

高血圧治療ガイドライン (JSH) 2004 Part1.

H17.2 早朝カンファランス 仲田

1. 疫学：高血圧の影響は心筋梗塞より脳卒中に、より特異的

日本人の血圧は測定成績のある 1956 年より上昇し 1965 年に頂点となり以後低下し続けている。脳卒中死亡も 1965 年以後減少している。1965 年の 70 歳以上の男性平均収縮血圧 165、女性 170 であったが 2000 年は男性 145、女性 145 である。高血圧の影響は心筋梗塞よりも脳卒中により特異的である。

脳卒中死亡者の半数以上は軽症高血圧以下の群 (BP < 160/100) で起こっており高血圧者のみでなく国民の血圧水準全体を下げることが必要。国民の平均収縮血圧が 2mmHg 低下すると脳卒中死亡は 6%減少すると推計される。

食塩摂取は 1950 年代の東北地方で 25g/日、現在の日本で 12g/日であるが 1980 年代以降大きな低下はない。東アジア (日本、韓国、中国) は世界的にみても食塩摂取が多い。日本の BMI (体重 kg ÷ [身長 m]²) 平均は 23.5 で米国は 28 以上である (肥満 25 以上)。

2. 高血圧は家庭血圧 135/85 以上、外来血圧 140/90 以上。正常は 125/80 未満。

家庭血圧は指、手首は不正確であり上腕用を推奨。JSH2004 では家庭血圧 135/85 以上を高血圧とし 125/80 未満を正常血圧とする。外来血圧 140/90 以上を高血圧とする。大迫研究で総死亡の最も低い点から相対危険比が 10%上昇する点を高血圧とするとその値は 137/84 であった。心血管死亡の相対危険比が最小となる家庭血圧 120 ~ 127/72 ~ 76 であり 138/83 以上で死亡率は上昇し始める。血圧 140/90 以上の場合、生活習慣是正 3 ヶ月で 140/90 以下に下がらない場合降圧剤を開始する。

ABPM (Ambulatory blood pressure monitoring 24 時間血圧) で血圧は覚醒時に高く睡眠時に低値になる (dipper: 昼間血圧より 10%以上下降)。ABPM 平均値が 135/80 以上は高血圧として対処。ABPM は白衣高血圧や逆白衣高血圧を確認するに有利。逆白衣高血圧 (masked hypertension): 診療所で低く家庭で高いもので降圧薬内服前の血圧が高い場合などがある。

24 時間血圧平均値の方が、外来血圧より高血圧臓器障害と密接に相関。夜間の血圧下降がない例を non-dipper、夜間昇圧する例を inverted-dipper というが、dipper に比して無症候性ラクナ梗塞、左室肥大、微量アルブミン尿などが高率に見られる。夜間血圧が昼間の 20%以上下降する例を extreme dipper といいい無症候性脳梗塞が多いとする報告がある。早朝覚醒後に急激に血圧が上昇するのを morning surge といいい朝の心血管事故と関係する。

3 . 治療基本方針：高齢者 < 140/90、若年・中年者 < 130/85、DM・腎障害者 < 130/80

初診時高血圧の管理

- ・ BP130~139/80~89：糖尿病や腎疾患があれば降圧剤開始し 130/80 以下を目標
- ・ 低リスク群 (BP140~159/90~99)：生活習慣是正（食塩制限、野菜摂取、減量、運動、アルコール制限、禁煙）3ヶ月後に 140/90 以上なら降圧剤開始
- ・ 中等リスク群 (BP160~179/100~109)：家庭血圧測定させ（白衣現象）1ヶ月後薬開始。
白衣高血圧は6ヶ月毎経過観察。
- ・ 高リスク群 (BP > 180/110)：直ちに降圧剤開始。

降圧目標は高齢者は 140/90 未満を、若年・中年者は 130/85 未満、DM・腎障害では 130/80 とする。

薬剤は ACE-I か ARB、Ca ブロッカー、利尿薬、ブロッカーなどから選択。

原則 1日1回投与のものから選び、サイアザイドは代謝を乱さぬよう半錠ないし 1/4 錠から始める。

4 . 生活習慣是正：食塩 < 6 g、野菜摂取、BMI < 25、運動 30 分/日以上、節酒

1) 減塩による血圧降下は 3 g 以下で顕著になるが、日本人は 12 g/日摂取しており 6 g 未満を推奨。 Na と食塩相当量の関係は、食塩相当量 = $\text{Na (mg)} \times 2.54 \div 1000$ 。

日本人の食塩摂取は 1975 年に 13.5 g で以後徐々に減少し 1987 年に 11.7 g で底を打ったのち再び増加し 1995 年に 13.2 g のピークに達した後、減少。2002 年に 11.4 g となっている。

2) 野菜、果物 (DM では果物は勧めない) を積極的摂取しコレステロールや飽和脂肪酸摂取を抑える。

3) 減量 BMI (体重 k g ÷ [身長 m]²) で 25 を超えない (肥満は 25 以上)。

減量の降圧効果は確立されており 4.1kg~4.5kg 減量で有意に降圧をきたす。

4) 運動：有酸素運動 (早歩き、ランニング、水中歩行) 30 分/日以上できるだけ毎日。

10 週で平均降圧 11/6 mmHg。

5) 節酒：脳出血は飲酒との関係が強い。アルコール単回投与は血管拡張で降圧するが節酒は 1 ~ 2 週以内に血圧を下げる。 エタノールで男性は 20~30ml/日以内 (日本酒 1 合、ビール 500ml)、女性は 10~20ml/日以内とする。

6) 禁煙：喫煙で一過性の血圧上昇をきたすが慢性的に高血圧を起こすわけではない。しかし心血管合併症予防の観点から禁煙すべき。

7) 冷水浴、サウナは避ける。トイレ、浴室を暖房する。排便時のいきみを避けるため便秘を予防。

高血圧治療ガイドライン (JSH) 2004 Part2.

早朝カンファランス H17.3 仲田

1. 降圧薬

降圧薬は Ca 拮抗薬、ACE-I、ARB、利尿薬、ブロッカー、ブロッカーが主として用いられるが ブロッカーのエビデンスは少ない。降圧薬投与は単薬で低用量で、一日一回の長時間作用型の薬から使用し 2~3 ヶ月で降圧目標に達することを旨とする。目標に達しなければ降圧薬を併用。増量は通常量の 2 倍以上にはしない。利尿薬少量 (半錠 ~ 1/4 錠) 投与は他の降圧薬の効果を高める。2 薬の併用で効果が不十分の場合、3 薬目は利尿薬を用いることを原則とする。

ヘルベッサーのような徐脈を起こす薬と ブロッカーの併用は避ける。H2 ブロッカーやグレープフルーツジュースは Ca 拮抗薬の作用を増強する。NSAID は利尿薬、ブロッカー、ACE-I の作用を減弱させる。Ca 拮抗薬は虚血性心疾患を誘発させることがあるが短時間作用型の Ca 拮抗薬 (アダラート) に限られる。アムロジンは作用時間が最も長く欧米人では下肢浮腫を起こすことが多いが日本人では少ない。

Ca 拮抗薬：確実な降圧にも関わらず脳、冠、腎、末梢循環を良好に保ち糖、脂質への悪影響がない。

ARB：緩徐ではあるが確実な降圧作用があり利尿薬、Ca 拮抗薬との併用で優れた相加、相乗作用を発揮する。心、腎の保護作用がある。ただし高価。ARB と利尿薬の合剤が発売予定。妊娠では禁忌。腎動脈狭窄があると急速に腎障害を起こすことがある。高 K 血症がある時は避ける。

ACE-I：降圧効果は末梢血管の拡張によるが降圧に伴う心拍増加は起こらない。アンギオテンシン を低下させ腎輸出細動脈を拡張させて糸球体内圧を低下させ、また尿蛋白を減少させ腎保護効果が優れる。心不全患者の予後を改善させる。

サイアザイド：遠位尿細管で Na 再吸収を抑制し循環血液量を減少させて降圧する。低 K 血症、痛風、高脂血症などの副作用を避けるため 1/2 ~ 1/4 錠から始める。

スピロラクトン (アルドステロン拮抗薬)：K の喪失なく降圧効果を示す。

男性で女性化乳房、勃起不全、女性で乳房痛、月経異常。より副作用の少ないエプレレノンが申請中。

ループ利尿剤：強力な利尿効果。Cr が 2 以上の腎不全を呈する高血圧患者に利尿薬を用いる場合はループ利尿剤が勧められる。副作用は低 K、高尿酸血症、高脂血症、耐糖能異常。

ブロッカー：心筋梗塞の再発防止、虚血性心疾患防止、心不全予後改善のためには ISA のない拮抗薬 (セロケン、ロプレソール、テノーミン、メインテート、ケルロング) が勧められる。

ブロッカー（ミニプレスなど）: 糖、脂質代謝を改善し前立腺肥大のある場合は排尿困難を改善。

脳血管障害時の高血圧

脳虚血部は血管麻痺（vasoparalysis）の状態にある為、血管拡張作用を有する薬物は健常部の血管のみ拡張し病巣部の血流は逆に減少する intracerebral steal を生ずる。この為、脳卒中急性期には積極的な降圧を行わない。しかし急性期で拡張期 140 以上のときは、静注製剤（Ca 拮抗薬：ヘルベッサ、ペルジピン、硝酸薬：ミリスロール、ニトプロ）により降圧。ただしペルジピンは「頭蓋内出血で止血が完了してない時と、脳卒中急性期で脳圧亢進時」は禁忌。アダラート舌下は急激な降圧を起こすので用いない。脳梗塞で BP220/120 以上のときは降圧。降圧目標は脳梗塞では前値の 85～90%を、脳出血では前値の 80%を目標にする。

発症 3 時間以内の超急性期で TPA 使用予定の時は BP180/105 未満にコントロール。

脳出血で BP180/105 以上が 20 分以上続く時は降圧する。

脳卒中慢性期では降圧は通常発症一ヶ月以後の慢性期から開始。開始 2～3 ヶ月で 150/95 が目標。数ヶ月以後の最終目標は脳卒中の病型に関わらず 140/90 未満。

心疾患合併の高血圧

降圧治療で脳卒中は著しく減少したが虚血性心疾患の減少はわずかである。

狭心症合併高血圧は Ca 拮抗薬と 拮抗薬が第一選択である。冠攣縮による狭心症は Ca 拮抗薬が著効する。一方、労作性狭心症では 拮抗薬と Ca 拮抗薬どちらも有効である。

拮抗薬は冠攣縮を悪化させる可能性があるので機序が不明な場合は Ca 拮抗薬あるいは Ca 拮抗薬と 拮抗薬両者の併用が勧められる。Ca 拮抗薬は長時間作用型（アムロジン）を使用すること。アムロジンは心不全患者の予後を悪化させない。短時間作用型 Ca 拮抗薬（アダラート）は心疾患を悪化させる。

拮抗薬の抗狭心作用は主に徐脈作用によるので抗狭心作用薬としては内因性交感神経刺激作用（ISA）のない薬物（セロケン、ロプレソール、テノーミン、メインテート、ケルロング）を選択する。これらの薬物は陳旧性心筋梗塞で再発や突然死を有意に抑制する。高度の冠動脈狭窄による狭心症では過度に降圧すると狭心症を誘発することがあるので注意。

EF 40% 以下の左室収縮機能低下している場合、ACE-I や ARB で左室リモデリング（心室拡張、心筋肥大、間質繊維化）が抑制される。またアルダクトンの追加投与も予後を更に改善する。心不全では RA（レニン・アルドステロン系）が活性化されているため RA 系抑制薬（ACE-I, ARB）の降圧効果が大きいので少量（1/2～1/4 錠）から開始。また 拮抗薬は心不全の重症度に関わらず RA 系抑制薬を使用した上でできるだけ導入を試みるが通常量の 1/8～1/4 の低量から開始してゆっくり増量。

高血圧治療ガイドライン (JSH) 2004 Part 3.

H17.3 早朝カンファランス 仲田

1. 腎疾患合併の高血圧

血清クレアチニン 1.5mg/dl(GFR60ml/分未満に相当)の腎機能障害は心血管事故とそれによる死亡の強力な危険因子である。蛋白尿は末期腎不全発症のリスクでありかつ心血管事故死の強力な危険因子である。蛋白尿は心筋梗塞と同程度のリスクになる。微量アルブミン尿も心血管事故死の強力な予測因子である。肥満は蛋白尿の発症に関与し減量により尿蛋白が減少する。喫煙も尿蛋白に悪影響する。腎機能障害の抑制に食塩摂取制限と蛋白摂取制限が重要である。

$Ccr(ml/分) = (140 - \text{年齢}) \times \text{体重} / 72 \times \text{血清 Cr}$ (女性は更に $\times 0.85$)

血圧が高いほど腎機能の低下速度は速く腎不全では血圧のコントロールが最も重要である。収縮期血圧 130 未満で末期腎不全の発症や血清 Cr 倍増が抑制されたので慢性腎疾患では 130/80 未満とすべきであり尿蛋白 1g/日以上の場合は 125/75 未満を目標にすべき。腎機能の低下は Ca 拮抗薬よりも ACE-I で有意に低く(長時間作用型 Ca 拮抗薬の腎保護作用は病態に関わらない強力な降圧効果による) ACE-I の腎保護効果は特に尿蛋白の多い例、GFR < 40ml/分以下で顕著であった。尿蛋白はそれ自体が腎機能を低下させる。尿蛋白を減少させることは腎機能障害進展を抑制し、その効果は血圧とは独立している。

RA 抑制系薬(ACE-I, ARB)は輸出細動脈を拡張させて糸球体高血圧を是正するので GFR が低下することがあるが投与を中止すれば元の値に戻り可逆性である。Cr の軽度の上昇(~ 30%または 1mg/dl)は慎重に経過をみればよい。腎機能の低下は投与後数日で明らかになるので投与前と投与後 2 週(できれば 1 週)以内に Cr を検査する。K が上昇することもある。進行した腎障害ほど RA 系抑制薬の効果が大きいとされ、Cr2mg 以上であっても Cr や K に注意しながら少量から投与するのがよい。ACE-I は大方腎排泄性で腎機能低下例では用量調節が必要だが ARB は胆汁排泄なので用量調節は要らない。

RA 抑制薬の降圧効果や尿蛋白減少効果は減塩により増強され利尿薬(サイアザイド、Cr > 2.0 のときはラシックス)の併用もしばしば有用。

2. 透析患者

透析患者では dry weight を設定したら、透析後、次の透析前までの体重増加を dry weight の 5% 以下になるように抑える。多くの透析患者では尿排出はほとんどなく利尿薬は無効であるが、透析後も 1 日数百 ml の排尿のある場合がありこの時はラシックスなどのループ利尿薬を用いる。

透析による血圧変動を少なくする為には透析性がない薬剤を選択する。

カルシウム拮抗薬は透析性が少ない。ARB と ブロッカーは透析性がない。 ブロッカーは起立性低血圧が透析の障害となることがある。 ACE-I は透析性のあるものが多い。 ACE-I は陰性荷電の透析膜（ポリアクリロニトリル膜、デキストラン硫酸セルロース膜）を用いるとアナフィラキシー様ショックを起こすことがありこれらと ACE-I の併用は禁忌である。 ARB は透析患者の降圧薬として有用で、これらのダイアライザーとの併用も構わない。

3．大動脈瘤解離

解離が Stanford A（上行大動脈）なら破裂の危険が高いので原則として手術適応となり Stanford B（下行大動脈）なら保存治療なので降圧治療を継続する。

急速な降圧を行うには静注でミリスロール、ペルジピン、ヘルベッサ、ニトプロを使用するがヘルベッサ以外は脈拍が速くなるので ブロッカーを同時に経口あるいは静注で投与する。状態が安定していれば数日後から経口降圧薬に移行できる。禁忌がなければ ブロッカーを含んだ治療を行う。

4．糖尿病

JNC7、米国糖尿病学会勧告などでは 130/80 未満を降圧目標としている。糖尿病性腎症では特に降圧を厳格にしなければならず尿蛋白 1g/日以上では 125/75 未満を降圧目標とする。糖尿病性腎症では ACE-I と ARB の有用性は明らかで微量アルブミンがあれば高血圧の有無に関わらず ACE-I、ARB の投与が勧められる。

糖尿病合併高血圧では心血管事故予防の観点からは ACE-I、ARB と Ca 拮抗薬の有用性が確認されており糖尿病合併高血圧ではこの 3 つを推奨。

5．高脂血症

高用量のサイアザイドやループ利尿薬は Tch、TG、LDL を上昇させる。低用量のサイアザイドでは明らかでなくフルイトラン半錠では代謝への影響は少ない。高脂血症や肥満者では ブロッカー、ACE-I、カルシウム拮抗薬、ARB などを推奨。

6．メタボリックシンドローム

高血圧 + 高脂血症 + 肥満 + 糖代謝異常の合併をいう。背景にインスリン抵抗性が関与する。高血圧は 130/85 以上、高脂血症は TG > 150、男 LDL < 40、女 < 50、肥満は腹囲が男 > 102cm、女 > 88cm、耐糖能異常は FBS > 110 をいう。

7．気管支喘息

ACE-I は気管支過敏性を高めて咳を増すので推奨しない。利尿薬は喀痰を粘調にするので少量とし（過量使用を避ける）同時に水分補給に注意する。

高血圧治療ガイドライン(JSH)2004 Part 4.(おしまい)

H17.4 早朝カンファランス 仲田

1. 痛風、高尿酸血症

Ca拮抗剤、ACE-I、拮抗剤は尿酸値に変動をきたさない。ARBも大部分尿酸値に影響しないがニューロタンは軽度、尿酸の尿中排泄を増加させ尿酸値は低下する。ニューロタンと利尿薬の併用でも尿酸上昇は抑制される。サイアザイド系は痛風では発作を誘発する危険があり用いない。高尿酸血症の基準は7.0mg/dl以上であり、6.0以下に管理することが望ましく、高血圧では8.0以上なら無症状でも治療を開始する。(6・7・8ルール)

2. 肝臓障害

ACE-Iの大部分は腎排泄型である。肝代謝降圧薬としてはARB、Ca拮抗薬、ブロッカー、ブロッカー。メチルドパは肝障害のある時は用いない。肝硬変では肝代謝降圧薬は避け、腎排泄型を用いる。サイアザイド、ラシックスは肝硬変で肝性昏睡をきたすことがある。

3. 高齢者高血圧

加齢とともに収縮期血圧は上昇し拡張期血圧はむしろ低下して脈圧が増大する。動脈硬化の進展により大動脈壁の伸展性低下によるWindkessel(ふいご)機能の低下によるものである。高齢者においても高血圧の基準は一般成人と同じ140/90とする。

JNC7などでは年齢を問わず140/90未満を降圧目標としているが、高齢者において140/90未満が妥当かどうかはエビデンスがない。

60歳ないし70歳以上の高齢者高血圧(160/90)を治療するとプラセボと比較して有意に脳血管障害発症を抑制するが死亡率の抑制は今のところ確認されていない。

推奨降圧薬はCa拮抗薬、ARB、ACE-I、それに少量のサイアザイドは併用薬として極めて有用である。Ca拮抗薬は脳卒中抑制効果に優れる。

4. 妊娠中の降圧

安全性が確立されているのはメチルドパ(アルドメト)とヒドララジン(アプレゾリン)でブロッカーはブロッカーのラベタロール(トランデート)が使われる。

Caブロッカーは日本では妊娠中は禁忌(欧米では許可されている)になっている。

ARBとACE-Iは妊娠中は禁忌で胎児に羊水過少症、腎不全、成長障害などおこす。

利尿薬は理論的に胎盤血流を減少させるので用いないほうがよい。

5 . 二次性高血圧

特定の原因による高血圧を二次性高血圧という。この中では腎実質性高血圧が最も多い。2002 年透析導入者 32308 名のうち、糖尿病性腎症 39.1%、慢性糸球体腎炎 31.9%、腎硬化症 7.8%、のう胞腎 2.4%で以上で 80%である。

A . 腎実質性高血圧

・ 糖尿病性腎症状

ひとたび微量アルブミン尿が出現すると顕性腎症への進行の予兆であり高血圧の合併症が急増する。さらに蛋白尿が出現すると腎実質性障害は不可逆となり末期腎不全から透析にいたる確率が高くなる。微量尿アルブミン出現の時期に積極的に治療を開始する。

A C E - I , A R B が有効である。長時間作用型 C a 拮抗薬 (アムロジン など) も同等の効果がある。

・ 慢性糸球体腎炎

治療は減塩、蛋白摂取制限が重要。降圧薬は A R B , A C E - I , C a 拮抗薬を中心として十分な降圧を図る。慢性糸球体腎炎の中で最も多い I g A 腎症では A C E - I が蛋白尿軽減、腎障害進展抑制に有用。

多発性のう胞腎

腎機能は経時的に低下し 50 歳代で 40%が末期腎不全に至る。A R B , A C E - I は腎保護作用があり推奨。低カリウム血症がのう胞の進展に関与しているといわれループ利尿薬使用時は注意。

B . 腎血管性高血圧

腎動脈の狭窄により腎環流圧が低下し R A 系が賦活されて高血圧がおこる。高血圧の 0.5 ~ 1 % に起こる。狭窄の原因は若年者では線維筋性異形成 (38%) , 大動脈炎症候群 (15%) , 中高年では粥状動脈硬化 (38%)。一側性が 70~80%、両側性が 20~30%。粥状動脈硬化では両側性が多い。A C E - I や A R B で腎障害が悪化する場合は腎血管性高血圧を疑う。診断はエコーで左右腎の大きさの比較、ドプラーによる腎血流評価。レニン活性上昇、カプトリル投与でレニン過剰反応 (カプトリル試験)

治療は P T R A (経皮経管的腎動脈形成術) 、ステント、バイパス、自家腎移植。