

いかなる高血圧患者にβ遮断薬を選択するか ～パーフェクト24時間血圧コントロールの観点から～

自治医科大学内科学講座循環器内科学部門／主任教授 菊尾七臣

はじめに

「高血圧治療ガイドライン (JSH) 2014」では、主要降圧薬としてCa拮抗薬、RA系抑制薬 (ARB/ACE-I)、サイアザイド系利尿薬、β遮断薬の4つを上げている。本ガイドラインでは積極的適応のない (合併症のない) 高血圧については前3者から選択することとされているが、今日の高齢化社会において、「合併症のない高血圧患者」はむしろ稀であると思われる。本ガイドラインは各種の合併症を念頭に置いた、単に降圧を図るだけではない、きめの細かい降圧薬の選択を推奨したものであると言える。虚血性心疾患など適応のある疾患を合併する患者に対する降圧療法では、β遮断薬を積極的に活用することを明確に示したガイドラインであると捉えたい。

本稿では、リスクとしての高血圧についてあらためて確認したうえで、今日の高血圧診療の意義をパーフェクト24時間血圧コントロールの観点から捉えなおし、そこにおけるβ遮断薬の役割について考えていきたい。

I 高血圧とはいかなるリスクか

最近、米国国立心肺血液研究所 (NHLBI) は、高齢者やハイリスクの高血圧に対する心臓病のリスクを減らす収縮期血圧として「120 mmHg 以下」を目指すべきだとするSPRINT研究の結果を発表した¹⁾。この数値目標の当否については今後の議論がまたれるが、いずれにせよ超高齢社会へと進展しているわが国において、高血圧は動脈硬化を進展させるファクターであり、かつ重大な疾患のトリガーと

もなる、一次予防、二次予防の双方の局面で重要な疾患である。

一次予防の観点からは、血圧115/75 mmHgをボトムとした場合、そこから収縮期血圧が20 mmHg、拡張期血圧が10 mmHg増加するごとに心血管死亡リスクは2倍ずつ増加することが知られている²⁾。加えて高血圧のリスクには人種差があり、アジア人では白人に比し、脳卒中についても冠動脈疾患についても血圧の上昇に伴うリスクの上昇がより急峻であることが示されている³⁾。高血圧の治療は各種イベントの予防に直結することから、高齢化社会を迎えたわが国においてますます重要な疾患である。

血圧とはすなわち、「血管壁を垂直に押す力」である。1日10万回の心拍により打ち出された脈圧が末梢へ伝わる力であり、その平均値、まして外来での1ポイントの測定された血圧値ですべてを語ることはできないはずであるが、にもかかわらず血圧値は心血管系イベントの予測を可能とする鋭敏な指標である。したがって、それに加えて個々の患者における心拍変動の多様性を考慮することで、より正確なかたちでリスクの予測とイベント発生の予防を図ることができると考えられる。

高血圧の臓器障害と循環器疾患の発症リスクは、血管障害の合併により極めて大きく増幅される。われわれは、血行動態ストレス (血圧・血流変動) が血管障害と悪循環を形成して、臓器障害と循環器疾患のリスクを加速する病態を「全身血行動態アテローム血栓症候群 (SHATS: systemic hemodynamic atherothrombotic syndrome)」と名づけている (図1)⁴⁾⁵⁾。脈波の末梢血管への伝搬は、

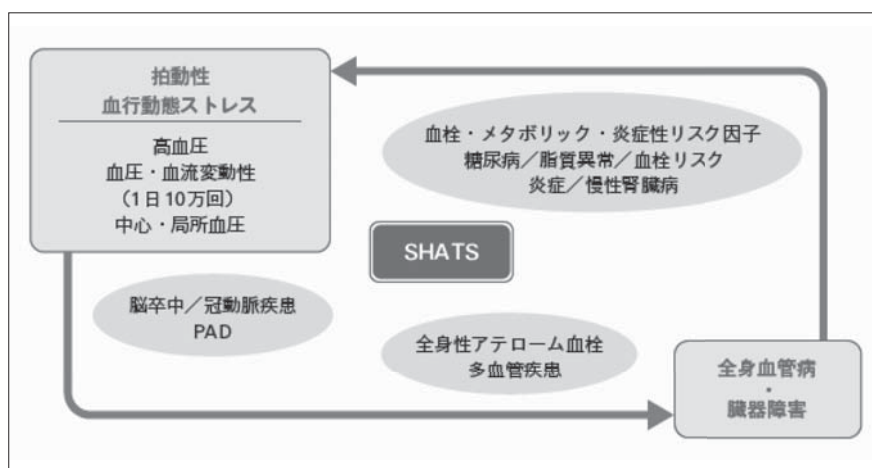


図1 全身血行動態アテローム血栓症候群
(Systemic Hemodynamic Atherothrombotic Syndrome ;SHATS)

大血管が柔らかければそれに吸収され大きく低減するが、大血管が固いと減衰しないまま、臓器を灌流する血管に到達する。この血圧と血流による血行動態の血管壁に対するストレスは、そこに不安定プラークが存在する場合には破裂を生じ、心筋梗塞発症のトリガーとなる。プラークがない場合でも、その影響は末梢での小血管障害を招き、ラクナ梗塞などの小血管疾患を引き起こしたり、その先の細動脈による臓器血流自動調節能を障害する。この段階においては体血圧の変動が臓器の血圧変動に直結する状態となり、微小循環障害に関連する認知症、心不全、慢性腎臓病、サルコペニアなど加齢性の疾患が加速する状態になる。これらの大血管疾患から小血管疾患、微小循環障害に関連した加齢疾患に至るまでが、SHATSが射程とする疾患領域である。

血管障害と高血圧リスクについては、加算評価ではなく、「相乗的リスク」として捉えることが重要である。臨床的な血管障害は、脳卒中、冠動脈疾患や末梢動脈疾患の既往、一過性脳虚血発作や狭心症状、間欠性跛行など臓器虚血症状、さらに頸動脈雑音、上腕血圧の左右差、腹部血管雑音、ABIなどの理学所見により評価する。これらの血管障害を有する高血圧患者では、早朝血圧をより厳格にコントロールしておくことが、まず重要となる。

II 血圧変動をどう捉えるか

血圧・血行動態の変動を考えるうえで、確かなエビデンスが得られているものとして、心血管イベン

トの発症時間がある。周知のように脳卒中であれ心臓突然死や心筋梗塞であれ、“朝方”の発症が多く認められる。そして血圧も同様に、朝方に大きく変動しやすいことが知られている。われわれは、24時間、30分間隔で血圧を測定し、収縮期血圧の「早朝血圧－夜間最低血圧」の差が大きいものの上位10%の群を“モーニングサージ群”とした場合、“非モーニングサージ群”に比し、有意に脳卒中イベント発生率が高い（およそ2.5倍のリスク上昇）ことを見出している⁶⁾。そこでのモーニングサージ群の早朝血圧は、夜間最低血圧から55 mmHgの上昇を示していた。このような早朝高血圧（morning hypertension）のリスクが高いことは、海外におけるより大規模、より長期の検討によっても支持されている⁷⁾。したがって、高血圧患者を管理する上で早朝の家庭血圧測定は必須であり、これをもって「24時間血圧コントロール」の指標として活かすことが、現時点での高血圧治療のポイントとなる。

家庭血圧測定は患者自身が行うことから、測定条件の設定が重要である。「JSH 2014」では、朝は「起床後1時間以内」「排尿後」「座位1～2分安静後」「服薬前」「朝食前」、晩は「就床前」「座位1～2分安静後」とし、「1機会、2回」の測定（5日間以上の平均）を推奨している。なお、この測定条件は、“朝”については世界基準と同様であるが、“晩”については欧米では「夕食前」となっている。海外とデータを比較する場合はこの点に留意しなくてはならず、まずは早朝の測定とその評価に力

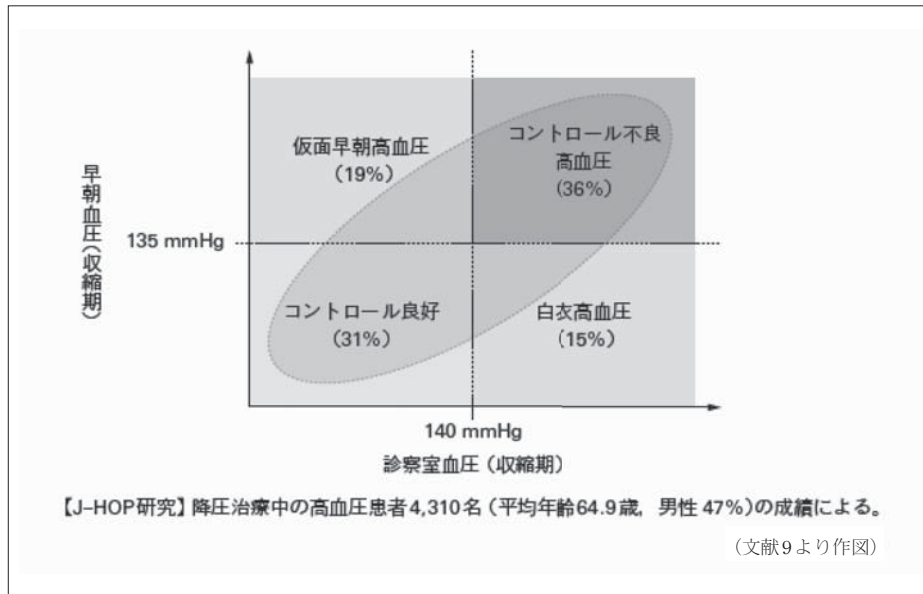


図2 仮面早朝高血圧の頻度は診察室血圧が良好である患者の30～40%に及ぶ(J-HOP研究)

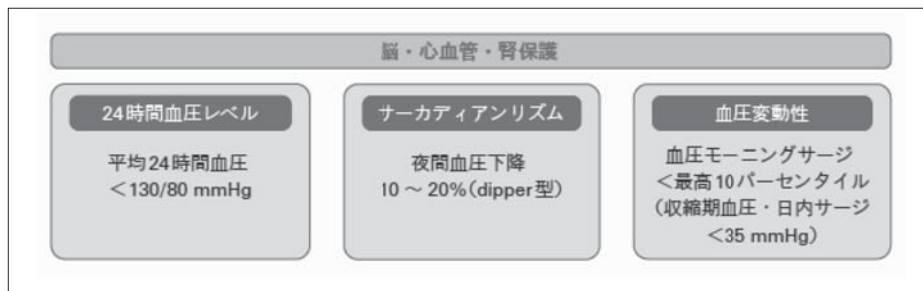


図3 パーフェクト24時間血圧コントロールの定義と3要素

点を置くことにする。

われわれは、早朝家庭血圧についての最大のエビデンスとなる HONEST 研究を公表することができた⁸⁾。これは治療中の高血圧患者2万人以上について、2年以上追跡した研究である。エンドポイントを主要血管イベント（脳卒中、心筋梗塞、PCIを行った狭心症、突然死）としたが、試験期間中に280件でその発症が認められた。これと早朝家庭血圧値との関連をみると、それが125 mmHg未満に保たれていれば（診察時血圧が150 mmHg以上であったとしても）リスクを増加させない一方、逆に早朝家庭血圧が145 mmHg以上である群では、診察時血圧が130 mmHg未満であっても、双方の血圧値が高値を示す群に続きハイリスク症例であることが示された。われわれの4千名以上のデータの集計で家庭早朝血圧と診察時血圧をプロットすると、

診察時の血圧が良好である患者のうち、家庭早朝血圧が高い、いわゆる「仮面早朝血圧」の頻度が3～4割に及ぶことを見出しており（図2）⁹⁾、これを見逃さないことが高血圧治療の要となる。したがって、家庭早朝血圧測定は臨床上極めて重要な要素となる。パーフェクト24時間血圧コントロールの3要素（①24時間にわたる血圧レベルの十分な低下、②正常なサーカディアンリズムの維持、③過度の血圧変動の抑制）を図3にまとめたので、実地臨床上の参考としていただきたい。

血圧の変動は1拍ごと（beat-by-beat）の極めて短期なものから、早朝高血圧に代表される日内変動、さらには季節変動といった年間の変動という長期的なものがある（図4）。加齢に伴い動脈硬化が進行することで、季節変動、日間変動、日内変動、心拍ごとの変動幅も大きくなるが、そこに早朝のり

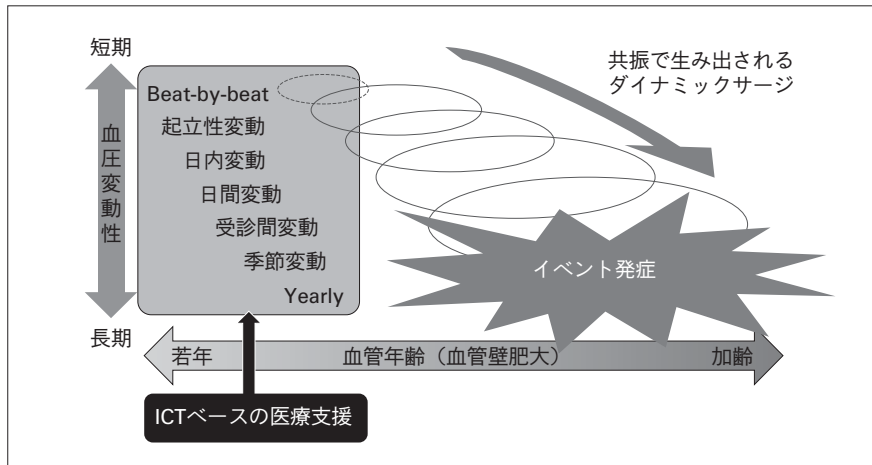


図4 心血管イベントトリガーの血圧サージ共振仮説とICTによるSHATSの評価

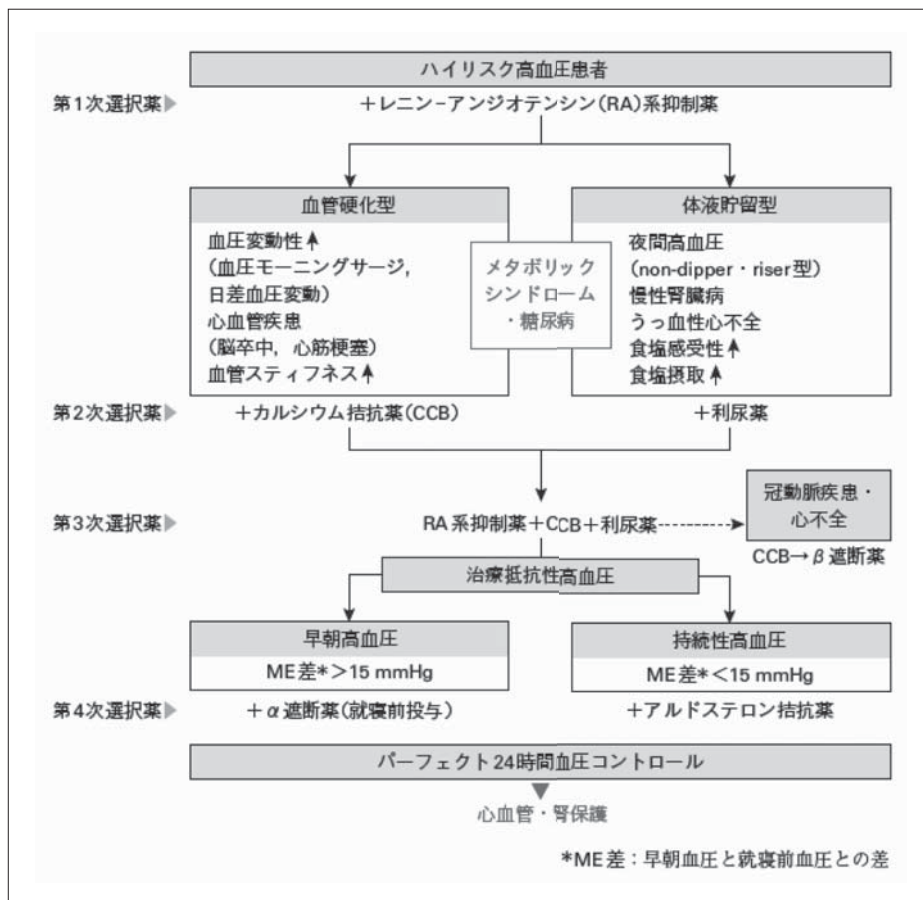


図5 ハイリスク高血圧患者の併用降圧薬選択の目安

スクが加わることでダイナミックなサージが生じ、イベント発症へとつながる。それぞれのサージはこのような“共振性”を持つものと推測される。近年、ICT（情報通信技術）を組み込んだ血圧計が登場しており、これを活用することで個々の患者における多様な血圧変動を捉えることが可能となる。将

来的にはこうしたデータを活用しエビデンスを蓄積することで、個々の患者の特性を踏まえたオーダーメイドの血圧管理が可能となることが期待される。

III 高血圧薬物療法と β 遮断薬の位置づけ

1) 降圧薬選択のフロー

「JSH 2014」で挙げられた4つの主要降圧薬も、パーフェクト24時間血圧コントロールを念頭に置くと、単剤でそれが可能になるケースは少ないと思われる。こうした難治性の高血圧症例に対し降圧薬を併用する場合の選択の目安を述べていきたい(図5)。

まず第一選択については、ガイドラインが推奨するそれぞれの適応疾患に即した薬物を用いる。それで血圧コントロールがつかない場合は併用を行うことになるが、RA系抑制薬(ARB/ACE-I)に加え、モーニングサージなど血圧変動性を有するような「血管硬化型」と考えられる患者ではCa拮抗薬が、夜間高血圧や食塩感受性が高いような「体液貯留型」と考えられる患者では利尿薬が、それぞれ候補となろう。すなわち、「RA系抑制薬+Ca拮抗薬+利尿薬」の3剤併用が、降圧効果を主眼とした場合のゴールデンスタンドとなる。

この3剤を用いてもコントロールが不良である場合には、治療抵抗性高血圧の患者と考え次の一手を取るようになる。増量するのであれば、降圧効果をもっとも期待できるのはCa拮抗薬の増量であろう。また、早朝高血圧がある場合は、服用を朝ではなく、就寝前にシフトさせるような時間降圧療法の工夫を行う。もし4剤目を考える必要が生じた場合は、早朝高血圧に対しては α 遮断薬を、持続性の高血圧であれば抗アルドステロン薬を加えることで、血圧レベルの抑制を図ることになる。

2) 降圧薬における β 遮断薬の位置づけ

しかしながら3剤併用を考える局面で、その患者に冠動脈疾患や心不全、あるいは頻脈がある場合であれば、Ca拮抗薬ではなく β 遮断薬を用いることが勧められる。 β 遮断薬には心筋梗塞や心不全の生命予後を改善するというエビデンスが確立しており、高心拍数の症例ではそれをターゲットにして β 遮断薬で心拍数の抑制を図ることを基本とすべきであろう。特に若年・成人の場合で、自覚的に動悸や心悸亢進を伴う場合では、 β 遮断薬が血圧レベルの抑制とともにこれらの症状も安定化することはよく経験されることである。

β 遮断薬を用いる場合の留意点を述べておく。

まず、高齢の血管硬化型の高血圧患者に対しては、 β 遮断薬は他剤に比し脳卒中リスクの抑制作用が若干劣ることから、主要降圧薬中では最後の選択になる。ただし、こうした症例であっても、虚血性心疾患や心不全合併例では優先して用いるべきである。 β 遮断薬の禁忌症は高度徐脈と喘息である。また、慎重投与として耐糖能異常、糖尿病、COPD、末梢動脈疾患が挙げられているが、これらは β_1 選択性の β 遮断薬を用いることで回避できるのではないかと考えられており、これらの合併症を有する患者であっても心疾患合併例に対しては β_1 選択性 β 遮断薬の積極的な投与が望まれる。導入に当たっては、できるだけ少量から開始することとし、通常量の半量からの開始を基本に、経過を観察しつつ徐々に増量を図る。とくに二次予防を主眼として β 遮断薬を用いる場合は、可能な限り増量を図りたいところである。

どの β 遮断薬を選択するかについては、心疾患例に対しては内因性交感神経刺激作用(ISA)のない薬剤を選ぶことが基本で、加えて水溶性に比し脂溶性 β 遮断薬でより予後の改善効果に優れることから、日本循環器学会の「心筋梗塞二次予防ガイドライン(2011年)」でも脂溶性 β 遮断薬が推奨されている。したがって、現状ではカルベジロールとビソプロロールの2剤からの選択となろう。

カルベジロールは非選択性 β 遮断薬で、 β_1 受容体への選択性が低いことから、前述したようにCOPDや末梢動脈疾患には使用しにくい。しかしながら、 α 受容体遮断作用や抗酸化作用を一部有することから、早朝血圧の抑制効果や腎保護作用に優れると考えられ、慢性心不全患者で特に慢性腎臓病を合併する例にはよい適応となる。一方、ビソプロロールは β_1 受容体への高い選択性を有する β 遮断薬であり、COPDや末梢動脈疾患などの合併例に対しても安全性が高いと考えられ、特に虚血性心疾患や致死的不整脈の合併例では、より強い交感神経抑制効果が期待できる。

ビソプロロールについては、近年経皮吸収型のテープ剤が上市されており、この剤型により長時間安定した血中濃度が維持され、臨床的にも24時間の安定した降圧と心拍数の抑制が示されている。また、テープ剤は緩徐に作用することから、循環器を専門としない医師でも安全に用いることができると

考える。β遮断薬の積極的適応である虚血性心疾患や頻脈を有する高血圧患者に加え、血圧の日内変動が大きい症例に対しても適応を考慮したい薬剤であると思われる。

おわりに

本稿では早朝高血圧への対策を主眼に解説したが、これはあくまでも最初の一步であり、最終目標は24時間の血圧レベルを下げ、サーカディアンリズムを安定し、さらに血圧の変動を抑制することにある。この3つのコンポーネントをもって「パーフェクト24時間血圧コントロール」と定義しているが、これにより脳・心血管・腎の保護が果たされる。将来的には、個々の患者に対して“beat-by-beat”の水準から季節変動に至るまでの血圧の検索を行い、そのすべてのフェーズで高血圧が抑制されたときに、はじめて個々の患者における“イベント・ゼロ”が展望できると考え、検討を進めているところである。

COI (conflicts of interest) の開示：本論文を掲載するにあたり、トーアエイヨー株式会社による財政支援を受けた。

文献

- 1) SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al: A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; **373**: 2103-16.
- 2) Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al; Prospective Studies Collaboration: Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; **360**: 1903-13.
- 3) Perkovic V, Huxley R, Wu Y, et al: The burden of blood pressure-related disease: a neglected priority for global health. *Hypertension* 2007; **50**: 991-7.
- 4) Kario K: Orthostatic hypertension — a new haemodynamic cardiovascular risk factor. *Nat Rev Nephrol* 2013; **9**: 726-38.
- 5) Kario K: Prognosis in relation to blood pressure variability: pro side of the argument. *Hypertension* 2015; **65**: 1163-9.
- 6) Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al: Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003; **107**: 1401-6.
- 7) Li Y, Thijs L, Hansen TW, et al; International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators: Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations. *Hypertension* 2010; **55**: 1040-8.
- 8) Kario K, Saito I, Kushiro T, et al: Home blood pressure and cardiovascular outcomes in patients during antihypertensive therapy: primary results of HONEST, a large-scale prospective, real-world observational study. *Hypertension* 2014; **64**: 989-96.
- 9) Hoshida S, Kario K, Yano Y, et al; J-HOP Study Group: Association of morning and evening blood pressure at home with asymptomatic organ damage in the J-HOP Study. *Am J Hypertens* 2014; **27**: 939-47.