

8

特集 糖尿病の合併症 —高血圧管理と薬物療法—

高血圧薬物治療 —脂質代謝より

竹光秀司¹⁾，岡島史宜²⁾，及川眞一³⁾

1) 日本医科大学 内分泌代謝内科

2) 日本医科大学 内分泌代謝内科

3) 日本医科大学 内分泌代謝内科 教授

高血圧が心血管病の独立した危険因子で、生命予後と密接な関係があり、降圧治療により動脈硬化性疾患の死亡が減少することは多くの疫学研究により証明されている。一方、最近の食生活や生活習慣の欧米化により、メタボリックシンドロームに代表される肥満や脂質異常、耐糖能異常など他のリスクを合併した高血圧が増加している。高血圧は脂質異常症とともに動脈硬化の危険因子であり、両者の合併は虚血性心疾患を中心とする動脈硬化性疾患のリスクを上昇させると考えられている。したがって、高血圧と脂質異常症を合併した場合はそれらの治療を厳格に行うこととなる。

本稿では、脂質異常症合併の高血圧に対して概説する。

脂質異常症を合併した高血圧

脂質異常症と高血圧との関連を調べた疫学研究において、高血圧と血清低比重リポ蛋白コレステロール(LDL-C)値との間に関連がみられたという報告はほとんどない。最近、肥満を中心とした各種代謝異常を合併するメタボリックシンドロームという病態が注目されているが、メタボリックシンドロームにおける脂質異常症の特徴は、トリグリセリド(TG)の上昇、高比重リポ蛋白コレステロール(HDL-C)の低下に加えて、低比重リポ蛋白(LDL)の質の変化が出現することとされている。この質的变化とは、LDLの粒子径が小さくなることであり、粒子径の小さなLDLはsmall dense LDLと呼ばれる。small dense LDLは血管壁に取り込まれやすく、また酸化変性を受けて酸化LDLとなりやすいことから、より動脈硬化を惹起しやすいと考えられている。実際に久山町研究では、高血圧症単独の心血管疾患に対するオッズ比は1.39と有意

ではなかったが、メタボリックシンドロームを合併した高血圧症では3.45と有意に高値を示しており、メタボリックシンドロームを合併した際の高血圧はより強い危険因子となりうることが示唆されている¹⁾ (表1)。

一方で、高コレステロール血症合併の高血圧症に対する大規模臨床試験として、わが国で行われたJ-LIT (Japan lipid intervention trial)²⁾がある。J-LITは、日本の高コレステロール血症患者(総コレステロール 220 mg/dl以上の35～75歳の男性および、70歳以下の更年期以降の女性)約5万例を対象に、一般診療の場でコレステロールの低下を目標にシンバスタチン5～10 mg/日を投与し、前向きに約6年追跡調査した、日本で最初の大規模臨床試験である。J-LITでは、高血圧は、シンバスタチン治療下の高コレステロール血症患者において、各種危険因子で補正しても2倍以上の心血管イベント発症を示し、有意な危険因子であった。血圧と高コレステロール血症の関連を心血管イベント発症で検討したサブ解析³⁾では、男女ともに、虚血性心疾患、脳血管障害、両者を合わせた総心血管イベントのいずれも血圧上昇とともに増加し

表1 高血圧とメタボリックシンドロームの有無別にみた虚血性心疾患発症の相対危険(文献1)

| | n | 虚血性心疾患イベント数 | 調整ハザード比 |
|-------------------------|------|-------------|----------------------|
| メタボリックシンドロームを満たさず高血圧なし | 1355 | 39 | 1 (referent) |
| メタボリックシンドロームを満たすも高血圧なし | 114 | 8 | 2.43 (1.11 ~ 5.30) * |
| メタボリックシンドロームを満たさず高血圧はあり | 732 | 49 | 1.39 (0.89 ~ 2.17) |
| メタボリックシンドロームを満たし高血圧もあり | 251 | 29 | 3.45 (2.06 ~ 5.80) † |

久山町第3集団2452人, 40歳以上, 1988 ~ 2002年. 多変量調整因子: 年齢, 性, 血清コレステロール, 心電図異常, 蛋白尿, 喫煙, 飲酒, 運動. *p < 0.05 vs 基準, †p < 0.01 vs 基準

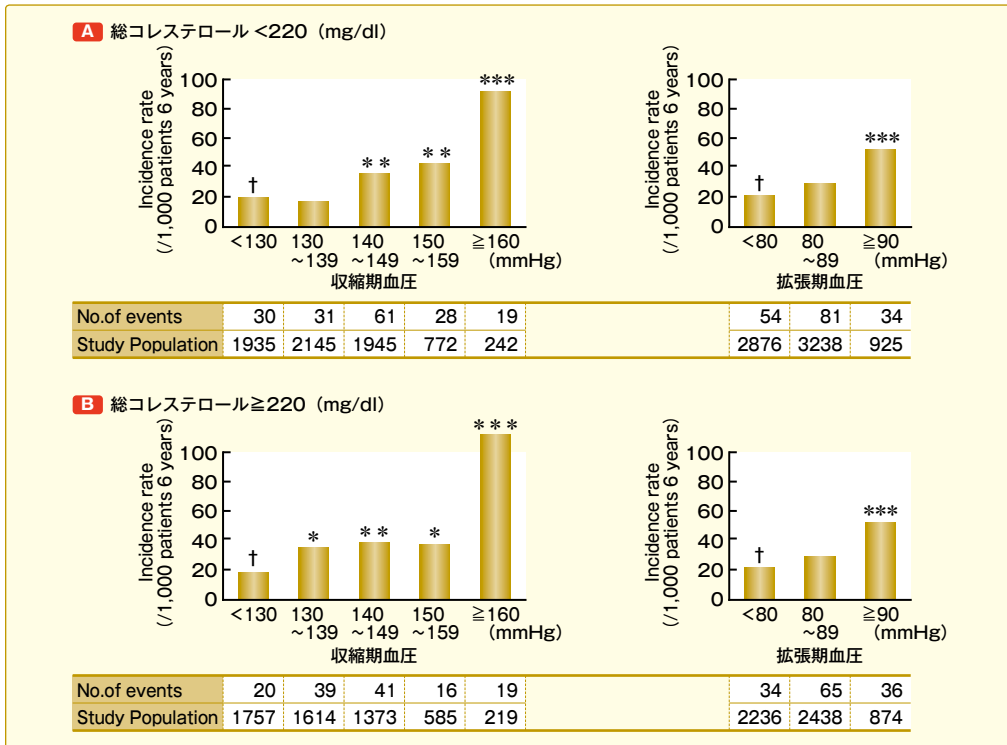


図1 J-LIT治療中の総コレステロール220 mg/dl以上群と220 mg/dl未満群の男性における心血管イベントと血圧の関係(文献2)

*p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001 vs reference category (+). Adjustments were made for age, diabetes mellitus, smoking habit, and alcohol consumption.

ていた。また、血圧別に心血管イベント発症率を比較すると、男性では、総コレステロール 220 mg/dl 未満群では 140/90 mmHg 以上より心血管イベントが有意に増加したが、総コレステロール 220 mg/dl 以上では 130/80 mmHg 以上より有意に増加しており、スタチン療法が行われていても総コレステロール 220 mg/dl 以上では厳格な血圧管理が必要であることが示された。また、女性においても同様の傾向が確認された(図1・図2)。

亢進, レニン-アンジオテンシン-アルドステロン(RAA)系の亢進などが引き起こされる。この結果、高血圧を呈すると考えられている。また、インスリン抵抗性および高脂肪酸血症は、耐糖能を低下させ、脂質異常症も惹起する。このように、メタボリックシンドロームは内臓脂肪の蓄積という共通の原因を介してさまざまな病態を引き起こし、その結果、心血管疾患を惹起する疾患である。

メタボリックシンドロームと高血圧症

メタボリックシンドロームにおける高血圧の発症機序は多彩である⁴⁾(図3)。メタボリックシンドロームでは内臓脂肪の蓄積を最上流として、それに伴いインスリン抵抗性、高インスリン血症、高脂肪酸血症、交感神経の

診断

高血圧の診断は、JSH2009⁵⁾に示されるように、140/90 mmHg 以上とする通常の診断に沿って行われる。そのうえで、高血圧の程度と主要な危険因子、高血圧性臓器障害、心血管病の有無により、低リスク、中等リスク、高リスクの3群に層別化される(表2)。正常血圧