



Vol.29 No.5
Mar. 10, 2015

平成27年3月
第29巻 第5号

THE JOURNAL OF JAPAN PHYSICIANS ASSOCIATION

日本臨床内科医会誌

特集「高血圧治療ガイドライン 2014 を考える」

総説：高血圧治療ガイドライン 2014 を考える

.....(日本臨床内科医会学術部 循環器班) 有田 幹雄

座談会：高血圧治療ガイドライン 2014 を考える

.....(日本臨床内科医会学術部 循環器班)

解説：女性と小児の高血圧.....(日本臨床内科医会学術部循環器班 班長／大阪府) 中尾 正俊

解説：治療抵抗性高血圧およびコントロール不良高血圧の

マネジメント.....(日本臨床内科医会学術部循環器班／秋田県) 松岡 一志

解説：他疾患を合併する高血圧—肥満，メタボリックシンドローム，

睡眠時無呼吸症候群—.....(日本臨床内科医会学術部循環器班／神奈川県) 湯浅 章平

解説：心房細動患者における抗血栓療法と血圧管理について

.....(日本臨床内科医会学術部循環器班／大阪府) 泉岡 利於

日進月歩 Medical Topics

最終段階にきた C 型肝炎治療 (消化器系領域)(群馬県) 山田 俊彦

骨髄異形成症候群のアザシチジンによる治療

—修飾された DNA・ヒストン—エピジェネティクスを中心にして (血液系領域)

.....(愛知県) 太田 宏

後天性血友病—突然，妖怪のようにその姿を現す— (血液系領域)(大分県) 佐分利能生

脳血管性認知機能障害と高血圧—夜間血圧の重要性— (脳・神経系領域)

.....(京都府) 山本 康正

CKD-MBD におけるホスレノール[®]とリオナ[®]の登場 (腎・電解質系領域)

.....(神奈川県) 小林 一雄

脊椎関節炎の最近の動向 (アレルギー・リウマチ系領域)(千葉県) 戸叶 嘉明

新オレンジプラン (リハビリ・介護系領域)(兵庫県) 久次米健市

藥價基準収載



グルベス®配合錠

GLUBES® Combination Tab.

注) 注意—医師等の処方せんにより
使用すること。

ミチグリニドカルシウム水和物／ボグリボース配合錠

王道を往く者



禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) 重症ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者〔輸液及びインスリンによる速やかな高血糖の是正が必須となるので本剤の投与は適さない。〕
- (2) 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者〔インスリンによる血糖管理が望まれるので本剤の投与は適さない。〕
- (3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (4) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項参照〕

效能・效果

2型糖尿病

ただし、ミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの併用による治療が適切と判断される場合に限る。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- (1) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)を有する患者があることに留意すること。
- (2) 本剤を2型糖尿病治療の第一選択薬として用いないこと。
- (3) 原則として、既にミチグリニドカルシウム水和物として1回10mg、1日3回及びボグリボースとして1回0.2mg、1日3回を併用し状態が安定している場合、あるいはミチグリニドカルシウム水和物として1回10mg、1日3回又はボグリボースとして1回0.2mg、1日3回の単剤の治療により効果不十分な場合に、本剤の使用を検討すること。
- (4) ミチグリニドカルシウム水和物の治療により効果不十分な場合の本剤使用に関する臨床試験を実施しておらず、有効性及び安全性に関する成績は限られている。
- (5) 本剤投与中において、本剤の投与がミチグリニドカルシウム水和物及びボグリボースの各単剤の併用よりも適切であるか慎重に判断すること。

用法·用量

通常、成人には1回1錠(ミチグリニドカルシウム水和物／ボグリボースとして10mg/0.2mg)を1日3回毎食直前に経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

ミチグリニドカルシウム水和物は、食後投与では速やかな吸収が得られず効果が減弱する。効果的に食後の血糖上昇を抑制するため、本剤の投与は毎食直前(5分以内)とすること。また、ミチグリニドカルシウム水和物は投与後速やかに薬効を発現するため、食前30分投与では食前15分に血中インスリン値が上昇し食事開始時の血糖値が低下することが報告されており、食事開始前に低血糖を誘発する可能性がある。

使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)肝機能障害のある患者[肝臓はミチグリニドカルシウム水和物の主代謝臓器の1つであるため、低血糖を起こすおそれがある。また、肝機能障害のある患者においては肝機能障害を悪化させるおそれがある。肝機能障害のある患者は代謝状態が変化するところがあるため血糖管理状況が大きく変化するおそれがある。重篤な肝硬変例で、高アンモニウム血症が増悪し意識障害を伴うことがある。] (2)腎機能障害のある患者[ミチグ

2) 下ドカルシウム水と長は慢性腎不全患者において、血中薬物未変化体濃度の消失半減期の延長が報告されていることから、低血糖を起すおそれがある。また、腎機能障害のある患者は代謝状態が変化することがあるため血糖管理状況が大きく変化するおそれがある。3) 3) 次投与患者又は状態 1) 虚性心疾患のある患者 [3) マグネシウム水和物の投与中に既往又は心筋梗塞を発症した患者が報告されている。〔副作用〕の項参照) 2) 開腹手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者 [ボグリボースは腸内ガス等の増加により腸閉塞が出現しやすい。] 3) 消化・吸収障害を伴った慢性腸疾患の患者 [ボグリボースの作用により病態が悪化するがある。] 4) エムヘル症候群、重度のヘルニア、大腸の狭窄・潰瘍等の患者 [ボグリボースは腸内ガス等の増加により症状が悪化するがある。] 5) 脳下垂機能不全又は副腎機能不全のある患者 [低血糖を起すおそれがある。] 6) 下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者 [低血糖を起すおそれがある。] 7) 栄養不良状態、飢餓状態、食事摂取量の不足又は衰弱状態 [低血糖を起すおそれがある。] 8) 激しい筋肉運動 [低血糖を起すおそれがある。] 9) 過度のアルコール摂取者 [低血糖を起すおそれがある。] 10) 高齢者 [一般に高齢者では生理機能が低下している。] 4) 他の糖尿病薬を投与中の患者 [低血糖を起すことがある。] 〔重大な副作用〕の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、ときに低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。低血糖症状が認められた場合には、シシ糖などでなくブドウ糖、又は十分量のブドウ糖を含む清涼飲料水等を摂取すること。なお、患者に対し低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。(「副作用」の項参照)
- (2) 本剤の適応においては、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行うこと。(3) ミチグリニドカルシウム水和物又はポリボース[®]を使用している患者では、投与の際の空腹時血糖が126mg/dL以上、又は食後血糖1時間間又は2時間間値が200mg/dL以上を目安とする。(4) 本剤投与中は、血糖を定期的に検査するとともに、経過を十分に観察し、本剤を2〜3ヵ月投与しても効果が不十分な場合には、より適切と判断される治療への変更を考慮すること。(5) 投与の継続中に、ミチグリニドカルシウム水和物又はポリボース[®]の単独治療に切り替える必要がある場合や、投与の必要がなくなる場合があり、また患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなった、不十分な場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、変更の選択等に注意すること。(6) 本剤の配合成分であるミチグリニドカルシウム水和物は、速やかにインスリン分泌促進作用を有する。その作用点はスルホホルム尿素系薬剤と同じであり、スルホホルム尿素系薬剤との相加・相乗の臨床効果及び安全性は確認されていないので、スルホホルム尿素系薬剤とは併用しないこと。(7) 本剤と他の糖尿病用薬の併用における安全性は確立されていない(使用経路はない)。

3. 相互作用

ミチグリニドカルシウム水和物は主として、UGT1A9及び1A3によるグルクロン酸抱合化により代謝される。また、ボグリボースはヒト血漿中及び尿中に検出されていない。

併用注意（併用に注意すること）

インスリン製剤、ピナナド系薬剤(メトホルミン塩酸塩等)、速効型インスリン分泌促進剤(ナテグリニド等)、α-グルコシダーゼ阻害剤(アカルボース等)、チアゾリジン系薬剤(ビオグリタゾン塩酸塩)、選択的DPP-4阻害剤(シタグリプチリン塩酸塩水和物等)、GLP-1アナログ製剤(ラグルルチド(速注系組換え)等)、サリチル酸製剤(アスピリン等)、クロフィラート等、サルファ剤(スルファメトキサゾール等)、β-遮断剤(プロプラロール塩酸塩等)、モノアミン酸化酵素阻害剤、タンパク同化ホルモン剤(メスタロン等)、トラサクリリン系抗生物質(テトサイクリン塩酸塩、ミノサイクリン塩酸塩等)、ワルファリン、エビネリン、腎臓皮質ホルモン(メチルプレドニゾン等)、卵胞ホルモン(エチニルエストラジオール等)、ニコチン酸、イソニアジド、ピラジナミド、フェノチアジン系薬剤(クロルプロマジン等)、利尿剤(アジタム系、クロルタリド、エタクリン酸等)、フェニトイン、甲狀腺ホルモン(乾燥甲状腺等)、グアナチン-硫酸塩

4. 副作用

マチグリニドカルシウム水和物とボロブオースが併用投与された総症例211例中、副作用が報告されたのは53例(25.1%)であった。その主なものは、低血糖症状(7.1%)、腹部膨満(3.3%)、しびれ感、腹痛、放屁増加、体重増加(いずれも1.4%)等であった。また、臨床検査値の異常変動は総症例210例中36例(17.1%)に認められた。主なものは、 γ -GTP上昇(3.3%)、ALT(GPT)上昇、LDH上昇(いずれも2.9%)、AST(GOT)上昇(2.4%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) 心筋梗塞(頻度不明):心筋梗塞の発症が報告されているので、投与に際しては観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 低血糖(頻度不明):低血糖症状(眩暈、空腹感、振戦、脱力感、冷汗、意識消失等)があらわれたことがある。低血糖症状が認められた場合には、ショ糖ではなくブドウ糖、又は少量のブドウ糖を含む清涼飲料水等を投与すること。
- 3) 腸閉塞(頻度不明):腹部膨満、下痢、放屁増加等があらわれ、腸内ガス等の増加により、腸閉塞があらわれたことがあるので、観察を十分に行い、持続する腹痛、嘔吐等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明):劇症肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等を伴う重篤な肝機能障害、黄疸があらわれたことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 意識障害(頻度不明):重篤な肝硬変例に投与した場合、便秘等を契機として高アンモニア血症が増悪し、意識障害を伴うことがあるので、排便状況等を行って観察し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

●その他の使用上の注意等に関しましては添付文書をご参照ください。

製造販売元

キッセイ薬品工業株式会社
松本市芳野19番48号

〔資料請求先〕 キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター

〒103-0022 東京都中央区日本橋室町1丁目8番9号
TEL 03-3279-2304 フリーダイヤル 0120-007

GB014FZ

2013年12月作成

総 説

高血圧治療ガイドライン 2014 を考える

有田 幹雄 (日本臨床内科医会学術部 循環器班／
和歌山県立医科大学附属病院紀北分院 院長)

はじめに

高血圧は、日常臨床の場で最も高頻度にみられる疾患である。現在わが国では約 4300 万人の高血圧患者が存在する。高血圧は、現在疾患をもっていない人たちの将来の心血管系の疾病発症の最大のリスク因子である。降圧薬療は脳血管障害を約 40%，心筋梗塞を約 20% 減少することが証明されている。高血圧の診断・治療にあたっては、日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン¹⁾により実地上の指針はよく示されている。また、高血圧の治療において、非薬物治療としてのライフスタイル改善は基礎的な治療方法として広く認められている。高血圧治療ガイドライン 2014¹⁾では、家庭血圧が重視されるようになっており、特に家庭血圧や血圧の変動性、治療の基本方針、降圧薬治療について概説する。

1. 家庭血圧の評価と血圧分類

高血圧とは「血圧が高い」という一つの症候を表すものである。これが問題となるのは、血圧が

	分類	成人における診察室血圧値の分類		
		収縮期血圧	拡張期血圧	
正常域血圧	至適血圧	<120	かつ	<80
	正常血圧	120~129	かつ/または	80~84
	正常高値血圧	130~139	かつ/または	85~89
高血圧	I 度高血圧	140~159	かつ/または	90~99
	II 度高血圧	160~179	かつ/または	100~109
	III 度高血圧 (孤立性)	≥180	かつ/または	≥110
	収縮期高血圧	≥140	かつ	<90

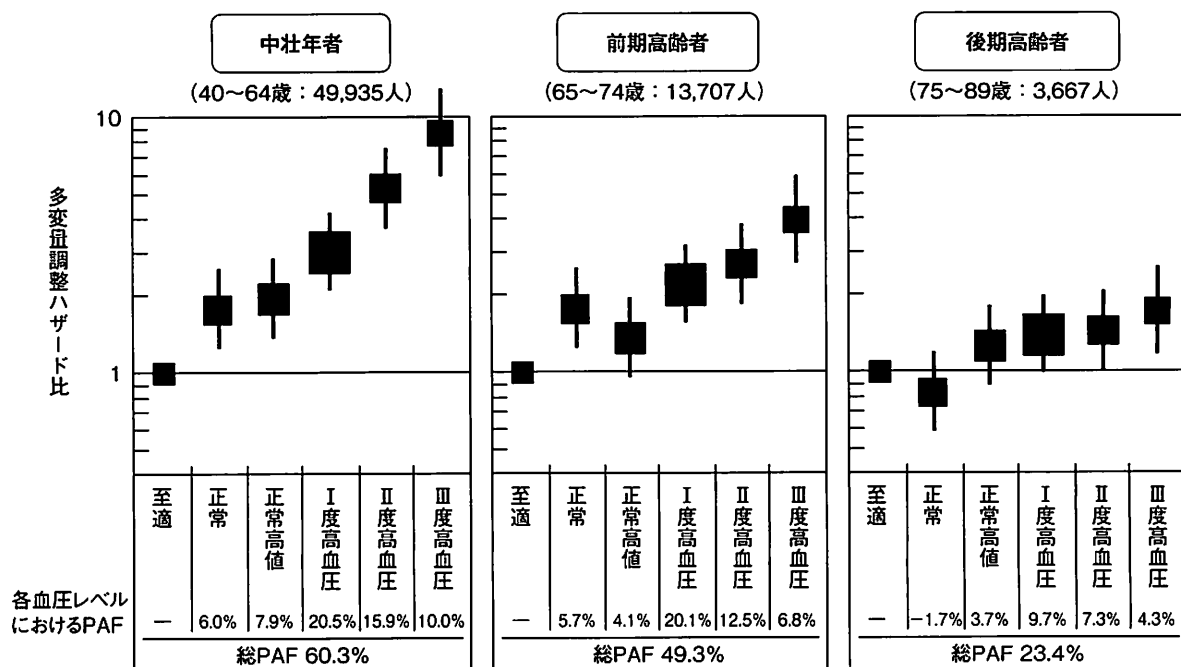
図 1 成人における血圧値の分類 (mmHg)¹⁾

高いことによって起こる血管障害のために、脳、心、腎などの重要な臓器に病変を起し、それがひいては高血圧者の健康寿命を短くすることにつながるからである。わが国では高血圧は予防医学上、最も重要な疾病である。また、血圧値が高いほど心血管病の発生頻度が高く、血圧を適正に下げ必要がある。高血圧と正常血圧をどの血圧値で区別するかはあくまでも便宜的なものであるが、放置すれば心血管病の危険性が明らかに増す血圧値を高血圧とする。わが国の高血圧治療ガイドライン (JSH2014)¹⁾では、収縮期血圧 ≥140 mmHg または拡張期血圧 ≥90 mmHg を高血圧と定義している (図 1)。この基準は、2003 年の米国の高血圧に関する合同委員会の第 7 次勧告や、ESH-ESC 2013 ガイドラインと同じである。至適血圧 (SBP 120 mmHg 未満かつ DBP 80 mmHg 未満) を超えて血圧が高くなるほど、全心血管病、脳卒中、心筋梗塞、慢性腎臓病などの罹患リスクおよび死亡リスクは高くなる。人間ドック学会が 147/94 mmHg を正常上限と発表して話題になっ

有田 幹雄
(ありた みきお)



昭和 50 年 和歌山県立医科大学卒業
昭和 58 年 日本内科学会認定内科医
昭和 61 年 和歌山県立医科大学講師
平成 2 年 日本循環器学会認定専門医
平成 3 年 米国留学 (文部省在外研究員)
平成 6 年 和歌山県立医科大学助教授
平成 16 年 和歌山県立医科大学教授
平成 24 年 和歌山県立医科大学附属病院紀北分院長



EPOCH-JAPAN. 国内10コホート(男女計7万人)のメタアナリシス. 年齢階級別

注1: ハザード比は年齢, 性, コホート, BMI, 総コレステロール値, 喫煙, 飲酒にて調整

注2: PAF(集団寄与危険割合)は集団すべてが至適血圧だった場合に予防できたと推定される死亡者の割合を示す

図2 血圧レベル別の心血管病死亡ハザード比と集団寄与危険割合 (PAF)¹⁾

たが、あくまで1回の検診での、きわめて健康な人の値であって、その方が将来の心血管病をきたすかどうか、治療介入の必要性があるかどうかは検討されていない。すなわち、この値の範囲であれば大丈夫ということを示す「正常」ではなく、正常と思われる人の検査の基準値というのが正確な表現である。

血圧レベル別の心血管病死亡危険比と集団寄与危険割合について図2で示す。わが国の主なコホート研究を統合した EPOCH-JAPAN²⁾では、7万人のメタ解析を行い、血圧水準と心血管病死亡リスクとの関連は、40~74歳の中年・前期高齢者では対数直線的であり、傾きは年齢が低いほど強く、また至適血圧はリスクが最も低いことが示された。後期高齢者でも血圧水準とともに心血管病死亡リスクは高くなる傾向がみられた。心血管病死亡・罹患者のうちの何%が至適血圧を超える血圧高値による過剰死亡・罹患かを示す集団寄与危険割合をみると、中年者では60%、前期高齢者で

は49%であった。CIRCS研究では、重症高血圧者の減少により、脳卒中の過剰罹患数の中心が重症から軽症高血圧者に移りつつあることが明らかになっており、正常高値やI度高血圧における生活習慣修正や高血圧の発症予防対策がさらに重要になってきた。

家庭血圧測定はわが国では約4000万台の家庭血圧計が稼働していると考えられている。今回のガイドラインの特徴は血圧測定に関して、家庭血圧値を重視したことである。診察室血圧と家庭血圧の間に診断の差がある場合、家庭血圧による診断を優先する。家庭血圧の予後予測能は診察室血圧よりも高いことが明らかであり、白衣高血圧、仮面高血圧の診断と治療への応用には診察外測定値による判定が優先されている。家庭血圧の測定は、1機会原則2回測定し、その平均をとる。測定条件は、朝は起床後1時間以内に行う。排尿後、朝の服薬前、朝食前、座位1~2分安静後に行う。晩は就寝前に、座位1~2分の安静後に行うこと

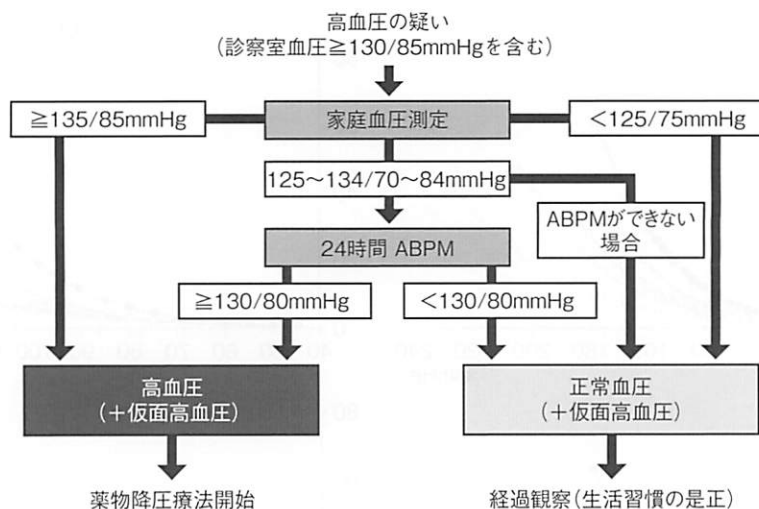


図 4 家庭血圧と ABPM を用いた高血圧診断

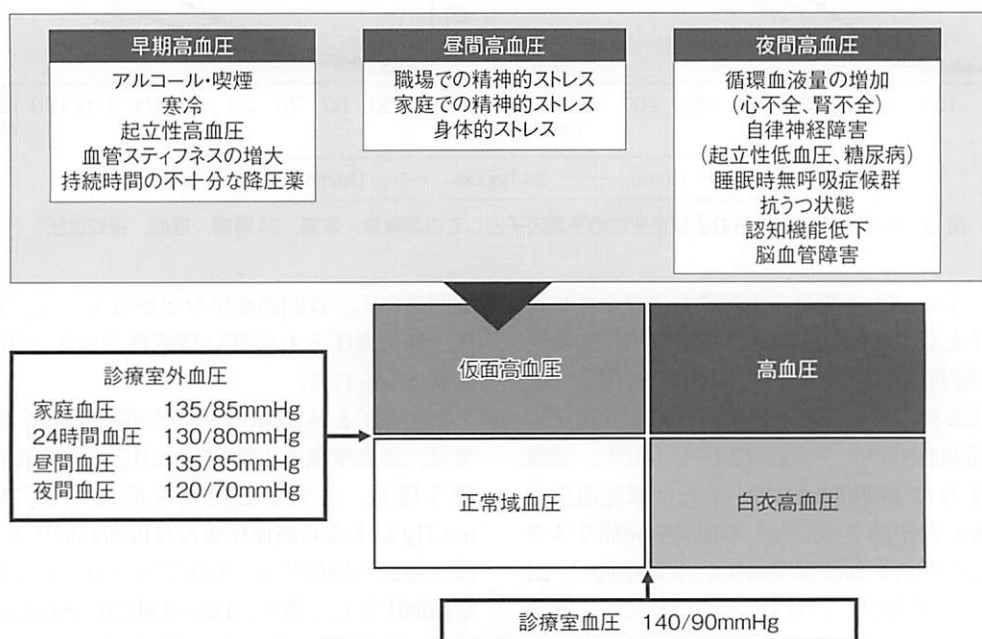


図 5 仮面高血圧に含まれる病態とその因子¹⁾

時間帯により、早朝高血圧、昼間高血圧・職場高血圧、夜間高血圧が含まれ、その病態は多様である。早朝高血圧にはアルコール・喫煙、寒冷や持続時間の不十分な降圧薬などが関与する。昼間高血圧には職場での精神的ストレス、家庭での精神的ストレス、身体的ストレスなどが関与する。夜間高血圧には循環血液量の増加などによる心不全、自律

神経障害、睡眠時無呼吸症候群、抑うつ状態などが関与する。仮面高血圧の頻度は10～15%と報告されている。メタアナリシスによると、未治療および治療中の仮面高血圧は正常血圧に比べて心血管疾患の予後が約2倍とされている⁴⁾。高血圧治療の有無にかかわらず、仮面高血圧では、積極的に家庭血圧やABPMを測定し、24時間にわたり正

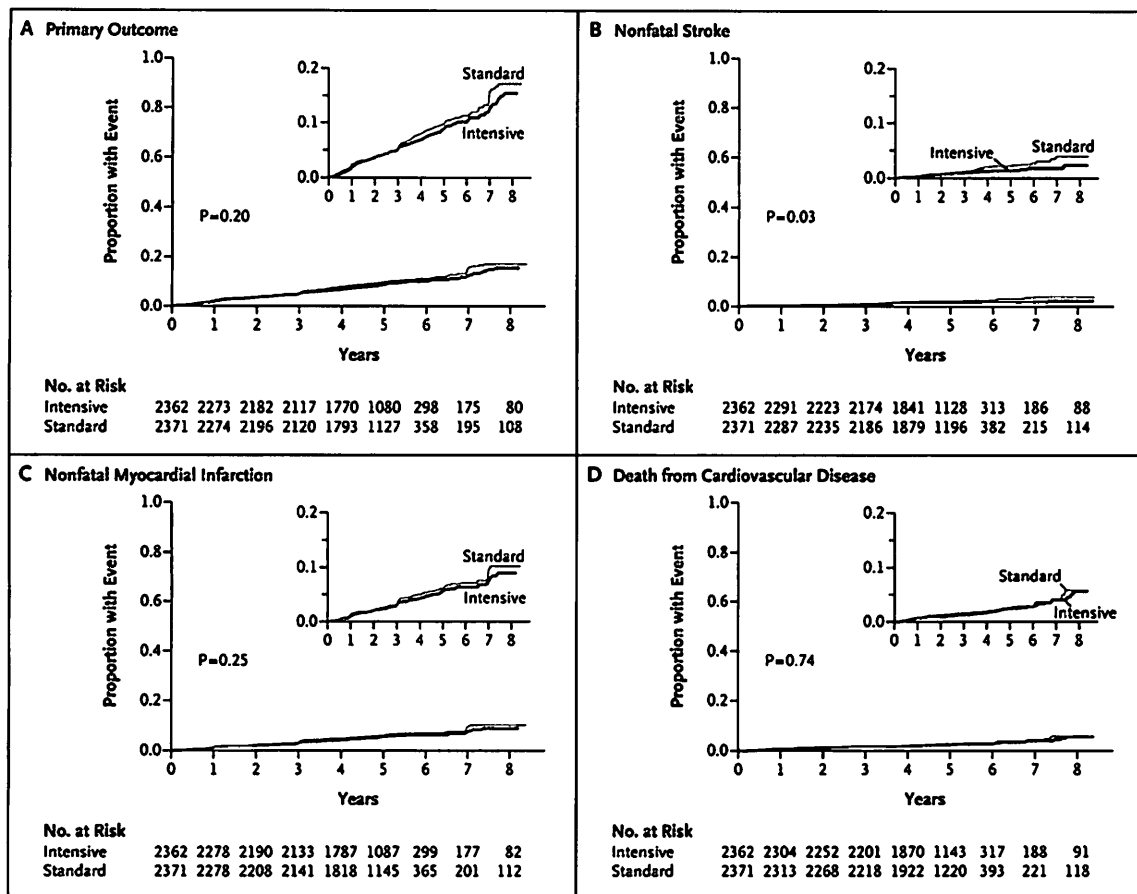


図 6 ACCORD Study⁵⁾

厳重降圧群と標準的な降圧群で比較した場合、一時エンドポイント、非致死性脳卒中、心筋梗塞、心血管死亡、いずれも有意な差はみられなかった

常血圧レベルに降圧することが重要である。4733人のⅡ型糖尿病を対象とした ACCORD 研究⁵⁾では、血圧を 120 mmHg 未満の正常値にした群と、140 mmHg 未満に低下した群の 2 群にランダムに割り付けて、平均 4.7 年間経過を観察した。厳重降圧群と標準的な降圧群で比較した場合、一時エンドポイントである非致死性脳卒中、心筋梗塞、心血管死亡、いずれも有意な差はみられなかった。厳重降圧しなくても、標準的な降圧で心血管病を予防できることを示唆する成績である (図 6)。

2. 治療の基本方針

高血圧の持続による心血管病の発症・進展によ

る死亡や QOL の低下を抑制するために高血圧治療が勧められる。高血圧は心血管病の主要な危険因子であり、特に脳卒中の最も重要な危険因子である。高血圧患者の予後は、高血圧以外の危険因子と高血圧に基づく脳心腎疾患など臓器障害の程度が関与する。高血圧の臓器障害を図 7 に示す。脳、血管、心臓、腎臓、糖代謝評価、自律神経などの評価が必要である。高血圧患者の予後を左右する臓器障害を図 8 で示す。高血圧は脳、心臓、腎臓の血管病変を進行させる。脳では脳血管障害や認知症の発症を引き起こす。頸動脈の IMT は無症候での危険因子の予知となる。心臓では心筋梗塞、心不全、心臓突然死をきたしやすいが、心電図や心エコーでの心肥大を把握することは、これらの

心イベントの予知因子となりえる。腎臓では慢性腎臓病、慢性腎不全をきたしやすいが、微量アルブミン尿や血清クレアチニン値は無症候性の予知因子である（ただし、微量アルブミン尿は医療保険では対象外である）。これらの早期動脈硬化予知因子を無症状の時期から検査して、将来の心血管病発症リスクを予防することが重要である。

医療は個人を対象とした行為である。医療の究極の目標は最適の個別化医療であり、集団を対象とした EBM の実施ではない。患者一人ひとりの病態に合わせた最適の医療を行うことが求められる。現在最も予後予測に有効と考えられているのは患者個人のリスク層別化である。リスク層別化

は、生活習慣病などの環境因子の影響が大きい疾患に有効であると考えられている。フラミンガム研究では、コホート研究から心血管死のリスクとして高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙などが抽出され、リスク層別化の概念が生まれた。1960 年代に登録されたフラミンガム研究の未治療集団における平均 10 年間の心血管病リスクのデータを根拠としている。高血圧学会ガイドライン 2014 の診察室血圧に基づいた心血管病リスク層別化を図 9 で示す。血圧以外の予後影響因子を縦軸に、血圧値を横軸に 3 層に分類している。メタボリックシンドローム (Mets) は診断基準を満たす項目数が増すほどリスクが増加することから、3 項目を満たす Mets をリスクの第 2 層に分類し、4 項目すべてを満たす Mets をリスクの第 3 層に分類した。危険因子のなかでも、糖尿病や CKD を伴う場合は特にリスクが高くなっている。

初診時の高血圧管理計画を示すと、診察室血圧に基づいた心血管病リスク層別化を行う。次に二次性高血圧を除外する。その後、危険因子、臓器障害、心血管病、合併症の評価を行う。生活習慣の修正を行った後、低リスク、中等リスク、高リスクのリスクの層別化を行い、降圧療法を考慮する。一般的な降圧目標は 140/90 mmHg 未満とする。脳血管障害・冠動脈疾患患者も同様に 140/90 mmHg 未満とする。心血管病のリスクが高い糖尿病、蛋白尿陽性の CKD では 130/80 mmHg 未満を降圧目標とする。臓器障害を伴うことの多い

- | |
|---|
| 1. 脳、眼底：認知機能テスト、抑うつ状態評価、頭部 MRI、MR アンジオグラフィー |
| 2. 血管：眼底検査 (Scheie 分類、Keith-Wagener 分類)、頸動脈エコー (血管壁肥厚：内中膜複合厚 (IMT)、プラーク：プラークスコア)、足関節上腕血圧比 (ankle brachial index : ABI) |
| 3. 心臓：胸部 X 線撮影 (心胸郭比)、心電図 (Sokolow-Lyon voltage 基準、Cornell voltage 基準、Cornell product、負荷心電図、ST-T 変化)、心エコー (左室心筋重量係数、左室相対的壁肥厚、左室流入血流波形、僧帽弁輪運動速度波形)、冠動脈 CT および multidetector row (MD) CT (冠動脈石灰化、狭窄、プラーク) |
| 4. 腎臓：eGFR、尿たんぱく定量、尿微量アルブミン定量 (糖尿病合併例) |
| 5. 糖代謝評価：HbA1c、75 g 経口ブドウ糖負荷試験 |
| 6. 自律神経：起立試験 |

図 7 臓器障害

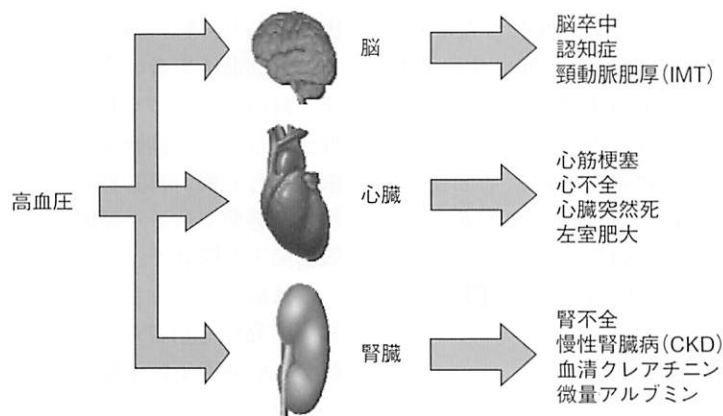


図 8 高血圧患者の予後を左右する (無症候性) 臓器障害

リスク層 (血压以外の予後影響因子)	Ⅰ度高血圧 140~159/ 90~99 mmHg	Ⅱ度高血圧 160~179/ 100~109 mmHg	Ⅲ度高血圧 ≥180/ ≥110 mmHg
リスク第一層 (予後影響因子がない)	低リスク	中等リスク	高リスク
リスク第二層 (糖尿病以外の1~2個の危険因子, 3項目を満たすMetsのいずれかがある)	中等リスク	高リスク	高リスク
リスク第三層 (糖尿病, CKD, 臓器障害/心血管病, 4項目を満たすMets, 3個以上の危険因子のいずれかがある)	高リスク	高リスク	高リスク

図 9 診察室血圧に基づいた心血管病リスク層別化¹⁾

後期高齢者では 150/90 mmHg を降圧目標とし、重要臓器の血流障害をもたらす可能性がある中で、症状や検査所見の変化に注意しながら慎重に降圧を始める。最終的な降圧目標は 140/90 mmHg 未満とする。

3. 降圧薬治療

血圧のレベルが高くなるほど、生活習慣の改善のみでは目標降圧レベルに達することは困難であり、降圧薬による治療が必要となる。降圧薬で血圧を下降させることにより、心血管病の発症を予防できる。この効果は降圧薬の種類によらず、降圧度の大きさに比例することが大規模臨床試験のメタアナリシスから示されている。Ca 拮抗薬、ARB、ACE 阻害薬、利尿薬、β 遮断薬の 5 種類の主要降圧薬はいずれも心血管病抑制効果が証明されている。それぞれ積極的適応となる病態がある(図 10)。積極的適応がない場合の高血圧に対しては、最初に投与する降圧薬として、Ca 拮抗薬、ARB、ACE 阻害薬、利尿薬のなかから選択する。β 遮断薬は、単剤あるいは併用療法において糖尿病惹起作用、臓器障害・心血管病抑制効果で他薬に劣るエビデンスがある。積極的適応がない場合の降圧薬の使い方を示す。降圧薬は長期にわたる使用が必要であり、1 日 1 回服用が望ましい。現在市販の降圧薬は 24 時間持続しないこともあるため、夜に服用したり、朝晩の 2 回に分服、就寝前に服用したりの工夫があることもある。降圧目

標を達成するためには、2, 3 種類の薬剤を併用することが多いが、異なる種類の降圧薬の併用は、同一薬の増量よりも降圧効果が大きいことが示されている。利尿薬と RA 系の阻害薬のように、併用により薬の副作用が打ち消されることも示されている。①ACE 阻害薬あるいは ARB と Ca 拮抗薬、②ACE 阻害薬あるいは ARB と利尿薬、③Ca 拮抗薬と利尿薬の併用が勧められる(図 11)。

現在治療中の治療抵抗性高血圧の症例を提示する。38 歳男性で、5 年前(33 歳)生命保険加入時にはじめて高血圧を指摘された。2 年前検診で尿蛋白を指摘されたが放置。今年の検診でも同様の指摘を受け、近医受診し、血圧 254/120~130 mmHg と高値のため、当科を紹介され入院した。身長 172 cm、体重 76 kg、血圧 174/108 mmHg、左右差なし。脈拍 72/分、整。24 時間 ABPM にて、夜間も血圧が高い non-dipper 型であった。心電図を示すと、初診時に異常はみられなかったが、20 年間の経過で左室肥大が進行し、完全左脚ブロックになった。当初より血清クレアチニンが上昇し、腎機能の低下がみられた。血圧ははじめの 10 年間は 140/90 未満であったが、その後の 10 年間は Ca 拮抗薬、ARB、利尿薬、β 遮断薬の併用にもかかわらず、目標降圧には達せず治療抵抗性高血圧である。腎機能は血清クレアチニン 3.1 にまで上昇したがその後減少し、2.8 でとどまっている。現在も通院中であるが、クレアチニン 3.3 mg/dL 程度で人工透析を行わず推移している(図 12, 図 13)。

	Ca拮抗薬	ARB/ACE 阻害薬	利尿薬	β 遮断薬
左室肥大	●	●		
心不全		● ^{*1}	●	● ^{*1}
頻脈	● (非ジヒドロ ピリジン系)			●
狭心症	●			● ^{*2}
心筋梗塞後		●		●
CKD	(蛋白尿-)	●	●	
	(蛋白尿+)	●		
脳血管障害慢性期	●	●	●	
糖尿病/MetS ^{*3}		●		
骨粗鬆症			● (サイアザイ ド系)	
誤嚥性肺炎		● (ACE阻害薬)		

^{*1}少量から開始し、注意深く漸増する ^{*2}冠攣縮性狭心症には注意

^{*3}メタボリックシンドローム

図 10 主要降圧薬の積極的適応となる病態¹⁾

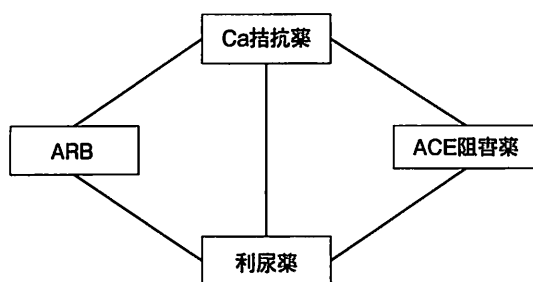


図 11 2剤の併用¹⁾

^{*}ARBとACE阻害薬の併用は一般には用いられないが、腎保護のため、併用するときは腎機能、高K血症に留意して慎重に行う

治療抵抗性高血圧およびコントロール不良高血圧においては、食塩過剰摂取・肥満・飲酒などの生活習慣、服薬アドヒアランス不良、白衣高血圧・白衣現象、降圧薬の不適切な選択や用量、睡眠時無呼吸症候群、原発性アルドステロン症などの二次性高血圧、腎機能低下や体液量増加、ストレス、他薬剤による降圧効果の減弱、などの要因を考慮する。十分な問診を行い、患者とのコミュニケー

ションをとり、生活習慣の修正および服薬指導を行う。降圧治療では、利尿薬を含む作用機序の異なる薬剤を多剤併用する。降圧薬は十分な用量を使用し、服薬の回数や時間を考慮する。これらの病態では、臓器障害が存在する可能性が高いこと、高リスク群を多く含むこと、二次性高血圧の可能性があることから、適切な時期に高血圧専門医の意見を求めることが必要である。

〇 おわりに

高血圧の学問は20世紀末までに長足の進歩を遂げてきて、その成果を実地応用すれば、高血圧は今やほぼ完全にコントロール可能で、高血圧患者といえどもほぼ天命を全うできるようになった。しかし現状では高血圧はいまだに世界中でも一番多い病気で、日本人でも約4300万人が罹患しており、しかもその大部分の人たちが高血圧の真の怖さを知らないでいる。臨床の現場で高血圧患者さんを目の前にしたとき、まずは血圧の測定

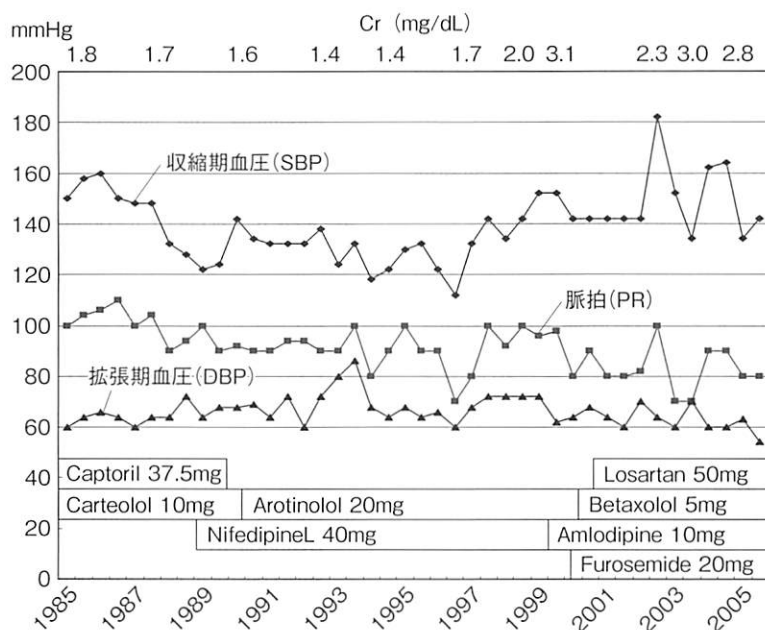


図 12 症例データ その1

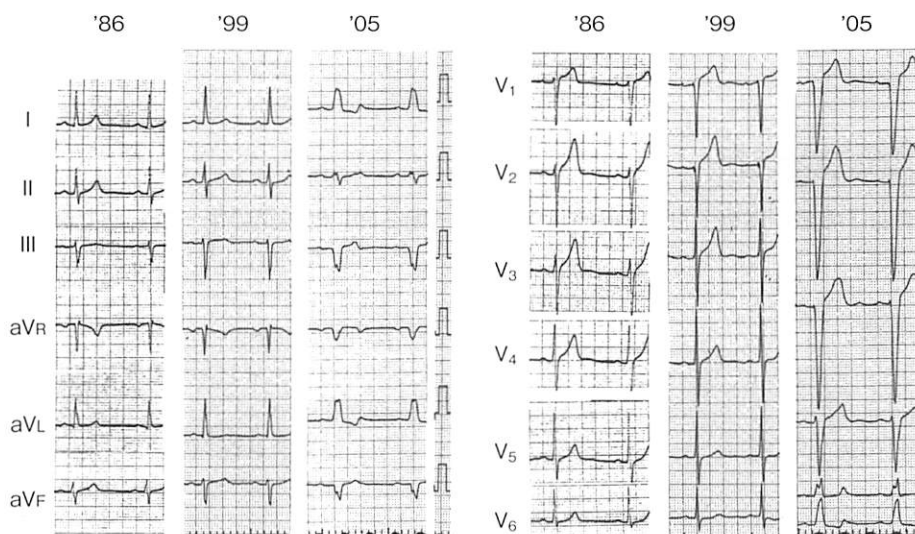


図 13 症例データ その2

を行うが、時を変えて複数回行う。この際診察室での血圧だけでなく、家庭血圧の測定も併用する。診察室血圧と家庭血圧の間に診断の差がある場合、家庭血圧による診断を優先する。次に行うことは、高血圧による臓器障害の把握と二次性高血圧の除外である。高血圧の持続による心血管病の発症・進展による死亡やQOLの低下を抑制する

ために高血圧治療が勧められる。高血圧は心血管病の主要な危険因子であり、特に脳卒中の最も重要な危険因子である。高血圧患者の予後は、高血圧以外の危険因子と高血圧に基づく脳心腎疾患など臓器障害の程度が関与する。脳、血管、心臓、腎臓、糖代謝評価、自律神経などの評価が必要である。降圧薬で血圧を下降させることにより、心血管

病の発症を予防できる。この効果は降圧薬の種類によらず、降圧度の大きさに比例することが大規模臨床試験のメタアナリシスから示されている。Ca拮抗薬、ARB、ACE阻害薬、利尿薬、 β 遮断薬の5種類の主要降圧薬はいずれも心血管病抑制効果が証明されている。高血圧の治療は血圧のレベル、合併症、病態や保護すべき臓器が幅広く異なることが多く、1例1例の患者の病態をよく考えての治療が重要である。診察時血圧にのみ頼るのではなく、ABPMや家庭血圧などの指標も参考にして、重篤な心血管病の発症を予防し、患者さんに健康で幸せな生活をしていただくことの一助になれば幸いである。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会

(編)：高血圧治療ガイドライン 2014. 日本高血圧学会, 2014

- 2) Fujiyoshi A, Ohkubo T, Miura K, et al : Blood pressure categories and long-term risk of cardiovascular disease according to age group in Japanese men and women. *Hypertens Res*. 35 : 947-953, 2012
- 3) Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al : Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population : follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*, 111 : 1777-1783, 2005
- 4) Bobrie G, Clerson P, Menard J, et al : Masked hypertension : a systemic review. *J Hypertens*. 26 : 1715-1725, 2008
- 5) ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al : Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 362(17) : 1575-1585, 2010

セルフアセスメントテスト

【第1問】高血圧の臓器障害でないものを1つ選びなさい。

- a. 心肥大
- b. 慢性腎臓病
- c. 認知症
- d. 脳梗塞
- e. 末梢神経障害

【第2問】降圧薬の第一選択薬でないものを1つ選びなさい。

- a. Ca拮抗薬
- b. β 遮断薬
- c. アンジオテンシン受容体拮抗薬
- d. 利尿薬
- e. アンジオテンシン変換酵素阻害薬

この総説は“日臨内認定医及び専門医制度単位取得企画”です。
設問の解答を会誌の前方に綴じ込まれている履修単位取得用郵便振込用紙のオモテ面に記入し、ご提出ください。正解の場合は履修単位を取得できます。
詳細につきましては郵便振込用紙のページをご覧ください。
なお、正解は次号の編集後記の頁に掲載されます。

高血圧治療ガイドライン 2014 を考える

中尾 正俊 (司会/学術部循環器班 班長/大阪府)

松岡 一志 (学術部循環器班/秋田県)

湯浅 章平 (学術部循環器班/神奈川県)

泉岡 利於 (学術部循環器班/大阪府)

有田 幹雄 (学術部循環器班/和歌山県)

(平成 26 年 10 月 12 日, 盛岡市)

はじめに

中尾(司会) 今回のテーマは高血圧治療ガイドライン 2014 (JSH2014) を考える」です。このガイドラインの特徴は、作成委員会の島本和明委員長がいつもおっしゃっている、医療評価機構の

Minds の「臨床ガイドライン作成の手引き」にできるだけ沿った方針であるということ、また、エビデンスベーストコンセンサスガイドラインということで、エビデンスに基づいて、コンセンサスを得たガイドラインであること、そして、あくまでも今の時点での標準的な治療を示すものであって、「医師の処方裁量権を侵害するものではない」





中尾 正俊（なかお まさとし）。昭和54年
神戸大学医学部卒業。中尾医院院長。主
研究領域：高血圧症、心不全

ということがきちんと明記されていることです。それから、脳卒中が心筋梗塞より多いという本邦の疾病構造を背景に、本邦の実情に即したガイドラインになっています。

座談会メンバーの有田先生は、このガイドライン作成委員会の査読委員を務めておられます。私は猿田会長の推薦を得て、AGREE IIに沿った評価ということで、外部評価委員として外部評価をさせていただきました。

46項目が変更になっていますが、今回はそのうちの重要な変更点にのみ論点を絞りたいと思います。①血圧測定と臨床評価、②治療の基本方針、③降圧薬の治療に関して、④臓器合併症の脳血管障害、⑤CKD、⑥心疾患、そして非常に重要といわれている⑦糖尿病合併の高血圧、最後に⑧高齢者高血圧です。

では、血圧測定と臨床評価、そして治療の基本方針について、有田先生、お願いします。

■ 血圧測定と臨床評価

有田 今回のガイドラインがJSH2009と大きく変わったのは、血圧測定と臨床評価のところですか。以前から家庭血圧の重要性はよくいわれてい

ましたが、特に家庭血圧を重視することになりました。それは、従来行われていた随時血圧、診察室での血圧よりも、家庭で測定した血圧のほうが、心疾患イベントの予測としてより精度が高いというエビデンスがたくさん出ているからです。よって、家庭血圧と診察室血圧に差があるときには、家庭血圧を優先することになりました。

家庭血圧の測定条件も変わりました。朝と夜、2回はかります。朝は起床後1時間以内、排尿後、座位1～2分の安静後、服薬前、朝食前です。夜は以前と同じで、就寝前の、座位1～2分の安静後です。

測定の回数は1機会に2回の測定を推奨し、その平均値を用います。ただし、1機会に1回しか測定しない場合は、その1回でよいです。理由として、何度も血圧をはかり、そのなかで一番低い値を記載して持ってくる患者さんが結構いるからです。何度もはかるのはやめて、1機会に2回と決めたことが、大きな特徴だと思います。

測定期間もできるだけ長いほうがよく、2週間、そして週のうち5日間分ははかってほしいです。特に、投薬が変わったときにはきちっとみます。ある程度落ちついている場合は、週に3～4回ぐらいでも十分ではないかともいわれています。

家庭血圧と、もう一つ自由行動下血圧、24時間のABPMも重視されています。PAMEL研究というのがあり、血圧でみると、心血管合併症に強い相関関係をもつのは、1番目が夜間血圧、2番目が24時間の値、次が昼間の値、そして家庭血圧、随時血圧という順番だそうです。ですから、はかれる人の場合は24時間血圧をはかっていただいで、夜間の血圧をみていこうということです。

ただ、24時間の自由行動下血圧はやや煩雑で、患者さんによっては、夜あまり眠れなかったなど、いろいろなことがあります。一般の臨床の現場ではまだ普及しづらいところもあり、可能であればということになっています。そういう意味でも、朝と夜の家庭血圧をぜひみていただきたいということです。家庭ではかる血圧計には、手首ではかるものや指先ではかるものなどいろいろあります

が、やはり上腕ではかることを基本にします。家庭血圧をはかることにより、白衣高血圧と仮面高血圧がわかるので、ぜひ測定していただきたいと思います。

自治医大のJ-HOP研究をみると、仮面高血圧（外来血圧は正常でも家庭の血圧が135以上）は20%近くあるといわれています。この仮面高血圧は、高血圧と同じような心血管合併症を起こすリスクが高いといわれているので、ぜひ仮面高血圧をみつける必要があります。また、仮面高血圧には、早朝高血圧、昼間高血圧、夜間高血圧の3種類があります。特に先生方がよく目にする早朝高血圧は、寒冷、喫煙、アルコール、あるいは持続時間の不十分な降圧薬です。そういう薬も結構多いのではないかと思います。前日の朝飲んだ薬が翌日の朝まで持続時間が十分でないということもいわれています。早朝は交感神経の活性も高ぶっていますので、早朝高血圧はよくみえます。これが仮面高血圧に含まれます。職場や家庭での精神的なストレスによって昼間の高血圧が生じます。夜間高血圧は、心不全や腎不全などの循環血液量の増加や、自律神経障害、睡眠時の無呼吸症候群などの病態が含まれます。これが心血管系の合併症を非常に起こしやすいので、仮面高血圧を重視する必要があります。これが家庭血圧を測定する大きな意味です。

一方、白衣高血圧は、外来ではかるときに血圧が上昇するタイプです（外来血圧140以上、家では135以下）。外来で200ぐらいに上がるような患者さんも結構いらっしゃいます。そういう人たちをルールアウトするということは非常に大事ですが、一般には、白衣高血圧は心血管系合併症を起こす頻度は比較的少ないです。しかし、長くみると、一部は正常高値や高血圧、あるいは高血圧に移行する部分もあるといわれています。

あと最近では、血圧の変動性に関してもいわれています。Rothwellは、診察するたびに血圧が変動する、特に10部位に分けたときに血圧が変動するタイプの人は、将来、心血管、特に脳卒中等をきたしやすいといっています。診察室血圧、家庭



有田 幹雄（ありた みきお）、昭和50年和歌山県立医科大学卒業、和歌山県立医科大学付属病院紀北分院院長。主研究領域：循環器、高血圧・スポーツ医学

血圧、24時間血圧でもそうですが、血圧の変動性が重視されつつあります。ただ、変動性に関しては、臨床的な評価として、変動性をきちっとみる方法が少ないです。SG（比重）でみていこうともいわれていますが、これは次の課題になってくるかと思います。

私どもも変動性に関して検討しています。たとえば、起立時に血圧が下がる人がいます。あるいは起立することによって血圧が上がる人もいます。起立時に収縮期血圧で5 mmHg上がると、将来の仮面高血圧の一因子であるということもいわれています。一方で、私どもが今行っているのは、座位から立たせるだけの比較的簡便な方法ですが、それだけで血圧がかなり下がるようなグループは、血管のスティフネスですが、baPWVとすごくよく相関するということがいわれています。そういう血圧の変動性が臨床高血圧の場合には大きな指標になるのではないかと考えています。

もちろん、患者さんにはよく問診をして、診察をして、リスクをみる必要がありますが、結局は、心血管系の臓器障害がどの程度あるのかをみます。心電図をとる、たんぱく尿をみる、腎機能を評価するというようなことがあります。

臓器障害をみると同時に、二次性高血圧があり



松岡 一志 (まつおか ひとし). 昭和 52 年秋
田大学医学部卒業. 松岡内科クリニック院長.
主研究領域: 虚血性心疾患, 高血圧症

ますので、二次性高血圧をきちっと把握する必要があります。最近、原発性アルドステロン症が思われていた以上にたくさんあるともいわれているので、レニン/アルド比を必ず測定する、そういうことによって二次性高血圧を判別します、そして臓器障害をみていくことが重要な課題かと思えます。

次に、血圧の値に関してですが、正常血圧と高血圧という 2 つの大きな分類のなかに正常血圧がまたあると紛らわしいので、高血圧に対しては正常域血圧という名前にして、正常域血圧のなかに至適血圧、正常血圧、正常高値血圧という 3 つの段階を設けました。数値に関しては 2009 年と全く変わっていません。

次に、ACCORD スタディで ACCORD BP というのがあり、厳密に血圧を下げた群と比較的にマイルドに下げた群で有意差がありませんでした。血糖に関しては下げ過ぎたほうがかえって悪いということですが、血圧はあまり差がなかったということなので、比較的にマイルドな降圧がいいのではないかということもいわれています。

また、血圧が高いと将来に認知症をきたしやすいということもあります。私どもも今、和歌山県のみなべ町でコーホート研究を行っており、約

2000 人をここ 4 年ほどみて、遺伝子なども測定しています。最近、MMSE も含めた認知機能をみています。10 数年前の基本健診の値があり、当時の健診で血圧が高かった群は 10 年後に認知症になりやすい、3 倍ぐらいのオッズレシオが出るということもあり、成書に出ているのとはほとんど同じようなデータですが、実際にそういうことを経験しています。

■ 治療の基本方針

有田 治療の基本方針に関しては、2009 年と大きな差はありませんが、少しわかりやすくしました。リスクの層別化に関して、以前は正常高値を入れていましたが、今回は、血圧が 140 以上の I 度、II 度、III 度の高血圧をみていくということと、リスクの一層は、血圧の値だけで I 度は低リスク、II 度は中等リスク、III 度は高リスクと分けました。

リスク二層は、糖尿病以外の 1~2 個の危険因子——高齢やたばこ、脂質異常症、肥満、メタボ、若年発症の心血管病の家族歴——と 3 項目を満たすメタボの評価のいずれかがあります。糖尿病は非常に高リスクだといわれているので、糖尿病一つだけでリスクの第三層に入れます。これで、I 度は中等リスク、II 度、III 度は高リスクと分けました。比較的前回よりはわかりやすくなったかと思えます。

リスク第三層は、糖尿病、CKD、臓器障害が 1 個ある、あるいは 4 項目を満たす Mets がある、それから 3 個以上の危険因子のいずれかがあるということで、高血圧があると全て高リスクになります。これもやや難しいですが、そういうようにリスクを層別化して治療していくことになっています。

初診時の高血圧の管理計画は、血圧を測定して病歴と身体所見をきちっととり、二次性高血圧を除外し、危険因子、臓器障害、合併症を評価して、生活習慣の修正を指導します。低リスク群なら 3 ヶ月以内の指導、中等リスクが 1 ヶ月以内の指導、高リスク群はただちに降圧薬で治療すること

となっています。この辺は前回とあまり変わっていません。

それから降圧目標が少し変わりました。若年・中年、前期高齢者は、診察室の血圧が140/90未満、後期高齢者は150/90未満、糖尿病、あるいはたんぱく尿陽性のCKDは130/80未満、冠動脈疾患や脳血管障害の患者さんでは140/90未満です。以前は、若年・中年は130/85未満だったのを140/90にややマイルドにしたところが、大きな変更点です。これに関しては、全部140/90でいいのではないかという意見もありましたが、コンセンサスの結果でとりあえず今回は、糖尿病とたんぱく尿陽性のCKDはより厳密に血圧を下げるということになっています。

家庭血圧を継続して正しく測定してもらうには

中尾(司会) 血圧測定では家庭血圧が重要視されています。白衣高血圧、仮面高血圧など、診察室血圧ではわからない血圧の情報が得られるということです。測定条件を厳しくすれば神経質な患者さんは血圧測定が継続できますが、多くの患者さんはよい血圧になった段階ではからなくなることあります。家庭血圧の測定に関して、患者さんに長く継続して測定してもらうために何か工夫されていますか。

松岡 血圧が高くてわれわれのところに来て、何回かはかりますね。家庭血圧計を持っていない人には、そんなに高価なものではないので、上腕ではかるタイプのものを買うように勧めます。患者さんは購入し、最初のうちははかっていますが、血圧の治療を始め、しっかり下がると、はからなくなる方が多いです。「時々はかってください」とは話します。真面目な方は、受診の前3~4日分ぐらいをはかってきて、みるとだいたい落ちついていますので、それはそれで非常にいいのですが、しっかり下がると、その後はからせるのは案外難しいですね。

泉岡 最初の治療をするときに、高血圧の説明をしっかりと患者にするというのがまず一つ大事



湯浅 章平 (ゆあさ しょうへい)。平成元年東海大学医学部卒業。章平クリニック院長。主研究領域：高血圧症、呼吸器外科学

かなと思います。その上でJSH2014では血圧測定を2回行って、その平均をとって血圧表に記載するように指導はしています。しかし、2回の測定値がかけ離れている場合などは、自分で説明しながらいいのかなと思っています。

もう一つは、寝る前の血圧測定のときに、飲酒されている場合は通常より血圧は低めにでることが多く、血圧の値を患者が低く評価してしまうことがあります。海外では、飲酒をされる場合は夕食前の測定を推奨しているところもあるようで、患者指導の際には少し付け加えて説明をしています。

有田 それでいいと思いますね。

湯浅 家庭血圧計をお持ちの方はとても多いと思います。でも実際に家庭血圧を記録していただき、お話を聞いていると、測定する時間や方法を理解されていない方もいらっしゃいます。また途中で記録をやめてしまう方もおります。家庭血圧を正しく評価し、患者さんにモチベーションを保っていただくためにも測定方法などを繰り返し説明していくことが必要です。ただしその際に、説明する側も患者さんの性格や嗜好品、生活のリズムを配慮した内容に変えていくことも大事です。



泉岡 利於 (いずおか としお)．平成元年
関西医科大学卒業．泉岡医院院長．主研究
領域：循環器

有田 ガイドラインには朝測定するとありますが、朝は主婦の方たちはバタバタしており、ゆっくり落ちついて座位で1～2分安静の時間をとるのは難しいと思います。朝はかった血圧が運動直後のような血圧になってしまい、早朝高血圧とはそういう現象もあると思います。夜は、酒を飲んで入浴するとぐっと下がりますね。ほとんど100以下ぐらいになると思うので、それをアンダーエスティメートする。そういう意味で、何が正しいのかというのは難しいです。血圧は1日10万回変わるので、朝と夜だけはかり、それだけでいいのかということはありません。これは現時点での家庭血圧測定の一つの基準であり、いずれどんどん変わっていく可能性はあると思います。

中尾(司会) 基本的に、患者さんたちは測定回数がだんだん減ってきます。しかし、私は基本的に1ヵ月に一回みていれば、測定された部分に関して同じ時間帯のものの平均をとって、前回受診時よりどうだというように話をしながら、家庭血圧の有用性の話をしています。「次回、測定したのを持ってこないときは、評価しにくいですよ」と、患者さんのほうにも役割分担をもたせて、治療と一緒にしようという感じにしています。先ほど湯浅先生がおっしゃったように、家庭血圧の必

要性をていねいに説明し、できるだけ続けていく。会員の先生方にもガイドラインをもう一度きっちり読んでいただく方向で行けばいいと思います。

■ 降圧薬の治療に関して

中尾(司会) 次に、JSH2009では少し混乱していた正常高値をはじめ、基本方針等の部分がシンプルに整理されました。治療方針がある程度理解されて、生活習慣の修正等をされたあと、薬物治療に入っていきます。

今回のガイドラインに基づく降圧薬の使い方では、配合薬も出てきています。ガイドラインの一次選択薬という部分に関して、まだ触れ切れなかったところですが、日常診療上で配合薬は一次選択薬にしてはいけないと書いてあります。そういうところも含め、降圧薬の使い方について、松岡先生お願いします。

松岡 血圧のレベルが高くなるほど生活習慣の改善のみでは目標降圧レベルに達することは困難であり、降圧薬による治療が必要になるとされています。降圧薬で血圧を下降させることによって、心血管病の発症を予防できることとなります。この効果は降圧薬の種類によらず、降圧度の大きさに比例するとされています。

前回のJSH2009では、Ca拮抗薬、ARB、ACE阻害薬、利尿薬、 β 遮断薬、これは α ・ β 遮断薬を含みますが、この5種類が第一選択薬とされていました。しかし今回のガイドラインで一番変わったのは、 β 遮断薬が外されて、積極的な適応がない場合の高血圧に対しては、最初に投与すべき降圧薬としてCa拮抗薬、ARB、ACE阻害薬、利尿薬、この4種類の降圧薬のなかから選択する、となりました。

通常、最初に使うべき薬としては、Ca拮抗薬、ARB、ACE阻害薬の3薬のうちからどれか1剤がまず選ばれると思います。その後、降圧が不十分であれば、Ca拮抗薬を最初に出した場合にはARBかACE阻害薬を追加することになりま

す。ARB か ACE 阻害薬を最初に出した場合には、Ca 拮抗薬を出すことが多いでしょう。その2剤でも不十分な場合には、さらに3剤目として利尿薬などが使われます。この順番になると思います。

現在は、降圧薬は作用時間の長いものが多いので、基本的には1日1回投与することが多いと思います。しかし、患者によっては1日1回では不十分なこともあるので、その場合は1日2回を考慮します。あるいは、朝の血圧が高い場合には、就寝前に飲ませるといった投与をすることもあります。

先ほど治療の基本方針でのお話で、血圧は十分に下げることが重要と考えられていますが、現実には十分な降圧は図られていないといわれています。高齢者や臓器障害がある場合には、なかなか目標どおりの降圧が図れない場合もあり、なるべくそれに向けてわれわれは努力しなければいけないと思います。

降圧に関してはゆっくり下げることです。一般的には数ヵ月で目標血圧まで下げような降圧の仕方が望ましいとされていますが、状況によっては、治療開始から比較的早期に降圧を図らないといけない場合もあります。

それから、Ca 拮抗薬、ARB、ACE 阻害薬、利尿薬を使うとだいたい下げられることが多いと思いますが、われわれが日常診療で迷うのは、それで下げられない場合にどういった薬を追加していくかという問題です。このガイドラインのなかでは、ACE 阻害薬、ARB、Ca 拮抗薬、利尿薬の3種類の薬剤の併用が推奨されますが、それでも目標血圧に達しない場合は、①β遮断薬、②α遮断薬、③アルドステロン拮抗薬、④直接的レニン阻害薬、⑤その他として、非ジヒドロピリジン系Ca 拮抗薬、中枢性交感神経抑制薬、ヒドララジンの追加を考慮するとされています。

それから、各降圧薬には禁忌もあるので、禁忌は避けます。主要降圧薬の積極的な適応があるので、それに合ったものを投薬します。あとで合併症のある高血圧患者の治療の話題が出てくると思

いますが、それぞれ積極的な適応がある場合にはそういった降圧薬を選択することになります。禁忌や慎重使用といったことがあるので、それぞれの患者について考えながら投与していくことになると思います。

中尾(司会) 松岡先生は、配合剤の第一選択薬としての位置づけはどのようにお考えですか。

松岡 配合剤は、現時点では第一選択薬にしないことになっているので、私も第一選択薬として出すことはありません。たとえばCa 拮抗薬を使って降圧が不十分であれば、ARB の入った配合剤を加えとか、あるいはARB で不十分な場合に、利尿薬が加わった配合剤を加えとか、そういった使い方をしています。配合剤の難しいところは、その配合剤でうまく下がらなかった場合、あるいは下がり過ぎた場合に、またバラさないといけないので面倒ということです。現在は医療経済上、高齢者が多いので、なるべく剤形数を減らすことが非常に必要だと思います。そういう意味では、私もなるべく配合剤を使うようにしていますが、うまくいかなかったときに少し面倒だと常々感じているところです。

中尾(司会) 降圧薬治療に関する説明をしていただきましたが、日常診療上でなにか経験されたことはありますか。

泉岡 配合剤について、悪性高血圧のような、入院しないといけない最重症の血圧の方は診療所に来ないだろうという想定の話です。採血の結果も出ていない、とりえず血圧が190/120ぐらいで来られた場合に、単剤から始めるのか、あるいは、たとえばCa 拮抗薬とARB とをかませて多剤でされるのでしょうか。個人的には、血液結果が出ていない場合Ca 拮抗薬の単剤がほとんどです。それでたとえば1週間後に来てもらい、そのときに血液データも出て、ARB を入れるのか、利尿剤を入れるのかというところで配合剤という考え方ができます。初診で来られて血圧が高いというときには、まず単剤から始めるというのが通常です。ただ、アドヒアランスを考えると、配合剤を駆使して、患者さんが服用する錠数をで

きるだけ少なくするようにしています。

湯浅 降圧治療を行う際に、時間治療の考え方も大事になると思います。単剤投与の場合、条件反射的に朝食後1回服用としてしまうことがあります。朝の薬を夜に回すことにより夜間血圧や早朝血圧をコントロールするだけでなく、予後改善効果もあるといわれています。

中尾(司会) 併用療法を積極的に行っていくことは推奨されていますが、たとえばARBを入れて血圧がきっちり管理できないときに、基本的にはCa拮抗薬を併用するとか、そういうようなことになって配合薬になっていくのだらうと思います。マックスまで一つの薬で押していく。たとえばARBであれば、ディオバンの80でやっていたのを160までとか、プロプレス8mgを12mgまでぐっと押して、それでもだめだったら、ほかの作用機序の薬を入れるのか、それとも標準の量で、次に作用機序の違う薬を入れるのか、病態によって違うとは思いますが、いかがでしょうか。

有田 Ca拮抗薬は、どちらかというところ・ドース・ディペンデンスがあるのです。量を増やせば、それに従って血圧は下がります。ARBは少量でも効きます。ARBに関しては、量を増やしたからといって、より降圧するということは少ないように思います。だから、RA系がすごく亢進している人は、少しのARBに利尿薬とかを絡めればすっと下がります。Ca拮抗薬の場合は、量を重ねるに従って増えていくと一般には考えられていますね。

中尾(司会) もう一つ、今回のガイドラインは、ARBとACE阻害薬のデュアルブロックは悪いというほうを採用しています。アリスキレンが少し悪さをしたという話題もありますが、オンターゲットのスタディなどから考えて、そちらの併用に関してはどう思われますか。

泉岡 基本的に何を目標とするかですね。降圧を目標とするのにわざわざARBとACE阻害薬をコンビで使わないといけない必要性はどこまであるのか、ほかの利尿剤やCa拮抗薬に変更していくことで対処をすればいいと思います。たんば

く尿を減らしたいという概念でACE阻害薬とARBを考える先生がいたとしても、ある程度いいのかと思います。

湯浅 ARBを最高用量使用し、それにACE阻害薬を上乗せする群とARB最高用量+プラセボ群とを比較し、有効性と安全性を観察した、VA-NEPHRON-D研究の結果が最近報告されました。この研究はアルブミン尿を認める糖尿病患者を対象にしていますが、ARB、ACE阻害薬併用群はプラセボ群と比較し、アルブミン尿を減らすことができませんでした。すなわち腎保護効果を認めなかったという予想外の結果が出ており、さらに安全性の面でも高カリウム血症が増えていました。したがってわれわれかかりつけ医はARB、ACE阻害薬などの併用は、ガイドラインにもあるように控えるべきだと思います。

有田 併用の4つに関しては、三角(△)でいいのではないかという意見もありました。要するにARB・ACE阻害薬と。そうすると、RA系は一つ、どちらでもいいよと。ヨーロッパはACEがファーストで、ARBファーストは日本だけです。その辺も含めて、三角でいいのではないかという意見です。ある意味ではわかりやすいですね。4つにしようとする今のような話になってしまいます。

松岡 日本人はACE阻害薬だどうしてもせきが出るので、結局ARBを選んでしまいます。

中尾(司会) 降圧薬の基本的な使い方としては、単剤でいくときは、Ca拮抗薬ならドーズディペンデントなので、ある程度の量までいって併用にもっていく。ARB系に関しては、基本的に、RA系がよほど亢進している場合は少量でいけることなどもあるので、ほかの併用のほうへ進めていくこと、ARBとACE阻害薬のデュアルブロックを期待しての降圧は、今はわれわれとしても推奨できない、ということでしょうか。

臓器合併症の脳血管障害

中尾(司会) では、続いて臓器障害を合併する

高血圧について、泉岡先生に脳血管障害と心疾患とCKDの話をお願いします。

泉岡 ガイドラインでは、脳血管障害で、超急性期、急性期、亜急性期、慢性期と分かれています。当会は診療所の先生方が多いと思いますので、亜急性期以降の話になるかと思います。

原則として超急性期や急性期は点滴等でコントロールすること多いと思いますが、亜急性期はできるだけ経口降圧剤を使っていきます。そのなかで、Ca拮抗剤、ACE阻害薬、ARB、利尿剤という第一選択薬に指定されている薬をメインで使っていくこと。亜急性期のところでは、ニフェジピンのカプセルを使ったような降圧は原則としてしない。実際に使って、逆に脳血管障害や心筋梗塞を引き起こすことも、10年以上前からコンセンサスのある話ですが、今回ガイドラインにも書いてあったので注意してください。

あと慢性期に関しては、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、何であつたとしても、140/90未満ということで統一されています。脳血管障害はその程度でよろしいでしょうか。

中尾(司会) 今回ガイドラインに、急性期と慢性期の間に亜急性期を入れ込んできています。あと、くも膜下出血に関する血圧管理もある程度入れ込まれていて、目標はくも膜下出血と脳出血は一緒ということになっています。

湯浅 今回、脳卒中の2次予防の降圧目標は140/90 mmHg未満ですが、ラクナ梗塞や抗血栓療法中の患者は、130/80 mmHgまで落としたほうがよいと記載されています。ラクナ梗塞の患者さんを降圧し、脳梗塞再発を減らすことはできませんでした。しかし、微小出血を伴っていることがあり、脳出血は減らすことができたという報告があります。

泉岡 ラクナ梗塞は130/80と書いてありましたね。それをいうのを忘れていました。この場合というのはよくないかも知れませんが、循環器内科の医師は血圧をしっかり下げることに対して意識が強いですが、ストローク専門の先生と会話すると、下げ過ぎを嫌がるイメージがあります。

有田 それは、日本脳卒中学会のほうからの意見がありまして、ガイドラインは両方の学会のすり合わせですので。

■ 心 疾 患

中尾(司会) 続いて心疾患に関してですが、冠動脈疾患などいろいろなものがありますね。

泉岡 虚血性心疾患の二次予防については、心血管イベントリスクファクターの高い方に関してはしっかりと降圧をします。高齢者のところで拡張期血圧を70 mmHg未満に下げないようにという一文もありますが、75歳未満の方にはしっかりと降圧を目標とします。狭心症であればβブロッカーや長時間作用型のCa拮抗薬を使います。スパズム、冠血管攣縮性の狭心症の場合はCa拮抗薬で、不十分な場合にはほかの薬剤も足していくことになっています。また心筋梗塞後に関しては、RAの阻害薬やβブロッカーが第一選択薬になって、降圧が不十分な場合にCa拮抗薬や利尿剤を考えていきます。それから、low EF、心収縮力の非常に悪い人にはアルドステロンの拮抗薬も追加していきます。心不全に関してもlow EFの方と全く同じで、RA系とβブロッカーと利尿剤、low EFの重症例の方はアルドステロンの拮抗薬を使用していきます。拡張不全に伴う心不全に関しては、十分な降圧をしていくということが明記されています。また、心肥大が非常に著明な方には、これもしっかりとした降圧とRA系の阻害薬、あるいは長時間型のCa拮抗薬を第一選択薬として使用していきます。

中尾(司会) 心疾患をきたした高血圧患者さんの治療に関してはどうでしょうか。降圧薬は、冠動脈疾患にはβ遮断薬、心不全に関してもβ遮断薬や抗アルドステロン薬、いろいろな使い分けが必要で、ただ単に下げればよいというだけでもないと思うのですが。

泉岡 降圧剤の第一選択薬のなかからβブロッカーが消えたものの、βブロッカーが第一選択薬になる疾患は多いです。心疾患のほとんどと

いったらあれですが、第一選択薬として、われわれ循環器医は絶対βブロッカーから使いたいということで、全体の高血圧というところの概念と心疾患というのは少し違うと感じています。

有田 そこは循環器内科医のさじかげんというか、いろいろ病態を考えながらやれるところだと思いますね。

松岡 さっきの4剤は積極的な適応がない場合ですから、βブロッカーは積極的な適応の範疇に入るので、βブロッカーを先に選びます。

有田 一次選択から消えたというよりは、どちらかというと心疾患では、β遮断薬は第一選択薬だと考えたほうがいいと思います。

■ C K D

中尾(司会) それでは、続いてCKD合併の高血圧についてお願いします。

泉岡 CKDに関しては、今回変わったところです。CKDで、糖尿病をもつ方ともたない方と分けたこと、糖尿病をもっていない方に関しては、たんぱく尿のある・なしで決めたというのがあります。

糖尿病をもっていない方でたんぱく尿のない方は、ほかの疾患と同じように140/90です。糖尿病のない方でたんぱく尿の出ている方は130/80、糖尿病があつてCKDのある方は、糖尿病のほうの130/80を生かして、尿たんぱくのあるなしにかかわらず130/80となりました。

また、第一選択薬としては、糖尿病の方はRA系の阻害薬が第一選択薬で、糖尿病がなくてもたんぱく尿のある方は、RA系の阻害薬を第一選択薬とします。逆に、糖尿病もなくたんぱく尿もないCKDの方は、第一選択薬はRA系でもCa拮抗薬でも利尿剤でもいいとなっています。

中尾(司会) 脳血管障害にしる、心疾患にしる、腎疾患にしる、抗血栓療法が最近よく行われるようになってきました。出血傾向が伴うので、高い血圧で放置しておくのも問題です。心疾患合併、脳血管障害をおもちの方などで抗血栓療法を行っ

ている患者さんに関する降圧治療について、ご意見ををお願いします。

有田 特に日本人では脳梗塞が多いので、脳梗塞の既往のある人の場合は、当然抗血小板療法は入っていると思います。そういう人は、より厳密に血圧も下げていく必要があるのではないのでしょうか。それから、心臓に関しても、今ステントが入っている人が多くて、ほとんど2剤ぐらい入っていますね。1年ぐらいで1剤に戻ることもあるとは思いますが、そういう人たちには、血圧も厳密にコントロールしながら、一方では、再発予防を考えていく。そちらも含めてすごく重要なことだと思います。

また、心臓に関しては心房細動を合併します。そういう人たちの場合は抗血小板療法では全くエビデンスがないので、抗凝固療法、特に最近ではNOACも出てきています。包括的にいろいろみていく必要があると思います。

■ 糖尿病合併高血圧について

中尾(司会) では、次に糖尿病合併高血圧について、お願いします。

湯浅 今回のガイドラインの改訂で中尾先生と同じく外部評価委員をされた森 壽生先生らが2002年に行った高血圧に関する全国実態調査では、糖尿病合併高血圧の降圧目標率は11%と惨憺たる結果でした。われわれはこの全国調査を2012～2013年にかけ再度行っていますが、やはり糖尿病合併高血圧の降圧目標達成率は、男女とも30%に満たない状況でした。

その理由の一つに降圧目標が130/80 mmHg未満と厳格であることがあげられると思います。日本人の場合、久山町研究などでいわれるように、脳卒中の発症が冠動脈疾患発症に比べ1.5から2.5倍で、脳卒中が多いという疾病構造を有しています。そういうことを勘案すれば、130/80 mmHg未満は妥当であると感じています。

ただし、増えてきているとはいえ、国内発のエビデンスがまだまだ少ないと思います。JNC8や

ESH-ESC の 2013 年度版のガイドラインでは、糖尿病合併高血圧の降圧目標は、米国やカナダで行われた ACCORD-BP 研究の結果を受けて少し緩和されていますので、今後国内発の新しいエビデンスを構築し、その妥当性を検討していく必要があると思います。

例外事項として、INVEST 研究のサブ解析の中で冠動脈疾患や末梢動脈疾患を有する方は、収縮期血圧を 130 mmHg 未満に下げると臓器灌流が低下し、予後に悪影響を及ぼすといわれています。冠動脈疾患や末梢動脈疾患を有している方に関しては少し慎重に降圧し、経過をみていかれたほうが良いと思います。

第一選択薬は、糖尿病の新規発症を予防するという観点から JSH2009 同様、RA 系阻害薬になっています。Ca 拮抗薬が糖尿病患者の第一選択薬から消えて久しいですが、個人的には Ca 拮抗薬もありなのかなと思います。

中尾(司会) 糖尿病、高血圧に関しては、両方とも厳格な血糖管理と血圧管理ということがいわれていますが、日常診療の面で注意していることはありますか。

松岡 第一選択薬は ARB を出すことが多いと思います。要は血圧をしっかり下げることが大事なので、Ca 拮抗薬も私の患者では結構出しています。糖尿病の患者はまず血糖と思いますが、前のイギリスの研究が出てからは、特に腎臓に関しては血圧の管理が非常に重要だといわれているので、なるべくしっかりと下げようとしています。

泉岡 第一選択薬は RA 系で、第二選択薬では Ca 拮抗薬と増量と利尿剤となっていますが、個人的には利尿剤には抵抗がありました。近くの基幹病院の先生と一緒に臨床研究をして、実際 3 つランダムで使ってみると、糖尿病の患者さんは塩分感受性高血圧が高いためか少量の利尿剤でよく効きました。血糖や腎障害への悪影響も他と比較して全くありませんでした。

湯浅 心血管イベント抑制の観点からは、ACCOMPLISH 研究で Ca 拮抗薬併用群のほうが利尿薬併用群より優れているという結果がでていま

す。糖尿病の方は夜間の血圧が高い場合が多く、これは体液貯留の一つの指標になると思います。したがってこの観点からみると併用薬として利尿薬をもっと使用していいと思います。また泉岡先生がおっしゃったように、代謝内分泌系への悪影響もほとんどないことが、植田先生らが行った DIME 研究でも証明されています。

有田 糖尿病合併例は、現実になかなか 130/80 mmHg 以下には下がらないことが多いです。いうのは簡単ですが、そこが問題です。140/90 にしたからというのではなく、糖尿病合併をどういふふうに下げていくかは本当に難しい問題だと思います。腎もそうですね。CKD も下がりにくいです。透析してしまえば行くけれども、そこへ行くまでの間のプレの段階は本当に下がらないですね。糖尿病と CKD はフルドーズに行っても下がりにくいです。そこが大きな問題で、いかに組み合わせをしながら上手にしていけるかということでしょう。

高年齢者高血圧

中尾(司会) 高年齢者高血圧に関しては、JSH2009 でもだいたいしっかりと書かれている部分です。わが国の高齢化、平成 24 年度のデータがこの前出しましたが、65 歳以上が 4 人に 1 人で、75 歳以上が 8 人に 1 人、65 歳以上で高血圧の有病率は約 66% で、75 歳以上は 80% 近くまで来ているということです。75 歳以上の高血圧患者さんにとどのような治療をしていくかということがガイドラインでも非常にいわれているところです。

血圧の測定のところでは有田先生がいわれていましたが、血圧の変動が非常に大きいのが高齢者の高血圧の特徴で、立ちくらみとかがあれば、少し面倒ですけど、臥位と立位の血圧をはかるとか、その部分で血圧の管理をしていかなければいけないということなどが出ています。あと、モーニングサージの例が多い、白衣高血圧が増加していることなどがいわれています。

多病といいますか、多くの病気を合併しながら

高血圧で、今までお話しいただいた糖尿病合併、脳卒中、心臓疾患、腎臓疾患を合併されている方々が受診に来られることが多いと思うので、きっちりしないといけません。降圧目標としては、74歳までは140/90未満、75歳以上は150/90、できるのであれば140/90までということがいわれています。積極的な降圧によって予後が改善していることがありますので、この部分に関してはきっちりとした血圧管理をしていかなければなりません。

ただ、後期高齢者に関しては生理機能、病態が個々人ばらばらで、若年・中年とは違うところがありますので、そこをていねいにみながら血圧管理をしていただきたいと書かれています。

認知症に関しては、先ほど有田先生からみなべ町の話が出ていましたが、なかなかきっちりとした降圧効果のエビデンスが出ていません。ただ、認知症をおもちの高齢者の方々に関して、服薬アドヒアランスをどのようにもっていくのかということが非常に問題になっています。獨協医科大学の薬剤師の先生がカレンダーシートをやっておられて、薬は飲むのですが、とりまぎれて3つぐらい下に落ちている。カレンダーシートだけみれば、ちゃんと毎日飲んでいるようにみえますが、掃除に来たヘルパーがみたら、いっぱい錠剤が転がっているということがあられるらしいです。したがって、認知症の患者さんの服薬アドヒアランスに関してはきっちりしておかないと、血圧管理や血糖管理はなかなか難しいということがいわれています。高齢者高血圧に関しては日ごろ非常に多くなっていると思います。

有田 特に高齢者の場合は起立性低血圧が多いので、転倒する危険性がありますね。それと夏と冬の血圧の差が大きい。脱水もありますので、高齢者に限りませんが、夏の降圧薬と冬の降圧薬を考えて治療する必要があると思います。そういう意味で、合剤は使い勝手が悪くなって、夏は1剤ぐらいでいいですが、秋から冬にかけては2剤、3剤とか必要になってきます。そういうきめ細やかな降圧治療が必要だと思います。

松岡 私は秋田ですので、冬は寒くてどうしても血圧が上がるので、季節による調節というのは結構あります。

湯浅 高齢者の降圧目標は、仮に合併症があっても150/90 mmHg未満をまず目指し、可能であればそれぞれの合併症の降圧目標まで下げるということを頭に入れておくべきです。もう一つ、「フレイル」という言葉がありますが、6分間歩行ができないような方は、降圧によりかえって予後が悪くなることがいわれており注意が必要です。高齢者の場合、個別に対応することが一番のポイントだと思います。

■ おわりに

中尾(司会) 会員の先生方に、このガイドラインをどう役立てていただいたらいいのでしょうか。

有田 ガイドラインはどんどん進化しながら、日常診療に合わせるように変わってはきていますが、先ほどもお話があったように、ガイドラインだけ読んで、それが当てはまるかというところ、なかなかそうではないところも結構あります。患者さんは多いのですから、個々の人たちの病態一例一例をみることが非常に重要だと思います。

ガイドラインはあくまで現時点での標準的な治療であって、これを当てはめてすべてという話にはなりません。先生方が日ごろみられている患者さんをきちんとみて、その人の病態に合った治療が一番重要ではないでしょうか。何かのときにこういうのを参考にしながらということは知ったうえでやっていただくことが大事かと思います。ほかにもガイドラインはたくさんありますので、なかなか大変です。今日はエッセンスがだいぶ語られたと思いますので、参考にさせていただければと思います。

泉岡 島本先生とお話をする機会があったときに、65歳未満の方が140/90になったが、それは決して2009年から緩くなったのではなく、ほかのこととの整合性を保つために140/90にした

けどとおっしゃっていました。若年者の 120/70 台ぐらいのグッドコントロールの方に、140/90 だからちょっと薬を緩めていいのかということには全くならないということですね。ガイドラインが出たときに、緩くなったのですねといっただけで 65 歳未満の患者さんがいましたし、ドクターでもいたので、注意してほしいです。それと、今回はほかの学会との整合性を保ってつくっているのです。みやすいガイドラインになったと思います。

松岡 今回のこのガイドラインは実地医家向けと書かれているので、われわれにとっては非常に参考になるものだし、実地医家の方は大いに参考にしてもらいたいと思いますが、少し気になることが書かれています。「序章」のところに「担当医が JSH2014 とは異なる治療方針をとる場合には、患者への十分な説明とカルテにその理由を記載することにも留意すべきである」と書かれているのですね。こういうふうに書かれると、これにのっとっていないと大変だなと。結局、訴訟になると、こういうガイドラインを必ずみんなあげられます。だからわれわれも注意しないといけません。

そういうものになるものではないとガイドラインは書いていますが、訴訟では向こうは必ずこういうのを持ってきます。

湯浅 糖尿病や CKD（慢性腎臓病）で、特に蛋白尿を呈している高リスクの患者さんは、われわれかかりつけ医も日常診療のなかで診る機会が多いと思います。こういう方については、しっかりフォローしていくべきだと思います。誤解を招く表現かもしれませんが、厳格な降圧が必要な患者さんと少し緩和して経過観察できる患者さんを見極めることが必要で、そのためにガイドラインを上手に活用していただければと思います。

中尾(司会) 基本的にこれは高血圧治療ガイドラインです。治療が対象の高血圧の患者さんに関してこの基準でということです。島本先生もいつもいわれていますが、そこを踏まえながら患者さんと話し合っていただければと思っています。

発言者の COI 開示：本座談会の内容に関連して特に申告なし

女性と小児の高血圧

中尾 正俊（日本臨床内科医会学術部循環器班 班長／大阪府）

女性の高血圧（特に妊娠高血圧症候群を中心に）

1. はじめに

本邦では人口の高齢化が急速に進行しており、妊婦も決して例外ではない。現在、初産時の女性の年齢は30歳になっており、高血圧合併妊娠の妊婦も少しずつ増加している。従来妊娠中毒症という言葉が用いられてきたが、2003年に日本妊娠中毒症学会（現在は日本妊娠高血圧学会）から「妊娠高血圧症候群」という言葉が提唱され、それが日本産婦人科学会と日本高血圧学会でも正式に用いられるようになった。高血圧管理において、最近ではレニン・アンジオテンシン（RA）系阻害薬が用いられることが多く、RA系阻害薬服用中は必ず妊娠を避けることを繰り返し説明しておくことも重要である。

2. 高血圧分類と病型分類

妊娠に関連する高血圧分類を表1¹⁾に示す。妊娠高血圧は妊娠20週以降に、はじめて血圧が収縮期血圧で140 mmHg以上あるいは拡張期血圧で90 mmHg以上となり、分娩後12週までに正常に復する場合とされている。次に、病型分類を表2²⁾に示す。軽症は収縮期血圧140～159 mmHgあるいは拡張期血圧90～109 mmHg、重症は収縮期血圧160 mmHg以上もしくは拡張期高血圧110 mmHg以上とし、蛋白尿定量を評価項目に加えている。

表1 妊娠に関連する高血圧の分類¹⁾

1. 妊娠高血圧
妊娠20週以降にはじめて高血圧（収縮期140 mmHgもしくは拡張期90 mmHg以上）が発症し、分娩後12週までに正常に復する場合
2. 妊娠高血圧腎症
妊娠20週以降にはじめて高血圧（収縮期140 mmHgもしくは拡張期90 mmHg以上）が発症し、かつ蛋白尿（基本的には300 mg/日以上）を伴うもので、分娩後12週までに正常に復する場合
3. 子癇
妊娠20週以降にはじめてけいれん発作を起こし、てんかんや二次性けいれんが否定されるもの、けいれん発作の起こった時期により、妊娠子癇、分娩子癇、産褥子癇と称する
4. 加重型妊娠高血圧腎症
a) 高血圧が妊娠前あるいは妊娠20週までにすでに認められ、妊娠20週以降蛋白尿を伴う場合 b) 高血圧と蛋白尿が妊娠前あるいは妊娠20週までに存在し、妊娠20週以降、いずれか、または両症状が増悪する場合 c) 蛋白尿のみを呈する腎疾患が妊娠前あるいは妊娠20週までに存在し、妊娠20週以降に高血圧が発症する場合

3. 妊娠高血圧症候群への対応

高血圧治療ガイドライン（JSH2014）では、妊娠高血圧症候群の治療に関して、以下のようにポイントをまとめている。

- （a）妊娠高血圧症候群の治療に関して、少なくとも軽症高血圧への介入はほとんど意味をなさないといわれている。薬物治療を開始する血圧は通常160/110 mmHg以上であるが、妊婦および産褥女性で血圧が収縮期血圧 $\geq$ 180 mmHgあるいは拡張期血圧 $\geq$ 120 mmHgの場合は「高血圧緊

中尾 正俊（なかお まさとし）、昭和54年神戸大学医学部卒業、中尾医院院長。主研究領域：高血圧症、心不全

表 2 妊娠高血圧症候群における重症、軽症の病型分類²⁾

軽 症
血圧：次のいずれかに該当する場合 ・収縮期血圧 140 mmHg 以上、160 mmHg 未満の場合 ・拡張期血圧 90 mmHg 以上、110 mmHg 未満の場合 蛋白尿：≥ 300 mg/日、< 2 g/日
重 症
血圧：次のいずれかに該当する場合 ・収縮期血圧 160 mmHg 以上の場合 ・拡張期血圧 110 mmHg 以上の場合 蛋白尿：蛋白尿が 2 g/日以上 のときは蛋白尿重症とする。なお、随時尿を用いた試験紙法による尿中蛋白の半定量は 24 時間蓄尿検体を用いた定量法との相関性が悪いので、蛋白尿の重症度の判定は 24 時間尿を用いた定量によることを原則とする。随時尿を用いた試験紙法による成績しか得られない場合は、複数回の新鮮尿検体で、連続して 3 以上 (300 mg/dL 以上) の陽性と判定されるときに蛋白尿重症とみなす

急症」と診断し、すみやかに降圧治療を開始する。緊急に降圧が必要と考えられる場合は静注薬（ニカルジピン・ニトログリセリン・ヒドララジン）を用いる（エビデンスⅢグレード B）。

- (b) 妊娠時の高血圧の降圧薬選択は、妊娠 20 週未満では第 1 選択薬としてメチルドパ、ヒドララジン、ラベタロールとする（エビデンスⅡグレード B）。
- (c) 妊娠 20 週以降では、前述の 3 剤にニフェジピンを加えた 4 剤が第 1 選択薬となる（エビデンスⅡグレード B）。
- (d) ニフェジピンは、20 週以降の妊婦に対してすべての剤形で有益性投与となっているが、長時間作用型の使用が基本となり、カプセル製剤の舌下は行わない（エビデンスⅡグレード D）。
- (e) 1 剤で十分な降圧が得られない場合、2 剤併用を考慮する。2 剤併用を行う場合、第 1 選択薬の 4 剤は、それぞれ交感神経抑制薬（メチルドパ・ラベタロール）と血管拡

張薬（ヒドララジン・長時間作用型ニフェジピン）に分類されることから、異なる降圧作用機序の組合せが望ましい（エビデンスⅣグレード C1）。

- (f) 降圧不十分な場合は、2 剤または 3 剤の併用を考慮するが、血圧値および母児の状態から静注薬に切り替えることも考慮する。静注薬による降圧を行う場合、胎児心拍モニタリングで注意深く児の状態を観察する（エビデンスⅣグレード C1）。
- (g) 他の β 遮断薬、Ca 拮抗薬の使用については、患者に説明し医師の責任のもと使用する。
- (h) 子癇の懸念がある場合や子癇では $MgSO_4$ 経静脈投与を行う。

4. 降圧薬選択

- (a) 利尿薬について

胎盤血流量を低下させる可能性があり、利尿薬使用は不適切である。NICE（National Institute for Health and Clinical Excellence）ガイドラインでは利尿薬、特にクロロサイアザイドは先天性奇形の危険を増し、かつ新生児期に血小板減少、低血糖、電解質バランスを崩すことから使用すべきではないとしている。

- (b) β 遮断薬について

アテノロールを妊娠初期に使用すると低体重、週数に比して発育が悪い児が多くみられると報告されている。また、 β 遮断薬を妊娠後期に用いると新生児に徐脈が起こり、呼吸困難症候群、内分泌代謝異常、低血糖、黄疸、消化管障害も報告されている。

- (c) アスピリンについて

少量のアスピリンは早産を減少させ、かつ副作用はほとんどみられないと報告されているが、アスピリン投与は慎重に行うべきである。

5. 授乳期の降圧治療

JSH2009 では降圧薬使用時の授乳は原則禁止としていたが、JSH2014 では薬によって安全性情

表 3 授乳が可能と考えられる降圧薬³⁾

	一般名	商品名	妊娠と薬情報 センター	LactMed** (アメリカ国立衛生研究所)	RID (%)*
Ca拮抗薬	ニフェジピン	アダラート	可能	可能	1.9
	ニカルジピン塩酸塩	ベルジピン	可能	可能	0.07
	アムロジピンベシル塩酸	ノルバスク アムロジン	可能	情報ないため、他の薬剤推奨	1.4
	ジルチアゼム塩酸塩	ヘルベッサ	可能	可能	0.87
$\alpha\beta$ 遮断薬	ラベタロール	トランデート	可能	可能だが、早産児では他の薬剤推奨	
β 遮断薬	プロプラノロール塩酸塩	インデラル		可能	0.28
中枢作動薬	メチルドパ	アルドメット	可能	可能	0.11
血管拡張薬	ヒドララジン	アブレゾリン	可能	可能	
ACE阻害薬	カプトプリル	カプトリル	可能	可能	0.02
	エナラプリルマレイン塩酸	レニベース	可能	可能	0.17

* 相対授乳摂取量 (RID) : 10%以下であれば授乳可能であり, 1%以下ではまず問題にならないとされる

** LactMed : 北米を中心として利用されているウェブサイトで, 参考になる

報の質と量に違いがあり, 表 3³⁾に授乳に関して可能とされている降圧薬を示す。

6. おわりに

妊娠中に降圧薬を含め薬物治療を行えば, たとえ「治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合には使用可能」と記載されていても, 流産や先天異常の自然発生率がそれぞれ 15%, 3%と報告されていることも説明する必要がある。

臨床内科医が EBM に基づき高血圧を合併した妊婦に対し標準化された適切な降圧治療を行うことにより, 一人でも多くの妊婦が安心して安全に降圧薬を服用し, 元気な子供を出産できるものとする。

〇 小児の高血圧

1. はじめに

血圧健診を行うと, 小学校高学年から高校生の約 1~3%に高血圧が見出される。一般に高血圧の程度は軽く, 臨床症状もないことが多く, 左室肥大の合併や成人本態性高血圧への移行が問題になる。学校保健安全法では, 健診項目に血圧測定が

表 4 小児の年代別, 性別高血圧基準⁴⁾

	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)
幼児	≥120	≥70
小学校 低学年 高学年	≥130	≥80
	≥135	≥80
中学校 男子 女子	≥140	≥85
	≥135	≥80
高等学校	≥140	≥85

含まれていない。しかし, 小児・高校生は血圧測定により資する点が多く, 血圧測定が勧められる。

小児本態性高血圧の半数は肥満に合併するので, 肥満の出現率が高血圧有病率に影響する。

2. 血圧測定

幼児は保護者の膝に抱いてもらい座位で測定する。小児の血圧測定は適切なサイズのマンシェットを選択することが大切で, 上腕周囲長や体格に合わせたサイズを選択する。3回続けて測定し, 再現性の観点から原則として3回目の値を採用するとされている。

高血圧治療ガイドライン (JSH2014) では一般

的な血圧健診で得られたデータをもとに高血圧基準を定めている (表 4)⁴⁾。

3. 小児高血圧の特徴

血圧健診で発見される高血圧は、ほとんどが本態性高血圧に該当する病態である。年齢が低いほど、また血圧が高いほど二次性高血圧を考える。小児の二次性高血圧は腎臓に関係した高血圧が 60～80% を占め、なかでも膀胱尿管逆流に伴う癒痕腎や先天性腎尿路奇形による慢性腎不全が問題になる。

4. 肥満と高血圧

小学校高学年から中学生の肥満者の 3～5% が高血圧で、肥満度が増すにつれ高血圧有病率が高くなる。高血圧と肥満はそれぞれ高率に成人の本態性高血圧や肥満症に移行するので、小児期のうちに改善したほうがよい。

5. 胎児期の栄養と高血圧

胎生期の栄養状態が本態性高血圧の発症に深くかかわっていることが明らかにされてきている。高度肥満児を対象にした検討では、出生時体重が少ないほど高血圧を含むメタボリックシンドロームになりやすいと報告されている。また、妊婦の栄養摂取不足も要因の一つと考えられており、妊娠前・妊娠中の女性は質・量ともにバランスのとれた食事摂取が望まれる。

6. 小児・高校生の本態性高血圧の問題点

合併症 (臓器障害) と成人の本態性高血圧への移行が問題になる。臓器障害として、14～42% に左室肥大、頸動脈内膜中膜複合体厚、腎障害 (尿中アルブミン排泄)、眼底小動脈の変化などが報告されている。

成人の本態性高血圧への移行はさらに大きな問題である。中学時代の血圧と 20 年後の血圧を比較した検討では、高血圧であった中学生は 20.9% がいぜんとして高血圧であったと報告されている。したがって、小児本態性高血圧は早期から積

極的な対策をとる必要がある。

7. 高血圧の管理

健診などで軽度の高血圧が発見された小児や青年は、異なる機会に繰り返し血圧を測定する。基準値を常を超える血圧は、白衣高血圧を除外するために家庭血圧測定を勧める。小児では家庭血圧の基準は明確ではないが、成人に準じて、診察室血圧より 5 mmHg 低い値を参考値とする。白衣高血圧や中等度～高度肥満がなければ二次性高血圧の可能性がきわめて高いので、腎臓を中心に精査を勧める。

(a) 非薬物療法

小児・青年期の本態性高血圧は軽症例が多いので、生活習慣の修正が対策の中心となる。食事療法ではまず食塩摂取量を減らす。また、肥満に伴う高血圧はまず減量が必要である。

(b) 薬物療法

高血圧小児における薬物療法の適応は、①薬物療法を必要とする二次性高血圧、②標的臓器障害の合併、③CKD の存在、④糖尿病の存在などである。

左室肥大や CKD の治療では、すべて ACE 阻害薬か ARB が用いられている。

第 1 選択薬は、ACE 阻害薬、ARB および Ca 拮抗薬が望ましい。1 剤少量投与から開始し、効果をみながら 4～8 週かけて増量し通常量にもっていく。本邦ではじめて小児の高血圧症を適応とする降圧薬が承認された (表 5)⁵⁾。ACE 阻害薬のエナラプリルマレイン酸は、1 ヶ月以上の乳児から用量が設定されているが、他の降圧薬は通常、6 歳以上の用量設定である。ただし、いずれも年齢、体重、症状により適宜増減する。

8. おわりに

本邦の高血圧患者数は、約 4300 万人と推定されている。一般に小児の本態性高血圧は成人の本態性高血圧に移行しやすいので、学校健診において健診項目に血圧測定を組み入れ、できるだけ多くの血圧測定の機会を確保することが必要と考える。

表 5 小児の高血圧症で適応が認められた降圧薬（いずれも1日1回経口投与）⁵⁾

	一般名	製品名（規格単位）	用法・用量（1日量）
ACE 阻害薬*	エナラプリル リシノプリル	レニベース（錠 2.5 mg, 5 mg, 10 mg） ゼストリル, ロンゲス（錠 5 mg, 10 mg, 20 mg）	生後 1 ヶ月以上に 0.08 mg/kg 6 歳以上に 0.07 mg/kg（最高用量 20 mg）
ARB	バルサルタン	ディオバン（錠 20 mg, 40 mg, 80 mg, 160 mg）	6 歳以上に 体重 35 kg 未満：20 mg（最高用量 40 mg） 体重 35 kg 以上：40 mg
Ca 拮抗薬	アムロジピン	ノルバスク, アムロジン（錠/OD 錠 2.5 mg, 5 mg）	6 歳以上に 2.5 mg

いずれも年齢、症状などにより適宜増減する

* 腎機能低下の小児に対しては、原則として推奨されない。投与する場合は少量からはじめ、腎機能をチェックしながら慎重に投与量を決める

小児高血圧は軽症例が多く、生活習慣の修正を中心に対応することが望ましい。しかし、標的臓器障害、CKD を合併する高血圧や二次性高血圧では、すみやかに薬物療法を考慮する。薬物療法は、小児高血圧の適応を獲得している ACE 阻害薬、ARB、Ca 拮抗薬が第 1 選択薬である。

小児科医ともしっかりとした連携をとり、高血圧小児が成人本態性高血圧に移行しないように、そして標的臓器障害を合併しないよう適切な管理が望まれている。

著者の COI 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン 2014. 日本高血圧学会, 東京, 2014, p99
- 2) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン 2014. 日本高血圧学会, 東京, 2014, p100
- 3) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン 2014. 日本高血圧学会, 東京, 2014, p103
- 4) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン 2014. 日本高血圧学会, 東京, 2014, p105
- 5) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン 2014. 日本高血圧学会, 東京, 2014, p107

治療抵抗性高血圧およびコントロール不良高血圧のマネジメント

松岡 一志（日本臨床内科医会学術部循環器班／秋田県）

はじめに

最近は作用機序の異なる多くの種類の降圧薬が市場に出回っており、以前に比べてコントロールに難渋する例は少なくなっていると思われる。しかし、一方では厳密に検討すると良好にコントロールされている例はそれほど多くはないともいわれる。本稿ではJSH2014に沿って治療抵抗性高血圧およびコントロール不良高血圧のマネジメントについて概説する。

定義と頻度

クラスの異なる3剤の降圧剤を用いても血圧が目標まで下がらないものを治療抵抗性高血圧と定義する。4剤以上の降圧剤で血圧が目標値に到達しているものも、コントロールされた治療抵抗性高血圧と考えてよい。厳密な意味での治療抵抗性高血圧あるいは難治性高血圧は、生活習慣の修正を行った上で、利尿薬を含む適切な用量の3剤の降圧剤を投薬しても目標血圧まで下がらない状態である。

コントロール不良高血圧および治療抵抗性高血圧は、臓器障害を有するものや高リスクの患者を多く含むため、適切な時期に高血圧専門医へ紹介するのが望ましい。

治療抵抗性高血圧の頻度は、診断基準や目標血圧値、対象とする集団により異なる。その頻度は

一般診療においては数%程度とされているが、腎臓内科や高血圧専門外来では半数以上の場合もある。

大規模臨床研究でも頻度のばらつきは大きく、米国の健康・栄養調査 NHANES 2003-2008 では3種類の降圧剤で血圧が140/90 mmHg以上、あるいは血圧値にかかわらず4種類以上の降圧薬治療がなされているものを治療抵抗性高血圧とした場合、その頻度は高血圧者の12.8%であったという。

本邦の実地医家を主としたJ-HOME研究では、3剤以上服薬しても自宅または病院で血圧コントロールが不十分の人は13%であった。

ALLHAT, CONVINCE, LIFE, INSIGHT, VALUEなど高リスク患者を多く含むいくつかの大規模臨床試験では、目標血圧（140/90 mmHg）まで降圧が得られなかった患者の割合は約30～50%と報告されている。

治療抵抗性を示す要因と対策

表1に治療抵抗性およびコントロール不良高血圧の要因と対策を示す。

血圧測定については、小さすぎるカフを使用すると十分な加圧ができずに、血圧が高めに表示されることがある。成人の血圧測定ではカフのゴム囊の大きさは幅13 cm、長さ22～24 cmのものが通常用いられている。高度肥満者など極端に腕の太い人の場合は、血圧が高値に示されている可能性がある。

白衣性高血圧・白衣現象は実臨床でもしばしば認められるが、家庭血圧あるいは24時間血圧計

松岡 一志（まつおか ひとし）、昭和52年秋田大学医学部卒業、松岡内科クリニック院長、主研究領域：虚血性心疾患、高血圧症

表 1 高血圧治療における治療抵抗性およびコントロール不良高血圧の要因と対策

要 因	対 策
血圧測定上の問題 小さすぎるカフ（ゴム巻）の使用 偽性高血圧	カフ幅は上腕周囲の 40% かつ、長さは少なくとも上腕周囲を 80% 以上取り囲むものを使用する。 高度な動脈硬化に注意する。
白衣高血圧、白衣現象	家庭血圧、自由行動下血圧測定により確認する。
アドヒアランス不良	十分な説明により服用薬に対する不安を取り除く、副作用が出ていれば他剤に変更する。 繰り返す薬物不適応には精神的要因も考慮する、経済的問題も考慮する。 患者の生活に合わせた服薬スケジュールを考える、医師の熱意を高める。
生活習慣の問題 食塩摂取の過剰 肥満（カロリー摂取過剰、運動不足） 過度の飲酒	減塩の意義と必要性を説明する。栄養士と協力して繰り返し指導する。 カロリー制限や運動について繰り返し指導する。 エタノール 20～30 mL/日以内にとどめるよう指導する。
睡眠時無呼吸症候群	CPAP（持続性陽圧呼吸）など適切な治療を行う。
体液量過多 利尿薬の使い方が適切でない 腎障害の進行	3 種以上の併用療法では、1 剤を利尿薬にする。腎機能低下例（eGFR 30 mL/分/1.73 m ² 未満）ではループ利尿薬を選択する。利尿薬の作用持続をはかる。 減塩を指導し、上に述べた方針に従い利尿薬を用いる。
降圧薬の組み合わせ、用量が不適切 薬効持続が不十分	異なる作用機序をもつ降圧薬を組み合わせる、利尿薬を含める、十分な用量を用いる。 早朝高血圧、夜間高血圧の場合は、降圧剤を夜または夕に用いる。
血圧を上昇させる薬物や食品	非ステロイド性抗炎症薬、副腎皮質ステロイド、カンゾウ（甘草）を含む漢方薬、経口避妊薬、シクロスポリン、エリスロポエチン、抗うつ薬、分子標的薬などを併用していれば、可能であれば中止あるいは減量する。各薬物による昇圧機序あるいは相互作用に応じた降圧剤を選択する。
二次性高血圧	特徴的な症状・所見の有無に注意し、スクリーニング検査を行う、高血圧専門医に紹介する。

などを参考にして加療していくことになる。白衣性高血圧・白衣現象を認める患者でも通常は初診から何回かの診察を経れば、白衣現象は目立たなくなることが多いが、なかには数年～10 数年にわたって白衣現象が認められる患者もいる。白衣性高血圧の治療抵抗性高血圧は、真の治療抵抗性高血圧に比べて臓器障害は軽度で予後は良好であるとされているので、診察室での血圧にこだわってむやみに降圧薬を増量することは避けるべきである。

患者のアドヒアランスやコンコーダンスの問題も重要とされている。アドヒアランスは以前はコンプライアンスと称されていたものとほぼ同義であるが、要は薬を飲み忘れることなくきちんと服

用するということである。コンコーダンスとは、「患者と医療者が同じチームの一員」と考える概念で、患者と医療者がパートナーシップに基づき、両者間で情報を共有し、対等の立場で話合った上で治療を決定していくことを目指す。医療者としては患者がおかれている状況を把握、理解し、無理のない範囲で治療を進めるべきであろう。

食塩摂取量については JSH2004 以来 1 日 6 g 以下が推奨されている。最近、随時尿の尿中ナトリウム濃度と尿中クレアチニン濃度から一日食塩摂取量を推計できるようになり、以前は入院患者でなければ調べることが困難であった塩分摂取量を簡単に知ることができるようになった。著者の経験では再現性も割合良好なので患者指導の強力

表 2 治療抵抗性高血圧およびコントロール不良高血圧への薬物療法

Ca拮抗薬、ACE阻害薬/ARB、利尿薬の3剤で目標血圧に達しない場合
1. 増量、または服薬法変更（1日2回あるいは夜1回に）
2. アルドステロン拮抗薬の追加（血清Kに注意）
3. 交感神経抑制薬（ $\alpha\beta$ 遮断薬、 β 遮断薬、 α 遮断薬）の追加
4. さらなる併用療法
a. 中枢性交感神経抑制薬
b. 血管拡張薬（ヒドララジンなど）の追加
c. ジヒドロピリジン系、非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬の併用
d. ARB、ACE阻害薬、レニン阻害薬のうち2剤の併用 （血清K、腎機能に注意）
e. サイアザイド系利尿薬、ループ利尿薬の併用
5. 適切な時期に高血圧専門医に相談

なツールになり得る。患者は自分では塩分をかなり抑えているつもりでも、数値をみせられると反発したり納得したりさまざまであるが、減塩指導には有用な方法であると思われる。慢性腎臓病を合併する場合は、塩分摂取量の抑制は特に重要である。

同じ治療を行っていても、体重が増加してくると血圧が上昇してくることはしばしば経験するところである。

睡眠時無呼吸症候群で高血圧を生じることが最近明らかにされ、CPAPの導入により著明に下げることがある。

体液量過多の患者で3種類以上の併用療法の場合は、1剤を利尿薬にする。腎機能がeGFR 30 mL/分/1.73 m²以上の場合は、サイアザイド系利尿薬（フルイトラン、ナトリックスなど）を、30未満の場合はループ利尿薬（ラシックスなど）を選択する。

JSH2014では、降圧薬療法を始める場合、積極的適応がない場合は、第一選択薬としてARB/ACE阻害薬、Ca拮抗薬、サイアザイド系利尿薬、サイアザイド類似薬のいずれかを選択することになっている。実臨床では最初から利尿薬を選択することはなく、Ca拮抗薬かARB（またはACE阻害薬）を投与するのが一般的であろう。最初の降圧薬で降圧効果が不十分な場合、Ca拮抗薬でスタートしていればARB（またはACE阻害薬）

を、ARB（またはACE阻害薬）でスタートしていれば、Ca拮抗薬か利尿薬を選択することが多いと思われる。3剤目にはCa拮抗薬+ARBが投与されていれば利尿薬を、ARB（またはACE阻害薬）+利尿薬が投与されていればCa拮抗薬を追加するのがガイドラインにも沿っており一般的と思われる。

血圧を上昇させる薬物や食品に関しては、特に高齢者では整形外科領域の疼痛を伴う合併症を有する患者が多く、非ステロイド性抗炎症薬を服用している例は多い。また、芍薬甘草湯はこむら返りなどに対する有用性が認識され広く使用されるようになってきているが、これに含まれる甘草によって血圧上昇をきたすことがあることは医療者にもそれほど認識されていないように思われる。

治療抵抗性高血圧症には二次性高血圧が含まれていることがあり、ガイドラインに沿って治療を進めても思うように降圧しない場合は高血圧専門医への紹介を検討すべきである。

○ 治療抵抗性高血圧およびコントロール不良高血圧症への薬物療法

表2に治療抵抗性高血圧およびコントロール不良高血圧症への薬物療法を示す。

Ca拮抗薬、ARBあるいはACE阻害薬と利尿薬の3剤併用でも降圧が不十分な場合は、薬剤を増量する。朝1回を朝夜の2回または夜1回の服

薬に変更する。この際、各地域により事情は異なるかもしれないが、保険診療で認められている上限を超えないよう注意する必要がある。

併用療法については、アルドステロン拮抗薬の追加投与の有用性が報告されている。

また、 $\alpha\beta$ 遮断薬や α 遮断薬、 β 遮断薬といった交感神経抑制薬も効果的である。

さらなる併用療法として、中枢性交感神経抑制薬（アルドメットなど）、直接的血管拡張薬（ヒドララジンなど）の併用を検討する。原則として同じクラスの薬物の重複は避けるのが望ましいが、ジヒドロピリジン系と非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬の併用、ACE 阻害薬あるいは直接的レニン阻害薬と ARB の併用、サイアザイド系利尿薬とループ利尿薬の併用は試みてもよい。

このような多剤併用や高用量投与の際には、副

作用や過度の血圧低下が起こりやすいため、十分な注意が必要である。また地域の事情にもよるが適切な時期に高血圧専門医に相談することが望ましい。

〇 おわりに

治療抵抗性高血圧およびコントロール不良高血圧のマネジメントについて概説した。治療抵抗性高血圧およびコントロール不良高血圧の患者では臓器障害を伴っている可能性が高いこと、高リスク群を多く含むこと、二次性高血圧の可能性があるので念頭において治療すべきである。

著者の COI 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

他疾患を合併する高血圧

—肥満, メタボリックシンドローム, 睡眠時無呼吸症候群—

湯浅 章平 (日本臨床内科医会学術部循環器班/神奈川県)

肥 満

厚生労働省の平成 24 年国民健康栄養調査¹⁾によると日本人の肥満者 (BMI $\geq$ 25 kg/m²) の割合は男性 29.1%, 女性 19.4% で, 男性の肥満者の割合を年齢別にみると 40~49 歳が 36.6% と最も多く, 50~59 歳が 31.6%, 60~69 歳が 29.6% と中高年齢層で顕著である。一方, 女性の場合, 肥満のピークが 60 歳代, 70 歳代にあり, 男性よりも中高年齢層に多いことが特徴である。

肥満者の高血圧発症機序は完全に解明されていないが, 交感神経系の活性化, ナトリウム貯留 (食塩感受性), インスリン抵抗性の関与が指摘されている²⁾。

肥満を合併する高血圧患者の治療は通常の高血圧患者と同様に, まず食事, 運動療法が優先されるべきである。一般に肥満者は非肥満者と比べ食塩摂取量が多いため, 減塩は有効な治療手段である。薬物治療については高血圧治療ガイドライン (JSH2014) では, インスリン抵抗性改善の観点からアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB), アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE 阻害薬) を勧めている。単剤で効果がなければ併用療法に移行する。併用薬については ACE 阻害薬を基礎薬にハイリスク高血圧患者 (糖尿病患者を約 60% 含む) を対象にカルシウム拮抗薬 (Ca 拮抗薬) と利尿薬の心血管イベント発症抑制効果を比較した ACCOMPLISH 試験のサブ解析³⁾が参考になる。

湯浅 章平 (ゆあさ しょうへい), 平成元年東海大学医学部卒業, 章平クリニック院長, 主研究領域: 高血圧症, 呼吸器外科学

この試験では BMI を 3 分割し Ca 拮抗薬が肥満者, 非肥満者にかかわらず心血管イベントを抑制するのに対し, 利尿薬は BMI 30 kg/m²前後の肥満者に有効であり, 両薬剤とも肥満合併高血圧患者治療の併用薬として有用である。

メタボリックシンドローム

インスリン抵抗性を基盤に併発する高血圧, 糖代謝異常, 脂質代謝異常は, 個々のリスクが軽度であっても集積することにより冠動脈疾患をはじめとする種々の動脈硬化性疾患を相乗的に増加させる。これら一連の疾患をメタボリックシンドロームと呼ぶ。

本邦の診断基準

ウエスト周囲径 男性 $\geq$ 85 cm, 女性 $\geq$ 90 cm
上記に加え下記 2 項目以上

・脂質値

高トリグリセライド血症 $\geq$ 150 mg/dL かつ/または

低 HDL コレステロール血症 $<$ 40 mg/dL (男女とも)

・血圧値

収縮期血圧 $\geq$ 130 mmHg かつ/または

拡張期血圧 $\geq$ 85 mmHg

・血糖値

空腹時血糖 $\geq$ 110 mg/dL

メタボリックシンドロームを合併した高血圧患者の治療方針は糖尿病の有無で分ける。

糖尿病を伴わない場合

140/90 mmHg 以上で降圧薬による治療を開

始。また 130~139/85~89 mmHg の正常高値血圧の場合は生活習慣の修正を指導。

糖尿病の場合

140/90 mmHg 以上の場合には降圧薬による治療を開始。130~139/85~89 mmHg の場合、3ヵ月を超えない範囲で生活習慣の修正を行い、目標血圧に到達しないときは降圧薬を開始する。

メタボリックシンドロームの最上流には内臓脂肪の蓄積があり、それに基づくインスリン抵抗性が病態形成に強く関与している。そのため降圧薬はインスリン抵抗性に対し好影響をもたらす薬剤を選択するべきである。JSH2014 では肥満者の降圧治療と同様に ARB、ACE 阻害薬を推奨している。実際に利尿薬を対照群として行われたメタ解析⁴⁾の結果、新規糖尿病発症の最も少なかった薬剤は RAS 系阻害薬 (ARB、ACE 阻害薬) であった。ただしメタボリックシンドロームは食塩感受性を伴う場合が多く、ARB や ACE 阻害薬を単剤で使用する際に食塩感受性をさらに高めてしまう可能性があるため、十分な減塩を心がける必要がある。

○ 特定健診・特定保健指導における血圧管理 (JSH 2014)

2008 年から開始された特定健診・保健指導について述べる。概略はウエスト周囲径で測定される腹腔内脂肪蓄積を絶対条件として、血圧値、血糖値、脂質値の異常値の数から健診受診者をそれぞれのリスクに応じて、①積極的支援、②動機付け支援、③情報提供、に階層化し保健指導を受けさせるものである。

1. 血圧 160/100 mmHg 以上のⅡ度高血圧

直ちに受診勧奨

2. 血圧 140~159/90~99 mmHg のⅠ度高血圧

糖尿病や慢性腎臓病等を有する高リスク群、または危険因子を 1 個以上有する中等から高リスク群 (メタボリックシンドロームに合致する場合も含める) は受診勧奨。一方、危険因子の全くない低リスク群については、危険因子 0 のため肥満を

認めず特定保健指導の選定対象とはならないが、受診勧奨を前提とした情報提供を行う。この場合の情報提供とは高血圧であることを伝え、3ヵ月間生活習慣の是正を行い、3ヵ月後の受診を促す。

3. 血圧 130~139/85~89 mmHg の正常高値血圧

糖尿病や慢性腎臓病を有する場合は受診勧奨。腹囲または BMI が基準を上回る場合は特定保健指導。それ以外は情報提供となる。

特定健診では本来の血圧値を把握するため家庭血圧を参考にすることはいうまでもない。家庭血圧は 135/85 mmHg 以上が高血圧、125~134/80~84 mmHg が正常高値血圧、125/80 mmHg 未満が正常値である。

○ 睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome : SAS)

高血圧やメタボリックシンドローム、糖尿病等の生活習慣病と SAS は合併することが多い。したがって食事、運動療法や薬物の介入を行っても治療に十分反応しない場合、積極的に SAS を疑う。

SAS の患者は 10 秒以上の無呼吸を繰り返すが、これは気流の停止であり呼吸停止ではない。気流の停止を認めるが、呼吸努力のあるものを閉塞型無呼吸 (obstructive sleep apnea : OSA)、呼吸努力も停止しているものを中枢型無呼吸 (central sleep apnea : CSA) という。この両者では圧倒的に OSA が多く、本稿では OSA を中心に述べる。

OSA の患者は肥満者であると思われがちであるが、日本人の OSA 患者は BMI 25 kg/m²未満の非肥満者や BMI 18.5 kg/m²未満の痩せが 43% を占めるという報告がある⁵⁾。非肥満者の OSA の顎顔面形態の特徴として長顔、下顎の後退、二重顎、小顎症が知られている。いずれにせよ日常臨床のなかで非肥満者や痩せであっても OSA を否定することはできない。

OSA の症状には日中の眠気や疲労感、起床時の頭痛等があるが、何も症状を感じないことも多

い。その際、いびきはOSAを疑うきっかけとなりうるため、問診の際に一度は確認しておくべきである。またOSAの症状には傾眠だけでなく不眠があることも忘れてはいけない。

OSA診断のゴールドスタンダードは終夜睡眠ポリグラフィー (polysomnography: PSG) であることはいうまでもない。PSGを施行するには専門施設への入院が必要となり多少の煩雑さもあるが、診断確定のため必須である。このほかに簡易診断装置があり外来で施行可能であるが、脳波を測定しないため確定診断はつかない。非専門施設において最も推奨されるスクリーニング検査はパルスオキシメーターで、1時間あたりの酸素飽和度がベースラインから3%低下する回数を示す酸素飽和度低下指数 (oxygen desaturation index: ODI) を測定する。スクリーニング検査でOSAが疑われた場合は、すみやかに専門医に紹介しPSGを施行する。

OSAは夜間の間歇的な低酸素血症、または睡眠の分断による交感神経系の緊張、酸化ストレス、全身の炎症、アディポネクチンの減少等が複雑に絡み合い循環器や内分泌系に悪影響を与える⁶⁾。治療抵抗性高血圧の80%にOSAが合併⁷⁾しており、JSH2014の高血圧治療における治療抵抗性およびコントロール不良高血圧の要因と対策の項目のなかに、二次性高血圧と独立させOSAが記載されている。OSAでは夜間血圧が上昇するだけでなく、重症化することにより一日中血圧が高い状態が続くことになる。降圧薬治療としては交感神経活性化を抑制するという意味で β 遮断薬が有用であると考えられがちであるが、現状ではどの降圧剤での治療が有効かの明確な見解は得られていない。

OSAの重症度は1時間あたりの無呼吸低呼吸指数 (apnea-hypopnea index: AHI) で表され、AHIが5~15未満/時が軽症、15~30未満/時が中等症、30/時以上が重症と分類される。PSGで得られたAHIが20以上、あるいは簡易診断装置で40以上あれば (保険適応基準を満たす) できるだけ早く持続陽圧換気 (continuous positive air-

way pressure: CPAP) 治療を導入すべきである。CPAPは鼻に装着したマスクを介し、上気道に陽圧を付加し気道の閉塞部位を開存させるOSAの最も有効な治療法である。CPAP治療の降圧効果はBazzanoら⁸⁾が818名を対象にしたメタ解析の結果を報告している。この研究でCPAP治療は収縮期血圧を2.46 mmHg、拡張期血圧を1.83 mmHg有意に低下させており、低下度はそれほど大きくはないが一定の効果は得られると考えてよい。一方、AHI 15以上で降圧薬を平均3.8剤服用しているOSA合併治療抵抗性高血圧患者を対象にCPAP施行群と非施行群を比較した研究では、CPAP施行群は24時間の平均血圧を3.1 mmHg、拡張期血圧を3.2 mmHg低下させている⁹⁾。CPAP以外の非侵襲的治療法として口腔内装置 (マウスピース) が保険適応となっている (AHI 5以上)。効果はCPAPより劣るが、軽症から中等症のOSA、CPAP治療にアドヒアランス不良の場合に対象となる。原理はマウスピースにより下顎を前方に引き出し、上気道の閉塞を予防するものである。

OSA治療に際しては減量や減塩を中心にした生活習慣の修正に重点を置き、必要に応じCPAP治療を積極的に導入することが重要である。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 厚生労働省：平成24年国民健康・栄養調査報告、厚生労働省、東京、2014
- 2) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会、編：高血圧治療ガイドライン2014、日本高血圧学会、東京、2014
- 3) Weber MA, et al : ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. J Am Coll Cardiol. 56 : 77-85. 2010
- 4) Elliott WJ, et al : Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs : a net-work meta analysis. Lancet. 369 : 201-207. 2007

- 5) 佐藤 誠 : SDB 診療とは、睡眠呼吸障害 (SDB) を見逃さないために。佐藤 誠編, 診断と治療社, 東京, 2010, pp2-6
- 6) Shaw JE, et al : Sleep-disordered breathing and type 2 diabetes A report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Diabetes Res Clin Pract, 81 : 2-12, 2008
- 7) Logan AG, et al : High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resitant hypertension. J Hypertens, 19 : 2271-2277, 2001
- 8) Bazzano LA, et al : Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. Hypertension, 50 : 417-423, 2007
- 9) Martinez-Garcia MA, et al : Spanish Sleep Network : Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension : the HIPARCO randomized clinical trial. JAMA, 310 : 2407-2415, 2013

心房細動患者における抗血栓療法と血圧管理について

泉岡 利於（日本臨床内科医会学術部循環器班／大阪府）

現在日本における寝たきり患者の原因疾患として第1位が脳卒中であることは広く知られている。死亡原因の疾患としては、脳卒中は肺炎に抜かれて第4位になったとはいえ、その内訳では、脳出血が減少しているのに反して、脳梗塞は増加傾向にある。なかでも心房細動が原因での心原性脳血栓症は増加の一途をたどっている。また、心房細動による心原性脳血栓症が、脳梗塞の中でも重症化し死亡原因となることが多いといわれている。

本邦では、近年高齢化に伴い心房細動の患者が年々増加してきている（表1）。心房細動の治療は、これまでは抗血栓療法としてはワーファリンのみであったが、ワーファリンは薬や食事によってその効果は安定せず、場合によっては出血性の合併症を伴うケースも少なからず認められていた。最近では、非弁膜性心房細動に限ってではあるが、NOAC（Novel Oral AntiCoagulant）が開発され、それにより薬や食事の影響をあまり受けずに、また月に一回のINRの測定もなく、比較的非循環器の医師でも容易に心房細動の管理ができるようになった。そのうえ、NOACによっては、CHADS2スコアが1点から推奨される薬剤も出現し、より多くの心房細動患者に抗血栓療法が開始されることになった。そのため心房細動患者における血圧・心拍数・抗凝固の管理は、幅広い分野の臨床医によって行われるようになってきた（図1）¹⁾。

高血圧と心房細動との関連性が高いことは古くから指摘されている。心房細動を対象とした臨床

試験では、約60%は高血圧が主たる病因とみなされている。J-RHYTHM Studyでも、高血圧は発作性心房細動で42.8%、持続性心房細動では44.2%に認められた。高血圧の治療を早期から行うことにより心房細動の発症を未然に防ぐことができると考えられる。また、心房細動の発症を防ぐことが心原性脳血栓症の予防にもつながるといえる。

心房細動の治療として、高血圧に起因する心房ならびに肺静脈リモデリング防止が重要と思われる。実際にARBの使用により、高血圧症例を対象とした臨床試験で新規心房細動発症が抑制されている。左室肥大を伴う高血圧症例を対象として、ARBのロサルタンと β 遮断薬のアテノロールを無作為に割り付けて施行されたLIFE Studyでは、両群の血圧の推移には差がなかったにもかかわらず、心房細動の新規発症はロサルタン使用群で有意に低率であった（ロサルタン群6.8%、アテノロール群10.1%）。

高血圧症例を対象として、アミオダロンにCa拮抗薬のアムロジピンまたはARBのロサルタンを併用した比較では、ロサルタン併用により心房細動再発が減少し、さらに孤立性発作性心房細動の再発防止効果もアミオダロンとARBのロサルタンあるいはACE阻害薬のペリンドプリルの併用により高められたといわれている。つまり、早期からの厳格な血圧コントロールは、心房細動の発症予防と再発予防の両面において非常に重要であるといえる。

心房細動を発症した後においても、厳格な血圧コントロールは必要と考える。心房細動による心原性脳血栓症を引き起こした患者において、発症

泉岡 利於（いずおか としお）、平成元年関西医科大学卒業、泉岡医院院長、主研究領域：循環器

表 1 心房細動有病率の経年変化¹⁾

	Framingham Study, 1996 (65~84 歳の住民, %)						Copenhagen City Heart Study, 2003 (50~89 歳の住民から無作為に抽出した集団, %)		
年	1968~1970	1971~1973	1975~1977	1979~1981	1983~1985	1987~1989	1976~1978	1981~1983	1991~1994
男性	3.2	5.3	6.5	7.8	7.5	9.1	1.4	1.9	3.3
女性	2.8	3.3	4.3	4.3	3.9	4.7	1.5	1	1.1

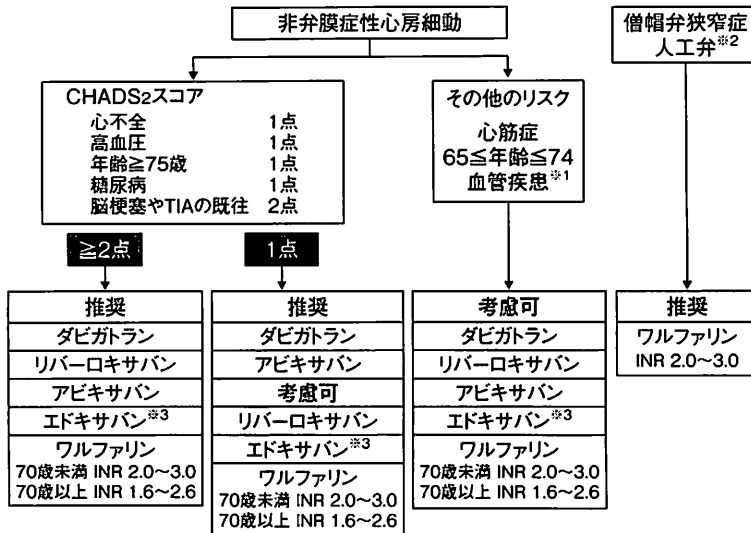


図 1 心房細動における抗血栓療法¹⁾

同等レベルの適応がある場合、新規経口抗凝固薬がワルファリンよりも望ましい

^{※1}: 血管疾患とは心筋梗塞の既往、大動脈プラーク、および末梢動脈疾患などをさす

^{※2}: 人工弁は機械弁、生体弁をともに含む

^{※3}: 2013 年 12 月の時点では保険適応未承認

前に血圧コントロールが不良であったケースは多いとされており、心房細動発症後の血圧コントロールには、十分注意することが望まれる。

ただし、心房細動を発症した際には心拍数のコントロールも必要であり、心機能に問題がなければ、通常 β ブロッカーを中心として処方されることが多い。以前はジギタリス製剤が多く使用されたが、労作時の心拍数のコントロールには β ブロッカーの方が有用であり、心機能に問題がなければ β ブロッカーを中心として処方を考える。また、これまで高血圧で管理していた患者が、心房細動

を発症した際に軽度血圧が低下することを経験することもあり、 β ブロッカーを追加する際の血圧の低下についても考慮することが望まれる。血圧コントロールの治療薬としてはARB、ACE阻害薬を中心とした降圧薬の選択が勧められるが、十分な降圧を得るために他の降圧薬の併用も必要となる。J-RHYTHM Studyでは高血圧を合併した発作性心房細動を対象としてARB（カンデサルタン）とCa拮抗薬（アムロジピン）の再発抑制効果を比較したが、ARBの発作再発抑制効果率に有意差を示すことはできなかった。つまり、どの

表 2 脳血管障害を合併する高血圧の治療¹⁾

		降圧治療対象	降圧目標	降圧薬
超急性期 (発症 24 時間以内)	脳梗塞 発症 4.5 時間以内	血栓溶解療法予定患者 ^{*1} SBP>185 mmHg または DBP>110 mmHg	血栓溶解療法施行中および施行後 24 時間 <180/105 mmHg 前値の 85~90%	ニカルジピン、ジルチアゼム、ニトログリセリンやニトロプルシドの微量点滴静注
	発症 24 時間以内	血栓溶解療法を行わない患者 SBP>220 mmHg または DBP>120 mmHg		
	脳出血	SBP>180 mmHg または MBP>130 mmHg SBP 150~180 mmHg	前値の 80% ^{*2} SBP 140 mmHg 程度	
	くも膜下出血 (破裂脳動脈瘤で発症から脳動脈瘤処置まで)	SBP>160 mmHg	前値の 80% ^{*3}	
急性期 (発症 2 週以内)	脳梗塞	SBP>220 mmHg または DBP>120 mmHg	前値の 85~90%	ニカルジピン、ジルチアゼム、ニトログリセリンやニトロプルシドの微量点滴静注または経口薬 (Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬、ARB、利尿薬)
	脳出血	SBP>180 mmHg または MBP>130 mmHg SBP 150~180 mmHg	前値の 80% ^{*2} SBP 140 mmHg 程度	
亜急性期 (発症 3~4 週)	脳梗塞	SBP>220 mmHg または DBP>120 mmHg SBP 180~220 mmHg で頸動脈または脳主幹動脈に 50% 以上の狭窄のない患者	前値の 85~90% 前値の 85~90%	経口薬 (Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬、ARB、利尿薬)
	脳出血	SBP>180 mmHg MBP>130 mmHg SBP 150~180 mmHg	前値の 80% SBP 140 mmHg 程度	
慢性期 (発症 1 カ月以後)	脳梗塞	SBP≥140 mmHg	<140/90 mmHg ^{*4}	
	脳出血 くも膜下出血	SBP≥140 mmHg	<140/90 mmHg ^{*5}	

SBP：収縮期血圧，DBP：拡張期血圧，MBP：平均動脈血圧

^{*1} 血栓回収療法予定患者については，血栓溶解療法に準じる

^{*2} 重症で頭蓋内圧亢進が予想される症例では血圧低下に伴い脳灌流圧が低下し，症状を悪化させるあるいは急性腎障害を併発する可能性があるので慎重に降圧する

^{*3} 重症で頭蓋内圧亢進が予想される症例，急性期脳梗塞や脳血管攣縮の併発例では血圧低下に伴い脳灌流圧が低下し症状を悪化させる可能性があるので慎重に降圧する

^{*4} 降圧は緩徐に行い，両側頸動脈高度狭窄，脳主幹動脈閉塞の場合には，特に下げすぎに注意する．ラクナ梗塞，抗血栓薬併用時の場合は，さらに低いレベル 130/80 mmHg 未満を目指す

^{*5} 可能な症例は 130/80 mmHg 未満を目指す

薬剤で降圧をはかるかということより，絶対値の値をどうコントロールするかが重要であるといえる。

今回の JSH2014 では，心房細動の発症前後で

あっても，心房細動による心原性脳血栓症を発症した後であっても，慢性期には 140/90 mmHg と統一されている。しかし，脳梗塞の急性期においては，超急性期・急性期・亜急性期に分類されて

いる。また、脳梗塞と脳出血とくも膜下出血でも目標血圧は違ってくる。急性期では、ある程度以上の血圧を保つことが重要で、超急性期では血栓溶解療法を行う予定の場合と行わない場合とでその目標血圧には差異がある（表2）。

以上のことより、血圧を140/90 mmHg未満にコントロールすることは、心房細動の発症を予防する意味においても、再発予防の意味においても、脳血栓発症の予防においても重要であると考えられる。高齢化社会を迎えるに際し、心房細動の予防と治療は、これから非常に重要なテーマになっ

ていくと考える。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 日本循環器学会：心房細動治療（薬物）ガイドライン（2013年改訂版），2014
- 2) 日本高血圧学会：高血圧治療ガイドライン2014，日本高血圧学会，東京，2014