

第7章

他疾患を合併する高血圧

POINT 7a

【糖尿病】

1. 糖尿病合併高血圧の降圧目標は130/80mmHg未満とする。
2. 糖尿病合併高血圧患者における降圧薬選択に際しては、糖・脂質代謝への影響と合併症予防効果の両面より、ACE阻害薬、ARBが第一選択薬として推奨され、血圧管理にCa拮抗薬、少量のサイアザイド系利尿薬が併用される。また、労作性狭心症や陳旧性心筋梗塞合併例では、 β 遮断薬も心保護作用を有し、血圧管理に使用可能である。

【脂質異常症】

1. 脂質異常症合併高血圧患者の降圧薬選択に関しては、 α 遮断薬やACE阻害薬、ARB、Ca拮抗薬などのような脂質代謝改善効果を有するもの、あるいは増悪作用のない薬剤が好ましい適応となる。

1. 糖尿病

糖尿病患者の血圧測定では、起立性低血圧を呈する症例もあるため、座位に加えて、臥位・立位の血圧も測定する。本邦の成績においても糖尿病患者における高血圧の頻度は、非糖尿病患者に比べ約2倍高い⁵¹¹⁾。一方、高血圧患者においても糖尿病の頻度は2-3倍高く⁵¹¹⁾、両者間の成因上の関連も指摘されている。すなわち、2型糖尿病と高血圧は、インスリン抵抗性状態を共通の背景因子とし、メタボリックシンドローム(後述)を構成する主要因子であるとの考えである。

糖尿病の細小血管合併症としては腎症や神経障害、網膜症があり、これらは重篤な機能障害から、QOLのみならず生命予後にも影響しうる疾患である。一方、

糖尿病と高血圧はいずれも動脈硬化による大血管障害の重要な危険因子であるが、両者が合併すると脳血管障害や虚血性心疾患発症頻度が大きく増加すること⁵¹²⁾が知られている。したがって、糖尿病合併高血圧患者においては、細小血管障害や大血管障害を予防し改善させるためにも、厳しい血糖の管理とともに、血圧の厳格な管理が重要となる。

糖尿病を合併する高血圧患者の降圧レベルに関しては、Ca拮抗薬を基礎薬として降圧薬療法を行ったHOT¹⁵⁹⁾では、拡張期血圧80mmHg以下の最も低い降圧目標群で、拡張期血圧85mmHg以下、90mmHg以下のより高い降圧目標群より心血管イベントのリスクが有意に減少することが明らかにされた。血圧を平均157/87mmHgより147/82mmHgへとより低く下げたほうが、大血管障害と細小血管障害のリスクを著明に減少させるというUKPDS 39⁵¹³⁾の成績や、正常血圧の糖尿病患者に対しても降圧療法が有用であることを認めた臨床試験成績⁵¹⁴⁾からも、糖尿病を合併した高血圧に対し、目標血圧値を低く設定することがより大きな治療効果をもたらすと考えられる。このような成績より、糖尿病を伴った高血圧患者の降圧目標は低めに設定されており、JNC-VI、1999年WHO/ISHガイドライン、JSH2000では、130/85mmHg以上の正常高値血圧から治療対象となっていた。一方、2002年の米国糖尿病学会(ADA)勧告⁵¹⁵⁾、JNC7⁵⁰⁾(2003)、ESH-ESC2007ガイドライン⁸⁵⁾では、HOT¹⁵⁹⁾やUKPDS 39⁵¹²⁾の成績より、正常高値血圧という血圧区分とは関係なく、130/80mmHg未満を降圧目標としている。本邦の端野・壮瞥町研究⁵¹⁶⁾でも、境界型糖尿病・糖尿病では収縮期血圧130mmHg以上、拡張期血圧80mmHg以上で120/80mmHg未満の至適血圧群に比べて心血管疾患による死亡率が有意に増加しており、糖尿病合併高血圧患者では、本邦においても130/80mmHg未満を降圧目標とすることを支持する成績となっている。糖尿病性腎症を伴った患者では特に降圧を厳格にすべきで、尿蛋白1g/日以上の対象では125/75mmHg未満を降圧目標としている。

血圧は130/80mmHg以上で治療を開始する。高血圧を合併した糖尿病患者では、体重減量や運動療法などの非薬物療法によって、インスリン抵抗性改善を介した耐糖能改善とともに血圧の低下が期待できる。し

たがって、糖尿病合併高血圧では、体重減量、運動療法、減塩などの生活習慣の修正を強力に行い、同時に降圧薬の投与を開始することが原則となる。一方、血圧が130–139/80–89mmHgで、生活習慣の修正によって降圧目標達成が見込める場合は、3か月を超えない範囲で生活習慣の修正による降圧を試みてもよい。

糖尿病合併高血圧に対する薬物療法では、個々の降圧薬のインスリン感受性、糖代謝や脂質代謝に対する影響についての十分な配慮が必要となる。利尿薬と β 遮断薬はインスリン感受性を低下させ、トリグリセライドを上昇させると報告されている。さらに、 β 遮断薬は糖尿病患者に起こる低血糖症状を自覚にくくする作用があり、両薬剤とも糖代謝を考えると不利な面が指摘されている。一方、 β 遮断薬のなかでは、末梢血管抵抗を減少させるタイプの薬剤はインスリン抵抗性を改善し、脂質代謝への悪影響もないとの報告もある。ACE阻害薬、ARB⁵¹⁷⁾や長時間作用型のジヒドロピリジン系Ca拮抗薬は、インスリン感受性を改善し脂質代謝に影響を及ぼさず、代謝面からはよい適応がある。一方、3薬剤間の比較では、糖尿病新規発症抑制からみると、ARBとACE阻害薬はCa拮抗薬よりも優れた効果があり^{218,221,328)}、ARB、ACE阻害薬のインスリン抵抗性改善効果がCa拮抗薬よりも強いことを示している。 α 遮断薬は糖・脂質代謝改善作用はあるが、臓器保護のエビデンスは明らかでない。

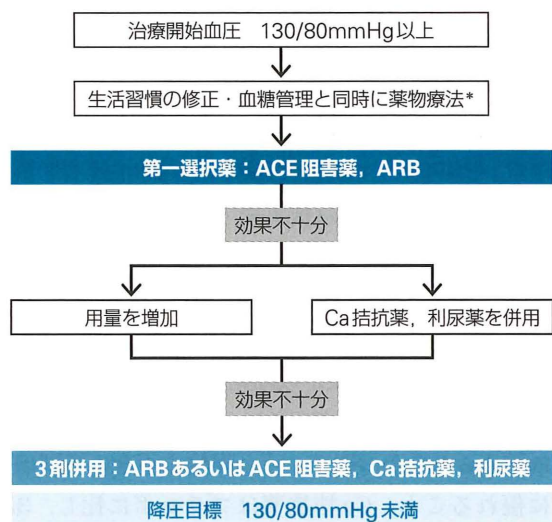
糖尿病を伴った高血圧患者における各種降圧薬の合併症予防効果に関しては、ACE阻害薬では非高血圧患者でも蛋白尿を伴う1型糖尿病患者における腎機能の低下を抑制し、透析療法移行を減少させることが判明している⁵¹⁸⁾。2型糖尿病性腎症においては、本邦のJ-MIND⁵¹⁹⁾においてCa拮抗薬とACE阻害薬が糖尿病性腎症の蛋白尿や腎機能に対して同等の効果があることも明らかにされ、UKPDS 39⁵¹³⁾においては、糖尿病合併高血圧患者でACE阻害薬、 β 遮断薬が細小血管障害を同等に予防することが示されている。ARBの2型糖尿病性腎症に関する効果については、RENAAL¹⁶⁰⁾、IDNT⁴⁶⁹⁾、IRMA-2⁵²⁰⁾、MARVAL⁵²¹⁾においてその有用性が示されている。本邦においてもSMART⁴⁵⁰⁾やINNOVATION⁴⁵¹⁾でARBの有用性が明らかにされた。このように、糖尿病性腎症に関しては、ACE阻害薬と

ARBの有用性が明らかで、微量アルブミン尿があれば高血圧の有無にかかわらず、ACE阻害薬、ARBの投与が勧められるが、130/80mmHg未満では保険適応になっていないものが多いので留意する。

糖尿病を合併した高血圧患者の心血管事故予防については、CAPPP⁵²²⁾においてACE阻害薬の、HOT¹⁵⁹⁾やSyst-Eur⁵²³⁾においてCa拮抗薬の有用性が判明している。一方、UKPDS 39⁵¹³⁾においては、ACE阻害薬もしくは β 遮断薬を基礎薬とした治療が、ほぼ同程度の有用性を示している。IDNT⁴⁶⁹⁾においては、プラセボに比し、ARBは降圧効果が収縮期血圧/拡張期血圧で4/3mmHg優れ、かつ心筋梗塞、脳卒中抑制効果には差異は認められなかったが、うっ血性心不全の抑制は有意に優れること、Ca拮抗薬はプラセボに比し、3/3mmHg降圧効果に優れ、心不全抑制効果は認められなかったが、心筋梗塞抑制は有意に優れ、脳卒中抑制も優れる傾向を示し、ARBとCa拮抗薬の心血管疾患発症抑制効果には差異のある可能性が指摘されている。2型糖尿病患者の大血管障害の予後に対して、LIFE²¹⁹⁾においては、ARBが β 遮断薬より有意に心血管疾患発症を抑制している。このように、糖尿病合併高血圧の心血管事故予防の立場からはACE阻害薬、ARBとCa拮抗薬の有用性が確認されている。ACE阻害薬とCa拮抗薬の薬剤間の比較に関しては、小規模ではあるがABCD⁵²⁴⁾、FACET⁵²⁵⁾において予防効果が検討されており、ACE阻害薬のほうがCa拮抗薬より有用であるとしているが、ALLHATのサブ解析⁵²⁶⁾では両者間に差は認められず、大血管障害に対するACE阻害薬とCa拮抗薬の効果の異同を明らかにするには、今後のさらなる検討が必要となろう。

糖尿病合併高血圧患者における降圧薬選択に関しては、糖・脂質代謝への影響と合併症予防効果の両面より、ACE阻害薬、ARB、長時間作用型ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬が推奨されるが、糖代謝改善、臓器保護のエビデンスから考えるとRA系阻害薬（ARB、ACE阻害薬）をまず使用し、降圧が不十分な場合に二次選択薬としてCa拮抗薬あるいは少量のサイアザイド系利尿薬を併用、さらに降圧を要する場合は3剤を併用する。糖尿病性腎症におけるRA系阻害薬との併用薬として、Ca拮抗薬と利尿薬を比較したGUARD⁵²⁷⁾では、蛋白尿減少には利尿薬、eGFR保持にはCa拮抗

図7-1. 糖尿病を合併する高血圧の治療計画



* 血圧が130–139/80–89mmHgで生活習慣の修正で降圧目標が見込める場合は、3か月を超えない範囲で生活習慣の修正により降圧を図る

薬の併用で効果が強いことが示されている。また、労作性狭心症や陳旧性心筋梗塞合併例においては β 遮断薬も心保護作用を有しているため血圧管理に使用可能である。糖尿病合併高血圧の治療指針を図7-1に示す。

2. 脂質異常症

高コレステロール血症と高血圧の合併では、動脈硬化のリスクが増大することが本邦のJ-LIT⁵²⁸⁾からも明らかであるが、そのような患者には、両疾患に対する積極的な管理が必要である。ASCOT-LLA⁵²⁹⁾など最近の臨床試験の結果、高血圧合併高LDLコレステロール血症患者では、積極的な血清LDLコレステロール低下療法は虚血性心疾患や脳卒中の発生や再発を予防することができることとされており、本邦の『動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版』においても高血圧など危険因子合併時のLDLコレステロール管理をより厳しくすることが提唱されている。血清LDLコレステロールレベルと血圧がともに上昇した患者に対しては、第一に生活習慣の修正，すなわち肥満の是正，飽和脂肪酸，コレステロール，アルコールの摂取抑制，

運動量の増加を強く指導する。一般療法で高コレステロール血症が改善しないときには、HMG-CoA還元酵素阻害薬を中心に薬物療法を併用する。高血圧と高コレステロール血症を有する患者については生活習慣修正と脂質低下薬を用いて、高コレステロール血症を適切な治療目的に到達させる。高トリグリセライド血症や低HDLコレステロール血症を合併する場合には、インスリン抵抗性もしくはメタボリックシンドロームの存在を考慮すべきであり、その場合の脂質異常症には、原則的には生活習慣の修正とフィbrate系薬剤などで改善を図る。6か月以上の生活習慣の修正でも脂質異常の改善が認められない場合には、フィbrate系薬剤などで改善を図る。

高コレステロール血症患者における降圧目標については、J-LITのサブ解析¹⁴³⁾では、スタチン投与下で総コレステロール220mg/dL以上の高コレステロール血症群では130/80mmHgより心血管疾患が有意に高くなり、正常コレステロール値に管理された群の140/90mmHg以上より低い血圧値で危険因子になっていた。今後の疫学研究で同様の結果が確認されれば高コレステロール血症合併高血圧患者の降圧目標が低くなる可能性がある。脂質異常症患者における降圧薬の選択に関しては、各種降圧薬の脂質代謝に及ぼす影響を考慮しなければならない。高用量のサイアザイド系利尿薬やループ利尿薬は、血清総コレステロール、トリグリセライドおよびLDLコレステロールを上昇させることが知られているが、低用量のサイアザイド系利尿薬ではこれら脂質の上昇作用は明らかではない。 β 遮断薬では、血清トリグリセライド上昇作用やHDLコレステロール低下作用が指摘されている。 α 遮断薬は、血清コレステロールを減少させ、HDLコレステロールを上昇させる。ACE阻害薬、ARB、Ca拮抗薬および中枢性交感神経刺激薬は、血清脂質に影響しない。

脂質異常症を合併する高血圧患者の降圧薬選択には、脂質代謝の面からは α 遮断薬やACE阻害薬、ARB、Ca拮抗薬のような脂質代謝改善効果を有するもの、あるいは増悪作用のない薬剤が好ましい。

POINT 7b

【肥満】

1. 肥満を伴う高血圧の降圧療法は、食事療法や運動療法による減量療法とともに薬物療法が行われる。降圧薬は代謝面での特徴から選択し、ARB、ACE阻害薬が勧められる。

【メタボリックシンドローム】

1. メタボリックシンドロームは、本邦においても心血管疾患発症の重要な要因であり、高血圧治療上、内臓脂肪型肥満は正やインスリン抵抗性改善に対する配慮が必要であり、ARB、ACE阻害薬が推奨される。
2. 特定健診・特定保健指導における階層化において、中等・高リスクでは直ちに受診勧奨とする。I度高血圧で低リスクの場合では、情報提供となるが、その場合には高血圧の診断を伝えと同時に、生活習慣の修正を指導する。

3. 肥満

肥満者における高血圧の頻度は非肥満者の2-3倍⁵³¹⁾とされている。特に若年期からの体重増加が高血圧発症の重要な危険因子となる。肥満を伴う高血圧の成因に交感神経系、ナトリウム貯留/食塩感受性、インスリン抵抗性の関与が指摘されている。一方、肥満者では睡眠時無呼吸症候群を伴うこともあり、睡眠時無呼吸症候群が高血圧の発症や増悪の原因となることもある。

降圧療法にあたっては、肥満に併存しやすい心血管疾患の危険因子を改善させる。まず、食事療法や運動療法による減量が行われるが、減量指導後も降圧不十分なら薬物療法を導入する。降圧薬治療においては降圧目標達成を優先するが、糖代謝異常/インスリン抵抗性改善の面からはACE阻害薬、ARBが勧められる。本邦の大規模臨床試験であるCASE-J²¹⁸⁾ではARBであるカンデサルタン群でアムロジピン群に比べて二次エンドポイントの糖尿病の新規発症は有意に低率であることが示されている。この抑制効果はサブ解析の結果ではあるが、BMI 25以上の肥満群で顕著であった。サイアザイド系利尿薬は常用量の半量であれば代謝へ

の影響は少ない。肥満を伴う高血圧は治療抵抗性高血圧がまれでなく、そのような場合、サイアザイド系利尿薬は併用薬として有用である。

4. メタボリックシンドローム

高血圧、脂質異常症（高トリグリセライド血症、低HDLコレステロール血症）、肥満、糖代謝異常の合併は、虚血性心疾患をはじめとする動脈硬化性疾患のリスクを相乗的に増加させることが、多くの疫学研究から明らかにされている。そして、これら危険因子となる疾患の共通の背景因子としてインスリン抵抗性が関与し、multiple risk factor症候群、インスリン抵抗性症候群、内臓脂肪症候群など多くの名称で呼ばれてきたが、最近では、米国National Cholesterol Education Program (NCEP) ATP-III（2001年）で提唱されたメタボリックシンドローム⁵³¹⁾が一般的な呼称となっている。NCEP-ATP IIIでは、血圧高値（130/85mmHg以上）、耐糖能異常（空腹時血糖110mg/dL以上）、内臓脂肪型肥満（腹囲で男性102cm以上、女性88cm以上）、高トリグリセライド血症（150mg/dL以上）、低HDLコレステロール血症（男性40mg/dL未満、女性50mg/dL未満）の5つの危険因子のうち3つ以上を有することを、メタボリックシンドロームの臨床診断基準としている。

本邦における診断基準については、日本高血圧学会を含む関連8学会合同委員会より、2005年4月に提唱されている¹⁴⁶⁾。その基準を表7-1に示す。腹囲基準として国際糖尿病連盟 (IDF) では、アジア人の基準値を男性90cm以上、女性80cm以上と提唱している。メタボリックシンドロームを合併した高血圧とは、本邦の基準では、内臓脂肪型肥満を合併した高血圧で、さらに糖代謝異常、脂質代謝異常の少なくとも1つを合併したものとなる。メタボリックシンドロームの標的疾患としては、心血管疾患と糖尿病がある。端野・壮瞥町研究では、前者は1.87倍⁵¹⁶⁾、後者は2.17倍⁵³²⁾有意に高くなっている。治療の方針を表7-2に示す。メタボリックシンドロームでも糖尿病の有無で治療方針は変わる。糖尿病のない場合には、140/90mmHg以上で降圧薬治療となるが、130-139/85-89mmHgでは生活習慣の改善のみとなる。降圧目標は

表7-1. メタボリックシンドロームの診断基準

8学会策定新規準(2005年4月)

- 腹腔内脂肪蓄積

ウェスト周囲径 男性 $\geq 85\text{cm}$ 女性 $\geq 90\text{cm}$
(内臓脂肪面積 男女とも $\geq 100\text{cm}^2$ に相当)

上記に加え以下のうち2項目以上

・脂質値

高トリグリセライド血症	≥150mg/dL	
かつ/または		
低HDLコレステロール血症	<40mg/dL	男女とも

• 血圧値

収縮期血圧	≥ 130mmHg
かつ/または	
拡張期血圧	≥ 85mmHg

・血糖値

空腹時高血糖 $\geq 110\text{mg/dL}$

130/85mmHg未満となる。糖尿病がある場合には、メタボリックシンドロームでも130/80mmHg以上より降圧薬治療となり、降圧目標は130/80mmHg未満である。治療の原則は、食事・運動療法による内臓脂肪型肥満の是正である。降圧薬を用いる場合には、インスリン抵抗性を改善する降圧薬が望ましい。インスリン抵抗性を改善する薬剤としては、ARB、ACE阻害薬、Ca拮抗薬、 α 遮断薬があげられる。糖尿病新規発症抑制はインスリン抵抗性改善と関連するが、そのようなエビデンスはARB、ACE阻害薬で証明されている。Ca拮抗薬でも抑制の証明はあるが、VALUE²²¹⁾、CASE-J²¹⁸⁾やALLHAT³²⁸⁾に示されるようにARBやACE阻害薬に比べると有意に劣ることより、ARBやACE阻害薬などRA系阻害薬がまず推奨される。ただし、メタボリックシンドローム合併高血圧の心血管疾患発症予防におけるRA系阻害薬の確固としたエビデンスはない³²⁸⁾。

1) 特定健診・特定保健指導における 血圧管理

2008年（平成20年）4月より、特定健診・保健指導が実施されている。2007年（平成19年）4月に健診・保健指導実施に対する標準的な健診・保健指導プログラム（確定版）が厚生労働省より提示され、各保険者

表7-2. メタボリックシンドローム合併高血圧の治療

• 糖尿病（一）

BP 140/90mmHg 以上
高血圧の治療

BP 130-139/85-89mmHg
生活習慣の是正

• 糖尿病 (+)

BP 130/80mmHg以上
高血圧の治療

降圧薬の選択 インスリン抵抗性改善効果の強いARB、ACE阻害薬を中心に

団体やアウトソーシングによる受け皿となる医療機関で準備してきた。

本健診・保健指導は、メタボリックシンドロームの概念を取り入れて保健指導の対象者を選定し、保健指導によって生活習慣を改善して生活習慣病を予防するとしている。本邦において増加しつつある心血管疾患の一次予防にあたって、内臓脂肪型肥満を中心に、糖代謝異常、血圧高値、脂質代謝異常を是正するという戦略で大きな意義があり、高血圧の予防、治療対策としても大いに期待できるものとする。日本高血圧学会としては、特定健診・保健指導の実施を円滑に進めるために、できるかぎりの支援・協力をしたいと考えている。

最終案に示されているプログラムのなかで、特に高血圧対策の実施にあたり、より詳細に補完する立場から、高血圧学会の見解を示すものである。

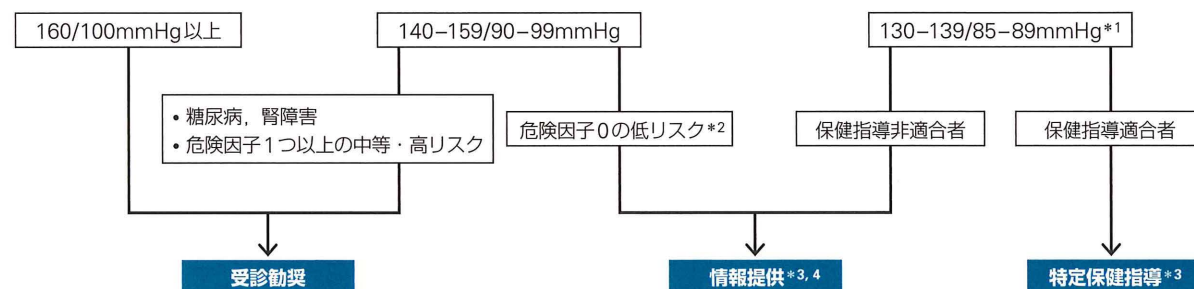
(1) 診断基準について

血圧 130/85mmHg 以上をもって保健指導判定値としているが、この値は正常高値血圧の基準値で、世界的にも同一の基準が用いられている。本邦においても正常高値血圧から心血管疾患リスクも増加するなど疫学的にはエビデンスが得られているところで、この基準値を支持する。

(2) 血压測定法

血圧の測定法であるが、ガイドラインに示す、安定した2回の血圧（差が5mmHg以内）の平均をとるという方法は、健診においては必ずしも容易でないことは理解できる。国民健康栄養調査・循環器疾患基礎調査で用い、今回のプログラムでも用いている2回の血圧測定で平均をとることに同意したい。なお、家庭血

図7-2. 特定健診・特定保健指導における血圧管理



*1 130-139/85-89mmHgで糖尿病、腎障害がある場合には受診勧奨

*2 低リスクⅠ度高血圧（140-159/90-99mmHg）患者においては、高血圧であること、生活習慣の修正が必要であること、家庭血圧135/85mmHg以上になったら受診勧奨すること、を含めて情報提供

*3 情報提供、特定保健指導においては、家庭血圧測定の意義を説明し、次回健診までの期間家庭血圧測定を推奨する

*4 特定保健指導の対象とならない人についても、市町村が実施する健康増進事業において対応することが可能であり、情報提供に加えて個別健康教育などを受けるよう勧める

圧計は上腕カフ・オシロメトリック法を用いる。

(3) 家庭血圧値の応用

プログラムにも記載されているが、血圧は変動が大きいものであり、健診時にも白衣高血圧の効果は出る可能性がある。本来の血圧値を把握するためにも、家庭血圧の値を参考にすることが望ましい。そこで、アンケートをとる際に、あるいは血圧を測定する際に、家庭血圧を測っているかどうかの確認とその際の血圧値を記録に残すことを提案したい。JSH2004では、家庭血圧値は135/85mmHg以上で高血圧とされ、125/80mmHg未満が正常血圧とされている。したがって、日本高血圧学会が勧めている方法に準拠して測定された家庭血圧が125/80mmHg未満の場合、健診時の血圧が130/85mmHg以上であっても白衣効果とみなし、血圧高値とは判定しないという判断基準とする。その後の健診や保健指導を行う場合には、測定血圧値に加えて家庭血圧値も参考にして判断することとなる。

一方で、健診時血圧が130/85mmHg未満であっても、家庭血圧が125/80mmHg以上の場合、血圧高値と判断し、血圧基準は満たしているものとする。特に家庭血圧135/85mmHg以上の場合、仮面高血圧であり、高血圧と同等の心血管疾患高リスクな状態と判断して、高血圧対策を開始すべきである。

(4) 受診勧奨について

本プログラムでは、140/90mmHg以上の高血圧を受診勧奨判定値としている。この値は高血圧の基準値

であり、保険診療を考慮しても矛盾はない。一方で、本邦の高血圧治療ガイドライン（JSH2009）では、140-159/90-99mmHgのⅠ度高血圧の場合、糖尿病や腎障害の合併症がない場合には、直ちに薬物療法を勧めているわけではない。JSH2009では、表2-8に示すように心血管リスクの層別化を行っており、リスクは表2-7に示す。そして、リスク別の高血圧治療の方針を図3-1に示す。低リスクのⅠ度高血圧では、3か月の生活習慣改善（食塩制限、肥満是正と運動療法）を行い、その後血圧が140/90mmHg未満にならない場合に薬物療法に入るとしている。

JSH2009の立場での受診勧奨を含めた血圧管理の方針を図7-2にまとめる。160/100mmHg以上のⅡ度高血圧以上では、直ちに受診勧奨すべきである。140-159/90-99mmHgのⅠ度高血圧では、糖尿病、腎障害などがある高リスクでは、直ちに受診勧奨すべきである。心血管リスクの立場からは、心血管疾患の危険因子が1つ以上ある中等リスク以上（メタボリックシンドロームに合致する場合を含む）では、血圧が140/90mmHg以上ということもあり、受診勧奨とする。当然であるが、この判断にあたり、家庭血圧も参考にして、125/80mmHg未満であれば白衣高血圧であり、高血圧と判断する必要はない。

一方、140-159/90-99mmHgで危険因子ゼロの低リスク対象については、JSH2009ガイドラインによれば原則として受診勧奨となる。しかしながら、前述のように、低リスクのⅠ度高血圧の場合、直ちに降圧

薬療法に入らず、生活習慣の改善から治療を開始することになっている。このように危険因子ゼロの低リスクⅠ度高血圧患者では、直ちに受診勧奨する必要はなく、本来の選定対象と異なっているが、むしろ特定保健指導のプログラムに沿って、生活習慣の修正と血圧のチェックを行うことが望ましい。ただし現状では肥満がないため選定対象とはならず情報提供となるが、情報提供にあたっては、高血圧であることを伝えるとともに、減塩、食事療法、運動療法の生活習慣改善を提示し、家庭血圧や職場血圧を参考にして、少なくとも3か月ごとに血圧測定し、家庭血圧で135/85 mmHg以上の場合には診療機関を受診するように勧める。それ以下の場合には、生活習慣改善を継続しつつ翌年の健診を受けることとなる。

いずれにしても、最終的には、健診の結果を判定する医師の総合的判断によることになるが、日本高血圧学会より提言されている図7-2に示す血圧管理の方針を参考にして、受診勧奨するか情報提供にするかを判定することになる。

一方、特定保健指導の対象とならない人についても、市町村が実施する健康増進事業において対応することが可能であり、特定保健指導に低リスクⅠ度高血圧患者が認められるようになるまでは、市町村が行う高血圧に関する個別健康教育などにより、必要な指導の実施を勧める。その際、3か月で140/90mmHg未満にならない対象においては、受診を勧奨する。

5. 睡眠時無呼吸症候群

閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）は、夜間睡眠中に吸気時の上気道虚脱による気流停止から、周期的な低酸素血症を繰り返す疾患であるが、こうした病態は、近年、夜間の心臓突然死に加え、虚血性心疾患や心不全などの循環器疾患、および無症候性脳梗塞を含む脳血管疾患のリスクとなることで注目を集めている^{533,534}。さらに、OSASは高血圧の成因ともなり、二次性高血圧の最も多い要因の一つである⁵³³。OSASは、メタボリックシンドロームの高リスク群⁵³⁵⁻⁵³⁷として、今後、本邦でも増加する疾患と考えられ、これを適切に診断・治療することは、より効率的な高血圧診療を行ううえでもきわめて大きな意義がある。

POINT 7c

【閉塞性睡眠時無呼吸症候群】

1. 睡眠時無呼吸症候群は、肥満とともに増加し、メタボリックシンドロームの高リスク群として、今後、本邦でも増加する二次性高血圧の背景病態と考えられる。
2. 本邦の睡眠時無呼吸症候群の特徴として、小顎症など顔面骨格の特徴による非肥満例も多い。
3. 昼間の眠気を訴える典型的な肥満患者はもとより、夜間尿、夜間呼吸困難、夜間発症の心血管イベントや、治療抵抗性高血圧、特に治療抵抗性早朝高血圧、正常血圧にもかかわらず左室肥大を示す例では、積極的に睡眠時無呼吸症候群を疑う。
4. 睡眠時無呼吸症候群では、夜間低酸素発作時に血圧変動性を伴う“non-dipper・riser型”夜間高血圧を示し、その夜間高血圧は早朝へ持続し、「早朝高血圧」として検出されることが多い。
5. 重症睡眠時無呼吸症候群を合併するⅠ度、Ⅱ度の高血圧患者では、まず持続性陽圧呼吸療法を行う。
6. 降圧目標レベルは、胸部大動脈や心臓への睡眠時胸腔内陰圧負荷の増大を加味して、特に夜間血圧を含めた、より厳格な降圧療法を行う。

OSASは肥満とともに増加するが、本邦のOSASの特徴として、小顎症など顔面骨格の特徴による非肥満例も多い⁵³⁸。昼間の眠気、集中力の低下、抑うつ状態、いびきなどの症状がある典型的な肥満高血圧の場合はもちろんのこと、高血圧患者では自覚症状がない場合も多く、夜間尿、夜間呼吸困難（窒息感）、夜間発症の心血管イベント（心筋梗塞、脳卒中、急性大動脈解離、上室性・心室性不整脈など）の既往や、治療抵抗性高血圧、特に治療抵抗性早朝高血圧、正常血圧にもかかわらず左室肥大などを有する例では、OSASを積極的に疑うことが大切である（表7-3）^{533,539-542}。OSASの診断と重症度分類は睡眠ポリグラフィーにより、無呼吸・低呼吸指数（apnea-hypopnea index：1時間当たりの無呼吸・低呼吸数）が5-15を軽度、15-30を中等度、30以上を重度OSASとしている。

OSASの高血圧の特徴としては、昼間の血圧も上昇

表 7-3. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群を疑う所見

症状	昼間の眠気、集中力の低下、抑うつ状態、起床時・朝方の不定愁訴（頭痛、倦怠感） 強いいびき、頻回の夜間覚醒や夜間尿、夜間呼吸困難（窒息感）
身体所見	肥満、小顎症
検査所見	治療抵抗性早朝高血圧（夜間高血圧を含む） 左室肥大（特に診察室血圧と家庭血圧が正常例） 夜間発症の心血管イベント（心房細動・心室性不整脈を含む） メタボリックシンドローム

するが、特に夜間に血圧高値を示す夜間高血圧・non-dipper型を示すことが多く、その血圧高値は早朝へ持続し、家庭血圧でしばしば「早朝高血圧」として検出される⁵⁴³⁻⁵⁴⁵。OSASが高血圧や血圧変動性を増大させる機序は多彩であり、交感神経活性^{543,546}やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン（RAA）系の活性化⁵⁴⁷、酸化ストレス^{548,549}や炎症反応の増加⁵⁵⁰、レプチン抵抗性⁵⁵¹やインスリン抵抗性⁵⁵²などが、複合的に関与していると考えられている。さらに、OSASの夜間高血圧・non-dipperの特徴として、無呼吸発作時に著明な夜間血圧のサージを示し、夜間発症の心血管イベントの誘因となる可能性がある⁵⁵³。最近、動脈硬化が生じていない小児のOSAS患者において、血圧モーニングサージが増強していることも示されており⁵⁵⁴、OSAS患者では夜間低酸素血症による血管反応性や化学受容体感受性の亢進により、交感神経刺激などによる昇圧反応が亢進し、血圧変動が増大し、心血管リスクの増加につながる可能性がある。

治療に関しては、中等度・重症OSASを合併するⅠ度、Ⅱ度の高血圧患者では、まず持続性陽圧呼吸（CPAP）療法を行う。これまでの報告では、CPAP療法により大半の患者で降圧効果が得られ^{555,556}、夜間の血圧サージは低下し⁵⁵³、心血管予後も改善することが示されている^{557,558}。しかし、昼間の眠気の乏しいOSAS患者ではCPAPによる日中血圧の降圧効果が乏しい場合もあり、CPAP治療の継続率も低い^{559,560}。CPAPを行えないOSAS高血圧患者では、心血管疾患発症リスクが高いままであると考え、降圧目標レベルは、胸部大動脈や心臓への無呼吸発作時の胸腔内陰圧負荷の増大（80mmHgに達することがある）を加味

し、特に夜間血圧を含めたより厳格な降圧療法を行うことが望ましい。CPAPを施行できないOSASを伴う高血圧患者に対する降圧薬の種類に関する明確なエビデンスはない。少数例の検討では、Ca拮抗薬、ACE阻害薬、ARB、利尿薬に比較して、β遮断薬は診察室拡張期血圧が有意に低下した。また、β遮断薬では、昼間・覚醒時血圧の低下度に各薬剤と差はないが、夜間収縮期・拡張期血圧は、Ca拮抗薬、ACE阻害薬、ARBよりも有意に低下した（利尿薬との有意差はなし）⁵⁶¹。しかし、β遮断薬を含めて降圧薬の単剤投与では、昼間血圧は低下するものの、夜間睡眠中血圧のコントロールは難しいとする報告もあり⁵⁶²、β遮断薬の有効性に一定の見解は得られていない。臓器障害の抑制の観点からは、OSAS患者、特に肥満の合併例では、RAA系が亢進し、左室肥大の合併が多いことから、RA系阻害薬が有用であると考えられる。心不全を合併するOSAS高血圧患者では、利尿薬投与により、喉頭浮腫が改善し、OSASの改善が期待できる⁵⁶³。一方、ACE阻害薬で空咳が生じるOSAS患者では、咳により上気道に炎症が生じてOSAS自体を悪化させる可能性も指摘されている⁵⁶⁴。

6. 気管支喘息および慢性閉塞性肺疾患

気管支喘息と慢性閉塞性肺疾患では、肺（気管支）の病変だけでなく呼吸筋の疲弊、血液の酸素運搬能の低下、心血管系の機能低下、交感神経系の亢進とRA系の活性化などが複雑に関与している。過大な食塩摂取が気管支過敏性を亢進させるかどうかの問題につい

てはいまだ結論が出ていないが⁵⁶⁵⁾、少なくとも食塩制限は高血圧に合併した気管支喘息に悪影響を与えない。また運動については、運動誘発喘息の場合もあるので、病型や重症度に応じて適切な指導を行う。

降圧薬の選択においては、気管支喘息と慢性閉塞性肺疾患をもつかその既往歴のある患者には、 β 遮断薬は気道けいれんを誘発する可能性があるため、 β_1 非選択性・選択性のいかにかわらず原則として使用禁忌である。また $\alpha\beta$ 遮断薬も、 β 遮断作用によって気道攣縮を起こすため使用しない。ACE阻害薬は咳反射の閾値を低下させることによって高齢者の肺炎の発症を抑制することが知られているが^{566,567)}、気管支過敏性を高めることから気管支喘息の患者には勧められない。同じRA系阻害薬のARBは、気道感受性にも気管支平滑筋にも影響しないため使用可能である。また、慢性閉塞性肺疾患患者にARBを投与した試験では、肺の過膨張の改善と低酸素性多血症の改善がみられたとの報告もある⁵⁶⁸⁾。 α 遮断薬とCa拮抗薬はともに気管支平滑筋の緊張を和らげる作用があり、気管支喘息および慢性閉塞性肺疾患の患者ではよい適用となる。降圧利尿薬は脱水状態をきたした場合に痰の咯出が困難になるため、使用する際は少量にとどめるとともに、適切な水分摂取も指導する。

気管支喘息発作は患者にとって大きなストレスであり、発作によって血圧が上昇する。さらに気管支喘息の治療薬である β_2 刺激薬やステロイド薬によって血圧が上昇することがあり、薬剤間相互作用にも注意することが必要である。また、一般的に降圧薬は他の薬物に比較すると薬剤性肺障害を起こす頻度は低いといわれているが、その発症についても常に留意することが必要である。

7. 肝疾患

一般に肝硬変が重篤になると、血行動態や血中生理活性物質の変動を介して血圧は低下傾向を示すが、高血圧があれば通常の降圧療法を行う。浮腫が存在する場合は二次性アルドステロン症を発症している可能性があり、RA系阻害薬や利尿薬の使用時には血中電解質濃度の変動に注意する。肝臓は薬物代謝において重要な臓器であり、肝硬変などの疾患による肝機能の著

POINT 7d

【気管支喘息および慢性閉塞性肺疾患】

1. 気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患をもつ患者では、 β 遮断薬および $\alpha\beta$ 遮断薬は使用しない。ACE阻害薬は空咳の副作用があり、気道過敏性も亢進させるため推奨できない。Ca拮抗薬、ARB、少量の利尿薬は使用可能である。

【肝疾患】

1. 重症の肝機能障害では肝代謝型の降圧薬の血中濃度が上昇するため、投与量の減量などの調整が必要である。
2. β 遮断薬は肝硬変患者の消化管出血と死亡のリスクを低下させる可能性がある。RA系阻害薬は肝臓の線維化を抑制する可能性がある。

しい低下はプロドラッグの活性化の遅延や肝臓で代謝される薬物の血中濃度の上昇を起こす可能性がある。肝代謝型の降圧薬は重症肝硬変で血中濃度が上昇することがあるため、初回投与時には薬物用量の減量や服用間隔を延ばすなどの注意が必要である。ラベタロールとメチルドパによる薬剤性肝障害はよく知られており、これらの薬物は肝機能障害のある患者に投与してはならない。

プロプラノロールのような非心臓選択性 β 遮断薬は、門脈圧を低下させることで肝硬変患者の消化管出血と死亡のリスクを低下させることを示すいくつかのメタ解析結果が報告されている⁵⁶⁹⁾。一方、肝硬変患者において、ヒドロクロロチアジド、クロルタリドン、フロセミドなどの降圧利尿薬は急激な利尿作用を介して肝性昏睡を誘発することがあり、慎重に使用しなければならない。ARBやACE阻害薬などのRA系阻害薬は、基礎的な研究で慢性肝炎から肝硬変への移行期に線維化を抑制する可能性があるが、多数の患者を対象にした報告はない。一方、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)ではARBは線維化の改善をはじめとする病態改善に有効であるとする報告がある⁵⁷⁰⁾。

POINT 7e

【痛風・高尿酸血症】

1. 高尿酸血症を合併する高血圧では、血清尿酸値7mg/dL以上で、カロリー摂取の制限、持続的な好氣的運動習慣、プリン体含量の極端に多い食事や酒（ビール）の制限などの生活指導を開始し、8mg/dL以上では生活習慣の修正を行いながら尿酸降下薬の投与開始を考慮する。降圧療法中の血清尿酸値の管理目標は6mg/dL以下の維持を目指す。
2. サイアザイド系利尿薬やループ利尿薬は高尿酸血症をきたすので、痛風を起こす可能性の高い患者では使用しない。
3. ACE阻害薬、Ca拮抗薬、 α 遮断薬は尿酸代謝に悪影響を及ぼさない。ARBは尿酸値に影響を与えないが、ロサルタンは尿酸値を低下させる。

8. 痛風・高尿酸血症

尿酸はプリン体代謝の最終産物であり、その血中濃度は体内での産生と腎からの排泄によって決まる。尿酸はそれ自体が抗酸化作用をもちながらも強い血管傷害性も有しており、高尿酸血症は、動脈硬化の独立した危険因子になるとする報告が多い。しかし、現在まで尿酸低下療法によって循環器病の発症を抑制することを証明した大規模臨床試験は行われていないため、尿酸がリスクなのか病態のマーカーなのかは明らかではない。高血圧患者では尿酸排泄は低下しており、加えて細胞の嫌気性代謝を反映して尿酸合成の増加もみられることから、高尿酸血症の合併頻度が高い。

高血圧患者における血清尿酸値が痛風のリスクのみならず、介入試験はないものの、観察研究では腎障害や心血管事故発症とも相関することから、日本痛風・核酸代謝学会による『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン』⁵⁷¹⁾に準じて、総合的なリスク回避をめざした6・7・8原則に基づく尿酸管理を推奨する。すなわち血清尿酸値7mg/dL以上を高尿酸血症と定義し、高血圧に高尿酸血症を合併する場合は生活指導による血清尿酸値の是正を開始する。それでも血清尿酸値が上昇する場合や8mg/dL以上では、薬物療法を考慮する。

降圧治療中の血清尿酸値は6mg/dL以下に維持することが望ましい。高血圧に合併した高尿酸血症では肥満者やメタボリックシンドロームの患者が多いため、カロリー摂取の制限、持続的な好氣的運動習慣をもつこと、プリン体含量の極端に多い食事や酒（特にビール）の制限などが必要である。特に食事療法においては減塩食も指導するなど、高血圧患者における生活習慣の指導とあわせて行う。生活習慣の改善によっても尿酸値の低下が十分でない場合には高尿酸血症のタイプに応じた尿酸降下薬の追加を考慮する。尿酸降下薬には、尿酸合成阻害薬（キサンチンオキシダーゼ阻害薬）と尿酸排泄を促進する尿酸トランスポーター（URAT1）阻害薬がある。高尿酸血症の患者では尿のpHが低い者が多く、尿酸の尿への溶解度を上げるために尿のpHを6.0以上、7.0未満に調整する。尿のアルカリ化が必要な場合に、重曹やクエン酸Na/クエン酸K配合薬が投与されることがある。後者は重曹よりもNa摂取量が少なくなるように工夫されているが、血清K値の上昇に注意が必要である。

降圧薬の尿酸値に与える影響はさまざまである。サイアザイド系降圧利尿薬やループ利尿薬による急激な細胞外液量の低下は高尿酸血症をきたし、痛風を誘発することがあるので、痛風を起こす可能性の高い患者ではこれら利尿薬を使用しない。スピロノラクトン、トリウムテレン、エプレレノンなどのカリウム保持性利尿薬は尿酸代謝に悪影響を与えない。また大量の β 遮断薬および $\alpha\beta$ 遮断薬の投与は血中尿酸値を上昇させる。ACE阻害薬、Ca拮抗薬、 α 遮断薬は血清尿酸値を低下させるという報告と、影響を与えないとする報告がある。 α メチルドパは血清尿酸値に影響を与えない。一部のARBは尿細管における尿酸の再吸収を促進する可能性を示唆する報告があるが、血清尿酸値に対しては明らかな影響を及ぼさない。一方、ARBの一つであるロサルタンは腎尿細管に存在するURAT1の作用を阻害することによって血中尿酸値を平均0.7mg/dL低下させる^{572,573)}。重症高血圧患者における β 遮断薬に対するロサルタンの標的臓器保護作用の優位性を示したLIFEにおいては、ロサルタンの降圧を超えた臓器保護作用のうち28%は尿酸値の改善によることが示唆されている⁵⁷⁴⁾。ARBとサイアザイド系利尿薬の合剤は血清尿酸値が過度に上昇しないように、

組み合わせる ARB の種類や利尿薬の用量に工夫がなされている。

高尿酸血症では，原則として一般の降圧目標と同じであるが，メタボリックシンドロームや CKD の合併例も多く，それぞれ合併する病態に応じて厳格に降圧する。

