

「高齢者高血圧診療ガイドライン2017」

序文

日本老年医学会による「高齢者生活習慣病管理ガイドライン」作成の方針が、前理事長の大内尉義先生から示されて3年である。日本糖尿病学会と合同委員会を立ち上げて作成する方針となった糖尿病が先行しているが、高血圧、脂質異常症、肥満についても作成が進められてきた。一連のガイドラインは、認知症やADL低下をアウトカムとした視点を診療ガイドラインに取り込んだ長寿医療研究開発事業「生活自立を指標とした、生活習慣病の検査値の基準値設定に関する研究」(2011～2013年度)が端緒であり、当時の老年医学会理事長であり、この事業の主任研究者であった大内尉義先生が老年医学会のエビデンス検討委員会(EBM委員会)に「高齢者の生活習慣病管理ガイドライン」作成を提案された。2014年6月のEBM委員会(井藤英喜委員長)にて「エビデンスに基づいて心血管疾患発症・進行だけでなく、認知症やADL低下をアウトカムとした視点で作成する。また、高齢者の個別性を考慮し、機能が保たれていて健常な高齢者と認知症・ADL低下、フレイルを合併した高齢者での管理目標値を提案する。」という方針が決定された。その後、この業務は2015年6月に設置された高齢者の生活習慣病管理ガイドライン作成ワーキングに引き継がれ、荒木厚委員長に糖尿病編の進捗と合わせて全体を統括頂いている。

高血圧編の作成については、私自身が担当することとなり、大阪大学の老年・総合内科学講座の教室員全員でシステマティックレビューの実施、アブストラクトテーブルの作成、執筆までを行った。特に、山本浩一先生には、私と同じ執筆委員統括者としてガイドライン作成におけるすべての工程にわたって内容の確認と調整を行っていただき、多大な役割を果たしていただいた。この間、ガイドライン作成ワーキングならびに理事・監事の皆様には内容に関して詳細にご意見をいただいた。

また、協力学会として日本高血圧学会(梅村敏理事長(当時))にご参画いただいた。詳細な査読を行っていたりエゾン委員の小原克彦先生、査読委員の大久保孝義先生、荻尾七臣先生、崎間敦先生、谷津圭介先生に心より感謝申し上げます。特に、小原克彦先生には、各査読委員からのご意見のとりまとめに加えて、アブストラクトテーブル作成後に発表されたエビデンスをはじめ追加すべきエビデンスを詳細にご指摘いただいた。

高齢者高血圧の診療については、日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン2014年版に詳しいが、新たにクリニカルエスチョンを設定してシステマティックレビューを実施したことでこれまでにない視点を加えることができた。本来であれば、システマティックレビュー担当者と執筆者を分けることや、ガイドラインを実際に活用する実地医家の先生方や治療の対象となる患者代表の方に委員として入っていただき検討を行うべきであったかもしれないが、現行の診療における未可決問題の整理の意味も含めて老年医学的立場でのガイドライン発表を急ぐこととした。今後、日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン改訂も控えており、老年医学会のガイドラインが一つの方向性を示すものとなれば幸いである。

クリニカルエスチョンに対する推奨とその解説の形で作成したガイドラインは、個々の問題を深く検討しているが、実地診療において活用するには全体像の把握が困難な側面もある。その解説の意味も含めて、ガイドライン執筆統括者による「高齢者の生活機能を考慮した高血圧管理」と題した解説を同時に発表することとした。この解

説はガイドライン作成ワーキングや学会理事の査読を経たものではなくガイドラインとは別物であるが、ガイドラインと一緒にご覧いただき、ガイドラインを実地診療に生かすことに利用いただければ幸いです。

2017年7月

一般社団法人 日本老年医学会
理事長 楽木宏実

目次

序文

「高齢者高血圧診療ガイドライン 2017」作成手順

「高齢者高血圧診療ガイドライン 2017」作成参加者と利益相反

概要

I. 高齢者高血圧の特徴と高血圧の診断

- I-CQ1 高血圧の診断で高齢者特有の注意点はるか？
- I-CQ2 高齢者高血圧は認知症発症や認知機能障害悪化のリスクか？

II. 治療の総論

- II-CQ1 高齢者高血圧に対する降圧治療は、生命予後や心血管病発症を改善するか？
- II-CQ2 高齢者高血圧に対する降圧薬治療は、認知症発症を抑制できるか？
- II-CQ3 認知機能障害を合併した高齢者高血圧に対する降圧薬治療は、認知機能に影響を与えるか？
- II-CQ4 高齢者高血圧に対する降圧薬治療は、高齢者のフレイルへの移行に影響を与えるか？
- II-CQ5 高齢者高血圧に対する降圧薬治療は、高齢者の骨折リスクに影響を与えるか？
- II-CQ6 高齢者高血圧に対する降圧薬治療は、高齢者の夜間頻尿・尿失禁に影響を与えるか？
- II-CQ7 高齢者高血圧の生活習慣修正は有効か？また、各指導項目の目標値について非高齢者と同じでよいのか？

III. 降圧目標の設定と達成

- III-CQ1 高齢者高血圧の降圧薬開始基準となる血圧値と到達目標の血圧値はいくつか？
 - a) 65～74 歳と 75 歳以上, b) フレイルおよび認知症, c) 糖尿病, CKD, 脳心血管病などの合併患者
- III-CQ2 介護施設入所者やエンドオブライフにある高齢者への降圧治療はどうすべきか？
- III-CQ3 高齢者の降圧は緩徐にとされているが、具体的にはどうすれば良いか？
- III-CQ4 高血圧治療ガイドラインにおいて「忍容性があれば」より低い値の降圧目標を目指すことが推奨されていることがある。高齢者において忍容性の有無はどのように判断すればいいのか？
- III-CQ5 高齢者高血圧の降圧薬治療において降圧下限域はいくつか？
- III-CQ6 起立性低血圧を示す患者において降圧薬治療は有効か？ その場合の降圧薬選択において積極的適応と慎重投与はあるか？
- III-CQ7 高血圧は食後低血圧を悪化させるか？ また食後血圧低下を示す患者において降圧薬治療は有効か？

IV. 降圧薬の選択と調節

- IV-CQ1 高齢者の降圧薬治療において選択すべき第一選択薬はあるか？
- IV-CQ2 降圧薬の減量や中止をすべき基準はあるか？
- IV-CQ3 高齢者での多剤併用（ポリファーマシー）があるときの降圧薬治療について注意すべきことはあるか？

「高齢者高血圧診療ガイドライン2017」 作成手順

1) Clinical Question (CQ) の設定

日本老年医学会「高齢者の生活習慣病管理ガイドライン」作成ワーキングにてCQを作成。平成23～25年度に認知症やADL低下をアウトカムとした視点で文献検索を行った長寿医療研究開発事業(「生活自立を指標とした、生活習慣病の検査値の基準値設定に関する研究」主任研究者 大内尉義)でのCQをベースにした。また、エビデンスとしてではなく、安全かつ有効な高齢者の診療を行う上で必要な事項を、Question(Q)として設定し、エビデンスが不足していることや臨床上エビデンスが不要で自明であることもガイドライン作成委員の経験知を盛り込んで記載する方針とした。最終的には、CQとQの区別が困難なクエスチョンが多数存在したため、すべてCQで表現することとした。

2) 文献検索と系統的レビュー

CQごとにキーワードを設定してPubMedにて文献検索を行った。一部、Cochrane, 医中誌でも検索を行った。今回の文献検索は系統的レビューを目指したが、高齢者を対象としたエビデンスが十分でないものが多く、定性的評価にとどまった。文献検索が網羅的であるかの評価も十分ではない。ただし、アブストラクトテーブルを作成できており、利用者自身がバイアスの判断をできると考える。

3) エビデンスレベルの分類

- レベル1+ 質の高いRCTおよびそれらのメタアナリシス
- レベル1 その他のRCTおよびそれらのメタアナリシス
- レベル2 前向きコホート研究およびそれらのメタアナリシス・事前に定めたRCTの

サブ解析

- レベル3 非ランダム化比較試験・前後比較試験・後ろ向きコホート研究・ケースコントロール研究・RCTの後付けサブ解析
- レベル4 横断研究や症例集積

4) 推奨グレードの分類

推奨グレードA: レベル1の論文があるかレベル2～4の論文の結果が一致。

推奨グレードB: レベル2～4の論文の結果は一般的に一致。

なし

エビデンスだけでなく、利益と害のバランスで推奨グレードを決めた。

5) 査読による修正

協力学会である日本高血圧学会に依頼し、指摘に応じて執筆委員が修正した。

6) 推奨文と推奨グレードの決定

上記の修正後の推奨文と推奨グレードについて日本老年医学会の理事、監事、学術委員会委員、あり方委員会委員、あり方委員会ワーキング委員、高齢者の生活習慣病管理ガイドライン作成ワーキング委員に意見を求めた。推奨文およびそのグレードに反対意見があれば修正を重ね、原則ガイドライン作成ワーキングの全員一致をもって決定した(デルファイ法)。なお、推奨内容に関連して日本老年医学会が定める開示基準を超える利益相反を有する者は投票に加わらなかった。なお、執筆委員のCOI状況は別に表記の通りである。

7) パブリックコメント

学会ホームページにて3週間パブリックコメントを求め、語句や表現に修正を加えた。

「高齢者高血圧診療ガイドライン2017」作成参加者と利益相反

日本老年医学会「高齢者の生活習慣病管理ガイドライン」作成ワーキング：

委員長：荒木 厚

副委員長：横手幸太郎

顧問：井藤英喜

委員：楽木宏実（高血圧担当），山本浩一（高血圧担当），荒井秀典，大石 充，小林一貴，櫻井 孝，
田村嘉章，林登志雄

執筆委員：

楽木宏実（大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学）（統括）

山本浩一（大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学）（統括）

赤坂 憲（大阪大学医学部附属病院保健医療福祉ネットワーク部）

伊東範尚（大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学）

小黒亮輔（寺田萬寿病院内科）

杉本 研（大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学）

鷹見洋一（大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学）

武田昌生（大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学）

竹屋 泰（大阪大学大学院医学系研究科老年・総合内科学）

樋口勝能（尼崎新都心病院内科）

前川佳敬（森ノ宮医療大学臨床検査学科）

協力学会：

日本高血圧学会 リエゾン委員：

小原克彦（愛媛大学社会共創学部地域資源マネジメント学科）

日本高血圧学会 査読委員：

大久保孝義（帝京大学医学部公衆衛生学講座）

苅尾七臣（自治医科大学内科学講座 循環器内科学部門）

崎間 敦（琉球大学保健管理センター）

谷津圭介（横浜市立大学医学部循環器・腎臓内科学講座）

編集の独立性

ガイドラインの作成費用は全額を日本老年医学会が負担した。

利益相反の開示

本ガイドラインの作成に当たっては、日本老年医学会の規程に従って利益相反を管理した。公表を控えていた段階で、2017年3月に日本医学会より「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス」が公表された。その中にCPG公表時には、その時点で前年に遡って過去3年間の策定参加者ごとの所属・職名とCOI状態について公開することが定められている。作成委員会の形式がガイダンスと同じではないため委員会の分類は異なるが、ガイドラインの執筆ならびに最終的に推奨の決定に関与した参加者の2014年1月1日～2016年12月31日のCOI状態を日

本医学会の基準に則って表1と表2に開示する。

本ガイドラインを引用する際は、引用元について下記の情報にそって記載してください。

楽木宏実, 山本浩一, 荒木 厚, 横手幸太郎, 井藤英喜, 荒井秀典, 大石 充, 小林一貴, 櫻井 孝, 田村嘉章, 林登志雄, 赤坂 憲, 伊東範尚, 小黒亮輔, 杉本 研, 鷹見洋一, 武田昌生, 竹屋 泰, 樋口勝能, 前川佳敬; 日本老年医学会「高齢者の生活習慣病管理ガイドライン」作成ワーキング. 高齢者高血圧診療ガイドライン 2017. 日老医誌 2017; 54 (3) : に掲載予定.

表1 日本老年医学会「高齢者の生活習慣病管理ガイドライン」作成ワーキング参加者のCOI開示

参加者名 (所属, 職名)	①顧問	②株保有・利益	③特許使用料	④講演料	⑤原稿料	⑥研究費	⑦寄附金	⑧寄附講座	⑨その他
荒木 厚 (東京都健康長寿医療センター糖尿病・代謝・内分泌内科, 内科総括部長)	該当なし	該当なし	該当なし	MSD, アステラス製薬, アストラゼネカ, 小野薬品工業, 協和発酵キリン, 大正富山医薬品, 大日本住友製薬, 武田薬品工業, 田辺三菱製薬, 日本イーライリリー, 日本ベーリンガーインゲルハイム, ノバルティスファーマ	該当なし	該当なし	第一三共	該当なし	該当なし
横手幸太郎 (千葉大学大学院医学研究院細胞治療内科学講座, 教授)	該当なし	該当なし	該当なし	MSD, アステラス・アムジェン・バイオファーマ, アステラス製薬, アストラゼネカ, 小野薬品工業, 三和化学研究所, 興和, 興和創薬, サノフィ, 塩野義製薬, 第一三共, 大正富山医薬品, 大日本住友製薬, 武田薬品工業, 田辺三菱製薬, 日本ベーリンガーインゲルハイム, ノボノルデイスクファーマ, ファイザー, 持田製薬	該当なし	アステラス製薬	MSD, アステラス製薬, アストラゼネカ, エーザイ, 小野薬品工業, キッセイ薬品工業, 協和発酵キリン, 興和創薬, サノフィ, 塩野義製薬, 第一三共, 大正富山医薬品, 大日本住友製薬, 武田薬品工業, 田辺三菱製薬, 帝人ファーマ, 富山化学工業, 日本イーライリリー, 日本ベーリンガーインゲルハイム, ノバルティスファーマ, ファイザー, ブリストル・マイヤーズ スクイブ, 持田製薬	MSD, 栃木県	該当なし

井藤英喜 (東京都健康長寿医療センター, 理事長)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
楽木宏実 (大阪大学老年総合・内科学, 教授)	該当なし	該当なし	該当なし	アステラス製薬, MSD, 協和発酵キリン, 第一三共, 大日本住友製薬, 武田薬品工業, 日本ベーリンガーインゲルハイム, 持田製薬	MSD	該当なし	アステラス製薬, エーザイ, 協和発酵キリン, 塩野義製薬, 第一三共, 大正富山, 大日本住友製薬, 武田薬品工業, 田辺三菱製薬, 帝人ファーマ, 日本ベーリンガーインゲルハイム, バイエル薬品, ファイザー	該当なし	該当なし
山本浩一 (大阪大学老年総合・内科学, 講師)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	ノバルティスファーマ	協和発酵キリン, 第一三共, 武田薬品工業, バイエル薬品, 日本ベーリンガーインゲルハイム, 持田製薬	該当なし	該当なし
荒井秀典 (国立長寿医療研究センター, 副院長)	ポシブル	該当なし	該当なし	MSD, アステラス製薬, アステラス・アムジェン・バイオファーマ, アボットジャパン, 興和創薬, サノフィ, 第一三共	該当なし	該当なし	大塚製薬, 第一三共	該当なし	該当なし
大石 充 (鹿児島大学心臓血管・高血圧内科学, 教授)	該当なし	該当なし	該当なし	MSD, アステラス製薬, 大塚製薬, 協和発酵キリン, 興和創薬, 塩野義製薬, 第一三共, 武田薬品工業, 日本ベーリンガーインゲルハイム, バイエル, 持田製薬	該当なし	第一三共	アクテリオンファーマシューティカルズジャパン, アステラス, 大塚製薬, ジェンザイム・ジャパン, 第一三共, 大日本住友製薬, 武田薬品工業, 田辺三菱製薬, 帝人ファーマ, 日本ベーリンガーインゲルハイム, ファイザー, ボストン・サイエンティフィックジャパン, 持田製薬	該当なし	該当なし
小林一貴 (千葉大学地域災害医療学寄附講座, 特任准教授)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	栃木県	該当なし

櫻井 孝 (国立長寿医療研究センターもの忘れセンター, センター長)	該当なし	該当なし	該当なし	アストラゼネカ, 第一三共, 日本イーライリリー	該当なし	該当なし	小野薬品工業, 第一三共, 武田薬品工業	該当なし	該当なし
田村嘉章 (東京都健康長寿医療センター糖尿病・代謝・内分泌内科, 医長)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
林登志雄 (名古屋大学大学院医学系研究科保健学科, 教授)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	協和発酵バイオ, バイエル薬品	該当なし	該当なし	該当なし

表2 高血圧編の執筆委員 (システマティックレビューも担当) 参加者のCOI開示

参加者名 (所属, 職名)	①顧問	②株保有・利益	③特許使用料	④講演料	⑤原稿料	⑥研究費	⑦寄附金	⑧寄附講座	⑨その他
赤坂 憲 (大阪大学医学部附属病院保健医療福祉ネットワーク部, 助教)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
伊東範尚 (大阪大学老年総合・内科学, 医学部講師)	該当なし	該当なし	該当なし	MSD	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
小黒亮輔 (寺田萬寿病院内科, 医員)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
杉本 研 (大阪大学老年総合・内科学, 講師)	該当なし	該当なし	該当なし	MSD	該当なし	該当なし	第一三共, 武田薬品工業, 田辺三菱, 大塚製薬	該当なし	該当なし
鷹見洋一 (大阪大学老年総合・内科学, 医学部講師)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	武田薬品工業	該当なし	該当なし
武田昌生 (大阪大学老年・総合内科学, 特任助教)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
竹屋 泰 (大阪大学老年総合・内科学, 医学部講師)	該当なし	該当なし	該当なし	第一三共, ノバルティスファーマ	該当なし	該当なし	第一三共, 武田薬品工業	該当なし	該当なし
樋口勝能 (尼崎新都心病院内科, 科長)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
前川佳敬 (森ノ宮医療大学臨床検査学科, 教授)	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし

楽木宏実と山本浩一については表1に記載の通り。

概要

I. 高齢者高血圧の特徴と高血圧の診断

I-CQ1 高血圧の診断で高齢者特有の注意点はありますか？

【要約】

- 高齢者では血圧動揺性が大きく、白衣高血圧や仮面高血圧の頻度が高いことを考慮して高血圧の診断を行う。家庭血圧を含めた複数回の血圧測定において血圧レベルを確認する。(推奨グレード A)
- 高齢者では起立性低血圧や起立性高血圧の頻度が高く、初診時や降圧薬変更時には起立時の血圧測定も行う。(推奨グレード B)
- 高齢者では食後低血圧も考慮して、食後のめまい、ふらつき、失神等の症状に関する問診を行う。(推奨グレード B)

I-CQ2 高齢者高血圧は認知症発症や認知機能障害悪化のリスクか？

【要約】

- 高齢者高血圧が認知症発症や認知機能障害悪化のリスクか否かは結論が得られていない。

II. 治療の総論

II-CQ1 高齢者高血圧に対する降圧治療は、生命予後や心血管病発症を改善するか？

【要約】

- 高度に機能が障害されていない高齢者に対する降圧治療は、年齢に関わらず心血管病の発症を抑制し生命予後を改善するので行う。(推奨グレード A)

II-CQ2 高齢者高血圧に対する降圧薬治療は、認知症発症を抑制できるか？

【要約】

- 高齢者への降圧薬治療は認知症発症を抑制できる可能性があるが、まだ一定の結論は得られておらず認知症発症予防を目的とした降圧目標の設定もできない。

II-CQ3 認知機能障害を合併した高齢者高血圧に対する降圧薬治療は、認知機能に影響を与えるか？

【要約】

- MCI を含む認知機能障害のある高齢者高血圧での

降圧薬治療は、認知機能悪化を抑制する可能性があるが、まだ一定の結論は得られていない。

- MCI を含む認知機能障害のある高齢者高血圧での降圧薬治療に伴う過降圧は、認知機能を悪化させる可能性があることに注意する。(推奨グレード B)

II-CQ4 高齢者高血圧に対する降圧薬治療は、高齢者のフレイルへの移行に影響を与えるか？

【要約】

- 高齢者高血圧に対する降圧薬治療は、脳心血管病予防を介してフレイルへの移行や増悪を抑制する観点から推奨される。(推奨グレード A)
- 高齢者高血圧に対する降圧薬治療は、白質病変予防を介してフレイルへの移行や増悪を抑制する可能性がある。
- フレイルあるいはその前状態(プレフレイル)に対して降圧薬治療が影響する可能性はあるが、具体的な推奨はできない。
- 新規に降圧治療を開始した際には、転倒リスクが上昇しフレイルへの移行が促進される可能性があるので注意する。(推奨グレード B)

II-CQ5 高齢者高血圧に対する降圧薬治療は、高齢者の骨折リスクに影響を与えるか？

【要約】

- 降圧薬治療を新たに開始する際は、骨折リスクを増大させる可能性があるので注意する。(推奨グレード B)
- サイアザイド系(類似)利尿薬は骨折リスクを低下させる可能性があるので使用を考慮する。(推奨グレード B)
- ループ利尿薬は骨折リスクを増加させる可能性があるので注意する。(推奨グレード B)

II-CQ6 高齢者高血圧に対する降圧薬治療は、高齢者の夜間頻尿・尿失禁に影響を与えるか？

【要約】

- ループ利尿薬やCa拮抗薬は、夜間頻尿を増悪させる可能性があるので注意する。(推奨グレード B)
- サイアザイド系利尿薬は、併用の場合を含めて夜間頻尿を増悪させる可能性は低い。

II-CQ7 高齢者高血圧の生活習慣修正は有効か？また、各指導項目の目標値について非高齢者と同じでよいか？ a) 減塩, b) 運動, c) 減量, d) 節酒, e) 禁煙

【要約】

高齢者高血圧に対しても生活習慣の改善は有用であり、積極的に行う。しかし、極端な生活習慣の変更はQOLを低下させる可能性があり、高齢者においては、その特殊性や併存疾患を考慮して、非高齢者高血圧で推奨されている目標値を参考に個別に対応する必要がある。

- a) 減塩は降圧に有効であり塩分摂取量 6 g/日未満を目標とするが、味覚や摂食量、栄養状態などを個別に判断し、過度の減塩にならないよう個別に減塩の指導をする。(推奨グレードB)
- b) 軽度の有酸素運動(通常の速さでの歩行など)は降圧効果があり、運動に伴う転倒や関節障害、心負荷増大を個別に判断して指導する。(推奨グレードB)
- c) 肥満者に対しては適正体重を目指すべきであるが、急激な減量は有害となる可能性もあるため、個別に長期的な無理のない減量を行う。(推奨グレードB)
- d) 日常的に中等量以上のアルコールを摂取する患者においては節酒を指導する。(推奨グレードB)
- e) 喫煙者に対しては禁煙を指導する。(推奨グレードA)

III. 降圧目標の設定と達成

III-CQ1 高齢者高血圧の降圧薬開始基準となる血圧値と到達目標の血圧値はいくつか？ a) 65~74歳と75歳以上, b) フレイルおよび認知症, c) 糖尿病, CKD, 脳心血管病などの合併患者

【要約】

- a) 65~74歳には140/90 mmHg以上の血圧レベルを降圧薬開始基準として推奨し、管理目標140/90 mmHg未満にする。(推奨グレードA)
75歳以上では150/90 mmHgを当初の目標とし、忍容性があれば140/90 mmHg未満を降圧目標とする。(推奨グレードA)
- b) 自力で外来通院できないほど身体能力が低下した患者や認知症を有する患者では、降圧薬開始基準や管

理目標は設定できず個別に判断する。(推奨グレードB)

c) 糖尿病、蛋白尿を有する慢性腎臓病(CKD)、脳心血管病既往患者では、年齢による降圧目標よりも高値の血圧値を降圧薬開始基準とする。降圧目標もまず年齢による降圧目標を達成する。忍容性があれば過度の降圧に注意してより低い値を目指すことが推奨される。(推奨グレードB)

III-CQ2 介護施設入所者やエンドオブライフにある高齢者への降圧治療はどうすべきか？

【要約】

- 介護施設入所者に対する降圧治療について、高度な身体機能低下を伴う場合は厳格な降圧療法が予後を悪化させる可能性がある。一方で、比較的壮健な場合は厳格な降圧療法が予後を改善させる可能性もあるため、個別に判断する。(推奨グレードB)
- エンドオブライフにある高齢者への降圧療法は、予後改善を目的とした適応はなく、降圧薬の中止も積極的に検討する。(推奨グレードB)

III-CQ3 高齢者の降圧は緩徐にとされているが、具体的にはどうすれば良いか？

【要約】

- 高齢者の降圧療法では、降圧薬の初期量を常用量の1/2量とし、症状に注意しながら4週間~3カ月の間隔で増量する。(推奨グレードB)
- 薬剤副作用の他に以下の2点にも注意をしながら増量を検討する。降圧薬処方後45日以内は転倒・骨折のリスクが高いため注意を要する。(推奨グレードB)
- 冠動脈疾患合併例では拡張期血圧が70 mmHg未満になるとイベントリスクが増大する可能性があるため、症状や心電図変化に注意しながら降圧を行う。(推奨グレードB)

III-CQ4 高血圧治療ガイドラインにおいて「忍容性があれば」より低い値の降圧目標を目指すことが推奨されていることがある。高齢者において忍容性の有無はどのように判断すればいいのか？

【要点】

- 降圧療法に対する忍容性を判断する明確な基準は存在しない。血圧降下に伴う症状や、降圧薬による有

害事象などを勘案して忍容性を個別に判断する。

III-CQ5 高齢者高血圧の降圧薬治療において降圧下限域はいくつか？

【要約】

- 高齢者高血圧の降圧治療において予後を悪化させるまでの降圧レベルは不明であり降圧下限域は設定できない。大規模 RCT で収縮期 120 mmHg 未満を目指した強化降圧治療が高齢者の予後を改善させる結果も得られているが血圧測定法が従来の RCT と異なることから、現時点では 140 mmHg を下回る目標値あるいは下限域を設定するエビデンスは十分でない。
- 冠動脈疾患を有する高齢者における、拡張期血圧の過度の低下は冠動脈イベントリスクを上昇させる可能性があるので注意する。(推奨グレード B)

III-CQ6 起立性低血圧を示す患者において降圧薬治療は有効か？ その場合の降圧薬選択において積極的適応と慎重投与はあるか？

【要約】

- 高血圧は起立性低血圧の増悪要因であり、コントロール不良の高血圧患者においては降圧薬治療により起立性低血圧が改善する可能性があるため起立性低血圧の状態に注意しながら降圧薬治療を行う。(推奨グレード B)
- 降圧薬治療開始時には転倒・骨折のリスクが増加するため、ガイドラインに従って降圧薬を通常量の 2 分の 1 量から開始するなど注意が必要である。(推奨グレード B)
- 積極的適応となる降圧薬については報告が少なく一定の見解は無いが、 α 遮断薬の投与は原則として推奨されない。(推奨グレード B)

III-CQ7 高血圧は食後低血圧を悪化させるか？ また食後血圧低下を示す患者において降圧薬治療は有効か？

【要約】

- 高血圧は食後低血圧を悪化させる可能性がある。
- 高血圧患者に対する降圧療法は食後血圧低下を改善する可能性があるが、ループ利尿薬は食後低血圧を悪化させる可能性があるため注意する。(推奨グレード B)

IV. 降圧薬の選択と調節

IV-CQ1 高齢者の降圧薬治療において選択すべき第一選択薬はあるか？

【要点】

- 高齢者の降圧薬選択においては心血管病予防の観点から第一選択薬は若年者と同様に Ca 拮抗薬, ARB, ACE 阻害薬, サイアザイド系利尿薬とする。(推奨グレード A)
- 心不全, 頻脈, 労作性狭心症, 心筋梗塞後の高齢高血圧患者に対しては β 遮断薬を第一選択薬として考慮する。(推奨グレード B)
- 骨折リスクの高い高齢者には他に積極的適応となる病態がない場合, サイアザイド系利尿薬を第一選択薬として特に考慮する。(推奨グレード B)
- 誤嚥性肺炎を繰り返す高齢者には, ACE 阻害薬の投与を第一選択薬として特に考慮する。(推奨グレード B)

IV-CQ2 降圧薬の減量や中止をすべき基準はあるか？

【要約】

- 高齢者高血圧における降圧薬の減量や中止の基準となる一律の血圧値は設定できない。
- 降圧による臓器虚血症状が出現した場合や副作用が出現した場合に降圧薬の減量や中止, 変更を考慮する。(推奨グレード A)

IV-CQ3 高齢者での多剤併用(ポリファーマシー)があるときの降圧薬治療について注意すべきことはあるか？

【要約】

- 降圧目標の達成が第一目標であり, 降圧薬の併用療法において薬剤数の上限は無いが, 一般に高齢者では降圧薬に限らず 5~6 剤以上を多剤併用(ポリファーマシー)の目安として注意する。(推奨グレード B)
- 服薬アドヒアランス, 有害事象の発生および医療費負担を考慮して薬剤数はなるべく少なくすることが推奨される。(推奨グレード B)
- ポリファーマシーが服薬アドヒアランス不良の要因のひとつと判断すれば, 力価の強い 1 剤か配合剤への変更, 一包化, 服用法の単純化などを工夫する。(推奨グレード B)

I. 高齢者高血圧の特徴と高血圧の診断

I-CQ1 高血圧の診断で高齢者特有の注意点はありますか？

【要約】

- 高齢者では血圧動揺性が大きく、白衣高血圧や仮面高血圧の頻度が高いことを考慮して高血圧の診断を行う。家庭血圧を含めた複数回の血圧測定において血圧レベルを確認する。(推奨グレード A)
- 高齢者では起立性低血圧や起立性高血圧の頻度が高く、初診時や降圧薬変更時には起立時の血圧測定も行う。(推奨グレード B)
- 高齢者では食後低血圧も考慮して、食後のめまい、ふらつき、失神等の症状に関する問診を行う。(推奨グレード B)

【解説】

高齢者高血圧では、血圧の動揺性が大きく、測定条件でも変動しやすい¹⁾。加齢に伴う血圧動揺性の増加は、主に大動脈の伸展性低下による血圧緩衝機能(ふいご機能)の低下に起因する。初診時には、触診法による血圧測定を併用し、聴診間隙(カフ圧を下げる際コロトコフ音が一時的に欠失する現象)や、偽性高血圧(動脈を圧迫できないほどの高度の動脈硬化のために生じる)²⁾を見逃さないようにする(エビデンスレベル 4)。

高齢者では白衣高血圧や仮面高血圧が多く、病型を正確に診断するためには家庭血圧の測定が必須である。家庭血圧の測定条件については日本高血圧学会より指針が提示されている^{3,4)}。家庭血圧測定の精度に関しては、測定時のカフの位置と姿勢が重要であり、カフの位置が心臓より高くなると血圧が低く測定される可能性があり、正座やあぐらで血圧を測定すると拡張期血圧上昇の要因となる。測定回数については一般的に1機会に複数回測定すると、血圧は低下していくが、20%の対象では上昇するとの報告がある⁵⁾(エビデンスレベル 4)。

初診時や降圧薬変更時には、起立時の血圧測定を行い血圧変化の有無を確認することが望ましい(起立時20/10 mmHg以上の低下、上昇で起立性低血圧、起立性高血圧と診断する)。起立時には下半身に血液が貯留

して静脈還流量が低下し、血圧が低下するため、大動脈および頸動脈洞の圧受容器反射により血圧を維持する機構が存在する。高齢高血圧患者では上述のふいご機能の低下に加え圧受容器反射が低下しており、反射性の副交感神経活性抑制や交感神経活性化が障害されるため、脈拍上昇や末梢血管収縮による血圧調節が不十分になり起立性低血圧をきたしやすくなる。起立性低血圧は転倒、失神、無症候性脳梗塞、心血管イベントのリスクであることが報告されており、高齢者では死亡予測因子となりうることも報告されている^{6,7)}(エビデンスレベル 3)。また高齢者における起立性高血圧は、女性、肥満、低ADLで頻度が高く、起立性低血圧と同様に心血管病のリスクとなることが報告されている⁸⁾(エビデンスレベル 3)。脱力感、ふらつき、めまい、視力障害などが臥位や座位から立位への体位変換に伴って生じる場合は、起立時の低血圧あるいは高血圧に起因して生じている可能性を患者自身に十分説明し、症候発現時に家庭で自己血圧測定をしてもらう事は症状と血圧との関連性をみる上で重要である。また高齢者高血圧では食後低血圧の頻度が高いことにも注意が必要である(III-CQ7参照)。食後のめまい、ふらつき、失神等の症状に関する問診を行い、疑わしければ食後の血圧測定を行う事も検討する。また、高齢者は循環血液量の変動による血圧変動を生じやすい。下痢などの脱水時には血圧を過小評価する可能性があり脱水の有無を問診や診察、検査所見から評価する必要がある。

文献

- 1) Aronow WS, et al. Postprandial hypotension in 499 elderly persons in a long-term health care facility. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42: 930-932.
- 2) Franklin SS, et al. Unusual hypertensive phenotypes: what is their significance? *Hypertension* 2012; 59: 173-178.
- 3) Imai Y, et al. Japanese society of hypertension (JSH) guidelines for self-monitoring of blood pressure at home. *Hypertens Res* 2003; 26: 771-782.
- 4) Imai Y, et al.; Japanese Society of Hypertension Committee for Guidelines for Self-monitoring of Blood Pressure at Home: The Japanese Society of

Hypertension Guidelines for Self-monitoring of Blood Pressure at Home (Second Edition). *Hypertens Res* 2012; 35: 777-795.

- 5) Kawabe H, et al. Influence of repeated measurement on one occasion, on successive days, and on workdays on home blood pressure values. *Clin Exp Hypertens* 2005; 27: 215-222.
- 6) Benvenuto LJ, et al. Morbidity and mortality of orthostatic hypotension: implications for management of

cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 2011; 25: 135-144.

- 7) Fessel J, et al. Orthostatic hypertension: when pressor reflexes overcompensate. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 424-431.
- 8) Davide A, et al. Evidence for a Prognostic Role of Orthostatic Hypertension on Survival in a Very Old Institutionalized Population. *Hypertension* 2016; 67: 191-196.

文献番号	研究デザイン	研究対象	患者数	治療	主たるエンドポイント	結果
1)	コホート研究	健康保健施設で歩行または車椅子移動のADLである62歳以上の者	499人		失神または転倒	食後収縮期低血圧の重症度と過去6カ月における失神または転倒の発症とが相関した。
2)	レビュー					高齢者においては、血管の石灰化を伴うような高度の動脈硬化のため、血圧測定時にカフによって動脈を圧迫できないことによる偽性高血圧が増える。
3)	高血圧治療ガイドライン2004					家庭血圧の測定条件について。
4)	高血圧治療ガイドライン2009					家庭血圧の測定条件および測定意義について。
5)	横断研究	同一の会社に勤務する平均41歳の男女	700人		複数回測定の家 庭血圧	1機会に複数回測定すると、収縮期および拡張期血圧は低下してゆく。拡張期血圧に関して3回目の測定意義は小さい。平日と休日において家庭血圧に有意な差を認めなかった。
6)	レビュー					起立性低血圧は転倒、失神、脳心血管イベントのリスクとなり、高齢者では死亡予測因子となりうる。
7)	レビュー					起立性高血圧は本態性高血圧、自律神経障害、2型糖尿病と関連する。起立性高血圧は無症候性脳虚血や2型糖尿病性腎症のリスクとなり得る。
8)	コホート研究	施設入所で80歳以上の高齢者	972人		2年の観察期間における心 血管病発症	高齢者における起立性高血圧は起立性低血圧と同様に心血管病のリスクとなる。

I-CQ2 高齢者高血圧は認知症発症や認知機能障害悪化のリスクか？

【要約】

- 高齢者高血圧が認知症発症や認知機能障害悪化のリスクか否かは結論が得られていない。

【解説】

中年期の高血圧が老年期認知症発症のリスクとなることは多くの研究から明らかであるが、高齢者高血圧が認知症発症や認知機能障害悪化のリスクであるかについては結論の異なる多くの研究が存在する。

高齢者において高血圧が認知症や認知機能低下に促進的に働くとする報告を以下に示す。Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) 研究では、正常血圧者に比し、高齢高血圧患者で脳萎縮や白質病変など認知症に関連した脳の病的変化が進展していると報告されている¹⁾(エビデンスレベル3) また、高齢女性を対象としたWomen's Health Initiative Memory Studyにおいては、修正MMSE(3MS)を4年間毎年施行し、高血圧群と非高血圧群でのMCIや認知症発症の割合を検討したところ、高血圧において

3MSの点数が有意に低かった。また、高血圧群では認知症やMCIになるリスクが高くなることが示されたが、その影響は他の背景因子で補正すると有意ではなくなった ($P=0.06$)²⁾(エビデンスレベル2)。認知機能障害のない自立した高齢者について認知機能への血圧の影響を評価した研究もあり、高血圧は認知機能悪化のリスクであり、特に前頭葉機能への影響が強いことが示されている³⁾(エビデンスレベル2)。更に、Kungsholmen projectでは収縮期血圧上昇は認知症発症に関連するが、拡張期血圧上昇は関連せず、むしろ拡張期が低い(65 mmHg以下)群で認知症発症のリスクが増えることを示しており、脳血流の低下が原因として考察されている⁴⁾(エビデンスレベル2)。我が国の地域住民を対象とした久山町研究では、血管性認知症は高齢期の高血圧が有意なリスクとなったが、アルツハイマー病と血圧との関連は見られなかった⁵⁾(エビデンスレベル2)。

一方で、高齢者において血圧は認知症の発症と関連しないとする報告も複数ある。Canadian Study of Health and Aging⁶⁾やEast Boston Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly⁷⁾等の疫学研究ではその関連性を否定する結果が報告されている(エビデンスレベル2)。また、後者の研究ではフォロー期間中の血圧について、収縮期血圧高値がその後の認知症発症をむしろ抑制したという結果が示されている。老年期の認知機能と血圧との関係に中年期の高血圧の有無が影響することを示す報告もある。AGES-Reykjavik study参加者を対象とした研究では、中年期に高血圧であった群では、老年期の拡張期血圧は、認知機能や全脳容量と逆相関したが、中年期に高血圧でない例では、そのような関係は認められなかった。一方、脳白質病変や微小出血は、特に中年期高血圧のない群で、老年期の血圧上昇と関連していた⁸⁾(エビデンスレベル2)。

以上、高齢者における高血圧の認知機能に与える影響はまだ見解の一致を認めておらず、更なる検討が必要である。

文献

- 1) Firbank MJ, et al. Brain atrophy and white matter hyperintensity change in older adults and relationship to blood pressure. Brain atrophy, WMH change and blood pressure. *J Neurol* 2007; 254: 713-721.
- 2) Johnson KC, et al; Women's Health Initiative Memory Study and Women's Health Initiative Investigators: A prospective study of the effect of hypertension and baseline blood pressure on cognitive decline and dementia in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 1449-1458.
- 3) Kuo HK, et al. Effect of blood pressure and diabetes mellitus on cognitive and physical functions in older adults: a longitudinal analysis of the advanced cognitive training for independent and vital elderly cohort. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1154-1161.
- 4) Qiu C, et al. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Arch Neurol* 2003; 60: 223-228.
- 5) Ninomiya T, et al. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. *Hypertension* 2011; 58: 22-28.
- 6) Lindsay J, et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol* 2002; 156 (5): 445-453.
- 7) Morris MC, et al. Association of incident Alzheimer disease and blood pressure measured from 13 years before to 2 years after diagnosis in a large community study. *Arch Neurol* 2001; 58: 1640-1646.
- 8) Muller M, et al. Joint effect of mid- and late-life blood pressure on the brain: the AGES-Reykjavik study. *Neurology* 2014; 82: 2187-2195.

文献番号	研究デザイン	研究対象	患者数	治療	主たるエンドポイント	結果
1)	RCT	SCOPE 研究の参加者より抽出。対象年齢は70~89歳。高血圧群はSBPが160~179 mmHg かDBPが90~99 mmHgの少なくとも1つにあてはまり、未治療かサイアザイドのみの治療を受けている人。正常血圧群は血圧150/90 mmHg未満。MMSE 24点以上。	総数163例。高血圧群92例。正常血圧群41人。	カンデサルタン VS プラセボ	試験開始より4年間	深部白質病変と脳室周囲病変を併せた大脳白質病変が増加していた人は未治療（32%）、カンデサルタン内服（20%）、正常血圧（5%）であった（ $p=0.006$ ）。 脳萎縮の進行は試験開始時の収縮期血圧が予知因子となった（ $p=0.02$ ）。また、萎縮プラセボ>カンデサルタン>正常血圧の順で進んでいた。（ $p=0.026$ ）
2)	コホート研究	65歳以上の女性	7,149人		MCIまたは認知症の発症	高血圧群と比較して非高血圧群では、3MSの点数が有意に高かった（ $P=0.001$ ）。高血圧群では認知症やMCIになるリスクが高かった（hazard ratio=1.35 95% confidence interval=1.07~1.70, $P=0.01$ ）
3)	コホート研究	65~94歳の独居高齢者	2,802人		ADL, IADL, SF-36	糖尿病はIADL低下（ $p=0.03$ ）とPhysical functioning低下（ $p=0.005$ ）に有意に関連していた。
4)	コホート研究	認知症のない75歳~101歳の一般住民	1,270人		認知症およびアルツハイマー病の発症	1,270人のうち、最初の評価までに339人が認知症発症し、そのうち256人がアルツハイマーと診断された。ベースラインの背景として、認知症発症と関連があったのは、年齢、女性、教育歴、MMSEスコアであった。年齢、性別、教育年数、降圧剤、MMSEで補正したCox-Hazardモデルでは、収縮期血圧が181 mmHg以上の群は、141~180 mmHgの群に比べて認知症発症が有意に多く、相対リスクは1.6であった（アルツハイマー病では傾向のみで有意差なし）。収縮期血圧140 mmHg以下の群は141~180 mmHgの群と比べて、認知症発症と有意な関連なかった。拡張期血圧が91 mmHg以上の群は、拡張期血圧66~90 mmHgの群と比べて認知症およびアルツハイマー病の発症に差を認めなかった。拡張期血圧65 mmHg以下の群は、66~90 mmHgに比べて有意に認知症およびアルツハイマー病の発症が多く、相対リスクは認知症で1.5、アルツハイマー病で1.7であった。降圧剤の有無で群分けして、血圧と認知症発症との関連を検討したところ、拡張期低血圧と認知症およびアルツハイマー病発症との関連は、降圧剤服用群でより関連性が強くなり、DBP 66~90 mmHgの群に比べて、DBP 65 mmHg以下の群の認知症発症リスクは1.9、アルツハイマー病発症リスクは2.5に上昇した。それ以外の関連に有意差はなかった。

5)	コホート研究	65~79歳で認知症がない地域住民668例：高齢期の高血圧の影響の観察 登録時より15年前(50~64歳)の血圧値が対応できた534例：中年期の高血圧の影響の観察	668人		認知症(血管性認知症, アルツハイマー認知症)の発症	血管性認知症76例, アルツハイマー病123例 血管性認知症発症に対する高齢期の血圧の影響(年齢と性を補正): 正常血圧2.3, 高血圧前症8.4, I度高血圧12.6, II度高血圧18.9/1,000人・年 (Ptrend<0.001). 正常血圧者に対する罹患リスクは, 高血圧前症3.0倍, I度高血圧4.5倍, II度高血圧5.6倍. 中年期の血圧レベルの影響も同様であった. さらに, 中年期の高血圧は, 高齢期の血圧レベルと関係なく血管性認知症発症と関係していた. アルツハイマー病発症に対しては中年期の血圧, 高齢期の血圧ともに影響なかった (Ptrend=0.88).
6)	コホート研究	カナダ在住の65歳以上の一般地域住民	6,434人		アルツハイマー病の発症	加齢, 低学歴, アポリポプロテインEε4アリルがアルツハイマー病の危険因子であった. 非ステロイド系抗炎症剤, ワイン摂取, コーヒー摂取, 規則的な運動習慣はアルツハイマー病のリスクを下げた. 認知症の家族歴, 性別, うつ症の既往, エストロゲン補充療法, 頭部外傷, 発汗抑制薬の使用, 制酸剤, 喫煙, 高血圧, 心疾患や脳卒中は有意差がなかった.
7)	症例対照研究	年齢・性別・教育レベルで層化任意抽出したアルツハイマー病を有さないポストン東部在住の65歳以上の住民.	634人		アルツハイマー病の評価	アルツハイマー病評価の13年前の収縮期血圧のodds ratioは1.03/10 mmHg (95% CI 0.80~1.32), 拡張期血圧のodds ratioは1.16/10 mmHg (95% CI 0.75~1.81)と相関は認めなかった. アルツハイマー病評価の4年前の収縮期血圧のodds ratioは0.82/10 mmHg (95% CI 0.72~0.95)と逆相関を認めしたが, 拡張期血圧のodds ratioは0.74/10 mmHg (95% CI 0.53~1.01)と相関を認めなかった. 各種の降圧薬との関係はなかった. アルツハイマー病評価の2年後の収縮期血圧のodds ratioは1.06/10 mmHg (95% CI 0.86~1.32), 拡張期血圧のodds ratioは1.42/10 mmHg (95% CI 0.96~2.10)と相関は認めなかった.
8)	コホート研究	AGES-Reykjavik Study(レイキャビクで地域住民を対象としたコホート)の登録者で50歳時と75歳時に血圧や認知機能を調査された人	4,057人		75歳時の神経心理学検査	中年期に高血圧であった群では, 老年期の拡張期血圧は, 認知機能や全脳容量と逆相関したが, 中年期に高血圧でない例では, そのような関係は認められなかった. 一方, 脳白質障害や微小出血は, 特に中年期高血圧のない群で, 老年期の血圧上昇と関連していた.

II. 治療の総論

II-CQ1 高齢者高血圧に対する降圧治療は、生命予後や心血管病発症を改善するか？

【要約】

●高度に機能が障害されていない高齢者に対する降圧治療は、年齢に関わらず心血管病の発症を抑制し生命予後を改善するので行う。(推奨グレード A)

【解説】

60歳以上の高血圧患者を対象とした9つの主要RCTのメタアナリシス¹⁾により利尿薬、β遮断薬などによる降圧治療が心血管病の発症と心血管病による死亡に対して抑制効果を有することが示されている(エビデンスレベル1+)。また、その後の複数の大規模臨床試験によりこれらの薬剤に加えてカルシウム拮抗薬をベースとした降圧治療によっても脳卒中及び心血管病の発症が抑制されることが示されている²⁾³⁾(エビデンスレベル1+)。これらの試験の多くは75歳以下が対象であったが、近年の80歳以上を対象としたHYVETにおいても利尿薬ベースの降圧治療により脳卒中及び心不全の発症が抑制され、全死亡及び心血管病による死亡が抑制されることが示されている⁴⁾(エビデンスレベル1+)。さらに、50歳以上の糖尿病以外の心血管病危険因子を有する群を対象としたSPRINTにおいて、標準治療(Automated Office Blood Pressure (AOBP)測定法による目標収縮期血圧<140 mmHg)よりも強化治療(AOBP測定法による目標収縮期血圧<120 mmHg)が心血管イベント、心血管死のリスク及び全死亡リスクを低下させた⁵⁾。同研究における75歳以上でのサブ解析において強化治療の効果が認められていることも、このような高齢者への降圧療法の有用性を支持する(エビデンスレベル2)。ただし、AOBP測定法による血圧値は一般に通常の診察室血圧より低い値を示す。

一方、上述のエビデンスは大規模臨床試験の参加対象にならないような高度に身体活動度が低下した高齢者には適応できないことに注意が必要である。このような高齢者に対する降圧療法の有用性を考察するうえで有用な情報として、高齢者高血圧と予後の関係を身体能力で分類して検討した研究がある。その中で、歩

行速度が0.8 m/sec (6 m/7.5 sec)以上である高齢高血圧患者(収縮期血圧140 mmHg以上)の生命予後は、高血圧を有さない高齢者に比べて不良であったが、歩行速度が0.8 m/sec未満のものでは高血圧の有無による差はなく、6 m歩行を完遂できない者においては、高血圧患者でむしろ生命予後が良かったと報告されている⁶⁾(エビデンスレベル2)。この研究は降圧治療の有用性を検討したものではないが、少なくとも高度に身体機能の低下した高齢高血圧患者への降圧療法の有用性を支持するものではない。一方、上述のHYVET研究やSPRINT研究の高齢参加者を対象にフレイルを数値化し、その程度により降圧の与える影響が異なるかを解析した検討ではフレイルの程度にかかわらず降圧による予後改善効果を認めた⁷⁾⁸⁾(エビデンスレベル2)。

以上より、降圧治療は高齢者においても非高齢者と同様に心血管病発症を抑制して生命予後を改善すると考えられる。よって、高齢者高血圧に対しても降圧が不十分であれば積極的に降圧薬治療を行うべきである。ただし、高度に機能が障害された高齢者に対する降圧療法についてはエビデンスが乏しく有用性があるとは結論づけられない。

文献

- 1) Insua JT, et al: Drug treatment of hypertension in the elderly: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 355-362.
- 2) Staessen JA, et al: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757-764.
- 3) Gong L, et al: Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 14: 1237-1245.
- 4) Beckett NS, et al: Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887-1898.
- 5) SPRINT Research Group, et al: A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103-2116.
- 6) Odden MC, et al: Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the

impact of frailty. Arch Intern Med 2012; 172: 1162-1168.

- 7) Warwick J, et al.: No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind,

placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. BMC Med 2015; 13: 78.

- 8) Williamson JD, et al.: Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2016; 315: 2673-2682.

文献番号	研究デザイン	研究対象	患者数	治療	主たるエンドポイント	結果
1)	システムティックレビュー/メタ解析		15,559 例	降圧薬		9つの臨床試験を解析した結果、降圧治療により12%の全死亡リスク減少、36%の脳卒中死亡リスク減少、25%の虚血性心疾患死亡リスク減少を認めた。また降圧群では虚血性心疾患が15%減少し、脳卒中は35%減少した。
2)	RCT	60歳以上の収縮期高血圧患者	4,695 例	降圧薬	血圧、脳卒中、心血管イベント、腎不全、眼底滲出	実薬群でプラセボ群と比較して10.1/4.5 mmHgの降圧効果を認め、脳卒中リスクが42%、非致死性脳卒中リスクが44%、全心血管イベントリスクが31%低下したが、全死亡に関しては有意差なし。
3)	RCT	60~79歳の高血圧患者	1,632 例	降圧薬	心血管イベント、癌、全死亡を含む全臨床イベントと血圧	実薬群において全臨床イベントリスクが59%低下、複合心血管イベントリスクが62%低下し、脳卒中と重症不整脈の発症も有意な低下を認めた。
4)	RCT	80歳以上の持続性収縮期高血圧患者	3,845 例	降圧薬	心血管イベント、全死亡	降圧治療群において、脳卒中リスクが30%低下し、全死亡リスクは21%低下した。その他、致死的脳卒中39%、心不全64%、心血管イベント34%のリスク低下を認めた。
5)	RCT	50歳以上の糖尿病以外の心血管病危険因子を有する高血圧患者	9,361 例	強化治療群（120 mmHg未満）VS標準治療群（140 mmHg未満）	心血管イベント、心血管死	収縮期降圧目標120 mmHg以下の群において、140 mmHg以下の群に比して25%の心血管病発生又は心血管死のリスク低下及び27%の全死亡リスク低下を認め、複数の有害事象のリスク上昇を伴ったものの有害事象総数としてのリスク上昇は認めなかった。血圧は、automated office blood pressureによって測定。
6)	コホート研究	65歳以上でNHANESに参加しているSBP 140 mmHg以上かつDBP 90 mmHg以上の患者	2,340 人	6 m歩行速度が0.8 m/sec以上である群と0.8 m/sec未満の群と不可能な群に分けた	全死亡	6 m歩行速度が0.8 m/sec以上の群では140 mmHg以上の高血圧患者の死亡率は高い。6 m歩行速度が0.8 m/sec未満の群では高血圧の有無と死亡率の関係は認めなかった。6 m歩行が不可能な群では140 mmHg以上の高血圧患者の方が死亡率が低かった。
7)	RCT	80歳以上の高血圧者のうち、フレイル評価をえた症例	2,656 名	ACE阻害薬（ペリンドプリル）、サイアザイド系類似薬（インダパミド）	脳卒中・心血管病の発症、総死亡	ACE阻害薬とサイアザイド系類似薬による治療群は、同数の背景をマッチさせた対照群と比較し、脳卒中・心血管病発症を有意に抑制したが、その効果はベースラインのフレイルの程度に関わらず同等であった。

8)	RCT	SPRINT 研究参加者のうち75歳以上の参加者	2,636 人	強化治療群 (120 mmHg 未満) VS 標準治療群 (140 mmHg 未満)	心血管イベント, 心血管死	収縮期降圧目標 120 mmHg 以下の群において, 140 mmHg 以下の群に比して 34%の心血管病発生又は心血管死のリスク低下及び 33%の全死亡リスク低下を認め, 複数の有害事象のリスク上昇を伴ったものの有害事象総数としてのリスク上昇は認めなかった. フレイルの程度により Fit (健常), Less Fit, Frail に分類したところ, どの分類においても降圧効果は同程度に認められた.
----	-----	--------------------------	---------	--	---------------	--

II-CQ2 高齢者高血圧に対する降圧薬治療は、認知症発症を抑制できるか？

【要約】

●高齢者への降圧薬治療は認知症発症を抑制できる可能性があるが、まだ一定の結論は得られておらず認知症発症予防を目的とした降圧目標の設定もできない。

【解説】

認知症発症を解析対象の一つとした大規模臨床試験において、降圧薬による高齢者の認知症発症予防効果については一定した結果が得られていない。

利尿薬やβ遮断薬による降圧治療をプラセボ群と比較した SHEP 研究では降圧治療群 (1.6%) とプラセボ群 (1.9%) で認知症発症に差を認めなかった¹⁾(エビデンスレベル 2)。カンデサルタンを基本とした降圧治療をプラセボ群と比較した SCOPE 研究では心臓血管疾患、脳卒中発症の他、認知症発症に差を認めなかったが (P=0.20)、同研究の問題点として、実薬群とプラセボ群の割り付け後に追加投与の有無が決められておりランダム化試験とは言えない点がある²⁾(エビデンスレベル 1)。アジア人を含む 6,105 名を対象に行われた PROGRESS 研究では ACE 阻害薬 (ペリンドプリル、降圧不良の場合インダパミド (利尿薬) 追加) による降圧治療の効果が検討され、約 4 年間の追跡でプラセボ群に比して実薬群の認知症発症が 12% 低かったが有意差は認めなかった³⁾。ただし、対象を脳卒中再発者に絞って解析すると、認知症発症は実薬群で 34% 有意に抑制されていた (P=0.03) (エビデンスレベル 2)。80 歳以上の高齢者を対象とした HYVET 研究では、インダパミド (降圧不良の場合ペリンドプリル追加) による 150/80 mmHg 以下を目標とした降圧治療 (33/1,000 人・年) はプラセボ群 (38 人/1,000 人・年)

に比し認知症発症を抑制しなかった (P=0.21)⁴⁾(エビデンスレベル 2)。同研究は死亡率に差を認めたため 3 年間の予定が 2 年で打ち切られており、観察期間の短縮が結果に影響した可能性がある。同報告では HYVET の結果を PROGRESS, SHEP, Syst-Eur と合わせたメタ解析が施行されており、その結果では降圧薬治療による認知症発症抑制が有意となった (HR 0.87, 0.76~1.00, p=0.045)⁴⁾。ただし、PROGRESS ではなく SCOPE を採用した HYVET, SCOPE, SHEP, Syst-Eur の計 15,936 人の 60~89 歳を解析対象としたシステマティックレビューでは実薬群による認知症発症予防効果は認められなかった (OR=0.89, 0.74~1.07, P=0.21)⁵⁾(エビデンスレベル 1)。観察研究においても降圧薬治療の認知機能への影響は明らかでない。認知機能に対する血圧値 (140/90 mmHg 以上と未満) と高血圧治療状況 (有無) に分けて認知機能を 4 年間前向きに調査した研究では、血圧値 140/90 mmHg 未満と以上ならびに降圧薬治療の有無は probable dementia あるいは MCI を含んだ probable dementia の発症と関連しなかった⁶⁾(エビデンスレベル 2)。

一方、降圧薬治療によって認知症発症を抑制したとする研究もある。Syst-Eur 研究では、Ca 拮抗薬 (ニトレンジピン) による降圧治療 (エナラプリル, HCTZ 追加可能) とプラセボ群を比較し、実薬群 (3.8/1,000 人・年) でプラセボ群 (7.7/1,000 人・年) と比較して AD 発症が 50% 抑制された (P=0.05)⁷⁾(エビデンスレベル 1)。同研究において二重盲検プラセボ比較終了後より両群に降圧療法を施行したところ、当初から降圧治療を開始された群 (3.3/1,000 人) では認知症発症のリスクがプラセボ群より降圧薬治療が行われた群 (7.7%) に比して 55% 軽減されていた (P<0.001)⁸⁾。

(エビデンスレベル 2).

このように高齢者への降圧薬治療による認知症発症の抑制効果について明確な結論は得られていない。降圧薬治療が認知症発症を増加させる結果も得られておらず、少なくとも脳卒中を介する認知症発症を抑制することは明らかであることから降圧薬治療の妥当性が否定されるものではない。

文献

- 1) SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991; 265: 3255-3264.
- 2) Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al.; SCOPE Study Group: The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens 2003; 21: 875-886.
- 3) Tzourio C, Chalmers J, et al.; PROGRESS Collaborative Group: Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. Arch Intern Med 2003; 163: 1069-1075.
- 4) Peters R, et al.; HYVET investigators: Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. Lancet Neurol 2008; 7: 683-689.
- 5) McGuinness B, et al. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. Cochrane Database Syst Rev 2009; (4): CD004034.
- 6) Johnson KC, et al; Women's Health Initiative Memory Study and Women's Health Initiative Investigators: A prospective study of the effect of hypertension and baseline blood pressure on cognitive decline and dementia in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study. J Am Geriatr Soc 2008; 56: 1449-1458.
- 7) Forette F, et al.: Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. Lancet 1998; 352: 1347-1351.
- 8) Forette F, et al.; Systolic Hypertension in Europe Investigators: The prevention of dementia with anti-hypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. Arch Intern Med 2002; 162: 2046-2052.

文献番号	研究デザイン	研究対象	患者数	治療	主たるエンドポイント	結果
1)	RCT	収縮期高血圧, 60歳以上, 平均年齢 72歳	4,736人	クロタリドン VS プラセボ	1次エンドポイント: 非致死性・致死性脳卒中 2次エンドポイント: 心血管疾患, 心血管死, 全死亡, QOL (この中に認知症の発症を含む)	到達血圧: 実薬群 143/68 mmHg, プラセボ群 155/72 mmHg 1次エンドポイント: 実薬群: プラセボ群 = 5.2 : 8.2/100人・5年 相対危険度 0.64 (P = 0.0003) 認知症の診断: 1.6% : 1.9%
2)	RCT	70~89歳, sBP: 160~179 または dBP: 90~99, MMSE ≥ 24	4,964人 15カ国 527施設	カンデサルタン VS プラセボ	心臓血管疾患, 脳卒中, 認知機能低下, 認知症の発症	心臓血管疾患, 脳卒中, 認知機能低下, 認知症の発症のいずれもカンデサルタン群で有意な低下を認めなかった。

3)	RCT	PROGRESS 6,105例. アジア人 2,352例, 女性 1,852例. 過去5年間にTIAおよび脳卒中の既往のある例.	6,105人	ペリンドプリル(+利尿薬) VS プラセボ	一次エンドポイントは致死性あるいは非致死性脳卒中, 認知症の発症	対象者の背景因子は両群とも, 年齢が平均64歳, 女性が3割で, 痴呆発症リスクが高いアポリポ蛋白E4保持者は22%. MMSEの平均点は29, MMSEが満点(30点)の人の比率は41%, 認知機能低下者(MMSEが26未満または痴呆)比率は16%. 約4年の追跡期間でACE阻害薬群の方が認知症発症率が相対的に12%低かったが有意差はなかった. 脳卒中再発者に絞って解析すると, 認知症発症率はACE阻害薬群で相対的に34%, 有意に低かった(p=0.03).
4)	RCT	80歳以上で収縮期160~199mmHgかつ拡張期血圧110mmHg以下で認知症のない高血圧患者が対象	3,336人	インダパミド(+ACEI) VS プラセボ	認知症の発症	血圧はプラセボ14.6/7.2mmHg, 実薬29.6/13.1mmHg低下した. MMSEの変化はプラセボ-1.1, 実薬-0.7で有意差なし(p=0.08). 971名が認知機能低下とされ, 263名(ADが164名, 血管性84名, 15名が不明)が認知症を発症したが, 2群間に有意さはなかった(p=0.21). また, PROGRESS, Syst-Eur, SHEPをいれたメタ解析でp=0.045と有意に実薬群で認知症発症を抑制した.
5)	メタアナリシス	HYVET(2008), SCOPE(2003), SHEP(1991), Syst-Eur(1997)の対象者. 60~89歳に入る人のみで平均年齢75.4歳. ベースライン血圧平均171/86mmHg.	15,936人	降圧薬	認知症の発症, 認知機能低下ただし, 認知機能の評価はHYVET, SCOPE, Syst-EurではMMSE(各試験により診断基準は異なる), SHEPではshort-CARE	認知症の発症: 実薬群-236 vs. プラセボ-259, OR: 0.89, (95% CI: 0.74~1.07), P=0.21 最初の1年の認知症発症にも有意差を認めなかった. 認知機能悪化を実薬群がプラセボに比し有意に抑制した. OR: 0.42, (95% CI: 0.30~0.53), P<0.00001 (HYVETのみ実薬が有効) 血圧は有意に実薬群で下がった. 結論として高齢者に対する降圧薬療法は明らかな認知症発症予防に有効とは言えない.
6)	コホート研究	Women's Health Initiative Memory Study, 65歳以上の閉経後女性	7,149人		MCIまたは認知症	高血圧群と比較して非高血圧群では, 3MSの点数が有意に高かった(P=0.001). 高血圧群では認知症やMCIになるリスクが高かった(hazard ratio=1.35 95% confidence interval=1.07~1.70, P=0.01). ただし, 血圧レベルを含めて検討した高血圧薬治療の有無は, 認知症やMCI発症とは関連しなかった.
7)	RCT	収縮期高血圧(SBP 160~219mmHgDBP <95mmHg), 60歳以上	プラセボ群 1,180人, 実薬群 1,238人	ニトレジピン VS プラセボ	認知症の発症	認知症発症は実薬群で減少. ITT解析: プラセボ群 7.7/1,000人・年, 治療群 3.8/1,000人・年, 50%のリスク低下(P=0.05) per-protocol解析: プラセボ群 6.6/1,000人・年, 治療群 2.7/1,000人・年, 60%のリスク低下(P=0.03) 降圧に伴うMMSEの変化はプラセボ群で悪化したが実薬群では不変~改善した. 収縮期血圧: プラセボ群で有意に低下, 実薬群で有意な変化無し. 群間差P=0.03 拡張期血圧: プラセボ群で有意に低下, 実薬群で有意に上昇. 群間差P=0.002

8)	RCT	認知症がない60歳以上の男女。登録時の収縮期血圧は160~219 mmHgで拡張期血圧は95 mmHg未満。	2,909人 (プラセボ群: 1,417人, 実薬群: 1,485人)	ニトレジン VS プラセボ	脳卒中 認知症の発症	中央値3.9年間のフォローアップ期間を通して収縮期/拡張期血圧はコントロール群で7.0/3.2 mmHg高かった。コントロールに比べ、長期の降圧治療は認知症発症のリスクを55%軽減した。(7.4 to 3.3 cases per 1,000 patient-years (43 vs 21 cases), P<0.001) 性別, 年齢, 教育, 登録時血圧で調整すると, nitrendipine 使用による相対危険度は0.38 (95% CI, 0.23~0.64; P<0.001)。長時間作用型ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬開始による降圧治療は収縮期高血圧を有する高齢者の認知症発症を予防する。
----	-----	--	-------------------------------------	---------------	---------------	---

II-CQ3 認知機能障害を合併した高齢者高血圧に対する降圧薬治療は、認知機能に影響を与えるか？

【要約】

- MCIを含む認知機能障害のある高齢者高血圧での降圧薬治療は、認知機能悪化を抑制する可能性があるが、まだ一定の結論は得られていない。
- MCIを含む認知機能障害のある高齢者高血圧での降圧薬治療に伴う過降圧は、認知機能を悪化させる可能性があることに注意する。(推奨グレードB)

【解説】

認知機能障害を合併した高齢高血圧患者を対象とした、降圧治療に関する研究は極めて限られている。ARBを用いたStudy on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE) 研究では認知機能改善効果をアウトカムとして設定し、全体としてはARBの効果は認められなかった。ただし、サブ解析ではベースラインのMMSEが24~28点の中等度認知機能低下群においてARBが認知機能低下を抑制した (p=0.04)¹⁾。II-CQ2で述べた問題点やサブ解析であることから、エビデンスレベルとしては低い (エビデンスレベル3)。この他にも小規模のRCTでARBに認知機能低下抑制効果を認める報告がある²⁾ (エビデンスレベル1)。一方、脳血管障害を有する軽症アルツハイマー病患者(平均年齢76歳)に対する、総合的な血管ケア(脂質異常症や高血圧に対する厳格治療, アスピリン, ピリドキシン, 葉酸を投与)は、認知機能への影響を認めなかった³⁾ (エビデンスレベル1)。認知症を合併した高齢高血圧患者において認知機能保持の観点から検討したシステマティックレビューでは、降圧薬治療の有用性に関しての結論は得られなかった⁴⁾ (エビデンスレベル

1)。高度の認知症患者に対する降圧薬治療のエビデンスは乏しく個別の検討が必要である。

降圧薬に伴う過降圧が認知機能に与える影響についても研究は少ない。172人のMCIや認知症患者を対象にしたコホート研究では、ABPMにおける日中血圧の低値は降圧薬内服者において認知機能低下と有意に関連していた⁵⁾ (エビデンスレベル2)。また、降圧治療中の80歳以上の高齢者294人(平均84.42歳, MMSE 25.79)を対象にした4年間の縦断研究においては140~160 mmHgの収縮期血圧の群でその上下の血圧群に比べて経時的な認知機能悪化が軽度であった。また収縮期15~30 mmHgの血圧降下を認めた群は、30 mmHgを超える血圧降下群より認知機能悪化が軽度であった⁶⁾ (エビデンスレベル2)。

以上の結果より、MCIを含む認知機能障害のある高齢高血圧患者に対する降圧治療が、その後の認知機能悪化を抑制することを示唆する報告が複数あるがエビデンスレベルは低く結論できない。また、過降圧を疑わせるレベルでの血圧コントロール状況は認知機能低下と関連する可能性が高く注意を要する。

文献

- 1) Skoog I, et al.; SCOPE Study Group: Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Am J Hypertens 2005; 18: 1052-1059.
- 2) Tedesco MA, et al.: Comparison of losartan and hydrochlorothiazide on cognitive function and quality of life in hypertensive patients. Am J Hypertens 1999;

- 12 (11 Pt 1): 1130-1134.
- 3) Richard E, et al.: Evaluation of Vascular care in Alzheimer's disease: Vascular care in patients with Alzheimer's disease with cerebrovascular lesions—a randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 797-805.
- 4) Beishon LC, et al.: The evidence for treating hypertension in older people with dementia: a systematic review. *J Hum Hypertens* 2014; 28: 283-287.
- 5) Mosello E, et al.: Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with anti-hypertensive drugs. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 578-585.
- 6) Peng J, et al.: Excessive lowering of blood pressure is not beneficial for progression of brain white matter hyperintensive and cognitive impairment in elderly hypertensive patients: 4-year follow-up study. *J Am Med Dir Assoc* 2014; 15: 904-910.

文献番号	研究デザイン	研究対象	患者数	治療	主たるエンドポイント	結果
1)	RCT	軽度～中等度の高血圧を持つ高齢者 4,937 人 年齢 70～89 歳 MMSE 24 点以上：低認知機能 (MMSE 24～28 点), 高認知機能群 (MMSE 29～30) 収縮期血圧 160～179 mmHg, 拡張期血圧 90～99 mmHg	4,937 人 低認知機能群 2,070 人 (カンデサルタン 1,034 人, 対照 1,036 人) 高認知機能群 2,867 人 (カンデサルタン 1,443 人, 対照 1,424 人)	カンデサルタン VS プラセボ	認知症の発症, 認知機能低下 (MMSE で 4 点以上の低下)	低認知機能群, 高認知機能群ともにカンデサルタン群は対照群よりも血圧が低下した. 低認知機能群においてカンデサルタン投与群 (-0.04 点) は対照群 (-0.53 点) よりも有意に試験後の MMSE の低下が少なかったが, 高認知機能群では有意差を認めず. 有意な認知機能低下 (MMSE -4 点以上) および認知症の発現は低認知機能群で高かったが, カンデサルタン群と対照群で発症率に差はなかった. 非致死性脳卒中はカンデサルタン群で少なかった.
2)	RCT	30～73 歳の mild hypertension 患者. 最近の心筋梗塞・脳卒中, 肝・腎・心不全は除外	69 名	ロサルタン VS ヒドロクロチアジド	MMSE, SCAG, QOL	①ロサルタン (50 mg) 群・60 歳以下②ロサルタン群・60 歳以上③ヒドロクロチアジド (25 mg)・60 歳以下④ヒドロクロチアジド・60 歳以上の 4 群について, 26 カ月後の QOL 質問テストと認知機能を比較検討した. 結果ロサルタン群では認知機能が改善し, ヒドロクロチアジド群では変化がなかった.

3)	RCT	脳血管障害を有する軽症アルツハイマー病の外來通院患者	123人(標準ケア58人, 血管ケア65人)	降圧薬	一次エンドポイント: 機能低下 (Intervention for Deterioration in Daily activities in Dementia (IDDD)) 二次エンドポイント: MMSEの変化 Revised Memory and Behavioural Problems Checklist (RMBPC) 予後不良の複合(死亡, 入院や施設入所, 著明な臨床症状の悪化) コスト	いずれのエンドポイントも2群間で有意差なし
4)	システマティックレビュー	Medline, EMBASE, Cochrane Libraryにて検索された, 65歳以上で軽度~中等度認知症の診断を受けて6カ月以上経過している患者を対象としたランダム化比較試験	6試験	4つがプラセボを対象, 2つが異なる降圧薬を比較したランダム化比較試験. 認知症の評価はMMSEを用いていた.	認知機能	3つの試験で心血管死亡と罹患率を追跡. プラセボを対象とした4試験のうちの1試験だけが降圧による認知機能への効果を示したが, 残りの試験では認知機能の保持, 精神機能, 心血管イベントに関して降圧が有利に働くか不利に働くかの結論は得られなかった.
5)	コホート研究	外來通院中の認知症あるいはMCI患者, 平均年齢79歳, 平均MMSE 22.1点	172人		MMSE	SBPが①<128 mmHg 群②129~144 mmHg 群③<145 mmHg 群の3群にわけMMSEの変化について観察した(中央値9カ月), ①(mean [SD], -2.8 [3.8])は②(mean [SD], -0.7 [2.5]; P=.002) ③(mean [SD], -0.7 [3.7]; P=.003)に比較しMMSEが有意に低下した.
6)	コホート研究	SBP >160 mmHgの80歳以上の一般住民(平均年齢84.4歳, 平均MMSE 25.79点)	294人		MMSE 頭部MRIでの白質病変の容積	SBP>160 mmHg, およびSBP<140 mmHg群に比し, SBP 140~160 mmHg群ではMMSEの低下が少なく, 白質病変の増加も少なかった(4年間フォロー).

II-CQ4 高齢者高血圧に対する降圧薬治療は、高齢者のフレイルへの移行に影響を与えるか？

【要約】

- 高齢者高血圧に対する降圧薬治療は、脳心血管病予防を介してフレイルへの移行や増悪を抑制する観点から推奨される。(推奨グレード A)
- 高齢者高血圧に対する降圧薬治療は、白質病変予防を介してフレイルへの移行や増悪を抑制する可能性がある。
- フレイルあるいはその前状態(プレフレイル)に対して降圧薬治療が影響する可能性はあるが、具体的な推奨はできない。
- 新規に降圧治療を開始した際には、転倒リスクが上昇しフレイルへの移行が促進される可能性があるので注意する。(推奨グレード B)

【解説】

フレイルは ADL 低下と密接に関係するため、罹患頻度の高い高齢者高血圧の治療がフレイルに与える影響を知ることの意義は大きい。フレイルの表現型を何に設定するか、例えば転倒や筋力低下などが適当であるのかについては議論の余地があるが、ここでは 'Frailty' または 'Fragility' のキーワードによる検索でヒットした論文を中心に、降圧薬治療がフレイルに与える影響について検討した。

療養型施設入所者で 1 分以上の立位保持が可能な 857 例(平均年齢 84 歳)を対象に、降圧薬治療による ADL や転倒への影響を検討した横断研究¹⁾では、利尿薬(併用を含む)は他の降圧薬より血圧コントロールが良好であった($p < 0.01$)が、ADL や転倒への影響は降圧薬間で差を認めなかった(エビデンスレベル 4)。

転倒をアウトカムとした降圧薬の影響を検討した観察研究がいくつか報告されている。65 歳以上の患者における入院中の転倒に影響した薬剤の検討では、睡眠薬以外に Ca 拮抗薬が転倒の増加と関連していた²⁾(エビデンスレベル 3)。60 歳以上で初回転倒を起こした症例 9,682 例と性、年齢、併存疾患をマッチさせた 5 倍例数の対照との間で、転倒に影響する降圧薬を検討した研究では、服用時の転倒、使用開始後の転倒、ともにサイアザイド系利尿薬のみが転倒の増加と関連していた(服用時の転倒 OR 1.25, 使用開始後の転倒 OR

4.28)³⁾(エビデンスレベル 3)。60 歳以上を対象とした二つのメタ解析(計 62 論文)を合わせた検討では、降圧薬と転倒との明確な関連はない⁴⁾としている(エビデンスレベル 3)。一方、高齢者への降圧薬治療導入初期の骨折リスクに関しては、新規降圧薬処方開始後 45 日以内の骨折発症リスクが、処方前あるいは処方開始後 90 日以内と比較して 1.43 倍高かったという報告がある⁵⁾(エビデンスレベル 2)。66 歳以上の 54 万例の新規降圧薬使用者での同様の検討では、新規降圧薬処方開始後 45 日以内の転倒リスクが増加しており、最初の 14 日以内では特にリスクが増加していた⁶⁾(エビデンスレベル 3)。また、60 歳以上を対象としたコホート⁷⁾では、降圧薬の多剤使用(回数、種類)が、降圧薬の種類に関わらず転倒発生と関連していた(エビデンスレベル 2)。しかしこれらの報告では、過降圧や起立性低血圧などによる転倒なのか、筋力、歩行能力などが影響するフレイルによる転倒なのかについては判別できない。

降圧薬治療中の高齢者を対象として、血圧と要介護移行との関連を検討したコホート研究では、要介護への移行は収縮期血圧 120 mmHg 未満と 160 mmHg 以上で多く認められ、血圧低値と高値がフレイルに関連することが示唆される⁸⁾(エビデンスレベル 3)。

筋量や筋力への降圧薬の影響については、平均年齢 77 歳以上の高齢女性を対象に、ACE 阻害薬の使用と筋力または身体機能を検討した 3 年間の後ろ向き観察研究がある。ACE 阻害薬を継続的に使用した群では、筋力低下は非使用または他剤使用と比較し有意に抑制($p < 0.03$)され、歩行速度低下は非使用、他剤使用、ACE 阻害薬の断続的使用群と比較し有意に抑制されていた($p < 0.02$)⁹⁾(エビデンスレベル 3)。平均年齢 75 歳の高齢高血圧者 120 名を対象に、Ca 拮抗薬(ニフェジピン)と ACE 阻害薬(エネラプリル)の筋力と身体機能に対する影響を検討した RCT では、9 カ月後に血圧は同等まで下降したが筋力、歩行速度の変化は 2 薬剤間で差がなく、非転倒率も同等であった¹⁰⁾(エビデンスレベル 1)。しかし、同試験は対象が少数で研究期間も短いため、RA 系阻害薬が筋力や身体機能に与える影響を否定する統計学的パワーは有さない。

以上から、フレイル移行の要因となる転倒リスクが

降圧薬の種類により異なるかについては明白でない。降圧薬の種類に関わらず降圧治療開始後初期に転倒リスクが上昇することに注意が必要である。また降圧薬が骨格筋機能に及ぼす影響に関して、RA系阻害薬は骨格筋機能低下抑制に寄与する可能性はあるが、エビデンスが十分ではない。

一方、脳心血管病予防の観点では、高齢者高血圧に対する降圧療法は（高度に機能が障害されている高齢者を除いて）治療時のフレイルの程度に関わらず有用である（II-CQ1参照）。従って、降圧薬治療は脳心血管病に伴うフレイル移行や増悪を予防する点で有用である。また、最近の研究では脳の白質病変とフレイルに相関を認めフレイル患者で白質病変が多いことが報告されている^{11)~13)}（エビデンスレベル4）。高血圧は脳白質病変の最大の原因疾患であることから、降圧治療は白質病変予防の観点においてもフレイル予防に有用であることが示唆される。

文献

- 1) Auseon A, et al: Blood pressure behavior in the nursing home: implications for diagnosis and treatment of hypertension. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 285-290.
- 2) Rhalimi M, Helou R, Jaecker P: Medication use and increased risk of falls in hospitalized elderly patients: a retrospective, case-control study. *Drugs Aging* 2009; 26: 847-852.
- 3) Gribbin J, et al: Risk of falls associated with antihypertensive medication: population-based case-control study. *Age Ageing* 2010; 39: 592-597.
- 4) Zang G: Antihypertensive drugs and the risk of fall injuries: A systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res* 2013; 41: 1408-1417.
- 5) Butt DA, et al: The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1739-1744.
- 6) Butt DA, et al: The risk of falls on initiation of antihypertensive drugs in the elderly. *Osteoporos Int* 2013; 24: 2649-2657.
- 7) Callisaya ML, et al: Greater daily defined dose of antihypertensive medication increases the risk of falls in older people—A population-based study. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62: 1527-1533.
- 8) Iritani O, et al: Association between blood pressure and disability-free survival among community-dwelling elderly patients. *Hypertens Res* 2014; 37: 772-778.
- 9) Onder G, et al: Relation between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women: an observational study. *Lancet* 2002; 359: 926-930.
- 10) Bunout D, et al: Effects of enalapril or nifedipine on muscle strength or functional capacity in elderly subjects. A double blind trial. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2009; 10: 77-84.
- 11) Avila-Funes JA, et al: Vascular Cerebral Damage in Frail Older Adults: The AMImage Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017; doi: 10.1093/gerona/glw347.
- 12) Del Brutto OH, et al: Neuroimaging signatures of frailty: A population-based study in community-dwelling older adults (the Atahualpa Project). *Geriatr Gerontol Int* 2017; 17 (2): 270-276.
- 13) Jung HW, et al: Associations between frailty, retinal microvascular changes, and cerebral white matter abnormalities in Korean older adults. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62 (11): 2209-2210.

文献番号	研究デザイン	研究対象	患者数	治療	主たるエンドポイント	結果
1)	横断研究	長期療養型施設入所者	587人		転倒	利尿薬内服群で最も血圧のコントロールが良かったが、転倒やADLに対しては降圧薬間の差がなかった。
2)	症例対照研究	65歳以上の入院患者	260人		入院中の転倒	50%に転倒あり、うち13%が重度。転倒群と非転倒群との間で薬剤数の差はなかったが、Ca拮抗薬使用者で転倒が多かった（OR 2.45）。
3)	症例対照研究	60歳以上の一般集団から転倒の記録がある患者	61,782人（うちケース9,682人）		転倒	調査期間前からの降圧薬使用と転倒との関連、調査期間中の降圧薬の使用開始と転倒との関連において、サイアザイド系利尿薬の使用が転倒と関連していた（前者のOR 1.25、後者のOR 4.28）。

4)	システマティックレビュー/メタ解析	60歳以上	62研究		転倒	β遮断薬, サイアザイド系利尿薬, ACE阻害薬で転倒減少, Ca拮抗薬で転倒増加とする報告もある一方で, 関連性がないとする報告も多く, 降圧薬の使用と転倒の間には明確な関連性はない。
5)	コホート研究	新規高血圧治療開始地域住民高齢者(平均年齢81歳)	301,591人		大腿骨頸部骨折	301,591人のうち, 1,463の大腿骨頸部骨折がみられた。降圧薬に関わらず, 新規に降圧薬を開始後45日間における骨折リスクは増加した。
6)	コホート研究	66歳以上の新規高血圧治療開始地域住民	543,572人	RAS系阻害薬, β遮断薬, サイアザイド系利尿薬, Ca拮抗薬	転倒(降圧薬開始後14日以内, 開始後15~44日)	8,893人に緊急対応を必要とする転倒が発症した。降圧薬治療開始45日間は, 開始前または開始45日以降に比べて, 1.69倍転倒のリスクが高かった。特に開始後14日間では1.94倍リスクが高かった。14日以内はすべての降圧薬使用で転倒リスク増加, 開始後45日以内では, β遮断薬, サイアザイド系利尿薬, Ca拮抗薬, ACE阻害薬使用で転倒リスク増加したが, ARBのみ増加がみられなかった。
7)	コホート研究	60~86歳の高齢者(認知歩行研究からのエントリー(TASCOG))	404人		1年間の転倒	1年間で39%に転倒発生。3剤以上の降圧薬服用は独立して転倒発生と関連しており, 特に脳卒中既往者でその関連性が強かった。
8)	コホート研究	65~94歳の降圧薬服用中地域高齢者	570人		要介護への移行	降圧薬治療下の血圧において, 収縮期血圧140~159 mmHgの群と比較し, 収縮期血圧120未満では2.8倍(脳血管疾患の増加が関連), 収縮期血圧160以上では4.3倍(転倒・骨折の増加が関連)要介護への移行がみられた。
9)	症例対照研究	高齢女性高血圧者(Women's Health and Aging Study (WHAS))	687人	ACE阻害薬(継続的使用, 断続的使用), ACE阻害薬の降圧薬使用	下肢筋力, 歩行速度の変化(3年間)	下肢筋力の変化は, 継続的ACE阻害薬使用者で, 断続的ACE阻害薬使用者, 継続的/断続的なACE阻害薬以外の降圧薬使用者, 無治療者より小さかった。歩行速度の変化も, 継続的ACE阻害薬使用者で, 断続的ACE阻害薬使用者, 継続的/断続的なACE阻害薬以外の降圧薬使用者, 無治療者より小さかった。
10)	RCT	70歳以上のI度高血圧者(ACE阻害薬に忍容性あり)	120人	ACE阻害薬(エナラプリル, n=60), Ca拮抗薬(ニフェジピン, n=60)	筋力(握力, 膝伸展筋力), 歩行速度, 身体機能	ニフェジピン群はエナラプリル群よりも副作用による投薬中止が多かった。投薬中止者も含めてエナラプリル群(n=58), ニフェジピン群(n=49)で4.5カ月後, 9カ月後の筋力変化に差を認めなかった。ACE活性はニフェジピン群で増加しエナラプリル群で低下していた。
11)	横断研究	67~86歳の地域住民	176人			フレイルの参加者はフレイルでない参加者に比べて白質病変の容量が大きかった。また, 拡散テンソル画像(DTI)で評価した白質病変の微小構造の変化はフレイル患者で強く認め, 白質病変の容量とDTIの変化に相関を認めた。

12)	横断研究	60歳以上の地域住民 (70±8歳, 57%女性)	298人		Edmonton Frail Scale (EFS) に基づくフレイルの程度 (連続変数及び, カテゴリー分類 (ribust, pre-frail, frail) は MRI で評価した大脳皮質萎縮と相関した. 一方, 白質病変はフレイルの程度が強いと多い傾向があったが有意差を認めなかった. 大脳皮質病変とフレイルのカテゴリー分類の関連は 67.5 歳以上でのみ認めた. 白質病変とフレイルのカテゴリー分類の関連は 67.5 歳以上でのみ弱く認めた.
13)	横断研究	ソウル国立大学ブندگان病院で MRI, CGA, 眼底検査を施行した患者	87人		白質病変の程度 (Fazekas scale) と Frailty index (著者らが開発した多次元フレイル評価法) に相関を認めた. 網膜動脈の狭小化 (網膜動脈径/網膜静脈径で評価) も Frailty index と相関を認めた. 相関は年齢, 性別, 高血圧, 糖尿病, 脳卒中既往で補正しても有意であった.

II-CQ5 高齢者高血圧に対する降圧薬治療は、高齢者の骨折リスクに影響を与えるか？

【要約】

- 降圧薬治療を新たに開始する際は、骨折リスクを増大させる可能性があるので注意する。(推奨グレード B)
- サイアザイド系 (類似) 利尿薬は骨折リスクを低下させる可能性があるので使用を考慮する。(推奨グレード B)
- ループ利尿薬は骨折リスクを増加させる可能性があるので注意する。(推奨グレード B)

【解説】

降圧薬治療導入と骨折リスクに関しては、新規に降圧薬を開始した高齢者において、処方開始後 45 日以内の骨折発症リスクが、処方前あるいは処方開始後 90 日目以降と比較して 1.43 倍と有意に高かったという報告がある¹⁾(エビデンスレベル 2)。また、起立性低血圧や多剤使用で骨折リスクが上昇するため、低用量で開始し、かつ緩徐に増量することも、特に高齢者では必要である。

RCT としては、ADL、認知機能とも保たれた高齢高血圧患者 (80 歳以上) を対象とした HYVET 研究のサブ解析がある。サイアザイド類似利尿薬 (インダパミド) を基礎薬とし ACE 阻害薬 (ペリンドプリル) を併用 (約 75%) した実薬治療群では、プラセボ対照群と比較し、骨折発症のリスクは有意に低下 (OR 0.58) した²⁾(エビデンスレベル 2)。

降圧薬の種類と骨折の発症については、サイアザイ

ド系利尿薬が骨折の発症リスクの低下に、ループ利尿薬が骨折の増加に関連することが古くから知られている。サイアザイド系利尿薬の使用と骨折 (大腿骨近位部骨折) との関係を評価した 13 の観察研究のメタ解析³⁾では、サイアザイド系利尿薬は大腿骨近位部骨折の 18% の減少と関連し、特に長期使用でより骨折が減少することが示されている。2006 年には 54 試験の観察研究のメタ解析⁴⁾が発表され、サイアザイド系利尿薬 (OR 0.86) に加え、β 遮断薬 (OR 0.86) も骨折の減少と関連することが示された。特に大腿骨近位部骨折に対してはサイアザイド系利尿薬で 17%、β 遮断薬で 28% の減少があることが示されている (エビデンスレベル 2)。

その他、高齢者を含む約 12 万例の骨折例を対象として、降圧薬と骨折との関係が検討された。性・年齢をマッチさせた 3 倍数の対照集団との比較により、β 遮断薬 (OR 0.91)、Ca 拮抗薬 (OR 0.94)、ACE 阻害薬 (OR 0.93) の使用で骨折が少なく⁵⁾、70 歳以上の層別解析でもその有意性は認められた (エビデンスレベル 3)。降圧薬単剤のみを服用した 65 歳以上の高齢者を対象とした約 38 万例のコホート研究において、Ca 拮抗薬の使用を 1 としたとき、ARB とサイアザイド系利尿薬の使用で有意に骨折が少なかった (ARB: OR 0.76, サイアザイド: OR 0.85) が、他の薬剤は Ca 拮抗薬と有意な差を認めなかった (エビデンスレベル 3)⁶⁾。65 歳以上約 50 万人の韓国のコホート研究では、β 遮断薬使用群と比較し、β 遮断薬非使用群で骨折リスクが 1.56 倍であり、他の降圧薬使用群でもリスクが高かった。

β遮断薬クラスの検討では、β1選択性またはα/β遮断薬で骨折リスクが低かった（男性39%、女性33%）⁷⁾（エビデンスレベル3）。

α遮断薬は、起立性低血圧を引き起こすため高齢者での投与に注意が必要であるが、ドキザゾシン内服高齢者における初回骨折を検討した成績では、ドキザゾシンは、骨折発生時点における服用も過去の内服歴のいずれも骨折への影響を認めなかった⁸⁾（エビデンスレベル3）。75歳以上を対象に大腿骨近位部骨折と関連する薬剤について検討したコホート研究では、オピオイドや抗うつ薬はリスクを上昇させたが、降圧薬についてはβ遮断薬、Ca拮抗薬、利尿薬、ACE阻害薬のいずれも骨折リスクと関連がなかった⁹⁾（エビデンスレベル3）。近年報告された約90万人の降圧薬使用中のノルウェー人コホートにおいて、80歳未満のループ利尿薬またはACE阻害薬服用者で大腿骨近位部骨折リスクが増加し、サイアザイド系利尿薬とARB服用者では年齢に関わらず大腿骨近位部骨折リスクが低下していた（エビデンスレベル3）¹⁰⁾。また、約8万人の降圧薬治療中のイタリア人コホートにおいて、ループ利尿薬とα遮断薬が80歳以上で大腿骨近位部骨折のリスク上昇と関連していた¹¹⁾（エビデンスレベル3）。

このように、サイアザイド系（類似）利尿薬は骨折リスクを減少させるとする報告が多いことや、利尿薬を基礎薬としたRCTであるHYVET研究のサブ解析で骨折抑制効果が認められたことから、骨折予防の観点でサイアザイド系（類似）利尿薬の有用性が示唆される。β遮断薬に関しては骨折リスク低下との関連が報告されるものの、RCTで証明された研究は無く第一選択薬ではないことから骨折予防の観点での投与は現時点では推奨されない。一方、ループ利尿薬に関しては比較的一貫して骨折リスクを増加させる報告が続いており、エビデンスレベルは低いものの骨折リスクを増加させる危険性がある。他の降圧薬に関しては、ほとんどが観察研究で、結果も一定しないため骨折への影響は結論づけられない。

antihypertensive drugs in the elderly. Arch Intern Med 2012; 172: 1739-1744.

- 2) Peters R, et al.: The effect of treatment based on a diuretic (indapamide) +/- ACE inhibitor (perindopril) on fractures in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). Age Ageing 2010; 39: 609-616.
- 3) Jones G, et al.: Thiazide diuretics and fractures: can meta-analysis help? J Bone Miner Res 1995; 10: 106-111.
- 4) Wiens M, et al.: Effects of antihypertensive drug treatments on fracture outcomes: a meta-analysis of observational studies. J Intern Med 2006; 260: 350-362.
- 5) Rejnmark L, et al.: Treatment with beta-blockers, ACE inhibitors and calcium-channel blockers is associated with a reduced fracture risk: a nationwide case-control study. J Hypertens 2006; 24: 581-589.
- 6) Solomon DH, et al.: Risk of fractures in older adults using antihypertensive medications. J Bone Miner Res 2011; 26: 1561-1567.
- 7) Song HJ, et al.: β1 selectivity of β-blockers and reduced risk of fractures in elderly hypertension patients. Bone 2012; 51: 1008-1015.
- 8) Hall GC, et al.: Comparative study of modified release alpha-blocker exposure in elderly patients with fractures treatment. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007; 16: 901-907.
- 9) Thorell K, et al.: Is use of fall risk-increasing drugs in an elderly population associated with an increased risk of hip fracture, after adjustment for multimorbidity level: a cohort study. BMC Geriatrics 2014; 14: 131.
- 10) Ruths S, et al.: Risk of hip fracture among older people using antihypertensive drugs: a nationwide cohort study. BMC Geriatr 2015; 15: 153.
- 11) Corrao G, et al.: Antihypertensive Medications, Loop Diuretics, and Risk of Hip Fracture in the Elderly: A Population-Based Cohort Study of 81,617 Italian Patients Newly Treated Between 2005 and 2009. Drugs Aging 2015; 32: 927-936.

文献

- 1) Butt DA, et al.: The risk of hip fracture after initiating

文献番号	研究デザイン	研究対象	患者数	治療	主たるエンドポイント	結果
1)	コホート研究	新規高血圧治療開始地域住民高齢者（平均年齢81歳）	301,591人		大腿骨頸部骨折	301,591人のうち、1,463の大腿骨頸部骨折がみられた。降圧薬に関わらず、新規に降圧薬投与を開始後45日間で骨折のリスクは増加した。ACE阻害薬、β遮断薬で有意に骨折が増加した。
2)	RCT	80歳以上の高血圧患者（HYVET参加者）	3,845人	サイアザイド類似薬、ACE阻害薬	初回骨折の発症	102名（42名が治療群、60名がプラセボ群）で骨折の報告があり、サイアザイド類似薬またはACE阻害薬による降圧治療群で骨折の発症率は増加せず、むしろ低下した。
3)	システマティックレビュー/メタ解析		29,600人	サイアザイド系利尿薬、利尿薬	大腿骨近位部骨折	現在の利尿薬の使用は大腿骨近位部骨折を18%減少させた。長期間の服用は骨折を減少させる傾向があったが、短期間の使用や以前の使用は骨折を減少させなかった。
4)	システマティックレビュー/メタ解析		54研究	全ての降圧薬	骨折	サイアザイド系利尿薬の使用、β遮断薬の使用は骨折を減少させた。特に大腿骨近位部骨折は、サイアザイド系利尿薬使用で17%、β遮断薬使用で28%減少した。
5)	症例対照研究	5年以上降圧薬治療（β遮断薬、ACE阻害薬、Ca拮抗薬）使用中に骨折した患者	498,347人（うちケース124,655人）		骨折（大腿骨頸部骨折、前腕遠位骨折、骨盤骨折）	β遮断薬、Ca拮抗薬（非ジヒドロピリジン系）、ACE阻害薬の使用で骨折が少なかった。70歳以上の層別解析でも、これら3剤の使用と骨折との関連における有意性は維持された。
6)	コホート研究	65歳以上の1年以内に治療歴がない高血圧患者	376,061人		骨折（大腿骨頸部骨折、前腕遠位骨折、上腕骨折、骨盤骨折）	骨折の割合は、1,000人年あたり35.2であった。サイアザイド系利尿薬が最も骨折の割合が低く、ループ利尿薬が最も骨折の割合が高かった。Ca拮抗薬との比較による骨折リスクは、ARBの使用とサイアザイド系利尿薬で減少し、ループ利尿薬、βブロッカー、ACE阻害薬では差がみられなかった。
7)	コホート研究	65歳以上で、降圧薬単剤のみで治療中の高血圧患者	501,924人		骨折（大腿骨近位部骨折、脊椎骨折）	β遮断薬使用群と比較し、β遮断薬非使用群で骨折リスクは1.56倍、他の降圧薬（Ca拮抗薬、α遮断薬、利尿薬、ARB）使用群でも骨折リスクが高かった。β遮断薬のうち、β1選択性またはα/β遮断薬で骨折リスクが低かった。
8)	症例対照研究	50歳以上の初回骨折患者（英国プライマリケアデータベースより抽出）	33,035人（うちケース6,540人）		骨折の発症	骨折発生時点でのドキサゾシン内服、過去のドキサゾシン内服既往のいずれにおいても、骨折リスクの増加はなかった。
9)	コホート研究	75歳以上の地域住民高齢者	38,407人		大腿骨近位部骨折	オピオドや抗うつ薬は大腿骨近位部骨折リスクを上昇させたが、β遮断薬、Ca拮抗薬、利尿薬、ACE阻害薬のいずれも、大腿骨近位部骨折リスクと関連を認めなかった。
10)	コホート研究	降圧治療中（処方箋ベース）の60歳以上の地域在住高齢者	906,422人		大腿骨近位部骨折（初回）	80歳未満のループ利尿薬またはACE阻害薬服用者で、大腿骨近位部骨折リスクが増加した。サイアザイド系利尿薬とARBは、年齢に関わらず大腿骨近位部骨折リスクの低下がみられた。
11)	コホート研究	新規高血圧治療開始地域住民高齢者（70～90歳）	81,617人		大腿骨近位部骨折による入院	ループ利尿薬とα遮断薬が80歳以上でより大腿骨近位部骨折のリスクを上昇させた（ループ利尿薬のオッズ比1.52、α遮断薬のオッズ比1.86）が、他の降圧薬との関連はなかった。

II-CQ6 高齢者高血圧に対する降圧薬治療は、高齢者の夜間頻尿・尿失禁に影響を与えるか？

【要約】

- ループ利尿薬やCa拮抗薬は、夜間頻尿を増悪させる可能性があるので注意する。(推奨グレードB)
- サイアザイド系利尿薬は、併用の場合を含めて夜間頻尿を増悪させる可能性は低い。

【解説】

高齢者では、QOLに影響する老年症候群のひとつとして夜間頻尿を考慮する必要がある。高血圧や糖尿病では夜間頻尿が多くみられること、また利尿薬が頻尿のリスク因子となることが、観察研究で示されている¹⁾(エビデンスレベル3)。ループ利尿薬に比し、サイアザイド系利尿薬での尿回数の増加については一定の見解がない。

降圧薬の対プラセボまたは薬剤間比較試験の副次項目として、頻尿について検討された報告が複数ある。60歳以上で拡張期血圧が95~115 mmHgである高齢高血圧患者を対象に、β遮断薬(ビソプロロール)とCa拮抗薬(ニフェジピン)の2群に分け、拡張期血圧90 mmHg未満を目標(各群最大用量で目標到達しない場合はサイアザイド系利尿薬を追加可)とし、QOLへの影響をみたRCTでは、両群ともQOLを良好に維持したものの、夜間頻尿がニフェジピン群で有意に多く認められた²⁾。50歳以上の収縮期高血圧患者を対象に、Ca拮抗薬(アムロジピン)と抗アルドステロン薬(エプレレノン)の2群に分け、収縮期血圧140 mmHg未満を目標とし、有害事象とQOLへの影響をみたRCTでは、両群で収縮期血圧は同等に低下したが、有害事象はエプレレノン群よりアムロジピン群で多く認められ、夜間頻尿もアムロジピン群で多く認められた³⁾(エビデンスレベル2)。

65歳以上の1,000例を対象とした横断研究では、男性では夜間頻尿と利尿薬の関係はみられず、女性では単相関で利尿薬使用と夜間頻尿が相関したが、年齢補正を加えると相関は消失した⁴⁾。30~79歳の約1,800例を対象とした米国のコホート研究(BACH研究)において、頻尿と降圧薬との関連が検討された。女性ではCa拮抗薬の使用で夜間頻尿が多くみられた(OR 2.65)が、55歳以上ではその関連性は消失した。一方、ルー

プ利尿薬の使用では男女とも夜間頻尿が多かったが(男性OR 2.55, 女性OR 1.94)、他の降圧薬は夜間頻尿と関連しなかった⁵⁾(エビデンスレベル3)。

最近ではRAS阻害薬を中心に利尿薬との合剤の使用頻度が増加しているが、ARBにサイアザイド系利尿薬を追加した際の、夜間頻尿への影響を検討した報告がある⁶⁾。ARB(ロサルタン)単剤使用中の高齢高血圧患者(平均76歳, I度高血圧以上)に、ヒドロクロロチアジド12.5 mgを追加したところ、収縮期血圧は16 mmHg低下し140 mmHg未満を達成したが、夜間頻尿は増加させなかった。また、α遮断薬(テラゾシン)にて夜間頻尿が改善しなかった男性(平均69歳)にサイアザイド系利尿薬(ヒドロクロロチアジド25 mg)を追加したところ、26.4~41.5%で夜間頻尿の改善が認められている⁷⁾(すべてエビデンスレベル3)。

以上の成績から、サイアザイド系利尿薬は併用も含め夜間頻尿を増加させない、または改善させる可能性がある。一方、ループ利尿薬やCa拮抗薬は夜間頻尿を増加させる可能性がある。しかし、いずれもRCTによる検討が少ないこと、高齢者に限定した検討が少ないこと、メタ解析やシステマティックレビューが行われていないことから推奨グレードはBとした。

文献

- 1) Johnson TM 2nd, et al: Evaluating potentially modifiable risk factors for prevalent and incident nocturia in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1011-1016.
- 2) Bulpitt CJ, et al: Bisoprolol and nifedipine retard in elderly hypertensive patients: effect on quality of life. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 205-212.
- 3) Hollenberg Norman K, et al: Symptoms and the distress they cause: comparison of an aldosterone antagonist and a calcium channel blocking agent in patients with systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1543-1548.
- 4) Burgio KL, et al: Prevalence and correlates of nocturia in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 861-866.
- 5) Hall SA, et al: Commonly used antihypertensives and lower urinary tract symptoms: results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *BJU Int* 2012; 109: 1676-1684.

6) Kojima T, et al: Nocturia in elderly people with hypertension—no influence of low-dose thiazide added to losartan. J Am Geriatr Soc 2008; 56: 2155–2156.

7) Cho MC, et al: Alpha-blocker plus diuretic combination therapy as second-line treatment for nocturia in men with LUTS: a pilot study. Urology 2009; 73: 549–553.

文献番号	研究デザイン	研究対象	患者数	治療	主たるエンドポイント	結果
1)	横断研究	60歳以上の地域高齢者			夜間頻尿	高血圧, 年齢, 利尿剤使用は2回以上の夜間頻尿と独立して相関を認めた. 2年間の追跡で夜間頻尿発症に関連しうるベースラインの要因は認めなかった.
2)	RCT	60歳以上の本態性高血圧患者	747人	β遮断薬 (ピソプロロール), Ca拮抗薬 (ニフェジピン) (各群にヒドロクロチアジド追加可)	QOL (夜間頻尿含む)	両群ともQOLを良好に保ったが, Ca拮抗薬群 (ニフェジピン) で下腿浮腫, 夜間頻尿, 便秘が有意に多かった.
3)	RCT	50歳以上の収縮期高血圧患者	269人	Ca拮抗薬 (アムロジピン), エプレレノンの2群	収縮期血圧低下, QOL (夜間頻尿含む)	収縮期血圧の低下には両群で差がなく, 拡張期血圧の低下はアムロジピン群でエプレレノン群に比し有意に大きかった. アムロジピン群ではエプレレノン群に比し, 下腿浮腫, 夜間頻尿, 尿量増加などが多くみられた.
4)	コホート研究	65歳以上の地域住民高齢者	1,000人		夜間頻尿 (2回以上/night)	男性では, 夜間頻尿と利尿薬の関係は認めず. 女性では, 単相関では利尿薬使用で夜間頻尿が多いが, 年齢補正でその相関は消失.
5)	コホート研究	米国BACH研究に参加の30~79歳者	1,865人		膀胱容量, 排尿回数, 夜間頻尿	女性において, Ca拮抗薬使用者では夜間頻尿が多かったが, 55歳以上ではその関連性は消失した. ループ利尿薬使用者では男女とも夜間頻尿が多かったが, 他の薬剤との関連はなかった.
6)	非ランダム化比較試験	ロサルタン単独投与を1カ月以上受けていた, 高血圧患者 (平均76歳)	15人	ヒドロクロチアジドの追加 (3カ月間)	夜間頻尿	ヒドロクロチアジドの追加により夜間頻尿の増悪は見られなかった.
7)	非ランダム化比較試験	4週間のα遮断薬にて夜間頻尿が改善しなかった男性 (平均69.4歳)	53人	ヒドロクロチアジドの追加 (4週間)	夜間頻尿 (IPSS, FVC)	53例中, IPSSで25%以上改善した例が14例, FVCで25%以上改善した例が22例であった. サイアザイド系利尿薬追加が夜間尿改善に一定の効果を示した.

II-CQ7 高齢者高血圧の生活習慣修正は有効か? また, 各指導項目の目標値について非高齢者と同じでよいか? a) 減塩, b) 運動, c) 減量, d) 節酒, e) 禁煙

【要約】

●高齢者高血圧に対しても生活習慣の改善は有用であ

り, 積極的に行う. しかし, 極端な生活習慣の変更はQOLを低下させる可能性があり, 高齢者においては, その特殊性や併存疾患を考慮して, 非高齢者高血圧で推奨されている目標値を参考に個別に対応する必要がある.

a) 減塩は降圧に有効であり塩分摂取量 6 g/日未満を

目標とするが、味覚や摂食量、栄養状態などを個別に判断し、過度の減塩にならないよう個別に減塩の指導をする。(推奨グレードB)

b) 軽度の有酸素運動(通常の速さでの歩行など)は降圧効果があり、運動に伴う転倒や関節障害、心負荷増大を個別に判断して指導する。(推奨グレードB)

c) 肥満者に対しては適正体重を目指すべきであるが、急激な減量は有害となる可能性もあるため、個別に長期的な無理のない減量を行う。(推奨グレードB)

d) 日常的に中等量以上のアルコールを摂取する患者においては節酒を指導する。(推奨グレードB)

e) 喫煙者に対しては禁煙を指導する。(推奨グレードA)

【解説】

a) 減塩

高齢者は一般に食塩感受性が高く¹⁾、減塩は有効と考えられるが、過度の減塩は大量発汗時などに脱水や低血圧の誘因となり、注意が必要である。また、味覚の低下がある高齢者の食事の味付けが減塩により極端に変化すると、食事摂取量の低下から低栄養を来すことがあるため、全身状態の管理にも留意する。塩分摂取量は6g/日未満を目標とするが、減塩1gごとに収縮期血圧1mmHg減少するというメタ解析²⁾の成績より、目標を達成できなくとも減塩の程度に応じた降圧が期待できる。

b) 運動

運動療法は降圧薬治療中の高齢者高血圧(平均年齢75歳)にも有用であったとの報告がある³⁾(エビデンスレベル3)。運動の種類としては軽度の有酸素運動(通常の速さでの歩行など)が推奨される。高齢者でも運動を制限すべきではないが、特に冠動脈疾患、心不全、骨関節疾患などの合併がある場合は事前のメディカルチェックは必須であり、個別の対応を要する。なお、若・中年者では早足歩行を勧めることが多いが、高齢者では転倒、関節障害リスク増大、心負荷などの面から推奨しない。

c) 減量

高齢者高血圧に対する減量の有用性については1年以内であれば有用とする報告があるが(エビデンスレベル3)、長期的な有用性を示すものはない¹⁾⁴⁾⁵⁾。しか

し、高齢者においても肥満は高血圧のみならず心血管合併症や代謝異常、整形外科的疾患のリスクとなるため、適正体重の維持はすべきである。しかし、急激な減量は有害となる可能性もあるため、個別に長期的な無理のない減量を行う。

d) 節酒

高齢者においても多量の飲酒は高血圧と関連するとの報告がある⁶⁾(エビデンスレベル3)。高血圧患者では少量の飲酒は、むしろ心血管病のリスクを改善するとの疫学研究があるが⁷⁾、高齢者では明らかでなく、そのメカニズムを含め、更なる検討が必要である。日常的に中等量以上のアルコールを摂取する高血圧患者において節酒は血圧を下げることでメタ解析でも証明されているため⁸⁾、高齢者高血圧においても節酒は勧めるべきである。

e) 禁煙

高齢者においても喫煙は高血圧発症へ影響するとの報告がある(エビデンスレベル3)⁹⁾。喫煙は心血管疾患の強力な危険因子であることは、証明されており、喫煙習慣や高血圧の有無に関わらず、全ての年齢層において禁煙はすべきである。

文献

- 1) Whelton PK, et al: Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. JAMA 1998; 279: 839-846.
- 2) He FJ, et al: Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. J Hum Hypertens 2002; 16: 761-770.
- 3) Motoyama M, et al: Blood pressure lowering effect of low intensity aerobic training in elderly hypertensive patients. Med Sci Sports Exer 1998; 30: 818-823.
- 4) Witham MD, et al: Interventions to achieve long-term weight loss in obese older people: a systematic review and meta-analysis. Age Ageing 2010; 39: 176-184.
- 5) Toobert DJ, et al: Physiologic and related behavioral outcomes from the Women's Lifestyle Heart Trial. Ann Behav Med 2000; 22: 1-9.
- 6) Skliros EA, et al: Relationship between alcohol

- consumption and control of hypertension among elderly Greeks. The Nemea primary care study. *Hellenic J Cardiol* 2012; 53: 26-32.
- 7) Higashiyama A, et al.: Alcohol consumption and cardiovascular disease incidence in men with and without hypertension: the Suita study. *Hypertens Res* 2013; 36: 58-64.
- 8) Puddey IB, et al.: Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. *Lancet* 1987; 1: 647-651.
- 9) Halperin RO, et al.: Smoking and the risk of incident hypertension in middle-aged and older men. *Am J Hypertens* 2008; 21: 148-152.

文献番号	研究デザイン	研究対象	患者数	治療	主たるエンドポイント	結果
1)	RCT	一つの薬剤で降圧治療中の60~80歳の男女	975人	減塩, 減量	高血圧持続, 降圧治療続行, 心血管イベントの発生	全患者においては中央値29カ月のフォローアップでは減塩 (HR 0.69), 減量 (HR 0.70) で抑制. 肥満患者に限定すると減塩のみでHR 0.60の抑制, 減量のみでHR 0.64の抑制, 減塩, 減量を組み合わせるとHR 0.47の抑制効果が認められた.
2)	メタ解析		正常血圧734人 高血圧2,220人	4週間以上の軽度の減塩		高血圧患者では4.6gの減塩によって収縮期及び拡張期血圧が各々4.96 mmHg及び2.73 mmHgの血圧低下を認め, 6gの減塩では7.11 mmHg及び3.88 mmHgの血圧低下を認めた. また約14%の脳卒中発症の抑制, 約9%の冠疾患による死亡の抑制効果が認められた.
3)	非ランダム化比較試験	平均75歳の降圧治療中の高齢高血圧患者	26人(男12人, 女14人)	乳酸閾値以上のトレッドミルによる運動を30分, 週3~6回, 9カ月間		3カ月のトレーニングで収縮期血圧15 mmHg, 平均血圧11 mmHg, 拡張期血圧9 mmHgの有意な低下を認め, 9カ月間持続した. しかし中断後1カ月で元の血圧レベルに戻った.
4)	シスマティックレビュー/メタ解析	60歳以上, BMI 30以上の患者		減量, 運動, 1年間		1年間で約3.0kgの軽度の体重減少を認めたが, 血清脂質に有意な変化は認めなかった. 1つの研究では高血圧や心血管イベントの発生は有意な抑制を認めた. (HR 0.65) しかし, 1つの研究では6分歩行に変化を認めず, 健康関連QOLは1つの研究では改善していたが, もう一つの研究では改善は認めなかった.
5)	RCT	冠動脈疾患を有する閉経後女性	28人	包括的なライフスタイルの改善のための教育	アドヒアランス, 血清脂質, BMI, 血圧, 抗高脂血症薬, 降圧薬, QOL	食生活, ストレス管理, 運動の改善はBMI, 狭心症状, QOLの改善及び降圧薬の減量に有意に効果的であった. 脂質プロファイルの改善, 血圧低下, 抗高脂血症薬の減量に対しては有意ではないが, 効果的である傾向があった.
6)	分析疫学的研究	平均73.5歳の高齢者	615人			アルコール300g/日以上を摂取するヘビードリンクのみ高血圧罹患との関連性が認められた.
7)	分析疫学的研究	心血管疾患を有さない成人男性	2,336人			降圧薬を内服していない高血圧患者では心血管疾患及び冠動脈疾患のリスクとアルコール消費量とはU-shapeを呈し, 非飲酒者で最もリスクが高くなり, 脳卒中のリスクは大量飲酒者で有意に最も高くなった. 非高血圧患者においては心血管のリスクとアルコール消費量の関連は認められなかった.

8)	RCT	本態性高血圧を治療中で、中等度～大量に飲酒する男性	44人	内服中の降圧薬は続行し、6週間は中等量（平均 452 ml）のビールを飲み、更に6週間は少量飲む（平均 64 mL）	血圧	血圧は少量のアルコールを飲んでいる期間の最後の2週間が中等量のアルコールを飲んでいる期間よりも有意に低かった。（収縮期血圧 5.0 mmHg, 拡張期血圧 3.0 mmHg）。回帰分析にて体重変化に独立して、アルコール消費の減量は血圧低下に寄与していた。
9)	分析疫学的研究	心血管疾患、高血圧を有さない男性	13,529人		高血圧の発症	14.5年のフォローアップ期間で4,904人が高血圧を発症。既知の高血圧のリスクで補正すると非喫煙者に比し、過去の喫煙者及び現在の喫煙者が各々 RR 1.08 (1.01～1.15), 1.15 (1.03～1.27) で高血圧を発症した。また、そのリスクは一日の喫煙本数により違いは認めなかった。

III. 降圧目標の設定と達成

III-CQ1 高齢者高血圧の降圧薬開始基準となる血圧値と到達目標の血圧値はいくつか？ a) 65～74歳と75歳以上, b) フレイルおよび認知症, c) 糖尿病, CKD, 脳心血管病などの合併患者

【要約】

a) 65～74歳には140/90 mmHg以上の血圧レベルを降圧薬開始基準として推奨し、管理目標140/90 mmHg未満にする。(推奨グレードA)

75歳以上では150/90 mmHgを当初の目標とし、忍容性があれば140/90 mmHg未満を降圧目標とする。(推奨グレードA)

b) 自力で外来通院できないほど身体能力が低下した患者や認知症を有する患者では、降圧薬開始基準や管理目標は設定できず個別に判断する。(推奨グレードB)

c) 糖尿病, 蛋白尿を有する慢性腎臓病 (CKD), 脳心血管病既往患者では、年齢による降圧目標よりも高値の血圧値を降圧薬開始基準とする。降圧目標は、まず年齢による降圧目標を達成し、忍容性があれば、過度の降圧に注意しつつより低い値を目指す。(推奨グレードB)

【解説】

a) 65～74歳と75歳以上,

高齢高血圧患者を対象に降圧治療の有用性が示された主なRCT^{1)~3)}では、収縮期血圧160 mmHg以上、拡張期血圧90～100 mmHgを登録基準としていた。収縮期血圧140～159 mmHg、拡張期血圧90 mmHg未満の高血圧患者にCa拮抗薬を投与したRCT⁴⁾においても実薬群で心肥大やQOLの改善を認めている。プラセボ対照群との比較で予後に差が認められた無作為化比較試験^{1)~3)5)~8)}のうち、プラセボ群の収縮期血圧が最も低い試験はSHEP¹⁾であり、到達血圧はプラセボ群155 mmHg、実薬群143 mmHgであった。利尿薬の内服にて140/90 mmHg未満に至らなかった患者を対象としたFEVER研究のサブ解析⁹⁾では、65歳以上の高齢者の血圧がプラセボ群145.5/83.6 mmHg、実薬群139.7/81.2 mmHgとなり、実薬群で心血管イベントが有意に減少していた(全てエビデンスレベル1+)。

JSH2014においては、これらの結果と脳卒中の多い日本人の特徴を考慮して、65歳～74歳の高齢者では血圧が140/90 mmHg以上を降圧開始基準とすることが推奨されている。

一方、75歳以上の高血圧患者の降圧治療開始血圧を決定する根拠となるエビデンスは少ない。80歳以上の高血圧患者を対象として降圧治療の有用性が示されたRCTであるHYVET研究⁵⁾での到達血圧は、プラセボ群159 mmHg、実薬群144 mmHgであった(エビデンスレベル1+)。この結果から、JSH2014においては75歳以上の高血圧患者の降圧目標は、150/90 mmHg未満が推奨されている。また、日本で実施されたJATOS(平均73.6歳、厳格降圧群140 mmHg未満、非厳格降圧群140～159 mmHg)¹⁰⁾とVALISH(平均76.1歳、厳格降圧群140 mmHg未満、非厳格降圧群140～149 mmHg)¹¹⁾において、収縮期血圧の降圧目標に関する厳格降圧群と非厳格降圧群の間にイベント発症の差を認めなかった(エビデンスレベル1)。統計学的パワーの問題から非厳格降圧で十分であるのか、厳格降圧が有用であるのか、いずれの結論も得られなかったが、有害事象の観点からは、高齢者においても安全に140 mmHg未満の降圧目標を達成できることが示されている。これらの結果と脳卒中の多い日本人の特徴を考慮して、JSH2014では75歳以上でも忍容性がある場合、140/90 mmHgを降圧目標にすることが推奨されている。また、2015年に報告された50歳以上(平均年齢67.9歳、75歳以上28.2%)を対象のSPRINT研究¹²⁾では、非糖尿病の心血管リスクが高い収縮期血圧130 mmHg以上の患者を、収縮期血圧を120 mmHg未満に低下させる強化療法群と140 mmHg未満に低下させる群に分けて、心血管疾患の複合エンドポイント発症や全死亡などを評価した。この結果、<120 mmHg群で心血管疾患の複合エンドポイント発症や全死亡の低下を認めたため、研究は早期終了され、追跡期間は中央値3.26年となった(エビデンスレベル1+)。同研究のサブ解析では、75歳以上の高齢者においても強化療法による心血管疾患の発症や全死亡の抑制効果が認められた¹³⁾(エビデンスレベル2)。この研究における血圧値は、静かな環境下で患者自身が自己測定したもの(automated office blood

pressure ; AOBP) であり, このような血圧測定方法に基づく降圧療法においては強化療法が年齢にかかわらず有用である可能性がある。AOBPでの血圧値は通常の診察室血圧値より低いと考えられ, 診察室血圧より収縮期で 15 mmHg 程度低いことを示唆する報告もある¹⁴⁾。同報告に従えば, 75 歳以上のサブ解析では, 156.6 mmHg の対象者に対する到達血圧は, <120 mmHg 群で 138.4 mmHg, <140 mmHg 群で 149.8 mmHg である。75 歳以上でも 140 mmHg 以上の I 度高血圧は降圧薬の治療対象となるといえる。ただし, <120 mmHg 群において <140 mmHg 群よりも副作用の発現が増加していることも示されており, 忍容性の判断は慎重にすべきである。JSH2014 では, 75 歳以上で収縮期血圧 140~149 mmHg では降圧薬開始は個別判断, 75 歳以上の降圧目標については 150/90 mmHg 未満とし忍容性があれば積極的に 140/90 mmHg 未満を目指すとしているが, この推奨と矛盾する結果ではない。

b) フレイルおよび認知症

フレイルが降圧薬の治療効果に影響するかに関して, HYVET 研究において, フレイルをベースラインで評価した 2,656 例を対象としたサブ解析が発表されている。降圧薬治療による脳卒中, 心血管病予防効果は, フレイルの程度に関わらず認められた (エビデンスレベル 2)¹⁵⁾。また SPRINT 研究の 75 歳以上を対象としたサブ解析においては, ベースの状態を Frailty Index に応じて Fit (健常), Less Fit, Frail に分類しているが, <120 mmHg への強化療法による予後改善効果は, フレイルの状態にかかわらず認められている¹³⁾ (エビデンスレベル 2)。一方, これらの RCT においては, ADL 低下により入院もしくは入所している高齢者はほとんど除外されているため個別の検討が必要である。高度の身体的機能低下を呈する高齢者の血圧と予後を観察した観察研究がある。NHANES 参加者を対象とした研究では, 6 m 歩行の歩行速度が 0.8 m/sec 以上である高齢高血圧患者 (収縮期血圧 140 mmHg 以上) の生命予後は, 正常血圧者に比べて不良であるが, 歩行速度が 0.8 m/sec 未満の参加者では高血圧の有無による差はなく, 6 m 歩行を完遂できない者においては, 正常血圧より高血圧患者でむしろ

生命予後が良かったと報告されている¹⁶⁾ (エビデンスレベル 2)。この研究は降圧療法の効果を検討したものではないが, 少なくとも高度に身体機能が低下した患者群への降圧療法は慎重にすべきことが示唆される。このため, JSH2014 では 6 m 歩行を完遂できない程度の ADL 低下を認める虚弱高齢者の降圧開始血圧は個別に判断することを推奨している。また, 降圧目標に関しても個別の判断が必要である。これらの結果から, 大規模臨床研究に参加可能な身体活動度が維持された高齢高血圧患者では, 身体機能に関わらず降圧療法の有用性があることが示唆される。一方, 大規模臨床研究に参加ができない程度に身体機能が低下した患者においては, 降圧の有用性を決定する因子を同定することは困難であり, 現状においては, 降圧の適応や降圧目標は個別の判断とせざるを得ない。そのような例としては高度に身体活動度が低下した施設入所者などが当てはまるが (III-CQ2 参照), 外来診療においては自力で通院可能な身体機能を有するかが一つの判断材料となる。なお, 本項ではフレイルの定義を明確にせず広い意味で使用したが, HYVET や SPRINT のサブ解析におけるフレイルの定義は, 脳心血管病リスク因子やその既往歴を含む多数の項目 (HYVET 60 項目, SPRINT 37 項目) についての加算方式であり, Fried らの 5 項目 (体重減少, 疲れやすさの自覚, 活動量低下, 歩行速度の低下, 筋力低下) の内 3 項目以上でフレイルとする定義 (Fried LP, et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 56 : M146-M156, 2001) のイメージや 6 m 歩行を完遂できないというレベルとは大きく異なることに注意を要する。

認知症を合併した高齢高血圧患者において, 心血管事故予防の観点からの治療開始基準については検討が少なく, JSH2014 でも個別の推奨は示されていない。また認知症を合併した高齢高血圧患者において認知機能保持の観点から検討したシステマティックレビュー¹⁷⁾では, 降圧薬治療の有用性についての結論は得られなかった (エビデンスレベル 1) (II-CQ2, CQ3 参照)。現状においては, 認知症を合併した高齢高血圧患者における治療開始基準は通常基準に準拠すべきであるが, 高度の認知症患者に対する降圧薬療法のエビデンスは乏しく個別の検討が必要である。

c) 糖尿病, CKD, 脳心血管病などの合併患者

高齢者は糖尿病や慢性腎臓病 (CKD), 脳血管障害, 心血管病を合併していることが多く, 血圧のコントロールが重要である. 40歳以上のハイリスク糖尿病患者 (平均年齢62.2歳, 65歳以上が34%) を対象とした ACCORD BP において, 収縮期血圧 120 mmHg を目標とした強化治療群 (達成値 119.3/64.4 mmHg) は 140 mmHg を目標とした治療群 (達成値 133.3/70.5 mmHg) に比し, 非致死性心筋梗塞 + 非致死性脳卒中 + 心血管死による一次アウトカムは減少させなかったが, 脳卒中の発症率が有意に減少した¹⁸⁾ (エビデンスレベル 1). また, 蛋白尿を有する CKD で十分な降圧が腎不全の進行を抑えることや¹⁹⁾, 蛋白尿が脳卒中の発症の危険因子であることが知られている. 日本では欧米に比し脳卒中の発症率が高いことから, JSH2014 では, 糖尿病や蛋白尿を有する CKD を合併している場合, 年齢による降圧目標を初期の降圧目標とし, 忍容性があれば個別の病態に応じた降圧目標 (130/80 mmHg 未満) を目指すことが推奨されている. 一方, 冠動脈疾患を有する 50歳以上の糖尿病合併高血圧患者を対象とした INVEST²⁰⁾ において過降圧によりかえって心血管疾患が増加する J 型現象の可能性が示唆された (エビデンスレベル 2). また, 高齢者のみを対象とした解析ではないが, 2016年に報告された糖尿病患者における血管疾患や致死率に対する降圧薬治療に関するメタ解析²¹⁾ では, 治療前の収縮期血圧が 150 mmHg 以上と 140~150 mmHg の場合は, ともに降圧薬治療が心血管疾患や死亡を減らしたが, 140 mmHg 以下の場合は, 逆に治療により心血管死などを増加したと報告されている (エビデンスレベル 1). 欧米中心のこれらの研究結果も日本人に直ちに当てはまるものではないが, 少なくとも無理な降圧に警鐘を促すものである. 高齢者においては, 過度の降圧によるデメリットにも十分な注意を払うことが必要であり, とくに CKD 患者では過降圧による急性腎障害の出現に注意が必要である.

JSH2014 や脳卒中治療ガイドライン 2015 では抗血栓薬 (抗血小板薬や抗凝固薬) を内服中の治療目標を 130/80 mmHg 未満としている. これは心血管病や脳血管障害のために抗血栓薬を内服中の患者を対象にし

たコホート研究において 130/81 mmHg をカットオフとして血圧が高いほど脳出血の発症が増加していたことに基づいている²²⁾ (エビデンスレベル 2). このような患者においては高齢であっても忍容性があれば 130/80 mmHg 未満を目指すことが推奨されるが, このような患者においても過度の降圧によるデメリットにも十分な注意を払うことが必要である.

文献

- 1) SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-3264.
- 2) Staessen JA, et al.: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757-764.
- 3) MRC Working Party: Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992; 304: 405-412.
- 4) Black HR, et al.: One-year study of felodipine or placebo for stage 1 isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2001; 38: 1118-1123.
- 5) Beckett NS, et al.: Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887-1898.
- 6) Gong L, et al.: Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 14: 1237-1245.
- 7) Liu L, et al.: Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1823-1829.
- 8) Dahlof B, et al.: Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281-1285.
- 9) Zhang Y, et al.: Is a systolic blood pressure target <140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial. *Eur Heart J* 2011; 32: 1500-1508.
- 10) 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.

- 11) Ogiwara T, et al.: Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension* 2010; 56: 196–202.
- 12) SPRINT Research Group, et al.: A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103–2116.
- 13) Williamson JD, et al.: Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 2673–2682.
- 14) Filipovský J, et al.: Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients. *Blood Press* 2016; 25: 228–234.
- 15) Warwick J, et al.: No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the HYPertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. *BMC Med* 2015; 13: 78.
- 16) Odden MC, et al.: Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1162–1168.
- 17) Beishon LC, et al.: The evidence for treating hypertension in older people with dementia: a systematic review. *J Hum Hypertens* 2014; 28: 283–287.
- 18) ACCORD Study Group, et al.: Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575–1585.
- 19) Lv J, et al.: Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta analysis. *CMAJ* 2013; 185: 949–957.
- 20) Cooper-DeHoff RM, et al.: Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010; 304: 61–68.
- 21) Mattias Brunström, et al.: Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016; 352: i717.
- 22) Toyoda K, et al.: Blood pressure levels and bleeding events during antithrombotic therapy: the Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study. *Stroke* 2010; 41: 1440–1444.

文献番号	研究デザイン	研究対象	患者数	治療	主たるエンドポイント	結果
1)	RCT	60歳以上でSBP 160～219 mmHgかつDBP 90 mmHg未満	4,736人	一次薬としてサイアザイド系利尿薬（クロルタリドン）。追加治療薬として β 遮断薬（アテノロール）。	脳卒中	平均年齢72歳。Entry時の平均血圧は170/77 mmHg。追跡期間は4.5年。プラセボ群の平均血圧は155/72 mmHg、治療群の平均血圧は143/68 mmHg。一次エンドポイントの脳卒中は治療群で少なかった。二次エンドポイントの非致死性心筋梗塞と冠動脈疾患による死亡も少なかった。大血管イベントも少なかった。全死亡も少なかった。
2)	RCT	60歳以上でSBP 160～219 mmHgかつDBP 95 mmHg未満	4,695人	一次薬としてカルシウム拮抗薬（ニトレンジピン）。追加治療薬としてACE阻害薬（エナラプリル）とサイアザイド系利尿薬（ヒドロクロロチアジド）。	致死的脳卒中と非致死的脳卒中	平均2年間の観察期間。プラセボグループでSBPが13 mmHg、DBPが2 mmHg低下。治療群でSBPが23 mmHg、DBPが7 mmHg低下。治療により脳卒中を13.7 \Rightarrow 7.9/1,000人・年と42%低下した（ $p=0.003$ ）。非致死的脳卒中は44%低下した（ $p=0.007$ ）。治療群で致死的・非致死的な心臓イベント（突然死を含む）は26%低下（ $p=0.03$ ）。非致死的な心臓イベントは33%低下（ $p=0.03$ ）し、致死的・非致死的冠動脈イベントは31%低下（ $p<0.001$ ）。冠動脈死亡率は治療群で少ない傾向があった（ $p=0.07$ ）が、全死亡率は有意な差を認めなかった（ $p=0.22$ ）。

3)	RCT	65~74歳で SBP 160~ 209 mmHg かつ DBP 115 mmHg 未満	4,396人	一次薬としてβ遮断薬（アテノロール）かサイアザイド系利尿薬（ヒドロクロロチアジド）。追加薬治療薬としてそれぞれの併用。	脳卒中と冠動脈イベントと全死亡	治療群で脳卒中が25%低下（ $p=0.04$ ）し、心筋梗塞による突然死や非致死的心筋梗塞などの冠動脈イベントは19%低下（ $p=0.08$ ）、大動脈瘤や大動脈解離による死亡などを含んだ全ての心血管イベントは17%低下（ $p=0.03$ ）した。サイアザイド系利尿薬投与群ではプラセボ群と比し、脳卒中が31%低下（ $p=0.04$ ）、冠動脈イベントは44%低下（ $p=0.0009$ ）、心血管イベントは35%低下（ $p=0.0005$ ）した。β遮断薬投与群では有意な差はなかった。
4)	RCT	SBP 140~ 159 mmHg かつ DBP 90 mmHg 未満	171人	一次薬としてCa拮抗薬（フェロジピン）投与。増量可。	左室肥大とOOL	平均年齢66歳。entry時の平均血圧は149/83 mmHg。追跡期間は1年間。治療群で137/80 mmHg、プラセボ群では148/84 mmHgであった。治療群で左室肥大が改善（ $p<0.04$ ）し、精神的充足などのQOLも改善（ $p<0.01$ ）した。
5)	RCT	80歳以上で SBP 160 mmHg以上	3,845人	一次薬として非サイアザイド系利尿薬（インダパミド）。追加治療薬としてACE阻害薬（ペリンドプリル）。	致死性の脳卒中と非致死性の脳卒中	平均年齢83.6歳。Entry時の平均血圧は173/91 mmHg。追跡期間は1.8年。治療群でプラセボ群に比しSBP 15 mmHg、DBP 6 mmHg低下。ITT解析で致死性の・非致死性の脳卒中が30%低下（ $p=0.06$ ）、脳卒中死が39%低下（ $p=0.05$ ）、全死亡が21%低下（ $p=0.02$ ）、心血管死が23%低下（ $p=0.06$ ）、心不全が64%低下（ $p<0.001$ ）した。
6)	RCT	60~79歳で SBP 160 mmHg以上かつDBP 90~ 114 mmHg	1,632人	一次薬としてCa拮抗薬（ニフェジピン）投与。	脳卒中	entry時の平均血圧は169/98 mmHg。治療群でSBP 22 mmHg、DBP 13 mmHg低下。プラセボ群でSBP 12 mmHg、DBP 8 mmHg低下。追跡期間は30カ月。治療群でプラセボ群に比し脳卒中が59%低下（ $p<0.01$ ）、心血管イベントが62%低下（ $p<0.001$ ）した。
7)	RCT	60歳以上で SBP 160~ 219 mmHg	2,394人	一次薬としてCa拮抗薬（ニトレンジピン）。追加治療薬としてACE阻害薬（カプトプリル）かサイアザイド系利尿薬（ヒドロクロロチアジド）かその両方。	致死性の脳卒中と非致死性の脳卒中	平均年齢66.5歳。entry時の平均血圧は171/86 mmHg。追跡期間は2年間。プラセボ群でSBP 11 mmHg、DBP 2 mmHg低下。治療群でSBP 20 mmHg、DBP 5 mmHg低下。治療群で全脳卒中が38%低下（ $p=0.01$ ）、全死亡が39%低下（ $p=0.003$ ）、心血管死が39%低下（ $p=0.03$ ）、脳卒中死が58%低下（ $p=0.02$ ）、非致死性・致死性心血管イベントが37%低下（ $p=0.004$ ）低下した。
8)	RCT	70~84歳で SBP 180~ 230 mmHg かつ DBP 90 mmHg 以上かつDBP 105~ 120 mmHg	1,627人	一次薬としてβ遮断薬（アテノロール）かメトプロロールかピンドロール）かサイアザイド系利尿薬（ヒドロクロロチアジド）+カリウム保持性利尿薬（アミロライド）。追加薬治療薬としてそれぞれの併用。	脳卒中と心筋梗塞と心血管死亡	治療群でプラセボ群に比しSBP 20 mmHg、DBP 8 mmHg低下した。治療群でプラセボ群に比し脳卒中と心筋梗塞と心血管死亡の合計は有意に減少した（ $p=0.0031$ ）。脳卒中の死亡率と罹患率も有意に減少した（ $p=0.0081$ ）。全死亡も有意に減少した（ $p=0.0079$ ）

9)	RCT	50~79歳でSBP 160~210 mmHgもしくはDBP 95~115 mmHgを対象としたFEVER試験のサブ解析	9,711人	サイアザイド系利尿薬（ヒドロクロロチアジド）を内服したうえでフェロジピンを飲ませた群とフェロジピンを飲ませてない群に分けた。	致命的脳卒中 中と非致命的脳卒中	危険因子が少ない（心血管疾患の既往も糖尿病の罹患もない）群において降圧により脳卒中が39%低下した（ $p=0.002$ ）。65歳以上の群（3,179人）において降圧により脳卒中が44%低下した（ $p<0.001$ ）。
10)	RCT	65~85歳でSBP 160 mmHg	4,418人	Ca拮抗薬（エノンジピン）を用いてSBPを140 mmHg未満に維持する積極降圧群とSBPを140~160 mmHgに維持する緩徐降圧群に分けた。		積極降圧群で146/78 mmHg, 緩徐降圧群で136/75 mmHg. 積極降圧群と緩徐降圧群の間に心血管疾患の発症に差を認めなかった。
11)	RCT	70~84歳でSBP 160~199 mmHg	3,079人	ARB（バルサルタン）を用いてSBPを140 mmHg未満に維持する積極降圧群とSBPを140~150 mmHgに維持する緩徐降圧群に分けた。	突然死や致命的・非致命的脳卒中・心筋梗塞・心不全死・心血管死亡・腎不全	積極降圧群で137/75 mmHg, 緩徐降圧群で142/77 mmHg. 積極降圧群と緩徐降圧群の間に心血管疾患の発症に差を認めなかった。
12)	RCT	50歳以上で治療の有無に関わらずSBP 130~180 mmHgであり、①脳卒中以外のCVD ②CKD ③フラミンガムリスクスコアが15%以上④75歳以上の4つのうち1つ以上を満たすこと	9,361人	サイアザイド系利尿薬を第1選択肢として、SBP 120 mmHg未満を目標とする強化治療群とSBP 140 mmHg未満を目標とする標準治療群に分けた。	複合CVD（心筋梗塞, 急性心疾患, 心不全, 心血管死, 脳卒中）の発症	強化治療群で121.5 mmHg, 標準治療群で134.6 mmHg. CVD発症は強化治療群で1.65%/年, 標準治療群で2.19%/年であり, 強化治療群の標準治療群に対するCVD発症のハザード比は0.75（95% CI 0.64~0.89, $P<0.001$ ）であった。全死亡はハザード比0.73（95% CI 0.60~0.90, $P=0.003$ ）であった。
13)	RCT	SPRINT研究参加者のうち75歳以上の参加者	2,636人	強化治療群（120 mmHg未満）VS標準治療群（140 mmHg未満）	心血管イベント, 心血管死	収縮期降圧目標120 mmHg以下の群において、140 mmHg以下の群に比して34%の心血管病発生又は心血管死のリスク低下及び33%の全死亡リスク低下を認め、複数の有害事象のリスク上昇を伴ったものの有害事象総数としてのリスク上昇は認めなかった。フレイルの程度によりFit（健常）、Less Fit, Frailに分類したところ、どの分類においても降圧効果は同程度に認められた。
14)	観察研究	降圧薬内服中の外来通院患者			家庭血圧, 診察室血圧, 病院における自動血圧測定	病院での自動血圧測定, 診察室血圧, 家庭血圧はそれぞれ131.2±21.8/77.8±12.1 mmHg, 146.9±20.8/85.8±12.4 mmHg, 137.7±17.7/79.4±8.2 mmHg（平均±SD）であった。

15)	RCT	80歳以上の高血圧者のうち、フレイル評価をし得た症例	2,656人	ACE阻害薬（ペリンドプリル）、サイアザイド系類似薬（インダパミド）	脳卒中・心血管病の発症、総死亡	ACE阻害薬とサイアザイド系類似薬による治療群は、同数の背景をマッチさせた対照群と比較し、脳卒中・心血管病発症を有意に抑制したが、その効果はベースラインのフレイルの程度に関わらず同等であった。
16)	コホート研究	65歳以上でNHANESに参加しているSBP 140 mmHg以上かつDBP 90 mmHg以上の患者	2,340人	6 m歩行速度が0.8 m/sec以上である群と0.8 m/sec未満の群と不可能な群に分けた。	全死亡	6 m歩行速度が0.8 m/sec以上の群では140 mmHg以上の高血圧患者の死亡率は高い。6 m歩行速度が0.8 m/sec未満の群では高血圧の有無と死亡率の関係は認めなかった。6 m歩行が不可能な群では140 mmHg以上の高血圧患者の方が死亡率が低かった。
17)	システムティックレビュー	Medline, EMBASE, Cochrane Libraryにて検索された、65歳以上で軽度～中等度認知症の診断を受けて6カ月以上経過している患者を対象としたランダム化比較試験	6試験	4つがプラセボを対象、2つが異なった降圧薬を比較したランダム化比較試験。認知症の評価はMMSEを用いて行っていた。	認知機能	3つの試験で心血管死亡と罹患率を追跡。プラセボを対象とした4試験のうちの1試験だけが降圧による認知機能への効果を示したが、残りの試験では認知機能の保持、精神機能、心血管イベントに関して降圧が有利に働くか不利に働くかの結論は得られなかった。
18)	RCT	2型糖尿病患者で、3剤未満の降圧薬使用下でSBP 130～180 mmHg、24時間蛋白排泄率<1.0 g相当	4,733	目標SBP：強化療法群は<120 mmHg、標準療法群は<140 mmHg、ACE阻害薬、サイアザイド系利尿薬、β遮断薬、Ca拮抗薬、レゼルピン、α遮断薬の6種類が使用可能	非致死性心筋梗塞(MI)、非致死性脳卒中、心血管死	全死亡は同等であったが(1.28 vs 1.19%, HR 1.07, 95% CI 0.85～1.35, p=0.55)、脳卒中は強化療法群で有意に少なかった(0.32 vs 0.53%, HR 0.59, 95% CI 0.39～0.89, p=0.01)。降圧治療による重篤な有害事象は、強化療法群で有意に多かった(3.3 vs 1.27%, p<0.001)
19)	システムティックレビュー	Medline, EMBASE, Cochrane Libraryにて検索された、CKD患者を含み異なる降圧目標（積極治療と標準治療）が設定された降圧薬のランダム化比較試験	9,287人のCKD患者	積極治療と標準治療。降圧目標は各試験において異なる。	GFR 50%以上の低下+血清Crの倍化+末期腎不全への移行	積極治療は標準治療に比し、複合アウトカム（HR 0.82, 95% CI 0.68～0.98）末期腎不全への移行（HR 0.79, 95% CI 0.67～0.93）を減らした。サブ解析において開始時に蛋白尿を有する患者では、積極治療による腎不全以降の軽減を認めたが（HR 0.73, 95% CI 0.62～0.86）、蛋白尿を有しない患者においては積極治療の効果を認めなかった（HR 1.12, 95% CI 0.67～1.87）。

20)	RCT	I N V E S T studyの参加者のうち冠動脈疾患を有する50歳以上の糖尿病合併高血圧患者	6,400人	到達SBP 140 mmHg以上の管理不良群と130~140 mmHgの標準管理群と130 mmHg未満の厳格管理群に分けた	全死亡と非致死的心筋梗塞と非致死の脳卒中	標準管理群では管理不良群より心血管イベントが少なく ($p < 0.01$)、厳格管理群とは有意差を認めなかった。厳格管理群では標準管理群と比較して全死亡が増加した ($p = 0.04$)。
21)	システマティックレビュー	CENTRAL, Medline, EMBASE, BIOSISにて検索された、100人以上・12カ月以上治療継続されている糖尿病患者を対象としたランダム化比較試験	ランダム化比較試験49試験(計73,738)	降圧薬使用群とプラセボ群との比較や、2剤と1剤の比較、降圧目標の違いでの比較を行った。	心血管死、心筋梗塞、脳卒中、末期腎不全、心不全	ベースラインの収縮期血圧が150 mmHg以上の場合、降圧治療によって全死亡のリスクが0.89 (95% CI 0.80~0.99)、心血管死のリスクが0.75 (95% CI 0.57~0.99)、心筋梗塞のリスクが0.74 (95% CI 0.63~0.87)、脳卒中のリスクが0.77 (95% CI 0.65~0.91)、末期腎不全のリスクが0.82 (95% CI 0.71~0.94) 減少した。 ベースラインの収縮期血圧が140~150 mmHgの場合、降圧治療によって全死亡のリスクが0.87 (95% CI 0.78~0.98)、心筋梗塞のリスクが0.84 (95% CI 0.76~0.93)、心不全のリスクが0.80 (95% CI 0.66~0.97) 減少した。 ベースラインの収縮期血圧が140 mmHg以下の場合、降圧治療によって心血管死のリスクが1.15 (95% CI 1.00~1.32) 増加した。 多変量解析では、ベースラインの収縮期血圧が低い場合、10 mmHgの降圧により、心血管死で1.15 (95% CI 1.03~1.29)、心筋梗塞で1.12 (95% CI 1.03~1.22)、降圧治療による副作用が認められた。
22)	コホート研究	心血管疾患や脳血管疾患に対して抗凝固薬を投与されている患者 (69±10歳) が対象	4,009人	エントリー時の収縮期血圧と拡張期血圧と脳内出血や頭蓋外出血	脳内出血、頭蓋外出血	Follow up 中央値は19カ月。脳内出血発症群、頭蓋外出血発症群と起こらなかった群でエントリー時の血圧に差はなかった。脳内出血発症群でfollow up時の収縮期血圧と拡張期血圧がエントリー時より高値であった。頭蓋外出血発症群や起こらなかった群では血圧は変わらなかった。エントリー後1~6カ月で10 mmHgの収縮期血圧上昇あたり1.45倍 (95% CI 1.08~1.92)、7~12カ月で10 mmHgの収縮期血圧上昇あたり1.47倍 (95% CI 1.05~2.01)、10 mmHgの拡張期血圧上昇あたり2.05倍 (95% CI 1.15~3.62) の脳内出血の独立した因子であった。ROCカーブを用いた脳内出血のカットオフ血圧は130/81 mmHgであった。

III-CQ2 介護施設入所者やエンドオブライフにある高齢者への降圧治療はどうすべきか？

【要約】

- 介護施設入所者に対する降圧治療について、高度な身体機能低下を伴う場合は厳格な降圧療法が予後を悪化させる可能性がある。一方で、比較的壮健な場合は厳格な降圧療法が予後を改善させる可能性もあるため、個別に判断する。(推奨グレードB)
- エンドオブライフにある高齢者への降圧療法は、予後改善を目的とした適応はなく、降圧薬の中止も積

極的に検討する。(推奨グレードB)

【解説】

降圧療法の有用性を検討したRCTの大半は介護施設(Nursing home)入所者やエンドオブライフにある高齢者を除外基準としており、このような高齢者に対する降圧治療の予後改善効果を検討する材料は乏しい。介護施設入所者に関しては、スウェーデンのNursing home居住者を対象に血圧レベルと予後の関連を検討した研究が参考になる。同研究では開始時の収縮期血圧で120 mmHg未満、120~139 mmHg、140~

159 mmHg, 160 mmHg 以上の群に分類したところ、120 mmHg 未満の群で生命予後の悪化を認め、その他の群では差を認めなかった¹⁾。観察期間 30 カ月中の死亡は 42.9% と高率であり、高度な身体機能低下を伴う集団が対象であったことが示唆される (エビデンスレベル 2)。米国国民健康栄養調査 (NHANES) 参加者を対象とした研究では、6 m 歩行の歩行速度が 0.8 m/sec 以上である高齢高血圧患者 (収縮期血圧 140 mmHg 以上) の生命予後は、正常血圧者に比べて不良であるが、歩行速度が 0.8 m/sec 未満の参加者では高血圧の有無による差はなく、6 m 歩行を完遂できない者においては、正常血圧より高血圧患者でむしろ生命予後が良かったと報告されている²⁾ (エビデンスレベル 2)。また、フランスの 80 歳以上の Nursing home 居住者 1,127 人を対象にした PARTAGE 研究では降圧薬 2 剤以上を内服し、かつ収縮期血圧が 130 mmHg 未満であった居住者はそれ以外 (降圧薬 1 剤以下か収縮期血圧 130 mmHg 以上) の居住者と比較して二年の観察期間で死亡の増加を認めた (補正後 OR ; 1.78 ; 1.34 ~ 2.37 ; $P < .001$)³⁾ (エビデンスレベル 2)。このような結果から高度な身体機能低下を伴う介護施設入所者において降圧療法は予後を改善しない可能性が高く、80 歳以上の入所者に対する積極的な降圧療法は予後を悪化させる可能性がある。一方、日本の介護施設においては比較的壮健な高齢者も入所しているためこれらの結果を全ての介護施設入所者に当てはめることはできない。参考として 80 歳以上対象の HYVET 研究⁴⁾ や SPRINT 研究⁵⁾ の 75 歳以上の参加者におけるサブ解析があり、両試験の降圧による予後改善効果は、Frailty index で評価したフレイルの程度にかかわらず認められている (III-CQ1b に詳述) (エビデンスレベル 2)。両試験共に nursing home の入所者は除外基準に含まれているが、介護施設入所者であっても自力で外来通院可能な程度の身体機能を有する高齢高血圧患者に対しては降圧療法の予後改善効果が認められる事が示唆される。

エンドオブライフにある患者への降圧治療は予後改善の観点から意義が乏しいが、降圧薬を含む生活習慣病治療薬はエンドオブライフの患者に対して不適切に使用されている事が多い⁶⁾⁷⁾。エンドオブライフの患者

で降圧治療が望ましいケースとして高血圧緊急症のような病態、血圧上昇に関連して頭痛などの症状が出現する場合、血圧上昇により症状が悪化する疾患 (心不全など) を有する場合があるが、心血管イベント抑制を目的とした降圧療法は慎むべきである。以前から投与されている降圧薬については、それが生命予後改善を目的としている場合は、中断を積極的に検討すべきである。なお、急激な血圧上昇に対して対応が必要な場合、一般にはエンドオブライフでは血圧は低下することが多いため、痛みや他薬剤による血圧上昇を想起することが必要である。

以上より、高度な身体機能低下を伴う介護施設入所者やエンドオブライフにある高齢者に対する降圧療法の有用性は乏しく、予後を悪化させる可能性もある。比較的壮健な介護施設入所者に対する降圧療法は予後改善効果を有する可能性があり、個別の判断が必要である。エンドオブライフにある患者に対する降圧療法は意義が乏しく、降圧薬の中止も積極的に検討すべきである。

文献

- 1) Rådholm K, et al: Blood pressure and all-cause mortality: a prospective study of nursing home residents. *Age Ageing* 2016; 45: 826-832.
- 2) Odden MC, et al: Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1162-1168.
- 3) Benetos A, et al: Treatment with multiple blood pressure medications, achieved blood pressure, and mortality in older nursing home residents: The PARTAGE Study. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 989-995.
- 4) Warwick J, et al: No evidence that frailty modifies the positive impact of antihypertensive treatment in very elderly people: an investigation of the impact of frailty upon treatment effect in the HYpertension in the Very Elderly Trial (HYVET) study, a double-blind, placebo-controlled study of antihypertensives in people with hypertension aged 80 and over. *BMC Med* 2015; 13: 78.
- 5) Williamson JD, et al: Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease

Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2016; 315: 2673-2682.

- 6) Dewhurst F, et al: Blood pressure evaluation and review of antihypertensive medication in patients with life limiting illness. Int J Clin Pharm 2016; 38:

1044-1047.

- 7) Todd A, et al: Inappropriate prescribing of preventative medication in patients with life-limiting illness: a systematic review. BMJ Support Palliat Care 2016; [Epub ahead of print].

文献番号	研究デザイン	研究対象	患者数	治療	主たるエンドポイント	結果
1)	コホート研究	スウェーデン南東部の65歳以上のnursing home居住者	406人		全死亡	収縮期血圧120 mmHg未満の群では120~139 mmHgの群と比較した観察期間30カ月中の全死亡のHazard ratioが1.56であった。(95% CI, 1.08~2.27) 収縮期血圧140~159 mmHgの群と160以上の群は120~139 mmHgの群と比較して総死亡に差異を認めなかった。
2)	コホート研究	65歳以上でNHANESに参加しているSBP 140 mmHg以上かつDBP 90 mmHg以上の患者	2,340人		全死亡	6m歩行速度が0.8 m/sec以上の群では140 mmHg以上の高血圧患者の死亡率は高い。6m歩行速度が0.8 m/sec未満の群では高血圧の有無と死亡率の関係は認めなかった。6m歩行が不可能な群では140 mmHg以上の高血圧患者の方が死亡率が低かった。
3)	コホート研究	フランスの80歳以上のnursing home居住者	1,127人		全死亡	収縮期血圧130 mmHg未満で二剤以上の降圧薬内服している群はそれ以外の群に比して2年間の観察期間中の全死亡の上昇を認めた(補正後OR; 1.78; 1.34~2.37; $P < .001$)。この傾向はpropensityスコアマッチや心血管合併症での補正、降圧剤非内服者を除いた解析においても認められた。
4)	RCT	SPRINT研究参加者のうち75歳以上の参加者	2,636人	降圧薬	心血管イベント, 心血管死	収縮期降圧目標120 mmHg以下の群において、140 mmHg以下の群に比して34%の心血管病発生又は心血管死のリスク低下及び33%の全死亡リスク低下を認め、複数の有害事象のリスク上昇を伴ったものの有害事象総数としてのリスク上昇は認めなかった。フレイルの程度によりFit(健常), Less Fit, Frailに分類したところ、どの分類においても降圧効果は同程度に認められた。
5)	RCT	80歳以上の高血圧者のうち、フレイル評価をし得た症例	2,656人	ACE阻害薬(ペリンドプリル), サイアザイド系類似薬(インダパミド)	脳卒中・心血管病の発症, 総死亡	ACE阻害薬とサイアザイド系類似薬による治療群は、同数の背景をマッチさせた対照群と比較し、脳卒中・心血管病発症を有意に抑制したが、その効果はベースラインのフレイルの程度に関わらず同等であった。
6)	コホート研究	英国北部の緩和ケア施設入所中の患者	54人			高血圧患者(26人)の平均血圧は122/65 mmHg, 正常血圧の患者(28人)の平均血圧は122/73 mmHgであった。高血圧患者のうち25人で不適切な降圧薬使用が認められた。

7)	システムティックレビュー	予後不良疾患を有する患者に対する不適切な薬剤投与を検討した19の観察研究				脂質異常症治療薬 (12 研究), 降圧薬 (11 研究), 糖尿病治療薬 (9 研究) が最も多くの研究において不適切使用の薬剤として同定されていた。
----	--------------	--------------------------------------	--	--	--	--

III-CQ3 高齢者の降圧は緩徐にとされているが、具体的にはどうすれば良いか？

【要約】

- 高齢者の降圧療法では、降圧薬の初期量を常用量の1/2量とし、症状に注意しながら4週間～3カ月の間隔で増量する。(推奨グレードB)
- 薬剤副作用の他に以下の2点にも注意しながら増量を検討する。降圧薬処方後45日以内は転倒・骨折のリスクが高いため注意を要する。(推奨グレードB)
- 冠動脈疾患合併例では拡張期血圧が70 mmHg未満になるとイベントリスクが増大する可能性があるため、症状や心電図変化に注意しながら降圧を行う。(推奨グレードB)

【解説】

高齢者では動脈硬化に伴う臓器血流障害や、自動調節能障害が存在するため、降圧スピードへの配慮が必要である。日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン2014年版(JSH2014)では、降圧薬の初期投与量は一般的に常用量の1/2量から開始し、めまい、立ちくらみなどの脳虚血症状や狭心症状、心電図の心筋虚血所見やQOLの低下の有無に注意しつつ4週間から3カ月の間隔で増量を行うことを勧めている。

初期用量を常用量の1/2量とすることの根拠は以下の通りである。多くの添付文書で、「高齢者への投与」の項において少量からの投与や慎重投与の記載があり、慎重投与を要する症例として高齢者あるいは重篤な腎機能障害があげられている。薬物動態と薬力学に関する加齢性変化を考慮した場合、安全性の観点から高齢者に対する薬物療法一般において開始用量を少量とすることが推奨されている(日本老年医学会編、「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015」)。80歳以上を対象としたHYVETでの薬物治療プロトコールにおいてインダパミドとペリンドプリルの開始用量はいず

れも通常量の半量であった(Bulpitt C, et al. *Drugs & Aging* 2001; 18: 151-164 HYVET論文でも可)。以上のことから、緊急に降圧するべき病態でなければ、常用量の1/2量から開始することを推奨する。

増量を行うスピードについては、HYVETのプロトコール論文(Bulpitt C, et al. *Drugs & Aging* 2001; 18: 151-164)では150/80 mmHg未満を目標に3カ月ごとに薬剤増量適否を判断し、プラセボ群に比べ治療群で脳卒中をはじめとする心血管イベントの抑制がみられたことから、80歳以上に対しては3カ月ごとの増量判断で降圧治療の有用性並びに安全性が確認されたと考えられる(エビデンスレベル1)。また、75歳以上が28%強登録されたSPRINTのデザイン論文(Ambrosius WT, et al. *Clinical Trials*. 2014; 11: 532-546)では、研究開始後2カ月は毎月の診察、その後は3カ月毎の診察が基本で、降圧目標達成までは原則1カ月毎の診察であった。降圧薬の量の調整は降圧目標<120 mmHg群では単回の診察時、<140 mmHg群では連続した2回の診察時の値を基に実施された。以上のことから、4週間～3カ月の間隔で増量することを推奨する。

症状に注意しながら増量することについて、具体的な「症状」の意味する点について、薬物の副作用(自覚症状、他覚所見、検査値)のほかに、過降圧に関係するかもしれない転倒・骨折と臓器環流障害(特に脳虚血や心筋虚血)の2点に注意を要する。

高齢者の寝たきり要因として重要な転倒・骨折との関連では、新規に降圧薬を開始した高齢者において処方開始後45日以内の骨折発症リスクが、処方前あるいは処方開始後90日以降と比較して、1.43倍有意に高かったという報告がある¹⁾(エビデンスレベル4)[II-CQ4, CQ5参照]。転倒リスクも高かった²⁾。このことから降圧薬の開始および増量直後は転倒・骨折のリスクとなるような脳虚血症状などの有無に特に注意すべきと考えられる。特に1年以内の転倒既往があった患

者においては注意を要し、その原因に関する評価、転倒予防に関する注意事項の指導が必要である。

高齢者では収縮期高血圧の頻度が高く、収縮期の降圧目標達成のために拡張期血圧が下がりすぎることがあるが、60歳以上の収縮期高血圧患者を対象としたSyst-Eur研究³⁾では冠動脈疾患合併例において拡張期血圧が70 mmHg未滿でイベントが増加していた（エビデンスレベル未2）。また、60歳以上の収縮期高血圧患者を対象としたSHEP研究⁴⁾では、拡張期血圧60 mmHg未滿で心血管イベントのリスクが増加していた（エビデンスレベル2）。このように収縮期高血圧（特に冠動脈疾患合併例）では拡張期血圧が70 mmHg未滿でイベントが増加する可能性があるが、この解釈には因果の逆転の可能性があることにも留意する必要がある【III-CQ5参照】。いずれにしても、特に冠動脈疾患を

合併した収縮期高血圧の高齢者に対しては拡張期血圧低下により心筋虚血症状、心電図変化が出現する可能性を念頭に置いて慎重に降圧を行う。

文献

- 1) Butt DA, et al: The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly. Arch Intern Med 2012; 172: 1739-1744.
- 2) Butt DA, et al: The risk of falls on initiation of antihypertensive drugs in the elderly. Osteoporos Int 2013; 24: 2649-2657.
- 3) Fagard RH, et al: On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic hypertension. Arch Intern Med 2007; 167: 1884-1891.
- 4) Somes GW, et al: The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. Arch Intern Med 1999; 159: 2004-2009.

文献番号	研究デザイン	研究対象	患者数	治療	主たるエンドポイント	結果
1)	ケースシリーズ研究	新規に降圧治療を開始した高齢者	301,591人	降圧薬治療	大腿骨頸部骨折の発症	1,463人に大腿骨頸部骨折が発症した。降圧薬治療開始45日間は、開始前または開始45日以降に比べて、1.43倍骨折のリスクが高かった。
2)	ケースシリーズ研究	新規に降圧治療を開始した高齢者	543,572人	降圧薬治療	緊急対応を必要とした転倒の発症	8,893人に緊急対応を必要とする転倒が発症した。降圧薬治療開始45日間は、開始前または開始45日以降に比べて、1.69倍転倒のリスクが高かった。特に開始後14日間では1.94倍リスクが高かった。
3)	RCT	60才以上の高血圧患者	4,695人	降圧薬治療（Ca拮抗薬、ACE阻害薬、サイアザイド）	致死性・非致死性の脳卒中、CHD	Syst-Eurのサブ解析：開始時に冠動脈疾患をもつ実薬治療群の患者では、拡張期血圧の低下が心血管イベントのリスク増加に関連していた。
4)	RCT	60歳以上の高血圧患者	4,736人	利尿薬、β遮断薬による治療	脳心血管イベントの発症	SHEPのサブ解析 治療群において拡張期血圧の60 mmHg未滿の低下は脳心血管イベントのリスク増加と関連した。

III-CQ4 高血圧治療ガイドラインにおいて「忍容性があれば」より低い値の降圧目標を目指すことが推奨されていることがある。高齢者において忍容性の有無はどのように判断すればいいのか？

【要点】

●降圧療法に対する忍容性を判断する明確な基準は存在しない。血圧降下に伴う症状や、降圧薬による有害事象などを勘案して忍容性を個別に判断する。

【解説】

降圧療法に対する忍容性を判断する明確な基準は存在しないが、降圧療法が個々の高血圧患者に与える身体的影響を考慮して忍容性の有無を判断する。降圧薬療法に伴う身体的影響は血圧降下に伴うものと降圧薬服用に伴うものを考慮する必要がある。

血圧降下に伴う身体的影響としては、ふらつきや立ちくらみなどの脳虚血症状が多いが、可能であれば不定愁訴との鑑別のため起立試験やABPMなどで血圧降下と症状の因果関係を確認することが望ましい。ま

た、高齢者では収縮期高血圧の頻度が高いが、拡張期血圧の過度の低下 (<70 mmHg) は冠動脈疾患を増加させる報告がある (エビデンスレベル 3)¹⁾。一方、SPRINT 研究の高齢者対象の解析では標準治療より予後が良好であった強化治療群の平均拡張期血圧 (AOBP) は 62 mmHg であった [III-CQ1a 参照]²⁾。忍容性を判断する降圧下限値は明らかではないが、特に冠動脈疾患合併の収縮期高血圧患者に対する降圧薬治療時には心筋虚血症状の有無に注意を要する [III-CQ3, CQ5 参照]。

降圧薬服用に伴う影響としては III-CQ2 と IV-CQ3 に記載された過降圧の問題の他、個々の薬剤特有の副作用とアドヒアランスの問題がある。薬剤特有の問題としてはサイアザイド系利尿薬や ARB, ACE 阻害薬による電解質異常, Ca 拮抗薬による浮腫やほてりなどが挙げられる。ARB, ACE 阻害薬投与中の患者では、夏季の脱水に伴う急性腎障害などもしばしば見られ

る。認知機能低下等の身体的事情や経済的事情によるアドヒアランスの低下、生活環境、患者の ADL などが降圧療法に影響を及ぼすことがある³⁾。このような影響により降圧薬の選択や増量が困難な場合は、忍容性が無いと判断される。また降圧薬の増量自体がアドヒアランスの低下を招く可能性があり注意が必要である³⁾。

文献

- 1) Fagard RH, et al.: On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic hypertension. Arch Intern Med 2007; 167: 1884-1891.
- 2) Williamson JD, et al.: Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2016; 315: 2673-2682.
- 3) Hano T: [Improvement of adherence in the treatment of hypertension]. Nihon rinsho 2011; 69: 1982-1986.

文献番号	研究デザイン	研究対象	患者数	治療	主たるエンドポイント	結果
1)	RCT	Syst-Eur 研究参加者 (ヨーロッパにおける 60 歳以上 (平均 70 歳) の本態性高血圧患者)	4,583 人 (プラセボ群 2,225 人, 治療群 2,358 人)	プラセボ治療, nitrendipine 群	拡張期血圧と予後, 心血管疾患の合併	nitrendipine 群の拡張期血圧が 65~60 mmHg では, ベースラインで心血管疾患を有する場合でのみ心血管疾患の合併が有意に多かった。
2)	RCT	SPRINT 研究参加者のうち 75 歳以上の参加者	2,636 人	強化治療群 (120 mmHg 未満) VS 標準治療群 (140 mmHg 未満)	心血管イベント, 心血管死	収縮期降圧目標 120 mmHg 以下の群において, 140 mmHg 以下の群に比して 34% の心血管病発生又は心血管死のリスク低下及び 33% の全死亡リスク低下を認め, 複数の有害事象のリスク上昇を伴ったものの有害事象総数としてのリスク上昇は認めなかった。到達血圧は 120 mmHg 未満目標群で 123.4/62.0 mmHg, 140 mmHg 未満目標群で 134.8/67.2 mmHg であった。
3)	総説					降圧服薬アドヒアランスとその要因に関する総説

III-CQ5 高齢者高血圧の降圧薬治療において降圧下限域はいくつか?

【要約】

● 高齢者高血圧の降圧治療において予後を悪化させるまでの降圧レベルは不明であり降圧下限域は設定できない。大規模 RCT で収縮期 120 mmHg 未満を目指した強化降圧治療が高齢者の予後を改善させる結果も得られているが血圧測定法が従来の RCT と異なることから、現時点では 140 mmHg を下回る目標

値あるいは下限域を設定するエビデンスは十分でない。

● 冠動脈疾患を有する高齢者における、拡張期血圧の過度の低下は冠動脈イベントリスクを上昇させる可能性があるので注意する。(推奨グレード B)

【解説】

血圧上昇に伴う心血管病のリスク上昇は収縮期血圧 115 mmHg 程度を基準とした疫学研究¹⁾²⁾で示されているもので、それより低い血圧値 (110 mmHg 未満な

ど)への降圧の有用性は観察研究からも介入研究から示すことはできない。慢性腎臓病 (CKD) 合併の高齢高血圧患者については、日本腎臓学会のCKD診療ガイド2012では、原則として収縮期血圧110 mmHg未満への過剰降圧がみられる場合には、該当の降圧薬を減量あるいは中止して経過を観察するとしているが、その後に発表されたエビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013 (日本腎臓学会編) や高血圧治療ガイドライン2014 (日本高血圧学会編) では降圧下限域が示されなかった。

降圧下限域を考えるうえで重要なポイントとして降圧療法のJカーブ現象がどのレベルに存在するのかという疑問がある。すなわち降圧がどのレベルを超えると逆に心血管イベントや予後が悪化するのかという疑問である。疫学研究やRCTの後付け解析から血圧レベルと心血管イベントリスクにJカーブの関係があることが示唆されている。冠動脈疾患合併高血圧患者を対象としたINVEST³⁴⁾では、収縮期血圧110 mmHg以下で心筋梗塞、脳卒中の発生が有意に高かったことが報告されている (エビデンスレベル2)。また、高齢者高血圧を対象とした到達血圧とイベント発症との関係に関する後付け解析では、収縮期血圧120 mmHg未満⁵⁶⁾で心血管疾患の発症率が有意に増加した。また、二つのコホート研究 (ARICとCHS) の検討では、CKDを有する群 (eGFR<60 ml/min/1.73 m²) で収縮期血圧120 mmHg未満および130 mmHg以上で脳血管障害のリスクが有意に増加するJカーブ現象を認めしたが、CKDを有さない群ではJカーブ現象を認めなかった⁷⁾ (エビデンスレベル2)。ただし、これらの結果は因果の逆転に基づく可能性があることに注意が必要である。すなわちRCTでは血圧降下度の大きい群ほど、コホート研究では血圧の低い群ほど心血管病リスクの高い患者が多く含まれていた可能性がある。特に高齢者では血管硬化度が高いほど拡張期血圧が低下しており、年齢や既往歴等様々な因子で補正すると拡張期血圧のJカーブ現象が消失することも示されている³⁾。

一方、冠動脈狭窄が残存する高齢者の場合、拡張期血圧の過度の低下が心血管病疾患発症のリスクになることが示唆されている。60歳以上の高血圧患者を対象

にプラセボと降圧療法を比較したSyst-Eurのサブ解析では、冠動脈疾患を有する患者群で拡張期血圧70 mmHg未満への降圧にてJカーブ現象が認められた⁸⁾ (エビデンスレベル2)。また上述のINVESTにおいて開始前の冠動脈疾患への治療種別での解析ではCABG単独で治療した群では拡張期血圧にJカーブ現象を認めなかった⁹⁾ (エビデンスレベル3)。日本人の冠動脈形成術患者のレジストリー研究においても、65~74歳では、拡張期血圧70 mmHg未満が心血管死の予測因子のひとつであったが、75歳以上では拡張期血圧60 mmHg未満でも予測因子とならなかった¹⁰⁾ (エビデンスレベル3)。

標準降圧治療と強化降圧治療の効果を比較した検討としてはACCORD BPとSPRINTが重要である。糖尿病合併高血圧患者を対象としたACCORD BP¹¹⁾では、収縮期血圧120 mmHg未満への強化治療の有用性は140 mmHg未満への治療と比較して証明されなかったが、脳卒中の発症は強化治療群で少なかった。SPRINT¹²⁾は、50歳以上の糖尿病合併者を除く高血圧患者を対象に収縮期140 mmHg未満目標の標準治療群と120 mmHg未満目標の強化治療群を比較した研究で、強化治療群において致死のおよび非致死的心血管イベント抑制や全死亡の発生率の改善が明確であったため約3年間で早期終了した。この結果は2016年に報告された75歳以上の高齢者でのサブ解析においても同様であった¹³⁾ (エビデンスレベル2)。同研究における血圧は静かな環境下で患者自身により測定されており、120 mmHgという値が通常の診察室血圧のどの値に相当するかは不明であるが、診察室血圧より15 mmHg程度低いことを示唆する報告もある (III-CQ1a参照)¹⁴⁾。副作用としての有害事象に関しては、強化治療群で、低血圧、失神、電解質異常、急性腎障害、腎不全の頻度が多かったが、統計学的有意差は認めておらず、すべての重症有害事象の総数で見ると強化治療群の方が少なかったと報告されており、下限域を設定するエビデンスとはならない。このように、SPRINTの解釈には試験が早期終了したこと、血圧測定条件が通常の診察室血圧測定と異なること、疾患構造や遺伝的背景の異なる欧米人での試験結果であることなどに留意する必要がある。

以上、疫学研究やRCTの後付け解析でJカーブ現象が報告されているものの、降圧目標を群別に比較した前向きRCTにおいて、低い降圧目標群でイベントが増えるとする報告はなく、収縮期血圧の降圧下限域は設定できない。拡張期血圧に関しては残存狭窄を有する冠動脈疾患を合併する場合、過度の降圧で心血管イベントが増加する可能性がある。但し、収縮期高血圧が大半の高齢高血圧患者においては拡張期血圧に降圧下限域を設定する意義は乏しく、むしろ冠動脈病変の有無に留意して降圧療法を行うことが重要である。個別の患者において極端な降圧によって腎機能の悪化や低血圧に伴う症状を認めることがあり、これらに対しては個別に対応する必要がある。

文献

- 1) Lewington S, et al: Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360: 1903-1913.
- 2) Lawes CM, et al: Asia Pacific Cohort Studies Collaboration: Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. J Hypertens 2003; 21: 707-716.
- 3) Messerli FH, et al: Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? Ann Intern Med 2006; 144: 884-893.
- 4) Denardo SJ, et al: Blood pressure and outcomes in very old hypertensive coronary artery disease patients: an INVEST substudy. Am J Med 2010; 123: 719-726.
- 5) 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 2000; 13: 461-467.
- 6) Ogihara T, et al: Practitioner's trial on the efficacy of antihypertensive treatment in elderly patients with hypertension II (PATE-hypertension II study) in Japan. Geriatr Gerontol Int 2011; 11: 414-421.
- 7) Weiner DE, et al: Lowest systolic blood pressure is associated with stroke in stages 3 to 4 chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 960-966.
- 8) Fagard RH, et al: On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic hypertension. Arch Intern Med 2007; 167: 1884-1891.
- 9) Denardo SJ, et al: Coronary revascularization strategy and outcomes according to blood pressure (from the International Verapamil SR-Trandolapril Study [INVEST]). Am J Cardiol 2010; 106 (4): 498-503.
- 10) Kai H, et al: Impact of low diastolic blood pressure on risk of cardiovascular death in elderly patients with coronary artery disease after revascularization—The CREDO-Kyoto registry cohort-1. Circ J 2016; 80: 1232-1241.
- 11) ACCORD study group: Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2010; 362: 1575-1585.
- 12) SPRINT Research Group: A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med 2015; 373: 2103-2116.
- 13) Williamson JD, et al: Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2016; 315: 2673-2682.
- 14) Filipovský J, et al: Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients. Blood Press 2016; 25: 228-234.

文献 坂東	研究 デザイン	研究対象	患者数	治療	主たる エンドポイント	結果
1)	コホート研究のメタ解析	61 研究	100 万人		血管病死	40 歳代から 80 歳代までのどの年代においても収縮期 115 mmHg からの血圧分類で血圧が高値であるほど心血管死が増加していた。
2)	コホート研究のメタ解析	アジア太平洋コホート研究の参加者 (オーストラリア, 中国, 香港, 日本, ニュージーランド, シンガポール, 韓国, 台湾)	425,325 人			70 歳以上, 60~69 歳, 60 歳未満で分類した各年代において収縮期 115 mmHg からの血圧分類で血圧が高値であるほど心血管イベントが増加していた。

3)	RCT	高血圧と冠動脈疾患 (CAD) を有する患者	22,576 人	ベラパミル, アテノロール	死亡, 非致死性心筋梗塞 (MI), 非致死性脳卒中	119/84 mmHg 以下では, 死亡, 非致死性心筋梗塞 (MI), 非致死性脳卒中に関して, Jカーブ現象が認められた.
4)	RCT	高血圧と冠動脈疾患 (CAD) を有する患者	22,576 人	ベラパミル, アテノロール	死亡, 非致死性心筋梗塞 (MI), 非致死性脳卒中	拡張期血圧 70 mmHg 以下では, 死亡, 非致死性心筋梗塞 (MI), 非致死性脳卒中に関して, Jカーブ現象が認められた.
5)	RCT	日本における 60 歳以上 (平均 70 歳) の本態性高血圧患者	1,748 人	ACE 阻害薬 (デラプリル) または Ca 拮抗薬 (マニジピン)	3 年間, 心血管疾患の発症, 死亡抑制効果	収縮期血圧が 120 mmHg 未満になった群では, 130~139 mmHg の群と比較して有意に心血管疾患の発生率が高かった. 死亡抑制効果は, 有意差は無いが忍容性は ACE 阻害薬のほうが低い.
6)	RCT	日本における 60 歳以上 (平均 70 歳) の本態性高血圧患者	2,164 人	ARB (カンデサルタン) または Ca 拮抗薬 (マニジピン)	3 年間, 心血管疾患の発症, 死亡抑制効果	収縮期血圧が 120 mmHg 未満になった群では, 130~139 mmHg の群と比較して有意に心血管疾患の発生率が高かった. 死亡抑制効果は, 有意差は無い.
7)	コホート研究	15 ≤ GFR < 60 の慢性腎不全患者	20,358 人		脳卒中の発症	収縮期血圧 129~120 と比較して, 120 未満では脳卒中の発症が増える Jカーブ現象を認めた.
8)	RCT	Syst-Eur 研究参加者 (ヨーロッパにおける 60 歳以上 (平均 70 歳) の本態性高血圧患者)	4,583 人 (プラセボ群 2,225 人, 治療群 2,358 人)	プラセボ治療, nitrendipine 群	拡張期血圧と予後, 心血管疾患の合併	nitrendipine 群の拡張期血圧が 65~60 mmHg では, ベースラインで心血管疾患を有する場合でのみ心血管疾患の合併が有意に多かった.
9)	RCT	高血圧と冠動脈疾患 (CAD) を有する患者	22,576 人	ベラパミル, アテノロール	死亡, 非致死性心筋梗塞 (MI), 非致死性脳卒中	拡張期血圧の Jカーブ現象は CABG 単独で治療した群では拡張期血圧に Jカーブ現象を認めず, その他の群 (PCI 群, CABG+PCI 群, 無治療群) では認めた.
10)	コホート研究	日本における冠動脈形成術後の患者	7,180 人 (65 歳未満 2,619 人, 65~74 歳 2,932 人, 75 歳以上 1,629 人)	冠動脈形成術	心血管死	65~74 歳では, 拡張期血圧 70 mmHg 未満が心血管死の予測因子のひとつであったが, 75 歳以上では拡張期血圧 60 mmHg 未満でも予測因子とならなかった.

11)	RCT	2型糖尿病患者で、3剤未満の降圧薬使用下でSBP 130～180 mmHg, 24時間蛋白排泄率<1.0 g相当	4,733	目標 SBP: 強化療法群は<120 mmHg, 標準療法群は<140 mmHg, ACE阻害薬, サイアザイド系利尿薬, β 遮断薬, Ca拮抗薬, レゼルピン, α 遮断薬の6種類が使用可能	非致死性心筋梗塞 (MI), 非致死性脳卒中, 心血管死	全死亡は同等であったが ^a (1.28 vs 1.19%, HR 1.07, 95% CI 0.85～1.35, p=0.55), 脳卒中は強化療法群で有意に少なかった (0.32 vs 0.53%, HR 0.59, 95% CI 0.39～0.89, p=0.01). 降圧治療による重篤な有害事象は, 強化療法群で有意に多かった (3.3 vs 1.27%, p<0.001)
12)	RCT	50歳以上の高血圧患者 (糖尿病合併例や脳卒中既往例は除く)	9,361人	強化治療群 (120 mmHg未満) VS 標準治療群 (140 mmHg未満)	心血管病発症率, 全死亡率	中央値3.26年の観察期間中, 年間の複合心血管病発症率, 全死亡率は, 強化治療群で有意に低下 (HR: 0.75, 0.73).
13)	RCT	75歳以上の高血圧患者 (糖尿病合併例や脳卒中既往例は除く SPRINTの参加者)	2,636人	強化治療群 (120 mmHg未満) VS 標準治療群 (140 mmHg未満)	心血管病発症率, 全死亡率	全被験者 (平均年齢79.9歳, 女性37.9%) のうち, 追跡が可能だった2,510例 (95.2%), 追跡期間の中央値は, 3.14年. 心血管病発症率, 全死亡率は, 強化治療群で有意に低下 (HR: 0.66, 0.67).
14)	観察研究	降圧薬内服中の外来通院患者			家庭血圧, 診察室血圧, 病院における自動血圧測定	病院での自動血圧測定, 診察室血圧, 家庭血圧はそれぞれ $131.2 \pm 21.8 / 77.8 \pm 12.1$ mmHg, $146.9 \pm 20.8 / 85.8 \pm 12.4$ mmHg, $137.7 \pm 17.7 / 79.4 \pm 8.2$ mmHg (平均 \pm SD) であった.

III-CQ6 起立性低血圧を示す患者において降圧薬治療は有効か? その場合の降圧薬選択において積極的適応と慎重投与はあるか?

【要約】

●高血圧は起立性低血圧の増悪要因であり, コントロール不良の高血圧患者においては降圧薬治療により起立性低血圧が改善する可能性があるので起立性低血圧の状態に注意しながら降圧薬治療を行う。(推

奨グレードB)

- 降圧薬治療開始時には転倒・骨折のリスクが増加するため, ガイドラインに従って降圧薬を通常量の2分の1量から開始するなど注意が必要である。(推奨グレードB)
- 積極的適応となる降圧薬については報告が少なく一定の見解は無いが, α 遮断薬の投与は原則として推奨されない。(推奨グレードB)

【解説】

起立性低血圧を合併した高齢高血圧患者を直接の対象とした介入研究はなく、起立性低血圧患者が一定数含まれる高齢者高血圧に対する介入研究で起立性低血圧の頻度、転倒を評価した研究を基に判断する。

65歳以上の高齢者を対象に、降圧薬内服前後での起立性低血圧の頻度を2年間追跡し検討した報告¹⁾によると、治療開始前に測定した臥位収縮期血圧で対象者を群分けした場合、血圧が高い群ほど起立性低血圧の頻度が多く、収縮期血圧180 mmHg以上の群では半数以上に起立性低血圧を認めた（エビデンスレベル2）。降圧薬開始による血圧低下に伴い対象者全体として起立性低血圧の頻度が減少した。降圧薬の種類別の検討ではβ遮断薬、ACE阻害薬、Ca拮抗薬服用群では3カ月目までに起立性低血圧の頻度が有意に減少した。サイアザイド系利尿薬でも治療開始2年後には頻度減少を認めたが、先の3剤に比べると頻度減少は小さかった。一方、α遮断薬では有意な起立性低血圧の頻度の減少を認めなかった。

65歳以上の高齢者高血圧に対する降圧薬（ACE阻害薬とCa拮抗薬）の起立性低血圧に対する影響を検討した報告²⁾では、治療8週間後の起立性低血圧の頻度はCa拮抗薬群にくらべてACE阻害薬群で少なかった（エビデンスレベル3）。

70歳以上の高齢者において降圧薬治療と起立性低血圧の頻度とを検討した報告³⁾によると、コントロール良好群（血圧140/90 mmHg未満）の5%、コントロール不良群（血圧140/90 mmHg以上）の19%に起立性低血圧を認め、血圧コントロール不良群において有意に起立性低血圧の頻度が高かった。また起立性低血圧は血圧コントロール不良群において転倒リスクを増加させたが、血圧コントロール良好群においては増加させなかった（エビデンスレベル2）。

降圧の程度と起立性低血圧との関連については収縮期140 mmHg未満を目指した標準治療と120 mmHg未満を目指した強化治療を比較したSPRINT研究の75歳以上でのサブ解析⁴⁾が参考になる。SPRINT全体の結果と同じく75歳以上でも強化治療群で心血管病の発症頻度が有意に少なかった。対象者の研究開始前の血圧は141.6 mmHg、起立性低血圧の頻度は9.5%

で、治療期間中に標準治療群で21.8%、強化治療群で21.0%の起立性低血圧を認めたが、両群に有意差はなかった（エビデンスレベル2）。めまいを伴う起立性低血圧の頻度は強化治療群で1.9%と標準治療群の1.3%より高かったが有意ではなかった（HR, 1.44 [95% CI, 0.77~2.73]）。さらに障害を伴う転倒の頻度は、有意差はないものの強化治療群で少なかった（強化治療群4.9%、標準治療群5.5%、HR, 0.91 [95% CI, 0.65~1.29]）。起立性低血圧を認めた20%強の集団についての予後は不明であるが、全体で強化降圧治療によって起立性低血圧の頻度や障害を伴う転倒の危険性は増加することなく、予後も改善できる可能性が推定される。一方、高齢者への降圧療法開始後の初期に転倒骨折リスクが増加することが報告されている。（II-CQ4, CQ5参照）起立性低血圧が原因であることは明らかではないが、降圧開始によるふらつき転倒の出現には、注意が必要である。

以上、コントロール不良の高血圧は起立性低血圧を悪化させ、降圧薬治療により起立性低血圧が改善する可能性が高い。少なくとも起立性低血圧が増悪する可能性や障害を伴う転倒につながる可能性は低く、起立性低血圧を示す場合も高齢高血圧患者に対する降圧薬治療は有用と考えられる。但し、降圧療法開始時には転倒骨折のリスクが増加するため注意が必要である。起立性低血圧を伴う高齢高血圧患者に対して積極的適応として推奨される薬剤についてのエビデンスは乏しい。α遮断薬が高齢高血圧患者の起立性低血圧を増悪させる直接的な研究結果は認めないが、同薬が起立性低血圧の副作用を有する事は既にコンセンサスを得ており起立性低血圧患者への投与は原則として推奨されない。

文献

- 1) Masuo K, et al.: Changes in frequency of orthostatic hypotension in elderly hypertensive patients under medications. *Am J Hypertens* 1996; 9: 263-268.
- 2) Slavachevsky I, et al.: Effect of enalapril and nifedipine on orthostatic hypotension in older hypertensive patients. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 807-810.
- 3) Gangavati A, et al.: Hypertension, orthostatic

hypotension, and the risk of falls in a community-dwelling elderly population: the maintenance of balance, independent living, intellect, and zest in the elderly of Boston study. J Am Geriatr Soc 2011; 59: 383-389.

4) Williamson JD, et al: Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2016; 315: 2673-2682.

文献番号	研究デザイン	研究対象	患者数	治療	主たるエンドポイント	結果
1)	コホート研究	65歳以上の高齢者	100人	降圧薬 (Ca拮抗薬, β 遮断薬, ACE阻害薬, α 遮断薬, 利尿薬)	治療前, 治療後1カ月, 3カ月, 1年, 2年後の起立低血圧の頻度	治療開始前の血圧が高いほど起立性低血圧の頻度が多い. α 遮断薬を除く降圧薬を用いた降圧療法で起立性低血圧の頻度が減った.
2)	クロスオーバー試験	65歳以上の高血圧患者	39人	エラナプリルカニフェジピン	ニフェジピン, エラナプリルによる起立性低血圧の変化	治療8週間後の起立性低血圧の頻度はCa拮抗薬群にくらべてACE阻害薬群で少なかった.
3)	観察研究	70歳以上の高齢者	722人	降圧薬 (介入はなし)	高血圧のコントロール状況と起立性低血圧の関連	血圧コントロール不良群 (血圧140/90 mmHg以上) において有意に起立性低血圧の頻度が高かった.
4)	RCT	75歳以上の高血圧患者 (糖尿病合併例や脳卒中既往例は除くSPRINTの参加者)	2,636人	強化治療群 (120 mmHg未満) vs 標準治療群 (140 mmHg未満)	心血管病発症率, 全死亡率	全被験者 (平均年齢79.9歳, 女性37.9%) のうち, 追跡が可能だった2,510例 (95.2%), 追跡期間の中央値は, 3.14年. 心血管病発症率, 全死亡率は, 強化治療群で有意に低下 (HR: 0.66, 0.67). 副作用の頻度は標準治療群で48.3%, 強化治療群で48.3%と差を認めなかった (HR, 0.99: 0.89~1.11). 起立性定血圧の頻度は強化治療群21.0%, 標準治療群21.8%で差を認めなかった.

III-CQ7 高血圧は食後低血圧を悪化させるか? また食後血圧低下を示す患者において降圧薬治療は有効か?

【要約】

- 高血圧は食後低血圧を悪化させる可能性がある。
- 高血圧患者に対する降圧療法は食後血圧低下を改善する可能性があるが、ループ利尿薬は食後低血圧を悪化させる可能性があるので注意する。(推奨グレードB)

【解説】

食後低血圧は食後2時間以内に収縮期20 mmHg以上の血圧低下か、食前収縮期血圧が100 mmHg以上の場合、食後収縮期血圧が90 mmHg以下になることで定義され、めまい、ふらつき、失神等の症状を伴うこともあるが多くは無症状である。本CQでは食後、低

血圧、血圧をキーワードとして検索されたシステマティックレビューを参考にして解説する¹⁾。

健康な高齢者21例を対象とし食事前後の血圧を検討した報告²⁾によると、食後の血圧変化と食前の収縮期血圧値とは逆相関し、食前の血圧値が高いほど食後の血圧低下が大きかった (エビデンスレベル4)。また、高血圧患者230人 (平均年齢73.6歳) を対象に家庭血圧を測定した報告³⁾において、食後低血圧を認めた群は、認めない群に比べて有意に外来収縮期血圧が高く、多変量解析後も食後低血圧と外来収縮期血圧高値は有意に関連していた (エビデンスレベル4)。歩行可能な65歳以上の高齢高血圧患者401人を対象にABPMを用いて食後低血圧を検討した報告⁴⁾では、食前の収縮期血圧値が高いほど食後の収縮期血圧低下が大きかった (エビデンスレベル2)。60歳以上の高齢高血圧患者10

人および正常血圧高齢者10人を対象に食事前後の血圧変化を検討した報告⁵⁾では、正常血圧群に比べて高血圧群で有意に食後の血圧低下が大きかった。これらの報告から、高血圧は食後低血圧を悪化させる可能性がある（エビデンスレベル3）。

食後低血圧に対する治療法としては、食前の飲水、炭水化物制限、食事回数の増加、カフェインの摂取、 α グルコシダーゼ阻害薬の服用の報告が多いが、高血圧患者に対する降圧療法の効果も少数報告されている¹⁾。安定狭心症か陳旧性心筋梗塞を有する17人の高齢高血圧患者を対象にして硝酸イソソルビドとCa拮抗薬のニカルジピンが食後血圧に及ぼす影響を比較検討した研究では、両薬剤は治療前のウォッシュアウト期間に比べ食後の血圧低下を有意に抑制した⁶⁾（エビデンスレベル1）。22人の70歳以上高血圧患者を対象とした研究では、Ca拮抗薬のニトレンジピンと利尿薬のヒドロクロチアジドは共に治療前に比して経口グルコース負荷後の血圧低下を有意に抑制した⁷⁾（エビデンスレベル1）。施設入所中で半自立状態の高齢者179人を対象とした報告によると、高血圧は食後低血圧と関連し、降圧薬治療により食後血圧低下が改善したとされる⁸⁾（エビデンスレベル4）。このように高血圧患者に対する降圧療法は主に食前血圧を低下させることによって食後低血圧を改善させる可能性がある。一方、70歳以上の高齢心不全患者における起立性低血圧および食後低血圧に対するループ利尿薬とACE阻害薬の影響をみた報告⁹⁾では、ACE阻害薬は食後低血圧に影響を与えなかったが、ループ利尿薬では投与初期に食後低血圧の悪化を認めた（エビデンスレベル1）。49人の高血圧患者を対象とした観察研究¹⁰⁾では、45%に食後低血圧を認め、利尿薬を内服していた群では、他薬を内服していた群に比べて有意に食後の血圧低下が大きかった（エビデンスレベル4）。

以上、高血圧患者に対する降圧療法は食後血圧低下を改善する可能性があるが、ループ利尿薬は他の降圧

薬に比べて食後低血圧を悪化させる可能性がある。

文献

- 1) Trahair LG, et al.: Postprandial hypotension: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2014; 15: 394-409.
- 2) Lipsitz LA, et al.: Postprandial blood pressure reduction in healthy elderly. *Am Geriatr Soc* 1986; 34: 267-270.
- 3) Barochiner J, et al.: Postprandial hypotension detected through home blood pressure monitoring: a frequent phenomenon in elderly hypertensive patients. *Hypertens Res* 2014; 37: 438-443.
- 4) Zanas A, et al.: Meal-induced blood pressure variation and cardiovascular mortality in ambulatory hypertensive elderly patients: preliminary results. *J Hypertens* 2012; 30: 2125-2132.
- 5) Shimosawa T, et al.: Postprandial hypotension in the elderly with and without hypertension. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi* 1992; 29: 661-666.
- 6) Connelly CM, et al.: Effects of isosorbide dinitrate and nifedipine hydrochloride on postprandial blood pressure in elderly patients with stable angina pectoris or healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; 75: 291-293.
- 7) Jansen RW, et al.: Effects of nitrendipine and hydrochlorothiazide on postprandial blood pressure reduction and carbohydrate metabolism in hypertensive patients over 70 years of age. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12 (Suppl 4): S59-63.
- 8) Le Couteur DG, et al.: Postprandial systolic blood pressure responses of older people in residential care: association with risk of falling. *Gerontology* 2003; 49: 260-264.
- 9) Mehagnoul-Schipper DJ, et al.: Effects of furosemide versus captopril on postprandial and orthostatic blood pressure and on cerebral oxygenation in patients > or = 70 years of age with heart failure. *Am J Cardiol* 2002; 90: 596-600.
- 10) Mitro P, et al.: Occurrence and relevance of postprandial hypotension in patients with essential hypertension. *Wien Klin Wochenschr* 1999; 111: 320-325.

文献番号	研究デザイン	研究対象	患者数	治療	主たるエンドポイント	結果
1)	システムティックレビュー	食後低血圧に関する研究	食後低血圧に関する167報の研究			
2)	観察研究	地域在住高齢者	21人	なし	食後60分の血圧	食後60分後の血圧変化と食前収縮期血圧値は逆相関する。
3)	観察研究	高血圧患者	230人	なし	家庭血圧における昼食後1時間の血圧低下	家庭血圧における食後低血圧と関連したのは、外来収縮期血圧値、BMI、年齢、心血管病の既往であった。
4)	前向きコホート研究	65歳以上の高血圧患者	401人	なし	ABPMによる食後低血圧	食前SBPが高いほど、食後SBPの低下が大きい。朝食前後の血圧変動がもっとも心血管死を予測する因子であった。
5)	症例対照研究	60歳以上の高齢者	20人(高血圧10, 正常血圧10)	なし	食事負荷前後の血圧	高血圧患者では正常血圧者に比べて有意に食後の血圧低下が大きい。
6)	RCT	平均76歳、安定狭心症や陳旧性心筋梗塞を有する高齢高血圧患者	17人	硝酸イソソルビド、ニカルジピン	食事負荷(390~420mlの液体食)前後の血圧	投薬開始前期間の食後の血圧低下は両薬剤内服後に共に抑制されていた。両薬剤間で抑制度に違いを認めなかった。
7)	RCT	70歳以上の高血圧患者	22人	ニトレンジピン 20mg/日、ヒドロクロチアジド 50mg/日	75gブドウ糖経口負荷(300mlの水と共に)前後の血圧	ニトレンジピン群、ヒドロクロチアジド群共に治療前に比し、ブドウ糖負荷後の血圧低下が有意に抑制された。
8)	観察研究	介護施設入所高齢者	179人	なし	朝食前後の血圧変化	降圧薬による治療は、食後の血圧低下を改善した。
9)	RCT	70~83歳の心不全患者	24人		フロセミド vs. カプトプリル	フロセミド投与群で食後血圧の低下を認めた。
10)	観察研究	高血圧患者	49人	なし	1,821 kJの食事前後の血圧変化	食前収縮期血圧は食後低血圧に影響せず、利尿薬内服群ではそれ以外に比べて食後の血圧低下が大きかった。

IV. 降圧薬の選択と調節

IV-CQ1 高齢者の降圧薬選択において第一選択薬はあるか？

【要点】

- 高齢者の降圧薬選択においては心血管病予防の観点から第一選択薬は若年者と同様にCa拮抗薬, ARB, ACE阻害薬, サイアザイド系利尿薬とする。(推奨グレードA)
- 心不全, 頻脈, 労作性狭心症, 心筋梗塞後の高齢高血圧患者に対してはβ遮断薬を第一選択薬として考慮する。(推奨グレードB)
- 骨折リスクの高い高齢者には他に積極的適応となる病態がない場合, サイアザイド系利尿薬を第一選択薬として特に考慮する。(推奨グレードB)
- 誤嚥性肺炎を繰り返す高齢者には, ACE阻害薬の投与を第一選択薬として特に考慮する。(推奨グレードB)

【解説】

心血管病予防の観点からCa拮抗薬, サイアザイド系利尿薬, ARB, ACE阻害薬の効果は65歳以上の高齢者においても同等であることが示されており第一選択薬とされる。

一方, ガイドラインに示される心不全, 頻脈, 労作性狭心症, 心筋梗塞後の高齢高血圧患者に対してはβ遮断薬を第一選択薬として考慮する。収縮能の低下した心不全患者に対するβ遮断薬の効果は65歳以上においても非高齢者と同等に認められる¹⁾。また65歳以上の急性心筋梗塞患者において, Ca拮抗薬の服用遵守率は予後と関連しなかったが, β遮断薬では服用遵守率が低いと予後が悪化することが示されている²⁾(エビデンスレベル2)。β遮断薬に関してはプラセボとの比較試験で有効性も確認されている。ただし, 高齢者ではβ遮断薬が禁忌(喘息, 高度徐脈)や慎重使用(耐糖能異常, 閉塞性肺疾患, 末梢動脈疾患)とされる病態を合併することが多いため第一選択薬とはなりにくい。また, 収縮期高血圧患者を対象としたLIFEのサブ解析では脳卒中発症予防についてβ遮断薬よりARBが優れており, この点は脳卒中が多い日本人において重要である³⁾(エビデンスレベル2)。これらのこと

から若年者同様, β遮断薬は積極的適応となる病態(心不全, 心筋梗塞後など)がない通常の高齢者高血圧に関しては第一選択薬として推奨されない。

降圧薬の第一選択に高齢者特有の疾患が影響する場合がある。骨折リスクの高い高齢者に対してサイアザイド(類似)系利尿薬が有効であることが報告されている。HYVETのサブ解析では利尿薬のインダパミドを基礎薬とした実薬群で骨折リスクの低下を認めた⁴⁾(エビデンスレベル2)。また降圧薬の種類と骨折リスクについて376,061人を対象に解析したコホート研究でもサイアザイド系利尿薬が骨折リスクを軽減させていた⁵⁾(エビデンスレベル2)。これらのことから他に積極的適応となる病態を有さない高齢高血圧患者で骨折リスクが高い場合は, サイアザイド系利尿薬を第一選択薬として使用することがガイドラインにおいても推奨される。

誤嚥性肺炎を有する高血圧患者に対しては, 咳反射亢進を期待してACE阻害薬の投与が推奨される⁶⁾(エビデンスレベル3)。なお, ACE阻害薬による肺炎予防効果は脳卒中後の高血圧患者で明瞭であるが, 一般集団においては明確な効果が示されていない事に留意する必要がある⁷⁾。

文献

- 1) Gheorghide M, et al.: Beta-blockers in chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 1570-1575.
- 2) Rasmussen JN, et al.: Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007; 297 (2): 177-186.
- 3) Kjeldsen SE, et al.: Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002; 288: 1491-1498.
- 4) Peters R, et al.: The effect of treatment based on a diuretic (indapamide) +/- ACE inhibitor (perindopril) on fractures in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). *Age Ageing* 2010; 39: 609-616.
- 5) Solomon DH, et al.: Risk of fractures in older adults using antihypertensive medications. *J Bone Miner*

Res 2011; 26: 1561-1567.

- 6) Okaishi K, et al.: Reduction of risk of pneumonia associated with use of angiotensin I converting enzyme inhibitors in elderly inpatients. Am J Hypertens 1999;

12: 778-783.

- 7) Liu CL, et al.: Pneumonia risk and use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers. J Epidemiol 2013; 23: 344-350.

文献番号	研究デザイン	研究対象	患者数	治療	主たるエンドポイント	結果
1)	review					収縮能低下型心不全に対するβ遮断薬の有用性を解説。
2)	コホート研究	66歳以上の急性心筋梗塞からの生存者	31,455人		死亡	スタチンとβ遮断薬に関しては患者の服薬アドヒアランスが低い群で高い群に比し死亡リスクが上昇した。Ca拮抗薬に関しては服薬アドヒアランスによる死亡リスクへの影響は認めなかった。
3)	RCT	55歳～80歳(平均70歳)の高血圧患者(収縮期160～200 mmHg, 拡張期90 mmHg未満) EKG上のLVHを有する。	ロサルタン(660人) アテノロール(666人)	左記の初期治療に加えヒドロクロロチアジド追加	心血管死, 脳卒中中心筋梗塞	主要エンドポイント(左記の合算)はロサルタンでアテノロールより25%低下。ロサルタンで心筋梗塞, 心血管死, 非致死性, 致死性脳卒中, 新規発症糖尿病総死亡が抑制された。EKG上のLVHもロサルタンでより改善していた。
4)	RCT	HYVET研究の参加者(収縮期160 mmHgが持続する80歳以上の高血圧患者)	3,845人	プラセボ治療群(1,912例) インダパミド群(血圧値に応じてペリンドプリル追加)(1,933例)	骨折	プラセボ群で52人, インダパミド群で38人に最初の骨折を認めた。リスク因子で補正したCox比例ハザード解析ではインダパミド群で骨折リスクの軽減を認めた(HR 0.58 (95% CI 0.33~1.00, P=0.0498)。
5)	コホート研究	降圧薬を一剤内服している高血圧患者	376,061人		骨折	骨折率は全体で35.2人/1,000人・年で, サイアザイド系利尿薬で28.5人/1,000人・年であった。並存疾患や併用薬で補正したところCa拮抗薬に比しARB(HR 0.76 (95% CI 0.68~0.86))とサイアザイド系利尿薬(HR 0.85 (95% CI 0.76~0.97))で骨折リスクの低下を認めた。
6)	症例対照研究	一年以内に肺炎を発症した65歳以上の患者(55人)と高齢者のコントロール(220人)	左記			ACE阻害薬内服患者で降圧薬非内服群に比し肺炎リスクの軽減を認めた(HR 0.38 (95% CI 0.15~0.97))。
7)	ケースコントロール研究	新規肺炎で入院した患者	10,990人			ACE阻害薬(HR 0.99 (95% CI 0.81~1.21)), ARB(HR 0.96 (95% CI 0.72~1.28))共に肺炎発症への影響を認めなかった。

IV-CQ2 降圧薬の減量や中止をすべき基準はあるか?

【要約】

- 高齢者高血圧における降圧薬の減量や中止の基準と

なる一律の血圧値は設定できない。

- 降圧による臓器虚血症状が出現した場合や副作用が出現した場合に降圧薬の減量や中止, 変更を考慮する。(推奨グレードA)

【解説】

高齢者において降圧薬の減量や中止を検討する契機として降圧療法の結果、心血管イベント抑制が期待できる血圧値を下回る、あるいは降圧療法に伴う有害事象が発生することが挙げられる。前者に関しては降圧下限域に関連する議論になるが、III-CQ2に示す通り予後を悪化させるまでの降圧レベルは不明であり降圧下限域は設定できない。一方、血圧上昇に伴う心血管病のリスク上昇は収縮期血圧 115 mmHg 程度を基準とした疫学研究¹⁾²⁾で示されているもので、それより低い血圧値 (110 mmHg 未満など) への降圧の有用性は観察研究からも介入研究からも示すことはできない (エビデンスレベル 2)。逆に言えば、診察室血圧で収縮期血圧 115 mmHg 未満の場合は、降圧薬の減量・中止を考慮しても良いといえる。また高度に身体機能の低下した介護施設入所者やエンドオブライフにある高齢者への降圧療法のベネフィットは明らかではなく、降圧薬服用中のこのような高齢者に対しては降圧薬の減量や中止を状況に応じて考慮すべきである (III-CQ2 参照)。

一方、SPRINT 研究³⁾では高齢者でも強化降圧治療 (automated office blood pressure 測定法 (AOBP 法) で 120 mmHg 未満) が予後改善につながる事が示されている (III-CQ1a 参照)。75 歳以上を対象にしたサブ解析⁴⁾においても同様の結果が報告されている。ただし、AOBP 法での血圧値は診察室血圧よりも低いという報告⁵⁾があり、診察室血圧での具体的目標値を示すにはまだエビデンスが不十分である。また、本研究では、強化降圧治療群で低血圧、失神、電解質異常、急性腎障害、腎不全の頻度が多かった。このような症状や検査結果の出現は薬剤の減量や中止の契機になる (エビデンスレベル 2)。実際、降圧薬の減量・中止は、有害事象の発現によって考慮されるほうが実臨床では多い。

また、高齢者で有害作用が生じやすく、効果に比べて安全性が劣るため、処方優先順位が低いと考えられる薬物がある。そのような薬剤のリストは、米国の Beers criteria (American Geriatrics Society; J Am Geriatr Soc. 2015; 63: 2227-2246.) や欧州の STOPP criteria (Gallagher P, et al; Int J Clin Pharmacol Ther. 2008; 46: 72-83), 本邦の高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015 (日本老年医学会編) などに示されている。本邦のガイドラインにおける「特に慎重な投与を要する薬物のリスト」では、受容体サブタイプ非選択的 α_1 受容体遮断薬、ループ利尿薬、非選択的 β 遮断薬が挙げられ、転倒や電解質異常、呼吸器疾患の悪化などの副作用に注意を喚起している。主治医の判断で降圧薬を減量した方が良いとされる場合は、これらのリストが参考となる。

文献

- 1) Lewington S, et al: Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360: 1903-1913.
- 2) Lawes CM, et al; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration: Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. J Hypertens 2003; 21: 707-716.
- 3) SPRINT Research Group: A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med 2015 373: 2103-2116.
- 4) Williamson JD, et al: Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2016; 315: 2673-2682.
- 5) Filipovský J, et al: Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients. Blood Press 2016; 25: 228-234.

文献番号	研究デザイン	研究対象	患者数	治療	主たるエンドポイント	結果
1)	コホート研究のメタ解析	61 研究	100 万人		血管病死	40 歳代から 80 歳代までのどの年代においても収縮期 115 mmHg からの血圧分類で血圧が高値であるほど心血管死が増加していた。

2)	コホート研究のメタ解析	アジア太平洋コホート研究の参加者（オーストラリア，中国，香港，日本，ニュージーランド，シンガポール，韓国，台湾）	425,325人			70歳以上，60～69歳，60歳未満で分類した各年代において収縮期115 mmHgからの血圧分類で血圧が高値であるほど心血管イベントが増加していた。
3)	RCT	50歳以上の高血圧患者（糖尿病合併例や脳卒中既往例は除く）	9,361人	強化治療群（120 mmHg未満）VS標準治療群（140 mmHg未満）		中央値3.26年の観察期間中，年間の複合心血管病発症率，全死亡率は，強化治療群で有意に低下（HR：0.75，0.73）。強化治療群で低血圧，失神，電解質異常，急性腎障害，急性腎不全が有意に多かった。
4)	RCT	SPRIN研究参加者のうち75歳以上の参加者	2,636人	強化治療群（120 mmHg未満）VS標準治療群（140 mmHg未満）	心血管イベント，心血管死	収縮期降圧目標120 mmHg以下の群において，140 mmHg以下の群に比して34%の心血管病発生又は心血管死のリスク低下及び33%の全死亡リスク低下を認め，複数の有害事象のリスク上昇を伴ったものの有害事象総数としてのリスク上昇は認めなかった。フレイルの程度によりFit（健常），Less Fit，Frailに分類したところ，どの分類においても降圧効果は同程度に認められた。
5)	観察研究	降圧薬内服中の外来通院患者，（AOBP法）した患者	353人（114人は家庭血圧も測定）	自動血圧計を用いて医療従事者がいない環境で自己測定した血圧と診察室血圧を測定。一部の患者で家庭血圧も測定	3つの測定法での血圧値の比較	病院での自動血圧測定，診察室血圧，家庭血圧はそれぞれ131.2±21.8/77.8±12.1 mmHg，146.9±20.8/85.8±12.4 mmHg，137.7±17.7/79.4±8.2 mmHg（平均±SD）であった。 診察室血圧－AOBP法での血圧＝15.0/8.0 mmHg 家庭血圧－AOBP法での血圧＝10.0/4.2 mmHg 家庭血圧－診察室血圧＝－5.8/－2.7 mmHg

IV-CQ3 高齢者での多剤併用（ポリファーマシー）があるときの降圧薬治療について注意すべきことはあるか？

【要約】

- 降圧目標の達成が第一目標であり，降圧薬の併用療法において薬剤数の上限は無いが，一般に高齢者では降圧薬に限らず5～6剤以上を多剤併用（ポリファーマシー）の目安として注意する。（推奨グレードB）
- 服薬アドヒアランス，有害事象の発生および医療費負担を考慮して薬剤数はなるべく少なくすることが

推奨される。（推奨グレードB）

- ポリファーマシーが服薬アドヒアランス不良の要因のひとつと判断すれば，力価の強い1剤が配合剤への変更，一包化，服用法の単純化などを工夫する。（推奨グレードB）

【解説】

単剤の増量に比して薬剤の併用により降圧効果，臓器保護効果，心血管イベント発症抑制効果が増強されることが臨床試験で示されており，さらに薬剤の組み合わせによっては副作用が軽減される場合もあり，降圧が不十分な症例に対しては患者の病態に応じた併用

療法が推奨される¹⁾²⁾(エビデンスレベル 1+)。また、治療抵抗性高血圧に対しては降圧目標に到達するために多剤併用は不可避であることから、降圧薬併用処方数の限界は設定されるべきではない。50歳以上の糖尿病以外の心血管病危険因子を有する群を対象としたSPRINT研究において、標準治療(目標収縮期血圧<140 mmHg)よりも強化治療(目標収縮期血圧<120 mmHg)が心血管イベント、心血管死のリスク及び全死亡リスクを低下させ、75歳以上でのサブ解析においても強化治療の効果が認められた(III-CQ1a参照)³⁾(エビデンスレベル 1+)。同試験では標準治療では平均1.8剤、強化治療では平均2.8剤の降圧薬が用いられおり降圧薬数増加が予後改善につながる結果となっている。ただし、同試験では強化治療群で低血圧、失神、電解質異常、急性腎障害、腎不全などの副作用が増加していたことに留意する必要がある。なお、ADLが高度に低下した高齢者に関しては、強化降圧療法を適用する有用性が未だ明確ではないことから、使用降圧薬数を削減することを考慮してもよい(III-CQ1b, III-CQ2参照)。

一般に、年齢が高くなるほど、薬剤数が多いほど、薬剤有害事象が多く生じることが知られている^{4)~7)}。ポリファーマシーでは、服薬または処方・調剤の過誤の増加、薬物相互作用の増加、医療費の増大、服薬に伴うQOLの低下のみならず、老年症候群(転倒・骨折、食欲低下、認知機能低下など)の出現にも関連する。入院患者では6~7剤以上で薬物有害事象の増加⁶⁾、外来患者では5~6剤以上で転倒発症率の増加⁷⁾が国内から報告されている。65歳以上の外来患者を対象とした検討では、高血圧患者は非高血圧患者と比較し多剤であった(高血圧患者5.4剤、非高血圧患者3.5剤)⁸⁾。70歳以上の高血圧患者を対象に降圧薬のアドヒアランスを検討した報告では、アドヒアランス不良の要因として、4剤以上の降圧薬服用を挙げている⁹⁾(エビデンスレベル 4)。以上から、服薬アドヒアランス、有害事象の発生および医療費負担を考慮して薬剤数はなるべく少なくすることが推奨される。

ポリファーマシーが服薬アドヒアランス不良の要因のひとつと判断すれば、力価の強い1剤か配合剤への変更、一包化、服用法の単純化などを工夫する(日本

老年医学会:健康長寿診療ハンドブック, 2011.)。また、高血圧治療ガイドライン2014(日本高血圧学会編)の高齢者高血圧の項では、「各薬剤の増量と他剤との併用療法のいずれを選択するかについてはエビデンスが十分ではない。病態に応じてより積極的に使用すべき薬剤がある場合は増量を考慮するが、それ以外の場合は主治医の判断に任せられる」と記載されている。これは、内服中の降圧薬を増量するより種類の異なる降圧薬を併用するほうが、降圧効果が大きいこと、有害事象の観点では優劣はないことが複数の検討で示されているものの、予後への影響は一定しておらず、服薬アドヒアランスの低下が懸念されるためである¹⁾¹⁰⁾(エビデンスレベル 1)。

文献

- 1) Ogawa H, et al: OlmeSartan and Calcium Antagonists Randomized (OSCAR) Study Group. Angiotensin II receptor blocker-based therapy in Japanese elderly, high-risk, hypertensive patients. *Am J Med* 2012; 125: 981-990.
- 2) 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.
- 3) SPRINT Research Group, et al: A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103-2116.
- 4) Richardson K, et al: Variation over time in the association between polypharmacy and mortality in the older population. *Drugs Aging* 2011; 28: 547-560.
- 5) Field TS, et al: Risk factors for adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1349-1354.
- 6) Kojima T, et al: High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: analysis of inpatient database. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12: 761-762.
- 7) Kojima T, et al: Polypharmacy as a risk for fall occurrence in geriatric outpatients. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12: 425-430.
- 8) 秋下雅弘ほか: 高齢者薬物療法の問題点: 大学病院老年科における薬物有害作用の実態調査. *日老医誌* 2004; 41: 303-306.
- 9) Turner BJ, et al: Barriers to adherence and

hypertension control in a racially diverse representative sample of elderly primary care patients. *Pharmaceutidemiol Drug Saf* 2009; 18: 672-681.

- 10) Yusuf S, et al: Comparison of risk factor reduction and tolerability of a full-dose polypill (with potassium)

versus low-dose polypill (polycap) in individuals at high risk of cardiovascular diseases: the Second Indian Polycap Study (TIPS-2) investigators. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5: 463-471.

文献番号	研究デザイン	研究対象	患者数	治療	主たるエンドポイント	結果
1)	RCT	オルメサルタン 20 mg 単剤治療でも 140/90 mmHg 未満を達成していない 2 型糖尿病または心血管疾患を合併する 65~84 歳の外来高血圧患者	1,164 名	オルメサルタン 40 mg への増量または Ca 拮抗薬 (アムロジピンまたはアゼルニジピン) の併用	心血管イベント, 糖尿病合併症, 腎機能障害, 非心血管死	36 カ月後の到達血圧は, Ca 拮抗薬併用群で ARB 増量群より有意に低かった (2.4 mmHg/1.7 mmHg). 心血管病の発症は, Ca 拮抗薬併用群で低い傾向ではあったものの差はなかった. 心血管病の既往がある患者では, Ca 拮抗薬併用群で心血管の発症が有意に低率であった. 有害事象の発生は両群間で差はなかった (Ca 拮抗薬併用群 8.7%, ARB 増量群 8.1%).
2)	RCT	過去 5 年間に脳卒中 又は TIA の既往のある患者	6,105 名	降圧薬	脳卒中, 心血管イベント, 全死亡	ACEI 群でプラセボ群に比して血圧は 9/4 mmHg 低下し, 有意な脳卒中再発抑制効果 (RRR = 28% [95% CI 17~38], p<.0001) と主要心血管イベント発症抑制効果 (26% [16~34]) を認めた. この脳卒中再発抑制効果は非高血圧群においても同様であった. ACEI 群の中で利尿薬を追加投与した群では, プラセボ群に比してより強い降圧効果・脳卒中再発抑制効果 (12/5 mmHg, 43% [30~54]) を示した.
3)	RCT	50 歳以上の糖尿病以外の心血管病危険因子を有する高血圧患者	9,361 例	強化治療群 (120 mmHg 未満) VS 標準治療群 (140 mmHg 未満)	心血管イベント, 心血管死	収縮期降圧目標 120 mmHg 以下の群において, 140 mmHg 以下の群に比して 25% の心血管病発生又は心血管死のリスク低下及び 27% の全死亡リスク低下を認め, 複数の有害事象のリスク上昇を伴ったものの有害事象総数としてのリスク上昇は認めなかった.
4)	コホート研究	65 歳以上の患者	12,423 名			18 年間の追跡の結果, 多剤併用と致死率との相関は最初の 2 年間に認め, 以後は女性では弱い相関が持続するものの男性では相関を認めなかった.
5)	症例対照研究	複数の診療科を受診している Medicare 受給者	30,397 名			薬物有害事象 (ADE) は 1,299 名に認められ, 女性と 80 歳以上, がリスク因子であり, 循環器系薬剤, 抗鬱薬, 抗生剤, ホルモン製剤などが高リスクであった. 予防可能な ADE に関しては, 合併症数と処方数が相関を認め, 非オピオイド系鎮痛薬, 抗凝固薬, 利尿剤, 抗痙攣薬が高リスクであった.
6)	コホート研究	65 歳以上の入院患者	2,412 名			薬剤有害事象 (ADR) を 252 名に認め, 認めなかった患者より処方数が有意に多かった (7.6±3.8 vs 6.4±3.5 drugs, P<0.0001). 6 剤以上服用群で ADR の odds 比が有意に高かった.

7)	縦断観察研究	外来通院患者 (平均 76.9±7.0 歳)	172 人 (45 人 男性, 126 人 女性)		転倒	高齢, 骨粗しょう症, 併存疾患数, 薬剤数が二年以内の転倒に関連していた. 多変量解析において薬剤性は転倒の独立した危険因子であった. ROC 解析では 5 種類以上の薬剤数が転倒を予測する因子であった.
8)	横断研究	入院患者 (多施設)	1,289 名		薬剤有害事象	薬剤有害事象は全体の 9.2%であった. 多剤併用, 入院中の 2 薬剤以上の追加が独立して薬剤有害事象の出現と関連していた.
9)	横断研究	70 歳以上の高血圧患者	202 名		降圧薬のアドヒアランス	3 カ月以内の降圧薬の飲み忘れと血圧コントロール不良に関連した. 薬剤の補充がうまくできないこと, 外来時に血圧について主治医と会話を持たないこと, 血圧関連疾患 (脳心血管疾患など) についてあまり知らされていないこと, 4 剤以上降圧薬を服用していることは, アドヒアランス不良と関連していた.
10)	RCT	高血圧と心血管病または糖尿病を有する患者	518 名	常用量ポリピルとその半量の固定併用薬 (低用量ポリピル)	降圧効果, 薬剤有害事象, 忍容性	常用量ポリピルは低用量ポリピル (シンバスタチン 20 mg, アテノロール 50 mg, ラミプリル 5 mg, アスピリン 100 mg, ヒドロクロロチアジド 12.5 mg) と比較し, 降圧効果は大きかったが, 薬剤有害事象, 忍容性は両群で差はなかった.