and chronic kidney disease in Japan. *J Nephrol* 2012
- 31) Saito I, Saruta T: A multicenter comparative study of slow-release nifedipine, enalapril and atenolol as monotherapy in essential hypertension: Results after 2years of therapy. *Asian-Pacific Symposium on Ca-antagonists*. (Ed) Kawai C, Kelly DT. Churchill Medical Communications, Tokyo; p40-44., 1993
- 32) Miyashita Y, et al: Comparison of effects of low dose of spironolactone and a thiazide diuretic in patients with hypertension treated with an angiotensin type I receptor blocker. *Clin Exp Hypertens* 31 : 648-656, 2009
- 33) Saito I, et al: Effect of antihypertensive treatment on cardiovascular events in elderly hypertensive patients: Japan's benidipine research on antihypertensive effects in elderly (J-BRAVE). *Clin Exp Hypertens* 33 : 133-140, 2011
- 34) Saito I, et al: Treatment of hypertension in patients 85 years of age or older: A J-BRAVE substudy. *Clin Exp Hypertens* 33 : 275-280, 2011
- 35) Saito I, Saruta T: Effect of education through a periodic newsletter on persistence with antihypertensive therapy. *Hypertens Res* 26 : 159-162, 2003
- 36) 齊藤郁夫 : 未治療高血圧患者および治療中高血圧患者と医師の高血圧治療, 高血圧合併症の認識の乖離. *Prog Med* 28 : 1215-1222, 2008
- 37) 齊藤郁夫 : 服薬コンプライアンスと血圧コントロール : 降圧薬の薬剤数が服薬コンプライアンスに及ぼす影響. *血圧* 13 : 1019-1025, 2006
- 38) Saito I, Saruta T: Controlled release nifedipine and valsartan combination therapy in patients with essential hypertension: The adalat CR and valsartan cost-effectiveness combination (ADVANCE-Combi) study. *Hypertens Res* 29 : 389-396, 2006
- 39) Saito I, et al: Pharmacoeconomical evaluation of combination therapy for lifetime hypertension treatment in Japan. *JMAJ* 48 : 574-585, 2005

- 40) Saito I, et al: Cost-utility analysis of antihypertensive combination therapy in Japan by a Monte Carlo simulation model. *Hypertens Res* 31 : 1373-1383, 2008
- 41) 齊藤郁夫, 他 : 医療経済の視点からみた日本の高血圧治療—アンジオテンシン II 受容体拮抗薬, カルシウム拮抗薬併用療法の費用対効果— *Prog Med* 29 : 376-385, 2009
- 42) Saito I, et al.: Trends in pharmacological management of hypertension in Japan. One year after publication of the JSH 2000 guidelines. *Hypertens Res* 25 : 175-178, 2002
- 43) 齊藤郁夫 : 第 1 選択薬としての使用降圧薬と併用療法の動向—2001年から2007年までの調査— *慶應保健研究* 27 : 7-10, 2009
- 44) Ikeda N, et al: Awareness of the Japanese society of hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH2000) and compliance to its recommendations: survey in 2000 and 2004. *J Hum Hypertens* 20 : 263-266, 2006