AMCoR
Asahikawa Medical University Repository http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/

Geriatric Medicine (2005.12) 43巻12号:1919～1923.

【合併症を伴う高齢者高血圧の治療】
高齢者虚血性心疾患患者の血圧はどこまで下げるべきか?

太田久宣, 長谷部直幸, 菊池健次郎

Geriat. Med. 43(12)：1919～1923, 2005

Short Topics

1）高齢者虚血性心疾患患者の血圧はどこまで下げるべきか？

太田　久宣*　　長谷部直幸*　　菊池健次郎*

KEY WORD
高齢者高血圧
虚血性心疾患
収縮期高血圧
脈圧
J型カーブ現象

POINT

- 虚血性心疾患を合併した高齢者高血圧では，高齢者高血圧の血行動態的特徴としての脈圧の増大や血圧の日内変動を考慮しつつ，緩徐で注意深い降圧が望まれる．
- 降圧目標はJSH2004に基づき最終的には140/90 mmHg未満を目標とする．
- 125/75 mmHg未満への降圧となった場合には心血管イベントの発生リスクの増大を考慮し，慎重な観察が重要である．

0387-1088/05/¥500/論文/JCLS

はじめに

高齢者高血圧では，高血圧に加え加齢に伴う生理機能変化による修飾を受け，成壮年期の本態性高血圧とは異なった特徴を示す．その結果，高齢者高血圧では症状の有無にかかわらず，脳，心，腎，大動脈・末梢動脈をはじめとする標的臓器の障害を合併していることが少なくなく，非高齢者高血圧とは異なった視点でみる必要がある．虚血性心疾患を合併する高齢者高血圧患者の至適降圧目標，あるいはそれ以上血圧を下げると心筋梗塞発症リスクが高まるとするいわゆるJ型カーブ現象の有無，それを生じる血圧レベルについての明確なエビデンスはない．本稿では，高齢者高血圧の臨床的特徴と，これまでの大規模臨床試験や筆者らの研究結果から，高齢者虚血性心疾患合併高血圧の血圧をどこまで下げてもJ型カーブ現象を生ぜずにすむのかについて概説する．

*おおた　ひさのぶ，はせべ　なおゆき，きくち　けんじろう：旭川医科大学第一内科

高齢者高血圧の特徴

高齢者高血圧の臨床的特徴として以下のことが指摘されている．

①収縮期血圧は上昇し，拡張期血圧が低下し，脈圧が増大する，いわゆる孤立性収縮期高血圧が多い．

②血圧の変動性が大きく，白衣性高血圧を示しやすい．

③血圧の日内変動では，通常健常者で認められる夜間睡眠中の血圧低下の消失，いわゆる

年齢 病期 罹病期間	若年 → 高齢 軽症 → 中等症 短期 → 長期
血漿レニン活性 交感神経活性	HRH・NRH pNE・uNE PAC相対的 ↑ LRH
昇圧反応性 体液量Na^{+}・Ca^{2+}量	NE-R，AⅡ-R ↑ PV，ECFV，Nae，$[Ca^{2+}]i$ ↑ 食塩感受性増大
腎機能 腎性Na利尿系 降圧系	FENa ↓ uDA(DDC) ↓，uKK，uPGE，PGI_2 ↓
第一次降圧薬	ARB ACEI β-B CCB CCB 利尿薬 (少量)

図1　本態性高血圧の病態の推移と降圧薬の選択(文献2より引用)
HRH：高レニン高血圧，NRH：正常レニン高血圧，LRH：低レニン高血圧，PAC：血漿アルドステロン濃度，pNE：血漿ノルエピネフリン濃度，uNE：尿中ノルエピネフリン濃度，FENa：腎 Na 排泄率，NE-R：ノルエピネフリン昇圧反応性，AⅡ-R：アンジオテンシンⅡ昇圧反応性，PV：血漿量，ECFV：細胞外液量，Nae：総交換性ナトリウム，uDA：尿中ドパミン排泄量，uKK：尿中カリクレイン・キニン排泄量，uPGE：尿中プロスタグランジンE排泄量，ARB：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬，CCB：Ca拮抗薬，ACEI：アンジオテンシン変換酵素阻害薬，β-B：β遮断薬

non-dipper 型や夜間血圧が過度に降圧する extreme dipper 型に加え，早朝の覚醒時に血圧が大きく上昇する morning surge の増加がみられる．

④自律神経機能低下と関連する起立性低血圧，食後血圧降下の増強が生じやすい．

⑤体液量依存性(食塩感受性)が高い．

これらの病態形成には加齢に伴う大動脈の伸展性(windkessel 効果)の低下，圧受容体反射機能や交感神経β受容体機能，心拍変動からみた副交感神経機能の低下などの神経性血圧調整機構，およびレニン・アンジオテンシン(RA)系，腎ドパミン系，カリクレイン・キニン系，プロスタグランジン系といった水・ナトリウム排泄・降圧系の障害，ノルエピネフリン(NE)やアンジオテンシンⅡ(AⅡ)に対する昇圧反応性の増大などが関与している[1](**図1**[2])．

また，血行動態的特徴として総末梢血管抵抗の増大，循環血漿量の増加，心拍出量の低下，心拡張機能障害が挙げられる．その結果，脳・冠・腎循環をはじめとする主要臓器の血流量は低下し，かつ，これら標的臓器の血流自動調節能(autoregulation)は低下，臓器血流保持における血圧下限値が高血圧側に偏位する．そのため，急激かつ過度な降圧はこれら臓器の血流障害を助長する可能性があり，脳梗塞や心筋梗塞の既往を有する患者における降圧は，より緩徐に行うことが不可欠となる．これら高齢者高血圧患者の病態の特徴を考えると降圧薬としてはまず，長時間作用型 Ca 拮抗薬が，次いで RA 系抑制薬と少量(通常量の 1/4～1/2 量)の利尿薬が勧められる．

さらに高齢者では，感覚閾値の上昇による無症候性心筋虚血などの潜在性の臓器合併症を伴うことが多い点に十分留意する必要がある．

大規模臨床試験の成績

これまでの多くの大規模臨床試験により，厳格な降圧治療が高血圧患者の心血管合併症の発症抑制に最も重要であることが明示されている[3,4]．一方，後ろ向き研究ではあるが虚血性心疾患合併高血圧患者では，降圧により心事故は減少するが拡張期血圧 85 mmHg 未満への降圧により心筋梗塞による死亡率が再上昇する，いわゆる J 型カーブ現象の存在する可能性が指

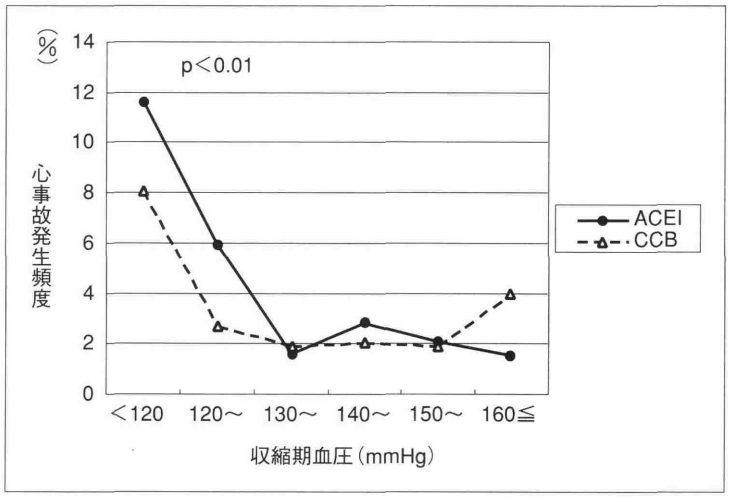

図2　治療後の収縮期血圧と心事故発生頻度(文献8より改変引用)

摘されてきた[5].

このJ型カーブ現象の有無を初めて大規模かつ前向きに検討したHOT(Hypertension Optimal Treatment)試験では，少なくとも収縮期/拡張期血圧125/75 mmHgまでは同現象のないことが証明された．しかし，125/85 mmHg未満の群では症例数が少なくなり統計学的な有意性は得られていないが，心筋梗塞による死亡率が増加する傾向がみられた[6].

高齢者収縮期高血圧を対象としたSHEP(Systolic Hypertension in the Elderly Program)試験によると，拡張期血圧60 mmHg未満での心血管合併症の増加が認められている[7]．また，本邦で行われた平均年齢約70歳の高齢者高血圧を対象にした一般開業医によるPATE-Hypertension試験では，アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬，Ca拮抗薬を使用した両群ともに収縮期血圧120 mmHg未満で心事故が増加し，J型カーブ現象を認めている(**図2**)[8].

わが国で約70%に冠動脈造影が施行された虚血性心疾患合併高血圧患者(平均年齢65歳，n=1,605)に，1日2回投与のニフェジピン(Ca拮抗薬)製剤とACE阻害薬を投与し，3年間追跡したJMIC-B研究のサブ解析で，Ca拮抗薬投与群ではJ型カーブ現象はみられないが，ACE阻害薬投与群では収縮期血圧130 mmHg未満で心事故が有意に増加することが報告された[9]．この研究は，降圧薬の種類によってJ型カーブ現象の出現に差異のある可能性を示唆するが，今後の十分な検証が必要と考えられている．

われわれは，高血圧を有し，冠動脈造影によって病変の重症度を確認し得た冠動脈疾患患者について，後ろ向きの検討を行った(ASAHI研究)．その結果，重症な心血管イベントは拡張期血圧が低下するほどむしろ減少する一方，冠動脈病変は拡張期血圧が低い例ほど重症化するという“reversed J-curve”現象のみられること(**図3**)，収縮期血圧は125 mmHg未満に下降した群で重篤な心血管イベント(心臓死および心筋梗塞発症)の発生率が高率であることを示した[10]．さらに最近，その後の約3年の追跡調査を行った結果(ASAHI-2研究)，心筋梗塞および狭心症を合併する70歳以上の高血圧患者では，重症心血管イベントは，収縮期血圧125 mmHg未満かつ拡張期血圧75 mmHg未満に下降した例で高頻度であることが明らかになった．

脈圧増大の影響

高齢者高血圧の特徴の1つである脈圧の増大は，左心室のエネルギー効率を低下させるとと

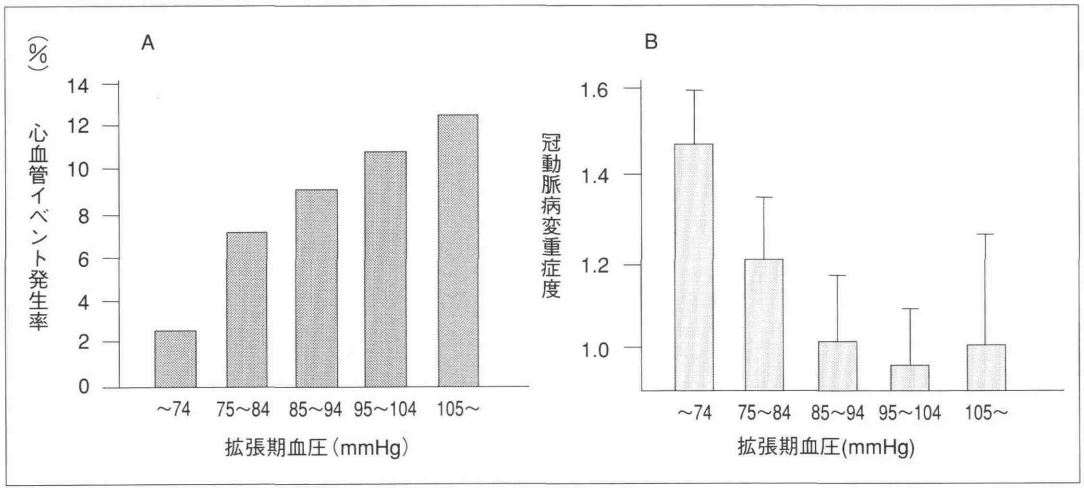

図3　高血圧を合併した冠動脈疾患患者における拡張期血圧と(A)心筋梗塞と心血管死亡を含む重症心血管イベント発生率および，(B)冠動脈病変重症度との関連(文献10より改変引用)

もに心肥大を促進する．左室肥大の存在に加え，拡張期血圧の相対的な低下は特に左冠動脈において拡張期優位の冠灌流圧の低下をもたらし，冠血流の維持にとって不利な状況をもたらす可能性がある．

前述のSHEP試験のサブ解析では，プラセボ群，実薬群ともに脈圧の増大は心不全，脳卒中の危険率を上昇させ，予後を悪化させることが示されている[11]．

虚血性心疾患を合併した高齢者高血圧に対する降圧目標

「日本高血圧学会ガイドライン(JSH2004)」では，合併症のない高齢高血圧患者を65歳以上の前期高齢者，75歳以上の後期高齢者，85歳以上の超高齢者に分類し，降圧目標は前期高齢者では140/90 mmHg未満とするが，後期高齢者では軽症高血圧では140/90 mmHg未満とし，収縮期血圧160 mmHg以上の中等・重症高血圧では150/90 mmHg未満を暫定降圧目標とし，最終降圧目標である140/90 mmHg未満へは病態の変化に注意しながら緩徐に降圧することを勧めている．

既に虚血性心疾患を有する患者では，適応により冠動脈インターベンション(PCI)が行われる．PCI未施行，PCI後に分けた検討が必要であるが，高齢の高血圧患者の収縮期血圧，拡張期血圧をどこまで下げるべきかについては，いまだ十分なエビデンスが得られていない．前述の研究データに加え，冠動脈疾患合併高血圧を対象にした欧米の研究(PREVENT，INVEST，VALINT，EUROPA，ACTION，CAMEROT：平均年齢50～65歳)の到達血圧値は122～137/74～78 mmHgで，いずれも降圧治療後に心事故の減少がみられている．これらの成績と筆者らのASAHI研究の結果を合わせ考えると，高齢者虚血性心疾患患者の降圧目標は，まず，JSH2004に基づき140/90 mmHg未満を十分達成する．次いで，病態の推移を注意深く観察しながら長時間作用型Ca拮抗薬とβ遮断薬，これに加えてACE阻害薬，アンジオテンシン受容体拮抗薬と少量の利尿薬を併用した緩徐な125/75 mmHgまでの降圧は，現時点ではJ型カーブ現象を招く可能性は少ないと考えられる．125/75 mmHg未満への降圧の際には心血管イベントの発生リスクの増大を考慮し，注意深い観察が重要と考えられる．また，脈圧の増大という点にも注目して治療を進めていくことが望まれる．

現在本邦において，高齢者高血圧を対象にCa拮抗薬であるエホニジピンを基礎薬とした

JATOS 試験，アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬であるバルサルタンを基礎薬としたVALISH試験が行われている．これらの試験の結果に基づいた新たな至適降圧目標の設定が期待される．

文　献

1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン 2004．日本高血圧学会，2004
2) 菊池健次郎：集中講座：高血圧治療―最近の動向：第一次薬の選択とその併用療法．日医会誌 **130**(6)：879-884，2003.
3) Staessen J et al：Cardiovascular protection and blood pressure reduction：a meta-analysis. Lancet **358**：1305-1315，2001.
4) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration：Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events：results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet **362**：1527-1535，2003.
5) Cruickshank J et al：Benefits and potential harm of lowering high blood pressure. Lancet **329**：581-584，1987.
6) 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 **351**：1755-1762，1998.
7) Kostis JB et al：Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative research Group. JAMA **278**：212-216，1997.
8) Ogihara T et al：Practitioner's trial on the efficacy of antihypertensive treatment in the elderly hypertension (The PATE-Hypertension Study) in Japan. Am J Hypertens **13**：461-467，2000.
9) Yui Y et al：Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease：the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Disease-B (JMIC-B) randomized trial. Hypertens Res **27**：181-191，2004.
10) Hasebe N et al：Reverse J-curve relation between diastolic blood pressure and severity of coronary artery lesion in hypertensive patients with angina pectoris. Hypertens Res **25**：381-387，2002.
11) Vaccarino V et al：Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. Am J Cardiol **88**：980-986，2001.

（執筆者連絡先）　太田久宣　〒078-8510　旭川市緑が丘東2条1丁目1-1　旭川医科大学第一内科