

生涯教育コーナーを読んで単位取得を！

日本医師会生涯教育制度ハガキによる申告（5単位）

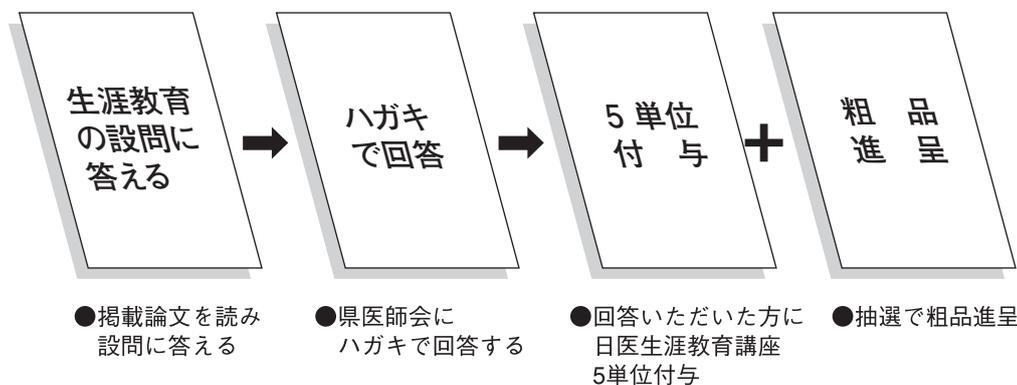
日本医師会生涯教育制度は、昭和62年度に医師の自己教育・研修が幅広く効率的に行われるための支援体制を整備することを目的に発足し、年間の学習成果を年度末に申告することになっております。

沖縄県医師会では、自己学習の重要性に鑑み、本誌を活用することにより、当制度のさらなる充実を図り、生涯教育制度への参加機会の拡大と申告率の向上を目的に、新たな試みとして、当生涯教育コーナーの掲載論文をお読みいただき、各論文の末尾の設問に対しハガキで回答（ハガキは本巻末にとじてあります）された方には日医生涯教育講座5単位を付与することに致しております。

つきましては、会員の先生方より一層のご理解をいただき、是非ハガキ回答による申告にご参加くださるようお願い申し上げます。

なお、申告回数が多い会員、正解率が高い会員につきましては、粗品を進呈いたします。ただし、該当者多数の場合は、抽選とさせていただきますので予めご了承ください。

広報委員会



血圧コントロール不十分および 治療抵抗性高血圧患者を診たとき

琉球大学医学部循環系総合内科学分野

助 教 崎間 敦
准教授 大屋祐輔
教 授 瀧下修一

【要 旨】

国内外の一般住民を対象とした疫学研究や大規模介入試験およびメタアナリシスにより、厳格な血圧コントロールが脳・心・腎・血管イベントを抑制することが明らかとなり、高血圧治療ガイドラインにおける目標降圧レベルに反映されている。近年、降圧治療中の患者の血圧コントロール状況が報告されているが、140/90mmHg未満の目標血圧値までコントロールされている割合は必ずしも高くない。とくに糖尿病、慢性腎臓病、肥満および睡眠呼吸障害を合併した高血圧患者では、降圧薬の併用療法を行っても血圧コントロールが不十分な患者が少なくない。3種類以上の適切な用量の降圧薬（利尿薬を含む）を用いても血圧コントロールが不十分な場合に治療抵抗性高血圧と定義している。治療抵抗性高血圧患者は、血圧コントロール良好群と比較して、左室肥大、頸動脈内膜中膜壁厚増大の頻度が高く、尿中アルブミン排泄量も増加していること、さらに、脳卒中、腎不全および2型糖尿病の発症頻度が高いことが報告されている。これより、治療抵抗性高血圧対策をとることは、脳・心・腎・血管イベントを抑制する上で極めて重要である。本稿では、血圧コントロールが不良な要因、治療抵抗性高血圧の臨床的特徴とその病態について概説する。

キーワード：血圧測定、服薬コンプライアンス、利尿薬、アルドステロン、臓器障害

定義および頻度

生活習慣を十分に改善し、薬理作用の異なる3種類以上の降圧薬（そのうち1剤は利尿薬で、その他の薬剤は忍容性が認められる最大用量）を用いても目標血圧140/90mmHg未満（糖尿病、腎障害合併例では130/80mmHg未満）まで降圧しない場合を治療抵抗性高血圧と定義している^{1,2,3,4}。しかし、本邦では利尿薬の使用が限られているので、利尿薬を含まない場合でも治療抵抗性高血圧とされることが多い¹。治療抵抗性高血圧の正確な頻度はまだ不明であるが、大規模介入試験における服薬数、血圧コン

トロール状況から、その頻度が推測されている。CONVINCE研究では、140/90mmHg未満を達成できなかった割合は33%で、そのうち3種類以上降圧薬を服薬していた患者は18%であった⁵。ALLHAT研究では、5年間の観察期間中に140/90mmHg未満を達成できなかった患者の割合が34%で、そのうち15%は治療抵抗性高血圧であると推測している⁶。VALUE研究でも、30ヶ月の観察期間の時点で140/90mmHg未満を達成できなかった患者の割合が40%で、そのうち10%は治療抵抗性高血圧であると推測している⁷。しかし、これ



らの試験では、高リスク患者が多く含まれるため、実際の割合を過大評価している可能性がある。本邦のJ-HOME研究によると、高血圧患者3,400名のうち、3種類以上の降圧薬を服薬していた患者は528名であった。この患者群の血圧コントロール状況をみると、血圧コントロール良好群は17.8%のみで、外来血圧コントロール不良群は16.1%、家庭血圧コントロール不良群は23.5%、外来および家庭血圧コントロール不良群は42.6%であった⁸。以上より、J-HOME研究における治療抵抗性高血圧の頻度は約13%と推測される。しかし、厳密な定義での治療抵抗性高血圧患者の頻度はこれよりも低いと考えられ、日常臨床ではコントロール不良患者への対策が重要である。

血圧には種々の要因が関与する^{1,2,3,4} (表1)。適切な血圧測定、担当医の降圧治療に取り組む姿勢、服薬コンプライアンス、肥満やアルコール過剰摂取などの生活習慣の問題、糖尿病、慢性腎臓病や睡眠呼吸障害などの合併症、白衣高血圧や二次性高血圧の有無をチェックする必要がある。

おもな原因、臨床的特徴と対策

血圧コントロール不十分および治療抵抗性高

表1

血圧コントロール不十分または治療抵抗性高血圧の原因

見かけ上の薬剤抵抗性

- 不適切なカフサイズ、偽性高血圧
- 患者の服薬コンプライアンス不良、担当医の消極的な降圧治療
- 白衣高血圧、白衣現象

真の薬剤抵抗性

- 血圧反応性または血圧変動の増大
- 動脈圧受容体反射機能障害
- 体液貯留
- 食塩過剰摂取、血管拡張薬による代償作用、腎還流低下、不適切な利尿薬の用量
- 薬剤性および相互作用
- 非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs)、交感神経類似薬、カフェイン、経口避妊薬、副腎皮質ステロイドホルモン、シクロスポリン、タクロリムス、エリスロポエチン
- 甘草製剤 (噛みタバコ、漢方薬、仁丹など)
- コカインやアンフェタミンなどの麻薬・覚せい剤
- 生活習慣および合併症
- 喫煙、アルコール過剰摂取
- 肥満/インスリン抵抗性、睡眠呼吸障害
- 不安・パニック障害、慢性疼痛

二次性高血圧

1. 血圧測定

治療抵抗性を示す原因として、カフサイズの不適合、偽性高血圧、白衣高血圧など正確な血圧値が捉えられていないことがある。コメディカルや医師は適切な血圧測定を行う必要がある。上腕が太い場合、カフ幅が広くないと血圧が誤って高く測定される。偽性高血圧は、粥状動脈硬化、内膜肥厚により動脈内圧と比較してカフ圧が著しく高くなることによる。1) 臓器障害はないが著しい高血圧、2) 降圧治療による有意な降圧はないが、めまい、ふらつき、倦怠感などの低血圧臨床症状、3) 上肢血圧が下肢血圧より高いことなどの所見があれば、偽性高血圧を疑う。その確定診断には、観血的に直接的動脈内圧の測定を行う必要がある。降圧治療中の患者の約20から25%に外来血圧は140/90mmHg以上あるが、家庭血圧は135/85mmHg未満の正常血圧域にある患者群が存在しており、白衣現象または白衣高血圧と呼ばれている。家庭血圧の自己測定または24時間自由行動下血圧測定 (ABPM) を用いて、白衣高血圧を診断することができる。

2. 服薬コンプライアンスと担当医の取り組み

患者の服薬コンプライアンス不良の問題は血圧コントロール不十分の要因のひとつである。降圧治療による効果が得られない場合、服薬コンプライアンスが不良か否かを明らかにする必要がある。特に降圧薬治療を強化する前には、常にこのことに留意すべきである。1) 服薬数や回数の多さ、2) コスト面、3) 降圧治療の期間が長くなっていること、4) 喫煙習慣、5) 過度の飲酒習慣、6) 運動不足などが服薬コン

文献4より改変引用



ライアンス不良を予測する因子であると述べられている⁴。一方、担当医の降圧治療への取り組みがコントロール状況に影響する。降圧治療に関する消極的な姿勢と現状の血圧値に満足していることが、血圧コントロール不十分な要因のひとつになっている⁹。また、医師自身の心血管病のリスク評価は高血圧治療ガイドラインの管理指針より低く、降圧療法の見直しも不十分であることが示されている¹⁰。血圧コントロールを向上するためには、患者の服薬コンプライアンスを確認し、患者の治療に対する認識度を増すこと、高血圧生活習慣修正に向けてのサポート、適正な降圧薬の選択などが重要である。

3. 体液貯留

治療抵抗性高血圧患者の大部分に体液貯留が関与している。その要因のひとつとして、血管拡張薬による代償性の交感神経系やレニン・アンジオテンシン系の亢進による腎臓での水・ナトリウム再吸収の亢進がある。また、高血圧患者では循環調節機構の動脈圧受容体反射機能の障害により、血圧上昇に伴う反射性徐脈や交感神経系抑制の程度が減弱している。このような場合では、利尿薬の適正使用により有効な降圧が認められることが多いが、利尿薬の投与量は不適切であることが多い。実際には、サイアザイド系利尿薬を少量から追加投与する。高用量では、代謝面への副作用が懸念されるので、増量する際は注意を要する。

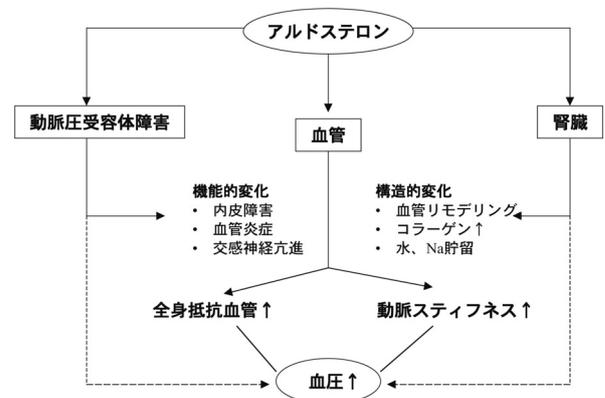
4. 合併症、生活習慣および薬剤の影響

糖尿病、慢性腎臓病、肥満、左室肥大および睡眠時無呼吸症候群のいずれかが合併していることも多い。これらの合併症の存在は体液貯留を助長させている。その他に食塩およびアルコール過剰摂取、喫煙、運動不足などの生活習慣が降圧治療を妨げる原因になっていることもある。また、パニック発作およびパニック障害の頻度は正常血圧群と比較して高血圧患者で多く、病歴聴取の際に、この障害の有無を鑑別する必要がある¹¹。非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、

甘草を含んだ漢方薬、糖質コルチコイド、交感神経刺激薬などは血圧上昇作用を有する。また、薬剤相互作用によりNSAIDsはCa拮抗薬以外の多くの降圧薬、コレステラミンはサイアザイド系利尿薬、リファンピシンはβ遮断薬やCa拮抗薬の降圧効果を減弱させる。

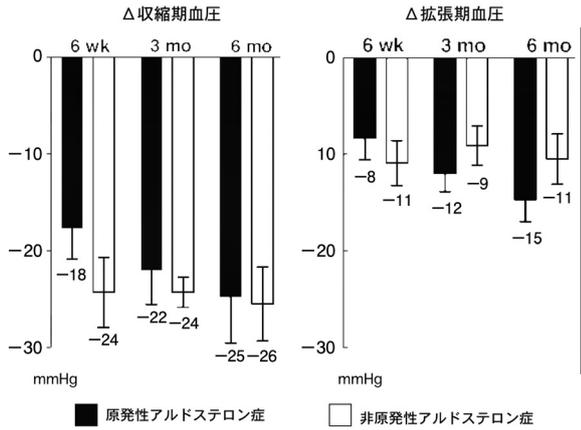
5. アルドステロン

高血圧患者における原発性アルドステロン症の頻度は4.6～32%とされ¹²、従来考えられているものよりその頻度が高いことが予測されている。また、血圧コントロール不十分の高血圧患者の17%は原発性アルドステロン症であったとの報告もあることから¹³、治療抵抗性高血圧の原因として高アルドステロン症が注目されている¹⁴。アルドステロンは、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の最下流にあり、古典的には水、ナトリウムおよびカリウムの調節に関連するホルモンと考えられていた。しかし、アルドステロンは、昇圧作用に加えて脳・心・腎・血管などに対して直接的に障害を引き起こす心血管リスクホルモンであることが明らかにされてきている¹⁵ (図1)。特に、塩分過剰摂取の状況下では、アルドステロンの心血管リスクホルモンとしての役割がさらに高まると考えられている。したがって、高血圧や臓器障害の進展抑制において、アルドステロンを抑制することの重要性が認識されてきている。アルドステロン拮抗薬スピロノラクトンが治療抵抗性高血圧患者の血



文献15より改変引用

図1 アルドステロンの臓器障害および昇圧作用のメカニズム



文献17より改変引用

図2. 治療抵抗性高血圧患者に対する少量スピロノラクトン追加投与による降圧効果

圧コントロールに有効であり、スピロノラクトン投与により降圧に加えて降圧薬の服薬数が減少したと報告されている¹⁶。さらに、利尿薬、ACE阻害薬またはARBを含む3種類以上の降圧薬を服用している治療抵抗性高血圧患者に対して、低用量のスピロノラクトン（平均31mg/日）の併用による降圧効果を検討した研究によると、スピロノラクトン投与により原発性アルドステロン症の有無にかかわらず有意な血圧の低下（平均25/12mmHg）が得られた¹⁷（図2）。このことから、現在の降圧治療の主要選択薬であるCa拮抗薬、ACE阻害薬、ARBに加えて利尿薬を併用しても血圧コントロール不十分な患者に対して、アルドステロン拮抗薬は有効な降圧をもたらすと期待できる。アルドステロン拮抗薬を使用する際に最も注意すべき点は、血清カリウム値の上昇である。血清カリウム値が5mEq/L以上の患者にはアルドステロン拮抗薬の投与は原則的に禁忌であること、また、慢性腎臓病、微量アルブミン尿、蛋白尿を有する糖尿病患者は、高カリウム血症の副作用がおり易いことを認識しておく必要がある。

まとめ

高血圧の日常臨床の場において、各種降圧薬

の使用が可能になり血圧コントロールは以前に比べて随分と改善してきているが、治療抵抗性高血圧を含めたコントロール不十分な高血圧の頻度は必ずしも低くない。その要因として、1) 担当医の消極的な降圧治療、2) 服薬コンプライアンスの問題、3) 不適切な血圧測定、4) 体液貯留、5) 二次性高血圧などがあげられる。血圧コントロール不十分な患者を診たとき、上記の有無を確認する必要がある。治療抵抗性高血圧では体液貯留が占める割合が大きいので、適切な利尿薬の併用療法が必須である。最近、治療抵抗性高血圧の昇圧メカニズムのひとつにアルドステロンの関与が明らかとなってきている。なお、適切な治療を行っても、目標血圧レベルに達しない場合は高血圧専門家（FJSH）への紹介を考慮すべきである。

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（編）：高血圧治療ガイドライン2004、ライフサイエンス出版、2004.
- 2) Chobanian AV et al, the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Hypertension 2003;42:1206-52.
- 3) Mancia G et al. J Hypertens 2007;25:1105-87.
- 4) Izzo JL Jr et al. Hypertension Primer 4th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
- 5) Black HR et al. JAMA 2003;289:2073-82.
- 6) ALLHAT Collaboration Research Group. JAMA 2003;288:1981-97.
- 7) Julius S et al, for the VALUE Trial. Am J Hypertens 2003;16:544-8.
- 8) Oikawa T et al, the J-HOME study group. J Hypertens 2006;24:1737-43.
- 9) Oliveria SA et al. Arch Intern Med 2002;162:413-20.
- 10) Persson M et al. J Hypertens 2004;22:65-71.
- 11) Kaplan NM. Arch Intern Med 1997;157:945-948.
- 12) Stowasser M. Curr Hypertens Rep 2001;3:230-9.
- 13) Gallay BJ et al. Am J Kidney Dis 2001;37:699-705
- 14) Calhoun DA et al. Hypertension 2002;40:892-6.
- 15) Duprez DA. J Clin Hypertens 2007;9:13-8.
- 16) Ouzan J et al. Am J Hypertens 2002;15:333-9.
- 17) Nishizawa MK et al. Am J Hypertens 2003;16:925-30.



著者紹介



琉球大学保健管理センター
准教授
崎間 敦

生年月日：
昭和40年12月21日
出身地：
南城市玉城
出身大学：
琉球大学

略歴

- 1984年3月 沖縄県立知念高等学校卒業
- 1992年3月 琉球大学医学部医学科卒業
- 1992年4月 琉球大学医学部附属病院
第三内科臨床研修医
- 1993年4月 仁愛会浦添総合病院内科臨床研修医
- 1994年5月 敬愛会中頭病院内科臨床研修医
- 1999年3月 琉球大学大学院医学研究科博士課程修了
- 1999年4月 琉球大学医学部附属病院第三内科医員
- 2000年4月 琉球大学医学部第三内科助手
- 2002年7月 米国Wake Forest大学医学部
高血圧血管病センター
Debra I. Diz 研究室リサーチフェロー
- 2004年7月 琉球大学医学部循環系総合内科学分野
助手
- 2007年4月 琉球大学医学部循環系総合内科学分野
助教
- 2008年4月 琉球大学保健管理センター准教授
現在に至る

専攻・診療領域

高血圧腎臓内科、生活習慣病、老年医学

資格

医学博士、日本内科学会認定内科医、日本高血圧学会
評議員、Fellow of Japanese Society of Hypertension
(FJSH)、Fellow of American Heart Association
(FAHA)、AHA ACLS Provider

所属学会

日本内科学会、日本高血圧学会、日本動脈硬化学会、日
本腎臓学会、日本老年医学会、日本循環器学会、
American Heart Association Council for High Blood
Pressure Research

その他・趣味等

スポーツ観戦、旅行

QUESTION!

次の問題に対し、ハガキ（本巻末綴じ）でご
回答いただいた方に、日医生涯教育講座5単
位を付与いたします。

問題：新たな心血管リスクホルモンとして心血管
障害や治療抵抗性高血圧の病態に関与し
ているホルモンを次の中からひとつ選べ。

1. エンドセリン
2. カテコールアミン
3. アルドステロン
4. コルチゾール
5. アンジオテンシンⅡ

CORRECT ANSWER!

3月号(Vol.44)
の正解

不整脈に対する根治療法：高周波カテー
テルアブレーション
発作性上室性頻拍および心室頻拍の適応
と成績

問題：次のうち正しいのは何番か？

- 1) 頻拍発作のないWPW症候群はカテーテル
アブレーションの適応はない。
- 2) 房室結節回帰性頻拍に対するアブレーシ
ョンはslow pathwayの選択的アブレーション
である。
- 3) 通常型心房粗動は心房中隔の卵円窩の周囲
をリエントリーする頻拍である。
- 4) 基礎心疾患のない心房細動の多くは洞房結
節の周囲から発生する。
- 5) 左室起源の特発性心室頻拍治療第一選択薬
はNaチャンネルブロッカーである。

正解 2