

治療抵抗性本態性高血圧の1例

奈良県立医科大学第1内科学教室

西谷喜治, 中谷 晃, 高岡 稔,
原 知里, 中島孝夫, 井澤鉄之, 土肥和紘

丹生クリニック

真矢キヨミ

A CASE OF RESISTANT ESSENTIAL HYPERTENSION

YOSHIHARU NISHITANI, AKIRA NAKATANI, MINORU TAKAOKA,
TISATO HARA, TAKAO NAKASIMA, TETSUYUKI IZAWA and KAZUHIRO DOHI*First Department of Internal Medicine, Nara Medical University*

KIYOMI MAYA

Nyu Clinic

Received June 25, 1997

Abstract: A 42-year-old woman was admitted to our hospital for a thorough examination and treatment of her hypertension on July 23 rd, 1996. She had been admitted to our hospital in 1994 and 1995 for close examination and had been diagnosed as having essential hypertension. Test results excluded the possibility of secondary hypertension.

On admission, her blood pressure was 220/140 mmHg. She was not overweight. A regimen that restricted the intake of sodium was initiated and strictly observed by the patient. From close examination, the possibilities of secondary hypertension (e. g. pheochromocytoma, renovascular disease, hyperaldosteronism), office hypertension, and a drug interaction were excluded. Control over her blood pressure was attempted using a multitude of medications; however, her blood pressure remained high.

We considered that this was an interesting case of resistant essential hypertension.

Index Terms

essential hypertension, resistant hypertension

はじめに

最近、高血圧症は、Ca拮抗薬やACE阻害薬などの降圧効果の強い薬物が開発されたことでコントロールが容易になっている。それでもなお、治療抵抗性的高血圧症例が少なからず存するのも事実である。この治療抵抗性高血圧の大部分は二次性高血圧または白衣性高血圧であるが、本態性高血圧も9~30%の症例が治療抵抗性を示

すとされている^{1,2)}。今回著者らは、十分な食事・運動療法下でも各種の降圧薬に治療抵抗性を示した本態性高血圧の症例を経験したので報告する。

症 例

患者：42歳、女性

主 訴：血圧のコントロール

家族歴：母 高血圧

既往歴：20歳 虫垂切除

現病歴：平成3年から頭痛を自覚していたが、放置していた。平成4年11月に頭痛を主訴に受診した近医で、220/140 mmHgの高血圧を指摘された。Bisoprolol fumarate 5 mgなどが投与されたが、血圧のコントロールは不良であった。平成6年と平成7年に高血圧の精査を目的として当科に入院し、検査成績から二次性高血圧や否定されて本態性高血圧と診断された。以後にも各種の降圧薬が投与されたが、降圧が得られなかったので平成8年7月23日に当科に第3回目の入院をした。

入院時身体所見：身長154 cm。体重56.5 kg。脈拍72/分、整。血圧228/130 mmHg。血圧に左右差はない。結膜に貧血と黄染を認めない。甲状腺の腫大はない。頸部に血管雑音を聴取しない。心音は純で、心雑音を聴取し

ない。呼吸音は正常肺音で、副雑音を聴取しない。腹部は平坦、軟で、肝・脾・腎を触知しない。腹部に血管雑音を聴取しない。下腿に浮腫を認めない。神経学的所見にも異常はない。

入院時検査成績：検尿に異常がなく、血液生化学検査でも γ -GTPの上昇とK濃度に軽度の低下を示したが、腎機能には異常がなかった。血液学検査と血液ガス分析にも異常は認められなかった(Table 1)。内分泌学検査では、血漿コルチゾール濃度が軽度上昇していたが、甲状腺機能、血漿ACTH・カテコラミン濃度、および尿中17-OHCS・17-KGS・17-KS・アドレナリン・ノルアドレナリン・VMA排泄量に異常はなかった(Table 2)。カプトプリル負荷試験；血漿レニン活性は、安静時に正常範囲にあり、さらにカプトプリル負荷後も過剰分泌を示さなかった(Table 3)。

グルカゴン負荷試験；血圧、血漿アドレナリン・ノルアドレナリン・ドーパミン濃度は、グルカゴン負荷によっても変化しなかった(Table 3)。

胸部X線所見；心臓郭比は正常範囲の50%であり、肺うっ血像も認められなかった(Fig. 1)。

腹部CT所見；副腎腫瘍や多発性嚢胞腎を示唆する所見は認められなかった。

心電図所見；左室肥大を示唆する所見が認められた。

眼底所見；Scheie分類の3度に相当する高血圧性眼底所見が認められた(H₃S₃)。

携帯型24時間血圧測定；Doxazosin 8 mg, Betaxolol 10 mg, およびTrichlormethiazide 8 mgの投与下で24時間平均血圧が177/113 mmHgであり、白衣高血圧は否定された。

腎動脈造影所見；腎動脈に狭窄、閉塞、動脈瘤などは認められなかった(Fig. 2)。

¹²⁵I-adosterol シンチグラム所見；両側副腎、および胸・腹部に異常集積像は認められなかった(Fig. 3)。

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis		TP	7.5	g/dl
protein	(-)	Alb	4.2	g/dl
sugar	(-)	T-cho	193	mg/dl
occult blood	(-)	CRP	0.0	mg/dl
Hematology		TG	107	mg/dl
RBC	438 × 10 ⁴ / μ l	BUN	7	mg/dl
Hb	14.1	Scr	0.6	mg/dl
Ht	40.0	UA	3.6	mg/dl
WBC	5,800	Na	138	mEq/l
Plt	20.2 × 10 ⁴ / μ l	K	3.4	mEq/l
Blood biochemistry		Cl	104	mEq/l
T-Bil	0.4	Blood gas analysis		
ALP	219	(room air)		
GOT	17	pH	7.431	
GPT	23	PaO ₂	84.2	mmHg
AMY	82	PaCO ₂	38.6	mmHg
LDH	417	HCO ₃	25.3	mmol/l
γ -GTP	188	SaO ₂	97.7	%
CK	60			

Table 2. Endocrinological data

	Blood		Urine
T3	116.4 ng/dl (70~210)	17-OHCS	3.8 mg/day (2~8)
T4	7.2 μ g/dl (4.5~12.3)	17-KGS	0.55 mg/day (0.1~4)
TSH	2.4 μ u/ml (0.24~3.70)	17-KS	3.4 mg/day (2~9)
ACTH	28.6 pg/ml (4~33)	Adrenaline	8 μ g/day (3~15)
Cortisol	13.7 μ g/dl (6~22)	Noradrenaline	47 μ g/day (26~120)
Adrenaline	0.031 ng/ml (0.1以下)	Dopamine	259 μ g/day (190~740)
Noradrenaline	0.643 ng/ml (0.1~0.6)	VMA	3.0 mg/day (1.3~5.1)
Dopamine	0.014 ng/ml (0.02以下)		

() : normal range

^{131}I -MIBG シンチグラム所見；両側副腎，および胸・腹部に異常集積像は認められなかった。

入院後経過：入院時に 228/130 mmHg の重症高血圧を呈したので，1日 5g の減塩食に加えて第 1 病日から

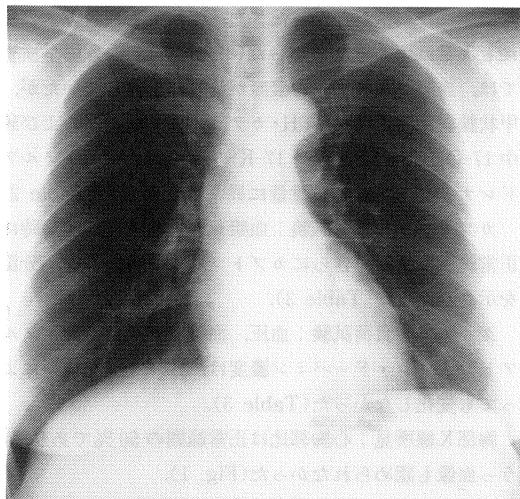


Fig. 1. Chest roentgenogram.
Chest roentgenogram on admission revealed no cardiomegaly.

Amlodipine 5 mg を投与したが，十分な降圧が得られなかった。そこで Doxazosin 1 mg を追加したが，この治療でも十分な降圧が得られなかった。第 30 病日から Doxazosin 8 mg, Detaxolol 10 mg, および Trichlormethiazide 4 mg の 3 剤併用療法に変更した。しかし，この 3 剤併用も降圧効果が十分でなく，低カリウム血症も出現したので Trichlormethiazide 4 mg を Manidipine 5 mg に変更した。この変更によっても十分な降圧が得られず，顔面紅潮が出現したので Manidipine 5 mg も中止した。そこで Diltiazem 200

Table 3. Endocrine examination
captopril tolerance test

	at rest	1 hour after	2 hours after
PRA (ng/ml/hour)	0.24	1.22	0.85
ALD (pg/ml)	158	98.2	64.9

gluhagon tolerance test

	before	1 min after	3 min after	5 min after
Ad (ng/ml)	0.016	0.035	0.028	0.019
NAd (ng/ml)	0.154	0.197	0.221	0.199
DA (ng/ml)	0.010	0.012	0.012	0.012



Fig. 2. Renal angiography.
Renal angiography did not show any renal artery stenoses, cysts, and other abnormal lesions.

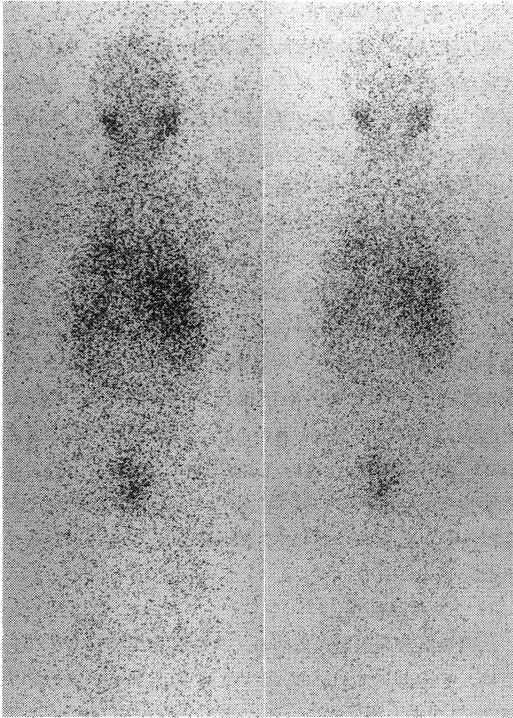


Fig. 3. ¹³¹I-adosterol scintigram.
 left panel : anterior showed no abnormal uptake.
 right panel : posterior showed no abnormal uptake.

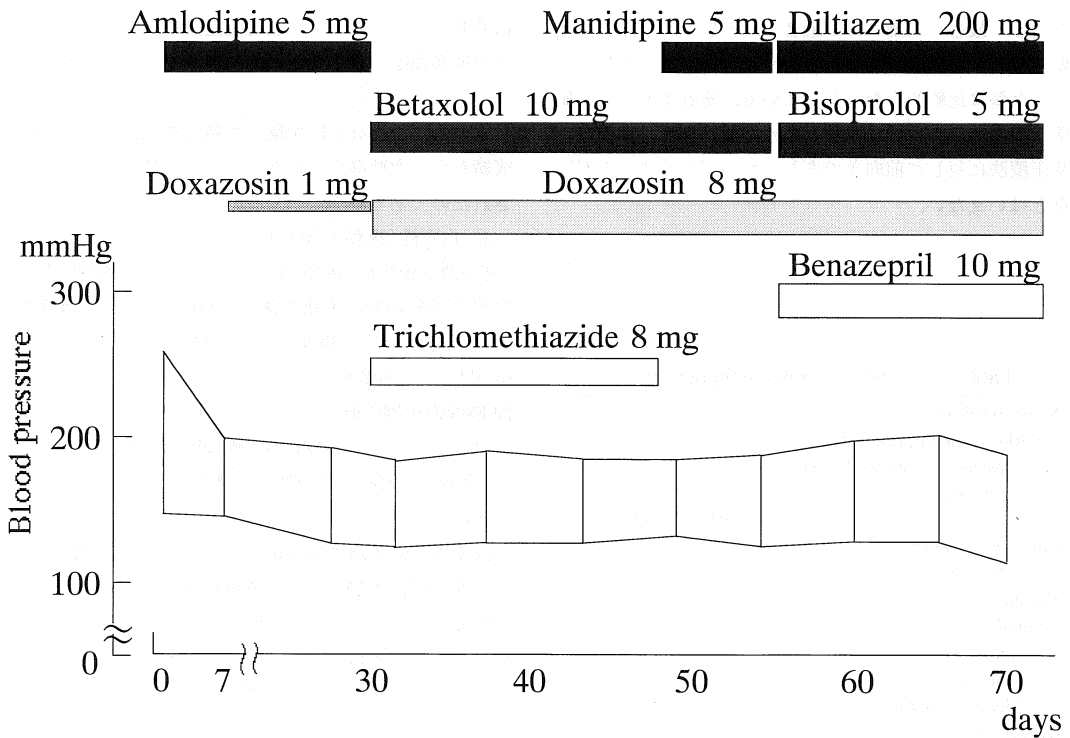


Fig. 4. Clinical course.

mg, Bisoprolol 5 mg, Doxazosin 8 mg, および Benazepril 10 mg の4剤併用療法を開始したが、血圧は160～190/100～120 mmHgで推移しており、十分な降圧効果が得られたとはいえない(Fig. 4).

考 察

1. 治療抵抗性高血圧の定義

Kaplan³⁾は、治療抵抗性高血圧とは十分な降圧療法の実施後も目標血圧値に達しないものと定義している。その他の報告も、目標血圧値を正常域、つまり拡張期血圧が95 mmHg未満としているものが多い⁴⁻⁶⁾。また、患者のコンプライアンスがよいにもかかわらず、3種類以上の作用機序の異なる降圧薬を極量を投与しても、降圧が不十分な場合としているものもある⁹⁾。本例は、いずれの報告の定義も満たしたので、治療抵抗性本態性高血圧と診断された。

2. 治療抵抗性高血圧の原因

治療抵抗性高血圧の原因をTable 4⁹⁾に示す。

1) 患者の病識の欠如

患者の病識の欠如とは、一般療法および薬物療法に関する医師の指示に患者が従わないことや、患者が自己判断で治療を中断することなどを指す。つまり、いわゆる患者側の問題(コンプライアンスの不良)に由来するものである。最近、医師および患者の双方に、降圧療法の重要性に対する認識が高まっており、コンプライアンスの不良な側は比較的少なくなっている。それでもなお、服薬状況については特に注意を払う必要がある。本例は、降圧療法に対して前向きであり、コンプライアンスが不良とはいえない。

2) 不適切な薬物処方

降圧薬以外の薬物服用による影響についても考慮しなければならない。アスピリンなどの非ステロイド系抗炎症薬、ステロイド、経口避妊薬などは、いずれも体液量を増加させるので血圧を上昇させる。抗うつ薬やエルゴット誘導体などの交感神経作動薬は、交感神経作動性降圧薬の降圧効果を減弱させる。

また最近、コンプライアンスや副作用の面から、投与薬物を単剤かつ少量とするのが推奨されている。そのために、単剤あるいは多剤投与でも各薬物の用量が少なくなり過ぎる傾向にあり、十分な降圧が得られないことも少なくない。Yakovlevitch, et al.⁵⁾の報告では、投薬が不適切であったと考えられたものは治療抵抗性高血圧者の43%を占めていたという。本例では、血圧を上昇させる薬物は投与されておらず、適切と思われる多剤を分量投与したにもかかわらず、降圧を得ることができなかった。

3) 二次性高血圧

治療抵抗性高血圧に占める二次性高血圧の割合については、Yakovlevitch, et al.⁵⁾は11%、Toner, et al.¹⁰⁾は22%であると報告している。また、Bravo, et al.の報告¹¹⁾では、140例の原発性アルドステロン症の患者の20%が低K血症を示さなかったことと、治療抵抗性を契機に原発性アルドステロン症と確定診断されたことから、二次性高血圧を疑って定期的に精査をすることが必要であるという。

本例も二次性高血圧を疑って精査した。しかし、検査成績から二次性高血圧が否定され、本態性高血圧と診断されたのである。

4) 白衣性(診察室)高血圧

白衣性(診察室)高血圧の診断には、家庭内血圧測定や24時間血圧測定が有用である。Mejia, et al.⁴⁾は診察室での収縮期血圧が家庭内での収縮期血圧に比して20 mmHg以上高値を示すもの、Yakovlevitch, et al.⁵⁾は24時間血圧測定値の85%以上が正常域を示すが診察室では高血圧を示すものを白衣性(診察室)高血圧としている。本例は、家庭内血圧測定や携帯型24時間血圧測定の血圧値から白衣性(診察室)高血圧が否定された。

以上から、本例にはTable 4に示す原因がなかった。したがって、本例では、治療抵抗性高血圧の原因が不明であるが、二次性高血圧の中には原発性アルドステロン症のように3年以上の経過で発見される症例も存在することから、二次性高血圧を念頭において経過を観察することが不可欠と考えられる。

Table 4. Causes of resistant hypertension

Noncompliance
without medication intolerance
drug related suboptimal medical regimen
drug interactions
objective medication intolerance without medication
Interfering substances
alcohol abuse
Secondary hypertension
renal artery stenosis
primary aldosteronism
Psychological causes
subjective medication intolerance
Other
white-coat hypertension

ま と め

十分な食事・運動療法下でも多剤による降圧療法に治療抵抗性を示した本態性高血圧の1例を報告し、若干の文献的考察を加えた。

本論文の要旨は、日本循環器学会第82回近畿地方会(平成8年12月,大阪)において発表した。

文 献

- 1) 茂原 治, 中村秀也, 西尾一郎: 高血圧, 日本臨床 50: 73-79, 1992.
- 2) Ramsay, L. E., Silas, J. H. and Freeston, S.: Diuretic treatment of resistant hypertension. Br. Med. J. 281: 1101-1103, 1980.
- 3) Kaplan, N. M.: Resistant hypertension evaluation and treatment. Hosp. Pract. 15: 97-111, 1989.
- 4) Mejia, A. D., Egan, B. M., Schork, N. J. and Zweifler, A. J.: Artefacts in measurement of blood pressure and lack of target organ involvement in the assessment of patients with treatment-resistant hypertension. Ann. Intern. Med. 112: 270-277, 1990.
- 5) Yakovlevitch, M. and Black, H. R.: Resistant hypertension in a tertiary care clinic. Arch. Intern. Med. 151: 1786-1792, 1991.
- 6) Chatellier, G., Menard, J., Lang, T., Plouin, P. and Corvel, P.: Drug-resistant hypertension. Adv. Nephrol. 19: 101-116, 1990.
- 7) Isaksson, H., Danielsson, M., Rosenhamer, G. and Ostergren, J.: Characteristics of patients resistant to antihypertensive drug therapy. J. Intern. Med. 229: 421-426, 1991.
- 8) Modan, M., Almog, S., Fuchs, Z., Chetrit, A., Lusky, A. and Halkin, H.: Obesity, glucose intolerance, hyperinsulinemia, and response to anti-hypertensive drugs. Hypertension 17: 565-573, 1991.
- 9) 国府達郎: 高血圧治療の手引き. 1994.
- 10) Toner, J. M., Close, C. F. and Ramsay, L. E.: Factors related to treatment resistance in hypertension. QJ. Med. 77: 1195-1204, 1990.
- 11) Bravo, E. L., Tarazi, F. M., Tarazi, R. C., Pohl, M., Gifford, R. W. and Vidt, D. G.: Clinical implications of primary aldosteronism with resistant hypertension. Hypertension 11 (Suppl. 1): I-207-I-211, 1988.