

られ、それらの間には明らかな差がみられていない。AII 受容体拮抗薬については ACE 阻害薬と同様と考えられる。米国の ALLHAT 研究[43]の結果からするとα遮断薬は第一選択薬としては適切でない可能性がある。

文献 AHCPR 評価	対象者	方法	結果
WHO/ISH (1999) <sup>9)</sup> III		ガイドライン 世界保健機関/国際高血 圧学会の高血圧治療ガイド ライン。	
JNC-VI (1997) <sup>10)</sup> III		ガイドライン 高血圧の予防、発見、診断 および治療に関する米国合 同委員会第6次報告。	
The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group (2000) <sup>43)</sup> I	対象:心血管リスク 因子のある高リスク の高血圧患者 42,448 名。 年齢:55 歳以上。	利尿薬(クロルタリドン)、Ca 拮抗薬、ACE阻害薬、α遮 断薬(ドキサゾシン)による治 療の脳心血管系合併症予 防効果を二重盲検法で比 較した試験、追跡期間 3.3 年で利尿薬、α遮断薬のみ の比較結果を報告。	利尿薬はα遮断薬より降圧効果が 大、全死亡には差はなかったが、心 血管系疾患、心不全がα遮断薬で多 かった。

### <降圧薬の積極的適応と禁忌>

#### 勧告

心血管病の危険因子、標的臓器障害、心血管病、他の合併症、降圧薬の副作用、QOL への影響を考慮し、個々の患者に適した薬物を使用する。

#### 科学的証拠 (証拠能力=A)

1999 年 WHO/ISH[9] とほぼ同様であるが、新たに追加された適応は Ca 拮抗薬における脳血管疾患、糖尿病、ACE 阻害薬における左室肥大、軽度の腎障害、脳血管疾患、α 遮断薬における脂質代謝異常、糖尿病である。新たに追加された禁忌は利尿薬における高尿酸血症、β 遮断薬における末梢循環障害、α 遮断薬における起立性低血圧である。

欧米や本邦における大規模臨床試験の成績から決定されたものが大部分であるが、現在、大規模臨床試験により検討されている適応もある(脳血管疾患など)。

文献 AHCPR 評価	対象者	方法	結果
WHO/ISH (1999) <sup>9)</sup> III		ガイドライン 世界保健機関/国際高血 圧学会の高血圧治療ガイド ライン。	

### ＜降圧薬治療の原則＞

**勧告**

第一選択薬の1薬を少量から投与して緩徐な降圧を図る。効果不十分な場合は、相加、相乗効果が期待できる薬物を併用するか、他薬に変更する。

降圧目標を達成できない場合は、高血圧専門家の意見を求める。

**科学的証拠（証拠能力=A）**

1999年WHO/ISH[9]、JNC-VI[10]と同様の見解である。併用の有用性はHypertension Optimal Treatment研究[77]からも示されている。

文献 AHCPR 評価	対象者	方法	結果
WHO/ISH (1999) <sup>9)</sup> III		ガイドライン 世界保健機関／国際高血 圧学会の高血圧治療ガイド ライン。	
JNC-VI (1997) <sup>10)</sup> III		ガイドライン 高血圧の予防、発見、診断 および治療に関する米国合 同委員会第6次報告。	
Collinsら (1990) <sup>27)</sup> I	対象:14のランダム 化研究の高血圧患 者数37,000名。	降圧薬(利尿薬、β遮断薬) による治療が脳心血管系合 併症を予防するかを検討し た研究のメタアナリシス、観 察期間は5年。	降圧薬治療と対照との拡張期血圧 の差は5～6 mmHgであり、脳卒中は 42%、心筋梗塞は14%減少した。
SHEP Cooperative Research Group (1991) <sup>28)</sup> I	対象:高齢者収縮 期高血圧4,736 名。 年齢:60歳以上。	降圧薬(利尿薬、β遮断薬) による治療が脳心血管系合 併症を予防するかをプラセ ボ対照二重盲検試験で検 討、追跡期間は平均4.5 年。	実薬群の5年間の脳卒中発症率、虚 血性心疾患など主要心血管イベント は有意に低下した。
Dahlöfら (1991) <sup>29)</sup> I	対象:高齢者高血 圧1,627名。 年齢:70～84歳。	降圧薬(利尿薬、β遮断薬) による治療が脳心血管系合 併1627名症を予防するか をプラセボ対照二重盲検試 験で検討、追跡期間は平均 2年。	実薬群では心血管死、脳卒中発症、 全死亡はともに有意の低下が認めら れた。
Psatyら (1997) <sup>31)</sup> I	対象:18のプラセボ 対照ランダム化研 究、高血圧患者数 48,220名。	メタアナリシス 利尿薬、β遮断薬による治 療が脳心血管系合併症を 予防するかを検討した研究 のメタアナリシス、観察期間 は5年。	高用量利尿薬、β遮断薬は脳卒中、 心不全を減少、低用量利尿薬は脳卒 中、心不全、心筋梗塞を減少させた。
Staessenら (1997) <sup>32)</sup> I	対象:高齢者収縮 期高血圧4,695 名。 年齢:60歳以上。	Ca拮抗薬ニトレンジピンを 中心にした治療が脳心血管 系合併症を予防するかをプ ラセボ対照二重盲検試験で 検討、追跡期間は平均2 年。	実薬群では脳卒中で42%、心エンド ポイントで26%の有意の低下を認め た。

Liuら (1998) <sup>33)</sup> I	対象: 老年者収縮期高血圧患者 2,394名。 年齢: 60歳以上。	Ca拮抗薬ニトレンジピンを中心とした治療が脳心血管系合併症を予防するかをプラセボ対照二重盲検試験で検討、追跡期間は平均3年。	実薬群では脳卒中で38%、心血管死で39%、全死亡で39%と、有意の低下が認められた。
National Intervention Cooperative Study in Elderly Group (1999) <sup>34)</sup> I	対象: 老年者高血圧患者 414名。 年齢: 60歳以上。	Ca拮抗薬(ニカルジピン)あるいは利尿薬による治療が脳心血管系合併症を予防するかを二重盲検試験で検討、追跡期間は平均5年。	Ca拮抗薬群と利尿薬群2群間では血圧降下度、心血管死、risk ratioともに有意差はなかった。
The Glant Study Group (1995) <sup>35)</sup> II-1	対象: 高血圧 2,246名。 年齢: 50~80歳。	ACE阻害薬(デラプリル)あるいはCa拮抗薬による治療の脳心血管系合併症予防効果を比較したオープン試験、追跡期間1年。	降圧効果はCa拮抗薬で大、心血管病予防効果は同等。
齊藤ら (1994) <sup>36)</sup> II-1	対象: 高血圧 409名。 年齢: 30~75歳。	Ca拮抗薬(ニフェジピンL)、ACE阻害薬(エナラプリル)、β遮断薬(アテノロール)による治療の脳心血管系合併症予防効果を比較したオープン試験、追跡期間5年。	降圧効果、心血管病予防効果は同等。
石井 (1995) <sup>37)</sup> II-3	対象: 高血圧 5,038名。 年齢: 20歳以上。	Ca拮抗薬(ニフェジピンL)で治療例の市販後調査、追跡期間2年。	死亡96名(心血管病40、脳卒中42、その他88)。
Ogiharaら (2000) <sup>38)</sup> II-1	対象: 高齢者高血圧患者 1,748名。 年齢: 60歳以上。	Ca拮抗薬(マニジピン)、ACE阻害薬(デラプリル)による治療の脳心血管系合併症予防効果を比較したオープン試験、追跡期間28.4ヵ月。	Ca拮抗薬とACE阻害薬2群間では心血管死、脳卒中、全死亡ともに有意差は認めなかった。また過度(120mmHg以下)の収縮期血圧降下は不要で危険でもある例もあった。
Hanssonら (1999) <sup>39)</sup> I	対象: 拡張期血圧 100mmHg以上の高血圧患者 10,985例、糖尿病合併例 572例。 年齢: 25~66歳。	ACE阻害薬(カプトプリル)、利尿薬(ヒドロクロロチアジド)による治療の脳心血管系合併症予防効果をPROBE法で比較した試験、追跡期間6.1年。	ACE阻害薬治療群では心血管疾患の発症および死亡のリスクを利尿薬またはβ遮断薬と同程度に低下した。糖尿病合併例では、カプトプリル群で利尿薬またはβ遮断薬群に比し、心血管系疾患の頻度が有意に低下した。
UKPDS39 (1998) <sup>40)</sup> I	対象: 高血圧を合併する2型糖尿病患者、1,148例。 年齢: 25~65歳。	目標血圧を150/85mmHg未満としてACE阻害薬あるいはβ遮断薬を投与した群と、目標血圧を180/105mmHg未満として上記薬剤を投与しない群での糖尿病に関連する死亡、合併症のリスクを比較検討した。	目標血圧を150/85mmHg未満とした群(144/82mmHg)で降圧群(154/87mmHg)に比べて、ACE阻害薬、β遮断薬ともに糖尿病に関連する合併症のリスクを同等に減少させた。

<p>The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigator (2000)<sup>41)</sup> I</p>	<p>対象:冠動脈疾患、脳卒中、末梢血管疾患歴、他の心血管リスク因子のある高リスク患者 9,297名。すでに ACE 阻害薬以外で治療を受けており、半数が正常血圧。 年齢:55 歳以上。</p>	<p>ACE阻害薬(ラミプリル)とプラセボの心血管死、心筋梗塞、脳卒中死亡、全死亡の心血管系疾患などへの効果を二重盲検法で比較、追跡期間 5 年。</p>	<p>ACE阻害薬により心血管死、心筋梗塞、脳卒中死亡、全死亡、血行再建術、心不全、糖尿病など減少。</p>
<p>The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigator (2000)<sup>42)</sup> I</p>	<p>対象:冠動脈疾患、脳卒中、末梢血管疾患歴、他の心血管リスク因子のある高リスク糖尿病患者 3,577 名。 年齢:55 歳以上。</p>	<p>ACE阻害薬(ラミプリル)とプラセボの心血管死、心筋梗塞、脳卒中死亡、全死亡などへの効果を二重盲検法で比較、追跡期間 4.5 年。</p>	<p>ACE 阻害薬群でプラセボ群に比して心血管疾患発症のリスクを約 25～30%減少させた。</p>
<p>The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group (2000)<sup>43)</sup> I</p>	<p>対象:心血管リスク因子のある高リスクの高血圧患者 42,448 名。 年齢:55 歳以上。</p>	<p>利尿薬(クロルタリドン)、Ca拮抗薬、ACE阻害薬、<math>\alpha</math>遮断薬(ドキサゾシン)による治療の脳心血管系合併症予防効果を二重盲検法で比較した試験、追跡期間 3.3 年で利尿薬、<math>\alpha</math>遮断薬のみの比較結果を報告。</p>	<p>利尿薬は<math>\alpha</math>遮断薬より降圧効果が 大、全死亡には差はなかったが、心血管系疾患、心不全が<math>\alpha</math>遮断薬で多かった。</p>
<p>Messerli (2000)<sup>44)</sup> III</p>		<p>ALLHATにおいて<math>\alpha</math>遮断薬投与群が中止されたことに対する論評。</p>	
<p>Furbergら (1995)<sup>45)</sup> II-1</p>	<p>対象:虚血性心疾患の患者 8,354 名。</p>	<p>Ca拮抗薬(ニフェジピン 30～120mg /day)の投与された 16の無作為割りつけ2次予防試験のメタアナリシスによる。</p>	<p>虚血性心疾患患者におけるニフェジピンの使用は、用量依存性に死亡率を増加させる。</p>
<p>Dahlöfら (1992)<sup>46)</sup> II-1</p>	<p>対象:降圧薬治療前後に超音波心臓検査を受けた高血圧患者 2357 名。 年齢:30～71 歳。</p>	<p>109 論文のメタアナリシス</p>	<p>左室肥大の退縮は利尿薬、Ca拮抗薬、<math>\beta</math>遮断薬に比較してACE阻害薬で有意に大。</p>
<p>Schmiederら (1996)<sup>47)</sup> I</p>	<p>対象:二重盲検法で降圧薬治療され、前後に超音波心臓検査を受けた高血圧患者 1,205 名。</p>	<p>39 論文のメタアナリシス プラセボ、利尿薬、<math>\beta</math>遮断薬、Ca拮抗薬、ACE阻害薬投与中に左室重量の経過観察のなされた二重盲検試験、無作為試験等。</p>	<p>左室肥大の退縮は利尿薬、<math>\beta</math>遮断薬に比較してACE阻害薬で有意に大、Ca拮抗薬とは差なし。</p>
<p>Gustafssonら (1997)<sup>48)</sup> I</p>	<p>対象:高血圧があり、心筋梗塞を発症した患者 400 名、追跡期間 2 年 4 ヶ月。</p>	<p>ACE阻害薬(トランドラプリル)あるいはプラセボを投与し死亡率などを二重盲検法で比較検討。</p>	<p>死亡率はACE阻害薬で有意に小。</p>

Brownら (1998) <sup>49)</sup> I	これまでの論文からの総説。	ACE阻害薬の作用機序、薬理学、臨床について。	ACE阻害薬は高血圧、心不全、糖尿病腎症に有用。
猿田ら (1998) <sup>50)</sup> II-1	高血圧患者 489 名。	ACE阻害薬のイミダプリルとエナラプリルの効果、安全性の比較。	降圧効果は同等、せきはイミダプリルで少。
吉永ら (1995) <sup>51)</sup> I	高血圧患者 165 名。	AII受容体拮抗薬のロサルタンとACE阻害薬のエナラプリルの効果、安全性の二重盲検法比較。	降圧効果は同等、副作用はロサルタンで少。
荒川ら (1996) <sup>52)</sup> I	高血圧患者 169 名。	AII受容体拮抗薬のカンデサルタンとACE阻害薬のエナラプリルの効果、安全性の二重盲検法比較。	降圧効果は同等、副作用はカンデサルタンで少。
Goldbergら (1995) <sup>53)</sup> I	高血圧患者約 2,900 名。	AII受容体拮抗薬(ロサルタン)、利尿薬、β遮断薬、ACE阻害薬あるいはプラセボによる二重盲検臨床試験での副作用の頻度をプールして解析。	AII受容体拮抗薬による副作用の頻度はプラセボと同等、利尿薬、β遮断薬、Ca拮抗薬、ACE阻害薬より少なかった。
Hanssonら (1998) <sup>77)</sup> I	対象:26カ国における拡張期血圧が100~115 mmHgの高血圧患者 18,790 名、糖尿病合併例 1,501 名。年齢:50~80 歳。	目標血圧を拡張期血圧 ≤ 90 mmHg、≤85、≤80の3群に分けて基本薬をフェロジピン 5 mg、目標血圧が得られるまでACE阻害薬、β遮断薬追加やフェロジピン増量。	心血管事故発生率は 82.6 mmHg、心血管死発生率は 86.5 mmHgで最小であった。糖尿病合併例では 80 mmHg 以下を目標とした群で 85 mmHg、90 mmHg 未満を目標とした群より有意に心血管系合併症が低下していた。
Brownら 追加 1 I	対象:高血圧以外の心血管リスク因子を1つ以上有する高血圧 6,321 名、追跡調査 4 年。年齢:55~80 歳。	Ca拮抗薬(ニフェジピンGITs)あるいは利尿薬(ヒドロクロチアジド+アミロライド)の脳心血管系合併症予防効果を二重盲検法で比較した。	心筋梗塞、脳卒中、突然死に差はないが、心不全はCa拮抗薬で多かったが、尿酸上昇、高血糖など代謝系の副作用は利尿薬で多かった。
Hanssonら 追加 2 I	対象:高血圧 1,0881 名、追跡期間 4.5 年。年齢:50~74 歳。	Ca拮抗薬(ジルチアゼム)あるいは利尿薬・β遮断薬の脳心血管系合併症予防効果をPROBE法で比較した。	降圧効果は利尿薬でやや良かったが脳卒中はジルチアゼムで有意に少なかった。心筋梗塞、心血管死、副作用には差はなかった。
Hanssonら 追加 3 I	対象:高齢者高血圧 6,614 名、追跡期間 4~6 年。年齢:70~84 歳。	新しい降圧薬(Ca拮抗薬、ACE阻害薬)と従来の降圧薬(利尿薬、β遮断薬)の脳心血管系合併症予防効果をPROBE法で比較した。	脳心血管系合併症予防効果は新しい降圧薬と従来の降圧薬で同様、Ca拮抗薬とACE阻害薬を比較すると心筋梗塞および心不全がACE阻害薬で有意に少なかった。

## ＜特殊条件下高血圧の治療＞

### 1) 難治性高血圧の治療

#### 勧告

利尿薬を含む 3 薬以上の降圧薬を十分量継続投与しても、目標血圧まで下がらない場合、以下の要因を考える。すなわち、血圧測定が適切になされているか、服薬がきちんと行われているか、体液量過多になる要因がないか、生活習慣の修正が行われているか、降圧薬の選択が理にかなっているか、二次性高血圧の可能性はないかである。適切な対策を講じてもなお、十分な降圧が得られない場合は専門家の意見を求める。

#### 科学的証拠（証拠能力=C）

難治性高血圧を来す要因は、1999 年 WHO/ISH [9]、JNC-VI [10] にも挙げられている。しかし、一つ一つについての観察研究や対照試験の成績が得られているわけではなく、専門家の意見に基づく勧告である。

文献 AHCPR 評価	対象者	方法	結果
WHO/ISH (1999) <sup>9)</sup> III		ガイドライン 世界保健機関／国際高血圧学会の高血圧治療ガイドライン。	
JNC-VI (1997) <sup>10)</sup> III		ガイドライン 高血圧の予防、発見、診断および治療に関する米国合同委員会第 6 次報告。	

### 2) 高血圧緊急症・切迫症の治療

#### 勧告

高血圧緊急症、切迫症では、血圧が著しく上昇し、放置すれば近い将来に不可逆的な障害が標的臓器に起こり、致命的となりうる。ただちに、あるいは数時間以内に治療を始める。病態に応じた薬物選択、降圧速度の決定が必要で、該当する患者をみた場合、専門家に治療を依頼する。原則としてニフェジピンの舌下投与は行わない。

#### 科学的証拠（証拠能力=B）

降圧治療が日常臨床に導入された後、悪性高血圧の予後が劇的に改善した（Dustan ら、Circulation 1958; 18: 644-651）。以後、高血圧緊急症、切迫症に対する治療の有用性については、論を待たないと考えられている。その後、各種の高血圧緊急症、切迫症の病態が明らかになるとともに、多くの臨床経験が蓄積され、急速な降圧の危険性が認識されるようになってきた。特に、ニフェジピン舌下投与に伴う合併症の報告がまとめられ（Grossman ら、JAMA 1996; 276: 1328-1331）、高血圧緊急症・切迫症の治療に対するニフェジピンの舌下投与は、原則として避けるべきであるという認識が一般的になっている。

### 3) 妊娠に伴う高血圧の治療

#### 勧告

妊娠中の高血圧は、140/90 mmHg 以上、あるいは受胎前または妊娠初期と比較して収縮期血圧で 25 mmHg 以上、または拡張期血圧で 15 mmHg 以上の血圧上昇が見られる場合と定義する。治療は、産科医との密接な連携のもとに行う必要がある。特に子癇前症では入院安静が原則で、降圧薬は胎児に対する安全性からメチルドパが第一選択である。利尿薬を新たに処方することは控え、ACE 阻害薬や A II 受容体拮抗薬は絶対禁忌である。妊娠前から降圧治療が行われている場合は、それを継続する。

ACE 阻害薬や AII 受容体拮抗薬は、他剤に切りかえる。

**科学的証拠（証拠能力=B）**

妊娠中の高血圧の定義は 1999 年 WHO/ISH[9]で採用されたものに準じた。妊娠中に用いる降圧薬の効果や安全性を検討した大規模な前向き試験は極めて少ないが、海外には、メチルドパの効果と胎児に対する安全性を出産後 7.5 年にわたって追跡検討した成績があり(Cockburnら, Lancet 1982; i: 647-649)、これに基づいてメチルドパの投与が広く勧められている。本ガイドラインもこれに従ったが、その後の研究が全てこの論文の結果を追認しているわけではない。なお、日本人を対象にした妊娠中の降圧治療に関する研究で、海外の成績と比較し得るものは、皆無である。

文献 AHCPR 評価	対象者	方法	結果
WHO/ISH (1999) <sup>9)</sup> III		ガイドライン 世界保健機関/国際高血 圧学会の高血圧治療ガイド ライン。	

**4)外科手術前後の血圧管理**

**勧告**

高血圧自体は待機的手術の禁忌ではない。しかし、高血圧者では循環動態が変動しやすいので日帰り手術は避ける。手術前から、標的臓器障害の程度や合併症に応じた治療を十分に行い、降圧治療は術直前まで継続する。術後は、経口摂取が可能になるまでは経静脈的に投与可能な薬物を用いて血圧管理を行い、その後は術前の降圧治療を再開する。

**科学的証拠（証拠能力=B）**

高血圧者は適切な降圧治療がなされていても術直前、直後には血圧が上昇し、かつ術前、術後の血圧の変化度が大きい[54]。しかし、高血圧自体より、むしろ標的臓器障害が術後合併症のリスクを決めることは、多くの臨床研究（観察研究）が示している。周術期に用いる降圧薬としては、米国人を対象に、β遮断薬アテノロールの効果を無作為割付によるプラセボ対照二重盲験試験で確認した成績があるが(Manganoら, N Engl J Med 1996; 335: 1713-1710)、日本人の成績はない。

\*ここで言及した論文は、引用可能な論文数の制約と、可能な限り日本人の成績に基づくという原則に従い、文献番号 54 の論文を除き、本ガイドラインの中では引用していない。

文献 AHCPR 評価	対象者	方法	結果
平林ら (1994) <sup>54)</sup> III	対象:治療により適切に降圧されている予定手術患者 14 名。 年齢:59.3±13.2 歳。  正常血圧の予定手術患者 36 名。 年齢:48.6±13.3 歳。	硬膜外麻酔による手術前後の血圧、心拍数を群間で比較した。血圧、心拍数の測定は、病棟での安静時、手術室入室後で硬膜外麻酔開始直前、硬膜外腔にメピバカインを注入した 15~20 分後、手術経過中に収縮期血圧が最大値および最小値を示した時点、気管内チューブ抜管 10 分後とした。	両群の病棟安静時、手術経過中に収縮期血圧が最大値および最小値を示した時点での血圧は、ほぼ等しかった。しかし、硬膜外麻酔開始直前、抜管 10 分後の血圧は高血圧群の方が有意に高かった。心拍数は、いずれの時点でも群間に有意差がなかった。硬膜外麻酔開始直前の値をコントロールとして、硬膜外腔メピバカイン注入 15~20 分までの変化率を比べると、高血圧群の方が有意に大であった。

## ＜脳血管障害を合併する高血圧の治療＞

### 勧告

脳卒中発症 1～2 週間以内の急性期には原則として積極的な降圧は行わないが、著しく血圧が高い場合には的確な病型診断の後に慎重な降圧治療を行う。脳卒中慢性期の降圧治療は発症 1ヶ月頃から開始する。アテローム血栓性脳梗塞例は血圧目標値を他の病型より高めに設定すべきである。

### 科学的証拠（証拠能力＝B）

脳卒中急性期には脳血流自動調節が消失し、わずかな血圧の低下によっても脳血流は低下する。さらに、虚血部の脳血管は血管麻痺の状態にあるために、血管拡張作用を有する薬物は健康部の血管のみ拡張し、病巣部の血流は逆に減少させる可能性がある。これらのことより、脳卒中急性期には積極的な降圧治療は原則として行わない。非塞栓性脳梗塞急性期例 28 名の血圧値と神経症候改善度を比較検討したわが国の成績 (Osaki ら: *Hypertens Res* 1998; 21: 169-173) によると、症候の改善を認めた群の血圧値は発症前と比較して +23±24 mmHg と上昇しており、一方、症候の改善を認めなかった群の血圧は +1±20 mmHg と有意な変化を認めなかった。脳卒中後の高血圧は症候改善度と正の相関があり、急性期に安易な降圧治療を行わない根拠の一つとなっている。脳卒中急性期の降圧治療を開始する血圧レベルに関しては、NINDS や AHA のガイドラインの推奨値を参考に決定している。拡張期血圧 140 mmHg が持続する場合には緊急降圧が必要であり、また、収縮期血圧 220 mmHg 以上、拡張期血圧 120 mmHg 以上、あるいは平均血圧 130 mmHg 以上の場合には慎重な降圧を開始する。脳出血の場合には収縮期血圧 180 mmHg 以上あるいは拡張期血圧 105 mmHg 以上が推奨されており、やや低めの血圧レベルの設定が妥当である。

脳卒中慢性期の降圧治療が再発予防に有効であるか否かに関しては見解の一致をみていない。わが国における脳卒中慢性期 368 名を平均 6 ヶ月間追跡した調査 [56] では、降圧治療群に 6.9%/人年、未治療群に 8.8%/人年の再発を認めた。降圧レベルを検討したところ、脳梗塞例に J 型カーブ現象を認め、その J 点はラクナ梗塞では 80～84 mmHg、アテローム血栓性脳梗塞では 85～89 mmHg であった。また、脳出血急性期例 74 名の血圧値と脳出血再発との関係を検討したわが国の調査 [55] では、拡張期血圧が 90 mmHg 以上の症例に再発率が極めて高かったことを認めている。これらのことから、脳卒中慢性期の降圧目標は病型によって異なり、アテローム血栓性脳梗塞例では脳出血やラクナ梗塞に比して高い値を設定する必要があることを示唆している。

文献 AHCPR 評価	対象者	方法	結果
Arakawa ら (1998) <sup>55)</sup> II-3	対象:脳出血急性期患者 74 名。 年齢:平均 59 歳。	外来にて 3～162 ヶ月(平均 67 ヶ月)経過観察し、その間の血圧値の平均と脳出血再発との関連を検討した。	拡張期血圧の平均が 90 mmHg 以上の症例の脳出血再発率は 10.0%/人年であり、90 mmHg 以下の症例の 1.5%と比べて著しい高値を示した。
Irie ら (1993) <sup>56)</sup> II-3	対象:脳卒中慢性期患者 368 名。 年齢:平均 62 歳。	外来にて 6～96 ヶ月(平均 38 ヶ月)経過観察し、その間の血圧値の平均と脳卒中再発との関連を検討した。	脳梗塞再発と拡張期血圧との間に J 型カーブ現象を認めた。J 点はラクナ梗塞では 80～84 mmHg、アテローム血栓性脳梗塞で 85～89 mmHg であった。

## ＜心疾患を合併する高血圧治療＞

### 1) 虚血性心疾患

#### 勧告

冠攣縮による狭心症には Ca 拮抗薬、冠動脈狭窄による狭心症には内因性交感神経刺激作用のない β 遮断薬や Ca 拮抗薬の両者がよい適応になる。機序が不明の狭心症患者に対しては Ca 拮抗薬、あるいは Ca 拮抗薬と β 遮断薬の併用が勧められる。起立性低血圧に注意しながら 140/85 mmHg 未満を治療



の目標にする。心筋梗塞後の患者では内因性交感神経刺激作用のないβ遮断薬やACE阻害剤がよい適応となる。

**科学的証拠 (証拠能力=A)**

冠攣縮に対してはCa拮抗薬が著効する。短時間作用型のものよりは長時間作用型のCa拮抗薬を使用するのが望ましい[45]。β遮断薬の抗狭心症作用は主に徐脈作用によるものであり、内因性交感神経刺激作用のない薬物を選択する。欧米における大規模臨床試験の成績[57]では、内因性交感神経刺激作用のないβ遮断薬が陳旧性心筋梗塞患者の心筋梗塞再発や突然死を有意に抑制することが明らかにされている。広範な心筋梗塞により左室収縮機能不全が見られる患者ではACE阻害薬投与により左室リモデリングが抑制され、その後の心不全や突然死の発症率が減少することが明らかにされている[58]。本邦では多数例の追跡調査では、β遮断薬は心事故発症率を減少させたが、短時間作用型Ca拮抗薬には悪化させる傾向が見られる。一方でCa拮抗薬については心不全のない非Q梗塞患者の心筋梗塞患者の再発を減少させたという成績がある。

文献 AHCPR 評価	対象者	方法	結果
Furbergら (1995) <sup>45)</sup> II-1	対象:虚血性心疾患の患者 8,354名。	メタアナリシス Ca拮抗薬(ニフェジピン 30~120mg/day)の投与された16の無作為割りつけ2次予防試験。	虚血性心疾患患者におけるニフェジピンの使用は、用量依存性に死亡率を増加させる。
Pedersen TR for the NMS group (1985) <sup>57)</sup> I	対象:急性心筋梗塞 1,884例。 年齢:20~74歳。	β遮断薬チモロール(急性心筋梗塞発症7~28日後に10mg/day(分2)を2日、その後20mg/day(分2)投与)とプラセボによる二重盲検試験(治療試験)治療期間12~33(平均17)ヶ月。	急性心筋梗塞においてβ遮断薬チモロール長期投与は突然死を含めた死亡率(相対リスク低下率39.4%)および再梗塞率(相対リスク低下率28.4%)を低下させる。
The SOLVED Investigators (1991) <sup>58)</sup> I	対象:うっ血性心不全(左室機能障害) 2,569例。 年齢:21~80(平均61)歳。	エナラプリル(5~10mg/day(分2)で投与開始、可能であれば最大20mg/dayまで漸増投与)とプラセボによる二重盲検試験(治療試験)治療期間22~55(平均41.4)ヶ月。	顕性心不全症状のある左室機能障害患者に既存の治療に加えエナラプリルを投与したところ、心不全による死亡(相対リスク低下率16%)と入院(相対リスク低下率26%)が明らかに減少した。

**2)心不全**

**勧告**

心不全を合併する高血圧の治療では十分な高血圧治療が重要であり、ACE阻害薬と利尿薬が選択薬である。ACE阻害剤は少量から開始する。

**科学的証拠 (証拠能力=A)**

欧米における多くの大規模臨床試験[58,60]では、ACE阻害薬が慢性心不全患者の死亡率と心不全増悪による入院頻度を減少させ、運動耐要能を改善し、左室駆出率を改善することが示されている。臓器うっ血の治療や予防には利尿剤を用いる。最近の研究ではスピロラクトンが重症心不全の予後を改善することが示された[59]。最近、β遮断薬も心不全の予後を改善し、入院頻度を減少させることが示された。しかし、β遮断薬は心不全を増悪させる危険性があるので細心の注意が必要である。その他の薬剤で心不全の予後改善効果が実証されているものはない。しかし、長時間作用型ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬

は心不全患者の予後を増悪させないことが示されている[61]。All 受容体拮抗薬も高齢者の心不全患者の予後についてはACE 阻害剤同様に有効である[60]。

文献 AHCPR 評価	対象者	方法	結果
The SOLVED Investigators (1991) <sup>58)</sup> I	対象:うっ血性心不全(左室機能障害) 2,569 例。 年齢:21~80(平均61)歳。	エナラプリル(5~10 mg/day(分2)で投与開始、可能であれば最大 20 mg/dayまで漸増投与)とプラセボによる二重盲検試験(治療試験)治療期間 22~55(平均41.4)ヶ月	顕性心不全症状のある左室機能障害患者に既存の治療に加えエナラプリルを投与したところ、心不全による死亡(相対リスク低下率 16%)と入院(相対リスク低下率 26%)が明らかに減少した。
Pittら (1999) <sup>59)</sup> I	対象:うっ血性心不全患者 1,663 例。 年齢:平均 65 歳。	スピロラクトン(25 mg)とプラセボによる二重盲検試験(治療試験)治療期間平均 24 ヶ月。	重症心不全患者に既存の治療に加えスピロラクトンを投与し、受容体レベルでアルドステロンの作用を遮断したところ、心不全による心事故発症率、死亡率(相対リスク低下率 30%)と入院(相対リスク低下率 35%)が明らかに減少し、NYHA に基づく重症度の有意な改善が認められた。
Pittら (2000) <sup>60)</sup> I	対象:高齢うっ血性心不全患者 3,152 例。 年齢:平均 71.4 歳(60 歳以上)。	ロサルタン(50 mg)とカプトプリル(50 mg)による二重盲検試験(治療試験)、治療期間 4 ヶ月。	ロサルタンとカプトプリルの心不全に対する効果は死亡率、心事故発症率、心事故発症率という点で同程度であった。心不全の第一選択薬は ACE 阻害剤であると考えられるが、忍容性の問題で使用できない場合には All 受容体拮抗薬も使用しうる薬剤である。
Packerら (1996) <sup>61)</sup> I	対象:うっ血性心不全(左室機能障害) 1,153 例。 年齢:平均 64.7 歳。	アムロジピン(5 mg/day を 2 週間投与後 10 mg/day を投与)とプラセボによる二重盲検試験、治療期間 6~33(平均 13.8)ヶ月。	心不全患者にアムロジピン投与したところ、死亡や心事故発症率には変化なかった。但し、アムロジピン投与は非虚血性心筋症患者の生存率を延長させる可能性がある。

### 3)心肥大

#### 勧告

心肥大を伴う高血圧治療では ACE 阻害薬はよい選択薬であるが、どの降圧薬であっても持続的降圧により肥大を退縮させることが期待できる。

#### 科学的証拠 (証拠能力=A)

肥大は圧負荷の結果生じ、持続的な降圧治療により退縮することが多い。

疫学研究により心肥大は高血圧患者の予後を規定する独立した要因のひとつであることが明らかにされており、心肥大を合併する患者では死亡率、虚血性心疾患による心事故や心不全の発症頻度が高い[62]。高血圧患者によって心肥大が退縮した患者群では、心事故発症率が減少したという報告がある。心肥大の退縮効果を各薬剤間で直接比較した成績は少ないが、メタアナリシスした検討では ACE 阻害薬の効果が最も大きいと報告されている[47,63]。しかし、心肥大の退縮にもっとも重要なのは十分な降圧であり、現在汎用されているどの薬剤でも持続的な降圧により心肥大を退縮させることが期待できる。

文献 AHCPR 評価	対象者	方法	結果
Schmiederら (1996) <sup>47)</sup> I	対象:二重盲検法で降圧薬治療され、前後に超音波心臓検査を受けた高血圧患者 1,205名。	39 論文のメタアナリシス プラセボ、利尿薬、β 遮断薬、Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬投与中に左室重量の経過観察のなされた二重盲検試験、無作為試験等。	左室肥大の退縮は利尿薬、β 遮断薬に比較してACE阻害薬で有意に大、Ca拮抗薬とは差なし。
Levyら (1990) <sup>62)</sup> II-2	対象:心肥大患者 3,220 例。 年齢:28~62(平均 55)歳。	心エコーによる左室重量の経過観察、観察期間 4 年間。	左室肥大患者は死亡を含めて心事故発症率が有意に高い(左室肥大は予後規定因子のひとつであり、心エコーはその評価に役立つ)。
Gottdienerら (1997) <sup>63)</sup> I	対象:高血圧にともなう心肥大患者 1,105 例。 年齢:記載なし。	アテノロール、カプトプリル、クロニジン、ジルチアゼム、ハイドロクロロサイアザイド、プラゾシンのうち一薬剤をランダム投与、二重盲検試験(予防試験)治療期間 1 年。	血圧が各薬剤で適切にコントロールされた(拡張期血圧 95~109 mmHg)状態で、カプトプリル、ハイドロクロロサイアザイド、アテノロール治療群では左室重量の減少(心肥大抑制)が認められたが、ジルチアゼム、クロニジン、プラゾシンでは効果がなかった。左室重量の減少(心肥大抑制)の程度はカプトプリルで最も顕著であった。

### <腎疾患患者の降圧目標と降圧薬の選択>

#### 勧告

高血圧は腎障害進展を促す重要な危険因子である。慢性腎疾患では食塩制限、蛋白制限を行い、降圧目標としては 130/85 mmHg 未満とし、尿蛋白 1g/日以上以上の患者は可能な限り 125/75 mmHg 未満を目標とする。いずれの降圧薬も有効であるが、蛋白尿減少効果、腎保護作用から ACE 阻害薬が最も推奨される。ただし、血清クレアチニンが 3.0 mg/dl 以上の患者では ACE 阻害薬の使用は避けるべきである。Ca 拮抗薬は腎機能に関係なく使用可能であり、腎保護作用も期待できる。利尿薬は体液量調節に不可欠であり、血清クレアチニンが 2.0 mg/dl 以上ではループ利尿薬を使用する。

#### 科学的証拠 (証拠能力=A)

血圧上昇は末期腎不全発生の独立した危険因子であり、高血圧コントロールが腎不全の予後に極めて重要であることが、米国、日本で行われた大規模コホート研究で明確に示されている[64,65]。慢性腎疾患患者における生活習慣の修正として食塩制限、蛋白制限が重要であり、日本腎臓学会のガイドライン[66]に具体的な基準が示されている。

腎疾患を有する高血圧患者の降圧目標を直接検討した研究はないが、MRFIT 研究[64]では末期腎不全発症の相対リスクは収縮期血圧 136 mmHg、拡張期血圧 86 mmHg 以上で、それ以下のものに比較して 2 倍となった。高血圧患者 107,192 人を段階的治療により積極的に治療した群と通常治療群に分けて 5 年間追跡した研究の解析では、血圧を低下させるほど腎障害の進行が抑制されることが示された[67]。また、腎障害を持つ高血圧患者 143 名を 3 年間治療追跡した研究では、降圧薬の種類に関係なく、平均血圧 100 mmHg(130/85 mmHg に相当)未満の患者の方が、それ以上のものに比較して腎機能障害の進行が少なかった[68]。以上の結果を総合すると、腎障害を有する患者の降圧目標としては 130/85 mmHg 未満が妥当と考えられる。さらに、840 名の腎障害を有する高血圧患者を 3 年間治療追

跡したMDRD研究[69]によると、1日1g以上の尿蛋白を有する患者では、平均血圧92 mmHg(125/75 mmHgに相当)以下まで降圧した群の腎機能低下が有意に遅延していた。このことから、当該患者では、降圧に耐えられる場合は125/75 mmHg未滿を降圧目標とすべきである。

本邦で施行された臨床研究を解析すると、腎障害を有する高血圧患者に対して、すべての降圧薬が有効かつ安全で使用可能である[70]。しかし、糖尿病性腎障害[71,73]ならびに非糖尿病性腎障害[72,74]において、ACE阻害薬は蛋白尿を減少させ、腎保護作用を示すことが内外の数多くの臨床試験で証明されており、第一選択薬とすべきである。ただし、高度腎機能障害患者では腎機能障害進行、高カリウム血症の危険性があり、JNC-VIでも血清クレアチニン3.0 mg/dl以上の患者への使用には注意を喚起している。

Ca拮抗薬、特に長時間作用型のCa拮抗薬は腎障害の程度に関係なく使用可能であり、ACE阻害薬と同等の腎保護作用を示したとの報告もみられる[75]。

利尿薬の有効性を証明した臨床研究はないが、腎障害患者における体液量調節の重要性は広く受け入れられており、利尿薬は治療に不可欠である。血清クレアチニンが2.0 mg/dl以上(JNC-VIでは2.5 mg/dl)ではサイアザイド系利尿薬は有効性が低く、ループ利尿薬の使用を推奨した。

文献 AHCPR 評価	対象者	方法	結果
Klagら (1996) <sup>64)</sup> II-2	対象:米国男性 332,544名。 年齢:35~57歳。	1973~1975年にMRFIT研究への参加の可否を選別した対象者について、1990年までに末期腎不全にいたったかどうかを調べ、背景となる危険因子を解析した。	814人が末期腎不全となり、血圧と末期腎不全発症率には強い段階的な相関関係が認められ、血圧が唯一の独立した末期腎不全の危険因子であった。最適血圧と比較した場合、正常高値血圧でも末期腎不全にいたる危険率は上昇していた。
Isekiら (1996) <sup>65)</sup> II-2	対象:沖縄の地域 住民107,192名。 年齢:18歳以上。	1983年検診で検尿と血圧測定を受けた対象者について、1994年まで末期腎不全にいたったかどうかを調べ、危険因子を解析した。	193人が末期腎不全となり、拡張期血圧上昇が末期腎不全の危険因子であった。
日本腎臓学会 (1997) <sup>66)</sup> III		ガイドライン 日本人の腎疾患患者に対する生活指導、食事療法のガイドラインを示している。	
Shulmanら (1989) <sup>67)</sup> I	対象:高血圧患者 10,940名。 年齢:30~69歳。	段階的な降圧治療群と通常 の降圧治療群に分け5年間 追跡し、総死亡率、心臓、 脳、腎臓の事故発生率を検 討した。	血清クレアチニン上昇は死亡率の独 立した危険因子である。段階的な降 圧治療群で腎機能障害の進行が低 く、より積極的な降圧を行ったほうが 腎障害進行予防に有効であった。
Zucchelliら (1992) <sup>68)</sup> I	対象:固定した腎障 害を持つ高血圧患 者142名。 年齢:18~70歳。	1年間古典的降圧療法を行 い、その後無作為にカプト プリルまたはニフェジピン治 療群に振り分け、3年間追 跡し、腎機能の経過を比較 検討する。	2群間で降圧度、腎機能障害の進行 度合に有意差はなかった。降圧薬に 関係なく、平均血圧100 mmHg (130/85 mmHg)未滿の患者が、腎 障害の進行が少なかった。
Petersonら (1995) <sup>69)</sup> I	対象:腎障害を伴う 高血圧患者840 名。 年齢:18~70歳。	通常降圧目標群(60歳以 下で平均血圧≤107 mmHg)とより低い降圧目標 群(60歳以下で平均血圧≤ 92 mmHg)に分け、腎機能 (糸球体濾過率と蛋白尿)の 経過を3年間追跡した。	患者全体ではより低い降圧目標群の 優位性は示せなかったが、階層別 の解析で1日尿蛋白1g以上の患者で は、より低い降圧群(平均血圧≤92, 又は≤125/75 mmHg)で有意に腎機 能低下が緩徐であった。

北 俊弘ら (2000) <sup>70)</sup> II-3	本邦で実施された臨床研究報告 64 編。	腎実質性高血圧又は腎障害を伴う高血圧患者を対象として、本邦で実施された臨床研究論文を、降圧薬のクラス毎に集計解析した。	5 群いずれのクラスの降圧薬も腎実質性高血圧又は腎障害を伴う高血圧患者に対し有効性が高く、十分な安全性が確認された。
Taguma ら (1985) <sup>71)</sup> II-3	対象: 高度の蛋白尿を呈する糖尿病性腎症患者 10 名。	カプトプリル 37.5 mg を投与し、蛋白尿が減少するかどうかを検討した。	2 週間以内に蛋白尿は減少し、1 例を除き血清クレアチニンは増加しなかった。蛋白尿減少と血圧低下は関連がなかった。
Omata ら (1996) <sup>72)</sup> II-2	対象: 腎生検で証明された慢性糸球体腎炎患者 104 名。	ACE 阻害薬または Ca 拮抗薬にて治療し、24 時間血圧モニタリング (ABPM) により低血圧、正常血圧、高血圧群に分類し、腎機能障害の進行を評価した。	Ca 拮抗薬治療群では低血圧群で腎機能の改善がみられたが、高血圧群では腎障害は進行した。ACE 阻害薬治療群では血圧に関係なく腎機能は不変であった。
Lewis ら (1993) <sup>73)</sup> I	対象: 蛋白尿 (≥ 500mg/日) を有する 1 型糖尿病性腎症患者 409 名。年齢: 18~49 歳。	無作為にカプトプリル又はプラセボ群に分け、降圧目標 140/90 mmHg 以下とし、1.8~4.8 年追跡し、血清クレアチニンが基礎値の 2 倍になった時点を end point とし、腎障害の進行を検討した。	血清クレアチニンが 2 倍になるリスクはカプトプリル群で 48% 低下し、死亡、透析、腎移植にいたるリスクも 50% 低下した。ACE 阻害薬の腎保護作用が証明された。
Giatras ら (1997) <sup>74)</sup> I	10 の研究の 1,594 名。	糖尿病性腎症を除く腎障害患者を対象として、ACE 阻害薬と他の降圧薬を比較した無作為試験で、1 年以上追跡した研究を集計し、メタアナリシスを行った。	ACE 阻害薬は他の降圧薬より、非糖尿病性腎障害患者が末期腎不全に至る率を減少させるのに有効である。
Bretzel (1997) <sup>75)</sup> III		総説	長時間作用型の Ca 拮抗薬は ACE 阻害薬と同等の蛋白尿減少作用、糸球体濾過率低下遅延作用がある。

### <透析患者の降圧治療>

#### 勧告

透析患者の血圧管理には適切なドライウェイトの設定が重要である。降圧薬の選択においては作用機序、薬物代謝、排泄経路、透析性、持続時間などを考慮すべきであり、Ca 拮抗薬、透析性のない ACE 阻害薬、AII 受容体拮抗薬などが推奨される。ACE 阻害薬は陰性荷電の透析膜を用いるとアナフィラキシー様ショックを引き起こすことがあり、併用は避けるべきである。

#### 科学的証拠 (証拠能力=B)

透析患者の血圧上昇は体液量に依存している部分が多く、適切なドライウェイトの設定と体重管理は透析療法の基本であるとともに、血圧管理においても最も重要な要素である。

透析患者では腎機能が廃絶しており、一方で透析による薬剤の排除も考慮しなければならない特殊な代謝状態にあることから、降圧薬の選択においては作用機序、薬物代謝、排泄経路、透析性、持続時間などへの配慮が必要である。

利尿薬を除くいずれの降圧薬でも透析患者における降圧効果は確認されているが、厳密な比較対照試

験はなされていない。Ca拮抗薬、透析性のないACE阻害薬、AⅡ受容体拮抗薬などが作用機序、代謝面から推奨され、有用性も報告されている[76]。ACE阻害薬使用患者が、陰性荷電の透析膜を用いた透析中にアナフィラキシー様ショックを引き起こしたとの副作用報告が多数あり、生命に関わる重大な副作用であり、特に注意を喚起した。

文献 AHCPR 評価	対象者	方法	結果
Sarachoら (1998) <sup>76)</sup> Ⅱ-3	対象:透析患者で 高血圧を示す症例 406名。 年齢:平均55歳。	AⅡ受容体拮抗薬ロサルタンを投与し、血圧、忍容性、アナフィラキシーの有無を6ヶ月間観察した。	ロサルタンは降圧効果、忍容性に優れ、ACE阻害薬よりもAN69膜によるアナフィラキシーが少なかった。

### <糖尿病合併高血圧の治療>

#### 勧告

糖尿病合併高血圧では、心血管系合併症が多く、両疾患の合併例における降圧療法においては、降圧目標をより低めに設定し、厳格な血圧管理が必要である。降圧薬としては、ACE阻害薬・Ca拮抗薬が第1選択薬となる。

#### 科学的証拠 (証拠能力=A)

糖尿病合併高血圧の降圧療法において、拡張期血圧85 mmHgよりも80 mmHg以下が[77]、154/87 mmHgより144/82 mmHgで心血管系合併症発症抑制がより顕著[40]との成績、更には正常血圧者でも予防効果があるとの成績[78]より、降圧を厳格に行うことで心血管系合併症がより著明に抑制されることは欧米の大規模試験によって証明されている。

降圧薬選択については、ACE阻害薬[39,42,79-81]や長時間作用型Ca拮抗薬[80,82,83]で、合併症発症を有意に抑制したとの成績があり、両薬剤が第1選択薬として推奨される。糖尿病性腎症に対してはACE阻害薬の有用性が確認されている[79]が、本邦の成績ではCa拮抗薬がACE阻害薬と同等の腎保護作用を有すること[80]も報告されている。

文献 AHCPR 評価	対象者	方法	結果
Hanssonら (1999) <sup>39)</sup> Ⅰ	対象:拡張期血圧 100 mmHg以上の 高血圧患者 10,985 例、糖尿病合併例 572例。 年齢:25~66歳。	ACE阻害薬(カプトプリル)、利尿薬(ヒドロクロロチアジド)による治療の脳心血管系合併症予防効果をPROBE法で比較した試験、追跡期間6.1年。	ACE阻害薬治療群では心血管疾患の発症および死亡のリスクを利尿薬またはβ遮断薬と同程度に低下した。糖尿病合併例では、カプトプリル群で利尿薬またはβ遮断薬群に比し、心血管系疾患の頻度が有意に低下した。
UKPDS39 (1998) <sup>40)</sup> Ⅰ	対象:高血圧を合併する2型糖尿病患者、1,148例。 年齢:25~65歳。	目標血圧を150/85 mmHg未満としてACE阻害薬あるいはβ遮断薬を投与した群と、目標血圧を180/105 mmHg未満として上記薬剤を投与しない群での糖尿病に関連する死亡、合併症のリスクを比較検討した。	目標血圧を150/85 mmHg未満とした群(144/82 mmHg)で降圧群(154/87 mmHg)に比べて、ACE阻害薬、β遮断薬ともに糖尿病に関連する合併症のリスクを同等に減少させた。

<p>The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigator (2000)<sup>42)</sup> I</p>	<p>対象:冠動脈疾患、脳卒中、末梢血管疾患歴、他の心血管リスク因子のある高リスク糖尿病患者 3,577 名。 年齢:55 歳以上。</p>	<p>ACE阻害薬(ラミプリル)とプラセボの心血管死、心筋梗塞、脳卒中死亡、全死亡などへの効果を二重盲検法で比較、追跡期間 4.5 年。</p>	<p>ACE 阻害薬群でプラセボ群に比して心血管疾患発症のリスクを約 25~30%減少させた。</p>
<p>Hanssonら (1998)<sup>77)</sup> I</p>	<p>対象:26カ国における拡張期血圧が 100~115 mmHg の高血圧患者 18,790 名、糖尿病合併例 1,501 名。 年齢:50~80 歳。</p>	<p>目標血圧を拡張期血圧 ≤ 90 mmHg、≤85、≤80 の 3 群に分けて基本薬をフェロジピン 5 mg、目標血圧が得られるまで ACE 阻害薬、β 遮断薬追加やフェロジピン増量。</p>	<p>心血管事故発生率は 82.6 mmHg、心血管死発生率は 86.5 mmHg で最小であった。糖尿病合併例では 80 mmHg 以下を目標とした群で 85 mmHg、90 mmHg 未満を目標とした群より有意に心血管系合併症が低下していた。</p>
<p>Ravidら (1993)<sup>78)</sup> I</p>	<p>対象:テルアピブ地域の 6 施設における、正常血圧で心血管系合併症が無く罹病歴 10 年未満の 94 名の早期糖尿病性腎症を有する 2 型糖尿病患者。 年齢:50 歳未満。</p>	<p>エナラプリル群とプラセボ群の 2 重盲検試験で腎症への進展を尿蛋白と血清クレアチニン値で 5 年間追跡して対比した。</p>	<p>プラセボ群では腎症は進展したが、ACE 阻害薬群では尿蛋白量とクレアチニン値は増加せず、長期にわたって安定していた。両群の血圧に変動はなく降圧とは独立した効果であった。</p>
<p>The EUCLID Study Group (1997)<sup>79)</sup> I</p>	<p>対象:欧州で行われていた EURODIAB Study から選ばれた 530 名の正常血圧糖尿病患者。 年齢:20~59 歳。</p>	<p>リシノプリル群とプラセボ群の二重盲検試験で腎症の発症と進展について尿中蛋白排泄量を 2 年間追跡対比した。</p>	<p>プラセボ群で腎症は発症・進展したが、ACE 阻害薬群では尿蛋白量は増加せず、長期にわたって腎症の発症・進展を抑制した。</p>
<p>J-MIND 研究グループ (1999)<sup>80)</sup> I</p>	<p>対象:高血圧を伴う NIDDM 患者 436 例。 年齢:60.1±8.7 歳。</p>	<p>尿中アルブミン排泄量に対するニフェジピン時効錠と ACE 阻害薬の効果を 2 年間にわたり、対象を 2 群に分け検討。</p>	<p>尿中アルブミン排泄量に及ぼす影響は 2 群間に差を認めなかった。また、心血管系イベントの発現頻度にも両群に差を認めなかった。</p>
<p>American Diabetes Association (1989)<sup>81)</sup> III</p>		<p>総説</p>	<p>喫煙、高血圧、高脂血症といった心血管系危険因子単独よりも、糖尿病がそれに加わると、さらに心血管系のイベントの頻度が増加する。糖尿病患者において、非糖尿病患者同様、これらの危険因子を適切に治療、管理することで、心血管系合併症を発症や進展を予防する可能性が示唆される。</p>
<p>Iimuraら (1996)<sup>82)</sup> III</p>	<p>対象:本態性高血圧患者 7 名。 年齢:47.1±4.6 歳。</p>	<p>対象において 2 週間 Ca 拮抗薬(塩酸マニジピン)を投与し、前後でグルコースランプ法によりインスリン感受性を測定した。</p>	<p>Ca 拮抗薬により 22 mmHg の降圧と共に有意なインスリン感受性改善をみた。</p>

<p>Tuomilehto ら (1999)<sup>83)</sup> I</p>	<p>対象:高齢者収縮期高血圧患者 4,695 名、うち糖尿病合併 492 名。 年齢:60 歳以上。</p>	<p>糖尿病群、非糖尿病群を 2 群に分け、プラセボあるいはニトレンジピンを投与(降圧不十分ならエナラプリル、ヒドロクロロチアジを追加)、2 年間追跡調査して、心血管系イベント発症への降圧効果を比較した。</p>	<p>両群共にプラセボに比べて 9~10 mmHg 収縮期血圧が低下し、降圧による心血管イベント抑制は、糖尿病群で非糖尿病群に比べて有意に顕著であった。</p>
--	---	--	--

### ＜高脂血症を合併する高血圧治療の重要性＞

#### 勧告

高血圧と高コレステロール血症を合併する動脈硬化のハイリスク群では、積極的な降圧および血清コレステロール低下療法が必須であり、これによって虚血性心疾患や脳卒中の発症および再発を防ぐことが可能である。

#### 科学的証拠 (証拠能力=A)

高血圧に高コレステロール血症が合併すると動脈硬化のリスクが飛躍的に増大することは、多くの疫学調査によって証明されている。したがって両疾患に対する積極的な管理が極めて重要である。4,444 名の冠動脈疾患の既往を有する高コレステロール血症患者を simvastatin もしくはプラセボで治療して平均 5.4 年間調査した結果、simvastatin 群で総死亡を 30%、重篤な心血管イベントを 34%さらに冠動脈インターベンションの施行を 37%それぞれ有意に減少させることができた[84]。さらに、心筋梗塞の既往のない高コレステロール血症男性患者 6595 名に pravastatin もしくはプラセボを投与して平均 4.9 年間調査した結果、pravastatin 群で冠動脈疾患死および非致死性心筋梗塞発生が 31%、インターベンション施行が 37%それぞれ有意に減少し、総死亡も 22%減少した[85]。これらの成績は、虚血性心疾患の一次および二次予防のいずれにおいても高コレステロール血症治療の有効性を支持するものである。これらの大規模臨床試験のデータを基に作成されたガイドラインの勧告、および高コレステロール血症治療試験のメタアナリシス結果をもとに作成されたわが国の高脂血症治療ガイドライン[86]では、総コレステロール 220、LDL-コレステロール 140、中性脂肪 150mg/dl 以上を高脂血症と定義し、特に高コレステロール血症の管理基準では高血圧を含む冠動脈疾患危険因子の有無別に治療目標を示している。

文献 AHCPR 評価	対象者	方法	結果
<p>The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (1994)<sup>84)</sup> I</p>	<p>対象:スカンジナビア 5 カ国の冠動脈疾患の既往を有する高コレステロール血症患者 4,444 例。 年齢:35~69 歳。</p>	<p>Simvastatin 群とプラセボ群の二重盲検による平均 5.4 年間のイベント発生調査。</p>	<p>Simvastatin 群で総死亡 30%、重篤な心血管イベント 34%、インターベンション施行 37%、それぞれ有意に減少した。</p>
<p>Shepherd ら (1995)<sup>85)</sup> I</p>	<p>対象:心筋梗塞の既往のない高コレステロール血症男性患者 6,595 例。 年齢:45~64 歳。</p>	<p>Pravastatin 群とプラセボ群の二重盲検による 4.9 年間のイベント発生調査。</p>	<p>Pravastatin 群で冠動脈疾患死および非致死性心筋梗塞発生が 31%、インターベンション施行が 37%有意に減少し、総死亡も 22%減少した。</p>



日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドライン検討委員会(1997) <sup>86)</sup> III	わが国の高脂血症、動脈硬化研究の集大成となるべき本邦のデータと海外のガイドラインを対象に分析した。	本邦の高脂血症、特に高コレステロール血症治療のデータのメタアナリシス結果を元に、海外ガイドラインを参考として各種基準値を設定した。	総コレステロール 220、LDL-コレステロール 140、中性脂肪 150 mg/dl 以上を高脂血症とし、特に高コレステロール血症の管理基準を示した。
---	---	---	--

### <肥満を合併した高血圧治療の重要性>

#### 勧告

肥満者の高血圧合併頻度は高く、両者の合併は心血管病発症の危険性を増大させる。肥満者の降圧療法では、まず食事・運動療法による減量の徹底が重要であり、十分な減量後も降圧が不十分な場合、標的臓器障害合併時には適切な降圧薬治療を併用する。

#### 科学的証拠（証拠能力=A）

肥満が心血管疾患の重要な危険因子であることは、多くの疫学的研究によって証明されている。肥満者の高血圧合併頻度は非肥満者の2～3倍に達する[87]。Framingham研究により、高血圧と肥満の合併は相加的に心血管合併症の発症を増加させることが知られている。両者を合併する患者への降圧薬としては、同時に合わせ持つことの多い脂質代謝異常や糖代謝異常、インスリン抵抗性を改善させるACE阻害薬、AⅡ受容体拮抗薬、α遮断薬が勧められる。肥満を伴う高血圧は治療抵抗性を示すことが稀ではなく、少量(1錠以下)のサイアザイド剤の併用は代謝面の悪影響も少なく有用とされている。

文献 AHCPR-評価	対象者	方法	結果
厚生省保健医療局健康増進栄養課(1992) <sup>87)</sup> III	対象:基礎調査により単位区域から無作為抽出した世帯における住民。	身体状況および栄養摂取状況に関する調査票記入による調査および計測。	肥満者における高血圧合併頻度は、非肥満者の2～3倍であることを明らかにした。

### <老年者高血圧>

#### 1)治療効果

##### 勧告

高齢者高血圧においても適切な降圧により心血管合併症の発症を有意に抑制することが証明されており、80歳前半までは積極的な治療を行う。70歳代80歳代では治療対象血圧、降圧目標はやや高めに設定する。降圧は2ヶ月以上かけて行う。合併症のない場合、長期間作用型ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬、ACE阻害薬、あるいは少量のサイアザイド系利尿薬を第一選択薬として用いる。

#### 科学的証拠（証拠能力=A）

60歳ないし70歳以上の高齢者高血圧においても高齢者高血圧を治療した場合、心血管病の発症を抑制することは主として欧米における大規模臨床試験で証明されている。60歳以上の高血圧例840例と対象としたEWPHE試験[89]ではサイアザイド系利尿薬とカリウム保持性利尿薬にて平均4.7年間治療した結果、プラセボ群と比し実薬群では心血管死亡率が27% (p=0.037)、エンドポイントとなる心血管合併症(心血管疾患、頭蓋内出血、乳頭浮腫、網膜内出血・滲出、うっ血性心不全)の発症率は60%の有意

の低下を認めた。60歳以上の老年者収縮期高血圧 4,736例(収縮期血圧 160~219 mmHg、拡張期血圧 90 mmHg 以下)を対象とした SHEP 試験[28]において利尿薬(あるいはβ遮断薬)にて3年間治療した結果、プラセボ群に比し、実薬群の5年間の脳卒中発症率の相対危険度は0.64(p<0.0003)、虚血性心疾患は0.73、主要心血管イベントでは0.6、全死亡は0.87といずれも有意に低下していた。また70~84歳の高齢者高血圧 1,627例を対象とした STOP-Hypertension[29](対象収縮期血圧 180~230 mmHg および拡張期血圧 90 mmHg 以上)ではβ遮断薬または利尿薬を用い平均25ヶ月治療し、プラセボ群に比し実薬群では脳卒中、心筋梗塞、その他の心血管死の合計発生率は相対危険率0.60と有意(p=0.0031)低下し、致死性・非致死性脳卒中発症は0.53(p=0.0081)に低下し、また全死亡数についても0.57(p=0.0079)とそれぞれ有意の低下が認められた。また年齢別の上記合計発生率では、対象となった70~84歳の全年齢層で降圧療法の有効性が認められた。65歳~74歳の高齢者 4396例(収縮期血圧 160~209 mmHg および拡張期血圧 115 mmHg 未満)を対象とした MRC-II 試験[30]では、利尿薬、β遮断薬、プラセボの単盲検法により平均5.8年観察した。プラセボ群に比し、実薬群ではイベント発症率は脳卒中で25%、冠動脈疾患で19%、心血管系疾患で17%の有意の低下を認めた。一方、β遮断薬群ではプラセボ群と比べていずれも有意な変化は認められなかった。60歳以上の収縮期高血圧患者 4695例(収縮期血圧 160~219 mmHg および拡張期血圧 95 mmHg 未満)を対象とした Syst-Eur 試験[32]ではジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬(必要に応じてエナラプリルまたはヒドロクロロチアジドを追加)とプラセボの2群間において2年間観察し、実薬群では脳卒中の発症率はカルシウム拮抗薬群では1,000患者・年あたり7.9とプラセボ群の13.7に対し42%有意に低下した(p=0.003)。また突然死を含む全てのエンドポイントではカルシウム拮抗薬群で26%、非致死性エンドポイントでは33%低下した。サイアザイド系利尿薬に関してはプラセボ群と利尿薬群にて二重盲検法にて平均4.6年心血管イベントの観察をし、利尿薬群では心血管死で38%、心筋梗塞死で60%の有意の低下が認められたとの報告があった。また同じアジア圏である中国での Syst-China 試験[33]でもプラセボ群とCa拮抗薬(必要に応じて利尿薬、ACE阻害薬追加)群にて平均2年心血管イベントの発症を観察した結果、Ca拮抗薬では脳卒中で38%、心血管死で39%、全死亡で39%と有意の低下が認められた。本邦でも降圧薬効果の比較試験が行われており、NICS-EH 試験[34]では60歳以上の高血圧患者においてCa拮抗薬群と利尿薬群にて平均5年心血管イベントを観察した結果、Ca拮抗薬群と利尿薬群2群間では血圧降下度、心血管死、risk ratioともに有意差はなかったこと、また PATE-Hypertension 試験[38]ではCa拮抗薬群とACE阻害薬群にて平均28.4ヶ月心血管イベントの観察をした結果、Ca拮抗薬とACE阻害薬2群間では心血管死、脳卒中、全死亡ともに有意差は認めなかったとの報告があり、欧米における大規模臨床試験と近似した成績が得られている。ただし本邦では欧米と異なり脳卒中が心筋梗塞の4倍程度多いことも示されている。

文献 AHCPR 評価	対象者	方法	結果
SHEP Cooperative Research Group (1991) <sup>28)</sup> I	対象:高齢者収縮期高血圧 4,736名。 年齢:60歳以上。	降圧薬(利尿薬、β遮断薬)による治療が脳心血管系合併症を予防するかをプラセボ対照二重盲検試験で検討、追跡期間は平均4.5年。	実薬群の5年間の脳卒中発症率、虚血性心疾患など主要心血管イベントは有意に低下した。
Dahlöfら (1991) <sup>29)</sup> I	対象:高齢者高血圧 1,627名。 年齢:70~84歳。	降圧薬(利尿薬、β遮断薬)による治療が脳心血管系合併1627名症を予防するかをプラセボ対照二重盲検試験で検討、追跡期間は平均2年。	実薬群では心血管死、脳卒中発症、全死亡はともに有意の低下が認められた。
MRCグループ (1992) <sup>30)</sup> I	対象:老年者高血圧 4,396名。 年齢:65~74歳。	利尿薬・β遮断薬・プラセボの単盲検法により平均5.8年、心血管イベントの発症を観察した。	実薬群ではイベント発症率は脳卒中で25%、冠動脈疾患で19%、心血管系疾患で17%の有意の低下を認めた。一方、β遮断薬群では効果は認められなかった。

Staessenら (1997) <sup>32)</sup> I	対象:高齢者収縮期高血圧 4,695名。 年齢:60歳以上。	Ca拮抗薬ニトレンジピンを中心とした治療が脳心血管系合併症を予防するかをプラセボ対照二重盲検試験で検討、追跡期間は平均2年。	実薬群では脳卒中で42%、心エンドポイントで26%の有意の低下を認めた。
Liuら (1998) <sup>33)</sup> I	対象:老年者収縮期高血圧患者 2,394名。 年齢:60歳以上。	Ca拮抗薬ニトレンジピンを中心とした治療が脳心血管系合併症を予防するかをプラセボ対照二重盲検試験で検討、追跡期間は平均3年。	実薬群では脳卒中で38%、心血管死で39%、全死亡で39%と、有意の低下が認められた。
National Intervention Cooperative Study in Elderly Group (1999) <sup>34)</sup> I	対象:老年者高血圧患者 414名。 年齢:60歳以上。	Ca拮抗薬(ニカルジピン)あるいは利尿薬による治療が脳心血管系合併症を予防するかを二重盲検試験で検討、追跡期間は平均5年。	Ca拮抗薬群と利尿薬群2群間では血圧降下度、心血管死、risk ratioともに有意差はなかった。
Ogiharaら (2000) <sup>38)</sup> II-1	対象:高齢者高血圧患者 1,748名。 年齢:60歳以上。	Ca拮抗薬(マニジピン)、ACE阻害薬(デラプリル)による治療の脳心血管系合併症予防効果を比較したオープン試験、追跡期間28.4ヵ月。	Ca拮抗薬とACE阻害薬2群間では心血管死、脳卒中、全死亡ともに有意差は認めなかった。また過度(120mmHg以下)の収縮期血圧降下は不要で危険でもある例もあった。
Ameryら (1985) <sup>89)</sup> I	対象:老年者高血圧患者 840名。 年齢:60歳以上。	プラセボ群と利尿薬群にて二重盲検法にて平均4.7年心血管イベントの観察をした。	心血管死亡率が27%(p=0.037)、エンドポイントとなる心血管合併症の発症率は60%の有意の低下を認めた。

## 2)治療対象

### 勧告

高齢者高血圧に関しては大規模臨床試験では160/90~100mmHg以上を対象として治療効果が証明されており、80歳前半までは積極的な治療を行う必要がある。さらに本邦における専門家を対象とした調査に基づいて70歳代、80歳代では治療対象血圧はやや高めに設定する。

### 科学的証拠(証拠能力=B)

治療対象としての年齢を考慮するか否かについては75歳以上の男性では拡張期血圧と余命が逆相関すること、また85歳以上の超高齢者群までは収縮期、拡張期血圧と余命が逆相関することが報告されており、さらにEWPHE試験[89]やSTOP-Hypertension試験[29]では80歳ないし80歳代後半では治療効果が消失することなどにより年齢はある程度考慮すべきと考えられる。

治療対象血圧についてはEWPHE試験[89]やSHEP試験では収縮期については160~230mmHgをエントリー基準として治療効果が得られており、拡張期血圧は90mmHg以上を対象としているものが多い。本邦での蔵本らの成績からは170/90mmHg以上を治療対象とすべきとしており、また臨床高血圧専門医に対するアンケート調査[90]では大多数が70歳代、80歳代では収縮期血圧は治療対象を高めにすることを妥当と回答している。

文献 AHCPR 評価	対象者	方法	結果
Dahlöfら (1991) <sup>29)</sup> I	対象:高齢者高血 圧 1,627 名。 年齢:70~84 歳。	降圧薬(利尿薬、β 遮断薬) による治療が脳心血管系合 併 1627 名症を予防するか をプラセボ対照二重盲検試 験で検討、追跡期間は平均 2 年。	実薬群では心血管死、脳卒中発症、 全死亡はともに有意の低下が認めら れた。
Ameryら (1985) <sup>89)</sup> I	対象:老年者高血 圧患者 840 名。 年齢:60 歳以上。	プラセボ群と利尿薬群にて 二重盲検法にて平均 4.7 年 心血管イベントの観察をし た。	心血管死亡率が 27% (p=0.037)、エ ンドポイントとなる心血管合併症の発 症率は 60%の有意の低下を認めた。
荻原ら (1994) <sup>90)</sup> III	対象:老年者高血 圧患者。	本邦において高血圧診療 に携わっている専門家(主と して高血圧学会ならびに循 環器学会評議員)123 名に 対する郵送法によるアンケ ート調査を実施した。	治療対象について 50%は年齢の上 限を考慮しないとし、のこり 50%は 80 歳または 85 歳を上限とした。また治療 対象血圧値は 70 歳代、80 歳代では やや高めに設定された。

### 3)降圧目標

#### 勧告

高齢者においては臓器血流の保持, 自動調節能の回復のため, 急激かつ過度の降圧は避け, 緩徐な降圧を心掛ける. 高齢者ほど降圧目標値を高めに設定し, 心血管系合併症のない例では拡張期血圧の降圧目標値は 60 歳代では 140 mmHg 以下、70 歳代では 150~160 mmHg 以下、80 歳代では 160~170 mmHg 以下、拡張期血圧の降圧目標値はいずれの年齢においても 90 mmHg 未満とする。すでに心血管系合併症を有する場合は、重症度や QOL を考慮して、個々の症例で適切な降圧レベルを設定する。

#### 科学的証拠 (証拠能力=B)

一般に老年者の降圧目標は、若年者あるいは中年者に比べると高めに設定すべきである。その理由は老年者ではすでに臓器障害を有することが多いこと、重要臓器特に脳血流の自動調節能の障害がみられること、薬物の副作用が出現しやすいことなどがあげられる。

降圧目標のレベルに関しては、降圧による J 型現象が観察されたため収縮期血圧 150 mmHg 以下、拡張期血圧 85 mmHg 未満に降圧する場合は慎重を要するが J 型現象の有無を検討した HOT 試験では降圧治療の恩恵は収縮期血圧 130~140 mmHg、拡張期血圧 80~85 mmHg で最大となり、これよりさらに降圧しても心血管系疾患の罹患率・死亡率は有意に上昇していない。ただし 70 歳以上では既に臓器障害を伴っていることが多いので、これよりも高めに設定してより慎重な降圧が必要となる。一方、臓器合併症あるいは他の危険因子として、心臓血管系疾患(左室肥大、虚血性心疾患、脳血管障害、腎機能障害)、糖尿病、高脂血症、心臓血管系疾患の家族歴などが存在すると心臓血管系事故が発症しやすいので、観察期間をより短期間とし、降圧を必要とする血圧レベルも合併症に応じて設定する。

### 4)降圧薬の選択

#### 勧告

合併症のない場合、持続性(1日1回または2回)Ca拮抗薬、ACE阻害薬(咳の副作用で使用できない場合アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬)、あるいは少量のサイアザイド系利尿薬(+カリウム保持性利尿薬)を第一選択薬として使用する。降圧効果の不十分な場合や忍容性に問題がある場合には第一選択薬の他薬物への変更、2薬併用(Ca拮抗薬+ACE阻害薬、ACE阻害薬+少量の利尿薬)、さらにはこ