

老年者の高血圧治療ガイドライン—1999年改訂版— 厚生省長寿科学総合研究 「老年者高血圧の長期予後に関する研究」班

日和田邦男¹⁾ 荻原 俊男²⁾ 松本 正幸³⁾ 松岡 博昭⁴⁾ 瀧下 修一⁵⁾
島本 和明⁶⁾ 鳥羽 研二⁷⁾ 阿部 功⁸⁾ 小原 克彦⁹⁾ 森本 茂人²⁾
三上 洋¹⁰⁾ 岩井 邦充³⁾ 高崎 幹裕³⁾ 河野 雄平⁵⁾ 東浦 勝浩⁶⁾
神崎 恒一⁷⁾ 江頭 正人⁷⁾ 藤島 正敏⁸⁾

Key words : 老年者, 高血圧, 治療, ガイドライン

(日老医誌 1999; 36: 576—603)

はじめに

高血圧はわが国の死因の第2位, 第3位を占めている脳血管疾患, 心臓疾患を含む心臓血管系疾患の最も主要な危険因子である。高血圧は加齢とともに増加し, 65歳以上の高齢者では約60%の人達が高血圧に罹患しており¹⁾, 受診率も全疾患を通じて第1位である²⁾。高齢社会が進行しているわが国において, 高血圧は最も重要な管理・治療の対象であり, その取り扱いは大きな社会的関心事である。老年者高血圧は本態性高血圧が大部分を占めているが, その病態において若・中年期の本態性高血圧とはさまざまな違いがある。特に, 老年者においては収縮期血圧だけ上昇(収縮期血圧140mmHg以上, 拡張期血圧90mmHg未満)した人達が増加してきている。この場合も中年期に発症した本態性高血圧が老年期に至り拡張期血圧が低下した, いわゆる“燃え尽き”(burned out)収縮期高血圧と老年期になって新たに発症した“新規”(de novo)収縮期高血圧がある。その他腎血管性高

血圧などの特定の原因によって発症した二次性高血圧も存在している。

老年者高血圧においては, 収縮期血圧が心臓血管系疾患, 特に脳卒中, 冠動脈疾患, 心不全, 末期腎不全と全死亡に拡張期血圧よりも強く関連することが明らかにされてきた³⁾。さらに脈圧(収縮期血圧—拡張期血圧)の増大が, リスクを高めることも明らかにされてきた⁴⁾。

老年者高血圧の病態生理の特徴を要約すれば, 総末梢血管抵抗の増大, 大・中動脈のコンプライアンスの低下, 心拍出量の低下傾向, 循環血液量の減少, 圧受容器機能の障害による血圧動揺性の増大, 脳, 心, 腎などの主要臓器の血流低下および自動調節能の障害などである。このような病態生理上の特徴を十分考慮して老年者高血圧の診断・治療に臨まなければならない。さらに, 老年者においてはADLやQOL, 服薬コンプライアンスへの十分な配慮が他の老年期疾患の場合と同様に必要である。

老年者高血圧の治療は, 欧米および中国における大規模介入試験の成績から, 収縮期高血圧を含め大きな治療効果が確認されている^{5)~10)}。しかし, 80歳代後半以降の超高齢者の降圧療法の効果については疑問が残されている。利尿薬あるいは持続性ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬により脳血管疾患, 冠動脈疾患, 心不全の発症および全死亡率の低下が証明された。β遮断薬に関しては, 老年高血圧患者の治療に際して, 脳血管障害の発症とそれに基づく死亡を有意に抑制するが, 冠動脈疾患あるいは全死亡は有意に抑制していない¹¹⁾。老年者高血圧の治療指針として, 米国では1994年に国立高血圧教育プログラム作業部会から老年者高血圧の治療指針が発表されているが³⁾, 一般的には高血圧管理のガイドラインの中で老年者高血圧の治療に関して項目を作って解説している。例えば, JNC VI¹²⁾では第4章の特定の患者群の中で「老

Guidelines on Treatment of Hypertension in the elderly
—1999 Revised Version—

1) K. Hiwada: 愛媛大学第二内科

2) T. Ogihara, S. Morimoto: 大阪大学加齢医学

3) M. Matsumoto, K. Iwai, M. Takasaki: 金沢医科大学
老年病学

4) H. Matsuoka: 獨協医科大学循環器内科

5) S. Takishita, Y. Kawano: 国立循環器病センター内科

6) K. Shimamoto, K. Higashiura: 札幌医科大学第二内
科

7) K. Toba, K. Kozaki, M. Eto: 東京大学加齢医学

8) I. Abe, M. Fujishima: 九州大学第二内科

9) K. Kohara: 愛媛大学老年医学

10) H. Mikami: 大阪大学地域看護学

受付日: 1999. 3. 15, 採用日: 1999. 4. 27

年者の高血圧」に関する問題点を解説している。

欧米の高血圧管理ガイドラインはあくまでも欧米人中心のガイドラインである。これらのガイドラインには世界中で行われた高血圧の研究成果が凝集されており、われわれ日本人の高血圧の管理・治療の基準として参考になる点が多い。しかし、遺伝的背景および社会的背景の異なる日本人にとって、すべてを欧米で作成されたガイドラインにゆだねてよいとは言えない。本報告書は、厚生省長寿科学総合研究事業「老年者の高血圧治療ガイドライン作成に関する研究」班（班長：大阪大学教授荻原俊男）が作成した「老年者の高血圧治療ガイドライン試案1995」¹³⁾を改訂したものである。改訂に当たっては同研究事業「老年者高血圧の長期予後に関する研究」班（班長：愛媛大学教授日和田邦男）が荻原班とほぼ同じ班員で構成され、改訂作業を行った。改訂作業の第一歩として、1995年のガイドラインについてわが国の多数の高血圧専門家にアンケート調査を行った¹⁴⁾。本報告書においても、基本姿勢は前回の報告書と同じである。すなわち、証拠に基づいた医療の立場から、わが国独自のライフスタイルを加味し、諸外国の成果を盛り込み、わが国における老年者高血圧の管理・治療指針として提示した。この過程で1995年のガイドラインに対する多くの識者からの批判や意見を可能な限り取り入れた。しかし、日本人を対象とした大規模な調査研究や大規模介入試験に基づく選択薬の基準となる証拠はなく、現実にはコンセンサスに基づくガイドラインにならざるを得なかった。

本報告書の内容は、老年者高血圧について、その特徴、診断に対する注意事項、治療の必要性、治療対象と降圧目標、非薬物療法、薬物療法の実践、合併症を有する場合の降圧薬と治療上の注意、治療上注意すべき薬剤の相互作用、QOLへの配慮などの諸問題を取り上げた。しかし、本ガイドラインは老年者高血圧診療における画一的な治療法を示したものではなく、あくまでも原則的な考え方を示したものである。降圧薬の選択に当たっては現時点における最善の選択と考えられるものを示したが、個々の薬剤の老年者高血圧に対する有効性については、わが国における介入試験の成績および諸外国のCa拮抗薬やACE阻害薬を用いた介入試験の成績を待たねばならない。

1. 老年者の血圧値と血圧日内変動

1. 加齢と血圧値

血圧値は加齢とともに変化する。収縮期血圧は加齢とともに上昇するが、拡張期血圧は老年期では逆に低下し、その結果として脈圧は加齢とともに増大する¹⁵⁾。このた

表1 健康老年者の年齢階級別の血圧値

	年 齢	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)
男性	65—69 (n=104)	127.8±16.3	78.4±7.9
	70—74 (n=75)	130.9±20.8	76.4±9.3
	75—79 (n=74)	136.9±19.2	75.9±11.8
	80—84 (n=49)	140.3±17.4	77.7±12.0
	85—89 (n=16)	137.1±17.8	74.1±18.3
女性	65—69 (n=101)	134.9±17.5	78.3±10.3
	70—74 (n=92)	130.8±18.2	74.4±9.1
	75—79 (n=78)	133.6±18.8	74.5±9.8
	80—84 (n=52)	139.8±20.8	75.8±10.1
	85—89 (n=19)	135.6±19.8	73.4±9.6

厚生省「老人の臨床検査の正常値に関する調査」班・血圧小委員会(藤井潤委員長)による健康老年者(降圧薬非服用者で、肥満、るいそう、心電図異常のない者)の年齢階級別の血圧値(平均値±標準偏差)(文献17)

め、加齢とともに収縮期高血圧の頻度が増える。このような血圧値の加齢による変化は主として大動脈の伸展性(コンプライアンス)の低下によっておこる¹⁶⁾。

一般成人における高血圧は、収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上と定義されている¹²⁾。しかし、血圧には加齢変化があるため、老年者における降圧治療開始血圧や降圧目標血圧は別個に検討しなければならない。表1に厚生省研究班の調査(1992)による降圧薬を服用していない健康老年者の年齢別血圧値を示した¹⁷⁾。65歳以上でも収縮期圧は加齢とともに上昇し、拡張期圧は加齢とともにわずかではあるが低下している。65～94歳全体の血圧値は男性133±19/77±11mmHg、女性134±19/76±10mmHg(平均値±標準偏差)である。60歳以上の老年者を対象として検討した久山町研究¹⁸⁾によれば収縮期血圧140mmHg以上、拡張期血圧80mmHg以上で心臓血管系疾患の累積罹患率が有意に高値となっている。

2. 老年者における血圧日内変動

1) 老年者における血圧日内変動

血圧変動には様々な周期のものが存在することが知られている。一拍毎の変動、呼吸に関連する変動、圧受容器反射を介する短期変動、24時間単位での血圧変動、さらに季節単位での長い周期の変動などが観察されている。現在、臨床的に最もよく検討されているのは24時間単位での血圧変動(血圧日内変動)である。すなわち、ヒトの血圧を連続的にモニターすると、血圧は夜、就寝とともに下降し、午前0時から4時のあいだに最低値をとり、明け方、起床前より上昇、日中は高値を保ち、午後から夕方にかけて緩やかに下降するという日内変動を

表2 高齢者における24時間血圧の基準値

報告者	対象	年齢(歳)	性別	24時間血圧 (mmHg)	日中血圧 (mmHg)	夜間血圧 (mmHg)
Imai Y et al (22)	地域, 随時血圧 正常者	60—69	平均 ± 2SD	男 (n=54)	146/86	153/91
				女 (n=72)	150/85	159/91
		70—79		男 (n=25)	151/84	157/90
				女 (n=26)	152/86	162/93
O'Brien E et al (23)	職 域	50—79	95 パーセンタイル値	男 (n=54)	151/98	155/103
				女 (n=72)	160/87	177/97

示すことが明らかにされている¹⁹⁾。

このような血圧日内変動を規定する因子のうちで最も大きなものとして、身体活動があげられる。また、精神活動も血圧の日内変動を規定する重要な因子となっている。一方、内分泌系や自律神経系に認められる日内変動リズムが血圧の日内変動形成に関係することを示唆する成績も報告されている²⁰⁾²¹⁾。たとえばクッシング症候群の患者において夜間の血圧の下降が消失していること、さらに、副腎皮質ホルモンを薬剤として服用している自己免疫性疾患の患者でも同様の現象が認められる²⁰⁾。また、multiple system atrophy, パーキンソン病、脊髄小脳変性症、糖尿病性自律神経障害などの自律神経障害をもつ患者においても、夜間の降圧がみられず、むしろ夜間の血圧のほうが高いという、逆転した日内変動パターンが報告されている²¹⁾。

高齢者においても血圧の日内変動パターンは、基本的には同じで、上記のような疾患のないものでは、就寝後低下し、早朝から上昇、午後になって低下し、夕方一時的に上昇した後、就寝後低下するというパターンを呈する。高齢者の血圧日内変動における基準値は確立されていないが、表2に示したような成績²²⁾²³⁾が報告されている。

2) 24時間血圧平均値

血圧の日内変動測定の臨床的意義については、その測定値の24時間平均値が随時血圧よりも高血圧の臓器障害(左室肥大、眼底の変化、腎障害、動脈硬化性疾患)および、心臓血管系疾患の発症とよく相関することが報告されている²⁴⁾²⁵⁾。また、わが国における老年高血圧患者を対象としたMRIによる検討では、血圧の24時間平均値の高い症例に高率に脳の小梗塞(ラクナ梗塞)像が認められている²⁶⁾。24時間血圧測定値の平均値は、随時血圧値より高血圧の予後を評価するうえで有用性が高いというデータが集積されつつある。

3) 夜間血圧

最近の臨床的研究から夜間血圧の意義が注目を集めている。夜間に血圧が低下するタイプはdipper, 低下し

ないタイプはnon-dipperと呼ばれている。加齢と共にnon-dipperの頻度は増加し、non-dipperにおいては虚血性心疾患や脳血管障害を高率に合併していることが報告されている²⁷⁾。わが国におけるMRIをもちいた検討によれば、症状を有さない老年高血圧患者において、脳の小梗塞(ラクナ梗塞)はnon-dipperの方がdipperよりも有意に高率に認められた²⁸⁾。また、dipperとnon-dipperにおける心臓血管系疾患の発症を前向きに検討した最近の報告によれば、non-dipperの方がdipperよりも有意に心臓血管系疾患の発症率が高かった²⁹⁾。夜間睡眠時血圧値が昼間覚醒時血圧値の20%以上低下するextreme-dipperにおいてもnon-dipperと同様に、dipperより無症候性脳血管障害が進行していると報告されている³⁰⁾。

4) 早朝血圧上昇

血圧の日内変動パターンのうち、早朝(午前4時～6時)の血圧の急激な上昇(morning surge)が心臓血管系疾患の発症と関連すると考えられている。実際、急性心筋梗塞や突然死、脳出血が早朝に多いことはよく知られている。morning surgeは主として覚醒後の身体活動によって生じると考えられているが、覚醒前より認められる例もある。morning surgeの定義は明らかでないが、50mmHgの収縮期血圧上昇(正常血圧者の早朝血圧上昇の90パーセンタイル値)を基準にすると高齢者本態性高血圧の52.6%に認められる³¹⁾。

5) 白衣高血圧

血圧日内変動の測定はいわゆる白衣高血圧(white coat hypertension)の診断にも有用である。白衣高血圧とは、外来受診時のみ高血圧を呈し、家庭での血圧は正常範囲にある例のことであり³²⁾、加齢とともにその頻度は増加する。外来での拡張期血圧値が90～104mmHgであるが、日中の血圧の平均値が134/90mmHg以下であるものを白衣高血圧とすると、65歳以上の収縮期高血圧患者の42%が白衣高血圧であるという報告がある³³⁾。白衣高血圧患者において降圧薬を投与すると家庭血圧、特に夜間血圧の著しい低下を招く危険性がある。白衣高血

圧の存在は心臓血管系疾患のリスクにならないという考え方があがるが、左室心筋重量は真の高血圧患者と正常血圧者の中間であり、臓器障害をおこさないという意見に否定的な報告もある³⁴⁾。

6) 高齢者における血圧日内変動測定の適応

携帯型非観血的24時間血圧測定装置の普及とともに、15分～1時間毎の血圧日内変動が外来レベルでも測定できるようになった。しかし、高血圧患者全例にこのような検査をおこなうことは困難である。したがって、血圧日内変動測定が有用であると考えられる症例を選んで施行することが重要である。すなわち、①外来での随時血圧が大きく変動する症例、②血圧高値にもかかわらず臓器障害が見られない症例、③家庭血圧と随時血圧が大きく異なり白衣高血圧の疑われる症例、④降圧療法にもかかわらず血圧降下が思わしくない症例、⑤糖尿病性神経障害など自律神経障害を有する症例、⑥起立性低血圧、食後低血圧の疑われる症例、⑦夜間血圧をチェックすべき症例、⑧発作性高血圧を呈する症例などで測定するのが实际的である。

7) 家庭血圧

外来で測定された随時血圧以外の血圧値の情報は、特に血圧変動が大きい老年高血圧患者の診療において、診断および治療効果の判定に役立つ。また、自己測定により患者自身の治療に対する積極性を高めることができる。最近では多くの家庭用血圧測定装置が市販されているが、手首や指で測定するタイプのものは誤差が大きく推奨できない³⁵⁾。上腕で測定するタイプのものも、定期的に水銀血圧計との間で精度を確認することが望ましい。また、測定にあたっては測定時間、条件をある程度一定にして行うことをよく指導する必要がある。測定時間に関しては、起床後の降圧薬を服用する前および夕方ないし夜の降圧薬が作用していると思われる時間帯の2回測定することが一般的である。

高齢者における家庭血圧の基準値はまだ確立されていないが、降圧薬を服用していない地域住民を対象とした研究において、60歳以上の高齢者 (n=234) における朝測定された家庭血圧の95パーセンタイル値は154/90 mmHgであった³⁶⁾。

2. 診断に対する注意事項

1. 高齢者高血圧の診断基準と分類

高齢者高血圧の特徴の一つに動脈硬化を基盤としたWindkessel効果の減弱に起因する収縮期高血圧が多いことがあげられる。高齢者における高血圧の基準は、WHO-ISHの判定基準³⁷⁾と米合同委員会の判定基準¹²⁾

(JNC VI)では、特別なものはなく、一般成人と同じく、収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上である。SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) 試験⁵⁾では、収縮期高血圧を収縮期血圧が160 mmHg以上で拡張期血圧が90mmHg未満のものとして介入試験を行っており、診断のための基準と治療開始血圧との間にギャップがある。この点はわが国の専門家の意見³⁸⁾としても指摘されている。従来欧米では、収縮期血圧は心臓血管系疾患の危険因子としては重要視されていなかったが、数々の疫学調査から収縮期血圧高値の患者では心臓血管系疾患の発症率は有意に高く、拡張期血圧と同様に収縮期血圧の重要性が認識されて、JNC VI¹²⁾やWHO-ISH³⁷⁾の治療方針でも収縮期高血圧対策の意義が強調されている。

2. 高齢者高血圧における診断上の留意点

1) 病歴聴取

高血圧を含めた疾病の診断において大切なことは問診である。この際、高血圧の罹病期間と程度、自覚症状とこれまでの経過を詳細に聴取する。また、二次性高血圧に関連する体重の変化や夜間尿、脱力発作あるいは蛋白尿の指摘の有無も調べる。これらは後述する二次性高血圧の鑑別診断にとっても非常に重要である。本態性高血圧の発症には遺伝と環境が関係するため、高血圧の家族歴に加え、心臓血管系疾患や腎疾患等の症状や既往歴も詳細に確認し診断の参考とする。

2) 血圧測定

高血圧は1回の血圧測定のみで診断すべきではない。初回の血圧値が高い場合、収縮期血圧が180mmHg以上、あるいは拡張期血圧が110mmHg以上の両方またはどちらか一方の状態にある場合を除いて、その後4週間以内に2回以上来院してもらい確認する。この場合、安定した収縮期血圧の平均値が140mmHg以上、あるいは拡張期血圧の平均値が90mmHg以上の両方またはどちらか一方のときに高血圧と診断する¹²⁾³⁷⁾。

3) 聴診ギャップ

コロトコフ音の第1音が聴取されたあと、しばらく音が中断し、その後再び聞こえだすことがある。こういう場合、最初に聴取された点を収縮期血圧とするが、注意して測定しなければ血圧値を過小評価してしまうことがある。高齢者ではこのようなことを常に念頭に置き見逃さないためには、触診法を併用の上、血圧計のカフ圧を十分に高めて測定することが必要である。

4) 偽性高血圧 (Pseudohypertension)

偽性高血圧とは動脈硬化進展例において動脈がカフで完全に圧迫されず、直接法で測定した血圧よりも著しく

表3 老年者で二次性高血圧を疑う場合

1. 55歳以降に起こった拡張期血圧 105 mmHg 以上の場合(腎血管性高血圧の疑い)
2. 従来, 降圧薬でコントロールされていた高血圧が治療困難になった場合(腎血管性高血圧の疑い)
3. 低カリウム血症(原発性アルドステロン症, 腎血管性高血圧の疑い)
4. 中等度以上の腎機能障害(腎実質性高血圧の疑い)
5. 腹部の血管雑音(腎血管性高血圧, 大動脈硬化症の疑い)

高値を示してしまうことを言う。この偽性高血圧を鑑別する方法として Osler 法³⁹⁾が有用といわれている。この手技は血圧計のカフで十分強く圧迫したとき拍動を伴わない橈骨動脈が触知できる場合を、Osler 徴候陽性とし、偽性高血圧が生じやすいという。著しい血圧高値を示しながら臓器障害のみられない患者などではこのようなことも考慮すべきであるが、実際にはその頻度は少ないと言われている⁴⁰⁾。

5) 血圧の動揺性

血圧は変動しやすい測定値である。老年者では圧受容器の感受性低下により血圧の変動を減少させる緩衝能が低下しているため、若年者よりもこの変動が大きいことが知られている。医師との会話などのメンタルストレスで著しく血圧が上昇し、2～3回の診察で血圧がほぼ正常レベルにまで低下する患者がみられる。臓器障害と比較して診察室での血圧値が著しく高いときには、このメンタルストレスによる血圧上昇や白衣高血圧を疑い、別室で自動血圧計を用いると血圧値の低下がみられることがある。従って、老年者における高血圧の診断、治療効果の判定においては、決して1回のみの血圧測定で決定してはならず、2～4週間くらいの間隔をあけて何度か来院させて血圧を測定する。また、家庭での血圧値を参考にすることも大切である⁴¹⁾。起立性低血圧、食後低血圧も老年者に多い。このため、坐位、臥位の血圧測定のほかに必ず立位での血圧も測定し、加えて後者の可能性が考えられる場合には食事時間も確認しておくことが必要であろう。

6) 老年者の二次性高血圧の診断

老年者における二次性高血圧の頻度は若・中年者と同様で約5%といわれている⁴²⁾。しかし、その内訳は多少異なっており、特に老年者における原発性アルドステロン症、褐色細胞腫、クッシング症候群などの内分泌性高血圧は少ない。逆に、最も高頻度に見られるものは腎性高血圧である。老年者における二次性高血圧のなかでも重要なものは腎血管性高血圧である⁴³⁾。これらを疑わせる症状、所見を表3に示した。以下に各二次性高血圧診断のポイントを述べる。

腎血管性高血圧：老年者では動脈硬化によるものがほとんどで、両側腎動脈に病変があることも少なくない。腹部血管雑音が聴取される例や、高血圧治療中に急速に血圧上昇をきたしたり、降圧薬の効果が減弱した場合、ACE阻害薬により腎機能悪化を来す場合にはまず、本症あるいは本態性高血圧への本症の合併を疑うべきである。新規発症の老年者高血圧では本症の可能性を念頭におき検査する。血漿レニン活性高値や低カリウム血症も診断上参考になる。特殊検査としてレノグラムや腎シンチグラフィも有用であり、近年ドプラ法による超音波診断の有用性も示されている。確定診断には、腎動脈造影検査や両側腎静脈サンプリングによる血漿レニン活性の測定を行う。

腎性高血圧：原因疾患としては慢性糸球体腎炎に加え、糖尿病性腎症、慢性腎盂腎炎、アミロイドーシスなどが若・中年者の高血圧の場合より増加することが特徴である。血清クレアチニン値、内因性クレアチニークリアランス、検尿所見(血尿、蛋白尿、沈渣)などが参考になり、腎機能障害を伴った症例では、高血圧の発症時期と尿蛋白等の出現時期を確認する必要がある。

原発性アルドステロン症：老年者は漢方薬を服用していることが多く、これによる偽性アルドステロン症には注意が必要である。本症を見逃さないためにも問診で常用薬剤および薬歴の確認や低カリウム血症による四肢脱力、多飲多尿等の有無を聴取すべきである。また、低カリウム血症を単に利尿薬によるものと考えることも多いが、血漿レニン活性抑制と血漿アルドステロンの高値の確認が本症の診断に有用である。

褐色細胞腫：老年者では血圧変動が大きいいため、本症の特徴である発作性、動揺性高血圧は特に見逃されやすい。診断のポイントとしては、頭痛、動悸、頻脈、発汗、体重減少、高血糖等の有無が重要で、これらを伴った高血圧では本症を疑い、カテコールアミンあるいはその代謝産物の血中濃度上昇ならびに尿中排泄量増加、および腹部CTなどにより腫瘍を確認することが必要である。また、¹³¹I-MIBGシンチグラフィも有用である。

クッシング症候群：老年者ではまれであるが、特徴的

表4 臓器障害の程度による高血圧の病期分類(WHO/ISH, 1993)

第Ⅰ期	臓器障害の他覚的徴候が明かでない時期
第Ⅱ期	下記のような臓器障害の徴候のうち、少なくとも一つが認められる時期 ・左室肥大(X線, 心電図, 心エコー) ・網膜動脈のびまん性及び局所性の狭小化 ・蛋白尿あるいは血清クレアチニン値の軽度上昇(1.2~2.0 mg/dl) ・粥状硬化性プラークの超音波またはX線所見(頸動脈, 大動脈, 腸骨動脈, 大腿動脈)
第Ⅲ期	臓器障害の結果として下記の症状と徴候がともに現れる時期 ・心: 狭心症, 心筋梗塞, 心不全 ・脳: 一過性脳虚血発作(TIA), 脳卒中, 高血圧性脳症 ・眼底: 乳頭浮腫を合併または非合併の網膜出血および滲出 ・腎: 血清クレアチニン値上昇(2.0 mg/dl 以上), 腎不全 ・血管: 解離性大動脈瘤, 有症候性の閉塞性動脈疾患

身体所見を呈する例では本症を疑う。また、肺癌（小細胞癌）、膵臓癌などの悪性腫瘍に伴った異所性 ACTH 産生腫瘍の場合もある。

7) 高血圧の重症度分類

高血圧患者では、その予後は標的臓器障害の程度と関連が強く、決して血圧値のみで決定されるものではない。また、血圧値による重症度と臓器重症度とは必ずしも一致しない。わが国で広く用いられている分類に1993年のWHO/ISH⁴⁴⁾の分類がある(表4)。老年者では、潜在性に心臓血管系障害を有していることが多く、この中でも特に目立つものは心電図、心エコー図から判定された左室肥大である。さらに、冠動脈疾患の合併も多いが、運動負荷試験は老年者の場合困難なことも多い。また、MRIの普及により無症候性脳梗塞の頻度も非常に高いことが明らかにされている²⁶⁾。従って、老年者における高血圧の診断にあたっては、成因面からの診断と同時に臓器重症度に対しても十分注意を払わなければならない。

3. 老年者高血圧治療の必要性

高齢社会を迎えたわが国においては高血圧の頻度がさらに増加することが予測され、老年者高血圧をどのように取り扱うかということは医学的のみならず大きな社会問題でもある。30歳以上の10,956名を対象とした平成2年度の第4次循環器疾患基礎調査においても降圧薬を服用しているものおよび高血圧(140/90mmHg以上)を示すものの頻度は70歳以上では男性が75.5%、女性が78.9%である⁴⁵⁾。老年者高血圧を対象とした介入試験により、老年者高血圧においても降圧薬治療の有用性が明らかにされている。わが国では老年者高血圧の治療に関する大規模介入試験はない。少数例での老年者高血圧の検討で血圧が170/90mmHg以上の症例では降圧薬治療の有用性が報告されている⁴⁶⁾。

1. 収縮期高血圧治療の必要性

Framingham study および久山町研究などにおいて、収縮期血圧と拡張期血圧はともに心臓血管系疾患の重要な危険因子であることが明らかにされている。老年者の収縮期高血圧治療の有用性を明らかにしたのは米国のSHEP試験である⁵⁾。本研究では60歳以上の収縮期高血圧患者を降圧薬治療群(第一選択薬クロルタリドン)とプラセボ投与群に分けて平均4.5年間追跡したところ、治療群において脳血管障害、冠動脈疾患、心不全などの有意な減少が認められた。同様に60歳以上の老年収縮期高血圧患者を対象として持続性Ca拮抗薬ニトレンジピンの有用性を検討したSyst-Eur(Systolic Hypertension in Europe)試験⁹⁾、およびSyst-China(Systolic Hypertension in China)試験¹⁰⁾においても脳血管障害などの有意な減少が認められている(表5)。

2. 拡張期高血圧治療の有用性

老年者高血圧のみを対象とした大規模介入試験はEWPHE試験⁴⁶⁾がはじめてである。老年者高血圧に対する介入試験では、SHEP試験とSyst-Eur試験、Syst-China試験¹⁰⁾以外は収縮期高血圧ならびに拡張期高血圧を対象にしており、拡張期高血圧のみをエン트리基準としているものとしてはSTOP-Hypertension試験の拡張期血圧105~120mmHgがある⁶⁾。主な介入試験を表5に示したが、これらの試験におけるエン트리時の拡張期血圧の平均値は91~102mmHg、収縮期血圧の平均値は168~197mmHgである^{5)~10)47)48)}。これらの介入試験により明らかな心臓血管系疾患予防効果が認められており、収縮期血圧の影響を除外することはできないが、拡張期血圧が90~95mmHg以上の老年者は降圧薬治療の対象としてよいと考えられる。

60歳以上の老年者高血圧治療に関する介入試験について前述した試験も含めた9つの主要試験のメタアナリシ

表5 老年者高血圧に対する主な介入試験

	EWPHE	HEP	SHEP	STOP	MRC II	STONE	Syst-Eur	Syst-China
対象年齢(歳)	≥60	60~79	≥60	70~84	65~74	60~79	≥60	≥60
症例数	840	884	4,736	1,627	4,396	1,632	4,695	2,394
エントリー血圧(mmHg)								
収縮期血圧	160~239	170~280	160~219	180~230	160~209	≥160	160~219	160~219
	&	&	&	&	&	&/or	&	&
拡張期血圧	90~119	105~120	<90	≥90 or 105~120	<115	≥96	<95	<95
治療前血圧(mmHg)	180/101	197/100	177/77	195/102	185/91	168/98	174/86	170/86
降圧薬 (†:二次併用薬)	利尿薬 †メチルドパ	β遮断薬 †利尿薬 †メチルドパ	利尿薬 †β遮断薬	(1)β遮断薬 (2)利尿薬	(1)β遮断薬 (2)利尿薬	Ca拮抗薬 †ACE阻害薬 †利尿薬	Ca拮抗薬 †ACE阻害薬 †利尿薬	Ca拮抗薬 †ACE阻害薬 †利尿薬
試験方法	二重盲検	オープン	二重盲検	二重盲検	単盲検	単盲検	二重盲検	単盲検
追跡期間(年)	4.7	4.4	4.5	2.1	5.8	3.0	2.0	4.0
治療後血圧(mmHg)								
治療群	150/85	162/77	144/68	167/87	152/77	146/85	151/79	150/81
対照群	171/95	180/88	155/71	186/99	166/83	155/90	161/84	159/84
治療効果(相対危険度)								
脳血管障害	0.64	0.58*	0.67*	0.53*	0.75*	0.43*	0.58*	0.62*
冠動脈疾患	0.82	1.03	0.73*	0.87#	0.81		0.70#	1.06#
心不全	0.78	0.68	0.45*	0.49*		0.32	0.71	0.42
全心臓血管疾患	0.71*	0.76*	0.68*	0.60*	0.83*	0.40*	0.69*	0.63*

*有意差あり, #心筋梗塞のみ, HEP, MRC の血圧は推定値

スの結果によると, 降圧薬治療により全死亡は12%の減少, 脳卒中による死亡は36%の減少, 冠動脈疾患による死亡は25%の減少とそれぞれ有意な抑制が認められている。また, 脳血管障害発症は35%の減少, 冠動脈疾患発症は15%の減少といずれも有意な発症抑制効果が認められている⁴⁹⁾。

3. 老年者高血圧治療に対する海外の治療・管理指針と問題点

高血圧に対する介入試験や疫学的研究をふまえて1993年にJNC V, WHO/ISH, イギリス, カナダ, ニュージーランドから, また, 1997年にはJNC VIが, 1999年にはWHO-ISHも高血圧に対する治療・管理指針を提案している^{12)37)44)50)~53)}。老年者高血圧に対する降圧目標血圧値としてWHO/ISHでは140/90mmHg未満と若年者のそれ(120~130/80mmHg)よりも高値に設定している。わが国の高血圧を専門とする医師に対するアンケート調査でも, 60歳代の高血圧の降圧目標値は150mmHg未満, 80歳代では160mmHg未満と解答したものが最も多く, 高齢者ほど目標降圧値は高値となっている³⁸⁾。一方, 老年者高血圧は若・中年者高血圧よりもハイリスクな群であり, 降圧による心臓血管系疾患予防効果も大きいことが報告されている⁵⁴⁾。また, ニュージーランドの管理指

針では今後10年間に心臓血管系疾患のおこる確率が20%以上あるものは降圧療法を行うことにしており, 高血圧以外の危険因子の存在が重視されている。一方, 超高齢者では血圧は生命予後に影響を与えないといわれている。老年者高血圧を対象としたSTOP-Hypertension試験では84歳までは降圧薬治療の有用性が認められているが⁶⁾, EWPHE試験では80歳以上では治療効果のないことが示されている⁴⁷⁾。しかし, 老年者では個人差が大きいため年齢はあくまで参考にとどめ, 85歳以上の高齢者で合併症がなくても高血圧の程度が強い場合(例えば180/110mmHg以上)には治療の対象になりうる。わが国の高血圧を専門とする医師に対するアンケート調査でも年齢の上限は考慮しないとの回答が半数に認められている³⁸⁾。また, 高血圧に伴う危機的合併症を有している場合は積極的な降圧療法が必要である。一方, 高血圧治療には過度の降圧による循環障害(いわゆるJ型現象)が報告⁵⁵⁾されており, 老年者高血圧では特にこの点に注意して緩徐な降圧をはかるようにする。

4. 治療対象と降圧目標

老年者では, 若・中年者と異なり加齢による生理機能の低下がみられ, 多臓器障害を合併していることが多く,

表6 老年者高血圧における降圧薬治療対象血圧値, 降圧目標レベル

	60 歳代	70 歳代	80 歳代
治療対象血圧値(mmHg)			
収縮期血圧	≥140~160	≥160~170	≥160~180
拡張期血圧	≥90	≥90	≥90
降圧目標値(mmHg)			
収縮期血圧	≤140	≤150~160	≤160~170
拡張期血圧	<90	<90	<90

治療そのものによる副作用・合併症が出やすい。先ず降圧治療が必要か否かについて検討し、必要と判断した場合でも、降圧療法は慎重に行わなくてはならない。つまり降圧レベルの設定と降圧スピードを常に考えながら治療を行うことが重要である。さらに加齢に伴う変化は個体差が大きいので、暦年齢だけにとらわれるのではなく、個々の症例の身体的、精神的、社会的状況をも考慮した治療が要求される。

1. 治療対象者の選択

1) 年齢

フィンランドでの85歳以上を83%含む超高齢者集団の5年生存率を検討した研究⁵⁶⁾では、収縮期血圧160mmHg以上かつ拡張期血圧90mmHg以上群の生存率が最も高く、血圧の低い群はむしろ生存率が低いことが報告されている。すなわち、85歳以上の超高齢者では必ずしも高血圧が生命予後と関連していないことが示されている。ただし、この調査の対象は約半数が病院、施設にいる病気を持った人であり、その後、同じグループによる在宅の健常超高齢者を対象とした調査では、死亡率が最も低いのは収縮期血圧140~169mmHg、拡張期血圧70~90mmHgの群で、これより高くても、低くても死亡率は上昇すると報告している⁵⁷⁾。欧米の介入試験EWPHE⁴⁶⁾、STOP-Hypertension⁶⁾、あるいはSyst-Eur⁵⁸⁾でも、80歳ないし80歳代後半では治療効果がみられていない。以上のように85歳以上の超高齢者では必ずしも高血圧は、リスクとはならない場合があり、治療効果についても明らかな期待は出来ない場合が多い。したがって、85歳以上の年齢層では高血圧が循環系に直接悪影響をおよぼしていなければ、生活習慣の改善のみにとどめ、積極的な降圧薬による治療はメリットが得られると考えられる場合のみに限定する。

2) 降圧薬治療対象血圧値

老年者といえども収縮期血圧、拡張期血圧はいずれも治療開始のための重要な指標となる。しかし、降圧を必要とする血圧レベルは臓器障害の少ない若・中年者とは異なるという意見が多い³⁸⁾。わが国の高血圧を専門とす

る医師に対するアンケート調査では、降圧薬治療対象血圧値は収縮期血圧160mmHg以上、拡張期血圧90mmHg以上とする意見が多かった。事実、欧米で行われた老年者高血圧の大規模介入試験では、収縮期血圧160mmHg以上、拡張期血圧90~100mmHg以上が対象となっており、治療の有効性が示されたことから、少なくともこの血圧レベル以上であれば治療対象としてよい。ただし70歳以上の高齢者では血圧値と生命予後に逆相関がみられることがあるので⁵⁹⁾、治療対象血圧レベルは収縮期血圧に関しては年齢+100mmHgという高めに設定する(表6)。わが国の高血圧を専門とする医師に対する第2次調査でも賛同が得られている¹⁴⁾。

薬物療法開始時期に影響する因子として心臓血管系疾患(左室肥大、虚血性心疾患、脳血管障害、腎機能障害)、糖尿病、高脂血症、心臓血管系疾患の家族歴などの有無があげられる。これらが存在すると心臓血管系の疾患が発症しやすいので、観察期間をより短期間とし、降圧を必要とする血圧レベルも合併症に応じて設定する。

JNC VIのステージ1¹²⁾あるいはWHO-ISHのグレード1³⁷⁾(140~159/90~99mmHg)に関しては、上記合併症を複数有する場合は、より積極的な降圧療法を必要とする場合が多い。JNC VIのステージ3あるいはWHO-ISHのグレード3、すなわち収縮期血圧180mmHg以上あるいは拡張期血圧110mmHg以上の著しい高血圧の場合は⁵⁰⁾、時期を失することなく降圧療法を開始する。

2. 降圧目標

一般に老年者の降圧目標は、若年者あるいは中年者に比べると高めに設定すべきである。その理由は、老年者ではすでに臓器障害を有することが多いこと、重要臓器とくに脳血流の自動調節能の障害がみられること、薬物の副作用が出現しやすいことなどがあげられる。

軽症高血圧患者の無作為比較対照試験において、薬物療法が心臓血管系疾患の発症率や死亡率とともに低下させることは周知の事実である。降圧度についてみると、対照群に比して収縮期血圧が平均10mmHg、拡張期血圧5~6mmHg低下することにより、脳卒中は42%、

冠動脈疾患は14%減少することが示されている⁶⁰⁾。また老年者高血圧の介入試験においても、対照群に比して収縮期血圧12~19mmHg、拡張期血圧4~10mmHgの降圧により、同様の結果が得られている。老年者高血圧での試験開始時血圧値からの降圧度でみると、収縮期血圧22~35mmHg、拡張期血圧13~23mmHgの降圧であった。一方、降圧目標のレベルに関しては、降圧によるJ型現象が観察されたため^{61)~63)}収縮期血圧150mmHg以下、拡張期血圧85mmHg未満に降圧する場合は慎重を要する。しかし、J型現象の有無を検討したHOT試験⁶⁴⁾(対象の平均年齢は61.5歳)では、降圧治療の恩恵は収縮期血圧130~140mmHg、拡張期血圧80~85mmHgで最大となり、これよりさらに降圧しても心臓血管系疾患の罹患率・死亡率は有意に上昇していない。したがって、60歳代での降圧目標レベルは対象患者の治療前の血圧値にもよるが、忍容可能ならば収縮期血圧140mmHg以下、拡張期血圧90mmHg未満とする。ただし、70歳代以上では既に臓器障害を伴っていることが多いので、これよりも高めに設定して、より慎重な降圧が必要となる。表6にわが国の高血圧を専門としている医師の多くの意見を取り入れた降圧目標を示した。

老年高血圧患者の降圧薬治療中は、血圧の絶対値が下降しているため食後低血圧、起立性低血圧、あるいは夜間血圧の過剰降下により重要臓器の虚血をきたしやすく、過度な降圧はむしろ心臓血管系疾患のリスクを高めることが報告されている^{61)~63)}。必要に応じて、携帯型自動血圧計を用いた24時間にわたる血圧の推移を観察し、降圧レベルの設定が適切であるか否かについて検討することも重要である。家庭血圧計を用いた自己血圧の測定値も診療には参考になる⁶⁵⁾。

重要臓器の主幹動脈に狭窄を有する場合は、その末梢領域の血流は血圧依存性となるので、過度の降圧により容易に臓器虚血をきたすことになる。特に脳、心、腎などの血管病変の有無については、降圧療法開始前に検査する方が安全である。危険性の高い狭窄は、外科的治療(内膜除去術、経皮的形成術)も考慮する。このような治療ができない場合は、臨床症状や検査所見の増悪をきたさない程度に血圧レベルを設定する。

3. 降圧スピード

老年者では加齢に伴い腎機能および肝機能が低下して薬物の代謝、排泄が遅延すること⁶⁶⁾、主幹動脈に狭窄・閉塞があると急激な降圧により容易に臓器虚血をきたしうることより、降圧薬の増量は時間をかけて徐々に行うべきである。初期は通常量の半量から開始し、4週間間隔以上で増量し、2カ月以上をかけて目標血圧に達する

ようにすることを心がけるべきである。

5. 生活習慣の改善

厚生省は従来の成人病と言われる疾患群を生活習慣(ライフスタイル)病と言い換え、生活習慣の重要性を強調している。高血圧も生活習慣の改善により程度の差こそあれ、降圧効果は必ず認められる。JNC VI¹²⁾、WHO/ISH³⁷⁾いずれの勧告でも従来どおり高血圧治療の第一段階として非薬物療法が推奨され、その後仮に薬物療法が開始されても非薬物療法の継続が勧められている。生活習慣の改善により軽症高血圧であれば非薬物療法のみで血圧が正常化し、中等症高血圧であっても少量の降圧薬で血圧の正常化が期待できる。非薬物療法は降圧薬の副作用の防止、QOL向上にもつながる。しかし、老年者は生活習慣が既に確立されており、その変更には抵抗がある。例えば、食事療法の場合、家人の協力が得にくいことも多く、生活習慣の改善は現実にはむずかしいことが多い。

1. 食事療法

1) 減塩療法

Intersalt研究⁶⁷⁾では尿中ナトリウム排泄量と加齢による血圧上昇度に有意な相関が認められた。また、尿中ナトリウム排泄量の少ない地域では血圧が低く、加齢による血圧上昇も認められず、食塩摂取量と血圧上昇との関係の重要性が確認されている。本態性高血圧患者は食塩負荷に対する反応性から、容易に血圧が上昇する食塩感受性群と、あまり上昇しない非食塩感受性群に分けられる⁶⁸⁾。一般に老年者は食塩に対して感受性が高く減塩療法が有用で、軽症・中等症の老年高血圧患者では、まず減塩療法を開始し、その効果を見極めるべきである。TONE試験⁶⁹⁾でも減塩療法、および体重制限療法がそれぞれ老年者高血圧治療に有効であったという結果が示されている。JNC VIでは、ナトリウム摂取量を食塩として6g/日以下にすることを勧めているが、わが国の平均食塩摂取量の約13g/日から6g/日以下への急激な減塩療法を強いる事は、食欲の低下や老年者の生きがいを奪う事にも成りかねず問題がある。そこで、まず10g以下を目標として減塩療法を開始し、可能であれば徐々に強化して行くことが望ましい。

2) カリウム摂取

カリウムそれ自体による降圧効果は低いが、カリウム摂取量が多いほど脳卒中発症が少なく⁷⁰⁾、逆に不足は高血圧と心室性期外収縮を誘発させる恐れがある。したがって、カリウム摂取は心臓血管系疾患に対し予防的に働くものと考えられる。カリウムの降圧効果は高食塩摂

取者の方が低食塩摂取者より大きく、摂取ナトリウム/カリウム比と血圧値との間に高い相関関係が認められることより、ナトリウム/カリウム比の低い食事摂取を心掛ける必要がある。ただし、老年者に多い腎機能障害者や糖尿病に合併した低レニン性低アルドステロン症、抗アルドステロン薬投与などでは注意が必要である。

3) カルシウム、マグネシウム摂取

疫学的にはカルシウム、マグネシウムの摂取量と血圧の間に負の相関関係が認められている⁷¹⁾⁷²⁾。わが国のカルシウム所要量は1日600mgであるが、平均摂取量はこれに達せず、また欧米(1日800~1,300mg)の1/2であり少なくとも1日800mg以上の摂取が望まれる。マグネシウムの補給が高血圧患者で降圧をもたらすことがわが国において報告されている⁷³⁾。

4) 脂肪

魚油(エイコサペンタエン酸)の抗動脈硬化作用、降圧作用が報告されており、努めて青身の魚を摂取することは動脈硬化性疾患予防に有用と考えられる。また、高脂血症は動脈硬化の重要な危険因子であるので、これを有する症例は脂肪摂取を制限する必要がある。

2. 運動療法

運動量と死亡率とに関する調査では、循環器疾患による死亡率が身体活動量と反比例し、適度な運動が動脈硬化を予防することが示唆されている⁷⁴⁾。運動療法による降圧効果は収縮期血圧で8~18mmHg、拡張期血圧で5~16mmHgと報告されている⁷⁵⁾。運動療法は軽症高血圧患者が最もよい適応である。等尺性運動は運動中の血圧を拡張期、収縮期とも上昇させ、その上昇幅も大きく降圧療法には適さない。等張性かつ好氣的な運動は運動中の拡張期血圧を下げ、収縮期血圧の上昇も少なく降圧療法に適している。運動強度は最大酸素摂取量の40~60%が推奨され、1回30~40分、週3~5回運動することで収縮期血圧約10mmHgの低下が期待されている⁷⁶⁾。また、運動は降圧のみならず、インスリン抵抗性の改善、トリグリセリドの減少など好ましい影響がもたらされる。実際には、最大酸素摂取量の測定を全ての症例に対して行うことは困難であり、年齢による心拍数と最大酸素摂取量の50%の運動強度の関係より、60歳以上では110拍/分を目標とする。1回30~40分、週3~5回の等張性運動を継続して行うことが推奨される。しかし、虚血性心疾患、心不全、脳血管障害、腎不全、整形外科的疾患の合併のある場合は降圧目的としての運動療法は好ましくない。

3. 体重制限

肥満は血圧上昇と密接な関係があり、インスリン抵抗

性や交感神経系の関与が考えられており、肥満者が減量により降圧することはよく知られている。減量施行により80%の症例に肥満の程度に関係なく、降圧が認められ、減量は有用な降圧療法である⁷⁷⁾。また、高血圧は脂肪の分布との間に密接な関連がある。上半身の脂肪沈着超過、すなわちウエスト/ヒップ比が男性で1.0以上、女性で0.8以上の場合、高血圧、高脂血症、糖尿病、冠動脈疾患による死亡率が高くなると言われている。

4. 嗜好品

1) アルコール

飲酒量と血圧には正の相関がある¹²⁾。また、中等量以上(エタノール換算30ml/日以上)の飲酒は非飲酒に比べ有意に血圧を上昇させる。

2) 喫煙

喫煙そのものは血圧に対する影響は少ないが、心臓血管系疾患の代表的な危険因子であり、高血圧治療の目的が心臓血管系疾患の予防であることを考えると禁煙は極めて重要である。

6. 降圧薬療法

老年者の高血圧は脳血管障害、冠動脈疾患、心不全、腎不全、閉塞性動脈硬化症および全死亡に対する主要な危険因子である³⁾。この場合、収縮期血圧は拡張期血圧よりも強力な危険因子である。さらに脈圧(収縮期血圧ー拡張期血圧)の増大が心臓血管系疾患の危険性を示すよい指標であることが明らかにされている⁴⁾。1980年代後半から60歳あるいは65歳以上の老年者高血圧に対する大規模介入試験が行われ、降圧薬療法の有効性が証明されている。ただし、超高齢者(85歳以上)においては降圧薬療法の有効性は証明されていない、すなわち降圧薬療法の有効性に年齢の限界があることが示唆されている⁴⁹⁾。以上の事柄を念頭に、老年者高血圧の降圧薬療法の薬剤選択基準を示す。

1. 老年者高血圧大規模介入試験で用いられた降圧薬

今までに発表されている老年者高血圧大規模介入試験で用いられた降圧薬は利尿薬とβ遮断薬が多い。最近になって発表された大規模介入試験では持続性Ca拮抗薬が第一選択薬に選ばれている^{8)~10)}。Messerliら¹¹⁾は老年者高血圧の降圧療法で利尿薬かβ遮断薬を用いた無作為試験を解析し、利尿薬は脳血管障害、脳卒中死、冠動脈疾患、心臓血管系疾患死、全死亡とも対照群に比し有意に抑制しているが、β遮断薬は冠動脈疾患、心臓血管系疾患死と全死亡に関しては対照群との間に有意差がないことを報告している。

持続性Ca拮抗薬を用いたSyst-Eur試験⁹⁾、Syst-

China 試験¹⁰⁾では、全脳卒中、非致死性心疾患、突然死を含めた致死性、非致死性のすべての心疾患、致死性、非致死性の全心臓血管系疾患の発症を有意に抑制している。参加者の数は比較的少ないが、わが国で行われた老年者高血圧長期治療試験 (NICS-EH)⁷⁸⁾では、ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬は利尿薬と同等の心臓血管系疾患発症予防効果を示した。

2. わが国の高血圧を専門とする医師の老年者高血圧治療における降圧薬の選択

1993年にわが国の高血圧を専門とする医師に対して行ったアンケート調査 (回答者123名: 回答率84%) によれば³⁸⁾、合併症のない場合、75%の回答者が持続性 Ca 拮抗薬を第一選択薬にあげている。ACE 阻害薬を第一選択薬にあげた回答者は15%であった。1992年の JNC V⁵⁰⁾のなかで強調されている利尿薬と β 遮断薬を第一選択薬に選んでいる回答者はどちらも2%であった。 α 遮断薬を第一選択薬に選んでいる回答者は0名であった。一方、老年高血圧患者に使用すべきでない降圧薬としては、 β 遮断薬が61%と高く、 α 遮断薬が40%であった。利尿薬も意外に高く、17%の回答者が使用すべきでない降圧薬と考えていた。この段階におけるわが国の高血圧を専門とする医師の多くは証拠に基づく医療からは大きく隔たった意識であったか、あるいは Ca 拮抗薬や ACE 阻害薬を先取りした意識であったかのどちらかを示している。アンケート調査を中心にコンセンサスに基づいた「老年者の高血圧治療ガイドライン試案1995」が発表された¹³⁾。1996年に同一回答者に再度このガイドラインに対するアンケート調査をおこなった¹⁴⁾。回答者は102名 (回答率77%) であった。ガイドラインに示された合併症のない場合の第一選択薬は持続性 Ca 拮抗薬と ACE 阻害薬でよいと回答した人は65%であった。17%の回答者は利尿薬あるいは β 遮断薬を第一選択薬に加えるべきであると回答している。しかし、Ca 拮抗薬を第一選択薬から除くべきであると回答した人はわずか3%であった。上記ガイドラインは、合併症のない老年高血圧患者には β 遮断薬、 α 遮断薬は比較的禁忌薬としていた。今回のアンケートでは、約半数の回答者が両遮断薬とも製剤によっては老年者でも安全に使用できるという意見であった。

JNC VI¹²⁾において、Syst-Eur 試験⁹⁾の結果を踏まえてジヒドロピリジン系持続性 Ca 拮抗薬を老年者収縮期高血圧に対して積極的適応にあげている。Syst-China 試験や、老年者および合併症を有する高血圧患者も含まれている HOT 試験⁶⁴⁾においても、ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬を第一選択薬として試験が行われ、有効性が証明

されている。

3. 降圧薬の選択

降圧薬としては以下のような条件を満たすものの中から第一選択薬を選ぶことが好ましい。

(1) コンプライアンスを保つために1日1回 (あるいは2回) 投与の薬剤であること。

(2) 起床後の急激な血圧上昇に対応できる24時間以上効果が持続する薬剤 (T/P 比が最低50%以上) であること。

(3) 同一効果であれば安価な薬剤が好ましい。

1) 合併症のない場合

第一選択薬: 持続性 (1日1回または2回) Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬 (咳の副作用で使用できない場合アンジオテンシン II 受容体拮抗薬)、あるいは少量のサイアザイド系利尿薬 (+カリウム保持性利尿薬) を第一選択薬として使用する。

治療のながれを図にまとめた。降圧効果の不十分な場合や忍容性に問題がある場合には第一選択薬の他薬剤への変更も有効である。

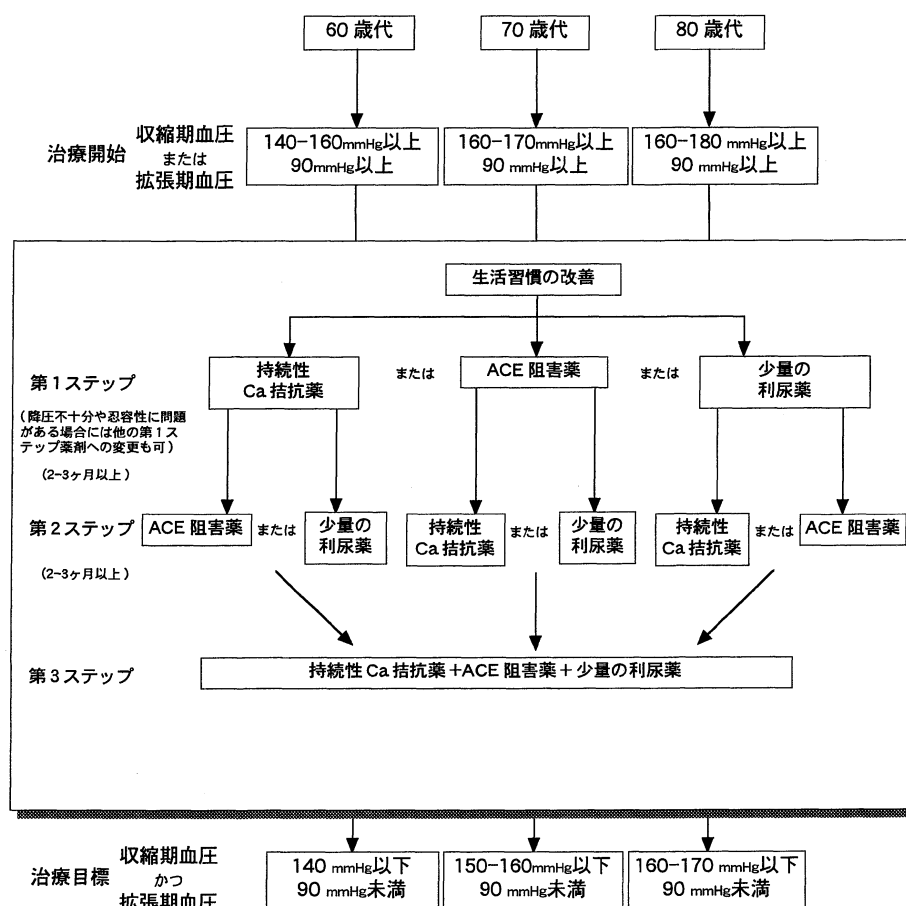
a. ジヒドロピリジン系持続性 Ca 拮抗薬

通常 Ca 拮抗薬はジヒドロピリジン系とベンゾチアゼピン (ジルチアゼム) に分けられている。ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬は末梢血管抵抗の減少によって強い降圧効果が得られる。その反面反射性の心拍数と心拍出量の増加を伴う。これらの Ca 拮抗薬では製剤上の工夫が加えられ、緩徐な降圧が持続性に得られるように改良され発売されている。また薬剤そのものの特徴として、反射性の交感神経系の刺激作用やレニン・アンジオテンシン系の刺激作用がほとんどみられない Ca 拮抗薬も市販されている。一方、ジルチアゼムの難点は伝導障害、徐脈作用、すなわち洞結節と房室伝導の抑制作用である。

Ca 拮抗薬の利点

老年高血圧患者に対する Ca 拮抗薬の利点を要約すれば、先ず降圧効果が優れていることである。その上に STONE 試験、Syst-Eur 試験、Syst-China 試験から心臓血管系疾患の発症と死亡が予防できることが明らかにされている。また狭心症 (ジヒドロピリジン系とジルチアゼム)、心房細動 (ジルチアゼム)、蛋白尿を伴う糖尿病 (両 Ca 拮抗薬) を合併した高血圧患者には有益な効果が期待できる¹²⁾。両 Ca 拮抗薬とも糖、脂質と尿酸代謝に対して悪影響はない。禁忌疾患が少なく、他の降圧薬との併用範囲も広い。最近、Syst-Eur 試験の一部としてニトレンジピンの痴呆発症抑制効果が報告されている⁷⁹⁾。この点についてはさらに検討する必要がある。

Ca 拮抗薬の不利な点



※ ACE 阻害薬で咳が出た場合アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬に変更する。

図 合併症を有さない老年者高血圧患者の治療チャート

老年者においてはジルチアゼムは伝導障害、徐脈、収縮機能の抑制などの心臓に対する副作用が発生しやすい。便秘にも注意しなければならない。ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬には下肢の浮腫が時にみられ、うっ血性心不全との鑑別が必要になる。歯肉肥厚にも注意する。

b. ACE 阻害薬

ACE 阻害薬を用いた老年者高血圧の大規模介入試験は発表されていない。しかし、臓器保護を証明している多くの臨床試験の成績を考慮して第一選択薬に選んだ。

ACE 阻害薬の利点

一般的に老年者の血漿レニン活性は低値であるが、老年高血圧患者においても降圧効果は若・中年高血圧患者と同等である。降圧効果も利尿薬に優るとも劣らず、軽症・中等症本態性高血圧患者で70%前後である。収縮機能障害によるうっ血性心不全を合併した高血圧患者には積極的な適応がある。ACE 阻害薬は心筋梗塞後の左室リモデリングの予防効果があり、肥大心の退縮効果にも

優れている。蛋白尿を伴う糖尿病患者には ACE 阻害薬は積極的適応である。腎不全患者（血清クレアチニン 3 mg/dl 以下）の腎機能保持に有効である⁸⁰⁾。禁忌の患者が少なく、他の降圧薬との併用範囲も広い。

ACE 阻害薬の不利な点

ACE 阻害薬の大きな欠点は空咳と稀ではあるが血管性浮腫の固有の副作用があることである。空咳は女性に発現し易い。血清クレアチニンが2mg/dl 以上の場合には比較的禁忌である。両側性腎血管性高血圧には禁忌である。

b'. アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬

わが国でも使用が可能になったアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬は、降圧効果は ACE 阻害薬と同等であり、ACE 阻害薬がもつ咳や血管性浮腫の副作用は極めて少ない。さらに、現時点では証拠は乏しいが、ACE 阻害薬のもつ臓器保護作用を期待できる薬剤である。

c. 利尿薬

表7 合併症を有する老年高血圧患者に対する第一選択薬と併用薬

合併症	持続性Ca拮抗薬 (ジヒドロピリジン)	ACE阻害薬	利尿薬	β遮断薬	α遮断薬
脳梗塞慢性期	○	○			
脳出血慢性期	○	○			
虚血性心疾患	○	○		○*3	
心不全		○	○	△	
腎障害	○	○*1	○*2		
糖尿病	○	○	△	△	
高脂血症	○	○	△	△	○
痛風(高尿酸血症)	○	○	×		
慢性閉塞性肺疾患	○			×	
閉塞性動脈硬化症	○	○	△	×	
骨粗鬆症			○		
前立腺肥大					○

○：第一選択，△：使用に際して注意が必要，×：禁忌。

*1：クレアチニン2mg/dl以上は禁忌

*2：フロセミド

*3：冠れん縮性狭心症は禁忌

欧米の老年者高血圧の大規模介入試験で低用量の利尿薬は死亡率と心臓血管系疾患の予防が証明されている⁸¹⁾。NICS-EHにおいてはCa拮抗薬と同等な成績が得られているが、Ca拮抗薬群に比較して脱落率は多かった⁷⁸⁾。NICS-EHの成績やわが国の処方現状を考えると、利尿薬は持続性Ca拮抗薬やACE阻害薬の併用薬として位置付けされる。

利尿薬の利点

体液貯留傾向の高血圧患者にはよい。尿中Ca排泄抑制効果があり、骨粗鬆症を予防できる可能性がある。他の種類の降圧薬との併用範囲が広く、他の薬剤の効果を増強させる。薬価が安い。

利尿薬の不利な点

利尿薬に固有な副作用として、低カリウム血症、血清LDL-コレステロールの上昇、HDL-コレステロールの低下、血糖値の上昇、心室性期外収縮、インポテンツが認められる。しかし、低用量ではこれらの異常は少ない。しかし、加齢に伴い耐糖能は低下し、腎機能も低下するので定期的な血液検査によるモニタリングが必要である。

4. 併用療法

併用療法に入る場合、2～3カ月以上の単独療法後、血圧が150/90mmHg以下に下降しない場合に行う(図参照)。

1) 合併症を有しない場合

好ましい組み合わせは、Ca拮抗薬+ACE阻害薬、Ca拮抗薬+低用量の利尿剤、またはACE阻害薬+低用量の利尿薬である。あるいは上記の3種の第一選択薬の3

者併用を行う。第一選択薬以外にも、患者の病態上好ましい利点があれば、併用薬としてβ遮断薬、α遮断薬、α・β遮断薬を使用する(図)。

2) 合併症を有する場合

合併症を有する場合は、それぞれの合併症に対応した第一選択薬がおのずと決まり、選択幅は狭まる。老年高血圧患者でよく遭遇する合併症に対する第一選択薬と併用薬を表7に示した。

5. 注意して使用する降圧薬

中枢神経系に作用する降圧薬、レセルピン、メチルドパ、クロニジンなどは老年高血圧患者には比較的禁忌薬である。

わが国の降圧薬療法の現状は、老年高血圧患者の降圧薬としてβ遮断薬とα遮断薬を比較的避けてきている。老年者においては、β遮断薬が禁忌あるいは十分注意しなければならない合併症の多いことが反映されている。

β遮断薬に関する注意事項

β遮断薬に関して既に述べた理由¹¹⁾と高血圧患者がうっ血性心不全、徐脈、閉塞性動脈硬化症、慢性閉塞性肺疾患、糖尿病あるいは耐糖能異常を合併している場合、β遮断薬は原則的には禁忌であり、投与する場合にも十分注意する。老年者では上に述べた各種疾患が潜在化している場合がある。

α遮断薬に関する注意事項

老年高血圧患者では圧受容器反射機能が低下している場合が多く、α遮断薬によって起立性低血圧を起こし易くなるので注意する。起立性低血圧によるめまい、失神は転倒、骨折につながるおそれがある。

7. 合併症を有する場合の降圧薬と治療上の注意

1. 脳血管障害

脳血管障害を合併する高血圧治療の目的は、急性期には脳浮腫の進行、脳出血例においては血腫増大や再出血を抑えることにあり、慢性期には脳血管障害の再発予防である。このために降圧療法は重要であるが、治療に際しては脳循環動態の変化を考慮する。

1. 高血圧と脳循環

脳は自動調節能 (autoregulation) により、ある範囲内での血圧変動に対しては脳血流量を一定に保っている。しかし高血圧者では自動調節能の上限域、下限域がともに高い血圧レベルに偏位している⁸²⁾。さらに脳血管障害を合併すると、安静時の脳血流量が病巣部のみならず、広範囲に減少している⁸³⁾。このような患者では、心臓血管系の動脈硬化性変化が進み血管反応性が低下しているので、降圧療法による脳血流や自動調節能の改善にも限界がある。

2. 治療

脳血管障害を伴う高血圧の治療方針は、急性期と慢性期、あるいは病型 (脳出血、脳血栓症、脳塞栓症など) により異なる。したがって治療を行う前に、病歴、臨床所見、頭部 CT、頭部 MRI などにより、病型を明確にすることが望ましい。頸部エコー、経頭蓋超音波ドプラー、磁気共鳴血管造影法 (MRA) などの非侵襲的な検査を行い、さらに必要に応じて血管造影を行い主幹動脈の狭窄あるいは閉塞性血管病変の有無について検討することが重要である。また、脳塞栓症の場合は、塞栓源の検索のために心エコーを行う。

1) 急性期

出血、梗塞にかぎらず急性期にみられる血圧上昇は、ストレスや脳血流の減少を代償するための生体反応の要因が大きいこと、および比較的速やかに自然降圧がみられることから積極的降圧療法を必要としないことが多い。また、脳卒中急性期には脳自動調節能が障害されていることから、脳血流は血圧依存性となり降圧により脳虚血を来しやすい⁸⁴⁾。逆に、著しい昇圧が生じると脳浮腫を増悪させる。脳出血で200mmHg以上の収縮期血圧が持続し、脳浮腫の増強の可能性が高い場合、血腫の増大や再出血の危険性がある場合、あるいは合併する心臓血管系疾患 (心不全、虚血性心疾患、大動脈瘤など) の増悪をきたす場合は、神経症状に注意しながら降圧を図る。トリメタファン、ニカルジピンあるいはジルチアゼムの静脈内投与により徐々に降圧を行う。ただし、Ca

拮抗薬では頭蓋内圧が上昇しやすいので注意する。降圧レベルは収縮期血圧180/100mmHg程度にとどめ、決して正常血圧レベルまで降圧する必要はない。過度な降圧はむしろ危険な場合がある。一方、脳梗塞では原則として降圧療法を行わない。ただし収縮期血圧220mmHg以上、あるいは平均血圧130mmHg以上では降圧薬による降圧を行うことがある⁸⁵⁾。血栓溶解療法を受けているときは、特に治療開始後24時間は注意して観察し、収縮期血圧180mmHg以上および拡張期血圧105mmHg以上の場合は、神経学的症状が悪化しないか十分注意して静注製剤で管理する¹²⁾。

2) 慢性期

出血、梗塞を問わず脳血管障害発症後1カ月を過ぎた慢性期に入ってもなお高血圧が持続する場合は、血圧、年齢、他臓器の障害の程度なども考慮にいれて治療の必要性を検討する。ただし、85歳以上の超高齢者では高血圧が直接循環系に悪影響をおよぼしていなければ、生活習慣の改善のみにとどめる。

高血圧を有する慢性期脳血管障害患者の降圧薬療法による二次予防効果については、最終的な決着が得られていない。しかし、一般的には降圧対象となる血圧値は、年齢、病型、重症度によって異なるが、収縮期血圧160~190mmHg以上、拡張期血圧90~100mmHg以上とし、一般の老年者より高めの高血圧を対象とする。初期の降圧目標は、収縮期血圧では150~170mmHg以下、拡張期血圧90~100mmHg以下を目安とする。脳出血では、より高血圧との関連が強いので、脳梗塞の場合よりも低めに設定する。脳卒中後の拡張期血圧と脳梗塞再発率の間にはJ型現象が存在する可能性も指摘されているので⁶³⁾、過剰降圧をきたさないよう心がける。特に降圧スピードを緩徐に行うことが必要で、初期投与量は半量から開始し、4週間以上の間隔で増量すること、および2カ月以上をかけて目標血圧に達するようにすることを心がける。長期降圧療法を行うと、初期降圧目標をはるかに下回る血圧レベル (ときに正常血圧) に達することもあるが、脳循環不全症状がないかぎり、その血圧レベルを保つ。

脳梗塞のなかでも、分水嶺・境界域に梗塞を生じるアテローム血栓性脳梗塞は、内頸動脈などの主幹動脈に狭窄や閉塞性病変をもっていることが多いので、降圧療法はとくに慎重に行い、やや高めに保つ。過剰降圧を示唆するめまい、ふらつき、頭重感などの自覚症状、さらには記憶力の低下、意欲の低下などが出現した場合は、降圧薬の減量あるいは中断せざるを得ない場合もある。このような症例では外科治療 (内膜剥離術、血管吻合術)

も考慮する。診療に際しては、患者の症状、症候、検査の推移に注意しながら、個々の症例に最適な降圧レベルを設定すべきである。なお、脳梗塞再発の危険因子として高血圧以外に糖尿病、高脂血症、喫煙、飲酒などがあげられ、降圧療法だけでなくこれらの危険因子を減らすように指導することも重要である。

3) 慢性期の降圧薬の選択

降圧薬の選択に際しては、脳血管や脳代謝に及ぼす直接あるいは間接的作用を考慮する。すなわち、脳循環代謝に好ましくない作用（脳血流減少）を有する薬剤や中枢神経系への副作用を有する降圧薬は避ける。

ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬は降圧作用と同時に脳血管拡張、脳血流増加作用が示され⁸⁶⁾、また持続性 Ca 拮抗薬には自動調節下限域を左方へ移動（改善）させるものがある⁸⁷⁾。ベンゾチアゼピン系の Ca 拮抗薬では、徐脈、房室ブロック、心不全による心拍出量の減少が問題となる場合がある。ACE 阻害薬は脳血流を不変ないし軽度増加させ、脳自動調節の下限域を下げる⁸⁸⁾。さらに本薬は血管壁肥厚の改善作用を有し、代謝性、中枢神経系への副作用がない。古典的な β 遮断薬は、急性投与では脳血流低下をきたすが、慢性期には脳血流は不変である⁸⁹⁾。うっ血性心不全、房室伝導障害、徐脈の症例では避けるべきである。心筋梗塞の既往、あるいは労作性狭心症を有する症例はよい適応となる。血管拡張作用を有する β 遮断薬は脳血流を増やし、自動調節下限域を改善するものもある⁹⁰⁾。 α 遮断薬、 $\alpha\beta$ 遮断薬は交感神経の分布に富む脳血管に対して直接作用をもつ。長時間作用型 α 遮断薬の出現により、老年者でも比較的使いやすくなった。しかし、 α 遮断薬は末梢交感神経の遮断による起立性低血圧をきたしやすいので、少量から開始し立位血圧をチェックしながら増量する。利尿薬は電解質・代謝異常をきたすことがあるので、必要な場合は少量を用い、カリウムの補給などを考慮して副作用を最小限にとどめなくてはならない。

併用薬として、アテローム血栓性脳梗塞や心房細動による脳塞栓の再発予防のために、抗血小板薬（アスピリン、チクロピジン）や抗凝血薬（ワーファリン）を併用する。

2. 虚血性心疾患

Framingham study をはじめ多くの研究で高血圧は虚血性心疾患の重要な危険因子であることが知られている⁹¹⁾。高血圧は冠動脈の動脈硬化促進だけでなく、負荷に対する適応として、しばしば心肥大も引き起す。肥大大心では後負荷増加のため心筋酸素消費量の増加や、冠毛細血管増生の不足、虚血に対する冠血管拡張反応性の低

下も招き、その結果冠予備能が低下する^{92)~94)}。したがって、冠動脈硬化とともに心肥大は虚血性心疾患の強力な発症要因となる。

1. 診断

老年者においては症状が非定型的なことが多く心筋梗塞の半数は胸痛を伴わず、精神症状、意識障害、心不全症状として出現する場合があります注意が必要である。急性心筋梗塞の非侵襲的診断は心エコー、心電図、血中 CPK-MB、トロポニン T が有用である。労作性狭心症、不安定狭心症、陳旧性心筋梗塞における虚血の診断には負荷心電図、ホルター心電図、心筋シンチグラフィー、心エコーによる心筋の壁運動評価が簡便であり、経過観察にも有用と考えられる。

2. 治療

虚血性心疾患合併高血圧治療の目的は狭心発作の予防と心筋梗塞への進展の防止、心筋梗塞発症後の再発予防と左心室のリモデリング予防による心機能保持である。したがって降圧薬の選択にあたっては、血圧のコントロールだけではなく、冠動脈硬化、冠動脈血流、心負荷、心筋保護への配慮が特に必要となる。

1) 降圧目標

収縮期血圧160mmHg 以上あるいは拡張期血圧90mmHg 以上を薬物治療の対象とする。降圧目標は収縮期血圧140mmHg 未満、拡張期血圧90mmHg 未満とする。しかし、過度の降圧は虚血性心疾患を誘発する恐れがあり慎重な血圧管理が必要である。

2) 降圧薬の選択

労作性狭心症合併高血圧では心臓の後負荷を軽減し、心筋酸素消費量を減少させる β 遮断薬と持続性 Ca 拮抗薬を選択する。心筋梗塞後の高血圧では左心室リモデリングを抑制する ACE 阻害薬をまず考慮する⁹⁵⁾。

a) Ca 拮抗薬

ジヒドロピリジン系持続性 Ca 拮抗薬は確実な降圧効果、冠動脈血流増加作用を有し、糖・脂質代謝への影響が少なく、狭心症合併例に適している。安静時狭心症、不安定狭心症では冠動脈の緊張を抑制する持続性 Ca 拮抗薬が適している。ベンゾチアゼピン系の Ca 拮抗薬は心機能抑制作用・徐脈作用があり、老年者では注意を要する。Ca 拮抗薬による心筋梗塞後の高血圧治療においては予後改善効果が認められていないものが多いが⁹⁶⁾、梗塞後狭心症合併症例で ACE 阻害薬等との併用が効果的であると考えられる。

b) β 遮断薬

陰性変時作用と陰性変力作用を有し心拍数・心筋収縮力の減少により心筋酸素消費量を減少させ、心筋虚血の

軽減による抗狭心症作用を示す。特に運動時の心拍数や血圧上昇をよく抑え運動耐容能を増加し、労作性狭心症合併の hypertension に有効である。高度冠狭窄があり、冠動脈攣縮を伴う不安定狭心症、安静時狭心症では症状を増悪させるため禁忌である。内因性交感神経刺激作用 (ISA) のない β 遮断薬は心保護作用がより優れており心筋梗塞後の再発予防での有用性が認められている⁹⁷⁾。また、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患を有する患者では禁忌であり、老年者には伝導障害、徐脈、心不全を有する例も多く投与は慎重にすべきである。

c) ACE 阻害薬

ACE 阻害薬は全末梢血管抵抗低下による後負荷低下作用のみならず、心筋保護作用、左心室リモデリング抑制作用も有し⁹⁵⁾、心不全の予後改善効果が認められるため⁹⁸⁾、心筋梗塞後の hypertension 合併心不全症例には第一選択薬と考えられる。しかし、中等度以上の腎機能障害例では禁忌であり、潜在的腎機能低下例の多い老年者においては少量より開始することが望ましい。

d) 利尿薬

老年者は利尿薬に対する降圧反応は良好で、心臓の肥大・拡大に対する抑制作用も期待できる。また、利尿薬を中心に老年者を対象として施行された欧米の大規模介入試験では、利尿薬の有用性が示されている⁶⁾⁹⁹⁾が、虚血性心疾患の危険因子である高脂血症、糖代謝障害、脱水の誘発、心肥大例での低カリウム血症による不整脈誘発などの副作用に十分注意する。

e) α 遮断薬

α 遮断薬は動静脈両系の血管拡張作用を有し心負荷を軽減し、糖代謝・脂質代謝に対する悪影響もない。しかし、老年者では起立性低血圧をきたしやすく、使用する場合は少量から開始することが望ましい。

f) 亜硝酸薬

経口亜硝酸薬は狭心発作予防には有効である。hypertension を伴う心筋梗塞の急性期には注射薬の持続点滴を主体とした降圧が最も適している。

3. 心不全

hypertension は心肥大を促すとともに冠動脈硬化促進、冠予備能低下から虚血性心疾患発症を促し、いずれも心不全の重要な原因となる。老年者では左室収縮能が正常であっても左室拡張能が低下しており¹⁰⁰⁾¹⁰¹⁾、基礎疾患のない心房細動、心房粗動の合併、心アミロイドーシスによる左室拡張障害や刺激伝導障害による不整脈などによっても心不全が誘発される。

1. 診断

老年者では心不全症状とともに意識障害、見当識障害、

せん妄などの脳症状を伴うことがある。一般検査では胸部 X 線写真による心陰影の拡大、肺血管影増強、肺間質の変化、胸水などが認められる。心エコー、末梢静脈圧測定 (正常 5~10cm H₂O) による心機能評価が簡便であり経過観察にも適している。心電図は心不全の基礎疾患となる虚血性心疾患、心肥大、不整脈、伝導障害の診断に有用である。

2. 治療

治療の基本は心仕事量の軽減、過剰体液の減少、心筋収縮力の増強であり、心不全発症の原因となった基礎疾患への配慮も怠ってはならない。

1) 急性左心不全を伴う hypertension

hypertension 緊急症としての急性左心不全においては、適切な降圧が後負荷を軽減し、心筋酸素消費量を低下させ、その結果心拍出量が増加し、多くの場合心不全状態からの離脱が可能である。ACE 阻害薬の内服、また亜硝酸薬あるいは Ca 拮抗薬 (ニカルジピン) の持続点滴が有効であり、これらをフロセミドの静注と共に用いる。しかし老年者においては、急速な降圧が冠血流、脳血流および腎血流低下を招くことがあり、慎重な降圧をはかるべきである。

2) 慢性心不全を伴う hypertension

老年者では健常者においても左室拡張能は低下しており心疾患を有する例では左室収縮能が正常であっても心疾患の合併により心不全を起こすことも多い。肥大大心では冠動脈に狭窄病変が認められなくとも冠血管拡張反応の障害や冠毛細血管の相対的増生不足のため冠予備能が低下し心筋虚血を起こしやすい^{92)~94)}。したがって、治療目標は適切な降圧療法によって心肥大の退縮を促し、心筋保護、心機能・冠血流の保持・改善を図ることである。降圧目標は可能な限り正常血圧レベル (140/90mmHg 未満) に保つことを原則とする。

3) 降圧薬の選択

a) 利尿薬

肺水腫、胸水、浮腫合併例では主にループ利尿薬を投与する。利尿による静脈還流量の減少が静脈圧を低下させ浮腫を軽減する。また、肺動脈楔入圧を低下させ肺うっ血を改善させる。利尿による拡張末期容量の減少は前負荷を減少させ心仕事量、心筋酸素消費量を減少し心不全を改善に導く。老年者においては特に利尿による脱水、脳血流や腎血流の低下、低カリウム血症による不整脈の誘発に対する注意が必要であり、必要に応じて抗アルドステロン薬を用いる。

b) ACE 阻害薬

ACE 阻害薬は動静脈両系の血管を拡張することによ

る負荷軽減のみでなく、心筋保護作用を有し、心不全の予後を改善する⁹⁸⁾。したがって、ACE阻害薬は極めて有用な降圧薬であり心不全合併例での第一選択薬と考えられる。老年者においては腎機能障害例が多く、投与は少量より開始することが望ましい。

c) β 遮断薬

左室収縮機能障害による慢性心不全に対しては、カルベジロールにおいて予後を改善することが認められ¹⁰²⁾、これらの β 遮断薬の少量からの漸増療法は今後の検討に期待が持たれる。しかし、老年者では閉塞性肺疾患、閉塞性動脈硬化症、糖尿病、徐脈等を有している場合もあり、適応は限られる。

d) Ca拮抗薬

Ca拮抗薬は動脈系血管拡張薬であり強力な末梢血管拡張作用により後負荷を軽減し心筋酸素消費量を減少、冠血管拡張作用による冠血流量増加を示す。持続性のCa拮抗薬(アムロジピン、フェロジピン)では非虚血性心不全の予後改善効果が認められ、有用であると考えられる⁸⁾。

4. 糖尿病

高血圧と糖尿病は相互に合併頻度が高い¹⁰³⁾。加えて高血圧、糖代謝異常の頻度が加齢と共に増加¹⁰⁴⁾¹⁰⁵⁾することより、老年者高血圧には糖代謝異常が高頻度に合併するものと考えられる。一方、本態性高血圧、糖・脂質代謝異常はインスリン抵抗性を背景とした一連の症候群(インスリン抵抗性症候群)であるとの考えも報告され¹⁰⁶⁾、老年者においてはインスリン感受性が低下することも知られている¹⁰³⁾。本態性高血圧に合併する糖尿病は、ほとんどがインスリン非依存性糖尿病(NIDDM)であり、老年者においても同様である。成因には加齢・遺伝によるインスリン分泌低下とインスリン抵抗性の両者が関与する。本態性高血圧の病因・病態にもインスリン感受性低下・高インスリン血症が関与している可能性が強く、NIDDMや肥満が合併するとさらにインスリン感受性は低下し、病態はいっそう進展する。高血圧に糖尿病が合併すると動脈硬化性合併症の危険性がさらに顕著となり、高血圧管理もより厳格にすべきである(JNC VI)。糖尿病を合併した本態性高血圧の病態上の特徴としては、体液量の増大、レニン・アンジオテンシン系、交感神経活性の抑制があげられる¹⁰⁷⁾¹⁰⁸⁾。また、糖尿病性腎症を合併した場合は腎実質性高血圧の要素が大きくなり、体液・ナトリウム量の増加がより著明となる¹⁰⁷⁾。さらに、高血圧自体が糖尿病性腎症を増悪させることも知られており、腎症予防の観点からも高血圧・糸球体過剰濾過の管理が重要となる。

1. 診断

耐糖能は加齢とともに低下するが、その程度は比較的軽微である。したがって、老年者の糖尿病の診断基準は原則的に若・中年者と同一でよい(1999年日本糖尿病学会ガイドラインでは、空腹時血糖126mg/dl以上)。ただし、負荷後血糖値は加齢に従い確実に増加するため、負荷後血糖値のみで診断した症例に関しては慎重に対処する必要がある。負荷2時間後血糖値が200~240mg/dlの例では栄養指導、生活指導が中心となる。一方、負荷後2時間値が240mg/dl以上ではそれ未満の症例に比し合併症の進行が強いと報告されており¹⁰⁹⁾、糖尿病自体の治療も若・中年者と同様に必要となる。

2. 治療

治療の目標血圧は、収縮期血圧140mmHgかつ拡張期血圧90mmHg未満とし、治療上緊急性のない場合にはまず一般療法を行い、十分な降圧が得られなければ薬物療法を併用する。JNC VIでは、特に糖尿病を合併する高血圧の場合、血圧値を130/85mmHgとより低い降圧目標を設定しており、糖尿病を伴った高血圧では降圧目標を低めにするのが最近の趨勢となっており、他に問題となる合併症がなければ老年者における例外は特に指摘されていない。

1) 一般療法

NIDDMを合併した高血圧症例においては、肥満の頻度が高い¹¹⁰⁾。それゆえ、肥満を有する症例ではまずカロリー制限により体重を減少させることは、糖代謝の改善をはかるうえで必須であるだけでなく、高血圧の治療上も良好な効果をもたらす。実際には、食事療法と運動療法にて適正体重へ減量し、またコレステロールや飽和脂肪酸の多い食品をさけるように食事指導をする。食塩制限によりある程度の降圧効果は期待できるが、糖尿病性神経症による起立性低血圧を伴う患者や、循環血漿量の減少をきたしやすい老年者では、食塩制限によって症状の増悪をみることがあるので慎重な観察が必要となる。

2) 降圧薬療法

高血圧の治療において糖・脂質代謝に悪影響を及ぼす降圧薬は、長期に投与すべきではない。また利用薬、 β 遮断薬はいずれもインスリン感受性を低下させ、糖・脂質代謝に悪影響を及ぼすと報告されている¹¹¹⁾。とくに糖尿病、肥満のある高血圧患者では、インスリン感受性の低下はさらに増強していると考えられるため、これらの薬剤は第一選択薬にすべきではない。第一選択薬としては、糖・脂質代謝に悪影響を与えないACE阻害薬、Ca拮抗薬、 α 遮断薬が望ましい。ACE阻害薬、 α 遮断薬では、投与後2~4カ月で糖代謝改善効果が発現すると

考えられている。これらの薬剤で十分な降圧効果が得られない場合は、3薬剤間の併用あるいは利尿薬や β 遮断薬を少量併用する。併用によりこれらの薬剤による悪影響は相殺される。

老年高血圧患者におけるこれら薬剤の使用上の注意として、ACE阻害薬は糖尿病性腎症に対して糸球体内圧を下げて腎保護作用を有するが、クレアチニン 2.0mg/dl 以上の腎機能低下例ではむしろ腎機能を悪化させる場合があるので注意する。 α 遮断薬はとくに糖尿病性神経症合併例では起立性低血圧に留意する必要がある、Ca拮抗薬による過降圧には十分な配慮を要する。

5. 腎障害

腎障害を伴う高血圧は慢性糸球体腎炎に伴う高血圧、糖尿病性腎症に伴う高血圧、腎硬化症（いわゆる高血圧性腎障害）に大別される。老年者においては腎動脈硬化による腎血管性高血圧を示すことがあり、特に両側性腎動脈狭窄の場合には腎機能低下（虚血性腎症）をきたしてくる。腎障害の終末像は尿毒症であるが、人工透析を受けるに至る腎障害の原因疾患はわが国においてはいまだに糸球体腎炎が一位を占めている。しかし、ここ10数年の間に糸球体腎炎の占める頻度は低下し、糖尿病性腎症および腎硬化症の頻度が倍増してきている¹¹²⁾。軽・中等症高血圧の心臓血管系疾患としては脳血管障害、心疾患の頻度が高く腎障害へのインパクトは比較的少ないが、軽症の高血圧でも腎機能障害が進行することが示されている¹¹³⁾。わが国においては、透析導入患者数は増加の一途をたどっている¹¹²⁾。腎障害の原因が何であれ、高血圧が腎障害の促進因子（危険因子）であることに変わりはなく、腎障害を伴う高血圧では特に十分な降圧をはかる必要がある。

1. 診断

加齢に伴い健常者でも腎機能が低下することはよく知られており、超高齢者では若年者の約50%に低下すると報告されている¹¹⁴⁾。老年者高血圧においては腎動脈硬化に加え高血圧自体も腎障害に深く関与している。腎機能の評価に際しては初診時には一般検査として尿、血液（血清クレアチニン、尿素窒素、電解質、尿酸）検査を行う。また、胸部X線写真や心電図などの一般検査も施行し、腎障害以外の心臓血管系合併症も評価する必要がある。老年者では筋肉量が少ない場合が多く、血清クレアチニン値が正常範囲にあっても腎機能が低下している症例も多いので、場合によってはクレアチニークリアランスを測定して糸球体濾過値（GFR）を評価する。急激な高血圧の発症、治療抵抗性高血圧、腎障害の進展などがみられた場合には腎血管性高血圧を念頭において診断を進

める必要がある。

2. 治療

腎障害例では非薬物療法、特に食事療法が重要であり、腎機能の障害の程度に応じて蛋白摂取量を制限（ $30\sim60\text{g/日}$ ）し、血圧や浮腫の程度に応じて塩分摂取量を制限（ $3\sim6\text{g/日}$ ）する。高血圧による腎障害発症の頻度は脳血管障害や心疾患ほどではないが、加齢による腎機能障害の推移を検討した成績では血圧が、 $140/90\text{mmHg}$ 以上の症例では、正常血圧者や血圧が適切にコントロールされている高血圧患者に比較して腎機能障害の進展が速いと報告されており¹¹⁵⁾、軽症高血圧も腎障害の促進因子となることが示されている。また、糖尿病性腎症ではより早期より糸球体内圧の上昇が報告されており、腎障害の進展に関与していると考えられている。従って、腎障害を伴う高血圧では合併症のない高血圧よりも降圧目標値を低めに設定し、 $140\sim150/90\text{mmHg}$ 未満とする。JNC VIの勧告では1日1g未満の蛋白尿を伴う場合の降圧目標値を $130/85\text{mmHg}$ 未満とし、1日1g以上の蛋白尿を伴う場合には $125/75\text{mmHg}$ 未満を降圧目標値としている¹²⁾。降圧と腎障害の進展にはいわゆるJ型現象は報告されていないが、急激な降圧による血清クレアチニンの上昇はしばしば経験することであり、老年者高血圧では特に腎障害の進展に注意する必要がある。具体的には血清クレアチニン値が 1.3mg/dl 以上であれば50%以上の腎機能低下が推測されるのでこの様な症例では低下の程度に応じて血清クレアチニンや電解質を1～6カ月毎に評価する。また、他の一般検査も必要に応じて6～12カ月毎に評価する。

1) 降圧薬の選択

腎障害を伴う高血圧治療に際しては利尿薬、ACE阻害薬、Ca拮抗薬を中心とした降圧薬治療を行う。体液量貯留傾向のある場合は利尿薬を基礎薬として少量用い、血清クレアチニンが $1.5\sim2.0\text{mg/dl}$ 以上の場合にはサイアザイド系利尿薬のかわりにループ利尿薬を用いる。ACE阻害薬は血清クレアチニンが $1.5\sim2.0\text{mg/dl}$ 以下の腎機能障害が軽度な老年者高血圧治療に用いられ、全身血圧の低下とともに糸球体内血圧も低下させ、長期的な腎保護作用が期待される。臨床的にも糖尿病性腎症ではその有用性が確認されている¹¹⁶⁾。しかし中等度以上（ 2.0mg/dl 以上）の腎機能障害例では腎機能を更に悪化させうるので使用を控える。老年者高血圧でACE阻害薬により急速な腎機能悪化が認められる場合には両側性の腎血管性高血圧を疑う必要がある。Ca拮抗薬は軽度の利尿作用もあり、臨床的には腎機能障害の程度にかかわらず広く使用出来る降圧薬である。 β 遮断薬のなかに

はRBFやGFRを低下させると報告されているものもあるが、多くのものは影響を与えない。使用する場合には肝排泄性のものを用いるようにする。いわゆる血管拡張薬や交感神経抑制薬は体液貯留傾向を示すので少量の利尿薬を併用すると良好な降圧の得られることが多い。 α 遮断薬は老年者では前立腺肥大を伴う例ではよい適応となるが、糖尿病性腎症による腎障害例では起立性低血圧に注意する。

6. 高脂血症

高脂血症と高血圧は糖尿病、肥満、喫煙などとともに動脈硬化発症の大きな危険因子であり、両者の合併により動脈硬化のリスクは相乗的に大きくなるので、両者の十分なコントロールが必要である。

老年者においては、加齢自体が動脈硬化の大きな危険因子であり、加齢とともに高脂血症の動脈硬化に対する関与が小さくなると考えられていたが、各種調査により高脂血症が老年者でも虚血性心疾患の発症を相乗的に増加させることが示されている¹¹⁷⁾。

低HDLコレステロール血症も老年者の動脈硬化の危険因子として重要である¹¹⁸⁾。一方、高トリグリセリド血症が単独で動脈硬化の危険因子になるか否かについては結論が出ていない。現時点では、老年者における高トリグリセリド血症は高コレステロール血症、低HDLコレステロール血症、耐糖能異常、肥満などの因子が存在するときに危険因子となると考えればよい。

1. 診断

1997年に発表された高脂血症診療ガイドライン¹¹⁹⁾では血清総コレステロール値220mg/dl以上、血清トリグリセリド値150mg/dl以上、HDLコレステロール値40mg/dl未満を高脂血症の診断基準値としており、現在では老年者もこの基準値を用いるのが妥当である。高脂血症と診断した場合、原発性か、二次性か(糖尿病、甲状腺機能低下症、薬剤性など)の鑑別をする必要がある。

2. 治療

高脂血症を合併した高血圧の治療においては、脂質代謝を改善するか、影響を与えないCa拮抗薬、ACE阻害薬、 α 遮断薬を第一選択薬とする。 β 遮断薬を使用する場合には、可能な限り内因性交感神経刺激作用(ISA)のあるものを選択する。 α 遮断薬を使用するときには起立性低血圧に注意する。降圧目標は一般の老年者高血圧に準じ140/90mmHg未満とする。高脂血症が食事療法、運動療法などの一般療法で十分に改善しない場合、抗高脂血症薬の併用を考慮する。高齢者で特に禁忌となる薬剤はないが、コレステラミンでは便秘、プロブコールではHDLコレステロールの低下、HMG-CoA還元酵

素阻害薬ではCPKの上昇、横紋筋融解、ニコチン酸誘導体では顔面紅潮に注意する。薬剤の使用に際して、老年者では臓器の機能低下が潜在していることを考慮し、投与は少量(成年者の1/2~1/3)から開始する。老年者では薬物に対する反応の個人差が大きいので、個々の症例に応じて時間をかけて適切な量を決定する。

7. 閉塞性動脈硬化症(ASO)

ASOの最も特徴的な間欠性跛行は、歩行に伴い病側あるいは両側の下肢にだるさや痛みが出現し、さらに歩行を継続すると下腿筋の痛性攣縮をきたして歩行不能となる症状である。ASOを合併した高血圧患者に対しては、降圧薬療法により血行をさらに悪化させることなく、改善が得れるような薬剤を使用すべきである。

1. 診断

ASOの頻度は加齢と共に増加するが、老年者では活動性の低下などにより典型的な間欠性跛行や虚血症状などは訴えないことが多い¹²⁰⁾。したがって、老年高血圧患者の初診時にはASOの合併も疑って上肢や下肢、特に股動脈、膝窩動脈、足背動脈、などを触知してみることが大切である。疑わしい場合にはドプラー血流計を用いて各区域の血流を測定する¹²⁰⁾。経過観察中の評価も、自覚症状の変化や患肢の触診と共に灌流圧をこれらの非観血的な方法により評価する。ASOの病期はFontaine分類が通常用いられるが、I期は無症状から軽度の冷感・しびれ感を認める時期であり、間欠性跛行を認めるのはII期である。休まずに歩くことの出来る距離が30メートル以下になると、III期に移行する。この時期になると慢性虚血症状が現れ、安静時疼痛が出現するなど患者の苦痛は極めて大きくなり、外科的治療が必要になる。

2. 治療

ASOそのものの治療は、重症間欠性跛行例やFontaine分類III期以降の患者はPTAを含む外科的治療が主であり、薬物療法は補助的なものにすぎない。ASOを合併した高血圧患者の降圧療法は、側副血行路を含めた血流に悪影響を来さないものを選ばなければならない。一般に、利尿薬¹²⁰⁾や β 遮断薬¹²¹⁾を投与すると多くの場合障害血管やその側副血行路への血流低下をきたして虚血症状の増悪を認める。一方、ACE阻害薬では下肢血流は保持ないし増加し、運動耐容能の改善が期待できる^{120)~122)}。 α 遮断薬も血管拡張作用によりASO患者に効果が期待できるが¹²⁰⁾、これを裏付ける臨床成績は未だない。ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬は、血管拡張作用が強く、ASO患者において有用性が認められている¹²³⁾。一方、正常血圧のASO患者にニカルジピンを投与した成績では、症状の悪化が報告されており、障害血管から

の盗流がその原因と考えられている¹²²⁾。したがって、急激に血管拡張を来す短時間作動性の薬剤では注意が必要である。ベラパミルは運動能が改善すると報告されている¹²⁴⁾。β遮断薬も心臓選択性のものや血管拡張作用を有するものなどでは、末梢循環に悪影響を来さないと報告されているが¹²⁵⁾、ASO患者に使用する場合には慎重な投与が必要である¹²⁾。

降圧の程度は、降圧により患肢の灌流圧の低下を来さない程度とする。血管の狭窄の程度や側副血行路の発達の違いによりそれぞれの症例ごとに検討する必要があるが、一般的には降圧目標は合併症のない老年高血圧患者より少し高めめの150～160/90mmHg程度とする。治療開始後には上腕での血圧測定のみならず、患肢の血圧もドプラ血流計により測定すると共に、虚血症状が増悪していないかどうかにも自覚症状だけではなく、サーモグラフィなどで定期的にフォローする。

ASOの患者を診察する上において降圧薬の選択以上に重要な点は、合併症を見逃さないことである。高血圧以外の危険因子である高脂血症や糖尿病の存在に注意を払う。さらに、有症候性のASOは高血圧の臓器障害としてはWHO/ISHのIII期に分類され、高度な全身の動脈硬化の一部分症状であることが多く、とくに、頸動脈、大動脈、腎動脈、冠動脈、腸間膜動脈に注意する必要がある¹²⁰⁾。ASOの患者では腎血管性高血圧の頻度が高く¹²⁶⁾、この場合にはACE阻害薬の投与は慎重にする必要がある。虚血性心疾患の合併はASOの患者の予後に重大な影響を及ぼす¹²⁷⁾ことを熟知するとともに、これらの合併症の存在により降圧薬も適切に選択することが必要である。

8. 治療上注意すべき薬剤の相互作用

高齢者は高血圧のほかに疾患を持つことが多く、多医、多薬の状態となり、降圧薬との相互作用を生じる機会が多い。また、加齢による全身臓器の機能低下、特に腎機能低下による薬物の蓄積の結果、副作用の発現、相互作用の増強、諸臓器のさらなる機能低下を来しやすくなる。他医からの投薬内容の確認、併用に際しての相互作用の可能性の考慮とともに併用後の注意深い観察が必要である。相互作用の例を以下に述べる(表8)。なお、中枢性交感神経抑制薬や末梢性神経遮断薬は老年者高血圧では用いる機会が少ないので省略する。

1. 降圧薬同士の不都合な相互作用¹²⁸⁾

β遮断薬とジルチアゼムの併用は著明な徐脈、房室伝導障害や心不全を生じる可能性がある。ACE阻害薬またはアンジオテンシンII受容体拮抗薬とカリウム保持

性利尿薬の併用で高カリウム血症を生じる可能性がある。腎機能障害例では禁忌である。利尿薬によりレニン・アンジオテンシン系が亢進した状態でのACE阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬の追加は過度の降圧を来す。α遮断薬と利尿薬やβ遮断薬との併用は起立性低血圧を生じやすい。

2. 非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)¹²⁹⁾

NSAIDはプロスタグランジンの生成を抑え、ACE阻害薬、利尿薬、β遮断薬、α遮断薬の降圧効果を減弱する。トリアムテレンとの併用では腎不全の報告¹³⁰⁾がある。また、腎血流量が減少した状態ではACE阻害薬との併用で腎機能低下、高カリウム血症を起こす危険性がある。NSAIDのなかでもインドメタシン、ピロキシカムなどが作用が強く、スリダクやアスピリンの作用は弱い。Ca拮抗薬はNSAIDの影響を受けにくい。

3. ジギタリス製剤

ジルチアゼムによるジゴキシンの血中濃度の上昇は軽度¹³¹⁾であるが、老年者では注意が必要である。重症心不全例でカプトプリルによりジゴキシンの血中濃度の上昇の報告¹³²⁾がある。心不全のほか腎動脈狭窄や体液量減少などACE阻害薬で腎機能障害を生じやすい病態では併用に注意する。このほか、カリウム喪失性利尿薬によるジギタリス中毒の危険性や、β遮断薬やジルチアゼムとの併用により高度の徐脈の可能性がある。

4. 硝酸薬

硝酸薬は血管拡張作用を有し各種降圧薬に相加的に働く可能性がある。冠動脈疾患発症のJ型現象も報告¹³³⁾されており、降圧薬の調整が必要な場合もある。また、硝酸薬用時の過剰降圧、起立性低血圧の危険性を患者に告げておくべきである。

5. 抗不整脈薬

β遮断薬やジルチアゼムとの併用時には高度の徐脈、不整脈、心機能抑制の出現の可能性を考慮すべきである。カリウム喪失性利尿薬併用時は低カリウム血症、低マグネシウム血症による不整脈作用増強の危険性がある。

6. H₂ブロッカー

シメチジンは肝におけるチトクロームp-450酵素を阻害し、Ca拮抗薬、肝で代謝を受けるβ遮断薬(プロプラノロール、メトプロロール、ラベタロール)の血中濃度を上げる¹³⁴⁾¹³⁵⁾。ラニチジンは酵素との親和性は弱い。用量依存性である。

7. 制酸薬

制酸薬はACE阻害薬やβ遮断薬の消化管からの吸収を低下させる¹²⁾¹³⁶⁾。

8. 高脂血症治療薬

表 8 降圧薬と非降圧薬との相互作用の例

	降圧効果が増強する場合	降圧効果が減弱する場合	他の薬物に対する影響, 相互作用の結果
Ca拮抗薬	シメチジン, ラニチジン マクロライド系抗菌薬, アゾール系 抗真菌薬: フエロジピン, ニフェジピン グレープフルーツジュース: ジビドロピリジン系Ca拮抗薬	リファンピシン フェノバルビタール: ベラパミル, フェロジピン	ジゴキシン, カルバマゼピン, ミダゾラム: ベラパミル, ジルチアゼムにより血中濃度上昇 キニジン, テオフィリン: ベラパミルにより血中濃度上昇 アミオダロン: ジルチアゼム, ニフェジピンにより洞停止, 房室ブロック, 心停止の報告 シクロスポリン: ジルチアゼム, ニカルジピン, ベラパミルにより血中濃度上昇 リチウム: ジルチアゼム, ベラパミルにより精神異常や中毒症状の報告 カリウム製剤: 高K血症 非ステロイド性抗炎症薬: 腎機能低下, 高K血症 ジゴキシン: 重症心不全例で血中濃度上昇 アロプリノール: カプトプリルで血清病様症状やStevens-Johnson症候群の報告 血糖降下薬: 低血糖の報告 リチウム: 血中濃度の上昇 血糖降下薬: 低血糖症状の隠蔽, 低血糖の遷延 ジゴキシン: プロプラノロールで著明な徐脈の報告 抗不整脈薬: 伝導障害, 不整脈, 心機能低下の可能性 感冒・鼻炎用薬(フェニルプロパノールアミンなど交感神経刺激薬を含むもの): 血圧上昇
ACE阻害薬	利尿薬(循環血液量減少)で過度の降圧 クロルプロマジン	非ステロイド性抗炎症薬 制酸薬	
β 遮断薬	シメチジン: 肝代謝性 β 遮断薬 キニジン: 肝代謝性 β 遮断薬	非ステロイド性抗炎症薬 リファンピシン, フェノバルビタール, 喫煙: 肝代謝性 β 遮断薬 制酸薬	
利尿薬		非ステロイド性抗炎症薬 ステロイド コレステラミン: サイアザイド系利尿薬	ジゴキシン: 低K血症によるジキタリス中毒 テルフェナジン, アステミゾール: 低K血症が誘因となる QT延長, 心室性不整脈 経口血糖降下薬: K喪失性利尿薬で必要量増加の報告 アミノグルコシド: ループ利尿薬で腎, 聴神経への毒性の増強 非ステロイド性抗炎症薬: トリアムテレンで腎不全の報告 アマンタジン: 血中濃度の上昇の報告 リチウム: 血中濃度の上昇
α_1 遮断薬		非ステロイド性抗炎症薬	

表中の例以外にも相互作用がありうることに注意, 中枢性交感神経抑制薬, 末梢性神経遮断薬については割愛した.

陰イオン交換樹脂であるコレステラミンはサイアザイド系利尿薬の消化管からの吸収を阻害する¹³⁷⁾。コレステラミン投与1時間前または投与4時間後に利尿薬を服用させる。

9. 高尿酸血症治療薬

心不全、慢性腎不全を合併した老年者でアロプリノールとカプトプリルの併用で過敏症状（発熱、関節痛、多形性紅斑など）を呈し死亡した例が報告されている¹³⁸⁾。

10. 血糖降下薬

ACE 阻害薬との併用で低血糖発作の報告¹³⁹⁾がある。β遮断薬は低血糖時の症状の隠蔽、低血糖の遷延をきたす恐れがある。カリウム喪失性利尿薬は経口血糖降下薬の必要量を増加させる可能性がある。

11. カリウム製剤

カリウム保持性利尿薬や ACE 阻害薬またはアンジオテンシン II 受容体拮抗薬との併用は高カリウム血症を起こす危険性がある。腎機能障害例では禁忌である。

12. 感冒用薬

β遮断薬服用中にフェニルプロパノールアミンや他の交感神経刺激薬を含む感冒・鼻炎用薬（多くの一般用医薬品、ダン・リッチ®）を服用するとα刺激作用が前面に出て血圧上昇の恐れがある¹²⁾。

13. 抗アレルギー薬

テルフェナジン、アステミゾールは低カリウム血症、低マグネシウム血症でQT延長、心室性不整脈を起こすことがあり¹⁴⁰⁾、利尿薬投与中は禁忌である¹⁴¹⁾。

14. テオフィリン

ジルチアゼムで本薬の血中濃度が上がる¹³⁴⁾。

15. 抗菌薬、抗真菌薬

リファンピシンはp-450酵素を誘導しCa拮抗薬、肝代謝性β遮断薬の降圧効果を弱める¹²⁾。エリスロマイシンやクラリスロマイシンなどのマクロライド系抗菌薬とイトラコナゾールなどのアゾール系抗真菌薬は酵素阻害によりフェロジピンやニフェジピンの血中濃度を上昇させることがある¹³⁴⁾¹⁴²⁾。アミノグリコシドとループ利尿薬との併用で腎毒性、聴神経障害が増強する¹⁴³⁾。

16. 中枢性作動薬

トリアゾラム¹⁴⁴⁾、ミダゾラム¹³⁴⁾はジルチアゼムにより血中濃度が上昇し鎮静作用が増強する。抗パーキンソン薬のアマンタジンはサイアザイド系利尿薬により作用が増強される¹⁴⁵⁾。カルバマゼピンはジルチアゼムで血中濃度が上昇し神経毒性が出やすくなる。抗躁薬のリチウムの血中濃度はACE阻害薬、利尿薬で上昇する。フェノバルビタールはフェロジピンの血中濃度を低下させる。

17. シクロスポリン

ジルチアゼム、ニカルジピンは本薬の血中濃度を上昇させる¹³⁴⁾。しかし、フェロジピンやニフェジピンにはこの作用はない。エナラプリルとの併用で急性腎不全の報告¹⁴⁶⁾がある。

18. グレープフルーツジュース

グレープフルーツの苦味の成分はフェロジピン、ニフェジピン、ニトレンジピンなどのCa拮抗薬の代謝を抑え、降圧効果を強める¹⁴⁷⁾。

19. シルデナフィル（バイアグラ®）

虚血性心疾患を伴う患者、特に硝酸薬を服用している患者では禁忌であり、多剤の降圧薬を服用中の患者では末梢血管拡張による急激な過度の降圧をきたすことがあるので注意が必要である¹⁴⁸⁾。NO基を有する降圧薬のニブラジロール（ハイパジール®）は併用禁忌である。

9. QOL への配慮

1. 老年者 QOL の特殊性

QOL（生活の質）の問題が、医療の様々な分野において重視されている。高血圧は他の疾患に比して自覚症状に乏しいため、その治療分野¹⁴⁹⁾では、QOLという言葉はより広義に解釈され、身体症状・心理的状況をはじめ、社会的活動などを遂行する活力と、それを通して得られる、生きがい、充実感、快適感などを指している¹⁵⁰⁾。老年者は、その置かれた社会的・心理的な状態と、高血圧のみならず、その特徴である多病性のゆえに、若・中年層とは異なるQOL上の問題を有している。降圧療法以前に存在する老年高血圧患者のQOLの評価上の問題点としては、①うつ傾向、②痴呆の合併、③他の合併症の影響などがあげられる。すなわち、①老年者の心理的特徴として、背景に様々な喪失感を有している。加齢にともなう身体的および精神的機能低下は避けることはできず、また大多数の老年者では、社会的、経済的基盤の喪失ないしは弱体化も影響が大きい。これらに伴い老年者では、うつ傾向が支配的となる。②QOL評価における知的機能、とくに痴呆の問題も、うつ傾向とならんで非常に重要である。知的機能の評価はQOLとは別個の方法を用いて評価することも必要である。③慢性の疾患に罹患している場合が多く、その影響を大きく受けることである。とくに日常生活動作(Activities of daily living: ADL)を大きく制限する疾患ではその傾向が強い。

2. 老年者の QOL の評価法

老年者QOLの評価法は、疾患自体の影響のみならず、この年齢層の抱える問題の評価も含めて行う必要がある。質問票としては、LevineとCroogのQOL評価の5

つの Dimension¹⁵¹⁾や老年者独自の問題をも取り入れて、一般症状、労働意欲、身体症状、睡眠尺度、情緒状況、性的機能、生活満足度、自己調節、活力などの項目にわたり、できるだけ短時間で回答しうるよう、短くかつ明快なものが開発されている¹⁵²⁾。また、より詳細な質問票も開発されており¹⁵³⁾、その中心部分である主観的・社会的指標に関する質問は、① 病気による不自由感、② 生活の満足感、③ 心理的安定感、④ 生活のハリ・活力、⑤ 生活の自立などの老年者の生活の特徴づける5つの因子の解析を目的としている。

3. QOLに配慮した降圧薬の選択

QOLを低下させる大きな要素は薬剤の自覚的あるいは検査値異常などの副作用であるが、それ以外にも各種降圧薬はそれぞれ特有のQOLへの影響を有している。老年高血圧患者のQOLに悪影響の少ない降圧薬としては、ACE阻害薬、持続性Ca拮抗薬、さらに少量の利尿薬、一部のβ遮断薬などが報告されている¹⁵¹⁾¹⁵³⁾。また、持続性Ca拮抗薬フェロジピンを用いた老年者を含むHOT研究では、降圧度の高いほどQOLが良好に保持されたと報告されている¹⁵⁴⁾。したがって、これらの降圧薬の中から個々の患者の合併症を考慮に入れた個別的な選択をおこない、老年高血圧患者のQOLを保持ないしは向上させる必要がある。

文 献

- 1) 厚生統計協会：生活習慣病対策。国民衛生の動向・厚生
の指標 1998; 45: 101—111.
- 2) 厚生統計協会：健康状態と受療状況。国民衛生の動向
・厚生指標 1998; 45: 81—88.
- 3) National High Blood Pressure Education Program
Working Group: National High Blood Pressure Educa-
tion Program Working Group Report on Hypertension
in the Elderly. Hypertension 1994; 23: 275—285.
- 4) Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH: Rela-
tion of pulse pressure and blood pressure reduction to
the incidence of myocardial infarction. Hypertension
1994; 23: 395—401.
- 5) SHEP Cooperative Research Group: Prevention of
stroke by antihypertensive drug treatment in older
persons with isolated systolic hypertension: final re-
sults of the Systolic Hypertension in the Elderly Pro-
gram (SHEP). JAMA 1991; 265: 3255—3264.
- 6) Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom
T, Wester PO: Morbidity and mortality in the Swedish
Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-
Hypertension). Lancet 1991; 338: 1281—1285.
- 7) MRC Working Party: Medical Research Council trial of
treatment of hypertension in older adults: principal re-
sults. Br Med J 1992; 304: 405—412.
- 8) Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Kong D, Page V, et al.:
Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). J
Hypertens 1996; 14: 1237—1245.
- 9) Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG,
Birkenhäger WH, et al.: Randomized double-blind com-
parison of placebo and active treatment for older pa-
tients with isolated systolic hypertension. Lancet 1997;
350: 757—764.
- 10) Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA, for the Sys-
tolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative
Group: Comparison of active treatment and placebo in
older Chinese patients with isolated systolic hyperten-
sion. J Hypertens 1998; 16: 1823—1829.
- 11) Messerli FH, Grossman E, Golgbourt U: Are β-blockers
efficacious as first-line therapy for hypertension in the
elderly? A systematic review. JAMA 1998; 279: 1903—
1907.
- 12) Joint National Committee on Prevention, Detection,
Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure:
The sixth report of the Joint National Committee on
Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood
Pressure (JNC VI). Arch Intern Med 1997; 157: 2413—
2446.
- 13) 荻原俊男, 日和田邦男, 松岡博昭, 松本正幸, 島本和
明, 大内尉義ほか：老年者の高血圧治療ガイドライン,
1995 (長寿科学総合研究班 試案). 日老医誌 1996;
33: 945—975.
- 14) 日和田邦男, 小原克彦, 荻原俊男, 松本正幸, 松岡博
昭, 瀧下修一ほか：老年者高血圧治療方針に関する検
討—第2報—老年者高血圧の治療ガイドラインに対す
る専門家アンケート調査から. 日老医誌 1997; 34:
631—638.
- 15) 厚生省公衆衛生局：昭和55年循環疾患基礎調査報告.
日本心臓財団, 1983.
- 16) O'Rourke M: Mechanical principles in arterial dis-
ease. Hypertension 1995; 26: 2—9.
- 17) 藤井 潤：老人の臨床検査の正常値. 1. 血圧. 日老医
誌 1994; 31: 262—269.
- 18) 蓮尾 裕：老年者高血圧と疫学—久山町研究から. 老
年者高血圧の病態と治療 (蔵本 築編), ライフサイエ
ンス, 東京, 1990, p152—162.
- 19) Drayer JIM, Weber MA, Deyoung JL, Wyle FA: Circa-
dian blood pressure patterns in ambulatory hyperten-
sive patients: effects of age. Am J Med 1982; 73: 493—
499.
- 20) Imai Y, Abe K, Sasaki S, Minami N, Nihei M, Munakata
M, et al: Altered circadian blood pressure rhythm in
patients with Cushing's syndrome. Hypertension 1988;
12: 11—19.
- 21) Mann S, Altman DG, Raftery EB, Bannister R: Circa-
dian variation of blood pressure in autonomic failure.

- Circulation 1983; 68: 477—483.
- 22) Imai Y, Nagai K, Sakuma M, Sakuma H, Nakatsuka H, Satoh H, et al.: Ambulatory blood pressure of adults in Ohasama, Japan. Hypertension 1993; 22: 900—912.
- 23) O'Brien E, Murphy J, Tyndall A, Atkins N, Mee F, McCarthy G, et al.: Twenty-four hour ambulatory blood pressure in men and women aged 17 to 80 years: The Allied Irish Bank Study. J Hypertens 1991; 9: 355—360.
- 24) Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancina G: Relationship of 24 hour blood pressure mean and variability to severity of target organ damage in hypertension. J Hypertens 1987; 5: 93—98.
- 25) Perloff D, Sokolow M, Cowan W: The prognostic value of ambulatory blood pressure. JAMA 1983; 249: 2792—2798.
- 26) Shimada K, Kawamamoto A, Matsubayashi K, Ozawa T: Silent cerebrovascular disease in the elderly. Correlation with ambulatory pressure. Hypertension 1990; 16: 692—699.
- 27) Kobrin I, Oigman W, Kumar A, Ventura HO, Masserli FH, Frolich ED, et al.: Diurnal blood pressure pattern in elderly patients with essential hypertension. J Am Geriatr Soc 1984; 32: 896—899.
- 28) Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga M, Kimura S, Ozawa T: Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. J Hypertens 1992; 10: 875—878.
- 29) Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al.: Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. Hypertension 1994; 24: 793—801.
- 30) Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K: Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. Hypertension 1996; 27: 130—135.
- 31) 鈴木康子, 桑島 巖, 三谷健一, 宮尾益理子, 宇野彩子, 松下 哲ほか: 早朝高血圧における血圧変動と活動度. 日老医誌 1993; 30: 841—848.
- 32) Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH: How common is white coat hypertension? JAMA 1988; 259: 225—228.
- 33) Rudy MC, Bialy GB, Malka ES, Lacy CR, Kostis JB: The relationship of plasma renin activity to clinic and ambulatory blood pressure in elderly people with isolated systolic hypertension. J Hypertens 1988; 6 (Suppl 4): S 412—415.
- 34) Kuwajima I, Suzuki Y, Fujisawa A, Kuramoto K: Is white coat hypertension innocent? Morphology and function of the heart in the elderly patients. Hypertension 1993; 22: 826—831.
- 35) Nesselroad JM, Flacco VA, Phillips DM, Kruse J: Accuracy of automated finger blood pressure devices. Fam Med 1996; 28: 189—192.
- 36) Imai Y, Satoh H, Nagai K, Sakuma M, Sakuma H, Minami N, et al.: Characteristics of a community-based distribution of home blood pressure in Ohasama in northern Japan. J Hypertens 1993; 11: 1441—1449.
- 37) 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. J Hypertens 1999; 17: 151—183.
- 38) 萩原俊男, 森本茂人, 中橋 毅, 島本和明, 松本正幸, 大内尉義ほか: 本邦における老年者高血圧に対する治療方針に関する検討. 日老医誌 1994; 31: 396—403.
- 39) Messerli FH: Osler's maneuver, pseudohypertension, and true hypertension in the elderly. Am J Med 1986; 80: 906—910.
- 40) Kuwajima I, Hoh E, Suzuki Y, Matsushita S, Kuramoto K: Pseudohypertension in the elderly. J Hypertens 1990; 8: 429—432.
- 41) Shimada K, Ogura H, Kawamoto A, Matsubayashi K, Ishida H, Ozawa T: Noninvasive ambulatory blood pressure monitoring during clinic visit in elderly hypertensive patients. Clin Exp Hypertens 1990; 12: 151—170.
- 42) 尾前照雄: 高血圧の病態と予後. 日内会誌 1985; 74: 401—415.
- 43) Kaplan NM: Renal vascular hypertension. In: Clinical Hypertension (7th Edition), Williams and Wilkins, Baltimore, 1998, p303—306.
- 44) 1993 Guidelines for the management of mild hypertension: Memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension meeting. Guidelines Sub-Committee. J Hypertens 1993; 11: 905—918.
- 45) 厚生省保健医療局編: 第4次循環器疾患基礎調査(平成2年)報告. 1993.
- 46) Kuramoto K, Matsushita S: The treatment of mild hypertension in the elderly: a prospective study using multiple regression analysis. Jpn Circ J 1985; 49: 1144—1150.
- 47) Amery A, Birkenhager W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, et al.: Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. Lancet 1985; 1: 1349—1354.
- 48) Coope J, Warrender TS: Randomized trial of treatment of hypertension in the elderly patients in primary care. Br Med J 1986; 293: 1145—1151.
- 49) Insua JT, Sacks HG, Lau TS, Lau J, Reitman D, Pagano D, et al.: Drug treatment of hypertension in the elderly: a meta-analysis. Ann Intern Med 1994; 121: 355—

- 362.
- 50) Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 1993; 153: 154—183.
- 51) Sever P, Beevers G, Bulpitt C, Lever A, Ramsay L, Reid J, et al.: Management guidelines in essential hypertension: report of the second working party of the British Hypertension Society. *Br Med J* 1993; 306: 983—987.
- 52) Jackson R, Barham P, Bills J, Birch T, McLennan L, MacMahon S, et al.: Management of raised blood pressure in New Zealand: a discussion document. *Br Med J* 1993; 307: 107—110.
- 53) Ogilvie RI, Burgess ED, Cusson JR, Feldman RD, Leiter LA, Myers MG, et al.: Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 3. Pharmacologic treatment of essential hypertension. *Can Med Assoc J* 1993; 149: 575—584.
- 54) Applegate WB: Hypertension in elderly patients. *Ann Intern Med* 1989; 110: 901—915.
- 55) Cruickshank JM, Thorp JM, Zacharias FJ: Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. *Lancet* 1987; 1: 581—583.
- 56) Mattila K, Haavisto M, Rajala S, Heikinheimo R: Blood pressure and five year survival in the very old. *Br Med J Clin Res Ed* 1988; 296: 887—889.
- 57) Heikinheimo RJ, Haavisto MV, Kaarela RH, Kanto AJ, Koevunen MJ, Rajala SA: Blood pressure in the very old. *J Hypertens* 1990; 8: 361—367.
- 58) Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, et al.: Subgroup and per-protocol analysis of the randomized European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1681—1691.
- 59) Hakala SM, Tilvis RS, Strandberg TE: Blood pressure and mortality in an older population. A5-year follow-up of the Helsinki Ageing Study. *Eur Heart J* 1997; 18: 1019—1023.
- 60) Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al.: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827—838.
- 61) Fletcher AE, Beevers DG, Bulpitt CJ, Butler A, Coles EC, Hunt P, et al.: The relationship between a low treated blood pressure and IHD mortality: a report from the DHSS Hypertension Care Computing Project (DHCCP). *J Hum Hypertens* 1988; 2: 11—15.
- 62) Staessen J, Bulpitt C, Clement D, De-Leeuw P, Fagara R, Fletcher A, 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. *Br Med J* 1989; 298: 1552—1556.
- 63) Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K, Omae T: The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke* 1993; 24: 1844—1849.
- 64) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al.: 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.
- 65) Wittenberg C, Zabudowski JR, Rosenfeld JB: Overdiagnosis of hypertension in the elderly. *J Hum Hypertens* 1992; 6: 349—351.
- 66) Tsujimoto G, Hashimoto K, Hoffman BB: Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles of drug therapy in old age. Part 1. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989; 27: 13—26.
- 67) Intersalt: An international study of electrolyte excretion and blood pressure. Result for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *Br Med J* 1988; 297: 319—328.
- 68) Kawasaki T, Delea CS, Bartter FC, Smith H: The effect of high-sodium and low-sodium intakes on blood pressure and related variables in human subjects with idiopathic hypertension. *Am J Med* 1978; 64: 193—198.
- 69) Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH Jr, Kostis JB, et al.: Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons. A randomised controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). *JAMA* 1998; 279: 839—846.
- 70) Khaw KT, Barrett Connor E: Dietary potassium and stroke associated mortality-A 12 year prospective population study. *N Engl J Med* 1987; 316: 235—240.
- 71) McCarron DA, Morris CD, Henry HJ, Stanton JL: Blood pressure and nutrient intake in the United States. *Science* 1984; 224: 1392—1398.
- 72) Joffres MR, Reed DM, Yano K: Relationship of magnesium intake and other dietary factors to blood pressure: the Honolulu heart study. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 469—475.
- 73) Kawano Y, Matsuoka H, Takishita S, Omae T: Effects of magnesium supplementation in hypertensive patients: assessment by office, home, and ambulatory blood pressures. *Hypertension* 1998; 32: 260—2605.
- 74) Blair SN, Kohl HW 3d, Paffenbarger RS Jr, Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW: Physical fitness and all cause mortality. A prospective study of healthy men and

- women. *JAMA* 1989; 262: 2395—2401.
- 75) 野村岳而: 高血圧の運動療法. 診断と治療 1985; 73: 212—218.
- 76) World Hypertension League: Physical exercise in the management of hypertension: a consensus statement by the World Hypertension League. *J Hypertens* 1991; 9: 283—287.
- 77) Vertes V: Weight reduction for control of systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 60: 48G—54G.
- 78) 蔵本 築: 老年者高血圧長期治療試験 (NICS-EH) 最終成績. 第21回日本高血圧学会総会—プログラム・抄録集—, p28, 1998.
- 79) Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, et al.: Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347—1351.
- 80) Giatras I, Lau J, Levey AS: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Intern Med* 1997; 127: 337—345.
- 81) Moser M: Why are physicians not prescribing diuretics more frequently in the management of hypertension? *JAMA* 1998; 279: 1813—1816.
- 82) 藤島正敏: 脳血管障害の血圧管理. 日内会誌 1991; 80: 553—558.
- 83) Nakane H, Ibayashi S, Fujii K, Irie K, Sadoshima S, Fujishima M: Cerebral blood flow and metabolism in hypertensive patients with cerebral infarction. *Angiology* 1995; 46: 801—810.
- 84) Paulson OB, Lassen NA, Skinhoj E: Regional cerebral blood flow in apoplexy without arterial occlusion. *Neurology* 1970; 20: 125—138.
- 85) Adams HP Jr, Brott TG, Crowell RM, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J, et al.: Guidelines for the management of patients with acute stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American Heart Association. *Stroke* 1994; 25: 1901—1914.
- 86) Harris RJ, Branston NM, Symon L, Bayhan M, Watson A: The effects of calcium antagonist, nimodipine upon physiological responses of the cerebral vasculature and its possible influence upon focal cerebral ischemia. *Stroke* 1982; 13: 759—766.
- 87) Cai H, Yao H, Ibayashi S, Takaba H, Fujishima M: Amlodipine, Ca²⁺ channel antagonist, modifies cerebral blood flow autoregulation in hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 1996; 313: 103—106.
- 88) Sadoshima S, Nagao T, Ibayashi S, Fujishima M: Inhibition of angiotensin-converting enzyme modulates the autoregulation of regional cerebral blood flow in hypertensive rats. *Hypertension* 1994; 23: 781—785.
- 89) Madsen PL, Vorstrup S, Schmidt JF, Paulson OB: Effect of acute and prolonged treatment with propranolol on cerebral blood flow and cerebral oxygen metabolism in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39: 295—297.
- 90) Kuriyama Y, Nakamura M, Kyougoku I, Sawada T: Effects of carvedilol on cerebral blood flow and its autoregulation in previous stroke patients with hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 39 (suppl. 2): S120—S121.
- 91) Kannel WB: Role of blood pressure in cardiovascular morbidity and mortality. *Prog Cardiovasc Dis* 1974; 17: 5—24.
- 92) Brush JE, Cannon RO, Schenke WH, Bonow RO, Leon MB, Maron BJ, et al.: Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1988; 319: 1302—1307.
- 93) Houghton JL, Frank MJ, Carr AA, Von Dohien TW, Prisent LM: Relations among impaired coronary flow reserve, left ventricular hypertrophy and thallium perfusion defects in hypertensive patients without obstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 43—51.
- 94) Schwartzkopff B, Motz W, Frenzel H, Vogt M, Knauer S, Strauer BE: Structural and functional alteration of the intramyocardial coronary arteries in patients with arterial hypertension. *Circulation* 1993; 88: 993—1003.
- 95) Greenberg B, Quinones MA, Koilpillai C, Limacher M, Shindler D, Benedict C, et al.: Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction: results of the SOLVD echocardiography substudy. *Circulation* 1995; 91: 2573—2581.
- 96) Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV: Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 1326—1331.
- 97) Cruickshank JM, Pennert K, Sorman AE, Thorp JM, Zacharias FM, Zacharias FJ: Low mortality from all causes, including myocardial infarction in well-controlled-hypertensives treated with a beta-blocker plus other antihypertensives. *J Hypertens* 1987; 5: 489—498.
- 98) 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.
- 99) MRC Working Group: Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adult: principal results. *Br Med J* 1992; 325: 293—302.
- 100) Pearson AC, Gudipati CV, Labovitz AJ: Effect of aging on left ventricular structure and function. *Am Heart J*

- 1991; 121: 871—875.
- 101) Tsuchiya H, Matsumoto M, Goriya Y: Effect of ageing on the relationship between early diastolic left ventricular function and mitral valve motion. *Can J Cardiol* 1993; 9: 47—52.
 - 102) Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al.: The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349—1355.
 - 103) Iimura O: Insulin resistance and hypertension in Japanese. *Hypertens Res* 1996; 19 (Suppl I): S1—S8.
 - 104) 羽倉稜子: 糖尿病の成因に関する研究—特に老年者における糖代謝障害について. *東京女子医科大学雑誌* 1969; 39: 90—99.
 - 105) 清原 裕, 藤島正敏: 久山町における長期追跡調査. *日本臨床* 1992; 50 (増刊高血圧); 204—209.
 - 106) DeFronzo RA, Ferrannini E: Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173—194.
 - 107) Tuck ML, Corry DB: Hypertension and its management in diabetes mellitus. In: *The Kidney in Diabetes Mellitus*, Brenner BM and Stein JH (eds), Churchill Livingstone, New York, 1989, p115.
 - 108) Tuck ML: Management of hypertension in the patient with diabetes mellitus. Focus on the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Hypertens* 1998; 1: 384S—388S.
 - 109) 井藤英喜: 糖尿病. 最新内科学大系—老年の診療79巻 (荻原俊男 編), 中山書店, 東京, 1995, p204—209.
 - 110) Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, et al.: Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809—817.
 - 111) Berne C, Pollare T, Lithell H: Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. *Diabetes Care* 1991; 14 (Suppl 4): 39—47.
 - 112) 日本透析療法学会統計調査委員会: わが国の慢性透析療法の現況 (1996年12月31日現在). *透析会誌* 1998; 31: 1—24.
 - 113) Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, et al.: Blood Pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334: 13—18.
 - 114) Davies DF and Shock NW: Age changes in glomerular filtration rate: effective renal plasma flow and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest* 1950; 29: 496—507.
 - 115) Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW: Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. *Kidney Int* 1984; 26: 861—868.
 - 116) Kasiske BL, Kalil RS, Ma JZ, Liao M, Keane WF: Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. *Ann Intern Med* 1993; 118: 129—138.
 - 117) 蔵本 築, 上田清悟, 松下 哲, 鈴木康子, 松本佳久, 飯島 徹ほか: 老年者におけるコレステロールと動脈硬化および脳・心合併症. *日老医誌* 1991; 28: 188—193.
 - 118) Corti MC: HDL cholesterol predicts coronary heart disease mortality in older persons. *JAMA* 1995; 274: 539—544.
 - 119) 日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドライン検討委員会: 高脂血症診療ガイドライン. *動脈硬化* 1997; 25: 1—34.
 - 120) Lyon RT, Rivers SP, Veith FJ: Peripheral vascular disease in the elderly. In: *Cardiovascular disease in the elderly patients*, Tresch DD and Aronow WS (eds), Marcel Dekker, New York, 1994, p603—623.
 - 121) Roberts DH, Tsao Y, McLoughlin GA, Breckenridge A: Placebo-controlled comparison of captopril, atenolol, labetalol, and pindolol in hypertension complicated by intermittent claudication. *Lancet* 1987; ii: 650—653.
 - 122) Bernardi D, Bartoli P, Ferreri A, Geri AB, Ieri A: Assessment of captopril and nicardipine effects on chronic occlusive arterial disease of the lower extremity using Doppler ultrasound. *Angiology* 1988; 39: 942—952.
 - 123) Lewis P, Psaila JV, Davies WT, Morgan RH, Woodcock JP: Nifedipine in patients with peripheral vascular disease. *Eur J Vasc Surg* 1989; 3: 159—164.
 - 124) Bagger JP, Helligsoe P, Randsbaek F, Kimose HH, Jensen BS: Effect of verapamil in intermittent claudication. A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study after individual dose-response assessment. *Circulation* 1997; 95: 411—414.
 - 125) Hiatt WR, Stoll S, Nies AS: Effect of β -adrenergic blockers on the peripheral circulation in patients with peripheral vascular disease. *Circulation* 1985; 72: 1266—1231.
 - 126) Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Laybourn C, Christoffersen JK, Norgaard H, et al.: Prevalence of renal artery stenosis in patients with peripheral vascular disease and hypertension. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 83—85.
 - 127) Hertzner NR: The natural history of peripheral vascular disease. Implication for its management. *Circulation* 1991; 83 (Suppl 2): I12—I19.
 - 128) 瀧下修一: 薬物相互作用と降圧薬療法. *最新医学* 1996; 51: 721—731.
 - 129) Johnson AG, Seidemann P, Day RO: NSAID-related adverse drug interactions with clinical relevance. *Int J Clin Pharmacol Therap* 1994; 32: 509—532.
 - 130) Weinberg MS, Quigg RJ, Salant DJ, Bernard DB: Anuric renal failure precipitated by indomethacin and

- triamterene. *Nephron* 1985; 40: 216—218.
- 131) Jones WN, Kern KB, Rindone JP, Mayersohn M, Bliss M, Goldman S: Digoxin-diltiazem interaction: a pharmacokinetic evaluation. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31: 351—353.
- 132) Cleland JG, Dargie HJ, Pettigrew A, Gillen G, Robertson JJ: The effects of captopril on serum digoxin and urinary urea and digoxin clearances in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1986; 112: 130—135.
- 133) Farnett L, Mulrow CD, Linn WD, Lucey CR, Tuley MR: The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension: is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? *JAMA* 1991; 265: 489—495.
- 134) Rosenthal T, Ezra D: Calcium antagonists: drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* 1995; 13: 157—187.
- 135) Kirch W, Spahn H, Kohler H, Mutschler E: Accumulation and adverse effects of metoprolol and propranolol after concurrent administration of cimetidine. *Arch Toxicol* 1983; 6: 379—383.
- 136) Kirch W, Schafer-Korting M, Axthelm T, Kohler H, Mutschler E: Interaction of atenolol with furosemide and calcium and aluminum salts. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 429—435.
- 137) Hunninghake DB, King S, LaCroix K: The effect of cholestyramine and colestipol on the absorption of hydrochlorothiazide. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1982; 20: 151—154.
- 138) Pennell DJ, Nunan TO, O'Doherty MJ, Croft DN: Fatal Stevens-Johnson syndrome in a patient on captopril and allopurinol. *Lancet* 1984; i: 463.
- 139) Herings RM, de Boer A, Stricker BH, Leufkens HG, Porcius A: Hypoglycaemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Lancet* 1995; 345: 1195—1198.
- 140) Woosley RL, Chen Y, Freiman JP, Gillis RA: Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine. *JAMA* 1993; 269: 1532—1536.
- 141) 緊急安全性情報. No 96—6, 1997年2月
- 142) 厚生省薬務局: 医薬品副作用情報. 1997; No. 143: 12.
- 143) Prazma J, Browder JP, Fischer ND: Ethacrynic acid ototoxicity by kanamycin. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1974; 83: 111—118.
- 144) 石崎高志: 今日の治療指針1997年版, 医学書院, 東京, 1997, p1103.
- 145) Wilson TW, Rajput AH: Amantadine-diazide interaction. *Can Med Assoc J* 1983; 129: 974—975.
- 146) Murray BM, Venuto RC, Kohli R, Cunningham EE: Enalapril-associated acute renal failure in renal transplants: possible role of cyclosporine. *Am J Kid Dis* 1990; 16: 66—69.
- 147) Bailey DG, Spence JD, Munoz C, Arnold JM: Interaction of citrus juices with felodipine and nifedipine. *Lancet* 1991; 337: 268—269.
- 148) Cheitlin MD, Hutter AM Jr, Brindis RG, Ganz P, Kaul S, Russell RO Jr, et al.: Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. *Circulation* 1999; 99: 168—177.
- 149) Stewart AL, Greenfield S, Hays RD, Wells K, Rogers WH, Berry SD, et al.: Functional status and well-being of patients with chronic conditions. *JAMA* 1989; 262: 907—913.
- 150) Levine S, Croog SH: What constitutes quality of life? In: Assessment of quality of life in clinical trials of cardiovascular therapy, LeJacq Publishing, New York, 1986, p46—58.
- 151) 三上 洋, 荻原俊男: 高齢者高血圧の治療と QOL. *Ther Res* 1993; 14: 3332—3337.
- 152) 長嶋紀一, 内藤佳津雄: 高齢者循環器疾患患者の QOL 評価法の開発. *Ther Res* 1993; 14: 3313—3317.
- 153) Kitler ME: Elderly hypertensives and quality of life: some methodological considerations. *Eur Heart J* 1993; 14: 113—121.
- 154) Wiklund I, Halling K, Ryden-Bergsten T, Fletcher A: Does lowering the blood pressure improve the mood? Quality-of-life results from the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *Blood Pressure* 1997; 6: 357—364.