

# 高血圧ガイドラインの改訂と 今後の高血圧治療

慶應義塾大学名誉教授  
日本臨床内科医会会長  
猿田享男

# COI開示

下記の会社から講演料を受けています。

武田薬品、第一三共、ファイザー  
トーアエイヨー、協和発酵キリン

# 日本の高血圧治療ガイドラインの変遷

## 高血圧治療のてびき

厚生省・日本医師会(委員長:故五島雄一郎先生)

## 学会によるガイドライン

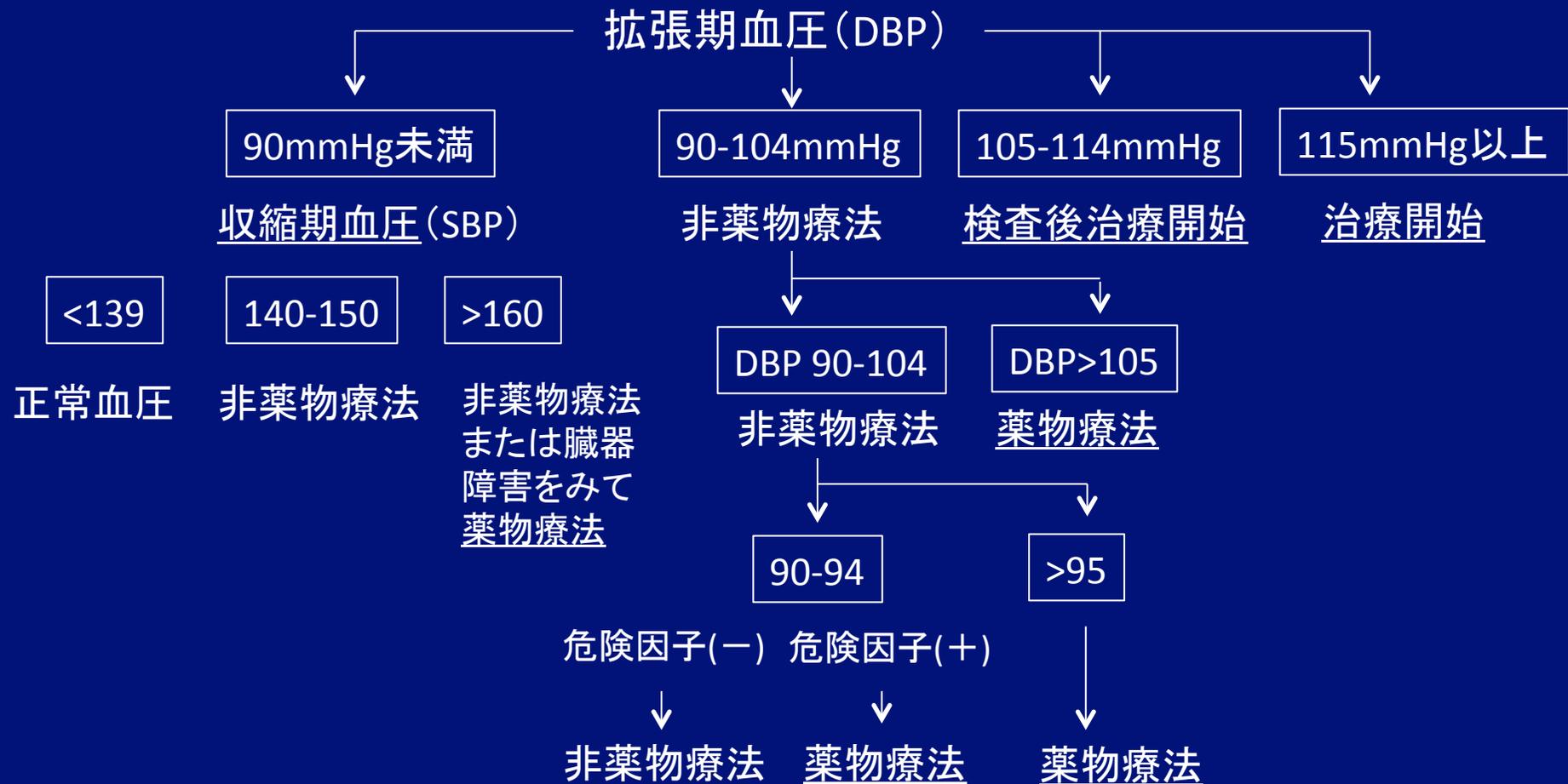
- 高血圧治療ガイドライン2000年版  
九州大学医学部第二内科 故藤島正敏先生
- 高血圧治療ガイドライン2004  
慶應義塾大学医学部内科 猿田享男
- 高血圧治療ガイドライン2009  
大阪大学名誉教授 荻原俊男先生
- 高血圧治療ガイドライン2014  
札幌医科大学学長 島本和明先生

# 高血圧治療のてびきによる診療のフローチャート

(平成2年:厚生省・日本医師会編)

診察(問診・身体所見・臨床検査)

(血圧は日を替えて2回以上測定)



# 高血圧診療のてびきで推奨された第1次薬

	追加薬	適する病態
利尿薬	<ul style="list-style-type: none"> <li>• β遮断薬</li> <li>• ACE阻害薬</li> <li>• Ca拮抗薬(ジルチアゼム)</li> <li>• α遮断薬</li> <li>• 中枢性交感神経抑制薬</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 浮腫傾向</li> <li>• 心不全</li> <li>• 老年者</li> <li>• 女性</li> </ul>
β遮断薬	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 利尿薬、</li> <li>• Ca拮抗薬(ジルチアゼム)、</li> <li>• 血管拡張薬</li> <li>• α遮断薬</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 頻脈傾向</li> <li>• 労作性狭心症</li> <li>• 若年者</li> </ul>
ACE阻害薬	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 利尿薬</li> <li>• Ca拮抗薬</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 糖尿病</li> <li>• 心不全</li> <li>• 老年者</li> </ul>
Ca拮抗薬	<ul style="list-style-type: none"> <li>• β遮断薬</li> <li>• 利尿薬</li> <li>• ACE阻害薬、</li> <li>• 中枢性交感神経抑制薬</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 狭心症</li> <li>• 重症高血圧</li> <li>• 老年者</li> <li>• 糖尿病</li> </ul>

## 日本における診療ガイドラインの作成の経緯

- 日本の医療レベルを向上させる対策を検討する委員会として、厚生労働省・医政局が医療技術評価検討会(委員長:高久史磨教授:1998年)を設置した。この委員会において経験的医療からEBMに基づく医療への転換が必要とされた。
- EBMに基づく医療の普及のためには、各診療領域で診療ガイドラインの作成が有用であるとされ、日本人のエビデンスに基づく診療ガイドラインを作成することになった。

# 厚生労働省の医療技術評価推進検討会で ガイドラインの作成が必要とされた上位10疾患

1. 本態性高血圧症
2. 糖尿病
3. 喘息
4. 急性心筋梗塞およびその他の虚血性心疾患
5. 白内障
6. 慢性関節リウマチ
7. 脳梗塞
8. 腰痛症
9. 胃潰瘍
10. くも膜下出血およびその他の脳出血

# 高血圧、糖尿病と高脂血症の頻度

高血圧 約4000万人

糖尿病 約2210万人

強く疑われる人 890万人

可能性を否定できない人 1320万人

高脂血症 約3000万人

# 日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン 2000年版

## JSH 2000

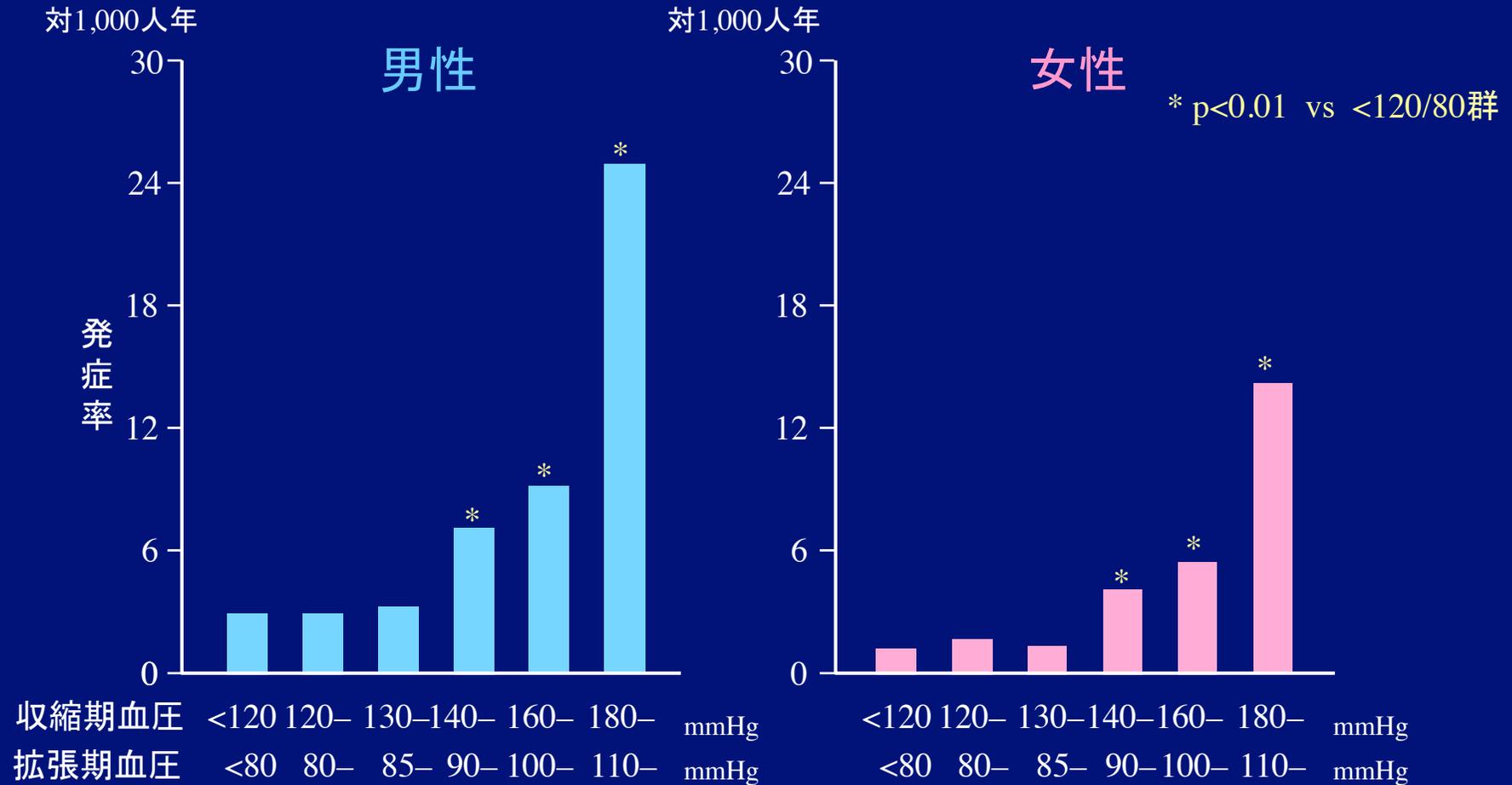
日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会  
Guidelines Subcommittee of the Japanese Society of Hypertension

# 高血圧治療ガイドライン作成上のポイント

1. 血圧の測定法とその正常値
  - 高血圧
  - 診療室血圧
  - 家庭血圧
  - 携帯型血圧計による24時間血圧
2. 高血圧の原因と高血圧による臓器障害の検査
  - 血液・尿検査
  - 胸部レントゲン検査、心電図、眼底検査
  - 超音波検査、CT検査、血管造影検査等
  - PWV(脈波伝播速度)
3. 高血圧の重症度分類と治療開始時期
4. 高血圧の治療法
  - 生活習慣の修正と薬物療法
5. いかなる降圧薬を使用するのか
6. 降圧目標

# 血圧分類別にみた脳梗塞発症率

—久山町降圧薬非服用者，年齢調整 1961～1993年—



(谷崎弓裕 他, 第21回日本高血圧学会総会, 1998)

140/90mmHg以上の高血圧レベルから有意に上昇している

# 高血圧の原因

1. 本態性高血圧(いまだ原因が明らかでない) 85%
2. 二次性高血圧(何らかの明らかな原因あり) 15%
  - ① 内分泌性高血圧(ホルモンによるもの)
  - ② 腎性高血圧(腎炎、妊娠腎、嚢胞腎など)
  - ③ 血管異常によるもの(腎血管性高血圧など)
  - ④ 脳・神経系障害(脳打撲、腫瘍など)
  - ⑤ 薬剤性高血圧

# 高血圧治療ガイドライン2000年版で示された 高血圧の原因究明と臓器障害判定のための検査

1. 病歴と身体所見（血圧、肥満度、心拍数）
2. 臨床検査
  - 血算と血液化学検査
  - 尿検査
  - 胸部X線検査、心電図
  - 眼底検査
  - 心エコー、頸部血管エコー検査

# 日本の高血圧治療ガイドライン における血圧の分類

	収縮期血圧 (mmHg)		拡張期血圧 (mmHg)
至適血圧	<120	かつ	<80
正常血圧	120-129	かつ	80-85
正常高値血圧	130-139	または	85-89
I 度高血圧	140-159	または	90-99
II 度高血圧	160-179	または	100-109
III 度高血圧	180 $\leq$	または	110 $\leq$
収縮期高血圧	140 $\leq$	かつ	<90

# 生活習慣の修正項目

1. 食塩制限6g/日未満。
2. 野菜・果物の積極的摂取。<sup>\*</sup>  
コレステロールや飽和脂肪酸の摂取を控える。
3. 適正体重の維持: BMI(体重(kg) ÷ [身長(m)]<sup>2</sup>)で25を超えない。
4. 運動療法: 心血管病のない高血圧患者が対象で、有酸素運動を毎日30分以上を目標に定期的に行う。
5. アルコール制限: エタノールで男性は20~30mL/日以下、女性10~20mL/日以下。
6. 禁煙。

生活習慣の複合的な修正はより効果的である。

<sup>\*</sup>ただし、野菜・果物の積極的摂取は、重篤な腎障害を伴うものでは、高K血症をきたす可能性があるので推奨されない。

また、果物の積極的摂取は摂取カロリーの増加につながることもあるので、糖尿病患者では推奨されない。

# 降圧薬の積極的な適応と禁忌

	積極的な適応	禁忌
Ca拮抗薬	高齢者、狭心症、脳血管障害、糖尿病	心ブロック(ジルチアゼム)
ACE阻害薬	糖尿病、心不全、心筋梗塞、左室肥大、軽度の腎障害、脳血管障害、高齢者	妊娠、高カリウム血症、両側腎動脈狭窄
A II 受容体拮抗薬	ACE阻害薬と同様、特に咳でACE阻害薬が使用できない患者	妊娠、高カリウム血症、両側腎動脈狭窄
利尿薬	高齢者、心不全	痛風、高尿酸血症
$\beta$ 遮断薬	心筋梗塞後、狭心症、頻脈	喘息、心ブロック、末梢循環不全
$\alpha$ 遮断薬	脂質代謝異常、前立腺肥大、糖尿病	起立性低血症

## 2000年当時、日本の高血圧治療で明らかでなかったこと

1. 高血圧治療の第1次薬としてCa拮抗薬なのかACE阻害薬/ARBか。
2. 高齢者—65歳未満と65歳以上75歳未満の降圧目標
3. 少量の利尿薬が日本人でも第1次薬として適する  
のか。
4. 診察室血圧と家庭血圧のどちらに重点をおくべき  
か。
5. 最も適する併用療法
  1. Ca拮抗薬が第1次薬の場合—ARBか $\beta$ 遮断薬か利尿薬
  2. ARBが第1次薬の場合—利尿薬かCa拮抗薬

# 日本高血圧学会が最初に後援した 主な大規模臨床試験

1. CASE-J研究 ( Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan Trial)
2. JATOS研究 ( The Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients)
3. DIME研究 (Diuretics in the Management of Essential Hypertension Study)
4. HOMED-BP研究 (Hypertension Objective Treatment Based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure Study)
5. COPE研究 (Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial)
6. VALISH研究 (Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study)
7. COLM研究 (Combination of Olmesartan and Calcium Channel Blocker or Diuretics in High Risk Elderly Hypertensive Patients Study)



# CASE-J研究会：組織図 (敬称略)

## 研究代表者

**猿田享男**

慶應義塾大学

## プロトコル作成委員会委員長

**福井次矢**

聖路加国際病院

## 研究責任者

(京都大学EBM共同研究センター長)

**中尾一和**

京都大学

## 運営委員会委員長

**荻原俊男**

大阪大学

## 独立データモニタリング委員会委員長

**故藤島正敏**

九州大学

## イベント委員会委員長

**柘山幸志郎**

門司病院

# CASE-J研究の概要

## 試験デザイン

## PROBE法

ハイリスク高血圧症

20~85歳

$\geq 140/90$ mmHg

(70歳未満)

$\geq 160/90$ mmHg

(70歳以上)

カンデサルタン4~8mg/日(最大12mg/日)

降圧目標

60歳未満: 130/85mmHg

60歳以上: 140~160/90mmHg

他のCa拮抗薬・RA系抑制薬は併用禁止

アムロジピン2.5~5mg/日(最大10mg/日)

3年以上

[ハイリスク基準]下記の心血管系リスク因子を1つ以上有する

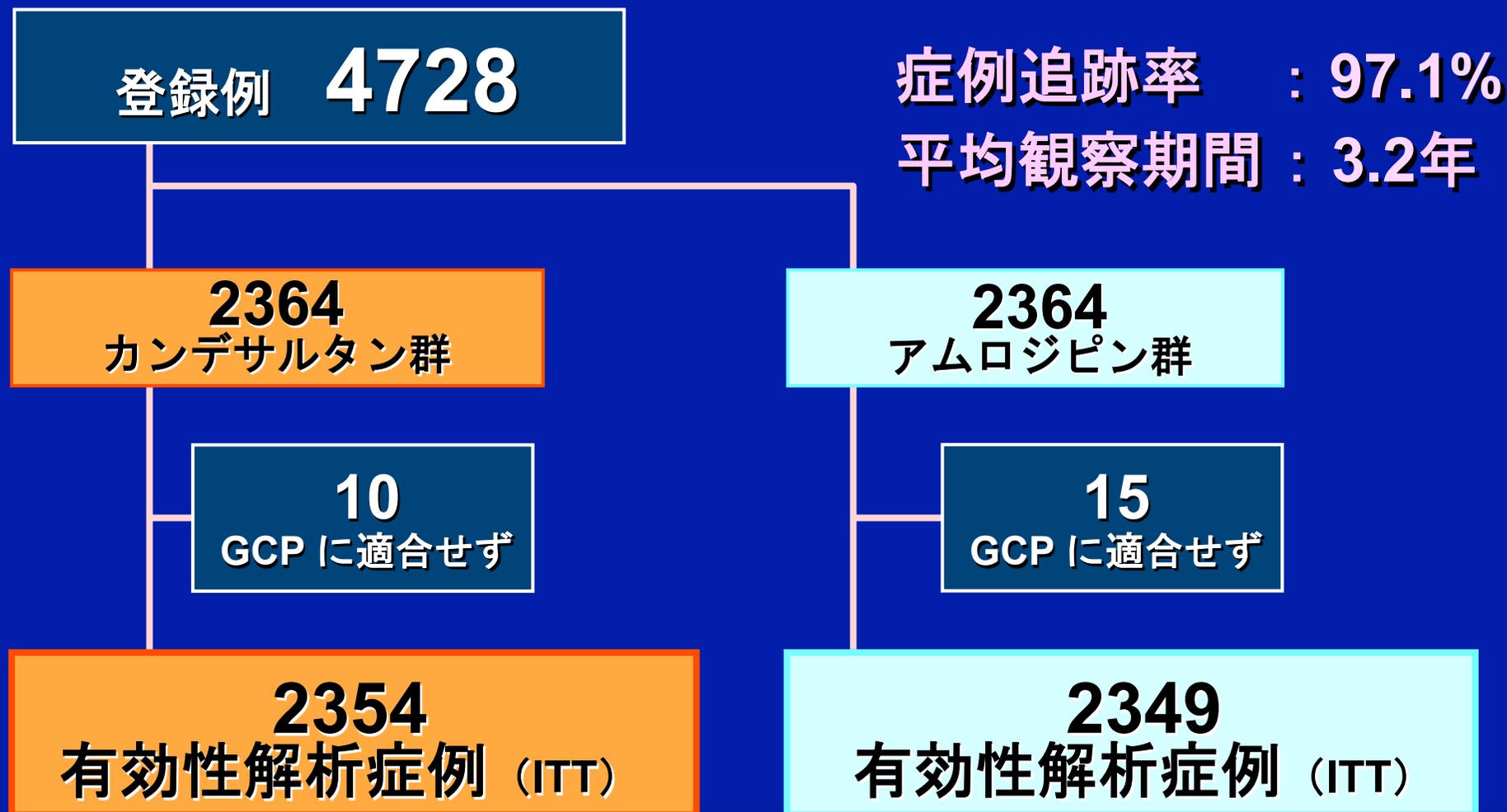
$\geq 180/110$ mmHg、2型糖尿病、脳(6ヶ月以上前の脳出血・脳梗塞・TIAの既往)、

心臓(左室肥大、狭心症、6ヶ月以上前の心筋梗塞既往)、尿蛋白(3ヶ月以内)、

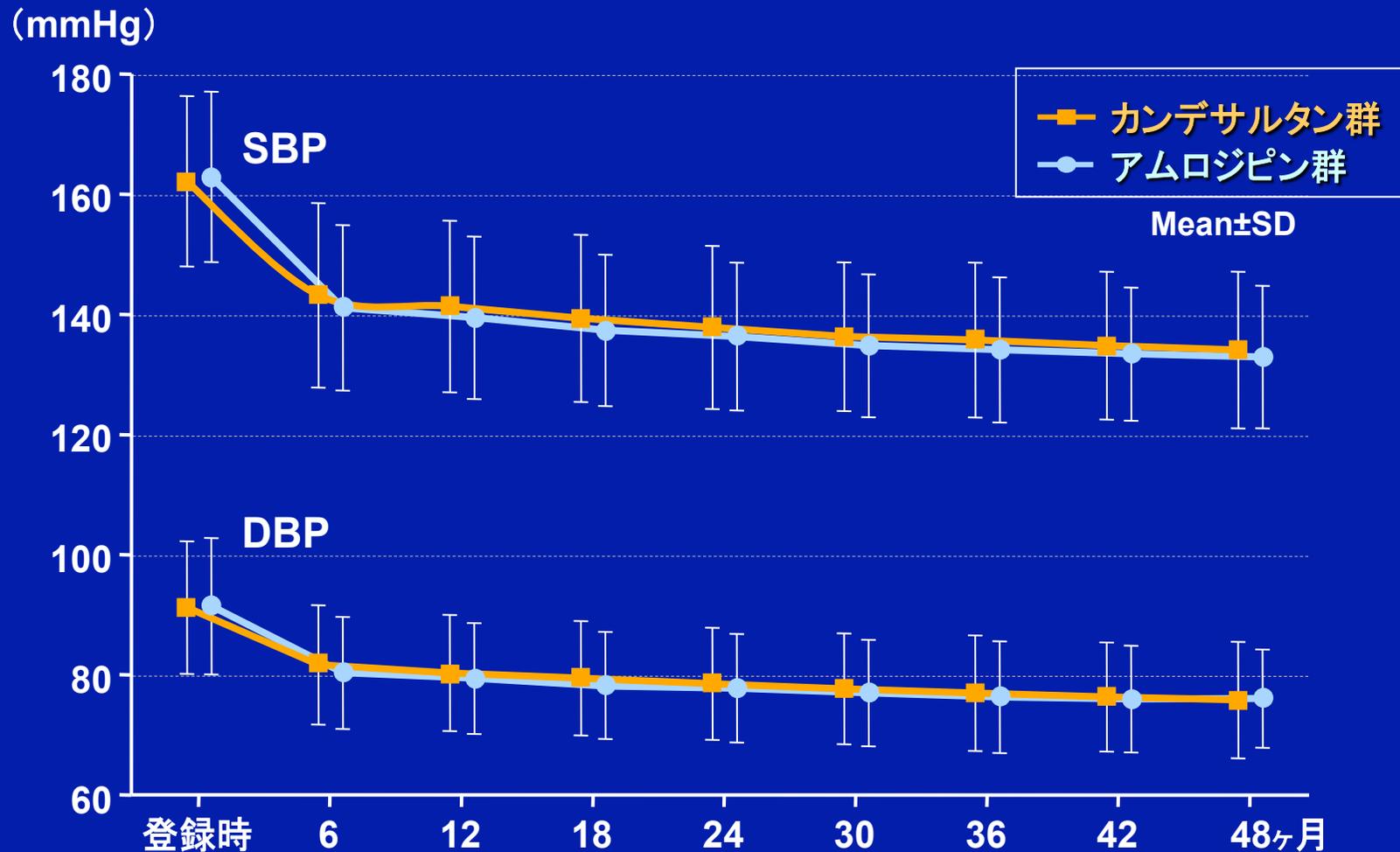
腎障害( $sCr \geq 1.3$ mg/dL)、動脈硬化性末梢動脈閉塞症(Foutaine分類2度以上)

# 登録症例の内訳

-登録例数・観察期間・追跡率-



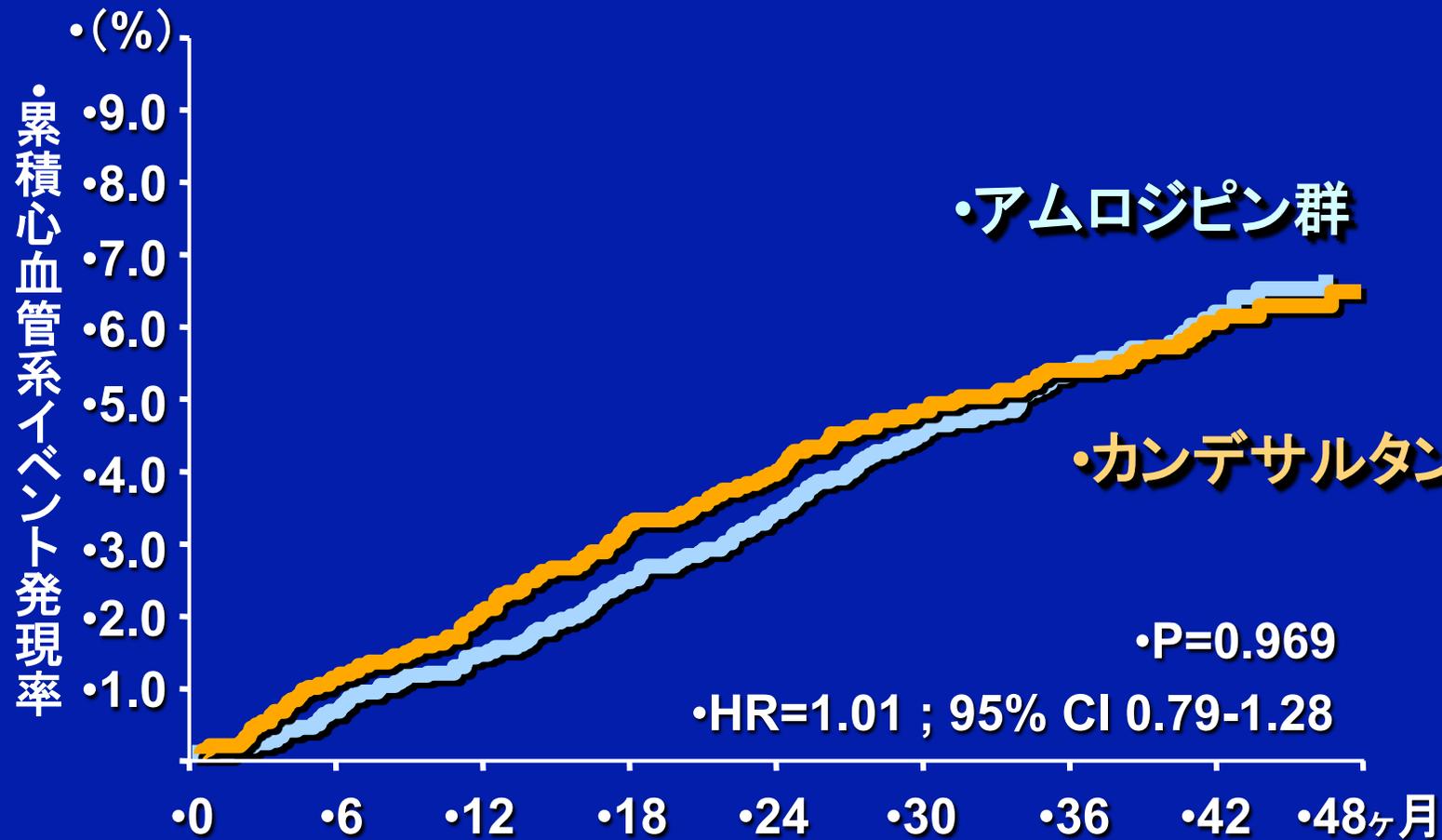
# 血圧の推移



カンデサルタン群 : 162.5±14.2 / 91.6±11.0 → 134.4±13.0 / 76.2±9.7 mmHg (4年後)

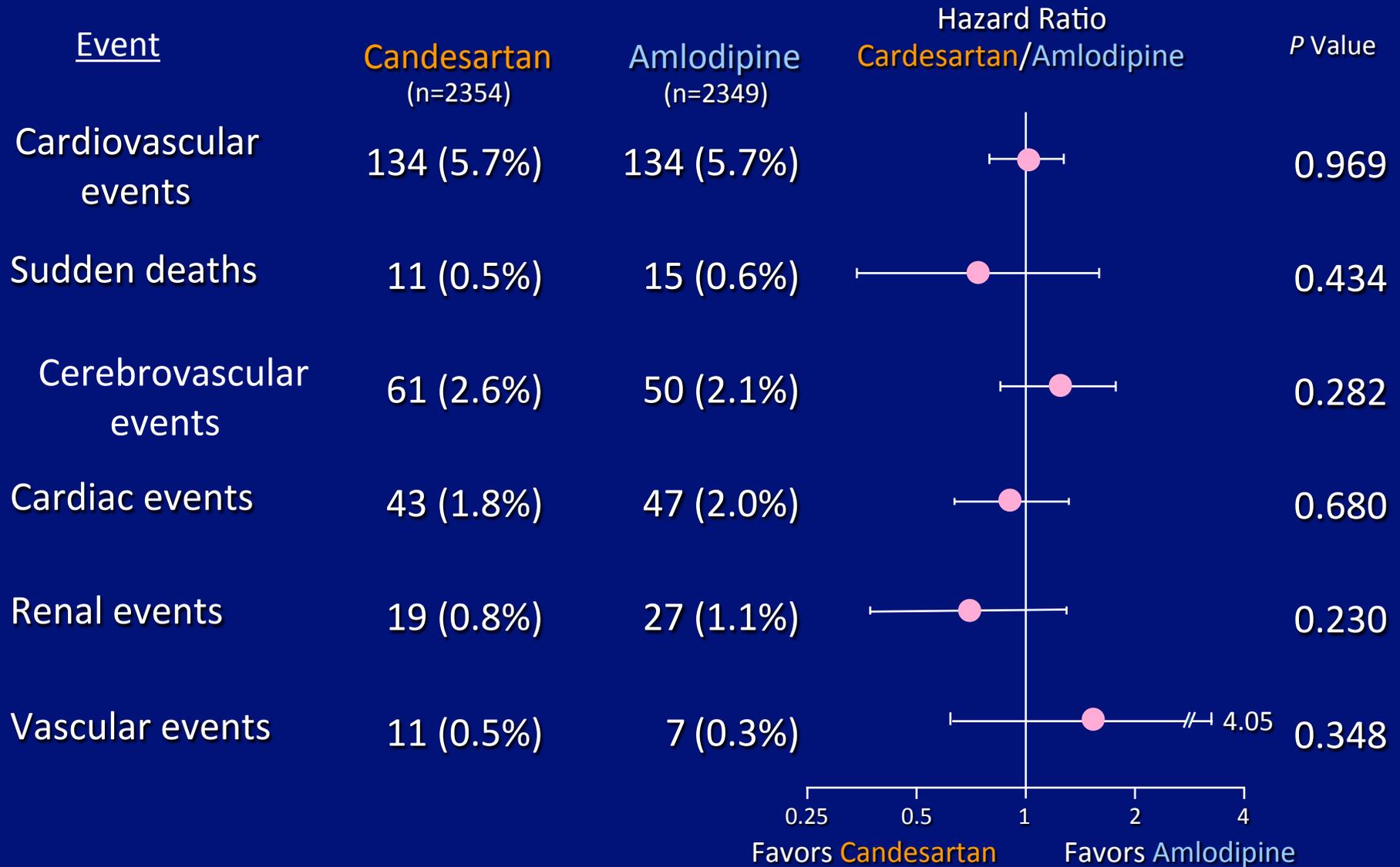
アムロジピン群 : 163.2±14.2 / 91.8±11.4 → 133.2±11.8 / 76.4±8.2 mmHg (4年後)

# ・主要評価項目：心血管系イベント



- ・カンデサルタン群 7.7 / 1000 人・年
- ・アムロジピン群: 17.6 / 1000 人・年

# Main Results of CASE-J Comparison of Cardiovascular Events



## CASE-J Exにおける重篤な有害事象

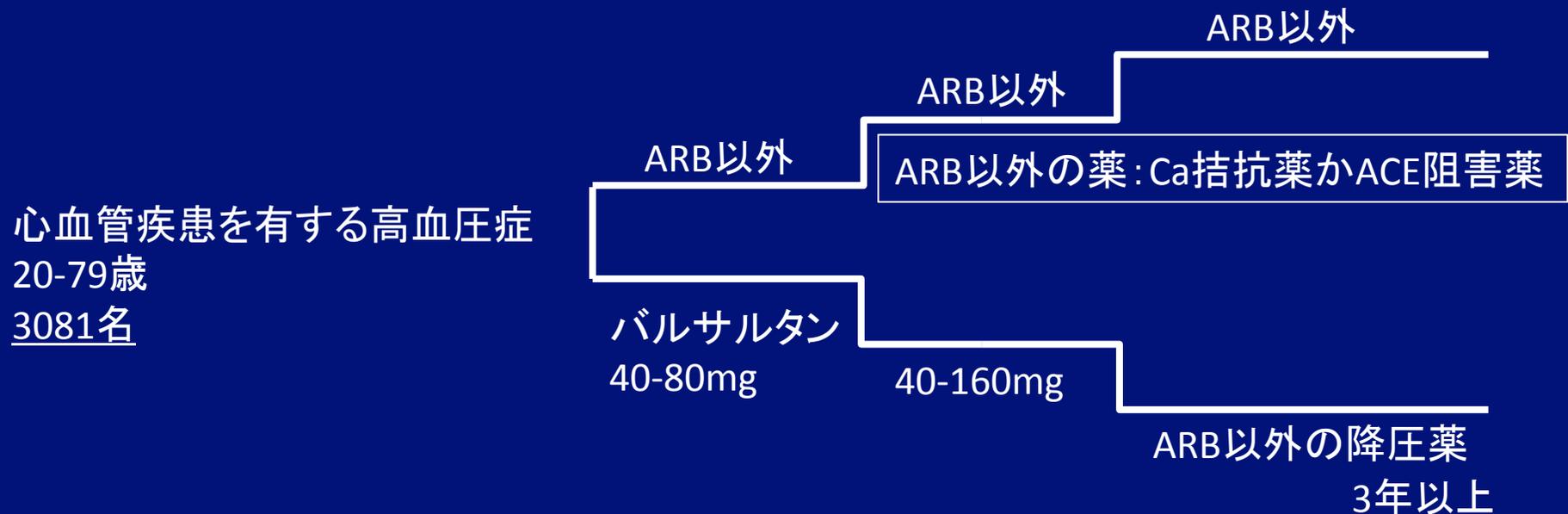
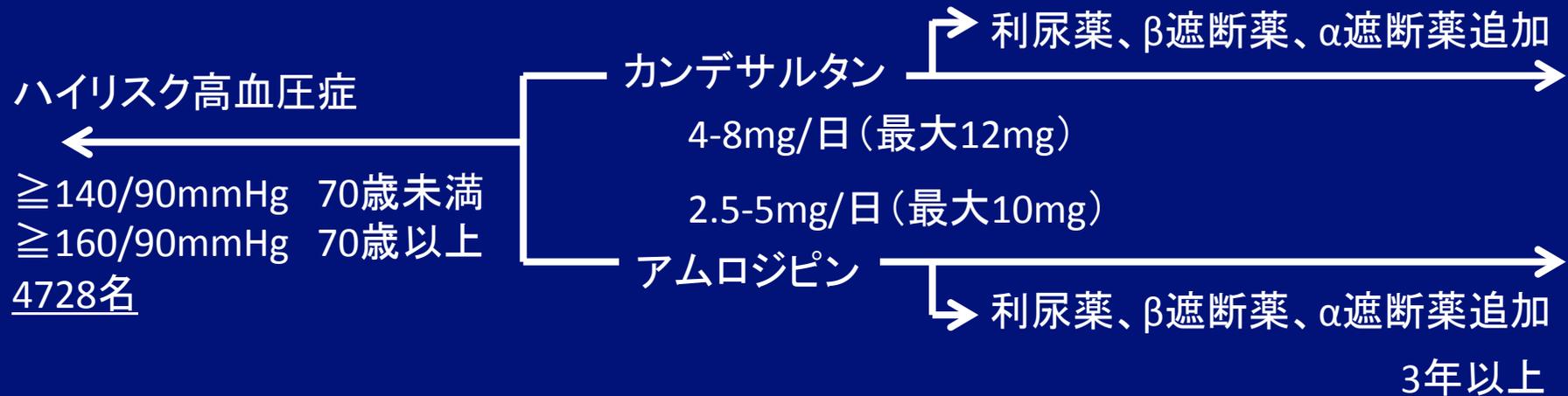
	カンデサルタン群	アムロジピン群
• 重篤な有害事象	211名 (9.0%)	233名 (10.6%)
• 悪性腫瘍	67名 (2.9%)	84名 (3.9%)

# CASE-J研究から教えられたこと

- ARBのカンデサルタンと作用持続の長いCa拮抗薬アムロジピンの降圧効果は、長期間にわたってほぼ同等であり、脳・心血管疾患の発症防止効果に関しても大差ない。副作用の発症頻度も同薬剤とも少ない。
- 糖尿病の発症抑制効果や、腎障害の進展阻止効果、また心肥大の退縮効果に関しては、ARBの方が優れているように思われた。

以上の結果から、日本人にはCa拮抗薬とARBは第一次薬として推奨される薬剤で、特に臓器保護にはARBが適すと考えられた。

# CASE-J TrialとJikei Heart Trialの研究デザイン

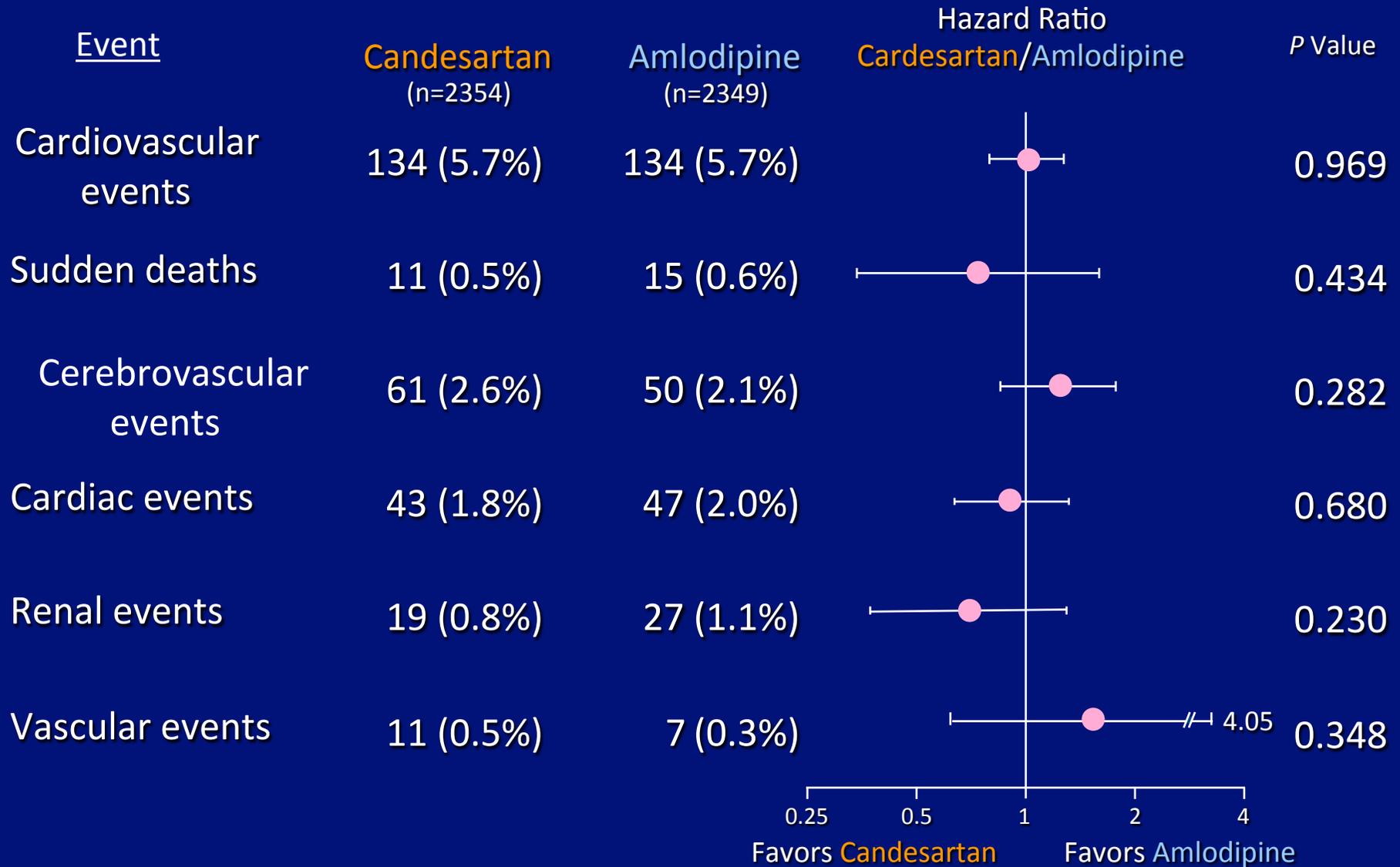


# ARBのカンデサルタンと バルサルタンの薬理的な差

	カンデサルタン	バルサルタン
受容体結合阻害 IC <sub>50</sub> 値 (nM)	0.78	3.1
Ki値 (nM)	0.57	2.2
AII収縮抑制 (IC <sub>50</sub> 値)	0.09	0.59
T/P比 (trough/peak ratio)	0.95	0.65
排泄 腎/肝比	33/67	12/83

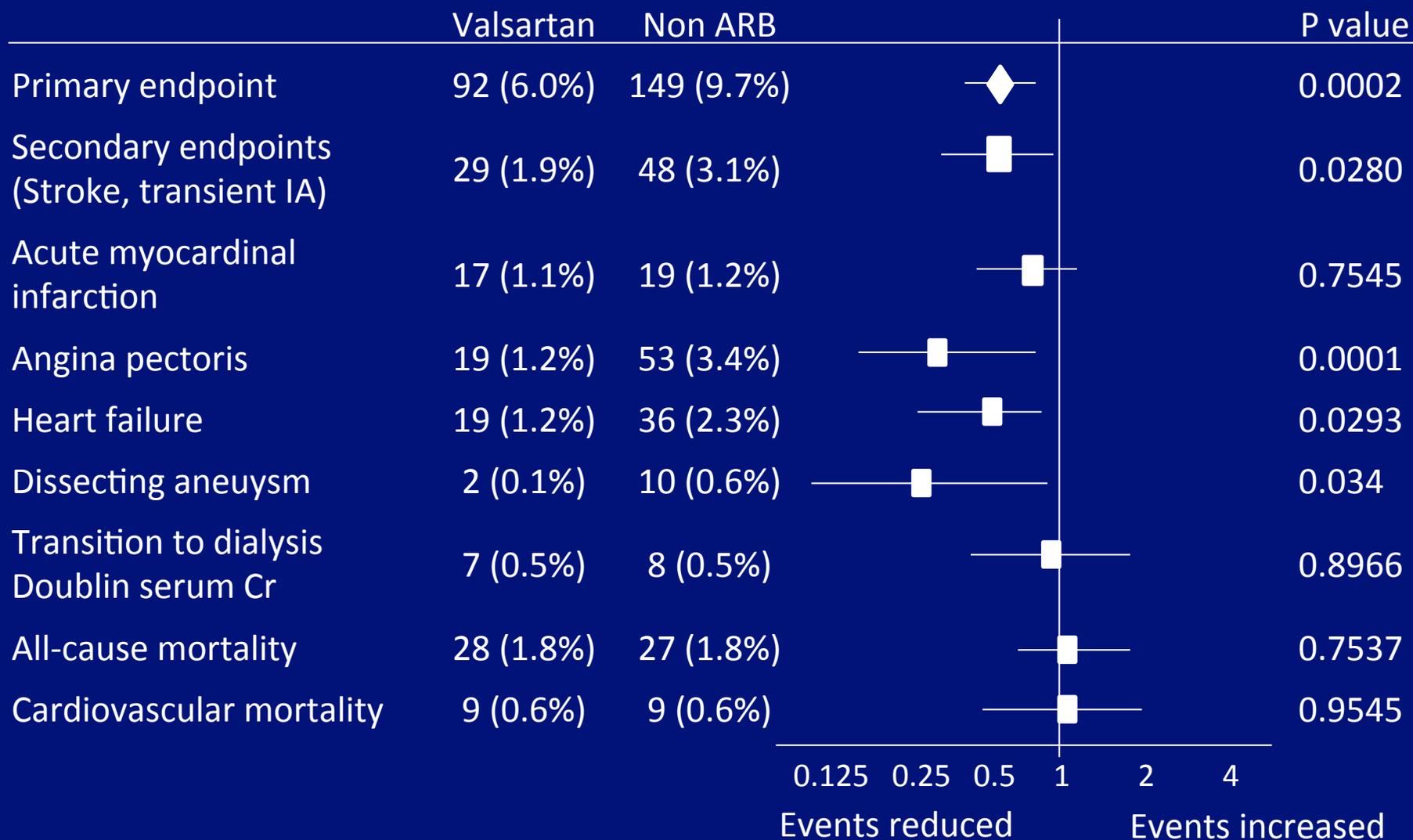
# Main Results of CASE-J

## Comparison of Cardiovascular Events



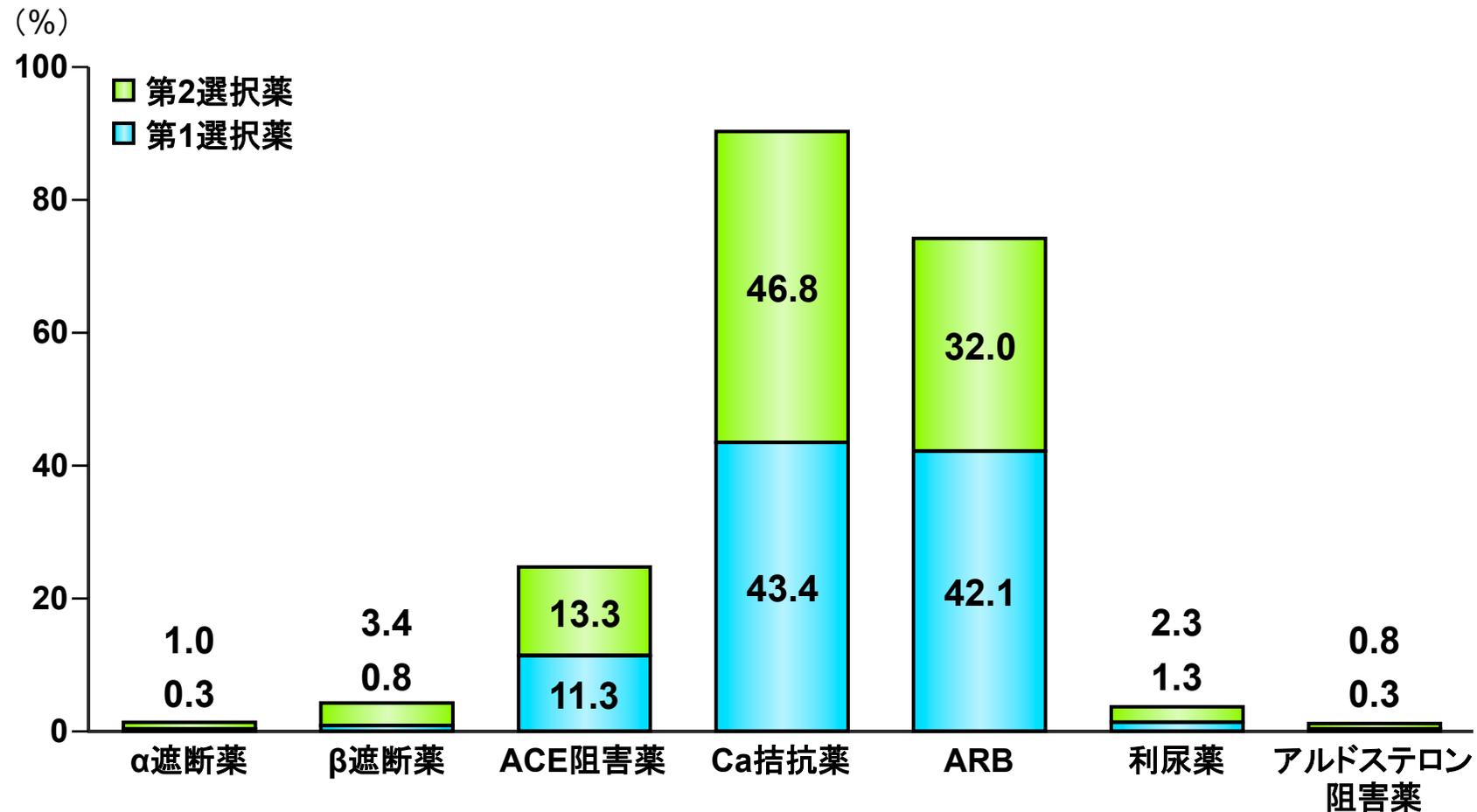
# Main Results of Jikei Heart Study

## Comparison of Cardiovascular Events



# 降圧治療における第1選択薬と第2選択薬

Q: 降圧薬の第1選択薬、第2選択薬のタイプは？



日経BP社のメディカルオンラインの登録医師618例を対象に、2008年11月7日～16日の間にインターネットによるアンケート調査を実施した。

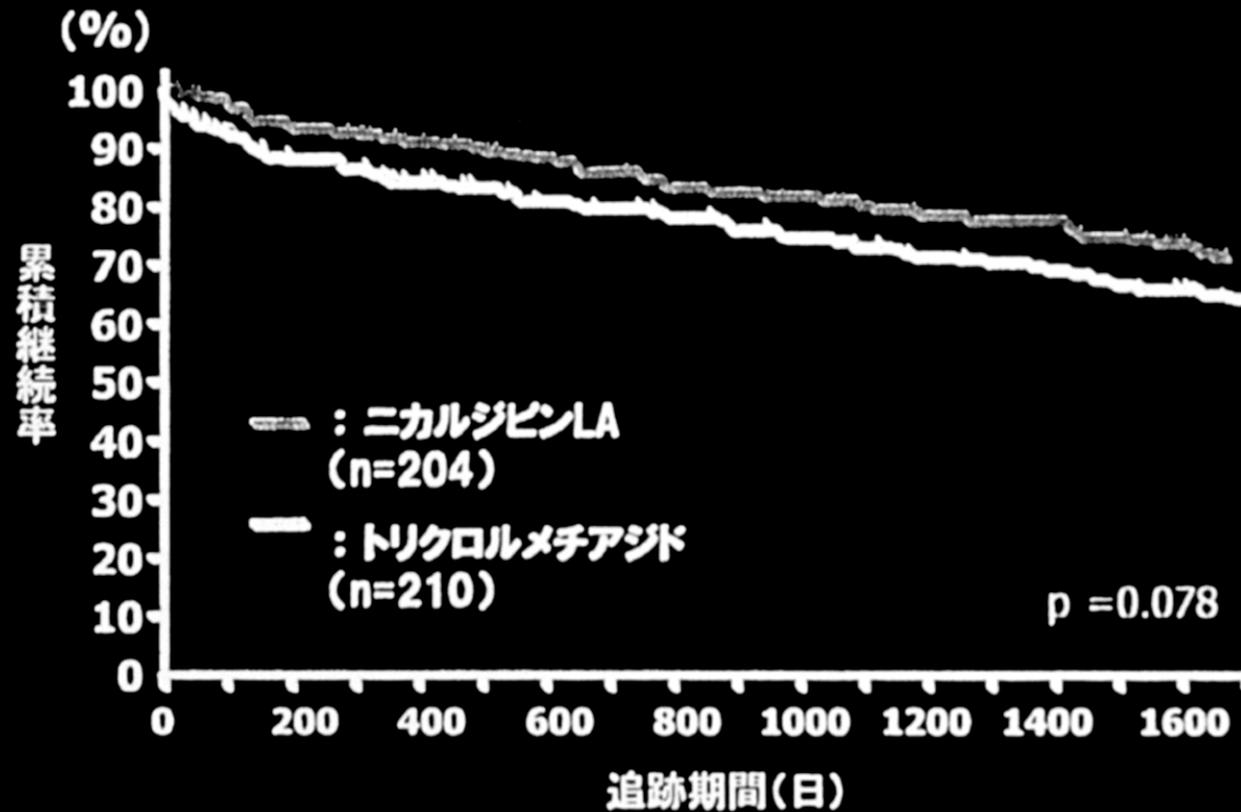
# National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensive (NICS-EH)

老年者高血圧患者長期治療計画 (Hypertension 1999;34:1129)

- 目的: 脳・心血管合併症の発症に対するニカルジピンLAとトリクロルメチアジドの効果の比較
- 登録: 60歳以上の老年者高血圧患者429名
- 方法: 無作為二重盲検法による群間比較(5年)
- 主要効果: 脳・心血管合併症の発症に両薬剤間に有意差なし
- この研究の問題点: 血圧のコントロール悪く、200/100mmHg以上に上昇したら中止して利尿薬に16名で中止、Ca拮抗薬は3名で中止

# NICS-EH

脳心血管合併症、血圧上昇、過度降圧、副作用などの医学的イベント



● Kuramoto, K. et al.: Hypertension 34: 1129 (1999)

# NICS-EH研究における非心血管系イベント、 副作用および血圧の異常変動の頻度

	Ca拮抗薬群	利尿薬群
副作用	6(2.9%)	9(4.3%)
倦怠感	1	3
しびれ感	0	1
肝障害	1	1
消化器障害	1	1
発疹	1	2
関節痛	1	0
高尿酸血症	0	1
末梢性浮腫	1	0
非心血管系イベント	14(6.9%)	16(7.6%)
癌	5	5
新規糖尿病	0	4
うつ病、痴呆	4	1
その他	5	6
血圧の異常変動	11(5.4%)	22(10.5%)
総計	31(15.2%)	47(22.4%)

# Diuretics in the Management of Essential Hypertension (DIME) Study

(日本人本態性高血圧患者における低用量利尿薬と糖尿病発生リスク)

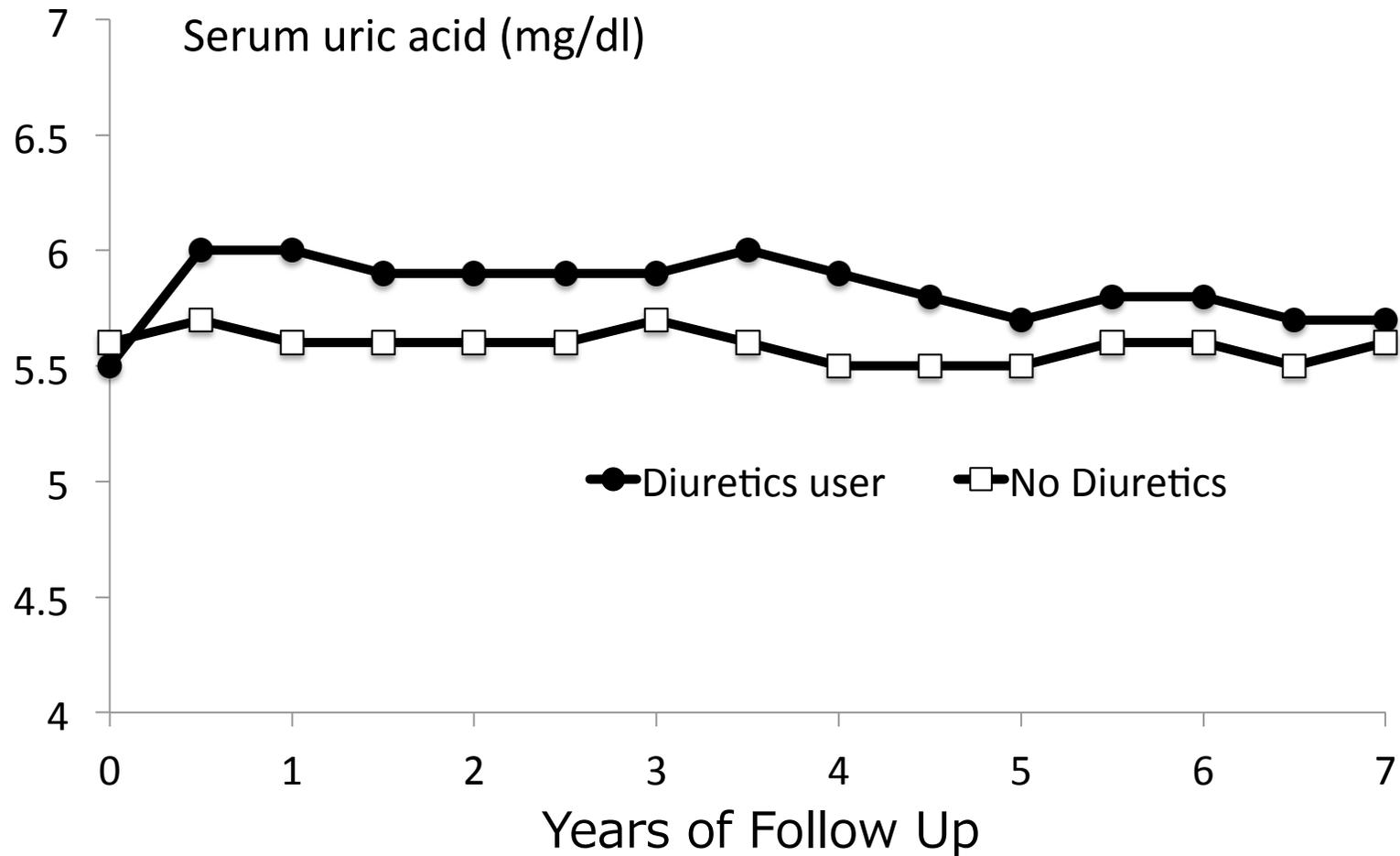
植田真一郎他、日本高血圧学会DIME研究グループ

糖尿病や痛風を合併していない本態性高血圧患者を無作為に利尿薬使用群と非使用群に割り当て、一次エンドポイントは新規糖尿病の発症とした。利尿薬使用群の用量は、ヒドロクロロチアジド12.5mg相当またはそれ以下とした。

利尿薬使用群 544名

利尿薬非使用群 586名 追跡期間 4.4年

# Changes in Serum Uric acid by groups

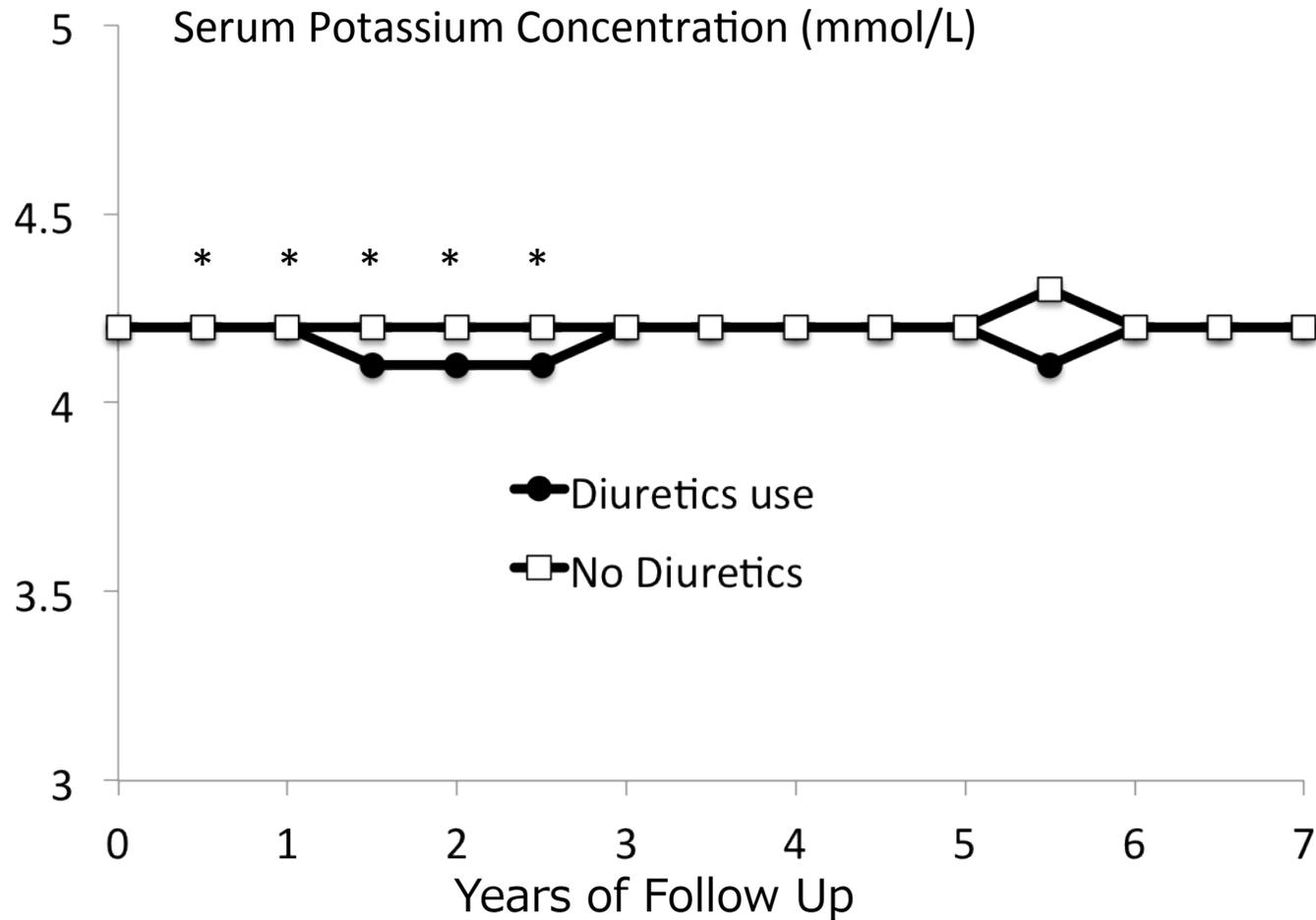


Diuretics use	544	444	401	369	251	178	88
No Diuretics	586	513	480	426	269	176	76

36

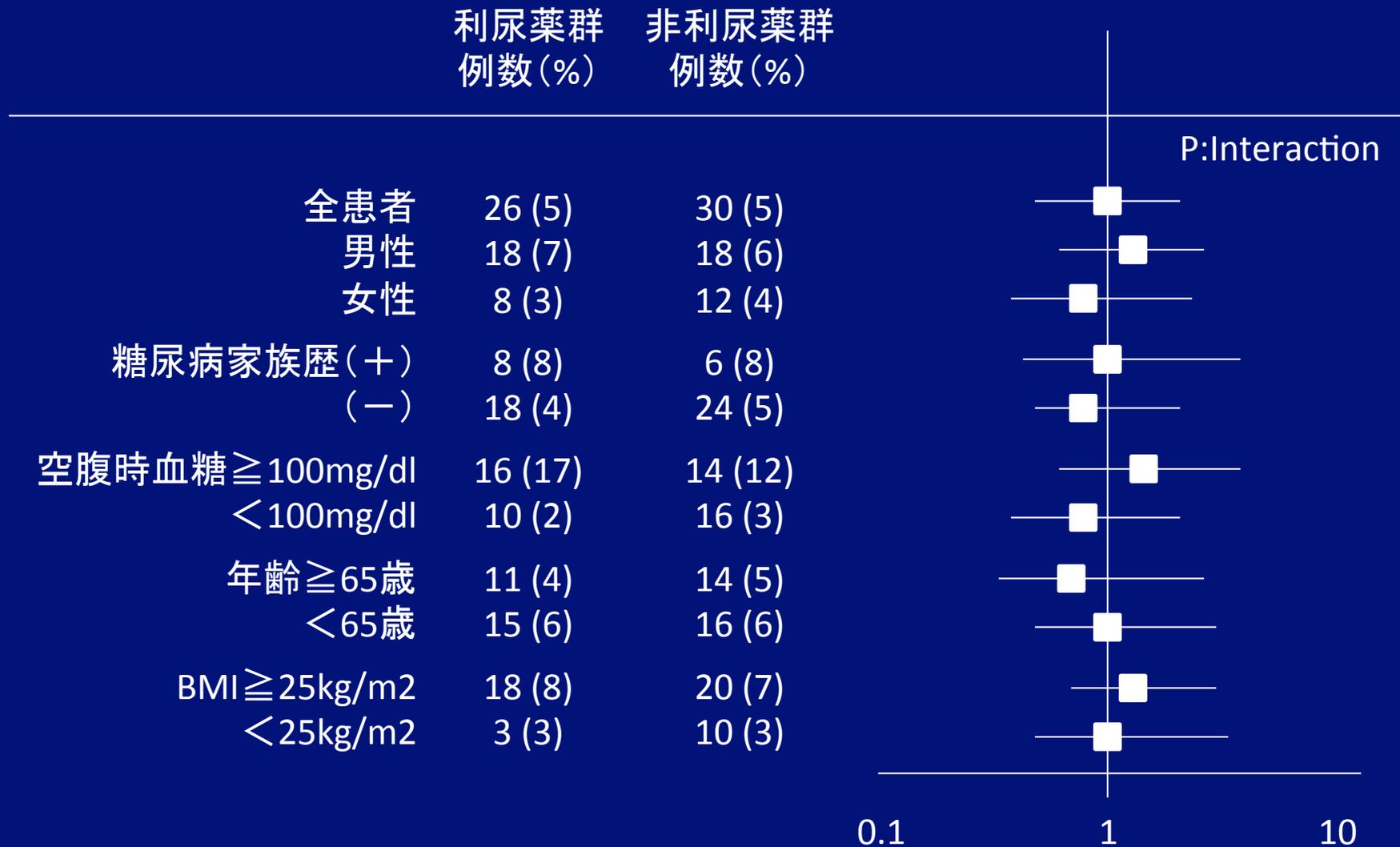
24

# Changes in Serum potassium by groups



	0	1	2	3	4	5	6	7
Diuretics use	544	436	494	367	255	180	92	
No Diuretics	586	519	481	422	274	176	77	

# 基礎データと糖尿病の発症との関係への利尿薬の影響



# DIME試験などから教えられたこと

少量のサイアザイド系利尿薬（通常の1/2量）の投与で高尿酸血症および低K血症を生じやすい。もう少し強い降圧効果と副作用を考慮すると、単独に使用するより、R-A系抑制薬やCa拮抗薬との併用がより有用と思われる。

# 単剤投与における目標血圧達成率

(Mori H et al: Hypertens Res 2006;29:143-151)

	血圧<140/90mmHg	≥140/90mmHg
Ca拮抗薬(n=5011)	40.3%	59.7%
利尿薬(n=226)	37.6%	62.4%
ACE阻害薬(n=939)	35.3%	64.7%
ARB(n=686)	34.0%	66.0%
β遮断薬(n=401)	36.9%	63.1%

## 併用薬に関する検討

1. COPE研究 (Prevention of Cardiovascular Events with Calcium Channel Blocker-based Combination Therapies in Patients with Hypertension: A Randomized Controlled Trial).

Matsuzaki H et al: J Hypertens 2011;29:1649-1659.

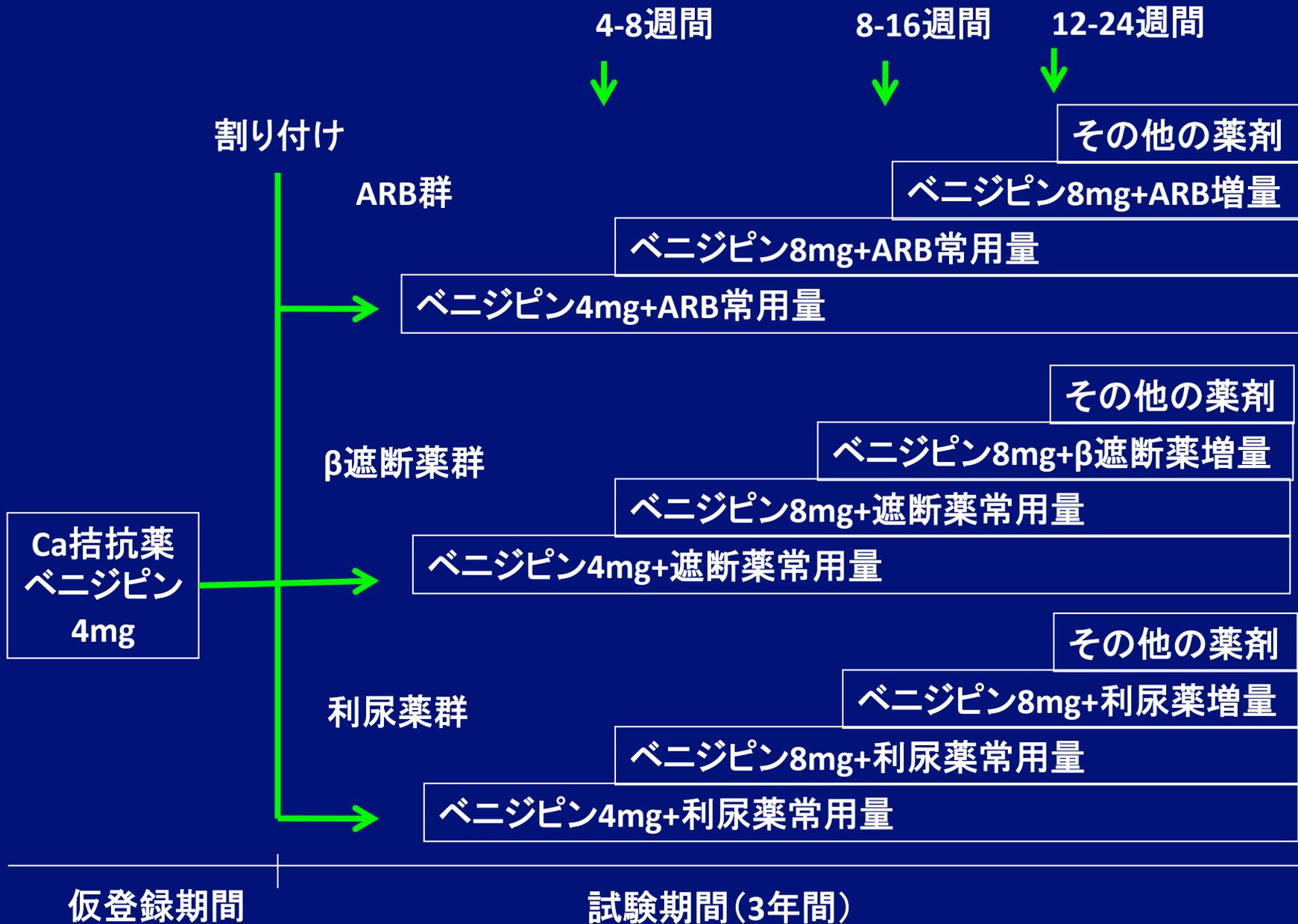
Ca拮抗薬のベニジピンを基礎薬として、その併用薬として利尿薬がよいのか、 $\beta$ 遮断薬がよいのか、ARBがよいのか、3年間にわたって観察した。

2. COLM研究 (Comparison of Combination of Olmesartan and a Calcium Channel Blocker or a Diuretic in Elderly Hypertensive Patients)

Ogihara T et al: 投稿中

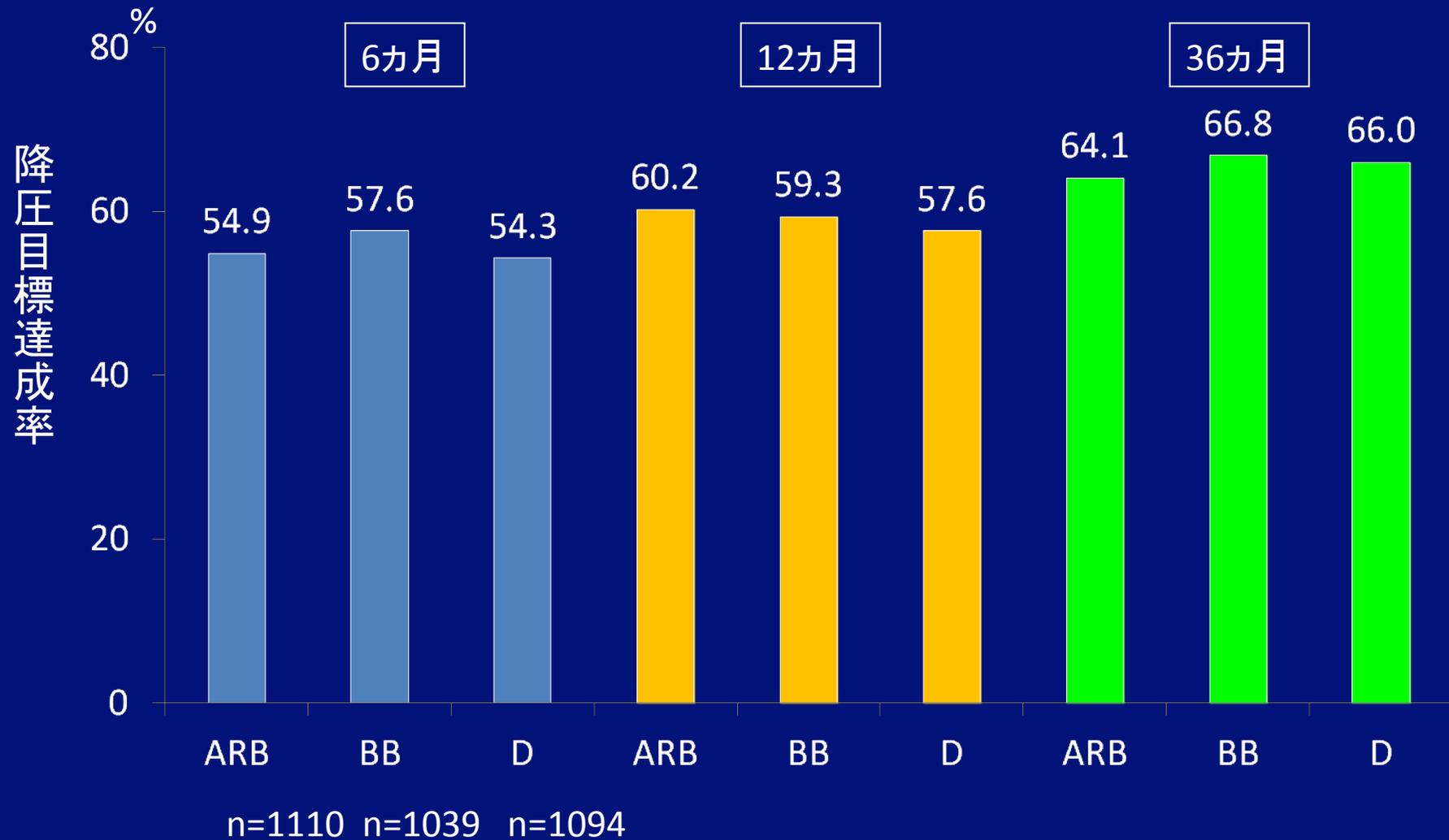
ARBのオルメサルタンを基礎薬として、そこに利尿薬を併用するのがよいのか、Ca拮抗薬がよいのかを3年間に亘る観察で検討。

# COPE研究の試験デザイン

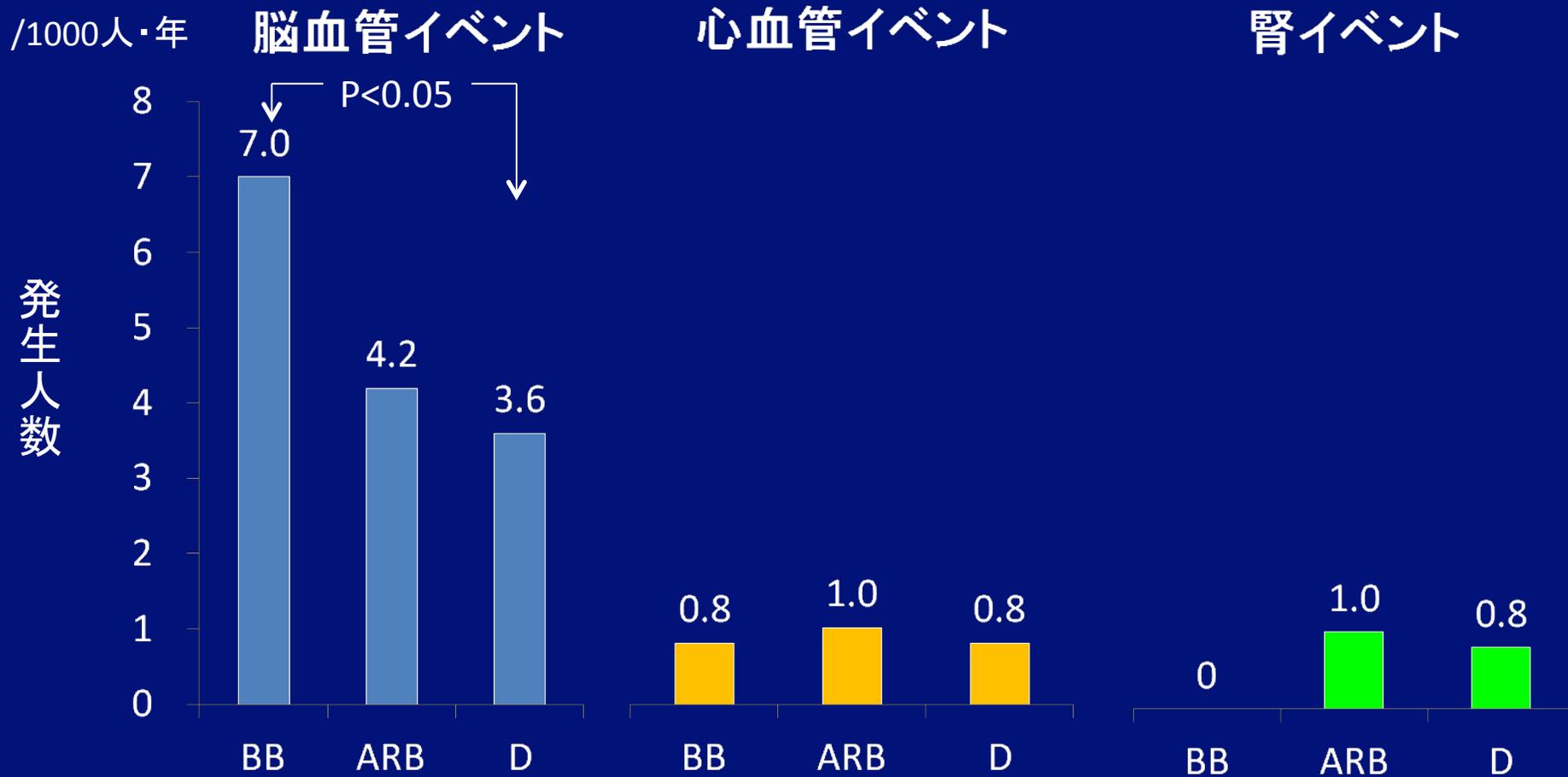


# COPE研究における降圧目標(<140/90mmHg)達成率

(Matsuzaki M et al: J Hypertens 2011;29:1649)

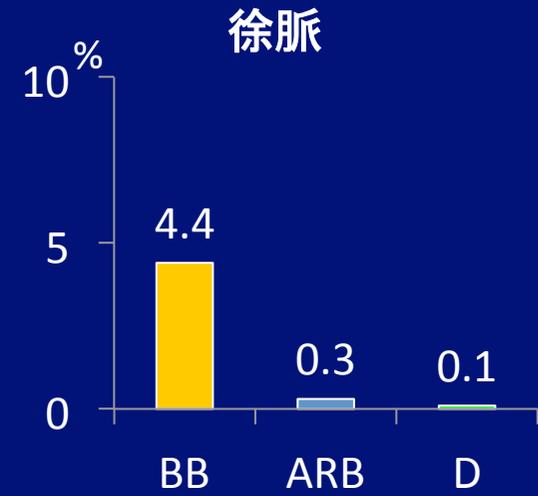
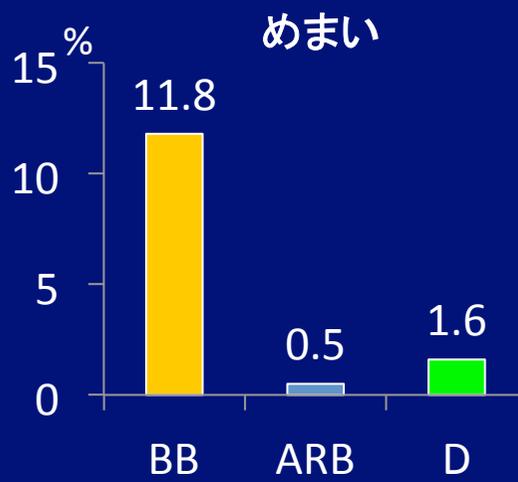
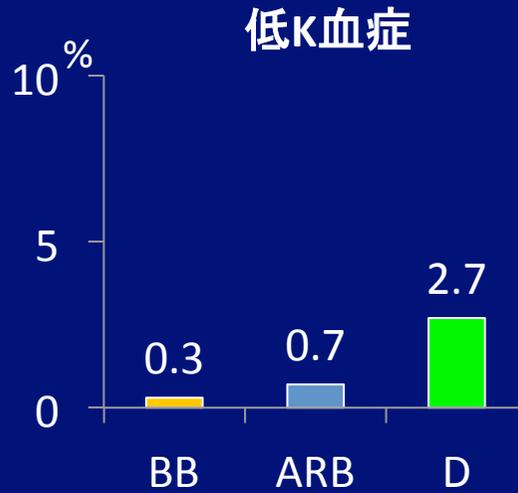
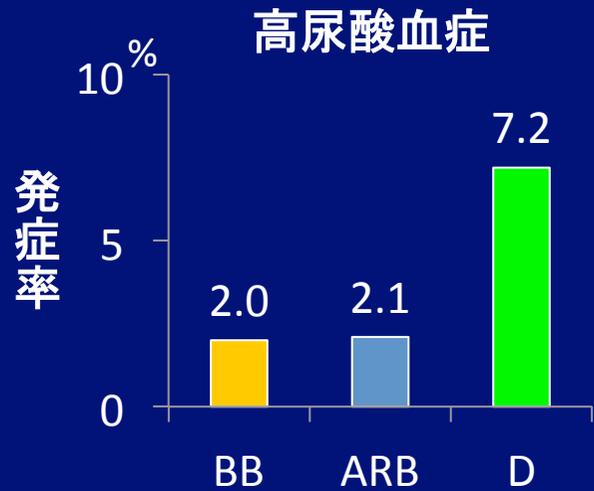


# ベニジピン+β遮断薬 (BB)、ARBまたは利尿薬 (D) の各群の心血管イベント発生の比較



(Matsuzaki M et al: J Hypertens 2011;29:1649-1659)

# 主な有害事象



BB:ベニジピン+β遮断薬

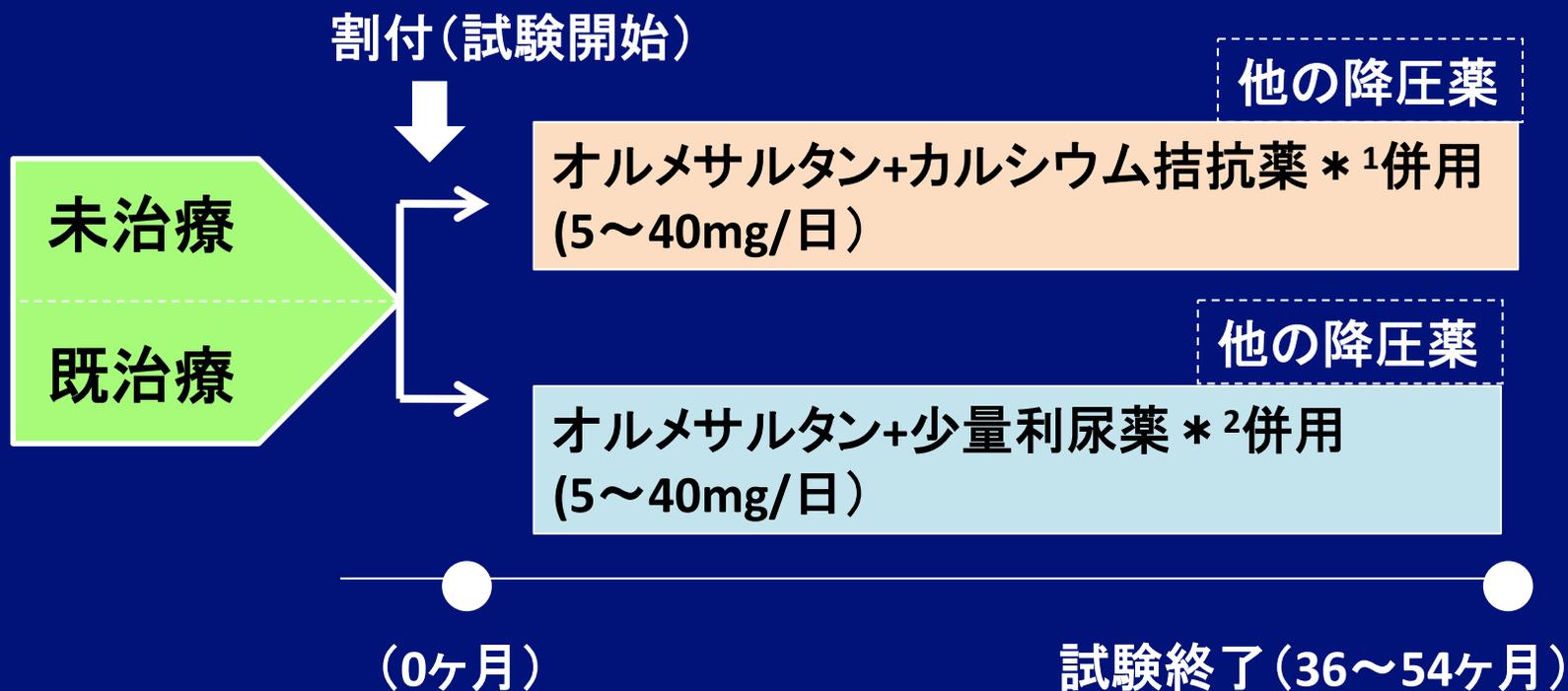
ARB:ベニジピン+ARB

D:ベニジピン+利尿薬

## COPE試験から教えられたこと

交感神経を亢進させることが比較的少ないCa拮抗薬を基礎薬とした降圧療法において、その併用薬としては少量の利尿薬が心血管イベント発症抑制の面では最も優れていた。ただし、糖尿病の新規発症と高尿酸血症の発症頻度は、高かった。それゆえ、糖尿病や高尿酸血症等、代謝面への異常のある高血圧症にはARBとの併用が適し、それらの合併症のない場合には利尿薬の併用が適すると思われる。

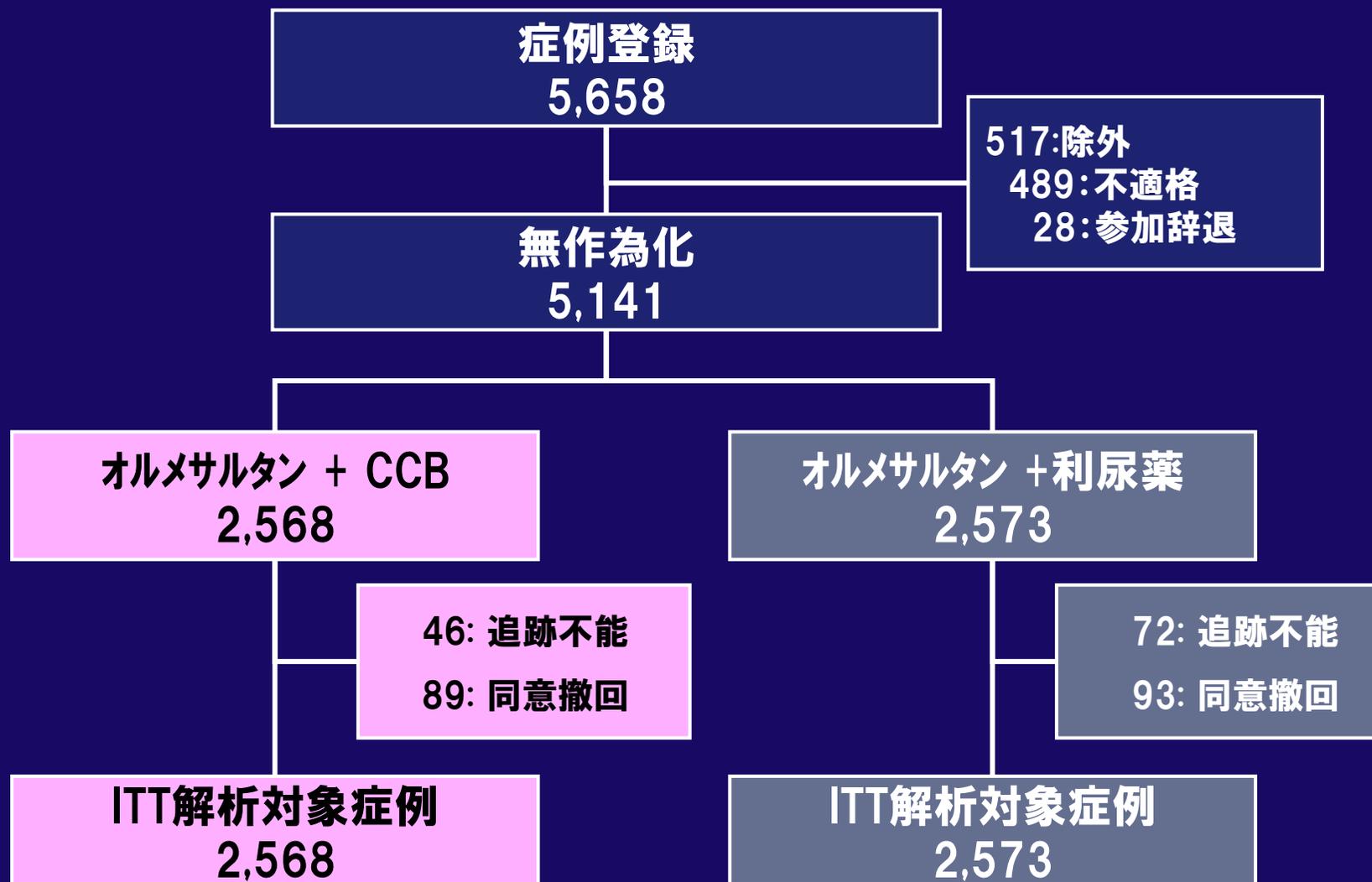
# COLM研究のデザイン



\* 1: アゼルニジピン、アムロジピン

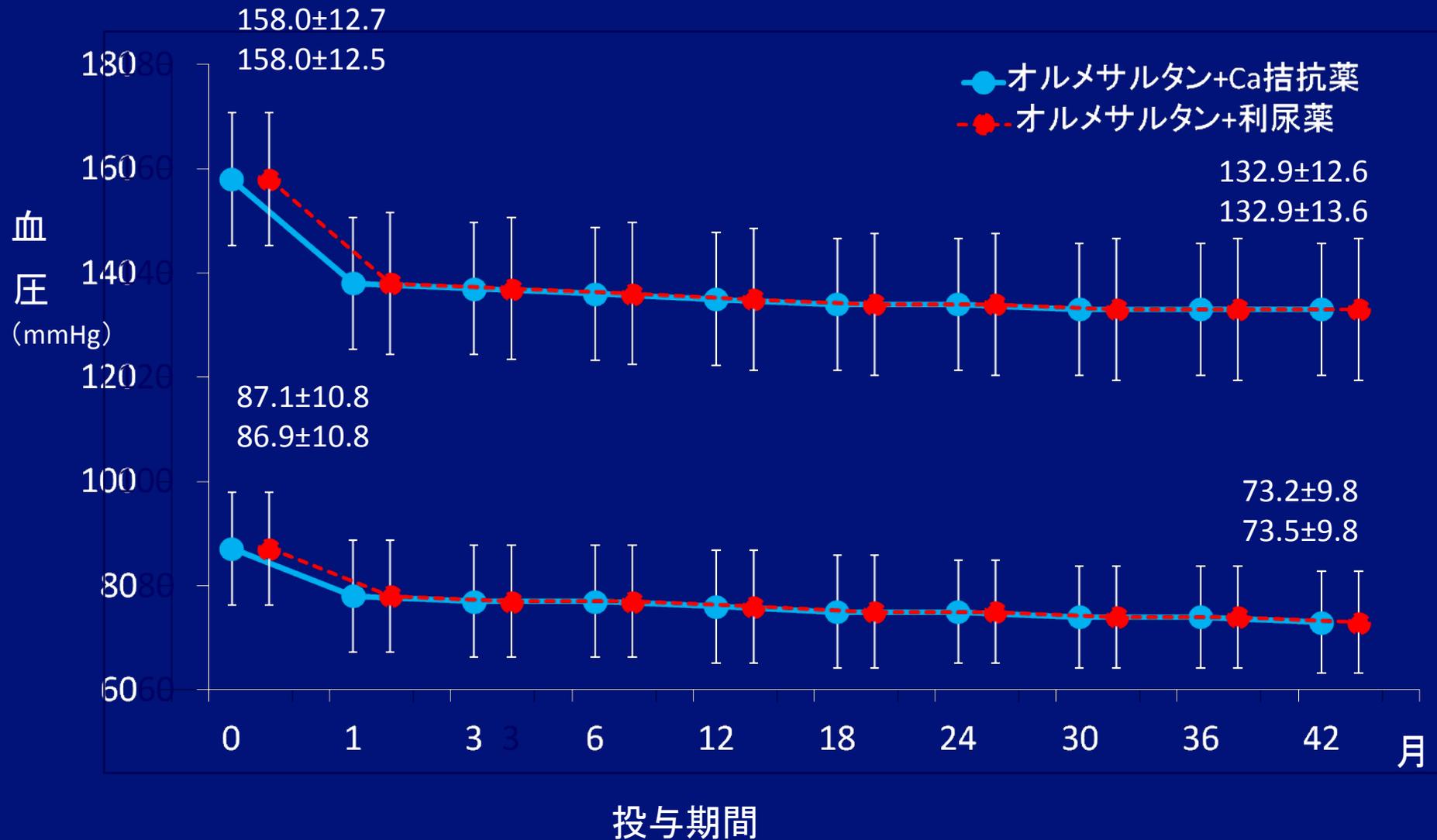
\* 2: トリクロルメチアジド、インダパミドなど(サイアザイド系類似利尿薬を含む)

# 症例のフォロー状況



フォロー期間: 3.3年(中央値)

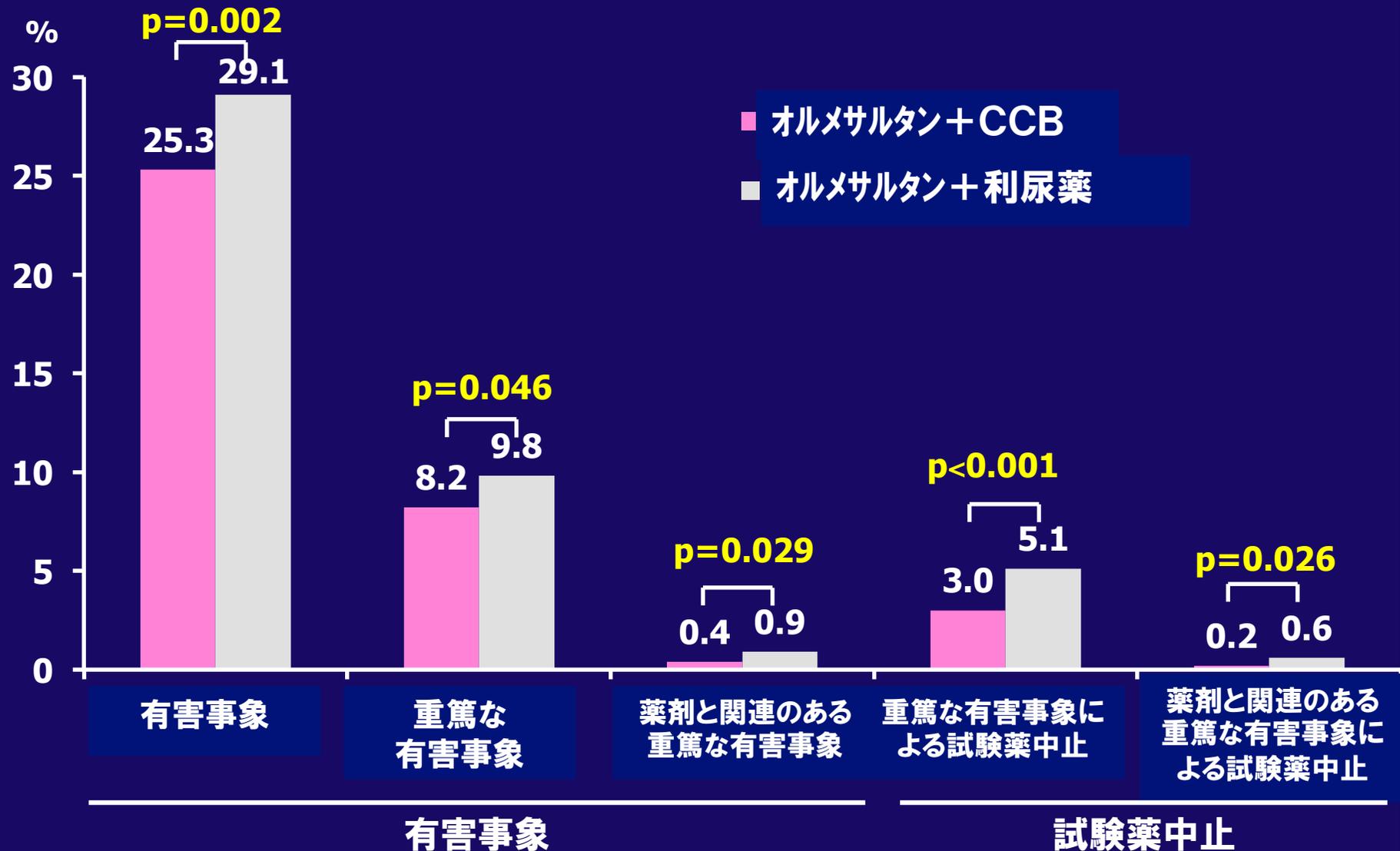
# COLM研究における血圧の推移



# イベント発症率とハザード比

	ARB+CCB (n=2568)	ARB+D (n=2573)	HR	CCBがよい		利尿薬がよい		P値
				0.25	0.5	1.0	2.0	
<b>主要イベント数</b>								
主要イベント数	116(4.5)	135(5.3)	0.83					0.16
突然死	6(0.2)	11(0.4)	0.53					0.20
脳卒中	63(2.5)	66(2.6)	0.93					0.70
心イベント	37(1.4)	47(1.8)	0.76					0.23
腎イベント	14(0.6)	14(0.5)	0.98					0.96
<b>副次イベント数</b>								
総死亡	64(2.5)	76(3.0)	0.83					0.27
心血管死	13(0.5)	18(0.7)	0.70					0.33
心房細動	43(1.7)	32(1.2)	1.33					0.21
新規糖尿病発症	10(0.4)	15(0.6)	0.66					0.30

# 有害事象と試験薬の関連



# COLM研究のまとめ

1. オルメサルタン+CCBとオルメサルタン+利尿薬との比較で、心血管疾患の発症頻度や死亡率は両群で同程度であった。
2. 75歳以上のサブグループでは、オルメサルタン+CCBが脳卒中発症リスクを下げることが示唆された。
3. 高齢高血圧患者では、安全性・忍容性を考慮すると、オルメサルタン+CCBがオルメサルタン+利尿薬より望ましいかもしれない。

高齢者の降圧目標がいまだはっきりせず、  
もっとも適する降圧薬は何かが明らかでない。  
そのため2つの大規模臨床試験が計画された。

1. JATOS研究 (The Japanese Trial To Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients)

JATOS Study Group: Hypertens Res 2008;31:2115-2127.

Ca拮抗薬を用いて65-85歳の高血圧患者の収縮期血圧を140mmHg未満へ厳格に低下させた場合と、140-160mmHg未満に軽度に低下させた場合で2年間の経過観察。

2. VALISH研究 (Evaluation of Valsartan on Cardiovascular Mortality and Morbidity in Elderly Isolated Systolic Hypertension)

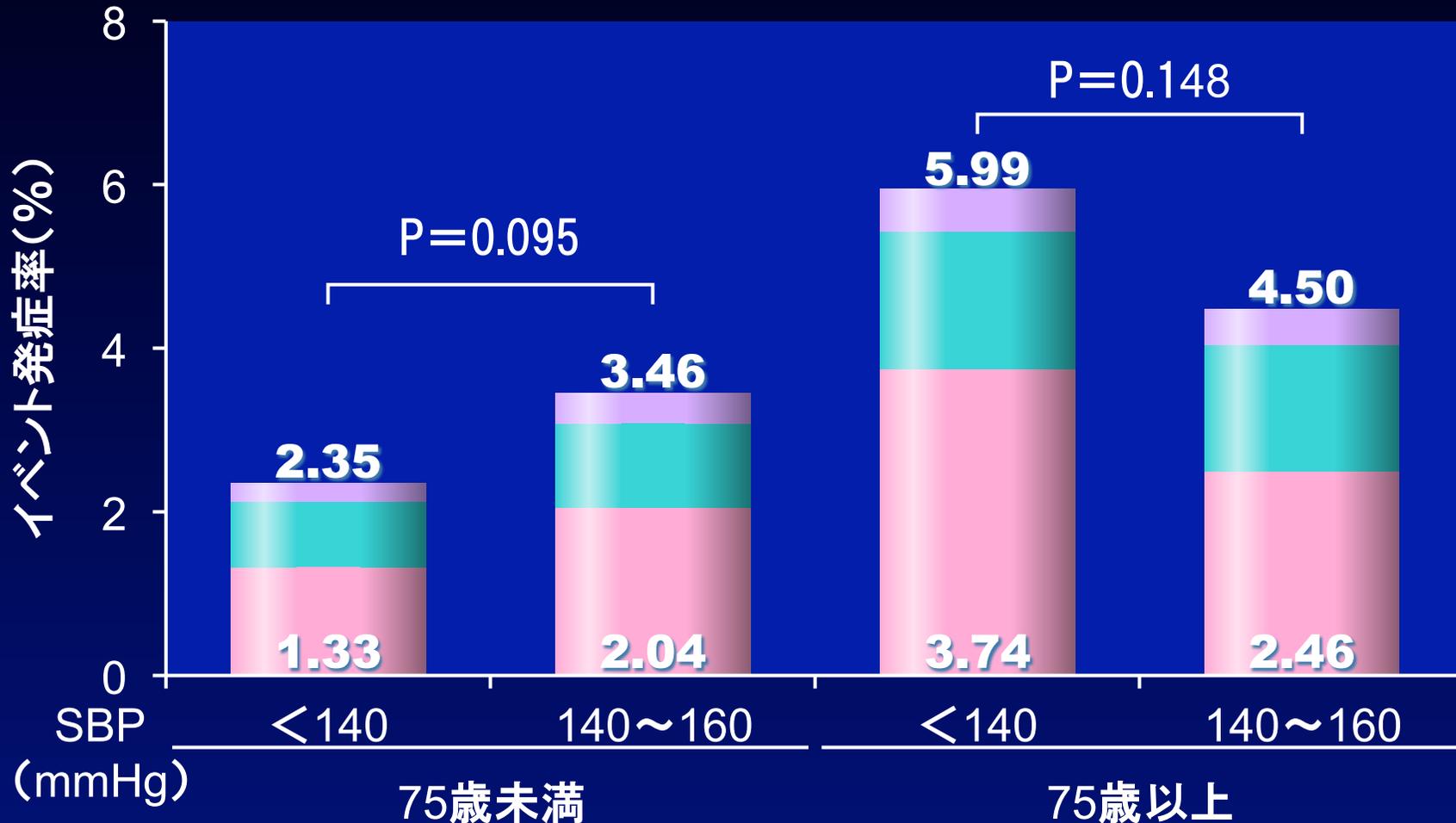
Ogihara T et al: Hypertension 2010;56:196-202.

この研究ではARBのバルサルタンを用いて70-84歳の高血圧患者の収縮期血圧を140mmHg未満に厳格にコントロールした場合と、140-150mmHg未満に低下させた場合とで、3年間に亘って効果を観察。

# 群・年齢別のイベント発症率

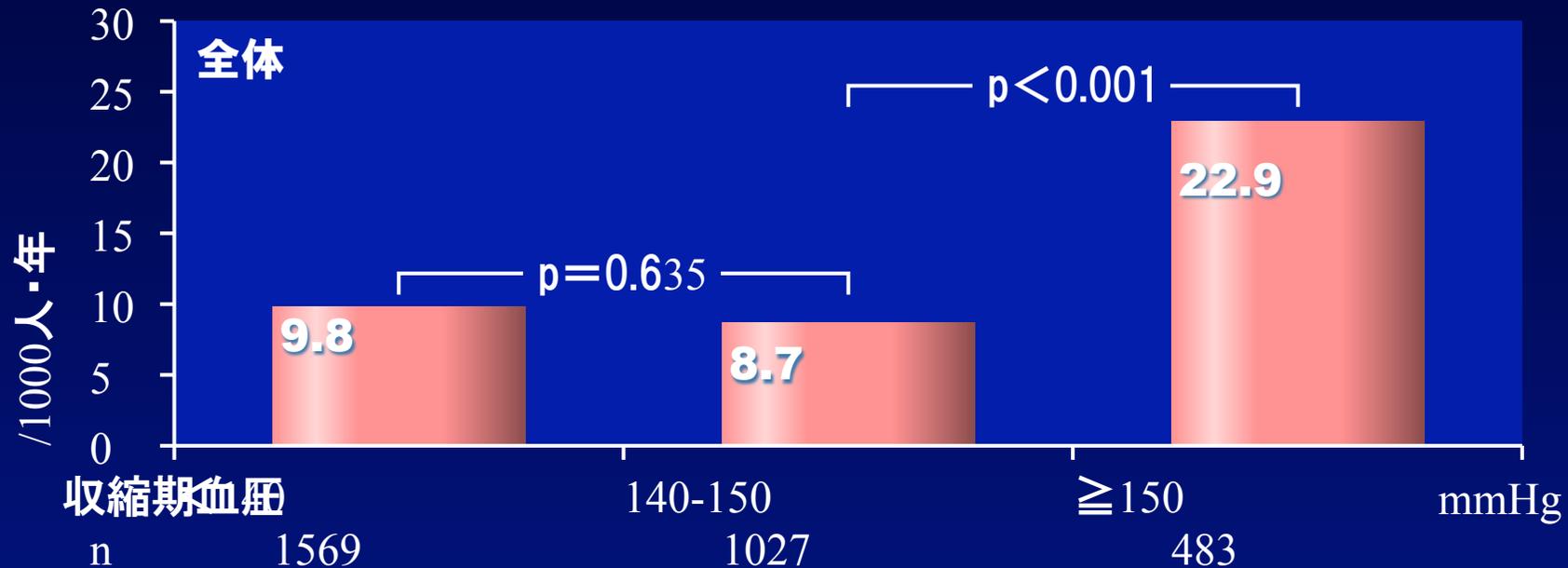
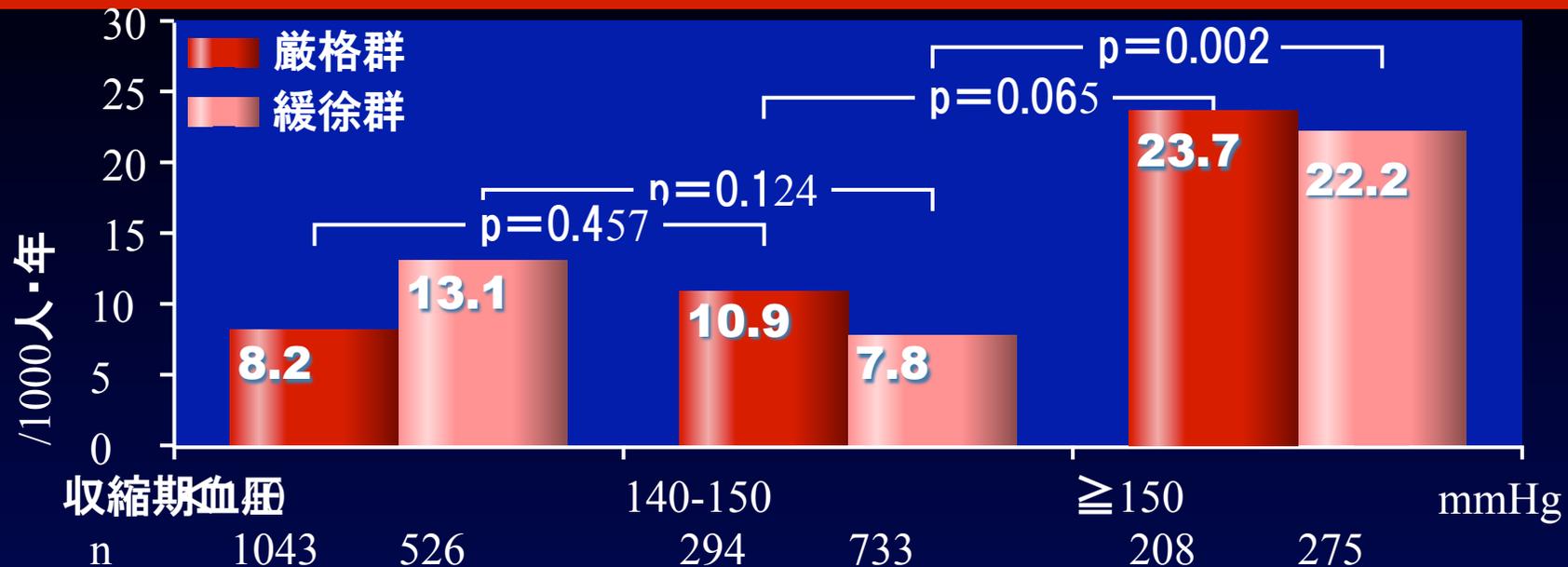
## JATOS

- 腎機能障害
- 心疾患
- 脳血管疾患



# 到達血圧別の心血管イベント発症率

## VALISH



# 高齢者高血圧の治療目標と降圧のスピード

- 高齢者においては、140/90mmHg未満を目標として積極的に降圧する。ただし、臓器血流量、自動調節能障害が存在するため、降圧のスピードに配慮する。
- 降圧薬として、Ca拮抗薬とARBが適する。
- 後期高齢者(75歳以後)で収縮期血圧160mmHg以上のⅡ度、Ⅲ度高血圧では140/90mmHg未満を最終降圧目標とするものの、150/90mmHg未満を中間降圧目標として慎重に降圧する。

## HOMED-BP研究における 家庭血圧降圧レベルと予後の関連

- 家庭血圧の登録時の151/90mmHgから症例全体として収縮期血圧20mmHg低下を実現した。
- 130/80mmHg以上の血圧では直線的に心血管疾患が増加した。糖尿病患者では、125/75mmHg以上で、心血管合併症が有意に増加した。従って、125/75mmHg未満とすることで、予後改善が期待できる。
- JSH2009に示された通り、家庭血圧の高血圧は135/85mmHg、降圧目標は、高齢者は135/85mmHg未満、若・壮年者は125/80mmHg未満。糖尿病患者では125/75mmHg未満。

# 家庭血圧の測定条件

## 朝

- 起床後1時間以内
- 排尿後
- 座位1～2分安静後
- 服薬前、朝食前

## 夜

- 就床前
- 座位1～2分安静後

\* もし可能ならば、深夜(睡眠時)血圧、勤務時間帯血圧も測定する

## 家庭血圧による診断と降圧目標

- 診断：家庭血圧は一定期間の平均値が135/85mmHg以上なら、確実な高血圧として降圧治療の対象とする。一方、家庭血圧は125/80mmHg未満を正常とする。
- 降圧目標：若・壮年者の家庭血圧降圧目標レベルは125/80mmHg未満、高齢者の降圧目標レベルは135/85mmHg未満である。高リスク患者では125/75mmHg未満を降圧目標とするが、脳血管障害患者の家庭血圧降圧目標レベルは135/85mmHg未満とする。

（日本高血圧学会 家庭血圧測定の指針）

# 各血圧測定法の特徴

	診察室血圧	家庭血圧	自由行動下血圧
測定頻度	低	高	高
測定標準化	可	可	不要
再現性	不良	最良	良
白衣現象	有	無	無
薬効評価	可	最適	適
薬効持続時間の評価	不可	最良	可
短期変動性の評価 (15-30分ごとの変動)	不可	不可	可
日内変動性の評価 (夜間血圧の評価)	不可	可	可
日間変動性の評価	不可	可	不可
長期変動性の評価 (季節変動, 受診間変動等)	可	最良	不可

# 高血圧治療ガイドライン2014 (JSH2014)

委員長 札幌医科大学学長 島本和明教授

# 成人における血圧値の分類 (mmHg)

分類	収縮期血圧		拡張期血圧
至適血圧	<120	かつ	<80
正常血圧	<130	かつ	<85
正常高値血圧	130-139	または	85-89
I 度高血圧(軽症高血圧)	140-159	または	90-99
II 度高血圧(中等症高血圧)	160-179	または	100-109
III 度高血圧(重症高血圧)	$\geq 180$	または	$\geq 110$
(孤立性)収縮期高血圧	$\geq 140$	かつ	<90

## 異なる測定法における高血圧基準 (mmHg)

	収縮期血圧	拡張期血圧
診察室血圧	140	90
家庭血圧	135	85
自由行動下血圧		
(24時間血圧)	130	80
(昼間)	135	85
(夜間)	120	70

# 日本における主要降圧薬の変遷

高血圧診療のてびき

利尿薬、Ca拮抗薬、β遮断薬、α遮断薬、中枢作動薬など

---

- 高血圧治療ガイドライン2000年版  
Ca拮抗薬、ACE阻害薬、ARB、利尿薬、β遮断薬、α遮断薬
- 高血圧治療ガイドライン2004  
Ca拮抗薬、ARB、ACE阻害薬、利尿薬、β遮断薬、α遮断薬
- 高血圧治療ガイドライン2009  
Ca拮抗薬、ARB/ACE阻害薬、利尿薬、β遮断薬
- 高血圧治療ガイドライン2014  
Ca拮抗薬、ARB/ACE阻害薬、利尿薬

# 主要降圧薬の積極的適応

		Ca拮抗薬	ARB/ACE 阻害薬	サイアザイド系 利尿薬	β遮断薬
左室肥大		●	●		
心不全			●	●	●
頻脈		● (非ジヒドロピリジン系)			●
狭心症		●			●
心筋梗塞後			●		●
CKD	(蛋白尿-)	●	●	●	
	(蛋白尿+)		●		
脳血管障害慢性期		●	●	●	
糖尿病/MetS			●		
骨粗鬆症				●	
誤嚥性肺炎			● (ACE阻害薬)		

# 高血圧治療ガイドライン2014における降圧目標

	診察室血圧	家庭血圧
若年, 中年, 前期高齢者患者	140/90mmHg未満	135/85mmHg未満
後期高齢者患者	150/90mmHg未満 (忍容性があれば140/90mmHg未満)	145/85mmHg未満(目安) (忍容性があれば135/85mmHg未満)
糖尿病患者	130/80mmHg未満	125/75mmHg未満
CKD患者(蛋白尿陽性)	130/80mmHg未満	125/75mmHg未満(目安)
脳血管障害患者 冠動脈疾患患者	140/90mmHg未満	135/85mmHg未満(目安)

目安で示す診察室血圧と家庭血圧の目標値の差は、診察室血圧140/90mmHg、家庭血圧が135/85mmHgが、高血圧の診断基準であることから、この二者の差をあてはめたものである。

# 糖尿病を合併する高血圧の治療計画

治療開始血圧 130/80mmHg以上

生活習慣の修正・血糖管理と同時に降圧治療を開始する

- 血圧140/90mmHg以上: 降圧薬を開始する
- 血圧130-139/80-89mmHg: 生活習慣の修正を行い、3か月後なお130/80mmHg以上なら降圧薬を開始する

第一選択薬: ARB, ACE阻害薬

効果不十分

用量を増加

Ca拮抗薬, 利尿薬を併用

効果不十分

3剤併用: ARBかACE阻害薬, Ca拮抗薬, 利尿薬

降圧目標 130/80mmHg未満

# 慢性腎臓病患者における降圧目標と第一選択薬

		降圧目標	第一選択薬
糖尿病(+)		130/80mmHg未満	RA系阻害薬
糖尿病(-)	蛋白尿 無	140/90mmHg未満	RA系阻害薬, Ca拮抗薬, 利尿薬
	蛋白尿 有	130/80mmHg未満	RA系阻害薬

- 蛋白尿:軽度尿蛋白0.15g/gCr以上を「蛋白尿有り」と判定する。
- GFR 30mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満, 高齢者ではRA系阻害薬は少量から投与を開始する。

# JSH2014、ESH/ESC2013およびJNC8における 高血圧治療における第一次薬

	JSH2014	ESH/ESC2013	JNC8
成人一般	CCB、利尿薬、ARB、ACEI	B遮断薬、利尿薬、CCB、ARB、ACEI	利尿薬、CCB
高齢者	CCB、ARB、ACEI、少量のサイアザイド		サイアザイド系利尿薬、ACEI、ARB、CCB
糖尿病	ARBかACEI	ACEIかARB	サイアザイド系利尿薬、ACEI、ARB、CCB
CKD	ARBかACEI 蛋白尿なければCa拮抗薬、利尿薬も使用可	ACEIかARB	ACEIかARB

# JSH2014、ESH/ESC2013およびJNC8における 診察室血圧の降圧目標の比較

	<u>JSH2014</u>	<u>ESH/ESC2013</u>
若年、中年、前期高齢者	<140/90	<140/90
後期高齢者	<150/90	<150/90
糖尿病	<130/80	<140/85
CKD(蛋白尿陽性)	<130/80	<130/90 蛋白尿(+) <140/90 蛋白尿(-)
脳血管障害 冠動脈疾患	<140/90	
	<u>JNC8</u>	
高齢者(≥60歳)	<150/90	
成人(<60歳)	<140/90	
糖尿病	<140/90	
CKD	<140/90	

# 近年における新しい降圧薬および理学的治療法

- 新しい降圧薬

1. レニン阻害薬 (アリスキレン)
2. 抗アルドステロン薬 (エプレレノン)
3. 新しいARB (アジルサルタン)
4. 貼付薬 ( $\beta$ 遮断薬のビソプロロール: ビソノテープ)
5. 各種配合剤
  - ① ARBと利尿薬
  - ② ARBとCa拮抗薬
  - ③ Ca拮抗薬と抗高脂血症薬 (アトルバスタチン)
  - ④ レニン阻害薬とCa拮抗薬

- 高血圧の理学的治療法

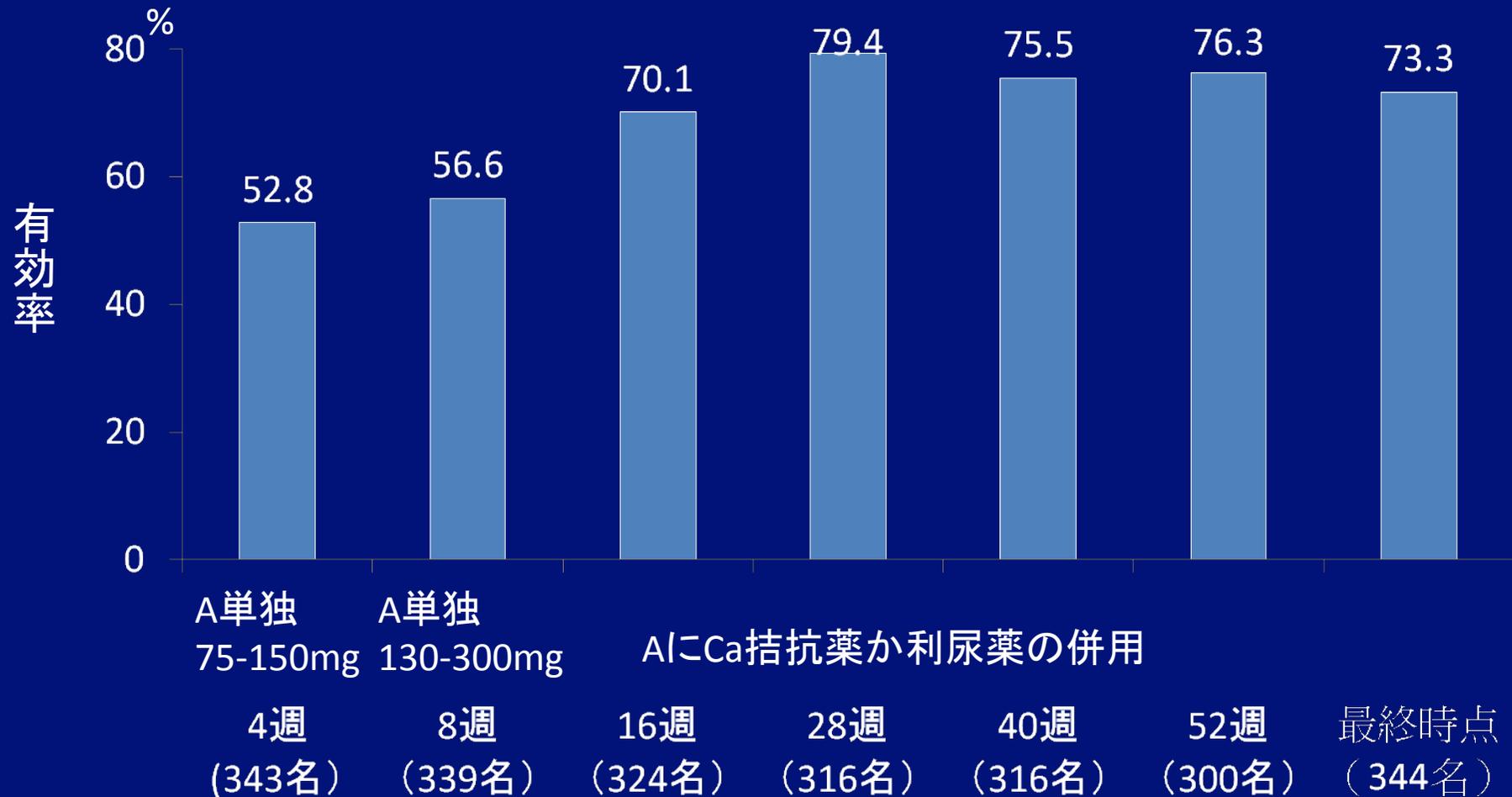
1. 腎神経焼灼術
2. 圧受容体反射刺激治療 (BAT)

## レニン阻害薬(アリスキレン)の特徴

- レニンとアンジオテンシノーゲンの反応部位に作用して、アンジオテンシン1産生以後、アルドステロン産生まで抑制する。
- 作用持続が長く1日1回投与で十分な効果がある。
- 低レニン高血圧に対しても、ある程度の効果がある。
- 腎障害を有する高血圧患者で蛋白尿を減少させ、eGFRはARBの投与時とやや異なり、初期の低下が少ない。

# 日本におけるアリスキレン単独 およびCa拮抗薬や利尿薬との併用効果

(Kushiro T et al: Hypertens Res 2009;32:169-175)



# 鉱質コルチコイド受容体拮抗薬 (エプレレノン)の特徴と適応

古くから使用されているスピロノラクトンのほか、近年副作用(特に性ホルモンへの影響)が少ないエプレレノンが登場した。降圧効果はスピロノラクトンよりやや弱い。

アルドステロン等の鉱質コルチコイドの増量している高血圧において特異的な降圧効果を示す。

開発時における臨床検査異常を含む  
副作用発現率  $836/3249=25.7\%$

副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数
頭痛	202	高カリウム血症	55
めまい	83	ALT(GPT)上昇	39
嘔気	64	$\gamma$ -GTP上昇	33
疲労	52	AST(GOT)上昇	30
消化不良	39 等	高尿酸血症	26 等

(ファルマシア(株))

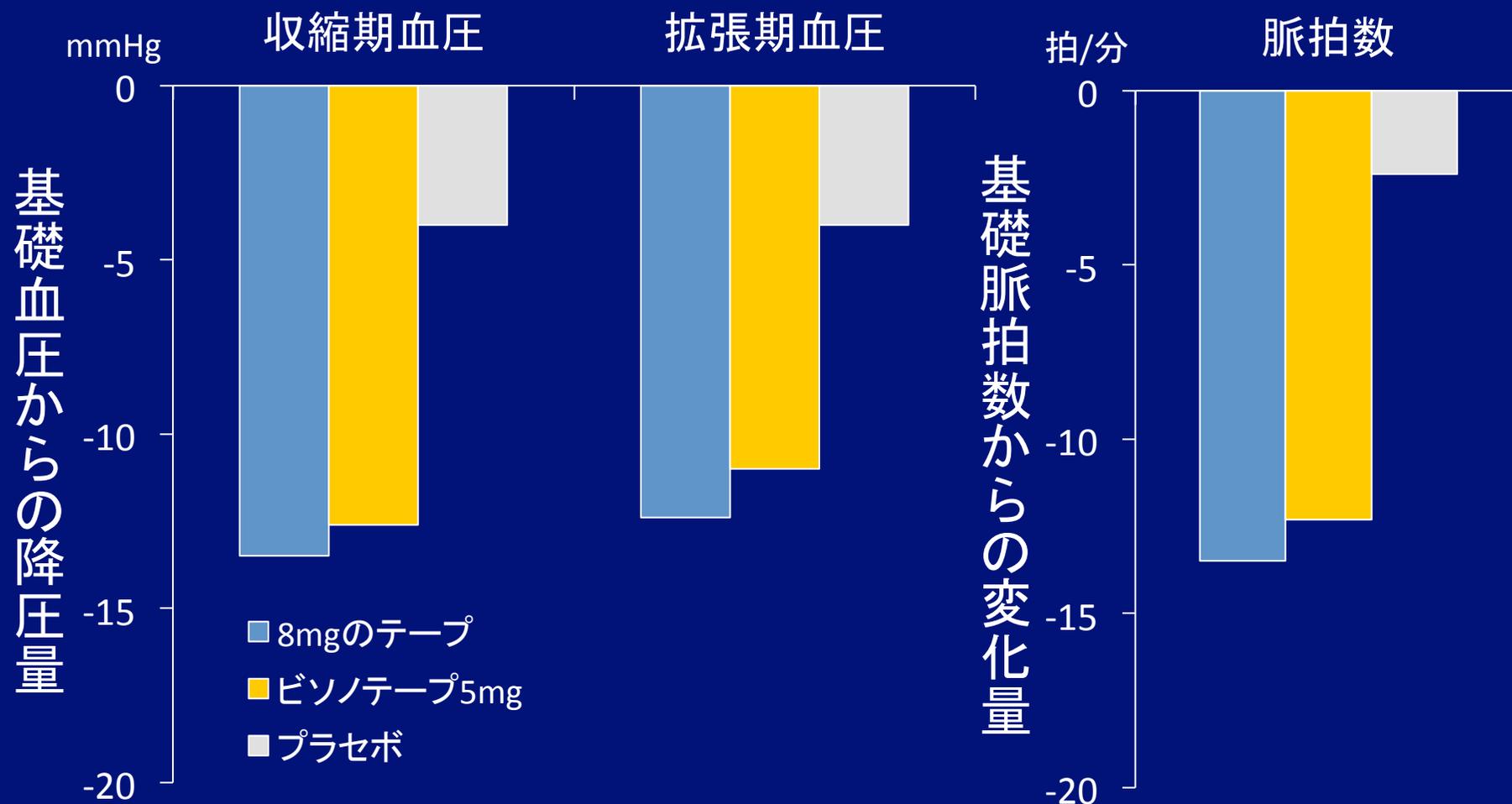
# β遮断薬(ビソプロロール)の貼付薬“ビソノテープ”

β<sub>1</sub>選択性遮断薬のビソプロロール(メインテート®)の貼付薬(日本では初めての貼付薬)

ビソノテープ 4mg    ( ビソプロロール5mgの経口薬と  
ビソノテープ 8mg    ( ビソノテープ8mgが同等の降圧 )

- 1日1回全胸部、背部、上腕等に貼付
- テープに名前や日付が書き入れられる
- 手術前後の患者さんや経口摂取不能の患者さんに有用
- 服薬のアドヒアランスの向上が期待できる

# ビソノテープの降圧効果と脈拍数の変化 (8週間投与への効果)



# アルドステロン合成阻害薬(LCI699)と 鉱質コルチコイド受容体拮抗薬の効果の比較

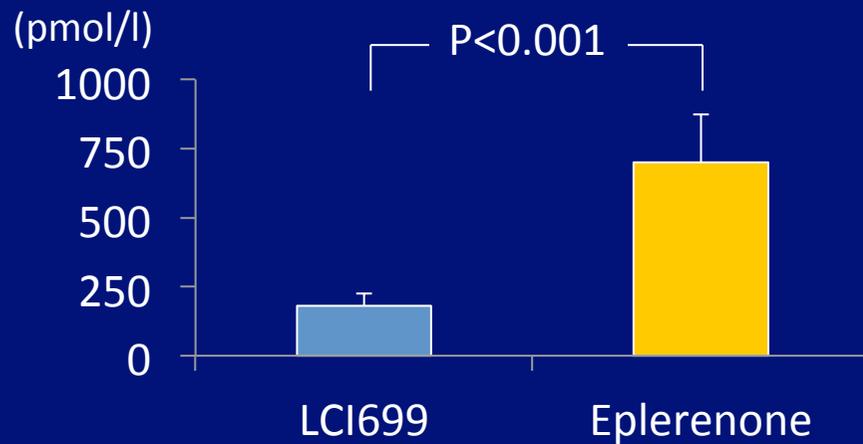
(Amar L et al: J Hypertens 2013;31:624)

14名の原発性アルドステロン症の患者を対象とし、2週間のプラセボ投与後にLCI699を朝夕1mgずつ15日目から29日目まで投与し、そのあとEplerenoneを朝夕50mgずつ36日目から66日目まで投与。なお、14名中12名は100mg朝夕投与まで増量。

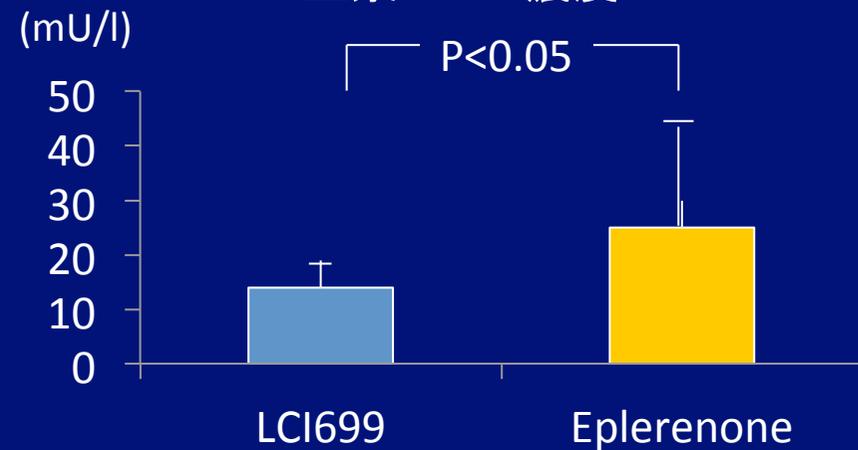
- ABPMによる血圧測定
- 血漿レニンおよびアルドステロン濃度
- 血漿K濃度等を測定

# LCI699とEplerenoneの ホルモンや血圧への影響の差

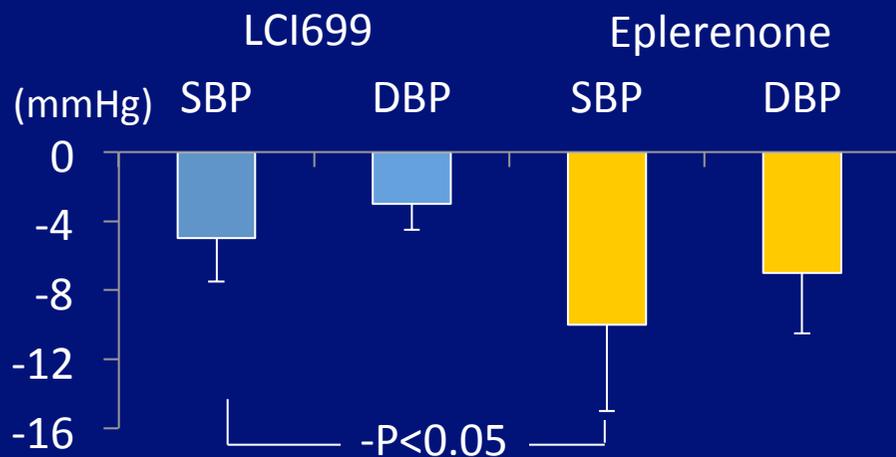
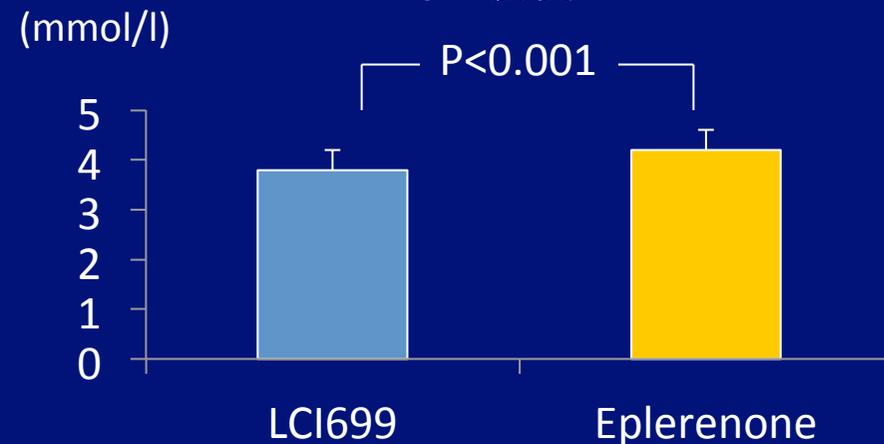
## 血漿アルドステロン濃度



## 血漿レニン濃度



## 血漿K濃度

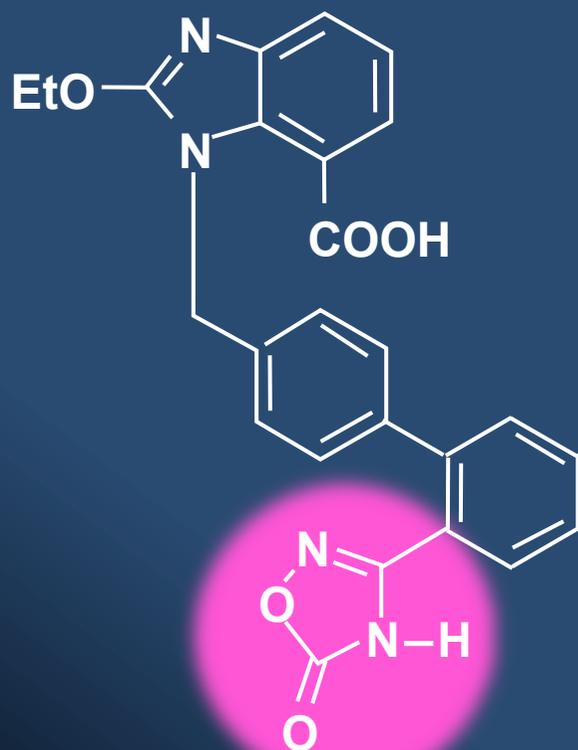


## 24時間自由行動下血圧

(Amar L et al: J Hypertens 2013;31:624)

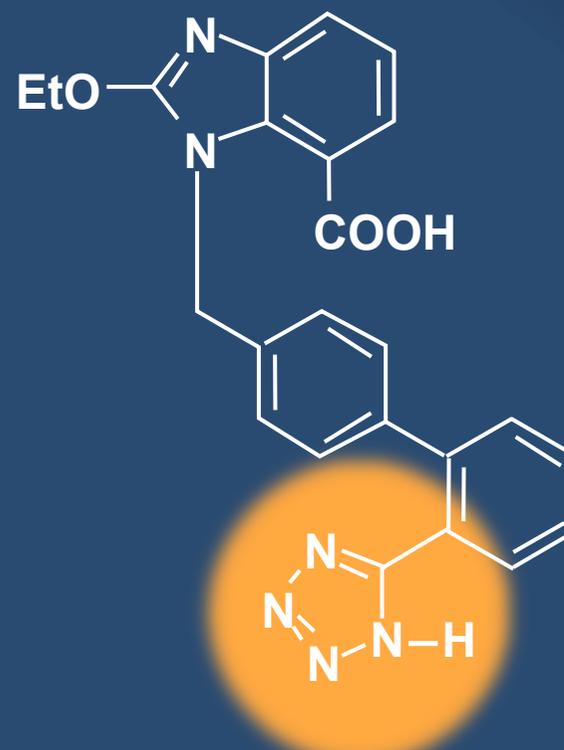
# アジルサルタンとカンデサルタンの構造式

## アジルサルタン



オキサジアゾール基

## カンデサルタン



テトラゾール基

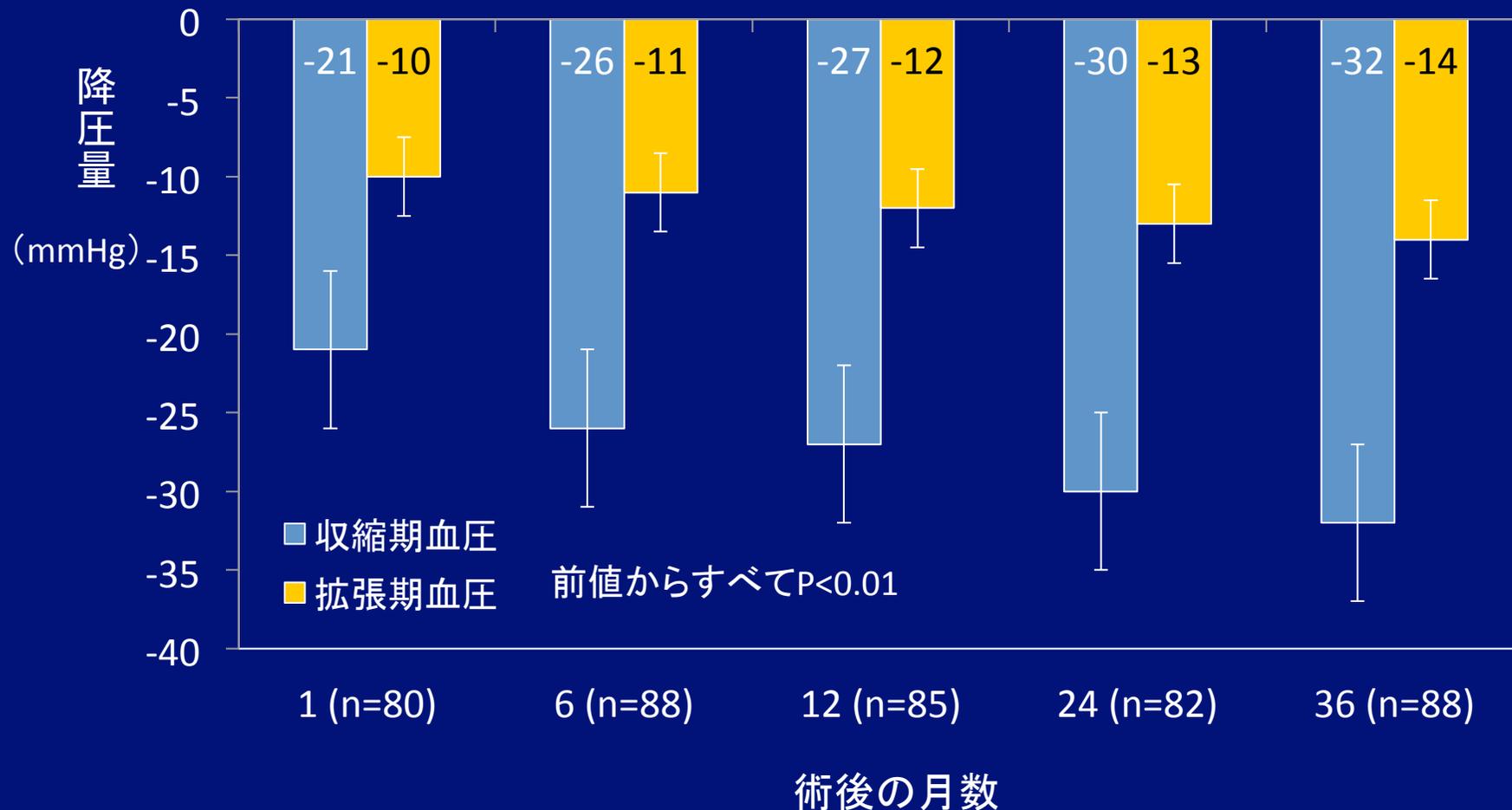
# アジルサルタンの特徴

1. 日本に登場した7番目のARBであり、これまでのARBに比し、最も効果が強く、作用持続が長い。
2.  $AT_1$ 受容体へのAIIの結合を、これまでのどのARBよりも最も強力に阻止する(アジルサルタンの $IC_{50}$ が2.6nM、オルメサルタンは6.7nM)。
3. インスリン抵抗性改善作用、血糖上昇抑制作用、PAI-1上昇阻止作用、心筋梗塞の縮小作用さらに腎保護作用を有する。
4. 副作用はこれまでのARBと同様に少なく、頭痛、眩暈など血管拡張や降圧に基づくものが主である。脱水や腎不全患者への投与は慎重であるべきで、妊婦へは投与すべきでない。

# 治療抵抗性高血圧に対する腎交感神経焼灼療法 の3年間の経過観察結果

(Krum H et al: Lancet 2013:November 7)

## 診療室血圧の3年間の推移



# Illustration of the Implantation of the Rheos System

