

# 高血圧治療ガイドライン

## 2019 GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HYPERTENSION 2019 JSH 2019



編集 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会

発行 日本高血圧学会

# 高血圧治療ガイドライン2019 (JSH2019) 作成委員会

委員長	梅村 敏	労働者健康安全機構横浜労災病院院長
統括委員会		
委員長	梅村 敏	労働者健康安全機構横浜労災病院院長
副委員長	斎藤 重幸	札幌医科大学保健医療学部看護学科基礎臨床講座内科学分野教授
委員	伊藤 貞嘉	東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座 腎・高血圧・内分泌学分野教授
委員	大屋 祐輔	琉球大学大学院医学研究科循環器・腎臓・神経内科学講座教授
委員	楽木 宏実	大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学教授
委員（事務局長）	平和 伸仁	横浜市立大学附属市民総合医療センター腎臓・高血圧内科部長, 准教授
執筆委員		
	浅山 敬	帝京大学医学部・衛生学公衆衛生学講座准教授
	有馬 秀二	近畿大学医学部腎臓内科教授
	有馬 久富	福岡大学医学部衛生・公衆衛生学教授
	池田 俊也	国際医療福祉大学医学部公衆衛生学教授
	石光 俊彦	獨協医科大学病院腎臓・高血圧内科教授
	伊藤 貞嘉	東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座腎・高血圧・内分泌学分野教授
	伊藤 正明	三重大学大学院医学系研究科循環器・腎臓内科学教授
	岩嶋 義雄	獨協医科大学腎臓・高血圧内科准教授
	梅村 敏	労働者健康安全機構横浜労災病院院長
	植田 真一郎	琉球大学大学院医学研究科臨床薬理学講座教授
	上原 吉就	福岡大学病院心臓・血管内科学教授
	浦田 秀則	福岡大学筑紫病院循環器内科教授
	大久保 孝義	帝京大学医学部・衛生学公衆衛生学講座主任教授
	大蔵 隆文	愛媛大学大学院地域救急医療学教授
	大屋 祐輔	琉球大学大学院医学研究科循環器・腎臓・神経内科学講座教授
	甲斐 久史	久留米大学医療センター循環器内科教授
	柏原 直樹	川崎医科大学附属病院腎臓・高血圧内科学教授
	神出 計	大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻総合ヘルスプロモーション科学講座教授
	河野 雄平	帝京大学福岡医療技術学部医療技術学科学科長/教授 (内科学)
	菅野 義彦	東京医科大学腎臓内科学分野主任教授
	菊池 透	埼玉医科大学小児科教授
	北園 孝成	九州大学大学院病態機能内科学教授
	北村 和雄	宮崎大学医学部附属病院内科学講座循環体液制御学分野教授
	工藤 正孝	東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座腎・高血圧・内分泌学分野准教授
	熊谷 裕生	防衛医科大学校病院腎臓内分泌内科教授
	小原 克彦	愛媛大学社会共創学部教授
	斎藤 重幸	札幌医科大学保健医療学部看護学科基礎臨床講座内科学分野教授
	柴田 洋孝	大分大学医学部内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座 教授
	下澤 達雄	国際医療福祉大学医学部, 三田病院臨床検査医学系主任教授
	鈴木 洋通	武蔵野徳洲会病院院長
	高橋 昌里	板橋中央総合病院副院長/小児科統括本部長
	田村 功一	横浜市立大学医学部循環器・腎臓・高血圧内科学主任教授/副病院長
	土橋 卓也	製鉄記念八幡病院院長
	土肥 靖明	名古屋学院大学リハビリテーション学部内科学教室教授
	富山 博史	東京医科大学病院循環器内科教授
	中村 敏子	関西福祉科学大学健康福祉学部福祉栄養学科教授
	廣岡 良隆	高木病院高血圧・心不全センターセンター長/国際医療福祉大学教授
	星出 聡	自治医科大学医学部内科学講座循環器内科学部門教授

堀尾 武史	石切生喜病院教育・研究センター長/高血圧・総合内科部長
松浦 秀夫	済生会呉病院院長
松村 潔	北九州若杉病院院長
三浦 克之	滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門教授
向山 政志	熊本大学大学院生命科学研究部腎臓内科学分野教授
栗木 宏実	大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学教授

## リエゾン委員

日本循環器学会	の場 聖明	京都府立医科大学循環器腎臓内科学講座教授
日本糖尿病学会	西尾 善彦	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科糖尿病・内分泌内科学教授
日本動脈硬化学会	梅本 誠治	広島大学病院総合医療研究推進センター教授
日本妊娠高血圧学会	牧野 真太郎	順天堂大学医学部附属順天堂医院産科・婦人科先任准教授
日本脳卒中学会	古賀 政利	国立循環器病予防センター病院脳血管内科部長
日本臨床薬理学会	植田 真一郎	琉球大学大学院医学研究科臨床薬理学講座教授*
日本臨床栄養学会	長井 美穂	東京医科大学腎臓内科学分野講師
日本透析医学会	中元 秀友	埼玉医科大学病院総合診療内科教授
日本臨床内科医学会	宮川 政昭	宮川内科小児科医院院長
日本心臓リハビリテーション学会	石田 岳史	さいたま市民医療センター副院長
日本心不全学会	磯部 光章	榊原記念病院院長
日本腎臓学会	北村 健一郎	山梨大学医学部内科学講座第三教室教授
日本痛風・核酸代謝学会	久留 一郎	鳥取大学大学院医学系研究科再生医療学部門教授
日本内分泌学会	田辺 晶代	国立国際医療研究センター病院糖尿病内分泌代謝科医長
日本産科婦人科学会	板倉 敦夫	順天堂大学医学部附属順天堂医院産科・婦人科教授
日本肥満学会	益崎 裕章	琉球大学大学院医学研究科内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座教授
日本老年医学会	秋下 雅弘	東京大学大学院医学系研究科加齢医学（老年病学）教授
日本小児科学会	伊藤 真也	トロント小児病院・トロント大学小児科教授
日本プライマリ・ケア連合学会	南郷 栄秀	東京北医療センター総合診療科医長
日本在宅医学会	小野 宏志	坂の上ファミリークリニック
日本腎臓リハビリテーション学会	伊藤 修	東北医科薬科大学医学部リハビリテーション学教授
日本循環器病予防学会	中村 好一	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門教授

\*執筆委員兼務

## 査読委員

阿部 功	日本海員救済会門司救済会病院名誉院長
有田 幹雄	角谷リハビリテーション病院院長
安西 尚彦	千葉大学大学院医学研究院薬理学教室教授
安東 克之	北村記念クリニック院長
安藤 真一	九州大学病院睡眠時無呼吸センターセンター長・特任教授
飯島 一誠	神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野教授
石上 友章	横浜市立大学医学部循環器・腎臓・高血圧内科学准教授
市原 淳弘	東京女子医科大学病院内分泌内科学講座高血圧・内分泌内科教授・講座主任
伊藤 裕	慶応義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科教授
今井 潤	東北血圧管理協会理事長
岩尾 洋	四天王寺大学教育学部教育学科保健教育コース教授
上原 響志夫	共立女子大学家政学部食物栄養科臨床栄養学教授
内山 聖	魚沼基幹病院院長
梅本 誠治	広島大学病院総合医療研究推進センター教授
浦 信行	札幌西円山病院内科院長
江口 和男	羽生総合病院内科部長
大石 充	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科心臓血管・高血圧内科学教授

---

大久保 一郎	横浜市健康福祉局衛生研究所所長
岡村 智教	慶應義塾大学医学部衛生学・公衆衛生学教授
片山 茂裕	埼玉医科大学かわごえクリニック院長
勝谷 友宏	勝谷医院院長
加藤 規弘	国立国際医療研究センター病院遺伝子診断治療開発研究部部長
菊尾 七臣	自治医科大学医学部内科学講座循環器内科学部門教授
岸 拓弥	国際医療福祉大学福岡保健医療学部教授
北川 一夫	東京女子医科大学病院神経内科診療部長
木原 康樹	広島大学大学院医歯薬保健学研究大学院循環器内科学教授
木村 和美	日本医科大学大学院神経内科分野教授
木村 健二郎	地域医療機能推進機構東京高輪病院院長
木村 玄次郎	労働者健康安全機構旭労災病院名誉院長
日下 美穂	日下医院院長
久代 登志男	日野原記念クリニック所長
上月 正博	東北大学大学院医学系研究科機能医科学講座内部障害学分野教授
河野 雅和	医療法人郁慈会服部記念病院副理事長
小久保 喜弘	国立循環器病研究センター予防健診部医長
後藤 淳郎	日本赤十字社医療センター腎臓内科部長
小林 修三	湘南鎌倉総合病院腎臓内科副院長
齊藤 郁夫	全国銀行協会診療所
坂田 泰史	大阪大学医学部附属病院循環器内科教授
佐田 政隆	徳島大学大学院医歯薬学研究部循環器内科学教授
佐藤 敦久	国際医療福祉大学医学部, 三田病院腎臓・高血圧内科教授
佐藤 文俊	東北大学大学院医学系研究科難治性高血圧・内分泌代謝疾患地域連携寄附講座特任教授
里中 弘志	獨協医科大学循環器・腎臓内科講師
島田 和幸	新小山市民病院理事長・病院長
鈴木 佳克	愛知医科大学産婦人科准教授
相馬 正義	佐々木研究所附属杏雲堂病院内科院長
高橋 伯夫	琵琶湖中央病院内科病院長
武田 仁勇	金沢大学附属病院先端医療開発センター (内科) 特任教授
戸谷 義幸	横浜市立大学附属市民総合医療センター腎臓・高血圧内科准教授
豊田 一則	国立循環器病研究センター脳血管部門副院長
長田 太助	自治医科大学医学部内科学講座腎臓内科学部門教授
成田 一衛	新潟大学大学院医歯学総合研究科腎研究センター腎・膠原病内科学教授
西山 成	香川大学医学部薬理学講座教授
二宮 利治	九州大学大学院医学研究院衛生・公衆衛生学分野教授
野出 孝一	佐賀大学医学部附属病院循環器内科教授
長谷部 直幸	旭川医科大学内科学講座 循環・呼吸・神経病態内科学分野教授
林 香	慶応義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科助教
林 晃一	東京歯科大学市川総合病院内科学講座教授
檜垣 實男	南松山病院院長
平田 恭信	東京通信病院院長
平和 伸仁	横浜市立大学附属市民総合医療センター腎臓・高血圧内科部長, 准教授
福田 昇	日本大学医学部附属板橋病院腎臓高血圧内分泌内科教授
前村 浩二	長崎大学病院循環器内科学教授
三浦 伸一郎	福岡大学病院循環器内科診療教授
三浦 哲嗣	札幌医科大学医学部循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座教授
宮下 和季	慶応義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科特任准教授



村島 温子	国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター主任副センター長/妊娠と薬情報センターセンター長
室原 豊明	名古屋大学大学院医学系研究科循環器内科学教授
茂木 正樹	愛媛大学大学院医学系研究科薬理学教授
百村 伸一	自治医科大学附属さいたま医療センター循環器内科教授
森本 茂人	金沢医科大学病院高齢医学科教授
山科 章	東京医科大学医学教育推進センター特任教授
山本 浩一	大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学講師
横手 幸太郎	千葉大学大学院医学研究院糖尿病・代謝・内分泌内科教授
吉村 道博	東京慈恵会医科大学循環器内科教授

#### SR委員

今泉 悠希	自治医科大学医学部内科学講座循環器内科学部門臨床助教
大田 祐子	九州歯科大学附属病院内科助教
大坪 俊夫	福岡赤十字病院人間ドック・健診センターセンター長
大西 浩文	札幌医科大学医学部公衆衛生学講座教授
岡本 隆二	三重大学大学院医学系研究科循環器・腎臓内科学講師
小倉 彩世子	日本大学医学部病態病理学系臨床検査医学分野助教
涌井 広道	横浜市立大学医学部循環器・腎臓・高血圧内科学講師
加藤 丈司	宮崎大学フロンティア科学実験総合センター教授
河野 浩章	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科学准教授
岸 拓弥	国際医療福祉大学福岡保健医療学部教授
北 俊弘	宮崎大学医学部附属病院内科学講座循環体液制御学分野特別教授
熊谷 英太	久留米大学医学部内科学講座心臓・血管内科部門助教
後藤 健一	九州大学病院腎高血圧脳血管内科講師
古波蔵 健太郎	琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部准教授
坂 早苗	横浜市立大学附属市民総合医療センター腎臓・高血圧内科診療講師
崎間 敦	琉球大学グローバル教育支援機構保健管理部門教授
佐藤 稔	川崎医科大学附属病院内科学准教授
佐藤 倫広	東北医科薬科大学医学部衛生学・公衆衛生学教室助教
里中 弘志	獨協医科大学循環器・腎臓内科講師
志賀 悠平	福岡大学病院循環器内科講師
柴田 玲	名古屋大学大学院医学系研究科循環器内科学特任講師
杉原 充	福岡大学医学部心臓・血管内科学講師
鈴木 純	愛媛大学医学部附属病院医療安全管理部准教授
鷹見 洋一	大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学医学部講師
辰巳 友佳子	帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座助教
西田 憲史	久留米大学医学部内科学講座心臓・血管内科部門助教
春名 克祐	川崎医科大学附属病院 腎臓・リウマチ内科講師
福田 道雄	名古屋市立大学病院心臓・腎高血圧内科学准教授
藤井 英太郎	三重大学大学院医学系研究科循環器・腎臓内科学准教授
藤原 健史	自治医科大学医学部内科学講座循環器内科学部門臨床助教
藤吉 朗	滋賀医科大学公衆衛生学部門准教授
藤原 亮	横浜市立大学医学部循環器・腎臓・高血圧内科学助教
前田 俊樹	福岡大学医学部衛生・公衆衛生学講師
松本 知沙	東京医科大学病院循環器内科, 健診予防医学センター講師
丸橋 達也	広島大学病院循環器内科助教
三島 英換	東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座腎・高血圧・内分泌学分野助教
三好 賢一	愛媛大学医学部循環器・呼吸器・腎高血圧内科学特任講師
茂庭 仁人	札幌医科大学附属病院循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座講師

森本 玲	東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座腎・高血圧・内分泌学分野講師
谷津 圭介	みんなの内科クリニック人形町・水天宮院長
山本 浩一	大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学講師
吉田 雄一	大分大学医学部内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座特任助教
渡邊 至	国立循環器病研究センター予防健診部医長

#### SRサポート委員

有馬 久富	福岡大学医学部衛生・公衆衛生学教授
佐藤 康仁	東京女子医科大学病院研究支援センター室長
中山 健夫	京都大学大学院医学研究科健康情報学分野教授
吉田 雅博	国際医療福祉大学臨床医学研究センター教授

#### 内部評価委員

今泉 勉	福岡山王病院（国際医療福祉大学教授）
上島 弘嗣	滋賀医科大学アジア疫学研究センター特任教授
江藤 胤尚	宮崎大学名誉教授
荻原 俊男	森ノ宮医療大学学長
菊池 健次郎	旭川医科大学名誉教授
猿田 享男	慶應義塾大学名誉教授
島田 和幸	新小山市市民病院理事長・病院長
島本 和明	日本医療大学総長
瀧下 修一	沖縄リハビリテーション福祉学院学長
日和田 邦男	愛媛大学名誉教授
柊山 幸志郎	門司掖済会病院名誉院長
藤田 敏郎	東京大学先端科学技術研究センター特任教授・名誉教授
松岡 博昭	宇都宮中央病院院長
矢崎 義雄	国際医療福祉大学名誉総長

#### 外部評価委員

崔 吉道	日本薬剤師会理事
羽鳥 裕	日本医師会常任理事
宮川 政昭	神奈川県内科医学会会長
山口 育子	患者団体代表：ささえあい医療人権センター（COML）理事長
山田 佐登美	日本看護協会

#### JSH2019 作成委員会事務局

平和 伸仁	横浜市立大学附属市民総合医療センター腎臓・高血圧内科部長，准教授
-------	----------------------------------

---

## 序 文

高血圧症は脳心血管病（脳卒中および心疾患）の最大の危険因子です。脳心血管病による死亡率は過去 50 年間で大幅に低下したとはいえ、高齢者において、この脳心血管病は、癌とほぼ同程度の死亡原因となっており、血圧の十分なコントロールが求められています。

この度、日本高血圧学会による「高血圧治療ガイドライン 2019 (JSH2019)」が出版の運びとなりました。これまでも 2000 年以降、約 5 年ごとに改訂を行っており、今回で第 5 版となります。今回の改訂にご協力頂きました執筆委員、Systematic Review (SR) 委員、査読委員、リエゾン学会委員、評価委員の約 200 名に上る多くの方々には深く感謝申し上げます。

今回のガイドラインの特徴は次のとおりです。(1)「日本医療機能評価機構 (Minds) 診療ガイドライン作成の手引き 2014, Minds 診療ガイドライン作成マニュアル Ver.2.0 (2016.03.15)」に従い、Clinical Question (CQ) を作成、SR を行い、数多くのエビデンスの評価、統合後に推奨文を作成する方式を、一部採用しました。この推奨文の決定に際しては、Delphi 法（序章参照）を用いました。従来の教科書的な解説も残しました。また、エビデンスが十分でないが、多くの医療従事者が疑問に思っている課題については、Question (Q) として、コンセンサスレベルの解説を行いました。(2) 日本医学会の「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイドライン (平成 29 年)」に従い、利益相反 (conflict of interest : COI) 管理を行ったうえで執筆者等を決定しました。(3) JSH2019 の最終案は、関連するリエゾン学会や患者団体等も含む評価委員の方々、パブリックコメントのご意見等も参考にさせて頂きました。(4) 2016 年末に開始した今回のガイドライン作成過程では、新たな CQ、SR 方式の勉強会や、2 日間にわたる consensus conference を含む 6 回の作成委員会、メール上での意見交換等で内容の検討を進めました。

2017 年に米国 (ACC/AHA2017)、2018 年には欧州 (ESC/ESH2018) が高血圧治療ガイドラインを発表しました。JSH2019 も含め、3 つのガイドラインには多くの共通点が認められます。第一に、治療中の患者で、現在の降圧目標に到達している割合が 50% 前後といまだ不十分であり、この改善に向けた方策が多く盛り込まれている点です。第二に、エビデンスの蓄積により、降圧目標値が引き下げられた疾患、病態が増えました。第三に、血圧値以外の脳心血管病のリスクを評価して、血圧値とともに考慮し、降圧治療への対応を決定していく方法が用いられています。第四に、本邦では既に多く用いられていますが、診察室外血圧測定法 (家庭血圧測定) を重視する方向性が示されています。

いままで以上に、エビデンスを重視した JSH2019 を活用して頂き、本邦の降圧目標達成率が上昇し、脳心血管病減少に本ガイドラインが貢献することを願っております。

2019 年 3 月

日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会  
作成委員長 梅村 敏

## 刊行によせて

現在、わが国において高血圧の方は約 4300 万人おられると推定されています。そのなかで、適切に血圧がコントロールされているのは、わずか 1200 万人であります。つまり、残り 3100 万人の方は、自分が高血圧であるか知らない (1400 万人)、知っていながらも治療がなされていない (450 万人)、治療をしていても目標に達していない (1250 万人) 方々です (本ガイドラインでの試算)。一方、生活習慣病を中心とした、非感染性疾患 (Non-communicable diseases : NCD) および事故において、死因に寄与するものとして、高血圧は、喫煙とならび最も大きな危険因子であります。現在、世界の人々の 7 割が NCD で死亡していますが、まさに高血圧は、NCD の中心疾患であります。

このような現状の認識に立つて、日本高血圧学会は、2018 年、JSH フューチャープランを作りました (Hypertens Res. 2018 Dec ; 41(12) : 989-990.)。 “良い血圧で健やか 100 年人生 Good Blood Pressure for Lively 100 Years” をスローガンに、具体目標として、「高血圧の国民を 10 年間で 700 万人減らし、健康寿命を延ばす」ことを掲げました。この目標達成のため、学会では、高血圧制圧に向けての新しい挑戦を始めています。

日本高血圧学会は、数多くの高血圧を専門とする先達の創意、努力、英断により、世界の高血圧医療を先導してまいりました。高血圧症とその合併症に関するわが国の基礎的研究は、血圧制御ホルモンの発見など、常に世界の高血圧研究の先端を走り、その成果に基づく薬剤の開発もなされてきました。そのなかで、2000 年に、故 藤島正敏理事 (当時) を委員長として日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン 2000 (JSH2000) が発行され、以降 5 年ごとに、猿田享男元理事長 (現名誉会員) を委員長に JSH2004、荻原俊男元理事長 (現名誉会員) を委員長に JSH2009、そして 2014 年に、島本和明元理事長 (現名誉会員) を委員長に JSH2014 が改訂、刊行されてきました。我々のガイドラインは、本邦で最も多く読まれている診療ガイドラインの一つであり、また他のガイドラインの手本となっております。また、世界的にも、日本の進んだ IT 技術をもとにした家庭血圧計の普及による診察室外での血圧値に関する知見、高齢者に対する個別の対応など、その先進的な内容は、他の国々のガイドラインが次第に取り入れるようになってきています。

このたび、梅村敏元理事長を委員長に、平和伸仁評議員を事務局長に高血圧治療ガイドライン 2019 (JSH2019) が編まれました。オール学会で取り組んだ事業であり、執筆委員、今回から導入されたシステマティックレビュー (systematic review : SR) に携わる SR 委員、査読委員、さらに、リエゾン学会委員、患者団体の方々も含む評価委員、総勢 200 名以上の方々の英知と努力の結晶であります。刊行に携わられましたすべての方々にこころより感謝申し上げます。

今回の改訂では、evidence based consensus の方針がさらに徹底されています。日本でなされた大規模臨床試験の知見が数多く蓄積されるととともに、海外でも多くの大規模臨床試験のメタ解析もなされるようになりました。そのような状況のもと、今回の改訂では、日本医療機能評価機構 (Minds) 診療ガイドライン作成の手引きに基づき、初めて Clinical Question

---

(CQ) の設定と SR が実施されました。数多くのエビデンスの網羅的な解析とその評価が複数の委員により客観的になされ、極めて妥当性の高い情報が提供されています。また、その評価に関しては、前回の JSH2014 から採用されている Delphi 法、コンセンサスカンファレンスなどの手法により、十分な考察検討とコンセンサスづくりがなされています。

その結果、降圧目標値がこれまでのガイドラインより低く設定され、血圧が高くなってきているという自らの病態をより早い段階で、より多くの国民が知り、そして積極的に自らが生活習慣の修正を行うことが目指されています。また医療人も適切に介入することで、高血圧の発症、悪化の抑止、合併症の発症予防が可能となり、個人の幸福の実現と健全な社会の維持を図る指針となっています。今回の改訂では、2009 年のガイドラインで初めて記載されたコンコダンス（一致、和合）という考え方のもと、血圧が上昇している本人とそれをサポートする医療人が、共通の認識をシェアしてチームとして治療を長く有効に進めていくことの重要性が改めて強調されています。

さらに、これまでのガイドラインで培われてきた個別医療尊重の精神を十分に受け継ぎ、ガイドラインとして、治療の適正な目標値を示すだけでなく、個人の事情をできる限り斟酌・配慮した内容が盛り込まれています。メタボリックシンドロームや糖尿病、心房細動などいわゆる高血圧の comorbidity とよばれる併存疾患を持っている方、あるいは、超高齢社会の中、元気な高齢者も多くなり、特に 75 歳以上の後期高齢者に注目し、フレイルや認知症、自立生活が難しい方なども考慮して、個々人の状況を勘案した慎重な降圧の考え方が示されています。この本を読まれる方は、その意図が込められた文章を注意深く読み込んでいただきたいと思います。

最終章「高血圧管理の向上に向けた取組みと今後の展望」は、今回のガイドラインで初めて設けられ、伊藤貞嘉前理事長が執筆されました。ガイドライン遵守の啓発と行動課題として Clinical inertia（臨床イナーシャ）という用語を導入し、医療機関や学協会に行政や産業界まで含めた社会全体での積極的な取組みの必要性、循環器病対策基本法の新たな公布を契機として高血圧対策を加速すべきことが強調されています。まさに、ガイドライン作成委員会全体の思いであり、日本高血圧学会としての決意でもあります。

本ガイドラインは、日常診療で最も多く遭遇する疾患としての高血圧の医療が適正に行われるための標準治療指針とその根拠を与えるものであり、高血圧医療の現場における羅針盤となって、国民の健康の増進に寄与することを願っております。

2019 年 3 月

日本高血圧学会  
理事長 伊藤 裕



# 目次

高血圧治療ガイドライン2019作成委員会	ii
序文	vii
刊行によせて	viii
略語一覧	xiv
JSH2019の新たな方式(CQと推奨文, Q), および 主な変更点	xvi

## 序章

1. JSH2019の目的と対象	1
2. 作成委員会構成	1
3. 作成方針・手順	2
4. エビデンスレベルと推奨グレード	3
5. 脳心血管病	3
6. COIの確認と公開	3

## 第1章 高血圧の疫学

1. 高血圧と各種疾病との関連	4
1) 高血圧による脳卒中・心疾患リスク上昇	4
2) 高血圧と腎臓病などの病態および全死亡	5
3) 危険因子の集積, メタボリックシンドロームと心血管病 リスク	6
4) 種々の血圧指標と脳心血管病リスク	7
2. 国民の血圧の現状と推移	7
3. 日本人の高血圧の特徴	7
1) 食塩摂取量の多さ	7
2) 肥満とメタボリックシンドロームの増加	10
4. 公衆衛生上の高血圧対策	10

## 第2章 血圧測定と臨床評価

1. 血圧測定	13
1) 診察室血圧測定	13
2) 診察室外血圧測定	15
2. 高血圧の診断	17
1) 診察室血圧値による分類	17
2) 診察室外血圧値による分類	18
3) 収縮期血圧値・拡張期血圧値による分類	19
4) 血圧測定と高血圧診断手順	19
3. 家庭血圧, ABPMに基づく高血圧	20
1) 白衣高血圧	20
2) 仮面高血圧	20
3) 早朝高血圧	22
4) 夜間高血圧	22

5) 昼間高血圧(ストレス下高血圧)	22
6) 血圧日内変動異常	22
4. 血圧変動性	23
5. 脈拍	23
6. 検査と診断	24
1) 病歴	24
2) 診察(身体所見)	25
3) 臨床検査	25
4) 高血圧性臓器障害の診断	27

<b>CQ1</b> 成人の本態性高血圧患者において, 家庭血圧を 指標とした降圧治療は, 診察室血圧を指標とした 治療に比べ, 推奨できるか?	30
<b>CQ2</b> 白衣高血圧者は経過観察を行うべきか?	34
<b>Q1</b> 水銀血圧計に代わる血圧計は何を推奨するか?	36
<b>Q2</b> 家庭血圧測定の評価には, いつ, 何回, 何日間の 測定を推奨するか?	40
<b>Q3</b> 血圧変動性の評価法	42

## 第3章 高血圧の管理および治療の基本方針

1. 治療の目的	47
2. 高血圧治療および高血圧対策の対象者	47
3. 生活習慣の修正, 非薬物療法, 薬物療法	48
4. 予後評価と管理計画のためのリスク層別化	48
1) 脳心血管病, 臓器障害, 危険因子	48
2) わが国における脳心血管病発症の絶対リスクの評価 と脳心血管病リスク層別化	49
5. 初診時の高血圧管理計画	50
1) 血圧高値が継続的であることの確認とそのレベルの 評価	50
2) 二次性高血圧の除外	51
3) 危険因子, 臓器合併症, 脳心血管病などの予後影響 因子の評価	51
4) 生活習慣の修正の指導	51
5) 薬物療法の必要性の評価	51
6. 降圧目標	52
7. 治療法の選択	54
1) 生活習慣の修正	54
2) 降圧薬治療	54
8. その他の留意事項	54
1) 長期治療(継続治療)	54
2) QOLへの配慮	54
3) アドヒアランス, コンコーダンス	55
4) 抗血栓薬服用中の高血圧患者の血圧管理	56



5) 降圧療法の費用対効果	56	8) MR拮抗薬	85
<b>CQ3</b> 降圧治療において、厳格治療は通常治療と比較して脳心血管イベントおよび死亡を改善するか？	57	9) 中枢性交感神経抑制薬	86
<b>Q4</b> 降圧治療において過降圧となる血圧レベルはどれくらいか？	60	10) 古典的な血管拡張薬	86
<b>第4章 生活習慣の修正</b>		<b>6. 治療抵抗性高血圧およびコントロール不良高血圧の対策</b>	
総論	64	1) 定義と頻度	86
1. 食塩制限	64	2) 治療抵抗性を示す要因と対策	87
2. 栄養素と食事パターン	65	3) 腎交感神経デナベーション	89
3. 適正体重の維持	66	<b>CQ5</b> 治療抵抗性高血圧に対してMR拮抗薬の投与を推奨するか？	90
4. 運動降圧療法	67	<b>CQ6</b> 積極的適応がない高血圧に対して、 $\beta$ 遮断薬であるカルベジロールやビソプロロールは第一選択薬として推奨できるか？	91
5. 節酒	69	<b>第6章 臓器障害を合併する高血圧</b>	
6. 禁煙	69	1. 脳血管障害	94
7. その他の生活習慣の修正	70	1) 超急性期・急性期	94
8. 生活習慣などの複合的な修正	70	2) 慢性期	97
9. 特定保健用食品	71	3) 無症候性脳血管障害	99
<b>CQ4</b> 高血圧患者における減塩目標6g/日未満は推奨されるか？	71	2. 心疾患	100
<b>Q5</b> 特定保健用食品(トクホ)・機能性表示食品に降圧効果はあるのか？	74	1) 心肥大	101
<b>第5章 降圧治療</b>		2) 冠動脈疾患	101
1. 降圧薬選択の基本	76	3) 心不全	103
1) 第一選択薬	76	4) 心房細動	104
2) 降圧薬の使い方	77	3. 腎疾患	105
3) 薬物相互作用	78	1) 腎機能と血圧	105
4) 降圧薬の減量と中止	78	2) 慢性腎臓病(CKD)の診断とその意義	106
2. 併用療法	79	3) 糖尿病性腎症、糖尿病性腎臓病	107
1) 併用療法のメリット	79	4) 生活習慣の修正	108
2) 併用療法における降圧薬の組合せ	79	5) 降圧薬治療	108
3. 配合剤	80	6) 透析患者	109
4. ジェネリック医薬品	80	<b>4. 血管疾患</b>	109
5. 各種降圧薬の特徴とおもな副作用	81	1) 大動脈瘤	109
1) Ca拮抗薬	81	2) 閉塞性動脈硬化症	110
2) ARB	82	<b>CQ7</b> 冠動脈疾患合併高血圧患者の降圧において、拡張期血圧は80mmHg未満を避ける必要があるか？	111
3) ACE阻害薬	83	<b>CQ8</b> 心筋梗塞または心不全を合併する高血圧患者において、ACE阻害薬はARBに比して推奨されるか？	114
4) 直接的レニン阻害薬(DRI)	83	<b>CQ9</b> 左室駆出率(LVEF)の保たれた心不全(HFpEF: Heart failure with preserved ejection fraction)において収縮期血圧130mmHg未満を目標とする降圧は推奨されるか？	117
5) 利尿薬	84		
6) $\beta$ 遮断薬(含 $\alpha\beta$ 遮断薬)	85		
7) $\alpha$ 遮断薬	85		

<b>CQ10</b> [CQ10-1] 糖尿病非合併CKD(尿蛋白あり)での 降圧療法の第一選択薬はRA系阻害薬か？	119
[CQ10-2] 糖尿病非合併CKD(尿蛋白なし)での 降圧療法の第一選択薬はRA系阻害薬か？	119
<b>Q6</b> 糖尿病非合併CKD(尿蛋白あり)の降圧目標は 130/80mmHgか？	122

## 第7章 他疾患を合併する高血圧

1. 糖尿病	124
1) 降圧目標値	124
2) 降圧薬選択	125
2. 脂質異常症	126
3. 肥満	127
4. メタボリックシンドローム	128
1) 特定健康診査・特定保健指導における血圧管理	128
5. 睡眠時無呼吸症候群	129
6. 痛風・高尿酸血症	131
7. 気管支喘息および慢性閉塞性肺疾患	132
1) 気管支喘息	132
2) COPD	132
8. 肝疾患	133

<b>CQ11</b> 糖尿病合併高血圧の薬物療法では、脳心血管病の 発症を低下させるために、収縮期血圧降圧目標と して140mmHg未満よりも130mmHg未満を 推奨するか？	133
<b>CQ12</b> 糖尿病合併高血圧の降圧治療では、Ca拮抗薬、 サイアザイド系利尿薬よりも、ARB、ACE阻害薬を 優先するべきか？	135

## 第8章 高齢者高血圧

1. 高齢者高血圧の特徴	139
2. 高齢者高血圧の基準と疫学研究成績	139
3. 診断	140
1) 高齢者の特徴を考慮した診断	140
2) 二次性高血圧の鑑別	140
3) 降圧目標の設定や降圧薬の選択のために把握すべき 病態	140
4. 治療	140
1) 高齢者高血圧の治療効果	140
2) 生活習慣の修正	141
3) 降圧薬治療の対象と降圧目標	142
4) 降圧薬の選択	144
5) 高齢者の特殊性に基づくその他の留意点	145

<b>CQ13</b> 75歳以上の高齢者に対する降圧の目標値は いくつか？ 併存疾患やフレイルの有無により 異なるか？	147
--	-----

## 第9章 認知症と高血圧

1. 血圧と認知機能・認知症	152
2. 降圧薬治療と認知機能、認知症予防	152
3. 認知機能低下者における高血圧治療	153

<b>CQ14</b> 降圧薬治療は高齢高血圧患者の認知機能の 保持に有効か？	154
--	-----

<b>Q7</b> 認知症合併高齢高血圧患者において、降圧薬 を中止、減量する有用性はあるか？	155
--	-----

## 第10章 女性の高血圧

1. 妊娠と関連した高血圧	156
1) 診断	158
2) 治療	158
3) 降圧薬療法の降圧目標	159
4) 降圧薬選択	159
5) 各種降圧薬	159
6) 分娩直後の注意点	161
7) 授乳期間に服用可能と考えられる降圧薬	161
2. 更年期の血圧	161
1) 閉経後の血圧上昇の機序	161
2) ホルモン補充療法の血圧への影響	161
3) 妊娠の影響	162
4) 女性の高血圧の特徴	162

<b>CQ15</b> 妊娠高血圧で減塩は推奨されるか？	162
------------------------------	-----

## 第11章 小児の高血圧

1. 小児の高血圧の頻度、経年変化	164
2. 小児の血圧測定と高血圧基準値	164
3. 小児高血圧の病態	165
4. 小児肥満と高血圧	165
5. 胎児期の栄養と高血圧	165
6. 小児および高校生における本態性高血圧の 問題点	165
7. 小児期における生活習慣の修正	166
1) 食事療法	166
2) 運動療法	166

3) 睡眠	166
8. 高血圧の管理	166
1) 非薬物療法	167
2) 薬物療法	167

## 第12章 特殊条件下高血圧

1. 高血圧緊急症および切迫症の診断と治療	168
1) 定義と分類, および概要	168
2) 治療の原則	169
3) 高血圧性脳症	170
4) 脳血管障害	171
5) 急性心不全	171
6) 急性冠症候群(急性心筋梗塞, 不安定狭心症)に重症高血圧が合併する場合	171
7) 大動脈解離	171
8) 褐色細胞腫クリーゼ	171
9) 加速型-悪性高血圧	171
2. 一過性の血圧上昇	172
3. 外科手術前後の血圧管理	173
1) 術前の高血圧の評価	173
2) 周術期の降圧薬の使用	174
3) 歯科手術と血圧管理	174

**CQ16** 脳心血管病の高リスクを有する患者の非心臓手術において, 周術期の $\beta$ 遮断薬使用は推奨されるか? 174

**Q8** パニック障害などによる一過性血圧上昇の予防に抗不安薬や抗うつ薬は有用か? 177

## 第13章 二次性高血圧

1. 腎実質性高血圧	180
1) 慢性糸球体腎炎	181
2) 多発性嚢胞腎	181
2. 腎血管性高血圧	182
1) 診断の手がかり	183

2) 診断のための検査	183
3) 治療	184
3. 内分泌性高血圧	185
1) 原発性アルドステロン症(PA)	185
2) その他のミネラルコルチコイド過剰症	188
3) クッシング症候群	189
4) 褐色細胞腫・パラガングリオーマ	189
5) その他の内分泌性高血圧	190
4. 血管性(脈管性)高血圧	191
1) 高安動脈炎	191
2) その他の血管炎性高血圧	191
3) 大動脈縮窄症	192
4) 心拍出量増加を伴う血管性高血圧	192
5. 脳・中枢神経系疾患による高血圧	192
6. 遺伝性高血圧	193
7. 薬剤誘発性高血圧	193
1) 非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)	194
2) カンゾウ(甘草), グリチルリチン	195
3) グルココルチコイド	196
4) その他	196

**CQ17** 原発性アルドステロン症の治療として, 副腎摘出術を施行した場合と, MR拮抗薬で治療を行った場合で, 予後に差はあるか? 198

**Q9** 降圧薬服用中の二次性高血圧のスクリーニングの評価はどうすべきか? 199

## 第14章 高血圧管理の向上に向けた取り組みと今後の展望

専門医への紹介・相談	205
文献	206
降圧薬一覧	253
索引	276

## 略語一覧

### 一般用語

<b>ABI</b>	ankle brachial pressure index	足関節上腕血圧比
<b>ABPM</b>	ambulatory blood pressure monitoring	自由行動下血圧測定
<b>ACE</b>	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
<b>ACR</b>	albumin creatinine ratio	アルブミン / クレアチニン比
<b>ACTH</b>	adrenocorticotrophic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
<b>ADL</b>	activities of daily living	日常生活動作
<b>AKI</b>	acute kidney injury	急性腎障害
<b>AHI</b>	apnea hypopnea index	無呼吸・低呼吸指数
<b>AOBP</b>	automated office blood pressure	
<b>APA</b>	aldosterone-producing adenoma	アルドステロン産生腺腫
<b>ARB</b>	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシンII受容体拮抗薬
<b>ARC</b>	active renin concentration	活性型レニン濃度
<b>ARR</b>	aldosterone-to-renin ratio	アルドステロン / レニン比
<b>AVS</b>	adrenal venous sampling	副腎静脈サンプリング
<b>baPWV</b>	brachial-ankle pulse wave velocity	上腕 - 足首間脈波伝播速度
<b>BMI</b>	body mass index	
<b>BNP</b>	brain natriuretic peptide	脳性 (B 型) ナトリウム利尿ペプチド
<b>CAD</b>	coronary artery disease	冠動脈疾患
<b>CAVI</b>	cardio-ankle vascular index	心臓足首血管指数
<b>cfPWV</b>	carotid-femoral pulse wave velocity	頸動脈 - 大腿動脈間脈波伝播速度
<b>CK</b>	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
<b>CKD</b>	chronic kidney disease	慢性腎臓病
<b>COPD</b>	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
<b>COX</b>	cyclooxygenase	シクロオキシゲナーゼ
<b>CPAP</b>	continuous positive pressure breathing	持続陽圧呼吸
<b>CTA</b>	CT angiography	CT 血管造影
<b>CV</b>	coefficient of variation	変動係数
<b>CYP</b>	cytochrome P450	
<b>DAPT</b>	dual antiplatelet therapy	抗血小板薬の2剤併用療法
<b>DBP</b>	diastolic blood pressure	拡張期血圧
<b>DKD</b>	diabetic kidney disease	糖尿病性腎臓病
<b>DOC</b>	deoxycorticosterone	デオキシコルチコステロン
<b>DPP-4</b>	dipeptidyl peptidase-4	
<b>DRI</b>	direct renin inhibitor	直接的レニン阻害薬
<b>EDRF</b>	endothelium-derived relaxing factor	血管内皮由来弛緩因子
<b>eGFR</b>	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
<b>ESKD</b>	end stage kidney disease	末期腎不全
<b>FMD</b>	flow-mediated vasodilatation	血流依存性血管拡張反応
<b>GDS</b>	geriatric depression scale	
<b>GFR</b>	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
<b>GWAS</b>	genome-wide association study	ゲノムワイド関連解析
<b>HDP</b>	hypertensive disorders of pregnancy	妊娠高血圧症候群
<b>HELLP</b>	hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets counts	
<b>HRT</b>	hormone replacement therapy	ホルモン補充療法
<b>ICER</b>	incremental cost-effectiveness ratio	増分費用効果比
<b>IGF-1</b>	insulin-like growth factor-1	インスリン様成長因子 1
<b>IGT</b>	impaired glucose tolerance	耐糖能異常
<b>IHA</b>	idiopathic hyperaldosteronism	特発性アルドステロン症
<b>IMT</b>	intima-media thickness	内膜中膜複合体厚
<b>LVH</b>	left ventricular hypertrophy	左室肥大
<b>MAO</b>	monoamine oxidase	モノアミンオキシダーゼ
<b>MCI</b>	mild cognitive impairment	軽度認知機能障害
<b>MIBG</b>	metaiodobenzylguanidine	
<b>MMSE</b>	mini-mental state examination	
<b>MR</b>	mineralocorticoid receptor	ミネラルコルチコイド受容体

<b>MRA</b>	magnetic resonance angiography	磁気共鳴血管造影
<b>MRI</b>	magnetic resonance imaging	磁気共鳴像
<b>NO</b>	nitric oxide	一酸化窒素
<b>NSAIDs</b>	non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
<b>NT-proBNP</b>	N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide	N 末端プロ脳性 (B 型) ナトリウム利尿ペプチド
<b>OGTT</b>	oral glucose tolerance test	経口ブドウ糖負荷試験
<b>OSAS</b>	obstructive sleep apnea syndrome	閉塞性睡眠時無呼吸症候群
<b>PA</b>	primary aldosteronism	原発性アルドステロン症
<b>PAC</b>	plasma aldosterone concentration	血漿アルドステロン濃度
<b>PCSK9</b>	proprotein convertase subtilisin/kexin type 9	プロ蛋白転換酵素サブチリシン / ケキシン 9 型
<b>PET</b>	positron emission tomography	ポジトロン断層撮影法
<b>PPAR</b>	peroxisome proliferator activated receptor	
<b>PRA</b>	plasma renin activity	血漿レニン活性
<b>PSG</b>	polysomnography	睡眠ポリグラフィー
<b>PTH</b>	parathyroid hormone	副甲状腺ホルモン
<b>PTRA</b>	percutaneous transluminal renal angioplasty	経皮的腎血管形成術
<b>PWV</b>	pulse wave velocity	脈波伝播速度
<b>QARY</b>	quality-adjusted life year	質調整生存年
<b>QOL</b>	quality of life	生活の質
<b>RCT</b>	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
<b>RH-PAT</b>	reactive hyperemia peripheral arterial tonometry	
<b>RVHT</b>	renovascular hypertension	腎血管性高血圧
<b>SBP</b>	systolic blood pressure	収縮期血圧
<b>SD</b>	standard deviation	標準偏差
<b>SR</b>	systematic review	システマティックレビュー
<b>TIA</b>	transient cerebral ischemia	一過性脳虚血発作
<b>t-PA</b>	tissue plasminogen activator	組織プラスミノゲン活性化因子
<b>TSH</b>	thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
<b>UCG</b>	ultrasonic echocardiography	心エコー図法
<b>VIM</b>	variability independent of the mean	
<b>VEGF</b>	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子

#### 団体・機関名等

<b>AAMI</b>	Association for the Advancement of Medical Instrumentation	米国医療器具開発協会
<b>AAFP</b>	American Academy of Family Physicians	米国家庭医協会
<b>ACC</b>	American College of Cardiology	米国心臓病学会
<b>ACP</b>	American College of Physicians	米国内科学会
<b>AHA</b>	American Heart Association	米国心臓協会
<b>ANSI</b>	American National Standards Institute	米国規格協会
<b>ACSM</b>	American College of Sports Medicine	米国スポーツ医学協会
<b>BPLTTC</b>	Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration	
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology	欧州心臓病学会
<b>ESH</b>	European Society of Hypertension	欧州高血圧学会
<b>JIS</b>	Japanese Industrial Standards	日本工業規格
<b>JNC</b>	Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure	
<b>JSH</b>	Japanese Society of Hypertension	日本高血圧学会
<b>KDIGO</b>	Kidney Disease: Improving Global Outcomes	
<b>Minds</b>	Medical Information Network Distribution Service	
<b>PMDA</b>	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	(独) 医薬品医療機器総合機構
<b>ICH-GCP</b>	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use-Good Clinical Practice	医薬品規制調和国際会議 医薬品の臨床試験の実施基準
<b>ISO</b>	International Organization for Standardization	国際標準化機構
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Clinical Excellence	英国国立医療技術評価機構
<b>NGSP</b>	National Glycohemoglobin Standardization Program	
<b>WHO</b>	World Health Organization	世界保健機関

---

## JSH2019の新たな方式 (CQと推奨文, Q), および主な変更点

### CQ (クリニカルクエスチョン) と推奨文 (17項目)

---

#### **CQ1** 成人の本態性高血圧患者において、家庭血圧を指標とした降圧治療は、診察室血圧を指標とした治療に比べ、推奨できるか？

▶ 家庭血圧を指標とした降圧治療の実施を強く推奨する。

推奨の強さ ▶ 1      エビデンスの強さ ▶ B

(☞ 2章 P30)

---

#### **CQ2** 白衣高血圧者は経過観察を行うべきか？

▶ 白衣高血圧者は、非高血圧者と比べて脳心血管複合イベントリスクが高い。また、白衣高血圧者の持続性高血圧への高い移行リスクが報告されている。したがって、白衣高血圧者に対しては注意深い経過観察が必要である。

推奨の強さ ▶ 2      エビデンスの強さ ▶ C

(☞ 2章 P34)

---

#### **CQ3** 降圧治療において、厳格治療は通常治療と比較して脳心血管イベントおよび死亡を改善するか？

▶ 脳心血管イベントの抑制のために、高血圧の治療目標は130/80 mmHg未満を推奨する。個別症例においては副作用の出現など忍容性に注意する。

推奨の強さ ▶ 2      エビデンスの強さ ▶ B

(☞ 3章 P57)

---

#### **CQ4** 高血圧患者における減塩目標6g/日未満は推奨されるか？

▶ 高血圧患者における減塩目標を6g/日未満にすることを強く推奨する。

推奨の強さ ▶ 1      エビデンスの強さ ▶ A

(☞ 4章 P71)

---

#### **CQ5** 治療抵抗性高血圧に対してMR拮抗薬の投与を推奨するか？

▶ MR拮抗薬は、治療抵抗性高血圧に対してさらなる降圧を図るための追加薬としての使用を推奨する。

推奨の強さ ▶ 2      エビデンスの強さ ▶ B

(☞ 5章 P90)

---



---

**CQ6** 積極的適応がない高血圧に対して、 $\beta$ 遮断薬であるカルベジロールやビソプロロールは第一選択薬として推奨できるか？

- ▶ 積極的適応がない高血圧に対して、 $\beta$ 遮断薬であるカルベジロールやビソプロロールは第一選択薬として積極的には推奨しない。

推奨の強さ 2 エビデンスの強さ D

(☞ 5章 P91)

---

**CQ7** 冠動脈疾患合併高血圧患者の降圧において、拡張期血圧は80 mmHg未満を避ける必要があるか？

- ▶ 冠動脈疾患患者において収縮期血圧の降圧目標 130 mmHg未満を目指すことを優先し、拡張期血圧 80 mmHg未満を避ける必要はない。

推奨の強さ 2 エビデンスの強さ B

(☞ 6章 P111)

---

**CQ8** 心筋梗塞または心不全を合併する高血圧患者において、ACE阻害薬はARBに比して推奨されるか？

- ▶ 心筋梗塞あるいは左室駆出率 (LVEF) の低下した心不全 (HFrEF) を合併した高血圧に限定したエビデンスは不十分であり、ACE阻害薬とARBの優劣・同等性は結論づけられなかった。現時点では、心筋梗塞あるいはHFrEFに対する推奨を踏襲し、ACE阻害薬をARBより優先することを提案する。

推奨の強さ 2 エビデンスの強さ D

(☞ 6章 P114)

---

**CQ9** 左室駆出率 (LVEF) の保たれた心不全 (HFpEF: Heart failure with preserved ejection fraction) において収縮期血圧 130 mmHg未満を目標とする降圧は推奨されるか？

- ▶ HFpEFにおいて、心不全入院を予防することから、収縮期血圧130 mmHg未満を降圧目標とすることを推奨する。

推奨の強さ 2 エビデンスの強さ C

(☞ 6章 P117)

---

**CQ10** [CQ10-1] 糖尿病非合併CKD(尿蛋白あり)での降圧療法の第一選択薬はRA系阻害薬か？

[CQ10-2] 糖尿病非合併CKD(尿蛋白なし)での降圧療法の第一選択薬はRA系阻害薬か？

▶[CQ10-1] 糖尿病非合併CKD(尿蛋白あり)での降圧療法の第一選択薬はRA系阻害薬を推奨する。

推奨の強さ ▶ 1 エビデンスの強さ ▶ A

▶[CQ10-2] 糖尿病非合併CKD(尿蛋白なし)での降圧療法では、通常の第一選択薬(RA系阻害薬, Ca拮抗薬, サイアザイド系利尿薬)のいずれかを推奨する。

推奨の強さ ▶ 2 エビデンスの強さ ▶ C (☞ 6章 P119)

**CQ11** 糖尿病合併高血圧の薬物療法では、脳心血管病の発症を低下させるために、収縮期血圧降圧目標として140 mmHg未満よりも130 mmHg未満を推奨するか？

▶脳心血管病発症を低下するために、収縮期血圧130mmHg未満(家庭血圧は収縮期125 mmHg未満)を目指すことを推奨する。

推奨の強さ ▶ 2 エビデンスの強さ ▶ B (☞ 7章 P133)

**CQ12** 糖尿病合併高血圧の降圧治療では、Ca拮抗薬、サイアザイド系利尿薬よりも、ARB、ACE阻害薬を優先するべきか？

▶糖尿病合併高血圧患者における第一選択薬となる降圧薬は、ARB、ACE阻害薬のみならず、Ca拮抗薬、サイアザイド系利尿薬も推奨する。ただし、微量アルブミン尿、あるいは蛋白尿を併存する場合は、ARB、ACE阻害薬のいずれかを推奨する。

推奨の強さ ▶ 2 エビデンスの強さ ▶ B (☞ 7章 P135)

**CQ13** 75歳以上の高齢者に対する降圧の目標値はいくつか？ 併存疾患やフレイルの有無により異なるか？

▶1. 75歳以上の高齢者高血圧での降圧目標は、忍容性があれば収縮期血圧140 mmHg未満を推奨する。

推奨の強さ ▶ 1 エビデンスの強さ ▶ A

▶2. 併存疾患などによって一般に降圧目標が収縮期血圧130 mmHg未満とされる場合、まず140 mmHg未満を到達し、忍容性があれば個別に判断して130 mmHg未満を目指すことを提案する。

推奨の強さ ▶ 2 エビデンスの強さ ▶ C

▶3. フレイル高齢者や要介護状態にある高齢者の降圧目標は、個別に判断することを提案する。

推奨の強さ ▶ 2 エビデンスの強さ ▶ D

▶4. エンドオブライフにある高齢者では、予後改善を目的とした降圧薬の適応はなく、中止も積極的に検討することを提案する。

推奨の強さ ▶ 2 エビデンスの強さ ▶ D (☞ 8章 P147)

---

### **CQ14** 降圧薬治療は高齢高血圧患者の認知機能の保持に有効か？

- ▶ 降圧薬治療が高齢高血圧患者の認知機能を保持することが示唆されるが、確固たるエビデンスはない。降圧薬治療が認知機能に悪影響を示したという報告はない。

推奨の強さ ▶ 推奨なし

エビデンスの強さ ▶ C

(🔍 9章 P154)

---

### **CQ15** 妊娠高血圧で減塩は推奨されるか？

- ▶ 減塩 (6g/日未満) は妊娠高血圧の非薬物治療としては推奨しない。

推奨の強さ ▶ 1

エビデンスの強さ ▶ C

(🔍 10章 P162)

---

### **CQ16** 脳心血管病の高リスクを有する患者の非心臓手術において、術期の $\beta$ 遮断薬使用は推奨されるか？

- ▶ 脳心血管病の高リスクを有する患者の非心臓手術において、手術当日の新たな $\beta$ 遮断薬投与開始は行わないことを推奨する。

推奨の強さ ▶ 2

エビデンスの強さ ▶ B

(🔍 10章 P174)

---

### **CQ17** 原発性アルドステロン症の治療として、副腎摘出術を施行した場合と、MR拮抗薬で治療を行った場合で、予後に差はあるか？

- ▶ 片側病変の場合は、アルドステロン過剰の正常化と高血圧の治癒・改善が期待できるため、病側の副腎摘出術が推奨される。

推奨の強さ ▶ 1

エビデンスの強さ ▶ C

- ▶ 両側病変の場合、患者が手術を希望しないか手術不能の場合やスクリーニング以降の検査を希望しない場合は、MR拮抗薬を第一選択とする薬物治療を行い、原則として生涯にわたる継続が必要である。

推奨の強さ ▶ 1

エビデンスの強さ ▶ C

(🔍 13章 P198)

## Q (クエスチョン)

- Q1** 水銀血圧計に代わる血圧計は何を推奨するか? (☞ 2章 P36)
- Q2** 家庭血圧測定の評価には、いつ、何回、何日間の測定を推奨するか? (☞ 2章 P40)
- Q3** 血圧変動性の評価法 (☞ 2章 P42)
- Q4** 降圧治療において過降圧となる血圧レベルはどれくらいか? (☞ 3章 P60)
- Q5** 特定保健用食品(トクホ)・機能性表示食品に降圧効果はあるのか? (☞ 4章 P74)
- Q6** 糖尿病非合併CKD(尿蛋白あり)の降圧目標は130/80 mmHgか? (☞ 6章 P122)
- Q7** 認知症合併高齢高血圧患者において、降圧薬を中止、減量する有用性はあるか? (☞ 9章 P155)
- Q8** パニック障害などによる一過性血圧上昇の予防に抗不安薬や抗うつ薬は有用か? (☞ 12章 P177)
- Q9** 降圧薬服用中の二次性高血圧のスクリーニングの評価はどうすべきか? (☞ 13章 P199)

## JSH2014からの課題とJSH2019での対応(8項目)

- ① 家庭血圧の評価について、測定は朝夜となっているが、夜を欧米同様に夕食前にするかどうか。家庭血圧の測定回数を少なくとも1日は朝夜以外に拡大するかどうか、あるいはABPM実施の意義も含めて検討する  
☞ [Q2に記載](#)
- ② PWVやCAVIの血管障害・危険因子としての位置づけについて(危険因子として位置づけるかどうか)  
☞ [2章に記載](#)
- ③ 妊娠高血圧で、高血圧患者が妊娠した場合の降圧薬療法に関するエビデンスについて  
☞ [10章に記載](#)
- ④ 周術期の $\beta$ 遮断薬の位置づけについて(DECREASE-I試験の問題)  
☞ [CQ16に記載](#)
- ⑤ ジェネリック医薬品の評価について  
☞ [5章に記載](#)
- ⑥ 血圧変動性のエビデンスの集積と評価方法について  
☞ [Q3に記載](#)
- ⑦ 腎交感神経デナベーションについて  
☞ [5章に記載](#)
- ⑧ 認知症合併高血圧について  
☞ [9章に記載](#)

---

## JSH2019における主な追加・変更点

序章 作成法（従来方式+CQ, SR方式とその推奨度, エビデンスレベル記載法）とCOI記載法の変更

1章 高血圧有病率, 治療率, 管理率などの図表の更新

2章 血圧測定: 水銀血圧計を聴診法の標準として用いる記載の削除  
血圧分類: 診察室血圧120/80 mmHg未満を「正常血圧」と定義  
血圧分類の表: 家庭血圧による分類を追加

3章 一般成人, 高齢者, 冠動脈疾患患者の降圧目標を厳格に変更  
過降圧に注意を要する血圧レベルを提示  
脳心血管病リスクの層別化の変更  
血圧レベル別の高血圧管理計画の変更

4章 アルコールの24時間血圧および脳心血管予後への影響の記載追加

5章 ジェネリック医薬品に関する記載追加

6章 腎移植患者に関する記載追加  
脳出血急性期の降圧目標値を変更  
脳血管障害亜急性期の項目を削除  
冠動脈疾患の降圧目標を130/80 mmHg未満に変更  
左室駆出率の保たれた心不全（HFpEF）の降圧目標を収縮期血圧130 mmHg未満に設定  
心疾患合併高血圧に心房細動の項を追加

7章 微量アルブミン尿, 蛋白尿を合併しない糖尿病では, 第一選択薬をRA系阻害薬, Ca拮抗薬, 利尿薬に設定

8章 65-74歳の降圧目標を130/80 mmHg未満に変更  
75歳以上の降圧目標を140/90 mmHg未満に変更  
75歳以上で降圧目標が異なる他疾患合併時に忍容性があれば130/80 mmHg未満を目指すよう変更  
高齢者の運動に, 転倒リスクを考慮した通常の速さでの歩行を推奨  
フレイル, 要介護, エンドオブライフにある高齢者の降圧治療を記載

9章 （変更点なし）

10章 妊娠に関連した高血圧の分類, 英語名称, 第一選択薬を変更

11章 （変更点なし）

12章 （変更点なし）

13章 多発性嚢胞腎の治療におけるトルバプタンの有用性を紹介  
原発性アルドステロン症の診断および治療方針決定の変更

14章の追加 高血圧管理の向上に向けた取組みと今後の展望





# 序 章

日本高血圧学会は、高血圧治療ガイドライン 2014 (JSH2014) を改定して、今回「高血圧治療ガイドライン 2019 (JSH2019)」を公表した。JSH2019 では、従来の作成方針に基づく教科書的記載法に加え、日本医療機能評価機構：Medical Information Network Distribution Service (Minds) の「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル Ver. 2.0 (2016.03.15)」などで記載されているように、高血圧治療に関する臨床課題（クリニカル・クエスチョン：CQ）を決定し、それらに対するシステマティックレビュー（SR）を実施することにより、現在のエビデンスを明らかにするとともに推奨文を作成することを基本とした。序章では、JSH2019 の作成方法について紹介する。

## 1. JSH2019の目的と対象

高血圧は脳卒中（脳梗塞、脳出血、くも膜下出血など）、心臓病（冠動脈疾患、心肥大、心不全など）、腎臓病（腎硬化症など）および大血管疾患の重大な原因疾患である。したがって JSH2019 の主たる目的は、「実地医家が、日常診療上、もっとも高頻度に遭遇する高血圧患者に対し、血圧管理によって脳心腎など高血圧合併症の発症予防、進展抑制をめざし適切な治療を提供するために、標準的な指針とその根拠をすべての医療者を対象に示すこと」である。JSH2019 は、医師等の医療従事者と患者がコミュニケーションを通じて治療方針を決めていくなかで参考にするための 1 つの資料であり、担当医の処方裁量権を拘束するものでもなく、医事紛争や医療訴訟における判断基準を示すものでもない。患者の背景や合併病態により治療方針は個別に決定されるので、担当医が JSH2019 と異なる治療方針をとる場合には、患者への十分な説明を行うとともにカルテにその理由を記載することにも留意すべきである。

JSH2019 による血圧管理の対象者は、血圧 140/90

mmHg 以上の高血圧患者、130-139/80-89mmHg の高値血圧の人はもちろん、血圧上昇に伴い脳心血管病リスクが上昇する 120/80mmHg 以上のすべての人である。

JSH2019 の利用対象者は、「高血圧を診察、管理、治療するすべての医療関係者、保健・行政関係者と臨床現場」である。高血圧はもっとも頻度の高い生活習慣病であり高血圧専門医のみで診療することは難しく、実際には多くの実地医家によって管理されている。そのような現状を踏まえて、JSH2019 は実地医家向けに作成されており、主に利用していただく対象者（利用対象者）は実地医家である。医師とともに診療にかかわる薬剤師も JSH2019 の利用対象者となる。また、特定健診・特定保健指導でも血圧管理は重要であり、自治体の健康増進事業でも血圧管理が行われるようになってきている。したがって、JSH2019 は保健師、看護師、管理栄養士など高血圧管理のためのチーム医療関係者・保健行政関係者も利用対象者となる。さらに、「高血圧・循環器病予防療養指導士制度」が 2015 年に開始された。これは、循環器病の予防のために、高血圧などの生活習慣病の改善・予防、およびその他の危険因子の管理に関して、適切な指導を行う能力を有する保健師、看護師、薬剤師、管理栄養士、理学療法士、臨床心理士、医療心理士、臨床検査技師、健康運動指導士などの職種に対し、日本高血圧学会が日本循環器病予防学会、日本動脈硬化学会と共同で与える資格である。これらの職種の方々も利用対象者である。

## 2. 作成委員会構成

2016 年 12 月の日本高血圧学会理事会にて作成委員長（梅村敏）が決定。作成委員長のもと、本ガイドラインにおける基本方針が決定した。全体的な内容の調整を行うため、学会理事長、副理事長も含む

6名による統括委員会が発足。事務局長（平和伸仁）は作成委員長が指名し、理事会で承認された。

作成委員会は（1）統括委員，（2）執筆委員，（3）システマティックレビュー（SR）委員，（4）査読委員から構成し，さらに，SRサポート委員，リエゾン委員，内部・外部評価委員も委嘱した。

執筆委員については，作成委員長が評議員らの意見も参考に案を作成し，「高血圧治療のガイドラインは，日本高血圧学会の公式ガイドラインであり，学会全体で責任をもって作成する」との方針と，日本医学会の「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイドランス」に基づき決定された。執筆委員は44名で構成した。SR委員は今回からCQ・SR方式の導入に伴い，おもに執筆委員から推薦いただき43名を選出した。SRサポート委員は4名に委嘱した。査読委員は個々の執筆項目に対して，日本高血圧学会評議員，アンケートでの推薦も入れた専門分野の委員計74名に委嘱し，1つの執筆項目に2-5人の査読委員を配置した。さらに，関連22学会よりリエゾン委員を推薦していただき，リエゾン委員として22名に委嘱した。内部評価委員は日本高血圧学会名誉会員14名に依頼し，外部評価委員は患者団体，日本医師会，日本薬剤師会推薦者等5名に委嘱した。内部評価委員はJSH2000，2004，2009，2014とこれまでガイドライン作成に深く関わってきた経験者である。ガイドライン最終原案作成後にAGREE II（Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II）に沿った評価を依頼した。

### 3. 作成方針・手順

JSH2019は，実地医家のための，エビデンスにコンセンサスを加えた（evidence based consensus guideline），そして利益相反（COI）に配慮した透明性の高いガイドラインにすることを基本方針とした。さらに，「Minds診療ガイドライン作成マニュアル Ver2.0（2016.03.15）」に沿うことを基本方針としている。

JSH2019は，従来のJSH2014までの教科書的記載方式と，臨床上の課題（CQ）17項目についてSR実施後，推奨文を作成する方式の2通りの記載方式で

構成した。教科書的記載のなかでは，SRを行えるほどエビデンスはないが，実地医家が臨床上疑問に思っている9項目についてもクエスチョン（Q）として提示し，それに答えた。SRは各CQについて複数の若手医師が中心に行い，CQに関し文献データを収集し，選択したすべての研究報告をアウトカムごと，研究デザインごとに評価し，その結果をまとめ（エビデンス総体），評価・統合した。介入によるアウトカムには，期待される効果（益）と，有害な事象（害）が含まれる。このバランスを考慮し「推奨」を決定した。この決定はDelphi法（メール上投票を数回繰り返し意見集約）によった。

多くのSRは論文化しHypertens Res誌に掲載される予定である。SRの詳細については論文をご覧ください。他に論文化されないSRや関連の資料（付録図など）については日本高血圧学会のウェブサイトに掲載してある。

本ガイドラインの具体的な作成経過は以下の通りである。

- 2016年12月25日  
統括委員会（準備委員会）
- 2017年4月14日  
第1回統括委員会 ガイドライン作成方針，各委員確定
- 2017年5月12-13日  
第2回統括委員会，第1回作成委員会 作成方針，委員会構成，目次構成，CQについて確認，決定
- 2017年5月14日  
SRの方法について勉強会
- 2017年8月19日，10月19-22日，12月23日  
第3，4回統括委員会，第2-4回作成委員会 各CQのSRおよび推奨文，従来式記載部分の検討
- 2018年2-5月  
全執筆者間で各CQについてメール上意見交換
- 2018年2月12日，3月24日，4月14日  
第5-7回統括（拡大）委員会 リスクスコア評価，高血圧基準値，降圧目標値など検討
- 2018年4-6月  
各章担当の執筆者，査読者間で担当章についてメール上意見交換

- 2018年5月19, 20日  
第8回統括（拡大）委員会，第5回作成委員会 各  
CQの検討後，メール上Delphi法にて推奨決定
- 2018年7月15, 16日  
第6回作成委員会 原稿検討後，原稿修正
- 2018年9月13-16日  
第9回統括（拡大）委員会
- 2018年9-12月  
初稿，再稿，執筆者校閲。リエゾン学会，内部，  
外部委員による査読。意見反映
- 2019年1月  
パブリックコメント募集，それに基づく修正後最終  
原稿決定
- 2019年4月  
出版

## 4. エビデンスレベルと推奨グレード

「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」および「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル Ver.2.0 (2016.03.15)」に基づき，CQ の推奨文のエビデンスおよび推奨の強さの評価を行った。

### エビデンスの強さ

- A 強：強く確信がある
- B 中：中程度の確信がある
- C 弱：確信は限定的である
- D とても弱い：ほとんど確信できない

### 推奨の強さ

- 1：強く推奨（提案）する
- 2：弱く推奨（提案）する
- 推奨なし：明確な推奨ができない

推奨の内容によっては，この定義の文言で示すことがむずかしい場合がある。その場合は，文脈に応じた表現にしている。

## 5. 脳心血管病

わが国では欧米にくらべ，心臓病よりも，脳血管障害患者が相対的に多い。また，国内 14 学会による「脳心血管病予防に関する包括的リスク管理合同会議」の趣旨も反映させ，心血管病の代わりに，脳心血管病の言葉を使用する。

## 6. COIの確認と公開

日本医学会の「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス」に基づき，過去 3 年間（2016-2018 年）の COI について，執筆委員会，査読委員会，SR 委員会ごとに，上記「ガイダンス」の様式で日本高血圧学会のウェブサイト上に公開した。

# 第1章 高血圧の疫学

## POINT 1

1. 120/80 mmHg を超えて血圧が高くなるほど、脳心血管病、慢性腎臓病などの罹患リスクおよび死亡リスクは高くなる。
2. わが国における高血圧に起因する脳心血管病死亡者数は年間約 10 万人と推定され、脳心血管病死亡の要因として最大である。脳心血管病死亡の約 50% が、120/80 mmHg を超える血圧高値に起因するものと推定される。
3. 血圧指標のなかでは収縮期血圧が脳心血管病リスクをより強く予測し、他の危険因子の合併により脳心血管病リスクはさらに高くなる。
4. わが国の高血圧者数は約 4300 万人と推定され、そのうち 3100 万人が管理不良である。このうち、自らの高血圧を認識していない者 1400 万人、認識しているが未治療の者 450 万人、薬物治療を受けているが管理不良の者 1250 万人と推計される。
5. わが国の食塩摂取量は依然として多く、食塩摂取量を減らすことは国民の血圧水準を低下させるうえで重要である。また肥満に伴う高血圧が増加している。
6. 健康日本 21（第2次）では、食生活・身体活動・飲酒などの対策推進により、国民の収縮期血圧平均値を 10 年間で 4 mmHg 低下させることを目標としている。これにより脳卒中死亡数が年間約 1 万人、冠動脈疾患死亡数が年間約 5 千人減少すると推計される。

## 1. 高血圧と各種疾病との関連

### 1) 高血圧による脳卒中・心疾患リスク上昇

高血圧は脳心血管病（脳卒中および心疾患）の最大の危険因子といえる。1960 年代、わが国は世界でもっとも脳卒中死亡率が高い国の 1 つであったが、脳卒中死亡率が過去 50 年の間に大きく低下したことにより、現在は心不全を含む心疾患全体の死亡率が

脳卒中死亡率よりも高くなっている。しかしながら、依然として脳卒中死亡率・罹患率は急性心筋梗塞の死亡率・罹患率より高い<sup>1,2)</sup>。わが国の脳卒中の年齢調整死亡率は、急性心筋梗塞の年齢調整死亡率よりも約 3 倍高く<sup>1,2)</sup>、罹患率を調査した疫学研究の報告でも、脳卒中は心筋梗塞よりも 3-4 倍高い<sup>3-5)</sup>。また、脳卒中の病型別にみると、近年、脳梗塞罹患率は脳出血罹患率の 2-4 倍である<sup>3,5,6)</sup>。一方、心筋梗塞罹患率は都市部を中心として上昇傾向であることが報告されており<sup>4,7)</sup>、吹田研究では脳卒中罹患率が急性心筋梗塞罹患率の 2 倍前後になるまで差が縮まってきた<sup>8,9)</sup>。

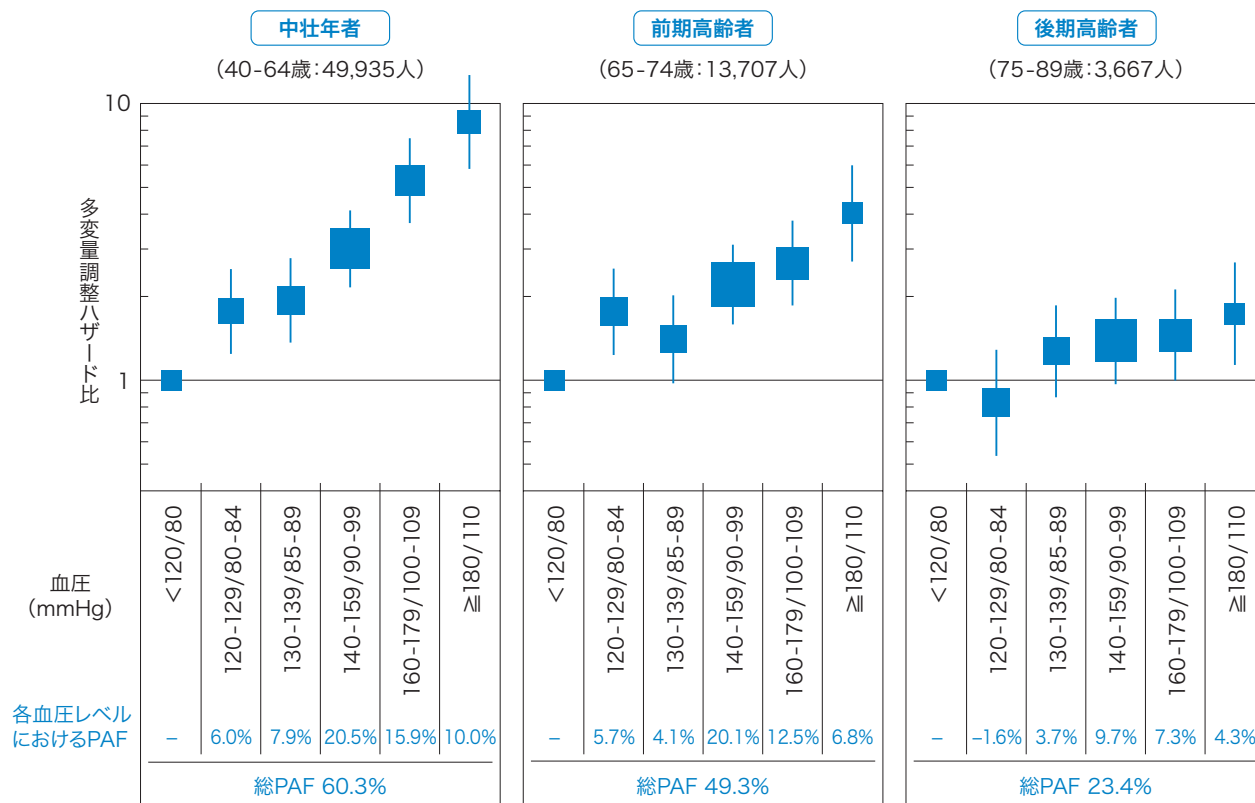
血圧レベルと脳心血管病リスクの間には段階的、連続的な正の関連がある<sup>6,10-16)</sup>。わが国の主要なコホート研究の統合プロジェクト EPOCH-JAPAN では国内 10 コホート（計約 7 万人）のメタ解析が行われ、40-64 歳の中年者、65-74 歳の前期高齢者において血圧レベルと心血管病死亡ハザード比の間にほぼ対数直線的な関連を認めたが、その傾きは年齢が若いほど急であった。また、血圧レベルのなかでは、120/80 mmHg 未満の脳心血管病死亡リスクがもっとも低いことが示された（図 1-1）<sup>10)</sup>。一方、75-89 歳の後期高齢者でも、血圧レベルとともに脳心血管病死亡リスクは高くなる傾向にあり、因果の逆転（死亡前に血圧が下がり、低い血圧レベルで死亡率が高くなるようにみえる現象）を排除するため追跡開始後 3 年間の死亡を除外した分析では 130/85 mmHg 以上から有意なリスク上昇を認めた。この関連は全脳卒中、脳梗塞、脳出血、冠動脈疾患などの病型別死亡でみても同様に認められるが<sup>10,11,17)</sup>、特に脳出血死亡でその関係は強い傾向にあった。さらに、EPOCH-JAPAN では、血圧レベルと心不全死亡の間にも有意な関連を認めた<sup>10,17)</sup>。

罹患をアウトカムとする国内のコホート研究からの結果でも同様の関連が認められる<sup>6,12,13,18)</sup>。血圧



図1-1 血圧レベル別の脳心血管病死亡ハザード比と集団寄与危険割合 (PAF)

EPOCH-JAPAN。国内10コホート（男女計7万人）のメタ解析。年齢階級別



注1 ハザード比は年齢、性、コホート、BMI、総コレステロール値、喫煙、飲酒にて調整。

注2 PAF (集団寄与危険割合)は集団すべてが120/80mmHg未満だった場合に予防できたと推定される死亡者の割合を示す。

(文献10より作図)

レベルと脳卒中および冠動脈疾患の罹患リスクとの関連は、段階的、連続的であり、120/80mmHg未満の群のリスクがもっとも低かった。また、久山町研究では脳梗塞のうちラクナ梗塞が130/85mmHg以上からリスクが高いと報告されている<sup>13)</sup>。さらに、吹田研究では、収縮期高血圧と心房細動の罹患リスクに関連を認めた<sup>19)</sup>。米国フラミンガム研究からは、収縮期血圧と心不全発症との間にも連続的な関連があると報告されている<sup>20)</sup>。

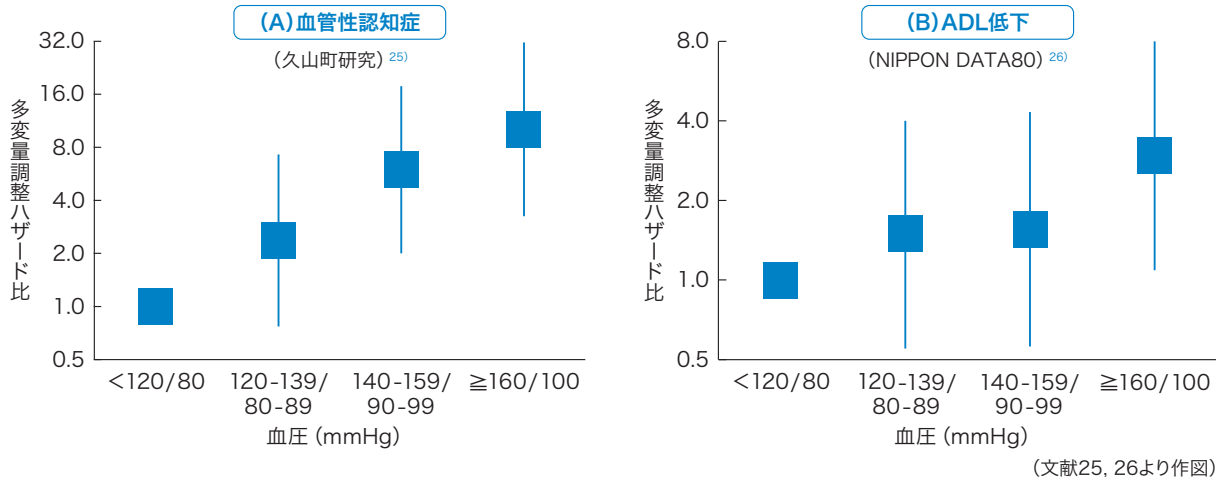
また、近年のコホート研究においては、脳心血管病死亡・罹患者のうちの何%が120/80mmHgを超える血圧高値による過剰死亡・罹患かを示す指標である集団寄与危険割合が示されている<sup>6, 10-13, 18)</sup>。前述のEPOCH-JAPANからの試算では、全脳心血管病死亡の50%、脳卒中死亡の52%、冠動脈疾患死亡の59%が、120/80mmHgを超える血圧高値に起因する死亡と評価され、I度高血圧からの過剰死亡数が

もっとも多かった<sup>10)</sup>。NIPPON DATA80の24年追跡データにおいても、脳心血管病死亡の43% (中壮年男性では81%)が120/80mmHgを超える血圧高値に起因すると評価された<sup>11)</sup>。また、CIRCS研究では、III度高血圧者の減少により、脳卒中の過剰罹患数の中心がIII度高血圧者からI度高血圧者に移りつつあることが明らかになっており<sup>6)</sup>、高値血圧やI度高血圧における生活習慣修正や高血圧発症予防対策がさらに重要になっている。

## 2) 高血圧と腎臓病などの病態および全死亡

高血圧は、推算糸球体濾過量 (eGFR) 低下、慢性腎臓病 (CKD)、さらには末期腎不全の発症リスクを上昇させる<sup>21-24)</sup>。沖縄におけるコホート研究では、収縮期血圧10mmHg上昇あたり、将来の末期腎不全リスクが30%前後上昇することが明らかになっている<sup>21)</sup>。また、久山町研究では、高血圧、特に中年期

図1-2 血圧レベル別の血管性認知症 (A) およびADL低下 (B) のハザード比



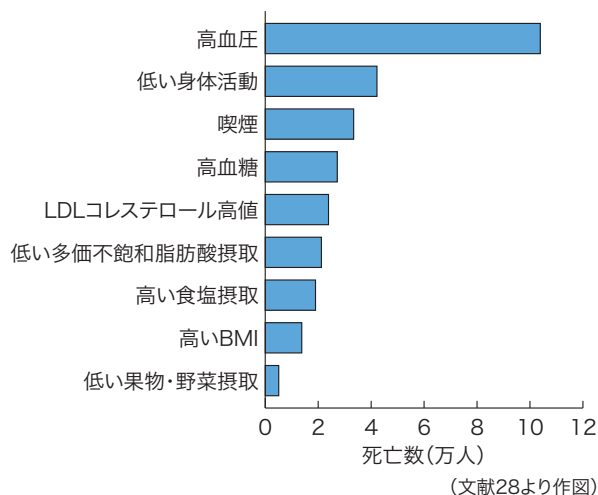
の高血圧が、高年齢期の血管性認知症発症リスクを上昇させることが明らかになった (図 1-2A)<sup>25)</sup>。中年期の高血圧は将来の日常生活動作 (ADL) 低下リスクを上昇させることも報告されている (図 1-2B)<sup>26)</sup>。

高血圧は以上のような各種疾患罹患を通して全死亡リスクも上昇させる。EPOCH-JAPAN による国内 13 コホート (計 18 万人) のメタ解析では、男女とも 40-80 歳代のどの年齢階級でも、血圧レベル上昇とともに全死亡リスクが上昇した<sup>27)</sup>。また、全死亡者のうちの約 20% が 120/80mmHg を超える血圧によって発生するものと推定された。過去の疫学研究結果をもとにした同様の試算では、高血圧はわが国における脳心血管病死亡の最大の要因であり、年間約 10 万人が高血圧により死亡しているとされた (図 1-3)<sup>28)</sup>。また、NIPPON DATA80 では、40 歳男女の平均余命が高血圧により 2-3 年短縮したが<sup>29)</sup>、追跡期間中の降圧療法の影響が調整されていないことを考慮すると、実際の平均余命短縮はさらに顕著であると推測される。

### 3) 危険因子の集積、メタボリックシンドロームと心血管病リスク

高血圧にその他の確立した危険因子が集積すると、脳心血管病リスクはさらに上昇する<sup>30-34)</sup>。高血圧に喫煙、糖尿病、脂質異常症、CKDなどを合併することによる脳心血管病リスク上昇の程度が国内の各コホート研究およびそのメタアナリシスから数多く報

図1-3 わが国の脳心血管病による死亡数への各種危険因子の寄与 (男女計)



告されている。

また、メタボリックシンドロームも血圧高値を要素の 1 つに含む病態である。メタボリックシンドロームによる脳心血管病リスク上昇はわが国のコホート研究からも多く報告されており、脳心血管病の罹患または死亡リスク上昇は 1.5-2.4 倍であった<sup>35-37)</sup>。一方、肥満の有無にかかわらず代謝性危険因子の集積が重要であるとする結果が、脳心血管病罹患をエンドポイントとするコホート研究<sup>38-40)</sup>、脳心血管病死亡をエンドポイントとするコホート研究<sup>41-43)</sup>、さらにこれらのコホートを含めた 10 コホートの研究の統合解析から報告されている<sup>44)</sup>。また、わが国の高血圧では肥満を伴わない者が多いため、脳心血管病の集団寄与と危険割合は、肥満を伴う高血圧よりも肥満



を伴わない高血圧のほうが高い<sup>44, 45)</sup>。以上のことから、肥満者のみならず非肥満者における高血圧対策は依然として重要である。

#### 4) 種々の血圧指標と脳心血管病リスク

血圧指標には、収縮期血圧、拡張期血圧、脈圧などの種々の血圧指標があるが、いずれの指標が将来の脳心血管病リスクにより強い関連を示すかについて、わが国の大規模なメタ解析などで検討された<sup>46-48)</sup>。その結果、収縮期血圧がもっとも関連の強い指標であることが明らかになった。国内16コホートのメタ解析である日本動脈硬化縦断研究(JALS)では、中年層、高齢層のいずれにおいても収縮期血圧が脳卒中罹患リスクをもっとも強く予測した。次いで拡張期血圧、脈圧の順に予測能は低下した<sup>46)</sup>。

血圧と脳心血管病リスクとの関連を検討したほとんどの研究は診察室血圧あるいは健診時血圧を用いたものであるが、家庭血圧および24時間自由行動下血圧は診察室血圧より脳心血管病リスク予測能が優れているとされている<sup>49-54)</sup>。また、診察室血圧の受診間変動や家庭血圧の日間変動が、死亡、脳心血管病、CKD、認知症のリスクを上昇させると報告されている<sup>55-57)</sup>。

## 2. 国民の血圧の現状と推移

2016年国民健康・栄養調査によると、わが国の高血圧有病率（収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上、または降圧薬服用中）は40-74歳で男性60%、女性41%、75歳以上では男性74%、女性77%である<sup>58)</sup>。

国による循環器疾患基礎調査と国民健康・栄養調査をベースとした1980-2016年までの36年間の高血圧有病率・治療率・管理率の推移解析では、高血圧有病率は加齢とともに上昇し、50歳代以上の男性と60歳代以上の女性では50%を超えている（図1-4A）<sup>59)</sup>。高血圧有病率は、女性では各年齢階級で低下傾向がみられるものの、50歳代以上の男性では低下傾向が明確でない。人口の高齢化に伴い、今後わが国の高血圧有病者数はさらに増加する可能性もある。

高血圧治療率（高血圧有病者のうち降圧薬服用者

の割合）は、過去36年間で上昇を続けており、60歳代男女で50%以上、70代男女で60%以上となった（図1-4B）<sup>59)</sup>。

高血圧管理率（降圧薬服用者のうち血圧140/90mmHg未満の者の割合）は過去36年間に上昇したものの、男性では約40%前後、女性では約45%前後にとどまっている（図1-4C）<sup>59)</sup>。55-60%とする報告もあるが、いまだ十分高いとはいえない<sup>60)</sup>。

一方、国民の収縮期血圧平均値は男女とも加齢に伴い上昇するものの、いずれの年齢階級においても過去約60年間で大きく低下した（図1-5A）<sup>59)</sup>。わが国の脳卒中の年齢調整死亡率は1960年代に頂点に達したあと、急速に低下し（1965年：男361、女244、2016年：男36、女20〔人口10万対〕）<sup>61)</sup>、世界トップレベルの平均寿命をもたらしたが、これには国民の血圧平均値の低下が大きく寄与している。同様の傾向は国内の他の疫学研究でも認められている<sup>4, 62)</sup>。このような国民全体での血圧平均値の低下は、健診などによる高血圧スクリーニングの普及、降圧薬による高血圧治療の進歩と普及、食塩摂取量低下など国民の生活習慣・生活環境の変化によるものと考えられる。しかし、30-50歳代男性の拡張期血圧平均値の低下は明らかではなく、注視すべき動きを呈している（図1-5B）<sup>59)</sup>。

また、NIPPON DATA2010では、高血圧者のうちの33%が自らの高血圧を認識していなかった<sup>63)</sup>。以上のデータから試算すると、2017年のわが国の高血圧者の推計数は計4300万人であった。うち3100万人が管理不良（140/90mmHg以上）であり、そのうち自らの高血圧を認識していない者が1400万人、認識しているが未治療の者が450万人、治療を受けているが管理不良の者が1250万人と推計された（図1-6）。これらの管理不良者を減少させる対策が必要である。

## 3. 日本人の高血圧の特徴

### 1) 食塩摂取量の多さ

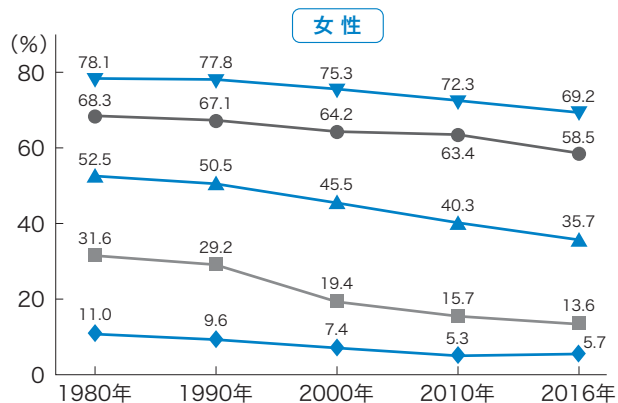
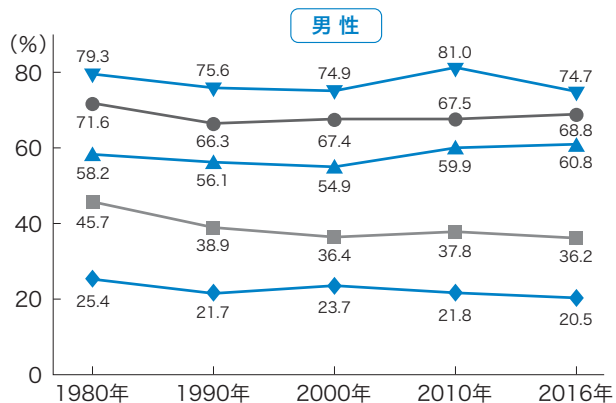
かつてわが国において高血圧が多く脳卒中が多発した理由の1つとして、食塩の過剰摂取が考えられる。食塩摂取量が多くなると血圧が高くなり、また食

図1-4 性・年齢階級別の高血圧有病率、治療率、管理率の年次推移(1980-2016年)

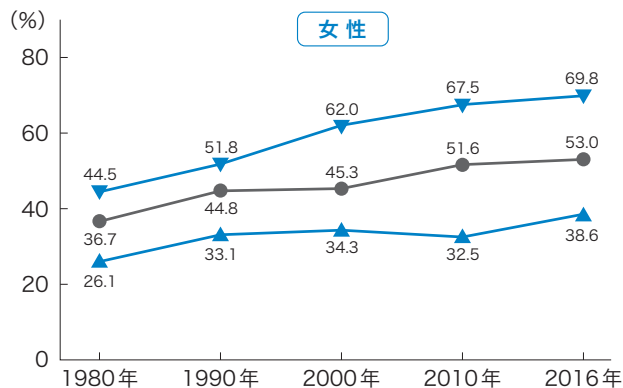
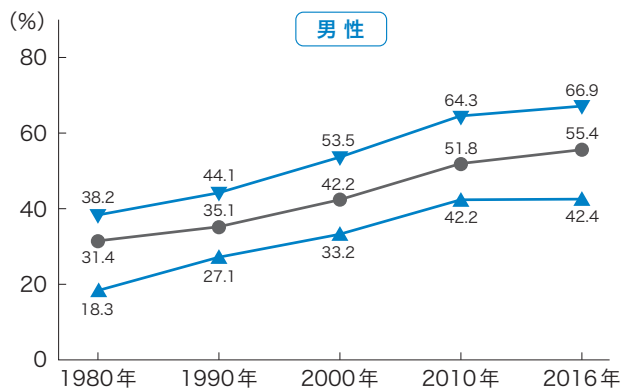
(第3次循環器疾患基礎調査(NIPPON DATA80), 第4次循環器疾患基礎調査(NIPPON DATA90), 第5次循環器疾患基礎調査, 平成22年国民健康・栄養調査, 平成28年国民健康・栄養調査[すべて1回目の血圧測定値を使用])

◆ 30歳代 ■ 40歳代 ▲ 50歳代 ● 60歳代 ▼ 70歳代

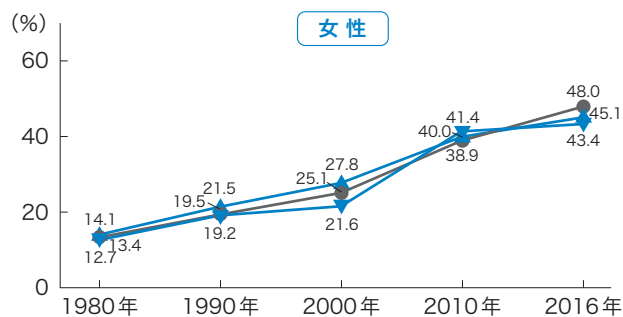
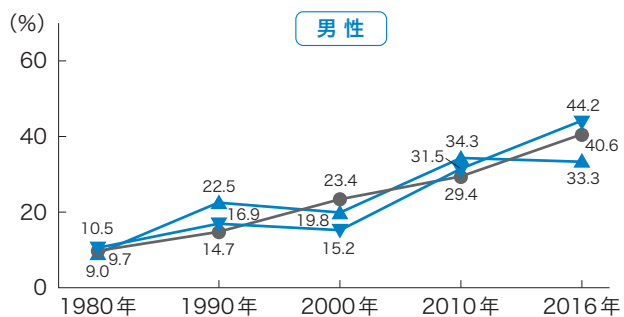
(A) 高血圧有病率<sup>\*1</sup>の年次推移(1980-2016年)



(B) 高血圧治療率<sup>\*2</sup>の年次推移(1980-2016年)



(C) 高血圧管理率<sup>\*3</sup>の年次推移(1980-2016年)



\*1 血圧値140/90mmHg以上または降圧薬服用者の割合

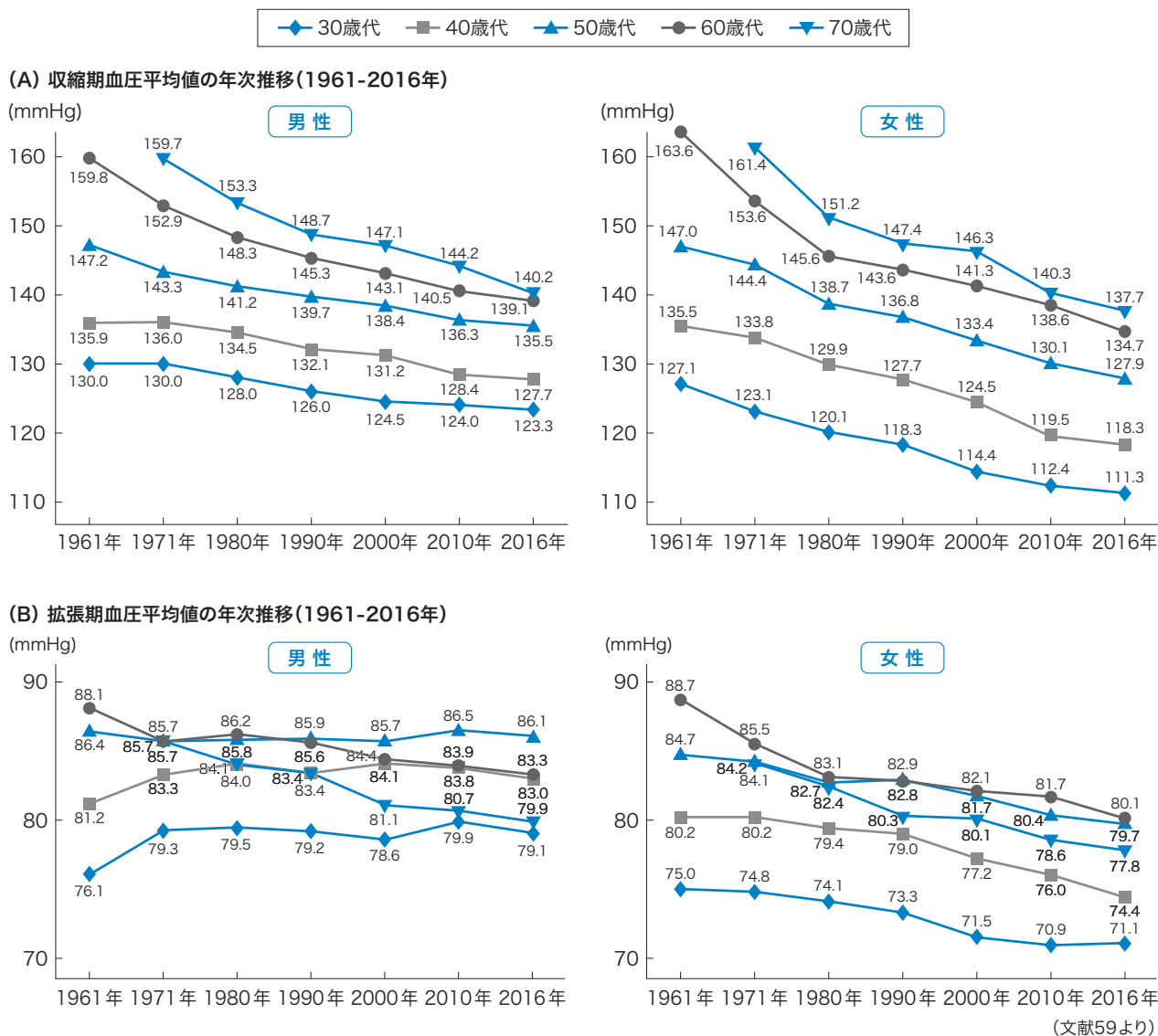
\*2 高血圧者のなかで降圧薬を服用している者の割合

\*3 降圧薬を服用している者のなかで収縮期血圧140mmHg未満かつ拡張期血圧90mmHg未満の者の割合

(文献59より)

図1-5 性・年齢階級別の血圧平均値の年次推移 (1961-2016年)

(第1次成人病基礎調査, 第2次成人病基礎調査, 第3次循環器疾患基礎調査(NIPPON DATA80), 第4次循環器疾患基礎調査(NIPPON DATA90), 第5次循環器疾患基礎調査, 平成22年国民健康・栄養調査, 平成28年国民健康・栄養調査[すべて1回目の血圧測定値を使用])



塩摂取量を減らすことにより血圧が低下することは、多くの観察研究・介入研究で証明されている<sup>64-66)</sup>。

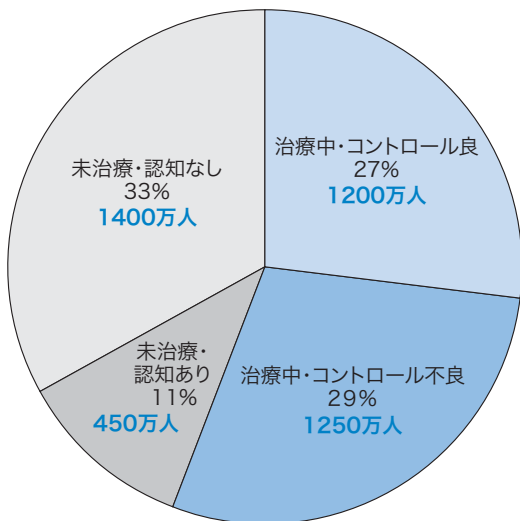
一般集団において24時間蓄尿を用いて食塩摂取量を厳密に評価した研究は少ない。1950年代の東北地方における調査では、24時間蓄尿による食塩摂取量推定値は1日25gにも達していた<sup>67)</sup>。1996-1999年に実施されたINTERMAP研究では、国内4地区の40-59歳男女において測定したところ、男性で平均12.3g、女性で10.9gであった<sup>68)</sup>。一方、国民健康・栄養調査において秤量法で評価した食塩摂取量も徐々に低下傾向にあり、平成28年(2016年)国民

健康・栄養調査結果では、国民1人1日当たりの食塩摂取量は平均9.9g(男性10.8g、女性9.2g)であった<sup>58)</sup>。日本人の食事摂取基準(2015年版)では、成人において今後5年間に達成したい食塩摂取の目標量として男性8.0g/日未満、女性7.0g/日未満を設定している<sup>69)</sup>。また、2012年策定の健康日本21(第2次)では2022年までに国民の平均食塩摂取量を8.0gにすることを目標にした<sup>70)</sup>。2012年に発表された世界保健機関(WHO)のナトリウム摂取量に関するガイドラインでは、一般成人の食塩摂取量を5g/日未満にすべきとしており<sup>71)</sup>、わが国の現状はこれに遠

**図 1-6 わが国の高血圧有病者、薬物治療者、管理不良者などの推計数 (2017年)**

高血圧有病者 **4300万人**

血圧140/90 mmHg以上の国民 **3100万人**



有病率、治療率、コントロール率は2016年(平成28年)国民健康・栄養調査データを使用。

人口は平成29年推計人口。認知率はNIPPON DATA2010から67%として試算。

高血圧有病は血圧140/90 mmHg以上または降圧薬服薬中、コントロールは140/90 mmHg未満。

く及ばない。高血圧予防対策のためには、国民全体におけるさらなる減塩の推進が必要である。

## 2) 肥満とメタボリックシンドロームの増加

わが国は先進国のなかでは肥満者の少ない国である。しかし、肥満度の指標である Body Mass Index (BMI,  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) の平均値は、男性では年々増加し、平成 28 年国民健康・栄養調査における 20 歳以上の男性の肥満者 (BMI  $25\text{kg}/\text{m}^2$  以上) の割合は 31%<sup>58)</sup> とその割合は過去 30 年で約 2 倍になった<sup>72, 73)</sup>。一方、女性では、20 歳以上の全女性において過去 30 年間に肥満者割合の増加はみられず、平成 28 年にはその割合は 21%となっている。

日本の高血圧者の特徴として、かつては食塩摂取量が多くやせている高血圧者が多かったが、近年、男性では肥満を伴う高血圧者が増加している。NIPPON DATA における 1980-2010 年にかけての 30 年間の推移分析では、高血圧有病に対する肥満の影響は次第に強くなってきている<sup>73)</sup>。すなわち、わが国ではメタボリックシンドロームが増加している

ことがうかがわれ、平成 28 年国民健康・栄養調査では、メタボリックシンドロームが強く疑われる者の割合は 60 歳以上の男性では 30%を超えている<sup>58)</sup>。

米国では 1990 年以降の肥満の増加は著しく、BMI  $30\text{kg}/\text{m}^2$  以上の肥満者割合が 30%以上に達している<sup>74)</sup>。わが国ではこの割合は 3-4%であるが、今後、生活習慣の欧米化により増加する恐れがあり、肥満予防対策を強める必要がある。

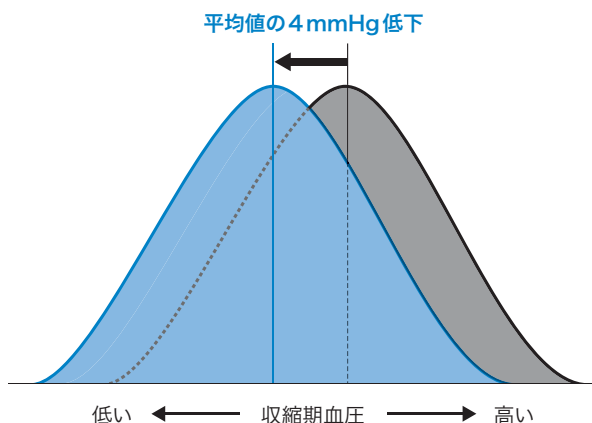
## 4. 公衆衛生上の高血圧対策

多くの疫学研究が示すように、血圧高値による脳心血管病過剰死亡・罹患の半数以上は I 度高血圧以下の比較的軽度の血圧高値の範囲から発生している<sup>6, 10-14, 18)</sup>。この部分の過剰死亡・罹患を減少させるためには、高血圧者を対象とする高リスク戦略のみでは不十分であり、集団全体 (国民全体) の血圧分布を低い方向にシフトさせるポピュレーション戦略が必要である (図 1-7)<sup>75, 76)</sup>。2012 年に厚生労働大臣が告示した「21 世紀における国民健康づくり運動 (健康日本 21 (第 2 次))」では、2022 年 (平成 34 年) までの 10 年間に国民の収縮期血圧の平均値を 4 mmHg 低下させること (男性 138 mmHg → 134 mmHg, 女性 133 mmHg → 129 mmHg) を目標に掲げている<sup>70)</sup>。これは国民全体の血圧値の分布を低い方向にシフトさせることを目指したものである。

健康日本 21 (第 2 次) の循環器に関する目標値設定の考え方は図 1-8 に示すとおりである。収縮期血圧について食塩摂取量減少 (8g/日へ)・野菜・果物摂取量増加 (350g/日へ)・肥満者減少、の栄養・食生活面の対策により 2.3 mmHg 低下、身体活動・運動面での対策 (歩数約 1,500 歩/日増加) により 1.5 mmHg 低下、飲酒対策 (多量飲酒者の減少) により 0.12 mmHg 低下、降圧剤服用の対策 (服薬率 10%増加) により 0.17 mmHg 低下を目指し、全体として 4 mmHg の低下を目標値としている<sup>70)</sup>。

健康日本 21 (第 2 次) では、目標達成による脳心血管病 (循環器疾患) 減少効果を EPOCH-JAPAN のデータベースを用いて推計している<sup>70)</sup>。全体の減少目標は図 1-8 にあるように、脳卒中 (脳血管疾患) 死亡数は男性で 15.7%、女性で 8.3%の減少、冠動脈

図1-7 国民の収縮期血圧の分布を低い方向へシフトさせるポピュレーション戦略



疾患（虚血性心疾患）死亡数は男性で13.7%，女性で10.4%の減少であるが，この目標達成には血圧低下の役割が大きい。すなわち国民の収縮期血圧平均値4mmHg低下だけで，脳卒中死亡数は男性で8.9%減少，女性で5.8%減少（男女計で年間約1万人減少）し，冠動脈疾患死亡数は男性で5.4%減少，女性で7.2%減少（男女計で年間約5千人減少）すると推計されている。

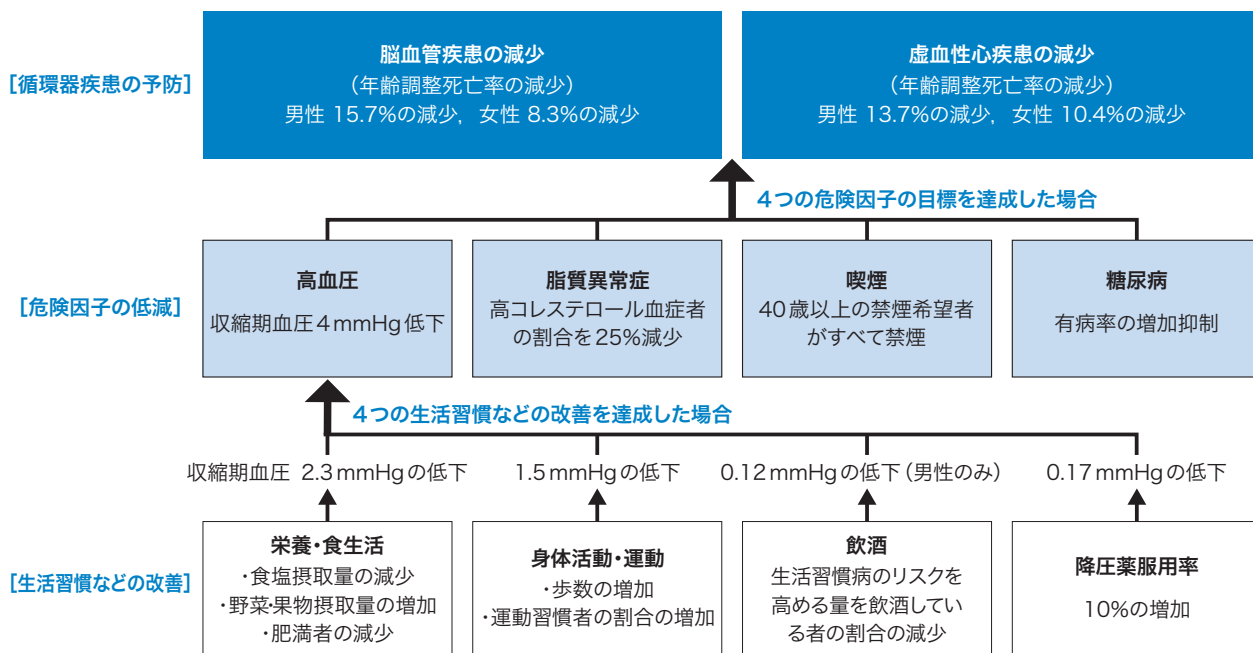
以上を達成するためのポピュレーション戦略とし

ては，マスメディアなどを通じた普及啓発，食品製造業者による食塩などの含有量表示の推進，給食や外食産業におけるメニューの改善や栄養表示の推進，家庭血圧測定の普及，IoTの活用など，さまざまな側面を通じた環境整備があげられる<sup>64, 77, 78)</sup>。また，医師・看護師・保健師・管理栄養士・薬剤師・養護教諭・栄養教諭などすべての保健・医療専門家は，保健と医療の現場において，減塩・適正体重維持などの食生活改善，身体活動増加，適正飲酒の指導を，高血圧でない人も含むすべての人を対象に行う必要がある。

一方，ポピュレーション戦略と並行して高リスク戦略も同時に進める必要があり，2008年から開始された特定健診・特定保健指導もその重要な柱である<sup>79)</sup>。また，医療保険者は，健診受診率の向上による高血圧者の発見，保健指導実施率の向上，医療機関未受診者・治療中断者・血圧管理不良者の減少（重症化予防）のための対策を進める必要がある。このため，2015年からは，各医療保険者がレセプト・健診データを分析して計画・評価を行う「データヘルス計画」が開始されている<sup>80)</sup>。

以上のようなポピュレーション戦略と高リスク戦

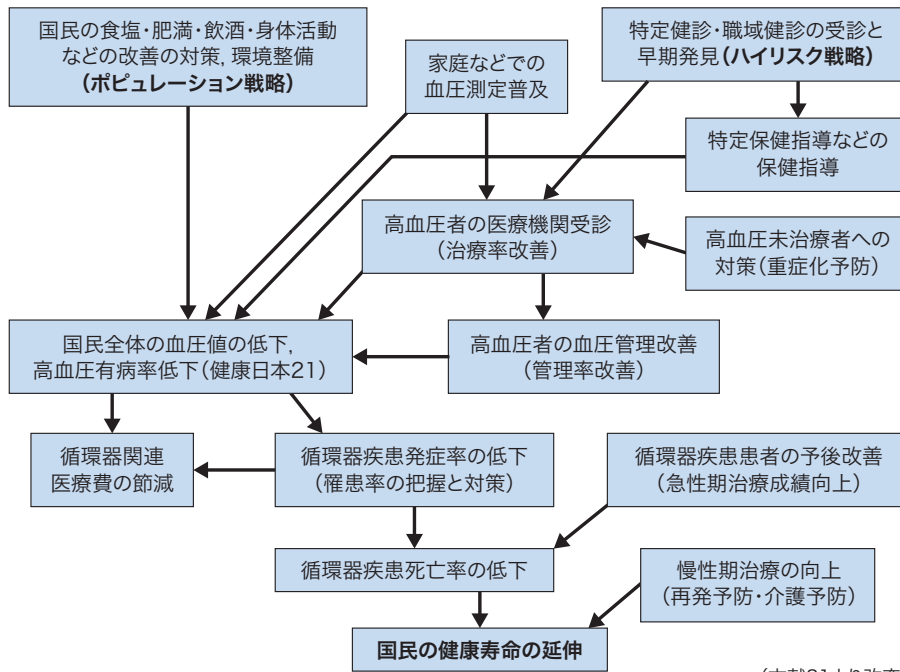
図1-8 健康日本21（第2次）における循環器の目標設定の考え方



(文献70より)



図 1-9 わが国の高血圧対策の課題と健康寿命延伸への道筋



略を組み合わせた総合的な対策を進め、脳心血管病などの発症率・死亡率の低下、医療費適正化、さら

には国民の健康寿命延伸を達成する必要がある（図 1-9）<sup>81)</sup>。



## 第2章 血圧測定と臨床評価

### POINT 2a

#### 【血圧測定・評価】

1. 診察室血圧は、支え台などに前腕を置きカフを心臓の高さに保ち、安静座位の状態で測定する。1-2分の間隔をおいて複数回測定し、安定した値（測定値の差が5 mmHg未満を目安）を示した2回の平均値を血圧値とする。診察室血圧に基づく高血圧の診断は、少なくとも2回以上の異なる機会における血圧値によって行う。
2. 診察室血圧の測定は、標準的には聴診法で行うが、上腕式自動血圧計の使用も認められている。
3. 家庭血圧、および24時間自由行動下血圧の測定は、高血圧、白衣高血圧、仮面高血圧の診断と薬効、薬効持続時間の判断に有用である。
4. 家庭血圧測定には、上腕カフ血圧計を用いる。家庭血圧は原則2回測定し、その平均値をその機会の血圧値として用いる。1機会1回のみ測定した場合には、その値をその機会の血圧値として用いる。家庭血圧による高血圧診断、降圧薬の効果判定には、朝・晩それぞれの測定値7日間（少なくとも5日間）の平均値を用いる。
5. 高血圧基準値は診察室血圧、24時間自由行動下血圧、家庭血圧で異なる。診察室血圧値は140/90 mmHg以上、家庭血圧値は135/85 mmHg以上、24時間自由行動下血圧値は130/80 mmHg以上の場合に高血圧として対処する。
6. 診察室血圧と家庭血圧の間に診断の差がある場合、家庭血圧による診断を優先する。
7. すべての血圧測定において、血圧計の定期的な点検、および耐用年数・測定回数を考慮した使用が必要である。特に、アネロイド血圧計は原理的に衝撃や経年変化で誤差が生じやすいため、劣化が疑われる場合は速やかな破棄・交換が必要である。
8. 水銀血圧計は2021年以降、製造・輸出入が禁止される。メンテナンスも困難になるため、水銀血圧計は使用すべきでない。

### 1. 血圧測定

#### 1) 診察室血圧測定

高血圧と診断するには、正しい血圧測定が必要である。血圧の測定は診察室（外来）においては聴診法、あるいは認知された評価法で精度検証された自動血圧計を用いて行う。これまで、聴診法による標準的な血圧測定のための機器としては水銀血圧計が用いられてきたが、水銀の環境汚染の問題から、2017年に発効し、わが国も批准している「水銀に関する水俣条約」<sup>82)</sup>に従い2021年1月1日以降の水銀血圧計を含む水銀含有機器の製造と輸出入が禁止される。これよりわが国においても今後は水銀血圧計の精度管理が困難となることが予測される。よって、その代替として、水銀柱の代わりに電子式のアナログ柱を用いた電子圧力柱（擬似水銀）血圧計またはアネロイド血圧計を用いた聴診法による測定、および上腕式自動血圧計による測定が推奨される（Q1参照）。

標準的な診察室測定法を表2-1に示す。表2-1の指針に従った厳密な診察室での測定は、この指針を無視して得られた診察室血圧より、真の血圧を反映し、自由行動下血圧や家庭血圧と同等な臨床的価値を有することが知られている<sup>83, 84)</sup>。しかし、こうした指針に従った血圧測定は、わが国の健診や診療の現場で行われることは少なく、多くの場合、測定精度は軽視、あるいは無視されている<sup>85, 86)</sup>。

聴診による血圧測定では、水銀柱の読みの1桁目が0に集中する（10 mmHg単位の結果に集中する）という末端数字傾向（terminal digit preference）の問題や、聴診間隙、測定者の難聴などの問題がある<sup>87, 88)</sup>。近年では自動血圧計による診察室血圧測定が幅広く行われるようになった。2015年のカナダ高血圧教育プログラムの高血圧に関するガイドライン<sup>89)</sup>は、聴診法による測定精度が確保されていない状況を踏まえ、診察室血圧を自動血圧計で測定することを勧めている。

表2-1 診察室血圧測定法

1. 装置	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. 電子圧力柱(擬似水銀)血圧計またはアネロイド血圧計を用いた聴診法による測定, および上腕式の自動血圧計による測定が用いられる。<sup>*1</sup></li> <li>b. 聴診法では, カフ内ゴム囊の幅13cm, 長さ22-24cmのカフを用いる。上腕周27cm未満では小児用カフ, 太い腕(腕周34cm以上)で成人用大型カフを使用する。</li> </ul>
2. 測定時の条件	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. 静かで適当な室温の環境。</li> <li>b. 背もたれつきの椅子に脚を組まずに座って数分の安静後。</li> <li>c. 会話をかわさない。</li> <li>d. 測定前に喫煙, 飲酒, カフェインの摂取を行わない。</li> </ul>
3. 測定法	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. 前腕を支え台などに置き, カフ下端を肘窩より2-3cm上に巻き<sup>*2</sup>, カフ中央を心臓の高さ(胸骨中央あるいは第4肋間)に維持する。</li> <li>b. 聴診法では橈骨動脈あるいは上腕動脈を触診しながら急速にカフを加圧し, 脈拍が消失する血圧値より30mmHg以上高くして聴診器をあてる。</li> <li>c. カフ排気速度は2-3mmHg/拍あるいは秒。</li> <li>d. 聴診法ではコロトコフ第I相の開始を収縮期血圧, 第V相の開始<sup>*3</sup>を拡張期血圧とする。</li> </ul>
4. 測定回数	1-2分の間隔をあけて少なくとも2回測定。この2回の測定値が大きく異なっている場合 <sup>*4</sup> には, 追加測定を行う。
5. 判定	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. 安定した値<sup>*4</sup>を示した2回の平均値を血圧値とする。</li> <li>b. 高血圧の診断は少なくとも2回以上の異なる機会における血圧値に基づいて行う。</li> </ul>
6. その他の注意	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. 初診時には, 上腕の血圧左右差を確認。以後は, 測定側(右または左)を記載。</li> <li>b. 厚手のシャツ, 上着の上からカフを巻いてはいけない。厚地のシャツをたくし上げて上腕を圧迫してはいけない。</li> <li>c. 糖尿病, 高齢者など起立性低血圧の認められる病態では, 立位1分および3分の血圧測定を行い, 起立性低血圧の有無を確認。</li> <li>d. 聴診法では, 聴診者は十分な聴力を有する者で, かつ測定のための十分な指導を受けた者でなくてはならない。</li> <li>e. 脈拍数も必ず測定し記録。</li> </ul>

<sup>\*1</sup> 電子圧力柱(擬似水銀)血圧計とは, 水銀柱の代わりに電子式のアナログ柱を用いた血圧計である(模式図はQ1参照)。アネロイド血圧計とは, バネ式の針が円弧状に動く血圧計である(模式図はQ1参照)。自動血圧計は, 定期的な点検, および各機器の添付文書に記載の耐用年数・測定回数を考慮した使用が必要である。アネロイド血圧計は原理的に衝撃や経年変化で誤差が生じやすいため, 耐用年数を超えた使用後や劣化が疑われる場合は速やかに破棄・交換が必要である。

自動巻き付け式血圧計を待合室などで使用する場合, 十分な指導と管理の下で測定されなければ大きな誤差が生じる。

<sup>\*2</sup> カフは緩くなく, またきつくなくに巻く。緩く巻いた場合, 血圧は高く測定される。添付文書に記載のある機器では, 記載通りに巻く。

<sup>\*3</sup> 第V相の開始とは, コロトコフ音の消失時(disappearance)をいう。これは, 欧米のガイドライン(ESH2018, ACC/AHA2017)と共通の定義である。

<sup>\*4</sup> 異なった値あるいは安定した値の目安は, およそ5mmHg未満の測定値の差とする。

る。聴診法による診察室血圧測定は, 表2-1に示す方法を遵守できる十分に訓練された聴診者による測定が必須であり, それが困難な場合は, 自動血圧計の使用が望ましい。自動血圧計の精度は, わが国の製造会社の装置であれば大きな問題はない。各自動血圧計の精度検定の成績は, 日本高血圧学会のウェブサイト<sup>90)</sup>に記載されている。

一方, 自動巻き付け式血圧計を待合室などで使用し, 得られた血圧値を診察室血圧として用いる場合もしばしば認められる。特にこの自動巻き付け式血圧計で患者が自己測定する場合, カフが肘関節にかからないこと, カフと心臓の高さが一致すること, 極端な前傾姿勢にならないなど, 十分な指導と管理のもとで測定されなければならない。

近年, 欧米では患者を1人静かな環境下において, 自動診察室血圧計により複数回測定した血圧(automated office blood pressure: AOBP)が用いられて

いる。AOBPは手動での血圧測定より正確な測定値をもたらし, 白衣効果を排除できることが示されている<sup>91)</sup>。また, SPRINTでは, AOBPの収縮期血圧120mmHg未満を降圧目標とした積極的降圧治療により, 脳心血管病イベント発生率および全死亡率が低下することが示されている<sup>92, 93)</sup>。しかしながら, スペースの確保や患者指導が必要などのハードルがあり, 日本ではAOBPはほとんど普及しておらず, 臨床現場における実施可能性および有用性, および家庭血圧とAOBPとの関連についての検討もほとんどない。

聴診法による成人の血圧測定では, カフのゴム囊の大きさは幅13cm, 長さ22-24cmのものが通常用いられているが, 国際的にはゴム囊の幅は上腕周囲の40%以上, かつ, 長さは少なくとも上腕周囲を80%以上取り囲むものが推奨されている<sup>94)</sup>。

診察室血圧測定においては, 血圧計の定期的な点検, および耐用年数・測定回数を考慮した使用が必

要である。特に、アネロイド血圧計は原理的に衝撃や経年変化で誤差が生じやすいため、劣化が疑われる場合は速やかな破棄・交換が必要である。

なお、血圧測定上の問題として、動脈硬度の上昇に伴いカフによる上腕動脈の駆血不全がもたらされることがなどに起因した偽性高血圧という概念がある。動脈硬度上昇に伴うカフによる上腕動脈の駆血不全の存在は、十分な駆血により拍動を消失させてもなおカフの末梢側に上腕動脈または橈骨動脈を触知する Osler の徴候を知ることと診断される<sup>95)</sup>。

下肢動脈（大腿動脈、膝窩動脈、足背動脈）の拍動が微弱であるか触知しない場合、閉塞性動脈硬化症などを除外するために下肢血圧を測定する。下肢血圧の測定は足首に上腕用カフを巻き、足背動脈や後脛骨動脈で聴診する方法と、大腿にカフを巻き（カフのゴム囊の幅は大腿直径より 20% 広いものとし、15-18 cm のものを用いる）、膝窩動脈で聴診する方法がある。今日では、カフ・オシロメトリック法による足首における下肢血圧測定および上腕-足首間脈波伝播速度（baPWV）測定時の足関節上腕血圧比（ankle brachial pressure index : ABI）測定が一般に行われている。

不整脈（期外収縮）のある患者では聴診法による血圧測定は収縮期血圧で過大評価、拡張期血圧で過小評価をもたらすため<sup>96)</sup>、3 回以上繰り返し測定しその平均値を用いることにより、不整脈の影響を軽減する必要がある。心房細動においては正確な血圧測定は困難である場合も多いが、徐脈傾向がなければ、カフ・オシロメトリック法では、比較的平均的な測定値が得られる<sup>97)</sup>。この場合も 3 回以上繰り返し測定しその平均値を用いることが必要である<sup>98)</sup>。

妊娠中の女性では、まれにコロトコフ音（血管雑音）が 0 mmHg まで聴取される場合がある。この場合、コロトコフ第 IV 相（音の減弱）の開始点をもって拡張期血圧と判定する。

運動負荷時の間接的血圧測定法で、高精度かつ安定したものはまだない。また一般的な高血圧診療における血圧情報として、運動負荷時の血圧評価の根拠は乏しい<sup>96)</sup>。

血圧はきわめて変動しやすく、通常の測定環境においても、著明な血圧上昇を示すことがある。した

表 2-2 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 <sup>*1</sup>	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 <sup>*2</sup>	可
日間変動の評価	不可	可	不可
長期変動性の評価	可	最良	可

<sup>\*1</sup> 診察室血圧は標準化された測定によりその臨床的価値は上昇する。臨床現場では標準化された測定は多くの場合行われていない。標準化された診察室血圧の測定が強く推奨される。

<sup>\*2</sup> 夜間睡眠時測定可能な家庭血圧計が入手可能である。  
(文献 99 より改変)

がって、高血圧の診断、降圧薬の効果判定は少なくとも 2 回以上の異なる機会における血圧値に基づいて行うべきである。

## 2) 診察室外血圧測定

診察室以外での血圧測定法には、家庭血圧測定と、自由行動下血圧測定がある。家庭血圧と自由行動下血圧には診察室血圧と同等か、それ以上の臨床的価値があると評価されている。一方、家庭血圧と自由行動下血圧は、それぞれ異なった血圧情報としての価値を有する（表 2-2）<sup>99)</sup>。

### (1) 家庭血圧測定

家庭血圧の測定は、患者の治療継続率を改善するとともに、降圧薬治療による過剰な降圧、あるいは不十分な降圧を評価するために役立つ。ことに服薬前の測定は、薬効の持続時間（morning/evening 比：M/E 比あるいは evening/monitoring 比：E/M 比）の評価に有用である<sup>100)</sup>。また、白衣高血圧、朝の高血圧や仮面高血圧の診断や治療抵抗性高血圧の診断と治療方針の決定に有用である<sup>101)</sup>。家庭血圧は長期にわたる多数回の測定が可能であり、季節変動のような長期の血圧変動性の評価にも有用である<sup>102)</sup>。わが国における家庭血圧測定の普及は著しい<sup>103-105)</sup>。



表2-3 家庭血圧測定の方法・条件・評価

1. 装置	上腕カフ・オシロメトリック法に基づく装置
2. 測定環境	1) 静かで適当な室温の環境*1 2) 原則として背もたれつきの椅子に足を組まず座って1-2分の安静後 3) 会話を交わさない環境 4) 測定前に喫煙、飲酒、カフェインの摂取は行わない 5) カフ位置を心臓の高さに維持できる環境
3. 測定条件	1) 必須条件 a) 朝(起床後)1時間以内 排尿後 朝の服薬前 朝食前 座位1-2分安静後 b) 晩(就床前) 座位1-2分安静後 2) 追加条件 a) 指示により、夕食前、晩の服薬前、入浴前、飲酒前など その他適宜。自覚症状のある時、休日昼間、深夜睡眠時*2
4. 測定回数とその扱い*3	1 機会原則2回測定し、その平均をとる 1 機会に1回のみ測定した場合には、1回のみの血圧値をその機会の血圧値として用いる
5. 測定期間	できる限り長期間
6. 記録	すべての測定値を記録する
7. 評価の対象	朝測定値7日間(少なくとも5日間)の平均値 晩測定値7日間(少なくとも5日間)の平均値 すべての個々の測定値。
8. 評価	高血圧 朝・晩いずれかの平均値 $\geq 135/85$ mmHg 正常血圧 朝・晩それぞれの平均値 $< 115/75$ mmHg

\*1 ことに冬期、暖房のない部屋での測定は血圧を上昇させるので、室温への注意を喚起する

\*2 夜間睡眠時の血圧を自動で測定する家庭血圧計が入手し得る

\*3 あまり多くの測定頻度を求めてはならない

※1 家庭血圧測定に対し不安をもつ者には測定を強いてはならない

※2 測定値や測り忘れ(ただし頻回でないこと)に一喜一憂する必要のないことを指導しなければならない

※3 測定値に基づき、自己判断で降圧薬の中止や降圧薬の増減をしてはならない旨を指導する

※4 原則として利き手の反対側での測定を推奨する。ただし、血圧値に左右差がある場合などは、適宜、利き手側での測定も指導する

家庭血圧は、高血圧患者を含めた集団で聴診法との較差が5mmHg以内であることが確認された上腕カフ・オシロメトリック装置を用い、表2-3の条件に従って測定する<sup>99)</sup>。

家庭血圧も診察室血圧と同様、標準化された測定を行うことで、よりその臨床的価値は上昇する。一方、実地臨床における家庭血圧測定条件の指導は、各実地医家によりまちまちであり、統一されることが望まれている<sup>106, 107)</sup>。実地臨床において、各医家は本ガイドラインの示す測定条件に基づき、家庭血圧測定法を指導することが強く勧められる。

家庭血圧の臨床評価に、測定された値のうちどの値を用いるのが適当であるかに関する明確な根拠はない(Q2参照)。本ガイドラインにおいては、JSH 2014ガイドライン<sup>108)</sup>と同様に、1機会「原則2回」

測定し、その平均をその機会の血圧値として用いることを推奨する。一方、1回のみ測定した場合にはその機会の血圧値として1回のみの血圧値を用いること、および測定者が自発的に3回測定した場合、その機会の値は3回の測定値の平均とすることも可とする。1機会にあまり多くの測定回数を求めると測定の継続率は低下するため<sup>109)</sup>、1機会に4回以上の測定は勧められない。記録に関しては、これまでと同様、1機会に測定された測定は、選択することなくすべて記録用紙に記載することを強く推奨する。これは、すべて異なった値として表示される複数回の測定値から、測定者が好む値を選択し報告する「選択(報告)バイアス」を避けるためである。

家庭血圧による高血圧、正常血圧、降圧薬の効果の判定には、7日間(少なくとも5日間)の朝・晩の

血圧それぞれの平均値を用いる。

手首血圧計は使用が容易であるが、水柱圧補正が困難であること、また手首の解剖学的特性から動脈の圧迫が困難である場合があり不正確になることが多く<sup>110)</sup>、現状では家庭血圧測定には、上腕用を使用する<sup>99)</sup>。しかしながら、上腕が極めて太くて短い肥満者においては通常使用可能なカフでは上腕の圧迫が困難となる場合があることから、手首血圧計の使用も考慮する。カフ・オシロメトリック法による上腕家庭血圧測定計の精度は、わが国の製造会社の装置であれば大きな問題はない。各家庭血圧計の精度検定の成績は、日本高血圧学会のウェブサイトに記載されている<sup>90)</sup>。なお、現在わが国で販売されている家庭用機種はないが、指用の血圧計は不正確であることが知られており、欧米のガイドラインでも推奨されていない<sup>111, 112)</sup>。

家庭血圧については診察室血圧値よりも優れた予後の予知因子であることが大迫研究によって初めて報告されて以降<sup>50, 113)</sup>、家庭血圧値と脳心血管病発症および生命予後に関する成績も集積している<sup>114-120)</sup>。こうした家庭血圧の優れた性質は家庭血圧の平均値の優れた再現性による<sup>121, 122)</sup>。

## (2) 24時間自由行動下血圧測定

カフ・オシロメトリック法による自動血圧計<sup>123-125)</sup>を用い、非観血的に15-30分間隔で24時間自由行動下に血圧を測定(ambulatory blood pressure monitoring: ABPM)することによって診察室以外の血圧情報が得られ、24時間にわたる血圧プロフィール、あるいは24時間、昼間、夜間、早朝などの限られた時間帯における血圧情報が得られる。ABPMに関し、わが国では日本循環器学会より『24時間血圧計の使用(ABPM)基準に関するガイドライン2010』が発行されている<sup>126)</sup>。

通常、血圧は覚醒時に高値を示し、睡眠時に低値を示す。また、多数の測定値が得られる血圧計で24時間高頻度に測定した血圧値の平均値のほうが、診察室血圧よりも、高血圧性臓器障害の程度とより関連していること、および治療による臓器障害の抑制・改善とも密接に相関していることが示されている<sup>83, 127, 128)</sup>。また、一般集団、高齢者集団あるいは高血圧集団において、ABPMは診察室血圧以上に脳心血管病発症

表2-4 自由行動下血圧の適応

1. 家庭血圧が135/85 mmHgを前後する、あるいは診察室血圧が140/90 mmHgを前後し、高血圧の判断が困難な場合
2. 家庭血圧が125-134/75-84 mmHgの高値血圧を示す場合
3. 家庭血圧の変動が大きい場合
  - a. 家庭血圧で、白衣高血圧が確定しない場合
  - b. 家庭血圧で、仮面高血圧が確定しない場合
  - c. 職場高血圧が疑われ、職場で血圧自己測定が行えない場合
  - d. 家庭血圧で治療抵抗性の診断が確定しない場合
  - e. 夜間高血圧、non-dipper、riserが疑われ、家庭血圧で夜間血圧が測定されない場合
4. 血圧短期変動性を問題にする場合
  - a. 偶発的で一過性の高血圧、低血圧が認められる場合
  - b. 家庭血圧、診察室血圧が大きく動揺する場合
5. 家庭血圧と診察室血圧の差異が極めて大きい場合

を予測できる<sup>49, 52, 129-133)</sup>。

ABPMは白衣高血圧の診断に有用であり、白衣高血圧が疑われる例およびコントロール不良高血圧、治療抵抗性高血圧の診断に適応となる。ABPMの適応を表2-4に示した。ただし、ABPMの24時間血圧、昼間(覚醒時)血圧、夜間(睡眠時)血圧の平均値の再現性、血圧、日内変動の再現性は、その日の活動性、睡眠状態などにより必ずしも良好ではなく、一度のABPMは個人の血圧情報を正確に反映するものではない<sup>134)</sup>。

## 2. 高血圧の診断

### 1) 診察室血圧値による分類

わが国を含めた世界のほとんどのガイドラインにおいて、診察室血圧140/90 mmHg以上を高血圧とすることは共通である。

わが国の久山町研究において、収縮期血圧が120 mmHg未満、拡張期血圧が80 mmHg未満での脳心血管病の累積死亡率がもっとも低く、高齢者でも収縮期血圧140 mmHg以上は120 mmHg未満に比較して、また拡張期血圧90 mmHg以上は80 mmHg未満に比較して、脳心血管病のリスクが有意に高い<sup>135, 136)</sup>。また、北海道における18年間にわたる前向き疫学研究である端野・壮瞥町研究においても、収縮期血圧140 mmHg以上あるいは拡張期血圧90 mmHg以上は脳心血管病死亡および全死亡の有意な

表2-5 成人における血圧値の分類

分類	診察室血圧(mmHg)			家庭血圧(mmHg)		
	収縮期血圧		拡張期血圧	収縮期血圧		拡張期血圧
正常血圧	<120	かつ	<80	<115	かつ	<75
正常高値血圧	120-129	かつ	<80	115-124	かつ	<75
高値血圧	130-139	かつ/または	80-89	125-134	かつ/または	75-84
I度高血圧	140-159	かつ/または	90-99	135-144	かつ/または	85-89
II度高血圧	160-179	かつ/または	100-109	145-159	かつ/または	90-99
III度高血圧	≥180	かつ/または	≥110	≥160	かつ/または	≥100
(孤立性)収縮期高血圧	≥140	かつ	<90	≥135	かつ	<85

危険因子となる<sup>137)</sup>。さらに NIPPON DATA80 においても同様に 140/90 mmHg 以上での脳心血管病死亡率の上昇を認めている<sup>15)</sup>。一方で、米国心臓病学会 (ACC) / 米国心臓協会 (AHA) 2017 高血圧治療ガイドラインでは、血圧値と脳心血管病との関連を検証した観察研究、ならびに生活習慣改善・薬物治療の効果を検証したランダム化比較試験 (RCT) のメタ解析の結果を根拠として、130/80 mmHg 以上を高血圧と定義している<sup>111)</sup>。しかしながら、根拠として用いられている RCT にわが国のものはほとんど存在しない。そこで本ガイドラインにおいても I 度高血圧以上の高血圧の基準は従来通り 140/90 mmHg 以上とした (表 2-5)。

JSH2014 では、診察室血圧 140/90 mmHg 未満は正常域血圧と定義され、さらにこの正常域血圧が正常高値、正常、至適と亜分類されていた。しかしながら、120/80 mmHg 未満と比べると、120-129/80-84 mmHg、130-139/85-89 mmHg の順に脳心血管病の発症率が高いことが、欧米の観察研究<sup>138)</sup>のみならずわが国の研究成果からも示されている<sup>139, 140)</sup>。また、これらの対象 (120-139/80-89 mmHg) では生涯のうちに高血圧へ移行する確率の高いことが明らかにされている<sup>141)</sup>。よって 120/80 mmHg 以上の血圧値を正常血圧と表記するのは適当とはいえない。そこで本ガイドラインでは診察室血圧 120/80 mmHg 未満を正常血圧と定義することとした (表 2-5)。また、JSH2014 において亜分類されていた正常血圧、正常高値血圧を、それぞれ正常高値血圧、高値血圧と分類、表記した。ただし、各々の拡張期血圧区分は、

本ガイドラインにおける降圧目標 (第 3 章, 表 3-3 参照) との整合性を保つ観点から、80 mmHg 未満、80-89 mmHg とした (表 2-5)。

診察室血圧値による血圧分類は、降圧薬非服用下で、少なくとも 2 回以上の異なる機会における血圧値によって行う。各機会における血圧値は、1-2 分の間隔をおいて複数回測定し、安定した値 (測定値の差が 5 mmHg 未満を目安) を示した 2 回の平均値とする。

## 2) 診察室外血圧値による分類

### (1) 家庭血圧値による分類

わが国を含めた世界のガイドラインの多くは、欧米やわが国の断面・追跡調査<sup>142)</sup>やわが国の大迫研究、鶴ヶ谷研究を含めた International Database of Home blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO) の 6,470 人、8.3 年 (中央値) 追跡のメタ解析の成績<sup>143)</sup>を根拠に、135/85 mmHg (表 2-5, 2-6) が高血圧の基準値であるとしている<sup>112, 144, 145)</sup>。したがって、本ガイドラインでも JSH2014 と同様に、家庭血圧値で 135/85 mmHg 以上を高血圧とした。また、わが国では家庭血圧による高血圧診断がより一般化していることから、IDHOCO<sup>143)</sup>および大迫研究での未治療一般住民を対象とした結果<sup>146)</sup>より、診察室血圧値による分類と同様、家庭血圧値についても正常血圧、正常高値血圧、高値血圧を定めた (表 2-5)。前項で述べたように、家庭血圧による血圧分類には、朝・晩それぞれの測定値 7 日間 (少なくとも 5 日間) の平均値を用いる (Q2 参照)。また、これら



表2-6 異なる測定法における高血圧基準

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

は朝の家庭血圧平均値、晩の家庭血圧平均値のいずれか、あるいは両者があてはまる場合の基準である。

### (2) 24時間自由行動下血圧値による分類

わが国を含めた世界のガイドラインの多くは、欧米やわが国の断面・追跡調査やそのメタ解析の結果を根拠として、ABPMによる24時間血圧が130/80 mmHg以上、昼間血圧が135/85 mmHg以上、夜間血圧が120/70 mmHg以上を高血圧と提唱している<sup>126, 134, 144, 145, 147)</sup>。したがって、本ガイドラインでもJSH2014と同様に、24時間血圧平均値で130/80 mmHg以上、昼間血圧平均値で135/85 mmHg以上、夜間血圧平均値で120/70 mmHg以上を、各血圧値における高血圧とした(表2-6)。

### 3) 収縮期血圧値・拡張期血圧値による分類

診察室血圧値・診察室外血圧値による分類のいずれにおいても、収縮期血圧と拡張期血圧はそれぞれ独立したリスクであるので、収縮期血圧と拡張期血圧が異なる分類に属する場合には高いほうの分類に組み入れる。

高齢者では動脈硬化により大動脈の伸展性が低下するために、収縮期血圧は上昇し拡張期血圧はむしろ低下するので、(孤立性)収縮期高血圧の割合が大きくなる。なお、高齢者では脳梗塞や心筋梗塞に対して収縮期血圧が強い危険因子であることが、欧米のコホート研究<sup>148-150)</sup>やわが国の久山町研究、大迫研究などでも示されている<sup>136, 151)</sup>。高齢者の収縮期高血圧は、本態性高血圧で加齢に伴って拡張期血圧が低下して生じるもの(burned out)と、老年期になって収縮期血圧が上昇し、新たに発症したもの(de novo)に分けられる。

## 4) 血圧測定と高血圧診断手順

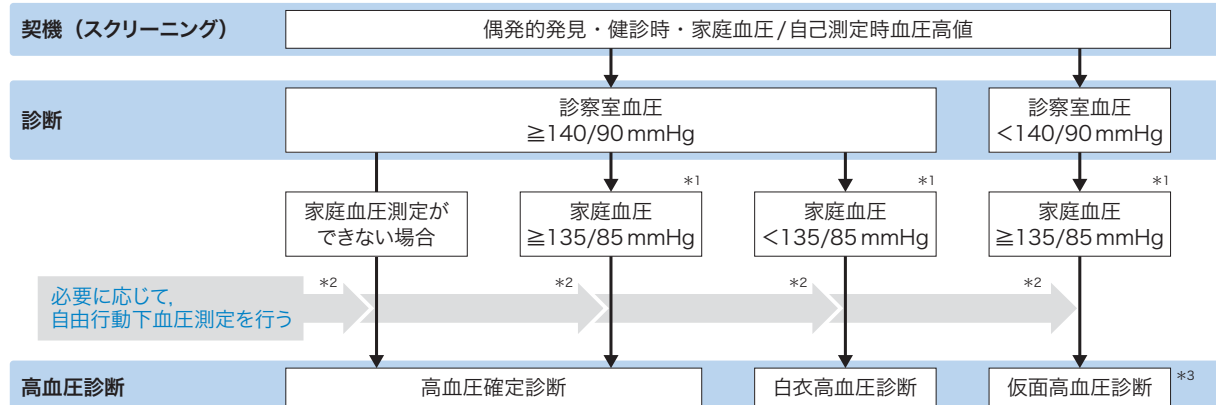
今日わが国においては、高血圧患者の77%は血圧計を保有し、家庭血圧を測定していると考えられる。また非高血圧者の40%が家庭血圧計を所有していると報告されている<sup>103)</sup>。わが国には約4000万台の家庭血圧計が稼働していると考えられ、これは1世帯に1台に相当する<sup>104)</sup>。この数値は平成22年度の国民健康・栄養調査の報告とほぼ一致している<sup>105)</sup>。一方、わが国においては、成人で男性の72%、女性の63%の人々が何らかの形で健診を受けている<sup>152)</sup>。したがって、これまで高血圧を指摘されたことのない人々は、健診あるいは自己測定血圧・家庭血圧により、高血圧を指摘されると、医療機関を訪れる。

医療機関においては、診察室血圧が測定されると同時に、患者により測定された家庭血圧が医療機関に持参されるか、あるいは医師らの勧めにより治療開始以前に家庭血圧が測定されることが多くなる(図2-1)。今日、家庭血圧の高血圧診断基準は確立されていることから、高血圧は患者の診察室血圧および家庭血圧のレベルによって診断される。この際、両者に較差がある場合、家庭血圧による高血圧診断を優先する。なぜならば、家庭血圧の予後予測能、すなわち、臨床的価値は、診察室血圧よりも高いことが明らかであり、白衣高血圧、仮面高血圧の診断と治療への応用には、診療室外血圧測定値による判定が優先されているからである。

家庭血圧の臨床応用性と診断能力をより高く評価しているという点で、JSH2014、2019は欧米のガイドラインと異なる。しかしながら、ACC/AHA2017ガイドライン<sup>111)</sup>では、治療中の白衣効果の把握およびコントロール不良仮面高血圧の同定のために、まず家庭血圧測定を行い、その確認のために自由行動下血圧測定を行うことを推奨しており、家庭血圧による診断を優先しているという点で、JSHと共通した手順を示している。

わが国にはすでに4000万台の家庭血圧装置がある一方で、自由行動下血圧測定装置は数万台が稼働しているのみであり<sup>104)</sup>、実際には自由行動下血圧測定を日常診療に用いることは、それ程容易でない<sup>153)</sup>。また、自由行動下血圧測定は装置が高価であること、被装着者の精神的・身体的負担が過重であること、

図2-1 血圧測定と高血圧診断手順



\*1 診察室血圧と家庭血圧の診断が異なる場合は家庭血圧の診断を優先する。自己測定血圧とは、公衆の施設にある自動血圧計や職域、薬局などにある自動血圧計で、自己測定された血圧を指す。

\*2 自由行動下血圧の高血圧基準は、24時間平均130/80mmHg以上、昼間平均135/85mmHg以上、夜間平均120/70mmHg以上である。自由行動下血圧測定が実施可能であった場合、自由行動下血圧値のいずれかが基準値以上を示した場合、高血圧あるいは仮面高血圧と判定される。またすべてが基準値未満を示した場合は正常あるいは白衣高血圧と判定される。

\*3 この診断手順は未治療高血圧対象にあてはまる手順であるが、仮面高血圧は治療中高血圧にも存在することに注意する必要がある。

医療者側の人的、経済的負担の大きいことなども本ガイドラインにおける家庭血圧測定重視の裏付けである。しかしながら、自由行動下血圧測定には、独自の利点があり、必要に応じてこれを行うことは、臨床上重要なことである。そこで本ガイドラインにおいては、家庭血圧、診察室血圧測定による高血圧診断の補助的手段として、可能であるならば自由行動下血圧測定を行うこととする。

### 3. 家庭血圧、ABPMに基づく高血圧

診察室血圧レベルと、家庭血圧計やABPMで測定した診察室以外の日常生活時の血圧レベルは、必ずしも一致しない。診察室でのストレスによる血圧上昇は白衣現象といわれ、白衣現象の強さ（白衣効果）は診察室血圧から診察室外血圧を引いて算出する。高血圧診断は診察室血圧と診察室外血圧により、非高血圧、白衣高血圧、仮面高血圧、持続性高血圧の4つに分類でき、診断手順は図2-2に示す<sup>154)</sup>。白衣高血圧、仮面高血圧は、家庭血圧または、ABPMで診断するという定義であるが、その両者を組み合わせた場合に、予後良好・不良な白衣高血圧、仮面高血圧を判別できることも報告されている<sup>155)</sup>。よって、両者をともに用いるのが理想である。

#### 1) 白衣高血圧

白衣高血圧は、診察室で測定した血圧が高血圧であっても、診察室外血圧では非高血圧を示す状態である（図2-2）<sup>154)</sup>。白衣高血圧という用語は、本来、未治療患者において使用されるべきである。白衣高血圧は診察室血圧で140/90mmHg以上の高血圧と診断された患者の15-30%がこれに相当し、その割合は高齢者で増加する<sup>154)</sup>。白衣高血圧は診察室外血圧も高い持続性高血圧と比較した場合、臓器障害は軽度で、脳心血管病予後も良好とする報告が多いが<sup>129, 154, 156)</sup>、いまだ議論のあるところである。本ガイドライン作成にあたっては、これをCQとした。その結果、非高血圧と比較した場合は、将来的な脳心血管病イベントリスクが高いため、注意深いフォローが必要であると結論づけた（詳細はCQ2参照）。治療中の高血圧患者において診察室血圧が高血圧、診察室外血圧が非高血圧を示す場合は、白衣現象または白衣効果を伴う高血圧と記載される。高血圧の診断と同様に、まず家庭血圧にて評価し、必要に応じてABPMで確認し、白衣効果を伴う高血圧なのかを評価する。

#### 2) 仮面高血圧

仮面高血圧は、診察室血圧が非高血圧であっても、診察室外の血圧では高血圧を示す状態である（図2-2）<sup>154, 157)</sup>。仮面高血圧という用語は、通常降圧薬未

## POINT 2b

## 【白衣高血圧】

1. 診察室血圧が収縮期血圧140mmHg かつ / または拡張期血圧 90mmHg 以上で、家庭血圧が収縮期血圧135mmHg 未満かつ拡張期血圧 85mmHg 未満あるいはABPMでの24時間平均血圧が収縮期血圧130mmHg 未満かつ拡張期血圧 80mmHg 未満である場合、白衣高血圧と定義される。
2. 白衣高血圧は高血圧患者の15-30%にみられ、高齢者でその割合が増加する。
3. 白衣高血圧は非高血圧（正常血圧、正常高値血圧、高値血圧）と比較して、将来的な脳心血管病イベントリスクが高いため、注意深いフォローが必要である（CQ2 参照）。

## 【仮面高血圧】

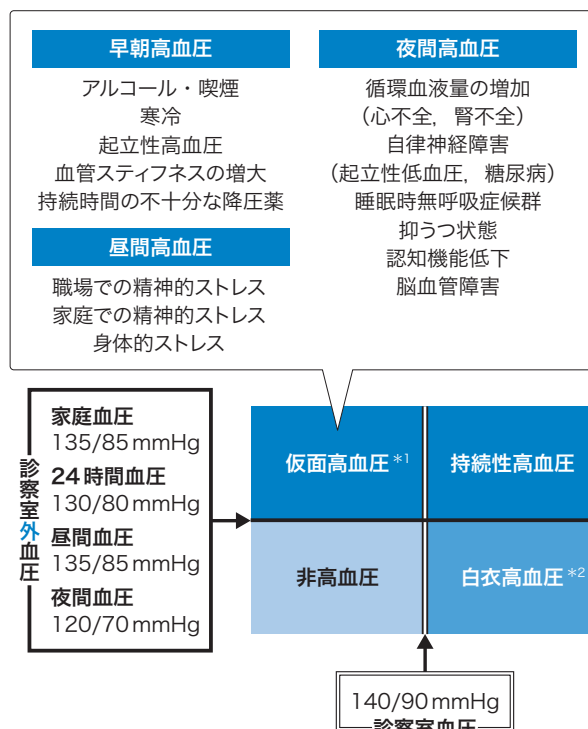
1. 診察室血圧の平均が収縮期血圧 140mmHg 未満かつ拡張期血圧 90mmHg 未満で、家庭血圧測定が収縮期血圧135mmHg 以上かつ / または拡張期血圧 85mmHg 以上あるいはABPMでの24時間平均血圧が収縮期血圧 130mmHg 以上かつ / または拡張期血圧 80mmHg 以上である場合、仮面高血圧と定義される。
2. 仮面高血圧には早朝高血圧（早朝血圧  $\geq 135/85$  mmHg）、夜間高血圧（夜間血圧  $\geq 120/70$  mmHg）、昼間高血圧（昼間血圧  $\geq 135/85$  mmHg）が含まれる。
3. 仮面高血圧は非高血圧の一般住民の10-15%，診察室血圧が140/90mmHg 未満にコントロールされている降圧治療中の高血圧患者の9-23%にみられる。
4. 未治療仮面高血圧の脳心血管病リスクは持続性高血圧と同程度であり、高血圧と考える。

## 【血圧日内変動】

1. 高血圧診療では、血圧日内変動パターン（non-dipper, riser, dipper など）や夜間血圧、早朝血圧、職場血圧などに対しても留意する。

服用者を対象としているが、本ガイドラインでは未治療者および高血圧と診断されているもの（治療中患者を含む）の両者を対象としている。治療中患者の仮面高血圧は治療中仮面高血圧と記載する。欧米では、降圧薬で治療中の場合は、コントロール不良仮面高血圧とよばれている<sup>147, 158)</sup>。仮面高血圧は診

図2-2 仮面高血圧に含まれる病態とその因子



\*1 治療中患者の仮面高血圧は治療中仮面高血圧と記載される。

仮面コントロール不良高血圧と記載される場合もある。

\*2 治療中の場合は、白衣現象または白衣効果を伴う高血圧と記載される。

察室血圧レベルと診察室以外の血圧レベルで定義されるが、その病態は多様である。早朝高血圧、昼間高血圧、夜間高血圧は、仮面高血圧を構成する病態で、診察室外血圧が上昇している時間帯が異なる。仮面高血圧は、非高血圧を示す一般住民の10-15%，降圧治療中でコントロール良好な140/90mmHg 未満の高血圧患者の9-23%にみられる<sup>157)</sup>。仮面高血圧の臓器障害と脳心血管病イベントのリスクは非高血圧や白衣高血圧と比較して有意に高く、持続性高血圧患者と同程度である。これまでの臨床研究では、仮面高血圧は非高血圧に比べて代謝異常を伴いやすく、未治療か治療中の高血圧患者かにかかわらず、高血圧性臓器障害が進行している<sup>111, 159)</sup>。未治療の対象者<sup>160)</sup>や地域一般住民<sup>51, 161)</sup>、治療中の高血圧患者<sup>162-164)</sup>のいずれの追跡研究においても、仮面高血圧の脳心血管病の相対発症リスクは、持続性高血圧と同程度である<sup>157)</sup>。仮面高血圧の高リスク群を表2-7に示す。これらの対象者には、診察室血圧にかかわらず、積極的に家庭血圧やABPMを測定することが重要であ

表2-7 仮面高血圧の高リスク群

- 降圧療法中にあるすべての高血圧患者
- 高値血圧(130-139/80-89 mmHg)
- 喫煙者
- アルコール多飲者
- 精神的ストレス(職場、家庭)が多い者
- 身体活動度が高い者
- 心拍数の多い者
- 起立性血圧変動異常者(起立性高血圧、起立性低血圧)
- 肥満・メタボリックシンドロームや糖尿病を有する患者
- 臓器障害(特に左室肥大)や心血管疾患の合併例

る。家庭血圧と ABPM で診断する高血圧が異なることもあり<sup>155, 165)</sup>、家庭血圧に加え、必要に応じて ABPM にて確認を行うことが望ましい。治療中仮面高血圧の場合は、治療を強化するだけでなく、二次性高血圧が見逃されていないか、改善すべき生活習慣がないかなどの原因究明も重要である。

### 3) 早朝高血圧

診察室血圧が 140/90 mmHg 未満の場合で早朝に測定した家庭血圧の平均値が 135/85 mmHg 以上を早朝高血圧とする。早朝高血圧には夜間高血圧から移行するタイプと朝方に急峻に血圧が上昇するサージタイプがあり、この両者はともに臓器障害や脳心血管病イベントリスクとなる<sup>166-168)</sup>。軽度のモーニングサージは生理的現象であるが、過度のモーニングサージはリスクとなる。逆に、モーニングサージが消失している群でリスクが増加しているという報告もある。このモーニングサージの消失は、夜間血圧が上昇する riser 型や、起立性低血圧など自律神経障害と関連している。早朝高血圧に影響を与える因子を図 2-2 に示す<sup>168, 169)</sup>。早朝高血圧は、脳・心臓・腎臓など、すべての脳心血管病リスクと有意に関連しており、診察室血圧で定義した高血圧よりも臓器障害が進行しており、将来の脳卒中<sup>170, 171)</sup>や後期高齢者の要介護リスクが高くなる<sup>115)</sup>。早朝血圧は家庭血圧計で測定できるが、早朝血圧が他の時間帯よりも特異的に高い早朝高血圧(就寝時血圧が非高血圧で早朝血圧が高血圧の場合や、就寝時血圧よりも早朝血圧が 15 mmHg 以上高い場合など)は、朝晩の血圧平均値とは独立したリスクとなる<sup>115, 170-172)</sup>。降

圧療法中の高血圧患者では、診察室血圧は良好にコントロールされていても、薬剤服用直前の早朝にもっとも降圧効果が減少していることも臨床的には重要な問題となる。

### 4) 夜間高血圧

ABPM または家庭血圧計で測定した夜間血圧の平均が 120/70 mmHg 以上の場合に、夜間高血圧と定義する。夜間血圧の測定には、ABPM が用いられるが、最近では家庭血圧計でも夜間血圧が測定できる<sup>173-176)</sup>。家庭血圧計で測定した夜間血圧は、ABPM の夜間血圧と同程度に臓器障害と関連する<sup>175)</sup>。夜間血圧高値が起床後まで持続している場合、家庭血圧測定により「早朝高血圧」として検出される。夜間血圧は昼間血圧よりも変動幅が少なく、その平均値の増加は、より強く脳心血管病リスクの増加、認知・身体機能の低下と関連している<sup>177, 178)</sup>。さらに、早朝・就寝時に測定した家庭血圧は正常域レベルにあり夜間血圧のみが高い者でも、血管障害が進行しており、脳心血管病リスクも高い<sup>179)</sup>。

### 5) 昼間高血圧(ストレス下高血圧)

診察室血圧や家庭血圧が正常域でも、職場や家庭のストレスにさらされている昼間の時間帯の ABPM の血圧平均値や職場での血圧値が、再現性よく 135/85 mmHg 以上の場合に、昼間高血圧と定義する。精神的・身体的ストレスは ABPM で測定した自由行動下血圧に影響を与えることが知られている(図 2-2)。健診時や診察室血圧は正常でも、ストレス状況にある職場で測定した血圧が高値を示す職場高血圧は、肥満や高血圧家族歴の人に多いという特徴がある。

### 6) 血圧日内変動異常

血圧サーカディアンリズムが正常であれば、夜間血圧は昼間の覚醒時に比較して 10-20% 低下する。この正常型を dipper とよび、夜間の血圧低下が少ない型(夜間血圧下降度 0-10%)を non-dipper、逆に夜間に血圧上昇を示す型を riser と定義する。non-dipper や riser では、脳、心臓、腎臓すべての臓器障害ならびに脳心血管死亡のリスクが高い<sup>180-182)</sup>。また、riser に睡眠時間の短縮が加わると、脳心血管



病リスクが相乗的に増加する<sup>183)</sup>。加えて夜間脈拍数の低下が少ない脈拍 non-dipper も、血圧 non-dipper とは独立して脳心血管病イベントのリスクとなる。血圧と脈拍数の双方で non-dipper を示す場合にもっともリスクが増加する<sup>184)</sup>。さらに、診察室血圧や24時間血圧が非高血圧であっても、夜間高血圧や non-dipper/riser では心負荷や脳心血管病死亡のリスクが増加している<sup>179, 182)</sup>。夜間高血圧の原因を図2-2に示す。

一方、夜間血圧が過度（昼間の血圧平均から20%以上）に降圧を示す型を extreme-dipper と定義する<sup>180, 181)</sup>。extreme-dipper のリスクが夜間血圧の過度の低下によるのか、それとも血圧モーニングサージや昼間血圧の上昇によるのかは議論の余地がある。高齢高血圧患者の extreme-dipper では無症候性脳血管障害が進行しており<sup>180, 185)</sup>、脳卒中発症のリスクも高い<sup>129)</sup>。また、extreme-dipper では認知機能や脳血流の低下、さらに脈波伝播速度が増加しているとの報告がある<sup>186-189)</sup>。24時間血圧が正常な若年者においても、non-dipper/riser や extreme-dipper では、dipper よりも、将来の冠動脈カルシウム沈着のリスクが4倍以上も増加している<sup>190)</sup>。これらの成績は、血圧・心拍数のサーカディアンリズムの障害が、血圧レベルとは独立、あるいは先行して臓器障害や脳心血管病イベントのリスクとなることを示す。

夜間交代勤務者（シフトワーカー）においては、昼間の睡眠は夜間の睡眠に比較して、交感神経活動が十分に低下しないため、血圧低下が生じにくく、夜間交代勤務者は non-dipper 型血圧日内変動異常を示すことが多い。

## 4. 血圧変動性

複数回の血圧測定によって血圧変動性が捉えられる。変動性には1拍ごとの差異、呼吸や自律神経出力による比較的短期の変動から、季節変化や経年変化によるものに至るまで、多様な変動がある。実地臨床で用いられる血圧測定方法では、24時間ABPMで10-30分おきの測定による短期日内変動が、家庭血圧測定で朝晩較差や日間変動が、そして外来血圧測定で受診間の変動などが捉えられる。また、家庭

血圧の長期測定値は季節や年間の変動も反映する。ほかに、白衣高血圧や仮面高血圧、夜間降圧、早朝高血圧、モーニングサージも血圧変動の一表現型である。

受診間血圧変動と脳心血管病予後との有意な関係性や<sup>191-193)</sup>、家庭血圧や自由行動下血圧による日内・日間変動の意義が報告されている<sup>194-197)</sup>。しかし、血圧値（レベル）そのものの影響を除外して血圧変動性を評価した場合、血圧変動性の脳心血管病予後予測能はさほど高くなく、血圧レベルの重要性を上回ることはない（Q3「血圧変動性の評価法」参照）<sup>198-201)</sup>。一方で近年、家庭血圧の日間変動性が認知症の発症・進展予測に有用であることが疫学研究から示されている<sup>57, 202)</sup>。さらに、長期間の家庭血圧測定によって捉えられる季節変動性についても服薬量調整や脳心血管病予後予測に関する有用性が報告されている<sup>203)</sup>。

血圧変動は測定条件の影響を大きく受ける。血圧変動性のうち、夜間降圧（夜間 vs 昼間）や仮面高血圧（診察室外 vs 外来診察室）については高い臨床的意義が確立されている（前項参照）が、受診間・日間の血圧変動については、降圧治療による変容が認められないか<sup>201, 204)</sup>、あっても限定的である<sup>205, 206)</sup>。そのため、介入可能な危険因子とはみなしがたく、現在はリスクマーカーの域を超えない。

## 5. 脈拍

わが国の一般地域住民コホートの集計では、脈拍数の平均は女性74拍/分、男性70拍/分であり、年齢にかかわらず±5拍/分程度の範囲に収まっている<sup>207)</sup>。これまでに、速い脈拍数が脳心血管病や全死亡のリスクと関連するというエビデンスが蓄積されている<sup>208-210)</sup>。大迫研究からは、朝の家庭血圧測定に基づく脈拍数が70拍/分を超えると脳心血管病死亡が増加することが報告されている<sup>211)</sup>。24時間ABPMによる脈拍数の予後予測能は、外来血圧測定で得られる脈拍数に及ばないが<sup>212)</sup>、近年、夜間ABPMによる脈拍数が脳心血管病や全死亡を有意に予測するとの報告が出ている<sup>213)</sup>。また、薬物介入による脈拍の減少が、脳心血管病の予後を改善させるとする報

告もある<sup>214, 215)</sup>。しかし、至適な脈拍レベルの設定や脈拍数のコントロールによる予後改善について確固たるエビデンスはない。介入試験や観察研究における安静時の頻脈の定義も、報告により79-84拍/分以上と異なっており、その根拠も集団の上位1/4点や恣意的な値であるなど薄弱である<sup>210)</sup>。したがって、本ガイドラインでは至適脈拍数を設定しないが、高血圧患者にあつては少なくとも脈拍をルーチンに測定すべきである<sup>210)</sup>。

脈拍数と収縮期血圧値との積は double product (rate-pressure product) とよばれ、心酸素消費量の指標として知られる<sup>216)</sup>。近年、家庭血圧測定に基づく double product と脳心血管病死亡との関連性が報告されている<sup>217)</sup>。しかしコホートの統合メタ解析では、ABPM に基づく double product の予後予測能は収縮期血圧には及ばない<sup>218)</sup>。そのため、double product についても至適域を設定するには至っていない。

## 6. 検査と診断

高血圧患者の診療にあたっては、①高血圧の重症度（血圧値）の評価、②本態性高血圧と二次性高血圧の鑑別、③脳心血管病危険因子（特に糖尿病、メタボリックシンドロームとCKDに関連するもの）の評価と、④その背景となる生活習慣の把握、⑤脳心血管病の合併や臓器障害の評価、さらに⑥家庭血圧を参考にした高血圧の重症度を評価する。

### 1) 病歴 (表2-8)

高血圧を指摘された時期とその状況（健診、診察時、自己測定など）、持続期間、程度、治療経過を聴取する。特に、治療歴のある場合は、降圧薬の種類と有効性、副作用の有無を確認する。

既往歴として高血圧のリスクにつながる生下時低体重や幼少時期の体重増加、ならびに妊娠歴がある女性では妊娠時の高血圧、糖尿病、蛋白尿を指摘されることがないかを聴取する。家族歴として、高血圧、糖尿病、脳心血管病の発症の有無と発症年齢を聴取する。

生活習慣に関しては、運動習慣（頻度と強度）、睡

## POINT 2c

### 【検査と診断】

1. 高血圧の検査は個人の血管、臓器機能、ひいては脳心血管病リスクの総合評価と二次性高血圧の診断につながる検査を費用対効果も考慮して行う。
2. 脳心血管病リスクの総合評価には、家庭血圧を含む血圧レベルに加え、メタボリックシンドロームと慢性腎臓病（CKD）に関連する項目と、高血圧の標的臓器障害の評価項目の検査を行う。
3. 臓器障害の評価は、糖尿病、CKD および、脳心血管病の既往がある高リスク患者においては、正常高値血圧以上の者で行う。
4. 臓器障害評価の特殊検査は、心臓エコー、冠動脈CT、頸動脈エコー、頭部MRI およびMRA検査を代表とし、その他の推奨される検査を、適宜行う。
5. 医療面接、身体所見、一般臨床検査結果から二次性高血圧が疑われる場合は、特殊スクリーニング検査を行う。

眠習慣（睡眠時間と睡眠の質）、食習慣（食事内容や塩分や甘いものなどの嗜好）、飲酒・清涼飲料水ならびに喫煙（量と期間）、性格と精神心理状態（不安感や抑うつ傾向）、ストレス度（職場、家庭）を聴取し、生活習慣の全体像を把握する。

高血圧患者は通常、無症状ではあるが、二次性高血圧や高血圧合併症、臓器障害に伴う特異的症状の有無を確認する。二次性高血圧を示唆する徴候としては、これまでの体重増加の経過やメタボリックシンドローム関連因子（耐糖能や脂質代謝異常）に加え、夜間頻尿や夜間呼吸困難、早朝の頭痛、昼間の眠気、抑うつ状態、集中力の低下などの自覚症状、さらにいびきや無呼吸について家族からの指摘など睡眠時無呼吸症候群を疑う徴候の有無を確認する。また、これまでの血尿、蛋白尿、夜間頻尿など腎臓病を示唆する症状や非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、漢方薬、経口避妊薬、免疫抑制薬、分子標的薬など血圧を高める薬剤の使用状況などを確認する。臓器障害や脳心血管病に関する病歴のうち、脳血管障害に関しては一過性脳虚血発作、筋力低下、めまい、頭



表2-8 病歴の要点

<b>1. 高血圧歴と治療歴</b>	
過去の血圧レベル, 高血圧と罹病期間と治療経過 降圧薬の有効性と副作用	
<b>2. 高血圧素因と妊娠歴</b>	
家族歴	両親の高血圧, 糖尿病, 脳心血管病(発症と発症年齢)
生下時体重・幼少時期の体重増加	
妊娠歴	妊娠高血圧, 糖尿病, 蛋白尿の指摘
<b>3. 生活習慣</b>	
運動習慣	
睡眠習慣	睡眠時間, 睡眠の質
飲食習慣	食事内容・嗜好, 飲酒, 清涼飲料水
喫煙	
性格・精神心理状態	抑うつ傾向, ストレス度(職場・家庭)
<b>4. 二次性高血圧を示唆する情報</b>	
肥満	体重増加の経過
睡眠時無呼吸症候群	夜間尿, 夜間呼吸困難, 頭痛, 昼間の眠気, 抑うつ状態, 集中力の低下, いびきと無呼吸(家族からの情報)
腎臓病	夜間尿, 血尿, 家族歴(多発性嚢胞腎)
薬剤	非ステロイド性抗炎症薬, 漢方薬, 経口避妊薬など
褐色細胞腫	発作性の血圧上昇, 動悸, 発汗, 頭痛
原発性アルドステロン症/腎血管性高血圧	脱力, 周期性四肢麻痺, 多尿
<b>5. 臓器障害</b>	
脳血管障害	一過性脳虚血発作, 筋力低下, めまい, 頭痛, 視力障害
心臓疾患	呼吸困難(労作性・夜間発作), 体重増加, 下肢浮腫, 動悸, 胸痛
腎臓	多尿, 夜間尿, 血尿, 蛋白尿
末梢動脈疾患	間欠性跛行, 下肢冷感

痛, 視力障害について, 心臓疾患に関しては呼吸困難(労作性, 夜間の発作), 体重増加, 下腿浮腫, 動悸, 胸痛について, 腎臓病に関しては多尿, 乏尿, 夜間尿, 血尿について, 末梢動脈疾患に関しては間欠性跛行や下肢冷感などの症状・症候の有無を確認する。

## 2) 診察(身体所見)(表2-9)

安静・座位の血圧, 脈拍のほか, 初診時には脈拍(拍動)および上肢血圧の左右差, 上下肢差や, 血圧と脈拍の起立性変動を確認する。

身長, 体重を測定し, BMI (body mass index: 体重[kg]/身長[m]<sup>2</sup>)を算出して, 全身性肥満の程度を評価する。さらに, 腹囲(臍周囲, 立位測定)を測定し, 腹部肥満の程度を評価する。

また, 二次性高血圧や, 心不全徴候, 動脈硬化所見, 脳心血管病を示唆する所見を確認する。皮膚所

表2-9 身体所見の要点

<b>1. 血圧・脈拍</b>	
安静座位(初診時は血圧左右差と, 血圧と脈拍の起立性変動)	
<b>2. 全身・肥満度</b>	
身長・体重	
BMI [body mass index: 体重(kg)/身長(m) <sup>2</sup> ]	肥満 BMI ≥ 25 kg/m <sup>2</sup>
腹囲(臍周囲, 立位測定)	腹部肥満 男性 ≥ 85 cm 女性 ≥ 90 cm
皮膚所見	腹壁皮膚線条, 多毛(クッシング症候群)
<b>3. 顔面・頸部</b>	
貧血, 黄疸	
眼底所見	
甲状腺腫	
頸動脈血管雑音	
頸静脈怒張	
顔貌(内分泌性疾患)	
<b>4. 胸部</b>	
心臓	心尖拍動とスリルの触知(最強点と触知範囲), 心雑音, III音, IV音, 脈不整の聴診
肺野	ラ音
<b>5. 腹部</b>	
血管雑音とその放散方向, 肝腫大と叩打痛, 腎臓腫大(多発性嚢胞腎)	
<b>6. 四肢</b>	
動脈拍動(各表在末梢動脈)の触知(消失, 減弱, 左右差), 冷感, 虚血性潰瘍, 浮腫	
<b>7. 神経</b>	
四肢の運動障害, 感覚障害, 腱反射亢進	

見として, 腹壁皮膚線条や多毛を, 顔面・頸部所見として, 満月様顔貌, 粘性水腫顔貌, 貧血・黄疸, 甲状腺腫, 頸部血管雑音(所見があれば眼窩も聴取), 座位における頸静脈怒張の有無や眼底所見を, 胸部所見として, 心尖拍動とスリルの触知(最強点と触知範囲), 心雑音, III音, IV音, 不整脈, 背部の血管雑音, および肺野のラ音の聴診を行う。腹部の診察として, 血管雑音とその放散方向, 拍動性腫瘍の触知, 肝腫大, 腎臓腫大(多発性嚢胞腎), 四肢は動脈拍動(橈骨動脈, 下肢では足背動脈, 所見があれば後脛骨動脈, 膝窩動脈, 大腿動脈の順に中枢側に移動)の触知(消失, 減弱, 左右差), 冷感, 虚血性潰瘍, 浮腫, 四肢の運動障害, 感覚障害, 腱反射亢進や減弱などを診察する。

## 3) 臨床検査(表2-10)

高血圧の検査は個人の標的臓器障害と脳心血管病リスクの総合評価, ならびに二次性高血圧の診断に

表2-10 臨床検査の進め方

<b>1. 一般検体検査</b> 初診時、経過観察中に年に数回は実施	
初診時	一般的な検査：血液、尿、など
経過観察中	リスクに応じ検査項目を選ぶ
生化学検査	クレアチニン(Cr)、尿酸、電解質、脂質代謝、糖代謝、肝機能などを測定する
尿検査	尿蛋白、尿沈渣
血清CrからeGFRを算出するが、サルコペニアなど筋肉量の減少がある場合には、シスタチンCによるeGFRも利用する	
<b>2. 二次性高血圧を疑う症例でのスクリーニング検査</b>	
病歴、身体所見、一般検査値、臓器障害の特徴などより下記の検査項目から選択して実施	
採血	(レニン活性/活性型レニン濃度、アルドステロン、コルチゾール、ACTH、メタネフリン2分画、カテコールアミン3分画、IGF-1、TSH)
採尿	(メタネフリン2分画、カテコールアミン3分画、アルドステロン)
腹部エコー	
夜間経皮酸素分圧モニタリング	
<b>3. 専門医が行う特殊検査</b>	
疑われる疾患を標的にして下記の項目から選択して実施	
腎動脈超音波、レノグラム、各種ホルモン負荷試験、副腎CT (造影を含む)、副腎静脈サンプリング、睡眠ポリグラフィー	

つながる検査を常に費用対効果を考慮しながら行う。

### (1) 一般検査

高血圧患者の初診時、経過観察中に年に数回は実施すべき検査として尿一般検査、血球数算定、血液生化学検査、胸部X線写真、心電図がある。これらは一般住民健診や職場の健康診断のデータを代用することも可能である。

初診時血液生化学検査では一般的な検査項目を測定し、経過観察時にはリスクに応じクレアチニン(Cr)、尿酸、電解質、空腹時トリグリセライド(TG)、HDL コレステロール、総コレステロール(またはLDL コレステロール)、空腹時血糖、肝機能などを測定する。血清CrからeGFRを算出するが、サルコペニアなど筋肉量の低下がある場合には、シスタチンCによるeGFRも利用する(CKDの項参照)。特に降圧薬(利尿薬、レニン-アンジオテンシン[RA]系阻害薬)内服中の者、高齢者ではナトリウム(Na)を加える。尿中Na/K比およびgCr補正Naは食事内容の評価に有用である。

### (2) 糖代謝・炎症リスク評価

空腹時血糖値でスクリーニングし、耐糖能障害が疑われる場合はヘモグロビンA1cおよび/あるいは

75g経口ブドウ糖負荷試験を実施する<sup>219)</sup>。欧米人や東南アジアの民族に比較して、日本人の血中高感度C反応性蛋白(CRP)は低レベルではあるが、その値が僅かでも増加している場合には冠動脈疾患や無症候性脳梗塞に関連し<sup>220-222)</sup>、将来の脳卒中予測因子となる<sup>223)</sup>。

### (3) 自律神経調節機能検査

自律神経障害の1つである起立性血圧調節障害は高齢者や糖尿病患者でその頻度が増加し、臓器障害の進行と長期的生命予後の悪化に関連する<sup>224, 225)</sup>。起立性低血圧の詳細な検討にはチルトテーブルを用いたヘッドアップティルト試験が必要であるが、日常診療で簡便に検査する方法として能動的起立試験がある。安静5分後1-2回の座位(または臥位)血圧に比較して、能動的起立後1-3分後の血圧を測定し、その血圧変化で評価する方法が簡便である。同時に脈拍数を記録し、血圧下降に比し、脈拍数の増加が軽微であれば、圧反射弓の障害が考えられる。立ちくらみの症状、転倒が起立直後にみられることも多く、起立直後の血圧も測定すべきである。起立性低血圧や自律神経障害患者では、夜間血圧下降が減少しているnon-dipper型や夜間血圧が上昇するriser型血圧日内変動異常がみられることが多い<sup>226, 227)</sup>。

### (4) 二次性高血圧の精査

医療面接、身体所見、一般臨床検査より特定の二次性高血圧が疑われる場合の推奨されるスクリーニング検査項目として、血漿レニン活性(または活性型レニン濃度)、アルドステロン、コルチゾール、ACTH、TSH、IGF-1、カテコールアミン3分画、血中あるいは尿中のメタネフリン2分画などのホルモン検査や腹部エコーなどがあるので(測定条件など詳細については第13章「3. 内分泌性高血圧」参照)、そのなかから疾患別に特定の項目を選択して検査する。睡眠時無呼吸症候群のスクリーニングとしては、夜間経皮酸素分圧モニタリングなどがある。

二次性高血圧の確定診断のために専門医が行う特殊検査として、各種ホルモン負荷試験、副腎CT(造影を含む)、腹部MRI、腎動脈超音波、レノグラム、副腎静脈サンプリング、睡眠ポリグラフィーなどがあり、疑われる疾患に特有の検査を選択する。

#### 4) 高血圧性臓器障害の診断

高血圧の診療にあたっては、単に血圧を評価するだけでなく、高血圧による臓器障害も総合的に診ていく必要がある。そのためには、それぞれの臓器障害の程度を反映する各種検査法の意味を理解し、継続的に計測、評価していく必要がある。これら臓器障害の評価は、高血圧患者に加え、糖尿病や脳心血管病イベントの既往のある高リスク患者においては正常高値血圧以上の者で行うことが望ましい。

##### (1) 脳・眼底

脳内の無症候性脳血管障害病変（無症候性脳梗塞、大脳白質病変、無症候性脳出血・微小脳出血）は、脳卒中発症や認知症の強いリスクであり、高齢者では抑うつ状態や転倒にも関連する<sup>228, 229</sup>。その評価には、CTよりもMRIのほうが優れている。しかし、日常診療では、CTおよびMRIを単なる高血圧における臓器障害のスクリーニング検査としては行わない。

無症候性脳血管障害病変は脳ドックなどで検出される機会が多くなった。無症候性脳・頸部血管病変は症候性脳血管障害に発展しうる病態であり、特に無症候性脳血管障害病変は高血圧との関連が強く、症候性脳血管障害病変への進展リスクも高いため降圧治療が重要である<sup>230</sup>。

高齢者高血圧患者では mini-mental state examination (MMSE) や改訂長谷川式簡易認知機能検査スコアで評価した認知機能障害や Geriatric Depression Scale (GDS) や Beck Depression Inventory (BDI) で評価した抑うつ状態も、認知症発症や脳心血管病発症の予測や生命予後の推定に有用である<sup>231, 232</sup>。

眼底検査は一般検査として用いられ、特に糖尿病合併例では眼底検査は必須である。網膜血管に最初に生じる高血圧の影響は動脈狭小化であり、さらに動脈硬化が生じ、血柱反射や静脈との交差現象で重症度が評価される。普遍性・再現性の問題もあり軽症眼底病変と心血管疾患発症の関連については相反する報告がある<sup>233, 234</sup>。しかし、軟性白斑・乳頭浮腫は高血圧緊急症の1つである高血圧脳症や悪性高血圧でみられ、眼底出血は重症高血圧を示唆し、脳心血管リスクとも関連している<sup>233, 234</sup>。こうした所見が認められた場合には、高血圧専門医への紹介を含め、迅速な対応が必要となる。

##### (2) 心臓

心電図は一般検査項目である。一般に心電図高電位（Sokolow-Lyon 法、Cornell Voltage 法など）で左室肥大が診断されるが、ストレインパターンも心血管疾患発症のリスクである<sup>235</sup>。ただし、若年例や痩せの症例では左室肥大がなくとも高電位を示すことがあるので注意が必要である。

心電図、心エコー図法（UCG）とも降圧治療に伴う所見改善は予後改善を反映し、降圧効果を評価できる指標である<sup>235</sup>。欧州心臓病学会（ESC）/欧州高血圧学会（ESH）2018 高血圧治療ガイドラインでは、降圧治療の可否を決定する際に有用な指標とされている<sup>236</sup>。わが国では UCG による左室肥大の診断基準はないが、日本人健常例の左室心筋重量係数は示されている<sup>237, 238</sup>。

わが国で単離同定された脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）あるいは NT-proBNP の血中レベルは、左室収縮機能不全ならびに拡張機能不全による症候性心不全患者において著明に増加し（肥満症例では上昇が小さいことに注意）、その診断と治療効果の判定に広く臨床応用されている<sup>239</sup>。臨床的には、呼吸困難を伴う高血圧患者においての心不全のスクリーニング検査として有用である。

胸痛を伴う高血圧患者の冠動脈疾患の非侵襲的スクリーニング検査としては、日本循環器病学会の冠動脈病変の非侵襲的診断法に関するガイドラインに準じて、心電図（安静時・運動負荷）、UCG、心臓核医学検査、冠動脈 CT、冠動脈カテーテル検査などを適宜施行する<sup>240</sup>。

##### (3) 腎臓

腎機能障害評価には一般検査として推定糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate : eGFR）と蛋白尿（定性）が使用される<sup>241</sup>。試験紙法での尿蛋白（+/-）が尿アルブミン 30mg/gCr 程度に相当するので、必要に応じて尿蛋白定量を実施する<sup>241</sup>。慢性腎臓病（CKD）は 0.15g/gCr 以上の蛋白尿（30mg/gCr 以上の微量アルブミン尿）または GFR < 60mL/分/1.73m<sup>2</sup> のいずれか、または両者が3ヵ月以上持続する状態である<sup>241</sup>。両指標による CKD 重症度分類は、CKD の進行、末期腎不全への進展、心血管死亡および全死亡と有意に関連する<sup>241</sup>。最近の



研究では、糖尿病だけでなく、高血圧でも微量アルブミン尿と予後の関連が示されている<sup>242-245)</sup>。

#### (4) 血管

動脈硬化を含む血管障害の評価は形態的評価と機能的評価の2種類に大別される。

##### ① 頸動脈超音波検査

頸動脈内 膜中膜複合体厚 (intima-media thickness : IMT) は血管障害を形態的に評価する指標であり、独立した予後予測指標である<sup>246)</sup>。IMTの異常値は $\geq 1.1\text{mm}$ である (IMT-C10 : 総頸動脈と頸動脈洞の移行部より中枢側10mmの遠位壁におけるIMTを計測する)<sup>247, 248)</sup>。また、無症候性頸動脈狭窄 (径狭窄率50%以上=中等度狭窄, 70%以上=高度狭窄) が検出された場合は降圧治療を含めその他のリスク管理も積極的に検討する<sup>230)</sup>。

最近のメタ解析では、IMTは従来のリスクモデル (フラミンガムリスクスコアなど) による評価を大きく改善しないとされ<sup>249)</sup>、また、病態変化や治療に伴うリスクの増悪および改善を評価する指標としては適さないとされる<sup>250, 251)</sup>。

##### ② 足関節上腕血圧比 (ankle brachial pressure index : ABI)

上腕収縮期血圧の左右いずれか高い値と足関節収縮期血圧の比がABIである<sup>252)</sup>。AHA2012 ABI測定と評価のガイドラインではドプラ法によるABI測定が推奨されているが<sup>252)</sup>、わが国では、簡便なオシロメトリック法によるABI測定が実施されている<sup>253)</sup>。両測定法によるABI値は良好な相関を示す<sup>254)</sup>。

$\text{ABI} \leq 0.90$  は末梢動脈疾患合併を反映し<sup>252, 253)</sup>、 $\text{ABI} \leq 0.90$  および  $0.91-1.00$  では脳心血管病発症リスクが高まる ( $\geq 1.40$  もリスクだが頻度は低い)<sup>252, 253)</sup>。高リスク症例ではABI測定を考慮する<sup>255)</sup>。

##### ③ 脈波伝播速度 (pulse wave velocity : PWV)

PWVは動脈の硬さの指標であり、頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度 (cfPWV)、上腕-足首間脈波伝播速度 (baPWV) が使用されている<sup>253)</sup>。cfPWVおよびbaPWVは、既報論文データを集約した individual participants data (IPD) に基づくメタ解析において独立した予後指標であることが報告されている<sup>256, 257)</sup>。

cfPWVおよびbaPWVとも従来のリスクモデルによる評価能を改善することが示されており、baPWV

の予後予測能は低リスク群で改善度が大きかった<sup>257)</sup>。cfPWVは、中等リスク以上の症例での測定が有用と考えられる<sup>256)</sup>。baPWVは低リスク症例でもリスク評価に応用可能と考えられるが、医療経済効率を検証する必要がある、50歳以上または血圧以外のリスクを有する例での測定が有用と考えられる。

カットオフ値はcfPWV  $> 10\text{m/秒}$ <sup>236)</sup>、baPWV  $\geq 18\text{m/秒}$  (文献258を簡便化) である。しかし、カットオフ値はリスクを2分するものでなく、PWVsと脳心血管病発症の関連はおおむね直線的であることは留意する必要がある。

心臓足首血管指数 (cardio-ankle vascular index : CAVI) は、脈波伝播速度と上腕血圧から求めた、測定時血圧に依存しない動脈弾性指標とされる<sup>253, 259)</sup>。CAVIは心血管疾患で高値を示し、カットオフ値9.0が提唱されている<sup>253, 259)</sup>。CAVIも心血管疾患危険因子の存在によって高値となり、治療によって低下する<sup>253, 259)</sup>。さらに、糖・脂質代謝異常を合併する1,080例の観察研究で有意な脳心血管病発症予測指標であることが報告されている<sup>260)</sup>。

##### ④ 脈波解析

脈波解析では中心血圧がもっとも頻用される<sup>253)</sup>。中心血圧には性や心血管危険因子が影響するため、上腕収縮期血圧では代用はできず、上腕収縮期血圧を凌駕する予後予測能を有することがメタ解析で報告されている<sup>261)</sup>。最近、中心血圧の国際的基準値が報告された<sup>262)</sup>。最近、わが国で実施された多施設共同研究でも、中心血圧の予後指標としての有用性が確認された<sup>263)</sup>。

##### ⑤ 内皮機能検査

動脈硬化早期病態である内皮機能障害を評価する内皮機能検査は保険収載されている<sup>253)</sup>。血流依存性血管拡張反応 (flow-mediated vasodilatation : FMD) と reactive hyperemia peripheral arterial tonometry (RH-PAT) が使用されるが<sup>253)</sup>、両者は異なる病態を反映する<sup>264)</sup>。FMD、RH-PATともメタ解析で独立した予後予測能が報告されており<sup>265)</sup>、FMDについては日本人の年齢・性別の標準値が報告されている<sup>266)</sup>。

##### ⑥ 大動脈瘤

胸部単純X線写真での大動脈拡大は胸部大動脈瘤・大動脈解離を推察する所見であり、また、腹部拍動

表2-11 臓器障害評価指標

検査	予後予測能 <sup>*1</sup>	簡便性	費用	再現性	カットオフ値	治療による指標改善と予後
<b>1) 脳・眼底</b>						
MR検査	可	—	高額	良	無症候性脳梗塞, 大脳白質病変, 無症候性脳出血	未確定
認知機能テスト	可	可	安価	良	Mini-mental state examination $\leq 26$ 点 改訂長谷川式簡易認知機能検査スコア $\leq 25$ 点	未確定
抑うつ状態評価試験	可	可	安価	良	Geriatric Depression Scale (GDS) $\geq 10$ 点 Beck Depression Inventory (BDI) $> 10$ 点	未確定
眼底撮影(軽症)	可	可 (判読に経験が必要)	安価	可	動脈狭小化, 血柱反射, 静脈との交差現象	未確定
眼底撮影(重症)	良	可 (判読に経験が必要)	安価	良	網膜出血, 微小動脈瘤, 綿花様白斑, 乳頭浮腫	未確定
<b>2) 心臓</b>						
心電図	良	良	安価	良	Sokolow-Lyon: $SV1+RV5 > 35$ mmまたは $RV5$ or $V6 \geq 26$ mm, Cornell Voltage: $SV3+RaVL > 28$ mm(男) 20 mm(女) ストレインパターン	改善は予後改善
心臓超音波検査	良	可	中等	良	カットオフ値は設定されていない	改善は予後改善
<b>3) 腎臓</b>						
推算糸球体濾過量	良	良	安価	良	$eGFR < 60$ mL/分/1.73 m <sup>2</sup>	改善は予後改善
蛋白尿(定性)	良	良	安価	良	+以上	改善は予後改善
蛋白尿(微量アルブミン尿は糖尿病性腎症でのみ保険適用)	良	良	安価	可	0.15 g/gCr以上	改善は予後改善
<b>4) 血管</b>						
頸動脈超音波検査	良	可	中等	良	$IMT \geq 1.1$ mm	改善乏しい
足関節上腕血圧比	良	オシロメトリック法良 ドブラ可	中等	良	$ABI \leq 0.90$	改善乏しい
頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度(cfPWV)	良	可	中等	良	$> 10$ m/秒	未確定
上腕-足首間脈波伝播速度(baPWV)	良	良	中等	良	$\geq 18$ m/秒	未確定
心臓足首血管指数(CAVI)	良 <sup>267)</sup>	良	中等	良	$\geq 9.0$	未確定
中心血圧	良	オシロメトリック法良 トノメトリ法可	中等	良	標準値はあるが, カットオフ値未設定	未確定
内皮機能検査 flow-mediated vasodilatation (FMD)	良	可	中等	良	—	未確定
内皮機能検査 reactive hyperemia peripheral arterial tonometry (RH-PAT)	良	可	中等	良	—	未確定

\*1 メタ解析で有用性が確認されている検査を良とした

瘤の触知は腹部大動脈瘤・大動脈解離を推察する所見である。こうした異常のある場合、CTやMRIを検討する。腹部超音波検査は腹部大動脈瘤のスクリーニングに有用であるが、その適応は明確でない<sup>255)</sup>。

**表 2-11** に各指標の特性をまとめた<sup>267)</sup>。予後予測能が良好な（メタ解析で有用性が確認されている）指標のうち、心電図・推定糸球体濾過量・蛋白尿（定

性）および眼底検査が臓器障害評価の一般検査としてあげられる。

臓器障害評価指標の測定間隔は明確でないが、臓器障害は加齢とともに進展するため1-2年ごとに評価することが妥当と考えられる。さらに、血圧の影響が大きい指標（脈波伝播速度、脈波解析など）は降圧治療開始後血圧が安定した時点で評価することも重要と考えられる。

## CQ1

### 成人の本態性高血圧患者において、家庭血圧を指標とした降圧治療は、診察室血圧を指標とした治療に比べ、推奨できるか？

▶ 家庭血圧を指標とした降圧治療の実施を強く推奨する。

推奨の強さ 1

エビデンスの強さ B

#### エビデンスの総括

24時間または昼間の自由行動下血圧平均値の低下をアウトカムとして、家庭血圧を指標とした降圧治療と診察室血圧を指標とした降圧治療を比較したランダム化比較試験(RCT)が12件抽出されたが、研究間で高い異質性が観察された。異質性の要因と考えられる家庭血圧と診察室血圧の降圧目標を同一とした3研究を除外したメタ解析を行ったところ、異質性は消失し、家庭血圧を指標とした降圧治療における自由行動下血圧低下度は、診察室血圧を指標とした降圧治療における低下度よりも、収縮期血圧で3.64mmHg (95%信頼区間 [CI] 2.23-5.04)、拡張期血圧で2.16 mmHg (95% CI 1.14-3.18) 大きかった。アウトカムを24時間自由行動下血圧とした5研究に限った場合も同様であった。脳心血管病発症率・死亡率について評価したRCTは抽出されなかった。

#### 解 説

家庭血圧は、診察室血圧よりも信頼性・再現性が高く<sup>122, 268)</sup>、脳心血管病ならびに標的臓器障害と

の関連が強いことが多くの研究から報告されている<sup>50, 113, 143, 156, 269)</sup>。これらのエビデンスから、高血圧治療ガイドライン2014 (JSH2014) では、高血圧について「診察室血圧と家庭血圧の間に診断の差がある場合、家庭血圧による診断を優先する」ことが明記された<sup>108)</sup>。一方で、診察室血圧で十分とする一般医家も少数ではあるが存在する<sup>106)</sup>。この意識・見解の相違を解消するために、家庭血圧を指標とした降圧治療が、従来の診察室血圧に基づく治療に比べ、予後や高血圧管理状況の改善につながるかどうかを明示することが重要である。

そこで今回、JSH2019の作成において本CQを立てシステマティックレビュー (SR) を行った<sup>270)</sup>。アウトカムとしては、1) 脳心血管病発症率の低下、2) 脳心血管病死亡率の低下、3) 24時間自由行動下血圧平均値の低下、の3つを設定した。

#### 1) 脳心血管病発症率の低下

#### 2) 脳心血管病死亡率の低下

1) と2) のアウトカムに対応するRCTは抽出されなかった。



### 3) 24時間自由行動下血圧平均値の低下

12 件の RCT が抽出され (表 CQ1-1)<sup>271-282)</sup>, 24 時間自由行動下血圧平均値が評価されていなかった研究については代替指標として昼間自由行動下血圧平均値を用いた。全 12 件を用いたメタ解析では研究間で高い異質性が観察された (図 CQ1-1,  $I^2 = 75\%$ )。異質性の要因と考えられる家庭血圧と診察室血圧の降圧目標を同一とした 3 研究を除外したところ, 異質性は消失し, 家庭血圧指標群では診察室血圧指標群よりも, 自由行動下血圧平均値が収縮期血圧で  $-3.64\text{mmHg}$  (95% CI  $-5.04$   $-2.23$ ), 拡張期血圧で  $-2.16\text{mmHg}$  (95% CI  $-3.18$   $-1.14$ ) 大きく低下した (図 CQ1-2)。この降圧の差は, 家庭血圧のサーバー転送と医療従事者の閲覧 (telemonitoring) 施行の有無に関わらず同程度であった。さらに, 昼間血圧をアウトカムとした 4 研究を除外後の 5 研究に限った場合も同様の結果が得られた (24 時間自由行動下血圧低下度の群間差: 収縮期血圧で  $-4.08\text{mmHg}$ , 拡張期血圧で  $-2.64\text{mmHg}$ )。

#### まとめ

家庭血圧を指標とした降圧治療は, 診察室血圧を指標とした治療に比べ, 24 時間自由行動下血圧平均値の低下に有用であることが示された。異質性の要因と考えられる家庭血圧と診察室血圧の降圧目標を同一とした 3 研究<sup>271, 281, 282)</sup> は, いずれも家庭血圧値と診察室血圧値との差が広く認識される以前の古い時代に実施されたものである。脳心血管病発症率が一致する血圧値を探索した近年の研究結果でも, 診察室血圧値に比べ  $5\text{mmHg}$  程度低い家庭血圧値が基準値として妥当であることが示されている<sup>143)</sup>。このことから, 本ガイドラインで示されている診察室血圧値より  $5\text{mmHg}$  低い値である家庭血圧降圧目標を指標とした降圧療法は, 24 時間自由行動下血圧平均値の低下に有用であると考えられる。

一方, 脳心血管病発症率・死亡率の低下をアウトカムとした RCT は抽出されなかった。よって家庭血

圧を指標とした降圧治療が, 診察室血圧を指標とした治療と比べ, 脳心血管病発症率・死亡率の低下をもたらすかを直接示したエビデンスは存在しない。しかしながら, 上記の自由行動下血圧平均値の低下をアウトカムとした研究のメタ解析により得られた降圧の差である収縮期  $3.64\text{mmHg}$ , 拡張期  $2.16\text{mmHg}$  は, アジア人における 24 時間自由行動下血圧平均値を用いた観察研究のメタ分析<sup>283)</sup> からは, それぞれ脳心血管病発症リスク  $16.6\%$ ,  $16.2\%$  の低下と関連することが示唆される。また, わが国の本態性高血圧患者を対象として実施された HOMED-BP 研究では, 降圧治療中の家庭血圧は診察室血圧に比べ脳心血管病発症・死亡リスクとの関連が強いことが報告されている<sup>54, 269)</sup>。このことから, 家庭血圧を指標とし, 本ガイドラインにおける家庭血圧の降圧目標達成を目指した降圧治療は, 脳心血管病発症率・死亡率低下にも有用である可能性が示唆される。

なお, 本 SR 終了後, 診察室血圧指標群, 家庭血圧指標群, および家庭血圧 telemonitoring 群の降圧度を評価した英国の TASMINH4 研究の結果が報告された<sup>284)</sup>。主要アウトカムは自動血圧計で測定された診察室血圧値であるが, 家庭血圧の降圧目標値が診察室血圧よりも  $5\text{mmHg}$  低く設定されている<sup>284)</sup>。その結果, 診察室血圧指標群と比べ, 家庭血圧指標群では収縮期血圧が  $-3.5\text{mmHg}$ , 家庭血圧 telemonitoring 群で  $-4.7\text{mmHg}$  低下しており, 今回の SR 結果を支持する内容である<sup>284)</sup>。

以上より, 本 CQ では家庭血圧を指標とした降圧治療の実施を強く推奨する。ただし, 本ガイドラインにおける降圧目標達成を目指すことが重要である。また, 本ガイドラインに従った適切な家庭血圧測定が必要である。

#### 文献検索

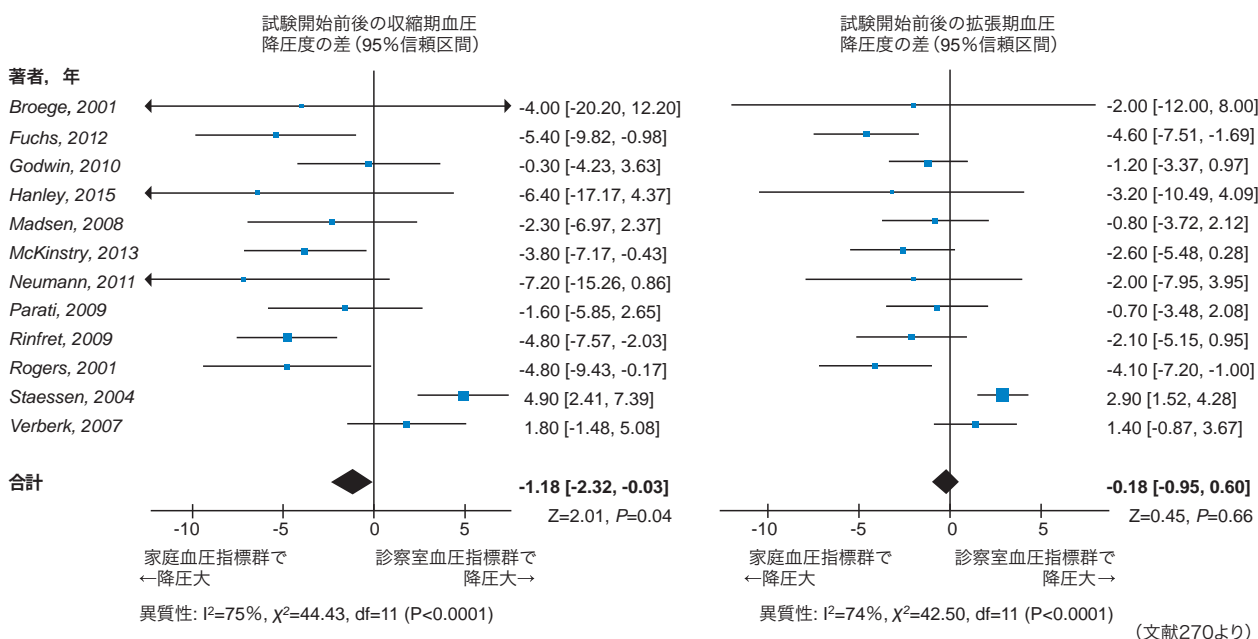
2 人の SR 委員が独立して, PubMed, Cochrane Library より文献検索を行い, 本 CQ に該当する論文を抽出した。

表CQ1-1 採用RCTの一覧

著者, 発表年	対象者	介入の概要	対照の概要
Broege 2001 <sup>271)</sup>	高血圧患者40例	2週間おきに看護師が家庭血圧を電話して聞き取り, 投薬変更に使用。医師が家庭血圧を基に, 最大の血圧レベルが<150/90mmHgとなるように治療。	2週間おきに通院し, 投薬調整。最大の血圧レベルが<150/90mmHgとなるように治療。
Fuchs 2012 <sup>272)</sup>	降圧治療中かつ血圧管理不良の121例	薬剤師が血圧データを基に指導(半数のみ)するが, 原則, 降圧薬の変更は行わず, 生活習慣の是正などの指導が行われる。降圧目標値の明記はない。	通常診療+薬剤師指導(半数のみ)するが, 原則, 降圧薬の変更は行わず, 生活習慣の是正などの指導が行われる。降圧目標値の明記はない。
Godwin 2010 <sup>273)</sup>	18歳以上で, 高血圧と診断, または降圧治療中で血圧管理不良の552例	家庭血圧を測定, 必要があれば医師が血圧を確認, 目標は<135/85mmHg。	通常診療, カナダのガイドラインを指標, 診察室血圧<140/90mmHgを目標。
Hanley 2015 <sup>274)</sup>	脳卒中/TIA既往の55例(51例が解析対象者)	医師が転送された家庭血圧を閲覧でき, それを基に治療する。降圧目標に関する明記はない。telemonitoringあり。	通常診療で, 降圧目標に関する明記はない。
Madsen 2008 <sup>275)</sup>	20-80歳の新規高血圧患者, または降圧治療中で血圧管理不良の236例	医師・患者が家庭血圧をWebまたはPDA携帯から閲覧でき, それを基に投薬を変更。家庭血圧<135/85mmHgを目標。telemonitoringあり。	通常診療, 診察室血圧<140/90mmHgを目標。
McKinstry 2013 <sup>276)</sup>	18歳以上で, 診察室血圧が>145/85mmHgの患者401例(359例が解析対象者)	医療従事者・患者が家庭血圧データを閲覧可能。<135/85mmHgを目標。telemonitoringあり。	通常診療。英国高血圧学会のガイドラインに基づき<140/90mmHgを目標とする。
Neumann 2011 <sup>277)</sup>	18-80歳の血圧管理不良かつARB非服用の60例(57例が解析対象者)	携帯電話から血圧の測定データが通信される。降圧基準を満たさない, または過降圧の場合, 医師に連絡が入り, 患者と治療方針を相談する手順になる。医師はいつでも家庭血圧を閲覧でき, 患者は月に1度家庭血圧の結果を渡される。家庭血圧<135/85mmHg, 糖尿病・腎障害ありの場合は<130/80mmHgが目標。telemonitoringあり。	降圧不十分または副作用発生時は, 医師に電話・受診するよう指示があり, また家庭血圧測定も1日1回はするように指示がある。降圧目標値の明記はない。
Parati 2009 <sup>278)</sup>	軽・中等度の高血圧または血圧管理不良の298例	医師が転送された家庭血圧を閲覧でき, 治療を行う。家庭血圧<135/85mmHgを目標。telemonitoringあり。	通常診療 (医師が血圧測定, 診療所血圧<140/90mmHgが目標)
Rinfret 2009 <sup>279)</sup>	自由行動下血圧高値の高血圧患者223例	血圧自己測定と自己評価式アドヒアランスデータを実際の処方データと結合して医師, 薬剤師, 看護師に報告。血圧コントロール不良時には看護師が確認し, 医師・薬剤師に報告。降圧目標に関する明記はない。telemonitoringあり。	通常診療。 降圧目標に関する明記はない。
Rogers 2001 <sup>280)</sup>	降圧治療変更が考慮されている血圧管理不良の121例	家庭血圧が転送, 中央で処理され, 週1回医師・患者に報告, その報告に基づいて薬剤量を調整。降圧目標に関する明記はない。telemonitoringあり。	通常診療 (JNC6ガイドラインに沿って診療)
Staessen 2004 <sup>281)</sup>	診察室拡張期血圧が95mmHg以上の400例	血圧の結果を基にコーディネーターのブラインド化された医師が決定。家庭拡張期血圧を基に薬剤を調整。拡張期血圧が80-89mmHgの範囲になるように薬剤調整。	診察室拡張期血圧に基づく治療。拡張期血圧が80-89mmHgの範囲になるように薬剤調整。
Verberk 2007 <sup>282)</sup>	18歳以上で, 血圧が収縮期139-200mmHg, 拡張期90-120mmHgの430例	家庭血圧データを基に機械的に治療ステップを踏んでいく。家庭・診察室血圧を120-140/80-90mmHgにコントロールする。	医師が診察室血圧データを基に機械的に治療ステップを踏んでいく。随時血圧を120-140/80-90mmHgにコントロールする。

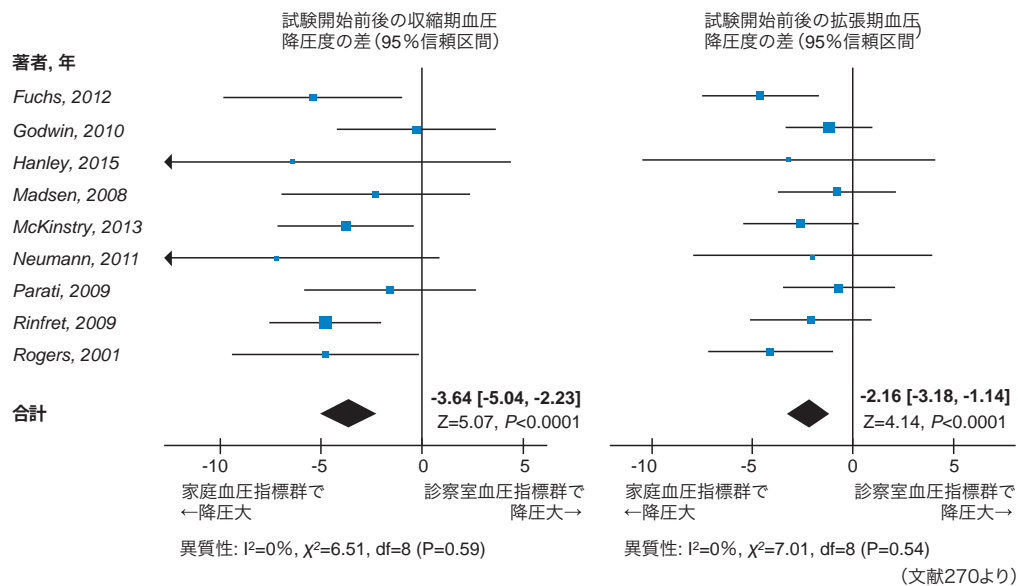
本態性高血圧者を対象とした研究を抽出

図CQ1-1 全12件を対象としたメタ解析の結果



図CQ1-2 降圧目標値が同一の3件を除外したメタ解析の結果

家庭血圧指標群と診察室血圧指標群の降圧目標レベルが同一であったBroege 2001<sup>271)</sup>, Staessen 2004<sup>281)</sup>, および Verberk 2007<sup>282)</sup>の3件を除外した。



## CQ2

### 白衣高血圧者は経過観察を行うべきか？

▶ 白衣高血圧者は、非高血圧者と比べて脳心血管複合イベントリスクが高い。また、白衣高血圧者の持続性高血圧への高い移行リスクが報告されている。したがって、白衣高血圧者に対しては注意深い経過観察が必要である。

推奨の強さ 2

エビデンスの強さ C

#### エビデンスの総括

降圧薬未治療者を対象とした場合、白衣高血圧は非高血圧と比較して、将来的な脳心血管複合イベントリスクが高い。持続性高血圧となるリスクも、白衣高血圧は非高血圧と比較して有意に高い。

#### 解 説

白衣高血圧者とは、診察室血圧が高血圧を呈するが、診察室外血圧は非高血圧である者を指す。これまでの報告では、白衣高血圧は診察室外血圧も高い持続性高血圧に比べ、臓器障害も軽度で脳心血管予後も良好であるとされている。一方で、白衣高血圧の一部は将来、持続性高血圧に移行し、長期的には脳心血管イベントの高いリスクに寄与することが報告されている。これらの相反する結果を受けて、本CQを立てシステマティックレビュー(SR)を行った<sup>285)</sup>。なお、白衣高血圧という語は、狭義には高血圧未治療の症例に用いられるものである。また、欧米のガイドラインやステートメントでは、診察室外血圧の評価には主として自由行動下血圧測定(ABPM)が推奨されているが、わが国においては家庭血圧が重視されている。したがって本SRでは、1) 診察室外血圧の評価は、ABPMか家庭血圧のいずれでもよく、2) 治療中高血圧患者における白衣高血圧は除外することとした。アウトカムについては、わが国と欧米で脳心血管病の発症内訳が異なることから、脳卒中、心疾患イベントを分け、最終的に1) 脳心血管病の発症・死亡(脳心血管複合イベント)、2) 脳卒中の発症・死亡、3) 心疾患の発症・死亡、4) 全

死亡、5) 持続性高血圧への移行、の5つを設定した。

2人のSR委員が独立して、PubMed, Cochrane Library, 医中誌より文献検索を行い評価した。その結果、本CQのアウトカムに適し、かつメタ解析可能である論文11件が抽出された。

#### 1) 脳心血管病の発症・死亡

本アウトカムに対応する論文は7件であった<sup>129, 157, 286-290)</sup>。メタ解析の結果、白衣高血圧群は非高血圧群と比較し脳心血管病発症の有意なリスクとなった(相対リスク[RR] 1.33, 95%信頼区間[CI] 1.10-1.62,  $P = 0.003$ )。交絡因子の調整が不十分である、症例数が少ないなどの課題が認められた。最大の難点として、白衣高血圧と非高血圧の定義が研究ごとに異なっていることがあげられた。しかし、JSH2014に則った定義で白衣高血圧と非高血圧が分類されていた5件に絞ってメタ解析を行った場合も<sup>84, 157, 286-288)</sup>、白衣高血圧は非高血圧群と比較して有意に高い脳心血管病発症のリスクを有していた(RR 1.28, 95% CI 1.06-1.53)。

#### 2) 脳卒中の発症・死亡

本アウトカムに関する論文は7件抽出されたが、重複するデータベースを使用した論文を除外した結果、最終的には2件の論文にてメタ解析を行った<sup>157, 286)</sup>。その結果、白衣高血圧群は非高血圧群と比較し脳卒中発症・死亡のリスクが高い傾向が認められたが、有意ではなかった(RR 1.44, 95% CI 0.95-2.18,  $P = 0.09$ )。



### 3) 心疾患の発症・死亡

本アウトカムでは、脳卒中の発症・死亡のアウトカムと同じ2件が最終的にメタ解析の対象となった<sup>157, 286)</sup>。白衣高血圧群の心疾患発症・死亡リスクは、非高血圧群と同程度であった (RR 1.10, 95% CI 0.81–1.50)。治療中高血圧症例を含み、治療中であることを調整していない論文<sup>291)</sup>をさらに含めても、両群のリスクに有意な差は認められなかった。

### 4) 全死亡

本アウトカムの条件を満たす論文は5件であった<sup>157, 286, 288–290)</sup>。白衣高血圧群の全死亡リスクは、非高血圧群と同程度であった (RR 1.15, 95% CI 0.93–1.43)。抽出された論文のなかで、高血圧が非高血圧と比較し全死亡のリスクであることを示している論文は1つであった<sup>289)</sup>。ただしこの論文では、白衣高血圧の定義が看護師の測定した場合<140または90mmHg、医師の測定した場合<160または95mmHgとなっていた。

### 5) 持続性高血圧への移行

本アウトカムを報告した研究は3件であった<sup>292–294)</sup>。3件いずれも、白衣高血圧群は非高血圧群と比較して持続性高血圧への高い移行リスクを有していることを報告しており、メタ解析の結果も同様であった (RR 2.85, 95% CI 2.32–3.49)。

## まとめ

本SRの結果、降圧薬未治療症例において、「持続性高血圧への移行」は白衣高血圧が非高血圧と比較し有意に高リスクであった。イベント発症に関して、脳心血管病の発症・死亡については白衣高血圧が非高血圧と比較し有意に高リスクとなったが、全死亡、心疾患発症・死亡に関しては、両者のリスクは統計学的に同程度であった。脳卒中発症・死亡に関しては白衣高血圧が非高血圧と比較しリスクになる傾向を認めたが、有意水準には達しなかった。欧米人と比較して、日本人では脳卒中発症頻度が高く、血圧の脳卒中発症への寄与も大きい。一方で、白衣高血

圧のイベントリスクを白衣高血圧そのものが有しているのか、それとも白衣高血圧が持続性高血圧に移行した結果として高いイベントリスクを有しているかは不明である。したがって、日本人の白衣高血圧患者に対しては、イベント発症だけではなく、持続性高血圧への高い移行確率を考慮したうえでの注意深い経過観察が必要と考えられる。

今回、白衣高血圧の診断を行うための診察室外血圧の評価法としてABPMと家庭血圧の両者を採用したが、結果的に本SRの対象論文では、診察室外血圧の評価をABPMで行ったものが多かった。しかしながら、ひとつのコホート研究の報告ではあるが、家庭血圧とABPMの両者とも正常な「完全な白衣高血圧」と、いずれかの一方が高血圧を示す「部分的な白衣高血圧」では脳卒中リスクが異なることが報告されており<sup>156)</sup>、診察室外血圧の差異にも留意する必要があると考えられる。

本SRの限界としては、①研究間で白衣高血圧の定義、アウトカムの定義が異なる、②ベースライン時の持続性高血圧の定義に降圧薬による加療中であることが含まれている研究もあり、それらのなかに白衣高血圧が含まれる可能性があることから、白衣高血圧者のリスクが過小評価された可能性がある、③白衣高血圧の診断に用いられる診察室血圧の測定方法が統一されていない、④すべての研究において追跡期間中の降圧薬使用の影響が考慮されていない、などがあげられる。

正しく測定された外来診察室血圧に家庭血圧、ABPMを組み合わせた正確な白衣高血圧の診断が、対象者の脳心血管病リスク評価に重要である。本CQに合致したそれぞれの試験のエビデンスレベルは低いため、白衣高血圧が非高血圧者より予後不良か？という設問には、予後不良である可能性が高い、という回答が限界である。

家庭血圧あるいはABPMは、高血圧の診断・治療の過程で入手すべき臨床情報であり、高血圧診療のアドヒアランス向上にも寄与しうる。したがって、白衣高血圧者の同定と注意深い経過観察は、患者側・医療側いずれにおいても有益性が高いと考えられる。



## Q1 水銀血圧計に代わる血圧計は何を推奨するか？

- 水銀血圧計は2021年以降、製造・輸出入が禁止される。メンテナンスも困難になるため、水銀血圧計は使用すべきでない。
- 医療機関においては、国内で正式に販売認証されている上腕式の医用電子血圧計が推奨される。
- 電子圧力柱血圧計は、水銀血圧計とほぼ同じ手技で測定できる。水銀血圧計の後継として、特に疫学研究などで水銀血圧計での測定値との比較が求められるような場合に推奨される。
- バネ式アネロイド血圧計は、構造的に衝撃や経年変化で誤差が生じやすいため推奨されない。劣化が疑われる場合は速やかな廃棄交換が必要である。
- 血圧計を調達する際は、日本高血圧学会のウェブサイトなどで第三者の臨床評価状況を事前に確認することが望ましい。また、使用する際は被検者ごとにきちんと測定されているか確認すべきである。
- 血圧計は正常に動作することを日頃より確認する日常点検、ならびに定期的に詳細な点検を行う定期点検（保守点検）が大切である。

### 解 説

#### 1) 水銀に関する水俣条約

水銀は生物蓄積性のある毒性物質である<sup>295, 296)</sup>。水銀の毒性から人間の健康と環境を守るために、「水銀に関する水俣条約」が2017年に発効した<sup>297, 298)</sup>。本条約によって、わが国では水銀血圧計を含む水銀含有機器の製造および輸出入が2021年以降禁止される。本項では現時点の知見を整理し、水銀血圧計に代わる血圧計について述べる。

#### 2) 水銀血圧計の問題点

水銀血圧計は血圧の標準的な測定機器として長い歴史をもつが、表Q1-1のように多くの欠点があり<sup>297)</sup>、使用中ずっと正確であり続けるということはない。また、水銀血圧計は医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法〔薬機法〕）上、一般医療機器（クラスⅠ）に分類され、特別な承認なく届出のみで販売されて

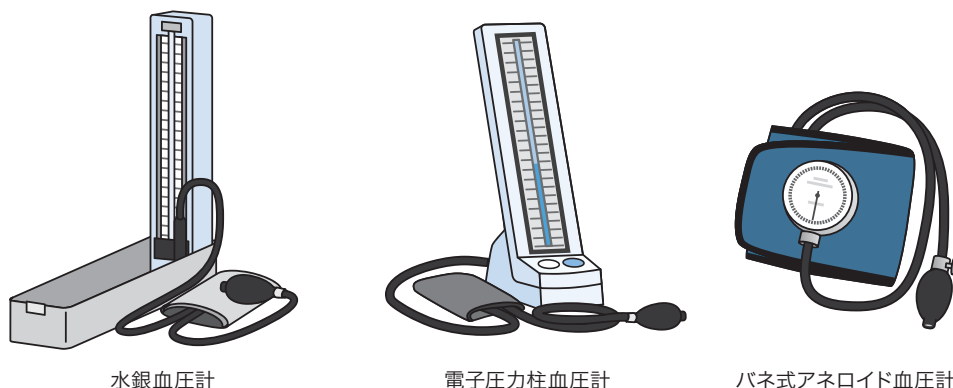
表Q1-1 水銀血圧計の欠点

- 1) 水銀柱の目盛りは高純度の水銀に合わせて調整されているため、不純物の混入などにより水銀の純度が低くなった場合、測定結果も誤った値となる。
- 2) 回路は通常、密閉されているが、何らかの理由で水銀が漏出、あるいは蒸発する場合がある。
- 3) 測定中、上腕カフ内圧の変化に対して水銀柱が高精度に追従して上下するが、この精度も不純物、あるいは水銀柱内の汚れによって低下する。
- 4) 粗雑に取り扱うことによって、水銀柱中の液体水銀が分離することがある。
- 5) 電子血圧計と同様に、ゴム管の経年劣化が避けられない。\*
- 6) 圧力ゴム球内のゴムが剥離して管内に詰まると、正常な送・排気が妨げられる。\*
- 7) 機器の劣化による測定値の系統的なずれ（ドリフト）が生じやすく、このドリフトを正しく把握できないことが多い。

\* 電子圧力柱血圧計でも同様である。

いる。販売後のメンテナンスに関する法的な保証もない。水俣条約に伴ってメンテナンス自体が困難になるため、もはや水銀血圧計は使用すべきでない。

図Q1-1 水銀血圧計, 電子圧力柱血圧計, バネ式アネロイド血圧計の模式図



### 3) 電子血圧計：半導体圧センサー

現在、自動・手動を問わず電子血圧計には、カフ内の圧力測定に半導体圧センサー（圧力トランスデューサー）が用いられている。半導体圧センサーは測定精度が高いうえに安価で取扱いが容易である。とりわけ測定値を自動で読み取る電子血圧計（自動血圧計）の実現には半導体圧センサーが欠かせない。こうした血圧計は、測定手技に熟練する必要がなく、測定者バイアスも発生せず、脈拍数も同時に測定可能である。また、測定値が内蔵メモリに自動記録されることで、患者による誤った血圧測定値の記録の報告も防止し得る<sup>299)</sup>。さらに、電子式センサーは通常、長期間に渡って安定して作動し、故障した場合も誤った測定値を示すのではなく、まったく作動しなくなるほうがはるかに多い<sup>300)</sup>。したがって、電子血圧計は水銀血圧計やバネ式アネロイド血圧計でみられるような、劣化による測定値の系統的なずれ（ドリフト）を生じる可能性が低い<sup>300)</sup>。なお、測定者が値を読み取る電子血圧計（手動血圧計）のなかには、内圧がデジタル数値で表示されたり、自動読取り機能を併せもっている機種もある。

### 4) バネ式アネロイド血圧計

カフ内圧を金属の合わせバネのたわみ具合で測定する狭義のアネロイド血圧計は、安価で歴史もあり、依然として多くの国々、特に開発途上国で汎用されている。一部の先進国では、アネロイド血圧計は管理コストの削減のため使い捨て機器として扱われる場合もある。しかし、アネロイド血圧計は他の血圧計に

比べて物理的な衝撃に弱く、水銀血圧計と同様、測定に際して一定の手技が求められるため、測定者によっては値が不正確になることから<sup>299, 301)</sup>、使用に際しては注意が必要である。使用する場合には、電子血圧計以上に頻繁な確認が必要である。なお、バネを含む機械式のアネロイド血圧計は、水銀血圧計と同様に一般医療機器に分類される。

### 5) 電子圧力柱血圧計

半導体圧センサーを用いた血圧計のうち、測定者がコロトコフ音を聴診器で聴きながら、水銀柱をイメージした縦長の液晶画面にリアルタイムでアナログバー表示される上腕カフ内の空気圧の対応値を読み、血圧値を判定する装置を特に電子圧力柱（擬似水銀、水銀イメージ、水銀レス）血圧計とよぶ。これは電子血圧計の一種であるが、自動読取りではないため自動血圧計の範疇には入らない。また送気と排気も手動で行われる機種が多い。電子圧力柱血圧計は、水銀血圧計とほぼ同等の手技で測定できるうえ、金属水銀を使用することに起因する欠点がない。ただし、半導体圧センサーはカフ内圧を精確に反映するため、センサーの取得情報を加工せずに表示させるとアナログバーが細かく揺れ動き、読み取り困難となる場合がある。圧変化への追従性や内圧の計測頻度などを水銀柱をイメージした液晶画面の動きにどの程度反映するかは機種によるため使い勝手が異なる。

## 6) 血圧の測定部位

血圧測定は上腕カフ式の血圧計で、標準的な測定法、たとえば利き腕でない側で、カフの高さを心臓の位置に合わせた状態で実施されるべきである<sup>268)</sup>。

上腕カフ機器と比較して、手首カフ式の血圧計は一層小型で持ち運びも容易であるが、静水圧の補正に難点がある<sup>268)</sup>。たとえば、心臓右心房からの高低差が5cmあるだけで、3.5mmHg以上の血圧差が生じてしまい、臨床現場での判断に誤った影響を及ぼす可能性がある。さらに、橈骨動脈と尺骨動脈は手首付近で橈骨や尺骨、長い腱組織に囲まれている。通常の動脈圧を超える十分なカフ内圧を掛けても、手首付近の動脈がしっかりと閉塞できるとは限らない<sup>110, 268)</sup>。また、手首の屈曲・過伸展も測定値に影響する<sup>110, 268)</sup>。したがって、現在入手可能な手首カフ式の血圧計は、臨床現場での治療方針決定に用いる機器としては不適切である。

指尖カフ式の血圧計は上腕血圧とは生理的に異なった測定値が得られる機器である。指先での測定に際しては低温環境での血管攣縮や心臓との静水圧差が避けられない<sup>268)</sup>。1990年代に脈波伝播速度(pulse wave velocity [PWV] や pulse transit time)に基づいた簡便な血圧測定装置が考案され<sup>302)</sup>、わが国でも一時上市されていた。近年も、特に非観血・連続的な血圧測定をPWVに基づいて行う装置が一部実用化されている。しかし、誤差が大きく、実地臨床で正確な血圧値を測定することは困難である。

## 7) 血圧計の基準

血圧計は各国・地域の基準に従って製造され、政府機関などによる認可を得て販売される。日本では、前者はJIS(日本工業規格)であり、後者には(独)医薬品医療機器総合機構(PMDA)が相当する。認可に際して用いられる自動血圧計の血圧測定精度の検定プロトコルには、欧州高血圧学会の国際プロトコル(ESH-IP)2010年版や<sup>303)</sup>、国際標準化機構が制定したISO 81060-2(ISO)<sup>304)</sup>などがあり、一般にはいずれかのプロトコルに従う形で測定精度が検証され、合格基準を満たせば認可される。

米国医療器具開発協会(AAMI)と米国規格協会(ANSI)はANSI/AAMI基準を改正し、2013年版

ISO 81060-2の規格<sup>304)</sup>を採用し、現在に至っている。また、2018年の改訂ISOに、ESH-IPは発展的に合流・統一された。したがってISO 81060-2: 2018<sup>304)</sup>が、認可の際の臨床評価ならびに市販後臨床評価のいずれの場面でも今後主流として用いられるであろう。なお、ISOでは2013年版の時点ですでに水銀血圧計については一切言及しておらず、水銀血圧計から電子血圧計への移行は国際規格上も完了している。

血圧計は本来、被検者の体格や特性(妊婦、小児、超高齢者など)それぞれで正しい測定が行えることが確認されていなければならない。しかし、体格については臨床評価の過程で腕周囲径の規定が設けられているが、全身状態は考慮されていない。また、妊婦と小児はspecial populationとして規定されており、おのおの特化した試験が必要であるが、臨床現場ではあまり考慮されずに用いられているのが実情である。そのため、製造販売会社から独立した第三者が、そのような特別な対象集団、あるいは一般的集団においても改めて臨床評価プロトコルを用いた精度検定を行い、該当する血圧計の信頼性を担保している。こうした検定結果は学術誌に掲載され、さらにdabl® Educational Trust<sup>305)</sup>やMedaval™<sup>306)</sup>などのウェブサイトで整理・公開されている。日本高血圧学会は、世界最大の血圧計生産国における学会としての責任を果たすため、こうした科学的活動に軌を一にする形で、国内で上市されている血圧計の臨床評価情報や連絡先を学会ウェブサイトに掲載している<sup>90)</sup>。

## 8) 使用中の血圧計の保守点検

わが国で販売されている血圧計であれば、メーカーが定める耐用期限・回数内(各機器の添付文書参照; 一般的には本体5年・3万回程度、カフ1年程度)であれば精度が保たれていると考えられる。しかしながら、保守点検として、血圧計が正常に動作することを日頃より確認すること(日常点検)、ならびに定期的に詳細な点検を行うこと(定期点検)が大切である。

血圧計の詳細な点検項目として、「圧力を加えないときは、圧の表示が常にゼロであること」「200mmHgまで加圧して排気せず3分間静置した後の圧の表示

が2mmHg以上下降しないこと」「次に全速で排気した際、速やかに（1秒程度で）圧表示がゼロに戻ること」「正しい圧表示が保証された血圧計と連結して加圧し、200mmHg、150mmHg、100mmHgで止めたときに両者の圧表示が一致すること」などがある。ただし、本来ならば電気回路も含めた確認が望ましく、そもそも手動での圧操作が困難な自動血圧計もある。定期点検を医療機関自身で実施することが難しい場合は、適切な保守点検の専門業者に委託すべきである。なお、バネ式アネロイド血圧計は構造的に衝撃や経年変化で誤差が生じやすいため、劣化が疑われたり耐用年数を超えたりした場合は速やかに破棄・交換が必要である。

### まとめ

#### 水銀血圧計に代わる血圧計

水銀血圧計の代わりに用いるべき血圧計として、一般には国内で正式に販売認証されている上腕式の電子血圧計が推奨される。さらに、電子血圧計は薬機法上、管理医療機器（クラスII）に分類されるが、このうち特定保守管理医療機器として保守点検が義務づけられているのは医用電子血圧計のみである。したがって、医療機関における継続的な使用には、上腕式の医用電子血圧計が推奨される。先行研究では、水銀血圧計を検証済みの医用オシロメトリック式電子血圧計に取替えることで、治療方針が異なった例は全体の約5%程度であった<sup>307)</sup>。ほかに、サイズや重量に加えて、カフ内への送気と排気が自動か、減圧のみ自動か（ポンプによる加圧には電力を消費

するため、病棟用の血圧計では加圧のみ手動の機種もある）、半導体圧センサーによるカフ内圧がどのように表示されるか、外部電源を必要とするか、などが実務上の判断基準となる。また、収縮期・拡張期の血圧を機器が自動測定するか、測定者が手動で読み取るかも大きな違いである。電子血圧計の多くは測定値を自動で読み取る自動血圧計であるため、遠隔医療の現場などで、被検者・患者に触れることができない場合は、自動血圧計で血圧情報を取得することになる。

疫学研究などで、特に過去の水銀血圧計での測定値との連続性が求められる場合には、水銀血圧計との実務上の差異がもっとも少ないと考えられる電子圧力柱血圧計が推奨される<sup>300)</sup>。

どの血圧計を用いる場合も、調達・使用に先立ち、日本高血圧学会ウェブサイトなどで第三者の臨床評価状況を確認すべきである。さらに、自動・手動にかかわらず電子血圧計も水銀血圧計と同様、本来は被検者一人一人、きちんと測れているかの確認が必要である。たとえば、機器によっては腕まわりの太さ（腕周囲径）に応じた数種類のカフサイズが用意されているが、不適合なカフを使うと測定値に10mmHg以上の誤差が生じ得る<sup>308)</sup>。また、脈が不整であった場合の自動測定血圧値は通常保証されない。そもそも不整脈の発生時は測定中の血圧が不定となるため、本ガイドラインでは聴診法かオシロメトリック法かにかかわらず、3回以上の繰り返しの血圧測定によって不整脈の影響をできる限り除外する必要があるとしている。自動測定が難しいと感じられる例では、電子圧力柱血圧計などを用いた聴診法で、しっかりした技術をもった測定者による血圧測定が少なくとも一度は行われるべきである。



## Q2 家庭血圧測定の評価には、いつ、何回、何日間の測定を推奨するか？

- 朝（起床後）1時間以内、排尿後、朝の服薬前、朝食前、および晩（就床前）に、座位1-2分の安静後に測定する。
- 1機会「原則2回」測定し、その平均をその機会の血圧値として用いる。1回のみ測定の場合にはその機会の血圧値として1回のみの血圧値を用いる。
- 1機会の測定値は、選択することなくすべて記録用紙に記載する。
- 高血圧者では、自己測定が可能である限り、生涯にわたり測定することが推奨される。
- 高血圧診断、降圧薬の効果判定には、朝・晩それぞれの測定値7日間（少なくとも5日間）の平均値を用いる。
- 朝の家庭血圧平均値、晩の家庭血圧平均値のいずれか、あるいは両者が家庭血圧の高血圧診断基準を満たす場合、家庭血圧に基づく高血圧と診断する。
- 朝の家庭血圧平均値、晩の家庭血圧平均値の両者が降圧目標を達成した場合、家庭血圧の降圧目標を達成したと判断する。

### 解 説

家庭血圧も診察室血圧と同様、標準化された測定を行うことで、その臨床的価値は上昇するが、現在、実地臨床における家庭血圧測定条件の指導は各実地医家によりまちまちであり<sup>106)</sup>、統一されることが望まれている。実地臨床において、各医家は本ガイドラインの示す測定条件に基づき、家庭血圧測定法を指導することが強く勧められる。

自由行動下血圧測定（ABPM）はある特定の1日の15-30分ごとに、連続性をもって、時間と関連する関数関係にある血圧値を得る方法であり、ABPMにおいて測定条件を設定することは本来その性格にそぐわない。一方、家庭血圧測定の特色は良好な再現性と安定性であり、できる限り一定の条件で継続的に測定することを前提としている<sup>121, 122)</sup>。

### 1) いつ測定するか？

家庭血圧はさまざまな環境的要因で大きく変動する<sup>309)</sup>。また、1日のどの時間に測定するかにより自己血圧測定値は大きく影響を受ける<sup>310)</sup>。したがって、家庭血圧測定においては、一定の条件下での長期にわたる測定を可能とする朝・晩の測定が多くの研究において一般的に行われており、各国のガイドラインにも明記されている。

朝の血圧測定条件として、本ガイドラインでは朝（起床後）1時間以内としている。より厳密に覚醒直後、覚醒後10分以内などの条件設定も考えられよう。しかし、家庭血圧測定においてもっとも大切なことは、対象が自己血圧測定を継続することである。そのとき、あまり厳密な時間設定は測定のアドヒアランスを低下させることになる。しかし、覚醒後1時間以内にはさまざまな環境要因による修飾が含まれることから、表2-3（p.16）のような条件を設ける必要がある。なお、シフトワーカーにおいては、覚



醒後1時間が朝とは限らない。したがって、その場合、覚醒後1時間の条件はそのまま残し測定時間を明記させることが必要である。また、服薬者における家庭血圧測定の大きな目的に降圧薬の薬効評価がある。朝の服薬前の家庭血圧は、トラフ効果を示す時間帯の血圧であり、これを捉えることは薬効の持続を評価することになり、不可欠である<sup>311, 312)</sup>。

晩の家庭血圧測定条件の設定は個人間および個人内での生活習慣の多様性のため困難であることが多い。ことに、通常勤務者、主婦などに夕食前、入浴前、飲酒前、といった厳密な測定条件の設定は測定アドヒアランスを低下させる可能性が高い。よって、本ガイドラインでは、“就床前”という条件のみを設定している。しかしながら、ここでは一般に入浴、飲酒後、ときには服薬後という条件が含まれてくる。この3つの条件はいずれも血圧を低下させる方向に働く<sup>313-315)</sup>。

したがって、この条件で測定した晩の家庭血圧は朝の家庭血圧より低値をとることを認識しなければならない。一般には収縮期血圧で数 mmHg 低い程度であるが、高血圧者では 10-20 mmHg 晩の収縮期血圧が低いことが大迫研究で報告されている<sup>316)</sup>。一方、欧州からの報告では、朝と晩の家庭血圧に差がない。あるいは、晩の家庭血圧が朝の家庭血圧より高いとする報告が多い<sup>317, 318)</sup>。これは血圧の測定時刻の違い（欧州ではおもに夕方、日本ではおもに夜就寝前に測定）によるものと考えられる。また日本人と欧州人の入浴などの生活習慣の差も関与しているかもしれない。また晩の血圧は、今日一般に用いられている朝1日1回投与の降圧薬の効果という観点からは、服用後12時間から16時間の血圧であり、ピーク効果に近似すると思われる。このピーク効果に近似した晩の家庭血圧の薬効と朝の服用前の薬効（トラフ効果）の比較で morning/evening 比が薬効の持続評価に用いられている<sup>311, 312)</sup>。これらの理由から、本ガイドラインにおいても夕食前、晩の服薬前、入浴前、飲酒前にも追加的に測定することを勧めている（表2-3）。

## 2) 何回測定するか？

家庭血圧の評価に際し、1機会に何回測定し、そ

のうちどの値を用いるのが適当であるかに関する明確な根拠はない。JSH2009ガイドライン<sup>319)</sup>、家庭血圧測定の指針（2003<sup>320)</sup>、2012<sup>268)</sup>）では1機会の測定回数を1回以上（1-3回）と幅をもたせていた。その後、多くの実地医家、高血圧研究者より、ガイドラインにおける測定回数の統一化が求められた。血圧は本来、短期間に大きく変動するものであり、家庭血圧もその例外ではない。多くの場合、1機会における初回の測定値は、それに続く測定値よりも高い。一方、10%以上の機会において、2回目の測定値が上昇するとの報告もある<sup>321, 322)</sup>。すなわち、1機会1回だけの測定値に対し、測定者は不安を感じ、高くとも、低すぎても複数回測定するであろうという臨床的観点から、本ガイドラインにおいては、JSH2014ガイドライン<sup>108)</sup>と同様に、1機会「原則2回」測定し、その平均をその機会の血圧値として用いることを推奨する。一方、1回のみ測定の場合にはその機会の血圧値として1回のみ血圧値を用いること、および測定者が自発的に3回測定した場合、その機会の値は3回の測定値の平均とすることも可とする。1機会にあまり多くの測定回数を求めると測定の継続率は低下するため<sup>109)</sup>、1機会に4回以上の測定は勧められない。記録に関しては、これまでと同様、1機会の測定値は、選択することなくすべて記録用紙に記載することを強く推奨する。

## 3) 何日間測定するか？

家庭血圧の特性は、長期かつ多数の血圧情報にある。また、家庭における自己血圧測定は、健康情報として生活習慣の是正、健康管理に有用であり、降圧薬服用のアドヒアランスの改善につながる<sup>323, 324)</sup>。したがって、高血圧者においては、特に測定期間を定める必要はなく、自己測定が可能である限り、生涯にわたり測定することが勧められる。

しかしながら、家庭血圧を高血圧診断・治療の方法として用いる際に、測定期間に規定をおくことは不可欠である。測定期間の規定は、目的によりおのずから異なってくる。わが国の日常診療では2週間あるいは4週間の平均を1単位として扱うのが利便性に優れている。一方で、義務的な連日測定の強要はかえって測定アドヒアランスを低下させることが

あり<sup>325)</sup>、注意を要する。

欧米のガイドラインでは、測定回数は新規診断時、降圧薬開始時および量・種類・投薬時間変更時、および予定外来受診日前に7日間（少なくとも3日間<sup>112, 144)</sup> ないし4日間<sup>145)</sup>）としている。また、臨床薬理的な降圧効果判定の方法としては、5日間以上の平均値が望ましいことが、大迫研究の未治療高血圧者と一般高血圧外来における214人から得られた家庭血圧の再現性、プラセボ効果の検討の結果から報告されている<sup>326)</sup>。

そこで、本ガイドラインでは、高血圧診断、降圧薬の効果判定には7日間（少なくとも5日間）の平均値を用いることを推奨する。これはJSH2014と同様である。

また、「1) いつ測定するか?」の項で述べたように、朝の家庭血圧と晩の家庭血圧は環境要因により、また生理的条件により異なることから、それぞれの臨

床的意味も異なると考えられる。したがって、朝の血圧と晩の血圧はそれぞれ独立して集計されるべきである。

以上を総合し、本ガイドラインでは、家庭血圧による高血圧診断、降圧薬の効果判定には、7日間（少なくとも5日間）の朝・晩の血圧それぞれの平均値を用いることを推奨する。

なお、朝・晩の家庭血圧値は、降圧薬服用者・非服用者のいずれにおいても、それぞれ予後予測能を有することから<sup>171, 327, 328)</sup>、本ガイドラインでは、朝の家庭血圧平均値、晩の家庭血圧平均値のいずれか、あるいは両者が家庭血圧の高血圧診断基準を満たす場合、家庭血圧に基づく高血圧と診断することとしている。同様に、朝の家庭血圧平均値、晩の家庭血圧平均値の両者が降圧目標を達成した場合、家庭血圧の降圧目標を達成したと判断することとしている。

## Q3 血圧変動性の評価法

- 血圧変動には1拍ごとから経年変化に至るまでの多様な周期性要素が含まれ、血圧測定方法によって捉えることのできる変動成分が異なる。
- 血圧変動性の正確な評価には、血圧レベルの影響を考慮する必要がある。
- 血圧変動性と脳心血管病予後との関連性が報告されているが、血圧変動のみを大きく変容させる介入手段は乏しく、少なくとも降圧薬で日間～受診間の血圧変動を明瞭に抑制することは難しい。
- まずは正しい血圧測定によって血圧レベルをしっかりと評価・管理することが大事であり、そのうえでさまざまな血圧変動性指標を捉え、対応するべきである。

### 解 説

#### 1) 血圧変動性

血圧変動には、1拍ごとから経年変化に至るまでの多様な周期性要素が含まれる。成長・加齢に伴う変化も大きな変動の波である。これに、不規則、偶

発的変動が加味されて、個人の血圧変動性が規定される（表Q3-1）。実地臨床ではこのうち、短期-日内変動が24時間自由行動下血圧測定（ABPM）で、朝晩や日々の日間変動が家庭血圧測定で、そして受診間の変動が診察室血圧測定でおもに捉えられる。また、家庭血圧の長期測定は季節や年間の変動も反

表Q3-1 各種血圧測定法と血圧変動

	動脈内圧測定*1	自由行動下血圧	家庭血圧	診察室血圧
1拍内血圧変動	○	×	×	×
Mayer波*2	○	×	×	×
15-30分ごとの血圧変動	○	○	×	×
日内(概日)変動	○	○ (再現性不良)	△*3	×
朝晩較差	○	○	○	×
夜間降圧	○	○ <sup>176)</sup>	○*3	×
早朝高血圧	○	○	○	×
週内変動	×	×	○	×
月周期	×	×	○	△
受診間変動	×	×	△	○
季節変動	×	×	○	△
白衣高血圧(現象)	○	○	○	×

\*1 臨床的には行われない。

\*2 約10秒周期のゆらぎ成分。圧・化学受容体反射に由来する自律神経出力の変動を反映するとされる。

\*3 近年市販されている夜間睡眠時血圧を測定できる家庭血圧計を用いて捉え得る<sup>176)</sup>。

映する。さらに変動性の指標として、古典的な標準偏差 (standard deviation : SD) や最大-最小値の差 (maximum minus minimum difference : MMD) から、複雑な数式を要する方法までさまざまな計算方法が提案されている。なお、血圧測定条件も血圧変動性に影響する大きな要因である。

## 2) 血圧変動性の指標

血圧変動性の研究報告のなかには、変動性指標としてSDを用いている例が多い。ただし、SDは血圧レベルと強く相関することに注意を要する。SDと交感神経活性との正の関連<sup>329)</sup>や、降圧治療によるSDの減少も<sup>330)</sup>、SDを血圧値で除した値である変動係数 (coefficient of variation : CV) を用いた場合は認められないことが示されている<sup>329, 330)</sup>。

短期の血圧変動については、連続する血圧値の差の絶対値を平均した average real variability (ARV) が提唱されている<sup>331)</sup>。たとえば30分おきに測定した収縮期血圧が順に120, 140, 130mmHgであった場合のARVは $(20 + 10) \div 2 = 15\text{mmHg}$ となる。ARVも血圧レベルの影響を受けるが、血圧測定の順序を反映し、重み付けを行うことによって測定間隔の差も考慮し得る。

血圧レベルの上昇とSDの上昇は完全な直線関係ではないため、CVにも血圧分布の歪みによる血圧値の影響が残る。そのため、血圧レベルからほぼ完全に独立した変動性指標として variability independent of the mean (VIM, あるいは SD independent of the mean [SDIM]<sup>332)</sup> が提案された<sup>192, 206, 333)</sup>。VIMは対象者の血圧値に影響を受けない血圧変動性指標として評価することができる。ただし、VIMは対象集団ごとに数値が異なるため、集団同士のVIMを直接比較することはできない。さらに、もともと変動性指標同士の相関は高く<sup>332, 334)</sup>、特にVIMはCVの算出式である血圧とSDの比例関係を曲げた形となるため、計算の簡便なCVを変動性指標として取り扱っても臨床上問題ない場面が多い。その他、残差 (residual) SD (RSD, あるいは root mean square error [RMSE]) などの指標も検討されている。

## 3) ABPMの短期変動<sup>176)</sup>

ABPMの短期変動は標的臓器障害を反映し<sup>194, 335)</sup>、大迫研究からはSDと脳心血管病予後との関連性が世界で初めて報告された<sup>336)</sup>。世界8コホートのメタ解析では、夜間血圧のSDが脳心血管病死亡、発症いずれをも強く予測したが ( $P \leq 0.0082$ )、昼間血圧のSD

については血圧レベルを上回る予後との関連性を認めなかった<sup>337)</sup>。International Database of Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcome (IDACO) では、24 時間の収縮期 ABPM の SD と ARV は、単独では脳卒中や冠動脈疾患などの脳心血管病イベントを有意に予測したが ( $P \leq 0.03$ )、血圧レベルをモデルに織り込むと変動性指標の有意性はほとんど消失した<sup>196)</sup>。この違いは、SD や ARV が血圧レベルの影響を強く受けているためと考えられる。

#### 4) Dipperと早期高血圧

第2章3.「6) 血圧日内変動異常」で述べているように、ABPMによって、昼間と比較した夜間降圧の程度を捉えることができる。この昼夜の較差は、診察室血圧の受診間変動とは異なった指標である<sup>338)</sup>。IDACOでは、ABPMで捉えられる昼間・夜間の血圧比は、血圧とは独立した脳心血管病死亡の有意な予測因子であった<sup>339)</sup>。ただし脳心血管病の発症との関連は強くなかった<sup>339)</sup>。夜間降圧が弱い non-dipper 者は dipper 者よりも脳心血管病死亡リスクが高い<sup>182, 340)</sup>。

一方、早朝の血圧上昇（モーニングサージ）も高リスクの一病型であることが指摘されている<sup>166, 167)</sup>。第2章3.「3) 早期高血圧」の通り、多くの報告が出ているが、「夜間に低く、朝に高い血圧」との概念は夜間降圧・dipperのそれとも類似しており、dipperに近い定義を用いた場合は低リスク状態であるとの報告もある<sup>341, 342)</sup>。IDACOではモーニングサージが強い上位10%の対象者で全死亡と脳心血管病の発症リスクが認められたが、較差が20mmHg未満であった場合はリスクを認めなかった<sup>343)</sup>。モーニングサージが高リスクと報告している研究では概して、昼間（朝）・夜間の全体の値ではなく、それぞれのなかで短く区切った時間帯同士の比較を行っている。したがって、ABPMで捉えられる、昼夜よりも短い数十分-1時間単位の血圧変動がリスクとして現れている可能性がある。

#### 5) 家庭血圧の日間変動

家庭血圧は血圧の日間変動を捉えるのに最適であ

る。家庭血圧は自己測定を行う際に測定条件を容易に整えられることから、測定値の信頼性も必然的に高いものとなる。家庭血圧の変動性と臓器障害との関連について、Home Blood Pressure for Diabetic Nephropathy (HBP-DN)の3年間の追跡研究から、腎機能低下が家庭血圧のSDと関連することが報告された<sup>344)</sup>。また、2型糖尿病患者における顕性アルブミン尿と家庭血圧のCVの関連も報告されている<sup>345)</sup>。一方、SD、CV、ARVのいずれも腎機能低下の進行を予測せず<sup>346)</sup>、脈波伝播速度は家庭血圧の日間変動とは無関係であった<sup>347)</sup>。

日間変動と脳心血管病予後との関連は有意とする報告が多い<sup>195, 197, 348)</sup>。しかし、ベルギーの研究では、訪問者が各家庭で測定した広義の家庭血圧に基づいたVIMは、全死亡、脳心血管病発症のいずれとも関連しておらず<sup>198)</sup>、大迫研究でも脳心血管病予後予測モデルへのVIMの寄与度は、有意な場合もあったが総じて全体の1%未満に留まっていた<sup>199)</sup>。家庭血圧のメタ解析プロジェクトであるInternational Database of Home Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO)<sup>200)</sup>では、対象集団をCV値で均等に10分割した場合は収縮期血圧・拡張期血圧いずれもCVの最高位の群のみで有意な脳心血管病リスクを認め、その閾値は収縮期血圧で11.0%、拡張期血圧で12.8%であった。ただし、この値は血圧が135/85mmHgであればSDで約15/11mmHgとなる。これは、対象者1人が日々測定した家庭血圧が偏りなく正規分布していた場合、95%（約±2SD）が105-165/63-107mmHgに収まっている反面、100回に5回はこの範囲外の値であることを示し、一個人の家庭血圧の分布としては相当に大きい。測定結果がこうした大きなバラツキを示す例では、まず測定条件の確認や基礎疾患の探索を考慮すべきである。

カルシウム拮抗薬と利尿薬の投与が一過性脳虚血発作後の患者で日間変動を抑える<sup>349)</sup>、オルメサルタンとアムロジピンの併用時の家庭血圧の日間変動の減少効果が利尿薬の併用より強いなど<sup>350)</sup>、血圧日間変動の投薬による変容が報告されている。一方、Hypertension Objective Treatment based on Measurement by Electrical Device of Blood Pressure



(HOMED-BP) では、第一選択薬であるカルシウム拮抗薬、ACE 阻害薬、ARB のいずれも家庭血圧の日間変動に影響を与えなかった<sup>204)</sup>。また、HOMED-BP では朝のベースライン家庭血圧の日間変動は有意な予後予測能をもたなかった。晩の VIM はかろうじて有意であった ( $p=0.043$ ) が、第一選択薬の投与開始後の単剤治療中に得られた家庭血圧の日間変動性は、降圧薬3群いずれも朝・晩を問わず脳心血管病予後と無関係であり、予後の改善には何よりも降圧そのものが重要と結論付けられている<sup>204)</sup>。

## 6) 受診間変動

受診間変動は外来受診ごとの診察室血圧値の変動性で表され、脳心血管病予後との関連が報告されている<sup>333, 351, 352)</sup>。ただ、解析の際に交絡因子を十分に調整していない、高リスク群のみを対象としている、変動性指標を連続した数値でなく分割したうえでもっとも高い群のみのリスクを強調しているなど、解釈に留意する点も多い。米国の第三次全国健康・栄養調査 (NHANES III) から、SD, CV が多変量調整後も有意な全死亡予測因子であることが示されたが、脳心血管病リスクは示されていない<sup>353)</sup>。プラセボ対照の大規模ランダム化比較試験 Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) では、実薬群とプラセボ群で収縮期血圧レベルに 10.5 mmHg の差が生じたが、VIM は両群とも同程度であり、交絡因子で調整しても VIM は全死亡や脳心血管病の発症とは無関係であった<sup>201)</sup>。

降圧治療による受診間変動の変容については、カルシウム拮抗薬以外の降圧薬が受診間変動を増大させた<sup>192)</sup>、カルシウム拮抗薬と ARB が受診間変動を減少させた<sup>354)</sup>、カルシウム拮抗薬に利尿薬を追加投与したほうが $\beta$ 遮断薬の追加よりも受診間変動が減少した<sup>205)</sup>、などの報告がある。一方で Syst-Eur では降圧薬 (おもにカルシウム拮抗薬) による変動性の変容はプラセボと差がなく<sup>201)</sup>、降圧薬系統の受診間変動への影響の差異はまだ解明されていない。

## 7) 白衣高血圧と仮面高血圧

外来・健診時血圧と診察室外血圧との組み合わせで診断される白衣高血圧・仮面高血圧は、もっとも

臨床的意義の確立された血圧変動性指標である。白衣高血圧の脳心血管病リスクについては議論があり<sup>288, 355, 356)</sup>、詳細は CQ2 「白衣高血圧者は経過観察を行うべきか？」に譲るが、少なくとも白衣高血圧者に対しては定期的な家庭血圧または ABPM 測定によるフォローアップが望まれる<sup>294)</sup>。一方、仮面高血圧のリスクは、IDHOCO でも治療・未治療にかかわらず持続性高血圧に匹敵するほど高値であった<sup>288)</sup>。こうした仮面高血圧患者は、より診察時間以外の血圧の管理が重要になるため、薬効持続時間の長い降圧薬を用いた治療が望ましい。第2章3. 「1) 白衣高血圧、2) 仮面高血圧」も参照されたい。

## 8) 家庭血圧の季節変動

家庭血圧の長期間の測定によって、毎月から毎年の変化を詳細に把握することができる<sup>357, 358)</sup>。HOMED-BP の対象集団で、1年間処方変更のなかった者の家庭血圧の季節変動を分析したところ、集団として夏に比べて冬の家庭血圧が、朝 6.7/2.9 mmHg 高値であり、1月の中旬-下旬にかけてもっとも高値となっていた<sup>203)</sup>。これは、外気温の変化よりも2-3週間早いサイクルであるが、福島県会津美里町の検討では室温と外気温の周期が近似しており<sup>357)</sup>、日照時間や活動性、一部ホルモンの年周期との関連も考えられている<sup>359)</sup>。また、この季節変動は高齢、男性、関東以南でより大きくなっていた<sup>203)</sup>。

降圧薬の用法・用量を季節変化に合わせて早期に調節すると、家庭血圧の夏冬較差を抑制できる<sup>360)</sup>。HOMED-BP の患者では、夏の血圧低下度が大きい高変動群と、家庭血圧が夏に上昇 (冬に低下) する群 (逆転群) が、そうでない低-中変動群に比べて脳心血管病リスクが有意に高く、季節変動を考慮した降圧治療の有用性が示唆されている<sup>360)</sup>。

## 9) 認知機能と血圧変動性

若年期の受診間変動が中年期の海馬容積に関連し<sup>361)</sup>、高齢者の受診間変動が認知機能低下<sup>362)</sup>や認知症発症<sup>363)</sup>の予測因子であることが知られている。ABPMでも、測定回数で重み付けした SD の増大と認知機能低下との有意な関連が横断研究から報告されている<sup>364)</sup>。さらに、認知機能と血圧日間変動の関連



について、大迫研究では日間変動性と血圧レベルがおのおの独立して将来の認知機能低下を予測した<sup>202)</sup>。久山町研究でも同様に、家庭血圧に基づく高血圧と高い日間変動 CV の双方が独立して脳血管性認知症の発症を予測し、さらにアルツハイマー病については家庭血圧レベルと無関係に収縮期血圧の CV 7.6% 以上の者で高い発症リスクを有していた<sup>57)</sup>。血圧変動性と認知症など脳心血管病以外のリスクとの関連は今後の研究課題の 1 つである。

### 10) 脈拍の変動性

血圧と同様に脈拍も変動する。大迫研究では昼間 ABPM に基づいた脈拍変動性の脳心血管病死亡との関連性が認められたが、夜間 ABPM に基づいた場合については関連しなかった<sup>336)</sup>。ABPM に基づいた脈拍変動性は再現性が不良である<sup>365)</sup>。家庭血圧に基づく脈拍変動性と ABPM のそれとは相関が低く<sup>366)</sup>、脈拍変動性は血圧測定方法によって大きく異なると考えられるが、臨床的意義ははっきりしない。

### まとめ

測定条件の異なった血圧値の比較による変動性、すなわち診察室血圧と診察室外血圧の比較による白衣・仮面高血圧、活動時と夜間睡眠時または覚醒過程の血圧差を反映する夜間降圧や夜間高血圧、朝晩較差、モーニングサージのような病態は脳心血管病リスクと強く結びついている。その一方で、各測定条件が類似している日間変動や受診間変動は総じて予後との関連性が弱く、血圧レベルを上回るものではない。また、変動性を大きく変容させる介入手段は乏しく、少なくとも降圧薬で日間-受診間の血圧変動を明瞭に抑制することは難しい。医療従事者、そして患者・被検者本人も、まずは正しい血圧測定によって血圧レベルをしっかりと評価・管理し、引き続いてさまざまな血圧変動性指標を捉えて対応すべきである。ただし、血圧変動は患者・被検者の、血圧測定条件や服薬状況・生活環境を反映するマーカーとして一定の意義が認められる。

# 第3章

## 高血圧の管理および治療の基本方針

### POINT 3a

1. 降圧治療は脳心血管病の発症・進展・再発による死亡や QOL の低下を抑制する。
2. 降圧治療には、生活習慣の修正を含む非薬物療法と薬物療法がある。
3. 初診の高血圧に対して、血圧が持続して高いことの確認とそのレベルの評価、二次性高血圧の除外、予後影響因子（危険因子、臓器障害/脳心血管病）存在の評価を行う。
4. 高値血圧レベル以上（130/80mmHg 以上）では、血圧レベルおよびその他の予後影響因子から、高リスク、中等リスク、低リスクの3群にリスクを層別化する。
5. 高リスク患者では絶対リスクが高いために、降圧治療による絶対リスクの減少は大きい。しかし、降圧治療による相対リスクの減少は、患者背景のリスクの高さや低さによらないため、低・中等リスク患者においても降圧治療の必要性は示唆される。
6. 正常高値血圧レベル以上（120/80mmHg 以上）のすべての者に対して生活習慣の修正を行う。高リスクの高値血圧者および高血圧者（140/90mmHg 以上）では、生活習慣の修正を積極的に行い（生活習慣の修正 / 非薬物療法）、必要に応じて降圧薬治療を開始する。
7. 高リスクの患者では生活習慣の修正に加えて、早期から薬物治療を開始する。低・中等リスク患者においては、生活習慣の修正を中心に行い、患者の個別性を評価しつつ、経過のなかで薬物治療の必要性を検討する。

### 1. 治療の目的

高血圧治療の目的は、高血圧の持続によってもたらされる脳心血管病の発症・進展・再発の抑制とともに、それらによる死亡を減少させること、また、高血圧者がより健康で高い QOL を保った日常生活ができるように支援することである。降圧薬治療のメタ解

析によると、収縮期血圧 10mmHg または拡張期血圧 5mmHg の低下により、発症リスクは、主要心血管イベントで約 20%、脳卒中で 30-40%、冠動脈疾患で約 20%、心不全で約 40%、全死亡で 10-15%、それぞれ減少することが明らかにされている<sup>367-369</sup>。このような降圧薬治療による脳心血管病の相対リスクの低下の程度は、原則として年齢、男女、他の併存疾患の有無によらずほぼ同程度である<sup>369-378</sup>。一方、降圧薬治療による腎機能低下の抑制効果は、必ずしも一定していない<sup>369, 379</sup>。

降圧治療による相対リスクの減少が同じであっても、高リスク患者では低リスク患者に比べて、絶対リスクの減少（リスク差）が大きい。そのため、多くの臨床試験がおもに高リスク患者を対象としてきた<sup>150, 380</sup>。一方、若年者や中・壮年のうち低・中等度リスクの患者では、絶対リスクの減少が少ないため、短期間では治療による脳心血管病の抑制効果は現れにくい。臨床試験では、より多くの対象者やより長期間にわたる観察が必要となるため、低・中等度リスク高血圧に対するエビデンスは限られる。しかし、低・中等リスクの対象者においても、降圧により脳心血管病の相対リスクは同様に減少するため<sup>369-371, 378</sup>、降圧治療の必要性は示唆される。したがって、高値血圧者や若年の高血圧者などの低・中等リスク高血圧においても、高リスク患者を対象としたエビデンスから治療効果を推測して、適切に治療計画を検討する。低リスク高血圧における降圧治療においては、生活習慣の修正/非薬物療法を基本として、薬物療法においては費用対効果を考慮する必要がある。

### 2. 高血圧治療および高血圧対策の対象者

すべての年齢層の高血圧者が高血圧治療の対象と

なる。80歳以上の超高齢者に降圧薬治療を行ったHYVET<sup>381)</sup>でも、脳卒中死亡、心不全などの脳心血管病や全死亡が減少する成績が得られている。また、正常血圧者以外のすべての血圧高値者（血圧120/80 mmHg以上）において、血圧レベルに対する何らかの対応が必要である。脳心血管病のリスクが低い場合は生活習慣の修正を中心に対応し、よりリスクが高い場合は薬物療法を考慮する。

白衣高血圧には、基本的には血圧に対する薬物治療を行わず、将来高血圧に進展する可能性が高いことを説明し、家庭血圧測定と生活習慣修正を指導して定期的に経過観察を行う（2章「血圧測定と臨床評価」参照）。

### 3. 生活習慣の修正, 非薬物療法, 薬物療法

降圧治療は非薬物療法と薬物療法に大別される。非薬物療法には、減塩を中心とした食事療法、運動、アルコール制限、肥満の改善などの生活習慣の修正、および睡眠時無呼吸症候群に対する持続陽圧呼吸や二次性高血圧に対する腎動脈形成術や副腎腫瘍摘出術などのような治療が含まれる。一方、生活習慣の修正は、高血圧者に限らず、正常血圧者以外のすべての人に推奨される。生活習慣の修正は、それ自体で有意な降圧を生じさせるため、正常高値血圧者や低・中等リスクの高値血圧者などの薬物療法を開始しない対象者の対策として重要である。また、生活習慣の修正は降圧薬の作用を増強するため、薬物療法を受けている患者においても、血圧のコントロール改善のために有用である。さらに、生活習慣の修正は高血圧の発症予防や進展抑制にも有効であるため、ポピュレーション戦略として正常血圧者や正常高値血圧者を含む集団/社会全体に対する健康増進の方策としても実施される。本ガイドラインでは、情報提供を中心とする生活習慣の改善と区別をして、医療者（医師、看護師、保健師、薬剤師、管理栄養士など）の関わりの中かで、生活習慣に対して計画的に介入を行う場合を生活習慣の修正/非薬物療法と記載する。

正常血圧者には、適切な生活習慣を身につける、

または、それを継続することが推奨される。正常高値血圧者や低・中等リスクの高値血圧者には、生活習慣修正の指導を行い、改善しない場合には繰り返し指導を行う。また、高リスク高値血圧者や高血圧者の場合は、医療者の関わりの中かで、計画的に生活習慣に介入し、その効果の評価を行う。これらは、継続的にを行い、改善が認められない場合は、介入を強化する必要がある。

## 4. 予後評価と管理計画のためのリスク層別化

### 1) 脳心血管病, 臓器障害, 危険因子

高血圧は脳心血管病の主要な危険因子であり、特に脳卒中に対する寄与度が大きい（1章「高血圧の疫学」参照）。高血圧者の予後（脳心血管病の発症やそれによる死亡）は、高血圧のみならず、高血圧以外の危険因子と高血圧に基づく臓器障害の程度や脳心血管病既往が関与する（表3-1）<sup>30-32, 382, 383)</sup>。したがって、高血圧の診療においては、血圧レベルのみならず、脳心血管病の発症に影響を与える危険因子と臓器障害/脳心血管病の有無を評価する。

わが国のエビデンスから、血圧レベル以外の脳心血管病の危険因子として、年齢、性別（男性）、喫煙、糖尿病、脂質異常症、慢性腎臓病（蛋白尿、推算糸球体濾過量[eGFR]低下）、肥満、などがあげられており<sup>30-37, 384-386)</sup>、これまでのガイドラインにおいても紹介されている。また、併存疾患として心房細動の存在も脳卒中の発症に大きく寄与する<sup>16, 386)</sup>。臓器障害としては、診察や検査により得られるさまざまな指標があるが、評価が簡便であること、予後への影響についてわが国のコホートで明確なエビデンスがあること、実地医家を含めた日常診療で実施可能であるものとして、左室肥大（心電図）<sup>387-390)</sup>、蛋白尿（糖尿病患者のアルブミン尿を含む）<sup>391-393)</sup>、eGFRの低下<sup>33, 34, 394)</sup>の利用を推奨する。なお、他の臓器障害の指標として、動脈ステイフネスの増加（脈波伝播速度の亢進）、閉塞性動脈硬化症、頸動脈のプラークや狭窄についても、必要に応じて評価してリスク評価の参考にする（6章「臓器障害を合併する高血圧」を参照）。脳心血管病としては、脳卒中（脳

表3-1 脳心血管病に対する予後影響因子

A. 血圧レベル以外の脳心血管病の危険因子		B. 臓器障害/脳心血管病	
高齢(65歳以上)		脳	脳出血, 脳梗塞 一過性脳虚血発作
男性		心臓	左室肥大(心電図, 心エコー) 狭心症, 心筋梗塞, 冠動脈再建術後 心不全 非弁膜症性心房細動 <sup>*2</sup>
喫煙		腎臓	蛋白尿 eGFR低値 <sup>*3</sup> (<60 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ) 慢性腎臓病 (CKD)
脂質異常症 <sup>*1</sup>	低HDLコレステロール血症 (<40 mg/dL) 高LDLコレステロール血症 (≥140 mg/dL) 高トリグリセライド血症 (≥150 mg/dL)	血管	大血管疾患 末梢動脈疾患(足関節上腕血圧比低値: ABI ≤ 0.9) 動脈硬化性プラーク 脈波伝播速度上昇 (baPWV ≥ 18 m/秒, cfPWV > 10 m/秒) 心臓足首血管指数 (CAVI) 上昇 (≥9)
肥満 (BMI ≥ 25 kg/m <sup>2</sup> ) (特に内臓脂肪型肥満)		眼底	高血圧性網膜症
若年 (50歳未満) 発症の脳心血管病の家族歴			
糖尿病	空腹時血糖 ≥ 126 mg/dL 負荷後血糖2時間値 ≥ 200 mg/dL 随時血糖 ≥ 200 mg/dL HbA1C ≥ 6.5% (NGSP)		

青字: リスク層別化に用いる予後影響因子

<sup>\*1</sup> トリグリセライド 400 mg/dL以上や食後採血の場合にはnon HDLコレステロール(総コレステロール - HDLコレステロール)を使用し, その基準は LDLコレステロール + 30 mg/dLとする。

<sup>\*2</sup> 非弁膜症性心房細動は高血圧の臓器障害として取り上げている。

<sup>\*3</sup> eGFR(推算糸球体濾過量)は下記の血清クレアチニンを用いた推算式(eGFR<sub>creat</sub>)で算出するが, 筋肉量が極端に少ない場合は, 血清シスタチンを用いた推算式(eGFR<sub>cys</sub>)がより適切である。

$$\text{eGFR}_{\text{creat}} (\text{mL}/\text{分}/1.73 \text{ m}^2) = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \quad (\text{女性は} \times 0.739)$$

$$\text{eGFR}_{\text{cys}} (\text{mL}/\text{分}/1.73 \text{ m}^2) = (104 \times \text{Cys}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}}) (\text{女性は} \times 0.929) - 8$$

出血, 脳梗塞), 虚血性心疾患(心筋梗塞, 狭心症, 冠動脈再建術後), 心不全のように診断が確認できるものを利用する。

## 2) わが国における脳心血管病発症の絶対リスクの評価と脳心血管病リスク層別化

欧米のガイドラインにおける脳心血管病全体のリスク評価は, 欧米のコホート研究の結果より得られた絶対リスクに基づいている(Atherosclerotic Cardiovascular Disease [ASCVD] リスクスコア<sup>395, 396</sup>), Systematic Coronary Risk Estimation [SCORE]<sup>397, 398</sup>)。そのため, これらのリスク評価においては脳卒中に比べて冠動脈疾患への影響が大きい。脳卒中が多いわが国においては, わが国独自の脳心血管病全体のリスク評価を行うことが望ましい。

本ガイドラインの脳心血管病リスク評価では, わが国のエビデンスを利用すること, 危険因子から絶対リスクを算出し, それを参考にリスク層別化を行うことを基本方針とする。リスクの層別化に用いる予後影響因子は, 脳心血管病, 高齢(65歳以上), 男性, 喫煙, 脂質異常症, 糖尿病, 脳出血, 脳梗塞, 心筋梗塞, 非弁膜症性心房細動, 蛋白尿である(表

3-1 青字)。肥満やeGFRについては, JALS<sup>386</sup> および久山町研究<sup>399</sup>において, 複合脳心血管病のイベント発症に対して有意に検出されておらず, リスク層別化には用いていない。

具体的な方針としては, a) 脳心血管病をすでに有する場合は, 二次予防対象者として高リスクとする。b) 心房細動を有する場合も高リスクとする。c) 蛋白尿を有する慢性腎臓病(CKD)や糖尿病は, これまでのわが国のエビデンスから高リスクとする。末期腎不全の場合は, 高リスクであるが, 高血圧への対応が他の病態と異なるため(末期腎不全の章を参照), ここでは取り上げない。d) その他の患者については, JALS<sup>386</sup> および久山町研究<sup>399</sup>に基づく危険因子を用いたリスクスコアの計算により複合脳心血管イベント発症の絶対リスクを算出し, リスク評価の参考とする。e) d)のようなリスクスコアを用いた絶対リスクの算出は実地医家の日常診療では必ずしも容易でないため, a)～d)を反映させたリスク層別の表を作成して, 高リスク, 中等リスク, 低リスクに分類する(表3-2)。

このリスク層別化表では, リスクの第一層は, 血圧以外の予後影響因子がない場合(65歳未満の女性



表3-2 診察室血圧に基づいた脳心血管病リスク層別化

リスク層 \ 血圧分類	高値血圧 130-139/80-89 mmHg	I度高血圧 140-159/90-99 mmHg	II度高血圧 160-179/100-109 mmHg	III度高血圧 ≥180/≥110 mmHg
<b>リスク第一層</b> 予後影響因子がない	低リスク	低リスク	中等リスク	高リスク
<b>リスク第二層</b> 年齢(65歳以上), 男性, 脂質異常症, 喫煙の いずれかがある	中等リスク	中等リスク	高リスク	高リスク
<b>リスク第三層</b> 脳心血管病既往, 非弁膜症性心房細動, 糖 尿病, 蛋白尿のあるCKDのいずれか, または, リスク第二層の危険因子が3つ以上ある	高リスク	高リスク	高リスク	高リスク

JALSスコアと久山スコアより得られる絶対リスクを参考に、予後影響因子の組合せによる脳心血管病リスク層別化を行った。  
層別化で用いられている予後影響因子は、血圧、年齢(65歳以上)、男性、脂質異常症、喫煙、脳心血管病(脳出血、脳梗塞、心筋梗塞)の既往、非弁膜症性心房細動、糖尿病、蛋白尿のあるCKDである。

であり、糖尿病、脂質異常症、喫煙、非弁膜症性心房細動、蛋白尿を有するCKD、脳心血管病の発症のいずれもない場合)、リスクの第二層は、65歳以上、男性、脂質異常症、喫煙のいずれかがあるが、脳心血管病の発症、非弁膜症性心房細動、糖尿病、蛋白尿を有するCKDのいずれもない場合、リスクの第三層は、脳心血管病の既往、非弁膜症性心房細動、糖尿病、蛋白尿を有するCKDのいずれかがある、またはリスク第二層の危険因子が3つ以上ある場合とした。それぞれのリスクの層において、診察室血圧レベルを加味して、低リスク、中等リスク、高リスクの3群に分類する。

このリスク層別化表の各カラムについては、層別化の定義によって決定した脳心血管病リスクレベルとリスクスコアより算出した発症率から決定した脳心血管病リスクレベルとに大きな乖離がないことを、JALSの実データを用いて検証している<sup>386)</sup>。しかし、このようなリスクスコアからの絶対リスク算出やリスク層別化はいずれも仮定を含んだものであるため、各々の患者のリスクの判定には、主治医が血圧レベルや他の予後影響因子の有無も含めて最終的に判断する。

なお、絶対リスクには年齢の寄与が大きいため、若・中年では危険因子があったとしても絶対リスクは必ずしも高くならない<sup>386, 399)</sup>。したがって、低・中等度リスク患者では、3-5年前後が経過した時点で、

改めてリスクについて評価することが望ましい。また、低・中等リスク患者において、生活習慣の修正に関する患者意識の向上のためにも、5年間や10年間の発症リスクだけではなく、生涯の発症リスク<sup>400, 401)</sup>や相対リスクについても評価することが有用かもしれない。わが国における生涯リスク算出のエビデンスは限られるため、本ガイドラインでは取りあげていない。

## 5. 初診時の高血圧管理計画

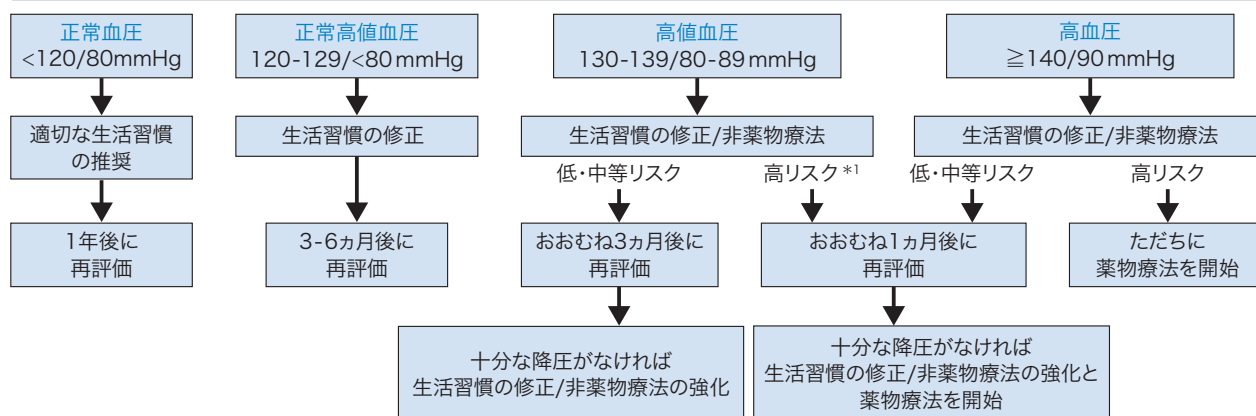
初診時の高血圧の管理計画には、1) 血圧高値が継続的であることの確認とそのレベルの評価、2) 二次性高血圧の除外、3) 危険因子、臓器合併症、脳心血管病などの予後影響因子の評価、4) 生活習慣の修正の指導、5) 薬物療法の必要性の評価、6) 降圧目標値の決定を含み、それらを、順次、または必要に応じて並行して行う。

### 1) 血圧高値が継続的であることの確認とそのレベルの評価

日常診療（高血圧緊急症や切迫症を除いて）において、初診時に診察室血圧が高いときは、日を改めての外来での血圧測定、最近の健診の血圧データなどの利用、家庭血圧測定により、継続的に血圧が高



図3-1 初診時の血圧レベル別の高血圧管理計画



\*1 高値血圧レベルでは、後期高齢者（75歳以上）、両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈閉塞がある、または未評価の脳血管障害、蛋白尿のないCKD、非弁膜症性心房細動の場合は、高リスクであっても中等リスクと同様に対応する。その後の経過で症例ごとに薬物療法の必要性を検討する。

値かどうか確認する。また、家庭血圧測定では、白衣高血圧、白衣現象、仮面高血圧の有無も確認する。白衣高血圧や仮面高血圧の存在が疑わしい場合や血圧変動が大きいことが予測される場合は24時間自由行動下血圧測定（ABPM）による評価も考慮する。リスク評価や高血圧管理計画には、診察室血圧が用いられるが、診察室血圧値と家庭血圧値あるいはABPMによる血圧測定値との乖離が大きい場合には、家庭血圧やABPM値を重視して決定することが妥当である<sup>132, 402-404</sup>。しかし、脳心血管病発症率や死亡に関して、家庭血圧やABPMの利用が診察室血圧の利用に比べて、より有益であるかどうかを比較検討したエビデンスは十分ではなく（CQ1参照）、今後の研究がまたれる。なお、正確な家庭血圧の把握のために、測定値が自動的にメモリ記録される家庭血圧計やインターネットを介して記録される家庭血圧計を用いることも有用である。

## 2) 二次性高血圧の除外

ある特定の原因による高血圧は二次性高血圧と定義される。二次性高血圧のなかで、頻度の高いものとして、腎実質性高血圧、原発性アルドステロン症、腎血管性高血圧、睡眠時無呼吸症候群などがあげられる。病歴、診察所見、一般臨床検査から、それらの存在を疑いスクリーニング検査を行う。さらに、必要に応じて専門医に紹介または診断に必要な検査を行う。詳細は13章「二次性高血圧」を参照のこと。

## 3) 危険因子、臓器合併症、脳心血管病などの予後影響因子の評価

高血圧以外の脳心血管病の危険因子の有無、臓器障害／脳心血管病の有無を検索する（本章4を参照）。高値血圧レベルと高血圧レベルでは、診察室血圧値、危険因子、臓器障害／脳心血管病より、脳心血管病のリスク層別化を行う。診察室血圧レベルおよび脳心血管病リスクに応じて高血圧管理計画（図3-1）を作成する。

## 4) 生活習慣の修正の指導

正常血圧者以外のすべての人に、生活習慣の修正を推奨する。一定期間後に再び血圧評価を行い、血圧レベルやリスクに応じて、生活習慣修正の指導の強化（非薬物療法）や薬物療法を検討する。

## 5) 薬物療法の必要性の評価

降圧目標についての原則（本章「6. 降圧目標」表3-3）に加えて、その患者の個性性を考慮し、降圧目標値および降圧薬治療開始時期を決定する。それらの治療方針について、患者に具体的に説明し、患者の理解を深め、患者と共有したうえで実施する。

図3-1は脳心血管病の未発症者における初診時の高血圧管理計画である。正常血圧レベル（120/80mmHg未満）には、適切な生活習慣を継続的に行うことを推奨する。正常高値血圧レベル（120-129/80mmHg未満）では3-6ヵ月間、高値血圧レベル

(130-139/80-89mmHg)のうち低・中等リスクではおおむね3ヵ月間の生活習慣の修正を行い、それによっても改善が認められない場合は、生活習慣修正のさらなる強化(生活習慣の修正/非薬物療法)を行う。高値血圧レベル(130-139/80-89mmHg)の高リスク者および高血圧レベル(140/90mmHg以上)の低・中等リスク者では、当初から生活習慣への計画的な介入(生活習慣の修正/非薬物療法)を行い、おおむね1ヵ月後をめどに再評価し、改善が認められない場合は、さらなる非薬物療法の強化に加え、降圧薬治療の開始を考慮する。なお、高値血圧の高リスク者のうち、後期高齢者(75歳以上)、両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈閉塞がある、または、それらが未評価の脳血管障害患者、非弁膜症性心房細動患者については、初期には低・中等リスクと同様に対応し、経過のなかで降圧薬治療の必要性やその開始時期を個別症例ごとに検討する。

高血圧レベル(140/90mmHg以上)にある高リスク者では、生活習慣への計画的な介入(生活習慣の修正/非薬物療法)の開始に遅れることなく降圧薬治療(薬物療法)を開始する。なお、個別症例においては、降圧薬を開始した初期には、有害事象の出現に注意し、降圧のスピードなどを考慮しながら目標血圧を目指す。

脳心血管病の既往者は高リスクであり、いずれの血圧レベルであっても、生活習慣への計画的な介入(生活習慣の修正/非薬物療法)を行う。また、それぞれの疾患に対応する降圧目標を参考に早期に降圧薬治療を開始する。加えて、発症した脳心血管病に対応する二次予防のための降圧以外の治療(たとえば、脂質治療、糖尿病治療、禁煙、抗血栓治療など)も確実に行う。

## 6. 降圧目標 (表3-3)

血圧と脳心血管死亡の関係を検討した61の前向き研究のメタ解析<sup>405)</sup>では、40歳代から80歳代に至るまで幅広い年齢層において、血圧が高いほど脳卒中や虚血性心疾患による死亡リスクは増加しており、この関係は高血圧のみならず140/90mmHg未満の領域においても115/75mmHgくらいのレベルまで維持

### POINT 3b

1. 脳心血管病予防のため、血圧値にかかわらず生活習慣の修正を指導する。75歳以上、脳血管障害(両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈閉塞あり、または未評価)、CKD(蛋白尿陰性)では140/90mmHg未満、そして75歳未満、両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈閉塞のない脳血管障害、冠動脈疾患、CKD(蛋白尿陽性)、糖尿病、抗血栓薬服用中では130/80mmHg未満を降圧目標とする。
2. 降圧薬治療の原則は、1日1回投与の薬剤を中心に、副作用を回避しつつ、降圧効果を高めるために適切な降圧薬の併用療法を行う。20/10mmHg以上の降圧を目指す場合は、初期から併用療法を考慮する。
3. 降圧薬治療の忍容性(副作用や過降圧に伴う臓器灌流低下症状などの有害事象)は、個人の病態、降圧幅、降圧速度によって異なる。降圧目標を達成する過程ならびに達成後も降圧薬治療の忍容性に注意する。
4. 家庭血圧の測定は、白衣高血圧や仮面高血圧の診断のみならず、降圧効果の判定や患者のアドヒアランス、コンコórdランスの向上に有用である。
5. 服薬錠数、服薬回数を少なくすることは、アドヒアランス、血圧コントロールの改善に有用である。
6. 十分なコミュニケーション、情報提供、QOL・副作用への配慮は、アドヒアランスの向上、血圧コントロールの改善そして脳心血管病の予防に有用である。
7. 治療に際しては疫学や臨床研究の成績、患者の臨床的背景、降圧薬の薬理作用、医療費およびその費用対効果などを包括した医師・患者間のコンコórdランスを確立したうえで、方針を決定する。

される。したがって、国民の健康増進のため、血圧値によらず第4章に述べるような生活習慣の修正を推奨する。JSHガイドライン2014では、OSLO<sup>406)</sup>、AUSTRALIAN<sup>407)</sup>、MRC<sup>408)</sup>、FEVER<sup>409)</sup>など合併症のない高血圧患者を対象とした介入試験において、130mmHg未満への降圧による予後の改善は明らかではなく、75歳未満で低リスクの症例における降圧目標は140/90mmHg未満とした。その後、120mmHg未満を目標としたSPRINT<sup>92)</sup>や130mmHgを目標としたCardio-Sis<sup>410)</sup>では、厳格な降圧によ

表3-3 降圧目標

	診察室血圧 (mmHg)	家庭血圧 (mmHg)
<b>75歳未満の成人</b> <sup>*1</sup> <b>脳血管障害患者</b> (両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈閉塞なし) <b>冠動脈疾患患者</b> <b>CKD患者(蛋白尿陽性)</b> <sup>*2</sup> <b>糖尿病患者</b> <b>抗血栓薬服用中</b>	<130/80	<125/75
<b>75歳以上の高齢者</b> <sup>*3</sup> <b>脳血管障害患者</b> (両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈閉塞あり、または未評価) <b>CKD患者(蛋白尿陰性)</b> <sup>*2</sup>	<140/90	<135/85

<sup>\*1</sup> 未治療で診察室血圧130-139/80-89 mmHgの場合は、低・中等リスク患者では生活習慣の修正を開始または強化し、高リスク患者ではおおむね1ヵ月以上の生活習慣修正にて降圧しなければ、降圧薬治療の開始を含めて、最終的に130/80 mmHg未満を目指す。すでに降圧薬治療中で130-139/80-89 mmHgの場合は、低・中等リスク患者では生活習慣の修正を強化し、高リスク患者では降圧薬治療の強化を含めて、最終的に130/80 mmHg未満を目指す。

<sup>\*2</sup> 随時尿で0.15 g/gCr以上を蛋白尿陽性とする。

<sup>\*3</sup> 併存疾患などによって一般に降圧目標が130/80 mmHg未満とされる場合、75歳以上でも忍容性があれば個別に判断して130/80 mmHg未満を目指す。

降圧目標を達成する過程ならびに達成後も過降圧の危険性に注意する。過降圧は、到達血圧のレベルだけでなく、降圧幅や降圧速度、個人の病態によっても異なるので個別に判断する。

り脳心血管イベントが減少したが、いずれも危険因子や合併症を有する症例を対象としている。また、HOPE-3<sup>411)</sup>では、同じく危険因子を有する高血圧患者を対象として、介入群の達成血圧が平均128/76 mmHgであったが、有意な脳心血管イベントの抑制が認められていない。しかし、これらのいくつかの臨床試験のメタ解析では、収縮期血圧130 mmHg未満に降圧された群では、130-139 mmHgの群に比べ冠動脈疾患や死亡のリスクが有意に低くなっている<sup>369)</sup>。わが国において75歳未満で危険因子がなく140/90 mmHg未満の場合、脳心血管病リスクは低く、降圧薬治療による予後の改善のエビデンスは十分でない。したがって、より脳心血管病リスクが小さい130/80 mmHg未満を75歳未満の成人の降圧目標とするが、未治療で診察室血圧130-139/80-89 mmHgの場合は、低・中等リスク患者では生活習慣の修正を開始または強化し、高リスク患者では降圧薬治療の開始を含めて、最終的に130/80 mmHg未満を目指す。すでに降圧薬治療中の場合は、低・中等リスク患者では生活習慣の修正を強化し、高リスク患者で

は降圧薬治療の強化を含めて、最終的に130/80 mmHg未満を目指す。

高齢者では130 mmHg未満への降圧により腎障害などのイベントに注意が必要であり<sup>412)</sup>、自力での外来通院が可能な75歳以上の高齢者の一般的な降圧目標は140/90 mmHg未満とする。また高齢者では臓器障害を伴うことが多く、血圧低下に伴う主要臓器の血流障害による症状や検査所見の変化に注意して慎重に降圧治療を進める(第8章「高齢者高血圧」参照)。

家庭血圧を指標とした介入試験のエビデンスは十分でなく、大迫研究<sup>146, 413)</sup>やHOMED-BP<sup>54, 269)</sup>などの観察研究の成績から、家庭血圧の降圧目標は収縮期、拡張期とも診療室血圧よりも5 mmHgずつ低い値を目安とする。

脳心血管病リスクの高い糖尿病、冠動脈疾患および蛋白尿陽性のCKD患者では130/80 mmHg未満を降圧目標とする。両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈閉塞があるか未評価の脳血管障害患者および蛋白尿陰性のCKD患者では140/90 mmHg未満を降圧目標とするが、両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈閉塞がない脳血管障害患者や抗血栓薬服用中の患者では130/80 mmHg未満を目指す(第6章「臓器障害を合併する高血圧」、第7章「他疾患を合併する高血圧」参照)。

降圧目標の下限については、これを目的とした臨床研究は行われておらず、介入により到達した血圧レベルの層別にイベントや有害事象の発生を比較した成績では、低リスクおよび高リスク高血圧患者で120 mmHg未満に降圧した場合には死亡、脳卒中、腎機能低下の増加が認められている(Q4参照)。これは、糖尿病、CKD、脳血管障害、冠動脈疾患などを合併する場合でも同様である。高齢者を対象としたVALISH<sup>412)</sup>では130 mmHg未満に降圧された群で腎不全などの複合エンドポイントが増加した。到達血圧に基づく解析にはいわゆる因果の逆転が存在する可能性があるが、SPRINTを除いて、このように低いレベルの降圧の有用性を示す前向き群間比較試験はない。以上のことから、非高齢者では120 mmHg未満、高齢者では130 mmHg未満に降圧された場合には、脳心血管イベントや有害事象が誘発される可能性に注意する必要がある。



## 7. 治療法の選択

本態性高血圧の発症，進展には複数の遺伝子と環境因子が関係する。したがって，治療法には環境因子の多くの部分を占める生活習慣の修正（非薬物療法）が必ず含まれる。しかし，生活習慣の修正だけで目標血圧を達成できる患者は少なく，大部分の患者には薬物療法が必要となる。個々の患者において，血圧のレベルと脳心血管病の危険因子および脳心血管病の合併などの病態を総合的に評価してリスクを層別化し，それに応じた治療計画を設定する（図 3-1）。

### 1) 生活習慣の修正

高血圧は生活習慣病の 1 つであり，生活習慣の修正により高血圧の予防および降圧効果が期待できる<sup>414-416</sup>。また，健康増進のため血圧値によらず生活習慣の修正の対象とする。特に脂質異常症，糖尿病，メタボリックシンドローム，肥満など他の生活習慣病が併存する場合には，治療法として生活習慣の修正の重要性が高く，低コストで安全にこれらの危険因子を同時に減らすことができる。生活習慣の修正による降圧効果を維持するためには，医師と患者の双方が長期的に努力を継続することが必要である<sup>417</sup>。

多くの高血圧患者は生活習慣の修正だけでは目標とする降圧を得ることはできないが，降圧薬の効果を高め薬剤数と用量を減じることができるので，降圧薬治療を開始しても生活習慣の修正の重要性は変わらない<sup>418, 419</sup>。生活習慣の修正の内容については第 4 章で述べる。

### 2) 降圧薬治療

多くの高血圧患者には薬物療法が必要である。現在使用される主要な降圧薬は，Ca 拮抗薬，レニン-アンジオテンシン（RA）系阻害薬（アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 [ARB]，ACE 阻害薬），利尿薬（サイアザイド系，ループ利尿薬，ミネラルコルチコイド受容体 [MR] 拮抗薬）， $\beta$  遮断薬であり，病態により  $\alpha$  遮断薬，中枢性交感神経抑制薬（メチルドパ，クロニジン，グアナベンズ）などが加えられる。それぞれの降圧薬は作用機序と副作用に特徴がある。大規模臨床試験による予後改善のエビデンスから，

利尿薬，Ca 拮抗薬，ACE 阻害薬，ARB が第一選択薬となる（第 5 章）。

降圧薬の投与に際しては，① 1 日 1 回投与のものを優先する，② 20/10mmHg 以上の降圧を目指す場合には初期から併用療法を考慮する，③ 副作用をきたすことなく降圧効果を高めるために適切な組み合わせで併用する，④ 投与した降圧薬の降圧効果がほとんどない場合や副作用が服薬継続の妨げになるなど忍容性が悪い場合には作用機序が異なる他の降圧薬に変更する，⑤ 合併する疾患や病態により積極的適応を考慮し，禁忌や慎重投与に配慮し，さらに降圧薬以外の併用薬との相互作用に注意し適応する降圧薬を選択する。

## 8. その他の留意事項

### 1) 長期治療（継続治療）

長期治療の目的は，目標血圧レベルを長期間にわたり維持し，また血圧以外の危険因子も総合的に管理して脳心血管病や標的臓器障害を予防することである。

高血圧は自覚症状に乏しく，治療は長期にわたるため，患者が途中で来院しなくなるおそれがある。降圧薬による血圧の低下が高血圧の治療と誤解され，治療が中断されることもある<sup>420</sup>。担当医師は患者と十分なコミュニケーションをとり，高血圧がどのような疾患であるか，その治療法と治療により期待される効果，起こりうる降圧薬の副作用などをよく説明し，患者参加型の治療を行うことが望ましい。そして，患者自身が生活習慣の修正を心がけ通院と服薬を継続するように努力，工夫することが重要である。良好な医師（医療機関）- 患者関係を保ち，降圧治療が患者の日常生活や社会生活に支障をきたすことがないように配慮する。医師と患者の十分なコミュニケーションおよび医療機関のスタッフに対する満足度は，患者の QOL に大きな影響を及ぼす因子である<sup>421</sup>。

### 2) QOL への配慮

高血圧患者における QOL は，全般的快適感，身体症状，性機能，労働能率，情緒状態，知的機能，生活に対する満足度，社会活動状況などを客観的かつ総合的に評価する<sup>422</sup>。他の重篤な疾患に比べると



高血圧がQOLに及ぼす影響は少ないが、高血圧を意識すること自体がQOLを障害する<sup>423, 424)</sup>。血圧が高いほど感情の反応、家庭生活、社会生活、睡眠そして心臓や胃腸系の身体症状に問題が多くなる<sup>425)</sup>。また、QOLは加齢により低下するとともに高齢者では個人差が大きくなる<sup>426)</sup>。

高血圧を治療することによりQOLは改善するが<sup>427-429)</sup>、降圧薬の副作用はQOLを低下させる要因となる<sup>430)</sup>。高血圧について理解を深める、不安や抑うつなどのネガティブな感情を和らげる、競争や敵意など攻撃的な行動を控えるなどの精神面への介入により、降圧、QOLの改善とともに脳卒中リスクの軽減も得られる<sup>431)</sup>。高血圧の治療は長期にわたるので、治療を継続するうえで良好なQOLを維持することが重要である。

### 3) アドヒアランス、コンコーダンス

従来、患者が医師の指示に従い忘れずに服薬し治療を続けることについてコンプライアンス（直訳は服従、受諾）という言葉が用いられていた、しかし、これは単に規則や命令を守るという意味であるため、望ましい高血圧治療のあり方とはいえないと考えられるようになり、アドヒアランス（直訳は支持、執着）やコンコーダンス（直訳は一致、和合）の考え方が導入された<sup>432, 433)</sup>。アドヒアランスは患者が病気や治療の必要性について理解し自発的、積極的に治療を続けることで、より望ましい姿勢である。さらに、コンコーダンスという言葉には、患者がチームの一員として医師などの医療スタッフと対等な立場で話し合い、合意のもとに治療方針を決定し続けていくことが含まれ、患者が病気と治療について十分な知識を備えることが前提となる。また、医師が高血圧のリスクや降圧治療の利益、不利益を十分理解せず、惰性的に治療を続けることも、コンコーダンス確立の妨げになる。医師（医療機関）と患者の間で良好なコミュニケーションが保たれ、これに医療機関のスタッフがチームとして加わりサポートする体制を形成することが望ましい。表3-4はこのようなアドヒアランス、コンコーダンス医療にアプローチするための要点である。

服薬アドヒアランスは、血圧コントロールの良否

**表3-4 医療スタッフが患者とパートナーシップを築き  
コンコーダンス医療を続ける方法**

- 高血圧によるリスクと治療の有益性について話し合う
- 高血圧治療の情報を口頭、紙媒体、視聴覚資料でわかりやすく提供する
- 患者の合意、自主的な選択を尊重し、患者の生活に合った治療方針を決める
- 処方をも単純化し、服薬回数、服薬錠数を減らす（合剤の使用、一包化調剤など）
- 家庭血圧の自己測定・記録を推奨し、その評価をフィードバックする
- 医療スタッフ（医師、看護師、薬剤師、管理栄養士）、患者、家族を含めた治療支援体制を作る
- 治療の費用や中断した場合に負担となるコストについて話し合う
- 服薬忘れの原因・理由について話し合い、特に副作用や心配・気がかりな問題に注意して、必要であれば薬剤の変更を考慮する

とともに脳心血管病の発生・予後に関係する<sup>434-439)</sup>。服薬アドヒアランス不良に関係する因子は、1) 若年、2) 女性、3) ポリファーマシーなど複雑な処方、4) 医療機関へのアクセスが困難、5) 軽症高血圧、6) うつや不安などの精神的な問題、などである<sup>440, 441)</sup>。良好なアドヒアランス、コンコーダンスを得るためには、高血圧がどのような病気であるか、治療の目的が標的臓器障害と脳心血管病の予防であること、治療法（生活習慣の修正、薬物療法）、治療により期待される効果と副作用、医療経費などについて医師と患者が共通の理解をもつ必要がある<sup>442-445)</sup>。これに加え、家庭血圧の自己モニタリングや薬剤師による服薬指導を行うことにより、服薬アドヒアランスは向上する<sup>446, 447)</sup>。また、降圧薬による副作用の発現は服薬アドヒアランスの妨げとなる<sup>448)</sup>。降圧薬のなかでは利尿薬がアドヒアランス不良になりやすいが、配合剤として処方することにより改善され得る<sup>449)</sup>。降圧薬の服薬錠数、服薬回数が少ないほうがアドヒアランスがよい<sup>435, 450)</sup>。この意味で配合剤の使用は服薬錠数を減らすとともに薬剤費を節減し、アドヒアランスを高める<sup>451)</sup>。薬剤溶出試験と生物学的同等性試験（服薬後の薬剤血中濃度の推移）により認められた後発医薬品（ジェネリック医薬品）も薬剤費を節減し得る点で、アドヒアランスを高める可能性がある。

将来的には血中、尿中の薬剤濃度の測定により、服薬アドヒアランスを正確に評価することが望まれる<sup>452-454)</sup>。また、インターネットや携帯電話回線を利用して診察室外血圧や服薬状況をモニターするこ

とにより、服薬アドヒアランスの管理が向上することが期待される<sup>455, 456)</sup>。

#### 4) 抗血栓薬服用中の高血圧患者の血圧管理

近年、動脈硬化性疾患（一過性脳虚血発作、脳梗塞、冠動脈疾患、頸動脈硬化、末梢動脈疾患など）の二次予防に対する抗血小板薬、心原性脳塞栓症・深部静脈血栓症の発症予防に対する経口抗凝固薬の使用が増加している。これら抗血栓薬の服用は出血性合併症、特に頭蓋内出血の発症を増加させる<sup>457, 458)</sup>。薬剤溶出性ステント治療後に行われるアスピリンとチエノピリンジン系抗血小板薬の2剤併用療法(dual antiplatelet therapy : DAPT) や、心房細動を合併した動脈硬化性疾患に対して行われる抗血小板薬と経口抗凝固薬の抗血栓薬併用療法は、出血リスクをさらに増加させる<sup>458-462)</sup>。

高血圧は抗血栓薬使用中の頭蓋内出血の危険因子であるため、厳格な血圧管理が重要である。冠動脈疾患登録研究 JCAD のサブ解析では、抗血小板薬単剤療法と比較して DAPT や経口抗凝固薬との併用療法で、収縮期血圧上昇に伴って頭蓋内出血の発症リスクが増加した<sup>463)</sup>。PROGRESS の抗血栓薬服用者を対象としたサブ解析では、平均 8.9/4.0 mmHg の血圧低下により頭蓋内出血の発症が 46% 減少した<sup>464)</sup>。わが国の前向き観察研究 BAT では、抗血小板薬とワルファリンを併用中の血圧値と頭蓋内出血発症率が相関し、頭蓋内出血発症予測のカットオフ血圧値は 130/81 mmHg であった<sup>465)</sup>。また、アスピリンないしアスピリン＋クロピドグレル併用のいずれかの治療を受けるラクナ梗塞患者を対象に目標収縮期血圧 130 mmHg 未満と 130-149 mmHg との降圧治療効果を比べた SPS3 では、130 mmHg 未満への降圧群は後者に比べて全脳卒中発症が 19% 少なく、特に脳出血が 63% 有意に少なかった<sup>466)</sup>。現時点ではエビデンスは十分ではないが、抗血栓薬服用中の高血圧患者における頭蓋内出血を予防するためには、脳、心臓、腎臓などの虚血症状、所見に注意しながら、130/80 mmHg 未満を目指して降圧することが望ましい（脳梗塞合併症例については 6 章「1. 脳血管障害」、心房細動合併症例については 6 章 2. 「4) 心房細動」を参照）。

### POINT 3c

#### 【抗血栓薬服用中の高血圧患者の血圧管理】

1. 高血圧は抗血栓薬（抗血小板薬、抗凝固薬）服用中の頭蓋内出血の危険因子であるため、抗血栓薬を服用している患者においては厳格な血圧管理を行う。

#### 5) 降圧療法の費用対効果

高血圧の治療は長期にわたり、患者にとっても社会にとっても経済的に大きな負担となることから、実地臨床においては後発品の使用を検討するなど経済的側面を考慮する必要がある。さらに、公的医療の立場や社会の立場からの費用対効果についても考慮することが望ましい。医療技術の費用対効果を評価する手法としてもっともよく用いられているのは、QOL で重み付けした生存年である QALY (quality-adjusted life year : 質調整生存年) を効果の指標とする費用効用分析である<sup>467)</sup>。費用効用分析では、比較対照技術に比べて追加で要する増分費用を、比較対照技術に比べて得られる増分 QALY で除した値である ICER (incremental cost-effectiveness ratio : 増分費用効果比) を用いて結果を表す。費用対効果が良好とみなされる基準は、ICER として 1QALY 獲得あたり米国では 5-10 万ドル、英国では 2-3 万ポンド、日本では 500 万円がよく用いられており、必ずしも費用が削減される必要はない<sup>468, 469)</sup>。費用の範囲は分析の立場によって異なるが、「支払者の立場」がよく用いられる。医療費としては、降圧療法の費用のみならず、診察、検査、高血圧による脳心血管系合併症の治療など、関連費用をすべて計算に含める。

降圧薬の費用対効果に関して、2016 年 8 月までに公表された英語論文 76 件を対象としたシステマティックレビューでは、無治療やプラセボと比較した 14 件すべてにおいて降圧薬は費用対効果が良好との結果であった（降圧薬の費用削減：～ 19,945 ドル/QALY）。Ca 拮抗薬と ARB を比較した 11 文献のうち 9 文献では Ca 拮抗薬に比べ ARB のほうが費用対効果が良好であったが、2 文献では逆の結果であり、分析の前提条件などにより結果が異なっていた。ARB と ACE 阻害薬や  $\beta$  遮断薬を比較した 8 件のすべてにおいて ARB の費用対効果が良好であった<sup>470)</sup>。

英国 NICE が 2011 年に発行した高血圧ガイドラインの作成のために実施された経済評価では、無治療、利尿薬、ACE 阻害薬 / ARB、β 遮断薬、Ca 拮抗薬が比較されており、利尿薬がもっとも安価であるが、Ca 拮抗薬の ICER は男性で 1,960 ポンド/QALY、女性は 1,580 ポンド/QALY であり、費用対効果が良好であった<sup>445)</sup>。米国において 2014 年の高血圧ガイドラインを導入した場合の経済評価では、全体として心血管イベント、心血管死亡が抑制され QALY が改善するとともに費用が削減になるものと推計された<sup>471)</sup>。

SPRINT の結果に基づいた厳格降圧の費用対効果に関する文献は 2 報報告されている。1 報目では厳格降圧の費用対効果は 23,777 ドル/QALY と推計され、費用対効果は良好であった。仮に標準療法の有害事象が 3 倍に増え、厳格療法の重篤な有害事象がその 3 倍発生したとしても、費用対効果は良好と考えられた<sup>472)</sup>。2 報目では厳格降圧の費用対効果は 28,000 ドル/QALY と推計され、費用対効果は良好であった。仮に 5 年目以降のアドビアランスが低下したとしても費用対効果は良好と考えられた<sup>473)</sup>。ただし、海外と日本では薬剤価格をはじめ医療費が異なることから、海外の分析結果がそのまま日本に当てはまるわけではないことに留意する必要がある。

以下、国内における分析結果について述べる。高血圧の診断を診察室血圧のみで行うことに対し、家

庭血圧測定<sup>474)</sup>を追加して行うと白衣高血圧を除外できるため、費用対効果が良好である。本態性高血圧患者の予後に関する分析モデル<sup>475)</sup>において、ARB (一部 Ca 拮抗薬併用)、ARB (一部利尿薬併用)、Ca 拮抗薬 (一部 ARB 併用)、利尿薬 (一部 ARB 併用) の 4 つの治療法の費用効果分析が行われた。降圧効果が同等とすると、治療開始時に糖尿病非合併の場合、4 つの治療法の費用、生存年に差はなかったが、治療開始時に糖尿病合併の場合は ARB (一部 Ca 拮抗薬併用) で費用が最小、効果が最大であった<sup>476)</sup>。ARB 単剤、Ca 拮抗薬単剤、ARB と Ca 拮抗薬の併用、および降圧薬なしの 4 つの治療法の費用効果分析では<sup>477)</sup>、降圧効果が異なるため、男性・糖尿病非合併の場合、QALY は ARB と Ca 拮抗薬併用でもっとも大きく、次いで ARB 単剤、Ca 拮抗薬単剤、無治療の順であった。一方、費用は無治療でもっとも少なく、次いで Ca 拮抗薬単剤、ARB と Ca 拮抗薬併用、ARB 単剤の順であった。無治療に対する ARB と Ca 拮抗薬併用の ICER は 20 万円/QALY であり、ARB と Ca 拮抗薬併用は費用対効果が良好と結論された<sup>478)</sup>。

以上より、日本において頻用される ARB、ACE 阻害薬、Ca 拮抗薬、利尿薬を中心とし家庭血圧を重視した降圧療法は費用対効果が良好と考えられる。今後、本ガイドラインを遵守した場合の費用対効果に関する検討が必要である。

## CQ3

### 降圧治療において、厳格治療は通常治療と比較して脳心血管イベントおよび死亡を改善するか？

▶ 脳心血管イベントの抑制のために、高血圧の治療目標は 130/80 mmHg 未満を推奨する。個別症例においては副作用の出現など忍容性に注意する。

推奨の強さ ▶ 2 エビデンスの強さ ▶ B

#### エビデンスの総括

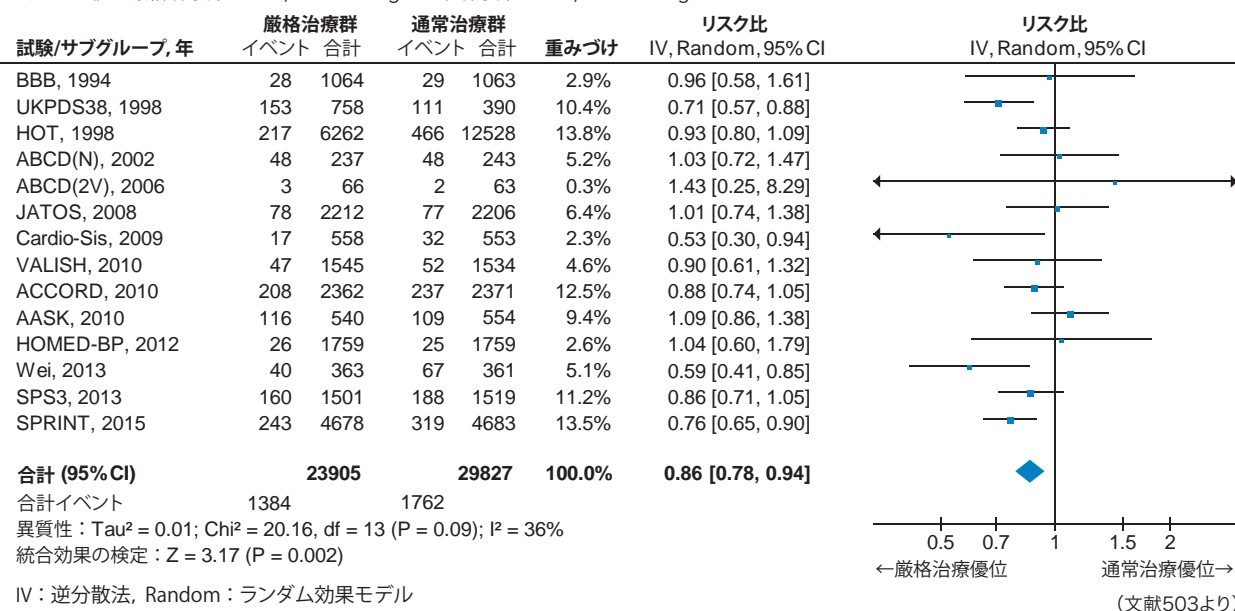
通常治療に比べて厳格な降圧では、複合脳心血管イベント、致死性/非致死性心筋梗塞および致死性/

非致死性脳卒中のリスクは有意に低値だった。目標降圧値とアウトカムの関係について検討したサブ解析では、130/80 mmHg 未満への厳格治療は有害事象を増加させることなく、複合脳心血管イベントお



図CQ3-1 厳格治療による複合脳心血管イベントのリスク低下

到達血圧値：厳格治療群 131.4/76.5mmHg；通常治療群 140.3/80.7 mmHg



よび致死性 / 非致死性脳卒中のリスクを有意に低下させた。一方、降圧目標が収縮期血圧 (SBP) 120 mmHg 未満のランダム化比較試験 (RCT) が少ないこと、120 mmHg 未満を目指す場合には副作用が増加するなどの忍容性の問題が生じることを考慮すると、120 mmHg 未満を目標に推奨するエビデンスは十分ではない。したがって、降圧治療の原則としては SBP 130 mmHg 未満を降圧目標として推奨する。

## 解 説

降圧治療に関して降圧目標の評価を目的とした RCT について、PubMed, Cochrane Library, 医中誌の検索、システマティックレビュー・メタ解析論文<sup>369, 479-487)</sup> やそれらからの参考文献のハンドサーチによる検索を行った。厳格治療群と通常治療群をベースラインからの降圧で比較し、かつ6ヵ月以上の追跡期間を有する RCT の 19 論文 (合計 55,529 例)<sup>92, 269, 410, 466, 488-502)</sup> を解析採用とした。RCT の対象患者は、糖尿病、腎疾患、ラクナ梗塞などを含む高リスクの高血圧患者が多い。維持透析患者、脳卒中急性期、小児を対象とした RCT は解析から除外した。厳格治療群および通常治療群の降圧目標は各

RCT に準拠した。アウトカムは、複合脳心血管イベント (致死性 / 非致死性心筋梗塞, 致死性 / 非致死性脳卒中, 致死性 / 非致死性心不全, 脳心血管死, 急性冠症候群, 閉塞性動脈疾患, 大動脈瘤を含む), 全死亡, 致死性 / 非致死性心筋梗塞, 致死性 / 非致死性脳卒中, および有害事象とした<sup>503)</sup>。

## 1) 複合脳心血管イベント

到達血圧平均が 131.4/76.5 mmHg の厳格治療群は、140.3/80.7 mmHg の通常治療群と比較して複合脳心血管イベントのリスクが有意に低値だった (14 試験, 図 CQ3-1)<sup>92, 269, 410, 466, 488, 490, 491, 493, 497-502)</sup>。厳格治療群の降圧目標が収縮期血圧 (SBP) 150 mmHg 未満と 140/90 mmHg 未満の RCT を除外したサブグループ (降圧目標 SBP 130 mmHg 未満の RCT) でも、到達血圧の平均が 127.5/75.8 mmHg の厳格治療群は、136.7/80.2 mmHg の通常治療群より複合脳心血管イベントのリスクが有意に低値だった (9 試験)<sup>92, 269, 410, 466, 488, 493, 497, 499, 500)</sup>。

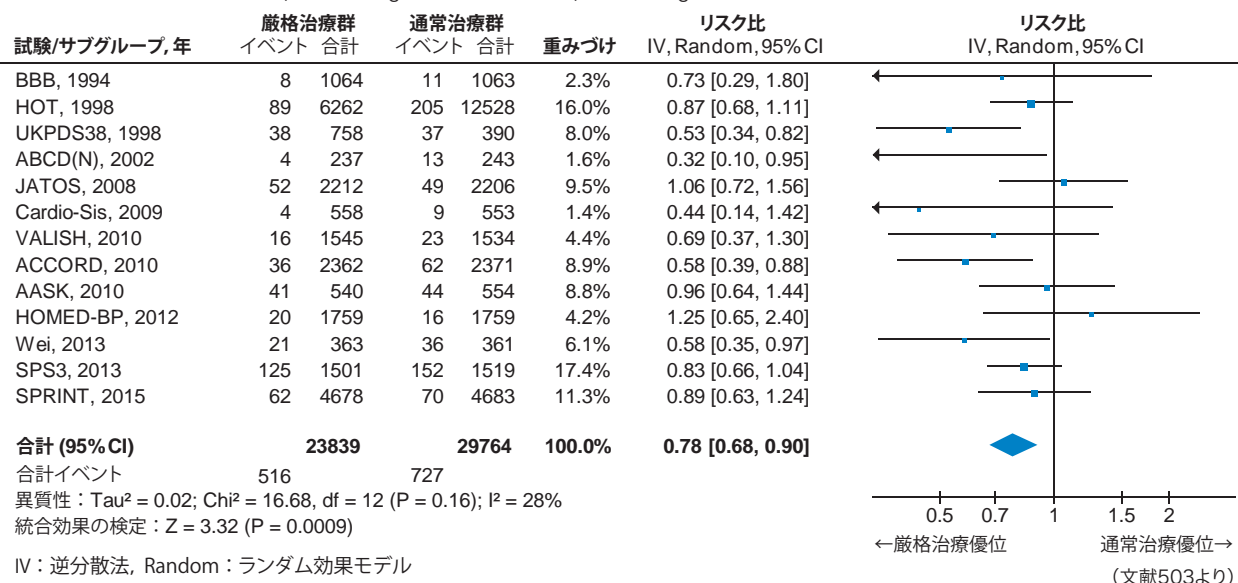
## 2) 全死亡

到達血圧の平均が 130.5/77.1 mmHg の厳格治療群と 138.8/81.5 mmHg の通常治療群の全死亡の発生に



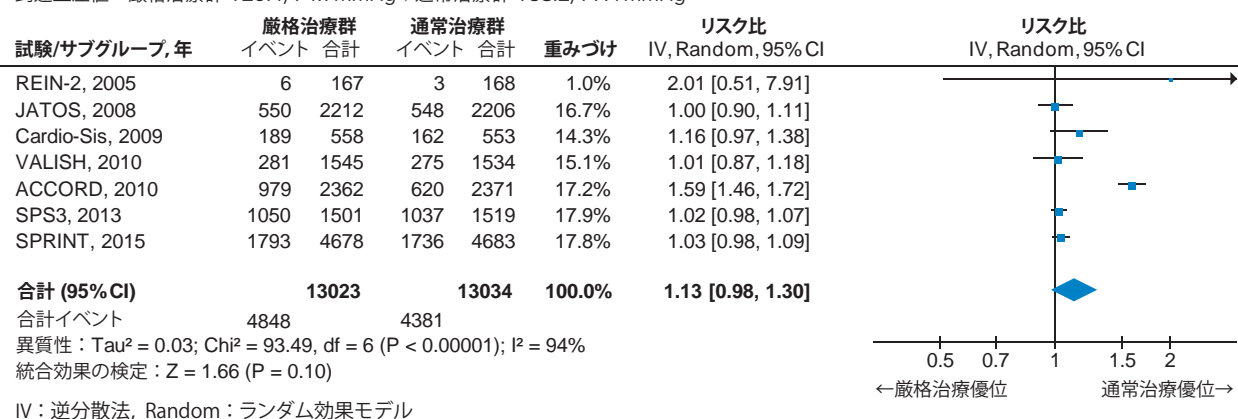
図CQ3-2 厳格治療による脳卒中イベントのリスク低下

到達血圧値：厳格治療群 132.4/76.7 mmHg；通常治療群 141.5/80.8 mmHg



図CQ3-3 厳格治療と有害事象の関係

到達血圧値：厳格治療群 129.4/74.7 mmHg；通常治療群 138.2/77.4 mmHg



群間差はなかった（19 試験）<sup>92, 269, 410, 466, 488-502</sup>。厳格治療群の降圧目標が SBP 150 mmHg 未満と 140/90 mmHg 未満の RCT を除外したサブグループでも、到達血圧の平均が 127.3/76.5 mmHg の厳格治療群と 135.9/81.0 mmHg の通常治療群で全死亡のリスクに差がなかった（13 試験）<sup>92, 269, 410, 466, 488, 492-497, 499, 500</sup>。

### 3) 致死性/非致死性心筋梗塞

到達血圧の平均が 132.8/76.5 mmHg の厳格治療群は、141.6/80.4 mmHg の通常治療群と比較して心筋梗塞のリスクが有意に低値だった（12 試験）<sup>92, 269, 410, 466, 488, 490, 491, 493, 498, 500-502</sup>。厳格治療群の降圧目標が

SBP 150 mmHg 未満と 140/90 mmHg 未満の RCT を除外したサブグループでは、到達血圧の平均が 128.8/75.5 mmHg の厳格治療群と 137.9/79.4 mmHg の通常治療群の心筋梗塞のリスクに差はなかった（7 試験）<sup>92, 269, 410, 466, 488, 493, 500</sup>。

### 4) 致死性/非致死性脳卒中

到達血圧の平均が 132.4/76.7 mmHg の厳格治療群は、141.5/80.8 mmHg の通常治療群と比較して脳卒中のリスクが有意に低値だった（13 試験，図 CQ3-2）<sup>92, 269, 410, 466, 488, 490, 491, 493, 498-502</sup>。厳格治療群の降圧

目標がSBP150mmHg未満と140/90mmHg未満のRCTを除外したサブグループでも、到達血圧の平均が128.7/75.9mmHgの厳格治療群は138.3/80.2mmHgの通常治療群より脳卒中のリスクが有意に低かった(8試験)<sup>92, 269, 410, 466, 488, 493, 499, 500</sup>。

## 5) 有害事象

到達血圧の平均が129.4/74.7mmHgの厳格治療群は138.2/77.4mmHgの通常治療群と比較して有害事象のリスクが高い傾向があったが有意差はなかった(7試験, 図CQ3-3)<sup>92, 410, 466, 496, 498, 500, 501</sup>。厳格治療群の降圧目標がSBP150mmHg未満と140/90

mmHg未満のRCTを除外したサブグループでも同様に、到達血圧の平均が126.7/74.6mmHgの厳格治療群では、135.9/77.5mmHgの通常治療群に比べて有害事象のリスクは高い傾向にあったが、有意差はなかった(5試験)<sup>92, 410, 466, 496, 500</sup>。

## 文献検索

PubMed, Cochrane Library, 医中誌の検索(2018年3月31日時点)と検索された論文とシステマティックレビュー・メタ解析論文<sup>369, 479-487</sup>の参考文献のハンドサーチによる検索を行った。

# Q4 降圧治療において過降圧となる血圧レベルはどれくらいか?

- 収縮期血圧(SBP)120mmHg未満に降圧された場合には、過降圧すなわち血圧低下による有害事象の発現に注意を要する。
- 初期治療においてはまずSBP130mmHgまで降圧し、低血圧による症状や所見がなければ次に120mmHgまで降圧することにより、過降圧は起こり難い。
- 高齢者でSBP130mmHg未満に降圧した場合には過降圧となる可能性に注意を要する。

## 解説

### 1) 過降圧に関するエビデンスの抽出

降圧治療により下げられた血圧レベルが過降圧であることを示すには、降圧治療を行いそのレベル以下に血圧が下げられた場合に、得られることが予想される利益と起こることが予想される有害事象との得失、バランスを評価する必要がある。しかし、過降圧、すなわち血圧の下げ過ぎを検証することを目的とした前向き介入研究は行われていないため、他の目的で降圧治療が行われた介入・観察研究の成績を後向きに解析した結果を参考にして考えざるを得ない。また、過降圧のレベルは、年齢、糖尿病、冠動脈疾患などの背景因子や合併症により異なることが考えられる。このような交絡因子の影響と限ら

れたエビデンスから一定の見解を抽出するため、下記のように情報を整理して評価した。

#### (1) 評価する臨床研究の選択

血圧に対して介入を行わなければ、過降圧はあり得ないので、対象者に降圧治療が行われている研究を対象とする。これに、降圧治療中の対象者を前向きに追跡した研究を加える。断面調査や必ずしも降圧治療が行われていない対象者を含むコホート研究は除外する。

#### (2) 血圧の評価

血圧レベルの評価には収縮期血圧(SBP)を用いる。これは、拡張期血圧(DBP)よりもSBPのほうが、血圧をコントロールする場合に問題となることが多く、心血管イベントのリスクとの関係も大きいからである<sup>46, 47, 504</sup>。そして、過降圧による不利益として臓器

血流の低下を考える場合、心臓を除いてはDBPよりもSBPの維持に重点が置かれるからである。冠動脈疾患とDBPのJカーブ現象についてはCQ7で取り上げられるため、ここでは議論しない。

到達血圧あるいは治療中の血圧で評価し、降圧治療により一定の血圧範囲に到達した群を比較した成績を採用する。すなわち、降圧治療を行い到達血圧レベル別に層別解析した成績や、降圧治療が行われている者を対象としたコホート研究、レジストリー研究で到達血圧レベルによりアウトカムを比較した成績などである。これに対し、たとえば、SBP < 120 mmHg を目標とした厳格降圧群において平均到達血圧が < 120 mmHg であっても、なかには > 120 mmHg 以上の対象者も含まれており、SBP < 140 mmHg を目標とした通常降圧群においても < 120 mmHg まで降圧した対象者が含まれ過剰降圧による不利益が起こりうる。したがって、一定範囲の到達血圧により層別した比較を採用し、各群における到達血圧の平均値は考慮せず、到達血圧値の分布範囲にオーバーラップがある群を比較した成績は採用しない。

### (3) アウトカムの評価

前述のように利益と有害事象のバランスにより過降圧を評価する。この得失の評価を明確にするため、有害事象として脳卒中、心筋梗塞、死亡そして腎不全など重篤度の高いハードエンドポイントの評価する。

### (4) 文献検索

2017年12月20日にPubMedで下記の検索式を用いて論文を検索し、上記の条件に合う論文25件を抽出した<sup>412,505-528</sup>。

"achieved blood pressure" OR "on-treatment blood pressure"

## 2) 過降圧となる血圧レベルの目安

このような基準で抽出した臨床研究の成績を表Q4-1に一覧する。これらの情報から、おのおの背景因子をもつ高血圧患者において過降圧、すなわち血圧の低下による有害事象の発現に注意を要する血圧レベルは次の(1)～(4)のように考えられる。

なお、多くの臨床研究では介入期間中の血圧を平均して到達血圧を評価している。実地臨床において

も、複数回の診察機会における血圧値により過降圧である可能性を評価するのが適切である。

### (1) 低リスク高血圧患者

初期治療においてはSBPが130 mmHgまで降圧する。脳、心、腎など循環器系臓器に機能障害が認められなければ、次にSBP 120 mmHgまでは安全に降圧できる。SBPが120 mmHg未満に降圧された場合には過降圧となる可能性に注意する。

### (2) 高リスク高血圧患者

高リスク高血圧患者においても初期治療においてはSBP 130 mmHgまで降圧する。左室肥大を伴う高血圧患者を対象としたLIFEでは、SBP ≤ 130 mmHgで死亡が増加しているが、これには心不全への進展が関係したことが推測される。次に120 mmHgまで降圧できるが、低リスク高血圧患者に比べ降圧に伴う循環器系臓器機能の低下により注意して降圧を進める。SBP 120 mmHg未満では過降圧になる可能性がある。

### (3) 高齢者

75歳以上など年齢が高くなるほど個人差に留意しなければならないが、おおむねSBP 130 mmHgまでは安全に降圧できることが多い。40 mmHg以上降圧する場合には循環器系臓器機能の低下に十分注意して降圧を進める。SBP 130 mmHg未満に降圧する際には過降圧による有害事象の発現に注意する。

### (4) 糖尿病、慢性腎臓病、脳血管障害、冠動脈疾患

臓器の血流や機能の低下に注意を要するが、いずれも、SBP 120 mmHgまでは安全に降圧できる。120 mmHg未満では過降圧となる可能性に注意を要する。

## 3) 過降圧に関するエビデンスと実地臨床における問題点

過降圧となる血圧レベルを探るため、降圧治療により達成された血圧レベル別にアウトカムを比較した成績を評価したが、これらは後向きの解析であるため、因果の逆転が生じる可能性を免れない。すなわち、降圧治療により血圧が低下したためにイベントを起こしたのではなく、心不全、フレイルなど全身状態が不良となったため低血圧とともに死亡などの重篤なイベントに至った可能性も考えられる。した

表Q4-1 降圧治療を受けた高血圧患者において到達血圧と各種イベント発生との関係を検討した成績

著者名・年	対象	年齢(歳)	降圧薬	対象(例)	到達SBP
Cruickshank 1987 <sup>505)</sup>	HT	17-77	$\beta$ 遮断薬	902	102-138, 139-149, 150-223
Cruickshank 1987 <sup>506)</sup>	HT	17-77	$\beta$ 遮断薬	902	102-136, 137-148, 149-215
Samuelsson 1987 <sup>507)</sup>	HT, 要治療	47-54	$\beta$ 遮断薬, 利尿薬	686	<143, 143-151, 152-159, >159
Kaplan 1999 <sup>508)</sup>	HT, 降圧薬治療中	33-79	特定せず	MI 718 非MI 2,136	<140, 140-159, 160-179, $\geq$ 180
Teramoto 2012 <sup>509)</sup>	HT	50-79	ARB	14,721	<130, 130-139, 140-159, 160-179, $\geq$ 180
Teramoto 2015 <sup>510)</sup>	HT, 心血管病既往なし	50-79	ARB	13,052	<130, 130-139, $\geq$ 140
Teramukai 2016 <sup>511)</sup>	HT, 心血管病既往なし	50-79	ARB	13,052	<130, 135-139, 140-159, $\geq$ 160
Qin 2017 <sup>512)</sup>	I度HT	45-75	ACE阻害薬	3,187	<120, 120-139, $\geq$ 140
Ogihara 2009 <sup>513)</sup>	HT, 高リスク	20-84	ARB, Ca拮抗薬	4,553	<130, 130-139, 140-149, 150-159, $\geq$ 160
Sleight 2009 <sup>514)</sup>	HT, 高リスク	$\geq$ 55	ACE阻害薬 ARB	25,558	$\leq$ 130, 130-142, 142-154, >154
Okin 2012 <sup>515)</sup>	HT, 左室肥大	55-80	ARB, $\beta$ 遮断薬	9,193	$\leq$ 130, 131-141, $\geq$ 142
Böhm 2017 <sup>516)</sup>	HT, 高リスク	$\geq$ 55	ACE阻害薬 ARB	30,937	<120, 120-139, 140-159, $\geq$ 160
Weber 2013 <sup>517)</sup>	HT, 高リスク	$\geq$ 60	ACE阻害薬+ (利尿薬 またはCa拮抗薬)	10,705	110-119, 120-129, 130-139, $\geq$ 140
Staessen 1989 <sup>518)</sup>	HT	$\geq$ 60	利尿薬	352	100-144, 146-158, 160-236
Myers 2016 <sup>519)</sup>	HT, 降圧薬治療中	$\geq$ 66	特定せず	6,183	<110, 110-119, 120-129, ..., 150-159, $\geq$ 160
Yano 2017 <sup>412)</sup>	ISH( $\geq$ 160/<90 mmHg)	70-84	ARB	3,035	<130, 130-145, $\geq$ 145
Nilsson 2011 <sup>520)</sup>	糖尿病 降圧薬治療中	35-75	非特定	12,751	100-109, 110-119, 120-129, 130-139, $\geq$ 140
Berl 2005 <sup>521)</sup>	糖尿病性腎症	30-70	ARB, Ca拮抗薬	1,590	$\leq$ 120, >120
Li 2018 <sup>522)</sup>	CKD(eGFR 30-60 mL/ 分/1.73 m <sup>2</sup> )	平均61.2	ACE阻害薬	3,230	$\leq$ 130, 131-135, 136-140, 141-145, >145
Odden 2016 <sup>523)</sup>	ラクナ梗塞, 降圧治療	$\geq$ 30	特定せず	2,747	<124, $\geq$ 124 非線形回帰分析
Messerli 2006 <sup>524)</sup>	HT, CAD	$\geq$ 50	Ca拮抗薬, $\beta$ 遮断薬	22,576	<110, 110-119, 120-129, ..., 150-159, $\geq$ 160
Coca 2008 <sup>525)</sup>	HT, CAD	$\geq$ 50	Ca拮抗薬, $\beta$ 遮断薬	22,576	<140, $\geq$ 140
Cooper-DeHoff 2010 <sup>526)</sup>	HT, CAD, 糖尿病	$\geq$ 50	Ca拮抗薬, $\beta$ 遮断薬	6,400	<110, 110-114, 115-119, 120-124, 125-129
Verdecchia 2015 <sup>527)</sup>	HT, CAD	$\geq$ 55	ACE阻害薬, ARB	19,102	非線形回帰分析
Vidal-Petiot 2016 <sup>528)</sup>	HT, 安定CAD	平均65.2	特定せず	22,672	<120, 120-129, 130-139, 140-149, $\geq$ 150

CAD:冠動脈疾患, DA:大動脈解離, EP:エンドポイント, ESKD:末期腎不全, HF:心不全, HT:高血圧, ISH:孤立性収縮期高血圧, MI:心筋梗塞, n.s.:有意差なし, PAD:末梢動脈疾患, sCr:血清クレアチニン, ST:脳卒中

がって、実地臨床で個々の症例において降圧の程度を評価する場合には、血圧値のみならず非循環器系の合併症も含めた全身状態を把握することが必要である。また、すでに130mmHgあるいは120mmHg未満にSBPがコントロールされており、低血圧によ

る症状や所見がなければ降圧を緩める必要はない。

到達血圧のレベルだけでなく、降圧幅や降圧速度も有害事象の発生に影響するので、循環器系臓器機能の低下に注意して降圧を進める。これは特に高齢者において重要である。



	評価アウトカム	解析結果	備考
	MI死	≤138でn.s.	Clatterbridge病院
	ST死	≥60歳では ≤136でST死 ↑	Clatterbridge病院
	CAD	<143でCAD ↑	Göteborg 1次予防研究
	MI	MI, 非MIとも <140でMI ↓	症例対照研究
	複合EP(ST, CAD, 突然死)	<130でn.s.	OMEGAサブ解析
	ST, CAD, 突然死	<130でn.s.	OMEGAサブ解析
	複合EP(ST, CAD, 突然死)	<130でn.s.	OMEGAサブ解析
	複合EP(ST, MI, 心血管病死亡), 全死亡	<120でST, 全死亡, 複合EP ↑	CSPPT サブ解析
	複合EP(ST, CAD, HF, sCr上昇, DA, PAD)	<130でn.s.	CASE-Jサブ解析
	複合EP(ST, MI, HF入院, 心血管病死亡)	≤130でn.s.; 121でMI ↑; 112で心血管病死亡, 複合EP ↑, STはn.s.	ONTARGETサブ解析
	ST, MI, 心血管病死亡, 全死亡	≤130で全死亡 ↑	LIFEサブ解析
	ST, MI, HF, 心血管病死亡, 全死亡	<120で心血管病死亡, 全死亡 ↑	ONTARGET, TRANSCENDサブ解析
	ST, MI, CAD, 心血管病死亡, 全死亡, sCr上昇	<130でsCr上昇 ↑ <120でMI, CAD, 全死亡 ↑	ACCOMPLISHサブ解析
	全死亡	100-144で全死亡 ↑	EWPHE実薬群サブ解析
	複合EP(ST, MI, HF, 心血管病死亡)	<110で複合EP ↑	CHAP, AOBPで層別
	複合EP(ST, MI, HF, 腎イベント, 全死亡)	<130で複合EP ↑ (特に降圧>40)	VALISH サブ解析
	ST, CAD	100-109でCAD ↑, ST n.s.	review, レジストリー
	ST, MI, HF, 心血管病死亡, 全死亡	≤120で心血管病死亡, 全死亡, HF ↑	IDNT
	複合EP(ST, MI, 心血管病死亡), 全死亡 腎EP(eGFR ↓ ≥30%, ESKD)	≤130でST, 腎EP n.s.	CSPPT サブ解析
	複合EP(ST, MI, 心血管病死亡, 全死亡, 心血管病入院)	<124で複合EP ↓ 120-128でST最低	SPS3サブ解析
	複合EP(ST, MI, 全死亡)	<120で複合EP ↑	INVESTサブ解析
	ST	<140でST ↓	INVESTサブ解析
	複合EP(ST, MI, 全死亡)	<130でn.s., <110で全死亡 ↑	INVESTサブ解析
	ST, MI	118でST ↓, MI n.s.	ONTARGETサブ解析
	ST, MI, HF, 心血管病死亡, 全死亡	<120でMI, HF, 心血管病死亡, 全死亡 ↑	CLARIFY (レジストリー)

## 第4章 生活習慣の修正

### POINT 4

- 生活習慣修正は高血圧予防や降圧薬開始前のみならず、降圧薬開始後も重要である。
- 減塩：減塩目標は食塩 6g/日未満である。
- 食事パターン：野菜・果物を積極的に摂取し、飽和脂肪酸・コレステロールの摂取を抑える。多価不飽和脂肪酸や低脂肪乳製品の積極的摂取も推奨される。
- 適正体重の維持：BMI (体重 [kg] / 身長 [m]<sup>2</sup>) 25 未満を維持する。
- 運動：軽強度の有酸素運動（動的および静的筋肉負荷運動）を毎日 30 分、または週 180 分以上行う。
- 節酒：エタノールとして男性 20-30 mL/日以下、女性 10-20 mL/日以下に制限する。
- 禁煙：禁煙の治療・指導と受動喫煙の防止に努める。
- その他：防寒や情動ストレスの管理などを行う。
- 複合的な生活習慣の修正はより効果的である。

### 総 論

生活習慣の修正は、それ自身による降圧効果が期待されるだけでなく、高血圧予防の観点からも重要である。また、降圧薬服用患者においても降圧作用の増強や投与量の減量につながる事が期待できるため、生活習慣の修正は、すべての高血圧患者に対して指導すべきである。また適切な生活習慣は、幼小児期から身につけさせることが重要である。表 4-1 に生活習慣の修正項目を示す。図 4-1<sup>529-533)</sup> に示すように各修正項目単独で得られる降圧度は必ずしも大きくはないが、複合的な修正はより効果的であり、管理栄養士や理学療法士などを含む多職種で指導に取り組むことが望ましい。

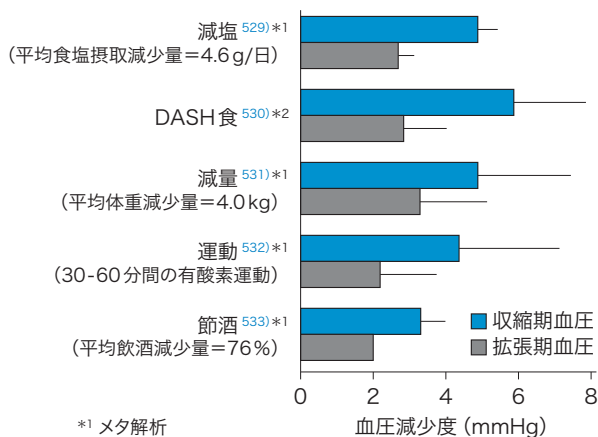
表 4-1 生活習慣の修正項目

- 食塩制限 6g/日未満
- 野菜・果物の積極的摂取\*  
飽和脂肪酸、コレステロールの摂取を抑える  
多価不飽和脂肪酸、低脂肪乳製品の積極的摂取
- 適正体重の維持：BMI (体重 [kg] ÷ 身長 [m]<sup>2</sup>) 25 未満
- 運動療法：軽強度の有酸素運動（動的および静的筋肉負荷運動）を毎日 30 分、または 180 分/週以上行う
- 節酒：エタノールとして男性 20-30 mL/日以下、女性 10-20 mL/日以下に制限する
- 禁煙

生活習慣の複合的な修正はより効果的である

\*カリウム制限が必要な腎障害患者では、野菜・果物の積極的摂取は推奨しない  
肥満や糖尿病患者などエネルギー制限が必要な患者における果物の摂取は 80 kcal/日程度にとどめる

図 4-1 生活習慣修正による降圧の程度



\*1 メタ解析

\*2 ランダム化比較試験

DASH食については「2. 栄養素と食事パターン」参照

### 1. 食塩制限

食塩の過剰摂取が血圧上昇と関連することは、INTERSALT に代表される観察研究で報告されており<sup>64)</sup>、減塩の降圧効果についても DASH-Sodium や TONE などの介入試験で証明されている<sup>415, 530)</sup>。6g/日未満を目標とした減塩により有効な降圧が得られ、

表4-2 食塩摂取量評価法

実施者	評価法	位置づけ
高血圧専門施設	24時間蓄尿によるナトリウム排泄量測定 管理栄養士による秤量あるいは24時間思い出し食事調査	信頼性は高く望ましい方法であるが、煩雑である 患者の協力や施設の能力があれば推奨される
一般医療施設	随時尿 <sup>*1</sup> 、起床後第2尿でのナトリウム、クレアチニン測定 食事摂取頻度調査、食事歴法	24時間蓄尿に比し、信頼性はやや低い、簡便であり、実 際の評価法として推奨される
患者本人	早朝尿(夜間尿)での計算式を内蔵した電子式食塩セン サーによる推定	信頼性は低い、簡便で患者本人が測定できることから 推奨される

<sup>\*1</sup> 随時尿を用いた24時間尿ナトリウム排泄量の推定式:

24時間尿ナトリウム排泄量(mEq/日) = 21.98 × (随時尿ナトリウム(mEq/L) ÷ 随時尿クレアチニン(mg/dL) ÷ 10 × 24時間尿クレアチニン排泄量予測値)<sup>0.392</sup>

24時間尿クレアチニン排泄量予測値(mg/日) = 体重(kg) × 14.89 + 身長(cm) × 16.14 - 年齢 × 2.043 - 2244.45

脳心血管病イベントの抑制が期待できることから、本ガイドラインでは減塩目標値を6g/日未満とする。減塩目標を6g/日未満とするものの妥当性については、CQ4を参照されたい。減塩目標値に関して米国心臓病学会(ACC)/米国心臓協会(AHA)2017高血圧治療ガイドラインは、ナトリウム1,500mg/日(食塩相当量3.8g/日)を提示し、目標を達成できなくても1日のナトリウム摂取量を最低1,000mg(食塩相当量2.5g)減少させることにより降圧が得られるとしている<sup>111)</sup>。一方、欧州心臓病学会(ESC)/欧州高血圧学会(ESH)2018高血圧治療ガイドラインでは減塩目標を食塩5g/日未満を提唱しており<sup>534)</sup>、WHOの一般向けガイドラインでも、食塩5g/日未満が強く推奨されている<sup>535)</sup>。すなわち、ACC/AHA2017はより厳しい目標値を提唱しているものの、他の代表的ガイドラインでは本ガイドラインとほぼ同様の減塩目標値を提唱している。

日本人の食塩摂取量は徐々に低下傾向にあるものの、平成29年の国民健康・栄養調査では、男性10.8g/日、女性9.1g/日と報告されており<sup>536)</sup>、依然として多い。高血圧患者における減塩の意識は高いが、必ずしも実践につながっていないことから<sup>537)</sup>、減塩指導に際しては個人の食塩摂取量を評価することが重要である。表4-2に食塩摂取量の評価法を示す<sup>538)</sup>。実地診療の場や健診機関などにおいては、尿中ナトリウム測定値から推定した1日尿中食塩排泄量を評価し、食物摂取頻度調査など簡便な調査票を用いて具体的かつ実践可能な減塩手法を提案することが重要である。ただ、スポット尿を用いた推定値の信頼度は高くないため、指導を行いながら測定を繰り返

し、傾向を評価して効果を判定することが必要である。高齢者や腎機能低下者、メタボリックシンドローム合併者などは食塩感受性の高い病態であり、減塩がより有効といえるが、フレイルな高齢者や慢性透析患者などに減塩指導を行う際は、6g/日未満にこだわらず、体格、栄養状態、身体活動度などを考慮して適宜調整を行うことが望ましい。

わが国の食塩摂取量の多くは加工食品からの摂取であるため、国民レベルでの減塩を推進するには、栄養成分表示の理解に対する啓発活動や減塩食品の開発販売促進などが必要である。これまで加工食品の栄養成分はナトリウムでの表示に決められており、2.54倍して食塩相当量に変換する必要があったが、2020年までの移行期を経て食塩相当量の表示が義務化されることとなったため、理解しやすくなると期待される。また、日本高血圧学会減塩委員会では、成分表示の審査に加えて官能試験を行って通常食品と同等に美味しいと判定された減塩食品をウェブサイトで紹介し<sup>539)</sup>、減塩の支援を行っている。減塩食品の改良により、高血圧者はもとより、高血圧予防の観点から正常血圧者においても減塩食品の利用が勧められる。また、わが国では幼小児の食塩摂取量も多い<sup>540)</sup>。学校給食の減塩化も始まっており、食育の場における減塩の取組みも重要な課題である。

## 2. 栄養素と食事パターン

カリウムはナトリウムの血圧上昇作用に対して拮抗的に作用することから、野菜・果物などカリウムを多く含む食物の摂取により降圧効果が期待できる。

23 試験 1,213 例の高血圧患者を対象としてカリウム補給と血圧との関係を検討したメタ解析では、カリウム補給による血圧低下は平均 4.25/2.53 mmHg と有意であり、カリウム摂取量 (<50 mmol/日、50-99 mmol/日、 $\geq$  100 mmol/日) と降圧度に用量依存性を認めた<sup>541)</sup>。またカリウム摂取と脳卒中の関係を検討したメタ解析では、90 mmol (約 3,500 mg) /日の摂取で脳卒中のリスクが最低となることが報告されている<sup>542)</sup>。世界保健機関 (WHO) のカリウム摂取量に関するガイドラインは、降圧と脳心血管リスクの抑制のために最低 90 mmol/日摂取することを推奨している<sup>535)</sup>。日本人 (20 歳以上) のカリウム摂取量については、平成 29 年の国民健康・栄養調査で、男性 2,382 mg、女性 2,256 mg と報告されている<sup>536)</sup>。厚生労働省の「日本人の食事摂取基準 2015 年版」では目標値を 3,000 mg/日以上と提唱していることから<sup>543)</sup>、さらに積極的な摂取が推奨される。ただ、肥満者や糖尿病患者が果物を摂取する場合は適正なエネルギー摂取の範囲内にとどめる必要がある。糖尿病診療ガイドライン 2016 では、果物摂取に関して 1 日 1 単位 (80 kcal) 程度 (バナナ中 1 本、リンゴ中 1/2 個程度) までと提唱している<sup>544)</sup>。また、慢性腎臓病患者ではステージ 3b で 2,000 mg/日以下、ステージ 4 以上では 1,500 mg/日以下のカリウム制限が必要であり<sup>545)</sup>、野菜、果物の摂取制限に関して適切な指導を行う必要がある。最近、尿中ナトリウム/カリウム比が脳心血管リスクの指標として有用という報告もあり、スポット尿で複数回測定したナトリウム/カリウム比が簡便かつ信頼度の高い指標となる可能性が示唆されている<sup>546)</sup>。食塩摂取量が多く、カリウム摂取量が少ないわが国では、減塩とカリウムの積極的摂取を併せて指導することが重要といえる。

単独の食事成分ではなく、食事パターンが有効な降圧をもたらすことも報告されている。なかでも野菜・果物・低脂肪乳製品が豊富で、飽和脂肪酸とコレステロールが少ない DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) 食とそれに減塩を組み合わせた DASH-sodium 食には十分なエビデンスがある<sup>414, 530)</sup>。また、地中海食やノルディック食などオリーブオイルや多価不飽和脂肪酸が豊富に含まれる食事や、魚介類、さらに穀物、野菜、果物、豆などが豊富で、

肉類を控える食事により有効な降圧が得られることが報告されている<sup>547)</sup>。伝統的な日本食はこれらの食事パターンに近く、減塩と組み合わせることで望ましい食事となる。

### 3. 適正体重の維持

わが国では、Body Mass Index (BMI : [体重 (kg)] / [身長 (m)]<sup>2</sup>)  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup> を肥満と判定するが<sup>548)</sup>、平成 29 年の国民健康・栄養調査によると、20 歳以上の男性ではすべての年齢層で肥満者の占める割合が 25% を超えており、特に 30 歳代から 60 歳代までは 30% 以上が肥満者である。一方、女性では、若年者では痩せが多く、加齢とともに肥満者の割合が増え、50 歳以降では 20% 以上が肥満者となっている<sup>536)</sup>。

肥満と高血圧発症頻度上昇に関するエビデンスは明らかである。多くの国内<sup>549-551)</sup> 外<sup>552-559)</sup> のコホート研究によって因果関係が示されている。高血圧発症リスクについて BMI < 20 kg/m<sup>2</sup> を 1 とすると BMI 25.0-29.9 kg/m<sup>2</sup> で 1.5-2.5 倍と推定されている。特に、BMI 値が高いこと<sup>552-554, 556, 557, 559)</sup> や体重の経時的増加<sup>549, 558)</sup> は有意な高血圧発症危険因子である。NIPPON DATA では、1980-2010 年の 30 年間に高血圧に対する肥満の寄与度は、男性では 11% から 27% に、女性では 19% から 26% に増加している<sup>560)</sup>。すなわち、メタボリックシンドロームの増加が反映されており、サブ解析の結果では高血圧・血圧高値はもともと頻度の高いメタボリックシンドロームの構成因子となっている。とくに、若年期から中年にかけての体重増加が大きい者で高血圧発症が多いことも重要である。40 歳以上の一般市民でのメタボリックシンドロームの頻度は男性 26%、女性 10% であった<sup>35)</sup>。しかも、複数のコホート研究において、メタボリックシンドロームを有する群は有さない群と比較して脳心血管病罹患や死亡リスクは 1.5-2.4 倍であった<sup>35-37)</sup>。小学校高学年-中学生の肥満者の 3-5% が高血圧で、肥満度が増すにつれ高血圧有病率が高くなる<sup>561)</sup>。小児高血圧と肥満はそれぞれ高率に成人高血圧や肥満へ移行するので<sup>562)</sup>、早期に改善すべきである。



減量の降圧効果は、メタ解析において体重 1.0kg 減少につき収縮期血圧は約 1.1mmHg、拡張期血圧は約 0.9mmHg 低下と推定されている<sup>563)</sup>。最近のメタ解析でも 4kg の減量で -4.5/-3.2mmHg の有意な降圧が得られた<sup>531)</sup>。日本人肥満者を対象にした研究でも 3% 以上の減量で有意な降圧をきたすことが示されているので<sup>564)</sup>、肥満合併高血圧症例には、まず、減塩・運動および食事療法などの包括的生活習慣改善、減量を図るべきである。肥満は高血圧のみならず、糖・脂質・尿酸代謝異常、冠動脈疾患、脳梗塞、脂肪肝・肝臓癌、月経異常や妊娠合併症、睡眠時無呼吸症候群や肥満低換気症候群、整形外科疾患、肥満関連腎症なども合併するので<sup>548)</sup>、肥満合併高血圧症例の診察時には、これらの病態にも配慮すべきである。特に、肥満関連腎臓病<sup>565, 566)</sup>は高血圧とも直接関連する病態で、特に高度肥満ではそれ自体が蛋白尿と腎機能低下の原因になり、肥満自体が腎機能の悪化要因になりうる<sup>567)</sup>。わが国でも、住民健診の 40 歳以上 12 万 3764 人の 10 年間の追跡調査において、肥満は男女ともに蛋白尿発症の危険因子であり、女性では GFR 低下の危険因子であった<sup>22)</sup>。腎機能悪化は高血圧をさらに重篤にするので、体重管理は重要である。

体重から計算する BMI に加えて、メタボリックシンドロームの構成因子である内臓脂肪量の判定は重要である。腹部 CT 臍レベル水平断面での内臓脂肪量 100cm<sup>2</sup> に相当するウエスト周囲長は男性 85cm、女性 90cm とされており<sup>568)</sup>、最近では生体電気インピーダンス (BIA) 法を応用した腹部 BIA 法<sup>569, 570)</sup>やデュアルインピーダンス法<sup>571)</sup>を用いて、放射線被曝がなく、しかも比較的正確度も高い方法も応用されており、今後腹部内臓脂肪の判定は腹囲測定に加えて一般的健診項目となるであろう。肥満と同様、内臓脂肪の過剰蓄積は、糖・脂質代謝異常や脂肪組織アンジオテンシノーゲン発現増加<sup>572)</sup>やインスリン抵抗性を介して血圧を上昇させることが考えられている。また、低アディポネクチン血症<sup>573)</sup>、プラスミノーゲンアクチベーターインヒビター 1 増加<sup>574)</sup>などを介して、動脈硬化進展や血栓・塞栓症増加をきたす。蓄積内臓脂肪では免疫担当細胞が浸潤して酸化ストレス、炎症性サイトカイン (TNF- $\alpha$ , IL-6, 飽

和脂肪酸)、ケモカイン (MCP-1) などが増加して、各種代謝異常の素地になると考えられている。BMI 25kg/m<sup>2</sup> 以上の肥満がなくても、内臓脂肪増加症例では内臓脂肪減少に対する生活指導が必要である。

肥満や内臓脂肪蓄積症候群は各種生活習慣病との相関性が高く、減量による肥満や内臓脂肪の減少は、生活習慣病の各因子が改善するため有用であるが、治療の最終目的である脳心血管病や死亡率減少を示したエビデンスは明らかではない。しかし、減塩、運動療法などによる介入試験では、介入項目の改善に加えて減量効果も加味されて罹病率や死亡率改善が達成されていることが予想される。

肥満合併高血圧には、Ca 拮抗薬、ARB、ACE 阻害薬、少量のサイアザイド系利尿薬、 $\beta$ 遮断薬などを主要降圧薬として用いる。肥満に合併しやすい糖代謝異常やインスリン抵抗性の改善作用を有する ARB や ACE 阻害薬の使用が望ましいが、肥満高血圧者のみを対象にした臨床試験は見当たらず、降圧薬間の差異についてのエビデンスは乏しい。しかし、多くの降圧薬による大規模臨床試験には約 30% 程度の肥満症例が含まれていることから、現状においてはこれらを参考とする。肥満合併高血圧症例の降圧目標は、まずは一般的降圧目標に準じる。後期高齢者 (75 歳以上) の体重管理に関しては、サルコペニアによる骨格筋量減少による体重減少があるにもかかわらず、腹部内臓脂肪過剰症例が存在するので、体重を指標にできないことを念頭におく必要がある。高血圧合併サルコペニア症例では身体活動度の低下と体重減少がその後のフレイル化と関連するので、軽強度のレジスタンス運動と栄養療法により適正体重を維持することが推奨される<sup>575)</sup>。

高度肥満者 (わが国では BMI 35kg/m<sup>2</sup> 以上) で高血圧・糖尿病・睡眠時無呼吸症候群など高度肥満が原因となる疾患を合併する症例では、肥満手術 (Roux-en-Y) 後に血圧管理が改善したとの報告がある<sup>576)</sup>。

## 4. 運動降圧療法

有酸素持久性運動的運動療法の降圧効果は、多くのメタ解析の結果より確立されている<sup>532, 577)</sup>。ACC/

AHA2013 心血管リスク低減のための生活習慣管理ガイドラインでは、2001-2008 年に報告されたメタ解析の結果を基に、運動療法は収縮期血圧で 2-5 mmHg、拡張期血圧で 1-4mmHg の低下が期待されると報告されている<sup>578)</sup>。身体活動量の増加は血圧低下のみならず、体重、体脂肪、ウエスト周囲長の減少<sup>579)</sup>、インスリン感受性改善<sup>579)</sup>、2 型糖尿病発症抑制<sup>579)</sup>や血清脂質の改善、骨格筋量維持（サルコペニア予防）および関節疾患予防・改善<sup>580)</sup>、酸素摂取量増大による持久体力増加、メンタルヘルス不調の一次予防<sup>581)</sup>、認知症予防<sup>579)</sup> などについてメタ解析の報告がある。さらに、身体活動量の低下は脳心血管病発症頻度を上昇させ、運動継続による持久体力の維持・増大は各種慢性疾患罹病率<sup>582)</sup>や死亡率<sup>583)</sup>を減少させる。したがって、高血圧患者では生活習慣の修正の 1 つとして適切な運動療法が強く推奨される。

高血圧、脂質異常、糖代謝異常、肥満などの生活習慣病の予防や治療には、速歩、ステップ運動、スロージョギング、ランニングのような有酸素持久性運動が推奨されている<sup>577, 578)</sup>。運動強度は、最大酸素摂取量の 40-60% 程度を推奨している<sup>578)</sup>。これは自覚的にはボルグ指数で「12 から 13 のややきつい」程度である。実際、米国スポーツ医学協会 (ACSM) / AHA の一般 (18-65 歳) 向けの勧告でも、最大酸素摂取量の 40-60% 程度の強度とされている。しかし、高強度運動を中等度運動に交えて行うほうが脳心血管病発症頻度減少には有用とする報告もあり<sup>584)</sup>、有効運動強度の最終結論は得られていない。しかし、高強度 (75%  $\dot{V}O_{2max}$ ) の運動は、高血圧症例では運動中の血圧上昇が顕著で、運動後も内因性昇圧系（交感神経系およびレニン-アンジオテンシン系）の活性化も生じ危険である<sup>585)</sup>。安全性を考慮すると、高血圧症例における運動強度は中等度強度に留めるべきである。

血圧は一時的運動直後から約 4-5mmHg 低下し、その後 22 時間くらい降圧効果が持続し<sup>586)</sup>、しかも、急性運動後の血圧低下度は慢性運動後に得られる降圧度と相関するとする報告もある<sup>587)</sup>。したがって、運動は定期的に（できれば毎日 30 分以上持続）<sup>588)</sup> 行うことが推奨されている。一般向けの ACSM/AHA

の勧告では、運動を 1 回につき少なくとも 10 分以上持続し、合計して 1 日 40 分以上行うように推奨している<sup>584)</sup>。持久的動的運動だけでなく、レジスタンス運動やストレッチ運動を補助的に組み合わせると、骨格筋量維持に有効で、骨粗鬆症、腰痛、膝痛の防止<sup>580)</sup>や関節の可動域や機能の向上が期待でき有用である。レジスタンス運動単独でも有意な降圧効果を示すメタ解析がいくつか報告されている<sup>589, 590)</sup>。しかし、研究ごとの降圧効果の絶対値に変動が大きくエビデンスレベルとしては低い。

世界保健機関 (WHO) は身体活動不足を全世界の死亡に対する第 4 位 (6%) の危険因子と位置づけており、その対策として、2010 年に「健康のための身体活動に関する国際勧告」を発表し、各年齢層別の運動指針を定めた<sup>591)</sup>。わが国でもその勧告を基に、「健康づくりのための身体活動基準 2013」<sup>592)</sup>が勧告された。検診結果が基準範囲内の者で、65 歳以上では強度を問わず身体活動を毎日 40 分以上、18-64 歳では 3Mets 以上の強度運動を毎日 60 分以上実施することが推奨されている。

運動療法の対象者は II 度高血圧以下の血圧値で脳心血管病のない高血圧患者である (III 度高血圧を超える血圧の者は降圧後に運動療法を施行する)。また、脳心血管病を合併している場合など高リスク患者は事前にメディカルチェックを行い、適切な運動負荷量を設定し、必要に応じて運動の制限や禁止などの対策を講じる。単に高齢者であるからといって運動を制限すべきではないが、高齢者では特に事前のメディカルチェックは必須である<sup>579)</sup>。

米国を中心に「Exercise is Medicine (EIM)」という考え方があり、医療に応用されている。単に運動療法ではなく、身体活動や運動に関する安全管理、運動療法、運動プログラムを医療として推奨し、医療スタッフ（医師、コメディカル、運動指導者）が力を合わせて健康管理、向上を目指すことをいう。わが国においても、EIM の概念を取り込み、より積極的に運動を医療として推し進めていく必要があると考えられる。

## 5. 節酒

飲酒習慣は血圧上昇の原因となる<sup>533, 593, 594</sup>。大量の飲酒は高血圧に加えて脳卒中やアルコール性心筋症、心房細動、夜間睡眠時無呼吸などを引き起こすだけでなく、癌の原因にもなり死亡率を高める。しかし、アルコール摂取量と脳心血管病との間にJ型あるいはU型カーブの関係を認めた疫学研究は多く、とくに心筋梗塞については、少・中等量の飲酒者では非飲酒者に比べてリスクが低いことが示されている<sup>594-598</sup>。脳血管障害に関しては、出血性脳卒中はアルコール摂取量に伴い直線的に増加し、虚血性脳卒中とアルコール摂取量の関係はJ型であるとの報告が多い<sup>594, 599</sup>。また、慢性腎臓病についても飲酒者のほうが非飲酒者よりリスクが低いとの報告がある<sup>600, 601</sup>。飲酒量と全死亡の関係をJ型カーブとする研究が少なくないが<sup>594, 602, 603</sup>、最近のメタ解析では少量飲酒者の死亡率低下は認められていない<sup>598</sup>。

アルコール単回摂取は数時間持続する血圧低下につながるが<sup>604</sup>、長期に続けると血圧は上昇に転じる。介入研究では、飲酒制限により1-2週間のうちに降圧が認められている<sup>605, 606</sup>。メタ解析でもアルコール制限の効果が示されているが、降圧は3/2mmHg程度である<sup>533</sup>。ただし、節酒による降圧は日中の随時血圧では明らかであるが、自由行動下血圧測定(ABPM)を用いた研究によると、節酒により朝や日中の血圧は低下するが夜の血圧はむしろ上昇し、平均血圧の変化は小さい<sup>607, 608</sup>。

高血圧の管理においては、エタノールで男性20-30mL(おおよそ日本酒1合、ビール中瓶1本、焼酎半合、ウィスキーダブル1杯、ワイン2杯に相当)/日以下、女性はその約半分の10-20mL/日以下に制限することが勧められる。

## 6. 禁煙

喫煙が脳心血管病のリスクであることは確立しているが、喫煙と血圧の関係については、長らく明らかではなかった。1本の紙巻きたばこの喫煙で、15分以上持続する血圧上昇を引き起こすことが示されている<sup>609</sup>。喫煙の急性効果として交感神経活動の亢

進、酸化ストレス増大、血管収縮が認められ<sup>610</sup>、慢性的な効果として動脈硬化が報告されている<sup>611</sup>。これらは高血圧の発症に深く関係すると考えられる。

いくつかの横断研究において、習慣的な喫煙と高血圧に関係があると報告されているが<sup>612-614</sup>、一方で喫煙者での血圧低値を指摘する報告もある<sup>615, 616</sup>。また、禁煙後にはむしろ血圧が上昇するという報告があり<sup>617-619</sup>、それには禁煙後の体重増加が関係していると考えられる。禁煙後の血圧管理においては、食生活の変化などに伴う体重増加に注意すべきであろう。

一方、2つの前向きコホート研究において、喫煙と高血圧発症にも関係性が認められている。米国の2万8000人以上の高血圧を有さない女性を約10年間追跡したところ、喫煙者で高血圧を発症した割合が高く、特に紙巻きたばこ15本/日以上喫煙者で有意であった<sup>620</sup>。また、約1万3000人の高血圧を有さない男性を14.5年間追跡したところ、非喫煙者に比べて、喫煙の既往を有する者や喫煙者で、有意に高血圧を発症した<sup>621</sup>。収縮期血圧120mmHg未満や拡張期血圧80mmHg未満であった場合に、より高血圧発症のリスクが高かった。喫煙は、高血圧を介してだけでなく、直接、脳心血管病の発症リスクを増加させるのみならず、癌や呼吸器疾患などの独立した危険因子である。そのため、禁煙は非常に重要である。

喫煙の影響は周囲にも及ぶと考えられ、受動喫煙と高血圧についてもいくつかの報告がある。受動喫煙者では、24時間血圧が高く、仮面高血圧も高頻度との報告がある<sup>622</sup>。近年、中国や韓国における横断研究によって、家庭における受動喫煙によって、女性の高血圧有病率が高いという報告がある<sup>623-626</sup>。中国や韓国では日本と同様、女性の喫煙率が低い一方で、男性の喫煙率が高く、家庭内での女性の受動喫煙が社会的問題であると指摘されている。しかしながら、受動喫煙が高血圧の原因となるかどうかは、前向きコホート研究などによって証明されるべきである。また、電子タバコの血圧への影響に関しては、報告がないので今後の検討が必要である。

禁煙指導においては、多くの学会からなる合同研究班で作成した「禁煙ガイドライン」<sup>627</sup>や、「禁煙



治療のための標準手順書」<sup>628)</sup>が参考になる。必要に応じて、禁煙補助薬なども考慮する。一定の条件を満たせば、保険診療で禁煙指導を受けることができる。

## 7. その他の生活習慣の修正

寒冷が血圧を上げ、冬季には血圧が高くなることが知られている。脳心血管疾患による冬季の死亡率は、暖房や防寒の不十分な場合ほど高くなる<sup>629)</sup>。したがって、高血圧患者では冬季の暖房に配慮すべきであり、わが国においてはトイレや浴室・脱衣所などの暖房が見落とされやすいので注意が必要である。2013年に、寒冷による血圧上昇に関して3年間の経過観察研究が発表され、外界気温と血圧は逆相関し、高血圧管理では、寒い日、男性、やせ、飲酒者に対して注意が必要であった<sup>630)</sup>。

ストレスと血圧の関係に関して、最近のメタ解析によると、心理的・社会的ストレスによって高血圧発症が2倍以上高まることが報告された<sup>532, 631)</sup>。高血圧患者は、正常血圧者に比べて2倍以上のストレスにさらされていた<sup>631)</sup>。ストレス管理では、ヨガや瞑想、バイオフィードバックの有効性も示唆されたが、エビデンスとしては強くなかった<sup>588, 632-634)</sup>。

睡眠障害の健康への影響に関しては疫学研究で指摘され<sup>635-637)</sup>、いくつかの総説が発表された<sup>638, 639)</sup>。睡眠障害は、交感神経系や視床下部-下垂体-副腎系の活動性を亢進し、代謝や日内変動、炎症などを変化させ、長期的な影響として、高血圧・脂質異常症・心血管疾患・糖尿病などの発症や体重を増加させる。中等度以上の睡眠時無呼吸症候群による血圧上昇は、男性では明らかであるが女性では認められないという性差の存在についての報告もある<sup>640)</sup>。短い睡眠時間や交代勤務、休日の少なさなどが複合的に関与して、高血圧を含むメタボリックシンドロームの新規発症に関与するという報告がある<sup>641)</sup>。

入浴習慣は、湯温や浴室温度、湯につかるかどうか、入浴時間、回数など、国によって大きく異なる。日本からは入浴によって中心血圧が低下することや<sup>642)</sup>、入浴や飲酒によって血圧の日内変動が大きくなり、夕食後と眠前で血圧が低下することが報告されてい

る<sup>315)</sup>。

便秘については脳心血管病発症や慢性腎不全に関して報告があり<sup>643, 644)</sup>、高血圧との関係では、便秘に伴ういきみは血圧を上昇させるので、便秘予防の指導や、必要な場合には緩下剤の投与を行う。

性行為と高血圧に関しては、降圧薬による性行為障害などに関する論述が見受けられるが、必ずしも統一した見解ではなく、今後の検討が必要である<sup>645)</sup>。一方、最近の研究では、女性の性行為への血圧の影響は大きくないと報告された<sup>646, 647)</sup>。特に男性の場合、性行為は血圧を上昇させるので、脳心血管病を伴っている場合、刺激の強い性行為は慎むべきであろう。

## 8. 生活習慣などの複合的な修正

単一の生活習慣の是正が血圧に影響を与えることが報告され、複合的な生活習慣の是正についても研究が行われてきた。その多くは、運動と食事への介入の効果をみるものであった。同介入により、正常血圧の女性において運動直後の著明な血圧上昇が、脈波伝播速度(PWV)の改善や血漿NO濃度の上昇とともに改善した<sup>648)</sup>。

DASH<sup>414)</sup>ならびにDASH-Sodium<sup>530)</sup>より、複合的な食事の改善によって、より著明な降圧の得られることが示唆された。また、TONE<sup>649)</sup>では、減塩と減量を組み合わせるとより緩い管理でも降圧や心血管病予防が得られやすいことが示されている。減塩、減量、運動、節酒にさらにDASH食を組み合わせると、より降圧が得られることも報告されている<sup>650)</sup>。したがって、生活習慣の修正は幼小児期から行い、高血圧を含めた生活習慣病の予防に努めるべきである。

高血圧である認識の有無と生活習慣の改善に関していくつかの検討が行われ、高血圧を認識している場合に減塩を選択していることが示されたが、体重管理などに不十分な面も認められた<sup>651, 652)</sup>。

最近、認知行動療法に基づいた生活習慣病対策が重要であることが示唆されている<sup>653)</sup>。高血圧治療に関しては、「疾病の発症・進行が予防できるという認識を広く国民に醸成し、行動に結びつける」ことが実現されているかという点、現実には十分に達成さ



れているとはいえない。その実現のためには、患者と医療者の双方に改善・変革が求められると考えられる。患者には、生活習慣改善や服薬などへのアドヒアランスの向上が求められる<sup>111, 236)</sup>。医療者には、臨床イナーシャの克服が求められる。ガイドラインを遵守し、複合的な取組みを行うことが求められる。このように、多職種チームによる認知行動療法なども含めた指導戦略の構築が重要である。

## 9. 特定保健用食品

「特定保健用食品」は、健康増進法第26条第1項の許可または同法第29条第1項の承認（消費者庁長官）を受けて、食生活において特定の保健の目的で摂取するものに対し、その摂取により当該保健の目的が期待できる旨を表示する食品をいう。特定保健用食品の審査で要求している有効性の科学的根拠のレベルには届かないが、一定の有効性が確認され、限定的な科学的根拠である旨の表示をする食品は「条件付き特定保健用食品」とよび、それぞれ図4-2に示すマーク表示がある。血圧に有効とされる食品の降圧機序としてアンジオテンシン変換酵素（ACE）

図4-2 特定保健用食品



特定保健用食品（疾病リスク低減表示・規格基準型を含む）（左）と条件付き特定保健用食品（右）

阻害活性に基づくものが多いが、摂取に際しては表示されている「1日当たりの摂取目安量」を遵守するとともに、妊婦や腎障害を有する場合には注意喚起をする必要がある。また特定保健用食品の摂取が、降圧薬の代替となるものではないことも指導する。すでに降圧薬を服用している患者でこれらの食品を使用したい場合には、医師と相談するよう注意喚起を行う。2015年7月から届出制の「機能性表示食品」の表示制度が始まっているが、推奨しない。

特定保健用食品などの情報は、消費者庁<sup>654)</sup>、あるいは国立健康・栄養研究所<sup>655)</sup>のウェブサイトで検索することができる。

### CQ4

## 高血圧患者における減塩目標 6g/日未満は推奨されるか？

▶ 高血圧患者における減塩目標を6g/日未満にすることを強く推奨する。

推奨の強さ 1 エビデンスの強さ A

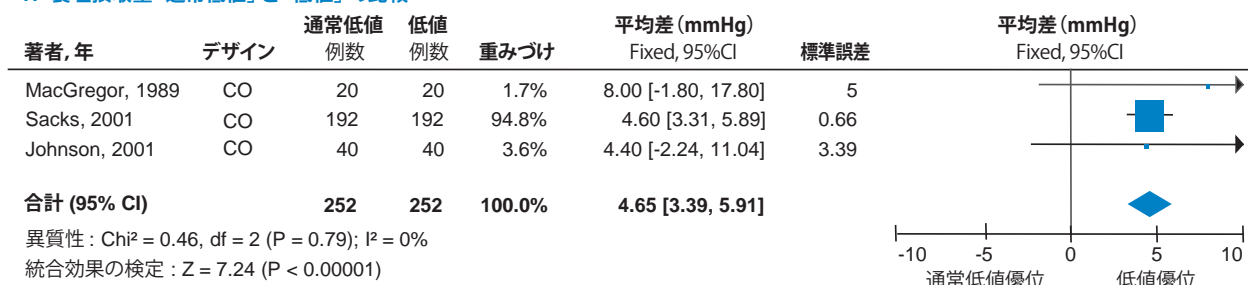
### エビデンスの総括

減塩による降圧を検討した185件の介入試験のメタ解析では、尿中食塩排泄量で平均11.8g/日から3.9g/日への減塩により、高血圧者の血圧が5.51/2.88 mmHg 低下し、アジア人のサブ解析でも7.75/2.68 mmHg の降圧が得られた。別の複数のメタ解析でも6g/日未満の減塩で有効な降圧が得られている。

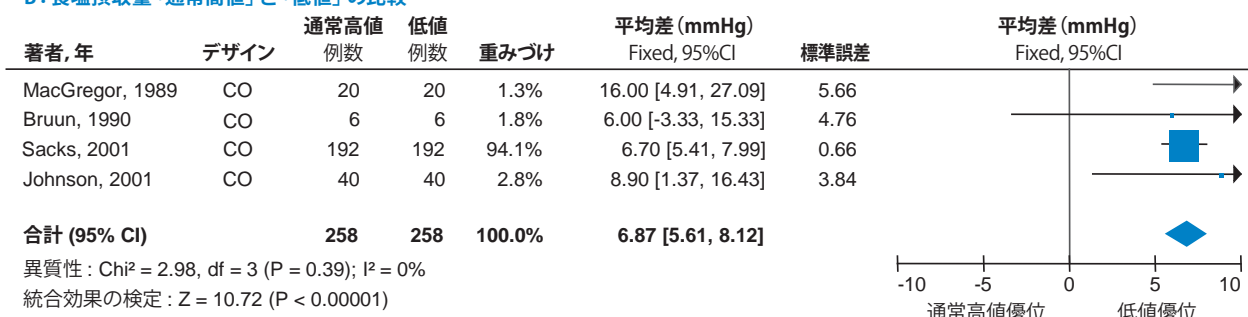
PURE 研究を含む4試験の統合解析では、食塩摂取量と脳心血管病イベント、全死亡との間にJカーブ現象を認めており、過度の減塩が有害である可能性を否定できないが、単回のスポット尿による推定値を用いていることなど研究方法上の問題点が指摘されている。一方、観察開始時に複数回の24時間蓄尿による測定を行い、長期予後を検討した報告では、食塩摂取量と全死亡との間に直線関係を認めている。

図CQ4-1 高血圧を対象とした減塩と降圧（収縮期血圧）に関する介入試験のメタ解析<sup>657)</sup>

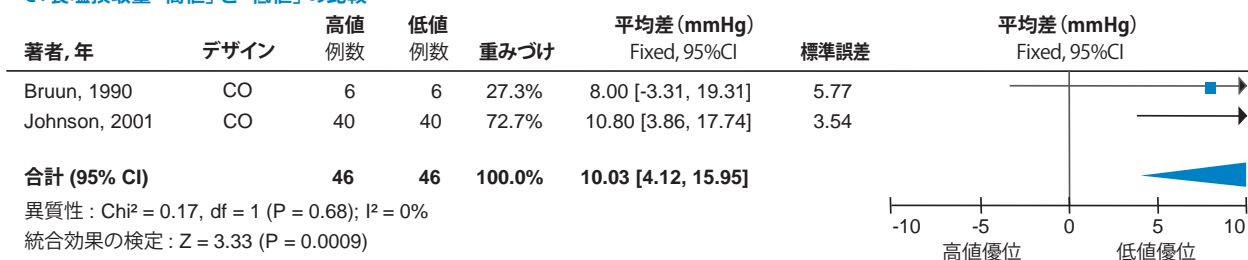
A: 食塩摂取量「通常低値」と「低値」の比較



B: 食塩摂取量「通常高値」と「低値」の比較



C: 食塩摂取量「高値」と「低値」の比較



低値: Na < 2,070 mg (食塩 < 5.3 g), 通常低値: Na 2,070-3,657 mg (5.3-9.2 g), 通常高値: Na 3,657-5,700 mg (9.3-14.5 g), 高値: Na > 5,700 mg (食塩 > 14.5 g)

CO: クロスオーバー Fixed: 固定効果モデル

(文献657より)

Translated and reproduced by permission of Oxford University Press on behalf of the American Society for Nutrition. OUP and ASN are not responsible or in any way liable for the accuracy of the translation. The Japanese Society of Hypertension is solely responsible for the translation in this publication/reprint.

以上より, 6g/日未満を目標とした減塩は有用と考えられる。

## 解 説

食塩の過剰摂取が血圧上昇と関連することは, 古くから INTERSALT<sup>64)</sup> などの観察研究で指摘されている。一方, 減塩の降圧効果についても DASH-Sodium<sup>530)</sup> や TONE<sup>415)</sup> などの介入研究で証明されている。減塩による降圧を検討した 185 件の介入試

験のメタ解析では尿中食塩排泄量で平均 11.8g/日から 3.9g/日への減塩により, 高血圧者の血圧が 5.51/2.88mmHg 低下しており, アジア人 (9 試験) のサブ解析でも 7.75/2.68mmHg の降圧が得られた<sup>656)</sup>。また, prehypertension を含む高血圧の集団 8 件の介入試験のメタ解析では, 食塩摂取量を低値 (< 5.3g/日), 通常低値 (5.3-9.2g/日), 通常高値 (9.3-14.5g/日), 高値 (> 14.5g/日) の 4 群に分けて分析した結果, 血圧は用量依存的変化を示し, 4.5-8.2g/日の減塩により, 6.87/3.61mmHg の降圧が得られてい

る(図 CQ4-1)<sup>657)</sup>。さらに別のメタ解析でも6g/日未満の減塩で有効な降圧が得られている<sup>658, 659)</sup>。これらの報告をふまえて、米国 EVIDENCE ANALYSIS LIBRARY® の高血圧管理のための栄養実践ガイドラインでは食塩摂取量3.8-5.1g/日への減塩により血圧は最大12/6mmHg 低下すると提唱しており<sup>660)</sup>、高血圧患者において6g/日未満を目標とした減塩が有効な降圧をもたらすことについては十分なエビデンスがあるといえる。

6g/日未満を目標とした減塩により、降圧を介した脳心血管病イベントの発症や死亡の抑制が期待できるが、食塩摂取量と脳心血管病イベント、脳心血管死、全死亡との直接的関係を検討した長期的介入試験はない。単回のスポット尿による推定値を用いた PURE 研究を含む4試験の統合解析では、食塩摂取量と脳心血管病イベント、全死亡との間にJカーブ現象を認め、ナトリウム摂取量3g/日(食塩相当量約7.6g/日)未満の群ではナトリウム摂取量4-5g/日(食塩相当量10.2-12.7g/日)に比べて、複合一次エンドポイント(全死亡、心筋梗塞、脳卒中、心不全)の有意な増加を認めている<sup>661)</sup>。しかし、高血圧患者を83%含む脳心血管高リスク者を対象として食物摂取頻度調査(Food Frequency Questionnaire: FFQ)で算出した食塩摂取量に基づく前向き観察研究では、食塩5.8g/日未満への減塩群で、全死亡の低下を認め、1年後の食塩摂取量の増加は脳心血管病イベント(脳卒中、心筋梗塞、心血管死)を72%増加させたことが報告されている<sup>662)</sup>。また14コホート研究と5介入試験をまとめたメタ解析では、食塩摂取量5.1g/日未満群に対し、5.1g/日以上群で脳卒中、脳卒中死亡、冠動脈疾患死亡の増加を認め

ている<sup>659)</sup>。さらに、prehypertensionを対象として、1.5-4年の介入試験期間中に3-7回実施した24時間蓄尿検査を用いて評価した食塩摂取量と23-26年に及ぶ追跡期間中の全死亡を調査した報告では、両者の間に直線関係を認めた<sup>663)</sup>。このように観察研究において相反する結果がみられる要因の1つとして、PURE 研究などで用いられたスポット尿から Kawasaki 法で求めた尿中食塩排泄量は低値域や高値域で大きなバイアスが生じることや、単回測定に基づく観察研究では、いわゆる「因果の逆転現象」が生じる可能性があることなどの問題点があげられる<sup>664, 665)</sup>。24時間蓄尿により評価した食塩摂取量を指標とした長期的介入試験は存在しないため、食塩摂取量とイベント抑制との関係についてのエビデンスは十分ではない。しかし、高血圧患者において6g/日未満を目標とした減塩が有効な降圧をもたらすことについては十分なエビデンスがあり、降圧を介した脳心血管イベントの発症や脳心血管死亡の抑制が期待できるため、6g/日未満を目標とすることを強く推奨する。

## 文献検索

JSH2014の引用論文に加え、PubMed (Cochrane Database of Systematic Reviewを含む)を用いて2013年1月から2017年6月までの検索を行い、CQに関連する論文を抽出した。

採用したシステマティックレビューにおいて実施されているバイアス評価の結果、バイアスリスクが少ないと考えられたため、新規のシステマティックレビューは行わなかった。

## Q5 特定保健用食品（トクホ）・機能性表示食品に降圧効果はあるのか？

- 高血圧に関する特定保健用食品（トクホ）には機能成分としてペプチド、杜仲葉配糖体、酢酸、 $\gamma$ アミノ酪酸、フラボノイドなどが含まれている。
- 特定保健用食品の申請に必要な臨床試験の要件は、降圧薬のそれに比べて期間が短く、対象者数が少ない。
- 特定保健用食品には降圧効果を有する成分が含まれてはいるが、十分な降圧効果は期待はしがたい。
- 特定保健用食品については、降圧薬の代替品にはならず、降圧効果に過剰な期待をもたないように説明するとともに、摂取については積極的に勧めない。

### 解 説

保健機能食品制度は、特定の保健の目的が期待できる（健康の維持および増進に役立つ）食品の場合にはその機能について、また、国の定めた栄養成分については、一定の基準を満たす場合にその栄養成分の機能を表示することができる制度である。保健機能食品には、消費者庁が個別に許可をする「特定保健用食品」（トクホ）、食品表示基準に基づく自己認証による「栄養機能食品」、平成 27 年 4 月から加わった届け出制による「機能性表示食品」がある。

「栄養機能食品」は特定の栄養素の補給のために利用される食品で、栄養成分の機能ならびに注意喚起表示なども表示するものである。血圧に関するものでは「カリウム」があり、栄養機能表示として「正常な血圧を保つのに必要な栄養素である」こと、ならびに注意喚起表示として「本品は多量摂取により疾病が治癒したり、より健康が増進したりするものではなく、1 日の摂取目安量をまもること」と「腎機能が低下している方は本品の摂取を避けること」が表示される。

「機能性表示食品」は事業者の責任において、科学的根拠に基づいた機能性を表示した食品であるが、発売前に安全性および機能性の根拠に関する情報などを消費者庁長官に届け出るものの、臨床試験など

による個別の許可を受けたものではない。「特定保健用食品」の許可取得が難しいため、機能性をわかりやすく表示した食品の選択肢を増やし、消費者が誤認することなく商品を選択できるようにしたものがある。しかし、客観的な信頼性については課題があり、降圧を目的とした摂取を推奨しない。

高血圧に関する「特定保健用食品」の機能性表示には「本品には〇〇が含まれ、血圧が高めな方に適した食品である」ことに加え「本品は治療を目的としたものではなく、高血圧治療中の場合には医師に相談すること」「1 日に摂取する目安量」が記載される。現在 100 弱の商品が許可されているが、機能成分として「ペプチド」「杜仲葉配糖体」「酢酸」「 $\gamma$ アミノ酪酸」「フラボノイド」などが含まれている。

ペプチドにはサーディンペプチド（バリルチロシンとして）、わかめペプチド（フェニルアラニルチロシン、バリルチロシン、イソロイシルチロシンとして）、ローヤルゼリーペプチド（バリルチロシン、イソロイシルチロシン、イソロイシルバリルチロシンとして）、カゼインドデカペプチド、ゴマペプチド（ロイシルバリルチロシンとして）、ラクトリペプチド（イソロイシルプロリルプロリン、バリルプロリルプロリンとして）などがあり、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害作用が認められ、長期間の使用によりまれに咳がでることがあるので、医師に



相談するよう注意が記載されている。

杜仲葉配糖体であるゲニポシド酸は副交感神経のアゴニストとして作用し、降圧効果を発揮すると考えられている。

酢酸は血管抵抗を低下させるが、一部に ACE 阻害作用があると言われている。

γ アミノ酪酸はバソプレッシン分泌抑制や、神経節のノルアドレナリン放出抑制などによる降圧機序が知られている。

フラボノイド（ポリフェノール）である燕龍茶エキスのハイペロサイドとイソクエルシトリン、ココアフラボノールは、NO の産生を促進する、ACE 阻害作用を有する、抗酸化作用で eNOS を活性化することなどが降圧機序とされる。

これらの機能性関与成分を含む食品を「特定保健用食品」として申請するには、「食品及び特定の保健の目的に資する栄養成分に係る保健の用途及び1日当たり摂取目安量を医学的及び栄養学的に明らかにした資料」、「食品及び特定の保健の目的に資する栄養成分の安全性に関する資料」などを申請書に添付することとなっている。資料には *in vitro* および動物を用いた *in vivo* 試験と、ヒトを対象とした試験が求められている。ヒトを対象とした試験では、事前に検討された用量設定試験の結果に基づいた1日摂取目安量による申請食品を用いた長期摂取試験を実施することとされている。試験は原則として、社外ボランティアを被験者とし第三者機関で実施する。試

験デザインについてはプラセボ対照二重盲検比較試験が求められているが、摂取期間は12週間程度以上とされており、長期試験とはいいいがたい。

対象者数については、「統計学的に十分な有意差の有無を確認するに足る試験方法と被験者を設定することが必要」と述べられているが、その一方で「許可表示の内容や関与成分により、その作用の種類や大きさが異なることから、被験者数は試験内容や実施方法により必要な数を一律に定めることは困難である。効果の程度により、必要な例数を求め、被験者数を確保する。したがって統計学的手法上、有意差検定に不十分な被験者数の場合には、報告例として扱うものとする」という記載がある。

以上のように、しっかりとした試験が組まれた結果から申請が上がるものと、そうではないものが混在する可能性があり、一般に降圧効果が認められるかということ、当該成分の含有量や使用者の背景因子など、降圧効果に影響を及ぼす因子が介在するため、断定的には言えないことになる。機能性関与成分からは降圧効果が期待されるが、実際に摂取した際に確実に降圧効果が認められるかどうかは、降圧薬の開発過程と比較すると、対象者数、試験期間からも不十分といわざるを得ない。

したがって、「特定保健用食品」については、降圧薬の代替品にはならず、降圧効果に過剰な期待をもたないように説明するとともに、摂取を積極的に勧めない。

## 第5章 降圧治療

### POINT 5a

1. 降圧薬の脳心血管病抑制効果の大部分は、その種類よりも降圧度によって規定される。
2. Ca拮抗薬、ARB、ACE阻害薬、少量の利尿薬、 $\beta$ 遮断薬を主要降圧薬とし、積極的な適応や禁忌もしくは慎重使用となる病態や合併症の有無に応じて、適切な降圧薬を選択する。
3. 積極的適応がない場合の高血圧に対して最初に投与すべき降圧薬（第一選択薬）は、Ca拮抗薬、ARB、ACE阻害薬、利尿薬のなかから選択する。
4. 降圧薬は1日1回投与を原則とするが、24時間にわたって降圧することが重要である。1日2回の投与が好ましいこともある。
5. 一般には緩徐な降圧が望ましいが、Ⅲ度高血圧や多重危険因子保有などの高リスク症例では数週間以内に速やかに降圧目標を達成することが望ましい。
6. 降圧目標を達成するために生活習慣の修正や非薬物療法の強化を図る。コントロール不良の場合2、3剤の併用を行う。
7. 異なるクラスの降圧薬の併用は、降圧効果が大きく、降圧目標を達成するために有用である。
8. 2剤の併用としてARB/ACE阻害薬（ARBあるいはACE阻害薬）+Ca拮抗薬、ARB/ACE阻害薬+利尿薬、Ca拮抗薬+利尿薬が推奨される。
9. 配合剤により処方をも単純化することはアドヒアランスを改善し、血圧コントロールの改善につながる事が期待できる。

### 1. 降圧薬選択の基本

血圧値が高くなるほど、生活習慣の改善のみでは目標降圧レベルに達することは困難であり、降圧薬による治療が必要となる。降圧薬で血圧を下降させることにより、脳心血管病の発症を予防できる。この効果は降圧薬の種類によらず、降圧度の大きさに

比例することが大規模臨床試験のメタ解析から示されている<sup>367, 666</sup>。個々の高血圧患者に対しては、もっとも降圧効果が高く、合併する種々の病態に適した降圧薬を選択する。

#### 1) 第一選択薬

Ca拮抗薬、ARB、ACE阻害薬、利尿薬、 $\beta$ 遮断薬（含 $\alpha\beta$ 遮断薬）の5種類の主要降圧薬は、いずれも脳心血管病抑制効果が証明されている<sup>236, 367</sup>。それぞれ積極的適応、禁忌や慎重投与となる病態が存在する。それらの病態がある場合はそれに合致した降圧薬を選択する（表5-1、表5-2）。積極的適応がない場合の高血圧に対しては、最初に投与すべき降圧薬として、Ca拮抗薬、ARB、ACE阻害薬、利尿薬のなかから選択する。

$\beta$ 遮断薬は、単剤あるいは併用療法において糖尿病惹起作用<sup>667, 668</sup>、特に高齢患者において臓器障害・脳心血管病抑制効果で他薬に劣るエビデンスがある<sup>669-673</sup>。また、血管機能改善効果も、ACE阻害薬やARBより少ない<sup>673</sup>。これらは主としてアテノロールに代表される従来の $\beta$ 遮断薬に基づいた成績である。カルベジロールやビソプロロールなどの $\beta$ 遮断薬を用いたランダム化比較試験では、アウトカムとして脳血管死亡、全死亡、低血圧、徐脈について評価したものはなく、メタ解析では、プラセボとの比較においてビソプロロールの血圧低下作用を認めたが、カルベジロールでは必ずしも認められないことが問題であった（CQ6参照）。また、60歳未満では、他のクラスの薬剤と比較して脳心血管イベント抑制効果は同等とするメタ解析もある<sup>674</sup>。

利尿薬は一般的にはサイアザイド系利尿薬（サイアザイド利尿薬およびサイアザイド類似薬）が用いられ、高齢者高血圧を含む食塩感受性高血圧に対する効果があり<sup>675</sup>、日本人における脳卒中抑制効果のエビデンスもある<sup>676-679</sup>。またARB、ACE阻害薬と

表5-1 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	●	●		
LVEFの低下した心不全		●*1	●	●*1
頻脈	● (非ジヒドロ ピリジン系)			●
狭心症	●			●*2
心筋梗塞後		●		●
蛋白尿/微量 アルブミン尿を 有するCKD		●		

\*1 少量から開始し、注意深く漸増する \*2 冠攣縮には注意

表5-2 主要降圧薬の禁忌や慎重投与となる病態

	禁忌	慎重投与
Ca拮抗薬	徐脈 (非ジヒドロピリジン系)	心不全
ARB	妊娠	腎動脈狭窄症*1 高カリウム血症
ACE阻害薬	妊娠 血管神経性浮腫 特定の膜を用いるアフ レーシス/血液透析*2	腎動脈狭窄症*1 高カリウム血症
サイアザイド系 利尿薬	体液中のナトリウム、カリウム が明らかに減少している病態	痛風 妊娠 耐糖能異常
β遮断薬	喘息 高度徐脈 未治療の褐色細胞腫	耐糖能異常 閉塞性肺疾患 末梢動脈疾患

\*1 両側性腎動脈狭窄の場合は原則禁忌

\*2 5章 5.「3)ACE阻害薬」を参照

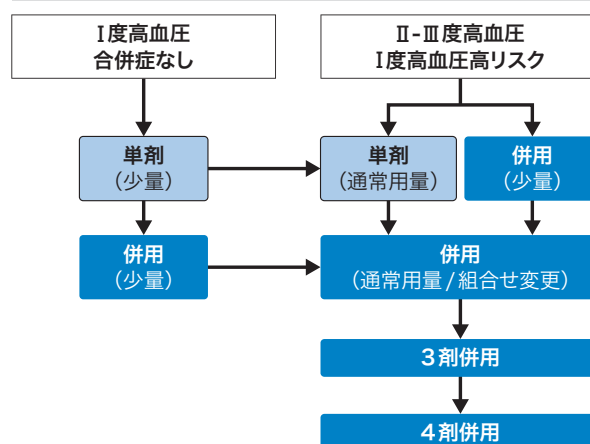
の併用にも適しており、COPE 試験では Ca 拮抗薬との併用においても β 遮断薬と比較して有意に優れていた<sup>679)</sup>。サイアザイド系利尿薬には血糖値上昇などの代謝性副作用が存在するが<sup>680)</sup>、代謝性副作用は少量使用であれば発現頻度は減少する。

したがって、第一選択薬として積極的適応のない高血圧患者に広く最初を選択されるべき薬剤としては、Ca 拮抗薬、ARB、ACE 阻害薬、少量の利尿薬とする。

## 2) 降圧薬の使い方

降圧治療の最終目的は、脳心血管病発症の予防で

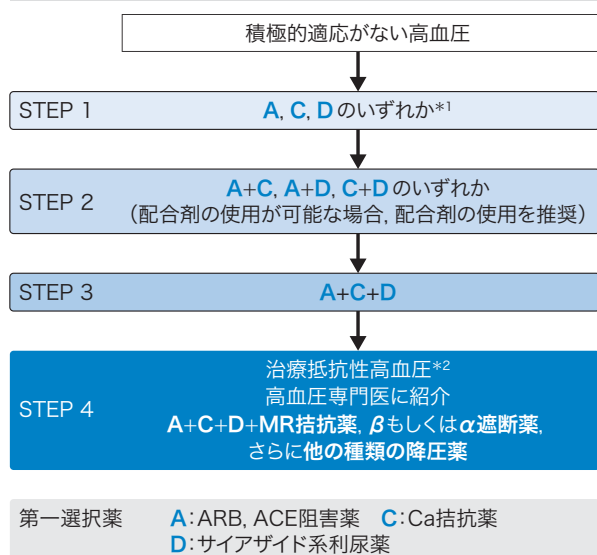
図5-1 降圧目標を達成するための降圧薬の使い方



ある。降圧薬投与開始後は、降圧目標の達成を絶えず心がけなければならない。しかし、現状は満足できる状況ではなく、さまざまな調査が示しているように、目標達成率は降圧薬服用者の半数程度にとどまっている<sup>681, 682)</sup>。単剤療法のみで降圧目標を達成できる割合は約4割未満と高くない<sup>683)</sup>。降圧目標を達成するための降圧薬の使い方を図5-1に示す。一般的に降圧薬の投与にあたっては、単剤を少量から開始し、投与した降圧薬の副作用が出現したり、ほとんど降圧効果が得られない場合は、他の降圧薬に変更する。降圧効果が不十分であれば、増量するか、もしくは他の種類の降圧薬を少量併用投与する。この場合、降圧薬の量を倍増するよりも、種類の異なった他の降圧薬を少量ずつ併用するほうが良好な降圧効果が得られる<sup>684, 685)</sup>。II度以上(160/100mmHg以上)の高血圧の場合は、通常用量の単剤もしくは少量の2剤併用から開始してよい<sup>236, 686)</sup>。ただし、降圧薬の配合剤は保険適用上第一選択薬となっていない。ACE阻害薬やARB以外の降圧薬は、増量すると副作用の出現頻度が増加する<sup>687)</sup>。2剤を併用しても降圧目標に達しない場合は3剤を併用する。さらに必要により4剤を併用する。

積極的適応がない場合の高血圧の降圧療法の進め方を図5-2に示す。積極的適応の病態が存在する場合は、それに対応した降圧薬の単剤や他の種類の降圧薬との併用療法を考慮してもよい。降圧薬は、長期にわたる服用を容易にするために、1日1回服用の薬剤が望ましい。多くの臨床研究は、診察室以外

図5-2 積極的適応がない場合の降圧治療の進め方



\*1 高齢者では常用量の1/2から開始。1-3ヵ月間の間隔で増量

\*2 5章6.「治療抵抗性高血圧およびコントロール不良高血圧の対策」を参照

の血圧にも注目して、24 時間にわたる血圧管理の重要性を示唆している。現在市販されている降圧薬は、臨床現場で使用されたとき必ずしも効果が24 時間持続するわけではなく、むしろ持続しないことが少なくない。家庭血圧や24 時間血圧測定で得られたトラフの血圧が高値の場合、朝に服用している降圧薬を晩に服用したり、朝晩の2回に分服、あるいは晩や就寝前に追加投与することを試みる<sup>688, 689</sup>。晩に降圧薬を内服することにより、脳心血管疾患のリスクが軽減するというメタ解析の結果も近年報告された<sup>690</sup>。

降圧速度は、降圧目標に数ヵ月で到達するくらいの緩徐なほうが副作用もなく望ましい。特に、血圧調節機能が減弱している高齢者では、急激な降圧は避けるべきである。ただし、脳心血管病発症リスクが高い患者においては、治療開始後1-3ヵ月の間の降圧度の差が疾患発症に影響したという成績があり<sup>691</sup>、数週以内に降圧目標に達することが望ましい。

### 3) 薬物相互作用

降圧薬同士の相互作用には、降圧効果を高めたり、副作用を相殺するなど好ましい組合せがある反面、副作用が増強される場合もある<sup>692</sup>。特に注意すべきものは、β遮断薬と非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬の併用による心臓抑制増強作用、ARB/ACE阻害

薬とMR拮抗薬の高カリウム血症増強作用、中枢性交感神経抑制薬とβ遮断薬の離脱症候群の易発現性などがある。他疾患の治療薬と降圧薬の薬物相互作用では、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)による利尿薬、β遮断薬、ACE阻害薬、ARBの降圧効果減弱作用、ヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗薬によるCa拮抗薬、β遮断薬の降圧増強作用、ジゴキシンと非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬併用によるジゴキシンの血中濃度上昇作用などがある。また、リファンピシン、フェノバルビタール、カルバマゼピンと併用することにより、ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬の降圧作用が減弱する可能性がある(巻末「降圧薬一覧」参照)。ARBやACE阻害薬とNSAIDsあるいは利尿薬の併用は、特に高齢者で飲水不良や嘔吐・下痢、過度の発汗などによる脱水や塩分摂取制限があると、急性腎不全や過度な降圧をきたすことがある。食品と降圧薬の相互作用では、グレープフルーツあるいはそのジュースを摂取した後にジヒドロピリジン系Ca拮抗薬を服用すると、その血中濃度が上昇することがよく知られている。

交感神経作動薬、抗うつ薬、麻酔薬、抗腫瘍薬など副作用で血圧を上昇させる薬剤を服用している場合は、降圧薬での治療が必要となることがある(第13章7.「薬剤誘発性高血圧」参照)。

### 4) 降圧薬の減量と中止

血圧には季節変動があり<sup>693</sup>、夏季に血圧が低下する患者では、一時降圧薬の減量あるいは中止を考慮してよい。逆に冬季には血圧が上昇して増量や再投与が必要になることも少なくない。降圧薬治療によって少なくとも1年以上血圧が正常化した場合であっても、減量もしくは中止すると、通常6ヵ月以内に血圧が高血圧レベルまで再上昇することが多い。休薬(降圧薬の中止)に関する研究結果によると、休薬後の正常血圧維持率は3-74%と報告によってかなり異なる。休薬後に正常血圧が維持できた患者の特徴は、治療前の血圧がI度高血圧、若年者、正常体重、低塩分摂取、非飲酒者、1剤のみの服用、臓器障害がない、などである<sup>694</sup>。したがって、適正な生活習慣の継続および血圧の定期観察を条件に、休薬を試みてよいが、治療前に臓器障害や合併症のないI



度高血圧である場合以外は推奨できない。

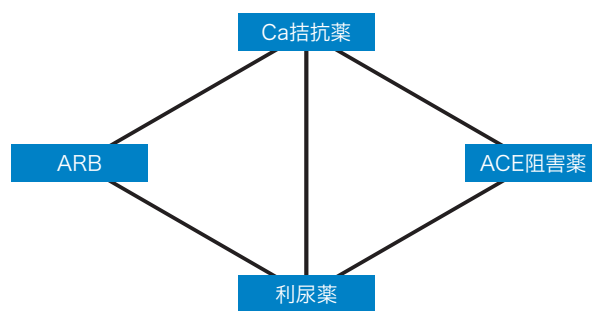
## 2. 併用療法

降圧目標値を達成するためには、2, 3種類の薬剤を併用することが多いが、異なるクラスの降圧薬の併用は同一薬の倍量投与よりも降圧効果が大きいことがメタ解析で示されている<sup>684)</sup>。併用療法による血圧の厳格な管理が、脳心血管イベントのさらなる抑制につながるという大規模臨床試験のエビデンスも集積されつつあるが、併用療法が単剤投与と比較して、全死亡や脳心血管死亡を減少させるか否かについてのエビデンスは少なく、明らかにはされていない<sup>695)</sup>。また、利尿薬とACE阻害薬あるいはARBのように副作用を打ち消し合う薬剤の併用の有用性については、薬理作用の面からも支持される。ARB/ACE阻害薬+Ca拮抗薬<sup>696)</sup>、ARB/ACE阻害薬+利尿薬<sup>697)</sup>の併用は、β遮断薬+利尿薬の併用より優れる可能性が示唆されている。現在第一選択薬の間で併用が推奨される組み合わせは、①ACE阻害薬あるいはARB+Ca拮抗薬、②ACE阻害薬あるいはARB+利尿薬、③Ca拮抗薬+利尿薬、となる(図5-3)。

### 1) 併用療法のメリット

おもにCa拮抗薬にARBを追加併用したRENAALでは、ARBの追加併用により末期腎不全への進行が抑制されることが示された<sup>698)</sup>。わが国においても、高用量ARBへの増量に比して、通常用量のACE阻害薬あるいはARBとCa拮抗薬併用のほうが降圧増強効果と蛋白尿減少効果が優れること、脳心血管病既往がある患者では併用群で有意にイベント発生が低いことが証明されている<sup>699-702)</sup>。また、ACE阻害薬+利尿薬の併用療法は、プラセボ治療と比較して、糖尿病患者の糖尿病合併症、冠動脈イベント、脳心血管病死亡、全死亡を減少させる<sup>703)</sup>。また、80歳以上の高齢者では、ACE阻害薬+利尿薬の併用療法は、脳卒中死亡、全死亡を有意に減少させる<sup>381)</sup>。脳卒中再発抑制試験として行われたPROGRESS<sup>676)</sup>では、ACE阻害薬に利尿薬を追加併用することで、脳卒中再発予防効果が示された。

図5-3 2剤の併用



以上のように、数多くの臨床試験で併用による積極的降圧治療がイベントを減少させることが示されている。

## 2) 併用療法における降圧薬の組合せ

### (1) ARB/ACE阻害薬+Ca拮抗薬

ARB+Ca拮抗薬の併用を検討したわが国のCOLMでは、ARB+Ca拮抗薬併用は、ARB+利尿薬併用と比較して降圧効果や脳心血管イベント抑制効果は同程度であり、副作用発現率がより低率であった<sup>704)</sup>。ACE阻害薬+Ca拮抗薬の組合せは、ASCOTにおいて、β遮断薬+利尿薬の併用よりも降圧効果に優れ、脳心血管イベントも抑制した<sup>696)</sup>。この組合せはアルブミン尿を伴う2型糖尿病において、ACE阻害薬+利尿薬よりもeGFRの低下が少なかった<sup>705)</sup>。また、この研究を含むいくつかのランダム化比較試験(RCT)のメタ解析において、ARB/ACE阻害薬+Ca拮抗薬の併用は、ARB/ACE阻害薬+利尿薬との組合せよりもeGFR/クレアチニン・クリアランスの保護作用が強く、腎保護効果が大きいことが示されている<sup>706)</sup>。これらの研究結果から、ACE阻害薬あるいはARBの併用薬として、脳心血管イベント高リスク群や後期高齢者ではCa拮抗薬、体液貯留を認める患者では利尿薬が推奨される<sup>241)</sup>。

### (2) ARB/ACE阻害薬+利尿薬

ARB/ACE阻害薬+利尿薬の併用は、ARB/ACE阻害薬+Ca拮抗薬の併用と比較して、24時間血圧の低下作用は同等であることがメタ解析で報告された<sup>707)</sup>。サブ解析では、男性、高齢者、非肥満患者、非糖尿病患者においてARB+利尿薬の併用は、24時間自由行動下血圧の低下作用がARB+Ca拮抗薬

併用群より強力であった<sup>707)</sup>。また、高リスク高血圧患者を対象としたVALUE<sup>691)</sup>において、ARB＋利尿薬併用は、Ca拮抗薬＋利尿薬併用と複合脳心血管イベントの予防効果がほぼ同等であった。

### (3) Ca拮抗薬＋利尿薬

Ca拮抗薬＋利尿薬の併用療法の効果を検討した4つのRCT<sup>409, 679, 691, 708)</sup>のメタ解析<sup>709)</sup>では、Ca拮抗薬＋利尿薬の併用は、Ca拮抗薬と他剤の併用と比較して有意に心筋梗塞や脳卒中の発症を減少させること、また、全死亡や脳心血管死についてはほぼ同等であることが示された。非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬＋ACE阻害薬の併用は、冠動脈疾患患者を対象としたINVEST<sup>710)</sup>で、β遮断薬＋利尿薬併用群との比較において全死亡、非致死性心筋梗塞および非致死性脳卒中の抑制効果は同等であった。

### (4) ACE阻害薬＋ARB

ACE阻害薬とARBとの併用は、単独投与よりも尿蛋白を減少させ<sup>711)</sup>、末期腎不全への進行を遅らせる<sup>712)</sup>というメタ解析の報告もある。しかし、ACE阻害薬＋ARB併用群では単独投与群よりも透析導入、クレアチニン値の倍増、死亡率増加がみられるという報告もあり<sup>713, 714)</sup>、一般的にこの組合せの併用は推奨されない。併用する場合には少量の併用から開始し、注意深い観察が必要である。

### (5) Ca拮抗薬＋利尿薬＋ARB/ACE阻害薬(3剤の組合せ)

2剤で十分な降圧が得られない場合、ARB/ACE阻害薬、Ca拮抗薬、利尿薬の3種類の薬剤の併用が推奨される。Ca拮抗薬＋利尿薬＋ARBの3剤併用は、これらのなかのどの2剤併用療法と比較しても、診察室血圧と24時間血圧をより低下させる。また、副作用は2剤併用と同程度であることが報告されている<sup>715)</sup>。

### (6) その他の薬剤の組合せ

MR拮抗薬はCa拮抗薬、利尿薬、β遮断薬と併用されることが多い。また、ACE阻害薬やARB、β遮断薬と同様に心不全の予後改善効果のエビデンスがあり、心不全の治療ガイドラインでも投与が推奨されている<sup>716, 717)</sup>。したがって、心不全合併症例では、ACE阻害薬あるいはARBにβ遮断薬、利尿薬を併用したうえでMR拮抗薬の併用が推奨される。

なおACE阻害薬あるいはARBとMR拮抗薬の併用に際しては、腎機能や血清カリウム値に注意が必要である。3剤併用でも目標血圧に達しない場合は、①MR拮抗薬、②β遮断薬、③α遮断薬、④直接的レニン阻害薬、⑤その他として非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬、中枢性交感神経抑制薬、ヒドララジンの追加を考慮する(6.「治療抵抗性高血圧およびコントロール不良高血圧の対策」参照)。

## 3. 配合剤

配合剤の使用により服薬錠数を少なくし、処方単純化することは、アドヒアランス改善に有用である<sup>451)</sup>。ACE阻害薬と利尿薬の配合剤とプラセボの効果を糖尿病患者において比較したADVANCE<sup>703)</sup>では、配合剤の有用性が示され、配合剤とプラセボのアドヒアランスは同等であった。配合剤は、アドヒアランスを高めることによって、それぞれの単剤の併用よりも降圧効果に優れ、降圧目標値の達成度を改善させることがメタ解析で示されている<sup>718)</sup>。一方、単剤の組合せと配合剤の血圧低下作用を検討したRCTのメタ解析では、血圧低下作用や副作用には2群間で差がなかったという報告もある<sup>719)</sup>。配合剤は用量が固定されており初期投与すると過度な血圧低下のおそれがあるため、まずは単剤、ないしは2剤の併用から開始し用量を固定したうえで、配合剤へと切り替えることが推奨される。3剤配合剤も2剤配合剤と同様に、3剤併用で用量を固定したうえでの切替えが推奨される。

わが国では現在、ARBと利尿薬、ARBとCa拮抗薬の2剤の配合剤、ならびにARB、Ca拮抗薬、利尿薬の3剤の配合剤が使用可能である。配合剤の薬価はそれぞれの単剤の合計よりも安価に設定されており、医療経済的にもメリットがある。

## 4. ジェネリック医薬品

ジェネリック医薬品(後発医薬品)は、先発医薬品と同一の有効薬剤成分を含有しており、*in vitro*における溶出試験などを含めた「規格及び試験方法」「安全性試験」および健康成人志願者を対象に常用量投

与後の血中濃度の推移を先発医薬品と比較した「生物学的同等性試験」の結果に基づいて審査承認を受けている。製造承認に際して、高血圧患者を対象にした臨床試験は義務づけられていないが、上記試験結果に基づいて審査をクリアした医薬品である。また、そのなかでオーソライズドジェネリック医薬品は、先発医薬品と有効薬剤成分や添加物、製造方法がすべて同一の後発医薬品であり、薬剤費用を抑制して継続可能な医療を提供するにあたり、積極的に使用することが望まれる。

## 5. 各種降圧薬の特徴とおもな副作用

### 1) Ca拮抗薬

Ca拮抗薬は細胞膜上のCaチャネルに結合し、細胞内へのCaイオン流入を阻害する薬剤である。Ca拮抗薬は化学構造により、ジヒドロピリジン（DHP）系とベンゾチアゼピン（BTZ）系とフェニルアルキルアミン系に分類されるが、わが国で降圧薬として使用されるのはDHP系とBTZ系で、特にDHP系は降圧作用が強く適応となる患者が多いため汎用されている。フェニルアルキルアミン系のベラパミルは米国の米国心臓病学会（ACC）/米国心臓協会（AHA）2017 高血圧治療ガイドラインでは第一選択の降圧薬に含まれているが<sup>111)</sup>、わが国では高血圧治療薬としての適応はない。

Ca拮抗薬は電位依存性Caチャネルに結合して細胞内へのCaイオンの流入を阻害することで作用を発揮する<sup>720)</sup>。Caチャネルは高電位活性化型と低電位活性化型に分類される。高電位活性化型には不活性化速度の遅いL（long-lasting）型以外に、神経終末などに存在するN（neural）型が知られている。低電位活性化型Caチャネルは不活性化速度が速く一過性であるため、T（transient）型とされている。これらのCaチャネルのサブタイプは電気生理学的特性と生体内分布様式の違いにより、多彩な生理機能を発揮する。また、薬剤によってはL型以外にN型、T型への作用を併せもつことで特徴的な作用を有している。

Ca拮抗薬のおもな薬理作用は、①冠動脈および末梢血管拡張作用、②心収縮力の抑制、③刺激伝導

系の抑制である。DHP系Ca拮抗薬は血管拡張作用が急速・強力であり、心収縮力抑制作用や刺激伝導系の抑制作用は臨床用量域ではほとんどみられない。

L型Ca拮抗薬として最初に開発されたものはニフェジピンである。ニフェジピンは速効性の強力な降圧作用を示すが、降圧に伴う交感神経活性化やレニン-アンジオテンシン（RA）系の活性化をきたし、心筋酸素消費量を増加させる可能性がある。また、短時間作用型のニフェジピンは強力な降圧作用の持続時間が短いため血圧が動揺しやすく、虚血性心疾患を増悪させる可能性も指摘された<sup>721)</sup>。そのため、ニフェジピンを用いる場合は徐放剤を用いるべきである。実際に、徐放化されたニフェジピンCRは1日1回の服用で治療可能な降圧薬として現在でも頻用されている。また、高血圧切迫症・緊急症においては、かつてはニフェジピンカプセル内容物の口腔内投与が行われた時期があったが、過度の降圧による反射性頻脈、脳梗塞や心筋虚血を誘発するため、現在では推奨されない<sup>722)</sup>。

現在降圧薬として用いられるL型Ca拮抗薬は長時間作用型のものが主流である。特に、アムロジピンは血中半減期および作用持続時間が長く、また効果発現が緩徐であるため、反射性交感神経活性化やRA系の活性化を生じにくいと、有用性が高く評価され、もつとも頻用される降圧薬となっている。長時間作用型DHP系Ca拮抗薬は24時間にわたる確実な降圧作用を有し、左室肥大の抑制や動脈硬化の進展を抑制することも報告されている<sup>723, 724)</sup>。また、Ca拮抗薬を主体とする降圧療法は、上腕血圧では検出されない中心血圧の低下作用や、血圧変動性の低減効果にも優れることが示されており、降圧の質に及ぼすCa拮抗薬の特性として高く評価されている<sup>206, 725)</sup>。さらに、長時間作用型DHP系Ca拮抗薬は糖・脂質・電解質代謝にも悪影響を及ぼさず、悪性腫瘍や心筋梗塞発症の増加がないことも確認されている<sup>726)</sup>。DHP系Ca拮抗薬は強力な降圧作用にもかかわらず、臓器血流保持効果に優れるので、臓器障害合併例や高齢者でもよい適応となり、多くの症例で第一選択薬として用いられる。特にDHP系Ca拮抗薬が推奨される病態としては、脳血管障害慢性期、左室肥大、狭心症などがあげられる。



L型Caチャンネルに加え、N型やT型のCaチャンネルに拮抗する作用を併せもつDHP系Ca拮抗薬も使用されている。L型・N型としてはシルニジピンがあり、L型・T型としてはエホニジピン、アゼルニジピン、ニルバジピン、L型・T型・N型としてはベニジピンがある<sup>727)</sup>。L型・N型の特徴としては交感神経終末からノルアドレナリン放出抑制による交感神経活動の低下が考えられており、L型に認められるような心拍数の増加や血漿エピネフリンの増加を認めないとされている<sup>728)</sup>。また、シルニジピンはRA系阻害薬に追加投与したときに蛋白尿の減少作用がアムロジピンに比較して優れている可能性が示されているが、糖尿病患者における蛋白尿減少作用は有意ではなく、長期的な腎予後については不明である<sup>699, 729)</sup>。T型、N型Caチャンネル抑制作用をもつCa拮抗薬はアムロジピンにない副次的な良い作用が期待できるが、アムロジピンと比較してICH-GCP準拠の大規模臨床試験によるエビデンスは少ない。

DHP系Ca拮抗薬の副作用としては、強力な血管拡張によると考えられる低血圧、動悸、頭痛、ほてり感、顔面紅潮、浮腫などのほかに歯肉増生や便秘などが知られている。DHP系Ca拮抗薬はチトクロームP450 (CYP3A4) によって代謝される<sup>730)</sup>。そのため、この酵素により代謝されるマクロライド系抗生物質、アゾール抗真菌剤、タクロリムス、HIVプロテアーゼ阻害薬、シメチジン、シクロスポリン、グレープフルーツジュースなどはDHP系Ca拮抗薬の代謝を遅らせ降圧効果を増強する。一方、リファンピシン、フェノバルビタール、カルバマゼピンなどはCYP3A4を誘導するため、Ca拮抗薬の降圧効果が減弱する。

BTZ系Ca拮抗薬としてはジルチアゼムのみが上市されている。ジルチアゼムの末梢血管拡張作用はDHP系Ca拮抗薬に比べると弱い、刺激伝導系、特に房室結節伝導を強く抑制し、冠血流を増加させる。そのため、DHP系Ca拮抗薬にみられる血管拡張に伴う浮腫や反射性の交感神経亢進に伴う副作用は少ない。ジルチアゼムは狭心症、冠攣縮性狭心症、本態性高血圧症（軽症-中等症）に適応がある。ジルチアゼム錠の作用時間は短いため、ジルチアゼム徐放カプセルが推奨される。ジルチアゼムはうつ血性心不全、II度以上の房室ブロック、洞不全症候群

のある患者では禁忌である。また、潜在性心疾患を有する高齢者やジギタリス、 $\beta$ 遮断薬との併用には十分注意が必要である。

## 2) ARB

わが国では現在7種類のARBが市販され、Ca拮抗薬に次いで使用されている降圧薬である。単独もしくはCa拮抗薬、利尿薬と併用され、I度からIII度の高血圧に用いられる。作用機序として、アンジオテンシンII (AII) タイプ1 (AT1) 受容体に特異的に結合し、AIIによる強力な血管収縮、体液貯留、交感神経活性を抑制することによって降圧作用を発揮する。一方、組織レベルにおいては、キマーゼ系などのACEを介さないAIIの産生系があるが、このAIIの作用をも受容体レベルで阻害する。本剤投与によりフィードバック機構によって血中のAIIレベルは上昇し、AT1受容体の心血管系作用に拮抗するタイプ2 (AT2) 受容体を刺激すると想定されている<sup>731)</sup>。また、ACE2-アンジオテンシン (1-7) -Mas系活性化によるACE-AII-AT1受容体系への拮抗作用も報告されている<sup>732)</sup>。

ARBによる臓器保護作用も認められており、心、腎、脳の臓器合併症や糖尿病などを有する症例では第一選択薬として用いられてきたが、臓器保護作用の大部分は降圧作用自体に由来する<sup>359, 712, 733)</sup>。また、ARBの効果は大部分がクラス効果とされるが<sup>734)</sup>、ロサルタンの尿酸低下作用はエビデンスが集積している<sup>735)</sup>。最近ではARBを含む併用療法としてARB+Ca拮抗薬、ARB+利尿薬、ARB+Ca拮抗薬+利尿薬の配合剤の処方が増加しており、過剰降圧に注意しながら配合剤により処方を単純化することは、アドヒアランスを改善し、血圧コントロールの改善につながるとされる。ただし、RA系阻害薬同士の併用療法には細心の注意が必要である<sup>736)</sup>。

ARBは、用量にかかわらず、副作用は低頻度で忍容性の高い降圧薬である<sup>687)</sup>。ただし、妊婦や授乳婦への投与は禁忌で、重症肝障害患者には慎重投与となる。両側性腎動脈狭窄例または単腎で一側性腎動脈狭窄例では急速な腎機能の低下をきたすことがあるため、原則禁忌である。体液量減少や高度のナトリウム欠乏例にも準禁忌である。高齢者やCKD患



者（特に eGFR 30mL/分/1.73m<sup>2</sup> 未満の腎機能低下例）では腎機能が悪化することがあるので、低用量から慎重に開始する。投与開始後は eGFR や血清カリウムを2週間-1ヵ月以内に測定し、その後もモニタリングを続ける。腎機能悪化や高カリウム血症などの副作用が出現した場合には薬剤を速やかに減量・中止、または Ca 拮抗薬への変更を行うなどして、腎臓・高血圧専門医にコンサルトする<sup>736)</sup>。

### 3) ACE阻害薬

強力な昇圧系である血中および組織中の RA 系を抑制するだけでなく、カリクレイン-キニン-プロスタグランジン系を増強する作用もあり、これも降圧効果に関わっている。ACE 阻害薬単剤での降圧効果は ARB とほぼ同等かやや弱いとされるが、Cochrane Library のシステマティックレビューでは高血圧患者における心血管イベントや全死亡リスクの低減効果は ARB と同等とされる<sup>737)</sup>。ACE 阻害薬は線溶系を活性化し凝固系を抑制する作用も有しており、BPLTTC のメタ解析では、ACE 阻害薬が冠動脈疾患の発症リスクを有意に抑制することが示されている<sup>666)</sup>。糖尿病患者では、心筋梗塞リスク、全死亡リスクを低下させることもメタ解析で示されている<sup>738)</sup>。また、別のメタ解析では、ACE 阻害薬、ARB がともに CKD 患者や糖尿病性腎臓病 (DKD) 患者での末期腎不全への進行を抑制し<sup>712)</sup>、CKD 患者での心血管イベントも抑制するが<sup>739)</sup>、ACE 阻害薬では CKD 患者での全死亡の抑制効果も認められる<sup>739)</sup>。

副作用ではブラジキニンの作用増強による空咳があり、日本人を含む東アジア人に多いとされており<sup>740)</sup>、わが国における ACE 阻害薬の最大投与量は欧米と比較して少量に設定され、降圧効果にも関係する。一方、咳の誘発が誤嚥性肺炎を防止するとされる<sup>741)</sup>。重要な副作用として血管神経性浮腫があり、2 型糖尿病治療薬の DPP-4 阻害薬との併用では血管神経性浮腫が増加するとの報告がある<sup>742)</sup>。また、デキストラン硫酸固定化セルロース、トリプトファン固定化ポリビニルアルコール、またはポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフエレーションを施行中、あるいはアクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜を用いた血液透析中の場合

は、ショックやアナフィラキシー様症状を発症する危険があるため、禁忌である。またシラザプリルは肝硬変のある患者では過度の血圧低下を起こすことがあるので使用しない。ACE 阻害薬の多くが腎排泄性であり、腎障害時は少量から投与すべきである。他の副作用、注意点は、基本的に ARB と同様である。

### 4) 直接的レニン阻害薬 (DRI)

直接的レニン阻害薬 (DRI) は日本では現在アリスキレンが唯一投与可能であり、保険診療上の適応症は高血圧症である。広義の RA 系阻害薬に属し、RA 系阻害の面では ARB、ACE 阻害薬と共通の作用を有するが、ARB、ACE 阻害薬とは異なりレニン酵素活性を阻害するために、血漿レニン活性 (PRA) は低下するが血漿レニン濃度は上昇する。アリスキレンは長い血中半減期 (40 時間) と高い組織移行性を有し、1 日 1 回の投与で長時間にわたる安定した降圧効果を示し、忍容性も良好である<sup>743, 744)</sup>。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 阻害薬が副作用などの理由によって使用できない場合に特に適応がある。降圧効果や副作用は ARB、ACE 阻害薬と同等であり<sup>745)</sup>、アルブミン尿合併糖尿病患者におけるアルブミン尿減少効果も ARB と同等との報告がある<sup>746)</sup>。

RA 系阻害薬との併用による蛋白尿減少効果の増強も報告されたが<sup>747)</sup>、RA 系阻害薬を含む従来治療へのアリスキレンの併用療法の効果を高リスク 2 型糖尿病患者で検討した ALTITUDE では、複合心血管・腎イベントのさらなる減少効果は認められず、高カリウム血症や低血圧の増加がみられた<sup>748)</sup>。そのため、ARB または ACE 阻害薬を投与中の糖尿病患者（ただし、ARB または ACE 阻害薬投与を含む他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く）では禁忌である。また、eGFR 60 mL/分/1.73m<sup>2</sup> 未満の CKD 合併高血圧においても、DRI と他の RA 系阻害薬 (ARB、ACE 阻害薬) の併用は原則禁忌である。

重大な副作用として、血管浮腫、アナフィラキシー、高カリウム血症、腎機能障害がある。また、イトラコナゾール、シクロスポリンとの併用、妊婦への投与は禁忌である。その他、両側性腎動脈狭窄例または

単腎の一側性腎動脈狭窄例では急速な腎機能の低下をきたすことがあるため、他の RA 系阻害薬 (ARB, ACE 阻害薬) と同様に原則禁忌である。

## 5) 利尿薬

日本人には食塩感受性高血圧が多く、降圧治療において減塩が重要であるが、減塩が困難な場合は利尿薬を少量から併用してもよい。SPRINT など大規模臨床試験において利尿薬の処方率は高く<sup>92)</sup>、また利尿薬単独でも心血管イベントの抑制効果が報告されており<sup>726, 749)</sup>、安価でもある。降圧薬として一般的にサイアザイド系利尿薬が使用され、腎機能的には eGFR 30mL/分/1.73m<sup>2</sup> 以上ではサイアザイド系利尿薬を用いる。サイアザイド系利尿薬は、遠位尿管でのナトリウム (Na) 再吸収を抑制することにより循環血液量を減少させるが、長期的には末梢血管抵抗を低下させることにより降圧する。サイアザイド系利尿薬はサイアザイド利尿薬とサイアザイド類似薬とに分類され、臨床効果上の優劣について議論があるが<sup>750, 751)</sup>、エビデンスが限られるため、JSH2019 では両者を併せてサイアザイド系利尿薬とした。

高度腎機能低下・末期腎不全患者 (eGFR 30mL/分/1.73m<sup>2</sup> 未満) ではまずループ利尿薬を投与するが、ループ利尿薬はヘンレ上行脚での NaCl の再吸収を抑制して利尿効果を発揮する。サイアザイド系利尿薬に比し、利尿作用は強いが降圧効果は弱い。効果不十分な場合には、ループ利尿薬とサイアザイド系利尿薬を併用することにより強い利尿効果が得られることがある<sup>736)</sup>。

利尿薬は特に高齢者、低レニン性高血圧、CKD 合併高血圧、糖尿病、インスリン抵抗性など食塩感受性が亢進した高血圧に効果が期待でき、減塩が困難な高血圧や浮腫を有するなど体液過剰を合併した高血圧、あるいは治療抵抗性高血圧に対する降圧薬としても有用であり、心不全の予防効果にも優れる<sup>92, 752)</sup>。また、近年では ARB との配合剤も処方されるが、RA 系阻害薬+利尿薬併用と RA 系阻害薬+Ca 拮抗薬併用を比較した ACCOMPLISH, GUARD, J-CORE などの試験では、RA 系阻害薬+Ca 拮抗薬併用は血圧変動改善、eGFR 維持、心血管・腎イベント抑制に優れたが<sup>350, 705, 753-755)</sup>、RA 系阻害薬+利尿薬併用は

アルブミン尿・蛋白尿減少に優れていた<sup>350, 705, 753-755)</sup>。

サイアザイド系利尿薬は少量 (配合剤では 1/4 相当量もあるが一般的には半量) から投与を開始することにより、副作用の発現を抑えて良好な降圧効果が得られる<sup>756)</sup>。また、他のクラスの降圧薬との併用によって降圧効果が増大するが、糖・脂質代謝に悪影響を与えるために  $\beta$  遮断薬との併用は勧められない。また、RA 系阻害薬との併用により蛋白尿減少効果に優れることが報告されているが<sup>705, 753, 754)</sup>、腎機能障害 (eGFR 低下)、季節性血圧変動に伴う夏期の過剰降圧、あるいは低 Na 血症、低カリウム (K) 血症に注意する必要がある。

利尿薬による副作用には、高尿酸血症、高中性脂肪血症、耐糖能低下など代謝系への悪影響に加えて、低 Na 血症 (高齢の小柄な女性や減塩療法下の高齢者では要注意である)<sup>757)</sup>、低 K 血症、低マグネシウム血症などの電解質異常への悪影響がある。サイアザイド系利尿薬による低 Na 血症はループ利尿薬に比較して発生頻度が高く、より重症例が多いとされ<sup>758, 759)</sup>、*SLCO2A1* (プロスタグランジン輸送蛋白) 遺伝子変異の低 Na 血症への関与が指摘されている<sup>760)</sup>。また、SHEP では利尿薬による低 K 血症がみられると予後の改善効果が消失したが<sup>761)</sup>、ALLHAT でも利尿薬投与に限らず低 K 血症は死亡率増加と関連しており<sup>762)</sup>、低 K 血症の予防は高血圧患者の死亡率低減のために重要である<sup>763)</sup>。低 K 血症の予防には ACE 阻害薬や ARB との併用、または K 製剤、MR 拮抗薬などの併用、さらには K 含量の多い柑橘類などの摂取指導が推奨される。頻度は少ないが重篤な副作用として光線過敏症、血小板減少症があげられる。

なお、ナトリウム・グルコース共輸送体 2 (SGLT2) 阻害薬は糖尿病治療薬として認可されており、利尿薬の分類には入らないが、大規模臨床試験を含めた臨床研究においてナトリウム利尿効果、降圧効果、そして心血管・腎イベント抑制作用の可能性が報告されている<sup>764)</sup>。そして、最近改訂された欧州心臓病学会 (ESC) / 欧州高血圧学会 (ESH) 2018 高血圧治療ガイドラインにおいても言及されているように、SGLT2 阻害薬の糖尿病合併高血圧における治療薬としての意義が注目されている<sup>236)</sup>。

## 6) $\beta$ 遮断薬 (含 $\alpha\beta$ 遮断薬)

$\beta$ 遮断薬は心筋 $\beta_1$ 受容体遮断による心拍数減少と心収縮力抑制による心拍出量の低下、腎臓でのレニン産生の抑制、中枢での交感神経抑制作用などによって降圧する。 $\beta_1$ 受容体選択性、内因性交感神経刺激作用の有無、親水性・親油性、作用持続時間などにより薬剤ごとの特性がある。初期には末梢血管抵抗は上昇するが長期的には元に戻る。 $\beta$ 遮断薬はJSH2014から第一選択薬には含まれていないが、主要降圧薬として位置づけられており、交感神経活性の亢進が認められる若年者の高血圧や労作性狭心症、心筋梗塞後、頻脈合併例、甲状腺機能亢進症などを含む高心拍出型症例、高レニン性高血圧、大動脈解離などに積極的な適応がある<sup>111, 534</sup>。 $\beta$ 遮断薬は一樣ではなく、大きく $\beta_1$ 選択性、非選択性、 $\alpha$ 受容体遮断作用を併せもつ薬剤に分けられ<sup>111, 534</sup>、ACC/AHA2017高血圧治療ガイドラインでもそれぞれの使用について言及されている<sup>111</sup>。一般的な高血圧に対して使用する場合は長時間作用型 $\beta_1$ 選択性の薬剤が使用されることが多い<sup>111, 765, 766</sup>。高血圧に対する $\alpha$  $\beta$ 遮断薬の降圧効果は小さく、特にカルベジロールは高血圧の有無とは関係なく収縮機能が低下した心不全に対して使用される<sup>767</sup>。 $\beta$ 遮断薬は高血圧の有無とは関係なく左室駆出率の低下した心不全治療の基本薬として使用され、わが国ではカルベジロールとビソプロロールがエビデンスに基づき保険適用がある<sup>768</sup>。心不全における使用法については急性・慢性心不全診療ガイドラインでも記載されているように、少量より時間をかけて段階的に増量していく<sup>768</sup>。

メタ解析においては、 $\beta$ 遮断薬は脳心血管病のイベント発症抑制に関しては他の降圧薬と同等だが、高齢者の脳卒中発症予防効果では劣るとの成績があり<sup>769</sup>、 $\beta$ 遮断薬の降圧効果の程度が弱い点と合わせ、欧米のガイドラインと同様に通常の第一選択薬に含めていない根拠になっている。また複合危険因子を有する高リスク高血圧患者を対象にした大規模臨床試験ASCOT-BPLAでは、Ca拮抗薬とACE阻害薬の併用に比し、 $\beta$ 遮断薬と利尿薬の併用は心疾患イベント発症抑制において劣っていた<sup>696</sup>。 $\beta$ 遮断薬は、単独または利尿薬との併用によって糖・脂質代謝に悪影響を及ぼすことがある<sup>679, 770, 771</sup>。したがって、

高齢者や糖尿病、耐糖能異常などの病態を合併する場合、その使用には注意を要する。しかし、 $\alpha$ 遮断作用による血管拡張性を併せもつ $\alpha\beta$ 遮断薬や脂溶性を有する $\beta_1$ 遮断薬、特にカルベジロールはRA系阻害薬との併用で代謝性副作用を示さなかったとの報告や、水溶性 $\beta$ 遮断薬と比較して糖尿病発症が少ないという報告もあり、長期の予後をみる臨床試験が必要である<sup>772, 773</sup>。しかし、現時点で、積極的適応のない成人高血圧患者に対してカルベジロールや脂溶性 $\beta_1$ 選択性薬剤であるビソプロロールの優位性を示す明らかなエビデンスはない (CQ6参照)。

$\beta$ 遮断薬は、気管支喘息などの閉塞性肺疾患、徐脈、II度以上の房室ブロック、レイノー症状、褐色細胞腫 ( $\alpha$ 遮断薬と併用しない場合や $\alpha\beta$ 遮断薬以外) に対しては禁忌ないし慎重投与となる。冠攣縮を誘発する可能性があるため、冠攣縮性狭心症例に用いる場合はCa拮抗薬と併用する。突然中止すると離脱症候群として、狭心症あるいは高血圧発作が生ずることがあるので、徐々に減量して中止する<sup>774</sup>。ベラパミルやジルチアゼムとの併用は、徐脈や心不全をきたしやすいので注意する。

## 7) $\alpha$ 遮断薬

交感神経末端の平滑筋側 $\alpha_1$ 受容体を選択的に遮断するため末梢血管拡張作用によって降圧を生じる。交感神経末端側の抑制系 $\alpha_2$ 受容体は阻害せず、特に長時間作用型では反射性頻脈が少ない。褐色細胞腫の血圧コントロールに使用される。早朝高血圧に対して眠前投与などの投与法が用いられている<sup>775</sup>。前立腺肥大を伴う排尿障害を有する高血圧患者には使用しやすい。初回投与現象 (first dose phenomenon) として起立性低血圧によるめまい、動悸、失神があるので、少量より開始し漸増する。

## 8) MR拮抗薬

スピロラクトン (SPL) やエプレレノン (EPL) などのMR拮抗薬は、腎臓の遠位尿細管および集合管のミネラルコルチコイド受容体 (MR) に作用してカリウム (K) の喪失なくナトリウム排泄を促進し降圧効果をもたらす。低レニン性高血圧に効果が期待でき、治療抵抗性高血圧に対しては少量か



ら中等量（例：SPL 25–50mg/日）の追加投与でさらなる降圧を期待できる<sup>776, 777</sup>。また原発性アルドステロン症に対する薬物療法において、中心的薬剤として使用される<sup>778</sup>。

アルドステロンは心血管系に対し障害作用を有するため、MR拮抗薬には臓器保護効果があり、心不全や心筋梗塞後において予後を改善することを示す大規模臨床試験が多い<sup>779, 780</sup>。慢性心不全に対するEPLの投与（1日1回25mgから開始し、最大用量は50mg）は効能・効果が認知されているが<sup>781</sup>、中等度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス 30 mL/分以上 50 mL/分未満）では1日1回隔日25mgから投与を開始し、最大用量は1日1回25mgである。蛋白尿を減少させる効果も確認されているが<sup>782, 783</sup>、RA系阻害薬との併用や腎機能障害、心不全などで高K血症を生じることがあり、注意を要する。また、高血圧患者ではEPLによる高K血症が生じうるため、K製剤の投与中およびアルブミン尿または蛋白尿を呈する糖尿病性腎症、および中等度以上の腎障害（クレアチニン・クリアランス 50 mL/分未満）の患者には禁忌である。なお、糖尿病性腎症以外で腎機能正常の患者には、血圧低下、蛋白尿減少を目的としてEPLを投与できる。SPLにはこの制限がないが、同様に高K血症に注意する。SPLは男性の女性化乳房・陰萎、女性では月経痛などの副作用があるが、EPLはそれらの副作用が少ない。

2019年春に新規の非ステロイド型MR拮抗薬エサキセレノンの製造販売が承認された。エサキセレノンは、エプレレノンと同様にカリウム製剤の併用は禁忌であるが、アルブミン尿または蛋白尿を伴う糖尿病患者や中等度の腎機能障害（eGFR 30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>以上 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満）のある患者において慎重投与とされ、高カリウム血症には注意が必要である。

## 9) 中枢性交感神経抑制薬

メチルドパ、クロニジン、グアナベンズが用いられる。RA系阻害薬、Ca拮抗薬、サイアザイド系利尿薬を使用しても降圧目標に到達しない場合に、MR拮抗薬、β遮断薬、α遮断薬に次いで中枢性交感神経抑制薬や血管拡張薬の追加が考慮される<sup>784–787</sup>。

メチルドパは、本態性高血圧患者のランダム化比較試験（RCT）を統合した解析から、プラセボと比較して有意な降圧効果を示したが<sup>787</sup>、立ちくらみの副作用に注意すべきである。メチルドパは腎機能障害症例に使用できる。妊娠初期からも、また妊娠20週を過ぎて発症する妊娠高血圧症候群にも安全に使用できる<sup>788</sup>。

クロニジンやグアナベンズは交感神経中枢である延髄吻側腹外側領域のα<sub>2</sub>受容体を刺激することによって交感神経活動を抑制し降圧する。おもに早朝高血圧に対して眠前に投与される。一方で眠気、口渇、倦怠感、陰萎など副作用が多い。突然中止すると離脱症状が出現する。ナトリウムおよび水分貯留がみられることから利尿薬の併用が必要となることがある。クロニジン、グアンファシンは小児および成人の注意欠陥多動障害（ADHD）に使用されるが、低血圧、徐脈を起こすので注意が必要である<sup>789</sup>。

## 10) 古典的な血管拡張薬

ヒドララジンは直接に血管平滑筋に作用して血管を拡張させる<sup>784</sup>。速効性があるので高血圧緊急症に用いられる。妊娠初期からも、また妊娠20週を過ぎて発症する妊娠高血圧症候群にも安全に使用できる。副作用として狭心症、頭痛、動悸、頻脈、浮腫がみられる。劇症肝炎の報告もあり肝障害者への投与は禁忌である。連用で全身性エリテマトーデス様の症状が発現することがある。

## 6. 治療抵抗性高血圧およびコントロール不良高血圧の対策

### 1) 定義と頻度

降圧薬の投与を受けても血圧のコントロールが目標値に到達していない患者は多い。治療抵抗性高血圧は、利尿薬を含むクラスの異なる3剤の降圧薬を用いても血圧が目標まで下がらないものと定義される<sup>790</sup>。4剤以上の降圧薬で血圧が目標値に到達しているものも、コントロールされた治療抵抗性高血圧である。しかし、厳密な意味での治療抵抗性高血圧は、十分な生活習慣の修正を行ったうえで、利尿薬を含む適切な用量の降圧薬を投与しても目標血圧まで下



## POINT 5b

【治療抵抗性高血圧およびコントロール不良高血圧の対策】

1. 治療抵抗性高血圧およびコントロール不良高血圧においては、食塩過剰摂取・肥満・飲酒などの生活習慣、服薬アドヒアランス不良、白衣高血圧・白衣現象、降圧薬の不適切な選択や用量、睡眠時無呼吸症候群、原発性アルドステロン症などの二次性高血圧、腎機能低下や体液量増加、ストレス、他薬剤による降圧効果の減弱、などの要因を考慮する。
2. 十分な問診を行い、患者とのコミュニケーションをとり、生活習慣の修正および服薬指導を行う。降圧治療では、利尿薬を含む作用機序の異なる薬剤を多剤併用する。降圧薬は十分な用量を使用し、服薬の回数や時間を考慮する。
3. MR拮抗薬は治療抵抗性高血圧への追加薬として降圧に有用である。
4. 臓器障害が存在する可能性が高いこと、高リスク群を多く含み、心血管病の発症も多いこと、二次性高血圧の可能性があることから、適切な時期に高血圧専門医の意見を求める。

がらない状態である<sup>791)</sup>。また、2-3剤の降圧薬でコントロール不良であるが定義を満たさないものや利尿薬が使用されていない場合は、コントロール不良高血圧として扱い、治療抵抗性高血圧と同様な対策をとることが実際的と考えられる。コントロール不良および治療抵抗性高血圧であっても、表5-3にあげるような要因を修正することで、十分な降圧を得られることがある。5剤以上を用いても血圧が目標値に達しない高血圧は難治性高血圧と定義されている<sup>792-794)</sup>。治療抵抗性高血圧や難治性高血圧は、臓器障害を有するものや脳心血管病の高リスクの患者を多く含むため、適切な時期に高血圧専門医へ紹介することが望ましい<sup>790, 792, 795)</sup>。

治療抵抗性高血圧の割合は、診断基準や目標血圧値、対象とする集団により異なる。その割合は一般診療においては数%程度とされているが、腎臓内科や高血圧の専門外来では半数以上の場合もある<sup>796)</sup>。治療中の高血圧患者961,035例のメタ解析では、治療抵抗性の割合は20件の観察研究で13.7%、4件の

RCTでは16.3%と報告されている<sup>797)</sup>。わが国の報告では、実地医家を主としたJ-HOME研究において、3剤以上服薬しても自宅または病院で血圧コントロールが不十分な患者は13%であった<sup>101)</sup>。しかし、前述した厳密な定義を満たす治療抵抗性高血圧の頻度はより低いと考えられるが、実際の数値は明らかではない。また、従来はおもに140/90mmHg未満に到達していない場合の治療抵抗性高血圧の割合が報告されていたが、今後、より低い降圧目標が設定された場合、治療抵抗性高血圧の割合は大きくなることが考えられ、経年変化の単純な比較は難しくなる。なお、難治性高血圧の頻度は欧米および東アジアの高血圧患者のコホートで0.5-1.7%<sup>792-794)</sup>と報告されている。

## 2) 治療抵抗性を示す要因と対策

治療抵抗性あるいはコントロール不良高血圧を示す症例については、その要因を考慮し、適切な対策をとることが重要である。コントロール不良につながる要因は多いが、小さすぎるカフの使用や偽性高血圧（第2章1.「1）診察室血圧測定」参照）などにより正確な血圧値が捉えられていないこと、白衣高血圧・白衣現象などの血圧測定に関連する問題、服薬アドヒアランスの不良、食塩過剰摂取や肥満、飲酒過多など患者の生活習慣に関わる問題、睡眠時無呼吸症候群、体液量過多など患者の病態、降圧薬の組合せや用量、薬効持続時間の問題、血圧を上昇させたり降圧薬の作用を減弱するような薬物や食品の摂取、二次性高血圧、などがあげられる（表5-3）。これらのなかでは、白衣高血圧・白衣現象<sup>798)</sup>、アドヒアランス不良<sup>799)</sup>、睡眠時無呼吸症候群<sup>800)</sup>が高頻度にみられることが示されており、二次性高血圧も少なくない。

また、降圧薬の使用を含め、医師に原因がある場合も多いことが指摘されている<sup>801, 802)</sup>。ガイドラインに沿って降圧治療の強化が必要な場合でも、医療者側がそれを行わないことをClinical inertia（イナーシャ、慣性、非対応）とよぶ。本来の定義であれば、これらの要因について対策が取られたうえでの血圧コントロール不良が治療抵抗性高血圧や難治性高血圧となるため、十分に対策が取られていない場合を

**表5-3 高血圧治療における治療抵抗性およびコントロール不良高血圧の要因と対策**

要因	対策
血圧測定上の問題 小さすぎるカフ(ゴム囊)の使用 偽性高血圧	カフ幅は上腕周囲の40%, かつ, 長さは少なくとも上腕周囲を80%取り囲むものを使用する 高度な動脈硬化に注意する
白衣高血圧, 白衣現象	家庭血圧, 自由行動下血圧測定により確認する
服薬管理の問題 (服薬アドヒアランス不良)	十分な説明により服用薬に対する不安を取り除く, 副作用がでていれば他剤に変更する 繰り返す薬物不適応には精神的要因も考慮する, 経済的問題も考慮する 患者の生活に合わせた服薬スケジュールを考える, 医師の熱意を高める
生活習慣の問題 食塩摂取の過剰 肥満(エネルギー摂取過剰, 運動不足) 過度の飲酒	減塩の意義と必要性を説明する, 管理栄養士と協力して繰り返し指導する エネルギー制限や運動について繰り返し指導する エタノール 20-30 mL/日以内にとどめるよう指導する
睡眠時無呼吸症候群	CPAP(持続陽圧呼吸)など適切な治療を行う(P129参照)
体液量過多 利尿薬の使い方が適切でない  腎障害の進行	3種以上の併用療法では, 1薬を利尿薬にする, 腎機能低下例(eGFR 30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> 未満)ではループ利尿薬を選択する, 利尿薬の作用持続を図る 減塩を指導し, 上に述べた方針に従い利尿薬を用いる
降圧薬の組合せ, 用量が不適切 薬効持続が不十分	異なる作用機序をもつ降圧薬を組み合わせる, 利尿薬を含める, 十分な用量を用いる 早朝高血圧, 夜間高血圧の場合は, 降圧薬を夜または夕に用いる
血圧を上昇させる薬物や食品	非ステロイド性抗炎症薬, 副腎皮質ステロイド, カンゾウ(甘草)を含む漢方薬, グリチルリチン製剤, 経口避妊薬, シクロスポリン, エリスロポエチン, 抗うつ薬, 分子標的薬などを併用していれば, 可能であれば中止あるいは減量する, 各薬物による昇圧機序あるいは相互作用に応じた降圧薬を選択する
二次性高血圧	特徴的な症状・所見の有無に注意し, スクリーニング検査を行う, 高血圧専門医に紹介する

偽性治療抵抗性高血圧や偽性難治性高血圧とすることもある。

白衣現象による見かけの治療抵抗性あるいはコントロール不良高血圧の場合は, 家庭血圧や24時間血圧がコントロールされていれば, 降圧治療の強化は不要であろう。白衣高血圧型の治療抵抗性高血圧は, 真の治療抵抗性高血圧に比べて臓器障害は軽度で予後は良好であることが示されている<sup>798, 803)</sup>。

患者のアドヒアランスも重要である。治療抵抗性高血圧患者では23-65%が服薬アドヒアランス不良とされている<sup>804)</sup>。

血圧コントロールとその要因に関して調べた調査では, 医師の治療に対する姿勢がもっとも大きな要因であった<sup>801)</sup>。さらに説明が不十分で患者が治療を十分に受け入れていない場合, 医師が降圧薬の副作用に気づかない場合は, 患者の服薬アドヒアランスの不良に結びつく。血圧コントロールの向上のためには, 医師をはじめとする医療者の治療に対する積極性, 患者の高血圧治療に対する認知度を上げる努力, 生活習慣修正への励まし, 適切な降圧薬の選択

が重要である。また, 患者の経済的, 心理的問題に対しても配慮が必要であろう。患者から医師への適切な情報提供, 24時間自由行動下血圧測定(ABPM)や家庭血圧の利用, メディカルスタッフへの教育などのインナーシャへの対応により血圧コントロールが改善することがメタ解析により報告されている<sup>802)</sup>。

食塩の過剰摂取や, 利尿薬が用いられていないか適切に使用されていない場合, 腎機能が低下している場合では, 体液量過多に起因する治療抵抗性を示すことが多い。この場合は, 利尿薬の適切な使用が効果的である。また, 治療抵抗性高血圧患者においても, 厳格な食塩制限が降圧に有効であることが示されている<sup>805)</sup>。

十分な血圧コントロールが得られない患者の場合, まず表5-3にあげた各種の要因がないかどうかを検討する。二次性高血圧を示唆する所見がなく, 血圧測定や服薬状況に問題がなく, 3剤以上の降圧薬でも満足な降圧効果が得られない場合は, 減塩などの生活指導を再度行う。

降圧薬治療の対応について表5-4にまとめる。も

**表5-4 治療抵抗性高血圧およびコントロール不良高血圧への薬物治療**

Ca拮抗薬、ACE阻害薬/ARB、利尿薬の3剤で目標血圧に達しない場合

1. 増量、または服薬法変更（1日2回あるいは夜1回に）
2. MR拮抗薬の追加（血清カリウムに注意）
3. 交感神経抑制薬（ $\alpha\beta$ 遮断薬、 $\beta$ 遮断薬、 $\alpha$ 遮断薬）の追加
4. さらなる併用療法
  - a. 中枢性交感神経抑制薬の追加
  - b. 血管拡張薬（ヒドララジンなど）の追加
  - c. ジヒドロピリジン系、非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬の併用
  - d. ARB、ACE阻害薬、直接的レニン阻害薬のうち、2種の併用（血清カリウム、腎機能に注意）
  - e. サイアザイド系利尿薬、ループ利尿薬の併用
5. 適切な時期に高血圧専門医に相談

し利尿薬が使用されていない場合は使用を開始し、使用されていれば用量と種類の調整を試みる。利尿薬の適正用量については、本章5.「5）利尿薬」および巻末の降圧薬一覧を参照されたいが、電解質、代謝などへの影響に注意しながら、推奨用量より高用量の使用を検討する。腎機能がeGFR 30mL/分/1.73m<sup>2</sup>以上の場合には、サイアザイド系利尿薬を選択する。トリクロルメチアジドであれば1mg/日より開始し、血圧コントロールが不十分な場合は2mg/日まで用いる。eGFR 30mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満の場合はループ利尿薬を選択する。ループ利尿薬のうちフロセミドは、作用時間が短いため1日複数回の投与が必要である。より作用時間の長い薬剤を用いることも勧められる。

利尿薬以外では、作用機序の異なる複数の降圧薬を併用する。降圧薬の選択については、積極的適応がある薬剤を優先するが、Ca拮抗薬とARBあるいはACE阻害薬が主体となるであろう。また、血圧コントロールには十分な量を用いることが重要である。Ca拮抗薬、ARBあるいはACE阻害薬と利尿薬の3剤併用でも降圧が不十分な場合は、薬剤を増量する、朝1回を朝夜の2回または夜1回の服薬に変更する、さらに降圧薬を追加する、などにより血圧コントロールを図るべきである。治療抵抗性高血圧では、降圧薬の作用持続時間が不十分であると、降圧が十分でない時間帯が生じやすい。すべての時間の血圧を目標のレベルに低下させるため、朝夕の家庭血圧での評

価や24時間ABPMによる血圧日内変動の評価を行い、降圧薬の種類のみならず、投薬時間も調節することが望ましい。降圧薬の眠前投与により、治療抵抗性高血圧患者の24時間血圧や夜間血圧が低下し、降圧目標達成率が高まることが示されている<sup>806)</sup>。

併用療法については、MR拮抗薬の追加投与により有効な降圧が得られることが示されており、追加薬としての使用が推奨される<sup>776, 777, 807)</sup>（CQ5参照）。また、 $\alpha\beta$ 遮断薬や $\alpha$ 遮断薬、 $\beta$ 遮断薬といった交感神経抑制薬の併用を考慮する。それでも血圧コントロールが不良な場合には、 $\alpha$ メチルドパなどの中枢性交感神経抑制薬や、ヒドララジンなどの血管拡張薬が候補となる。また、原則として同じクラスの薬物の重複は避けるが、ジヒドロピリジン系や非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬の併用、ACE阻害薬あるいは直接的レニン阻害薬とARBの併用、サイアザイド系利尿薬とループ利尿薬の併用を試みることもある。なお、このような多剤併用や高用量投与の際には、副作用や過度の血圧低下が起こりやすいため、十分な注意が必要であり、適切な時期に高血圧専門医に相談することが望ましい。

### 3) 腎交感神経デナベーション

カテーテルによる腎交感神経デナベーション（RDN）とは、大腿動脈から挿入したカテーテルを腎動脈に誘導し、血管内膜側から高周波を発生させ外膜に局在する腎神経を焼灼し、血圧を低下させる最新の医療技術である。2009年に初めて治療抵抗性高血圧に臨床応用され、その後も降圧薬での治療と比較し、診察室血圧や24時間血圧測定値を明らかに低下させることが報告され臨床応用が期待された<sup>808-810)</sup>。しかしながら、2014年に発表された単盲検比較試験であるSYMPPLICITY-3において<sup>811)</sup>、RDNが偽手術群を対照として、RDNの安全性は問題ないものの、血圧低下への効果に対しては偽手術群と差がないという結果となり、本治療が改めて見直されることとなった。わが国で行われていた臨床試験も目標症例数に達せず中止となり、結果は、RDN群での診察室血圧および24時間血圧値は、薬物療法群と比べて、低下の傾向はあるものの有意ではなかった<sup>812)</sup>。SYMPPLICITY-3の結果により、治療手技、焼灼部位、患者要因の



差などが、本治療の効果の有無に差が出る可能性が示唆された<sup>813, 814)</sup>。以後、機器開発が進み、高周波だけでなく超音波を用いた機器に加え、患者選択の厳格な基準が設けられた臨床試験が行われている。未治療、軽症・中等症高血圧症例を対象にした、RDN群と偽手術群の盲検比較試験において、診察室血圧と24時間血圧値がRDN術群で有意に低下したこと

が報告されている<sup>815-817)</sup>。長期的な血圧低下効果や安全性の問題、すべての症例に効果があるわけではないこと、RDNの成功を確かめる手段が血圧評価によるものしかないことなど、未解決な問題が多い治療ではあるが、治療抵抗性高血圧だけでなく、軽症高血圧症例への非薬物療法の高血圧治療手段としても期待される。

## CQ5

### 治療抵抗性高血圧に対してMR拮抗薬の投与を推奨するか？

▶MR拮抗薬は、治療抵抗性高血圧に対してさらなる降圧を図るための追加薬としての使用を推奨する。

推奨の強さ 2 エビデンスの強さ B

#### エビデンスの総括

4件のランダム化比較試験(RCT)のメタ解析において、治療抵抗性高血圧を呈する患者への25-50mg/日のスピロラクトン追加投与は、プラセボおよびドキサゾシンやビソプロロールと比較して診察室血圧および診察室外血圧を有意に低下させることが明らかになった。ただし、いずれの試験も観察期間が短く、患者背景も不均一であり、脳心血管病の発症に対する長期的な抑制効果や有害事象の発症への影響に関しては不明である。またエブレレノンなど他のMR拮抗薬も、スピロラクトンと同様に治療抵抗性高血圧に対して有用であると推察されるが、十分な報告がないため、今後の検討が必要である。

#### 解 説

治療抵抗性高血圧は、生活習慣の修正を行ったうえで、利尿薬を含む適切な用量の3剤の降圧薬(Ca拮抗薬、ACE阻害薬/ARB、サイアザイド系利尿薬など)を投与しても血圧が目標値まで下らない状態である<sup>791)</sup>。治療抵抗性高血圧の病因について、アルドステロンの関与<sup>818)</sup>やミネラルコルチコイド受

容体(MR)拮抗薬の追加投与の降圧効果についてはこれまで種々の報告があり、原発性アルドステロン症の有無に関わらずMR拮抗薬の追加投与が降圧に有効であることが報告されてきた<sup>819, 820)</sup>。治療抵抗性高血圧に対して、原発性アルドステロン症スクリーニングなどの適切な対策をとったうえで、次に追加する降圧薬としてMR拮抗薬がもっとも降圧効果に優れていることを示すことができれば、薬剤選択に有益な情報となると考えられる。

そこで、本ガイドライン作成にあたり、治療抵抗性高血圧を呈する患者におけるMR拮抗薬追加投与の有用性を検証するために、PubMed, Cochrane Library, 医中誌で、治療抵抗性高血圧に対してMR拮抗薬を投与し血圧に対する影響を検討した論文を抽出した。RCTおよびメタ解析を施行した8件に絞りこみ、最終的に4試験<sup>807, 821-823)</sup>がメタ解析の対象になると判断した。本CQを検証するにあたり、この4試験を対象としてメタ解析を施行しているLiuら<sup>777)</sup>およびZhaoら<sup>776)</sup>の2つの論文をエビデンスグレードが高いと判断し採用した。なお、エブレレノンや新規MR拮抗薬を用いた研究は少数であり、十分なエビデンスグレードを満たすと判断できず今回は除外している。



本研究のメタ解析の結果では、スピロノラクトン追加投与は、プラセボや対照薬と比較し診察室血圧において収縮期血圧で15.73mmHg、拡張期血圧で6.21mmHg、診察室外血圧（家庭血圧およびABPM）において収縮期血圧で8.70mmHg、拡張期血圧で4.12mmHg有意に低下させることが明らかとなった。高カリウム血症（ $\geq 5.0\text{mmol/L}$ ）や腎不全などの有害事象はスピロノラクトン投与群で対象薬剤と比べてやや多い傾向はあるが有意な差は認めず、二次評価に残った6件のRCT（腎障害や透析患者含む）すべてを解析した報告でも、高カリウム血症（ $\geq 5.0\text{mmol/L}$ ）を起こしたのは524人中15人（2.9%）のみで、これが原因で脱落したのは3人（0.6%）と非常に少なかった。スピロノラクトン投与前や投与期間中の血清カリウム値や腎機能を十分モニターすることで対応することが可能であると判断できる。男性の女性化乳房・陰萎、女性の月経痛などの副作用も十分にモニターを行うことが前提ではあるが、スピロノラクトンは廉価で可用性も高く、優れた降圧効果を考慮すると、治療抵抗性高血圧ではスピロノラクトン追加を考慮すべきである。

以上より、治療抵抗性高血圧を呈する患者に対して25-50mg/日のスピロノラクトン追加投与は、治療抵抗性高血圧に対してさらなる降圧を図るための追加薬としての使用が推奨されると考えられた。た

だし、これらのいずれの研究も観察期間が短く、患者背景も不均一であり、長期的な脳心血管病イベントの抑制効果や有害事象の発症への影響に関しては不明である。わが国でのMR拮抗薬の治療抵抗性高血圧に関する研究も、エプレレノンや新規MR拮抗薬の治療抵抗性高血圧に対する効果に関する世界的な研究も、まだ十分な報告がなされていないため今後のさらなる検討が必要である。

### 文献検索

“mineralocorticoid receptor antagonists”, “hypertension”, “resistant”, “Practice”, “Guideline”, “Randomized Controlled Trial”, “Meta-Analysis”という検索語を組み合わせ、2017年6月までの文献をPubMed, Cochrane Library, 医中誌で検索し、検索結果から本CQに関する論文を抽出した。結果140件の文献がヒットし、8件の文献がメタ解析の対象になりうるものと同定された。これらのうち4件の文献が最終的に除外され、4件の文献がメタ解析の対象となった。この4件のうち、1件が全例に2型糖尿病を合併、さらに1件はステージ2および3のCKDを合併している治療抵抗性高血圧の患者を対象としていた。最終的にはこの4件を対象としてメタ解析を施行している2つの論文を採用した。

## CQ6

### 積極的適応がない高血圧に対して、 $\beta$ 遮断薬であるカルベジロールやビソプロロールは第一選択薬として推奨できるか？

▶ 積極的適応がない高血圧に対して、 $\beta$ 遮断薬であるカルベジロールやビソプロロールは第一選択薬として積極的には推奨しない。

推奨の強さ 2 エビデンスの強さ D

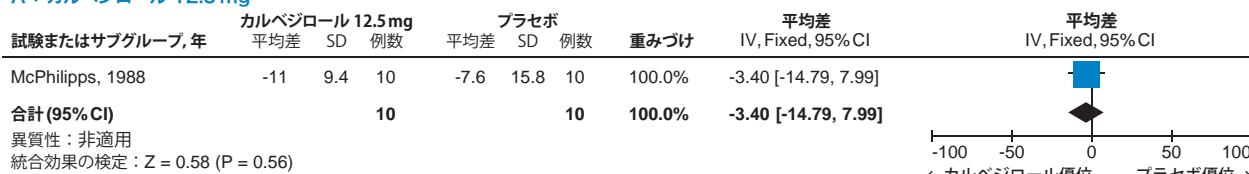
#### エビデンスの総括

8件のランダム化比較試験（RCT）では、アウトカムとして脳心血管死亡率、全死亡、低血圧、徐脈

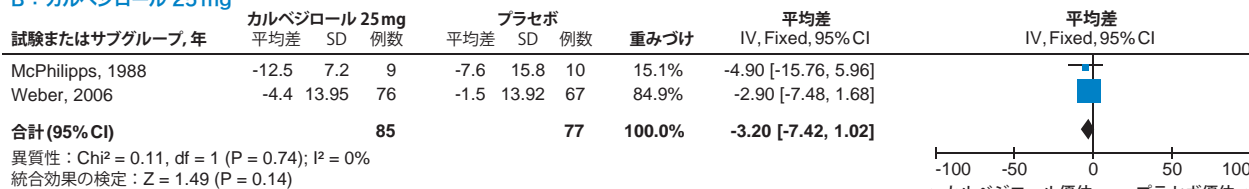
について評価したものはなかった。8件のRCTに基づくメタ解析では、プラセボとの比較において、ビソプロロールの血圧低下作用に関して、5mg/日（収縮期血圧〔SBP〕平均差 -5.75mmHg, 95%信頼区

図CQ 6-1 カルベジロールの収縮期血圧低下作用 (vs. プラセボ)

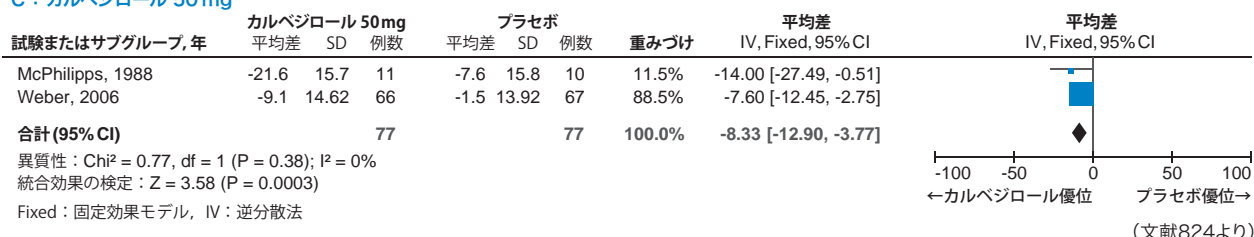
A : カルベジロール 12.5 mg



B : カルベジロール 25 mg



C : カルベジロール 50 mg



間 [CI] -6.38--5.13), 10mg/日 (同 -6.96mmHg, 95% CI -11.06--2.56), 20mg/日 (同 -7.60mmHg, 95% CI -12.64--2.56) と, いずれの用量でも有意な血圧低下作用を認めたが, カルベジロールについては非一貫性が深刻であった。カルベジロールに関する2件のRCTに基づくメタ解析では, プラセボとの比較において, その他の有害事象に増加は認められなかった。血圧低下作用, その他の有害事象を評価した研究について, 出版バイアスは認められなかった。

## 解 説

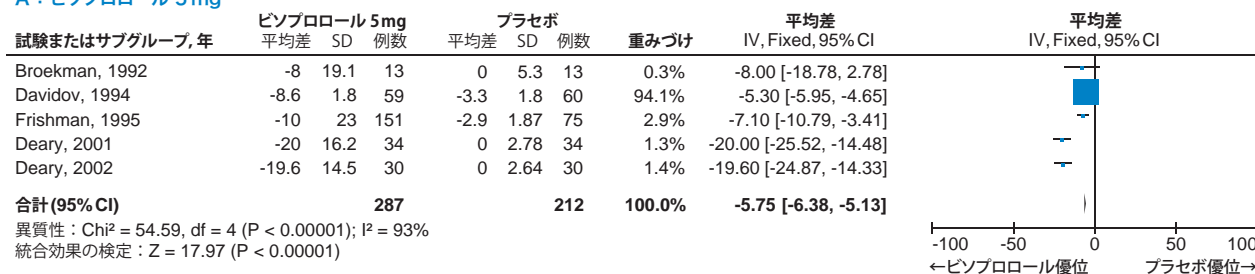
JSH2014では, 積極的適応がない場合の高血圧に対して最初に投与すべき降圧薬として, Ca拮抗薬, ARB, ACE阻害薬, 利尿薬のなかから選択することになっており,  $\beta$ 遮断薬は第一選択薬に含まれていなかった。 $\beta$ 遮断薬として, 従来はアテノロールやプロプラノロールがおもに使用されてきたが, 現在はこれらの薬剤の後に使用可能となり, 使用頻度がより多いカルベジロールやビソプロロールが治療薬の中心である。一方で, これまでの $\beta$ 遮断薬のエビデンスとして用いられていたのは主としてアテノロー

ルであり, カルベジロールやビソプロロールなどの $\beta$ 遮断薬に関するエビデンスが取り入れられていなかった。そこで, 積極的適応がない場合の高血圧に対する第一選択薬としてこれらの $\beta$ 遮断薬が推奨されるかどうかについて検証した<sup>824)</sup>。

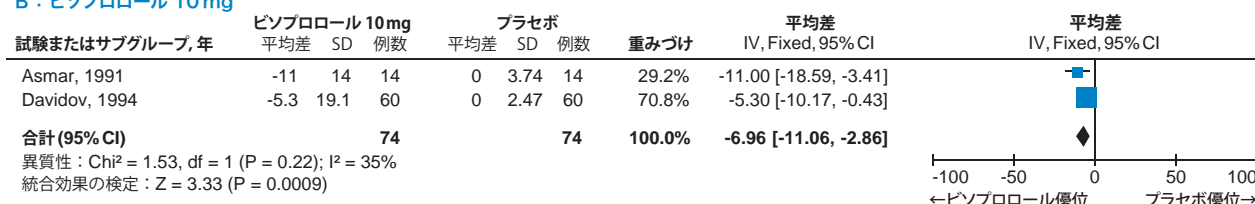
血圧低下作用については, カルベジロールのプラセボに対するRCTが2件<sup>825, 826)</sup>あった。カルベジロール50mg/日投与では, プラセボに比して有意な血圧低下を認めたが (SBP平均差 -8.33, 95% CI -12.90--3.77), カルベジロール12.5mg/日<sup>826)</sup>あるいは25mg/日<sup>825, 826)</sup>投与では, プラセボと差がなかった (図CQ6-1)。ビソプロロールの血圧低下作用に関するRCTは6件<sup>827-832)</sup>あり, そのメタ解析では, プラセボとの比較において, ビソプロロール5mg/日 (SBP平均差 -5.75, 95% CI -6.38--5.13), 10mg/日 (SBP平均差 -6.96, 95% CI -11.06--2.86), 20mg/日 (SBP平均差 -7.60, 95% CI -12.64--2.56) といずれの用量においても有意な血圧低下作用を認めた (図CQ6-2)。ビソプロロールの血圧低下作用に関しては, 対照がプラセボあるいは無治療, もしくは介入薬の用量別での検討で対照群がないものであり, 非直接性は深刻と判断した。ランダム化や盲検化が十

図CQ6-2 ビソプロロールの収縮期血圧低下作用 (vs. プラセボ)

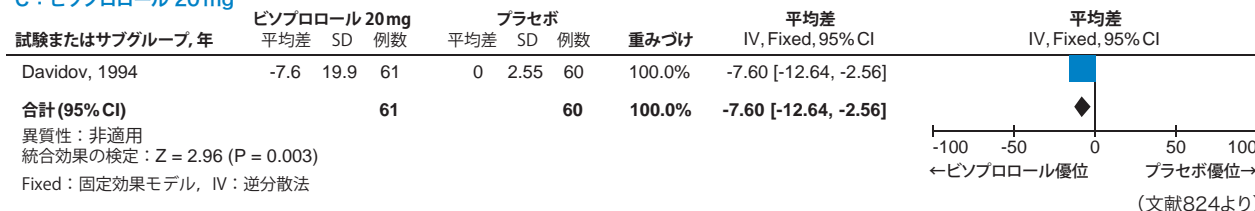
## A : ビソプロロール 5 mg



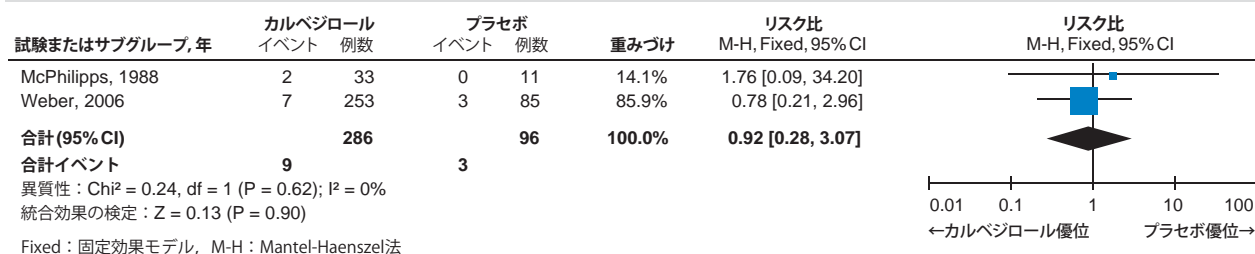
## B : ビソプロロール 10 mg



## C : ビソプロロール 20 mg



図CQ6-3 カルベジロールの有害事象発現率 (vs. プラセボ)



分ではない文献が多く、バイアスリスクも深刻と判断した。また、深刻な非一貫性も認められた。以上より、2レベルグレードダウンし、最終的なエビデンスの確実性は非常に弱いと判断した。

これら8件のRCTでは、アウトカムとして脳心血管死亡率、全死亡、低血圧、徐脈について評価したものはなかった。

その他の有害事象については、カルベジロールに関する2件のRCTに基づくメタ解析では、プラセボとの比較において増加は認められなかった (図CQ6-3)。しかし、これらの検討では、ランダム化や盲検化が十分ではなく、バイアスリスクは深刻と判断した。非直接性、出版バイアス、非一貫性の深

刻な問題は認められなかったが、バイアスリスクに深刻な問題があるため、1レベルグレードダウンし、最終的なエビデンスの確実性は中と判断した。ビソプロロールに関するRCTはなかった。

以上より、積極的適応がない高血圧に対して、 $\beta$ 遮断薬であるカルベジロールやビソプロロールは第一選択薬として積極的に推奨はできないと考えられる。

## 文献検索

PubMedならびにCochrane Libraryで2017年8月までの期間で検索を行い、検索結果のなかから本CQに関するRCTの論文を抽出した。

## 第 6 章

# 臓器障害を合併する高血圧

### POINT 6a

1. 脳梗塞の超急性期で血栓溶解療法を行った患者では、治療後 24 時間以内は 180/105 mmHg 未満にコントロールする。
2. 脳梗塞で血栓溶解療法の対象にならない発症 24 時間以内の超急性期、急性期（発症 2 週間以内）では、収縮期血圧 220 mmHg、拡張期血圧 120 mmHg を超える高血圧が持続する場合や、大動脈解離・急性心筋梗塞・心不全・腎不全などを合併している場合は、慎重に降圧療法を行う。著しい低血圧（ショック）は輸液、昇圧薬などで速やかに是正するよう強く勧められる。
3. 脳梗塞の慢性期（発症 1 ヶ月以降）では、130/80 mmHg 未満を降圧目標とする。両側頸動脈高度狭窄、脳主幹動脈閉塞を有する症例、また未評価の場合は特に下げすぎに注意し、140/90 mmHg 未満を目標とする。
4. 脳出血急性期の血圧は、できるだけ早期に収縮期血圧 140 mmHg 未満に降下させ、このレベルを維持することを考慮してもよいが、降圧に伴う腎機能障害に注意を要する。慢性期では 130/80 mmHg 未満を目標とする。
5. 発症から脳動脈瘤処置までの破裂脳動脈瘤によるくも膜下出血では、再出血予防のために積極的に降圧することを考慮してもよい。
6. 脳血管障害超急性期に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プルシドの微量点滴静注などである。急性期では、可能な症例は経口降圧薬に変更する。ニフェジピンの舌下投与は急激な血圧低下を引き起こす危険があるので用いない。
7. 脳血管障害患者に推奨される経口降圧薬は、Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬、ARB、利尿薬である。

### 1. 脳血管障害

わが国では、高血圧性臓器障害に占める脳血管障害の割合が大きく、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大きく、急性期の血圧管理をどのように行うのかがまず問題となる。特に超急性期における脳梗塞再灌流療法（血栓溶解療法や血管内治療）時の適切な降圧療法のあり方の検討は重要な課題となっている。さらに、高血圧は脳血管障害患者の再発に関与するもっと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必要である。脳血管障害を合併する高血圧患者では、臨床病型、発症後の時間、重症度、年齢、抗血栓薬の使用状況などを考慮し、降圧対象、降圧目標を決める。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血圧管理も重要である。

JSH2019 における脳血管障害を合併する高血圧の治療のまとめを表 6-1 に示す。

#### 1) 超急性期・急性期

発症 24 時間以内の超急性期、脳血管障害発症 1-2 週間以内の急性期には、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血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徐々に降圧する。脳梗塞では発症 24 時間以内、脳出血では数日以内に下降し始める場合が多い<sup>833, 834)</sup>。

高血圧に伴い脳血流自動調節域は右方（血圧の高い方）へシフトしているが<sup>835)</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プラ領域（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



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
<b>超急性期</b> (脳梗塞患者で、血栓溶解療法*1予定の場合) (発症24時間以内)	脳梗塞 発症4.5時間以内	血栓溶解療法予定患者*1 SBP>185 mmHgまたは DBP>110 mmHg	血栓溶解療法施行中および施行後24時間: <180/105 mmHg, 前値の85-90%	ニカルジピンなどCa拮抗薬の微量点滴静注
<b>急性期</b> (発症2週以内)	脳梗塞	SBP>220 mmHgまたは DBP>120 mmHg	前値の85%	ニカルジピンなどCa拮抗薬の微量点滴静注 または経口薬(Ca拮抗薬, ACE阻害薬, ARB, 利尿薬)
	脳出血	SBP>140 mmHg	SBP<140 mmHg*2	
	くも膜下出血 (破裂脳動脈瘤で発症から脳動脈瘤処置まで)	SBP>160 mmHg	前値の80%*3	
<b>慢性期</b> (発症1ヵ月以後)	脳梗塞 (両側頸動脈高度狭窄や脳主幹動脈閉塞なし) 脳出血 くも膜下出血	SBP≥130 mmHg	<130/80 mmHg	経口薬(Ca拮抗薬, ACE阻害薬, ARB, 利尿薬)
	脳梗塞 (両側頸動脈高度狭窄や脳主幹動脈閉塞あり, または未評価の場合)	SBP≥140 mmHg	<140/90 mmHg	

SBP:収縮期血圧, DBP:拡張期血圧, MBP:平均動脈血圧

\*1 血栓回収療法予定患者については、血栓溶解療法に準じる。

\*2 重症で頭蓋内圧亢進が予想される症例では、血圧低下に伴い脳灌流圧が低下し、症状を悪化させる、あるいは急性腎障害を併発する可能性があることに留意する。

\*3 重症で頭蓋内圧亢進が予想される症例、急性期脳梗塞や脳血管攣縮の併発例では血圧低下に伴い脳灌流圧が低下し症状を悪化させる可能性があるため慎重に降圧する。

増大をきたす可能性がある<sup>836)</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を拡張し、病巣部の血流は逆に減少する、いわゆる脳内盗血現象を生ずることがある。これらのことより、脳梗塞急性期の積極的な降圧治療には留意が必要である<sup>837)</sup>。一方で、脳出血の場合には急性期から積極的な降圧が行われるようになってきている。

### (1) 降圧目標値

#### ① 脳梗塞

脳卒中治療ガイドライン2015[追補2017]<sup>838)</sup>では、発症後4.5時間以内の脳梗塞超急性期に組織プラスミノゲン活性化因子(t-PA)の静注による血栓溶解療法の実施が予定される患者では、収縮期血圧185 mmHgまたは拡張期血圧110 mmHgを超える場合に静脈投与による降圧治療が必要とされ、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180 mmHgかつ拡張期105 mmHg未満にコントロールすることとされている。米国心臓協会(AHA)/米国脳

卒中協会(ASA)2018急性虚血性脳卒中の早期管理ガイドライン<sup>839)</sup>でも同様の降圧管理が推奨されている。発症6時間以内にt-PA(1.1 mg/kg)を投与したECASSのサブ解析では、後遺症なし-後遺症軽微な症例は血圧が140-170/80-100 mmHgの群でもっとも多かった<sup>840)</sup>。またt-PA投与後8時間以後の血圧・脈圧が低く心拍数が少ないと3ヵ月後の転帰が良好であったとの報告もあり<sup>841)</sup>、降圧レベルに関して留意が必要と思われる。t-PA治療後の大きな血圧変動は症候性脳出血の発症や死亡と関連するとも報告されており<sup>842)</sup>、血圧変動にも注意を払うべきである。血管内治療(血栓回収療法など)予定患者については降圧目標に関するエビデンスがないが、血栓溶解療法に準じた対応が推奨される<sup>838)</sup>。

血栓溶解療法を行わない場合でも、収縮期血圧>220 mmHgまたは拡張期血圧>120 mmHgの高血圧が持続する場合や、大動脈解離、急性心筋梗塞、心不全、腎不全などを合併している場合は、前値の85%を目安に慎重に降圧する<sup>839)</sup>。AHA/ASA2018ガ

イドラインでは、発症後 24 時間以内に降圧を開始することはそれほど危険ではないとしている<sup>839)</sup>。また、神経症候が安定している高血圧合併例では、禁忌などがない限り、発症前から用いている降圧薬を発症後 24 時間以降に再開することを考慮してもよいと考えられる<sup>843)</sup>。日本人を対象とした観察研究では、発症 48 時間以内の血圧高値が神経症候増悪と 3 ヶ月後機能転帰不良と関連すること、また 3 ヶ月後に後遺症なし-後遺症軽微な症例では、発症後 24-48 時間後での血圧が有意に低いことが報告されている<sup>844, 845)</sup>。しかし、至適血圧値は不明である。そして著しい低血圧は輸液や昇圧薬などで速やかに是正するよう強く勧められる<sup>839)</sup>。

脳梗塞急性期の一律な降圧療法に関する検討は、ACCESS<sup>846)</sup>、SCAST<sup>847)</sup>、PRoFESS サブ解析<sup>848)</sup>、CATIS<sup>849)</sup> などがある。ACCESS<sup>846)</sup> では、入院後 6-24 時間で少なくとも 2 回の血圧測定の中で収縮期血圧 200 mmHg 以上または拡張期血圧 110 mmHg 以上、あるいは入院後 24-36 時間で収縮期血圧 180 mmHg 以上または拡張期血圧 105 mmHg 以上の脳梗塞患者を対象に、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 年後の死亡率や脳心血管イベントの発症が有意に低下し、ARB の臓器保護作用が期待された。最近、CATIS のサブ解析において、脳梗塞発症 24-48 時間後に降圧を開始した群で、3 ヶ月後の死亡+重大な機能障害 (modified Rankin Scale [mRS] 3-6) が有意に減少したことが報告された<sup>850)</sup>。同様に脳梗塞急性期の降圧療法で転帰を改善させたという報告もあるが<sup>846, 851)</sup>、多くの研究では転帰に影響を与えていない<sup>847, 849, 852-858)</sup>。発症 30 時間以内で収縮期血圧 140 mmHg を超える脳梗塞を中心とする脳血管障害 (虚血 85%, 出血 15%) 患者を対象に、7 日間カンデサルタン投与群と非投与群にランダム化して 6 ヶ月間の複合脳心血管イベントを一次エンドポイントとした SCAST<sup>847)</sup> では、7 日目の血圧はカンデサルタン投与群で 147/82 mmHg、非投与群で 152/84 mmHg でありカンデサルタン群で有意に低値であったが、6 ヶ月後の複合エンドポイントは両群間で有意差を認めなかった。また、脳

梗塞急性期や発症 4-10 日後の収縮期血圧の変動幅が大きいと機能転帰不良と関連するとの報告があるが<sup>859, 860)</sup>、転帰に影響しないとする報告もあり<sup>861)</sup>、脳梗塞急性期の一律な降圧療法の有効性に関しては一定の見解には至っていない。

## ② 脳出血

発症 6 時間以内の脳出血患者 2,839 例を対象に収縮期血圧目標 140 mmHg 未満群と 180 mmHg 未満群を比較した INTERACT2 では、一次エンドポイントの発症 90 日での死亡または重度障害 (mRS 3-6) が 180 mmHg 未満群で多い傾向があり、二次エンドポイントの 90 日目の mRS のシフト解析で示された機能的予後は、140 mmHg 未満群で有意に良好であった<sup>862)</sup>。その事後解析では、発症 7 日までの収縮期血圧を 130-139 mmHg にコントロールした群がもっとも転帰良好であった<sup>863)</sup>。

一方で、ATACH-2<sup>864)</sup> では、1,000 例の脳出血急性期患者を強化降圧群 (収縮期血圧 110-139 mmHg) と標準治療群 (収縮期血圧 140-179 mmHg) にランダムに割り付けたところ、一次エンドポイントである 3 ヶ月後の死亡+重大な機能障害 (mRS 4-6) に差はなく、二次エンドポイントである 24 時間後の血腫増大、24 時間以内の神経症候の悪化、72 時間以内の重篤な有害事象、3 ヶ月以内の死亡にも差はみられなかった。ATACH-2 のサブ解析では到達収縮期血圧 120-130 mmHg では心臓関連の有害事象が有意に増えていた<sup>865)</sup>。INTERACT2 や ATACH-2 を含むランダム化比較試験 (RCT) のシステマティックレビュー<sup>866, 867)</sup> では、脳出血急性期の降圧強化療法は血腫拡大を抑制し、また治療関連有害事象とは関連せず安全ではあるが、早期神経症候増悪、3 ヶ月までの死亡、治療関連有害事象には有意な関連はないと報告された。

また ICH ADAPT<sup>868)</sup> においても、脳出血発症 24 時間未満の患者 75 例を降圧目標収縮期血圧 150 mmHg 未満と 180 mmHg 未満にランダム割付けし CT 灌流画像を施行した結果、血腫周囲の脳血流量に差を認めず、脳出血急性期の降圧強化療法の安全性が示された。

わが国の急性期脳出血の血圧管理の現状調査では<sup>869)</sup>、ニカルジピン静注による収縮期 160 mmHg 以下への降圧が一般的であった。この調査で示された多

数意見の妥当性を、多施設共同の前向き観察研究で確認した SAMURAI-ICH の結果から、日本人においてニカルジピン静注による収縮期血圧 120-160mmHg への降圧が安全であることが示された<sup>870)</sup>。そのサブ解析<sup>871)</sup>では、120-160mmHg の降圧目標のうちでも、より低いレベルへ降圧したほうが転帰が良好であった。海外からも、同様に脳出血急性期の降圧強化療法の機能転帰改善につながるとの報告がある<sup>872, 873)</sup>。一方で、脳出血急性期の血圧変動が症状増悪やその後の転帰不良に関連するという報告が相次いでおり<sup>859, 874-876)</sup>、血圧変動に関しても留意する必要がある。

近年、抗凝固薬関連脳出血が増加しているが、ワルファリン服用中の脳出血に関して、4 時間以内に PT-INR < 1.3 かつ収縮期血圧 < 160mmHg とすることは、血腫拡大の抑制と関連があると報告されている<sup>877)</sup>。

AHA/ASA 2015 脳出血管理ガイドライン<sup>878)</sup>では、発症 24 時間以内の超急性期、急性期脳出血において収縮期血圧 220mmHg を超える場合には降圧対象とし、収縮期血圧 150-220mmHg の場合、収縮期血圧 140mmHg 前後を目指すとされている。しかし、上記エビデンスを考慮すれば、脳出血急性期の血圧は、できるだけ早期に収縮期血圧 140mmHg 未満に降下させ、このレベルを維持することを考慮してもよいと考えられる。重症で頭蓋内圧亢進が予想される症例では、血圧低下に伴い脳灌流圧が低下し、症候を悪化させる可能性があることに留意する。また、収縮期血圧 130mmHg 未満への降圧が心臓関連もしくは腎臓関連の有害事象を招来する可能性にも留意する<sup>864, 865)</sup>。

### ③ くも膜下出血

くも膜下出血では再出血を予防することが重要であり、降圧、鎮静、鎮痛を十分に行うことが望ましい。AHA/ASA 2012 動脈瘤性くも膜下出血管理ガイドライン<sup>879)</sup>では、発症から脳動脈瘤処置までの破裂脳動脈瘤によるくも膜下出血では、収縮期血圧 160mmHg を超える場合は降圧対象とし、目標値を 160mmHg 未満としている。JSH2019 では、発症から脳動脈瘤処置までの破裂脳動脈瘤によるくも膜下出血では、収縮期血圧 160mmHg を超える場合に、前値の 80% を目安に降圧する。ただし、日本の東北地方で行われた多施設研究<sup>880)</sup>では、再出血例の多くで収縮期血

圧が 120-140mmHg であったと報告されており、明確な降圧基準値は確立していない。くも膜下出血急性期の降圧薬として、ニカルジピン静脈内投与の有用性を示すデータが報告されており参考になる<sup>881, 882)</sup>。また、重症で頭蓋内圧亢進が予想される症例、急性期脳梗塞や脳血管攣縮の併発例では、血圧低下に伴い脳灌流圧が低下し症候を悪化させる可能性があることに留意する必要がある。

### (2) 推奨される降圧薬

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く、脳血管障害の臨床病型は問わない。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硝酸薬のニトログリセリンやニトロプルシドの微量点滴静注を行う<sup>853)</sup>。硝酸薬は頭蓋内圧を上昇させる危険性があることに留意する必要があるが、臨床的に転帰に影響したという報告はなく<sup>883)</sup>、脳血流に及ぼす影響は Ca 拮抗薬と同等であったと報告されている<sup>884)</sup>。また、ニフェジピンカプセルの舌下投与は急激な血圧低下を引き起こす危険があるので用いない。なお、注射による降圧治療は可能な限り短期間とし、経口治療に切り替える。経口降圧薬は、Ca 拮抗薬、ARB、ACE 阻害薬、利尿薬を推奨する<sup>853)</sup>。

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再発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。わが国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、病型による差異が顕著であり、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>885)</sup>。発症から 120 日以内の脳梗塞症例を対象として平均 2.5 年間降圧療法を実施した PROFESS で、追跡期間中の平均収縮期血圧を 120mmHg 未満、120-130mmHg、130-



140mmHg, 140-150mmHg, 150mmHg以上の5群に分けた解析<sup>886)</sup>では、130-140mmHgにコントロールした群と比較して120mmHg未満, 140mmHg以上の群で脳卒中再発率が増加した。その他、非心原性脳梗塞症例を対象とし、収縮期血圧120mmHg未満, 120-140mmHg, 140mmHg以上の3群で再発率を比較したVISP<sup>887)</sup>では、120-140mmHg群の再発率をもっとも低かったと報告している。一方で、一過性脳虚血発作(TIA)あるいは軽度の脳卒中において収縮期血圧130mmHgおよび拡張期血圧80mmHgまでは血圧が低いほど再発のリスクは低下し、Jカーブ現象はないとする報告<sup>888)</sup>もあり、Jカーブ現象の存在については報告により一定していない<sup>490)</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>466, 676, 889-893)</sup>、システマティックレビューもある<sup>894-898)</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。

## (1) 降圧目標値

### ① 脳梗塞

PROGRESS<sup>676)</sup>では、平均年齢64歳の脳梗塞患者を主とする脳血管障害慢性期患者6,105例(脳梗塞71%, TIA22%, 脳出血11%)に対して、従来の治療に加えてペリンドプリル(4mg/日)や利尿薬のインダパミド(2mg/日)を追加投与し、血圧は147/86mmHgから138/82mmHg程度に低下し、脳卒中再発が28%抑制された。他の報告でも、利尿薬投与群では、収縮期血圧で5mmHg, 拡張期血圧は2mmHg低下して脳卒中の再発が29%低下した<sup>890)</sup>。さらに、PROGRESSのサブ解析では、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<sup>899)</sup>。

Rothwellら<sup>900)</sup>は、症候性の両側頸動脈が70%以上狭窄している患者では、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大しなかったとしている。またWASID<sup>901)</sup>では、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。Yamauchiら<sup>902)</sup>は、症候性アテローム硬化性脳主幹動脈閉塞患者の経過観察中の血圧と脳卒中再発をPETによる灌流障害の有無で比較検討し、灌流障害のある群では収縮期血圧130mmHg未満で再発リスクが高く、灌流障害のない例では血圧高値で再発リスクが高い可能性があり、灌流障害の有無の評価が血圧管理に重要であるとしている。このように、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少ない。そのため、主幹動脈閉塞や高度狭窄があるような場合には、個々の症例に応じた対応が必要である。

SPS3<sup>466)</sup>では、ラクナ梗塞慢性期患者3,020例を対象に目標収縮期血圧130-149mmHg(通常降圧群)と130mmHg未満(積極的降圧群)の2群間でRCTが、平均観察期間3.7年、降圧薬の種類は限定せず行われた。両群の1年後の収縮期血圧の平均は138mmHgと127mmHgであった。一次エンドポイント(脳梗塞+頭蓋内出血)は、通常群152例(2.8%/年)、積極群125例(2.2%/年)であり、有意差を認めなかった。脳梗塞は通常群131例(2.4%/年)、積極群112例(2.0%/年)と有意差なく、脳出血は通常群16例(0.29%/年)、積極群6例(0.11%/年)と、積極群で有意に減少した。

PROGRESS<sup>464)</sup>では、脳卒中またはTIAの既往があり何らかの抗血栓薬を内服している患者において、降圧療法により頭蓋内出血の発症が減少し、収縮期血圧120mmHg未満群は120-139mmHg群, 140-159mmHg群, 160mmHg以上群と比較して有意に頭蓋内出血が少ないことが示された。またBAT<sup>462)</sup>では、脳血管障害や心臓病の再発予防のために抗血栓薬を内服しているわが国の4,009例を前向きに登録し、19ヵ月(中央値)にわたって出血イベントを調査した。頭蓋内出血は、抗血小板薬単剤で0.3%, 抗血小板薬2剤併用で0.6%, ワルファリンで0.6%,



ワルファリン+抗血小板薬併用で1.0%発生した。頭蓋内出血の発症率は、特に脳血管障害既往患者で高い傾向がみられた。抗血栓薬を内服している場合には発症直近時の血圧値が低いほど脳出血の発症率は低く、そのカットオフ値を統計学的に求めると、130/81mmHgであった<sup>465)</sup>。CSPS2のサブ解析<sup>903)</sup>では、出血性脳卒中中の発症率はどの収縮期血圧レベルにおいてもアスピリン群のほうがシロスタゾール群より高く、特に140mmHgより高いレベルでは有意に高かったことから、アスピリンを処方する際には特に血圧の管理が重要であると思われる。

JSH2019では慢性期脳梗塞の降圧目標は130/80mmHg未満とする。ただし、両側頸動脈高度狭窄、脳主幹動脈閉塞では特に下げすぎに注意し、これらの病変を有する症例や未評価の場合は140/90mmHg未満を目指すことを勧める。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。特に脳主幹動脈狭窄・閉塞例では脳循環自動調節能の障害が3ヵ月以上持続する例もあるため注意すべきである<sup>904, 905)</sup>。

## ② 脳出血

高血圧性脳出血では、血圧のコントロール不良例で再発が多い<sup>885, 906-909)</sup>。脳出血の再発に関しては、拡張期血圧75-90mmHgがよいとする報告<sup>885)</sup>、同90mmHg未満で再発率が少ないとする報告<sup>906)</sup>があるが、エビデンスレベルは低い。脳出血例を11%含んだ慢性期脳血管障害を対象としたPROGRESSでは、降圧治療により脳出血の発症は半減しており<sup>676)</sup>、脳出血の再発も半減している<sup>910)</sup>。PROGRESSのサブ解析<sup>899)</sup>では、脳梗塞とは異なり、脳出血患者では収縮期血圧が120mmHg以上であれば再発予防に降圧治療が有効で、112-168mmHgの到達血圧値の範囲では血圧が低値であるほど脳出血の発症は少なかった。またアミロイドアンギオパチーに関連した脳出血の発症も降圧治療により著明に(77%)抑制されている<sup>911)</sup>。JSH2019では、脳出血の降圧目標は130/80mmHg未満とする。

## ③ くも膜下出血

くも膜下出血の慢性期の降圧目標に関するエビデ

ンスはなく、脳出血に準じた。

## (2) 推奨される降圧薬の種類

PROGRESS<sup>676)</sup>では、ACE阻害薬と利尿薬の組合せにより、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>893)</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。脳卒中を含む高リスク血管病患者を対象に、脳卒中を含む血管事故による死亡および心不全による入院を検討したONTARGET<sup>713)</sup>では、ACE阻害薬(ラミプリル)に対するARB(テルミサルタン)の非劣性が示され、さらに両者の併用によるデメリット(血管浮腫)はメリットを上回らなかったことが示された。

ACC/AHA2017ガイドライン<sup>111)</sup>では、利尿薬、ACE阻害薬、ARB、または利尿薬+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。ESC/ESH2018ガイドライン<sup>534)</sup>では、ACE阻害薬またはARBに、Ca拮抗薬または利尿薬の追加が推奨されており、一方でβ遮断薬は他の降圧薬に比べて脳血管障害再発抑制効果が弱い必要性がなければ避けるべきとしている。MOSES<sup>893)</sup>で示されたように、同程度の降圧にもかかわらず薬剤間の差を示す成績もある。また、利尿薬、β遮断薬では再発予防効果に否定的な報告もある<sup>912, 913)</sup>。

以上のエビデンスを考慮した場合、JSH2019では慢性期の高血圧治療では、脳血管障害の臨床病型を問わず、第一選択薬であるCa拮抗薬、ARB、ACE阻害薬、利尿薬を推奨する。これらの薬剤は降圧時(過度の降圧を除く)に脳血流を減少させない。また糖尿病、メタボリックシンドローム、慢性腎臓病などの合併症の有無を考慮し降圧薬を選択するのが望ましい。

## 3) 無症候性脳血管障害

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。また大脳白質病変の最大の危険因子も高血圧である<sup>914-916</sup>。そして、T2\*強調MRIにより無症候性脳出血または微小脳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>917, 918</sup>。これらの存在や進展は、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>914, 919-926</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サブ解析の結果<sup>927</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>166, 180, 181, 928</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。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。

## 2. 心疾患 (表6-2)

心臓は高血圧の重要な標的臓器である。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る。さらに、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、冠動脈硬化が促進される。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、突然死に至る。心疾患の発症や死亡を減少させるためには血圧を十分かつ持続的に下げることが重要である<sup>111, 534, 929-931</sup>。

### POINT 6b

#### 【心肥大】

1. 心肥大が退縮すると予後が改善する。
2. 主要降圧薬のいずれも持続的かつ十分な降圧により肥大を退縮させる。特にレニン-アンジオテンシン(RA)系阻害薬、Ca拮抗薬は肥大退縮効果に優れている。

#### 【冠動脈疾患】

1. 冠動脈疾患の降圧目標は130/80mmHg未満とする。
2. 器質的冠動脈狭窄による狭心症の第一選択薬は、Ca拮抗薬や内因性交感神経刺激作用のないβ遮断薬である。
3. 冠攣縮性狭心症の第一選択薬はCa拮抗薬である。
4. 心筋梗塞後の患者ではβ遮断薬、RA系阻害薬、MR拮抗薬が死亡率を減少させ予後を改善する。

#### 【心不全】

1. 心不全に対する降圧薬治療は、降圧に加えて心不全患者のQOLや予後を改善する。
2. 左室駆出率の低下した心不全(HFrEF)の標準的薬物治療法はRA系阻害薬+β遮断薬+利尿薬の併用療法であり、死亡率を減少させ予後を改善する。
3. 標準的薬物治療を受けているHFrEFにおいて、MR拮抗薬は予後をさらに改善する。
4. 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、少量から緩徐に最大忍容量まで漸増する。HFrEFでは病因、病態や併存疾患に応じた個別治療が重要となるため、一概に降圧目標値を定めることはできない。
5. HFrEFを合併した高血圧において、利尿薬の適切な使用下に、RA系阻害薬、β遮断薬、MR拮抗薬を最大忍容量まで増量しても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。
6. 左室駆出率の保たれた心不全(HFpEF)では、収縮期血圧130mmHg未満を目標に降圧する。
7. HFpEFを合併した高血圧では、特に推奨される降圧薬のエビデンスはないが、利尿薬を中心とした降圧薬治療を行う。

**【心房細動】**

1. 高血圧は心房細動発症の主要リスクであり、心房細動の新規発症抑制には収縮期血圧 130 mmHg 未満の厳格な降圧が有効である。
2. RA 系阻害薬による心房細動発症予防効果は、高血圧患者全般については一次予防・二次予防とも明確とは言えないが、左室肥大や心不全を合併する患者における心房細動新規発症抑制には有効であると考えられる。
3. 心房細動患者では、適切な抗凝固療法や心拍数コントロールとともに、収縮期血圧 130 mmHg 未満を目指した降圧が望ましい。

**1) 心肥大**

高血圧に心肥大を合併すると、死亡率、心不全や冠動脈疾患による心血管病イベントのリスクが高まる<sup>932)</sup>。SPRINT の追加解析では、収縮期血圧（医師のいない場所で自動診察室血圧により測定した血圧：AOBP）120 mmHg 未満への降圧が、心肥大の発症を抑制し、退縮させた<sup>933)</sup>。高血圧治療による心肥大の退縮は、心血管病イベントや突然死を減少させる<sup>934, 935)</sup>。CASE-J のサブ解析では、収縮期血圧 130 mmHg 未満への降圧が、心肥大合併高血圧の脳心血管イベント発症を非心肥大例と同等まで低下させた<sup>513)</sup>。主要降圧薬はいずれも心肥大を退縮させるが、心肥大退縮効果を比較したメタ解析では RA 系阻害薬と Ca 拮抗薬の効果がもっとも大きかった<sup>669)</sup>。

**2) 冠動脈疾患**

血圧は 115/75 mmHg 以上で指数関数的に冠動脈疾患死亡を増加させる<sup>405)</sup>。BPLTTC のメタ解析によれば、降圧は降圧薬の種類によらず高血圧患者の冠動脈疾患発症を減少させる<sup>936)</sup>。特に、長時間作用型 Ca 拮抗薬や RA 系阻害薬は、冠動脈疾患の発症や心血管病イベントを抑制する<sup>892, 937-943)</sup>。冠動脈疾患の一次・二次予防には、高血圧治療と同時に、抗血小板療法、スタチンによる高 LDL コレステロール低下療法、耐糖能異常・糖尿病の管理、禁煙などの危険因子管理が重要である<sup>398, 944-946)</sup>。薬物治療に加えて、狭心症症状の軽減および心血管病イベントの減少のために、循環器専門医と連携をとり、心筋虚血

を評価し冠血行再建術の適応を検討する<sup>947)</sup>。

冠動脈疾患を対象としたプラセボ対照ランダム化比較試験（RCT）では、より厳格な収縮期血圧の降圧が冠動脈疾患発症抑制、冠動脈プラーク縮小を示した<sup>724, 892, 939, 941)</sup>。冠動脈疾患 66,504 例のメタ解析では、収縮期血圧 130 mmHg 以下への降圧は、136-140 mmHg への降圧と比較して、全死亡や心血管死亡を増加させることなく、心不全を 30%、脳卒中を 20% 抑制し、心筋梗塞と狭心症を有意ではないがそれぞれ 10% 減少させた<sup>948)</sup>。さらに高血圧を合併していない 140/90 mmHg 未満の冠動脈疾患 64,162 例のメタ解析では、降圧薬投与は脳卒中を 23%、心筋梗塞を 20%、心不全を 29%、心血管死亡を 17%、全死亡を 13% 抑制した<sup>949)</sup>。

冠動脈疾患において過度の拡張期血圧低下が心血管病イベントを増加させる可能性（J 型カーブ現象）の危惧はあったが、CQ7 の結果、収縮期血圧の降圧目標 130 mmHg 未満を目指す場合、拡張期血圧 80 mmHg 未満を避ける必要はないことが示された<sup>950)</sup>。これらをふまえて、JSH2019 では冠動脈疾患の降圧目標は 130/80 mmHg 未満とする。

拡張期血圧低値を示す冠動脈疾患での心血管病イベント増加は、過半が心筋虚血によるもので、高齢者を含め、冠血行再建術により降圧の安全性が高まることから INVEST の追加解析や CREDO-Kyoto cohort-1 のサブ解析により示された<sup>524, 951-953)</sup>。また、低心機能、慢性腎臓病（CKD）、高度の動脈硬化（脈圧増大、心筋梗塞既往、脳血管障害既往など）や全身疾患などで拡張期血圧が低下していることが心血管病イベント増加の原因（因果の逆転）であることも多い。したがって、拡張期血圧低値例では、心筋虚血のスクリーニングとともに、併存する疾患や危険因子の管理が重要である。降圧に際して、特に後期高齢者では、脳虚血症状、腎機能障害、倦怠感、狭心症症状・心電図変化の出現など忍容性を確認しながら進める。

**(1) 狭心症**

狭心症の原因には冠動脈の高度器質的狭窄と冠攣縮がある。わが国では冠攣縮が関与する狭心症の頻度が高く、両者の合併も少なくない。器質的冠動脈狭窄による労作性狭心症には、内因性交感神経刺激作用のない  $\beta$  遮断薬と Ca 拮抗薬（長時間作用型ジ



表6-2 心疾患を合併する高血圧の治療

心肥大	<ul style="list-style-type: none"> <li>●心肥大退縮のために持続的かつ十分な降圧が必要</li> <li>●第一選択薬はRA系阻害薬, 長時間作用型Ca拮抗薬</li> </ul>
冠動脈疾患	<ul style="list-style-type: none"> <li>●降圧目標は130/80 mmHg未満とする</li> <li>●器質的冠動脈狭窄による狭心症の第一選択薬<sup>*1</sup>: <math>\beta</math>遮断薬と長時間作用型Ca拮抗薬</li> <li>●冠攣縮性狭心症の第一選択薬: Ca拮抗薬<sup>*2</sup></li> </ul> ※CQ7参照
心筋梗塞後	<ul style="list-style-type: none"> <li>●標準的薬物治療: ACE阻害薬(忍容性がない場合ARB), <math>\beta</math>遮断薬の併用療法</li> <li>●重症収縮機能症例: MR拮抗薬<sup>*3</sup>を追加</li> <li>●うっ血改善: 利尿薬を追加</li> <li>●標準的薬物治療を最大忍容量まで漸増しても降圧が不十分な場合: 長時間作用型Ca拮抗薬を追加</li> </ul> ※CQ8参照
心不全	<div>左室駆出率の低下した心不全(HFrEF)</div> <ul style="list-style-type: none"> <li>●血圧が正常か低い症例が多いが, 降圧に加え, QOLや予後の改善, 心不全入院抑制のため降圧薬を用いる</li> <li>●病態や併存疾患に応じた個別治療が重要となるため, 一概に降圧目標値を定めることはできない</li> <li>●標準的薬物治療: ACE阻害薬(忍容性がない場合ARB)<sup>*4</sup>, <math>\beta</math>遮断薬<sup>*4</sup>, 利尿薬, MR拮抗薬<sup>*5</sup>の併用療法</li> <li>●利尿薬の適切な使用下に, 標準的薬物治療を最大忍容量まで漸増しても降圧が不十分な場合: 長時間作用型Ca拮抗薬を追加</li> </ul> ※CQ8参照
	<div>左室駆出率の保たれた心不全(HFpEF)</div> <ul style="list-style-type: none"> <li>●収縮期血圧130 mmHg未満をめざす</li> <li>●個々の病態に合わせた利尿薬を中心とした降圧薬治療</li> </ul> ※CQ9参照
心房細動	<ul style="list-style-type: none"> <li>●新規発症予防: 収縮期血圧130 mmHg未満の降圧が有効</li> <li>●心肥大や心不全例での心房細動新規発症予防: RA系阻害薬を中心とした降圧薬治療</li> <li>●心房細動例: 適切な抗凝固療法, 心拍数コントロールとともに, 収縮期血圧130 mmHg未満をめざす</li> </ul>

<sup>\*1</sup> 循環器専門医と連携をとり, 冠動脈狭窄や心筋虚血の評価を行い, 適応例では冠血行再建術

<sup>\*2</sup> 高血圧の有無にかかわらず冠攣縮予防のために用いる

<sup>\*3</sup> 高カリウム血症に注意する

<sup>\*4</sup> 少量から開始し慎重にゆっくりと増量する

<sup>\*5</sup> おもに重症左室駆出率低下症例に用い, 高カリウム血症に注意する

ヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬・ジルチアゼム徐放剤) が第一選択薬である<sup>954, 955)</sup>。冠攣縮の関与が考えられる安静時あるいは安静時兼労作性狭心症では, 血圧レベルに関わらず Ca 拮抗薬が冠攣縮予防の第一選択薬になる<sup>956-958)</sup>。狭心症の機序が不明な場合には,  $\beta$ 遮断薬は冠攣縮を増悪する危険性があるので, Ca 拮抗薬あるいは Ca 拮抗薬と  $\beta_1$  選択性遮断薬の併用が勧められる。降圧が不十分な場合には Ca 拮抗薬や RA 系阻害薬を併用する。短時間作用型ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬は, 急激な降圧や反射性頻脈により心筋虚血を誘発する危険性があるため禁忌である。

## (2) 心筋梗塞後

心筋梗塞後には, 降圧に加えて心血管病イベント抑制と生命予後改善を目的に降圧薬を用いる。内因性交感神経刺激作用のない  $\beta$  遮断薬は心筋梗塞後の

心筋梗塞再発や突然死を抑制する<sup>959, 960)</sup>。左室駆出率低下(40%未満)を伴う心筋梗塞, 発症3年以内の心筋梗塞・急性冠症候群においては冠動脈疾患二次予防のため  $\beta$  遮断薬(カルベジロール, ビソプロロール)を使用する<sup>944-946)</sup>。RA 系阻害薬は, 左室駆出率が低下した心筋梗塞の左室リモデリングを抑制し, 心不全や突然死などの心事故を減少させ, 生命予後を改善する<sup>961-964)</sup>。わが国や欧米の心筋梗塞二次予防に関するガイドラインでは, RA 系阻害薬としては ACE 阻害薬を推奨し, 忍容性がない場合に ARB を用いるとしている<sup>398, 944-946)</sup>(CQ8 参照<sup>965)</sup>)。重症左室駆出率低下例において, RA 系阻害薬+ $\beta$  遮断薬+利尿薬の併用による標準薬物治療に, MR 拮抗薬を追加すると予後がさらに改善する<sup>779, 966)</sup>。

最大忍容量の標準的治療を行っても血圧コントロールが不十分な場合, 長時間作用型 Ca 拮抗薬を



追加する<sup>967, 968)</sup>。

### 3) 心不全

心不全は、進行性かつ予後不良で、一旦症状が出現すると、突然死の危険を抱えながら、寛解増悪を繰り返し死に至る。わが国の急性・慢性心不全診療ガイドラインでは、高血圧や糖尿病などの危険因子をもつが器質的心臓異常や心不全症候がないステージAから、器質的心臓異常は認めるが心不全症候のないステージB、心不全症候（既往を含む）を伴うステージCを経て、治療抵抗性心不全であるステージDに進展するステージ分類が提示され、心不全症候のないステージA・Bから早期治療介入し、心不全発症を予防する重要性が強調された<sup>716)</sup>。高血圧は心不全の基礎疾患としてもっとも頻度が高い<sup>969)</sup>。また、高血圧はすべてのステージにおける増悪因子であり、心不全再入院の独立した予測因子である。したがって、厳格な降圧が必要となる。高血圧患者の心不全一次予防に関しては、SPRINTやALLHATの心不全二次解析などにより、サイアザイド系利尿薬を中心とした降圧療法の有用性が示されている<sup>92, 970)</sup>。

#### (1) 左室駆出率の低下した心不全(heart failure with reduced ejection fraction : HFrEF)

HFrEF（左室駆出率40%未満）では血圧が正常か低い症例が多い。HFrEFでは、降圧が目的ではなく、QOLを改善し、心不全再入院を抑制し、予後を改善するために降圧薬が用いられる。HFrEFに対する標準的薬物治療はRA系阻害薬＋ $\beta$ 遮断薬＋利尿薬の併用療法である<sup>716, 929, 930)</sup>。RA系阻害薬は、心不全症状の有無あるいは左室機能障害の程度にかかわらず、HFrEFの心不全再入院を減少させ長期予後を改善する<sup>961-964, 971-976)</sup>。わが国および欧米の心不全診療ガイドラインでは、HFrEFに対するRA系阻害薬としてはACE阻害薬を推奨し、忍容性がない場合にARBを用いるとしている<sup>716, 929, 930)</sup>（CQ8参照<sup>965)</sup>）。 $\beta$ 遮断薬（カルベジロール、ビソプロロール）は、症状の有無にかかわらずHFrEFの入院を減少させ長期予後を改善する<sup>960, 977-980)</sup>。臓器うつ血の治療や予防には利尿薬を用いる。MR拮抗薬は、標準的薬物治療を受けているHFrEFの予後をさらに改善させる<sup>779, 966, 981)</sup>。

RA系阻害薬や $\beta$ 遮断薬の導入にあたっては、心不全の悪化・低血圧・徐脈（ $\beta$ 遮断薬）・腎機能低下などに注意しながら、少量（高血圧治療の用量の1/4-1/2）から緩徐に最大忍容量まで漸増する<sup>716)</sup>。

HFrEFでは病因、病態や併存疾患に応じた個別治療が重要となるため、一概に降圧目標値を定めることはできない。エビデンスは十分ではないが、わが国および米国の心不全診療ガイドラインでは収縮期血圧110-130mmHgでの管理が推奨されている<sup>716, 930)</sup>。しかし、心保護、QOLおよび予後の改善のためには、忍容性があれば、これより低い血圧レベルでの標準的薬物治療が必要となることも多い<sup>716, 929)</sup>。一方、HFrEFに高血圧が合併すると、左室駆出率低下、左室リモデリングが助長されるため、利尿薬の適切な使用下に標準的治療を最大忍容量まで行っても十分な降圧効果が得られない場合には、心不全の予後を悪化させない長時間作用型ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬（アムロジピン）を追加する<sup>929, 982)</sup>。

#### (2) 左室駆出率の保たれた心不全(heart failure with preserved ejection fraction : HFpEF)

うつ血性心不全の約50%はHFpEF（左室駆出率50%以上）である<sup>716)</sup>。左室拡張機能障害と血管硬化がHFpEFの主要な病態生理である<sup>983, 984)</sup>。HFpEFは高齢者、特に女性に多い。高血圧はHFpEFの60-90%に合併し、基礎疾患としてもっとも多い<sup>985, 986)</sup>。高血圧では早期から拡張機能障害を認める。降圧により、心肥大・心筋線維化の軽減による拡張機能障害の進展予防および改善、末梢血管抵抗低下・血管硬化の予防による心後負荷軽減が期待できる<sup>987)</sup>。JSH2019ではCQ9の結果をふまえ<sup>988)</sup>、予後改善のエビデンスは十分ではないが、心不全入院を予防するため、HFpEFにおける降圧目標を収縮期血圧130mmHg未満とする。しばしば頻脈、特に心房細動が急性増悪の誘因となるため、その予防、適切な心拍数コントロールも重要である。また、合併頻度が高い糖尿病、CKD、脂質異常症、肥満などの管理も重要となる。潜在的冠動脈疾患による拡張機能障害の可能性も考慮する。

現時点で、大規模RCTのエビデンスに基づくHFpEFの生命予後を改善する標準的薬物治療は確立されていない<sup>989-993)</sup>。しかし、HFpEFの大規模前向き

登録研究 Swedish Heart Failure Registry では RA 系阻害薬投与群で全死亡が少なかった<sup>994)</sup>。また、心不全入院の減少がカンデサルタン (CHARM-Preserved) とスピロノラクトン (TOPCAT) で示され<sup>989, 993)</sup>、心血管死亡/入院の減少がカルベジロール (J-DHF) により示唆された<sup>992)</sup>。一方、ALLHAT の心不全二次解析により、利尿薬が RA 系阻害薬、Ca 拮抗薬と比較して、HFpEF の発症予防に優れていることが示された<sup>970)</sup>。したがって、HFpEF においては、個々の病態に応じた、利尿薬を中心とした降圧薬療法の有用性が示唆される。

### (3) 血圧上昇を伴う急性心不全・慢性心不全急性増悪

血圧上昇を伴う急性心不全・急性増悪には、末梢血管抵抗の過剰な増大による左室後負荷不適合のため血圧が上昇している場合や、不十分な高血圧治療のため HFpEF から発症した場合、高血圧を合併した急性冠症候群などがみられる<sup>716)</sup>。初期対応として、酸素投与、肺うっ血に対しては硝酸薬 (ニトログリセリン、硝酸イソソルビド) の舌下あるいはスプレー投与を行うが、病態にあわせた治療を早急に行う必要があるため、躊躇なく循環器専門施設に搬送する (12 章 1. 「5) 急性心不全」参照)。

### (4) 心不全再発防止

HFReEF, HFpEF ともに、急性期治療により症状・徴候が寛解し安定した場合でも、容易に急性増悪をきたし非代償性心不全を繰り返す<sup>716)</sup>。急性増悪の重要な危険因子は、高血圧に加えて、感染、心房細動などの頻脈、心筋虚血、貧血、食塩・水分の過剰摂取、過労や過重な肉体労作に加え、服薬の中断である。また、脱水などによる腎機能低下にも注意する。家庭における体重・血圧・脈拍数の測定が急性増悪の早期予知に有用である。 $\beta$  遮断薬や RA 系阻害薬、利尿薬の調整 (増量・減量・中断) は、循環器専門医へのコンサルテーションのもと、行うことが望ましい。多職種による運動療法を含む包括的心臓リハビリテーションは慢性心不全の治療と予防に有用である<sup>716)</sup>。

## 4) 心房細動

心房細動と高血圧は併存することが多く、両者と

もその頻度は年齢とともに増加する。心房細動は全身性血栓塞栓症、とりわけ心原性脳塞栓症のリスクを増加させる。また、心房細動は心機能低下を惹起し、心不全への進展、心血管イベント、死亡の増加に関与する。

高血圧は心房細動発症の主要リスクであり、交感神経の活性化、RA 系の賦活化、心房拡大、心房線維化、左室肥大や拡張障害を含む左室リモデリングが心房細動発症に関与するメカニズムとして考えられている<sup>995)</sup>。高血圧はまた冠動脈疾患の発症に関わり、それが心房細動発症のリスク増加につながる。正常高値-高値血圧でも心房細動発症リスクは増加し<sup>19, 996-998)</sup>、収縮期血圧 130 mmHg 未満の厳格な降圧が心房細動新規発症の抑制に有効であると思われる<sup>410, 999)</sup>。一般住民を対象とした吹田研究では、年齢や血圧以外に肥満、過度の飲酒、喫煙も心房細動発症の危険因子となっており<sup>19)</sup>、これら生活習慣の是正も降圧と相まって心房細動新規発症の抑制につながる可能性がある。

心房細動の合併は血圧の如何に関わらず脳心血管イベント発症の強いリスクとなるが、心房細動患者における脳卒中、動脈塞栓症や全死亡のリスクは血圧依存性に増加する<sup>1000, 1001)</sup>。したがって、慢性心房細動患者においても血圧管理は重要であり、心房細動例を対象にした大規模臨床試験の成績から、脳卒中などのイベント発症抑制には収縮期血圧 130 mmHg 未満を目指した降圧が望ましいと考えられる<sup>1000)</sup>。また、心房細動患者では心原性脳塞栓などの動脈塞栓症予防のために適切な抗凝固療法が必要となるが、抗凝固薬の投与に伴う出血性合併症を抑制する意味でも厳格な血圧管理が不可欠である<sup>1002)</sup> (3 章 8. 「4) 抗血栓薬服用中の高血圧患者の血圧管理」参照)。

心房細動の発症予防に関与する降圧薬としては、RA 系阻害薬にその有効性が期待されるが、一次予防 (新規発症予防) と二次予防 (発作頻度の低減や再発・慢性化防止) を区別して考える必要がある。一次予防に関しては、高血圧例における RA 系阻害薬の心房細動発症抑制効果が国内外の縦断的観察研究にて示されているが<sup>1003, 1004)</sup>、ランダム化比較試験 (RCT) の後付け解析やそれらのメタ解析では報告により結果が異なっており<sup>1005-1009)</sup>、高血圧患者全般に対する

RA系阻害薬の心房細動新規発症抑制効果は明確とは言えない。しかしながら、LIFEの後付け解析および23試験87,048例を対象としたメタ解析などから、左室肥大や心不全を合併する患者での有用性は高いと考えられる<sup>1005, 1007, 1008</sup>。また、左室駆出率の低下した心不全患者（HFrEF）では $\beta$ 遮断薬も心房細動の新規発症抑制に有効である<sup>1010</sup>。

心房細動の二次予防に関しては、高血圧例におけるRCTのみでも報告ごとに成績は異なるが<sup>1009, 1011</sup>、高血圧患者を対象または主体とする国内外の主要なRCTの成績では、心房細動の再発に対するRA系阻害薬の有効性は否定されている<sup>1012-1014</sup>。すなわち、発作性心房細動患者の発作頻度抑制や慢性化防止、除細動後の再発防止といった二次予防に対するRA系阻害薬の効果は、一次予防と同様、明確なものではない。

慢性心房細動患者では、適切な血圧管理とともに心拍数のコントロールが心不全発症予防のために重要である。とくに頻脈性心房細動に対する心拍数コントロールとして、 $\beta$ 遮断薬や非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬の使用を考慮する。

### 3. 腎疾患

#### 1) 腎機能と血圧

高血圧と腎臓は相互に密接に関連し、高血圧の成因に腎臓はきわめて重要な役割を果たす。一方、高血圧は腎障害を引き起こして慢性腎臓病（CKD）の原因となり、いったんCKDが発症すると高血圧が重症化するという悪循環が形成される。また、CKDでは夜間の降圧が消失するなどの日内リズムの異常がみられ、脳心血管病発症の危険因子となっている<sup>1015-1017</sup>。さらに、CKDには睡眠時無呼吸症候群が高率に合併しており<sup>1018, 1019</sup>、高血圧の重症化の原因になることも指摘されている。したがって、CKD合併高血圧においては、CKDの原疾患の治療とともに24時間にわたる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するが、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、0.3mL/分/年程度ときわめて小さいと報告されている<sup>1020</sup>。一方、高血圧を合併する場合は

#### POINT 6c

1. 慢性腎臓病（CKD）患者では高血圧、血圧の日内リズムの異常などの脳心血管病の危険因子が高率に併存し、脳心血管病イベントのリスクが高い。
2. CKDの早期発見のため、すべての高血圧患者で検尿と推算糸球体濾過量（eGFR）の算出を行う。糖尿病合併CKD（糖尿病性腎症、糖尿病性腎臓病）では、尿アルブミンを尿クレアチニン値（Cr）との比（mg/gCr）で評価する。糖尿病非合併例では、尿蛋白定性（±）以上で尿蛋白/クレアチニン比（g/gCr）を測定し、0.15g/gCr以上で蛋白尿ありと判定する。
3. 生活習慣では、食塩制限、適正体重の維持、禁煙、および腎機能に応じた蛋白摂取制限を行う。減塩目標値は6g/日未満を推奨する。高齢者では、厳格な食塩制限や蛋白制限はGFR低下やサルコペニア、フレイルのリスクもあり、個々の病態に応じた総合的判断の下に指導を行う。運動療法については、腎機能、年齢、患者背景に応じて、安全な環境下で実施する。
4. 血圧が目標降圧レベル以上の場合は生活習慣の修正とともに、ただちに降圧療法を開始する。
5. 降圧目標：蛋白尿ありの場合は130/80mmHg未満を推奨する。糖尿病なしで蛋白尿なしの場合は、益と害のバランスを考慮し、腎機能、年齢に配慮して個別に対応する。特に高齢者では降圧の速度に注意し、過度の降圧を避ける。
6. 第一選択薬：蛋白尿ありの場合はRA系阻害薬を推奨する。糖尿病なしで蛋白尿なしの場合は、RA系阻害薬、Ca拮抗薬、サイアザイド系利尿薬のいずれかを推奨する。
7. 蛋白尿の減少は末期腎不全の発症抑制と強く関連し、尿蛋白量をできるだけ減少させることが重要である。
8. 血液透析患者では、透析開始時収縮期血圧と全死亡率などのハードアウトカムにU字関係があり、最小リスクは160mmHg程度の高い位置にある。また透析施行中の血圧低下もハードアウトカムに関与しているため、家庭血圧も参考にして個々に管理目標を定めるのが現実的である。
9. 腎移植後患者は腎機能に相当したCKDステージに準じて血圧管理を行う。



4-8mL/分/年の低下にもなりうる<sup>1021)</sup>。日本の健診データから、蛋白尿の出現やeGFR 60mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満のCKDの発症には、加齢や糖尿病とともに、高血圧が強い危険因子であることが明らかになった<sup>22, 24)</sup>。

わが国の慢性透析患者のおも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。糖尿病性腎症の割合は増加の一途であったが、この数年ほぼ横ばいで推移している<sup>1022, 1023)</sup>。また、慢性糸球体腎炎による新規透析導入患者数は減少しつつある一方、人口の高齢化を反映して腎硬化症による腎不全が増加しており、新規透析導入患者数は慢性糸球体腎炎とほぼ同数近くになっている<sup>1023)</sup>。末期腎不全(ESKD)の発症に寄与する強い因子は血圧レベルと尿蛋白量であることが知られている。地域住民を対象とした前向きコホート研究では、ESKDの発症は正常血圧群でもっとも少なく、血圧レベルが高い群になるほど高率となっており、J型カーブ現象はみられていない<sup>21, 1024)</sup>。

## 2) 慢性腎臓病(CKD)の診断とその意義

腎障害の成因、臨床的意義が変化している。近年になって、軽度腎機能低下やアルブミン尿などの検尿異常を呈すると、腎不全に至り腎代替療法へ移行する以前に、心筋梗塞、脳卒中などの脳心血管病を高率に発症することが判明した<sup>1025, 1026)</sup>。腎障害を早期に発見し対処するためにCKDの概念が提唱された<sup>1027)</sup>。糸球体腎炎などの腎固有の疾患に加え、高血圧、糖尿病、メタボリックシンドロームなどの生活習慣病、加齢がCKDの病因に関与している。高血圧患者が蛋白尿を有するCKDを合併するとリスクレベルは最重症(リスク第3層)となり、生活習慣修正と同時に降圧療法を開始することが求められる。したがって、リスク層別化、臓器障害の評価をするために全高血圧患者でCKDのスクリーニング(蛋白尿測定、eGFR算出)が必要であり、糖尿病または早期糖尿病性腎症患者ではアルブミン尿の測定が望ましい。

### (1) CKDの定義および重症度分類

CKDの定義と重症度分類を図6-1に示す<sup>245)</sup>。CKDの重症度は、GFRとアルブミン尿・蛋白尿で分類される<sup>241)</sup>。

小児に関しては、この重症度分類は用いず、GFRのみによるステージ分類を用いる。小児CKDでは、重症度と尿蛋白量との関係は十分に検討されていない。

CKDはその成因を問わないことを前提としていたが、糖尿病は他疾患と重症度において異なることから、糖尿病とその他の疾患を区分することになった。原因(C)、GFR(G)、アルブミン尿(A)に基づくことから、CGA分類とも呼称する。

腎機能区分をGFRによって定めるが、GFR 45mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満で脳心血管病リスク、腎不全リスクが異なることが判明し、G3をGFR 45-59mL/分/1.73m<sup>2</sup>のG3aと30-44mL/分/1.73m<sup>2</sup>のG3bに区分することとなった。

### (2) 腎機能の評価

GFR測定のゴールドスタンダードはイヌリン・クリアランスの測定である。しかしながら、イヌリン・クリアランス測定は煩雑であるため、日常臨床で簡単にスクリーニングするには適さない。各種の推算式が設定されている(表6-3)。

### (3) アルブミン尿・蛋白尿の測定

アルブミン尿は尿アルブミン/クレアチニン比(albumin creatinine ratio: ACR)で評価する。ACRの測定は随時尿でも実施しうるが、早朝第一尿が望ましい。微量アルブミン尿以上(30mg/gCr以上)の異常値であった場合には、さらに2回の測定を繰り返す、あるいは24時間蓄尿を行い確認する必要がある。わが国ではアルブミン定量精密測定は「糖尿病または早期糖尿病性腎症患者」を対象として3ヵ月に1回のみ測定が保険診療で認められている。

試験紙法では、尿蛋白(1+)は30mg/dL、尿蛋白(2+)は100mg/dLに相当し、(±)は10-15mg/dLに相当する。尿蛋白が定性反応で(±)以上であれば、定量評価を行う。随時尿での蛋白尿の評価は尿クレアチニン濃度で補正した量[尿蛋白/クレアチニン比(g/gCr)]で行い、正常(<0.15g/gCr)、軽度(0.15-0.49g/gCr)、高度(≥0.50g/gCr)に分類する。すなわち、本ガイドラインでは試験紙法で尿蛋白(±)以上の場合、尿蛋白の定量を行うことを推奨し、0.15g/gCr以上を「蛋白尿あり」と判定し、降圧目標、降圧薬選定の根拠とする。



図6-1 CKDの定義と重症度分類

原疾患	蛋白尿区分	A1	A2	A3
糖尿病	尿アルブミン定量 (mg/日)	正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
	尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)	30未満	30-299	300以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他	尿蛋白定量 (g/日)	正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
	尿蛋白/Cr比 (g/gCr)	0.15未満	0.15-0.49	0.50以上
GFR区分 (mL/分/1.73m <sup>2</sup> )	G1	正常または高値	≥90	
	G2	正常または軽度低下	60-89	
	G3a	軽度-中等度低下	45-59	
	G3b	中等度-高度低下	30-44	
	G4	高度低下	15-29	
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15	

重症度のステージはGFR区分と蛋白尿区分を合わせて評価する。

重症度は原疾患・GFR区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKDの重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを のステージを基準に、 の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。

(文献241 [KDIGO 2012 CKDガイドライン<sup>245</sup>] を日本人用に改変) より)

表6-3 推算GFR (eGFR)

- 血清クレアチニン値に基づく推算糸球体濾過量 (eGFRcreat)

$$eGFR_{creat} (mL/分/1.73 m^2) = 194 \times Cr^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \quad (\text{女性は} \times 0.739)$$

Cr: 血清クレアチニン濃度 (mg/dL)。酵素法で測定されたCr値を用いる。

75%の症例が実測GFR±30%の範囲に入る。

血清Cr値は筋肉量の影響を受けるため、筋肉量の減少した高齢者では注意が必要である。

- 筋肉量の影響を受けない血清シスタチンC値に基づくGFR推算式

$$\text{男性: } eGFR_{cys} (mL/分/1.73 m^2) = (104 \times Cys-C^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}}) - 8$$

$$\text{女性: } eGFR_{cys} (mL/分/1.73 m^2) = (104 \times Cys-C^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}} \times 0.929) - 8$$

Cys-C: 血清シスタチンC濃度 (mg/L)

血清Cys-C値は妊娠、HIV 感染、甲状腺機能障害などで影響されるため注意する。

これらの推算式は標準的体表面積を1.73m<sup>2</sup> (170cm, 63kgに相当)と想定し補正しているため、薬剤投与計画立案時など正確な腎機能評価が必要な場合は、患者自身の体表面積 (BSA: body surface area) で補正する。

これらの推算式は18歳以上に適用する。小児の腎機能評価には小児の評価法を用いる。

(文献 241 より作表)

### 3) 糖尿病性腎症, 糖尿病性腎臓病

糖尿病患者に腎障害を合併した場合、「糖尿病性腎症」とみなしがちである。近年、糖尿病に合併する腎障害の成因と病態が多様化であることが明らかとなった<sup>1028)</sup>。従来から認識されてきた糖尿病性腎症は、長期にわたる不十分な血糖管理を背景に、糸球体過剰濾過、微量アルブミン尿、顕性蛋白尿、ネフローゼ期を迎えて次第に腎機能が低下する、という過程

をたどるのが通例であった。近年、正常-微量アルブミン尿の段階で急速に腎機能が低下する例 (rapid/fast decliner) が少なからず存在することが示されている<sup>1029)</sup>。また、ある一定の傾きで GFR が低下 (linear decline) する場合だけでなく、ある段階から急速に腎機能が低下する (nonlinear decline) 症例の存在も報告されている。

このように、定型的な経過をたどる“古典的”糖

尿病性腎症 (diabetic nephropathy) 以外の病態が明らかになってきており、糖尿病性腎臓病 (diabetic kidney disease: DKD) と包括的に呼称される。DKD の定義は確定しておらず、糖尿病に付随する血管障害、加齢の関与が推定されている。

#### 4) 生活習慣の修正

CKD 患者の増加には生活習慣変化と高齢化が関与している。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、生活習慣の修正はもっとも基本的かつ重要な事項であり、食塩制限、適正体重の維持、禁煙、蛋白摂取量の適正化が基本となる。

血圧の管理と腎障害の進展を抑制するのに食塩制限が重要である。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く、減塩による降圧効果が期待できる<sup>1030)</sup>。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ことが知られている<sup>1031, 1032)</sup>。6g/日未満の食塩制限を推奨する。血圧や尿蛋白をモニターしながら段階的に行うことが重要である。高齢者では、低栄養 (フレイル) や GFR の低下にも注意が必要である。

肥満が CKD や ESKD の発症に関与することが示されている<sup>565, 1033, 1034)</sup>。介入試験による減量はアルブミン尿を減少させるが<sup>1035, 1036)</sup>、長期にわたる腎機能への効果を検証した介入試験はない。eGFR 15mL/分/1.73m<sup>2</sup> 以上 (CKD ステージ 1-4) の CKD では腹部肥満と全死亡や脳心血管病の発症が有意に関連すると報告されている<sup>1037, 1038)</sup>。一方、透析患者を含む CKD ステージ 3-5 を対象としたメタ解析では BMI 高値群でむしろ全死亡が少ないことが報告され<sup>1039)</sup>、高度 CKD における肥満と予後の関係は明らかではない。

メタボリックシンドロームは CKD 発症の危険因子であることが示されている<sup>1040, 1041)</sup>。また、メタボリックシンドロームが CKD 患者の予後に相関することも示されている<sup>1042)</sup>。

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>1043, 1044)</sup>。喫煙は脳心血管病の危険因子であることが確立しており、CKD 患者は心血管死亡のリス

クが高いことを考えると禁煙は基本である。

蛋白質の過剰摂取は糸球体過剰濾過を促進し腎機能予後に影響し、蛋白代謝産物は腎機能低下時の尿毒症物質蓄積の原因となる。腎機能予後改善効果の検証を目的として多くの RCT やそのメタ解析が実施され<sup>1045-1048)</sup>、蛋白質制限により ESKD の発症や死亡の相対リスクが減少することが示されてきた。

しかし、厳格な蛋白質摂取制限はさまざまなリスクを伴う。高齢者では、サルコペニア、フレイルの増悪危惧もあり、尿蛋白を伴わない場合は、腎機能の低下速度も遅く、蛋白質制限を行う意義は乏しい。画一的な蛋白質摂取制限の指導は不適切であり、個々の患者の病態やリスク、アドヒアランスなどを総合的に判断し、専門医と管理栄養士が関与するチーム医療の環境で実施することが望ましい。日本腎臓学会の「慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年版」では、CKD ステージ別の蛋白質摂取量の基準が示されている (ステージ G3a: 0.8-1.0g/kg 標準体重/日、ステージ G3b 以降: 0.6-0.8g/kg 標準体重/日)<sup>1049)</sup>。

運動療法については、腎機能、年齢、患者背景に応じた指導を行う。GFR 60mL/分/1.73m<sup>2</sup> 未満の CKD 患者 (透析患者を含む) でも、運動療法は血圧や中心血圧を低下させ、心肺機能を高め、QOL の向上をもたらすとされている<sup>1050)</sup>。肥満やメタボリックシンドロームを合併する CKD 患者では、運動療法は肥満の軽減、最高酸素摂取量の改善に有効である。CKD 患者の運動療法は患者個人の臨床背景を十分に把握して、安全な環境下で行われるべきである。

#### 5) 降圧薬治療

CKD 合併高血圧患者の診療のポイントは次のとおりとなる; 1) 血圧管理の目標は、①脳心血管病の発症抑制と、②CKD の進展、ESKD への進展阻止にあること、2) ①②の目標を達成するために、降圧目標を設定し、最適な降圧薬を選択すること、3) 降圧目標設定、降圧薬選択のために必要な指標を確定することである。ガイドラインに準拠した標準化・均霑化が重要であることは言をまたないが、診療現場では個々の患者の年齢や合併症の有無を勘案した個別化診療の実現、家庭血圧測定の励行が求められる。特に高齢者では降圧の速度に注意し、また過度の降

圧を避けるように注意する。糖尿病性腎症、糖尿病性腎臓病の降圧薬治療については、第7章で述べる。

### (1) 降圧目標

糖尿病非合併 CKD の場合、蛋白尿の有無が降圧目標設定に重要な役割を果たす。

尿蛋白がある場合、あるいは CKD 重症度区分における蛋白尿 A2, A3 区分では 130/80mmHg 未満を推奨する。

糖尿病非合併 CKD で、蛋白尿がない場合の 130/80mmHg 未満の厳格な降圧の有用性（脳心血管病発症予防、ESKD 進展抑制）を示すエビデンスは乏しい。益と害のバランスを考慮し、ベースラインの腎機能、年齢に配慮した個別化対応が必要である。

### (2) 降圧薬の選択

尿蛋白がある場合、あるいは CKD 重症度区分における蛋白尿 A2, A3 区分では、第一選択薬として RA 系阻害薬を推奨する。

蛋白尿がない場合（A1 区分）では、RA 系阻害薬を第一選択薬として推奨するエビデンスに乏しいため、RA 系阻害薬、Ca 拮抗薬、サイアザイド系利尿薬のいずれかを推奨する。

## 6) 透析患者

血液透析患者は腎機能途絶により体液量の調整能が大きく低下しているため、体液貯留状態、動脈硬化の進行程度など血圧に影響する因子が個々に大きく異なる。そのため、生命予後や心血管イベントを指標とした臨床研究が多数報告されているにもかかわらず、血液透析患者に対する画一的な管理指標を設定することは難しく、ACC/AHA2017 高血圧治療ガイドライン<sup>111)</sup>や JNC 8<sup>686)</sup>でも言及がない。透析前後で血圧が大きく変動することもあり、1週間の平均値も含めて<sup>1051)</sup>どの時点での血圧を管理の指標にするかについてという基本的な観点での議論も続いているが、これらに対して日本透析医学会が提唱した基準もすべての患者に適合するとはいえない。透析開始時収縮期血圧と各種ハードアウトカムの間に他の患者群と同様の U 字関係を示唆する報告が多いが、最小リスクは 160mmg 程度の高い位置にある<sup>1052, 1053)</sup>。わが国の人工透析患者 9,132 例のデータでも、透析開始時収縮期血圧、拡張期血圧と全死亡

率は U 字型の関連を示した（収縮期血圧 140–159 mmHg, 拡張期 65–74 mmHg で最小リスク）。ハザード比（95%信頼区間）は収縮期血圧 20 mmHg 上昇につき 1.24 (1.01–1.53), 拡張期血圧 10 mmHg 上昇につき 1.23 (1.05–1.44) であった<sup>1054)</sup>。一方で、透析施行中の血圧低下がハードアウトカムに關与している報告も多い<sup>1055–1058)</sup>。そのため現時点では血液透析患者の血圧管理における数値目標を決定することは困難であり、出血性の合併症を生じず、内シャント血流を維持できて、透析中の血圧低下を生じない程度の非常に広い範囲で、家庭血圧も参考にして患者ごとに安全域を定めて行うのが現実的と考えられる。治療の基本は、過剰な食塩摂取の修正<sup>1059)</sup>と適切なドライウエイト（適正体重）の管理である。ACE 阻害薬、ARB、Ca 拮抗薬、β遮断薬などで心保護、生命予後改善等の報告があるが、大規模な研究はなく、さらなる研究の進展が期待される。

腎移植患者ではカルシニューリン阻害薬をはじめとする免疫抑制薬の影響もあり高率に高血圧を合併する<sup>1060, 1061)</sup>。移植腎の機能は正常ではないために、その低下相当の CKD ステージに準じて血圧管理を行うべきである。日本臨床腎移植学会から 2011 年にこの内容でガイドラインが提唱されているので<sup>1062)</sup>、日本腎臓学会の、エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018<sup>241)</sup>および JSH2019 に準じて管理する。

## 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 1 つであり、迅速な降圧、心拍数コントロール、鎮痛および絶対安静を必要とする。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的に綿密な観察を行い、原則としてスタンフォード分類 A 型解離では速やかに手術治療、B 型解離では薬物治療を行う<sup>1063)</sup>。

降圧についての明確なエビデンスはないが、速やかな作用のある 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



## POINT 6d

### 【血管疾患】

1. 急性大動脈解離は高血圧緊急症の1つであり、迅速な降圧、心拍数コントロールを必要とする。
2. 大動脈解離の急性期は収縮期血圧を100-120 mmHgに、慢性期は130 mmHg未満にコントロールする。
3. 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105-120 mmHgに維持することが望まれる。
4. 腹部大動脈瘤は動脈硬化が主因であり、高血圧をはじめとする危険因子の管理が重要である。
5. 閉塞性動脈硬化症の治療目的は、虚血症状の改善のみでなく高率に合併する脳心血管イベントの予防であり、厳格な降圧が重要である。
6.  $\beta$ 遮断薬が積極的な適応となる心不全や冠動脈疾患などを合併する場合には、虚血肢の病状増悪に注意して慎重に投与する。

mmHgに維持することが望ましい<sup>1063</sup>。ジルチアゼムと $\beta$ 遮断薬を併用する場合には、徐脈に注意する。

慢性期においては $\beta$ 遮断薬が解離関連イベントを減らすとの報告がある<sup>1064, 1065</sup>。再解離および破裂の予防を目的として収縮期血圧130 mmHg未満を目標とする厳格な血圧のコントロールが望まれる<sup>1066</sup>。

### (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。いったん破裂するとその致死率は極めて高く、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>1067</sup>。

胸部大動脈瘤に対する厳格な降圧治療は重要であり、エビデンスは確立されていないが収縮期血圧を105-120 mmHgに維持することが望まれる。マルファン症候群患者の瘤径拡大抑制や破裂予防について、 $\beta$ 遮断薬、ACE阻害薬、ARBの優位性は明らかでないが<sup>1068-1074</sup>、 $\beta$ 遮断薬が標準的治療となっている<sup>1063</sup>。

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<sup>1075, 1076</sup>。ACE阻害薬やARBに関しても瘤の拡大速度に影響しないとする報告が多い<sup>1077-1080</sup>。しかし、

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く、禁煙は重要である<sup>1081</sup>。また、超音波検査法は腹部大動脈瘤の診断や瘤径の追跡に有用であり、瘤径の拡大傾向がある場合には適切なタイミングで外科手術を考慮する<sup>1063, 1082</sup>。

### 2) 閉塞性動脈硬化症

近年、閉塞性動脈硬化症患者数が増加している。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。血行再建術の進歩により虚血症状が改善する例が増加したが、治療の目的は虚血症状の改善のみでなく高率に合併する脳心血管病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>1083</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いが、禁煙をはじめとする危険因子の除去とともに、脳心血管病イベントを予防するうえにおいて重要である<sup>1084</sup>。糖尿病患者では、積極的降圧群（平均血圧128/75 mmHg）でプラセボ投与群（137/81 mmHg）に比べ脳心血管病の発症が少なく<sup>1085</sup>、また、糖尿病患者の下肢切断や死亡率は到達した収縮期血圧と強い相関があった<sup>1086, 1087</sup>。したがって、積極的な適応や禁忌もしくは慎重投与となる病態、合併症の有無に応じて適切な降圧目標や降圧薬を選択する（本章や7章「他疾患を合併する高血圧」参照）。

症状を伴った閉塞性動脈硬化症患者に対するACE阻害薬の投与は脳心血管病イベントを抑制し<sup>892</sup>、歩行距離を改善する<sup>1088</sup>。 $\beta$ 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ランダム化比較試験では、明らかな症状・予後の増悪が認められていない<sup>1089-1091</sup>。 $\beta$ 遮断薬が積極的な適応となる心不全や冠動脈疾患などを合併する場合には、虚血肢の病状増悪に注意して慎重に投与する。重症例では経皮的血管形成術、外科的血行再建術が必要な場合もあるため、専門医に紹介することが望ましい。



## CQ7

## 冠動脈疾患合併高血圧患者の降圧において、拡張期血圧は80mmHg未満を避ける必要があるか？

▶ 冠動脈疾患患者において収縮期血圧の降圧目標130mmHg未満を目指すことを優先し、拡張期血圧80mmHg未満を避ける必要はない。

推奨の強さ 2 エビデンスの強さ B

## エビデンスの総括

冠動脈合併高血圧患者において、厳格降圧群と通常降圧群、あるいは具体的な降圧目標値を定めた群について、ランダム化比較試験（RCT）によりアウトカムを直接比較したエビデンスはみられなかった。そこで、システマティックレビューにて冠動脈疾患患者を対象としたプラセボ対照 RCT で降圧薬介入群が拡張期血圧 80mmHg 未満を達成した 7 試験を抽出し、アウトカムに及ぼす影響をメタ解析した。対象 RCT 7 件において介入群は収縮期血圧 130mmHg 未満を達成していた。拡張期血圧 70mmHg 未満については RCT に基づくデータがなく解析できなかった。本メタ解析においては、対象患者（高血圧合併率）に非直接性、アウトカムの一部（心筋梗塞、狭心症、冠動脈血行再建）に非一貫性の問題を認めた。

## 解 説

冠動脈疾患の一次予防に関して、大規模な前向き疫学研究のメタ解析によれば、収縮期血圧 115mmHg、拡張期血圧 70mmHg 以上において血圧が高いほど冠動脈疾患死亡リスクは指数関数的に増大する<sup>405)</sup>。日本人においても急性心筋梗塞発症率は、収縮期血圧 120mmHg 未満でもっとも小さく、血圧レベルが上昇するにつれて増加する<sup>1092)</sup>。高血圧患者を対象とした降圧薬治療と心血管病イベントについての BPLTTC のメタ解析では、降圧薬の種類にかかわらず収縮期血圧の降圧度が大きいほど、冠動脈疾患、心血管死亡が減少した<sup>936)</sup>。

冠動脈疾患患者の全死亡・心血管死亡の抑制や冠動脈疾患の二次予防に対する降圧目標について、RCT によるエビデンスは十分ではない。冠動脈疾患への降圧薬投与による収縮期血圧達成レベルとアウトカムの関連を検討した Bangalore らの RCT 16 件 66,504 例のシステマティックレビュー・メタ解析では、収縮期血圧 136-140mmHg への標準降圧と比較して、収縮期血圧 131-135mmHg への積極降圧は、全死亡と心血管死亡を増加させることなく、心不全を 15%、脳卒中を 10%減少させ、130mmHg 以下へのさらなる厳格降圧は心不全を 30%、脳卒中を 20%、さらに、有意ではないが心筋梗塞と狭心症もそれぞれ 10%抑制させた<sup>948)</sup>。したがって、わが国において臨床的重要性が増す心不全や脳卒中を予防する観点からも、冠動脈疾患に対する収縮期血圧 130mmHg 未満を目指した降圧が推奨される。

一方、冠血流量は冠動脈拡張期に維持されることから、冠動脈疾患において降圧により拡張期冠灌流圧が一定レベルより低下すると心筋虚血を引き起こし心イベントが増加する可能性（J 型カーブ現象）への危惧があり、拡張期血圧の降圧目標については議論が残る。Syst-Eur<sup>1093)</sup> や CLARIFY<sup>528, 1094)</sup> で拡張期血圧 70mmHg 未満、INVEST<sup>524)</sup> や ARIC<sup>1095)</sup> で 60mmHg 未満、SPRINT<sup>1096)</sup> で 55mmHg 未満において心イベントあるいは心血管病イベントの増加がみられる。しかしながら、これらはすべて RCT の後付け解析/サブ解析<sup>524, 1093, 1096)</sup> や観察研究<sup>528, 1094, 1095)</sup> であり、前向きに降圧目標をたてて達成血圧ごとの心血管病イベント発症を比較検討したものではない、血圧カテゴリーごとの患者群がランダム化されてい

ないため背景因子に大きな偏りがある、心血管病イベントが増加するとされる血圧低値群の症例数が他の群と比べて極端に少数で統計学的に偏りが大きく、またパワー不足である、血圧低値群は高齢者や高リスク症例が多い傾向があることなどが問題となる。複数の降圧目標による降圧効果を比較した数少ない前向き RCT である HOT では、収縮期血圧、拡張期血圧ともに J 型カーブ現象は明らかでない<sup>490)</sup>。

そこで、冠動脈疾患合併高血圧患者の降圧において拡張期血圧 80 mmHg 未満あるいは 70 mmHg 未満を避けるべきか検討した。まず、冠動脈合併高血圧患者を対象として、厳格降圧群と通常降圧群、あるいは具体的な収縮期血圧または拡張期血圧の降圧目標値を定めた 2 群以上についてアウトカムを直接比較した RCT をシステマティックレビューした。しかし、現時点では該当するエビデンスは見出せなかった。新たに、冠動脈疾患患者を対象とした大規模プラセボ対照 RCT で降圧薬介入群が拡張期血圧 80 mmHg 未満を達成したものをシステマティックレビューしたところ<sup>950)</sup>、7 件が抽出された<sup>938, 940, 941, 1097-1100)</sup>。これら 7 件は、Bangalore らの冠動脈疾患患者に対する降圧薬投与による収縮期血圧達成レベルとアウトカムの関連を検討したメタ解析<sup>948)</sup>に採用された RCT 15 件に含まれており、降圧薬介入群の達成収縮期血圧は 130 mmHg 以下であった。

この RCT 7 件を用いて、降圧薬介入群における全死亡、心血管死亡、心筋梗塞、狭心症、冠動脈血行再建、脳卒中に及ぼす影響を、対照群（拡張期血圧 80 mmHg 以上）とメタ解析にて比較した。その結果、拡張期血圧 80 mmHg 未満を達成した介入群では心不全が 31% ( $P < 0.00001$ )、冠動脈血行再建が 11% ( $P = 0.04$ ) 有意に減少し（図 CQ7-1）、有意ではないが全死亡が 6% ( $P = 0.12$ )、心血管死亡が 6% ( $P = 0.40$ )、心筋梗塞が 13% ( $P = 0.10$ )、狭心症が 12% ( $P = 0.08$ )、脳卒中が 13% ( $P = 0.16$ ) 少なかった<sup>950)</sup>。低血圧は介入群で 2.2 倍 ( $P = 0.0003$ ) であった（図 CQ7-1）。腎機能低下については両群に有意差のなかった RCT 1 件しか報告がなく、メタ解析を行うことはできなかった。さらに、拡張期血圧 75 mmHg 未満を達成した RCT 4 件でメタ解析を行ったところ、少数例での解析のためパワー不足ではある

が、降圧薬介入群では対照群（拡張期血圧 75 mmHg 以上）と比較して、心不全が 22% 有意に減少し ( $P = 0.02$ )（図 CQ7-2）、全死亡、心血管死亡、心筋梗塞、狭心症、脳卒中、冠動脈血行再建のリスクは同等であった<sup>950)</sup>。拡張期血圧 70 mmHg 未満については RCT に基づく報告はなく解析はできなかった。

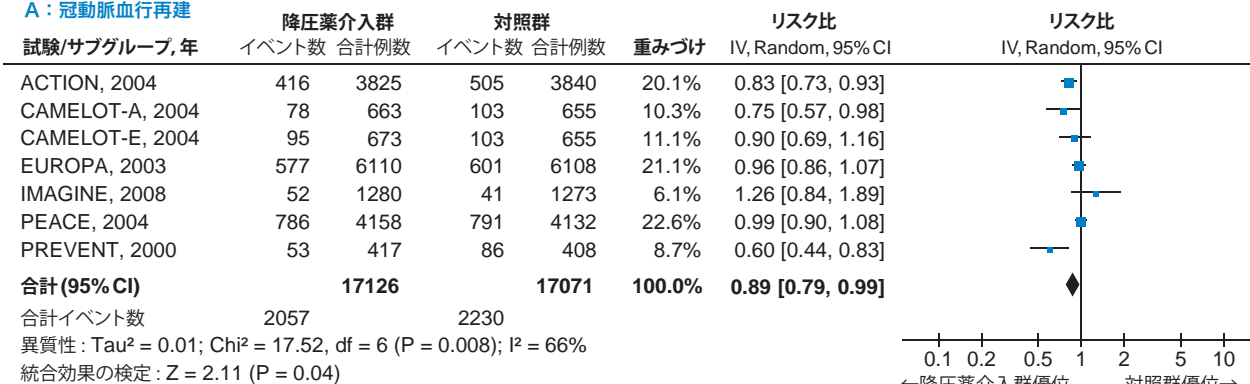
拡張期血圧 80 mmHg 未満を達成した RCT 7 件では Ca 拮抗薬または ACE 阻害薬が、拡張期血圧 75 mmHg 未満を達成した RCT 3 件ではすべて ACE 阻害薬が用いられていた。Ca 拮抗薬の直接的冠拡張作用、ACE 阻害薬の冠血流自動調節能改善作用の関与が示唆される<sup>1101)</sup>。

J 型カーブ現象の根拠のひとつとされる INVEST の後付け解析では、冠動脈血行再建（経皮的冠動脈形成術または冠動脈バイパス術）は拡張期血圧低値における心イベント増加を半減させた<sup>524)</sup>。別の INVEST 後付け解析では、冠動脈バイパス施行群において 125/55 mmHg で心イベント発症がもっとも少なく、J 型カーブ現象はみられなかった<sup>951)</sup>。したがって、冠動脈血行再建を必要とする高度狭窄病変による心筋虚血が拡張期血圧低値の心イベントの原因の過半を占めることが示唆される。さらに、冠動脈血行再建後冠動脈疾患を対象とした CREDO-Kyoto registry cohort-1 のサブ解析で、拡張期血圧 70 mmHg 未満で粗心血管死亡率は増加するが、その独立した危険因子は慢性腎疾患（CKD）、心筋梗塞既往、心不全・収縮能低下、脳卒中既往、脈圧増大であり、拡張期血圧低値は有意な因子ではなかった<sup>952)</sup>。CREDO-Kyoto registry cohort-1 の年齢別解析によれば、75 歳以上の後期高齢者の補正後の心血管死亡において、拡張期血圧 60 mmHg 未満でも J 型カーブ現象はみられなかった<sup>953)</sup>。

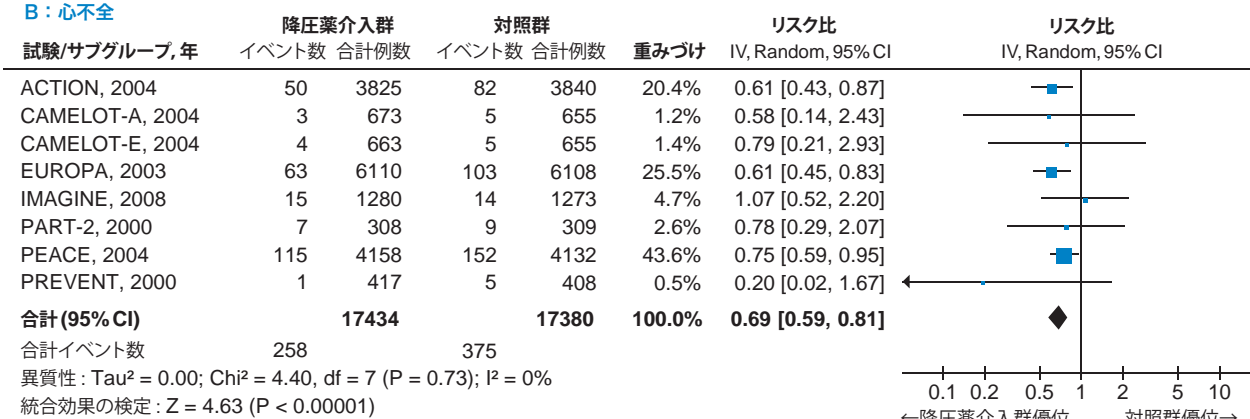
したがって、J 型カーブ現象の本質は、冠動脈狭窄病変による心筋虚血に加えて、併存疾患のために 1) もともと拡張期血圧が低い、2) 降圧治療により過剰に血圧が下がりやすい症例では心血管病イベントリスクが高いという“因果の逆転”である可能性が高い。極端に拡張期血圧が低いことは、心イベント高リスクのマーカーであるが、直接の因果関係を有する心イベントの原因ではないかもしれない。

図CQ7-1 冠動脈疾患における拡張期血圧80 mmHg未満への降圧の影響

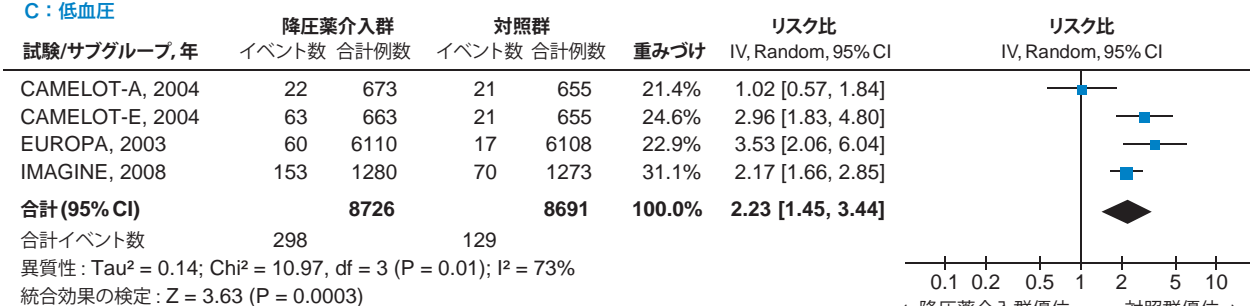
## A：冠動脈血行再建



## B：心不全



## C：低血圧

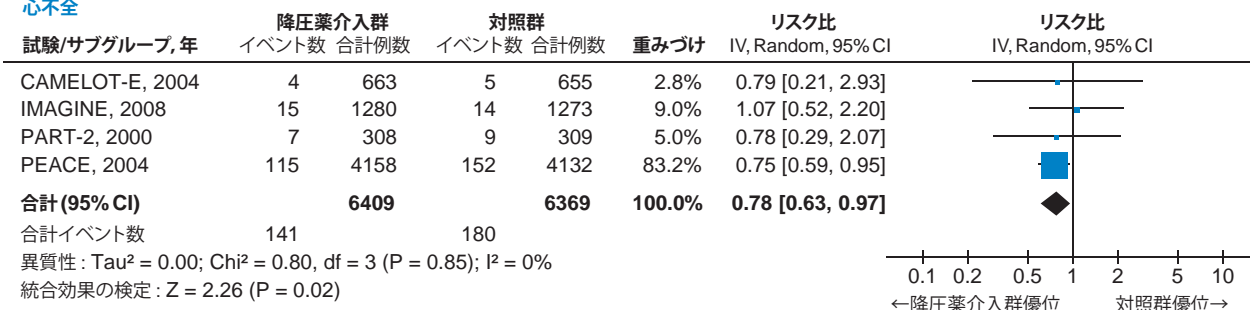


IV：逆分散法，Random：ランダム効果モデル

(文献950より)

図CQ7-2 冠動脈疾患における拡張期血圧75 mmHg未満への降圧の影響

## 心不全



IV：逆分散法，Random：ランダム効果モデル

(文献950より)

## 結 論

冠動脈疾患に対する収縮期血圧 130mmHg 未満の降圧において、到達拡張期血圧が 80mmHg 未満を達成した場合、80mmHg 以上と比較して心不全と冠動脈血行再建が減少し、全死亡、心血管死亡、心筋梗塞、狭心症、脳卒中のリスクは同等であった。したがって、収縮期血圧の降圧目標 130mmHg 未満を目指すことを優先し、拡張期血圧 80mmHg 未満を避ける必要はない。拡張期血圧 70mmHg 未満ではエビデンスがないため、1) 冠動脈狭窄病変による心

筋虚血、2) 高度動脈硬化、全身性動脈硬化性疾患 (poly-vascular disease)、心不全、CKD や消耗性全身疾患などのスクリーニングや管理とともに、脳虚血症状、腎機能障害など重要臓器の虚血症状・所見が出現しないことを確認しながら、慎重に降圧する。

## 文献検索

PubMed で 1965 年 1 月 - 2017 年 7 月の期間について、Cochrane Library で 2017 年 7 月に検索を行い、検索結果のなかから本 CQ に関連する論文を抽出した。

## CQ8

### 心筋梗塞または心不全を合併する高血圧患者において、ACE 阻害薬は ARB に比して推奨されるか？

▶ 心筋梗塞あるいは左室駆出率 (LVEF) の低下した心不全 (HFrEF) を合併した高血圧に限定したエビデンスは不十分であり、ACE 阻害薬と ARB の優劣・同等性は結論づけられなかった。現時点では、心筋梗塞あるいは HFrEF に対する推奨を踏襲し、ACE 阻害薬を ARB より優先することを提案する。

推奨の強さ 2 エビデンスの強さ D

## エビデンスの総括

心筋梗塞または心不全を合併する高血圧患者において、ACE 阻害薬と ARB のアウトカムへの影響を直接比較したランダム化比較試験 (RCT) によるエビデンスはみられなかった。そこで、高血圧患者に絞らず、心筋梗塞または心不全を対象に ACE 阻害薬と ARB のアウトカムへの効果を比較検討した RCT をシステマティックレビューした。該当する RCT のなかで高血圧患者数が明記されている RCT を用いてメタ解析を実施した。対象 RCT 6 件での高血圧患者の割合は 36-69% であったが、登録時平均収縮期血圧が 140mmHg 以上であったのはただ 1 件であった。したがって、対象患者の非直接性に大きな問題点があり、バイアスリスクが懸念される。一部のアウト

カム (心血管死亡 / 全死亡、脳心血管病発症、有害事象) に非一貫性が認められた。今回採用された RCT の対象患者は左室駆出率 (LVEF) の低下した心不全 (HFrEF) がほとんどで、LVEF の保たれた心不全 (HFpEF) については評価できなかった。

## 解 説

心筋梗塞における心血管病イベント二次予防に対する ACE 阻害薬の有用性は確立している<sup>946)</sup>。心筋梗塞発症後の早期投与については ISIS-4<sup>1102)</sup>、GISSI-3 が<sup>1103)</sup>、心筋梗塞後の LVEF 低下例に対しては SAVE<sup>961)</sup>、AIRE<sup>963)</sup>、TRACE<sup>964)</sup> が、プラセボと比較して全死亡、突然死、心筋梗塞再発、心不全発症などを抑制した。ARB の心筋梗塞二次予防につい



ては、心不全高リスク急性心筋梗塞を対象とした OPTIMAAL では、カプトプリルと比較してロサルタンで有意差はないものの死亡率が高い傾向にあり<sup>976)</sup>、心不全または LVEF 低下を伴う心筋梗塞を対象とした VALIANT ではバルサルタンはカプトプリルと比較して全死亡、心血管死、心筋梗塞再発、心不全による入院に非劣性を認めたが優位性はみられなかった<sup>962)</sup>。また、ACE 阻害薬と ARB を比較した BPLTTC のメタ解析において、ACE 阻害薬は ARB と異なり降圧を超えた冠動脈疾患予防効果が示された<sup>666)</sup>。

HFrEF において ACE 阻害薬が全死亡、種々の心血管病イベントを抑制することは、CONSENSUS-1<sup>1104)</sup>、SOLVD<sup>971)</sup> などのプラセボ対象 RCT により確立している。また、ACE 阻害薬は無症候性 LVEF 低下例においても生命予後を改善し、心不全による入院を抑制する<sup>972, 1105)</sup>。HFrEF および無症候性 LVEF 低下例に対する ARB の効果に関しては、ACE 阻害薬に忍容性のない患者を対象とした CHARM alternative においてプラセボと比較して心血管死亡と心不全による入院を抑制したが<sup>975)</sup>、高齢心不全を対象とした ELITE II<sup>1106)</sup> や心不全あるいは LVEF 低下を伴う心筋梗塞を対象とした VALIANT<sup>962)</sup> では ACE 阻害薬との直接比較において、忍容性はよいものの死亡あるいは心血管病イベントの抑制効果には優位性はみられなかった。

これらをふまえて、日本循環器学会の心筋梗塞二次予防に関するガイドライン (2011 年改訂版)<sup>946)</sup>、日本循環器学会/日本心不全学会の急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017 年改訂版)<sup>716)</sup> においては、心不全症状の有無に関わらず LVEF 低下例および心筋梗塞後患者に対して、高血圧の有無によらず、レニン-アンジオテンシン (RA) 系阻害薬としてまず ACE 阻害薬を投与し、忍容性がない場合には ARB を用いることが推奨されている。

しかしながら、心筋梗塞または心不全合併の高血圧患者においても、ACE 阻害薬を ARB より優先して投与すべきかについては明らかでない。そこで、システマティックレビューで心筋梗塞または心不全合併の高血圧患者において、ACE 阻害薬と ARB の心筋梗塞の再発または新規発症、心不全予後、心血管死亡/全死亡率、脳心血管病発症、有害事象、腎

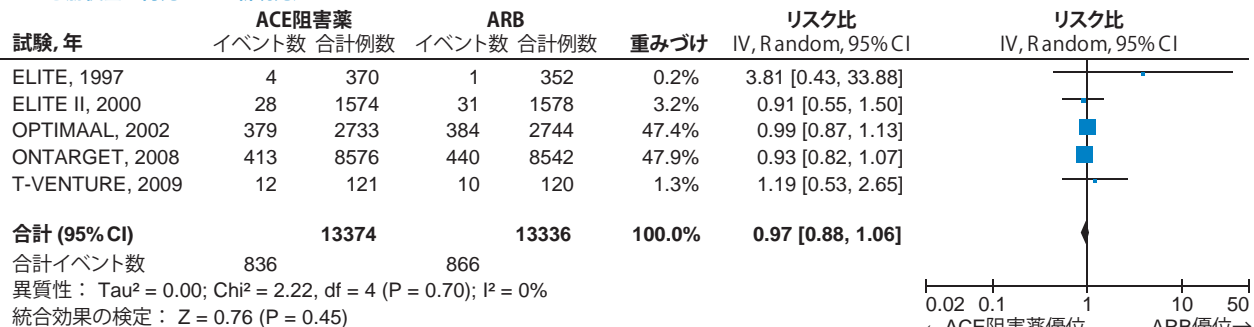
障害/蛋白尿抑制、心房細動発症といったアウトカムを検討した RCT を検索した。しかし、そのような RCT によるエビデンスはなかった。そこで、高血圧患者に絞らず、心筋梗塞または心不全を対象に、ACE 阻害薬と ARB のアウトカムへの効果を比較検討した RCT を新たに検討し<sup>965)</sup>、該当する論文のなかで高血圧患者数が明記されている RCT 6 件を抽出し<sup>713, 962, 976, 1106-1108)</sup>、メタ解析を行った。

心筋梗塞または心不全合併高血圧を対象とした本メタ解析では (図 CQ8-1)、ACE 阻害薬は ARB と比較して、心筋梗塞の再発または新規発症 (相対リスク [RR] 0.97 [95%信頼区間 0.88-1.06], P = 0.45)、心血管死亡/全死亡 (RR 0.98 [0.91-1.05], P = 0.49)、心不全による入院 (RR 0.98 [0.84-1.14], P = 0.79)、脳心血管病発症 (RR 1.02 [0.94-1.11], P = 0.61) に関して有意な差を認めなかった<sup>965)</sup>。一方、有害事象に関しては、有害事象による試験脱落が ACE 阻害薬で有意に多かった (RR 1.40 [1.11-1.77], P = 0.004)。ACE 阻害薬では咳、味覚異常、発疹、血管浮腫など、ARB では血圧低下、腎障害などが多かったが、個々の有害事象についてメタ解析が可能なものはなかった。RCT 1 件のみの検討であるが、腎障害/蛋白尿抑制 (RR 0.96 [0.88-1.05]) および心房細動発症 (RR 1.03 [0.92-1.16]) は両群に差はなかった<sup>713)</sup>。

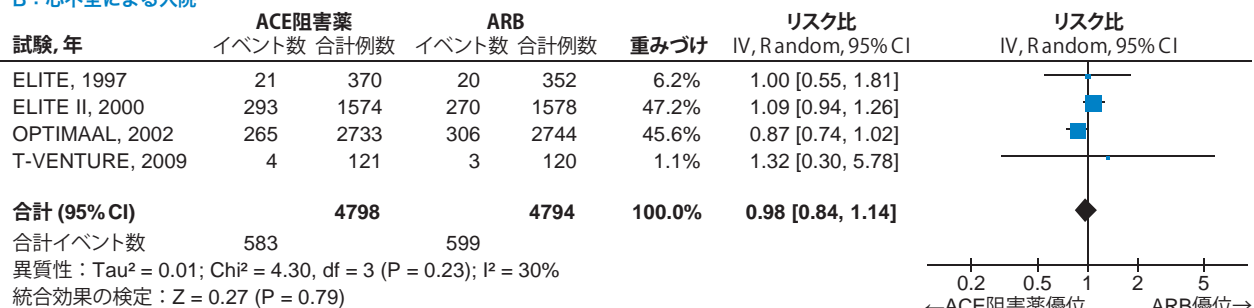
対象 RCT 6 件のなかで、登録時平均収縮期血圧が 140mmHg 以上であったのは ONTARGET (高血圧合併率は約 67%) のみであった<sup>713)</sup>。しかし、登録症例の約 50% を占める心筋梗塞既往群に限った血圧データは不明で、個別の解析はできなかった。急性心筋梗塞を対象とした OPTIMAAL<sup>976)</sup>、VALIANT<sup>962)</sup>、T-VENTURE<sup>1107)</sup> では、高血圧既往率はそれぞれ 36%、55%、57% であったが、登録時の平均収縮期血圧はすべて 120mmHg 台であった。慢性心不全を対象とした ELITE I<sup>1108)</sup> および ELITE II<sup>1106)</sup> の高血圧合併率はそれぞれ 50% および 57% で、登録時収縮期血圧は 137mmHg および 134mmHg であった。したがって、介入の時点で高血圧を合併している心筋梗塞あるいは慢性心不全を対象を限定した ACE 阻害薬の ARB への優位性を検討する十分なエビデンスは現時点ではないと思われる。

図CQ8-1 心筋梗塞または心不全を合併した高血圧に対するACE阻害薬とARBの効果の比較

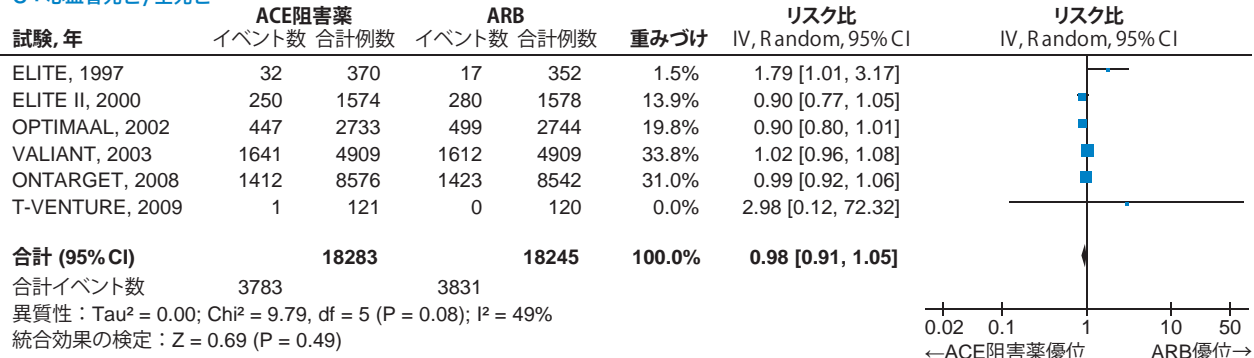
A：心筋梗塞の再発または新規発症



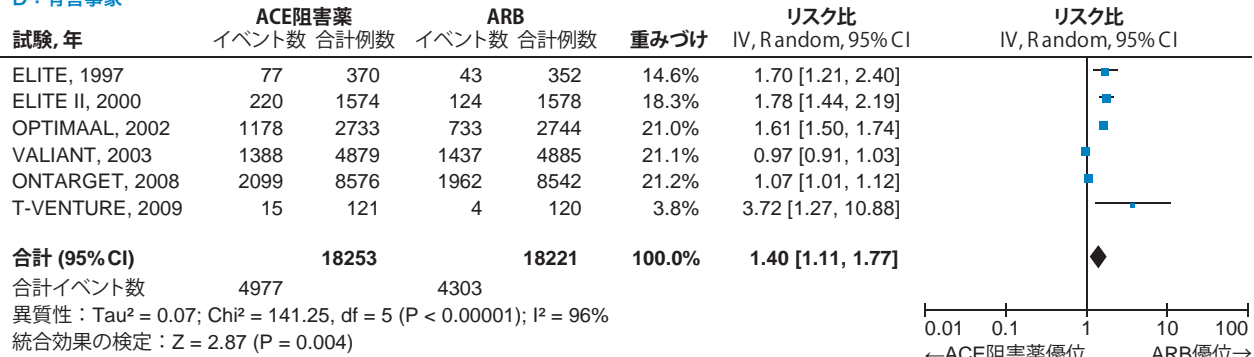
B：心不全による入院



C：心血管死亡/全死亡



D：有害事象



IV：逆分散法, Random：ランダム効果モデル

(文献965より)

心不全患者に対する ARB の効果を検討した Cochrane Database Systematic Review において、ARB はプラセボとの比較では、心血管死亡/全死亡に有意差はなかったが、新規心筋梗塞発症を増加させた (RR 1.44 [1.03-2.01],  $P = 0.0033$ )<sup>1109)</sup>。心不全入院は HFrEF (RR 0.71 [0.61-0.82],  $P < 0.00001$ ) および HFpEF (RR 0.90 [0.81-1.00],  $P = 0.048$ ) と有意に抑制された<sup>1109)</sup>。ACE 阻害薬との比較では、心筋梗塞発症 (RR 1.00 [0.62-1.63],  $P = 0.99$ )、心不全発症 (RR 0.96 [0.83-1.11],  $P = 0.58$ )、全死亡 (RR 1.05 [0.91-1.22],  $P = 0.48$ )、心血管死亡 (RR 1.08 [0.91-1.28],  $P = 0.36$ ) に差を認めなかった<sup>1109)</sup>。高血圧患者を対象に ACE 阻害薬と ARB の効果を比較した Cochrane Database Systematic Review においても、全死亡 (RR 0.98 [0.84-1.10],  $P = 0.77$ ) と心血管死亡 (RR 0.98 [0.85-1.13],  $P = 0.76$ ) について、両群に差はなかった<sup>737)</sup>。有害事象は上記システマティックレビュー 2 件ともに ARB で ACE 阻害薬より有意に少なかった (RR 0.63 [0.52-0.76],  $P < 0.00001$ <sup>1109)</sup>, RR 0.83 [0.74-0.93],  $P = 0.001$ <sup>737)</sup>)。

## 結 論

今回のシステマティックレビュー・メタ解析において、対象患者の非直接性（高血圧合併率や登録時血圧）に大きな問題点があり、バイアスリスクが懸念されることから、介入時に高血圧を合併している心筋梗塞あるいは慢性心不全を対象を限定した ACE 阻害薬と ARB の優劣・同等性について十分なエビデンスを得られなかった。したがって、現時点では、ACE 阻害薬を優先する心筋梗塞あるいは HFrEF 全般に対する推奨を踏襲する。今後、日本人を対象とした大規模 RCT により本 CQ に明解な回答が得られることが期待される。

## 文献検索

PubMed で 1966 年 1 月 - 2017 年 7 月の期間について、Cochrane Library で 2017 年 7 月に検索を行い、検索結果のなかから本 CQ に関連する論文を抽出した。

## CQ9

**左室駆出率 (LVEF) の保たれた心不全 (HFpEF: Heart failure with preserved ejection fraction) において収縮期血圧 130 mmHg 未満を目標とする降圧は推奨されるか？**

▶ HFpEF において、心不全入院を予防することから、収縮期血圧 130 mmHg 未満を降圧目標とすることを推奨する。

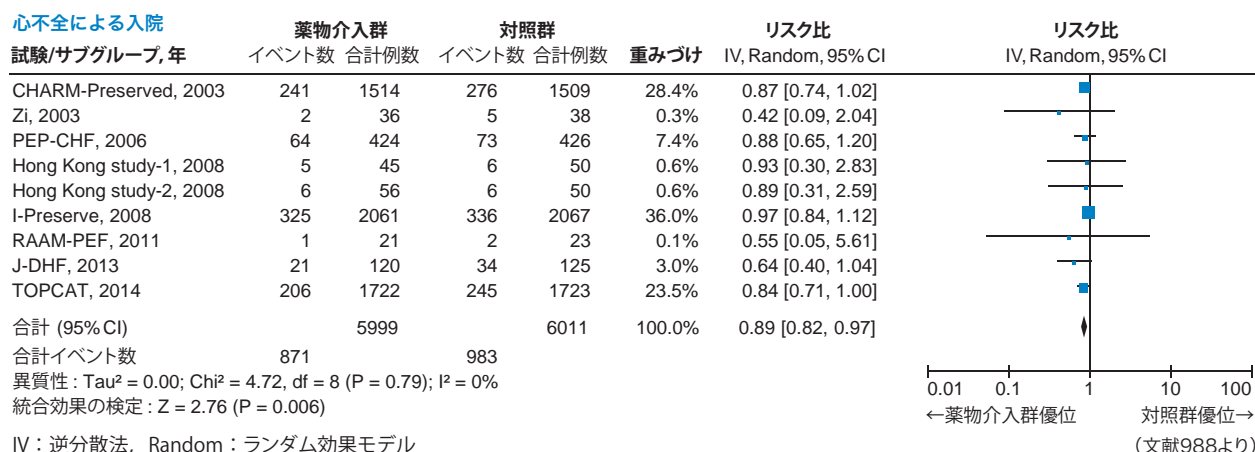
推奨の強さ ➡ 2      エビデンスの強さ ➡ C

## エビデンスの総括

左室駆出率 (LVEF) の保たれた心不全 (HFpEF) において、厳格降圧群と標準降圧群、あるいは具体的な降圧目標値を定めた群を直接比較したランダム化比較試験 (RCT) によるエビデンスは現時点ではみられなかった。そこで、HFpEF に対して降圧薬介

入群と対照群を比較した RCT のなかから、介入前後の血圧の記載がある 11 件を抽出し、介入前後の収縮期血圧変化とアウトカムについてメタ解析を行った。対象症例はほとんどが二重盲検されていた。本メタ解析においては、対象患者 (HFpEF の定義、高血圧合併率) や介入方法において非直接性の問題があり、一部の RCT にはバイアスリスクが懸念された。事前

図CQ9-1 HFpEFに対する薬物介入群と対照群におけるアウトカム比較（介入前後の血圧変化について記載のある9件）



に心不全アウトカムを定義していない一部の RCT では、その他のバイアスとして減点した。

## 解 説

HFpEF は、近年急激に増加し大きな臨床課題となっている心不全による入院の過半を占める。HFpEF の病態生理として、左室拡張機能障害に加えて血管硬化が重要であることから、その一次予防・二次予防に対して厳格な降圧が有用と考えられる<sup>983, 984, 1110</sup>。米国心臓病学会 (ACC) /米国心臓協会 (AHA) 2017 高血圧治療ガイドラインにおいては<sup>111</sup>，SPRINT<sup>92</sup>などをふまえて、HFpEF に対する降圧目標として収縮期血圧 130mmHg 未満が推奨され、日本循環器学会/日本心不全学会の急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017 年改訂版)<sup>716</sup>においても踏襲された。しかし、RCT に基づく直接的エビデンスによるものではない。

そこで、HFpEF に対して収縮期血圧 130mmHg 未満を目指した降圧が推奨されるかについて検討するために、システマティックレビューを行った。HFpEF において、異なる降圧目標値を定めた複数の群における直接比較、あるいは厳格降圧群と通常降圧群におけるアウトカムを直接比較した RCT はみられなかった。次に HFpEF に対する薬物介入群と対照群におけるアウトカム比較をシステマティックレビューし<sup>988</sup>，RCT18件とメタ解析1件を検出した<sup>970, 989-993, 1111-1123</sup>。これらを対象にメタ解析を行ったところ、介入群は

対照群と比較して、心不全による入院を減少（相対リスク [RR] 0.88，95%信頼区間 [0.81-0.95]， $P = 0.001$ ）させたが、腎機能障害を増加させた (RR 1.52 [1.31-1.76]， $P < 0.0001$ )。

そこで、これらの RCT のなかで介入前後の血圧値が記載された 11 件<sup>989-993, 1111-1116</sup>を抽出し、さらに介入前後の収縮期血圧変化の解析、および全死亡、心血管死亡、心不全による入院、腎機能低下、低血圧についてメタ解析を行った<sup>988</sup>。心不全による入院は、対照群 (134.4 → 133.3mmHg) と比較して介入群 (134.7 → 130.2 mmHg) で減少した (RR 0.89 [0.82-0.97]， $P = 0.006$ ，図 CQ9-1)。一方、腎機能低下については、介入群 (134.3 → 129.6mmHg) で対照群 (134.0 → 132.8mmHg) よりも増加した (RR 1.52 [1.31-1.76]， $P < 0.00001$ )。全死亡は、介入群 (134.5 → 129.8mmHg) と対照群 (134.2 → 132.9 mmHg) に有意な差はなかった (RR 0.98 [0.91-1.06]， $P = 0.69$ )。心血管死亡は、介入群 (134.6 → 130.3mmHg) と対照群 (134.4 → 133.3mmHg) で同等だった (RR 0.99 [0.89-1.09]， $P = 0.80$ )。低血圧は、介入群 (136.8 → 131.8mmHg) と対照群 (136.4 → 136.0 mmHg) に有意な差はなかった (RR 1.36 [0.75-2.46]， $P = 0.31$ )。非致死性心筋梗塞、心血管病イベントや、めまい、転倒、症候性低血圧などについては該当する RCT がなく検討できなかった。

今回の解析においては、対象とした RCT が血圧に直接介入してアウトカムをみる試験デザインではないという限界がある。薬物介入群と対照群を比較し



たことから、降圧の差の影響だけではなく使用された降圧薬の違いによる影響の可能性も考慮する必要がある。対象患者についても、RCT間でのバラツキが大きい。心不全の定義に関して、心不全症状や兆候の有無、フラミンガムリスクスコア、心不全による入院の既往など一定していない。HFpEFの定義についてもLVEF 35%以上から50%以上と幅がある。次に、RCT間の高血圧の合併率も28-100%と差が大きく、かつ登録時の収縮期血圧の平均は薬物介入群・対照群ともに135mmHg前後で、もともと血圧コントロールが良好な患者が過半を占めると思われる。両群間の降圧の差は3-4mmHg程度であったが、収縮期血圧がおおよそ130mmHgを達成した介入群で、心不全による入院が減少したことは注目に値する。

EXCEEDでは左室拡張障害を有する未治療高血圧患者における収縮期血圧130mmHg未満の厳格降圧が130-139mmHgの通常降圧と比較して左室弛緩能をより改善させることが示されており<sup>987)</sup>、本メタ解

析で示された厳格降圧による心不全入院減少のメカニズムの1つである可能性がある。

## 結 論

HFpEFにおいて、心不全入院を予防するため、腎機能低下など忍容性に注意しながら、収縮期血圧130mmHg未満を目標に降圧することを推奨する。今後、HFpEFにおいて具体的な降圧目標値を定めた群を直接比較したRCTが望まれる。

## 文献検索

PubMed および EMBASE で 1966 年 1 月 - 2017 年 7 月の期間、Cochrane Library で 2017 年 7 月 24 日に検索を行い、検索結果のなかから本 CQ に関連する論文を抽出した。

## CQ10

**[CQ10-1] 糖尿病非合併CKD (尿蛋白あり) での降圧療法の第一選択薬はRA系阻害薬か？**

**[CQ10-2] 糖尿病非合併CKD (尿蛋白なし) での降圧療法の第一選択薬はRA系阻害薬か？**

▶ **[CQ10-1] 糖尿病非合併CKD (尿蛋白あり) での降圧療法の第一選択薬はRA系阻害薬を推奨する。**

推奨の強さ ▶ 1      エビデンスの強さ ▶ A

▶ **[CQ10-2] 糖尿病非合併CKD (尿蛋白なし) での降圧療法では、通常の第一選択薬 (RA系阻害薬, Ca拮抗薬, サイアザイド系利尿薬) のいずれかを推奨する。**

推奨の強さ ▶ 2      エビデンスの強さ ▶ C

## エビデンスの総括

**CQ10-1** : 29 件のランダム化比較試験 (RCT)<sup>1124-1152)</sup> のメタ解析の結果、糖尿病非合併慢性腎臓病

(CKD) (尿蛋白あり) においてレニン-アンジオテンシン (RA) 系阻害薬の有意な尿蛋白減少作用とともに腎不全の進行抑制作用が認められた。一方、高カリウム血症については発症率は低いながら RA 系阻

害薬により有意な増加を認めた。全死亡、脳心血管病、低血圧、急性腎障害の発症については、RA系阻害薬とその他の降圧薬との間に有意差は認めなかった。

**CQ10-2**：8件のRCT<sup>1151, 1153-1160</sup>のメタ解析の結果、糖尿病非合併CKD（尿蛋白なし）においてRA系阻害薬による微量アルブミン尿の有意な減少を認めた。しかしながら、腎不全の進行抑制、脳心血管病発症、全死亡への有意な影響を認めなかった。高カリウム血症、低血圧、急性腎障害の発症については評価対象となる介入試験や観察研究が抽出されなかった。

## 解 説

### 1) CQ設定について

糖尿病に合併する高血圧の降圧薬選択について検討するCQ12との対象の重複を避けるため、糖尿病非合併のCKDのみを本CQの対象とした。慢性腎臓病の評価と管理のための2012KDIGO治療ガイドライン<sup>245</sup>、JSH2014<sup>108</sup>、米国心臓病学会（ACC）/米国心臓協会（AHA）2017高血圧治療ガイドライン<sup>111</sup>ではいずれも尿蛋白の有無別に降圧薬の推奨が異なることをふまえて、本CQでも対象を尿蛋白ありと尿蛋白なしの2つに分けてシステマティックレビュー（SR）を進めた。なお、本CQにおいては尿蛋白の定義は0.15g/日（もしくは0.15g/gCr）以上とした。アウトカム設定はCQ10-1、10-2共通で、益として1) 腎不全の進行抑制、2) 全死亡の低下、3) 脳心血管病発症の低下、4) 蛋白尿または微量アルブミン尿の減少、害として5) 高カリウム血症の増加、6) 低血圧の増加、7) 急性腎障害（AKI）発症の増加を設定した<sup>1161</sup>。

### 2) SR対象研究

保存期CKD患者を対象としてRA系阻害薬の効果を検討したRCTのうち、参加者の糖尿病合併率30%以下、高血圧合併率50%以上の試験を抽出した。サブグループ解析のあるRCTではこの条件にあてはまる集団群のデータを抽出して使用した。なお、RA系阻害薬同士の比較試験、RA系阻害薬の併用効果を検討する試験は除外した。抽出したRCTのうち、試

験開始時の尿蛋白量の情報から参加者の多くが尿蛋白ありの試験をCQ10-1に、参加者の多くが尿蛋白なしの試験をCQ10-2のメタ解析に使用した。ただし、ALLHAT<sup>1157, 1158</sup>は実際には参加者の尿蛋白情報がない試験ではあるものの、既報の各ガイドラインでは患者背景から本試験を尿蛋白なしCKD患者群のエビデンスとして用いている状況を考慮して、本SRでもCQ10-2に組み込むこととした。またAASK<sup>1151</sup>は尿蛋白あり、なしのサブグループに分けてそれぞれのSRに組み込んだ。

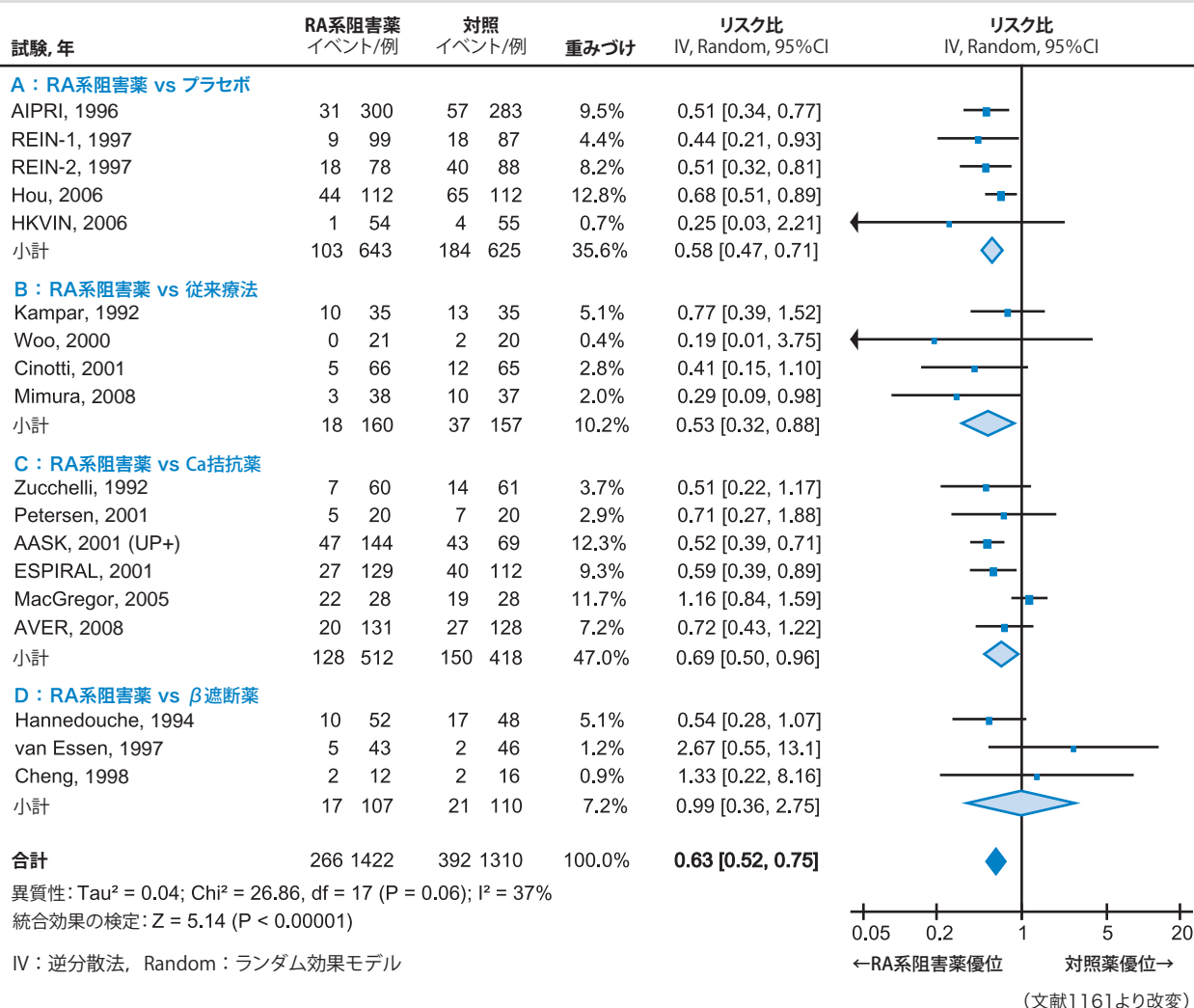
### 3) 糖尿病非合併CKD（尿蛋白あり）を対象とした解析

29件のRCTをCQ10-1のSRに使用した<sup>1124-1152</sup>。腎不全の進行については末期腎不全への移行または血清クレアチニン値の倍増（またはそれに準じた指標）をアウトカムしている18件のRCTのメタ解析の結果、RA系阻害薬は有意に腎不全の進行を抑制させた（図CQ10-1、リスク比[RR] 0.63、95%信頼区間[CI] 0.52-0.75）。尿蛋白についても23件のRCTのメタ解析からRA系阻害薬は一貫性をもって有意に尿蛋白の減少を認めた（対照群との平均値差-0.42 g/日、95% CI -0.58--0.26）。全死亡および脳心血管病の発症については、抽出RCT内でのイベント発生数が少ない影響もあり本SRでは有意差は認めなかった（脳心血管病発症：RR 0.77、95% CI 0.51-1.16）。害のアウトカムについては、高カリウム血症は発症率は少ないながら有意な増加を認めた（RR 2.01、95% CI 1.07-3.77）。低血圧、AKI発症については有意な影響を認めなかった。まとめると、高カリウム血症の発生に留意が必要なものの、害と益のバランスでは益が大きく上回るため、RA系阻害薬は糖尿病非合併CKD（尿蛋白あり）での降圧療法の第一選択薬として推奨される。

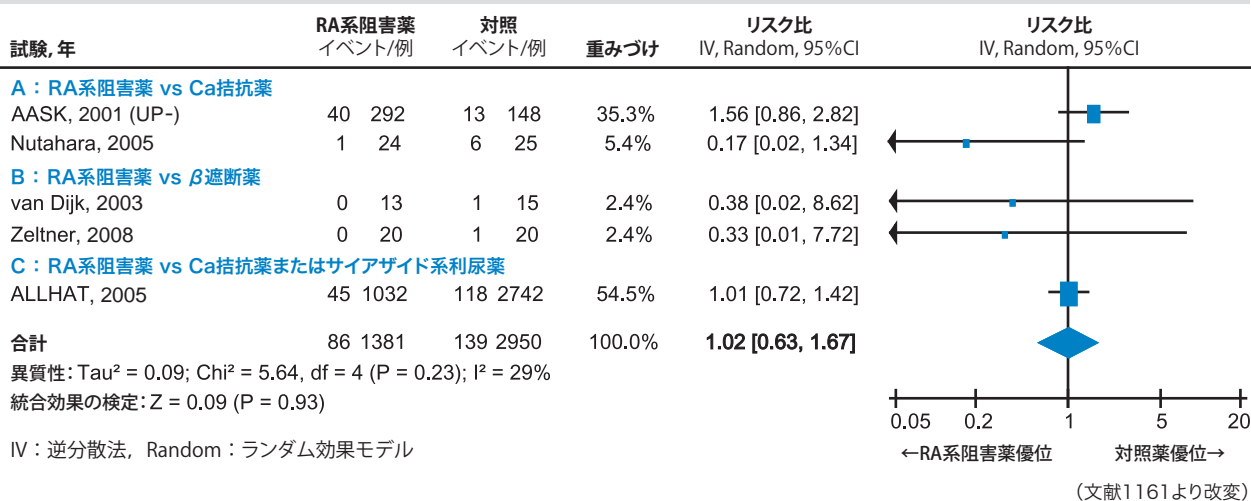
### 4) 糖尿病非合併CKD（尿蛋白なし）を対象とした解析

8件のRCTをCQ10-2のSRに使用した<sup>1151, 1153-1160</sup>。尿中アルブミン排泄量の減少については5件のRCTのメタ解析からRA系阻害薬に一貫性のある有意な減少を認めた（対照群との平均値差-16.3mg/

図CQ10-1 糖尿病非合併CKD（尿蛋白あり）の腎不全進行抑制アウトカムのメタ解析（全18件のRCTを対象として使用）



図CQ10-2 糖尿病非合併CKD（尿蛋白なし）の腎不全進行抑制アウトカムのメタ解析（全5件のRCTを対象として使用）



日, 95% CI -30--0.26)。しかしながら, 腎不全の進行 (ESKD への移行または血清クレアチニン倍増) については, 5 件の RCT の解析からは有意な差を認めなかった (図 CQ10-2, RR 1.02, 95% CI 0.63-1.67)。ただし, このうち 3 件は多発性嚢胞腎の患者を対象とした小規模なものであり<sup>1154, 1156, 1160</sup>, 残りの ALLHAT<sup>1157</sup> の結果が大きな重みを示す解析結果である。全死亡, 脳心血管病についても同様に, RA 系阻害薬は対照群と比較して有意な影響を認めなかった (脳心血管病発症: RR 1.09, 95% CI 0.99-1.20)。害のアウトカムである高カリウム血症, 低血圧, AKI の発症については評価できる RCT は抽出されなかった。まとめると, 糖尿病非合併 CKD (尿蛋白なし) に対する降圧療法としての RA 系阻害薬はアルブミン尿の減少をもたらすものの, 末期腎不全への移行や脳心血管病発症の減少といったアウトカムについては有意な影響は認めなかった。したがって, 糖尿病非合併 CKD (尿蛋白なし) に対しては RA 系阻害薬, Ca 拮抗薬, サイアザイド系利尿薬を推奨薬とする。

### 5) 尿蛋白ありの定義について

JSH2019 では尿蛋白 0.15g/日 (または 0.15g/gCr) 以上を尿蛋白陽性と定義しているため, 本 CQ におい

ても尿蛋白 0.15g/日 (または 0.15g/gCr) 以上を尿蛋白ありとして定義した。どの程度の尿蛋白量から RA 系阻害薬が推奨されるかについては, KDIGO2012 のガイドライン<sup>245</sup> および ACC/AHA2017 ガイドライン<sup>111</sup> ではいずれも尿中アルブミン 300mg/日 (または 300mg/gCr) 以上の CKD において RA 系阻害薬を第一選択薬に推奨している。しかし, わが国の保険診療では糖尿病非合併患者では尿中微量アルブミンを測定することができない状況を考慮して, 尿蛋白を項目として採用した。Cinotti らの試験では, 試験開始時の平均尿蛋白が約 0.5g/日と尿蛋白が比較的少ない CKD 患者においても ACE 阻害薬による腎不全進行抑制効果を認めている<sup>1136</sup>。しかし, それより少ない CKD 重症度分類 A2 に相当する尿蛋白 0.15-0.49g/日の範囲の糖尿病非合併 CKD については RA 系阻害薬による腎不全進行抑制のエビデンスが乏しいため, 推奨降圧薬には議論が残るところである。

### 文献検索

PubMed, Cochrane Library, 医中誌で 2017 年 8 月までの期間で検索を行い, 検索結果のなかから本 CQ に該当する論文を抽出した。

## Q6 糖尿病非合併CKD (尿蛋白あり) の降圧目標は130/80 mmHgか?

- すべての高血圧患者で検尿とeGFR (推算GFR) の算出を行う。
- 糖尿病非合併例では, 試験紙法で尿蛋白(±) 以上で尿蛋白/尿クレアチニン比 (g/gCr) を測定する。0.15 g/gCr以上で蛋白尿ありと判定する。
- 蛋白尿を有する糖尿病非合併CKDの降圧目標として 130/80 mmHg 未満を推奨する。

### 解 説

糖尿病非合併 CKD の場合, 蛋白尿の有無が降圧目標設定に重要である。

Kidney Early Evaluation Program (KEEP) 参加者

のうち eGFR<60mL/分/1.73m<sup>2</sup> 群を対象として行ったコホート研究では, 収縮期血圧 130-139mmHg 群で末期腎不全発症リスクが最小となり, 140-149mmHg 群でハザード比が 1.27 倍, ≥150mmHg 群で 1.36 倍に増加した<sup>1162</sup>。腎硬化症を合併するアフリカ



系米国人を対象とした AASK では、本試験に継続して実施されたコホート解析結果が報告されている<sup>499)</sup>。介入試験期間中は、標準降圧群 141/86mmHg、厳格降圧群 130/78mmHg で管理され、その後、両群ともに 130/80mmHg 未満を目標として管理された。その結果、ベースラインの蛋白尿 0.22g/gCr 以上の群においてのみ、厳格降圧群において腎予後（クレアチニン倍増、ESKD、死亡）が改善することが示された。さらに、厳格降圧の有効性を検証するために行われたメタ解析（11 試験対象）では、ベースラインで蛋白尿を有する群においてのみ、厳格降圧群が標準管理群（平均収縮期血圧 131.7mmHg vs. 141.5mmHg）よりも腎の予後（クレアチニン倍増、GFR 50%以上低下、ESKD）が約 27%改善されることが示された<sup>379)</sup>。MDRD の長期コホート研究<sup>495)</sup>では、GFR 13-55 mL/分、蛋白尿 1g/日以上以上の症例で、平均血圧 92 mmHg 未満の厳格降圧により有意に末期腎不全への進展が抑制された。

SPRINT の CKD 症例を対象とした追加解析では、120mmHg 未満を目指した厳格降圧群（到達血圧 123.3/66.9mmHg）において通常降圧群（136.9/73.8 mmHg）と比較して、本試験と同様に複合心血管イベントが抑制傾向を示し、全死亡が有意に抑制された<sup>1163)</sup>。一方で、介入 6 ヶ月後より厳格群では eGFR 低下速度が  $-0.47 \text{ mL/分/1.73 m}^2/\text{年}$  と、通常群  $-0.32 \text{ mL/分/1.73 m}^2/\text{年}$  と比較して加速された。また電解

質異常、急性腎不全などの有害事象も厳格群で有意に増加した。両群ともに平均年齢は 72 歳、75 歳以上の高齢者を 43%以上含んでいた。両群ともベースラインの eGFR は  $47.9 \text{ mL/分/1.73 m}^2$ 、尿アルブミン/クレアチニン比は約  $80 \text{ mg/gCr}$  であった。本研究を受けて、ACC/AHA2017 高血圧治療ガイドラインでは、蛋白尿の有無にかかわらず CKD 合併例での降圧目標を 130/80mmHg 未満に変更した<sup>111)</sup>。

一方、SPRINT の後付け解析では eGFR  $< 45 \text{ mL/分/1.73 m}^2$  群では、厳格降圧による心血管抑制効果は消失し、急性腎障害リスクが増大することが示されている<sup>1164)</sup>。さらに ACCORD、SPRINT の両者を対象として、厳格降圧による CKD 発症への影響が解析された<sup>1165)</sup>。介入 3 年後の時点で、糖尿病群、非糖尿病群両者において、新規 CKD 発症率（ $> 30\%$  の eGFR 低下かつ  $< 60 \text{ mL/分/1.73 m}^2$ ）が厳格降圧により増加した。

蛋白尿を呈さない CKD 患者において、130/80 mmHg 未満の厳格降圧の有効性について、日本人を対象としたエビデンスは少ない。益と害のバランスを考慮し、ベースラインの腎機能、年齢に配慮した個別化対応が必要である。

以上より、非糖尿病 CKD 例での降圧目標について、蛋白尿ありの場合は、130/80mmHg 未満を推奨する。

## 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。家庭血圧では125/75 mmHg未満を降圧目標とする。ただし、冠動脈疾患、末梢動脈疾患合併例においては、降圧に伴う臓器灌流低下に対する十分な配慮が必要である。
2. 血圧140/90mmHg以上ではただちに降圧薬を開始するが、130-139/80-89mmHgでは、ただちに生活習慣の修正による降圧を試みる。生活習慣修正による改善効果が認められない場合は、薬物療法を速やかに考慮する。
3. 糖尿病合併高血圧患者における降圧薬選択に際しては、ARB、ACE阻害薬に加え、Ca拮抗薬、少量のサイアザイド系利尿薬が推奨される。
4. 微量アルブミン尿や蛋白尿を合併する場合は、ARB、ACE阻害薬が優先され、血圧管理にはCa拮抗薬、少量のサイアザイド系利尿薬が併用される。

### 1. 糖尿病

糖尿病患者には診察時に毎回血圧測定を行い、家庭血圧測定を勧める。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・立位の血圧も適宜測定する。糖尿病患者における高血圧の合併率は、非糖尿病患者に比べ約2倍高く、高血圧患者における糖尿病の合併率は2-3倍高い<sup>116)</sup>。両者間の成因上の関連も指摘され、2型糖尿病と高血圧は、肥満やインスリン抵抗性状態を共通の背景因子とする場合があり、メタボリックシンドロームを構成する主要因子となる。

糖尿病を特徴づける細小血管合併症として腎症、神経障害、網膜症があり、これらの進展は重篤な日常生活動作(ADL)低下とQOL障害をもたらし、高血圧は細小血管障害進展の危険因子である。また、

糖尿病と高血圧はいずれも大血管障害の重要な危険因子であり、両者の合併では脳血管障害や冠動脈疾患の発症率が大きく増加することが知られている<sup>116)</sup>。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、生活習慣の改善に加えて適正な血糖管理とともに、血圧の厳格な管理が重要となる。

#### 1) 降圧目標値

糖尿病治療では血糖、血圧、脂質などの集学的な管理が必要である。高血圧を合併した糖尿病患者では血圧は130/80mmHg以上で治療を開始する。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、血糖管理に加え減量、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。なお、血圧が130-139/80-89mmHgで、おおむね1ヵ月後に再評価して、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ヵ月を超えない範囲で生活習慣の修正のみによる降圧を試みてもよい。

糖尿病合併高血圧の降圧レベルに関してはCQ11で検討した。糖尿病合併高血圧の降圧目標は診察室血圧で130/80mmHg未満、家庭血圧で125/75mmHg未満とする。糖尿病・耐糖能異常(IGT)例を対象に、終了時に収縮期血圧を135mmHg以下に降圧できた症例100例以上含む13試験のメタ解析が行われている。その結果は、収縮期血圧を135mmHg以下に下げた場合と130mmHg以下に下げた場合を比較して、全死亡、脳心血管病死亡、心筋梗塞、心不全は両者に有意差がなかったものの、脳卒中に関しては収縮期血圧120mmHg未満まで下げることにより発症予防が期待できることが示されている<sup>116)</sup>。糖尿病患者における介入試験の最終時の収縮期ならびに拡張

張期血圧と追跡期間中の心筋梗塞、脳卒中リスクを検討したメタ解析においても、収縮期血圧 130 mmHg、拡張期血圧 80 mmHg 未満への降圧により、心筋梗塞のリスクのさらなる低下は明らかではなかったものの、脳卒中については予防効果が認められた<sup>1169)</sup>。また、J-DOIT3 では日本人における集学的糖尿病管理による合併症予防効果を検討し、降圧目標では強化療法群を 120/75 mmHg 未満、従来療法群を 130/ 80 mmHg 未満に設定し、ベースラインの血圧 134/ 80 mmHg より介入を開始し、約 9 年の観察結果を報告している<sup>1170)</sup>。すべての対象に降圧薬が使用されていたわけではないが、達成血圧値は強化療法群 123/71 mmHg、従来療法群 129/74 mmHg であった。強化療法群で従来療法群に比較して脳卒中では 58%、冠動脈疾患は 14% 減少しており、脳卒中では降圧の程度に比例して有意に発症率が低下した。これらのエビデンスを考慮して、本ガイドラインでも降圧目標値を診察室血圧 130/80 mmHg 未満とする。

すでに合併症を発症している場合は注意が必要である。冠動脈疾患を合併した 50 歳以上の高血圧患者を対象に、ベラパミル徐放錠とトランドラプリルの併用群、アテノロールとサイアザイド系利尿薬の併用群に振り分け観察検討した INVEST の糖尿病コホートでは、管理不良群 (到達血圧 140 mmHg 以上)、標準管理群 (130-140 mmHg)、厳格管理群 (130 mmHg 未満) の 3 群間で心血管イベント発症を比較し、標準管理群では管理不良群よりイベントが少なく、厳格管理群とは有意差を認めず、厳格管理群では標準管理群と比較して全死亡が増加する傾向を認めた<sup>526)</sup>。また、INVEST の層別解析において、末梢動脈疾患の合併患者では、130 mmHg 未満への降圧で心血管イベントは明らかに増加した<sup>1171)</sup>。したがって、動脈硬化性冠動脈疾患、末梢動脈疾患合併症例においては、降圧に伴う臓器灌流低下に対する十分な配慮が必要であり、医療施設以外の家庭血圧や自由行動下血圧による血圧評価などを積極的に行うことが望ましい。

## 2) 降圧薬選択

糖尿病合併高血圧の降圧薬選択に関しては、CQ 12 から、ARB、ACE 阻害薬に加えて Ca 拮抗薬、少量のサイアザイド系利尿薬を第一選択薬とする。ただ

し、尿中微量アルブミン尿 (30 mg/gCr 以上)、蛋白尿の合併がある場合は ARB、ACE 阻害薬を選択する。

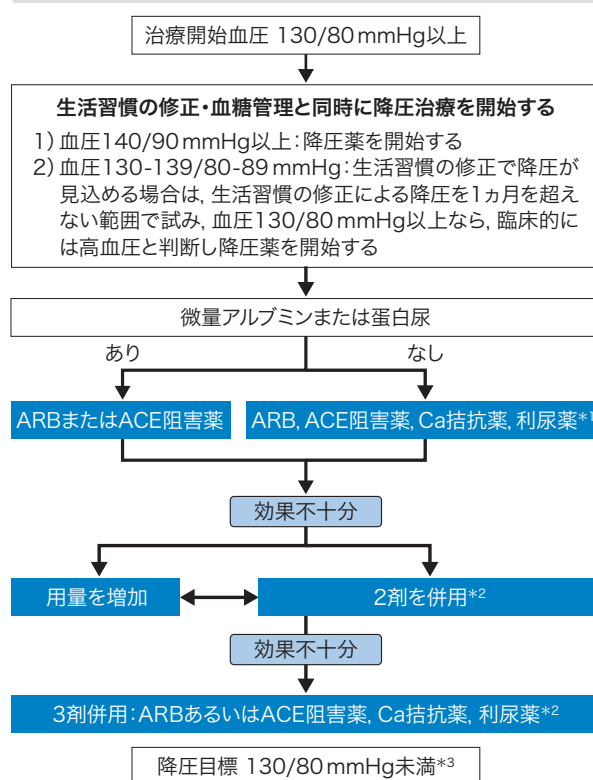
糖尿病合併高血圧に対する薬物療法では、個々の降圧薬のインスリン感受性、糖代謝や脂質代謝に対する影響についての十分な配慮が必要となる。利尿薬と  $\beta$  遮断薬はインスリン感受性を低下させ、トリグリセライドを上昇させると報告されている。さらに、 $\beta$  遮断薬は低血糖症状を自覚しにくくする作用があり、両薬剤とも血糖コントロールに不利な面が指摘されている。ACE 阻害薬、ARB<sup>691, 1172)</sup> や長時間作用型のジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬は、インスリン感受性を改善し脂質代謝に影響を及ぼさない。一方、3 薬剤間の比較では、糖尿病新規発症抑制からみると、ARB と ACE 阻害薬は Ca 拮抗薬よりも優れた効果がある<sup>691, 726, 937)</sup>。 $\alpha$  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。CQ 12 では脳血管イベントについて、ARB、ACE 阻害薬の他剤に対する明らかな差異は認められなかった。したがって、微量アルブミン尿や蛋白尿の合併がない糖尿病治療の降圧薬は、ARB、ACE 阻害薬に加えて Ca 拮抗薬、少量のサイアザイド系利尿薬とする。

微量アルブミン尿や蛋白尿を合併する糖尿病性腎症に対する効果に関しては、ACE 阻害薬では非高血圧患者でも蛋白尿を伴う 1 型糖尿病患者において腎機能の低下を抑制し、透析療法への移行を減少させることが判明している<sup>1173)</sup>。わが国の J-MIND<sup>1174)</sup> 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ている。ARB の 2 型糖尿病性腎症に関する効果については、RENAAL<sup>698)</sup>、IDNT<sup>1175, 1176)</sup>、IRMA-2<sup>1177)</sup>、MARVAL<sup>1178)</sup> においてその有用性が示されている。わが国においても INNOVATION<sup>1179)</sup> で ARB の有用性が明らかにされた。また、ROADMAP<sup>1180)</sup> では 2 型糖尿病患者における ARB の微量アルブミン尿発症予防効果が示されている。以上の糖尿病性腎症に対する効果のエビデンスより、糖尿病性腎症に対してレニン-アンジオテンシン (RA) 系阻害薬 (ARB または ACE 阻害薬) を推奨する。第一選択薬による降圧が不十分な場合の二次選択薬として、ARB または ACE 阻害薬、Ca 拮抗薬、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。ARB と ACE 阻害薬は併用しない。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 GUARD<sup>705)</sup> では、蛋白尿減少には利尿薬、eGFR 保持には Ca 拮抗薬で効果が強いことが示されている。冠動脈疾患、左室肥大、末梢動脈疾患、腎機能障害などを有する高血圧患者を対象に、ACE 阻害薬に長時間作用型 Ca 拮抗薬あるいはサイアザイド系利尿薬を併用した際の有用性を比較した ACCOMPLISH の糖尿病サブ解析<sup>755)</sup> では、Ca 拮抗薬は利尿薬と比較して、心血管イベント抑制において優位性を認めた。心血管疾患の既往、あるいは2型糖尿病で、ARBによる降圧治療をすでに開始している高血圧患者において ARB 増量と Ca 拮抗薬併用を比較した OSCAR<sup>702)</sup> では、致死性あるいは非致死性の心血管疾患（糖尿病合併症、腎機能悪化、非心血管死亡を含む）を一次エンドポイントとすると、その発症率は全体では有意差はないものの、心血管疾患の既往を有する患者群では Ca 拮抗薬併用群で有意に低値であった。しかしながら、両群で有意差は認めなかったものの、心血管疾患の既往のない糖尿病患者では ARB 増量群でむしろ発症率が低めであった。糖尿病患者のみが対象ではないが、ACE 阻害薬、ARB の単独群と併用群を比較した ONTARGET<sup>713)</sup> では、併用群の高カリウム血症、腎機能障害、過度の降圧が多かった。ACE 阻害薬または ARB 服用中の高リスク糖尿病患者を対象に、直接的レニン阻害薬（アリスキレン）か、プラセボを併用した ALTITUDE では、アリスキレン併用群で高カリウム血症、腎機能障害、過度の降圧などの有害事象が多く起こり早期中止となった<sup>748)</sup>。以上の結果から、アリスキレンは ACE 阻害薬または ARB 投与中の糖尿病患者では原則併用禁忌とされ、直接的レニン阻害薬を含めて2種類以上の RA 系阻害薬の併用は推奨されない。併用する場合には、注意深い観察が必要である。また、HFrEF、労作性狭心症、陳旧性心筋梗塞合併例においてはβ遮断薬を心保護作用のために用いることを考慮する。糖尿病合併高血圧の治療方針を図7-1に示す。

図 7-1 糖尿病合併高血圧の治療計画



\*1 少量のサイアザイド系利尿薬

\*2 ARBとACE阻害薬の併用は避ける

\*3 動脈硬化性冠動脈疾患、末梢動脈疾患合併症例、高齢者においては、降圧に伴う臓器灌流低下に対する十分な配慮が必要である

## 2. 脂質異常症

血清 LDL コレステロールレベルで日本人の動脈硬化性疾患発症を予測することができる<sup>1181)</sup>。高 LDL コレステロール血症のみならず、総コレステロール、non-HDL コレステロール、中性脂肪 (TG) の高値、および HDL コレステロールの低値も、同様に冠動脈疾患の発症・死亡リスクが高いことがわが国の疫学調査で示された。当然、脂質異常症と高血圧の合併は、動脈硬化性疾患のリスクがさらに増大する。わが国の動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版では、冠動脈疾患予防からみた LDL コレステロール管理目標設定のため、冠動脈疾患の 10 年間における発症率をアウトカムにしている吹田スコアに基づいた層別化が行われた<sup>1182)</sup>。高 LDL コレステロール血症および低 HDL コレステロール血症の程度や現在の血圧値によって、吹田スコアの合計点数が高くなり、LDL コレステロールをより厳しく管理すること



が提唱された。国内 10 コホート研究のメタ解析である EPOCH-JAPAN<sup>10)</sup> から、正常血圧（収縮期血圧 120mmHg 未満かつ拡張期血圧 80mmHg 未満）を超えて血圧が高くなるほど、心血管病、脳卒中、心筋梗塞、慢性腎臓病などの罹患リスクおよび死亡リスクは高くなることが示されている。また、ASCOT-LLA<sup>1183)</sup> などでは、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冠動脈疾患や脳卒中の発症や再発を予防することができた。脂質異常症を合併した高血圧患者は、脂質異常症の包括的リスク評価をした後に、生活習慣の改善、禁煙、エネルギー摂取量の管理と適正体重の維持、飽和脂肪酸、アルコール、コレステロール、トランス脂肪酸の摂取制御、活動量や体力レベルのアップに努める。高 LDL コレステロール管理にはスタチンを第一選択薬とするのが妥当である。LDL コレステロール管理目標値は、一次予防高リスク群では 120mg/dL 未満、二次予防では 100mg/dL 未満、家族性高コレステロール血症、急性冠症候群、糖尿病においては他の高リスク病態（非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患、慢性腎臓病、メタボリックシンドローム、主要危険因子の重複、喫煙）に応じて 70mg/dL 未満を考慮する<sup>1182)</sup>。米国心臓病学会 (ACC) / 米国心臓協会 (AHA) 2013 の成人における心血管リスク低減のための脂質治療ガイドライン<sup>396)</sup> では、Pool Cohort Equation による 10 年以内の動脈硬化性心血管リスクが 7.5% 以上の 40-75 歳には中-高強度スタチンの使用が推奨されているが、患者ごとの LDL コレステロール値の目標値を設定していない。わが国では管理目標値を設定している点が異なっている。高リスク高 LDL コレステロール血症患者を 3 つのストロングスタチン（ピタバスタチン、ロスバスタチン、アトルバスタチン）にランダムに割り付け、LDL コレステロールの管理目標値を目指して治療した場合の安全性、有効性を比較検討した PATROL<sup>1184)</sup> で、有効性および薬剤関連副作用の発現において、ピタバスタチンのロスバスタチンに対する非劣性、ピタバスタチンのアトルバスタチンに対する非劣性、ロスバスタチンのアトルバスタチンに対する非劣性が証明された。この結果から、日本人においてストロングスタチン 3 剤はいずれの薬剤を用い

ても治療することができる。最近、高リスク患者に PCSK9 阻害薬の皮下注が積極的に行われ LDL コレステロール低下効果をもたらしているが<sup>1185, 1186)</sup>、血圧に影響するわけではない。

脂質異常症を合併する高血圧患者の降圧薬選択は、ARB, ACE 阻害薬や Ca 拮抗薬のような脂質代謝に影響しない (lipid neutral)、もしくは、軽度改善効果を有する薬剤 ( $\alpha$ 遮断薬)<sup>1187)</sup> の使用が望ましい。ある種の ARB は、PPAR $\gamma$  のアゴニスト作用を介し脂質代謝改善作用があるといわれているが<sup>1188)</sup>、明らかな効果は不明である。脂質異常症と RA 系は、インスリン抵抗性や血管内皮機能において関連するが、実臨床では降圧薬とスタチンの併用が妥当である。高トリグリセライド血症にはフィブラート系薬剤の投与を考慮する。低 HDL コレステロール血症は生活習慣の改善によって 10% 程度上昇が期待できるが、現時点ではそれを是正する薬剤はない。

### 3. 肥満

肥満者の高血圧発症率は非肥満者の 2-3 倍である<sup>1189)</sup>。特に若年期からの体重増加がその後の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<sup>1190)</sup>。一方、肥満症患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。4-5kg の減量で有意な降圧をきたすとの報告もあり<sup>563)</sup>、3% 以上の減量で有意な降圧効果が期待される<sup>548)</sup>。肥満症患者の降圧療法にあたっては、食事療法や運動療法による減量が優先的に行われるが、減量指導後も降圧不十分な場合、薬物療法を導入する。降圧薬治療においては通常の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 ARB, ACE 阻害薬が勧められる。わが国の大規模臨床試験である CASE-J<sup>937)</sup> では、ARB のカンデサルタン群で Ca 拮抗薬の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 kg/m<sup>2</sup> 以上の肥満群で顕著である。心血管病のリス

## POINT 7b

### 【肥満】

1. 肥満を伴う高血圧症では、食事療法や運動療法による3%以上の減量で有意な降圧効果が期待される。

### 【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、心血管病発症の重要な危険因子であり、他の危険因子の管理とともに、厳格な血圧管理が推奨される。
2. 降圧薬の選択では内臓脂肪型肥満の是正やインスリン抵抗性改善に対する配慮、糖尿病発症に対する配慮から、ARB、ACE 阻害薬が推奨される。
3. 特定健康診査・特定保健指導における階層化において、I度以上の高血圧では原則として受診勧奨する。心血管病の危険因子を有する場合はただちに、I度高血圧でその他の危険因子がない場合は情報提供を行い、高血圧の診断を伝えると同時に生活習慣の修正を医療者が指導し、1ヵ月後に医療機関での再検査を強く勧める。

クの高い高血圧患者において、ACE 阻害薬に長時間作用型 Ca 拮抗薬ないしはサイアザイド系利尿薬を併用の有用性を検討した ACCOMPLISH では、Ca 拮抗薬は利尿薬と比較して心血管イベント抑制に有意性を示したが、BMI 30kg/m<sup>2</sup> 以上の肥満症患者に限ると、Ca 拮抗薬と利尿薬の効果は同等であった<sup>755)</sup>。したがって、肥満を伴う高血圧は治療抵抗性高血圧がまれでなく、ARB、ACE 阻害薬で十分な降圧が得られない場合、長時間作用型 Ca 拮抗薬またはサイアザイド系利尿薬の併用を考慮する。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。

## 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、冠動脈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。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、この代謝性疾患の集積はメタボリックシンドローム<sup>1191)</sup>と称される。わが国における診断基

表 7-1 メタボリックシンドロームの診断基準

8学会策定新規標準（2005年4月）

### ● 腹腔内脂肪蓄積

ウエスト周囲長 男性 ≥ 85 cm 女性 ≥ 90 cm  
(内臓脂肪面積 男女とも ≥ 100 cm<sup>2</sup> に相当)

上記に加え下記のうち2項目以上

### ● 脂質値

高トリグリセライド血症 ≥ 150 mg/dL

かつ/または

低 HDL コレステロール血症 < 40 mg/dL 男女とも

### ● 血圧値

収縮期血圧 ≥ 130 mmHg

かつ/または

拡張期血圧 ≥ 85 mmHg

### ● 血糖値

空腹時高血糖 ≥ 110 mg/dL

(文献 1192 より改変)

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 月に提唱された<sup>1192)</sup>。その基準を表 7-1 に示す。メタボリックシンドロームを合併した高血圧とは、わが国の基準では、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、心血管病と糖尿病がある。端野・壮瞥町研究では、前者は 1.87 倍<sup>35)</sup>、後者は 2.17 倍<sup>1193)</sup> 有意に多くなり、内臓脂肪型肥満の解消は高血圧発症予防につながる事が示されている<sup>1194)</sup>。メタボリックシンドロームにおける高血圧治療の原則は、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と考えられる。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が、糖尿病新規発症抑制はインスリン抵抗性改善と関連し、CASE-J<sup>937)</sup> や VALUE<sup>691)</sup>、ALLHAT<sup>726)</sup> に示されるように ARB や ACE 阻害薬が他剤に比較して有用である。しかしながら、メタボリックシンドローム合併高血圧の心血管病発症予防における RA 系阻害薬のエビデンスは乏しい<sup>726)</sup>。

### 1) 特定健康診査・特定保健指導における血圧管理

2008 年（平成 20 年）4 月より特定健康診査（特定健診）・特定保健指導が実施されている。本健診・保健指導では、メタボリックシンドロームの概念を取り

表 7-2 特定健診・特定保健指導における高血圧対策の実態

(1) 血圧測定法: 2回の血圧測定を行い、平均をとる。

(2) 血圧測定後の方針

- ① 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。
- ② 保健指導判定基準値の血圧130/85 mmHg以上では医療職が生活習慣の改善を勧める指導をする。ただし、家庭血圧が125/80 mmHg未満の場合、健診時の血圧が130/85 mmHg以上でも白衣現象とみなし、血圧高値とは判定しない。
- ③ 健診時血圧が130/85 mmHg未満であっても、家庭血圧が125/80 mmHg以上の場合は、高値血圧-高血圧であり、家庭血圧135/85 mmHg以上の場合は、仮面高血圧として、受診勧奨する。
- ④ 140/90 mmHg以上のときは原則として受診勧奨とする。このとき、家庭血圧を参照とする。  
また、140-159/90-99 mmHgのI度高血圧に、糖尿病、慢性腎臓病(CKD)がある場合は、ただちに受診することを勧める。さらに、160/100 mmHg以上(II度高血圧以上)も、ただちに受診することを勧める。
- ⑤ 危険因子のないI度高血圧患者:  
原則として受診勧奨とするが、受診勧奨を前提とした情報提供を行う。情報提供にあたっては、受診者に高血圧であることを伝えとともに、医療職が減塩、食事療法、運動療法の生活習慣改善効果を提示し、家庭血圧測定のうえ、1ヵ月後に、医療機関を受診するよう勧める。

入れて、ウエスト周囲長；男性 85 cm 以上、女性 90 cm 以上または BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 以上を満たし、他の危険因子を保有する受診者を特定保健指導の対象者とし、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<sup>1195)</sup>。わが国の心血管病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る。高血圧対策としての特定健診・特定保健指導の実態は表 7-2 に示した。平成 26 年度、27 年度の特定健診・特定保健指導の成果の報告<sup>1196, 1197)</sup>では、積極的支援者では平均年齢 48.3 歳、BMI 27.7 kg/m<sup>2</sup> の対象のうち 1 年間で 3% 以上の体重が減少したものでは収縮期血圧 4.5 mmHg、拡張期血圧 3 mmHg と有意な降圧を認めたことが報告されている。特定健診における血圧測定とその後の方針も表 7-2 に記載した。

## 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

### POINT 7c

#### 【睡眠時無呼吸症候群】

1. 昼間の眠気に加え、いびき・無呼吸、夜間尿、夜間呼吸困難、夜間発症の脳心血管イベント、治療抵抗性高血圧では積極的に閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSAS)を疑う。
2. 血圧変動の増大を伴う non-dipper・riser 型夜間高血圧を示すことが多く、家庭血圧測定で早朝高血圧を示す場合は、積極的に OSAS を疑う。
3. OSAS を合併する高血圧患者では、減塩・減量と並行して、持続陽圧呼吸(CPAP)療法などを行い、夜間血圧を含めたより厳格な降圧療法を行う。

的な低酸素血症を繰り返す疾患で、夜間の心臓突然死に加え、冠動脈疾患や心不全などの循環器疾患<sup>1198, 1199)</sup>、および無症候性脳梗塞<sup>1200)</sup>を含む脳血管障害の危険因子となる。さらに、OSAS は高血圧の成因の 1 つで、二次性高血圧のもっとも多い要因である<sup>801)</sup>。OSAS はわが国の高血圧にも高頻度に見られ<sup>1201-1204)</sup>、高血圧患者の OSAS を適切に診断し治療することは、きわめて重要である。OSAS は肥満や加齢とともに増加するが、わが国では小顎症など顔面骨格の特徴、扁桃肥大、軟口蓋低位(舌圧子で舌を押下しても口蓋垂や咽頭後壁がみえない状態)などによる非肥満例も多い<sup>1205)</sup>。昼間の眠気、集中力の低下、抑うつ状態などの自覚症状により受診することも多いが、高血圧患者では自覚症状がない場合も多く、家族からのいびきや無呼吸の指摘が受診理由となることも多い。また、夜間尿、夜間呼吸困難(窒息感)、心不全、夜間発症の脳心血管イベント(心筋梗塞、脳卒中、急性大動脈解離、上室・心室不整脈など)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、さらに透析患者では、OSAS を積極的に疑うことが大切である(表 7-3)<sup>1202, 1206)</sup>。OSAS の診断と重症度分類は睡眠ポリグラフィー(PSG)により、無呼吸・低呼吸指数(apnea hypopnea index: AHI, 1 時間あたりの無呼吸・低呼吸数)が 5-15 未満を軽度、15-30 未満を中等度、30 以上を重度 OSAS とする<sup>1207)</sup>。治療の目安は、AHI 15 以上で症状や臓



表 7-3 睡眠時無呼吸症候群を疑う所見

症状	眠気、集中力の低下、抑うつ状態、早朝の不定愁訴（頭痛、倦怠感）、強いいびき、無呼吸（家族からの指摘も多い）、頻回の夜間覚醒・夜間尿、夜間呼吸困難（窒息感）
身体所見	肥満、小顎症、扁桃肥大、軟口蓋低位
血圧特性	治療抵抗性高血圧、早朝高血圧、夜間高血圧
検査所見	左室肥大（特に診察室血圧と家庭血圧が正常の例）、心不全、脳血管障害、夜間発症の脳心血管イベント（心房細動、上室・心室不整脈を含む）、メタボリックシンドローム、慢性腎臓病、透析

器障害のある高血圧患者では治療を考慮し（循環器疾患二次予防ライン）、AHI 30 以上で持続陽圧呼吸（CPAP）を含めた積極的治療を行う（循環器疾患一次予防ライン）<sup>1206</sup>。保険適用上は、終夜 PSG で AHI 20 以上、簡易 PSG のみの場合は AHI 40 以上の重症者が CPAP 治療可能ラインである<sup>1206</sup>。OSAS の高血圧は、昼間の血圧上昇に加え、夜間高血圧・non-dipper 型を示すことが多く、家庭血圧では早朝高血圧として検出されることが多い<sup>1199</sup>。

OSAS は non-dipper に先行し<sup>1208</sup>、OSAS の non-dipper は慢性腎臓病の進展にも関連する<sup>1209</sup>。さらに、OSAS の高度の酸素飽和度低下を伴う無呼吸イベント後の回復期には著明な夜間血圧サージがみられ、夜間血圧は変動し<sup>1200</sup>、夜間発症の脳心血管イベントの誘因となる可能性がある。近年、家庭血圧計で夜間血圧<sup>173-175, 1210</sup>と無呼吸イベントの夜間血圧サージの測定が可能となった<sup>1211-1214</sup>。OSAS の高血圧や血圧変動性の増大には、交感神経活性亢進、圧受容体・化学受容体感受性低下やレニン-アンジオテンシン-アルドステロン（RAA）系の活性化、酸化ストレスや炎症反応の増加などが複合的に関与する<sup>1202</sup>。AHI よりも酸素飽和度低下指数（Oxygen Desaturation Index：ODI）で評価された OSAS に伴う間欠的な低酸素が、高血圧罹患と関連するともされている<sup>1215</sup>。OSAS は生活習慣と深く結びついた疾患であるので、まず生活習慣を改善する。減塩に加え、肥満患者では減量を推進し、また喫煙や就寝前の飲酒を禁止する。実際、正常血圧者を含んだ OSAS 合併肥満患者に対する降圧効果を、CPAP、食事療法による減量、CPAP＋食事療法でみた場合に、CPAP＋食事療法がもっとも降圧効果を認めている<sup>1216</sup>。重症 OSAS を

合併する I 度、II 度の軽症・中等症高血圧患者では、基本的に CPAP 療法を優先する<sup>1199</sup>（ただし、保険適用上は、終夜 PSG で AHI 20 以上、簡易 PSG で AHI 40 以上が CPAP 治療可能ライン）。III 度以上の重症高血圧合併例では、初診時より薬物治療が必要となることもある。CPAP 療法により大半の重症患者で降圧効果が得られ<sup>1209, 1217, 1218</sup>、non-dipper が dipper に移行し<sup>1219</sup>、夜間血圧サージは低下し<sup>1199</sup>、脳心血管予後も改善する<sup>1220</sup>。長期間の追跡研究でも、CPAP 療法は OSAS の高血圧新規発症を抑制する<sup>1221</sup>。アドヒアランスがよい症例における OSAS 症例での降圧効果は臨床で経験するが、これまでの CPAP 療法のランダム化比較試験（RCT）において、眠気の乏しい OSAS 患者ではアドヒアランスが悪く、CPAP による降圧効果も顕著ではなく、脳心血管イベントの抑制効果も RCT で証明されていないことから<sup>1222-1225</sup>、ACC/AHA2017 高血圧治療ガイドラインにおいては、降圧に対する CPAP の有効性はクラス IIb に位置づけられている<sup>111</sup>。その後、CPAP の使用と非使用を比較しこれまでに報告されている RCT7 件のメタ解析では、4 時間以上の CPAP 使用は脳心血管イベントを有意に減少したと報告されており、この結果からもアドヒアランスの重要性が示唆される<sup>1226</sup>。CPAP 療法が施行できない、またはアドヒアランスが悪い OSAS 患者では口腔内装置も有用であることから<sup>1227, 1228</sup>、耳鼻科や歯科口腔外科を含めた専門医への紹介も考慮する。OSAS 高血圧患者では、脳心血管病リスクが高いことから、降圧目標レベルは、胸部大動脈や心臓への無呼吸イベント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が、特定の降圧薬の有用性を示す明確なエビデンスはない<sup>1200</sup>。 $\beta$ 遮断薬は、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）<sup>1229</sup>。しかし、 $\beta$ 遮断薬を含め降圧薬単剤では、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<sup>1230</sup>、 $\beta$ 遮断薬の有効性に一定の見解は得られていない。肥満を合併する OSAS 患者では、RAA 系が亢進し左



室肥大の合併が多いことから、RA系阻害薬が有用かもしれない。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<sup>1231)</sup>。また、治療抵抗性高血圧患者では、スピロノラクトン投与<sup>1232)</sup>、下肢の陰圧吸引<sup>1233)</sup>、さらに腎神経焼灼術<sup>1234)</sup>により、降圧に加え睡眠時無呼吸イベント自体も減少するとの報告があるが、いずれも少数例の研究である。また、睡眠時無呼吸症候群には中枢性もあり、予後不良を示すが、重症心不全を合併しない高血圧外来患者では中枢性無呼吸を呈することはまれである。

## 6. 痛風・高尿酸血症

高尿酸血症が高血圧に高頻度に合併することはよく知られており、健診における未治療高血圧男性での合併頻度は16.8%と報告されている<sup>1235)</sup>。一方、高血圧専門外来に通院する高血圧患者における高尿酸血症（尿酸値 $>7\text{mg/dL}$ または尿酸降下薬服用者）の頻度は男性で40.6%、女性で8.6%であった<sup>1236)</sup>。高血圧に高尿酸血症が合併しやすい病態の1つにメタボリックシンドロームに代表される代謝異常があげられる。肥満やインスリン抵抗性の存在は、尿酸の産生亢進に加え、腎尿細管でのナトリウム再吸収亢進に連動した尿酸排泄低下により高尿酸血症を呈する。またナトリウム再吸収亢進は体液量の増加と交感神経の亢進をもたらす、血圧上昇の要因となる。高血圧に伴う腎機能低下や利尿薬の使用も尿酸排泄低下を伴った高尿酸血症をもたらす。

高尿酸血症が高血圧の新規発症の危険因子であること、尿酸低下療法により有意な降圧が得られることは、メタ解析でも示されている<sup>1237, 1238)</sup>。また、脳心血管病に対する独立した危険因子とする報告もあるが<sup>1239, 1240)</sup>、尿酸低下療法による脳心血管病イベント抑制効果を検討した大規模臨床試験はなく、尿酸が独立した危険因子なのか病態のマーカーなのかについて結論は出ていない。

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（第3版）<sup>1241)</sup>では、血清尿酸値が $7.0\text{mg/dL}$ を超える場合、高尿酸血症と診断し、生活指導を開始することを提唱している。生活指導

### POINT 7d

#### 【痛風・高尿酸血症】

1. 血清尿酸値が $7.0\text{mg/dL}$ を超える場合、高尿酸血症と診断し、摂取エネルギーの適正化による肥満の是正、プリン体・果糖の摂取制限、飲酒制限、習慣的な有酸素運動などの生活指導を開始する。
2. 高血圧患者で血清尿酸値が $8.0\text{mg/dL}$ 以上の場合、尿酸降下薬の開始を考慮する。血清尿酸値 $6\text{mg/dL}$ 以下を管理目標とする。
3. 降圧薬の使用に際しては、尿酸代謝に好ましい薬剤を用いる。利尿薬（サイアザイド系、ループ）は尿酸値を上昇させるので、使用せざるを得ない場合は、血清尿酸値の推移に注意する。 $\beta$ 遮断薬も尿酸値を軽度上昇させる。Ca拮抗薬、ARB、ACE阻害薬は尿酸代謝に悪影響を及ぼさない。ロサルタンは尿酸排泄促進作用を有するため尿酸値を低下させる。Ca拮抗薬とロサルタンは高血圧患者の痛風発症リスクを減少させる。
4. 尿酸降下薬の選択は、病型分類に基づいて行い、腎機能低下者では選択する薬剤や用量に注意を要する。新規キサンチンオキシダーゼ阻害薬は病型や腎機能低下の有無によらず有効な可能性がある。

項目としては、摂取エネルギーの適正化による肥満の是正、プリン体・果糖の摂取制限、飲酒制限、習慣的な有酸素運動などがあげられるが、なかでも肥満の是正と飲酒制限は、重点的に指導すべき項目と言える。pHが低い尿は尿酸の尿への溶解度を上げるために、アルカリ性食品の摂取を推奨し、さらに尿酸の尿中飽和度を減少させるため十分な水分摂取により尿量を $2,000\text{mL/日}$ 以上確保することが推奨される。

高尿酸血症を伴う高血圧患者では、血清尿酸値 $8.0\text{mg/dL}$ 以上の場合、尿酸降下薬の開始を考慮し、管理目標を $6.0\text{mg/dL}$ 以下とする。腎障害患者では尿酸降下薬の使用による腎機能低下抑制のエビデンスが得られている<sup>1241)</sup>。尿酸降下薬には、尿酸合成酵素阻害薬（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1（URAT1）阻害薬がある。高血圧合併高尿酸血症の病型は圧倒的に排泄低下型が多いため、尿酸排泄促進薬であるベンズブロマロンやプロベネシドが有効であるが、重

曹やクエン酸ナトリウム / クエン酸カリウム配合剤などの併用により尿のアルカリ化を図る必要がある。尿酸合成酵素阻害薬のアロプリノールは腎機能低下者では用量調節が必要であるが、フェブキソスタットやトピロキソスタットは病型を問わず有効である可能性が報告されており、腎機能低下者にも比較的安全に使用可能である<sup>1242-1244</sup>。

高尿酸血症合併高血圧では、尿酸代謝に配慮した降圧薬の選択が必要である。利尿薬はサイアザイド系、ループのいずれも尿酸を上昇させ、 $\beta$ 遮断薬も上昇させる可能性がある。一方、Ca拮抗薬は概して尿酸代謝に影響を与えず、一部の薬剤には、尿酸低下作用があることが報告されている。同様にARBやACE阻害薬も尿酸代謝に影響を与えない。ARBのロサルタンはURAT1阻害作用を有しており、臨床的にも尿酸値を低下させることが報告されていることから、高尿酸血症合併高血圧に対する薬剤として適しており<sup>1245, 1246</sup>、ロサルタンとCa拮抗薬の併用は痛風発症リスクを減少させることが報告されている<sup>735</sup>。肥満、代謝異常や腎障害を合併した高血圧は治療抵抗性を呈しやすく、降圧目標達成のためには、利尿薬を含む多剤併用が必要となる場合が多い。高齢者やメタボリックシンドローム、慢性腎臓病（CKD）合併高血圧は食塩感受性が高い病態であり、利尿薬が有効であるが、尿酸管理に配慮した使用が望まれる。

## 7. 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（chronic obstructive pulmonary disease : COPD）は、閉塞性肺疾患に分類される。気管支喘息は気道の好酸球性炎症をきたしているのに対し、COPDは好中球が関与する全身性の炎症性疾患であり、心血管系疾患を合併していることが多い。特にCOPDにおいて高血圧症はもっとも頻度の高い併存症である<sup>1247</sup>。

塩分が気道過敏性の亢進に関与しているかは不明であるが<sup>1248</sup>、塩分制限が気管支喘息やCOPDに悪影響を与えることはない。運動療法はCOPDでも勧められているが、運動誘発性の気管支喘息症例も存在する。降圧薬の選択にあたっては気管支喘息とCOPDで異なった対応が必要である。

### POINT 7e

#### 【気管支喘息および慢性閉塞性肺疾患】

1. 気管支喘息を伴う高血圧患者では、 $\beta$ 遮断薬および $\alpha\beta$ 遮断薬は使用しない。
2. ACE阻害薬は空咳の副作用があり、気管支喘息による咳と区別が難しいことがあるため、気管支喘息を伴う高血圧患者では推奨できない。
3. 気管支喘息を伴う高血圧患者に対して、Ca拮抗薬、ARB、少量の利尿薬は使用可能である。
4. 慢性閉塞性肺疾患を伴う高血圧患者に対して、Ca拮抗薬、ACE阻害薬、ARB、少量の利尿薬は使用可能である。
5. 慢性閉塞性肺疾患を伴う高血圧患者に対して、 $\beta$ 遮断薬の投与は可能であるが、選択的 $\beta_1$ 遮断薬を使用すべきである。

#### 1) 気管支喘息

Ca拮抗薬と $\alpha$ 遮断薬はともに気管支平滑筋の緊張を和らげる作用があり、気管支喘息の呼吸機能に悪影響を及ぼすことは少ない。ACE阻害薬は、気管支喘息併存高血圧患者に対して喘息症状や呼吸機能に影響しないが<sup>1249</sup>、咳の副作用のために、気管支喘息の増悪との鑑別が困難となる場合があるため推奨できない。ARBでは、気管支喘息患者において咳の増悪や呼吸機能の抑制は認められない。降圧利尿薬（サイアザイド利尿薬およびサイアザイド類似薬）は呼吸機能に対する影響はなく、使用可能である。ただし、ステロイド剤が経口投与されている症例では低カリウム血症に注意する必要がある。 $\beta$ 遮断薬は、気管支平滑筋の $\beta_2$ 受容体を遮断し気道抵抗を増加させるので、気管支喘息患者には投与すべきではない（原則禁忌）。 $\alpha\beta$ 遮断薬も使用を避けるべきである。心不全を合併した気管支喘息患者で、 $\beta$ 遮断薬を使わざるをえない患者は病状を嚴重に観察しながら $\beta_1$ 選択性の高い $\beta$ 遮断薬を最小量から投与する。

#### 2) COPD

COPDではACE阻害薬、ARB、Ca拮抗薬および降圧利尿薬がCOPDの増悪や死亡率を増加させたデータはなく、通常の使用が可能である。降圧薬2剤併用時に降圧利尿薬を含む群は、含まない群に比較してCOPD患者で心不全の発症予防に有効であっ

た<sup>1250)</sup>。ただし、降圧利尿薬は気管支分泌物（喀痰）の粘稠度を高めるので使用する際には少量にとどめるとともに、適切な水分摂取を指導する。 $\beta$ 遮断薬は、COPDを併存し、気管支拡張薬を使用している虚血性心疾患や心不全患者に対し安全でかつ有効であったとの報告がある<sup>1251-1253)</sup>。現時点では高血圧併存のCOPDに対し $\beta$ 遮断薬の使用は禁忌ではないが、非選択的 $\beta$ 遮断薬よりも選択的 $\beta_1$ 遮断薬を使用すべきである<sup>1252, 1254)</sup>。

## 8. 肝疾患

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、利尿薬の使用時には血中電解質濃度の変動に注意する。肝硬変で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しすぎることがあるため、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。

### POINT 7f

#### 【肝疾患】

1. 重症の肝機能障害を伴う高血圧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. 非心臓選択性 $\beta$ 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。
3. RA系阻害薬は肝臓の線維化を抑制する可能性がある。

プロプラノロールのような非心臓選択性 $\beta$ 遮断薬は、門脈圧を低下させるため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がメタ解析で報告されている<sup>1255)</sup>。一方、肝硬変患者において、ヒドロクロチアジド、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、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報告されている<sup>1256)</sup>。また、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）でもRA系阻害薬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<sup>1257, 1258)</sup>。シラザプリルは腹水を伴う肝硬変のある患者では活性代謝物質の血中濃度が上昇し、重篤な低血圧を起こすことがあるので禁忌である。

## CQ11

**糖尿病合併高血圧の薬物療法では、脳心血管病の発症を低下させるために、収縮期血圧降圧目標として140mmHg未満よりも130mmHg未満を推奨するか？**

▶ 脳心血管病発症を低下するために、収縮期血圧130mmHg未満（家庭血圧は収縮期125mmHg未満）を目指すことを推奨する。

推奨の強さ **2**      エビデンスの強さ **B**

### エビデンスの総括

既報<sup>481, 1259-1261)</sup> 4件のシステマティックレビュー

(SR)の結果では、到達収縮期血圧(SBP) 130mmHg以上と130mmHg未満群について脳心血管病発症抑制効果に有意差はあるが、到達収縮期血圧140mmHg



未満と 130mmHg 未満では有意差は証明されなかった。J-DOIT3<sup>1170)</sup>の結果から日本人では達成血圧 130mmHg 未満での脳心血管病発症抑制効果が示されており、これを CQ11 の根拠とする。

## 解 説

今回、CQ11 に対して手順通りのメタ解析、SR を試みたが、既存の報告と一致したために、これらを用いて検討を行った。Emdin らの SR<sup>1261)</sup>ではベースラインの血圧が 140mmHg 以上の群において、SBP 10mmHg の減少で、全死亡、心血管イベント、冠動脈疾患、脳卒中、網膜症、アルブミン尿については有意なリスク減少効果を認めたが、心不全、腎不全に関しては有意な効果を認めていない。同 SR では到達血圧が 130mmHg 以上と 130mmHg 未満の群とで臨床アウトカムに及ぼす影響についても検討しており、CQ11 の検討においてはこの結果が参考になる。全死亡、心血管イベント、冠動脈疾患については 130mmHg 未満群のリスク減少効果はみられなかったが、脳卒中発症、アルブミン尿の進展については、130mmHg 未満群においても有意なリスク減少効果が認められている。同様の結果が示されたメタ解析、SR は他にも存在するが<sup>481, 1259, 1260)</sup>、これら既報 SR は当初より 130mmHg 未満と 140mmHg 未満を比較したランダム化比較試験 (RCT) のメタ解析ではなく、本 CQ11 に関するエビデンスとしての寄与は小さい。さらに、各 RCT の一次エンドポイントは脳心血管病に限定されたものでもない。また、到達血圧が 130mmHg 未満となっている症例数は 140mmHg 未満となった症例数に比べて極めて少ないことなども、これらの SR が CQ11 からの推奨のための根拠足るに乏しいエビデンスと考えた。

2017 年に報告された J-DOIT3<sup>1170)</sup>では日本人における集学的糖尿病管理による合併症予防効果が検討された。降圧目標では強化療法群を 120/75mmHg 未満、従来療法群 130/80mmHg 未満に設定して、ベースラインの血圧 134/80mmHg より介入を開始、約 8.5 年の追跡を行っている。すべての対象で降圧薬療法が実施されているわけではないが、達成血圧値は強化療法群 123/71mmHg、従来療法群 129/74

mmHg となり、強化療法群で従来療法群に比較して脳血管イベントの発症は 58%減少することが事後解析で示唆されている。JSH2014 ではわが国の糖尿病患者において、欧米よりも発症数が多い脳卒中の一次予防に関しては、より低い血圧レベルに到達するほうが有利であることを示しており、J-DOIT3 で明らかとなった集学的糖尿病管理における 130mmHg 未満での脳血管病予防の有効性から、本 CQ に対する根拠を得た。根拠が単一の RCT であること、本来の研究目的が集学的糖尿病管理であり糖尿病合併高血圧を対象としたものではないこと、降圧療法が全例に行われていないことなどを勘案し、推奨の強さを 2、エビデンスの強さを B とした。

最近、SBP 120mmHg 未満を降圧目標とした ACCORD と SPRINT の individual participants data (IPD) に基づくメタ解析が行われた<sup>1262)</sup>。SPRINT では自動診察室血圧 (AOBP) 測定が実施されており、AOBP が通常の診察室血圧値よりも低い値が示すことを勘案しなければならないが、脳血管イベントは SBP 140mmHg 未満を目標とした群に比べて SBP 120mmHg 未満を目標とした群で有意に少ないことが明らかになった (ハザード比 [HR] 0.83, 95%信頼区間 [CI] 0.74-0.92,  $P < 0.001$ )。治療効果と糖尿病有無との間に有意な交互作用は観察されていない。特に、脳卒中、心不全については SBP 120mmHg 未満を降圧目標とした群で 25%の予防効果を示し、治療効果とベースラインの年齢、性別、人種、心血管病との間に有意な交互作用は観察されておらず、糖尿病を含む集団でのより低い血圧管理は有効であることを示している。

同様に ACCORD の標準血糖コントロール群で SPRINT 登録基準の心血管危険因子をもつ対象者を、強化血圧管理群 (652 例) と標準血圧管理群 (632 例) に割り付けた再解析が行われている<sup>1263)</sup>。両群の背景はフラミンガム 10 年間心血管疾患リスクスコアがそれぞれ 14.5%と 14.8%と同等であった。SBP の達成平均はそれぞれ 120mmHg, 134mmHg ( $P < 0.001$ ) となり、強化血圧管理群では、心血管死+非致死性心筋梗塞+非致死性脳卒中+すべての血行再建術+心不全の発生率 (HR 0.79, 95% CI 0.65-0.96,  $P = 0.02$ )、心血管死+非致死性心筋梗塞+非致死性



脳卒中の発生率 (HR 0.69, 95% CI 0.51-0.93,  $P=0.01$ ) は減少したが、治療関連有害事象は多かった (4.1% vs 2.1%,  $P=0.003$ ) が示されている。

また、江口ら<sup>1264)</sup> は糖尿病患者 1,057 例と非糖尿病患者 3,251 例の家庭血圧の検討から SBP の 135 mmHg と 125 mmHg の 2 つのカットオフ値について検討を行った。多変量調整後、脳卒中、心筋梗塞、突然死および急性大動脈解離の脳心血管イベントの発生をアウトカムとしている。135 mmHg 以上のカットオフ値は糖尿病、非糖尿病両群での心血管イベントの発症を予測したが、125 mmHg 以上のカットオフ値については糖尿病群では独立した予測因子 (HR 4.35, 95% CI 1.04-18.25,  $P=0.045$ ) であったが、非糖尿病群ではこの関連は見出されず、糖尿病患者での家庭血圧目標値 125 mmHg 未満を支持する結果となった。

以上より、糖尿病合併高血圧に際しては、SBP 140 mmHg 以上の場合、まずその血圧値より 10 mmHg 以上の低下をはかることには根拠がある。そして、J-DOIT3 の結果からわが国における集学的な糖尿病治療に鑑み、JSH2014<sup>108)</sup> および米国心臓病学会 (ACC) / 米国心臓協会 (AHA) 2017<sup>111)</sup>、欧州心臓病

学会 (ESC) / 欧州高血圧学会 (ESH) 2018<sup>236)</sup> の高血圧治療ガイドラインの推奨と同様に、JSH2019 では糖尿病合併例では収縮期血圧 140 mmHg 以上で降圧薬を開始、130 mmHg 未満への降圧目標達成が見込める場合は、1 ヶ月を超えない範囲で生活習慣の修正による降圧を試みる。ただし、生活習慣の修正で降圧目標が困難と考えられる場合にはただちに降圧薬を開始し 130 mmHg 未満を目指す。

しかし、糖尿病合併高血圧の降圧目標については米国糖尿病学会 (ADA) などの指針では収縮期血圧 140 mmHg 未満であり、130 mmHg 未満とするものと併存している。それぞれ EBM を駆使して導き出されたものだが、いずれもコンセンサスの要素が大きい。前者は現時点でより現実的で達成可能な血圧値を示すことでガイドライン達成率を高くすることを重視し、後者はより厳密な血圧管理が脳卒中や心疾患、腎疾患の予防により有効であることを重視するが、両者ともに治療ガイドラインとしての役割を果たすものと考えられる。いずれにしろ対象となる患者の併存合併症、糖尿病罹病期間などの病態をよく検討することが必須であり、個別化した血圧管理が重要となることは明らかである<sup>1265, 1266)</sup>。

## CQ12

### 糖尿病合併高血圧の降圧治療では、Ca拮抗薬、サイアザイド系利尿薬よりも、ARB、ACE阻害薬を優先するべきか？

▶ 糖尿病合併高血圧患者における第一選択薬となる降圧薬は、ARB、ACE阻害薬のみならず、Ca拮抗薬、サイアザイド系利尿薬も推奨する。ただし、微量アルブミン尿、あるいは蛋白尿を併存する場合は、ARB、ACE阻害薬のいずれかを推奨する。

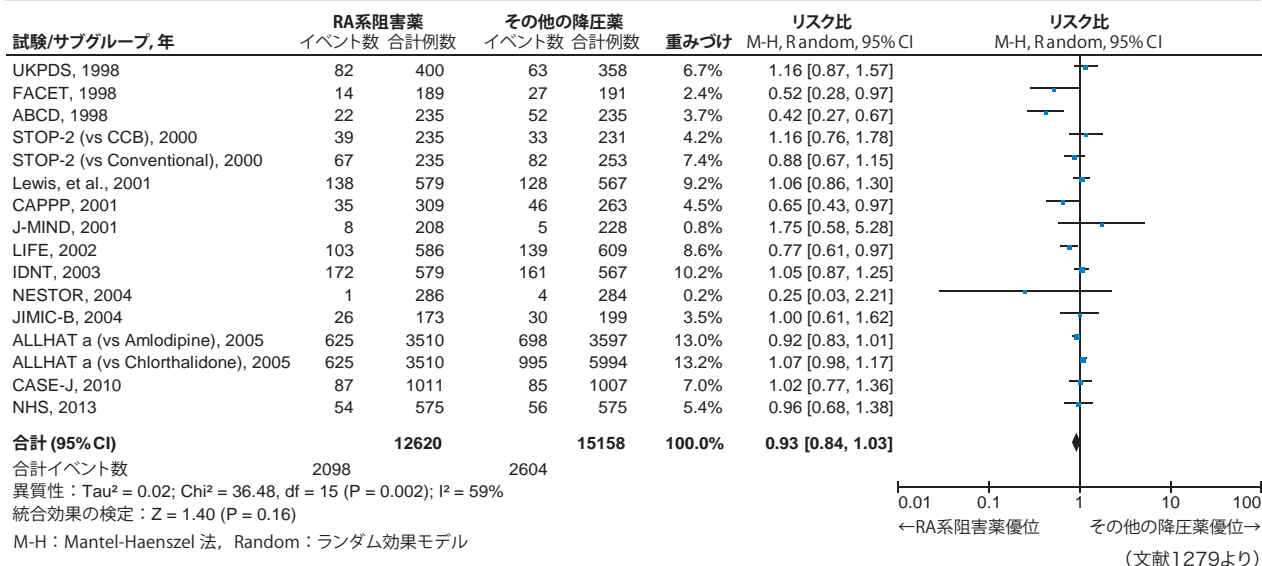
推奨の強さ ▶ 2      エビデンスの強さ ▶ B

#### エビデンスの総括

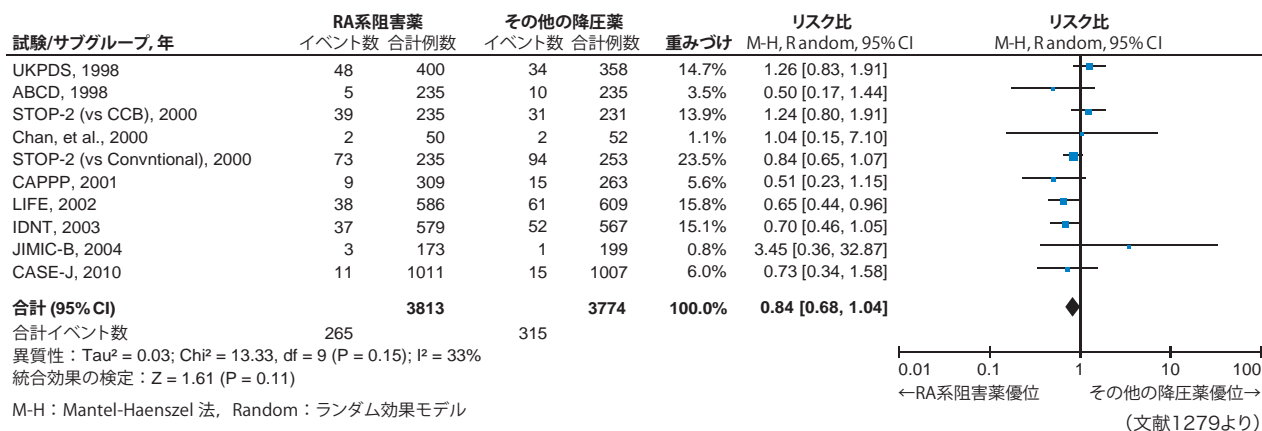
レニン-アンジオテンシン (RA) 系阻害薬とその他の降圧薬を比較する報告を 16 件採用し<sup>1157, 1174-1176, 1267-1278)</sup> メタ解析を行った<sup>1279)</sup>。全体として両群でほぼ同等の降圧効果を得ており、心血管疾患発症 (図

CQ12-1)、心血管死亡 (図 CQ12-2)、全死亡 (図 CQ12-3) に関しては RA 系阻害薬が優れる傾向にあるものの、有意な効果としては確認できなかった。害のアウトカムとしての腎機能障害 (血清クレアチニン値倍増、末期腎不全 [ESKD] の発生) に関しても両群間で明らかな優劣はつかなかった。これらの結

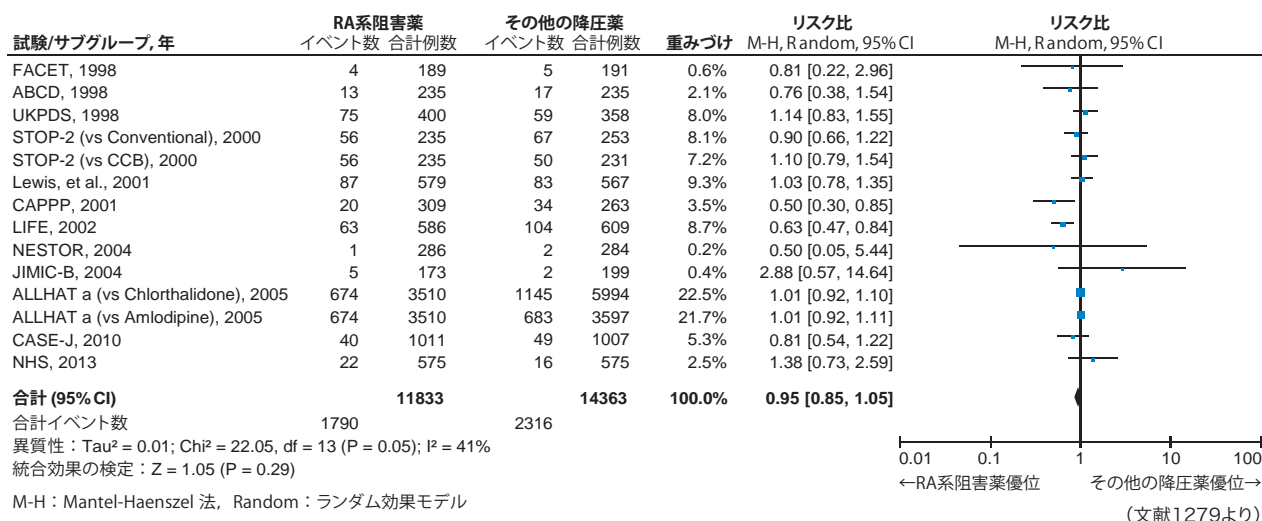
図CQ12-1 RA系阻害薬と他剤の心血管疾患発症をアウトカムとしたメタ解析



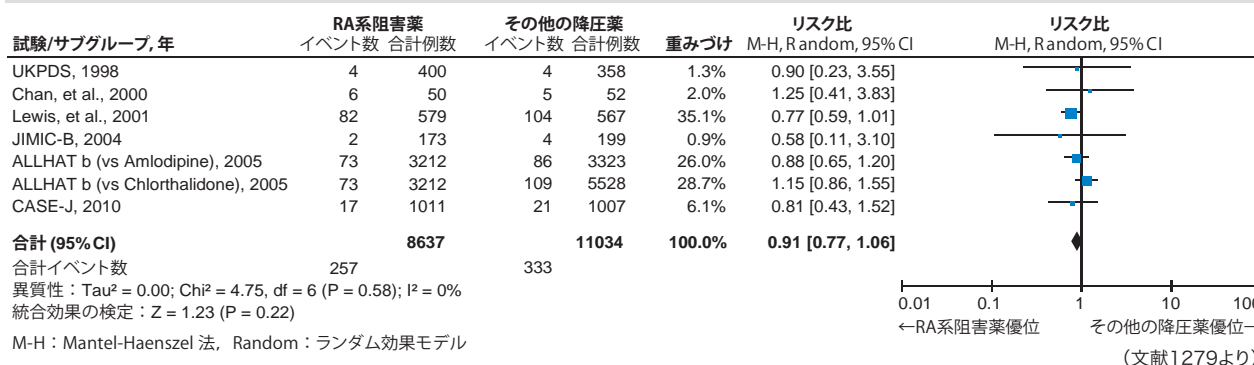
図CQ12-2 RA系阻害薬と他剤の心血管疾患死亡をアウトカムとしたメタ解析



図CQ12-3 RA系阻害薬と他剤の全死亡をアウトカムとしたメタ解析



図CQ12-4 腎機能障害例におけるRA系阻害薬と腎機能障害をアウトカムとしたメタ解析



果より、糖尿病合併高血圧に対しては、同等の降圧が得られれば RA 系阻害薬を他の降圧薬よりも第一選択として推奨するエビデンスはないと考えられる。

腎機能障害の有無別に検討を行った過去の試験では血清クレアチニン  $\geq 1.7 \text{ mg/dL}$  といった除外基準で対象選定していることや eGFR による感度分析は行われていないことから、全体での検討に用いた論文でも腎機能障害の有無別の検討には使用できないものがほとんどであった。尿アルブミン、尿蛋白陽性の腎機能障害を対象とした論文に限った場合、アウトカム別に 1-3 件の論文での検討となり、いずれのアウトカムに対しても RA 系阻害薬とその他の降圧薬に優劣はつかない結果であった (図 CQ12-4)。腎機能正常の対象に限った論文は本システムティックレビュー (SR) に採択されたものでは極端に少ないため、それぞれのアウトカムについては検討できなかった。

しかしながら、今回の SR はアウトカムを心血管イベントに限って行っており、糖尿病で問題となる他の多くのアウトカムについては実施されていない。特に糖尿病性腎症の進展に関して多くの臨床試験から ACE 阻害薬、ARB の腎機能保護の有用性は示されており、微量アルブミン尿、あるいは蛋白尿を併存する場合の高血圧に関しては優先して利用することとした。心血管合併症に関しては強いエビデンスが示されたが、腎保護に関する降圧薬選択についてはアウトカムが得られず、個々のエビデンスによるため推奨の強さを 2、エビデンスの強さを B とした。

## 解 説

CQ12 に対する SR では、糖尿病合併症の薬物療法における RA 系阻害薬の有用性は示されなかった。したがって、糖尿病合併高血圧の第一選択薬として ARB、ACE 阻害薬、Ca 拮抗薬、サイアザイド系利尿薬を推奨する。これまでのガイドラインでは、糖尿病を合併した高血圧患者の脳心血管イベント予防について、個別に RA 系阻害薬、Ca 拮抗薬、少量のサイアザイド系利尿薬の有用性は示されている。サイアザイド系利尿薬には、インスリン抵抗性の増悪を介した糖・脂質代謝への悪影響や低カリウム血症、高尿酸血症などの代謝系への副作用を考慮する必要がある、使用する場合少量のサイアザイド系利尿薬を用いる。2 型糖尿病患者の大血管障害の予防について、LIFE では、ARB が  $\beta$  遮断薬より有意に心血管病発症を抑制していることが示され<sup>1271)</sup>、心血管イベント予防の立場からは ACE 阻害薬、ARB と Ca 拮抗薬が選択される。RA 系阻害薬による降圧が不十分な場合の二次選択薬として Ca 拮抗薬あるいは少量のサイアザイド系利尿薬の併用、さらに降圧を要する場合は 3 剤を併用することの有用性はこれまでも実証されており、確実に降圧目標を達成するために配合剤も考慮した ARB、ACE 阻害薬、Ca 拮抗薬、サイアザイド系利尿薬の併用が必要となる場合もある。

また、今回の SR では明確な差異として示すことはできないが、微量アルブミン尿以上の腎機能障害を伴う場合の RA 系阻害薬の有用性は明らかである。糖尿病ではインスリン抵抗性を介する機序がアルブミン

---

尿発症に関与していると考えられている。微量アルブミン尿、蛋白尿を合併する糖尿病性腎症に対する効果については、ACE 阻害薬では蛋白尿を伴う 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<sup>1173)</sup>。ARB の 2 型糖尿病性腎症に関する効果については、RENAAL<sup>699)</sup>、IDNT<sup>1175, 1176)</sup>、IRMA-2<sup>1177)</sup>、MARVAL<sup>1178)</sup>においてその有用性が示されている。わが国においても

INNOVATION<sup>1179)</sup>でARBの有用性が明らかにされた。また、ROADMAP<sup>1180)</sup>では2型糖尿病患者におけるARBの微量アルブミン尿発症予防効果が示されている。以上の糖尿病性腎症に対する効果のエビデンスより、ACE 阻害薬、ARB を微量アルブミン尿、蛋白尿を伴う場合の糖尿病性腎症の高血圧に対して、第一選択薬として特に推奨する。



## 第8章 高齢者高血圧

### POINT 8

1. 非薬物療法は積極的に行うべきであるが、QOLに配慮して個々に方針を決定する。
2. 薬物治療の開始基準は、原則として140/90 mmHg以上である。ただし、75歳以上で収縮期血圧140-149 mmHgや自力での外来通院不能な患者（フレイル、認知症、要介護、エンドオブライフを含む）の降圧薬開始は個別に判断する。
3. 降圧薬の選択は、併用療法を含めて非高齢者と同様である。
4. 降圧薬は特に75歳以上では常用量の1/2量から開始し、段階的に最終の降圧目標を目指す。忍容性の確認においては、副作用の発現や臓器障害、QOLにも留意する。
5. 自力で外来通院可能な健康状態にある高齢者の降圧目標は、忍容性があれば原則として65-74歳は130/80 mmHg未満、75歳以上は140/90 mmHg未満である。
6. 併存疾患などによって一般に降圧目標が130/80 mmHg未満とされる場合、75歳以上でも忍容性があれば個別に判断して130/80 mmHg未満を目指す。
7. 降圧薬治療において、血管狭窄（両側頸動脈75%以上狭窄、有意な冠動脈狭窄）、血圧調節異常（起立性低血圧、起立性高血圧、食後血圧低下）、自力での外来通院不能（フレイル、認知症、要介護、エンドオブライフを含む）などの症例では降圧目標や降圧スピードを個別に判断する。
8. 高齢者では脱水、摂食量低下、生活環境変化などに伴い減薬や薬剤中止（一時中止を含む）が必要な場合がある。臓器予備能が低い高齢者では、家庭血圧低下時の対応など、事前の服薬指導を行う。

### 1. 高齢者高血圧の特徴

わが国は2017年において65歳以上の高齢者人口が全体の27.3%、75歳以上の人口は13.3%である<sup>1280)</sup>。高血圧は加齢とともに増加し、わが国の国民健康・栄養調査（2015年）によれば、65-74歳の63%、75歳以上の74%が高血圧に罹患している。高齢者は一般に多病であり、病態は非定型なことが多く、同じ年齢であっても生理機能の個人差が大きい。また、わが国では健康度を含めて5-10年程度の若返りが進んでいるとされる<sup>1281)</sup>。高齢者を年齢によって一律に区分することには注意を要するが、特に75歳以上の高齢者では非高齢者と異なる病態生理的变化を有することが多く、フレイルや認知機能障害、ポリファーマシーなど特有な病態の合併が多くなる<sup>1282)</sup>。本章で記載する内容も、75歳以上の高齢者の診療でより重要な意味をもつ。高血圧患者における血圧調節と関連した加齢に伴う生理的・病理的变化を表8-1に、これらの加齢性変化や動脈硬化進展と関連した高齢者高血圧の特徴を表8-2に示す。

### 2. 高齢者高血圧の基準と疫学研究成績

わが国の久山町研究<sup>135)</sup>や、61件の前向き研究から得られた脳心血管病の既往がない約100万人を対象としたメタ解析<sup>405)</sup>で、血圧と対数変換した脳心血管病死亡率との間に正の関連が認められ、高齢になるに従い勾配は緩やかになるものの絶対リスクは増大し、80歳代でも正の関連を示した。わが国における19年間の追跡研究であるNIPPON DATA80<sup>1283)</sup>やEPOCH JAPAN<sup>10)</sup>の75歳以上でも、血圧上昇に伴い脳心血管病死亡のリスクは増大した。高血圧による脳心血管病リスクや死亡率の増加についてカットオフ値があるとする疫学研究もあるが<sup>1284)</sup>、カットオフ値は、解析方法や対象者数、観察期間、転帰

**表8-1 高齢者における血圧調整と関連した加齢に伴う生理的・病理的变化**

●循環器	動脈硬化と血管の弾性低下, 左室壁肥大と拡張能低下
●神経	圧受容器反射の障害, $\beta$ 受容体機能の低下
●水・電解質代謝	腎機能低下による体液量調節の障害, 電解質ホメオスタシスの易破綻性 (特に低ナトリウム血症や低カリウム血症の易発現性)
●糖代謝	インスリン抵抗性の増大, 耐糖能障害の増加
●内分泌	レニン-アンジオテンシン系, カリクレイン-キニン系, プロスタグランジン系, 腎ドパミン系など, 昇圧系, 降圧系, 両系の障害

**表8-2 加齢変化と高齢者高血圧の特徴**

血圧調節に関連する加齢に伴う生理的・病理的变化	関連する病態への影響
動脈硬化と血管の弾性低下 圧受容器反射の障害	<ul style="list-style-type: none"> <li>●孤立性収縮期高血圧の増加</li> <li>●起立性低血圧, 起立性高血圧, 食後血圧低下の増加</li> <li>●血圧動揺性の増大</li> </ul>
腎機能低下やインスリン抵抗性の増大	<ul style="list-style-type: none"> <li>●食塩感受性の増大</li> </ul>
加齢に伴う要因の複合的影響	<ul style="list-style-type: none"> <li>●白衣高血圧の増加</li> <li>●血圧日内変動における夜間非降圧型の増加</li> <li>●標的臓器の血流自動調節能の障害の増加</li> <li>●主要臓器血流や予備能の低下</li> <li>●心不全の易発症性</li> </ul>

が疾患発症か疾患による死亡かなどに影響される可能性がある。

これらの成績をふまえ、基本的には高齢者においても血圧が低いほど脳心血管病リスクは低く、脳心血管病の発症や進展を抑制するための血圧基準は非高齢者と同じとする。

### 3. 診断

#### 1) 高齢者の特徴を考慮した診断

血圧レベルについては総合的な診断が必要である (表8-2)。高齢者高血圧では、血圧の動揺性が大きく、測定条件によって変動しやすい<sup>1285)</sup>。複数機会に測定された診察室血圧のほか、家庭血圧、24時間自由行動下血圧、デイスリーブなどで測定された血圧なども参考にする。起立性低血圧や食後血圧低下

の頻度が高いことから、初診時や治療内容の変更時には起立時の血圧も測定する。なお、起立性低血圧は、動脈硬化進展に伴うことが多く、予後不良の予測因子でもある。

#### 2) 二次性高血圧の鑑別

初診時の治療計画における鑑別診断以外に、短期間での顕著な血圧上昇やコントロール状況の悪化、ACE 阻害薬や ARB 投与時の過度の降圧、治療抵抗性などの際は二次性高血圧に注意する。高齢者では特に、粥状硬化による腎血管性高血圧、内分泌性高血圧の原発性アルドステロン症や甲状腺機能異常症、睡眠時無呼吸症候群、薬剤誘発性高血圧に注意が必要である。薬剤誘発性高血圧については、他院や他科での処方、健康食品やサプリメントに関する問診も重要で、カンゾウ (甘草) 含有物質 (漢方薬など) や非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) についての問診は必須である。癌や加齢黄斑変性などの疾患で分子標的薬治療を受けている高齢者での血圧上昇にも注意を要する。

#### 3) 降圧目標の設定や降圧薬の選択のために把握すべき病態

高齢者は、無症候性の臓器障害を複数有することが少なくない。また、高齢者では、降圧目標や降圧スピードの設定において個別に判断すべき病態や、降圧薬の選択において把握しておくべき病態が存在する。表8-3<sup>1286)</sup>にこれらの病態とそのスクリーニング法を示す。

## 4. 治療

#### 1) 高齢者高血圧の治療効果

高齢者では、生活機能の維持または低下抑制を目指した疾患の治療が求められる。主要な高血圧合併症である脳心血管病の抑制は、この目的と合致する。その他、要介護要因である認知機能や転倒・骨折への影響も重要である。60 歳以上の高齢者高血圧治療に対する 9 つの主要大規模臨床試験のメタ解析によると、降圧薬治療により全死亡 12%、脳卒中死亡 36%、冠動脈疾患死亡 25%、脳卒中発症 35%、冠動脈

表8-3 高齢者における降圧目標設定や降圧薬選択のために把握すべき病態とスクリーニング法

診断目的	把握すべき病態	スクリーニング法
降圧目標や降圧スピードの設定において個別判断を必要とする病態の把握	両側頸動脈75%以上狭窄	頸動脈雑音の聴診
	有意な冠動脈狭窄	問診, 負荷心電図 <sup>*1</sup>
	起立性低血圧, 起立性高血圧	問診と起立時の血圧
	食後血圧低下	食後ふらつきの問診
	フレイル <sup>*2</sup>	問診と理学所見
	認知症	残薬確認, 認知機能検査 <sup>*3</sup>
	自力で外来通院できないほどの身体能力低下, 要介護, エンドオブライフ	問診など
特定の降圧薬が積極的適応となる病態の把握	心筋梗塞の既往	心電図
	心不全	問診, 理学所見
	狭心症	問診, 負荷心電図 <sup>*1</sup>
	蛋白尿を伴うCKD	尿検査, eGFR(血清クレアチニン)
	糖尿病	空腹時血糖など
特定の降圧薬の禁忌と関連する病態の把握	ナトリウムやカリウムの欠乏	血清ナトリウム, カリウム
	急性腎不全	eGFR(血清クレアチニン)
	高度徐脈や高度の伝導障害	心電図
	気管支喘息	問診, 理学所見

<sup>\*1</sup> 高齢者では身体機能の障害のために通常の運動負荷試験が実施できない場合や転倒のリスクを伴う場合があり、スクリーニング検査の必要性は個別に判断する。このような患者でも実施可能な検査法として薬物負荷心筋シンチや冠動脈CTがあるが、適応は慎重に検討する。

<sup>\*2</sup> フレイルの診断基準にはさまざまなものがあるが、意図しない体重減少、筋力低下、疲労感、歩行速度低下、身体活動低下の要素のうち3つ以上ある場合に注意する<sup>1286)</sup>。

<sup>\*3</sup> スクリーニングとしての認知機能検査は主治医が実施可能な範囲でよいが、家族からの聞き取りは重要である。

疾患発症 15%の有意な抑制がみられている<sup>1287)</sup>。

80歳以上の高齢者高血圧患者（平均血圧 173/91 mmHg）を対象とした HYVET では、利尿薬（降圧不十分な場合は ACE 阻害薬を追加）を用いて 150/80 mmHg 未満を目指した治療の結果、脳卒中 30%、全死亡 21%、心不全 64%、脳心血管病イベント 34%の有意な減少を認めた<sup>381)</sup>。さらに、認知症発症が増加しないこと<sup>1288)</sup>、骨折はむしろ減少すること<sup>1289)</sup>が報告されている。

## 2) 生活習慣の修正

高齢者においても減塩、運動、減量などの非薬物療法（生活習慣の修正）は有用であり<sup>415)</sup>、積極的に行う。しかし、極端な生活習慣の変更は QOL を低下させる可能性があるため、高齢者の特殊性や併存疾患を考慮して、一般に推奨されている目標値を参考に個別に対応する。高齢者高血圧診療ガイドライ

ン 2017<sup>1290)</sup> を参考に、個々に記載する。

### (1) 減塩

高齢者は一般に食塩感受性が高く、減塩は有効である。食塩制限は 6g/日 を目標にするが、過度の減塩は大量発汗時などに脱水の誘因となるので注意が必要である。また、味付けの極端な変化による食事摂取量低下から、低栄養となる場合があるため、指導にあたっては全身状態の管理にも注意する。一般的にはカリウムの豊富な食事が望ましいが、腎機能障害では、高カリウム血症に注意する。カルシウムは骨粗鬆症の予防からも積極的な摂取（1日 800mg 以上）が望ましい。

### (2) 運動

運動療法是降圧薬治療中の高齢高血圧患者（平均年齢 75 歳）にもよい適応である<sup>1291)</sup>。運動の種類としては、有酸素運動を推奨するが、一般に転倒リスクが高いこと、関節障害のリスク増大、心負荷など



を考慮して、速歩ではなく通常の速さでの歩行を推奨する<sup>1290)</sup>。高齢者の筋肉減少対策などにレジスタンス運動が推奨されており、レジスタンス運動も血圧低下の有用性が示されているが、75歳以上の高齢者を含む研究は少ない。冠動脈疾患、心不全、腎不全、骨関節疾患などの合併がある場合は、事前のメディカルチェックは必須であり、専門家の意見を含めて運動療法の適否を個別に判断する。

### (3) 減量

肥満者は適正体重を目指すべきであるが、急激な減量は有害となる可能性もあるため、個別に長期的な無理のない減量を行う。

### (4) 節酒

日常的に中等量以上のアルコールを摂取する患者においては節酒を指導する。

### (5) 禁煙

喫煙者に対しては禁煙を指導する。

## 3) 降圧薬治療の対象と降圧目標

### (1) 治療対象

生活習慣の修正については、非高齢者と同じく積極的な指導が推奨される。薬物治療の対象について、75歳以上の降圧目標を決定するために行ったシステマティックレビュー (SR) で採用されたランダム化比較試験 (RCT) では、治療中の患者を対象に含んだ試験が3件でいずれも降圧薬治療中が90%前後であり、未治療高血圧を中心とした3件の試験では収縮期血圧160mmHg以上が2件、150mmHg以上が1件であるため、少なくとも75歳以上においては収縮期血圧150mmHg以上を対象としたエビデンスしかない (CQ13 参照)。一方、対象の平均年齢66±6.8歳、65歳以上が49%、登録時血圧の平均149/83mmHgの集団において、Ca拮抗薬により心肥大およびQOLの改善を認めたとする報告がある<sup>1292)</sup>。

本ガイドラインでは、日本人に高血圧合併症として血圧との関連が強い脳卒中の発症率が高いことも勘案し、原則として140/90mmHg以上の血圧レベルを高齢者での降圧薬開始基準とし、75歳以上で収縮期血圧140-149mmHgや、外来通院不能な高齢者<sup>1293)</sup>では、個別に判断することをコンセンサスとして推奨する。ただし、年齢や活動能力による区分は明確

なものではなく、個別判断に際しては合併症の種類や目標血圧値も併せて決定する。

### (2) 高齢者一般における降圧目標

CQ13において、SRの結果を基に降圧目標の推奨を示した<sup>92, 1294)</sup>。RCTの患者登録基準や患者背景から、自力で外来通院可能な健康状態にある高齢高血圧患者を対象としたSRといえる。また、採用されたRCTの対象者8,577人のうち日本人が43%、アジア人が52%であり、わが国のガイドラインの推奨を決定するのに適切なSRとなっている。

2017年に高齢者の降圧目標を設定するための3件のSRが発表された。米国内科学会 (ACP)/米国家家庭医協会 (AAFP) 2017の60歳以上を対象とした高血圧薬物治療のガイドライン<sup>1295)</sup>の基になったWeissら<sup>485)</sup>、Cochrane LibraryのGarrisonら<sup>1296)</sup>、米国心臓病学会 (ACC)/米国心臓協会 (AHA) 2017高血圧治療ガイドライン<sup>111)</sup>の基になったReboussinら<sup>487)</sup>のSRである。日本人を対象として実施された2件のRCT (JATOS<sup>498)</sup>、VALISH<sup>501)</sup>) はすべてに採用されている。これら3つのSRは、採択したRCT、解析方法、結果の解釈が異なり、その結果として推奨も大きく異なる。すなわち、Weissらは、60歳以上を対象に150/90mmHg未満を推奨し<sup>485)</sup>、Garrisonらは、65歳以上の高血圧患者を対象に降圧目標の推奨は導き出せないと結論し<sup>1296)</sup>、Reboussinらは、対象者の平均年齢が60歳以上のRCTについての感度解析を基に、高齢者全般に降圧目標を収縮期血圧130mmHg未満とすることを推奨した<sup>487)</sup>。ACC/AHA2017ガイドライン<sup>111)</sup>では、すべての75歳以上の米国人は10年間の脳心血管病リスクが10%以上であるか脳心血管病合併があることから130/80mmHg未満への降圧を推奨するとしているが、この考え方を75歳以上の日本人に直接あてはめることができるかはまったく不明である。また、CQ13のSRおよび上記3件のSRでは、75歳以上の高血圧患者に関して収縮期血圧130mmHg未満を降圧目標とすることの妥当性を検証するためのメタ解析を行うには十分なRCTがなかった。後付け解析ではあるが、70歳以上の日本人を対象としたVALISHでは、治療期間中の収縮期血圧が130-144mmHgの群で、130mmHg未満群や145mmHg以上群と比較して、もっ



とも有害事象が少なく複合脳心血管イベントも少なかった<sup>412)</sup>。ただし、このようなメタ解析や後付け解析の結果とは別に、RCTであるSPRINT<sup>92, 1294)</sup>において収縮期血圧120mmHg未満と140mmHg未満の2つの降圧目標を群間比較した結果、75歳以上の高齢者においても120mmHg未満群で有意にイベントが少なかったというエビデンスがあることは重要である。

拡張期血圧については、動脈硬化の進展とともに下降することもあってメタ解析から降圧目標を設定することが困難であり、直接的なエビデンスもないため、従来、高血圧基準の90mmHg未満を降圧目標としている。

また、65-74歳については、CQ3でのSRで採用されたRCTに多数の対象者が含まれており、非高齢者での降圧目標と同じ130/80mmHg未満を推奨する。

以上から、本ガイドラインでは、自力で外来通院可能な健康状態にある高齢者全般に、忍容性があれば段階的に降圧を強化し、65-74歳では非高齢者と同様の降圧目標を、75歳以上では原則として140/90mmHg未満の降圧目標を達成することを推奨する。さらに、収縮期血圧が130mmHg台の血圧に到達してから、忍容性、薬剤相互作用、服薬アドヒアランス、薬剤費を個別に判断し130mmHg未満を目指すことを考慮してよい。

### (3) 緩徐な降圧スピード

高齢者高血圧では、しばしば臓器血流障害、自動調節能障害が存在するため、積極的降圧に際して、降圧のスピードに配慮が必要である。特に、降圧薬治療開始時には転倒、骨折のリスクが増加するため<sup>1297, 1298)</sup>、一般的に降圧薬の初期量は常用量の1/2量から開始し、めまい、立ちくらみなどの脳虚血性徴候や狭心症症状、心電図の心筋虚血所見やQOLの低下の有無に注意しつつ、4週間から3ヵ月の間隔で増量する。80歳以上の高血圧患者を対象としたHYVETでは、3ヵ月ごとに薬剤増量適否を判断した<sup>1299)</sup>。

### (4) 併存疾患がある場合の降圧目標

非高齢者で収縮期血圧130mmHg未満への降圧が推奨されている併存疾患を合併する場合も、まず140mmHg未満を達成する。忍容性があれば、有害事象に注意しつつ、また、個別に薬剤数、薬剤間相互

作用、薬剤費なども考慮しつつ130mmHg未満を目指す。eGFRが45mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満では、SPRINTの後付け解析においても積極降圧群においてイベント発症抑制効果は明らかでなく、むしろ急性腎障害発症が多かったという報告があり、特に注意を要する<sup>1164)</sup>。

### (5) 降圧目標の設定や達成において個別に判断を要する状況

8章冒頭のPOINTで示した降圧目標の設定や達成において個別に判断を要する状況について、多くは高齢者高血圧診療ガイドライン2017<sup>1290)</sup>やCQ13、本ガイドラインの別の章に記載がある。ここでは、POINTで記載した両側頸動脈狭窄、冠動脈狭窄、起立性低血圧、食後血圧低下、起立性高血圧についてのみ解説する。

両側頸動脈狭窄が75%以上の症例で、降圧により脳卒中のリスクが増すという報告がある<sup>900)</sup>。頸動脈雑音の聴取例、他の部位ですでに動脈硬化進展が顕著であることが明らかな症例、降圧薬開始後に脳血流低下を疑わせる症状のある症例では積極的に頸動脈エコー検査や頸動脈MRA検査を実施する。狭窄が解除できれば積極的降圧治療を行う。

有意な冠動脈狭窄について個別に判断することを提案する根拠は、降圧薬による介入試験の後付け解析で、到達血圧が低い群で脳心血管病のイベント発症が多いことである。冠動脈疾患合併高血圧患者を対象に実施されたINVESTの後付け解析では、70歳以上で135/70mmHg未満到達群でイベント発症が上昇したが<sup>1300)</sup>、冠動脈バイパス術を実施されていた患者では125/55mmHgでもっともイベント発症が少なかった<sup>951)</sup>。拡張期血圧低下に伴う冠血流低下が虚血誘発性の不整脈や心不全などを生じてイベントを発症する機序を推定させるとともに、冠動脈再建術によって虚血が解除されれば積極的降圧を推奨してよいと考えられる。具体的には、冠動脈疾患の既往例や心電図異常例、労作に伴う自覚症の変化を伴う症例では負荷心電図などを実施する。冠動脈狭窄が残存している場合は、収縮期血圧の目標達成に際して拡張期血圧が70mmHg未満となる場合に心イベントリスクが増大する可能性があることに留意する。

起立性低血圧や食後血圧低下を伴う症例について

は、血圧低下の原因は単一ではなく原因に応じた対応をする。一般に血圧が高いほど、血圧低下幅が大きく症状も出現しやすい。起立性低血圧の症例においては、降圧によりむしろ起立時の血圧低下度が改善する場合も多い<sup>1301)</sup>。また、SPRINTでは75歳以上の高齢者における積極降圧群と通常降圧群で、起立性低血圧の発生率に差を認めなかった<sup>1294)</sup>。転倒やQOL低下に注意しながら、緩徐なスピードで降圧する。α遮断薬は原則として用いない。ループ利尿薬も食後低血圧を悪化させる可能性がある。利尿薬は循環血漿量の低下により、血圧低下を助長する可能性がある<sup>1302)</sup>。

起立性高血圧も高齢者で増加する病態で、臓器障害や予後不良、夜間の過剰な血圧低下、さらに血圧モーニングサージとも関連する。成因は複合的な要因によるが、圧受容器反射異常、交感神経活動亢進、血管スティフネスの増大、無症候性脳血管障害、CKDなどが関与する<sup>1303)</sup>。このように高血圧性臓器障害と関連していることから降圧治療が必要と考えられる。ただし、治療介入による臓器障害や予後への影響を観察したエビデンスはほとんどなく、降圧薬の選択や降圧目標に関して具体的な推奨はできない。

## 4) 降圧薬の選択

### (1) 合併症のある場合の積極的適応

高齢者においては合併症を有することが多く、合併症に応じた降圧目標の設定、降圧薬の選択を行う必要がある。高齢者に特化したエビデンスはないが、原則は非高齢者と同様である。

以下に、高齢者に特徴的で降圧薬選択に影響を与える3つの病態について解説するが、これらは脳心血管病減少のエビデンスによるものではないため、その他の積極的適応の有無を含めて考慮される範囲のものである。

誤嚥性肺炎を繰り返す高齢者には、ACE阻害薬の投与を第一選択薬として特に考慮する。ACE阻害薬は咳反射を亢進することで、高齢者での誤嚥性肺炎の発生率を抑制することが報告されている<sup>1304, 1305)</sup>。副作用としての咳が自制内であれば、誤嚥性肺炎の既往（不顕性を含む）のある高齢者では、ACE阻害薬が推奨される。

骨折リスクの高い高齢者では、サイアザイド系利尿薬を第一選択薬として特に考慮する。一方、ループ利尿薬は骨折リスクを増加させる可能性があるので注意する。80歳以上の高齢者高血圧を対象としたHYVETで、サイアザイド類似薬（インダパミド）を基礎薬として4分の3の患者でACE阻害薬（ペリンドプリル）を併用した実薬群においてプラセボ群との比較で有意な骨折発症減少を認めた<sup>1289)</sup>。

頻尿や夜間頻尿を合併する患者では、ループ利尿薬やCa拮抗薬は、夜間頻尿を増悪させる可能性があるので注意する。一方、サイアザイド系利尿薬は、他の降圧薬との併用の場合を含めて夜間頻尿を増悪させる可能性は低い<sup>1290)</sup>。

### (2) 積極的適応がない場合の降圧薬の選択

第一選択薬は、高齢者高血圧あるいは収縮期高血圧を対象にプラセボと比較して有用性が示された薬剤、それらの薬剤との比較対照試験で脳心血管病抑制効果に差を認めないか、より有用であることが示された薬剤を推奨する。実薬群間の比較で脳心血管病抑制効果に劣った薬剤は、プラセボとの比較で有用性が示されていても推奨から除外する。詳細はJSH2014<sup>108)</sup>に詳しい。具体的には、非高齢者と同様にCa拮抗薬、ARB、ACE阻害薬、サイアザイド系利尿薬を推奨する。また、β遮断薬を第一選択薬として考慮する病態は、予後改善効果が示されている心筋梗塞後の患者と左室駆出率の低下した心不全(HFrEF)を合併した患者である。その他、症状の緩和の観点から頻脈や労作性狭心症を有する患者でもβ遮断薬を推奨する。個々の薬剤の選択においては、降圧目標の達成を主目的に、個別の背景因子、副作用、医療費などに配慮して判断する。

なお、高齢者に限った解析ではないが、ReboussinらのSRとネットワークメタ解析<sup>487)</sup>では、利尿薬がさまざまなアウトカムに対してよりリスクを軽減することが示され、特に心不全の発症抑制に関してCa拮抗薬より優れることはACC/AHA2017ガイドラインでも明記された<sup>111)</sup>。高齢になるほど左室駆出率の保たれた心不全(HFpEF)を発症することが多く、積極的な利尿薬の使用を提案する。

### (3) 併用療法

高齢者においても降圧目標達成のために降圧薬の

併用を要することが多い。高血圧を対象として併用療法の組合せを前向きに比較検討した RCT で高齢者についてのデータがあるものは、海外で実施された ACCOMPLISH の年齢層別解析<sup>753)</sup> ならびに、わが国で実施された COPE の高齢者サブ解析<sup>1306)</sup>、OSCAR<sup>702)</sup>、COLM<sup>704)</sup> である。

ACCOMPLISH は、ACE 阻害薬（ベナゼプリル）＋Ca 拮抗薬（アムロジピン）と ACE 阻害薬＋利尿薬（ヒドロクロロチアジド）の比較試験で、全体に Ca 拮抗薬併用群で複合脳心血管病イベント発症が少なく、65 歳以上（7,640 人）、70 歳以上（4,703 人）の 2 つのサブグループについても同じ結果であった<sup>753)</sup>。COLM は、65 歳以上を対象に ARB（オルメサルタン）＋Ca 拮抗薬と ARB＋利尿薬の 2 群を比較した試験で、全体では 2 群に差がなかった<sup>704)</sup>。75 歳で年齢階層に分けた解析では年齢階層による交互作用は認めなかったものの、75 歳以上群では Ca 拮抗薬併用群でイベント発症が有意に少なく、この機序として高齢者に多い収縮期高血圧患者で Ca 拮抗薬併用群での血圧変動性の減少が関与している可能性が示されている<sup>1307)</sup>。さらに、ARB（オルメサルタン）最高用量への増量と ARB 通常用量＋Ca 拮抗薬の比較である OSCAR では、脳心血管病イベント発症について群間で差を認めなかった<sup>702)</sup>。これらの結果は、レニン-アンジオテンシン（RA）系阻害薬との併用薬として、高齢になるほど利尿薬よりも Ca 拮抗薬がよい可能性を示す。

Ca 拮抗薬をベースにした併用療法については、世界的にも COPE だけがエビデンスである<sup>1306)</sup>。Ca 拮抗薬（ベニジピン）と利尿薬または ARB または  $\beta$  遮断薬のいずれかの併用を 3 群間で比較した試験で、高齢者を対象にしたサブ解析において、一次エンドポイントの複合脳心血管病イベントには 3 群間で差を認めなかったが、脳卒中発症は、利尿薬併用群が  $\beta$  遮断薬併用群よりも少なかった。

以上、いずれの併用の組合せを選択するかについては、目標血圧レベルへの降圧を第一に考えるべきであるが、副作用などの有害事象、医療費にも配慮が必要で、個々に決定する。

## 5) 高齢者の特殊性に基づくその他の留意点

### (1) 転倒・骨折の予防に関連する留意点

高齢者の寝たきりの要因として転倒、骨折は重要な問題である。予防に関する一般的な事項と高血圧治療に関係する事項を表 8-4 に示す。高齢者では、少なくとも 1 年以内の転倒既往を問診し、既往がある場合、転倒の要因を大きく内的要因と外的要因に分けて対応する。内的要因とは、本人の身体的要因で運動や移動能に関わる筋骨格系や中枢神経系、平衡機能に関わる感覚・神経系、起立性低血圧や不整脈といった循環系などである。外的要因はおもに住環境に関連する。その他、睡眠薬（特にベンゾジアゼピン系睡眠薬）や向精神薬、抗ヒスタミン薬による薬剤誘発性にも注意を要する。

降圧薬治療との関連では、新規に降圧薬を開始した高齢者での処方開始後 45 日以内の骨折発症リスクが、処方前あるいは処方 90 日目以降と比較して 1.43 倍と有意に高かったという報告があり注意する<sup>1297)</sup>。治療中の患者で降圧薬増量時も同様に注意すべきと考えられる。

### (2) 脱水や生活環境変化に対応した服薬指導

高齢者では脱水、摂食量低下、施設入所による生活環境変化などに伴い減薬や薬剤中止（一時中止を含む）が必要な場合がある。各種臓器の予備能が低い高齢者では、血圧動揺性が大きく、降圧薬の反応も増強しやすい。事前の服薬指導や血圧低下時の処方変更などを個別に対応する（表 8-4）。

### (3) 服薬状況の把握と服薬管理の留意点

高齢者の服薬アドヒアランス（服薬継続）低下の要因を表 8-4 に示す<sup>1308)</sup>。家庭環境、認知機能、コミュニケーション能力、日常生活動作（ADL）などを評価し、服薬管理能力を判断する。特に、認知機能については、体調が変わりがないことを確認するだけの問診では診断に結びつかない。認知機能障害を除外するための問診や、本人以外からの問診が必要なこともある。一部の薬剤を本人が意識的に内服していない場合もありうる。その理由はさまざまであり、医師患者関係におけるコンコダランスを意識した治療が重要である。服薬状況の把握においては、本人だけでなく、家族や介護スタッフからも状況（残薬や服用方法と関連した服薬忘れ）を確認する。



**表8-4 高血圧治療における高齢者の特殊性に基づく留意点**

**転倒・骨折の予防に関連した留意点**

- 高齢者の転倒・骨折は要介護の原因の10%強を占める
- 1年以内の転倒既往を問診し、転倒があれば要因を検討する
- 降圧薬治療を新規に開始するときや変更時に骨折リスクが上昇する可能性があり注意する
- 骨粗鬆症の評価とガイドラインに沿った治療を行う
- 骨粗鬆症患者で特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を用いる

**脱水や生活環境変化に対応した服薬指導**

- 過度の減塩や脱水（下痢、発熱、夏季の発汗、摂食量低下）によって降圧薬の反応が増強することがあり、これらの症状で体調不良時や家庭血圧低下時の対応について、主治医への連絡の要否や降圧薬の減量・中止の可否などを事前に具体的に指導する
- 施設入所など生活環境の変化（施設での食事による減塩を含む）に伴い血圧が変化することがあり、必要に応じて薬剤量の減量あるいは中止を常に考慮する

**服薬管理上の留意点**

- 服薬アドヒアランス（治療継続）が低下する要因
  - ・ 治療に関する患者の理解不足（降圧治療の最終目標、用法や薬効、副作用）
  - ・ 認知機能障害
  - ・ 視機能や巧緻運動の障害（薬剤容器の開封能力）
  - ・ ポリファーマシー
  - ・ 複雑な処方、最近の処方変更
- 降圧薬の服薬管理における留意点
  - ・ 治療について患者の理解を助け、合意を得た治療
  - ・ 処方の簡便化（長時間作用型降圧薬や配合剤の利用）
  - ・ 薬剤の一包化
  - ・ 服薬カレンダーや薬ケースの利用
  - ・ 同居者や介護スタッフによる服薬管理

高齢者の服薬管理上の留意点を表8-4に示す。特に、薬剤の一包化は、高齢者の服薬継続を保つだけでなく、降圧効果を高めることが報告されている<sup>443)</sup>。ただし、途中で用量調節できない欠点がある。介護スタッフを含めた包括ケアが必要な患者も増えており、介護スタッフが服薬管理をする場合、訪問回数や訪問時間を考慮した処方が必要になる。介護の実態に合わせて治療目標を再検討し、処方内容に優先順位をつけるなどの服薬管理が必要な場合もあり、薬剤師との連携も重要である。高齢者の薬物療法において薬剤師が関与することによって、薬物による有害事象の回避、医療費の抑制、処方の複雑さの軽減、服薬アドヒアランスの向上、再入院回数の減少など

につながることを示されている<sup>1309)</sup>。

高齢者での多剤併用（ポリファーマシー）は、服薬アドヒアランス低下、薬物相互作用や有害事象増加の観点から注意が必要である。一般に5-6剤以上をポリファーマシーの目安として注意し、服薬アドヒアランス、有害事象の発生および医療費負担を考慮して薬剤数はなるべく少なくすることが推奨される。ただし、降圧薬については降圧目標の達成が第一目標であり、降圧薬の併用療法において薬剤数の上限はない。ポリファーマシーが服薬アドヒアランス不良の要因のひとつと判断すれば、力価の強い1剤か配合剤への変更、一包化、服用法の単純化などを工夫する。



## CQ13

75歳以上の高齢者に対する降圧の目標値はいくつか？  
併存疾患やフレイルの有無により異なるか？

- ▶1. 75歳以上の高齢者高血圧での降圧目標は、忍容性があれば収縮期血圧140 mmHg未満を推奨する。

推奨の強さ ▶ 1      エビデンスの強さ ▶ A

- ▶2. 併存疾患などによって一般に降圧目標が収縮期血圧130 mmHg未満とされる場合、まず140 mmHg未満を到達し、忍容性があれば個別に判断して130 mmHg未満を目指すことを提案する。

推奨の強さ ▶ 2      エビデンスの強さ ▶ C

- ▶3. フレイル高齢者や要介護状態にある高齢者の降圧目標は、個別に判断することを提案する。

推奨の強さ ▶ 2      エビデンスの強さ ▶ D

- ▶4. エンドオブライフにある高齢者では、予後改善を目的とした降圧薬の適応はなく、中止も積極的に検討することを提案する。

推奨の強さ ▶ 2      エビデンスの強さ ▶ D

## エビデンスの総括

75歳以上の高齢高血圧患者において、収縮期血圧140 mmHg未満を目標とした降圧は、140 mmHg以上を目標とした降圧に比し、複合脳心血管イベントを抑制しなかったが、全死亡、脳心血管病死亡を抑制した。比較対照群ではすべてのランダム化比較試験（RCT）において到達血圧が150 mmHg未満であり、75歳以上の高齢者全体において140 mmHg未満を目標とした降圧が150 mmHg未満を目標とした降圧に比較して死亡抑制効果が大きいことを示唆する。一方、解析対象の一部のRCTにおいて併存疾患に糖尿病患者やラクナ梗塞患者といった偏りがあることに留意する必要がある。

慢性腎臓病（CKD）の合併の有無によって降圧目標が変わるかを検証するための直接的なRCTはなかったが、上述したRCTにおける患者登録基準、平均の

推算糸球体濾過量（eGFR）や血清クレアチニン値を基に、CKD合併の有無で降圧目標が変わるかを検討し、特に降圧目標を変える必要性を認めなかった。

糖尿病、脳卒中既往、フレイルの有無によって降圧目標が変わるかどうか、該当するRCTを基に検討した。75歳以上の糖尿病合併高血圧患者に対する複合脳心血管病イベントは、収縮期血圧140 mmHg未満を目標とした降圧で140 mmHg以上を目標とした降圧に比しイベントが減少する傾向を認めたが、有意差を認めなかった。2件のRCTでの少数例を対象とした解析であることに留意が必要であるが、特に降圧目標を変える必要性を認めなかった。また、65歳以上でのデータはあるものの、75歳以上あるいは70歳以上のデータが抽出できずシステマティックレビュー（SR）の対象から除外したRCTがあることにも留意が必要である。脳卒中既往患者についても同様である。フレイルの高齢者については、エビデ

表CQ13-1 75歳以上の高齢者の降圧目標を140mmHg未満に積極降圧することに関するSRに用いた6件のRCTの概要

研究	ADVANCEサブ解析 <sup>1311)</sup>		JATOS <sup>498)</sup>		SPRINTサブ解析 <sup>1294)</sup> *1	
治療群	積極降圧	標準降圧	積極降圧	標準降圧	積極降圧	標準降圧
対象者数 (例)	483	525	935	934	1,317	1,319
降圧目標 (mmHg)	実薬 *3	プラセボ	<140	140-159	<120	<140
到達血圧 (mmHg)	137/72	144/74	135.9/74.8	145.6/78.1	123/62	135/67
対象年齢 (歳)	≥75		≥75		≥75	
登録時年齢 (歳)	77		記載なし		79.9	
対象患者 (mmHg)	糖尿病		高血圧 (SBP≥160)		高血圧 *4 (SBP≥130)	
高血圧患者の割合	79% (降圧薬使用者)		100%		90%超 (降圧薬使用者)	
糖尿病患者の割合	100%		11.8% (65歳以上全体)		0%	
腎機能の登録基準	基準なし		Cr<1.5 mg/dL		eGFR≥20 mL/分/1.73 m <sup>2</sup>	
登録時の腎機能	eGFR 66 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> (4分位 55-76)		eGFR 約56 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> (eGFR<60は63%) *5		eGFR 63 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> (eGFR<60は44%)	
脳心血管病死亡, 心筋梗塞, 脳卒中以外の一次エンドポイント	(糖尿病性腎症, 糖尿病性網膜症があるが本解析では除外)		入院を要する狭心症, 心不全, 大動脈瘤解離, 動脈閉塞, 腎不全		急性非代償性心不全	
追跡期間 (年)	4.3		2		3.3	
登録時血圧 (mmHg)	151/78		171.6/89.1		142/71	
到達血圧の群間差 (mmHg)	7/2		9.7/3.3		12/5	
論文発表年	2010		2008		2016	

\*1 SPRINTの血圧値は自動診察室血圧 (AOBP) で測定されており通常の診察室血圧値より低い可能性がある \*2 VALISHの血圧値と年齢のデータは70歳以上全体での値 \*3 ベリンドプリル 4 mg/インダパミド 1.25 mg \*4 非糖尿病, 非脳卒中既往, 非起立性低血圧 (起立1分後SBP≥110 mmHg) \*5 CKDに関するサブ解析<sup>1312)</sup>

ンスは限られており, かつフレイルの定義も複数存在していることから個別判断が妥当である。

要介護状態やエンドオブライフにある高齢者を対象に降圧目標を検討できる RCT はなかった。

## 解 説

### 1) 高齢者高血圧の降圧目標に関するSR

高齢者として特別に注意が必要な対象は, おもに75歳以上および75歳未満でもフレイルあるいは要介護状態の患者である。日本人の65歳以上の人口ではさまざまな点で10歳程度の若返りが進んでいるとされ<sup>1281)</sup>, 75歳以上の高血圧患者に適用可能なエビデンスについてのSRを行った<sup>1310)</sup>。75歳以上の集団に対しては, すでにJSH2014<sup>108)</sup>で収縮期血圧150 mmHg未満を推奨しており, それよりも厳格な降圧目標である130 mmHg未満や140 mmHg未満を推

奨できるか検証することを目的にSRを行った。

75歳以上で130 mmHg未満の有用性を検証できる試験は, 糖尿病合併患者と脳卒中既往者を除いた試験であるSPRINT<sup>1294)</sup>とラクナ梗塞患者を対象としたSPS3<sup>466)</sup>しかなく, 75歳全般に当てはめるには患者背景の観点から妥当性を欠くため, 75歳以上について130 mmHg未満を推奨できるか否かを検証することはできないと判断した。

75歳以上で140 mmHg未満を推奨できるか検証するために用いるエビデンスについて, 降圧目標を群間比較した試験で積極降圧群の降圧目標が140 mmHg未満のRCTは対象となる。それ以外に, SPRINT<sup>1294)</sup>のように通常降圧群での降圧目標が140 mmHgのRCTも, より低いレベルへの降圧が有用かどうかを検証する意義があると判断しSRに採用した。また, ADVANCE<sup>1311)</sup>のような実薬とプラセボの群間比較試験についても, 登録時の血圧が140 mmHg以上か

SPS3サブ解析 <sup>466)</sup>		VALISH <sup>501)</sup> *2		Weiら <sup>502)</sup>	
積極降圧	標準降圧	積極降圧	標準降圧	積極降圧	標準降圧
248	246	925	921	363	361
<130	130-149	<140	140-149	<140	<150
125/-	137/-	136.6/74.8	142/76.5	135.7/76.2	149.7/82.1
≥75		≥75		≥70	
79.9		76.1		76.6	
ラクナ梗塞 (SBP≥130または治療中)		孤立性収縮期高血圧 (SBP≥160かつDBP<90)		高血圧 (SBP≥150かつ/またはDBP≥90)	
87.7%(降圧薬使用者)		100%		100%	
26.9%		13%		23.3%	
eGFR≥40 mL/分/1.73 m <sup>2</sup>		Cr<2.0 mg/dL		Cr<3.0 mg/dL	
eGFR 66 mL/分/1.73 m <sup>2</sup>		記載なし		Cr 0.98 mg/dL	
(心疾患死亡と心筋梗塞は 副次エンドポイント)		脳心血管病による予定外の入院, 腎不全		追加なし	
3.7		2.85		4	
144.4/-		169.6/81.4		159.5/84.2	
11/-		5.4/1.7		14/5.9	
2013		2010		2013	

つ実薬群での到達血圧の平均が 140 mmHg 未満であれば、実臨床において 140 mmHg 未満を目指す降圧治療と同じであると判断して SR に採用した。

SR の対象となる RCT の抽出にあたっては、JSH2014<sup>108)</sup> と、2017 年に発表された高齢者高血圧の降圧目標に関する 2 件の SR<sup>485, 1296)</sup> を参考にした。米国内科学会 (ACP) / 米国家家庭医協会 (AAFP) 2017 の 60 歳以上を対象とした高血圧薬物治療のガイドライン<sup>1295)</sup> に反映された Weiss らの SR<sup>485)</sup> では、異なる降圧目標を設定して前向きに比較した RCT だけでなく、群間で到達血圧が異なった RCT も対象に解析している。Cochrane Library の Garrison ら<sup>1296)</sup> は、140 mmHg 未満への降圧とそれ以上の目標値への降圧とを比較した RCT を対象としており、JATOS<sup>498)</sup>、VALISH<sup>501)</sup>、Wei ら<sup>502)</sup> の 3 試験が解析対象である。

以上の考え方に基づき、高齢者高血圧の降圧目標に関して 70 歳以上あるいは 75 歳以上での解析 (サブ解

析を含む) が報告されている RCT を対象に、降圧目標に関する群間比較試験で積極降圧群の血圧目標値が 140 mmHg 未満に設定されていた 5 件 (JATOS<sup>498)</sup>、SPRINT<sup>1294)</sup>、SPS3<sup>466)</sup>、VALISH<sup>501)</sup>、Wei ら<sup>502)</sup>) と、実薬とプラセボの群間比較試験で実薬群での到達血圧の平均が 140 mmHg 未満の 1 件 (ADVANCE<sup>1311)</sup>) を抽出した。いずれも、複合脳心血管病イベント、全死亡、脳心血管病死亡をアウトカムとしたものである。

本 CQ に対する SR では、アウトカムの「益」として複合脳心血管病イベント、全死亡、脳心血管病死亡、脳卒中の減少を、「害」として重篤な有害事象を評価した。

## 2) 高齢者高血圧における降圧目標の原則

75 歳以上 (Wei らの RCT<sup>502)</sup> は 70 歳以上) の高齢者において収縮期血圧 140 mmHg 未満のより低い

表CQ13-2 75歳以上の高齢者の降圧目標を140mmHg未満に積極降圧することに関するSRの概要

	試験数	積極降圧		標準降圧		オッズ比	95%CI	積極降圧の 効果のP値	試験の異質性 のP値
		イベント数	対象者数	イベント数	対象者数				
複合脳心血管病イベント	6	333	4,271	417	4,306	0.83	0.64-1.07	0.14	0.03
全死亡	5	273	3,956	368	3,985	0.73	0.61-0.86	0.0002	0.19
心血管死亡	5	100	3,956	169	3,985	0.59	0.45-0.76	<0.0001	0.57
脳卒中	5	126	4,408	142	4,394	0.88	0.69-1.12	0.30	0.10
重篤な有害事象	4	739	3,593	731	3,624	1.02	0.89-1.17	0.75	0.70

血圧値（123-137mmHg）を達成した降圧は、150mmHg未満のより高い血圧値（135-149.7mmHg）を達成した降圧に比較して、複合脳心血管病イベント、脳卒中の抑制は有意ではなかったが、全死亡、脳心血管病死亡を有意に抑制した。また、重篤な有害事象は増加しなかった。

SRで採択した6件のRCTについて概要を表CQ13-1にまとめた。SRに採用した研究間の患者背景が大きく異なること、複合脳心血管病イベントについては研究間で定義が異なることに注意を要する。一方で、SPRINTで対象外とされた糖尿病患者や脳卒中患者に関係したエビデンスがそれぞれADVANCE、SPS3で補完されており、外来通院可能でRCTに参加可能なレベルの患者であれば、降圧目標140mmHg未満を適応できると判断する。また、患者背景、追跡期間が異なる試験を用いたメタ解析で治療必要数（number needed to treat：NNT）を計算することに注意は必要であるものの、脳心血管病死亡抑制に要するNNTは59であり、重篤な有害事象の増加を認めないことから、臨床的にも意義がある結果である。ただし、日本人を対象とした降圧目標を群間比較したJATOSとVALISHでは、統計学的な検出力不足が関係している可能性もあるが、140mmHg未満に降圧することによる複合脳心血管病イベント発症抑制は認められなかった。以上の結果より、自力で外来通院可能な健康状態にある75歳以上全般において、忍容性があれば140mmHg未満を目指す降圧を推奨する。

主要な結果を表CQ13-2にまとめた。これらの結果は、収縮期血圧140mmHg未満もしくはより低い降圧目標を設定したRCTに限定した解析

（ADVANCE<sup>1311</sup>を除いた解析）や、WeissらのSR<sup>485</sup>でhigh risk of biasとして除外されたWeiらのRCT<sup>502</sup>を除外した解析においても再現された。特に、WeiらのRCTを除外した解析では、複合脳心血管病イベントについても140mmHg未満への降圧によって有意に抑制されるという結果であった。

### 3) 併存疾患によって降圧目標は異なるか

併存疾患の有無により降圧目標を収縮期血圧140mmHg未満より緩徐あるいはさらに厳格にする必要性を検討するにあたり、まず140mmHg未満を推奨可能か検証した。140mmHg未満を推奨可能とする場合は、さらに130mmHg未満を推奨できるかを検証した。

少なくとも併存疾患にCKD（G3aまで）、糖尿病、脳卒中既往がある場合も140mmHg未満を推奨する。その他の併存疾患を含め、より低い降圧目標である130mmHg未満を目指すことが非高齢者で推奨されている場合でも、75歳以上については積極的に支持するエビデンスはない。ただし、忍容性があれば、有害事象に十分に注意しつつ、個別に薬剤数、薬剤間相互作用、薬剤費なども考慮したうえで、より低い血圧値（130mmHg未満）を目指すことを専門家の意見として提案する。以下、個別の併存疾患について解説する。

#### (1) CKD

CKD合併高齢高血圧患者について、今回のSRには、各RCTの登録/除外基準から、CKD G3a（eGFR 45-59mL/分/1.73m<sup>2</sup>）は多数含まれていると推定される（表CQ13-1）<sup>1312</sup>。実際に登録時のeGFRが明らかになっているRCTでのeGFR<60mL/分/



1.73m<sup>2</sup>の患者割合は、JATOSで63%、SPRINTで44%であり、eGFRの平均値については、ADVANCE、JATOS、SPRINT、SPS3で、66, 56, 63, 66mL/分/1.73m<sup>2</sup>であった。したがって、前項で推奨した高齢者高血圧における原則の降圧目標値を、少なくともG3aの患者に適応することは妥当である。ただし、G3bより進んだeGFR<45mL/分/1.73m<sup>2</sup>の患者群については、今回のSRの対象に含まれている割合は少ないと考えられるため、降圧目標を変える必要はないという推奨を示すことはできない。なお、75歳以上を対象に直接的にG3aより進行した患者群でのSRを行うことに適したRCTは存在しなかった。

### (2) 糖尿病

糖尿病合併高齢高血圧患者での降圧目標を一般の高齢者と変える必要があるかというCQに対して、収縮期血圧140mmHg未満の有効性を検証できるかSRを行った。75歳以上全般の降圧目標設定のためのSRに用いたRCTのうち、ADVANCE (75歳以上)<sup>1311)</sup>とVALISH (70歳以上)<sup>501)</sup>では糖尿病有無別のイベント発症の報告がある。ADVANCEは75歳以上群の平均年齢は77歳で実薬群の到達血圧が137mmHg、プラセボ群の到達血圧が144mmHgであった。VALISHは70-84歳が対象(平均年齢76歳)で、目標血圧について140mmHg未満と140-149mmHgを比較したRCTである。この2件のRCTによるSRでは、複合脳心血管病イベントに関して140mmHg未満においてオッズ比0.76 (95% CI 0.58-1.01, P=0.06)で、統計学的パワー不足が原因と考えられるがイベントが抑制される傾向にとどまった。ただし、140mmHgで抑制される傾向は一貫しており、75歳以上の糖尿病合併患者で降圧目標を変える必要はない。なお、高齢者において降圧目標として130mmHg未満を推奨できるエビデンスはない。

### (3) 脳卒中

WeissらのSR<sup>485)</sup>では脳卒中や一過性脳虚血発作の既往患者について、降圧目標の検討に利用できる脳卒中の二次予防に関する研究としてPROGRESS<sup>676)</sup>とSPS3<sup>466)</sup>をあげている。これらの試験対象者の平均年齢は65歳未満であるが対象者の年齢に上限はない。高齢者に特化した解析とはいえないが、このSRを基に、ACP/AAFP2017のガイドライン<sup>1295)</sup>では、

60歳以上の高血圧患者で脳卒中や一過性脳虚血発作既往がある場合、収縮期血圧140mmHg未満を降圧目標とすることを、中等度レベルのエビデンスに基づく弱い推奨としている。本CQでは、PROGRESSとSPS3の対象者年齢に上限設定がなかったことから、この推奨を75歳以上でもあてはまるとした。なお、高齢者において降圧目標として130mmHg未満を推奨できるエビデンスはない。

### (4) その他

心筋梗塞の既往、心不全の合併、抗血栓薬内服中などの患者背景の違いによって降圧目標が異なるか検証するために適した高齢者高血圧のエビデンスはないため、SRに基づく推奨決定はできない。

## 4) フレイル高齢者における降圧目標

フレイル高齢者については、HYVET<sup>1313)</sup>とSPRINT<sup>1294)</sup>の報告があり、フレイル高齢者で降圧目標を変える必要はないとする弱いエビデンスがある。しかしながら、フレイルの定義は複数あり、これら2つの試験でフレイルとされた患者の多くは、他の基準では頑健-プレフレイルに分類される可能性がある<sup>1314)</sup>。また、HYVETとSPRINTの積極降圧群で到達した血圧値も大きく異なる。現時点ではフレイル高齢者の降圧目標を設定するためのエビデンスは不十分であり、個別に判断することを提案する。

## 5) 要介護状態やエンドオブライフにある高齢者の降圧目標

要介護状態やエンドオブライフにある高齢者を対象とした高血圧治療の介入試験はないため、観察研究を参考とすることになるが、一般に血圧が低い患者群で生命予後不良とする報告が多い。しかしながら、降圧治療で血圧が低くなる患者は脳心血管病をすでに合併しているなどの理由で予後不良であるという可能性も高い(因果の逆転)。これらに基づいて、日本老年医学会による高齢者高血圧診療ガイドライン2017<sup>1290)</sup>では、要介護状態にある患者の降圧目標は個別に判断することを推奨している。また、降圧薬が処方されているエンドオブライフの高齢者においては、予後改善を目的とした降圧治療の適応ではなく、降圧薬の中止も積極的に検討する、としている。

## 第9章 認知症と高血圧

### POINT 9

1. 中年期の高血圧は、高齢期認知機能障害の危険因子であり、認知症予防の観点からも積極的に治療すべきである。
2. 高齢高血圧の降圧治療による認知症予防効果に関する結論は得られていないが、認知機能を悪化させる成績はなく、降圧薬治療は行う。
3. 認知機能障害や認知症合併高血圧に対する降圧治療の効果に関するエビデンスは少ないが、脳心血管病予防のため降圧治療は考慮する。

高血圧は、血管性認知症の危険因子であるが<sup>111, 1315-1317</sup>、アルツハイマー病も脳血管障害や脳微小血管病の合併が多く認められ<sup>1315-1317</sup>、高血圧との関連性が報告されている<sup>111, 1315-1317</sup>。

### 1. 血圧と認知機能・認知症

高血圧は、脳血管の構造的、機能的な異常をきたすが、血圧の認知機能、認知症との関係は、年齢、高血圧の罹患期間、降圧薬などさまざまな要因が関係して複雑である<sup>1315, 1318</sup>。特に年齢の影響は大きく、若年期の高血圧は中年期の認知機能低下と<sup>1319</sup>、中年期の高血圧は高齢期の認知機能低下の危険因子になることが多くの観察研究で知られている<sup>25, 111, 1315-1317</sup>。

修正可能因子の認知症への影響をみた2011年の研究では、中年期高血圧の認知症への人口寄与危険度は約8%と報告されている<sup>1320</sup>。一方、2017年に英国のNational Institute for Health and Care Excellence (NICE) と米国のNational Institute of Health (NIH) のデータを基に算出した高血圧の認知症発症に対する補正後の人口寄与危険割合は2.0%であった<sup>1321</sup>。この研究では、中年期の高血圧は認知症の危険因子であったが、65歳以上の高齢期では危険因子として

算出されていない<sup>1321</sup>。久山町研究でも、中年期の高血圧は血管性認知症の強い危険因子であり<sup>25</sup>、中年期の高血圧は認知症予防の観点からも、積極的に治療するべきである<sup>111, 1315-1317</sup>。

一方、高齢期における認知症と血圧との関係は一定せず、高血圧のみならず、低血圧も認知症と関連すると報告されている<sup>1322, 1323</sup>。高齢期の血圧と認知機能との関連が一定しない原因として、中年期の血圧と高齢期の血圧との交互作用が影響するとの報告がある<sup>1317, 1324</sup>。中年期に高血圧が存在した場合は、高齢期には血圧低値が認知機能低下や脳萎縮と関連したと報告されている<sup>1317, 1324</sup>。中年期に高血圧がなかった者ではこのような関係は認められなかった。

さらに、血圧変動の異常が認知機能低下や軽度認知機能低下と関連することも示されており、起立性低血圧<sup>1325</sup>や、血圧の日差変動の増加が認知機能低下や認知症発症と関連していることがわが国の大迫研究<sup>202</sup>や久山町研究<sup>57</sup>において報告されている。

### 2. 降圧薬治療と認知機能、認知症予防

降圧薬治療が高齢高血圧の認知症の予防や認知機能保持につながるか否かはCQ14に示している。長期前向き観察研究のメタ解析では、高齢期高血圧の降圧治療による認知機能低下に対しては効果が認められていない<sup>1326</sup>。脳卒中の既往のない高齢高血圧患者を対象としたプラセボ対照のランダム化比較試験(RCT)のメタ解析では、有意な認知機能低下抑制効果が示されている<sup>1327</sup>。一方、脳卒中患者や脳心血管病既往者など高リスク患者を対象としたプラセボ対照のRCTのメタ解析では、有意な効果は得られていない<sup>1328</sup>。

認知症の発症抑制に関しては、観察研究のメタ解析では認められている<sup>1326</sup>が、脳卒中の既往のない高齢高血圧患者を対象としたプラセボ対照のRCTの

メタ解析では、有意な認知症発症抑制効果は認められていない<sup>1327)</sup>。70-79歳を対象として、高血圧を含む厳格な脳心血管危険因子管理の有用性を6年間にわたって追跡したpreDIVA試験でも、厳格群と通常治療群で、認知症の発症率に差はなかった<sup>1329)</sup>。

降圧薬の比較で、レニン-アンジオテンシン(RA)系阻害薬の有効性を示す報告がある。コホート研究のメタ解析では、ARB、ACE阻害薬いずれも有意に認知症発症抑制作用が認められている<sup>1330)</sup>。しかし、RCTではARB、ACE阻害薬いずれも認知症抑制効果は認められていない<sup>1330)</sup>。ARBでは、エピソード記憶の改善効果があるが、他の降圧薬では効果を示さないとする別のメタ解析もある<sup>1331)</sup>。別の15研究のメタ解析では、利尿薬の使用が認知症リスクの低下と関連していたと報告されており<sup>1332)</sup>、一定しない。

認知症の発症率が低いことから、認知症の発症抑制を証明するには多数例、長期間の観察が必要である<sup>1321)</sup>。また、認知症には多くの要因が関連していることが、ほとんどの研究で結論が得られない理由と考えられる<sup>1321)</sup>。

したがって、降圧薬治療が高齢高血圧患者の認知症を予防したり認知機能を保持するという確固たるエビデンスはない。しかし、認知症のない高齢高血圧の治療が認知機能を悪化させるとする成績はなく、降圧薬治療は行うべきと考えられる<sup>111)</sup>。

### 3. 認知機能低下者における高血圧治療

認知機能低下を合併した高血圧患者に対する降圧治療の有効性に関しては、エビデンスは少ない。軽度認知機能障害(MCI)から認知症への進展リスクをみた2件のメタ解析では、いずれも高血圧は有意な進展をもたらす危険因子ではなかった<sup>1333, 1334)</sup>。しかし、中国の横断研究において、MCIの頻度が高血圧患者では高いが、降圧治療を受けている者、血圧がコントロールされている者では有意に低かった<sup>1335)</sup>。高血圧の治療がMCIからアルツハイマー病への進展を抑制することを示す観察研究がある<sup>1336)</sup>。また、銀

杏葉茶の認知機能への効果をみた試験でベースライン時にMCIを有していた例のサブ解析において、利尿薬服用者では認知症への進展が有意に少なかった<sup>1337)</sup>。降圧薬を服用中のMCI患者の観察研究において、中枢移行特性のあるACE阻害薬、ARB服用者で認知症への進展率が有意に低く、認知機能の低下も抑制されていた<sup>1338)</sup>。MCIを合併した高血圧患者では、エビデンスは少ないが、高血圧を含む動脈硬化危険因子の積極的なコントロールは考慮すべきであると考えられる。

認知症合併高血圧患者に関しては、その約7割が降圧薬を内服しているという報告がある<sup>1339)</sup>。認知症、特にアルツハイマー病を伴う高血圧患者の降圧治療の認知機能への影響を検討した成績は多くない。アルツハイマー病患者に対して、降圧薬を含む動脈硬化危険因子のコントロールにより認知機能低下が抑制されたと報告されている<sup>1340)</sup>。アルツハイマー病患者の観察研究において、降圧薬服用者は非服用者に比較して認知機能低下が少なかった<sup>1341)</sup>。わが国で行われた臨床試験では、RA系阻害薬によりアルツハイマー病患者の認知機能低下が抑制されたと報告されている<sup>1342-1344)</sup>。

認知症合併高血圧患者の至適血圧レベルに関するエビデンスは少ないが、MCIとアルツハイマー病患者を対象とした観察研究において、降圧薬服用例では昼間の血圧低値群(昼間収縮期血圧 $\leq 128$ mmHg)で認知機能の低下が有意に促進されていた<sup>1345)</sup>。過降圧に伴う脳灌流の低下が、認知機能低下をきたす可能性が示されているが<sup>1346, 1347)</sup>、降圧薬治療を中止しても認知機能に改善は認められなかった<sup>1348)</sup>。SPRINTのサブ解析SPRINT-MINDでは、厳格降圧群でMCIの発症が有意に抑制され、厳格な降圧の有効性が示された<sup>1349)</sup>。しかし、この結果を認知症患者の降圧目標に当てはめることはできない。

現時点では、認知症患者では、過剰降圧やアドヒアランスに注意を払い、脳心血管病予防のため降圧薬治療を考慮すべきと考える。



## CQ14

# 降圧薬治療は高齢高血圧患者の認知機能の保持に有効か？

▶ 降圧薬治療が高齢高血圧患者の認知機能を保持することが示唆されるが、確固たるエビデンスはない。降圧薬治療が認知機能に悪影響を示したという報告はない。

推奨の強さ

推奨なし

エビデンスの強さ

C

### エビデンスの総括

長期縦断観察研究のメタ解析において、降圧薬服用者では認知症の発症リスクが低いことが示されているが、認知機能障害の発生や認知機能低下に対する影響はなかった。脳血管障害の既往のない高血圧患者を対象としたプラセボ対照ランダム化比較試験(RCT)のメタ解析では、降圧薬投与は認知機能を有意に改善したが、脳血管障害既往者を含むメタ解析では有意な効果は認められていない。またプラセボ対照 RCT のメタ解析では、降圧薬による認知症発症抑制効果は示されていない。

### 解 説

#### 1) 長期縦断観察研究

2017 年に前向き長期縦断観察研究 10 件を対象としたメタ解析が報告されている<sup>1326)</sup>。認知症の発症をみた 6 研究において降圧薬服用者は認知症発症リスクが低いことが示されている(相対リスク[RR] 0.86, 95%信頼区間[CI] 0.75-0.99, P=0.033)一方、降圧薬治療はアルツハイマー病の発症抑制には効果がなかった(RR 0.83, 95% CI 0.64-1.07, P=0.15)。また、認知機能障害の発症をみた 2 研究(RR 1.11, 95% CI 0.86-1.43, P=0.415)、認知機能低下を調べた 4 研究(RR 0.89, 95% CI 0.57-1.38, P=0.60)においても、降圧薬服用は認知機能低下予防の効果がなかった<sup>1326)</sup>。

#### 2) RCT : 認知機能

脳血管障害の既往のない高血圧患者を対象として降圧薬治療の認知機能への効果を調べたメタ解析が 2013 年に報告されている<sup>1327)</sup>。プラセボ対照の RCT 7 件および降圧薬間の効果を比較した RCT 12 件を合わせたメタ解析では、降圧薬投与は降圧薬クラスにかかわらずベースラインからの全般的な認知機能を有意に改善した<sup>1327)</sup>。プラセボを対照とした RCT 7 件のみでも同様の効果が認められている。降圧薬による認知機能の改善は、言語機能を除く、執行機能、即時記憶、エピソード記憶、処理速度、注意機能のすべてにおいて認められている。また Mini-Mental State Examination (MMSE) を指標とした RCT 3 件の解析でも同様の結果であった<sup>1327)</sup>。

脳血管障害例を対象者に含むプラセボ対照 RCT のメタ解析では、認知機能障害への効果をみた 8 試験で降圧薬治療の効果は認められていない(オッズ比[OR] 0.97, 95% CI 0.92-1.03, P=0.34)<sup>1328)</sup>。同様に認知機能低下をみた 6 試験でも、効果は認められなかった(OR 0.97, 95% CI 0.92-1.01, P=0.17)<sup>1328)</sup>。

厳格降圧と通常降圧を比較した 7 件の RCT を対象としたメタ解析では、厳格降圧による認知機能への悪影響はないことが報告されている<sup>485)</sup>。

#### 3) RCT : 認知症発症

脳血管障害の既往のない高血圧患者を対象とした 2013 年のメタ解析では、プラセボ対照の RCT 4 件において全認知症発症に対して降圧薬治療の有意な抑制効果は認められなかった(OR 0.89, 95% CI 0.74-1.07)<sup>1327)</sup>。



脳血管障害例を対象者に含むプラセボ対照 RCT のメタ解析では、認知症病型別の効果を検討している<sup>1328)</sup>。血管性認知症の発症をみた RCT 3 件において降圧薬治療は血管性認知症の発症を抑制した (OR 0.76, 95% CI 0.57-1.00,  $P=0.05$ )。しかし、これは PROGRESS の寄与が大きく、その内容は脳卒中再発に伴う認知症の発症抑制であった。一方、アルツハイマー病の発症をみた RCT 2 件では効果がなかった (OR 0.79, 95% CI 0.53-1.18,  $P=0.25$ )。

厳格降圧は認知症発症に対しても、通常降圧に比較して悪影響は認められていない<sup>485)</sup>。SPRINT-MIND では、厳格降圧群で軽度認知機能障害 (MCI)

の発症が抑制された<sup>1349)</sup>。

以上、一部に有益性を示す成績は存在するものの、高齢高血圧患者に対する降圧治療が認知機能保持効果を有することを示す確固としたエビデンスはない。これらの臨床試験には統計学的検出力不足、不十分な追跡期間、不適切な認知症評価法などの方法論的な問題が存在する<sup>111)</sup>。降圧薬治療が高齢高血圧患者において認知症発症や認知機能に悪影響を示した成績はなく、脳心血管イベントをはじめとする他の合併症の予防のために、一般の高齢高血圧患者に準じた降圧薬治療は行うべきである。

## Q7 認知症合併高齢高血圧患者において、降圧薬を中止、減量する有用性はあるか？

- 降圧薬を中止、減量すべき血圧値を設定できる根拠は乏しい。降圧薬により低下しすぎた血圧が認知機能に悪影響を与える可能性も否定できず、高齢者の降圧目標値を大きく下回らないように降圧薬を調整する。

### 解 説

高齢者では脳血流の自動調節能障害により、血圧低下が容易に脳血流を低下させ、認知症患者の認知機能をさらに悪化させることが懸念される。平均年齢 79 歳の認知症もしくは軽度認知機能障害 (MCI) を有する高齢者 172 例を対象に血圧と認知機能の変化を評価した観察研究があるが、この研究では自由行動下血圧測定 (ABPM) で昼間 (9-21 時) の収縮期血圧で 3 分位に分けて解析した結果、低値群 (128 mmHg 以下) において、中間群 (129-144 mmHg)、高値群 (145 mmHg 以上) と比べて 9 ヶ月後の Mini-Mental State Examination (MMSE) の点数が有意に減少した<sup>1345)</sup>。この血圧低値と認知機能障害進行という関係は降圧薬を内服している高齢者のみで認められた。診察室血圧は MMSE の点数減少と有意な相関を認めなかった。

75 歳以上の MMSE 21-27 点の MCI で、重篤な脳

心血管病のない降圧薬内服中の高血圧患者 385 例を対象に、降圧薬の中止群と継続群にランダムに割り付け、16 週間後の認知機能を比較した試験では、降圧薬中止群で血圧は 148.8/82.3 mmHg から 5.4/1.3 mmHg 上昇、降圧薬継続群で 147.0/80.0 mmHg から 2.0/1.3 mmHg 低下したが、降圧薬の中止による認知機能の改善は認められなかった<sup>1348)</sup>。同試験では MRI pCASL 法で脳血流量も評価しているが、16 週後の脳血流量は降圧薬継続群と降圧薬中止群で差を認めなかった<sup>1350)</sup>。一方で、起立性低血圧の改善については per protocol 解析において降圧薬中止群で 61%、継続群で 38% と、降圧薬中止群で改善が多く認められた<sup>1351)</sup>。降圧薬により低下しすぎた血圧が認知機能に悪影響を与える可能性は否定できず、高齢者の降圧目標値を大きく下回らないように、また ABPM や家庭血圧なども参考にして降圧薬を調整することが重要である。

## 第 10 章 女性の高血圧

### POINT 10

1. 妊娠時に高血圧（140/90mmHg 以上）を認めた場合、妊娠高血圧症候群とする。妊娠高血圧症候群は妊娠高血圧腎症、妊娠高血圧、加重型妊娠高血圧腎症、高血圧合併妊娠に分類される。
2. 妊娠 20 週未満の高血圧（高血圧合併妊娠）では第一選択薬としてメチルドパ、ラベタロール、を推奨する。20 週以降ではニフェジピンも使用可能である。他に選択する薬剤がなくニフェジピンを妊娠 20 週未満で使用する場合は、十分な説明と同意のうえで使用する。
3. 妊娠高血圧では、上記 3 剤にヒドララジンを加えた 4 剤が第一選択薬となる。  
ニフェジピンは、すべての剤形で（20 週以降の妊婦に対し）有益性投与となっているが、長時間作用型の使用が基本となり、カプセル製剤の舌下は行わない。
4. 妊娠高血圧では収縮期血圧  $\geq 180$ mmHg あるいは拡張期血圧  $\geq 120$ mmHg が認められた場合に速やかに降圧治療を開始する。  
緊急に降圧が必要と考えられる場合は静注薬（ニカルジピン、ニトログリセリン、ヒドララジン）を用いる。
5. 子癇もしくは子癇の懸念がある場合は  $MgSO_4$  経静脈投与する。
6. 妊婦に対しては ACE 阻害薬、ARB、直接的レニン阻害薬は使用しない。

この章の主たる目的は現在わが国で妊娠する女性の平均年齢が高くなりつつあることから、高血圧患者をみる機会の多い内科系医師に広く妊娠高血圧の治療方針を理解していただくことにある。

わが国では人口の高齢化が急速に進行しており、妊婦も決して例外ではない。現在妊婦の出産年齢は平均で 32 歳になっており、合併症妊娠とされている高血圧や糖尿病を有する妊婦も少しずつ増加してお

り、さまざまな危険性が母児ともに大きいことも十分に説明する必要がある。高血圧管理においては、最近ではレニン-アンジオテンシン (RA) 系阻害薬が用いられることが多いが、RA 系阻害薬服用中は必ず妊娠を避けることを繰り返し説明しておくことも重要である。

本章は現在世界各国の高血圧学会あるいは産科関連学会で出されているガイドラインを参考に<sup>1352)</sup>、わが国の現状に即した形で作成した。

### 1. 妊娠と関連した高血圧

妊娠と関連した高血圧については表 10-1 に示すように、2018 年に日本妊娠高血圧学会と日本産科婦人科学会によってまとめられている<sup>1353)</sup>。妊娠高血圧症候群 (hypertensive disorders of pregnancy : HDP) は 4 つの病型に分類されている。本章では妊娠高血圧と高血圧合併妊娠について述べる。

妊娠高血圧は妊娠 20 週以降に初めて収縮期血圧 140mmHg もしくは拡張期血圧 90mmHg 以上になり、かつそれが分娩後 12 週までに正常に復する場合とされている。正常の妊娠中の血圧は妊娠直後から下降しはじめ、20 週を過ぎるころに少しずつ上昇し、分娩が近くなる 35 週ころにはほぼ妊娠前の血圧に復するとされている。このような変化は家庭血圧測定もほぼ同様であると報告されている<sup>1354, 1355)</sup>。一般に HDP では 20 週より血圧の上昇がみられる。

最近、HDP の病態が急速に解明されてきている。従来はさまざまな学説が提唱されてきたが、現時点では胎盤形成時に何らかの原因で血管の形成不全が起これ、そこからいくつかのサイトカインやチロシンキナーゼが母体の血中に放出されることより血圧が上昇することが病態の中心であると考えられている。それらのなかで可溶性 fms 様チロシンキナーゼ 1 (sFlt-1) が注目され、さらに sFlt/placental growth

表10-1 妊娠高血圧症候群 (HDP) の定義および分類 (日本妊娠高血圧学会, 日本産科婦人科学会, 2018)

## 1. 名称

和文名称 “妊娠高血圧症候群”

英文名称 “hypertensive disorders of pregnancy (HDP)”

## 2. 定義

妊娠時に高血圧を認めた場合、妊娠高血圧症候群とする。妊娠高血圧症候群は妊娠高血圧腎症、妊娠高血圧、加重型妊娠高血圧腎症、高血圧合併妊娠に分類される。

## 血圧測定法:

- 5分以上の安静後、上腕に巻いたカフが心臓の高さにあることを確認し、座位で1-2分間隔にて2回血圧を測定し、その平均値をとる。  
2回目の測定値が5 mmHg以上変化する場合は、安定するまで数回測定する。測定の30分以内にはカフェイン摂取や喫煙を禁止する。
- 初回の測定時には左右の上腕で測定し、10 mmHg以上異なる場合には高いほうを採用する。
- 測定機器は水銀血圧計と同程度の精度を有する自動血圧計とする。

蛋白尿:蛋白尿 (300mg/日以上もしくは、随時尿で蛋白尿/クレアチニン比が $\geq 0.3$  mg/mg・Cr以上)

## 3. 症候による亜分類

## ① 重症について

次のいずれかに該当するものを重症と規定する。なお、軽症という用語は高リスクでない妊娠高血圧症候群と誤解されるため、原則用いない。

- 妊娠高血圧腎症・妊娠高血圧・加重型妊娠高血圧腎症・高血圧合併妊娠において、血圧が次のいずれかに該当する場合  
収縮期血圧  $\geq 160$  mmHg 拡張期血圧  $\geq 110$  mmHg
- 妊娠高血圧腎症・加重型妊娠高血圧腎症において、母体の臓器障害または子宮胎盤機能不全を認める場合  
\*蛋白尿の多寡による重症分類は行わない。

## 4. 病型分類

## ① 妊娠高血圧腎症 (preeclampsia:PE)

- 妊娠20週以降に初めて高血圧を発症し、かつ、蛋白尿を伴うもので、分娩後12週までに正常に復する場合
- 妊娠20週以降に初めて発症した高血圧で、蛋白尿を認めなくても以下のいずれかを認める場合で、分娩後12週までに正常に復する場合
  - 基礎疾患のない肝機能障害 (肝酵素上昇 [ALTもしくはAST  $> 40$  IU/L], 治療に反応せず他の診断がつかない重度の持続する右季肋部もしくは心窩部痛)
  - 進行性の腎障害 (血清クレアチニン  $> 1.0$  mg/dL, 他の腎疾患は否定)
  - 脳卒中, 神経障害 (間代性痙攣, 子癇, 視野障害, 一次性頭痛を除く頭痛など)
  - 血液凝固障害 (HDPに伴う血小板減少 [ $< 15$  万/ $\mu$ L], 血管内凝固症候群, 溶血)
- 妊娠20週以降に初めて発症した高血圧で、蛋白尿を認めなくても子宮胎盤機能不全 (胎児発育不全 [FGR], 臍帯動脈血流波形異常, 死産) を伴う場合

## ② 妊娠高血圧 (gestational hypertension:GH)

妊娠20週以降に初めて高血圧を発症し、分娩後12週までに正常に復する場合で、かつ妊娠高血圧腎症の定義に当てはまらないもの

## ③ 加重型妊娠高血圧腎症 (superimposed preeclampsia:SPE)

- 高血圧が妊娠前あるいは妊娠20週までに存在し、妊娠20週以降に蛋白尿、もしくは基礎疾患のない肝腎機能障害、脳卒中、神経障害、血液凝固障害のいずれかを伴う場合
- 高血圧と蛋白尿が妊娠前あるいは妊娠20週までに存在し、妊娠20週以降にいずれかまたは両症状が増悪する場合
- 蛋白尿のみを呈する腎疾患が妊娠前あるいは妊娠20週までに存在し、妊娠20週以降に高血圧が発症する場合
- 高血圧が妊娠前あるいは妊娠20週までに存在し、妊娠20週以降に子宮胎盤機能不全を伴う場合

## ④ 高血圧合併妊娠 (chronic hypertension:CH)

高血圧が妊娠前あるいは妊娠20週までに存在し、加重型妊娠高血圧腎症を発症していない場合

## 付 記

## 1. 妊娠蛋白尿

妊娠20週以降に初めて蛋白尿が指摘され、分娩後12週までに消失した場合をいうが、病型分類には含めない。

## 2. 高血圧の診断

白衣・仮面高血圧など、診察室での血圧は本来の血圧を反映していないことがある。特に、高血圧合併妊娠などでは、家庭血圧測定あるいは自由行動下血圧測定を行い、白衣・仮面高血圧の診断およびその他の偶発合併症の鑑別診断を行う。

## 3. 関連疾患

## ① 子癇 (eclampsia)

妊娠20週以降に初めて痙攣発作を起こし、てんかんや二次性痙攣が否定されるものをいう。痙攣発作の起こった時期によって、妊娠子癇・分娩子癇・産褥子癇と称する。子癇は大脳皮質での可逆的な血管原性浮腫による痙攣発作と考えられているが、後頭葉や脳幹などにも浮腫をきたし、各種の中枢神経障害を呈することがある。

## ② HDPに関連する中枢神経障害

皮質盲, 可逆性白質脳症 (posterior reversible encephalopathy syndrome: PRES), 高血圧に伴う脳出血および脳血管攣縮などが含まれる。

## ③ HELLP症候群

妊娠中・分娩時・産褥時に溶血所見 (LDH高値), 肝機能障害 (AST高値), 血小板数減少を同時に伴い、他の偶発合併症によるものではない



いものをいい、いずれかの症候のみを認める場合は、HELLP症候群とは記載しない。

HELLP症候群の診断はSibaiの診断基準\*に従うものとする。

#### ④ 肺水腫

HDPでは血管内皮機能障害から血管透過性が亢進し、しばしば浮腫をきたす。重症例では、浮腫のみでなく肺水腫を呈する。

#### ⑤ 周産期心筋症

心疾患の既往のなかった女性が、妊娠・産褥期に突然心不全を発症し、重症例では死亡に至る疾患である。HDPは重要な危険因子となる。

\* 溶血: 血清間接ビリルビン値>1.2mg/dL, 血清LDH>600 IU/L, 病的赤血球の出現

肝機能: 血清AST (GOT)>70 IU/L, 血清LDH>600 IU/L

血小板数減少: 血小板数<10万/mm<sup>3</sup>

(文献1353より改変して作表)

factor (PlGF) 比が高い状態がHDPの診断に有効であると報告されている<sup>1356)</sup>。

## 1) 診断

外来血圧、家庭血圧、24時間自由行動下血圧測定 (ABPM) に関して、妊婦でも多くの報告が行われている。家庭血圧、ABPMに関しては、一般の高血圧と同様で、HDPの早期発見に役立つとする報告もあることより<sup>1357-1360)</sup>、外来血圧に加えて参考にするが、現時点での診断はあくまでも外来血圧基準に沿って行うのが原則である。

しかし、HDPでも一般の高血圧と同様に白衣高血圧や仮面高血圧が存在することから、妊娠中の家庭血圧は一般に用いられている診断基準に準じて135/85mmHgを超えた場合に高血圧と診断する。これにより白衣高血圧や仮面高血圧を除外する。家庭血圧は妊娠20週で102/60mmHg、30週で130/80mmHg、38-39週で110/68mmHg、40週で126/80mmHgとの報告もある<sup>1361)</sup>。

## 2) 治療

HDPの根本的治療は妊娠の中断であることと、妊娠高血圧の降圧療法に関してはまず母体保護を第一に優先すること、以上の2点をまず念頭に置き、患者に説明したうえで妊娠高血圧に対応することが求められ、産科医との密接な連携が重要である。とくに妊娠20週以降は児の娩出も含め産科医にゆだねることが好ましい。

産科領域では単に高血圧の治療のみならず、どのような血圧の推移から妊娠高血圧腎症に発展していくのかが問題とされていることも認識しておくことが重要である<sup>1362)</sup>。

妊娠高血圧では、重症度が高くなると母体の臓器障害を招きうる。一方で、過度な血圧低下は胎児胎盤循環の低下から胎児機能不全を招く恐れがある。しかし妊娠高血圧における明確な治療開始レベルは設定されていないのが現状である。

Cochrane Libraryの2014年のシステマティックレビューでは、母体死亡、子癇、蛋白尿、母体副作用、子癇前症への進展、帝王切開、胎児/新生児死、早産 (<37週)、低出生体重、新生児治療室 (SCBU) 入院のすべての項目について、降圧薬の使用による有意な影響はないことが示されている<sup>1363)</sup>。今回再検討を行ったが、結果はほぼ同様であった。以上より、少なくとも妊娠高血圧 (SBP<160mmHgかつDBP<110mmHg) では降圧治療の有効性は少ないと考えられる。なお、最近報告されたCHIPS<sup>1364)</sup>では非重症例の妊婦の拡張期血圧の降圧目標を100mmHgと85mmHgに分けてみたところ、母体死亡を含む妊娠関連の合併症および新生児の集中管理室入院などすべての面での差がなかったとしている。しかし、母体の高血圧の重症化への進展は85mmHg降圧目標群で有意に防ぐことができており、これはこの試験の参加者の50%以上が高血圧合併妊娠であったことに注目すべきと考えられる。

また、通常の高血圧治療で行われる生活習慣の改善、特に減塩についてはCQ15を参照いただき、それ以外の栄養や減量に関しては他の疾患—肥満、糖尿病、脂質異常症—がある場合も考慮したうえで慎重に行う必要がある<sup>1365, 1366)</sup>。

### (1) 高血圧合併妊娠

高血圧合併妊娠ではどのような降圧治療を行うのか、また降圧目標をどこに置くのかはエビデンスになる十分な成績が示されていないので今後の課題と



される。最近報告されたメタ解析では、高血圧合併妊娠において妊娠高血圧腎症の発症が 8 倍以上となる可能性が示唆されている<sup>1367, 1368</sup>。

## (2) 重症高血圧

重症高血圧では脳血管、心、腎などの母体臓器障害を防ぐための速やかな降圧治療が必要である<sup>1369</sup>。そのため現時点では妊娠高血圧に対する降圧薬療法の適応は重症高血圧の基準を超える場合と考えるのが妥当である。なお、胎児が未熟な時期に降圧治療を続けながら妊娠期間の延長を図ることは、母体の危険を回避しつつ児の予後改善が得られるとの成績もあるものの、必ずしも確立したエビデンスといえるだけのデータ数ではないと考えられる<sup>1370</sup>。

また、具体的な薬物療法の開始基準については、収縮期血圧は 160–170 mmHg、拡張期血圧は 105–110 mmHg とわずかながら提唱者により差がある<sup>1368, 1371</sup>。ただし、子癇発症の前駆症状がある場合は速やかな薬物療法が必要である<sup>1372</sup>。

## (3) 緊急症

妊婦あるいは産褥女性に収縮期血圧  $\geq 180$  mmHg あるいは拡張期血圧  $\geq 120$  mmHg が認められた場合は高血圧緊急症と診断し、ただちに降圧薬を開始し、迅速に目標血圧まで降圧する。

## 3) 降圧薬療法の降圧目標

重症高血圧の降圧目標は 160/110 mmHg 未満とされており、どこまで降圧するかは母体および児の状況から判断すべきで、産科医との密接な連携が求められる。

## 4) 降圧薬選択

第一選択の経口降圧薬にはメチルドパ、ラベタロール、ニフェジピン（妊娠 20 週以降）を用いる。選択に際しては後に述べる降圧薬の特徴と副作用を考慮し、患者にあった選択を行う。また、2 剤を併用する場合、メチルドパとラベタロールは交感神経抑制薬であり、ヒドララジンと徐放性ニフェジピンは血管拡張薬に分類されており、異なる降圧作用機序の組合せが望ましく、妊娠 20 週未満（高血圧合併妊娠）ではメチルドパとヒドララジン、あるいはラベタロールとヒドララジンの組合せが推奨される。妊娠 20 週

以降（妊娠高血圧）では、交感神経抑制薬（メチルドパ、ラベタロール）のいずれかと、血管拡張薬（ヒドララジン、ニフェジピン）のいずれかの単剤もしくは併用が推奨される。

静注薬は、ニカルジピン、ニトログリセリン、ヒドララジンを用いる。静注薬による降圧は、経口薬で降圧が不良である場合や、分娩時の緊急性高血圧に用いる。その場合、児の状態に留意し、胎児心拍モニタリングを行う。

## 5) 各種降圧薬

### (1) メチルドパ

中枢性交感神経抑制薬で現在でも HDP の治療にもっともよく用いられている降圧薬である<sup>1373–1375</sup>。明確なエビデンスはないが、40 年以上にわたり使用されており、母体および児にほとんど重篤な副作用の報告がされていない。一般的な副作用としては眠気、口渇感、全身倦怠感、溶血性貧血、肝障害などがあげられている。

### (2) Ca 拮抗薬

Ca 拮抗薬は、わが国では妊婦または妊娠している可能性のある婦人に対して、妊娠 20 週以降のニフェジピン使用以外は添付文書上禁忌とされている。ニフェジピン以外の Ca 拮抗薬を用いるときには、エビデンスが不十分でガイドラインで推奨されていないが、病態上、他剤での降圧が困難で、母児の危険性が高い状況では使用はやむを得ない旨を十分に説明し、適切なインフォームド・コンセントを取ったうえで医師の判断と責任の下で用いることを検討してもよい。少なくとも Ca 拮抗薬の安全性に関しては、20 週以降の妊婦および新生児に関して問題が少ないと考えられる<sup>1376</sup>。

### (3) $\beta$ 遮断薬

$\alpha_1\beta$  遮断薬のラベタロールは欧米諸国では比較的良好に用いられており、少なくとも安全性の面では大きな問題はないと思われる。さらにヒドララジンと比較しておもに母体への副作用の面で優れていることがメタ解析で示されている<sup>1377</sup>。

$\beta$  遮断薬のほとんどが妊婦には添付文書で禁忌とされているので、やむを得ず他の  $\beta$  遮断薬を使用するときには、ニフェジピン以外の Ca 拮抗薬の場合

表10-2 授乳期間に服用可能と考えられる降圧薬

	一般名	妊娠と薬情報センターの評価	LactMed (米国国立衛生研究所)の評価	RID(%)*
Ca拮抗薬	ニフェジピン	可能	可能	1.9
	ニカルジピン	可能	可能	0.07
	アムロジピン	可能	可能	1.4
	ジルチアゼム	可能	可能	0.87
$\alpha\beta$ 遮断薬	ラベタロール	可能	可能だが、早産児では他の薬剤推奨	0.2-0.6
$\beta$ 遮断薬	プロプラノロール		可能	0.28
中枢作動薬	メチルドパ	可能	可能	0.11
血管拡張薬	ヒドララジン	可能	可能	
ACE阻害薬	カプトプリル	可能	可能	0.02
	エナラプリル	可能	可能	0.17

\* 相対授乳摂取量(RID): 10%以下であれば授乳可能であり, 1%以下ではまず問題にならないとされる  
 "LactMed" は北米を中心として利用されているウェブサイトです, 参考になる。

と同様, 厳格な説明とインフォームド・コンセントが必須である。

#### (4) ヒドララジン

血管拡張薬で, 一般には副作用が多く通常は高血圧の治療薬としてはほとんど使用されていない。現在でも比較的多くの産科医が使用している現状があることも考慮したが, 最近報告されたメタ解析では, あらゆる面においてラベタロールよりも HDP の降圧薬としては劣ることが報告されている<sup>1377)</sup>。

#### (5) 利尿薬

利尿薬については, 妊娠高血圧腎症の病態である血液濃縮・循環血漿量低下を悪化させて胎盤血流量が低下する可能性が高い。したがって, 妊娠高血圧腎症の患者には, 肺水腫や心不全徴候がない限り原則として利尿薬を使用しない。なお, 妊娠前より降圧利尿薬を服用している場合は継続しても胎盤血流量が大きく減ることは少ないとされている<sup>1352)</sup>。

#### (6) $\alpha$ 遮断薬

$\alpha$ 遮断薬の添付文書では, 妊娠または妊娠している可能性のある女性に禁忌とされていない。しかし, 一般的にはほとんど使用されておらず, 推奨されない。わずかに褐色細胞腫を合併した妊婦に使用したとの報告があるにすぎない<sup>1378)</sup>。

#### (7) RA系阻害薬

RA系阻害薬は, 現在わが国ではACE阻害薬, ARB, 直接的レニン阻害薬(DRI)の3つがある。

ACE阻害薬は妊娠中に服用すると羊水過少症, 催奇性や腎の形成不全が起こることが報告されており禁忌とされている<sup>1379, 1380)</sup>。最近では必ずしもそうではないという報告もあるが<sup>1381)</sup>, 現時点では妊娠中の使用は避けるべきであり, 安全性の立場から禁忌とする<sup>1382)</sup>。服用している場合には妊娠が判明した時点で中止すべきである<sup>1383)</sup>。またRA系阻害薬を服用している女性が妊娠した場合はわが国では国立成育医療研究センター妊娠と薬情報センター<sup>1384)</sup>がその相談の窓口として開かれているので相談されることを勧める。

#### (8) 硫酸マグネシウム(MgSO<sub>4</sub>)

降圧薬ではないが子癇治療薬MgSO<sub>4</sub>は軽い降圧作用を有する。また, 子癇の切迫症状を有する重症の妊娠高血圧腎症患者では子癇発症予防効果も証明されており<sup>1385)</sup>, 分娩誘導を行うときや産褥後24時間など子癇発症のリスクの高い状況で広く使用されている。また, 子癇予防としての使用も現在認められるようになった。使用法は, マグセント®(100mL中, 硫酸マグネシウム水和物10g)を用いる場合, 初回量として, 40mL(硫酸マグネシウム水和物として4g)を20分以上かけて静脈内投与した後, 毎時10mL(1g)より持続静脈内投与を行う。症状に応じて毎時5mL(0.5g)ずつ増量し, 最大投与量は毎時20mL(2g)までとする。本剤は初回量投与の場合を除いて, 持続注入ポンプを用いて投与する。

なお、Ca拮抗薬の作用を増強し、ニカルジピンなどと併用すると過剰な降圧をきたすことがあるので注意を要する。

## 6) 分娩直後の注意点

HDPは、通常、妊娠が終結すると軽快すると考えられている。しかし、重症・早発型HDPではただちに症状が改善しない、また、分娩直後-48時間後に子癇やhemolysis, elevated liver enzymes and low platelets counts (HELLP)症候群の発症が多くみられ、重症HDPでは、特に分娩後3日間は嚴重な血圧管理が必要である。

## 7) 授乳期間に服用可能と考えられる降圧薬

授乳に関してわが国では国立成育医療研究センターの妊娠と薬情報センター<sup>1384)</sup>がその相談の窓口として開かれているので、相談されることを勧める。また、小児科医ともしっかりとした連携を取ることが求められる。ここでは最近の知見および現在一般に用いられている評価を基に表10-2を作成した。

# 2. 更年期の血圧

女性の死因では脳心血管病が癌よりも多い<sup>1386, 1387)</sup>。更年期には、中心性肥満、総コレステロール値上昇、HDLコレステロール値低下などの動脈硬化危険因子が集簇し、血圧管理不十分と相まって、高齢期女性での脳心血管病発症をきたしている可能性がある。

近年、女性における高血圧罹患者の増加は、男性に比べて急峻であり、高齢女性において顕著である<sup>138, 1386, 1388, 1389)</sup>。その理由としては、世界的な高齢化、特に女性が男性よりも長寿化していることが関係している。閉経前と比べて、閉経後は高血圧の割合が2倍になるとの報告もあるが、体重増加、脂質異常の影響も指摘されている<sup>1390, 1391)</sup>。メタ解析では、血圧管理や降圧薬の有用性の性差は明らかではない<sup>373)</sup>。

## 1) 閉経後の血圧上昇の機序

エストロゲン、プロゲステロンの作用変化による可能性があげられている<sup>1390, 1391)</sup>。エストロゲンには、血管拡張、血管リモデリング抑制、血管障害への反

応性低下、腎保護、交感神経活動の低下などの作用が報告されている。また、プロゲステロンには内皮依存性血管拡張作用が報告されている。

血管内皮機能障害は典型的にはNO産生の低下によって特徴づけられる。エストロゲンは、細胞内カルシウム濃度上昇を介して、内皮のNO合成酵素を活性化してNO産生を促進する<sup>1392)</sup>。また、エストロゲンには抗酸化作用も認められる。

エストロゲンには、AT<sub>1</sub>受容体やアンジオテンシン変換酵素(ACE)を減少させる作用が報告されており<sup>1393, 1394)</sup>、RA系亢進を抑制している。つまり、閉経後には、RA系の活性化を起こしうる。

女性では、人種による差異も報告されているが、閉経後に肥満となることが多い<sup>1390, 1391, 1395)</sup>。肥満はメタボリックシンドロームとして、種々の危険因子(インスリン抵抗性、糖尿病、脂質異常症、高レプチン血症)が集積しており、血圧上昇にも関与しうる<sup>1395)</sup>。肥満にならない場合でも、脂肪の分布が皮下脂肪から内臓脂肪にシフトすることも報告されている<sup>1396)</sup>。

体重増加、高レプチン血症や高齢化は、交感神経活動性を高めることが知られている<sup>1397)</sup>。交感神経活動と高血圧に関しては、腎交感神経デナベーションによる降圧などからも明らかである<sup>1398)</sup>。さらに、閉経前と比べて閉経後には交感神経活動性が高いと報告されている<sup>1399)</sup>。閉経後の女性では、肥満や交感神経活動性の亢進が高血圧の原因となる可能性はあるが、非肥満女性の高血圧を説明することはできない。

更年期女性では、神経症やうつ傾向になることがある。神経症、うつ傾向は、脳心血管病のリスクであり、男性よりも女性に多く見受けられる<sup>1400)</sup>。神経症、メンタルストレスで交感神経系は亢進し、血圧上昇を引き起こしうる。一方、高血圧患者では神経症、うつ傾向が多いとの報告もある<sup>1401)</sup>。このように、神経症、うつ傾向と高血圧発症との関連性は一様ではない。

## 2) ホルモン補充療法の血圧への影響

更年期におけるホルモン補充療法(HRT)の血圧への影響は、対象者や使用する薬剤の種類や血圧測定方法によって異なり、一致した見解が得られていな

い<sup>1391)</sup>。エストロゲンとプロゲステロンを用いた場合、軽度の収縮期血圧の上昇が報告されている<sup>1402)</sup>。一方、ドロスピレノリンとエストラジオールを用いた試験では、24時間収縮期血圧が低下したと報告されている<sup>1403)</sup>。HRTでは、癌発現、血液凝固能亢進などの副作用が知られており、経過観察の際には血圧のみならず副作用をモニターすることが必要である。

### 3) 妊娠の影響

300万人以上の経産婦でのメタ解析では、妊娠中に子癇前症を発症した女性は、高血圧発症が約2.7倍、虚血性心疾患・脳卒中・静脈血栓症発症が約2倍多いとの報告がある<sup>1404)</sup>。妊娠中は検診を受け、適切な指導・治療を受けることが重要である。母体の経過が記載されている母子手帳の情報は、女性の健康

管理に有用である可能性がある。

### 4) 女性の高血圧の特徴

女性の高血圧の特徴は、まず、治療抵抗性高血圧が多く、その理由として、食塩感受性亢進と交感神経活動性の亢進が考えられている。その結果として、脳心血管病も同年代の男性と比べ多い傾向がある。次に、閉経による性ホルモンの変化の影響がある。さらに、ピルなど、女性のみが服用する薬剤によって血圧が上昇する場合があることである。

女性では、降圧薬の副作用発現が男性の2倍多いとの報告がある<sup>1405)</sup>。ACE阻害薬での空咳や、カルシウム拮抗薬での末梢性浮腫が多い<sup>1406)</sup>。利尿薬使用時の低カリウム血症や低ナトリウム血症の出現も女性に多いという報告がある<sup>1407)</sup>。

## CQ15

### 妊娠高血圧で減塩は推奨されるか？

▶ 減塩 (6 g/日未満) は妊娠高血圧の非薬物治療としては推奨しない。

推奨の強さ ▶ 1

エビデンスの強さ ▶ C

#### エビデンスの総括

本CQについて、今回18歳以上の妊娠高血圧を対象に、1) 母体死亡の減少、2) 尿蛋白、妊娠高血圧腎症の減少、3) 帝王切開の減少、4) 低血圧発症の増加、5) 胎児、新生児の死亡の減少、6) 早産の増加、7) 低出生体重児の増加を検討した。

既存のシステマティックレビュー (SR)<sup>1408)</sup> および、国内外の論文を基にSRを行った。Cochrane Libraryでは13件の論文による2件のRCTを基にSRが行われており、今回その他11件の論文を加えている。1-7) のすべてのアウトカムについて、減塩による有益性は認められず、また不利益も認められなかった。

#### 項目別の分析

##### 1) 母体死亡の減少

イベント数が極めて少ないため不正確と判断されるが、少なくとも減塩の介入群で母体死亡はむしろ高い傾向にあり、少なくとも減塩が益であるとは判断できなかった。

##### 2) 尿蛋白、妊娠高血圧腎症の減少

文献ごとの差異が大きく、また信頼区間も幅広いため、推奨の強さを下げるべきと判断したが、減塩により尿蛋白、妊娠高血圧腎症は減少しないと考えられた。

##### 3) 帝王切開の減少

文献ごとの差異が大きく、また信頼区間も幅広いため、推奨の強さを下げるべきと判断したが、減塩



による帝王切開の減少の有益性は認められなかった。

#### 4) 低血圧発症の増加

文献ごとの差異が大きいが、血圧が140-160/90-110mmHgの妊娠高血圧において、軽度の減塩が血圧を低下させる可能性を示唆する記載を認めた。低血圧発症の増加による不利益、高血圧発症抑制の益ともに、減塩による効果は明らかでなかった。

#### 5) 胎児、新生児の死亡の減少

文献ごとの差異が大きいが、減塩と胎児・新生児の死亡の減少には明らかな関連は認められなかった。

#### 6) 早産の増加

文献ごとの差異が大きいが、減塩と早産の増加には明らかな関連は認められなかった。

#### 7) 低出生体重児の増加

文献ごとの差異が大きいが、減塩と低出生体重児の増加には明らかな関連は認められなかった。

### 解 説

わが国では欧米諸国と比較して一般に食塩摂取量が多く、これは妊婦にも当てはまる。一般の高血圧患者では減塩により循環血液量が減少し、それにより降圧がもたらされるが、妊娠では逆にすでに循環血液量は減少しており、塩分制限を行うことでさらに循環血液量が減少し、胎盤血流の減少、腎血流量

の減少が起こるとされている。

今回取りあげた論文をみると、介入群では2-3g/日の非常に厳しい減塩を行っており、対照群はこれまでの食生活の継続や10g/日程度の塩分摂取量であった。食塩摂取量は、欧米では平均10g/日未満であるのに比し、わが国では11g/日以上である。このことをふまえて軽度の減塩食での検討を抽出すると、7g/日の減塩食を介入群としたわが国の論文では、血圧が140-160/90-110mmHgの妊娠高血圧では7g/日の減塩食にすると血圧は低下し有用であった。しかし、重症の妊娠高血圧症候群では血圧低下がみられず、ヘマトクリットの上昇、尿酸の上昇、腎機能の低下がみられ、悪影響をもたらしたと報告されている。一方、7-8g/日程度の減塩食を介入群とした論文数は少数であり<sup>1409, 1410)</sup>、これらを対象としたメタ解析を行うことは困難と判断した。以上より、本CQについては、少なくとも厳しい減塩については有益性が認められず、推奨されないという結論に至った。

このようなこともあり、近年の欧米のガイドラインでは、一般には妊娠高血圧に対して塩分制限は推奨されていない。日本産婦人科学会および日本妊娠高血圧学会の最新の治療指針では7-8g/日の塩分制限を推奨している。

一方では、極端に食塩摂取量が多い場合、すなわち15g/日以上では10g/日以下にすることは妊娠高血圧が重症への進展を予防する効果がある可能性もあり、慎重に減塩を行うことに意義はあると考えられる。

# 第11章 小児の高血圧

## POINT 11

1. 小児の血圧測定は、適切なサイズのカフを用い、3回以上連続して測定し、安定した2つの測定値の平均値を採用する。
2. 3回以上の異なる機会の血圧測定で、小児の高血圧基準値以上の血圧が測定された場合、小児の高血圧と診断する。
3. 健診用基準をたびたび超える著明な血圧上昇は二次性高血圧を考え、鑑別を行う。
4. 小児の本態性高血圧の多くは、肥満に伴うものであり、左室肥大などを合併するほか、高率に成人の本態性高血圧に移行するので、迅速な対応が必要である。
5. 薬物療法は、ACE阻害薬、ARB、Ca拮抗薬などの新しい降圧薬が用いられている。
6. 低出生体重児の肥満は高リスクであり、血圧測定が必要である。

## 1. 小児の高血圧の頻度、経年変化

わが国で、健常小児を対象に血圧健診を行うと、小中学生の約0.1-3%に高血圧が見出される<sup>1411)</sup>。小児の高血圧の疫学研究を対象にしたメタ解析でも、高血圧の頻度は約3%とされている<sup>1412)</sup>。わが国の小児の血圧の経年変化については、1994-2010年にかけて収縮期血圧、拡張期血圧とも低下傾向があると報告されている<sup>1413)</sup>。

## 2. 小児の血圧測定と高血圧基準値

高血圧の診断には、適確な血圧測定が不可欠である。小児でも座位で、右上腕の血圧を測定する。幼児は保護者の膝に抱いてもらい座位で測定する。小児の血圧測定では適切なサイズのカフを選択することが大切で、3-6歳未満は7cm幅、6-9歳未満は9cm幅、9歳以上は12cm幅（成人用）のものが市

販されている。ただし、年齢よりも上腕周囲長や体格に合わせるべきで、ゴム囊の幅が上腕周囲長の40%を超え、長さが上腕周囲を80%以上取り囲むものを選ぶ。聴診法による血圧測定が望ましいが、小児では安静が保てないことも多いため、オシロメトリック法による自動血圧計を使用することはやむを得ない。ただし、拡張期血圧が聴診法よりも低くなる傾向があることを勘案する<sup>1414)</sup>。血圧測定は3回以上連続して測定し、原則として、安定した2つの測定値の平均値を採用する。ただし、3回目の測定値を採用している報告もある<sup>1415)</sup>。

小児の高血圧基準値について、米国では聴診法に基づき、性、年齢、身長別の詳細な診断基準が定められている<sup>1416)</sup>。しかし、煩雑なため、6-11歳で120/80mmHg以上、12-17歳で130/85mmHg以上という簡易な診断基準でも、成人後の心血管病リスクをスクリーニングできるという報告もある<sup>1417)</sup>。また、高血圧の診断には、3回以上の異なる機会での血圧測定で基準値を超えることが必要である。小児高血圧の頻度を検討したメタ解析では、1回だけの機会では12.1%、2回の機会では5.6%、3回の機会では2.7%が高血圧と診断されていた<sup>1412)</sup>。3回以上の異なる機会での高血圧の確認が重要である。

わが国では小児の血圧に関する報告は乏しい。JSH2014ではオシロメトリック法による自動血圧計を使用した一般的な血圧健診で得られたデータをもとに高血圧基準を定め<sup>1418)</sup>、JSH2019でもこの基準値を小児の高血圧基準とした（表11-1）。（公財）東京都予防医学協会が測定した約4万人の小中学生の血圧値を解析すると、この基準値による高血圧出現率は過去の報告とほぼ一致しており、各地で行われている血圧健診の判定に有用かつ妥当性のある基準値といえる。一方、わが国の延べ1万人以上の小児を対象に、自動血圧計による信頼できる血圧測定で得られた年齢別血圧値をもとに、高血圧（95パーセ

表 11-1 小児の年代別、性別高血圧基準

	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)
幼児	≥120	≥70
小学校 低学年 高学年	≥130	≥80
	≥135	≥80
中学校 男子 女子	≥140	≥85
	≥135	≥80
高等学校	≥140	≥85

ンタイル値)の基準が報告されており<sup>1419, 1420)</sup>、この高血圧基準値を管理用基準とする。この管理用基準値は健診用基準より 10-15mmHg 低い。糖尿病や慢性腎臓病 (CKD) などの基礎疾患があり、血圧を厳密に管理する必要がある小児では、管理用基準を用いるのが望ましい。ただし、一般の血圧健診でこの基準値を用いると、高血圧の判定がかなり多くなり、事後の対応が難しくなる恐れがある。

### 3. 小児高血圧の病態

血圧健診で発見される高血圧は、ほとんどが本態性高血圧に該当する病態である。小児本態性高血圧の診断には、二次性高血圧を示唆する症状がなく、年齢 (思春期)、高血圧の程度 (軽度)、肥満、家族歴、低出生体重児などを参考にする。通常、小学校低学年以下は本症と診断しない。小児の本態性高血圧でも、インスリン抵抗性<sup>1421)</sup>や食塩摂取過剰<sup>1422)</sup>など、成人と同様の機序が存在する。

年齢が低いほど、また血圧が高いほど二次性高血圧を考える必要がある。小児の二次性高血圧は腎臓に関係した高血圧が 60-80% を占め、なかでも膀胱尿管逆流に伴う癥痕腎 (逆流性腎症) や先天性腎尿路奇形による慢性腎不全が問題になる。

### 4. 小児肥満と高血圧

小学校高学年-中学生の肥満者では 3-5% が高血圧で、正常体格者 (0.5%) より明らかに多い<sup>561)</sup>。肥満度が増すにつれ高血圧有病率は高くなり、小児肥満に特徴的な収縮期高血圧は、軽度肥満では男子 1.6%、女子 3.1% であるが、高度肥満では男子 8.3%、

女子 12.5% と著明に増加する<sup>561)</sup>。小児肥満の血圧上昇には、おもに、内臓脂肪蓄積に伴うインスリン抵抗性、高インスリン血症が関与している。また、レプチン増加も関連している<sup>1421)</sup>。高血圧と肥満<sup>562)</sup>はそれぞれ高率に成人の本態性高血圧や肥満に移行するので、小児期のうちに改善したほうがよい。

## 5. 胎児期の栄養と高血圧

胎生期の栄養状態が本態性高血圧の発症に深く関与することが明らかにされてきている。わが国の成績でも、3 歳児の血圧は、出生体重が小さいほど、また 3 歳時の体重が重いほど高かった<sup>1423)</sup>。さらに、4,626 人を出生から 20 年間追跡した成績では、出生体重が低いほど、また 3 歳から 20 歳までの身長増加率が低いほど、それぞれ独立して 20 歳時の血圧上昇と血清コレステロール上昇に関連していた<sup>1424)</sup>。

高度肥満小児を対象にした検討では、出生体重が軽いほど高血圧を含むメタボリックシンドロームになりやすいことが報告されている<sup>1425)</sup>。低出生体重であるほど、ネフロン数が少なく、インスリン抵抗性にもなりやすい<sup>1426)</sup>。その児が出生後に肥満になると、高血圧に進展すると考えられている<sup>1427)</sup>。

## 6. 小児および高校生における本態性高血圧の問題点

小児および高校生における本態性高血圧の問題点として、合併症 (臓器障害) と成人本態性高血圧への移行がある。合併症として、14-42% に左室肥大 (左室心筋重量増加)、頸動脈内膜中膜複合体厚、腎障害 (尿アルブミン排泄)、眼底小動脈の変化などが報告されている<sup>1428)</sup>。

成人本態性高血圧への移行はさらに大きな問題である。中学時代の血圧と 20 年後の血圧を比較したわが国の成績では、中学生のとき高血圧だった人の 20.9% が依然高血圧であり、正常血圧だった人の 5.5% が高血圧であった<sup>1429)</sup>。同様に、大学生を 8-26 年後に調査した成績では、高血圧だった群の 44.6%、正常血圧だった群の 9.2% が高血圧であった<sup>1430)</sup>。5-14 歳の 1,505 人を 15 年以上追跡した海外の大規模

研究 (Bogalusa Heart Study)<sup>1431)</sup> では、小児期血圧の上位 1/5 は、成人後も 40% は収縮期血圧、37% は拡張期血圧が依然として上位 1/5 に属していた。成人後の高血圧罹患率も、他の 4 群に比べ収縮期血圧上位 1/5 群では 3.6 倍 (18% 対 5%)、拡張期血圧上位 1/5 群では 2.6 倍 (15% 対 5.8%) と高かった。したがって、小児本態性高血圧は早期から積極的な対策を取る必要がある。

## 7. 小児期における生活習慣の修正

小児の血圧追跡調査によると、小児期の高血圧は成人の高血圧に相関し、その相関強度は年長小児および思春期においてより強くなることが知られている<sup>1432)</sup>。そのため、早期からの生活習慣の改善が極めて大切である。そして早期発見のためには小児の健診事業に血圧の測定を組み込む必要がある。幼児の場合には血圧測定に多少の困難はあるとはいえ、血圧の測定をしなければ無症状の高血圧は発見できないので対策がとれないからである。新生児集中治療室 (NICU) のフォローアップ外来、肥満外来、母子保健法で定められた 3 歳児健診、学校保健安全法で定められた学校腎臓健診、心臓健診などは高血圧発見のためのチャンスである。

また小児期高血圧の割合は慢性的な病態である肥満、睡眠障害、低出生体重、慢性腎臓病 (CKD) などが大きくなることが知られており<sup>1416)</sup>、それを把握したうえで病態に沿った予防的な食事・運動の管理を行うべきである。

### 1) 食事療法

肥満に伴う高血圧は正常 BMI の児と比較して BMI > 99 パーセンタイルで 4 倍、95-98 パーセンタイルで 2 倍といわれている<sup>1433)</sup>。肥満における食事療法の基本はエネルギー摂取の制限、適切な栄養配分、および「どか食い」などの誤った摂食行動の修正である。このような摂食行動の修正には家族を巻き込んだ治療介入が効果的である<sup>1434)</sup>。また、成人同様に小児においても食塩の過剰摂取は血圧上昇に関与する可能性が考えられている。新生児期から減塩を行うと小児期の血圧上昇は抑制される<sup>1435)</sup>。そ

して小児、青年 (8-18 歳) を対象とした研究では食塩摂取量と血圧および高血圧リスクは正の相関を示し、肥満児ではその傾向がさらに強かったと報告されている<sup>1436)</sup>。さらに、近年日本においては少子化が進んでいるにもかかわらず、体重 2,500g 未満で生まれる低出生体重児が出生全体の 10% 近くにみられる (2017 年の人口動態統計では、男 8.4%、女 10.5%)<sup>1387)</sup>。そのような児において体重増加はより高リスクとなるため早期の治療介入が望ましい<sup>1437)</sup>。

食塩摂取制限やカリウム摂取の奨励などは成人に準じる。小児においても野菜や果物の積極的な摂取、豆類や植物由来の食事や低脂肪食品の摂取は血圧の低下に関連する。

### 2) 運動療法

小児において運動が血圧を低下させる明確なエビデンスは得られていないが、これまでの研究から 1 週間あたり 3-5 回、1 回あたり 30-60 分の中等度から強度の運動を行うことが推奨される。

### 3) 睡眠

小児においても睡眠障害は高血圧との関連があるとされている。特に閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) の程度が強いほど高血圧のリスクは強く、治療介入が必要である。

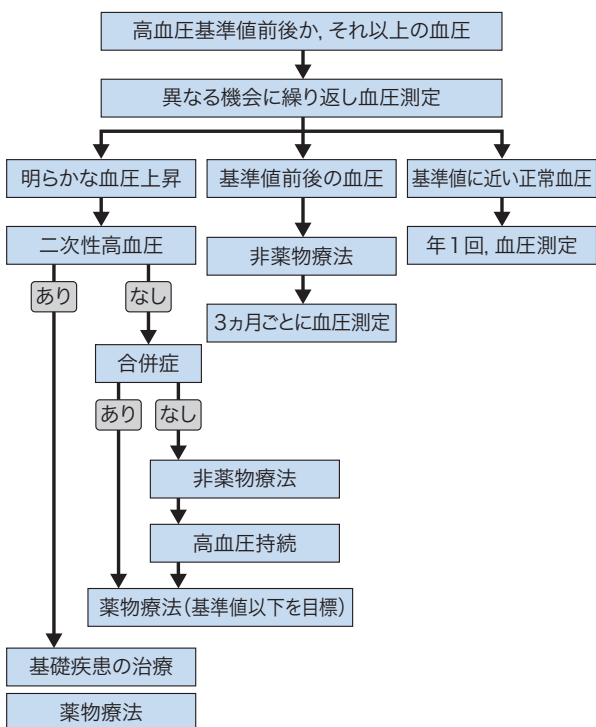
## 8. 高血圧の管理

小児高血圧の管理手順を図 11-1 に示す。基準値を超える血圧を認めた場合には時間をあけてさらに 2 回の血圧測定を行い確認するとともに、異なる機会に繰り返して同様の測定を行う。これにより常に血圧が基準値を超える場合には白衣性高血圧を除外する目的で家庭血圧測定や 24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM) を行う。白衣性高血圧や中等度-高度肥満がなければ二次性の高血圧の可能性が高いので腎臓を中心に精査を進める。これらの測定を経て高血圧、基準値前後の血圧、基準値に近い血圧の診断を行い、図に示す手順に従って管理を行う。血圧管理のゴールは < 90 パーセンタイルあるいは < 130/80 mmHg の低いほうに設定する<sup>1416)</sup>。



図 11-1 小児高血圧の管理手順

同じ年齢なら身長が高いほど血圧は高い。したがって、基準値前後の血圧が見出された場合は身長も考慮する



## 1) 非薬物療法

小児・青年期の高血圧は軽症例が多いので、前述のような食事や運動などの生活習慣の修正が対策の中心となる。食事はまず食塩摂取量を減らすことである。食塩の過剰摂取は高血圧の原因となるのみならず、過度に食欲が亢進することも知られている。肥満に伴う高血圧ではエネルギー摂取制限と同時に生活習慣のなかに運動を取り入れることが大切である<sup>1438)</sup>。

## 2) 薬物療法

高血圧小児における薬物療法の適応は、生活習慣に対する非薬物療法が効果を示さず高血圧が続く場合、症候性の高血圧となった場合、薬物療法を必要とする二次性高血圧、標的臓器障害の合併、CKDの存在、糖尿病の存在が認められた場合などである。

この10数年間に海外ではACE阻害薬、ARB、Ca拮抗薬などの比較的新しい降圧薬の小児に対する評価が行われ、その効果が明らかとなっており、わが国においても小児に対する降圧薬の評価が進められている。特にCKDに対しては、ACE阻害薬とARBの蛋白尿に対する効果が評価されるようになった。CKDの小児ではACE阻害薬を用いて血圧を正常に保つと腎予後はより良好であると報告されている<sup>1439)</sup>。また、左室肥大(LVH)においてもACE阻害薬かARBが用いられている。LVHに関して、ACE阻害薬で厳格に降圧を図るとLVHは改善する<sup>1440)</sup>。ただし、腎機能低下を認める小児には、ACE阻害薬は原則として推奨されないため、注意が必要である。これらの薬剤はいずれも単剤で少量から開始し、2-4週ごとに評価を行い、血圧が正常化(<90パーセントイル)するまで(あるいは最大投与量になるか、副作用が出現するまで)増量する。表11-2に現在小児に使用可能な薬剤を示した。古くから用いられてきたカプトプリル、プロプラノロール、徐放性ニフェジピン、フロセミドなどの降圧薬に関しては今後も治験の見通しはなく<sup>1441)</sup>、適用外の扱いとなっている。

表 11-2 小児の高血圧で適応が認められている降圧薬 (いずれも1日1回経口投与)

	一般名	製品名 (規格単位)	用法・用量 (1日量)	備考
ACE阻害薬*	エナラプリル	レニベース (錠 2.5, 5, 10 mg)	生後1ヵ月以上に0.08 mg/kg	
	リシナプリル	ゼストリル, ロングス (錠 5, 10, 20 mg)	6歳以上に0.07 mg/kg (最高用量20 mg)	
ARB	バルサルタン	ディオバン (錠 20, 40, 80, 160 mg)	6歳以上に使用 (体重35 kg未満: 20-40 mg, 体重35 kg以上: 40 mg)	
	カンデサルタン	プロプレス (錠 2, 4, 8, 12 mg)	1-6歳まで 0.05-0.3 mg/kg, 6歳以上 2-8 mg, 最大12 mg)。腎症を伴う場合には低用量から投与を開始し必要に応じ 8 mgまで増量	公知申請中
Ca拮抗薬	アムロジピン	ノルバスク, アムロジン (錠/OD錠 2.5, 5 mg)	6歳以上に 2.5 mg	

いずれも年齢、症状などにより適宜増減する。

\*腎機能低下の小児に対しては、原則として推奨されない。投与する場合は少量からはじめ、腎機能をチェックしながら慎重に投与量を決める。

# 第12章 特殊条件下高血圧

## POINT 12a

### 【高血圧緊急症および切迫症】

1. 緊急症が疑われる症例では、迅速な診察と検査によって診断および病態の把握を行い、早急に治療を開始する。
2. 高血圧性脳症や急性大動脈解離に合併した高血圧、重症高血圧による肺水腫を伴う急性心不全、重症高血圧を伴う急性冠症候群、褐色細胞腫クリーゼ、子癇や重症高血圧を伴う妊娠などでは急速に臓器障害が進行するため、入院のうえ、ただちに経静脈的降圧治療を開始する。原則として、関連する臓器別専門医や高血圧専門医のいる施設に治療を依頼する。加速型・悪性高血圧も緊急症に準じて対処する。
3. 急性の臓器障害の進行がない、または、進行の可能性が低い持続する著明な高血圧（通常、180/120 mmHg 以上）は切迫症として内服薬により降圧治療を行う。

## 1. 高血圧緊急症および切迫症の 診断と治療

### 1) 定義と分類、および概要

高血圧緊急症は単に血圧が異常に高いだけの状態ではなく、血圧の高度の上昇（多くは180/120 mmHg以上）によって、脳、心、腎、大血管などの標的臓器に急性の障害が生じ進行する病態である。迅速に診断し、ただちに降圧治療を始めなければならない。

緊急症には、高血圧性脳症、急性大動脈解離を合併した高血圧、重症高血圧による肺水腫を伴う急性心不全、高度の高血圧を伴う急性冠症候群（急性心筋梗塞、不安定狭心症）、褐色細胞腫クリーゼ、子癇や重症高血圧を伴う妊娠などが該当する（表12-1）<sup>1442, 1443</sup>。原則として、関連する臓器別専門医や高血圧専門医がいる施設で治療を行う。

高度の高血圧レベルであるが、臓器障害の急速な

表12-1 高血圧緊急症

**加速型・悪性高血圧**（網膜出血や乳頭浮腫を伴う高血圧）

**高血圧性脳症**

**急性の臓器障害を伴う重症高血圧**

脳出血  
くも膜下出血  
アテローム血栓性脳梗塞  
頭部外傷  
急性大動脈解離  
急性心不全  
急性心筋梗塞および急性冠症候群  
急性または急速進行性の腎不全（腎移植後を含む）

**脳梗塞血栓溶解療法後の重症高血圧\***

**カテコールアミンの過剰**

褐色細胞腫クリーゼ  
モノアミン酸化酵素阻害薬と食品・薬物との相互作用  
交感神経作動薬の使用  
降圧薬中断による反跳性高血圧  
脊髄損傷後の自発性反射亢進

**収縮期血圧 $\geq$ 180 mmHgあるいは拡張期血圧 $\geq$ 120 mmHgの妊婦子癇**

**手術に関連したもの**

緊急手術が必要な患者の重症高血圧\*  
術後の高血圧  
血管縫合部からの出血

**冠動脈バイパス術後**

**重症火傷**

**重症鼻出血**

加速型・悪性高血圧、周術期高血圧、反跳性高血圧、火傷、鼻出血などは重症でなければ切迫症の範疇に入りうる。

\*ここでの「重症高血圧」は、各病態に応じて緊急降圧が必要な血圧レベルが考慮される。

（文献1442, 1443より作表）

進行がない場合は切迫症として扱う。切迫症では緊急降圧による予後改善のエビデンスはない。緊急症であるかどうかは血圧のレベルだけでは判断できない。血圧が異常高値でも、急性あるいは進行性の臓器障害がなければ緊急降圧の対象とはならない。一方、血圧が異常高値ではなくても、急速に血圧が上昇した高血圧性脳症、子癇、大動脈解離などでは緊急降圧の対象となる。病態の把握を迅速に行い（表12-2）、緊急症か切迫症であるかを速やかに判断し、

**表12-2 高血圧緊急症を疑った場合の病態把握のために必要なチェック項目**

#### 病歴, 症状

高血圧の診断・治療歴, 交感神経作動薬ほかの服薬, 頭痛, 視力障害, 神経系症状, 悪心・嘔吐, 胸・背部痛, 心・呼吸器症状, 乏尿, 体重の変化など

#### 身体所見

**血圧:**測定を繰り返す(拡張期血圧は120mmHg以上のことが多い), 左右差

**脈拍, 呼吸, 体温**

**体液量の評価:**頻脈, 脱水, 浮腫, 立位血圧測定など

**中枢神経系:**意識障害, けいれん, 片麻痺など

**眼底:**線状・火炎状出血, 軟性白斑, 網膜浮腫, 乳頭浮腫など

**頸部:**頸静脈怒張, 血管雑音など

**胸部:**心拡大, 心雑音, Ⅲ音, Ⅳ音, 肺野湿性ラ音など

**腹部:**肝腫大, 血管雑音, (拍動性)腫瘍など

**四肢:**浮腫, 動脈拍動など

#### 緊急検査

尿, 末梢血(スメアを含む)

血液生化学(尿素窒素, クレアチニン, 電解質, 糖, LDH, CK など)

心電図, 胸部X線(2方向), 必要に応じ動脈血ガス分析

必要に応じ, 心・腹部エコー図, 頭部CTまたはMRI, 胸部・腹部CT

必要に応じ, 血漿レニン活性, アルドステロン, カテコールアミン, BNP濃度測定のための採血

使用する降圧薬と投与法, 降圧目標レベルとそれに到達する時間などを決定する。緊急症の場合, 必要以上に評価に時間を費やして治療開始が遅れることがあってはならない。

## 2) 治療の原則

高血圧緊急症では入院治療が原則である。集中治療室かそれに準ずる環境下で, 原則として経静脈的に降圧薬を投与して降圧を図る。降圧に際しては, 観血的に血圧を監視することが望ましい。緊急症では臓器障害や血管病変を有しているため, 必要以上に急速で過度な降圧は, 臓器灌流圧の低下を招き, 脳梗塞, 心筋梗塞, 腎機能障害の進行などの虚血性臓器障害をひき起こす可能性が高い。したがって, 降圧の程度や速度が予測可能で, かつ即時にこれらの調節が可能な薬物を使用し, 経静脈的に投与することが望ましい。

一般的な降圧目標は, はじめの1時間以内では平均血圧で25%未満の降圧にとどめ, 次の2-6時間では160/100mmHg程度まで降圧し, その後24-48時間かけて140/90mmHg未満まで細心の注意を払い降圧する<sup>111)</sup>。しかし, 大動脈解離, 急性冠症候群,

血圧が急激に上昇した高血圧性脳症(急性糸球体腎炎や子癇など)などでは, 治療開始の血圧レベルおよび降圧目標値は低くなる。脳出血急性期では速やかに収縮期血圧を140mmHg未満に低下させる(6章「1. 脳血管障害」参照)。また, 血圧が高度に上昇した妊娠高血圧症候群の妊婦では, 降圧治療が子癇を予防するか否かのエビデンスはない。しかし, 痙攣の有無にかかわらず, 収縮期血圧180mmHg以上あるいは拡張期血圧120mmHg以上が認められた場合は高血圧緊急症と診断する<sup>1353)</sup>。降圧治療をただちに開始し, 1時間以内に収縮期血圧140mmHg未満まで降圧する<sup>111)</sup>。

初期降圧目標に達したら内服薬を開始し, 注射薬は用量を漸減しながら中止する。表12-3にわが国で使用可能な注射薬の用法・用量, 効果発現・作用持続時間, 副作用・注意点, おもな適応を示す。ニトロプルシドは瞬時に作用が発現し, 持続も短いいため降圧の速度, レベルを調節しやすい。2μg/kg/分までであれば, シアン中毒は生じにくい。しかしわが国では, ニトロプルシドの使用経験が少ないこと, 添付文書上の適応疾患の制限や副作用に対する懸念から, Ca拮抗薬が使用されることが多い。積極的適応薬のない疾患の場合は, ニカルジピンが使用しやすい。ただし, Ca拮抗薬は作用発現までやや時間を要し, 作用持続時間が比較的に長いため用量調節に注意が必要である。

切迫症では, 高血圧の病歴が長く慢性の臓器障害もみられることが多い。したがって, 臓器血流の自動調節能の血圧下限が高いことが想定される。そのため, 降圧治療は診断後, 数時間以内には開始すべきであるが, その後24時間から48時間かけて比較的緩徐に160/100mmHg程度まで降圧を図る。切迫症では内服薬によって血圧がコントロールできる場合が多い。Ca拮抗薬のニフェジピンカプセル内容物の投与やニカルジピン注射薬のワンショット静注は, 過度の降圧や反射性頻脈をきたすことがあるため, 行わない。作用発現が比較的速いCa拮抗薬(中間型作用薬), ACE阻害薬, ARB, αβ遮断薬のラベタロール, β遮断薬の内服, また, 病態によってループ利尿薬の併用など行う。カプトプリルは作用発現が比較的速く, 持続時間も短いので投与量を調節し

表 12-3 高血圧緊急症に用いられる注射薬（降圧薬）

薬剤		用法・用量	効果発現	作用持続	副作用・注意点	おもな適応
血管拡張薬	ニカルジピン	持続静注 0.5-6 $\mu$ g/kg/分	5-10分	60分	頻脈、頭痛、顔面紅潮、局所の静脈炎など	ほとんどの緊急症。頭蓋内圧亢進や急性冠症候群では要注意
	ジルチアゼム	持続静注 5-15 $\mu$ g/kg/分	5分以内	30分	徐脈、房室ブロック、洞停止など	左室駆出率の低下した心不全(HFrEF)を除くほとんどの緊急症
	ニトログリセリン	持続静注 5-100 $\mu$ g/分	2-5分	5-10分	頭痛、嘔吐、頻脈、メトヘモグロビン血症、耐性が生じやすいなど。遮光が必要	急性冠症候群
	ニトロプルシド・ナトリウム	持続静注 0.25-2 $\mu$ g/kg/分	瞬時	1-2分	悪心、嘔吐、頻脈、高濃度・長時間でシアン中毒など。遮光が必要	ほとんどの緊急症。頭蓋内圧亢進や腎障害例では要注意
	ヒドララジン	静注 10-20 mg	10-20分	3-6時間	頻脈、顔面紅潮、頭痛、狭心症の増悪、持続性の低血圧など	子癇（第一選択薬ではない）
交感神経抑制薬	フェントラミン	静注 1-10mg 初回静注後 0.5-2mg/分で持続投与してもよい	1-2分	3-10分	頻脈、頭痛など	褐色細胞腫、カテコールアミン過剰
	プロプラノロール	静注 2-10mg(1mg/分)→ 2-4mg/4-6時間ごと			徐脈、房室ブロック、心不全など	他薬による頻脈抑制

肺水腫、心不全や体液の貯留がある場合にはフロセミドやカルペリチドを併用する  
添付文書上は、ニカルジピンとジルチアゼムが「高血圧性緊急症」を適応疾患として有している

やすいが、レニン-アンジオテンシン（RA）系が亢進している悪性高血圧や脱水状態では過度の降圧をきたす可能性があるため、少量（6.25-12.5 mg）から投与を始める。腎機能障害例では、ACE 阻害薬や ARB 投与 1-2 日後より高カリウム血症をきたしやすいので注意が必要である。両側性や単腎性の腎血管性高血圧例では腎不全が生じるので、疑わしい例では、ACE 阻害薬や ARB を使用しないか、投与した場合も血清クレアチニン値や血清カリウム値の監視が必要である。切迫症の初期治療は外来で可能であるが、投与開始後 5-6 時間は施設内にて、その後 2-3 日は外来で注意深い観察と薬剤の調整が必要である。しかし、高血圧切迫症でも脳心血管病の既往など高リスクを有する場合は、入院加療が望ましい。また、臓器障害を有する例や治療抵抗性を示す例が多く、高血圧専門医への紹介や相談が望ましい。

### 3) 高血圧性脳症

高血圧性脳症は、急激または著しい血圧上昇により血圧値が脳血流自動調節能上限を超え、必要以上に

脳血流量が増加、血液脳関門が破綻し血管原性脳浮腫を生じる状態である。長期の高血圧患者では 220/110 mmHg 以上、正常血圧者では 160/100 mmHg 以上で発症しやすい<sup>144)</sup>。蛋白尿や高血圧性網膜症がない症例もみられる。高血圧性脳症はもっとも重篤な緊急症で、適切に治療されなければ、脳出血、意識障害、昏睡、死に至る。悪化する頭痛、悪心・嘔吐、視力障害、意識障害、痙攣などを伴い、巣症状は比較的まれである。脳梗塞では原則として緊急降圧が禁忌であるため、その除外は重要である。MRI では頭頂-後頭葉の白質を中心に血管原性浮腫を呈する可逆性後部白質脳症（posterior reversible encephalopathy syndrome：PRES）の所見がみられることが多い。

脳血流の自動調節能が障害されているため、急激で大きな降圧により脳虚血に陥りやすいため、用量を調節しやすい静注薬（持続静注）で治療を始める。血圧値と神経症状を監視しながら、降圧速度を調整する。最初の 2-3 時間で 25% 程度の降圧がみられるように降圧を行う。ニカルジピンの静注は脳組織酸素供給を減少させず、神経徴候を伴う高血圧性緊急



症の治療に有用である<sup>1445)</sup>。ジルチアゼムやニトログリセリンも使用可能である。細胞外液の増加を伴う例ではフロセミドを併用する。ヒドララジンは頭蓋内圧を上昇させるため用いない。

#### 4) 脳血管障害

6章 臓器障害を合併する高血圧「1. 脳血管障害」を参照のこと。

#### 5) 急性心不全

重症高血圧による肺水腫を生じた急性心不全では、ただちに治療を開始する。血管拡張薬を用いた治療が中心となる。硝酸薬（ニトログリセリンや硝酸イソソルビド）の舌下やスプレーおよび静脈投与が肺うっ血の軽減に有効である<sup>716)</sup>。カルペリチド（ $\alpha$ 型ヒト心房性ナトリウム利尿ポリペプチド製剤）は血管拡張作用と利尿作用を併せもち、ニコランジルやカルペリチドの持続静注も用いられる<sup>716, 1446)</sup>。体液量が多い場合には、フロセミドを併用する。

明確な降圧目標は定められていないが、症状の改善をしながら降圧を行う（通常10-15%程度の収縮期血圧の低下）。一定の降圧が得られた後は、ACE阻害薬やARBなどのRA系阻害薬とともに、Ca拮抗薬などを用いた内服治療に移行する。

#### 6) 急性冠症候群（急性心筋梗塞、不安定狭心症）に重症高血圧が合併する場合

血圧上昇を伴う狭心症発作には、まず亜硝酸薬の舌下投与・口腔内噴霧を行う。急性冠症候群に高血圧が合併した場合には、降圧とともに心筋酸素需要量の減少、冠血流量の増加を図る目的でニトログリセリンを持続静注する。ただし、下壁梗塞で右室梗塞合併が疑われる場合にはニトログリセリンにより前負荷が低下するため、投与を避ける。著明な徐脈など禁忌がなければ $\beta$ 遮断薬を併用する。 $\beta$ 遮断薬が使用できない場合や降圧が不十分な場合はジルチアゼムを用いる。収縮期血圧140mmHg未満を目標に管理する。なお、心筋梗塞では、急性期からの $\beta$ 遮断薬や早期からのACE阻害薬の投与が有用である<sup>1447)</sup>。

#### 7) 大動脈解離

6章 臓器障害を合併する高血圧「4. 血管疾患」を参照のこと。

#### 8) 褐色細胞腫クリーゼ

褐色細胞腫クリーゼではカテコールアミンの過剰分泌により急激な血圧上昇を示す。降圧の初期目標は発作性血圧上昇をコントロールすることであり<sup>1448)</sup>、収縮期血圧は治療開始1時間以内に140mmHg未満まで降圧する<sup>111)</sup>。クリーゼが発症した際の致死率は15%との報告もあり、血圧だけでなく全身の循環動態の管理が必要となる<sup>1449)</sup>。

フェントラミン2-5mgを1mg/分のスピードで、血圧の反応をみながら3-5分ごとに静注する。初回量の静注後は、持続静注を行ってもよい。同時に選択的 $\alpha$ 遮断薬であるドキサゾシンなどの内服薬も開始する。頻脈に対しては $\beta$ 遮断薬が有効であるが、十分量の $\alpha$ 遮断薬を投与した後に用いる。 $\beta$ 遮断薬の単独投与は $\alpha$ 受容体を介した血管収縮を亢進させ、かえって血圧上昇を引き起こすため禁忌である<sup>1448)</sup>。体液量は減少しているため、 $\alpha$ 遮断薬投与後は生理食塩水などを十分量輸液して低血圧を予防する。

手術中の血圧コントロールの際には、患者の血圧レベルに応じてフェントラミンの持続静注も行われることがあるが、より副作用が少なく用量調節が容易であるニカルジピンやニトログリセリンの持続静注が選択可能である。

#### 9) 加速型-悪性高血圧

加速型-悪性高血圧は拡張期血圧が120-130mmHg以上であり、腎機能障害が急速に進行し、放置すると全身症状が急激に悪化し、心不全、高血圧性脳症、脳出血などを発症する予後不良の病態である。長期の高度な高血圧による細動脈の内皮障害、血管壁への血漿成分の侵入に続くフィブリノイド壊死、増殖性内膜炎が病理学的特徴であり、腎の病理所見は悪性腎硬化症とよばれる。この病態では進行性の腎機能障害と昇圧の悪循環を生じる。眼底では網膜出血、軟性白斑、網膜浮腫や乳頭浮腫を認める。脳においては、血管障害によって血流の自動調節能が破綻し、脳浮腫が生ずれば、高血圧性脳症となりうる。従来

は、乳頭浮腫 (Keith-Wagener 分類Ⅳ度) を伴う悪性高血圧と、出血や浸出性病変のみ (Keith-Wagener 分類Ⅲ度) を伴う加速型高血圧を区別していたが、両者の臓器障害の進行や生命予後に差はないため、加速型-悪性高血圧とよばれている。海外では「網膜出血や乳頭浮腫を伴う高血圧 (hypertension with retinal hemorrhages and/or papilledema)」といわれることもある<sup>1442, 1450)</sup>。

最初に高血圧を指摘された時点の血圧が高いこと、降圧治療の中断、長期にわたる精神的・身体的負荷が悪性高血圧の発症に関与すると報告されている<sup>1451)</sup>。本態性高血圧のみならず、腎実質性や腎血管性高血圧などの二次性高血圧からも加速型-悪性高血圧を発症しうる。

近年、降圧薬治療の普及、社会・生活環境の改善などにより発症頻度は減少しているが、2000 年以降の米国の入院統計では、本症の減少は認められていない<sup>1452)</sup>。わが国の同一施設での検討によると、1971-1983 年の症例に比べ、1984-1999 年の症例では、発症時の眼底所見、左室肥大、腎機能障害などの臓器障害の程度が軽症となっている<sup>1453, 1454)</sup>。さらに、英国での検討では 1977 年以前の症例に比べ 1997-2006 年の症例では、5 年生存率が 32.0% から 91.0% まで著しく改善しており<sup>1455)</sup>、発症時の腎機能障害の程度が 5 年間の死亡・透析の予後予測因子になっていた<sup>1456)</sup>。一方、発症後平均 5.6 年の経過で 31% が末期腎不全に至るとの報告もあり、依然として腎の予後はよくない<sup>1457)</sup>。発症直後のみならず長期的な血圧管理が重要である。

加速型-悪性高血圧は切迫症として扱われているが、細動脈病変が進行する病態であり、緊急症に準じて治療されるべきである<sup>236, 1450)</sup>。多くは経口薬で治療が可能である。高血圧の病歴が長い患者が多いため、急速な降圧は重要臓器の虚血をきたす危険を伴う。最初の 24 時間の降圧は拡張期血圧 100-110 mmHg までにとどめる<sup>1458)</sup>。多くは圧利尿によって体液減少状態にあり、また本態性高血圧に起因する例<sup>1453)</sup>や膠原病の腎クリーゼでは RA 系の亢進が病態形成に深く関与しているため、ACE 阻害薬や ARB の効果が期待される。しかし、これらの薬物により過度の降圧が生じる可能性もあるため、使用する場

合は少量から開始し、腎機能の悪化に注意をする。体液減少状態が著しい場合には生理食塩水の補液が必要になるが、ナトリウム・水貯留を伴う場合は、ループ利尿薬を併用する。

## 2. 一過性の血圧上昇

進行性あるいは慢性の臓器障害がなく、一過性の著明な血圧上昇例 (表 12-4) は、褐色細胞腫を除き緊急降圧の対象ではない。高齢者や自律神経障害を有する者など圧受容体反射機構に障害のある者では、血圧変動が大きく、180/110mmHg 以上の高血圧を呈することがある。疼痛や尿閉などの血圧上昇の原因があれば取り除く。降圧薬を使用する明確な基準は存在しないが、繰り返し行った測定でも 180/110mmHg 以上の高血圧を呈する場合は、年齢や病態を考慮したうえで、降圧薬を使用してもよい。安静のみで血圧が徐々に低下することも考慮して、降圧薬使用の可否を判断する。降圧薬を使用する場合もただちに血圧を正常化する必要はなく、160/100 mmHg 程度を目指し、過剰な降圧に注意をする。ニフェジピンカプセル内容物など短時間作用型の降圧薬の投与は、急速かつ過剰な降圧によって脳や心臓の主要臓器の虚血を引き起こす可能性があるため、禁忌である。

発作性に頭痛、胸痛、めまい、悪心、動悸、潮紅、発汗などの身体症状と、著明な血圧上昇を呈する二次性高血圧として、褐色細胞腫がある。褐色細胞腫の診断と治療に関しては 13 章 3.「4) 褐色細胞腫・パラングリオーマ」を参照されたい。一方、「偽性褐色細胞腫」は、褐色細胞腫に似た臨床症状を呈するものの、画像診断において腫瘍性病変を認めず、カテコールアミンの上昇も軽度にとどまる。この病態では、精神的要因の関与が示唆されている<sup>1459)</sup>。また、パニック障害 (パニック発作) や過換気においても、頻脈、動悸、呼吸困難などの症状を伴った発作性血圧上昇がみられる。パニック障害は高血圧と相互に関連し、心筋梗塞や脳卒中などの脳心血管病のリスクとなることも報告されている<sup>1460, 1461)</sup>。

これらストレスや精神的要因の関与が大きい高血圧に使用する降圧薬としては、 $\alpha\beta$ 遮断薬や中枢性

**POINT 12b****【一過性の血圧上昇】**

1. 一過性の高度の血圧上昇例で進行性の臓器障害がみられない場合は、褐色細胞腫を除いて緊急降圧の対象にはならない。
2. 高度の血圧上昇が持続すれば、年齢や病態を考慮したうえで、降圧薬を使用してもよいが、ニフェジピンカプセル内容物など短時間作用型の降圧薬の投与は、急速かつ過剰な降圧によって脳や心臓の虚血を引き起こす可能性があるため、禁忌である。
3. 精神的要因の関与が考えられれば、必要に応じメンタルヘルスケア専門医と連携のうえ、診療することが望ましい。

**表12-4 一過性に高度の血圧上昇を示す症例**

- 圧受容体反射機構の障害
- 不安に伴う過換気
- パニック発作(パニック障害)
- 偽性褐色細胞腫
- 褐色細胞腫

降圧薬が適しているが、降圧薬のみで血圧をコントロールすることは困難であることも多い。抗不安薬・抗うつ薬などの使用や、心理療法・行動療法など精神科や心療内科などメンタルヘルスケア専門医による精神・心理的アプローチを併用した診療も考慮する<sup>1462)</sup>(Q8参照)。

**3. 外科手術前後の血圧管理****1) 術前の高血圧の評価**

外科手術の予定は、高血圧に関する適切な評価や治療方針を検討するよい機会である。未治療高血圧者については二次性高血圧の鑑別を行うとともに、高血圧性臓器障害と合併症の評価を行い、周術期のリスクを認識する。特に脳血管障害、頸動脈狭窄、左室肥大、冠動脈疾患、腎機能障害など、周術期の血圧低下によって虚血性合併症が生じやすい病態の有無について評価が必要である。

虚血性合併症の危険性を有する場合は、周術期の

**POINT 12c****【外科手術前後の血圧管理】**

1. 高血圧患者の周術期合併症の発症予防には、褐色細胞腫など二次性高血圧の鑑別と高血圧性臓器障害・合併症の評価を行うことが重要である。
2. 待機的手術で血圧が180/110mmHg以上であれば、血圧のコントロールを優先させる。
3. 原則として手術当日朝の内服も含めて、周術期を通じた経口または経静脈的降圧薬の継続的使用により、血圧のコントロールを図る。
4. 手術当日の新たなβ遮断薬の投与開始は行わないが、慢性的に投与している場合は投与を継続する。冠動脈疾患の高リスク者(冠攣縮性狭心症や気管支喘息患者などは除く)では、術前早期(7日以上前)からのβ遮断薬の投与開始も考慮する。
5. 利尿薬、ARB、ACE阻害薬服用者では、術中・術後の低血圧、体液量減少、腎機能低下の出現に注意する。
6. 疼痛・不安や興奮などの除去も血圧上昇を抑えるうえで重要である。

過度の血圧変動を避けるため、術前より安定した血圧管理を行う必要がある。褐色細胞腫が疑われる症例では、手術を延期して検索を進め、診断が確定すれば目的の手術の前に腫瘍摘出術を行う。腎血管性高血圧、原発性アルドステロン症、クッシング症候群などは、術前に160/100mmHg未満にまで血圧がコントロールされていれば問題は少ないが、待機的手術であれば治癒可能な二次性高血圧の治療を先に行うべきである。

180/110mmHg未満の高血圧は周術期の脳心血管合併症の独立した危険因子とはならないが、術前の血圧は目標血圧未満にコントロールされていることが望ましい。待機的手術で血圧が180/110mmHg以上であれば、手術を延期することも考慮する<sup>111)</sup>。180/110mmHg以上の高血圧または高リスク患者に対して内視鏡下手術や侵襲的検査などを行う場合も、リスクとベネフィットを個別に考慮して施行の可否を判断する。



## 2) 周術期の降圧薬の使用

長期的に降圧治療を受けている患者では、降圧薬は手術当日まで服用させるのが原則で、術後もできるだけ早期に再開する。心臓手術における周術期のβ遮断薬使用は、心室および上室不整脈のリスクを減少させる<sup>1463)</sup>。しかし、β遮断薬を非心臓手術の術前に新たに開始すると、非致死性心筋梗塞は減少したが、脳卒中、死亡、低血圧、徐脈のリスクは増加した<sup>1464)</sup>。このため、術前からβ遮断薬にて慢性的に治療中の場合は治療を継続するが、手術当日に新たな投与開始は原則として行わない<sup>1465)</sup>。しかし、冠動脈疾患リスクの高い場合は非致死性心筋梗塞の発症抑制も期待されることから、投与開始時期も含めて慎重に適応を検討する。術前7日以上前からの投与開始が望ましく、必要に応じて循環器内科医と相談する (CQ16 参照)。

利尿薬は術中の低血圧や術後の脱水、低カリウム血症などの出現が懸念される場合は、術前中止も考慮する。また、ACE 阻害薬や ARB を投与中の場合、周術期の体液量の減少に伴い、血圧低下や腎機能障害が発症する可能性が懸念される。ACE 阻害薬や ARB の継続投与により、低血圧のリスクのみならず、重大な脳心血管イベント (死亡、脳卒中、心筋傷害) が増加するという報告もある<sup>1466)</sup>。高齢者などリスクの高い例での術前の投与中止の可否に関しては、病態や手術の侵襲度などを勘案して判断する。術前に投与を中止した場合は、術後速やかに投与を

再開する<sup>1465)</sup>。

緊急手術および術中の血圧上昇に対しては、経静脈的に Ca 拮抗薬、ニトログリセリン、ニトロプルシドなどを持続投与することによって降圧の維持を図る。術後は循環動態が不安定であるため、できるだけ早期に降圧療法を再開し、経口投与ができない場合は経静脈的投与を行う。また、術後の疼痛や不安、興奮など血圧を上昇させる要因に対しても適切に対処する。ニフェジピンカプセル内容物の投与は行わない。

## 3) 歯科手術と血圧管理

歯科治療中にも脳卒中など脳心血管病の発症リスクがあることより、歯科治療に際しても、高血圧の有無と血圧管理状況について事前に評価する。血圧が 180/110mmHg 以上であれば、緊急処置以外は内科医への紹介を優先する<sup>1467)</sup>。降圧薬を服用中の患者では、歯科治療当日も服用を忘れないように指導し、治療開始前の血圧をコントロールしておく。歯科治療中、疼痛や不安を伴う処置や時間を要する歯科手技などで血圧上昇が大きい<sup>1468)</sup>。アドレナリン (エピネフリン) を含む局所麻酔薬により、血漿アドレナリン濃度は上昇するが、使用量が多くなれば血圧への影響は少ない<sup>1469)</sup>。その使用量を考慮しつつ、疼痛管理に必要な麻酔は確実に行う<sup>1468, 1469)</sup>。強い不安を訴える患者には抗不安薬の処方も考慮する。

## CQ16

### 脳心血管病の高リスクを有する患者の非心臓手術において、周術期のβ遮断薬使用は推奨されるか？

▶ 脳心血管病の高リスクを有する患者の非心臓手術において、手術当日の新たなβ遮断薬投与開始は行わないことを推奨する。

推奨の強さ 2 エビデンスの強さ B

#### エビデンスの総括

DECREASE-I および DECREASE-IV を含めた

16 のランダム化比較試験 (RCT) のメタ解析では、周術期のβ遮断薬投与により非致死性心筋梗塞は減少し、非致死性脳卒中は増加したが、全死亡に差は



ないことが報告されている。しかし、DECREASEの2試験は研究方法の一部に問題点が指摘されるなど、その信頼性が懸念されている。また、術前の早い時期よりβ遮断薬投与が行われており、この2試験を除外した14試験のメタ解析の結果を本CQの推奨作成において採用した。その結果、周術期のβ遮断薬の投与により、非致死性心筋梗塞は減少したが、非致死性脳卒中のみならず全死亡のリスクが上昇した。

### 解 説

脳心血管病の高リスクを有する患者の非心臓手術において、3.9%に心筋梗塞などの重大な周術期心臓イベントが発症する<sup>1470)</sup>。これをいかに予防して安全に手術を行うかは重要な臨床課題である。β遮断薬は心筋酸素消費量を減ずることによって心筋保護効果をもたらすことから、周術期に使用することにより心臓イベントの発症抑制効果が期待されてきた。周術期のβ遮断薬投与の効果を検討するために初期に実施されたManganoらの報告<sup>1471)</sup>やDECREASE-I<sup>1472)</sup>では、β遮断薬の使用により心臓死や非致死性心筋梗塞の発症が抑制された。重大な有害事象の発生は報告されていない。これらの結果を基に、脳心血管病の高リスクを有する患者の周術期には、β遮断薬の使用開始が心臓イベントの発症抑制に有効であると考えられてきた<sup>1473)</sup>。一方、POISEでは非致死性心筋梗塞は30%減少したが、全死亡は33%、脳卒中は約2倍増加して、初期の試験とは相反する結果となった<sup>1474)</sup>。DECREASE-Iでは、研究プロトコル上の問題や研究内容の一部に問題点が指摘されるなど、データの信頼性に懸念が示されている<sup>1475, 1476)</sup>。また一連のDECREASE<sup>1472, 1477)</sup>とその後に行われた他の試験とでは結果の乖離がみられたため、周術期のβ遮断薬の取り扱いに関しては、システマティックレビューの実施方法も含めて広く議論がされてきた。

DECREASE-Iでは、データの信頼性の問題以外にもβ遮断薬が少なくとも手術1週間以上前に投与開始されるなど、他の試験との相違点も指摘されている。このため、DECREASE関連を除いたうえで統計解析を行うことが適切との意見が多い<sup>1476)</sup>。2014年に米国心臓病学会 (ACC) /米国心臓協会 (AHA)

から周術期のβ遮断薬投与に関するシステマティックレビューの結果が報告されているが<sup>1464)</sup>、それ以降、脳心血管病のイベント発症や死亡をアウトカムとしたRCTの報告はPubMedなどの検索では抽出できなかった。そこで、本CQではACC/AHAのメタ解析<sup>1464)</sup>の結果を用いて検討を行った。

DECREASE-IおよびDECREASE-IVを含めた解析では、非致死性心筋梗塞の発症が抑制されたが(オッズ比 [OR] 0.68, 95% 信頼区間 [CI] 0.57-0.81)、非致死性脳卒中の発症が増加した (OR 1.79, 95% CI 1.09-2.95)。しかし、全死亡はDECREASE-IおよびDECREASE-IVの結果に大きく影響を受け、有意な差は認めなかった (OR 0.96, 95% CI 0.62-1.47)。次に、研究プロトコルやデータの信頼性が問題視されているこれらのDECREASE研究を除外してメタ解析を行った。非致死性心筋梗塞は減少したが (OR 0.72, 95% CI 0.59-0.86)、非致死性脳卒中 (OR 1.86, 95% CI 1.09-3.16) のみならず全死亡 (OR 1.30, 95% CI 1.03-1.63) のリスクが増加した。これらは、DECREASEを除いたBlessbergerらのメタ解析の結果とも一致している<sup>1463)</sup>。

以上の経緯をふまえて、本CQにおいては研究内容の一部に問題点が指摘されている一連のDECREASEを除外した解析を採用し、その結果に基づく推奨を示すことが適当と判断した。解析には14のRCTを用いたが、これらの試験では手術前1日以内(手術当日)にβ遮断薬の投与が新たに開始されていた。その結果、非致死性心筋梗塞は減少したが、全死亡と非致死性脳卒中は増加していた。うつ血性心不全の発症に関しては、ACC/AHAの論文に示されているデータを用いて今回新たにメタ解析を実施したが、β遮断薬投与により、有意な差は認めなかった (OR 1.15, 95% CI 0.91-1.44)。この心不全に関する結果は、DECREASEを含めても変わりはない。以上より、手術当日の新たなβ遮断薬投与開始は、全死亡、非致死性脳卒中の発症リスクを増加させるため行わないことが推奨されると考えられた。この推奨は、ACC/AHA 2017 高血圧治療ガイドラインとも一致している<sup>111)</sup>。

一方、これまでに行われた観察研究では、術前7日以内あるいは急性にβ遮断薬を新たに投与した場

合に、全死亡を含む脳心血管病のイベント発症に悪影響を与えている<sup>1478-1480</sup>。周術期の $\beta$ 遮断薬投与開始の時期が全死亡や脳心血管病のイベント発症に大きく影響している可能性が強く示唆される。これらの観察研究の結果は、システマティックレビューより導き出した本CQの推奨を支持するものと考えられる。

周術期における $\beta$ 遮断薬の投与により、非致死性心筋梗塞は発症が抑制されるが全死亡や非致死性脳卒中の発症が増加するため、リスクとベネフィットのバランスをどうとるか問題となる。脳心血管病の高リスク者に対しては、術前の早い時期から $\beta$ 遮断薬投与を行うと、全死亡や心血管イベントの抑制に有用であるとの観察研究の結果が報告されている<sup>1481-1483</sup>。特に、Revised Cardiac Risk Index (RCRI；高リスク手術、虚血性心疾患、心不全、脳卒中、インスリンの使用、腎不全)<sup>1484</sup>が3つ以上の高リスク者や既知の心筋虚血を有する者では、死亡や脳卒中発症の有害事象を勘案したうえで、 $\beta$ 遮断薬の投与も考慮しうる<sup>1465</sup>。

$\beta$ 遮断薬の周術期投与にはリスクとベネフィットがあることを考慮し、術前に投与を開始する場合には、外科医、麻酔科医、循環器内科医で投与の是非を協議することが勧められる。さらに、投与を行う際には、手術7日以上前からの投与開始が望ましく、投与用量に関しても血圧と心拍数を厳重に監視のうえ、低血圧と徐脈を避け過剰投与とならないように用量調整に細心の注意を払う必要がある。一方、すでに慢性的に $\beta$ 遮断薬が投与されている場合は、中止による血圧や心拍数のリバウンド現象が懸念され、また周術期の投与中止による全死亡の増加も示されていることから<sup>1485</sup>、周術期も継続投与が勧められる。

周術期に使用する $\beta$ 遮断薬の違いにより、脳心血管病のイベント発症に差がある可能性が指摘されて

いる。いくつかの観察研究では、アテノロールやビソプロロールに比較して、メトプロロールの使用が脳卒中の増加など脳心血管病のアウトカムに悪影響を与える可能性が指摘されている<sup>1486-1488</sup>。メトプロロールがアテノロールやビソプロロールに比較して、 $\beta_1$ 受容体への選択性が低いこと、および作用持続時間が短いことが原因として考えられている。この点をふまえ、欧州心臓病学会 (ESC) / 欧州麻酔科学会 (ESA) の非心臓手術に関するガイドラインでは、周術期に投与する $\beta$ 遮断薬としてアテノロールもしくはビソプロロールを推奨している<sup>1489</sup>。今回のメタ解析では対象者数が多い POISE<sup>1474</sup> が全体の結果に与えた影響が大きい。POISE ではメトプロロールを高用量使用しており、この点が本CQに影響を与えた可能性は残る。しかし、POISE を除いても全死亡が増加するという傾向は変わらず、今回の推奨に与える影響は限定的と考えられた。

これまでに報告された RCT は、十分な対象者数が解析対象となっていないものも多く、一連の DECREASE や POISE を除外すると統計学的検討を行ううえで十分な対象者数が確保できない。高用量の $\beta$ 遮断薬を静脈内投与している研究もあり、過剰投与の懸念もある。周術期に $\beta$ 遮断薬投与が望ましい病態と適切な使用方法を明らかにすることが、今後の課題と考えられる。

## 文献検索

PubMed, Cochrane Library, 医中誌で、2013 年 1 月から 2017 年 6 月までの期間で検索を行った。しかし、検索結果に本CQに関連する RCT がなかったため、2014 年に発刊された ACC/AHA のシステマティックレビューを用いて検討した。

## Q8 パニック障害などによる一過性血圧上昇の予防に抗不安薬や抗うつ薬は有用か？

- パニック障害などによる一過性血圧上昇では精神的要因が背景に存在する場合も多く、抗不安薬・抗うつ薬の投与や精神・心理的アプローチを併用した診療も考慮する。

### 解 説

血圧は怒りや不安などの精神的要因により大きく変動することはよく知られており、これらの情動変化は一過性血圧上昇の原因にもなる。正常血圧に発作性血圧上昇をきたす場合もあるが、高血圧に発作性血圧上昇を合併することも多い。発作性血圧上昇の予防に関するエビデンスとなる臨床研究がほぼ皆無であることから、国内外のガイドラインなどでも、治療法に関してはほとんど触れられていない。しかし、日常診療では遭遇する機会も多く、避けることができない臨床課題である。

精神的要因が何らかの形で関与すると考えられる一過性の血圧上昇として、偽性褐色細胞腫、パニック障害、過換気をあげることができる。これらはいずれも頻脈や動悸などの症状が血圧上昇に伴うことが多く、褐色細胞腫との鑑別を要する。それぞれ疾患概念は異なるが、相互に関係することもありオーバーラップした病態を示すことも多い。治療抵抗性高血圧のなかには少なからず精神的要因が背景に存在する例が多いとの報告もあるが<sup>1490)</sup>、高血圧患者では何らかの精神的要因を有する者が多いことを反映しているとも考えられる<sup>1491)</sup>。

実際の治療に関する報告例は限られており、確立された治療法はない。しかし、降圧薬（高血圧の場合）、抗うつ薬・抗不安薬、精神療法などを適宜組み合わせることで治療することにより、発作性血圧上昇の予防・改善が期待され、半数以上の症例では有効と考えられる<sup>1462, 1492-1494)</sup>。

パニック障害は有病率も高く、精神的要因が大きく関与している。発作時には強い不安・恐怖感があり、繰り返し発症することが特徴である<sup>1495)</sup>。パニッ

ク障害では選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）や抗不安薬の使用が発作の予防に有効である<sup>1495)</sup>。このため、これらを用いてパニック発作を予防することにより、発作に伴う一過性血圧上昇の抑制も期待でき、実際に有効であったとの報告もある<sup>1462)</sup>。

一方、偽性褐色細胞腫は精神的背景が明らかでないことも多く<sup>1493)</sup>、パニック障害とは異なる。褐色細胞腫との鑑別を要し、注意深い問診と経過観察が必要である。血圧上昇の機序としては、副腎からのアドレナリン分泌亢進とカテコールアミンに対する心血管系の反応亢進が関与している<sup>1496)</sup>。このため、降圧薬を使用する場合は、 $\alpha\beta$ 遮断薬や中枢性降圧薬が適している。一方、ストレスや精神的要因の関与が大きい症例に対しては、降圧薬のみで血圧をコントロールすることは困難であることも多い<sup>1459, 1462)</sup>。抗うつ薬や抗不安薬が発作性血圧上昇の予防に有効であったとの症例報告もあり<sup>1497)</sup>、精神的背景の存在が疑われる場合は精神科や心療内科などメンタルヘルスケア専門医と連携をとり診療を行う。

過換気症候群では、呼吸回数が増え、主として指の感覚異常、めまい、動悸、頭痛などの症状を呈する。血中の二酸化炭素濃度の低下から呼吸性アルカローシスとなり、細胞内カルシウムイオン濃度が上昇し、血管が収縮するため血圧が上昇する。過換気には不安障害やパニック障害を伴っていることも多く、降圧治療を難しくしている一因と考えられる。過換気発作の予防には認知行動療法など精神科的アプローチが有用と考えられるが<sup>1462)</sup>、これが一過性血圧上昇を予防するという直接的なエビデンスはない。

臓器障害がない場合のこれらの病態における一過性血圧上昇に対して、降圧を考慮すべき血圧値の基

準はなく、通常は降圧治療の対象ではない。しかし、30分以上の安静にもかかわらず、収縮期血圧が切迫症の基準と考えられる180mmHgを超える場合には降圧薬の使用も考慮する<sup>1498)</sup>。その場合も、ただちに血圧を正常化する必要はなく、160/100mmHg程度を目指す。また、後述するように、安静のみで血圧が徐々に低下することも考慮して、降圧薬使用の可否を判断する。

発作性血圧上昇時に使用する降圧薬としては、クロニジンなどの中枢性降圧薬が有効と考えられるが、わが国では使用される機会が少ない。降圧の機序から考えると、 $\alpha\beta$ 遮断薬の使用も適当と考えられ、有効性が示されている<sup>1499)</sup>。臨床の現場ではCa拮抗薬（短時間作用型を除く）も使用しやすい。降圧薬を使用する際は過度の血圧低下に注意が必要である。また、不安状態が強い場合は、少量の抗不安薬の使用も考慮する。

臓器障害を有さずに、高度の血圧上昇をきたして救急外来を受診した患者の血圧経過に関して検討し

た研究がいくつか報告されている。Grossmanらは、ジアゼパム5mgはカプトプリル25mgの舌下投与と同等の降圧効果を示し<sup>1500)</sup>、Yilmazらは、アルプラゾラム投与がカプトプリル投与と同等の降圧効果を示したと報告している<sup>1501)</sup>。しかし、テルミサルタン40mgを投与する降圧薬治療群と降圧薬を投与せず座位で安静にする群の2群にランダムに分けて2時間後まで血圧の経過をみた試験では、2時間後の収縮期血圧は安静群で32.2mmHg、テルミサルタン投与群で32.8mmHgの低下と両群でほぼ同程度の降圧を示した。平均血圧の10-35%の低下を1次エンドポイントとすると、それぞれの群で68.5%、69.1%に血圧の低下を認めている<sup>1502)</sup>。これらの結果から、一過性血圧上昇の治療には、レニン-アンジオテンシン(RA)系阻害薬や抗不安薬の効果は限定的である可能性が高い。一方で、不安を取り除いて安静にして経過をみることの重要性を示していると考えられる。



## 第13章 二次性高血圧

二次性高血圧は特定の原因による高血圧で、本態性高血圧とは病態も治療方針も大きく異なっている。二次性高血圧では、通常の治療で目標血圧を達成することが難しい治療抵抗性高血圧を呈することが多いが、原因を同定して治療することにより効果的に血圧を降下させることができるため、二次性高血圧を疑い、適切な診断に至ることが重要である。二次性高血圧の頻度は、以前考えられていたよりも高く、少なくとも全高血圧患者の10%以上にのぼる。特に、原発性アルドステロン症は高血圧患者の5-10%を占めると報告されている。また、睡眠時無呼吸症候群は、

二次性高血圧の原因としても高い頻度を占めるとの報告もあり、診断の普及に伴ってさらに増加すると考えられる。

二次性高血圧の原因疾患とそれを示唆する所見および鑑別に必要な検査を表13-1に示す。二次性高血圧症を見逃さないためには、まず疑うことが大切であり、本態性高血圧症と二次性高血圧症の発症と経過の違いを考えながら問診する。一般に、本態性高血圧症では家族歴が濃厚であり、血圧は20-30歳代からやや高めで、加齢に伴って高くなってくる。したがって、若年発症の重症高血圧や50歳を過ぎて

表13-1 二次性高血圧の原因疾患と示唆する所見、鑑別に必要な検査

二次性高血圧一般(示唆する所見)		
若年発症の高血圧, 中年以降発症の高血圧, 重症高血圧, 治療抵抗性高血圧, それまで良好だった血圧の管理が難しくなった場合, 急速に発症した高血圧, 血圧値に比較して臓器障害が強い場合, 血圧変動が大きい場合		
原因疾患	示唆する所見	鑑別に必要な検査
腎血管性高血圧	RA系阻害薬投与後の急激な腎機能悪化, 腎サイズの左右差, 低カリウム血症, 腹部血管雑音, 夜間多尿	腎動脈超音波, 腹部CTA, 腹部MRA
腎実質性高血圧	血清クレアチニン上昇, 蛋白尿, 血尿, 腎疾患の既往	血清免疫学的検査, 腹部CT, 超音波, 腎生検
原発性アルドステロン症	低カリウム血症, 副腎偶発腫瘍, 夜間多尿	血漿レニン活性, 血漿アルドステロン濃度, 負荷試験, 副腎CT, 副腎静脈採血
睡眠時無呼吸症候群	いびき, 肥満, 昼間の眠気, 早朝・夜間高血圧	睡眠ポリグラフィー
褐色細胞腫	発作性・動揺性高血圧, 動悸, 頭痛, 発汗, 高血糖	血液・尿カテコールアミンおよびカテコールアミン代謝産物, 腹部超音波・CT, MIBGシンチグラフィ
クッシング症候群	中心性肥満, 満月様顔貌, 皮膚線条, 高血糖, 低カリウム血症, 年齢不相応の骨密度の減少・圧迫骨折	コルチゾール, ACTH, 腹部CT, 頭部MRI, デキサメタゾン抑制試験
サブクリニカルクッシング症候群	副腎偶発腫瘍, 高血糖, 低カリウム血症, 年齢不相応の骨密度の減少・圧迫骨折	コルチゾール, ACTH, 腹部CT, デキサメタゾン抑制試験
薬物誘発性高血圧	薬物使用歴, 低カリウム血症, 動揺性高血圧	薬物使用歴の確認
大動脈縮窄症	血圧上下肢差, 血管雑音	胸腹部CT, MRI・MRA, 血管造影
先端巨大症	四肢先端の肥大, 眉弓部膨隆, 鼻・口唇肥大, 高血糖	IGF-1, 成長ホルモン, 下垂体MRI
甲状腺機能低下症	徐脈, 浮腫, 活動性減少, 脂質・CK・LDHの高値	甲状腺ホルモン, TSH, 自己抗体, 甲状腺超音波
甲状腺機能亢進症	頻脈, 発汗, 体重減少, コレステロール低値	甲状腺ホルモン, TSH, 自己抗体, 甲状腺超音波
副甲状腺機能亢進症	高カルシウム血症, 夜間多尿, 口渇感	副甲状腺ホルモン
脳幹部血管圧迫	顔面けいれん, 三叉神経痛	頭部MRI
その他	(尿路異常, ナットクラッカー症候群, レニン産生腫瘍など)	

から発症した高血圧では二次性高血圧を疑う。

重症高血圧，治療抵抗性高血圧は勿論，それまで良好だった血圧の管理が難しくなった場合にも二次性高血圧を疑う。一度スクリーニングして本態性高血圧と診断しても，数年後に二次性高血圧が合併してくることも珍しくない。急速に発症した高血圧は特に注意が必要である。数週間で血圧が急激に上昇するような場合は必ず重大な原因があると考えて，詳細な検索が必要である。また，血圧値に比較して臓器障害が強い場合も二次性高血圧を疑う。二次性高血圧は夜間高血圧などの血圧日内リズムの異常を伴うことが多く，また，アルドステロンなどには血圧に依存しない臓器障害作用が知られている。日間・日内変動の大きい場合も二次性高血圧を疑う。

二次性高血圧の原因疾患の詳細は後述するが，いくつかの留意点がある。原発性アルドステロン症では低カリウム血症や夜間多尿が特徴的所見とされるが，このような所見を呈するのは50%未満である。他疾患のために服用している薬剤にも注意が必要で，グリチルリチン酸（肝庇護剤や甘草）や非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）に昇圧作用があることはよく知られている。甘草は漢方薬のみならず，S・M配合散などの胃薬にも含まれている。通常は問題がないが，感受性の高い人や高齢者では低カリウム血症や高血圧の原因になりうるので注意する必要がある。抗うつ薬やパーキンソン治療薬は血圧を上げるだけでなく，起立性低血圧なども引き起こし，血圧の変動を大きくすることがある。また，健康食品にも注意が必要である。肥満に対する民間療法として使用された中国茶による腎障害はアリストロキア酸腎症として有名である。健康食品を使用していることを患者が自発的に話すことは少ないので，医師が意識して問診する必要がある。

二次性高血圧の可能性はすべての高血圧患者の診療において念頭におくべきであり，示唆する所見を見逃さずに，適切な検査を施行することが重要である。二次性高血圧の可能性が高い場合は専門医に紹介する。

## 1. 腎実質性高血圧

腎臓は血圧調節に重要な役割を担っているため，CKDでは高血圧を発症することが多い<sup>1503)</sup>。腎動脈（または腎内の比較的大きな動脈）に狭窄が生じて発症する腎血管性高血圧に対して，腎実質性疾患によって惹起される高血圧を腎実質性高血圧とよび，その成因には体液量の増大やレニン-アンジオテンシン（RA）系の亢進などが関与する。二次性高血圧のなかでは頻度が高く，高血圧全体の2-5%を占めるとされる<sup>1504-1506)</sup>。40歳以上の一般住民を対象とした久山町研究では，1961年からの20年間に131例の高血圧者が剖検され，腎実質性高血圧は高血圧者全体の3.1%であった<sup>1505)</sup>。

しかしながら，CKDに合併する高血圧が腎実質性高血圧とは限らない。すなわち，CKDと本態性高血圧の合併や，高血圧により腎障害が生じている（腎硬化症）場合は厳密には腎実質性高血圧ではない。腎実質性高血圧の診断では，高血圧に先行する腎障害が存在することを確認することが決め手となる。そのためには，定期検診などの尿所見と血圧経過の把握が特に重要である。蛋白尿・血尿・種々の円柱の存在など多彩な尿所見が高血圧の発症に先行して認められる場合には，腎実質性疾患の存在が疑われる。過去の検査所見や経過が不明な場合には，現在の尿所見が腎実質性高血圧と良性腎硬化症の鑑別に有用である。尿蛋白が1g/日（または1g/gCr）以上ある場合には，原発性の糸球体疾患と考えてほぼ間違いない。腎硬化症では，腎不全症例や悪性高血圧の場合を除けば，尿蛋白は多くても1日1g以下（ほとんどの場合は1日0.5g以下）である。しかしながら，腎疾患でもシェーグレン症候群や薬剤性腎炎など間質が主病変の場合には尿蛋白は少ないことが多く，むしろ尿濃縮力障害の存在や他の全身所見が参考になる。また，良性腎硬化症では肉眼的血尿を認めることはまずない。一方，原発性糸球体疾患では糸球体出血を認めることが多い。糸球体性の出血の場合は（尿路出血の場合と異なり），尿中赤血球の形態が不揃いであつたり変形あるいは破壊されていることが多い。さらに，赤血球円柱が認められれば糸球体疾患が存在すると考えられる。糸球体疾患では

しばしば上皮・顆粒あるいは硝子円柱などさまざまな円柱を認めるが、腎硬化症ではせいぜい硝子円柱程度である。したがって、検尿は高血圧患者全員に施行すべきであり、継続して異常がある場合は、腹部エコーないしはCTにより腎形態の評価を行う必要がある。CKD、特に腎実質性疾患では、早期治療により予後が改善される可能性があるため、腎実質性疾患の存在が疑われたら速やかに腎臓専門医へ紹介することが強く推奨される<sup>1507)</sup>。腎硬化症と糖尿病性腎症に関しては、6章 臓器障害を合併する高血圧「3. 腎疾患」で取り扱われている。なお、近年では糖尿病自体の治療の向上などにより、糖尿病患者の腎障害にも腎硬化症のオーバーラップが多くなり、一括した概念として糖尿病性腎臓病 (diabetic kidney disease : DKD) として捉えるようになってきている<sup>1508)</sup>。

CKD のなかでも糸球体疾患や多発性嚢胞腎では比較的早期から血圧が上昇しやすいが、薬剤性腎炎や慢性腎盂腎炎などの間質性腎疾患では、腎機能低下が進行してはじめて高血圧が発症することが多い<sup>1509, 1510)</sup>。なお、薬剤性腎炎の原因としては非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の割合が大きく、特に高齢者や腎機能障害者では注意が必要である。NSAIDs による腎障害と昇圧の機序については 7. 「1) 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)」を参照されたい。発症した高血圧はCKDの病態・進行に深く関与する。すなわち、高血圧が持続することでさらなる腎障害が惹起されてCKDが進行し、その結果高血圧もさらに重症化するという悪循環が形成されてしまう。この悪循環を抑制するためにも、腎実質性高血圧の治療は極めて重要である。腎実質性高血圧における降圧治療の方針は、本質的に6章「3. 腎疾患」に準じる。

### 1) 慢性糸球体腎炎

慢性糸球体腎炎では初期から高血圧を合併することが多く、腎機能障害の進行につれて血圧はさらに上昇し、末期腎不全に至ると高血圧はほぼ必発する<sup>1508)</sup>。腎生検組織所見で高度な組織障害を認める例ほど高血圧を呈しやすい。原因として、ナトリウム排泄障害 (食塩感受性亢進) による体液貯留、RA系の不適切な活性化、交感神経系の関与などが考えられてい

る<sup>1511-1513)</sup>。尿蛋白量の多い症例では治療を要する糸球体高血圧を伴っている可能性が高いので、輸出細動脈を拡張させて糸球体内圧を低下させるRA系阻害薬が第一選択薬となる。腎機能の低下した症例ほどRA系阻害薬の腎保護効果は大きく、その効果は尿蛋白の減少によって確認できる。また、尿蛋白を伴う糸球体疾患では受診間の血圧変動が腎不全の危険因子となることが報告されており<sup>1514)</sup>、変動性を考慮した血圧管理も重要である。

### 2) 多発性嚢胞腎

多発性嚢胞腎は両側の腎臓の皮質と髄質に多数の嚢胞が形成され、実質の萎縮と線維化を生じる疾患である。診断には腹部エコーまたはCTで両側腎臓に多数の嚢胞が存在することを確認することが必要である<sup>1515)</sup>。多発性嚢胞腎の大部分を占める常染色体優性多発嚢胞腎 (ADPKD) の原因遺伝子は *PKD1* (16 番染色体短腕) と *PKD2* (4 番染色体長腕) であり、そのほかに常染色体劣性遺伝形式を示すものもある。*PKD1* が 80-90% を占め、残りが *PKD2* である<sup>1516)</sup>。多発性嚢胞腎により医療機関で受療している患者数は、人口 2,000-4,000 人に 1 人である<sup>1517)</sup>。疾患は進行性で腎機能は経時的に低下し、50 歳代で約 40% が末期腎不全に陥るが<sup>1517)</sup>、*PKD1* 異常患者は *PKD2* 異常患者よりも進行が速いと考えられている<sup>1518)</sup>。腎外病変としては肝臓や脾臓などの他臓器嚢胞、頭蓋内脳動脈瘤および僧帽弁逸脱症などの弁疾患が合併しやすい。多発性嚢胞腎による高血圧は本態性高血圧に比べて若年に発症することが多く、腎機能が正常な初期から約 60% に認められ<sup>1509, 1519)</sup>、末期腎不全に達するとほぼ必発する<sup>1520)</sup>。嚢胞による血管系の圧排によって腎局所が虚血に陥り、その結果としてレニン分泌や交感神経活性が亢進することが高血圧の発症に関与すると考えられている<sup>1521)</sup>。現時点では推奨降圧薬や降圧目標は明確に規定できないため、治療方針は6章「3. 腎疾患」に準じるが、未治療の高血圧によって腎機能の悪化・総腎容積の増加、心弁膜疾患や脳動脈瘤破裂による死亡の可能性が高まるため<sup>1522)</sup>、高血圧の早期発見と早期治療は重要である。

ADPKD では環状アデノシン一リン酸 (cAMP)



により嚢胞上皮細胞の増殖が刺激される。バソプレシン V<sub>2</sub> 受容体拮抗薬であるトルバプタンは、腎集合管のバソプレシン V<sub>2</sub> 受容体を選択的に阻害して cAMP の産生を抑制することから腎嚢胞の増大を抑制する効果が期待され<sup>1523)</sup>、ADPKD に対して第 III 相国際共同試験 (TEMPO3/4) が実施された<sup>1524)</sup>。その結果、腎機能が良好で両腎容積 (MRI で測定可能) が 750 mL 以上の ADPKD において、トルバプタンは腎容積の増加と腎機能低下を抑制することが示された。この TEMPO3/4 には日本人も 177 例が参加し、eGFR の変化率がトルバプタン群で  $-3.83 \text{ mL/分/}1.73 \text{ m}^2/\text{年}$ 、プラセボ群で  $-5.05 \text{ mL/分/}1.73 \text{ m}^2/\text{年}$  であり、日本人症例の腎機能低下の抑制についても有効性が示された<sup>1525)</sup>。このような臨床結果から、日本では 2014 年 3 月から ADPKD に対するトルバプタンによる保険診療が開始された。適応としては CKD ステージ 1-4、両腎容積が 750 mL 以上、増大速度がおおむね年間 5% 以上である。エビデンスに基づく多発性嚢胞腎 (PKD) 診療ガイドライン 2017 においても、クレアチニン・クリアランス 60 mL/分以上かつ両腎容積 750 mL 以上の ADPKD においてトルバプタンの使用が推奨されている<sup>1515)</sup>。

## 2. 腎血管性高血圧

腎血管性高血圧は、腎動脈の狭窄あるいは閉塞による高血圧であり、治療抵抗性高血圧や腎機能障害の原因疾患としても重要である。また、腎動脈の狭窄や閉塞による進行性の腎機能障害は虚血性腎症とよばれ、欧米での検討では、末期腎不全の基礎疾患の 10% 前後を占めている<sup>1526)</sup>。

腎血管性高血圧 (腎動脈狭窄) の原因としては、中・高年では粥状動脈硬化性、若年者では線維筋性異形成によるものが多い。他の原因疾患として、高安動脈炎、先天性奇形、大動脈解離、腎外からの腎動脈圧迫、血栓・塞栓などがある。また、粥状動脈硬化性では全身の動脈硬化が進行していることが多く、冠動脈疾患、動脈硬化性末梢動脈閉塞症、腎機能障害、蛋白尿などを合併することも少なくない。

腎血管性高血圧の有病率は高血圧患者の約 1% とされるが、腎動脈狭窄の罹患率は原因や合併疾患に

### POINT 13a

#### 【腎血管性高血圧】

1. 腎血管性高血圧 (RVHT) は腎動脈の狭窄や閉塞による高血圧で、全高血圧患者の約 1% にみられる。中・高年者では粥状動脈硬化が、若年者では線維筋性異形成がおもな成因となる。粥状動脈硬化性 RVHT は、冠動脈疾患や動脈硬化性末梢動脈閉塞症など他の血管病変を合併することが多い。
2. RVHT を疑う患者像は、若年発症高血圧、重症高血圧、治療抵抗性高血圧、増悪する高血圧、腹部血管雑音、腎サイズの左右差、RA 系阻害薬での腎機能の悪化などである。
3. RVHT の診断は、画像診断を中心とする形態的診断を基本とし、機能診断は補助的に使用する。形態的診断のスクリーニングとして腎動脈超音波検査は有用であり、同検査が施行できない場合には、腎機能に応じて MRA、CTA などを考慮する。
4. RVHT では、目標血圧達成まで、RA 系阻害薬、Ca 拮抗薬、利尿薬、 $\beta$  遮断薬などを用いた多剤併用を行うが、RA 系阻害薬の使用については下記の留意を要する。
  - ・片側性 RVHT では、RA 系阻害薬の使用は降圧、腎機能保持、生命予後改善に有利であるため検討する。
  - ・両側性 RVHT では、RA 系阻害薬の使用は急速な腎機能障害をもたらす可能性があり、原則禁忌である。
5. 線維筋性異形成 RVHT での経皮的腎動脈形成術 (PTRA) は、高い降圧効果が得られ、長期予後が比較的良好であるため積極的に検討する。
6. 粥状動脈硬化性 RVHT での PTRA と降圧薬治療の併用は、降圧薬のみの治療と比べて優れた治療効果は証明されていないため、適応は限定的である。

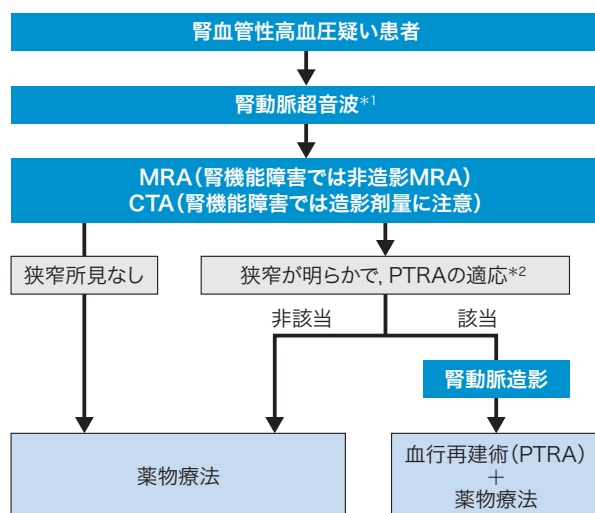
よって異なる。システマティックレビューにおいて、粥状動脈硬化性の腎動脈狭窄 (50% 以上の狭窄率) の罹患率は、冠動脈疾患合併高血圧、動脈硬化性末梢動脈閉塞症、腹部大動脈瘤で、それぞれ 10%、25%、33% であり<sup>1527)</sup>、加齢や脳心血管病の合併とともに多くなる<sup>111, 1528)</sup>。線維筋性異形成は一般住民の 0.4% と推定されており、女性に多い<sup>1529)</sup>。



表13-2 腎血管性高血圧の診断の手がかり

- 若年発症の高血圧
- 治療抵抗性高血圧、悪性高血圧
- RA系阻害薬開始後の腎機能の増悪
- 説明のつかない腎機能障害、腎萎縮または腎サイズの左右差 (1.5 cm以上)
- 説明のつかない突然発症型肺水腫
- 脳心血管病の合併
- 腹部の血管雑音
- 夜間多尿
- 低カリウム血症

図13-1 腎血管性高血圧の診療の手順



\*1 施行が困難な場合はMRAもしくはCTAを優先する

\*2 血行動態的に有意な腎動脈狭窄症を有し、かつ、1)線維筋性異形成、2)治療抵抗性高血圧、3)増悪する高血圧・悪性高血圧、4)原因不明または繰り返す肺水腫・心不全、5)両側性または片腎での腎動脈狭窄

腎動脈狭窄は片側性が多いが、両側性も少なくない。好発部位は原因疾患によって異なり、粥状動脈硬化では腎動脈の起始部に、線維筋性異形成では中遠位部に多い<sup>1530)</sup>。線維筋性異形成には、内膜肥厚や中膜肥厚などのサブタイプがあり、冠動脈、頸動脈、頭蓋内血管などに狭窄を伴うことがある<sup>1531, 1532)</sup>。

## 1) 診断の手がかり

腎血管性高血圧や虚血性腎症を疑わせる病歴、臨床徴候を表13-2に示す。

## 2) 診断のための検査

腎血管性高血圧の診断は、病歴・臨床徴候により推測され、形態学的評価により支持され、治療効果

によって確定される。したがって、個々の患者背景、施設の検査精度、各検査法の長所と短所を考慮しながら診断を進める。診断のための検査には、腎動脈超音波、CTA、MRAなどの形態学的診断と(図13-1)、血漿レニン活性(PRA)、腎シンチ・スキャン(レノグラム)、カプトリル負荷PRAなどの機能的診断を目的としたものがある。

腎動脈超音波の診断能は高く(感度84-98%、特異度62-99%)<sup>1528, 1533)</sup>、廉価で非侵襲的な評価が可能なることから、第一に考慮される検査である<sup>1534)</sup>。腎動脈での収縮期最高血流速度(PSV)やrenal/aortic ratio(RAR=腎動脈起始部PSV/腹部大動脈PSV)などを計測し、腎動脈のPSV>180-200cm/秒、RAR>3.5、腎内での動脈血流の特徴的な波形などで狭窄率60%以上の腎動脈狭窄を疑う<sup>1535, 1536)</sup>。ただし、PSV>180cm/秒を基準値とした診断での特異度は高くないことも指摘されている<sup>1537)</sup>。本検査の手技には習熟を要し、その精度は施行者の技術に依存し、検査時間は他の超音波検査と比べて時間を要する。また、肥満や腸管ガスにより腎動脈の描出が困難な場合がある<sup>1538)</sup>。

腎動脈超音波が施行できない、もしくは同検査で狭窄が確定できない場合には、MRAやCTAを用いた評価を考慮する。造影MRAの精度は高いが<sup>1533)</sup>、腎機能障害(eGFR<30mL/分/1.73m<sup>2</sup>)では腎性全身性線維症発症の危険性があるために原則として施行できない<sup>1539, 1540)</sup>。造影剤を用いない非造影MRAは、造影MRAとほぼ同等の精度とする報告もあるが<sup>1541)</sup>、検査時間を要し、使用装置や検査担当者の技量に依存する。また、金属を有する場合は施行できず、ステント留置後の腎動脈の評価はできない。CTAの空間・時間分解能はMRAや動脈造影よりも優れており<sup>1533)</sup>、鮮明で高品質な画像が得られるが、石灰化病変では狭窄を過大評価することがある。また、ヨード造影剤、電離放射線を用いるために、腎障害や放射線被曝の問題があり、腎機能を考慮して造影剤の使用量を決定する<sup>1542)</sup>。腎動脈超音波、MRA、CTAでも狭窄が明らかでない、また、PTRAの施行を検討する場合は、カテーテルを用いた大動脈造影あるいは左右の選択的腎動脈造影が考慮される。

PRAは簡易に評価可能であるが、両側性腎動脈狭

窄の場合には必ずしも高値にならず、また、腎血管性高血圧患者の約20%では正常範囲内とされ、本態性高血圧患者の一部でも上昇が認められる<sup>1543)</sup>。MRAやCTAと比較して、カプトリル負荷PRA(感度61%, 特異度86%), カプトリル負荷レノグラム(感度45-94%, 特異度81-100%)の診断能はやや劣るが<sup>1528)</sup>、カプトリル負荷レノグラムには分腎機能、腎血流の左右差を評価できる利点がある。従来行われてきたこれらの機能的診断は、画像に基づく形態学的診断との精度の比較の結果から、スクリーニングとしては適しておらず<sup>111)</sup>、補助的に使用することが望ましい<sup>1528)</sup>。

### 3) 治療

腎血管性高血圧の治療には、降圧薬を中心とした薬物治療、PTRAまたは外科的バイパス手術による血行再建術、腎摘がある。粥状動脈硬化性の腎動脈狭窄へのPTRAについては、これまでのランダム化比較試験(RCT)<sup>1544-1546)</sup>やメタ解析<sup>1547, 1548)</sup>において、薬物療法のための治療と比べて優れた治療効果は証明されておらず、個々の患者の病態、原因疾患に応じて治療法を選択する。また、いずれの治療法を選択した場合でも、血清クレアチニン濃度の推移や腎動脈超音波などを定期的に観察する必要がある。

#### (1) 薬物治療

腎血管性高血圧への効果的な薬物療法は確立されていないものの、これまでのPTRAの有効性を検証したRCT<sup>1545, 1546)</sup>での薬剤は、降圧薬、スタチン、アスピリンの組合せとなっており、これらに禁煙、糖尿病での血糖管理などを組み合わせることは効果的と考えられる<sup>111)</sup>。

腎血管性高血圧は治療抵抗性を呈することがあり、目標血圧値の到達にはRA系阻害薬、Ca拮抗薬、利尿薬、β遮断薬などの複数の降圧薬を必要とすることが多い。降圧薬間の効果を比較したRCTはないものの、RA系阻害薬(ACE阻害薬やARB)は腎動脈狭窄での生命予後、脳心血管病の発症率、腎予後を改善させることが多くの観察研究で示されている。ACE阻害薬は、PTRA併用の有無にかかわらず、生命予後、腎予後の改善と関連しており<sup>1549)</sup>、他の降圧薬と比べても、RA系阻害薬は心不全入院、血液透

析の導入、死亡率を低下させている<sup>1550)</sup>。したがって、片側性の腎動脈狭窄の高血圧では、RA系阻害薬の使用を考慮する。ただし、RA系阻害薬の使用と急性腎障害との関連を示す報告もあり<sup>1551)</sup>、少量より投与を開始し、定期的なモニタリングを行い、過降圧、腎機能の急速な悪化、高カリウム血症を認めた場合は中止もしくは他の降圧薬に切り替える。両側性の腎動脈狭窄でのRA系阻害薬の忍容性や有効性を示す報告があるものの<sup>1552, 1553)</sup>、腎機能障害をもたらす可能性もあり<sup>1554)</sup>、その安全性は確立されていないことから、原則禁忌とする。

他の降圧薬に関するエビデンスは少ないものの、その機序からβ遮断薬は効果的と考えられ、Ca拮抗薬はRA系への影響が少なく、α遮断薬も使用可能である。

#### (2) 血行再建術

線維筋性異形成では、手技的に困難でない限りPTRAが優先される。PTRAの初期成功率は高く<sup>1555)</sup>、粥状動脈硬化と比べて高い降圧効果や<sup>1556)</sup>、降圧薬の減量や中止が期待できることから、積極的に検討する。降圧効果は、若年者や高血圧罹患歴の短い者で大きいことがメタ解析で示されている<sup>1557)</sup>。ただし、線維筋性異形成でのPTRAは基本的にステントを併用しないことなどから、術後の再狭窄も少なくない<sup>1558)</sup>。

粥状動脈硬化性でのPTRA併用は、ステントの併用なしでの初期有効率はやや低く、再狭窄率も高い<sup>1559)</sup>。ステントを併用することで再狭窄率の低下が期待できる<sup>1560)</sup>。非RCTでは降圧効果を認めていたが<sup>1561, 1562)</sup>、RCTでは、降圧薬のための治療と比べて優れた治療効果は証明されていない<sup>1563-1568)</sup>。2009年以降報告された3つのRCTにおいても同様に、降圧効果、腎機能の推移、脳心血管病発症予防のいずれでも優れた治療効果は証明されず<sup>1544-1546)</sup>、むしろPTRAの手技に伴う合併症発症の危険性があるため、薬物治療単独を支持する結果となった。しかし、対象症例の選択など試験プロトコールの問題も指摘されており<sup>1569, 1570)</sup>、現在進行中の臨床試験の結果をまつ必要がある<sup>1571, 1572)</sup>。メタ解析では、PTRAの併用は薬物治療と比べて拡張期血圧を2mmHg下げるが、腎機能を含む予後には差がなかった<sup>1547)</sup>。PTRAの治療効果の予測因子に関する検討はいくつかあり<sup>1573, 1574)</sup>、

アルブミン尿を認めない場合では PTRA による予後改善効果が期待できるとする RCT のサブ解析もあるが<sup>1575)</sup>、治療効果の予測因子は確立されていない。

現状として、腎血管性高血圧への PTRA については、血行動態的に有意な腎動脈狭窄症を有し、かつ、1) 線維筋性異形成、2) 治療抵抗性高血圧、3) 増悪する高血圧・悪性高血圧、4) 原因不明または繰り返す肺水腫・心不全、5) 両側性または片腎での腎動脈狭窄ではその施行を考慮できる<sup>111, 1528, 1576, 1577)</sup>。

腎摘や外科的バイパス手術などの外科的治療は世界的にも減少しているが、PTRA による血行再建が困難な場合や、PTRA 後に繰り返す再狭窄などでは外科的バイパス手術も選択肢となる。外科的バイパス手術の開存率や予後は、PTRA と比べてほぼ同等からやや優れているが<sup>1578, 1579)</sup>、手術に伴う致死率の高さも指摘されている<sup>1580)</sup>。

### 3. 内分泌性高血圧

内分泌性高血圧は内分泌器官からホルモンが過剰分泌され、高血圧を呈する疾患群である。原発性アルドステロン症、クッシング症候群、褐色細胞腫・パラガングリオーマが代表的である。原疾患の治療により治癒可能であるが、診断の遅れが臓器障害の進展に関与することから早期診断・治療が重要で、疑い例は積極的に専門医（日本高血圧学会、日本内分泌学会）に紹介する。

#### 1) 原発性アルドステロン症 (PA)

高血圧における原発性アルドステロン症 (primary aldosteronism : PA) の有病率は 5-15% と報告され、代表的な二次性高血圧である。アルドステロンの自律的分泌と血漿レニン活性 (plasma renin activity : PRA) 低値が特徴であり、低カリウム血症は典型例のみで認める。脳血管障害、冠動脈疾患、心房細動などの不整脈、末梢動脈疾患などの心血管合併症が、本態性高血圧患者より 3-5 倍多い<sup>1581-1585)</sup>。PA は食塩を過剰に摂取しても血漿アルドステロン濃度 (plasma aldosterone concentration : PAC) が十分に低下しない食塩感受性高血圧を呈し、利尿薬を含む 3 種類の降圧薬でもコントロールできない治療抵抗性高血圧を

#### POINT 13b

##### 【内分泌性高血圧】

1. 内分泌性高血圧は適切な診断・治療が必須であることから、疑い例は積極的に専門医（日本高血圧学会、日本内分泌学会）に紹介する。
2. 原発性アルドステロン症 (PA) は有病率が高く、臓器障害が多いため、早期診断と治療が重要である。高血圧患者、特に PA 有病率の高い高血圧群で積極的にスクリーニングを行い、機能確認検査、局在診断により副腎摘出術またはミネラルコルチコイド受容体 (MR) 拮抗薬による薬物治療を行う。
3. クッシング症候群は特徴的身体所見に着目し、血中コルチゾール、ACTH の測定、デキサメタゾン抑制試験を行う。副腎偶発腫瘍ではサブクリニカルクッシング症候群を鑑別する。
4. 褐色細胞腫・パラガングリオーマは頻脈、頭痛などの症状、発作性高血圧や副腎偶発腫瘍から疑い、尿中カテコールアミンとその代謝産物メタネフリン分画測定と画像検査で診断する。潜在的に悪性であり、非クロマフィン組織への転移あるいは局所浸潤を呈する場合に悪性と確診される。
5. 先端巨大症、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症は特徴的な身体所見、原発性副甲状腺機能亢進症は高カルシウム血症が診断のきっかけとなる。

呈する例が多い。サブタイプとしては、副腎摘出術が可能な片側病変（通常はアルドステロン産生副腎皮質腺腫 [aldosterone-producing adenoma : APA]）と薬物治療が適応になる両側副腎過形成（特発性アルドステロン症 [idiopathic hyperaldosteronism : IHA]）がある。片側病変による PA では副腎摘出術により完治する症例も多く、早期に PA 患者を発見し適切な治療を行うことが重要である。日本、米国、フランスから診療ガイドラインが発表されている<sup>1586-1590)</sup>。

##### (1) どのような場合に疑うか

高血圧のなかで PA 高有病群（表 13-3）で特にスクリーニングが推奨される<sup>1586-1588)</sup>。米国内分泌学会の 2016 年の PA 治療ガイドライン<sup>1589)</sup>では、収縮期血圧 150mmHg 以上または拡張期血圧 100mmHg 以上とスクリーニング対象血圧値が下がり、睡眠時



**表13-3 スクリーニング検査が推奨されるPA有病率の高い高血圧群**

- 低カリウム血症(利尿薬誘発性も含む)合併高血圧
- 若年者の高血圧
- II度以上の高血圧
- 治療抵抗性高血圧
- 副腎偶発腫瘍を伴う高血圧
- 若年の脳血管障害合併例
- 睡眠時無呼吸を伴う高血圧

無呼吸症候群, PA患者の第一度近親者の高血圧者(家族性高アルドステロン症2型のスクリーニング)が追加された。

## (2) スクリーニング方法

PAのスクリーニングでは, PRA または血漿活性型レニン濃度(active renin concentration: ARC) と PAC を早朝-午前中に同時採血により測定して, PAC (pg/mL) / PRA (ng/mL/時) 比 (ARR) > 200<sup>1586-1588)</sup> または PAC (pg/mL) / ARC (pg/mL) > 40-50<sup>1591)</sup> がカットオフ値に用いられる。低レニン血症による偽陽性を防ぐために ARR 高値かつ PAC > 120pg/mL の場合を目安として陽性と判断する。ただし, PAC ≤ 120pg/mL でも PA の可能性は否定できない。早朝-午前中に随時採血(座位)で測定し, 陰性のときはより厳密な条件(早朝, 空腹, 安静臥床後)で再検査, あるいは専門医への紹介を検討する。まずスクリーニング検査を行うことが重要であり, はじめに内服薬を確認する。多くの降圧薬は, レニンやアルドステロンの値に影響するが(表13-4), β遮断薬, 直接的レニン阻害薬以外の降圧薬内服中でレニン抑制(≤ 1ng/mL/時)を示すときは降圧薬の変更や休薬の必要はない。一方, PRA 非抑制(> 1ng/mL/時)で ARR がカットオフ値の境界域を示すときには, 可能な限り降圧薬を Ca 拮抗薬, α遮断薬に変更して2週間後以降に再検査を実施することが推奨される(MR拮抗薬は2ヵ月以上影響が残ることがある)。ただし, 血圧管理には十分に配慮し, 降圧薬の中止や薬剤変更は利点とリスクを考慮して行う。また原則として1回の測定で判断するが, 陰性の場合には降圧薬や採血条件を考慮して適宜再検査する。PAC の単位は測定方法により pg/mL と ng/dL の両者が使われており, pg/mL 表記の値は ng/dL 表記

**表13-4 PAC, PRAおよびARRに及ぼす各種降圧薬の影響**

	PAC	PRA	ARR
ACE阻害薬/ARB	↓	↑↑	↓*1
Ca拮抗薬	→ - ↓	↑	↓*1, 3
MR拮抗薬 サイアザイド系利尿薬	↑	↑↑	↓*1
β遮断薬	↓	↓↓	↑*2
直接的レニン阻害薬	↓	↓↓	↑*2

\*1 偽陰性の可能性 \*2 偽陽性の可能性 \*3 ACE阻害薬, ARBと比較して影響は軽度

の値の10倍に相当するので注意を要する。

## (3) 機能確認検査

スクリーニング陽性の場合, アルドステロンの自律性分泌を証明するため, 少なくとも1種類の機能確認検査の陽性を確認する(表13-5)。各検査の性能の優劣は不明である。PAC/PRA比 > 1,000 で PAC > 200pg/mL のときには機能確認検査は省略可能である<sup>1589)</sup>。低カリウム血症がある症例では偽陰性を示すことがあるため, カリウム製剤で是正してから機能確認検査を実施する。カプトプリル試験や経口食塩負荷試験は外来で実施可能である。フロセミド立位試験は身体的負担が多い。生理食塩水負荷試験は, 仰臥位で行い, 検査時間が長く, 心・腎機能低下例では適さないが, 近年は座位で施行することにより偽陰性が減るという報告がある<sup>1592)</sup>。

また, PAで副腎腫瘍をCTで認める例の約10%では副腎性サブクリニカルクッシング症候群の合併があり, デキサメタゾン抑制試験を行う必要がある。

## (4) 局在診断

副腎CTは悪性腫瘍が疑われる巨大な副腎腫瘍の除外のために全例に行うべきである。また, 機能確認検査陽性例で, 患者が副腎摘出術を希望する場合には, 副腎静脈サンプリング(AVS)の成功率を高くするために副腎静脈を描出する(1-3mmスライスの造影CT)。PAの副腎腫瘍は腫瘍径が5mm以下でCT陰性の症例が半数以上である。また, 一側副腎に腫瘍を認める場合でも, 加齢とともに非機能性



表13-5 PA機能確認検査の種類と概要

	方法	陽性判定基準	副作用
カプトプリル試験	カプトプリル 50mg経口投与	ARR (60分または90分) $\geq 200^{*1}$	血圧低下
フロセミド立位試験	フロセミド 40mg静注・2時間立位	PRAmax $\leq 2.0$ ng/mL/時	起立性低血圧, 血清カリウム低下
生理食塩水負荷試験 <sup>*4</sup>	生理食塩水 2L/4時間点滴静注	PAC (4時間) $\geq 60$ pg/mL	血圧上昇, 血清カリウム低下
経口食塩負荷試験 <sup>*4</sup>	外来にて24時間蓄尿 <sup>*2</sup>	尿中アルドステロン $\geq 8$ $\mu$ g/日 (ただし, 尿中ナトリウム $\geq 170$ mEq/日 <sup>*3</sup> )	血圧上昇, 血清カリウム低下

<sup>\*1</sup> PAC単位: pg/mLで計算 <sup>\*2</sup> 入院では食塩10-12g/日, 3日間連続 <sup>\*3</sup> 食塩負荷が十分なことを確認

<sup>\*4</sup> 生理食塩水負荷試験, 経口食塩負荷試験は心・腎機能低下例では実施しない。生理食塩水負荷試験の陽性判定基準は仰臥位施行時の数値。

腫瘍の可能性が高くなる。したがって、副腎摘出術を検討する場合には原則としてAVSが不可欠である。アドステロールシンチグラフィーは偽陽性、偽陰性が多く局在診断には適さない。ACTH 負荷の併用はカテーテル検査の成否と病変局在の判定に有用である。AVSは侵襲的で、局在判定法が標準化されておらず、右副腎静脈での成功率が低いなどの技術的課題もあることから、手術適応の有無、患者の手術希望などを十分に考慮して実施の適否を決定し、熟練した専門施設での実施が推奨される。

正確な局在診断のためにAVSの実施が推奨されるが、多数例の解析からAVSを省略できる病像が報告された。1つは、スクリーニング陽性の35歳未満の若年者で、低カリウム血症とCTで典型的な片側腫瘍（低吸収性）を認める症例はCTの局在診断が正確なことが多い<sup>1589, 1593</sup>。また、JPAS<sup>1594</sup>では、血清カリウム濃度が正常範囲で、CTで径1cm以上の副腎腫瘍がみられない例では、約94%が両側病変であった。

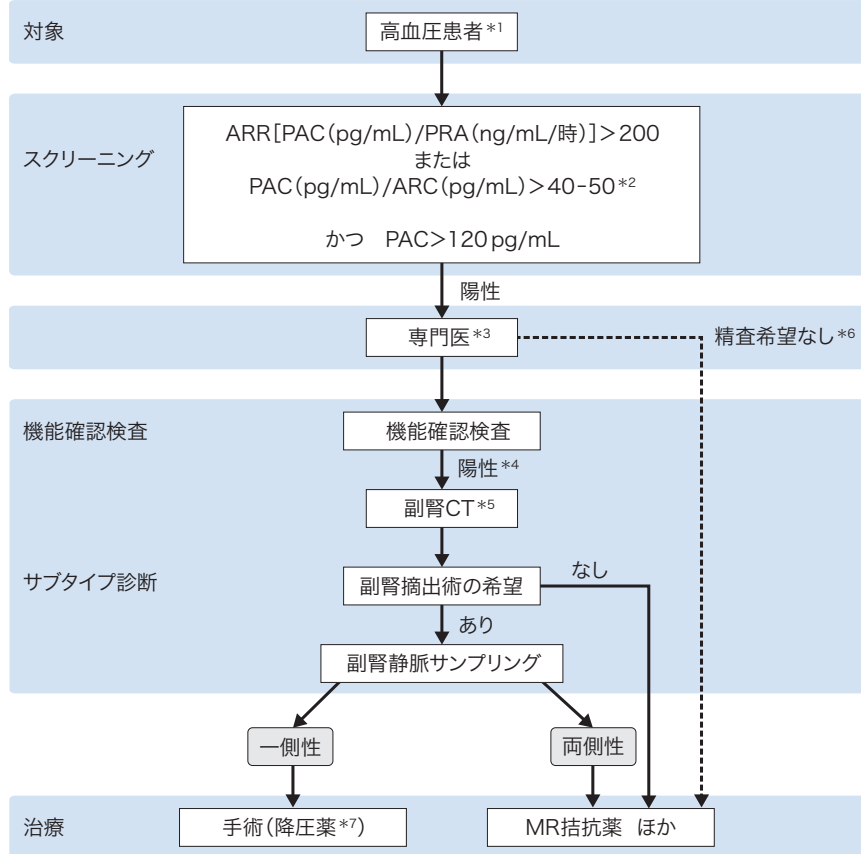
### (5) 治療

PAの治療は、片側病変か両側病変かのサブタイプにより異なり、予後は高アルドステロン血症や低カリウム血症の改善、治癒（生化学的治癒）と高血圧の改善、治癒（臨床的治癒）に分けて評価する必要がある<sup>1595</sup>。片側病変では腹腔鏡下副腎摘出術が第一選択で、術後は生化学的治癒が期待できる。しかし、高血圧の罹病期間や重症度、本態性高血圧合併の有無などから術後の血圧正常化率は約30%にとどまる。手術適応や手術希望がない例および両側病変では、MR拮抗薬で高血圧と低カリウム血症を治療する。MR拮抗薬のみで血圧コントロールができない

ときは、Ca拮抗薬、利尿薬や、血清カリウム濃度に注意しながらACE阻害薬・ARBを併用する。

治療方針の決定には、疾患の特徴（高血圧や低カリウム血症の重症度、性別や年齢）、医療スタッフの特徴（治療方針の共有、経験のある放射線科医や臨床データの蓄積の有無）、患者の希望（副腎摘出術への希望、治療方針に対する納得、医療費）の3つの因子を参考にするのがよい。重症の高血圧や低カリウム血症、PAC  $> 200$  pg/mLなどの重症のPAは臨床的にAPAの可能性が高いので、精査を行う意義が高い。また、若年の患者、特に若年女性では、将来の妊娠中に内服可能な降圧薬が少ないことから積極的に精査をすすめるべきである。医療スタッフとして副腎静脈サンプリングの経験豊富な放射線科医がいる施設は積極的に精査を進めやすいが、不在の施設ではそのような施設への紹介を検討すべきである。また将来の治療方針決定のために、治療方針別の臨床データを蓄積することも重要である。患者の希望として、患者に副腎摘出術と薬物療法のメリット、デメリットを説明したうえで、副腎摘出術の希望を確認することは重要である。これらの3つの因子から最終的な治療方針を決定することにより、患者と医療スタッフで共有した治療方針の決定が可能である。副腎摘出術と薬物療法の長期予後の差は不明であるが、脳心血管死亡や新規心房細動発症の抑制は副腎摘出術で優れているとの報告がある<sup>1596, 1597</sup>。また、薬物治療により、血圧、血清カリウム濃度のコントロールとPRA非抑制（ $\geq 1$  ng/mL/時）を目安にMR拮抗薬の用量調整を行えば、本態性高血圧の脳心血管リスクと同等であることが後ろ向きコホート研究で示された<sup>1598</sup>。スピロノラクトンはMRに

図13-2 PA診療の手順



\*1 特にPA有病率の高い高血圧群を対象とする。

\*2 ARRがカットオフ境界域のときは、降圧薬をCa拮抗薬、α遮断薬などに変更し2週間後に再検する。

\*3 日本高血圧学会、日本内分泌学会専門医に紹介

\*4 表13-5の試験のうち少なくとも1種類の陽性を確認

\*5 悪性腫瘍が疑われる大きな腫瘍を認める場合は手術を検討する。

造影剤が使用可能な症例では、Thin slice CTにて副腎腫瘍の存在と両側副腎静脈の描出が有用である。

\*6 スクリーニング陽性で、精査希望がないときは、MR拮抗薬投与を検討する。

\*7 副腎摘出術後も高血圧が持続するときは降圧薬を投与する。

対する親和性が高く強いMR拮抗作用があるが、アンドロゲン受容体拮抗作用やプロゲステロン受容体刺激作用のため女性化乳房、月経不順などの性ホルモン関連副作用が多い。一方、エプレレノンにはMRに対する親和性が低くMR拮抗作用は弱いですが、MR選択性が高く、性ホルモン関連副作用は極めて少ない。しかし、臨床治験時の有害事象から、カリウム製剤の併用や蛋白尿陽性の糖尿病では原則禁忌である。

2019年春に新規の非ステロイド型MR拮抗薬エサキセレノンの製造販売が承認された。エサキセレノンは、エプレレノンと同様にカリウム製剤の併用は禁忌であるが、アルブミン尿または蛋白尿を伴う糖尿病患者や中等度の腎機能障害（eGFR 30mL/分/

1.73m<sup>2</sup>以上60mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満）のある患者において慎重投与とされ、高カリウム血症には注意が必要である。

#### (6) 専門医への紹介のタイミング

日常診療におけるPA診療手順を図13-2に示した。高血圧患者で特にPA有病率の高い高血圧群では積極的にスクリーニングし、陽性であれば専門医に紹介する。

## 2) その他のミネラルコルチコイド過剰症

通常、その他のミネラルコルチコイド過剰症において、PRAとPACは正常-低値を示す。先天性副腎過形成（17α-水酸化酵素欠損症、11β-水酸化酵素

欠損症)、デオキシコルチコステロン (DOC) 産生腫瘍では、DOC による MR 活性化により高血圧と低カリウム血症をきたす。漢方薬内服による偽性アルドステロン症は、甘草 (グリチルリチン酸) による  $11\beta$ -水酸化ステロイド脱水素酵素 2 型の抑制により腎臓内に蓄積したコルチゾールによる MR 活性化により高血圧と低カリウム血症をきたす。

### 3) クッシング症候群

コルチゾールの自律性かつ過剰分泌によるクッシング徴候、高血圧、糖尿病などを呈する。ACTH 非依存性と ACTH 依存性に大別され、前者は副腎腺腫や両側副腎過形成による副腎性クッシング症候群 (狭義のクッシング症候群)、後者には下垂体 ACTH 産生腺腫によるクッシング病、異所性 ACTH 産生腫瘍が含まれる。心筋梗塞、静脈血栓塞栓症、脳卒中などの合併症が本症の死亡率上昇へ寄与する<sup>1599-1602</sup>。

#### (1) どのような場合に疑うか

中心性肥満、満月様顔貌、野牛様脂肪沈着、赤色皮膚線条、皮膚の菲薄化、多毛、ざ瘡などのクッシング徴候に注目する。非特異的所見として、高血圧、糖尿病、脂質異常症、骨粗鬆症、尿路結石、爪白癬などがある。一般検査では好酸球・リンパ球減少、好中球増多、低カリウム血症に注意する。「副腎性サブクリニカルクッシング症候群」は CT で明らかな副腎腫瘍があり、コルチゾールの自律的分泌はあるがコルチゾール基礎値は正常で特徴的なクッシング徴候を認めないため、副腎偶発腫瘍を認めた場合に鑑別診断が必要となる<sup>1603</sup>。

#### (2) 診断

24 時間尿中遊離コルチゾールの増加、夜間血清コルチゾール高値、デキサメタゾン抑制試験 (一晩法) でのコルチゾールの抑制欠如 (デキサメタゾン 1mg 内服後の翌朝コルチゾール  $> 5 \mu\text{g/dL}$ ) を確認する<sup>1599-1602</sup>。血漿 ACTH の抑制の有無から ACTH 依存性、非依存性を鑑別し、副腎 CT、下垂体 MRI などにより副腎病変、下垂体病変、異所性 ACTH 産生腫瘍を検索する。副腎性サブクリニカルクッシング症候群はデキサメタゾン 1mg 抑制試験の結果を中心に診断する<sup>1603</sup>。

### (3) 治療

副腎腺腫では腹腔鏡下副腎摘出術、クッシング病では経蝶形骨洞下垂体摘出術、異所性 ACTH 産生腫瘍では原因病巣の外科的摘出が第一選択である。副腎性サブクリニカルクッシング症候群は、腫瘍径が 4cm 以上や増大傾向がある場合、高血圧、肥満、耐糖能異常を合併する場合に手術適応を検討する<sup>1599, 1602</sup>。

#### (4) 専門医への紹介のタイミング

クッシング徴候、治療抵抗性高血圧と糖尿病の合併、副腎偶発腫瘍を認めた場合は専門医に紹介する。

### 4) 褐色細胞腫・パラガングリオーマ

カテコールアミン産生腫瘍には副腎髄質由来の褐色細胞腫と傍神経節由来のパラガングリオーマがある。カテコールアミン過剰による高血圧や耐糖能異常を合併する。副腎外、両側性、多発性が約 10% を占め、従来約 10% と考えられた遺伝子異常を認める例は 40% 程度であることが明らかになった<sup>1604, 1605</sup>。日本内分泌学会<sup>1605</sup>、米国内分泌学会<sup>1604</sup>の診療ガイドラインに準拠して診断・治療する。転移したときに悪性褐色細胞腫と診断されるが、近年、本腫瘍は全例悪性の可能性があると考えられるようになった。

#### (1) どのような場合に疑うか

カテコールアミン過剰による頭痛、動悸、発汗過多、顔面や上下肢の蒼白などの症状や発作性高血圧から疑う。高血圧発作は運動、ストレス、排便などで誘発され、メトクロプラミドやグルカゴン静注による高血圧発作もある。近年は前述のカテコールアミン過剰症状よりも、無症状で副腎偶発腫瘍として発見される例が増えている。

#### (2) 診断

スクリーニングは、随時尿メタネフリン、ノルメタネフリン排泄量の高値 ( $> 500 \text{ ng/mgCr}$ ) で行い、高値例は 24 時間蓄尿中メタネフリン、ノルメタネフリン排泄量の増加 (正常上限の 3 倍以上) を確認する<sup>1604</sup>。血漿遊離メタネフリン、ノルメタネフリン濃度をスクリーニング検査に用いることが可能となった (2019 年 1 月より保険適用)。これらは煩雑な 24 時間蓄尿を行わずに 1 回の血液検査で測定可能で、高感度 (96-100%) であるが、特異度がやや低い (85-89%) という欠点がある。したがって、褐色細



胞腫・パラガングリオーマ (PPGL) の低リスク群 (治療抵抗性高血圧, アドレナリン過剰分泌による発作症状 [動悸, 発汗過多, 頭痛, 振戦, 蒼白など]) では 24 時間尿中メタネフリン, ノルメタネフリンをまず測定し, 一方, 高リスク群 (PPGL の家族歴, MEN2 などに伴う家族性 PPGL, PPGL 術後, 副腎偶発腫瘍 [脂肪含量が少ない]) では血漿遊離メタネフリン, ノルメタネフリン濃度の測定がスクリーニングに有用である。誘発試験 (グルカゴン, メトクロプラミド) は特異性, 安全性に問題があり禁忌である。血中ノルアドレナリン高値例ではクロニジン抑制試験が有用なことがある。CT で腫瘍の局在を確認するが, 造影剤の使用は高血圧発作の誘発の可能性があるため原則禁忌である。腫瘍は血管が豊富で脂肪含量が少なく, 嚢胞や石灰化を伴うことがある。MRI では T1 強調像で低信号, T2 強調増で高信号が特徴である。局在が不明な場合や多発例, 転移巣の検索には,  $^{123}\text{I}$ -MIBG シンチグラフィー, 全体幹 CT,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET などで検索する。腹部・骨盤部パラガングリオーマでは悪性の割合が 40% 程度と高く, コハク酸脱水素酵素サブユニット B 遺伝子 (*succinate dehydrogenase subunit B gene*: *SDHB*) の変異を高率に認める。2017 年改定の WHO 分類ではパラガングリオーマは悪性としての疾患コードに変更になった。両側副腎褐色細胞腫を呈する場合は多発性内分泌腫瘍症 2 型 (MEN2) や von Hippel-Lindau 病を疑って検査を行う。

### (3) 治療

腫瘍摘出が原則である。術前の血圧管理と循環血漿量補正および術中のクレーゼ防止のため, ドキサゾシンなどの  $\alpha_1$  遮断薬を投与する。 $\beta$  遮断薬は頻脈, 不整脈治療目的で併用するが, 単独投与は  $\alpha$  作用が増強されるため禁忌である。また, チロシン水酸化酵素阻害剤メチロシンの製造販売が承認され, PPGL のカテコールアミン分泌過剰状態の改善の目的で使用可能となる。最大の課題は悪性例で, 病理組織での鑑別が困難なため, 術後も一生にわたり経過観察を要する。褐色細胞腫クレーゼでは  $\alpha$  遮断薬フェントラミンの静注, 点滴を行い, 以後は  $\alpha_1$  遮断薬を投与する。

### (4) 専門医への紹介のタイミング

発作性高血圧, 顔面蒼白などの典型的な症状や副

腎偶発腫瘍を認めた場合は専門医に紹介する。

## 5) その他の内分泌性高血圧

### (1) 先端巨大症

四肢先端の肥大, 前額部突出などの特徴的な身体所見から疑い, 約 40% に高血圧を認める。血中成長ホルモン (GH), IGF-1 高値および 75g 経口ブドウ糖負荷試験における GH の抑制欠如 ( $> 0.4\text{ ng/mL}$ ), 下垂体腫瘍の存在から診断する。循環血液量および末梢血管抵抗の増加, 腎上皮性ナトリウムチャネル活性の亢進, 交感神経活性の亢進や睡眠時無呼吸症候群の合併が先端巨大症に伴う高血圧のおもな病態である。治療の原則は経蝶形骨洞下垂体摘出術であり, ソマトスタチン誘導体, GH 受容体拮抗薬, ドパミン作動薬などによる薬物治療を組み合わせで行う。

### (2) 甲状腺機能亢進症

血中 T3 の上昇により, 交感神経  $\beta$  受容体活性が亢進し, 心拍数および心収縮力が増加して, 収縮期高血圧と脈圧の増大を認める。動悸, 振戦, 食欲亢進, 体重減少, 甲状腺腫, 眼球突出などから疑う。遊離 T3, T4, 甲状腺刺激ホルモン (TSH), TSH 受容体抗体 (TRAb) を測定して診断する。治療は抗甲状腺薬投与および  $\beta$  遮断薬の投与を行う。無痛性甲状腺炎などの甲状腺中毒症との鑑別が必要であり, 専門医に紹介する。

### (3) 甲状腺機能低下症

慢性甲状腺炎 (橋本病) がおもな原因である。甲状腺ホルモンの低下により, 心拍出量, 心収縮力の低下, 徐脈に加え, 末梢抵抗の増大, 血管内皮由来弛緩因子 (EDRF) の低下の結果, 高血圧を合併することがある。倦怠感, 寒がり, 脱毛などの非特異的な症状, 甲状腺腫, 脂質異常症などから発見される。治療はチラーゼン S の補充療法である。

### (4) 原発性副甲状腺機能亢進症

約 40-65% に高血圧を認め, レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の亢進, 抵抗血管の拡張能の低下, 昇圧ホルモンの反応性亢進などの関与が示されている。しかし, 副甲状腺腺腫摘出術後の血圧変化については一定の報告はない。高カルシウム血症, intact PTH 高値, 尿路結石などが発見のきっかけとなる。治療は病的副甲状腺の摘出である。



**POINT 13c****【血管性(脈管性)高血圧】**

1. 血管性(脈管性)高血圧を呈する原因疾患としては、高安動脈炎、それ以外の血管炎症候群(結節性多発動脈炎、全身性強皮症)、大動脈縮窄症、さらに、心拍出量増加を伴う疾患(大動脈弁逆流症、動脈管開存症、動静脈瘻など)があげられる。各疾患の病態に応じた治療を行い、降圧を目指す。

**4. 血管性(脈管性)高血圧****1) 高安動脈炎**

高安動脈炎は、大動脈およびその主要分枝や肺動脈、冠動脈に閉塞性、あるいは拡張性病変をもたらす非特異的大型血管炎で、依然として原因不明である<sup>1606)</sup>。わが国では特に女性で発生率が高い<sup>1607)</sup>。本疾患は比較的まれな疾患であり、確定診断までに年月を要することがあるため、初診時愁訴としては、すでに血管病変の進行を示唆するめまい、失神、視力障害、手のしびれ、高血圧が多い。早期の副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制剤の開始による血管病変の進展抑制は、患者の予後、QOLの改善に重要であり、発熱や倦怠感などの非特異的な症状であっても本疾患を念頭に置くべきである。FDG-PETが診断に有用であるとの報告があり<sup>1608)</sup>、病変の局在診断や活動性の評価においては保険適用となっている。主要所見として、脈拍・血圧の左右差、頸部あるいは腹部血管雑音の聴取、頸動脈洞反射の亢進などがみられる。本症の約4割に高血圧を認め、二次性高血圧の原因疾患の1つとして重要であり、予後と大きく関連する<sup>1609)</sup>。両側鎖骨下動脈狭窄を伴う例では上肢の血圧は大動脈圧より低値を示し、過小評価されるので注意を要する。画像診断などの非侵襲的診断および内科的治療の進歩により、早期の治療介入が可能となり、2000年以降の発症例では、高血圧や大動脈弁逆流症の合併率は低下している<sup>1610)</sup>。本症における高血圧の発生機序は単一ではなく、①腎血管性高血圧、②大動脈狭窄性高血圧(異型大動脈縮窄症)、③大動脈弁逆流性高血圧、④大動脈壁硬化性高血圧などの各要素がある<sup>1606, 1607)</sup>。

本症の約2割に腎血管性高血圧を認める<sup>1611)</sup>。大動脈縮窄症、腎血管性高血圧に対する血行再建術の適応は、①降圧薬により有効な降圧が得られなくなった場合、②降圧治療によって腎機能低下が生じる場合、③うっ血性心不全をきたした場合、④両側性腎動脈狭窄の場合である<sup>1606)</sup>。腎血管性高血圧に対する経皮的腎動脈形成術(PTRA)はその低侵襲性から選択され、術後の降圧効果・降圧薬の減量が報告されているが、長期開存率は外科的バイパス術に比し低率であり、第一選択とする場合は、適応を慎重に判断する必要がある<sup>1612, 1613)</sup>。また、大動脈弁逆流症は、本症の予後を規定する重要な合併症であり、適切な降圧療法下に、一般の大動脈弁逆流症の適応に準じて大動脈弁置換術(Bentall手術を含む)の手術適応を決定する<sup>1614)</sup>。

本症における外科治療は、活動性炎症の消退をまったあと、あるいは副腎皮質ステロイド薬によって炎症を抑制した後に実施されることが望ましい。わが国の手術例の長期予後は概して良好であるが、特に吻合部動脈瘤の発生や残存上行大動脈の拡大に注意を要する<sup>1615)</sup>。また、予後を決定する重要な病態は、腎動脈狭窄や大動脈縮窄症による高血圧、大動脈弁逆流症によるうっ血性心不全、冠動脈疾患、解離性動脈瘤、動脈瘤破裂などとされる。したがって、早期からの適切な内科的治療(ステロイド治療、降圧治療)と重症例に対する適切な外科的治療によって長期予後の改善が期待できる<sup>1612)</sup>。

本症の降圧治療は、腎血管性高血圧あるいは本態性高血圧に準ずる。ただし、頸動脈に狭窄病変を有する例では脳血流量が低下している可能性があり、その降圧治療に際しては、脳血流に対する十分な配慮が必要である。

**2) その他の血管炎性高血圧**

高安動脈炎以外の血管炎症候群による高血圧としては、結節性多発動脈炎(PN)、全身性強皮症(PSS)などがある<sup>1616)</sup>。PNでは腎動脈を含む全身の中小筋型動脈や細動脈の壊死性動脈炎が<sup>1617)</sup>、PSSでは腎血管の攣縮が高血圧の成因に関与する。PNでは約30%に高血圧(160/95mmHg以上)を合併し<sup>1618)</sup>、急速進行性腎炎、PSSでは腎クリーゼ(悪性高血圧、

腎不全)の経過をとることが少なくない。PSSを除くと急性期の死因は脳出血、心筋梗塞、心不全、腎不全などで、いずれも合併する高血圧と密接に関連するものであり、血圧管理の重要性を認識する必要がある。PSSを除き、急性期には副腎皮質ステロイド薬のパルス療法と免疫抑制薬の併用が行われる。血圧管理は腎実質性高血圧あるいは本態性高血圧に準ずる。PSSでは悪性高血圧の治療に準ずるが、ACE阻害薬やCa拮抗薬が著効を示す<sup>1619, 1620</sup>。

### 3) 大動脈縮窄症

下行大動脈に沿う前胸部-背部の血管雑音、下肢動脈触知の減弱、上下肢の血圧差をきっかけに疑われる。狭窄部より近位側の上肢の高血圧と遠位側の下肢の低血圧をきたし、上下肢の収縮期血圧差が20-30 mmHg以上になることもある。本症の高血圧の成因には、大動脈縮窄部位からの動脈反射波の増大<sup>1621</sup>、上半身の末梢血管抵抗の増加や大動脈のWindkessel作用の減弱などの機械的因子に加え、全身の血管リモデリングの進行<sup>1622</sup>やRA系・交感神経系の関与<sup>1623</sup>などが知られている。治療は、原則として小児期に外科的治療による狭窄の解除ないしバルーンカテーテルによる血管形成術が適応とされ、より早期に処置することが良好な予後を規定するが<sup>1624</sup>、術後の高血圧の再燃も33%程度あるとされ<sup>1625</sup>、この場合には病態に応じた降圧治療を行う。また安静時の血圧だけでなく、24時間自由行動下血圧測定(ABPM)や運動負荷によって評価される血圧上昇が、術後慢性期の高血圧の再燃の予測因子になるという報告もある<sup>1626, 1627</sup>。近年ではステント治療による降圧効果について、急性期だけでなく、慢性期でも認められることを示した報告もみられるようになっていく<sup>1628, 1629</sup>。

### 4) 心拍出量増加を伴う血管性高血圧

大動脈弁逆流症、動脈管開存症、動静脈瘻などでは、1回心拍出量の増加を主な機序として収縮期高血圧を呈する。それぞれの病態に応じた降圧治療を行うが、原疾患に対する根本治療で高血圧の改善が期待できる。

## POINT 13d

### 【脳・中枢神経系疾患による高血圧】

1. 脳血管障害や、脳腫瘍、脳(脊髄)炎、脳外傷などでの頭蓋内圧亢進(クッシング反応)による高血圧では、それぞれの原因に対する治療を優先させる。
2. 頭側延髄腹外側野の周辺動脈による圧迫が交感神経活動亢進を介した血圧上昇をもたらす(神経血管圧迫症候群)。片側性顔面神経けいれんなど神経症状を伴った例では、外科的減圧術も考慮しうる。

## 5. 脳・中枢神経系疾患による高血圧

脳血管障害における高血圧については6章で詳述されている。脳腫瘍、特に後頭蓋窩の腫瘍、脳(脊髄)炎、脳外傷などの中枢神経系疾患では、頭蓋内圧亢進による脳幹部の虚血を介して交感神経活動が亢進し、高血圧を呈しうる(クッシング反応)。また交感神経活動の中枢である頭側延髄腹外側野の周辺動脈による圧迫が交感神経活動亢進を介して血圧上昇・高血圧をもたらす神経血管圧迫症候群の病態と、外科的圧迫解除による降圧が1980年代に報告された<sup>1630</sup>。その後、わが国においても同症候群が交感神経活動の亢進を伴った高血圧の要因となること、虚血性脳卒中発症時の血圧変動と機能予後に関係することが報告された<sup>1631, 1632</sup>。片側性顔面神経けいれんを伴った高血圧で神経血管圧迫を伴った48例について前向き調査を行った検討では、減圧術により14例(29%)が降圧薬を使用せずに血圧が正常化したのをはじめ、ほとんどの例で血圧の改善を認めた<sup>1633</sup>。したがって、片側顔面けいれんや三叉神経痛など神経症状を伴った例では、積極的に外科的減圧術を検討すべきと考えられる。一方、随伴する神経症状がない例における減圧術の有効性と安全性は確立されておらず、降圧薬による治療無効例など適応を慎重に考慮すべきである。降圧薬には、その昇圧機序から $\alpha$ 遮断薬、 $\beta$ 遮断薬、中枢性交感神経抑制薬が有効であり、RA系阻害薬やCa拮抗薬、特に交感神経抑制作用を併せもつ薬剤が有用である<sup>1634, 1635</sup>。

## POINT 13e

## 【遺伝性高血圧】

1. 本態性高血圧は、遺伝因子、環境因子が関与する多因子疾患であり、個人差の 30-70% 程度が遺伝因子の影響を受ける。遺伝因子として多くの一般的な変異 (common variant) が同定されつつある。
2. 一般集団における個々の変異の血圧への影響は 1 mmHg 程度と小さく、人種差が少なからず存在するが、日本人の食塩感受性候補遺伝子多型の割合は大きい。
3. 一方で、まれな変異 (rare variant) ではあるが、血圧への影響が比較的大きなものも報告されている。
4. 単一遺伝子異常に起因する先天性の血圧異常症は存在するが、まれである。

## 6. 遺伝性高血圧

高血圧の大部分を占める本態性高血圧は、複数の遺伝因子と環境因子が関与する多因子疾患であり、ともに高血圧を有する同胞対では一般集団における高血圧罹患率の 3.5 倍の発症リスクがある<sup>1636)</sup>とされるほか、遺伝因子の寄与度は 30-70%<sup>1637)</sup>と推定されている。一般集団において一定割合以上認められるゲノム上の塩基配列の個人差を「遺伝子多型ないし変異」とよぶが、このなかには一般的な変異 (common variant) とまれな変異 (rare variant) が含まれる。ゲノム全体の網羅的解析であるゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study : GWAS) によって、遺伝因子のなかで一般的な変異が同定されて、高血圧関連遺伝子座位の総数はゆうに 500 を超える。しかし一般集団における個々の変異の血圧への影響はせいぜい 1 mmHg 程度<sup>1638)</sup>にすぎず、DNA メチル化などエピゲノムの成因的関与も推定され、変異情報のみによる本態性高血圧の診断は困難と考えられている<sup>1639)</sup>。また、異なる人種集団での GWAS の結果、遺伝因子の多くは共通して同定されたが、変異の割合、血圧への影響に関して人種差が少なからず存在することも示されている<sup>1640)</sup>。さらに、食塩感受性関連遺伝子の GWAS などが行わ

れており<sup>1641)</sup>、日本人においては食塩感受性を高める候補遺伝子多型の頻度が高いことが報告されて<sup>1642)</sup>、減塩をはじめとする生活習慣の修正方針<sup>1643)</sup>や降圧薬の選択<sup>1644)</sup>に遺伝子多型情報が役立つ可能性も指摘されている。

一方、遺伝因子でもまれな変異のなかに血圧への影響が比較的大きいものがあることが報告されており<sup>1645)</sup>、まれであるが、おもに変異情報に基づいて診断や治療法が規定・変更されうる一群が存在する。これに対して、非常にまれであるが単一遺伝子変異に起因し、遺伝子解析により診断が可能となる先天性の血圧異常症が複数明らかにされている<sup>1646)</sup>。特に尿細管レベルにおける水・電解質の輸送をつかさどるチャネルや共輸送体遺伝子の異常によるものが多く報告されており、実際の診療においても確定診断のために遺伝子解析が行われる場合がある。遺伝性血圧異常症の原因遺伝子と臨床的特徴を表 13-6 に示す。日常臨床において遺伝子解析まで必要なケースはまれであるが、若年発症の高血圧で、血漿レニン活性 (PRA) 低値、血清カリウム値の異常、酸塩基平衡の異常などを伴い、治療抵抗性を示すときには遺伝性高血圧の可能性も考慮する。家族歴や臨床的特徴から遺伝性高血圧を疑い詳細な解析を希望する際には、遺伝子異常ごとに専門とする解析施設が異なるため、高血圧専門医へのコンサルテーションが望ましい。その際、現状では研究扱いとなるため、採血への同意の段階より「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」<sup>1647)</sup>に準拠して行うことが必須となる。

## 7. 薬剤誘発性高血圧

医療用薬剤のうち非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、カンゾウ (甘草) 製剤、グルココルチコイド、シクロスポリン、エリスロポエチン、経口避妊薬、交感神経刺激薬などは血圧上昇作用を有し、高血圧を誘発するとともに、降圧薬との併用により降圧効果を減弱させる可能性が指摘されている。また近年、分子標的薬による高血圧の誘発が報告されている (表 13-7)。高血圧患者が他の疾患を合併し、複数の医療機関を受診することは少なくない。これ



表13-6 遺伝性血圧異常症の原因遺伝子と臨床的特徴

遺伝性高血圧	原因遺伝子	臨床的特徴
リドル症候群	上皮型Naチャンネル $\beta$ , $\gamma$ サブユニット (SCNN1B, SCNN1G), 常優	低PRA, 低PAC, 代謝性アルカローシス
ゴードン症候群 (PHA1B, 11C, 11D, 11E)	セリン-スレオニンキナーゼ (11B: WNK4, 11C: WNK1), ユビキチン化蛋白 (11D: KLHL3, 11E: CUL3), 常優	高K, 低PRA, 代謝性アシドーシス, PAC正常, サイアザイド反応性
ミネラルコルチコイド過剰症候群 (AME) (New症候群)	11 $\beta$ -水酸化ステロイド脱水素酵素 (HSD11B2), 常劣	低PRA, 低PAC, 低K, 発育遅延, 代謝性アルカローシス, スピロノラクトン反応性
グルココルチコイド奏効性アルドステロン症 (GRA) (家族性アルドステロン症1型 (FHI)に相当)	11 $\beta$ -水酸化酵素 (CYP11B1)とアルドステロン合成酵素 (CYP11B2)のキメラ, 常優	低PRA, 低PAC, 低Kは少ない, グルココルチコイド, スピロノラクトン反応性
家族性アルドステロン症3型 (FH3)	G蛋白共役型内向き整流Kチャンネル (KCNJ5), 常優	低PRA, 低PAC, 高18-オキシコルチゾール, 副腎過形成, 高18-ヒドロキシコルチゾール
11 $\beta$ -水酸化酵素欠損症 (11 $\beta$ -OHD)	11 $\beta$ -水酸化酵素 (CYP11B1), 常劣	先天性副腎過形成, 低PRA, 高DOC, 高ACTH, 低コルチゾール, 男性化
11 $\alpha$ -水酸化酵素欠損症 (11 $\alpha$ -OHD)	17 $\alpha$ -水酸化酵素 (CYP17), 常劣	先天性副腎過形成, 低PRA, 高DOC, 高ACTH, 低コルチゾール, 女性化
妊娠時増悪早期発症高血圧	ミネラルコルチコイド受容体 (MR) (NR3C2), 常優	20歳未満発症, 子癇発症, プログステロンが変異MRに作用し昇圧
短指症を伴う遺伝性高血圧症 (HTNB)	ホスホジエステラーゼ3A (PDE3A), 常優	E型短指症, 食塩非感受性・加齢性重症高血圧, 50歳未満脳卒中発症, 圧受容体反射変化
代謝異常クラスター (高血圧, 高コレステロール血症, 低Mg血症)	ミトコンドリアtRNA, イソロイシン (MTT1), 母系遺伝	低Mg, 低K, 浸透率50%, 50歳未満発症
遺伝性低血圧	原因遺伝子	臨床的特徴
バーター症候群1, 2型	1型: Na-K-2Cl共輸送体 (SLC12A1), 常劣 2型: ATP感受性Kチャンネル (KCNJ1), 常劣	重症, 低K, 低Mg, 代謝性アルカローシス, 高プロスタグランジンE <sub>2</sub> 血症の別名あり, 高PRA, 高PAC
バーター症候群3, 4型	3型: 腎Clチャンネル (CLCNKB), 常劣 4型: Barttin (BSND), 常劣	小児発症, 多尿, テタニーは少ない, 低K, 高PRA, 高PAC, 高Ca尿症
ギテルマン症候群	サイアザイド感受性Na-Cl共輸送体 (SLC12A3), 常劣	思春期発症, バーターより軽症, 低Ca尿症, 高PRA, 高PAC, 低K, 低Mg
偽性低アルドステロン症1型 (PHA1)	ミネラルコルチコイド受容体 (NR3C2), 常優 (PHA1A) 上皮型Naチャンネル $\alpha/\beta/\gamma$ サブユニット (SCNN1A/B/G), 常劣 (PHA1B)	新生児-乳幼児期発症, 高PRA, 高K, 低Na, 年齢とともに症状改善 (PHA1A), PHA1Bはより重症

常優:常染色体優性遺伝 常劣:常染色体劣性遺伝

まで血圧管理ができていた患者の血圧管理が困難になった場合や、コントロール不良の高血圧の場合には、薬剤誘発性高血圧の可能性を考慮する。また、これらの薬剤を使用する場合には血圧管理に留意し、漫然と投与することのないよう注意が必要である。

### 1) 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)

NSAIDs はアラキドン酸からプロスタグランジンが産生される過程でシクロオキシゲナーゼ (COX) を

阻害し、腎プロスタグランジン産生を抑制する。これにより、水・ナトリウム貯留と血管拡張の抑制をきたす<sup>1648)</sup>。高齢者や腎機能障害者では、代償機序として腎プロスタグランジンが腎機能を保持し、血圧上昇の抑制に関与している。NSAIDsの使用によりプロスタグランジンの産生が抑制されると、腎機能の低下を介して血圧上昇をきたす。COXにはCOX-1と炎症時に誘導されるCOX-2のアイソフォームがあり、古典的なNSAIDsは非選択的に両



表13-7 薬剤誘発性高血圧の原因薬物と高血圧治療法

原因薬物	高血圧の原因	高血圧治療への対策
非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)	腎プロスタグランジン産生抑制による水・ナトリウム貯留と血管拡張抑制, ACE阻害薬・ARB・ $\beta$ 遮断薬・利尿薬の降圧効果を減弱	NSAIDsの減量・中止, 使用降圧薬の増量, Ca拮抗薬
カンゾウ(甘草) グリチルリチンを含有する肝疾患治療薬, 消化器疾患治療薬, 漢方薬, 健康補助食品, 化粧品など	11 $\beta$ -水酸化ステロイド脱水素酵素阻害によるコルチゾール半減期延長に伴う内因性ステロイド作用増強を介した水・ナトリウムの貯留とカリウム低下	漢方薬などの減量・中止, MR拮抗薬
グルココルチコイド	アンジオテンシノーゲンの産生増加, エリスロポエチン産生増加, NO産生抑制などが考えられるが十分には解明されていない	グルココルチコイドの減量・中止, Ca拮抗薬, ACE阻害薬, ARB, $\beta$ 遮断薬, 利尿薬, MR拮抗薬など
シクロスポリン・タクロリムス	腎毒性, 交感神経賦活, カルシニューリン抑制, 血管内皮機能障害など	Ca拮抗薬, Ca拮抗薬とACE阻害薬の併用, 利尿薬など
エリスロポエチン	血液粘稠度増加, 血管内皮機能障害, 細胞内ナトリウム濃度上昇など	エリスロポエチンの減量・中止, Ca拮抗薬, ACE阻害薬, ARB, $\beta$ 遮断薬, 利尿薬など
エストロゲン 経口避妊薬, ホルモン補充療法	アンジオテンシノーゲンの産生増加	エストロゲン製剤の使用中止, ACE阻害薬, ARB
交感神経刺激作用を有する薬物 フェニルプロパノールアミン, 三環系抗うつ薬, 四環系抗うつ薬, セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬, モノアミンオキシダーゼ阻害薬など	$\alpha$ 受容体刺激, 交感神経末端でのカテコールアミン再取り込みの抑制など	交感神経刺激作用を有する薬物の減量・中止, $\alpha$ 遮断薬
がん分子標的薬 血管新生阻害薬(抗VEGF抗体医薬, 複数のキナーゼに対する阻害薬など)	細小血管床の減少, NO合成低下, 腎機能低下など	可能であれば分子標的薬の減量・中止, 通常の降圧薬を用いる

者を阻害するが, COX-2 選択的阻害薬は後者をおもに阻害する。非選択的 NSAIDs と COX-2 選択的阻害薬の心血管系への有害作用については選択性の有無ではなく COX-1 と COX-2 の抑制比, 組織特異的 COX 分布などに関連している。したがって, 非選択的 NSAIDs と COX-2 選択的阻害薬使用時には同等の注意が必要である<sup>1649-1651)</sup>。

高齢者では NSAIDs により急性腎機能障害をきたしやすく, 腎機能障害が血圧上昇をさらに促進し, また, 利尿薬・NSAIDs 併用例では利尿薬単独服用例と比較すると心不全の危険性を上昇させる。このため高齢高血圧患者に NSAIDs を投与する場合, 少量を一定期間用いてきめの細かい観察と腎機能チェックが必要である。腎機能低下が認められた場合, 当該薬剤を中止できなければアセトアミノフェンへの変更も考慮する。

利尿薬は腎尿細管で NaCl の再吸収を抑制すると同時に, プロスタサイクリン産生を刺激する。したがって, NSAIDs と利尿薬の併用では, 利尿薬の降圧効果が減弱する。また, NSAIDs との併用によって ACE

阻害薬,  $\beta$  遮断薬の降圧効果が減弱する。ARB との併用による影響については十分な検討がなされていないが, ACE 阻害薬と同等に影響を受ける<sup>1652)</sup>。Ca 拮抗薬と NSAIDs の併用では降圧効果への影響は少ないとされる。

## 2) カンゾウ(甘草), グリチルリチン

カンゾウ(甘草)は肝疾患治療薬, 消化器疾患治療薬, その他多くの漢方薬, 健康補助食品, 化粧品などに含まれている。グリチルリチンはコルチゾールを不活性のコルチゾンへ代謝する 11 $\beta$ -水酸化ステロイド脱水素酵素を阻害して, コルチゾールの半減期を延長して内因性ステロイド作用を増強させ<sup>1653)</sup>, ナトリウムや水の貯留, カリウム低下をきたし, 偽性アルドステロン症を発症する。グリチルリチンの投与量, 投与期間, 年齢(60 歳以上)が本症の危険因子とされている<sup>1654)</sup>。診断は, 高血圧と同時に低カリウム血症を認め, 低血漿レニン活性, 血漿アルドステロン低値であれば(偽性アルドステロン症), 本症を疑う。患者自身から漢方薬, 健康補助食品の

## POINT 13f

### 【薬剤誘発性高血圧】

1. 非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）は血圧を上昇させ、利尿薬、 $\beta$ 遮断薬、ACE 阻害薬、ARB の降圧効果を減弱させる。その影響は高齢者や腎機能障害合併例で大きい傾向がみられるため、当該薬の使用には注意が必要である。
2. カンゾウ（甘草）の主要有効成分であるグリチルリチンを含む漢方薬や肝疾患治療薬、消化器疾患治療薬、健康食品などの使用で低カリウム血症を伴う高血圧（偽性アルドステロン症）をきたすことがある。特に漢方薬使用時には注意する。血圧上昇がみられた場合には、これらの薬物の中止を考慮する。  
中止が困難であれば MR 拮抗薬を用いる。
3. グルココルチコイドは大量使用で血圧上昇をきたす。服用を中止できなければ、Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬、ARB、 $\beta$ 遮断薬、利尿薬、MR 拮抗薬などを用いる。
4. シクロスポリン、タクロリムスの使用で血圧上昇をきたす可能性がある。降圧治療には Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬、ARB、利尿薬などを用いる。
5. エリスロポエチン、エストロゲン、抗うつ薬を含む交感神経刺激作用を有する薬物の使用で血圧上昇をきたす可能性がある。これらの薬剤使用で血圧上昇を認めれば、減量あるいは中止を考慮する。  
中止できない場合には、Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬、ARB、症例により $\alpha$ 遮断薬などを用いる。
6. がん分子標的薬、主として血管新生阻害薬（抗 VEGF 抗体医薬あるいは複数のキナーゼに対する阻害薬など）により高血圧が誘発される。発症率については薬剤、腫瘍の種類などにより異なるが、これらの薬剤使用時には血圧変化に注意する。通常の降圧薬を用いた治療を行う。

利用が報告されることは少ないので、使用の有無については注意を要する。臨床的には数週間（最大 4 ヶ月）の甘草摂取の中断、あるいは MR 拮抗薬の併用で改善する。

### 3) グルココルチコイド

グルココルチコイドは喘息、関節リウマチの長期治療においても低用量を用いれば高血圧をきたすこと

は少ない。しかし、中等量のグルココルチコイド長期投与は高率に高血圧を合併する<sup>1655)</sup>。他の薬剤と同様、高齢者ではプレドニゾロン服用量の増加に伴い、血圧上昇度が大きくなり、20mg/日以上を服用するとその上昇は顕著であった。これら的高齢者では 37.1% に高血圧が観察され、高血圧家族歴陽性者で非高血圧者と比較して高率であった<sup>1656)</sup>。グルココルチコイドによる血圧上昇の機序は、アンジオテンシノーゲンの産生増加によるアンジオテンシン II 増加<sup>1657)</sup>、エリスロポエチン産生増加による血管収縮<sup>1658)</sup>、一酸化窒素（NO）の産生抑制<sup>1659)</sup> あるいはスーパーオキシド過剰産生による NO の利用障害による血管内皮機能障害<sup>1660)</sup>、ミネラルコルチコイド受容体刺激などが考えられているが、十分に解明されていない。治療はグルココルチコイドの減量あるいは中止が第一であるが、困難である場合、Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬、ARB、 $\beta$ 遮断薬、利尿薬、MR 拮抗薬などを用いる。

### 4) その他

シクロスポリンやタクロリムスは臓器移植、骨髄移植などの拒絶反応の抑制に用いられる。いずれの薬剤も投与量、治療期間、病態別で異なるものの、高率に高血圧を発症させる。高血圧発症機序は十分に解明されていないが、腎毒性<sup>1661)</sup>、交感神経活性化<sup>1662)</sup>、カルシニューリン抑制<sup>1663)</sup>、血管内皮細胞機能障害<sup>1664)</sup>などが考えられている。免疫抑制薬による高血圧の治療には Ca 拮抗薬が有効であるが、ACE 阻害薬との併用がより有効との報告がある<sup>1665)</sup>。利尿薬も有効であるが、腎移植例では尿酸代謝に注意する。

Ca 拮抗薬はシクロスポリン、タクロリムスの血中濃度を上昇させる可能性があり、必要であれば免疫抑制薬の血中濃度測定を考慮する。

エリスロポエチンは腎性貧血を改善するが、血圧上昇を引き起こす。わが国の市販後調査では 29% で血圧上昇が報告されている<sup>1666)</sup>。その機序については、エリスロポエチンによる貧血の改善によるヘマトクリット値の上昇、血液粘稠度の増加に伴う末梢血管抵抗の上昇が考えられるが、関係がなかったとの報告もある<sup>1667)</sup>。細胞内ナトリウム濃度の上昇<sup>1668)</sup>、血管内皮機能障害<sup>1669)</sup>、遺伝的素因<sup>1670)</sup>の関与も考

えられる。透析前では、エリスロポエチンによる血圧上昇が観察されない<sup>1671)</sup>との報告もある。高血圧を発症するか、血圧が上昇した場合にはエリスロポエチンの減量、中止をするが、軽度の上昇であれば降圧薬の有用性も報告されている<sup>1672)</sup>。しかし一方で、82%がエリスロポエチン投与を受けている慢性透析患者（日本透析学会患者登録）における血圧コントロールは、降圧薬投与にもかかわらず十分でないとの報告もある<sup>1673)</sup>。

エストロゲンは経口避妊薬や更年期障害の治療薬として用いられるが、大量使用では副作用として血圧上昇や、血栓塞栓症をきたすとされてきた。エストロゲンによる昇圧機序については、肝臓におけるアンジオテンシノーゲンの産生増加が関与しているといわれているが、詳細は明らかになっていない。経口避妊薬と健康状態を調査した成績では、使用者は年齢をマッチさせた非使用者に比較してわずかに血圧と脂質レベルが高かったが、健康に対する満足度やQOLが高く、経口避妊薬は安全に使用できると評価された<sup>1674)</sup>。血圧上昇の程度は用量依存性であるが、低用量から注意が必要である。現在までわが国では経口避妊薬と高血圧に関する十分な解析が行われていない。経口避妊薬使用時には定期的に血圧測定を行い、血圧上昇が認められる場合は中止し、他の避妊法を選択するべきである。中止できない場合には、ACE阻害薬あるいはARBの投与を考慮する。ホルモン補充療法については10章 女性の高血圧の「2. 更年期の高血圧」を参照のこと。

交感神経刺激作用を有する薬物は血圧上昇をきたす可能性がある。総合感冒薬に含まれるフェニルプロパノールアミンの過量服用では血圧上昇をきたすことがある。 $\beta$ 遮断薬の単独服用時に併用すると、 $\alpha$ 受容体刺激優位になるため著しい血圧上昇をきたす可能性があり、注意が必要である。三環系抗うつ薬や四環系抗うつ薬は交感神経末端でのカテコールアミン再取込みを抑制することにより、末梢交感神経抑制薬の降圧効果を抑制し、高血圧クリーゼ<sup>1675)</sup>

や高血圧緊急症<sup>1676)</sup>を呈することがある。抗うつ薬として用いられるセロトニン・ノルアドレナリン取込み阻害薬（SNRI）はカテコールアミン取込みの抑制による疼痛抑制の働きがあり、神経障害性疼痛の治療薬として用いられるが、交感神経刺激作用による血圧上昇をきたすことがある。

パーキンソン病治療薬に用いられるモノアミンオキシダーゼ（MAO）阻害薬も血圧上昇や起立性調節障害をきたす。

MAO阻害薬と三環系抗うつ薬の併用は禁忌である。エフェドリンやメチルエフェドリンとの併用も血圧上昇、頻脈をきたすことがある。これらの薬物により高血圧が生じた場合には、減量あるいは中止が必要であるが、中止できない場合には $\alpha$ 遮断薬、中枢性交感神経抑制薬を投与する。

消化器疾患治療薬として用いられるドパミン（D2）受容体拮抗薬のメトクロプラミドや、 $\beta$ 遮断薬、三環系抗うつ薬などは褐色細胞腫の顕性化、高血圧クリーゼをきたすので注意が必要である<sup>1677)</sup>。

悪性腫瘍治療や加齢黄斑変性症に使用される血管新生阻害作用を有する分子標的薬、主として血管新生阻害薬（抗VEGF抗体医薬や複数のキナーゼに対する阻害薬など）は、高血圧誘発と心筋梗塞、脳梗塞発症が重大な副作用として指摘されている<sup>1678, 1679)</sup>。高血圧発症率は薬剤や腫瘍の種類、人種などにより異なるが、数%から80%前後の報告がみられる<sup>1680)</sup>。高血圧発症機序については十分解明されていないが、細小血管床減少やVEGF阻害によるNO産生低下による末梢血管抵抗の増加、腎機能障害などが考えられている<sup>1680-1682)</sup>。抗VEGF抗体医薬などによる治療開始前に高血圧がある場合には厳格な降圧を図る。高血圧が発症した場合には、該当薬の減量や休薬を考慮するとともに、通常の降圧薬を用いた治療を行うが、状況によってレニン-アンジオテンシン-アルドステロン（RAA）系阻害薬あるいはCa拮抗薬を推奨する報告もある<sup>1680, 1682)</sup>。



## CQ17

### 原発性アルドステロン症の治療として、副腎摘出術を施行した場合と、MR拮抗薬で治療を行った場合で、予後に差はあるか？

▶片側病変の場合は、アルドステロン過剰の正常化と高血圧の治癒・改善が期待できるため、病側の副腎摘出術が推奨される。

推奨の強さ 1 エビデンスの強さ C

▶両側病変の場合、患者が手術を希望しないか手術不能の場合やスクリーニング以降の検査を希望しない場合は、MR拮抗薬を第一選択とする薬物治療を行い、原則として生涯にわたる継続が必要である。

推奨の強さ 1 エビデンスの強さ C

#### エビデンスの総括

副腎摘出術とMR拮抗薬について比較を行ったが、副腎摘出術がMR拮抗薬治療よりも長期予後を改善することを示す明確なエビデンスはない。全死亡率の差に該当する論文はなく、評価できなかった。脳心血管病発症率の低下、左室肥大の減少、高血圧の改善、低カリウム血症の減少、腎機能障害の増加については2群間に差がみられなかった。内服降圧薬数の減少については副腎摘出術群のほうが、より内服薬数を減少させることができた。この治療比較に関するエビデンスは乏しく、内服薬減量の点を除けば予後について同等の効果という結果であった。

#### 解 説

原発性アルドステロン症（PA）はアルドステロン産生腺腫（APA）と特発性アルドステロン症（IHA）の2つの病型に分けられる。機能確認検査でPAと診断された後、副腎静脈サンプリングの実施により局在、病型診断が行われる。一般的にIHAと比較してAPAのほうがアルドステロン産生量は多く、血圧高値、低カリウム血症の合併、脳心血管イベントの発症が多いとされている。また、APAの副腎摘出術施行例では約45%が治癒し、薬物治療では通常、生

涯にわたる内服が必要になる。このため病型によって治療方針は異なっており、治療は原則としてそれぞれAPAが病側副腎摘出術、IHAがミネラルコルチコイド受容体（MR）拮抗薬として確立し、各国の内分泌学会ガイドラインなどにおいて推奨されている<sup>1587, 1589, 1683</sup>。APAであっても副腎摘出術を実施しない例としては、全身状態が悪く手術を行えない、手術を希望しないなどで、その症例数は限られている。本CQにおいてメタ解析を行ったが、APA、IHAそれぞれに対して副腎摘出術とMR拮抗薬を比較した研究は存在しなかった。本CQはAPAに対して副腎摘出術、IHAに対してMR拮抗薬の治療を行った文献をあわせた結果であることに留意していただきたい。

この前提の下で、副腎摘出術とMR拮抗薬について比較を行った<sup>1684</sup>。この2群間の比較を行うため、全死亡率、脳心血管病発症率の低下、左室肥大の減少、高血圧の改善、低カリウム血症の減少、腎機能障害の増加、内服降圧薬数の減少について検討した。全死亡率に関しては、イベント数が少なく、比較しうる論文がなかったため評価できなかった。脳心血管病発症率の低下（リスク比0.85, 95% CI 0.22-3.29）、左室肥大の減少（平均差  $-2.89 \text{ g/m}^2$ , 95% CI  $-8.77-2.98$ ）、収縮期血圧の改善（平均差  $-1.86 \text{ mmHg}$ , 95% CI  $-5.20-1.48$ ）、低カリウム血症の減少（平均差  $0.09 \text{ mEq/L}$ , 95% CI  $-0.08-0.25$ ）、腎機能障害の増



加（平均差  $-1.83\text{ mL/分/1.73 m}^2$ , 95 % CI  $-5.85-2.20$ ）に関しては、いずれも治療による差が認められなかった。内服降圧薬数の減少に関してのみ、副腎摘出術群のほうが有意に内服薬数を減少させた（平均差  $-1.76$ , 95 % CI  $-2.01--1.52$ ）との結果が得られた。全体として、副腎摘出術とMR拮抗薬の治療予後の明らかな差は認められなかった。

上述のように、すでにPAは病型による治療方法が確立されているため、今後病型ごとに治療方法を比較する臨床試験の実施は難しい。今回のメタ解析は、APAに対して副腎摘出術を施行した患者と、IHAに対してMR拮抗薬による治療を施行した患者の比較であるが、内服薬数の減少の点を除けば予後について両群間で差は認めなかった。しかし、文献検索時に検出されなかったが、副腎摘出術施行群が非施行

群よりも全死亡ならびに脳心血管病発症率を抑制した報告や<sup>1596)</sup>、新しく発表された文献で、心房細動発症率は本態性高血圧群と比較するとAPA副腎摘出術施行群では差がないものの、IHA内服治療群では増加したという前向き試験の報告も存在する<sup>1597)</sup>。このため、APAと診断された場合には副腎摘出術を積極的に検討すべきと考えられる。また、MR拮抗薬治療においても、血漿レニン活性（PRA）の抑制が解除（ $> 1\text{ ng/mL/時}$ ）されるように用量調整を行えば本態性高血圧と心血管予後に有意差はないが、PRAが抑制された状態では本態性高血圧より心血管予後が不良との報告もなされており、MR拮抗薬治療に際しては、血圧、血清カリウム濃度、PRAを指標に投与することが重要である<sup>1598)</sup>。

## Q9 降圧薬服用中の二次性高血圧のスクリーニングの評価はどうすべきか？

### ● レニン-アンジオテンシン系

原則として、レニン、アルドステロン測定時は、ARBやACE阻害薬、利尿薬、 $\beta$ 遮断薬は2週間の中止、MR拮抗薬は4週間の中止が推奨される。降圧薬の中止が困難な場合は、Ca拮抗薬または $\alpha$ 遮断薬への変更が望まれる。Ca拮抗薬や $\alpha$ 遮断薬のみへの変更が困難な場合は、降圧薬を変更せずにレニン、アルドステロンを測定することも可能である。

### ● カテコールアミン系

カテコールアミンとその代謝産物測定時は $\beta$ 遮断薬や $\alpha$ 遮断薬により測定値が影響を受ける可能性があるが、降圧薬の内服を継続したままスクリーニング検査を行うことが可能である。

### ● ACTH, コルチゾール系

降圧薬がACTH, コルチゾールの測定に影響を与えるという報告はなく、降圧薬を内服したまま測定は可能である。ただし、機能確認検査において使用されるデキサメタゾンは肝代謝CYP3A4の影響を受ける。したがって、CYP3A4酵素活性に影響するジルチアゼム、ニフェジピン内服中のデキサメタゾン抑制試験ではACTH, コルチゾールの測定値に影響する可能性がある。

## 解 説

二次性高血圧のスクリーニング検査として評価される項目は表 Q9-1 のとおりである。そのなかで、降圧薬の影響が考えられるのはレニン，アルドステロン，カテコールアミンとその代謝産物である。

多くの降圧薬がレニン，アルドステロンに影響するが，特に MR 拮抗薬の影響が大きい。MR 拮抗薬はレニン，アルドステロン両者の上昇をきたすが，特に前者への影響が大きいためアルドステロン／レニン比（ARR）は低下する<sup>1685)</sup>。β遮断薬は血漿レニン活性（血漿レニン濃度）の低下により ARR を上昇させ偽陽性を増やす<sup>1686, 1687)</sup>。利尿薬は血漿レニン活性の上昇により偽陰性を示す可能性がある。ACE 阻害薬，ARB は血漿レニン活性を上昇させアルドステロンを低下させることから偽陰性を増やす可能性がある<sup>1686)</sup>。α遮断薬は ARR に影響しないと報告されている<sup>1589, 1686)</sup>。

以上より，スクリーニングは降圧薬の投与前あるいは少なくとも2週間の休薬，特に影響が強いとされる MR 拮抗薬は4週間の休薬が望ましい<sup>1589)</sup>。しかし検査期間中でも血圧管理を最優先にするべきであり，影響の少ない Ca 拮抗薬，α遮断薬の単独あるいは併用への変更を行う。これら降圧薬への変更が困難な血圧コントロール不良例に対しては，降圧薬による ARR への影響を考慮したうえで降圧薬を変更せずに ARR を測定することも可能である<sup>1688-1693)</sup>。

米国の褐色細胞腫・パラガングリオーマ治療ガイドラインにおいて，測定方法によっては，ラベタロールやソタロール，αメチルドパ内服中の場合，褐色細胞腫の診断において測定される尿中メタネフリン，ノルメタネフリンが上昇する可能性が指摘されてい

表 Q9-1 二次性高血圧のスクリーニング検査項目

疾患	検査項目
腎血管性高血圧症	血漿レニン活性または活性型レニン濃度
原発性アルドステロン症	血漿アルドステロン濃度
褐色細胞腫	血中カテコールアミン，尿中カテコールアミン，尿中カテコールアミン代謝産物（メタネフリン・ノルメタネフリン）
クッシング症候群	血中 ACTH・血中コルチゾール，尿中遊離コルチゾール
甲状腺機能異常症	甲状腺刺激ホルモン・遊離 T4・遊離 T3
原発性副甲状腺機能亢進症	副甲状腺ホルモン，血清 Ca，P 濃度

る<sup>1604)</sup>。しかし，これらの薬剤は，わが国の主たる測定方法である高速液体クロマトグラフィー，液体クロマトグラフィー質量分析による測定値には影響しないと考えられており，降圧薬を内服したままカテコールアミンやその代謝産物を測定することは可能である。

降圧薬が ACTH，コルチゾールの測定値に影響を与えるという報告はない。クッシング症候群では機能確認検査としてデキサメタゾン抑制試験が行われる。デキサメタゾンの代謝は CYP3A4 で行われるため，CYP3A4 酵素活性を抑制する薬剤（ジルチアゼム）服用中は，デキサメタゾンの効果が強くなり抑制が強まる可能性が，逆に CYP3A4 酵素活性が上昇する薬剤（ニフェジピン）服用中は，デキサメタゾンの効果が弱くなり，抑制が減弱する可能性があり，デキサメタゾン抑制試験におけるコルチゾール値の解釈に注意を要する<sup>1694)</sup>。

## 第14章

# 高血圧管理の向上に向けた取り組みと今後の展望

### POINT 14

1. 高血圧の診断治療法に長足の進歩がみられ、高血圧治療ガイドラインも策定されているにもかかわらず、高血圧はわが国の循環器疾患による死亡の最大の原因である。
2. 高血圧の対策は、個人個人のレベルのみならず、社会全体として行う必要がある。
3. 高血圧対策には地域コミュニティの実態を考慮した多職種協働の取り組みが必要である。
4. 患者・家族と医療チームでの明確な降圧目標の設定と、その達成のための具体的な計画の共有が重要である。
5. 各種データベースの活用により、未治療患者や高血圧管理未達成患者の同定や治療経過の追跡が可能となり、治療率や管理率の向上に資すると期待される。
6. 不十分な血圧管理の背景には、服薬アドヒアランスの不良、不適切な生活習慣とともに Clinical inertia（臨床イナーシャ）がある。
7. 「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法」の公布により、循環器病発症予防として重要な高血圧対策も社会全体として加速されることが期待される。

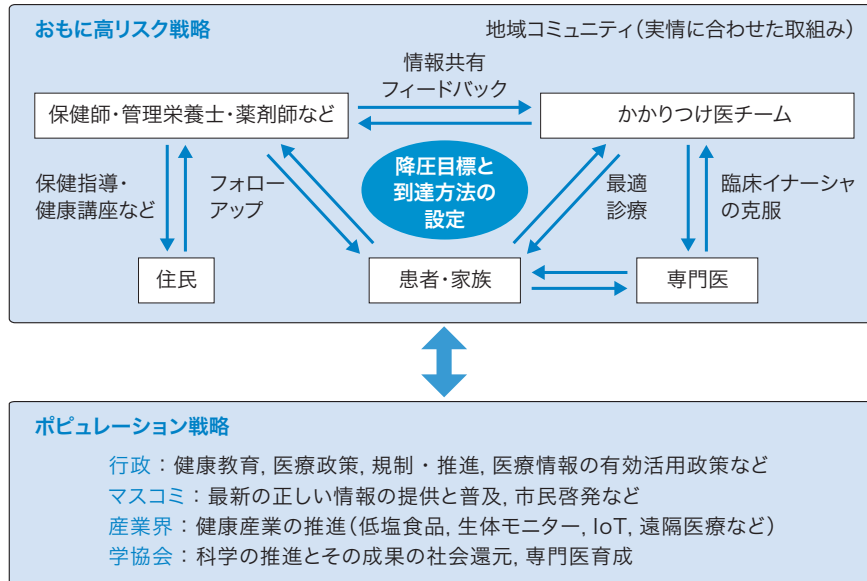
わが国の高血圧患者は4300万人にのぼり、もっとも発症率の高い疾患である。近年優れた診断法や薬剤が開発され、高血圧診療はここ30-40年で大きく進歩した。しかし、問題は、高血圧患者の57%（2450万人）しか治療を受けておらず、治療を受けている患者の50%程度（1200万人、高血圧患者全体の30%未満）しか血圧が140/90mmHg未満にコントロールされていない現実である（1章「高血圧の疫学」参照）。その結果、高血圧は脳卒中、心筋梗塞、心不全などの循環器疾患による死亡の最大の原因になっており、2007年の調査によると年間約10万人の死

亡の原因となっている。また、高血圧があると認知症にもなりやすく、脳卒中の後遺症とともに要介護の大きな原因となっている。このように、高血圧の診断治療法に長足の進歩がみられるにもかかわらず、高血圧への対策はいまだ不十分であり、高血圧パラドックスと呼ばれている。少子高齢化が進んでいるわが国にとって、高血圧対策は健康寿命延伸のための喫緊の課題であるといえよう。

高血圧のように、自覚症状がなく、かつ、患者数が多いために国民の健康福祉や医療経済に大きな影響を与える疾患は、単なる診断・治療法の開発のみでは解決できない。個人個人が高血圧に罹患しているかどうかを認識すること、その治療の重要性を理解すること、さらに、治療を開始、継続して降圧目標を達成して維持することが重要である。特に高血圧は個人個人の生活習慣が大きく影響する疾患であり、かつ、生活習慣は社会的背景に大きく影響される。したがって、高血圧の対策は、個人個人のレベルのみならず、社会全体として行う必要がある。

これまで各章のなかで、高血圧治療の改善のための方策が述べられた。1章「高血圧の疫学」では公衆衛生学上の高血圧対策としてのポピュレーション戦略と高リスク戦略、3章「高血圧の管理および治療の基本方針」では患者参加型医療、コンコーダンス、アドヒアランス、QOLへの配慮の重要性などが述べられている。これらの方策が実効を上げるためには、地域コミュニティのなかでの患者・住民の実情を考慮した取り組みが必要で、医療提供機関（かかりつけ医、専門医など、コメディカル）、保健師・管理栄養士・薬剤師、地域行政機関、および、地域産業界などの密接な連携・協働が重要となる。一方、ポピュレーション戦略としての行政、マスコミ、産業界や学協会の密接な連携・協働も重要である。地域コミュニティでの高血圧対策の実践、および、ポピュレー

図14-1 高血圧治療改善のための方策



ション戦略の双方が連携した実効ある取組みは、高血圧に起因する循環器疾患などの減少による健康寿命の延伸に不可欠である（図14-1）。このような総合的な対策は、まさしく、平成30年12月14日に公布された「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法」（いわゆる循環器病対策基本法）の中核をなすものである。本基本法では国民、国、地方行政、医療・保健機関、学協会、産業界を含め循環器病に関連するあらゆる分野のコミットメントを求めている。今後、循環器病対策推進基本計画が策定され、具体的な行動計画が示される予定である。循環器疾患のもっとも大きな原因となっている高血圧の対策も、総合的に推進されるものと期待される。

地域コミュニティの高血圧診療において、もっとも基本的でかつ重要なことは、患者・家族と医療チームが十分なパートナーシップを築き、明確な降圧目標とそれに到達する具体的な治療計画を設定・共有することである（図14-1）。その過程において、患者・家族の高血圧とその治療の重要性に関する理解が深まり、患者・家族とかかりつけ医チームが一致して目標の達成に取り組むことができる。このような治療計画の策定とその実行は画一的ではなく、患者個々の人生観、生活様式、職業、家族構成、さらには地域特有の文化や風習の問題などを考慮したう

えで個別化したものでなければ実効性が期待できない。忙しい日常診療のなかで医師がこのすべてを行うことは実質的には不可能であり、高血圧診療に関する専門的知識を有する看護師、薬剤師や管理栄養士などのコメディカルのが果たす役割が重要となる。今後、専門的知識を有するコメディカル人材の育成が必要である。また、患者の良好な血圧管理の継続に重要なのは地域コミュニティの活動や取組みである。住民・高血圧患者の家庭での日常をみているのは保健師などである。したがって、かかりつけ医と保健師などが緊密に情報交換をして、患者個々の実情に合わせた有効な保健や服薬指導、ならびに、経過をフォローすることが重要である。このような連携を促進するためには、医師会、行政・保健機関、学協会などの密接な協力・連携体制の確立が不可欠である。

地域コミュニティにおける高血圧対策のもう1つの柱は未治療患者の減少である。未治療患者は1850万人にのぼり、そのうち、高血圧であることを自覚していない者は1400万人、自覚している者は450万人である（1章参照）。わが国では優れた健診制度があるものの、2016年度の特特定健診実施率は51.4%、特定保健指導実施率は17.0%にとどまる。国民に対する啓発などのポピュレーション戦略とともに、地域コミュニティの実情に沿った取組みの推進が求め



られる。また、健診データと診療レセプトデータとの突合により、未受診患者や治療未達成患者の同定を行うことや治療の経過を追跡することが可能となり、高血圧治療率や管理率の向上に資すると期待される。保険者や行政機関の連携・協働により、データの有効な活用システムを構築することが肝要である。

わが国の特徴の1つは食塩摂取量が多いことであり、社会全体として食塩摂取量を低下させる取組みが特に重要である(1章「高血圧の疫学」、4章 生活習慣の修正「1. 食塩制限」参照)。そのためには、産・官・学の強いコミットメントが欠かせない。このような取組みの成功例は英国の減塩取組み (Consensus Action on Salt & Health (CASH) にみることができる。英国政府が主導し食品業者が商品の塩分削減の自主目標を設定し、食品の塩分量を徐々に低減した結果、一般住民が気づかないうちに成人1人1日あたりの食塩摂取量は2006年の9.5gから2011年の8.4gへと15%の減塩を達成した。血圧は平均で収縮期血圧3.0mmHg、拡張期血圧1.4mmHg低下した。これらの変化と平行して、2003年から2011年の間に脳卒中・心臓病による死亡が約40%減少したと報告されている<sup>1695)</sup>。現在、わが国での食塩摂取の相当量は加工食品に起因する。現在は美味しい減塩製品が開発、販売されている。国民に対する減塩の重要性の啓蒙と行政、産業界のコミットメントにより、減塩製品が一般家庭で普及するとともに、保健指導や栄養指導の現場で活用されることが期待される。また、地域産業界により地域の食文化を生かした独自の減塩商品の開発なども行われ始めており、そのような活動を支援する体制も求められる。日本高血圧学会でも独自の基準で評価した減塩商品をウェブサイトで公開している。

診断法や降圧薬の進歩があり、かつ、治療ガイド

ラインも作成されているにもかかわらず、高血圧対策が不十分であることの要因として、服薬アドヒアランスの不良、不適切な生活習慣とともに Clinical inertia (臨床イナーシャ、コラム参照)<sup>1696)</sup> が注目されている<sup>1697)</sup>。イナーシャは「慣性」と訳され、高血圧診療での臨床イナーシャは、「高血圧であるにもかかわらず治療を開始しない、または、ガイドラインで示されている降圧達成目標値よりも高いにもかかわらず、治療を強化せずそのまま様子を見ること」を意味する治療イナーシャ (Therapeutic inertia)、および「難治性・治療抵抗性高血圧の原因を精査しない」ことを意味する診断イナーシャ (Diagnostic inertia) が含まれる<sup>1697-1699)</sup>。臨床イナーシャにより不十分な血圧管理が継続されることになり、結果的に生命予後や心血管疾患の発症に悪影響を及ぼすと考えられている。米国の一般医家に対する調査では、未治療高血圧患者の降圧薬治療開始率は26.4%、すでに降圧薬治療を受けていて降圧目標に達していない患者の治療強化率は11.2%であると報告されている<sup>1700)</sup>。臨床イナーシャの医療提供側の要因としては、患者が多数であること、患者側の要因としては年齢、合併症の存在などがあげられている。臨床イナーシャの改善策としては、実地医家と患者への教育プログラムが有効であることが報告されている<sup>802)</sup>。今後、わが国でも臨床イナーシャの実態を解明するとともに、その対策を講じる必要がある。特に、高血圧診療は高血圧を専門としない医療機関で行われることが大半を占めるため、高血圧専門医と実地医家との連携、および高血圧治療ガイドラインの浸透を推進すること、ならびに患者・一般住民に対する啓蒙・教育プログラムや高血圧診療に携わる医師、コメディカル(看護師、薬剤師、管理栄養士、臨床検査技師など)、保健師などに対する

#### コラム Clinical inertia (臨床イナーシャ)

Phillips らは2001年に、高血圧、糖尿病、脂質異常症など自覚症状のない疾患で治療が十分に行われていない大きな原因は Clinical inertia であると報告している<sup>1696)</sup>。臨床イナーシャには医療提供側、患者側、医療制度の問題など多岐の因子が関与する。ガイドラインを遵守することの重要性を啓蒙することと、今後取り組むべき課題であることを強調することを目的として、新しい用語として本ガイドラインで強調しておく。(詳細は本文参照)

---

教育プログラムを充実していくことが重要となる。

以上のように、高血圧対策には医療機関や学協会のみならず、行政や産業界を含めた社会全体での取

組みが必要となる。循環器病対策基本法の公布により、今後、循環器病発症の予防にとってきわめて重要な高血圧対策が加速されることを期待する。

---

## 専門医への紹介・相談

日本高血圧学会は、平成 20 年（2008 年）4 月 1 日より日本高血圧学会認定高血圧専門医制度を開始し（申請の案内ウェブサイト：<http://www.jpnsh.jp/specialties.html>）、高血圧専門医のリストをウェブサイト（URL：同上）に紹介している。

今回の高血圧治療ガイドライン（JSH2019）においては、二次性高血圧が疑われる症例、治療抵抗性高血圧、妊娠高血圧症候群、高血圧緊急症・切迫症においては、高血圧専門医に紹介するよう勧めている。これらの症例は、いずれも重症あるいは重症化しやすい高血圧で、脳心血管病発症リスクも高いため判断・対策が必要と思われる。

その他、ACE 阻害薬や ARB で腎機能が悪化した症例や、腎障害、心不全、脳卒中合併高血圧における治療方針の確認でも、専門医と相談することが望ましい。また、降圧薬の副作用が疑われる場合には、

薬剤を中止するとともに専門医への紹介が勧められる。血圧の変動の大きい症例、起立性低血圧を伴う症例、白衣高血圧や仮面高血圧の判断に迷う症例も専門医の意見が参考となる。2008 年 4 月より、24 時間血圧の測定が保険で認められている。24 時間血圧測定の装置がない施設では、専門医に 24 時間血圧測定を依頼し、結果について解説をもらうことも有用である。このような高血圧専門医への紹介に加えて、病態によっては腎臓内科、内分泌内科、循環器内科、産科などへの紹介・相談も考慮する。

専門医への紹介にあたっては、紹介の理由に加えて、家族歴、高血圧の経過と治療経過（使用薬剤の種類と量）、検査値、家庭血圧値、薬剤による副作用の有無、重症度、合併症についても記載することが望ましい。

## 文献

- 1) Ueshima H. Explanation for the Japanese paradox: prevention of increase in coronary heart disease and reduction in stroke. *J Atheroscler Thromb*. 2007; **14**: 278-286. PMID: 18174657
- 2) 厚生労働統計協会. 国民衛生の動向 2017/2018 年. 厚生 の指標 増刊. 2017. p.64.
- 3) Kimura Y, et al. Demographic study of first-ever stroke and acute myocardial infarction in Okinawa, Japan. *Intern Med*. 1998; **37**: 736-745. PMID: 9804080
- 4) Kitamura A, et al. Trends in the incidence of coronary heart disease and stroke and their risk factors in Japan, 1964 to 2003: the Akita-Osaka study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; **52**: 71-79. PMID: 18582638
- 5) Hata J, et al. Secular trends in cardiovascular disease and its risk factors in Japanese: half-century data from the Hisayama Study (1961-2009). *Circulation*. 2013; **128**: 1198-1205. PMID: 23902756
- 6) Imano H, et al. Trends for blood pressure and its contribution to stroke incidence in the middle-aged Japanese population: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Stroke*. 2009; **40**: 1571-1577. PMID: 19342607
- 7) Rumana N, et al. Trend of increase in the incidence of acute myocardial infarction in a Japanese population: Takashima AMI Registry, 1990-2001. *Am J Epidemiol*. 2008; **167**: 1358-1364. PMID: 18381360
- 8) Turin TC, et al. Lifetime risk of acute myocardial infarction in Japan. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010; **3**: 701-703. PMID: 21081750
- 9) Turin TC, et al. Lifetime risk of stroke in Japan. *Stroke*. 2010; **41**: 1552-1554. PMID: 20489172
- 10) Fujiyoshi A, et al.; Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group. Blood pressure categories and long-term risk of cardiovascular disease according to age group in Japanese men and women. *Hypertens Res*. 2012; **35**: 947-953. PMID: 22739419
- 11) Takashima N, et al.; NIPPON DATA80 Research Group. Long-term risk of BP values above normal for cardiovascular mortality: a 24-year observation of Japanese aged 30 to 92 years. *J Hypertens*. 2012; **30**: 2299-2306. PMID: 23079682
- 12) Ikeda A, et al. Blood pressure and the risk of stroke, cardiovascular disease, and all-cause mortality among Japanese: the JPHC Study. *Am J Hypertens*. 2009; **22**: 273-280. PMID: 19229210
- 13) Arima H, et al. Impact of blood pressure levels on different types of stroke: the Hisayama study. *J Hypertens*. 2009; **27**: 2437-2443. PMID: 19657282
- 14) Lawes CM, et al.; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens*. 2003; **21**: 707-716. PMID: 12658016
- 15) Nippon Data 80 Research Group. Impact of elevated blood pressure on mortality from all causes, cardiovascular diseases, heart disease and stroke among Japanese: 14 year follow-up of randomly selected population from Japanese - Nippon data 80. *J Hum Hypertens*. 2003; **17**: 851-857. PMID: 14704729
- 16) Tanizaki Y, et al. Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population: the Hisayama study. *Stroke*. 2000; **31**: 2616-2622. PMID: 11062284
- 17) Asayama K, et al.; Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan (EPOCH-JAPAN) Research Group. Cardiovascular risk with and without antihypertensive drug treatment in the Japanese general population: participant-level meta-analysis. *Hypertension*. 2014; **63**: 1189-1197. PMID: 24637661
- 18) Fukuhara M, et al. Impact of lower range of prehypertension on cardiovascular events in a general population: the Hisayama Study. *J Hypertens*. 2012; **30**: 893-900. PMID: 22388232
- 19) Kokubo Y, et al. Development of a basic risk score for incident atrial fibrillation in a Japanese general population - the Suita Study. *Circ J*. 2017; **81**: 1580-1588. PMID: 28539563
- 20) Yusuf S, et al. Changes in hypertension treatment and in congestive heart failure mortality in the United States. *Hypertension*. 1989; **13** Suppl: I74-I79. PMID: 2490832
- 21) Tozawa M, et al. Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women. *Hypertension*. 2003; **41**: 1341-1345. PMID: 12707291
- 22) Yamagata K, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int*. 2007; **71**: 159-166. PMID: 17136030
- 23) Kanno A, et al. Pre-hypertension as a significant predictor of chronic kidney disease in a general population: the Ohasama Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; **27**: 3218-3223. PMID: 22510379
- 24) Hirayama A, et al. Blood pressure, proteinuria, and renal function decline: associations in a large community-based population. *Am J Hypertens*. 2015; **28**: 1150-1156. PMID: 25673040
- 25) Ninomiya T, et al. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. *Hypertension*. 2011; **58**: 22-28. PMID: 21555680
- 26) Hozawa A, et al.; NIPPON DATA80 Research Group. High blood pressure in middle age is associated with a future decline in activities of daily living. NIPPON DATA80. *J Hum Hypertens*. 2009; **23**: 546-552. PMID: 19092846
- 27) Murakami Y, et al.; Evidence for Cardiovascular Prevention From Observational Cohorts in Japan Research Group (EPOCH-JAPAN). Relation of blood pressure and all-cause mortality in 180,000 Japanese participants: pooled analysis of 13 cohort studies. *Hypertension*. 2008; **51**: 1483-1491. PMID: 18443234
- 28) Ikeda N, et al. Adult mortality attributable to preventable risk factors for non-communicable diseases and injuries in Japan: a comparative risk assessment. *PLoS Med*. 2012; **9**: e1001160. PMID: 22291576
- 29) Turin TC, et al.; NIPPON DATA80/90 Research Group. Hypertension and life expectancy among Japanese: NIPPON DATA80. *Hypertens Res*. 2012; **35**: 954-958. PMID: 22763482
- 30) Nakamura Y, et al.; NIPPON DATA 80 Research Group. Combined cardiovascular risk factors and outcome: NIPPON DATA80, 1980-1994. *Circ J*. 2006; **70**: 960-964. PMID: 16864925
- 31) Nakamura K, et al.; EPOCH-JAPAN Research Group. Influence of smoking combined with another risk factor on the risk of mortality from coronary heart disease and stroke: pooled analysis of 10 Japanese cohort studies. *Cerebrovasc Dis*. 2012; **33**: 480-491. PMID: 22517421
- 32) Kokubo Y, et al. The combined impact of blood pressure category and glucose abnormality on the incidence of cardiovascular diseases in a Japanese urban cohort: the Suita Study. *Hypertens Res*. 2010; **33**: 1238-1243. PMID: 20927111
- 33) Ninomiya T, et al.; Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study Group. Impact of kidney disease and blood pressure on the development of cardiovascular disease: an overview from the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study. *Circulation*. 2008; **118**: 2694-2701. PMID: 19106392
- 34) Kokubo Y, et al. Relationship between blood pressure category and incidence of stroke and myocardial infarction in an urban Japanese population with and without chronic kidney disease: the Suita Study. *Stroke*. 2009; **40**: 2674-2679. PMID: 19478215
- 35) Takeuchi H, et al. Metabolic syndrome and cardiac disease in Japanese men: applicability of the concept of metabolic syndrome defined by the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III to Japanese men-the Tanno and Sobetsu Study. *Hypertens Res*. 2005; **28**: 203-208. PMID: 16097362
- 36) Iso H, et al. Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. *Stroke*. 2007; **38**: 1744-1751. PMID: 17431205 (Erratum in *Stroke*. 2007; **38**: e37.)
- 37) Ninomiya T, et al. Impact of metabolic syndrome on the develop-



- ment of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke*. 2007; **38**: 2063-2069. PMID: 17525396
- 38) Noda H, et al.; JPHC Study Group. The impact of the metabolic syndrome and its components on the incidence of ischemic heart disease and stroke: the Japan public health center-based study. *Hypertens Res*. 2009; **32**: 289-298. PMID: 19262490
  - 39) Kokubo Y, et al. Impact of metabolic syndrome components on the incidence of cardiovascular disease in a general urban Japanese population: the suita study. *Hypertens Res*. 2008; **31**: 2027-2035. PMID: 19098374
  - 40) Chei CL, et al. Metabolic Syndrome and the Risk of Ischemic Heart Disease and Stroke among Middle-Aged Japanese. *Hypertens Res*. 2008; **31**: 1887-1894. PMID: 19015596
  - 41) Irie F, et al. Associations between metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease in Japanese general population, findings on overweight and non-overweight individuals. Ibaraki Prefectural Health Study. *Circ J*. 2009; **73**: 1635-1642. PMID: 19590142
  - 42) 斉藤功, 他. 地域集団におけるメタボリックシンドロームの脳卒中罹患に及ぼす影響について. 日本公衛誌. 2007; **54**: 677-783.
  - 43) Kadota A, et al.; NIPPON DATA Research Group. Relationship between metabolic risk factor clustering and cardiovascular mortality stratified by high blood glucose and obesity: NIPPON DATA90, 1990-2000. *Diabetes Care*. 2007; **30**: 1533-1538. PMID: 17363755
  - 44) 大橋靖雄, 他. 日本動脈硬化縦断研究 (JALS) グループ. 肥満を含む循環器リスクファクターの重積と脳卒中発症リスクの検討—日本動脈硬化縦断研究 (JALS)0 次統合研究. 日本公衛誌. 2011; **58**: 1007-1015.
  - 45) 宮澤伊都子, 他. 肥満, 非肥満別の各種循環器疾患危険因子による循環器疾患死亡の集団寄与危険割合: NIPPON DATA80 の 29 年追跡結果より. 日循予防誌. 2017; **52**: 269-278.
  - 46) Miura K, et al.; Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS) Group. Four blood pressure indexes and the risk of stroke and myocardial infarction in Japanese men and women: a meta-analysis of 16 cohort studies. *Circulation*. 2009; **119**: 1892-1898. PMID: 19332464
  - 47) Lawes CM, et al.; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure indices and cardiovascular disease in the Asia Pacific region: a pooled analysis. *Hypertension*. 2003; **42**: 69-75. PMID: 12756223
  - 48) Inoue R, et al. Predicting stroke using 4 ambulatory blood pressure monitoring-derived blood pressure indices: the Ohasama Study. *Hypertension*. 2006; **48**: 877-882. PMID: 16982961
  - 49) Ohkubo T, et al. Prediction of stroke by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements in a general population: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2000; **18**: 847-854. PMID: 10930181
  - 50) Ohkubo T, et al. How many times should blood pressure be measured at home for better prediction of stroke risk? Ten-year follow-up results from the Ohasama study. *J Hypertens*. 2004; **22**: 1099-1104. PMID: 15167443
  - 51) Ohkubo T, et al. Prognosis of "masked" hypertension and "white-coat" hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol*. 2005; **46**: 508-515. PMID: 16053966
  - 52) Kikuya M, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study. *Hypertension*. 2005; **45**: 240-245. PMID: 15596571
  - 53) Hansen TW, et al.; IDACO Investigators. Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: a meta-analysis of 7,030 individuals. *J Hypertens*. 2007; **25**: 1554-1564. PMID: 17620947
  - 54) Noguchi Y, et al.; HOMED-BP study group. Predictive power of home blood pressure and clinic blood pressure in hypertensive patients with impaired glucose metabolism and diabetes. *J Hypertens*. 2013; **31**: 1593-1602. PMID: 23673350
  - 55) Stevens SL, et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016; **354**: i4098. PMID: 27511067
  - 56) Yano Y, et al. Long-Term Blood Pressure Variability, New-Onset Diabetes Mellitus, and New-Onset Chronic Kidney Disease in the Japanese General Population. *Hypertension*. 2015; **66**: 30-36. PMID: 25987664
  - 57) Oishi E, et al. Day-to-Day Blood Pressure Variability and Risk of Dementia in a General Japanese Elderly Population: The Hisayama Study. *Circulation*. 2017; **136**: 516-525. PMID: 28784822
  - 58) 厚生労働省.平成 28 年国民健康・栄養調査報告 (平成 29 年 12 月). <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/dl/h28-houkouku.pdf>
  - 59) 三浦克之 (研究代表者). 厚生労働行政推進調査事業費補助金. 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業「新旧 (1980-2020 年) のライフスタイルからみた国民代表集団大規模コホート研究: NIPPON DATA80/90/2010/2020 (H30-循環器等・指定-002)」平成 30 年度総括・分担研究報告書. 2019.
  - 60) 宮川尚子, 他. レセプト情報・特定健診等情報データベースを利用した滋賀県における循環器疾患危険因子の有病率, 治療率, コントロール率. 日本公衛誌. 2014; **61**: 333-341.
  - 61) 厚生労働省.平成 28 年 (2016) 人口動態統計 (推定数) の概況 (平成 29 年 9 月 15 日). [https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei16/dl/00\\_all.pdf](https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei16/dl/00_all.pdf)
  - 62) Kubo M, et al. Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama study. *Stroke*. 2003; **34**: 2349-2354. PMID: 12958323
  - 63) Satoh A, et al.; NIPPON DATA2010 Research Group. Associations of socioeconomic status with prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in a general Japanese population: NIPPON DATA2010. *J Hypertens*. 2017; **35**: 401-408. PMID: 28005709
  - 64) INTERSALT Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ*. 1988; **297**: 319-328. PMID: 3416162
  - 65) Mozaffarian D, et al.; Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2014; **371**: 624-634. PMID: 25119608
  - 66) He FJ, et al. A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes. *J Hum Hypertens*. 2009; **23**: 363-384. PMID: 19110538
  - 67) 児島三郎, 他. 最近 10 年～20 年間にわたる生活環境の変化と循環器疾患の変貌 A. 秋田農村における食生活の変化と循環器疾患 (その 1) 昭和 20 年代後半から昭和 30 年代後半までの実態. In: 小町喜男. 循環器疾患の変貌・日本人の栄養と生活環境の関連. 保健同人社; 1987.
  - 68) Stamler J, et al.; INTERMAP Research Group. INTERMAP Appendix Tables, Tables of Contents. *J Hum Hypertens*. 2003; **17**: 665-775. PMID: 13679955
  - 69) 厚生労働省.「日本人の食事摂取基準 (2015 年版)」策定検討会報告書 (平成 26 年 3 月). <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000114399.pdf>
  - 70) 厚生科学審議会地域保健健康増進栄養部会, 次期国民健康づくり運動プラン策定専門委員会. 健康日本 21 (第二次) の推進に関する参考資料 (平成 24 年 7 月). [https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/kenkounippon21\\_02.pdf](https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/kenkounippon21_02.pdf)
  - 71) Joint WHO/FAO Expert Consultation. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: Report of the joint WHO/FAO expert consultation. WHO Technical Report Series, No. 916 (TRS 916). World Health Organization; 2003.
  - 72) Yoshiike N, et al. Twenty-year changes in the prevalence of overweight in Japanese adults: the National Nutrition Survey 1976-95.

- Obes Rev.* 2002; **3**: 183-190. PMID: 12164470
- 73) Nagai M, et al.; NIPPON DATA80/90/2010 Research Group. Secular trends of the impact of overweight and obesity on hypertension in Japan, 1980-2010. *Hypertens Res.* 2015; **38**: 790-795. PMID: 26178153 (Erratum in *Hypertens Res.* 2015; **38**: 798. PMID: 26538013)
- 74) OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development). OECD Health Statistics 2017. <http://www.oecd.org/>
- 75) Rose G. The Strategy of Preventive Medicine. Oxford University Press; 1992.
- 76) Whelton PK, et al.; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA.* 2002; **288**: 1882-1888. PMID: 12377087
- 77) Institute of Medicine (US), Committee on Strategies to Reduce Sodium Intake, Food and Nutrition Board. Strategies to reduce salt intake in the United States. National Academies Press; 2010.
- 78) Mozaffarian D, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on the Kidney in Cardiovasc. Population approaches to improve diet, physical activity, and smoking habits: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012; **126**: 1514-1563. PMID: 22907934
- 79) 厚生労働省健康局. 標準的な健診・保健指導プログラム平成30年度版(平成30年4月). [https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/00\\_3.pdf](https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/00_3.pdf)
- 80) 厚生労働省保険局, 健康保険組合連合会. データヘルス計画作成の手引き(改訂版)(平成29年9月). <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12400000-Hokenkyoku/0000201969.pdf>
- 81) 三浦克之. 循環器病の発症率・死亡率減少に対する高血圧治療の貢献. 医学のあゆみ. 2017; **260**: 345-350.
- 82) 外務省. 水銀に関する水俣条約. [https://www.mofa.go.jp/mofaj/ila/et/page22\\_001867.html](https://www.mofa.go.jp/mofaj/ila/et/page22_001867.html)
- 83) Fagard RH, et al. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension.* 1997; **29**: 22-29. PMID: 9039075
- 84) Fagard RH, et al. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens.* 2005; **19**: 801-807. PMID: 15959536
- 85) Kobayashi M, et al. Practice and awareness of physicians regarding casual-clinic blood pressure measurement in Japan. *Hypertens Res.* 2010; **33**: 960-964. PMID: 20535112
- 86) Kaczorowski J, et al. How do family physicians measure blood pressure in routine clinical practice? National survey of Canadian family physicians. *Can Fam Physician.* 2017; **63**: e193-e199. PMID: 28292817
- 87) Song S, et al. Does the accuracy of blood pressure measurement correlate with hearing loss of the observer? *Blood Press Monit.* 2014; **19**: 14-18. PMID: 24361920
- 88) Salisu AD, et al. Impact of operator hearing threshold on manual blood pressure measurement. *Ann Afr Med.* 2017; **16**: 1-5. PMID: 28300044
- 89) Daskalopoulou SS, et al. The 2015 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol.* 2015; **31**: 549-568. PMID: 25936483
- 90) 日本高血圧学会学術委員会 血圧計に関するワーキンググループ. 日本高血圧学会 血圧計の試験結果に関する集計. [http://www.jpnh.jp/com\\_ac\\_wg1.html](http://www.jpnh.jp/com_ac_wg1.html)
- 91) Myers MG, et al. Automated office blood pressure. *Can J Cardiol.* 2012; **28**: 341-346. PMID: 22265230
- 92) SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015; **373**: 2103-2116. PMID: 26551272 (Erratum in *N Engl J Med.* 2017; **377**: 2506. PMID: 29262284)
- 93) Myers MG. Automated Office Blood Pressure-Incorporating SPRINT Into Clinical Practice. *Am J Hypertens.* 2017; **30**: 8-11. PMID: 27551025
- 94) Pickering TG, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation.* 2005; **111**: 697-716. PMID: 15699287
- 95) Messerli FH. Osler's maneuver, pseudohypertension, and true hypertension in the elderly. *Am J Med.* 1986; **80**: 906-910. PMID: 2939716
- 96) O'Brien E, et al.; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2003; **21**: 821-848. PMID: 12714851
- 97) Verberk WJ, et al. Screening for atrial fibrillation with automated blood pressure measurement: Research evidence and practice recommendations. *Int J Cardiol.* 2016; **203**: 465-473. PMID: 26547741
- 98) Pagonas N, et al. Impact of atrial fibrillation on the accuracy of oscillometric blood pressure monitoring. *Hypertension.* 2013; **62**: 579-584. PMID: 23897073
- 99) 日本高血圧学会学術委員会家庭血圧部会. 家庭血圧測定の指針第2版. 日本高血圧学会, ライフサイエンス出版; 2011.
- 100) Ménard J, et al. Self-measurement of blood pressure at home to evaluate drug effects by the trough: peak ratio. *J Hypertens Suppl.* 1994; **12**: S21-S25. PMID: 7707151
- 101) Oikawa T, et al.; J-HOME Study Group. Characteristics of resistant hypertension determined by self-measured blood pressure at home and office blood pressure measurements: the J-HOME study. *J Hypertens.* 2006; **24**: 1737-1743. PMID: 16915022
- 102) Iwahori T, et al. Seasonal variation in home blood pressure: findings from nationwide web-based monitoring in Japan. *BMJ Open.* 2018; **8**: e017351. PMID: 29306878
- 103) 小原拓, 他. わが国における家庭血圧測定の現状: 外来患者8506人の実践と意識: 家庭血圧測定の現状に関する調査研究. 血圧. 2006; **13**: 447-454.
- 104) Shirasaki O, et al. The Japan Home-health Apparatus Industrial Association: investigation of home-use electronic sphygmomanometers. *Blood Press Monit.* 2001; **6**: 303-307. PMID: 12055406
- 105) 厚生労働省. 平成22年度国民健康・栄養調査報告書(平成24年5月). <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/dl/h22-houkoku-01.pdf>
- 106) Obara T, et al. Practice and awareness of physicians regarding home blood pressure measurement in Japan. *Hypertens Res.* 2010; **33**: 428-434. PMID: 20186152
- 107) Noda A, et al. The present situation of home blood pressure measurement among outpatients in Japan. *Clin Exp Hypertens.* 2019 Feb 13. doi: 10.1080/10641963.2019.1571601. [Epub ahead of print] PMID: 30760048
- 108) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2014. 日本高血圧学会, ライフサイエンス出版; 2014.
- 109) Imai Y, et al. How many times should we ask subjects to measure blood pressure at home on each occasion? *J Hypertens.* 2007; **25**: 1987-1991. PMID: 17885535
- 110) Kikuya M, et al.; Research Group to Assess the Validity of Automated Blood Pressure Measurement Devices in Japan. Accuracy and reliability of wrist-cuff devices for self-measurement of blood pressure. *J Hypertens.* 2002; **20**: 629-638. PMID: 11910297

- 111) Whelton PK, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018; **71**: e13-e115. PMID: 29133356 (Erratum in *Hypertension*. 2018; **71**: e140-e144. PMID: 29743247)
- 112) Parati G, et al.; ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*. 2008; **26**: 1505-1526. PMID: 18622223
- 113) Ohkubo T, et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens*. 1998; **16**: 971-975. PMID: 9794737
- 114) Sega R, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. 2005; **111**: 1777-1783. PMID: 15809377
- 115) Nishinaga M, et al. High morning home blood pressure is associated with a loss of functional independence in the community-dwelling elderly aged 75 years or older. *Hypertens Res*. 2005; **28**: 657-663. PMID: 16392770
- 116) Agarwal R, et al. Prognostic importance of clinic and home blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2006; **69**: 406-411. PMID: 16408134
- 117) Stergiou GS, et al. Cardiovascular risk prediction based on home blood pressure measurement: the Didima study. *J Hypertens*. 2007; **25**: 1590-1596. PMID: 17620954
- 118) Niiranen TJ, et al. Optimal schedule for home blood pressure measurement based on prognostic data: the Finn-Home Study. *Hypertension*. 2011; **57**: 1081-1086. PMID: 21482956
- 119) Shimada K, et al. Prognostic significance of on-treatment home and clinic blood pressure for predicting cardiovascular events in hypertensive patients in the HONEST study. *J Hypertens*. 2016; **34**: 1520-1527. PMID: 27310464
- 120) Kario K, et al. Morning Home Blood Pressure Is a Strong Predictor of Coronary Artery Disease: The HONEST Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016; **67**: 1519-1527. PMID: 27150682
- 121) Hodgkinson J, et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ*. 2011; **342**: d3621. PMID: 21705406
- 122) Imai Y, et al. The reason why home blood pressure measurements are preferred over clinic or ambulatory blood pressure in Japan. *Hypertens Res*. 2013; **36**: 661-672. PMID: 23595050
- 123) Imai Y, et al. Determination of clinical accuracy and nocturnal blood pressure pattern by new portable device for monitoring indirect ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens*. 1990; **3**: 293-301. PMID: 2346635
- 124) Imai Y, et al. The accuracy and performance of the A&D TM 2421, a new ambulatory blood pressure monitoring device based on the cuff-oscillometric method and the Korotkoff sound technique. *Am J Hypertens*. 1992; **5**: 719-726. PMID: 1418835
- 125) Kuwajima I, et al. The accuracy and clinical performance of a new compact ambulatory blood pressure monitoring device, the ES-H531. *Am J Hypertens*. 1998; **11**: 1328-1333. PMID: 9832176
- 126) 日本循環器学会. 24時間血圧計の使用 (ABPM) 基準に関するガイドライン (2010年改訂版). [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010\\_shimada\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_shimada_h.pdf)
- 127) Sokolow M, et al. Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. *Circulation*. 1966; **34**: 279-298. PMID: 5969359
- 128) Mancia G, et al.; SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1997; **95**: 1464-1470. PMID: 9118514 (Erratum in *Circulation*. 1997; **96**: 1065.)
- 129) Verdecchia P, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994; **24**: 793-801. PMID: 7995639 (Erratum in *Hypertension*. 1995; **25**: 462.)
- 130) Staessen JA, et al.; Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA*. 1999; **282**: 539-546. PMID: 10450715
- 131) Suzuki Y, et al. Prognostic value of nighttime blood pressure in the elderly: a prospective study of 24-hour blood pressure. *Hypertens Res*. 2000; **23**: 323-330. PMID: 10912768
- 132) Dolan E, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension*. 2005; **46**: 156-161. PMID: 15939805
- 133) Agarwal R, et al. Blood pressure recordings within and outside the clinic and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2006; **26**: 503-510. PMID: 17124383
- 134) O'Brien E, et al.; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013; **31**: 1731-1768. PMID: 24029863 (Erratum in *J Hypertens*. 2013; **31**: 2467.)
- 135) Arima H, et al. Validity of the JNC VI recommendations for the management of hypertension in a general population of Japanese elderly: the Hisayama study. *Arch Intern Med*. 2003; **163**: 361-366. PMID: 12578518
- 136) Ueda K, et al. Prognosis and outcome of elderly hypertensives in a Japanese community: results from a long-term prospective study. *J Hypertens*. 1988; **6**: 991-997. PMID: 3221098
- 137) 島本和明. 高血圧管理・治療の新しい動向 (JNC-VIとわが国の現状). 日内会誌. 1999; **88**: 401-405.
- 138) Lloyd-Jones DM, et al. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. *JAMA*. 2005; **294**: 466-472. PMID: 16046653
- 139) Kokubo Y, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease in a Japanese urban cohort: the Suita study. *Hypertension*. 2008; **52**: 652-659. PMID: 18725580
- 140) Asayama K, et al.; Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS) group. Stroke risk and antihypertensive drug treatment in the general population: the Japan arteriosclerosis longitudinal study. *J Hypertens*. 2009; **27**: 357-364. PMID: 19155790
- 141) Vasan RS, et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2001; **358**: 1682-1686. PMID: 11728544
- 142) Staessen JA, et al. Thirty years of research on diagnostic and therapeutic thresholds for the self-measured blood pressure at home. *Blood Press Monit*. 2008; **13**: 352-365. PMID: 19020427
- 143) Niiranen TJ, et al.; International Database of Home blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome Investigators. Outcome-driven thresholds for home blood pressure measurement: international database of home blood pressure in relation to cardiovascular outcome. *Hypertension*. 2013; **61**: 27-34. PMID: 23129700 (Erratum in *Hypertension*. 2014; **63**: e91.)
- 144) Pickering TG, et al. Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring: a joint scientific statement from the American Heart Association, American Society Of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association. *Hypertension*. 2008; **52**: 10-29. PMID: 18497370
- 145) National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).



- Hypertension in adults: diagnosis and management. Clinical guideline [CG127]; 2011. [www.nice.org.uk/guidance/CG127](http://www.nice.org.uk/guidance/CG127)
- 146) Yasui D, et al. Evaluating home blood pressure in treated hypertensives in comparison with the referential value of casual screening of blood pressure: the Ohasama study. *Blood Press Monit.* 2012; **17**: 89-95. PMID: 22425704
  - 147) Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013; **31**: 1281-1357. PMID: 23817082
  - 148) Franklin SS, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study. *Circulation.* 1999; **100**: 354-360. PMID: 10421594
  - 149) Benetos A, et al. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol.* 2000; **35**: 673-680. PMID: 10716470
  - 150) Staessen JA, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet.* 2000; **355**: 865-872. PMID: 10752701 (Erratum in *Lancet.* 2001; **357**: 724.)
  - 151) Hozawa A, et al. Prognosis of isolated systolic and isolated diastolic hypertension as assessed by self-measurement of blood pressure at home: the Ohasama study. *Arch Intern Med.* 2000; **160**: 3301-3306. PMID: 11088093
  - 152) 厚生労働省.平成26年国民健康・栄養調査報告書(平成28年3月). <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/dl/h26-houkoku.pdf>
  - 153) Kobayashi K, et al. A questionnaire survey of general practitioners in Japan's Kanagawa Prefecture for the Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension 2014. *Clin Exp Hypertens.* 2017; **39**: 705-710. PMID: 28886258
  - 154) Pickering TG, et al. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med.* 2006; **354**: 2368-2374. PMID: 16738273
  - 155) Kario K. Diagnosis of true uncontrolled hypertension using both home and ambulatory blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens.* 2014; **28**: 176-179. PMID: 23924872
  - 156) Satoh M, et al. Long-Term Stroke Risk Due to Partial White-Coat or Masked Hypertension Based on Home and Ambulatory Blood Pressure Measurements: The Ohasama Study. *Hypertension.* 2016; **67**: 48-55. PMID: 26527046
  - 157) Kario K, et al. Silent and clinically overt stroke in older Japanese subjects with white-coat and sustained hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2001; **38**: 238-245. PMID: 11451281
  - 158) Pickering TG, et al. Masked hypertension: a review. *Hypertens Res.* 2007; **30**: 479-488. PMID: 17664850
  - 159) Matsui Y, et al. Subclinical arterial damage in untreated masked hypertensive subjects detected by home blood pressure measurement. *Am J Hypertens.* 2007; **20**: 385-391. PMID: 17386344
  - 160) Hara A, et al. Detection of silent cerebrovascular lesions in individuals with 'masked' and 'white-coat' hypertension by home blood pressure measurement: the Ohasama study. *J Hypertens.* 2009; **27**: 1049-1055. PMID: 19402227
  - 161) Björklund K, et al. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation.* 2003; **107**: 1297-1302. PMID: 12628951
  - 162) Mancia G, et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension.* 2006; **47**: 846-853. PMID: 16567588
  - 163) Bobrie G, et al. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA.* 2004; **291**: 1342-1349. PMID: 15026401
  - 164) Fujiwara T, et al. Association of Cardiovascular Outcomes With Masked Hypertension Defined by Home Blood Pressure Monitoring in a Japanese General Practice Population. *JAMA Cardiol.* 2018; **3**: 583-590. PMID: 29800067
  - 165) Banegas JR, et al. Relationship between Clinic and Ambulatory Blood-Pressure Measurements and Mortality. *N Engl J Med.* 2018; **378**: 1509-1520. PMID: 29669232
  - 166) Kario K, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation.* 2003; **107**: 1401-1406. PMID: 12642361
  - 167) Metoki H, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension.* 2006; **47**: 149-154. PMID: 16380533
  - 168) Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: evidence and perspectives. *Hypertension.* 2010; **56**: 765-773. PMID: 20937968
  - 169) Ohira T, et al. Effects of habitual alcohol intake on ambulatory blood pressure, heart rate, and its variability among Japanese men. *Hypertension.* 2009; **53**: 13-19. PMID: 19029490
  - 170) Kario K, et al. Morning hypertension: the strongest independent risk factor for stroke in elderly hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2006; **29**: 581-587. PMID: 17137213
  - 171) Asayama K, et al. Prediction of stroke by home "morning" versus "evening" blood pressure values: the Ohasama study. *Hypertension.* 2006; **48**: 737-743. PMID: 16952977
  - 172) Matsui Y, et al. Morning hypertension assessed by home monitoring is a strong predictor of concentric left ventricular hypertrophy in patients with untreated hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2010; **12**: 776-783. PMID: 21029340
  - 173) Chonan K, et al. Device for the self-measurement of blood pressure that can monitor blood pressure during sleep. *Blood Press Monit.* 2001; **6**: 203-205. PMID: 11805470
  - 174) Kario K, et al.; J-HOP study group. Sleep Blood Pressure Self-Measured at Home as a Novel Determinant of Organ Damage: Japan Morning Surge Home Blood Pressure (J-HOP) Study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2015; **17**: 340-348. PMID: 25689113
  - 175) Ishikawa J, et al.; Japan Morning Surge-Home Blood Pressure Study Investigators Group. Nighttime home blood pressure and the risk of hypertensive target organ damage. *Hypertension.* 2012; **60**: 921-928. PMID: 22892810
  - 176) Asayama K, et al.; International Expert Group of Nocturnal Home Blood Pressure. Nocturnal blood pressure measured by home devices: evidence and perspective for clinical application. *J Hypertens.* 2018 Nov 6. doi: 10.1097/HJH.0000000000001987. [Epub ahead of print] PMID: 30394982
  - 177) Nagai M, et al. Ambulatory blood pressure as an independent determinant of brain atrophy and cognitive function in elderly hypertension. *J Hypertens.* 2008; **26**: 1636-1641. PMID: 18622243
  - 178) Yano Y, et al. Association of poor physical function and cognitive dysfunction with high nocturnal blood pressure level in treated elderly hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2011; **24**: 285-291. PMID: 21088668
  - 179) Hoshida S, et al. Masked nocturnal hypertension and target organ damage in hypertensives with well-controlled self-measured home blood pressure. *Hypertens Res.* 2007; **30**: 143-149. PMID: 17460384
  - 180) Kario K, et al. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension.* 1996; **27**: 130-5. PMID: 8591875
  - 181) Kario K, et al. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension.* 2001; **38**: 852-857. PMID: 11641298
  - 182) Ohkubo T, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens.* 2002; **20**: 2183-2189. PMID: 12409956



- 183) Eguchi K, et al. Short sleep duration as an independent predictor of cardiovascular events in Japanese patients with hypertension. *Arch Intern Med.* 2008; **168**: 2225-2231. PMID: 19001199 (Erratum in *Arch Intern Med.* 2009; **169**: 154.)
- 184) Kabutoya T, et al. The effect of pulse rate and blood pressure dipping status on the risk of stroke and cardiovascular disease in Japanese hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2010; **23**: 749-755. PMID: 20300073
- 185) Watanabe N, et al. Nocturnal blood pressure and silent cerebrovascular lesions in elderly Japanese. *Stroke.* 1996; **27**: 1319-1327. PMID: 8711795
- 186) Siennicki-Lantz A, et al. Cerebral perfusion in the elderly with nocturnal blood pressure fall. *Eur J Neurol.* 2007; **14**: 715-720. PMID: 17594325
- 187) Guo H, et al. Abnormal nocturnal blood pressure profile is associated with mild cognitive impairment in the elderly: the J-SHIP study. *Hypertens Res.* 2010; **33**: 32-36. PMID: 19851324
- 188) Jerrard-Dunne P, et al. Circadian blood pressure variation: relationship between dipper status and measures of arterial stiffness. *J Hypertens.* 2007; **25**: 1233-1239. PMID: 17563536
- 189) Amah G, et al. Extreme-Dipper Profile, Increased Aortic Stiffness, and Impaired Subendocardial Viability in Hypertension. *Am J Hypertens.* 2017; **30**: 417-426. PMID: 28158528
- 190) Viera AJ, et al. Nighttime blood pressure dipping in young adults and coronary artery calcium 10-15 years later: the coronary artery risk development in young adults study. *Hypertension.* 2012; **59**: 1157-1163. PMID: 22547435
- 191) Hata Y, et al. Office blood pressure variability as a predictor of brain infarction in elderly hypertensive patients. *Hypertens Res.* 2000; **23**: 553-560. PMID: 11131265
- 192) Rothwell PM, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet.* 2010; **375**: 895-905. PMID: 20226988
- 193) Diaz KM, et al. Visit-to-visit variability of blood pressure and cardiovascular disease and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2014; **64**: 965-982. PMID: 25069669
- 194) Parati G, et al. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens.* 1987; **5**: 93-98. PMID: 3584967
- 195) Kikuya M, et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension.* 2008; **52**: 1045-1050. PMID: 18981332
- 196) Hansen TW, et al.; International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. *Hypertension.* 2010; **55**: 1049-1057. PMID: 20212270 (Erratum in *Hypertension.* 2010; **55**: e27.)
- 197) Hoshida S, et al. Day-by-Day Variability of Home Blood Pressure and Incident Cardiovascular Disease in Clinical Practice: The J-HOP Study (Japan Morning Surge-Home Blood Pressure). *Hypertension.* 2018; **71**: 177-184. PMID: 29133364
- 198) Schutte R, et al. Within-subject blood pressure level-not variability—predicts fatal and nonfatal outcomes in a general population. *Hypertension.* 2012; **60**: 1138-1147. PMID: 23071126
- 199) Asayama K, et al. Home blood pressure variability as cardiovascular risk factor in the population of Ohasama. *Hypertension.* 2013; **61**: 61-69. PMID: 23172933
- 200) Juhanoja EP, et al.; International Database on Home Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO) Investigators. Outcome-Driven Thresholds for Increased Home Blood Pressure Variability. *Hypertension.* 2017; **69**: 599-607. PMID: 28193705
- 201) Hara A, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active drugs for effects on risks associated with blood pressure variability in the Systolic Hypertension in Europe trial. *PLoS One.* 2014; **9**: e103169. PMID: 25090617
- 202) Matsumoto A, et al. Day-to-day variability in home blood pressure is associated with cognitive decline: the Ohasama study. *Hypertension.* 2014; **63**: 1333-1338. PMID: 24688128
- 203) Hanazawa T, et al. Seasonal variation in self-measured home blood pressure among patients on antihypertensive medications: HOMED-BP study. *Hypertens Res.* 2017; **40**: 284-290. PMID: 27682651
- 204) Asayama K, et al.; Hypertensive Objective Treatment Based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure (HOMED-BP) Study Investigators. Does Antihypertensive Drug Class Affect Day-to-Day Variability of Self-Measured Home Blood Pressure? The HOMED-BP Study. *J Am Heart Assoc.* 2016; **5**: e002995. PMID: 27009620
- 205) Umemoto S, et al.; Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events COPE Trial Group. Effects of calcium channel blocker-based combinations on intra-individual blood pressure variability: post hoc analysis of the COPE trial. *Hypertens Res.* 2016; **39**: 46-53. PMID: 26490089
- 206) Webb AJ, et al. Effects of antihypertensive-drug class on inter-individual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010; **375**: 906-915. PMID: 20226989
- 207) Asayama K, et al.; Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS) group. Blood pressure, heart rate, and double product in a pooled cohort: the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study. *J Hypertens.* 2017; **35**: 1808-1815. PMID: 28486272
- 208) Cooney MT, et al. Elevated resting heart rate is an independent risk factor for cardiovascular disease in healthy men and women. *Am Heart J.* 2010; **159**: 612-619.e3. PMID: 20362720 (Erratum in *Am Heart J.* 2010; **160**: 208.)
- 209) Kannel WB, et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1987; **113**: 1489-1494. PMID: 3591616
- 210) Palatini P, et al. Management of the hypertensive patient with elevated heart rate: Statement of the Second Consensus Conference endorsed by the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2016; **34**: 813-821. PMID: 26982382
- 211) Hozawa A, et al. Prognostic value of home heart rate for cardiovascular mortality in the general population: the Ohasama study. *Am J Hypertens.* 2004; **17**: 1005-1010. PMID: 15533725
- 212) Palatini P, et al.; Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med.* 2002; **162**: 2313-2321. PMID: 12418945
- 213) Palatini P, et al. Masked tachycardia. A predictor of adverse outcome in hypertension. *J Hypertens.* 2017; **35**: 487-492. PMID: 27930441
- 214) Paul L, et al. Resting heart rate pattern during follow-up and mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2010; **55**: 567-574. PMID: 20038750
- 215) Swedberg K, et al.; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010; **376**: 875-885. PMID: 20801500 (Erratum in *Lancet.* 2010; **376**: 1988.)
- 216) Nelson RR, et al. Hemodynamic predictors of myocardial oxygen consumption during static and dynamic exercise. *Circulation.* 1974; **50**: 1179-1189. PMID: 4430113
- 217) Inoue R, et al. Predictive value for mortality of the double product at rest obtained by home blood pressure measurement: the Ohasama study. *Am J Hypertens.* 2012; **25**: 568-575. PMID: 22318510
- 218) Schutte R, et al.; International Database on Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Double product reflects the predictive power of systolic

- pressure in the general population: evidence from 9,937 participants. *Am J Hypertens*. 2013; **26**: 665-672. PMID: 23391621
- 219) 清野裕, 他. 糖尿病診断基準に関する調査検討委員会. 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告 (国際標準化対応版). 糖尿病. 2012; **55**: 485-504.
  - 220) Momiyama Y, et al. Prognostic value of plasma high-sensitivity C-reactive protein levels in Japanese patients with stable coronary artery disease: the Japan NCVC-Collaborative Inflammation Cohort (JNIC) Study. *Atherosclerosis*. 2009; **207**: 272-276. PMID: 19439303
  - 221) Ishikawa J, et al. Low-grade inflammation is a risk factor for clinical stroke events in addition to silent cerebral infarcts in Japanese older hypertensives: the Jichi Medical School ABPM Study, wave 1. *Stroke*. 2007; **38**: 911-917. PMID: 17272770
  - 222) Shimizu M, et al. The relationship between the morning blood pressure surge and low-grade inflammation on silent cerebral infarct and clinical stroke events. *Atherosclerosis*. 2011; **219**: 316-321. PMID: 21764058
  - 223) Tanaka F, et al.; Iwate-KENCO Study Group. Prehypertension subtype with elevated C-reactive protein: risk of ischemic stroke in a general Japanese population. *Am J Hypertens*. 2010; **23**: 1108-1113. PMID: 20596037
  - 224) Rose KM, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2006; **114**: 630-636. PMID: 16894039
  - 225) Kario K, et al. U-curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives: orthostatic hypertension as a new cardiovascular risk factor. *J Am Coll Cardiol*. 2002; **40**: 133-141. PMID: 12103267
  - 226) Kario K, et al. Abnormal nocturnal blood pressure falls in elderly hypertension: clinical significance and determinants. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003; **41** Suppl: S61-S66. PMID: 12688399
  - 227) Dauphinot V, et al. Autonomic nervous system activity is independently associated with the risk of shift in the non-dipper blood pressure pattern. *Hypertens Res*. 2010; **33**: 1032-1037. PMID: 20668452
  - 228) Liao D, et al. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 1996; **27**: 2262-2270. PMID: 8969791
  - 229) Debetto S, et al. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010; **341**: c3666. PMID: 20660506
  - 230) 日本脳卒中学会. 脳卒中治療ガイドライン 2015. 協和企画; 2015.
  - 231) Sachs GA, et al. Cognitive impairment: an independent predictor of excess mortality: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011; **155**: 300-308. PMID: 21893623
  - 232) Yamanaka G, et al. Depressive mood is independently related to stroke and cardiovascular events in a community. *Biomed Pharmacother*. 2005; **59** Suppl: S31-S39. PMID: 16275504
  - 233) Sairenchi T, et al. Mild retinopathy is a risk factor for cardiovascular mortality in Japanese with and without hypertension: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Circulation*. 2011; **124**: 2502-2511. PMID: 22064594
  - 234) Wong TY, et al. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med*. 2004; **351**: 2310-2317. PMID: 15564546
  - 235) Hancock EW, et al. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part V: electrocardiogram changes associated with cardiac chamber hypertrophy: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society. Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2009; **53**: 992-1002. PMID: 19281932
  - 236) Williams B, et al.; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018; **36**: 1953-2041. PMID: 30234752
  - 237) Daimon M, et al.; JAMP Study Investigators. Normal values of echocardiographic parameters in relation to age in a healthy Japanese population: the JAMP study. *Circ J*. 2008; **72**: 1859-1866. PMID: 18827372
  - 238) 日本循環器学会. 循環器超音波検査の適応と判読ガイドライン (2010年改訂版). <http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010yoshida.h.pdf>
  - 239) Don-Wauchope AC, et al. Incremental predictive value of natriuretic peptides for prognosis in the chronic stable heart failure population: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2014; **19**: 521-540. PMID: 25120174
  - 240) 日本循環器学会. 冠動脈病変の非侵襲的診断法に関するガイドライン. *Circ J*. 2009; **73** Suppl III. [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010\\_yamashina\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_yamashina_h.pdf)
  - 241) 日本腎臓学会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018. 東京医学社; 2018.
  - 242) Mahmoodi BK, et al.; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta-analysis. *Lancet*. 2012; **380**: 1649-1661. PMID: 23013600 (Erratum in *Lancet*. 2012; **380**: 1648.)
  - 243) Konno S, et al. Moderately increased albuminuria is an independent risk factor of cardiovascular events in the general Japanese population under 75 years of age: the Watari study. *PLoS One*. 2015; **10**: e0123893. PMID: 25849735
  - 244) Konta T, et al. Albuminuria is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in the Japanese population: the Takahata study. *Clin Exp Nephrol*. 2013; **17**: 805-810. PMID: 23345069
  - 245) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013; **3**: 1-150. [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf)
  - 246) Lorenz MW, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007; **115**: 459-467. PMID: 17242284
  - 247) 日本超音波医学会. 頸動脈超音波診断ガイドライン小委員会. 超音波による頸動脈病変の標準的評価法 2017. [https://www.jsnm.or.jp/committee/diagnostic/pdf/jsnm0515\\_guideline.pdf](https://www.jsnm.or.jp/committee/diagnostic/pdf/jsnm0515_guideline.pdf)
  - 248) Naqvi TZ, et al. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014; **7**: 1025-1038. PMID: 25051948
  - 249) Den Ruijter HM, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 2012; **308**: 796-803. PMID: 22910757 (Erratum in *JAMA*. 2013; **310**: 1739.)
  - 250) Lorenz MW, et al.; PROG-IMT Study Group. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet*. 2012; **379**: 2053-2062. PMID: 22541275 (Erratum in *Lancet*. 2012; **380**: 474.)
  - 251) Costanzo P, et al. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2010; **56**: 2006-2020. PMID: 21126642 (Erratum in *J Am Coll Cardiol*. 2016; **67**: 1660.)
  - 252) Aboyans V, et al.; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease. Measurement and interpretation of the

- ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012; **126**: 2890-2909. PMID: 23159553 (Erratum in *Circulation*. 2013; **127**: e264.)
- 253) 日本循環器学会. 血管機能の非侵襲的評価法に関するガイドライン. [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013\\_yamashina\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_yamashina_h.pdf)
- 254) Koji Y, et al. Comparison of ankle-brachial pressure index and pulse wave velocity as markers of the presence of coronary artery disease in subjects with a high risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2004; **94**: 868-872. PMID: 15464667
- 255) 日本循環器学会. 末梢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン(2015年改訂版). [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2015\\_miyata\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2015_miyata_h.pdf)
- 256) Ben-Shlomo Y, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014; **63**: 636-646. PMID: 24239664
- 257) Ohkuma T, et al.; Collaborative Group for J-BAVEL (Japan Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity Individual Participant Data Meta-Analysis of Prospective Studies). Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity and the Risk Prediction of Cardiovascular Disease: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *Hypertension*. 2017; **69**: 1045-1052. PMID: 28438905
- 258) Ohkuma T, et al.; Collaborative Group for Japan Brachial-Ankle pulse wave VELOCITY individual participant data meta-analysis of prospective studies (J-BAVEL). Proposed Cutoff Value of Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity for the Management of Hypertension. *Circ J*. 2017; **81**: 1540-1542. PMID: 28835589
- 259) Shirai K, et al. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives. *J Atheroscler Thromb*. 2011; **18**: 924-938. PMID: 21628839
- 260) Sato Y, et al. Cardio-Ankle Vascular Index is Independently Associated with Future Cardiovascular Events in Outpatients with Metabolic Disorders. *J Atheroscler Thromb*. 2016; **23**: 596-605. PMID: 26632164
- 261) Vlachopoulos C, et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010; **31**: 1865-1871. PMID: 20197424
- 262) Herbert A, et al.; Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. *Eur Heart J*. 2014; **35**: 3122-3133. PMID: 25112663
- 263) Eguchi K, et al.; ABC-J II Investigator Group. High central blood pressure is associated with incident cardiovascular events in treated hypertensives: the ABC-J II Study. *Hypertens Res*. 2018; **41**: 947-956. PMID: 30072732
- 264) Tomiyama H, et al.; sub-group study of FMD-J. Autonomic nervous activation triggered during induction of reactive hyperemia exerts a greater influence on the measured reactive hyperemia index by peripheral arterial tonometry than on flow-mediated vasodilatation of the brachial artery in patients with hypertension. *Hypertens Res*. 2014; **37**: 914-918. PMID: 24942768
- 265) Matsuzawa Y, et al. Prognostic Value of Flow-Mediated Vasodilation in Brachial Artery and Fingertip Artery for Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2015; **4**: e002270. PMID: 26567372
- 266) Tomiyama H, et al. Reliability of measurement of endothelial function across multiple institutions and establishment of reference values in Japanese. *Atherosclerosis*. 2015; **242**: 433-442. PMID: 26291496
- 267) Matsushita K, et al. Cardio-ankle vascular index and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis of prospective and cross-sectional studies. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019; **21**: 16-24. PMID: 30456903
- 268) Imai Y, et al.; Japanese Society of Hypertension Committee for Guidelines for Self-monitoring of Blood Pressure at Home. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for Self-monitoring of Blood Pressure at Home (Second Edition). *Hypertens Res*. 2012; **35**: 777-795. PMID: 22863910
- 269) Asayama K, et al.; Hypertension Objective Treatment Based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure (HOMED-BP). Cardiovascular outcomes in the first trial of antihypertensive therapy guided by self-measured home blood pressure. *Hypertens Res*. 2012; **35**: 1102-1110. PMID: 22895063
- 270) Satoh M, et al. Is antihypertensive treatment based on home blood pressure recommended rather than that based on office blood pressure in adults with essential hypertension? (meta-analysis). *Hypertens Res*. (in press)
- 271) Broege PA, et al. Management of hypertension in the elderly using home blood pressures. *Blood Press Monit*. 2001; **6**: 139-144. PMID: 11518836
- 272) Fuchs SC, et al. Efficacy of isolated home blood pressure monitoring for blood pressure control: randomized controlled trial with ambulatory blood pressure monitoring - MONITOR study. *J Hypertens*. 2012; **30**: 75-80. PMID: 22134392
- 273) Godwin M, et al. A primary care pragmatic cluster randomized trial of the use of home blood pressure monitoring on blood pressure levels in hypertensive patients with above target blood pressure. *Fam Pract*. 2010; **27**: 135-142. PMID: 20032170
- 274) Hanley J, et al. Mixed methods feasibility study for a trial of blood pressure telemonitoring for people who have had stroke/transient ischaemic attack (TIA). *Trials*. 2015; **16**: 117. PMID: 25873155
- 275) Madsen LB, et al. Blood pressure control during telemonitoring of home blood pressure. A randomized controlled trial during 6 months. *Blood Press*. 2008; **17**: 78-86. PMID: 18568696
- 276) McKinstry B, et al. Telemonitoring based service redesign for the management of uncontrolled hypertension: multicentre randomised controlled trial. *BMJ*. 2013; **346**: f3030. PMID: 23709583
- 277) Neumann CL, et al. Blood pressure telemonitoring is useful to achieve blood pressure control in inadequately treated patients with arterial hypertension. *J Hum Hypertens*. 2011; **25**: 732-738. PMID: 21228822
- 278) Parati G, et al.; TeleBPCare Study Group. Home blood pressure telemonitoring improves hypertension control in general practice. The TeleBPCare study. *J Hypertens*. 2009; **27**: 198-203. PMID: 19145785
- 279) Rinfret S, et al.; LOYAL Study Investigators. The impact of a multidisciplinary information technology-supported program on blood pressure control in primary care. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009; **2**: 170-177. PMID: 20031834
- 280) Rogers MA, et al. Home monitoring service improves mean arterial pressure in patients with essential hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001; **134**: 1024-1032. PMID: 11388815
- 281) Staessen JA, et al.; Treatment of Hypertension Based on Home or Office Blood Pressure (THOP) Trial Investigators. Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; **291**: 955-964. PMID: 14982911
- 282) Verberk WJ, et al.; Home Versus Office Measurement, Reduction of Unnecessary Treatment Study Investigators. Self-measurement of blood pressure at home reduces the need for antihypertensive drugs: a randomized, controlled trial. *Hypertension*. 2007; **50**: 1019-1025. PMID: 17938383
- 283) Li Y, et al.; International Database on Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Ambulatory hypertension subtypes and 24-hour systolic and diastolic blood pressure as distinct outcome predictors in 8341 un-



- treated people recruited from 12 populations. *Circulation*. 2014; **130**: 466-474. PMID: 24906822
- 284) McManus RJ, et al.; TASMINH4 investigators. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMINH4): an unmasked randomised controlled trial. *Lancet*. 2018; **391**: 949-959. PMID: 29499873
  - 285) Fujiwara T, et al. Is Cardiovascular Outcome of Participants with White-coat Hypertension Poor Compared to That of Normotension? Systemic Review and Meta-analysis. *Hypertens Res*. (in press)
  - 286) Asayama K, et al.; International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Setting thresholds to varying blood pressure monitoring intervals differentially affects risk estimates associated with white-coat and masked hypertension in the population. *Hypertension*. 2014; **64**: 935-942. PMID: 25135185
  - 287) Pierdomenico SD, et al. Short- and long-term risk of cardiovascular events in white-coat hypertension. *J Hum Hypertens*. 2008; **22**: 408-414. PMID: 18288127
  - 288) Stergiou GS, et al.; International Database on HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO) Investigators. Prognosis of white-coat and masked hypertension: International Database of HOme blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hypertension*. 2014; **63**: 675-682. PMID: 24420553
  - 289) Strandberg TE, et al. White coat effect, blood pressure and mortality in men: prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2000; **21**: 1714-1718. PMID: 11032699
  - 290) Sung SH, et al. White coat hypertension is more risky than prehypertension: important role of arterial wave reflections. *Hypertension*. 2013; **61**: 1346-1353. PMID: 23608649
  - 291) Hermida RC, et al. Sleep-time blood pressure and the prognostic value of isolated-office and masked hypertension. *Am J Hypertens*. 2012; **25**: 297-305. PMID: 22089106
  - 292) Cacciolati C, et al. Categories of hypertension in the elderly and their 1-year evolution. The Three-City Study. *J Hypertens*. 2013; **31**: 680-689. PMID: 23412428
  - 293) Siven SS, et al. White-coat and masked hypertension as risk factors for progression to sustained hypertension: the Finn-Home study. *J Hypertens*. 2016; **34**: 54-60. PMID: 26630213
  - 294) Ugajin T, et al. White-coat hypertension as a risk factor for the development of home hypertension: the Ohasama study. *Arch Intern Med*. 2005; **165**: 1541-1546. PMID: 16009871
  - 295) Watanabe C, et al. Evolution of our understanding of methylmercury as a health threat. *Environ Health Perspect*. 1996; **104** Suppl: 367-379. PMID: 9182044
  - 296) Roguin A. Scipione Riva-Rocci and the men behind the mercury sphygmomanometer. *Int J Clin Pract*. 2006; **60**: 73-79. PMID: 16409431
  - 297) Asayama K, et al. From mercury sphygmomanometer to electric device on blood pressure measurement: correspondence of Minamata Convention on Mercury. *Hypertens Res*. 2016; **39**: 179-182. PMID: 26818650
  - 298) Chemicals Branch, Division of Technology, Industry and Economics, United Nations Environment Programme. Minamata Convention on Mercury. <http://www.mercuryconvention.org/> [参照日: 2018年4月17日]
  - 299) Parati G, et al.; ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens*. 2010; **24**: 779-785. PMID: 20520631
  - 300) Pickering TG. What will replace the mercury sphygmomanometer? *Blood Press Monit*. 2003; **8**: 23-25. PMID: 12604932
  - 301) Beevers G, et al. ABC of hypertension: Blood pressure measurement. Part II-conventional sphygmomanometry: technique of auscultatory blood pressure measurement. *BMJ*. 2001; **322**: 1043-1047. PMID: 11325773
  - 302) Jackson SR, et al. Portable blood pressure measuring device and method of measuring blood pressure. Google Patents. US5485848A. 1996. <https://patents.google.com/patent/US5485848A/en>
  - 303) O'Brien E, et al.; Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension. European Society of Hypertension International Protocol revision 2010 for the validation of blood pressure measuring devices in adults. *Blood Press Monit*. 2010; **15**: 23-38. PMID: 20110786 (Erratum in *Blood Press Monit*. 2010; **15**: 171-172.)
  - 304) International Organization for Standardization. ISO 81060-2:2018, Non-invasive Sphygmomanometers - Part 2: Clinical Investigation of Automated Measurement Type. 2018. <https://www.iso.org/standard/73339.html>
  - 305) dabl® Educational Trust Limited. <http://dablededucational.org> [参照日: 2018年4月17日]
  - 306) Medaval Limited. <http://medaval.org> [参照日: 2018年4月17日]
  - 307) Stergiou GS, et al. Replacing the mercury manometer with an oscillometric device in a hypertension clinic: implications for clinical decision making. *J Hum Hypertens*. 2011; **25**: 692-698. PMID: 21107434
  - 308) Graves JW, et al. The changing distribution of arm circumferences in NHANES III and NHANES 2000 and its impact on the utility of the 'standard adult' blood pressure cuff. *Blood Press Monit*. 2003; **8**: 223-227. PMID: 14688551
  - 309) Pickering TG. Clinicians's Manual on Self-Monitoring of Blood Pressure. Science Press; 1997.
  - 310) Stergiou GS, et al. Morning hypertension assessed by home or ambulatory monitoring: different aspects of the same phenomenon? *J Hypertens*. 2010; **28**: 1846-1853. PMID: 20498616
  - 311) Stergiou GS, et al. Comparison of the smoothness index, the trough : peak ratio and the morning : evening ratio in assessing the features of the antihypertensive drug effect. *J Hypertens*. 2003; **21**: 913-920. PMID: 12714865
  - 312) Hashimoto J, et al. Therapeutic effects of evening administration of guanabenz and clonidine on morning hypertension: evaluation using home-based blood pressure measurements. *J Hypertens*. 2003; **21**: 805-811. PMID: 12658028
  - 313) Kawabe H, et al. Determinants of exaggerated difference in morning and evening home blood pressure in Japanese normotensives. *Hypertens Res*. 2009; **32**: 1028-1031. PMID: 19730438
  - 314) Obara T, et al.; J-HOME Study Group. Uncontrolled hypertension based on morning and evening home blood pressure measurements from the J-HOME study. *Hypertens Res*. 2009; **32**: 1072-1078. PMID: 19779486
  - 315) Fujiwara T, et al. Difference in evening home blood pressure between before dinner and at bedtime in Japanese elderly hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017; **19**: 731-739. PMID: 28294513
  - 316) Imai Y, et al. Characteristics of blood pressure measured at home in the morning and in the evening: the Ohasama study. *J Hypertens*. 1999; **17**: 889-898. PMID: 10419061
  - 317) Stergiou GS, et al. The optimal home blood pressure monitoring schedule based on the Didima outcome study. *J Hum Hypertens*. 2010; **24**: 158-164. PMID: 19587701
  - 318) Niiranen TJ, et al. Comparison of agreement between clinic and home-measured blood pressure in the Finnish population: the Finn-HOME Study. *J Hypertens*. 2006; **24**: 1549-1555. PMID: 16877957
  - 319) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2009, ライフサイエンス出版; 2009.
  - 320) Imai Y, et al.; Japanese Society of Hypertension. Japanese society of hypertension (JSH) guidelines for self-monitoring of blood pressure at home. *Hypertens Res*. 2003; **26**: 771-782. PMID:



- 14621179
- 321) Kawabe H, et al. Influence of repeated measurement on one occasion, on successive days, and on workdays on home blood pressure values. *Clin Exp Hypertens*. 2005; **27**: 215-222. PMID: 15835384
  - 322) Saito I, et al. Rationale, study design, baseline characteristics and blood pressure at 16 weeks in the HONEST Study. *Hypertens Res*. 2013; **36**: 177-182. PMID: 23096234
  - 323) Ogedegbe G, et al. A systematic review of the effects of home blood pressure monitoring on medication adherence. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006; **8**: 174-180. PMID: 16522994
  - 324) van Onzenoort HA, et al. Effect of self-measurement of blood pressure on adherence to treatment in patients with mild-to-moderate hypertension. *J Hypertens*. 2010; **28**: 622-627. PMID: 19952780
  - 325) van der Hoeven NV, et al. Poor adherence to home blood pressure measurement schedule. *J Hypertens*. 2009; **27**: 275-279. PMID: 19226698
  - 326) Imai Y, et al. Usefulness of home blood pressure measurements in assessing the effect of treatment in a single-blind placebo-controlled open trial. *J Hypertens*. 2001; **19**: 179-185. PMID: 11212959
  - 327) Asayama K, et al. Repeated evening home blood pressure measurement improves prognostic significance for stroke: a 12-year follow-up of the Ohasama study. *Blood Press Monit*. 2009; **14**: 93-98. PMID: 19359986
  - 328) Hoshida S, et al.; J-HOP Study Group. Morning and Evening Home Blood Pressure and Risks of Incident Stroke and Coronary Artery Disease in the Japanese General Practice Population: The Japan Morning Surge-Home Blood Pressure Study. *Hypertension*. 2016; **68**: 54-61. PMID: 27160200
  - 329) Clement DL, et al. Is blood pressure variability related to activity of the sympathetic system? *Clin Sci (Lond)*. 1979; **57** Suppl: 217s-219s. PMID: 540435
  - 330) Mancia G. Blood pressure variability at normal and high blood pressure. *Chest*. 1983; **83**: 317-320. PMID: 6822125
  - 331) Mena L, et al. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens*. 2005; **23**: 505-511. PMID: 15716690
  - 332) Levitan EB, et al. Relationships between metrics of visit-to-visit variability of blood pressure. *J Hum Hypertens*. 2013; **27**: 589-593. PMID: 23535987
  - 333) Rothwell PM, et al.; ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol*. 2010; **9**: 469-480. PMID: 20227347
  - 334) Shimbo D, et al. Association between annual visit-to-visit blood pressure variability and stroke in postmenopausal women: data from the Women's Health Initiative. *Hypertension*. 2012; **60**: 625-630. PMID: 22753206
  - 335) Schutte AE, et al. Blood pressure variability is significantly associated with ECG left ventricular mass in normotensive Africans: the SABPA Study. *Hypertens Res*. 2011; **34**: 1127-1134. PMID: 21796132
  - 336) Kikuya M, et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study. *Hypertension*. 2000; **36**: 901-906. PMID: 11082164
  - 337) Palatini P, et al. Added predictive value of night-time blood pressure variability for cardiovascular events and mortality: the Ambulatory Blood Pressure-International Study. *Hypertension*. 2014; **64**: 487-493. PMID: 24935939
  - 338) Muntner P, et al. Low correlation between visit-to-visit variability and 24-h variability of blood pressure. *Hypertens Res*. 2013; **36**: 940-946. PMID: 23784506
  - 339) Boggia J, et al.; International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet*. 2007; **370**: 1219-1229. PMID: 17920917
  - 340) Ohkubo T, et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *Am J Hypertens*. 1997; **10**: 1201-1207. PMID: 9397237
  - 341) Verdecchia P, et al. Day-night dip and early-morning surge in blood pressure in hypertension: prognostic implications. *Hypertension*. 2012; **60**: 34-42. PMID: 22585951
  - 342) Bombelli M, et al. Relationship among morning blood pressure surge, 24-hour blood pressure variability, and cardiovascular outcomes in a white population. *Hypertension*. 2014; **64**: 943-950. PMID: 25156170
  - 343) Li Y, et al.; International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations. *Hypertension*. 2010; **55**: 1040-1048. PMID: 20212273
  - 344) Nishimura M, et al. Significance of estimating the glomerular filtration rate for the management of hypertension in type 2 diabetes with microalbuminuria. *Hypertens Res*. 2013; **36**: 705-710. PMID: 23552516
  - 345) Ushigome E, et al. The coefficient variation of home blood pressure is a novel factor associated with macroalbuminuria in type 2 diabetes mellitus. *Hypertens Res*. 2011; **34**: 1271-1275. PMID: 21814212
  - 346) Okada T, et al. Association of home blood pressure variability with progression of chronic kidney disease. *Blood Press Monit*. 2012; **17**: 1-7. PMID: 22183043
  - 347) Fukui M, et al. Home blood pressure variability on one occasion is a novel factor associated with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes. *Hypertens Res*. 2013; **36**: 219-225. PMID: 23096230
  - 348) Johansson JK, et al. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: the Finn-Home Study. *Hypertension*. 2012; **59**: 212-218. PMID: 22215704
  - 349) Webb AJ, et al. Response of day-to-day home blood pressure variability by antihypertensive drug class after transient ischemic attack or nondisabling stroke. *Stroke*. 2014; **45**: 2967-2973. PMID: 25147330
  - 350) Matsui Y, et al. Combined effect of angiotensin II receptor blocker and either a calcium channel blocker or diuretic on day-by-day variability of home blood pressure: the Japan Combined Treatment With Olmesartan and a Calcium-Channel Blocker Versus Olmesartan and Diuretics Randomized Efficacy Study. *Hypertension*. 2012; **59**: 1132-1138. PMID: 22547439
  - 351) Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010; **375**: 938-948. PMID: 20226991
  - 352) Kawai T, et al. Alteration of vascular function is an important factor in the correlation between visit-to-visit blood pressure variability and cardiovascular disease. *J Hypertens*. 2013; **31**: 1387-1395. PMID: 24006037
  - 353) Muntner P, et al. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. *Hypertension*. 2011; **57**: 160-166. PMID: 21200000
  - 354) Obara T, et al.; J-Home-Morning Study Group. Associations between visit-to-visit variability in blood pressure measured in the office and antihypertensive drugs: the J-HOME-Morning study. *Clin Exp Hypertens*. 2013; **35**: 285-290. PMID: 23557293
  - 355) Mancia G, et al. Cardiovascular Risk Associated With White-Coat Hypertension: Pro Side of the Argument. *Hypertension*. 2017; **70**: 668-675. PMID: 28847891
  - 356) Asayama K, et al. Cardiovascular Risk Associated With White-Coat Hypertension: Con Side of the Argument. *Hypertension*. 2017; **70**: 676-682. PMID: 28847889

- 357) Yatabe J, et al. Effects of room temperature on home blood pressure variations: findings from a long-term observational study in Aizumisato Town. *Hypertens Res.* 2017; **40**: 785-787. PMID: 28230196
- 358) Imai Y, et al. Seasonal variation in blood pressure in normotensive women studied by home measurements. *Clin Sci (Lond).* 1996; **90**: 55-60. PMID: 8697706
- 359) Hanazawa T, et al. Response to Yatabe et al. *Hypertens Res.* 2017; **40**: 789-790. PMID: 28446806
- 360) Hanazawa T, et al.; HOMED-BP Investigators. Association Between Amplitude of Seasonal Variation in Self-Measured Home Blood Pressure and Cardiovascular Outcomes: HOMED-BP (Hypertension Objective Treatment Based on Measurement By Electrical Devices of Blood Pressure) Study. *J Am Heart Assoc.* 2018; **7**: e008509. PMID: 29728372
- 361) Yano Y, et al. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability in Young Adulthood and Hippocampal Volume and Integrity at Middle Age: The CARDIA Study (Coronary Artery Risk Development in Young Adults). *Hypertension.* 2017; **70**: 1091-1098. PMID: 28993449
- 362) Sabayan B, et al. Association of visit-to-visit variability in blood pressure with cognitive function in old age: prospective cohort study. *BMJ.* 2013; **347**: f4600. PMID: 23900315
- 363) Alperovitch A, et al. Blood pressure variability and risk of dementia in an elderly cohort, the Three-City Study. *Alzheimers Dement.* 2014; **10** Suppl: S330-S337. PMID: 23954028
- 364) Cho N, et al. Relationship Between Blood Pressure Variability and Cognitive Function in Elderly Patients With Good Blood Pressure Control. *Am J Hypertens.* 2018; **31**: 293-298. PMID: 28985341
- 365) Gerin W, et al. A test of reproducibility of blood pressure and heart rate variability using a controlled ambulatory procedure. *J Hypertens.* 1993; **11**: 1127-1131. PMID: 8258678
- 366) Gonokami K, et al. Associated factors of home versus ambulatory heart rate variability in the general population: the Ohasama study. *Clin Exp Hypertens.* 2011; **33**: 404-410. PMID: 21649533
- 367) Law MR, et al. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ.* 2009; **338**: b1665. PMID: 19454737
- 368) Thomopoulos C, et al. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2014; **32**: 2285-2295. PMID: 25255397
- 369) Ettehad D, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016; **387**: 957-967. PMID: 26724178
- 370) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2014; **384**: 591-598. PMID: 25131978
- 371) van Dieren S, et al. Effects of blood pressure lowering on cardiovascular outcomes in different cardiovascular risk groups among participants with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012; **98**: 83-90. PMID: 22677192
- 372) Turnbull F, et al.; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med.* 2005; **165**: 1410-1419. PMID: 15983291
- 373) Turnbull F, et al.; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Do men and women respond differently to blood pressure-lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J.* 2008; **29**: 2669-2680. PMID: 18852183
- 374) Turnbull F, et al.; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2008; **336**: 1121-1123. PMID: 18480116
- 375) Czernichow S, et al. Impact of blood pressure lowering on cardiovascular outcomes in normal weight, overweight, and obese individuals: the Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study trial. *Hypertension.* 2010; **55**: 1193-1198. PMID: 20212271
- 376) Collier DJ, et al.; ASCOT Investigators. Impact of amlodipine-based therapy among older and younger patients in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *J Hypertens.* 2011; **29**: 583-591. PMID: 21297503
- 377) Ninomiya T, et al.; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure lowering and major cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2013; **347**: f5680. PMID: 24092942
- 378) Brunström M, et al. Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2018; **178**: 28-36. PMID: 29131895
- 379) Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2013; **185**: 949-957. PMID: 23798459
- 380) Bejan-Angoulvant T, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2010; **28**: 1366-1372. PMID: 20574244
- 381) Beckett NS, et al.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008; **358**: 1887-1898. PMID: 18378519
- 382) Gueyffier F, et al.; INDANA Investigators. Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. A meta-analysis of individual patient data from randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 1997; **126**: 761-767. PMID: 9148648
- 383) Tanaka A, et al.; Physiological Diagnosis Criteria for Vascular Failure Committee. Physiological Diagnostic Criteria for Vascular Failure. *Hypertension.* 2018; **72**: 1060-1071. PMID: 30354826
- 384) NIPPON DATA80 Research Group. Risk assessment chart for death from cardiovascular disease based on a 19-year follow-up study of a Japanese representative population. *Circ J.* 2006; **70**: 1249-1255. PMID: 16998254
- 385) Ueshima H, et al. Cigarette smoking as a risk factor for stroke death in Japan: NIPPON DATA80. *Stroke.* 2004; **35**: 1836-1841. PMID: 15166389
- 386) Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study Group. Absolute risk score for stroke, myocardial infarction, and all cardiovascular disease: Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study. *Hypertens Res.* (in press)
- 387) Tanaka K, et al.; Iwate-Kenco Study Group. Prognostic Value of Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy on Cardiovascular Risk in a Non-Hypertensive Community-Based Population. *Am J Hypertens.* 2018; **31**: 895-901. PMID: 29659657
- 388) Ishikawa J, et al.; Jichi Medical School Cohort Study Investigators Group. Cornell product left ventricular hypertrophy in electrocardiogram and the risk of stroke in a general population. *Hypertension.* 2009; **53**: 28-34. PMID: 19015402
- 389) Nakamura K, et al.; NIPPON DATA90 Research Group. Electrocardiogram screening for left high R-wave predicts cardiovascular death in a Japanese community-based population: NIPPON DATA90. *Hypertens Res.* 2006; **29**: 353-360. PMID: 16832156 (Erratum in *Hypertens Res.* 2006; **29**: 833.)
- 390) Jissho S, et al. Impact of electrocardiographic left ventricular hy-

- peritrophy on the occurrence of cardiovascular events in elderly hypertensive patients. - The Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS) -. *Circ J*. 2010; **74**: 938-945. PMID: 20339195
- 391) Nagata M, et al.; EPOCH-JAPAN Research Group. Prediction of cardiovascular disease mortality by proteinuria and reduced kidney function: pooled analysis of 39,000 individuals from 7 cohort studies in Japan. *Am J Epidemiol*. 2013; **178**: 1-11. PMID: 23752917
  - 392) Nakayama M, et al. Kidney dysfunction as a risk factor for first symptomatic stroke events in a general Japanese population—the Ohasama study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; **22**: 1910-1915. PMID: 17395659
  - 393) Irie F, et al. The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int*. 2006; **69**: 1264-1271. PMID: 16501489
  - 394) Ninomiya T, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Kidney Int*. 2005; **68**: 228-236. PMID: 15954912
  - 395) Goff DC, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; **129** Suppl: S49-S73. PMID: 24222018 (Erratum in *Circulation*. 2014; **129** Suppl: S74-S75.)
  - 396) Stone NJ, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; **129** Suppl: S1-S45. PMID: 24222016 (Erratum in *Circulation*. 2015; **132**: e396.)
  - 397) Conroy RM, et al.; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003; **24**: 987-1003. PMID: 12788299
  - 398) Piepoli MF, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016; **37**: 2315-2381. PMID: 27222591
  - 399) Arima H, et al. Development and validation of a cardiovascular risk prediction model for Japanese: the Hisayama study. *Hypertens Res*. 2009; **32**: 1119-1122. PMID: 19763133
  - 400) Turin TC, et al. Hypertension and lifetime risk of stroke. *J Hypertens*. 2016; **34**: 116-122. PMID: 26556566
  - 401) Turin TC, et al. Impact of hypertension on the lifetime risk of coronary heart disease. *Hypertens Res*. 2016; **39**: 548-551. PMID: 26960917
  - 402) Kikuya M, et al.; International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. *Circulation*. 2007; **115**: 2145-2152. PMID: 17420350
  - 403) Stergiou GS, et al. Home blood pressure as a cardiovascular outcome predictor: it's time to take this method seriously. *Hypertension*. 2010; **55**: 1301-1303. PMID: 20385967
  - 404) Ward AM, et al. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens*. 2012; **30**: 449-456. PMID: 22241136
  - 405) Lewington S, et al.; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; **360**: 1903-1913. PMID: 12493255 (Erratum in *Lancet*. 2003; **361**: 1060.)
  - 406) Helgeland A. Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. The Oslo study. *Am J Med*. 1980; **69**: 725-732. PMID: 7001898
  - 407) The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Report by the Management Committee. *Lancet*. 1980; **316**: 1261-1267. PMID: 6104081
  - 408) MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council Working Party. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985; **291**: 97-104. PMID: 2861880
  - 409) Liu L, et al.; FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens*. 2005; **23**: 2157-2172. PMID: 16269957
  - 410) Verdecchia P, et al.; Cardio-Sis investigators. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2009; **374**: 525-533. PMID: 19683638 (Erratum in *Lancet*. 2009; **374**: 880.)
  - 411) Lonn EM, et al.; HOPE-3 Investigators. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016; **374**: 2009-2020. PMID: 27041480
  - 412) Yano Y, et al. On-Treatment Blood Pressure and Cardiovascular Outcomes in Older Adults With Isolated Systolic Hypertension. *Hypertension*. 2017; **69**: 220-227. PMID: 28049699
  - 413) Yasui D, et al. Stroke risk in treated hypertension based on home blood pressure: the Ohasama study. *Am J Hypertens*. 2010; **23**: 508-514. PMID: 20186131
  - 414) Appel LJ, et al.; DASH Collaborative Research Group. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med*. 1997; **336**: 1117-1124. PMID: 9099655
  - 415) Whelton PK, et al.; TONE Collaborative Research Group. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). *JAMA*. 1998; **279**: 839-846. PMID: 9515998 (Erratum in *JAMA*. 1998; **279**: 1954.)
  - 416) Hayashi T, et al. Walking to work and the risk for hypertension in men: the Osaka Health Survey. *Ann Intern Med*. 1999; **131**: 21-26. PMID: 10391811
  - 417) Svetkey LP, et al. Hypertension improvement project: randomized trial of quality improvement for physicians and lifestyle modification for patients. *Hypertension*. 2009; **54**: 1226-1233. PMID: 19920081
  - 418) Neaton JD, et al.; Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. *JAMA*. 1993; **270**: 713-724. PMID: 8336373
  - 419) Singer DR, et al. Reduction of salt intake during converting enzyme inhibitor treatment compared with addition of a thiazide. *Hypertension*. 1995; **25**: 1042-1044. PMID: 7737713
  - 420) Saito I, et al. Effect of education through a periodic newsletter on persistence with antihypertensive therapy. *Hypertens Res*. 2003; **26**: 159-162. PMID: 12627876
  - 421) Yoshida K, et al. Patient-hospital relationship and quality of life in elderly patients with hypertension. *Hypertens Res*. 1995; **18**: 77-83. PMID: 7584915
  - 422) Croog SH, et al. The effects of antihypertensive therapy on the quality of life. *N Engl J Med*. 1986; **314**: 1657-1664. PMID: 3520318
  - 423) Kaplan NM. Anxiety-induced hyperventilation. A common cause of symptoms in patients with hypertension. *Arch Intern Med*. 1997; **157**: 945-948. PMID: 9140264
  - 424) Mena-Martin FJ, et al. Health-related quality of life of subjects with known and unknown hypertension: results from the pop-



- ulation-based Horteaga study. *J Hypertens.* 2003; **21**: 1283-1289. PMID: 12817174
- 425) Dimenäs ES, et al. Differences in the subjective well-being and symptoms of normotensives, borderline hypertensives and hypertensives. *J Hypertens.* 1989; **7**: 885-890. PMID: 2607142
- 426) 三上洋, 他. 高齢者の薬物療法と QOL. 日老医誌. 1999; **7**: 186-190.
- 427) Grimm RH, et al. Relationships of quality-of-life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the Treatment of Mild Hypertension Study. *Arch Intern Med.* 1997; **157**: 638-648. PMID: 9080918
- 428) Degl'Innocenti A, et al. Health-related quality of life during treatment of elderly patients with hypertension: results from the Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Hum Hypertens.* 2004; **18**: 239-245. PMID: 15037872
- 429) Schmieder RE, et al. Quality of life and emotional impact of a fixed-dose combination of antihypertensive drugs in patients with uncontrolled hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017; **19**: 126-134. PMID: 27785884
- 430) Bremner AD. Antihypertensive medication and quality of life-silent treatment of a silent killer? *Cardiovasc Drugs Ther.* 2002; **16**: 353-364. PMID: 12652105
- 431) Liu L, et al. Effects of long-term psychological intervention on blood pressure and health-related quality of life in patients with hypertension among the Chinese working population. *Hypertens Res.* 2017; **40**: 999-1007. PMID: 28978988
- 432) Bane C, et al. The journey to concordance for patients with hypertension: a qualitative study in primary care. *Pharm World Sci.* 2007; **29**: 534-540. PMID: 17487567
- 433) 齊藤郁夫. 要因と対策：アドヒアランスについて. 血圧. 2010; **17**: 217-219.
- 434) 芦田映直. 白衣性高血圧, 不良な服薬コンプライアンスに対する治療戦略. 循環器科. 2003; **53**: 236-244.
- 435) 齊藤郁夫. 服薬コンプライアンスと血圧コントローラー降圧薬の薬剤数が服薬コンプライアンスに及ぼす影響. 血圧. 2006; **13**: 1019-1025.
- 436) Ho PM, et al. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation.* 2009; **119**: 3028-3035. PMID: 19528344
- 437) Mazzaglia G, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation.* 2009; **120**: 1598-1605. PMID: 19805653
- 438) Grassi G, et al. Cardiovascular consequences of poor compliance to antihypertensive therapy. *Blood Press.* 2011; **20**: 196-203. PMID: 21299436
- 439) Kim S, et al. Medication Adherence and the Risk of Cardiovascular Mortality and Hospitalization Among Patients With Newly Prescribed Antihypertensive Medications. *Hypertension.* 2016; **67**: 506-512. PMID: 26865198
- 440) Feehan M, et al. Factors predicting self-reported medication low adherence in a large sample of adults in the US general population: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2017; **7**: e014435. PMID: 28645958 (Erratum in *BMJ Open.* 2017; **7**: e014435corr1.)
- 441) Gupta P, et al. Risk Factors for Nonadherence to Antihypertensive Treatment. *Hypertension.* 2017; **69**: 1113-1120. PMID: 28461599
- 442) Roumie CL, et al. Improving blood pressure control through provider education, provider alerts, and patient education: a cluster randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006; **145**: 165-175. PMID: 16880458
- 443) Lee JK, et al. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006; **296**: 2563-2571. PMID: 17101639
- 444) Hill MN, et al.; American Society of Hypertension Writing Group. Adherence and persistence with taking medication to control high blood pressure. *J Am Soc Hypertens.* 2011; **5**: 56-63. PMID: 21320699
- 445) Marshall IJ, et al. Lay perspectives on hypertension and drug adherence: systematic review of qualitative research. *BMJ.* 2012; **345**: e3953. PMID: 22777025
- 446) Fletcher BR, et al. The Effect of Self-Monitoring of Blood Pressure on Medication Adherence and Lifestyle Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Hypertens.* 2015; **28**: 1209-1221. PMID: 25725092
- 447) Hedegaard U, et al. Improving Medication Adherence in Patients with Hypertension: A Randomized Trial. *Am J Med.* 2015; **128**: 1351-1361. PMID: 26302142
- 448) Burnier M. Medication adherence and persistence as the cornerstone of effective antihypertensive therapy. *Am J Hypertens.* 2006; **19**: 1190-1196. PMID: 17070434
- 449) Schulz M, et al. Medication adherence and persistence according to different antihypertensive drug classes: A retrospective cohort study of 255,500 patients. *Int J Cardiol.* 2016; **220**: 668-676. PMID: 27393848
- 450) Schroeder K, et al. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2004; **164**: 722-732. PMID: 15078641
- 451) Bangalore S, et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med.* 2007; **120**: 713-719. PMID: 17679131
- 452) Gupta P, et al. Biochemical Screening for Nonadherence Is Associated With Blood Pressure Reduction and Improvement in Adherence. *Hypertension.* 2017; **70**: 1042-1048. PMID: 28847892
- 453) De Nicolò A, et al. UHPLC-MS/MS method with sample dilution to test therapeutic adherence through quantification of ten antihypertensive drugs in urine samples. *J Pharm Biomed Anal.* 2017; **142**: 279-285. PMID: 28538203
- 454) Hamdidouche I, et al. Routine urinary detection of antihypertensive drugs for systematic evaluation of adherence to treatment in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2017; **35**: 1891-1898. PMID: 28505066
- 455) Kim JY, et al. The Influence of Wireless Self-Monitoring Program on the Relationship Between Patient Activation and Health Behaviors, Medication Adherence, and Blood Pressure Levels in Hypertensive Patients: A Substudy of a Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res.* 2016; **18**: e116. PMID: 27334418
- 456) Albin F, et al. An ICT and mobile health integrated approach to optimize patients' education on hypertension and its management by physicians: The Patients Optimal Strategy of Treatment(POST) pilot study. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2016; **2016**: 517-520. PMID: 28324932
- 457) Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002; **324**: 71-86. PMID: 11786451 (Erratum in *BMJ.* 2002; **324**: 141.)
- 458) Hart RG, et al. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke.* 2005; **36**: 1588-1593. PMID: 15947271
- 459) Diener HC, et al.; MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004; **364**: 331-337. PMID: 15276392
- 460) Bhatt DL, et al.; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med.* 2006; **354**: 1706-1717. PMID: 16531616
- 461) Dentali F, et al. Combined aspirin-oral anticoagulant therapy compared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized



- trials. *Arch Intern Med.* 2007; **167**: 117-124. PMID: 17242311
- 462) Toyoda K, et al.; Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective, multicenter, observational study. *Stroke.* 2008; **39**: 1740-1745. PMID: 18388341
- 463) Kai H, et al. Impact of systolic blood pressure on hemorrhagic stroke in patients with coronary artery disease during antiplatelet therapy: The Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study. *Int J Cardiol.* 2016; **224**: 112-113. PMID: 27648978
- 464) Arima H, et al.; Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering on intracranial and extracranial bleeding in patients on antithrombotic therapy: the PROGRESS trial. *Stroke.* 2012; **43**: 1675-1677. PMID: 22535269
- 465) Toyoda K, et al.; Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group. Blood pressure levels and bleeding events during antithrombotic therapy: the Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study. *Stroke.* 2010; **41**: 1440-1444. PMID: 20489173
- 466) Benavente OR, et al.; SPS3 Study Group. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet.* 2013; **382**: 507-515. PMID: 23726159 (Erratum in *Lancet.* 2013; **382**: 506.)
- 467) 池田俊也. 高血圧 (検査・治療) の費用対効果. In: 今泉勉編. 高血圧診療学. 永井書店; 2010. p327-332.
- 468) 大久保一郎. 臨床経済学の基礎 (10). 日本公衛誌. 2008; **55**: 254-257.
- 469) Shiroiwa T, et al. International survey on willingness-to-pay (WTP) for one additional QALY gained: what is the threshold of cost effectiveness? *Health Econ.* 2010; **19**: 422-437. PMID: 19382128
- 470) Park C, et al. Cost-effectiveness Analyses of Antihypertensive Medicines: A Systematic Review. *Am J Prev Med.* 2017; **53** Suppl: S131-S142. PMID: 29153114
- 471) Moran AE, et al. Cost-effectiveness of hypertension therapy according to 2014 guidelines. *N Engl J Med.* 2015; **372**: 447-455. PMID: 25629742 (Erratum in *N Engl J Med.* 2015; **372**: 1677.)
- 472) Richman IB, et al. Cost-effectiveness of Intensive Blood Pressure Management. *JAMA Cardiol.* 2016; **1**: 872-879. PMID: 27627731
- 473) Bress AP, et al.; SPRINT Research Group. Cost-Effectiveness of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2017; **377**: 745-755. PMID: 28834469
- 474) Fukunaga H, et al. Cost-effectiveness of the introduction of home blood pressure measurement in patients with office hypertension. *J Hypertens.* 2008; **26**: 685-690. PMID: 18327077
- 475) 齊藤郁夫, 他. 本態性高血圧症患者に対する降圧薬治療の薬剤経済分析. 臨床医薬. 2003; **19**: 777-788.
- 476) Saito I, et al. Pharmacoeconomical evaluation of combination therapy for lifetime hypertension treatment in Japan. *JMAJ.* 2006; **48**: 574-585.
- 477) Saito I, et al. Cost-utility analysis of antihypertensive combination therapy in Japan by a Monte Carlo simulation model. *Hypertens Res.* 2008; **31**: 1373-1383. PMID: 18957808
- 478) 齊藤郁夫, 他. 医療経済の視点からみた日本の高血圧治療—アンジオテンシン II 受容体拮抗薬, カルシウム拮抗薬併用療法の費用対効果—, *Prog Med.* 2009; **29**: 376-385.
- 479) Xie X, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016; **387**: 435-443. PMID: 26559744
- 480) Thomopoulos C, et al. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2016; **34**: 613-622. PMID: 26848994
- 481) Brunström M, et al. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ.* 2016; **352**: i717. PMID: 26920333
- 482) Verdecchia P, et al. More Versus Less Intensive Blood Pressure-Lowering Strategy: Cumulative Evidence and Trial Sequential Analysis. *Hypertension.* 2016; **68**: 642-653. PMID: 27456518
- 483) Bangalore S, et al. Optimal Systolic Blood Pressure Target After SPRINT: Insights from a Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *Am J Med.* 2017; **130**: 707-719.e8. PMID: 28109971
- 484) Bavishi C, et al. Outcomes of Intensive Blood Pressure Lowering in Older Hypertensive Patients. *J Am Coll Cardiol.* 2017; **69**: 486-493. PMID: 28153104
- 485) Weiss J, et al. Benefits and Harms of Intensive Blood Pressure Treatment in Adults Aged 60 Years or Older: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2017; **166**: 419-429. PMID: 28114673
- 486) Bundy JD, et al. Systolic Blood Pressure Reduction and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2017; **2**: 775-781. PMID: 28564682
- 487) Reboussin DM, et al. Systematic Review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018; **71**: e116-e135. PMID: 29133355 (Erratum in *Hypertension.* 2018; **71**: e145. PMID: 29743248)
- 488) Hansson L. The BBB Study: the effect of intensified antihypertensive treatment on the level of blood pressure, side-effects, morbidity and mortality in "well-treated" hypertensive patients. *Behandla Blodtryck Bättre. Blood Press.* 1994; **3**: 248-254. PMID: 7994450
- 489) Toto RD, et al. "Strict" blood pressure control and progression of renal disease in hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Int.* 1995; **48**: 851-859. PMID: 7474675
- 490) Hansson L, et al.; HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet.* 1998; **351**: 1755-1762. PMID: 9635947
- 491) UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ.* 1998; **317**: 703-713. PMID: 9732337 (Erratum in *BMJ.* 1999; **318**: 29.)
- 492) Estacio RO, et al. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000; **23** Suppl: B54-B64. PMID: 10860192
- 493) Schrier RW, et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int.* 2002; **61**: 1086-1097. PMID: 11849464
- 494) Schrier R, et al. Cardiac and renal effects of standard versus rigorous blood pressure control in autosomal-dominant polycystic kidney disease: results of a seven-year prospective randomized study. *J Am Soc Nephrol.* 2002; **13**: 1733-1739. PMID: 12089368
- 495) Sarnak MJ, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med.* 2005; **142**: 342-351. PMID: 15738453
- 496) Ruggenti P, et al.; REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; **365**: 939-946. PMID: 15766995
- 497) Estacio RO, et al. Effect of intensive blood pressure control with valsartan on urinary albumin excretion in normotensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens.* 2006; **19**: 1241-1248. PMID: 17161769

- 498) JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res.* 2008; **31**: 2115-2127. PMID: 19139601
- 499) Appel LJ, et al.; AASK Collaborative Research Group. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2010; **363**: 918-929. PMID: 20818902
- 500) Cushman WC, et al.; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010; **362**: 1575-1585. PMID: 20228401
- 501) Ogihara T, et al.; Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study Group. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension.* 2010; **56**: 196-202. PMID: 20530299
- 502) Wei Y, et al. Effects of intensive antihypertensive treatment on Chinese hypertensive patients older than 70 years. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013; **15**: 420-427. PMID: 23730991
- 503) Sakima A, et al. The Optimal Blood Pressure Targets for Patients with Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Hypertens Res.* (in press)
- 504) Lloyd-Jones DM, et al. Differential control of systolic and diastolic blood pressure : factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension.* 2000; **36**: 594-599. PMID: 11040241
- 505) Cruickshank JM, et al. Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. *Lancet.* 1987; **329**: 581-584. PMID: 2881129
- 506) Cruickshank JM, et al. The efficacy and tolerability of antihypertensive treatment based on atenolol in the prevention of stroke and the regression of left ventricular hypertrophy. *J Hum Hypertens.* 1987; **1**: 87-93. PMID: 3506623
- 507) Samuelsson O, et al. Cardiovascular morbidity in relation to change in blood pressure and serum cholesterol levels in treated hypertension. Results from the primary prevention trial in Göteborg, Sweden. *JAMA.* 1987; **258**: 1768-1776. PMID: 3625987
- 508) Kaplan RC, et al. Blood pressure level and incidence of myocardial infarction among patients treated for hypertension. *Am J Public Health.* 1999; **89**: 1414-1417. PMID: 10474562
- 509) Teramoto T, et al.; OMEGA Study Group. Relationship between achieved blood pressure, dietary habits and cardiovascular disease in hypertensive patients treated with olmesartan: the OMEGA study. *Hypertens Res.* 2012; **35**: 1136-1144. PMID: 22763478 (Erratum in *Hypertens Res.* 2012; **35**: 1203.)
- 510) Teramoto T, et al. Lipid and blood pressure control for the prevention of cardiovascular disease in hypertensive patients: a sub-analysis of the OMEGA study. *J Atheroscler Thromb.* 2015; **22**: 62-75. PMID: 25168847
- 511) Teramukai S, et al. Dynamic prediction model and risk assessment chart for cardiovascular disease based on on-treatment blood pressure and baseline risk factors. *Hypertens Res.* 2016; **39**: 113-118. PMID: 26606874
- 512) Qin X, et al. Impact of Achieved Blood Pressure on First Stroke in Uncomplicated Grade 1 Hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2017; **6**: e005247. PMID: 28275067
- 513) Ogihara T, et al.; CASE-J trial Group. Relationship between the achieved blood pressure and the incidence of cardiovascular events in Japanese hypertensive patients with complications: a sub-analysis of the CASE-J trial. *Hypertens Res.* 2009; **32**: 248-254. PMID: 19347033
- 514) Sleight P, et al.; ONTARGET investigators. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens.* 2009; **27**: 1360-1369. PMID: 19506526
- 515) Okin PM, et al. Impact of lower achieved blood pressure on outcomes in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2012; **30**: 802-810. PMID: 22343536
- 516) Böhm M, et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet.* 2017; **389**: 2226-2237. PMID: 28390695
- 517) Weber MA, et al. Systolic blood pressure and cardiovascular outcomes during treatment of hypertension. *Am J Med.* 2013; **126**: 501-508. PMID: 23541376
- 518) Staessen J, et al. Relation between mortality and treated blood pressure in elderly patients with hypertension: report of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *BMJ.* 1989; **298**: 1552-1556. PMID: 2503114
- 519) Myers MG, et al. Cardiovascular Risk in Hypertension in Relation to Achieved Blood Pressure Using Automated Office Blood Pressure Measurement. *Hypertension.* 2016; **68**: 866-872. PMID: 27528062
- 520) Nilsson PM. Target blood pressure in diabetes patients with hypertension—what is the accumulated evidence in 2011? *J Zhejiang Univ Sci B.* 2011; **12**: 611-623. PMID: 21796800
- 521) Berl T, et al.; Collaborative Study Group. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2005; **16**: 2170-2179. PMID: 15930097
- 522) Li Y, et al. Impact of achieved blood pressure on renal function decline and first stroke in hypertensive patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2018; **33**: 409-417. PMID: 29036427
- 523) Odden MC, et al. Achieved Blood Pressure and Outcomes in the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial. *Hypertension.* 2016; **67**: 63-69. PMID: 26553236
- 524) Messerli FH, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med.* 2006; **144**: 884-893. PMID: 16785477
- 525) Coca A, et al. Predicting stroke risk in hypertensive patients with coronary artery disease: a report from the INVEST. *Stroke.* 2008; **39**: 343-348. PMID: 18162623
- 526) Cooper-DeHoff RM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA.* 2010; **304**: 61-68. PMID: 20606150
- 527) Verdecchia P, et al. Systolic and diastolic blood pressure changes in relation with myocardial infarction and stroke in patients with coronary artery disease. *Hypertension.* 2015; **65**: 108-114. PMID: 25331850
- 528) Vidal-Petiot E, et al.; CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet.* 2016; **388**: 2142-2152. PMID: 27590221
- 529) He FJ, et al. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens.* 2002; **16**: 761-770. PMID: 12444537
- 530) Sacks FM, et al.; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med.* 2001; **344**: 3-10. PMID: 11136953
- 531) Siebenhofer A, et al. Long-term effects of weight-reducing diets in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; CD008274. PMID: 21901719 (Update in *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; CD008274. PMID: 26934541)
- 532) Dickinson HO, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2006; **24**: 215-233. PMID: 16508562
- 533) Xin X, et al. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension.* 2001; **38**: 1112-1117. PMID: 11711507

- 534) Williams B, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; **39**: 3021-3104. PMID: 30165516
- 535) WHO. Guideline: Sodium intake for adults and children. World Health Organization (WHO); 2012.
- 536) 厚生労働省. 平成 29 年国民健康・栄養調査結果の概要. <https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000351576.pdf>
- 537) Ohta Y, et al. Relationship between the awareness of salt restriction and the actual salt intake in hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2004; **27**: 243-246. PMID: 15127881
- 538) 土橋卓也, 他. (3) 高血圧管理における食塩摂取量の評価と応用. In: 日本高血圧学会減塩委員会. 日本高血圧学会減塩委員会報告 2012. p39-50. 2012.
- 539) 日本高血圧学会. さあ、減塩！～減塩委員会から一般のみなさまへ～. [http://www.jpnh.jp/general\\_salt.html](http://www.jpnh.jp/general_salt.html)
- 540) Morinaga Y, et al. Salt intake in 3-year-old Japanese children. *Hypertens Res*. 2011; **34**: 836-839. PMID: 21593740
- 541) Poorolajal J, et al. Oral potassium supplementation for management of essential hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017; **12**: e0174967. PMID: 28419159
- 542) Vinceti M, et al. Meta-Analysis of Potassium Intake and the Risk of Stroke. *J Am Heart Assoc*. 2016; **5**: e004210. PMID: 27792643
- 543) 厚生労働省. 「日本人の食事摂取基準」(2015 年版). [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryuu/kenkou/eiyuu/syokujiki\\_kijyun.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/eiyuu/syokujiki_kijyun.html)
- 544) 日本糖尿病学会. 糖尿病診療ガイドライン 2016. 南江堂; 2016.
- 545) 日本腎臓学会. 慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年版. 東京医学社; 2014.
- 546) Iwahori T, et al. Time to Consider Use of the Sodium-to-Potassium Ratio for Practical Sodium Reduction and Potassium Increase. *Nutrients*. 2017; **9**: 700. PMID: 28678188
- 547) Ndanuko RN, et al. Dietary Patterns and Blood Pressure in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr*. 2016; **7**: 76-89. PMID: 26773016
- 548) 日本肥満学会. 肥満症診療ガイドライン 2016. ライフサイエンス出版; 2016.
- 549) Ishikawa-Takata K, et al. Obesity, weight change and risks for hypertension, diabetes and hypercholesterolemia in Japanese men. *Eur J Clin Nutr*. 2002; **56**: 601-607. PMID: 12080398
- 550) Chei CL, et al. Body fat distribution and the risk of hypertension and diabetes among Japanese men and women. *Hypertens Res*. 2008; **31**: 851-857. PMID: 18712039
- 551) Tsujimoto T, et al. Impact of obesity on incident hypertension independent of weight gain among nonhypertensive Japanese: the Ibaraki Prefectural Health Study (IPHS). *J Hypertens*. 2012; **30**: 1122-1128. PMID: 22487734
- 552) Huang Z, et al. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med*. 1998; **128**: 81-88. PMID: 9441586
- 553) Field AE, et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med*. 2001; **161**: 1581-1586. PMID: 11434789
- 554) Wilson PW, et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*. 2002; **162**: 1867-1872. PMID: 12196085
- 555) Moore LL, et al. Weight loss in overweight adults and the long-term risk of hypertension: the Framingham study. *Arch Intern Med*. 2005; **165**: 1298-1303. PMID: 15956011
- 556) Shuger SL, et al. Body mass index as a predictor of hypertension incidence among initially healthy normotensive women. *Am J Hypertens*. 2008; **21**: 613-619. PMID: 18437123
- 557) Nyamadorj R, et al. Comparison of body mass index with waist circumference, waist-to-hip ratio, and waist-to-stature ratio as a predictor of hypertension incidence in Mauritius. *J Hypertens*. 2008; **26**: 866-870. PMID: 18398327
- 558) Chen PC, et al. Two-year change in body mass index and subsequent risk of hypertension among men and women in a Taiwan community. *J Hypertens*. 2009; **27**: 1370-1376. PMID: 19412132
- 559) Shihab HM, et al. Body mass index and risk of incident hypertension over the life course: the Johns Hopkins Precursors Study. *Circulation*. 2012; **126**: 2983-2989. PMID: 23151344
- 560) 三浦克之 (研究代表者). 厚生労働省科学研究費補助金循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業「2010 年国民健康栄養調査対象者の追跡開始 (NIPPON DATA2010) と NIPPON DATA80/90 の追跡継続に関する研究」平成 24 年度総括・分担研究報告書. 2013.
- 561) 菊池透, 他. 小児肥満の疫学的アプローチ. 肥満研究. 2004; **10**: 12-17.
- 562) Kotani K, et al. Two decades of annual medical examinations in Japanese obese children: do obese children grow into obese adults? *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997; **21**: 912-921. PMID: 9347410
- 563) Neter JE, et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2003; **42**: 878-884. PMID: 12975389
- 564) Muramoto A, et al. Three percent weight reduction is the minimum requirement to improve health hazards in obese and overweight people in Japan. *Obes Res Clin Pract*. 2014; **8**: e466-e475. PMID: 25263836
- 565) Kambham N, et al. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int*. 2001; **59**: 1498-1509. PMID: 11260414
- 566) Kramer H, et al. Obesity and prevalent and incident CKD: the Hypertension Detection and Follow-Up Program. *Am J Kidney Dis*. 2005; **46**: 587-594. PMID: 16183412
- 567) Foster MC, et al. Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis*. 2008; **52**: 39-48. PMID: 18440684
- 568) Examination Committee of Criteria for 'Obesity Disease' in Japan. New criteria for 'obesity disease' in Japan. *Circ J*. 2002; **66**: 987-992. PMID: 12419927
- 569) 梁美和, 他. 腹部生体インピーダンス法による内臓脂肪測定法の開発. 肥満研究. 2003; **9**: 136-142.
- 570) Ryo M, et al. A new simple method for the measurement of visceral fat accumulation by bioelectrical impedance. *Diabetes Care*. 2005; **28**: 451-453. PMID: 15677816
- 571) Shiga T. A simple measurement method of visceral fat accumulation by bioelectrical impedance analysis. In: 13th International Conference on Electrical Bioimpedance and the 8th Conference on Electrical Impedance Tomography. IFMBE Proceedings. 2007; **16**: 687-690.
- 572) Engeli S, et al. Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. *Hypertension*. 2000; **35**: 1270-1277. PMID: 10856276
- 573) Pischon T, et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*. 2004; **291**: 1730-1737. PMID: 15082700
- 574) Shimomura I, et al. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: possible contributor to vascular disease in obesity. *Nat Med*. 1996; **2**: 800-803. PMID: 8673927
- 575) Makizako H, et al. Impact of physical frailty on disability in community-dwelling older adults: a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2015; **5**: e008462. PMID: 26338685
- 576) Schiavon CA, et al. Effects of Bariatric Surgery in Obese Patients With Hypertension: The GATEWAY Randomized Trial (Gastric Bypass to Treat Obese Patients With Steady Hypertension). *Circulation*. 2018; **137**: 1132-1142. PMID: 29133606
- 577) Pescatello LS, et al. Assessing the Existing Professional Exercise Recommendations for Hypertension: A Review and Recommendations for Future Research Priorities. *Mayo Clin Proc*. 2015; **90**: 801-812. PMID: 26046413
- 578) Eckel RH, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular



- risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; **129** Suppl: S76-S99. PMID: 24222015 (Erratum in *Circulation*. 2014; **129** Suppl: S100-S101, *Circulation*. 2015; **131**: e326.)
- 579) Reiner M, et al. Long-term health benefits of physical activity—a systematic review of longitudinal studies. *BMC Public Health*. 2013; **13**: 813. PMID: 24010994
- 580) Hagen KB, et al. Exercise therapy for bone and muscle health: an overview of systematic reviews. *BMC Med*. 2012; **10**: 167. PMID: 23253613
- 581) Rosenbaum S, et al. Is exercise effective in promoting mental well-being in older age? A systematic review. *Br J Sports Med*. 2011; **45**: 1079-1080. PMID: 21926078
- 582) Willis BL, et al. Midlife fitness and the development of chronic conditions in later life. *Arch Intern Med*. 2012; **172**: 1333-1340. PMID: 22928178
- 583) Blair SN, et al. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA*. 1989; **262**: 2395-2401. PMID: 2795824
- 584) Haskell WL, et al.; American College of Sports Medicine. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007; **116**: 1081-1093. PMID: 17671237
- 585) Tashiro E, et al. Crossover comparison between the depressor effects of low and high work-rate exercise in mild hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1993; **20**: 689-696. PMID: 8306514
- 586) Pescatello LS, et al. The aftereffects of dynamic exercise on ambulatory blood pressure. *Med Sci Sports Exerc*. 2001; **33**: 1855-1861. PMID: 11689735
- 587) Liu S, et al. Blood pressure responses to acute and chronic exercise are related in prehypertension. *Med Sci Sports Exerc*. 2012; **44**: 1644-1652. PMID: 22899388
- 588) Brook RD, et al.; American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Nutrition, Physical Activity. Beyond medications and diet: alternative approaches to lowering blood pressure: a scientific statement from the American heart association. *Hypertension*. 2013; **61**: 1360-1383. PMID: 23608661
- 589) Cornelissen VA, et al. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. 2011; **58**: 950-958. PMID: 21896934
- 590) Carlson DJ, et al. Isometric exercise training for blood pressure management: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2014; **89**: 327-334. PMID: 24582191
- 591) WHO. Global recommendations on physical activity for health. World Health Organization (WHO); 2010.
- 592) 厚生労働省. 健康づくりのための身体活動基準 2013. <https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002xp1e-att/2r9852000002xpqt.pdf>
- 593) Nakamura K, et al.; NIPPON DATA90 Research Group. The proportion of individuals with alcohol-induced hypertension among total hypertensives in a general Japanese population: NIPPON DATA90. *Hypertens Res*. 2007; **30**: 663-668. PMID: 17917312
- 594) Kawano Y. Physio-pathological effects of alcohol on the cardiovascular system: its role in hypertension and cardiovascular disease. *Hypertens Res*. 2010; **33**: 181-191. PMID: 20075936
- 595) Higashiyama A, et al. Alcohol consumption and cardiovascular disease incidence in men with and without hypertension: the Suita study. *Hypertens Res*. 2013; **36**: 58-64. PMID: 22932877 (Erratum in *Hypertens Res*. 2013; **36**: 89.)
- 596) Ronksley PE, et al. Association of alcohol consumption with selected cardiovascular disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011; **342**: d671. PMID: 21343207
- 597) Bell S, et al. Association between clinically recorded alcohol consumption and initial presentation of 12 cardiovascular diseases: population based cohort study using linked health records. *BMJ*. 2017; **356**: j909. PMID: 28331015
- 598) Griswold MG; GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018; **392**: 1015-1035. PMID: 30146330
- 599) Iso H, et al.; JPHC Study Group. Alcohol consumption and risk of stroke among middle-aged men: the JPHC Study Cohort I. *Stroke*. 2004; **35**: 1124-1129. PMID: 15017008
- 600) Koning SH, et al.; PREVEND Study Group. Alcohol consumption is inversely associated with the risk of developing chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2015; **87**: 1009-1016. PMID: 25587707
- 601) Matsumoto A, et al. The association of alcohol and smoking with CKD in a Japanese nationwide cross-sectional survey. *Hypertens Res*. 2017; **40**: 771-778. PMID: 28275237
- 602) Di Castelnuovo A, et al. Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch Intern Med*. 2006; **166**: 2437-2445. PMID: 17159008
- 603) Tsugane S, et al.; JPHC Study Group. Alcohol consumption and all-cause and cancer mortality among middle-aged Japanese men: seven-year follow-up of the JPHC study Cohort I. *Am J Epidemiol*. 1999; **150**: 1201-1207. PMID: 10588080
- 604) Kawano Y, et al. Acute depressor effect of alcohol in patients with essential hypertension. *Hypertension*. 1992; **20**: 219-226. PMID: 1639464
- 605) Puddey IB, et al. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. *Lancet*. 1987; **329**: 647-651. PMID: 2882082
- 606) Ueshima H, et al. Effect of reduced alcohol consumption on blood pressure in untreated hypertensive men. *Hypertension*. 1993; **21**: 248-252. PMID: 8428787
- 607) Kawano Y, et al. Effects of alcohol restriction on 24-hour ambulatory blood pressure in Japanese men with hypertension. *Am J Med*. 1998; **105**: 307-311. PMID: 9809692
- 608) Mori TA, et al. The effects of alcohol on ambulatory blood pressure and other cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a randomized intervention. *J Hypertens*. 2016; **34**: 421-428. PMID: 26734954
- 609) Groppelli A, et al. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens*. 1992; **10**: 495-499. PMID: 1317911
- 610) Barutcu I, et al. Acute cigarette smoking-induced hemodynamic alterations in the common carotid artery—a transcranial Doppler study—. *Circ J*. 2004; **68**: 1127-1131. PMID: 15564695
- 611) Howard G, et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JAMA*. 1998; **279**: 119-124. PMID: 9440661
- 612) Niskanen L, et al. Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension. *Hypertension*. 2004; **44**: 859-865. PMID: 15492131
- 613) Engström G, et al. Blood pressure increase between 55 and 68 years of age is inversely related to lung function: longitudinal results from the cohort study 'Men born in 1914'. *J Hypertens*. 2001; **19**: 1203-1208. PMID: 11446709
- 614) Minami J, et al. Effects of smoking cessation on blood pressure and heart rate variability in habitual smokers. *Hypertension*. 1999; **33**: 586-590. PMID: 9931170
- 615) Karvonen M, et al. Cigarette smoking, serum-cholesterol, blood-pressure, and body fatness; observations in Finland. *Lancet*. 1959; **273**: 492-494. PMID: 13632061
- 616) Green MS, et al. Blood pressure in smokers and nonsmokers: epidemiologic findings. *Am Heart J*. 1986; **111**: 932-940. PMID: 3706114



- 617) Lee DH, et al. Effects of smoking cessation on changes in blood pressure and incidence of hypertension: a 4-year follow-up study. *Hypertension*. 2001; **37**: 194-198. PMID: 11230270
- 618) Okubo Y, et al. An association between smoking habits and blood pressure in normotensive Japanese men. *J Hum Hypertens*. 2002; **16**: 91-96. PMID: 11850765
- 619) Janson E, et al. Changes in blood pressure and body weight following smoking cessation in women. *J Intern Med*. 2004; **255**: 266-272. PMID: 14746564
- 620) Bowman TS, et al. A prospective study of cigarette smoking and risk of incident hypertension in women. *J Am Coll Cardiol*. 2007; **50**: 2085-2092. PMID: 18021879
- 621) Halperin RO, et al. Smoking and the risk of incident hypertension in middle-aged and older men. *Am J Hypertens*. 2008; **21**: 148-152. PMID: 18174885
- 622) Makris TK, et al. Association of passive smoking with masked hypertension in clinically normotensive nonsmokers. *Am J Hypertens*. 2009; **22**: 853-859. PMID: 19478792
- 623) Li N, et al. Effects of passive smoking on hypertension in rural Chinese nonsmoking women. *J Hypertens*. 2015; **33**: 2210-2214. PMID: 26259123
- 624) Wu L, et al. Association between passive smoking and hypertension in Chinese non-smoking elderly women. *Hypertens Res*. 2017; **40**: 399-404. PMID: 27928149
- 625) Yang Y, et al. Association of Husband Smoking With Wife's Hypertension Status in Over 5 Million Chinese Females Aged 20 to 49 Years. *J Am Heart Assoc*. 2017; **6**: e004924. PMID: 28320748
- 626) Lee W, et al. The association between smoking or passive smoking and cardiovascular diseases using a Bayesian hierarchical model: based on the 2008-2013 Korea Community Health Survey. *Epidemiol Health*. 2017; **39**: e2017026. PMID: 28728350
- 627) 日本循環器学会. 禁煙ガイドライン (2010年改訂版). <http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010murohara.h.pdf>
- 628) 日本循環器学会, 他. 禁煙治療のための標準手順書 第6版. 2014. [http://www.j-circ.or.jp/kinen/anti\\_smoke\\_std/pdf/anti\\_smoke\\_std\\_rev6.pdf](http://www.j-circ.or.jp/kinen/anti_smoke_std/pdf/anti_smoke_std_rev6.pdf)
- 629) The Eurowinter Group. Cold exposure and winter mortality from ischaemic heart disease, cerebrovascular disease, respiratory disease, and all causes in warm and cold regions of Europe. *Lancet*. 1997; **349**: 1341-1346. PMID: 9149695
- 630) Chen Q, et al. Association between ambient temperature and blood pressure and blood pressure regulators: 1831 hypertensive patients followed up for three years. *PLoS One*. 2013; **8**: e84522. PMID: 24391962
- 631) Liu MY, et al. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Res*. 2017; **39**: 573-580. PMID: 28415916
- 632) Nagele E, et al. Clinical effectiveness of stress-reduction techniques in patients with hypertension: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2014; **32**: 1936-1944. PMID: 25084308
- 633) Martin ME, et al. The impact of Helicobacter pylori infection on the gastric microbiota of the rhesus macaque. *PLoS One*. 2013; **8**: e76375. PMID: 24124549
- 634) Canter PH, et al. Insufficient evidence to conclude whether or not Transcendental Meditation decreases blood pressure: results of a systematic review of randomized clinical trials. *J Hypertens*. 2004; **22**: 2049-2054. PMID: 15480084
- 635) Bansil P, et al. Associations between sleep disorders, sleep duration, quality of sleep, and hypertension: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2005 to 2008. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011; **13**: 739-743. PMID: 21974761
- 636) Fernandez-Mendoza J, et al. Insomnia with objective short sleep duration and incident hypertension: the Penn State Cohort. *Hypertension*. 2012; **60**: 929-935. PMID: 22892811
- 637) Nakazaki C, et al. Association of insomnia and short sleep duration with atherosclerosis risk in the elderly. *Am J Hypertens*. 2012; **25**: 1149-1155. PMID: 22854638
- 638) Medic G, et al. Short- and long-term health consequences of sleep disruption. *Nat Sci Sleep*. 2017; **9**: 151-161. PMID: 28579842
- 639) Khan MS, et al. The Effects of Insomnia and Sleep Loss on Cardiovascular Disease. *Sleep Med Clin*. 2017; **12**: 167-177. PMID: 28477772
- 640) Cano-Pumarega I, et al.; Spanish Sleep Network. Sleep Apnea and Hypertension: Are There Sex Differences? The Vitoria Sleep Cohort. *Chest*. 2017; **152**: 742-750. PMID: 28300571
- 641) Itani O, et al. Short sleep duration, shift work, and actual days taken off work are predictive life-style risk factors for new-onset metabolic syndrome: a seven-year cohort study of 40,000 male workers. *Sleep Med*. 2017; **39**: 87-94. PMID: 29157594
- 642) Ishikawa J, et al. Reduction in central blood pressure after bathing in hot water. *Blood Press Monit*. 2016; **21**: 80-86. PMID: 26657048
- 643) Honkura K, et al. Defecation frequency and cardiovascular disease mortality in Japan: The Ohsaki cohort study. *Atherosclerosis*. 2016; **246**: 251-256. PMID: 26812003
- 644) Sumida K, et al. Constipation and Incident CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017; **28**: 1248-1258. PMID: 28122944
- 645) Al Khaja KA, et al. Antihypertensive Drugs and Male Sexual Dysfunction: A Review of Adult Hypertension Guideline Recommendations. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2016; **21**: 233-244. PMID: 26450998
- 646) Thomas HN, et al.; SPRINT Study Group. Antihypertensive medications and sexual function in women: baseline data from the SBP intervention trial (SPRINT). *J Hypertens*. 2016; **34**: 1224-1231. PMID: 27032074
- 647) Foy CG, et al.; SPRINT Study Research Group. Blood Pressure, Sexual Activity, and Dysfunction in Women With Hypertension: Baseline Findings From the Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *J Sex Med*. 2016; **13**: 1333-1346. PMID: 27555505
- 648) Michishita R, et al. Effects of Lifestyle Modification on an Exaggerated Blood Pressure Response to Exercise in Normotensive Females. *Am J Hypertens*. 2017; **30**: 999-1007. PMID: 28911021
- 649) Espeland MA, et al.; TONE Cooperative Research Group. Predictors and mediators of successful long-term withdrawal from antihypertensive medications. *Arch Fam Med*. 1999; **8**: 228-236. PMID: 10333818
- 650) Appel LJ, et al.; Writing Group of the PREMIER Collaborative Research Group. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA*. 2003; **289**: 2083-2093. PMID: 12709466
- 651) Gee ME, et al. Prevalence of, and barriers to, preventive lifestyle behaviors in hypertension (from a national survey of Canadians with hypertension). *Am J Cardiol*. 2012; **109**: 570-575. PMID: 22154320
- 652) Kim Y, et al. Do Hypertensive Individuals Who Are Aware of Their Disease Follow Lifestyle Recommendations Better than Those Who Are Not Aware? *PLoS One*. 2015; **10**: e0136858. PMID: 26317336
- 653) 熊野宏昭. 認知行動療法を用いた生活習慣病対策. 臨床スポーツ医学 2008; **25**: 119-124.
- 654) 消費者庁. 健康や栄養に関する表示の制度について. [http://www.caa.go.jp/policies/policy/food\\_labeling/health\\_promotion/](http://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/health_promotion/)
- 655) 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所. 「健康食品」の安全性・有効性情報. <https://hfnet.nibiohn.go.jp/>
- 656) Graudal NA, et al. Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; CD004022. PMID: 28391629
- 657) Graudal N, et al. The significance of duration and amount of sodium reduction intervention in normotensive and hypertensive individuals: a meta-analysis. *Adv Nutr*. 2015; **6**: 169-177. PMID: 25770255 (Erratum in *Adv Nutr*. 2015; **6**: 285.)

- 658) He FJ, et al. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; CD004937. PMID: 23633321
- 659) Aburto NJ, et al. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2013; **346**: f1326. PMID: 23558163
- 660) Lennon SL, et al. 2015 Evidence Analysis Library Evidence-Based Nutrition Practice Guideline for the Management of Hypertension in Adults. *J Acad Nutr Diet*. 2017; **117**: 1445-1458.e17. PMID: 28578899
- 661) Mente A, et al.; PURE, EPIDREAM and ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *Lancet*. 2016; **388**: 465-475. PMID: 27216139
- 662) Merino J, et al. Is complying with the recommendations of sodium intake beneficial for health in individuals at high cardiovascular risk? Findings from the PREDIMED study. *Am J Clin Nutr*. 2015; **101**: 440-448. PMID: 25733627
- 663) Cook NR, et al. Sodium Intake and All-Cause Mortality Over 20 Years in the Trials of Hypertension Prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2016; **68**: 1609-1617. PMID: 27712772
- 664) O'Donnell MJ, et al. Salt intake and cardiovascular disease: why are the data inconsistent? *Eur Heart J*. 2013; **34**: 1034-1040. PMID: 23257945
- 665) He FJ, et al. Errors in estimating usual sodium intake by the Kawasaki formula alter its relationship with mortality: implications for public health. *Int J Epidemiol*. 2018; **47**: 1784-1795. PMID: 30517688
- 666) Turnbull F, et al.; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens*. 2007; **25**: 951-958. PMID: 17414657 (Erratum in *J Hypertens*. 2007; **25**: 1524.)
- 667) Elliott WJ, et al. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007; **369**: 201-207. PMID: 17240286 (Erratum in *Lancet*. 2007; **369**: 1518.)
- 668) Mancia G, et al. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens*. 2006; **24**: 3-10. PMID: 16331092
- 669) Klingbeil AU, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med*. 2003; **115**: 41-46. PMID: 12867233
- 670) Lindholm LH, et al. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet*. 2005; **366**: 1545-1553. PMID: 16257341
- 671) Kuyper LM, et al. Atenolol vs nonatenolol  $\beta$ -blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2014; **30** Suppl: S47-S53. PMID: 24750981
- 672) Wiyongse CS, et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; CD002003. PMID: 28107561
- 673) Niu W, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials assessing the impact of beta-blockers on arterial stiffness, peripheral blood pressure and heart rate. *Int J Cardiol*. 2016; **218**: 109-117. PMID: 27232921
- 674) Khan N, et al. Re-examining the efficacy of beta-blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ*. 2006; **174**: 1737-1742. PMID: 16754904 (Erratum in *CMAJ*. 2007; **176**: 976.)
- 675) Uzu T, et al. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation*. 1999; **100**: 1635-1638. PMID: 10517735
- 676) PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001; **358**: 1033-1041. PMID: 11589932 (Erratum in *Lancet*. 2001; **358**: 1556, *Lancet*. 2002; **359**: 2120.)
- 677) National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. *Hypertension*. 1999; **34**: 1129-1133. PMID: 10567194
- 678) Kuwajima I, et al.; National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives (NICS-EH) Study Group. Tolerability and safety of a calcium channel blocker in comparison with a diuretic in the treatment of elderly patients with hypertension: secondary analysis of the NICS-EH. *Hypertens Res*. 2001; **24**: 475-480. PMID: 11675939
- 679) Matsuzaki M, et al.; Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens*. 2011; **29**: 1649-1659. PMID: 21610513
- 680) Zhang X, et al. Association of Thiazide-Type Diuretics With Glycemic Changes in Hypertensive Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016; **18**: 342-351. PMID: 26395424
- 681) Ohkubo T, et al.; J-HOME Study Group. Control of blood pressure as measured at home and office, and comparison with physicians' assessment of control among treated hypertensive patients in Japan: First Report of the Japan Home versus Office Blood Pressure Measurement Evaluation (J-HOME) study. *Hypertens Res*. 2004; **27**: 755-763. PMID: 15785011
- 682) Go AS, et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014; **129**: e28-e292. PMID: 24352519
- 683) Mori H, et al. Current status of antihypertensive prescription and associated blood pressure control in Japan. *Hypertens Res*. 2006; **29**: 143-151. PMID: 16755149
- 684) Wald DS, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. 2009; **122**: 290-300. PMID: 19272490
- 685) Mahmud A, et al. Low-dose quadruple antihypertensive combination: more efficacious than individual agents—a preliminary report. *Hypertension*. 2007; **49**: 272-275. PMID: 17178976
- 686) James PA, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014; **311**: 507-520. PMID: 24352797 (Erratum in *JAMA*. 2014; **311**: 1809.)
- 687) Law MR, et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003; **326**: 1427. PMID: 12829555
- 688) Hermida RC, et al. Effects of time of day of treatment on ambulatory blood pressure pattern of patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2005; **46**: 1053-1059. PMID: 16087787
- 689) Hermida RC, et al. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; **34**: 1270-1276. PMID: 21617110
- 690) Roush GC, et al. Evening dosing of antihypertensive therapy to reduce cardiovascular events: a third type of evidence based on a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014; **16**: 561-568. PMID: 25039609
- 691) Julius S, et al.; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004; **363**: 2022-2031. PMID: 15207952
- 692) Elliott WJ. Drug interactions and drugs that affect blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006; **8**: 731-737. PMID: 17028488
- 693) Sega R, et al. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. *J Hypertens*. 1998; **16**: 1585-1592.

- PMID: 9856358
- 694) Sugiyama T, et al. Remission of hypertension: retrospective observations over a period of 20 years. *Hypertens Res.* 1998; **21**: 103-108. PMID: 9661806
  - 695) Garjón J, et al. First-line combination therapy versus first-line monotherapy for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017: CD010316. PMID: 28084624
  - 696) Dahlöf B, et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; **366**: 895-906. PMID: 16154016 (Republished in *Curr Hypertens Rep.* 2006; **8**: 229-231. PMID: 17147921)
  - 697) Dahlöf B, et al.; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002; **359**: 995-1003. PMID: 11937178
  - 698) Brenner BM, et al.; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001; **345**: 861-869. PMID: 11565518
  - 699) Fujita T, et al.; Cilnidipine versus Amlodipine Randomised Trial for Evaluation in Renal Disease(CARTER) Study Investigators. Antiproteinuric effect of the calcium channel blocker cilnidipine added to renin-angiotensin inhibition in hypertensive patients with chronic renal disease. *Kidney Int.* 2007; **72**: 1543-1549. PMID: 17943080
  - 700) Hasebe N, et al.; NICE Combi Study Group. Controlled-release nifedipine and candesartan low-dose combination therapy in patients with essential hypertension: the NICE Combi (Nifedipine and Candesartan Combination) Study. *J Hypertens.* 2005; **23**: 445-453. PMID: 15662234
  - 701) Saito I, et al.; ADVANCE-Combi Study Group. Controlled release nifedipine and valsartan combination therapy in patients with essential hypertension: the adalat CR and valsartan cost-effectiveness combination (ADVANCE-combi) study. *Hypertens Res.* 2006; **29**: 789-796. PMID: 17283866
  - 702) Ogawa H, et al.; OlmeSartan and Calcium Antagonists Randomized (OSCAR) Study Group. Angiotensin II receptor blocker-based therapy in Japanese elderly, high-risk, hypertensive patients. *Am J Med.* 2012; **125**: 981-990. PMID: 22503610
  - 703) Patel A, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; **370**: 829-840. PMID: 17765963
  - 704) Ogihara T, et al.; COLM Investigators. Combinations of olmesartan and a calcium channel blocker or a diuretic in elderly hypertensive patients: a randomized, controlled trial. *J Hypertens.* 2014; **32**: 2054-2063. PMID: 24999799
  - 705) Bakris GL, et al.; GUARD (Gauging Albuminuria Reduction With Lotrel in Diabetic Patients With Hypertension) Study Investigators. Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria: results of the GUARD study. *Kidney Int.* 2008; **73**: 1303-1309. PMID: 18354383
  - 706) Cheng Y, et al. Renoprotective effects of renin-angiotensin system inhibitor combined with calcium channel blocker or diuretic in hypertensive patients: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016; **95**: e4167. PMID: 27428210
  - 707) Agarwal R, et al. Blood pressure response with fixed-dose combination therapy: comparing hydrochlorothiazide with amlodipine through individual-level meta-analysis. *J Hypertens.* 2013; **31**: 1692-1701. PMID: 23697963
  - 708) Zanchetti A, et al.; European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation.* 2002; **106**: 2422-2427. PMID: 12417537
  - 709) Rimoldi SF, et al. Efficacy and safety of calcium channel blocker/diuretics combination therapy in hypertensive patients: a meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2015; **17**: 193-199. PMID: 25556777
  - 710) Pepine CJ, et al.; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; **290**: 2805-2816. PMID: 14657064
  - 711) Kunz R, et al. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med.* 2008; **148**: 30-48. PMID: 17984482
  - 712) Palmer SC, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet.* 2015; **385**: 2047-2056. PMID: 26009228
  - 713) The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008; **358**: 1547-1559. PMID: 18378520
  - 714) Mann JF, et al.; ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2008; **372**: 547-553. PMID: 18707986
  - 715) Kizilirmak P, et al. The efficacy and safety of triple vs dual combination of angiotensin II receptor blocker and calcium channel blocker and diuretic: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013; **15**: 193-200. PMID: 23458592
  - 716) 日本循環器学会, 日本心不全学会. 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版). [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017\\_tsutsui\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_tsutsui_h.pdf)
  - 717) Yancy CW, et al.; American College of Cardiology Foundation. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013; **62**: e147-e239. PMID: 23747642
  - 718) Gupta AK, et al. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension.* 2010; **55**: 399-407. PMID: 20026768
  - 719) Mallat SG, et al. Free versus Fixed Combination Antihypertensive Therapy for Essential Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016; **11**: e0161285. PMID: 27548060
  - 720) Zamponi GW, et al. The Physiology, Pathology, and Pharmacology of Voltage-Gated Calcium Channels and Their Future Therapeutic Potential. *Pharmacol Rev.* 2015; **67**: 821-870. PMID: 26362469
  - 721) Furberg CD, et al. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation.* 1995; **92**: 1326-1331. PMID: 7648682
  - 722) Conlin PR, et al. Use of calcium channel blockers in hypertension. *Adv Intern Med.* 1998; **43**: 533-562. PMID: 9506192
  - 723) Terpstra WF, et al. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients: the ELVERA trial. *J Hypertens.* 2001; **19**: 303-309. PMID: 11212974
  - 724) Sipahi I, et al. Effects of normal, pre-hypertensive, and hypertensive blood pressure levels on progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2006; **48**: 833-838. PMID: 16904557
  - 725) Williams B, et al.; CAFE Investigators. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and



- clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006; **113**: 1213-1225. PMID: 16476843
- 726) ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002; **288**: 2981-2997. PMID: 12479763 (Erratum in *JAMA*. 2004; **291**: 2196, *JAMA*. 2003; **289**: 178.)
- 727) Hayashi K, et al. T-type Ca channel blockade as a determinant of kidney protection. *Keio J Med*. 2010; **59**: 84-95. PMID: 20881449
- 728) Das A, et al. Effects of Cilnidipine on Heart Rate and Uric Acid Metabolism in Patients With Essential Hypertension. *Cardiol Res*. 2016; **7**: 167-172. PMID: 28197287
- 729) Ando K, et al. Comparison of the antialbuminuric effects of L-/N-type and L-type calcium channel blockers in hypertensive patients with diabetes and microalbuminuria: the study of assessment for kidney function by urinary microalbumin in randomized (SAKURA) trial. *Int J Med Sci*. 2013; **10**: 1209-1216. PMID: 23935398
- 730) Zhou SF. Drugs behave as substrates, inhibitors and inducers of human cytochrome P450 3A4. *Curr Drug Metab*. 2008; **9**: 310-322. PMID: 18473749
- 731) Wu L, et al. Roles of angiotensin II type 2 receptor stimulation associated with selective angiotensin II type 1 receptor blockade with valsartan in the improvement of inflammation-induced vascular injury. *Circulation*. 2001; **104**: 2716-2721. PMID: 11723025
- 732) Te Riet L, et al. Hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system alterations. *Circ Res*. 2015; **116**: 960-975. PMID: 25767283
- 733) Xue H, et al. First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015: CD008170. PMID: 25577154
- 734) Akioyamen L, et al. Cardiovascular and cerebrovascular outcomes of long-term angiotensin receptor blockade: meta-analyses of trials in essential hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2016; **10**: 55-69.e1. PMID: 26684588
- 735) Choi HK, et al. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ*. 2012; **344**: d8190. PMID: 22240117
- 736) 高血圧・CVD. 日本腎臓学会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018. 東京医学社 ; 2018. p.20-32.
- 737) Li EC, et al. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors versus angiotensin receptor blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014: CD009096. PMID: 25148386
- 738) Cheng J, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2014; **174**: 773-785. PMID: 24687000
- 739) Xie X, et al. Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Kidney Dis*. 2016; **67**: 728-741. PMID: 26597926
- 740) McDowell SE, et al. Systematic review and meta-analysis of ethnic differences in risks of adverse reactions to drugs used in cardiovascular medicine. *BMJ*. 2006; **332**: 1177-1181. PMID: 16679330
- 741) Caldeira D, 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. PMID: 22786934
- 742) Brown NJ, et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. *Hypertension*. 2009; **54**: 516-523. PMID: 19581505
- 743) Kushihiro T, et al. Aliskiren, a novel oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and placebo-like tolerability in Japanese patients with hypertension. *Hypertens Res*. 2006; **29**: 997-1005. PMID: 17378372
- 744) Kushihiro T, et al. Long-term safety, tolerability, and antihypertensive efficacy of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, in Japanese patients with hypertension. *Hypertens Res*. 2009; **32**: 169-175. PMID: 19262478
- 745) Musini VM, et al. Blood pressure lowering efficacy of renin inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017: CD007066. PMID: 28379619
- 746) Uzu T, et al.; Shiga Committee for Preventing Diabetic Nephropathy. Comparative Effects of Direct Renin Inhibitor and Angiotensin Receptor Blocker on Albuminuria in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes. A Randomized Controlled Trial. *PLoS One*. 2016; **11**: e0164936. PMID: 28033332
- 747) Parving HH, et al.; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2008; **358**: 2433-2446. PMID: 18525041
- 748) Parving HH, et al.; ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012; **367**: 2204-2213. PMID: 23121378
- 749) Rahman M, et al.; ALLHAT Collaborative Research Group. Long-term renal and cardiovascular outcomes in Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) participants by baseline estimated GFR. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; **7**: 989-1002. PMID: 22490878
- 750) Olde Engberink RH, et al. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2015; **65**: 1033-1040. PMID: 25733241
- 751) Chen P, et al. Cardioprotective Effect of Thiazide-Like Diuretics: A Meta-Analysis. *Am J Hypertens*. 2015; **28**: 1453-1463. PMID: 25926533
- 752) Sciarretta S, et al. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med*. 2011; **171**: 384-394. PMID: 21059964
- 753) Jamerson K, et al.; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008; **359**: 2417-2428. PMID: 19052124
- 754) Bakris GL, et al.; ACCOMPLISH Trial investigators. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; **375**: 1173-1181. PMID: 20170948
- 755) Weber MA, et al.; ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2010; **56**: 77-85. PMID: 20620720
- 756) Musini VM, et al. Blood pressure-lowering efficacy of monotherapy with thiazide diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014: CD003824. PMID: 24869750
- 757) Glover M, et al. Thiazide-induced hyponatraemia: epidemiology and clues to pathogenesis. *Cardiovasc Ther*. 2012; **30**: e219-e226. PMID: 21884020
- 758) Olsson K, et al. Epidemiology and characteristics of hyponatremia in the emergency department. *Eur J Intern Med*. 2013; **24**: 110-116. PMID: 23176963
- 759) Malha L, et al. Loop Diuretics in the Treatment of Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2016; **18**: 27. PMID: 26951244
- 760) Ware JS, et al. Phenotypic and pharmacogenetic evaluation of patients with thiazide-induced hyponatremia. *J Clin Invest*. 2017; **127**: 3367-3374. PMID: 28783044
- 761) Franse LV, et al. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly



- Program. *Hypertension*. 2000; **35**: 1025-1030. PMID: 10818057
- 762) Alderman MH, et al.; Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group. Clinical significance of incident hypokalemia and hyperkalemia in treated hypertensive patients in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Hypertension*. 2012; **59**: 926-933. PMID: 22431578
- 763) Krogager ML, et al. Short-term mortality risk of serum potassium levels in hypertension: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Eur Heart J*. 2017; **38**: 104-112. PMID: 28158516
- 764) Tikkanen I, et al.; EMPA-REG BP Investigators. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care*. 2015; **38**: 420-428. PMID: 25271206
- 765) Wong GW, et al. Blood pressure lowering efficacy of nonselective beta-blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; CD007452. PMID: 24585007
- 766) Wong GW, et al. Blood pressure lowering efficacy of beta-1 selective beta blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; CD007451. PMID: 26961574
- 767) Wong GW, et al. Blood pressure lowering efficacy of dual alpha and beta blockers for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; CD007449. PMID: 26306578
- 768) 日本循環器学会, 日本心不全学会. 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版). 2018. p.36-37.
- 769) Messerli FH, et al. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA*. 1998; **279**: 1903-1907. PMID: 9634263
- 770) Gress TW, et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med*. 2000; **342**: 905-912. PMID: 10738048
- 771) Manrique C, et al. Thiazide diuretics alone or with beta-blockers impair glucose metabolism in hypertensive patients with abdominal obesity. *Hypertension*. 2010; **55**: 15-17. PMID: 19917873
- 772) Bakris GL, et al.; GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; **292**: 2227-2236. PMID: 15536109
- 773) Torp-Pedersen C, et al.; COMET investigators. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart*. 2007; **93**: 968-973. PMID: 17237130
- 774) Karachalios GN, et al. Withdrawal syndrome following cessation of antihypertensive drug therapy. *Int J Clin Pract*. 2005; **59**: 562-570. PMID: 15857353
- 775) Kario K, et al.; Japan Morning Surge-1 (JMS-1) Study Group. An alpha-adrenergic blocker titrated by self-measured blood pressure recordings lowered blood pressure and microalbuminuria in patients with morning hypertension: the Japan Morning Surge-1 Study. *J Hypertens*. 2008; **26**: 1257-1265. PMID: 18475166
- 776) Zhao D, et al. A meta-analysis of add-on use of spironolactone in patients with resistant hypertension. *Int J Cardiol*. 2017; **233**: 113-117. PMID: 28089457
- 777) Liu L, et al. Addition of spironolactone in patients with resistant hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Hypertens*. 2017; **39**: 257-263. PMID: 28448185
- 778) Catena C, et al. Mineralocorticoid antagonists treatment versus surgery in primary aldosteronism. *Horm Metab Res*. 2010; **42**: 440-445. PMID: 20119883
- 779) Ezekowitz JA, et al. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials. *Eur Heart J*. 2009; **30**: 469-477. PMID: 19066207
- 780) Hu LJ, et al. Additional use of an aldosterone antagonist in patients with mild to moderate chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; **75**: 1202-1212. PMID: 23088367
- 781) Zannad F, et al.; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011; **364**: 11-21. PMID: 21073363
- 782) Yano Y, et al. Efficacy of eplerenone added to renin-angiotensin blockade in elderly hypertensive patients: the Jichi-Eplerenone Treatment (JET) study. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2011; **12**: 340-347. PMID: 21393354
- 783) Ando K, et al.; EVALUATE Study Group. Anti-albuminuric effect of the aldosterone blocker eplerenone in non-diabetic hypertensive patients with albuminuria: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; **2**: 944-953. PMID: 25466242 (Erratum in *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; **3**: e3.)
- 784) Thomopoulos C, et al. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs—overview and meta-analyses. *J Hypertens*. 2015; **33**: 195-211. PMID: 25485720
- 785) Denolle T, et al. Management of resistant hypertension: expert consensus statement from the French Society of Hypertension, an affiliate of the French Society of Cardiology. *J Hum Hypertens*. 2016; **30**: 657-663. PMID: 26818804
- 786) Eirin A, et al. Emerging concepts for patients with treatment-resistant hypertension. *Trends Cardiovasc Med*. 2016; **26**: 700-706. PMID: 27381561
- 787) Mah GT, et al. Methyldopa for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; CD003893. PMID: 19821316
- 788) Hoeltzenbein M, et al. Pregnancy Outcome After First Trimester Use of Methyldopa: A Prospective Cohort Study. *Hypertension*. 2017; **70**: 201-208. PMID: 28533329
- 789) Hirota T, et al. Alpha-2 agonists for attention-deficit/hyperactivity disorder in youth: a systematic review and meta-analysis of monotherapy and add-on trials to stimulant therapy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2014; **53**: 153-173. PMID: 24472251
- 790) Calhoun DA, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008; **51**: 1403-1419. PMID: 18391085
- 791) Moser M, et al. Clinical practice. Resistant or difficult-to-control hypertension. *N Engl J Med*. 2006; **355**: 385-392. PMID: 16870917
- 792) Armario P, et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Refractory Hypertension. *J Am Heart Assoc*. 2017; **6**: e007365. PMID: 29217663
- 793) Cao G, et al. Prevalence, clinical characteristics and echocardiography parameters of non-resistant, resistant and refractory hypertension in Chinese. *Postgrad Med*. 2017; **129**: 187-192. PMID: 27960613
- 794) Calhoun DA, et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension*. 2014; **63**: 451-458. PMID: 24324035
- 795) Cuspidi C, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens*. 2001; **19**: 2063-2070. PMID: 11677373
- 796) Kaplan NM, et al. Treatment of hypertension: drug therapy. In: Kaplan's Clinical Hypertension, 10th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p.192-273.
- 797) Achelrod D, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. *Am J Hypertens*. 2015; **28**: 355-361. PMID: 25156625
- 798) de la Sierra A, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011; **57**: 898-902. PMID: 21444835
- 799) Bunker J, et al. How common is true resistant hypertension? *J Hum Hypertens*. 2011; **25**: 137-140. PMID: 21124342

- 800) Pedrosa RP, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011; **58**: 811-817. PMID: 21968750
- 801) Ono A, et al. Factors relating to inadequate control of blood pressure in hypertensive outpatients. *Hypertens Res*. 2003; **26**: 219-224. PMID: 12675277
- 802) Milman T, et al. Clinical inertia in the pharmacological management of hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; **97**: e11121. PMID: 29924011
- 803) Salles GF, et al. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension. *Arch Intern Med*. 2008; **168**: 2340-2346. PMID: 19029499
- 804) Berra E, et al. Evaluation of Adherence Should Become an Integral Part of Assessment of Patients With Apparently Treatment-Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2016; **68**: 297-306. PMID: 27296995
- 805) Pimenta E, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension*. 2009; **54**: 475-481. PMID: 19620517
- 806) Hermida RC, et al. Effects of time of antihypertensive treatment on ambulatory blood pressure and clinical characteristics of subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2010; **23**: 432-439. PMID: 20044740
- 807) Williams B, et al.; British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, cross-over trial. *Lancet*. 2015; **386**: 2059-2068. PMID: 26414968
- 808) Krum H, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009; **373**: 1275-1281. PMID: 19332353
- 809) Esler MD, et al.; Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; **376**: 1903-1909. PMID: 21093036
- 810) Azizi M, et al.; Renal Denervation for Hypertension (DENERHTN) investigators. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; **385**: 1957-1965. PMID: 25631070
- 811) Bhatt DL, et al.; SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014; **370**: 1393-1401. PMID: 24678939
- 812) Kario K, et al.; SYMPPLICITY HTN-Japan Investigators. SYMPPLICITY HTN-Japan - First Randomized Controlled Trial of Catheter-Based Renal Denervation in Asian Patients - . *Circ J*. 2015; **79**: 1222-1229. PMID: 25912693
- 813) Kandzari DE, et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPPLICITY HTN-3 trial. *Eur Heart J*. 2015; **36**: 219-227. PMID: 25400162
- 814) Sakakura K, et al. Anatomic assessment of sympathetic periaortic renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol*. 2014; **64**: 635-643. PMID: 25125292
- 815) Townsend RR, et al.; SPYRAL HTN-OFF MED trial investigators. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017; **390**: 2160-2170. PMID: 28859944
- 816) Azizi M, et al.; RADIANCE-HTN Investigators. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2018; **391**: 2335-2345. PMID: 29803590 (Erratum in *Lancet*. 2018; **392**: 820.)
- 817) Kandzari DE, et al.; SPYRAL HTN-ON MED Trial Investigators. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018; **391**: 2346-2355. PMID: 29803589
- 818) Gaddam KK, et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med*. 2008; **168**: 1159-1164. PMID: 18541823
- 819) Nishizaka MK, et al. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2003; **16**: 925-930. PMID: 14573330
- 820) Chapman N, et al.; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2007; **49**: 839-845. PMID: 17309946
- 821) Oxlund CS, et al. Low dose spironolactone reduces blood pressure in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: a double blind randomized clinical trial. *J Hypertens*. 2013; **31**: 2094-2102. PMID: 24107738
- 822) Abolghasmi R, et al. Efficacy of low dose spironolactone in chronic kidney disease with resistant hypertension. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011; **22**: 75-78. PMID: 21196617
- 823) Vlachavik J, et al. The effect of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension in relation to baseline blood pressure and secondary causes of hypertension. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2013; **157**: 50-55. PMID: 23128822
- 824) Kishi T, et al. Carvedilol and Bisoprolol as Initial Therapy for Adult Hypertension without Compelling Indications (Systematic Review). *Hypertens Res*. (in press)
- 825) McPhillips JJ, et al. Effects of carvedilol on blood pressure in patients with mild to moderate hypertension. A dose response study. *Drugs*. 1988; **36** Suppl: 82-91. PMID: 2908306
- 826) Weber MA, et al. Efficacy of a once-daily formulation of carvedilol for the treatment of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006; **8**: 840-849. PMID: 17170609 (Erratum in *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007; **9**: 154.)
- 827) Broekman CP, et al. Bisoprolol and hypertension: effects on sexual functioning in men. *J Sex Marital Ther*. 1992; **18**: 325-331. PMID: 1291703
- 828) Davidov ME, et al. Bisoprolol, a once-a-day beta-blocking agent for patients with mild to moderate hypertension. *Clin Cardiol*. 1994; **17**: 263-268. PMID: 8004841
- 829) Frishman WH, et al. First-line therapy option with low-dose bisoprolol fumarate and low-dose hydrochlorothiazide in patients with stage I and stage II systemic hypertension. *J Clin Pharmacol*. 1995; **35**: 182-188. PMID: 7751430
- 830) Deary AJ, et al. Double-blind, placebo-controlled crossover comparison of five classes of antihypertensive drugs. *J Hypertens*. 2002; **20**: 771-777. PMID: 11910315
- 831) Deary AJ, et al. Influence of drugs and gender on the arterial pulse wave and natriuretic peptide secretion in untreated patients with essential hypertension. *Clin Sci (Lond)*. 2002; **103**: 493-499. PMID: 12401122
- 832) Asmar RG, et al. Effect of bisoprolol on blood pressure and arterial hemodynamics in systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1991; **68**: 61-64. PMID: 1676238
- 833) Potter JF, et al. Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurol*. 2009; **8**: 48-56. PMID: 19058760
- 834) Qureshi AI, et al. Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *Am J Emerg Med*. 2007; **25**: 32-38. PMID: 17157679
- 835) Immink RV, et al. Impaired cerebral autoregulation in patients

- with malignant hypertension. *Circulation*. 2004; **110**: 2241-2245. PMID: 15466625
- 836) Bath P, et al.; International Society of Hypertension Writing Group. International Society of Hypertension (ISH): statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J Hypertens*. 2003; **21**: 665-672. PMID: 12658006
- 837) Osaki Y, et al. Post-stroke hypertension correlates with neurologic recovery in patients with acute ischemic stroke. *Hypertens Res*. 1998; **21**: 169-173. PMID: 9786600
- 838) 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会. 脳卒中治療ガイドライン 2015〔追補 2017〕. [http://www.jsts.gr.jp/img/guide-line2015\\_tuiho2017.pdf](http://www.jsts.gr.jp/img/guide-line2015_tuiho2017.pdf)
- 839) Powers WJ, et al.; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018; **49**: e46-e110. PMID: 29367334 (Erratum in *Stroke*. 2018; **49**: e138, *Stroke*. 2018; **49**: e233-e234.
- 840) Yong M, et al. Long-term outcome as function of blood pressure in acute ischemic stroke and effects of thrombolysis. *Cerebrovasc Dis*. 2007; **24**: 349-354. PMID: 17690547
- 841) Tomii Y, et al. Effects of hyperacute blood pressure and heart rate on stroke outcomes after intravenous tissue plasminogen activator. *J Hypertens*. 2011; **29**: 1980-1987. PMID: 21826020
- 842) Endo K, et al. Impact of early blood pressure variability on stroke outcomes after thrombolysis: the SAMURAI rt-PA Registry. *Stroke*. 2013; **44**: 816-818. PMID: 23329210
- 843) Robinson TG, et al.; COSSACS Investigators. Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): a prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol*. 2010; **9**: 767-775. PMID: 20621562
- 844) Tomii Y, et al. Effects of 24-hour blood pressure and heart rate recorded with ambulatory blood pressure monitoring on recovery from acute ischemic stroke. *Stroke*. 2011; **42**: 3511-3517. PMID: 21960578
- 845) Ishitsuka K, et al.; FSR Investigators. High blood pressure after acute ischemic stroke is associated with poor clinical outcomes: Fukuoka Stroke Registry. *Hypertension*. 2014; **63**: 54-60. PMID: 24126175
- 846) Schrader J, et al.; Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke*. 2003; **34**: 1699-1703. PMID: 12817109
- 847) Sandset EC, et al.; SCAST Study Group. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet*. 2011; **377**: 741-750. PMID: 21316752
- 848) Bath PM, et al.; PROFESS Study Group. Effect of telmisartan on functional outcome, recurrence, and blood pressure in patients with acute mild ischemic stroke: a PROFESS subgroup analysis. *Stroke*. 2009; **40**: 3541-3546. PMID: 19797187
- 849) He J, et al.; CATIS Investigators. Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke: the CATIS randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; **311**: 479-489. PMID: 24240777
- 850) Xu T, et al.; CATIS investigators. Blood pressure reduction in acute ischemic stroke according to time to treatment: a subgroup analysis of the China Antihypertensive Trial in Acute Ischemic Stroke trial. *J Hypertens*. 2017; **35**: 1244-1251. PMID: 28169880
- 851) Geeganage CM, et al. The effect of transdermal glyceryl trinitrate on 24 h ambulatory blood pressure in acute/subacute stroke. *Int J Stroke*. 2011; **6**: 290-294. PMID: 21609410
- 852) Eveson DJ, et al. Lisinopril for the treatment of hypertension within the first 24 hours of acute ischemic stroke and follow-up. *Am J Hypertens*. 2007; **20**: 270-277. PMID: 17324738
- 853) Geeganage C, et al. Vasoactive drugs for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010: CD002839. PMID: 20614431
- 854) Nakamura T, et al. Renin-angiotensin system blockade safely reduces blood pressure in patients with minor ischemic stroke during the acute phase. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010; **19**: 435-440. PMID: 20702114
- 855) Beer C, et al. A randomized placebo controlled trial of early treatment of acute ischemic stroke with atorvastatin and irbesartan. *Int J Stroke*. 2012; **7**: 104-111. PMID: 22044557
- 856) Feldstein CA. Early treatment of hypertension in acute ischemic and intracerebral hemorrhagic stroke: progress achieved, challenges, and perspectives. *J Am Soc Hypertens*. 2014; **8**: 192-202. PMID: 24220549
- 857) Lee M, et al. Effect of Blood Pressure Lowering in Early Ischemic Stroke: Meta-Analysis. *Stroke*. 2015; **46**: 1883-1889. PMID: 26022636
- 858) Bath PM, et al. Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014: CD000039. PMID: 25353321
- 859) Manning LS, et al. Prognostic Significance of Short-Term Blood Pressure Variability in Acute Stroke: Systematic Review. *Stroke*. 2015; **46**: 2482-2490. PMID: 26243226
- 860) Fukuda K, et al.; FSR Investigators. Day-by-Day Blood Pressure Variability and Functional Outcome After Acute Ischemic Stroke: Fukuoka Stroke Registry. *Stroke*. 2015; **46**: 1832-1839. PMID: 26069262
- 861) Manning LS, et al. Short-term blood pressure variability in acute stroke: post hoc analysis of the controlling hypertension and hypotension immediately post stroke and continue or stop post-stroke antihypertensives collaborative study trials. *Stroke*. 2015; **46**: 1518-1524. PMID: 25908462
- 862) Anderson CS, et al.; INTERACT2 Investigators. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2013; **368**: 2355-2365. PMID: 23713578
- 863) Arima H, et al.; INTERACT2 Investigators. Optimal achieved blood pressure in acute intracerebral hemorrhage: INTERACT2. *Neurology*. 2015; **84**: 464-471. PMID: 25552575
- 864) Qureshi AI, et al.; ATACH-2 Trial Investigators and the Neurological Emergency Treatment Trials Network. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. *N Engl J Med*. 2016; **375**: 1033-1043. PMID: 27276234
- 865) Toyoda K, et al.; ATACH-2 Trial Investigators. Clinical Outcomes Depending on Acute Blood Pressure After Cerebral Hemorrhage. *Ann Neurol*. 2019; **85**: 105-113. PMID: 30421455
- 866) Lattanzi S, et al. How Should We Lower Blood Pressure after Cerebral Hemorrhage? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2017; **43**: 207-213. PMID: 28241129
- 867) Boulouis G, et al. Intensive blood pressure lowering in patients with acute intracerebral haemorrhage: clinical outcomes and haemorrhage expansion. Systematic review and meta-analysis of randomised trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017; **88**: 339-345. PMID: 28214798
- 868) Butcher KS, et al.; ICH ADAPT Investigators. The Intracerebral Hemorrhage Acutely Decreasing Arterial Pressure Trial. *Stroke*. 2013; **44**: 620-626. PMID: 23391776
- 869) Koga M, et al.; Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study Investigators. Nationwide survey of antihypertensive treatment for acute intracerebral hemorrhage in Japan. *Hypertens Res*. 2009; **32**: 759-764. PMID: 19557007
- 870) Koga M, et al.; Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement Study Investigators. Systolic blood pressure lowering to 160 mmHg or less using nicardipine in acute intracerebral hemorrhage: a prospective, multicenter, observational study (the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement-Intracerebral Hemor-



- rhage study). *J Hypertens*. 2012; **30**: 2357-2364. PMID: 22990355
- 871) Sakamoto Y, et al.; SAMURAI Study Investigators. Systolic blood pressure after intravenous antihypertensive treatment and clinical outcomes in hyperacute intracerebral hemorrhage: the stroke acute management with urgent risk-factor assessment and improvement-intracerebral hemorrhage study. *Stroke*. 2013; **44**: 1846-1851. PMID: 23704107
- 872) Wang X, et al. Rapid Blood Pressure Lowering According to Recovery at Different Time Intervals after Acute Intracerebral Hemorrhage: Pooled Analysis of the INTERACT Studies. *Cerebrovasc Dis*. 2015; **39**: 242-248. PMID: 25823544
- 873) Chan E, et al.; INTERACT Investigators. Early Blood Pressure Lowering Does Not Reduce Growth of Intraventricular Hemorrhage following Acute Intracerebral Hemorrhage: Results of the INTERACT Studies. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2016; **6**: 71-75. PMID: 27603933
- 874) Tanaka E, et al. Blood pressure variability on antihypertensive therapy in acute intracerebral hemorrhage: the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement-intracerebral hemorrhage study. *Stroke*. 2014; **45**: 2275-2279. PMID: 24968929
- 875) Wang H, et al. Effects of early blood pressure lowering on early and long-term outcomes after acute stroke: an updated meta-analysis. *PLoS One*. 2014; **9**: e97917. PMID: 24853087
- 876) Manning L, et al.; INTERACT2 investigators. Blood pressure variability and outcome after acute intracerebral haemorrhage: a post-hoc analysis of INTERACT2, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2014; **13**: 364-373. PMID: 24530176
- 877) Kuramatsu JB, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2015; **313**: 824-836. PMID: 25710659
- 878) Hemphill JC, et al.; American Heart Association Stroke Council. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015; **46**: 2032-2060. PMID: 26022637
- 879) Connolly ES, et al.; American Heart Association Stroke Council. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012; **43**: 1711-1737. PMID: 22556195
- 880) Tanno Y, et al. Rebleeding from ruptured intracranial aneurysms in North Eastern Province of Japan. A cooperative study. *J Neurol Sci*. 2007; **258**: 11-16. PMID: 17512010
- 881) Varelas PN, et al. Nicardipine infusion for blood pressure control in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2010; **13**: 190-198. PMID: 20535586
- 882) Woloszyn AV, et al. Retrospective evaluation of nicardipine versus labetalol for blood pressure control in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2012; **16**: 376-380. PMID: 22528277
- 883) Broderick J, et al.; American Heart Association. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007; **38**: 2001-2023. PMID: 17478736
- 884) Kuroda K, et al. Changes in cerebral blood flow accompanied with reduction of blood pressure treatment in patients with hypertensive intracerebral hemorrhages. *Neurol Res*. 1997; **19**: 169-173. PMID: 9175147
- 885) Irie K, et al. The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke*. 1993; **24**: 1844-1849. PMID: 8248966
- 886) Ovbiagele B, et al.; PROFESS Investigators. Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. *JAMA*. 2011; **306**: 2137-2144. PMID: 22089721
- 887) Ovbiagele B. Low-normal systolic blood pressure and secondary stroke risk. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013; **22**: 633-638. PMID: 22244715
- 888) Rodgers A, et al.; The United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. *BMJ*. 1996; **313**: 147. PMID: 8688776
- 889) The Dutch TIA Trial Study Group. Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischemic attack or nondisabling ischemic stroke. *Stroke*. 1993; **24**: 543-548. PMID: 8465360
- 890) PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)*. 1995; **108**: 710-717. PMID: 8575241
- 891) Eriksson S, et al. Atenolol in Secondary Prevention after Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1995; **5**: 21-25.
- 892) Yusuf S, et al.; Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000; **342**: 145-153. PMID: 10639539 (Erratum in *N Engl J Med*. 2000; **342**: 1376, *N Engl J Med*. 2000; **342**: 748.)
- 893) Schrader J, et al.; MOSES Study Group. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*. 2005; **36**: 1218-1226. PMID: 15879332
- 894) Rashid P, et al. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke*. 2003; **34**: 2741-2748. PMID: 14576382
- 895) Arima H, et al. PROGRESS: Prevention of Recurrent Stroke. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011; **13**: 693-702. PMID: 21896153
- 896) Gueyffier F, et al.; The INDANA (INDividual Data ANalysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. *Stroke*. 1997; **28**: 2557-2562. PMID: 9412649
- 897) Lakhani SE, et al. Blood pressure lowering treatment for preventing stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Int Arch Med*. 2009; **2**: 30. PMID: 19843330
- 898) Katsanos AH, et al. Blood Pressure Reduction and Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review and Metaregression Analysis of Randomized Clinical Trials. *Hypertension*. 2017; **69**: 171-179. PMID: 27802419
- 899) Arima H, et al.; PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens*. 2006; **24**: 1201-1208. PMID: 16685221
- 900) Rothwell PM, et al.; Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. *Stroke*. 2003; **34**: 2583-2590. PMID: 14593126
- 901) Turan TN, et al.; Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Trial Investigators. Relationship between blood pressure and stroke recurrence in patients with intracranial arterial stenosis. *Circulation*. 2007; **115**: 2969-2975. PMID: 17515467
- 902) Yamauchi H, et al. Impaired perfusion modifies the relationship between blood pressure and stroke risk in major cerebral artery disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; **84**: 1226-1232. PMID: 23933741 (Erratum in *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; **85**: 118.)
- 903) Uchiyama S, et al. Benefit of cilostazol in patients with high risk of bleeding: subanalysis of cilostazol stroke prevention study 2. *Cerebrovasc Dis*. 2014; **37**: 296-303. PMID: 24820203
- 904) Gong X, et al. Assessment of dynamic cerebral autoregulation in



- patients with basilar artery stenosis. *PLoS One*. 2013; **8**: e77802. PMID: 24124620
- 905) Derdeyn CP, et al. Variability of cerebral blood volume and oxygen extraction: stages of cerebral haemodynamic impairment revisited. *Brain*. 2002; **125**: 595-607. PMID: 11872616
  - 906) Arakawa S, et al. Blood pressure control and recurrence of hypertensive brain hemorrhage. *Stroke*. 1998; **29**: 1806-1809. PMID: 9731599
  - 907) Passero S, et al. Recurrence of bleeding in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1995; **26**: 1189-1192. PMID: 7604411
  - 908) Bae H, et al. Recurrence of bleeding in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 1999; **9**: 102-108. PMID: 9973653
  - 909) Biffi A, et al. Association Between Blood Pressure Control and Risk of Recurrent Intracerebral Hemorrhage. *JAMA*. 2015; **314**: 904-912. PMID: 26325559
  - 910) Chapman N, et al.; Writing Committee for the PROGRESS Collaborative Group. Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on the risk of recurrent stroke according to stroke subtype and medical history: the PROGRESS Trial. *Stroke*. 2004; **35**: 116-121. PMID: 14671247
  - 911) Arima H, et al.; PROGRESS Collaborative Group. Effects of perindopril-based lowering of blood pressure on intracerebral hemorrhage related to amyloid angiopathy: the PROGRESS trial. *Stroke*. 2010; **41**: 394-396. PMID: 20044530
  - 912) Hypertension-Stroke Cooperative Study Group. Effect of antihypertensive treatment on stroke recurrence. *JAMA*. 1974; **229**: 409-418. PMID: 4599980
  - 913) De Lima LG, et al. Beta-blockers for preventing stroke recurrence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014: CD007890. PMID: 25317988
  - 914) Shinohara Y, et al. Effect of the Ca antagonist nilvadipine on stroke occurrence or recurrence and extension of asymptomatic cerebral infarction in hypertensive patients with or without history of stroke (PICA Study). 1. Design and results at enrollment. *Cerebrovasc Dis*. 2007; **24**: 202-209. PMID: 17596689
  - 915) Fukuda H, et al. Differences between treated and untreated hypertensive subjects in the extent of periventricular hyperintensities observed on brain MRI. *Stroke*. 1995; **26**: 1593-1597. PMID: 7660404
  - 916) Chobanian AV, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; **289**: 2560-2572. PMID: 12748199 (Erratum in *JAMA*. 2003; **290**: 197.)
  - 917) Kinoshita T, et al. Assessment of lacunar hemorrhage associated with hypertensive stroke by echo-planar gradient-echo T2\*-weighted MRI. *Stroke*. 2000; **31**: 1646-1650. PMID: 10884467
  - 918) Kato H, et al. Silent cerebral microbleeds on T2\*-weighted MRI: correlation with stroke subtype, stroke recurrence, and leukoariosis. *Stroke*. 2002; **33**: 1536-1540. PMID: 12052987
  - 919) Kobayashi S, et al. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke*. 1997; **28**: 1932-1939. PMID: 9341698
  - 920) Vermeer SE, et al.; Rotterdam Scan Study. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2003; **34**: 1126-1129. PMID: 12690219
  - 921) Vermeer SE, et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. 2003; **348**: 1215-1222. PMID: 12660385
  - 922) Cordonnier C, et al. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain*. 2007; **130**: 1988-2003. PMID: 17322562
  - 923) Sun J, et al. Different distribution patterns of cerebral microbleeds in acute ischemic stroke patients with and without hypertension. *Eur Neurol*. 2009; **62**: 298-303. PMID: 19729926
  - 924) Yakushiji Y, et al. Brain microbleeds and global cognitive function in adults without neurological disorder. *Stroke*. 2008; **39**: 3323-3328. PMID: 18688000
  - 925) Yakushiji Y, et al. Cerebrovascular disease: Lobar cerebral microbleeds signal early cognitive impairment. *Nat Rev Neurol*. 2016; **12**: 680-682. PMID: 27857119
  - 926) Bokura H, et al. Microbleeds are associated with subsequent hemorrhagic and ischemic stroke in healthy elderly individuals. *Stroke*. 2011; **42**: 1867-1871. PMID: 21597015
  - 927) Hasegawa Y, et al.; PROGRESS CT Substudy Investigators. Effects of perindopril-based blood pressure lowering and of patient characteristics on the progression of silent brain infarct: the Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) CT Substudy in Japan. *Hypertens Res*. 2004; **27**: 147-156. PMID: 15080373 (Erratum in *Hypertens Res*. 2004; **27**: 447.)
  - 928) Yamamoto Y, et al. Adverse effect of nighttime blood pressure on the outcome of lacunar infarct patients. *Stroke*. 1998; **29**: 570-576. PMID: 9506594
  - 929) Ponikowski P, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016; **37**: 2129-2200. PMID: 27206819 (Erratum in *Eur Heart J*. 2018; **39**: 860.)
  - 930) Yancy CW, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017; **136**: e137-e161. PMID: 28455343
  - 931) Rosendorff C, et al.; American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *Hypertension*. 2015; **65**: 1372-1407. PMID: 25828847 (Erratum in *Hypertension*. 2016; **68**: e61.)
  - 932) Levy D, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990; **322**: 1561-1566. PMID: 2139921
  - 933) Soliman EZ, et al.; SPRINT Research Study Group. Effect of Intensive Blood Pressure Lowering on Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Hypertension: SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Circulation*. 2017; **136**: 440-450. PMID: 28512184 (Erratum in *Circulation*. 2017; **136**: e136.)
  - 934) Verdecchia P, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation*. 1998; **97**: 48-54. PMID: 9443431
  - 935) Wachtell K, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE Study. *Circulation*. 2007; **116**: 700-705. PMID: 17664372
  - 936) Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003; **362**: 1527-1535. PMID: 14615107
  - 937) Ogiwara T, et al.; Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan Trial Group. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular

- risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. *Hypertension*. 2008; **51**: 393-398. PMID: 18172059
- 938) Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003; **362**: 782-788. PMID: 13678872
- 939) Lubsen J, et al.; ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens*. 2005; **23**: 641-648. PMID: 15716708
- 940) Pitt B, et al.; PREVENT Investigators. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation*. 2000; **102**: 1503-1510. PMID: 11004140
- 941) Nissen SE, et al.; CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; **292**: 2217-2225. PMID: 15536108
- 942) Kondo J, et al. Effects of low-dose angiotensin II receptor blocker candesartan on cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2003; **146**: E20. PMID: 14661009
- 943) Yui Y, et al.; Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B Study Group. Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIC-B) randomized trial. *Hypertens Res*. 2004; **27**: 181-191. PMID: 15080377
- 944) Montalescot G, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013; **34**: 2949-3003. PMID: 23996286 (Erratum in *Eur Heart J*. 2014; **35**: 2260-2261.)
- 945) Fihn SD, et al.; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012; **126**: e354-e471. PMID: 23166211 (Erratum in *Circulation*. 2014; **129**: e463.)
- 946) 日本循環器学会. 心筋梗塞二次予防に関するガイドライン(2011年改訂版). [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011\\_ogawah\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_ogawah_h.pdf)
- 947) Windecker S, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014; **35**: 2541-2619. PMID: 25173339
- 948) Bangalore S, et al. Blood pressure targets in patients with coronary artery disease: observations from traditional and Bayesian random effects meta-analysis of randomised trials. *Heart*. 2013; **99**: 601-613. PMID: 22914531
- 949) Thompson AM, et al. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *JAMA*. 2011; **305**: 913-922. PMID: 21364140 (Erratum in *JAMA*. 2011; **305**: 1862.)
- 950) Okamoto R, et al. Effects of lowering diastolic blood pressure to <80 mmHg on cardiovascular mortality and events in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res*. (in press)
- 951) Denardo SJ, et al. Coronary revascularization strategy and outcomes according to blood pressure (from the International Verapamil SR-Trandolapril Study [INVEST]). *Am J Cardiol*. 2010; **106**: 498-503. PMID: 20691307
- 952) Kai H, et al.; CREDO-Kyoto Investigators. Low DBP may not be an independent risk for cardiovascular death in revascularized coronary artery disease patients. *J Hypertens*. 2011; **29**: 1889-1896. PMID: 21857536
- 953) Kai H, et al.; CREDO-Kyoto Investigators. Impact of Low Diastolic Blood Pressure on Risk of Cardiovascular Death in Elderly Patients With Coronary Artery Disease After Revascularization - The CREDO-Kyoto Registry Cohort-1. *Circ J*. 2016; **80**: 1232-1241. PMID: 27053493
- 954) van de Ven LL, et al. Which drug to choose for stable angina pectoris: a comparative study between bisoprolol and nitrates. *Int J Cardiol*. 1995; **47**: 217-223. PMID: 7721498
- 955) Heidenreich PA, et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA*. 1999; **281**: 1927-1936. PMID: 10349897
- 956) Ginsburg R, et al. Randomized double-blind comparison of nifedipine and isosorbide dinitrate therapy in variant angina pectoris due to coronary artery spasm. *Am Heart J*. 1982; **103**: 44-49. PMID: 7034513
- 957) Chahine RA, et al.; Amlodipine Study 160 Group. Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol*. 1993; **21**: 1365-1370. PMID: 8166777
- 958) Nishigaki K, et al. Prognostic effects of calcium channel blockers in patients with vasospastic angina—a meta-analysis. *Circ J*. 2010; **74**: 1943-1950. PMID: 20668353
- 959) Pedersen TR. Six-year follow-up of the Norwegian Multicenter Study on Timolol after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 1985; **313**: 1055-1058. PMID: 2864634
- 960) Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001; **357**: 1385-1390. PMID: 11356434
- 961) Pfeffer MA, et al.; The SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med*. 1992; **327**: 669-677. PMID: 1386652
- 962) Pfeffer MA, et al.; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003; **349**: 1893-1906. PMID: 14610160 (Erratum in *N Engl J Med*. 2004; **350**: 203.)
- 963) The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*. 1993; **342**: 821-828. PMID: 8104270
- 964) Køber L, et al.; Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1995; **333**: 1670-1676. PMID: 7477219
- 965) Ohtsubo T, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin receptor blockers in hypertensive patients with myocardial infarction or heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res*. (in press)
- 966) Pitt B, et al.; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003; **348**: 1309-1321. PMID: 12668699 (Erratum in *N Engl J Med*. 2003;

- 348: 2271.)
- 967) Japanese beta-Blockers and Calcium Antagonists Myocardial Infarction (JBCMI) Investigators. Comparison of the effects of beta blockers and calcium antagonists on cardiovascular events after acute myocardial infarction in Japanese subjects. *Am J Cardiol.* 2004; **93**: 969-973. PMID: 15081437
- 968) Yui Y, et al.; Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases B (JMIB-B) Study Group. Nifedipine retard prevents hospitalization for angina pectoris better than angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertensive Japanese patients with previous myocardial infarction (JMIB-B substudy). *J Hypertens.* 2007; **25**: 2019-2026. PMID: 17885543
- 969) Tsutsui H, et al.; JCARE-GENERAL Investigators. Characteristics and outcomes of patients with heart failure in general practices and hospitals. *Circ J.* 2007; **71**: 449-454. PMID: 17384441
- 970) Davis BR, et al.; ALLHAT Collaborative Research Group. Heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Circulation.* 2008; **118**: 2259-2267. PMID: 19001024
- 971) The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991; **325**: 293-302. PMID: 2057034
- 972) SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med.* 1992; **327**: 685-691. PMID: 1463530 (Erratum in *N Engl J Med.* 1992; **327**: 1768.)
- 973) Cohn JN, et al.; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001; **345**: 1667-1675. PMID: 11759645
- 974) Pfeffer MA, et al.; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet.* 2003; **362**: 759-766. PMID: 13678868 (Erratum in *Lancet.* 2009; **374**: 1744.)
- 975) Granger CB, et al.; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet.* 2003; **362**: 772-776. PMID: 13678870
- 976) Dickstein K, et al.; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet.* 2002; **360**: 752-760. PMID: 12241832
- 977) Packer M, et al.; U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1996; **334**: 1349-1355. PMID: 8614419
- 978) Hjalmarson A, et al.; MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *JAMA.* 2000; **283**: 1295-1302. PMID: 10714728
- 979) CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999; **353**: 9-13. PMID: 10023943
- 980) Packer M, et al.; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001; **344**: 1651-1658. PMID: 11386263
- 981) Pitt B, et al.; Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med.* 1999; **341**: 709-717. PMID: 10471456
- 982) Packer M, et al.; Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1996; **335**: 1107-1114. PMID: 8813041
- 983) Lewis GA, et al. Biological Phenotypes of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2017; **70**: 2186-2200. PMID: 29050567
- 984) Zakeri R, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: controversies, challenges and future directions. *Heart.* 2018; **104**: 377-384. PMID: 29305560
- 985) Owan TE, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2006; **355**: 251-259. PMID: 16855265
- 986) Lee DS, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation.* 2009; **119**: 3070-3077. PMID: 19506115
- 987) Solomon SD, et al.; Exforge Intensive Control of Hypertension to Evaluate Efficacy in Diastolic Dysfunction Investigators. Effect of intensive versus standard blood pressure lowering on diastolic function in patients with uncontrolled hypertension and diastolic dysfunction. *Hypertension.* 2010; **55**: 241-248. PMID: 19996069
- 988) Kawano H, et al. Effects of blood pressure lowering in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res.* (in press)
- 989) Yusuf S, et al.; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003; **362**: 777-781. PMID: 13678871
- 990) Cleland JG, et al.; PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J.* 2006; **27**: 2338-2345. PMID: 16963472
- 991) Massie BM, et al.; I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2008; **359**: 2456-2467. PMID: 19001508
- 992) Yamamoto K, et al.; J-DHF Investigators. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *Eur J Heart Fail.* 2013; **15**: 110-118. PMID: 22983988
- 993) Pitt B, et al.; TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2014; **370**: 1383-1392. PMID: 24716680
- 994) Lund LH, et al. Association between use of renin-angiotensin system antagonists and mortality in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JAMA.* 2012; **308**: 2108-2117. PMID: 23188027
- 995) Gorenek B, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR) position paper on how to prevent atrial fibrillation endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Europace.* 2017; **19**: 190-225. PMID: 28175283
- 996) Conen D, et al. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation.* 2009; **119**: 2146-2152. PMID: 19364977
- 997) Grundvold I, et al. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study. *Hypertension.* 2012; **59**: 198-204. PMID: 22252392
- 998) O'Neal WT, et al. Sustained pre-hypertensive blood pressure and incident atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Soc Hypertens.* 2015; **9**: 191-196. PMID: 25795549
- 999) Okin PM, et al. Effect of lower on-treatment systolic blood pressure on the risk of atrial fibrillation in hypertensive patients.



- Hypertension*. 2015; **66**: 368-373. PMID: 26056336
- 1000) Lip GY, et al.; SPORTIF Investigators. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2007; **28**: 752-759. PMID: 17289744
  - 1001) Badheka AO, et al. Optimal blood pressure in patients with atrial fibrillation (from the AFFIRM Trial). *Am J Cardiol*. 2014; **114**: 727-736. PMID: 25060415
  - 1002) Kodani E, et al.; J-RHYTHM Registry Investigators. Impact of Blood Pressure Control on Thromboembolism and Major Hemorrhage in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Subanalysis of the J-RHYTHM Registry. *J Am Heart Assoc*. 2016; **5**: e004075. PMID: 27620886
  - 1003) Marott SC, et al. Antihypertensive treatment and risk of atrial fibrillation: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2014; **35**: 1205-1214. PMID: 24347316
  - 1004) Horio T, et al. Preventive effect of renin-angiotensin system inhibitors on new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients: a propensity score matching analysis. *J Hum Hypertens*. 2017; **31**: 450-456. PMID: 28032630
  - 1005) Wachtell K, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005; **45**: 712-719. PMID: 15734615
  - 1006) Schmieder RE, et al.; VALUE Trial Group. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial. *J Hypertens*. 2008; **26**: 403-411. PMID: 18300848
  - 1007) Schneider MP, et al. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; **55**: 2299-2307. PMID: 20488299
  - 1008) Huang G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers decrease the incidence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2011; **41**: 719-733. PMID: 21250983
  - 1009) Zhao D, et al. Prevention of atrial fibrillation with renin-angiotensin system inhibitors on essential hypertensive patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Biomed Res*. 2015; **29**: 475-485. PMID: 26668582
  - 1010) Nasr IA, et al. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2007; **28**: 457-462. PMID: 17289748
  - 1011) Du H, et al. Effect of nifedipine versus telmisartan on prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *Hypertension*. 2013; **61**: 786-792. PMID: 23438932
  - 1012) Disertori M, et al.; GISSI-AF Investigators. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; **360**: 1606-1617. PMID: 19369667 (Erratum in *N Engl J Med*. 2009; **360**: 2379.)
  - 1013) Yamashita T, et al.; J-RHYTHM II Investigators. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study). *Europace*. 2011; **13**: 473-479. PMID: 21148662
  - 1014) Goette A, et al. Angiotensin II-antagonist in paroxysmal atrial fibrillation (ANTIPAF) trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012; **5**: 43-51. PMID: 22157519
  - 1015) Kanno A, et al. Usefulness of assessing masked and white-coat hypertension by ambulatory blood pressure monitoring for determining prevalent risk of chronic kidney disease: the Ohasama study. *Hypertens Res*. 2010; **33**: 1192-1198. PMID: 20703228
  - 1016) Drawz PE, et al.; Chronic Renal Insufficiency Cohort Study Investigators. Masked hypertension and elevated nighttime blood pressure in CKD: Prevalence and association with target organ damage. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016; **11**: 642-652. PMID: 26912547
  - 1017) Kushiro T, et al. Increased cardiovascular risk of treated white coat and masked hypertension in patients with diabetes and chronic kidney disease: the HONEST Study. *Hypertens Res*. 2017; **40**: 87-95. PMID: 27511054
  - 1018) Iseki K, et al. High Prevalence of chronic kidney disease among patients with sleep related breathing disorder (SRBD). *Hypertens Res*. 2008; **31**: 249-255. PMID: 18360044
  - 1019) Sakaguchi Y, et al. High prevalence of obstructive sleep apnea and its association with renal function among nondialysis chronic kidney disease patients in Japan: a cross-sectional study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; **6**: 995-1000. PMID: 21415314
  - 1020) Imai E, et al. Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10-year follow-up study. *Hypertens Res*. 2008; **31**: 433-441. PMID: 18497462
  - 1021) Bakris GL, et al.; National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis*. 2000; **36**: 646-661. PMID: 10977801
  - 1022) Masakane I, et al. An overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2013). *Ther Apher Dial*. 2015; **19**: 540-574. PMID: 26768810
  - 1023) 政金生人, 他. 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況 (2016年12月31日現在). 透析会誌. 2018; **51**: 1-51.
  - 1024) Klag MJ, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med*. 1996; **334**: 13-18. PMID: 7494564
  - 1025) Sarnak MJ, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension*. 2003; **42**: 1050-1065. PMID: 14604997
  - 1026) Matsushita K, et al.; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010; **375**: 2073-2081. PMID: 20483451
  - 1027) Levey AS, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005; **67**: 2089-2100. PMID: 15882252
  - 1028) Afkarian M, et al. Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults With Diabetes, 1988-2014. *JAMA*. 2016; **316**: 602-610. PMID: 27532915
  - 1029) Krolewski AS, et al. Fast renal decline to end-stage renal disease: an unrecognized feature of nephropathy in diabetes. *Kidney Int*. 2017; **91**: 1300-1311. PMID: 28366227
  - 1030) Campbell KL, et al. A randomized trial of sodium-restriction on kidney function, fluid volume and adipokines in CKD patients. *BMC Nephrol*. 2014; **15**: 57. PMID: 24708818
  - 1031) Slagman MC, et al.; Holland NEphrology STudy Group. Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: randomised controlled trial. *BMJ*. 2011; **343**: d4366. PMID: 21791491
  - 1032) Kwakernaak AJ, et al.; Holland Nephrology Study (HONEST) Group. Effects of sodium restriction and hydrochlorothiazide on RAAS blockade efficacy in diabetic nephropathy: a randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; **2**: 385-395. PMID: 24795252
  - 1033) Iseki K, et al. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int*. 2004; **65**: 1870-1876. PMID: 15086929
  - 1034) Franceschini N, et al. Adiposity patterns and the risk for ESRD in postmenopausal women. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; **10**: 241-250. PMID: 25452225



- 1035) Afshinnia F, et al. Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; **25**: 1173-1183. PMID: 19945950
- 1036) Navaneethan SD, et al. Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; **4**: 1565-1574. PMID: 19808241
- 1037) Kramer H, et al. Association of waist circumference and body mass index with all-cause mortality in CKD: The REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study. *Am J Kidney Dis*. 2011; **58**: 177-185. PMID: 21601327
- 1038) Elsayed EF, et al. Waist-to-hip ratio and body mass index as risk factors for cardiovascular events in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2008; **52**: 49-57. PMID: 18514990
- 1039) Ladhani M, et al. Obesity and the risk of cardiovascular and all-cause mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2017; **32**: 439-449. PMID: 27190330
- 1040) Kurella M, et al. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol*. 2005; **16**: 2134-2140. PMID: 15901764
- 1041) Chen J, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med*. 2004; **140**: 167-174. PMID: 14757614
- 1042) Navaneethan SD, et al. Metabolic syndrome, ESRD, and death in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; **8**: 945-952. PMID: 23411425
- 1043) Orth SR. Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2002; **13**: 1663-1672. PMID: 12039997
- 1044) Ricardo AC, et al.; CRIC Study Investigators. Healthy lifestyle and risk of kidney disease progression, atherosclerotic events, and death in CKD: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2015; **65**: 412-424. PMID: 25458663
- 1045) Klahr S, et al.; Modification of Diet in Renal Disease Study Group. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med*. 1994; **330**: 877-884. PMID: 8114857
- 1046) Pedrini MT, et al. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1996; **124**: 627-632. PMID: 8607590
- 1047) Pan Y, et al. Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2008; **88**: 660-666. PMID: 18779281
- 1048) Koya D, et al.; Low-Protein Diet Study Group. Long-term effect of modification of dietary protein intake on the progression of diabetic nephropathy: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009; **52**: 2037-2045. PMID: 19652945
- 1049) 日本腎臓学会. 慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年版. 日腎会誌. 2014; **56**: 553-599. <https://cdn.jsn.or.jp/guideline/pdf/CKD-Dietaryrecommendations2014.pdf>
- 1050) Smart NA, et al. Exercise & Sports Science Australia (ESSA) position statement on exercise and chronic kidney disease. *J Sci Med Sport*. 2013; **16**: 406-411. PMID: 23434075
- 1051) Moriya H, et al. Weekly averaged blood pressure is more important than a single-point blood pressure measurement in the risk stratification of dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; **3**: 416-422. PMID: 18199845
- 1052) Bansal N, et al.; CRIC Study Investigators. Blood Pressure and Risk of Cardiovascular Events in Patients on Chronic Hemodialysis: The CRIC Study (Chronic Renal Insufficiency Cohort). *Hypertension*. 2017; **70**: 435-443. PMID: 28674037
- 1053) Hannedouche T, et al.; French Observatory. Multiphasic effects of blood pressure on survival in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2016; **90**: 674-684. PMID: 27521114
- 1054) Inaba M, et al. Association of blood pressure with all-cause mortality and stroke in Japanese hemodialysis patients: the Japan Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study. *Hemodial Int*. 2014; **18**: 607-615. PMID: 24629041
- 1055) Chou JA, et al. Intradialytic hypotension, blood pressure changes and mortality risk in incident hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2018; **33**: 149-159. PMID: 28444336
- 1056) Huang WH, et al. Predialysis hypotension is not a predictor for mortality in long-term hemodialysis patients: insight from a single-center observational study. *Ther Clin Risk Manag*. 2016; **12**: 1285-1292. PMID: 27601912
- 1057) Sands JJ, et al. Intradialytic hypotension: frequency, sources of variation and correlation with clinical outcome. *Hemodial Int*. 2014; **18**: 415-422. PMID: 24467830
- 1058) Shoji T, et al. Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2004; **66**: 1212-1220. PMID: 15327420
- 1059) 日本透析医学会学術委員会ガイドライン作成小委員会栄養問題検討ワーキンググループ. 慢性透析患者の食事療法基準. 透析会誌. 2014; **47**: 287-291.
- 1060) Cosio FG, et al. Elevated blood pressure predicts the risk of acute rejection in renal allograft recipients. *Kidney Int*. 2001; **59**: 1158-1164. PMID: 11231374
- 1061) Taler SJ, et al. Cyclosporin-induced hypertension: incidence, pathogenesis and management. *Drug Saf*. 1999; **20**: 437-449. PMID: 10348094
- 1062) 移植後の高血圧. 日本臨床腎移植学会ガイドライン作成委員会. 腎移植後内科・小児科系合併症診療ガイドライン 2011. 日本医学館; 2011. p.3-4.
- 1063) 日本循環器学会. 大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン (2011 年改訂版). [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011\\_takamoto\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_takamoto_h.pdf)
- 1064) Leach SD, et al. Effect of beta-adrenergic blockade on the growth rate of abdominal aortic aneurysms. *Arch Surg*. 1988; **123**: 606-609. PMID: 2895995
- 1065) Genoni M, et al. Chronic beta-blocker therapy improves outcome and reduces treatment costs in chronic type B aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001; **19**: 606-610. PMID: 11343940
- 1066) Isselbacher EM. Disease of the Aorta. In: Douglas P, et al. Braunwald' Heart Disease - a text book of cardiovascular medicine. 7th ed. Elsevier Saunders; 2005. p.1428.
- 1067) Ashton HA, et al.; Multicentre Aneurysm Screening Study Group. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; **360**: 1531-1539. PMID: 12443589
- 1068) Shores J, et al. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 1994; **330**: 1335-1341. PMID: 8152445
- 1069) Gersony DR, et al. The effect of beta-blocker therapy on clinical outcome in patients with Marfan's syndrome: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2007; **114**: 303-308. PMID: 16831475
- 1070) Brooke BS, et al. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 2008; **358**: 2787-2795. PMID: 18579813
- 1071) Groenink M, et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2013; **34**: 3491-3500. PMID: 23999449
- 1072) Lacro RV, et al.; Pediatric Heart Network Investigators. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 2014; **371**: 2061-2071. PMID: 25405392
- 1073) Milleron O, et al. Marfan Sartan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2015; **36**: 2160-2166. PMID: 25935877
- 1074) Forteza A, et al. Efficacy of losartan vs. atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: a randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2016; **37**: 978-985. PMID: 26518245
- 1075) Rughani G, et al. Medical treatment for small abdominal aortic aneurysms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012: CD009536. PMID:

- 22972146
- 1076) Robertson L, et al. Pharmacological treatment of vascular risk factors for reducing mortality and cardiovascular events in patients with abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; CD010447. PMID: 28079254
  - 1077) Ferguson CD, et al. Association of statin prescription with small abdominal aortic aneurysm progression. *Am Heart J*. 2010; **159**: 307-313. PMID: 20152231
  - 1078) Thompson A, et al. An analysis of drug modulation of abdominal aortic aneurysm growth through 25 years of surveillance. *J Vasc Surg*. 2010; **52**: 55-61.e2. PMID: 20620765
  - 1079) Sweeting MJ, et al. Use of angiotensin converting enzyme inhibitors is associated with increased growth rate of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2010; **52**: 1-4. PMID: 20494541
  - 1080) Lederle FA, et al. Multicentre study of abdominal aortic aneurysm measurement and enlargement. *Br J Surg*. 2015; **102**: 1480-1487. PMID: 26331269
  - 1081) MacSweeney ST, et al. Smoking and growth rate of small abdominal aortic aneurysms. *Lancet*. 1994; **344**: 651-652. PMID: 7915350
  - 1082) Brewster DC, et al.; Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms. Report of a subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg*. 2003; **37**: 1106-1117. PMID: 12756363
  - 1083) Stewart KJ, et al. Exercise training for claudication. *N Engl J Med*. 2002; **347**: 1941-1951. PMID: 12477945
  - 1084) Norgren L, et al.; TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007; **45** Suppl: S5-S67. PMID: 17223489
  - 1085) Mehler PS, et al. Intensive blood pressure control reduces the risk of cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease and type 2 diabetes. *Circulation*. 2003; **107**: 753-756. PMID: 12578880
  - 1086) Adler AI, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000; **321**: 412-419. PMID: 10938049
  - 1087) Singer DR, et al. Management of hypertension in peripheral arterial disease: does the choice of drugs matter? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008; **35**: 701-708. PMID: 18375152
  - 1088) Shahin Y, et al. Meta-analysis of angiotensin converting enzyme inhibitors effect on walking ability and ankle brachial pressure index in patients with intermittent claudication. *Atherosclerosis*. 2013; **231**: 283-290. PMID: 24267241
  - 1089) Paravastu SC, et al. Beta blockers for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; CD005508. PMID: 24027118
  - 1090) Espinola-Klein C, et al.  $\beta$ -Blockers in patients with intermittent claudication and arterial hypertension: results from the nebivolol or metoprolol in arterial occlusive disease trial. *Hypertension*. 2011; **58**: 148-154. PMID: 21646599
  - 1091) Mirault T, et al. Impact of betablockers on general and local outcome in patients hospitalized for lower extremity peripheral artery disease: The COPART Registry. *Medicine (Baltimore)*. 2017; **96**: e5916. PMID: 28151868
  - 1092) Wakugami K, et al. Relationship between serum cholesterol and the risk of acute myocardial infarction in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Jpn Circ J*. 1998; **62**: 7-14. PMID: 9559412
  - 1093) Staessen JA, et al.; The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet*. 1997; **350**: 757-764. PMID: 9297994
  - 1094) Vidal-Petiot E, et al. Relationships Between Components of Blood Pressure and Cardiovascular Events in Patients with Stable Coronary Artery Disease and Hypertension. *Hypertension*. 2018; **71**: 168-176. PMID: 29084876
  - 1095) McEvoy JW, et al. Diastolic Blood Pressure, Subclinical Myocardial Damage, and Cardiac Events: Implications for Blood Pressure Control. *J Am Coll Cardiol*. 2016; **68**: 1713-1722. PMID: 27590090
  - 1096) Khan NA, et al. Effect of Lowering Diastolic Pressure in Patients With and Without Cardiovascular Disease: Analysis of the SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Hypertension*. 2018; **71**: 840-847. PMID: 29581214
  - 1097) Poole-Wilson PA, et al.; Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; **364**: 849-857. PMID: 15351192
  - 1098) Rouleau JL, et al.; IMAGINE (Ischemia Management with Accupril post-bypass Graft via Inhibition of the coNverting Enzyme) Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in low-risk patients early after coronary artery bypass surgery. *Circulation*. 2008; **117**: 24-31. PMID: 18071079
  - 1099) MacMahon S, et al.; PART-2 Collaborative Research Group. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. *J Am Coll Cardiol*. 2000; **36**: 438-443. PMID: 10933355
  - 1100) Braunwald E, et al.; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004; **351**: 2058-2068. PMID: 15531767
  - 1101) Rouleau JR, et al. Angiotensin inhibition and coronary autoregulation in a canine model of LV hypertrophy. *Basic Res Cardiol*. 2002; **97**: 384-391. PMID: 12200638
  - 1102) ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1995; **345**: 669-685. PMID: 7661937
  - 1103) Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet*. 1994; **343**: 1115-1122. PMID: 7910229
  - 1104) CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987; **316**: 1429-1435. PMID: 2883575
  - 1105) Jong P, et al. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet*. 2003; **361**: 1843-1848. PMID: 12788569
  - 1106) Pitt B, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000; **355**: 1582-1587. PMID: 10821361
  - 1107) Suzuki H, et al. Inhibitory effect of valsartan against progression of left ventricular dysfunction after myocardial infarction: T-VENTURE study. *Circ J*. 2009; **73**: 918-924. PMID: 19346662
  - 1108) Pitt B, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE) *Lancet*. 1997; **349**: 747-752. PMID: 9074572
  - 1109) Heran BS, et al. Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; CD003040. PMID: 22513909
  - 1110) Zile MR, et al. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation*. 2002; **105**: 1503-1508. PMID: 11914262
  - 1111) van Veldhuisen DJ, et al.; SENIORS Investigators. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS

- (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Re-hospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2009; **53**: 2150-2158. PMID: 19497441
- 1112) Yip GW, et al. The Hong Kong diastolic heart failure study: a randomised controlled trial of diuretics, irbesartan and ramipril on quality of life, exercise capacity, left ventricular global and regional function in heart failure with a normal ejection fraction. *Heart*. 2008; **94**: 573-580. PMID: 18208835
  - 1113) Zi M, et al. The effect of quinapril on functional status of elderly patients with diastolic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2003; **17**: 133-139. PMID: 12975595
  - 1114) Edelmann F, et al.; Aldo-DHF Investigators. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA*. 2013; **309**: 781-791. PMID: 23443441
  - 1115) Deswal A, et al. Results of the Randomized Aldosterone Antagonism in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction trial (RAAM-PEF). *J Card Fail*. 2011; **17**: 634-642. PMID: 21807324
  - 1116) Miura M, et al.; SUPPORT Trial Investigators. Influence of Left Ventricular Ejection Fraction on the Effects of Supplemental Use of Angiotensin Receptor Blocker Olmesartan in Hypertensive Patients With Heart Failure. *Circ J*. 2016; **80**: 2155-2164. PMID: 27628221
  - 1117) Aronow WS, et al. Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure, and left ventricular ejection fraction > or = 40% treated with diuretics plus angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol*. 1997; **80**: 207-209. PMID: 9230162
  - 1118) Ahmed A, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation*. 2006; **114**: 397-403. PMID: 16864724
  - 1119) Redfield MM, et al.; RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; **309**: 1268-1277. PMID: 23478662
  - 1120) Takeda Y, et al. Effects of carvedilol on plasma B-type natriuretic peptide concentration and symptoms in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2004; **94**: 448-453. PMID: 15325927
  - 1121) Bergström A, et al. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). *Eur J Heart Fail*. 2004; **6**: 453-461. PMID: 15182771
  - 1122) Zile MR, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of sitaxsentan to improve impaired exercise tolerance in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2014; **2**: 123-130. PMID: 24720918
  - 1123) Zheng SL, et al. Drug treatment effects on outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2018; **104**: 407-415. PMID: 28780577
  - 1124) Kamper AL, et al. Effect of enalapril on the progression of chronic renal failure. A randomized controlled trial. *Am J Hypertens*. 1992; **5**: 423-430. PMID: 1637513
  - 1125) Zucchelli P, et al. Long-term comparison between captopril and nifedipine in the progression of renal insufficiency. *Kidney Int*. 1992; **42**: 452-458. PMID: 1405330
  - 1126) Bönner G, et al. Therapeutic safety of perindopril in the treatment of mild hypertension with concomitant nephropathy. *Arzneimittelforschung*. 1993; **43**: 852-855. PMID: 8216441
  - 1127) Hannedouche T, et al. Randomised controlled trial of enalapril and beta blockers in non-diabetic chronic renal failure. *BMJ*. 1994; **309**: 833-837. PMID: 7950612
  - 1128) Maschio G, et al.; The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med*. 1996; **334**: 939-945. PMID: 8596594
  - 1129) The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet*. 1997; **349**: 1857-1863. PMID: 9217756
  - 1130) van Essen GG, et al. Are angiotensin converting enzyme inhibitors superior to beta blockers in retarding progressive renal function decline? *Kidney Int Suppl*. 1997; **63**: S58-S62. PMID: 9407423
  - 1131) Cheng IKP, et al. A randomized prospective comparison of nadolol, captopril with or without ticlopidine on disease progression in IgA nephropathy. *Nephrology*. 1998; **4**: 19-26.
  - 1132) Holdaas H, et al. Renal effects of losartan and amlodipine in hypertensive patients with non-diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1998; **13**: 3096-3102. PMID: 9870472
  - 1133) Ruggenenti P, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet*. 1999; **354**: 359-364. PMID: 10437863
  - 1134) Kumagai H, et al. Amlodipine is comparable to angiotensin-converting enzyme inhibitor for long-term renoprotection in hypertensive patients with renal dysfunction: a one-year, prospective, randomized study. *Am J Hypertens*. 2000; **13**: 980-985. PMID: 10981547
  - 1135) Woo KT, et al. ACEI/ATRA therapy decreases proteinuria by improving glomerular permselectivity in IgA nephritis. *Kidney Int*. 2000; **58**: 2485-2491. PMID: 11115082
  - 1136) Cinotti GA, et al.; Collaborative Study Group. Effect of Lisinopril on the progression of renal insufficiency in mild proteinuric non-diabetic nephropathies. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; **16**: 961-966. PMID: 11328901
  - 1137) Marin R, et al.; Investigators of the ESPiRAL Study. Efecto del tratamiento antihipertensivo Sobre la Progresión de la Insuficiencia RenAL en pacientes no diabéticos. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertens*. 2001; **19**: 1871-1876. PMID: 11593109
  - 1138) Petersen LJ, et al. A randomized and double-blind comparison of isradipine and spirapril as monotherapy and in combination on the decline in renal function in patients with chronic renal failure and hypertension. *Clin Nephrol*. 2001; **55**: 375-383. PMID: 11393383
  - 1139) PROCOPA Study Group. Dissociation between blood pressure reduction and fall in proteinuria in primary renal disease: a randomized double-blind trial. *J Hypertens*. 2002; **20**: 729-737. PMID: 11910310
  - 1140) Park HC, et al. Effect of losartan and amlodipine on proteinuria and transforming growth factor- $\beta$  1 in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; **18**: 1115-1121. PMID: 12748343
  - 1141) Praga M, et al. Antiproteinuric efficacy of losartan in comparison with amlodipine in non-diabetic proteinuric renal diseases: a double-blind, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; **18**: 1806-1813. PMID: 12937228
  - 1142) Del Vecchio L, et al.; Manidipine Study Group. Efficacy and tolerability of manidipine in the treatment of hypertension in patients with non-diabetic chronic kidney disease without glomerular disease. Prospective, randomized, double-blind study of parallel groups in comparison with enalapril. *J Nephrol*. 2004; **17**: 261-269. PMID: 15293527
  - 1143) Iino Y, et al.; Japanese Losartan Therapy Intended for the Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT) Study Investigators. Renoprotective effect of losartan in comparison to amlodipine in patients with chronic kidney disease and hypertension—a report of the Japanese Losartan Therapy Intended for the Global Renal Protection in Hypertensive Patients (JLIGHT)



- study. *Hypertens Res.* 2004; **27**: 21-30. PMID: 15055252
- 1144) Ishimitsu T, et al. Effects of valsartan on the progression of chronic renal insufficiency in patients with nondiabetic renal diseases. *Hypertens Res.* 2005; **28**: 865-870. PMID: 16555574
- 1145) MacGregor MS, et al. A prospective open-label randomised trial of quinapril and/or amlodipine in progressive non-diabetic renal failure. *Nephron Clin Pract.* 2005; **101**: c139-c149. PMID: 16015004
- 1146) Hou FF, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med.* 2006; **354**: 131-140. PMID: 16407508
- 1147) Li PK, et al.; HKVIN Study Group. Hong Kong study using valsartan in IgA nephropathy (HKVIN): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Kidney Dis.* 2006; **47**: 751-760. PMID: 16632013
- 1148) Esnault VL, et al.; Amlodipine Versus Enalapril in Renal failure (AVER) Study Group. The effects of amlodipine and enalapril on renal function in adults with hypertension and nondiabetic nephropathies: a 3-year, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2008; **30**: 482-498. PMID: 18405787
- 1149) Mimura T, et al. Vascular compliance is secured under angiotensin inhibition in non-diabetic chronic kidney diseases. *J Hum Hypertens.* 2008; **22**: 38-47. PMID: 17653243
- 1150) Peng T, et al. A comparative study of the renoprotective effects of benidipine and valsartan in primary hypertensive patients with proteinuria. *Arzneimittelforschung.* 2009; **59**: 647-650. PMID: 20108651
- 1151) Agodoa LY, et al.; African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001; **285**: 2719-2728. PMID: 11386927
- 1152) Herlitz H, et al. The effects of an ACE inhibitor and a calcium antagonist on the progression of renal disease: the Nephros Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; **16**: 2158-2165. PMID: 11682661
- 1153) Ecder T, et al. Effect of antihypertensive therapy on renal function and urinary albumin excretion in hypertensive patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2000; **35**: 427-432. PMID: 10692268
- 1154) van Dijk MA, et al. No effect of enalapril on progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; **18**: 2314-2320. PMID: 14551359
- 1155) Asselbergs FW, et al.; Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation.* 2004; **110**: 2809-2816. PMID: 15492322
- 1156) Ntuhara K, et al. Calcium channel blocker versus angiotensin II receptor blocker in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 2005; **99**: c18-c23. PMID: 15637459
- 1157) Rahman M, et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med.* 2005; **165**: 936-946. PMID: 15851647
- 1158) Rahman M, et al.; ALLHAT Collaborative Research Group. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006; **144**: 172-180. PMID: 16461961
- 1159) Solomon SD, et al.; Prevention of Events With ACE Inhibition (PEACE) Investigators. Influence of albuminuria on cardiovascular risk in patients with stable coronary artery disease. *Circulation.* 2007; **116**: 2687-2693. PMID: 18025537
- 1160) Zeltner R, et al. Renal and cardiac effects of antihypertensive treatment with ramipril vs metoprolol in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; **23**: 573-579. PMID: 17984104
- 1161) Mishima E, et al. Renin-angiotensin system inhibitors in hypertensive adults with non-diabetic CKD with or without proteinuria: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Hypertens Res.* (in press)
- 1162) Peralta CA, et al.; KEEP Investigators. Blood pressure components and end-stage renal disease in persons with chronic kidney disease: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Arch Intern Med.* 2012; **172**: 41-47. PMID: 22232147
- 1163) Cheung AK, et al.; SPRINT Research Group. Effects of Intensive BP Control in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2017; **28**: 2812-2823. PMID: 28642330
- 1164) Obi Y, et al. Estimated glomerular filtration rate and the risk-benefit profile of intensive blood pressure control amongst nondiabetic patients: a post hoc analysis of a randomized clinical trial. *J Intern Med.* 2018; **283**: 314-327. PMID: 29044764
- 1165) Beddhu S, et al. Intensive systolic blood pressure control and incident chronic kidney disease in people with and without diabetes mellitus: secondary analyses of two randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; **6**: 555-563. PMID: 29685860
- 1166) Iimura O. Insulin resistance and hypertension in Japanese. *Hypertens Res.* 1996; **19**Suppl: S1-S8. PMID: 9240755
- 1167) American Diabetes Association. Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care.* 1989; **12**: 573-579. PMID: 2673697
- 1168) Bangalore S, et al. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation.* 2011; **123**: 2799-2810. PMID: 21632497
- 1169) Reboli G, et al. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens.* 2011; **29**: 1253-1269. PMID: 21505352
- 1170) Ueki K, et al.; J-DOIT3 Study Group. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; **5**: 951-964. PMID: 29079252
- 1171) Bavry AA, et al. Outcomes Among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/Trandolapril Study. *Hypertension.* 2010; **55**: 48-53. PMID: 19996066
- 1172) Iimura O, et al. Effects of angiotensin receptor antagonist and angiotensin converting enzyme inhibitor on insulin sensitivity in fructose-fed hypertensive rats and essential hypertensives. *Am J Hypertens.* 1995; **8**: 353-357. PMID: 7619347
- 1173) The EUCLID Study Group. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. *Lancet.* 1997; **349**: 1787-1792. PMID: 9269212
- 1174) Baba S.; J-MIND Study Group. Nifedipine and enalapril equally reduce the progression of nephropathy in hypertensive type 2 diabetics. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001; **54**: 191-201. PMID: 11689274
- 1175) Lewis EJ, et al.; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001; **345**: 851-860. PMID: 11565517
- 1176) Berl T, et al.; Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. Collaborative Study Group. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med.* 2003; **138**: 542-549. PMID: 12667024
- 1177) Parving HH, et al.; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes



- and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001; **345**: 870-878. PMID: 11565519
- 1178) Viberti G, et al.; MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation*. 2002; **106**: 672-678. PMID: 12163426
- 1179) Makino H, et al.; INNOVATION Study Group. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007; **30**: 1577-1578. PMID: 17389334
- 1180) Haller H, et al.; ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2011; **364**: 907-917. PMID: 21388309
- 1181) Imano H, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease among Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Prev Med*. 2011; **52**: 381-386. PMID: 21371493
- 1182) 日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版. 日本動脈硬化学会 ; 2017.
- 1183) Sever PS, et al.; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; **361**: 1149-1158. PMID: 12686036
- 1184) Saku K, et al.; PATROL Trial Investigators. Randomized head-to-head comparison of pitavastatin, atorvastatin, and rosuvastatin for safety and efficacy (quantity and quality of LDL): the PATROL trial. *Circ J*. 2011; **75**: 1493-1505. PMID: 21498906
- 1185) Sabatine MS, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017; **376**: 1713-1722. PMID: 28304224
- 1186) Robinson JG, et al.; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015; **372**: 1489-1499. PMID: 25773378
- 1187) Velasco M, et al. Effects of prazosin and propranolol on blood lipids and lipoproteins in hypertensive patients. *Am J Med*. 1986; **80**: 109-113. PMID: 3080882
- 1188) Schupp M, et al. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  activity. *Circulation*. 2004; **109**: 2054-2057. PMID: 15117841
- 1189) 平成 4 年版 国民栄養の現状—平成 2 年国民栄養調査成績—. 第一出版 ; 1992. p121.
- 1190) Hall JE, et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015; **116**: 991-1006. PMID: 25767285
- 1191) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; **285**: 2486-2497. PMID: 11368702
- 1192) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会. メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日内会誌. 2005, **94**: 794-809.
- 1193) Ohnishi H, et al. Impact of longitudinal status change in metabolic syndrome defined by two different criteria on new onset of type 2 diabetes in a general Japanese population: the Tanno-Sobetsu Study. *Diabetol Metab Syndr*. 2016; **8**: 64. PMID: 27602060
- 1194) Ohnishi H, et al. Incidence of hypertension in individuals with abdominal obesity in a rural Japanese population: the Tanno and Sobetsu study. *Hypertens Res*. 2008; **31**: 1385-1390. PMID: 18957809
- 1195) 厚生労働省健康局. 標準的な健診・保健指導プログラム改訂版 (平成 25 年 4 月).
- 1196) 厚生労働省. 特定健診・保健指導の医療適正化効果等の検証のためのワーキンググループ. 中間とりまとめ (平成 27 年 3 月).
- 1197) 厚生労働省. 特定健診・保健指導の医療適正化効果等の検証のためのワーキンググループ. 最終とりまとめ (平成 28 年 3 月).
- 1198) Eguchi K, et al. Nocturnal hypoxia is associated with silent cerebrovascular disease in a high-risk Japanese community-dwelling population. *Am J Hypertens*. 2005; **18**: 1489-1495. PMID: 16280287
- 1199) Kario K. Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension: ambulatory blood pressure. *Hypertens Res*. 2009; **32**: 428-432. PMID: 19494815
- 1200) Kario K. Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension: mechanism of the linkage and 24-h blood pressure control. *Hypertens Res*. 2009; **32**: 537-541. PMID: 19461649
- 1201) Sasanabe R, et al. Metabolic syndrome in Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res*. 2006; **29**: 315-322. PMID: 16832151
- 1202) Shiina K, et al. Concurrent presence of metabolic syndrome in obstructive sleep apnea syndrome exacerbates the cardiovascular risk: a sleep clinic cohort study. *Hypertens Res*. 2006; **29**: 433-441. PMID: 16940706
- 1203) Endo S, et al. Cephalometric evaluation of craniofacial and upper airway structures in Japanese patients with obstructive sleep apnea. *J Med Dent Sci*. 2003; **50**: 109-120. PMID: 12715927
- 1204) Yumino D, et al. Prevalence and physiological predictors of sleep apnea in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Card Fail*. 2009; **15**: 279-285. PMID: 19398074
- 1205) Sim JJ, et al. Sleep apnea in early and advanced chronic kidney disease: Kaiser Permanente Southern California cohort. *Chest*. 2009; **135**: 710-716. PMID: 19029435
- 1206) 日本循環器学会. 循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療に関するガイドライン. *Circ J*. 2010; **74** Suppl II. <http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010.momomura.h.pdf>
- 1207) Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999; **22**: 667-689. PMID: 10450601
- 1208) Sekizuka H, et al. Relationship between chronic kidney disease and sleep blood pressure in patients with sleep apnea syndrome. *Hypertens Res*. 2010; **33**: 1278-1282. PMID: 20962787
- 1209) Giles TL, et al. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; CD001106. PMID: 16855960
- 1210) Kario K, et al. Comparative Effects of an Angiotensin II Receptor Blocker (ARB)/Diuretic vs. ARB/Calcium-Channel Blocker Combination on Uncontrolled Nocturnal Hypertension Evaluated by Information and Communication Technology-Based Nocturnal Home Blood Pressure Monitoring - The NOCTURNE Study. *Circ J*. 2017; **81**: 948-957. PMID: 28321001
- 1211) Kario K, et al. Effects of nighttime single-dose administration of vasodilating vs sympatholytic antihypertensive agents on sleep blood pressure in hypertensive patients with sleep apnea syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014; **16**: 459-466. PMID: 24798657
- 1212) Kario K, et al. Catheter-Based Renal Denervation Reduces Hypoxia-Triggered Nocturnal Blood Pressure Peak in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016; **18**: 707-709. PMID: 26718924
- 1213) Kuwabara M, et al. Novel Triggered Nocturnal Blood Pressure Monitoring for Sleep Apnea Syndrome: Distribution and Reproducibility of Hypoxia-Triggered Nocturnal Blood Pressure Measurements. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017; **19**: 30-37. PMID: 27411291
- 1214) Yoshida T, et al. The effect of the bedtime-dosing doxazosin on nocturnal hypoxia-triggered blood pressure surge in a young

- adult man with severe obstructive sleep apnea syndrome and a history of three recurrent sleep-onset strokes. *Blood Press Monit.* 2017; **22**: 173-174. PMID: 28459764
- 1215) Tkacova R, et al.; European Sleep Apnoea Database study collaborators. Nocturnal intermittent hypoxia predicts prevalent hypertension in the European Sleep Apnoea Database cohort study. *Eur Respir J.* 2014; **44**: 931-941. PMID: 25102963
- 1216) Chirinos JA, et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2014; **370**: 2265-2275. PMID: 24918371
- 1217) Bazzano LA, et al. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension.* 2007; **50**: 417-423. PMID: 17548722
- 1218) Martinez-Garcia MA, et al.; Spanish Sleep Network. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA.* 2013; **310**: 2407-2415. PMID: 24327037
- 1219) Akashiba T, et al. Nasal continuous positive airway pressure changes blood pressure “non-dippers” to “dippers” in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep.* 1999; **22**: 849-853. PMID: 10566903
- 1220) Marin JM, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005; **365**: 1046-1053. PMID: 15781100
- 1221) Marin JM, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA.* 2012; **307**: 2169-2176. PMID: 22618924
- 1222) Barbé F, et al. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness. a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2001; **134**: 1015-1023. PMID: 11388814
- 1223) Robinson GV, et al. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients. *Eur Respir J.* 2006; **27**: 1229-1235. PMID: 16455835
- 1224) Barbé F, et al.; Spanish Sleep And Breathing Network. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012; **307**: 2161-2168. PMID: 22618923
- 1225) McEvoy RD, et al.; SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med.* 2016; **375**: 919-931. PMID: 27571048
- 1226) Khan SU, et al. A meta-analysis of continuous positive airway pressure therapy in prevention of cardiovascular events in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Heart J.* 2018; **39**: 2291-2297. PMID: 29069399
- 1227) Andrén A, et al. Effects of treatment with oral appliance on 24-h blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a randomized clinical trial. *Sleep Breath.* 2013; **17**: 705-712. PMID: 22821223
- 1228) Sekizuka H, et al. Effect of oral appliance therapy on blood pressure in Japanese patients with obstructive sleep apnea. *Clin Exp Hypertens.* 2016; **38**: 404-408. PMID: 27158750
- 1229) Kraiczi H, et al. Comparison of atenolol, amlodipine, enalapril, hydrochlorothiazide, and losartan for antihypertensive treatment in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; **161**: 1423-1428. PMID: 10806134
- 1230) Pelttari LH, et al. Little effect of ordinary antihypertensive therapy on nocturnal high blood pressure in patients with sleep disordered breathing. *Am J Hypertens.* 1998; **11**: 272-279. PMID: 9544866
- 1231) Bucca CB, et al. Diuretics in obstructive sleep apnea with diastolic heart failure. *Chest.* 2007; **132**: 440-446. PMID: 17699130
- 1232) Gaddam K, et al. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens.* 2010; **24**: 532-537. PMID: 20016520
- 1233) Friedman O, et al. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug-resistant hypertension. *Hypertension.* 2010; **56**: 1077-1082. PMID: 21060007
- 1234) Witkowski A, et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension.* 2011; **58**: 559-565. PMID: 21844482
- 1235) Kuwabara M, et al. Relationship between serum uric acid levels and hypertension among Japanese individuals not treated for hyperuricemia and hypertension. *Hypertens Res.* 2014; **37**: 785-789. PMID: 24671018
- 1236) 榎美奈子, 他. 降圧薬服用者における尿酸管理の現状. 痛風と核酸代謝. 2013; **37**: 103-109.
- 1237) Wang J, et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2014; **9**: e114259. PMID: 25437867
- 1238) Agarwal V, et al. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013; **15**: 435-442. PMID: 23730993
- 1239) Bombelli M, et al. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. *J Hypertens.* 2014; **32**: 1237-1244. PMID: 24675682
- 1240) Zhang W, et al.; EPOCH-JAPAN GROUP. Serum Uric Acid and Mortality From Cardiovascular Disease: EPOCH-JAPAN Study. *J Atheroscler Thromb.* 2016; **23**: 692-703. PMID: 26887218
- 1241) 日本痛風・核酸代謝学会. 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン (第3版). 診断と治療社, 2018.
- 1242) Yamamoto T, et al. Effects of febuxostat on serum urate level in Japanese hyperuricemia patients. *Mod Rheumatol.* 2015; **25**: 779-783. PMID: 25671406 (Erratum in *Mod Rheumatol.* 2017; **25**: 184.)
- 1243) Shibagaki Y, et al. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res.* 2014; **37**: 919-925. PMID: 24942770
- 1244) Hosoya T, et al. Effects of topiroxostat on the serum urate levels and urinary albumin excretion in hyperuricemic stage 3 chronic kidney disease patients with or without gout. *Clin Exp Nephrol.* 2014; **18**: 876-884. PMID: 24448692
- 1245) Naritomi H, et al. Efficacy and safety of long-term losartan therapy demonstrated by a prospective observational study in Japanese patients with hypertension: The Japan Hypertension Evaluation with Angiotensin II Antagonist Losartan Therapy (J-HEALTH) study. *Hypertens Res.* 2008; **31**: 295-304. PMID: 18360050
- 1246) Ito S, et al. Impact of serum uric acid on renal function and cardiovascular events in hypertensive patients treated with losartan. *Hypertens Res.* 2012; **35**: 867-873. PMID: 22573200
- 1247) Fabbri LM, et al. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2008; **31**: 204-212. PMID: 18166598
- 1248) Hirota SA, et al. Sodium and asthma: something borrowed, something new? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007; **293**: L1369-L1373. PMID: 17905852
- 1249) Boulet LP, et al. Pulmonary function and airway responsiveness during long-term therapy with captopril. *JAMA.* 1989; **261**: 413-416. PMID: 2642559
- 1250) Herrin MA, et al. Combination antihypertensive therapy among patients with COPD. *Chest.* 2013; **143**: 1312-1320. PMID: 23287970
- 1251) Stefan MS, et al. Association between  $\beta$ -blocker therapy and outcomes in patients hospitalised with acute exacerbations of chronic obstructive lung disease with underlying ischaemic heart disease, heart failure or hypertension. *Thorax.* 2012; **67**: 977-984. PMID: 22941975
- 1252) Corrao S, et al. Effectiveness and safety of concurrent beta-blockers and inhaled bronchodilators in COPD with cardiovascular comorbidities. *Eur Respir Rev.* 2017; **26**: 160123. PMID: 28794142

- 1253) Maltais F, et al.  $\beta$ -Blockers in COPD: A Cohort Study From the TONADO Research Program. *Chest*. 2018; **153**: 1315-1325. PMID: 29355547
- 1254) Jabbour A, 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**: 1780-1787. PMID: 20413026
- 1255) Cheng JW, et al. Meta analysis of propranolol effects on gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol*. 2003; **9**: 1836-1839. PMID: 12918133
- 1256) Kim G, et al. Renin-angiotensin system inhibitors and fibrosis in chronic liver disease: a systematic review. *Hepatol Int*. 2016; **10**: 819-828. PMID: 26903052
- 1257) Yokohama S, et al. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2004; **40**: 1222-1225. PMID: 15382153
- 1258) Goh GB, et al. Renin-angiotensin system and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2015; **35**: 979-985. PMID: 24905085
- 1259) Vijan S. Diabetes: treating hypertension. *Am Fam Physician*. 2013; **87**: 574-575. PMID: 23668447
- 1260) Arguedas JA, et al. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; CD008277. PMID: 24170669
- 1261) Emdin CA, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2015; **313**: 603-615. PMID: 25668264
- 1262) Aggarwal R, et al. Intensive Blood Pressure Targets for Diabetic and Other High-Risk Populations: A Pooled Individual Patient Data Analysis. *Hypertension*. 2018; **71**: 833-839. PMID: 29531175
- 1263) Buckley LF, et al. Intensive Versus Standard Blood Pressure Control in SPRINT-Eligible Participants of ACCORD-BP. *Diabetes Care*. 2017; **40**: 1733-1738. PMID: 28947569 (Erratum in *Diabetes Care*. 2018; **41**: 2048.)
- 1264) Eguchi K, et al.; J-HOP Study Group. Target home morning SBP be below 125mmHg in type 2 diabetes patients. *J Hypertens*. 2018; **36**: 1284-1290. PMID: 29369147
- 1265) Kai H. Blood pressure management in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hypertens Res*. 2017; **40**: 721-729. PMID: 28446809
- 1266) de Boer IH, et al. Individualizing Blood Pressure Targets for People With Diabetes and Hypertension: Comparing the ADA and the ACC/AHA Recommendations. *JAMA*. 2018; **319**: 1319-1320. PMID: 29543954
- 1267) UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ*. 1998; **317**: 713-720. PMID: 9732338
- 1268) Chan JC, et al. Long-term effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and metabolic control in hypertensive type 2 diabetic patients. *Kidney Int*. 2000; **57**: 590-600. PMID: 10652036
- 1269) Estacio RO, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med*. 1998; **338**: 645-652. PMID: 9486993
- 1270) Lindholm LH, et al.; STOP Hypertension-2 Study Group. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. *J Hypertens*. 2000; **18**: 1671-1675. PMID: 11081782
- 1271) Lindholm LH, et al.; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002; **359**: 1004-1010. PMID: 11937179
- 1272) Marre M, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens*. 2004; **22**: 1613-1622. PMID: 15257186
- 1273) Nakao K, et al.; CASE-J Trial Group. Role of diabetes and obesity in outcomes of the candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan (CASE-J) trial. *Hypertens Res*. 2010; **33**: 600-606. PMID: 20379187
- 1274) Niskanen L, et al.; CAPPP Study Group. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care*. 2001; **24**: 2091-2096. PMID: 11723089
- 1275) Tatti P, et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care*. 1998; **21**: 597-603. PMID: 9571349
- 1276) Whelton PK, et al.; ALLHAT Collaborative Research Group. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med*. 2005; **165**: 1401-1409. PMID: 15983290
- 1277) Yamashita K, et al. Effects of valsartan versus amlodipine in diabetic hypertensive patients with or without previous cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2013; **112**: 1750-1756. PMID: 24035165
- 1278) Yui Y, et al. Nifedipine retard was as effective as angiotensin converting enzyme inhibitors in preventing cardiac events in high-risk hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIB-B) subgroup analysis. *Hypertens Res*. 2004; **27**: 449-456. PMID: 15302980 (Erratum in *Hypertens Res*. 2004; **27**: 695.)
- 1279) Kunimura A, et al. The effects of renin angiotensin system inhibitors on mortality, cardiovascular events, and renal events in hypertensive patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertens Res*. (in press)
- 1280) 内閣府. 平成 29 年版高齢社会白書. <http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2017/html/zenbun/index.html>
- 1281) 日本老年学会, 日本老年医学会. 高齢者に関する定義検討ワーキンググループ 報告書. 2017. [http://geront.jp/news/pdf/topic\\_170420\\_01\\_01.pdf](http://geront.jp/news/pdf/topic_170420_01_01.pdf)
- 1282) Benetos A. Hypertension in older people. In: Bakris GL, et al. *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 3rd ed. Elsevier; 2018. p.396-404.
- 1283) Okayama A, et al.; NIPPON DATA80 Research Group. Age-specific effects of systolic and diastolic blood pressures on mortality due to cardiovascular diseases among Japanese men (NIPPON DATA80). *J Hypertens*. 2006; **24**: 459-462. PMID: 16467648
- 1284) Grassi G, et al. Threshold and Target for Blood Pressure Lowering in the Elderly. *Curr Atheroscler Rep*. 2016; **18**: 70. PMID: 27771852
- 1285) Aronow WS, et al. Postprandial hypotension in 499 elderly persons in a long-term health care facility. *J Am Geriatr Soc*. 1994; **42**: 930-932. PMID: 8064099
- 1286) Satake S, et al. Prevalence of frailty among community-dwellers and outpatients in Japan as defined by the Japanese version of the Cardiovascular Health Study criteria. *Geriatr Gerontol Int*. 2017; **17**: 2629-2634. PMID: 29265757
- 1287) Insua JT, et al. Drug treatment of hypertension in the elderly: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1994; **121**: 355-362. PMID: 7726892
- 1288) Peters R, et al.; HYVET investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008; **7**: 683-689. PMID: 18614402



- 1289) Peters R, et al. The effect of treatment based on a diuretic (indapamide) ± ACE inhibitor (perindopril) on fractures in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). *Age Ageing*. 2010; **39**: 609-616. PMID: 20573778
- 1290) 日本老年医学会「高齢者の生活習慣病管理ガイドライン」作成ワーキング. 高齢者高血圧診療ガイドライン 2017. 日老医誌. 2017; **54**: 236-298.
- 1291) Motoyama M, et al. Blood pressure lowering effect of low intensity aerobic training in elderly hypertensive patients. *Med Sci Sports Exerc*. 1998; **30**: 818-823. PMID: 9624637
- 1292) Black HR, et al. One-year study of felodipine or placebo for stage 1 isolated systolic hypertension. *Hypertension*. 2001; **38**: 1118-1123. PMID: 11711508
- 1293) Odden MC, et al. Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty. *Arch Intern Med*. 2012; **172**: 1162-1168. PMID: 22801930
- 1294) Williamson JD, et al.; SPRINT Research Group. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016; **315**: 2673-2682. PMID: 27195814
- 1295) Qaseem A, et al.; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians and the Commission on Health of the Public and Science of the American Academy of Family Physicians. Pharmacologic Treatment of Hypertension in Adults Aged 60 Years or Older to Higher Versus Lower Blood Pressure Targets: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med*. 2017; **166**: 430-437. PMID: 28135725
- 1296) Garrison SR, et al. Blood pressure targets for hypertension in older adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017: CD011575. PMID: 28787537
- 1297) Butt DA, et al. The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly. *Arch Intern Med*. 2012; **172**: 1739-1744. PMID: 23165923
- 1298) Butt DA, et al. The risk of falls on initiation of antihypertensive drugs in the elderly. *Osteoporos Int*. 2013; **24**: 2649-2657. PMID: 23612794
- 1299) Bulpitt C, et al. Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET): protocol for the main trial. *Drugs Aging*. 2001; **18**: 151-164. PMID: 11302283
- 1300) Denardo SJ, et al. Blood pressure and outcomes in very old hypertensive coronary artery disease patients: an INVEST sub-study. *Am J Med*. 2010; **123**: 719-726. PMID: 20670726
- 1301) Masuo K, et al. Changes in frequency of orthostatic hypotension in elderly hypertensive patients under medications. *Am J Hypertens*. 1996; **9**: 263-268. PMID: 8695026
- 1302) Aronow WS, et al.; ACCF Task Force. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2011; **123**: 2434-2506. PMID: 21518977 (Erratum in *Circulation*. 2011; **123**: e616, *Circulation*. 2011; **124**: e175, *Circulation*. 2016; **133**: e715. PMID: 27297355)
- 1303) Kario K. Orthostatic hypertension-a new haemodynamic cardiovascular risk factor. *Nat Rev Nephrol*. 2013; **9**: 726-738. PMID: 24189649
- 1304) Arai T, et al. ACE inhibitors and pneumonia in elderly people. *Lancet*. 1998; **352**: 1937-1938. PMID: 9863819
- 1305) Okaishi K, et al. Reduction of risk of pneumonia associated with use of angiotensin I converting enzyme inhibitors in elderly inpatients. *Am J Hypertens*. 1999; **12**: 778-783. PMID: 10480470
- 1306) Ogihara T, et al.; Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Combination therapy for hypertension in the elderly: a sub-analysis of the Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events (COPE) Trial. *Hypertens Res*. 2012; **35**: 441-448. PMID: 22278623
- 1307) Rakugi H, et al.; COLM Investigators. Preferable effects of olmesartan/calcium channel blocker to olmesartan/diuretic on blood pressure variability in very elderly hypertension: COLM study subanalysis. *J Hypertens*. 2015; **33**: 2165-2172. PMID: 26066644
- 1308) 葛谷雅文, 他. 高齢者服薬コンプライアンスに影響を及ぼす諸因子に関する研究. 日老医誌. 2000; **37**: 363-370.
- 1309) 薬剤師の役割. 日本老年医学会. 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015. メジカルビュー社; 2015.
- 1310) Takami Y, et al. Target blood pressure level for the treatment of elderly hypertensive patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Hypertens Res*. (in press)
- 1311) Ninomiya T, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Efficacy and safety of routine blood pressure lowering in older patients with diabetes: results from the ADVANCE trial. *J Hypertens*. 2010; **28**: 1141-1149. PMID: 20486273
- 1312) Hayashi K, et al.; JATOS Study Group. Impact of renal function on cardiovascular events in elderly hypertensive patients treated with efonidipine. *Hypertens Res*. 2010; **33**: 1211-1220. PMID: 20844543
- 1313) Warwick J, et al. No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the HYpertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. *BMC Med*. 2015; **13**: 78. PMID: 25880068
- 1314) Rockwood K, et al. A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007; **62**: 738-743. PMID: 17634321
- 1315) Iadecola C, et al.; American Heart Association Council on Hypertension; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2016; **68**: e67-e94. PMID: 27977393
- 1316) 日本神経学会, 「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会. 認知症疾患 患治療ガイドライン 2017. 医学書院; 2017.
- 1317) Power MC, et al. Life-course blood pressure in relation to brain volumes. *Alzheimers Dement*. 2016; **12**: 890-899. PMID: 27139841
- 1318) Walker KA, et al. Defining the Relationship Between Hypertension, Cognitive Decline, and Dementia: a Review. *Curr Hypertens Rep*. 2017; **19**: 24. PMID: 28299725
- 1319) Yaffe K, et al. Early adult to midlife cardiovascular risk factors and cognitive function. *Circulation*. 2014; **129**: 1560-1567. PMID: 24687777
- 1320) Barnes DE, et al. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*. 2011; **10**: 819-828. PMID: 21775213
- 1321) Livingston G, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017; **390**: 2673-2734. PMID: 28735855
- 1322) Novak V, et al. The relationship between blood pressure and cognitive function. *Nat Rev Cardiol*. 2010; **7**: 686-698. PMID: 20978471
- 1323) Glynn RJ, et al. Current and remote blood pressure and cognitive decline. *JAMA*. 1999; **281**: 438-445. PMID: 9952204
- 1324) Muller M, et al.; Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study Investigators. Joint effect of mid- and late-life blood pressure on the brain: the AGES-Reykjavik study. *Neurology*. 2014; **82**: 2187-2195. PMID: 24898928 (Erratum in *Neurology*. 2014; **83**: 867.)
- 1325) Hayakawa T, et al. Orthostatic Blood Pressure Behavior in People with Mild Cognitive Impairment Predicts Conversion to Dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2015; **63**: 1868-1873. PMID: 26313614
- 1326) Xu G, et al. Association between Antihypertensive Drug Use and the Incidence of Cognitive Decline and Dementia: A Meta-



- Analysis of Prospective Cohort Studies. *Biomed Res Int*. 2017; **2017**: 4368474. PMID: 29094046
- 1327) Levi Marpillat N, et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*. 2013; **31**: 1073-1082. PMID: 23552124
- 1328) Chang-Quan H, et al. The association of antihypertensive medication use with risk of cognitive decline and dementia: a meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Clin Pract*. 2011; **65**: 1295-1305. PMID: 22093537
- 1329) Moll van Charante EP, et al. Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; **388**: 797-805. PMID: 27474376
- 1330) Zhuang S, et al. Renin-angiotensin system blockade use and risks of cognitive decline and dementia: A meta-analysis. *Neurosci Lett*. 2016; **624**: 53-61. PMID: 27163195
- 1331) Stuhlec M, et al. Effects of different antihypertensive medication groups on cognitive function in older patients: A systematic review. *Eur Psychiatry*. 2017; **46**: 1-15. PMID: 28992530
- 1332) Tully PJ, et al. Diuretic antihypertensive drugs and incident dementia risk: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of prospective studies. *J Hypertens*. 2016; **34**: 1027-1035. PMID: 26886565
- 1333) Cooper C, et al. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2015; **172**: 323-334. PMID: 25698435
- 1334) Li JQ, et al. Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; **87**: 476-484. PMID: 26001840
- 1335) Wu L, et al. The association between the prevalence, treatment and control of hypertension and the risk of mild cognitive impairment in an elderly urban population in China. *Hypertens Res*. 2016; **39**: 367-375. PMID: 26739869
- 1336) Li J, et al.; Chongqing Ageing Study Group. Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*. 2011; **76**: 1485-1491. PMID: 21490316
- 1337) Yasar S, et al.; Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study Investigators. Antihypertensive drugs decrease risk of Alzheimer disease: Ginkgo Evaluation of Memory Study. *Neurology*. 2013; **81**: 896-903. PMID: 23911756
- 1338) Wharton W, et al. Modulation of Renin-Angiotensin System May Slow Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. *J Am Geriatr Soc*. 2015; **63**: 1749-1756. PMID: 26389987
- 1339) Welsh TJ, et al. The treatment of hypertension in people with dementia: a systematic review of observational studies. *BMC Geriatr*. 2014; **14**: 19. PMID: 24520843
- 1340) Deschaintre Y, et al. Treatment of vascular risk factors is associated with slower decline in Alzheimer disease. *Neurology*. 2009; **73**: 674-680. PMID: 19720973
- 1341) Duron E, et al. Effects of antihypertensive therapy on cognitive decline in Alzheimer's disease. *Am J Hypertens*. 2009; **22**: 1020-1024. PMID: 19590498
- 1342) Kume K, et al. Effects of telmisartan on cognition and regional cerebral blood flow in hypertensive patients with Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int*. 2012; **12**: 207-214. PMID: 21929736
- 1343) Furiya Y, et al. Renin-angiotensin system blockers affect cognitive decline and serum adipocytokines in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2013; **9**: 512-518. PMID: 23142434
- 1344) Ohru T, et al. Effects of brain-penetrating ACE inhibitors on Alzheimer disease progression. *Neurology*. 2004; **63**: 1324-1325. PMID: 15477567
- 1345) Mossello E, et al. Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs. *JAMA Intern Med*. 2015; **175**: 578-585. PMID: 25730775
- 1346) Tadic M, et al. Hypertension and cognitive dysfunction in elderly: blood pressure management for this global burden. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016; **16**: 208. PMID: 27809779
- 1347) Wolters FJ, et al.; Heart-Brain Connection Collaborative Research Group. Cerebral Perfusion and the Risk of Dementia: A Population-Based Study. *Circulation*. 2017; **136**: 719-728. PMID: 28588075
- 1348) Moonen JE, et al. Effect of Discontinuation of Antihypertensive Treatment in Elderly People on Cognitive Functioning--the DANTE Study Leiden: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2015; **175**: 1622-1630. PMID: 26301603 (Erratum in *JAMA Intern Med*. 2016; **176**: 284.)
- 1349) Williamson JD, et al.; SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019; **321**: 553-561. PMID: 30688979
- 1350) Foster-Dingley JC, et al. Blood Pressure Is Not Associated With Cerebral Blood Flow in Older Persons. *Hypertension*. 2015; **66**: 954-960. PMID: 26351027
- 1351) Moonen JE, et al. Effect of discontinuation of antihypertensive medication on orthostatic hypotension in older persons with mild cognitive impairment: the DANTE Study Leiden. *Age Ageing*. 2016; **45**: 249-255. PMID: 26758532
- 1352) Gillon TE, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines. *PLoS One*. 2014; **9**: e113715. PMID: 25436639
- 1353) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドラインー産科編 2017. [http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl\\_sanka\\_2017.pdf](http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_sanka_2017.pdf)
- 1354) Metoki H, et al. Detection of midpregnancy fall in blood pressure by out-of-office monitoring. *Hypertension*. 2009; **53**: e12-e13. PMID: 19064813
- 1355) Mikami Y, et al. Provisional criteria for the diagnosis of hypertension in pregnancy using home blood pressure measurements. *Hypertens Res*. 2017; **40**: 679-684. PMID: 28179623
- 1356) Stepan H, et al. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015; **45**: 241-246. PMID: 25736847
- 1357) Barton JR, et al. Prediction and prevention of recurrent pre-eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2008; **112**: 359-372. PMID: 18669736
- 1358) Ishikuro M, et al. Blood pressure changes during pregnancy. *Hypertens Res*. 2012; **35**: 563-564. PMID: 22437038
- 1359) Hermida RC, et al. Ambulatory blood pressure control with bedtime aspirin administration in subjects with prehypertension. *Am J Hypertens*. 2009; **22**: 896-903. PMID: 19407805
- 1360) Imai Y. Clinical significance of home blood pressure and its possible practical application. *Clin Exp Nephrol*. 2014; **18**: 24-40. PMID: 23821311
- 1361) Metoki H, et al.; BOSHI Study Group. Daily serial hemodynamic data during pregnancy and seasonal variation: the BOSHI study. *Clin Exp Hypertens*. 2012; **34**: 290-296. PMID: 22578087
- 1362) Cnossen JS, et al. Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008; **336**: 1117-1120. PMID: 18480117
- 1363) Abalos E, et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; CD002252. PMID: 24504933 (Update in *Cochrane Database Syst Rev*. 2018.)
- 1364) Magee LA, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*. 2015; **372**: 407-417. PMID: 25629739
- 1365) Schoenaker DA, et al. The association between dietary factors and gestational hypertension and pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Med*. 2014; **12**: 157. PMID: 25241701
- 1366) Allen R, et al. Effect of diet- and lifestyle-based metabolic risk-

- modifying interventions on preeclampsia: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014; **93**: 973-985. PMID: 25138651
- 1367) Bramham K, et al. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014; **348**: g2301. PMID: 24735917
- 1368) Magee LA, et al.; SOGC Hypertension Guideline Committee. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014; **36**: 575-576. PMID: 25184972
- 1369) Jones DC, et al. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *N Engl J Med.* 1996; **335**: 226-232. PMID: 8657238 (Erratum in *N Engl J Med.* 1997; **336**: 739.)
- 1370) Churchill D, et al. Diuretics for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; CD004451. PMID: 17253507
- 1371) Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2002; **100**: 369-377. PMID: 12151166
- 1372) Podmow T, et al. Hypertension in pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007; **14**: 178-190. PMID: 17395120
- 1373) Redman CW, et al. Treatment of hypertension in pregnancy with methyldopa: blood pressure control and side effects. *Br J Obstet Gynaecol.* 1977; **84**: 419-426. PMID: 329859
- 1374) Cockburn J, et al. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet.* 1982; **319**: 647-649. PMID: 6121965
- 1375) Plouin PF, et al. Comparison of antihypertensive efficacy and perinatal safety of labetalol and methyldopa in the treatment of hypertension in pregnancy: a randomized controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988; **95**: 868-876. PMID: 3056503
- 1376) Bateman BT, et al. Calcium Channel Blocker Exposure in Late Pregnancy and the Risk of Neonatal Seizures. *Obstet Gynecol.* 2015; **126**: 271-278. PMID: 26241414
- 1377) Magee LA, et al. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ.* 2003; **327**: 955-960. PMID: 14576246
- 1378) Freier DT, et al. Pheochromocytoma and pregnancy: the epitome of high risk. *Surgery.* 1993; **114**: 1148-1152. PMID: 7903004
- 1379) Cooper WO, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med.* 2006; **354**: 2443-2451. PMID: 16760444
- 1380) Khan NA, et al.; Canadian Hypertension Education Program. The 2007 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 2 - therapy. *Can J Cardiol.* 2007; **23**: 539-550. PMID: 17534460
- 1381) Diav-Citrin O, et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. *Reprod Toxicol.* 2011; **31**: 540-545. PMID: 21338666
- 1382) Bullo M, et al. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review. *Hypertension.* 2012; **60**: 444-450. PMID: 22753220
- 1383) Pucci M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in women of childbearing age: risks versus benefits. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2015; **8**: 221-231. PMID: 25612630
- 1384) 国立成育医療研究センター, 妊娠と薬情報センター. <https://www.ncchd.go.jp/kusuri/>
- 1385) Duley L, et al. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; CD000025. PMID: 12804383
- 1386) Ong KL, et al. Gender difference in blood pressure control and cardiovascular risk factors in Americans with diagnosed hypertension. *Hypertension.* 2008; **51**: 1142-1148. PMID: 18259031
- 1387) 厚生労働省. 平成 29 年 (2017) 人口動態統計 (確定数) の概況 (平成 30 年 9 月 7 日). <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei17/index.html>
- 1388) Roger VL, et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2011; **123**: e18-e209. PMID: 21160056 (Erratum in *Circulation.* 2011; **124**: e426, *Circulation.* 2011; **123**: e240)
- 1389) Kearney PM, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005; **365**: 217-223. PMID: 15652604
- 1390) Lima R, et al. Hypertension in postmenopausal women. *Curr Hypertens Rep.* 2012; **14**: 254-260. PMID: 22427070
- 1391) Pimenta E. Hypertension in women. *Hypertens Res.* 2012; **35**: 148-152. PMID: 22129517
- 1392) Weiner CP, et al. Induction of calcium-dependent nitric oxide synthases by sex hormones. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994; **91**: 5212-5216. PMID: 7515189
- 1393) Nickenig G, et al. Estrogen modulates AT1 receptor gene expression in vitro and in vivo. *Circulation.* 1998; **97**: 2197-2201. PMID: 9631868
- 1394) Gallagher PE, et al. Estrogen regulation of angiotensin-converting enzyme mRNA. *Hypertension.* 1999; **33**: 323-328. PMID: 9931124
- 1395) Ford ES, et al. Trends in obesity and abdominal obesity among adults in the United States from 1999-2008. *Int J Obes (Lond).* 2011; **35**: 736-743. PMID: 20820173
- 1396) Wildman RP, et al. Cardiovascular disease risk of abdominal obesity vs. metabolic abnormalities. *Obesity (Silver Spring).* 2011; **19**: 853-860. PMID: 20725064
- 1397) Hall JE, et al. Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J Biol Chem.* 2010; **285**: 17271-17276. PMID: 20348094
- 1398) Kassab S, et al. Renal denervation attenuates the sodium retention and hypertension associated with obesity. *Hypertension.* 1995; **25**: 893-897. PMID: 7721450
- 1399) Hogarth AJ, et al. Sympathetic nerve hyperactivity of essential hypertension is lower in postmenopausal women than men. *J Hum Hypertens.* 2008; **22**: 544-549. PMID: 18463670
- 1400) Steiner M, et al. Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond. *J Affect Disord.* 2003; **74**: 67-83. PMID: 12646300
- 1401) Garcia-Vera MP, et al. Differences in emotional personality traits and stress between sustained hypertension and normotension. *Hypertens Res.* 2010; **33**: 203-208. PMID: 20057490
- 1402) Wassertheil-Smoller S, et al.; WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA.* 2003; **289**: 2673-2684. PMID: 12771114
- 1403) White WB, et al. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17  $\beta$ -estradiol, in postmenopausal women with hypertension. *Hypertension.* 2006; **48**: 246-253. PMID: 16801478
- 1404) Bellamy L, et al. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007; **335**: 974. PMID: 17975258
- 1405) Lewis CE, et al. Efficacy and tolerance of antihypertensive treatment in men and women with stage 1 diastolic hypertension. Results of the Treatment of Mild Hypertension Study. *Arch Intern Med.* 1996; **156**: 377-385. PMID: 8607723
- 1406) Kloner RA, et al.; The Amlodipine Cardiovascular Community Trial Study Group. Sex- and age-related antihypertensive effects of amlodipine. *Am J Cardiol.* 1996; **77**: 713-722. PMID: 8651122
- 1407) Igho Pemu P, et al. Hypertension in women: part I. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008; **10**: 406-410. PMID: 18453801
- 1408) Duley L, et al. Altered dietary salt for preventing pre-eclampsia, and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; CD005548. PMID: 16235411
- 1409) Inoue M, et al. Salt Intake, Home Blood Pressure, and Perinatal Outcome in Pregnant Women. *Circ J.* 2016; **80**: 2165-2172. PMID: 27568849

- 1410) Toering TJ, et al. Higher filtration fraction in formerly early-onset preeclamptic women without comorbidity. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015; **308**: F824-F831. PMID: 25694481
- 1411) 菊池透, 他. 小児肥満における血圧測定の有効性の検討. 肥満研究. 2005; **11**: 69-73.
- 1412) Sun J, et al. Definition of pediatric hypertension: are blood pressure measurements on three separate occasions necessary? *Hypertens Res*. 2017; **40**: 496-503. PMID: 28077857
- 1413) Shirasawa T, et al. Secular trends in blood pressure among Japanese schoolchildren: a population-based annual survey from 1994 to 2010. *J Epidemiol*. 2012; **22**: 448-53. PMID: 22863986
- 1414) 新井田麻美, 他. 自動血圧計を使用した小児の高血圧治療の基準値をどうするか? 小児高血圧研究会誌. 2015; **12**: 22-30.
- 1415) 菊池透, 他. 学童, 生徒の血圧測定における測定回数の影響. 小児保健研究. 2002; **61**: 322-327.
- 1416) Flynn JT, et al. SUBCOMMITTEE ON SCREENING AND MANAGEMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017; **140**: e20171904. PMID: 28827377 (Erratum in *Pediatrics*. 2017; **140**: e20173035. *Pediatrics*. 2018; **142**: e20181739.)
- 1417) Xi B, et al. Can Pediatric Hypertension Criteria Be Simplified? A Prediction Analysis of Subclinical Cardiovascular Outcomes From the Bogalusa Heart Study. *Hypertension*. 2017; **69**: 691-696. PMID: 28223474
- 1418) 小児の高血圧. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2014. 日本高血圧学会, ライフサイエンス出版; 2014. p.104-107.
- 1419) 小児の高血圧. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2009. 日本高血圧学会, ライフサイエンス出版; 2009. p.83-86.
- 1420) 菊池透, 他. 日本人小児の性別学年別血圧基準値の検討 (見附スタディから). 小児高血圧研究会誌. 2011; **8**: 21-25.
- 1421) Nishina M, et al. Relationship among systolic blood pressure, serum insulin and leptin, and visceral fat accumulation in obese children. *Hypertens Res*. 2003; **26**: 281-288. PMID: 12733695
- 1422) Lava SA, et al. Salt intake in children and its consequences on blood pressure. *Pediatr Nephrol*. 2015; **30**: 1389-1396. PMID: 25127918
- 1423) Hashimoto N, et al. The relationship between the intrauterine environment and blood pressure in 3-year-old Japanese children. *Acta Paediatr*. 1996; **85**: 132-138. PMID: 8640036
- 1424) Miura K, et al. Birth weight, childhood growth, and cardiovascular disease risk factors in Japanese aged 20 years. *Am J Epidemiol*. 2001; **153**: 783-789. PMID: 11296151
- 1425) Abe Y, et al. Lower birth weight associated with current overweight status is related with the metabolic syndrome in obese Japanese children. *Hypertens Res*. 2007; **30**: 627-634. PMID: 17785931
- 1426) Hales CN, et al. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull*. 2001; **60**: 5-20. PMID: 11809615
- 1427) Zandi-Nejad K, et al. Adult hypertension and kidney disease: the role of fetal programming. *Hypertension*. 2006; **47**: 502-508. PMID: 16415374
- 1428) Rao G. Diagnosis, Epidemiology, and Management of Hypertension in Children. *Pediatrics*. 2016; **138**: e20153616. PMID: 27405770
- 1429) Uchiyama M. Risk factors for the development of essential hypertension: long-term follow-up study in junior high school students in Niigata, Japan. *J Hum Hypertens*. 1994; **8**: 323-325. PMID: 8064777
- 1430) Kawasaki T, et al. A 17-year follow-up study of hypertensive and normotensive male university students in Japan. *Hypertens Res*. 2003; **26**: 445-452. PMID: 12862200
- 1431) Bao W, et al. Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens*. 1995; **8**: 657-665. PMID: 7546488
- 1432) Chen X, et al. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation*. 2008; **117**: 3171-3180. PMID: 18559702
- 1433) Parker ED, et al. Change in Weight Status and Development of Hypertension. *Pediatrics*. 2016; **137**: e20151662. PMID: 26908707
- 1434) Kalarchian MA, et al. Family-based treatment of severe pediatric obesity: randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2009; **124**: 1060-1068. PMID: 19786444
- 1435) Geleijnse JM, et al. Long-term effects of neonatal sodium restriction on blood pressure. *Hypertension*. 1997; **29**: 913-917. PMID: 9095076 (Erratum in *Hypertension*. 1997; **29**: 1211.)
- 1436) Yang Q, et al. Sodium intake and blood pressure among US children and adolescents. *Pediatrics*. 2012; **130**: 611-619. PMID: 22987869
- 1437) Luyckx VA, et al. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet*. 2013; **382**: 273-283. PMID: 23727166
- 1438) Torrance B, et al. Overweight, physical activity and high blood pressure in children: a review of the literature. *Vasc Health Risk Manag*. 2007; **3**: 139-149. PMID: 17583184
- 1439) ESCAPE Trial Group. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med*. 2009; **361**: 1639-1650. PMID: 19846849
- 1440) Matteucci MC, et al.; ESCAPE Trial Group. Change in cardiac geometry and function in CKD children during strict BP control: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; **8**: 203-210. PMID: 23124781
- 1441) Chu PY, et al. Anti-hypertensive drugs in children and adolescents. *World J Cardiol*. 2014; **6**: 234-244. PMID: 24944754
- 1442) Kaplan NM. Hypertensive emergencies. In: Kaplan's Clinical Hypertension, 11th ed. Wolters Kluwer; 2015. p.263-274.
- 1443) Rosei EA, et al. European Society of Hypertension Scientific Newsletter: treatment of hypertensive urgencies and emergencies. *J Hypertens*. 2006; **24**: 2482-2485. PMID: 17082737
- 1444) Vaughan CJ, et al. Hypertensive emergencies. *Lancet*. 2000; **356**: 411-417. PMID: 10972386
- 1445) Narotam PK, et al. Management of hypertensive emergencies in acute brain disease: evaluation of the treatment effects of intravenous nicardipine on cerebral oxygenation. *J Neurosurg*. 2008; **109**: 1065-1074. PMID: 19035721
- 1446) Nomura F, et al. Multicenter prospective investigation on efficacy and safety of carperitide as a first-line drug for acute heart failure syndrome with preserved blood pressure: COMPASS: Carperitide Effects Observed Through Monitoring Dyspnea in Acute Decompensated Heart Failure Study. *Circ J*. 2008; **72**: 1777-1786. PMID: 18832779
- 1447) 日本循環器学会. ST 上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン (2013 年改訂版). [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013\\_kimura\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_kimura_h.pdf)
- 1448) Prejbisz A, et al. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma. *J Hypertens*. 2011; **29**: 2049-2060. PMID: 21826022
- 1449) Whitelaw BC, et al. Pheochromocytoma crisis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; **80**: 13-22. PMID: 24102156 (Erratum in *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013; **80**: 468.)
- 1450) van den Born BJ, et al. Dutch guideline for the management of hypertensive crisis – 2010 revision. *Neth J Med*. 2011; **69**: 248-255. PMID: 21646675
- 1451) Sesoko S, et al. Predisposing factors for the development of malignant essential hypertension. *Arch Intern Med*. 1987; **147**: 1721-1724. PMID: 3662703
- 1452) Polgreen LA, et al. Increasing trend in admissions for malignant hypertension and hypertensive encephalopathy in the United States. *Hypertension*. 2015; **65**: 1002-1007. PMID: 25801877
- 1453) Kawazoe N, et al. Long-term prognosis of malignant hypertension; difference between underlying diseases such as essential



- hypertension and chronic glomerulonephritis. *Clin Nephrol*. 1988; **29**: 53-57. PMID: 3359695
- 1454) Ohta Y, et al. Trends in the pathophysiological characteristics of malignant hypertension. *Hypertens Res*. 2001; **24**: 489-492. PMID: 11675941
  - 1455) Lane DA, et al. Improving survival of malignant hypertension patients over 40 years. *Am J Hypertens*. 2009; **22**: 1199-1204. PMID: 19696746
  - 1456) Shantsila A, et al. Predictors of 5-year outcomes in malignant phase hypertension: the West Birmingham Malignant Hypertension Registry. *J Hypertens*. 2017; **35**: 2310-2314. PMID: 28622157
  - 1457) Amraoui F, et al. Long-term renal outcome in patients with malignant hypertension: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2012; **13**: 71. PMID: 22846257
  - 1458) Mancia G, et al.; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007; **25**: 1105-1187. PMID: 17563527 (Erratum in *J Hypertens*. 2007; **25**: 1749.)
  - 1459) Mann SJ. Severe paroxysmal hypertension (pseudopheochromocytoma). *Curr Hypertens Rep*. 2008; **10**: 12-18. PMID: 18367021
  - 1460) Chen YH, et al. Increased risk of acute myocardial infarction for patients with panic disorder: a nationwide population-based study. *Psychosom Med*. 2009; **71**: 798-804. PMID: 19592516
  - 1461) Chen YH, et al. An increased risk of stroke among panic disorder patients: a 3-year follow-up study. *Can J Psychiatry*. 2010; **55**: 43-49. PMID: 20113543
  - 1462) Pickering TG, et al. Paroxysmal hypertension: the role of stress and psychological factors. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008; **10**: 575-581. PMID: 18607143
  - 1463) Blessberger H, et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; CD004476. PMID: 25233038
  - 1464) Wijesundera DN, et al. Perioperative beta blockade in noncardiac surgery: a systematic review for the 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; **130**: 2246-2264. PMID: 25085964
  - 1465) Fleisher LA, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; **130**: e278-e333. PMID: 25085961
  - 1466) Roshanov PS, et al. Withholding versus Continuing Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II Receptor Blockers before Noncardiac Surgery: An Analysis of the Vascular events In noncardiac Surgery patients cOhort evaluationN Prospective Cohort. *Anesthesiology*. 2017; **126**: 16-27. PMID: 27775997
  - 1467) Herman WW, et al.; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. New national guidelines on hypertension: a summary for dentistry. *J Am Dent Assoc*. 2004; **135**: 576-584. PMID: 15202748
  - 1468) Tsuchihashi T, et al. Blood pressure response during dental surgery. *Hypertens Res*. 1996; **19**: 189-194. PMID: 8891747
  - 1469) Nakamura Y, et al. Cardiovascular and sympathetic responses to dental surgery with local anesthesia. *Hypertens Res*. 2001; **24**: 209-214. PMID: 11409642
  - 1470) Devereaux PJ, et al. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ*. 2005; **173**: 627-634. PMID: 16157727
  - 1471) Mangano DT, et al.; Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 1996; **335**: 1713-1720. PMID: 8929262 (Erratum in *N Engl J Med*. 1997; **336**: 1039.)
  - 1472) Poldermans D, et al.; Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med*. 1999; **341**: 1789-1794. PMID: 10588963
  - 1473) Fleisher LA, et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2009; **120**: e169-e276. PMID: 19884473
  - 1474) POISE Study Group. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; **371**: 1839-1847. PMID: 18479744
  - 1475) Chopra V, et al. Perioperative mischief: the price of academic misconduct. *Am J Med*. 2012; **125**: 953-955. PMID: 22884175
  - 1476) Bouri S, et al. Meta-analysis of secure randomised controlled trials of  $\beta$ -blockade to prevent perioperative death in non-cardiac surgery. *Heart*. 2014; **100**: 456-464. PMID: 23904357
  - 1477) Dunkelgrun M, et al.; Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiovascular surgery: a randomized controlled trial (DECREASE-IV). *Ann Surg*. 2009; **249**: 921-926. PMID: 19474688
  - 1478) Wijesundera DN, et al. Duration of preoperative  $\beta$ -blockade and outcomes after major elective noncardiac surgery. *Can J Cardiol*. 2014; **30**: 217-223. PMID: 24373755
  - 1479) Flu WJ, et al. Timing of pre-operative Beta-blocker treatment in vascular surgery patients: influence on post-operative outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2010; **56**: 1922-1929. PMID: 21109115
  - 1480) Ellenberger C, et al. Chronic  $\beta$  blockade is associated with a better outcome after elective noncardiac surgery than acute  $\beta$  blockade: a single-center propensity-matched cohort study. *Anesthesiology*. 2011; **114**: 817-823. PMID: 21427537
  - 1481) Andersson C, et al. Association of  $\beta$ -blocker therapy with risks of adverse cardiovascular events and deaths in patients with ischemic heart disease undergoing noncardiac surgery: a Danish nationwide cohort study. *JAMA Intern Med*. 2014; **174**: 336-344. PMID: 24247428 (Erratum in *JAMA Intern Med*. 2015; **175**: 1070.)
  - 1482) Friedell ML, et al.  $\beta$ -Blockade and Operative Mortality in Noncardiac Surgery: Harmful or Helpful? *JAMA Surg*. 2015; **150**: 658-663. PMID: 26017188 (Erratum in *JAMA Surg*. 2015; **150**: 820.)
  - 1483) London MJ, et al. Association of perioperative  $\beta$ -blockade with mortality and cardiovascular morbidity following major noncardiac surgery. *JAMA*. 2013; **309**: 1704-13. PMID: 23613075
  - 1484) Lee TH, et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*. 1999; **100**: 1043-1049. PMID: 10477528
  - 1485) Wallace AW, et al. Association of the pattern of use of perioperative  $\beta$ -blockade and postoperative mortality. *Anesthesiology*. 2010; **113**: 794-805. PMID: 20864832
  - 1486) Mashour GA, et al. Perioperative metoprolol and risk of stroke after noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2013; **119**: 1340-1346. PMID: 23612244
  - 1487) Wallace AW, et al. Perioperative  $\beta$ -blockade: atenolol is associated with reduced mortality when compared to metoprolol. *Anes-*



- esthesiology. 2011; **114**: 824-836. PMID: 21372680
- 1488) Ashes C, et al. Selective  $\beta_1$ -antagonism with bisoprolol is associated with fewer postoperative strokes than atenolol or metoprolol: a single-center cohort study of 44,092 consecutive patients. *Anesthesiology*. 2013; **119**: 777-787. PMID: 23820187
- 1489) Kristensen SD, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014; **35**: 2383-2431. PMID: 25086026
- 1490) Yakovlevitch M, et al. Resistant hypertension in a tertiary care clinic. *Arch Intern Med*. 1991; **151**: 1786-1792. PMID: 1888244
- 1491) Davies SJ, et al. Panic disorder, anxiety and depression in resistant hypertension—a case-control study. *J Hypertens*. 1997; **15**: 1077-1082. PMID: 9350581
- 1492) White WB, et al. Episodic hypertension secondary to panic disorder. *Arch Intern Med*. 1986; **146**: 1129-1130. PMID: 3718100
- 1493) Mann SJ. Severe paroxysmal hypertension. An automatic syndrome and its relationship to repressed emotions. *Psychosomatics*. 1996; **37**: 444-450. PMID: 8824124
- 1494) Mann SJ. Severe paroxysmal hypertension (pseudopheochromocytoma): understanding the cause and treatment. *Arch Intern Med*. 1999; **159**: 670-674. PMID: 10218745
- 1495) Katon WJ. Panic disorder. *N Engl J Med*. 2006; **354**: 2360-2367. PMID: 16738272
- 1496) Sharabi Y, et al. Sympathoadrenal function in patients with paroxysmal hypertension: pseudopheochromocytoma. *J Hypertens*. 2007; **25**: 2286-2295. PMID: 17921824
- 1497) Le HM, et al. Pseudopheochromocytoma Associated with Domestic Assault. *Case Rep Cardiol*. 2016; **2016**: 6580215. PMID: 27738531
- 1498) Garcha AS, et al. Catecholamine excess: pseudopheochromocytoma and beyond. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015; **22**: 218-223. PMID: 25908471
- 1499) McDonald AJ, et al. Oral labetalol versus oral nifedipine in hypertensive urgencies in the ED. *Am J Emerg Med*. 1993; **11**: 460-463. PMID: 8363681
- 1500) Grossman E, et al. Antianxiety treatment in patients with excessive hypertension. *Am J Hypertens*. 2005; **18**: 1174-1177. PMID: 16182105
- 1501) Yilmaz S, et al. Comparison of alprazolam versus captopril in high blood pressure: a randomized controlled trial. *Blood Press*. 2011; **20**: 239-243. PMID: 21288144
- 1502) Park SK, et al. Comparing the clinical efficacy of resting and antihypertensive medication in patients of hypertensive urgency: a randomized, control trial. *J Hypertens*. 2017; **35**: 1474-1480. PMID: 28244897
- 1503) Whaley-Connell AT, et al.; Kidney Early Evaluation Program Investigators. CKD in the United States: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis*. 2008; **51** Suppl: S13-S20. PMID: 18359403
- 1504) Sinclair AM, et al. Secondary hypertension in a blood pressure clinic. *Arch Intern Med*. 1987; **147**: 1289-1293. PMID: 3606286
- 1505) Gifford RW. Evaluation of the hypertensive patients with emphasis on detecting curable causes. *Milbank Mem Fund Q*. 1969; **47**: 170-186.
- 1506) 尾前照雄. 高血圧症の病態と予後. 日内会誌. 1985; **74**: 401-405.
- 1507) 日本腎臓学会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018. 東京医学社; 2018.
- 1508) Anguiano Gómez L, et al. The diabetes pandemic suggests unmet needs for 'CKD with diabetes' in addition to 'diabetic nephropathy'-implications for pre-clinical research and drug testing. *Nephrol Dial Transplant*. 2018; **33**: 1292-1304. PMID: 28992221
- 1509) Blythe WB. Natural history of hypertension in renal parenchymal disease. *Am J Kidney Dis*. 1985; **5**: A50-A56. PMID: 3887903
- 1510) Jacobson SH, et al. Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *BMJ*. 1989; **299**: 703-706. PMID: 2508881
- 1511) Kimura G. Glomerular function reserve and sodium sensitivity. *Clin Exp Nephrol*. 2005; **9**: 102-113. PMID: 15980943
- 1512) Konishi Y, et al. Relationship of renal histological damage to glomerular hypertension in patients with immunoglobulin A nephropathy. *J Hypertens*. 2000; **18**: 103-109. PMID: 10678550
- 1513) Preston RA, et al. Renal Parenchymal Hypertension: current concepts of pathogenesis and management. *Arch Intern Med*. 1996; **156**: 602-611. PMID: 8629871
- 1514) Sethna CB, et al. Blood Pressure and Visit-to-Visit Blood Pressure Variability Among Individuals With Primary Proteinuric Glomerulopathies. *Hypertension*. 2017; **70**: 315-323. PMID: 28652469
- 1515) 丸山彰一, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) 難治性腎疾患に関する調査研究班. エビデンスに基づく多発性嚢胞腎 (PKD) 診療ガイドライン 2017. 東京医学社; 2017.
- 1516) Mizoguchi M, et al. Genotypes of autosomal dominant polycystic kidney disease in Japanese. *J Hum Genet*. 2002; **47**: 51-54. PMID: 11829141
- 1517) Higashihara E, et al. Prevalence and renal prognosis of diagnosed autosomal dominant polycystic kidney disease in Japan. *Nephron*. 1998; **80**: 421-427. PMID: 9832641
- 1518) Hateboer N, et al.; European PKD1-PKD2 Study Group. Comparison of phenotypes of polycystic kidney disease types 1 and 2. *Lancet*. 1999; **353**: 103-107. PMID: 10023895
- 1519) Higashihara E, et al. Clinical aspects of polycystic kidney disease. *J Urol*. 1992; **147**: 329-332. PMID: 1732586
- 1520) Kelleher CL, et al. Characteristics of hypertension in young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease compared with the general U.S. population. *Am J Hypertens*. 2004; **17**: 1029-1034. PMID: 15533729
- 1521) Chapman AB, et al. The renin-angiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 1990; **323**: 1091-1096. PMID: 2215576
- 1522) Iglesias CG, et al. Epidemiology of adult polycystic kidney disease, Olmsted County, Minnesota: 1935-1980. *Am J Kidney Dis*. 1983; **2**: 630-639. PMID: 6846334
- 1523) Gattone VH, et al. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med*. 2003; **9**: 1323-1326. PMID: 14502283
- 1524) Torres VE, et al.; TEMPO 3:4 Trial Investigators. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012; **367**: 2407-2418. PMID: 23121377
- 1525) Muto S, et al. The effect of tolvaptan on autosomal dominant polycystic kidney disease patients: a subgroup analysis of the Japanese patient subset from TEMPO 3:4 trial. *Clin Exp Nephrol*. 2015; **19**: 867-877. PMID: 25663351
- 1526) Preston RA, et al. Ischemic renal disease: an emerging cause of chronic renal failure and end-stage renal disease. *J Hypertens*. 1997; **15**: 1365-1377. PMID: 9431840
- 1527) de Mast Q, et al. The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systematic literature review. *J Hypertens*. 2009; **27**: 1333-1340. PMID: 19365285
- 1528) Hirsch AT, et al.; American Association for Vascular Surgery. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease):

- endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006; **113**: e463-e654. PMID: 16549646
- 1529) Plouin PF, et al. Fibromuscular dysplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; **2**: 28. PMID: 17555581
  - 1530) Safian RD, et al. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2001; **344**: 431-442. PMID: 11172181
  - 1531) Olin JW, et al.; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease. Fibromuscular dysplasia: state of the science and critical unanswered questions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014; **129**: 1048-1078. PMID: 24548843
  - 1532) Plouin PF, et al.; ARCADIA Investigators. High Prevalence of Multiple Arterial Bed Lesions in Patients With Fibromuscular Dysplasia: The ARCADIA Registry (Assessment of Renal and Cervical Artery Dysplasia). *Hypertension*. 2017; **70**: 652-658. PMID: 28716989
  - 1533) Vashbinder GB, et al. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2001; **135**: 401-411. PMID: 11560453
  - 1534) Olin JW, et al. The utility of duplex ultrasound scanning of the renal arteries for diagnosing significant renal artery stenosis. *Ann Intern Med*. 1995; **122**: 833-838. PMID: 7741367
  - 1535) Williams GJ, et al. Comparative accuracy of renal duplex sonographic parameters in the diagnosis of renal artery stenosis: paired and unpaired analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2007; **188**: 798-811. PMID: 17312071
  - 1536) Terminology and Diagnostic Criteria Committee, Japan Society of Ultrasonics in Medicine. Standard method for ultrasound evaluation of renal arterial lesions. *J Med Ultrason* (2001). 2016; **43**: 145-162. PMID: 26631386
  - 1537) Drieghe B, et al. Assessment of renal artery stenosis: side-by-side comparison of angiography and duplex ultrasound with pressure gradient measurements. *Eur Heart J*. 2008; **29**: 517-524. PMID: 18276621
  - 1538) Postma CT, et al. Doppler ultrasound scanning in the detection of renal artery stenosis in hypertensive patients. *Br J Radiol*. 1992; **65**: 857-860. PMID: 1422658
  - 1539) Marckmann P. Nephrogenic systemic fibrosis: epidemiology update. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008; **17**: 315-319. PMID: 18408485
  - 1540) NSF とガドリニウム造影剤使用に関する合同委員会（日本医学放射線学会・日本腎臓学会）. 腎障害患者におけるガドリニウム造影剤使用に関するガイドライン第2版（2009年9月2日改訂）. <http://www.radiology.jp/content/files/649.pdf>
  - 1541) Khoo MM, et al. Renal artery stenosis: comparative assessment by unenhanced renal artery MRA versus contrast-enhanced MRA. *Eur Radiol*. 2011; **21**: 1470-1476. PMID: 21337034
  - 1542) 日本腎臓学会, 日本医学放射線学会, 日本循環器学会. 腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン 2012. 東京医学社; 2012. [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/2012iodine\\_contrast.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/2012iodine_contrast.pdf)
  - 1543) Wilcox CS. Use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors for diagnosing renovascular hypertension. *Kidney Int*. 1993; **44**: 1379-1390. PMID: 8301939
  - 1544) Bax L, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009; **150**: 840-848. PMID: 19414832
  - 1545) Cooper CJ, et al.; CORAL Investigators. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2014; **370**: 13-22. PMID: 24245566
  - 1546) Wheatley K, et al.; ASTRAL Investigators. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2009; **361**: 1953-1962. PMID: 19907042
  - 1547) Jenks S, et al. Balloon angioplasty, with and without stenting, versus medical therapy for hypertensive patients with renal artery stenosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014: CD002944. PMID: 25478936
  - 1548) Riaz IB, et al. Meta-analysis of revascularization versus medical therapy for atherosclerotic renal artery stenosis. *Am J Cardiol*. 2014; **114**: 1116-1123. PMID: 25145333
  - 1549) Hackam DG, et al. Role of renin-angiotensin system blockade in atherosclerotic renal artery stenosis and renovascular hypertension. *Hypertension*. 2007; **50**: 998-1003. PMID: 17923585
  - 1550) Losito A, et al. Long-term follow-up of atherosclerotic renovascular disease. Beneficial effect of ACE inhibition. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; **20**: 1604-1609. PMID: 15870215
  - 1551) Hackam DG, et al. Angiotensin inhibition in renovascular disease: a population-based cohort study. *Am Heart J*. 2008; **156**: 549-555. PMID: 18760140
  - 1552) Evans KL, et al. Use of renin-angiotensin inhibitors in people with renal artery stenosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; **9**: 1199-1206. PMID: 24903387
  - 1553) Chrysoschou C, et al. Dispelling the myth: the use of renin-angiotensin blockade in atheromatous renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; **27**: 1403-1409. PMID: 21993376
  - 1554) van de Ven PJ, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced renal dysfunction in atherosclerotic renovascular disease. *Kidney Int*. 1998; **53**: 986-993. PMID: 9551408
  - 1555) Tegtmeier CJ, et al. Results and complications of angioplasty in fibromuscular disease. *Circulation*. 1991; **83** Suppl: I155-I161. PMID: 1825043
  - 1556) Iwashima Y, et al. Effects of Percutaneous Transluminal Renal Angioplasty on Office and Home Blood Pressure and Home Blood Pressure Variability in Hypertensive Patients With Renal Artery Stenosis. *Hypertension*. 2017; **69**: 109-117. PMID: 27872233
  - 1557) Trinquart L, et al. Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2010; **56**: 525-532. PMID: 20625080
  - 1558) Alhadad A, et al. Revascularisation of renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: effects on blood pressure during 7-year follow-up are influenced by duration of hypertension and branch artery stenosis. *J Hum Hypertens*. 2005; **19**: 761-767. PMID: 15920452
  - 1559) Bonelli FS, et al. Renal artery angioplasty: technical results and clinical outcome in 320 patients. *Mayo Clin Proc*. 1995; **70**: 1041-1052. PMID: 7475333
  - 1560) Boateng FK, et al. Renal artery stenosis: prevalence of, risk factors for, and management of in-stent stenosis. *Am J Kidney Dis*. 2013; **61**: 147-160. PMID: 23122491
  - 1561) Chrysant SG. The current status of angioplasty of atherosclerotic renal artery stenosis for the treatment of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013; **15**: 694-698. PMID: 24034664
  - 1562) Chrysant GS, et al.; HERCULES Investigators. Proper patient selection yields significant and sustained reduction in systolic blood pressure following renal artery stenting in patients with uncontrolled hypertension: long-term results from the HERCULES trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014; **16**: 497-503. PMID: 24909590
  - 1563) Plouin PF, et al.; Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. *Hypertension*. 1998; **31**: 823-829. PMID: 9495267
  - 1564) Webster J, et al.; Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. *J Hum Hypertens*. 1998; **12**: 329-335. PMID: 9655655

- 1565) van Jaarsveld BC, et al.; Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2000; **342**: 1007-1014. PMID: 10749962
- 1566) Nordmann AJ, et al. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2003; **114**: 44-50. PMID: 12557864
- 1567) Ives NJ, et al. Continuing uncertainty about the value of percutaneous revascularization in atherosclerotic renovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; **18**: 298-304. PMID: 12543884
- 1568) Balk E, et al. Effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2006; **145**: 901-912. PMID: 17062633
- 1569) Textor SC, et al. Timing and selection for renal revascularization in an era of negative trials: what to do? *Prog Cardiovasc Dis*. 2009; **52**: 220-228. PMID: 19917333
- 1570) White CJ. The "chicken little" of renal stent trials: the CORAL trial in perspective. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014; **7**: 111-113. PMID: 24456727
- 1571) Rossi GP, et al.; METRAS Investigators. The Medical and Endovascular Treatment of Atherosclerotic Renal Artery Stenosis (METRAS) study: rationale and study design. *J Hum Hypertens*. 2012; **26**: 507-516. PMID: 21716318
- 1572) Zeller T, et al.; RADAR Investigators. A randomized, multi-center, prospective study comparing best medical treatment versus best medical treatment plus renal artery stenting in patients with hemodynamically relevant atherosclerotic renal artery stenosis (RADAR) - one-year results of a pre-maturely terminated study. *Trials*. 2017; **18**: 380. PMID: 28807045
- 1573) Zeller T, et al. Predictors of improved renal function after percutaneous stent-supported angioplasty of severe atherosclerotic ostial renal artery stenosis. *Circulation*. 2003; **108**: 2244-2249. PMID: 14557357
- 1574) Vassallo D, et al. The effect of revascularization in patients with anatomically significant atherosclerotic renovascular disease presenting with high-risk clinical features. *Nephrol Dial Transplant*. 2018; **33**: 497-506. PMID: 28371854
- 1575) Murphy TP, et al. Relationship of Albuminuria and Renal Artery Stent Outcomes: Results From the CORAL Randomized Clinical Trial (Cardiovascular Outcomes With Renal Artery Lesions). *Hypertension*. 2016; **68**: 1145-1152. PMID: 27647847
- 1576) Parikh SA, et al. SCAI expert consensus statement for renal artery stenting appropriate use. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014; **84**: 1163-1171. PMID: 25138644
- 1577) Aboyans V, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018; **39**: 763-816. PMID: 28886620
- 1578) Galaria II, et al. Percutaneous and open renal revascularizations have equivalent long-term functional outcomes. *Ann Vasc Surg*. 2005; **19**: 218-228. PMID: 15735947
- 1579) Cherr GS, et al. Surgical management of atherosclerotic renovascular disease. *J Vasc Surg*. 2002; **35**: 236-245. PMID: 11854720
- 1580) Modrall JG, et al. Operative mortality for renal artery bypass in the United States: Results from the National Inpatient Sample. *J Vasc Surg*. 2008; **48**: 317-322. PMID: 18472384
- 1581) Milliez P, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*. 2005; **45**: 1243-1248. PMID: 15837256
- 1582) Reincke M, et al.; German Conn's Registry-Else Kröner-Fresenius-Hyperaldosteronism Registry. Observational study mortality in treated primary aldosteronism: the German Conn's registry. *Hypertension*. 2012; **60**: 618-624. PMID: 22824982
- 1583) Miyake Y, et al. Prognosis of primary aldosteronism in Japan: results from a nationwide epidemiological study. *Endocr J*. 2014; **61**: 35-40. PMID: 24077222
- 1584) Ohno Y, et al.; Nagahama Study. Prevalence of Cardiovascular Disease and Its Risk Factors in Primary Aldosteronism: A Multicenter Study in Japan. *Hypertension*. 2018; **71**: 530-537. PMID: 29358460
- 1585) Monticone S, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; **6**: 41-50. PMID: 29129575
- 1586) 日本内分泌学会原発性アルドステロン症検討委員会. 原発性アルドステロン症の診断治療ガイドライン-2009-. 日内分泌会誌. 2010; **86** Suppl: 1-19.
- 1587) 日本内分泌学会, 日本内分泌外科学会. わが国の原発性アルドステロン症の診療に関するコンセンサス・ステートメント. 日内分泌会誌. 2016; **92** Suppl: 1-49.
- 1588) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2014. 日本高血圧学会, ライフサイエンス出版; 2014. p.115-130.
- 1589) Funder JW, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; **101**: 1889-1916. PMID: 26934393
- 1590) Amar L, et al. SFE/SFHTA/AFCE primary aldosteronism consensus: Introduction and handbook. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016; **77**: 179-186. PMID: 27315757
- 1591) Morimoto R, et al. Rapid Screening of Primary Aldosteronism by a Novel Chemiluminescent Immunoassay. *Hypertension*. 2017; **70**: 334-341. PMID: 28652474
- 1592) Ahmed AH, et al. Seated saline suppression testing for the diagnosis of primary aldosteronism: a preliminary study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; **99**: 2745-2753. PMID: 24762111
- 1593) Umakoshi H, et al. Accuracy of adrenal computed tomography in predicting the unilateral subtype in young patients with hypokalaemia and elevation of aldosterone in primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018; **88**: 645-651. PMID: 29464741
- 1594) Umakoshi H, et al.; JPAS Study Group. Significance of Computed Tomography and Serum Potassium in Predicting Subtype Diagnosis of Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; **103**: 900-908. PMID: 29092077
- 1595) Miller BS, et al. Refining the Definitions of Biochemical and Clinical Cure for Primary Aldosteronism Using the Primary Aldosteronism Surgical Outcome (PASO) Classification System. *World J Surg*. 2018; **42**: 453-463. PMID: 29134312
- 1596) Wu VC, et al. Long term outcome of Aldosteronism after target treatments. *Sci Rep*. 2016; **6**: 32103. PMID: 27586402 (Erratum in *Sci Rep*. 2017; **7**: 45249.)
- 1597) Rossi GP, et al.; PAPY Study Investigators. Adrenalectomy Lowers Incident Atrial Fibrillation in Primary Aldosteronism Patients at Long Term. *Hypertension*. 2018; **71**: 585-591. PMID: 29483224
- 1598) Hundemer GL, et al. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; **6**: 51-59. PMID: 29129576
- 1599) Lacroix A, et al. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2015; **386**: 913-927. PMID: 26004339
- 1600) Loriaux DL. Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome. *N Engl J Med*. 2017; **376**: 1451-1459. PMID: 28402781
- 1601) Nieman LK, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol*



- Metab.* 2008; **93**: 1526-1540. PMID: 18334580
- 1602) Nieman LK, et al.; Endocrine Society. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; **100**: 2807-2831. PMID: 26222757
- 1603) Yanase T, et al. New diagnostic criteria of adrenal subclinical Cushing's syndrome: opinion from the Japan Endocrine Society. *Endocr J.* 2018; **65**: 383-393. PMID: 29576599
- 1604) Lenders JW, et al.; Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; **99**: 1915-1942. PMID: 24893135
- 1605) 日本内分泌学会 監修, 日本内分泌学会「悪性褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」委員会編. 褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン 2018. 診断と治療社; 2018.
- 1606) 小林靖, 他. 大動脈炎症候群 (高安動脈炎) 診断・治療指針. In: 厚生省厚生科学特定疾患対策研究事業 難治性血管炎に関する調査研究 平成 11 ~ 13 年度総合研究報告書. 2002. p.41-63.
- 1607) 石川嘉市郎. 高安病高血圧. 日本臨床別冊 循環器症候群 I. 1996. p118-121.
- 1608) Isobe M. Takayasu arteritis revisited: current diagnosis and treatment. *Int J Cardiol.* 2013; **168**: 3-10. PMID: 23415176
- 1609) 橋本博史. 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班「難治性血管炎分科会」平成 13 年度研究報告書. 2002. p.21-25.
- 1610) Ohigashi H, et al. Improved prognosis of Takayasu arteritis over the past decade—comprehensive analysis of 106 patients. *Circ J.* 2012; **76**: 1004-1011. PMID: 22301847
- 1611) 小林桂三. 大動脈炎症候群の疫学調査: 新規発症患者数と合併症について. 厚生省特定疾患難治性血管炎研究班 1994 年度研究報告書. 1994. p.7-10.
- 1612) Ogino H, et al. Overview of late outcome of medical and surgical treatment for Takayasu arteritis. *Circulation.* 2008; **118**: 2738-2747. PMID: 19106398
- 1613) 日本循環器学会. 血管炎症候群の診療ガイドライン (2017 年改訂版). [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017\\_isobe\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_isobe_h.pdf)
- 1614) 町田政久, 他. 高安動脈炎に合併した心大血管病変の長期遠隔成績. 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班 1993 年度研究報告書. 1993. p.192-195.
- 1615) Miyata T, et al. Long-term survival after surgical treatment of patients with Takayasu's arteritis. *Circulation.* 2003; **108**: 1474-1480. PMID: 12952846
- 1616) 結節性動脈周囲炎. In: 疾病対策研究会編. 難病の診断と治療指針. 六法出版社; 1997.
- 1617) Blaustein DA, et al. Polyarteritis nodosa presenting as isolated malignant hypertension. *Am J Hypertens.* 2004; **17**: 380-381. PMID: 15062895
- 1618) 黒沢美智子, 他. 難治性血管炎 (結節性動脈周囲炎) の平成 16 年度臨床調査個人票電子化データの分析. 厚生労働科学研究費補助金: 難治性血管炎に関する調査研究班「中・小型血管炎の臨床研究分科会」平成 17 年度研究報告書. 2006. p.137-150.
- 1619) Bussone G, et al. The scleroderma kidney: progress in risk factors, therapy, and prevention. *Curr Rheumatol Rep.* 2011; **13**: 37-43. PMID: 21061100
- 1620) Montanelli G, et al. Effect of dihydropyridine calcium channel blockers and glucocorticoids on the prevention and development of scleroderma renal crisis in an Italian case series. *Clin Exp Rheumatol.* 2013; **31** Suppl: 135-139. PMID: 23295023
- 1621) Murakami T, et al. Pressure wave reflection after successful balloon dilatation of aortic coarctation. *Circ J.* 2007; **71**: 1821-1822. PMID: 17965509
- 1622) Trojnarowska O, et al. Vascular remodeling in adults after coarctation repair: impact of descending aorta stenosis and age at surgery. *Clin Res Cardiol.* 2011; **100**: 447-455. PMID: 21161708
- 1623) Ross RD, et al. Augmented norepinephrine and renin output in response to maximal exercise in hypertensive coarctectomy patients. *Am Heart J.* 1992; **123**: 1293-1299. PMID: 1575148
- 1624) Toro-Salazar OH, et al. Long-term follow-up of patients after coarctation of the aorta repair. *Am J Cardiol.* 2002; **89**: 541-547. PMID: 11867038
- 1625) Canniffe C, et al. Hypertension after repair of aortic coarctation—a systematic review. *Int J Cardiol.* 2013; **167**: 2456-2461. PMID: 23041096
- 1626) Lee MG, et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring detects a high prevalence of hypertension late after coarctation repair in patients with hypoplastic arches. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; **144**: 1110-1116. PMID: 22980064
- 1627) Luijendijk P, et al. Usefulness of exercise-induced hypertension as predictor of chronic hypertension in adults after operative therapy for aortic isthmus coarctation in childhood. *Am J Cardiol.* 2011; **108**: 435-439. PMID: 21550580
- 1628) Ringel RE, et al. Acute outcome of stent therapy for coarctation of the aorta: results of the coarctation of the aorta stent trial. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013; **82**: 503-510. PMID: 23592408
- 1629) Meadows J, et al.; COAST Investigators. Intermediate Outcomes in the Prospective, Multicenter Coarctation of the Aorta Stent Trial (COAST). *Circulation.* 2015; **131**: 1656-1664. PMID: 25869198
- 1630) Jannetta PJ, et al. Neurogenic hypertension: etiology and surgical treatment. I. Observations in 53 patients. *Ann Surg.* 1985; **201**: 391-398. PMID: 3977442
- 1631) Makino Y, et al. Autonomic function in hypertensive patients with neurovascular compression of the ventrolateral medulla oblongata. *J Hypertens.* 1999; **17**: 1257-1263. PMID: 10489102
- 1632) Aoki S, et al. Blood pressure variability and prognosis in acute ischemic stroke with vascular compression on the rostral ventrolateral medulla (RVLM). *Hypertens Res.* 2011; **34**: 617-622. PMID: 21346765
- 1633) Sindou M, et al. Hypertension of neurogenic origin: effect of microvascular decompression of the CN IX-X root entry/exit zone and ventrolateral medulla on blood pressure in a prospective series of 48 patients with hemifacial spasm associated with essential hypertension. *J Neurosurg.* 2015; **123**: 1405-1413. PMID: 26230479
- 1634) Sakuma T, et al. Efficacy of clonidine in patients with essential hypertension with neurovascular contact of the rostral ventrolateral medulla. *Hypertens Res.* 2010; **33**: 633-637. PMID: 20379192
- 1635) Aota Y, et al. Efficacy of an L- and N-type calcium channel blocker in hypertensive patients with neurovascular compression of the rostral ventrolateral medulla. *Hypertens Res.* 2009; **32**: 700-705. PMID: 19521420
- 1636) Brown MJ. The causes of essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol.* 1996; **42**: 21-27. PMID: 8807140
- 1637) Kupper N, et al. Heritability of daytime ambulatory blood pressure in an extended twin design. *Hypertension.* 2005; **45**: 80-85. PMID: 15557390
- 1638) Warren HR, et al.; International Consortium of Blood Pressure (ICBP) 1000G Analyses, BIOS Consortium, Lifelines Cohort Study, Understanding Society Scientific group, CHD Exome+ Consortium, ExomeBP Consortium, T2D-GENES Consortium, GoT2DGenes Consortium, Cohorts for Heart and Ageing Research in Genome Epidemiology (CHARGE) BP Exome Consortium, International Genomics of Blood Pressure (iGEN-BP) Consortium, UK Biobank CardioMetabolic Consortium BP working group. Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. *Nat Genet.* 2017; **49**: 403-415. PMID: 28135244 (Erratum in *Nat Genet.* 2017; **49**: 1558.)
- 1639) Kato N, et al. Trans-ancestry genome-wide association study identifies 12 genetic loci influencing blood pressure and implicates a role for DNA methylation. *Nat Genet.* 2015; **47**: 1282-1293. PMID: 26390057
- 1640) Takeuchi F, et al.; International Genomics of Blood Pressure (iGEN-BP) Consortium. Interethnic analyses of blood pressure



- loci in populations of East Asian and European descent. *Nat Commun.* 2018; **9**: 5052. PMID: 30487518
- 1641) Li C, et al. Genome-Wide Gene-Sodium Interaction Analyses on Blood Pressure: The Genetic Epidemiology Network of Salt-Sensitivity Study. *Hypertension.* 2016; **68**: 348-355. PMID: 27271309
- 1642) Katsuya T, et al. Salt sensitivity of Japanese from the viewpoint of gene polymorphism. *Hypertens Res.* 2003; **26**: 521-525. PMID: 12924618
- 1643) Hunt SC, et al. Angiotensinogen genotype, sodium reduction, weight loss, and prevention of hypertension: trials of hypertension prevention, phase II. *Hypertension.* 1998; **32**: 393-401. PMID: 9740601
- 1644) Kamide K, et al. Pharmacogenomic approaches to study the effects of antihypertensive drugs. *Hypertens Res.* 2012; **35**: 796-799. PMID: 22739423
- 1645) Ji W, et al. Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. *Nat Genet.* 2008; **40**: 592-9. PMID: 18391953
- 1646) Lifton RP, et al. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell.* 2001; **104**: 545-556. PMID: 11239411
- 1647) 文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省. ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成 13 年 3 月 29 日, 平成 29 年 2 月 28 日一部改正). <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10600000-Daijinkanboukouseikagakuka/0000153405.pdf>
- 1648) Antman EM, et al.; American Heart Association. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2007; **115**: 1634-1642. PMID: 17325246
- 1649) Layton D, et al. Evaluation of risk profiles for gastrointestinal and cardiovascular adverse effects in nonselective NSAID and COX-2 inhibitor users: a cohort study using pharmacy dispensing data in The Netherlands. *Drug Saf.* 2008; **31**: 143-158. PMID: 18217790
- 1650) Strand V. Are COX-2 inhibitors preferable to non-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin? *Lancet.* 2007; **370**: 2138-2151. PMID: 18156036
- 1651) Arellano FM, et al. Use of cyclo-oxygenase 2 inhibitors (COX-2) and prescription non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in UK and USA populations. Implications for COX-2 cardiovascular profile. *Pharmacoevidenciol Drug Saf.* 2006; **15**: 861-872. PMID: 17086563
- 1652) Fogari R, et al.; Italian Collaborative Study Group. Effect of indomethacin on the antihypertensive efficacy of valsartan and lisinopril: a multicentre study. *J Hypertens.* 2002; **20**: 1007-1014. PMID: 12011663
- 1653) Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Final report on the safety assessment of Glycyrrhetic Acid, Potassium Glycyrrhetinate, Disodium Succinoyl Glycyrrhetinate, Glyceryl Glycyrrhetinate, Glycyrrhetinyl Stearate, Stearyl Glycyrrhetinate, Glycyrrhizic Acid, Ammonium Glycyrrhizate, Dipotassium Glycyrrhizate, Disodium Glycyrrhizate, Trisodium Glycyrrhizate, Methyl Glycyrrhizate, and Potassium Glycyrrhizate. *Int J Toxicol.* 2007; **26** Suppl 2: 79-112. PMID: 17613133
- 1654) 本間真人, 他. 芍薬甘草湯と小柴胡湯の連用が血清カリウム値に及ぼす影響. 薬学雑誌. 2006; **126**: 973-978.
- 1655) Panoulas VF, et al. Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2008; **47**: 72-75. PMID: 18077493
- 1656) Sato A, et al. Glucocorticoid-induced hypertension in the elderly. Relation to serum calcium and family history of essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1995; **8**: 823-828. PMID: 7576399
- 1657) Saruta T. Mechanism of glucocorticoid-induced hypertension. *Hypertens Res.* 1996; **19**: 1-8. PMID: 8829818
- 1658) Kelly JJ, et al. Role of erythropoietin in cortisol-induced hypertension. *J Hum Hypertens.* 2000; **14**: 195-198. PMID: 10694834
- 1659) Whitworth JA, et al. The nitric oxide system in glucocorticoid-induced hypertension. *J Hypertens.* 2002; **20**: 1035-1043. PMID: 12023661
- 1660) Iuchi T, et al. Glucocorticoid excess induces superoxide production in vascular endothelial cells and elicits vascular endothelial dysfunction. *Circ Res.* 2003; **92**: 81-87. PMID: 12522124
- 1661) Andoh TF, et al. Subclinical renal injury induced by transient cyclosporine exposure is associated with salt-sensitive hypertension. *Am J Transplant.* 2001; **1**: 222-227. PMID: 12102255
- 1662) Sander M, et al. Sympathetic neural mechanisms of cyclosporine-induced hypertension. *Am J Hypertens.* 1996; **9**: 121S-138S. PMID: 8931845
- 1663) Zhang W, et al. Calcineurin inhibitors cause renal afferent activation in rats: a novel mechanism of cyclosporine-induced hypertension. *Am J Hypertens.* 2000; **13**: 999-1004. PMID: 10981550
- 1664) Lungu AO, et al. Cyclosporin A inhibits flow-mediated activation of endothelial nitric-oxide synthase by altering cholesterol content in caveolae. *J Biol Chem.* 2004; **279**: 48794-48800. PMID: 15383526
- 1665) Halimi JM, et al. Enalapril/amlodipine combination in cyclosporine-treated renal transplant recipients: a prospective randomized trial. *Clin Transplant.* 2007; **21**: 277-284. PMID: 17425758
- 1666) 鈴木正司, 他. EPO 使用基準のガイドライン作成の調査. In: 平成 4 年度厚生科学研究腎不全医療研究事業研究報告書. 1993. p.165-172.
- 1667) Sasagawa I, et al. Change in haemoglobin concentration, haematocrit and vasoactive hormones in haemodialysis patients with erythropoietin-associated hypertension. *Int Urol Nephrol.* 1994; **26**: 237-243. PMID: 8034437
- 1668) Okura Y, et al. Effect of erythropoietin treatment on blood pressure and intracellular cation concentrations in maintenance hemodialysis patients. *Hypertens Res.* 1996; **19**: 91-95. PMID: 10968201
- 1669) Shimada N, et al. Increased endothelin: nitric oxide ratio is associated with erythropoietin-induced hypertension in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2003; **25**: 569-578. PMID: 12911161
- 1670) Ishimitsu T, et al. Genetic predisposition to hypertension facilitates blood pressure elevation in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Am J Med.* 1993; **94**: 401-406. PMID: 8475933
- 1671) Miyashita K, et al. Blood pressure response to erythropoietin injection in hemodialysis and predialysis patients. *Hypertens Res.* 2004; **27**: 79-84. PMID: 15005270
- 1672) 大久保政明, 他. 腎性貧血を呈する慢性血液透析患者におけるエリスロポエチン長期投与成績. 日腎会誌. 1993; **35**: 171-177.
- 1673) Iseki K, et al. Prevalence and determinants of hypertension in chronic hemodialysis patients in Japan. *Ther Apher Dial.* 2007; **11**: 183-188. PMID: 17497999
- 1674) Du Y, et al. Use of oral contraceptives in Germany: prevalence, determinants and use-associated health correlates. Results of National Health Surveys from 1984 to 1999. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007; **134**: 57-66. PMID: 17320266
- 1675) Hui KK. Hypertensive crisis induced by interaction of clonidine with imipramine. *J Am Geriatr Soc.* 1983; **31**: 164-165. PMID: 6827017
- 1676) Abo-Zena RA, et al. Hypertensive urgency induced by an interaction of mirtazapine and clonidine. *Pharmacotherapy.* 2000; **20**: 476-478. PMID: 10772378
- 1677) Eisenhofer G, et al. Adverse drug reactions in patients with pheochromocytoma: incidence, prevention and management. *Drug Saf.* 2007; **30**: 1031-1062. PMID: 17973541
- 1678) Feldman DR, et al. Phase I trial of bevacizumab plus escalated doses of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009; **27**: 1432-1439. PMID: 19224847
- 1679) Dienstmann R, et al. Toxicity as a biomarker of efficacy of molecular targeted therapies: focus on EGFR and VEGF inhibiting anti-

- cancer drugs. *Oncologist*. 2011; **16**: 1729-1740. PMID: 22135123
- 1680) Wasserstrum Y, et al. Hypertension in cancer patients treated with anti-angiogenic based regimens. *Cardio-Oncology*. 2015; **1**: 6.
- 1681) Sane DC, et al. Angiogenic growth factors and hypertension. *Angiogenesis*. 2004; **7**: 193-201. PMID: 15609074
- 1682) Izzedine H, et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol*. 2009; **20**: 807-815. PMID: 19150949
- 1683) Pechère-Bertschi A, et al. SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 7: Medical treatment of primary aldosteronism. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2016; **77**: 226-234. PMID: 27315759
- 1684) Satoh M, et al. Systematic review of the clinical outcomes of mineralocorticoid receptor antagonist treatment versus adrenalectomy in patients with primary aldosteronism. *Hypertens Res*. (in press)
- 1685) Murase K, et al. Prevalence and clinical characteristics of primary aldosteronism in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Endocr J*. 2013; **60**: 967-976. PMID: 23719847
- 1686) Mulatero P, et al. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. *Hypertension*. 2002; **40**: 897-902. PMID: 12468576
- 1687) Seifarth C, et al. Influence of antihypertensive medication on aldosterone and renin concentration in the differential diagnosis of essential hypertension and primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002; **57**: 457-465. PMID: 12354127
- 1688) Hirohara D, et al. Performance of the basal aldosterone to renin ratio and of the renin stimulation test by furosemide and upright posture in screening for aldosterone-producing adenoma in low renin hypertensives. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; **86**: 4292-4298. PMID: 11549664
- 1689) McKenna TJ, et al. Diagnosis under random conditions of all disorders of the renin-angiotensin-aldosterone axis, including primary hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991; **73**: 952-957. PMID: 1939533
- 1690) Gallay BJ, et al. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis*. 2001; **37**: 699-705. PMID: 11273868
- 1691) Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; **66**: 607-618. PMID: 17492946
- 1692) Calhoun DA, et al. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2002; **40**: 892-896. PMID: 12468575
- 1693) Ahmed AH, et al. Effect of atenolol on aldosterone/renin ratio calculated by both plasma Renin activity and direct Renin concentration in healthy male volunteers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; **95**: 3201-3206. PMID: 20427490
- 1694) Bansal V, et al. Pitfalls in the diagnosis and management of Cushing's syndrome. *Neurosurg Focus*. 2015; **38**: E4. PMID: 25639322
- 1695) He FJ, et al. Salt reduction in England from 2003 to 2011: its relationship to blood pressure, stroke and ischaemic heart disease mortality. *BMJ Open*. 2014; **4**: e004549. PMID: 24732242
- 1696) Phillips LS, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med*. 2001; **135**: 825-834. PMID: 11694107
- 1697) Spence JD, et al. J Curve and Cuff Artefact, and Diagnostic Inertia in Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2016; **67**: 32-33. PMID: 26553233
- 1698) Josiah Willock R, et al. Therapeutic Inertia and Treatment Intensification. *Curr Hypertens Rep*. 2018; **20**: 4. PMID: 29380142
- 1699) Spence JD. Controlling resistant hypertension. *Stroke Vasc Neurol*. 2018; **3**: 69-75. PMID: 30022799
- 1700) Mu L, et al. Treatment Intensification for Hypertension in US Ambulatory Medical Care. *J Am Heart Assoc*. 2016; **5**: e004188. PMID: 27792661

## アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬

### ACE阻害薬に共通する事項

<b>禁忌</b>	<b>副作用, その他の用法上の注意, 慎重投与</b>	<b>他剤への重要な影響</b>
本剤および類似化合物への過敏症既往, 妊娠または妊娠の可能性のある婦人, 血管浮腫の既往, リボソーパー, セルソーパー, イムソーパーなどの吸着器を用いたアフエーシス施行, アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜を用いた透析中, アリスギレンを投与中の糖尿病患者	副作用として咳, 重篤な副作用として, 血管浮腫, 高カリウム血症, 腎機能低下, 両側腎動脈狭窄, 片腎かつ腎動脈狭窄. 術前の投与中止を勧める報告もある。リスクの高い症例では, 病態や手術の侵襲度などを勘案し, 術前の投与中止の可否について個別に検討する	炭酸リチウムの併用でリチウム血中濃度の上昇, カリウム保持性利尿薬との併用でカリウム濃度の上昇
<b>作用を減弱させる可能性がある併用</b>	<b>作用を増強させる可能性がある併用</b>	<b>その他</b>
非ステロイド抗炎症剤	利尿薬(サイアザイド系, ループ), カリジノゲナーゼ製剤(カリクレインなど)	アリスギレンとの併用は特にeGFR<60mL/分/1.73m <sup>2</sup> では避けることが望ましい。DPP-4阻害薬との併用で血管浮腫の頻度が上昇すると記載がある(ビルダグリプチン添付文書に記載)
<b>文献</b>		

一般名:カプトプリル	製品名:カプトリル	薬価:14円/12.5mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	

1日3回, 1回12.5-25mg, 最大用量150mg

<b>代謝, 排泄と半減期</b>	<b>文献</b>	<b>その他</b>
腎排泄, 尿中排泄率63%(24時間), 0.47時間(50mg)	CAPPP	心不全, 心筋梗塞後の左室機能低下患者の予後を改善するという臨床試験の報告がある

一般名:長時間作用型カプトプリル	製品名:カプトリルR	薬価:31.2円/18.75mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	

1日2回, 1回18.75-37.5mg

<b>代謝, 排泄と半減期</b>	<b>文献</b>	<b>その他</b>
腎排泄, 尿中排泄率42.5%(24時間), 2.1時間(25mg)		カプトプリル参照

一般名:エナラプリル	製品名:レニベース	薬価:30.5円/5mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	

1日1回, 5-10mg

<b>代謝, 排泄と半減期</b>	<b>文献</b>	<b>その他</b>
体内で活性代謝物エナラプリラートへ。活性代謝物は腎排泄。尿中活性体排泄率64%, 腎機能低下患者で最大血中濃度の上昇とAUC増加。リファンピシン併用による効果減弱(血中濃度低下)あり	ANBP-2, いくつかのRCTで併用薬として	心不全, 心筋梗塞後の左室機能低下患者の予後を改善するという臨床試験の報告がある

一般名:ペリンドプリル	製品名:コバシル	薬価:58.3円/2mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	

1日1回, 2-4mg, 最大用量8mg

<b>代謝, 排泄と半減期</b>	<b>文献</b>	<b>その他</b>
体内で活性代謝物ペリンドプリラートへ。活性代謝物は肝代謝(グルクロン酸抱合)および腎排泄。尿中活性体排泄率3-10%(24時間)。腎機能低下患者で最大血中濃度の上昇とAUC増加。リファンピシン併用による効果減弱(血中濃度低下)あり	PROGRESS, EUROPA, ADVANCE	冠動脈疾患患者の予後の改善, 利尿薬との合剤(併用)が糖尿病患者の冠動脈疾患リスク, 脳卒中再発リスクを減少させるという臨床試験の報告がある

一般名: <b>リシノプリル</b>	製品名: <b>ロンゲス, ゼストリル</b>	薬価: <b>31.8円/10mg (ゼストリル)</b>
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日1回, 10-20mg	慢性心不全(軽症-中等症)	
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
腎排泄, 尿中未変化体排泄率21-27%, 腎機能低下患者で最大血中濃度の上昇, 半減期延長とAUC増加。7.6時間	ALLHAT	心不全患者の予後を改善するという臨床試験の報告がある

一般名: <b>アラセプリル</b>	製品名: <b>セタプリル</b>	薬価: <b>24円/25mg</b>
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日1回または2回, 1日用量25-75mg, 最大用量1日100mg		
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
体内で活性代謝物およびカプトプリルに。腎排泄, 尿中活性体排泄率60-70%, 腎機能低下患者で最大血中濃度の上昇, 半減期延長とAUC増加。2.6時間		アロプリノールとの併用でStevens-Johnson症候群など過敏症発症の報告あり

一般名: <b>テラプリル</b>	製品名: <b>アデカット</b>	薬価: <b>53.5円/30mg</b>
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日2回, 1日用量30-60mg, 最大用量1日120mg		
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
体内で活性代謝物テラプリラートへ。腎排泄, 尿中活性体排泄率58.7%(24時間), 1.1時間	PATE-HT	

一般名: <b>ベナゼプリル</b>	製品名: <b>チバセン</b>	薬価: <b>46.5円/5mg</b>
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日1回, 5-10mg		
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
体内で活性代謝物ベナゼプリラートへ。肝代謝および腎排泄, 尿中活性体排泄率約20%(72時間)。腎機能低下患者で半減期延長とAUC増加。添付文書に半減期の記載なし	ACCOMPLISH	非糖尿病性腎症の予後を改善するという臨床試験の報告がある

一般名: <b>シラザプリル</b>	製品名: <b>インヒベース</b>	薬価: <b>30.2円/0.5mg</b>
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日1回, 0.5-1mg, 最大用量2mg		
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
体内で活性代謝物シラザプリラートへ。腎排泄, 尿中活性体排泄率約70-80%(48時間)。腎機能低下患者で半減期延長とAUC増加 2.6時間( $\alpha$ ), 52.6時間( $\beta$ )		

一般名: <b>イミダプリル</b>	製品名: <b>タナトリル</b>	薬価: <b>50.3円/5mg</b>
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日1回, 5-10mg	1型糖尿病に伴う糖尿病性腎症	
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
体内で活性代謝物イミダプリラートへ。腎排泄, 尿中活性体排泄率約25%(24時間)。腎機能低下患者で最高血中濃度上昇, 半減期延長とAUC増加。8時間(10mg)		

薬価は2019年2月時点, 新薬は薬価収載時点



一般名: テモカプリル	製品名: エースコール	薬価: 61.5円/2mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日1回, 2-4mg		
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
体内で活性代謝物テモカプリラートへ。肝代謝および腎排泄, 尿中活性体排泄率34%。しかし腎機能低下患者でも血中動態の変化は少ない。6.7時間 (2.5mg)		

一般名: キナプリル	製品名: コナン	薬価: 48.8円/10mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日1回, 5-20mg		
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
体内で活性代謝物キナプリラートへ。肝代謝および腎排泄。尿中活性代謝物排泄率30-40%, 腎機能低下患者で最大血中濃度の上昇とAUC増加。18.8-22.5時間		

一般名: トランドラプリル	製品名: オドリック	薬価: 56.5円/1mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日1回, 1-2mg		
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
肝で活性代謝物トランドラプリラートへ。肝代謝および腎排泄。腎機能低下患者で最大血中濃度の上昇とAUC増加。18.0時間 (1mg)		

## アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB)

### ARBに共通する事項

禁忌	副作用, その他の用法上の注意, 慎重投与	他剤への重要な影響
本剤および類似化合物への過敏症既往, 妊娠または妊娠の可能性のある婦人, 重篤な肝機能障害, アリスキレンを投与中の糖尿病患者	重大な副作用として, アナフィラキシー, 血管浮腫, 肝炎, 腎機能低下, 低血糖, 横紋筋融解, 汎血球減少, ショック, 失神, 高カリウム血症 (いずれも頻度不明) の報告がある。両側腎動脈狭窄, 片腎かつ腎動脈狭窄, 高カリウム血症での投与を避ける。術前の投与中止を勧める報告もある。リスクの高い例では, 病態や手術の侵襲度などを勘案し, 術前の投与中止の可否について個別に検討する	炭酸リチウム併用でリチウム血中濃度の上昇, カリウム製剤やカリウム保持性利尿薬との併用でカリウム濃度の上昇
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	その他
COX-2選択的阻害薬を含む非ステロイド抗炎症薬 (COX-2阻害薬に関してはオルメサルタンとロサルタンは記載がない)	利尿薬 (サイアザイド系, ループ)	アリスキレンとの併用は, 特にeGFRが<60 mL/分/1.73m <sup>2</sup> では避けることが望ましい
文献		
COPE (クラスのみ指定, 薬剤指定なし)		

一般名:ロサルタン	製品名:ニューロタン	薬価:112.9円/50mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日1回, 25-50mg, 最大用量100mg		
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
肝代謝および腎排泄。ロサルタン2時間, 活性代謝物4時間(25mg, 50mg)腎機能低下患者では最高血中濃度上昇およびAUC増加	RENAAL, LIFE	適応:高血圧症および蛋白尿を伴う2型糖尿病における糖尿病性腎症

薬価は2019年2月時点, 新薬は薬価収載時点

一般名:カンデサルタン	製品名:プロブレス	薬価:116.2円/8mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日1回, 4-8mg, 最大用量12mg。腎実質性および腎障害を伴う場合は1日1回2mgから開始し, 最大用量8mg	慢性心不全	
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
肝代謝 (CYP2C9) および腎排泄, 活性代謝物 2.0時間 ( $\alpha$ ), 11.2時間 ( $\beta$ )	SCOPE, CASE-J	副作用として間質性肺炎, 無顆粒球症の報告あり

一般名:バルサルタン	製品名:ディオバン	薬価:91.2円/80mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日1回, 40-80mg, 最大用量160mg		
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
肝代謝 (CYP2C9) および腎排泄, 尿中未変化体排泄率10%, 3.9時間 (80mg)	VALUE, VALISH	

一般名:テルミサルタン	製品名:ミカルディス	薬価:105.2円/40mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日1回, 20-40mg, 最大用量80mg		
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
肝代謝, 20.3時間 (40mg), 腎機能低下患者での蓄積なし, 肝機能障害 (肝硬変ChildA, B) で最大血中濃度上昇とAUC増加	ONTARGET, TRANSCEND, INNOVATION	胆汁の分泌がきわめて悪い患者または重篤な肝障害のある患者には禁忌

一般名:オルメサルタン	製品名:オルメテックOD錠	薬価:103.4円/20mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日1回, 10-20mg, 最大用量40mg		
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
肝代謝および腎排泄, 6.3時間 (20mg)	OSCAR, ORIENT, ROADMAP, OCTOPUS, COLM	

一般名:イルベサルタン	製品名:アバプロ, イルベタン	薬価:102.3円/100mg (アバプロ)
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日1回, 50-100mg, 最大用量200mg		
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
肝代謝 (CYP2C9), 13.6時間 (100mg)。腎機能低下患者, 肝機能低下患者での蓄積性は認められていない	IDNT, IRMA2	

一般名:アジルサルタン	製品名:アジルバ	薬価:138円/20mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日1回, 20mg, 最大用量40mg		
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
肝代謝 (CYP2C9), 13.2時間 (20mg)		

薬価は2019年2月時点, 新薬は薬価収載時点

## 利尿薬

### サイアザイド系利尿薬に共通する事項

<b>禁忌</b>	<b>副作用, その他の用法上の注意, 慎重投与</b>	<b>他剤への重要な影響</b>
無尿の患者, 急性腎不全, 本剤および類似化合物への過敏症既往, 体液中のナトリウム欠乏を伴う低ナトリウム血症, 低カリウム血症。肝性浮腫に適応をもつ薬剤もあるが肝性昏睡時には禁忌	痛風や糖代謝, 電解質代謝への影響は低用量を厳守することによってある程度予防できる可能性がある。慎重投与として, 進行した肝硬変(肝性昏睡の誘発), 副甲状腺機能亢進症などの高カルシウム血症(カルシウム値の上昇), 重大な副作用として再生不良性貧血, 壊死性血管炎, 肺水腫, 肺炎, 無顆粒症, 急性腎不全など	リチウム血中濃度の上昇, 血清カルシウム値を上昇させる薬剤の作用を増強, 低カリウム血症によるジギタリスの作用の増強, スルフィンピラゾンの尿酸排泄作用に拮抗
<b>作用を減弱させる可能性がある併用</b>	<b>作用を増強させる可能性がある併用</b>	<b>その他</b>
コレステラミン, 非ステロイド系消炎鎮痛剤(降圧作用), ロサルタン(尿酸排泄を促進し, 尿酸上昇を減弱)	すべての降圧薬(降圧), 糖質副腎皮質ホルモン剤, グリチルリチン製剤(カリウムの低下を増強)	添付文書上の用量では代謝系の副作用が出現する可能性が高く, 基本的に1/2錠以下の投与が望ましい
<b>文献</b>		
COPE, COLM(クラスのみ指定, 薬剤指定なし)		

### サイアザイド利尿薬

一般名: トリクロルメチアジド	製品名: フルイトラン	薬価: 9.6円/1mg
<b>降圧薬としての用量</b>	<b>高血圧以外の適応症</b>	
添付文書の記載は1日2-8mgとされているが, 類似薬の臨床試験から推奨される用量は1日1mg以下(1錠以下)である	心性浮腫, 腎性浮腫, 肝性浮腫, 月経前緊張症	
<b>代謝, 排泄と半減期</b>	<b>文献</b>	<b>その他</b>
ほぼ腎排泄。添付文書上半減期に関する記載なし		割線による1/2分割可能。
一般名: ヒドロクロロチアジド	製品名: ヒドロクロロチアジド「トーフ」	薬価: 5.6円/25mg
<b>降圧薬としての用量</b>	<b>高血圧以外の適応症</b>	
添付文書の記載は1日25-100mgとされているが, 臨床試験から推奨される用量は1日12.5mg以下(1/2錠)である	心性浮腫, 腎性浮腫, 肝性浮腫, 月経前緊張症, 薬剤(副腎皮質ホルモン, フェニルブタゾンなど)による浮腫	
<b>代謝, 排泄と半減期</b>	<b>文献</b>	<b>その他</b>
代謝, 排泄に関しては資料なし。半減期は約2時間	ACCOMPLISHではACE阻害薬の合剤として, ACE阻害薬+アムロジビンの合剤と比較。LIFE, VALUEなど多くの臨床試験の併用薬として用いられている	割線による1/2分割可能。中毒性表皮壊死症の報告がある
一般名: ベンチルヒドロクロロチアジド	製品名: ベハイド	薬価: 5.4円/4mg
<b>降圧薬としての用量</b>	<b>高血圧以外の適応症</b>	
添付文書の記載は1回4-8mg, 1日2回とされているが, 類似薬の臨床試験から推奨される用量は1日2mg以下(1/2錠)である	心性浮腫(うっ血性心不全), 腎性浮腫, 肝性浮腫	
<b>代謝, 排泄と半減期</b>	<b>文献</b>	<b>その他</b>
添付文書上記載なし		割線による1/2分割可能

### サイアザイド類似利尿薬

一般名: インダパミド	製品名: ナトリックス1, 2, テナキシル	薬価: 10.8円/1mg (ナトリックス)
<b>降圧薬としての用量</b>	<b>高血圧以外の適応症</b>	
添付文書上は1日2mgとされているが, 臨床試験から推奨される用量は0.5-1mgである		
<b>代謝, 排泄と半減期</b>	<b>文献</b>	<b>その他</b>
肝代謝, 半減期は13.2時間(1mg)	ADVANCE, PROGRESS, PATS	割線による1/2分割可能 薬価は2019年2月時点, 新薬は薬価収載時点

一般名：メフルシド	製品名：バイカロン	薬価：9.9円/25mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
添付文書の記載は1回25-50mg、1日2回とされているが、類似薬の臨床試験から推奨される用量は1日12.5mg以下(1/2錠)である		
代謝、排泄と半減期	文献	その他
肝代謝および腎排泄(代謝物に活性あり)。半減期は2-2.5時間(25mg)		

一般名：トリパミド	製品名：ノルモナール	薬価：15.2円/15mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1回15mgを1日1-2回とされているが、類似薬の臨床試験から推奨される用量は1日7.5mg以下(1/2錠)である		
代謝、排泄と半減期	文献	その他
肝代謝、半減期は約9-10時間		

一般名：メチクラン	製品名：アレステン	薬価：17.3円/150mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1回150mgを1日1-2回とされているが、類似薬の臨床試験から推奨される用量は、1日75mg以下(1/2錠)である		
代謝、排泄と半減期	文献	その他
肝代謝および腎排泄		割線による1/2分割可能

## ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬

### ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬に共通する事項

禁忌	副作用、その他の用法上の注意、慎重投与	他剤への重要な影響
ジヒドロピリジン系化合物への過敏症既往、妊娠または妊娠の可能性のある婦人。ただし、ニフェジピンは妊娠20週以降では使用可能	副作用として動悸、顔面紅潮など血管拡張作用に付随した症状、便秘など。重大な副作用として僧帽弁狭窄、大動脈弁狭窄、肺高血圧、重篤な腎機能障害、重篤な肝機能障害、うっ血性心不全、高度左室収縮機能障害では慎重投与	CYP3A4で代謝される薬剤の代謝に影響する可能性がある(タクロリムスなど)。ジゴキシンの血中濃度を上昇させる
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	その他
リファンピシン、フェノバルビタール、カルバマゼピン(酵素誘導による、代謝の促進と血中濃度低下、作用減弱)	ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬はCYP3A4により代謝される。したがってこの酵素により代謝される薬剤は相互作用をきたす。添付文書上の記載には差があるものの、アゾール系抗真菌剤、マクロライド系抗生物質、シクロスポリン、タクロリムス、HIVプロテアーゼ阻害薬、シメチジン、グレープフルーツジュースなどはおおむねCa拮抗薬の代謝を抑制し、作用を増強する可能性はある。グレープフルーツジュースを同時服用しないようにと記載されている。作用を増強する薬剤としてキヌプリスチン・ダルホプリスチンが記載されている	代謝、排泄と半減期：肝代謝を主体とするが小腸でも代謝される可能性がある。代謝酵素はCYP3A4。未変化体の尿中排泄は認められない。しかし、腎機能低下者での薬物動態の変化が報告されている薬物もある。半減期は個々の薬剤を参照
文献		

薬価は2019年2月時点、新薬は薬価収載時点



一般名：アムロジピン	製品名：ノルバスク、アムロジン	薬価：43.4円/5mg（ノルバスク）
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日1回、2.5-10mg	狭心症	
代謝、排泄と半減期	文献	その他
肝代謝だが尿中未変化体排泄率約7%。肝硬変（child A、B）患者では最大血中濃度の上昇が認められる。39.4時間（定常状態に達するには1週間程度を要する）	ALLHAT、VALUE、ASCOT-BPLA、CASE-J、ACCOMPLISH、COLM、OSCAR、TOMHS	T <sub>max</sub> 7.3時間、半減期39.4時間と最も長時間作用型であり、定常状態に達するまで約1週間を要する。シンバスタチンの血中濃度上昇
一般名：ニフェジピン	製品名：アダラートカプセル、セバミット	薬価：14円/10mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
基本的に急速、かつ短期の降圧、血行動態の変化をきたすため、現在降圧薬としての使用は推奨されない。舌下投与も同様の理由で行うべきではない（口腔粘膜からは吸収されないが、結局嚥下により小腸より吸収され、急速な作用を発現する）	狭心症	
代謝、排泄と半減期	文献	その他
肝代謝。1時間（10mg）		シクロスポリンの併用で歯肉増殖が発現しやすい
一般名：ニフェジピン徐放錠	製品名：アダラートL、セバミット-Rカプセル	薬価：14.8円/20mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1回10-20mg、1日2回。アダラートカプセルよりは長時間作用型で、血行動態の変動も少ないが、急速な血管拡張作用に伴う症状、血圧の変動が認められる時は、より長時間作用型のニフェジピン（アダラートCR）が望ましい。妊娠20週以降の妊婦に投与可能	狭心症	
代謝、排泄と半減期	文献	その他
肝代謝。3.7時間（20mg）	STONE	ニフェジピンと同様
一般名：長時間作用型ニフェジピン徐放錠	製品名：アダラートCR	薬価：50.4円/40mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日1回、20-40mg、最大用量は40mg 1日2回（80mg/日）。妊娠20週以降の妊婦に投与可能	狭心症、異型狭心症	
代謝、排泄と半減期	文献	その他
肝代謝。血中の未変化体濃度は二相性を示す。腎機能低下高血圧患者で最高血中濃度、AUCの上昇が報告されているが、用量調節の必要性は明らかではない	INSIGHT、ACTION（類似のニフェジピンGITSによる。わが国では発売されていない）	ニフェジピンと同様
一般名：ニソルジピン	製品名：バイミカード	薬価：48.3円/10mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日1回、5-10mg	異型狭心症、狭心症	
代謝、排泄と半減期	文献	その他
肝代謝。9.8時間（10mg）		
一般名：ニトレンジピン	製品名：バイロテンシン	薬価：29.9円/10mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日1回、5-10mg	狭心症	
代謝、排泄と半減期	文献	その他
	Syst-Eur	

薬価は2019年2月時点、新薬は薬価収載時点

一般名:ニカルジピン	製品名:ベルジピン	薬価:9.8円/10mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
基本的に急速(最高血中濃度達成投与後1時間), かつ短期の降圧, 血行動態の変化をきたすため, 現在, 降圧薬としての使用は推奨されない		
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
肝代謝。1.5時間(20mg)		
一般名:ニカルジピン徐放錠	製品名:ベルジピンLA	薬価:14.8円/40mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1回20-40mg, 1日2回		
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
肝代謝。7.6時間(40mg)		
一般名:ニルバジピン	製品名:ニバジール	薬価:26.4円/4mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1回2-4mg, 1日2回		
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
10.9時間(4mg)		
一般名:アゼルニジピン	製品名:カルブロック	薬価:53円/16mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日1回, 8-16mg		
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
肝代謝。6.1時間(8mg)。腎機能低下患者でAUCの増加が認められる。しかし軽度-中等度の肝機能障害患者では薬物動態の変化は認められない		
COLM, OSCAR		
クエン酸タンドスピロンとの併用で中枢性降圧作用による降圧作用の増強が起こることがある。CAPD施行中の患者の透析排液の白濁が生じることがある。併用によりシンバスタチンの血中濃度上昇		
一般名:マニジピン	製品名:カルスロット	薬価:52.3円/20mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日1回, 10-20mg		
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
肝代謝。1.5時間(α), 7.3時間(β)		
PATE-HT		
CAPD施行中の患者の透析排液の白濁		
一般名:エホニジピン	製品名:ランテル	薬価:58.7円/40mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日20-40mg, 1-2回に分割, 最大用量60mg		
狭心症		
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
肝代謝。2.0時間		
JATOS		
CAPD施行中の患者の透析排液の白濁		
一般名:シルニジピン	製品名:アテレック	薬価:47.7円/10mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日1回, 5-10mg, 最大用量20mg		
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
肝代謝(CYP3A4のみならずCYP2C19の関与), 尿中未変化体(-), 1.1時間(α), 8.1時間(β)		

薬価は2019年2月時点, 新薬は薬価収載時点

一般名: アラニジピン		製品名: サプレスタカプセル, ベックカプセル	薬価: 52円/10mg (サプレスタ)
降圧薬としての用量		高血圧以外の適応症	
1日1回, 5-10mg, 最大用量20mg			
代謝, 排泄と半減期		文献	その他
未変化体, 活性代謝物ともに肝代謝, 本剤は1日1回投与とされているが, 半減期は1.1時間(未変化体)3.3時間(活性代謝物)(10mg)			

一般名:ベニジピン	製品名:コニール	薬価:41.5円/4mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日1回, 2-4mg, 最大用量8mg	狭心症	
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
肝代謝。本剤は1日1回投与とされているが, 排泄半減期1-1.7時間, T <sub>max</sub> 1時間と薬物動態学的には短時間作用型である。血圧の変動に留意すべきである		
COPE		

一般名:フェロジピン		製品名:スプレンジール	薬価:28.1円/5mg
降圧薬としての用量		高血圧以外の適応症	
1回2.5-5mg, 1日2回, 最大用量1回10mg			
代謝, 排泄と半減期		文献	その他
肝代謝。本剤は比較的短時間作用型であり, 急速な血圧の変動に注意 (T <sub>max</sub> は1-1.4時間程度, 排泄半減期は2-3時間)		HOT, FEVER	

一般名:バルニジピン		製品名:ヒボカ	薬価:74.5円/15mg
降圧薬としての用量		高血圧以外の適応症	
1回10-15mg, 1日1回			
代謝, 排泄と半減期	文献		その他
肝代謝。6.0時間(15mg)			

## ベンゾチアゼピン系Ca拮抗薬

一般名:ジルチアゼム	製品名:ヘルベッサー30, 60	薬価:18.0円/60mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
本態性高血圧症	狭心症, 異型狭心症	1回30-60mg, 1日3回
禁忌	その他の用法上の注意	他剤への重要な影響
重篤なうっ血性心不全, 2度以上の房室ブロック, 洞不全症候群, 本剤および類似化合物への過敏症既往, 妊娠または妊娠の可能性のある婦人	短時間作用型ニフェジピンほどではないが, 基本的に急速, かつ短期の降圧, 血行動態の変化をきたすため, 現在, 降圧薬としての使用は推奨されない	フェニトイン, タクロリムス, シクロスポリン, ビノレルビン, トリアゾラム, ミダゾラム, カルバマゼピン, セリギリン, テオフィリン, アプリンジン, シロスタゾールの血中濃度上昇(代謝酵素CYP3A4の阻害による)
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝, 排泄と半減期
リファンピシン(代謝酵素誘導)	ジギタリス製剤, 抗不整脈薬, $\beta$ 遮断薬(伝導障害), シメチジン, HIVプロテアーゼ阻害薬, イトラコナゾール, マクロライド系抗生物質, グレープフルーツジュースなど(代謝酵素阻害)	肝代謝。4.5時間(60mg)
文献	その他	
NORDIL		

薬価は2019年2月時点, 新薬は薬価収載時点

一般名: <b>ジルチアゼム徐放カプセル</b>	製品名: <b>ヘルベッサーRカプセル</b>	薬価: <b>60円/200mg</b>
<b>降圧薬としての用量</b>	<b>高血圧以外の適応症</b>	
1日1回, 100-200mg	狭心症, 異型狭心症	
<b>代謝, 排泄と半減期</b>	<b>文献</b>	<b>その他</b>
肝代謝。7.0時間(100mg)	NORDIL	

## 直接的レニン阻害薬

一般名: <b>アリスキレン</b>	製品名: <b>ラジレス</b>	薬価: <b>125円/150mg</b>
<b>適応</b>	<b>高血圧以外の適応症</b>	<b>降圧薬としての用量</b>
高血圧症		1日1回 150mg, 最大用量300mg
<b>禁忌</b>	<b>副作用, その他の用法上の注意, 慎重投与</b>	<b>他剤への重要な影響</b>
本剤への過敏症既往, 妊娠または妊娠の可能性のある婦人, イトラコナゾール, シクロスポリンを投与中の患者, アンジオテンシン変換酵素阻害薬またはアンジオテンシンII受容体拮抗薬を投与中の糖尿病患者	重大な副作用として, アナフィラキシー, 血管浮腫, 腎機能低下(1%未満), 高カリウム血症(1%未満)の報告がある。両側腎動脈狭窄, 片腎かつ腎動脈狭窄, 高カリウム血症での投与を避ける	
<b>作用を減弱させる可能性がある併用</b>	<b>作用を増強させる可能性がある併用</b>	<b>代謝, 排泄と半減期</b>
非ステロイド性抗炎症薬	イトラコナゾール, シクロスポリン(P糖蛋白抑制, 併用禁忌), ペラバミル, アトルバスタチン(P糖蛋白抑制), 利尿薬(サイアザイド系, ループ, 降圧作用増強), カリウム製剤, MR拮抗薬(カリウムの上昇増強, 糖尿病患者, 腎機能低下患者), パソプレシン受容体拮抗薬併用でカリウム上昇	腎排泄および肝代謝(CYP3A4)。トランスポーターP糖蛋白の関与が大きく, 抑制するイトラコナゾール併用では血中濃度(最高およびAUC)は6倍。半減期33.5-37時間
<b>文献</b>	<b>その他</b>	
ALTITUDE	非ステロイド系抗炎症薬併用で腎機能悪化(特に高齢者)。バイオアベイラビリティが低く(吸収は2-3%), 血中濃度の個体差, 個体内差が大きい。食前服用は食後服用と比べAUC 2倍, 最高血中濃度3-4倍。ACE阻害薬, ARBとの併用は特にeGFRが<60mL/分/1.73m <sup>2</sup> では避けることが望ましい	

## MR拮抗薬

一般名: <b>スピロラクトン</b>	製品名: <b>アルダクトンAなど</b>	薬価: <b>41.2円/50mg</b>
<b>適応</b>	<b>高血圧以外の適応症</b>	<b>降圧薬としての用量</b>
本態性高血圧症(本態性, 腎性など), 原発性アルドステロン症	うっ血性心不全, 腎性浮腫, 肝性浮腫, 悪性腫瘍に伴う浮腫および腹水, 栄養失調性浮腫	主として併用で1日1回, 25-50mg(高血圧患者における用量設定に関する研究は少ない)。添付文書上の用量は1日50-100mg
<b>禁忌</b>	<b>副作用, その他の用法上の注意, 慎重投与</b>	<b>他剤への重要な影響</b>
急性腎不全, 無尿, 高カリウム血症, アジソン病, タクロリムス投与中, ミトタン投与中, 本剤成分または含有成分で過敏症の既往歴	副作用は重篤なものとして高カリウム血症や低ナトリウム血症, 代謝性アシドーシス, 急性腎不全, そのほか女性化乳房, 多毛, 無月経など性ホルモン環境の異常によると考えられる副作用が発現することがある。使用成績調査がなく, 正確な頻度は不明	ジゴキシン, メチルジゴキシンの血中濃度上昇, ミトタンの作用を阻害
<b>作用を減弱させる可能性がある併用</b>	<b>作用を増強させる可能性がある併用</b>	<b>代謝, 排泄と半減期</b>
	ACE阻害薬, ARB, カリウム製剤, タクロリムス(血清カリウム値の上昇), コレスチラミン(併用で代謝性アシドーシスの出現)	肝代謝および腎排泄。1.8時間( $\alpha$ ), 11.6時間( $\beta$ )
<b>文献</b>	<b>その他</b>	
	心不全の予後を改善。50mg錠は割線(1/2)あり	

薬価は2019年2月時点, 新薬は薬価収載時点



一般名: <b>エブレノン</b>	製品名: <b>セララ</b>	薬価: <b>85.6円/50mg</b>
<b>適応</b>	<b>高血圧以外の適応症</b>	<b>降圧薬としての用量</b>
高血圧症	なし(海外で、心不全の予後を改善するという臨床試験の報告あり)	1日1回、50mg、最大用量100mg
<b>禁忌</b>	<b>副作用、その他の用法上の注意、慎重投与</b>	<b>他剤への重要な影響</b>
本剤成分または含有成分で過敏症の既往歴、高カリウム血症(血清カリウム値>5.0mEq/L)、蛋白尿を伴う糖尿病、微量アルブミン尿を伴う糖尿病、中等度以上の腎機能障害(クレアチニン・クリアランス50mL/分未満)、重度肝機能障害(Child-Pugh分類クラスCの肝硬変に相当)、カリウム製剤投与中、MR拮抗薬投与中、イトラコナゾール投与中、リトナビル投与中、ネルフィナビル投与中	重大な副作用は高カリウム血症。女性化乳房などの性ホルモン関連の副作用はスピロノラクトンと比較して少ない	炭酸リチウム(他の利尿薬、ACE阻害薬との併用時にリチウム濃度が上昇)
<b>作用を減弱させる可能性がある併用</b>	<b>作用を増強させる可能性がある併用</b>	<b>代謝、排泄と半減期</b>
CYP3A4を誘導する薬剤は血中濃度を低下させ、作用を減弱する可能性がある。リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン、セントジョーンズワート含有食品、フェノバルビタールなど。非ステロイド性消炎鎮痛薬(降圧作用減弱)	CYP3A4活性を阻害する薬剤は血中濃度を上昇させる。併用禁忌のイトラコナゾール、リトナビル、ネルフィナビルのほか、マクロライド系抗生物質、他のアゾール系抗真菌剤など。ACE阻害薬、ARB、アリスキレン、ドロスピレノン、シクロスポリン、タクロリムスの併用は血中カリウム上昇を増強	肝代謝(CYP3A4)。中等度の肝機能障害患者でAUCの増加。尿中未変化体排泄率2.5%。5.0時間(100mg)
<b>文献</b>	<b>その他</b>	
	心不全、心筋梗塞後の左室機能低下患者の予後を改善	

カリウム保持性利尿薬(MR拮抗作用を有しない、アミロライド感受性上皮型Naチャネル抑制作用)		
一般名: <b>トリウムテレノ</b>	製品名: <b>トリテレン・カプセル</b>	薬価: <b>15円/50mg</b>
<b>適応</b>	<b>高血圧以外の適応症</b>	<b>降圧薬としての用量</b>
本態性高血圧症、腎性高血圧症	うっ血性心不全、肝性浮腫、腎性浮腫	1日1回、50mg(サイアザイド系利尿薬との併用が望ましい)
<b>禁忌</b>	<b>副作用、その他の用法上の注意、慎重投与</b>	<b>他剤への重要な影響</b>
無尿、急性腎不全、高カリウム血症、腎結石またはその既往、インドメタシン投与中、ジクロフェナク投与中、アステミゾール投与中、テルフェナジン投与中、腎障害	ジクロフェナク、インドメタシンの併用で急性腎不全が報告されている。腎結石およびその既往歴のある患者ではトリウムテレノ結石を形成するおそれがある	
<b>作用を減弱させる可能性がある併用</b>	<b>作用を増強させる可能性がある併用</b>	<b>代謝、排泄と半減期</b>
	ACE阻害薬、ARB、カリウム製剤(血清カリウム値の上昇)	肝代謝および腎排泄。添付文書上、半減期に関する記載なし
<b>文献</b>	<b>その他</b>	

血管拡張薬		
一般名: <b>ヒドララジン塩酸塩</b>	製品名: <b>アプレゾリン</b>	薬価: <b>9.2円/10mg</b>
<b>適応</b>	<b>高血圧以外の適応症</b>	<b>降圧薬としての用量</b>
本態性高血圧症、妊娠高血圧症候群による高血圧		1回20-50mg、1日30-200mg、3-4回に分服
<b>禁忌</b>	<b>副作用、その他の用法上の注意、慎重投与</b>	<b>他剤への重要な影響</b>
虚血性心疾患、拡張不全による心不全、僧帽弁狭窄による心不全、大動脈弁狭窄による心不全、収縮性心膜炎による心不全、心タンポナーデによる心不全、肥大型心筋症による心不全、甲状腺中毒症、高心拍出性心不全、高度頻脈、肺高血圧症による右心不全、解離性大動脈瘤、頭蓋内出血急性期、過敏症の既往歴	急速な血管拡張に伴う副作用(頭痛、心悸亢進)のほか、重大な副作用として劇症肝炎、重篤な肝障害、SLE様症状、発熱、紅斑、関節痛、胸痛、うっ血性心不全、狭心症発作、麻痺性イレウス、呼吸困難、急性腎不全、溶血性貧血、汎血球減少、多発性神経炎、血管炎。虚血性心疾患の既往歴、うっ血性心不全またはその既往歴をもつ患者には慎重投与	添付文書上は特に記載なし
薬価は2019年2月時点、新薬は薬価収載時点		

<b>作用を減弱させる可能性がある併用</b>	<b>作用を増強させる可能性がある併用</b>	<b>代謝, 排泄と半減期</b>
添付文書上は特に記載なし	MAO阻害剤(血中濃度上昇), $\beta$ 遮断薬(血中濃度の上昇および反射性頻脈の抑制による降圧作用増強), フェノチアジン系抗精神薬(降圧作用増強)	肝代謝, 半減期は添付文書上記載なし
<b>文献</b>	<b>その他</b>	
	アセチル化による代謝は遺伝的多様性があり, 日本人は90%が速く代謝されるラピッドアセチレーターである	

## $\beta$ 遮断薬

### $\beta$ 遮断薬に共通する事項

<b>禁忌</b>	<b>副作用, その他の用法上の注意, 慎重投与</b>	<b>他剤への重要な影響</b>
気管支喘息, 糖尿病性ケトアシドーシス, 代謝性アシドーシス, 高度・有症状の徐脈, 房室ブロック(II, III), 洞房ブロック, 洞不全症候群, 心原性ショック, 肺高血圧による右心不全, うっ血性心不全(一部の薬剤では心不全患者の予後を改善することが臨床試験により示されている), 重症の末梢循環障害(壊疽, 閉塞性動脈硬化症など), 未治療の褐色細胞腫, 妊婦	重篤な副作用として心不全症状の顕在化, 悪化, 伝導障害, 気管支喘息症状の誘発・悪化。気管支喘息, 末梢循環障害(閉塞性動脈硬化症など), 糖尿病, 肝機能低下, 腎機能低下, 伝導障害, 徐脈, 甲状腺中毒症, 手術前48時間(非心臓手術患者ではメリットが少なく, リスクが高いとされる)での慎重投与。添付文書上, 冠攣縮性狭心症は禁忌(異型狭心症は慎重投与)とされているが, 器質的狭窄の合併例など, 投与の必要があれば, Ca拮抗薬と併用して慎重投与する	クロニジン, グアナベンズ離脱症状の増悪
<b>作用を減弱させる可能性がある併用</b>	<b>作用を増強させる可能性がある併用</b>	<b>その他</b>
非ステロイド系抗炎症薬	ベラパミル, ジルチアゼム, I群抗不整脈薬, ジギタリス製剤(伝導障害)	各薬剤の項を参照
<b>文献</b>		
COPE(クラスのみ指定, 薬剤指定なし)		

### $\beta_1$ 選択性, ISA(一)

一般名: <b>アテノロール</b>	製品名: <b>テノミン</b>	薬価: <b>39.9円/50mg</b>
<b>降圧薬としての用量</b>	<b>高血圧以外の適応症</b>	
1日1回, 25-50mg, 最大用量100mg	狭心症, 頻脈性不整脈	
<b>代謝, 排泄と半減期</b>	<b>文献</b>	<b>その他</b>
腎排泄, 10.8時間(50mg)	LIFE, ASCOTなど	$\beta_1$ 選択性 $\beta$ 遮断薬は添付文書上必ずしも気管支喘息に禁忌ではなく, 慎重投与とされているが, 投与が絶対的な適応でなければ避けるほうが望ましい
一般名: <b>ビソプロロールフマル酸塩</b>	製品名: <b>メインテート</b>	薬価: <b>49.3円/5mg</b>
<b>降圧薬としての用量</b>	<b>高血圧以外の適応症</b>	
1日1回, 5mg	狭心症, 心室性期外収縮, 頻脈性心房細動, 慢性心不全	
<b>代謝, 排泄と半減期</b>	<b>文献</b>	<b>その他</b>
腎排泄, 8.6時間(5mg)		海外の臨床試験で心不全の予後を改善することが報告されている。 $\beta_1$ 選択性 $\beta$ 遮断薬は添付文書上必ずしも気管支喘息に禁忌ではなく, 慎重投与とされているが, 投与が絶対的な適応でなければ避けるほうが望ましい

薬価は2019年2月時点, 新薬は薬価収載時点

一般名: ビソプロロール テープ剤	製品名: ビソノテープ	薬価: 113円/枚 8mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
8mgを1日1回, 胸部, 上腕部または背部のいずれかに貼付し, 貼付後24時間ごとに貼りかえる。1日1回4mgから投与を開始し, 1日最大用量は8mg, 中等度以上の腎機能低下例では4mg。降圧効果に関して8mgでビソプロロールフマル酸塩に対する非劣性を証明した		
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
腎排泄。15時間(4mg), 最大血中濃度に達するのは約10時間後。腎機能中等度(eGFR 30-59), 高度低下例(eGFR<30 mL/分/1.73 m <sup>2</sup> )ではAUC 2倍, 2.9倍		皮膚刺激を避けるため, 毎回貼付部位を変える

一般名: ベタキソロール塩酸塩	製品名: ケルロング	薬価: 81円/10mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日1回, 5-10mg, 最大用量20mg, 腎実質性高血圧では添付文書上1日1回5mg, 最大用量10mg	狭心症	
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
肝代謝および腎排泄。尿中未変化体排泄率16%, 腎機能低下患者でAUC増加, 最高血中濃度増加		β <sub>1</sub> 選択性β遮断薬は添付文書上必ずしも気管支喘息に禁忌ではなく, 慎重投与とされているが, 投与が絶対的な適応でなければ避けるほうが望ましい

一般名: メトプロロール酒石酸塩	製品名: セロケン, ロブレソール	薬価: 12.6円/20mg (セロケン)
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日60-120mg, 1日3回, 最大用量240mg	狭心症, 頻脈性不整脈	
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
肝代謝(CYP2D6), 尿中未変化体排泄率3-5%, 2.8時間(40mg)		β <sub>1</sub> 選択性β遮断薬は添付文書上必ずしも気管支喘息に禁忌ではなく, 慎重投与とされているが, 投与が絶対的な適応でなければ避けるほうが望ましい

一般名: メトプロロール酒石酸塩徐放錠	製品名: セロケンL, ロブレソールSR	薬価: 105.8円/120mg (セロケンL)
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日1回, 120mg	狭心症, 頻脈性不整脈	
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
肝代謝(CYP2D6), 尿中未変化体排泄率3-5%, 半減期は添付文書上記載なし		β <sub>1</sub> 選択性β遮断薬は添付文書上必ずしも気管支喘息に禁忌ではなく, 慎重投与とされているが, 投与が絶対的な適応でなければ避けるほうが望ましい。 心不全の予後を改善するという臨床試験の報告がある。 作用を減弱させる可能性がある併用: リファンピシン(血中濃度低下) 作用を増強させる可能性がある併用: 本剤はCYP2D6で代謝されるため, この酵素活性を阻害する薬剤の併用時に血中濃度が上昇する(抗ヒスタミン薬, パロキセチンなどのSSRI, シメチジン, アミオダロン, プロパフェノンなど)。アミオダロンは薬力学的に, 伝導抑制を増強する相互作用も有する

薬価は2019年2月時点, 新薬は薬価収載時点

## β<sub>1</sub>選択性, ISA(+)

一般名:アセプトロール塩酸塩	製品名:アセタノール	薬価:26.2円/200mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日200-400mg, 1回または2回	狭心症, 頻脈性不整脈	
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
肝代謝および腎排泄。未変化体(半減期3.4時間)と同様の活性をもつN-アセチル体(6.7時間)に代謝される		β <sub>1</sub> 選択性β遮断薬は添付文書上必ずしも気管支喘息に禁忌ではなく, 慎重投与とされているが, 投与が絶対的な適応でなければ避けるほうが望ましい

一般名:セリプロロール塩酸塩	製品名:セレクトール	薬価:60.5円/200mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日1回 100-200mg, 最大用量は400mg	狭心症	
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
肝代謝および腎排泄。尿中未変化体率6.7%(200mg)4.8時間(200mg)		β <sub>2</sub> 受容体刺激による血管拡張作用。異型狭心症は禁忌。β <sub>1</sub> 選択性β遮断薬は添付文書上必ずしも気管支喘息に禁忌ではなく, 慎重投与とされているが, 投与が絶対的な適応でなければ避けるほうが望ましい。β <sub>2</sub> 刺激性ではあるが, 気管支喘息, 末梢循環障害(閉塞性動脈硬化症など)の症状悪化には留意する

## 非選択性, ISA(-)

一般名:プロプラノロール塩酸塩	製品名:インデラル	薬価:13.2円/10mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
本態性高血圧症(軽症, 中等症)	期外収縮, 発作性頻拍の予防, 頻拍性心房細動のレートコントロール, 発作性心房細動の予防, 洞性頻脈, 褐色細胞腫手術時, 片頭痛発作の発症抑制, 右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制	1日30-60mg, 1日3回に分割, 最大用量1日120mg
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
肝代謝。3.9時間(20mg)	MRC軽症高血圧研究	作用を増強させる可能性のある併用:シメチジン(血中濃度上昇), エルゴタミン(ASOの症状悪化)作用を減弱させる可能性のある併用:非ステロイド系抗炎症薬(降圧効果減弱), リファンピシン(血中濃度低下) 異型狭心症, リザトリプタン投与中, チオリダジン投与中は禁忌 他剤への重要な影響として, クロニジン(離脱症状の増悪), リドカイン(血中濃度上昇), クロルプロマジン(血中濃度上昇), ワルファリン(血中濃度上昇)。本剤は主としてCYP2C19, 2D6, 1A2で代謝され, ワルファリンのようにこれらの酵素で代謝される薬剤とは相互作用を有する可能性がある

一般名:プロプラノロール塩酸塩	製品名:後発品としてプロプラノロール塩酸塩徐放カプセル「サワイ」	薬価:29.4円/60mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日1回, 60mg, 最大用量120mg	狭心症	
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
肝代謝, 10時間(60mg)		プロプラノロールと同じ

薬価は2019年2月時点, 新薬は薬価収載時点



一般名：ニブラジロール	製品名：ハイバジールコーワ3, 6	薬価：63.7円/6mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1回3-6mg, 1日2回	狭心症	
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
肝代謝(グルクロン酸抱合)3.7時間		禁忌：異型狭心症, PDE5阻害薬(シルデナフィル, バルデナフィルなど)投与中 作用を増強させる可能性がある併用:PDE5阻害薬(シルデナフィル, バルデナフィルなど。NOによる血管拡張を増強) NOドナーであり, NOによる血管拡張作用を有する

一般名：ナドロール	製品名：ナディック	薬価：85.1円/60mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日1回, 30-60mg	狭心症, 頻脈性不整脈	
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
腎排泄, 2.5時間( $\alpha$ ), 17.4時間( $\beta$ )。腎機能低下例では半減期の延長		

非選択性, ISA(+)		
一般名：カルテオロール塩酸塩	製品名：ミケラン	薬価：14.5円/5mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日10-15mg, 1日2回または3回, 最大用量30mg	狭心症, 心臓神経症, 不整脈, 小児用はファロー四徴症におけるチアノーゼ発作時	
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
肝代謝(CYP2D6)および腎排泄(未変化体として70%が排泄)。5.0時間		本剤はCYP2D6で代謝されるため, この酵素活性を阻害する薬剤の併用時に血中濃度が上昇する(抗ヒスタミン薬, パロキセチンなどのSSRI, シメチジン, アミオダロン, プロパフェノンなど)。アミオダロンは薬力学的に, 伝導抑制を増強する相互作用も有する。また, リファンピシン併用による血中濃度の低下が生じる

一般名：カルテオロール塩酸塩徐放カプセル	製品名：ミケランLA	薬価：66.1円/15mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日1回, 15mg, 最大用量30mg		
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
肝代謝(CYP2D6)および腎排泄(未変化体として70%が排泄)。7-10時間		カルテオロール塩酸塩と同じ

一般名：ピンドロール	製品名：カルビスケン	薬価：14円/5mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日15mg, 1日3回, 最大用量30mg	洞性頻脈, 狭心症	
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
肝代謝(CYP2D6)。3.7時間(5mg)		本剤はCYP2D6で代謝されるため, この酵素活性を阻害する薬剤の併用時に血中濃度が上昇する(抗ヒスタミン薬, パロキセチンなどのSSRI, シメチジン, アミオダロン, プロパフェノンなど)。アミオダロンは薬力学的に, 伝導抑制を増強する相互作用も有する。また, リファンピシン併用による血中濃度の低下が生じる

薬価は2019年2月時点, 新薬は薬価収載時点

一般名:ピンドロール持続性カプセル	製品名:フロクリン-Lカプセル5mg	薬価:25.4円/5mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日1回, 15mg		
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
肝代謝(CYP2D6)。半減期は記載なし		ピンドロールと同じ

## 中枢性交感神経抑制薬

一般名:クロニジン塩酸塩	製品名:カタプレス	薬価:8.7円/0.15mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
本態性高血圧症, 腎性高血圧症		1回 0.075-0.15mg, 1日3回
禁忌	副作用, その他の用法上の注意, 慎重投与	他剤への重要な影響
過敏症以外添付文書上は特に記載なし	重篤なものとして錯乱, 幻覚が報告されている。 その他口渇, 眠気, めまいなど	中枢神経抑制薬(作用増強)
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝, 排泄と半減期
添付文書上記載なし	$\beta$ 遮断薬(中止後のリバウンド現象増強), 中枢神経抑制薬(作用増強)	腎排泄。10時間(0.3mg)
文献	その他	

一般名:グアナベンズ酢酸塩	製品名:ワイテンス	薬価:15円/2mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
本態性高血圧症		1回 2mg, 1日2回
禁忌	副作用, その他の用法上の注意, 慎重投与	他剤への重要な影響
過敏症以外添付文書上は特に記載なし	口渇, 眠気, めまいなど	中枢神経抑制薬(作用増強)
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝, 排泄と半減期
セチプチリンマレイン酸塩, ミアンセリン塩酸塩	$\beta$ 遮断薬(中止後のリバウンド現象増強), 中枢神経抑制薬(作用増強)	肝代謝および腎排泄。5.4時間(8mg)
文献	その他	

一般名: $\alpha$ メチルドパ水和物	製品名:アルドメット	薬価:9.6円/250mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
高血圧症(本態性, 腎性など)悪性高血圧		1日 250-2000mg, 1-3回に分割
禁忌	副作用, その他の用法上の注意, 慎重投与	他剤への重要な影響
過敏症, 急性, 慢性肝炎, 肝硬変の活動期, 非選択性モノアミン酸化酵素阻害剤投与中	非選択性モノアミン酸化酵素阻害剤は併用禁忌(高血圧クリーゼの出現), 重大な副作用として溶血性貧血, SLE様症状, 心筋炎, 血管炎などの薬剤誘発性炎症, 舞蹈病アテトーゼ様不随意運動, ヘル麻痺などの神経症状などが報告されている	添付文書上は特に記載なし
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝, 排泄と半減期
添付文書上は特に記載なし	レボドパ	腎排泄。2.1時間
文献	その他	
	尿の変色, クームテスト陽性など	

薬価は2019年2月時点, 新薬は薬価収載時点

## αβ遮断薬

一般名:カルベジロール	製品名:アーチスト	薬価:48.3円/10mg錠
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
本態性高血圧, 腎実質性高血圧	狭心症, 慢性心不全	1日1回, 10-20mg
禁忌	副作用, その他の用法上の注意, 慎重投与	他剤への重要な影響
β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照	CYP2D6, 2C9, 3A4, 1A2, 2E1で代謝されるので, これらの酵素で代謝される薬剤と相互作用を有する可能性がある。シクロスポリンの血中濃度上昇
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝, 排泄と半減期
リファンピシン(血中濃度低下)	β遮断薬に共通する事項参照, 他にアミオダロン, ヒドララジン(血中濃度上昇による作用増強)	肝代謝(CYP2D6, 2C9, 3A4, 1A2, 2E1)。3.6時間(10mg), 7.7時間(20mg)。尿中未変化体排泄率は1%以下であるが, 血清Cr6mg/dL以上で最大血中濃度上昇。心不全では最高血中濃度上昇, AUC増加
文献	その他	

α遮断:β遮断=1:8

一般名:アモスラロール塩酸塩	製品名:ローガン	薬価:24.8円/10mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
本態性高血圧, 褐色細胞腫による高血圧		1回10mg, 1日2回, 最大用量1日60mg
禁忌	副作用, その他の用法上の注意, 慎重投与	他剤への重要な影響
β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝, 排泄と半減期
β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照	肝代謝および腎排泄。4-6時間
文献	その他	

α遮断:β遮断=1:1

一般名:アロチノロール塩酸塩	製品名:アロチノロール「DSP」	薬価:16.3円/10mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
本態性高血圧症(軽症, 中等症)	狭心症, 頻脈性不整脈, 本態性振戦	1回5mg, 1日2回, 最大用量1日30mg
禁忌	副作用, その他の用法上の注意, 慎重投与	他剤への重要な影響
β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝, 排泄と半減期
β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照	肝代謝および腎排泄。10時間(10mg)
文献	その他	

α遮断:β遮断=1:8

一般名:ラベタロール塩酸塩	製品名:トランデート	薬価:24円/100mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
本態性高血圧, 褐色細胞腫による高血圧		1回50mg, 1日3回, 最大用量450mg
禁忌	副作用, その他の用法上の注意, 慎重投与	他剤への重要な影響
β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照, 加えて重篤な副作用として重篤な肝障害, SLE様作用, ミオパシーが報告されている	β遮断薬に共通する事項参照, 加えて三環系抗うつ薬との併用で振戦が現れやすい
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝, 排泄と半減期
β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照, 他にシメチジン(血中濃度上昇による)	肝代謝および腎排泄。17.7時間(100mg)

薬価は2019年2月時点, 新薬は薬価収載時点

文献	その他	
$\beta$ 遮断薬に共通する事項参照	$\alpha$ 遮断： $\beta$ 遮断＝1：3 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に妊娠高血圧症候群患者に使用可能	
一般名：ベバントロール塩酸塩	製品名：カルバン	薬価：38.1円/50mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
高血圧症		1回50mg, 1日2回, 最大用量200mg
禁忌	副作用, その他の用法上の注意, 慎重投与	他剤への重要な影響
$\beta$ 遮断薬に共通する事項参照	$\beta$ 遮断薬に共通する事項参照	$\beta$ 遮断薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝, 排泄と半減期
$\beta$ 遮断薬に共通する事項参照	$\beta$ 遮断薬に共通する事項参照	肝代謝。1.4時間( $\alpha$ ), 9.7時間( $\beta$ )(100mg)
文献	その他	
	$\alpha$ 遮断： $\beta$ 遮断＝1：14, Ca拮抗作用も有する	

## $\alpha_1$ 遮断薬

### $\alpha_1$ 遮断薬に共通する事項

禁忌	副作用, その他の用法上の注意, 慎重投与	他剤への重要な影響
過敏症	投与初期や増量後の起立性低血圧に伴う症状が現れることがある。それを避けるために体位を変えた血圧測定, 眠前の投与などが必要になる場合がある。PDE5阻害薬との併用時は低用量から開始し, 慎重に用量調節を行う。重篤な副作用として, 血圧の一過性の低下に伴う失神, 意識消失, 狭心症が報告されている	
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝, 排泄と半減期
	PDE5阻害薬	各薬剤の項を参照
文献	その他	

一般名：ドキサゾシンメシル酸塩	製品名：カルデナリン	薬価：41.5円/2mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日1回, 0.5-4mg, 最大用量8mg。褐色細胞腫では最大用量16mg		
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
肝代謝, 尿中未変化体排泄率<1%。12.9時間(2mg)	ALLHAT	起立性低血圧に伴う症状の発現は, 長時間作用型のカルデナリンでは, 短時間作用型と比較すると少ないとされる

一般名：ブナゾシン塩酸塩	製品名：デタントール	薬価：22.8円/1mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日3-6mgを2-3回に分割, 最大用量1日12mg。短時間作用型は副作用が出現しやすく, 原則として長時間作用型を使用すべきである		
代謝, 排泄と半減期	文献	その他
肝代謝, 尿中未変化体排泄率<1%。1.5時間(2mg)		

一般名：ブナゾシン塩酸塩徐放製剤	製品名：デタントールR	薬価：83.7円/6mg
降圧薬としての用量	高血圧以外の適応症	
1日1回, 3-9mg	前立腺肥大に伴う排尿障害	

薬価は2019年2月時点, 新薬は薬価収載時点



<b>代謝, 排泄と半減期</b>	<b>文献</b>	<b>その他</b>
肝代謝, 尿中未変化体排泄率<1%(腎機能障害者で血中濃度上昇, AUCの報告あり)。6.0時間		
<b>一般名: テラゾシン塩酸塩水和物</b>	<b>製品名: ハイトラシン, バソメット</b>	<b>薬価: 62.9円/2mg (ハイトラシン)</b>
<b>降圧薬としての用量</b>	<b>高血圧以外の適応症</b>	
1回 0.5-2mg, 1日2回, 最大用量1日8mg	前立腺肥大に伴う排尿障害	
<b>代謝, 排泄と半減期</b>	<b>文献</b>	<b>その他</b>
肝代謝および腎排泄, 尿中未変化体排泄率12.9%。1.8時間(2mg)		
<b>一般名: プラゾシン塩水和物</b>	<b>製品名: ミニプレス</b>	<b>薬価: 12.2円/1mg</b>
<b>降圧薬としての用量</b>	<b>高血圧以外の適応症</b>	
1日1.5-6mg, 2-3回に分割。短時間作用型であり, 特殊な場合を除き推奨されない	前立腺肥大に伴う排尿障害	
<b>代謝, 排泄と半減期</b>	<b>文献</b>	<b>その他</b>
肝代謝, 尿中未変化体排泄率2.4%, 2時間(2mg)	UKPDS併用薬	バルデナフィルは併用禁忌, シルデナフィルは併用注意
<b>一般名: ウラビジル</b>	<b>製品名: エبرانチル</b>	<b>薬価: 30円/30mg</b>
<b>降圧薬としての用量</b>	<b>高血圧以外の適応症</b>	
1日30-120mg, 2回に分割	前立腺肥大に伴う排尿障害, 神経因性膀胱に伴う排尿困難	
<b>代謝, 排泄と半減期</b>	<b>文献</b>	<b>その他</b>
肝代謝(CYP2D6)および腎排泄, 尿中未変化体排泄率12%, 3.8時間(30mg)		本剤はバルデナフィルは併用禁忌, シルデナフィルは併用注意。CYP2D6で代謝されるため, この酵素で代謝される他の薬剤とは相互作用が存在する可能性があるが, 添付文書上記載はない
<b>一般名: フェントラミンメシル酸塩</b>	<b>製品名: レギチーン</b>	<b>薬価: 58円/5mg 注</b>
<b>降圧薬としての用量</b>	<b>高血圧以外の適応症</b>	
褐色細胞腫の手術前・手術中の血圧調整に使用し, 手術前は1回5mg静・筋注, 手術後は血圧状態から1-5mgを適宜静注	褐色細胞腫の診断	
<b>代謝, 排泄と半減期</b>	<b>文献</b>	<b>その他</b>
総尿中排泄率は70%		

## 配合剤：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬＋利尿薬

禁忌、用法上の注意、慎重投与、他剤への重要な影響、作用を減弱・増強させる可能性がある薬剤、代謝、排泄、半減期については個々の薬剤の該当する項目を参照。現時点では合剤で治療開始することは推奨されていない。

一般名：ロサルタン／ヒドロクロロチアジド	製品名：プレミントLD, HD	薬価：115.7円/錠 (LD)
降圧薬としての用量		
1日1回, ロサルタン 50mg(LD) 100mg(HD)/ヒドロクロロチアジド 12.5mg		
一般名：カンデサルタン／ヒドロクロロチアジド	製品名：エカードLD, HD	薬価：118.8円/錠 (HD)
降圧薬としての用量		
1日1回, カンデサルタン 4mg(LD) 8mg(HD)/ヒドロクロロチアジド 6.25mg		
一般名：バルサルタン／ヒドロクロロチアジド	製品名：コディオMD, EX	薬価：99.6円/錠 (EX)
降圧薬としての用量		
1日1回, バルサルタン 80mg/ヒドロクロロチアジド 6.25mg(MD) 12.5mg(EX)		
一般名：テルミサルタン／ヒドロクロロチアジド	製品名：ミコンビAP, BP	薬価：112.4円/錠 (AP)
降圧薬としての用量		
1日1回, テルミサルタン 40mg(AP) 80mg(BP)/ヒドロクロロチアジド 12.5mg		
一般名：イルベサルタン／トリクロルメチアジド	製品名：イルトラLD, HD	薬価：108.8円/錠 (LD)
降圧薬としての用量		
1日1回, イルベサルタン 100mg(LD) 200mg(HD)/トリクロルメチアジド1mg		

## 配合剤：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬＋ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬

禁忌、用法上の注意、慎重投与、他剤への重要な影響、作用を減弱・増強させる可能性がある薬剤、代謝、排泄、半減期については個々の薬剤の該当する項目を参照。現時点では合剤で治療開始することは推奨されていない。

一般名：カンデサルタン／アムロジピン	製品名：ユニシアLD, HD	薬価：116円/錠 (LD)
降圧薬としての用量		
1日1回, カンデサルタン 8mg(HD)/アムロジピン 2.5mg(LD) 5mg(HD)		
一般名：バルサルタン／アムロジピン	製品名：エックスフォージ	薬価：96.2円/錠
降圧薬としての用量		
1日1回, バルサルタン 80mg/アムロジピン 5mg		
一般名：テルミサルタン／アムロジピン	製品名：ミカムロAP, BP	薬価：107.6円/錠 (AP)
降圧薬としての用量		
1日1回, テルミサルタン 40mg(AP) 80mg(BP)/アムロジピン 5mg		
一般名：イルベサルタン／アムロジピン	製品名：アイミクスLD, HD	薬価：115.8円/錠 (LD)
降圧薬としての用量		
1日1回, イルベサルタン 100mg/アムロジピン 5mg(LD) 10mg(HD)		
一般名：オルメサルタン／アゼルニジピン	製品名：レザルタスLD, HD	薬価：68.6円/錠 (LD)
降圧薬としての用量		
1日1回, オルメサルタン 10mg(LD) 20mg(HD)/アゼルニジピン 8mg(LD) 16mg(HD)		

薬価は2019年2月時点、新薬は薬価収載時点

一般名:アジルサルタン/アムロジピン	製品名:ザクラスLD, HD	薬価:122円/錠 (LD)
降圧薬としての用量		
1日1回, アジルサルタン 20mg/アムロジピン 2.5mg(LD) 5mg(HD)		

一般名:バルサルタン/シルニジピン	製品名:アテディオ	薬価:111.1円/錠
降圧薬としての用量		
1日1回, バルサルタン 80mg/シルニジピン 10mg		

## 配合剤:アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬+ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬+利尿薬

禁忌, 用法上の注意, 慎重投与, 他剤への重要な影響, 作用を減弱・増強させる可能性がある薬剤, 代謝, 排泄, 半減期については個々の薬剤の該当する項目を参照。原則として, 本配合剤の同一用法・用量(降圧薬単剤の併用や2剤配合剤の併用)の組合せにより安定した血圧コントロールが得られている場合に本剤へ切り替える。

一般名:テルミサルタン/アムロジピン/ヒドロクロロチアジド	製品名:ミカトリオ	薬価:162.7円/錠
降圧薬としての用量		
1日1回, テルミサルタン 80mg /アムロジピン 5mg/ヒドロクロロチアジド 12.5mg		

## 配合剤:ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬+スタチン

一般名:アムロジピン/アトルバスタチン	製品名:カデュエット1番, 2番, 3番, 4番	薬価:121円/錠 (4番)
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
高血圧症または狭心症と, 高コレステロール血症または家族性高コレステロール血症を併発している患者	狭心症と高コレステロール血症または家族性高コレステロール血症	1日1回。アムロジピン2.5mg/アトルバスタチン5mg(1番), 10mg(2番), アムロジピン5mg/アトルバスタチン5mg(3番), 10mg(4番)
禁忌	副作用, その他の用法上の注意, 慎重投与	他剤への重要な影響
本剤および類似化合物への過敏症既往, 妊娠または妊娠の可能性のある婦人, 肝代謝能低下患者, テラプレビル投与中(Ca拮抗薬アムロジピンの項も参照)	アトルバスタチンは糖尿病を悪化させることがあるが, 糖尿病患者での心血管イベント抑制に有効であり, 総合的に判断。腎機能障害患者, アルコール中毒患者, 甲状腺機能低下患者, 薬剤性筋障害の既往, 遺伝性筋疾患患者で横紋筋融解症リスクが高い。肝機能障害患者では慎重投与。重篤な副作用として横紋筋融解症, ミオパチー, 劇症肝炎, 皮膚粘膜眼症候群, 中毒性表皮壊死症の報告もある。アムロジピンはCa拮抗薬(アムロジピン)の項を参照	アトルバスタチンに関してジゴキシンの血中濃度上昇, ノルエチンドロン・エチニルエストラジオールの血中濃度上昇。アムロジピンに関してはCa拮抗薬(アムロジピン)の項を参照
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝, 排泄と半減期
アトルバスタチンに関してリファンピシンおよびエファビレンツによる作用減弱。アムロジピンに関してはCa拮抗薬(アムロジピン)の項を参照	アトルバスタチンに関してはフィブラート系薬剤, 免疫抑制剤(シクロスポリンなど), ニコチン酸製剤, アゾール系抗真菌薬(イトラコナゾールなど), マクロライド系抗生物質製剤併用で横紋筋融解症のリスクが上昇する。アムロジピンはCa拮抗薬(アムロジピン)の項を参照。両薬剤ともCYP3A4による代謝を受けるため, Ca拮抗薬(アムロジピン)に記載した相互作用を有する薬剤, 食品(グレープフルーツジュース), マクロライド系抗生物質製剤はアトルバスタチンの代謝にも影響する可能性がある。ただし, 併用禁忌はテラプレビル, 原則併用禁忌はフィブラート系薬剤	アムロジピンに関してはCa拮抗薬(アムロジピン)の項を参照。アトルバスタチンは肝代謝, 半減期は約11時間
文献	その他	
ASCOT		

原則として論文化されている高血圧患者を対象とする腎, 脳, 心血管イベントをエンドポイントに設定したランダム化比較試験で, 本ガイドラインに引用されているものを文献として掲載した。ただし, 心血管病, 腎疾患, 糖尿病などを対象にした試験も本ガイドラインに引用されているものは掲載した。

薬価は2019年2月時点, 新薬は薬価収載時点

# 配合剤一覧

## 降圧薬2剤の配合剤

商品名	ARB		利尿薬			Ca拮抗薬					
	一般名	用量	ヒドロクロロチアジド		トリクロルメチアジド	アムロジピン			アゼルニジピン		シルニジピン
			6.25mg	12.5mg	1mg	2.5mg	5mg	10mg	8mg	16mg	10mg
プレミント LD HD	ロサルタン	50mg 100mg		● ●							
エカード LD HD	カンデサルタン	4mg 8mg	● ●								
コディオ MD EX	バルサルタン	80mg	●	●							
ミコンビ AP BP	テルミサルタン	40mg 80mg		● ●							
イルトラ LD HD	イルベサルタン	100mg 200mg			● ●						
ユニシア LD HD	カンデサルタン	8mg				●	●				
エックスフォージ	バルサルタン	80mg					●				
ミカムロ AP BP	テルミサルタン	40mg 80mg					● ●				
アイミクス LD HD	イルベサルタン	100mg					●	●			
レザルタス LD HD	オルメサルタン	10mg 20mg							●	●	
ザクラス LD HD	アジルサルタン	20mg				●	●				
アテディオ	バルサルタン	80mg									●

## 降圧薬3剤の配合剤

ミカトリオ	テルミサルタン	80mg		●			●			
-------	---------	------	--	---	--	--	---	--	--	--

ARB+利尿薬

ARB+Ca拮抗薬

## 降圧薬と脂質異常症治療薬の配合剤

商品名	Ca拮抗薬		アトルバスタチン	
	一般名	用量	5mg	10mg
カデュエット1番	アムロジピン	2.5mg	●	
カデュエット2番				●
カデュエット3番		5mg	●	
カデュエット4番				●



## 降圧薬副作用リスト

副作用	原因	原因、出現に関連する因子など	対策
動悸、ほてり、頻脈	Ca拮抗薬（主としてジヒドロピリジン系）	血管拡張作用が強力で作用時間が短く、作用発現が急速だと生じやすい	減量、相互作用（巻末参照）チェック。より作用時間が長く、作用発現が緩徐なCa拮抗薬あるいはCa拮抗薬以外の薬剤に変更
局所性浮腫（主として足首、足背、下腿、まれにまぶたや手指）	Ca拮抗薬（主としてジヒドロピリジン系）	用量依存性があるとされる	減量、他のCa拮抗薬あるいはCa拮抗薬以外の薬剤に変更。利尿薬は無効、ACE阻害薬またはARB併用
歯肉増殖	Ca拮抗薬（主としてジヒドロピリジン系）	シクロスポリンの併用は危険因子の1つ	減量、他のCa拮抗薬あるいはCa拮抗薬以外の薬剤に変更、相互作用チェック（フェニトイン、シクロスポリン）、口腔衛生指導
便秘	Ca拮抗薬（主として非ジヒドロピリジン系）	不明	他のCa拮抗薬あるいはCa拮抗薬以外に変更
伝導障害、心不全悪化	Ca拮抗薬（主として非ジヒドロピリジン系）	β遮断薬の併用時	ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬あるいはCa拮抗薬以外への変更
尿酸の上昇	サイアザイド系利尿薬	用量依存であるが低用量でも出現、アルコール摂取過多、肥満患者、腎機能低下患者	減量あるいは中止。ロサルタン併用、アルコールなどプリン体を多く含む食品の摂取制限、体重減少
低カリウム血症	サイアザイド系利尿薬	用量依存、食塩摂取量	減量、カリウム保持性利尿薬の併用、RA系阻害薬の併用、食塩制限、カリウム補給、二次性高血圧の除外など
低ナトリウム血症	サイアザイド系利尿薬	小柄な高齢の女性に多い。比較的投与開始後早期に出現。初期は消化器症状を呈することもあり	利尿薬の中止、併用薬（カルバマゼピンなど中枢性作動薬）チェックと可能であれば中止、薬剤性SIADHの可能性あり
低マグネシウム血症	サイアザイド系利尿薬	用量依存、アルコール摂取過多が誘因となることがあるとされる	低カリウム血症と共存する場合、適切に是正されないと低カリウムの是正も困難になる
血清クレアチニン上昇、eGFR低下	サイアザイド系利尿薬	糸球体内圧の低下によるもので必ずしも腎機能低下を意味しない	経過観察
光線過敏症	サイアザイド系利尿薬	不明	利尿薬以外の薬剤への変更。発生率は製造発売後調査では0.3%。SLE様の皮膚症状を呈し、抗体陽性例もある。投与中止後の残存もあり。利尿薬以外の薬剤でも出現する可能性あり
糖代謝異常	サイアザイド系利尿薬、β遮断薬、特にその併用時	用量依存（利尿薬）、β遮断薬とサイアザイド系利尿薬の併用時、2型糖尿病高リスク患者	利尿薬減量、RA系阻害薬併用、β遮断薬をカルベジロールに変更、β遮断薬とサイアザイド系利尿薬の併用を中止。もともと血糖値が高値である患者や肥満患者の場合、薬剤のみで血糖値が上昇したとはいえない
脂質代謝異常	サイアザイド系利尿薬、β遮断薬、特にその併用時	用量依存（利尿薬）、β遮断薬とサイアザイド系利尿薬の併用時	β遮断薬をカルベジロールに変更、β遮断薬とサイアザイド系利尿薬の併用を中止、利尿薬減量
空咳	ACE阻害薬	日本人では欧米人よりも多い	ARBへの変更、他のACE阻害薬への変更、就寝前投与など
血管浮腫	ACE阻害薬（ARB、直接的レニン阻害薬でも発生率は低い可能性がある）	日本人では欧米人よりも少ない。DPP-4阻害薬併用で発生率増加の可能性	他のRA系阻害薬への変更、DPP-4阻害薬を他の糖尿病治療薬に変更
腎機能低下	ACE阻害薬、ARB、直接的レニン阻害薬、MR拮抗薬	腎機能低下患者、腎動脈狭窄患者、心不全患者、NSAIDs使用、RA系阻害薬同士の併用	十分な経過観察、高カリウム血症の監視、腎動脈狭窄の評価、場合によってはRA系阻害薬中止、RA系阻害薬同士の併用中止
高カリウム血症	ACE阻害薬、ARB、直接的レニン阻害薬、MR拮抗薬	腎機能低下患者、腎動脈狭窄患者、高齢者、NSAIDs使用患者、カリウム保持性利尿薬使用時などにRA系阻害薬がさらに使用された場合、RA系阻害薬同士の併用	RA系阻害薬あるいはカリウム保持性利尿薬の減量あるいは中止、併用中止。NSAIDsのアセトアミノフェンへの変更など
女性化乳房	MR拮抗薬	スピロノラクトンでの発生率が高いがメチルドパなど他剤でも報告あり	スピロノラクトンは用量を減量、エプレレノンへの変更、他剤への変更

SIADH：バソプレシン分泌過剰症、SLE：全身性エリテマトーデス

# 索引

## 欧文

$\alpha$ 遮断薬 85, 270  
    女性の高血圧 160  
    副作用 85  
 $\alpha\beta$ 遮断薬 85, 269  
 $\beta$ 遮断薬 76, 85, 91, 264  
    女性の高血圧 159  
    副作用 85  
ABI → 足関節上腕血圧比  
ABPM → 24 時間自由行動下血圧測定  
ACE 阻害薬 → アンジオテンシン変換酵素阻害薬  
AOBP 14  
ARB → アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬  
BMI 10, 25, 66  
CKD → 慢性腎臓病  
Clinical inertia → 臨床イナーシャ  
E/M 比 15  
EPOCH-JAPAN 4  
GFR → 糸球体濾過量  
JALS 7  
M/E 比 15  
MR 拮抗薬 85, 90, 198, 262  
    副作用 85, 275  
NIPPON DATA2010 7  
NIPPON DATA80 5  
QOL 54  
RA 系阻害薬  
    女性の高血圧 160

## あ

足関節上腕血圧比 (ABI) 15, 28  
アジルサルタン 256  
アセプトロール 266  
アゼルニジピン 82, 260  
アテノロール 264  
アドヒアランス 55  
    高齢者 145  
    不良 87  
アネロイド血圧計 13, 37  
アムロジピン 81, 259  
アモスラロール 269  
アラセプリル 254  
アラニジピン 261  
アリスキレン 83, 262  
アルブミン尿 27, 106  
アロチノロール 269  
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB) 76, 82, 114,  
    135, 255  
    副作用 82, 275  
    併用療法 79  
アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬 76, 83, 114,

135, 253  
副作用 83, 275  
併用療法 79

## い

一過性の血圧上昇 172, 177  
I 度高血圧 18, 50  
遺伝性高血圧 193  
イミダプリル 254  
イルベサルタン 256  
インダバミド 257

## う

ウラピジル 271  
運動療法 67  
    高齢者 141  
    小児 166

## え

栄養素と食事パターン 65  
エナラプリル 253  
エプレレノン 85, 90, 263  
エホニジピン 82, 260  
エンドオブライフ 151

## お

オルメサルタン 256

## か

過降圧 60  
加速型 - 悪性高血圧 171  
褐色細胞腫 189  
褐色細胞腫クリーゼ 171  
家庭血圧 18, 20, 30, 40  
    測定 15  
カプトプリル 253  
仮面高血圧 20, 45  
カリウム保持性利尿薬 263  
カルシウム (Ca) 拮抗薬 76, 81, 135, 258  
    女性の高血圧 159  
    副作用 81, 275  
    併用療法 79  
カルテオロール 267  
カルベジロール 85, 91, 269  
肝疾患 133  
カンゾウ 195  
眼底検査 27  
カンデサルタン 256  
冠動脈疾患合併高血圧 101, 111

## き

気管支喘息 132  
 季節変動 45  
 キナプリル 255  
 機能的表示食品 74  
 急性冠症候群 171  
 急性心不全 171  
 狭心症 101  
 禁煙 69  
     高齢者 142

## く

グアナベンズ 86, 268  
 クッシング症候群 189  
 くも膜下出血 97, 99  
 グリチルリチン 195  
 クロニジン 86, 268

## け

頸動脈超音波検査 28  
 外科手術 173  
 血圧計 13, 36  
 血圧測定 13  
     血圧変動 43  
 血圧日内変動異常 22  
 血圧分類 18, 50  
 血圧変動性 23, 42  
 血管拡張薬 263  
 血管疾患 109  
 血管性高血圧 191  
 減塩 64, 71  
     高齢者 141  
     小児 166  
     妊娠高血圧 162  
 厳格治療 57  
 原発性アルドステロン症 (PA) 185, 198  
 原発性副甲状腺機能亢進症 190  
 減量 67  
     高齢者 142

## こ

降圧治療 76  
     費用対効果 56  
 降圧目標 52  
     冠動脈疾患 101  
     くも膜下出血 97, 99  
     高齢者 142, 147  
     左室駆出率の保たれた心不全 (HFpEF) 103, 117  
     左室駆出率の低下した心不全 (HFrEF) 103  
     重症高血圧 (女性) 159  
     心不全 103

糖尿病合併 124, 133  
 糖尿病非合併 CKD 109, 122  
 脳梗塞 95, 98  
 脳出血 97, 99  
     フレイル高齢者 151  
 降圧薬治療 54, 76  
     認知機能 154  
 降圧薬の減量と中止 78  
 抗うつ薬 177  
 高血圧  
     遺伝性 193  
     疫学 4  
     肝疾患 133  
     冠動脈疾患 101, 111  
     管理 47  
     管理の向上 201  
     管理率 7  
     気管支喘息 132  
     血管性 191  
     高齢者 139  
     脂質異常症 126  
     小児 164  
     女性 156  
     心筋梗塞 114  
     腎血管性 182  
     腎実質性 180  
     診断 17  
     診断手順 19  
     心不全 114  
     睡眠時無呼吸症候群 87, 129  
     臓器障害 94  
     他疾患を合併する 124  
     治療抵抗性 86, 90  
     痛風・高尿酸血症 131  
     糖尿病 124, 133, 135  
     特殊条件下 168  
     内分泌性 185, 190  
     二次性 26, 51, 87, 179  
     認知症 152, 155  
     脳血管障害 94  
     肥満 10, 66, 127  
     分類 18, 50  
     慢性閉塞性肺疾患 132  
     メタボリックシンドローム 6, 10, 66, 128  
     薬剤誘発性 193  
 高血圧基準 18  
     小児 165  
     測定法 19  
 高血圧緊急症 159, 168  
 高血圧性臓器障害 27, 94  
 高血圧性脳症 170

高血圧切迫症 168  
抗血栓薬 56  
甲状腺機能亢進症 190  
甲状腺機能低下症 190  
高値血圧 18, 50  
高尿酸血症 131  
更年期の血圧 161  
抗不安薬 177  
高齢者高血圧 139  
過降圧 61  
併存疾患 143, 147  
古典的な血管拡張薬 86  
孤立性収縮期高血圧 → 収縮期高血圧  
コンコダンス 55  
高齢者 145  
コントロール不良高血圧 86

## さ

サイアザイド系利尿薬 76, 84, 135, 257  
左室駆出率の保たれた心不全 (HFpEF) 103, 117  
左室駆出率の低下した心不全 (HFrEF) 103  
Ⅲ度高血圧 18, 50

## し

ジェネリック医薬品 55, 80  
歯科手術 174  
糸球体濾過量 (GFR) 27, 105  
脂質異常症 126  
ジヒドロピリジン系カルシウム (Ca) 拮抗薬 258, 275  
収縮期高血圧 18, 140  
周術期 174  
重症高血圧  
女性 159  
受診間変動 45  
小児の高血圧 164  
小児肥満 165  
食塩制限 → 減塩  
食塩摂取量 7  
食事療法 (食事パターン)  
小児 166  
女性の高血圧 156  
シラザプリル 254  
ジルチアゼム 82, 261  
シルニジピン 82, 260  
腎機能障害評価 27  
心筋梗塞 102, 114  
腎血管性高血圧 182  
腎交感神経デナベーション (RDN) 89  
診察 25  
診察室外血圧 15, 18  
診察室血圧 13, 17, 30

心疾患 100  
腎疾患 105  
腎実質性高血圧 180  
心電図検査 27  
心肥大 101  
心不全 114  
心房細動 104

## す

水銀血圧計 36  
推算糸球体濾過量 (eGFR) 107, 122  
睡眠  
小児 166  
睡眠時無呼吸症候群 87, 129  
スピロラクトン 85, 90, 262

## せ

生活習慣の修正 48, 54, 64  
高齢者 141  
小児 166  
慢性腎臓病 (CKD) 108  
正常血圧 18, 51  
正常高値血圧 18, 51  
節酒 69  
高齢者 142  
絶対リスクの評価 49  
セリプロロール 266  
先端巨大症 190  
専門医への紹介 205

## そ

臓器障害 94  
早朝高血圧 22, 44

## た

第一選択薬 76  
大動脈縮窄症 192  
大動脈瘤 109  
高安動脈炎 191  
多発性嚢胞腎 181  
蛋白尿 27, 106

## ち

昼間高血圧 (ストレス下高血圧) 22  
中枢性交感神経抑制薬 86, 268  
副作用 86  
長期治療 54  
直接的レニン阻害薬 (DRI) 83, 262  
副作用 83, 275  
治療抵抗性高血圧 86, 90



## つ

痛風 131

## て

適正体重 66  
 テモカプリル 255  
 テラゾシン 271  
 テラプリル 254  
 テルミサルタン 256  
 電子血圧計 37  
 転倒・骨折予防 145

## と

透析患者 109  
 糖尿病 124, 133, 135  
   高齢者 151  
 糖尿病性腎症 107  
 糖尿病非合併 CKD 109, 119, 122  
 ドキサゾシン 270  
 特殊条件下高血圧 168  
 特定保健用食品 71, 74  
 トランドラプリル 255  
 トリアムテレン 263  
 トリクロルメチアジド 257  
 トリパミド 258

## な

内皮機能検査 28  
 内分泌性高血圧 185, 190  
 ナドロール 267

## に

ニカルジピン 260  
 二次性高血圧 26, 51, 87, 179  
   スクリーニング 199  
 24 時間自由行動下血圧測定 (ABPM) 17, 20, 31, 34  
   短期変動 43  
 ニソルジピン 259  
 日間変動 44  
 II 度高血圧 18, 50  
 ニトレンジピン 259  
 ニフェジピン 81, 259  
 ニブラジロール 267  
 ニルバジピン 82, 260  
 妊娠と関連した高血圧 156  
   減塩 162  
 認知機能 45, 154  
 認知症 152, 155

## の

脳血管障害 94

無症候性 27, 99

脳梗塞 95, 98

脳出血 97, 99

脳卒中

  高齢者 151

## は

配合剤 80, 272, 274  
 白衣高血圧 20, 34, 45, 87  
 パニック障害 177  
 パラガングリオーマ 189  
 バルサルタン 256  
 バルニジピン 261

## ひ

非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬 105  
 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 194, 275  
 ビソプロロール 85, 91, 264  
 ヒドララジン 86 263  
   女性の高血圧 160  
 ヒドロクロロチアジド 257  
 肥満 10, 66, 127  
   小児 165  
 非薬物療法 48  
   小児 167  
 病歴 24  
 微量アルブミン尿 27, 106  
 ピンドロール 267

## ふ

フェロジピン 261  
 フェントラミン 271  
 副作用  
    $\alpha$  遮断薬 85  
    $\beta$  遮断薬 (含  $\alpha\beta$  遮断薬) 85  
   MR 拮抗薬 85, 275  
   アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) 82, 275  
   アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬 83, 275  
   カルシウム (Ca) 拮抗薬 81, 275  
   古典的な血管拡張薬 86  
   中枢性交感神経抑制薬 86  
   直接的レニン阻害薬 (DRI) 83, 275  
   利尿薬 84, 275  
 副腎摘出術 198  
 ブナゾシン 270  
 ブラゾシン 271  
 フラミンガム研究 5  
 フレイル 139, 147  
 プロプラノロール 266

## へ

閉経 161  
閉塞性動脈硬化症 110  
併用療法 79  
ベタキソロール 265  
ベナゼプリル 254  
ベニジピン 82, 261  
ベバントロール 270  
ベラパミル 81  
ベリンドプリル 253  
ベンゾチアゼピン系 Ca 拮抗薬 261  
ベンチルヒドロクロロチアジド 257

## ほ

ポリファーマシー 55, 146  
ホルモン補充療法 161

## ま

マニジピン 260  
慢性糸球体腎炎 181  
慢性腎臓病 (CKD) 105, 108  
    高齢者 151  
    糖尿病非合併 109, 119, 122  
慢性閉塞性肺疾患 132

## み

ミネラルコルチコイド過剰症 188  
脈波解析 28  
脈拍 23  
    変動性 46  
脈波伝播速度 (PWV) 28

## む

無症候性脳血管障害 27, 99

## め

メタボリックシンドローム 6, 10, 66, 128

メチ克蘭 258  
メチルドパ 86, 268  
    女性の高血圧 159  
メトプロロール 265  
メフルシド 258

## も

モーニングサージ 22, 44

## や

夜間高血圧 22  
薬剤誘発性高血圧 193  
薬物相互作用 78

## よ

予後評価 48

## ら

ラベタロール 269

## り

リシノプリル 254  
リスク層別化 48  
利尿薬 76, 84, 257  
    女性の高血圧 160  
    併用療法 79  
    副作用 84, 275  
硫酸マグネシウム  
    女性の高血圧 160  
臨床イナーシャ 203  
臨床検査 25

## る

ループ利尿薬 84

## ろ

ロサルタン 255

## 「このような場合は、専門医へご紹介を」(本文205ページ参照)

### 専門医への紹介を強く勧める病態

- 二次性高血圧疑い
- 治療抵抗性高血圧
- 高血圧緊急症・切迫症
- 妊娠高血圧症候群

### 専門医へのコンサルテーション

- ACE阻害薬やARBで腎機能悪化
- 腎障害、心不全、脳卒中合併高血圧
- 降圧薬の副作用疑い
- 血圧変動の大きい症例
- 起立性低血圧を伴う症例
- 白衣高血圧や仮面高血圧の判断・治療の相談
- 24時間血圧測定の依頼

### 専門医紹介時の情報提供(可能な範囲で)

紹介理由、家族歴、高血圧の経過と治療経過(使用薬剤の種類と量)、検査値、家庭血圧値、薬剤による副作用の有無、重症度、合併症

### 専門医に関する情報

- **高血圧専門医**：ウェブサイト(<http://www.jpnsn.jp/specialties.html>)に日本高血圧学会認定高血圧専門医制度に基づく専門医リストを公開。
- 病態によっては、高血圧専門医以外に腎臓内科、循環器内科、内分泌内科、産科などへの紹介も考慮する。

## 日本高血圧協会のご案内

日本高血圧学会が中心となって平成18年4月より日本高血圧協会が活動しています。市民公開講座と血圧手帳制作を中心に活動し、高血圧について市民の方々に十分理解していただき、高血圧の予防・管理を図っていくことが大きな目的です。毎年5月17日の「世界高血圧の日」には各地で市民公開講座を開催しています。高血圧患者とその家族、高血圧に関与する医療、福祉、行政関係者および一般市民に呼びかけ、日本高血圧協会の活動に、多くの方々の参加をいただきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

### 日本高血圧協会の連絡先と入会について

電話：06-6350-4710

FAX：06-6398-5746

E-mail：office@ketsuatsu.net

ホームページ：www.ketsuatsu.net

[入会申込書ダウンロード、市民公開講座の案内、高血圧Q&Aなど]

正会員の年会費(入会金なし)：個人会員 1,000円、法人会員 20,000円

## 高血圧治療ガイドライン 2019

2019 年 4 月 25 日発行

---

編 集	日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会
発 行	特定非営利活動法人日本高血圧学会
	〒 113-0033
	東京都文京区本郷 3-28-8 日内会館 2 階
	電話：03-6801-9786
	FAX：03-6801-9787
制作・販売	ライフサイエンス出版株式会社
	〒 105-0014
	東京都港区芝 3-5-2
	電話：03-6275-1522
	FAX：03-6375-1527
印刷・製本	三報社印刷株式会社

---

Printed in JAPAN

落丁・乱丁の場合はお取り替え致します。

ISBN 978-4-89775-386-7 C3047

 〈出版者著作権管理機構 委託出版物〉

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、出版者著作権管理機構（電話 03-5244-5088, FAX 03-5244-5089, e-mail: info@jcopy.or.jp）の許諾を得てください。