



## 第6章

# 臓器障害を合併する高血圧

### POINT 6a

#### 【脳血管障害】

1. 脳血管障害超急性期（発症3時間以内）から急性期（発症1-2週間以内）では、臨床病型により降圧対象、降圧目標が異なる。脳梗塞超急性期で血栓溶解療法施行患者では、治療中や治療後を含む24時間の血圧を180/105mmHg未満にコントロールする。血栓溶解療法の適応とならない脳梗塞では、収縮期血圧>220mmHg、または拡張期血圧>120mmHg、脳出血では、収縮期血圧>180mmHg、または平均血圧>130mmHgの場合に降圧対象となる。降圧の程度は、脳梗塞では前値の85-90%、脳出血では前値の80%を目安とする。
2. 脳血管障害急性期で推奨される降圧薬は、ニカルジピン、ジルチアゼム、ニトログリセリンやニトロフルシドの微量点滴静注などである。ただし、頭蓋内圧を上昇させる危険性に注意する。ニフェジピンの舌下投与は急激な血圧低下をひき起こす危険があるので用いない。
3. 脳血管障害慢性期（発症1か月以降）では、降圧最終目標（治療開始1-3か月）は140/90mmHg未満とする。緩徐な降圧がきわめて重要であり、臨床病型（脳出血、ラクナ梗塞など）、脳主幹動脈狭窄・閉塞の有無、脳循環不全症状の有無に留意する。両側頸動脈高度狭窄、脳主幹動脈閉塞の場合は、特に下げすぎに注意する必要がある。ラクナ梗塞や脳出血では140/90mmHgよりさらに低い降圧目標とする。
4. 脳血管障害慢性期に推奨される降圧薬は、Ca拮抗薬、ACE阻害薬、ARB、利尿薬などである。糖尿病や心房細動合併患者では、ACE阻害薬、ARBを用いる。
5. 無症候性脳梗塞や無症候性脳出血を合併する高血圧患者の降圧療法における目標血圧値や有用な降圧薬は、脳血管障害慢性期のそれに準ずる。

### 1. 脳血管障害（表6-1）

本邦では、高血圧性臓器障害に占める脳血管障害の頻度が高く、人口構造の高齢化の進行と相まって、脳血管障害患者、特に脳梗塞患者が増加しつつある。脳血管障害患者では急性期に高血圧を合併している割合が高く、急性期の血圧管理をどのように行うのかがまた問題となる。特に超急性期における脳梗塞の血栓溶解療法が本邦でも行われるようになり、超急性期における降圧療法のあり方も重要な臨床的課題となっている。さらに高血圧は脳血管障害患者の再発に関与する最も重要な危険因子であり、再発予防を目的とした高血圧管理が重要である。また高齢高血圧患者では無症候性脳血管障害を高率に合併することが知られており、無症候性脳血管障害を合併する高血圧患者の降圧療法のあり方もきわめて重要である。

#### 1) 急性期

脳血管障害発症1-2週間以内の急性期には、脳出血、脳梗塞の病型にかかわらず血圧は高値を示す。この発症に伴う血圧上昇は、ストレス、尿閉、頭痛、脳組織の虚血、浮腫や血腫による頭蓋内圧亢進などの生体防御反応によると考えられる。多くの例では安静、導尿、痛みのコントロール、脳浮腫の治療によって、降圧薬の投与なしに数日以内に降圧する<sup>338,339)</sup>。

高血圧に伴い脳血流自動調節域は右方へシフトしているが<sup>340)</sup>、脳血管障害急性期には自動調節自体が消失し、わずかな血圧の下降によっても脳血流は低下する。すなわち、降圧によって病巣部およびその周辺のペナンブラ領域（血流の回復により機能回復が期待できる可逆性障害の領域）の局所脳血流はさらに低下し、病巣（梗塞）の増大をきたす可能性がある<sup>341)</sup>。なお、虚血部は血管麻痺の状態にあるために、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、いわゆる脳内スチール現象を生ずることがある。これらのことより、脳血管障害急性期には積極的な降圧治療は原則として行わない<sup>342)</sup>。

しかし、著しく血圧が高い場合は脳血管障害急性期であっても降圧治療を行うが、どの血圧レベルから降圧治療を開始するかについては十分な成績がない<sup>343)</sup>。発症直後の降圧治療は、高血圧性脳症が強く疑われる場合以外は、的確な病型診断を行ったうえで、神經症

表6-1. 脳血管障害を合併する高血圧の治療

		降圧治療対象	降圧目標	降圧薬
超急性期 (発症3時間以内)		血栓溶解療法予定患者 SBP>185mmHgまたは, DBP>110mmHg	血栓溶解療法予定患者 ≤185/110mmHg 血栓溶解療法開始後 (少なくとも24時間) <180/105mmHg	ニカルジピン, ジルチアゼム, ニトログリセリンやニトロプロレド の微量点滴静注
急性期 (発症1~2週間以内)	脳梗塞	SBP>220mmHgまたは, DBP>120mmHg	前値の85~90%	ニカルジピン, ジルチアゼム, ニトログリセリンやニトロプロレド の微量点滴静注 <sup>*1,2</sup>
	脳出血	SBP>180mmHgまたは MBP>130mmHg	前値の80%	
慢性期 (発症1か月以降) <sup>*3</sup>			<140/90mmHg (治療開始1~3か月) <sup>*4</sup>	Ca拮抗薬, ACE阻害薬, ARB, 利尿薬など <sup>*5</sup>

<sup>\*1</sup> 頭蓋内圧を上昇させる危険性に注意。<sup>\*2</sup> ニフェジピンの舌下投与は急速な血圧低下を引き起こす危険があるので用いない。<sup>\*3</sup> 急性期治療が終了する1~2週後から始めることがある。<sup>\*4</sup> 兩側頸動脈高度狭窄、脳主幹動脈閉塞の場合は特に下げすぎに注意。ラクナ梗塞や脳出血では、140/90mmHgよりさらに低い降圧目標とする。<sup>\*5</sup> 糖尿病や心房細動合併患者ではARB, ACE阻害薬を用いる。

候を頻回に観察しつつ慎重に行う必要がある。血圧は、5分以上の間隔をおいて2回測定し、拡張期血圧140mmHg以上が持続する場合には、静注製剤によって緊急降圧を開始する<sup>344)</sup>。拡張期血圧140mmHg以下の場合は、一応の安静が得られた後に、20分以上の間隔をおいて少なくとも2回の測定を行い、脳梗塞では、収縮期血圧>220mmHgまたは拡張期血圧>120mmHgの場合に降圧治療を行う<sup>345)</sup>。

なお、組織プラスミノーゲン活性化因子(t-PA)の静注は、収縮期血圧>185mmHgまたは拡張期血圧>110mmHgの場合は禁忌となる。発症後3時間以内の超急性期にt-PAによる血栓溶解療法の実施が予定されている患者では、治療中や治療後を含む24時間の厳格な血圧管理により収縮期血圧180mmHg未満かつ拡張期血圧105mmHg未満にコントロールする<sup>345)</sup>。

ACCESS<sup>346)</sup>では、脳梗塞患者で、運動麻痺を呈する入院後6~24時間で収縮期血圧200mmHg以上または拡張期血圧110mmHg以上の例、または24~36時間で収縮期血圧が180mmHg以上または拡張期血圧105mmHg以上の例を対象に、1週間にわたりARBのカンデサルタンによる治療を実施し、一次エンドポイントの脳卒中の予後には有意な差がなかったものの、二次エンドポイントである1年後の死亡率や心血管イベントの発症が有意に低下した。ARBの臓器保護作

用が期待されるが、多数例での検証が必要である。

脳出血に関しては十分なエビデンスはないが、米国脳卒中協会のガイドライン<sup>347)</sup>に準じて、収縮期血圧>180mmHgまたは平均血圧>130mmHgのいずれかの状態が続いたら降圧治療を開始する。

また、発症6時間以内の超急性期の脳出血患者を対象にしたINTERACTのパイロット試験の結果が最近報告された<sup>348)</sup>。収縮期血圧目標140mmHg群と180mmHg群を比較した結果、血腫の拡大が140mmHg群で減少する傾向にあった。予後の差は明らかでないが、今後、脳出血患者の超急性期の厳格な降圧についての検討が必要である。

くも膜下出血の急性期には、再出血を予防することが重要であり、降圧、鎮静、鎮痛を十分に行なうことが望ましい。降圧治療を開始する血圧レベル、降圧目標についてのエビデンスはない。

使用薬物は速効性で投与量の調節が容易であるものが望ましい。Ca拮抗薬であるニカルジピン、ジルチアゼム、あるいは従来から用いられているニトログリセリンやニトロプロレドの微量点滴静注を行う。ただし、頭蓋内圧を上昇させる危険性があることに注意する。本邦ではニカルジピン、ニルバジピンなどのCa拮抗薬は「頭蓋内出血で止血が完成していない患者、脳卒中急性期で頭蓋内圧亢進の患者」には使用禁忌と

されている。また、ニフェジピンカプセルの舌下投与は急激な血圧降下をひき起こす危険があるので用いない。降圧目標は病型によって異なるが、脳梗塞では前値の85–90%を、脳出血では前値の80%を目安に降圧する。出血性梗塞の出現、急性心筋梗塞、心不全、大動脈解離の合併を認める場合は、より積極的な降圧が必要である。なお、注射による降圧治療は可能なかぎり短期間とし、経口治療に変える。

また、脳卒中患者の日常生活動作（ADL）の改善には早期からのリハビリテーションが必要であり、ベッドサイドでのリハビリテーションを行う場合にも、それに伴う血圧の変動に留意する。

## 2) 慢性期

脳血管障害の既往を有する患者は、高率に脳血管障害を発症することが知られており、脳血管障害の最大の危険因子である高血圧をいかにコントロールするかは、慢性期の脳血管障害患者の治療上、きわめて重要である。本邦での後ろ向き研究の結果では脳血管障害後の血圧と再発率との関係には、病型による違いが顕著であり、脳梗塞の再発と拡張期血圧の間には、脳出血例にはみられないJ型現象がみられることが報告され注目されていた<sup>349)</sup>。

1990年以後には比較的大規模な脳血管障害再発予防と血圧との関連を検討した試験が行われ<sup>155,350-354)</sup>、系統的レビューもある<sup>355)</sup>。降圧薬治療は、あらゆるタイプの脳血管障害の再発、非致死性脳梗塞の再発、心筋梗塞および全血管イベントの発生を有意に抑制させる。

PROGRESS<sup>155)</sup>では、平均年齢64歳の患者群に対して、従来の治療に加えてペリンドプリル（4mg/日）や利尿薬であるインダパミド（2mg/日）を追加投与し、血圧を147/86mmHgから138/82mmHg程度に降下させ、脳血管障害再発が28%抑制された。さらにそのサブ解析<sup>208)</sup>では、血圧が低く（収縮期血圧が120mmHgくらいまで）コントロールされた患者ほど、脳出血、脳梗塞の発症率が低いことが示されている。

PROFESS<sup>356)</sup>では、55歳以上の虚血性脳血管障害発症後早期（中央値15日）の患者20332例を対象として、ARBテルミサルタン（80mg/日）群とプラセボ群で、脳卒中再発を一次エンドポイントとして平均2.5

年追跡し、比較した。平均血圧はテルミサルタン群で3.8/2.0mmHg低値であったが、脳卒中再発率には差を認めなかった。

### （1）降圧目標値

AHA/ASAのガイドライン<sup>357)</sup>では、絶対的な目標血圧、降圧程度については不明確で個々の症例によるとしている。降圧による効果は、平均10/5mmHg程度であれば有用性が得られる。そしてJNC7では正常血圧は120/80mmHg未満と定義されていることを強調している。

一方、2007年に改定されたESH-ESCガイドライン<sup>358)</sup>では、PROGRESSの結果を反映し、脳血管障害慢性期患者の降圧目標として、130/80mmHg未満という数値を推奨している。しかし、主幹動脈閉塞、高度狭窄があるような場合には、この結果をすべてあてはめることはできず、個々の症例に応じた対応が必要である。Rothwellら<sup>358)</sup>は、症候性の両側の頸動脈が70%以上狭窄している患者（全体の2–3%）では、収縮期血圧が140mmHgまで低下した群で脳血管障害のリスクが有意に増加したが、一側性の70%以上の頸動脈狭窄では収縮期血圧が140mmHgまで低下しても、脳血管障害リスクは増加しなかったとしている。また、WASID<sup>359)</sup>で、症候性頭蓋内動脈（内頸動脈、中大脳動脈、椎骨動脈または脳底動脈）狭窄症例のうち、70%以上の高度狭窄例では、血圧レベルは虚血性脳血管障害リスクとは関連せず、70%未満の中等度狭窄例では収縮期血圧が160mmHg以上の場合に、虚血性脳血管障害リスクが高いとする結果であった。また、血管狭窄と閉塞例では血行動態が異なっていると考えられ、一側の内頸動脈閉塞や脳底動脈閉塞などの場合の、血圧レベルと虚血性脳血管障害リスクについては参考となるエビデンスがない。脳血管障害慢性期には、個々の患者において至適血圧の程度は、年齢、糖尿病などの合併症の有無、血管閉塞・狭窄の程度、血管病変部位、側副血行の程度、脳循環自動調節障害の程度など、さまざまな要因によって影響を受けるため異なる可能性がある。

降圧薬治療は、通常発症1か月以降の慢性期から開始する。しかし、急性期治療が終了する1–2週間後から開始する場合もある。降圧目標は、年齢などを考慮しながら、治療開始後1–3か月かけて徐々に降圧する

ことが重要で、最終目標は、個々の症例により異なるため一律には論じられないが、両側内頸動脈高度狭窄例や主幹動脈閉塞例を除き、140/90 mmHg未満とするのが妥当と考えられる。なお、脳出血やラクナ梗塞では140/90 mmHg未満よりさらに低い降圧目標が推奨される<sup>360)</sup>。治療中に、めまい、ふらつき、だるさ、頭重感、しびれ、脱力、気力低下、神経症候の増悪などを訴えた場合は、降圧による脳循環不全症状の可能性があり、降圧薬の減量や変更が必要である。特に脳主幹動脈閉塞例（特に椎骨脳底動脈系）では脳循環自動調節能の障害が3か月以上持続する例もあるため、注意すべきである<sup>361)</sup>。

## （2）推奨される降圧薬の種類

Ca拮抗薬、ARB、ACE阻害薬、利尿薬などが推奨される。特に、糖尿病や心房細動合併患者では、糖尿病新規発症抑制作用、インスリン抵抗性改善作用、心房細動発症抑制作用も有しているARB、ACE阻害薬が推奨される。

PROGRESS<sup>155)</sup>では、ACE阻害薬と利尿薬の組み合わせにより、脳血管障害再発率の抑制および認知症の発症予防効果が示唆された。MOSES<sup>354)</sup>では、両群同程度の降圧にもかかわらず一次エンドポイント（全死亡、全心血管および脳血管イベント）および二次エンドポイントのうち脳血管イベントは、Ca拮抗薬（ニトレンジピン）群に比較して有意にARB（エプロサルタン）群で少なかった。

AHA/ASAのガイドライン<sup>357)</sup>では、利尿薬単独および利尿薬+ACE阻害薬を勧めている。また、背景因子（頭蓋外脳血管閉塞性疾患、腎障害、心疾患、糖尿病など）に基づいて個々の患者で決定すべきであるとし、糖尿病や心房細動患者ではARB、ACE阻害薬を推奨している。ESH-ESC 2007ガイドライン<sup>85)</sup>では、すべての種類の降圧薬が推奨されており、その理由として、得られるメリットの大部分は降圧自体に依存したものであることが指摘されている。厳格な降圧が達成されると使用した薬剤間の差が出にくいと考えられるが、MOSES<sup>354)</sup>で示されたように、同程度の降圧にも関わらず薬剤間の差を示す成績もある。

## 3) 無症候期

無症候性脳血管障害の診断には1997年に発表され

た診断基準<sup>362)</sup>が用いられる。高血圧との関連で重要な無症候性脳梗塞のほとんどはラクナ梗塞と同様の小梗塞であり、高血圧や加齢が最大の危険因子となる小血管病と考えられている。その存在や進展は脳血管障害発症や認知機能低下の独立した危険因子である<sup>168, 170, 362-364)</sup>。また、T2\*強調MRIにより無症候性脳出血（微小出血）が高頻度に検出されるようになり注目されている<sup>363, 365-367)</sup>。

原則的に、無症候性脳梗塞や脳出血を合併する高血圧患者の降圧療法における目標血圧値や有用な降圧薬は脳血管障害慢性期のそれに準ずるが、PROGRESSのCTサブスタディの結果<sup>368)</sup>からもより十分な降圧療法が望ましい。無症候性脳梗塞は大脳白質病変とともに臓器障害の指標となり、24時間血圧でのnon-dipper, riserやモーニングサージが危険因子になっている<sup>105, 120, 369, 370)</sup>。24時間を通した降圧、早朝の血圧管理が重要である。

一方、無症候性頸動脈狭窄や未破裂脳動脈瘤も高頻度に見出され、脳血管障害発症の高リスク群であることが判明している<sup>362, 363)</sup>。無症候性頸動脈狭窄については、降圧に先立ち外科的治療の適応の有無を評価しておくことが重要である。くも膜下出血の家族歴を有するか未破裂脳動脈瘤が発見された場合には積極的な降圧療法が推奨される。

なお、無症候期では脳血管障害の病態や治療に対する患者の不安も大きく、十分なインフォームドコンセントがきわめて重要である<sup>362)</sup>。

## 2. 心疾患（表6-2）

心臓は高血圧の重要な標的臓器の一つである。収縮期および拡張期の圧負荷の増大により、心肥大・心筋間質の線維化などの心筋リモデリングや冠動脈内皮障害が生じ、加えて、脂質異常症、糖尿病、喫煙などの危険因子の併存と相まって、心筋虚血や冠動脈硬化症の危険性が増す。心筋リモデリングや冠動脈硬化の進展により、冠動脈疾患、心不全、不整脈、突然死が生ずる。したがって、心血管死亡率および心血管事故発症率を減少させるためには収縮期血圧を十分に下げることが重要となる<sup>85, 217, 218, 328, 371)</sup>。

**POINT 6b****【冠動脈疾患】**

1. 冠動脈疾患では注意深く十分降圧することが重要である。原則として140/90mmHg未満を降圧目標とする。
2. 心筋梗塞後の患者ではβ遮断薬、RA系阻害薬（ACE阻害薬、ARB）、アルドステロン拮抗薬が死亡率を減少させ予後を改善する。慎重に130/80mmHg未満まで降圧することが望ましい。
3. 器質的冠動脈狭窄を有し、狭心症を合併する高血圧では、長時間作用型Ca拮抗薬や内因性交感神経刺激作用のないβ遮断薬がよい適応となる。
4. 冠攣縮性狭心症ではCa拮抗薬が適応。

**【心不全】**

1. 心不全に対して、降圧薬は必ずしも降圧が目的ではなく、心不全患者のQOLや予後を改善するために用いられる。
2. RA系阻害薬+β遮断薬+利尿薬の併用療法が心不全治療の標準的治療法であり、死亡率を減少させ予後を改善する。ただし、RA系阻害薬やβ遮断薬の導入にあたっては、心不全の悪化・低血圧・徐脈（β遮断薬）・腎機能低下などに注意しながら、少量から緩徐に注意深く漸増する。
3. アルドステロン拮抗薬は、標準的治療を受けている重症心不全患者の予後をさらに改善させる。
4. 心不全を合併する高血圧症では、十分な降圧治療が重要であり、降圧が不十分な場合には長時間作用型Ca拮抗薬を追加する。

**【心肥大】**

1. 心肥大が退縮すると予後が改善することが示唆されている。
2. どの降圧薬でも持続的かつ十分な降圧により肥大を退縮させる。特にRA系阻害薬、長時間作用型Ca拮抗薬は肥大退縮効果に優れている。

**【心房細動（予防）】**

1. 高血圧は心房細動発症の危険因子である。RA系阻害薬を中心とした十分な降圧により心房細動発症が予防されることが示唆されている。

**1) 冠動脈疾患**

高血圧は冠動脈疾患の発症率を増加させるが、利尿薬やβ遮断薬を主体にした従来の降圧薬治療では、冠動脈疾患の発症率の減少はあまり大きくなない<sup>372)</sup>。一方、降圧薬治療により脳卒中の発症頻度は著しく減少しており、冠動脈疾患のそれと差異が認められる。その理由としては、冠動脈疾患の発症には高血圧以外の危険因子の影響が相対的により大きい可能性がある。最近の研究により長時間作用型Ca拮抗薬やRA系阻害薬（ACE阻害薬、ARB）も冠動脈疾患の発症率を減少させることが示唆されている<sup>209,210,353,373)</sup>。さらに本邦における研究から、冠動脈疾患を有する患者において、RA系阻害薬や長時間作用型Ca拮抗薬を用いて十分に降圧すると心事故を予防しうることが示されている<sup>217,218,374,375)</sup>。

冠動脈疾患の発症や進展を抑制するためには、高血圧治療と同時に、他の危険因子の治療が重要である。特にHMG-CoA還元酵素阻害薬による高LDLコレステロール血症の治療が、冠動脈疾患による心事故の一次および二次予防、特に後者に非常に有効であることが示されている<sup>376)</sup>。また少量のアスピリンや禁煙も効果がある<sup>159)</sup>。

冠動脈疾患を伴う高血圧における降圧目標についてエビデンスは十分ではないが、現時点ではACTIONやJMIC-Bなどから、少なくとも140/90mmHg未満を目安とする<sup>210,375)</sup>。ただし心筋梗塞の既往を有する高血圧患者は、冠動脈疾患を伴う高血圧のなかでも特に心血管イベントリスクが高いため、慎重に130/80mmHg未満まで降圧することが望ましい<sup>85)</sup>。冠動脈疾患を伴う高血圧では、あるレベル以下への降圧により拡張期冠灌流圧が低下し、心筋虚血を引き起こし予後が悪化する可能性（J型現象）も示唆されているが、いずれも後付け解析の結果であり<sup>377,378)</sup>、いまだ証明されていない。

**(1) 狹心症**

狭心症を合併する高血圧では、抗狭心症作用をもつCa拮抗薬とβ遮断薬が第一選択薬になる。狭心症の原因には冠動脈の高度狭窄と冠攣縮があり、両者がともに関与している場合も少なくない。冠攣縮による狭心症にはCa拮抗薬が著効するので、冠攣縮の関与が考えられる安静あるいは安定労作狭心症を合併する高

表6-2. 心疾患を合併する高血圧の治療

狭心症	<ul style="list-style-type: none"> <li>器質的冠動脈狭窄<sup>*1</sup></li> <li>冠攣縮</li> <li>降圧が不十分な場合</li> </ul> <p><math>\beta</math>遮断薬、長時間作用型Ca拮抗薬 長時間作用型Ca拮抗薬 RA系阻害薬の追加</p>
心筋梗塞後	<ul style="list-style-type: none"> <li>慎重に130/80mmHg未満に降圧を図る</li> <li>RA系阻害薬、<math>\beta</math>遮断薬が第一選択薬</li> <li>降圧が不十分な場合 長時間作用型Ca拮抗薬、利尿薬の追加</li> <li>低心機能症例 アルドステロン拮抗薬の追加</li> </ul>
心不全	<ul style="list-style-type: none"> <li>標準的治療 RA系阻害薬<sup>*2</sup>+<math>\beta</math>遮断薬<sup>*2</sup>+利尿薬</li> <li>重症例 アルドステロン拮抗薬の追加</li> <li>降圧が不十分な場合 長時間作用型Ca拮抗薬の追加</li> </ul>
心肥大	<ul style="list-style-type: none"> <li>持続的かつ十分な降圧を図る</li> <li>RA系阻害薬/長時間作用型Ca拮抗薬が第一選択薬</li> </ul>
心房細動（予防）	<ul style="list-style-type: none"> <li>予防の観点からRA系阻害薬を中心とした十分な降圧が勧められる（特に、発作性心房細動や心不全合併症例、左室肥大や左房拡大が明らかな症例）</li> <li>慢性心房細動患者では、心拍数コントロールのために<math>\beta</math>遮断薬や非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬を考慮する</li> </ul>

<sup>\*1</sup>適応例では冠インターベンションを行う<sup>\*2</sup>収縮機能低下例では少量から開始し、慎重にゆっくりと增量する

血圧では、降圧薬としてCa拮抗薬が第一選択になる。一方、器質的冠動脈狭窄による労作狭心症には、 $\beta$ 遮断薬とCa拮抗薬のどちらも有効である。本邦では冠攣縮が関与する狭心症の頻度が高く、 $\beta$ 遮断薬は冠攣縮を増悪する可能性が示唆されているので、機序が不明な場合にはCa拮抗薬あるいはCa拮抗薬と $\beta$ 遮断薬の併用が勧められる。

Ca拮抗薬のなかでは、どの薬物も抗狭心症薬として有効であるが、長時間作用型Ca拮抗薬が推奨される。その主な理由は、①降圧に伴う反射性頻脈が少ない、②狭心症発作の好発時間に合わせて投薬時間を考えなくてよいからである。短時間作用型Ca拮抗薬については、高度の冠動脈狭窄を有する患者では、急激な降圧や反射性頻脈が生ずると、心筋虚血が誘発される危険性がある。

$\beta$ 遮断薬の抗狭心症作用は主に徐脈作用によるので、抗狭心症薬としては内因性交感神経刺激作用のない薬物を選択する。抗狭心症効果については $\beta_1$ 選択薬と非選択薬間に大きな差異はない。また、 $\beta$ 遮断薬単剤では降圧効果が弱いので<sup>379,380</sup>、降圧が不十分な場合には長時間作用型Ca拮抗薬やRA系阻害薬との併用が必要である。

高度の冠動脈狭窄による狭心症では、バイパス手術または経皮的冠動脈形成術が狭心痛に有効であり、いたずらに薬物だけに固執しない。

## (2) 心筋梗塞後

欧米における大規模臨床試験の成績では、内因性交感神経刺激作用のない $\beta$ 遮断薬が陳旧性心筋梗塞患者の心筋梗塞再発や突然死を有意に抑制することが明らかにされている<sup>381,382</sup>。本邦では $\beta$ 遮断薬の使用頻度が少ないが、その理由の一つは冠攣縮への危惧である。しかし、高度の器質的冠動脈病変を有する陳旧性心筋梗塞患者では、 $\beta$ 遮断薬が選択薬の一つである。一方、短時間作用型Ca拮抗薬は心事故を増加させる可能性があるが、長時間作用型Ca拮抗薬は予後を悪化させることはないと<sup>328</sup>。また、ジルチアゼムが心不全のない非Q波梗塞患者の心筋梗塞再発を減少させたという成績がある<sup>383</sup>。本邦の多数例の追跡観察研究でも $\beta$ 遮断薬と長時間作用型Ca拮抗薬はともに心事故発生率を減少させたが<sup>375,384,385</sup>、短時間作用型Ca拮抗薬では悪化させる傾向がみられている<sup>386</sup>。

広範な心筋梗塞により左室収縮機能が低下している患者（駆出率40%以下）では、RA系阻害薬により左室リモデリング（心室拡張、心筋肥大、間質線維化）

が抑制され、その後の心不全や突然死の発生率が減少することが明らかにされている<sup>387,388</sup>。心室リモデリングは心筋障害の進展、心不全の発生・増悪に非常に重要な役割を果たすことが示唆されている。ゆえに心筋梗塞により左室拡張や左室収縮機能不全がある患者ではRA系阻害薬がよい適応になる。また、心筋梗塞後の低心機能患者において、RA系阻害薬、β遮断薬、利尿薬にアルドステロン拮抗薬を追加投与すると予後がさらに改善することが報告されている<sup>316</sup>。

## 2) 心不全

欧米の疫学研究では、高血圧は心不全の基礎疾患として最も頻度が高いことが示されているが、本邦における登録研究でも同様の結果が示されている<sup>389</sup>。また欧米の大規模臨床試験の成績では、降圧治療により高血圧患者における心不全発症率が減少することが明らかにされている<sup>390</sup>。

心不全患者ではしばしば血圧が正常か低い症例が多い。したがって、心不全における降圧薬の使用は必ずしも降圧が目的ではなく、心不全患者のQOLや予後を改善することに主眼が置かれる。

### (1) 左室収縮機能不全による心不全

RA系阻害薬は心不全症状の有無にかかわらず、また左室機能障害の程度にかかわらず、慢性心不全および心筋梗塞後の長期予後を改善し、心不全による入院頻度を減少させる<sup>316,388,391-396</sup>。少量より開始し慎重に漸増するβ遮断薬は、症状の有無にかかわらず左室機能障害を伴う心不全患者の予後を改善し入院頻度を減少させる<sup>382,397-400</sup>。また、臓器うつ血の治療や予防には利尿薬を用いる。したがって、RA系阻害薬+β遮断薬+利尿薬の併用療法が心不全治療の標準的治療である<sup>401</sup>。さらにアルドステロン拮抗薬は標準的治療を受けている重症心不全患者の予後をさらに改善させる<sup>315,316</sup>。

大規模臨床試験で心不全の予後を改善することが示されているRA系阻害薬やβ遮断薬の投与量は、本邦の高血圧治療に用いられる投与量よりも多い。しかし、心不全ではRA系が活性化されているためRA系阻害薬の降圧効果が大きいので、少量（たとえば各剤型とも1/4-1/2錠）から開始し、低血圧や腎機能低下などの副作用がないことを確かめながら漸増する。ま

た、β遮断薬は心不全の重症度にかかわらずRA系阻害薬を使用したうえでできるだけ導入を試みるべきであるが、心不全を増悪させるリスクがあるため、導入にあたっては細心の注意を要する。低心機能症例においては、ごく少量（高血圧治療の用量の1/8-1/4）から開始し、心不全、徐脈、低血圧がないことを確認しながらゆっくりと增量する。

左室収縮機能不全による心不全を合併する高血圧患者では、まず高血圧治療が重要である。すなわち心不全での左室収縮機能は後負荷に強く影響されるので、高血圧が左室収縮機能を抑制し、心不全を増悪させるからである。また高血圧は左室リモデリングを促進し、心筋障害を進展させるので、長期予後を改善するためにも高血圧治療が重要である。長時間作用型ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬は、心不全患者の予後を増悪させないことが明らかにされている<sup>328,402</sup>。したがって、標準的心不全治療に用いる降圧薬で十分な降圧効果が得られない場合には、長時間作用型ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬を追加する。

### (2) 拡張機能不全による心不全

心不全による入院患者の半数近くにおいて、収縮機能は正常で拡張機能障害が心不全の主な病態であることが知られてきた。基礎疾患としては高血圧性心疾患が最も多く高齢者、特に女性に頻度が高い。高血圧性心疾患患者では、心肥大・心筋線維化によって早期から左室拡張機能の障害が認められる。したがって高血圧治療は心肥大・心筋線維化を軽減し、拡張機能障害を改善することが期待される。また、しばしば頻脈、特に心房細動が心不全の誘因となるため、その予防、適切な心拍数コントロールが重要である。また、潜在的冠動脈疾患による拡張障害の可能性も考慮する。拡張不全による心不全の治療については報告はあまりないが、ARBは収縮能が保たれた心不全患者の入院頻度を減少させる<sup>396</sup>。

## 3) 心肥大

心肥大は圧負荷の結果生じ、持続的な降圧治療によって退縮することが多い。疫学研究により心肥大は高血圧患者の予後を規定する独立の要因の一つであることが明らかにされており、心肥大を合併する患者では、死亡率、冠動脈疾患による心事故や心不全の発症率

が高い<sup>403)</sup>。高血圧治療によって心肥大が退縮した患者群では、退縮がみられなかった患者群に比して、心事故や突然死の発生率が減少する<sup>404,405)</sup>。心肥大の要因として収縮期血圧、拡張期血圧とともに関与するので、治療に際しては両者のコントロールが必要である。

心肥大の退縮効果を各降圧薬間で直接比較した成績は少ないが、多数の臨床成績を集めたメタ解析ではRA系阻害薬と長時間作用型Ca拮抗薬の効果が最も大きいと報告されている<sup>406)</sup>。アルドステロン拮抗薬をACE阻害薬あるいはARBと併用することでより顕著な心肥大退縮効果が認められるという本邦における報告もある<sup>407,408)</sup>。しかし、心肥大の退縮に最も重要なことは十分な降圧であり、現在第一選択薬として汎用されているどの降圧薬でも持続的な降圧により心肥大を退縮させることができると期待できる<sup>409)</sup>。

#### 4) 心房細動（予防）

心房細動は心原性脳塞栓症のリスクを著明に増加させるため、心血管事故発症率・死亡率が約2–5倍に増大する<sup>410,411)</sup>。高血圧は心房細動発症の最も重要な危険因子である<sup>412)</sup>。特に左室肥大と左房拡大が心房細動新規発症の独立した危険因子である。降圧治療によって左室肥大が退縮すると心房細動発症が減少する<sup>413)</sup>。また、高血圧は慢性心房細動患者における脳卒中や動脈塞栓症のリスクをも増大させるため、慢性心房細動患者における血圧管理が重要である<sup>414,415)</sup>。

最近、多くの大規模臨床試験より、RA系阻害薬が心房細動新規発症を予防することが報告されている<sup>416,417)</sup>。また、RA系阻害薬は発作性心房細動を合併した心不全患者において心房細動発作頻度を減少させることができている<sup>418)</sup>。本邦においてACE阻害薬が発作性心房細動から慢性心房細動への移行率を減少させたという報告もある<sup>419)</sup>。したがって高血圧症例、特に左室肥大や左房拡大を伴う症例では、心房細動の予防の観点からRA系阻害薬を中心とした十分な降圧が勧められる<sup>420)</sup>。

### 3. 腎疾患

#### 1) 腎機能と血圧

高血圧は腎臓に対して機能的あるいは器質的な変化

#### POINT 6c

##### 【腎疾患】

1. 慢性腎臓病（CKD）患者は心血管事故のリスクが高く、早期発見がきわめて重要である。早期発見のため、全高血圧患者で検尿とeGFR（推算GFR）の算出を行う。
2. アルブミン尿は腎障害の進展と心血管疾患の発症に密接に関連し、アルブミン尿の減少は心腎同時保護に重要である。
3. 降圧療法の3原則は、①降圧目標の達成、②レニン・アンジオテンシン系の抑制、③尿アルブミン、尿蛋白の減少・正常化である。
4. 生活習慣では禁煙、食塩制限、適正体重の維持、および腎機能に応じた蛋白制限を行う。運動は腎機能に応じた指導を行う。
5. 降圧目標は130/80mmHg未満、尿蛋白が1g/日以上なら125/75mmHg未満とする。
6. ACE阻害薬、または、ARBが第一選択薬となり、尿アルブミン排泄量を指標として增量する。血清クレアチニン2.0mg/dL以上では少量から使用し、血清クレアチニン値やK値の上昇に注意する。
7. 多くの場合、利尿薬やCa拮抗薬との多剤併用療法が必要となる。利尿薬の使用においては、GFRが30mL/分/1.73m<sup>2</sup>以上ではサイアザイド系利尿薬、30未満ではループ利尿薬を用いる。
8. 透析患者の降圧薬の選択時には、薬物代謝、排泄経路、透析性に注意する。

を早期から多少なりとも及ぼしている。一方、腎障害は高血圧の原因にもなりうる。高血圧と腎臓は相互に密接に関連し、高血圧は腎機能障害を悪化させ、腎機能障害が起こると高血圧がさらに増悪するという悪循環を形成する。したがって、原疾患の治療とともに血圧の厳格な管理が重要となる。

腎機能は30歳代から加齢とともに低下し、通常GFRは年間約1mL/分の割合で減少するとされているが、日本の健診受診者のデータから推測される加齢によるGFRの低下はきわめて小さい（0.3mL/分/年程度）と報告されている<sup>421)</sup>。一方、高血圧を合併する場

**表6-3. GFRの推算式、CKDの定義およびCKDのステージ分類****日本人のGFR推算式**

$$\text{eGFR} = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \quad (\text{女性は} \times 0.739)$$

**CKDの定義**

- ①尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らか 特に蛋白尿の存在が重要  
 ②GFR<60mL/分/1.73m<sup>2</sup>  
 ①,②のいずれか、または両方が3か月以上持続する

**CKDのステージ分類**

病期ステージ	重症度の説明	進行度による分類 GFR (mL/分/1.73m <sup>2</sup> )
	高リスク群	≥90 (CKDのリスクファクターを有する状態で)
1	腎障害は存在するが、GFRは正常または亢進	≥90
2	腎障害が存在し、GFR軽度低下	60–89
3	GFR中等度低下	30–59
4	GFR高度低下	15–29
5	腎不全	<15

透析患者（血液透析、腹膜透析）の場合にはD、移植患者の場合にはTをつける。

合は4–8mL/分/年の低下にもなりうる<sup>422)</sup>。腎不全の発症と血圧値の間にJ型現象は存在せず、末期腎不全の発症は至適血圧で最も少なく、血圧が上昇するにつれて高率となる<sup>423, 424)</sup>。

本邦の慢性透析患者の主な原疾患は糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎および腎硬化症である。慢性透析患者数は増加の一途をたどっているが、その主な原因は糖尿病性腎症と腎硬化症であり、近年、慢性糸球体腎炎による新規透析導入患者は減少し始めている<sup>158)</sup>。慢性腎臓病（CKD）患者は自覚症状に乏しく、また、進行した腎機能障害から末期腎不全への進展を阻止することは困難である。したがって、腎障害の存在を早期に発見し、治療することが肝要である。

## 2) 慢性腎臓病（CKD）と心血管疾患

腎機能低下や尿蛋白は末期腎不全のリスクであることはよく知られているが<sup>181, 425–427)</sup>、最近、これらは心血管疾患の強力なリスクでもあることが明らかにされた<sup>15, 16, 151, 152, 428, 429)</sup>。そこで、腎障害の早期発見・早期介入により、腎不全とともに心血管病の発症を阻止することを目的に、CKDの概念が導入された<sup>430)</sup>。CKD

の定義とステージ分類、および日本腎臓学会が策定したイヌリンクリアランスに基づいた日本人のeGFR（推算GFR）の計算式を示す（表6-3）<sup>182)</sup>。注目すべきは、CKD患者における心血管病の発症や死亡率が末期腎不全発症の数倍から数十倍にもなることである<sup>428)</sup>。CKDの早期発見のために、すべての高血圧患者でeGFRを算出し、かつ検尿を行うべきである。尿蛋白の定性反応が1+以上であれば、尿クレアチニンとの比で定量的に評価し、また、糖尿病性腎症では尿アルブミン排泄量を尿クレアチニン値との比で評価すべきである。

CKDが心血管病のリスクであることは、心不全<sup>431)</sup>、心筋梗塞<sup>432)</sup>、糖尿病<sup>433)</sup>、高血圧<sup>434)</sup>や高齢者<sup>435)</sup>ではもちろんのこと、一般住民<sup>15, 16, 151, 152, 428, 429, 436)</sup>でも明らかにされている。CKDのリスクは高血圧、脂質異常症、糖尿病などの古典的危険因子で補正しても有意であり、CKDそのものが心血管病の発症に関与すると考えられる。その機序として、酸化ストレス、炎症、Ca-P代謝異常などが考えられ、これらは非古典的危険因子と呼ばれている<sup>430)</sup>。心血管病とCKDには何らかの共通基盤があり、かつ、CKDでは不顕性の心血管病が

存在する可能性が高い<sup>437)</sup>。実際、心疾患の既往がない透析導入患者では、約半数で冠動脈に50%以上の狭窄が認められている<sup>438)</sup>。

微量アルブミン尿は、糖尿病において顕性腎症や死亡のリスクであることが判明しているが<sup>439, 440)</sup>、最近、高血圧患者や一般住民においても心血管病発症の強力な予測因子となることが明らかにされた<sup>441, 442)</sup>。さらに、10mg/gクレアチニン(Cr)程度のアルブミン尿でも、ラクナ梗塞などの心血管合併症の頻度が高く<sup>443)</sup>、かつ、生命予後が不良となることが報告されている<sup>148, 184, 441, 444)</sup>。病初期に尿中にアルブミンが出現することのない病態(高血圧や糖尿病)では、ごく少量でも尿中にアルブミンが出現することは大きな病的意味をもつ。ESH-ESC2007ガイドラインでは「微量アルブミン尿という言葉は、存在する病変が軽微であるかのように誤解を与えるので、適切な呼称ではない」と述べられている<sup>85)</sup>。アルブミン尿は血管内皮機能障害と相関し、かつ、腹部肥満や血圧の食塩感受性との関連が深いが、アルブミン尿と心血管病を関連づける機序の詳細は不明である。

疫学研究でCKD患者が予想以上に多いことが明らかになった。米国ではステージ3以上の患者数は成人人口の8.1%<sup>445)</sup>、本邦でも約10%にのぼると予想されている(いずれも透析患者を除く)。現在日本は急速に高齢化社会へと進む一方、肥満、高血圧、糖尿病などの生活習慣病を有する患者が増加しており、CKDの早期発見・早期の対策および予防が重要である。

### 3) 糖尿病性腎症

糖尿病性腎症は本邦における新規透析導入の原因疾患の第1位で、約40%を占めている。糖尿病性腎症の増加には、糖尿病患者の増加と、その受診率や診療継続率の低さが指摘されており、本邦における糖尿病患者の腎症合併率は約40%とされている<sup>446)</sup>。病期分類は尿中アルブミン排泄量を基準にされており、CKDのステージ分類とは一致しない。糖尿病患者のなかには正常アルブミン尿でもGFRが60mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満の者もいる。2型糖尿病は高血圧患者で発症しやすいために、肥満や高血圧による腎障害が基盤にある症例も認められる。糖尿病性腎症患者は生命予後が不良で、特に、アルブミン尿が多いほど、そして、腎機能

が低下しているほど死亡率が高い。尿中アルブミンとGFRを定期的にモニターする必要がある。

糖尿病性腎症の治療は危険因子の集約的治療にあり、降圧療法もCKDに準ずる。ただし、より積極的な降圧療法が有用である可能性があり、収縮期血圧で120mmHg以下までの降圧により、尿中アルブミン排泄量の減少が得られることが報告されている<sup>447, 448)</sup>。最近、本邦においても集約的治療により、腎症の進展抑制のみならず寛解や退縮が得られること、寛解や退縮は腎不全のみならず心血管病の発症の抑制に密接に関連することが示された<sup>449)</sup>。また寛解や退縮には十分な降圧とともに、RA系阻害薬の投与が必須であることがSMART<sup>450)</sup>やINNOVATION<sup>451)</sup>で示された。特に、100–300mg/gクレアチニンの進行した微量アルブミン尿期では、高用量のARBが有効である<sup>451, 452)</sup>。

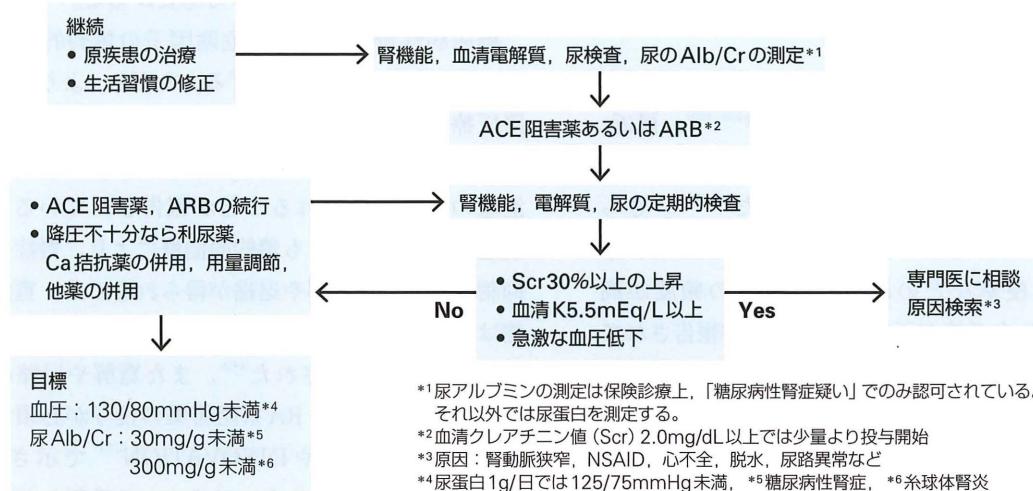
### 4) 生活習慣の修正

現在、CKD患者の増加の背景には生活習慣の問題がある。肥満と食塩の過剰摂取はともに血圧依存性、および非依存性の機序を介して腎障害を加速する。CKDの治療において、生活習慣の修正は、最も基本的かつ重要な事項であり、適正体重の維持、減塩、禁煙が基本となる。

末期腎不全や蛋白尿の発症に肥満が関与し、減量により尿蛋白が減少すると報告されている<sup>453–455)</sup>。また、喫煙は尿蛋白および腎機能低下に悪影響を及ぼすことが、糖尿病性および非糖尿病性腎症で報告されている<sup>456, 457)</sup>。CKD患者は心血管死の危険が高いことを考えると、適正な体重の維持と禁煙が基本である。

血圧の管理と腎機能障害の進展を抑制するのに食塩制限と蛋白制限が重要である<sup>458, 459)</sup>。CKDを伴う高血圧患者では食塩感受性が亢進していることが多いので、減塩による降圧効果が特に期待できる。減塩によりACE阻害薬やARBの降圧効果および尿蛋白減少作用が増強される。食塩制限は保存期慢性腎不全では6g/日以下とし、難治性の高血圧や浮腫を合併する例では4–5g/日以下を目標とする。蛋白制限により腎不全進展や死亡の相対リスクが減少することが示されている<sup>460)</sup>。CKDステージ3以上(GFR 60mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満)では0.6–0.8g/kg標準体重/日の蛋白制限を行う<sup>459)</sup>。

図6-1. 慢性腎臓病(CKD)を合併する高血圧の治療計画



運動制限については腎機能に応じた指導をする。腎不全を伴う症例では腎血流量を低下させるような激しい運動や過労は避けるべきである<sup>458</sup>。

## 5) 降圧薬治療 (図6-1)

CKD患者の降圧療法の目的は、血圧を下げることにより、腎機能障害の進展を抑制・阻止し、かつ心血管病の発症や再発を予防することにある。CKD患者における降圧療法の3原則は以下のとおりである。①降圧目標の達成、②RA系の抑制、③尿アルブミン、尿蛋白排泄量を減少させ、できるだけ正常化を図る。

血圧が高ければ高いほど腎機能の低下速度は大きく<sup>422</sup>、腎機能低下を抑制するためには血圧の管理がきわめて重要である。無作為化比較試験のメタ解析によると、収縮期血圧130mmHg未満で末期腎不全の発症や血清クレアチニン値の倍増が抑制されたとしている<sup>13</sup>。したがって、降圧目標を130/80mmHg未満とすべきである。さらに、MDRD研究<sup>461</sup>によると、尿蛋白1g/日以上の場合は125/75mmHg未満を目指すべきである。RA系阻害薬は尿アルブミンや尿蛋白排泄量を減少させ、全身血圧に依存しない腎保護効果があるとされるが、十分な降圧を達成することにより、さらに大きな効果が得られる<sup>452, 462</sup>。原則として130/80mmHg以上であれば、生活習慣の修正と同時に薬物療法を開始し、血圧値と尿アルブミンまたは尿蛋白排泄量の経過を観察する。

RA系阻害薬の腎保護作用は多くの臨床試験が示すところであり、CKDではACE阻害薬またはARBが第一選択となる。特に、尿蛋白の多い例で有効性に優れており<sup>13, 463, 464</sup>、禁忌など特別の場合を除き、ACE阻害薬またはARBを投与すべきである。RA系阻害薬の降圧効果と尿蛋白減少効果に関する用量の間には乖離がみられている<sup>465, 466</sup>。したがって、血圧とともに尿蛋白または尿アルブミン排泄量を指標にして用量設定をする。また、ACE阻害薬とARBの併用が単独療法に比べて尿蛋白あるいは尿アルブミン排泄量の減少効果に優っていたとのメタ解析もある<sup>467, 468</sup>。

通常、RA系阻害薬の降圧効果は緩徐であり、投与後に急速に降圧がみられるることは少ない。急激な降圧がみられる場合は、脱水、極端な減塩、利尿薬の過剰投与、腎動脈狭窄などの原因が考えられる。急激な降圧を発見するためには家庭血圧の測定が有効である。投与直後から過剰な降圧（収縮期血圧で30mmHg以上）がみられたときには、その原因を考察し専門医への紹介も考慮する。

以前、ACE阻害薬は進行した腎機能低下例には禁忌とされていたが、いまや、その腎保護作用は腎機能低下例で特に顕著であることが明らかにされている<sup>463, 469</sup>。また、RA系阻害薬は心血管病の発症を抑制するが、その効果は特にCKD患者で大きいことが報告されている<sup>434, 470</sup>。したがって、心腎同時保護の観点からは、血清クレアチニン値が2.0mg/dL以上の場

合であっても、血清クレアチニン値やK値に注意しながら少量から投与し、漸増することが推奨される。

尿蛋白は糸球体や血管の障害の指標となるだけではなく、尿蛋白それ自体が腎機能を悪化させると考えられている。実際、尿蛋白を減少させることは、血圧とは独立した腎機能障害進展抑制効果をもたらすと報告されている<sup>425, 464, 471)</sup>。さらに、尿アルブミンの減少が心血管病の減少に強い相関をもつことが示された<sup>184, 472)</sup>。したがって、尿蛋白あるいは尿アルブミン排泄量を可能なかぎり正常に近づけることが、腎機能障害の進行を抑制し、かつ心血管病の発症を抑制するために重要である。尿蛋白あるいは尿アルブミン排泄量の減少のためには、血圧の厳格な管理とともに、ACE阻害薬やARBの投与が必要となり、また、それぞれの薬剤の高用量の使用やACE阻害薬とARBの併用も有用である。

RA系阻害薬は全身血圧を降下させるとともに輸出細動脈を拡張させて糸球体高血圧/糸球体過剩濾過を是正するため、GFRが低下する場合がある。しかし、この低下は腎組織障害の進展を示すものではなく、投与を中止すればGFRが元の値に戻ることからも機能的変化である<sup>473)</sup>。投与初期に腎機能が軽度低下した例で、むしろそれ以降の腎機能は長期間にわたって保持されるという報告もあるので、血清クレアチニン値の上昇が軽度（30%以下）にとどまる場合は慎重に経過を観察する。腎機能の低下は通常投与後数日で明らかになるので、投与前と投与後2週間（できれば1週間）以内に血清クレアチニン値を測定する。腎機能の悪化がみられたときには、両側腎動脈狭窄などの原因を検索する。また、血清K値が上昇することもあるが、その対策としては、利尿薬の併用、重炭酸ナトリウムの投与などがあげられる。非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）は腎機能を悪化させ血清Kを上昇させるので投与は避ける。また、一部を除きACE阻害薬は腎排泄性なので、腎機能低下例では用量調節が必要である。一方、ARBは胆汁排泄性であるため用量の調節の必要性は少ない。

CKD患者では降圧目標を達成するために多剤併用療法が必要となる<sup>422)</sup>。CKDでは血圧の食塩感受性が亢進しており、体液量の過剰が高血圧の重症化に関与している。また、RA系阻害薬の降圧効果や尿蛋白減

少効果は体液量に依存する。したがって、体液量の管理がきわめて重要となる。減塩指導により十分な体液量の管理が達成されない場合は、利尿薬を併用することにより、RA系阻害薬の降圧効果と尿蛋白減少効果の増強が期待できる。RA系阻害薬の腎保護効果を立証した臨床試験でも、大多数の患者で利尿薬が併用されていた。米国腎臓財団（NKF）のガイドラインでは第二選択薬として利尿薬が位置づけられている<sup>474)</sup>。GFRが30mL/分/1.73m<sup>2</sup>以上なら、少量のサイアザイド系利尿薬、それ未満ならループ利尿薬を用いる。強力な利尿薬治療では低K血症などの電解質異常や脱水に注意する。最近、アルドステロン拮抗薬が尿蛋白を減少させると報告されているが<sup>475, 476)</sup>、高K血症の危険性があるため、腎機能障害患者に投与する場合はその適応も含め、きわめて慎重に行うべきである。

長時間作用型Ca拮抗薬の腎保護効果に関しては十分なエビデンスがない。Ca拮抗薬の有用性は病態にかかわらない強力な降圧効果にある。腎機能障害患者ではしばしばⅡ度またはⅢ度の高血圧を呈し、降圧目標の達成のためにはCa拮抗薬を含めた多剤併用療法が必要となることが多い。実際、ARBとCa拮抗薬の併用は、ARBの增量と比較して降圧および尿アルブミン減少効果に優れていると報告されている<sup>318)</sup>。一方、REIN-2<sup>477)</sup>ではACE阻害薬にCa拮抗薬を上乗せしてさらなる降圧を行っても、末期腎不全の発症は抑制されることなかった。各Ca拮抗薬は多様な特徴を有しており、一部の臨床試験ではCa拮抗薬はACE阻害薬と同等の尿蛋白減少効果を有すると報告されている<sup>478-480)</sup>。また、RA系阻害薬にCa拮抗薬を併用したときの尿蛋白減少効果にもCa拮抗薬間に違いがみられたと報告されている<sup>301, 481)</sup>。多剤併用により十分な降圧が達成できない場合には、CKD患者でも二次性高血圧等を考慮する必要があり、専門医に相談することが推奨される。

## 6) 透析患者

血液透析患者では血圧と生命予後との関係にU字型現象がみられ、収縮期血圧が120–160mmHgで死亡率は最も低い<sup>482-485)</sup>。血圧と生命予後との関連は透析歴あるいは追跡により影響され、早期では血圧の低値、追跡が長期になると血圧の高値が予後の不良に相

関する<sup>483)</sup>。透析患者は生命予後が悪く、その予後には血圧以外の多くの危険因子が関与する。したがって血圧値単独と予後との関連は明確になりにくいと考えられる。また、透析前後で血圧が変化するので、どの血圧を用いて評価するかなど、透析患者の血圧管理についてはいまだ十分なエビデンスが得られていない。

最近、24時間自由行動下血圧測定(ABPM)や家庭血圧の有用性が示唆されている<sup>485, 486)</sup>。1日3回測定した家庭血圧の1週間の平均値は透析前、または透析後の血圧と比較して生命予後をよく反映し、血圧管理目標として収縮期血圧で125–145 mmHgが適切であると報告されている<sup>485)</sup>。

脈圧の増大は透析患者の生命予後不良と相関し、同じ収縮期血圧であれば拡張期血圧が低いほど、同じ拡張期血圧であれば収縮期血圧が高いほど予後は不良となる<sup>487)</sup>。また、2回測定した家庭血圧における脈圧の1週間の平均値で70 mmHgを超えると全死亡が有意に高くなると報告されている<sup>486)</sup>。さらに、透析中の血圧低下や透析直後の起立性低血圧も全死亡の独立した危険因子であると報告されている<sup>488)</sup>。

最近、脈波伝播速度(PWV)、增幅係数(AI)や足首・上腕血圧比(ABI)などが血管障害の指標として用いられている。透析患者においても、これらの値や、その変化が生命予後と関連することが示されている<sup>489, 490)</sup>。また、透析患者は心肥大を高率に合併し、心筋重量の変化も生命予後に相関する<sup>491)</sup>。透析患者の生命予後には血圧以外の危険因子の関与が大きいために、ただ単に血圧値のみではなく、さまざまな指標を考慮した降圧療法が必要とされるが、今後の研究課題である。

治療方針としては、まず体液量依存性の血圧上昇をコントロールすべきである。ドライウェイト(体液量管理の際に必要となる目標体重)を適切に設定し、透析後より次の透析前までの体重増加をドライウェイトの5%以下になるように指導する。

多くの透析患者では尿排泄はほとんどなく、利尿薬は無効である。しかし、透析導入後も1日数百mLの排尿を認める場合があり、この際にはフロセミドなどのループ利尿薬を用いる。利尿薬の使用は残腎機能を維持し、体重管理などを容易にする可能性が示唆されている<sup>492)</sup>。比較的大量投与を必要とする場合が多い

ので、聴覚障害などの副作用に注意する。

ドライウェイトを適切に設定しても高血圧が持続する場合には降圧薬治療が必要となる。降圧作用機序だけでなく、薬物代謝、排泄経路、透析性、持続時間なども考慮する。また、透析中に著明な低血圧のある場合には透析日の朝の服用を控えるなどの工夫が必要である。心血管事故を抑制する薬剤に関しては一定の見解は得られておらず、Ca拮抗薬<sup>493)</sup>、β遮断薬<sup>494)</sup>、ACE阻害薬の有効性<sup>489, 495, 496)</sup>が報告されている。最近は、心肥大の退縮やPWVの改善にARBが有効であることが報告されている<sup>496–498)</sup>。また、腹膜透析患者においてARBが残腎機能の保持に有用であるとする報告もある<sup>499)</sup>。

透析による血圧の変動を少なくするために透析性がない薬剤を選択する。Ca拮抗薬とARBは透析性が低く、透析時の血圧変動が少ない。ACE阻害薬は透析性のあるものが多いが、一部は透析性のないものもある。ACE阻害薬は陰性荷電の透析膜を用いるとアナフィラキシー様ショック症状を引き起こすことがある。該当するのはポリアクリロニトリル膜のダイアライザーやデキストラン硫酸セルロースを用いた吸着器で、これらとACE阻害薬との併用は禁忌である。ACE阻害薬とARBは腎性貧血を増悪させ、エリスロポエチンの必要量が多くなるという報告がある。α遮断薬は透析性もなく使いやすいが、副作用としての起立性低血圧が透析施行の障害となる可能性がある。β遮断薬の多くは脂溶性で透析性がない。β遮断薬は心機能を抑制するので、体液量の変動する透析患者では心不全の発症にも注意し、また、血清Kの上昇にも注意すべきである。

## 4. 血管疾患

### 1) 大動脈瘤

#### (1) 大動脈解離

急性大動脈解離は高血圧緊急症の一つであり、迅速な降圧と鎮痛および絶対安静を必要とする。速やかな降圧作用のあるCa拮抗薬(ニカルジピン、ジルチアゼム)、ニトログリセリン、ニトロプロルシドとβ遮断薬を組み合わせて持続注入し、収縮期血圧を100–120 mmHgに維持することが望ましいが、降圧目標値お

## POINT 6d

### 【血管疾患】

1. 急性大動脈解離は、迅速な降圧と鎮痛を必要とし、収縮期血圧を120mmHg未満にコントロールする。
2. 慢性期大動脈解離および大動脈瘤では、厳格な降圧療法と禁煙を指導し、再解離や大動脈径の変化を注意深く観察する。
3. 動脈硬化性末梢動脈閉塞症では、計画的な運動プログラムの実践が望まれる。また、厳格な降圧を含めた危険因子の除去により心血管イベントの予防が期待できる。

より $\beta$ 遮断薬の併用効果について明確なエビデンスはない<sup>500)</sup>。ジルチアゼムと $\beta$ 遮断薬を併用する際には、徐脈に注意する必要がある。解離の部位や形態、分枝動脈の狭窄・閉塞による末梢循環障害の有無について経時に綿密な観察を行い、必要に応じて手術を考慮する。

慢性期大動脈解離においては、降圧目標値および降圧薬の選択について、確立されたエビデンスは少ないものの、再解離および破裂の予防を目的として引き続き厳格な血圧のコントロールが望まれる。

### (2) 大動脈瘤

大動脈瘤はその多くが無症状であるため、健診や診察時に偶然発見されることが多い。しかしながらいつたん破裂するとその死亡率はきわめて高く、たとえ切迫破裂で来院しても不安定な血行動態のためにその救命率は低い<sup>501)</sup>。したがって、大動脈瘤の診断後は、瘤径の拡大傾向を見逃さず適切なタイミングで外科手術を考慮することが望ましい<sup>502)</sup>。

胸部大動脈瘤に対する厳格な降圧治療は重要であり、収縮期血圧を105–120mmHgに維持することが望まれるが、降圧目標値についての確立されたエビデンスはない。降圧薬の選択については、マルファン症候群患者に対する $\beta$ 遮断薬の投与が瘤径拡大の抑制に有効であったとする無作為化比較試験の報告がある<sup>503)</sup>。一方、小児のマルファン症候群患者18例において、ARBが瘤径の拡大抑制に有効であるとするコ

ホート研究が最近報告された<sup>504)</sup>。マルファン症候群患者を対象にした、 $\beta$ 遮断薬とARBの無作為化比較試験が現在、進行中である<sup>505)</sup>。

一方、腹部大動脈瘤に対する厳格な降圧療法および $\beta$ 遮断薬の効果についての確立されたエビデンスはない。腹部大動脈瘤と診断されて入院した患者では、入院前よりACE阻害薬を内服していた患者の方が、入院時における瘤の破裂頻度が有意に低いことが最近の大規模な症例対照研究において報告された<sup>506)</sup>。動脈硬化が腹部大動脈瘤の成因に深く関与していることは疑いない。瘤の拡大や破裂を予防するための内科的治療法は大規模無作為化比較試験において確立されてはいないものの、禁煙の重要性は報告されている<sup>507)</sup>。

## 2) 動脈硬化性末梢動脈閉塞症

動脈硬化性血管病変による末梢循環障害は、その重症度に応じてFontaine I度（無症状、しびれ、冷感）、II度（間欠性跛行）、III度（安静時疼痛）、IV度（壊疽・虚血性潰瘍）に分類される。治療の目的は、虚血症状の改善と高率に合併する脳・心血管イベントの予防である。監視下における計画的な運動プログラムの実践は、下肢虚血症状の改善に有効であることが報告されている<sup>508)</sup>。厳格な降圧は下肢虚血症状の改善に対して無効な場合が多く、禁煙をはじめとする危険因子の除去とともに、脳・心血管イベントの発症を予防するうえにおいて重要である<sup>509)</sup>。したがって、積極的な適応や禁忌もしくは慎重使用となる病態、合併症の有無に応じて適切な降圧薬を選択する（「第5章降圧薬治療」参照）。症状を伴った動脈硬化性末梢動脈閉塞症患者に対するACE阻害薬の投与は、脳・心血管イベントを約25%抑制したことが大規模無作為化比較試験において報告されている<sup>353)</sup>。また $\beta$ 遮断薬はこれまで下肢虚血症状を増悪させるとされてきたが、間欠性跛行を示す患者での無作為試験で、安全に使用できることが示された<sup>510)</sup>。合併頻度の高い心不全や虚血性心疾患の病態を考慮しながらの使用は可能である。重症例では経皮経管的血管形成術、外科的血管再建術や血管再生医療が選択可能な場合もあるため、専門医に紹介することが望ましい。