

I 高齢者感染症の特徴

表2 薬物動態の加齢変化に影響する生理学的変化

薬物動態	生理学的加齢変化
吸収	胃腸管血流量減少 胃内 pH 上昇 胃腸管吸収表面積減少 胃腸管運動低下
分布	心拍出量減少 体内水分量減少 体内脂肪分上昇 血中アルブミン低下 lean body mass 減少
代謝	肝重量減少 肝薬物代謝酵素活性低下 肝血流量減少
排泄	腎血流量減少 GFR 減少 尿細管分泌機能低下

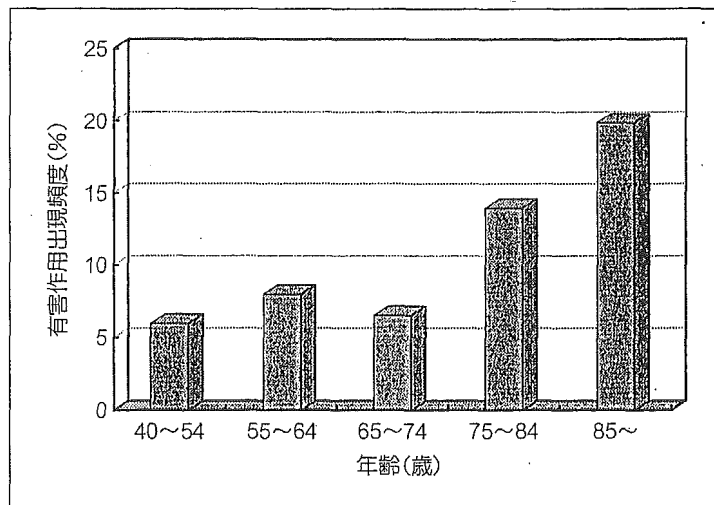


図2 年代別の薬剤による有害作用出現頻度

薬剤による有害作用の出現は75歳を超えると頻度が上昇し、後期高齢者ではさらにその頻度が上昇する。

(文献2より改変)

められる。図2には年齢別の薬物有害作用出現頻度を示したが、この調査によると75歳以降、薬物による有害作用出現頻度は上昇しており、高齢者では薬物の副作用に細心の注意を払う必要がある<sup>2)</sup>。副作用の出現頻度を抑えるためには、薬剤数を制限すること、投与量を制限すること、緩徐に開始することが望ましいが、感染症の急性期にはこのような

原則を守ることは困難であるため、慢性疾患に対する薬物を予め最適化しておく必要がある。

高齢者では特に腎機能の低下が薬物動態に大きく影響するため、腎機能に応じた投与量の修正が必要となる場合がある。多くの薬物の排泄様式がクレアチニンの排泄様式に類似していることから、腎機能の指標として一般

にクレアチニンクリアランス (Clcr) が用いられるが、実測されていない場合には以下の方法により推定が可能である。

Jelliffe 法<sup>3)</sup>：

推定 Clcr (男性)

$$= \frac{98 - (0.8 \times (\text{年齢} - 20))}{\text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}}$$

推定 Clcr (女性) = 推定 Clcr (男性) × 0.9

Cockcroft-Gault 法<sup>4)</sup>：

推定 Clcr (男女とも)

$$= \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}}{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}}$$

腎機能低下症例に対する薬物投与修正法の代表的なものに Giusti-Hayton 法<sup>5)</sup>がある。この方法は薬物投与補正指数 (G) を算出し、これにより投与量 (D) または投与間隔 ( $\tau$ ) を修正するものである。以下にその計算式を記す。

$$G = 1 - fu \left[ 1 - \frac{\text{推定 Clcr}}{\text{健常者の Clcr}} \right]$$

D = 健常者の投与量 × G

$\tau$  = 健常者の投与間隔 ÷ G

健常者の Clcr は臨床的には 100 (mL/min) を代用することができる。また、fu とは対象薬物の尿中未変化体排泄率 (腎から未変化のまま排泄される薬物の割合) であり、式からわかるようにこの数字の大きいものほど G の値は小さくなり D や  $\tau$  の値に大きく影響する。したがって、fu 値の大きな薬物は腎機能低下の影響を大きく受けることとなる。表 3 には fu 値が 0.8 以上となる主な薬物を示したが、セフェム系やアミノグリコシド系の抗生剤も含まれている。これらの薬物を腎機能低下症例に投与する場合は、G の値に応じて投与量を修正するか、あるいは投与間隔を修正する。

表 3 fu 値が 0.8 以上である主な薬物

薬剤名	fu 値
amikacin	0.98
cefamandol	0.96
cefuroxime	0.96
amantadine	0.95
atenolol	0.95
gentamicin	0.95
lithium	0.95
netilmicin	0.95
streptomycin	0.95
tobramycin	0.95
cefadroxil	0.93
ceftizoxime	0.93
ticarcillin	0.92
cephalexin	0.90
flucytosine	0.90
kanamycin	0.90
cefonicid	0.88
enalapril	0.88
methicillin	0.88
amoxicillin	0.86
cephradine	0.86
ceforanide	0.85
pyridostigmine	0.85
vancomycin	0.85
ceftazidime	0.84
carbenicilli	0.82
cefazolin	0.80
ethambutol	0.80
sulbactam	0.80

高齢者は一般に薬物の有効治療域が若年者に比べて狭いため薬効および副作用を正しく評価することが極めて重要である。しかしながら高齢者では症状が非定型的であり、個人差も大きいため薬効の評価が困難となる場合も少なくない。評価にあたっては若年者と同様に薬剤の投与前に病態に応じた症状・理学所見・検査所見などの指標を確立し、また治療の目標値および目標に到達するスピードを予め設定しておかなければならない。高血圧や高脂血症などについては高齢者でのエビデンスに基づいたガイドラインがすでに作成さ

I 高齢者感染症の特徴

表4 薬物血中モニタリング (TDM) が有用な  
主な抗生物質

抗生物質	有効血中濃度 (μg/mL)	
	ピーク	トラフ
amikacin	15 ~ 25	4 ~ 6
gentamicin	4 ~ 10	< 2
kanamycin	20 ~ 25	4 ~ 6
netilmicin	4 ~ 10	< 2
tobramycin	4 ~ 10	< 2
chloramphenicol	10 ~ 25	

表5 中止に際して徐々に減量  
すべき薬剤

抗痙攣薬
バルビツール酸
抗うつ薬
ベンゾジアゼピン
向精神薬
麻薬
副腎皮質ステロイド
β遮断薬
亜硝酸薬
メチルドパ

れているため参考とするのがよいであろう。抗生物質に関しては薬物血中モニタリング (therapeutic drug monitoring ; TDM) により、投与量の再調整をすることが可能となってきている。表4には薬物血中モニタリングが有用とされている抗生物質とその有効血中濃度を示した。

また高齢者では感染症などのように、それまでの慢性疾患の治療に優先させて突然に急性疾患の治療を行う必要に迫られることがあり、処方内容を急激に変更しなければならない場合があるが、このとき、急激に中止することによっても問題が生じる薬剤があり、表5にあげたような薬剤では中止に当たっても注意が必要で、徐々に減量し中止すべきである。

IV 高齢者において注意すべき  
薬物副作用と薬物の相互作用

老年期疾患の改善をめざして投与されたはずの薬剤は、しばしば高齢者の ADL や QOL を低下させ、ときには医原性疾患・事故につながる場合がある。特に高齢者ではしばしば多剤併用がみられ、薬物相互作用による副作用が若年者に比し多く出現し、また重篤化することが知られている。表6には高齢者に頻用される薬物の主な相互作用をまとめた。薬剤の単独使用時に比べ有害作用が出現しやすく、このような状態に陥ると、高齢者では知的機能の低下、運動能の低下、恒常性維持機

能の低下、失禁などが連鎖的に出現し、さらなる ADL・QOL 低下への悪循環を作り出す。この結果、“寝たきり”や痴呆を、さらには各種感染症、廃用症候群を引き起こしかねない。以下に老年者に頻発する代表的な医原性疾患・事故をとりあげる。

1) 転倒：転倒は高齢者、特に高齢女性では、大腿骨頸部骨折、脊椎圧迫骨折につながり、“寝たきり”の直接の原因となる。反復する転倒の原因となる薬剤として睡眠薬、降圧薬 (特に起立性低血圧の原因となる中枢性降圧薬、α<sub>1</sub>遮断薬)、非ステロイド系消炎剤 (特に坐薬で用いる場合) による血圧降下、抗不整脈薬 (ベラパミル、ジルチアゼム、β遮断薬) による徐脈、経口血糖降下薬による低血糖などがあげられる。

2) 健忘症候群：医原性に健忘症状・注意力低下を引き起こす薬剤として睡眠薬、抗不安薬などの向精神薬、抗パーキンソン薬、抗甲状腺薬、経口血糖降下薬による低血糖などがあげられる。また、レセルピン、メチルドパなどでうつ状態を引き起こすことがある。

3) 尿失禁：利尿薬、催眠剤などで尿失禁の原因となる。尿失禁は ADL 低下の要因であり、褥瘡発症の誘因となる。

4) 低栄養：非ステロイド系抗炎症薬、ジゴキシン、その他の多くの薬剤の副作用として食欲不振は代表的なものであり、長期の漫然とした投薬は低栄養状態を引き起こす。

表6 高齢者に頻用される薬物の主な相互作用

薬物分類	影響を受ける薬物	影響を及ぼす薬物	副作用	機構
強心配糖体	・ジゴキシン	・利尿薬(サイアザイド, ループ利尿薬), アムホテリシンB ・カルシウム拮抗薬(ニフェジピン, ジルチアゼム) ・抗不整脈薬(キニジン, アミオダロン, プロパフェノン, ベラパミル)	・ジギタリス中毒 ・ジギタリス中毒 ・ジギタリス中毒	・K低下による心筋の感受性増大 ・クリアランス低下 ・クリアランス低下
降圧薬	・ACE阻害薬 ・β遮断薬	・カリウム保持性利尿薬 ・インドメタシン ・シメチジン, ベラパミル, ジルチアゼム, プロパフェノン ・非ステロイド系抗炎症薬	・高K血症 ・作用減弱 ・降圧効果増強, 徐脈 ・作用減弱, 消失	・アルドステロン減少によるK貯留増大 ・PG合成作用に拮抗 ・代謝阻害 ・腎尿細管におけるPGE産生抑制
利尿薬	・ループ利尿薬	・非ステロイド系抗炎症薬, ST合剤	・作用増強(出血) ・作用増強(出血) ・作用増強(出血) ・作用減弱	・相加作用, 蛋白結合置換 ・代謝阻害 ・蛋白結合置換, ビタミンK代謝回転への影響 ・ビタミンK依存性の凝固因子の合成促進
抗凝固薬	・ワーファリン	・プロパフェノン, シメチジン, エリスロマイシン ・クロファイブラート ・ビタミンK	・作用増強(出血) ・作用増強(出血) ・作用増強(出血) ・作用減弱	・相加作用, 蛋白結合置換 ・代謝阻害 ・蛋白結合置換, ビタミンK代謝回転への影響 ・ビタミンK依存性の凝固因子の合成促進
抗生物質	・アミノグリコシド ・キノロン系(エノキサシン) ・テトラサイクリン系, キノロン系	・ループ利尿薬 ・抗炎症薬(フェンブフェン) ・金属含有製剤(Al, Ca, Mg, Fe) ・フロベネシド	・腎毒性の増強 ・痙攣 ・作用減弱	・瘰癧値低下 ・形成し吸収阻害 ・尿細管分泌阻害
消炎鎮痛剤	非ステロイド性抗炎症薬	・フロベネシド	・作用増強	・尿細管分泌阻害
睡眠薬	・ベンゾジアゼピン系(ジアゼパム, トリアゾラム, アルプラゾラム, ミダゾラム)	・シメチジン, オメプラゾール	・作用増強(転倒)	・代謝酵素(CYP3A4)阻害による血中濃度の 上昇
躁病薬	・炭酸リチウム	・サイアザイド, 非ステロイド系抗炎症薬, ACE阻害薬	・リチウム中毒	・近位尿細管再吸収促進
気管支拡張薬	・テオフィリン	・キノロン系抗炎症薬, エリスロマイシン, シメチジン, メキシ レチン, チクロピジン ・三環系抗うつ薬, MAO阻害剤(サフラジン)	・作用増強による中毒症状 (頭痛, 嘔気, 心悸亢進) ・不整脈, 悪性高血圧, 狭心症, 心筋梗塞	・代謝阻害
市販かぜ薬	・フェニルエフリン, エフェドリン	・アゾール系, エリスロマイシン系抗真菌薬	・心毒性	・代謝阻害による未変化体濃度上昇
抗アレルギー薬	・テルフェナジン, アステミゾール	・β遮断薬 ・サリチル酸, クロファイブラート ・シメチジン	・低血糖 ・低血糖 ・低血糖	・β2遮断 ・蛋白結合置換 ・代謝阻害
経口血糖降下薬	・スルホニル尿素薬	・フィブラート系薬物, ニコチン酸	・CPK上昇	
高脂血症治療薬	・HMG-CoA還元酵素阻害薬	・コレステラミン, コレスチポール	・作用減弱・消失	・吸着による吸収阻害
甲状腺ホルモン	・T4製剤	・塩酸チアアプリド, スルピリド ・アゾール系, エリスロマイシン系抗真菌薬	・錐体外路症状 ・心毒性	・D2レセプター阻害の相加作用 ・代謝阻害
消化器用薬	・メトクロプラミド ・シサブリド			

## I. 高齢者感染症の特徴

表7 高齢者服薬コンプライアンス向上に関する指針

薬物量の削減
服薬方法の単純化
薬効, 服薬方法の教育
認知機能の評価
身体機能評価(視力, 聴力, ADLを含む)
薬物副作用に対する説明ならびに対策
薬物剤形の工夫
長期投与を避ける
内服状況のチェック
薬物同包化
ピル・ボックスの利用
服薬管理者の選定
薬剤師との密な連携

5) 消化管出血・穿孔：非ステロイド系消炎鎮痛薬は高齢者においては高率に上部消化管出血を惹起する。これは高齢者においては消化管保護因子であるプロスタグランディン(とくにPGE1)の合成低下によるとされる。通風薬であるプロベネシドの併用はこの副作用を増強させる。

6) 腎機能障害：抗菌剤, 特にアミノグリコシドによる腎障害は高齢者において多発する。特にループ利尿薬と併用した場合高率に腎障害を招来する。また降圧薬のうちACE阻害薬では血清クレアチニン値が2.0mg/dL以上(特に3.0mg/dL以上)の例では腎機能障害を増悪させる。

7) ジゴキシン中毒：高齢者では心不全の治療目的に強心配糖体の使用頻度が増えるが, 使用頻度の高いジゴキシンは親水性薬物であり, 加齢に伴う腎機能の低下を反映して, ジゴキシン中毒が増加する。特に低カリウム血症時(利尿剤の併用など), およびカルシウム拮抗剤・抗不整脈薬の併用時に頻発する。高齢者ではジゴキシン使用時には血中濃度のモニタリングが必要である。

8) ワーファリンによる出血：ワーファリン使用による出血(皮下出血, 血尿, 鼻出血, 消化管出血, 頭蓋内出血など多様)も高齢者で増加する。シメチジン, トルブタミドなど

の併用によりその作用は増強される。プロトンポンプ阻害剤によるモニタリングが必要である。

この他にも多くの事例があるため, 薬剤情報には常に注意を払い, 高齢者に対する投薬の際にはこれらの事情をふまえて一層の慎重さが望まれる。

## V 高齢者の服薬指導

高齢者の場合には医師の指示通り服薬が行われているか否か, 即ち, 服薬コンプライアンスが良好であるかどうかことが重要となる。高齢者では一般に服薬コンプライアンスは低下するが, その原因として患者が勝手に中止してしまう場合と, 加齢とともに患者の認識力が低下し飲み忘れる場合とがある。前者の場合は処方した薬についての医師からの説明が充分行われず副作用が発現した場合に多く, また後者の場合は医師が複雑な処方をした場合に多くみられる。医師は, 服薬の意義, 各薬剤の特性, 服用方法, 起こりうる副作用, 副作用出現時の対応方法を, 患者, そして必要なら家族にも十分説明し服薬コンプライアンスの向上に努めなければならない。投薬の際には, 複雑な投与回数・方法は高齢者では対応できないため, 投薬の必要性を十分に検討し, 処方ばなるべく少なく, 服用方法は朝

夕2回,あるいは朝1回などの簡単な処方(Simple)を心掛ける。さらに貼付剤などを活用することにより,さらにコンプライアンスを向上させることが可能である(表7)。降圧薬など長期に服用しなければならない薬物では最近1日1回服用の持効剤の使用が,副作用の軽減,コンプライアンスの向上に役立っている。また高齢者では通常投与量ではしばしば過剰投与となることから成人投与量の半量あるいは4分の1量程度の少量投与(Small)が必要である。効果がなければ短期間(Short)で中止し,別の薬に変更するなどの注意が必要である。服薬管理も重要で,受診時投薬の効果が無い場合まず服薬が正しく行われているかを確認する必要がある。さらに高齢者では,多病性のゆえに重複受診,重複投薬の危険性が増す。個々人の投薬記録を一元化するシステムの構築が急がれるが,それぞれの医療施設において他科,他院の投薬内容の可能な限りの把握が必要である。

## VI おわりに

高齢者は若年者に比べて易感染性を呈し,ひとたび感染すると重症化することもまれで

はない。このため高齢者の感染症に対する薬物療法は必須のものであるが,本稿で述べたように薬物療法にも若年者に比べて制限が多い。その中で高齢者の特徴に沿った適切な治療計画が求められている。

## 文献

- 1) Shock N: Systems Integration. In Handbook of the Biology of Aging (Finch CE & Hayflick L, eds), pp 640, Van Nostrand Reinhold, New York, 1977
- 2) 鳥羽研二ほか: シンポジウム「老年者の薬物療法」: 薬物起因性疾患. 日老医誌 36: 181-185, 1999
- 3) Jelliffe RW: Creatinine clearance: Bedside estimate. Ann Int Med 79: 604-605, 1973
- 4) Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 16: 31-41, 1972
- 5) Giusti DL, Hayton WL: Dosage regimen adjustments in renal impairment. Drug Intell Clin Pharm 7: 383-387, 1973



脳血管障害 + 高血圧② Hypertension with cerebrovascular disease

\* 緑本氏

## はじめに

慢性期脳血管障害の脳卒中再発予防にとって、合併する高血圧の治療は最大の効果を発揮することから、他のどの合併症に対する治療よりも優先する。脳卒中再発予防のためにCa拮抗薬、ACE阻害薬、ARBで治療を始める。一方、脳卒中発症後1~2週間の急性期においては異常な血圧上昇でない限り、積極的な降圧治療は行わない。

## 脳血管障害急性期（発症後1~2週間）

急性期降圧治療の原則、および必要時の降圧目標

脳血管障害急性期の高血圧治療の原則：急性期にみられる血圧上昇は、脳血流の減少を代償するための生体反応の要因が大きく、降圧薬治療時の虚血性病変拡大を防ぐため、原則として治療しない（下記の場合を除く）。

- 1) 脳出血：収縮期血圧180~200 mmHg以上持続時で、脳浮腫、血腫増大、再出血の危険性がある場合、あるいは合併する心血管疾患（心不全、虚血性心疾患、大動脈瘤など）の増悪をきたす場合。緩徐な降圧を心がけ、降圧目標は前値の85~90%程度にとどめる。
- 2) 脳梗塞：収縮期血圧220 mmHg以上、あるいは平均血圧130 mmHg以上。緩徐な降圧を心がけ、降圧目標は前値の80%程度にとどめる。

## 処方例

下記薬剤の静脈内投与により徐々に降圧を行う。

- ・ニカルジピン静脈内投与 0.5~6 μg/kg/分
- ・ジルチアゼム静脈内投与 5~15 μg/kg/分
- ・ニトロプルシドナトリウム静脈内投与 0.25~2 μg/kg/分

## 脳血管障害慢性期（発症後1カ月以降）

## 1. 治療の必要性および降圧目標

特に脳血管障害の既往を有する高血圧例における降圧薬治療時に注意を喚起しなければならぬ2つの病態がある。一つはSHEPをはじめとする多くの介入試験で示された脳血管障害発症率における収縮期血圧140 mmHg台を底値とするJ型現象に代表される過降圧に伴う梗塞性疾患、不耐、脱落の増加であり、他の一つはPROGRESS試験<sup>2)</sup>により示された130 mmHg台に達しない降圧不十分による長期的な脳心血管疾患発症率の増加であ

\* 金沢医科大学高齢医学（〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1-1）

● key words：脳血管障害急性期、脳血管障害慢性期、シヒドロピリジン系Ca拮抗薬、アンジオテンシンII変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬

表 脳血管障害慢性期例に対する降圧薬治療処方例

薬品名 (有効性を裏証した長期介入試験)	用法
1. 持効性シヒドロピリジン系Ca拮抗薬 ・アムロジピン (ALLHAT) ・ニカルジピン (Syst-Eur, Syst-China, NICS-EH) ・ニアゼピン徐放剤 (STONE) ・フェロジピン (Stop-Hypertension 2)	2.5~5 mg/1日1回 20~40 mg/1日2回 10~40 mg/1日1回 2.5~5 mg/1日2回
2. ACE阻害薬 ・ペリンドプリル (PROGRESS)	2~4 mg/1日1回
3. アンジオテンシンII受容体拮抗薬 ・ロサルタン (LIFE) ・カンデサルタン (SCOPE)	25~100 mg/1日1回 4~12 mg/1日1回

る。このことから降圧目標は、2~3カ月かけて一次目標の150~170/95 mmHg未満とし、最終目標は140~150/90 mmHg未満とするが、可能な例においてはさらに収縮期血圧130 mmHg台への降圧を試みる。

一方、糖尿病を合併した脳血管障害既往高血圧例の脳血管障害二次予防においては、高血圧の治療が特に重要で、脳血管障害発症が著しく抑制されることが知られている (Syst-Eur<sup>1)</sup>, HOT, UKPDS)。

## 2. 降圧薬の選択 (表)

持効性Ca拮抗薬 (Syst-Eur<sup>1)</sup> など)、ACE阻害薬 (PROGRESS<sup>2)</sup>) またはAII受容体拮抗薬 (LIFE など<sup>3)</sup>) は、大規模介入試験における脳血管障害再発予防のエビデンスが豊富であり、また副作用が少なく推奨される。これらの薬剤使用による脳血流量は増加あるいは不変であり、また脳血流自動調節下限域を低下させることが知られている。

## 文献

- 1) Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, et al: Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. JAMA. 282: 539-546, 1999
- 2) PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 358: 1033-1041, 2001
- 3) Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, et al: LIFE Study Group: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 23: 359 (9311): 995-1003, 2002

## 脂質摂取と新規痴呆発症

—ロツテルダム研究—

表 新規痴呆発症の危険因子としての脂質摂取量  
—ロツテルダム試験における各脂質摂取量を3区分表示し多重ロジスティック回帰分析により解析した—

	総痴呆(58例)		アルツハイマー型痴呆(37例)		血管性+混合型痴呆(12例)	
	RR (95% CI)	p	RR (95% CI)	p	RR (95% CI)	p
総脂肪(g/日)						
≤75.5	1.0(対照)		1.0(対照)		1.0(対照)	
75.5-85.5	2.1(0.9-4.7)		1.8(0.7-4.5)		1.7(0.3-10.3)	
>85.5	2.4(1.1-5.2)	0.02	1.6(0.6-3.9)	0.25	3.0(0.6-14.7)	0.02
飽和脂肪酸(g/日)						
<29	1.0(対照)		1.0(対照)		1.0(対照)	
29-34	1.8(0.8-4.1)		1.8(0.7-4.7)		1.0(0.1-7.2)	
>34	1.9(0.9-4.0)	0.12	1.3(0.5-3.3)	0.66	2.9(0.6-13.8)	0.01
コレステロール(mg/日)						
≤208.5	1.0(対照)		1.0(対照)		1.0(対照)	
208.5-254.5	1.1(0.5-2.4)		1.2(0.5-3.0)		1.1(0.3-4.6)	
>254.5	1.7(0.9-3.2)	0.11	1.3(0.6-3.1)	0.40	0.9(0.2-3.7)	0.80
リノレイン酸(g/日)						
≤9.5	1.0(対照)		1.0(対照)		1.0(対照)	
9.5-15	1.2(0.7-2.3)		0.9(0.4-1.9)		1.0(0.3-3.6)	
>15	0.6(0.3-1.2)	0.23	0.7(0.3-1.5)	0.17	0.4(0.1-1.9)	0.09
魚(g/日)						
≤3	1.0(対照)		1.0(対照)		1.0(対照)	
3-18.5	0.8(0.4-1.4)		0.9(0.4-1.8)		0.6(0.2-2.5)	
>18.5	0.4(0.2-0.9)	0.03	0.3(0.1-0.9)	0.005	0.7(0.2-2.8)	0.39

各脂質摂取量は、各々平均カロリー摂取例に換算した値を用いている。  
RR (相対危険率)および95% CI (95%信頼区間)は年齢、性、教育歴、総摂取カロリーにて補正した値。  
p値は各3区分間の傾向に対する有意差。



## Summary

55歳以上の知的機能正常地域住民5,386人における脂肪摂取と平均2.1年後の経過観察時における新規痴呆発症(58例)との関係につき調査した。年齢、性、教育歴、カロリー摂取量により補正した後の痴呆発症に対する脂質系危険因子は、総脂肪(相対危険率2.4倍)、飽和脂肪酸(相対危険率1.9倍)、およびコレステロール(相対危険率1.7倍)の過剰摂取であり、総脂肪および飽和脂肪酸の過剰摂取は脳血管性痴呆の発症に関与する。逆にn-3多価不飽和脂肪酸を多く含む魚の摂取量は痴呆発症と逆相関し(相対危険率0.4倍)、特にアルツハイマー型痴呆の発症を抑制していた。

飽和脂肪酸やコレステロールの過剰摂取、多価不飽和脂肪酸の不足は心血管系の危険因子となることはよく知られており、また心血管系疾患の合併は痴呆発症に関与することが知られているが、痴呆発症に関与する栄養素の調査は、対象例が痴呆ゆえに困難である。本論文においては、地域住民を対象とした高齢者慢性疾患の前向き疫学調査であるロッテルダム研究の一部として、55歳以上の知的機能正常例(基礎調査時のMMSEスコア28点以上/30点満点)における脂肪摂取と平均2.1年後の経過観察時における痴呆発症との関係につき調査した。基礎調査および経過観察時調査は5,386人(平均年齢±標準偏差:68±8歳、男性2204例、女性3182例)において、半定量的な食事内容聞き取り調査を行うとともに、問診法による知的機能調査を3段階プロトコル[スクリーニングはMMSEスコア(26点未満)およびGMS-Aスコア(0点以上)により行い、痴呆疑い例に対してはCAMDEX試験により精査し、さらに精神神経科医による精査およびMRI検査により痴呆を確定、痴呆の種類に関してはNINCDS-ADRDA基準に準拠]により行った。経過観察時58例(アルツハイマー型痴呆37例、血管性±混合型痴呆12例、その他9例)の痴呆例が見出された。経過観察時における痴呆発症に対する脂質系危険因子の相対危険率[95%信頼区間]をロジスティック回帰分析により検定した。年齢、性、教育歴、カロリー摂取量により補正した後の痴呆発症に対する脂質系危険因子は、総脂肪(相対危険率2.4倍 [1.1~5.2倍])、飽和脂肪酸(相対危険率1.9倍 [0.9~4.0])、およびコレステロール(相対危険率1.7倍 [0.9~3.2])の過剰摂取であり、総脂肪および飽和脂肪酸の過剰摂取は特に脳血管性痴呆の発症と強く関係していた。逆にn-3多価不飽和脂肪酸を多く含む魚の摂取量は痴呆発症と逆相関し(相対危険率0.4倍 [0.2~0.9])、特にアルツハイマー型痴呆の発症を抑制していた(相対危険率0.3倍 [0.1~0.9]) (表)。魚の摂取がアルツハイマー型痴呆の発症を抑制することについては、次の機序が考えられる。①アルツハイマー型痴呆の発症には脳梗塞、特にラクナ梗塞の関与が知られるようになっており<sup>1)</sup>、魚の摂取は心血管性疾患の発症を抑制することから、魚由来の多価不飽和脂肪酸の抗動脈硬化作用によりアルツハイマー型痴呆発症を抑制している可能性がある。②非ステロイド系抗炎症薬はアルツハイマー型痴呆の発症を抑制し、またアルツハイマー型痴呆の発症には炎症反応が関与することが知られており<sup>2)</sup>、魚由来の脂質による抗炎症作用によりアルツハイマー型痴呆発症を抑制している可能性がある。③魚由来の脂肪酸であるドコサヘキサエン酸は脳神経細胞の成長に必須成分であり、また成人の脳神経細胞の膜成分にもドコサヘキサエン酸などが含まれていることから、この脂肪酸が成人の脳機能維持にも必要である可能性がある<sup>3)</sup>。

Kalmijn, S., Launer, L. J., Breteler, M. M. B. et al. : Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam study. *Ann Neurol* 42 : 776-782, 1997

金沢医科大学老年病学教授

森本茂人

## References

- 1) Snowdon, D. A., Greiner, L. H., Mortimer, J. A. et al. : Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease. The Nun study. *JAMA* 277 : 813-817, 1997
- 2) Griffin, W. S. T., Stanley, L. C., Ling, C. et al. : Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 86 : 7611-7615, 1989
- 3) Soderberg, M., Edlund, C., Kristensson, K. et al. : Fatty acid composition of brain phospholipids in aging and in Alzheimer's disease. *Lipids* 26 : 421-425, 1991

# 診断 と 治療 の 実際

# Diagnosis Treatment Practice



脊椎圧迫骨折後の遅発性椎体圧潰，活性型ビタミンD<sub>3</sub>による高Ca血症に対しアレンドロネートが著効を示した高齢者の1例

金沢医科大学高齢医学  
森本茂人(教授)，中橋 毅(講師)，  
村井 裕，岡石幸也，大黒正志，  
西村幸晴，岩井邦充(助教授)，  
土屋 博(講師)，宮内英二(講師)，  
大橋 功，松本正幸(教授)

## 症 例

77歳，男性．約20年来の糖尿病歴および糖尿病性腎症(インスリンによる治療)，高血圧の合併あり．

入院の約1年前，転倒による第3腰椎圧迫骨折により徐々に歩行不能，腰痛増悪および両下肢運動障害のため車椅子生活から寝たきりに近い状態となり，骨粗鬆症治療目的に以前より投与されていた活性型ビタミンD<sub>3</sub>(1 $\alpha$ -ヒドロキシビタミンD<sub>3</sub>)を自己判断で服用(1~2 $\mu$ g/日)していたところ，呼吸状態の悪化，意識レベル低下を来し昏睡状態となった．JCS：Ⅲ-200．経鼻胃管より大量の胃出血確認．

入院時，動脈血ガスにおけるPaO<sub>2</sub>(46 mmHg)とPaCO<sub>2</sub>(55 mmHg)の逆転を伴い，胸部レントゲン写真にて確定された両肺野の肺炎像，顕著な高Ca血症と腎機能の悪化，高K血症を認める(表1)．また，心電図上Ⅱ度の房室ブロックに加え，一過性の心房細動および洞調律復帰直前に8秒程度の心停止を認める．腰椎MRIにて第3腰椎椎体の圧潰像(図1a)．

## 病 歴

## 検査所見

表1 入院前2ヵ月，入院直後，入院後2週間，入院後11ヵ月(歩行可能期)の末梢血液像，生化学検査所見

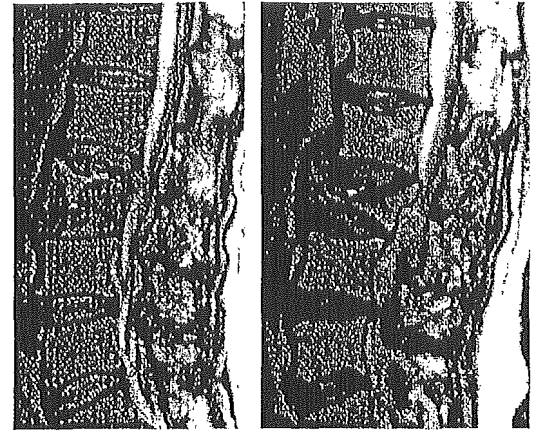
	入院前 2ヵ月	入院直後	入院後 2週間	入院後 11ヵ月 (歩行可能期)
血清Ca (mg/dL)	11.3	13.8	8.0	8.6
血清K (mEq/L)	4.9	6.2	4.4	4.9
血清Na (mEq/L)	135	140	134	140
血清Cr (mg/dL)	2.4	6.0	5.2	2.6
血清Alb (g/dL)	3.7	3.0	2.7	3.1
CRP (mg/dL)	0.1	20.0	8.5	<0.1
血清 (mg/dL)	164	282	212	107
WBC (mm <sup>3</sup> )	7,000	18,900	5,770	6,600
Hb (g/dL)	9.1	8.5	8.7	9.6

## 診断

骨粗鬆症性椎体骨折後の遅発性椎体圧潰、  
遅発性神経麻痺。  
ビタミンD中毒による高Ca血症クライシス、  
嚔下性肺炎、  
糖尿病性腎症の急性増悪による高K血症、  
一過性心房細動、  
急性胃出血。

## 治療

高Ca血症クライシスに対してはアレンドロネート10mgの1回点滴静注、嚔下性肺炎に対してはカルバペネムおよびスルファメトキサゾール/トリメトプリムの点滴静注、高K血症に対してはKフリー輸液、一過性心房細動に対しては一時的な心臓ペースメーカー挿入術およびスワンガンツカテテル挿入術、急性胃出血に対しては胃洗浄およびトロンビン末使用にて、いずれも急性期を脱し得た(表1)。  
その後、当症例は寝たきりとなっていたが、アレンドロネート5mg錠週3回投与を開始、同時にリハビリテーションを施行し、



a:入院前 b:入院後11ヵ月(歩行可能期)

図1 第3腰椎を中心とする脊椎MRI, T<sub>2</sub>強調画像

現在は屋外歩行可能な状態まで下肢運動機能は回復している(図2)。MRIによる第3腰椎椎体の圧潰部の再石灰化像は認めない(図1b)。

## COMMENT

脊椎骨椎体圧迫骨折後の遅発性椎体圧潰・神経麻痺は、圧迫骨折後の安静固定の不足により、椎体の持続的圧潰・遅発性の神経麻痺の出現などによって、著しいADL制限を来すものもあり、生命予後さえも低下させることが知られている。通常は骨移植後金属プレート固定術あるいはリン酸Ca骨セメント注入術など整形外科的治療の対象となるが、多臓器合併症を有する高齢者においては手術対象とならない例も少なくない。

本症例は、本症による持続的腰痛・下肢運動機能の低下に対し、骨粗鬆症治療薬である活性型ビタミンD<sub>3</sub>の大量使用により高Ca血症クライシス、腎機能低下を来したものであり、特に寝たきり例に対する活性型ビタミンD<sub>3</sub>の使用については慎重を期す必要がある。高Ca血症クライシスに対するアレンドロネートの効果はよく知られており、本症例でも急性期を脱し得た。

腎機能低下例に対するアレンドロネートの使用方法に関しては確立していない。本症例に対しては腎機能低下も考慮して、週3回経口投与とした。椎体圧潰に伴う寝た

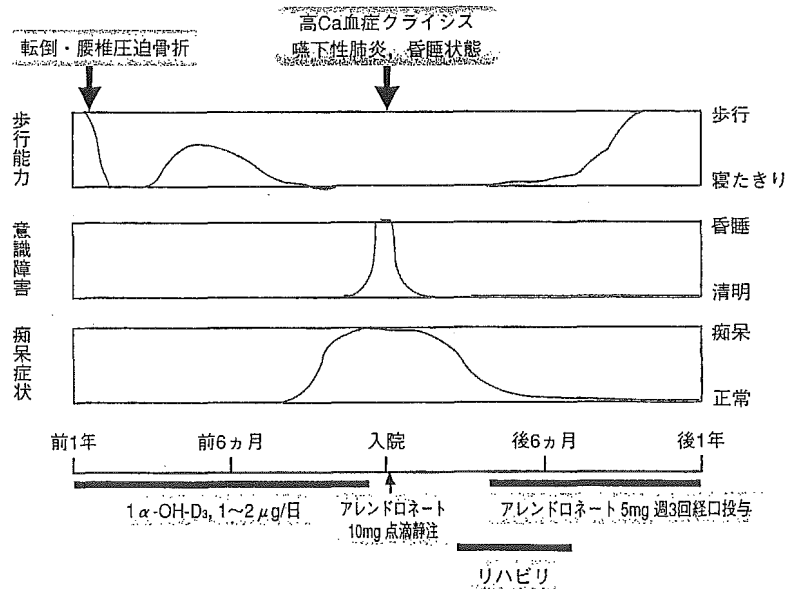


図2 入院前、急性期入院時、および慢性期アレンドロネート経口投与期の身体活動度

きり状態から著しい下肢運動機能の改善を認めたのは、上記用量のアレンドロネート投与およびリハビリテーションによるものと推察され、再歩行可能期におけるMRIでも圧潰した椎体の再石灰化は認めなかった。アレンドロネートによる上下椎体の骨強度増強、鎮痛作用などが、著効の機序と考えられる。

## トピックス

## II. 治療

## 3. 高齢者高血圧の治療

森本 茂人 岡石 幸也 中橋 毅  
岩井 邦充 松本 正幸

## 要 旨

高齢者の脳・心血管疾患の最大の危険因子である高齢者高血圧は最大の管理・治療対象疾患の一つである。厚生労働省長寿科学総合研究班の「老年者高血圧の治療ガイドライン—2002年改訂版—」においては、合併症を有さない例の降圧目標は収縮期血圧では高齢者ほど高めに設定し、60歳代では、 $<140$  mmHg, 70歳代では、 $<150$  mmHg, 80歳代では、 $<160$  mmHgとし、拡張期血圧はいずれも90 mmHg以下とする。選択降圧薬は長期作用型Ca拮抗薬, ACE阻害薬/アンジオテンシン-I受容体拮抗薬, 少量の利尿薬とする。合併症を有する場合の降圧目標治療薬はそれぞれの病態に応じた選択が必要となる。

〔日内会誌 92: 234~242, 2003〕

Key words: 高齢者高血圧, EBM (evidence-based medicine), 降圧目標値, 降圧薬選択

## はじめに

高齢化社会の到来に伴い高齢者高血圧の適切な管理, 治療は脳・心血管疾患予防の観点から最重要課題である。高齢者高血圧の治療における最大の目標は高齢者の高血圧をいかにして制圧するか, 高血圧に伴う脳・心血管事故をはじめとする合併症をいかに抑制するかである。

高齢者高血圧は, 成因と病態において青壮年での高血圧と異なり, また診断および合併症, コンプライアンスさらにQOL (quality of life) に関して特別の注意・配慮が必要である。一方, 高齢高血圧患者を対象にした多くの長期介入試験によって実際に降圧治療によって脳・心血管疾患発症予防における有効性が明らかにされて

もりもと しげと, おかいし こうや, なかはし たけし, いわい くにみつ, まつもと まさゆき: 金沢医科大学老年病学

きた。

今回, 厚生労働省長寿科学総合研究事業「老年者高血圧の治療と予後に関する検討」班 (主任研究者: 荻原俊男) では, わが国における高齢者高血圧の病態および生活習慣の特殊性を考慮し, さらに内外の長期介入試験結果によるエビデンスをも勘案した「老年者高血圧の治療ガイドライン—2002年改訂版—」を新たに報告した<sup>1)</sup>。本稿ではこのガイドラインに基づいて, 高齢者高血圧の管理および治療のあり方, さらに降圧目標値について概述する。

## 1. 高齢者高血圧の特徴

## 1) 収縮期高血圧, 脈圧の開大

動脈硬化の進展を基盤として, 特に収縮期高血圧が上昇し, 拡張期血圧はむしろ低下する。したがって, 脈圧は開大する。最近, 収縮期高血圧とともに脈圧の開大は脳・心血管リスクと

して注目されている。高齢者高血圧例で拡張期血圧が55mmHg以下の場合にはむしろ脳・心血管事故は増加するといわれている。

## 2) 血圧動揺性, 白衣高血圧の増加, 起立性低血圧の増大

高齢者高血圧例では種々の時間軸や場面での血圧の動揺性が増大する。冬季寒冷刺激による昇圧, 血圧日内変動性の増大, 外来のみで高血圧を示す白衣高血圧はその典型である。白衣高血圧は外来で見られる高齢者高血圧の約20%に達することから, 外来受診時の白衣高血圧をいきなり治療することがないよう家庭血圧の測定値も参考にし, また治療前に血圧を何度も測ることが必要となる。逆に, 高齢者では特に高血圧例で起立時, あるいは食後に低血圧を起こしやすく転倒事故につながりやすい。糖尿病のような合併症がなくても高齢者では加齢とともに動脈硬化の進展を基盤とし圧受容器反射機能は低下し, 血圧調節能は低下する。

## 3) 血圧日内変動性

高齢者では血圧の日内変動性も大きくなり, 夜間夜間血圧が低下しないnon-dipperでは各臓器の動脈硬化性変化がより顕著に現れ, また起立性低血圧を起こしやすい。逆に夜間に過降圧を示すextreme dipperでは無症候性脳血管障害や脳卒中発症のリスクが高くなり, また早期昇圧現象と脳・心血管疾患との関連も注目されている。

## 4) 臓器障害, 合併症

高齢者では加齢変化に加え, 長年の高血圧の暴露による動脈硬化性変化も重畳されて, 虚血性脳心疾患あるいは動脈硬化性疾患を合併することが多くなる。さらに, 臓器の基本的な機能や予備能も低下しており心不全や腎不全を誘発しやすい。実際, 高齢者の脳・心血管疾患の発症率は同じ血圧レベルでも若年者に比較し著しく高頻度である。さらに若年者と違い高齢者では血圧以外の代謝疾患や呼吸器疾患など合併症が多い。従って, 高齢者高血圧患者では, 明

らかな自覚的徴候を欠く症例においても潜在的に各臓器に障害を有しているものと考え対処することが必要である。

## 2. 高齢者高血圧の診断における留意事項

### 1) 高齢者の高血圧基準

高血圧基準は高齢者においても一般成人と同様に, 収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上である。

### 2) 診断上の注意点

病歴の詳細な聴取に努め, 血圧の動揺性, 聴診ギャップ, 偽性高血圧などの所見に注意する。さらに喫煙, 高コレステロール血症, 糖尿病, 若年発症の脳・心血管疾患の家族歴などの危険因子, 標的臓器障害として心臓; 左室肥大, 虚血性心疾患の既往, 心不全, 脳; 脳血管障害, 一過性脳虚血発作, 腎臓; 蛋白尿, 腎障害, 腎不全, 血管; 動脈硬化性プラーク, 大動脈解離, 閉塞性動脈疾患, 高血圧性網膜症についても評価する。血圧値とともにこれらの危険因子の調整, 標的臓器障害を念頭に置くことは高血圧治療の最終目標である脳・心血管事故の予防に重要である。

### 3) 高齢者の二次性高血圧

内分泌性高血圧(原発性アルドステロン症やクッシング症候群など)の発症は40歳~50歳代に最も頻度が高くなり, 高齢期での発症は少なくなる。褐色細胞腫は時に認められる。一方, 高齢者では腎実質性高血圧と動脈硬化性の腎血管性高血圧が比較的多くなる。中等度以上の腎機能障害を有する場合には腎実質性高血圧を, 55歳以降で急激に発症した拡張期高血圧(105mmHg以上), 難治性高血圧, 低カリウム血症を伴った高血圧, 腹部血管雑音を聴取した場合, あるいは急に血圧コントロールが難しくなってきた例には腎血管性高血圧を念頭に精査が必要である。

表 1. 老年者高血圧に

	EWPHE	HEP	SHEP	STOP	MRC II
対象年齢(歳)	≥60	60~79	≥60	70~84	65~74
症例数	840	884	4,736	1,627	4,396
エントリー 血圧(mmHg)					
収縮期血圧	160~239	170~280	160~219	180~230	160~209
拡張期血圧	& 90~119	& 105~120	& <90	& ≥90 or 105~120	& <115
治療前血圧(mmHg)	180/101	197/100	177/77	195/102	185/91
降圧薬 (†: 二次併用薬)	利尿薬 †メチルドパ	β遮断薬 †利尿薬 †メチルドパ	利尿薬 †β遮断薬	(1)β遮断薬 (2)利尿薬	(1)β遮断薬 (2)利尿薬
試験方法	二重盲検	オープン	二重盲検	二重盲検	単盲検
追跡期間(年)	4.7	4.4	4.5	2.1	5.8
治療後血圧(mmHg)					
治療群	150/85	162/77	144/68	167/87	152/77
対照群	171/95	180/88	155/71	186/99	166/83
治療効果(相対危険度)					
脳血管障害	0.64	0.58*	0.67*	0.53*	0.75*
冠動脈疾患	0.82	1.03	0.73*	0.87#	0.81
心不全	0.78	0.68	0.45*	0.49*	
全心臓血管疾患	0.71*	0.76*	0.68*	0.60*	0.83*

有意差あり, # 心筋梗塞のみ, HEP, MRC の血圧は推定値, Δ 致死的心血管事故 vs. 従来薬, ☆ Ca 拮抗薬 vs. 利尿薬, も含む.

### 3. 高齢者の血圧管理とエビデンス

疫学調査における多くのエビデンスにより, 高齢者においても高血圧が脳・心血管疾患の危険因子であることが示されている(表1)。すなわち, 高齢者に多い収縮期高血圧の降圧薬治療の是非を検討したSHEP試験(Systolic Hypertension in the Elderly Program)<sup>2)</sup>では, 実薬(利尿薬/β<sub>1</sub>遮断薬)群ではプラセボ群に比較し36%の脳卒中抑制を, 心筋梗塞でも27%の抑制効果を認め, 高齢者高血圧に対する治療の有効性が確立された。また, 高齢者高血圧を対象とした大規模介入試験から持続性Ca拮抗薬(以下Ca

拮抗薬), アンジオテンシンI変換酵素(ACE)阻害薬による治療の有効性も明らかにされ, さらに収縮期高血圧および拡張期高血圧ともに治療の有効性が示されている。80~84歳以上の高血圧群においては必ずしも治療効果は明白ではないが, この年代においても脳卒中および心不全に対する抑制があったとの報告も散見される。したがって, 高齢者では特に個別の治療(tailor made medicine)が重要と考えられる。

### 4. 高齢者の高血圧治療

高齢者の高血圧治療の目的は, 脳・心血管疾患(脳卒中, 心筋梗塞, 心不全)や腎不全など

## 対する主な介入試験

STONE	Syst-Eur	Syst-China	STOP-2	NICS-EH	PATE-Hyp
60~79	≥60	≥60	70~84	≥60	≥60
1,632	4,695	2,394	6,614	414	1,748
≥160 &/or ≥96	160~219 & <95	160~219 & <95	≥180 &/or ≥105	160~220 & <115	≥160 &/or ≥90
168/98	174/86	170/86	194/98	172/94	*(1)151/84 *(2)148/82
Ca拮抗薬 † ACE阻害薬 † 利尿薬	Ca拮抗薬 † ACE阻害薬 † 利尿薬	Ca拮抗薬 † ACE阻害薬 † 利尿薬	(1)β遮断薬/利尿薬 vs. (2)Ca拮抗薬 (3)ACE阻害薬	(1)Ca拮抗薬 vs. (2)利尿薬	(1)ACE阻害薬 vs. (2)Ca拮抗薬 † 他降圧薬
単盲検	二重盲検	単盲検	PROBE	二重盲検	オープン
3.0	2.0	4.0	4~6	5	2.4
146/85 155/90	151/79 161/84	150/81 159/84	(1)159/81 (2)159/80 (3)159/82	(1)147/81 (2)147/79	(1)142/80 (2)141/78
0.43* 0.32 0.40*	0.58* 0.70# 0.71 0.69*	0.62* 1.06# 0.42 0.63*	Ca拮抗薬 Δ 0.97 ACE阻害薬 Δ 1.01	☆ 0.973	● 0.787 ●● 0.788 ●●● 0.785

●脳血管障害死亡；●●心疾患死亡；●●●全心血管疾患死亡；ACE阻害薬 vs. Ca拮抗薬、\*他の降圧薬にて治療中の例

の血管合併症の発症を予防する点にある。さまざまな合併症を持つ患者の全体像を把握した個別的な治療が必要となる。

## 1) 生活習慣の改善

減塩 (7g/日以下)、運動習慣、肥満例での減量などの生活習慣の修正が高齢者高血圧においても有効であることが無作為対照試験でも確認されている。軽症高血圧例では生活習慣の改善のみによって血圧が正常化する例も多く、また、中等症高血圧者でも降圧薬を減量でき、降圧薬の副作用発現の頻度を低下させ、QOLの向上にもつながる。

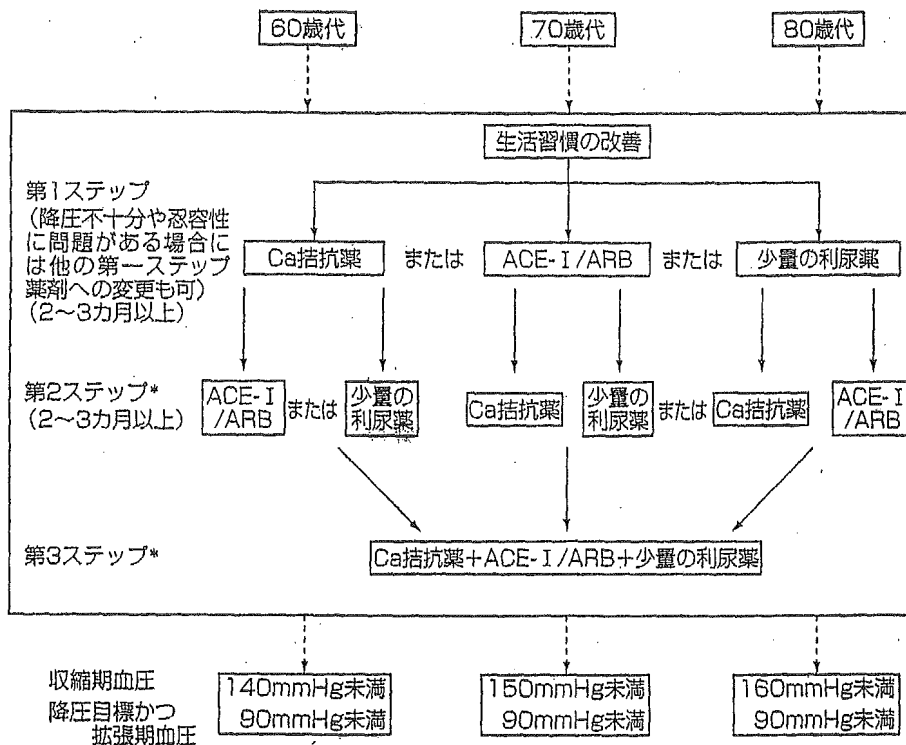
## 2) 降圧薬療法

第一選択薬としてCa拮抗薬、ACE阻害薬ある

いはアンジオテンシンII (AII) 受容体拮抗薬、少量の利尿薬が推奨される(図)。また適応のある症例ではβ遮断薬を使用することも可能である。ただし、高齢者ではβ受容体機能が低下することから同薬の有効性は低下し、β遮断薬は末梢循環不全を悪化させ、徐脈やAVブロックなどの副作用も起こしやすく、また高齢者に潜在する心不全や喘息の故に用いづらい。またα遮断薬においては起立性低血圧に基づく転倒事故を誘発しやすいために高齢者への投与には慎重を要する。

## 5. 高齢者高血圧の降圧目標値

欧米での高血圧治療ガイドラインであるJNC-



ACE-I:アンジオテンシンI変換酵素阻害薬,ARB:アンジオテンシンII受容体拮抗薬,  
\*症例によりβ遮断薬も使用可能である,ACE-I/ARB:ACE-IまたはARB

図1. 老年高血圧患者の治療チャート

VI (1997) やWHO/ISH (1999) では高齢者の降圧目標値を一般成人高血圧例と同様に140/90mmHg未満あるいは130/85mmHg未満とし、一元的には年代別に手加減をするような降圧目標を示していない。しかしこれらの規準は一般成人高血圧例におけるエビデンスを高齢者に適用したものであり、海外においても70歳代以上の高齢者高血圧例におけるこの降圧目標を査証するエビデンスは存在していない<sup>3)</sup>。

我が国における「老年者高血圧の治療ガイドライン—2002年改訂版—」<sup>1)</sup>では高齢者高血圧の治療方法が詳述され、しかもその内容、特に降圧目標が、WHO/ISHガイドラインやJNC-VIと異なり、明確に年齢が考慮され高齢者ほどややマイルドに設定されている。すなわち、60歳代では一般成人高血圧例と同じく140mmHg未満、90mmHg未満であるものの、70歳代、80歳代では

収縮期血圧はそれぞれ150mmHg未満、160mmHg未満で、拡張期血圧に関して両年代ともに90mmHg未満としている。ただし、本ガイドラインは全く問題なく降圧が出来る症例においては140mmHg未満にすることはむしろ理想的とし、これを否定してはいない。安全性も考慮した上で有効性が明らかにされている年代別降圧目標を設定せざるを得ないという立場をとっている。これらの年代別降圧目標値の設定の根拠は下記の通りである。

まず、厚生省研究班の調査(1992年)によれば、我が国の健常老年者の収縮期血圧は加齢とともに上昇し、拡張期血圧はわずかに低下傾向を示す。70歳代、80歳代の平均値+標準偏差を正常上限とすると、160/90mmHg未満が老年者の血圧正常値となる。また、前述した高齢者高血圧の降圧薬治療の有効性を実証した大規模長



期介入試験のほぼすべての治療対象は収縮期血圧 160mmHg以上であり, 降圧目標も 160mmHg未満ないし 20mmHg以上の降圧となっており, 実際の治療対象血圧値は 170~180mmHgであり, 到達血圧値は 150mmHg前後となっている。さらに, 最近報告されたSHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) 試験の再解析(2000年)<sup>4)</sup>では, 到達降圧値と脳血管障害発症率との関係では平均年齢 71.6 歳の患者において脳血管障害は 150mmHg未満の群で危険率が最低(0.62)となり, 140mmHg未満の群では有効性が失われるという結果であった。この結果は 70 歳代の高血圧の降圧目標は 150mmHg未満が妥当であることを示している。さらにSHEP試験の結果から拡張期血圧 55mmHg未満は心血管リスクが 2 倍に上昇し, 高齢者高血圧例における過降圧に注意すべきことを示している。我が国においては荻原らの行ったPATE-Hypertension試験<sup>5)</sup>でJ型現象を認め高齢者高血圧例において収縮期血圧 120mmHg未満で心血管事故が増加した。また収縮期血圧 130~150mmHgの間で心血管事故の頻度に差はなく, この結果は高齢者高血圧例での収縮期降圧目標値が 150mmHg未満との考え方に矛盾しない。さらに本邦における多くの第 4 相試験の結果でもJ型現象は明らかであり, the lower the betterの考え方はとくに老年者では注意が必要である。海外でのEWPHE試験やRotterdam研究でもJ型現象が認められている。

最近, 欧米においても年齢を考慮した本邦のガイドラインと同様の方針が提唱されるようになってきている。英国のMcGregorらは 80 歳までは降圧目標として 160/90mmHgを提唱し<sup>6)</sup>, さらに, Sever<sup>7)</sup>は高齢者高血圧に収縮期血圧 150mmHgの原則を出し, 150mmHg以上を治療開始の目安とし, リスクが低く合併症のない患者, および高齢者では 160mmHg以上を降圧薬治療開始の目標とし, 逆にリスクの高い患者, 糖尿病合併例では 140mmHg未満を治療目標とするとしており, まさに 150mmHgを基準に高齢者ではマ

イルドに 160mmHgを治療開始目標とする考え方は本邦のガイドラインと何ら矛盾しない。我が国の老年者高血圧治療ガイドラインは 1995 年に発表され, 1999 年に続き今回は 3 訂版であるが, 一貫して年齢を加味した降圧目標値の設定を提唱している。この間に行われた日本高血圧学会の臨床系評議員を中心とする臨床高血圧専門家に対する 3 度のアンケート調査においても, この設定に対して高い賛同を得ている<sup>8)</sup>。

## 6. 合併症を有する場合の降圧薬の選択と治療上の注意点 (表 2)

以下, 治療の注意点をAで, 治療方針をBで示す。

### 1) 脳血管障害

脳梗塞発症後の脳血流は著明に低下し, 経過とともに脳血流は徐々に回復する。血流低下は病巣部に限局せず, 対側半球や小脳半球の周辺遠隔領域に達している。これらのことから急速かつ過激な降圧によって梗塞巣の拡大を来しやすい。

#### (1) 急性期の血圧管理

A: 収縮期 180mmHg前後までの高血圧は上述の脳血管障害時脳循環動態から血流の減少を代償するための生体反応の要因が大きく, 原則として降圧治療を要しない。脳出血症例で収縮期 180~200mmHg以上で, 脳浮腫の増強や再出血の危険性がある場合, 脳幹部病変では神経症状に注意しながら 10% 程度の降圧を図る。

B: ニカルジピン, ジルチアゼム, またはニトログリセリンの静脈内投与を用いる。

#### (2) 慢性期の血圧管理

A: 脳血管障害患者では, 降圧治療による脳血流自動調節能の下限域の改善には限界があるため, 降圧対象血圧値は一般の高齢者よりも高めにし, 緩徐な降圧を図る。

B: Ca拮抗薬およびACE阻害薬は脳血流, 脳代謝, 自動調節能を改善し推奨される。

表2. 合併症を有する老年高血圧患者に対する降圧薬の選択

合併症	Ca拮抗薬 (ジヒドロ ピリジン)	ACE阻害薬 /ARB	利尿薬	β遮断薬	α遮断薬
脳血管障害慢性期	○	○	○*1		
虚血性心疾患	○	○		○*2	
心不全		○	○	△*3	△
腎障害	○	○*4	○*5		
糖尿病	○	○	△	△	△*6
高脂血症	○	○	△	△	○
痛風(高尿酸血症)	○	○	×		
慢性閉塞性肺疾患				×	
閉塞性動脈硬化症	○	○	△	×	
骨粗鬆症		○*7			
前立腺肥大			○		

○：積極的適応，空欄：適応可，△：使用に際して注意が必要，×：禁忌．\*1：脱水に注意，\*2：冠れん縮性狭心症は禁忌，\*3：少量から開始し慎重に臨床経過を観察しながら使用するという注意が必要，\*4：クレアチニン2mg/dl以上は慎重投与，\*5：ループ利尿薬，\*6：起立性低血圧に注意が必要，\*7：サイアザイド系利尿薬

## 2) 虚血性心疾患

高齢高血圧患者の降圧療法では、特に心筋虚血による致命的な合併症の発症を予防し、その増悪進展を防止するための注意が必要となる。すなわち降圧効果のみならず心肥大に対する退縮効果、抗不整脈作用、さらに心不全に対する改善効果などを考慮する。

A：降圧目標は140/90mmHg未満とし、かつ110/70mmHg以下に下げない。冠循環予備能の低下した症例では、適切な血圧レベルを個々の症例において判断する必要がある。

B：安静時狭心症を含め汎用可能なCa拮抗薬、血管保護作用を有するACE阻害薬さらに労作時狭心症に適応をもつβ遮断薬(ただし冠攣縮性狭心症には禁忌)が推奨される。

## 3) 慢性心不全

A：高齢者心不全患者においては収縮能障害と同時に拡張能障害をも合併するため、心拍数の調整とともに心房細動などの不整脈の管理に留意する。

B：収縮不全改善や心肥大退縮効果を有するACE阻害薬/AII受容体拮抗薬、うっ血の除去に利尿薬を用いる。β遮断薬にも心保護作用があり、

専門家の間で汎用されるようになった。

## 4) 糖尿病

糖尿病と本態性高血圧はしばしば合併する。その背景にはインスリン抵抗性があり、肥満、高血圧、高脂血症、糖尿病を合併するとされている。さらに、併存する糖尿病腎症から腎性高血圧を発症するケースもある。糖尿病と高血圧はmacro/microangiopathyを相乗的に進行させるため血圧の厳重な管理が極めて重要となる。

A：糖尿病は脳・心血管疾患の強い危険因子であるため、高血圧コントロールもより厳格にする。降圧目標値は、140/90mmHg未満とし、可能な症例では130/85mmHgとより低く設定する。

B：ACE阻害薬/AII受容体拮抗薬、Ca拮抗薬(糖・脂質代謝に悪影響を及ぼさない)が推奨される。

## 5) 腎障害

高齢者高血圧で腎障害を合併した患者の治療においては、特に2点に注意する。まず高齢者では血清クレアチニン値のみで腎機能を正確に評価できないことである。すなわち血清クレアチニン値からみた糸球体濾過量よりも実際の腎機能は低下している例が多く、高齢者では筋肉

量の低下や糸球体硬化の進行がその要因とされている。次に、高齢者では心機能が低下している場合が多く、特に降圧治療を行った際には心機能が予想を上回って低下し、結果的に腎機能の低下が惹起される点である。

A：糖尿病性腎症と腎硬化症の発症頻度が増加する一方で、慢性糸球体腎炎の発症は低下してきている。腎機能の評価には糸球体濾過量(GFR)の測定が有効である。高齢者高血圧例では特に動脈硬化性の腎血管性高血圧、虚血性腎症(両側腎血管狭窄)を念頭に精査・診断を進める。

B：ACE阻害薬あるいはAII受容体拮抗薬(腎保護作用)、およびCa拮抗薬との併用(降圧効果が不十分なケースで)が望ましい。ただし、血清クレアチニン値が2.0mg/dl以上の腎機能障害例においては血清クレアチニン値とカリウム値に注意し慎重投与する。

#### 6) 高脂血症

高齢者高血圧例での高脂血症の心血管系危険因子としての相対的な重みは若年者よりも小さいが、絶対的な発症数を考慮にいと高齢者ではより影響が強い。管理の基準は、肉体的、精神的、生活環境の問題を考慮し生活の質を損なうことなく治療する必要がある。

A：高齢者においても高LDL-コレステロール血症は動脈硬化の危険因子であり、両者の十分な管理が必要である。

B：ACE阻害薬, AII受容体拮抗薬, およびCa拮抗薬が望ましい。

#### 7) 血管合併症

高齢者高血圧例では、閉塞性動脈硬化症の合併頻度が高く、降圧薬の使用に際し現存する循環障害に悪影響を与えるもの、糖・脂質代謝を増悪し動脈硬化を助長する薬剤は避けなければならない。

##### (1) 閉塞性動脈硬化症

A：降圧目標は、降圧によって虚血が増強しないように注意しながら150/90mmHg以下に設定する。

B：Ca拮抗薬, ACE阻害薬(末梢血管拡張作用があり、他の血管拡張薬と比較し反射性頻脈が少ない)が推奨される。

##### (2) 大動脈瘤

A：降圧治療が大動脈瘤の進展および破裂を予防するという確証は得られていないが、降圧目標を140/85mmHg以下になるようにする。

B：瘤径が4~6cm以上の症例や急激な増大(年0.5cm以上)を認めた場合には、外科的な治療の適応となる。

## 7. 高齢者高血圧とQOL

高齢者高血圧例のQOLは、壮年期高血圧例と比べ背景因子が当然大きく異なっている。すなわち高齢者では加齢に伴う身体的・知的機能低下、慢性疾患の合併、社会的・経済的基盤の喪失、長期的目標の喪失、さらに種々の喪失体験によるうつ傾向など、降圧治療前にすでにQOLの低下が認められるケースが多い。降圧療法に際してはQOLをさらに低下させないように全人的な診療が望まれる。

従来の研究により老年者高血圧患者のQOLに好影響を与える降圧薬として、ACE阻害薬, Ca拮抗薬の報告があり、また少量の利尿薬や一部のβ遮断薬などもQOLを保持すると報告されている。

おわりに

高齢者高血圧の血圧管理および降圧目標値を中心に、今回新たに厚生労働省長寿科学総合研究事業「老年者高血圧の治療と予後に関する検討」班(主任研究者：萩原俊男)から報告された「老年者高血圧の治療ガイドライン—2002年改訂版—」の結果をふまえて概述した。今後の老年医学の日常診療の一助になれば幸いである。

## 文 献

- 1) 荻原俊男, 他: 老年人高血压治療ガイドライン 2002 年改訂版. 日老医誌 39: 322-351, 2002.
- 2) SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 265: 3255-3264, 1991.
- 3) 荻原俊男: 老年人高血压の治療指針—緩徐な立場から. 臨床高血压 6: 175-185, 2000.
- 4) Perry HM, Davis BR, Price TR, et al: Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke. The Systolic Hypertension in the Elderly program (SHEP). JAMA 284: 465-471, 2000.
- 5) Ogihara T: A Practitioner's trial on the efficacy of antihypertensive treatment in the elderly hypertension (The PATE-hypertension). Am J Hypertens 13: 461-467, 2000.
- 6) Webb-Peploe KM, Mc Gregor GA: Am J Geriat Cardiol 9: 130-134, 2000.
- 7) Sever PS: Simple blood pressure guidelines for primary health care. J Hum Hypertens 13: 725-727, 1999.
- 8) Ogihara T, et al: Questionnaire survey on the Japanese guidelines for treatment of hypertension in the elderly-1999 revised version. Hypertens Res 25: 69-75, 2002.