

血圧管理をするために

目次

はじめに

高血圧の治療Ⅰ	1
食事療法の実際	
運動療法の実際	
高血圧の薬物療法	11
利尿薬	
β 遮断薬	
C a 拮抗薬	
A C E 阻害薬	
A R B	
高血圧の治療Ⅱ	12
心疾患を有する高血圧の治療	15
心肥大	
心不全	
虚血性心疾患	
糖尿病を有する高血圧の治療	18
血圧の調整機構と併用療法	20
C a 拮抗薬と利尿薬の併用	
C a 拮抗薬と β 遮断薬の併用	
C a 拮抗薬と A C E 阻害薬、A R B の併用	
β 遮断薬の併用薬	
臓器保護の観点からの併用療法	
降圧薬併用療法	
早期高血圧の治療対策	25

はじめに

高血圧患者に対しての降圧療法を行うにおいて、高血圧治療ガイドライン2004あり、またさまざまな大規模臨床試験からのエビデンスにより、使用降圧薬、合併症、厳格な降圧レベル等細かい血圧目標値等が示される様になっております。しかし高血圧症の治療に於いて降圧薬を服用しても、血圧のコントロール不良の症例も多いことを経験しております。

この度2005年頃から各地の先生、看護師、保健婦等の小グループの方々の勉強会に参加させていただき、その時の私のまとまりのない資料を小冊子として纏めて見ました。

各項目の中には、重複する内容も多く、纏まりのない説明であることをご了承下さい。

2009年1月には新しい高血圧治療ガイドラインが発表されました。小冊子の記載の資料内容に2004年ガイドラインとの相違点があると思いますが参考にして頂ければ幸いです。

文献 資料 等 高血圧治療ガイドライン 2009 日本内科学雑誌:96,1号、2007
高血圧テキスト(南江堂) 高血圧併用療法(メディカンレビフー社)
早朝高血圧の臨床的意義(メディカンレビフー社) 高血圧診療実践マニュアル(文光堂)
Medical Tribune 各製薬会社配布資料 高血圧治療ガイドライン 2004

高血圧治療 I

高血圧の 95% を占める本態性高血圧は遺伝的体質と生活習慣因子が重なって発症する。

A. 遺伝的体質

1. 本態性高血圧成因遺伝子

- 1) アンギオテンシノーゲン遺伝子
- 2) アンギオテンシンⅡ受容体遺伝子
- 3) 血管平滑筋関連遺伝子

2. その他の関連遺伝子

- 1) 脂質代謝関連因子
- 2) 交感神経系関連因子
- 3) インスリン受容体遺伝子など

B. 生活習慣因子

- 1) 食塩過剰摂取
- 2) 過食
- 3) 運動不足
- 4) 肥満
- 5) ストレス
- 6) アルコールの過剰摂取
- 7) K 摂取不足

1. 食塩過剰摂取

高血圧には食塩に感受性のある高血圧と感受性のない高血圧がある。

食塩感受性による昇圧は、インスリンによる Na 貯留と交感神経緊張を介している。

塩分摂取量は平均で 13 g 弱であるが、外来診療では食塩感受性の有無を正確に判別できないので、高血圧患者の一日の塩分摂取量は 6～8 g が望ましいとアドバイスするのが良い。減塩をはじめても 3 年ぐらい経過すると減塩の度合いが減じてくることが多くみられる。3 年目には 12～13 g/日と、ほとんど元に戻ると云われている。減塩をチェックする方法は、100 ml の水に 1 g の食塩を溶かした液を、なめて塩辛いと感じれば大体 10 g/日前後考えて良い。

2. 過食

過食により内臓脂肪が増加する。

内臓脂肪の増加は遊離脂肪酸の上昇をきたし、インスリン抵抗性亢進の原因となる。

インスリン抵抗性の亢進の結果、交感神経機能亢進をきたし、高血圧をきたす。

交感神経機能亢進の結果、昇圧心拍数の増加をきたす。

3. 運動不足

運動不足によって筋肉量は減少し、筋肉への糖の取り込みの減少、インスリン受容体数減少などの機能低下をきたし、インスリン抵抗性が亢進する。運動することによって、内臓脂肪が減少し、インスリンの働きもよくなり、心血管系の危険因子も減少する。また、運動療法によって、HDL コレステロールの増加がもたされ、それが抗動脈硬化として作用し、心血管系の危険因子を減らす。

4. 肥満

過食 運動不足の生活習慣である。

肥満の高血圧発生機序は、

- 1) 交感神経系の亢進
- 2) 循環血液量増加
- 3) インスリン抵抗性高インスリン血症

肥満者にはインスリン抵抗性がみられ、高インスリン血症を伴うことが多く、二次的に糖尿病となり、血管合併症へと進展し、昇圧をきたすことになる。肥満者は、圧負荷、容量負荷両方から心肥大をきたすことがある。

5. ストレス

心疾患 動脈硬化の促進因子となる。

血圧は精神的緊張、興奮・不安・労作などの種々の因子に影響される。

6. 過剰飲酒

一日 60 g 以上のアルコール飲用者は高血圧脳血管障害の発生頻度が高い。

60 g のアルコールは、ビール大瓶 2 本、日本酒約 2 本焼酎約 1.5 合・50%ウイス~キ 120 ml ・ワイン 480 ml に相当する。

7. K 摂取不足

K には降圧効果があり、特に高食塩摂取下でその効果が発揮される。

K の降圧効果はその利尿作用による。

K が血圧を下げるかは、多くの因子が関連すると言われている。

ひとつには、K が多く体内に入ると、K を対外に出すときに同時に Na も排泄します。

その結果、減塩を行ったのと同じことになり血圧が下降する。また、K は神経伝導に関連し、交感神経の活性を抑制することにより血圧が下降するといわれている。いずれにしろ、K を多く摂ことは、Na を腎臓を介して外えだしてくれるので、血圧とくに高血圧にとって良いことであるとされる。

血清中の K 濃度は 4 mg Eq / L 前後にたもたれている。体中の K が増えると危険である。
例>不整脈の出現など

食事療法の実際

1. 塩分制限

食塩感受性には個人差がある。高血圧患者で食塩感受性があるものは30～40%ぐらいである。また加齢と共に増加する。食塩感受性高血圧患者は、non-dipperであるとの報告もある。

2. 塩分制限量は

日本人の平均食塩摂取量は12g／日前後であるが、高血圧患者の場合は6～8g前後が適当とされている。中等度以上の高血圧患者では降圧効果を示すとされている。

若年者よりも高齢者、軽症高血圧よりも重症高血圧が減塩によく反応する。

3. 減塩の降圧機序は

心拍出量減少、血管壁構築細胞内のNa減少と細胞内Caの減少と細胞の容積減少が関与していると考えられている。低レニン性高血圧の多くは食塩感受性群である。

4. 肥満と血圧

体重が1Kg減少するごとに血圧は平均1.6～1.3mmHg低下するといわれている。体重減少の降圧のメカニズムは、体液量の減少、交感神経系の抑制、インスリンの低下などが考えられる。

5. 飲酒と血圧

飲酒直後には血圧は降下するが、過剰のアルコール摂取は血圧を上昇させ、しばしば降圧治療に抵抗する。アルコール飲料は、一日にエタノール30ml以下に制限指導する。日本酒一合、ビール大びん一本、ワイン240ml、ウイスキーダブル一杯ぐらいに相当する。一日のエタノール摂取量を12～60g少なくすると、収縮期圧3.6～8.0mmHg、拡張期圧1.6～3.2mmHg低下するとされる。

6. カリウムと血圧

カリウムの降圧機序としては、利尿作用、昇圧物質に対する血管の反応性を低下させる作用、レニン・アンジオテンシン系の抑制作用、交感神経抑制作用、圧受容体機能の改善、血管拡張作用などが考えられている。

健康成人のKの一日所要量は2～4g（50～100mEq）である。

運動療法の実際

運動療法を続けることによって血中のノルエピネフリンが減少されている。

運動による降圧の機序は、交感神経活動の抑制、利尿作用、血管拡張作用などの因子が関与している。運動の効果は、降圧作用だけでなく、脂肪代謝糖代謝の改善、インスリン感受性を改善する。心血管合併症を予防する。運動不足で肥満傾向のある軽症高血圧が良い適応となる。中等症以上の高血圧では、運動中の血圧が200 mmHgを越えるおそれがあり、負荷心電図所見を確かめたうえで運動を勧める。

運動様式は、歩行、サイクリング等動的運動を有酸素的に行う。

動的運動中は、血圧、心拍数、心拍出量は上昇する。（容量負荷が主体の運動）静的運動は、血圧の上昇が主で、心拍量の増加は少ない（圧負荷が主体）。

運動の強度設定

- 1) 年齢から目標心拍数を算出する。 $138 - (\text{年齢} \div 2)$
- 2) Karvonenの式
- 3) 自覚症状からボルグ指数

降圧薬β遮断薬を服用している人では運動療法は注意が必要。

β遮断薬は脈拍を抑制する作用が強いので、運動を行っても脈拍が増加しないことがある。一般に運動を実施すると、末梢血管が拡張し、血圧はさがり、その時少し心拍数は増加する。もしこの作用が抑制されていると血圧がより下降してしまうこともある。β遮断剤を服用中は主治医との相談が必要である。

高血圧の薬物療法

A 利尿薬

1. 利尿薬の作用

- 1) ループ利尿薬・降圧利尿薬として利用されることは少ない。心不全・肝硬変などの浮腫性疾患に使用される。
- 2) サイアサイド系利尿薬 循環血漿量を減少させ、血圧を降下させる。
- 3) カリウム保持性利尿薬 カリウムの再吸収を抑制することによりナトリウムの再吸収も抑制し、利尿作用を発揮する。

2. 利尿薬の副作用

- 1) 低カリウム血症（K保持性利尿薬ではカリウム濃度が上昇する）
- 2) 血糖値の上昇：カリウム濃度の低下がインスリンの分泌の低下を起しその結果、血糖値が上昇する。
- 3) 高脂血症：利尿薬を使用することにより肝臓でのコレステロールの合成が亢進すると推察されている。
- 4) 高尿酸血症：体液量が減少し、その結果尿細管での尿酸の再吸収が高まるということが原因とされている。

B. β 遮断薬

1. β 遮断薬の種類

- 1) 心臓に選択性が高い遮断薬
- 2) 血管に選択性が高い遮断薬
- 3) 内因性の交感神経刺激作用を有する β 遮断薬（ISA）
- 4) 膜安定化作用（MSA）

2. 使用する際に考慮する点

- 1) 肝臓で代謝され、胆汁から排泄される β 遮断薬
- 2) 腎臓で主として排泄される β 遮断薬

3. 降圧作用機序

β 遮断薬が血圧をさげるのは、 β 遮断薬が心臓に作用して、心拍出量を低下させることによって血圧を降下させる作用がある。心拍出量の低下、レニン産生の抑制、中枢での交感神経抑制作用によって降圧する。

4. β 遮断薬を使用するときの問題点

- 1) 心拍出量の低下によって徐脈傾向になる。

- 2) 気管支喘息、閉塞性肺疾患のある患者では、喘息発作を誘発するため禁忌とされている。
- 3) 糖尿病患者、特にインスリンを使用している患者は低血糖によって生じる頻脈、発汗を起こすことがある。第一選択とはならない。
- 4) 高脂血症を起こすおそれがある。第一選択とはならない。
- 5) β 遮断薬は労作性狭心症に適している。安静時狭心症には不適である。
- 6) 知的労働者では、 β 遮断薬による知的能力や意欲低下、うつ状態が問題となることがある。
- 7) 肉体労働者や運動選手では、 β 遮断薬による運動耐容能の低下が問題となる。
- 8) 男性では β 遮断薬や利尿薬による性機能障害に注意する。
- 9) 若年者で頻脈のあるものは β 遮断薬が有効である。※メインテートは心臓に対する β 1 選択性が高く、心室性期外収縮や各種頻脈性不整脈にも適している。アルマール ($\alpha \cdot \beta$ 遮断薬) は高血圧、狭心症、頻脈性不整脈、また本態性振戦にも適応がある。
- 10) 頻脈のあるものは β 遮断薬が有用である。
- 11) 頻脈性高血圧では、動悸、発汗などがあり、この症状を緩和させるには、内性交感神経刺激作用のない β 遮断薬が有効である。また降圧効果は弱い、頻脈に対してジルチアゼムの使用も効果的である。ほかに長時間作用型の Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬も良い。
- 12) ISA を有する β 遮断薬では心拍数減少や心収縮力抑制がすくない。また末梢循環や血中脂質に対して悪影響が少ないが、筋肉痛を生じたり CPK の上昇を生じる事がある。

5. β 遮断薬と望ましい併用薬

β 遮断薬と望ましい併用薬（組み合わせ）は、 Ca 拮抗薬ある。

C. Ca 拮抗薬

1. 降圧作用機序

Ca 拮抗薬が血管平滑筋細胞に働いてカリウムの流入を抑制することにより、血管平滑筋の収縮を抑制する。即ち血管を拡張するという作用によって血管が下降する。

Ca 拮抗薬の薬理作用は、冠動脈及び末梢血管拡張作用、心収縮力の抑制、刺激伝導系の抑制である。

2. Ca 拮抗薬の種類

1) ジヒドロピリジン誘導体

アムロジン（アムロジピン）・アダラート（ニフェジピン）・コニール（ペニジピン）
カルブロック（アゼルニジピン）

2) ベンゾジアゼピン誘導体

ヘルベッサ（ジルチアゼム）

3) フェニラルキルアミン誘導体

ワソラン（ベラパミル）

ジヒドロピリジン誘導体系===心抑制作用はほとんどみられない。むしろ反射性交感神経緊張による頻脈を伴う。

非ジヒドロピリジン誘導体系===降圧作用はより緩徐で弱く心抑制作用を伴う。心不全徐脈例には禁忌である。

3. C a 拮抗薬を使用するときの問題点

- 1) 降圧作用はジヒドロピリジン誘導体系が強く、ベンゾジアゼピン誘導体系は緩徐である
- 2) フェニラルキルアミン誘導体系は降圧薬としての適用はなく冠拡張薬抗不整脈として使用される。
- 3) フェニラルキルアミン誘導体系、フェニラルキルアミン誘導体系は心筋収縮抑制作用、心房伝導抑制作用があるが、ジヒドロピリジン誘導体系にはみられない。
- 4) 短時間作用型C a 拮抗薬は虚血性疾患の予後を悪化という報告がある。高血圧緊急症などの特別の場合を除き、長時間作用型C a 拮抗薬が降圧治療の主流になっている。例>アムロジン ノルバスク コニール カルブロック
- 5) ジヒドロピリジン誘導体系は末梢血管拡張作用が強く、血管拡張による頻脈、頭痛顔面紅潮がみられるが、長時間作用型C a 拮抗薬には、頻脈、頭痛顔面紅潮の副作用は少ない。
- 6) 長時間作用型のC a 拮抗薬は虚血性疾患に有利と言われている例>バイミカード コニール ヘルベッサール
- 7) C a 拮抗薬は腎血流増加作用があり、腎機能障害例に有用であると言われている。腎保護作用ある。例>カルスロット ヒポカ ランデル ただしC a 拮抗薬によっては、輸入細動脈を拡張させて、腎臓の自動調節能を障害することがあるので中途半端に降圧すると高い全身血圧がもろい糸球体毛細管に伝達されることになり、C a 拮抗薬で降圧するときには、十分な降圧が必要である。
- 8) 利尿作用がある、夜間多尿を生ずることもある。腎尿細管での再吸収抑制作用、腎血流増加作用のためである。
- 9) C a 拮抗薬は肝臓で代謝されるため肝硬変患者では投与間隔を調節する必要がある。
- 10) β 遮断薬の併用でC a 拮抗薬で生じる頻脈、頭痛顔面紅潮が防げる点で良い併用である。
- 11) 利尿薬はC a 拮抗薬で生じる浮腫を防げる。
- 12) ジギタリスとC a 拮抗薬を併用するとジギタリスの血中濃度を上昇させる
- 13) グレープフルーツとの同時服用でC a 拮抗薬の血中濃度を上昇する。
- 14) C a 拮抗薬は心拍数や交感神経活動を増加させるが、最近の新しいジヒドロピリジン誘導体系C a 拮抗薬のアゼルニジピン（カルブロック）は降圧しながら心拍数を増加させない。またアゼルニジピン（カルブロック）は交感神経活動を抑制すると言われ、輸出細動脈を拡張させて腎保護に働くことが報告され、アルドステロンの分泌を抑制することも明らかになり、心血管事故リスクを減少させると期待されている。
- 15) C a 拮抗薬とACE阻害薬、ARBの併用は、降圧効果の点でも、副作用を減らす点で

も有益である。腎保護の為にもARBとCa拮抗薬の併用は有効である。

- 16) ジヒドロピリジン誘導体系Ca拮抗薬はβ遮断薬と併用すると、降圧作用や抗狭心症作用が増強する。
- 17) 高齢者には、Ca拮抗薬やACE阻害薬、ARBが良薬である。
- 18) Ca拮抗薬は脳血流改善効果を持つ。
- 19) ヘルベッサ（ジルチアゼム）は、心臓伝導障害や徐脈に注意。

D. ACE阻害薬

ACE阻害薬はレニン・アンジオテンシン系のなかで、ACEを阻害することにより、レニン・アンジオテンシン系を調節する降圧薬である。

ACE阻害薬は食塩を過剰に摂取している時には、その作用が十分に発揮されないと言われている。

ACE阻害薬は減塩下において、蛋白尿を減少させたり、血圧を下げる事ができる。

ACE阻害薬は利尿薬を併用する事によってその効果が発揮される。

1. ACE阻害薬の特徴

- 1) 降圧作用
- 2) 臓器保護作用を有する。
(心肥大退縮・心筋梗塞リモデリング予防・心不全予後改善・脳血管障害予・腎保護作用)
- 3) 糖、脂質代謝に影響せず、インスリン抵抗性を改善。

2. ACE阻害薬を使用するときの注意点

- 1) ACE阻害薬は、糖尿病性腎症（蛋白尿）をはじめ各種腎疾患の長期予後を改善する。
血清クリアチニン値が2.0～3.0mg/dl以上の場合は腎機能の経過に注意して使用する。
- 2) ACE阻害薬の多くは腎排泄であり、腎障害のある場合はその増悪や高K血症を来しやすい。血清クレアチニン値が3mg/dl以上では使用しないが良い。
- 3) ACE阻害薬の中でも、チバセン、エースコール、ブレランなどは肝排泄経路も持ち、軽度腎障害例で薬剤蓄積の心配が少ないと言われている。
- 4) ACE阻害薬はQOL保持の向上有利である。
- 5) 心肥大・心不全合併例では第一選択薬である。
- 6) 急性心筋梗塞発症2週（可能であれば2～3日）以内の投与開始が望ましい。血圧が低下した症例の初回投与は短時間作用型を少量使用する。
- 7) 糖尿病では投与開始後一週間以内に血清カリウムをチェックして上昇に注意する。
- 8) 咳は投与開始後数週後自覚され、中止により数日以内に消失するが原則として他剤に変更する。タナトリルの投与は咳が少ないともいわれている。
- 9) 高カリウム血症では、基本的に投薬中止する。

E. A R B（アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬）

A n g Ⅱは、A n g Ⅱの受容体に結合することによってその作用が発揮される。

このA n g Ⅱの作用を受容体のところで拮抗することによって、その作用を阻害する働きをするのがA R B（アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬）である。

A R Bの最大の利点は、咳がないという利点があり、副作用が非常に少ないことである。

A R BはA n g Ⅱのタイプ1受容体に特異的に結合し、AⅡを介する強力な血管収縮、体液貯留、交感神経活性亢進作用を抑制することによって降圧作用を発揮する。

1. A R Bの特徴

- 1) A C E阻害薬とほぼ同様の作用が期待される。
- 2) 持続性がある（一日一回投与が可能）。
- 3) A C E阻害薬に比べて頻度の高い空咳が起こりにくい。
- 4) 末梢交感神経活動を低下させる。又交感神経中枢の電気活動を抑制する。
- 5) 腎保護のためにもA R BとC a拮抗薬の併用が有効である。
- 6) 降圧作用の増強、心血管事故の予防、腎機能の保護等の目的でA R BとC a拮抗薬の併用が有効であるというエビデンスの報告がある。従来のA C E阻害薬は降圧作用で反射性の頻脈、交感神経活動の亢進を伴うことが有るがA R Bは交感神経活動を抑制するので、A R BとC a拮抗薬の併用が心血管事故の減少につながるとされる。（心拍数、交感神経活動を抑制することのできるC a拮抗薬はアゼルニジピン期待できる）。
- 7) A R Bで糖尿病の新規発症の抑制が証明されている。心、腎、脳の臓器合併症を有する疾患では第一選択に使用出来る。
- 8) A R Bの投与で臓器保護が得られるというエビデンスもあり、増量しても副作用が増加しにくい。
- 9) A R Bの高用量投与にて、左室肥大を抑制するとの報告もあり、心筋梗塞の予防に対してもA R Bの投与を積極的に行うことが良い。
- 10) 心保護効果として、心肥大抑制、心不全の予後を改善する。
- 11) 虚血性心疾患の抑制効果あり。
- 12) 腎臓の輸出細動脈を拡張して糸球体内圧を低下させ、尿蛋白を減少させて、腎機能の悪化を抑制する。R A系阻害薬による蛋白尿や腎障害における有用性に関してはエビデンスもあり、R A系阻害薬は腎不全や蛋白尿を有する高血圧症には積極的な適応が示されている。
- 13) 心房細動発症抑制作用、脳循環調節改善作用、抗動脈硬化作用等の報告もある。

2. ARBのエビデンス

1) 高血圧症

1-1) SCOPE試験

- 脳卒中の発症が減少
- 認知機能の低下を抑制（一部の群）

1-2) CASE-J試験

- 心肥大退縮、糖尿病新規発症の抑制

1-3) E-COST試験

- 心血管系イベントの発症の抑制

2) 心イベント

2-1) LIFE試験

- 心肥大退縮、脳卒中の発症抑制において、ARBが β 遮断薬よりもすぐれている。

2-2) VALIANT試験

- ARBがACE阻害薬と同様に心筋梗塞に有効であることが証明される。

2-3) ARCH-J試験

- ARBカンデサルタンの心不全治療の有用性が証明される。

2-4) CHARM試験

- 拡張不全に有効であると初めてARBが証明される。

3) 腎イベント

3-1) RENAAL試験

- 2型糖尿病腎症において腎機能の悪化を抑制

3-2) IDNT試験

- 2型糖尿病および腎症を有する高血圧患者において、ARBがアムロジンに比して、血圧の降下度とは独立して、腎機能の悪化を抑制した。

ARBには降圧を超えた臓器保護作用（beyond bloodpressure lowering effects）があることを示している。

4) 脳イベント

4-1) ACCESS試験

- 従来は脳卒中予防や脳卒中患者には、脳血流を増やすCa拮抗薬（CCB）が好ましいといわれていたが、脳梗塞急性期にもARBが有効であることが示された。

4-2) MOSES試験

- 脳卒中の既往を有する高血圧患者に対して、ARBとCCBとの比較では、降圧の程度は、差がなかったが、再発リスクはARB群が低かった。脳卒中抑制ありとしめされる。

3. A R Bの併用薬として何を選択するか。

- 1) 虚血性心疾患であれば、A R BとC C Bの併用
- 2) 心不全でも基本はA R BとC C Bを併用、特に心臓関係では、C C Bは交感神経をあまり活性化させず、心拍数が増えないものを選択する。利尿薬も威力を発揮する。
- 3) 心疾患を伴う高血圧では、A R BにC C Bを併用して、血圧をよりさげるようにする。A R Bにごく少量の利尿薬を加えることも有効と思う。
- 4) 糖尿病，腎臓病等の合併症がある場合には、A R BなどのR A系抑制薬を第一次薬として、次に他剤を併用して行く。
- 5) 高血圧治療には、広くC C Bが使用されてきたが、A R Bにも十分な降圧効果があり、A R Bには降圧を超えた臓器保護があり、代謝面でも良い作用を併せ持っているためA R Bによる高血圧治療が主流になってきた。C C Bの併用も効果を示す。

高血圧の治療Ⅱ

高血圧の治療では、目標値に達成できるのは、非常に困難である。即ち良好な血圧管理 達成率をめざすことは困難である。日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン2009（JSH2009）においても糖尿病、慢性腎疾患など基礎疾患がある場合、目標値130mmHg/80mmHgと厳しい降圧が望まれているが、目標達成は困難のことが多い

高血圧の基本は、①厳格な降圧②臓器保護の2つのことを考えて治療するのが必要であると思う。臓器保護という概念からは、RA系阻害薬(ACE阻害薬 またはARB)と β 遮断薬であるし、厳格な降圧からはCa拮抗薬や利尿薬であろう。

最近は大規模臨床試験によってARBが第一次薬と言われている。糖尿病の新規発症を抑制する効果があるのがARBとも云われ、第一次薬としてその条件をみたしているといわれている（VALUE試験がある）。RA系阻害薬を基本にして、それに異なった作用機序を持つ薬剤を併用して、降圧を図ることが必要である。

ACE阻害薬は臓器保護作用としては効果あるも、副作用として咳が出ることが欠点であるため、ARBの作用がメリットとして大きくなった。

降圧効果ではARBとCa拮抗薬は同程度と云う報告が多い。

<降圧薬選択の基本>

- 最初に選択すべき降圧薬はCa拮抗薬、ARB、ACE阻害薬、利尿薬 β 遮断薬($\alpha\beta$ 遮断薬)の5種類である。病態や合併症の有無に応じて適切な降圧薬を選定する。
 - β 遮断薬は合併症のない高齢者や糖脂質代謝異常合併例では、必ずしも第一選択薬とはならない。
 - 単剤療法のみでは降圧目標を達成できる頻度は高くない。一日一回投与を原則とするも、24時間にわたって降圧することが重要であり、一日二回の分割投与も必要である。
 - 降圧目標を達成するためには多くの場合、2剤か3剤の併用が必要となる。その際少量の利尿薬を併用することが有用である。
 - 高齢者では緩徐な降圧が望ましいが、高リスク症例では速やかな降圧目標に達することも必要である。
1. 狭心症（攣縮）にはCa拮抗薬が第一次薬とする。心筋梗塞の発症率が抑えられたとVALUE試験報告もある。ARBにCa拮抗薬の併用が第一選択と云う報告もある。
 2. 心不全の発症、糖尿病の発症にはARBが抑制し、心筋梗塞、脳卒中の発症には血圧を下げる事が出来るCa拮抗薬が抑制したと云う。最近では、RA系阻害薬は血圧を下げるだけでなく脳卒中の発症を抑制することが大規模試験で示されている。
 3. ARBは心房細動の発症を抑える云うVal-HefT試験等がある。脳保護作用（心原性

脳塞栓の発症)につながる。

4. 腎臓疾患の場合は、R A系抑制薬が必須で、その上に併用するならC a拮抗薬とし、降圧効果と臓器保護作用を期待する。
5. 高血圧を合併した糖尿病では、A R Bは血糖値を低下させる、インスリン感受性が改善するというデータが出ている。第一次薬であるA R Bをまず投与し、次にC a拮抗薬を加えるが良い。
6. 高血圧患者の狭心症発症抑制は、A R Bを基本として 降圧が不十分の時は 利尿剤を併用する、又はC a拮抗薬を併用する。高血圧患者にすでに狭心症を発生してしまっている時は、A R BにC a拮抗薬を併用するのが第一選択である。更にスタチン、アスピリンを併用する。
7. 高血圧が原因で心不全が起きている時は R A系を抑えることが基本的な診療方針である。降圧治療をきちんと行い、心不全の症状改善に利尿薬を併用する。
8. 冠疾患を合併している時は 最初からA R BとC a拮抗薬を併用すれば良い。
9. R A系阻害薬は 糖尿病の新規発症を抑制したと言う試験報告がある。新規発症を抑えると言うエビデンスが得られている。
10. 糖尿病合併高血圧の第一次薬はA R Bと考えるべきである。R A系阻害薬（A R B）が糖尿病の新規発症を抑制という試験（報告）V A L U Eなどがあり糖尿病を合併していない高血圧患者にも糖尿病新規発症抑制としてA R Bが有意に抑えるというエビデンスがある。

A R BとC a拮抗薬の用法、用量の考え方

- 第一薬はA R Bである。次はC a拮抗薬や利尿剤とする。
- A R Bは副作用も少なく、最近 高用量を投与すると降圧効果は一定限度に留まるものの、臓器保護はより強く出ることがわかってきた。
- C a拮抗薬はA R Bよりも副作用が起きやすいことからA R Bで十分に血圧が下がらない時は併用が良い。
- 利尿剤の併用は少量が良い。

高齢者の降圧治療の併用療用には3つのポイントがあると思う。

1. 降圧効果の強さ
2. 薬理作用時にみて合理的かどうか
3. 副作用の問題

A R Bは内皮機能の改善を含めて 色々のイベント抑制を有しており、ジヒドロピリジン系C a拮抗薬は、N Oの活性を増やすことによって、内皮機能を改善するという報告もある。A R BとC a拮抗薬の組合せが最適である。

A R B + 利尿薬の時は利尿薬の量を少量投与に留意する必要がある。

合併症を有する高血圧症の心血管系イベントを抑制するには、R A系阻害薬とC a拮抗薬の併用

が有用であると報告されている。また腎機能保持（eGFR）はACE阻害薬とCa拮抗薬の併用のほうが優れていると云われ、ACE阻害薬と利尿薬の併用は尿蛋白を著名に減少させたと言う報告もある。（GUARDより）

尿蛋白減少に対して、RA系阻害薬と利尿薬の併用のほうが良いと云われるが、Ca拮抗薬のなかには、アゼルニジピンのように輸出細動脈を拡張して尿蛋白を改善するものもある。

心疾患を有する高血圧の治療

1. 心肥大

R A系抑制薬、長時間型C a拮抗薬が心肥大の第一選択と言われている。A C E阻害薬やA R Bによるレニン・アンジオテンシン系（R A S）の抑制は高血圧による心肥大を最も有効に抑制すること（メタ解析）が報告されており、降圧効果以上の心肥大の抑制効果を発揮して心血管イベントを減少させることがH O P E試験やL I F E試験で実証されている。

メタアナリシスによると、長時間型C a拮抗薬もR A系阻害薬と同様に心肥大退縮効果がある報告されている。

アダラートとレニベースの比較では、心肥大退縮効果に差がなかったとの報告あり。

L I F E試験によれば、心電図で左室肥大の症例でニューロタンとテノーミンの比較では、血圧では両群で差は1 mmH gほどの差であったが一次エンドポイント即ち心血管疾患の死亡と心筋梗塞、脳卒中の合計はニューロタン群で1 3 %低下したと云う。夜間高血圧、早朝高血圧があると心肥大を助長すると言われている。

R A系阻害薬、長時間作用型C a拮抗薬は肥大退縮効果に優れている。

2. 心不全

- R A Sの亢進は、血管収縮や水分貯留を促進し、さらに心血管系細胞の増殖や肥大などを引き起こすことで、心不全の病態に悪影響を及ぼすと云われている。A C E阻害薬やA R Bは慢性心不全で発症予防や予後改善の効果があることが多くの大規模試験にて認められている。
- 交感神経刺激による悪循環をブロックする β 遮断薬は多くの大規模試験でも心不全の予後改善効果が証明され、A C E阻害薬やA R Bと同様に心不全の治療の第一選択薬で利尿薬を併用することを標準的治療薬としている。（交感神経系は β 受容体をかいして心拍数および収縮能をたかめ心拍出量を亢進させるが、交感神経刺激が持続すると心筋細胞内のシグナル伝達の効率か低下する。）
- 長時間型C a拮抗薬 P R A I S E試験で慢性心不全に対する予後改善効果が認められなかったが、悪化させることもなかった。従って標準的治療でも血圧のコントロールが不十分な場合には、長時間型C a拮抗薬の併用を行う。長時間型C a拮抗薬（カルスロット、アムロジン、ノルバスクなど）は、非虚血性の慢性心不全に対しては有効性あり。
- 心不全で血圧が正常な場合ではA C E阻害薬やA R B、 β 遮断薬は低用量から使用することである。
- A C E阻害薬で心不全での保険適応があるのはレニベース、ゼストリルである。A C E

阻害薬、A R Bは副作用が出現しない範囲で、出来るだけ高用量を投与する。

- β 遮断薬は交感神経興奮による悪影響から心筋を保護し、長期的な有効性が期待できる。心不全では、ワソラン、ヘルベッサールRの使用をさける。即ちこの薬剤を血管拡張薬の第一選択として使用するのとは避けるが良い。
- 短時間型のアダラートは急激な血圧低下による反射性の交感神経活性化、頻脈をきたし、心筋酸素需要を増加させる。心不全に対して有効性は認めない。 β 遮断薬投与の注意点は。投与開始時は、心不全が増悪することがある。必ず少量から投与を開始し、慎重に増量しなければならない。ジギタリスとの併用時には、A Vブロック、徐脈に注意する。
- 長時間型C a拮抗薬は、非虚血性の慢性心不全に対して有効性あり。ヘルベッサール、ワソランは明らかな心不全患者では血管拡張薬の第一選択として使用するのとは避ける。

3. 虚血性心疾患（狭心症 心筋梗塞）

- 狭心症の原因として冠攣縮と器質的冠動脈狭窄がある。わが国では狭心症が多いとされている。
- 冠攣縮による狭心症には長時間型C a拮抗薬が有効。器質的冠動脈狭窄による狭心症には長時間型C a拮抗薬と内因性交感神経刺激作用のない β 遮断薬はどちらも有効。
- 安静狭心症や異型狭心症のような冠動脈のスパズム(攣縮)が原因と考える狭心症では、 β 遮断薬を使うとスパズムが誘発され、病状が悪化することが多いので、C a拮抗薬が有効である。
- 労作性狭心症と思われる狭心症の中にもスパズムが絡んでいる事もあり、最初はC a拮抗薬を使うか、 β 遮断薬にC a拮抗薬を併用するほうが無難である。
- C a拮抗薬を使う場合は、反射性頻脈が少なく作用が持続する長時間型C a拮抗薬を選択する。短時間型C a拮抗薬は急激な降圧や反射性頻脈によって心筋虚血が悪化する可能性があるため選択しない。
- β 遮断薬を使う場合は、陰性変時作用と陰性変力作用を期待して内因性交感神経作用のない β 遮断薬を選択する。陳旧性心筋梗塞の心筋梗塞再発や突然死を抑制するエビデンスが確立されている。
- R A系阻害薬も虚血性心疾患の発症率を低下させる報告もあり、降圧が不十分な場合に

はR A系阻害薬の併用をガイドラインでは推奨している。

- A C E阻害薬、A R Bは、心肥大の退縮効果もあり冠血流改善の作用も持ち合わせていることから心肥大を伴った狭心症には有用と思われる。
- A C E阻害薬、A R Bは、インスリン抵抗性を改善されているので、糖尿病を合併しているケースには有用と思われる。
- 高血圧は心房細動の危険因子である。R A系阻害薬が心房細動新規発症を予防することが報告されている。
- 左室肥大を伴う高血圧症例では心房細動の発症予防としてR A系阻害薬が勧められている。
- 心筋梗塞後患者では、降圧目標を130／80mmHg未満とし、積極的適応としてR A系阻害薬及び β 遮断薬が推奨されている。R A系阻害薬により、心筋リモデリング(心室拡張、心筋肥大、間質線維化)が抑制され、その後の心不全、突然死の抑制に寄与する。
- 心疾患においても、R A系阻害薬は心房細動予防、左室肥大、心不全に関しても積極的適応となっている。
- A R Bは脳卒中、心不全抑制においてはA C E阻害薬と同等でなるも、心筋梗塞発症抑制においては、A C E阻害薬に劣ると云われている。(B P L T T C研究より)
- 今回の改訂(2009)では、左室肥大、心不全に加え心筋梗塞後患者に対しても、A R BとA C E阻害薬の両剤を区別せずに推奨している。

糖尿病を有する高血圧の治療

高血圧を合併した糖尿病は、糖尿病性腎症の発生予防、進展阻止から A R B、あるいは A C E 阻害薬が第一選択薬となる。

1. 糖尿病合併高血圧の治療目標は 1 3 0 / 8 0 mmH g 未満である

2. 治療薬の選択

- ① 糖尿薬の第一選択は、臓器障害を改善しインスリン抵抗性を改善する A R B、A C E 阻害薬、長時間型 C a 拮抗薬の 3 剤である。
- ② 労作性狭心症や陳旧制心筋梗塞合併症には β 遮断薬の心筋保護作用により β 遮断薬が使用可能としている。
- ③ 治療目標（1 3 0 ~ 8 0 mmH g）に到達出来ない場合には、糖代謝改善、脂質代謝、臓器保護ノエビデンスを考え R A 阻害剤(A R B、A C E 阻害剤)まず使用し、降圧が不十分の場合に二次選択薬として C a 拮抗薬の併用が臓器保護の面でも有効である。
- ④ メタボリックシンドローム合併高血圧においては、インスリン抵抗性が主対であり、糖尿病の新規発症を抑制することから A R B、A C E 阻害薬が第一選択薬となる。
- ⑤ α 遮断剤はインスリン抵抗性や血清脂質濃度を改善し、前立腺には 使用されており、高脂血症や前立腺肥大の合併高血圧症では第一次薬として使用できる。糖尿病性神経症がある時は起立性低血圧に留意すること。臓器保護作用のエビデンスは明らかでない。
- ⑥ α 遮断剤（カルデナリン、ミニプレス、デタントール等持続性のもの）は、インスリン感受性を改善し、H D L コレステロールを上昇させ、L D L コレステロールを低下させ、トリグリセリドを低下させる。しかしこれ等の変化は大きいものではない。また α 遮断剤は起立性低血圧に留意すること。
- ⑦ C a 拮抗薬も糖尿病の高血圧治療に有用である。C a 拮抗薬は、糖、脂質代謝や腎機能に対して悪影響を与えない。ジルチアゼムや長時間型ジヒドロピリジン系は、インスリン感受性に影響しない。速効型ニフェジピンはインスリン感受性を低下させると言われ、好ましくない。
- ⑧ C a 拮抗薬は、糖尿病性腎症の高血圧において、アルブミン排泄の減少が期待できる。また A C E 阻害薬と C a 拮抗薬の併用は相加的効果がある。
- ⑨ A C E 阻害剤は、糖尿病患者の代謝に悪影響をあたえないし、糖尿病性腎症患者の蛋白尿や腎機能に対して、有益である。
- ⑩ A C E 阻害剤は、蛋白尿や微量アルブミン尿をもつ患者の蛋白尿を減少させる可能性がある。なので特に望ましい。
- ⑪ A C E 阻害剤は、クレアチニンの増加とクレアチニンクリアランスの減少を抑制する。この効果は降圧とは無関係であり、腎疾患をもつインスリン依存性糖尿病 I D D M では有用でうる。腎疾患をもつ N I D D M での効果は不明。

- ⑫ β 遮断薬はインスリン感受性を低下させる可能性あり、中性脂肪の上昇、HDL コレステロールの低下を起こす可能性があるとも云われが、頻脈、狭心症や心筋梗塞後、あるいは大動脈瘤合併では、 β 遮断薬を使用する場合は心保護作用を有するため、非選択性でなく、心選択性の β 遮断薬を、血圧管理に注意して使用する。
- ⑬ β 遮断薬は、糖尿病患者の低血糖症状を自覚しにくくし、低血糖からの回復をおくらせる。

血圧の調節機構と併用療法

血圧は心拍出量、末梢血管抵抗、体液量などにより調節されている。これらの調節に交感神経系、レニン・アンジオテンシン系等が関与している。

降圧薬としては、C a拮抗薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）、ACE阻害薬、利尿薬、β遮断薬などがあり、これらの組み合わせを2剤の併用として使用することが合理的であり、高血圧ガイドラインでも示されている。

最近の大規模臨床試験においても2剤の併用がJ S H 2 0 0 9などでも推奨されている。

2剤の併用で不十分の場合は、利尿剤の禁忌がなければ、利尿剤を追加使用することを原則とする。ただし代謝面での副作用を少なくするために利尿剤の量は1／2錠が基本である。

1. C a拮抗薬と利尿薬の併用

利尿薬はC a拮抗薬で生じる浮腫を防げる。併用により降圧効果が増強するという報告と増強しないという報告があるが、両者の併用下での予後改善のエビデンスがあることから、J N C 7では有用併用と報告がある。（C a拮抗薬と利尿薬の併用はどちらの降圧剤もR A系を活性化させるので合理的とは言えないが、V A L U Eにおいて用いられている。）

2. C a拮抗薬とβ遮断薬の併用

C a拮抗薬の作用は血管平滑筋に働いて、カルシウムの流入を抑えることにより血管平滑筋の収縮を抑制し血管を拡張（血管拡張作用）することによって血圧が下降する。血管が拡張し、血圧が下降するために動悸、顔面紅潮がみとめられるが、最近の長時間作用のC a拮抗薬は動悸、顔面紅潮が少なくなってきた。

C a拮抗薬の併用薬として、交感神経を抑制するβ遮断薬は、降圧のみならず副作用としての動悸、頻脈の予防に優れている。

ジヒドロピリジン系C a拮抗薬は、心臓への抑制が少ないため、心拍数の増加が多く、β遮断薬の併用は効果的である。（ジヒドロピリジン系C a拮抗薬による反射性交感神経活性がβ遮断薬により抑制される。）

ベンゾジアゼピン系（ヘルベッサ）、フェニラルキルアミン系（ワソラン）は、刺激伝道系の抑制作用（心筋収縮抑制作用、心室伝導抑制作用）があるため、β遮断薬との併用メリットは小さい、心抑制や徐脈が出現することあり、心ブロックや高齢者では併用を避けた方がよい。

3. C a拮抗薬とACE阻害薬、ARB（アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬）の併用

C a拮抗薬の投与により交感神経とレニン・アンジオテンシン系の賦活化がみられる。その

ためレニン・アンジオテンシン系を抑制するACE阻害薬とARBはCa拮抗薬の併用に効果的である。(ACE阻害薬はCa拮抗薬にレニン・アンジオテンシン系の刺激を抑制し、降圧効果を増強する)

Ca拮抗薬は細胞へのCa流入阻害を介して、ACE阻害薬やARBはAIIの働きを介して降圧作用や臓器保護作用を現しているため、Ca拮抗薬とACE阻害薬、ARB等の併用は、降圧と臓器保護に効果があるとされる。エビデンスでも併用によって降圧作用、心血管病の抑制、臓器保護作用の効果が認められ、更に糖尿病、腎障害、心不全の治療にも優れていると言われている。

FACE T試験によると、Ca拮抗薬とACE阻害薬との併用で心血管事故が少ないとの報告がある。その理由として、Ca拮抗薬が降圧の結果、反射性に交感神経や心拍数を増加させるが、ACE阻害薬やARBは交感神経活動を抑制するからであると云われている。

ARBとCa拮抗薬の併用では、ARBをベースにして、次にCa拮抗薬や利尿薬を併用すると、ARBは副作用も少なく、最近高用量を投与すると、降圧効果は一定限度に留まるものの、臓器保護はより強くなることがわかって来た。

高血圧を合併した糖尿病では、ARBは血糖値を低下させる、インスリン感受性が改善するというデータが出ている。ARB（第一次薬）をまず投与し、次にCa拮抗薬を投与すると良い。

腎疾患の場合は、AR系阻害薬が必須であり、その上に併用するならCa拮抗薬を投与し、降圧効果と臓器保護作用を期待する。

Ca拮抗薬はARBよりも副作用が起こりやすいことから、ARBで十分に血圧が下降しない時に併用が良い。

高血圧患者の狭心症発症抑制には、ARBを基本として降圧が不十分の時はCa拮抗薬を併用、もしくは利尿薬等を併用する高血圧があつて狭心症も発症したときは、ARBにCa拮抗薬の併用が第一選択であると言われている

4. β 遮断薬の併用薬

β 遮断薬としては、ジヒドロピリジン系C a拮抗薬とは相性は良いが、A R B併用は効果が低い。

β 遮断薬と非ジヒドロピリジン系C a拮抗薬との併用は、徐脈が増強されるため避けたほうが良い。

頻脈性不整脈（特に上室性不整脈）には、 β 遮断薬による心拍抑制効果がある。

器質性冠動脈硬化疾患の心血管事故の予防には、 β 遮断薬が有効である。

心不全には、カルベジロールが有効である。（慎重に施行すること）

高血圧治療を目的とした場合は、特別の理由がない限り β 1選択性があり内因性交感神経刺激作用（I S A）のない薬剤を使用すべきである。

I S Aを有する β 遮断薬は心拍数減少や心収縮力抑制が少ない。

I S Aを有すると末梢循環や血中脂質に対する悪影響が少ない。またC P Kの上昇を生じることがある。

膜安定化作用を有するとキニジン様の抗不整脈作用があるとされるが、臨床的な意義はなく、使用上は考慮する必要はない。

α β 遮断作用を有するものは、血管拡張作用を有し、末梢や臓器の循環障害が少ない。

β 遮断薬とジヒドロピリジン系C a拮抗薬との併用は、反射性交感神経活性の亢進を抑制し、副作用を軽減し降圧効果は増強し、望ましい併用と言える。

利尿薬との併用は、レニン活性の亢進を抑制し、降圧効果を増強する。ただし脂質への悪影響に注意。

5. 臓器保護の観点からの併用療法

① 心疾患

- 心肥大の退縮には、降圧とR A系の抑制が必要である。従来はA C E阻害薬が肥大の退縮に最も効果ありと云われていたが、最近ではR A系を抑制するA R Bや、長時間作用型のC a拮抗薬も肥大の退縮作用があると報告ある。
- 虚血性心疾患には、労作性狭心症では β 遮断剤が有用であり、冠動脈攣縮による狭心症にはC a拮抗薬(ベンゾチアゼピン系ジヒドロピリジン系)有用である。狭心症患者には労作性狭心症と冠動脈攣縮の両者のメカニズムが存在することありC a拮抗薬と β 遮断剤の併用が有用のことあり(エビデンスあり)。

- 心不全には、発症に高血圧の関与が考えられる心不全と虚血性心疾患の関与が考えられる心不全があるが、ARBにCa拮抗薬を併用するのが第一選択で降圧が不十分の時には利尿剤を併用する。利尿剤、ACE阻害薬、ARBなどにCa拮抗薬を併用することで発症抑制や予後改善が期待される。

② 脳血管障害

- ARBやACE阻害薬には脳血管のリモデリングの改善作用があり、脳保護にすぐれている。Ca拮抗薬には脳血流量の増加作用がある。ARB、ACE阻害薬やCa拮抗薬には脳卒中発症抑制のエビデンスがある。
- 脳血管障害合併患者では、ラクナ梗塞、脳出血には、140/90mmHgよりさらに低い降圧目標が望ましい。脳出血障害慢性期においては、Ca拮抗薬、RA阻害薬及び利尿薬を推奨している。ARBが第一選択とされている。

③ 腎疾患

腎保護には、十分な降圧とRA系の抑制が必要である。RA系を抑制するARBやACE阻害薬は、糸球体輸出細動脈を拡張し、糸球体内圧を低下させ、腎保護作用を表すと云われている。ARBやACE阻害薬は、蛋白尿の低下や腎障害の進行抑制のエビデンスがある。Ca拮抗薬には血圧を低下させることで腎保護を示しCa拮抗薬には糸球体輸入細動脈を拡張させるため、糸球体内圧上昇させる可能性があるため、糸球体輸出細動脈を拡張させるARBやACE阻害薬との併用が望ましい。一方Ca拮抗薬アゼルニジピンは糸球体輸出細動脈を拡張させて腎機能に働くことが報告されている。

CKD合併例では、RA系阻害薬を積極的な適応として推奨している。降圧目標値は130/80mmHg未満とされ、なかでも尿蛋白(1g/日)を認める場合は、125/75mmHg未満とし、厳格な血圧管理が心血管イベントにつながると云われている。

6. 降圧薬併用療法

高血圧治療ガイドラインは、心血管イベント予防のためには厳格な血管管理の必要性を強調している。

最近、降圧薬併用療法が注目されているが、何が適正な併用療法であるか、降圧薬併用療法をどのように行うか問題は多い。

また、高血圧治療の目標は脳、心、腎という高血圧性合併症を予防、治療することであり、降圧目標値を達成することが大前提となる。現在一日一回の長時間作用型の降圧薬が主体になっているが患者の服薬コンプライアンスを維持のすることも必要である。服薬コンプライアンスを考えるうえで注意すべきことは、白衣高血圧であり、家庭血圧を確認することも必要である。

＜併用療法の目的＞

1. 単剤で血圧コントロールが出来ない場合に複数薬を併用する。
2. 心血管病の抑制のため、臓器保護の可能性のある薬剤を併用する。

① 併用療法の基礎薬はARBであるといわれている。

降圧と共に臓器保護においてはRA系の抑制が重要であり、降圧効果と臓器保護を考慮すると、併用療法の基礎薬はARBとなる。

最近、メタボリックシンドロームが心血管病の危険因子として注目されているためARBが中心となってきた。(特に、肥満とインスリン抵抗性を基盤とした、高血圧、脂質代謝異常、高血糖の患者が増加している為)

② 二剤目の併用薬はCa拮抗薬か利尿薬とする。

心機能が正常の場合はARBにCa拮抗薬を併用する。

心機能が低下している場合はARBにCa拮抗薬と利尿薬を追加し三剤併用する。

- ARBの投与で臓器保護が得られるというエビデンスもあり、増量しても副作用が増加しにくい。
- ARBの高用量投与によって、左室肥大を抑制するという報告もあつた又心筋梗塞予防に対してもARBの投与を積極的に行うことが良い。

ARB、ACE阻害薬は頻脈と狭心症以外のすべてに積極的適応となっている。心血管系イベント予防、糖代謝の改善、糖尿病の新規発症予防、糖尿病腎症改善等に対して、RA系阻害薬とCa拮抗薬の予後を比較してもRA系阻害薬が優れているというエビデンスもありRA系阻害薬を第一選択とし、RA系阻害薬の効果が不十分の場合にCa拮抗薬を併用する形を2009年ガイドラインはなっている。

早朝高血圧の治療対策

早朝時の心血管イベント発生機序は。

夜間睡眠中は副交感神経活動が優位であるが、早朝覚醒から日中では交感神経活動が優位である。この早朝の交感神経活動亢進が、血圧モーニングサージを起こし、心血管リスクを増加させる。早朝の冠動脈スパズムを引き起こす。

交感神経活動の β 1 受容体機能亢進により心拍数と心収縮力が増大し、末梢血管において α 1 受容体機能亢進により血管抵抗が亢進、血圧レベルが増加する。

早朝の交感神経 β 1 受容体機能の亢進に加え、起立による腎血流量の低下により腎傍糸球体細胞からレニン分泌が刺激され、R A系が活性化される。

血中レニンやアルドステロンレベルは早朝に増加することが知られている。

血中R A系因子がどの程度、血圧モーニングサージの成因に関与するかはあきらかでない。しかし臓器障害の進展と心血管イベントには早朝の心血管系におけるR A系の活性化が重要である可能性が高い。

早朝高血圧と心血管イベント発生の関連性を示すエビデンスは得られるようになってきたが、早朝高血圧を治療することによって早朝の心血管イベント発生を抑えられると云うエビデンスは今日まだない。しかし夜間血圧が低いことはあまりリスクになっておらず、早朝の血圧上昇が脳卒中の引き金になっていることは色々と報告もあり、S u r g e 型、N o n - d i p p e r 型は、脳心血管イベントのハイリスクであり、24時間の平均血圧をきちんと下げることは早朝高血圧として重要である。早朝の交感神経活性化は、直接作用として血管収縮性を亢進させる。早朝の冠動脈スパズムを引き起こす。即ち血圧モーニングサージをもたらし、心血管リスクを増加させることになる。

血栓発生機序は、交感神経伝達物質はノルアドレナリンであり、活性化は副腎皮質からアドレナリンを放出させる。 α 受容体と β 受容体を介して、それぞれ血圧を上昇させ、心拍数を増加させる、また β 受容体を介して傍糸球体細胞からレニンを分泌させて、レニンアンジオテンシン系を亢進させる。アンジオテンシンIIは交感神経活動を亢進させるので悪循環系を形成する。さらにカテコールアミンは流血中の血小板機能を刺激して血栓傾向をシフトさせる。

早朝血圧のタイプは、起床後の行動開始と共に急上昇するタイプのS u r g e 型、N o n - d i p p e r からそのまま持続するタイプがある。N o n - d i p p e r の方が頻度は多く、左室肥大を起こすリスクは多い。高齢者ではS u r g e 型3割、N o n - d i p p e r 7割であり、左室肥大の頻度はN o n - d i p p e r のほうが、S u r g e 型の2倍位多い。

診断基準は、家庭血圧は135—85未満に抑えるのが基本。

日本高血圧学会では早朝高血圧の診断基準を135～80以上とする。

臓器障害には、早朝高血圧は左室肥大（左室心筋重量係数）となる。

腎障害が進行することにより、早朝血圧の頻度が増加する。特に夜間の睡眠中から徐々に上昇する持続型の早朝高血圧では腎障害の増悪が認められている。

早朝高血圧と心血管イベント発症との関連性を示すエビデンスは得られるようになって来たが、早朝高血圧を治療することによって早朝の心血管イベント発症を抑えられたと云うエビデンスは今日まだない。

血圧モーニングサージが心血管イベント発症に関与すると言われて来たし、心血管イベント発症は左室肥大をはじめ臓器障害と関連があることが報告されている。

治療方針は、早朝高血圧を抑制するための治療としては、持続性の長い降圧薬を使用すること（薬物の血中半減期の長いもの）が原則とも云われている。

C a 拮抗薬で長時間作用型の薬剤——アムロジピン、アゼルニジピン

A R B も持続性に優れており、早朝高血圧を抑制することが可能である。

早朝高血圧は交感神経の関与が強いので α 1 遮断剤は早朝高血圧に対して特異的に作用する。しかし、高血圧は交感神経だけが原因ではないので、交感神経の関与が少ない夜間には効果がみられない。その時には、長時間作用型の C a 拮抗薬を投与した上で、さらに早朝高血圧を α 1 遮断剤で抑えるのが合理的とも云われている。降圧作用の強い C a 拮抗薬を夕方や就寝前投与するのは差し控えるべきである。

早朝の交感神経活性化を抑制する α 1 遮断剤の就寝前投与も有用である。（ドキザゾシン） α 1 遮断剤はエビデンスに乏しい点がある。

A R B や A C E 阻害薬も、弱いながらも早朝の交感神経活動活動を抑制し、また早朝の交感神経活動亢進に伴って亢進するレニン・アンギオテンシン系を抑制して効率よく効果を発揮すると言われている。

早朝に上昇する交感神経活性の抑制としての α 遮断薬や β 遮断薬の使用は夜間よりも覚醒後の血圧上昇に特異的に効くことがわかっている。

<降圧薬選択の留意点>

- 超長時間型の C a 拮抗薬、A R B を使用する。（アムロジピン、テルミサルタン度）早朝に亢進してくる R A 系を十分に抑えるためには、作用時間が長く、翌朝まで効果の持続する R A 系抑制薬が良いと云われている。
- 短時間作用型の C a 拮抗薬は、交感神経を活性化させることが知られており、又長時間作用型の C a 拮抗薬でも、影響は小さいものの、交感神経を活性化の方向に向かせることと云うこと

で、投与時には注意が必要である。

- 早朝の脳心血管イベント発症を抑制するためにも、 α 遮断剤（ドキサゾシン）中枢性の交感神経抑制薬（グアナベンズ）を使用するのも一つの方法であり、ARBの投与でも、RA系の抑制によって、交感神経を抑えることが出来るでしょう。
- 早朝血圧のコントロールが不十分の場合は、漠然と一日一回朝の内服だけ、ではなく、夜の内服、あるいは朝と夜に分割して内服する方法もある。

生活習慣修正項目

- 1) 食塩制限6g/日未満
- 2) 野菜・果物の積極的摂取*
- 3) 適正体重の維持: BMI(体重Kg÷身長m÷身長m)で25を超えない
- 4) 運動療法: 心血管病のない高血圧患者が対象で、有酸素運動を毎日30分以上を目標に定期的に行う
- 5) アルコール制限: エタノールで男性は20-30ml/日以下
女性10-20/ml日以下
- 6) 禁煙

生活習慣の複合的な修正はより効果的である

*重症な腎障害を伴うもの、糖尿病患者では推奨できない。

A・心血管病の危険因子 2009

高齢(65歳以上)

喫煙

収縮期血圧、拡張期血圧

脂質異常症

低HDLコレステロール血症(<40mg/dl)

高LDLコレステロール血症(≥140mg/dl)

高トリグリセライド血症(≥150mg/dl)

肥満(BMI ≥25)(特に腹部肥満)

メタボリックシンドローム

若年(50歳未満)発症の心血管病の家族歴

糖尿病

空腹時血糖≥126mg/dl

あるいは

負荷後血糖 2時間値≥200mg/dl

B・臓器障害/心血管病 2009

脳 脳出血、脳梗塞
無症候性血管障害
一過性脳虚血発作

心臓 左室肥大
狭心症・心筋梗塞・冠動脈再建
心不全

腎臓 蛋白尿(尿微量排泄を含む)
低いeGFR(<60ml/分/1.73m²)
慢性腎臓病(CKD)
確立された腎疾患(糖尿病性腎症・腎不全など)

血糖 動脈硬化性プラーク
頸動脈内膜・中膜壁厚 >1.0mm
大動脈疾患
閉塞性動脈疾患(低い足関節上腕血圧比;ABI 0.9)

眼底 高血圧性網膜症

3

成人における血圧の分類と高血圧の降圧目標

分 類	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)
至適血圧	<120	かつ <80
正常血圧	<130	かつ <85
正常高値血圧	130~139	または 85~89
軽症高血圧	140~159	または 90~99
中等症高血圧	160~179	または 100~109
重症高血圧	≥180	または ≥110
収縮期高血圧	≥140	かつ <90

分 類	降圧目標
若年・中年者・糖尿病患者	130/85mmHg
高齢者	収縮期血圧140~160mmHg以下 拡張血圧90mmHg未満(年齢を考慮)

成人における血圧の分類と高血圧の降圧目標 2009

分 類	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)
至適血圧	<120	かつ <80
正常血圧	<130	かつ <85
正常高値血圧	130～139	または 85～89
I 度高血圧	140～159	または 90～99
II 度高血圧	160～179	または 100～109
III 度高血圧	≥180	または ≥110
(孤立性)収縮期高血圧	≥140	かつ <90

分 類	降圧目標
若年・中年者	130/85mmHg未満
高齢者	収縮期血圧140/90mmHg未満
糖尿病患者・CKD患者 心筋梗塞後患者	130/80mmHg未満
脳血管障害患者	140/90mmHg未満

5
日本高血圧学会ガイドライン 2009年

血圧に基づいた脳心血管リスク層別化 2009

血圧分類 リスク層 (血圧以外のリスク要因)	正常高値血圧 130-139/85-89 mmHg	I 度高血圧 140-159/90-99 mmHg	II 度高血圧 160-179/100-109 mmHg	III 度高血圧 ≥180/≥110 mmHg
リスク第一層 (危険因子がない)	付加リスクなし	低リスク	中等リスク	高リスク
リスク第二層 (糖尿病以外の1-2個の危険因子、メタボリックシンドロームがある)	中等リスク	中等リスク	高リスク	高リスク
リスク第三層 (糖尿病、CKD、臓器障害/心血管病、3個以上の危険因子のいずれかがある)	高リスク	高リスク	高リスク	高リスク

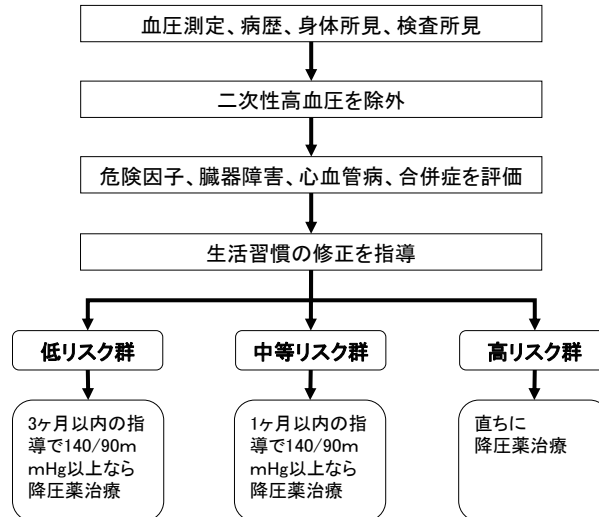
降圧目標値 2009

分 類	診察室血圧 (mmHg)	家庭血圧 (mmHg)
若年・中年者	130/85未満	125/80未満
65～75歳未満	140/90未満	135/85未満
75歳以上 最終目標 中間目標	140/90未満	135/85未満
	150/90未満	145/85未満
糖尿病患者	130/80未満	125/75未満
CDK患者 心筋梗塞後患者	130/80未満	125/75未満
脳血管障害患者	140/90未満	135/85未満

異なる測定法による高血圧基準 2009

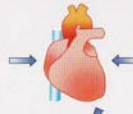
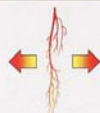
測定法	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)
診察室血圧	140	90
家庭血圧	135	85
自由行動下血圧		
24時間	130	80
昼間	135	85
夜間	120	70

初診時の高血圧管理計画 2009



9

β 受容体の生理機能

β 受容体とその働き		β_1 選択性 ISA(-)	β_1 選択性 ISA(+): $\beta_1 < \beta_2$
β_1			
	心拍数増加 心筋収縮力増強 伝導速度増加 ※	心機能*抑制	心機能*抑制軽度
			
β_2	血管拡張	不変	血管拡張
			
	気管筋拡張	不変	不変 (気管筋拡張)

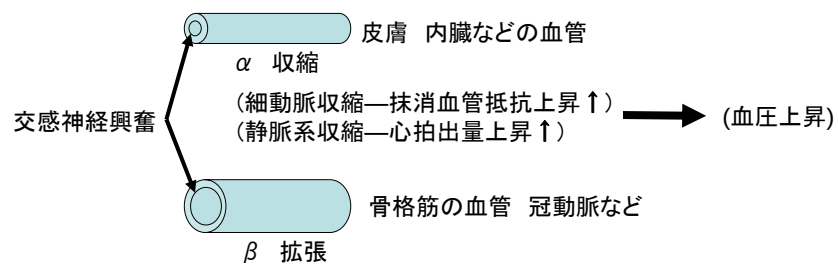
10

交感神経興奮時の主な器官の働きとそこに分布する受容体

器 官		α —受容体	β —受容体
血管 (動脈、静脈)	皮膚 内臓 など	収縮	
	骨格筋、冠 血管など		拡張
心臓		(ほとんど α —受容体は存在しない)	心拍数増加 心収縮力増大
気管支		同上	弛緩

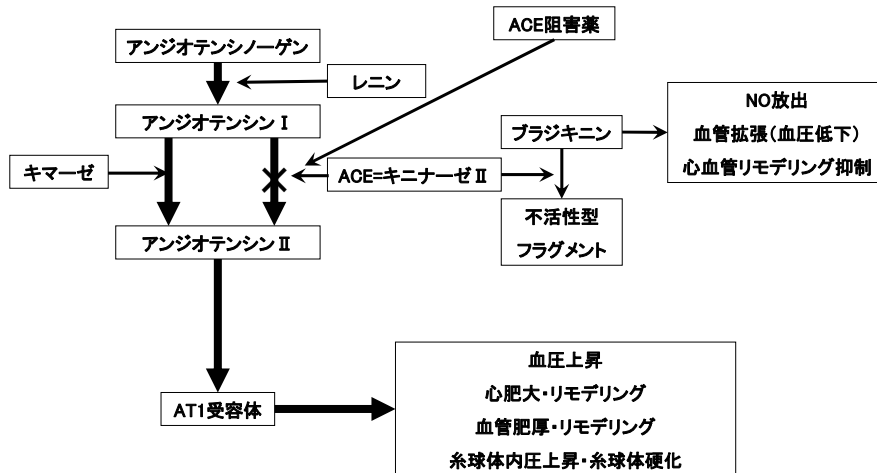
11

交感神経興奮



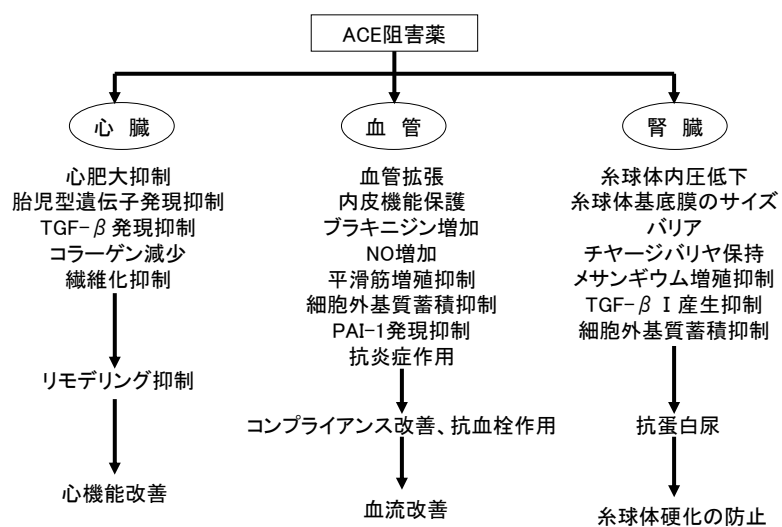
12

RA系のカスケードとACE阻害薬の作用点



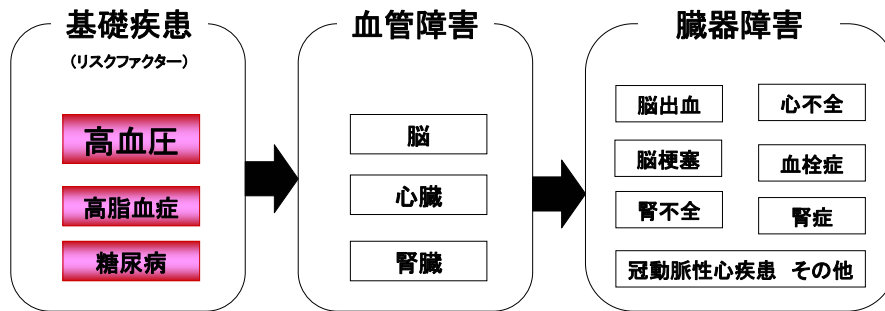
13

ACE阻害剤の心臓、血管、腎臓の保護作用の機序



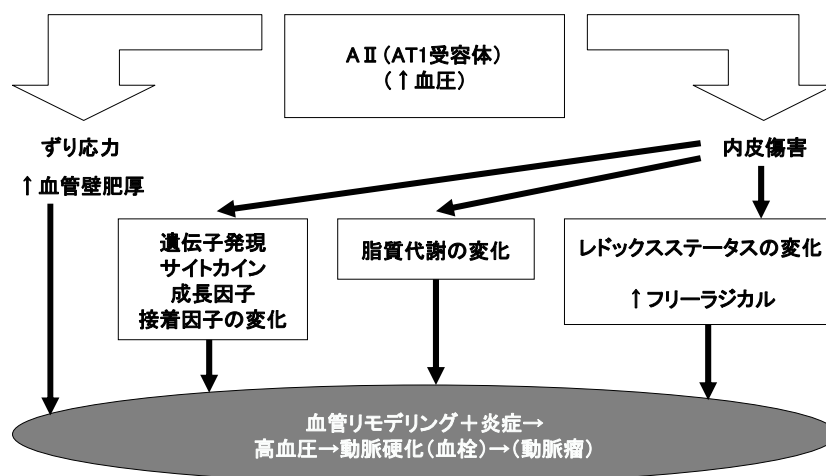
14

血管と臓器保護の関係

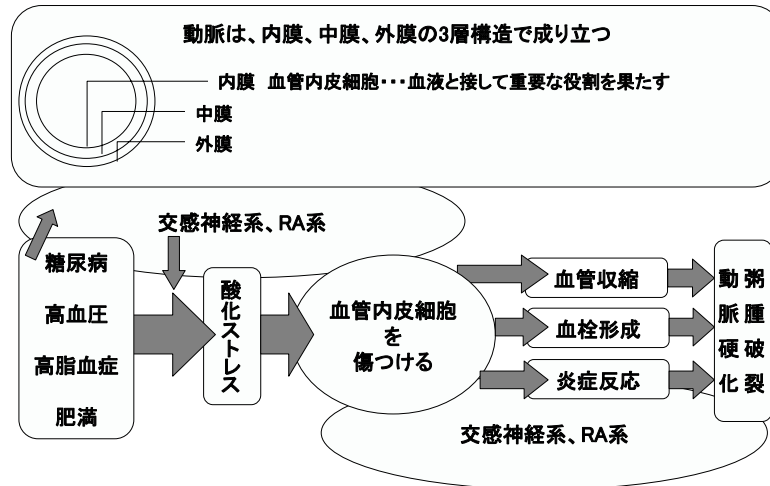


17

A II と高血圧, 動脈硬化, 動脈瘤の関係

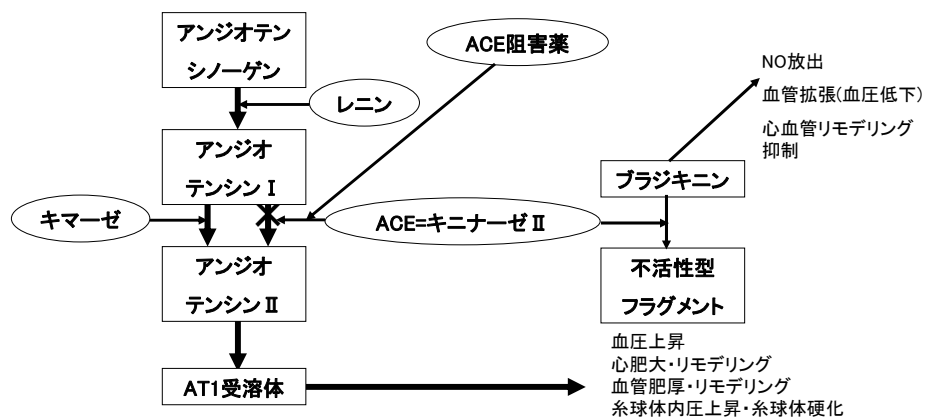


動脈硬化・粥腫破裂はなぜ起こる？

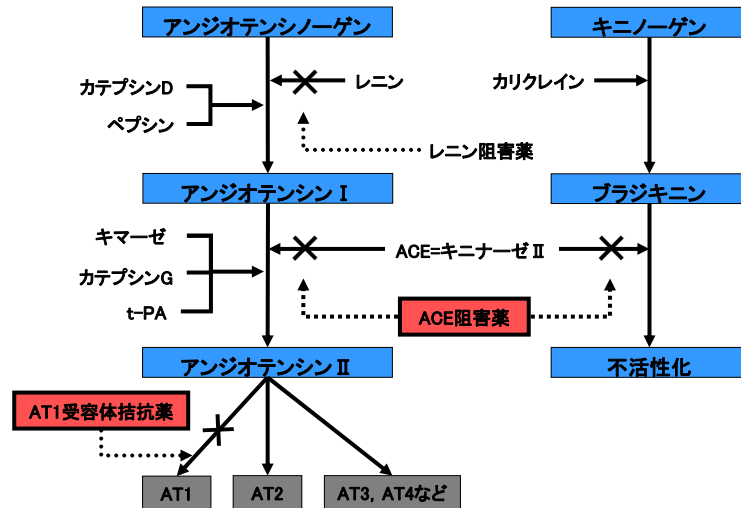


第49回 日本糖尿病学会 年次隔術集会 ランチョンセミナー資料より¹⁹

RA系のカスケードとACE阻害薬の作用点

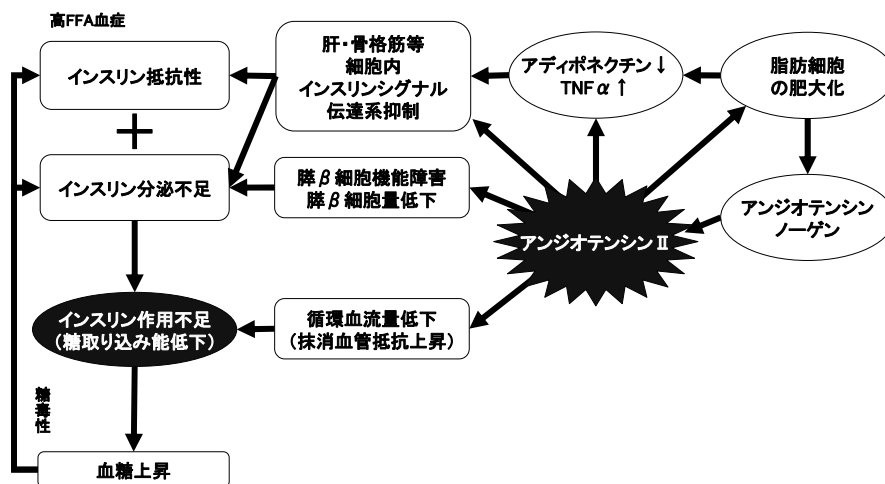


RA系のカスケードとACE阻害薬 ARB の作用点

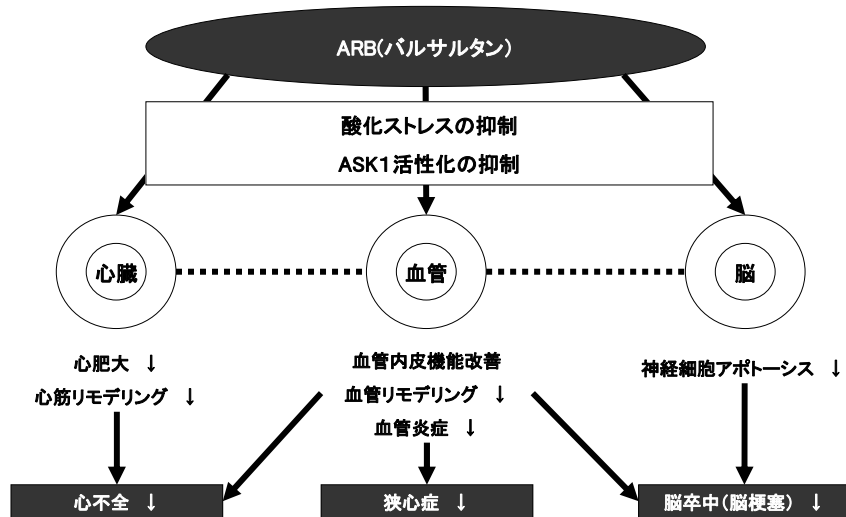


高血圧診療実践マニュアル P701

アンジオテンシン II と糖代謝異常



ARB(バルサルタン)の心血管病抑制機序



23
熊本大学大学院 光山 勝慶

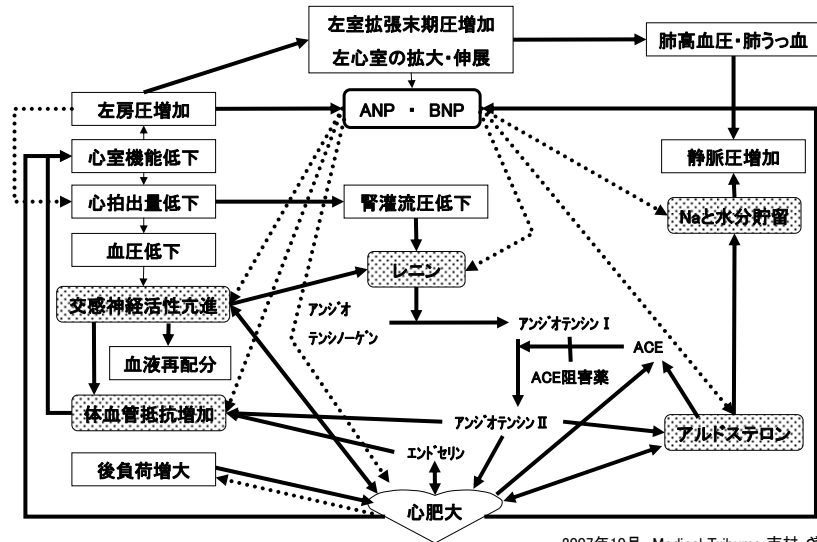
各種降圧薬の各因子への影響

	ACE阻害剤	ARB	Ca拮抗薬	β 遮断薬	α 遮断薬	利尿薬
インスリン抵抗性	改善	改善ないし 不変	改善※※不 変ないし悪化	低下 改善※	改善	低下
LDL・コレステロール	不変	不変ないし 改善	不変	上昇	低下	上昇
HDL・コレステロール	不変	不変	不変	低下	上昇	低下
中性脂肪	不変	不変	不変	上昇	低下	上昇
糖尿病心血管合併症	抑制	抑制	抑制	狭心症で有効	不変	浮腫で有効
糖尿病性腎症	抑制	抑制	不変	不変	不変	浮腫で有効
蛋白尿	改善	改善	改善	不変	不変	不変

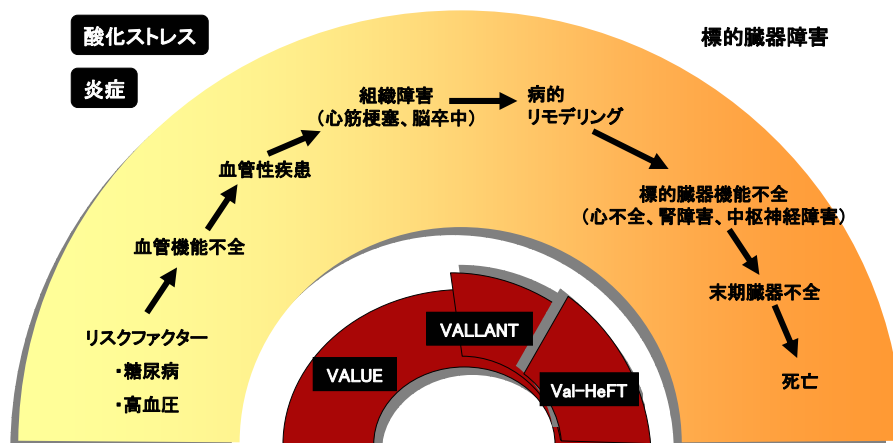
※血管拡張型 β 遮断薬

※※長時間作用型Ca拮抗薬

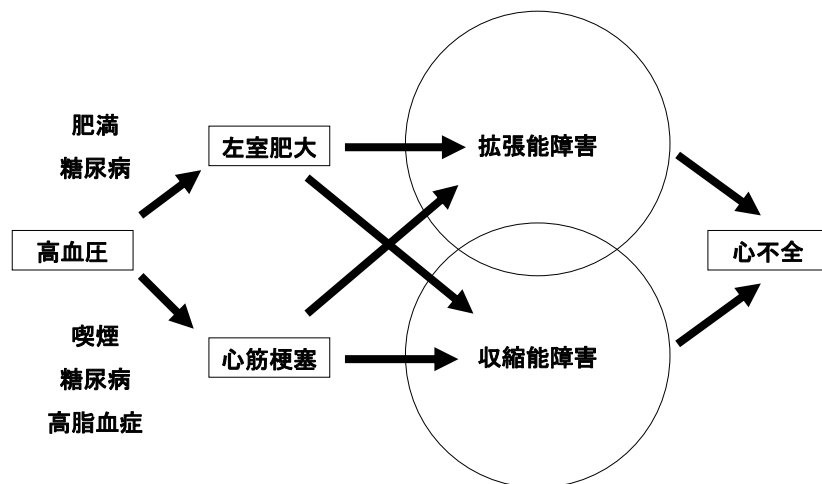
神経体液性因子の作用



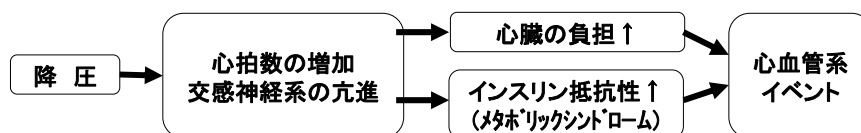
心血管系イベントの連続性



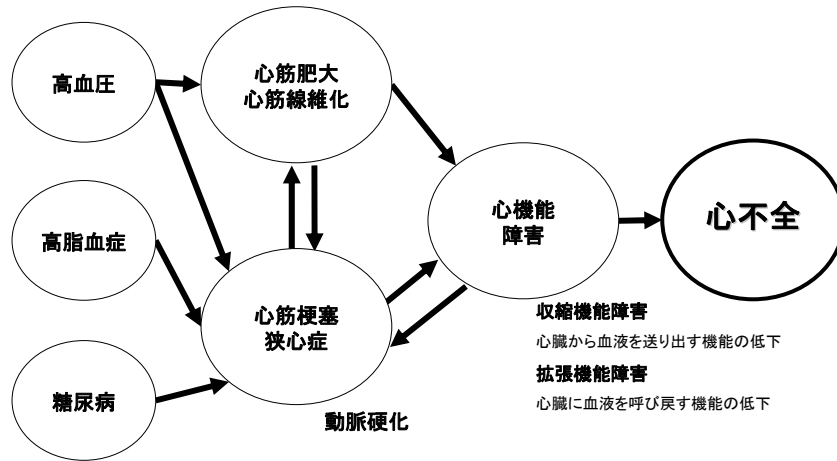
高血圧の合併症



降圧に伴う交感神経系の亢進が心血管系イベントの危険因子

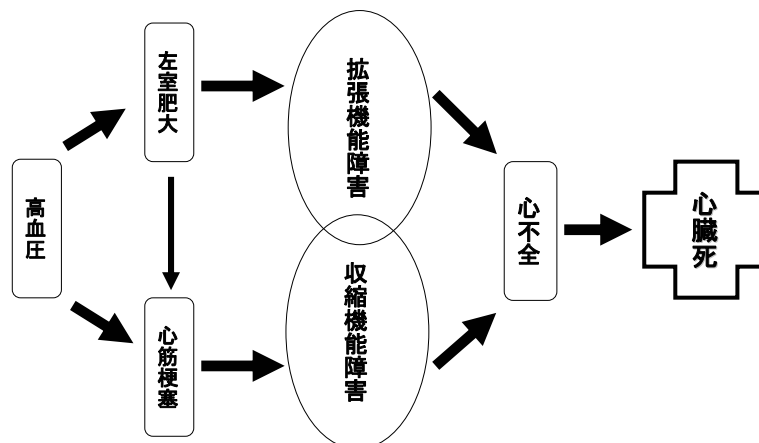


生活習慣病と慢性心不全



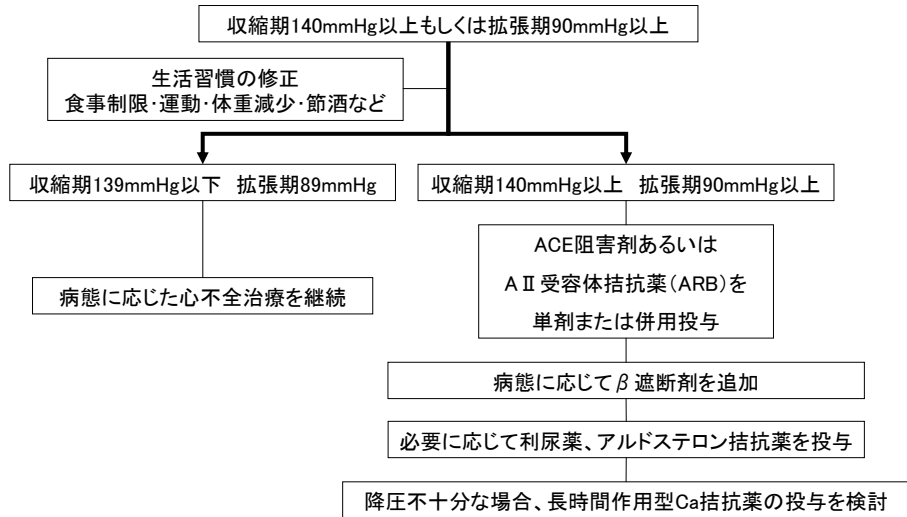
第49回 日本糖尿病学会 年次隔術集会 ランチョンセミナー資料より²⁹

高血圧から心臓死をもたらすメカニズム



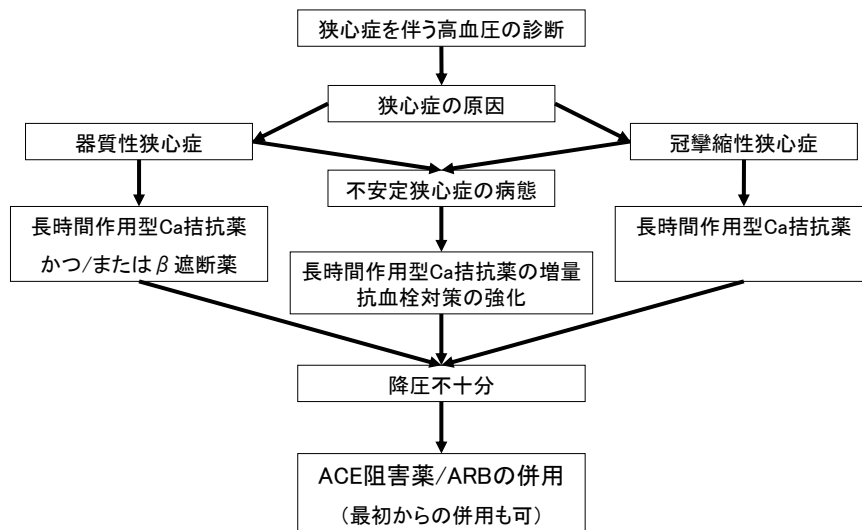
からだの科学 2008;257:104-107より³⁰

心不全を伴う高血圧



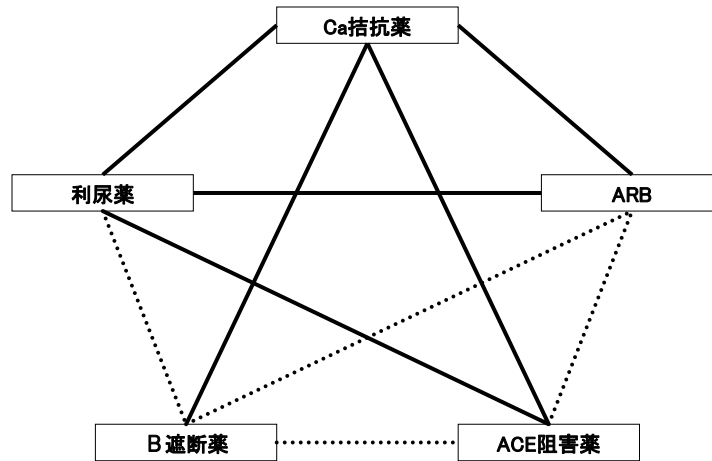
31

狭心症を伴う高血圧



32

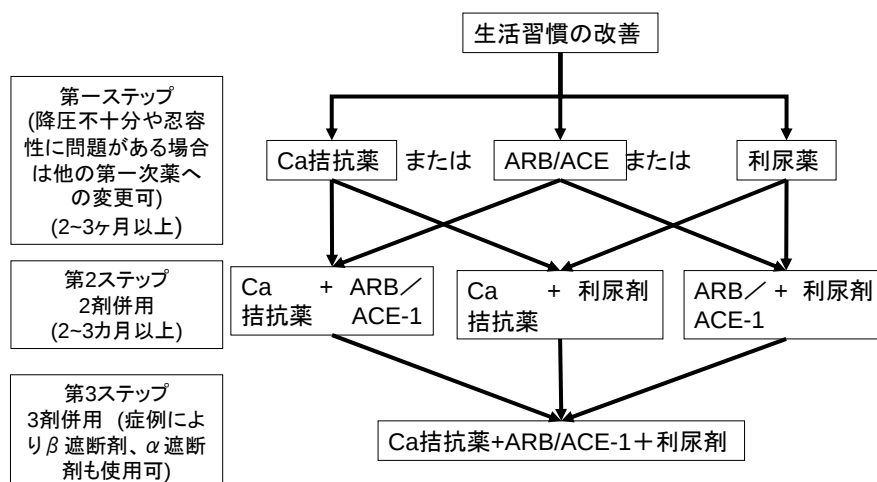
2剤の併用 2009



※推奨される併用を実線で示す。

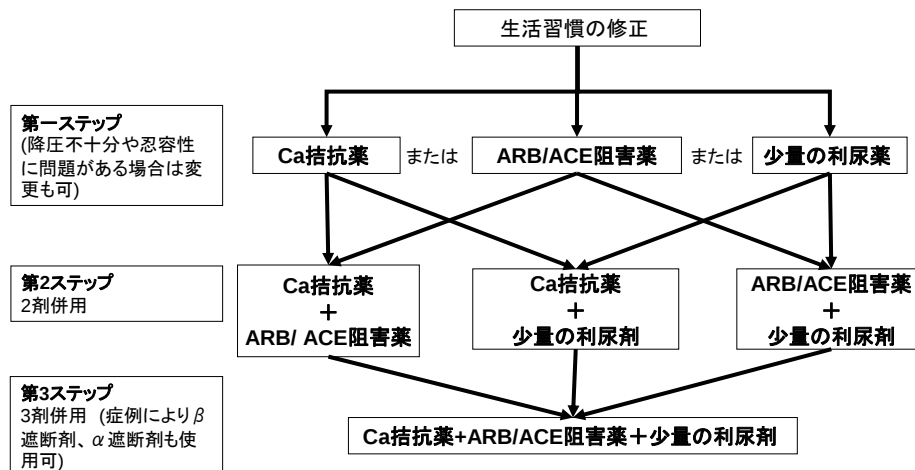
33

合併症を伴わない高齢者高血圧の治療計画



34

合併症を伴わない高齢者高血圧の治療計画 2009



35

主要降圧薬の積極的適応 2009

	Ca拮抗薬	ARB/ACE阻害薬	利尿薬	β遮断薬
左室肥大	●	●		
心不全		● *1	●	● *1
心房細動(予防)		●		
頻脈	● *2			●
狭心症	●			● *3
心筋梗塞後		●		●
蛋白尿		●		
腎不全		●	● *4	
脳血管障害慢性期	●	●	●	
糖尿病、MetS *5		●		
高齢者	● *6	●	●	

*1 心機能低下例には少量から開始 *2 非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬
 *3 冠攣縮性狭心症 *4 ループ利尿薬 *5 メタボリックシンドローム
 *6 ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬。

合併症を有する高齢者高血圧に対する降圧薬の選択 2009

	Ca拮抗薬	ARB/ACE阻害薬	利尿薬	β 遮断薬
脳血管障害慢性期	●	●	●*1	
虚血性心疾患	●	●		●*2
心不全		●*3	●	▲*3
腎不全	●*4	●*5	●*4,6	
糖尿病	●*4	●	▲	▲
脂質異常症	●	●	▲	▲
高尿酸血症	●	●*7	▲	
喘息/慢性閉塞性肺疾患				×
誤嚥性肺炎 *8	ACE阻害薬			×
末梢動脈疾患	●	●	▲	▲
骨粗鬆症			●*9	

●:積極的適応、空欄:適応化 ▲:使用に対して注意が必要 ×:禁忌

*1 脱水に注意 *2 冠攣縮性狭心症では増悪する可能性があるため、Ca拮抗薬を併用するなど慎重投与

*3 少量から開始し臨床経過を観察しながら慎重投与 *4 ARB/ACE阻害薬で降圧不十分な時に積極的併用

*5 クレアチニン2.0mg/dl以上は慎重投与 *6 クレアチニン2.0mg/dl以上はループ利尿薬 *7 ロサルタンは尿酸値を低下

させる *8 不顕性を含め誤嚥性肺炎を繰り返す患者 *9 サイアザイド系利尿薬

37
日本高血圧学会ガイドライン 2009年

心疾患を合併する高血圧の治療計画

虚血性心疾患	冠攣縮……………長時間作用型Ca拮抗薬 器質的冠動脈狭窄……………冠インターペンション、 β 遮断剤 降圧が不十分な場合……………RA系抑制薬を併用
心不全	標準的治療……………RA系抑制薬を併用＋ β 遮断剤＋利尿薬 重症例……………アルドステロン拮抗薬の追加投与 血圧コントロール不十分の場合……………長時間作用型Ca拮抗薬追加
心肥大	RAA系抑制薬/長時間作用型Ca拮抗薬が第一選択 持続的かつ十分な降圧を図る。

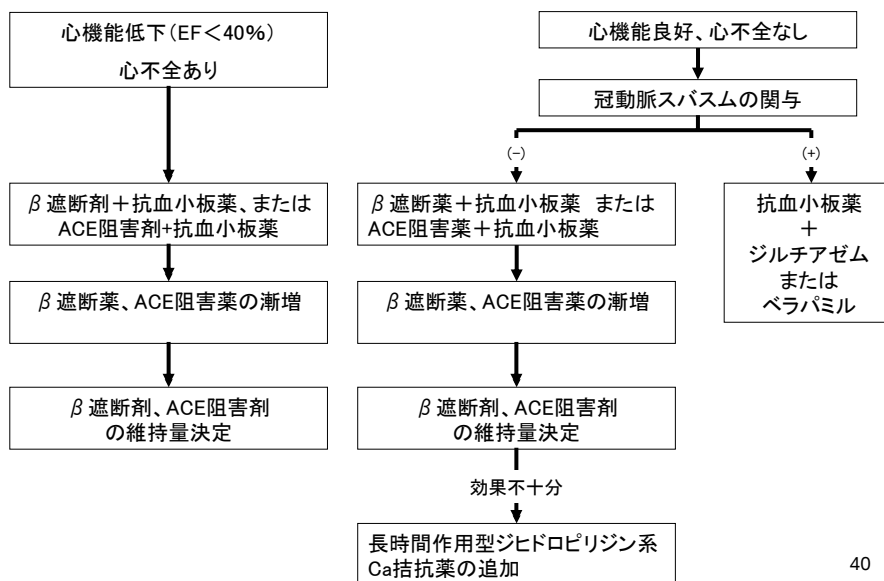
器質的冠動脈狭窄による労作性狭心症では、内因性交感神経刺激作用の β 遮断薬を使用。

心疾患を合併する高血圧の治療計画 2009

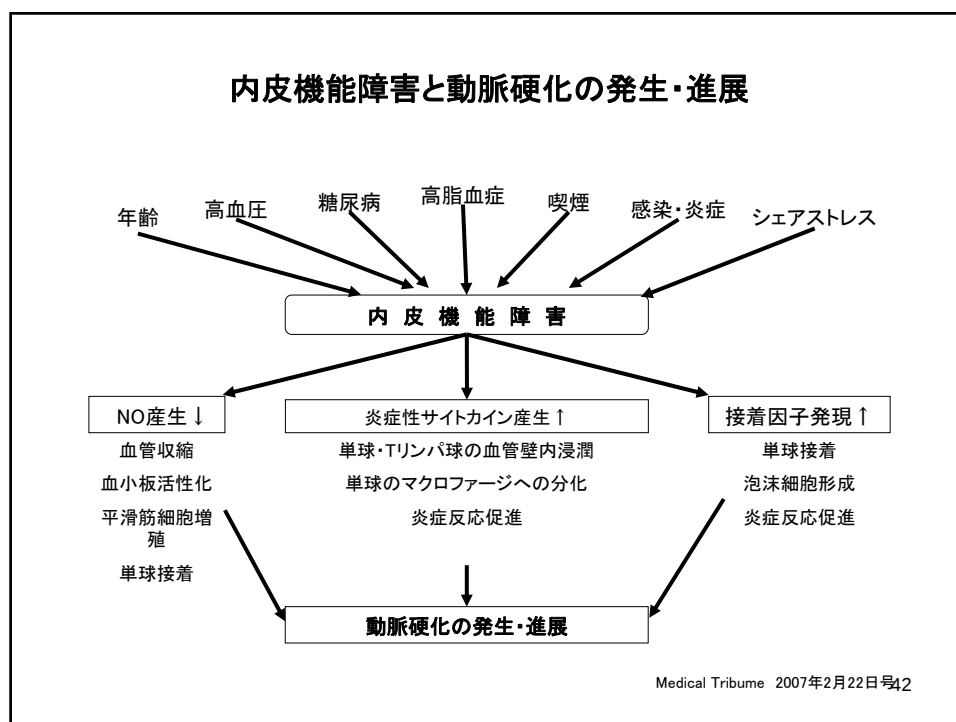
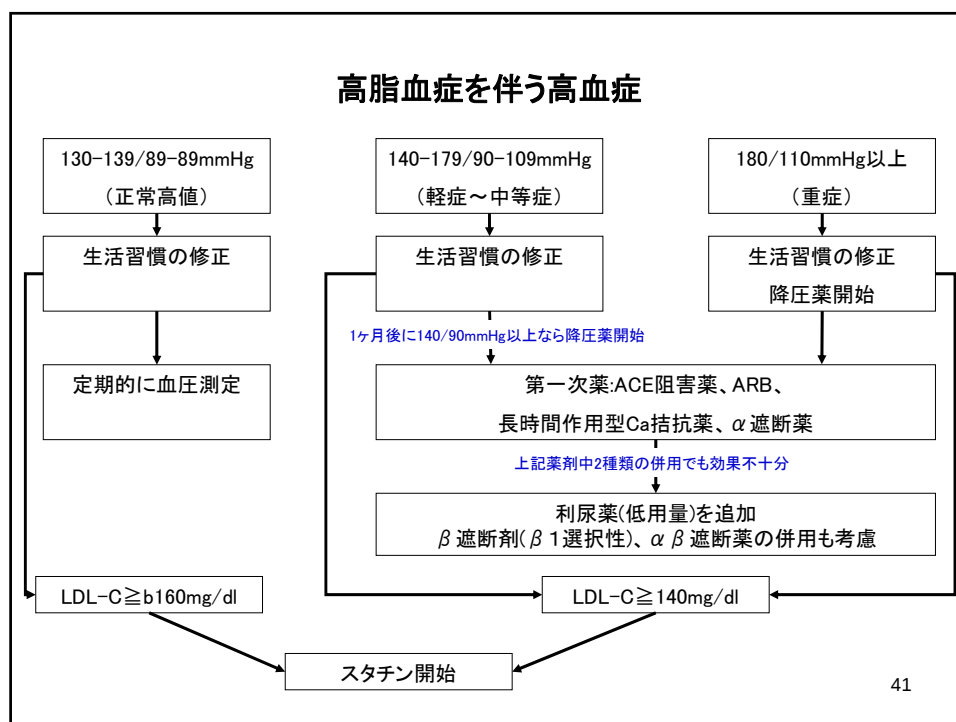
狭心症	冠攣縮……………長時間作用型Ca拮抗薬 器質的冠動脈狭窄……………冠インターベンション, β 遮断剤 降圧が不十分な場合……………RA系抑制薬を併用
心筋梗塞	慎重に130/80mmHg未満に降圧を図る RA系阻害薬、 β 遮断薬が第一選択薬 降圧が不十分な場合……………長時間作用型Ca拮抗薬、利尿剤の追加 低心機能症例……………アルドステロン拮抗薬の追加
心不全	標準的治療……………RA系阻害薬 + β 遮断薬 + 利尿剤 重症例……………アルドステロン拮抗薬の追加 降圧が不十分な場合……………長時間作用型Ca拮抗薬の追加
心肥大	持続的かつ十分な降圧を図る RA系抑制薬/長時間作用型Ca拮抗薬が第一選択薬
心房細動(予防)	予防の観点からRA系阻害薬を中心とした十分な降圧が勧められる (特に発作性心房細動や心不全合併症例、左室肥大や左房拡大が明らかな症例) 慢性心房細動患者では、心拍数コントロールのために β 遮断薬や非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬を考慮する

39

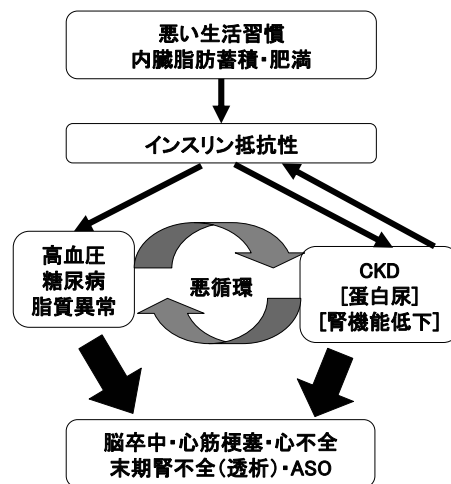
心筋梗塞を伴う高血圧



40

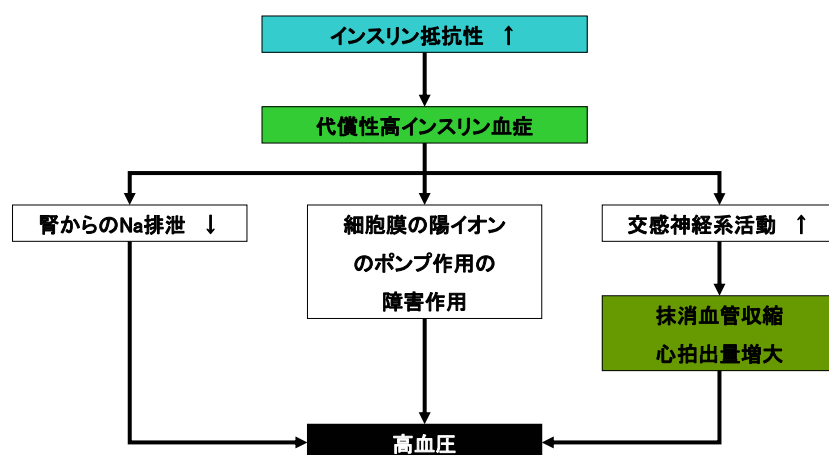


生活習慣と心腎関連の概念

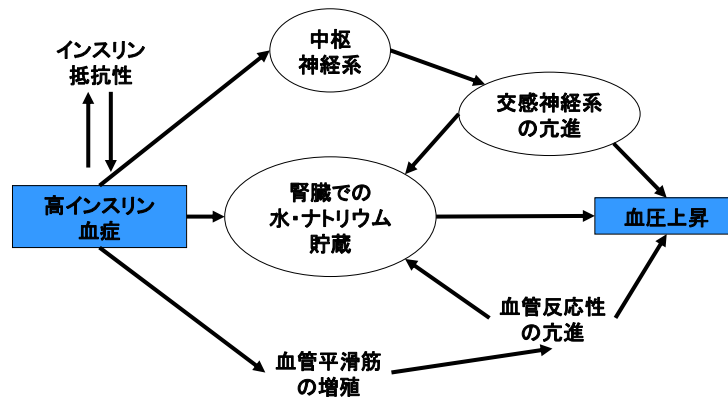


日本腎臓学会編 CKD診療ガイド43

インスリン抵抗性と高血圧

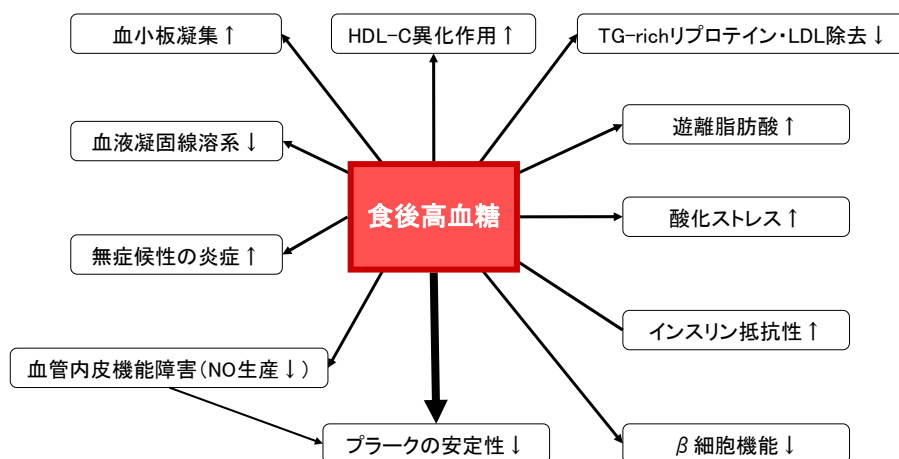


高インスリン血症と血圧上昇機構



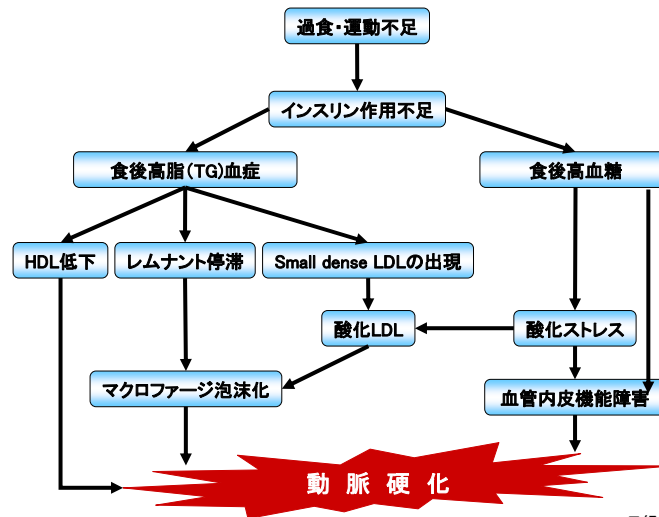
45

食後高血糖がもたらす影響



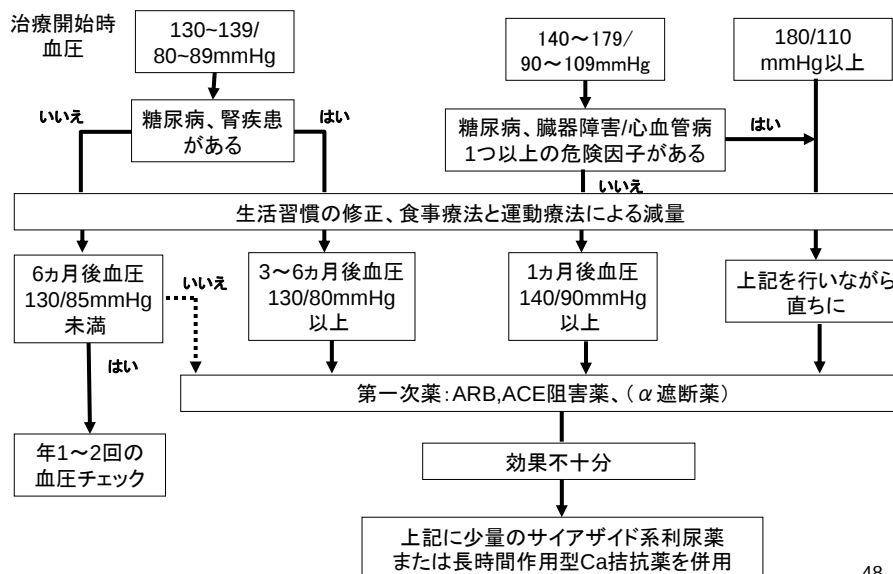
Diabetes und Stoffwechsel 8 suppl:3-7 1999より46

食後高血糖と食後高脂血症

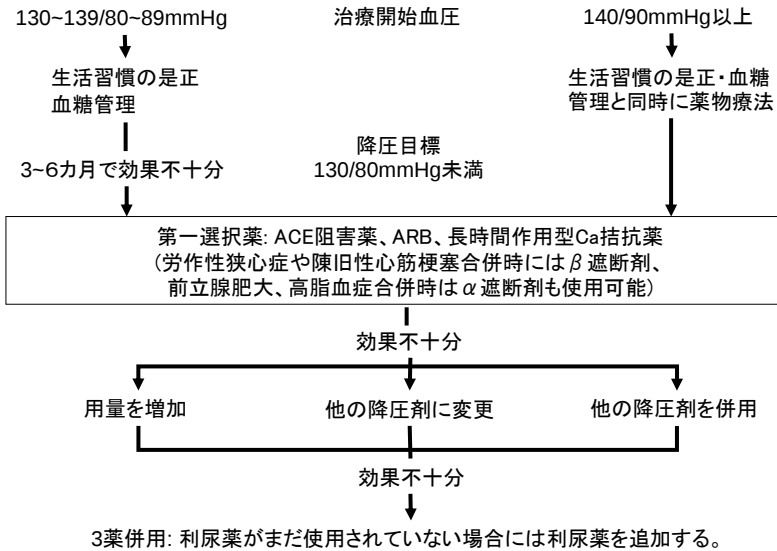


日経CME 2007年7月号

肥満を伴う高血圧

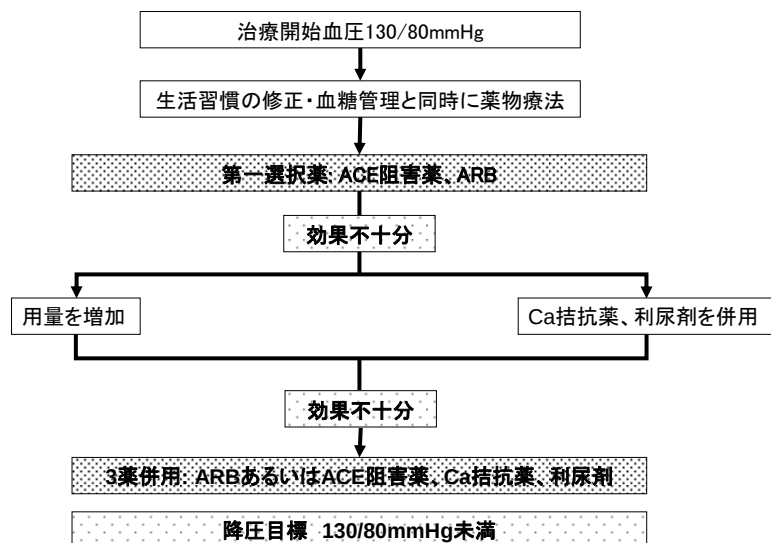


糖尿病合併高血圧の治療計画



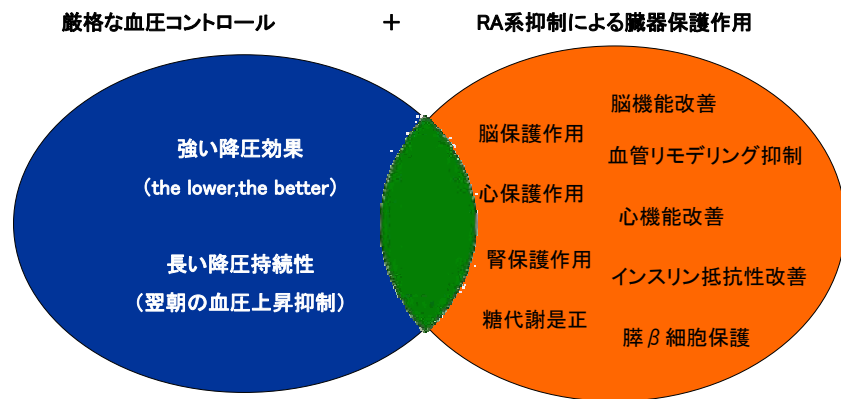
49

糖尿病合併高血圧の治療計画 2009



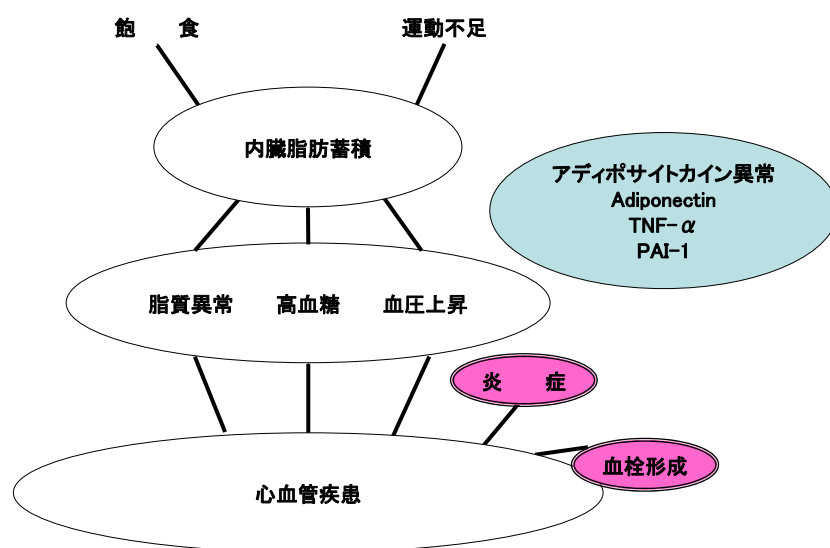
50

糖尿病合併高血圧症に対する降圧療法の条件

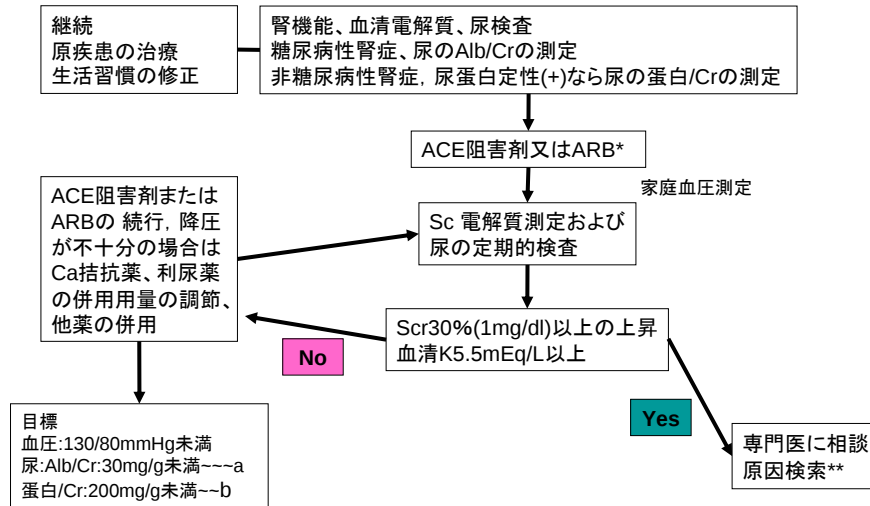


札幌医科大学 内科教授 島本 和明¹

メタボリックシンドロームの病態

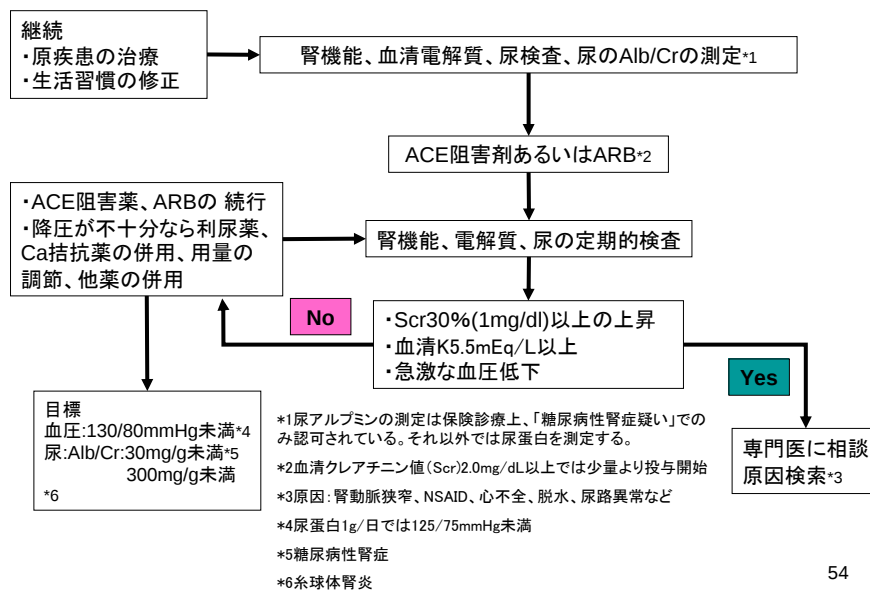


慢性腎疾患を合併する高血圧の治療計画



53

慢性腎疾患を合併する高血圧の治療計画 2009



54

脳血管障害を合併する高血圧の治療計画(慢性期)

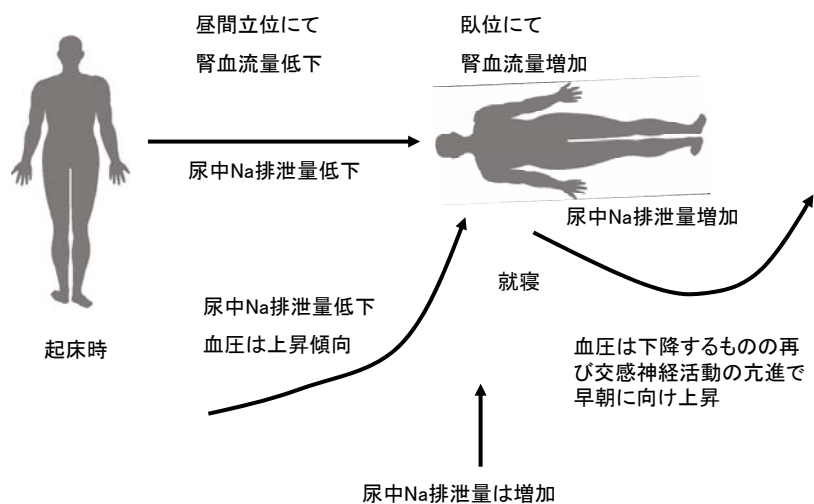
慢性期 (発症1カ月後)

降圧薬治療 (Ca拮抗薬、ACE阻害薬、ARB、利尿薬など)
一次目標 (治療開始2~3カ月) 150/95mmHg未満
最終目標 (治療開始数カ月以降) 140/90mmHg未満

緩徐な降圧がきわめて重要であり、臨床病型(脳出血、ラクナ梗塞など)や脳循環不全症状の有無に留意

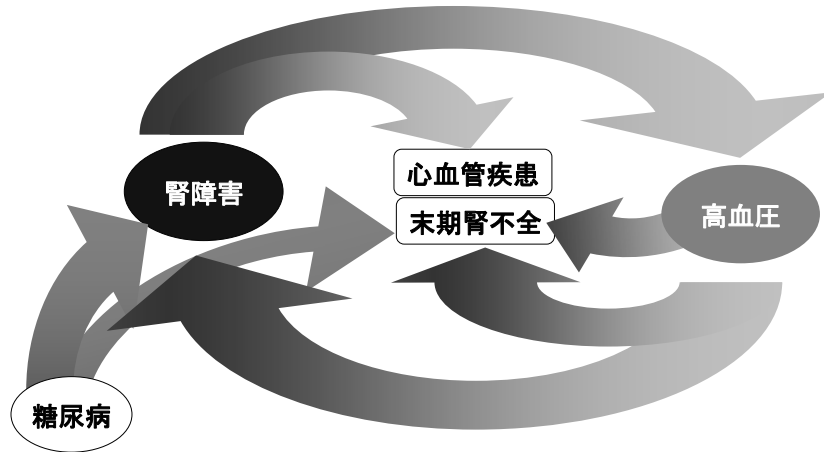
55

腎障害時の尿中Na排泄と血圧の関係



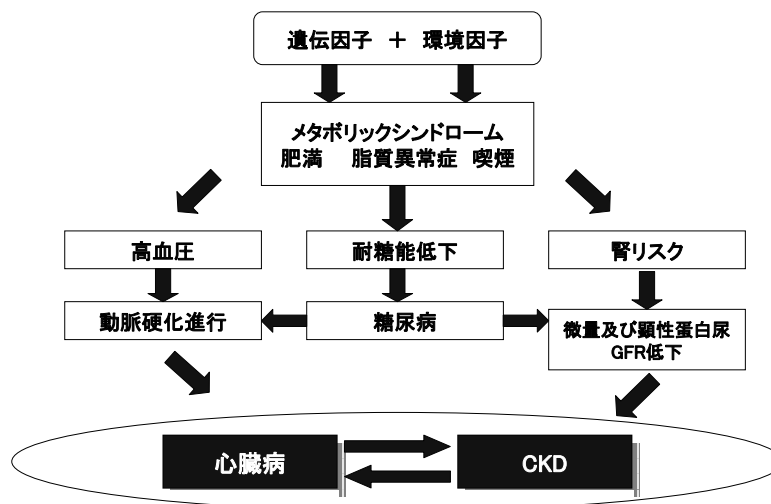
56

高血圧と腎障害



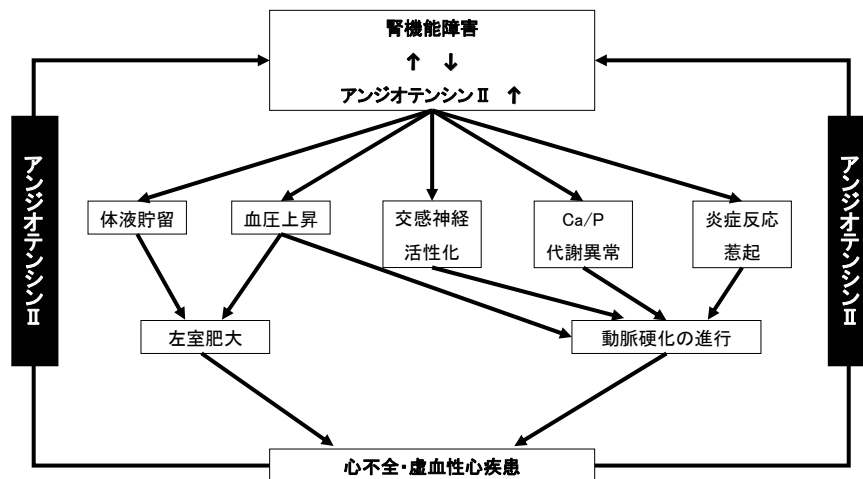
Medical Tribune 2008年7月3日 福島県立医科大学 渡辺 毅 ⁵⁷

慢性腎臓病(CKD)と心臓病の共進行



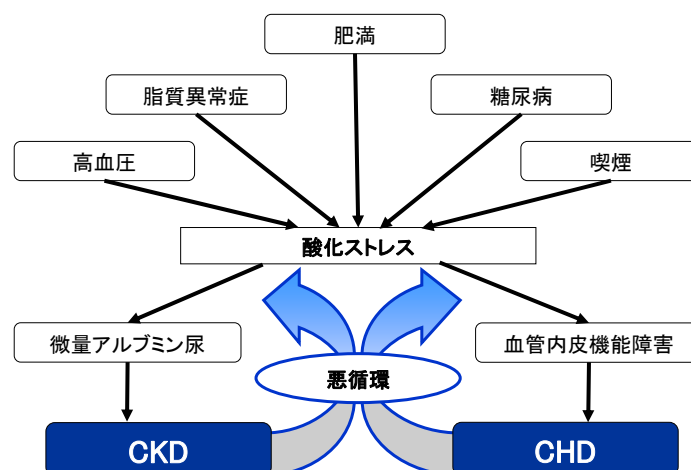
J Hypertens 22:1635-1639,2004より ⁵⁸

CKDからCVDへ CVDからCKDへ アンジオテンシンⅡの関与

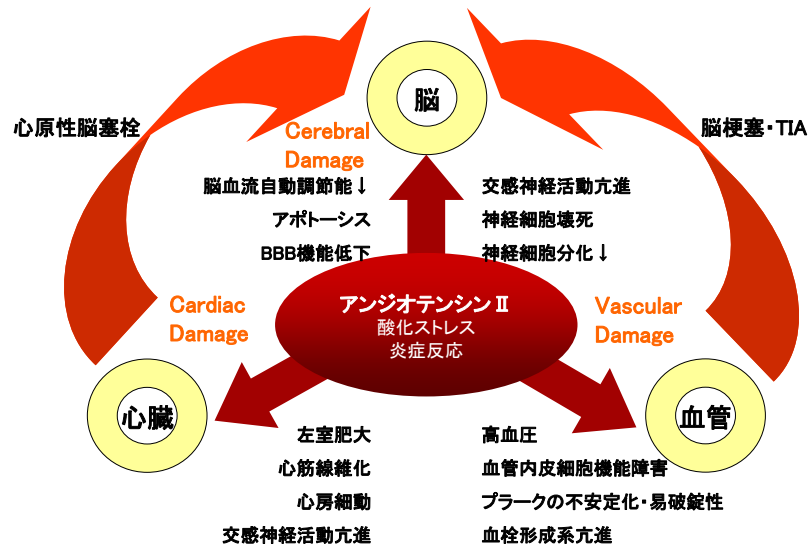


Medical Tribune 2006年9月7日号 札幌医科大学 菱田 明9

酸化ストレスはCKD、CHDの原因

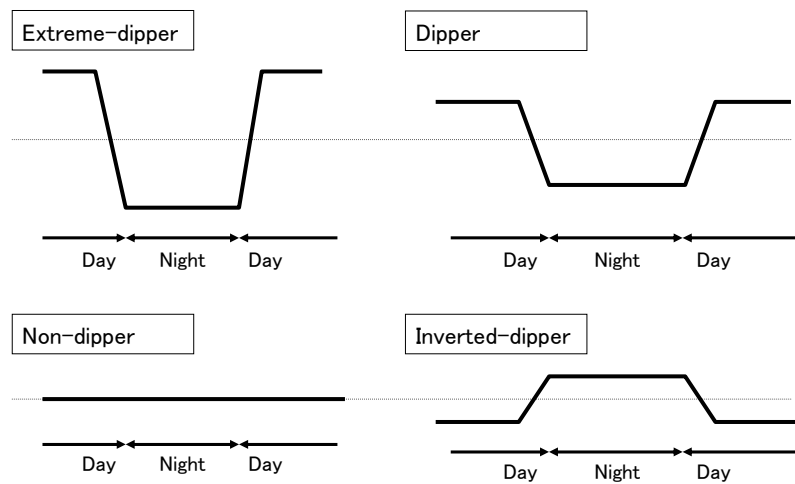


アンジオテンシンⅡと脳卒中



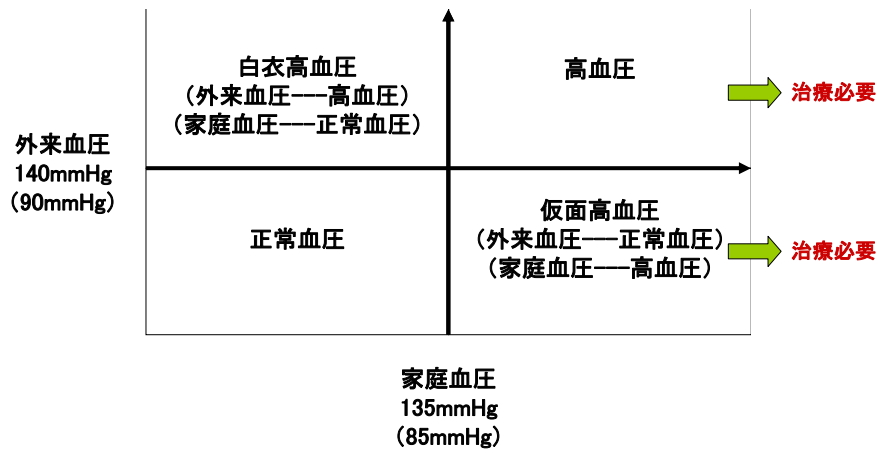
61
国立循環器病センター内科脳血管部門 豊田 一則

血圧日内変動の形態



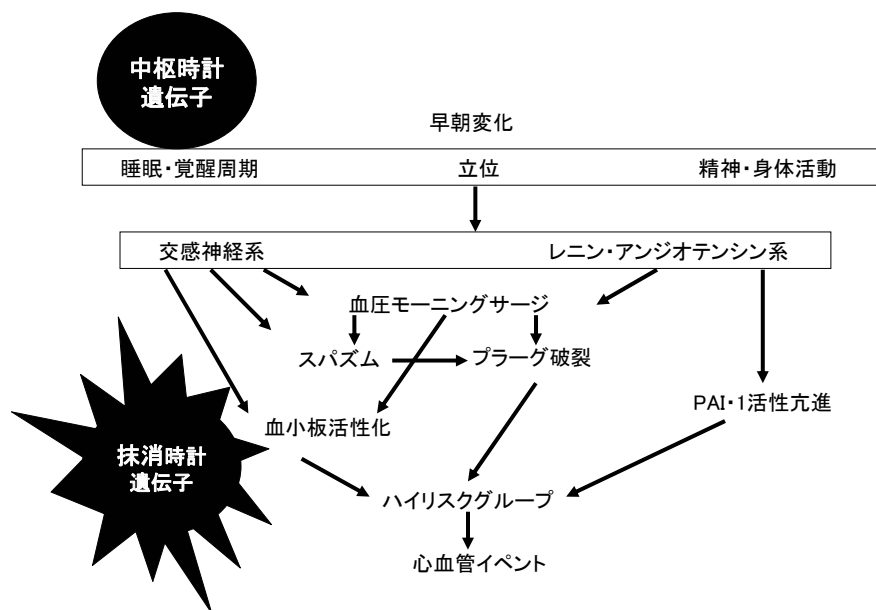
62

外来血圧及び家庭血圧から見た高血圧の種類



63

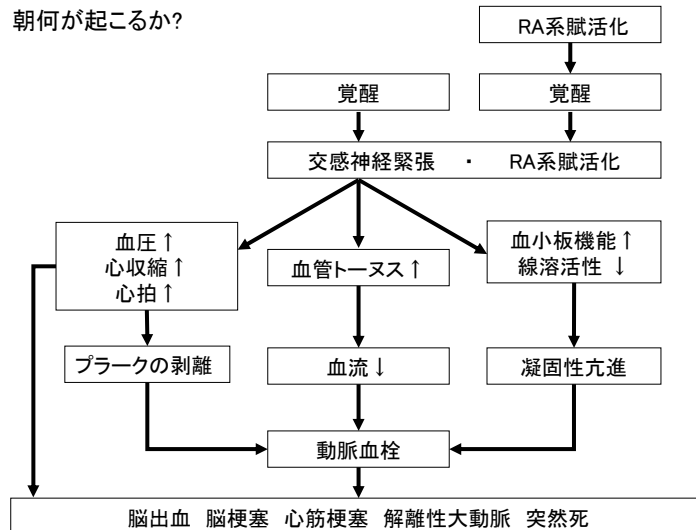
心血管イベントの早期発症メカニズム



64

早朝高血圧と心血管合併症の機構

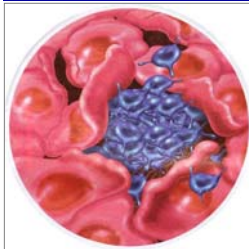
朝何が起こるか？



65

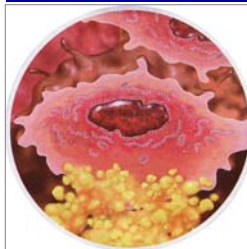
血管障害のメカニズム

● 高血圧による内皮障害



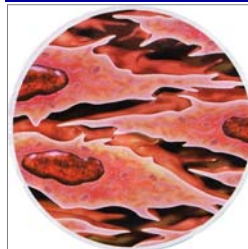
血管内皮は生体内最大の内分泌器官で、NOをはじめ血管の恒常性を保つ各種整理活性物質を生産します。高血圧による血行力学的ストレスにより血管内皮機能が障害を受け、これらの整理活性物質の産生が抑制されるとともに、内皮細胞の傷害が引き起こされます。このとき、傷害を受けた内皮を修復するために血管内皮前駆細胞(EPC)が増加します。

● 血管の炎症



高血圧による血管内皮の傷害に血管壁、血球が反応し、「炎症」が起こります。傷害部位には血小板やマクロファージが集まり、TNF- α やMCP-1、IL-6などの炎症性サイトカインが産生され、プラークの形成を促進します。このとき、炎症指標である高感度CRP(hsCRP)が動脈硬化の進展とよく関連することが報告されています。

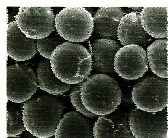
● 血管リモデリング



高血圧が長年にわたると、血管壁が肥厚し、血管腔は狭くなります。血管壁の肥厚は、血管平滑筋細胞の肥大や増加、あるいは血管壁の再構成(リモデリング)などにより起こります。その結果、血管は、弾力性を失い、さらに高血圧を悪化させることになります。

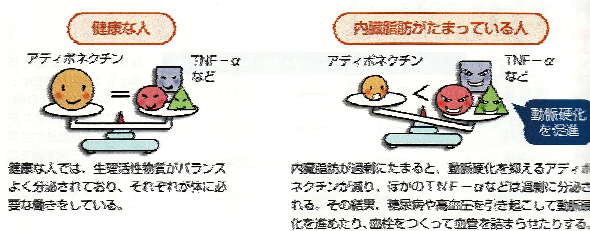
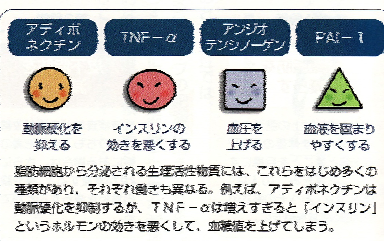
脂肪細胞がつくり出す生理活性物質

脂肪細胞はさまざまな働きをもつ生理活性物質をつくり出している



画像提供：京都府立医科大学 杉原 晴

顕微鏡で見た脂肪細胞。脂肪細胞の性質自体は、内臓脂肪も皮下脂肪も基本的に変わらない。



NHKきょうの健康 2007年4月号より

67

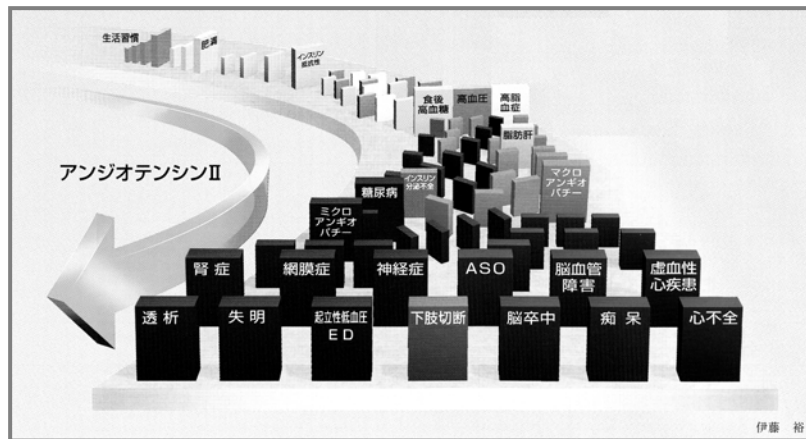
メタボリックドミノ



伊藤 裕

68

メタボリックドミノ



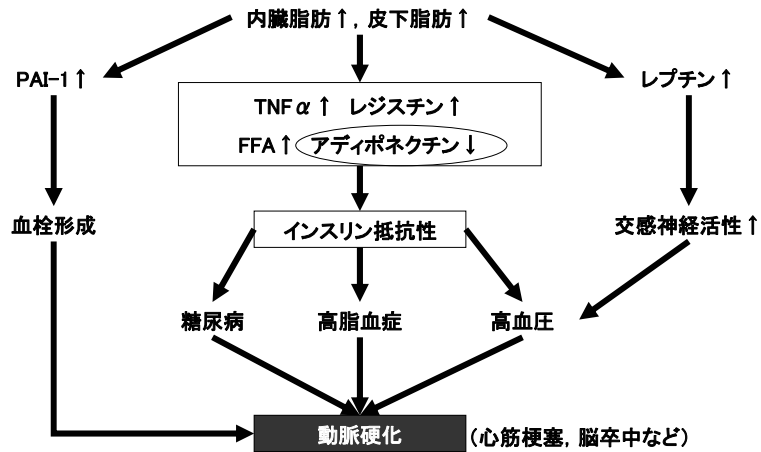
69

脳卒中発症リスクとアンジオテンシン II

		アンジオテンシン II	カンデサルタン
Vascular Damage	血圧	↑ 上昇	↓ 低下
	血管内皮機能	↓ 低下	↑ 改善
	動脈硬化形成	↑ 促進	↓ 抑制
	血栓形成メカニズム	↑ 促進	↓ 抑制
Cerebral Damage	脳血流自動調節機能	↓ 低下	↑ 改善
	BBB機能	↓ 低下	↑ 改善
	神経細胞壊死	↑ 促進	↓ 抑制
	認知機能	↓ 低下	↑ 改善
Cardiac Damage	心房細動の発症	↑ 促進	↓ 抑制
	左室肥大	↑ 促進	↓ 退縮
	心筋の繊維化	↑ 促進	↓ 抑制

非臨床試験
 臨床試験

肥満から動脈硬化症への介在因子



PAI-1: プラスミニゲンアクチベーター1

TNF α : 腫瘍壊死因子 α FFA: 遊離脂肪酸

71
日本体質医学会雑誌68巻: 85-89, 2006 広瀬 寛

メタボリックシンドロームの診断基準 2009

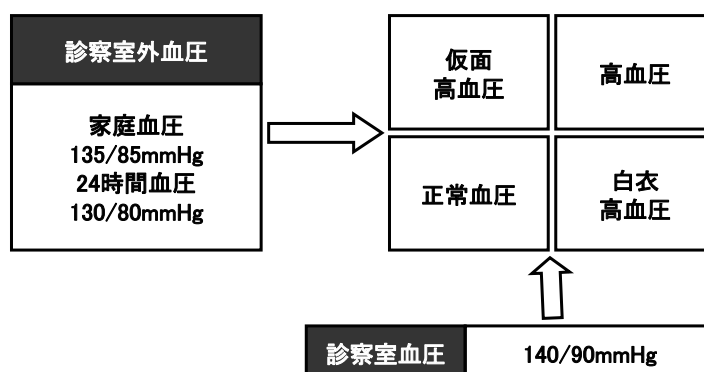
腹腔内脂肪蓄積	
ウエスト周囲径	男性 $\geq 85\text{cm}$ 女性 $\geq 90\text{cm}$
	(内臓脂肪面積 男女とも $\geq 100\text{cm}^2$)
上記に加え以下のうち2項目以上	
脂質値	
高トリグリセライド血症	$\geq 150\text{mg/dL}$ かつ/または
低HDLコレステロール血症	$< 40\text{mg/dL}$ 男女とも
血圧値	
収縮期血圧	$\geq 130\text{mmHg}$ かつ/または
拡張期血圧	$\geq 85\text{mmHg}$
血糖値	
空腹時高血糖	$\geq 110\text{mg/dL}$

メタボリックシンドローム合併高血圧の治療 2009

糖尿病(－)	BP140/90mmHg以上 高血圧の治療 BP130－139/85－89mmHg 生活習慣の是正
糖尿病(+)	BP130/80mmHg以上 高血圧の治療
降圧薬の選択 インスリン抵抗性改善効果の強いARB、ACE阻害薬を中心に	

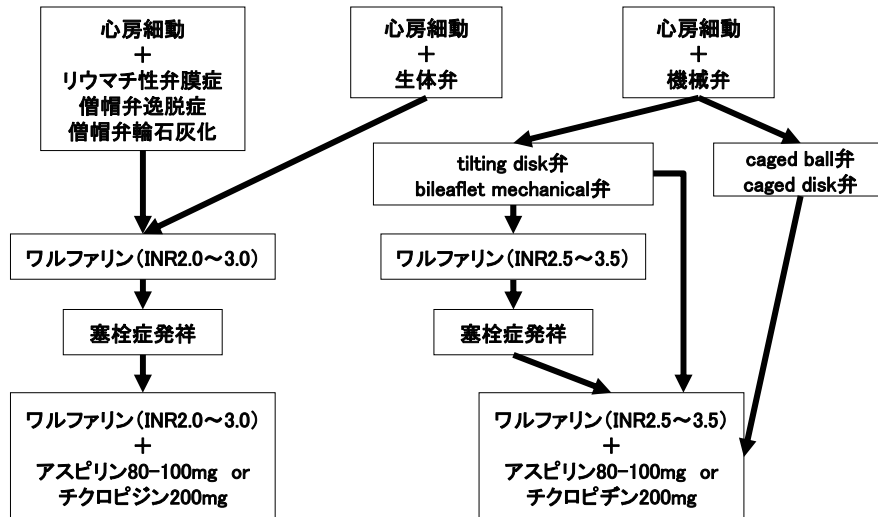
73

白衣高血圧と仮面高血圧の診断 2009



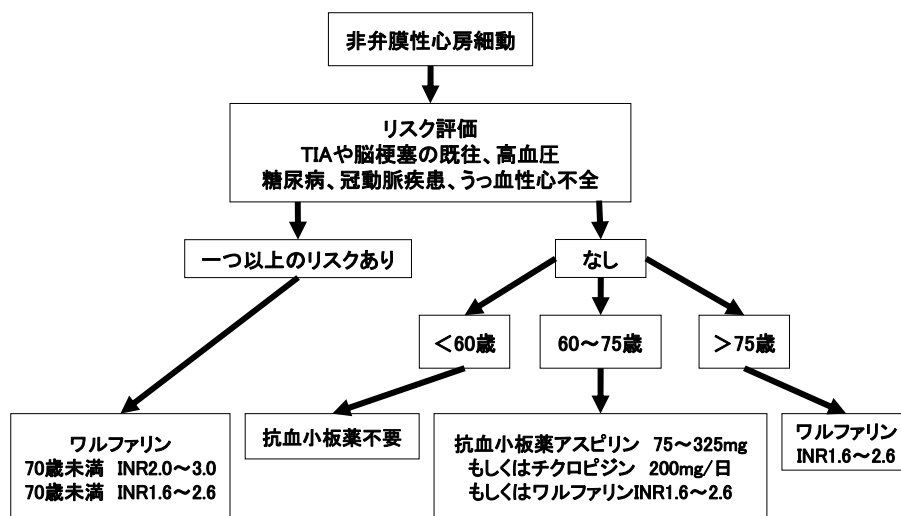
74

心房細動の抗凝血療法と抗血小板薬療法①



75
Japanese Circulation Journal Vol. 65, Suppl. V, 2001

心房細動の抗凝血療法と抗血小板薬療法②



76
Japanese Circulation Journal Vol. 65, Suppl. V, 2001

Ca拮抗薬 Selective for slow Ca channels

WHOIによる分類		薬剤名		Tmax(時間) 最大血中濃度 到達時間	T1/2(時間) 血中半減期	心筋 収縮力 抑制作用	房室伝導 抑制作用	心拍出量 増加作用	徐脈作 用	備考
		一般名	商品名							
I	Phenylalkyl- amine系	verapamil	ワラン	1.1	5.7	++	+++	—	++	抗不整脈作用
II	Dihydropyridine 系	nifedipine	アダラート	1	2.8	±	—	+	—	
			アダラートL	2.5	3.2	±	±	+	—	
			アダラートCR	4.7~5.9	6.2~11.2	±	—	+	—	
		nicardipine	ヘルシデン	0.5~1.0	0.8~1.5	±	—	+	±	
			ヘルシデンLA	4.5~5.6	1.9~2.2	±	—	+	±	
		nitvadipine	ニハジール	1.3	10.9	±	—	+	—	
		nisoldipine	ハイミカード	2.2	2.4	±	—	+	—	
		nitrendipine	ハイロチンシン	1.8	11.2	±	—	+	—	
		maridipine	カルスロット	3.6	7.3	±	—	+	—	
		benidipine	ユニール	2.5	1.7	±	—	+	—	
		barridipine	ヒボカ	6.5	11	±	—	+	—	
		amlodipine	アムロジウムルバスク	7.0~8.0	33.3~39.4	±	—	+	—	
		eforidipine	ランデール	1.4~2.2	1.7~2.1	±	—	+	—	利尿作用
		felodipine	スプレンジールムノハール	1.0~1.4	1.9~2.7	±	—	+	—	
		cilnidipine	アフレック	1.8~2.0	2.1~2.5	—	—	±	—	
III	Benzothia- zepine系	diltiazem	ヘルベッサー	3.0~5.0	4.4	—	—	+	—	利尿作用
			ヘルベッサーR	13.8	7.3	+	++	—	+	抗不整脈作用
IV	MLCK阻害性	bepiridil	ベプリコール	3.1	80	+	++	±	+	抗不整脈作用

医学出版社 循環器診療ポケットマニュアル

AEC阻害薬/A II 受容体拮抗薬

	薬剤名		排泄経路	Tmax(時間) 最大血中濃度 到達時間	T1/2(時間) 血中半減期	備考
	一般名	商品名				
ACE- I	captopril	カプトリル	腎	1.1	0.6	
		カプトリル-R		1.2	2.1	
	alacepril	セタプリル	腎	3.9	6.7	慢性心不全に適応
	enalapril	レニベース	腎	3.0~6.0	6.6~14.3	
	delapril	アデカット	腎	M I 1.6 M III 1.6	M I 1.1 M III 2.2	
	cilazapril	インベベース	腎	2.0	8.4	
	benazepril	チバセム	腎・肝	1.2~1.5	3.7~8.2	
	imidapril	タクトリル/ハロック	腎	7.3	8.2	I型 糖尿病性腎症に適応
	lileinopril	ロンゲスゼストリル	腎	7.2	33.7	慢性心不全に適応
	temocapril	エースコール	腎・肝	1.0~1.6	15~22	
	quinapril	コナン	腎	1.3~1.8	12.8~22.5	
	trandolapril	オトリックフレラン	腎・肝	2.8~6.8	α : 5.8~29.6 β : 96.7~187.7	
A II 受容体 拮抗薬 (ARB)	perrindopril	コハシル	腎・肝	5.0~10.7	α : 2.7~3.4 β : 57.3~105.4	
	losartan	ニューロタン	肝・腎	*: 0.7~1.3 *: 2.0~3.7	*: 1.5~2.5 *: 3.8~4.2	
	candesartan	プロプレス	肝	4.4	2.2~10.7	
	valeartan	ディオバン	肝	3	4.0~5.7	
	telmisartan	ミカルディス	肝	3.6~6.9	20.3~24.0	
	olmesartan	オルメック	肝	1.7~2.2	10.2~11.0	

*: Dザルタン ** : カルボン酸体

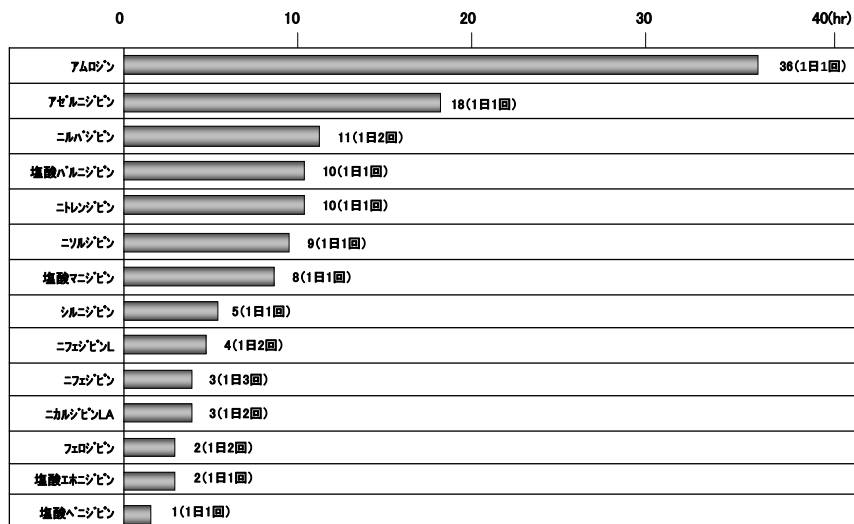
医学出版社 循環器診療ポケットマニュアル

主なCa拮抗薬の適応症、投与回数一覧

	適応症							投与回数				投与法	
	高血圧症					狭心症		高血圧症		狭心症		投与法	
	高血圧症	高血圧症 本態性	高血圧症 腎性	高血圧症 腎実質性	高血圧症 腎血管性	狭心症	狭心症 異型	投与 1日 1回	投与 1日 2回	投与 1日 1回	投与 1日 2回		
アムロジウム	●					●		●		●			
アダラートL		●	●			●			●		●		
アダラートCR	●			●	●	●	●	●		●			●
ベルジピンLA		●							●				
ニバジール		●							●				
ハイミカド	●		●	●	●	●	●	●		●			
バイロチン	●			●		●		●		●			
カルスロト	●							●				●	●
コニール	●			●		●		●			●	●	
ヒボカ	●			●	●			●				●	●
ランデル	●			●		●		●	●	●		●	
ムノバール	●								●				
アテレック	●							●				●	
カルブロック	●							●				●	

79
各社インタビューフォームより

Ca拮抗薬血中濃度半減期比較



80
各社インタビューフォームより