

5 高血圧

検索Key Word

aged, elder, seniler, older, aging, geriatrics, geriatric assessment, contraindication, contraindicated, antihypertensive (drug or agent or treatment), (treatment or management) of hypertension, hyponatremia, hypokalemia, hypopotassemia, electrolyte abnormality, angiotensin II receptor antagonist, angiotensin II receptor blocker, ARB, angiotensin converting enzyme inhibitor, ACE inhibitor, ACEI, diuretic, dehydration, calcium channel blocker, calcium channel antagonist, CCB, edema and adverse, fall, alpha blocker, alpha1 blocker, α -blocker, beta blocker, β -blocker, antihypertensive (drug or agent or treatment), (treatment or management) of hypertension

サマリー

1 CQ：高齢者高血圧に対し、禁忌、および比較的禁忌となる薬剤はあるか？

短時間作用型ニフェジピンは高齢者において慎重な投与が必要であり、原則として使用しない。

(エビデンスの質：高、推奨度：強)

β 遮断薬は、高齢者において禁忌や使用上の注意が必要な場合が多く、慎重に投与する。

(エビデンスの質：高、推奨度：強)

2 CQ：Ca拮抗薬による浮腫の頻度は、高齢者で高いか？ Ca拮抗薬の種類により浮腫の頻度は異なるか？

Ca拮抗薬による浮腫の頻度が高齢者で増加することを示す明らかなエビデンスはない。またCa拮抗薬の種類によって浮腫の頻度が異なるかについては、一定の見解が得られていない。

(エビデンスの質：不十分、推奨度：弱)

3 CQ：高齢者の転倒と降圧治療に関連はあるか？ 転倒を起こしやすい降圧薬はあるか？

高齢者の降圧治療は開始早期に転倒リスクの増加と関連する。転倒リスクの高い高齢者では、 α 遮断薬は使用を避け、使用する場合は少量より漸増する。(エビデンスの質：中、推奨度：弱)

起立性低血圧を有する場合は、降圧利尿薬の中止または減量を考慮する。(エビデンスの質：低、推奨度：弱)

4 CQ:高齢者高血圧において、合併症のある場合の積極的適応となる薬剤はあるか？

誤嚥性肺炎の既往(不顕性を含む)のある患者では、ACE阻害薬が推奨される。

(エビデンスの質：中、推奨度：強)

骨粗鬆症患者では、他に積極的適応となる降圧薬がない場合、サイアザイド系利尿薬が推奨される。(エビデンスの質：低、推奨度：弱)

薬物リスト

特に慎重な投与を要する薬物のリスト

薬物 (クラス または 一般名)	代表的な 一般名 (すべて該当 の場合は 無記載)	対象となる 患者群* (すべて 対象となる 場合は無記載)	主な 副作用・ 理由	推奨される使用法	エビデ ンスの質と 推奨度	参考に した ガイド ライン または 文献
受容体サブ タイプ非選 択的 α_1 受 容体遮断薬	テラゾシン、 プラゾシン、 ウラピジル、 ドキサゾシン など		起立性低血 圧、転倒	可能な限り使用を抑え る 代替薬：(高血圧)その他の 降圧薬 (前立腺肥大症)タムス ロシン、シロドシン、 ナフトピジル、植物製 剤など	エビデ ンスの質：中 推奨度：強	[1] [2] [3]
ループ利尿 薬	フロセミド など		腎機能低下 起立性低血 圧、転倒、 電解質異常	低用量の使用にとどめ、 循環血漿量の減少が疑 われる場合、中止また は減量を考慮する。適 宜電解質・腎機能のモ ニタリングを行う	エビデ ンスの質：中 推奨度：強	[2] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10]
非選択的 β 遮断薬	プロプラノ ロール、 カルテオロー ル	気管支喘息、 COPD	呼吸器疾患 の悪化や喘 息発作の誘 発	気管支喘息やCOPDで は β_1 選択的 β 遮断薬に 限るが、その場合でも 適応自体を慎重に検討 する。 カルベジロールは、心 不全合併COPD例で使 用可(COPDの増悪の 報告が少なく心不全へ の有用性が上回る。気 管支喘息では禁忌)	エビデ ンスの質：高 推奨度：強	[11] [12] [13] [14]

*対象は75歳以上の高齢者および75歳未満でもフレイル～要介護状態の高齢者(詳細はp.22参照)

開始に考慮すべき薬物のリスト

薬物 (クラス または 一般名)	代表的な 一般名 (すべて該当 の場合は 無記載)	推奨される使用法 (対象となる病態・ 疾患名)	注意事項	エビデンスの 質と推奨度	エビデンスの 質と推奨度
ACE阻害薬		心不全 誤嚥性肺炎ハイリ スクの高血圧(脳 血管障害と肺炎の 既往を有する高血 圧)	高K血症(ARBとは 併用しない。アリス キレン、アルドステ ロン拮抗薬との併用 に注意)、空咳	エビデンスの 質:高 推奨度:強	[13] [15] [16] [17] [18] [19] [20] [21] [22]

解説

高血圧領域においては転倒やCa拮抗薬による浮腫、水・電解質異常に焦点を当て、系統的レビューを行った。高血圧は加齢とともに増加し、わが国では前期高齢者の66%、後期高齢者の80%が高血圧に罹患していると報告されている。高齢者においても高血圧は心臓病、脳卒中などすべての循環器疾患の共通で最も重要な危険因子の1つであり、多くの長期介入試験により降圧薬治療の有効性が確認されている。しかしながら、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、特に後期高齢者では非高齢者とは異なる病態生理的变化を示す。高齢者高血圧の薬物治療にあたっては、これらの特徴をよく理解した上で個別に実践することが大切である。ここではレビューの結果を踏まえ、高血圧治療ガイドライン(JSH2014)を基準とし、高齢者高血圧における薬物療法上の留意点について述べる。

2014年4月、高血圧治療ガイドラインが改訂された^[13]。高齢者でも原則として140/90mmHg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、十分なエビデンスがない後期高齢者のI度高血圧やフレイルを合併する高齢者に対しては個別に判断する。いずれの場合も非薬物療法を積極的に行うことが必要である。一般に高齢者は薬物有害事象のハイリスク群であることも念頭に置く。新ガイドラインの具体的なポイントは、①後期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こと、②降圧目標を75歳未満では140/90mmHg未満、75歳以上では150/90mmHgとすること、③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こと、④積極的適応がない場合の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、少量のサイアザイド系利尿薬(サイアザイド類似利尿薬を含む)とし、一般に常用量の1/2量から開始すること、⑤降圧効果不十分な場合はこれらの併用を行うこと、の5点である。

現在、適応症に高血圧症を含むにもかかわらず、降圧薬としてほとんど使用されない薬物がある。短時間作用型ニフェジピン、中枢性交感神経抑制薬、および末梢性交感神経抑

制薬がこれらに該当し、過降圧やうつなど高齢者に対して好ましくない有害事象が多いため、慎重な投与が必要である^[1]。またヒドララジンなどの古典的血管拡張薬も、一般に頭痛、動悸、頻脈、浮腫がみられるほか、劇症肝炎の報告もあり肝障害者への投与は禁忌である。これらの薬剤は原則として高齢者には使用しない。

高齢者の水・電解質代謝における生理的変化の1つに、内分泌系および腎機能低下による体液量調節の障害、および電解質ホメオスタシスの易破綻性があげられ、降圧利尿薬は高齢者に対して水・電解質異常を引き起こしやすい。サイアザイド系利尿薬は第一選択薬であるものの、低Na血症、低K血症、低Mg血症、およびビタミンDやカルシウム製剤との併用による高Ca血症に注意が必要である。抗アルドステロン薬では高K血症に注意が必要である。その他の降圧薬が非高齢者に比し電解質異常を起こしやすいことを示すエビデンスはない。高齢者高血圧に対しアリスキレンとリシノプリルの有効性と安全性を直接比較したRCTでは、アリスキレンはリシノプリルと同程度の有効性と安全性を持ち、認容性も良好であったが、高K血症の頻度が高かった(1.9% vs. 0%)^[23]。アリスキレンはRA系阻害薬が積極的適応となる病態にもかかわらずARBやACE阻害薬が使用できない高齢者には良い適応になるが、高K血症に注意をする必要がある。ループ利尿薬は腎機能低下例やサイアザイド系利尿薬との併用などに用いられるが、詳細は心不全の項(p. 83)を参照のこと。

Ca拮抗薬による浮腫の頻度が高齢者で増加することを非高齢者と直接比較調査した研究はなく、したがって、高齢者でCa拮抗薬による浮腫の頻度が増加することを示す明らかなエビデンスはない。また、Ca拮抗薬の種類によって浮腫の発現頻度が異なるかについては、60歳以上の収縮期高血圧患者195名を対象に、アムロジピンとマニジピンの降圧作用を比較したRCTの報告がある。結果は同程度の降圧レベルでアムロジピン群での浮腫の発現率が高かったが(9.1% vs. 23.7%)、マニジピン群で利尿薬の投与が多かったことから、一定の見解は得られなかった^[24]。

新規に降圧薬を開始された高齢者では、治療開始早期の転倒リスクが増加することが54万人規模の地域住民を対象とした観察研究で示されている。治療開始後45日間の転倒リスクはコントロール期間を対象とした相対発症率IRR(incidence rate ratio) = 1.69(95% CI : 1.57 - 1.81)であり、ARBを除いたCa拮抗薬、ACE阻害薬、降圧利尿薬、 β 遮断薬で増加し、特に開始後14日間ではIRR = 1.94(95% CI : 1.75 - 2.16)と高く、すべての降圧薬で転倒リスクが増加した^[25]。高齢者に対しては、新規降圧薬開始時のみならず、降圧薬増量時にも転倒リスクについて配慮すべきであると考えられる。さらに、 α 遮断薬は初回投与現象として起立性低血圧によるめまい、動悸、失神を認める。転倒リスクの高い高齢者では使用を避け、やむを得ず使用する場合は少量より漸増する。また起立性低血圧を有する場合は、 α 遮断薬は原則として使用せず、利尿薬も中止または減量を考慮することが必要である。

一方、高齢者の降圧薬選択に影響を与える病態として、誤嚥性肺炎と骨粗鬆症が注目されている。ACE阻害薬は咳反射を亢進し、高齢者の誤嚥性肺炎を減らすことが報告されており、誤嚥性肺炎の既往のある患者では、ACE阻害薬が推奨される。また、80歳以上高齢者高血圧を対象としたHYVETでは実薬群の基礎薬として利尿薬(インダパミド)が用いら

れ、同群で有意な骨折の減少を認めた。骨粗鬆症患者では、他に積極的適応となる降圧薬がない場合、腎でのCa再吸収を亢進させるサイアザイド系利尿薬が推奨される^[13]。また β 遮断薬の積極的適応は高齢者でも考慮されるべきであり、心不全や心筋梗塞後の高齢者などには他に禁忌がない場合、呼吸器疾患の悪化や徐脈性不整脈の出現などに注意しながら、積極的に投与する。

引用文献

- [1] American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel: American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 616-31.
- [2] Sirkin AJ, Rosner NG: Hypertensive management in the elderly patient at risk for falls. *J Am Acad Nurse Pract* 2009;21(7):402-8.
- [3] Garwood CL, Corbett TL: Use of anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Ann Pharmacother* 2008;42(4):523-32.
- [4] Ahmed A, Young JB, Love TE, et al: A propensity-matched study of the effects of chronic diuretic therapy on mortality and hospitalization in older adults with heart failure. *Int J Cardiol* 2008; 125: 246-53.
- [5] Maeder MT, Rickli H, Pfisterer ME, et al: Incidence, clinical predictors, and prognostic impact of worsening renal function in elderly patients with chronic heart failure on intensive medical therapy. *Am Heart J* 2012;163(3):407-14, 414.e1.
- [6] Hamaguchi S, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M, et al: Loop diuretic use at discharge is associated with adverse outcomes in hospitalized patients with heart failure: a report from the Japanese cardiac registry of heart failure in cardiology(JCARE-CARD). *Circ J* 2012; 76: 1920-7.
- [7] Lim LS, Fink HA, Kuskowski MA, et al: Loop diuretic use and increased rates of hip bone loss in older men: the Osteoporotic Fractures in Men Study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 735-40.
- [8] Lim LS, Fink HA, Blackwell T, et al: Loop diuretic use and rates of hip bone loss and risk of falls and fractures in older women. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 855-62.
- [9] Cooper JW: Probable adverse drug reactions in a rural geriatric nursing home population: a four-year study. *J Am Geriatr Soc* 1996;44(2):194-7.
- [10] Furniss L, Craig SK, Burns A: Medication use in nursing homes for elderly people. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13(7):433-9.
- [11] 日本呼吸器学会COPDガイドライン第4版作成委員会編：COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン第4版。メディカルレビュー社、東京、2013。
- [12] Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, et al: Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPENICUS Study. *JAMA* 2003; 289: 712-8.
- [13] 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。ライフ・サイエンス出版、東京、2014。
- [14] Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, et al: Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(17): 1780-7.
- [15] Solh AA, Saliba R: Pharmacologic prevention of aspiration pneumonia: a systematic review. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007;5(4):352-62.
- [16] Caldeira D, Alarcao J, Vaz-Carneiro A, et al: Risk of pneumonia associated with use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e4260.
- [17] Ferrari R: Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. *Arch Intern Med* 2006;166(6):659-66.
- [18] Kitzman DW, Hundley WG, Brubaker PH, et al: A randomized double-blind trial of enalapril in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: effects on exercise tolerance and arterial distensibility. *Circ Heart Fail* 2010;3(4):477-85.
- [19] Gianni M, Bosch J, Pogue J, et al: Effect of long-term ACE-inhibitor therapy in elderly vascular

- disease patients. *Eur Heart J* 2007;28(11):1382-8.
- [20] Heywood JT, Fonarow GC, Yancy CW, et al: Influence of renal function on the use of guideline-recommended therapies for patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2010;105(8):1140-6.
- [21] Ahmed A, Centor RM, Weaver MT, et al: A propensity score analysis of the impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors on long-term survival of older adults with heart failure and perceived contraindications. *Am Heart J* 2005;149(4):737-43.
- [22] 嚥下性肺疾患研究会: 嚥下性肺疾患の診断と治療(改訂版). ファイザー, 東京, 2013.
- [23] Payeras AC, Sladek K, Lembo G, et al: Antihypertensive efficacy and safety of manidipine versus amlodipine in elderly subjects with isolated systolic hypertension: MAISH study. *Clin Drug Investig* 2007;27(9):623-32.
- [24] Verdecchia P, Calvo C, Mockel V, et al: Safety and efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren in elderly patients with hypertension. *Blood Press* 2007;16(6):381-91.
- [25] Butt DA, Mamdani M, Austin PC, et al: The risk of falls on initiation of antihypertensive drugs in the elderly. *Osteoporos Int*. 2013 24(10):2649-57.