高血圧の治療(A Review) JAMA, Nov. 8, 2022

僻地で世界最先端: 西伊豆健育会病院早朝カンファ、仲田和正 2023.11 付けたり: パリの巨大な知の文化体系、オペラ座のトゥーランドット、ノルマンジー、Guerande の塩、 テロ警戒、パリのラーメン屋、ベルサイユ、柴犬、西伊豆でルームランナー、パリの岩倉使節団、フランスの高等教育

Treatment of Hypertension

著者

•Robert.M.Carey M.D.

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, University of Virgina Health System

•Andrew E.Moran, MD.

Division of general medicine, Department of Medicine, Columbia University Irving Medical Center, New York

•Paul K. Whelton, MB, MD, MSc

Department of epidemiology and medicine, Tulane University HealthSciences Center, New Orleans, Lousiana

高血圧の定義は収縮期血圧 130mmHg、拡張期血圧 80mmHg 以上が持続すること、 または既に降圧薬を内服している時を言います。トップジャーナルで高血圧の最近の総説は NEJM,Feb.15, 2018 にありました。下記にまとめてあります。

conference-30_05_2.pdf (nishiizu.gr.jp)

(高血圧の初期治療、総説、NEJM, Feb.15, 2018、西伊豆早朝カンファ)

小生先週、1年前の JAMA,Nov.8,2022 に高血圧治療の総説があったのに気が付きました。この数年で高血圧治療にどんな進歩があったのか興味津々で JAMA を読みました。 一番驚き、また「やっぱり」と思ったのはカリウム摂取の推奨です。これ以外にはこの数年で それほど新しい進歩はありません。

JAMA Nov.8, 2022 高血圧の治療(A Review)最重要点は下記 9 点です。 長文ですので時間の無い方は下記 9 点の怒涛の反復をし興味のある項目だけ読めば十分です。

- ① 高血圧は低 Na+高 K 食を。 ポタシウムスイッチは Naと K 保持するが高 K(野菜果物)で off に。
- ② 地中海食(K·線維↑):果物,野菜,低脂肪乳製品,玄米,全粒粉,鶏肉,魚,ナッツ,豆,オリーブ油,赤ワイン。
- ③ 減量1kg毎sBP1mmHg減少。有酸素運動を週150分程度、抵抗運動も降圧に有効。
- ④ アルコールと高血圧は用量依存的関係。男 ≤ 2 drinks(ビール 700ml),女 ≤ 1 drink(350ml)に。
- 5 目標血圧は年齢、DM、CKD に関わらず 65 歳未満<130/80、65 歳以上<130/?。今後 10 年の心血管リスク予測: ASCVD Risk Estimator + (acc.org)

- ⑥ 治療で死亡率減:女/男で高血圧 7.3/3.8%, 高脂血症 0.1/2.0,糖尿 4.1/1.7,禁煙 4.4/5.1,肥満 1.7/2.6。
- ⑦ 第1選択は thiazide, ACE, ARB, Ca 拮抗薬(HFrEF で不可)4種。β拮抗は心疾患時のみ。
- ⑧ 抵抗性高血圧は3剤でも高い時。二次性否定しアルダクトン,セララ $\rightarrow \beta$ 拮抗薬, α 1拮抗薬追加。
- ⑤ 高血圧治療に安全な住居、食事、歩行可能な散歩道、公園、自転車レーンは重要!
- 1. 高血圧は低 Na + 高 K 食を。 ポタシウムスイッチは Na と K 保持するが高 K(野菜果物)で off に。

「カリウム摂取により高血圧が改善する」ことが明確にわかったのは下記の NEJM, Sep.16, 2021 の 北京大学による巻頭論文の仰天の大規模 RCT (randomized control trial)です。

● Effect of Salt Substitution on Cardiovascular Events and Death B.Neal, et al, NEJM, Sep.16,2021

これはフォロ-期間平均 4.74 年。中国の 600 の村、総計 20,995 人の RCT です。 <u>従来の食塩(NaCl 100%)に比し、代替食塩(NaCl 75%+KCl 25%)投与により実に脳卒中</u> 14%、心血管イベント 13%、死亡率 12%も低下したのです。こんなに安上がりの降圧法があるのです。

結果詳細は「代替食塩群」対「食塩群」で、

- · 脳卒中発症: 29.14 対 33.65/1,000 人(rate ratio, 0.86; 95%CI 0.77-0.96, P=0.006)、
- ・心血管イベント発症: 49.09 対 56.29/1,000 人(rate ratio, 0.87; 95% CI 0.80-0.94, P< 0.001)
- ・死亡: 39.28 対 44.61/1,000 人(<u>rate ratio</u>, 0.88;95%CI,0.82-0.95;P<0.001)また KCI 投与による高からA発症に有意差はありませんでした。
- ・高カリウム発症: 3.35 対 3.30/1,000 人(rate ratio, 1.04;95%CI, 0.80-1.37; P=0.76)

上記の論文を受けて早くも 2 か月後の NEJM,Nov.18, 2021 に「塩と血圧:Insights into Salt Handling and Blood Pressure」の総説が組まれ、なぜ KCl 投与により降圧できるのかが説明され小生大興奮でした。NEJM や the Lancet は何か新しいプレイクスルーがあると必ず数か月後には総説を組んでくれます。

conference_2021_18.pdf (nishiizu.gr.jp)

(塩と血圧、総説、NEJM, Nov.18, 2021、西伊豆早朝カンファ)

疫学研究で K 摂取を増やすと血圧が下がるばかりでなく塩感受性(salt sensitivity: 塩摂取で血圧上昇すること)も著明に低下することがわかりました。

最近「<u>potassium switch</u> (WNK kinase を介した NCC: thiazide-sensitive NaCl Cotransporter)」 <u>という概念が新たに出てきました</u>。これは 2001 年頃その存在が示唆され 2010 年代に徐々に 明らかになったようです。

一言でいうと体内で K 不足の時、このスイッチが入って K と Na を同時に体内で保持するメカニズムです。 このスイッチは NaCl の摂取が高くても K が低ければ働くため Na の貯留、高血圧が起こります。 古代、内陸で食塩を摂ることは容易ではありませんでした。それでいは K よりも NaCl の 再吸収を優先したと考えられます。

そして代替食塩(NaCl+KCl)の摂取を行うと K が体内に入るためこのスイッチが オフとなり、K と Na が保持されずに排出され血圧が低下すると言うのです。

アルドステロンの主な働きは遠位尿細管で、K を排出して Na を保持、血圧が上がります。 一方、potassium switch は遠位尿細管で K と Na 両者を保持するのです。 アルドステロンによる K 排出に拮抗して、遠位尿細管に NCC(thiazide-sensitive NaCl Cotransporter)があり、NCC で中心的役割(integral part)をするのが WNK kinase です。 WNK kinase が「potassium switch」をコントロールします。

遠位尿細管から NCC が NaCl を尿細管細胞内に取り込み、そして尿細管細胞から 血中へ K と Cl を放出するのです。 つまり Na も K も体内に欲張って保持しようとするのが NCC、「potassium switch」なのです。

逆に食事中の K が多いと potassium switch は働かず(WNK cascade を阻止)、遠位尿細管での NaCl 再吸収が抑制されます。つまり食事中の K 増加により NaCl 再吸収が抑制され 塩過敏性(salt sensitivity)が緩和されて血圧が下がるのです。これが北京大学論文の「代替食塩の K により血圧が下がる理由」だと言うのです。

●その他のカリウム摂取の RCT

- •Intersalt study で日々の K 摂取 50mEq(1,955mg)摂取で sBP3.4mmHg 低下した。
- •2017 年の 25RCT のメタ解析で sBP/dBP 減少は K 補充により 4.5/3.0mmHg 低下した。 32 トライアルで非線形の U 字型の用量反応カーブが確認されたが上限は不明。

ネットで KCl 含有食塩を調べてみると味の素から「やさしお」が出ています。 食塩を NaCl 50%、KCl 50%にしたものです。小生、最近は高血圧患者さんには極力この「やさしお」を勧めています。家内に言わせると「やさしおはケミカルな味がする」とか言っていました。

なおふつう K を摂取するには果物や野菜摂取を勧めます。K 含量の多いのは地中海食に多い 果物、葉物、豆、ナッツ、乳製品、ポテト、カボチャ(winter squash)などです。

なお本日のこの総説によると米国では塩分は家庭で調味料として追加することはあまりなく加工食品で摂取するため KCI の入った代替食塩を使用することは非現実的だというのです。 米国では家庭でそれほどまでに調理しなくなったのでしょうか?驚きでした。

小生、今年11月初旬、夏休みを取りパリに8泊9日で家内と行ってきました。 西欧の巨大な知の文化体系を実感してみたかったのです。 ルーブル、オルセー、オランジュリー、モネ、ダリの各美術館は圧巻でした。 オルセーでは丁度ゴッホ(Van Gogh, ヴァン ゴーケ)展をやっていました。ルーブルのモナリザは思っていたよりずっと小さな絵でした。その絵の前には数百人が押し合いへし合いし 20-30 分でやっと最前列に来ると皆一斉にセルフィー(自撮り)をします。まるで正月の伏見稲荷みたいな混雑で最前列では思わずお賽銭と二礼二拍手一拝をしたくなりました。

ハ、スチーユ・オペラ座ではトゥーラント、ットを観ました。以前、ベルリンでサイモン・ラトル指揮のベルリンフィルを聞きに行った時は開幕前にグラスワインを飲んだら開始5分で爆睡してしまい、良く眠れて良い演奏だと思ったのですが家内に激怒されました。

今回もトゥーラント・ットの「誰も寝てはならぬ」を聞きながら爆睡するのではと危惧していたのですが、昼からビール、ワインを断ち眠ることもありませんでした。

閉幕と同時に場内大歓声で隣のフランス人のおっさんは感極まって涙を流していました。 ただトゥーラント・ットは北京の絶世の美女のはずですが主役は圧倒的声量のでっぷり太った おばさんでした。過去千年以上に亘り豊かであり続けた国が、社会資本に継続的に 惜しみなく投資し築きあげた巨大な知、文化の体系を実感できた9日間でした。

1日ノルマンシーツアーに参加しました。ノルマンシー上陸作戦の現場(ユタ・オマハビーチ、ポアンドホック)をどうしても見たかったのです。辺鄙なところですから効率的に回るにはツアーしかありません。映画「プライベート ライアン」はオマハビーチの凄まじい戦闘シーンで始まります。 パリから 460 kmも離れていますから、東京から日帰りで京都に行くようなものです。

こんなマニアックな英語ツアーに参加するのは自分達くらいだろうと思っていましたが、まだ真っ暗な朝7時に集合場所のエッフェル塔の西、シャイヨー宮の階段に集まった参加者は何と23人もいました。ほとんどが米国人でした。3泊4日戦跡ツアーというもっとマニアックなツアーもありました。ガイドが「上陸作戦に身内または親戚が参加した人はいるか」と聞きましたがさすがに誰もいませんでした。

上陸作戦は 1944 年 6 月 6 日ですから 18 歳で参加したとしても今は 97-98 歳です。 米陸軍第 101 空挺師団の落下傘兵(paratrooper)だった 93 歳男性が 2014 年、ここでスカイダ・イビングでをしています。彼らはユタビーチの内陸部に深夜漆黒の中で降下し位置も方角もわからず湿地帯で溺れ死んだり多くの戦死者を出しました。 闇の中での合言葉は「flush、thunder」でした。ドイツ語に th の発音はないのでこれにしたのです。シュワルツネッガーはオーストリア人ですが thousand をタウサントと発音します。

途中のトル休憩の売店で家内が<u>ブルターニュの塩田で作られる Guerande (ケラント)</u>の塩を見つけて小生の知らぬ間に 2 kgほど買い込んでいました。シニレストランでは専らこの塩を使っていたとのことです。粘土質の塩田で作られ<u>カリウムやマケネシウムを含みおいしい</u>のだそうです。ハリへの帰路、警察のテロ警戒の検問にひっかかり機関銃を持った警察官がバスに乗り込んできました。ガイトが「ほぼ全員が米国人でノルマンジーツアーの帰りだ」と言ったところそのまま放免となりました。隣に止まっていたバスは全員が荷物の取り調べを受けていました。

Na 摂取と血圧には直線状の関係があります。Na1g(食塩 2.54g)減らすと血圧 3mmHg 低下します。Na 摂取を 1.5g(食塩 3.81g)以下とすることを推奨します。いつも不思議に思うのは米国では塩分(NaCl)含量を見るのに Na 単独で表示するのです。家庭で塩を調味料として追加することがなくて加工食品ばかり食べるからでしょうか?
Na 摂取を減らすには加工食品を減らして極力新鮮な食物を摂ります。
食品購入の際、ラベルを見て塩分の少ないものを買い、Na の少ない調味料、スパイス、カリウムの多い食塩を購入します。

まとめますと、高血圧治療には低 Na 食、高 K 食を勧めます。ポタシウムスイッチは体内で K 不足の時、 このスイッチが入って K と Na を同時に体内で保持するメカニズムで、体内に K が入るとスイッチが off となり Na が排出されます。 K 摂取は果物、野菜摂取等の地中海食を勧めます。

2. 地中海食(K・線維↑):果物,野菜,低脂肪乳製品,玄米,全粒粉,鶏肉,魚,ナッツ,豆,オリーブ油,赤ワイン.

パリで宿泊したホテル近くに日本のラーメン屋がありいつも長蛇の列なのでいったいどんな ラーメンを出しているのだろうと興味を持ち並んでみました。店に入るとフランス人の店員が 「お客様です!」と奥に声を掛けると店員たちが一斉に異様な抑揚で「いらっしゃいませ」 と声をそろえて言います。そう言えば日本以外でこんな迎え方はしません。

店員は法被(ハッピ)を着ているのですが日本製ではないらしく袖が長くて細いのです。「祭」とか「大安売り」とか書いてあります。店内に入ると大きな「となりのトトロ」がいて神社のテキヤ風のドラエモンやウルトラマンなどのお面が並んだ下にテーブルがあります。2階席もあって階段は伏見稲荷風の鳥居が並んでいます。

電灯からラーメンの湯切りのサルや、ビニールヒモの東がぶら下がっています。多分店長は日本に住んだことのあるフランス人でエキゾチックな日本を演出するとこんな感じになるのかなあと思いました。ラーメンは普通のトンコツラーメンで塩分は多そうでした。豚骨ラーメン2杯とビール2杯、枝豆一皿で44ユーロ(7065円)でした。今回、改めて日本国内の物価の安さを思い知らされました。

1995 年頃 DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) study という有名な高血圧の食事療法のトライアルがありました。DASH diet は果物と野菜が豊富でかつ低脂肪乳製品の食事で、地中海式食事 (Mediterranean diet)とほぼ同じです。これで判ったのは減塩と減量が降圧に有効なのは間違いないのですが、全体的な食事のハッターンもまた重要であることです。特に地中海式食事で血圧が下がるのですが、なぜなのかその時点では解りませんでした。結局、果物、野菜が多くカリウムや線維が豊富なことが理由なのでしょう。

平均血圧 132/85 の 459 人のうち 151 人に果物、野菜が豊富な食事、154 人に DASH diet、即ち果物、野菜が豊富で脂肪が少なくり肉が多い食事を、154 人に米国成人の平均的な

ダイエット食を投与しました。8週間後、果物+野菜群のsBP/dBPはコントロール群に比べ-2.7/-1.9mmHg、DASH diet 群は-5.5/-3.0mmHg、高血圧のサブグループ群では-7.3/-2.9mmHg 減少しました。DASH diet8週でsBP/dBP低下は-5.5/-3.0mmHg、DASH diet6カ月でアドバイス単独群に比してsBP/dBP低下は-4.3/-2.6mmHgでした。

K 含量の多い食物は果物、葉物、豆、ナッツ、乳製品、ポテト、カボチャ(winter squash)などです。標準的 DASH diet は Na2,300mg(食塩 5.84g)/日、K を 4,700 mg/日摂ることができます。
K 含有サプリは血圧低下に有効ですがそれ以外に利点はありません。
K 摂取を 3,500-5,000 mg/日摂取を推奨しますが可能なら食事から摂取するのがよいとのことです。多めに摂るのは構いません。メタ解析では K 摂取は食事からでも pill からの摂取でも血圧低下作用があります。 DASH diet で血圧低下は最大ですがヘジタリアンの食事はすべて血圧を低下させます。

高血圧の食事療法については詳しくは下記をご覧ください。この中に DASH diet や地中海式食事が説明されています。DASH diet と地中海式食事はほぼ同じです。

conference-22_01.pdf (nishiizu.gr.jp)

高血圧の食事療法 NEJM,June 3, 2010 (西伊豆早朝カンファ)

【地中海式食事の要点 3 つ】

- i) 摂るべきは、果物、野菜、低脂肪乳製品、玄米、全粒粉(白いパンでなく茶色のパン)、 鶏肉、魚、ナッツ、豆、植物油(オリーブ油)。
- ii) 減らすべきは、赤い肉(豚、牛)、バター、ラード、菓子、砂糖入り飲料! 最悪は加工肉(ソーセーシ、ハム、ベーコン、ハンバーケ)で大腸癌も増加。
- iii) <u>赤ワインを 1-2 杯(白ワインではない)</u>。アルコールは女性≦1standard drink(アルコール 14g、 ビール 350ml)、男性≦2standard drink(ビール 700ml)。

上記 2010 年の NEJM 高血圧の食事療法を読んで以来、わが家では、もう 10 年以上 バターは使っていません。オリーブ油が中心です。ごはんもずっと玄米(全粒穀物)です。 宮沢賢治の「雨ニモマケス」 風ニモマケス」に「一日ニ玄米四合ト味噌ト少シノ野菜ヲ食べ」とあるので、 玄米ってなにか悲惨な食事かと思っていましたが、慣れれば別にどうということも ありません。

和食は地中海式食事に非常に近いですから、減塩さえすれば理想的と小生は思っております。

最近分かってきたのは<u>血圧低下に線維も重要である</u>ことです。 これは前記の「塩と血圧、総説、NEJM, Nov.18, 2021、西伊豆早朝カンファ」に書いて あります。<u>食餌中の線維はなんと腸管細菌叢を介して血圧を低下させ塩過敏性を緩和する</u> というのです。 大腸のバクテリアが線維を発酵させて短鎖脂肪酸を作りこれが腎臓で G-protein-coupled receptors (GPR43 と GPR109A)を活性化させ、腎、動脈、心臓、免疫細胞で抗高血圧反応を起こすのだそうです。

<u>まとめますと高血圧予防に地中海食(K・線維↑)を勧めます。果物,野菜,低脂肪乳製品,</u> 玄米,全粒粉,鶏肉,魚,ナッツ,豆,オリーブ油,赤ワインなどの摂取です。

3. 減量 1 kg毎 sBP1mmHg 減少。有酸素運動を週 150 分程度、抵抗運動も降圧に有効。

家内とベルサイュ宮殿に行きました。1日英語がイトッアーを利用しました。 ベルサイュ宮殿は庭園があまりに広く到底歩いて回れません。端から端まで4km位あるのです。 皆で自転車で回りました。小生普段、週3回5km歩いていますから自転車もどうってことは ないだろうと思ったのですが、驚いたのは自転車は恐ろしく大腿四頭筋を使うことでした。 庭園はフラットに見えて起伏があり坂に至ると途端に四頭筋が耐えられないくらい痛くなるのです。 ウォーキングでは足を前に振り出すだけで四頭筋はほとんど使わないのだなあというのがよく 分かりました。十数人の参加者がいて小生常にビリでした。

ユタ州から来た家族は柴犬を二匹飼っているとかでスマホで写真を見せてくれました。なぜ柴犬なのか聞いたら、20年前新婚旅行でパリに来て柴犬を見て恋に落ちたとのことでした。今回は娘さん二人連れての sentimental journey とのことでした。そう言えばモンマルトルで地図を見ていたら柴犬を連れたフランス人のおっさんが寄ってきて丁寧に教えてくれました。この8月に東京と京都を旅行したとかで、街で迷っていると日本人は必ず寄ってたかって助けてくれたので、自分もそのお返しがしたいとのことで嬉しくなりました。皆さま、外国人を見たら寄ってたかって助けてあげましょう。

以前、愛知県渥美半島、田原市の吉胡(よしご)貝塚を訪れました。縄文時代の貝塚があります。 ここに赤ん坊の墓があり赤ん坊のすぐ横に子犬の遺体も埋められていたというのには感動しました。 この犬は現在の柴犬の祖先であり石器時代まで遡るようです。

米国成人で overweight(BMI 25-30)と肥満(obesity、BMI≥30)は併せてなんと70%以上います。 肥満者は40%以上です。BMI 30以上でないと肥満とは言わないのかとそれにも驚きました。 減量はカロリー制限と運動によります。どんな減量でも利益はあります。

1-2 kg/週の減量を目指します。BMI>35 以上では bariatric surgery で体重減少、降圧できます。

ほとんどのトライアルで平均 $4.5 \text{ kg減量が達成されましたがその維持は難しい (challenging) ようです。 25RCT の外解析で平均減量 <math>5.1 \text{ kg}$ 、平均降圧は降圧薬内服群で sBP7.00/dBP5.49mmHg、非治療群で 3.77/2.97mmHg でした。

1 kg減らす毎に 1.05/0.92 mmHg 低下します。体重 1 kg減量毎に sBP1mmHg 減少が期待できると覚えればよさそうです。

1 センター 144 人で DASH diet に減量を組み合わせると4カ月で更に 4.9/2.4mmHg 減少しました。 BMI≥40 または≥35 で一つ以上の肥満関連合併症のある時は bariatric surgery を考慮します。 一方、運動も降圧に有用です。運動(physical activity)と血圧は逆相関があります。29 の長期コホート、330,222 人で運動と血圧は逆相関があり週 150 分の運動を行う者はそうでない者に比べて高血圧リスクは 6%低くなります。

有酸素運動は速足(brisk walking)、ランニング、水泳、ダンス、ジムトレーニング (gym workout: シムなどでトレーニング 機器を使用してのトレーニング)などを週 5-7 回 30 分から 60 分、週 150 分程度行ないます。徐々に開始しwarm-up し運動後は cool-down します。

多くの研究で中程度の運動 (modest intensity) で血圧は有意な減少 (important reductions) を示します。

小生、今まで運動は有酸素運動にすべきで抵抗運動(resistance exercise: 重量挙げ、筋トレ、腕立て、スクワットなど)は体に悪いと思い込んでおりました。

確かに多くのトライアルは有酸素運動(ショキング、サイクリング、スイミングなど)が主です。 しかし抵抗運動(resistance exercise:重量挙げ、筋トレ、腕立て、スクワット、上腕二頭筋カール、 サーキットトレーニング)も、等尺性抵抗運動(isometric resistance exercise:静的位置を維持して筋トレ) も、血圧低下作用はあり有酸素運動の補完として使えるようです。

391 トライアルのメタ解析で sBP 低下はコントロールと比し有酸素運動で 4.88mmHg、抵抗運動で 3.50mmHg、両者で 6.49mmHg 低下したと言うのです。

天気の良い時は有酸素運動を、雨天には屋内で抵抗運動や等尺性抵抗運動をすればよさそうです。

等尺性抵抗運動(isometric resistance exercise)とは静的位置を維持して筋トレを行う方法で plank や side bridge、wall sit、hand grip、ヨガがあります。週 3-4 回を推奨です。Plankとは腕立て伏せの恰好をして体を一直線にして体幹筋肉を引き締め 10 秒程度保持、時間を延長していきます。Side bridge とはこれを横向きで行います。 両者とも体幹筋のトレーニングです。Wall sit は壁に背中をつけて両足は前方へ 60 cm離し、ゆっくりとしゃがんでいき、太ももが床に平行になった位置で止めて維持します。 大臀筋、大腿四頭筋、ハムストリングの運動です。

抵抗運動は最低週 2-3 回、週 90-150 分行っています。 抵抗運動はあまり研究されていませんが有酸素運動と同様の血圧低下作用があり 有酸素運動の補完として使われます。

まとめますと減量 1 kg 毎 sBP1mmHg 減少します。有酸素運動を週 150 分程度推奨しますが、 抵抗運動、等尺性抵抗運動も降圧に有効です。

晴れたら有酸素運動、雨なら室内で抵抗運動でしょうか。

4. アルコールと高血圧は用量依存的関係。男 ≤ 2 drinks(ビール 700ml),女 ≤ 1 drink(350ml)に。

知り合いの医師が肝硬変患者の飲酒量を聞いたところ自分の方がよっぽど多かったとの ことでした。

アルコールと高血圧には容量依存的な関係があります。1 日 3 alcohol drinks (アルコール 42g, ビール 1050ml) 以上ではアルコール摂取無し群と比し、高血圧罹患率は倍増します。 男性は ≦ 2 drinks (ビール 700ml、つまりビール 2 缶)、女性は ≦ 1 drink (ビール 350ml、1 缶) としますが、アルコール摂取は事故、外傷、肝障害のリスクがありますから摂取を推奨するものではありません。

なおアルコール 1 drink とは米国で純アルコール換算で 14g に相当する飲料のことです。 国により 1 drink のアルコール量が異なります。

<u>男性は 2 drinks つまり缶ビール 350ml 2 本、ワイン 300ml、ウイスキー 90ml 以下です。</u> <u>女性は 1 drink つまり缶ビール 350ml、ワイン 150ml、ウイスキー 45ml 以下とします。</u> 男性は缶ビール 2 本飲んで良いなんてうれしい。

まとめますとアルコールと高血圧は用量依存的関係があります。男 $\leq 2 \text{ drinks}(E-N 700 \text{ml}, 2 \oplus 1)$ 、女 $\leq 1 \text{ drink}(350 \text{ml}, 1 \oplus 1)$ にしますが積極的に飲酒を勧めるわけではありません。

5. 目標血圧は年齢、DM、CKD に関わらず 65 歳未満 < 130/80、65 歳以上 < 130/?。 今後 10 年の心血管リスク予測: ASCVD Risk Estimator + (acc.org)

平均 sBP は動脈硬化性心血管疾患(Atherosclerotic coronary vascular disease、ASCVD) と 90 から 180mmHg にかけて直接相関があります。

たいていの成人で sBP のゴールを 130 未満にすることは 2015 年の SPRINT trial(NEJM2015, 2021)と 2021 年の STEP trial(NEJM2021)の結果から来ています。

目標血圧は65歳未満では130/80未満、65歳以上ではsBP<130、dBPははっきりしません。

2015 年 New Engl J Med に掲載された SPRINT (the Systolic Blood Pressure Intervention Trial, Nov.26,2015, New engl J Med) 研究では、収縮期血圧 130-180 の 9,361 人の治療で、血圧 140 以下の群に比し 120 以下の群は心血管疾患のリスクが低かったのです。余りに差が出たため、このトライアルは 3.3 年で中止されました。

と言うのも<u>収縮期血圧 120 以下群の方が 140 以下群よりも、主要複合転帰(primary composite outcome)</u> すなわち、心筋梗塞、急性冠動脈症候群、脳卒中、心不全、心血管疾患死亡のいずれも優れていたのです。(hazard ratio, 0.73; 95%CI,0.60-0.90)。

Hazard ratio (ハザード比) 0.73、すなわち 27%もこれらの疾患が減ると言うのです こう明らかな証拠を見せられては、ぐうの音も出ません。なお 140 以下群での薬剤数は 1.8 でしたが 120 以下群は 2.8 種でした。

老人で降圧しすぎると起立性低血圧、転倒、電解質異常、急性腎不全、臓器(脳、心臓)低環流などの副作用が起こるのではないかと心配になります。しかし SPRINT study では、75 歳以上でフレイルや歩行速度低下があっても sBP < 120 群は< 140 群に比して有意な改善がありました。 SPRINT trial でコントロール群との比較で起立性低血圧は 5.7%対 5.0%, 電解質異常 2.7%対 3.7%, 転倒による外傷 6.6%対 7.5%, 急性腎障害 2.5%対 4.3%でいずれも差がありませんでした。しかしそれでも血圧低下には外来、家庭での十分なモニターが必要です。

では「60歳から80歳の老人で血圧目標をどうすれば良いのか?」の疑問に対し2021年に中国のSTEP Clinical Trials (Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension, NEJM, Sep.30, 2021)で答が出ました。
NEJM 冒頭論文です。最近の中国の大規模疫学研究は代理塩(NaCl 75%+KCl 25%)といい、このSTEP 研究といいすごいなあと感心します。

STEP Clinical Trials では 60 歳から 80 歳の 8511 名で sBP110-130mmHg(NEJM 2021)の コントロールにより CVD イベント(脳卒中、ACS、心不全、coronary revascularization、Af、心血管死亡)が減少しました。1 年後、強化治療群で sBP127,5mmHg、標準治療群 135,3mmHg でした。中央値 3.34 年で一次アウトカムは強化群で 3.5%、標準群で 4.6%、HR0.74: 95%CI 0.50-0.92;P<0.007)でした。HR0.74、即ち CVD(心血管疾患) リスクが 26%も減少したのです。このトライアルは治療利益のあることから早期中止されました。

低血圧は sBP<110 または dBP<50mmHg ですが強化治療群で多く3.4%対 2.6%でした。しかし<u>めまい、失神、骨折に差はありませんでした。</u>30%ないし 50%以上の <u>GFR 低下</u>や GRR<30ml/f 分/1.73m²以下低下もありませんでした。

<u>糖尿病と高血圧がある場合</u>は最近の Kidney disease: Improving Global Outcomes guidelines では <u>sBP < 130 を推奨</u>です。透析には至らぬが<u>慢性腎不全の場合は糖尿病の有無に関わらず sBP < 120 を目標</u>にしています。しかし<u>その他のが</u>がうなでは <u>sBP < 130</u> としています。

その他の合併症、即ち脳卒中、虚血性心疾患、末梢性動脈疾患、心不全では<130/80 を目標です。 <u>sBP120-124 にするのに血圧を 10、20、30mmHg 低下させると CVD リスクはそれぞれ 29%、</u> 42%、54%低下します。

なお 18 歳から 40 歳の高血圧患者での RCT はありません。
2017ACC/AHA 高血圧が付うれては高血圧を Stage 1 と2に分けました。
Stage 1 高血圧(sBP≥130−139mmHg または dBP80−89mmHg)で CVD(心血管疾患)
歴が無く今後 10 年 ASCVD リスク < 10%の時は 6 カ月の生活スタイル改善が推奨されます。
なお Stage 2 高血圧は sBP≥140mmHg、dBP≥90mmHg です。

<u>患者さんには下記の今後 10 年の ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease)</u> risk を提示しリスクが 10%以上なら降圧を開始します。 小生も降圧を始めるときはかならずこれを示しています。 これを見せるとコンプライアンス(治療遵守)が良くなります。

ASCVD Risk Estimator + (acc.org)

6カ月で〈130/80 が達成できない時、降圧薬単剤(利尿薬、Ca 拮抗薬、ACE、ARB) の開始を推奨です。また家族歴に CVD があったり妊娠中高血圧、未熟児で出生した者 は早期薬剤治療を推奨します。

また無論 65 歳以上、糖尿病、慢性腎疾患があるものは高リスクとみなします。

<u>まとめますと目標血圧は年齢、DM、CKD に関わらず 65 歳未満 < 130/80 です。</u> 65 歳以上は < 130/? で拡張期血圧の目標ははっきりしません。低血圧にしても それによる障害は有意差がありませんでした。患者さんに今後 10 年の ASCVD リスクを示します。

6. 治療で死亡率減:女/男で高血圧 7.3/3.8%, 高脂血症 0.1/2.0,糖尿 4.1/1.7,禁煙 4.4/5.1,肥満 1.7/2.6。

非常に興味深かったのは、53万3306人の自己申告による高血圧患者で<u>女性の高血圧治療により</u>死亡率は7.3%減少、一方高脂血症治療での死亡率減少は0.1%、糖尿病治療で4.1%、禁煙で4.4%、肥満治療で1.7%です。つまり<u>女性が長生きするには高血圧治療が一番効率が良い</u>ということです。

一方、<u>男性</u>の場合は、<u>高血圧治療で死亡率は3.8%減少</u>、高脂血症治療で2.0%、糖尿病で1.7%、<u>禁煙で5.1%</u>、肥満で2.6%減少するそうで、<u>男性が長生きするにはまず禁煙を</u>ということでした。そう言えばパッでは男も女も喫煙率は高そうでした。

平均 sBP は動脈硬化性心血管疾患(Atherosclerotic coronary vascular disease、ASCVD) と 90 から 180mmHg にかけて直接相関があります。

<u>まとめますと治療による死亡率減少は女/男で、高血圧 7.3/3.8%</u>, 高脂血症 0.1/2.0%, 糖尿 4.1/1.7%, 禁煙 4.4/5.1%, 肥満 1.7/2.6%でした。 女性が長生きするには高血圧治療が一番効率が良く、男性が長生きするには禁煙に介入する のが一番です。

7. 第1選択は thiazide, ACE, ARB, Ca 拮抗薬(HFrEF で不可)4種。 β 拮抗は心疾患時のみ。

降圧薬の<u>第1選択薬は thiazide または thiazide 様利尿薬、例えば hydrocholorothiazide、</u>chlorthalidone、ACE、ARB、Ca 拮抗薬です。

ただし ACE と ARB 併用は不可ですし両者とも妊婦には禁忌です。

各降圧薬で期待できる降圧は以下の通りです。 MRAって意外に降圧降下が大きいのだなと驚きました。

【降圧薬の期待降圧降下】

- •thiazide または thiazide like: sBP 減少 12.4(18.8-6.0)mmHg
- ·ACE 拮抗薬:sBP 減少 12(20.5-3.6) mmHg
- •ARB 拮抗薬:sBP 減少 10.7(20.0-1.4)mmHg
- •Ca 拮抗薬(dihydropyridine):sBP 減少 15.9(22.2-9.5)mmHg
- •Ca 拮抗薬 (nondihydropyridine):sBP 減少 4(9.1-2.1)mmHg
- •MRA(ミネラルコルチコイト・拮抗薬):sBP減少21.9(23.0-20.8)mmHg
- ・β 拮抗薬:sBP 減少 10.1(14.2-5.1) mmHg、
- ・α 1 拮抗薬(カルデナリン):sBP 減少 10.6(19.8-1.4)mmHg

ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial、2002, JAMA) 研究は少し古いですが心血管リスクの高い 4 万人で chlorthalidone (サイアザイト、系利尿薬、ハイケロトン、国内発売中止), amlodipine (Ca 拮抗薬), lisinopril (ACE 拮抗薬), doxazosin (α 拮抗薬)で降圧し比較しました。

ところが doxazosin(α 拮抗薬、カルデナリン)は心不全発生が多く途中で中止されました。 一方 Chlorthalidone(サイアサーイト・系利尿薬、ハイケートン、国内発売中止)は amlodipine(アムロシン)より心不全イヘントが少なく、lisinopril(ACE 拮抗薬、ロンケース、 セブストリル)に比しても心血管イヘント、脳卒中、心不全が少なかったのです。

ALLHAT (2002 年)では Ca 拮抗薬に対して利尿薬は、心不全の発症率が有意に低く、また ACE 阻害薬に対しても、脳卒中・心不全・狭心症発症率において、有意に低いという結果でした。。 古くからあるサイアザイ・系利尿薬が、新タイプの降圧薬 2 剤を凌ぐこの結果は予想外だったのです。

当、西伊豆健育会病院ではサイアサーイト、系は indapamide(ナトリックス)を使用しております。 ただサイアサーイト、系は低 Na を起こすことがあるので最初の 1 カ月位は注意しております。 Trichlormethiazide(フルイトラン、短時間作用性)は海外の RCT では使用されていません。

この総説によると Hydrochlorothiazide(ヒドロクロロチアジド)のような短時間作用性利尿剤よりも、chlorthalidone (ハイグロトン、国内販売中止)か indapamide(ナトリックス, テナキシル)などの長時間作用性利尿剤の方が降圧、CVD 予防がより効果的だと言うのです。もし hydrochlorothiazide の様な短時間作用性利尿薬を使用している場合は、長時間作用性の chlorthalidone や indapamide に変更することにより平均 sBP5.6mmHg低下します。

また <u>Ca 拮抗薬は HFrEF(駆出率の減少した心不全)では不可</u>です。Ca 拮抗薬は dihydropyridine 系 (ニフェシ´ピン、アムロシ´ピン)では<u>浮腫</u>を起こしますし、 非 dihydropyridine 系 (ワソラン、ヘルヘ´ッサー)では房室ブロックや洞房ブロック、便秘を起こします。

またβ拮抗薬は患者に虚血性心疾患や心不全が無い限り推奨できません。

<u>降圧目標は 65 歳以下で 130/80 未満、65 歳以上で収縮期 130 未満です。</u> 降圧により CVD (心血管疾患, Cardiovascular disease) と死亡率が減少します。 収縮期圧 10mmHg 低下で CVD イベントは 20-30%低下します。 血圧コントロールの利点にも拘わらず米国の高血圧者で 140/90 未満にコントロールされて いるのは 44%に過ぎません。

外来で自宅血圧測定の/ートを渡すとよく、1日何回、何時に測れば良いか聞かれます。 理想的には外来血圧と自宅血圧を参照して治療します。318人の市中成人で<u>血圧測定は朝夕で、最低週3回の測定により、外来以外での血圧推定には十分</u>だとのことです。 家庭血圧測定により治療遵守(コンプライアンス)が高まり白衣高血圧を過剰治療しなくて済み、仮面高血圧(外来で正常だが自宅で高い)が発見できます。 家庭血圧測定は手首より上腕が好まれます。

最近のデータでは最初、単剤で開始するのと、低用量の2剤で開始するのは同等の効果 だとのことです。

降圧薬を開始したら1か月後に再評価し、血圧が安定するまで1カ月毎来院、安定したら3カ月毎、最長6カ月毎とします。<u>単剤</u>を30日毎より90日毎処方したほうが、単剤から徐々にステップアップするよりも単純であり治療遵守が良いそうです。

まとめますと降圧薬の第 1 選択は thiazide 系,ACE,ARB,Ca 拮抗薬の 4 種ですが、 HFrEF では Ca 拮抗薬は不可です。また β 拮抗薬は心疾患時のみとします。 ACE と ARB は妊婦に禁忌でありまた併用してはなりません。

8. 抵抗性高血圧は3剤でも高い時。二次性否定しアルダウトン,セララ $\rightarrow \beta$ 拮抗薬, α 1拮抗薬追加。

抵抗性高血圧とは作用機序の異なる3剤併用をキチっと内服しても降圧できない場合です。血圧計測が正確であるかをチェックします。また白衣高血圧(外来で高く家庭で低い)や仮面高血圧(外来で低く家庭で高い)を除外します。

ライフスタイルが乱れていないか、NSAIDs、経口避妊薬、ホルモン療法、ステロイド内服を調べ、Primary aldosteronism などの二次性高血圧を確認します。

また基本的な Na,K,Cl,HCO3,glucose,BUN,Cr,尿検査を確認します。

もし hydrochlorothiazide のような<u>短時間作用性利尿薬を使用している場合は</u> 長時間作用性の chlorthalidone や indapamide(ナトリックス,テナキシル)に変更することにより平均 sBP5.6mmHg 低下します。 また \S 4 剤として mineral corticoid receptor antagonist (MRA) すなわち spironolactone (アルダウトンA) や eplerenone (セララ)を追加します。 それでも高ければ \S 拮抗薬や α 1 拮抗薬追加を考慮します。

MRA(ミネラルコルチコイト)受容体拮抗薬)での sBP 減少は 21.9(23.0-20.8)mmHg です。 副作用に慢性腎疾患で K↑、spironolactone(アルト、ステロン A)は女性化乳房、勃起不全 があります。小生 Primary aldosteronism の方にアルト、ステロン A を出していたら女性化乳房を起こし 患者さんが自分で調べてきて「女性化乳房を起こさないセララに代えてくれ」と言われました。 研修医の時、腹部手術の鈎引きをしていたら外科部長が手術室に入ってきて、 「おっ、この人、gynecomastia(女性化乳房)があるな」と言ったところナースが 「先生、この人女性です」と怒っていました。

まとめますと抵抗性高血圧は3剤でも高い時です。二次性高血圧を否定しアルダクトン、 セララを追加し、それでも高ければ β 拮抗薬、 α 1拮抗薬を考慮します。

9. 高血圧治療に安全な住居、食事、歩行可能な散歩道、公園、自転車レーンは重要!

当、西伊豆健育会病院の事務員がルームランナーを買ったと言うので小生、「こんな素晴らしい自然環境の中にいるのに、何でルームランナーなんか?」と尋ねたところ、夜走ろうと思うと、道に鹿や猪がいて怖くてとても走れないというのです。 そうか西伊豆でこそルームランナーは必需品なのかと目からうろこでした。

意外の感に打たれたのは、2020年のUS surgeon general's Call to Action to Control Hypertension によると人々が生まれ育ち学び遊び礼拝する環境は、直接、降圧機会に関係すると言うのです。これは保険や医療機関へのアクセスだけでなく、安全快適な住居、健康的食事、質の良い学校、安全歩行可能な街路、自転車レーン、シム、公園、交通などの有無が高血圧に関与するのです。

<u>自分が定住しようと思った時、その居住環境は非常に重要だ</u>と言うのです。 小生、今までそういう視点で街を見たことがなかったなあと思いました。 家内は当然考えていたとのことでした。

明治 4 年(1871)から明治 6 年(1873)、実に 1 年 9 カ月をかけて岩倉使節団が 欧米 12 か国を見学しました。

新生日本を創るため大隈重信の計画により一大見学ツアーを敢行したのです。 政府の役人 46 名、留学生 60 名近くの大使節団でなんと<u>平均年齢 32 歳</u>、 最年長の岩倉具視が 48 歳、伊藤博文は 31 歳でした。20 代、30 代の官僚を 中心に構成されていたのです。

各国は実に親切で入港すると祝砲を撃ちパレードが行われ、ありとあらゆる施設を見学させてくれました。

これにより米欧各国をベンチマーキングして矢継ぎ早に国内に 取り入れたのです。 上野国立博物館の前身は早くも明治 5 年(1872)創立、富岡製糸工場も 明治 5 年です。なんと効率の良い国家建設だろうと感嘆します。

岩倉使節団はロントンからトーバー海峡を渡り汽車でパリ東駅に到着、馬車で凱旋門のすぐ西の宿舎に到着しました。この宿舎は小生確認できました。 凱旋門の西側、グラント・アルメ通り左側にある最初の白い3階建て建物です。 凱旋門広場に面しています。当時既にパリはガス灯が整備されていました。

米欧回覧実記によると「倫敦(ロントン)の街は石炭の煙、白日を燻し雨露もまた 黒きを覚ふ。巴里(パリ)は然らず。全府の民を遊苑中に置く。巴里の市中、 行くところ皆遊息の勝地あり。空気晴朗にして煤煙少なく薪を以て石炭に代ふ。 倫敦にあれば人をして勉強せしむ。巴里にあれば人をして愉悦せしむ」と パリの快適さを描いています。

確かにパリ市内にはいたるところに快適な公園がありセーヌを渡れば広大なブローニュの森、 ヴァンセンヌの森があります。ペルサイユ宮殿の広大な敷地の中でも市民がランニングしていました。 2024年パリオリンピックの馬術部門はペルサイユの一画で行われる予定で工事中でした。

岩倉使節団がパリ市内で訪れたところは大方現在も残っています。 凱旋門(アルチツリヨン、Arc de triomphe)、シャンセリセ、コンコルド広場、チュイルリー宮殿、 ルーフ・ル、ルクセンブルグ公園、ベルサイユ、ノートルダム、パレローヤル、図書館、相場会所、 下水道博物館、鉱業学校、工芸博物館、造幣局、銀行、天文台などです。

彼らが初めてみた図書館は5階建てで数百人が無料で利用でき本の名を言うと 1,2分で本をリフトで降ろしてくれます。また慶長時代に日本で翻訳されたキリシタンの 本があり日本では「誰も知る人なき奇本なり」と仰天しています。 明治維新が始まってから人々は旧を棄て新しきに飛びつき「旧の存すべきもの多く を破毀し遺(のこ)りなきに至る。ああ是豈(あに)日新の謂(い)いならんや、 進歩の謂いならんや。」と慨嘆しています。

彼らが訪れたリュクセンブール公園の一画にあるパリ国立高等鉱業学校(École des Mines de Paris)を訪ねてみました。1783年創立で元は鉱山技師の養成校でしたが現在は理科系ジェネラリストの養成機関で、École polytechnique(理工科学校、1794年創設)とならぶ理科系大学の最高峰です。

両校とも多くの大統領、ノーベル賞受賞者を輩出しています。カルロス・ゴーンもこの鉱業学校の卒業生です。校内には大量の鉱物標本が展示されており見学できます。 植民地だったアフリカ諸国等、全世界の鉱物が集められていました。 階段教室があって頭の良さそうな学生たち全員がパソコンを開いていました。 岩倉使節団はここで初めてフランス全土の地質図を見て驚嘆しています。 その地質図もまだありました。また彼らはこのあと天文台も見学し次のような感想を述べています。

「豈(あに)、東西洋人の智に優劣あらんや。勤惰の二、分かれて此の盛衰をなせるなり。 夫(それ)人は天空気の中に生息す。まことに天文地を去るべからず。 誠に地理知らざるべからず。鉱学は利益あり、天文は無益なりとて務めざるは豊文明の 謂(いい)ならんや。」

フランスの教育制度は変わっていて、高校を卒業してバカロレア(baccalauréat、高校卒業国家資格)を取得するとソルボンヌなど全国どこの大学にも入学できます。ただ大学によって進級は極めて厳しくそれなりに序列ができます。

フランスはとてつもないエリート主義の国です。国家の各分野のエリート幹部を養成するために Grands école(グランゼュール、grand school)がありこれに入学するには高校に併設された 2-3 年のグランゼュール準備級で準備をして試験に臨みます。グランゼュールには理科系は 理工科学校とパリ国立高等鉱業学校の2つ、文科系は高等師範学校(École normale supérieure)、国立行政学院(École Nationale d'Administration,2021 年閉校)、高等商業学校(École Supérieure des Sciences Économiques et Commerciales)の 3 つあります。

École polytechnique (理工科学校) はナポレオンにより 1804 年に軍学校となったこともありパリ祭では、学生たちが軍服を着て抜刀しシャンセリセ、通りを行進します。

Le défilé des élèves polytechniciens - Bastille Day Parade - YouTube パリ祭 (バスチーユ条) でのパリ理工科学校学生の行進

2382 人成人で多民族の動脈硬化研究で、身近に健康的食品 (healthy food) が あると高血圧比率は 12%低下 (HR0.88: 95%CI,0.82-0.95)しました。 米国成人で身近にヘルスケアの場がない場合、良好血圧コントロールは 72%低下し、保険のない場合は 34%低下しました。

またコミュニティで信頼すべき仲間と一緒に高血圧治療をすることはより効果的です。病院主導での健康教室は意味があるということです。

ロサンジェルスで高血圧の35歳から79歳、319人の黒人理容師たちが薬剤師と共同で降圧を行ったところsBPは個別群と比べて21.6mmHg低下しました。

またニューヨークの 32 教会で教会メンバーによるモチベーション、ライフスタイル介入は、コントロール群に比して sBP5.8mmHg 低下しました。

まとめますと高血圧治療に安全な住居、食事、歩行可能な散歩道、公園、自転車レーン等、 居住環境は重要です。 それでは JAMA Nov.8, 2022 高血圧の治療(A Review)最重要点 9 の怒涛の反復です。

- ① 高血圧は低 Na+高 K 食を。 ポタシウムスイッチは Naと K 保持するが高 K(野菜果物)で off に。
- ② 地中海食(K・線維↑):果物,野菜,低脂肪乳製品,玄米,全粒粉,鶏肉,魚,ナッツ,豆,オリーブ油,赤ワイン。
- ③ 減量1kg毎sBP1mmHg減少。有酸素運動を週150分程度、抵抗運動も降圧に有効。
- ④ アルコールと高血圧は用量依存的関係。男 $\leq 2 \text{ drinks}(t)$ ール 700ml),女 $\leq 1 \text{ drink}(350\text{ml})$ に。
- ⑤ 目標血圧は年齢、DM、CKD に関わらず 65 歳未満 < 130/80、65 歳以上 < 130/?。 今後 10 年の心血管リスク予測: <u>ASCVD Risk Estimator + (acc.org)</u>
- ⑥ 治療で死亡率減:<u>女/男で高血圧 7.3/3.8%</u>, 高脂血症 0.1/2.0,糖尿 4.1/1.7,<u>禁煙 4.4/5.1</u>,肥満 1.7/2.6。
- ⑦ 第1選択は thiazide, ACE, ARB, Ca 拮抗薬(HFrEF で不可)4種。 β 拮抗は心疾患時のみ。
- ⑧ 抵抗性高血圧は3剤でも高い時。二次性否定しアルダウトン,セララ $\rightarrow \beta$ 拮抗薬, α 1拮抗薬追加。
- ⑨ 高血圧治療に安全な住居、食事、歩行可能な散歩道、公園、自転車レーンは重要!