

特集：高血圧

〔Ⅲ. JSH2009 改訂をめぐる話題〕

## JSH2009 改訂における論点の整理

—疫学，高齢者，家庭血圧，臓器障害(CKD 以外)を伴う高血圧など—

石光 俊彦

### はじめに

日本高血圧学会の「高血圧治療ガイドライン」は 2000 年に作成され、2004 年に続き 2009 年 1 月に 2 回目の改訂版(以下、JSH2009)が発行された。本ガイドラインはわが国で最も発行部数の多い診療ガイドラインであり、また、アンケート調査においても日常診療で多く参照されているとの回答が得られている。近年、診療ガイドラインの作成にあたっては、学術的なクオリティとともに社会的な公正さも重視されており、JSH2009 作成の基本方針は、1) 日常診療に有用であること、2) アカデミック(学術的)かつプラクティカル(実用的)であること、3) わが国におけるエビデンスを取り入れアップデートの内容とすること、4) オープンな作成プロセス、とされ、その実現のために、①関連学会の代表委員の参加、②各項目に複数の査読者を設ける、③ Web に一般公開し意見を受ける、④医師会代表委員の参加による一般診療医のモニター、⑤患者の立場からの代表委員による評価、⑥作成関係者の利益相反(COI)の申告、⑦ AGREE(Appraisal for Guidelines for Research and Evaluation instrument)を用いた評価の実施などが行われた。

昨今、医学領域においても学術情報の発表にあたり利益相反が問題とされることが多くなり、利益相反が存在することが取崩や脱税のように間違ったことと誤解されることがあるが、社会経済活動を行ううえで利益相反が生じる場合があることは必然であり、今まで、少なくともわが国においては医学領域で問題とされることは少なかった。利益相反の具体例としては、親が未成年である子供と取り引き

をする場合には、親は自分の利益を得るとともに子供の利益を守る義務があり、相反する利益を追求することになる。また、社長が自分の会社と取り引きをする場合も自分と会社の相反する利益を追求することになる。しかし、このような利益相反は悪事として禁止されるのではなく、前者の場合には第三者による仲介を立てること、後者は役員会の承認を得ることにより問題が回避される。JSH2009 の作成にあたっては、利益相反がガイドラインの内容に好ましくない影響を与えることはないと判断され、また、内外の複数の委員が査読することにより偏りのない内容となることに万全が期された。

### 疫学

血圧管理の向上のためには、わが国における高血圧の罹病状況を把握することが、介入の方向性を考えるうえで重要である。JSH2009 では、2000 年の第 5 次循環器疾患基礎調査および平成 18 年の国民健康・栄養調査より、140/90 mmHg 以上を高血圧とした場合、わが国における有病者数は約 4,000 万人と推定された。生活習慣指導や降圧治療により各年齢層における血圧の平均は現在でも低下傾向にあるが、高齢化の進展による加齢の影響の結果、わが国の高血圧有病者数は今後も増加することが懸念される。140/90 mmHg という高血圧の診断規準は恣意的なものであり、血圧と心血管疾患のリスクとの間には正常血圧の範囲においても直線的な関係が延長される。収縮期 130~139 mmHg あるいは拡張期 85~89 mmHg と定義される正常高値血圧も、それ以下の正常血圧に比べると心血管疾患のリスクが高い。わが国の正常高値血圧者は約 1,500 万人と推定されるが、これに対し積極的な降圧薬治療の対象とすることは医療経済的に許容し難く、JSH2009 では正常高値血圧で糖

尿病などの主要リスクや心肥大、慢性腎臓病(CKD)などの臓器障害を伴う場合を降圧薬治療の対象とした。

また、高血圧を呈する者のなかには高血圧であることが認識されていなかったり未治療である者が多い。特に30、40歳代では8~9割が未治療であり、低い年齢層ほど収縮期血圧と脳卒中リスクの関係の回帰直線の傾きが急峻であることから重要な問題である。JSH2009では、国民の収縮期血圧を2 mmHg下げた場合、年間の循環器疾患による死亡者が2万例以上減少することを推算し、降圧治療や啓発活動の具体的な目標の目安として理解を促している。

### 高齢者、小児、女性

65歳以上の人口が21%と比類ない長寿国となったわが国においては、高齢者の血圧管理は健康寿命を延長するうえで重要性の高い課題である。高齢者高血圧に対する治療については他稿で記述されるが、JSH2009の作成においては高齢者の降圧目標について議論が行われた。一般的に65歳以上が高齢者とされる場合が多いが、高血圧高齢者を対象とした国内外の臨床試験においては年齢の規準が一定ではなく、そこから普遍的なエビデンスを得ることは難しい。米国合同委員会(JNC)やヨーロッパ心臓/高血圧学会(ESH-ESC)のガイドライン<sup>1,2)</sup>では、60歳以上の症例に対する利尿薬とβ遮断薬による治療が心不全の抑制に有効であったことを示した SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program)<sup>3)</sup>などの成績から、高齢者においても140/90 mmHg未満の降圧目標を推奨しているが、75歳以上の後期高齢者において積極的な降圧薬治療の有効性を示した臨床試験の成績は少ない。この点について、JSH2009作成中にわが国におけるエビデンスが発表された。Ca拮抗薬を用い平均73.6歳の高齢者に、収縮期血圧の目標値として140 mmHg未満と160 mmHg未満を比較した JATOS (Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients)<sup>4)</sup>において、厳格降圧群では平均136/75 mmHgまで降圧が達成されたが、これにより不利益は認められなかった。また、平均78.3歳の対象者でアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)あるいはCa拮抗薬による予後改善効果を比較した CASE-J (Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan)の年齢別サブ解析<sup>5)</sup>においても、<140 mmHgの群で心血管イベントの増加は認められなかった。海外においても、80歳以上を対象とした HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial)<sup>6)</sup>では、降圧目標は150/80 mmHgであったが、心血管イベントとともに

に総死亡の減少が観察された。このようなことから、JSH2009では高齢者の降圧目標を140/90 mmHg未満とし、これは後期高齢者においても同じであるが、II度以上、すなわち収縮期血圧160 mmHg以上では150/90 mmHg未満を中間目標として、緩徐かつ慎重に降圧を進めることを推奨している。

小児の高血圧は生涯にわたる心血管系のリスクを考えると影響が大きく、生活習慣の適正化など血圧上昇に対する集団介入を行ううえで重要性が高い。JSH2009では、小児の高血圧には肥満の関与が大きいことが強調され、低年齢者における二次性高血圧の原因として、腎尿路系の奇形・異常に起因する腎実質性高血圧の頻度が高いことが述べられている。また、小児の血圧基準として、年齢、性別の正常上限値とともに、より簡便な高血圧診断基準の表を示している。これは、前者のみでは複雑に過ぎ、適切に高血圧の診断が行われないと考えられるからである<sup>7)</sup>。

妊婦高血圧についてもJSH2009では管理指針が変更された。JSH2004では、減塩と安静により血圧が正常化しない場合には降圧薬治療の対象とされたが、妊婦の年齢は若いいため心血管系合併症のリスクは低く、妊娠も限られた期間であるため、軽症の高血圧に対する積極的な降圧薬投与は控える方針となった。しかし、160/110 mmHg以上の高血圧や2g/日以上 of 蛋白尿が認められる場合には、メチルドパ、ヒドララジン、ラベタロールなどの降圧薬による治療を行う。Ca拮抗薬は動物実験で催奇形性が報告されていることから禁忌とされてきたが、ヒトにおいては報告がなく、器官が形成された20週以降では慎重に用いてよいと考えられる。ACE阻害薬、ARBは胎児の発育障害や流産などのリスクがあり禁忌である。

### 家庭血圧

従来、高血圧の治療は外来において医師が測定する診察室血圧を指標にして行われてきたが、携帯式自動血圧計を用いた24時間血圧のモニター(ABPM)や家庭血圧の情報が集積された結果、これらの非医療環境下の血圧のほうが心血管疾患のリスクとの関係が密接であることが明らかにされた。2008年よりABPMにも保険診療報酬が適用されるようになったが、数多い高血圧患者に施行するには簡便でなく、家庭血圧記録の推進により血圧評価の精度を高めることを図るのが実際的である。家庭用血圧計の精度は、上腕カフを用いオシロメトリック法に基づく装置であれば実用に供しうるものが多く、朝晩すなわち起床後1時間以

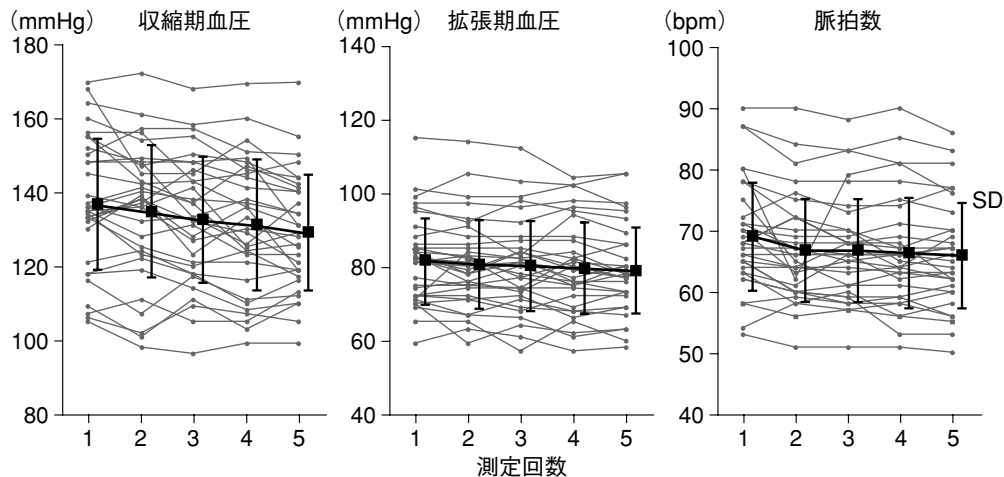


図 外来通院加療中の高血圧患者が家庭において1分間隔で5回連続血圧測定を行った際の血圧値および脈拍数の経時的推移

表 1 冠動脈疾患患者を対象とした臨床試験における降圧薬治療による心血管イベントの抑制

試験名 (降圧薬)	プラセボ群の 血圧(mmHg)	実薬群の血圧 (mmHg)	心血管イベ ントの減少	p 値
EUROPA (ペリンドプリル)	133/80	128/78	-20 %	0.0003
ACTION (ニフェジピン GITS)	144/81	137/77	-11 %	0.0012
CAMELOT (アムロジピン)	130/77	124/76	-31 %	0.003
PEACE (トランドラプリル)	132/76	129/74	-4 %	0.43

(文献 8~11 より作成)

内と就寝前に座位安静にて測定することが推奨されるが、1機会当たりの測定回数について議論があった。図は数十例の外来高血圧患者が1分間隔で5回連続して家庭血圧を測定した記録であるが、回数を繰り返すほど収縮期、拡張期とも血圧は低下し、これとともに脈拍数も減少するため、安静時間に伴い運動などによるストレスが減じ交感神経活動が低下することが窺われる。非医療環境下の血圧が予後予測因子として優れているのは、測定回数が多いことと診察などのストレスが除かれることが影響すると考えられるので、家庭血圧の測定においても複数回測定を繰り返し安定した測定値の平均を得るのが理想的であると思われる。しかし、多くの疫学的研究では1機会1回の測定値が用いられており、「高血圧診療ガイドライン」もその成績をエビデンスとして作成されている。また、複数回の測定が遵守されずアドヒアランスが減じることや、逆に必要以上に多くの回数が測定され恣意的に測定値が選択されること

が懸念される。これらの議論の結果、JSH2009では、1機会の測定回数は1回以上(1~3回)とし、「すべての測定値を記録する」や「あまり多くの測定頻度を求めてはならない」などの注釈が付されることになった。

### 臓器障害(CKD以外)や他疾患を伴う高血圧

臓器障害や心血管疾患を伴う高血圧に対しては、二次予防の観点からも厳格な血圧コントロールが望まれるが、冠動脈疾患に関しては、冠動脈血流が主に拡張期に依存することから、拡張期血圧を過度に降圧すると心筋虚血が起りやすく、J-カーブ減少が存在することが懸念されるため、JSH2004では厳格な降圧目標値は設定されていなかった。しかし、近年、表1に示すような冠動脈疾患患者を対象とした臨床試験において、ACE阻害薬やCa拮抗薬を用いて125/75 mmHg程度まで積極的に降圧した場合、プラセボ群

表 2 PROGRESS における降圧薬治療による脳卒中再発の抑制

	試験開始時 血圧	試験終了時 血圧	脳卒中再発 リスクの減少
高血圧例	159/94 mmHg	149/90 mmHg	-32 %
正常血圧例	136/79 mmHg	127/75 mmHg	-27 %

(文献 12 より作成)

に比べ冠動脈疾患を含め心血管イベントが減少したことが示され、ESH-ESC2007<sup>2)</sup>では、冠動脈疾患を合併する場合にも 130/80 mmHg 未満を降圧目標とすることの有益性が述べられた。わが国においては冠攣縮性狭心症の頻度が高いなどの特色があるため欧米の成績をそのまま演繹できるとは限らないが、心血管リスクの高い心筋梗塞既往例においては糖尿病や CKD と同じく降圧目標を 130/80 mmHg 未満とすることが JSH2009 で合意された。

### 1. 脳血管障害

脳血管障害後の血圧と再発のリスクとの関係は、脳梗塞より脳出血のほうが密接であり、わが国の後ろ向き研究では拡張期血圧 < 80 mmHg で脳梗塞の再発リスクが増加したことが報告されている<sup>12)</sup>。一方、わが国も参加した脳血管障害患者に ACE 阻害薬を用いた PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study)<sup>13)</sup>では、正常血圧例でも更なる降圧により再発が減少している(表 2)。しかし、PROGRESS の対象となった外来通院患者は脳卒中患者全体を代表するものではなく、頸動脈や脳動脈主幹部に高度狭窄を有する場合には、厳格な降圧が虚血性障害の誘因となることが懸念されるため、JSH2009 における脳血管障害合併時の降圧目標は 140/90 mmHg 未満にとどめられた。

### 2. 糖尿病

JSH2004 では糖尿病合併高血圧に対する第一選択薬として、ACE 阻害薬や ARB などのレニン・アンジオテンシン (RA) 系抑制薬とともに長時間作用の Ca 拮抗薬があげられていたが、わが国においても糖尿病性腎症の抑制に Ca 拮抗薬よりも RA 系抑制薬のほうが優れているエビデンスが示され<sup>14)</sup>、JSH2009 では Ca 拮抗薬は第二選択薬とされた。また、JSH2004 では第三選択薬であった利尿薬も少量であれば糖代謝に及ぼす影響が問題となることは少なく、微量アルブミン尿を呈する 2 型糖尿病患者を対象とした GUARD (Gauging Albuminuria Reduction With Lotrel in Diabetic Patients With Hypertension)<sup>15)</sup>では、ACE 阻害薬とサイアザイド系利尿薬の併用のほうが ACE 阻害薬と Ca 拮抗

薬の併用よりアルブミン尿の減少に優れ、JSH2009 では糖尿病合併高血圧に対し利尿薬が Ca 拮抗薬とともに第二選択薬となった。しかし、GUARD でも GFR の減少は Ca 併用群のほうが少なく、60%が糖尿病を合併する高リスク高血圧患者において ACE 阻害薬と Ca 拮抗薬あるいは利尿薬の合剤による治療効果を比較した ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension)<sup>16)</sup>では、前者のほうが心血管イベントの発生が少なかったことなどから、浮腫や心機能低下など体液量の過剰に対しては利尿薬の併用、心血管疾患のリスクが高い症例では Ca 拮抗薬の併用を考慮するのが妥当であると思われる。

### 文 献

1. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
2. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105-1187.
3. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1997; 278: 212-216.
4. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res* 2008; 31: 2115-2127.
5. CASE-J Trial Group. The optimal target blood pressure for antihypertensive treatment in Japanese elderly patients with high-risk hypertension: a subanalysis of the Candesartan Anti-hypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial. *Hypertens Res* 2008; 31: 1595-1601.
6. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887-1898.
7. Hansen ML, Gunn PW, Kaelber DC. Underdiagnosis of hypertension in children and adolescents. *JAMA* 2007; 298: 874-879.
8. EUROPEAN trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-788.
9. A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedip-

- ine gastrointestinal therapeutic system investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial) : randomised controlled trial. *Lancet* 2004 ; 364 : 849-857.
10. CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure : the CAMELOT study : a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 ; 292 : 2217-2225.
  11. PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 2058-2068.
  12. Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K, Omae T. The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke* 1993 ; 24 : 1844-1849.
  13. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001 ; 358 : 1033-1041.
  14. Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART) Group. Reduction of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes : the Shiga Microalbuminuria Reduction Trial (SMART). *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 1581-1583.
  15. GUARD (Gauging Albuminuria Reduction With Lotrel in Diabetic Patients With Hypertension) Study Investigators. Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria : results of the GUARD study. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 1303-1309.
  16. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 2417-2428.