

Table 2. Cont.

	Motor subscales of FIM at admission ≤ 28 (n = 427)				p value [†]	multiple comparison [‡]
	①No additional training (n = 62)	②Self-initiated training (n = 7)	③Training by ward staff (n = 203)	④Dual training (n = 155)		
Motor FIM at discharge	82 \pm 7	86.0 \pm 6	81.2 \pm 7.9	82.2 \pm 6.8	0.07	②>①③④
Cognitive FIM at discharge	29 \pm 5.4	31.0 \pm 4.2	23.9 \pm 5.5	31.6 \pm 4.5	<0.01	①②④>③, ④>①
Motor benefit of FIM	10.6 \pm 7.8	9.3 \pm 7.9	13.9 \pm 8.5	11.4 \pm 7.5	0.13	

*FTU: Formal Therapy Unit. One unit is equivalent of 20minute rehabilitation.

[†]p value for one way analysis of variance.

[‡]multiple comparison: digits refer to group numbers (Tukey multiple comparison procedure).
doi:10.1371/journal.pone.0091738.t002

commonly used algorithm of classification tree analysis that employed multi-contingency tables of Chi-squared significant test to identify optimal splits [12]. In order to avoid over fitting, we specified the growing depth of 3 with the parent node having at least 100 subjects and a child node at least 50 subjects. Gains and index charts were constructed to identify the nodes with a relatively high probability. The statistics of misclassification risk was used to assess the prediction results. Primary outcomes to evaluate the effectiveness of additional training was motor FIM at discharge. Motor FIM on admission, the motor FIM at discharge were automatically divided into three ordinal scales (lower tertile; ≤ 55 , mid tertile; 56–79, upper tertile; $80 \leq$) in order for the calculations to fit into the decision tree created. To ensure the validity of the analysis, split-sample validation method was adopted in the present study. In brief, subjects were randomly divided into two groups. Decision trees analysis was carried out in one group and whether the equation obtained in the study group can be applicable in another group (validation group) was examined. All the analyses were carried out using a statistical software package (SPSS version 19.0 for Windows, Chicago IL, USA) and a p value of <0.05 was adopted to show statistical significances. All the personal data were coded deleting any information related to personal identification in order to secure anonymity of the study and the study protocol was approved by the ethical committee of the Japan Society for Rehabilitation Medicine.

Results

1. Group Comparison

Table 1 compares variables of subjects stratified into three groups depending on the motor FIM at admission (≤ 28 , 29–56, ≥ 57). Subjects who scored 28 or less showed significant inter-group differences in the type of stroke, age and the interval between the onset and admission. A post-hoc analysis indicated that dual training group was younger and had shorter interval between the onset and admission relative to self-initiated training group and training by ward staff group. Subjects who scored between 29 and 56 showed similar trend in variables examined with those with lower tertile. Meanwhile in subjects who scored 57 or more on the motor FIM at admission, types of stroke and age showed inter-group differences with self-initiated training group and dual additional training group being younger relative to no additional training group.

Table 2 shows comparison of variables stratified by the motor FIM at admission. Significant inter-group differences were observed in all items examined within the subgroup who scored 28 or less. A post-hoc analysis revealed that dual training group showed better outcomes compared with training by ward staff group, and dual training group were superior to no additional training group in all parameters apart from the length of stay. Inter-group differences were also observed in a subgroup whose motor FIM at admission were between 29 and 56, and a post-hoc analysis indicated similar results showing that dual training group had better outcomes than training by ward staff group. Meanwhile no such trends were observed by post-hoc analysis in the group who scored 57 or more (upper tertile) compared with those who scored less.

2. Decision Tree Analysis using ECHAID

Figure 2 shows a decision tree created based upon ECHAID method. Overall risk estimate for the model in the study group was 0.32, while that in the validation group was 0.31, therefore the analysis was considered appropriate. The variables chosen in the

decision tree were the motor FIM at admission, additional trainings, the cognitive FIM at admission. The motor FIM at admission were chosen in the first node, therefore considered most influential on the motor FIM at discharge. For those who scored 56 or less on the motor FIM at admission, no additional training group, training by ward staff and dual training group, self-initiated training group were divided. Meanwhile better cognitive FIM at admission (>28) emerged as a variable to determine improved motor FIM at discharge in those who scored 57 or more on the motor FIM at admission.

Discussion

The main purpose of the present study was to clarify the effect of additional training other than formal therapy by qualified therapists (PT, OT, ST) on motor FIM at discharge in post-stroke patients. The study utilized multi-center DB of stroke patients and the samples were randomly assigned to either study or validation group. Decision tree analyses were carried out and risk estimates for both groups were compared with an aim to examine whether the model obtained in the study group can be extrapolated in the validation group as well. To date most of studies using decision tree analysis adopt cross validation, which uses random sample out of all subjects for examining validity of the analysis implemented [13,14]. The limitation about this method is that sampled subjects for validation are included in actual analysis for creating decision tree, and therefore not quite independent. The present analysis was a result from over 1000 cases and was validated by equal

number of subjects. Therefore the decision tree created can be considered to exceed in external validity compared with results obtained from conventional methods. The results indicated that in both groups whose motor FIM at admission were either less than 28 or between 29 and 56, those who received both self-initiated training and training by ward staff showed better cognitive and motor FIM at discharge. Furthermore, the decision tree analysis, after adjusting for other possible factors that might affect motor FIM at discharge, also confirmed that implementations of additional training were beneficial in terms of improved outcomes at discharge for those whose motor FIM at admission were below 56. In principle, a factor that appears in the first node has the strongest explanatory power in the decision tree analysis. Thus it was the motor FIM at admission that was most strongly related to the motor FIM at discharge, followed by the implementation of additional training for those in the lower and mid tertile groups of baseline motor FIM. Meanwhile in the upper tertile group, cognitive profiles at admission were more strongly related to the outcomes at discharge than the implementation of additional training. In the upper tertile group, whose overall functional impairment was relatively mild compared with other groups, cognitive capacity affecting attention or concentration to the training assigned may have stronger impact on the efficacy of training than the volume of training. Overall the results suggest that implementation of self-initiated training together with training by ward staff or at least self-initiated training alone might contribute to improved outcomes assessed by motor FIM at discharge, albeit actual contents of off-hours rehabilitation were

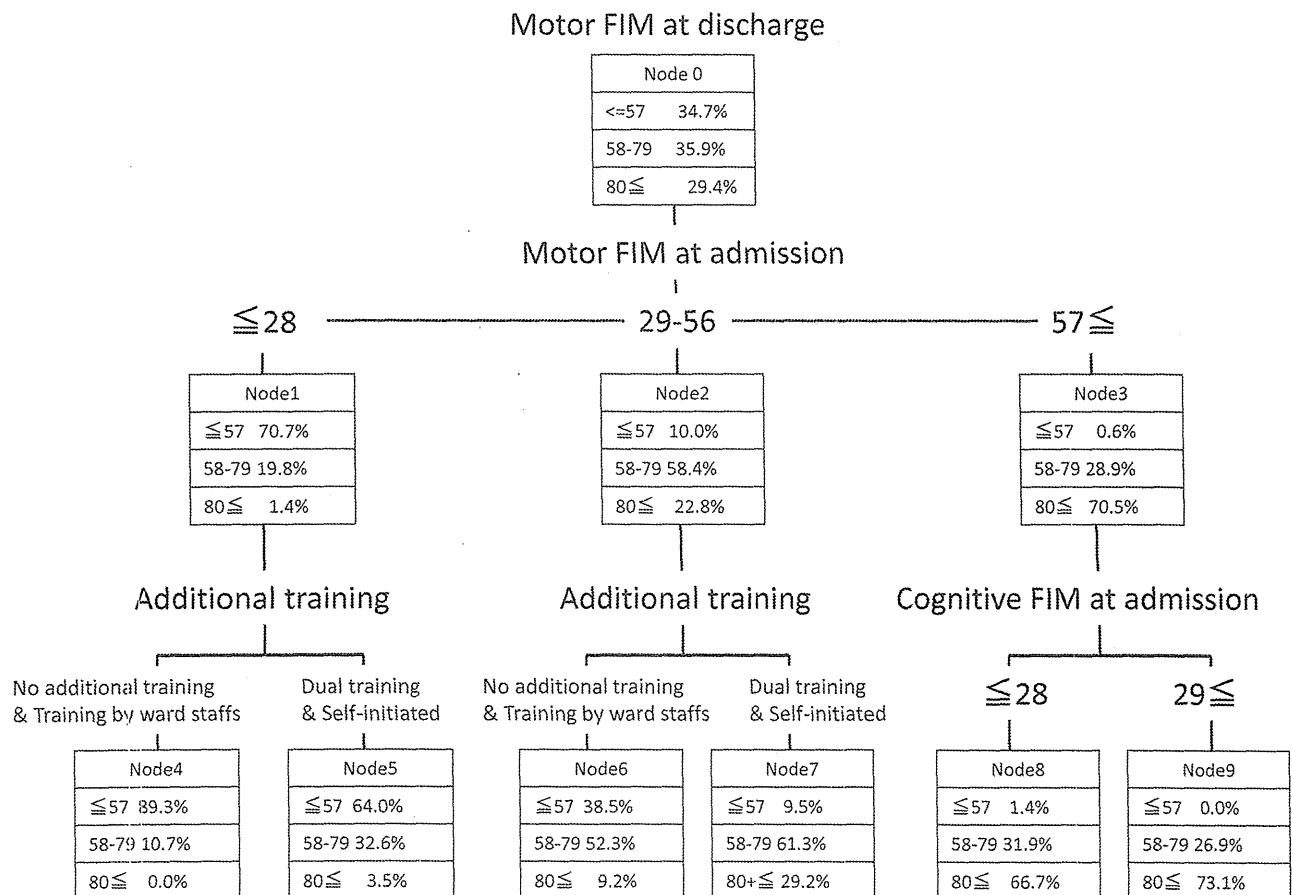


Figure 2. Decision tree for Functional Independence Measure among 1233 stroke patients (Validation Group).
doi:10.1371/journal.pone.0091738.g002

not available to obtain from the DB. However, given small sample size of patients who implemented self-initiated training, the present results must be interpreted with caution. A previous study by Galvin et al [15], employing a randomized controlled trial (RCT) on the effect of self-initiated training confirmed the improvement of ADLs or easing stress experienced by family. Another report also stressed the efficacy of self-initiated training assisted by patients' family for improved physical functions of lower extremities and ADLs [7]. A systematic review by Meheroz et al [6], have demonstrated that off hours repeated use of upper extremities may contribute to improved functions. Previous studies including RCT [15–17] that investigated the effect of self-initiated training targeted particular conditions such as first onset, no episode of dementia or restricted severity of hemiparesis, therefore the findings can be applied to conditions meeting inclusion criterion. Meanwhile the results obtained in the present study can be applied to patients with broad conditions of stroke. Regarding the effect of training by ward staff, Indredavik et al [18] stated that one of the advantages of stroke unit compared with general ward is the preventive approaches of secondary complications or disuse syndromes by staff nurses. Studies of stroke unit have shown that multidisciplinary interventions might lead to beneficial outcomes. Likewise, the present study suggested the importance of close collaborations of multidisciplinary staffs by having demonstrated that the implementation of either both self-initiated training and additional training by ward staff or self-initiated training alone was found to be beneficial for improving motor outcomes in post stroke patients admitted to recovery phase rehabilitation ward although the findings cannot directly be applied to any ward accommodating post stroke patients. Possibly due to insufficient availability of physiotherapist, average total time of regular rehabilitation per day in the present study was approximately 70 minutes, which figures fall far short of upper limit of 90 minutes. Additional training can compensate for the shortage, which therefore must

have worked effectively for the improvement of motor function as suggested in previous reports [1,19].

Even though every possible confounding factors had been considered in the present analyses, so-called reverse causality of having chosen subjects who were expected to improve cannot completely be eliminated, which serves as a limitation of the present study. Further analyses adopting propensity score, instrumental variables or RCT would be necessary to control reverse causality. Due to restriction of data availability, actual amount of time and intensity of self-initiated training and training by ward staff were not considered. Comparison of efficacy between the two off hours training groups favored self-initiated training. Elevated motivation of patients themselves, leading to proactive participation to the training, may explain the observed difference although such possible reason remains a speculation under the absence of detailed information about off hours training. Despite external validity of this multi-center study having been warranted, given that many institutions participated in the DB registration had specialists of rehabilitation medicine, and had elevated motivation represented by relatively higher implementation rate of training by ward staff, the present results need to be interpreted with caution. Nonetheless, we believe that the present multi-center study using stroke DB suggested the significance of additional (self-initiated, by ward staff or both) training at least for patients whose ADLs at admission are classified as more than moderately impaired.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: NS DM SJ MS KK. Performed the experiments: NS DM SJ MS. Analyzed the data: NS YS. Contributed reagents/materials/analysis tools: NS. Wrote the paper: NS YS. Supervised the entire experiments: MK.

References

- Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G (2011) Stroke rehabilitation. *The Lancet* 377: 1693–1702.
- Kawano T, Hatakenaka M, Mihara M, Hattori N, Hino T, et al. (2011) Neurorehabilitation after stroke. *Sogo Rihabiriteshon* 39: 1151–1156.
- Langhorne P, Pollock A, Collaboration iCwTSUT (2002) What are the components of effective stroke unit care? *Age And Ageing* 31: 365–371.
- Indredavik B, Bakke F, Slordahl SA, Rokseth R, Haheim LL (1999) Stroke Unit Treatment : 10-Year Follow-Up. *Stroke* 30: 1524–1527.
- GE G, PW D, WB S (1995) Post-Stroke Rehabilitation: United States Government Printing Office.
- Rabadi MH (2011) review of the randomized clinical stroke rehabilitation trials in 2009. *Medical science monitor* 17: RA25–43.
- Maeshima S, Ueyoshi A, Osawa A, Ishida K, Kunitomo K, et al. (2003) Mobility and Muscle Strength Contralateral to Hemiplegia from Stroke: Benefit from Self-Training with Family Support. *American journal of physical medicine & rehabilitation* 82: 456–462.
- Quinn TJ, Paolucci S, Sunnerhagen KS, Sivenius J, Walker MF, et al. (2009) Evidence-based stroke rehabilitation: an expanded guidance document from the european stroke organisation (ESO) guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *J Rehabil Med* 41.
- Kondo K, Yamaguchi A (2005) The potential and challenges of large databanks toward EEM. *Sogo Rihabiriteshon* 33: 1119–1124.
- Miyakoshi K, Iai S, Hadeishi H (2008) Factors affecting functional outcome in patients with acute subarachnoid hemorrhage. *Nosotchu* 30: 69–71.
- Kondo K (2004) Impact of Recovery Phase Rehabilitation Ward : A Policy Evaluation (Recovery Phase Rehabilitation Ward and Patient Management (40th Annual Meeting of the Japanese Association of Rehabilitation Medicine). *Jpn J Rehabil Med* 41: 214–218.
- Gan X-m, Xu Y-h, Liu L, Huang S-q, Xie D-s, et al. (2011) Predicting the incidence risk of ischemic stroke in a hospital population of southern China: A classification tree analysis. *Journal of the Neurological Sciences* 306: 108–114.
- Skidmore ER, Rogers JC, Chandler LS, Holm MB (2006) Dynamic interactions between impairment and activity after stroke: examining the utility of decision analysis methods. *Clinical Rehabilitation* 20: 523–535.
- Suzuki E, Majima M, Tsurukawa T, Imai T, Hishinuma A (2004) A Case-mix Study of Stroke Patients in the Post Acute Stage. *Jpn J Rehabil Med* 41.
- Galvin R, Cusack T, O'Grady E, Murphy TB, Stokes E (2011) Family-Mediated Exercise Intervention (FAME): Evaluation of a Novel Form of Exercise Delivery After Stroke. *Stroke* 42: 681–686.
- Duncan P, Richards L, Wallace D, Stoker-Yates J, Pohl P, et al. (1998) A Randomized, Controlled Pilot Study of a Home-Based Exercise Program for Individuals With Mild and Moderate Stroke. *stroke* 29: 6.
- Dobkin BH, Plummer-D'Amato P, Elashoff R, Lee J, Group S (2010) International randomized clinical trial, stroke inpatient rehabilitation with reinforcement of walking speed (SIRROWS), improves outcomes. *Neurorehabil Neural Repair* 24: 235–242.
- Indredavik B, Bakke F, Slordahl SA, Rokseth R, Haheim LL (1999) Treatment in a Combined Acute and Rehabilitation Stroke Unit : Which Aspects Are Most Important? *Stroke* 30: 917–923.
- Kwakkel G, van Peppen R, Wagenaar RC, Wood Dauphinee S, Richards C, et al. (2004) Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a meta-analysis. *Stroke* 35: 2529–2539.

Copyright of PLoS ONE is the property of Public Library of Science and its content may not be copied or emailed to multiple sites or posted to a listserv without the copyright holder's express written permission. However, users may print, download, or email articles for individual use.

Letters to the Editor

介護支援専門員 (CM) が通常業務において感じる課題の検証

辻 典子¹⁾, 広瀬貴久¹⁾, 鈴木裕介¹⁾
葛谷雅文²⁾

¹⁾名古屋大大学院医学系研究科地域包括ケアシステム学寄附講座, ²⁾名古屋大学大学院医学系研究科地域在宅医療学・老年科学講座

(受付日: 2014. 2. 24)

「地域包括ケア」の地域における実践において介護支援専門員 (CM) の果たす役割の重要性が認識されているが, 現状で必要とされるサービスや CM が考える課題についての認識は十分とは言えない。そこで我々は平成 24 年度・25 年度「愛知県介護支援専門員更新研修会」の受講者を対象に『介護支援専門員として日頃困難に感じている点について』アンケートを実施し 1,212 名から回答を得, 上記の自由記載 2 項目に焦点を当て検討を加えた。

受講者の 9 割以上が経験年数 5 年未満で非看護系 CM であった。自由記載 1『不足しているとする何が不足しているか』の回答者は 417 名, 内訳は「インフォーマルなサービス 34.0%」と最多で, 続いて「ショートステイや特養などの施設 30.3%」, 「リハビリ関係 11.0%」, 「24 時間訪問看護・介護 8.7%」, 「認知症関係のサービス 7.3%」, 「デイサービス (認知症を除く) 5.5%」, 「専門医 (在宅, 歯科) 3.2%」であった。不足しているインフォーマルなサービスの内訳は「ボランティア」, 「介護保険以外の送迎・外出補助・家事」, 「老人が集まるサロン」, 「見守り, 傾聴 (話し相手)」, 「入浴サービス」などであった。自由記載 2『その他 困難に感じる点』の回答者は 252 名, その内訳は「書類作成などの仕事が多すぎる 19.1%」が最も多く, 次いで「利用者さんの家族の問題 16.3%」, 「利用者さん本人の問題 (経済状態・独居・認知症) 15.5%」, 「行政や地域包括との関わりの問題 (丸投げ,

相談にのってもらえない, 威圧的) 10.1%」, 「事業所内の問題 (上司の意見が優先, 利益優先など) 9.3%」, 「ケアプラン制度の問題 9.3%」などであった。

平成 23 年度厚生労働省の老人保健事業推進費等補助金で実施された『居宅介護支援事業所における介護支援専門員の業務および人材育成の実態に関する調査』報告書では, ケアプラン作成時に「インフォーマルなサービスを使っている」は 36.4% にとどまった。また, CM 業務の悩みとして, 「自分の能力について不安 53.9%」が最多で, 「賃金の低さ」, 「業務の多さ」を上回っていた。この結果を反映して半数以上の CM がスキルアップのための研修会や知識習得の場を希望していることが報告された。また, 他府県での CM 業務等に関するアンケートでも「書類作成などの業務の多さ」が共通の問題として指摘されている。

今後地域包括ケアシステム構築にはインフォーマルなサービスの充実が重要と考えられ, 介護保険サービスの枠外のボランティアの育成と組織作りが急務であると同時に CM の業務量の改善策の検討や教育も重要課題である。当講座では, 9 年前より「愛知ケアマネ研究会」を立ち上げ, CM の医療知識習得を目的とした教育に力を入れている。今後も CM が現場で必要とする実践的な情報や症例検討の場を提供することが, ケアマネジメントの質の向上につながり, 専門職としての CM が地域包括ケアの実践において中核的役割を發揮しうる土壌の整備に資することができると思う。

文 献

- 1) 居宅介護支援事業所における介護支援専門員の業務および人材育成の実態に関する調査報告書 (株) 三菱総合研究所 2012.3
- 2) 平成 24 年度 愛媛県介護支援専門員アンケート調査結果 (概要版) 愛媛県保健福祉部生きがい推進局長寿介護課・愛媛大学医学部 (医療福祉支援センター) 2013.6

4

高齢者における利尿薬の位置づけ

■おもな薬剤

分類	一般名	製品名	降圧薬としての用量
サイアザイド系利尿薬	トリクロルメチアジド	フルイトラン	推奨される用量は1日1mg以下
	ヒドロクロロチアジド	ヒドロクロロチアジド	推奨される用量は1日12.5mg以下
サイアザイド系類似利尿薬	インダバミド	ナトリックス, テナキシル	推奨される用量は0.5~1mg
	メフルシド	バイカロン	推奨される用量は1日12.5mg以下
	トリバミド	ノルモナール	推奨される用量は1日7.5mg
ループ利尿薬	フロセミド	ラシックス, オイテンシン	1日1回10~80mg

○薬剤の特徴

1) サイアザイド系利尿薬

- 糸球体で濾過されたナトリウムの約7%が再吸収される遠位尿細管でのナトリウム再吸収を抑制し、循環血漿量を低下させる。ループ利尿薬にくらべ、利尿作用は弱い。
- 長期的には末梢血管抵抗を低下させることにより降圧効果を示す。
- 高齢者、低レニン性高血圧、食塩感受性高血圧に効果が期待できる。
- 減塩が困難な高血圧患者や浮腫を有する体液過剰を合併した高血圧症例に有用。
- 腎でのカルシウム再吸収を亢進させるため、骨粗鬆症患者に積極的な適応がある。

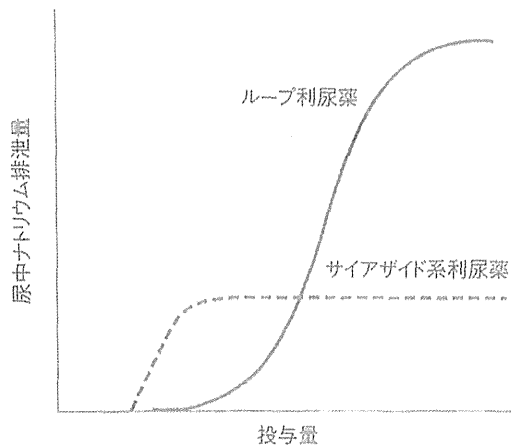
2) ループ利尿薬

- 糸球体で濾過されたナトリウムの約30%が再吸収されるヘンレ係蹄の太い上行脚でのナトリウム再吸収を抑制し、強力な利尿作用を呈する。
- 遠位側でのナトリウム再吸収が亢進するために、利尿薬抵抗性が生じ、降圧効果は弱い。
- 高用量まで投与量に依存して利尿効果が直線状に増加する(図④)。
- 腎機能が低下していても、利尿効果を発揮することができるため、eGFRが低下(eGFR<30 ml/分/1.73 m²)した患者に使用する。

○高齢者への適応

1) エビデンス (pp.58, 59 参照)

- サイアザイド系利尿薬：心血管病抑制効果においてプラセボとの比較試験で有用性が示されている。Ca拮抗薬やACE阻害薬と同等の有用性が示されている。



図① サイアザイド系利尿薬とループ利尿薬との濃度依存性
サイアザイド系利尿薬は用量を増加しても、必ずしも利尿作用が増加しない。

■ ループ利尿薬：心血管病抑制効果のエビデンスはない。

2) 処方上の留意点

■ サイアザイド系利尿薬：低用量で利尿効果は飽和するため（図①）、少量（通常半量）から開始する。eGFRが低下している場合は効果がない。ループ利尿薬投与時に併用すると、eGFR低下時でも強力な利尿作用を示す。

■ ループ利尿薬：マクラーデンサでのNaCl再吸収を抑制するために、レニン分泌が亢進する。

3) 副作用・禁忌

■ サイアザイド系利尿薬：循環血漿量減少に伴う抗利尿ホルモン（ADH）分泌に加え、尿の希釈部である遠位尿細管でのナトリウム再吸収を抑制するため、低ナトリウム血症になりやすい。低カリウム血症、高尿酸血症、低マグネシウム血症、耐糖能異常など代謝系の副作用をきたしやすい。

■ ループ利尿薬：循環血漿量減少に伴うADH分泌のため低ナトリウム血症になりやすい。低カリウム血症、高尿酸血症、低マグネシウム血症、耐糖能異常など代謝系の副作用をきたしやすい。

4) 注意すべき薬物相互作用（Lecture5-3参照）

■ サイアザイド系利尿薬、ループ利尿薬ともにβ遮断薬との併用は、糖・脂質代謝に悪影響を及ぼしやすい。

（猪阪善隆／楽木宏実）

特集 高齢者の薬物療法ガイドライン

Seminar <疾患・症候別に考える>

5. CKDの薬物療法

猪阪 善隆 楽木 宏実

KEY WORDS

■CKD ■NSAIDs ■RAS阻害薬 ■利尿薬 ■抗菌薬

SUMMARY

■高齢者は除脂肪体重および体水分量が減少し、潜在的に腎機能が低下しており、薬物動態的に薬剤性急性腎障害のハイリスク群である。薬剤性急性腎障害は、敗血症などの重症合併症のリスクも高くなることから、その発症の予防および早期発見が重要である。また、高齢者では尿細管機能も低下するため、電解質異常を来しやすい。したがって高齢者に対してNSAIDs、RAS阻害薬、アミノグリコシドなどの腎障害性薬剤を投与する際には、できる限り腎障害性の低い薬剤を選択し、腎機能や電解質を定期的にモニターする必要がある。

はじめに

生理機能や薬剤の代謝・排泄能の低下した高齢者では、若年者よりも薬物療法による副作用を来しやすい。加齢により体脂肪は増加する一方で、除脂肪体重および体水分量が減少するために、容易に脱水を来すとともに、薬剤代謝も変動する。腎血流量や糸球体濾過量が低下した高齢CKD患者では、尿細管機能の低下による電解質異常も来しやすく、薬剤性尿細管傷害も来しやすい。高齢者は、しばしば複数の医療機関を受診し、多数の薬剤を服用していることがあり、薬剤の相互作用により副作用発現に拍車をかけることがある。

NSAIDs

非ステロイド性抗炎症薬(non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs)は高齢者で使用頻度の高い薬剤である。NSAIDsは、シクロオキシゲナーゼ阻害によりプロスタグランジン(PG)産生を抑制する。正常血行動態下の正常

腎組織におけるPGの産生量は低いが、脱水などによる有効循環血漿量により腎血行動態が悪化すると、交感神経系の活性化、カテコールアミンやレニン・アンジオテンシン系(RAS)活性化による血管収縮に拮抗する作用を有する血管拡張性PGの産生が腎で亢進し、腎血流量(RBF)・糸球体濾過量(GFR)が維持されるような代償機構が働く¹⁾。しかし、このような病態でNSAIDs服用によりPG産生が低下すると、RBF、GFRが低下する。このような変化はNSAIDs服用後時間後に起こるが、中止により前値に回復する。しかし、GFRの低下に気づかず、継続服用していると虚血性の尿細管細胞壊死に陥る。なお、高齢者を対象とした臨床研究で、COX-2選択性と非選択性のNSAIDsに腎傷害に対する影響に有意差はなく²⁾、NSAIDsの使用量は最小限が望ましい。

高齢者では、PG産生の低下によるantidiuretic hormone(ADH)作用過剰による低Na血症を来しやすいため、NSAIDs服用により低Na血症の発症頻度が増加する。高齢者ではレニン産生低下が認められるが、NSAIDsの長期

いさか よしたか、らくぎ ひろみ(大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学)

服用によりレニン産生低下が顕著になり、1/6の症例で高K血症を来す²⁾。また、NSAIDsにより、急性尿細管間質性腎炎や微小変化型ネフロゼ症候群を来すこともある。

RAS 阻害薬

RAS 阻害薬は同等の降圧レベルであっても、ほかの降圧薬よりも尿蛋白減少効果が強く、腎障害の進展を抑制する。これは、RAS 阻害薬が糸球体輸出細動脈を拡張させて糸球体内圧を低下させることが大きな要因である。したがって、糖尿病合併CKD患者および軽度以上の蛋白尿を呈する糖尿病非合併CKD患者では、RAS 阻害薬が第1選択となる³⁾。一方、心臓から糸球体輸入細動脈に至る血管系の内腔が狭小化しているような病態(腎硬化症や多発性嚢胞腎、間質性腎炎など)では、糸球体高血圧を来しにくいため、蛋白尿も軽度にとどまることが多く、上述したようなRAS 阻害薬による抗蛋白尿効果や腎保護作用については確立していない。

高齢のCKD合併高血圧患者の大半は、蛋白尿が陰性もしくは軽度でGFRが低下した患者であり、このような患者の腎機能低下の要因は、動脈硬化による腎硬化症もしくは虚血性腎症が多いと推定され、このような患者では必ずしも糸球体内圧は上昇していない。高齢者では、CKD患者の5~22%が動脈硬化性腎動脈狭窄症を合併していると報告されており、過度の降圧では腎糸球体への灌流圧が低下することにより、急性腎障害(AKI)を来す可能性がある。また、血圧低下が軽度であっても、RAS 阻害薬の使用により糸球体内圧の過降圧を来し、正常血圧急性腎障害を来すことがあり、注意を要する(図1)⁴⁾。

高齢者では、RASの低下に伴い高K血症を来しやすい。抗アルドステロン薬により高K血症が増加したことや、RAS 阻害薬の併用や直接的レニン阻害薬の併用により、高K血症のリスクが増加することも報告されている⁵⁾。

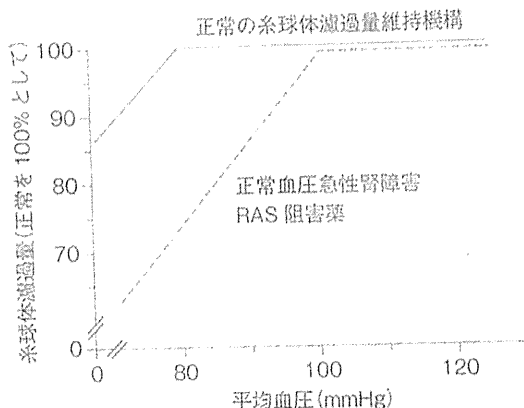


図1

GFRは、血圧が変動しても一定に保たれる維持機構が存在するが、動脈硬化が重度であるような病態では、軽度の血圧低下でもGFRは低下する。同様の病態が輸出細動脈を拡張させるRAS 阻害薬使用時でも起こり得る(文献4より改変引用)。

利尿薬

サイアザイド系利尿薬は高齢者でも有用性が報告され、高齢者でも第1選択薬の一つである。特に、骨粗鬆症を有する患者では積極的な使用が推奨されている⁶⁾。前述したように高齢者は低Na血症を来しやすいが、サイアザイド系利尿薬が作用する遠位尿細管は、能動的にNaClが管腔内から間質へと輸送される尿の希釈部であり、かつ、有効循環血漿量低下に伴うADH分泌亢進により、サイアザイド系利尿薬を服用していると、さらに低Na血症になりやすい⁷⁾。

サイアザイド系利尿薬が骨粗鬆症患者で積極的な使用が推奨されているのは、腎でのCa再吸収を亢進させるからである。しかし、高齢者では骨粗鬆症の治療として、多量のビタミンDやCa製剤を処方されていたり、サプリメントとして服用したりすることにより、ビタミンD過剰摂取により高Ca血症を来すことがある。サイアザイド系利尿薬とビタミンDやCa製剤の併用により、高Ca血症による腎機能低下を示すこともあり注意を要する。このような高Ca血症発症の基礎には、腎機能障害や脱水を伴っていることが多いことに留意する。通常、

表1 抗菌薬によるAKI

急性尿細管壊死	アミノグリコシド、アムホテリシンB, セフェム系(セファロリジンなど), バンコマイシン, テイコプラニン
薬剤性急性間質性腎炎	βラクタム系, ニューキノロン系, リファンピシンなど
尿細管腔閉塞	サルファ剤, ニューキノロン系

ビタミンD過剰摂取などにより、Ca負荷が起こっても尿中へCaが排泄されるが、脱水や腎機能障害があるとCa排泄が起こらず、高Ca血症が遷延する。すると、高Ca血症によるADH作用不全で多尿を来し、さらに脱水が起こり、高Ca血症が増悪する。また、長期臥床をしている高齢者では、骨からのCa融解が起こることにより高Ca血症を来すこともある。

高齢者における低K血症の出現頻度は、若年者に比し明らかに高率である。食欲不振やうつ病によるK摂取不足、吸収不良や下痢・嘔吐による消化管からの喪失などの全身状態に加えて、ループ利尿薬やサイアザイド系利尿薬の運用によるK喪失や、甘草やグリチルリチンなどの長期服用により偽性アルドステロン症が関与する。

抗菌薬

感染症に対する抗菌薬には急性腎障害を来すものがある(表1)。急性尿細管壊死を来すものは、抗菌薬による直接の腎毒性であり、用量依存性である。アミノグリコシド系抗生物質であるゲンタマイシンによるAKIの発症頻度は、1カ月以上のゲンタマイシン投与で24.4%と報

告されている。また、薬剤性急性間質性腎炎の発症機序は明らかではないが、臨床症状および病理学的所見から、アレルギーのI~IV型までのすべてが関与する可能性がある。尿細管腔の閉塞性障害によるものは、サルファ剤など尿中に高濃度に排泄され、溶解性が低く、また尿中では溶解度が低下することにより、結晶形成により尿細管閉塞を来し、AKIを来す。

高齢者は腎機能が低下していることが多く、抗菌薬を使用する患者の腎機能を正確に把握する必要がある。特に、腎排泄性の薬剤においては血中濃度が問題となるので、アミノグリコシド系、グリコペプチド系などは血中濃度のモニタリングが必要であり、薬剤の投与量・使用期間・併用薬などの検討が必要である。

文 献

- 1) Ailabouni W and Eknayan G: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acute renal failure in the elderly. A risk-benefit assessment. *Drugs Aging* 1996; 9: 341-351.
- 2) Gooch K et al: NSAID use and progression of chronic kidney disease. *Am J Med* 2007; 120: 280.e1-e7.
- 3) 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 (JSH2014). ライフサイエンス出版, 東京, 2014.
- 4) Abuelo JG: Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 797-805.
- 5) Makani H et al: Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013; 346: f360.
- 6) Clark BA et al: Increased susceptibility to thiazide-induced hyponatremia in the elderly. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 1106-1111.

実地医家が遭遇しやすい水電解質代謝異常一病態解明に基づく治療の実際

高齢者の水電解質異常の特徴と対処のすすめかた**猪阪善隆・楽木宏実**

大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学/いさか・よしたか らくぎ・ひろみ

はじめに

生理機能や薬剤の代謝・排泄能の低下した高齢者では、若年者よりも水電解質異常を起こしやすい。加齢により体脂肪は増加する一方で、除脂肪体重および体水分量が減少するために、容易に脱水をきたすとともに、薬剤代謝も変動する。加齢に伴い腎血流量や糸球体濾過量が低下するだけでなく、尿細管機能も低下するため電解質異常をきたしやすく、酸やアンモニアの排泄能低下により代謝性アシドーシスも遷延しやすい。また、尿希釈能と尿濃縮能がともに減弱するため、水バランスの異常(Na濃度異常)をきたしやすい。血漿レニン活性は加齢とともに減少するため、高齢者では低レニン性収縮期高血圧が一般的であるが、アルドステロン分泌も低下しているために、脱水や高K血症をきたしやすい。高齢者は、しばしば複数の医療機関を受診し、多数の薬剤を服用していることがあり、水電解質異常に拍車をかけることがある。

低Na血症

低Na血症は、若年者では2%未満にしか認められないのに対し、高齢者では3~6%と著しく増加する。低Na血症は高齢者において独立した予後規定因子であり¹⁾、心不全における予後規定因子でもある。軽度の低Na血症であっても、中枢神経症状(歩行障害や注意散漫)による転倒を引き起こし、重大な合併症やquality of life (QOL)の低下をきたすことがある。予後改善のためにも、病態を理解し、適切な治

療を行う必要がある。基礎疾患としては、糖尿病、肝硬変、心不全などに加え、肺癌などの悪性腫瘍も少なくない。また、多剤服用や漫然とした維持輸液など医原性のものも多い。

低Na血症の鑑別は他稿に譲るが、Na濃度異常は主には相対的な水バランスの異常であることを理解する必要がある。水バランスを調整する抗利尿ホルモンantidiuretic hormone (ADH)の分泌は加齢の影響を受けないとされるが、高齢者では尿希釈能が低下し、自由水の排泄が低下するとともに、水負荷時に自由水が排泄されるまでの時間も延長するために、水分摂取過剰により低Na血症をきたしやすい²⁾。高齢者の尿希釈能低下にはプロスタグランジン産生抑制が関与するとされる。したがって、non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)服用により低Na血症をきたしやすい。サイアザイド系利尿薬が作用する遠位尿細管は、能動的にNaClが管腔内から間質へと輸送される尿の希釈部であり、サイアザイド系利尿薬を服用していると、さらに低Na血症になりやすい(図1)。

高齢者では、異所性ADH産生腫瘍(肺小細胞癌など)、中枢神経疾患、肺疾患、薬剤(抗癌剤、抗うつ剤など)などにより、抗利尿ホルモン不適切分泌症候群 syndrome of inappropriate secretion of ADH (SIADH)をきたすことがある。また、SIADHと鑑別困難なものに中枢神経疾患における低Na血症 cerebral salt wasting syndrome (CSWS)と鉱質コルチコイド反応性低Na血症 mineralcorticoid respon-

- 高齢者では尿希釈能と尿濃縮能がともに減弱するため、Na 濃度異常をきたしやすい。
- サイアザイド系利尿薬服用時は低 Na 血症をきたしやすい。
- SIADH と鑑別すべき疾患に CSWS と MRHE がある。
- CSWS と MRHE は水分制限により脱水が顕在化し、血圧が低下することがあり注意する。

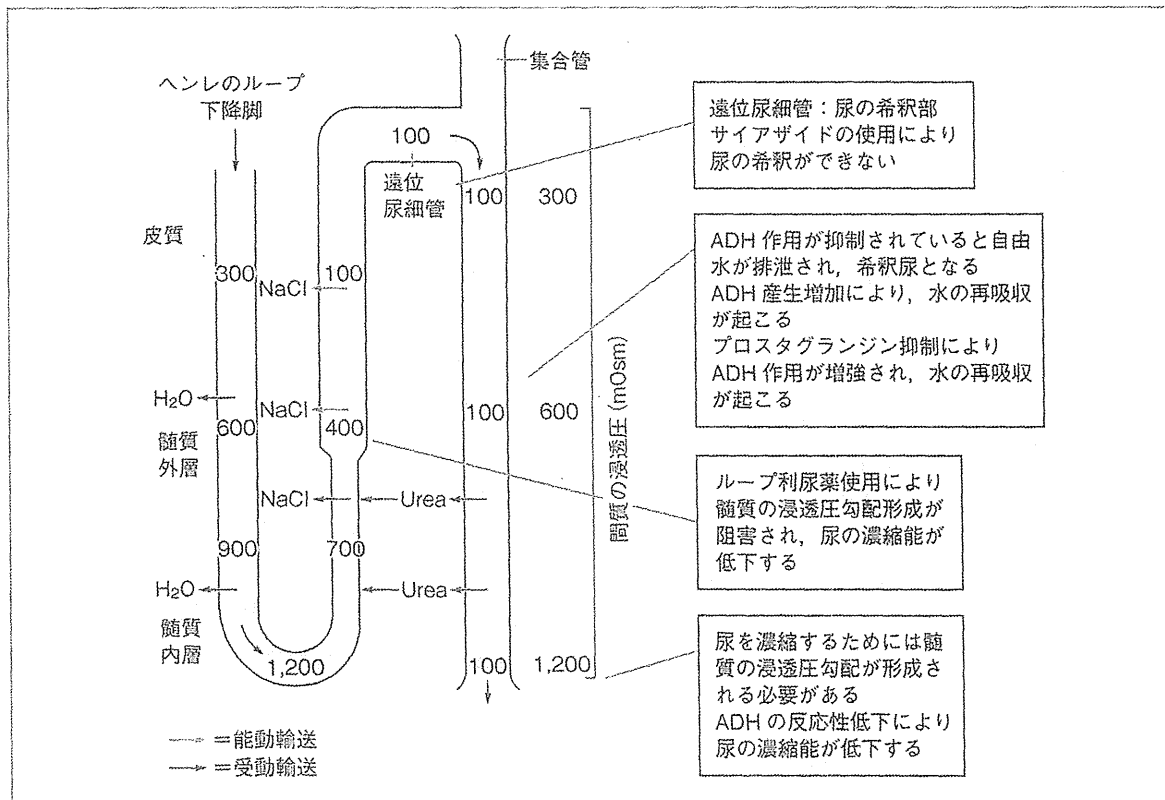


図1 腎における尿の濃縮と希釈

腎髄質の浸透圧勾配形成と遠位尿細管における尿の希釈および集合管における ADH 作用が尿の濃縮と希釈に関与する。図は健康人において、ADH が抑制されたときの尿細管腔の浸透圧を示す。

sive hyponatremia of the elderly (MRHE) がある。SIADH は、何らかの原因による ADH の過剰分泌が主たる原因であり、水分制限が原則となる。しかし、CSWS は、中枢神経系疾患、特にくも膜下出血に併発する低 Na 血症であり、Na 利尿亢進に伴う細胞外液量の低下のために、代償性に ADH が分泌され低 Na 血症を呈したものである。brain natriuretic peptide (BNP) が関与するとされるが、原因は不明で

ある。補液(生理食塩水や高張食塩水)が治療の中心であり、水分制限は禁忌である。最近、高齢者の低 Na 血症における新しい疾患概念である MRHE が提唱されている。高齢者ではレニン・アルドステロン系の低下により Na 保持機構が失われ、代償的に ADH の分泌が亢進するのが MRHE の病態である。SIADH に症状は似ているが、MRHE も体液量はやや減少しており、水分制限により脱水が顕在化して血圧が

- 高齢者では、細胞内液量の減少と筋肉量の減少により低 K 血症をきたしやすい。
- 慢性低 Na 血症を急速に是正すると、CPM をきたすことがある。
- 高齢者では口渴中枢の異常により、高 Na 血症をきたしやすい。

低下することがあるために注意を要する。治療としてはフルドロコルチゾンを検討する。なお、代償的に ADH の分泌が亢進した病態では、食欲不振や過剰な塩分制限により、自由水の排泄がさらに低下し、低 Na 血症が進行することがあるので注意する。

低張性低 Na 血症では細胞内への水の移行により、脳細胞が浮腫に陥ることにより重篤な結果をもたらす。慢性の低 Na 血症では脳細胞内の浸透圧物質を減少させる代償機構が働くため、症状が出現する低 Na 血症は急性(2 日以内発症)の場合や、慢性でも濃度が 120 mEq/l を大幅に下回った場合などが多い。中枢神経症状としては、頭痛・悪心・嘔吐・脱力・傾眠・けいれん・昏睡などが起こりうる。低 Na 血症の治療にあたっては、前述したような中枢神経症状があれば、早急な対応が必要となる。しかし、慢性の低 Na 血症の場合、脳細胞の浸透圧は代償的に細胞外と同様に低くなっているため、急激な Na 濃度の是正を行うと、細胞外浸透圧の上昇により、脳細胞内の水が細胞外へ移動し、橋中心髄鞘崩壊症 central pontine myelinolysis (CPM) が出現する。急性低 Na 血症と慢性低 Na 血症との鑑別が困難であれば、慢性の経過と考えて対処する必要がある。特に、アルコール多飲、低栄養、低 K 血症、サイアザイド服用中の高齢女性などは CPM のリスクが高いため、低 Na 血症是正速度を考慮する。

高 Na 血症

高 Na 血症では、通常血漿浸透圧の上昇を伴

う。浸透圧が上昇すると、口渴感により水分摂取量が増加するとともに、腎での自由水貯留が起こり、浸透圧は改善されるはずである。高齢者では ADH 反応性低下による尿濃縮能の低下に加えて(図 1)、口渴中枢機能の低下により、水分摂取不足に伴い高 Na 血症をきたしやすい。高齢者における高 Na 血症の出現頻度は 2~4% 程度で、若年者とほぼ同じであるが、外来で高 Na 血症を呈する患者は、高齢者で感染を基礎疾患とする患者が多いとされる。高齢者のように口渴感の異常などにより水分摂取が不十分な患者が、感染による発汗などにより水分を失うことにより発症すると考えられる。一方、入院中に高 Na 血症を発症する患者は、年齢や原因疾患は多様であり、利尿薬を使用している患者が多い。低 Na 血症の急速な是正が CPM をきたすように、慢性高 Na 血症の急速な是正は脳浮腫をきたす。

低 K 血症

高齢者における低 K 血症の出現頻度は低 Na 血症について高く、若年者に比し明らかに高率である。基礎疾患として、糖尿病や高血圧などの生活習慣病、脳血管障害、悪性腫瘍、肝硬変が多いとされる。低 K 血症の成因として、食欲不振やうつ病による K 摂取不足、吸収不良や下痢・嘔吐による消化管からの喪失、利尿薬や漢方薬などによる腎からの排泄が重要である。高齢者では服薬薬剤数が多く、甘草やグリチルリチンなどの長期服用により偽性アルドステロン症をきたしたり、ループ利尿薬やサイア

- レニン・アンジオテンシン系抑制薬の併用などにより高 K 血症のリスクが増大する。
- 高 Ca 血症の発症には、脱水や腎機能障害が隠れていることが多い。
- ビタミン D, カルシウム製剤, サイアザイド系利尿薬により高 Ca 血症をきたすことがある。
- 高齢者では近位尿細管でのアンモニア産生低下により代謝性アシドーシスをきたしやすい。

ザイド系利尿薬の連用により K 喪失をきたしたりする。K は細胞内液の主な陽イオンであり、高齢者では細胞内液減少により体内総 K 量が減少するため、特に筋肉量が少ない高齢患者では、K 喪失量が同じでも低 K 血症をきたしやすい。

高 K 血症

高 K 血症の原因としては、慢性腎不全が最も多く、ついで悪性腫瘍、心不全、肝硬変、糖尿病などが多いとされ、高齢者の 3~4% に認められる。近年、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) やアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) の投与が増加する中、高 K 血症の発症が増加している。高齢者では、レニン・アルドステロン系の低下に伴い高 K 血症をきたしやすい。K 保持性利尿薬使用により高 K 血症が増加したことや、ACEI, ARB の併用や、RA 系抑制薬に直接的レニン阻害薬を併用することにより、高 K 血症のリスクが増加することも報告されている³⁾。

高 Ca 血症

高齢者では骨粗鬆症の治療として、多量のビタミン D やカルシウム製剤を処方されていたり、サプリメントとして服用したりすることにより、ビタミン D 過剰摂取により高 Ca 血症をきたすことがある。また、サイアザイド系利尿薬の服用によっても、高 Ca 血症をきたす。しかし、このような高 Ca 血症発症の基礎には、腎機能障害や脱水を伴っていることが多いこと

に留意する。通常、ビタミン D 過剰摂取などにより、Ca 負荷が起こっても尿中へ Ca が排泄されるが、脱水や腎機能障害があると Ca 排泄が起こらず、高 Ca 血症が遷延する。すると、高 Ca 血症による ADH 作用不全で多尿をきたし、さらに脱水が起こり、高 Ca 血症が増悪する。また、長期臥床をしている高齢者では、骨からの Ca 融解が起こることにより高 Ca 血症をきたすこともある。

代謝性アシドーシス

通常、毎日の食事(特に硫黄を含むアミノ酸)の代謝によって 1 日 50~100 mEq の酸が産生される。尿中に排泄される水素イオンは主に糸球体で濾過されたリン酸などの滴定酸と近位尿細管で産生されるアンモニアにより排泄されることになる。体内の酸産生が増加した場合は、アンモニア産生を増加させることにより適応する。アンモニアは、近位尿細管のミトコンドリアでグルタミンから代謝される過程で産生されるが、高齢者では尿細管機能が低下するために、アンモニア産生による代償機構が低下し、代謝性アシドーシスになりやすい。

文 献

- 1) Terzian, C. et al. : Admission hyponatremia in the elderly : factors influencing prognosis. J Gen Intern Med 9 : 89-91, 1994
- 2) Clark, B.A. et al. : Increased susceptibility to thiazide-induced hyponatremia in the elderly. J Am Soc Nephrol 5 : 1106-1111, 1994
- 3) Makani, H. et al. : Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system : meta-analysis of randomised trials. BMJ (Clinical research ed) 346 : f360, 2013

特集 高齢者の高血圧―新しいガイドラインをめぐる―

Seminar

5. CKD を合併した高齢者高血圧の 治療

猪阪 善隆 楽木 宏実

KEY WORD

■ INVEST 試験 ■ HYVET 試験 ■ VALISH 試験 ■ Jカーブ現象
■ 虚血性腎症

SUMMARY

■ 高齢高血圧患者においても、降圧治療は有益であるが、若年者に比べると厳格な降圧コントロールがイベントのリスクを増加させることがある。CKD を合併した高齢高血圧患者には、動脈硬化が原因で糸球体硬化や虚血性腎症を来した患者が多いため、140/90 mmHg 未満を目標血圧として緩徐に降圧する。糖尿病患者や蛋白尿を呈する患者、脳卒中などの心血管合併症のハイリスク患者では、腎機能の悪化や臓器の虚血症状がみられないことを確認しながら、130/80 mmHg 未満を目標に慎重に降圧する。

はじめに

日本腎臓学会による『エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013』¹⁾では、腎機能障害進行および心血管病合併を抑制するという観点から、CKD を合併した高齢高血圧患者においても降圧療法は推奨されている。高齢 CKD 患者の高血圧治療に関する研究、特に 75 歳以上の高齢 CKD 患者を対象とした高血圧治療の降圧目標に関する研究は、ほとんどないのが現状である。最近の「KDIGO-BP ガイドライン」²⁾では降圧目標は糖尿病合併の有無にかかわらず、CKD 重症度分類の蛋白尿区分が A1 区分(アルブミン尿 30 mg/gCr 未満、蛋白尿 150 mg/gCr 未満)では 140/90 mmHg 以下、A2、A3 区分(アルブミン尿 30 mg/gCr 以上、蛋白尿 150 mg/gCr 以上)では 130/80 mmHg 以下とされた。また、『エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013』¹⁾でも、糖尿病合併 CKD 患者で

は 130/80 mmHg 未満、糖尿病非合併 CKD 患者では A1 区分では 140/90 mmHg 未満、A2、A3 区分では 130/80 mmHg 未満が推奨されている。高齢者でもこの降圧目標に変わりはないが、エビデンスレベルは低く、腎機能の悪化や臓器の虚血症状がみられないことを確認しながら緩徐に降圧することが推奨されている。また、降圧薬の選択に際しては、Ca 拮抗薬、利尿薬もしくは RA 系阻害薬が推奨されているが³⁾、明確なエビデンスはないのが現状であり、患者の個別の病態に対応する必要がある。本稿では、上記ガイドラインおよび『高血圧治療ガイドライン 2014 (JSH2014)』⁴⁾を参考に、高齢者 CKD 合併高血圧の降圧目標について考察したい。

＝ 高齢高血圧患者の降圧治療は有用か？ ＝

2009 年の Cochrane review (15RCT, 24,055 名)によると、60 歳以上の高血圧患者では、降

■いさか よしたか、らくぎ ひろみ(大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学)

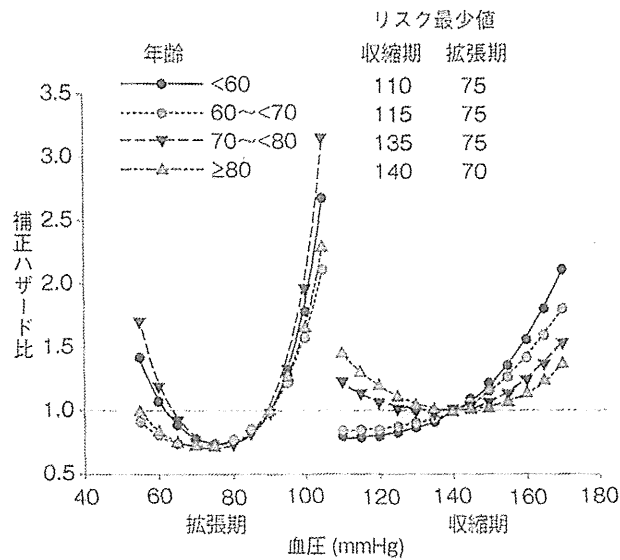


図1 年齢別の血圧と主要アウトカムのリスクの関係
高齢者では収縮期血圧、拡張期血圧ともにJカーブ現象を示すが、その傾向は拡張期血圧で顕著である(文献8より改変引用)。

圧治療は総死亡、心血管死・罹患率(特に脳卒中)を有意に低下させるが、80歳以上に限定すると、総死亡のリスクを低下させない⁶⁾。80歳以上の高齢者に対する降圧療法の有用性を直接前向きに検討したHYVET(Hypertension in the very elderly trial)⁶⁾の結果も含まれた解析である。HYVETでは、総死亡も実薬治療群で有意に減少した。患者対象の違い、ほかの治療内容の違い、降圧治療プロトコルの違いなどが関係している可能性がある。

上記のように、降圧療法は高齢者においても心血管イベントや死亡のリスクを低下させるが、80歳以上の高齢者では、必ずしも総死亡や心血管死などのリスクを低下させるとは結論できていない。しかし、降圧療法が少なくとも脳卒中や心血管イベントを抑制するのであれば、高齢者のQOLを維持し、寝たきりを防止するという点で意義がある。

高齢高血圧患者の降圧目標

80歳以上の高齢者の観察研究では⁶⁾、収縮期血圧が130~139 mmHg、拡張期血圧が70~79

mmHgの場合に最も死亡のリスクが低く、それ以下の群では血圧が低下するほど、死亡のリスクが高まることが報告された。

冠動脈疾患を有する高血圧患者を対象としたINVEST (INternational VERapamil SR-Trandolapril Study)試験のサブ解析では、血圧と主要アウトカム(総死亡と心筋梗塞)の関係はJカーブ現象を示し、特に拡張期血圧についてその傾向が強い⁷⁾。ただし、脳卒中については、Jカーブ現象は認めていない。

年齢別に血圧とアウトカムの関係を検討したサブ解析でも、高齢者では収縮期血圧・拡張期血圧とアウトカムのハザード比はJカーブ現象を示し、特に拡張期血圧において急カーブを描くことが示された(図1)⁶⁾。

前述したHYVET試験では、降圧目標を150/80 mmHg未満とすることで、総死亡・脳卒中による死亡、心不全は有意に抑制され、致死性/非致死性脳卒中発症、心血管死亡も抑制される傾向を示した⁶⁾。

日本で行われたVALISH (Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension)試験⁹⁾では、厳密治療群(140 mmHg未満:到達値

136.6/74.8 mmHg) と緩徐治療群(140~150 mmHg:到達値142.0/76.5 mmHg)の2群で検討し、主要評価項目である複合心血管イベント(突然死、脳卒中、心筋梗塞、心不全死、そのほかの心血管死、心血管疾患による予定外の入院、腎機能不全)の発生は同程度であり、副作用についても両群で差はなく、比較的健康的な高齢者であれば、安全に140 mmHg未満に降圧できることが報告された⁹⁾。

CKD 合併高齢高血圧患者の降圧目標

前述したように、CKD 合併高齢高血圧患者の降圧目標値については十分なエビデンスがない。高齢者においても、蛋白尿とGFR低下の両者が独立して心血管病と関連していることも示されているが、末期腎不全もまた主要なアウトカムである。65歳以上のCKD患者の予後(腎代替療法導入前の死亡と末期腎不全)について検討した観察研究¹⁰⁾では、高度の蛋白尿(1 g/日以上)を呈するCKD stage 3の患者では末期腎不全のリスクは死亡のリスクと同等であるが、高度の蛋白尿を呈さない患者の場合は末期腎不全のリスクは低い。降圧による蛋白尿減少が、高齢CKD患者の死亡や末期腎不全のリスクを軽減できるという明確なエビデンスはないが、腎障害の進行を抑制するために、糖尿病合併CKD患者や蛋白尿を有する患者では、降圧目標を130/80 mmHg未満に設定することは有用と考えられる。

しかし、高齢のCKD 合併高血圧患者の大半は、蛋白尿が陰性もしくは軽度でGFRが低下した患者であり、このような患者の腎機能低下の要因は動脈硬化による腎硬化症もしくは虚血性腎症が多いと推定される。高齢者ではCKD患者の5~22%が動脈硬化性腎動脈狭窄症を合併していると報告されており、過度の降圧では腎糸球体への灌流圧が低下することにより、急性腎障害を来す可能性がある。また、同時に冠動脈などへの灌流圧の低下による臓器虚血を来

しやす。そこで降圧治療を行うに当たっては、投与量を常用量の1/2量から開始するなど緩徐に降圧し、腎機能の悪化や臓器の虚血症状がみられないことを確認しながら慎重に降圧することが必要である³⁾。

文 献

- 1) 日本腎臓学会編：エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン、東京医学社、東京、2013。
- 2) KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl)* 2012; 2: 341-414.
- 3) 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 (JSH2014)、ライフサイエンス出版、東京、2014。
- 4) Musini VM et al: Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. *Cochrane Database of Syst Rev (Online)* 2009: CD000028.
- 5) Beckett NS et al: HYVET Study Group: Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887-1898.
- 6) Oates DJ et al: Blood pressure and survival in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 383-388.
- 7) Messerli FH et al: Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006; 144: 884-893.
- 8) Denardo SJ et al: Blood pressure and outcomes in very old hypertensive coronary artery disease patients: an INVEST substudy. *Am J Med* 2010; 123: 719-726.
- 9) Ogihara T et al: Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study Group: Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension* 2010; 56: 196-202.
- 10) Obi Y et al: Impact of age and overt proteinuria on outcomes of stage 3 to 5 chronic kidney disease in a referred cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1558-1565.

特集：高齢者の薬物療法ガイドライン

Seminar <疾患・症候別に考える>

4. 高血圧の薬物療法

竹屋 泰

特集 高齢者の薬物療法ガイドライン

Seminar <疾患・症候別に考える>

4. 高血圧の薬物療法

竹屋 泰

KEY WORD

■高血圧 ■高齢者 ■薬物治療 ■JSH2014
■高齢者の安全な薬物療法ガイドライン

SUMMARY

■高齢者でも原則として 140/90 mmHg 以上の血圧レベルを降圧薬治療の対象として推奨するが、高齢者が薬物有害事象のハイリスク群であることを念頭に置き、非薬物療法を積極的に行う。特に 75 歳以上の超高齢者やフレイルを合併する高齢者では、副作用の発現や臓器障害に留意し、QOL に配慮しながら緩徐なスピードで降圧する。降圧薬治療の第一選択薬は、非高齢者と同様、Ca 拮抗薬、ARB、ACE 阻害薬、少量の利尿薬とし、一般に常用量の 1/2 量から開始する。降圧効果不十分な場合はこれらの併用を行い、合併症を伴う場合は個々の症例に最も適した降圧薬を選択する。

はじめに

高齢者を対象とする高血圧治療は、これまで大規模試験が少なく、主に中年期を対象とする臨床試験の結果や使用経験に基づいて実践されてきた。しかしながら、近年 HYVET をはじめとする 80 歳以上のエビデンス、本邦の JATOS、VALISH など高齢者を対象とするエビデンスが次第に蓄積されてきており、高齢者の薬物療法に関して、高血圧は比較的進んだ分野であるといえる。実際、2014 年 4 月改訂の『高血圧治療ガイドライン 2014 (JSH2014)』¹⁾では高齢者高血圧の章が大幅に書き加えられ、心血管イベントの抑制といったハードエンドポイントのみならず、認知機能やフレイルなど高齢者の特殊性に基づいた項目が評価対象として加味されている。とはいえ、若年成人に比較しエビデンスは未だ十分とはいえず、有効性と安全性のエビデンス、特に併用に関するエビデンスは不十分で、ガイドラインを原則として、専門委員会や専門家個人の意見などを参考にしながら、個別に考えていく必要がある。

高齢者高血圧の特徴

高齢者は一般に多病であること、病態が非定型であることなどから、年齢が同一であっても生理機能の個人差が大きく、特に 75 歳以上では非高齢者とは違った病態生理的变化を示す。加齢に伴う血圧調節と関連した生理的・病理的变化として、①循環器：動脈硬化と血管の弾性低下、左室壁肥大と拡張能低下、②神経：圧受容器反射の障害、 β 受容体機能の低下、③水・電解質代謝：腎機能低下による体液量調節の障害、電解質ホメオスタシスの易破綻性(低 Na 血症や低 K 血症など)、④糖代謝：インスリン抵抗性の増大、耐糖能障害の増加、⑤内分泌：レニン・アンジオテンシン系の低下、カリクレイン・キニン系、プロスタグランジン系、腎ドパミン系の低下など、昇圧系、降圧系、両系の障害、などが挙げられる。高齢者高血圧の治療に当たっては、これら種々の特徴をよく理解した上で実践することが大切である。

■たけや やすし(大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学)

表1 高齢者を対象に降圧薬の心血管イベント発症抑制効果を検討したプラセボ対照群間比較試験(実薬群の到達収縮期血圧が低い試験から順に示す)

	SHEP	HYVET	STONE	Syst-China	EWPHE	Syst-Eur	MRC II	HEP	STOP
対象年齢(歳)	≥60	≥80	60~79	≥60	≥60	≥60	65~74	60~79	70~84
平均年齢(歳)	72	83.6	66	67	72	70	70	69	76
対象者数	4,736	3,845	1,632	2,394	840	4,695	4,396	884	1,627
試験方法	二重盲検	二重盲検	単盲検	単盲検	二重盲検	二重盲検	単盲検	オープン	二重盲検
実薬群の第一次薬	利尿薬	利尿薬	CCB	CCB	利尿薬	CCB	β遮断薬 利尿薬	β遮断薬	β遮断薬 利尿薬
実薬群の追加治療薬	β遮断薬	ACE	ACE 利尿薬	ACE 利尿薬	メチル ドパ	ACE 利尿薬	併用	利尿薬 メチル ドパ	併用
追跡期間(年)	4.5	2.1	3.0	4.0	4.7	2.0	5.8	4.4	2.1
治療前血圧 (mmHg)	177/77	173/91	168/98	170/86	180/101	174/86	185/91	197/100	195/102
プラセボ群の 到達血圧 (mmHg)	155/71	159/84	155/90	159/84	171/95	161/84	166/83	180/88	186/99
実薬群の 到達血圧 (mmHg)	143/68	144/78	146/85	150/81	150/85	151/79	152/77	162/77	167/87
到達収縮期血 圧の差 (mmHg)	11	15	9	9	21	10	14	18	19
心血管イベン トの 相対危険度	0.68	0.66	0.4	0.63	0.71	0.69	0.83	0.76	0.6

すべての試験で心血管イベントの相対危険度の減少は統計学的に有意である。ACE: ACE阻害薬, CCB: Ca拮抗薬
JSH2014より引用

降圧目標

表1に示した臨床試験の結果などから、収縮期血圧150 mmHg未満を降圧目標とすることは高齢者全般に適用できる。JSH2014では、日本人で脳卒中の頻度が高いことが考慮され、高齢者における降圧目標は、65~74歳では140/90 mmHg未満、75歳以上では150/90 mmHg未満とされた。

ただし、高齢者、特に後期高齢者では生活機能などの面で個人差が大きく、いくつかの観察

研究の結果より降圧対象や目標においても個別性に留意する必要がある。フレイルの評価法の1つに歩行速度があり、歩行速度が0.8 m/秒(6 mを7.5秒で歩ける)である高齢高血圧者(収縮期血圧140 mmHg以上)の生命予後は、高齢非高血圧者に比べて不良であるが、歩行速度が0.8 m/秒以上の者では高血圧の有無による差はなく、6 m歩行を完遂できない者においては、高血圧者でむしろ生命予後がよかった²⁾。以上より、原則140/90 mmHg以上を高血圧者での降圧薬開始基準とし、75歳以上で収縮期血圧が140~149 mmHgである場合や、6 m歩行を