

綜 説

高令者の高血圧症の降圧剤治療

関 剛¹⁾

はじめに

高令化社会を迎えて、病院を訪れる患者の中には高令者が多くなった。高令者の疾病にはいろいろなものがあるが、高血圧を主訴とする者が非常に多い。

ところで、高令者の高血圧に対して、降圧剤の要はないとの意見があり、その理由は、高令者にはすでに、動脈硬化が進行しており、降圧剤治療を行っても防止できないし、血圧上昇による死亡率の増加もみられず、脳梗塞再発に対して、治療効果がみられなかった、というものである。さらに過度の血圧下降により、意識障害、心・腎合併症を悪化させることもあるからとして、降圧剤治療を有害とする意見もある。

その一方で、高令者にあっても、高血圧患者において、正常者の2, 3倍もの高い率で、脳・心合併症が認められており、治療すべき risk factor であるとの意見も多い。

それでは、われわれ一線の臨床医は、高令者の高血圧の治療をいかにすべきか。最近の文献を通覧して、若干の考察を試みたので、その概要を述べてみたい。

1. 高令者における高血圧の実態

池田が、厚生省資料および国勢調査から、高血圧患者の実数を推計したところでは、30才台の男18.1%、女7.4%、40才台の男35.2%、女22.1%、50才台の男43.2%、女33.5%、60才台の男50.2%、女43.7%、70才台の男50.7%、女50%であった。この中で、軽症高血圧(最小血圧90~104 mmHg)の者が、30才台の男の高血圧の中で81.9%、女87.7%、40才台の男76.1%、女76.2%、50才台

の男69.6%、女70.3%、60才台の男64.4%、女63.2%、70才台の男64.5%、女69.9%であった。

ここで、50才以上について、実数で示すと、50才台の男261.5万人(このうち軽症182万人)、女226万人(軽症159万人)、60才台の男287万人(軽症185万人)、女205.7万人(軽症130万人)、70才台の男212.4万人(軽症137万人)、女196万人(軽症137万人)になる。

男女合計で、50才台487.5万人(軽症341万人)60才台492.7万人(軽症315万人)、70才台408.4万人(軽症274万人)となる。

ここに示された数字は疫学的推計値であるが、膨大な人数にのぼっており、ことに、軽症高血圧者は若年層において、その実数はさらに多くなっている。将来、この層が高令層へ移行し、脳・心・腎の重篤な合併症をおこす基盤となることを考えると、本題からは外づれるが、この control もまた重大な問題である。

2. 高令者における risk factor とし ての高血圧の意義

蔵本らが、養育院において、60才以上の剖検例1,561例について、生前の血圧から正常血圧702例(45%)、収縮期高血圧276例(17.7%)、拡張期高血圧583例(37.3%)の3群にわけ、高血圧と動脈硬化の程度、脳・心合併症の程度を比較した報告を引用すると次のようである(図1参照)

1) 大動脈硬化は、正常血圧群(N)では36.5%、収縮期高血圧群(S)では61.3%、拡張期高血圧群(D)では61.4%であり、(N)と(S)の間、(N)と(D)の間に有意差を認めた。

2) 脳動脈硬化も同様な傾向を示し、(N)で23%、(S)で50.4%、(D)で50.6%であり、(N)と(S)の間、(N)と(D)の間に有意

¹⁾上越総合病院内科

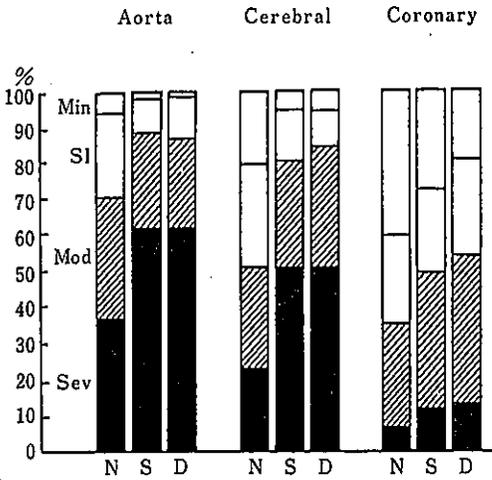


図1 血圧と大動脈、脳動脈、冠動脈の動脈硬化 (蔵本ら)
 N: 正常血圧, S: 収縮期高血圧, D: 拡張期高血圧, Sev: 高度, Mod: 中等度, Sl: 軽度, Min: ほとんどなし

差を認めた。

3) 冠動脈硬化は (N) で34.8%, (S) で48.7%, (D) で54%であった。

次に、合併症については、図2に示したようである。

1) 中等度以上の脳出血は (N) で3.7%, (S) で8.2%, (D) で14.2%であり (D) 群が最も高かった。

2) 中等度以上の脳梗塞は (N) で28.1%, (S) で41.7%, (D) で43.4%であった。

3) 全心筋梗塞は (N) で14.6%, (S) で22.9%, (D) で23.9%であった。

いずれも (S) 群, (D) 群に高い risk を認めた。

3. 高血圧治療の prospective study

高血圧が、高令者の動脈硬化または脳・心合併症を促進する因子であるとして、それを治療する

表1 欧米における軽症高血圧研究の概要

研究(国名)	比較方法	対象者・血圧値	観察期間
VA共同研究(米国)	ダブルブラインド (治療群 VS. プラセボ群の比較)	380名(全例男性) 平均50.5歳(治療群), 52.0歳(プラセボ群) 拡張期血圧90~114mmHg入院4~6日後の血圧値が90~114の者をさらに2~4か月外来で観察, 最後の外来の測定の平均値が上記の範囲の者を試験に導入	1~5.5年 平均3.7~3.9年
VA-NHLBI研究(米国)	ダブルブラインド (治療群 VS. プラセボ群)	1,012名 21~50歳 初回拡張期血圧90~120mmHg, 以後日を変えて3回測定し85~105mmHgの者を対象とした	2年
USPHS研究(米国)	ダブルブラインド (治療群 VS. プラセボ群)	389名(男311, 女78) 21~55歳(平均44歳) 自宅の6週間の拡張期血圧が90~114mmHgで外来安静時のそれが90mmHg以上	7~10年
EWPHE (ノルウェー, フィンランド, オランダ, ベ)	ダブルブラインド (治療群 VS. プラセボ群)	450名(男145, 女305) 60~97歳 平均治療群71.9歳, プラセボ群71.6歳	4年

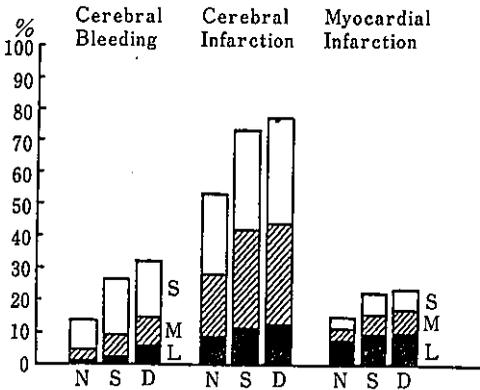


図2 血圧と脳出血、脳梗塞および心筋梗塞(蔵本ら)
L:大型, M:中型, S:小型病巣

ことにより、それらの合併症を防止できるかどうか、これまでに、欧米でなされた prospective study を、柴田がまとめた一覧表を引用すると、表1のようになる。

その中でも、HDFD(米国)の研究は、大規模な open trial で、一言でいえば、stepped care (SC) と referred care (RC) の2群間の比較をして、5年間に、(SC)の総死亡率が(RC)のそれに比べて、20.3%低下したと報告している。また、心筋梗塞による死亡率は、(SC)で7.7/1,000、(RC)で14.3/1,000であった。さらに、脳卒中の発生率も(SC)で(RC)よりも31.8%減少したと報告している。

わが国においても2, 3の報告があるが、ここでは蔵本らの、老年者に対する治療と脳・心合併症に関する報告を引用すると、表2に示したように、養育院で、平均年齢76.1才、老年者軽中等症高血圧100例を血圧、年齢、性による matched pair をつくり、治療群と placebo 群に分け、さらに収縮期高血圧、拡張期高血圧別に、脳・心合併症の発現頻度を検討した。収縮期高血圧で

(柴田 博, Medical Tribune 1983. 1. 27)

使用薬物	成績・問題点
ハイドロクロロサイアザイド 50mg とレセルピン 0.1mg の合剤 (1日2回), または、ハイドララジン 25mg~50mg (1日3回)	<ul style="list-style-type: none"> 脳血管障害の合併率が治療群で著明に減少 (治療群2.7%, プラセボ群10.3%), 同疾患による死亡率も大きな差認める うっ血性心不全の合併率はプラセボ群5.7%に対し、治療群0% 以上と反対に、冠状動脈疾患には差を認めなかった 心血管事故による死亡は、治療群で少ない (4.3% VS. 9.8%) 試験期間中、プラセボ群の20例は拡張期血圧が124mmHgを超えたため除外 (治療群の血圧コントロールは良好) ※冠状動脈疾患など動脈硬化を背景とした疾患に治療効果が著明でなかったのは、対象の年齢が比較的高く、すでに動脈硬化が完成していたためかもしれない
ステップドケア方式; ステップ1=クロロサリド 50mg/日, ステップ2=クロロサリド 100mg/日, ステップ3=ステップ2+レセルピン 0.25mg/日	<ul style="list-style-type: none"> プラセボ群で血圧の上昇傾向認める 心筋梗塞発症に差はない 治療群で副作用が多発 ※対象年齢が比較的若いので2年間の観察期間では不十分と思われる
1錠中クロロサイアザイド 500mg+レセルピン100mg含有している錠剤を1日2回	<ul style="list-style-type: none"> 高血圧性合併症は治療群で少なかった (脳卒中, 左室肥大, 心電図左室負荷, X線上の心拡大, 網膜症の合計で比較) 治療群15.0%, プラセボ群33.2% 心筋梗塞など動脈硬化性疾患には差がなかった 14.0% VS. 12.8%
ハイドロクロロサイアザイド 25mg と、トリアムテレン 50mg の合剤を1日2カプセル, 必	<ul style="list-style-type: none"> 治療により血圧値は拡張期で 85mmHg 前後にコントロール (一方プラセボ群は95mmHg前後) ※死亡率, 合併症発生率に関する明らかな差はまだ出ていない (試験継続中)

ルギー, フランス, 英国, 西ドイツ, イタリア, ポルトガル)		収縮期血圧160~239mmHg 拡張期血圧90~119mmHg, 外来で3回の受診時測定値の平均で判定	
Oslo Study (ノルウェー)	オープン 治療群 V S. 非治療群 (プラセボ投与せず)	785名 (男) 40~49歳 初診, 再診, 再々診の血圧値のうち, より高いほうの2回の収縮期血圧の平均が150mmHg以上でしかも残る1回が135mmHg以下でないこと(この場合, 拡張期血圧は考慮しない)しかし, 上記平均が150mmHgを下回るときは, 3回の拡張期血圧はすべて90mmHg以上であり, かつ高い方の2回の平均が95mmHg以下でなければならない。	5 年
ANBPS (オーストラリア)	シングルブラインド (治療群 V S. プラセボ群)	3,427名 (男2,170, 女1,257) 30~69歳 拡張期血圧95~109mmHgで収縮期血圧200mmHg未満 初診, 再診各2回ずつ計4回の血圧の平均をとる 臓器合併症, 糖尿病, 痛風のあるものは除外	4 年
MRFIT (米国)	オープン 研究スタッフによる系統的治療 (Special Intervention・SI) と地域における通常の医療 (Usual Care: UC) との比較	8,012名 (男) 35~37歳 拡張期血圧90mmHg以上, ただし初回スクリーニングで115mmHg以上のもの, 2次スクリーニングで120mmHg以上のものは除外 なお試験の前から降圧剤の服用を続けているものは血圧値にかかわらずなく高血圧者とみなした	7 年
HDFP (米国)	オープン 段階治療(Stepped-care: SC) と通常治療 (Referred-care: RC) との比較	7,825名 30~69歳 拡張期血圧90~104mmHg 2段階スクリーニングで平均が90mmHg以上の者 10,940名の71.5%を占める (臓器合併症をもつ例も含む)	5 年

●表作成にあたっての参考文献

- ・VA 共同研究 Veterans Administration Cooperative Study: Effects of treatment on morbidity in hypertension. JAMA 213; No.7, 1970.
- ・VA-NHLBI 研究 Veterans Administration-National Heart, Lung, and Blood Institute Study: Treatment of mild hypertension. Preliminary results of a two-year feasibility trial. Supp. 1, Circ Res 40; 180, 1977.
- ・USPHS 研究 U. S. Public Health Service Hospitals Cooperative Study: Treatment of mild hypertension. Results of a ten-year intervention trial. Supp. 1, Circ Res 40; 98, 1977.
- ・EWPHE The European Working Party on High Blood Pressure in Elderly: Antihypertensive

<p>要な場合メチルドーパ2g/日追加</p>	<p>※治療群で空腹時血糖値が上昇（プラセボ群は不変） ※治療群で血清クレアチニン、血清尿酸が上昇</p>
<p>ハイドロクロロサイアザイド50mg/日、必要な場合、メチルドーパ250~500mg×2回/日またはプロプラノロール40~160mg×2回/日を追加（血糖値高い例はメチルドーパまたはプロプラノロール単独で）</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・総死亡率も、心血管事故による死亡率も治療により減少しなかった ・心血管病の発症率にも差はみられなかった 治療群 6.2% 非治療群 9.0% ・拡張期血圧100mmHgをこえる群では、治療群でやや合併症が低下した
<p>クロロサイアザイド500mg/日（第1段階）→同500mg×2回/日またはメチルドーパ、プロプラノロール、ピンドロール追加（第2段階）→ハイドララジンまたはクロニジン追加（第3段階）降圧目標、初期90mmHg以下、2年後80mmHg</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・治療群の死亡率はプラセボ群より低い（9：19）、これは主に循環器病による死亡の差による ・虚血性心疾患の発症数は両群で差を認めないが、死亡者は治療群で非常に少なかった（2：8） ・脳血管事故の発生はプラセボ群が治療群の約2倍だった（12：25） <p>※途中脱落者が多い（1,209名、35.3%）</p>
<p>段階的治療法により、ハイドロクロロサイアザイドまたはクロルタリドンを第1選択とし、必要に応じ他剤を併用</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・冠状動脈疾患死亡率はS I 19.9/1,000, UC 19.8/1,000で差はなかった ・総死亡率も43.3と42.3ではほぼ同じ <p>※この試験は冠状動脈疾患の複数の危険因子に対する介入試験として行なわれたもので、他に喫煙、コレステロールもとりあげているが同疾患に対する高血圧の関与は比較的小さいと思われる（なお3つの危険因子を含むと対象者数は12,866名となる。左欄の数字は高血圧とされた者のみ）</p> <p>※Usual careでもある程度の治療が行なわれているので、Special Interventionとの間に著明な差が出るかどうか疑問もある</p>
<p>Step 1: クロルタリドンまたはカリウム保持性利尿剤（併用も） Step 2: レセルピン、メチルドーパの追加 Step 3: ハイドララジン追加 Step 4: グアネンジン追加 Step 5: 他剤追加</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・SCの総死亡率はRCのそれに比べ20.3%低下 ・臓器合併症がなく、試験前に降圧剤を服用したことのないものだけでみるとSCの死亡率の対RC改善率は28.6%になる ・心血管系疾患による死亡率の改善率（SC）は26.2% ・心筋梗塞による死亡率はSC群で7.7/1,000に対しRC群14.3/1,000 ・脳卒中の発症率はSC群でRC群より31.8%減少 <p>※SC群の死亡率、発症率がRCよりよかったのが、降圧剤のみによるものかどうかについての疑問（一般的にSC群のほうが密接な医学的監視、より望ましい形の生活指導を受けていると思われる）</p>

therapy in patients above age 60 years. Clin Sci Mol Med 55; 263s-270s, 1978.

- ・ANBPS The Australian National Blood Pressure Study: Report by the management committee. Lancet June 14; 1261~1267, 1980.
- ・MRFIT Multiple Risk Factor Intervention Trial: Risk factor changes and mortality results. JAMA 248; No. 12; 1465~1477, 1982.
- ・HDFP Hypertension Detection and Follow-up Program: The effect of treatment on mortality in "mild" hypertension. N Engl J Med 307; No. 16; 976~980, 1982.
- ・Oslo The Oslo Study: Treatment of mild hypertension. A five-year controlled drug trial. Am J Med 69; 725~732, 1980.

表2 老年者の軽中等症高血圧に対する prospective study—収縮期および拡張期高血圧と脳心合併症（蔵本ら）

		placebo 群			治 療 群		
		収 縮 期	拡 張 期	計	収 縮 期	拡 張 期	計
例 数		19	22	41	17	21	38
無の治療時血圧		164/79	170/92	167/86	167/79	179/94	173/87
脳心合併症	死 亡	0	3	3	2	1	3
	入 院	1	3	4	0	1	1
	外 来	1	1	2	0	0	0
	小 計	2 (10.5%)	7 (31.8%)+	9 (22.0%)	2 (11.8%)	2 (9.5%)+	4 (10.5%)
血 圧 上 昇		1	7	8	0	0	0
計		3** (15.8%)	14** (63.6%)* **	17 (41.5%)	2 (11.8%)	2 (9.5%)* **	4 (10.5%)

P < 0.01, **P < 0.001, +P < 0.1

表3 老年者の軽中等症高血圧に対する prospective study—年齢と脳心合併症（蔵本ら）

		placebo 群			治 療 群		
		< 75 歳	≧ 75 歳	計	< 75 歳	≧ 75 歳	計
例 数		13	28	41	15	23	38
血 圧		165/87	169/85	167/86	171/88	175/86	173/87
脳心合併症	死 亡	2	1	3	0	3	3
	入 院	0	4	4	1	0	1
	外 来	0	2	2	0	0	0
	小 計	2 (15.8%)	7 (25.0%)	9 (22.0%)	1 (6.7%)	3 (13.0%)	4 (10.5%)
血 圧 上 昇		2	6	8	0	0	0
計		4 (30.8%)	13 (46.4%)*	17 (41.5%)	1 (6.7%)	3 (13.0%)*	4 (10.5%)

*P < 0.05

は、脳・心合併症は placebo 群 15.8%，治療群 11.8%であった。拡張期高血圧では、placebo 群 63.6%に対し治療群 9.5%と有意差を認めた。

また、年齢 75才以下と 75才以上に分けて検討した成績を表 3 に示した。

年齢 75才以上でも、placebo 群 46.4%，治療群 13%で、有意差を認め、降圧剤治療が有用と思われた、と報告している。

4. 高令者の生理学的特徴

高令者に降圧剤治療が有用と考えられる結果が得られたが、治療を行うにあたっては、高令者の生理学的特徴を考慮して、薬剤投与が臓器の機能を低下させることのないように配慮する必要がある

と思われる。

主な点をあげてみると次のようである。

1) 脳と加齢。加齢とともに脳細胞の減少がはじまり、機能の低下がみられる。機能低下の代表格は痴呆であり、老人性痴呆と動脈硬化性痴呆に分けられる。ほかに、うつ状態がある。

2) 糖代謝と加齢。60才以上にもなると、糖忍容力の低下がみられ、糖尿病に類似した状態になる。

3) 循環機能と加齢。老年者では心拍出量の減少、動脈硬化と心肥大による血圧上昇、血圧調節機能の低下による血圧変動などがみられる。

4) 腎と加齢。腎は老年者では、動脈硬化あるいは退行性変化により、nephron の減少、腎血

液量の減少、排泄機能の低下、血中 creatinine 値の上昇などの腎機能低下がみられる。

5) 内分泌腺と加齢。あらゆる内分泌腺の機能低下と内分泌腺相互の失調がみられる。

6) 自律神経系と加齢。自律神経機能の失調がみられ、ことに、迷走神経緊張傾向がみられる。

7) 造血器と加齢。骨髄の造血機能の低下による貧血がみられる。

以上のような特性と、降圧剤の作用および副作用が、微妙に関係することを銘記しなければならない。

5. 高令者の高血圧の特徴

高血圧には、一次性高血圧と二次性高血圧とがあることは周知のところである(表4参照)。

表4 高血圧の種類

I	本態性高血圧症(一次性高血圧症)
II	症候性高血圧症(二次性高血圧症)
1.	実質性腎疾患
a.	急性および慢性糸球体腎炎
b.	腎盂腎炎
c.	のう胞腎
d.	妊娠腎
e.	糖尿病性腎症
f.	膠原病による腎障害
g.	その他
2.	腎血管性高血圧
3.	内分泌性高血圧
a.	原発性アルドステロン症、その類縁疾患
b.	Cushing 症候群
c.	褐色細胞腫
d.	レニン分泌腫瘍
4.	その他

高令者の高血圧にはあらゆる病態がある。外科的な高血圧を除外して、内科的高血圧のみを対象として、一般的には、高令者の高血圧は拡張期高血圧よりも、収縮期高血圧が多いという特徴がある。

収縮期高血圧の成因の多くは、動脈硬化による動脈壁の伸展性の欠如に基き、その収縮・拡張によって血圧を調節し、血流を維持する機能が低下するためである。また、自律神経系の失調や内分泌機能の失調などから、血圧調節機能が低下し

て、血圧の変動が激しく、急に上昇したり、急に低下したために倒れたりすることが、しばしばみられる。

収縮期血圧が高いと、心臓への後負荷がかかり、収縮期血圧の高いほど、心肥大や心電図のST低下が高度となる。したがって脳・心合併症や死亡率も高くなる。

WHO病期分類(表5参照)の2期が心肥大の

表5 高血圧の重症度

(WHO, 1978)

stage 1:	臓器病変なし
stage 2:	臓器障害を示す下記の所見の1つ以上がある
☆	左心室肥大(打聴診, X線, 心電図, 心エコーなどによる)
☆	網膜動脈の限局性またはびまん性の狭細
☆	蛋白尿, 血漿クレアチニンの軽度増加(一方または両者)
stage 3:	高血圧性臓器障害による自覚症または他覚的所見がある
☆心:	左室不全
☆脳:	脳出血, 高血圧性脳症
☆眼底:	網膜出血と滲出性病変, 乳頭浮腫があることもないこともある
	高血圧の直接の結果とは断言できないが, stage 3 では下記の所見がしばしばみられる
☆心:	狭心症, 心筋梗塞
☆脳:	脳内動脈血栓
☆血管:	解離性動脈瘤, 動脈閉塞症
☆腎:	腎不全

時期で、高令者の多くは収縮期血圧が高いので、2期に属する。また、3期が臓器障害の時期であるが、高令者は3期に属する者も多い。

6. 高令者の血圧管理

高令者の高血圧をみたら、まず、二次性血圧を除外する必要がある(表6, 表7参照)。ついで、合併症の有無および程度を検討し、病態の把握につとめる。

高令者の血圧は変動しやすいので、いきなり降圧剤を与えることはせずに、一般療法を1, 2週間行なって、その間に数回血圧を測定して、血圧の

表 6 二次性高血圧を疑う臨床所見および簡単な検査所見

1. 年 齢	30歳以下に発症 60歳以上後に発症 { 拡張期血圧が高い 拡張期血圧が低い	→ すべての二次性高血圧 → 動脈硬化性腎動脈狭窄 → 動脈硬化性高血圧
2. 発 症	突 然	→ すべての二次性高血圧
3. 遺 伝	家系に高血圧, 脳卒中がない 家系に多発性のう胞腎がある	→ すべての二次性高血圧 → 多発性のう胞腎
4. 既 往 症	腎疾患, 妊娠腎 脱力発作 甘草製剤 (グリチルリチンなど) 服用中	→ 腎実質疾患 → アルドステロン過剰症 → 偽アルドステロン症
5. 身 体 所 見	上肢の血圧の左右差, 血圧の上下肢差 } 頸部, 腹部血管雑音 血圧の著しい動揺 中心性肥満, 満月顔貌, 多毛, 皮膚線条	→ 高安動脈炎, 大動脈縮 窄症 → 褐色細胞腫 → Cushing 症候群
6. 簡 単 な 検 査	著明な尿所見 (蛋白尿, 血尿, 顆粒円柱, 白血球) 血清クレアチニン上昇 低カリウム血症	→ 糸球体腎炎, 腎盂腎炎 → 腎実質疾患 → アルドステロン過剰症
7. 治 療	治療抵抗性	→ すべての二次性高血圧

(小坂樹徳編: 内科学, 症候編, 1982, 診断と治療社, P.160)

表 7 おもな二次性高血圧の臨床像と鑑別診断のための検査

疾 患 名	臨 床 像	診 断 の た め の 検 査
急性糸球体腎炎	若年者に多く, 扁桃炎につづいて乏尿, 浮腫, 蛋白尿, 血尿とともに血圧が急に上昇する	臨床経過から容易に診断できる
慢性糸球体疾患	発症時期は明らかでないことが多い. ネフローゼ症候群を伴うこともある. 蛋白尿, 顕微鏡的血尿, 円柱尿がある	臨床経過, 尿所見より診断するが, 病型分類には生検が必要
腎 盂 腎 炎	急性例では発熱, 腰痛があり尿中に細菌, 白血球, 上皮がみられる. 慢性例では発熱はない	尿培養により細菌の検出. 静脈性腎盂造影により腎の縮小, 棍棒状腎盂, 腎生検
多発性のう胞腎	遺伝性で若年より発症する例もあるが, 進行は遅い	静脈性腎盂造影でくも状腎杯. CTスキャンまたは超音波検査でのう胞を証明
腎 動 脈 狭 窄	高安動脈炎, 線維筋性過形成によるものは若年, 中年に, 動脈硬化によるものは老年に多い. 腹部血管雑音, 血漿レニン活性上昇	静脈性腎盂造影で腎の長径の左右差, 腎盂像出現の遅延, 副血行路による尿管虫喰い像, 腎盂像の矛盾濃縮. 腎静脈血中レニン活性の左右差, 確定診断には腎動脈造影
原発性アルドステロン症	副腎の腺腫よりアルドステロンを過剰分泌する. 低カリウム血症, 脱力発作があり血漿レニン活性は著しく低値. 腺腫でなく過形成によるアルドステロン過剰症 (特発性アルドステロン症) もある	血漿アルドステロン高値, 副腺シンチグラム・副腎静脈造影法により副腎腺腫を証明

Cushing 症候群	副腎皮質からコルチゾールを過剰分泌する。中心性肥満、満月顔貌、多毛、皮膚線条がみられる	血中コルチゾールまたは17OHCS上昇、ACTH依存性か否かはデキサメサゾン抑制試験により鑑別
褐色細胞腫	副腎髄質からカテコールアミン過剰分泌がある。発作性高血圧、動揺性高血圧、起立性低血圧、発汗、頻脈	フェントラミン試験で著しい血圧低下、グルカゴン試験で著しい血圧上昇、尿中VMA陽性、尿中カテコールアミン増加、動脈造影（危険を伴うので注意）
大動脈縮窄 高安動脈炎	上肢の血圧の左右差、上下肢の血圧差、血管雑音	部位診断にはCTスキャン、大動脈造影

(小坂樹徳編：内科学，症候編，1982，診断と治療社，P.161)

動遙幅を観察する。ただし、著しい高血圧や合併症のある場合は、ただちに降圧剤を与えて経過をみる。

一般療法として、睡眠・休養を十分にとらせ、stress から遠ざけ、塩分を減らしたり、禁煙させ、過量の飲酒を禁じ、減食させて体重を調整する。これにより血圧が下る者がかかなりある。一般療法をつづけながら、降圧剤の必要があるかどうかを判断する。

降圧剤治療は、悪性高血圧と高血圧性脳症、高血圧性心不全および解離性動脈瘤を伴う高血圧には絶対的適応である。

次に、一般療法によっても、拡張期圧が100mmHg以上の者、収縮期圧160mmHg以上かつ拡張期圧95mmHg以上の者が適応になる。

降圧の目標をどの辺におくか、金子らは次のように述べていて、実際的である。

- 1) WHO 1期の者は、1、2カ月間に正常範囲まで下げる。しかし、120~130/70~80以下に下げない方がよい。
- 2) WHO 2期の者は、まず、1、2カ月間に150~160/90~100の level まで下げる。さらに、2、3カ月間に正常範囲まで下げていく。しかし、120~130/70~80以下には下げない方がよい。
- 3) WHO 3期の者は、高血圧性心不全・高血圧性脳症の場合は、できるだけ早く血圧を下げる必要があるが、脳梗塞や心筋梗塞の急性期では、急激に血圧を下げると、梗塞をさらに悪化させるおそれがあるから、徐々に下げる。
- 4) 一般に70才以上では、160/100~90以下に下

げない方が臓器障害をひき起す心配が少ない。

5) 副作用なしに、目標 level を維持できる降圧剤の種類と用量を求め、長期間継続投与して、自覚症状の消失、心臓の縮小、心電図の改善、腎機能の改善などを期待し、患者の余命の延長を究極的な目標にすべきである。

7. 降圧剤の選択

今日、種々の降圧剤が開発されて、広く使用されている。そして、患者の病態に適合した薬剤を選択すべきであることはもちろんである。

1) 高血圧の病型からの選択

① 心拍出量増大を伴う高血圧

心臓に対する交感神経が亢進すると、心拍出量が増して血圧が上昇する。これには β -Blocker が適応となる。

② 体液貯溜を伴う高血圧

利尿降圧剤 (Thiazide) が使用される。腎機能低下を伴う高血圧では Loop 利尿剤が適応である。高 Aldosterone 症では、Spironolactone や Triamterene が適応である。

③ 高 Renin 血症を伴う高血圧

これには Renin 分泌を抑制する β -Blocker, α -Methyldopa や Clonidine が有用であり、Captopril も有用である。なお、低 Renin 性高血圧には Thiazide, Spironolactone が有用である。

④ 収縮期性高血圧

高令者にみられる高血圧で、降圧の目標 level を考えて、少量の Thiazide を使用し、脱水状態をひきおこさないように注意する。

2) 臓器合併症からの選択

① 脳血管障害のある場合

徐々に下げる必要があり、作用の mild な Thiazide を少量から与え、不足なら、血管拡張剤の中から Ca 拮抗剤を併用する。Reserpine や Methyldopa など中枢抑制作用のあるものは用いない方がよい。

② 心疾患のある場合

これは細心の注意が必要である。まず、虚血性心疾患のある者では β -Blocker や Ca 拮抗剤はよいが、Hydralazine は狭心症を誘発することがあり、用いない方がよい。心不全では β -Blocker は禁忌である。この場合は Loop 利尿剤 (Furosemide) が最適であり、 α -Blocker (Prazosine) が併用される。

③ 腎障害のある場合

利尿降圧剤としては、Loop 利尿剤 (Furosemide) を base として使う。そのほか、腎機能を低下させない α -Methyldopa, Clonidine, Hydralazine, Prazosine が用いられる。

④ 糖尿病, 高尿酸血症, 低K血症のある場合

Thiazide, Loop 利尿剤は使用しないのが原則である。

⑤ 喘息, 徐脈のある場合

Thiazide を first choice とする。 β -Blocker は禁忌である。

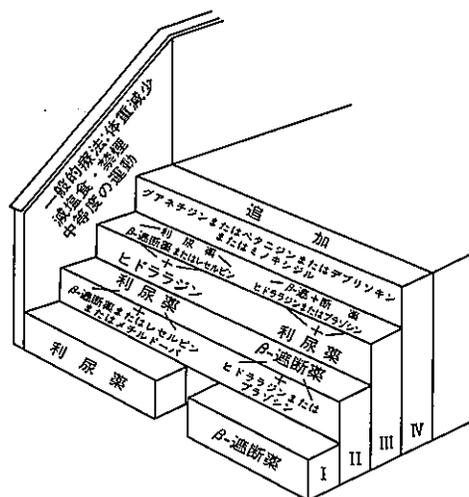
⑥ うつ病, 呆けのある場合

中枢抑制作用のある Reserpin, α -Methyldopa, Clonidine, Propranolol は使用しない。

8. 降圧剤治療の実際

上述の点を考慮しながら、WHO (1978) の段階的治療計画 (図3) に沿って治療方針をたてるのがよいと思う。しかし、1段階の利尿剤または β -Blocker は、重症合併症 (たとえば糖尿病, 腎不全) には共通して禁忌になるとか、その後登場した新しい薬剤の Nicardipin, Captpril, Diltiazem などをもどの step におくか、などの問題がある。

岸本は、重症合併症の患者には、まず、第1段階に Nicardipin や Diltiazem などを使うことをすすめている。そして、Captpril は第3ま



Report of a WHO Expert Committee 1978

図3 段階的治療計画 (1978, WHO)

たは第4段階に位置づけているが、腎性高血圧には第1段階で使用してよいものと考えている。

9. 降圧剤の副作用

高令者は、上に述べてきたように加齢による臓器特性をもっているため、薬剤の影響を受けやすく、副作用がしやすい。したがって、各種の薬剤のそれぞれの作用を十分に考えて選択する必要がある。さらに附言するならば、高令者の使用量は、はじめは最少量を与え、しばらく経過をみて増量する。そして、1つの薬剤を極めて多量に増すよりも、中等量に止め、他種薬剤の少量を併用していくのがよいと考える。

おわりに、主要降圧剤の一覧表 (表8) と主な副作用 (表9) を表示し、参考に供する。

表 8 高血圧の主な治療薬一覧

	薬 剤 名	市 販 名	製 造 元 (発売元)	1 日用量(mg)
(A) 降 圧 利 尿 剤	a) サイアザイド系降圧利尿剤			
	クロロサイアザイド	クロトライド	メルク萬有 (萬有製薬)	500~750
	ヒドロクロロサイアザイド	ダイクロトライド エシドレックス	メルク萬有 (萬有製薬) チバ・ガイギー (武田薬品)	25~200
	トリクロルメサイアザイド	フルイトラン	塩野義製薬	2~8
	ヒドロフルメサイアザイド	ロンチル	三 共	25~200
	ベンドロフルメサイアザイド	センチル	三 共	2.5~20
	ベンツサイアザイド	レグロン	山之内製薬	50~200
	ベンチルヒドロクロロサイアザ イド	ペハイド	杏林製薬	8~16
	サイクロペンサイアザイド	ナビドレックス	チバ・ガイギー (武田薬品)	0.25~1
	メテクロサイアザイド	ニンデュロン	アポット (大日本製薬)	2.5~10
	ポリサイアザイド	レニーズ ポリレグロン	台糖ファイザー 山之内製薬	1~2
	サイクロサイアザイド エチアジド	バルミラン エチアザイド	ペーリンガー (田辺製薬) 東京田辺	5~20 5~10
	b) 非サイアザイド系降圧利尿剤	クロルタリドン	ハイグロトン	チバ・ガイギー (藤沢薬品)
メフルシド		バイカロン	吉富製薬	25~50
メトラゾン		ノルメラノ	サンド薬品 (三共)	2.5
トリパミド		ノルモナール	エーザイ	15~30
c) ループ利尿剤	フロセミド	ランックス	ヘキスト	40~80
	エタクリン酸	エデクリル	メルク萬有 (萬有)	25~50
	ブメタニド	ルネトロン	レ オ (三共)	1~2
d) 抗アルドステロン剤	スピロノラクトン	アルダクトンA	サール (大日本製薬)	50~100
	トリアムテレン	トリテレン	住友化学 (稲畑)	90~200
		ヂウセルピン	エーザイ	
(B) 交 感 神 経 抑 制 剤	a) 中枢性交感神経抑制剤			
	i) ラウオルフィア製剤			
	レセルピン	セルパシル レセルピン アポブロン トリセルピン	チバ・ガイギー (武田薬品) 各 社 第一製薬 鳥居製薬	0.2~0.5
	レンナミン	レンナミン シンナロイド セルシナミンS	各 社 台糖ファイザー 日本ケミファ	0.25~1.0
	メトセルピジン 塩酸レセルピリン酸 ジメチルアミノエチル } ラウオルフィアルカロイド アルサーオキシロン	デカセルピン パラテンシオール	日本ルセル 吉富製薬 (武田薬品)	20~30 15~45
		サーピナ エガリン	山之内製薬 大日本製薬	2~4 1~4
	ii) クロニジン	カタプレス	ペーリンガー (田辺製薬)	0.225~0.45

	b) 末梢性交感神経抑制剤 グアネチジン	イスマリン	チバ・ガイギー (武田薬品)	10~40
	ベタニジン	ベタニドール	ウエルカム (田辺薬品)	20~60
	c) α メチルドーパ	アルドメット ポリナール エルドパン メプリン	メルク萬有 (萬有) ベーリンガー・マンハイム (山之内製薬) 塩野義製薬 杏林製薬	250~2,000
(C) β 遮 断 剤	a) 非選択性 β 遮断剤 インデノロール ブエトロロール オクスプレノロール ピンドロール プロプラノロール ブフェトロール ブクモロール カルテオロール	プルサン ベトリロール トラサコール カルビスケン インデラル アドビオール ブクマロール ミケラン	山之内製薬 ベーリンガー (田辺製薬) チバ・ガイギー (武田製薬) サンド薬品 (三共) 住友化学 (稲畑) 吉富製薬 三 共 大塚製薬	30~90 15~30 60~120 15 30~90 15 15~30 10~30
	b) β_1 選択性 β 遮断剤 アセプトロール メトプロロール アテノロール (日本未発売)	{ セクトラル アセタノール { セロケン ロブレソール	カネボウ ローズブーラン (中外製薬) 藤沢薬品 チバ・ガイギー	300~600 60~120
	c) $\alpha \cdot \beta$ 遮断剤 ラベタロール	トランデート	グラクソ (武田薬品)	15~450
	(D) 断 α 剤遮	塩酸プラゾシン	ミニプレス	台糖ファイザー
(E) 血管 拡張 剤	ヒドララジン	アブレゾリン ヒパトール	チバ・ガイギー (武田薬品) 山之内製薬	30~200
	エカラジン	アピラコール	協和醗酵	30~120
	ブドララジン	ブテラジン	第一製薬	90~180
(F) 拮抗 シウム 剤	ニカルジピン	ベルジピン	山之内製薬	30~60
	ジルチアゼム	ヘルベッサー	田辺製薬	90
	ニフェジピン	セバミット	カネボウ	30
(G) 変換 酵素 阻害 剤	カプトプリル	カプトリル	三 共	37.5~150

表9 主な降圧剤の副作用

薬 剤	臨床的不快症状または検査異常	危険因子となる異常
サイアザイド系 薬剤	低カリウム血症, 低ナトリウム血症, BUN上昇, レニン活性上昇, まれに発疹, 光線過敏症, 食思不振, 悪心, 下痢, 血小板・白血球減少, 再生不良性貧血, 肝機能障害	高血糖(糖代謝異常) 高尿酸血症(痛風発作誘発) 高脂血症, HDLコレステロール低下
α , β 遮断剤	低血圧, 完全房室ブロック, 高度徐脈, 気管支喘息, 急性肺水腫, うっ血性心不全, 低血糖	高脂血症, 低HDLコレステロール血症
ラウオルフィア	鼻閉, 睡気, 抑うつ症状, 脱力感, 食欲不振, めまい, インポテンツ, 下痢, 皮疹, 悪心, パーキンソン症状	
α メチルドーパ	睡気, 脱力感, めまい, 口喝, 頭痛	
クロニジン	睡気, 口喝, インポテンツ, 尿閉, 耳下腺痛	
カルシウム拮抗剤	発赤, 皮疹	
カプトプリル	発疹, 発熱, 筋痛, 関節痛, 味盲, 消化器症状, 無顆粒症, 溶血性貧血, 血管神経性浮腫, レイノー症状, LE陽性, クームス陽性, RA陽性, 蛋白尿	高度腎機能障害

参 考 文 献

- 村上元孝ら：降圧薬の臨床評価方法に関するガイドライン。医薬品研究, 10(4), 1979.
- 成人病診療講座。全12巻：金原出版, 1975.
- 村地悌二, 大友英一：老人医療, 金原医学新書2, 1979.
- 武内重五郎：高血圧の治療と管理, 金原医学新書8, 1979.
- 海老原昭夫： β 遮断薬の臨床薬理—降圧薬としての使用を中心として—。日本内科学会雑誌, 69(3), 1980.
- 三浦幸雄：高血圧とカテコールアミン。日本ベリンガーインゲルハイムK. K., 1982.
- 高血圧治療。最近の動向：クリニカ, 10(3), 1983.
- 高血圧—病態生理から治療まで—。日本医師会雑誌〔付録〕, 90(7), 1983.
- 食塩と高血圧。吉富製薬K. K., 1983.
- 高血圧シンポジウム講演集。台糖ファイザーK. K., 1984.
- 高血圧〔特集〕。総合臨床, 33(2), 1984.
- 池田正男, 他：高血圧症における動脈硬化および細小動脈硬化の臓器特異性。最新医学, 18: 1785, 1963.
- 池田正男, 他：動脈硬化の臓器特異性。浴風会調査研究紀要, 38: 65, 1963.
- 沖中重雄, 他：脳卒中の疫学的研究。日本医事新報, 2221: 19, 1966.
- 池田正男：動脈硬化と高血圧。第17回日本医学総会誌, 4: 222, 1967.
- 池田正男：高血圧と心臓疾患。高血圧による臓器障害, 1980, p 185, メディカルリサーチセンター。
- 池田正男, 中川雅博：高血圧症治療の目的と必要性。高血圧症治療—その理論と実際—。1979, p 93, 東大出版社。
- 池田正男：高血圧症の治療—その病態分析とそれに応じた治療法の適応および選択—。日本医師会雑誌, 84: 977, 1980.
- 循環器疾患基礎調査報告。厚生省公衆衛生局編, 日本心臓財団, 1980.
- 池田正男：食塩と高血圧。高血圧, 4: 99, 1982.
- Report of a WHO Expert Committee: Arterial Hypertension. Technical Report

- Series, 628, WHO, 1978.
- 22) HDFP Cooperative Group: Five-Year Findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. I. Reduction in Mortality of Persons with High Blood Pressure, Including Mild Hypertension. JAMA, 242 : 2562, 1979.
 - 23) Reported by Management Committee: The Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension. The Lancet, 1 : 1261, 1980.
 - 24) A. Helgeland: Treatment of Mild Hypertension: A Five Year Controlled Drug Trial (The Oslo-Study) Am. J. Med., 69 : 725, 1980.
 - 25) Mild Hypertension: Natural History and Management. Edited by F. Gross, T. Strasser 1979, Pitman Medical Publishing Co. Ltd, England.
 - 26) Guidelines for the Treatment of Mild Hypertension: Memorandum from a W.H.O./I. S. H. meeting. The Lancet, 1 : 457, 1983, Hypertension, 5 : 394, 1983.
 - 27) Fry, J. : Natural history of hypertension, a case for selective non-treatment. Lancet, 2 : 431, 1974.
 - 28) Carter, A. B. : Hypotensive therapy in stroke survivors. Lancet, 1 : 485, 1970.
 - 29) Jackson, G., Pierscanowski, T. A., Mahon, W, et al. : Inappropriate antihypertensive therapy in the elderly. Lancet, 2 : 1317, 1976
 - 30) Colandrea, M. A. , Friedman, G. D. , Nichaman, M. S. et al. : Systolic hypertension in the elderly : An epidemiologic assessment. Circulation, 41 : 239, 1970.
 - 31) Kannal, W. B. , Gordon, T. , Schwartz, M. J. : Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease The Framingham study. Am. J. Cardiol. , 27 : 335, 1971.
 - 32) Kuramoto, K. , Matsushita, S. , Kuwajima, I. : The pathogenetic role and treatment of elderly hypertension. Jpn. Circul. J. , 45 : 833, 1981.
 - 33) Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension. JAMA, 202 : 116, 1976.
 - 34) Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension II. JAMA. 213 : 1143, 1977.
 - 35) Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension III. Influence of age, diastolic pressure, and prior cardiovascular disease; Further analysis of side effects. Circulation, 45 : 991, 1972.
 - 36) 寺沢富士夫: 老年者の高血圧治療に関する知見, 日老医誌, 12 : 235, 1975.
 - 37) 蔵本 築, 松下 哲, 桑島 謙, 他: 老年者中等症・軽症高血圧に対する降圧薬治療の評価, 一 prospective study 4年間の成績一. 日本臨牀, 37 : 3465, 1979.
 - 38) Taguchi, J. , Freis, E. D. : Partial reduction of blood pressure and prevention of complication in hypertension. New Engl. J. Med. 231 : 329, 1974.
 - 39) 蔵本 築: 老年者高血圧の特徴とその診断および治療, 高血圧の成因と診療. 増山綱, 医学書院, 1980, p. 109.
 - 40) 蔵本 築: 老年者高血圧の治療. Geriatric Medicine, 21 : 1401, 1983.