

特集

心疾患を合併する高血圧の治療

濱田 希 臣*, 重松 裕 二**

はじめに

高血圧は左室への持続的な圧負荷に対し、初期には壁厚の増加が不十分なため、壁応力は高値となる。しかし、壁厚の増加により、壁応力は正常化し、初期に認められる後負荷不適合は矯正される。すなわち、心肥大の形成は負荷に対する合目的な適応現象と考えられてきた。しかし、最近の多くの研究は、心肥大は生体にとって必ずしも有利な適応ではなく、心血管系の合併症の危険率の増大を招く有害な反応でもあることを明らかにしている^{1~4)}。したがって、心肥大が重症化する前に心肥大の退縮をはかることは、高血圧患者の予後

を改善する上で必須の治療戦略である。しかしながら、高血圧の発症に際し、高血圧の病期の進展と血中の様々な体液性因子の変化については多く報告されているが、心肥大に関与する物理的な刺激因子についての検討は少ない。本稿では、高血圧患者の心肥大に関与する物理的・化学的・内分泌的・免疫学的刺激因子と高血圧患者が左心機能低下に至り心不全を発症する機序とその治療戦略について概説する。

高血圧性心肥大の物理的・化学的・内分泌的・免疫学的刺激因子

図1は両側の腎血管狭窄に伴う高血圧患者の病期進展に伴う心エコー図と心電図の変化を示したものである。(A)は初診時の心エコー図と心電図

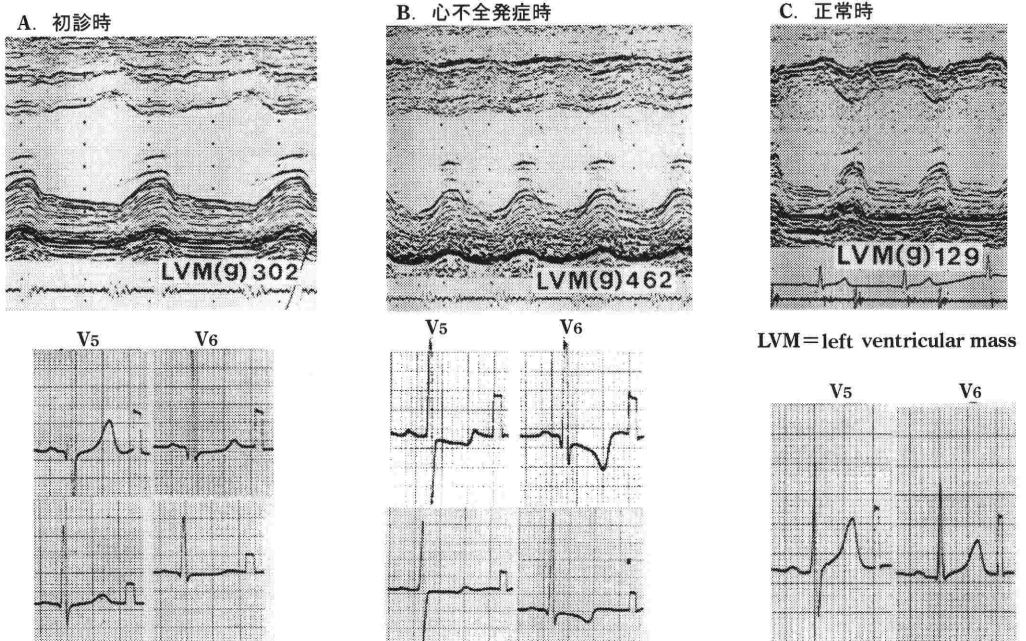


図1 高血圧性心肥大に伴う心エコー図と心電図の変化

*市立宇和島病院内科 副院長

**愛媛大学医学部第二内科 助教授

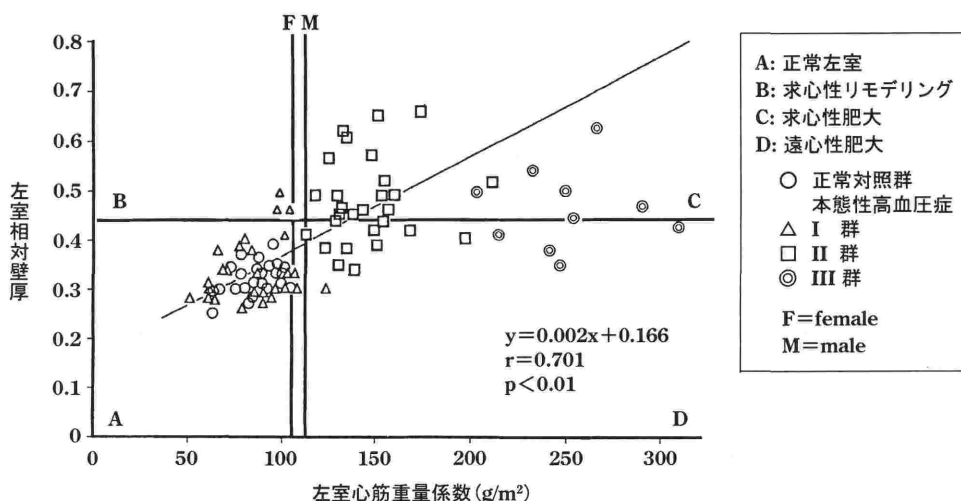


図2 高血圧患者における左室相対壁厚と左室心筋重量係数の関係

であるが、既に心肥大を発症している。肥大の進展とともに壁運動は低下し心不全を発症した(B)。腎臓の自家移植により、血圧値は正常化し、左室肥大の完全な退縮と左室機能も正常化した(C)。したがって、高血圧患者の治療と管理に関し、速やかな降圧により左室肥大を退縮させ得るならば、左室機能を改善させることも可能であることを示している。図2は左室相対壁厚と左室心筋重量係数の関係を正常対象者および高血圧患者で見たものである。心不全の発症のない患者では両指標は良好な相関を示し、高血圧の進展に伴う代償機転としての心肥大の重要性が示唆された。しかしながら、左室心筋重量係数が200g/m²を超えると両指標の相関は破綻し、後負荷不適合のため心不全を発症する。したがって、左室心筋重量係数が200g/m²辺りが高血圧性心肥大の限界と考えられる。

後負荷の代表としては、収縮末期壁応力と最大収縮期壁応力が臨床応用されている。収縮末期壁応力は左室収縮期心機能と良好な逆相関が、また最大収縮期壁応力は冠予備能と良好な逆相関のある⁵⁾ことが知られている。図3は図2で示した高血圧患者が高血圧の病期の進展に伴い、収縮末期壁応力、最大収縮期壁応力、相対的壁厚、左室拡張末期径および左室収縮末期径、さらに左室心筋重量がどのように変化するかを見たものである。図のように、左室壁厚、左室内径および左室心筋重量が正常対象者と差のない高血圧群では最大収縮期壁応力の著しく高いのが特徴であり、最大収

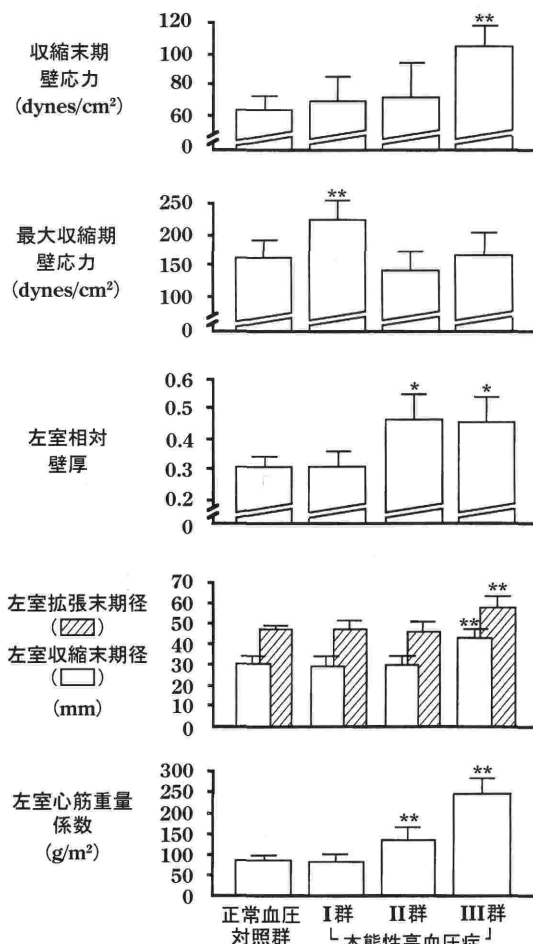


図3 正常対照群、心肥大のない高血圧患群(I)、心肥大を有する高血圧群(II)および心不全の既往を有する高血圧群(III)の各指標の比較
*p<0.01, **p<0.001

縮期壁応力が高血圧性心肥大の物理的刺激因子の大きな原因の一つと考えられる。壁厚の増加により、最大収縮期壁応力は正常化するが左室心筋重量の増加とともに左室収縮期心機能は悪化する。事実今回対象とした高血圧患者全体の収縮末期壁応力と左室内径短縮率は極めて良好な負の相関が認められた。さらに、心不全患者では左室内径の増加とともに収縮末期壁応力が著しく増悪する。この理由としては、左室リモデリングに伴う左室心筋の質の変化、すなわち心筋細胞/間質細胞の体積率の低下も大きく関与していることも間違いないと思われる。高血圧の病期の進展に伴う心電図上の R 波の増加と陰性 T 波の出現⁶⁾は心肥大に伴う心筋虚血の関与のあることを示唆している。

高血圧性心肥大の冠血流量に及ぼす影響

Polese ら⁷⁾は、冠灌流圧の減少と冠血流量の変化について検討し、正常者、心肥大のない高血圧患者では血圧が低下しても冠血流量は殆ど変化しないが、心肥大を有する高血圧患者では血圧がある値以下になると冠血流量は急激に低下することを報告している。すなわち、心肥大を残したまま血圧を低下させると心筋虚血が進展する可能性のあることを指摘している。

冠血流量を非観血的に定量測定することは容易ではなく、これまで高血圧患者の心肥大の程度と冠血流の関係を検討した報告は少ない。我々は、タリウム心筋シンチグラフィと心エコー図から冠血流量の定量が可能なこと、その値が観血的検査値と良好な相関のあること、またこれまでに報告されてきた冠血流量とも矛盾のないことを報告した⁸⁾。図4の上段は冠血流量と左室心筋重量の関係を、下段は単位心筋当たりの冠血流量と左室心筋重量の関係をみたものである⁸⁾。図のように冠血

量と左室心筋重量の間には極めて良好な正相関が認められる。しかしながら、単位心筋当たりの冠血流量と左室心筋重量の間には負の相関が存在し、心肥大の進展とともに心筋虚血の進展することが明らかである。表1は安静時の冠血流量に及ぼす予測因子として年齢、体表面積、左室心筋重量、心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧および心拍数と収縮期血圧からなる2重積の各指標を用いて多変量解析した結果である⁸⁾。安静時の冠血流量に及ぼ

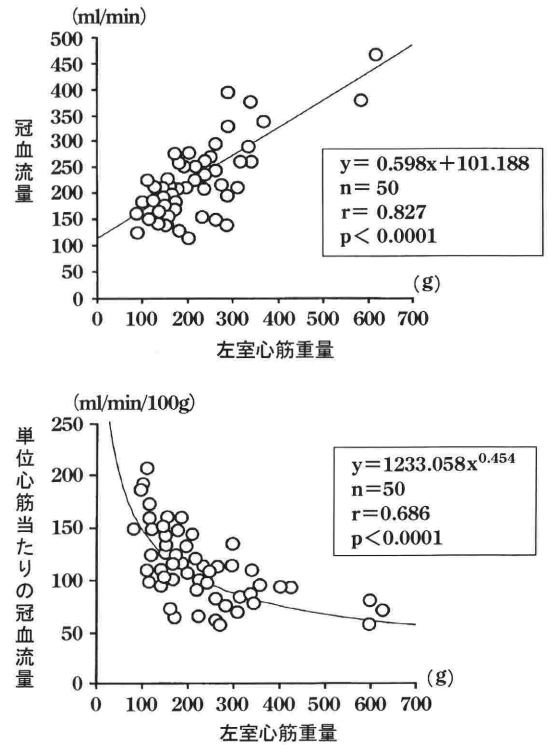


図4 高血圧患者における冠血流量と左室心筋重量(上)および単位心筋当たり冠血流量と左室心筋重量(下)の関係(文献8より引用)

表1 冠血流量の独立した規定因子(多変量解析)

説明変数	回帰係数	標準誤差	t 値	P 値
年齢		0.649	-1.716	0.0996
体表面積		57.716	-0.781	0.4428
左室心筋重量	0.509	0.116	4.377	0.0002
心拍数		5.666	0.390	0.7003
収縮期血圧		2.606	1.405	0.1735
拡張期血圧	-4.355	1.763	-2.470	0.0214
二重積		0.036	-0.292	0.7731

冠血流量 = 0.509(左室心筋重量) - 4.355(拡張期血圧) + 30.986 R = 0.852, R² = 0.727

す予測因子としては左室心筋重量と拡張期血圧が有意な指標であり、中でも左室心筋重量が最も強い因子であった。

単位心筋当たりの冠血流量と左室心筋重量の間に負の相関が存在したことより、高血圧患者の単位心筋当たりの冠血流量が左室心機能にどのように影響しているのかを検討したのが図5である⁹⁾。上段は収縮期心機能として左室中壁短縮率を、下段は拡張期心機能として等容拡張時間を単位心筋当たりの冠血流量と比較したものである。単位心筋当たりの冠血流量と収縮期心機能は正相関を、拡張期心機能は負の相関を示した。これら心機能に及ぼす影響を年齢、心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、左室心筋重量係数、相対的壁厚および単位心筋当たりの冠血流量を用いた多変量の因子で検討した結果、両指標に共通して影響を及ぼしているのは単位心筋当たりの冠血流量と拡張期血圧のみであり、特に単位心筋当たりの冠血流量が最

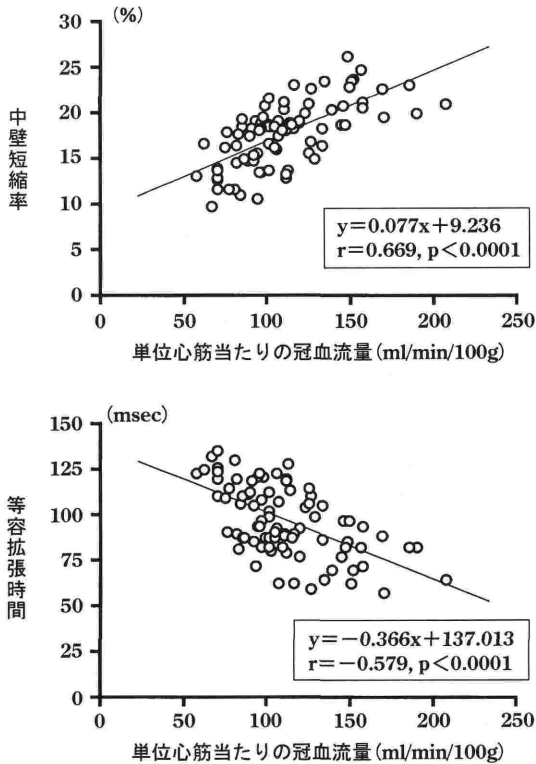


図5 高血圧患者における左室中壁短縮率と単位心筋当たり冠血流量(上)および左室等容拡張時間と単位心筋当たり冠血流量(下)の関係(文献9より引用)

大の要因であった。

図6は正常者、心不全の既往のない高血圧患者、および心不全の既往を有する高血圧患者の単位心筋当たりの冠血流量を比較したものである。心不全の既往を認める高血圧患者の単位心筋当たりの冠血流量は他の2群に比較し明らかな低値を示した。心不全を発症する高血圧患者の多くは心電図上陰性T波を有している。図7は高血圧患者の陰性T波が心房ペーシングで消失することを示したものである。心房ペーシングで冠血流量は3~4倍に増加しており、この増加が陰性T波の消失に密接に関与しているものと考えられる。すなわち、高血圧患者では高血圧の進展とともに左室肥大が進展し、左室の必要とする冠血流量も増大する。しかし、単位心筋当たりの冠血流量は低下し、その結果左室の心機能は心筋虚血の為に徐々に低下し、やがて心不全を発症するものと考えられる。

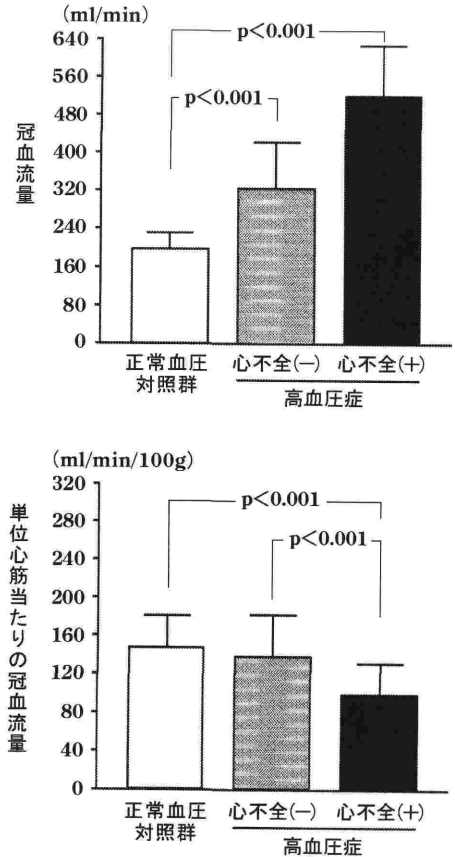


図6 心不全の既往の有無による冠血流量と単位心筋当たりの冠血流量の比較

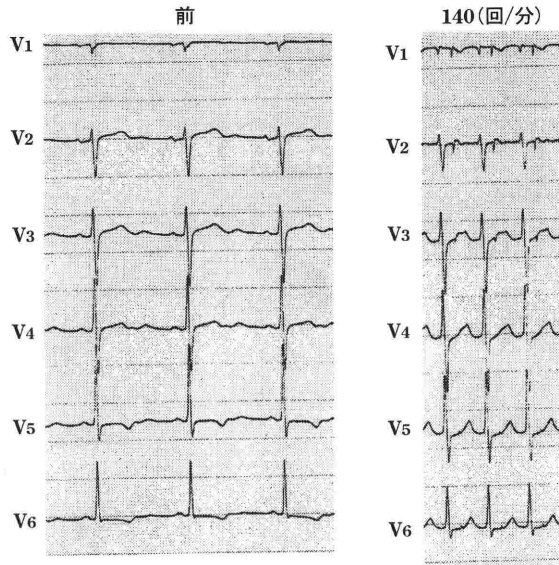


図7 高血圧患者の心電図に及ぼす心房ペースングの効果

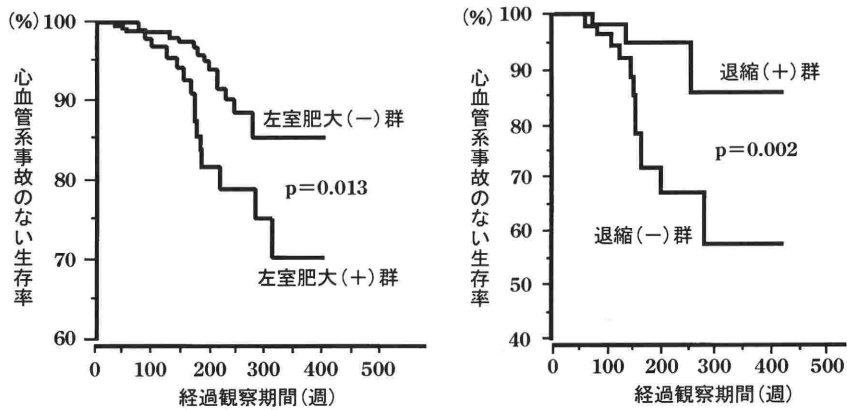


図8 高血圧患者の心血管事故および生存率に及ぼす左室肥大の影響(文献4より引用)

高血圧性心疾患治療薬の選択

図8は心肥大の有無と心血管系事故の関連、さらに降圧治療により心肥大が退縮した群としなかった群における心血管系事故による生存率を比較したものである⁴⁾。心血管系事故の発症率ならびに生存率とも圧倒的に心肥大の悪影響が伺える。これまで述べてきたように、高血圧に伴う心肥大には必然的に心筋虚血の悪影響がもたらされる。さらに、MIBG心筋シンチグラフィを用いた検討では心肥大の進展とともに心縦隔比は低下し、平均洗い出し率は増加することが明らかになっている¹⁰⁾。このことは心肥大の進展とともに左室心筋のカテコ

ラミン動態の異常が促進されることを意味している。これらの結果、心肥大の進展とともに心血管系事故が増加するものと考えられる。高血圧患者の冠血流量の予備能力の改善には、血管内皮機能等の改善によることも必要ではあるが、降圧による左室心筋重量の減少を図ることが最も有効な手段と思われる。表2はWorld Health Organization-International Society of Hypertensionによる高血圧管理ガイドラインを示したものであるが¹¹⁾、2003年に発表されたEuropean Society of Hypertension-European Society of Cardiologyによる高血圧管理ガイドライン¹²⁾と大きな変化はない。この表はこれまでに蓄積されたevidenceに基づいた治療戦略を

表2 合併症などによる降圧薬選択指針

薬剤の種類	強制適応	適応可能	絶対的禁忌	禁忌の可能性
利尿薬	心不全 高齢者 収縮期高血圧	糖尿病	痛風	脂肪代謝異常 性機能維持希望の男性
β 遮断薬	狭心症 心筋梗塞後 頻脈性不整脈	心不全 妊娠 糖尿病	気管支喘息 慢性閉塞性肺疾患 心ブロック	脂肪代謝異常 運動選手 高身体活動の患者
ACE阻害薬	心不全 左室機能障害 心筋梗塞後 糖尿病性腎症		妊娠 高カリウム血症 両側腎動脈狭窄	
Ca拮抗薬	狭心症 高齢者 収縮期高血圧	末梢血管障害	心ブロック	うっ血性心不全
α 遮断薬	前立腺肥大症	耐糖能異常 脂肪代謝異常		起立性低血圧
AT ₁ 受容体拮抗薬	ACE阻害薬による咳	心不全	妊娠 両側腎動脈狭窄 高カリウム血症	

示している。したがってこれらの薬剤を選択することは当然ではあるが、これらの薬剤を使用し適確に降圧を図ることが何よりも重要であろう。さらに、患者一人ひとりの心血管事故を防ぐには、治療および管理を行っている医師の治療による病態の変化を適確に評価する能力も極めて重要である。高血圧患者の病態の変化は聴診および心電図という基本手技を中心とした評価法で十分可能である。医師の循環器領域における基礎的評価方法の再認識が患者の予後を大きく左右することを念頭に入れ日常診療にあたる必要がある。

文 献

- 1) Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP: Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-6.
- 2) Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH: Relation of left ventricular mass and geometry and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345-52.
- 3) Sullivan JM, Vander Zwaag RV, el-Zeky F, Ramanathan KB, Mirvis DM: Left ventricular hypertrophy: effect on survival. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 508-13.
- 4) Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al: Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97: 48-54.
- 5) Strauer BE: Left ventricular hypertrophy and coronary flow reserve. In: Cruickshank JM and Messerli FH, editors. *Left Ventricular Hypertrophy and Its Regression*. London: Science Press; 1992. p.49-60.
- 6) Ohtani T, Hamada M, Shigematsu Y, et al: Clinical significance of negative T wave in precordial leads on electrocardiogram in essential hypertensives: its correlation with left ventricular mass. *Hypertens Res* 1993; 16: 191-5.
- 7) Polese A, De Cesare N, Montorsi P, et al: Upward shift of the lower range of coronary flow autoregulation in hypertensive patients with hypertrophy of the left ventricle. *Circulation* 1991; 83: 845-53.
- 8) Hamada M, Kuwahara T, Shigematsu Y, et al: Relation between coronary blood flow and left ventricular mass in hypertension: noninvasive quantification of coronary blood flow by thallium-201 myocardial scintigraphy. *Hypertens Res* 1998; 21: 227-34.
- 9) Sasaki O, Hamada M, Hiwada K: Effects of coronary blood flow on left ventricular function in essential hypertensive patients. *Hypertens Res* 2000; 23: 239-45.
- 10) Kuwahara T, Hamada M, Hiwada K: Direct evidence of impaired cardiac sympathetic innervation in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Nucl Med* 1998; 39:1486-91.
- 11) Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-83.
- 12) 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.