

パネルディスカッション I-1

エビデンスからみた勤労者高血圧対策

宗像 正徳

東北労災病院高血圧内科

(平成 20 年 4 月 7 日受付)

要旨：勤労者の過労死数が高め安定で推移している。過労死の内訳を見ると、脳出血、くも膜下出血など、血管破綻性の脳卒中が半分を占めており、高血圧と過労死の密接な関連が示唆される。最新のメタ解析によると、脳卒中のリスクは至適血圧で最低であり、そこから血圧が上昇するにつれ、リスクは増大する。高血圧を早期から適切に管理することは勤労者の過労死予防を考える上で重要である。さらに、糖尿病やメタボリックシンドローム、腎疾患合併例では、動脈硬化が進行しやすく、正常高値血圧からの降圧治療がのぞまれる。最近、新しい臓器障害指標が普及し、早期の定量的臓器障害評価が可能になった。多数の優れた薬剤が出現しており、臓器障害や病態に応じた適切な薬剤選択が求められる。高血圧には、肥満、高血糖、脂質異常症の合併率が高く、生活習慣是正の指導が欠かせない。今年から始まる特定健診、特定保健指導は高血圧の一次予防に対する貢献が期待される。

(日職災医誌, 56:91-97, 2008)

—キーワード—

過労死, 高血圧, 動脈硬化, 脳卒中

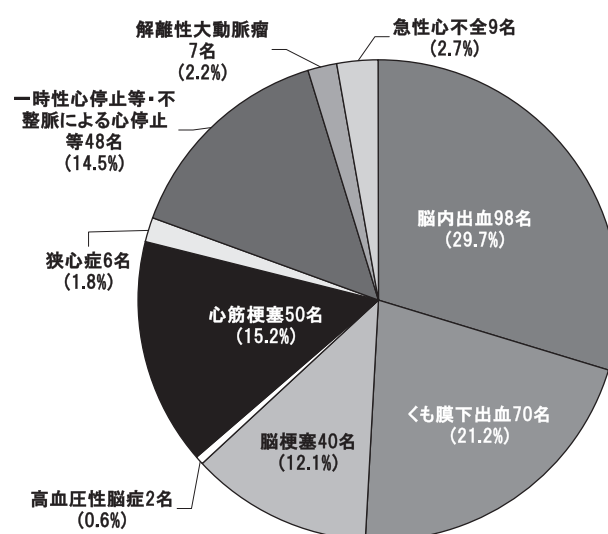
はじめに

過重労働が引き金となり、高血圧や動脈硬化を悪化させ、脳、心臓疾患を発症し、死亡する病態を過労死という¹⁾。現役の勤労者をおそうこの恐ろしい病態の頻度が近年高め安定状態で推移している²⁾。図1は2005年の過労死内訳であるが、脳出血、くも膜下出血など、血管破綻性の脳卒中が半分を占めており、高血圧と過労死の密接な関連が示唆される。脳梗塞や冠動脈疾患など、動脈硬化による血管閉塞性の病態も多いが、これらにおいても高血圧は重要な危険因子である。現在、日本人の3,500万人以上が高血圧とされ、高血圧は勤労者の生活習慣病でも頻度の高いものである。さらに、近年では、メタボリックシンドロームの増加など、高血圧と相まって動脈硬化を促進しうる病態が増えていることも見逃せない。本稿では、勤労者の脳、心臓疾患発症を効果的に予防するための高血圧治療のあり方について、最新のエビデンスをもとに概説する。

高血圧患者のリスク評価と各種ガイドライン

高血圧の治療を開始するにあたってまず行うことは、リスクの評価である。リスクとは、治療しないで放置した場合、5年後に脳、心臓疾患を起こす確率で表される。こ

のリスクは血圧レベルと血圧以外の危険因子や臓器障害の程度で決定される。図2は、ヨーロッパ高血圧学会、心臓病学会 (ESH/ESC) 高血圧診療ガイドライン 2007



厚生労働省労働基準局労災補償部補償課職業認定対策室調べ

図1 2005年の過労死の原因 (厚生労働省労働基準局労災補償部補償課職業認定対策室調べ)

他の危険因子、臓器障害、疾患	正常血圧 SBP120-129, DBP80-84	正常高値 SBP130-139, DBP85-89	グレード1 SBP140-159, DBP90-99	グレード2 SBP160-179, DBP100-109	グレード3 SBP 180, DBP 110
危険因子なし	健常者の平均的なリスク	健常者の平均的なリスク	小リスク加算	中程度リスク加算	高リスク加算
1~2個の危険因子	小リスク加算	小リスク加算	中程度リスク加算	中程度リスク加算	超高リスク加算
3個以上の危険因子、潜在的臓器障害、メタボリックシンドローム、糖尿病	中程度リスク加算	高リスク加算	高リスク加算	高リスク加算	超高リスク加算
心血管疾患の既往、腎疾患	超高リスク加算	超高リスク加算	超高リスク加算	超高リスク加算	超高リスク加算

図2 高血圧患者のリスク評価 (ESH/ESC 2007 ガイドラインより)

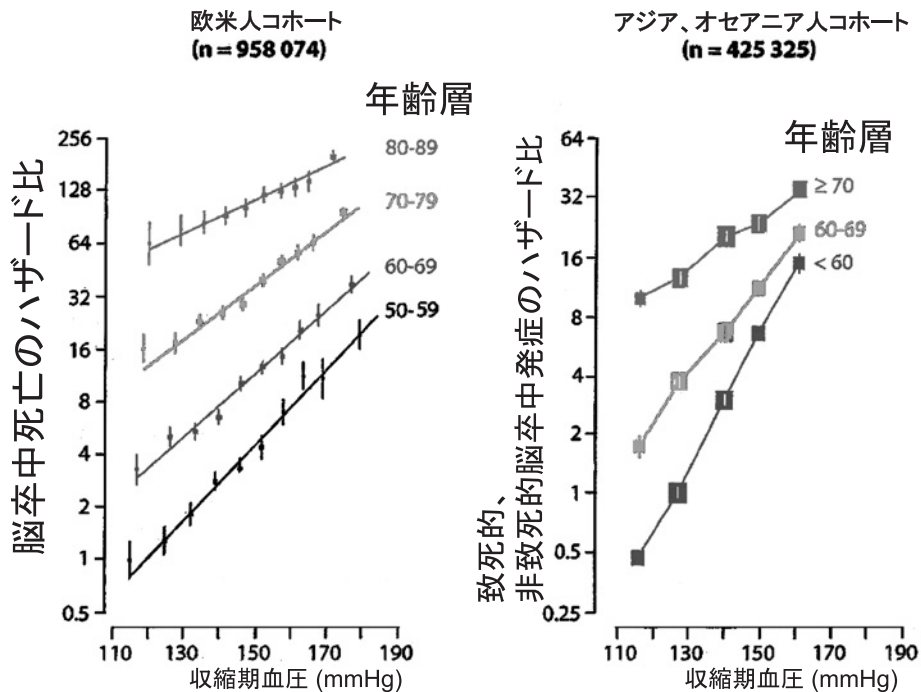


図3 収縮期血圧と脳卒中死亡率、発症率との関係 (文献4より)

年版における高血圧患者のリスク層別化表である³⁾。血圧は正常血圧からグレード3の高血圧まで、5段階にわけられる(横軸)。一方、血圧以外の危険因子は縦軸に示される。臓器障害は、高血圧による心臓や血管系に対するダメージの程度を示すもので、これが見られれば、降圧薬投与の適応となる。また、危険な病態として、メタボリックシンドロームと腎臓病が明記された。注意点は、血圧が正常高値レベルでも、糖尿病、腎臓病、メタボリックシンドロームなどを合併している場合は、降圧薬投与の対象になりうることである。図2にみられる破線の曲線はその外側にあれば降圧薬を投与した方がしないより利益があるというラインを示している。糖尿病はもちろん

んメタボリックシンドロームや標的臓器障害がある場合、正常高値血圧でも血圧を下げた方が利益があるとされる。このように、最新のエビデンスに基づくESH/ESCのガイドラインでは血圧をできるだけ低く、特に、高リスク患者では、至適血圧コントロールを目指すことを推奨している。図3は、収縮期血圧と脳卒中の死亡率、発症率の関係を世界的規模のデータでまとめたものである⁴⁾。脳卒中の死亡率は110~120mmHgのいわゆる至適血圧で最低であり、そこから血圧が少しでも上昇すると、脳卒中リスクが上昇する。血圧上昇による脳卒中リスク上昇の傾きは、50歳~60歳台では80歳台に比べて急峻であり、働き盛りの脳卒中を予防するには血圧を至適レ

表1 潜在的臓器障害の評価

- ・心電図上の左室肥大
- ・心エコー上の左室肥大
- ・頸動脈内膜中膜厚 > 0.9mm あるいはプラークの存在
- ・総頸動脈-大腿動脈脈波伝播速度 > 12m/sec
- ・足首動脈/上腕動脈血圧比 < 0.9
- ・軽度クレアチニン上昇 (男性 > 1.3 ~ 1.5mg/dL, 女性 > 1.2 ~ 1.4mg/dL)
- ・GFR < 60ml/min/1.73m² あるいはクレアチニン
- ・クリアランス < 60ml/min
- ・微量アルブミン尿

ESH/ESC 高血圧ガイドライン 2007

ベルに維持することが望ましいことがわかる。我々が労災病院職員を対象として遂行した、「業務の過重負荷と脳、心疾患発症との関連に関する調査研究」では、平均5.2年のフォローアップで、脳、心臓疾患を発症した群の収縮期血圧平均は138mmHg、非発症群では129mmHgであり、発症群の血圧は正常高値血圧レベルであった⁵⁾。以上のように国内外のエビデンスは、勤労者の脳、心臓疾患を予防するためには、正常高値血圧からの介入が重要であることを示している。

新しい臓器障害指標

高血圧の重症度判定や薬物療法を開始するか否かを決定する際に重要なポイントとなるのが、臓器障害の有無である。臓器障害の存在は、高血圧が臓器に悪しき影響を与えている証拠であり、将来的なイベントの準備状態である。従って、これが認められれば、降圧剤の投与が必要である。表1は、ESH/ESC2007で認められた臓器障害指標であり、新しい指標がいくつか加えられた。特に、腎指標と血管指標が増えている。日本の実臨床でも汎用され重要と思われるものにつき解説する。

1) 尿微量アルブミン

微量アルブミン尿は試験紙法では検出されない程度のアルブミンの尿への漏出を意味し、もともとは糖尿病性腎症や糖尿病患者における脳、心臓疾患発症の予測因子として見出された指標であるが、その後、高血圧や一般住民でも心、血管死亡の予測因子となることが明らかにされ、広く臓器障害の指標として確立された。蓄尿によるアルブミン計測はなかなか困難なため、尿クレアチニンで補正したアルブミン尿が汎用されている。この方法では微量アルブミンは30~300mg/g・Crの範囲にあるものとされる。高血圧による微量アルブミンの機序は不明な部分が多い。全身的な内皮細胞障害の一側面を反映するという説、体血圧の上昇に輸入細動脈の筋原反応が十分に適応できず糸球体高血圧が生じ、アルブミンの漏出が起こる説などがある。

2) GFR (糸球体濾過量)

Goらの報告以後⁶⁾、GFRの低下は、末期腎不全のリスク以上に、心血管リスクを上昇させることがあきらかに

され、高血圧診療においても、GFRの評価が注目されるようになった。ESH/ESC2007では推算GFR 60 mL/min/1.73m²未満は臓器障害ありと判定されるようになった。現在のところ、日本人の推算式は改訂MDRD式すなわち $GFR = 0.741 \times 175 \times AGE^{-0.203} \times Cr^{-1.154}$ (女性は $\times 0.742$)で計算されているが、近日、イヌリンクリアランスから算出した日本人独自の計算式が公表される可能性がある。

3) 頸動脈エコー

脳卒中の頻度が高い日本人においては、脳血管の動脈硬化の評価は重要である。

近年、頸動脈エコーによる動脈硬化の評価は日本の高血圧診療でもかなり一般化している。頸動脈は内側から順に、内膜、内弾性板、中膜、外弾性板、外膜で構成されている。頸動脈エコーで総頸動脈から内頸動脈を検索すると、外膜は繊維成分が多いためエコー輝度が高く、中膜と区別できるが、超音波分解能の問題で内膜と中膜は区別できない。このため、内膜と中膜をあわせた厚みを内膜中膜複合体厚 (intima-media thickness: IMT) と表現し、頸動脈硬化病変を評価する際の基礎的な概念としている。日本高血圧学会ではIMT 1mmを、ESH/ESCガイドラインでは0.9mmを臓器障害指標のカットオフ値としている。

4) 脈波伝播速度 (PWV)

心臓は収縮と拡張を繰り返しながら、新鮮な血液を全身の末梢血管床に送り出している。心臓の収縮により大血管に生じた振動は脈波となって大血管から末梢の血管へ伝播していく。心臓の収縮によって生じた大血管の振動が中枢から末梢へ伝わる速度が脈波伝播速度 (pulse wave velocity; PWV)である。動脈の器質的変化や高血圧による血管壁の緊張増加はPWVを速める。従って、PWVの上昇は器質的動脈壁の変化と血管内圧上昇による機能的壁緊張の2つの要因の総和を反映する。ESH/ESCのガイドラインではCarotid-femoral PWVの12m/secを臓器障害の指標としている。日本では、brachial-ankle PWVが一般的であるが、臓器障害の指標としてのカットオフ値はまだ明らかでない。我々のJ-TOPP研究の最新のデータによれば18m/secを超えるとスタン

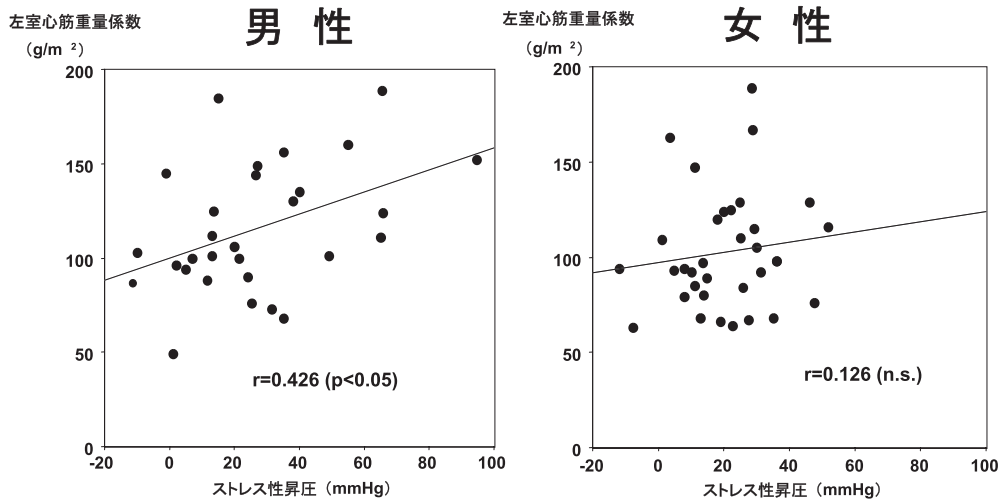


図4 ストレス性昇圧度と左室心筋重量係数の関係 (文献9より)

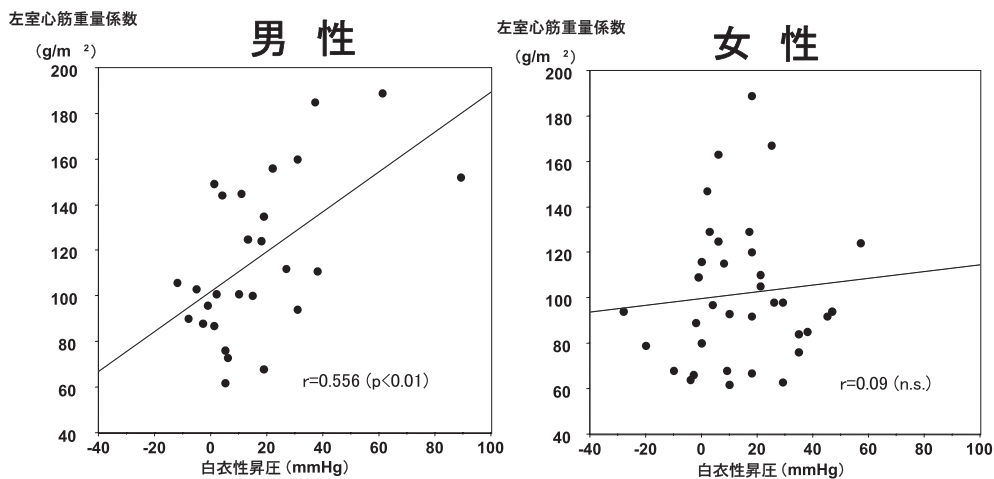


図5 白衣性昇圧と左室心筋重量係数の関係 (文献9より)

ダードな降圧治療してもなお、2年後の微量アルブミン尿のリスクが高いことから、臓器障害の指標として適切ではないかと考えている⁷⁾。

5) 足関節血圧/上腕血圧比 (ABI)

通常足関節レベルで測定される血圧は上腕血圧よりやや高い。従って、安静臥位で上腕血圧と足首の動脈(後脛骨動脈あるいは足背動脈)の圧を測定すると、足関節血圧/上腕血圧比 (ankle brachial index; ABI) は1より大きくなることが多い。閉塞性動脈硬化症では、大動脈から下肢に分枝する動脈のどこかに狭窄が生ずる病態である。この場合、ABIはしばしば0.9未満となる。近年は、PWVとABIが同時に計測される機器が普及し、高血圧診療における血管指標の評価が容易になっている⁸⁾。

男性で重要なストレス性血圧変動

過労死の95%は男性で、女性に比べ圧倒的に多い。従って、男性に特徴的ななんらかの血圧特性が、過労死

の発症と関連する可能性がある。我々は、ストレス性の血圧反応に注目し、臓器障害との関連を検討した⁹⁾。治療歴のない新規の本態性高血圧症患者75名(男性31名、女性44名)で、数列逆唱負荷ならびに医師の診察時の血圧反応と心肥大との関連を調べた。数列逆唱試験は知的労働であり、意識される心理ストレスである。一方、医師の診察はあまり意識には昇らない情動的ストレスである。白衣性昇圧は男性群と女性群で差異を認めなかったが、心理ストレス性昇圧は男性群で女性群より大きい値を示した。さらに心理ストレス性昇圧と白衣性昇圧は男性では左室心筋重量係数と有意な正相関をしめしたが(図4, 5)、女性ではこのような関係は見られなかった⁹⁾。すなわち、ストレス性昇圧の心肥大に対する影響は明らかに男性で女性より大きい。

実際の日常生活で我々は様々な心理ストレスを経験する。意識に昇るストレスもあれば無意識のストレスもある。我々の研究結果から、心理ストレスに過剰反応する

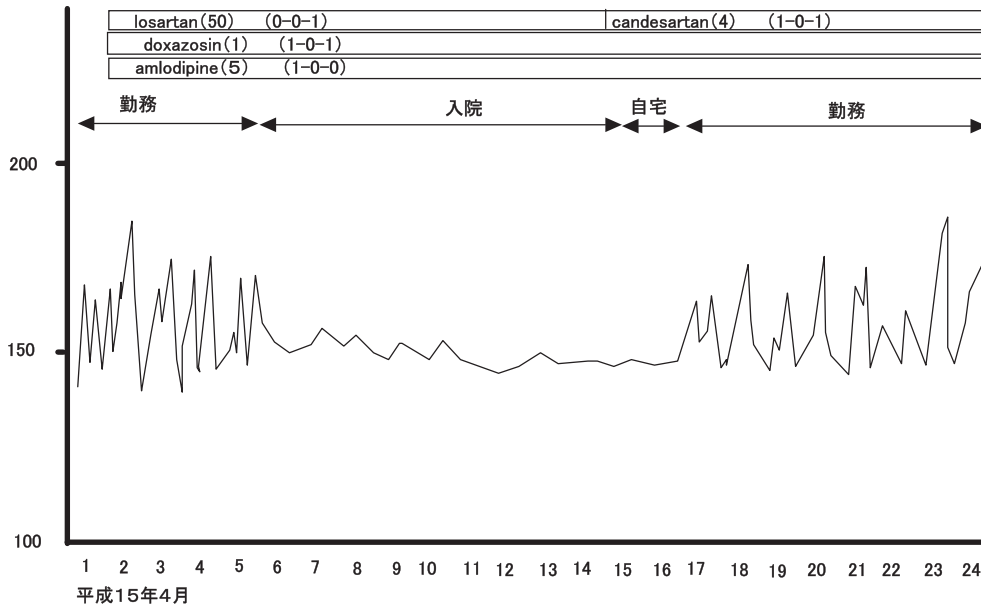


図6 ある大学教授の自己血圧測定値の推移（文献10より）

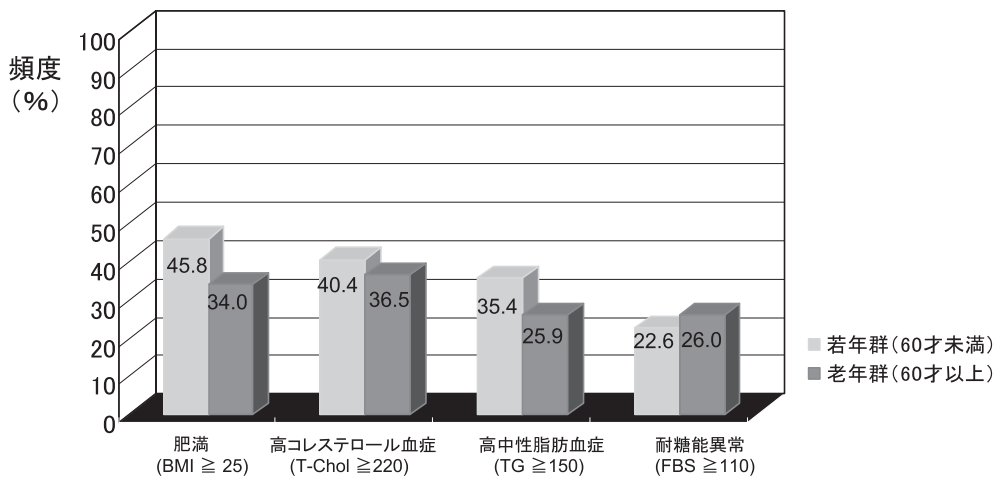


図7 J-TOPP 研究ベースラインデータからみた、高血圧患者における肥満、高コレステロール血症、高中性脂肪血症、耐糖能異常の頻度（文献11より）

男性では、日常の様々なストレスにも過剰な血圧反応を示す可能性がたかい。このような患者が過重労働に従事した場合、急激な血圧上昇やそれによる心負荷が予想され、脳、心臓疾患の発症のリスクはたかまるであろう。よって男性でストレスによる過剰な血圧上昇を示す場合は白衣性昇圧も含め注意が必要である。

図6は、ある大学教授の1日4回の自己血圧測定データを示したものである（収縮期血圧のみ）¹⁰⁾。3種類の降圧薬を服用しているが、著しい血圧変動がみられる。高血圧精査のため病院に入院した期間は、血圧変動は消失し、退院して職場復帰すると再度血圧が変動している。このことは、仕事が血圧を変動させる負荷となっていることを示す。近年、職場では、リストラの進行や効率化の促進により、人員が削減され、精神的にも肉体的にも、

ストレスをかかえながら就業している労働者は多い。このような高血圧患者では、自己血圧測定や24時間血圧測定により、血圧変動の有無を確認し、24時間にわたる十分な血圧管理を目指す必要がある。随時血圧が正常であるにも関わらず臓器障害が進行するような症例では、職場でのストレス性高血圧なども考慮する必要がある。ESH/ESC2007では24時間血圧や家庭血圧の高血圧のカットオフ値が下げられる傾向にあり³⁾、随時血圧以外の血圧もより低くコントロールする方向性にある。

メタボリックシンドロームと高血圧

高血圧患者の治療においては血圧だけを下げればよいという患者は少ない。我々は高血圧患者の動脈壁の硬さと予後との関連をみる多施設共同研究（Japanese Trial

表2 適切な降圧薬の選択

1. 潜在的臓器障害	
LVH	ACEI, ARB, CA
無症候性動脈硬化	CA, ACEI
微量アルブミン	ACEI, ARB
腎機能障害	ACEI, ARB
2. イベント	
脳卒中	個々の症例で血圧を下げれる薬剤
心筋梗塞	BB, ACEI, ARB
狭心症	BB, CA
心不全	利尿薬, BB, ACEI, 抗アルドステロン薬, ARB
心房細動	
発作性	ARB, ACEI
持続性	BB, 非ジヒドロピリジン系 CA
末期腎不全	ACEI, ARB, ループ利尿薬
末梢血管病	CA
3. 状態	
収縮期高血圧	利尿薬, CA
メタボリックシンドローム	ACEI, ARB, CA
糖尿病	ACEI, ARB
妊娠	CA, メチルドーパ, BB
黒人	利尿薬, CA

ESH/ESC 高血圧ガイドライン 2007

On the Prognostic implication of PWV ; J-TOPP 研究) を遂行しているが¹¹⁾, このベースラインデータによれば, 未治療高血圧患者の41%がBMI 25kg/m²以上の肥満であり, 高コレステロール血症, 高中性脂肪血症, 耐糖能異常をそれぞれ, 38%, 32%, 24%に合併していた¹²⁾.

さらに, 60歳未満と60歳以上の群にわけて, 検討すると, 肥満, 高コレステロール血症, 高中性脂肪血症は60歳未満に多く, 耐糖能異常は60歳以上の群に多いという結果であった(図7). 特に, 現役の勤労者世代と考えられる60歳未満の高血圧群で肥満が46%にもものぼるといデータはこの年齢層の高血圧患者の多くがメタボリックシンドローム状態にある可能性を示唆する. メタボリックシンドロームでは, インスリン抵抗性となり, 交感神経緊張, 腎ナトリウム再吸収の促進, 細動脈の構造的肥厚などの機序を介して高血圧を増悪させる. さらに, 肥満, 脂質代謝, 糖代謝異常は高血圧と相加的に動脈硬化の形成に関与する. 従って, 勤労者層の高血圧管理においては, 血圧のみならず, 体重管理, 代謝異常のコントロールなど包括的循環器リスク管理が必要である.

平成20年より, 特定健診, 特定保健指導が始まった. この制度は, メタボリックシンドロームの早期発見と早期介入を国策として行うものであり, 高血圧を含む生活習慣病の一次予防にもつながることが期待される.

薬物療法

ESH/ESC2007では最新のエビデンスに基づき, 各種病態と勧められる薬剤として, 表2を発表した. 日本人においてもメタボリックシンドロームや糖尿病合併高血

圧の増加, 慢性腎臓病に対する早期からの適切な介入は重要な問題であることから, RAS阻害薬を基礎とした併用療法が重要となると思われる¹²⁾.

おわりに

過労死の主因は脳血管疾患であり, その最大のリスクは高血圧である. 勤労者を過労死から守るには, 軽度の血圧上昇もみのがすことなく早期から, 生活習慣改善の介入をおこなうことが重要である. また, 臓器障害が見られる場合や糖尿病, メタボリックシンドローム, 腎障害を伴う場合は正常高値血圧から薬物療法を考慮する. 降圧治療においては常に24時間にわたる十分な降圧を意識することが重要であり, 随時血圧が正常にも関わらず臓器障害の進行が見られるような事例では, ストレス性昇圧なども考慮する. 本年度より開始された特定健診, 特定保健指導は国策として行われるメタボリックシンドロームへの介入であり, 高血圧の一次予防効果も期待される.

文献

- 1) 上畑鉄之丞: 過労死をめぐる諸問題. 労働の科学 59 (6): 325-329, 2004.
- 2) 宗像正徳: 高血圧のコントロールとストレスとの関連. 総合臨床 53 (3): 547-552, 2004.
- 3) Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension:ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 25 (9):

- 1751—1762, 2007.
- 4) Zhang H, Thijs L, Staessen JA: Blood pressure lowering for primary and secondary prevention of stroke. *Hypertension* 48 (2): 187—195, 2006.
 - 5) 和田安彦, 両角隆一, 山根冠児, 他: 業務の過重負荷と脳, 心疾患発症 (過労死) との関連に関する調査研究. *日本職業災害医学会誌* 55 : 140, 2007.
 - 6) Go AS, Chertow GM, Fan D, et al: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351 (13): 1296—1305, 2004.
 - 7) Munakata M, Nunokawa T, Yoshinaga K, Miura Y, On behalf of J-TOPP Study group: Brachial-ankle pulse wave velocity is a long-term predictor of albuminuria in patients with essential hypertension: J-TOPP study. *J Hypertens* 26 (Suppl 1): s380, 2008.
 - 8) Munakata M, Nunokawa T, Tayama J, et al: Brachial-ankle pulse wave velocity as a novel measure of arterial stiffness: Present evidences and Perspectives. *Curr Hypertens Rev* 1: 223—234, 2005.
 - 9) Munakata M, Saito Y, Nunokawa T, et al: Clinical significance of blood pressure response triggered by doctor's visit in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 25: 343—349, 2002.
 - 10) 宗像正徳: 職場高血圧やシフトワークによる血圧変動が臓器障害に及ぼす影響. *血圧* 10 (11) : 44—48, 2003.
 - 11) Munakata M, Nunokawa T, Yoshinaga K, et al: Brachial-ankle pulse wave velocity is an independent risk factor for microalbuminuria in patients with essential hypertension—A Japanese Trial On the Prognostic implication of PWV (J-TOPP). *Hypertens Res* 29: 515—521, 2006.
 - 12) 宗像正徳: 高血圧の臨床と予防管理. *産業医学ジャーナル* 29 : 515—521, 2006.

別刷請求先 〒981-8563 仙台市青葉区台原 4-3-21
東北労災病院高血圧内科
宗像 正徳

Reprint request:

Masanori Munakata
Division of Hypertension, Tohoku Rosai Hospital, 3-21, Dainohara 4, Aobaku Sendai, 981-8563, Japan

Evidence Based Hypertension Treatment for Workers

Masanori Munakata

Division of Hypertension, Tohoku Rosai Hospital

Karoshi, i.e. death or permanent disability due to overwork-related cardiovascular events, remains high during recent decade. The number of Karoshi in year 2005 was 330, which was about 4 times higher than that in year 1995. The first and second leading cause of death is a cerebral hemorrhage and subarachnoid hemorrhage, suggesting that hypertension is an important risk factor.

Recent meta-analysis has shown that the risk of apoplexy is minimum at optimum blood pressure and linearly increases with an increase in blood pressure. Furthermore, coexistence of diabetes, metabolic syndrome and chronic kidney disease further adds the risk. We, therefore, should start pharmacological treatment from high normal level in the high risk patients.

Hypertensive patients are very commonly associated with obesity and metabolic abnormalities. So the intensive life-style modification is essential for the most of hypertensive patients. In 2008, a new health check-up system which focus on the finding of metabolic syndrome will be in force in Japan. Subjects are given adequate advise for life style change according to the risk level. This new health care service may contribute to the primary prevention of hypertension.

(JJOMT, 56: 91—97, 2008)