

has been isolated from young children with acute respiratory tract illness (RTI) in the Netherlands.<sup>1</sup> Serological analyses have indicated that the prevalence of hMPV in the Dutch population is high, because virtually all children became seropositive before the age of 6,<sup>1</sup> indicating that hMPV is a common and ubiquitous human pathogen. Subjects aged 65 and older were reported to account for 45.9% of Canadian patients with community-acquired hMPV infection hospitalized for RTI.<sup>2</sup>

Between January 18 and 31, 2005, a cluster of eight inpatients (mean age 79; range 65–89; 6 male, 2 female) developed RTI in a 23-bed ward in a hospital for older people in Japan. The clinical features and outcomes of the subjects are shown in Table 1. All individuals were sharing the same day-care room on the ward. Two patients had bronchiolitis (Cases 1 and 7), five bronchitis (Cases 2–5 and 8), and one upper RTI (Case 6) based on the clinical symptoms and chest roentgenograms. Mean duration of exothermic reaction ( $>37.0^{\circ}\text{C}$ ) was 4 days (range 0–6). Wheezing and dyspnea were observed in only two subjects; coryza and productive cough were observed in all. White blood cell count (mean  $4.1 \times 10^9$  cells/L, range  $2.3$ – $6.5 \times 10^9$ ), and C-reactive protein blood levels (25.7 mg/L, range 1.7–52.9) remained low. Treatment for RTI included aminophylline, oxygen supplementation, antibiotics, and acetaminophen. All subjects showed recovery from acute RTI, although two patients newly developed asthma and secondary pneumonia (*Klebsiella pneumoniae* identified in sputum).

hMPV fusion gene was detected using reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)<sup>3</sup> in nasal swabs from all subjects at onset. The genotype of the amplified products from every specimen was identical to that of the prototype strain (designated NL/1/99, Gene Bank accession no. AY525843), which belongs to genetic lineage B1.<sup>4</sup> The results of other viral cultures, antigen tests (influenza virus A/B, adenovirus, and respiratory syncytial virus (RSV)), and RT-PCR (RSV, parainfluenza virus (types 1–4), coronavirus, and rhinovirus) were all negative. hMPV was not found in swabs from other inpatients without RTI ( $n = 6$ ) in the same ward or the care workers ( $n = 4$ ).

Immunoglobulin (Ig) G antibody to hMPV with indirect immunofluorescence assay<sup>1,5,6</sup> was already present in serum from eight hMPV-infected patients and 10 control individuals in the acute phase. The IgG titers in six hMPV-infected subjects except Cases 4 and 7 were more than four times as high in the convalescent phase, and the titers in one of the controls were more than four times as high as in the convalescent phase. Two months after recovery of the final patient, purified protein derivative (PPD) reaction was retrospectively investigated in the hMPV-infected subjects ( $n = 8$ ), the controls ( $n = 8$ ), and the care workers ( $n = 9$ ). Seven individuals (87.5%) (all except Case 4) showed a negative reaction, whereas the controls and the workers showed negative rates of 37.5% and 22.2%, respectively.

The clinical symptoms induced by hMPV infection in children are similar to those caused by RSV infection, ranging from mild respiratory problems to severe cough, bronchiolitis, and pneumonia.<sup>1</sup> hMPV ribonucleic acid was detected in respiratory samples from hospitalized patients aged 65 and older with RTI, whereas RSV was not found in the same elderly group.<sup>7</sup> A cluster of eight hMPV-infected

cases with RTI was found in a hospital for older people. Thus, hMPV rather than RSV should be considered as a causative pathogen in elderly subjects with RTI.

One study<sup>8</sup> has reported detection of hMPV antigens in nasal secretions obtained from 48 hospitalized children with RTIs using an immunofluorescent-antibody test (IFA). IFA is a rapid and useful test for the diagnosis of hMPV infections in children, although the sensitivity of IFA (73.3%) is lower than that of RT-PCR. It is important to establish rapid virus detection assays, including RT-PCR or antigen tests, especially for older people, as are currently applied for diagnosing infections with other viral pathogens, because older people with pneumonia who are infected with hMPV are at risk of death due to respiratory failure.<sup>2</sup>

In addition, a difference was found in the PPD reaction between the hMPV-infected patients and control subjects or care workers, although the reaction was checked retrospectively. This observation suggests that a negative PPD reaction, reflecting reduced cellular immunity, is a potential risk factor for hMPV infection, as well as tuberculosis and shingles, in older people. It is necessary to conduct a wide-ranging prospective study to better evaluate risk factors that may be associated with hMPV infection.

Haruhito Honda, MD

Jun Iwahashi, MD

Takahito Kashiwagi, MD

Yoshihiro Imamura, MD

Nobuyuki Hamada, MD

Department of Virology

Kurume University School of Medicine

Kurume, Fukuoka, Japan

Takehiko Anraku, MD

Seiichiro Ueda, MD

Ueda Hospital

Chikugo, Fukuoka, Japan

Tsugiyasu Kanda, MD

Takashi Takahashi, MD

Department of General Medicine

Shigeto Morimoto, MD

Department of Geriatric Medicine

Kanazawa Medical University, Kahoku, Ishikawa, Japan

#### ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Ms. Satoko Matsueda (Department of Immunology, Kurume University School of Medicine, Fukuoka, Japan) and Mr. Akio Hayashi and Mr. Ryouichi Onda (Mitsubishi Kagaku Bio-Clinical Laboratories, Tokyo, Japan) for their excellent technical assistance.

**Financial Disclosure:** Dr. Morimoto was supported by a grant-in-aid for scientific research from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Dr. Kanda was supported by a grant for project research from the High-Technology Center of Kanazawa Medical University (H2004-7) and a grant-in-aid for scientific research (C) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan (C17590767). Dr. Takahashi was supported by a grant for promoted research from Kanazawa Medical University (S2004-2 and S2005-5). There is no conflict of interest regarding the present study.

Table 1. Clinical Features and Outcome for a Cluster of Eight Elderly Inpatients in Japan Infected with Human Metapneumovirus

No.	Age	Sex	Main Cause of Admission	Date of Onset (January 2005)	Highest Body Temperature (°C)	Exothermic Duration (>37.0°C) (Days)	Sore Throat	Hoarseness	Cough	Sputum	Wheezing	Chest X-Ray	Dyspnea	Minimum Oxygen Saturation in Arterial Blood (%)	Cyanosis	White Blood Cell Count ( $\times 10^9$ cells/L)	C-Reactive Protein (mg/L)	Treatment	Outcome
1	84	F	Cyclothymic disorder	18	38.9	6	(+)	(-)	Productive	White viscous	(+)	Hyperinflation, patchy and linear shadows in left lower field	(+)	88	(+)	3	52.9	APAP, aminophylline, O <sub>2</sub> (1 L/min), CTRX	BA and secondary pneumonia ( <i>Klebsiella pneumoniae</i> ) Recovered
2	71	M	Senile depression	24	38.8	5	(+)	(+)	Productive	White viscous	(-)	Patchy and linear shadows in right hilar and lower fields	(-)	NT	(-)	5	41.2	APAP, CTRX	Recovered
3	65	M	MCLI	24	38.5	5	(+)	(-)	Productive	White or yellow viscous	(-)	No change	(-)	NT	(-)	2.3	39.4	APAP, CTRX	Recovered
4	74	M	Schizophrenia	24	38.1	4	(+)	(+)	Productive	White viscous	(-)	NT	(-)	NT	(-)	2.3	1.7	APAP, RXM	Recovered
5	81	F	MCLI	27	38.6	4	(+)	(+)	Productive	White viscous	(-)	NT	(-)	NT	(-)	3.3	9.1	APAP, RXM	Recovered
6	86	M	MCLI	27	38.5	4	(+)	(-)	Productive	(-)	(-)	No change	(-)	NT	(-)	5.3	45	APAP, RXM	Recovered
7	89	M	MCLI	31	37.8	4	(+)	(+)	Productive	White viscous	(+)	Hyperinflation	(+)	91	(-)	6.5	13.7	APAP, aminophylline, O <sub>2</sub> (1 L/min), CTRX	BA and secondary pneumonia ( <i>K. pneumoniae</i> ) Recovered
8	86	M	MCLI	31	36.8	0	(+)	(-)	Productive	White viscous	(-)	Linear shadows in bilateral lower fields	(-)	NT	(-)	5.4	3.1	APAP, RXM	Recovered

M = male; F = female; -- = negative; + = positive; APAP = acetaminophen; O<sub>2</sub> = oxygen; CTRX = ceftriaxone; BA = bronchial asthma; NT = not tested; MCLI = multiple cerebral lacunar infarction; RXM = roxithromycin.

**Author Contributions:** Haruhito Honda, Takashi Takahashi, and Shigeto Morimoto contributed study concept and design. Jun Iwahashi, Takahito Kashiwagi, Takehiko Anraku, Seiichiro Ueda, Yoshihiro Imamura, and Nobuyuki Hamada performed acquisition of subjects and data. Haruhito Honda, Tsugiyasu Kanda, and Shigeto Morimoto analyzed and interpreted the data. Haruhito Honda, Takashi Takahashi, and Shigeto Morimoto prepared the manuscript.

**Sponsor's Role:** The sponsors had no role in this manuscript.

## REFERENCES

1. van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001;7:719-724.
2. Boivin G, Abed Y, Pelletier G et al. Virological features and clinical manifestations associated with human metapneumovirus: A new paramyxovirus responsible for acute respiratory-tract infections in all age groups. *J Infect Dis* 2002;186:1330-1334.
3. Peret TC, Boivin G, Li Y et al. Characterization of human metapneumoviruses isolated from patients in North America. *J Infect Dis* 2002;185:1660-1663.
4. van den Hoogen BG, Herfst S, Sprong L et al. Antigenic and genetic variability of human metapneumoviruses. *Emerg Infect Dis* 2004;10:658-666.
5. Ebihara T, Endo R, Kikuta H et al. Human metapneumovirus infection in Japanese children. *J Clin Microbiol* 2004;421:126-132.
6. Ishiguro N, Ebihara T, Endo R et al. Immunofluorescence assay for detection of human metapneumovirus-specific antibodies by use of baculovirus-expressed fusion protein. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005;12:202-205.
7. van den Hoogen BG, van Doornum GJJ, Fockens JC et al. Prevalence and clinical symptoms of human metapneumovirus infection in hospitalized patients. *J Infect Dis* 2003;188:1571-1577.
8. Ebihara T, Endo R, Ma X et al. Detection of human metapneumovirus antigens in nasopharyngeal secretions by an immunofluorescent-antibody test. *J Clin Microbiol* 2005;43:1138-1141.

---

**高齢者の**

---

**安全な薬物療法**

---

**ガイドライン2005**

---

■編集

日本老年医学会

MEDICAL VIEW

# 高血圧

現在、わが国では30歳以上の約半数に匹敵する3,500万人が高血圧症に罹患するが、高血圧の有病率は加齢とともに増加し、特に65歳以上の高齢人口では約60%が高血圧症と考えられている。高齢者においても高血圧は心臓病、脳卒中などすべての循環器疾患の共通で最も重要な危険因子であり、多くの長期介入試験により降圧薬治療の有効性が確認されているが、高齢者高血圧は、成因および病態において若・中年期の高血圧と異なる特徴を示し、また診断および合併症、コンプライアンス、QOL (quality of life) への注意などその管理上特別の配慮が必要となることから、降圧薬もこれらを考慮した投与が必要となる。

昨年末、JSH 2000の改訂版としてJSH 2004が作成された<sup>1)</sup>。この新ガイドライン改定のポイントは、①高齢者高血圧の基準は、一般の高血圧患者と区別せずに140/90mmHg以上と決め、②高齢者を3年齢群に分類し、いずれの年齢層でも140/90mmHg未滿を降圧目標とするが、後期高齢以上の高齢者においては150/90mmHg未滿を暫定的降圧目標とし、さらに可能であれば140/90mmHg未滿とする慎重な降圧が必要である、③第一次薬はカルシウム (Ca) 拮抗薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)、アンジオテンシン I 変換酵素 (ACE) 阻害薬、少量の利尿薬とされている。このガイドラインを基準とし、降圧薬の使用方法につき特に高齢者に対して注意を要する点につき述べる。

**リスト 1** 高齢者に対して特に慎重な投与を要する薬物のリスト [高血圧]

系統	薬物(一般名)	商品名	理由, 主な副作用	代替薬
中枢性交感神経抑制薬	メチルドパ	アルドメット	徐脈, うつ	長時間作用型カルシウム拮抗薬 アンジオテンシン I 変換酵素阻害薬 アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 少量の利尿薬
	クロニジン	カタプレス	起立性低血圧, 鎮静, めまい	
ラウオルフィア	レセルピン	アポプロン	うつ, インポテンツ, 鎮静, 起立性低血圧	
短時間作用型Ca拮抗薬	短時間作用型ニフェジピン	アダラート, セパミット, ヘルラート など	過降圧, 長期予後悪化	

## 高齢者には特に慎重な投与を要する降圧薬 リスト1

### ● 中枢性交感神経抑制薬

中枢性交感神経抑制薬は脳の  $\alpha_2$  受容体に作用して、交換神経活動を抑制し、抹消血管の収縮を抑制して降圧作用をもたらすが、副作用として、眠気、口渇、勃起不全、起立性低血圧、高齢者では徐脈などがみられるほか、メチルドパは肝障害をきたすことがあり、またクロニジンは突然投与を中止すると急激な血圧上昇をきたすことがあり、ともに高齢者では特に慎重な投与が必要な比較的禁忌薬であり、使用頻度は減っている。

### ● 末梢性交感神経抑制薬

末梢性交感神経抑制薬であるラウオルフィアアルカロイド（レセルピン類）の降圧効果はよいが、副作用として、うつ病の誘発、起立性低血圧、勃起不全、胃液分泌過多による胃潰瘍、鼻閉などがあり、高齢者では比較的禁忌薬であり、現在ほとんど使用されていない。

### ● 短時間作用型 Ca 拮抗薬

短時間作用型 Ca 拮抗薬は過降圧に陥りやすく、脳心血管事故発症の長期予後を改善しないことが明らかとなっている。また、高血圧緊急症に以前用いられていた短時間作用型 Ca 拮抗薬であるニフェジピンカプセル内容物の投与は、過度の降圧や反射性頻拍症をきたしやすく、用いない。

## 高齢者の病態により注意すべき降圧薬 リスト2

### ● 脳血管障害急性期

出血、梗塞に限らず急性期にみられる血圧上昇は、ストレスや脳血流の減少を代償するための生体反応の要因が大きいこと、および比較的速やかに自然降圧がみられることから積極的降圧療法を必要としないことが多い。また、脳卒中急性期には脳自動調節能が障害されていることから、脳血流は血圧依存性となり降圧により脳虚血をきたしやす<sup>2)</sup>。脳出血で 180～200mmHg 以上の収縮期血圧が持続し、脳浮腫が増強する可能性が高い場合、血腫の増大や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は、神経症状に注意しながら、ニカルジピン、ジルチアゼムあるいはニトログリセリンの静脈内投与により徐々に降圧を図る<sup>3)</sup>。降圧レベルは前値の 80%程度にとどめ、決して正常血圧レベルまで降圧する必要はない。一方、脳梗塞では原則として降圧療法を行わない。また、ニフェジピンカプセルの舌下投与は急激な降圧を引き起こす危険があるので、原則として用いない。

**リスト2** 高齢者高血圧の病態により特に慎重な投与を要する薬物のリスト

病態	薬物(一般名)	商品名	理由、主な副作用	代替薬
脳血管障害 急性期	ニフェディピン	セバミッド ヘルラート など	舌下投与は急激な降圧を引き起こす危険のため用いない	ニトログリセリン0.25~2(4)μg/kg/分 ニトログリセリン5~100μg/kg/分 ニカルジピン0.5~6μg/kg/分の点滴 静注 など
脳血管障害 慢性期	β遮断薬 利尿薬		脱水、低血圧	長時間作用型カルシウム拮抗薬 変換酵素阻害薬 受容体拮抗薬
冠動脈性 狭心症	β遮断薬	インテラル カルヒスタク ミケラン など	禁忌(冠動脈増悪)	長時間作用型カルシウム拮抗薬 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
心不全	β遮断薬		急性増悪、不全増悪、肺水腫、開始時重症例、臨床経過不明	長時間作用型カルシウム拮抗薬 変換酵素阻害薬 受容体拮抗薬
	α遮断薬		急性増悪、不全増悪、ANU、HAU	
徐脈、心 ブロック	ニチチアゼム	スルベト	禁忌(徐脈助長)	長時間作用型ニトログリセリン系カルシウム拮抗薬 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
	β遮断薬	インテラル カルヒスタク ミケラン など	禁忌(徐脈助長)	
高血圧性 脳血管障害	α遮断薬		急性増悪、不全増悪、肺水腫、開始時重症例、臨床経過不明	長時間作用型カルシウム拮抗薬 変換酵素阻害薬 受容体拮抗薬
	β遮断薬		急性増悪、不全増悪、肺水腫、開始時重症例、臨床経過不明	
両側性腎 動脈狭窄	アンジオテンシンII受容体拮抗薬	エースコール タクトリル など	禁忌(腎不全)	長時間作用型カルシウム拮抗薬
	アンジオテンシンII受容体拮抗薬	オルメテック プロラレス など		
間質性腎 臓硬化症	β遮断薬		禁忌(閉塞増悪)	長時間作用型カルシウム拮抗薬 変換酵素阻害薬 受容体拮抗薬
	利尿薬		閉塞性動脈硬化症増悪に注意	
レイノー 病	β遮断薬	インテラル カルヒスタク ミケラン など	禁忌(閉塞増悪)	長時間作用型カルシウム拮抗薬 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
	利尿薬		閉塞性動脈硬化症増悪、閉塞性腎臓病増悪	長時間作用型カルシウム拮抗薬 変換酵素阻害薬 受容体拮抗薬
α遮断薬		閉塞性動脈硬化症増悪、閉塞性腎臓病増悪、低血圧発作		
β遮断薬		閉塞性動脈硬化症増悪		

高脂血症	サイアザイド系利尿薬 β遮断薬	カルシウム拮抗薬 利尿薬 α遮断薬 スチロイド系薬剤 など	HDL上昇 HDL低下 高脂血症増悪	長時間作用型カルシウム拮抗薬 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
痛風	サイアザイド系利尿薬	利尿薬 α遮断薬 スチロイド系薬剤 など	尿酸(尿酸)増悪	長時間作用型カルシウム拮抗薬 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
高カリウム血症	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 カリウム保持性利尿薬	β遮断薬 α遮断薬 スチロイド系薬剤 など	禁忌(高カリウム血症)	少量のサイアザイド系利尿薬 長時間作用型カルシウム拮抗薬
低カリウム血症	サイアザイド系利尿薬	利尿薬 α遮断薬 スチロイド系薬剤 など	低カリウム血症増悪 低カリウム血症増悪	長時間作用型カルシウム拮抗薬 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
慢性閉塞性肺疾患 喘息	β遮断薬	α遮断薬 スチロイド系薬剤 など	禁忌(呼吸障害増悪)	長時間作用型カルシウム拮抗薬 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 少量のサイアザイド系利尿薬
房室伝導障害	α遮断薬	利尿薬 α遮断薬 スチロイド系薬剤 など	禁忌(房室伝導障害増悪)	長時間作用型カルシウム拮抗薬 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
尿失禁	α遮断薬 サイアザイド系利尿薬	利尿薬 α遮断薬 スチロイド系薬剤 など	膀胱活動筋弛緩による失禁増悪 尿量増加による失禁増悪	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 長時間作用型カルシウム拮抗薬



A 利尿薬	オスモティック	マンニトール、イソオスモールなど	急性増悪
	チルチクリド	チルチクリド	急性増悪
	チルチクリド	チルチクリド	慢性増悪
利尿薬	チルチクリド	チルチクリド、チルチクリド、チルチクリド	慢性増悪
	チルチクリド	チルチクリド、チルチクリド、チルチクリド	慢性増悪
	チルチクリド	チルチクリド、チルチクリド、チルチクリド	慢性増悪
B 血管薬	α1遮断薬	ドサゾリン、テラゾリンなど	慢性増悪、急性増悪、慢性増悪
	β遮断薬	メプロロール、メプロロール、メプロロール	慢性増悪、急性増悪、慢性増悪
	β遮断薬	メプロロール、メプロロール、メプロロール	慢性増悪、急性増悪、慢性増悪
	β遮断薬	メプロロール、メプロロール、メプロロール	慢性増悪、急性増悪、慢性増悪
	β遮断薬	メプロロール、メプロロール、メプロロール	慢性増悪、急性増悪、慢性増悪
	β遮断薬	メプロロール、メプロロール、メプロロール	慢性増悪、急性増悪、慢性増悪
	β遮断薬	メプロロール、メプロロール、メプロロール	慢性増悪、急性増悪、慢性増悪
	β遮断薬	メプロロール、メプロロール、メプロロール	慢性増悪、急性増悪、慢性増悪
	β遮断薬	メプロロール、メプロロール、メプロロール	慢性増悪、急性増悪、慢性増悪
	β遮断薬	メプロロール、メプロロール、メプロロール	慢性増悪、急性増悪、慢性増悪
	β遮断薬	メプロロール、メプロロール、メプロロール	慢性増悪、急性増悪、慢性増悪
	β遮断薬	メプロロール、メプロロール、メプロロール	慢性増悪、急性増悪、慢性増悪
C 血管薬	α1遮断薬	ドサゾリン、テラゾリンなど	慢性増悪
	β遮断薬	メプロロール、メプロロール、メプロロール	慢性増悪
	β遮断薬	メプロロール、メプロロール、メプロロール	慢性増悪
	β遮断薬	メプロロール、メプロロール、メプロロール	慢性増悪

## ● 脳血管障害慢性期

利尿薬は電解質・代謝異常をきたすことがあり、必要な場合は少量を用い、カリウムの補給などを考慮して副作用を最小限にとどめなくてはならない。また特に夏期では脱水症に注意が必要である。ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬は降圧作用と同時に脳血管拡張、脳血流増加作用が示され<sup>4)</sup>、また Ca 拮抗薬には自動調節下限域を左方へ移動（改善）させるものがある<sup>5)</sup>。ACE 阻害薬は脳血流を不変ないし軽度増加させ、脳自動調節の下限域を下げる（改善）<sup>6)</sup>。さらに本薬は血管壁肥厚の改善作用を有し、代謝性、中枢神経系への副作用がない。PROGRESS 試験では ACE 阻害薬により脳卒中の再発予防効果が明らかにされた<sup>7)</sup>。

## ● 冠攣縮性狭心症

$\beta$  遮断薬は労作性狭心症合併の高血圧に有効で、高度冠狭窄がある不安定狭心症にも、心筋保護と心筋梗塞発症予防のため有効である。しかし、冠攣縮性狭心症には禁忌となる。一方、ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬は確実な降圧効果、冠動脈血流増加作用を有し、糖・脂質代謝への影響が少なく、安静時狭心症、不安定狭心症合併例では冠動脈の緊張を抑制する Ca 拮抗薬が適しており、特に冠攣縮性狭心症には有用性が高い。ACE 阻害薬は全末梢血管抵抗性低下による後負荷低下作用のみならず、心筋保護作用、左室リモデリング抑制作用も有し<sup>8)</sup>、心不全の予後改善効果が認められるため<sup>9)</sup>、心筋梗塞後の高血圧合併心不全症例には第一選択薬と考えられる。左室駆出率が低下していなくてもすでに冠動脈疾患を有しているハイリスク症例に ACE 阻害薬を投与した HOPE 試験では、心不全のみならず心筋梗塞や狭心症などの虚血事故も、プラセボに比し有意に抑制された<sup>10)</sup>。ACE 阻害薬の抗動脈硬化・血管保護作用の存在が示唆される。また経口亜硝酸薬は労作性狭心症発作予防には有効である。高血圧を伴う心筋梗塞の急性期には注射薬の持続点滴を主体とした降圧が最も適している。

## ● 心不全

$\beta$  遮断薬では左室収縮機能障害による慢性心不全に対しては、カルベジロールにおいて予後を改善することが認められ<sup>11)</sup>、他にメトプロロール、ビソプロロールなどの  $\beta$  遮断薬の少量からの漸増療法は、現在、循環器専門家において広く行われている。しかし、高齢者では閉塞性肺疾患、閉塞性動脈硬化症、糖尿病、徐脈等を有している場合もあり、慎重な投与が必要で、適応は限られる。また  $\alpha_1$  遮断薬は ALLHAT 研究結果が発表されて以来、本薬の心不全に対する単独投与は避けるべきである<sup>12)</sup>。

ACE 阻害薬は動静脈両系の血管を拡張することによる負荷軽減のみでなく、心筋保護作用を有し、心不全の予後を改善する<sup>9)</sup>。したがって、ACE 阻害薬はきわめて有用な降圧薬であり心不全合併例での第一選択薬

と考えられる。ARBも、ACE阻害薬と同等の心不全の予後改善作用が認められる<sup>13, 14)</sup>。しかも、副作用の発現率はACE阻害薬に比べて軽度であり、使用しやすい利点がある。高齢者においては腎機能障害例が多く、ACE阻害薬およびARB投与は少量より開始することが望ましい。サイアザイド系利尿薬による拡張末期容量の減少は前負荷を減少させ心仕事量、心筋酸素消費量を減少し心不全を改善に導く。肺水腫、胸水、浮腫合併例では主にループ利尿薬を投与する。高齢者においては特に利尿による脱水、脳血流や腎血流の低下、低カリウム血症による不整脈の誘発に対する注意が必要であり、必要に応じて抗アルドステロン薬を用いる。抗アルドステロン薬自身にも心不全の予後改善効果が証明された<sup>15)</sup>。急激な脱水は血栓を惹起しやすいので状態が許せば緩徐に利尿を図る。

### ● 徐脈、心ブロック

ジルチアゼムは最近の大規模介入試験(NORDIL)でその有用性が証明され、特に脳卒中の抑制効果が顕著であったが<sup>16)</sup>、ジルチアゼムには伝導障害、徐脈作用、すなわち洞結節と房室伝導の抑制作用があり、高齢者では注意が必要であり、徐脈、房室ブロック、心不全による心拍出量の減少が問題となる場合がある。

一方、 $\beta$ 遮断薬に関しては高血圧患者が房室伝導障害、徐脈を合併している場合は、閉塞性肺疾患、閉塞性動脈硬化症、糖尿病を合併している場合と同様に、原則的には禁忌であり、適応は限られる。また心不全例に投与する場合にも、十分注意する。

### ● 腎機能障害

腎障害例では十分な降圧(<130/90mmHg)が必要である<sup>17)</sup>。成人高血圧においては血清クレアチニン値が男性では1.3mg/dL以上、女性では1.2mg/dL以上では腎機能障害とされるが<sup>1)</sup>、筋肉量が減少する高齢者では、血清クレアチニンが常に1.0mg/dL以上を認める場合には腎機能障害を強く疑うべきである。腎障害を伴う高血圧治療に際しては、ACE阻害薬、ARBを中心とした降圧薬を基礎薬として、降圧効果不十分な場合はCa拮抗薬、利尿薬の追加投与を行う。体液量貯留傾向のある場合は利尿薬を少量用い、血清クレアチニンが1.5~2.0mg/dL以上の場合には、サイアザイド系利尿薬のかわりにループ利尿薬を用いる。ACE阻害薬は血清クレアチニンが1.5~2.0mg/dL以下の腎機能障害が軽度な高齢者高血圧治療に用いられ、全身血圧の低下とともに糸球体内血圧も低下させ、長期的な腎保護作用が期待される<sup>18)</sup>。しかし中等度以上(2.0mg/dL以上)の腎機能障害例では、血清クレアチニンやカリウムの変動に注意しながら慎重に投与する。高齢者高血圧で、ACE阻害薬により急速な腎機能悪化が認められる場合には、両側性の腎血管性高血圧を疑う必要がある。合併症のない高血圧よりも降圧目標値を低めに設定し、後期高齢

者においても 140/90mmHg 未満とする。

降圧と腎障害の進展にはいわゆる J 型現象は報告されていないが、急激な降圧による血清クレアチニンの上昇はしばしば経験することであり、高齢者高血圧では特に腎障害の進展に注意する必要がある。

### ● 両側性腎動脈狭窄

全身の臓器の中で、血圧を自律的に調節できる臓器は脳と腎のみで、脳は交感神経系を駆動して、腎はレニン分泌を介するレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系を駆動して、それぞれ血圧を上昇させる。高齢者に起こる二次性高血圧のうち、腎動脈硬化による腎血管性高血圧は、腎実質性高血圧とともに、特に両側性腎動脈狭窄の場合には腎機能低下（虚血性腎症）をきたしてくる。片腎性腎動脈硬化症の場合には、ACE 阻害薬、ARB 投与により当該片腎は萎縮し、いわゆる化学的腎摘出術となるが、両側性腎血管障害の場合には、急速な腎機能低下をきたし、急性腎不全に陥ることがあり、ACE 阻害薬、ARB は禁忌となる。

### ● 閉塞性動脈硬化症 (arteriosclerosis obliterans ; ASO)

自覚症状がなければ、ASO そのものに対する治療は必要ないが、合併する他の動脈硬化性疾患や、危険因子のコントロールが必要になる<sup>19)</sup>。病初期では、禁煙や運動療法などの有効性は証明されているが、重症間欠性跛行例や Fontaine 分類Ⅲ期以降の患者は経皮血管形成術 (PTA) を含む外科的治療が主であり、薬物療法は補助的なものにすぎない。ASO を合併した高血圧患者の降圧療法は、側副血行路を含めた血流に悪影響をきたさないものを選ばなければならない。一般に、利尿薬<sup>20)</sup> や  $\beta$  遮断薬<sup>21,22)</sup> を投与すると、多くの場合、障害血管やその側副血行路への血流低下をきたして虚血症状の増悪を認める。一方、ACE 阻害薬では下肢血流は保持ないし増加し、運動耐容能の改善が期待できる<sup>19,20,22-24)</sup>。HOPE 研究において、ACE 阻害薬は、ASO 患者に対して心血管系事故の抑制に繋がる可能性が示されている。下肢収縮期血圧 / 上肢収縮期血圧比 (ABI) 0.9 未満のサブグループ (44%) においても、ACE 阻害薬ラミプリル投与は心血管系事故の発症を有意に抑制した<sup>10)</sup>。ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬は、血管拡張作用が強く、ASO 患者において有用性が認められている<sup>25)</sup>。一方、短時間作動性 Ca 拮抗薬では症状の悪化が報告されており、障害血管からの盗流がその原因と考えられている<sup>24)</sup>。

### ● レイノー病

レイノー現象の原因疾患としては、強皮症をはじめとする膠原病が最も多く、閉塞性動脈疾患、頸肋、胸郭出口症候群、血液疾患などがあげられるが、その他、 $\beta$  遮断薬に起因するものもある。 $\beta$  遮断薬はレイノー症候群には慎重投与となる。

## ● 糖尿病

高血圧と糖尿病は相互に合併頻度が高い<sup>26)</sup>。加えて高血圧，糖代謝異常の頻度が加齢とともに増加<sup>27,28)</sup>することより，高齢者高血圧には糖代謝異常が高頻度に合併するものと考えられる。また，高齢者が多数を占める Syst-Eur 試験においては，適切な高血圧の治療により総心血管事故は約 1/3 に，脳血管事故は約 1/4 にと劇的に減少することを明らかにするとともに，UKPDS 試験では糖尿病合併高血圧例に対しては，厳密な糖尿病の管理よりも厳密な高血圧の管理が，脳心血管事故減少の要となることを明らかにしている。JNC VII，WHO/ISH，JSH2004 では，特に糖尿病を合併する高血圧の場合，血圧値を 130/80mmHg とより低い降圧目標を設定しており，高齢者においても可能な限りこれを用いる<sup>29)</sup>。

降圧薬のうち，利尿薬はインスリン感受性を低下させ，糖・脂質代謝に悪影響を及ぼすと報告されている<sup>30)</sup>。また糖尿病新規発症例が他の降圧薬よりも多いことが知られており，INSIGHT 試験では Ca 拮抗薬群に比し，約 30% 増加することが報告されており<sup>31)</sup>，HOPE<sup>10)</sup> や CAPPP<sup>32)</sup> でも ACE 阻害薬に比して利尿薬群で糖尿病の新規発症が増加していたことから，糖尿病合併例には慎重な投与が必要である。

$\beta$  遮断薬もまたインスリン感受性を低下させ，糖・脂質代謝に悪影響を及ぼすと報告されており<sup>30)</sup>，HOPE<sup>10)</sup> や CAPPP<sup>32)</sup> で ACE 阻害薬に比し， $\beta$  遮断薬群でも糖尿病の新規発症が増加していた。さらに，インスリンやスルホニル尿素薬など，低血糖を起こしうる薬物で治療中の糖尿病例に対し， $\beta$  遮断薬は冷汗，ふるえなどの低血糖発作の初期症状をマスクし，いきなり昏睡症状に陥るなど，低血糖発作の発見を遅らせることから，これらの例に対しては禁忌となる。

また， $\alpha_1$  遮断薬は，特に糖尿病性神経症合併例では起立性低血圧に留意する必要がある。

高齢高血圧患者で糖尿病を合併している場合には，インスリン感受性を改善する ACE 阻害薬<sup>10,32)</sup> または ARB，あるいは Ca 拮抗薬<sup>31)</sup> を第一選択薬として用いる。ACE 阻害薬および ARB<sup>33)</sup> は糖尿病性腎症に対して糸球体内圧を下げて腎保護作用を有する。

## ● 高脂血症

サイアザイド系利尿薬には，血清 LDL コレステロールの上昇，HDL コレステロールの低下作用があり，高脂血症には注意が必要である。

$\beta$  遮断薬には血中 HDL コレステロール低下作用があり，またトリグリセリドを上昇させる。

高脂血症を合併した高血圧の治療においては，脂質代謝を改善するか，影響を与えない Ca 拮抗薬，ACE 阻害薬，ARB を第一選択薬とする。

### ● 痛風

サイアザイド系利尿薬には血中尿酸上昇作用があり、高尿酸血症例においては要注意薬となり、痛風を合併している場合は禁忌である。

### ● 高カリウム血症

すでに高カリウム血症が存在する場合には、ACE阻害薬およびARB、カリウム保持性利尿薬の投与は禁忌となる。高カリウム血症が現在認められない例でも、腎機能障害時にはACE阻害薬あるいはARBと、カリウム保持性利尿薬あるいはカリウム製剤との併用は禁忌である。また血清クレアチニンが2mg/dL以上の腎機能障害の場合はACE阻害薬およびARBは高カリウム血症を惹起しうる可能性があり、慎重投与となる。

### ● 低カリウム血症

サイアザイド系利尿薬などカリウム喪失性利尿薬併用時は低カリウム血症、低マグネシウム血症による催不整脈作用増強の危険性があり、定期的な血液生化学検査によるモニタリングが必要である。カリウム喪失性利尿薬との、糖質コルチコイドあるいはグリチルリチン併用で低カリウム血症が起こりやすくなり、慎重投与が必要となる。必要に応じてカリウム保持性利尿薬（抗アルドステロン薬）を併用する。

### ● 慢性閉塞性肺疾患・喘息

$\beta$ 遮断薬は慢性閉塞性肺疾患、気管支喘息を有する患者では禁忌であり、高齢者では潜在性の閉塞性肺疾患を有する例も多く、 $\beta$ 遮断薬の投与は慎重にすべきである。

### ● 易転倒

高齢者高血圧患者では圧受容器反射機能が低下している場合が多く、 $\alpha_1$ 遮断薬によって起立性低血圧を起こしやすくなるので注意する。起立性低血圧によるめまい、失神は転倒、骨折につながるおそれがある。

### ● 尿失禁・前立腺肥大

$\alpha_1$ 遮断薬は膀胱括約筋弛緩による失禁増悪をきたすことから、尿失禁例では用いない。また、利尿薬は尿量を増加させることから、失禁増悪をきたすことがある。一方、前立腺肥大では $\alpha_1$ 遮断薬が排尿困難例に有効であり、使用可能であるが起立性低血圧に注意する。

## 併用により注意すべき降圧薬 リスト3

### ● ジヒドロキシピリジン系 Ca拮抗薬

#### ■ 1. 降圧効果が増強する場合

シメチジンとの併用で降圧作用が増強することが知られている。またフェロジピン、ニフェジピンではp450酵素阻害によるマクロライド系抗菌薬、アゾール系抗真菌薬併用による降圧効果の増強が知られている<sup>34,35</sup>。さら

にグレープフルーツジュースによるジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬降圧効果の増強が知られている<sup>36,37)</sup>。

### ■ 2. 降圧効果が減弱する場合

一方、フェノバルビタール、リファンピシン (p450 酵素を誘導)<sup>38)</sup> による降圧効果の減弱が知られている。

### ■ 3. 他の薬物に対する影響, 相互作用の結果

ジヒドロキシピリジン Ca 拮抗薬との併用でシクロスポリン, タクロリムス (ニフェジピン<sup>39)</sup>, ニルバジピン) の血中濃度上昇が知られている。

## ● ジルチアゼム系 Ca 拮抗薬

### ■ 1. 降圧効果が増強する場合

知られていない。

### ■ 2. 降圧効果が減弱する場合

知られていない。

### ■ 3. 他の薬物に対する影響, 相互作用の結果

$\beta$  遮断薬, ジゴキシシン, さらに抗不整脈薬との併用で著明な徐脈の報告あり。またアミオダロンとの併用で洞停止, 房室ブロック, 心停止の報告あり。

また, ジゴキシシン<sup>40)</sup>, カルバマゼピン, トリアゾラム, ミダゾラム, テオフィリン<sup>41)</sup>, シンバスタチン, ロバスタチン<sup>42)</sup>, シクロスポリン<sup>43)</sup>, ロバスタチン使用時にジルチアゼムの併用により血中濃度上昇が報告されている。ジルチアゼムにより経口メチルプレドニゾロンの作用が増強するとの報告あり。リチウム: ジルチアゼムで精神異常や中毒症状の報告がある。さらに, トリアゾラム<sup>44)</sup>, ミダゾラム<sup>45)</sup> との併用により鎮静作用が増強するとの報告がなされている。

## ● ARB

### ■ 1. 降圧効果が増強する場合

利尿薬の循環血液量減少作用により, ARB の降圧作用が増強する場合が知られている<sup>41)</sup>。

### ■ 2. 降圧効果が減弱する場合

非ステロイド性抗炎症薬<sup>46)</sup> との併用で降圧作用が減弱することが知られている。またロサルタンではリファンピシン<sup>47)</sup>, フルコナゾール<sup>48)</sup> との併用で作用減弱が知られている。

### ■ 3. 他の薬物に対する影響, 相互作用の結果

腎機能障害時に, ARB とカリウム保持性利尿薬の併用, カリウム製剤の併用は禁忌となる。また非ステロイド性消炎鎮痛薬との併用は急性腎機能低下の可能性が報告されている。

## ● ACE 阻害薬

### ■ 1. 降圧効果が増強する場合

利尿薬の循環血液量減少作用により、ACE 阻害薬の降圧作用が増強する場合が知られている<sup>41)</sup>。またクロルプロマジン、ロバスタチン<sup>49)</sup>、プラバスタチン<sup>49)</sup>で ACE 阻害薬の降圧作用が増強する場合が知られている。

### ■ 2. 降圧効果が減弱する場合

非ステロイド性消炎鎮痛薬<sup>46)</sup>との併用で降圧作用が減弱することが知られている。また制酸薬<sup>47)</sup>との併用により、吸収阻害による降圧作用が減弱することが知られている。

### ■ 3. 他の薬物に対する影響、相互作用の結果

腎機能障害時に、ACE 阻害薬とカリウム保持性利尿薬の併用、カリウム製剤の併用は禁忌となる。また非ステロイド性抗炎症薬、シクロスポリン<sup>50)</sup>との併用は急性腎機能低下の可能性が報告されている。アロプリノールとカプトプリルの併用で関節痛、Stevens-Johnson 症候群の報告<sup>51)</sup>がある。

また、重症心不全例でジゴキシン血中濃度上昇<sup>52)</sup>、リチウムの血中濃度上昇作用が報告されている。

## ● サイアザイド系利尿薬 (少量：通常半錠，最大 1 錠)

### ■ 1. 降圧効果が増強する場合

知られていない。

### ■ 2. 降圧効果が減弱する場合

サイアザイド系利尿薬ではコレステラミン、コレステミド<sup>53)</sup>との併用により吸収阻害による作用減弱が知られている。一方、ループ利尿薬では非ステロイド性消炎鎮痛薬<sup>54)</sup>との併用で作用減弱がみられる。

### ■ 3. 他の薬物に対する影響、相互作用の結果

サイアザイド系利尿薬、ループ利尿薬など、K 喪失性利尿薬により引き起こされる低カリウム血症により、ジゴキシン併用ではジギタリス中毒の可能性が増加し、また経口血糖降下薬では必要量を増加させる可能性がある。さらに、これらの K 喪失性利尿薬とグリチルリチンの併用は低カリウム血症の発症を助長する。

また、サイアザイド系利尿薬によるアマンタジン<sup>55)</sup>、リチウムの血中濃度上昇の報告がある。

## ● カリウム保持性利尿薬

### ■ 1. 降圧効果が増強する場合

知られていない。

### ■ 2. 降圧効果が減弱する場合

知られていない。

### ■ 3. 他の薬物に対する影響、相互作用の結果

前述のごとく、腎機能障害時に、カリウム保持性利尿薬と ACE 阻害薬

あるいはARBとの併用は禁忌となる。またトリアムテレンと非ステロイド性抗炎症薬との併用で腎不全の報告<sup>56)</sup>がある。

### ● $\beta$ 遮断薬

#### ■ 1. 降圧効果が増強する場合

肝代謝性 $\beta$ 遮断薬において、シメチジン<sup>57)</sup>、キニジン、ベラパミルとの併用により、代謝阻害による降圧効果の増強が知られている。

#### ■ 2. 降圧効果が減弱する場合

肝代謝性 $\beta$ 遮断薬において、リファンピシン<sup>21)</sup>、フェノバルビタール、喫煙により、代謝酵素誘導による降圧降下の減弱が知られている。また制酸薬<sup>21)</sup>併用により吸収阻害による降圧降下の減弱が知られている。さらに、フェニルプロパノールアミンなど交感神経刺激薬を含む感冒・鼻炎用薬（ダン・リッチ<sup>®</sup>）との併用で逆に $\alpha$ 刺激作用による血圧上昇を認めることがある<sup>21)</sup>。

#### ■ 3. 他の薬物に対する影響，相互作用の結果

NO基を有する $\beta$ 遮断薬のニプラジロールは、シルデナフィル（バイアグラ<sup>®</sup>）との併用で過剰降圧を起こすことがあり、併用禁忌となる。また $\beta$ 遮断薬とジルチアゼムあるいはアミオダロン等の抗不整脈薬との併用で伝導障害、不整脈、心機能低下の可能性、またプロプラノロールとジゴキシンの併用で著明な徐脈の報告がある。さらにインスリン使用中あるいはスルホニル尿素薬など、低血糖を起こしうる糖尿病薬により治療中の糖尿病例に対する $\beta$ 遮断薬の使用は、低血糖の遷延とともに低血糖症状の隠蔽による低血糖治療開始の遅れに繋がることから禁忌となる。

### ● $\alpha_1$ 遮断薬

#### ■ 1. 降圧効果が増強する場合

アルコール摂取時、その血管拡張作用により $\alpha_1$ 遮断薬の降圧効果が増強される<sup>58)</sup>。

#### ■ 2. 降圧効果が減弱する場合

$\alpha_1$ 遮断薬の降圧降下は非ステロイド性消炎鎮痛薬との併用で減弱が知られている<sup>46)</sup>。

#### ■ 3. 他の薬物に対する影響，相互作用の結果

利尿薬投与時の軽度脱水状態、 $\beta$ 遮断薬投与時における $\alpha_1$ 遮断薬の併用は、起立性低血圧の頻度を上昇させる<sup>41)</sup>。

## 有害作用のチェック方法・定期検査

### ● 家庭血圧測定の推奨

高齢者では血圧の動揺性が増加するとともに、降圧薬の効果減弱、増強による降圧不足あるいは過剰降圧も起こりやすい。また白衣高血圧、

逆白衣高血圧など、外来診療時と家庭での血圧に解離を認める場合も少ない。高齢者では、朝食前1回、あるいは朝夕食前の2回の家庭血圧を勧めると、むしろ律儀に測定する機会が多く、降圧薬の効果確認、あるいは副作用の早期発見につながる場合が多い。ただし、JSH2004ガイドラインにも述べられているとおり、外来血圧に比し家庭血圧ではやや低値を示す場合が多く（平均10/5mmHg）、家庭血圧による高血圧の基準は135/85mmHg以上となる。

### ● 臥位、立位血圧測定

起立性低血圧は高齢者での頻度は高く、初診時には坐位のみならず、必ず臥位、立位の血圧測定を行い、臥位から立位への3分以内（できれば1分以内）の血圧変動が20/10mmHg以上（あるいは平均血圧で10%以上）の時は起立性低血圧と診断され、食後（1～2時間）血圧降下、排尿後の血圧低下などによる転倒事故が発生しやすく、 $\alpha_1$ 遮断薬は禁忌となる。

### ● 定期的な生化学検査、心電図検査

レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の抑制薬ではカリウム値の異常に注意が必要で、また利尿薬は代謝系の副作用が発現しやすく、血清Na, K, Cl, クレアチニン, BUN, 尿酸, グルコース, 総コレステロール, HDLコレステロール値測定などをはじめとする血液性化学検査、および心電図を定期的（3カ月程度）および異常が訴えられた時ごとに行うべきである。高齢者高血圧では特に腎障害の進展に注意する必要がある。具体的には血清クレアチニン値が常に1.0mg/dL以上であれば50%以上の腎機能低下が推測されるので、このような症例では血清クレアチニンや電解質を1～2カ月ごとに評価する。

### ● 降圧薬副作用に対する積極的情報収集

患者の語る体調の変化は、日常の言葉で語られていても、薬物による副作用発現の可能性を常に念頭に置き、アンテナを立てておく必要がある。特に後期高齢者では介護者や家族から積極的に情報を引き出す努力が必要となる。また他医からの投薬内容を積極的に確認することも必要である。

## 後期高齢者・虚弱高齢者での薬効に関するエビデンス

### ● ジヒドロキシピリジン系Ca拮抗薬

高齢者高血圧における脳・心血管事故発症に対するCa拮抗薬の有用性は大規模介入試験であるSyst-Eur (Systolic Hypertension in Europe) 試験<sup>59)</sup>、Syst-China (Systolic Hypertension in China) 試験<sup>60)</sup>、STOP Hypertension-2 試験（平均年齢76歳）<sup>61)</sup>、わが国でのNICS-EH 試験<sup>62)</sup>、PATE-Hypertension 試験<sup>63)</sup>などで明らかにされている。

## ● ジルチアゼム

NORDIL 試験<sup>16)</sup> でジルチアゼムの有用性が証明され、特に脳卒中の抑制効果が顕著であった。

## ● ACE 阻害薬

高齢者を対象に含む大規模介入 CAPPP 試験<sup>32)</sup> と STOP Hypertension-2 試験 (平均年齢 76 歳)<sup>61)</sup>、わが国での PATE-Hypertension<sup>63)</sup> から ACE 阻害薬の有効性は証明されている。一般的に高齢者の血漿レニン活性は低値であるが、高齢者高血圧患者においても降圧効果は若・中年高血圧患者と同等である。ACE 阻害薬は臓器保護作用を有し、収縮機能障害によるうっ血性心不全の進行予防効果、心筋梗塞後の左室リモデリングの予防効果があり、肥大心の退縮効果にも優れている。蛋白尿を伴う糖尿病患者には ACE 阻害薬は積極的適応である。腎不全患者 (血清クレアチニン 2mg/dL 以下) の腎機能保持に有効である<sup>64)</sup>。

## ● ARB

ARB を用いた高齢者高血圧の大規模介入試験は発表されていない。しかし、作用機序から ACE 阻害薬と同様の理由で積極的適応が考えられる。最近、LIFE 研究では、高血圧例 (55 ~ 80 歳) において ARB は  $\beta$  遮断薬と比較して脳卒中の抑制効果が大きかったと報告されている<sup>65)</sup>。

## ● 少量の利尿薬

従来からの欧米の高齢者高血圧の EWPHE 試験<sup>66)</sup>、SHEP 試験<sup>67)</sup>、STOP 試験 (平均年齢 76 歳)<sup>68)</sup>、MRC II<sup>69)</sup> などの大規模、および最近の大規模介入試験<sup>12)</sup> で低用量の利尿薬は死亡率と心血管疾患の予防が証明されている。利尿薬は Ca 拮抗薬や ACE 阻害薬または ARB の併用薬として位置付けられる。用量は、例えばトリクロルメチアジドであれば 1 日 1mg (半錠) あるいは 1 日 2mg までの少量を用いる。

## ● $\beta$ 遮断薬

従来の欧米の高齢者高血圧の STOP 試験 (平均年齢 76 歳)<sup>68)</sup> で死亡率と心血管疾患の予防が報告されているものの、 $\beta$  遮断薬は MRC 試験<sup>69)</sup>、メタアナリシス<sup>70)</sup> での有効性は認められていない。また、高血圧患者が徐脈、閉塞性動脈硬化症、慢性閉塞性肺疾患を合併している場合、 $\beta$  遮断薬は原則的には禁忌であり、投与する場合にも十分注意する。またうっ血性心不全を合併している場合、 $\beta$  遮断薬は少量から開始し、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である。さらに、高齢者では上に述べた各種疾患が潜在化している場合があるため、高齢者には使用を控える。

## ● $\alpha_1$ 遮断薬

高齢者高血圧における有効性のエビデンスは存在しない。逆に、ALLHAT 試験の結果によると利尿薬に比べて心不全の発症が有意に多かった<sup>71)</sup>。