

# 高血圧から心不全への 進展をいかに遅らせるか

—日本人の心を護る in 札幌—

高血圧から心不全への進展をいかに遅らせるか —日本人の心を護る in 札幌—

出席者(発言順)

**筒井 裕之氏**

北海道大学大学院医学研究科 循環病態内科学教授 (座長)

**勝賀瀬 貴氏**

カレスサポロ口時計台記念病院 循環器センター 副院長

**土田 哲人氏**

札幌鉄道病院 循環器科主任医長

**工藤 敏行氏**

我汝会えにわ病院 内科部長

**三浦 哲嗣氏**

札幌医科大学 内科学第二講座准教授 (座長)

**美田 晃章氏**

美田内科循環器科クリニック 院長

**松木 高雪氏**

新日鐵室蘭総合病院 循環器科副院長

**山下 武廣氏**

心臓血管センター北海道大野病院 副院長

**西宮 孝敏氏**

旭川赤十字病院 循環器内科部長

**牧野 隆雄氏**

市立札幌病院 救命救急センター副医長

が増えていることなどが考えられます。

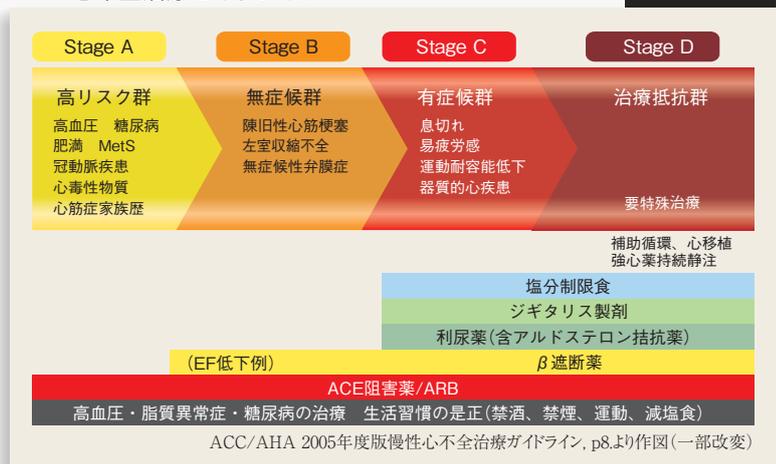
そこで本日は、こうした背景を踏まえて「高血圧から心不全への進展をいかに抑制するか」というテーマで、皆さんとディスカッションしたいと思います。司会は私と三浦先生で行いたいと思います。

最初に、心不全の予防を考慮した降圧治療の重要性についてコメントをお願いします。

**勝賀瀬** 若い頃は、心不全を考慮して高血圧治療を行うことは考えてもいませんでしたが、近年、高血圧と心不全の関係がかなりはっきりと分かってきたため、高血圧の患者さんに対しては、心不全の危険因子をいくつもっているかスクリーニングすることが当然になってきました。

ACC/AHAの心不全診療指針では、高血圧、糖尿病、肥満などを合併している患者さんはStage A (高リスク群) とされ (図1)、この段階から心不全の発症抑制を視野に入れた治療を推奨しています。従って、高血圧だけでなく他の危険因子も同時に管理する総合的な診療が重要だと思われます。実際、

図1 ACC/AHA (米国心臓学会/米国心臓協会)の心不全治療ガイドライン



## 心不全の発症予防における 降圧療法的重要性

**筒井** ご存知のように、高血圧は糖尿病や脂質異常症と共に冠動脈疾患 (CAD) の危険因子であり、さらに心肥大や心不全の原因となります。つまり、高血圧はCADを介して収縮期心不全、心肥大を介して拡張期心不全の原因となります。

降圧薬の進歩に伴って、血圧の管理は以前と比べるとかなり容易になりました。しかし、高血圧をベースとした心血管系疾患 (CVD) はむしろ増加してきているのが現状です。その原因としては、高血圧や糖尿病の有病率自体の増加、あるいはCADに対する急性期の治療成績の向上によって生存する患者さんが増え、慢性期には心不全を呈する患者さん



勝賀瀬氏

治療コンプライアンスの悪い患者さんでは、心肥大や心拡大を経て心不全に移行する例が少なくありません。また、高齢者では心房細動が高頻度にみられ、心房細動をきっかけにして、急速に心不全に移行する患者さんもかなり多くなっています。

**土田** 近年、背景として心不全の危険因子である糖尿病、肥満、およびこれらを含むメタボリック症候群を合併する高血圧患者さんが増えています。また、若年性高血圧の患者さんでは、早くに心不全に移行するケースが多いと思われます。従って、勝賀瀬先生がご指摘のように、血圧だけでなく他の危険

因子のコントロールも非常に重要だと思います。また、高血圧の治療においては、他の危険因子を考慮した降圧薬の選択が求められていると思われます。  
**工藤** 軽症の高血圧でも脂質異常、特にLDLコレステロール (LDL-C) が高いとCADの悪化に伴って心不全症状が現れる方もいます。そこで、早期から不十分な降圧にはしないこと、LDL-Cをきちんとコントロールすることが、心合併症を含めた合併症予防に繋がると思います。

### 心不全の増悪をいかに防ぐか

**三浦** 心不全症状の悪化によって入院を繰り返す患者さんが、特に高齢者で多くなっていますが、心不全の増悪をどのように防いでいますか。

**工藤** 日常診療においては、コンプライアンスの向上が最も重要だと思います。実際、心不全の急性増悪によって救急外来に来る患者さんの多くは、治療が不十分であったり、治療を中断した患者さんです。また、我々の外来を受診している慢性心不全患者さんでは、増悪する方が非常に少ないのですが、その原因の一つは、約50%の患者さんに、少量の利尿薬を処方しているからではないか、と考えています。

**美田** 当院の外来を受診している方は、合併症をもった高齢の高血圧患者さんが多いため、拡張機能障害による心不全には特に注意しています。なぜなら、拡張期心不全の初期には顕著なうっ血症状がみられないため、注意しないと見逃すことがあるからです。実際、左室駆出率 (LVEF) には全く問題がないのに、軽い息切れがあるので検査を行ったところ、拡張期心不全だった患者さんがいます。そこで最近、疑わしい患者さんはTissue Dopplerで検査を行っていますので、その1例を紹介します。

この症例は72歳の女性で、既往歴は高血圧と糖尿病です。息切れを主訴に来院しています。血圧のコントロールは良好で、若干心拡大はみられるものの著名なうっ血はなく、左室駆出率も良好でした。そこでTissue Dopplerを行ったところ、Eプライム (E') が4.2cm/秒と非常に低く、E/E'が23.5とかなり高い状態でした (図2)。

そこで、拡張不全によって若干の肺うっ血を起していると診断して少量の利尿薬を処方したところ、1週間で症状の改善がみられました。そのまま放置すれば、多分、著名な肺うっ血を起こして入院

図2 拡張期心不全患者のTissue Doppler検査 (72歳、女性)

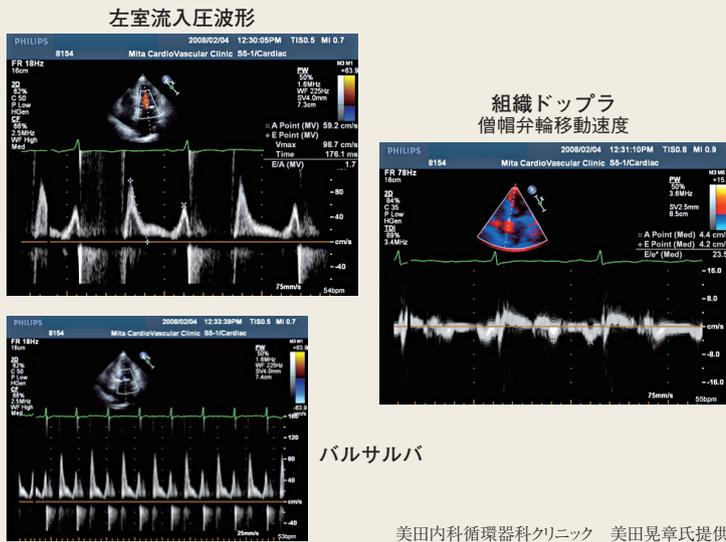
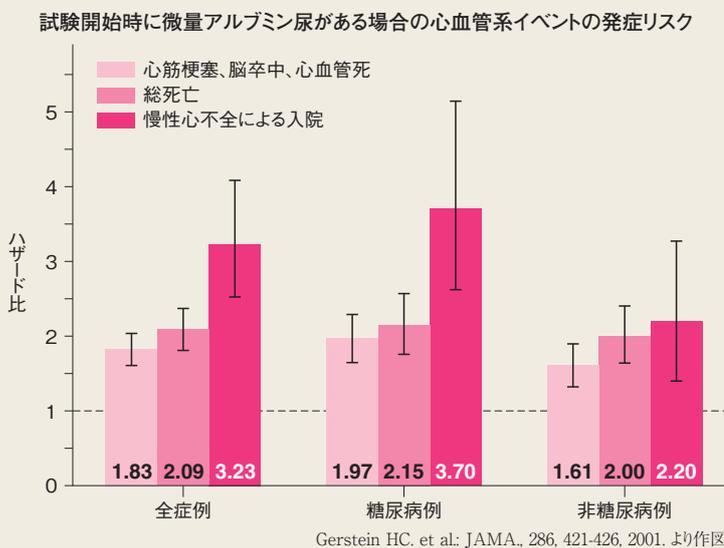


図3 HOPE 微量アルブミン尿は心血管系イベントの予知因子



が必要になる症例だと思われます。

従って、軽い症状のうちに的確な診断・治療を行うことが、入院を必要とする心不全の増悪を回避することになります。特に高齢の拡張障害の患者さんには、注意が必要だと思われます。

**三浦** 高血圧症例での心不全の予防に、拡張機能障害の診断が重要で少量の利尿薬が有用であることは、先生方のお話のとおりであると思います。もう一つ外来診療で重要な点として、受診時の血圧は比較的良好でも夜間から早朝にかけての血圧コントロールが不十分な症例を見逃さないことが挙げられます。この点で家庭血圧の記録や心電図の経過観察、BNP測定が有用であると思います。

### 心不全を予防する降圧療法の実際：心腎連関について

**筒井** それでは次に、心不全の発症抑制を念頭に置いた高血圧治療に話を進めることにします。まず、最近特に注目されている心腎連関を踏まえた降圧療法について松木先生にお願いします。

**松木** ご存知のように、本邦における透析患者数は年々増加しており、その原因疾患としては糖尿病性腎症が最も多く、高血圧による腎硬化症も増えています。この透析患者さんの死因の第1位が心不全です。

一方、近年注目されている慢性腎臓病（CKD）においても、腎機能の低下と共にCVDによる死亡が増加することが明らかになっています。実際、心筋梗塞を起こした症例の腎機能をみると、約1/3は中等度のCKD患者（ステージ3；GFR30～59mL/分/1.73m<sup>2</sup>）であったと報告されています（Anavekar NS. et al.: NEJM., 351, 1285-1295, 2004.）。また、微量アルブミン尿が心不全による入院やCVDの予知因子であることも明らかになっています（図3）。

従来、慢性心不全では左室駆出率（LVEF）の低下が死亡リスクに影響すると考えられてきましたが、最近、心機能の低下より腎機能の低下の方が死亡

リスクへの影響が大きいことも明らかになっています（図4）。

従って、心不全の発症あるいは増悪を予防するには、腎機能を保持することが非常に重要といえます。



一方、CKDとCVDに共通する病態は、内皮機能障害を介した動脈硬化で、その原因としては炎症、酸化ストレス、交感神経の亢進、そしてレニン・アンジオテンシン（RA）系の亢進です（図5）。



そこで、高血圧患者さんにおける心不全の発症あるいは腎機能の低下を予防するには、ARBなどのRA系抑制薬が第1選択薬となると思われます。

**筒井** 一般医家の先生方の中には、腎機能が低下した患者さんにはRA系抑制薬の使用を控える方もまだいらっしゃいます。また、RA系抑制薬を使うと、一時的に腎機能が悪化しますので、その段階で処方をやめる方も多いと思われていますが、その点についてはどのように対処したらよろしいですか。

図4 慢性心不全患者におけるCcrおよび左室駆出率の死亡リスクへの影響

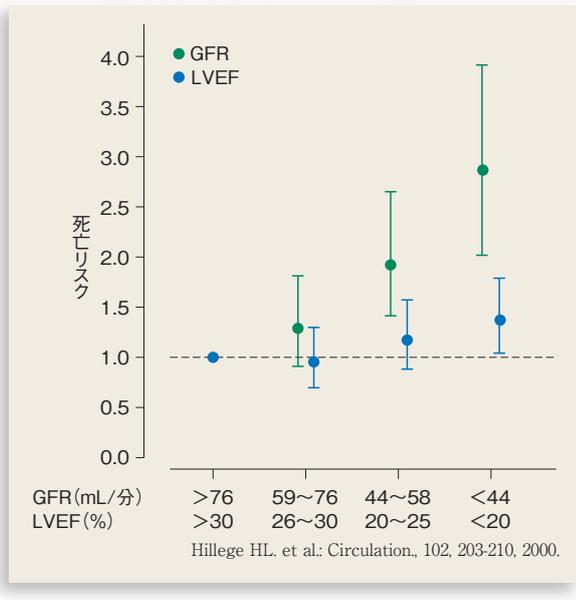
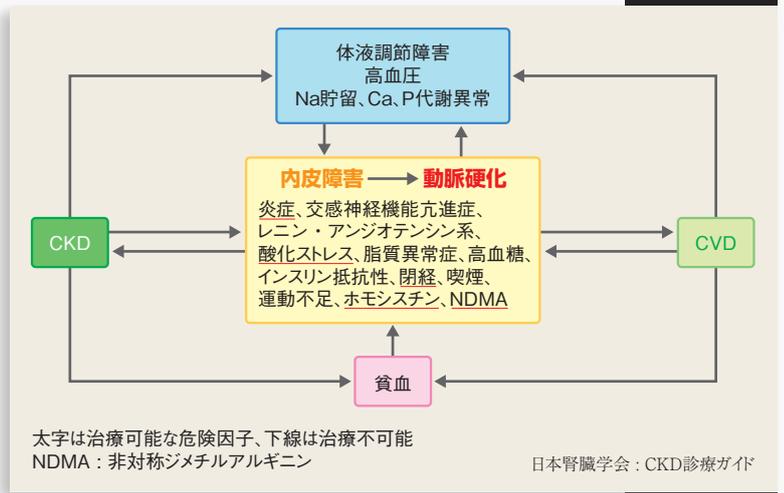


図5 心腎連関：体液調節障害、内皮障害による動脈硬化、貧血が悪循環をきたす



**松木** 血清クレアチニンの軽度上昇は慎重に経過を見守れば心配ありません。また、血清カリウム (K) 値が上昇することもありますので、高K血症にも注意する必要があります。RA系抑制薬は腎保護の面で非常に有効な降圧薬ですから、血清クレアチニン値が2mg/dL以上でも、血清クレアチニン値やK値に注意しながら少量から投与を開始すべきだと考えています。

**筒井** 山下先生は、実際の降圧治療で、心腎連関を踏まえて特にどのような点に注意していますか。

**山下** 私はCAD治療の最前線にいますので、まず、急性期における心筋のダメージをできるだけ少なくすることが、将来の収縮期心不全を防ぐことだと考えています。また、二次予防に関してはエビデンスの確かな薬剤を積極的に使っていくことが大切だと思います。

心不全の一次予防においては、従来、高血圧、脂質代謝異常、糖代謝異常、肥満などを管理するのが我々の限界だと考えていました。ところが、CKDという疾患概念が提唱され、軽度な腎障害でも動脈硬化やCVDの強力な危険因子になることが明らかになりました。

つまり、我々循環器の医師も腎機能に積極的にアプローチすることが必要なのです。特に糖尿病合併高血圧においては、腎機能の程度が悪ければ悪いほど、動脈硬化が促進されますので、いかに腎機能を保つかが非常に重要になります。

また、腎機能の低下に重要な役割を果たしているのが、糸球体高血圧ですから、高血圧患者さんを治療するにあたっては、2種類の病態を考慮する必要があります。すなわち、心臓から糸球体に至る血管の問題で血圧が高くなる本態性高血圧などの症例と、糸球体を含む腎そのものに問題があって血圧が高くなる症例では、治療方針が異なってきます。

本態性高血圧は、体血圧とほぼ平衡して糸球体内圧が変動していますので、体血圧を厳格にコントロールすることで十分です。一方、糖尿病性腎症や糸球体腎炎のように、糸球体高血圧がベースにあって



三浦氏

血圧の自己調節能が破綻している場合は、体血圧のみならず糸球体高血圧を改善し、それを持続させることが治療目標になります。その意味では、蛋白尿の改善が非常に重要であると考え

ています。

**土田** 我々は透析治療も行っているのですが、透析導入症例においても血圧の管理が不良だと非常に高率に心不全を伴います。多くの場合、拡張期心不全



美田氏

を伴っていますので、腎機能が廃絶した後も血管内皮障害の抑制と拡張障害の改善を考慮し、ARBを用いた降圧療法が重要になります。

**筒井** 我々、循環器内科医は心血管リスクとして高血圧や糖尿病ばかりに注意が集中しがちですが、CKDが末期腎不全よりもむしろ心血管病のリスクであることを常に念頭においてCVDとCKDを併せて治療することの重要性を示しているのが心腎連関ですね。

### 心不全を予防する降圧療法の実際： 腎動脈狭窄について

**筒井** 山下先生から糸球体内圧を考慮した降圧の重要性をご指摘いただきましたが、山下先生は腎動脈狭窄に積極的にアプローチしておられるので、その診断と治療についてお話をお願いします。

**山下** 我々の検討で、心臓カテーテル検査を必要とする方の7%に狭窄度50%以上の腎動脈狭窄がみつかることが明らかになっています。そこで現在、積極的に腎ドプラーでスクリーニングを行っています。

対象は循環器疾患で入院される方は全例、さらに未治療の新規高血圧症例にもスクリーニングを行っています。

先に指摘されているような、血圧が良好にコントロールされているにもかかわらず、心不全の増悪で入院を繰り返している症例にスクリーニングを行うと、極めて高い確率(40~50%)で、腎動脈狭窄がみつかります。こうした症例にステントを使って腎動脈の血行再建を行うと、ほとんど再発しません。

つまり、高血圧性心不全による肺水腫と診断していた症例のなかに、腎動脈狭窄がかなり潜在しているのではないかと考えています。そこで、腎動脈狭窄による心不全あるいは不安定狭心症をcardiac disturbance syndromeあるいはcardio renal syndromeという新たな疾患概念で考えるようになってきました。

**筒井** RA系抑制薬で急激に腎機能が悪化する症例

がたまにみられますが、こうした症例では両側腎動脈狭窄が見つかることがありますね。

**山下** 確かに、両側腎動脈狭窄があるとRA系抑制薬で腎機能は急激に低下します。また、それまでコントロールできていたのに、突然、腎機能が低下する症例でも腎動脈狭窄が見つかる場合が多いですね。

**美田** 腎機能の指標としては微量アルブミン尿があり、糖尿病では測れますが高血圧では保険適応がありません。その点、どのようになさっていますか。

**西宮** 推定GFRが一つの指標となると思います。

**松木** 確かに指標になりますが、あまり簡便ではありません。簡便という面では、まだ根拠がはっきりしていませんが、シスタチンCが候補の1つに挙げられています。

### 心不全の予防を考慮した降圧薬の選択

**筒井** 高血圧例において心不全を予防するには、厳格な降圧が重要なことは当然ですが、降圧に際してCa拮抗薬とRA系抑制薬をどのように位置づけていますか。

**松木** 非常に難しい問題ですが、私はまず厳格な降圧を考慮しますので第1選択はCa拮抗薬です。しかし、腎保護という面ではRA系抑制薬が必須ですから、必要に応じて併用します。

**山下** 先にも指摘したように、糸球体内圧の自己調節機能が十分に働いているか否かで第1選択薬は異なります。

つまり、糸球体高血圧がベースにあって自己調節機能が破綻している症例には、輸出細動脈を開いて糸球体内圧を下げるRA系抑制薬を第1選択にして、体血圧が十分にコントロールできない場合はCa拮抗薬を併用します。

一方、糸球体内圧にあまり大きな問題がない本態性高血圧では、Ca拮抗薬を第1選択薬として目標値まで体血圧を下げます。体血圧が目標値まで下がれば糸球体内圧も良好にコントロールされていると考えられるからです。



**西宮** 降圧治療で最も大切なことは、ガイドラインで推奨されている目標値まで、きちんと降圧することです。多分、多くの患者さんが降圧目標をクリアしていないのが現状だ

と思われます。

**筒井** そうですね。本邦では単剤で治療されている患者さんが多いため、ガイドラインが推奨している降圧目標をクリアできていない方がまだ沢山います。

その意味で、併用療法が非常に重要ですね。つまり、Ca拮抗薬かRA系抑制薬か、という議論はあまり意味がなく、どちらも必要な降圧薬ですから、その併用によって降圧目標を達成することが、心不全を予防する面で最も重要なことですね。



### 慢性心不全に対するARBの有用性

**三浦** 最後に、Stage Cの有症候群に対する治療の実際について議論したいと思います。具体的に、どのような薬剤で治療していますか。

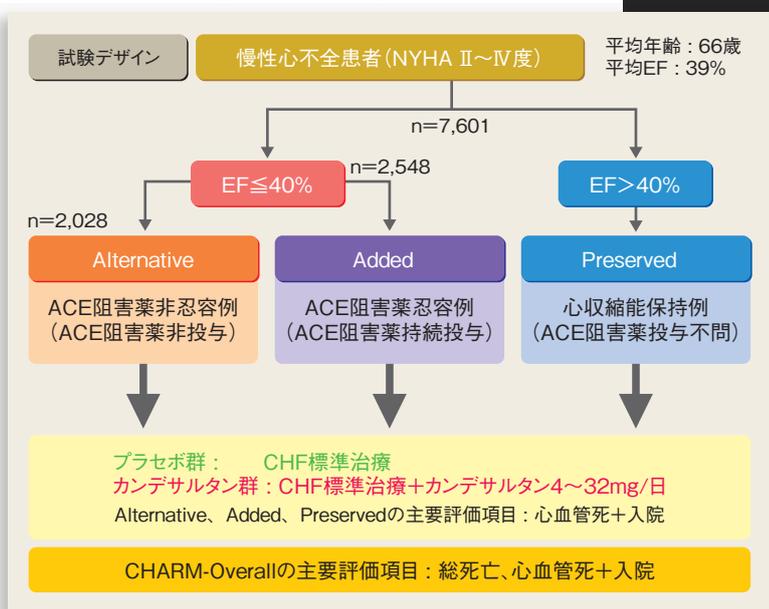
**西宮** Stage Cでは息切れや疲労感などの症状がみられますので、RA系抑制薬に利尿薬やβ遮断薬などを併用することが推奨されています。

心不全に対するARBの有効性を示すエビデンスとして、最も重要なのはカンデサルタンの有効性をプラセボと比較したCHARM試験です。

この試験はEFなどの違いによって対象者を分けた3つの試験で構成され、これら3つの試験を統合したCHARM-Overallという解析が行われています(図6)。

その結果、カンデサルタン群において総死亡とイベント発症率の有意なリスク減少がみられています。

図6 CHARM 慢性心不全に対するARBの効果



また、CHARM-Preserved試験は、LVEFは保持されているにもかかわらず（LVEF > 40%）、うっ血性心不全を発症する、まさに拡張期心不全を対象にカンデサルタンの有効性を検討しています。

その結果、カンデサルタンは主要評価項目である心血管死および心不全による入院をプラセボに比して11%抑制し、試験実施医師の報告に基づく入院率および延べ入院回数は、有意に減少していました。

ここで疑問になるのは、腎臓に関してはACE阻害薬とARBの併用が臓器障害の予防に有効であるとの成績が多いのに対し、心不全に関してはACE阻害薬とARB併用の効果に関して成績が一定していないように思います。この点はどのように考えればよいのでしょうか。

**三浦** 確かなことは不明ですが、臓器障害の発症機構の違いが背景にあると思います。ACE阻害薬とARB併用の効果が期待できる病態として、ACE以外の機序によるアンギオテンシン産生が少ない、ACE阻害薬により増加するキニンが障害抑制に有効である、といったことなどが考えられます。腎障害ではこうした条件が満たされている例が多いのに対して、心不全の場合には必ずしもそうではなく症例間の違いが大きいのではないかと。そのためVal-HeFTとCHARM-Addedの結果の違いも生じたと想像しています。

**牧野** 急性期には血管拡張薬と利尿薬を中心に、必要があれば循環作動薬を投与します。慢性期においては、基本的にACE阻害薬あるいはARBとβ遮断薬の併用療法を行い、体液に依存する症例には利尿薬を使います。

β遮断薬とRA系抑制薬のどちらを先行するかは、病態によって異なります。すなわち、虚血が原因の場合はβ遮断薬を、高血圧性心肥大が強い拡張期心不全に対してはARBあるいはACE阻害薬を優先させます。

ACE阻害薬とARBは同じRA系抑制薬でも若干作用が異なりますので、どちらが第1選択薬かは非

常に難しい問題ですが、副作用を考慮してARBを優先しています。

一方、入退院を繰り返す患者さんには、CHARM-Added試験の成績を考慮してACE阻

害薬とARBの併用を行っています。

**三浦** 併用の場合、用量はどのようにしていますか。

**牧野** 推奨用量で効果不十分な場合には、単剤を最大用量まで使うのではなく、他剤を併用しています。

**山下** 逆に、血圧が低い方の治療が難しいですね。利尿薬だけで収縮期血圧が100mmHgまで下がる場合には、利尿薬を少なくしてでもARBを入れるほうが良いといわれていますが、それでも心不全の悪化を抑制できない場合があります。

**土田** 重症心不全の場合には、もともと原因が高血圧性であっても血圧低値のことがあり、過剰降圧に注意しながら併用療法を行わなければならないことが、心不全治療上大切な点と考えられます。先ほど指摘された、Val-HeFT試験で多剤併用の有効性がみられなかった理由もそこにあるのではないのでしょうか。

**美田** 欧米の試験成績をみると、高用量のARBを使って良い効果を出していますので、本邦でもいかに高用量のARBを使うかがテーマになるのではないのでしょうか。

**勝賀瀬** 本日のテーマにある心不全を視野においた高血圧治療では、第一に十分な降圧が必須だと思います。臓器保護にはARB、厳格な降圧にはCa拮抗薬というのが一般的な考え方ですが、高血圧による心肥大や心拡大から拡張期心不全になる患者さんが増えている現状を考慮するとARBは重要であり、カンデサルタンを含む最近のARBはきちんと降圧ができますので、これらのARBを高用量使用することも大切だと思います。

**三浦** 降圧薬併用についてのご意見を要約させていただくと、高血圧症では目標血圧まで降圧させることを基本としてRA系抑制薬を含む組み合わせを検討する、血圧が低い心不全の場合には利尿薬の用量を工夫しつつACE阻害薬あるいはARBを導入する、といったことになろうかと思います。

**筒井** 本日は「高血圧から心不全への進展を如何に防ぐか」というテーマで皆さんから大変貴重なご意見をいただきました。特に心腎連関の重要性が認識されている現在、RA系抑制薬、特にARBの有効性はますます大きくなると思われます。

本日はありがとうございました。



牧野氏



西宮氏