

特集

最近の高血圧治療のレビュー

浦 信行*, 吉田大輔*

はじめに

本邦の高血圧人口は3,900万人と推定されているが、男女いずれも60歳台では約6割が、70歳台では約7割が140/90mmHg以上の血圧値を呈する。高齢化社会を迎えた現在、高齢も心血管疾患のリスクファクターの一つであり、高齢者においても高血圧は最も重要な危険因子であることから、高齢者高血圧の管理はとりわけ重要である。ところで、日本透析医学会の2002年末の現況報告では透析療法の新規導入例の平均年齢が64.2歳で、全導入例の68.1%が60歳以上、40.3%が70歳以上の高齢者であることから、腎機能障害を有する高齢者の高血圧治療は極めて重要な課題の一つと考えられる。一方、糖尿病(DM)は年々増加して740万人となり、予備軍である境界型を併せると1,620万人にもなるといわれるが、高血圧と糖尿病はインスリン抵抗性を共通の遺伝的背景因子として相互に合併しやすく、この両者の合併は相加的・相乗的に動脈硬化を進展させる。本稿では高齢者高血圧の血圧管理基準、腎機能障害を有する高齢者高血圧の治療と、DM合併高血圧の薬物療法についてカルシウム(Ca)拮抗薬の有用性に焦点をあてて概説する。

高齢者高血圧

高齢者における高血圧の診断基準は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。ただし、JSHのガイドラインでは高齢者高血圧の管理基準が米国合同委員会第7次報告(JNC-7)や世界保健機関/国際高血圧学会(WHO/ISH)の基準とは異なって、60、70、80

の各年代に応じた治療対象血圧値、降圧目標値に巾をもたせ、高齢になるに従って高めの設定とした。その理由には、高齢者ではすでに臓器障害を有することが多く、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があげられる。降圧目標は老年者高血圧治療ガイドライン2002年版では一部改定され、60歳台では140/90mmHg未満、70歳台では150/90mmHg未満、80歳台では160/90mmHg未満となったが、いずれにしても年代別の降圧目標設定にはエビデンスに欠けるとの批判がある。しかし、最近はこの支持するエビデンスが集積されつつある。降圧薬治療対象血圧値については、当教室の疫学研究¹⁾の結果からは、**図1**に示す通り60歳以上の高齢者においては、軽症高血圧では正常血圧群と心血管死亡率に差がないが、収縮期血圧160mmHg以上の中等症より明らかに相対危険度が増大していた。同様の成績は久山町のコホート研究でも報告されており、少なくとも収縮期血圧160mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上であれば降圧薬治療の対象にすべきと考えられる。Portら²⁾はフラミンガム研究の

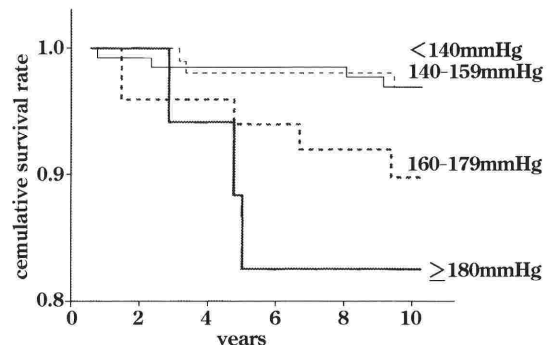


図1 高齢者(60歳以上)における心血管死をend-pointとした累積生存率—端野・牡督研究—(文献¹⁾より引用)

*札幌医科大学医学部第二内科

再解析を行った結果、心血管死亡リスクの血圧閾値を算出すると、それは加齢で上昇し、65~74歳では男子で160mmHg、女子で167mmHgであったと報告している。また、欧米の60~70歳以上を対象とした高齢者高血圧に対する幾つかの大規模治療介入試験^{3~6)}では収縮期血圧160mmHg以上を対象としており、降圧薬による治療効果が明らかにされている。

降圧目標については、降圧治療の有用性を示したこれ迄の大規模治療介入試験では治療後の血圧レベルが144~167/68~85mmHgであって、収縮期血圧は140mmHg未満に達していない。また、SHEP試験の降圧値と脳血管障害発症率との関連を検討したサブ解析⁷⁾の結果では、平均年齢71.6歳の患者において脳血管障害は150mmHg未満の群で危険率が最低となり、140mmHg未満の群では危険率低減効果は有意ではなかった。なお、SHEP試験では拡張期血圧55mmHg未満では心血管リスクが2倍となることも他のサブ解析⁸⁾で報告し、拡張期血圧の下げ過ぎにも注意を喚起している。本邦におけるCa拮抗薬とACE阻害薬の心事故発症率を高齢者で比較したPATE-Hypertension⁹⁾でも図2に示す様に収縮期血圧130mmHg未満の降圧では心事故の増加を報告している。また、収縮期血圧が130~150mmHgの範囲では心血管事故の頻度に差がないことも明らかとなっている。これらはいずれも厳密な年齢の層別化を行っているわけ

ではないが、高齢者の至適血圧値がより高値である可能性を支持する成績と考えられる。ただし、高齢者では個人差が大きく、歴年齢よりも生物学的年齢が重要であることから、認容可能で重要臓器の循環障害を来さなければ、いずれの年代でも収縮期血圧140mmHg未満、拡張期血圧90mmHg未満の降圧に予後改善の可能性が期待される。

高齢者における高血圧治療

高齢者は加齢により腎機能や肝機能が低下し、薬物代謝が低下しているため、初期投与量も通常の半量から、増量にも時間をかけて目標血圧達成には少なくとも2~3ヵ月以上かけて徐々に降圧をはかるなどの配慮が必要である。推奨降圧薬は高齢者の降圧により有効とされるCa拮抗薬と少量の利尿薬に加え、ACE阻害薬/ARBがあげられている。β-遮断薬はMRC試験⁵⁾では心血管疾患発症と全死亡でプラセボ群と差がなかった。また、Masserli¹⁰⁾らが高齢者16,164人を対象とした10の治療介入試験をメタアナリシスした結果では、利尿薬は脳血管障害の発症と死亡、冠動脈疾患発症、心血管疾患死いずれも対照群に比して有意に減少させているが、β-遮断薬は冠動脈疾患発症や心血管疾患死は有意でなかった。したがってβ-遮断薬は適切な第1選択薬とは考えられない。

腎機能障害を有する高齢者高血圧の治療

腎機能障害の原因が何にせよ、高血圧は腎機能障害の重要な促進因子であることから、降圧は極めて重要である。必ずしも高齢者のみを対象としてはいないが、加齢による腎機能障害の推移を検討した成績¹¹⁾では、血圧が140/90mmHg以上の例では、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例に比較して腎機能障害の進展が早いと報告されている。したがって、降圧目標は140/90mmHg未満が適切と考えられる。推奨される薬剤は高齢者の第一選択薬の利尿薬、Ca拮抗薬、ACE阻害薬、ARBであり、これは腎機能障害を有する若・中年者高血圧と同様である。すなわち、体液量貯留傾向がある場合は利尿薬を使用する。その際、サイアザイド系利尿薬は腎機能障害がある程度進行したものには無効であるだけでなく、

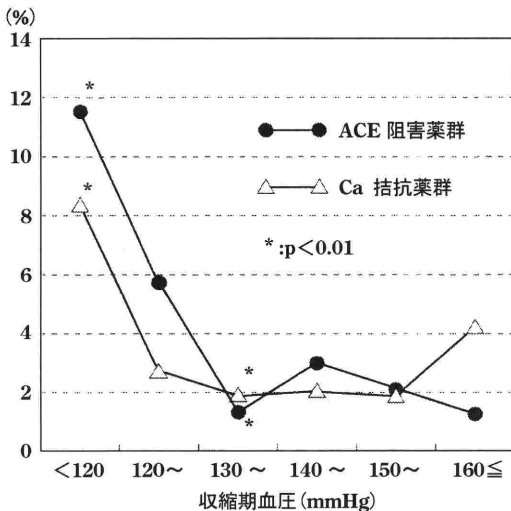


図2 治療後血圧値と心事故発症頻度との関連 (文献⁹⁾より引用)

むしろ腎機能を悪化させる可能性が有るため、ループ利尿薬を用いるが、高齢者は腎機能障害の程度の割には血清クレアチニン値が低値に留まるため、若・中年者では2mg/dl以上としているが、高齢者では1.5~2mg/dlと巾をもたせて幾らか低値の時期からのループ利尿薬への変更としている。同様のことはACE阻害薬やARB使用時にも考慮されるべきで、若・中年者ではクレアチニン3mg/dl以上では使用を避けるが、高齢者では2mg/dl以上では慎重投与とし、注意を促している。急激な降圧は、特に高齢者の場合はしばしば腎機能を一層悪化させることがあるので、いずれの薬剤も少量から開始し、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ことからとりわけ注意が必要で、頻回の電解質やクレアチニンのチェックが必要である。

DM 合併高血圧における Ca 拮抗薬の有用性

各種のエビデンスから、DM 合併高血圧の至適降圧目標値は、日本高血圧学会のガイドラインでは130/85mmHg未満としている。2002年に発表された米国糖尿病協会(ADA2002)や2003年に発表されたJNC-7などでは130/80mmHg未満と更に低値の設定とした。これには、当教室の疫学研究の成績が合致している。すなわち、各血圧階層別に比較すると耐糖能異常例の方が正常例に比較して心血管死の相対危険度が高く、血圧がより低値から心血管死亡の相対危険度が有意に増大し、130/80mmHgですでに有意に大であることが明ら

かであった。治療介入試験としては、HOT試験¹²⁾の結果、降圧療法によって心血管疾患発症率は血圧が低いほど低下し、139/83mmHgで最低となったが、1,501名のDM合併例ではこの傾向はより顕著で、拡張期血圧80mmHg未満を降圧目標値とした群の心血管疾患発症率は、85~90mmHgの群に比べて約50%と有意に低下していた。Ca拮抗薬は降圧作用が確実で強力であることから、このHOT試験はDM合併高血圧の厳密な血圧管理における長時間作用型ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬の有用性を報告したものである。また、Syst-Eur試験ではsub-analysis¹³⁾としてニトレンジピンの高齢者収縮期高血圧における心・血管事故のリスクをDMの有無で対比した。その結果は図3に示すように、ニトレンジピンはDMの有無に拘らずリスクを低減させるが、その効果はDM群で顕著であった。また、この結果と利尿薬を第一次薬としたSHEP試験¹⁴⁾の結果を比較すると、DM合併群ではCa拮抗薬のほうがより有効であるとの結果であった。また、Syst-Eur試験では、試験開始時に腎機能が正常であった場合、Ca拮抗薬は蛋白尿の発症リスクを34%減少するが、DM患者ではこのリスクが71%減少したと報告している¹⁵⁾。尚、同じアジア系である中国人を対象としたSyst-China試験¹⁶⁾でもsub-analysisでDMの有無でCa拮抗薬の有用性を対比しているが、心血管疾患死亡の抑制効果はDM群で明らかに大であると報告している。これらの報告は、Ca拮抗薬のDM患者の高血圧治療での高い有用性を支持するものである。

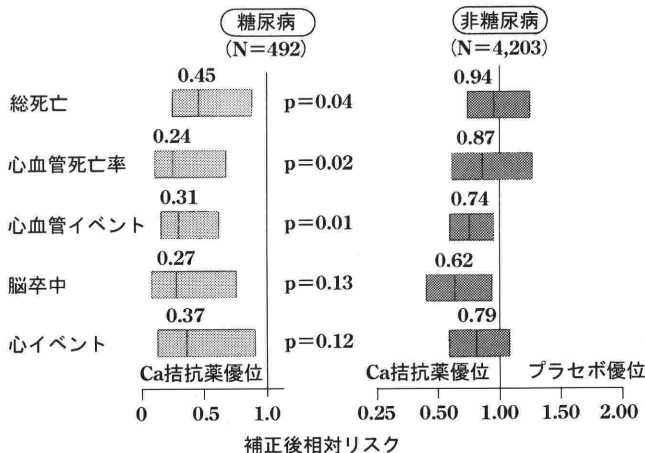


図3 Ca拮抗薬群の糖尿病合併患者、非合併患者各々における対偽薬の相対リスク(文献¹³⁾より引用)

ACE 阻害薬と Ca 拮抗薬の対比

前述の様に Ca 拮抗薬は DM 合併高血圧に関して有用性が証明されているが、腎臓や心臓の直接の臓器保護作用を有するとされるアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬との対比も注目され、いくつかの成績が報告されている。ABCD 試験¹⁷⁾では ACE 阻害薬のエナラプリル使用群と Ca 拮抗薬のニソルジピン使用群を比較しているが、5年間の致死のおよび非致死的心筋梗塞の発症がエナラプリル群の5例に対してニソルジピン群は25例と有意に多く、補正後相対リスクは7倍であったことから ACE 阻害薬の優位性を述べている。しかし、その後一次エンドポイントである腎機能に対する影響成績が発表されたが、それでは両者の差は認められなかった¹⁸⁾。FACET 試験¹⁹⁾でもフォジノプリルとアムロジピンの効果を対比し、アムロジピンはフォジノプリルよりも心血管障害の発症リスクが高いとの結果を報告している。しかし、両試験とも対象が500例に満たない中規模試験の検討であり、ACE 阻害薬の優位性を断定できるものではない。

つい最近発表された ALLHAT 試験²⁰⁾では、利尿薬が Ca 拮抗薬や ACE 阻害薬とリスク減少効果に差がなく、これは DM 合併例でも同様で、むしろ項目によっては利尿薬が有意と考えられる成績であったが、降圧度の差が大きく問題を残した。アムロジピンとリジノプリルの直接比較は行われていないが、DM の有無に拘らず、両者の明らかな差はないと思われる。本邦での成績では高血圧を伴う腎疾患患者を対象とした Antihypertensive Treatment of Renal Disease (ATRD) 試験²¹⁾がある。両群併せて426例の試験であり、規模は先に述べた ABCD 試験、FACET 試験と同程度であり、糖尿病性腎症も慢性糸球体腎炎も含むが、腎機能悪化や脳心血管合併症はいずれも両群で差がなかった。また、436例の中規模で、やはり本邦で行われた The Japan Multicenter Investigation of Antihypertensive Treatment for Nephropathy in Diabetics (J-MIND) 試験²²⁾ではニフェジピンとエナラプリルを対比しているが、2年間の検討で、1年半までは尿中アルブミン排泄量はエナラプリル群で有意に少ないが、2年後では差はなく、むしろニフェ

ジピン群で少なく、sub-group 解析では、正常アルブミン尿の例ではエナラプリル群で有意に少なかったが、微量アルブミン尿群では両者に全く差はなかったと報告している。また、微量アルブミン尿から顕性蛋白尿への進展率についても両群間で同等であったが、これは欧米における研究結果と比べると約1/2であり、両者いずれも腎症進展抑制効果があるものと解釈できる。したがって、レニン・アンジオテンシン (RA) 系抑制薬はもちろん DM 合併高血圧治療に有用であるが、Ca 拮抗薬も極めて有用であることは明らかと考えられる。

RA 系抑制薬と Ca 拮抗薬の併用

前述の様に、RA 系抑制薬と Ca 拮抗薬はいずれも糖尿病合併高血圧の薬物療法として有用であるが、両者の併用療法も注目を集めている。先に述べた FACET 試験は Ca 拮抗薬に対する ACE 阻害薬の優位性を報告しているが、図4の様に両者の併用は更に顕著に心血管系イベントを減少させ、両者の併用の有用性を報告した²³⁾。Fogari ら²⁴⁾はアムロジピンとフォジノプリルの尿中微量アルブミン尿への効果を対比した。その結果は図5の様に、フォジノプリル群は3ヵ月目から有意に減少したが、アムロジピン群でも18ヵ月目から有意に減少し、両者の併用でより顕著に減少することから、ACE 阻害薬と Ca 拮抗薬の併用は合理的な選択であるとした。実際に、ARB の腎保護作用を報告した、Reduction of Endpoints in NIDDM with Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) 試験²⁵⁾も、その80%に Ca 拮抗薬を併用して良好な成績を得ている。

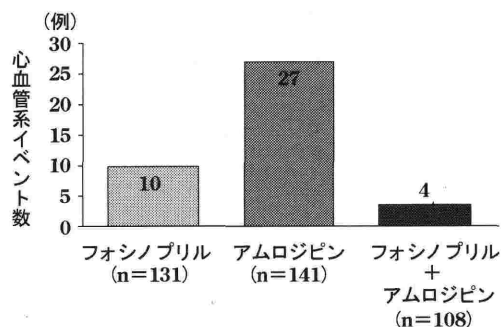


図4 FACET 試験 2 次エンドポイント→心血管系イベントへの影響—(文献²³⁾より引用)

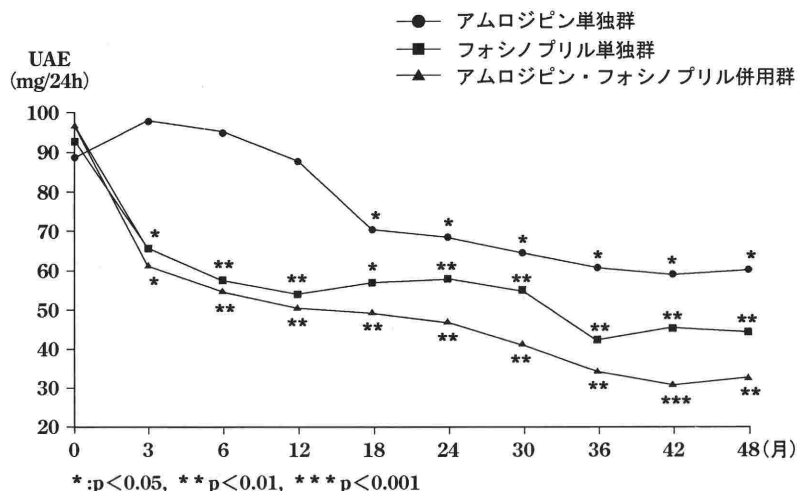


図5 アムロジピン単独群, フォジノプリル単独群, アムロジピン・フォジノプリル併用群の蛋白尿の推移 (文献²⁴⁾より引用)

おわりに

以上述べてきた様に, 高齢者高血圧の降圧療法のエビデンスに関しては, これを支持する成績が集積している段階と考えられる. 薬物療法に関しては, 高齢者の生理的な内臓機能の低下を念頭に, 降圧効果のみならず, 脳・心・腎などの重要臓器保護, ADL, QOL を考慮した薬剤選択が重要である. また腎機能障害合併例の降圧を考慮しても ACE 阻害薬, ARB, CCB, 利尿薬が第一選択薬として有用である. 一方, 糖尿病合併高血圧の薬物療法に関して Ca 拮抗薬は, ACE 阻害薬や ARB と並んで良い適応と考えられる. また, 糖尿病性腎症の治療に関しては ACE 阻害薬と ARB の併用が注目されているが, RA 系抑制薬と Ca 拮抗薬の併用も一つの選択肢となり得ると考えられる. 糖尿病合併高血圧は比較的治療抵抗性であるが, 至適降圧目標値はむしろ低値である. したがって, 確実に強力な降圧作用を有する Ca 拮抗薬は他剤との併用療法も含め, 極めて有用な薬剤と考えられる.

文献

- 1) 高木 寛ら: 高齢者高血圧における降圧療法の開始基準に関する検討—一端野・壮瞥町研究より—. 日老医誌 1999; 36: 747-8.
- 2) Port S, et al: Systolic blood pressure and mortality. Lancet 2000; 355: 175-80.
- 3) Amery A, et al: Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. Lancet 1985; 1: 1349-54.
- 4) SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991; 265: 3255-64.
- 5) MRC Working Party: Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. BMJ 1992; 304: 405-12.
- 6) Staessen JA, et al: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. Lancet 1997; 350: 757-64.
- 7) Perry HM, et al: Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke: The Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 2000; 284: 465-71.
- 8) Somes GW, et al: The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. Arch Intern Med 1999; 159: 2004-9.
- 9) Ogihara T: Practitioner's Trial on the Efficacy of Anti-hypertensive Treatment in the Elderly Hypertension (The PATE-Hypertension Study) in Japan. Am J Hypertens 2000; 13: 461-7.
- 10) Messerli FH, et al: Are β -blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A Systematic review. JAMA 1998; 279: 1903-7.
- 11) Lindeman RD, et al: Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. Kidney Int 1984; 26: 861-8.
- 12) Hansson L, 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:

- 1755-62.
- 13) Toumilehto J, et al: Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999; 340: 677-84.
 - 14) Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of SHEP. *JAMA* 1991; 265: 3255-64.
 - 15) Voyaki SM, et al: Follow-up renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 511-9.
 - 16) Wang JG, et al: Chinese trial isolated systolic hypertension in the elderly. *Arch Intern Med* 2000; 160: 211-20.
 - 17) Estacio RO, et al: The effect of nisordipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-52.
 - 18) 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 2): B54-64.
 - 19) 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.
 - 20) The 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. *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
 - 21) 黒川 清: 高血圧を伴う腎疾患の長期治療試験 ATRD の結果概要. *Therapeutic Res* 2001; 22: 275-82.
 - 22) Baba S: Nifedipine and enalapril equally reduce the progression of nephropathy in hypertensive type 2 diabetics. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 54: 191-201.
 - 23) Sowers JR: Comorbidity of hypertension and diabetes: the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events trial (FACET). *Am J Cardiol* 1998; 82: 15R-9R.
 - 24) Fogari R, et al: Effects of amlidipine fosinopril combination on microalbuminuria in hypertensive type 2 diabetic patients. *Am J Hypertens* 2002; 15: 1042-9.
 - 25) Brenner BM, et al: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.