

総説

高血圧研究の変遷 —メタボからフレイルまで—

中田徹男*

京都薬科大学 臨床薬理学分野

京都薬科大学に赴任してからの研究テーマであった、高血圧の成因論と脳・腎・血管障害の抑制に関する研究等を取り上げ概説した。26年前、当時4年制私立薬系単科大学としては早くから「臨床薬理学研究室」を設立していただき、熱心で元気な院生、学部生とともに病態モデル動物を用いた循環器系基礎研究に取り組む機会を与えられるとともに、講義では臨床現場での医療経験を、熱い視線で聴いていただいた記憶が新しい。高血圧診療の究極の目的は脳心腎血管イベントの抑制であり、全国どの医療機関でも最新の医療が受けられるように臨床試験のエビデンスに基づく「診断治療ガイドライン」が疾患ごとに4、5年毎に改訂される。この領域の参考書が追いつかない最大の理由である。それに関わる研究成果と高血圧診療の変遷について私見を交えて述べる。

キーワード：本態性高血圧、交感神経活性、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系、食塩、メタボリック症候群、インスリン抵抗性

受付日：2023年2月1日、受理日：2023年2月15日

1. はじめに

内科診療に従事してはや40年が過ぎた。4年の臨床研修の後、循環器内科の大学院進学時に研究室を選ぶことになり、指導医の影響もあり「高血圧」を選択したのが今日まで続くとは当時は考えもしなかった。我が国の高血圧患者数は4,300万人とも言われ、単一疾患としては最大規模になる。また循環器病診療の大きな対象である、脳卒中・心筋梗塞・心不全などの脳

心血管系イベント発症リスクとして糖尿病や喫煙を遥かに上回る高リスクであることが知られている。一方で、高血圧患者の8～9割は「本態性高血圧」患者であり、その成因は遺伝因子と環境因子がモザイク状に複雑に関わるとされている。しかも、高血圧発症から脳心血管イベント発症までは数十年かかることから、結局は十分に降圧しておけばそれで良いという考えが浮かぶ。そもそも高血圧の原因を調べることが学問なのかと思ったことを覚えている。

20世紀まで（と言っても～1999年のことであるが）は、驚くことに高血圧の診断基準は拡張期血圧がその判断の中心であった。日本でも、患者数が世界最大規模のアメリカの高血圧ガイ

* 連絡先：
〒607-8412 京都市山科区御陵四丁野町1
京都薬科大学 臨床薬理学分野

ドラインがそのまま用いられていた。現在は収縮期血圧が心血管イベント発症により大きく関与することは当たり前となっているが、当時は160 mmHgを超えるまでは「高血圧」扱いすらされていなかった。高血圧の定義が「160 and/or 95 mmHg」であった時代である。アメリカの第32代大統領フランクリン・ルーズベルトは63歳で亡くなり、死因は高血圧が原因の脳出血とされている。血圧が250 mmHgを超えている時もあったと言われている。日本では、織田信長が高血圧に悩んでいたと言われているが、まだ「日乃本」に血圧測定方法がなかった時代でありその真偽は疑問である。また、上杉謙信も高血圧だったとされ、トイレ中に脳出血で倒れ、48歳で死去した。酒と梅干しが大好きで、塩分過剰摂取が高血圧を招いたとされている。武田信玄に塩を送ったとする逸話が有名である。私が大学院で最初に取り組んだテーマが「食塩と高血圧」であった。特に塩（ナトリウム）が中枢性（脳に働いて）に交感神経系、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAA系）を賦活化し高血圧に関わるのではないかと考え、ラットの高血圧モデルを用いて様々な物質を中枢（脳室内）投与し血圧、心拍、交感神経活動を調べていた。米国留学中は脳微小灌流法（図1）を用い、覚醒下のラットにストレス負荷を行い、交感神経活動の中心核であ

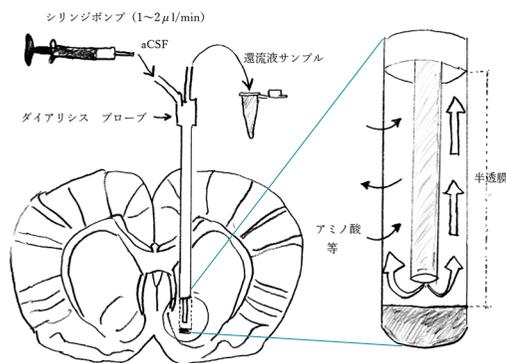


図1 脳微小灌流法の原理・シエーマ

る視床下部の神経伝達物質としてカテコラミンの脳細胞外液中濃度の変化と心血管反応を研究していた。帰国後はインスリン抵抗性症候群、後のメタボリック症候群の概念が話題となっていた。高血圧・糖尿病・脂質異常症などの「成人病（当時の呼び名）」が内臓肥満を基に生じているとの概念が提唱され始めた頃で、高インスリン血症と血圧上昇の実験に取り組んだ。その後京都薬科大学に赴任後は、食塩と高血圧、様々な高血圧モデル動物に対する降圧作用を持つ既存薬や自然由来物質とその心・腎・血管保護効果について学生たちと一緒に取り組んできた。

高血圧臨床では2000年に初めて日本人を対象としたエビデンスに基づく高血圧治療ガイドラインが作製され、定期的に改訂が行われ最新のJSH2019に繋がれている¹⁾。新しい日本人独自のエビデンスを取り入れながら、欧米との整合性に配慮されたものとなっている。ここでは、これまでの基礎研究と高血圧臨床に関わる知見を概説する。

2. 覚醒下の高血圧モデルラットで、脳内神経伝達物質を測定する

本態性高血圧の成因論に関わる食塩の関与についてはいくつかの説が提唱されていたが中でもGytonの実験が有名である。彼は3分の2腎摘除犬に生理食塩水を持続的に投与したときの血行動態を観察し、腎障害由来の体液貯留が心拍出量の増加を経て高血圧をきたす過程で、まず心拍出量増加とともに血圧が上昇し、総血管抵抗はむしろ低下することを見出し高血圧成因論に「腎臓説」を示した。つまり腎臓のナトリウム排泄能が低下すると、食塩感受性が高まり体液中にナトリウムと水分が貯留し、心拍出量が増加して血圧が上昇するという説である（図2）²⁾。当時我々は、生理的に血圧の恒常性

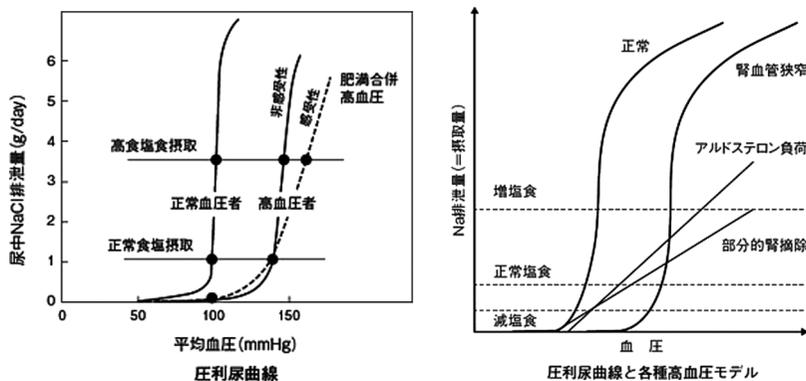


図2 食塩感受性と高血圧

に働いている動脈圧受容体の変化と、脳内ナトリウム感受性の異常が高血圧に関与するという仮説に基づいて研究を行っていた。そのため、心血管反応の中心である脳内視床下部の交感神経中心核を電気的に破壊後の高血圧進展や、側脳室内への薬物投与による血圧変動を調べていた。更にピンポイントで「交感神経中心核の神経伝達物質のリアルタイムな測定を行う」というのが、米国留学先での最初の研究テーマとなる。脳微小灌流法とは、簡単に言うと、直径約200 μm 、長さ1 mmの筒状の透析膜からなる透析プローベを核内に挿入し、毎分1~2 μl で人工髄液を流し、先端部分の半透膜を介して細胞外液中から濃度勾配で流れ込んだ灌流液中のアミノ酸やペプチドを測定する手法である(図1)⁶⁾。当時、まだ市販の透析プローベは非常に高価でかつサイズが大き過ぎたため、留学前に名古屋大学の金田典雄博士(後の名城大学薬学部長)に透析プローベの作製技術の指導を受け、留学中も色々相談しながら静脈内留置針と人工透析器から取り出した透析膜、HPLCの配管内部に使用される外径/内径50/25 μm のシリカキャピラリーチューブやステンレス管を使って自作していた。前日に麻酔下で大腿動脈に血圧測定用カニューレを挿入し皮下トンネルを介して頸背部に固定、その後脳固定装置を用いて頭

蓋骨にガイドカニューレを固定する。翌日に透析プローベをガイドカニューレから挿入し覚醒下での実験を行う。留学前に「一角獣のような動き回るラットで高血圧の実験をするのでしょうか?」と上司に言っていたのを思い出すが、2年後には2本の透析プローベがついた「二角獣」までになっていた。2 $\mu\text{l}/\text{min}$ の流量で5分毎に灌流液サンプルのカテコラミン測定を行うため、当時のHPLCでは感度が十分でなく、Radio-Enzymatic Assayで測定していた。研究生生活の中で、朝から晩まで、ひたすら単純な実験に没頭していた2年間であった。兎にも角にも帰国前には覚醒下で高血圧モデルラットの脳内神経伝達物質と、心血管反応の記録・検討ができる実験系が出来上がった^{7,8,13)}。

3. 交感神経活動を測定する

高血圧と交感神経活動の関係は古くからの研究課題であり、臨床的にも β 遮断薬は心疾患、中でも近年、がんに代わり死亡数が増大することが懸念(心不全パンデミック)されている慢性心不全の第一選択薬として用いられている。学生時代には「心不全に β 遮断薬は禁忌」と学んだことが不思議に思える。臨床では交感神経

活動の指標はいくつか示されている。自律神経活動の生体内機能は実に複雑であり薬理学の重要学習項目であるが、血圧や心血管反応など、循環器領域の研究では「交感神経はいつも悪者」であり、これを抑えることが心血管イベントの抑制につながると考えられる。交感神経活動の評価に古くから使われるのは血中カテコラミン濃度、中でもノルアドレナリン濃度の測定である。今でも二次性高血圧の褐色細胞腫が疑われる症例では必ず測定される。血中のノルアドレナリンは交感神経終末より分泌され、すぐにモノアミン代謝酵素により代謝、シナプス前膜から再吸収されるとともに残りは尿中に排泄されるため、24時間塩酸蓄尿中のノルアドレナリン排泄量が1日の交感神経活動の安定した指標と考えられる。しかし、短時間のストレス負荷に対する自律神経活動のリアルタイムな評価には適さず、また古くからある腎交感神経の直接記録（腎交感神経に双極電極を植込み神経活動を記録する）も実験手技、測定環境の煩雑さから実用的ではない。最近ではスマートフォンで

心電図を拾い、その心拍間隔の揺らぎ解析から副交感神経活動を計測し、「リラックスの指標」とするソフトが散見される。ストレス社会における手軽なリラックス度の評価アプリである。動物実験でも動脈圧波形の収縮期血圧のピークと、心拍の間隔の揺らぎ解析を行い、その高周波、低周波成分と交感神経活性、副交感神経活性の検討が詳細に行われた結果、フラクレットソフト⁵⁾を用いた自律神経活性の評価が行えるようになった。実際に学生達と実験を始めると必ずしも安定した結果が得られず、試行錯誤の後、数年を経てこの測定系はその後の薬物、自然由来物質の血圧、交感神経活動への影響の検討に役立つこととなる^{9,10)}。ともあれ、覚醒下で「一角獣」の交感神経活動の評価ができるようになった（図3）。

4. レニン・アンジオテンシン・アルドステロン（RAA）系に取り組み

RAA系は腎臓の血流減少に対し循環血流量

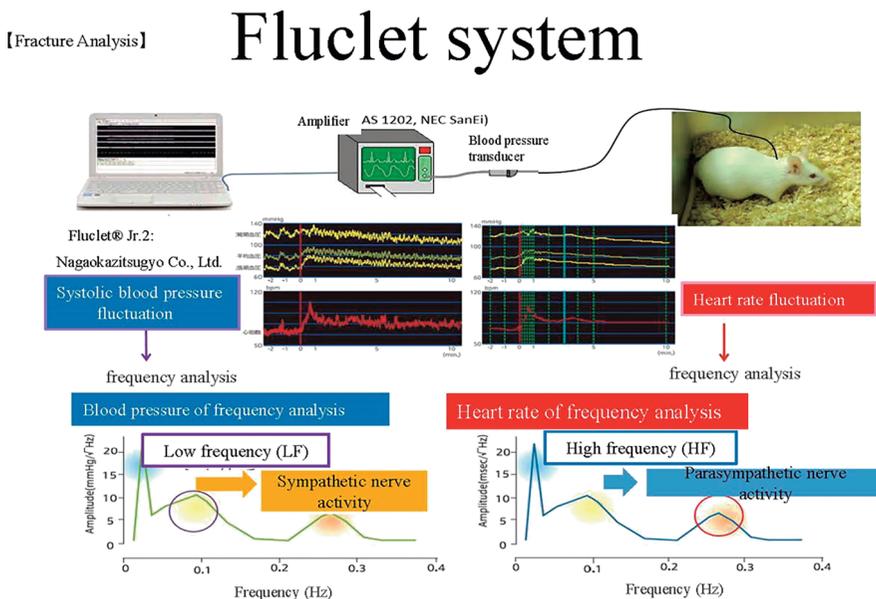


図3 覚醒下で交感神経活動を測定するシステムの実際

を維持して腎血流を保つために備わったシステムと考えられている。ヒトの祖先(?)がまだ海の中にいた頃は塩が豊富にあり、心臓から脳への血液循環のための血圧も低くて良かった。恐らくは巨大魚との生存競争から生き残るために陸に上がるようになると、塩分を体内に蓄えるためにRAA系が発達したと考えられている。更に立位歩行となって重力に逆らって心臓から脳への血流を維持するために血圧が70 mmHg以上必要になったと言われている。ショックレベルの60 mmHg + 安全域10 mmHgと理解できる。当時は塩分過剰摂取で高血圧と戦う事態になるとは、予想だにしないだろう。

循環系RAA系として、腎臓の輸入細動脈にある傍糸球体細胞から①レニンが分泌され、肝臓で産生される②アンジオテンシノーゲンから、③アンジオテンシンIが産生される。アンジオテンシンIは肺の毛細血管に存在する④アンジオテンシン変換酵素(ACE)によって、⑤アンジオテンシンIIに変換される。またACEは血管拡張作用を持つブラジキニンの分解酵素でもあるため、ACE阻害により増えたブラジキニンの更なる血管拡張作用による降圧と同時

に、気道粘膜のC繊維を刺激し「空咳」が出現することになる。アンジオテンシンIIは全身の抵抗血管の受容体(⑥AT1受容体)に作用して血管収縮させ、⑦末梢血管抵抗を増加させるとともに、副腎髄質から⑧アルドステロンを分泌させる。アルドステロンは腎臓の集合管の⑨受容体に作用し、ナトリウムを再吸収することで循環血液量が増加し、⑩心拍出量が増加する。血圧の定義は「心拍出量×抹消総血管抵抗」であるため、RAA系は「⑦×⑩」で血圧を上昇させるため、交感神経系と並んで高血圧研究の中心課題とされてきた。降圧薬としても我が国でも古くから研究され、ACE阻害薬(④)、AT1受容体拮抗薬:ARB(⑥)、抗アルドステロン薬(⑧、⑨)、直接レニン阻害薬(①)が臨床応用されている(図4)。

一般的にRAA系により血圧が上昇すると、レニン分泌は抑制されRAA系の働きは低下する。RAA系の一部の経路を抑制した際の他の要素の増減は複雑ではあるが、1981年に初めてアルドステロン・ブレイクスルーという概念が提唱されRAA研究は大きな岐路を迎えることになる。高血圧患者にACE阻害薬やARBを

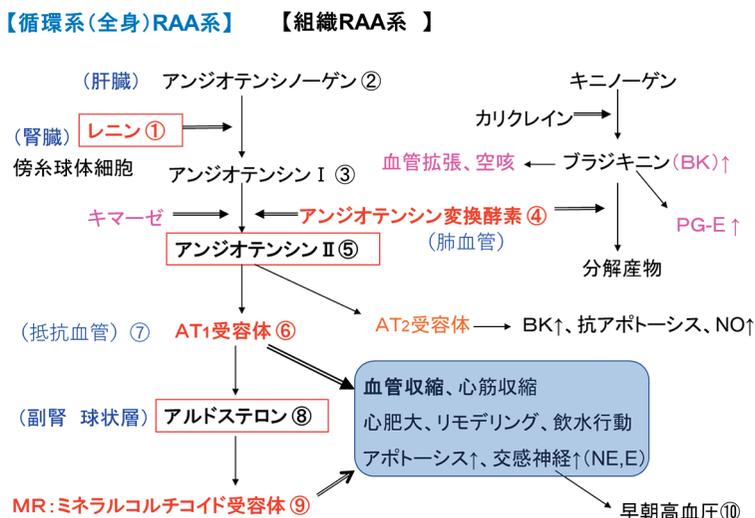


図4 循環系・組織レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系

投与すると血中アルドステロン濃度の低下を伴い降圧するが、数か月たつと血中アルドステロン濃度は徐々に上昇し、1年後には10～50%程度の患者で元の濃度にまで戻っているが、降圧効果は持続しているという報告⁹⁾であった。ここで「循環系 RAA 系」だけでは降圧機序の説明ができないことに対し、「組織 RAA 系」の研究が進むことになる。血管、腎臓、心臓などの各組織には独自の RAA 系のコンポーネントが備わっていて、ACE 阻害薬や ARB の降圧効果の持続は、「循環系 RAA 系」のアルドステロン・ブレイクスルーが生じて、血管の「組織 RAA 系」の抑制が持続しているため降圧効果は続くという考えである。更に、「組織 RAA 系」が様々な組織障害の進展、いわゆる「組織リモデリング：誤った改築」に関与することが報告され、今では心筋梗塞後のリモデリング、心不全予後改善を期待して ACE 阻害薬（または ARB）は血圧とは関係なく治療指針の中に記載されている。腎臓に関しても、原尿のろ過器である糸球体の入り口（輸入細動脈）と出口（輸出細動脈）の動脈の AT₁ 受容体の分布の差から、ACE 阻害薬や ARB を投与すると輸出細動脈のほうより拡張し、糸球体ろ過圧（糸球体内圧）が低下するため尿中への蛋白排泄量が減少することが知られている。よって、尿蛋白（微量アルブミン）のほうより早期に出現するため感度が良いが、糖尿病以外で保険診療の適応がない陽性の慢性腎臓病では、血圧に関係なく ACE 阻害薬や ARB が積極的適応（理由がない限り最初に使用すべき）となる。このように、降圧薬として開発された RAA 系阻害薬が、降圧とは関係なく組織保護効果を持つことを「多面的効果：pleiotropic effect」（グリコのおまけという表現が学生には通じないが）と呼ばれ、私の赴任後の研究テーマになった¹¹⁾。ラットを高血圧モデルとして使用する理由は、血圧がヒトと同じレベルであること、血圧を測定する系（tail

cuff 法や直接カニューレション法）が確立されていること、また寿命が3年と短くヒトの高血圧性臓器障害、動脈硬化の発症・抑制効果が短期間で検討できることにある。我々の研究室では Deoxycorticosterone acetate (DOCA) 食塩負荷高血圧モデルラットをしばしば用いた検討を行ってきた⁹⁾。このモデルでは食塩負荷により中枢性の腎交感神経系の亢進が生じ、ナトリウム排泄機構に器質的異常が生じることで血圧上昇が生じることが報告されている。片腎摘出後に DOCA 皮下注射（週1回）と1%食塩水を飲料水として自由摂取させると2週後には血圧は200 mmHg 近くまで上昇し、3週後には高度腎機能障害や脳出血を生じるモデルである。このモデルを使用するもう一つの理由は、ACE 阻害薬や ARB を投与してもほとんど血圧が低下しないことにある。高度のナトリウム貯留により循環 RAA 系が強く抑制されることがその原因とされる。降圧薬の臓器保護効果は降圧そのものに起因するところが大きく、ヒトの高血圧治療ガイドラインでも積極的適応の無い場合の降圧薬選択がカルシウム拮抗薬、ACE/ARB、チアジド系利尿薬のいずれかとされる根拠にもなっている。よって、高血圧モデルラットに RAA 系阻害薬を投与して臓器保護効果が得られれば、降圧以外の機序すなわち pleiotropic effect があると言える。

5. インスリン抵抗性・メタボリック症候群を考える

糖尿患者に高血圧の比率が高く、高血圧患者では耐糖能障害の割合が多いことは以前より知られており、共通の背景に「肥満」が指摘されていた。1990年代に入り、それまで複数の研究者から「シンドローム X、内臓脂肪症候群」と呼ばれていた概念が「インスリン抵抗性症候群」とまとめられることになった。その後、当

時の厚生省の担当官が、内臓肥満、高血圧、脂質異常症を一元的に予防するための生活習慣の改善啓蒙の為「メタボリック症候群」という言葉を広めたことは有名な逸話である。各疾患概念の根底にあったのは「内臓脂肪の増加＝内臓肥満」であった。そこに、氷山の一角として高血圧や脂質異常等が発症する。そのため、糖尿病、高血圧、脂質異常症患者に対する共通の食事・生活指導として適度な有酸素運動と内臓肥満解消のための食事管理が勧められるとの考え方である。これらの疾患群の病因論には当時様々な仮説が提唱されたがその基本に「インスリン抵抗性」という言葉が使われた。食事により血糖値が上昇すると膵臓の膵島β細胞からプロインスリンが分泌され、インスリンとCペプチドになり後者は尿中に排泄される。インスリンは肝臓、骨格筋、脂肪細胞のインスリン受容体に作用し、受容体内のチロシンキナーゼを活性化しインスリン受容体基質蛋白ファミリー(IRSs)がチロシンリン酸化される。これがPI-3キナーゼを活性化し前述の臓器細胞膜上にグルコーストランスポーター4(GLUT-4)の輸送を促進することで血中グルコースの取り込みが促進される。この経路を阻害する因子がいくつか同定されており、内臓脂肪細胞から遊離される腫瘍壊死性因子アルファ(TNF-α)や遊離脂肪酸、また糖毒性という言葉があるように、高血糖自体も阻害因子となりグルコースの細胞内取り込みを阻害することで「インスリン抵抗性」を増悪させる。血糖値が上昇するとさらにインスリンの分泌が促進し、いわゆる「代償性高インスリン血症」によってグルコースの細胞内取り込みを上昇させ、血糖値の上昇を抑えることになる。食後の血糖値上昇の際には主にインスリン作用は肝臓が中心となるが、空腹時には骨格筋がグルコースの主な取り込み先となる。よって食事・運動指導の際には内臓肥満の改善と同時に骨格筋を維持・増大させることも

重要となり、有酸素以外に筋肉トレーニングのような無酸素運動も推奨されるようになった。インスリンの作用にはこのような代謝性シグナル以外に増殖性シグナルが存在し、増殖性シグナルがRAS-MAPK経路を活性化し、血管平滑筋の増殖をもたらす血管抵抗を増大させることにより血圧が上昇するとの説もあった。我々は血糖値を維持しながら血中インスリン濃度を上昇させる「インスリンランプ法」を用い、インスリンが中枢性RAA系を介して交感神経系を活性化させ血圧上昇をもたらすことを示した¹²⁾。その後、国家プロジェクトとも言えるメタボ対策が広く浸透し、「メタボリック症候群の基準」がマスコミでも取り上げられることとなる。新聞の見出しは「内臓肥満と高血圧、糖尿病、高脂血症にご用心！」であった。診断に必須である内臓肥満の基準は、臍周囲径が男性85 cm以上、女性90 cm以上であり、これはCT画像による臍部の内臓脂肪面積(100 cm²相当)と腹囲から割り出された値であった。血圧の基準は「130/85 mmHg以上」であり、これは正常血圧以上であることを意味し、高血圧(140/90 mmHg)ではなかった。また、空腹時血糖値は「110 mg/dL以上」と、同じく正常値ではないことを意味するだけで、糖尿病の診断基準の1つである空腹時血糖値126 mg/dLではなかった。高脂血症の中身も「中性脂肪150 mg/dL以上またはHDLコレステロール値40 mg/dL未満」と現在の「脂質異常症」の標記に一致するものの、当時動脈硬化に最も高リスクと言われる悪玉(LDL)コレステロールは蚊帳の外であった。よって新聞の見出しを正しく訂正すると、「腹囲男性85 cm以上、女性90 cm以上の人の中で、以下の①～③のうち2つ以上を満たす人(①血圧、②血糖値が正常範囲を超えている、③中性脂肪値またはHDLコレステロール値が正常値ではない。)」となる旨、講義で学生に説明した記憶がある。その時点で

も、必須項目の腹囲を満たさない高血圧、糖尿病、脂質異常症の患者さんはたくさんおられたし、LDL コレステロール値のみが高値の冠動脈疾患患者さんもおられた。何より、腹囲径 90 cm 未満の多くの女性には全く関係ない印象を与えたことが問題点として捉えられたが、結局、この診断基準の変更はないまま現在に至っている。JSH2019 のガイドラインで正常血圧の定義が 120/80 mmHg 未満となり、「130/85 mmHg」という数値を見る機会がなくなった今、「メタボリック症候群の診断基準」は懐かしくもあり、貴重と言えるかもしれない。

インスリン抵抗性の顕著な例が糖尿病であり、糖尿病合併の高血圧治療には「インスリン抵抗性改善作用のある降圧薬」が望まれる。インスリン抵抗性改善のキーポイントは、骨格筋が空腹時の血中グルコースの取り込み先となることから、骨格筋への血流の増大が重要となる。よって、血管拡張作用を持つ降圧薬が候補になりえた。一方で交感神経の活性化は肝臓でのグリコーゲンの分解を含む血糖値の上昇を招くことが知られている。また、心拍数の増加や手指の振戦など、低血糖発作時の身体活動の原因となっており、大規模臨床試験でも血糖の厳格治療により低血糖が頻発することで心血管イベントの発症を誘発し、予後が悪くなることが大きく報道された。糖尿病専門医の先生方ほど、血糖コントロールの厳格治療から離れた一因である。ヒトの血圧は動脈圧受容器により一定に保たれる構造があるため、強い血管拡張作用のあるカルシウム拮抗薬は、骨格筋血流を改善するものの反射性交感神経亢進（心拍数の増大でもわかる）により、そのインスリン抵抗性改善効果は相殺される。よって、「だるまさんがころんだ」のように圧受容体に悟られないような血管拡張が必要であった。アルファ 1 ($\alpha 1$) 遮断薬は血管平滑筋の $\alpha 1$ 受容体を遮断して血管拡張作用を示すが、臨床では大きな降圧効果が期

待できず、若年肥満男性に見られる拡張期高血圧（例えば 130/105 mmHg など）の際には第一選択薬となる。インスリン抵抗性改善作用も報告され、よく併用処方していたが、2002 年、ALLHAT 試験³⁾ が報告されて以来、使用されることが稀になった。この試験は 33,357 例という世界最大規模で 1994 年から 5 年間かけて行われた。冠動脈疾患リスクのある高血圧患者において、lisinopril, amlodipine, doxazosin の各治療群を致死性冠動脈疾患および非致死性心筋梗塞の発生に関して chlorthalidone 治療群と比較したものである。大方の予想通り、心不全患者の利尿薬から切り替えた $\alpha 1$ 阻害薬の doxazosin 群は、統計上有意に心不全症状を悪化させたのであった。さらに ACE 阻害薬の lisinopril も利尿薬に比べ優位性を認めなかった。多施設大規模臨床試験の難しさを示す結果である。

最近悩んでいるのが、メタボ系の高齢者に対する食事・運動指導である。内臓脂肪を減らすためにダイエットを指導することに間違いはないと思うが、後期高齢者のフレイルも大きな問題となっている。フレイルは寝たきりの前段階で、改善可能な状態であると認識されている。サルコペニアという筋肉量の減少や歩行スピードの低下に続き生じるとされる。内臓脂肪の量に関わらず高齢者の蛋白質摂取量は不足していることが報告されており、後期高齢者においては肉食好きなど良質蛋白質を摂取する人がかえって長命であることが報告されている。むしろメタボと高齢者の健康余命には関係が無いとされている（図 5）^{15,16)}。75 歳の高血圧患者さんが初診で来られたら迷うことなく、良質な蛋白質摂取と運動による筋肉維持を勧める。問題は長年通院されているメタボ系の患者さんである。これまでずっと痩せる、歩けと言い続けてきたものが、75 歳を契機にお肉もよく食べた方が良いと、どのように手のひら返して話せば

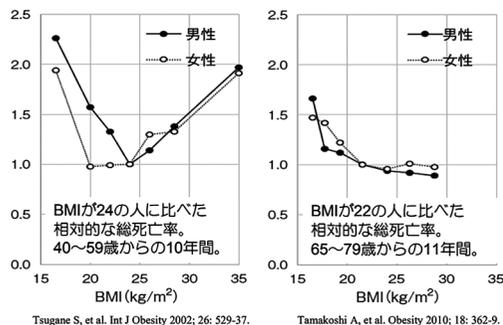


図5 総死亡率に占める肥満度の影響、「やせ」の問題（日医かかりつけ医機能研修制度 令和3年度応用研修会テキストより引用）

良いかという葛藤である。この頃は、患者さんが「やはり肉より野菜とか魚を中心にする方が良いですよね？」と言われるのを待って、間髪を入れず、「もう十分頑張ってこられたので、これからはもうちょっと好きなものを食べても良いと思いますよ」と言うと、大抵は笑顔で喜ばれることを知った。

6. 我が国の高血圧治療の変遷とこれから

古代エジプトや中国の古文書には、脈拍に関する記述が残っているものの、「血圧」の概念は存在しなかったと言われる。心臓カテーテルの創始者で、ノーベル受賞者のドイツの心臓外科医ワーナー・フォースマン（1904～1979）は、イギリスで受賞記念講演としておこなわれたスピーチの中で、自分の心臓カテーテルのアイデアは、イギリスの牧師ステッフエン・ヘルズ（1677～1761）が1733年にウマを使って世界最初の血圧測定をおこなったことに起因すること報告した。イタリアの医師シピオーネ・リヴァロッツ（1863～1937）によって1896年に考案された水銀血圧計がある。この血圧計は、水銀柱によって圧力を読み取る圧力計と、ゴム球を握って加圧する腕帯（カフまたはマンシエツト）

から成り立っている。これが世界で最初の「血圧計」という器具であり、現在の血圧計でさえもこのときの基本的な構成と測定方式を受け継いでいる。日本で初めてアネロイド型血圧計が製造されたのは1927年、アコマ医科工業の創始者である安藤駒太郎氏による。

図6をご覧いただきたい。どこにでもある高血圧診療のフローチャートのようにみえるが、1990年3月に発表された、「高血圧診療のてびき；編集・発行 厚生省・日本医師会」の見開きについていたものである。当時は拡張期血圧90 mmHg未満、収縮期血圧140 mmHg未満が正常血圧とされていた。まず、拡張期血圧により4段階に分類されていることが分かる。拡張期血圧90 mmHg未満の場合は、収縮期血圧160 mmHg以上で危険因子や臓器障害があれば薬物療法の対照となっている。現在の血圧重症度分類ではⅡ度高血圧であり、予後影響因子が無い場合の中等リスクがかるうじて似ているとは思われるものの、収縮期血圧が今ほど重要視されていないのに驚く。拡張期血圧105 mmHg未満が、いわゆる「軽症高血圧」と呼ばれ、当時の高血圧診療の最も患者数の多かった範囲になる。ここで注目すべきは、そのフローチャートの内容である。拡張期血圧がこの範囲にある限り95 mmHg未満を目指すことになるが、どこにも収縮期血圧の記載がない。拡張期血圧105 mmHg以上では薬物療法の開始が含まれる。つまり、この時点の高血圧診療では、収縮期血圧160 mmHg以上または拡張期血圧105 mmHg以上が薬物治療の対象患者となっていたことがわかる。同てびきの中には独自の血圧分類表は無く、米国合同委員会とWHOの血圧の分類を掲載し、文章で説明している（表1）。しかし、いずれのガイドラインも人種差が大きく関わる高血圧の治療方針を述べるためには最大公約数にこだわらざるを得ないものであった。また問題になるのは、収縮期高血圧である。

【高血圧診療のフローチャート】

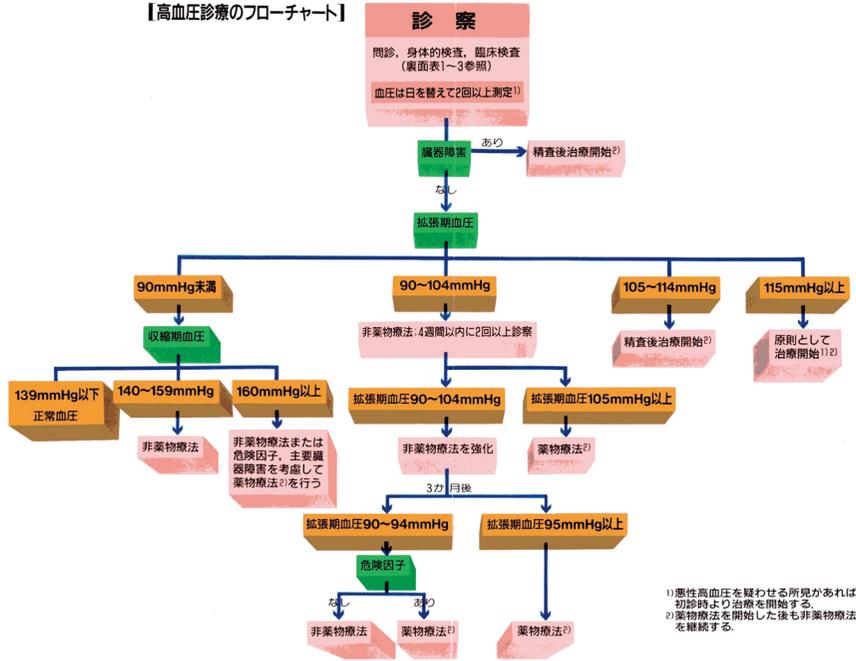


図 6 高血圧診療のフローチャート（高血圧診療のてびき，1990年3月刊行より）

表 1 20世紀までの日本の高血圧診断・治療基準

| 拡張期血圧 | |
|--------------------------|--|
| < 85mmHg | 正常血圧 normal blood pressure |
| 85~89 | 高値正常血圧 high normal blood pressure |
| 90~104 | 軽症高血圧 mild hypertension |
| 105~114 | 中等症高血圧 moderate hypertension |
| ≥ 115 | 重症高血圧 severe hypertension |
| 収縮期血圧（拡張期血圧が90mmHg未満のとき） | |
| < 140mmHg | 正常血圧 normal blood pressure |
| 140~159 | 境界域収縮期高血圧 borderline isolated systolic hypertension |
| ≥ 160 | 収縮期高血圧 isolated systolic hypertension |

(米国合同委員会, 1988)

| 血圧の分類 (WHO, 1978) | |
|---------------------|---|
| 正常血圧* | 収縮期血圧 ≤ 140mmHg } 拡張期血圧 ≤ 90mmHg } の両者を満たすもの |
| 高血圧 | 収縮期血圧 ≥ 160mmHg } の両者または 拡張期血圧 ≥ 95mmHg } いずれかを満たすもの |
| 境界域高血圧 | 正常血圧と高血圧の間 |
| *1962年のWHO分類による正常血圧 | |
| 正常血圧 | 収縮期血圧 < 140mmHg } 拡張期血圧 < 90mmHg } の両者を満たすもの |

収縮期のみが 160 mmHg 以上である場合が、高齢者の多い日本では問題となった。そこで、長寿科学総合研究班が中心となって、1996年に「高齢者の高血圧治療ガイドライン」が発表された。これらの高齢者に特化したガイドライン

はその後も改訂され、2000年に我が国独自の最初の高血圧ガイドラインである「JSH2000」が発表されることとなった。その後、4、5年毎に新しいエビデンスを踏まえた改訂が繰り返されてきているが、長年高血圧の定義は140または90 mmHg以上、正常血圧は130かつ85 mmHg未満とされてきたが、米国で行われたNIH主導の臨床試験、SPRINT試験により大きな影響を受けることになる。SPRINT試験は50歳以上、収縮期血圧130~180 mmHgで、心血管疾患リスク因子を一つ以上有する9,361例（糖尿病と脳卒中は除外）を対象に、厳格降圧群（目標<120 mmHg）vs. 標準降圧群（目標140 mmHg）で心筋梗塞、その他の急性冠症候群、脳卒中、心不全、心血管死の複合エンドポイント予後を検討した。結果、高齢者も含めて厳格降圧群で有意な予後の改善が認められた。2017年米国心臓協会学術集会において研究結果が報告され、翌年米国心臓病学会/米国心臓協会（ACC/AHA）ガイドラインで高血圧の基

準を 140/90 mmHg から 130/80 mmHg に引き下げる、25 年ぶりの大きな改訂が行われた。それまでも血圧は低ければ低い方が良い (the lower, the better) という考えがエビデンスとして実証 (少なくともガイドラインに反映) されたのである。正常血圧も 120/80 mmHg 未満とされ、その間は高値血圧 (elevated) と呼ばれるようになった。それを受けて 2019 年の JSH2019 では正常血圧が米国と同じ 120/80 mmHg 未満に改訂されたが、高血圧の基準は 140/90 mmHg のまま据え置かれた。診察室血圧で 119/79 mmHg 未満、家庭血圧ではさらに 5 mmHg 低い 114/74 mmHg 未満が正常血圧となる。降圧目標値も一部の例を除き、疾患ファースト、つまり糖尿病高血圧患者では「最終目標値」は年齢に関わらず 130/80 mmHg 未満となる。但しガイドラインでは「個別に判断して、忍容性があれば」と但し書きがつけられている。

我が国独自の高血圧治療の問題点は、患者に占める後期高齢者の多さであろう⁵⁾。がんは多くは 60～70 代までにほぼ発症ピークを迎えるため、後期高齢者にとって前立腺がんなど比較的生命予後の良いもの以外は減少してくる。そこで問題となるのが心不全、老衰となってきた。心不全治療は既に確立されたものだと思われるが、降圧治療に加え、がんや感染症治療が進むにつれ、薬物治療抵抗性の慢性心不全が大きな問題となっている。いわゆる「収縮機能が保たれた心不全：HFpEF (heart failure with preserved ejection fraction)」である。収縮機能が保たれているから予後が良いように思われるが、既存の心不全治療に反応しにくく右肩下がりの増悪改善を繰り返す。増悪のたびに入院治療を要するため、QOL も極めて悪い。現在のところ、既存治療薬に加え、イブプラジンやネプリライシン阻害薬、SGLT2 阻害薬が使用されているが、高血圧合併例ではしっかりと降圧することが重要であると言われている。話が前

後するが、いわゆる寝たきりの高齢者が多い療養型施設の薬剤師さんに質問されたことがある。「寝たきりになった高齢者の血圧管理も特別な配慮は無いのでしょうか？ 進行がんで内服困難になった場合の降圧治療はどうするのでしょうか？」返事に絶句した記憶がある。JSH2019 ではその点の記載もある。海外の大規模臨床試験である SPRINT 試験のサブ解析では、75 歳以上の高齢者でフレイルの程度に関わらず、積極降圧が予後を改善させることが示されている。少なくとも歩行可能なレベルのフレイルであれば、降圧が予後改善につながる可能性が高い¹⁴⁾。一方、大規模臨床試験に参加できないほど身体能力の低下した高血圧患者に対しては、降圧療法による予後改善効果は示されていない。介護施設入所者を対象とした観察研究 (大規模臨床試験よりエビデンスの質は低い) においては、降圧療法によりむしろ予後が悪化することを示唆するものもある。大事な点は、介入によるフレイル予防とフレイルから要介護への移行の予防である。フレイルであれば、降圧薬治療の観点とは別に原因に応じて介入することが予後や生活機能維持に有用であり、積極的にフレイルの診断と対策を行うべきであるとされている。骨折リスクについても記載がある。降圧薬治療を新たに開始する際には、転倒・骨折リスクが増加する可能性がある。少なくとも、起立性低血圧や食後血圧低下が明らかな患者においては、降圧薬開始時や変更時に特に注意を要する。一方で、サイアザイド系 (類似) 利尿薬を服用することで骨折リスクが減少することが複数の研究で報告されている。(サイアザイドの副作用である高カルシウム血症を逆手に取ったようにも思える。) ただし、同じ利尿薬ではあるが、ループ利尿薬については骨折リスクを上昇させる可能性があり、注意が必要である。カルシウム拮抗薬は頻尿を助長する可能性のある降圧薬である。最も使用頻度の高い降圧

薬であり有用性も高く、頻尿を一律に副作用として捉える必要はないが、頻尿の症状がある患者さんにおいては薬剤との関連を評価することが推奨される。サイアザイド系利尿薬では頻尿が続く可能性は低く、「塩分を尿に出す薬で、尿量はそれほど増えない」などを丁寧に説明することが必要である。腎機能低下時にサイアザイド系利尿薬の代わりに使用されるループ利尿薬は頻尿の原因となり得ると記載されている。先ほどの質問にあった、寝たきりや、生命予後が短い高齢者への降圧治療に関しては、個別判断が求められる病態として記載されている。

- 自力で外来通院できないほど身体能力が低下した患者
- 6メートル歩行を完遂できないような状態
- 高度な身体機能低下を伴う介護施設入所者
- 認知症を有する患者
- エンドオブライフにある患者

である。慎重に判断した上で、「降圧治療の中止」も選択肢の中に含まれることが記載された。まさしく実地臨床に基づいたガイドラインに近づいていると考える。

7. 終わりに

私自身の基礎研究・臨床について、述べさせていただいた。私事であるが2,3年前から時々顔ののぼせ感を感じることがあり、降圧薬の内服を開始した経緯がある。高血圧も他人事とは言えないこと身をもって痛感した次第である。半年前から生活習慣の改善を開始したが、思うような効果がなく、ついには清水の舞台から飛び降りる覚悟で禁酒も行った。結果、10 kg程度の体重減少と血圧低下を認めた。徐々に降圧薬を減量・中止しても130/80 mmHg（家庭では125/75 mmHg）の降圧目標値に近い値を得ることができた。しかし、ここで高血圧専門医

を自称するからこそ大きな疑問がわいた。何故、30 mmHg 以上も血圧が下がったのか？ その機序は？ 少し歩くようにはなったが、血圧が下がるほどの運動はした覚えがない。塩分制限や体重減少・禁酒を併せてもせいぜい15 mmHg程度の降圧効果だと講義で話している。そこで、以前に比べるとイビキが減ったと言われ、はたと気が付いた。睡眠時無呼吸症候群が改善したのではないかということである。勿論正式に検査を受けたことも無ければ、無呼吸の回数を調べたわけではない。確かに痩せて、深酒をやめれば睡眠時無呼吸は減少し、それによる血圧減少も15～20 mmHgくらいはあっても不思議ではない。これで、つじつまが合う。

もし家系的にそれほど高血圧の因子が強くないのに、最近血圧を心配されている場合は、まずは、「朝起床時」と「寝る前」に血圧を測ってみる。血圧計は高価でなくても良いので、上腕に巻くものを買うこと。どうしても手首血圧計を使う場合は、心臓の前になるくらいの高さで測定すること。血圧計（カフ）が心臓より10 cm 上下にずれるごとに、低ければ+7 mmHg、高ければ-7 mmHgの誤差が生じる。その点で上腕血圧計のほうが誤差は生じにくいと言える。測定のポイントとして、背もたれ付きの椅子に座って、カフを巻いてから測定ボタンを押すまで1～2分待つこと。そして連続で2回測定してその平均値を書く事。これが大変重要である。よく待たずにすぐにボタンを押して、高い血圧に驚いて10回近く測定して疲れたと言っている。待てばよいのに。蛇足ながら、食事とお風呂の影響であるが、食後は血圧が下がる。風呂上りも低めに出る。これもあって、起床時（朝食前）と眠前（欧米では夜と記載）の家庭血圧測定が推奨されている。結果的に家庭血圧が135/85 mmHgを絶えず超えているようなら、かかりつけ医を受診し、二次性高血圧の可能性が無いか相談する。二次性高血圧は、全

高血圧患者の2割近くあると言われ、特に若年発症や発症時期が具体的に(昨年の春ごろから)同定できる場合は疑わしい。臓器障害の合併頻度が高いと言われるので注意が必要である。そして生活習慣の改善を指摘され、心当たりのある場合は、腹をくくることである。ひょっとすると降圧薬が本当にやめられるかもしれないことを体験した。経験は最上の教師である。しかも、授業料は安くあがった。勿論一番大切なのは、「非薬物療法や降圧薬を適正に使うって降圧目標値まできっちりと降圧すること」。これが結語となる。何か、お役に立つことがあれば幸いです。

【謝辞】

本研究にご協力いただきました京都薬科大学臨床薬理学分野(教室)に所属した多くの学生諸氏、スタッフの皆様へ深く感謝いたしますと共に、研究にあたりご指導ご助言いただきました、故 朝山 純先生に深甚の謝意を表します。

【引用文献】

- 1) Satoshi Umemura, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019). *Hypertens. Res.* **2019**, 42, 1235-1481.
- 2) Sugai T, Nakagawa Y, Takeda K, Imai S. Arterial pressure-urinary output relationship in DOCA-saline hypertensive rats. *Am. J. Physiol.* **1983**, 245, R633-R636.
- 3) Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *JAMA.* **2002**, PMID: 12479763 Clinical Trial.
- 4) Staessen J, Lijnen P, Fagard R, Verschueren LJ, Amery A. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression. *J. Endocrinol.* **1981**, 91, 457-465.
- 5) Koichi Moriguchi, Hiromi Rakugi, Shinya Nagata, Ryuji Nagai, Atsushi Moriguchi, Atsunori Okamura, Mitsuru Ohishi, Jitsuo Higaki, Toshio Ogihara. Impairment of instantaneous autonomic regulation relates to blood pressure fall immediately after standing in the elderly and hypertensives. *Hypertens. Res.* **2006**, 29(8), 557-566.
- 6) T Nakata 1, W Berard, E Kogosov, N Alexander. Microdialysis in the posterior hypothalamus: sodium chloride affects norepinephrine release, mean arterial pressure, heart rate and behavior in awake rats. *Brain Res. Bull.* **1990**, 25(4), 593-598.
- 7) T Nakata, W Berard, E Kogosov, N Alexander. Hypothalamic NE release and cardiovascular response to NaCl in sinoaortic-denervated rats. *Am. J. Physiol.* **1991**, 260(4 Pt 2), R733-R738.
- 8) T Nakata, W Berard, E Kogosov, N Alexander. Cardiovascular change and hypothalamic norepinephrine release in response to environmental stress. *Am. J. Physiol.* **1993**, 264(4 Pt 2), R784-R789.
- 9) Yusuke Watanabe, Kaori Ohata, Ayaka Fukanoki, Naoto Fujimoto, Maruri Matsumoto, Naseratun Nessa, Hiroe Toba, Miyuki Kobara, Tetsuo Nakata. Antihypertensive and renoprotective effects of dietary flaxseed and its mechanism of action in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *Pharmacology.* **2020**, 105, 54-62.
- 10) Yusuke Watanabe, Naseratun Nessa, Hiroe Toba, Miyuki Kobara and Tetsuo Nakata. Angelica acutiloba Exerts Antihypertensive Effect and Improves Insulin Resistance in Spontaneously Hypertensive Rats Fed with a High-Fat Diet. *Pharmacology.* **2022**, 107(3-4), 1-9.
- 11) Hiroe Toba, Ayako Nakamori, Yoshimi Tanaka, Ryosuke Yukiya, Keisuke Tatsuoka, Masako Narutaki, Masaaki Tokitaka, Hitoshi Hariu, Miyuki Kobara, Tetsuo Nakata. Oral l-histidine exerts antihypertensive effects via central histamine H3 receptors and decreases nitric oxide content in the rostral ventrolateral medulla in spontaneously hypertensive rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **2010**, 37, 62-68.
- 12) Tetsuo Nakata, Kazuo Takeda, Tsuguru Hatta, Masahiro Kiyama, Jiro Moriguchi, Shigeyuki Miki, Tetsuyoshi Kawa, Satoshi Morimoto, Kazue Nakamura, Atsushi Uchida, Hiroshi Itoh, Susumu Sasaki, and Masao Nakagawa: Blockade of angiotensin II inhibits the elevation of blood pressure induced by insulin. *J. Cardiovasc. Pharm.* **1998**, 31, 248-252.

- 13) Tetsuyoshi Kawa, Kazuo Takeda, Sanae Harada, Tsuguru Hatta, Jiro Moriguchi, Shigeyuki Miki, Satoshi Morimoto, Hiroshi Itoh, Tetsuo Nakata, Susumu Sasaki, and Masao Nakagawa. Hypothalamic nitric oxide attenuates the pressor responses elicited by acute environmental stress in awake rats. *Life Sci.* **2002**, 71, 1429–1438.
- 14) Jeff D Williamson, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* **2016**, 315(24), 2673–2682.
- 15) Tsugane S, Sasaki S, Tsubono Y. Under- and overweight impact on mortality among middleaged Japanese men and women: a 10-y follow-up of JPHC study cohort i. *Int J Obesity.* **2002**, 26, 529–537.
- 16) Tamakoshi A, Yatsuya H, Lin Y, et al. JACC Study Group. BMI and all-cause mortality among Japanese older adults: findings from the Japan collaborative cohort study. *Obesity (SilverSpring).* **2010**, 18, 362–369.

Changes in hypertension research —From metabolic syndrome to frailty—

Tetsuo Nakata

Kyoto Pharmaceutical University, Department of Clinical Pharmacology

I outlined my research on the etiology of hypertension and the suppression of cerebral, heart, and kidney damage. Twenty-six years ago, a “clinical pharmacology laboratory” was established early for a private pharmaceutical college, providing an opportunity to engage in basic research on the cardiovascular system using disease model animals together with enthusiastic and energetic graduate and undergraduate students. given. The ultimate goal of medical treatment for hypertension is the suppression of cerebral, cardiovascular, and renal vascular events, and “diagnostic and therapeutic guidelines” based on evidence from clinical trials are revised every 4 to 5 years for each disease. I will describe the results of research so far and the transition of hypertension treatment with my personal opinion.

Key words: essential hypertension, sympathetic nerve activity, renin-angiotensin-aldosterone system, sodium, metabolic syndrome, insulin resistance