高血圧治療ガイドライン2014

GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF HYPERTENSION 2014

[JSH2014]

編集 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会
発行 日本高血圧学会



THE JAPANESE SOCIETY OF HYPERTENSION

高血圧治療ガイドライン2014（JSH2014）作成委員会

委員長

島本 和明	札幌医科大学学長（高血圧学会名誉会員）

執筆委員

安東 克之	東京大学大学院医学系研究科腎臓・内分泌内科 分子循環代謝病学講座 准教授（高血圧学会幹事）
石光 俊彦	獨協医科大学循環器・腎臓内科教授（高血圧学会理事）
伊藤 貞嘉	東北大学大学院医学系研究科腎・高血圧・内分泌学分野教授（高血圧学会理事，腎臓学会理事）
伊藤 正明	三重大学 循環器・腎臓内科学教授（高血圧学会監事）
伊藤 裕	慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科教授（高血圧学会理事）
今井 潤	東北大学大学院 薬学研究科医薬開発構想講座教授（高血圧学会名誉会員）
今泉 勉	久留米大学医学部心臓・血管内科主任教授（高血圧学会名誉会員）
岩尾 洋	大阪市立大学大学院医学研究科分子病態薬理教授（高血圧学会理事）
植田 真一郎	琉球大学大学院医学研究科臨床薬理学教授（高血圧学会評議員）
内山 聖	新潟県地域医療推進機構魚沼基幹病院長（新潟大学名誉教授−小児科学，高血圧学会評議員）
梅村 敏	横浜市立大学大学院医学研究科病態制御内科学教授（高血圧学会理事）
大屋 祐輔	琉球大学大学院医学研究科循環器・腎臓・神経内科学教授（高血圧学会理事）
甲斐 久史	久留米大学医学部内科学講座心臓・血管内科部門准教授（高血圧学会幹事）
柏原 直樹	川崎医科大学腎臓・高血圧内科教授（高血圧学会監事，腎臓学会理事）
苅尾 七臣	自治医科大学内科学講座循環器内科学部門主任教授（高血圧学会理事）
河野 雄平	国立循環器病研究センター高血圧・腎臓科部長（高血圧学会理事）
木村 玄次郎	旭労災病院院長（高血圧学会理事）
熊谷 裕生	防衛医科大学校腎臓内分泌内科教授（高血圧学会評議員）
小原 克彦	愛媛大学大学院加齢制御内科特任教授（高血圧学会評議員，老年医学会評議員）
小室 一成	東京大学大学院医学系研究科教授（高血圧学会理事）
齊藤 郁夫	慶應義塾大学名誉教授（高血圧学会評議員）
斎藤 重幸	札幌医科大学保健医療学部教授（高血圧学会幹事）
島田 和幸	新小山市民病院院長（高血圧学会名誉会員）
島本 和明	札幌医科大学学長（高血圧学会名誉会員）
下澤 達雄	東京大学医学部附属病院検査部講師（高血圧学会幹事）
鈴木 洋通	埼玉医科大学腎臓内科教授（高血圧学会評議員，妊娠高血圧学会常任理事）
棚橋 紀夫	埼玉医科大学神経内科教授（脳卒中学会理事）
田村 功一	横浜市立大学大学院医学研究科病態制御内科学准教授（高血圧学会幹事）
土橋 卓也	製鉄記念八幡病院副院長・高血圧センター長（高血圧学会理事）
成瀬 光栄	国立病院機構 京都医療センター内分泌代謝高血圧研究部長（高血圧学会評議員，内分泌学会評議員）
野出 孝一	佐賀大学医学部循環器内科教授（高血圧学会幹事）
檜垣 實男	愛媛大学医学部附属病院長・愛媛大学大学院循環器・呼吸器・腎高血圧内科学教授（高血圧学会理事）
長谷部 直幸	旭川医科大学循環・呼吸・神経病態内科学教授（高血圧学会理事）
藤田 敏郎	東京大学名誉教授（高血圧学会名誉会員）
堀内 正嗣	愛媛大学大学院医学系研究科分子心血管生物・薬理学教授（高血圧学会理事長）
松浦 秀夫	済生会呉病院院長（高血圧学会理事）
三浦 克之	滋賀医科大学社会医学講座公衆衛生学部門教授・アジア疫学研究センターセンター長（高血圧学会幹事）
光山 勝慶	熊本大学大学院生命科学研究部医学系生体機能薬理学教授（高血圧学会理事）
森下 竜一	大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学寄付講座教授（高血圧学会理事）
楽木 宏実	大阪大学大学院老年・腎臓内科学教授（高血圧学会理事，老年医学会理事）

リエゾン委員

［循環器学会］	前村 浩二	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科循環病態制御内科学教授
［腎臓学会］	岡田 浩一	埼玉医科大学医学部腎臓内科教授
［糖尿病学会］	片山 茂裕	埼玉医科大学内科学 内分泌・糖尿病内科教授
［痛風・核酸代謝学会］	土橋 卓也	製鉄記念八幡病院副院長・高血圧センター長＊
	久留 一郎	鳥取大学大学院医学系研究科再生医療学分野教授
［動脈硬化学会］	荒井 秀典	京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻教授
［内分泌学会］	伊藤 裕	慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科教授＊
［妊娠高血圧学会］	鈴木 洋通	埼玉医科大学腎臓内科教授＊
［産婦人科学会］	水上 尚典	北海道大学大学院医学研究科産科・生殖医学分野教授
［脳卒中学会］	松本 昌泰	広島大学大学院医歯薬保健学研究院応用生命科学部門脳神経内科学教授
［肥満学会］	小川 佳宏	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科教授
［臨床薬理学会］	植田 真一郎	琉球大学医学部医学科臨床薬理学教授＊

＊：執筆委員兼務

［老年医学会］	大内 尉義	国家公務員共済組合連合会虎の門病院院長
［臨床栄養学会］	板倉 弘重	エミリオ森口クリニック院長，茨城キリスト教大学 名誉教授
［小児科学会］	伊藤 真也	トロント小児病院小児科臨床薬理学

査読委員

阿部　功	日本海員掖済会門司病院院長（高血圧学会評議員）
秋下 雅弘	東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座教授（老年医学会代議員）
足立香代子	せんぼ東京高輪病院栄養管理室長（日本臨床栄養学会推薦）
有田 幹雄	和歌山県立医科大学付属病院紀北病院　院長（高血圧学会評議員）
有馬 秀二	近畿大学医学部腎臓内科教授（高血圧学会幹事）
安藤 真一	九州大学病院睡眠時無呼吸センター長特任教授
池田 俊也	国際医療福祉大学薬学部教授（医療経済専門）
磯　博康	大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学教授（高血圧学会評議員，公衆衛生学会理事）
市原 淳弘	東京女子医科大学高血圧・内分泌内科主任教授（高血圧学会幹事）
伊藤 隆之	名城病院院長（高血圧学会功労会員）
今井 圓裕	中山寺いまいクリニック院長（元名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科学特任教授，高血圧学会評議員）
岩嶋 義雄	国立循環器病研究センター高血圧・腎臓科医長（高血圧学会評議員）
上原 譽志夫	共立女子大学臨床栄養学教授（高血圧学会評議員）
内山 真一郎	東京女子医科大学神経内科主任教授（脳卒中学会理事）
梅本 誠治	山口大学医学部附属病院診療教授（高血圧学会評議員）
浦　信行	札幌西円山病院副院長（高血圧学会評議員）
浦田 秀則	福岡大学筑紫病院循環器内科部長（高血圧学会評議員）
江口 和男	自治医科大学循環器内科学講師（高血圧学会評議員）
大石　充	鹿児島大学大学院心臓血管・高血圧内科学教授（高血圧学会幹事）
大久保 一郎	筑波大学医学医療系教授（医療経済専門）
大久保 孝義	帝京大学医学部衛生学公衆衛生学講座主任教授（高血圧学会幹事）
大蔵 隆文	愛媛大学大学院循環器・呼吸器・腎高血圧内科学准教授（高血圧学会幹事）
岡村 智教	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教授（高血圧学会評議員，動脈硬化学会理事）
小川 久雄	熊本大学大学院循環器内科学教授（循環器学会理事）
柏木 厚典	滋賀医科大学医学部附属病院長（糖尿病学会名誉会員）
勝谷 友宏	勝谷医院院長（高血圧学会評議員）
加藤 規弘	国際医療センター研究所部長（高血圧学会評議員）
神出　計	大阪大学大学院教授（高血圧学会評議員）
川島由起子	聖マリアンナ医科大学病院栄養部部長（日本臨床栄養学会推薦）
菊池　透	新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野講師
北園 孝成	九州大学大学院病態機能内科学教授（脳卒中学会理事）
北村 和雄	宮崎大学医学部内科学講座循環体液制御学教授（高血圧学会幹事）
木村 健二郎	聖マリアンナ医科大学大学院腎臓・高血圧内科教授（高血圧学会評議員，腎臓学会CKDガイドライン作成委員長）
木原 康樹	広島大学大学院循環器内科学教授（高血圧学会評議員）
清原　裕	九州大学大学院医学研究院環境医学分野教授（高血圧学会評議員）
日下 美穂	日下医院院長（高血圧学会特別正会員）
久代 登志男	日本大学医学部教授／日本大学医学部総合健診センター所長（高血圧学会評議員）
河野 雅和	香川大学医学部循環器・腎臓・脳卒中内科教授（高血圧学会評議員）
小林 修三	徳州会湘南鎌倉総合病院副院長（透析医学会ガイドライン作成委員）
後藤 淳郎	日本赤十字社総合福祉センター所長／医療センター腎臓内科顧問（高血圧学会評議員）
小久保 喜弘	国立循環器病研究センター予防健診部医長（高血圧学会評議員）
斎藤 能彦	奈良県立医科大学第一内科学教授（高血圧学会評議員）
柴田 洋孝	大分大学医学部内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座教授（高血圧学会評議員）
篠村 裕之	慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科特任准教授（高血圧学会評議員）
下濱　俊	札幌医科大学医学部神経内科学講座教授（老年医学会理事）
鈴木 佳克	名古屋市立西部医療センター産婦人科部長（妊娠高血圧学会幹事長）
高沢 謙二	東京医科大学八王子医療センター循環器内科教授（高血圧学会評議員）
高橋 昌里	駿河台日本大学病院小児科教授
高橋 伯夫	関西医科大学臨床検査医学講座教授（高血圧学会評議員）
武田 和夫	京都工場保健会診療所所長（高血圧学会評議員）
武田 仁勇	金沢大学医薬保健研究域医学系臓器機能制御学（内科）准教授（高血圧学会評議員）
筒井 裕之	北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学教授（高血圧学会評議員，循環器学会理事）

	椿原 美治	大阪大学大学院腎疾患統合医療学寄付講座教授（高血圧学会特別正会員）
	土居 義典	高知大学名誉教授（老年病・循環器・神経内科学）（高血圧学会評議員）
	冨山 博史	東京医科大学内科学第二講座教授（高血圧学会評議員）
	富野 康日己	順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学教授（高血圧学会特別正会員，腎臓学会理事）
	豊田 一則	国立循環器病研究センター脳血管部門部門長（高血圧学会評議員）
	成田 一衛	新潟大学医歯学系内科学第二教授（高血圧学会評議員，腎臓学会評議員）
	西川 哲男	横浜労災病院院長（高血圧学会評議員）
	林　晃一	慶應義塾大学医学部内科准教授（高血圧学会幹事）
	平田 恭信	東京逓信病院院長（高血圧学会評議員）
	平和 伸仁	横浜市立大学附属市民総合医療センター准教授（高血圧学会評議員）
	廣岡 良隆	九州大学大学院医学研究院先端循環制御学講座教授（高血圧学会評議員）
	福田　昇	日本大学大学院総合科学研究科・腎臓高血圧内分泌内科教授（高血圧学会評議員）
	堀尾 武史	川崎医科大学総合内科学３教授（高血圧学会評議員）
	星出　聡	自治医科大学循環器内科学講師（高血圧学会元幹事）
	槇野 博史	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学教授（高血圧学会評議員，腎臓学会監事）
	益崎 裕章	琉球大学内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座教授（肥満学会理事）
	松村　潔	九州大学大学院病態機能内科学准教授（高血圧学会評議員）
	三浦 伸一郎	福岡大学医学部心臓血管内科学診療教授（高血圧学会評議員）
	三浦 哲嗣	札幌医科大学医学部循環器・腎・代謝内分泌内科学講座教授（循環器学会評議員）
	向山 政志	京都大学大学院医学研究科内分泌代謝内科准教授（高血圧学会評議員）
	村島 温子	国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター主任副センター長（妊娠高血圧学会理事）
	室原 豊明	名古屋大学大学院医学研究科循環器内科学教授（高血圧学会幹事，循環器学会理事）
	森本 茂人	金沢医科大学高齢医学教授（高血圧学会評議員，老年医学会理事）
	山蔭 道明	札幌医科大学医学部麻酔学講座教授（麻酔科学会理事）
	山科　章	東京医科大学内科学第二講座教授（高血圧学会評議員，日本循環器病予防学会理事長）
	吉村 道博	東京慈恵会医科大学循環器内科学教授（循環器学会評議員）
	渡辺　毅	福島県立医科大学腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科教授（高血圧学会評議員，腎臓学会監事）
顧問	阿部 圭志	仙台社会保険病院名誉院長　東北大学名誉教授（日本高血圧学会名誉会員）
	荒川 規矩男	福岡大学名誉教授（日本高血圧学会名誉会員）
	飯村　攻	札幌医科大学名誉教授（日本高血圧学会名誉会員）
	尾前 照雄	国立循環器病研究センター名誉総長　九州大学名誉教授（日本高血圧学会名誉会員）
	金子 好宏	横浜市立大学名誉教授（日本高血圧学会名誉会員）
	日和田 邦男	愛媛大学名誉教授（日本高血圧学会名誉会員）
	柊山 幸志郎	琉球大学名誉教授（日本高血圧学会名誉会員）
	矢崎 義雄	国際医療福祉大学総長（日本高血圧学会名誉会員）
内部評価委員	上島 弘嗣	滋賀医科大学特任教授（日本高血圧学会名誉会員）
	江藤 胤尚	宮崎大学名誉教授（日本高血圧学会名誉会員）
	荻原 俊男	大阪大学名誉教授・森ノ宮医療大学学長（日本高血圧学会名誉会員）
	菊池 健次郎	旭川医科大学名誉教授（日本高血圧学会名誉会員）
	猿田 享男	慶應義塾大学名誉教授（日本高血圧学会名誉会員）
	瀧下 修一	琉球大学名誉教授（日本高血圧学会名誉会員）
	松岡 博昭	獨協医科大学名誉教授（日本高血圧学会名誉会員）
	清水 秀行	日本薬剤師会（病院診療所薬剤師部会副部会長）
	山口 育子	患者団体代表：ささえあい医療人権センター（COML理事長）
	三上 裕司	日本医師会（常任理事）
外部評価委員	山本 和利	札幌医科大学教授（日本プライマリケア連合学会理事）
	中尾 正俊	中尾医院理事長・院長（日本臨床内科医会学術部循環器班班長）
	森　壽生	横浜相鉄ビル内科医院院長（神奈川県保険医協会理事長）
JSH2014作成委員会事務局	斎藤 重幸	札幌医科大学保健医療学部教授（日本高血圧学会幹事）

序文

『高血圧治療ガイドライン2014（JSH2014）』が出版の運びとなりました。高血圧治療ガイドラインは，これまでに2000年，2004年，2009年に出版されており，今回は第4版となります。今回の改訂に御協力いただきました執筆委員，リエゾン学会委員，査読委員，評価委員，他関係諸氏に深く感謝申し上げます。

JSH2014の作成にあたっては次の点に留意しました。

第1に，執筆委員40名，査読委員79名，リエゾン委員15名，内部評価委員10名，外部評価委員3名，顧問8名，計151人という，前回の118人をさらに上回る多くの作成委員に参加いただいたことです。JSHガイドラインは，高血圧学会の公式ガイドラインであり，学会が責任をもって作成するという意味でも学会役員のほとんどの方に入っていただき十分な審議をお願いしました。

第2にevidence based consensusガイドラインを目指しました。これまでのガイドラインは，JSHを含めてエビデンスに基づいて作成することが原則でした。しかし，ガイドラインにおけるEBMの捉え方が2011年の米国医学研究所（IOM）の診療ガイドラインの新規準にも示されるように，単にエビデンスを機械的にレベル付けし推奨グレードをつけるものではなく，エビデンスの数と質，結論のばらつき，有効性の大きさ，臨床上の適応，害やコストに関するエビデンスまで加味して，evidence based consensus guidelineとするべきである事が再提案され，推奨されています。

第3にコンセンサス形成の方法として，バンドワゴン効果やハロー効果を回避するため，基本的には各委員が一人で考え，次いで集団で討論し，さらに各委員が一人で考える，作成過程をとりました。『Minds診療ガイドライン作成の手引き2007』では，Delphi法（2回以上の質問票郵送で一人で考える），nominal group technique（NGT，個人の意見を書く，意見を共有，説明，投票），consensus conference（3日間のプログラムで説明，質問，討議，専門家による報告書原案）の3つの方法が紹介されています。JSH2014のコンセンサス形成においては，変更や整理が推測される課題（clinical question）について，ワーキンググループで基本原案を示し，その後Delphi法を基礎にNGT法，consensus conferenceの3つの要素をすべて取り入れた方法で検討し原案を作成しました。

第4に透明性確保です。原案作成後の委員間の全討論をネットで共有しながら行っており，討論・作成過程の透明性を高めています。さらに，パブリックコメント（2013年8月1日～31日）時の27人52項目の意見に対し，個々に回答し，その内容をネットで公開しました。またCOIについては，全委員のCOI申請書を日本高血圧学会COI委員会で審査し，ガイドラインでもCOIを公開しています。

第5には，外部評価委員（日本臨床内科医会，日本プライマリケア連合学会，地域開業医師）にAGREE II（Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II）に沿った評価を依頼，さらに実績のある東邦大学 長谷川友紀教授にAGREE IIによる評価をお願いして，JSH2014の不十分な点を是正し再評価を受け完成度を高めました。

第6に，患者団体代表，日本薬剤師会の内部評価委員からも意見をいただくとともに，作成委員長が面談し，患者団体代表には市民の観点から，日本薬剤師会代表には薬剤情報を中心に意見を聴取しJSH2014に反映しました。

このように，従来の作成法を大きく変えた本ガイドラインの目的は，実地医家が日常診療で最も高頻度に遭遇する高血圧患者に最適な治療を提供するための標準的な指針とその根拠を示すことにあります。本学会の総力を挙げて作成された本ガイドラインは実地医家の高血圧診療に大きく貢献するものと確信いたします。

2014年1月

日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会

委員長　**島本 和明**

刊行によせて

現在，わが国の高血圧人口は，約4300万人と推定されています。高血圧は脳卒中，心臓病，腎臓病などの強力な原因疾患となります。したがって，『高血圧治療ガイドライン』は，頻度の高い高血圧に対して広く実地医家の先生方を中心に標準的な治療指針を提供することを目的としています。日本高血圧学会では2000年に故藤島正敏理事（当時）を委員長として初めての高血圧治療ガイドライン（JSH2000）を発行しました。2004年には猿田享男理事（現名誉会員）を委員長としてJSH2000を改訂したJSH2004，2009年には荻原俊男理事（現名誉会員）を委員長としてJSH2004を改訂したJSH2009を発行いたしました。これらのガイドラインは，高血圧学会の生涯教育講演会などを通じて広く実地医家の先生方に浸透，利用され高血圧治療の重要性を啓発することができました。

しかし，高血圧治療に関する研究の進歩には目覚ましいものがあり，急速な高齢化が進行している状況，生活習慣の欧米化の進行を考えると，疾病構造の変化に合わせた，最新の高血圧治療の対策と予防がますます重要な課題となっています。欧米においては毎年のように重要な大規模臨床試験の成績が報告され，それらのエビデンスを基として欧州では欧州高血圧学会と欧州心臓病学会（ESH-ESC）は協同で，2013年6月に新しいガイドラインを発表しています。しかし，人種，生活習慣などの相違による疾病構造など，欧米とわが国では異なっており，わが国の臨床試験，疫学研究のエビデンスに基づいた，わが国独自の最新のガイドラインの作成が重要であります。このような背景のもと，2012年5月にガイドライン作成委員会（委員長　島本和明理事（現名誉会員），事務局長　斎藤重幸幹事）を立ち上げました。本ガイドラインの作成にあたっては，序章のところに詳述されているように，エビデンスにコンセンサスを入れ，利益相反（COI）に配慮した透明性の高いガイドラインにするべく，合計5回の作成委員会を行い，広くパブリックコメントも求めました。執筆委員は，高血圧学会役員だけでなく，脳卒中，妊娠高血圧，内分泌，認知症，透析，医療経済などの専門家により構成されています。加えて，高血圧は，実際には多くの実地医家によって管理されており，主たる利用対象は実地医家であるだけでなく，医師とともに診療に携わる薬剤師，保健師，看護師，栄養士など高血圧管理のためのチーム医療関係者も利用対象となるため，作成委員会には前述の高血圧専門家に加えて，日本医師会，日本臨床薬理学会，日本薬剤師会，日本臨床栄養学会，患者団体にも委員を委嘱しています。

本ガイドライン作成に中心的役割を果たされました島本委員長，斎藤事務局長，そしてガイドライン作成にご尽力いただきました執筆委員，リエゾン委員，査読委員，評価委員の方々に厚く御礼申し上げます。本ガイドラインはわが国における現時点での標準的な治療法について述べられたものでありますが，今後もわが国や欧米で行われている大規模臨床試験，疫学研究の成績に基づいて改訂する予定でおります。本ガイドラインが高血圧診療に携わる多くの方に活用され，高血圧治療の進歩に役立つことを願っています。

2014年1月
日本高血圧学会
理事長　**堀内 正嗣**

目次

高血圧治療ガイドライン2014 作成委員会 ii
序文 v
刊行によせて vi
略語一覧 x
JSH2014の主な変更点 xii

序章

1. JSH2014の目的と対象 1
2. 作成委員会構成 1
3. 作成方針 2
4. コンセンサス形成方針 2
5. Systematic Reviewの方法 2
6. エビデンスレベルと推奨グレードの設定方法 3
7. 作成経過 4
8. AGREE Ⅱによる評価 4
9. 編集の独立性 4
10. COI確認と公開 4
11. 今後の予定 5
12. ガイドライン改訂予定について 6

第1章 高血圧の疫学

1. 国民の血圧の現状と推移 7
2. 高血圧と各種疾病との関連 7
   1）高血圧による脳卒中・心疾患リスク上昇 7
   2）高血圧とその他の病態および総死亡 11
   3）危険因子の集積，メタボリックシンドロームと心血管病リスク 11
   4）種々の血圧指標と心血管病リスク 11
3. 日本人の高血圧の特徴 12
   1）多い食塩摂取量 12
   2）肥満とメタボリックシンドロームの増加 12
4. 公衆衛生上の高血圧対策 12

第2章 血圧測定と臨床評価

1. 血圧測定 15
   1）診察室血圧測定 15
   2）診察室外血圧測定 17
2. 高血圧の診断 19
   1）血圧値の分類 19
   2）血圧測定と高血圧診断手順 20
3. 家庭血圧，ABPMに基づく高血圧 21
   1）白衣高血圧 21
   2）仮面高血圧 22
   3）血圧日内変動異常 23
4. 血圧変動性 24
5. 脈拍 24
6. 検査と診断 24
   1）病歴 24
   2）診察（身体所見） 25
   3）臨床検査 26
   4）臓器障害の評価 27

第3章 治療の基本方針

1. 治療の目的 31
2. 治療対象 32
3. 予後評価と管理計画のためのリスクの層別化 32
   1）心血管病の危険因子，臓器障害 32
   2）リスクの層別化 32
4. 初診時の高血圧管理計画 34
5. 降圧目標 34
6. 治療法の選択 35
   1）生活習慣の修正 36
   2）降圧薬治療 36
7. その他の留意事項 36
   1）長期治療 36
   2）QOLへの配慮 36
   3）コンコーダンス，アドヒアランス 37
   4）抗血栓薬服用中の高血圧患者の血圧管理 37
   5）降圧療法の費用対効果 38

第4章 生活習慣の修正

1. 食塩制限 39
2. 栄養素と食品 40
3. 適正体重の維持 42
4. 運動 42

5. 節酒 43
6. 禁煙 43
7. その他の生活習慣の修正 43
8. 生活習慣の複合的な修正 44
9. 特定保健用食品 44

第5章 降圧薬治療

1. 降圧薬選択の基本 45
1）第一選択薬 45
2）降圧薬の使い方 45
3）薬物相互作用 46
4）降圧薬の減量と中止 47
2. 併用療法 47
1）併用療法のメリット 48
2）併用療法における降圧薬の組み合わせ 48
3. 配合剤 49
4. 各種降圧薬の特徴と主な副作用 49
1）Ca 拮抗薬 49
2）ARB 50
3）ACE 阻害薬 51
4）直接的レニン阻害薬（DRI） 51
5）利尿薬 52
6）β遮断薬（含αβ遮断薬） 52
7）α遮断薬 53
8）アルドステロン拮抗薬，K 保持性利尿薬 53
9）中枢性交感神経抑制薬 53
10）古典的な血管拡張薬 53
5. 治療抵抗性高血圧およびコントロール不良高血圧の対策 54
1）定義と頻度 54
2）治療抵抗性を示す要因と対策 55
3）腎神経焼灼術 57

第6章 臓器障害を合併する高血圧

1. 脳血管障害 58
1）超急性期・急性期 58
2）亜急性期 61
3）慢性期 61
4）無症候期 63
2. 心疾患 64
1）冠動脈疾患 64
2）心不全 66
3）心肥大 67
3. 腎疾患 67
1）腎機能と血圧 67
2）慢性腎臓病（CKD）の診断とその意義 68
3）糖尿病性腎症（糖尿病合併 CKD） 68
4）生活習慣の修正 69
5）降圧薬治療 70
6）透析患者 72
4. 血管疾患 73
1）大動脈瘤 73
2）動脈硬化性末梢動脈閉塞症 74

第7章 他疾患を合併する高血圧

1. 糖尿病 75
2. 脂質異常症 78
3. 肥満 79
4. メタボリックシンドローム 80
1）特定健康診査・特定保健指導における血圧管理 81
5. 睡眠時無呼吸症候群 83
6. 痛風・高尿酸血症 84
7. 気管支喘息および慢性閉塞性肺疾患 85
8. 肝疾患 86

第8章 高齢者高血圧

1. 高齢者高血圧の特徴 88
2. 高齢者高血圧の基準と疫学研究成績 88
3. 診断 89
1）血圧動揺性を考慮した診断 89
2）二次性高血圧の鑑別 89
3）標的臓器障害や合併症の診断 89
4. 治療 89
1）高齢者高血圧の治療効果 89
2）降圧薬治療の対象と降圧目標 90
3）生活習慣の修正 93
4）降圧薬の選択 94
5）高齢者の特殊性に基づくその他の留意点 95

第9章 認知症

1. 血圧と認知機能・認知症 97
2. 認知症合併高血圧 97

第10章 女性の高血圧

1. 妊婦と関連した高血圧（妊娠高血圧症候群） 98
1）診断 99
2）治療 99
3）降圧薬療法の降圧目標 100
4）降圧薬選択 100
5）各種降圧薬 101
6）静注薬 102
7）その他 102
8）分娩直後の注意点 102
9）授乳に関する降圧薬 102
2. 更年期の血圧 102
1）更年期の血圧上昇の機序 102
2）妊娠高血圧症候群との関連 103
3）更年期女性診療における母子手帳の重要性 103

第11章 小児の高血圧

1. 小児および高校生の高血圧の特徴 104
2. 血圧測定 104
3. 小児高血圧の病態 104
4. 肥満と高血圧 105
5. 胎児期の栄養と高血圧 105
6. 小児・高校生の本態性高血圧の問題点 105
7. 小児期における高血圧の一次予防 105
1）食事 105
2）運動 106
8. 高血圧の管理 106
1）非薬物療法 106
2）薬物療法 106
3）特殊な場合の治療 107

第12章 特殊条件下高血圧

1. 高血圧緊急症および切迫症の診断と治療 108
1）定義と分類，および概要 108
2）治療の原則 108
3）高血圧性脳症 110
4）脳血管障害 111
5）高血圧性急性左心不全 111
6）急性冠症候群（急性心筋梗塞，不安定狭心症）に重症高血圧が合併 111
7）大動脈解離 111
8）褐色細胞腫クリーゼ 111
9）加速型 - 悪性高血圧 111
2. 一過性の血圧上昇 112
3. 外科手術前後の血圧管理 113
1）術前の高血圧の評価 113
2）周術期の降圧薬の使用 113
3）歯科手術と血圧管理 114

第13章 二次性高血圧

概論とスクリーニング 115
1. 腎実質性高血圧 115
1）慢性糸球体腎炎 117
2）多発性嚢胞腎 117
3）虚血性腎症 117
2. 腎血管性高血圧 117
1）診断の手がかり 117
2）確定診断のための検査 118
3）治療 119
3. 内分泌性高血圧 120
1）原発性アルドステロン症（PA） 120
2）その他のミネラルコルチコイド過剰症 122
3）クッシング症候群 122
4）褐色細胞腫・パラガングリオーマ 123
5）その他の内分泌性高血圧 124
4. 血管性（脈管性）高血圧 124
1）大動脈炎症候群（高安動脈炎） 124
2）その他の血管炎性高血圧 125
3）大動脈縮窄症 125
4）心拍出量増加を伴う血管性高血圧 125
5. 脳・中枢神経系疾患による高血圧 125
6. 遺伝性高血圧 126
7. 薬剤誘発性高血圧 127
1）非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs） 128
2）カンゾウ（甘草），グリチルリチン 128
3）グルココルチコイド 129
4）その他 129

専門医への紹介・相談 131
文献 132
降圧薬一覧 195
降圧薬副作用リスト 227
索引 228

略語一覧

研究名

AASK African American study of kidney disease and hypertension
ABCD appropriate blood pressure control in diabetes
ACCESS acute candesartan cilexetil evaluation in stroke survivors
ACCOMPLISH avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension
ACCORD action to control cardiovascular risk in diabetes
ACCORD BP action to control cardiovascular risk in diabetes blood pressure
ACTION a coronary disease trial investigating outcome with nifedipine
ADVANCE action in diabetes and vascular disease: preterax and diamicron MR controlled evaluation
ALLHAT antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial
ALTITUDE aliskiren trial in type 2 diabetes using cardiorenal endpoints
ANBP-2 second Australian national blood pressure study
ARIC atherosclerosis risk in communities
ASCOT Anglo-Scandinavian cardiac outcome trial
ASCOT-BPLA Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial–blood pressure lowering arm
ASCOT-LLA Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial–lipid lowering arm
BAT bleeding with antithrombotic therapy
CAMELOT comparison of amlodipine vs. enalapril to limit occurrences of thrombosis
CAPPP captopril prevention project
CASE-J candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan
Challenge-DM candesartan antihypertensive assessment for long life enrolled by general practitioners-target on hypertension with DM
CHS cardiovascular health study
CIRCS circulatory risk in communities study
CONVINCE controlled onset verapamil investigation of cardiovascular end points
COPE combination therapy of hypertension to prevent cardiovascular events
CREDO-Kyoto coronary revascularization demonstrating outcome study in Kyoto
DASH dietary approaches to stop hypertension
EPOCH-JAPAN evidence for cardiovascular prevention from observational cohorts in Japan
EUROPA European trial on reduction of cardiac events with perindopril in stable coronary artery disease
EWPHE European working party on high blood pressure in the elderly trial
EXCEED Exforge intensive control of hypertension to evaluate efficacy in diastolic dysfunction
FACET fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial
FEVER felodipine event reduction
GUARD gauging albuminuria reduction with Lotrel in diabetic patients with hypertension
HEP hypertension in elderly patients
HIJ-CREATE heart institute of japan candesartan randomized trial for evaluation in coronary artery disease
HOMED BP hypertension objective treatment based on measurement by electrical devices of blood pressure
HOT hypertension optimal treatment
HYVET hypertension in the very elderly trial
IDHOCO international database of home blood pressure in relation to cardiovascular outcome
IDNT irbesartan diabetic nephropathy trial
INNOVATION incipient to overt: angiotensin II receptor blocker, telmisartan, investigation on type 2 diabetic nephropathy
INSIGHT international Nifedipine GITS study: intervention as a goal in hypertension treatment
INTERACT intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trial
INTERMAP international study of macro- and micronutrients and blood pressure
INTERSALT international study of salt and blood pressure
INVEST international verapamil-trandolapril study
IRMA-2 irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria study
J-HOME Japan home versus office blood pressure measurement evaluation
J-LIT Japan lipid intervention trial
J-MIND Japan multicenter investigation of antihypertensive treatment for nephropathy in diabetes study
JATOS Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients
JMIC-B Japan multicenter investigation for cardiovascular disease-B
JPHC Japan public health center-based prospective study
LIFE losartan intervention for endpoint reduction in hypertension
MARVAL microalbuminuria reduction with valsartan
MEGA management of elevated cholesterol in the primary prevention group of adult Japanese
MOSES morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention
MRC II medical research council study
NHANES national health and nutrition examination survey
NICS-EH national intervention cooperative study in elderly hypertensives
NIPPON DATA national integrated project for prospective observation of non-communicable disease and its trends in the aged
NORMALISE Norvasc for regression of manifest atherosclerotic lesions by intravascular sonographic evaluation
OmniHeart optimal macronutrient intake trial to prevent heart disease
ONTARGET ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint trial
OSCAR olmesartan and calcium antagonists randomized study
PATE-Hypertension practitioner's trial on the efficacy of antihypertensive treatment in the elderly hypertension
PET positron emission tomography
PRoFESS prevention regimen for effectively avoiding second strokes
PROGRESS perindopril protection against recurrent stroke study
REIN ramipril efficacy in nephropathy
RENAAL reduction of endpoints in NIDDM with the angiotensin II antagonist losartan
ROADMAP randomized olmesartan and diabetes microalbuminuria prevention
SAMURAI-ICH stroke acute management with urgent risk-factor assessment and improvement-ICH
SCAST Scandinavian candesartan acute stroke trial
SHEP systolic hypertension in the elderly program
STONE Shanghai trial of nifedipine in the elderly
STOP-Hypertension Swedish trial in old patients with hypertension

Syst-China systolic hypertension in China
Syst-Eur systolic hypertension in Europe
TONE trial of nonpharmacologic interventions in the elderly
UKPDS UK prospective diabetes study
VALISH valsartan in elderly isolated systolic hypertension
VALUE valsartan antihypertensive long-term use evaluation
WASID warfarin-aspirin symptomatic intracranial disease

一般用語

ABI ankle brachia index
ABPM ambulatory blood pressure monitoring
ACE angiotensin converting enzyme
ACTH adrenocorticotropic hormone
ADL activities of daily living
AHI apnea–hypopnea index
AI augmentation index
ARB angiotensin II receptor blocker
ARC active renin concentration
ARR aldosterone-to-renin ratio
ba PWV brachial-ankle PWV
BDI Beck depression inventory
BMI body mass index
BP blood pressure
BTZ benzothiazepine
CAVI cardio-ankle vascular index
CCr creatinine clearance
cf PWV carotid-femoral pulse wave velocity
CKD chronic kidney disease
COPD chronic obstructive pulmonary disease
COX cyclooxygenase
CPAP continuous positive airway pressure
CRP C-reactive protein
CT computed tomography
CTA computed tomography angiography
CTR cardio–thoracic ratio
CVD cardiovascular disease
CYP cytochrome P450
DBP diastolic blood pressure
DHA docosahexaenoic acid
DHP dihydropyridine
DRI direct renin inhibitor
DSWMH deep and subcortical white matter hyperintensity
eGFR estimated glomerular filtration rate
EPA eicosapentaenoic acid
ESRD end-stage renal disease
FMD flow-mediated dilatation
GDS geriatric depression scale
GWAS genome-wide association study
HDL high-density lipoprotein
HELLP hemolysis / elevated liver enzymes / low platelet count
HMG-CoA hydroxymethylglutaryl-CoA
ICER incremental cost-effectiveness ratio
ISA intrinsic sympathomimetic activity
LDL low-density lipoprotein
LVH left ventricular hypertrophy
MCI mild cognitive impairment
MDCT multi-detector computed tomography
MDRD modification of diet in renal disease
MetS metabolic syndrome
MMSE mini-mental state examination
MRA magnetic resonance angiography
MRI magnetic resonance imaging
NSAIDs non-steroidal anti-inflammatory drugs
NT-proBNP N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide
OGTT oral glucose tolerance test
OSAS obstructive sleep apnea syndrome
PA primary aldosteronism
PAC plasma aldosterone concentration
PIGF placental growth factor
PN periarteritis nodosa
PPARγ peroxisome proliferator-activated receptor gamma
PRA plasma renin activity
PSG polysomnography
PSS progressive systemic sclerosis
PSV peak systolic velocity
PTRA percutaneous transluminal renal angioplasty
PVH periventricular hyperintensity
PWV pulse wave velocity
QALY quality-adjusted life year
QOL quality of life
RCT randomized controlled trial
RVHT renovascular hypertension
SBP systolic blood pressure
SFlt soluble fms-like tyrosine kinase
t-PA tissue plasminogen activator
TIA transient ischemic attack
TRAb thyroid receptor antibodies
TSAb thyroid-stimulating antibody
TSH thyroid stimulating hormone
URAT 1 urate transporter 1

団体・機関名

ACSM American college of sports medicine
ADA American diabetes association
AHA American heart association
BHS British hypertension society
ESC European society of cardiology
ESH European society of hypertension
FDA U.S. food and drug administration
IOM institute of medicine
ISH international society of hypertension
JNC joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure
JSH Japanese society of hypertension
KDIGO kidney disease | improving global outcomes
Minds medical information network distribution service
MRC medical research council
NCEP-ATP III third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III)
NGSP national glycohemoglobin standardization program
NICE national institute for health and care excellence
WHO world health organization

JSH2014の主な変更点

JSH2009の懸案（3項目）

1 家庭血圧の評価方法（測定回数等）
2 配合薬の第一選択薬としての位置付け（変わらず）
3 授乳期の降圧薬選択

JSH2009の矛盾点の是正（4項目）

4 CKD合併高血圧の治療（6章と12章の薬剤選択の相違）
5 家庭血圧の正常値ならびに診察室血圧・診察室外血圧の表現の相違（2章と11章での相違）
6 脳血管障害合併高血圧：ラクナ梗塞，脳出血のより低い降圧目標値（表）で血圧値が入っていなかった（血圧値を入れて表現）
7 リスク層別化：メタボリックシンドロームの記載――予防的メタボリックシンドロームをメタボリックシンドロームに

JSH2014の追加・変更点（39項目）

8 作成法の詳細（evidence based consensus guideline），推奨グレード記載，COI記載，AGREE II評価，バルサルタン関連論文の扱い［序章］
9 血圧分類：2つあった正常血圧の表現を正常血圧（120–129 mmHg/80–84mmHg）と正常域血圧（140/90mmHg未満）に［2章］
10 家庭血圧，ABPMの診察室血圧に対する優位性［2章］
11 高血圧診断チャート：診察室血圧，家庭血圧，ABPM［2章］
12 血圧変動性の意義と現状の追加［2章］
13 PWV正常値とCAVIの追加［2章］
14 リスク層別化の表から正常高値血圧のカラムを削除［3章］
15 降圧目標の表：内容変更と家庭血圧の目安を表に追加［3章］
16 若年，中年の降圧目標を140/90mmHg未満に［3章］
17 コンコーダンスの項に後発医薬品に関して記述［3章］
18 降圧薬療法の費用対効果の内容を充実［3章］
19 抗血栓薬服用中の血圧管理を追加［3章］
20 第一選択薬からβ遮断薬除く［5章］
21 積極的適応でARBの心房細動予防を除く［5章］
22 積極的適応でCKDの項の変更（蛋白尿の有無）［5章］
23 積極的適応で高齢者を除き，誤嚥性肺炎，骨粗鬆症を追加［5章］
24 痛風でのサイアザイド系利尿薬を禁忌から慎重投与に［5章］
25 併用療法の図の変更［5章］
26 ARBの項でJIKEI Heart Studyの引用を除き，ARBの表現を変更［5章］
27 治療抵抗性で腎神経焼灼術の意義と現状を追加［5章］
28 脳血管障害合併高血圧の降圧目標値を変更［6章］
29 脳血管障害合併高血圧に抗血栓薬使用中を追加［6章］
30 脳血管障害に亜急性期を追加［6章］
31 冠動脈疾患合併高血圧の降圧目標変更（心筋梗塞既往）［6章］
32 CKD合併高血圧で，蛋白尿の有無での治療方針（降圧目標と降圧薬）変更［6章］
33 蛋白尿の保険診療を踏まえた評価法［6章］
34 透析患者の高血圧管理の変更（透析医学会のガイドラインに沿って）［6章］
35 糖尿病合併高血圧での降圧目標の変更のないことの意義［7章］
36 特定健診，特定保健指導の変更［7章］
37 高齢者高血圧の降圧薬治療の対象と降圧目標の変更［8章］
38 高齢者高血圧で降圧目標が異なる他疾患合併時の高齢者降圧目標値の優先［8章］
39 高齢者の特殊性に基づく留意点の追加［8章］
40 認知症合併高血圧の追加［9章］
41 妊娠高血圧の治療の変更（降圧薬ほか）［10章］
42 授乳時降圧薬の使用［10章］
43 小児高血圧での血圧測定，血圧分類の整理［11章］
44 腎血管性高血圧の診断経過における，腎動脈超音波の優位性の強調［13章］
45 原発性アルドステロン症の診断方法変更［13章］
46 降圧薬の副作用追加［降圧薬一覧］

序　章

日本高血圧学会は，高血圧治療ガイドライン2009（JSH2009）を改訂して，今回『高血圧治療ガイドライン2014（JSH2014）』を公表した。JSH2014では，JSH2009の作成方針に加えて，日本医療機能評価機構：Medical Information Network Distribution Service（Minds）の「診療ガイドライン作成の手引き2007」に沿って作成することを基本方針とした。序章では，JSH2014の作成方法について紹介する。

1. JSH2014の目的と対象

高血圧は脳卒中（脳梗塞，脳出血，くも膜下出血など），心臓病（冠動脈疾患，心肥大，心不全など），腎臓病（腎硬化症など）および大血管疾患の強力な原因疾患である。したがって，JSH2014の主たる目的は，高血圧の管理によってそれら脳心腎など高血圧性合併症の発症予防，進展防止を図るための標準的な治療法を提示することである。JSH2014は担当医の処方裁量権を拘束するものではなく，医事紛争や医療訴訟における判断基準を示すものではない。患者の背景や合併病態により個別に治療方針は決められるので，担当医がJSH2014とは異なる治療方針をとる場合には，患者への十分な説明とカルテにその理由を記載することにも留意すべきである。

JSH2014による高血圧管理の対象は140/90 mmHg以上の高血圧患者であり，脳卒中，心臓病や，腎不全発症リスクが高い病態である糖尿病，蛋白尿陽性の慢性腎臓病（CKD）を合併した患者では130/80 mmHg以上が治療対象となる。一方，メタボリックシンドローム合併例では，130 139/85 89 mmHgの正常高値血圧者も生活習慣修正の対象となる。さらに，正常血圧者においても，減塩，肥満是正，運動などの生活習慣修正による高血圧発症予防がポピュレーション戦略として重要な課題となる（高血圧治療の目的と対策は第3章に詳述）。

JSH2014の利用対象については，高血圧は最も頻度の高い生活習慣病で高血圧専門医のみで診療することは難しく，実際には多くの実地医家によって管理されている。そのような現状を踏まえて，JSH2014は実地医家向けに作成されており，主たる利用対象は実地医家である。医師とともに診療に携わる薬剤師もJSH2014の利用対象となる。一方，特定健診・特定保健指導でも血圧管理は重要であり，自治体の健康増進事業にも血圧管理が入ってきている。したがって，JSH2014は保健師，看護師，栄養士などによっても使用され，高血圧管理のためのチーム医療関係者も利用対象となる。それゆえ，JSH2014では，作成委員会に高血圧専門家に加えて，日本医師会，日本臨床薬理学会，日本薬剤師会，日本臨床栄養学会，患者団体にも委員を委嘱している。また，委員の所属には，職業に加えて，関連する団体，立場も記載している。

2. 作成委員会構成

高血圧治療のガイドラインは，日本高血圧学会の公式ガイドラインであり，学会全体で責任をもって作成するとの方針のもと，学会役員全員が執筆委員となり，さらに脳卒中，妊娠高血圧，内分泌，認知症，透析，医療経済などでは専門家に執筆委員を依頼し，執筆委員は40人で構成した。執筆委員40人中，22人はJSH2009の作成委員であり，13人はJSH2009の査読委員としてガイドライン作成の経験を有する専門家である。個々の執筆項目に対して，査読委員を日本高血圧学会評議員，アンケートでの推薦も入れた専門分野の委員計79人に委嘱し，他の執筆委員も加えて1つの執筆項目に2〜5人の査読委員を配置した。さらに，関連14学会よりリエゾン委員を推薦していただき，リエゾン委員として15人を委嘱した。内部評価委員として日本高血圧学会名誉会員に，患者団体，日本医師会，日本薬剤師会推薦者を加えて10人，顧問として8人を委嘱した。リエゾン委員は各学会のガイドライン作成責任者あるいは経験者である。関係団体推薦を除く内部評価委員，顧問はJSH2000，2004，2009とこれまでガイドライン作成に深く関わってきた経験者である。さらに，日本臨床内科医会，日本プライマリ・

ケア連合学会，神奈川県保険医協会より推薦のガイドライン作成に関与していない3人の外部評価委員に，ガイドライン最終原案作成後にAGREE II（Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II）に沿った評価を依頼した。4人の執筆委員がリエゾン委員を兼ねたため計151人の委員会構成となった。

3. 作成方針

JSH2014は，実地医家のための，エビデンスにコンセンサスを入れた（evidence based consensus guideline），そして利益相反（COI）に配慮した透明性の高いガイドラインとすることを基本方針とした。

さらに，日本高血圧学会HPへの公開，ダイジェスト版，英語版作成に加えて，患者向けのガイドラインも新たに作成することとした。これらの内容を含め，Mindsの「診療ガイドライン作成の手引き2007」に沿うことを基本方針としている。

4. コンセンサス形成方針

これまでのガイドラインは，JSHガイドラインを含めてエビデンスに基づいて作成することが原則であった。しかし，ガイドラインにおけるEBMの捉え方が，最近（2011年）の米国医学研究所（IOM：Institute of Medicine）の診療ガイドライン新定義にも示されるように，単にエビデンスに機械的にレベルをつけ，推奨グレードをつけるものではなく，エビデンスの数と質，結論のばらつき，有効性の大きさ，臨床上の適応性，害やコストに関するエビデンスまで加味して，evidence based consensus guidelineとするべきであることが提案され，一般的となっている。

そして，コンセンサス形成の方法として，声の大きい委員，権威のある委員が討論・作成に影響を及ぼすバンドワゴン効果やハロー効果を回避するため，基本的には各委員が1人で考える，次いで集団で討論，さらに各委員が1人で考えること，このような作成過程が最終決定に連なるよう勧められている。Mindsの『診療ガイドライン作成の手引き2007』では，Delphi法（2回以上の質問票郵送で1人で考える），nominal group technique（個人の意見を書く，意見を共有，説明，投票），consensus conference（3日間のプログラムで説明，質問，討議，専門家による報告書原案）の3つの方法が紹介されている。

JSH2014では，Delphi法に沿って，ワーキング・グループ，執筆者のclinical questionに基づいた原案について，委員長が可能な数の対案を示し，各委員個人に郵送に代わってe mailで配信，各委員から委員長個人宛てに意見を収集した。次いで，選択肢の選択状況と意見を紹介し，選択肢を絞って再度各委員の意見を聴取，同様の作業を繰り返して，最終的に1案に絞り，最後には，賛成，同意，反対，その他で意見を集約，基本方針原案を決めた。基本方針原案の決定時には全委員のうち賛成，同意を合わせると97%以上となっている。ここまでの基本方針原案作成（合意形成）にあたっては，個々の委員の名前は出てこないようにしている。

次に，執筆委員が合意基本方針を入れて，推奨グレードをつけたポイントと本文を作成，この後，委員長と討論・整理のうえでe mail上で全委員へ公開，さらに，全委員で委員名も開示して委員間の公開討論に入り，最終原案を作成した。委員間公開討論の中で，前段のe mailによる基本方針原案が変更されることもあり，繰り返し議論，確認することと多数の意見集約の重要性を示している。さらに最終段階では2日間のconsensus conferenceも行い最終原案を確認した。

5. Systematic Reviewの方法

各章において，基本的には疾患と降圧目標，降圧薬選択をキーワードとして，JSH2009以降の文献を，2009年1月より2013年6月までPubMedにて検索したものをsystematic reviewの基礎とし，JSH2009とその後のESH/ESC 2009の再評価，NICE/BHSガイドライン2011，ESH/ESC 2013の文献も各委員に提示し，文献検索を補強した。各委員が文献から独自にメタ解析を施行することはできなかったが，メタ解析，他のsystematic reviewについてはできるだけ引用することとした。

欧米のエビデンスは，あくまでも本邦とは疾病構造の異なるエビデンスであり，一部の文献については，心筋梗塞の多い欧米におけるハードエンドポイントに

表A　治療・診断に関するエビデンスレベルの分類

エビデンスレベル	分類
[エビデンスレベルI]	システマティックレビューやランダム化比較試験のメタアナリシス
[エビデンスレベルII]	ランダム化比較試験
[エビデンスレベルIII]	非ランダム化比較試験，ランダム化比較試験のサブ解析・後付解析
[エビデンスレベルIVa]	疫学研究（コホート研究，コホート研究のメタアナリシス）
[エビデンスレベルIVb]	疫学研究（症例対照研究，横断研究）
[エビデンスレベルV]	記述研究（症例報告やケースシリーズ）
[エビデンスレベルVI]	専門委員会や専門家の意見

表C　POINTに付与する推奨グレード

POINTの診断・治療の項目について

推奨グレードA：強い科学的根拠があり行うよう強く勧められる。
推奨グレードB：科学的根拠があり行うよう勧められる。
推奨グレードC1：科学的根拠は不十分だが行うように勧められる。
推奨グレードC2：科学的根拠は不十分だが行わないように勧められる。
推奨グレードD：科学的根拠があり行わないよう勧められる。

表B　危険因子・予後に関する疫学研究のエビデンスレベルの分類

エビデンスレベル	分類
[エビデンスレベルE-Ia]	コホート研究のメタアナリシス
[エビデンスレベルE-Ib]	コホート研究
[エビデンスレベルE-II]	症例対照研究，横断研究
[エビデンスレベルE-III]	記述研究（ケースシリーズ）

表D　推奨グレード決定の原則

POINTの診断・治療の項目について

推奨グレードA：少なくとも1個以上のエビデンスレベルI（表A）の結果がある*
推奨グレードB：少なくとも1個以上のエビデンスレベルII（表A）の結果がある
推奨グレードC1，推奨グレードC2：エビデンスレベルIII，IV，V，VI（表A）の結果による
推奨グレードD：少なくとも1個以上のエビデンスレベルIまたはII（表A）の結果がある

コンセンサスによる推奨グレードの場合は「コンセンサス」と記載する。

* レベルIの結果が1個あっても，そのランダム化比較試験の症例数が十分でなかったり，企業主導型の論文のみである場合は，作成委員会で議論して決定する。

こだわることなく，脳卒中の多い本邦の現状に配慮し，推奨グレードを決めた。

なお，文献採用にあたり，KYOTO Heart Studyは掲載が取り消しとなっているため，採用しないこととし，再検証が求められているJIKEI Heart Study，VART，SMART，NAGOYA Heart Studyについては，第三者機関による検証と高血圧学会による最終判断により採用の可否を決めることとして，2013年3月に委員長コメントとして全委員に示し，JSH2014の作成方針としている。その後，JIKEI Heart Study，SMARTも掲載取り消しとなりともに不採用としている。NAGOYA Heart Study，VARTについては大学の最終調査報告が印刷期限までに公表されなかったため，ともに引用はしないこととした。

6. エビデンスレベルと推奨グレードの設定方法

表A，**表B**，**表C**にエビデンスレベルと推奨グレードを示す。エビデンスレベルとして，疫学研究は質の高い研究ではあるが，高血圧に対する介入，治療という意味ではエビデンスレベルがIVaと低くなるため，推奨グレードに関与しない引用としては，表Bに示すようにE Ia，Ib，II，IIIとして評価できることとした。また，他学会によるガイドライン，positional statementsを引用した場合は文献としてエビデンスレベルは付与せず，GLと表現した。

JSH2014では重要項目をPOINTで示し，臨床（診断・治療）で推奨することが望まれる項目については表Aのエビデンスレベルと表Cに示す推奨グレートを付与することにした。

POINTの推奨グレードはエビデンスレベルと研究結果・研究意義から検討するものとした。推奨グレード決定の原則は**表D**に示した。しかしながら，最近はランダム化比較試験が困難であるような事例について

は，レベルの高い文献情報に基づかない，専門委員会や専門家などのコンセンサスも個別の重要な判断材料として推奨グレードの付与に使用されるようになってきている。IOM（2011年）やMindsもコンセンサスを取り入れた推奨グレードの決定を勧めている。原則として水準の高い研究に基づく場合，推奨グレードも高くなるが，このような研究がなくてもコンセンサスで推奨グレードがAまたはBとなる事項もあることになる。JSH2014もPOINTの推奨グレードを決めるにあたってコンセンサスを用いることもできるとしているが，エビデンスの低いコンセンサスによる推奨グレードは作成委員会で十分に審議のうえ決定することとした。

また，降圧目標に関連して，エビデンスレベルから降圧目標として設定することが困難であるが，達成することによってメリットが考えられる場合には，「可能であれば，あるいは，忍容性があれば，○○○を目指す」と表現した。

7. 作成経過

2012年5月15日の日本高血圧学会理事会でJSH2014の作成が決定され，作成委員長として島本和明が指名され，ただちに，日本高血圧学会評議員，高血圧専門医全員にJSH2014作成方針，作成委員会構成についてアンケートを施行した。アンケートの結果を反映しつつ，基本的にはJSH2009の作成方針を踏襲し，JSH2009の未解決課題とその後のESH/ESC2009の再評価，NICE/BHSガイドライン（2011）の変更点も討論課題とし，加えて2013年6月発表のESH/ESC2013ガイドラインにおける変更点も追加して作成に入った。2012年8月5日，9月19日，2013年5月25日に計3回の執筆委員会議を開催，12月9日には全委員による作成委員会を行った。この間メール会議による意見聴取は常時施行し，原案を作成した。2013年7月14，15日2日間かけて，全委員による第2回作成委員会（コンセンサスカンファランス）を行い，全章の発表と討論を行い，最終原案を作成した。2013年8月に日本高血圧学会のホームページでパブリックコメントを募集し，各質問に回答するとともに，必要に応じてガイドラインを修正・追記した。並行して，外部評価委員3名にAGREE IIに沿った評価を依頼，さらにガイドライン評価の実績のある東邦大学長谷川友紀教授にAGREE IIに沿った評価を依頼して，JSH2014の不十分な点を是正した。患者団体代表，日本薬剤師会の内部評価委員においては，作成過程に参加し，意見をいただくとともに作成委員長が面談し，患者団体代表には市民の観点から，特に電話相談における高血圧の案件を中心に，高血圧診療ガイドラインに対する希望，意見を聴取し，高血圧の意義，家庭血圧測定法，生活習慣修正，降圧薬の使い方，患者向けガイドラインなどに対する意見を中心に，日本薬剤師会代表には，降圧薬の特徴と副作用，薬剤情報，対費用効果，配合剤，保険適用に沿った用法などを中心に意見を聴取し，JSH2014に反映した。

8. AGREE IIによる評価

JSH2014原案に対して，外部評価委員3名にAGREE IIに沿った評価を依頼，さらにガイドライン評価の実績のある東邦大学長谷川友紀教授にAGREE IIに沿った評価を依頼した。評価後に指摘された点や，分野別評価の不十分な点を是正し，長谷川教授には再度の評価を依頼した。

9. 編集の独立性

ガイドラインの作成費用は全額を日本高血圧学会が負担した。作成委員のCOIについては次項目10で紹介する。

10. COI確認と公開

COIに関しては，日本内科学会および関連学会の「臨床研究の利益相反（COI）に関する共通指針」に基づいて作成された日本高血圧学会のCOI申請方針に沿って，全151委員より高血圧および関連疾患に関与する企業との間の経済的関係につき，下記の基準で利益相反状況の申告を得た。

（1）委員またはその1親等以内の親族が個人として何らかの報酬を得た企業・団体

役員報酬など（100万円以上），株式（100万円以

上または当該株式の5%以上保有），特許使用料（100万円以上），講演料・原稿料（100万円以上），研究費・助成金など（200万円以上），旅費・贈答品など（5万円以上）

（2）委員の所属部門と何らかの産学連携活動を行っている企業・団体

奨学（奨励）寄付など（200万円以上），企業などが提供する寄付講座への所属

日本高血圧学会COI委員会（2013年1月10日）にて全員の申請内容を審査した。まず，作成委員長に申請すべきCOIがないことを確認した。次いで，個々の委員の審査に入り，執筆委員に関してはCOI申請内容が執筆内容に関与しないことを確認，さらにリエゾン委員，査読委員いずれに関しても担当項目との関連について個々に審査し，ガイドライン作成のうえで問題がないことを確認した（COI委員会内容は日本高血圧学会のHPで公開）。

ガイドラインにおけるCOI公開方法としては，他学会のガイドラインを参考に，作成委員から申請のあった企業名を以下に公開する。

申告された企業名は下記の通りである（対象期間は2011年8月6日～2012年8月5日）。企業名は2013年4月現在の名称とした（五十音順）。なお，中立の立場にある出版社や団体は含まない。

記

（1）委員またはその1親等以内の親族が個人として何らかの報酬を得た企業・団体

アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社，アステラス製薬株式会社，アンジェスMG株式会社，エーザイ株式会社，MSD株式会社，大塚製薬株式会社，オムロンヘルスケア株式会社，協和発酵キリン株式会社，グラクソ・スミスクライン株式会社，サノフィ株式会社，サンスター株式会社，塩野義製薬株式会社，株式会社スリー・ディー・マトリックス，第一三共株式会社，大日本住友製薬株式会社，武田薬品工業株式会社，田辺三菱製薬株式会社，一般社団法人中央味噌研究所，中外製薬株式会社，帝人ファーマ株式会社，鳥居薬品株式会社，日本新薬株式会社，日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社，ノバルティスファーマ株式会社，バイエル薬品株式会社，ファイザー株式会社，持田製薬株式会社

（2）委員の所属部門と何らかの産学連携活動を行っている企業・団体

アクテリオンファーマシューティカルズジャパン株式会社，旭化成メディカル株式会社，アステラス製薬株式会社，アストラゼネカ株式会社，アンジェスMG株式会社，株式会社エー・アンド・デイ，エーザイ株式会社，MSD株式会社，円達企業株式会社，大塚製薬株式会社，株式会社オオノ，オムロンヘルスケア株式会社，協和発酵キリン株式会社，グラクソ・スミスクライン株式会社，興和創薬株式会社，サノフィ株式会社，サンスター株式会社，株式会社三和化学研究所，塩野義製薬株式会社，株式会社ジェイ・エム・エス，セコム株式会社，第一三共株式会社，大日本住友製薬株式会社，武田薬品工業株式会社，田辺三菱製薬株式会社，中外製薬株式会社，帝人在宅医療株式会社，帝人ファーマ株式会社，テルモ株式会社，東レメディカル株式会社，日本イーライリリー株式会社，日本紅蔘研究会，日本セルヴィエ株式会社，日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社，日本メジフィジックス株式会社，日本メドトロニック株式会社，ノバルティスファーマ株式会社，ノボノルディスクファーマ株式会社，バクスター株式会社，ファイザー株式会社，フィリップス・レスピロニクス合同会社，ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社，株式会社マッシュルームソフト，持田製薬株式会社，ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社

11. 今後の予定

JSH2014発行とともに，本学会機関誌であるHypertension Research誌の2014年4月号に英語版を公表する。また，JSH2014英語版について，欧米の高血圧治療ガイドラインの第一人者である米国のSuzanne Oparil教授，スウェーデンのLars H. Lindholm教授にレビューを依頼し，Hypertension Research誌に2人のレビューを掲載する。

2014年10月には，JSH2014を簡便にしたダイジェスト版，文献集，患者向けガイドラインを発行する。

12. ガイドライン改訂予定について

JSH高血圧治療ガイドラインは，これまで5年ごとに改訂されてきた。次回改訂は5年後となるが，最近は大規模臨床試験の集積が早まりつつあり，エビデンスの集積状況によっては，5年後の改訂までの間に再評価やステートメントの形でコメントを出すことも検討されている。この作業は日本高血圧学会学術委員会の提案により日本高血圧学会理事会で決められている。

JSH2014の作成過程において，高血圧患者が妊娠した場合の降圧療法，1日2回の家庭血圧評価で白衣高血圧や仮面高血圧の診断が十分か，PWVやCAVIの血管障害やリスク予知因子としての位置づけ，周術期のβ遮断薬の位置付け，ジェネリック医薬品の評価などの課題が提示された。また，POINTに付与する推奨グレードが，C1（科学的根拠は不十分だが行うように勧められる）にとどまっているものが多数存在する。本ガイドライン作成を契機に，高血圧研究者全体がこれらの課題に優先順位をもって積極的に取り組むことが望まれる。さらに，AGREE II評価で指摘されているシステマティックレビューの厳格性など弱点についても，次回改訂では十分に対応する必要がある。

第1章
高血圧の疫学

POINT 1

1. 本邦の高血圧者数は，約4300万人と推定される。［エビデンスレベル **E-Ⅲ**］
2. 至適血圧（収縮期血圧120 mmHg未満かつ拡張期血圧80 mmHg未満）を超えて血圧が高くなるほど，全心血管病，脳卒中，心筋梗塞，慢性腎臓病などの罹患リスクおよび死亡リスクは高くなる。［エビデンスレベル **E-Ia**］
3. 本邦における高血圧に起因する死亡者数は年間約10万人と推定され，喫煙に次いで多い。心血管病死亡の約50%，脳卒中罹患の50%以上が，至適血圧を超える血圧高値に起因するものと推定される。［エビデンスレベル **E-Ia**］
4. 血圧指標の中では収縮期血圧が心血管病リスクをより強く予測し，他の危険因子の合併により心血管病リスクはさらに高くなる。［エビデンスレベル **E-Ia**］
5. 本邦の食塩摂取量は依然として多く，食塩摂取量を減らすことは国民の血圧水準を低下させるうえで重要である。また肥満に伴う高血圧が増加している。［エビデンスレベル **E-Ⅲ**］
6. 健康日本21（第2次）では，食生活・身体活動・飲酒などの対策推進により，国民の収縮期血圧平均値を10年間で4mmHg低下させることを目標としている。これにより脳卒中死亡数が年間約1万人，冠動脈疾患死亡数が年間約5千人減少すると推計される。［エビデンスレベル **E-Ia**］

1. 国民の血圧の現状と推移

2010年国民健康・栄養調査によると，30歳以上の日本人男性の60%，女性の45%が高血圧（収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上，または降圧薬服用中）と判定された[1]。国による循環器疾患基礎調査を中心とした1980年NIPPON DATA80から2010年NIPPON DATA2010までの30年間の高血圧有病率・治療率・管理率の推移解析において，高血圧有病率は年齢が高いほど高く，50歳代以上の男性と60歳代以上の女性では60%を超えている（**図1-1A**）[2,3]。NIPPON DATA2010における高血圧有病率から，本邦における2010年の高血圧有病者数は約4300万人（男性2300万人，女性2000万人）と試算された（**図1-2**）[2,3]。高血圧有病率は，女性では各年齢階級で低下傾向がみられるものの，男性の50歳代以上では横ばいあるいは上昇傾向である可能性がある。人口の高齢化に伴い，今後本邦の高血圧有病者数はさらに増加することが予想される。

治療率（高血圧有病者のうち降圧薬服用者の割合）は，過去30年間で上昇を続けており，60歳代男女で50%以上，70歳代男女で60%以上となった（**図1-1B**）[2,3]。さらに管理率（降圧薬服用者のうち血圧140/90mmHg未満の人の割合）も過去30年間に上昇したが，男性では約30%，女性では約40%にとどまっている（**図1-1C**）[2,3]。

一方，国民の収縮期血圧平均値は男女とも年齢が高いほど高いが，いずれの年齢階級においても過去50年間で大きく低下した（**図1-3A**）[3]。収縮期血圧平均値は男女とも各年齢階級において10 20mmHgという大きな低下を示している。本邦の脳卒中の年齢調整死亡率は1960年代に頂点に達したあと，急速に低下し（1965年：男361，女244，2011年：男47，女26；人口10万人対）[4]，世界トップレベルの平均寿命をもたらしたが，これには国民の血圧水準の低下が大きく寄与している。同様の傾向は国内の他の疫学研究でも認められている[5,6]。このような国民全体での血圧水準の低下には，健診などによる高血圧スクリーニングの普及，降圧薬による高血圧治療の進歩と普及，食塩摂取量低下など国民の生活習慣・生活環境の変化が寄与していると考えられる。しかし，30 50歳代男性の拡張期血圧平均値は過去50年間での低下は明らかではなく，注意すべき動きを示している（**図1-3B**）[3]。

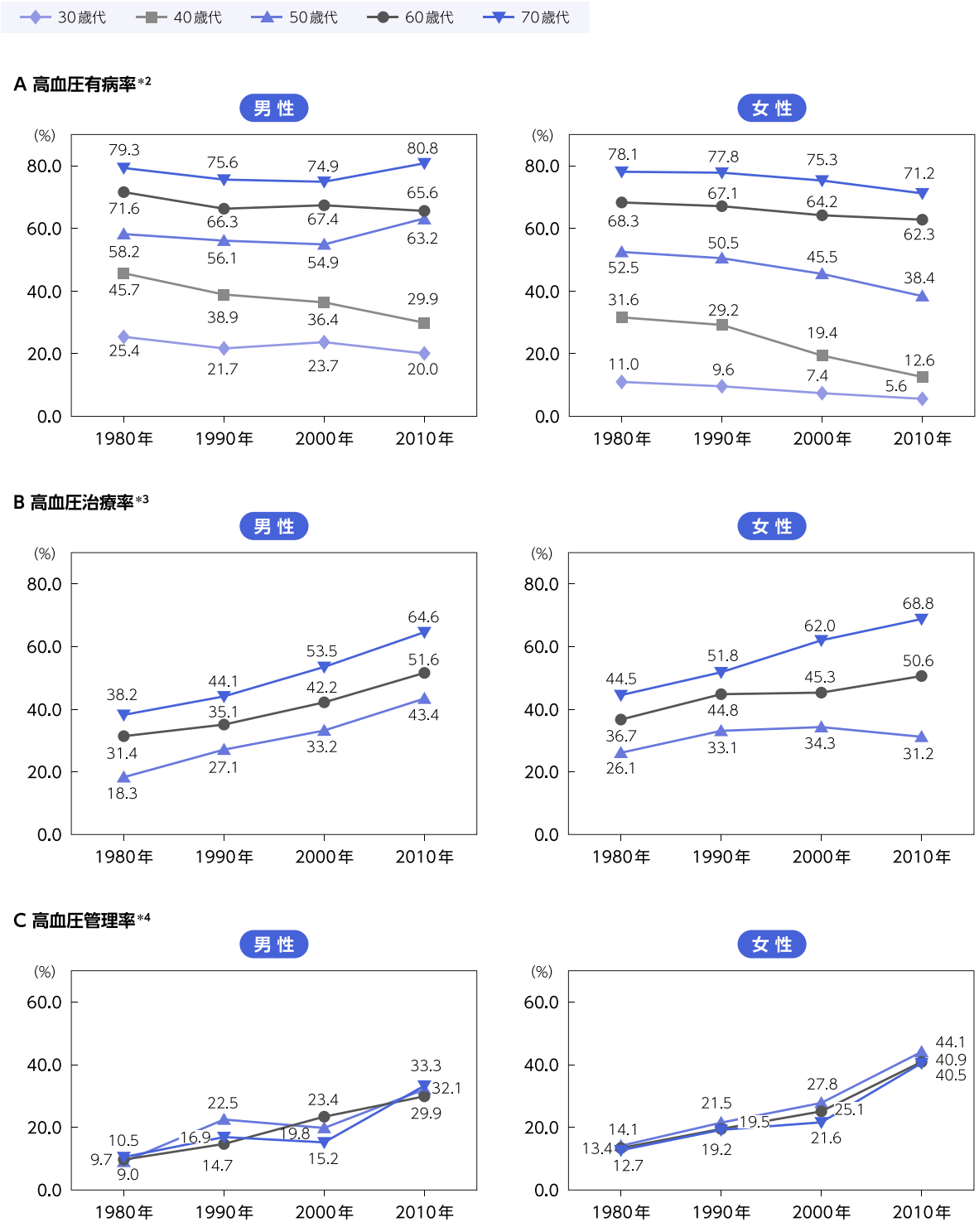
2. 高血圧と各種疾病との関連

1） 高血圧による脳卒中・心疾患リスク上昇

高血圧は心血管病（脳卒中および心疾患）の最大の危険因子といってよい。1960年代，本邦は世界で最も

図1-1　性・年齢階級別の高血圧有病率，治療率，管理率の年次推移（1980–2010年）

（第3次循環器疾患基礎調査（NIPPON DATA80），第4次循環器疾患基礎調査（NIPPON DATA90），第5次循環器疾患基礎調査，NIPPON DATA2010[*1]）

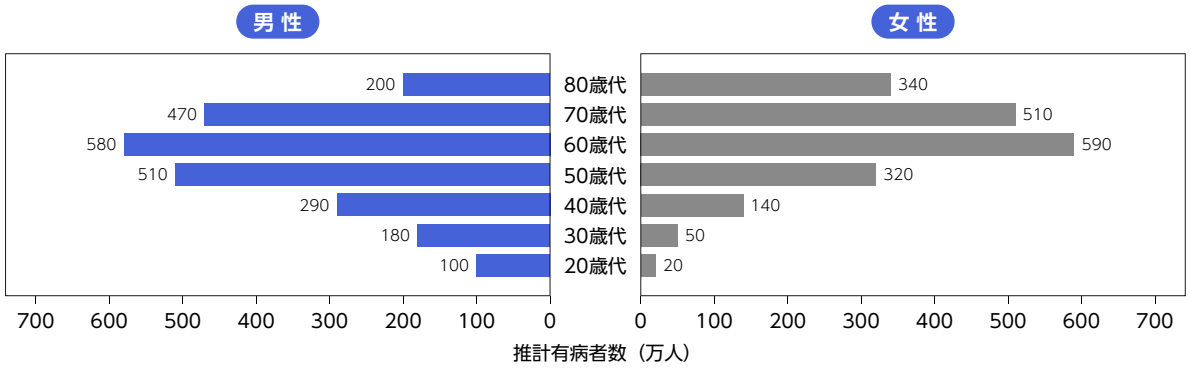


*1 第6次循環器疾患基礎調査は実施されず，厚生労働科学研究（指定研究）としてNIPPON DATA2010が実施された。
*2 収縮期：140mmHg以上または拡張期：90mmHg以上または降圧薬の服用（2000年・2010年は2回測定の1回目）
*3 高血圧者の中で降圧薬を服用している者の割合
*4 降圧薬を服用している者の中で収縮期血圧140mmHg未満かつ拡張期血圧90mmHg未満の者の割合

（文献2,3）

図1-2　本邦の高血圧有病者推計数（性・年齢階級別）

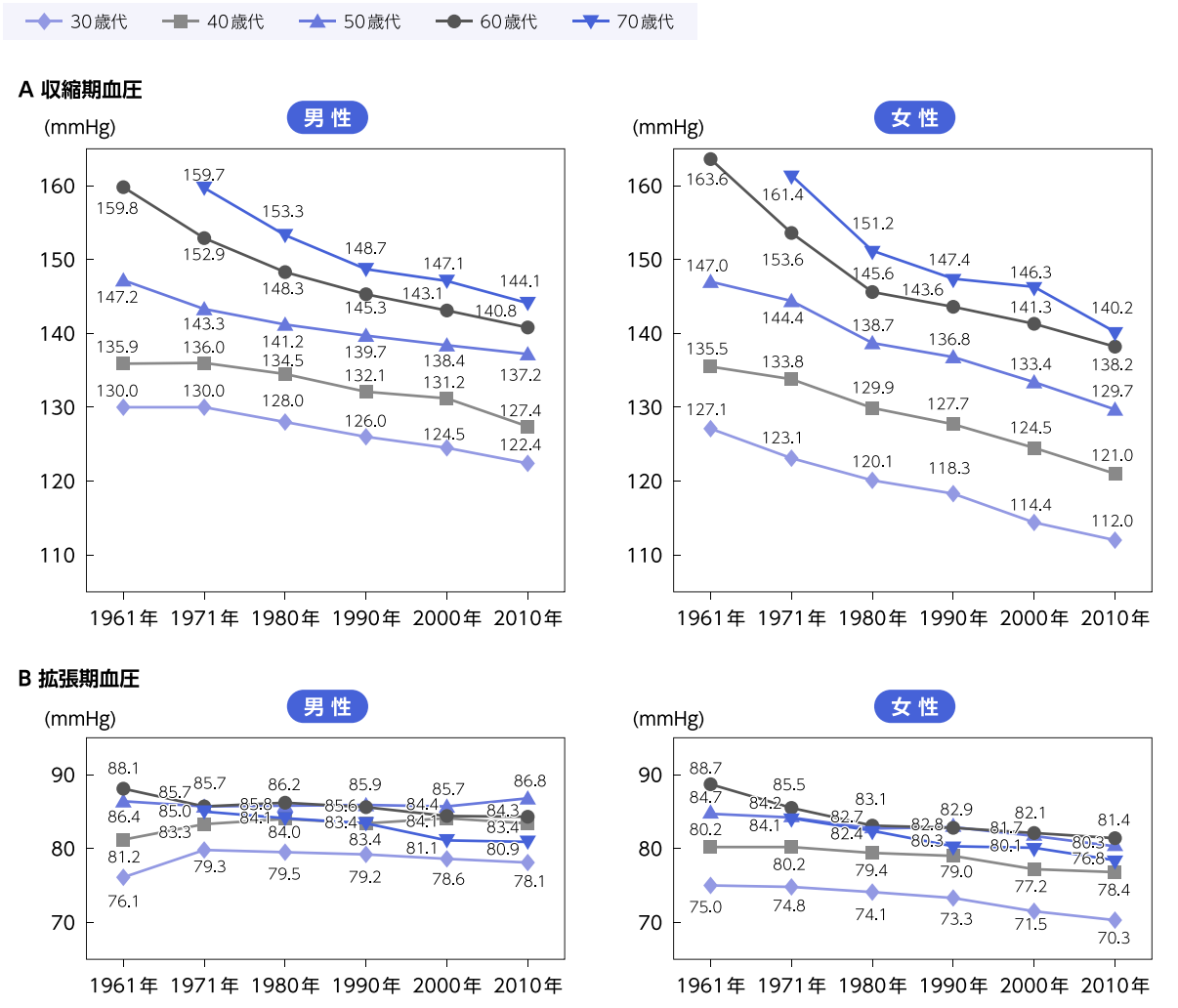
（NIPPON DATA2010および2010年国勢調査人口より推計）



（文献2,3）

図1-3　性・年齢階級別の血圧平均値（mmHg）の年次推移（1961–2010年）

（第1次成人病基礎調査，第2次成人病基礎調査，第3次循環器疾患基礎調査（NIPPON DATA80），第4次循環器疾患基礎調査（NIPPON DATA90），第5次循環器疾患基礎調査，NIPPON DATA2010）



（文献3）

脳卒中死亡率が高い国の一つであったが，現在も依然として脳卒中死亡率・罹患率が冠動脈疾患死亡率・罹患率より高い[7]。しかし，脳卒中死亡率が過去50年の間に大きく低下したことにより，心不全を含む心疾患全体の死亡率は脳卒中死亡率よりも高くなっている。本邦の脳卒中の年齢調整死亡率は，急性心筋梗塞の年齢調整死亡率よりも約3倍高く[7]，罹患率を調査した疫学研究の報告でも，脳卒中は急性心筋梗塞の4倍前後である[5,6,8]。また，脳卒中の病型別にみると，近年，脳梗塞罹患率は脳出血罹患率の2 3倍である[5,9]。一方，心筋梗塞罹患率は都市部を中心として上昇傾向であることが報告されており[6,10]，吹田研究では脳卒中罹患率が急性心筋梗塞罹患率の2倍前後になるまで差が縮まってきている[11,12]。

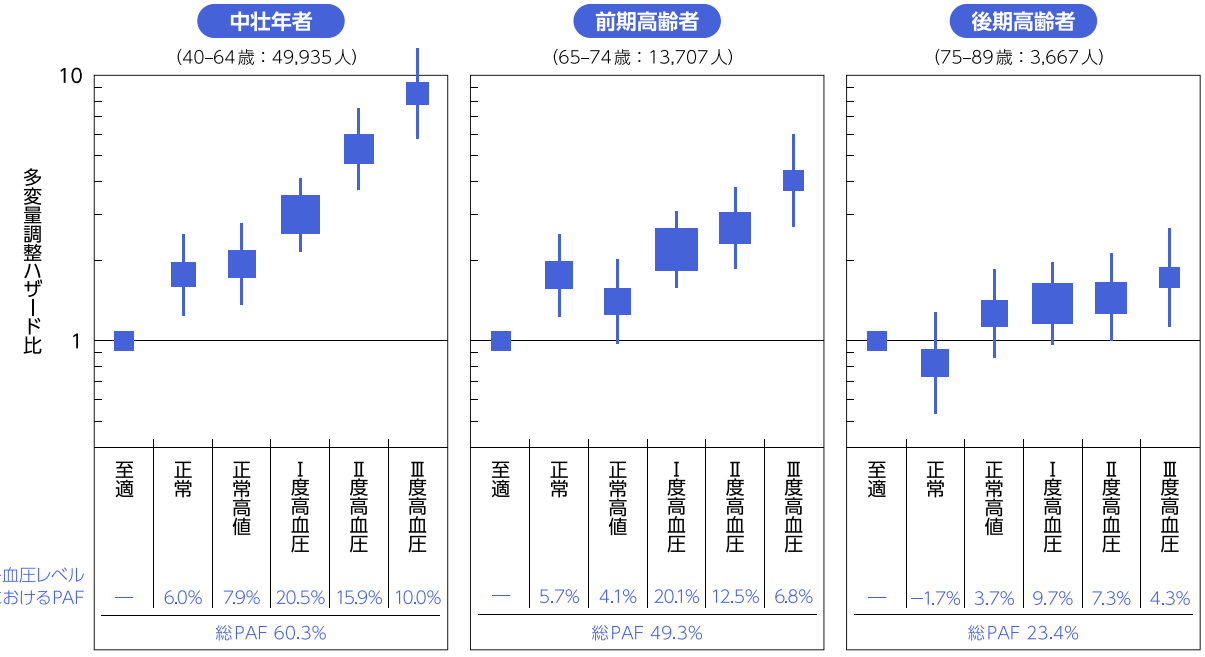
血圧水準と心血管病リスクの間には段階的，連続的な正の関連がある[9,13 19]。本邦の主要なコホート研究の統合プロジェクトEPOCH JAPANでは国内10コホート（計約7万人）のメタアナリシスを行い，血圧水準と心血管病死亡リスクとの関連は，40 64歳の中年者，65 74歳の前期高齢者においてほぼ対数直線的であり，傾きは年齢が若いほど強く，また，至適血圧はリスクが最も低いことが示された（**図1-4**）[13]。75 89歳の後期高齢者でも血圧水準とともに心血管病死亡リスクは高くなる傾向にあり，因果の逆転を排除するため追跡開始後3年間の死亡を除外した分析では正常高値から有意なリスク上昇を認めた。また，この関連は全脳卒中死亡，脳梗塞死亡，脳出血死亡，冠動脈疾患死亡を個別にみても同様に認められる[13,14]。関連は特に脳出血死亡で強い傾向にある。

罹患をアウトカムとする国内のコホート研究からの結果でも同様の関連が認められる[9,15,16]。血圧水準と脳卒中および冠動脈疾患の罹患リスクとの関連は，段階的，連続的であり，至適血圧の群のリスクが最も低い。久山町研究では脳梗塞のうちラクナ梗塞と血圧との関連も明確にした[16]。

また，近年のコホート研究においては，心血管病死

図1-4　血圧レベル別の心血管病死亡ハザード比と集団寄与危険割合（PAF）

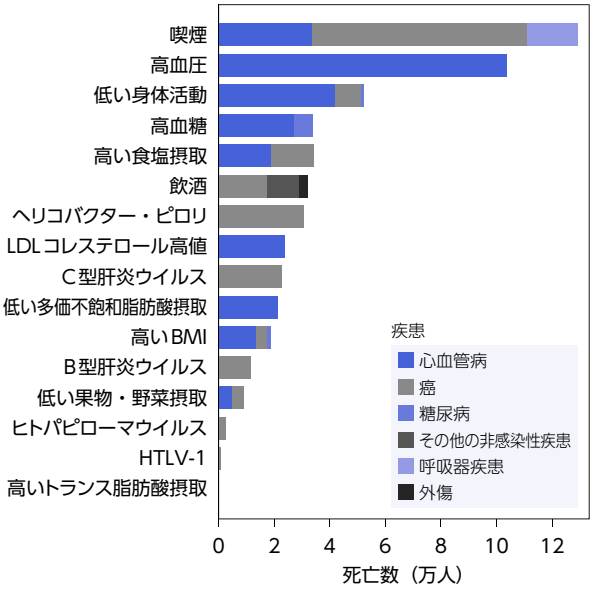
EPOCH-JAPAN。国内10コホート（男女計7万人）のメタアナリシス。年齢階級別



注1　ハザード比は年齢，性，コホート，BMI，総コレステロール値，喫煙，飲酒にて調整。
注2　PAF（集団寄与危険割合）は集団すべてが至適血圧だった場合に予防できたと推定される死亡者の割合を示す。

（文献13より作図）

図1-5　本邦の2007年の非感染性疾患および外因による死亡数への各種リスク因子の寄与（男女計）



（文献27）

Reprinted from Ref 27 ©2011, with permission from Elsevier

亡・罹患者のうちの何％が至適血圧を超える血圧高値による過剰死亡・罹患かを示す，集団寄与危険割合が示されている[9,13 16,20]。前述のEPOCH JAPANからの試算では，全心血管病死亡の50％，脳卒中死亡の52％，冠動脈疾患死亡の59％が，至適血圧を超える血圧高値に起因する死亡と評価され，I度高血圧からの過剰死亡数が最も多かった[13]。JPHC研究では脳卒中罹患について，男性で64％，女性で50％，久山町研究では全脳卒中で52％，脳梗塞罹患で36％，脳出血罹患で76％，冠動脈疾患罹患で25％であった[15,20]。また，CIRCS研究では，重症高血圧者の減少により，脳卒中の過剰罹患数の中心が重症高血圧者から軽症高血圧者に移りつつあることが明らかになっており[9]，正常高値やI度高血圧における生活習慣修正や高血圧発症予防対策がさらに重要になっている。

2）高血圧とその他の病態および総死亡

高血圧は慢性腎臓病（CKD），さらには末期腎障害の発症リスクを上昇させる[21 23]。沖縄におけるコホート研究では，収縮期血圧10mmHg上昇あたり，将来の末期腎障害リスクが30％前後上昇することが明らかになっている[21]。また，久山町研究では，高血圧，特に中年期の高血圧が，高年齢期の血管性認知症発症リスクを上昇させることが明らかになっている[24]。中年期の高血圧は将来の日常生活動作（ADL）低下リスクを上昇させることも報告されている[25]。

高血圧は以上のような各種疾患罹患を通して総死亡リスクも上昇させる。EPOCH JAPANによる国内13コホート（計18万人）のメタアナリシスでは，男女とも40歳代から80歳代のどの年齢階級でも，血圧レベル上昇とともに総死亡リスクが上昇した[26]。また，全死亡者のうちの約20％が至適血圧を超える血圧によって発生するものと推定された。過去の疫学研究結果をもとにした同様の試算では，高血圧は喫煙に次いで重要な本邦の死亡原因であり，年間約10万人が高血圧により死亡しているとされた（**図1-5**）[27]。また，NIPPON DATA80による試算では，高血圧による平均余命短縮は男性で2.2年，女性で2.9年であった[28]。

3）危険因子の集積，メタボリックシンドロームと心血管病リスク

高血圧にそのほかの確立した危険因子が集積すると，心血管病リスクはさらに上昇する[29 33]。高血圧への喫煙，糖尿病，脂質異常症，CKDなどの合併による心血管病リスク上昇の程度が国内の各コホート研究およびそのメタアナリシスから数多く報告されている。

また，メタボリックシンドロームも血圧高値を要素の一つに含む病態である。メタボリックシンドロームによる心血管病リスク上昇は本邦のコホート研究からも多く報告されており，心血管病の罹患または死亡リスク上昇は1.5 2.4倍であった[34 36]。一方，肥満の有無にかかわらず代謝性危険因子の集積が重要であるとする結果が，心血管病罹患をエンドポイントとするコホート研究[37 39]，心血管病死亡をエンドポイントとするコホート研究[40 42]から複数報告されており，さらにこれらのコホートを含めた10コホート研究の統合解析によっても確認された[43]。

4）種々の血圧指標と心血管病リスク

種々の血圧指標と心血管病リスクとの関連をみると，収縮期血圧が最もよく将来のリスクを予測できることが，大規模なメタアナリシスなどで明らかになっている[44 46]。日本動脈硬化縦断研究による国内16コ

ホートのメタアナリシスでは，男女とも，中年層，高齢層のいずれにおいても，収縮期血圧が脳卒中罹患リスクを最も強く予測した。次いで拡張期血圧が強く予測し，脈圧の予測能はこれより弱かった[44]。男性の出血性脳卒中罹患については，拡張期血圧が最も強い予測因子であった。

血圧と心血管病リスクとの関連を検討したほとんどの研究は診察室血圧あるいは健診時血圧を用いたものであるが，家庭で測定された家庭血圧のリスク予測能はさらに強いとされている[47]。また，24時間自由行動下血圧も診察室血圧より心血管病リスク予測能が優れているとされている[48 50]。

3. 日本人の高血圧の特徴

1） 多い食塩摂取量

かつて本邦において，高血圧が多く，脳卒中が多発した理由の一つとして，食塩の過剰摂取があげられている。食塩摂取量が多くなると血圧が高くなる。INTERSALT研究では，24時間蓄尿でみた食塩摂取量の多い集団では血圧が高く，また，個人の食塩摂取量と血圧との間にも正の関連がある[51]。

一般人集団において24時間蓄尿を用いて食塩摂取量を厳密に評価した研究は少ないが，1996 1999年にINTERMAP研究において北海道，富山，滋賀，和歌山の40 59歳男女で測定された結果では，男性で平均12.3g，女性で10.9gであった[52]。平成23年（2011年）国民健康・栄養調査結果では，国民1人1日あたりの食塩摂取量は平均10.4g（男性11.4g，女性9.4g）であり，徐々に低下傾向にある[53]。24時間蓄尿による過去の成績では，1950年代の東北地方の食塩摂取量推定値は1日25gにも達していた[54]。

日本人の食事摂取基準（2010年版）では，成人において今後5年間に達成したい食塩摂取の目標量として男性9.0g/日未満，女性7.5g/日未満を設定しているが[55]，平成21年国民健康・栄養調査では，男女とも約70%がこの目標量を超える食塩を摂取していると評価された。また，2012年策定の健康日本21（第2次）では，2022年までに国民の平均食塩摂取量を8.0gにすることを目標にした[56]。2012年に発表された世界保健機関（WHO）のNa摂取量に関するガイドラインでは，一般成人の食塩摂取量を5g/日未満にすべきとしており[57]，本邦の現状はこれに遠く及ばない。

INTERSALT研究では，集団の食塩摂取量が6g/日低下すれば，30年の加齢による収縮期血圧の上昇が10 11mmHg抑制されると推定している[51]。高血圧予防対策のためには，国民全体におけるさらなる減塩の推進が必要である。

2） 肥満とメタボリックシンドロームの増加

本邦は先進工業国の中では肥満者の少ない国である。しかし，肥満度の指標であるBody Mass Index（BMI，kg/m^2）は男性では年々増加し，肥満者割合は過去30年で約2倍になった[58]。平成23年国民健康・栄養調査における20 69歳男性の肥満者（BMI 25kg/m^{2}以上）の割合は32%である[53]。一方，女性では全体としては肥満者割合の増加はみられない。

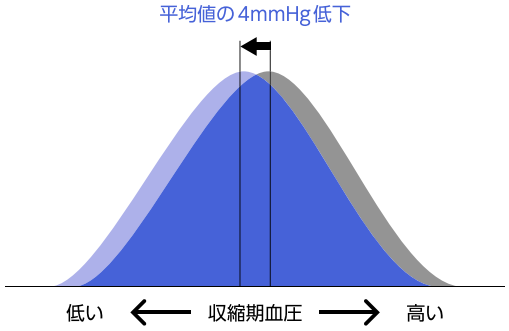
日本の高血圧者の特徴として，かつては食塩摂取量が多くやせている高血圧者が多かったが，近年，男性では肥満を伴う高血圧者が増加している。NIPPON DATAにおける1980年から2010年にかけての30年間の推移分析では，高血圧に対する肥満の寄与割合は男性では11%から27%に，女性では19%から26%に増加した[2]。これはすなわち，本邦でメタボリックシンドロームが増加していることをうかがわせる所見であり，平成22年国民健康・栄養調査では，メタボリックシンドロームが強く疑われるものの割合は50歳以上の男性では30%を超え，女性でも60歳以上では20%前後となっている[1]。

米国では1990年以降の肥満の増加は著しく，BMI 30kg/m^{2}以上の肥満者割合が30%以上に達している[59]。本邦ではこの割合は3%程度であるが，生活習慣の欧米化により増加するおそれがあり，肥満予防対策を強める必要がある。

4. 公衆衛生上の高血圧対策

多くの疫学研究が示すように，血圧高値による心血管病過剰死亡・罹患の半数以上はI度高血圧以下の比較的軽度の血圧高値の範囲から発生している[9,13 16]。この部分の過剰死亡・罹患を減少させるためには，高血圧者を対象とする高リスク戦略のみでは不十分であ

図1-6　国民の収縮期血圧の分布を低い方向へシフトさせるポピュレーション戦略



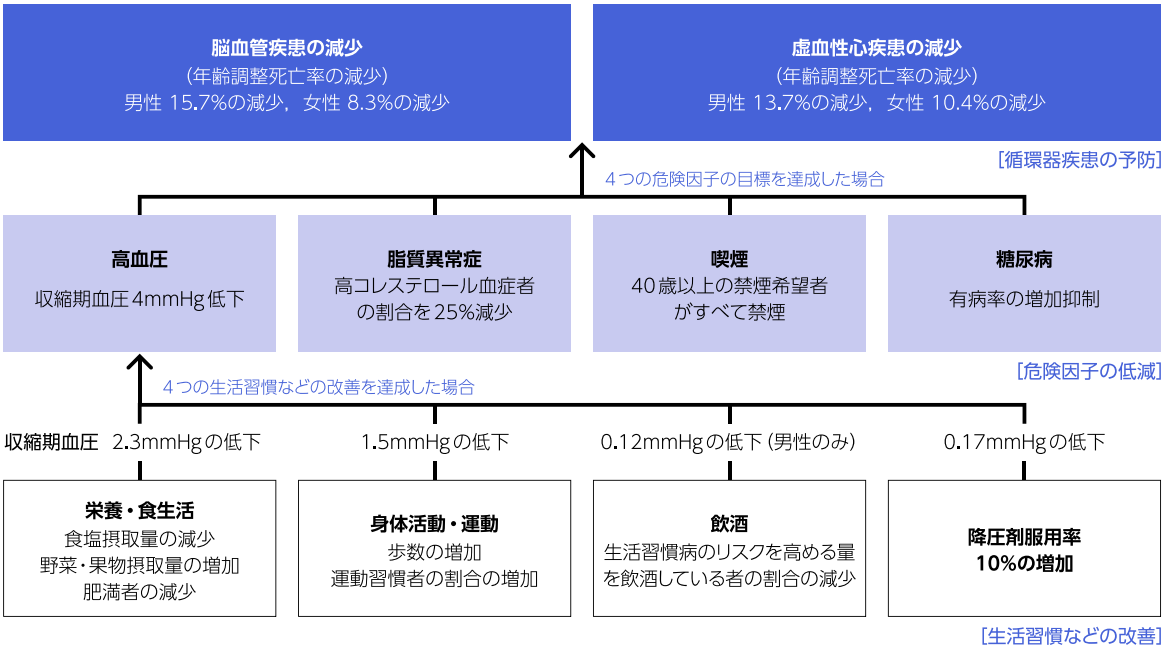
り，集団全体（国民全体）の血圧分布を低い方向にシフトさせるポピュレーション戦略が必要である[60,61]。

2012年に厚生労働大臣が告示した「21世紀における国民健康づくり運動（健康日本21（第2次））」では，2022年（平成34年）までの10年間に国民の収縮期血圧の平均値を4mmHg低下させること（男性138mmHg→134mmHg，女性133mmHg→129mmHg）を目標に掲げている[56]。これは国民全体の血圧値の分布を低い方向にシフトさせることを目指したものである（**図1-6**）。

健康日本21（第2次）の循環器に関する目標値設定の考え方は**図1-7**に示すとおりである。食塩摂取量減少（8g/日へ），野菜・果物摂取量増加（350g/日へ），肥満者減少の栄養・食生活面の対策により収縮期血圧2.3mmHg低下，身体活動・運動面での対策（歩数約1500歩増加）により1.5mmHg低下，飲酒対策（多量飲酒者の減少）により0.12mmHg低下，降圧剤服用の対策（服薬率10%増加）により0.17mmHgの低下を目指し，全体として収縮期血圧4mmHgの低下を目標値としている[62]。

健康日本21（第2次）では，目標達成による循環器疾患減少効果をEPOCH JAPANのデータベースを用いて推計している[62]。全体の減少目標は**図1-7**にあるように，脳卒中（脳血管疾患）年齢調整死亡率は男性で15.7%，女性で8.3%の低下，冠動脈疾患（虚血性心疾患）年齢調整死亡率は男性で13.7%，女性で10.4%の低下であるが，この目標達成には血圧低下の役割が大きい。すなわち国民の収縮期血圧平均値4mmHg低下だけで，脳卒中死亡率は男性で8.9%低下，女性で5.8%低下（男女計で年間約1万人減少）し，冠

図1-7　健康日本21（第2次）における循環器の目標設定の考え方



（文献62）

動脈疾患死亡率は男性で5.4%低下，女性で7.2%低下（男女計で年間約５千人減少）すると推計されている。

以上を達成するためのポピュレーション戦略としては，マスメディアなどを通した強力な普及啓発，食品製造業者による食塩などの含有量表示の充実や義務づけ，給食や外食産業におけるメニューの改善や栄養表示の推進など，さまざまな側面を通した環境整備があげられる[63,64]。ポピュレーション戦略と並行して高リスク戦略も同時に進める必要があり，健診・保健指導もその重要な柱である[65]。医師，看護師，保健師，養護教諭，管理栄養士・栄養士，薬剤師などすべての保健・医療専門家は，保健と医療の現場において，減塩・適正体重維持などの食生活改善，身体活動増加，適正飲酒の指導を，高リスク者を含むすべての人を対象に行う必要がある。

第2章
血圧測定と臨床評価

POINT 2a

【血圧測定・評価】

1. 診察室血圧測定はカフを心臓の高さに保ち，安静座位の状態で測定する。1 2分の間隔をおいて複数回測定し，安定した値（測定値の差が5mmHg未満を目安）を示した2回の平均値を血圧値とする。診察室血圧に基づく高血圧の診断は，少なくとも2回以上の異なる機会における血圧値によって行う。［エビデンスレベル Ⅵ］
2. 診察室血圧の測定は，標準的には水銀血圧計を用いた聴診法で行うが，自動血圧計の使用も認められている。［エビデンスレベル Ⅵ］
3. 家庭血圧，および自動血圧計による24時間自由行動下血圧の測定は，高血圧，白衣高血圧，仮面高血圧の診断と薬効，薬効持続時間の判断に有用である。［エビデンスレベル Ⅳa，Ⅲ］
4. 家庭血圧測定には，上腕カフ血圧計を用いる。家庭血圧は原則2回測定し，その平均値をその機会の血圧値として用いる。1機会1回のみ測定した場合には，1回のみの血圧値をその1機会の血圧値として用いる。［エビデンスレベル Ⅵ］
5. 高血圧基準値は診察室血圧，24時間自由行動下血圧，家庭血圧で異なる。診察室血圧値は140/90mmHg以上，家庭血圧値は135/85mmHg以上，24時間自由行動下血圧値は130/80mmHg以上の場合に高血圧として対処する。［エビデンスレベル E-Ia］
6. 診察室血圧と家庭血圧の間に診断の差がある場合，家庭血圧による診断を優先する。
7. 高血圧診療では，血圧日内変動パターン（non-dipper，riser，dipperなど）や夜間血圧，早朝血圧，職場血圧などに対しても留意する。［エビデンスレベル E-Ib］

【白衣高血圧】

1. 診察室血圧が収縮期血圧140mmHgかつ/または拡張期血圧90mmHg以上で，家庭血圧が収縮期血圧135mmHg未満かつ拡張期血圧85mmHg未満あるいはABPMでの24時間平均血圧が収縮期血圧130mmHg未満かつ拡張期血圧80mmHg未満である場合，白衣高血圧と定義される。［エビデンスレベル E-Ia］
2. 白衣高血圧は高血圧患者の15% 30%にみられ，高齢者でその頻度が増加する。［エビデンスレベル E-Ⅱ］
3. 白衣高血圧は，将来，高血圧と糖尿病に移行するリスクが高い。［エビデンスレベル E-Ib］

【仮面高血圧】

1. 診察室血圧の平均が収縮期血圧140mmHg未満かつ拡張期血圧90mmHg未満で，家庭血圧測定が収縮期血圧135mmHg以上かつ/または拡張期血圧85mmHg以上あるいはABPMでの24時間平均血圧が収縮期血圧130mmHg以上かつ/または拡張期血圧80mmHg以上である場合，仮面高血圧と定義される。［エビデンスレベル E-Ia］
2. 仮面高血圧には早朝高血圧（早朝血圧≧135/85mmHg），夜間高血圧（夜間血圧≧120/70mmHg），昼間高血圧（昼間血圧≧135/85mmHg）が含まれる。［エビデンスレベル E-Ia］
3. 仮面高血圧は正常域血圧の一般住民の10% 15%，140/90mmHg未満にコントロールされている降圧治療中の高血圧患者の約30%にみられる。［エビデンスレベル E-Ⅱ］
4. 未治療仮面高血圧の心血管リスクは持続性高血圧と同程度であり，高血圧と考える。［エビデンスレベル E-Ia］

1. 血圧測定

1） 診察室血圧測定

高血圧と診断するには，正しい血圧測定が必要である。血圧の測定は診察室（外来）においては水銀血圧計，アネロイド血圧計を用いた聴診法，あるいは水銀血圧計を用いた聴診法と同程度の精度を有する自動血圧計を用いて測定するが，水銀の環境汚染の問題から，本邦においても水銀血圧計の使用は避けられる傾向にある。聴診法による標準的測定法を**表2-1**に示した。診察室血圧は，さまざまな点で，その臨床的価値に疑問が投げかけられている。**表2-1**の指針に従った厳密な診察室での測定は，この指針を無視して得られた診察室血圧より，真の血圧を反映し，自由行動下血圧や家庭血圧と同等な臨床的価値を有することが知られて

表2-1　診察室血圧測定法

1. 装置	a. 精度検定された水銀血圧計，アネロイド血圧計による聴診法が用いられる。精度検定された電子血圧計も使用可[*1] b. カフ内ゴム嚢の幅13cm，長さ22–24cmのカフを用いる ［小児上腕周27cm未満では小児用カフ，太い腕（腕周34cm以上）で成人用大型カフを使用］
2. 測定時の条件	a. 静かで適当な室温の環境 b. 背もたれつきの椅子に脚を組まずに座って数分の安静後 c. 会話をかわさない d. 測定前に喫煙，飲酒，カフェインの摂取を行わない
3. 測定法	a. カフ位置は，心臓の高さに維持 b. 急速にカフを加圧する c. カフ排気速度は2–3mmHg/拍あるいは秒 d. 聴診法ではコロトコフ第I相の開始を収縮期血圧，第V相を拡張期血圧とする
4. 測定回数	1–2分の間隔をあけて少なくとも2回測定。この2回の測定値が大きく異なっている場合には，追加測定を行う
5. 判定	a. 安定した値[*2]を示した2回の平均値を血圧値とする b. 高血圧の診断は少なくとも2回以上の異なる機会における血圧値に基づいて行う
6. その他の注意	a. 初診時には，上腕の血圧左右差を確認 b. 厚手のシャツ，上着の上からカフを巻いてはいけない。厚地のシャツをたくし上げて上腕を圧迫してはいけない c. 糖尿病，高齢者など起立性低血圧の認められる病態では，立位1分および3分の血圧測定を行い，起立性低血圧の有無を確認 d. 聴診者は十分な聴力を有する者で，かつ測定のための十分な指導を受けた者でなくてはならない e. 脈拍数も必ず測定し記録

[*1] 最近では水銀の環境への影響，水銀柱の精度管理，アネロイド血圧計の精度の問題などから，電子血圧計の使用が勧められている。水銀計の代わりに電子式のアナログ柱を用いたハイブリッド血圧計も入手可能である。自動巻き付け式血圧計を待合室などで使用する場合，十分な指導と管理のもとで測定されなければ大きな誤差が生じる

[*2] 安定した値とは，目安として測定値の差がおよそ5mmHg未満の近似した値をいう

いる[66,67]。しかしこうした指針に従った血圧測定は，健診や診療の現場で行われることは少なく[68]，多くの場合，測定精度は軽視，あるいは無視されている[69]。近年では自動血圧計による診察室血圧測定が幅広く行われるようになった。また，自動巻き付け式血圧計を待合室などで使用し，得られた血圧値を診察室血圧として用いる場合もしばしば認められる。特にこの自動巻き付け式血圧計で患者が自己測定する場合，カフが肘関節にかからないこと，カフの位置と心臓の位置が一致することなど，十分な指導と管理のもとで測定されなければならない。

聴診による血圧測定では，水銀柱の読みが0に偏るという末端数字傾向（terminal digit preference）の問題や，聴診間隙の問題がある。

成人の血圧測定ではカフのゴム嚢の大きさは幅13 cm，長さ22 24 cmのものが通常用いられているが，国際的にはゴム嚢の幅は上腕周囲の40%以上，かつ，長さは少なくとも上腕周囲を80%以上取り囲むものが推奨されている。

なお，血圧測定上の問題として動脈硬度の増大により，カフによる上腕動脈の駆血不全がもたらされることなどに起因した偽性高血圧という概念がある。動脈硬度増大による，カフによる上腕動脈の駆血不全の存在は，Oslerの徴候を知ることで診断されうる。

下肢動脈（大腿動脈，膝窩動脈，足背動脈）の拍動が微弱であるか触知しない場合，末梢動脈疾患などを除外するために下肢血圧を測定する。下肢血圧の測定は足首に上腕用カフを巻き，足背動脈や後脛骨動脈で聴診する方法と，大腿にカフを巻き（カフのゴム嚢の幅は大腿直径より20%広いものとし，15 18cmのものを用いる），膝窩動脈で聴診する方法がある。今日では，カフ・オシロメトリック法による足首における下肢血圧測定が一般に行われている。

不整脈（期外収縮）のある患者では聴診法による血圧測定は収縮期血圧で過大評価，拡張期血圧で過小評価をもたらすため[69]，3回以上の繰り返しの測定により不整脈の影響を除外する必要がある。心房細動においては正確な血圧測定は困難である場合も多いが，徐

表2-2　各血圧測定法の特性

	診察室血圧	家庭血圧	自由行動下血圧
測定頻度	低	高	高
測定標準化	可[*1]	可	不要
再現性	不良	最良	良
白衣現象	有	無	無
薬効評価	可	最適	適
薬効持続時間の評価	不可	最良	可
短期変動性の評価（15–30分ごとの変動）	不可	不可	可
日内変動性の評価（夜間血圧の評価）[*2]	不可	可[*2]	可
日間変動性の評価	不可	可	不可
長期変動性の評価（季節変動，受診間変動等）	可	最良	不可

[*1] 診察室血圧は標準化された測定によりその臨床的価値は上昇する。臨床現場では標準化された測定は多くの場合行われていない。標準化された診察室血圧の測定が強く推奨される
[*2] 夜間睡眠時測定可能な家庭血圧計が入手可能である

家庭血圧測定の指針第2版より一部改変

脈傾向がなければ，カフ・オシロメトリック法では，比較的平均的な測定値が得られる[69]。この場合も3回以上の繰り返しの測定が必要である。

妊娠中の女性では，まれにコロトコフ音が0mmHgまで聴取される場合がある。この場合，コロトコフ第Ⅳ相（音の減弱）の開始点をもって拡張期血圧と判定する。

運動負荷時の間接的血圧測定法で，高精度かつ安定したものはまだない。また一般的な高血圧診療における血圧情報として，運動負荷時の血圧評価の根拠は乏しい[69]。

血圧はきわめて変動しやすく，通常の測定環境においても，著明な血圧上昇を示すことがある。したがって，高血圧の診断は少なくとも2回以上の異なる機会における血圧値に基づいて行うべきである。

2）診察室外血圧測定

診察室以外での血圧測定法には，家庭血圧測定と，自由行動下血圧測定がある。家庭血圧と自由行動下血圧には診察室血圧と同等か，それ以上の臨床的価値があると評価されている。一方，家庭血圧と自由行動下血圧は，それぞれ異なった血圧情報としての価値を有する（**表2-2**）。

（1）家庭血圧測定

家庭血圧の測定は，患者の治療継続率を改善するとともに，降圧薬治療による過剰な降圧，あるいは不十分な降圧を評価するのに役立つ。ことに服薬前の測定は，薬効の持続時間（morning/evening比：M/E比あるいはevening/monitoring比：E/M比）の評価に有用である[70]。また，白衣高血圧，仮面高血圧の診断や治療抵抗性高血圧の診断と治療方針の決定に有用である[71]。家庭血圧は長期にわたる多数回の測定が可能であり，季節変動のような長期の血圧変動性の評価にも有用である[72]。本邦における家庭血圧測定の普及は著しい[73,74]。家庭血圧測定条件に関しては日本高血圧学会より指針が提示されている[75,76]。家庭血圧は，ある個体で聴診法との較差が5mmHg以内であることが確認された上腕カフ・オシロメトリック装置を用い，**表2-3**の条件に従って測定する。

家庭血圧も診察室血圧と同様，標準化された測定を行うことで，よりその臨床的価値は上昇する。一方，患者団体よりの申し入れによれば，現在，実地臨床における家庭血圧測定条件の指導は，各実地医家によりまちまちであり，統一されることが望まれている。実地臨床において，各医家は本ガイドラインの示す測定条件に基づき，家庭血圧測定法を指導することが強く勧められる。

家庭血圧の臨床評価に，測定された値のうちどの値を用いるかについての同意は得られていなかった。JSH2009ガイドライン[77]，家庭血圧測定の指針2003[75]，2011[76]では1機会の測定回数を1回以上（1 3回）と幅をもたせていた。その後多くの実地医家，高血圧研究者より，ガイドラインにおける測定回数の統一化が求められた。血圧は本来，短期間に大きく変動するものであり，家庭血圧もその埒外ではない。多くの場合，1機会における初回の測定値は，それに続く測定値よりも高い。一方，10%以上の機会で，2回目の測定値が上昇するとの報告もある[78,79]。すなわち，1機会1回だけの測定値に対し，測定者は不安を感じ，高くとも，低すぎても複数回測定するであろうという臨床的観点から，本ガイドラインにおいては，これまでの1機会1回以上（1 3回）とする推奨を1機会「原

則2回」とし，その平均をその機会の血圧値として用いるとした。一方，1回のみ測定の場合にはその機会の血圧値として1回のみの血圧値を用いるとした。もしも測定者が自発的に3回測定した場合，その機会の値は3回の測定値の平均とすることも可とする。1機会にあまり多くの測定回数を求めると測定の継続率は低下するため[80]，1機会に4回以上の測定は勧められない。記録に関しては，これまでと同様，1機会に測定された測定は，選択することなくすべて記録用紙に記載することを強く推奨する。

家庭血圧による高血圧，正常血圧，降圧薬の効果の判定には，週5 7日間の平均値を用いる。

指用の血圧計は不正確である。手首血圧計は使用が容易であるが，水柱圧補正が困難であること，また手首の解剖学的特性から動脈の圧迫が困難である場合があり不正確になることが多く[81]，現状では家庭血圧測定には，上腕用を使用する[82,83]。カフ・オシロメトリック法による上腕家庭血圧測定計の精度は，本邦の製作会社の装置であるかぎり大きな問題はない。各家庭血圧計の精度検定の成績は，http://www.dableducational.org/あるいはhttp://www.bhsoc.org/に記載されている。

家庭血圧は診察室血圧値よりも生命予後の優れた予知因子であると報告されており[47,84 87]，家庭血圧値と心血管病発症および生命予後に関する臨床成績も集積している[88 93]。こうした家庭血圧の優れた性格は家庭血圧の平均値の優れた再現性による[94]。

(2) 24時間自由行動下血圧測定

カフ・オシロメトリック法による自動血圧計が普及し[95 97]，非観血的に15 30分間隔で24時間自由行動下に血圧を測定（Ambulatory Blood Pressure Monitoring：ABPM）することによって診察室以外の血圧情報が得られ，24時間にわたる血圧プロフィール，24時間，昼間，夜間，早朝などの限られた時間帯における血圧情報が得られる。ABPMに関し，本邦では『24時間血圧計の使用（ABPM）基準に関するガイドライン2010』が刊行されている[98]。通常，血圧は覚醒時に高値を示し，睡眠時に低値を示す。また，多数の測定値が得られる血圧計で24時間高頻度に測定した血圧値の平均値のほうが，診察室血圧よりも，高血圧性臓器障害の程度とより関連していること，および治療による臓器障害の抑制・改善とも密接に相関していることが示されている[99,100]。また，一般集団，高齢者集団あるいは高血圧集団において，ABPMは診察室血圧以上に心血管病発症を予測できる[49,50,67,101 104]。

ABPMは白衣高血圧の診断に有用であり，白衣高血圧が疑われる例およびコントロール不良高血圧，治療抵抗性高血圧の診断に適応となる。ABPMの適応を**表**

表2-3　家庭血圧測定の方法・条件・評価

1. 装置	上腕カフ・オシロメトリック法に基づく装置
2. 測定環境	1) 静かで適当な室温の環境[*1] 2) 原則として背もたれつきの椅子に脚を組まず座って1–2分の安静後 3) 会話を交わさない環境 4) 測定前に喫煙，飲酒，カフェインの摂取は行わない 5) カフ位置を心臓の高さに維持できる環境
3. 測定条件	1) 必須条件 a. 朝　起床後1時間以内 排尿後 朝の服薬前 朝食前 座位1–2分安静後 b. 晩（就床前） 座位1–2分安静後 2) 追加条件 a. 指示により，夕食前，晩の服薬前，入浴前，飲酒前など。その他適宜。自覚症状のある時，休日昼間，深夜睡眠時等[*2]
4. 測定回数とその扱い[*3]	1機会原則2回測定し，その平均をとる 1機会に1回のみ測定した場合には，1回のみの血圧値をその機会の血圧値として用いる
5. 測定期間	できるかぎり長期間
6. 記録	すべての測定値を記録する
7. 評価の対象	朝測定値5日（5回）以上の平均 晩測定値5日（5回）以上の平均 すべての個々の測定値
8. 評価	高血圧　朝・晩それぞれの平均値≧135/85mmHg 正常域血圧　朝・晩それぞれの平均値<135/85mmHg

[*1] 特に冬季，暖房のない部屋での測定は血圧を上昇させるので，室温への注意を喚起する
[*2] 夜間睡眠時の血圧を自動で測定する家庭血圧計が入手しうる
[*3] あまり多くの測定頻度を求めてはならない

注1　家庭血圧測定に対し不安をもつ者には測定を強いてはならない
注2　測定値に一喜一憂する必要のないことを指導しなければならない
注3　測定値に基づき，勝手に降圧薬の中止や降圧薬の増減をしてはならない旨を指導する

家庭血圧測定の指針第2版より一部改変

表2-4　自由行動下血圧の適応

自由行動下血圧測定が利用可能で以下の適応がある場合，必要に応じてこれを実施する

1. 家庭血圧が135/85mmHgを前後する，あるいは診察室血圧が140/90mmHgを前後し，判断が困難な場合
2. 家庭血圧が125–134/80–84mmHgの正常高値を示す場合
3. 家庭血圧の変動が大きい場合
   a. 家庭血圧で，白衣高血圧が確定しない場合
   b. 家庭血圧で，仮面高血圧が確定しない場合
   c. 職場高血圧が疑われ，職場で血圧自己測定が行えない場合
   d. 家庭血圧で治療抵抗性の診断が確定しない場合
   e. 夜間高血圧，non-dipper，riserが疑われ，家庭血圧で夜間血圧が測定されない場合
4. 血圧短期変動性を問題にする場合
   a. 偶発的で一過性の高血圧，低血圧が認められる場合
   b. 家庭血圧，診察室血圧が大きく動揺する場合

表2-5　成人における血圧値の分類（mmHg）

	分類	収縮期血圧		拡張期血圧
正常域血圧	至適血圧	＜120	かつ	＜80
	正常血圧	120–129	かつ/または	80–84
	正常高値血圧	130–139	かつ/または	85–89
高血圧	Ⅰ度高血圧	140–159	かつ/または	90–99
	Ⅱ度高血圧	160–179	かつ/または	100–109
	Ⅲ度高血圧	≧180	かつ/または	≧110
	(孤立性) 収縮期高血圧	≧140	かつ	＜90

2-4に示した。ただし，ABPMの24時間血圧，昼間（覚醒時）血圧，夜間（睡眠時）血圧の平均値の再現性，血圧，日内変動の再現性は，その日の活動性，睡眠状態などにより必ずしも良好ではなく，一度のABPMは個人の血圧情報を正確に反映するものではない[94]。

2. 高血圧の診断

1） 血圧値の分類

本邦を含めた世界のガイドラインのいずれにおいても，140/90mmHg以上を高血圧とすることは共通である。

本邦の久山町研究においても収縮期血圧が120mmHg未満，拡張期血圧が80mmHg未満での心血管病の累積死亡率が最も低く，収縮期血圧140mmHg以上は120mmHg未満に比し，また拡張期血圧90mmHg以上は80mmHg未満に比較して，高齢者を含めて脳卒中あるいは心血管病のリスクが有意に高い[105,106]。また，北海道における18年間にわたる前向き疫学研究である端野・壮瞥町研究においても，収縮期血圧140mmHg以上あるいは拡張期血圧90mmHg以上は心血管病死および総死亡の有意な危険因子となる[107]。さらにNIPPON DATA80においても同様に140/90mmHg以上での全循環器病疾患死亡率の上昇を認めている[14]。そこでJSH2014においてもⅠ度高血圧以上の高血圧の基準は従来どおり140/90mmHg以上とした（**表2-5**）。診察室血圧140/90mmHg未満はこれまで正常血圧と定義され，さらにこの正常血圧が正常高値，正常，至適と亜分類され，この亜分類の正常と診察室血圧140/90mmHg未満の正常との間に混乱の生じることから，JSH2014では診察室血圧140/90mmHg未満の血圧域を正常域血圧，そして亜分類の正常血圧（120 129/80 84mmHg）を正常血圧と表記することとした（**表2-5**）。120/80mmHg未満の至適血圧と比べると，120 129/80 84mmHgの正常血圧，130 139/85 89mmHgの正常高値血圧の順に心血管病の発症率が高いことが，欧米の観察研究[108,109]のみならず本邦の研究成果からも示されている[29,110]。また，正常血圧，正常高値血圧の対象では生涯のうちに高血圧へ移行する確率の高いことが明らかにされている[111]。

近年，家庭血圧値による高血圧診断は一般化しつつある。本邦を含めた世界のガイドラインの多くは，欧米の断面的調査や本邦の大迫研究を根拠に，135/85mmHg（**表2-6**）が高血圧の基準値であるとしている[112 115]。心血管病死亡の相対リスクの最小となる家庭血圧値は120 127/72 76mmHgであり，138/83mmHg以上で相対リスクが有意に上昇することから[116]，JSH2004，2009では世界のガイドラインと共通性をもたせ，135/85mmHgを家庭血圧の高血圧基準とした[77,115]。近年，本邦の大迫研究，鶴ケ谷研究を含めたIDHOCO研究6470人の8.3年（中央値）追跡のメタ分析の成績[117]も135/85mmHgを高血圧基準

表2-6　異なる測定法における高血圧基準（mmHg）

	収縮期血圧		拡張期血圧
診察室血圧	≧ 140	かつ/または	≧ 90
家庭血圧	≧ 135	かつ/または	≧ 85
自由行動下血圧			
24 時間	≧ 130	かつ/または	≧ 80
昼間	≧ 135	かつ/または	≧ 85
夜間	≧ 120	かつ/または	≧ 70

とし，125/80 mmHgを正常血圧基準とすることを支持している。したがって，家庭血圧値では135/85 mmHg未満を正常域血圧とし，125 134/80 84 mmHgは正常高値血圧，125/80 mmHg未満を正常血圧と定める。これらは朝の家庭血圧平均値，晩の家庭血圧平均値のいずれか，あるいは両者があてはまる場合の基準である。

JNC VI，JNC7ではABPMによる昼間血圧が135/85 mmHg以上，夜間血圧が120/75 mmHg以上を高血圧と提唱している[112,113]。また，1999年WHO ISHのガイドライン[118]およびESH ESC 2003ガイドライン[114]では24時間血圧平均値125/80 mmHgが診察室血圧の140/90 mmHgに相当するとしている。また，大迫研究を含む近年の国際協同データベースによれば，24時間血圧の基準値は130/80 mmHg，昼間血圧の基準値は140/85 mmHg，夜間血圧の基準値は120/70 mmHgであった[119]。以上のような報告より，24時間血圧平均値で130/80 mmHg以上の場合には高血圧として対処する（**表2-6**）。また昼間血圧平均値で135/85 mmHg以上，夜間血圧平均値で120/70 mmHg以上を高血圧とする基準は，米国心臓協会高血圧諮問委員会[68]，ESH ESC 2013ガイドライン[120]と同様である。

診察室血圧による血圧分類は，降圧薬非服用下で，初診時以後に複数回来院し，各来院時に測定した複数回の血圧値の平均値で決定される。収縮期血圧と拡張期血圧はそれぞれ独立した危険因子であるので，収縮期血圧と拡張期血圧が異なる分類に属する場合には高いほうの分類に組み入れる。

高齢者では動脈硬化により大動脈の伸展性が低下するために，収縮期血圧は上昇し拡張期血圧はむしろ低下するので，(孤立性)収縮期高血圧の頻度が高くなる。なお，高齢者では脳梗塞や心筋梗塞に対して収縮期血圧が強い危険因子であることが，フラミンガム研究[121]や久山町研究，大迫研究などでも示されている[88,106,122,123]。高齢者の収縮期高血圧は，本態性高血圧が加齢に伴って拡張期血圧が低下して生じるもの（burned out）と，老年期になって収縮期血圧が上昇し，新たに発症したもの（*de novo*）に分けられる。

2） 血圧測定と高血圧診断手順

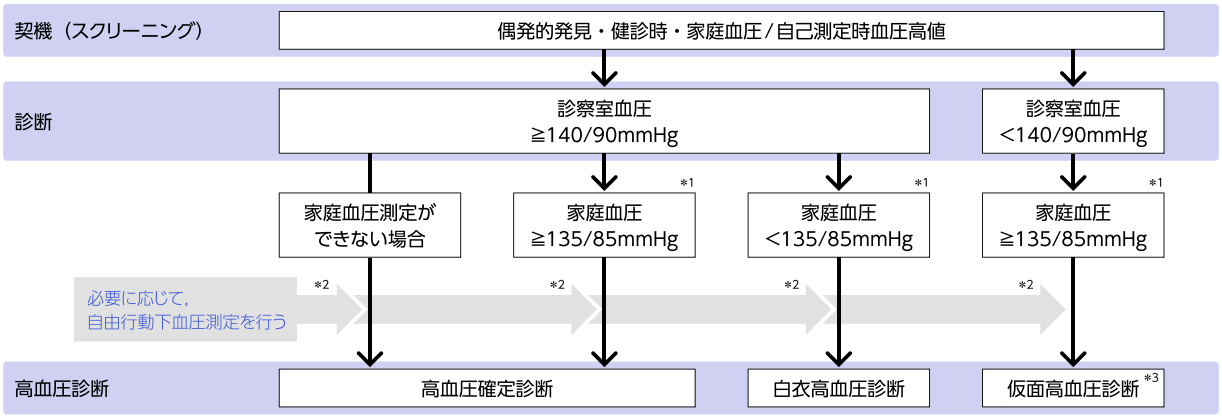
今日，本邦においては，高血圧患者の77%は血圧計を保有し，家庭血圧を測定していると考えられる。また非高血圧者の40%が家庭血圧計を所有していると報告されている[74]。本邦には約4千万台の家庭血圧計が稼働していると考えられ，これは1世帯に1台の家庭血圧計に相当する[124]。この数値は平成22年度の国民健康・栄養調査の報告とほぼ一致している[1]。一方，本邦においては，約5千万人（平成9年）の人々が何らかの形で健診あるいは検診を受けている[125]。したがって，これまで高血圧を指摘されたことのない人々は，健診あるいは自己測定血圧・家庭血圧により，高血圧を指摘され，あるいは自覚し，診療所を訪れる。

診療所においては，診察室血圧が測定されると同時に，患者により測定された家庭血圧が診療所に持参されるか，あるいは医師らの勧めにより治療開始以前に家庭血圧が測定されることが多くなる（**図2-1**）。今日，家庭血圧の高血圧診断基準は確立されていることから，高血圧は患者の診察室血圧および家庭血圧のレベルによって診断される。この際，両者に較差がある場合，家庭血圧による高血圧診断を優先する。なぜならば，家庭血圧の予後予測能，すなわち臨床的価値は，診察室血圧よりも高いことが明らかであり，白衣高血圧，仮面高血圧の診断と治療への応用には，診療室外血圧測定値による判定が優先されているからである。

家庭血圧の臨床応用性と診断能力をより高く評価しているという点で，JSH2014は英国やヨーロッパ，米国のガイドラインと異なる。

本邦にはすでに4千万台の家庭血圧装置がある一方で，自由行動下血圧測定装置は最大2万台が稼働しているのみであり[124]，実際には自由行動下血圧測定を

図2-1　血圧測定と高血圧診断手順



*1 診察室血圧と家庭血圧の診断が異なる場合は家庭血圧の診断を優先する。自己測定血圧とは，公共の施設にある自動血圧計や職域，薬局などにある自動血圧計で，自己測定された血圧を指す

*2 自由行動下血圧の高血圧基準は，24時間平均130/80mmHg以上，昼間平均135/85mmHg以上，夜間平均120/70mmHg以上である。自由行動下血圧測定が実施可能であった場合，自由行動下血圧基準のいずれかが以上を示した場合，高血圧あるいは仮面高血圧と判定される。またすべてが未満を示した場合は正常あるいは白衣高血圧と判定される。自由行動下血圧測定の適応は表2-4を参照

*3 この診断手順は未治療高血圧対象にあてはまる手順であるが，仮面高血圧は治療中高血圧にも存在することに注意する必要がある

日常診療に用いることは，それほど容易でないことがある。また，自由行動下血圧測定は装置が高価であること，被装着者の精神的・肉体的負担が過重であること，医療者側の人的，経済的負担の大きいことなども本ガイドラインにおける家庭血圧測定重視の裏づけである。しかしながら，自由行動下血圧測定には独自の利点があり，必要に応じてこれを行うことは，臨床上重要なことである。そこで本ガイドラインにおいては，家庭血圧，診察室血圧測定による高血圧診断の補助的手段として，もし可能であるならば自由行動下血圧測定を行うこととする。

3. 家庭血圧，ABPMに基づく高血圧

診察室血圧レベルと，家庭血圧計やABPMで測定した診察室以外の日常生活時の血圧レベルは，必ずしも一致しない。診察室でのストレスによる血圧上昇は白衣現象といわれ，診察室血圧から診察室外血圧を引いて算出する。

高血圧診断は診察室血圧と診察室外血圧により，正常血圧，白衣高血圧，仮面高血圧，持続性高血圧の4つに分類でき，診断手順は**図2-1**に示す[126]。

1） 白衣高血圧

白衣高血圧は，診察室で測定した血圧が高血圧であっても，診察室外血圧では正常域血圧を示す状態である（**図2-1**）[126]。診察室外血圧の測定は，通常の朝・晩に加え，昼間時間帯や夜間睡眠中の家庭血圧測定や，必要に応じてABPMも行うことが望ましい。白衣高血圧という用語は，本来，未治療患者において使用されるべきではあるが，治療中高血圧患者の白衣高血圧の状態は，治療中白衣高血圧と記載する。白衣高血圧は診察室血圧で140/90 mmHg以上の高血圧と診断された患者の15% 30%がこれに相当し，その頻度は高齢者で増加する[126]。白衣高血圧は診察室外血圧も高い持続性高血圧と比較した場合，臓器障害は軽度で，心血管予後も良好である[101,126,127]。しかし，白衣現象も必ずしもまったく良性というわけではなく，強いストレス時の昇圧と関連する場合や，白衣高血圧の一部は，将来，持続性高血圧に移行し，長期的には心血管イベントのリスクを高めることがある[48,128 130]。そのリスクが高い群は，診察室外血圧が正常域でも高値傾向にある群や，肥満・メタボリックシンドロームに関係する因子など他の心血管リスクならびに微量アルブミン尿などの臓器障害を合併する群である[130]。さらに，白衣高血圧は耐糖能障害や脂質異常症を合併する頻度が高

く，将来の糖尿病の新規発症のリスクになる。したがって，白衣高血圧の診療では，他の危険因子や臓器障害も評価する必要がある。

2） 仮面高血圧

仮面高血圧は，診察室血圧が正常域血圧であっても，診察室外の血圧では高血圧を示す状態である（**図 2-1**）[126,131]。仮面高血圧という用語は，ESH2013では未治療者を対象としているが[120]，本ガイドラインでは未治療者および高血圧と診断されている者（治療中患者を含む）の両者を対象としている。治療中患者の仮面高血圧は治療中仮面高血圧と記載する。仮面高血圧は診察室血圧レベルと診察室以外の血圧レベルで定義されるが，その病態は多様である。早朝高血圧，昼間高血圧，夜間高血圧は，仮面高血圧を構成する病態で，診察室外血圧が上昇している時間帯が異なる。仮面高血圧は，正常域血圧を示す一般住民の10% 15%，140/90mmHg未満にコントロール良好な降圧治療中の高血圧患者の約30%にみられる[131]。仮面高血圧の臓器障害と心血管イベントのリスクは正常域血圧や白衣高血圧と比較して有意に高く，持続性高血圧患者と同程度である。これまでの臨床研究では，仮面高血圧は正常域血圧に比べて代謝異常を伴いやすく，未治療か治療中高血圧患者かにかかわらず，左室肥大や頸動脈肥厚・無症候性脳血管障害などの高血圧性臓器障害が進行している[132,133]。未治療の対象者[134]や地域一般住民[48,130]，さらに，治療中の高血圧患者[135]のいずれの追跡研究においても，仮面高血圧の心血管疾患の相対発症リスクは，持続性高血圧と同程度である[131]。

仮面高血圧の診療は，家庭血圧を測定することから始める。仮面高血圧の高リスク群は，降圧療法中にあるすべての高血圧患者，正常高値血圧（130 139/85 89mmHg），喫煙者，アルコール多飲者，精神的ストレス（職場，家庭）が多い者，身体活動度が高い者，心拍数の多い者，起立性血圧変動異常者（起立性高血圧，起立性低血圧），肥満・メタボリックシンドロームや糖尿病を有する患者，臓器障害（特に左室肥大）や心血管疾患の合併例などである。これらの対象者には診察室血圧にかかわらず，積極的に家庭血圧やABPMを測定することが重要である。家庭血圧とABPMで診断する高血圧が異なることもある[136]。仮面高血圧の検出には通常の朝・晩測定に加え，昼間時間帯や夜間睡眠中の家庭血圧や，必要に応じてABPMの測定も行うことが望ましい。

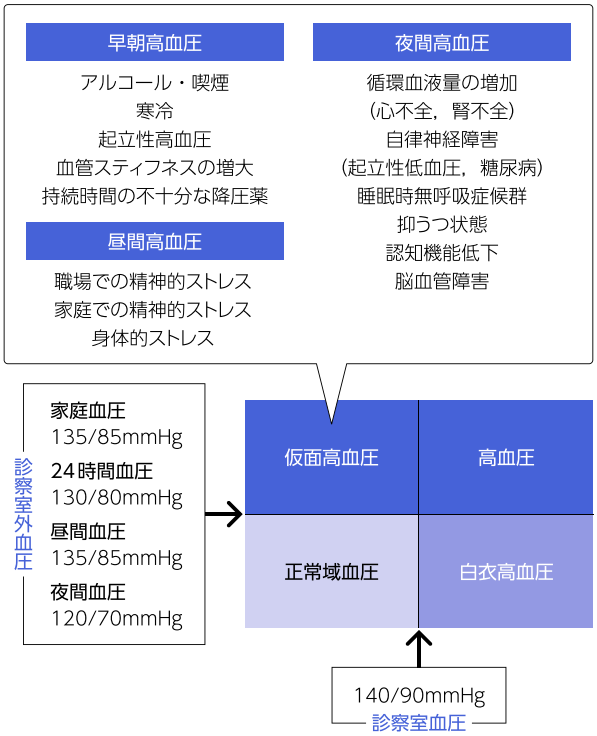
（1）早朝高血圧

診察室血圧が140/90mmHg未満の場合で早朝に測定した家庭血圧の平均値が135/85mmHg以上を早朝高血圧とする。血圧は夜間から早朝にかけて上昇する日内変動を示す。早朝高血圧には夜間高血圧から移行するタイプと朝方に急峻に血圧が上昇するサージタイプがあり，この両者はともに心血管病リスクとなる。夜間から早朝にかけては，圧受容体反射の影響を受けて自律神経や血圧の変動性が最も増大する時間帯で，早朝の血圧レベルの高値に加え血圧変動性の増大や夜間から早朝にかけて上昇する血圧モーニングサージも，24時間血圧レベルとは独立して心血管イベント[137 139]や左室肥大，頸動脈硬化，無症候性脳梗塞など臓器障害のリスクとなる[137,139]。軽度のモーニングサージは生理的現象であるが，過度のモーニングサージがリスクとなる。逆にモーニングサージが消失している群でリスクが増加しているという報告もある。このモーニングサージの消失は，夜間血圧が上昇するriser型や，起立性低血圧など自律神経障害と関連している。さらに，早朝には交感神経やレニン・アンジオテンシン（RA）系など神経内分泌系の亢進に加えて，血小板機能亢進や血栓傾向が加わり，それぞれの危険因子が相加的あるいは相乗的に臓器障害を進展させ，心血管イベントの発症リスクを増強すると考えられる[140]。血圧モーニングサージには，加齢に加え，起立性高血圧や血管スティフネスの増大が関連し，寒冷や精神・身体的ストレス，習慣飲酒や喫煙，閉塞性無呼吸症候群の夜間低酸素などが修飾する（**図 2-2**）[139,141]。

早朝高血圧は，脳・心臓・腎臓，すべての心血管病リスクと有意に関連しており，診察室血圧で定義した高血圧よりも臓器障害が進行しており，将来の脳卒中[142,143]や後期高齢者の要介護リスクが高くなる[91]。早朝血圧は家庭血圧計で測定できるが，早朝血圧が他の時間帯よりも特異的に高い早朝高血圧（就寝時血圧が正常域血圧で早朝血圧が高血圧の場合や，就寝時血圧よりも早朝血圧が15mmHg以上高い場合など）は，朝晩の血圧平均値とは独立したリスクとなる[91,142 144]。

降圧療法中の高血圧患者では，診察室血圧は良好に

図2-2　仮面高血圧に含まれる病態とその因子



コントロールされていても，薬剤服用直前の早朝に最も降圧効果が減少していることも臨床的には重要な問題となる。

(2) 夜間高血圧

ABPMまたは家庭血圧計で測定した夜間血圧の平均が120/70mmHg以上の場合に，夜間高血圧と定義する。加えて，血圧日内変動で，夜間血圧が昼間の血圧に比較して高値を示す夜間昇圧型（riser）は，心血管リスクが高く特異度の高い夜間高血圧になる。夜間血圧の測定，riserなどの血圧日内変動異常の判定には，2008年4月より保険適用が認められたABPMが用いられるが，最近では家庭血圧計でも夜間血圧やその変動が測定できる[145 147)]。家庭血圧計で測定した夜間血圧は，ABPMの夜間血圧と同程度に臓器障害と関連する[147)]。夜間血圧高値が起床後まで持続している場合，家庭血圧測定により「早朝高血圧」として検出される。夜間血圧は昼間血圧よりも変動幅が小さく，その平均値の増加は，より強く心血管病リスクの増加，認知・身体機能の低下と関連している[148,149)]。さらに，早朝・就寝時に測定した家庭血圧は正常域レベルにあるが，夜間血圧のみが高い者でも血管障害が進行しており，心血管病リスクも高い[150)]。

(3) 昼間高血圧（ストレス下高血圧）

診察室血圧や家庭血圧が正常域でも，職場や家庭のストレスにさらされている昼間の時間帯のABPMの血圧平均値が，再現性よく135/85mmHg以上の場合に，昼間高血圧と定義する。精神的・身体的ストレスはABPMで測定した自由行動下血圧に影響を与えることが知られている（**図2-2**）。昼間高血圧の一つとして職場高血圧がある。健診時や診察室血圧は正常でも，ストレス状況にある職場で測定した血圧が高値を示す職場高血圧は，肥満や高血圧家族歴の人に多いという特徴がある。昼間高血圧は厳密には診察室血圧や家庭血圧の通常の早朝と就寝時の測定方法では見逃されることから，その検出にはABPMや職場での血圧測定が必要となる。

夜間交代勤務者（シフトワーカー）の血圧日内変動は，昼・夜の時刻よりも覚醒・睡眠による個人の行動パターンで規定される。しかし，昼間の睡眠中には，夜間の睡眠中に比較して，交感神経活動が十分に低下しないため，血圧低下が生じにくく，夜間交代勤務者はnon dipper型血圧日内変動異常を示すことが多い。

3) 血圧日内変動異常

血圧サーカディアンリズムが正常であれば，夜間血圧は昼間の覚醒時に比較して，10% 20%低下する。この正常型をdipperと呼び，夜間の血圧低下が少ない型（夜間血圧下降度0% 10%）をnon dipper，逆に夜間に血圧上昇を示す型をriserと定義する。non dipperやriserでは，脳，心臓，腎臓すべての臓器障害ならびに心血管死のリスクが高い[151 153)]。また，riserに睡眠時間の短縮が加わると，心血管病リスクが相乗的に増加する[154)]。加えて夜間脈拍数の低下が少ないnon dipperも，血圧non dipperとは独立して心血管イベントのリスクとなる。血圧と脈拍数双方でnon dipperを示す場合に最もリスクが増加する[155)]。さらに，診察室血圧や24時間血圧がまったく正常域血圧であっても，夜間高血圧やnon dipper/riserでは心負荷や心血管死亡のリスクが増加している[150,153)]。夜間高血圧・non dipper/riserは，睡眠時無呼吸症候群などの睡眠障害，心不全や腎不全などの循環血液量の増

加，糖尿病などの自律神経障害，特に起立性低血圧などが原因となる（**図 2-2**）。

一方，夜間血圧が過度（昼間の血圧平均から 20％以上）に降圧を示す型を extreme dipper と定義する[151,152]。extreme dipper のリスクが夜間血圧の過度の低下によるのか，それとも血圧モーニングサージや昼間血圧の上昇によるのかは議論の余地がある。高齢高血圧患者の extreme dipper では無症候性脳疾患が進行しており[151,156]，脳卒中発症のリスクも高い[152]。また，extreme dipper では認知機能や脳血流の低下，さらに脈波伝搬速度が増加しているとの報告がある[157 159]。24 時間血圧が正常な若年者においても，non dipper/riser や extreme dipper では，dipper よりも，将来の冠動脈カルシウム沈着のリスクが 4 倍以上も増加している[160]。これらの成績は，血圧・心拍数のサーカディアンリズムの障害が，血圧レベルとは独立，あるいは先行して臓器障害や心血管イベントのリスクとなることを示す。

4. 血圧変動性

血圧には，1 拍ごとの変動，呼吸や自律神経出力による比較的短期の変動，自由行動下血圧測定により得られる 10 30 分ごとの変動，24 時間にわたる変動（日内変動），家庭血圧により得られる日間変動，週変動，年変動（季節変動）などがある。臨床的には，早朝高血圧，朝晩較差，モーニングサージ，夜間降圧，受診間変動も血圧変動性の一表現型である。

受診間血圧変動と予後の関係は，本邦の Hata ら[161,162]，Rothwell らの報告[163]により，高い注目を集めた。また自由行動下血圧による血圧短期変動性が，標的臓器障害，心血管病の予後を反映するとする報告がある[164 166]。血圧日内変動と予後の関係は，すでに確立されている（前項参照）。さらにその後，大迫研究[167]や，フィンランドの Fin Home 研究[168]は，家庭血圧に基づく血圧の日間変動が，心血管病の予後を予測することを報告した。

血圧変動性を高血圧診療の指標とするには，血圧変動性の定義，解析方法が確立され，介入によりこうした血圧変動性がどのような影響を受けるかのエビデンスの蓄積や血圧日内変動性を標的とした治療介入のエビデンスの集積をまつことになる。

5. 脈拍

脈拍数の増加は心血管病の罹患率と死亡率，さらには総死亡とも関連するという多くのエビデンスが蓄積されている[169,170]。ことに ABPM による脈拍数[171]や家庭血圧測定に基づく脈拍数の予後予測能は高い[172]。近年，薬物介入による脈拍の減少が，心血管病の予後を改善させるとする報告もある[173,174]。しかしながら，至適な脈拍レベルの設定や脈拍数のコントロールが予後を改善するという確固たるエビデンスはまだない。したがって至適脈拍数も設定されていない。

6. 検査と診断

高血圧患者の診療にあたっては，①高血圧の重症度（血圧値）の評価，②本態性高血圧か二次性高血圧かの診断，③心血管病の危険因子（特にメタボリックシンドロームと慢性腎臓病（CKD）に関連する）の評価と，④その背景となる生活習慣の把握，⑤心血管疾患の合併や臓器障害の評価，さらに⑥家庭血圧を参考にした高血圧の重症度を考慮する。

1） 病歴（表 2-7）

高血圧を指摘された時期とその状況（健診，診察時，自己測定など），持続期間，程度，治療経過を聴取する。特に，治療歴のある場合は，降圧薬の種類と有効性・副作用の有無を確認する。

既往歴として高血圧リスクにつながる生下時低体重や幼少時期の体重増加，ならびに妊娠歴がある女性では妊娠時の高血圧，糖尿病，蛋白尿を指摘されたことがないかを聴取する。家族歴として，高血圧，糖尿病，心血管疾患の発症の有無と発症年齢を聴取する。

生活習慣に関しては，運動習慣（頻度と強度），睡眠習慣（睡眠時間と睡眠の質），食習慣（食事内容や塩分や甘いものなどの嗜好），飲酒・清涼飲料水ならびに喫煙（量と期間），性格と精神心理状態（不安感や抑うつ傾向），ストレス度（職場，家庭）を聴取し，生活習慣の全体像を把握する。

一般に高血圧だけでは特異的な症状を伴わないのが

POINT 2b

【検査と診断】

1. 高血圧の検査は個人の心血管リスクの総合評価と二次性高血圧の診断につながる検査を費用対効果を考慮して行う。
2. 心血管病リスクの総合評価には，家庭血圧を含む血圧レベルに加え，メタボリックシンドロームと慢性腎臓病（CKD）に関連する指標と，臓器障害の評価を行う。
3. 臓器障害の評価は，糖尿病，尿蛋白陽性のCKDおよび心血管疾患の既往がある高リスク患者においては，正常高値血圧（糖尿病では130/80 mmHg以上）から行う。
4. 臓器障害評価の特殊検査は，心臓エコー，頸動脈エコー，頭部MRI検査を代表とし，推奨される検査を適宜行う。
5. 問診，身体所見，一般臨床検査を重視し，二次性高血圧が疑われる場合は，特殊スクリーニング検査を行う。

普通である。しかし，二次性高血圧の患者や合併症・臓器障害を伴う患者では，そのためになんらかの特異的な症状を呈することがある。したがって，これらの症状を有する患者では，積極的に二次性高血圧のスクリーニングを行い，合併症や臓器障害の検索を進める必要がある。二次性高血圧を示唆する徴候としては，これまでの体重増加の経過や他のメタボリックシンドローム関連危険因子（糖尿病や脂質代謝異常）に加え，夜間頻尿や夜間呼吸困難，早朝の頭痛，昼間の眠気，抑うつ状態，集中力の低下などの自覚症状，さらにいびきや無呼吸を家族から指摘されたことがないかなどの睡眠時無呼吸症候群を疑う徴候の有無を確認する。また，これまでの血尿，蛋白尿，夜間頻尿など腎臓病を示唆する症状や非ステロイド性抗炎症薬，漢方薬，経口避妊薬などの薬剤使用状況などを確認する。

臓器障害や心血管疾患の病歴を聴取する。脳血管障害に関しては一過性脳虚血発作，筋力低下，めまい，頭痛，視力障害，心臓疾患に関しては呼吸困難（労作性・夜間発作），体重増加，下肢浮腫，動悸，胸痛，腎臓病に関しては多尿，乏尿，夜間尿，血尿，末梢動脈疾患に関しては間欠性跛行や下肢冷感などの症状・症候の有無を確認する。

表2-7　病歴の要点

1. 高血圧歴と治療歴
過去の血圧レベル，高血圧の罹病期間と治療経過
降圧薬の有効性と副作用

2. 高血圧素因と妊娠歴
家族歴　両親の高血圧，糖尿病，心血管疾患（発症と発症年齢）
生下時低体重・幼少時期の体重増加
妊娠歴　妊娠高血圧，糖尿病，蛋白尿の指摘

3. 生活習慣
運動習慣
睡眠習慣　睡眠時間，睡眠の質
飲食習慣　食事内容・嗜好，飲酒，清涼飲料水
喫煙
性格・精神心理状態
抑うつ傾向，ストレス度（職場・家庭）

4. 二次性高血圧を示唆する情報
肥満　体重増加の経過
睡眠時無呼吸症候群
夜間尿，夜間呼吸困難，頭痛，昼間の眠気，抑うつ状態，集中力の低下，いびきと無呼吸（家族からの情報）
腎臓病　夜間尿，血尿，家族歴（多発性嚢胞腎）
薬剤　非ステロイド性消炎鎮痛薬，漢方薬，経口避妊薬など
褐色細胞腫　発作性の血圧上昇，動悸，発汗，頭痛
原発性アルドステロン症/腎血管性高血圧
脱力，周期性四肢麻痺，多尿

5. 臓器障害
脳血管障害　一過性脳虚血発作，筋力低下，めまい，頭痛，視力障害
心臓疾患　呼吸困難（労作性・夜間発作），体重増加，下肢浮腫，動悸，胸痛
腎臓　多尿，夜間尿，血尿，蛋白尿
末梢動脈疾患　間欠性跛行，下肢冷感

2） 診察（身体所見）（表2-8）

安静・座位の血圧，脈拍のほか，初診時には脈拍（拍動）および血圧の左右差や，血圧と脈拍の起立性変動を確認する。

身長，体重を測定し，BMI［body mass index：体重(kg)/身長$(m)^2$］を算出して，全身性肥満の程度を評価する。さらに，腹囲（臍周囲，立位測定）を測定し，腹部肥満の程度を評価する。

また，二次性高血圧や，心不全徴候，動脈硬化所見，脳・心血管疾患を示唆する所見を確認する。皮膚所見として，腹壁皮膚線条や多毛（クッシング症候群），顔面・頸部所見として，貧血・黄疸，甲状腺腫，頸部血管雑音（所見があれば眼窩も聴取），頸静脈怒張の有無

表2-8　身体所見の要点

1. 血圧・脈拍
安静座位（初診時は血圧左右差と，血圧と脈拍の起立性変動）

2. 全身と肥満度
身長・体重
BMI [body mass index：体重(kg)/身長(m)^2]
肥満 BMI≧25kg/m^2
腹囲（臍周囲，立位測定）
腹部肥満　男性>85cm　女性>90cm
皮膚所見　腹壁皮膚線条，多毛（クッシング症候群）

3. 顔面・頸部
貧血，黄疸
眼底所見
甲状腺腫
頸動脈血管雑音
頸静脈怒張

4. 胸部
心臓　心尖拍動とスリルの触知（最強点と触知範囲），心雑音，Ⅲ音，Ⅳ音，脈不整の聴診
肺野　ラ音

5. 腹部
血管雑音とその放散方向，肝腫大と叩打痛，腎臓腫大（多発性嚢胞腎）

6. 四肢
動脈拍動（橈骨動脈，足背動脈，後脛骨動脈，大腿動脈）の触知（消失，減弱，左右差），冷感，虚血性潰瘍，浮腫

7. 神経
四肢の運動障害，感覚障害，腱反射亢進

表2-9　臨床検査の進め方

1. 一般検査 初診時，経過観察中に年に数回は実施
血液検査　血球検査，ヘモグロビン，ヘマトクリット，クレアチニン（Cr）（またはシスタチン C），尿酸，ナトリウム（Na），カリウム（K），空腹時トリグリセライド（TG），HDLコレステロール，総コレステロール（またはLDLコレステロール），空腹時血糖，ALT，γ-GT，血清Crあるいはシスタチン CからeGFRを算出
尿一般検査　尿蛋白定性，尿糖定性，尿沈渣
胸部X線　心胸郭比
心電図

2. 臓器障害およびリスク評価推奨項目
1）脳，眼底　認知機能テスト，抑うつ状態評価，頭部MRI，MRアンジオグラフィー
2）血管　眼底検査（Scheie分類，Keith-Wagener分類），頸動脈エコー（血管壁肥厚：内膜中膜複合体厚（IMT），プラーク：プラークスコア），足関節上腕血圧比（ankle brachial index：ABI）
3）心臓　胸部X線撮影（心胸郭比），心電図（Sokolow-Lyon voltage基準，Cornell voltage基準，Cornell product，負荷心電図，ST-T変化），心エコー（左室心筋重量係数，左室相対的壁肥厚，左室流入血流波形，僧帽弁輪運動速度波形），冠動脈CTおよびmulti-detector raw (MD) CT（冠動脈石灰化，狭窄，プラーク）
4）腎臓　eGFR，尿蛋白定量，尿微量アルブミン定量（糖尿病合併例）
5）糖代謝評価　HbA_{1c}，75g経口ブドウ糖負荷試験
6）自律神経　起立試験

3. 二次性高血圧を疑う症例でのスクリーニング検査
採血（レニン活性，アルドステロン，コルチゾール，ACTH，カテコールアミン3分画），採尿（メタネフリン2分画，カテコールアミン3分画）
腹部エコー
夜間経皮酸素分圧モニタリング

4. 専門医が行う特殊検査
副腎CT（造影を含む），腎血流エコー，腎血流シンチ，副腎シンチ，副腎静脈サンプリング，睡眠ポリグラフィー

や眼底所見を，胸部所見として，心尖拍動とスリルの触知（最強点と触知範囲），心雑音，III音，IV音，脈不整，および肺野のラ音の聴診を行う。腹部の診察として，血管雑音とその放散方向，拍動性腫瘤の触知，肝腫大と叩打痛，腎臓腫大（多発性嚢胞腎），四肢は動脈拍動（橈骨動脈，下肢では足背動脈，所見があれば後脛骨動脈，膝窩動脈，大腿動脈の順に中枢側に移動）の触知（消失，減弱，左右差），冷感，虚血性潰瘍，浮腫，四肢の運動障害，感覚障害，腱反射亢進などを診察する。

3）臨床検査（表2-9）

高血圧の検査は，個人の心血管病リスクの総合評価と二次性高血圧の診断につながる検査を，費用対効果も考慮して行う。

（1）一般検査

高血圧患者の初診時，経過観察中に年に数回は実施すべき検査として尿一般検査，血球数算定，血液生化学検査，胸部X線写真，心電図がある。これらは一般住民健診や職場の健康診断のデータを代用することも可能である。保険上，血液生化学検査は10項目以内で行うことが適当と考えられており，初診時，経過観察時，病態などに応じて，下記以外に適宜項目を選ぶべきである。

血液生化学検査ではクレアチニン（Cr）（またはシ

スタチンC），尿酸，ナトリウム（Na），カリウム（K），空腹時トリグリセライド（TG），HDLコレステロール，総コレステロール（またはLDLコレステロール），空腹時血糖，ALT，γGTがリスク評価などの点から測定すべき項目としてあげられる。血清Crあるいはシスタチン Cからe GFRを算出する（後述）。LDLコレステロールの直接法による測定は標準化されていないことに留意し，Friedewaldの式が用いられない場合はnon HDLコレステロールを用いる。

（2）糖代謝・炎症リスク評価

ヘモグロビンA_{1c}を適宜（高血圧症単独では保険適用外），空腹時血糖あるいは75g経口ブドウ糖負荷試験を実施する[175]。欧米人に比較して，日本人の血中高感度C反応性蛋白（CRP）は低レベルではあるが，冠動脈疾患や無症候性脳梗塞に関連し[176 178]，将来の脳卒中リスクとなる[179]。

（3）自律調節機能検査

自律神経障害の一つである起立性血圧調節障害は高齢者や糖尿病患者でその頻度が増加し，臓器障害の進行と長期的生命予後の悪化に関連する[180,181]。起立性低血圧の詳細な検討にはチルトテーブルを用いたHead up tilting testが必要であるが，日常診療で簡便に検査する方法として起立試験がある。安静5分後1 2回の座位（または臥位）血圧に比較して，能動的起立後1 3分後の血圧を測定し，その血圧変化で評価する方法が簡便である。同時に脈拍数を記録し，血圧下降に比し，脈拍数の増加が軽微であれば，圧反射弓の障害が考えられる。立ちくらみの症状，転倒が起立直後にみられることも多く，起立直後の血圧も測定すべきである。起立性低血圧や自律神経障害患者では，夜間血圧下降が減少しているnon dipper型や夜間血圧が上昇するriser型血圧日内変動異常がみられることが多い[182,183]。

（4）二次性高血圧の精査

問診，身体所見，一般臨床検査より二次性高血圧が疑われる場合の推奨されるスクリーニング検査として，血漿レニン活性，アルドステロン，コルチゾール，ACTH，カテコールアミン3分画などのホルモン検査，尿中のメタネフリン2分画，またはカテコールアミン3分画や腹部エコーなどがある（測定条件など詳細については「第13章 二次性高血圧・3節内分泌性高血圧」を参照）。睡眠時無呼吸症候群のスクリーニングとしては，夜間経皮酸素分圧モニタリングなどがある。

二次性高血圧の確定診断に専門医が行う特殊検査として，副腎CT（造影を含む），腎血流エコー，腎血流シンチ，副腎シンチ，副腎静脈サンプリング，睡眠ポリグラフィーなどがある。

4） 臓器障害の評価（表2-10）

種々の検査は，無症候の場合でも高血圧患者の臓器障害のみならず，将来の心血管疾患発症のリスクを推定することができるため，経過観察の際にも指標となる。これらの臓器障害の評価は，高血圧患者に加えて，糖尿病や心血管イベントの既往がある高リスク患者においては，正常高値血圧から行うことが望ましい。

①脳・眼底

高血圧は，脳内の細小血管障害・無症候性脳血管障害（無症候性脳梗塞，大脳白質病変，微小脳出血）の危険因子である[184,185]。無症候性脳血管障害（無症候性脳梗塞，深部白質病変，微小脳出血）は，さらに，脳卒中発症や認知症の強いリスクであり，高齢者では抑うつ状態や転倒にも関連する。これらの無症候性脳血管障害の評価には，CTよりもMRIのほうがはるかに優れている。大脳白質病変はT2強調画像やプロトン密度増強画像で脳室周囲白質（脳室周囲病変：Periventricular Hyperintensity：PVH）や深部・皮質下白質（Deep and Subcortical White Matter Hyperintensity：DSWMH）に淡い高信号，FLAIRで明瞭な高信号を呈する。亜急性梗塞か陳旧性梗塞かの判断はMRIのFLAIR画像においてのみ判定可能である。MRIで検出された無症候性脳梗塞は，脳卒中に特異的な最も強力なリスク予測因子で，本邦の追跡研究の成績でもその相対リスクは5 10倍である[127,186]。また，T1強調画像で陰性，T2強調画像で陽性病変となる深部白質病変も約3 5倍の脳卒中リスクとなる[187]。さらに，MRIのT2強調画像において低信号を呈することから検出可能である微小脳出血は，将来の脳出血リスクになる[188]。また，MRアンジオグラフィーは頭蓋内の主幹脳動脈や頸動脈の狭窄病変，ならびに脳動脈瘤の検出に有用である。

しかし，CTやMRIは臨床的に脳動脈硬化に基づく脳梗塞や脳出血が疑われる場合に施行し，単なる高血

表2-10　臓器障害の検査指標

1. 脳・眼底	頭部MRI(T1，T2，T2*，FLAIR)	無症候性脳梗塞，深部白質病変，微小脳出血
	MRアンジオグラフィー*1	主幹脳動脈・頸動脈の狭窄，脳動脈瘤
	認知機能テスト	軽度認知症（mini-mental state examination(MMSE) スコア≦26点，長谷川式簡易認知機能検査スコア≦25点）
	抑うつ状態評価試験	(軽度) 抑うつ状態（GDSスコア≧10点；BDI＞10点）
	眼底検査	白斑，出血，乳頭浮腫，動脈壁の形態変化
2. 心臓	**心電図**	左室肥大(Sokolow-Lyon voltage基準，Cornell voltage基準，Cornell product，ストレイン型)
	心臓エコー	左室心筋重量係数，左室相対的壁肥厚，左室駆出分画，左室拡張能，心房径
	冠動脈CT，MDCT*1	石灰化病変，冠動脈狭窄，プラーク評価
	心臓MRI*1	左室肥大
3. 腎臓	**推算糸球体濾過量 [eGFR(mL/分/1.73m^2)]**	慢性腎臓病（CKD）
	蛋白尿	尿蛋白（スポット尿）≧0.15g/gクレアチニン
	尿中アルブミン排泄量*2	アルブミン尿（スポット尿）≧30mg/gクレアチニン
4. 血管	**頸動脈エコー**	内膜中膜複合体厚（IMT）肥厚，max IMT(異常：≧1.1mm)，プラーク，狭窄病変
	足関節上腕血圧比（ABI）	末梢動脈疾患（ABI≧1.4，ABI≦0.9）
	脈波伝播速度（PWV）	頸動脈・大腿動脈（cf)-PWV，上腕・足首（ba)-PWV，CAVI(cardio-ankle vascular index)
	増大係数（AI）*1	頸動脈AI，橈骨動脈AI
	内皮機能検査*1	血流依存性血管拡張反応(FMD)
	造影CT，3DCT*1	胸腹部大動脈瘤，解離

*1 特殊検査
*2 尿中アルブミン測定の保険適用は早期糖尿病性腎症にかぎられている
太字はリスク層別化に用いる検査項目

圧における臓器障害のスクリーニング検査としては行わない。

高齢者高血圧患者では認知機能テスト（Mini mental state examinationや長谷川式簡易認知機能検査スコア）で評価した認知機能障害やGeriatric Depression Scale（GDS）やBeck Depression Inventory（BDI）などによる抑うつ状態の評価も，将来の認知症や心血管疾患の発症リスクや生命予後の推定に有用である[189,190]。

眼底検査においては，眼底変化として血管の径，外観，網膜の軟性・硬性白斑，出血，乳頭浮腫を観察する。特に乳頭浮腫は高血圧性緊急症の一つである高血圧性脳症や悪性高血圧でみられ，眼底出血は重症高血圧を示唆し，心血管リスクと関連している。特に糖尿病合併例では眼底検査は必須である。また，眼底動脈硬化・狭窄は高血圧の成因ともなる抵抗血管のリモデリングとともに進行し，高血圧や糖尿病の発症に先行し，無症候性脳梗塞と関連し，将来の心血管病の危険因子である[191,192]。

②心臓

高血圧性臓器障害の診断では，まず問診と身体所見をとり，次いで胸部X線検査，心電図，血液・尿検査などの簡易な臨床検査を行い，必要に応じて各種検査を追加する。

高血圧性臓器障害の中で最も血圧の影響を受けるのが左室肥大である。左室肥大は心血管病の独立した危険因子であり[193]，左室肥大の退縮は，心血管病の発症リスクを低下させる[194]。左室肥大の有無のスクリーニングとして胸部X線写真で心胸郭比(Cardiothoracic ratio：CTR）を計測し，心陰影拡大の有無を確認する。≧50％が異常である。12誘導心電図による左室肥大の検出は，簡易でかつ再現性・特異性は高いが，感度は低い[195]。Sokolow Lyon電位基準（SV1＋RV5もしくはRV6≧3.5mV）やCornell電位基準（SV3＋RaVL，男性＞2.8mV，女性＞2.0mV）およびCornell product（Cornell電位×QRS幅＞244mV・msec）などが左室肥大の診断基準として利用されている[196]。肥大に加えて，ストレインパターンの出現は心血管病および心血管死の独立した危険因子である[197]。心エ

コーは左室肥大の診断に適している。左室心筋重量係数（LVMI）は，強力な心血管病の予後予測因子であり，その退縮は予後改善と強く関連する[198]。さらに，相対的壁肥厚（[拡張末期の左室中隔厚＋後壁厚]/拡張末期左室腔＞0.42）の増大を伴う求心性肥大心は，最も予後の不良な左室肥大形式である[199]。

高血圧に伴う心機能変化として最初に認められるのが，左室拡張能の低下である。左室拡張能の低下が高度になれば，左室収縮能が保たれていても心不全を発症しうる。左室拡張能の低下によって，左房圧が上昇，左房が拡大することで将来の心血管病の危険因子となる[200]。

本邦で単離同定された脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)[201]あるいはNT proBNPの血中レベルは，左室収縮機能不全ならびに拡張機能不全による症候性心不全患者において著明に増加し，その診断と治療効果の判定に広く臨床応用されている。臨床的には，呼吸困難を伴う高血圧患者においての心不全のスクリーニング検査として有用である。

胸痛を伴う高血圧患者の冠動脈疾患の非侵襲的スクリーニング検査としては，日本循環器学会冠動脈病変の非侵襲的診断法に関するガイドライン[202]に準じて12誘導安静時心電図，負荷心電図から検査を行う。

③腎臓

CKDの診断ではeGFR，尿蛋白・尿中微量アルブミンを測定する[203]。18歳以上のeGFRは日本人用の以下の推算式で算出する[204,205]。

男性

$eGFR_{creat}$（mL/分/1.73 m^2）
＝194×Cr $^{1.094}$×年齢 $^{0.287}$

$eGFR_{cys}$（mL/分/1.73 m^2）
＝(104×Cys C $^{1.019}$×0.996^{年齢}) −8

女性

$eGFR_{creat}$（mL/分/1.73 m^2）
＝194×Cr $^{1.094}$×年齢 $^{0.287}$×0.739

$eGFR_{cys}$（mL/分/1.73 m^2）
＝(104×Cys C $^{1.019}$×0.996^{年齢}×0.929) −8

試験紙法で半定量する尿蛋白（＋/−）はおおむね15mg/dL（0.15g/gクレアチニン）に，（1＋）は30mg/dL（0.3g/gクレアチニン）に，（2＋）は100mg/dL（1.0g/gクレアチニン）に相当する。アルカリ尿では偽陽性となるため注意する。糖尿病患者では尿中アルブミン排泄量を測定する。スポット尿で30mg/g以上299mg/gクレアチニン補正以下，または24時間蓄尿で30mg/日以上299mg/日以下を微量アルブミン尿と診断する。尿中アルブミン測定は保険診療上糖尿病にのみ認められるものであるが，試験紙法での尿蛋白（＋/−）が尿中アルブミン30mg/gクレアチニン程度に相当する[206]。以上より糖尿病を合併しない高血圧患者で尿試験紙法で＋/−を示した場合は，尿蛋白定量を行うことを推奨する。

④血管

血管の異常には，形態的な異常と機能的な異常がある。形態的異常を簡便かつ非侵襲的に評価できるのが頸動脈エコーである。頸動脈エコー検査では，内膜中膜複合体厚（IMT）およびプラークを測定する[207]。IMTやプラーク数の増加は，将来の脳卒中や心筋梗塞発症の予測因子である[208,209]。これらの因子は，年齢，血圧[210]，脂質代謝異常[211]，糖尿病[212]などの影響を受ける。頸部血管超音波検査ガイドラインでは，プラークを加えたIMTの最大値であるmaxIMTと，IMTの平均値であるmeanIMTを測定することを推奨している。1.1mm以上の厚みをもつ部分をプラークと定義する。心血管病の予測因子としてIMTよりもプラークとの関連が強い[213 215]。

足関節上腕血圧比（ABI）は，上腕動脈の血圧に対する足関節の血圧の比である。ABIは末梢動脈疾患の診断に使用されている。ABIが≦0.9の場合，足関節より中枢の主幹動脈の狭窄もしくは閉塞病変が疑われる。ABIは心血管病の予測因子であり[216]，高血圧患者ではABIの低下を伴う末梢動脈疾患を高頻度に認める[217,218]。ABI≧1.4は血管の石灰化などにより血管壁の硬化度がきわめて強く，カフの加圧によっても血管を圧迫できない状態であり，ABI≦0.9と同様に強い動脈硬化所見を示す[219]。

心臓から駆出される血液によって生ずる動脈の脈動が末梢へと伝播する波が脈波であり，この脈波が伝わる速度が脈波伝播速度（PWV）である。ESH ESCの高血圧治療ガイドラインでは，頸動脈 大腿動脈間のPWVであるcfPWVを臓器障害の指標としている[220]。

本邦では上腕 足首間（baPWV）の測定が汎用されている。baPWVは高血圧以外に加齢，性，糖尿病，CKD，その他の危険因子の影響を受け[221 223)]，baPWVの高値（≧1800cm/秒）は心血管病発症の予測因子である[224)]。PWVは測定時の血圧の影響を受けることから，血圧の影響を除外するために開発されたのが心臓足首血管指数（CAVI）である[225)]。現在CAVIをはじめとして，増大係数（AI），中心血圧，内皮機能検査・血流依存性血管拡張反応（FMD）などの血管機能検査指標は，高血圧における血管障害バイオマーカーとなると評価されている。

大血管疾患で，胸部大動脈瘤や解離の一部は胸部X線上，大動脈の拡大として捉えることができる。腹部大動脈瘤や解離は，腹部触診・血管雑音聴取から疑い，腹部エコーで確認する。胸部・腹部大動脈瘤や解離に対して，MRアンジオグラフィー，造影CT（3DCT）で確定診断を行う。

第3章
治療の基本方針

10. 治療に際しては疫学や臨床試験の成績，患者の臨床的背景，降圧薬の薬理作用，医療費およびその費用対効果などを包括したコンコーダンスを確立したうえで，担当医が最終的に治療方針を決定する。
推奨グレードC1［エビデンスレベルVI］

POINT 3a

1. 高血圧の持続による心血管病の発症・進展・再発による死亡やQOLの低下を抑制するために高血圧治療が勧められる。推奨グレードA［エビデンスレベルI］
2. 高血圧治療の対象は140/90mmHg以上のすべての高血圧患者であり，高血圧患者は血圧値と血圧以外の危険因子，高血圧性臓器障害の有無によって低リスク，中等リスク，高リスクの3群に層別化される。
3. 高血圧治療は，生活習慣の修正（第1段階）と降圧薬治療（第2段階）により行われ，降圧薬治療の開始時期は個々の患者のリスクレベルに応じて決定される。
4. 正常高値血圧からリスクは上昇する。生活習慣の修正によって正常高値血圧から高血圧への進展を防ぐべきである。推奨グレードB［エビデンスレベルII］
5. 降圧目標は140/90mmHg未満とする。ただし，糖尿病，蛋白尿陽性のCKDでは130/80mmHg以上が治療の対象で，降圧目標は130/80mmHg未満とする。後期高齢者は150/90mmHg未満を降圧目標とし，忍容性があれば140/90mmHg未満を目指す。
推奨グレードA［エビデンスレベルI］
6. 降圧薬治療の原則は，1日1回投与の薬物を，低用量から開始する。増量時には1日2回の投与も考慮する。副作用を回避し，降圧効果を高めるために適切な降圧薬の併用療法を行う。II度以上の高血圧では初期から併用療法を考慮する。推奨グレードB コンセンサス［エビデンスレベルIII］
7. 服薬錠数，服薬回数を少なくすることは，アドヒアランスの向上に有用である。推奨グレードA［エビデンスレベルI］
8. 家庭血圧の測定は，白衣高血圧や仮面高血圧の診断のみならず，降圧効果の判定や患者のアドヒアランス，コンコーダンスの向上に有用である。推奨グレードA［エビデンスレベルI］
9. 十分なコミュニケーション，情報提供，QOL・副作用への配慮は，アドヒアランスの向上，血圧コントロールの改善そして心血管病の予防に有用である。
推奨グレードB コンセンサス［エビデンスレベルIVa］

1. 治療の目的

高血圧治療の目的は，高血圧の持続によってもたらされる心血管病の発症・進展・再発を抑制し，死亡を減少させることである。そして高血圧患者が健常者と変わらぬ日常生活を送ることができるように支援することである。

過去の臨床試験のメタアナリシスによると，収縮期血圧10mmHg，拡張期血圧5mmHgの低下により心血管病リスクは脳卒中で約40%（33% 48%），冠動脈疾患で約20%（17% 27%）それぞれ減少することが明らかにされている[226]。血圧レベルが高いほど，また高齢者ほど降圧薬治療によるリスクの低下が大きいことが示されている[123,227]。また，収縮期高血圧を対象とした試験の解析でも収縮期血圧10mmHg程度の低下で脳卒中は30数%，冠動脈疾患は20数%それぞれ減少することが示されている[123,227 229]。

本邦では，心血管病の疾患構成が欧米とは異なり，脳卒中罹患率が心筋梗塞罹患率よりも男性で3 6倍，女性では4 12倍高いことから[7]，降圧薬治療の心血管イベント抑制効果は海外の報告[230,231]よりさらに高いと考えられる[16,17,232 235]。

高血圧治療によって得られる効果は，個々の高血圧患者の心血管病発症リスクが高いほど大きい[236,237]。したがって，より高リスクの患者を対象とした臨床試験ほど，明らかな治療の有用性が示されやすい。過去にプラセボを対照に諸外国で行われた大規模無作為化比較試験の結果から，降圧薬治療は高血圧患者にとって多くの有益な効果をもたらし，心血管病の発症率と死亡率を低下させることが明らかにされている[238 240]。

降圧薬治療による心血管病抑制効果を解析した成績では，治療による心血管病リスクの減少に男女差はないことが示されている[16,241 243]。

表3-1　高血圧管理計画のためのリスク層別化に用いる予後影響因子

A. 心血管病の血圧値以外の危険因子

高齢（65歳以上）	
喫煙	
脂質異常症[*1]	低HDLコレステロール血症（<40mg/dL） 高LDLコレステロール血症（≧140mg/dL） 高トリグリセライド血症（≧150mg/dL）
肥満（BMI≧25）（特に内臓脂肪型肥満）	
メタボリックシンドローム	
若年（50歳未満）発症の心血管病の家族歴	
糖尿病	空腹時血糖≧126mg/dL 負荷後血糖2時間値≧200mg/dL 随時血糖≧200mg/dL HbA_{1c}≧6.5%（NGSP）

B. 臓器障害/心血管病

脳	脳出血・脳梗塞 無症候性脳血管障害 一過性脳虚血発作
心臓	左室肥大（心電図，心エコー） 狭心症，心筋梗塞，冠動脈再建術後 心不全
腎臓	蛋白尿・アルブミン尿 低いeGFR[*2]（<60mL/分/1.73m^2） 慢性腎臓病（CKD），確立された腎疾患（糖尿病性腎症，腎不全など）
血管	動脈硬化性プラーク 頸動脈内膜中膜複合体厚≧1.1mm 大血管疾患 末梢動脈疾患（足関節上腕血圧比低値：ABI≦0.9）
眼底	高血圧性網膜症

[*1] 空腹時採血によりLDLコレステロールはFriedwaldの式（TC－HDL-C－TG/5）で計算する。TG400 mg/dL以上や食後採血の場合にはnonHDL-C（TC－HDL-C）を使用し，その基準はLDL-C＋30 mg/dLとする

[*2] eGFR（推算糸球体濾過量）は下記の血清クレアチニンを用いた推算式（$eGFR_{creat}$）で算出するが，筋肉量が極端に少ない場合は，血清シスタチンを用いた推算式（$eGFR_{cys}$）がより適切である。

$eGFR_{creat}$（mL/分/1.73m^2）＝194×$Cr^{-1.094}$×年齢$^{-0.287}$（女性は×0.739）

$eGFR_{cys}$（mL/分/1.73m^2）＝（104×$Cys^{-1.019}$×$0.996^{年齢}$（女性は×0.929））－8

2. 治療対象

すべての年齢層の高血圧患者が高血圧治療の対象となる。80歳以上の超高齢者に降圧薬治療を行ったHYVET[244]でも，脳卒中死亡，心不全などの心血管病や総死亡が減少する成績が得られている。

早朝高血圧，ストレス下高血圧，夜間高血圧などの仮面高血圧（逆白衣高血圧）に対しては，降圧治療を行う（第2章参照）。白衣高血圧は，基本的には薬物治療を行わず，将来高血圧に進展する可能性が高いことを説明し，家庭血圧測定と生活習慣改善を指導して定期的に経過観察を行う（第2章参照）。

3. 予後評価と管理計画のためのリスクの層別化

1） 心血管病の危険因子，臓器障害

高血圧は心血管病の主要な危険因子であり，特に脳卒中の最も重要な危険因子である。高血圧患者の予後は，高血圧のみならず，高血圧以外の危険因子と高血圧に基づく脳心腎疾患など臓器障害の程度が深く関与する（**表3-1**）[241]。したがって，高血圧の診療においては，血圧レベル，心血管病の危険因子（**表3-1A**）と臓器障害/心血管病（**表3-1B**）の有無を評価することが重要である。

血圧レベル以外の心血管病の危険因子として，喫煙，糖尿病，脂質異常症，肥満（特に内臓脂肪型肥満），慢性腎臓病（CKD），高齢，若年発症の心血管病の家族歴などが重要である。糖尿病は独立した強い危険因子であり，**表3-1A**でも他の危険因子とは一線を画した扱いとしている。CKD・アルブミン尿は，それ自身が心血管病の危険因子であると同時に，高血圧の臓器障害でもある[32,245–254]。

メタボリックシンドローム（MetS）は，肥満（特に内臓脂肪型肥満）を有することを前提とし，正常高値以上の血圧レベル，空腹時血糖110mg/dL以上，あるいは脂質異常症の3つの構成因子の2 3を有するものと定義される。高血圧性臓器障害，心血管病として，脳・心臓・腎臓・血管・眼底病変の有無を評価する（**表3-1B**）。

2） リスクの層別化

本ガイドラインでは，高血圧患者を**表3-2**のように

表3-2　診察室血圧に基づいた心血管病リスク層別化

リスク層（血圧以外の予後影響因子） ＼ 血圧分類	Ⅰ度高血圧 140–159/90–99mmHg	Ⅱ度高血圧 160–179/100–109mmHg	Ⅲ度高血圧 ≧180/≧110mmHg
リスク第一層（予後影響因子がない）	低リスク	中等リスク	高リスク
リスク第二層（糖尿病以外の1–2個の危険因子，3項目を満たすMetSのいずれかがある）	中等リスク	高リスク	高リスク
リスク第三層（糖尿病，CKD，臓器障害/心血管病，4項目を満たすMetS，3個以上の危険因子のいずれかがある）	高リスク	高リスク	高リスク

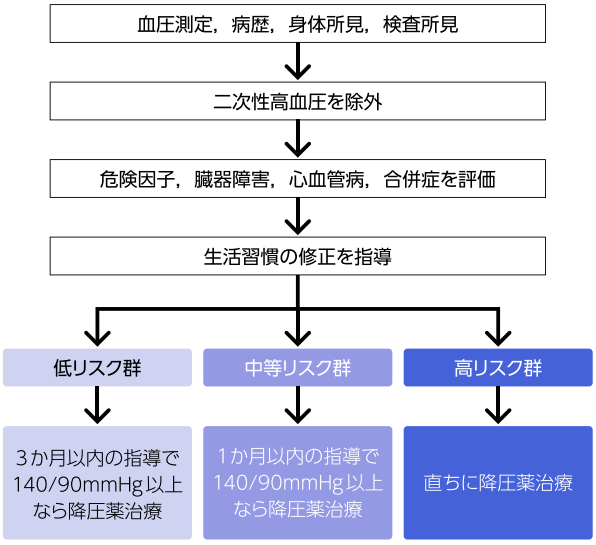
高血圧レベルと主要な危険因子（糖尿病およびその他の危険因子），高血圧性臓器障害，心血管病の有無により低リスク，中等リスク，高リスクの3群に層別化する。JSH2009では，130–139/85–89mmHgの正常高値血圧についてもリスク層別化を表示していたが，本ガイドラインでは正常高値血圧のカラム表記を削除した。正常高値血圧は，他項でも強調されるように至適血圧より明らかにリスクは高く，特に糖尿病，CKD，4項目すべてを満たすMetS，3個以上の危険因子，臓器障害あるいは心血管病を有する場合は高リスクに近い状態と判断される。しかし，同じ正常高値血圧の範疇に，140/90mmHg未満を降圧目標値とする病態と，130/80mmHg未満を降圧目標値とする病態が混在し，これらの識別を考慮した表記は煩雑になり無用な混乱を招く可能性があった。また本ガイドラインでは，従来の若年者・中年者の降圧目標値130/85mmHgが撤廃されたため，これを降圧目標値とする群が存在しなくなった。これらを踏まえ，JSH2014作成委員会では，本ガイドラインを臨床現場で活用しやすいものとするために，リスク層別化および初診時管理計画の図表を高血圧に限定するものとした。**表3-2**は高血圧患者のリスク層別化，**図3-1**は高血圧患者の初診時管理計画としてそれぞれ高血圧に特化した図表とすることで，より理解の得やすい形とした。

MetSは，診断基準（第7章4節参照）を満たす項目数が増すほどリスクが増加することから，3項目を満たすMetS（内臓脂肪型肥満と血圧高値に加え，糖代謝異常もしくは脂質代謝異常のいずれか1つをもつ）をリスクの第二層に分類し，4項目すべてを満たすMetSをリスクの第三層に分類することとした。

危険因子の中でも糖尿病やCKDを伴う場合は特にリスクが高く[252,253]，多くの介入試験の成績[246,255–259]を根拠に積極的な降圧治療が多くのガイドラインで推奨されている[77,113,260]。

2007 ESH ESCガイドライン[260]同様，2013 ESH/ESCガイドライン[120]では危険因子に応じて低・中・高・超高の4群に層別化しているが，治療方針に関し

図3-1　初診時の高血圧管理計画



ては高リスクと超高リスクは同じ扱いとなっている。

また日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患予防ガイドライン（2012年版）では，心筋梗塞死亡の絶対リスクについてNIPPON DATAのリスクチャートを用いている[261]。高血圧の影響は，心血管病の中でも心筋梗塞に比して，脳卒中で明らかに大きいが，JSH2009のリスク層別化が本邦の心血管病発症を反映することは，久山町研究，端野・壮瞥町研究でも示されており[262,263]，臨床上支障なく用いうるものと考えられた。実地医家における認知度および利便性も考慮し，JSH2014作成委員会の合意として，現時点ではこれまでのリスク層別化の表を用いることとした。

絶対リスクの高い高齢者では，治療介入によるリスクの低減効果は比較的明瞭に認められる[123,227]。しかし若年者や中・壮年の高血圧患者では，同年代の正常血圧者と比較した場合，相対リスクは高いものの絶対リスクは低い。そのため，治療による絶対リスクの減少効果は現れにくく，より長期間にわたる観察が必要となる。

4. 初診時の高血圧管理計画

初診時に血圧が高くても，通常，日を改めて複数回血圧を測定し血圧高値であることを確認する[119,135,264 270]。その間に，家庭血圧の測定を指導し，白衣高血圧，白衣現象，仮面高血圧の有無を確認する。二次性高血圧を除外しながら，臓器障害，高血圧以外に合併する心血管病の危険因子の有無や程度を検索して血圧値を含めた患者の全体像としての心血管病発症リスクを評価する。

診察室血圧値と家庭血圧値あるいはABPMによる血圧測定値との乖離が大きい場合，治療方針は，家庭血圧やABPM値を重視して決定することが妥当と考えられる[119,135,264 270]。

高血圧患者では，全体像としての心血管病発症リスクを評価したあと，その評価内容，治療方針，診察室血圧および家庭血圧の降圧目標値を患者に具体的に説明して理解を得る。初診時の血圧値が140 159/90 99mmHgのⅠ度高血圧で，他に危険因子，臓器障害や心血管病を認めない低リスク患者の場合は，生活習慣の修正を行い，一定期間内（3か月以内）に血圧を再度測定する。再検した血圧値のレベルによりリスクの層別を行い，**図3-1**に準拠して治療計画を決定する。したがって，低リスク患者であっても，生活習慣修正の指導のみで140/90mmHg未満に血圧が下がらない場合には，一定期間（3か月以内）後に降圧薬治療を開始する。一方，初診時の高血圧がⅠ度であっても血圧以外の心血管病の危険因子数，MetS，糖尿病やCKDを含めた臓器障害や心血管病の有無により中等リスクあるいは高リスクと評価された場合には，**図3-1**に従いそれぞれのリスクに準拠した治療計画を実施する。初診時の血圧が160 179/100 109mmHgのⅡ度の高血圧で，家庭血圧の測定により白衣高血圧や白衣現象が除外され，他の危険因子を加味したリスク評価で中等リスクの場合には，一定期間（1か月以内）の生活習慣の修正の指導後に降圧薬治療を開始する。高血圧がⅡ度であってもリスク評価で高リスクに該当する場合には，ただちに降圧薬治療を開始する（**図3-1**）。初診時の血圧が180/110mmHg以上のⅢ度の高血圧では高リスクと評価され，ただちに（数日以内に）降圧薬治療を開始する。これらの対応は，個々の病態に応じて適用されるべきであり，特に高齢者ではより個別的な対応が求められる（第8章「高齢者高血圧」参照）。

正常高値血圧の対象では，生活習慣の修正によって高血圧への進展を抑制すべきであり，これによって心血管病発症リスクが軽減される[271]。特に，糖尿病，CKD，全項目を満たすMetS，脳血管障害，心疾患などの臓器障害や他疾患を合併する患者については，たとえ血圧が140/90mmHg未満であってもリスクは高く，強力な生活習慣の修正の指導（第4章「生活習慣の修正」参照）とともに，それぞれの合併病態に応じた降圧目標に従って，降圧薬による速やかかつ厳格な降圧治療を行うべきである（第5章「降圧薬治療」，第6章「臓器障害を合併する高血圧」および第7章「他疾患を合併する高血圧」を参照）。

5. 降圧目標（表3-3）

MRC[272]，HOT[273]，FEVER[274]などの介入試験の成績を考慮し，一般的な降圧目標は140/90mmHg未満とする。合併リスクの少ない若・中年の高血圧患者では，JSH2009までのガイドラインでは，降圧目標を

表3-3　降圧目標

	診察室血圧	家庭血圧
若年，中年，前期高齢者患者	140/90mmHg未満	135/85mmHg未満
後期高齢者患者	150/90mmHg未満 (忍容性があれば140/90mmHg未満)	145/85mmHg未満 (目安) (忍容性があれば135/85mmHg未満)
糖尿病患者	130/80mmHg未満	125/75mmHg未満
CKD患者 (蛋白尿陽性)	130/80mmHg未満	125/75mmHg未満 (目安)
脳血管障害患者 冠動脈疾患患者	140/90mmHg未満	135/85mmHg未満 (目安)

注　目安で示す診察室血圧と家庭血圧の目標値の差は，診察室血圧140/90mmHg，家庭血圧135/85mmHgが，高血圧の診断基準であることから，この二者の差をあてはめたものである

130/85mmHg未満としてきた。これはWHO ISH1999ガイドライン[118]の降圧目標と同じであった。この降圧目標は，拡張期血圧の降圧目標を90mmHg以下，85mmHg以下，80mmHg以下の3群に分け心血管予後を観察したHOT[273]において，3群間で有意差はなかったものの，最も低い降圧目標群で心血管リスクの増大がなかったことを根拠としている。さらに，HOTの対象者全体で心血管疾患発症率が最も小さくなった到達拡張期血圧値が82.6mmHgであったこともあり，降圧目標値を至適～正常血圧としてきた。その結果，JSH2009までは，降圧薬治療開始基準と降圧目標にギャップを生じていた。今回のJSH2014では，群間比較試験の結果を中心に推奨を決定する方針とした。その結果，若・中年者では，140/90mmHg未満でさらなる降圧による心血管病の相対リスクの低下は期待できるが[17]，140/90mmHgより低い目標血圧を有意性をもって支持する介入試験の成績は乏しい[275]ことより降圧目標を140/90mmHg未満とした。

ただし，心血管病のリスクが高い糖尿病，蛋白尿陽性のCKDでは130/80mmHg未満を降圧目標とする(6・7章参照)。脳卒中や冠動脈疾患患者においては，140/90mmHgを目標とする（6章参照)。臓器障害を伴うことが多い後期高齢者では，150/90mmHg未満を降圧目標とし，重要臓器の血流障害をもたらす可能性があるので，症状や検査所見の変化に注意して慎重に降圧治療を進める。後期高齢者においても最終的な降圧目標は140/90mmHg未満とする。

家庭血圧による介入試験のエビデンスは十分ではないが，大迫研究[277,278]とHOMED BP[279,280]による観察研究からは，一般高血圧では135/85mmHg未満，糖尿病合併高血圧では125/75mmHg未満が降圧目標となる。他の病態では，エビデンスはないが，家庭血圧による高血圧診断時の血圧差を考慮して，家庭血圧の目標値は，収縮期，拡張期とも診察室血圧より5mmHgずつ低い値を目安とする。

降圧目標の下限については，主に高リスク高血圧患者を対象とした介入試験のサブ解析において，過度の降圧により，脳卒中，心筋梗塞，腎機能低下など死亡率が増加する傾向が示されている病態[281 286]では，それ以上の降圧は避ける。国際的に，血圧と心血管死亡の関係を検討した61の前向き研究のメタアナリシス[287]では40歳代から80歳代に至るまで幅広い年齢層において，高血圧のみならず正常血圧の領域においても血圧の上昇とともに心血管死亡が増加している。しかし，115/75mmHg未満の血圧で心血管病がさらに減少するかどうかは明らかではなく，至適血圧レベルまで降圧して予後の改善を示した介入試験はないことを念頭に治療する。

6. 治療法の選択

本態性高血圧の発症，進展には複数の遺伝因子と環境因子が関係する。したがって，治療法には環境因子の多くの部分を占める生活習慣の修正（非薬物療法）が必ず含まれる。しかし，生活習慣の修正だけで目標

血圧を達成できる患者は少なく，大部分の患者には薬物療法が必要となる。個々の患者において，血圧のレベルと心血管病の危険因子および心血管病の合併などの病態を総合的に評価してリスクを層別化し，それに応じた治療計画を設定する（**図 3-1**）。

1） 生活習慣の修正

高血圧は生活習慣病の一つであり，生活習慣の修正により高血圧の予防および降圧効果が期待できる[288 290)]。正常高値血圧以上はすべて生活習慣の修正の対象となる。特に脂質異常症，糖尿病，MetS，肥満など他の生活習慣病が併存する場合には，治療法として生活習慣の修正の重要性が高く，低コストで安全にこれらの危険因子を同時に減らすことができる。生活習慣の修正による降圧効果を維持するためには，医師と患者の双方が長期的に努力を継続することが必要である[291)]。

多くの高血圧患者は生活習慣の修正だけでは目標とする降圧を得ることはできないが，降圧薬の効果を高め薬剤数と用量を減じることができるので，降圧薬治療を開始しても生活習慣の修正の重要性は変わらない[292,293)]。生活習慣の修正の内容は第４章で述べる。

2） 降圧薬治療

多くの高血圧患者には薬物治療が必要である。現在使用される主要な降圧薬は，Ca 拮抗薬，レニン・アンジオテンシン（RA）系阻害薬（アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬［ARB］，ACE 阻害薬，直接的レニン阻害薬），利尿薬（サイアザイド系および類似薬，ループ利尿薬，K 保持性利尿薬），β遮断薬であり，病態によりα遮断薬，中枢性交感神経抑制薬（メチルドパ，クロニジン，グアナベンズ）などが加えられる。それぞれの降圧薬は作用機序と副作用に特徴がある。大規模臨床試験による予後改善のエビデンスから利尿薬，Ca 拮抗薬，ACE 阻害薬，ARB が第一選択薬となる（第５章）。

降圧薬を投与するに際しては，①1 日 1 回投与のものを優先する，②低用量から始める（特にサイアザイド系利尿薬は半錠程度から），③20/10 mmHg 以上の降圧を目指す場合には初期から併用療法を考慮する，④副作用をきたすことなく降圧効果を高めるために適切な組み合わせで併用する，⑤投与した降圧薬の降圧効果がほとんどない場合や忍容性が悪い場合には作用機序が異なる他の降圧薬に変更する，⑥合併する疾患や病態により積極的適応を考慮し，禁忌や慎重投与に配慮し，さらに降圧薬以外の併用薬との相互作用に注意し適応する降圧薬を選択する。

7. その他の留意事項

1） 長期治療

長期治療の目的は，目標血圧レベルを長期間にわたり維持し，また血圧以外の危険因子も総合的に管理して心血管病や標的臓器障害を予防することである。

高血圧は自覚症状に乏しく，治療は長期にわたるため，患者が途中で来院しなくなるおそれがある。降圧薬による血圧の低下が高血圧の治癒と誤解され，治療が中断されることもある[294)]。担当医師は患者と十分なコミュニケーションをとり，高血圧がどのような疾患であるか，その治療法と治療により期待される効果，起こりうる降圧薬の副作用などをよく説明し，患者参加型の治療を行うことが望ましい。そして，患者が生活習慣の修正を心がけ通院と服薬を継続するように努力，工夫することが重要である。良好な医師（医療機関）患者関係を保ち，降圧治療が患者の日常生活や社会生活に支障をきたすことがないように配慮する。医師と患者の十分なコミュニケーションおよび医療機関のスタッフに対する満足度は，患者の QOL に大きな影響を及ぼす因子である[295)]。

2） QOL への配慮

高血圧患者における QOL は，全般的快適感，身体症状，性機能，労働能率，情緒状態，知的機能，生活に対する満足度，社会活動状況などを客観的かつ総合的に評価する[296)]。他の重篤な疾患に比べると高血圧が QOL に及ぼす影響は少ないが，高血圧を意識すること自体が QOL を障害する[297,298)]。血圧が高いほど感情の反応，家庭生活，社会生活，睡眠そして心臓や胃腸系の身体症状に問題が多くなる[299)]。また，QOL は加齢により低下するとともに高齢者では個人差が大きくなる[300)]。

高血圧を治療することにより QOL は改善するが[301,302)]，降圧薬の副作用は QOL を低下させる要因

表3-4　医療スタッフと患者がパートナーシップを築きコンコーダンス医療を続ける方法

- 高血圧によるリスクと治療の有益性について話し合う
- 高血圧治療の情報を口頭，紙媒体，視聴覚資材でわかりやすく提供する
- 患者の合意，自主的な選択を尊重して，患者の生活に合った治療方針を決める
- 処方を単純化し服薬回数，服薬錠数を減らす（配合剤の使用，一包化調剤など）
- 家庭血圧の自己測定・記録を励行し，その評価をフィードバックする
- 医療スタッフ（医師，看護師，薬剤師，栄養士，保健師，介護福祉士など），患者，家族を含めた治療支援体制を作る
- 治療の費用について話し合う
- 服薬忘れの原因・理由について話し合い，特に副作用や心配・気がかりな問題に注意して，必要であれば薬剤の変更を考慮する

となる[303]。高血圧の治療は長期にわたるので，治療を継続するうえで良好なQOLを維持することが重要である。

3） コンコーダンス，アドヒアランス

従来，患者が医師の指示に従い忘れずに服薬し治療を続けることについて，コンプライアンス（直訳は服従，受諾）という言葉が用いられていた。しかし，これは単に規則や命令を守るという意味であるため，望ましい高血圧治療のあり方とはいえないと考えられるようになり，アドヒアランス（直訳は支持，執着）やコンコーダンス（直訳は一致，和合）の考え方が導入された[304,305]。アドヒアランスは患者が病気や治療の必要性について理解し自発的，積極的に治療を続けることで，より望ましい姿勢である。さらに，コンコーダンスという言葉には，医師と患者が対等な立場（パートナーシップ）で話し合い，合意のもとに治療方針を決定し続けていくことが含まれ，患者が病気と治療について十分な知識を備えることが前提となる。また，医師が高血圧のリスクや降圧治療の利益，不利益を十分理解せず，惰性的に治療を続けることも，コンコーダンス確立の妨げになる。医師（医療機関）と患者の間で良好なコミュニケーションが保たれ，これに医療機関のスタッフがチームとして加わりサポートする体制を形成することが望ましい。**表3-4**は，このようなアドヒアランス，コンコーダンス医療にアプローチするための要点である。

POINT 3b

【抗血栓薬服用中の高血圧患者の血圧管理】

1. 高血圧は抗血栓薬（抗血小板薬，抗凝固薬）服用中の頭蓋内出血の危険因子であるため，抗血栓薬を服用している患者においては厳格な血圧管理を行う。

推奨グレード C1［エビデンスレベル Ⅳb］

服薬アドヒアランスは，血圧コントロールの良否とともに心血管病の発生・予後に関係する[306 310]。良好なコンコーダンスを得るためには，高血圧がどのような病気であるか，治療の目的が標的臓器障害と心血管病の予防であること，治療法（生活習慣の修正，薬物治療），治療により期待される効果と副作用，医療経費などについて医師と患者が共通の理解をもつ必要がある[311 314]。降圧薬による副作用の発現は服薬アドヒアランスの妨げとなる[315]。降圧薬の服薬錠数，服薬回数が少ないほうがアドヒアランスがよい[307,316]。この意味で配合剤の使用は服薬錠数を減らすとともに薬剤費を節減し，アドヒアランス，コンコーダンスを高める[317]。薬剤溶出性試験と生物学的同等性試験（服薬後の薬剤血中濃度の推移）により認められた後発医薬品（ジェネリック医薬品）も薬剤費を節減しうる点で，アドヒアランス，コンコーダンスを高める可能性がある。

4） 抗血栓薬服用中の高血圧患者の血圧管理

近年，動脈硬化性疾患（一過性脳虚血発作，脳梗塞，冠動脈疾患，末梢性動脈硬化性疾患，頸動脈硬化症など）の二次予防に対する抗血小板薬，心原性脳塞栓症・深部静脈血栓症の発症予防に対する経口抗凝固薬の使用が増加している。これら抗血栓薬の服用は出血性合併症，特に頭蓋内出血の発症を増加させる[318,319]。薬剤溶出性ステント治療後にはアスピリンとクロピドグレルなどの抗血小板薬２剤併用療法が長期間行われる。また，心房細動を合併した動脈硬化性疾患にはしばしば抗血小板薬と経口抗凝固薬の併用がなされる。このような抗血栓薬の多剤併用療法は出血リスクをさらに増加させる[319 323]。

高血圧は抗血栓薬使用中の頭蓋内出血の危険因子であるため，厳格な血圧管理が重要である。PROGRESSの抗血栓薬服用者を対象としたサブ解析では，プラセボ群に比べて降圧治療の実薬群の血圧が平均

8.9/4.0 mmHg低下し，頭蓋内出血の発症が46％減少した[324]。本邦の抗血小板薬・ワルファリン服用者の前向き観察研究BATでは，服用中の血圧値と頭蓋内出血発症率が相関すること，頭蓋内出血発症予測のカットオフ血圧値は130/81 mmHgであることが示されている[325]。現時点では抗血栓薬服用中の出血性合併症を予防するための降圧目標値に関するエビデンスは十分ではないものの，抗血栓薬使用中の高血圧患者では頭蓋内出血を予防するために，脳・心臓・腎臓など重要臓器の虚血症状・所見に注意しながら，130/80 mmHgをめどに，可能であれば130/80 mmHg未満を目指して慎重にさらなる降圧を図ることが望ましいと思われる（脳梗塞合併症例については61 頁①脳梗塞を参照）。

5） 降圧療法の費用対効果

慢性疾患の治療は経済的に大きな負担となるので，実地臨床においては治療の効果に加え，個人的・社会的な短期および長期の経済的な負担を考慮することが望ましい。国内外における大規模臨床試験の結果に基づいた費用効果分析や，マルコフモデルなどの予後予測モデルを用いた費用効果分析が参考になる。

費用効果分析の一つとして1QALY（Quality adjusted life year，質調整生存年，1年間完全な健康状態で生存すること）獲得することを効果の指標とする費用効果分析がある[326]。費用効果分析ではある効果を得るために対照となる治療よりも比較される治療に必要な追加費用であるICER（Incremental Cost effectiveness Ratio，増分費用効果比）を用いて表すことが一般的である。費用対効果が良好と見なされる基準はICERとして1QALYあたり，米国では5万ドル，英国では2万 3万ポンド，日本では500万円がよく用いられる[327,328]。費用としては降圧薬のみならず，診察，検査，高血圧による心血管系合併症の治療，新規に発症した糖尿病など併発疾患の治療の費用などを含める。

高血圧の診断を診察室血圧のみで行うことに対し，家庭血圧測定[329]，ABPM[330]を追加して行うと白衣高血圧を除外できるため，費用対効果が良好である。

降圧薬治療についてLIFEの成績によると，アテノロールと比べ，ロサルタンを第一選択薬とした治療は，効果が優れ費用が削減となる優位な治療法であった[331]。

POINT 3c

【降圧療法の費用対効果】

1. 日本において頻用されるARB，ACE阻害薬，Ca拮抗薬，利尿薬を中心とし家庭血圧を重視した降圧療法は費用対効果が良好である。

ASCOT BPLAの成績によるとアテノロールとベンドロフルメチアジドの併用と比べ，アムロジピンとペリンドプリルの併用療法を第一選択とした治療は費用対効果が良好であった[332]。ALLHATの成績によるとクロルタリドンと比べ，アムロジピンを第一選択薬とした治療は費用対効果が良好であった[333]。

マルコフモデルを用いた日本の本態性高血圧患者の予後に関する分析モデル[334]においてARB（一部Ca拮抗薬併用），ARB（一部利尿薬併用），Ca拮抗薬（一部ARB併用），利尿薬（一部ARB併用）の4つの治療法の費用効果分析が行われた。降圧効果が同等とすると，治療開始時に糖尿病非合併の場合，4つの治療法の費用，生存年に差はなかったが，治療開始時に糖尿病合併の場合はARB（一部Ca拮抗薬併用）で費用が最小，効果が最大であった[335]。ARB単剤，Ca拮抗薬単剤，ARBとCa拮抗薬の併用，および降圧薬なしの4つの治療法の費用効果分析では[336]，降圧効果が異なるため，男性・糖尿病非合併の場合，QALYはARBとCa拮抗薬併用で最も大きく，次いでARB単剤，Ca拮抗薬単剤，無治療の順であった。一方，費用は無治療で最も少なく，次いでCa拮抗薬単剤，ARBとCa拮抗薬併用，ARB単剤の順であった。無治療に対するARBとCa拮抗薬併用のICERは20万円/QALYであり，ARBとCa拮抗薬併用は費用対効果が良好と結論された[337]。男性・糖尿病合併の場合，ARBとCa拮抗薬併用はQALYが最も大きく，費用が最も少なく，4つの治療法の中では最も費用対効果が優れていた。

配合剤とそれぞれの単剤の併用について比較した研究ではアドヒアランスに差があり，配合剤のほうが治療費用は少なかった[338]。

以上，日本において頻用されるARB，ACE阻害薬，Ca拮抗薬，利尿薬を中心とし家庭血圧を重視した降圧療法は費用対効果が良好である。

第4章
生活習慣の修正

POINT 4

1. 生活習慣の修正は高血圧予防や降圧薬開始前のみならず，降圧薬開始後においても重要である。
   推奨グレードA コンセンサス
2. 減塩：減塩目標は食塩6g/日未満である。
   推奨グレードA［エビデンスレベルI］
3. 食事パターン：野菜・果物を積極的に摂取し，コレステロールや飽和脂肪酸の摂取を控える。魚（魚油）の積極的摂取も推奨される。推奨グレードB［エビデンスレベルII］
4. 減量：体格指数（BMI：体重（kg）÷[身長（m）]^2）25 kg/m^{2}未満が目標であるが，目標に達しなくとも，約4kgの減量で有意の降圧が得られる。
   推奨グレードA［エビデンスレベルI］
5. 運動：有酸素運動を中心に定期的に（毎日30分以上を目標に）運動を行う。推奨グレードA［エビデンスレベルI］
6. 節酒：節酒を行う。推奨グレードA［エビデンスレベルI］
7. 禁煙：禁煙の推進と受動喫煙の防止に努める。
   推奨グレードA コンセンサス［エビデンスレベルIVa］
8. その他：防寒や情動ストレスの管理などを行う。
   推奨グレードC1［エビデンスレベルIVa］
9. 複合的な生活習慣修正はより効果的である。
   推奨グレードB［エビデンスレベルII］

生活習慣の修正はそれ自体で軽度の降圧が期待されるばかりでなく，降圧薬の作用増強や減量の一助となりうる。したがって，降圧薬開始前のみならず，降圧薬開始後であっても生活習慣の修正を積極的に勧める。高血圧以外の心血管病，危険因子の合併予防の目的からも，原則としてすべての高血圧患者に対して生活習慣修正の教育・指導を行う。さらに，高血圧予防の観点から，健常人においても適正な生活習慣を身につけるべきである。特に，幼小児期は生活習慣が確立される時期であるとともに，生涯にわたる身体的影響の可能性もあることから，適正な生活習慣の指導・教育は重要である。

生活習慣の修正項目を**表4-1**に，それぞれの生活習慣修正による血圧低下度の程度を**図4-1**に示す。

1. 食塩制限

食塩過剰摂取が血圧上昇と関連があることは以前よりINTERSALT[51]などの観察研究によって指摘されてきた。さらにDASH Sodium[339]をはじめとする多くの欧米の介入試験でも，減塩の降圧効果は証明されている[340 342]。これらの介入試験の成績をみると，少なくとも6.5g/日まで食塩摂取量を落とさなければ有意の降圧は達成できていない。なお，TONEでは降圧薬中止後の正常血圧維持に有効である減塩は5.6g/日以下であった[343]。これらを根拠に欧米のガイドラインでは6g/日未満あるいはそれ以下の減塩を推奨しており[344]，2012年に発表されたWHOのガイドライン（一般向け）では5g/日未満が強く推奨されている[345]。しかし，本ガイドラインでは，本邦の実情を考慮して減塩目標値を6g/日未満とする。食塩6g/日食に関しては日本高血圧学会減塩委員会のレシピなどが参考になる[346]。

石器時代の人類の食塩摂取量は0.5 3g/日であったという報告もあり，生物としての人類にとっては少ない食塩摂取量がむしろ妥当であるとの意見もあるが，介入試験で安全性が確認されているのは平均3.8g/日である[339]。最近の欧米の食事に関するガイドラインや勧告では目標あるいは理想の食塩摂取量として3.8g/日未満をあげており[344]，より低い食塩摂取量を目指している。多くの疫学研究やそのメタアナリシス[347]では食塩過剰摂取は心血管病リスクを増加することが報告されており，4つの6か月以上の長期の経過観察が行われた介入試験を集めたメタアナリシス[348]や介入試験終了後の長期経過観察研究[349]でも，同様のことが示されている。これらの報告[348,349]で用いられた介入試験における減塩の程度は6g/日程度までであるので，厳格な減塩の心血管病リスク抑制効果については今後の検討が必要である。なお，疫学研究の成績を整理すると，減塩は冠動脈疾患リスクに比べ

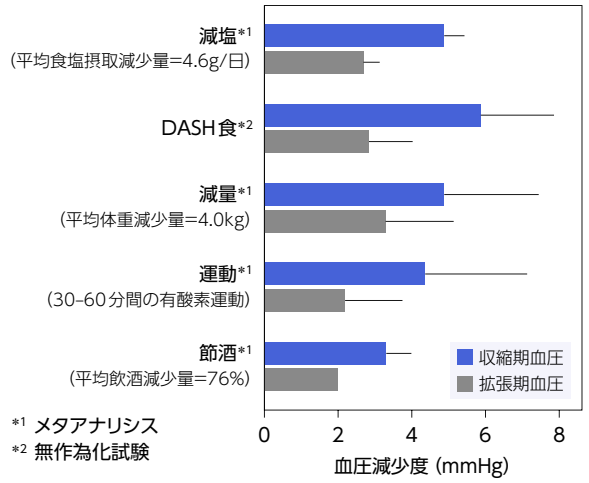
表4-1　生活習慣の修正項目

1. 減塩	6g/日未満
2a. 野菜・果物	野菜・果物の積極的摂取[*1]
2b. 脂質	コレステロールや飽和脂肪酸の摂取を控える 魚（魚油）の積極的摂取
3. 減量	BMI（体重（kg）÷［身長（m）］^{2}）が25未満
4. 運動	心血管病のない高血圧患者が対象で，有酸素運動を中心に定期的に（毎日30分以上を目標に）運動を行う
5. 節酒	エタノールで男性20–30mL/日以下， 女性10–20mL/日以下
6. 禁煙	（受動喫煙の防止も含む）

生活習慣の複合的な修正はより効果的である

[*1] 重篤な腎障害を伴う患者では高K血症をきたすリスクがあるので，野菜・果物の積極的摂取は推奨しない。糖分の多い果物の過剰な摂取は，肥満者や糖尿病などのエネルギー制限が必要な患者では勧められない。

図4-1　生活習慣修正による降圧の程度



減塩［341］，DASH食［339］，減量［374］，運動［342］，節酒［382］

て，脳卒中リスクを強力に抑える傾向がある[340]。これは脳卒中には血圧の影響が非常に大きいが，冠動脈疾患では血圧以外の因子の影響も大きいことによる可能性がある。

本邦における平均食塩摂取量は依然10g/日を超えており[53]，さまざまな機会を通じて減塩の必要性が知らされているにもかかわらず，多くの高血圧患者で6g/日未満の目標値を達成できていない。しかし，減塩はその程度に応じて降圧が期待できるので，少しずつ食塩摂取量を減らすべく長期的な指導を行う（減塩1g/日ごとに収縮期血圧が約1mmHg減少するというメタアナリシスの成績[341]がある）。また減塩も厳しすぎると脱水などを生じて，かえって身体的悪影響を及ぼすことがあるので，高齢者や慢性腎臓病（CKD）患者など腎のNa保持能の低下している場合や夏季など水分が失われやすいとき[350]には注意が必要である。なお，食塩摂取量はエネルギー摂取量が多いほど多くなることが知られており，エネルギー制限は減塩につながる。

現在，本邦では加工食品の栄養成分表示は食塩相当量でなく，Na表示にするように決められている。しかし，食事の指導は食塩量（g）で行われているので，食塩相当量に換算しなければならない。Na量は2.54倍すると食塩相当量となるが，実地臨床では簡略化して2.5倍で計算してよい。なお，食塩摂取量は個人差があるので，個人の食塩摂取量を配慮した減塩指導が必要になる。前もって食塩摂取量の評価を行うと，効率的である。一般医療施設では早朝第2尿や随時尿におけるNa/クレアチニン（Cr）比などでの評価が実際的である（**表4-2**）[351]。これは24時間尿Cr排泄量推計値を含む計算式により信頼性向上を図ることができる。ただし，計算式による値でも限界があるので，複数回の測定を施行し，食事の聞き取りなども併せて行う。

理想的な減塩を本人や関係者の努力だけで実施するのは，現在の社会環境では困難なことが多く，政策的な取り組みが必要である。なお，本邦での食塩摂取量のうち90%はしょうゆ，みそを含む加工食品からの摂取であるため[352]，減塩目標達成には，加工食品中の食塩含有量を減らす取り組みが必要である。また，幼少期の減塩は長期的にみて血圧上昇を抑制する可能性があることが報告されている[353]。本邦の幼小児は食塩摂取量が多く[354]，幼小児や母親などに対する教育・指導を充実・改善すべきである。

2. 栄養素と食品

米国において野菜，果物，低脂肪乳製品が豊富な（飽和脂肪酸とコレステロールが少なく，Ca，K，Mg，食

表4-2　食塩摂取量評価のガイドライン

実施者	評価法	位置づけ
高血圧専門施設	24時間蓄尿によるNa排泄量測定 管理栄養士による秤量あるいは24時間思い出し食事調査	信頼性は高く望ましい方法であるが，煩雑である。患者の協力や施設の能力があれば推奨される
一般医療施設	起床後第2尿，随時尿でのNa，Cr測定，食事摂取頻度調査，食事歴法（24時間尿Cr排泄量推定値を含む計算式による推定[*1]）	信頼性はやや劣るが，簡便であり，実際的な評価法として推奨される
患者本人	夜間尿での計算式を内蔵した電子式食塩センサーによる推定[*2]	信頼性はやや低いが簡便で患者本人が測定できることから推奨される

[*1] 以下の計算式を用いる
起床後第2尿：24時間尿Na排泄量（mEq/日）＝16.3×｛第2尿Na（mEq/L）÷第2尿Cr（mg/dL）÷10×24時間尿Cr排泄量予測値｝$^{0.5}$
24時間尿Cr排泄量予測値（mg/日）
男性：体重（kg）×15.12＋身長（cm）×7.39－年齢×12.63－79.90
女性：体重（kg）×8.58＋身長（cm）×5.09－年齢×4.72－74.95
随時尿：24時間尿Na排泄量（mEq/日）＝21.98×｛随時尿Na（mEq/L）÷随時尿Cr（mg/dL）÷10×24時間尿Cr排泄量予測値｝$^{0.392}$
24時間尿Cr排泄量予測値（mg/日）＝体重（kg）×14.89＋身長（cm）×16.14－年齢×2.043－2244.45
[*2] 試験紙や簡単な塩分計による方法は，簡便であるが定量性や信頼性は低く，利用は減塩に対する意識の強化程度にとどまるため，この表には含めない

（文献351）

物繊維が多い）DASH食の介入試験が行われ[288,339]，有意の降圧効果が示された。DASH食の成分のうち，Kの降圧効果については，その作用が弱いために米国心臓協会（AHA）の高血圧の食事療法の報告[355]など一部のガイドラインでしか取り上げられていない。しかし，食塩過剰摂取の血圧上昇作用に対するKの拮抗作用は顕著である[356,357]。食品加工の際にNaが添加されKが失われていくことから，加工食品が汎用されている先進国ではKの積極的摂取を推奨すべきである。実際，疫学研究でNa/K摂取比が心血管病リスク増加や全死亡に重要であるという報告もある[358]。2012年に発表されたWHOのガイドライン[359]ではK摂取量3510mg/日以上を推奨している。ただし，重篤な腎障害を伴う者は高K血症をきたすリスクがあるので，Kを多く含む野菜・果物などの積極的摂取は勧められない。一方，CaやMgは硬水を飲んでいる地域の住民で血圧が低いという疫学研究から降圧効果が期待され，小規模の介入試験が行われたが，わずかな降圧しか認めなかった。DASH食パターンの意義は，降圧効果が弱い栄養素でも組み合わせると，有意の降圧が期待できるという点にある。

本邦においてはDASH食の効果を示した成績は乏しく，また日本人の普段の食事でDASH食に相当するような食品構成を実現するレシピも十分ではないが，健常人を対象とした『食事バランスガイド』[360]が参考になる。これでは食品のカウントがDASH食に準じた形でなされており，野菜が1日5～6 SV（serving），果物が2 SV（例えばりんご1個）とされている。詳細は引用文献[360]を参照されたい。なお，糖分が多い果物の過剰な摂取はエネルギー摂取量の制限が必要な患者（肥満者など）ではむしろ注意すべきである。DASH食はNa利尿作用[361]を有し，メタボリックリスクの軽減作用[362]がある可能性が指摘されている。最近，Mg摂取量の多い集団ではメタボリックシンドロームの頻度が少ないという疫学研究が示されているので[363]，DASH食の後者の作用にはMgの関与が推測される。なお，DASH食と類似の食事として地中海ダイエットが知られているが，この食事でも降圧・心血管リスクの改善が報告されている。

INTERMAPの成績によるとn－3多価不飽和脂肪酸（魚油に多く含まれる）の摂取量が多いものは血圧が低い傾向にあり[364]，介入試験のメタアナリシスでは，魚油は高用量（3g/日以上）の摂取が必要であるものの，その摂取増加は高血圧患者に降圧効果をもたらすことが示されている[365]。参考までに，『食事バランスガイド』[360]では魚は1日2 SV（1切れ）とされている。さらに，本邦のコホート研究（JPHC研究）[366]では魚の摂取が多いものほど心筋梗塞発症が少ないことが報告されている。一方，最近行われたn－3脂肪酸（エイコサペンタエン酸［EPA］とドコサヘキサエン酸［DHA］が中心）摂取の介入試験では心血管病のリスク減少効果を認めなかったが[367]，本邦においては高

純度EPA製剤では冠動脈疾患リスクが減少したという報告もあり[368]，その種類・量などに加えて，地域差（日本人はもともと魚の摂取量が多い）も考慮してさらなる検討が必要と思われる。

また，高血圧患者を対象にしたOmniHeart[369]では，蛋白質または不飽和脂肪酸に富む食事は炭水化物に富む食事に比べ血圧が軽度低下し，メタボリックリスク改善にも有用であったと報告されている。不飽和脂肪酸の有用性はDASH[288,339]とも共通する成績である。蛋白質の積極的摂取や炭水化物の摂取制限なども含めた食事パターンの意義については，今後さらなる検討が必要であると思われる。食物繊維の降圧効果を示したメタアナリシスも報告されている[370]。なお，抗酸化食品などの血圧への効果に関してはガイドラインで推奨できるほどのエビデンスはない。

3. 適正体重の維持

肥満は高血圧の重要な発症要因であるので，肥満者は体格指数（BMI：[体重（kg）]÷[身長（m）]^2）で25 kg/m^{2}未満を目指して減量し，非肥満者はこのレベルを維持する。肥満は高血圧のみならず糖・脂質・尿酸代謝異常，脳梗塞，脂肪肝，月経異常や妊娠合併症，睡眠時無呼吸症候群や肥満低換気症候群，整形外科的疾患，肥満関連腎症なども合併する[371]。肥満関連腎症[372]は最近注目されており，肥満，特に高度肥満ではそれ自体が蛋白尿とその後進行する腎機能低下の原因になるという。また，肥満はCKDの悪化要因でもある。腎機能悪化は高血圧をさらに重篤にするので，体重管理は重要である。内臓脂肪が多い者ほど高血圧，脂質異常症，高血糖が多いという報告があるので[373]，ウエスト周囲長（男性85 cm未満，女性90 cm未満）[371]も考慮して減量を行うべきである。

肥満解消による降圧効果は確立されており，最近のメタアナリシスでも約4 kgの減量で−4.5/−3.2 mmHgの有意の降圧が得られた[374]。肥満を伴う高血圧患者にはまずはじめに減量を勧めるべきであるが，急激な減量は有害事象をきたす可能性があることや4 kg程度の減量で有意の降圧の得られることを考慮して，長期的計画のもとに無理のない減量を行うべきである。なお，小児肥満は高血圧の重要な原因であり，特に小児に対しては肥満防止のための適切な指導・教育を行うべきである。

4. 運動

有酸素運動の降圧効果は確立されている[342]。身体活動の増加は血圧低下のみならず，体重，体脂肪，ウエスト周囲長の減少，インスリン感受性や血清脂質の改善が指摘されている。さらに，身体活動の低下は心血管病のリスクを上昇させる[375]。運動療法によって酸素摂取量を増加させることが予後改善に寄与するのかもしれない。したがって，高血圧患者では生活習慣の修正の一つとして運動が推奨される。

高血圧などの生活習慣病の予防や治療には速歩のような有酸素運動が優れている。運動強度については論文によって，その評価の尺度が一定していない。エビデンスレベルは高くないが，最大酸素摂取量の50%としている指針が多く，これは自覚的所見から推定するボルグ・スケールでは「ややきつい」程度である。しかし，米国スポーツ医学協会（ACSM）/AHAの一般人向けの勧告では，強い運動を中等度の運動に交えて行うほうが心血管病リスク減少には有用であると記載されている[376]。とはいえ，運動強度が強すぎると高血圧患者においては運動中の血圧上昇が顕著で[377]，正常血圧者と異なり予後が悪い[378]という報告もあるので，高血圧患者における激しい運動は慎重に行うべきである。運動は定期的に（できれば毎日30分以上[379]）行うことが目標である。一般向けのACSM/AHAの勧告[376]では，少なくとも10分以上の運動で，合計して1日30分を超えればよいとされている。有酸素運動に加えて，レジスタンス運動やストレッチ運動を補助的に組み合わせると，前者は除脂肪体重の増加や骨粗鬆症・腰痛の防止，後者は関節の可動域や機能の向上が期待でき，有用である。最近，レジスタンス運動に降圧効果があるというメタアナリシス[380]が報告されている。『健康づくりのための運動指針2013』[381]によると，身体活動を運動と生活活動に分け，生活活動に重点を置き身体活動度を増加させるという方針が示されており，患者教育においても日常生活の中で身体活動度を上げるべく指導するのがよい（詳細は引用文献参照）。

なお，運動療法の対象者はⅡ度以下の血圧値（Ⅲ度を超える血圧の者は降圧後に運動療法を施行する）で心血管病のない高血圧患者である。リスクの高い患者は事前にメディカルチェックを行い，必要に応じて運動の制限や禁止などの対策を講じる。単に高齢者であるからといって運動を制限すべきではないが，高齢者では特に事前のメディカルチェックは必須である。

5. 節酒

飲酒習慣は血圧上昇の原因となる[382,383]。大量の飲酒は高血圧に加えて脳卒中やアルコール性心筋症，心房細動，夜間睡眠時無呼吸などを引き起こすだけでなく，癌の原因にもなり死亡率を高める。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し，飲酒量と心血管リスクはU型の関係を示すという疫学研究がある[384]。しかし，少量の飲酒の心血管保護効果については，そのメカニズムを含め今後の検討が必要である。

アルコール単回投与は数時間持続する血圧低下につながる[385]が，長期に続けると血圧は上昇に転じる。飲酒量を80%ほど減ずると1 2週間のうちに降圧を認めるとされている[386]。メタアナリシスでもアルコール制限の降圧効果が示されている[342]。大量飲酒者は急激な節酒により血圧上昇をきたすことがあるが，節酒を継続すれば降圧が得られる。エタノールで男性20〜30mL（おおよそ日本酒1合，ビール中瓶1本，焼酎半合弱，ウイスキー・ブランデーダブル1杯，ワイン2杯弱に相当）/日以下[387]，女性はその約半分の10〜20mL/日以下にすべきである。

6. 禁煙

最近の一部の研究では喫煙の高血圧発症への影響も指摘されているもの[388]，喫煙の血圧への慢性的な影響は確立されていない。しかし，1本の紙巻きたばこを吸った場合，15分以上持続する血圧上昇を引き起こすことが示されている[389]。このため，喫煙者は日中自由行動下血圧が上昇するタイプの仮面高血圧を生じやすいという[390]。また，喫煙は上腕血圧の上昇はきたさなくとも，増大係数（AI）や中心血圧を上昇させ[391]，禁煙が成功すればこれらの値は減少することが示されている[392]。なお，喫煙は腎血管性高血圧の危険因子として知られている[393]。一方，禁煙は冠動脈疾患リスクを減少させるものの，体重が2kg増え，血圧が上昇したとの報告もあり[394]，禁煙後の食生活の変化などに伴う体重増加にも注意すべきである。

喫煙は癌などの非循環器疾患のみならず，冠動脈疾患や脳卒中などの強力な危険因子であり，高血圧治療の目的が心血管病予防であることを考えれば，血圧に対する影響のいかんにかかわらず，禁煙は重要である。その被害は周囲の非喫煙者にも及び，受動喫煙でもこれらのリスクが上昇する。受動喫煙者は24時間血圧が高く，仮面高血圧も高頻度であるという報告もある[395]。禁煙は高血圧患者はもとより，健常者においても推奨すべきである。禁煙指導においては多学会からなる合同研究班で作成した『禁煙ガイドライン』[396]や，『禁煙治療のための標準手順書』[397]が参考になる。必要に応じて禁煙補助薬（バレニクリン，ニコチン補充療法）なども考慮する。一定の条件を満たせば保険診療で禁煙指導を受けることができる。

7. その他の生活習慣の修正

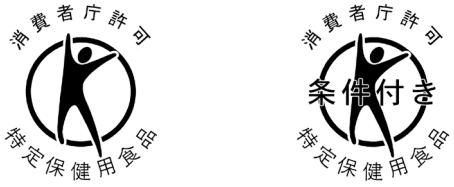
寒冷が血圧を上げ，冬季には血圧が高くなる。心血管病による冬季の死亡率増加は暖房や防寒の不十分な場合ほど高くなる[398]。したがって，高血圧患者においては冬季には暖房に配慮すべきであり，本邦においてはトイレや浴室，脱衣所などの暖房が見落とされやすいので注意が必要である。

情動ストレスと血圧との関係は矛盾する報告もあるが，最近のメタアナリシスによるとストレス管理の有効性が示されている[342]。したがって，症例によってはバイオフィードバックなどを試みる価値がある[379]。

睡眠の長さや質が血圧上昇や心血管病のリスク増加に関係している可能性が疫学研究で指摘されている[399 401]。症例によっては睡眠の改善が降圧に有用である場合もあると考えられる。

入浴に関しては熱すぎない風呂がよい。室温20℃以上，湯温40℃以下では血圧はほとんど上がらないとされている。38℃ 42℃くらいの湯温で5 10分くらいの入浴が目安である。銭湯の湯温は熱すぎること

図4-2　特定保健用食品のマーク



が多い。冷水浴やサウナは避けるべきである。

便秘に伴う排便時のいきみは血圧を上昇させるので，便秘予防の指導，場合によっては緩下薬の投与を行う。

性交は血圧を上昇させるが，性生活において高血圧ゆえの問題はあまりない。しかし，心血管病を伴っている場合，刺激の強い性行為は慎むべきである。

8. 生活習慣の複合的な修正

DASH[288]ならびにDASH Sodium[339]より，複合的な食事の改善によって，より著明な降圧の得られることが示唆された。また，TONE[343]では減塩と減量を組み合わせるとより緩い管理でも降圧や心血管病予防が得られやすいことが示されている。減塩・減量・運動・節酒にさらにDASH食を組み合わせると，より降圧の得られることも報告されている[271]。したがって，生活習慣の修正は複合的に行うことが推奨される。なお，生活習慣の修正は幼小児期から行い，高血圧を含めた生活習慣病の予防に努めるべきである。

9. 特定保健用食品

「特定保健用食品」は，健康増進法第26条第1項の許可または同法第29条第1項の承認（消費者庁長官）を受けて，食生活において特定の保健の目的で摂取するものに対し，その摂取により当該保健の目的が期待できる旨を表示する食品をいう。特定保健用食品の審査で要求している有効性の科学的根拠のレベルには届かないが，一定の有効性が確認され，限定的な科学的根拠である旨の表示をする食品は「条件付き特定保健用食品」と呼び，それぞれ**図4-2**に示すマーク表示がある。血圧に有効とされる食品の降圧機序としてACE阻害活性に基づくものが多いが，摂取に際しては表示されている「1日当たりの摂取目安量」を遵守するとともに，妊婦や腎障害を有する場合には注意喚起をする必要がある。また特定保健用食品の摂取が，降圧薬の代替となるものではないことも指導する。すでに降圧薬を服用している患者でこれらの食品を使用したい場合には，医師と相談するよう注意喚起を行う。

特定保健用食品の情報は消費者庁（http://www.caa.go.jp/foods/index4.html），あるいは独立行政法人国立健康・栄養研究所（http://hfnet.nih.go.jp/contents/detail773.html）で検索することができる。

第5章
降圧薬治療

POINT 5a

1. 降圧薬の心血管病抑制効果の大部分は，その種類よりも降圧度によって規定される。推奨グレードA［エビデンスレベルI］
2. Ca拮抗薬，ARB，ACE阻害薬，少量利尿薬，β遮断薬を主要降圧薬とし，積極的な適応や禁忌もしくは慎重使用となる病態や合併症の有無に応じて，適切な降圧薬を選択する。推奨グレードB［エビデンスレベルII］
3. 積極的適応がない場合の高血圧に対して，最初に投与すべき降圧薬（第一選択薬）はCa拮抗薬，ARB，ACE阻害薬，利尿薬の中から選択する。推奨グレードA［エビデンスレベルI］
4. 降圧薬は1日1回投与を原則とするが，24時間にわたって降圧することがより重要であり，1日2回の投与が好ましいこともある。推奨グレードC1［エビデンスレベルIII］
5. 一般には緩徐な降圧が望ましいが，III度高血圧や多重危険因子保有など高リスク症例では数週間以内に速やかに降圧目標を達成することが望ましい。推奨グレードC1［エビデンスレベルIII］
6. 降圧目標を達成するためには，多くの場合2，3剤の併用が必要となる。推奨グレードA［エビデンスレベルI］
7. 異なるクラスの降圧薬の併用は，降圧効果が大きく，降圧目標を達成するために有用である。推奨グレードA［エビデンスレベルI］
8. 2剤の併用としてRA系阻害薬（ACE阻害薬あるいはARB）＋Ca拮抗薬，RA系阻害薬＋利尿薬，Ca拮抗薬＋利尿薬が推奨される。推奨グレードB［エビデンスレベルII］
9. 配合剤により処方を単純化することは，アドヒアランスを改善し，血圧コントロールの改善につながる。推奨グレードA［エビデンスレベルI］

1. 降圧薬選択の基本

血圧のレベルが高くなるほど，生活習慣の改善のみでは目標降圧レベルに達することは困難であり，降圧薬による治療が必要となる。降圧薬で血圧を下降させることにより，心血管病の発症を予防できる。この効果は降圧薬の種類によらず，降圧度の大きさに比例することが大規模臨床試験のメタアナリシスから示されている[226,402]。個々の高血圧患者に対しては，最も降圧効果が高く，合併する種々の病態に適した降圧薬を選択する。

1） 第一選択薬

Ca拮抗薬，ARB，ACE阻害薬，利尿薬，β遮断薬（含αβ遮断薬）の5種類の主要降圧薬は，いずれも心血管病抑制効果が証明されている[114,226]。それぞれ積極的適応，禁忌や慎重投与となる病態が存在する。これらの病態がある場合はそれに合致した降圧薬を選択する（**表5-1**，**表5-2**）。

積極的適応がない場合の高血圧に対しては，最初に投与すべき降圧薬として，Ca拮抗薬，ARB，ACE阻害薬，利尿薬の中から選択する。

β遮断薬は，単剤あるいは併用療法において糖尿病惹起作用[403,404]，臓器障害・心血管病抑制効果で他薬に劣るエビデンスがある[405–409]。これらは主としてアテノロールに代表される従来のβ遮断薬に基づいた成績であり[410]，これとカルベジロールなど新しい種類のβ遮断薬との効果の差異の有無については議論があるが[411]，この点についてはいまだ結論は得られていない。利尿薬は高齢者高血圧を含む食塩感受性高血圧に対する効果があり[412]，日本人における脳卒中抑制効果のエビデンスがある[256,413–415]。またARB，ACE阻害薬との併用にも適しており，COPEではCa拮抗薬との併用においてもβ遮断薬と比較して有意に優れていた[415]。サイアザイド系利尿薬（サイアザイド利尿薬およびサイアザイド類似利尿薬）による代謝性副作用は，少量使用であれば発現頻度は減少する。

したがって，第一選択薬として高血圧患者に広く最初に選択されるべき薬剤としては，Ca拮抗薬，ARB，ACE阻害薬，少量利尿薬とする。

2） 降圧薬の使い方

降圧治療の最終目的は，心血管病発症の予防である。降圧薬投与開始後は，降圧目標の達成を絶えず心がけなければならない。しかし，現状は満足できる状況で

表5-1　主要降圧薬の積極的適応

	Ca拮抗薬	ARB/ACE阻害薬	サイアザイド系利尿薬	β遮断薬
左室肥大	●	●		
心不全		●*1	●	●*1
頻脈	●(非ジヒドロピリジン系)			●
狭心症	●			●*2
心筋梗塞後		●		●
CKD (蛋白尿−)	●	●	●	
CKD (蛋白尿+)		●		
脳血管障害慢性期	●	●	●	
糖尿病/MetS*3		●		
骨粗鬆症			●	
誤嚥性肺炎		●(ACE阻害薬)		

*1 少量から開始し，注意深く漸増する，*2 冠攣縮性狭心症には注意，
*3 メタボリックシンドローム

表5-2　主要降圧薬の禁忌や慎重投与となる病態

	禁忌	慎重使用例
Ca拮抗薬	徐脈(非ジヒドロピリジン系)	心不全
ARB	妊娠 高K血症	腎動脈狭窄症*1
ACE阻害薬	妊娠 血管神経性浮腫 高K血症 特定の膜を用いるアフェレーシス/血液透析*2	腎動脈狭窄症*1
利尿薬(サイアザイド系)	低K血症	痛風 妊娠 耐糖能異常
β遮断薬	喘息 高度徐脈	耐糖能異常 閉塞性肺疾患 末梢動脈疾患

*1 両側性腎動脈狭窄の場合は原則禁忌
*2 4節3項ACE阻害薬を参照

はなく，さまざまな調査が示しているように，目標達成率は降圧薬服用者の半数程度にとどまっている[416]。単剤療法のみで降圧目標を達成できる頻度は高くない[417]。降圧目標を達成するための降圧薬の使い方を**図5-1**に示す。一般的に降圧薬の投与にあたっては，単剤を少量から開始し，投与した降圧薬の副作用が出現したり，ほとんど降圧効果が得られない場合は，他の降圧薬に変更する。降圧効果が不十分であれば，増量するか，もしくは他の種類の降圧薬を少量併用投与する。この場合，降圧薬の量を倍増するよりも，種類の異なった他の降圧薬を少量ずつ併用するほうが良好な降圧効果が得られる[418,419]。II度以上（160/100 mmHg以上）の高血圧の場合は，通常用量の単剤もしくは少量の2剤併用から開始してよい[113,260]。ただし降圧薬の配合剤は保険適応上第一選択薬となっていない。ACE阻害薬やARB以外の降圧薬は，増量すると，副作用の出現頻度が増加する[420]。2剤を併用しても降圧目標に達しない場合は，3剤を併用する。さらに必要により4剤を併用する。

積極的適応がない場合の高血圧の降圧療法の進め方を**図5-2**に示す。積極的適応の病態が存在する場合は，それに対応した降圧薬の単剤や他の種類の降圧薬との併用療法を考慮してもよい。降圧薬は，長期にわたる服用を容易にするために，1日1回服用の薬剤が望ましい。多くの臨床研究は，診察室以外の血圧にも注目して24時間にわたる血圧管理の重要性を示唆している。現在市販されている降圧薬は，臨床現場で使用されたとき，必ずしも効果が24時間は持続しないことが少なくない。家庭血圧や24時間血圧測定で得られたトラフの血圧が高値の場合，朝に服用している降圧薬を晩に服用したり，朝晩の2回に分服，あるいは晩や就寝前に追加投与することを試みる[421 423]。

降圧速度は，降圧目標に数か月で到達するくらいの緩徐なほうが副作用もなく望ましい。特に，血圧調節機能が減弱している高齢者は，急激な降圧は避けるべきである。ただし，心血管病発症リスクが高い患者においては，治療開始後1 3か月の間の降圧度の差が疾患発症に影響したという成績があり[424]，数週以内に降圧目標に達することが望ましい。

3） 薬物相互作用

降圧薬同士の相互作用には，降圧効果を高めたり，副作用を相殺するなど好ましい組み合わせがある反面，副作用が増強される場合もある[425]。特に注意すべきものは，β遮断薬と非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬

図5-1　降圧目標を達成するための降圧薬の使い方

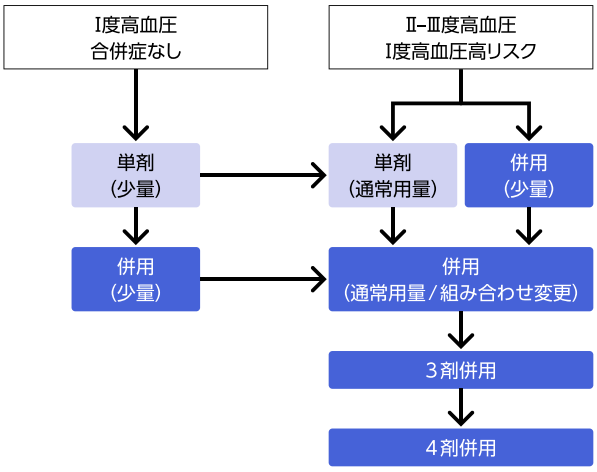
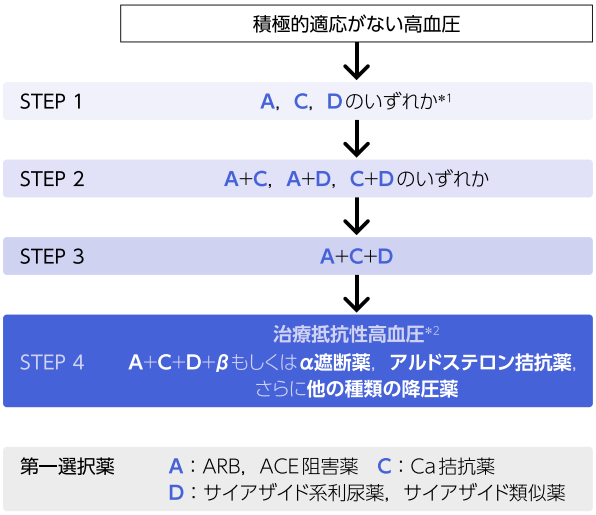


図5-2　積極的適応がない場合の高血圧治療の進め方



*1 高齢者では常用量の1/2から開始，1–3か月の間隔で増量
*2 5節「治療抵抗性高血圧およびコントロール不良高血圧の対策」を参照

の併用による心臓抑制増強作用，RA系阻害薬とK保持性利尿薬の高K血症増強作用，中枢性交感神経抑制薬とβ遮断薬の離脱症候群の易発現性などがある。他疾患の治療薬と降圧薬の薬物相互作用では，非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）による利尿薬，β遮断薬，ACE阻害薬，ARBの降圧効果減弱作用，ヒスタミンH_2受容体拮抗薬によるCa拮抗薬，β遮断薬の降圧増強作用，ジゴキシンと非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬併用によるジゴキシンの血中濃度上昇，ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬と抗真菌薬や抗菌薬との相互作用などがある（巻末参照）。ARBやACE阻害薬とNSAIDsあるいは利尿薬の併用は，特に高齢者で飲水不良や嘔吐・下痢，過度の発汗などによる脱水や塩分摂取制限があると，急性腎不全や過度な降圧をきたすことがある。食品と降圧薬の相互作用では，グレープフルーツあるいはそのジュースを摂取した後にジヒドロピリジン系Ca拮抗薬を服用すると，その血中濃度が上昇することがよく知られている。

交感神経作動薬，抗うつ薬，麻酔薬，抗腫瘍薬などで副作用として血圧を上昇させる薬剤を服用している場合（「第13章7節 薬剤誘発性高血圧」参照）は，降圧薬での治療が必要となることがある。

4） 降圧薬の減量と中止

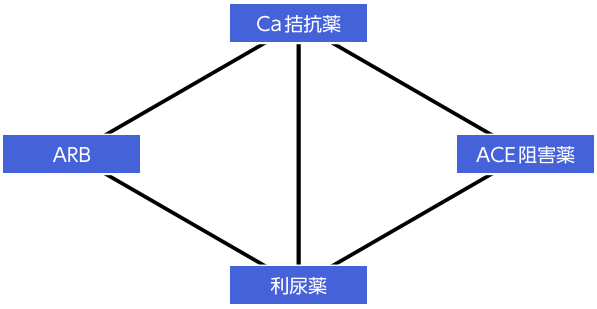
血圧には季節変動があり，夏季に血圧が低下する患者では，一時降圧薬の減量あるいは中止を考慮してよい。逆に冬季には血圧が上昇して増量や再投与が必要になることも少なくない。降圧薬治療によって少なくとも1年以上血圧が正常化した場合であっても，減量もしくは中止すると，通常6か月以内に血圧が高血圧レベルまで再上昇することが多い。休薬（降圧薬の中止）に関する研究結果によると，休薬後の正常血圧維持率は3% 74%と報告によってかなり異なる。休薬後に正常血圧が維持できた患者の特徴は，治療前の血圧がI度高血圧，若年者，正常体重，低塩分摂取，非飲酒者，1剤のみの服用，臓器障害がないなどである[426)]。したがって，適正な生活習慣の継続および血圧の定期観察を条件に，休薬を試みてもよいが，治療前に臓器障害や合併症のないI度高血圧である場合以外は推奨できない。

2. 併用療法

降圧目標値を達成するためには2，3種類の薬剤を併用することが多いが，異なるクラスの降圧薬の併用は同一薬の倍量投与よりも降圧効果が大きいことがメタアナリシスで示されている[418)]。併用療法による血圧の厳格な管理が，心血管イベントのさらなる抑制につながるという大規模臨床試験のエビデンスも集積さ

れつつある。また，利尿薬とACE阻害薬あるいはARBのように副作用を打ち消し合う薬剤の併用の有用性については，薬理作用のうえからも支持される。RA系阻害薬＋Ca拮抗薬[427]，RA系阻害薬＋利尿薬[428]の併用は，β遮断薬＋利尿薬の併用より優れる可能性が示唆されている。現在第一選択薬の間で併用が推奨される組み合わせは，①ACE阻害薬あるいはARBとCa拮抗薬，②ACE阻害薬あるいはARBと利尿薬，③Ca拮抗薬と利尿薬，となる（**図5-3**）。

図5-3　2剤の併用



* ARBとACE阻害薬の併用は一般には用いられないが，腎保護のために併用するときは，腎機能，高K血症に留意して慎重に行う

1） 併用療法のメリット

RENAAL[429]では，主にCa拮抗薬にARBを追加併用することで末期腎不全への進行が抑制された。本邦においても，高用量ARBへの増量に比して，通常用量のACE阻害薬あるいはARBとCa拮抗薬併用の方が降圧増強効果と蛋白尿減少効果が優れることがいくつかの試験で証明されている[430 432]。さらに日本人高齢者高リスク患者で高用量ARBと通常用量ARB＋Ca拮抗薬併用群を比較したOSCAR[433]では，併用群で高用量群よりも降圧がもたらされ，心血管病既往がある場合は併用群で有意にイベント発生が低かった。一方HIJ CREATE[434]では，心血管病合併高血圧患者においてCa拮抗薬をベースとした場合，ARB併用群で非併用群よりも心血管イベントの発症が抑制された。ADVANCE[435]では，糖尿病患者で，現行の降圧治療に加えてACE阻害薬＋利尿薬を併用した群はプラセボ群よりも糖尿病合併症や冠動脈イベント，心血管死，総死亡が低く，HYVET[244]では，80歳以上の高齢者で，ACE阻害薬＋利尿薬併用群でプラセボ群よりも血圧が低下し，脳卒中の発症リスクと死亡，総死亡が有意に低下した。脳卒中再発抑制試験として行われたPROGRESS[256]では，ACE阻害薬に利尿薬を追加併用することで，脳卒中再発予防効果が示された。

以上のように数多くの臨床試験で，併用による積極的降圧治療がイベントを減少させることを示している。

2） 併用療法における降圧薬の組み合わせ

ASCOT[427]では，ACE阻害薬＋Ca拮抗薬の組み合わせがβ遮断薬＋利尿薬の併用よりも降圧効果に優れ，心血管イベントも抑制した。アルブミン尿を伴う2型糖尿病においてACE阻害薬をベースとして，利尿薬あるいはCa拮抗薬の併用効果を比較したGUARD[436]では，尿中アルブミン排泄量減少効果は利尿薬併用がCa拮抗薬併用よりも大きかったが，eGFRの低下はCa拮抗薬併用で小さかった。同様の降圧薬の組み合わせによる併用効果を検討した大規模無作為二重盲検試験のACCOMPLISH[437]では，ACE阻害薬とCa拮抗薬併用は利尿薬併用よりも心血管イベントの発症と死亡を抑制した。サブ解析[438]では，Ca拮抗薬併用は利尿薬併用よりも尿中アルブミン減少効果は劣っていたが，慢性腎臓病（CKD）の進展抑制効果は優れていた。これらの成績から，『CKD診療ガイド2012』[439]では，ACE阻害薬あるいはARBの併用薬として，心血管イベントハイリスク群はCa拮抗薬，体液貯留群は利尿薬が推奨されている。また，ACCOMPLISHのBMIレベル別のサブ解析[440]では，ACE阻害薬＋Ca拮抗薬併用はBMIのレベルにかかわらず心血管イベントを抑制するが，ACE阻害薬＋利尿薬併用は肥満群以外では抑制効果が認められなかった。ARBに利尿薬あるいはCa拮抗薬を併用し降圧目標を140/90 mmHg未満とした場合，どちらが心血管イベントを抑制するかを比較検討する試験が現在進行中である。

本邦において実施されたCOPE[415]では，Ca拮抗薬をベースとして利尿薬併用，ARB併用，β遮断薬併用が比較検討された。その結果，複合脳心血管イベントは3群で有意差はなかったが，心血管死＋心筋梗塞＋TIAを除く脳卒中の発症率およびTIAを含む脳卒中の発症率は，ともに利尿薬併用群のほうがβ遮断薬併用

群よりも低く，糖尿病の新規発症率は，ARB併用群がβ遮断薬併用群よりも低かった。高リスク高血圧患者を対象としたVALUE[424]において，Ca拮抗薬＋利尿薬併用とARB＋利尿薬併用は，複合心血管イベントの予防効果がほぼ同等であった。また，Ca拮抗薬と利尿薬の併用で，降圧以上の脳卒中を含む心血管イベント抑制効果が示されている[274,441]。冠動脈疾患患者を対象に非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬が用いられたINVEST[442]においては，Ca拮抗薬＋ACE阻害薬併用はβ遮断薬＋利尿薬併用と総死亡，非致死的心筋梗塞および非致死的脳卒中の抑制効果は同等であった。

ACE阻害薬とARBとの併用は，単独投与よりも尿蛋白を減少させるというメタアナリシスの報告もあるが[443]，ONTARGET[444,445]では，ACE阻害薬＋ARB併用群では単独投与群よりも尿蛋白が減少するものの，透析導入，クレアチニン値の倍増，死亡はむしろ悪化するという結果であり，一般的にこの組み合わせの併用は推奨されない。併用する場合には少量の併用から開始し，注意深い観察が必要である。

β遮断薬＋Ca拮抗薬併用はACTIONにおいて多くの冠動脈疾患患者に用いられ，特に高血圧患者ではイベント抑制に有用であった[446]。

アルドステロン拮抗薬はCa拮抗薬，利尿薬，β遮断薬と併用されることが多い。また，ACE阻害薬やARB，β遮断薬とともに心不全の予後改善効果のエビデンスがあり，心不全治療ガイドラインでも投与が推奨されている[447 449]。したがって，心不全合併症例では，ACE阻害薬あるいはARBとβ遮断薬，利尿薬に，アルドステロン拮抗薬の併用が推奨される。

なおACE阻害薬あるいはARBとアルドステロン拮抗薬，K保持性利尿薬の併用に際しては，腎機能や血清K値に注意が必要である。

2剤で十分な降圧が得られない場合，ACE阻害薬/ARB，Ca拮抗薬，利尿薬の3種類の薬剤の併用が推奨されるが，それでも目標血圧に達しない場合は，①β遮断薬，②α遮断薬，③アルドステロン拮抗薬，④直接的レニン阻害薬，⑤その他として非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬，中枢性交感神経抑制薬，ヒドララジンの追加を考慮する（「5節 治療抵抗性高血圧およびコントロール不良高血圧の対策」参照）。

3. 配合剤

配合剤の使用により服薬錠数を少なくし，処方を単純化することは，アドヒアランス改善に有用である[317,450]。ACE阻害薬と利尿薬の配合剤とプラセボの効果を糖尿病患者において比較したADVANCE[435]では，配合剤の有用性が示され，配合剤とプラセボのアドヒアランスは同等であった。配合剤は，アドヒアランスを高めることによって，それぞれの単剤の併用よりも降圧効果に優れ，降圧目標値の達成度を改善させることがメタアナリシスで示されている[450]。一方，配合剤は用量が固定されており初期投与すると過度な血圧低下のおそれがあるため，まずは単剤，ないしは2剤の併用から開始し用量を固定したうえで，配合剤へと切り替えることが推奨される。

本邦では現在，ARBと利尿薬の配合剤，およびARBとCa拮抗薬の配合剤が使用可能である。配合剤の薬価はそれぞれの単剤の合計よりも安価に設定されており，医療経済的にもメリットがある。配合剤の有効性と安全性が確認されるに従って，その使用頻度が増していくと思われる。

4. 各種降圧薬の特徴と主な副作用

1） Ca拮抗薬

細胞外Caイオンの流入に関わる膜電位依存性L型Caチャネルを阻害することにより，血管平滑筋を弛緩し，末梢血管抵抗を減じて降圧作用を発揮する。本邦で降圧薬として用いられるCa拮抗薬には，ジヒドロピリジン（DHP）系とベンゾチアゼピン（BTZ）系があるが，主にDHP系Ca拮抗薬が用いられている。

主な薬理作用は，①冠動脈および末梢血管拡張作用，②心収縮力の抑制，③刺激伝導系の抑制である。DHP系薬剤は急速・強力降圧型であり，心抑制作用は臨床用量域ではほとんどみられない。むしろ，短時間作用型では反射性交感神経緊張による頻脈を伴う。非DHP系Ca拮抗薬の降圧作用はより緩徐で弱く，心抑制作用を伴う。DHP系Ca拮抗薬は，血管拡張作用が強く，現在用いられている降圧薬の中で最も降圧効果が強い。腎血流量・糸球体濾過量の増加やアルドステロン分泌抑制を介する軽度のNa利尿作用も指摘されている[451,452]。臓器血流保持効果に優れるので，臓器

障害合併例や高齢者でもよい適応となり，多くの症例で第一選択薬として用いられる。1日1回投与の薬剤が主流で，アムロジピンは血中半減期が長いことにより，またニフェジピン徐放錠は製剤上の工夫により長時間の作用持続を実現しており，反射性交感神経刺激作用などDHP系薬剤の欠点を改善している。糖・脂質・電解質代謝にも悪影響はない。また，左室肥大の退縮や動脈硬化プラークの進展を遅らせる作用も報告されている[453,454]。L型以外のNあるいはT型Caチャネル阻害作用や交感神経抑制作用を認めるシルニジピン，エホニジピン，ベニジピンやアゼルニジピンは，腎疾患を合併する高血圧に対して優れた抗蛋白尿作用を示したと報告されている[430,455–457]。

Ca拮抗薬を主体とする降圧療法は，上腕血圧では検出されない中心血圧の低下効果[458,459]や，血圧変動性の低減効果にも優れることが示されており[460,461]，降圧の質に及ぼすCa拮抗薬の特性として評価されている。Ca拮抗薬の副作用としては，動悸，頭痛，ほてり感，浮腫，歯肉増生や便秘などがあげられる。非DHP系Ca拮抗薬は，心抑制のために心不全や高度徐脈例には禁忌であり，潜在性心疾患を有する高齢者への投与や，ジギタリス，β遮断薬との併用には十分注意する。

2） ARB

本邦ではCa拮抗薬に次いで使用されている降圧薬である。アンジオテンシンII（AII）タイプ1（AT1）受容体に特異的に結合し，AIIによる強力な血管収縮，体液貯留，交感神経活性を抑制することによって降圧作用を発揮する。一方，組織レベルにおいては，キマーゼ系などのACEを介さないAIIの産生系があるが，このAIIの作用をも受容体レベルで阻害する。本剤投与によりフィードバック機構によって血中のAIIレベルは上昇し，AT1受容体の心血管系作用に拮抗するタイプ2（AT2）受容体を刺激すると想定されている[462]。単独もしくはCa拮抗薬，利尿薬と併用され，I度からIII度の高血圧に用いられる。心保護効果として，心肥大を抑制し，心不全の予後を改善する。ARBは心筋梗塞の抑制効果において，ONTARGET[444]ではテルミサルタンとラミプリルとの間で同等の抑制効果が示されたが，ACE阻害薬より劣る可能性がメタアナリシスで指摘されている[402]。腎においては，輸出細動脈を拡張することにより糸球体内圧を低下させる。そのほかにも尿蛋白の減少や，糸球体硬化，間質線維化の抑制により，長期的には腎機能の悪化を抑える[429,463,464]。脳循環調節改善作用や抗動脈硬化作用も報告されている[424,465]。その他，インスリン感受性改善作用を有し，糖尿病の新規発症を抑制する[466,467]。そのため，心，腎，脳の臓器合併症や糖尿病などを有する症例で第一選択薬として用いられる。これまで心不全患者を対象とした臨床試験のサブ解析において，心房細動発症抑制作用が報告されていたが，心不全に限定しない心房細動発症抑制効果については，大規模臨床試験で否定的な結果が報告されている[468–470]。利尿薬との併用は，降圧効果の相乗作用のみならず，電解質・糖代謝に対する副作用を相殺できる利点がある。Ca拮抗薬との併用は，降圧効果や心血管病発症の抑制効果を増強させ，Ca拮抗薬による浮腫を軽減する。

本邦では現在7種類のARBが市販されているが，ARB間に多少の差が認められている。特に，尿酸トランスポーターを介して血中尿酸値を低下させる作用[471]や糖代謝の改善に関与するペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPARγ）を刺激する作用[472]などが，一部のARBに認められている。ロサルタンの尿酸低下作用はエビデンスが集積されつつあり[473–476]，米国リウマチ協会の痛風ガイドライン[477]では，尿酸排泄作用は承認外としながらも，尿酸排泄作用のある薬剤として記載されている。PPARγ活性化作用をもつテルミサルタンやイルベサルタンについては，インスリン抵抗性や脂質代謝の改善が小規模の臨床研究で示されているが[478–481]，その臨床的意義はまだ明らかではない。

用量にかかわらず，副作用は低頻度である[420]。ただし，妊婦や授乳婦への投与は禁忌で，重症肝障害患者には慎重投与となる。両側性腎動脈狭窄例または単腎で一側性腎動脈狭窄例では急速な腎機能の低下をきたすことがあるため，原則禁忌である。体液量減少や高度のNa欠乏例にも準禁忌である。CKD患者では腎機能が悪化することがあるので，投与開始後はeGFRや血清Kを2週間～1か月以内に測定し，その後もモニタリングを続ける。eGFRが前値の30％以上低下した場合，あるいは血清Kが5.5 mEq/L以上に上昇した場

合には，薬剤を減量するか中止して腎臓・高血圧専門医にコンサルトする[439]。また，eGFR 30 mL/分/1.73 m^2以下の場合は，投与開始後に腎機能が急速に悪化する危険性があるので，低用量から慎重に開始し，投与量を減らすなどの配慮が必要である[439]。K保持性利尿薬との併用では高K血症に注意する。2010年にARBが発癌リスクを高める可能性があるという論文が発表されたが，米国の食品医薬品局（FDA）が行ったメタアナリシスによって，ARBと発癌リスク増加の関連性は否定されている（http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm257516.htm）。

3） ACE阻害薬

強力な昇圧系である血中および組織中のレニン・アンジオテンシン（RA）系を抑制するだけでなく，カリクレイン・キニン・プロスタグランジン系を増強する作用もあり，これも降圧効果に関わっていると考えられている。

BPLTTCのメタアナリシス[402]では，ACE阻害薬は冠動脈疾患の発症リスクを有意に抑制した。ACE阻害薬は組織プラスミノーゲン活性化因子（t PA）の産生を増加させることが報告されており，線溶系の活性化がその一因である可能性がある[482]。また，多くの大規模臨床試験でもACE阻害薬は心筋梗塞後の心血管合併症を減少させ生命予後を改善することが示され，心筋梗塞の二次予防に対する効果は明らかである。日本循環器学会の『心筋梗塞二次予防に関するガイドライン』では，心筋梗塞の二次予防効果目的におけるRA系阻害薬の第一選択はACE阻害薬であり，ARBの使用はACE阻害薬に対する忍容性がない場合に限られるとされている[483]。単剤での降圧効果はARBとほぼ同等かやや弱い。副作用で最も多いのはブラジキニンの作用増強による空咳で，20% 30%に投与1週間から数か月以内に出現するが，中止により速やかに消失する。空咳は，日本人を含む東アジア人に多いとされており[484]，そのため本邦におけるACE阻害薬の最大投与量は欧米と比較し少量に設定されており，このことが降圧効果にも関係している。咳の誘発がACE阻害薬を服用する高齢者の誤嚥性肺炎を防止するとの報告もある[485]。まれではあるが，重要な副作用として血管神経性浮腫がある。

最近，使用頻度が急速に増えている2型糖尿病治療薬のDPP 4阻害薬との併用で，血管神経性浮腫が増加するとの報告がある[486]。血管神経性浮腫が起こった場合，呼吸困難により重篤化することがあるため，ただちに投与を中止し，適切な処置をとる必要がある。また，デキストラン硫酸固定化セルロース，トリプトファン固定化ポリビニルアルコール，またはポリエチレンテレフタレートを用いた吸着器によるアフェレーシスを施行中，あるいはアクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜を用いた血液透析中の場合は，ショックやアナフィラキシー様症状を発症する危険があるため，禁忌である。多くが腎排泄性であり，腎障害時は少量から投与すべきである。他の副作用，注意点は，基本的にARBと同様である。

4） 直接的レニン阻害薬（DRI）

直接的レニン阻害薬（DRI）は日本では現在アリスキレンが唯一投与可能であり，保険診療上の適応症は高血圧症である。広義のRA系阻害薬に属しARB，ACE阻害薬とRA系阻害の面では共通の作用を有するが，ARB，ACE阻害薬とは異なりレニン酵素活性を阻害するために，血漿レニン活性（PRA）は低下する。アリスキレンは長い血中半減期（40時間）と高い組織移行性を有し，1日1回の投与で長時間にわたる安定した降圧効果を示し，忍容性も良好である[487,488]。RA系阻害薬が積極的適応となる病態にもかかわらずARBやACE阻害薬が副作用などで使用できない場合に特に適応がある。

RA系阻害薬との併用による蛋白尿減少効果の増強も報告されているが[489]，RA系阻害薬を含む従来治療へのアリスキレンの併用療法の効果を高リスク2型糖尿病患者で検討したALTITUDEでは，複合心血管・腎イベントのさらなる減少効果は認められず，高K血症や低血圧の増加がみられた[490]。そのため，糖尿病合併高血圧，eGFR 60 mL/分/1.73 m^2未満のCKD合併高血圧，収縮能低下を伴う心不全合併高血圧では，DRIと他のRA系阻害薬（ARB，ACE阻害薬）の併用は推奨しない。

重大な副作用として，血管浮腫，アナフィラキシー，高K血症，腎機能障害がある。また，イトラコナゾール，シクロスポリンとの併用は禁忌である。そのほか，

他のRA系阻害薬（ARB，ACE阻害薬）と同様に両側性腎動脈狭窄症，妊婦への投与も原則として禁忌である。

5） 利尿薬

日本人は現在なお高食塩摂取が特徴的であり，食塩感受性高血圧が多く降圧治療において減塩が重要であるが，減塩が困難な高血圧では利尿薬を少量から併用してもよい。大規模臨床試験においても利尿薬の併用率は高く，また利尿薬単独でも心血管イベントの抑制効果が報告されており[237,246]，また安価でもある。利尿薬にはサイアザイド系利尿薬（類似薬を含む），ループ利尿薬，K保持性利尿薬があるが，K保持性利尿薬については，「4節8項 アルドステロン拮抗薬，K保持性利尿薬」を参照のこと。

（1）降圧機序特性

降圧薬としては一般的にサイアザイド系利尿薬が使用されることが多く，腎機能的にはeGFR 30mL/分/1.73m^{2}以上ではサイアザイド系利尿薬を用いる。サイアザイド系利尿薬とは，遠位尿細管でのNa再吸収を抑制することにより，循環血液量を減少させるが，長期的には末梢血管抵抗を低下させることにより降圧する利尿薬のことであり，そのなかでサイアザイド骨格をもつものがサイアザイド利尿薬，もたないものがサイアザイド類似利尿薬とされる。JSH2014では両者を併せてサイアザイド系利尿薬として扱う。なお，サイアザイド利尿薬とサイアザイド類似利尿薬との臨床効果上の優劣について一部議論があるが，エビデンスが限られ直接比較の大規模ランダム化比較試験（RCT）も存在しないためにJSH2014では両者を区別せず扱う。一方，eGFR 30mL/分/1.73m^{2}未満ではまずループ利尿薬を投与するが，ループ利尿薬はヘンレ上行脚でのNaClの再吸収を抑制して利尿効果を発揮する。サイアザイド系利尿薬に比し，利尿作用は強いが降圧効果は弱い。効果不十分な場合には，ループ利尿薬とサイアザイド系利尿薬を併用することにより強い利尿効果が得られることがある。

（2）特性からみた適応

利尿薬は特に高齢者，低レニン性高血圧，CKD合併高血圧，糖尿病，インスリン抵抗性など食塩感受性が亢進した高血圧に効果が期待でき，減塩が困難な高血圧や浮腫を有するなど体液過剰を合併した高血圧，あるいは治療抵抗性高血圧に対する降圧薬としても有用である。また，心不全の予防効果にも優れる[491]。

（3）使用方法

サイアザイド系利尿薬は少量（配合剤では1/4相当量もあるが一般的には半量）から投与を開始することにより，副作用の発現を抑えて良好な降圧効果が得られる。利尿薬の適正用量については，巻末の各降圧薬の推奨用量についての解説を参照のこと。なお，治療抵抗性高血圧に利尿薬を投与する場合には，電解質，代謝などへの影響に注意しながら，巻末の推奨用量より高用量の使用を検討することも勧められる。また，他のクラスの降圧薬との併用によって降圧効果が増大するが，糖・脂質代謝に悪影響を与えるためにβ遮断薬との併用は勧められない。また，RA系阻害薬との併用により蛋白尿減少効果に優れることが報告されているが[436 438]，腎機能障害（eGFR低下），季節性血圧変動に伴う夏季の過剰降圧，あるいは低Na血症，低K血症には十分注意する。

（4）副作用

利尿薬による副作用には，低Na血症（サイアザイド系利尿薬による低Na血症はやせ型の女性に多く抗利尿ホルモン分泌異常を伴うこともある），低K血症，低Mg血症などの電解質異常，また耐糖能低下，高尿酸血症，高中性脂肪血症など代謝系への悪影響がある。低K血症の予防にはK製剤，K保持性利尿薬などを併用し，K含量の多いかんきつ類などの摂取を指導する。なお，頻度は少ないが重篤な副作用として光線過敏症，血小板減少症があげられる。

6） β遮断薬（含αβ遮断薬）

心拍出量の低下，レニン産生の抑制，中枢での交感神経抑制作用などによって降圧する。初期には末梢血管抵抗は上昇するが長期的には元に戻る。交感神経活性の亢進が認められる若年者の高血圧や労作性狭心症，慢性心不全，心筋梗塞後，頻脈合併例，甲状腺機能亢進症などを含む高心拍出型症例，高レニン性高血圧，大動脈解離などに適応がある。内因性交感神経刺激作用（ISA）を有さないβ遮断薬は心筋梗塞の再発防止や心不全の予後改善効果が期待できる。一方，メタアナリシスでは，β遮断薬は心疾患発症抑制に関しては他の降圧薬と同等だが，高齢者の脳卒中発症予防効

果に劣るとの成績がある[492]。また複合危険因子を有する高リスク高血圧患者を対象にした大規模臨床試験（ASCOT BPLA）では，Ca拮抗薬とACE阻害薬の併用に比し，β遮断薬と利尿薬の併用が心血管病発症抑制において劣っていた[427]。β遮断薬は，単独または利尿薬との併用によって糖・脂質代謝に悪影響を及ぼすことがある[493,494]。したがって高齢者や糖尿病，耐糖能異常などの病態を合併する場合は，第一選択薬とはならない。しかし，血管拡張性のα遮断作用を併せ持つαβ遮断薬や脂溶性を有するβ遮断薬，特にカルベジロールはRA系阻害薬との併用で特異的に代謝性副作用を示さなかったとの結果や水溶性β遮断薬と比較して糖尿病発症が少ないという報告もあり，長期の予後をみる臨床試験が必要である[411,495]。

β遮断薬は，気管支喘息，II度以上の房室ブロック，レイノー症状，褐色細胞腫（α遮断薬と併用しない場合やαβ遮断薬以外）に対しては禁忌で，慢性閉塞性肺疾患では慎重投与となる。β遮断薬は相対的にα_1受容体を活性化させ，冠攣縮を誘発させる可能性があるので，冠攣縮性狭心症例に用いる場合はCa拮抗薬と併用する。突然中止すると離脱症候群として，狭心症あるいは高血圧発作が生ずることがあるので，徐々に減量して中止する[496]。ベラパミルやジルチアゼムとの併用は，徐脈や心不全をきたしやすいので注意する。

7） α遮断薬

交感神経末端の平滑筋側α_1受容体を選択的に遮断する。交感神経末端側の抑制系α_2受容体は阻害せず，特に長時間作用型では頻脈が少ない。褐色細胞腫の手術前の血圧コントロールに使用され，早朝の高血圧に対して眠前投与などの投与法が用いられている[497]。初回投与現象（first dose phenomenon）として起立性低血圧によるめまい，動悸，失神があるので，少量より開始し漸増する。

8） アルドステロン拮抗薬，K保持性利尿薬

スピロノラクトンやエプレレノンなどアルドステロン拮抗薬は，低レニン性高血圧に特に効果が期待でき，治療抵抗性高血圧に対する降圧薬としても有用である[498]。

アルドステロンは心血管系に障害作用を及ぼすため，アルドステロン拮抗薬は臓器保護効果がある。心不全や心筋梗塞後において予後を改善するとのRCTが多く，高血圧を伴うこれら心疾患に適応となる[499 501]。

スピロノラクトンもエプレレノンも蛋白尿を減少させる効果が確認されている[502 504]。しかしRA系阻害薬との併用や腎機能障害，心不全などで高K血症を生じることがあり，注意を要する。エプレレノンは高K血症が生じうるため，アルブミン尿または蛋白尿を呈する糖尿病性腎症，およびクレアチニン・クリアランス50mL/分未満の患者に禁忌である。したがって糖尿病性腎症以外でクレアチニン・クリアランス50mL/分以上の患者には，血圧低下，蛋白尿減少を目的としてエプレレノンを投与できる。スピロノラクトンにはこの制限がないが，同様に高K血症に注意する。

スピロノラクトンは男性の女性化乳房・陰萎，および月経痛などの副作用があるが，エプレレノンはそれら副作用が少ない。

トリアムテレンはアルドステロンと関係なく，アミロライド感受性の上皮型Naチャネルを抑制して同様の効果を示す。

9） 中枢性交感神経抑制薬

延髄の血管運動中枢のα_2受容体を刺激することによって交感神経活動を抑制し，降圧する。眠気，口渇，倦怠感，陰萎など副作用が多く，他剤を用いることができない場合や，多剤併用でも血圧コントロールが困難な場合に使用する。腎機能障害時に使用可能である。早朝高血圧にも眠前投与されるが，眠前投与により副作用が軽減される。メチルドパは妊娠高血圧症候群に使用される。立ちくらみおよび肝機能障害に注意する。グアナベンズやクロニジンを突然中止すると離脱症状が出現することがある。単独ではNaおよび水分貯留がみられ，利尿薬の併用が有用である。

10) 古典的な血管拡張薬

直接に血管平滑筋に作用して血管を拡張させる。ヒドララジンは妊娠高血圧症候群に用いられる。速効性があるので高血圧緊急症にも用いることが可能である。副作用として狭心症発作を誘発することがある。頭痛，動悸，頻脈，浮腫がみられるほか，劇症肝炎の報告も

あり肝障害者への投与は禁忌である。連用で全身性エリテマトーデス様の症状が発現することがある。

発毛薬として用いられるミノキシジルは，強い血管拡張作用があるので，血圧低下に注意する。

5. 治療抵抗性高血圧およびコントロール不良高血圧の対策

1） 定義と頻度

降圧薬の投与を受けても血圧のコントロールが目標値に到達していない患者は多い。治療抵抗性高血圧は，クラスの異なる３剤の降圧薬を用いても血圧が目標まで下がらないものと定義される[505]。４剤以上の降圧薬で血圧が目標値に到達しているものも，コントロールされた治療抵抗性高血圧と考えてよい。しかし，厳密な意味での治療抵抗性高血圧あるいは難治性高血圧は，生活習慣の修正を行ったうえで，利尿薬を含む適切な用量の３剤の降圧薬を投与しても目標血圧まで下がらない状態である[113,506]。また，２ ３剤の降圧薬でコントロール不良であるが定義を満たさないものも，コントロール不良高血圧として扱い，治療抵抗性高血圧と同様な対策をとることが実際的と考えられる。コントロール不良および治療抵抗性高血圧であっても，**表 5-3** にあげるような要因を修正することで，十分な降圧を得られることがある。しかし，コントロール不良および治療抵抗性高血圧は，臓器障害を有するものや高リスクの患者を多く含むため，適切な時期に高血圧専門医へ紹介することが望ましい[505,507]。

治療抵抗性高血圧の頻度は，診断基準や目標血圧値，対象とする集団により異なる。その頻度は一般診療においては数％程度とされているが，腎臓内科や高血圧の専門外来では半数以上の場合もある[508]。米国の健康・栄養調査NHANES 2003 2008では，３種類の降圧薬で血圧が140/90 mmHg以上，あるいは血圧値にかかわらず４種類以上の降圧薬治療がなされているものを治療抵抗性高血圧とした場合，その頻度は治療中の高血圧者の12.8％であった[509]。本邦の報告では，実地医家を主としたJ HOME研究において，３剤以上服薬しても自宅または病院で血圧コントロールが不十分の人は，13％であった[71]。前述した厳密な定義を満たす治療抵抗性高血圧の頻度はより低いと考えられるが，実際の数値は明らかではない。

POINT 5b

【治療抵抗性高血圧およびコントロール不良高血圧の対策】

1. 治療抵抗性高血圧およびコントロール不良高血圧においては，食塩過剰摂取・肥満・飲酒などの生活習慣，服薬アドヒアランス不良，白衣高血圧・白衣現象，降圧薬の不適切な選択や用量，睡眠時無呼吸症候群，原発性アルドステロン症などの二次性高血圧，腎機能低下や体液量増加，ストレス，他薬剤による降圧効果の減弱，などの要因を考慮する。推奨グレードA［エビデンスレベルⅣb］
2. 十分な問診を行い，患者とのコミュニケーションをとり，生活習慣の修正および服薬指導を行う。降圧治療では，利尿薬を含む作用機序の異なる薬剤を多剤併用する。降圧薬は十分な用量を使用し，服薬の回数や時間を考慮する。推奨グレードB［エビデンスレベルⅢ］
3. 臓器障害が存在する可能性が高いこと，高リスク群を多く含むこと，二次性高血圧の可能性があることから，適切な時期に高血圧専門医の意見を求める。推奨グレードB［エビデンスレベルⅥ］

ALLHAT，CONVINCE，LIFE，INSIGHT，VALUEのような高リスク高血圧患者を多く含む大規模臨床試験では，目標血圧（140/90 mmHg未満）まで降圧が得られなかった患者の割合は約30％から50％と報告されている[237,424,428,510,511]。このうち前３つの試験では，約40％の患者が３剤以上の降圧薬を服用していた。本邦で行われたCASE Jでは，使用薬剤数は約1.5，目標血圧の達成率は約60％であり[512]，３剤以上でもコントロール不良であった者はそれほど多くはなかったと考えられる。

実地医家を対象とした本邦におけるコントロールの状況についてみると，J HOME研究（平均で1.7剤の降圧薬を服用）では，診察室血圧によるコントロール不良の割合は58％であったが，家庭血圧によるコントロール不良（135/85 mmHg以上）は66％で，ともにコントロールされていた人の割合は19％であった[513]。また，別の調査では，糖尿病合併者の降圧目標は診察室血圧で130/80 mmHg未満であるが，達成さ

表5-3　高血圧治療における治療抵抗性およびコントロール不良高血圧の要因と対策

要因	対策
血圧測定上の問題 小さすぎるカフ（ゴム嚢）の使用 偽性高血圧	 カフ幅は上腕周囲の40%，かつ，長さは少なくとも上腕周囲を80%取り囲むものを使用する 高度な動脈硬化に注意する
白衣高血圧，白衣現象	家庭血圧，自由行動下血圧測定により確認する
アドヒアランス不良	十分な説明により服用薬に対する不安を取り除く，副作用がでていれば他剤に変更する 繰り返す薬物不適応には精神的要因も考慮する，経済的問題も考慮する 患者の生活に合わせた服薬スケジュールを考える，医師の熱意を高める
生活習慣の問題 食塩摂取の過剰 肥満(エネルギー摂取過剰，運動不足) 過度の飲酒	 減塩の意義と必要性を説明する，管理栄養士と協力して繰り返し指導する エネルギー制限や運動について繰り返し指導する エタノール20–30mL/日以内にとどめるよう指導する
睡眠時無呼吸症候群	CPAP(持続性陽圧呼吸）など適切な治療を行う（83頁参照）
体液量過多 利尿薬の使い方が適切でない 腎障害の進行	 3種以上の併用療法では，1薬を利尿薬にする，腎機能低下例（eGFR 30mL/分/1.73m²未満）ではループ利尿薬を選択する，利尿薬の作用持続を図る 減塩を指導し，上に述べた方針に従い利尿薬を用いる
降圧薬の組み合わせ，用量が不適切 薬効持続が不十分	異なる作用機序をもつ降圧薬を組み合わせる，利尿薬を含める，十分な用量を用いる 早朝高血圧，夜間高血圧の場合は，降圧薬を夜または夕に用いる
血圧を上昇させうる薬物や食品	非ステロイド性抗炎症薬，副腎皮質ステロイド，カンゾウ（甘草）を含む漢方薬，経口避妊薬，シクロスポリン，エリスロポエチン，抗うつ薬，分子標的薬などを併用していれば，可能であれば中止あるいは減量する。各薬物による昇圧機序あるいは相互作用に応じた降圧薬を選択する
二次性高血圧	特徴的な症状・所見の有無に注意し，スクリーニング検査を行う，高血圧専門医に紹介する

れていた割合は11%にすぎなかったことが報告されている[514]。したがって，降圧治療を受けていても血圧がコントロールされていない患者は非常に多く，治療抵抗性高血圧を呈する者も少なくないと考えられる。

2）治療抵抗性を示す要因と対策

治療抵抗性あるいはコントロール不良高血圧を示す症例については，その要因を考慮し，適切な対策をとることが重要である。治療抵抗性を示す要因は多いが，小さすぎるカフの使用や偽性高血圧（第2章1節1項参照）などにより正確な血圧値が捉えられていないこと，白衣高血圧・白衣現象などの血圧測定に関連する問題，服薬アドヒアランスの不良，食塩過剰摂取や肥満，飲酒過多など患者の生活習慣に関わる問題，睡眠時無呼吸症候群，体液量過多など患者の病態，降圧薬の組み合わせや用量，薬効持続時間の問題，血圧を上昇させたり降圧薬の作用を減弱するような薬物や食品の摂取，二次性高血圧，などがあげられる（**表5-3**）。これらの中では，白衣高血圧・白衣現象[515]，アドヒアランス不良[516]，睡眠時無呼吸症候群[517]が高頻度にみられることが示されており，二次性高血圧も少なくない。また，降圧薬の使用を含めて医師に原因がある場合も多いことが指摘されている[518]。

白衣現象による見かけの治療抵抗性あるいはコントロール不良高血圧の場合は，家庭血圧や24時間血圧がコントロールされていれば，降圧治療の強化は不要であろう。白衣高血圧型の治療抵抗性高血圧は，真の治療抵抗性高血圧に比べて臓器障害は軽度で予後は良好であることが示されている[515,519]。

患者のアドヒアランスや患者とのコンコーダンスの問題も重要である。説明が不十分で患者が降圧治療を十分に受け入れていない場合や，医師が降圧薬の副作用に気づかない場合は，服薬アドヒアランスの不良に結びつく。高血圧専門外来に継続通院した患者の調査では，血圧コントロール良好の者は高血圧治療に対する認知度が高かった[520]。また，血圧コントロールとそ

の要因に関して調べた調査では，医師の治療に対する姿勢が最も大きな要因であった[518]。血圧コントロールの向上のためには，医師の治療に対する積極性，患者の高血圧治療に対する認知度を上げる努力，生活習慣修正への励まし，適切な降圧薬の選択が重要である。また，患者の経済的，心理的問題に対しても配慮が必要であろう。

食塩の過剰摂取や，利尿薬が用いられていないか適切に使用されていない場合，腎機能が低下している場合では，体液量過多に起因する治療抵抗性を示すことが多い。この場合は，利尿薬の適切な使用が効果的である。また，利尿薬を含む降圧薬服用中の治療抵抗性高血圧患者においても，厳格な食塩制限が降圧に有効であることが示されている[521]。

十分な血圧コントロールが得られない患者の場合，まず**表 5-3** にあげた各種の要因がないかどうかを検討する。二次性高血圧を示唆する所見がなく，血圧測定や服薬状況に問題がなく，3剤以上の降圧薬でも満足な降圧効果が得られない場合は，減塩などの生活指導を再度行う。

降圧薬治療では，もし利尿薬が使用されていなければ使用を開始し，使用されていれば用量と種類の調整を試みる[113]。利尿薬の適正用量については，本章の利尿薬の項および巻末の降圧薬一覧を参照されたいが，電解質，代謝などへの影響に注意しながら，推奨用量より高用量の使用を検討する。腎機能がeGFR 30 mL/分/1.73 m^2以上の場合には，サイアザイド系利尿薬を選択する。トリクロルメチアジドであれば1 mg/日より開始し，血圧コントロールが不十分な場合は2 mg/日まで用いる。eGFR 30 mL/分/1.73 m^2未満の場合はループ利尿薬を選択する。ループ利尿薬のうちフロセミドは，作用時間が短いため1日複数回の投与が必要である。より作用時間の長い薬剤を用いることも勧められる。

利尿薬以外では，作用機序の異なる複数の降圧薬を併用する。降圧薬の選択については，積極的適応がある薬剤を優先するが，Ca拮抗薬とARBあるいはACE阻害薬が主体となるであろう。また，血圧コントロールには十分な量を用いることが重要である。高用量のCa拮抗薬，ARBと標準用量の利尿薬の組み合わせは，高度の高血圧やコントロール不良の高血圧患者の血圧を効果的に下げることが示されている[522]。

表 5-4　治療抵抗性高血圧およびコントロール不良高血圧への薬物治療

Ca拮抗薬，ACE阻害薬/ARB，利尿薬の3剤で目標血圧に達しない場合

1. 増量，または服薬法変更（1日2回あるいは夜1回に）
2. アルドステロン拮抗薬の追加（血清Kに注意）
3. 交感神経抑制薬（$\alpha\beta$遮断薬，β遮断薬，α遮断薬）の追加
4. さらなる併用療法
   a. 中枢性交感神経抑制薬の追加
   b. 血管拡張薬（ヒドララジンなど）の追加
   c. ジヒドロピリジン系，非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬の併用
   d. ARB，ACE阻害薬，レニン阻害薬のうち，2種の併用（血清K，腎機能に注意）
   e. サイアザイド系利尿薬，ループ利尿薬の併用
5. 適切な時期に高血圧専門医に相談

Ca拮抗薬，ARBあるいはACE阻害薬と利尿薬の3剤併用でも降圧が不十分な場合は，薬剤を増量する，朝1回を朝夜の2回または夜1回の服薬に変更する，さらに降圧薬を追加する，などにより血圧コントロールを図るべきである（**表 5-4**）。治療抵抗性高血圧では，降圧薬の持続時間が不十分であると，降圧が十分でない時間帯が生じやすい。すべての時間の血圧を目標のレベルに低下させるため，朝夕の家庭血圧での評価や24時間自由行動下血圧測定による血圧日内変動の評価を行い，降圧薬の種類のみならず，投薬時間も調節することが望ましい。降圧薬の眠前投与により，治療抵抗性高血圧患者の24時間血圧や夜間血圧が低下し，降圧目標達成率が高まることが示されている[523]。

併用療法については，アルドステロン拮抗薬の追加投与の有効性が報告されている[524,525]。また，$\alpha\beta$遮断薬やα遮断薬，β遮断薬といった交感神経抑制薬も効果的であろう。それでも血圧コントロールが不良な場合には，さらなる併用療法を考慮する。αメチルドパなどの中枢性交感神経抑制薬や，ヒドララジンなどの血管拡張薬が候補となる。また，原則として同じクラスの薬物の重複は避けるが，ジヒドロピリジン系と非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬の併用，ACE阻害薬あるいは直接的レニン阻害薬とARBの併用，サイアザイド系利尿薬とループ利尿薬の併用は試みてもよい。

なお，このような多剤併用や高用量投与の際には，副作用や過度の血圧低下が起こりやすいため，十分な注意が必要であり，適切な時期に高血圧専門医に相談することが望ましい。

最近は，腎動脈カテーテルからのラジオ波による腎神経焼灼術や，頸動脈洞近くに埋め込んだ電極からの電気刺激による降圧療法が開発され，治療抵抗性高血圧に効果的であることが示されている[526]。これらが保険適用となれば，治療抵抗性高血圧への新しい治療法として期待できる。

3） 腎神経焼灼術

カテーテルによる腎神経焼灼術とは，大腿動脈から挿入したカテーテルを腎動脈に誘導し，血管内膜側から高周波を発生させ外膜に局在する腎神経を焼灼する最新の医療技術である[527 529]。2009年に初めて治療抵抗性高血圧に臨床応用され[527]，現在では2年間にわたって降圧効果が持続する症例も報告されている[528]。

腎神経のみを選択的に切断できる利点があるため，以前に実施された内臓神経切除手術[530,531]とは異なり，本質的に副作用が認められないのが大きな特徴である[527 529]。診察室血圧に対する効果に比し家庭血圧や24時間血圧測定値に対する効果は小さい，降圧薬の種類や量を必ずしも減らせない，などの問題点も指摘されている[527 529,532,533]。現状の治験では，利尿薬を含む3種類以上の降圧薬を服用しても収縮期血圧が160 mmHgを超える治療抵抗性に限定されている。腎機能低下や腎動脈狭窄などの解剖学的異常のある症例は適応外である[533,534]。本邦でも治験が開始されたところであるが，現時点では保険適用はない。

今後，長期の安全性や予後改善効果が確認され，盲検比較試験や薬物治療群との比較でも降圧効果が証明されれば，新たな高血圧治療手段としての地位が確固としたものとなる。降圧を超えた臓器保護効果も期待される[535]。

第6章
臓器障害を合併する高血圧

POINT 6a

【脳血管障害】

1. 脳梗塞の超急性期で血栓溶解療法を行った患者では治療後24時間以内は180/105mmHg未満にコントロールする。推奨グレードC1［エビデンスレベルVI］
2. 脳梗塞で血栓溶解療法の対象とならない発症24時間以内の超急性期，急性期（発症2週以内）では，収縮期血圧220mmHg，拡張期血圧120mmHgを超える場合，降圧前値の85% 90%を目安とする。
   推奨グレードC1［エビデンスレベルIII］
3. 脳梗塞の慢性期（発症1か月以降）では，140/90mmHg未満を降圧目標とする。推奨グレードC1［エビデンスレベルIII］
   両側頸動脈高度狭窄，脳主幹動脈閉塞では特に下げすぎに注意する。推奨グレードC1［エビデンスV］
   ラクナ梗塞，抗血栓薬服用患者では可能であればさらに低いレベル130/80mmHg未満を目指す。
   推奨グレードC1【［エビデンスレベルIII］（ラクナ梗塞），［エビデンスIVb］（抗血栓薬）】
4. 脳出血：発症24時間以内の超急性期，急性期，亜急性期では収縮期血圧180mmHgまたは平均血圧130mmHgを超える場合に降圧対象となる。
   推奨グレードC1［エビデンスレベルIII］
   降圧の程度は，前値の80%を目安とする。
   推奨グレードC1［エビデンスレベルVI］
   慢性期では140/90mmHg未満を目標とするが可能であればさらに低いレベル130/80mmHg未満を目指す。推奨グレードC1［エビデンスレベルVI］
5. くも膜下出血：発症から脳動脈瘤処置までの破裂脳動脈瘤によるくも膜下出血では，収縮期血圧160mmHgを超える場合に，前値の80%を目安に降圧する。推奨グレードC1［エビデンスレベルVI］
   慢性期では140/90mmHg未満を目標とするが可能であればさらに低いレベル130/80mmHg未満を目指す。推奨グレードC1［エビデンスレベルVI］
6. 脳血管障害超急性期に推奨される降圧薬は，ニカルジピン，ジルチアゼム，ニトログリセリンやニトロプルシドの微量点滴静注などである。推奨グレードC1［エビデンスレベルVI］
   急性期では，可能な症例は経口降圧薬に変更する。ニフェジピンの舌下投与は急激な血圧低下を引き起こす危険があるので用いない。推奨グレードD コンセンサス［エビデンスレベルVI］
7. 脳血管障害患者に推奨される経口降圧薬は，Ca拮抗薬，ACE阻害薬，ARB，利尿薬である。
   推奨グレードC1［エビデンスレベルVI］

1. 脳血管障害

本邦では，高血圧性臓器障害に占める脳血管障害の頻度が高く，人口構造の高齢化の進行と相まって，脳血管障害患者，特に脳梗塞患者が増加しつつある。脳血管障害患者では急性期に高血圧を合併している割合が高く，急性期の血圧管理をどのように行うのかがまず問題となる。特に超急性期における脳梗塞の再灌流療法（血栓溶解療法や血管内治療）時の降圧療法のあり方も重要な臨床的課題となっている。さらに高血圧は脳血管障害患者の再発に関与する最も重要な危険因子であり，再発予防を目的とした高血圧管理が必要である。脳血管障害を合併する高血圧患者では，臨床病型，発症後の時間，重症度，年齢，抗血栓薬の使用状況などを考慮し，降圧対象，降圧目標を決める。また高齢高血圧患者では無症候性脳血管障害を高率に合併することが知られており，無症候性脳血管障害を合併する高血圧患者の血圧管理も重要である。

脳血管障害を合併する高血圧の治療のまとめを**表6-1**に示す。

1） 超急性期・急性期

発症24時間以内の超急性期，脳血管障害発症1 2週間以内の急性期には，脳梗塞，脳出血，くも膜下出血の病型にかかわらず血圧は高値を示す。この発症に伴う血圧上昇は，ストレス，尿閉，頭痛，脳組織の虚血，浮腫や血腫による頭蓋内圧亢進などの生体防御反応によると考えられる。多くの例では安静，導尿，痛みのコントロール，脳浮腫の治療によって，降圧薬の

表6-1　脳血管障害を合併する高血圧の治療

		降圧治療対象	降圧目標	降圧薬
超急性期 （発症24時間以内）	**脳梗塞**　発症4.5時間以内	血栓溶解療法予定患者[*1] SBP＞185mmHg または DBP＞110mmHg	血栓溶解療法施行中および施行後24時間 ＜180/105mmHg	ニカルジピン，ジルチアゼム，ニトログリセリンやニトロプルシドの微量点滴静注
	発症24時間以内	血栓溶解療法を行わない患者 SBP＞220mmHg または DBP＞120mmHg	前値の85–90%	
	脳出血	SBP＞180mmHg または MBP＞130mmHg SBP150–180mmHg	前値の80%[*2] SBP 140mmHg程度	
	くも膜下出血 （破裂脳動脈瘤で発症から脳動脈瘤処置まで）	SBP＞160mmHg	前値の80%[*3]	
急性期 （発症2週以内）	**脳梗塞**	SBP＞220mmHg または DBP＞120mmHg	前値の85–90%	ニカルジピン，ジルチアゼム，ニトログリセリンやニトロプルシドの微量点滴静注 または経口薬（Ca拮抗薬，ACE阻害薬，ARB，利尿薬）
	脳出血	SBP＞180mmHg または MBP＞130mmHg SBP150–180mmHg	前値の80%[*2] SBP 140mmHg程度	
亜急性期 （発症3–4週）	**脳梗塞**	SBP＞220mmHg または DBP＞120mmHg SBP180–220mmHgで頸動脈または脳主幹動脈に50%以上の狭窄のない患者	前値の85–90% 前値の85–90%	経口薬（Ca拮抗薬，ACE阻害薬，ARB，利尿薬）
	脳出血	SBP＞180mmHg　MBP＞130mmHg SBP150–180mmHg	前値の80% SBP 140mmHg程度	
慢性期 （発症1か月以後）	**脳梗塞**	SBP≧140mmHg	＜140/90mmHg[*4]	
	脳出血 **くも膜下出血**	SBP≧140mmHg	＜140/90mmHg[*5]	

SBP：収縮期血圧，DBP：拡張期血圧，MBP：平均動脈血圧

[*1] 血栓回収療法予定患者については，血栓溶解療法に準じる。
[*2] 重症で頭蓋内圧亢進が予想される症例では血圧低下に伴い脳灌流圧が低下し，症状を悪化させるあるいは急性腎障害を併発する可能性があるので慎重に降圧する
[*3] 重症で頭蓋内圧亢進が予想される症例，急性期脳梗塞や脳血管攣縮の併発例では血圧低下に伴い脳灌流圧が低下し症状を悪化させる可能性があるので慎重に降圧する
[*4] 降圧は緩徐に行い，両側頸動脈高度狭窄，脳主幹動脈閉塞の場合には，特に下げすぎに注意する。ラクナ梗塞，抗血栓薬併用時の場合は，さらに低いレベル130/80 mmHg未満を目指す
[*5] 可能な症例は130/80mmHg未満を目指す

投与なしに徐々に降圧する。脳梗塞では発症24時間以内，脳出血では数日以内に下降し始める場合が多い[536,537]。

高血圧に伴い脳血流自動調節域は右方へシフトしているが[538]，脳血管障害急性期には自動調節自体が消失し，わずかな血圧の下降によっても脳血流は低下する。すなわち，降圧によって病巣部およびその周辺のペナンブラ領域（血流の回復により機能回復が期待できる可逆性障害の領域）の局所脳血流はさらに低下し，病巣（梗塞）の増大をきたす可能性がある[539]。なお，虚血部は血管まひの状態にあるために，血管拡張作用を有する薬物は健常部の血管のみ拡張し，病巣部の血流は逆に減少する，いわゆる脳内盗血現象を生ずることがある。これらのことより，脳血管障害急性期には積極的な降圧治療は原則として行わない[540]。

（1）降圧目標値

①脳梗塞

ACCESS[541]では，入院後6 24時間で少なくとも2回の血圧測定の平均で収縮期血圧200 mmHg以上または拡張期血圧110 mmHg以上，あるいは入院後24 36時間で収縮期血圧180 mmHg以上または拡張期血圧105 mmHg以上の脳梗塞患者を対象に，1週間にわたりARBのカンデサルタンによる治療を実施し，一次エンドポイントの脳卒中の予後には有意な差がな

かったものの，二次エンドポイントである 1 年後の死亡率や心血管イベントの発症が有意に低下し，ARB の臓器保護作用が期待された。しかし，発症 30 時間以内で収縮期血圧 140 mmHg を超える脳梗塞を中心とする脳血管障害（虚血 85%，出血 15%）患者を対象に，7 日間カンデサルタン投与群と非投与群に無作為化して 6 か月間の複合心血管イベントを主要評価項目とした SCAST[542] では，7 日目の血圧はカンデサルタン投与群で 147/82 mmHg，非投与群で 152/84 mmHg であり，カンデサルタン群で有意に低値であった。6 か月後の複合エンドポイントは両群間で有意差を認めなかった。SCAST では，ACCESS に比べ血圧が比較的低いレベルでもエントリーされたことと，投与群で有意に血圧が低値であった点が異なる。この結果は，脳梗塞発症早期の降圧には慎重であるべきことを示している。

JSH2014 では，米国脳卒中協会のガイドライン[536] に準じ，発症後 4.5 時間以内の脳梗塞超急性期に組織プラスミノーゲン活性化因子（t PA）の静注による血栓溶解療法の実施が予定される患者では，収縮期血圧 185 mmHg または拡張期血圧 110 mmHg を超える場合に静脈投与による降圧治療が必要とされ，治療中や治療後を含む 24 時間の厳格な血圧管理により収縮期 180 mmHg かつ拡張期 105 mmHg 未満にコントロールする[536]。血管内治療（血栓回収療法など）予定患者についても，血栓溶解療法に準じる。

血栓溶解療法を行わない場合でも，収縮期血圧 220 mmHg，拡張期血圧 120 mmHg を超えるような著しく血圧が高い脳梗塞患者では，高血圧性脳症，心臓合併症，腎不全をきたす可能性があるため，前値の 85% 90% を目安に降圧する[536]。

②脳出血

脳出血患者の血圧管理に関しては十分なエビデンスはない。発症 6 時間以内の超急性期の脳出血患者を対象にした INTERACT のパイロット試験[543] では，収縮期血圧目標 140 mmHg 未満群と 180 mmHg 未満群を比較した結果，血腫の増大が 140 mmHg 未満群で減少する傾向にあった。しかし，予後の差は明らかではなかった。さらに発症 6 時間以内の脳出血患者 2839 例を対象に収縮期血圧目標 140 mmHg 未満群と 180 mmHg 未満群を比較した INTERACT2 では，主要評価項目の発症 90 日での死亡または重度障害（修正ランキンスケール 3 6）が 180 mmHg 未満群で多い傾向があり，副次評価項目の 90 日目の修正ランキンスケールのシフト解析で示された機能的予後は，140 mmHg 未満群で有意に良好であった[544]。本邦の急性期脳出血の血圧管理の現状調査[545] では，ニカルジピン静注による収縮期 160 mmHg 以下への降圧が一般的であった。この調査で示された多数意見の妥当性を，多施設共同の前向き観察で確認した SAMURAI ICH 研究の結果から，日本人においてニカルジピン静注による収縮期血圧 120 160 mmHg への降圧が安全であることが示された[546]。そのサブ解析で，120 160 mmHg の降圧目標のうちでも，より低いレベルへ降圧したほうが転帰がよかった[547]。

JSH2014 では，脳出血においては主に米国脳卒中協会のガイドライン[537] に準じて，発症 24 時間以内の超急性期，急性期では収縮期血圧 180 mmHg または平均血圧 130 mmHg を超える場合に降圧対象とし，降圧の程度は，前値の 80% を目安とする。収縮期血圧 150 180 mmHg の場合，収縮期血圧 140 mmHg 前後を目指す。しかし，収縮期血圧 140 mmHg 以下への降圧の有効性については，さらなる検証を要する。重症で頭蓋内圧亢進が予想される症例では，血圧低下に伴い脳灌流圧が低下し症候を悪化させるあるいは急性腎不全を併発する可能性があることに留意する。

③くも膜下出血

くも膜下出血では再出血を予防することが重要であり，降圧，鎮静，鎮痛を十分に行うことが望ましい。米国脳卒中協会のガイドライン[548] では，発症から脳動脈瘤処置までの破裂脳動脈瘤によるくも膜下出血では，収縮期血圧 160 mmHg を超える場合を降圧対象としその目標値 160 mmHg 未満としている。JSH 2014 では，発症から脳動脈瘤処置までの破裂脳動脈瘤によるくも膜下出血では，収縮期血圧 160 mmHg を超える場合に，前値の 80% を目安に降圧する。ただし重症で頭蓋内圧亢進が予想される症例，急性期脳梗塞や脳血管攣縮の併発例では，血圧低下に伴い脳灌流圧が低下し症候を悪化させる可能性があることに留意する必要がある。

（2）推奨される降圧薬

使用薬物は速効性で投与量の調節が容易であるものが望ましく，脳血管障害の臨床病型は問わない。Ca 拮

抗薬であるニカルジピン，ジルチアゼム，あるいは従来から用いられているニトログリセリンやニトロプルシドの微量点滴静注を行う。ただし，頭蓋内圧を上昇させる危険性があることに注意する。また，ニフェジピンカプセルの舌下投与は急激な血圧降下を引き起こす危険があるので用いない。なお，注射による降圧治療は可能なかぎり短期間とし，経口治療に変える。経口降圧薬は，Ca拮抗薬，ARB，ACE阻害薬，利尿薬を推奨する

また，脳卒中患者の日常生活動作（ADL）の改善には早期からのリハビリテーションが必要であり，ベッドサイドでのリハビリテーションを行う場合にも，それに伴う血圧の変動に留意する。

2） 亜急性期

PRoFESS[549]では，55歳以上の虚血性脳血管障害発症後早期（中央値15日）の患者20,332例を対象として，ARBテルミサルタン（80mg/日）群とプラセボ群で，脳卒中再発を一次エンドポイントとして平均2.5年追跡し，比較した。平均血圧はテルミサルタン群で3.8/2.0mmHg低値であったが，脳卒中再発率には差を認めなかった。またPRoFESSの後付け解析[550]で，非心原性脳梗塞では平均収縮期血圧を120mmHg未満にすると130 139mmHgの患者よりも脳卒中イベントが増加したと報告された。

JSH2014では，発症後3，4週の亜急性期では脳梗塞，脳出血ともに基本的には急性期に準じるが，患者の症状を把握しながら，慢性期に準じるレベルまで降圧可能な症例もある。脳梗塞例のうち症候が安定しており，収縮期血圧180 220mmHgで頸動脈または脳主幹動脈に50%以上の狭窄がなく降圧により血行力学的脳虚血の可能性がないと考えられる患者では，降圧中の脳循環不全症候に注意し，降圧前値の85% 90%を目安とする。

3） 慢性期

脳血管障害の既往を有する患者は，高率に脳血管障害を発症することが知られており，脳血管障害の最大の危険因子である高血圧をいかにコントロールするかは，慢性期の脳血管障害患者の治療上，きわめて重要である。本邦での後ろ向き研究の結果では脳血管障害後の血圧と再発率との関係には，病型による違いが顕著であり，脳梗塞の再発と拡張期血圧の間には，脳出血例にはみられないJ型現象がみられることが報告され注目されていた[551]。

1990年以後には比較的大規模な脳血管障害再発予防と血圧との関連を検討した試験が行われ[256,552 557]，系統的レビューもある[558,559]。降圧薬治療は，あらゆるタイプの脳血管障害の再発，非致死性脳梗塞の再発，心筋梗塞および全血管イベントの発生を有意に抑制させる。

（1）降圧目標値

①脳梗塞

PROGRESS[256]では，平均年齢64歳の脳梗塞患者を主とする脳血管障害慢性期患者6105名（脳梗塞71%，一過性脳虚血発作22%，脳出血11%）に対して，従来の治療に加えてペリンドプリル（4mg/日）や利尿薬であるインダパミド（2mg/日）を追加投与し，血圧は147/86mmHgから138/82mmHg程度に降下し，脳卒中再発が28%抑制された。さらにそのサブ解析[232]では，血圧が低く（収縮期血圧が120mmHgくらいまで）コントロールされた患者ほど，脳出血，脳梗塞の発症率が低いことが示されている。

Rothwellら[282]は，症候性の両側の頸動脈が70%以上狭窄している患者（全体の2% 3%）では，収縮期血圧が140mmHgまで低下した群で脳血管障害のリスクが有意に増加したが，一側性の70%以上の頸動脈狭窄では収縮期血圧が140mmHgまで低下しても，脳血管障害リスクは増加しなかったとしている。また，WASID[560]で，症候性頭蓋内動脈（内頸動脈，中大脳動脈，椎骨動脈または脳底動脈）狭窄症例のうち，70%以上の高度狭窄例では，血圧レベルは虚血性脳血管障害リスクとは関連せず，70%未満の中等度狭窄例では収縮期血圧が160mmHg以上の場合に，虚血性脳血管障害リスクが高いとする結果であった。このように主幹動脈閉塞，高度狭窄があるような場合には，個々の症例に応じた対応が必要である。また，血管狭窄と閉塞例では血行動態が異なっていると考えられ，一側の内頸動脈閉塞や脳底動脈閉塞などの場合の，血圧レベルと虚血性脳血管障害リスクについては参考となるエビデンスが少ない。Yamauchiら[561]は，症候性アテローム硬化性脳主幹動脈閉塞患者の経過観察中の血圧

と脳卒中再発をPETによる灌流障害の有無で比較検討し，灌流障害のある群では収縮期血圧130mmHg未満で再発リスクが高く，灌流障害のない例では血圧高値で再発リスクが高い可能性があり，灌流障害の有無の評価が血圧管理に重要であるとしている。

SPS3[557]では，ラクナ梗塞慢性期患者3020例を対象に収縮期血圧130mmHg未満（積極降圧群）と収縮期血圧130 149mmHg（通常降圧群）の2群間での無作為化比較試験が，平均観察期間3.7年，降圧薬の種類は限定せず行われた。両群の1年後の収縮期血圧の平均は127mmHgと138mmHgであった。主要評価項目（脳梗塞＋脳出血）は，通常群152例（2.8%/年），積極群125例（2.2%/年）であり，有意差を認めなかった。脳梗塞は通常群131例（2.4%/年），積極群112例（2.0%/年）と有意差なく，脳出血は通常群16例（0.29%/年），積極群6例（0.11%/年）と，低値群で有意に減少した。

またBAT[325]では，脳血管障害や心臓病の再発予防のために抗血栓薬を内服している4009例を前向きに登録し，19か月にわたって出血イベントを調査した。脳出血は，抗血小板薬単剤で0.3%，抗血小板薬併用で0.6%，ワルファリンで0.6%，ワルファリンと抗血小板薬併用で1.0%発生した。脳出血の発症は，特に脳血管障害既往患者でこの傾向がみられた。抗血栓薬を内服している場合には発症直近時の血圧値が低いほど脳出血の発症率は低く，130/81mmHg未満に降圧することが妥当であることが示された[323]。

米国脳卒中協会のガイドライン[562]では，絶対的な目標血圧，降圧程度については不明確で，個々の症例によるとしている。降圧による効果は，平均10/5mmHg程度であれば有用性が得られる。そしてJNC7では正常血圧は120/80mmHg未満と定義されていることを強調している。

一方，2013年に改訂された欧州高血圧学会（ESH）欧州心臓病学会（ESC）高血圧ガイドライン[120]では，脳血管障害慢性期患者の降圧目標として，収縮期血圧140mmHg未満という数値を推奨している。そして高齢者では目標を少し高めにすることを考慮してよいとしている。

JSH2014では慢性期脳梗塞の降圧目標は140/90mmHg未満とする。両側頸動脈高度狭窄，脳主幹動脈閉塞では特に下げすぎに注意する。ただしラクナ梗塞，抗血栓薬服用患者（頸動脈や脳主幹動脈の50%以上の狭窄，閉塞例を除く）では，さらに低いレベル130/80mmHg未満を目指すことを勧める。治療中に，めまい，ふらつき，だるさ，頭重感，しびれ，脱力，気力低下，神経症候の増悪などを訴えた場合は，降圧による脳循環不全症状の可能性があり，降圧薬の減量や変更が必要である。特に脳主幹動脈閉塞例（特に椎骨脳底動脈系）では脳循環自動調節能の障害の3か月以上持続する例もあるため注意すべきである[563]。

②脳出血

脳出血の再発に関しては，拡張期血圧が75 90mmHgがよいとする報告[551]，90mmHg未満で再発率が少ないとする報告[564]があるが，エビデンスレベルは低い。米国脳卒中協会のガイドライン[537]は，脳出血の最終目標（慢性期）は140/90mmHg未満（糖尿病や慢性腎臓病では130/80mmHg未満）を目標としている。JSH2014では，脳出血の最終目標は140/90mmHg未満とし，可能であれば（頸動脈や脳主幹動脈の50%以上の狭窄，閉塞例を除く）130/80mmHg未満を目指すことを勧める。

③くも膜下出血

くも膜下出血の慢性期の降圧目標に関するエビデンスはなく，脳出血に準じた。

（2）推奨される降圧薬の種類

PROGRESS[256]では，ACE阻害薬と利尿薬の組み合わせにより，脳血管障害再発率の抑制および認知症の発症予防効果が示唆された。MOSES[556]では，両群同程度の降圧にもかかわらず一次エンドポイント（全死亡，全心血管および脳血管イベント）および二次エンドポイントのうち脳血管イベントは，Ca拮抗薬（ニトレンジピン）群に比較して有意にARB（エプロサルタン）群で少なかった。

米国脳卒中協会のガイドライン[562]では，利尿薬単独および利尿薬＋ACE阻害薬を勧めている。また，背景因子（頭蓋外脳血管閉塞性疾患，腎障害，心疾患，糖尿病など）に基づいて個々の患者で決定すべきであるとし，糖尿病や心房細動患者ではARB，ACE阻害薬を推奨している。2013 ESH ESC高血圧ガイドライン[120]では，すべての種類の降圧薬が推奨されており，その理由として，得られるメリットの大部分は降圧自

体に依存したものであることが指摘されている。厳格な降圧が達成されると使用した薬剤間の差が出にくいと考えられるが，MOSES[556]で示されたように，同程度の降圧にもかかわらず薬剤間の差を示す成績もある。

以上のエビデンスを考慮した場合，JSH2014では慢性期の高血圧治療では，脳血管障害の臨床病型を問わず，第一選択薬であるCa拮抗薬，ARB，ACE阻害薬，利尿薬を推奨する。これらの薬剤は降圧時（過度の降圧を除く）に脳血流を減少させない。また糖尿病，メタボリックシンドローム，慢性腎臓病などの合併症の有無を考慮し降圧薬を選択するのが望ましい。

4） 無症候期

無症候性脳血管障害の診断には1997年に発表された脳ドックの診断基準[565]が用いられる。高血圧との関連で重要な無症候性脳梗塞のほとんどはラクナ梗塞と同様の小梗塞であり，高血圧や加齢が最大の危険因子となる小血管病と考えられている。その存在や進展は脳血管障害発症や認知機能低下の独立した危険因子である[186,187,566]また，T2*強調MRIにより無症候性脳出血（微小出血）が高頻度に検出されるようになり注目されている[567–569]。

原則的に，無症候性脳梗塞や脳出血を合併する高血圧患者の降圧療法における目標血圧値や有用な降圧薬は脳血管障害慢性期のそれに準ずるが，PROGRESSのCTサブスタディの結果[570]からも，より十分な降圧療法が望ましい。無症候性脳梗塞は大脳白質病変とともに臓器障害の指標となり，24時間血圧でのnon dipper，riserやモーニングサージが危険因子になっている[137,151,152,571]。24時間を通した降圧，早朝の血圧管理が重要である。

一方，無症候性頸動脈狭窄や未破裂脳動脈瘤も高頻度に見いだされ，脳血管障害発症の高リスク群であることが判明している。無症候性頸動脈狭窄については，降圧に先立ち外科的治療の適応の有無を評価しておくことが重要である。くも膜下出血の家族歴を有するか未破裂脳動脈瘤が発見された場合には，積極的な降圧療法が推奨される。

なお，無症候期では脳血管障害の病態や治療に対する患者の不安も大きく，十分なインフォームドコンセントがきわめて重要である。

POINT 6b

【冠動脈疾患】

1. 冠動脈疾患では十分降圧することが重要である。原則として140/90mmHg未満を降圧目標とする。推奨グレードA［エビデンスレベルI］
   ただし，心血管イベントリスクが高い患者（糖尿病，CKDや脂質異常症，喫煙，家族歴など危険因子の重積）では可能であればさらに低いレベル130/80mmHg未満を目指す。推奨グレードC1［エビデンスレベルIII］
2. 器質的冠動脈狭窄を有し，狭心症を合併する高血圧では，Ca拮抗薬や内因性交感神経刺激作用のないβ遮断薬が適応となる。推奨グレードA［エビデンスレベルI］
3. 冠攣縮性狭心症ではCa拮抗薬が適応となる。推奨グレードB［エビデンスレベルII］
4. 心筋梗塞後の患者ではβ遮断薬，RA系阻害薬（ACE阻害薬，ARB），アルドステロン拮抗薬が死亡率を減少させ予後を改善する。推奨グレードA［エビデンスレベルI］

【心不全】

1. 心不全に対して，降圧薬は降圧に加えて心不全患者のQOLや予後を改善するために用いられる。推奨グレードA［エビデンスレベルI］
2. 収縮機能不全による心不全にはRA系阻害薬＋β遮断薬＋利尿薬の併用療法が標準的治療法であり，死亡率を減少させ予後を改善する。ただし，RA系阻害薬やβ遮断薬の導入にあたっては，心不全の悪化・低血圧・徐脈（β遮断薬）・腎機能低下などに注意しながら，少量から緩徐に注意深く漸増する。推奨グレードA［エビデンスレベルI］
3. アルドステロン拮抗薬は，標準的治療を受けている収縮機能不全による重症心不全患者の予後をさらに改善させる。推奨グレードA［エビデンスレベルI］
4. 収縮機能不全による心不全において降圧が不十分な場合には長時間作用型Ca拮抗薬を追加する。推奨グレードA［エビデンスレベルI］
5. 拡張機能不全による心不全では，十分な降圧治療が重要である。推奨グレードB［エビデンスレベルII］

【心肥大】

1. 心肥大が退縮すると予後が改善される。推奨グレードA［エビデンスレベルI］
2. どの降圧薬でも持続的かつ十分な降圧により肥大を退縮させる。特にRA系阻害薬，Ca拮抗薬は肥大退縮効果に優れている。推奨グレードA［エビデンスレベルI］

2. 心疾患（表6-2）

心臓は高血圧の重要な標的臓器の一つである。収縮期および拡張期の圧負荷の増大により，心肥大・心筋間質の線維化などの心筋リモデリングや冠動脈内皮障害が生じる。加えて，脂質異常症，糖尿病，喫煙などの危険因子の併存と相まって，冠動脈硬化症や心筋虚血の危険性が増す。冠動脈硬化や心筋リモデリングの進展により，冠動脈疾患，心不全，不整脈，突然死が生ずる。

近年増加している心房細動は心原性脳塞栓症のリスクを著明に増加させるため，心血管事故発症率・死亡率が約２５倍に増大する[572,573]。高血圧は心房細動発症の最も重要な危険因子である[574,575]。特に左室肥大と左房拡大が心房細動新規発症の独立した危険因子である。降圧治療によって左室肥大が退縮すると心房細動発症が減少する[576]。また，高血圧は慢性心房細動患者における脳卒中や動脈塞栓症のリスクをも増大させる[577,578]。

心疾患合併高血圧では抗血栓薬（抗血小板薬，抗凝固薬）を服用している患者が増加している。これら抗血栓薬の服用は出血性合併症，特に頭蓋内出血の発症を増加させるため，抗血栓薬を服用している患者においては厳格な血圧管理が必要となる（詳細は「第３章 治療の基本方針：７節その他の留意事項：４項抗血栓薬服用中の高血圧患者の血圧管理」参照）。

したがって，心疾患合併高血圧においては心血管死亡率および心血管事故発症率を減少させるためには血圧を十分に下げることが重要となる[237,260,466,579]。

1） 冠動脈疾患

高血圧は冠動脈疾患の発症率を増加させるが，利尿薬やβ遮断薬を主体にした従来の降圧薬治療では，冠動脈疾患の発症率の減少はあまり大きくない[580]。最近の研究により長時間作用型Ca拮抗薬やRA系阻害薬（ACE阻害薬，ARB）は冠動脈疾患の発症率を減少させることが示唆されている[446,555,581–583]。さらに本邦における研究からも，冠動脈疾患を有する患者において，RA系阻害薬や長時間作用型Ca拮抗薬を用いて十分に降圧すると心事故を予防しうることが示されている[466,584,585]。

冠動脈疾患の発症や進展を抑制するためには，高血圧治療と同時に，その他の危険因子の治療が重要である。特にHMG CoA還元酵素阻害薬による高LDLコレステロール血症の治療，少量のアスピリンによる抗血小板療法，禁煙が，冠動脈疾患による心事故の一次および二次予防，特に後者に非常に有効である[273,483,586–588]。

冠動脈疾患を伴う高血圧における降圧目標についてエビデンスは十分ではない。冠動脈疾患を伴う高血圧ではあるレベル以下への降圧により拡張期冠灌流圧が低下し，心筋虚血を引き起こし予後が悪化する可能性（J型現象）も示唆されているが，いずれも後付け解析の結果であり[281,589–591]，いまだ証明されていない。J型現象を示唆するINVEST後付け解析では冠血行再建術によって，低拡張期血圧によるリスク増加が50%以上軽減することが示されている[281]。本邦における冠血行再建術後患者を対象とした大規模な登録研究CREDO Kyotoのサブ解析は，拡張期血圧70mmHg未満では粗心血管死亡率は増加するが，血圧低値そのものよりも高度な動脈硬化，慢性腎臓病（CKD），心機能低下が心血管死亡の独立した危険因子であることを示した[592]。一方，冠動脈疾患患者を対象としたEUROPA，ACTION，CAMELOT，NORMALISEなどの

表6-2　心疾患を合併する高血圧の治療

狭心症	・器質的冠動脈狭窄[*1]：β遮断薬，長時間作用型Ca拮抗薬 ・冠攣縮：長時間作用型Ca拮抗薬 ・降圧が不十分な場合はRA系阻害薬（ACE阻害薬，ARB）を追加
心筋梗塞後	・RA系阻害薬，β遮断薬が第一選択 ・降圧が不十分な場合は長時間作用型Ca拮抗薬，利尿薬を追加 ・低心機能症例：アルドステロン拮抗薬の追加[*2]
心不全	**収縮機能不全による心不全** ・標準的治療：RA系阻害薬[*3]＋β遮断薬[*3]＋利尿薬 ・重症例：アルドステロン拮抗薬の追加 ・降圧が不十分な場合は長時間作用型Ca拮抗薬を追加 **拡張機能不全による心不全** ・持続的かつ十分な降圧が重要
心肥大	・持続的かつ十分な降圧が必要 ・RA系阻害薬，長時間作用型Ca拮抗薬が第一選択

[*1] 適応例では冠血行再建術を行う
[*2] 高K血症に注意する
[*3] 少量から開始し，慎重にゆっくりと増量する

プラセボ対照比較試験では，収縮期血圧が140 mmHg台より130 mmHg台，130 mmHg台より120 mmHg台へと降圧すると冠動脈疾患発症リスクが軽減し，冠動脈プラークが縮小した[446,454,581,583]。したがって，冠動脈疾患においては降圧するほど心血管リスクを軽減できる可能性が示唆される。以上を踏まえて，現時点ではACTIONやJMIC Bなどから，少なくとも140/90 mmHg未満を冠動脈疾患における降圧目標とする[446,585,593]。エビデンスは十分ではないが，心筋梗塞既往例，糖尿病，CKDや脂質異常症，喫煙，家族歴などリスクが重積している症例では，心血管イベントリスクが高いため，有意な冠動脈狭窄が残存していないこと，心筋虚血の症状や心電図所見の出現がないことに注意しながら，さらに低いレベル（130/80 mmHg未満）を目指す。

（1）狭心症

狭心症を合併する高血圧では，抗狭心症作用をもつCa拮抗薬とβ遮断薬が第一選択薬になる。狭心症の原因には冠動脈の高度狭窄と冠攣縮があり，両者がともに関与している場合も少なくない。冠攣縮による狭心症にはCa拮抗薬が著効するので，冠攣縮の関与が考えられる安静あるいは安静兼労作狭心症を合併する高血圧では，降圧薬としてCa拮抗薬が第一選択になる[594 596]。一方，器質的冠動脈狭窄による労作狭心症には，β遮断薬とCa拮抗薬のどちらも有効である[597,598]。本邦では冠攣縮が関与する狭心症の頻度が高く，β遮断薬は冠攣縮を増悪する可能性が示唆されているので，機序が不明な場合にはCa拮抗薬あるいはCa拮抗薬とβ遮断薬の併用が勧められる。

β遮断薬の抗狭心症作用は主に徐脈作用によるので，抗狭心症薬としては内因性交感神経刺激作用のない薬物を選択する[599]。抗狭心症効果についてはβ_1選択薬と非選択薬間に大きな差異はない。また，β遮断薬単剤では降圧効果が弱いので[600,601]，降圧が不十分な場合には長時間作用型Ca拮抗薬やRA系阻害薬との併用が必要である。

Ca拮抗薬の中では，長時間作用型ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬，ジルチアゼム徐放剤が推奨される。その主な理由は，降圧に伴う反射性頻脈が少ない，狭心症発作の好発時間に合わせて投薬時間を考えなくてよいからである。短時間作用型ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬については，高度の冠動脈狭窄を有する患者では，急激な降圧や反射性頻脈が生ずると心筋虚血が誘発される危険性がある。

高度の冠動脈狭窄による狭心症では，冠血行再建術（バイパス手術または経皮的冠動脈インターベンション）が狭心痛に有効であり，また，低拡張期血圧による心イベント発症を減少させる[281]。したがって，循環器専門医と連携をとり冠動脈狭窄・心筋虚血の評価を行うことが重要である。

（2）心筋梗塞後

欧米における大規模臨床試験の成績では，内因性交感神経刺激作用のないβ遮断薬が陳旧性心筋梗塞患者の心筋梗塞再発や突然死を有意に抑制することが明らかにされている[602,603]。特に収縮機能低下を伴う陳旧性心筋梗塞後患者，発症3年以内の心筋梗塞・急性冠症候群においては，冠動脈疾患二次予防のためβ遮断薬の使用が勧められる[587,588]。本邦ではβ遮断薬の使用頻度が少ないが，その理由の一つは冠攣縮への危惧である。しかし，高度の器質的冠動脈病変を有する陳旧性心筋梗塞患者では，β遮断薬が適応となる。一方，短時間作用型Ca拮抗薬は心事故を増加させる可能性があるが，長時間作用型Ca拮抗薬は予後を悪化させることはない[237]。また，ジルチアゼムが心不全のない非Q波梗塞患者の心筋梗塞再発を減少させたという成績がある[604]。本邦の多数例の追跡観察研究でもβ遮断薬と長時間作用型Ca拮抗薬はともに心事故発生率を減少させたが[585,605 607]，短時間作用型Ca拮抗薬では悪化させる傾向がみられた[608]。

左室収縮機能が低下している心筋梗塞患者（駆出率40%以下）では，RA系阻害薬により左室リモデリング（心室拡張，心筋肥大，間質線維化）が抑制され，その後の心不全や突然死の発生率が減少する[609,610]。心室リモデリングは心筋障害の進展，心不全の発症・増悪に非常に重要な役割を果たす。ゆえに心筋梗塞により左室拡張や左室収縮機能低下がある患者ではRA系阻害薬がよい適応になる。また，多くの大規模臨床試験でもACE阻害薬は心筋梗塞後の心血管合併症を減少させ生命予後を改善することが示され，心筋梗塞の二次予防に対する効果は明らかである[609,611,612]。日本循環器学会の心筋梗塞二次予防に関するガイドラインでは，心筋梗塞の二次予防効果目的におけるRA系

阻害薬の第一選択はACE阻害薬であり，ARBの使用はACE阻害薬に対する忍容性がない場合に限られるとされている[483]。心筋梗塞後の低心機能患者において，RA系阻害薬，β遮断薬，利尿薬にアルドステロン拮抗薬を追加投与すると予後がさらに改善することが報告されている[499,613]。

2） 心不全

欧米の疫学研究では高血圧は心不全の基礎疾患として最も頻度が高く，本邦における登録研究でも同様の結果が示されている[614]。また欧米の大規模臨床試験の成績では，降圧治療により高血圧患者における心不全発症率が減少することが明らかにされている[615]。

心不全患者ではしばしば血圧が正常か低い症例が多い。したがって，心不全における降圧薬の使用は必ずしも降圧が目的ではなく，心不全患者のQOLを改善し，心不全による再入院を抑制し，予後を改善することに主眼が置かれる。

（1）左室収縮機能不全による心不全

RA系阻害薬は心不全症状の有無にかかわらず，また左室機能障害の程度にかかわらず，慢性心不全および心筋梗塞後の長期予後を改善し，心不全による入院頻度を減少させる[609 613,616 622]。日本循環器学会の慢性心不全治療ガイドラインでは，収縮機能不全による心不全に対するRA系阻害薬としては，まずACE阻害薬を用い，忍容性がない場合にARBを使用するとされている[447]。少量より開始し慎重に漸増するβ遮断薬は，症状の有無にかかわらず左室機能障害を伴う心不全患者の予後を改善し入院頻度を減少させる[603,623 626]。また，臓器うっ血の治療や予防には利尿薬を用いる。したがって，RA系阻害薬＋β遮断薬＋利尿薬の併用療法が収縮機能不全の標準的治療である[447,627 629]。さらに，アルドステロン拮抗薬は標準的治療を受けている左室収縮機能不全による重症心不全患者の予後を改善させる[499,613,616]。

大規模臨床試験で心不全の予後を改善することが示されているRA系阻害薬やβ遮断薬の投与量は，本邦の高血圧治療に用いられる投与量よりも多い。しかし，心不全ではRA系が活性化されているためRA系阻害薬の降圧効果が大きいので，少量（たとえば各剤形とも1/4 1/2錠）から開始し，低血圧や腎機能低下などの副作用がないことを確かめながら漸増する。また，β遮断薬は心不全の重症度にかかわらずRA系阻害薬を使用したうえでできるだけ導入を試みるべきであるが，心不全を増悪させる危険性があるため，導入にあたっては細心の注意を要する。低心機能症例においては，ごく少量（高血圧治療の用量の1/8 1/4）から開始し，心不全，徐脈，低血圧がないことを確認しながらゆっくりと増量する。

左室収縮機能不全による心不全を合併する高血圧患者では，高血圧治療が重要である。すなわち心不全での左室収縮機能は後負荷に強く影響されるので，高血圧が左室収縮機能を抑制し，心不全を増悪させるからである。また高血圧は左室リモデリングを促進し，心筋障害を進展させるので，長期予後を改善するためにも高血圧治療が重要である。長時間作用型ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬は，心不全患者の予後を増悪させないことが明らかにされている[237,630,631]。したがって，標準的心不全治療に用いる降圧薬で高用量まで増量し，十分な降圧効果が得られない場合には，ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬を追加する。

（2）拡張機能不全による心不全

心不全による入院患者の半数近くにおいて，収縮機能は正常で拡張機能障害が心不全の主な病態である。基礎疾患としては高血圧性心疾患が最も多く，高齢者，特に女性に頻度が高い[632]。高血圧性心疾患患者では，心肥大・心筋線維化によって早期から左室拡張機能の障害が認められる。したがって高血圧治療は心肥大・心筋線維化を軽減し，拡張機能障害を改善することが期待される。EXCEEDでは，左室拡張機能障害を有した未治療高血圧患者において，降圧治療による血圧低下度と比例した拡張機能改善が報告されている[633]。また，しばしば頻脈，特に心房細動が心不全の誘因となるため，その予防，適切な心拍数コントロールが重要である。また，潜在的冠動脈疾患による拡張障害の可能性も考慮する。ランダム化試験ではARBは拡張機能障害による心不全の予後を改善させなかったが[634 636]，大規模な前向き登録研究Swedish Heart Failure RegistryではRA系阻害薬の服用症例において総死亡が低いことが示された[637]。

3） 心肥大

心肥大は圧負荷の結果生じ，持続的な降圧治療によって退縮することが多い。疫学研究により心肥大は高血圧患者の予後を規定する独立の要因の一つであることが明らかにされており，心肥大を合併する患者では，死亡率，冠動脈疾患による心事故や心不全の発症率が高い[638]。高血圧治療によって心肥大が退縮した患者群では，退縮がみられなかった患者群に比して，心事故や突然死の発生率が減少する[639,640]。CASE J サブ解析において，左室肥大を有する高血圧患者で130/75 79mmHg未満を達成すると心血管イベント発症率を，心肥大を認めない高血圧患者と同等まで低下できる[641]。心肥大の要因として収縮期血圧，拡張期血圧がともに関与するので，治療に際しては両者のコントロールが必要である。

心肥大の退縮効果を各降圧薬間で直接比較したメタアナリシスではRA系阻害薬とCa拮抗薬の効果が最も大きい[405]。アルドステロン拮抗薬をACE阻害薬あるいはARBと併用することで，より顕著な心肥大退縮効果が認められるという本邦における報告もある[642,643]。しかし，心肥大の退縮に最も重要なことは十分な降圧であり，現在第一選択薬として多用されているどの降圧薬でも持続的な降圧により心肥大を退縮させることが期待できる[644,645]。

3. 腎疾患

1） 腎機能と血圧

高血圧と腎臓は相互に密接に関連し，高血圧の成因に腎臓はきわめて重要な役割を果たす。一方，高血圧は腎障害を引き起こしてCKDの原因となり，いったんCKDが発症すると高血圧が重症化するという悪循環が形成される。また，CKDでは夜間の降圧が消失するなどの日内リズムの異常がみられ，心血管病（CVD）発症の危険因子となっている。さらに，CKDには睡眠時無呼吸症候群が高率に合併しており[646,647]，高血圧の重症化の原因になることも指摘されている。CKDの原疾患の治療とともに24時間にわたる血圧の厳格な管理が重要となる。

腎機能は30歳代から加齢とともに低下するが，日本の健診受診者のデータから推測される加齢による

POINT 6c

1. 慢性腎臓病（CKD）患者は高血圧，血圧の日内変動の異常などの心血管病（CVD）の危険因子を高頻度に合併し，心血管事故のリスクが高い。
2. CKDの早期発見のため，すべての高血圧患者で検尿とeGFR（推算GFR）の算出を行う。糖尿病合併例（糖尿病（+））では，尿アルブミンを尿クレアチニン値（Cr）との比（mg/gCr）で評価する。糖尿病非合併例（糖尿病（ ））では，尿蛋白定性（±）以上で尿蛋白・尿クレアチニン値比（g/gCr）を測定し，0.15g/gCr以上で蛋白尿あり（+）と判定する。
3. 降圧目標：糖尿病（+）の場合，アルブミン尿の有無にかかわらず，130/80mmHg未満とする 推奨グレードB［エビデンスレベルII］。
   糖尿病（ ）で，蛋白尿（ ）の場合は140/90mmHg未満 推奨グレードA［エビデンスレベルI］，蛋白尿（+）の場合は130/80mmHg未満 推奨グレードC1［エビデンスレベルIII］とする。高齢者では過度の降圧は避ける。
4. 生活習慣では，食塩制限，適正体重の維持，禁煙，および，腎機能に応じた蛋白質制限を行う。食塩制限は6g/日未満を推奨する 推奨グレードA［エビデンスレベルI］が，3g/日未満への制限は推奨しない 推奨グレードC2［エビデンスレベルIVb］。
5. 血圧が目標降圧レベル以上の場合は生活習慣の修正とともに，ただちに降圧薬療法を開始する。
6. 第一選択薬：糖尿病（+）の場合，アルブミン尿の有無にかかわらずRA系阻害薬を推奨する。アルブミン尿陰性では 推奨グレードC1［エビデンスレベルIII］，アルブミン尿陽性では 推奨グレードA［エビデンスレベルI］。糖尿病（ ）の場合，蛋白尿（ ）ではRA系阻害薬，Ca拮抗薬あるいは利尿薬を推奨 推奨グレードB［エビデンスレベルII］，蛋白尿（+）ではRA系阻害薬を推奨する 推奨グレードB［エビデンスレベルII］。
7. 尿蛋白の減少は末期腎不全の発症抑制と強く関連し，尿蛋白量をできるだけ減少させることが重要である。
8. GFR 30mL/分/1.73m^{2}未満の進行したCKDや高齢者CKDではRA系阻害薬は少量から使用し，eGFRや血清K値の変化に注意する。
9. 多くの場合多剤併用療法が必要となる。利尿薬の使用にあたってはGFR 30mL/分/1.73m^{2}以上の場合はサイアザイド系利尿薬，それ未満の場合はループ利尿薬を用いる。
10. CKD患者は急性腎障害を起こしやすい。発汗，嘔吐，

下痢，発熱などにより脱水の危険があるときには速やかに医療機関を受診するように指導する。

GFR の低下は，0.3 mL/分/年程度ときわめて小さいと報告されている[648]。一方，高血圧を合併する場合は 4 8mL/分/年の低下にもなりうる[649]。日本の健診データから，蛋白尿の出現や GFR 60 mL/分/1.73 m^2 未満の CKD の発症には，加齢や糖尿病とともに，高血圧が強い危険因子であることが明らかになった[22]。

本邦の慢性透析患者の主な原疾患は糖尿病性腎症，慢性糸球体腎炎および腎硬化症である。慢性透析患者数は増加の一途をたどっているが，その主な原因は糖尿病性腎症と腎硬化症であり，近年，慢性糸球体腎炎による新規透析導入患者は減少している[650]。末期腎不全(ESRD)の発症に寄与する強い因子は血圧レベルと尿蛋白量であることが知られている。地域住民を対象とした前向きコホート研究では，ESRD の発症は至適血圧群で最も少なく，血圧レベルが高い群になるほど高率となっており，J 型現象はみられていない[21,651]。

2） 慢性腎臓病（CKD）の診断とその意義

腎機能低下や蛋白尿が ESRD の危険因子であることはよく知られているが[652 655]，近年，これらは CVD の強力な危険因子であることも明らかにされた[245,248,249,656 659]。そこで，腎障害の早期発見・早期介入により，ESRD と CVD の発症を阻止することを目的に，2002 年に米国腎臓財団から CKD の概念が提唱された[660]。CKD は，①腎障害を示唆する所見（検尿異常，画像異常，病理所見など）の存在，または，② GFR 60 mL/分/1.73 m^2 未満の腎機能低下が 3 か月以上持続することと定義される[439,661]。一般住民を対象とした疫学研究で注目すべきは，軽度の蛋白尿や微量アルブミン尿でも CVD 発症の危険因子であり[662]，かつ，CKD 患者の多くが ESRD に至る前に CVD により死亡していることである[657,658]。したがって，CKD の早期発見が重要となり，すべての高血圧患者で eGFR を算出し，かつ尿検査を行うべきである。本邦の保険診療では尿アルブミンの測定は糖尿病でのみ認められている。一般の高血圧患者では蛋白尿定性が行われているが，尿蛋白の定性反応が（±）以上であれば，尿蛋白・尿クレアチニン比で定量的に評価し，0.15 g/gCr 以上を蛋白尿あり（＋）と判定する。本ガイドラインでは，糖尿病合併では微量アルブミン尿以上（30 mg/gCr 以上），糖尿病非合併では軽度蛋白尿以上（0.15 g/gCr 以上）をともに蛋白尿（＋）として取り扱う。治療方法の決定や治療効果の判定の観点からも尿アルブミン・尿蛋白の定量が勧められる。

CKD において，GFR の低下と蛋白尿はお互いに独立した機序により，ESRD や CVD の発生の危険因子となる。尿蛋白排泄量が多いほど，また GFR が低下しているほどリスクが高くなり，そして両者が合併するとリスクは相加的に高くなる[248,249]。KDIGO 診療ガイドライン[663]，および，日本腎臓学会の CKD 診療ガイド[439]では，GFR の低下と尿蛋白（アルブミン）排泄量の組み合わせによりリスクを評価するヒートマップを作成している。

CKD の病態には原疾患が関連する。同程度の腎機能低下でも，高血圧性腎硬化症や糖尿病性腎症では慢性糸球体腎炎に比較して CVD の発生率が高く[664]，また，高血圧性腎硬化症や糖尿病性腎症では軽度蛋白尿でも CVD の強い危険因子になる。糖尿病や高血圧では，高い内圧にさらされている輸入細動脈が初めに損傷され，その後に糸球体が傷害されて蛋白尿が出現する[665]。したがって，同様に高い内圧にさらされている脳の穿通枝病変や冠動脈疾患と蛋白尿との関連が深いと考えられる[666]。また，尿蛋白の量は個々の糸球体の「傷害の程度」と傷害されている糸球体の「数」によって規定される。尿蛋白が多いほど多くの糸球体が高度に傷害されていることになり，高度に傷害された糸球体はいずれ廃絶する。したがって，蛋白尿は腎不全発症の強い予測因子となる。

最近の疫学研究で，CKD 患者が予想以上に多いことが明らかになった。本邦では約 1300 万人，成人人口の約 13％に上ると推定されている[667]。現在日本は急速に高齢化社会へと進む一方，肥満，高血圧，糖尿病などの生活習慣病を有する患者が増加しており，CKD の早期発見・早期の対策および予防が重要である。

3） 糖尿病性腎症（糖尿病合併 CKD）

糖尿病性腎症は本邦における新規透析導入の原因疾

患の第1位で，40%以上を占めている[650]。本邦における糖尿病患者の腎症合併率は約40%とされている[668]。糖尿病患者の中には正常アルブミン尿でもGFRが60mL/分/1.73m^{2}未満の者もいる[669]。2型糖尿病と高血圧を合併する患者も多く，高血圧性腎硬化症が主病変である場合には尿蛋白は比較的少ない。糖尿病合併CKDの腎不全，CVDの発症に関しては特にアルブミン尿の意義が大きい。定期的に尿アルブミンを尿クレアチニンとの比を用いて定量的に評価し，治療の指標として用いる。

最近，本邦においても集約的治療により，腎症の進展抑制のみならず寛解や退縮が得られること，寛解や退縮は腎不全のみならずCVD発症の抑制に密接に関連することが示された[670]。また寛解や退縮には十分な降圧とともに，RA系阻害薬の投与が必須であることがINNOVATION[463]で示された。特に，100 299 mg/g Crの進行した微量アルブミン尿期では，高用量のARBが有効である[463,671]。尿アルブミン排泄量を指標にし，腎機能の推移に注意しながらRA系阻害薬を増量することが勧められる。

4） 生活習慣の修正

現在，CKD患者の増加の背景には生活習慣の問題がある。肥満と食塩の過剰摂取はともに血圧依存性，および非依存性の機序を介して腎障害を加速する。CKDの治療において，生活習慣の修正は最も基本的かつ重要な事項であり，食塩制限，適正体重の維持，禁煙，蛋白制限が基本となる。

血圧の管理と腎障害の進展を抑制するのに食塩制限が重要である。CKDを伴う高血圧患者では食塩感受性が亢進していることが多いので，減塩による降圧効果が特に期待できる。減塩によりACE阻害薬やARBの降圧効果および尿蛋白減少作用が増強されることが知られている[672]。糖尿病性腎症を対象とした試験のサブ解析では，食塩摂取量が少ない群でESRDやCVDの発生が減少していたが，極端に低い群ではむしろ増加していた[673]。また，REIN研究では，食塩摂取が少ないことによる腎保護効果は尿蛋白の減少に密接に関連したと報告されている[674]。以上より，食塩制限は6g/日未満（推奨グレードA）とするが，3g/日未満への制限は推奨しない（推奨グレードC2）。血圧や尿蛋白をモニターしながら段階的に行うことが重要であり，高齢者では特に注意が必要である。

ESRDや蛋白尿の発症に腹部肥満が関与している[372,675,676]。CKDの危険因子としては体重自体よりも体重の変化が重要である[677]。介入試験による減量はアルブミン尿を減少させるが[678,679]，長期にわたる腎機能への効果を検証した介入研究はない。また，eGFR 30mL/分/1.73m^{2}以上のCKDでは腹部肥満と総死亡やCVDの発症が有意に関連すると報告されている[680,681]。一方，eGFR 30mL/分/1.73m^{2}未満のCKDでは肥満と予後の関係は明らかではない。以上より，eGFR 30mL/分/1.73m^{2}以上のCKDにおいては，摂取エネルギーの減少による体重減少・内臓脂肪の減少はCKDの進展を抑制し，生命予後を改善させる可能性があるので推奨される（推奨グレードC1）。ただし，極端な食事制限でビタミンなどの必要な栄養素が不足しないように十分に指導すべきである。

喫煙は尿蛋白および腎機能低下に悪影響を及ぼすことが，糖尿病性および非糖尿病性腎症で報告されている[682,683]。喫煙はCVDの危険因子であることは確立されており，CKD患者は心血管死のリスクが高いことを考えると禁煙は基本である。

蛋白質制限によりESRDの発症や死亡の相対リスクが減少することが示されている[684]。しかし，蛋白質制限は腎代替療法が必要になるまでの時間は延長するものの，GFRの低下速度に関してはほとんど影響を与えない[685 687]。厳格な蛋白質摂取制限はさまざまなリスクを伴う。特に尿蛋白の少ない高齢者では元来腎機能の低下速度が遅く，蛋白質制限を行う意義は乏しい。したがって，画一的な蛋白質摂取制限の指導は不適切であり，個々の患者の病態やリスク，アドヒランスなどを総合的に判断して行う。標準的な治療として0.6 0.8g/kg標準体重/日の蛋白質制限を行うが，軽度の腎機能障害では0.8 1.0g/日から始めてもよい[439,661]。

運動療法については十分なエビデンスはないが，腎機能に応じた指導を行う[688]。GFR 60mL/分/1.73m^{2}未満のCKD患者（透析患者を含む）でも運動療法は血圧や中心血圧を低下させ，心肺機能を高め，生活の質の向上をもたらすとされているが，CVDの発症や腎機能の低下速度には影響を及ぼさないとされてい

る[689]。一方，GFR 60mL/分/1.73m^{2}未満のCKD患者は運動により有害事象の発症が多くなる可能性も指摘されている。したがって，CKD患者の運動療法は患者個人の臨床背景を十分に把握して行われるべきである。一方，過度な運動制限は肥満や血糖・血圧コントロールの悪化を招くため避けるべきである。

5） 降圧薬治療

CKD患者の降圧療法の目的は，血圧を下げることにより，腎障害の進展を抑制・阻止し，かつCVDの発症や再発を予防することにある。CKDの降圧療法にあたって重要なことは，患者背景（年齢，合併症や日常環境）を考慮して，患者個々にとって最も適切な降圧レベルを設定し，各人に合った適切な降圧療法を行うことである。脳心腎同時保護の観点から，①降圧目標の達成と，②尿蛋白（アルブミン）の減少（可能なかぎり正常化）を目指すことが重要である。これらの目的のためには，RA系阻害薬を中心とした多剤併用療法が必要となることが多い。一方，CKD患者の多くは高齢者で，糖尿病や冠動脈・脳血管・腎動脈などに硬化性病変を合併することが多く，RA系阻害薬や利尿薬により，過剰な降圧や急性腎障害をきたすことがある。このような有害事象を回避し，降圧療法による十分な効果を達成するためには，家庭血圧測定の励行，および個々の患者が自分の受けている治療や副作用に関連する症状などを十分に理解することが不可欠である。特に高齢者では降圧の速度に注意し，また過度の降圧を避けるように注意する。

降圧療法がCKD進行の抑制およびCVD発症リスクや死亡リスクを軽減することに関しては多くのエビデンスが報告されている。CKDの進展抑制とCVD発症の抑制のためには24時間にわたる厳格な降圧が不可欠とされている。JSH2009においてCKDの降圧目標は130/80mmHg未満，尿蛋白が1g/日以上の場合には，さらに低い125/75mmHg未満に設定されていた。しかし，最近，臨床試験の再評価により，「130/80mmHg未満へ降圧すべき積極的な根拠が見いだせない」との見解がESHから示された[690]。さらに，冠動脈疾患（虚血性心疾患）患者では血圧の過度の低下により逆に心筋梗塞や死亡率が増加するJ型現象が懸念されている[284,285]。このような背景のもとに，ESH ESC 2013ではCKDの降圧目標を140/90mmHg未満とし，顕性蛋白尿があるときにのみGFRの変化をモニターしながら収縮期血圧130mmHgを目指すことを推奨している[120]。

表6-3　慢性腎臓病患者における降圧目標と第一選択薬

	降圧目標	第一選択薬
糖尿病（+）	130/80mmHg未満	RA系阻害薬
糖尿病（−） 蛋白尿　無	140/90mmHg未満	RA系阻害薬，Ca拮抗薬，利尿薬
蛋白尿　有	130/80mmHg未満	RA系阻害薬

- 蛋白尿：軽度尿蛋白（0.15g/gCr）以上を「蛋白尿有り」と判定する
- GFR 30mL/分/1.73m^{2}未満，高齢者ではRA系阻害薬は少量から投与を開始する
- 利尿薬：GFR 30mL/分/1.73m^{2}以上はサイアザイド系利尿薬，それ未満はループ利尿薬を用いる
- 糖尿病，蛋白尿（+）のCKDでは，130/80mmHg以上の場合，臨床的に高血圧と判断する

本ガイドラインでの降圧目標と第一選択薬を**表6-3**に示す。この降圧目標には，日本人CKD患者では脳卒中発症が多いこと，糖尿病はCVDの発症リスクが高いこと，および蛋白尿の存在はESRDとCVDの強い危険因子になっていることが反映されている。降圧薬療法は血圧が降圧目標以上の場合には，生活習慣の改善とともにただちに行う。血圧値が正常高値であっても，尿蛋白（アルブミン）の減少を目的としてRA系阻害薬で治療を開始して，血圧と尿蛋白をモニターしながら治療を開始することが勧められる。

糖尿病で130/80mmHg未満への降圧がCKDの進行を抑制することを示唆する成績は，ADVANCEや国内の観察研究で報告されている[691,692]。一方，ACCORDでは厳格降圧群でアルブミン尿の減少は大きかったが，eGFRの維持は通常降圧群のほうが良好であった[285]。降圧レベルとCVDに関して，IDNTでは収縮期血圧が121 130mmHgで総死亡が最も低く，120mmHg以下では上昇すると報告されている[693]。一方，ACCORDを含む13の介入試験のメタアナリシスでは，厳格な降圧による複合CVDイベントの抑制効果はないが，脳卒中の抑制効果は認められた[258]。CASE J[641]やChallenge DM[694]では，診察室血圧130/80mmHg未満が達成された群ではCVDの発症が抑制されていた。

糖尿病非合併CKDの降圧目標は，蛋白尿（−）の場合は140/90mmHg未満，蛋白尿（＋）の場合は130/80mmHg未満とする。糖尿病非合併CKDで，降圧レベルと腎イベントの関係を直接検討した試験はAASK[695]，MDRD[696]，REIN 2[697]などに限られており，腎主要評価項目に通常降圧群と厳格降圧群の間で差がみられていない。また，eGFR 30mL/分/1.73m^{2}未満のCKDを対象としたKEEP観察研究では収縮期血圧で130 140mmHgで最もESRDの発症が少なかった[698]。以上より，CKD進行抑制の観点からは少なくとも140/90mmHg未満を維持することが推奨される（推奨グレードA）。一方，AASKやMDRDのサブ解析や本試験終了後の追跡研究では，蛋白尿を有する症例でのみ厳格な降圧により腎機能低下の抑制が認められた[699 702]。また，蛋白尿を有する患者で厳格な降圧が腎機能低下の抑制に有効であることは11の無作為試験のメタアナリシスでも示された[703]。CKD患者のCVD発症と血圧レベルの関係を検討した日本の観察研究では，高血圧群に比較して正常高値群，正常血圧群と，血圧レベルの低下に伴ってCVDの発症が低かった[32]。eGFR 15 60mL/分/1.73m^{2}のCKD患者を対象として分析したARICとCHS研究では脳卒中リスクは収縮期血圧120 129mmHgで最も低く，120mmHg未満でも130mmHg以上でもリスクは上昇していた[704]。一方，PROGRESSではCKD（eGFRのみで定義）のサブ解析で，ベースラインの血圧に関わりなく，達成された降圧レベルの低いほど脳卒中の再発が抑制されていた[705]。また，CASE Jのサブ解析ではCVDは130/80mmHg未満に管理された症例で最も少なかった。これらの成績はすべて観察研究またはサブ解析であり，高いエビデンスレベルではない。しかし，日本人には脳卒中が多いこと，蛋白尿は腎機能の低下とは独立した脳卒中の危険因子であることを考慮し[706]，本ガイドラインでは蛋白尿（＋）の場合は，腎保護とCVD抑制の観点から130/80mmHg未満を降圧目標とする（推奨グレードC1）。

CKDでは血圧の日内変動の異常がみられ，夜間高血圧はCKDの進展およびCVD発症の危険因子になる。朝晩の家庭血圧測定を指導し，必要ならABPMを行い，服用時間の調整などにより，きめ細かな降圧療法を行う。また，日内変動を伴う場合は睡眠時無呼吸症候群をスクリーニングして，それがあれば治療する。

蛋白尿は糸球体や血管の傷害の指標となるだけでなく，蛋白尿それ自体が腎機能を悪化させると考えられている。蛋白尿のある例では特に臓器保護効果が期待されるため[695,707,709]，RA系阻害薬は第一選択となる。尿蛋白排泄量を十分に減少させるためには，血圧の厳格な管理とともに，ACE阻害薬やARBの用量を調節することが必要である。CASE Jのサブ解析でもeGFR 15 30mL/分/1.73m^{2}のCKD患者でARBはCa拮抗薬に比較してCVDと腎イベントの発症抑制効果に優れており，腎保護効果に関しては蛋白尿陽性の症例でのみARBの優位性が認められた[709]。他方，尿蛋白陰性のCKDにおいてはRA系阻害薬の有効性は十分に確立されておらず，RA系阻害薬，Ca拮抗薬，利尿薬のいずれもが第一選択薬となりうる。利尿薬の使用にあたってはGFR 30mL/分/1.73m^{2}以上の場合はサイアザイド系利尿薬，それ未満の場合はループ利尿薬を用いる。

RA系阻害薬はすべてのステージのCKD患者に投与可能であるが，高齢者やGFR 30mL/分/1.73m^{2}未満のCKD患者では急速な腎機能の悪化や高K血症がみられることがあるので，少量から開始し，腎機能や血清K値を緊密にモニターする。通常，RA系阻害薬の降圧効果は緩徐であり，投与後に急速に降圧がみられることは少ない。急激な降圧がみられる場合は，脱水，極端な減塩，利尿薬の過剰投与，腎動脈狭窄などの原因が考えられる。急激な降圧を発見するためには家庭血圧の測定が有効である。投与直後から過剰な降圧（収縮期血圧で30mmHg以上）がみられたときには，その原因を考察し専門医への紹介も考慮する。

RA系阻害薬は全身血圧を降下させるとともに，輸出細動脈を拡張させて糸球体高血圧/糸球体過剰濾過を是正するため，GFRが低下する場合がある。しかし，この低下は腎組織障害の進展を示すものではなく，投与を中止すればGFRが元の値に戻ることからも機能的変化である[710]。投与初期に腎機能が軽度低下した例で，むしろそれ以降の腎機能は長期間にわたって保持されるという報告もあるので，血清クレアチニン値の上昇が軽度（GFRの低下が30%未満）にとどまる場合は慎重に経過を観察する。腎機能の低下は通常投与後数日で明らかになるので，投与前と投与後2週間（で

きれば 1 週間) 以内に血清クレアチニン値を測定する。腎機能の悪化がみられたときには，両側腎動脈狭窄などの原因を検索する。また，血清 K 値が上昇することもあるが，その対策としては，利尿薬の併用，重炭酸ナトリウムの投与などがあげられる。非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）は腎機能を悪化させ血清 K を上昇させるので投与は避ける。また，一部を除き ACE 阻害薬は腎排泄性なので，腎機能低下例では用量調節が必要である。一方，ARB は胆汁排泄性であるため用量の調節の必要性は少ない。

CKD 患者では降圧目標を達成するために多剤併用療法が必要となることが多い[649]。ACCOMPLISH では ACE 阻害薬と併用した場合，サイアザイド系利尿薬と比較して長時間作用型 Ca 拮抗薬で腎イベントの発症が少なかったと報告している[438]。高齢者を対象とした OSCAR 試験の CKD サブ解析では，ARB と Ca 拮抗薬の併用は，ARB の増量と比較して降圧効果も大きく，CVD の発症が少なかった[711]。各 Ca 拮抗薬は多様な特徴を有しており，一部の臨床試験では Ca 拮抗薬が ACE 阻害薬と同等の尿蛋白減少効果を有すると報告されている[712 714]。また，RA 系阻害薬に併用したときの尿蛋白減少効果にも Ca 拮抗薬間に違いがみられたと報告されている[430,452,715]。一方，利尿薬は CKD のステージが進行して体液管理が困難となるケースに必要となる。体液管理は減塩が基本で，利尿薬はできるだけ少量にとどめることが望ましい。強力な利尿薬治療では低 K 血症などの電解質異常や脱水に注意する。以上より，RA 系阻害薬に併用する薬剤としては，一般的には Ca 拮抗薬が勧められるが，浮腫などの体液過剰が明らかなときには少量の利尿薬を優先する。2 剤の併用で血圧が目標血圧に達しない場合は，RA 系阻害薬，Ca 拮抗薬，利尿薬の 3 剤の併用，RA 系阻害薬と Ca 拮抗薬の増量を行う。それでもなお降圧目標に達しないケースは治療抵抗性高血圧（第 5 章 5 節「治療抵抗性高血圧およびコントロール不良高血圧の対策」参照）として扱い，専門医に紹介することも考慮する。

ARB と ACE 阻害薬の併用により尿蛋白が減少することが報告されている。しかし，併用により急性腎障害などの危険が増える可能性が指摘されており，注意が必要である。アルドステロン拮抗薬が尿蛋白を減少させると報告されているが[716,717]，RA 系阻害薬にアルドステロン拮抗薬を併用すると高 K 血症の危険性が高まるため，ごく少量にとどめ，血清 K をモニターしながら慎重に行うべきである。エプレレノンは糖尿病性腎症および CCr 50 mL/分未満の CKD 患者には禁忌である。

直接的レニン阻害薬（DRI）は腎血流量増加作用があり，すでに高用量の ARB で治療されている顕性糖尿病腎症患者に追加投与することにより，eGFR を減少させることなく尿アルブミン排泄量を減少させると報告されている[489]。しかし，CKD 合併高血圧におけるエビデンスは不十分である。最近，すでに高用量の RA 系阻害薬で治療を受けている高リスク 2 型糖尿病合併腎症患者へ DRI アリスキレンを追加投与した ALTITUDE の結果が発表された[490]。CVD や腎エンドポイントにアリスキレン群とプラセボ群で差がなく，アリスキレン群では有害事象が多かった。本研究の結果を受けて，糖尿病症例および eGFR 60 mL/分/1.73 m^2 未満の CKD 患者においては，DRI と他の RA 系阻害薬との併用は原則禁忌で，条件付き（血圧のコントロール不良の場合）で併用可となった。

6） 透析患者

血液透析患者では，非透析患者とは異なり，適切な降圧目標や降圧薬の選択についてのエビデンスが乏しく，また血圧測定方法自体の標準化も十分ではない。血液透析患者では血圧水準と生命予後との関係は，一般とは大きく異なり，U 字型を呈し，透析前収縮期血圧が 120 160 mmHg で死亡率が最も低くなる[718 721]。透析患者は栄養状態が不良となりがちで，心不全などの合併症も多く，血圧単独と生命予後との関連が明確になりにくい[722]。加えて，血液透析の施行に伴い，血圧変動が大きく，透析中の血圧低下や透析直後の起立性低血圧が全死亡の独立した危険因子であることも報告されている[723]。

透析患者の高血圧の主たる要因は体液量の過剰に基づいている。したがって，透析医によるドライウエイト（体液量管理の際に必要となる血液透析後の目標体重）の適正化と透析間の体重増加の抑制が最も重要となる[724]。透析患者では透析ごとに体液量が減少し，次回透析までに体重が増加するために血圧が周期的に変

化する。透析前，透析中，透析終了後，透析終了後の起立時，週平均化血圧[725]などさまざまな測定ポイントがあり，透析室のみならず家庭での，非透析日を含めた血圧評価が重要である。

このように透析患者の血圧は特殊な環境下にあり，透析患者の血圧管理は基本的には透析医によって行われる。日本透析医学会によって「血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン」が作成されており，透析患者の血圧測定法，降圧目標値，降圧薬投与のタイミング，降圧薬の選択などについての指針が示されている[726]。したがって現時点では透析患者については，透析医が透析医学会のガイドラインに基づき，個々の患者の状況に応じて血圧管理を行い，必要に応じて透析専門医に相談する。

4. 血管疾患

1） 大動脈瘤

（1）大動脈解離

急性大動脈解離は高血圧緊急症の一つであり，迅速な降圧，心拍数コントロール，鎮痛および絶対安静を必要とする。解離の部位や形態，分枝動脈の狭窄・閉塞による末梢循環障害の有無について経時的に綿密な観察を行い，原則としてスタンフォード分類A型解離では速やかに手術治療，B型解離では薬物治療を行う[727]。

降圧は速やかな作用のあるCa拮抗薬（ニカルジピン，ジルチアゼム），ニトログリセリン，ニトロプルシドとβ遮断薬を組み合わせて持続注入し，収縮期血圧を100 120mmHgに維持することが望ましいが，降圧目標値およびβ遮断薬の併用効果について明確なエビデンスはない[727]。ジルチアゼムとβ遮断薬を併用する際には，徐脈に注意する必要がある。

慢性期大動脈解離では，降圧目標値および降圧薬の選択について，確立されたエビデンスは少ないものの，β遮断薬が入院などの解離関連事故を減らすとの報告[728,729]，ACE阻害薬が腹部大動脈瘤の破裂を予防するとの報告[730]がある。再解離および破裂の予防を目的として収縮期血圧130 135mmHg未満を目標とする厳格な血圧のコントロールが望まれる[731]。

POINT 6d

【血管疾患】

1. 急性大動脈解離は，迅速な降圧と鎮痛を必要とし，収縮期血圧を100 120mmHgにコントロールする。推奨グレードC1［エビデンスレベルIII］
2. 慢性期大動脈解離では，収縮期管理目標を130 135mmHg未満とする。推奨グレードC1［エビデンスレベルVI］
3. 動脈硬化性末梢動脈閉塞症では，計画的な運動プログラムの実践が望まれ，厳格な降圧を含めた危険因子の除去により心血管イベントの予防が期待できる。

（2）大動脈瘤

大動脈瘤はその多くが無症状であるため，健診や診察時に偶然発見されることが多い。しかしながらいったん破裂するとその死亡率はきわめて高く，たとえ切迫破裂で来院しても不安定な血行動態のためにその救命率は低い[732]。

胸部大動脈瘤に対する厳格な降圧治療は重要であり，収縮期血圧を105 120mmHgに維持することが望まれるが，降圧目標値についての確立されたエビデンスはない。降圧薬の選択については，マルファン症候群患者に対するβ遮断薬の投与が瘤径拡大の抑制に有効であったとする無作為化比較試験の報告がある[733]。一方，小児のマルファン症候群患者18例において，ARBが瘤径の拡大抑制に有効であるとするコホート研究が最近報告された[734]。

一方，腹部大動脈瘤に対する厳格な降圧療法およびβ遮断薬の効果についての確立されたエビデンスはない。腹部大動脈瘤と診断されて入院した患者では，入院前よりACE阻害薬を内服していた患者のほうが，入院時における瘤の破裂頻度が有意に低いことが最近の大規模な症例対照研究において報告された[730]。動脈硬化が腹部大動脈瘤の成因に深く関与していることは疑いない。瘤の拡大や破裂を予防するための内科的治療法は大規模無作為化比較試験において確立されてはいないものの，禁煙の重要性は報告されている[735]。また，超音波検査法は腹部大動脈瘤の診断に有用である。加えて瘤径の追跡にも有用であり，瘤径の拡大傾向がある場合は適切なタイミングで外科手術を考慮する[736]。

2） 動脈硬化性末梢動脈閉塞症

動脈硬化性血管病変による末梢循環障害は，その重症度に応じてFontaine I度（無症状，しびれ，冷感），II度（間欠性跛行），III度（安静時疼痛），IV度（壊疽・虚血性潰瘍）に分類される。治療の目的は，虚血症状の改善と高率に合併する脳・心血管イベントの予防である。監視下における計画的な運動プログラムの実践は，下肢虚血症状の改善に有効であることが報告されている[737]。厳格な降圧は下肢虚血症状の改善に対して無効な場合が多いが，禁煙をはじめとする危険因子の除去とともに，脳・心血管イベントの発症を予防するうえにおいて重要である[738]。したがって，積極的な適応や禁忌もしくは慎重使用となる病態，合併症の有無に応じて適切な降圧薬を選択する（「第５章 降圧薬治療」参照）。症状を伴った動脈硬化性末梢動脈閉塞症患者に対するACE阻害薬の投与は，脳・心血管イベントを約25％抑制したことが大規模無作為化比較試験において報告されている[556]。またβ遮断薬はこれまで下肢虚血症状を増悪させるとされてきたが，間欠性跛行を示す患者での無作為試験で，安全に使用できることが示された[739,740]。合併頻度の高い心不全や冠動脈疾患の病態を考慮しながらの使用は可能である。重症例では経皮的血管形成術，外科的血行再建術が必要な場合もあるため，専門医に紹介することが望ましい。

第7章
他疾患を合併する高血圧

POINT 7a

【糖尿病】

1. 糖尿病合併高血圧の降圧目標は130/80 mmHg未満とする。推奨グレードB コンセンサス［エビデンスレベルI］
   家庭血圧では125/75 mmHg未満を降圧目標とする。推奨グレードC1［エビデンスレベルIVa］
   ただし，動脈硬化性冠動脈疾患，末梢動脈疾患合併症例においては，降圧に伴う臓器灌流低下に対する十分な配慮が必要である。医療施設以外の血圧評価などを積極的に行うことが望ましい。推奨グレードC1［エビデンスレベルIVa］
2. 血圧が140/90 mmHg以上ではただちに降圧薬を開始するが，130–139/80–89 mmHgで生活習慣の修正によって降圧目標達成が見込める場合は，3か月を超えない範囲で生活習慣の修正による降圧を試みる。ただし，生活習慣の修正で降圧目標が困難と考えられる場合にはただちに降圧薬を開始する。
   推奨グレードC1 コンセンサス
3. 糖尿病合併高血圧患者における降圧薬選択に際しては，ARB，ACE阻害薬が第一選択薬として推奨される。推奨グレードA［エビデンスレベルI］
   血圧管理にCa拮抗薬，少量のサイアザイド系利尿薬が併用される。推奨グレードB［エビデンスレベルII］
   労作性狭心症や陳旧性心筋梗塞合併例では，β遮断薬も心保護作用を有し，血圧管理に使用可能である。推奨グレードB［エビデンスレベルII］

【脂質異常症】

1. 脂質異常症を伴う高血圧症の降圧薬選択においては，脂質代謝改善効果を有する，あるいは増悪作用のない薬剤である，ARB，ACE阻害薬やCa拮抗薬，α遮断薬が好ましい適応となる。推奨グレードB［エビデンスレベルII］

1. 糖尿病

糖尿病患者の血圧測定では，起立性低血圧を呈する症例もあるため，座位に加えて臥位・立位の血圧も測定する。本邦の成績においても糖尿病患者における高血圧の頻度は，非糖尿病患者に比べ約2倍高い[741]。一方，高血圧患者においても糖尿病の頻度は2–3倍高く[741]，両者間の成因上の関連も指摘されている。すなわち，2型糖尿病と高血圧は，インスリン抵抗性状態を共通の背景因子とし，メタボリックシンドローム（後述）を構成する主要因子であるとの考えである。

糖尿病の細小血管合併症としては腎症や神経障害，網膜症があり，これらは重篤な機能障害から，QOLのみならず生命予後にも影響する。一方，糖尿病と高血圧はいずれも動脈硬化による大血管障害の重要な危険因子であり，両者が合併すると脳血管障害や冠動脈疾患発症頻度が大きく増加すること[742]が知られている。したがって，糖尿病合併高血圧患者においては，細小血管障害や大血管障害を予防し改善させるためにも，血糖管理とともに，血圧の厳格な管理が重要となる。

Ca拮抗薬を基礎薬として降圧薬療法を行ったHOT[273]では，糖尿病を合併する例で解析した場合，拡張期血圧80 mmHg以下の最も低い降圧目標群で，拡張期血圧85 mmHg以下，90 mmHg以下のより高い降圧目標群より心血管イベントのリスクが有意に減少することが明らかにされた。血圧を平均154/87 mmHgより144/82 mmHgへとより低く下げたほうが，大血管障害と細小血管障害のリスクを著明に減少させるというUKPDS38[257]の成績や，正常血圧の糖尿病患者に対しても降圧療法が有用であることを認めた臨床試験成績[743]からも，糖尿病を合併した高血圧に対し，目標血圧値を低く設定することがより大きな治療効果をもたらすと考えられる。このような成績より，糖尿病を伴った高血圧患者の降圧目標は低めに設定されており，JNC VI，1999年WHO/ISHガイドライン，JSH2000では130/85 mmHg以上の正常高値血圧から治療対象となっていた。一方，2003年の米国糖尿病学会（ADA）勧告[744]，JNC7（2003）[113]，ESH ESC2007ガイドライン[260]では，HOT[273]やUKPDS38[257]の成績より，130/80 mmHg未満を降圧目標とし，JSH2009でも同様であった。

しかしながら，2010年に発表されたACCORD

BP[285]では，収縮期血圧120mmHg未満を目指した厳格治療群は119.3/64.4mmHg，140mmHg未満を目指した標準治療群は133.3/70.5mmHgまで降圧され，一次エンドポイント（非致死性心筋梗塞・非致死性脳卒中・心血管病による死亡）の年間発生率は，厳格治療群1.87%，標準治療群2.09%，ハザード比0.88と，厳格治療群において減少傾向ではあったが有意差には至らなかった。13の研究のメタアナリシス[258]においても，130/80mmHg未満に降圧すべき積極的な根拠が見いだせないとの見解が示され，ADAでは2型糖尿病患者の降圧目標が140/80mmHg未満に緩和された[745]。ESH ESC2013ガイドラインでも，2型糖尿病患者の降圧目標が140/85mmHg未満に緩和された[120]。しかし本邦は，脳卒中の発生率が欧米に比べ依然として高い。ACCORD BP[285]では，脳卒中発症率は心筋梗塞発症率の約1/4であったが，本邦の久山町研究[746]，吹田研究[747]やJDCS[748]では脳卒中発症率が心筋梗塞発症率の1.5 2.5倍と高くなっている。ACCORD BPでは，発生数は少ないながら，脳卒中に関してはハザード比0.59と，厳格管理群で有意に低下した。糖尿病・耐糖能異常例を対象にした，終了時収縮期血圧を135mmHg以下に降圧できた症例を100例以上含む13試験のメタアナリシス[258]でも，収縮期血圧を135mmHg以下に下げた場合と130mmHg以下に下げた場合を比較し，総死亡，心血管死，心筋梗塞，心不全は有意差がなかったが，脳卒中に関しては収縮期血圧120mmHg未満でも脳卒中発症予防が期待できることが示された。糖尿病患者における介入試験の最終時の収縮期ならびに拡張期血圧と経過中の心筋梗塞，脳卒中リスクを検討したメタアナリシス[749]においても，収縮期血圧130mmHg，拡張期血圧80mmHg未満の降圧により，心筋梗塞のリスクのさらなる低下は明らかではなかったが，脳卒中については予防効果が認められた。端野・壮瞥町研究[750]でも，境界型糖尿病・糖尿病では収縮期血圧130mmHg以上，拡張期血圧80mmHg以上で120/80mmHg未満の至適血圧群に比べて心血管病による死亡率が有意に増加しており，糖尿病合併高血圧患者では，本邦においても130/80mmHg未満を降圧目標とすることを支持する成績となっている。これは達成血圧と心血管イベントの関係を評価したCASE Jサブ解析[641]の結果とも合致する。したがって，心筋梗塞に比して脳卒中の多い本邦においては，脳卒中よりも心筋梗塞の多い欧米とは疾病構造が異なり，エビデンスの解釈も脳卒中発症予防に重点を置くのは当然である。そして，脳卒中を主体とした心血管病の発症をさらに減少させるため，糖尿病合併高血圧患者では厳格な血圧管理が求められ，本邦では引き続き降圧目標値を130/80mmHg未満とすることが妥当と考えられる。なお，高齢者では原則，高齢者における降圧目標（65 74歳では140/90mmHg未満，75歳以上では150/90mmHg未満）を目指し，忍容性があれば慎重に130/80mmHg未満を目指す。

家庭血圧に基づく降圧目標については，HbA_{1c}（NGSP値）6.2%以上の耐糖能異常および糖尿病症例において，家庭血圧125/75mmHg未満を目標とした厳格な降圧療法が臓器障害予防の観点から有効であることが示された[751]。また，空腹時血糖110mg/dL以上あるいはHbA_{1c}（NGSP値）5.8%以上の耐糖能異常および糖尿病を対象としたHOMED BPサブ解析において，心血管病リスクは収縮期血圧125mmHg以上で上昇傾向があり，拡張期血圧75mmHg以上では有意に上昇することが示された[280]。糖尿病患者だけの解析では心血管病リスクは，収縮期血圧125mmHg以上で，拡張期血圧75mmHg以上で有意に上昇することが示された（SDC Table 1, http://links.lww.com/HJH/A259）[280]。したがって，糖尿病患者における家庭血圧の降圧目標は125/75mmHg未満が妥当であると考えられる。家庭血圧125/75mmHgは，診察室血圧130/80mmHgに相当することも，糖尿病における診察室血圧130/80mmHg未満を支持する成績である。

冠動脈疾患を合併した50歳以上の高血圧患者を対象に，ベラパミル徐放錠とトランドラプリルの併用群，アテノロールとサイアザイド系利尿薬の併用群に振り分け観察検討したINVESTの糖尿病コホート[286]では，到達血圧140mmHg以上の管理不良群，130 140mmHgの標準管理群，130mmHg未満の厳格管理群の3群間で心血管イベント発症を比較しているが，標準管理群は管理不良群よりイベントは少なく，厳格管理群とは有意差を認めず，厳格管理群では標準管理群と比較して総死亡が増加する傾向を示した。さらに5

年間追跡を延長した米国コホートのデータを含めると，厳格管理群の死亡率は標準管理群を有意に上回った。ただし，本試験は到達血圧によって層別化した事後解析であり，目標を定めて降圧した前向きの検討でない点に注意が必要である。またINVESTの層別解析[752]において，末梢動脈疾患の合併患者では，130 mmHg未満の降圧で心血管イベントは明らかに増加した。したがって，動脈硬化性冠動脈疾患，末梢動脈疾患合併症例においては，降圧に伴う臓器灌流低下に対する十分な配慮が必要であり，医療施設以外の血圧評価などを積極的に行うことが望ましい。

血圧は130/80 mmHg以上で治療を開始する。高血圧を合併した糖尿病患者では，体重減量や運動療法などの非薬物療法によって，インスリン抵抗性改善を介した耐糖能改善とともに血圧の低下が期待できる。したがって，糖尿病合併高血圧では，体重減量，運動療法，減塩などの生活習慣の修正を強力に行い，同時に降圧薬の投与を開始することが原則となる。なお，血圧が130 139/80 89 mmHgで，生活習慣の修正によって降圧目標達成が見込める場合は，3か月を超えない範囲で生活習慣の修正による降圧を試みてもよい。

糖尿病合併高血圧に対する薬物療法では，個々の降圧薬のインスリン感受性，糖代謝や脂質代謝に対する影響についての十分な配慮が必要となる。利尿薬とβ遮断薬はインスリン感受性を低下させ，トリグリセライドを上昇させると報告されている。さらに，β遮断薬は糖尿病患者に起こる低血糖症状を自覚しにくくする作用があり，両薬剤とも糖代謝を考えると不利な面が指摘されている。一方，β遮断薬の中では，末梢血管抵抗を減少させるタイプの薬剤はインスリン抵抗性を改善し，脂質代謝への悪影響もないとの報告もある。ACE阻害薬，ARB[424,753]や長時間作用型のジヒドロピリジン系Ca拮抗薬は，インスリン感受性を改善し脂質代謝に影響を及ぼさない。一方，3薬剤間の比較では，糖尿病新規発症抑制からみると，ARBとACE阻害薬はCa拮抗薬よりも優れた効果があり[237,424,466]，ARB，ACE阻害薬のインスリン抵抗性改善効果がCa拮抗薬よりも強いことを示している。α遮断薬は糖・脂質代謝改善作用はあるが，臓器保護のエビデンスは明らかでない。

各種降圧薬の糖尿病性腎症に対する効果に関しては，ACE阻害薬では非高血圧患者でも蛋白尿を伴う1型糖尿病患者における腎機能の低下を抑制し，透析療法移行を減少させることが判明している[754]。本邦のJ MIND[755]においてCa拮抗薬とACE阻害薬が糖尿病性腎症の蛋白尿や腎機能に対して同等の効果があることも明らかにされ，UKPDS39[756]においては，糖尿病合併高血圧患者でACE阻害薬，β遮断薬が細小血管障害を同等に予防することが示されている。ARBの2型糖尿病性腎症に関する効果については，RENAAL[429]，IDNT[464,757]，IRMA 2[758]，MARVAL[759]においてその有用性が示されている。本邦においてもINNOVATION[463]でARBの有用性が明らかにされた。一方，蛋白尿・アルブミン尿のない糖尿病症例において，RA系阻害薬と他の降圧薬との優劣を決める十分なエビデンスは存在しないが，ROADMAP[760]では2型糖尿病患者におけるARBの微量アルブミン尿発症予防効果が示された。

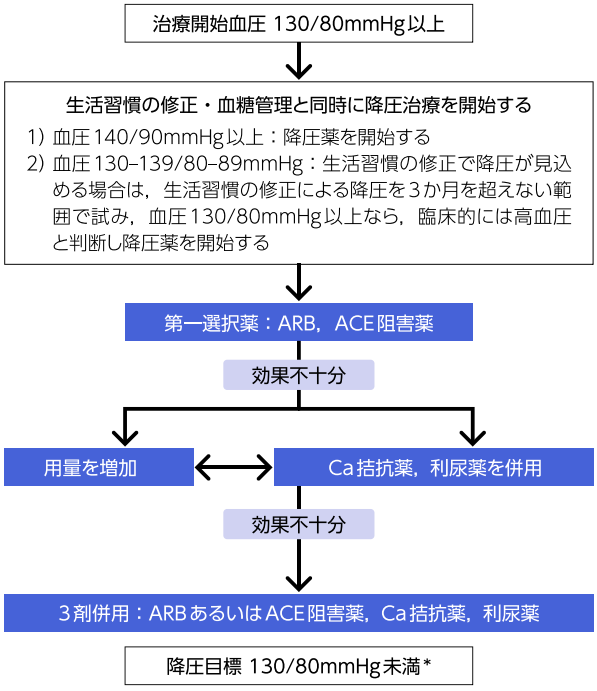
糖尿病を合併した高血圧患者の心血管事故予防については，CAPPP[761]においてACE阻害薬の，HOT[273]やSyst Eur[762]においてCa拮抗薬の有用性が判明している。一方，UKPDS39[756]においては，ACE阻害薬もしくはβ遮断薬を基礎薬とした治療が，ほぼ同程度の有用性を示している。IDNT[464,757]においては，プラセボに比し，ARBは降圧効果が収縮期血圧/拡張期血圧で4/3 mmHg優れ，かつ心筋梗塞，脳卒中抑制効果には差異は認められなかったが，うっ血性心不全の抑制は有意に優れること，Ca拮抗薬はプラセボに比し3/3 mmHg降圧効果に優れ，心不全抑制効果は認められなかったが，心筋梗塞抑制は有意に優れ，脳卒中抑制も優れる傾向を示し，ARBとCa拮抗薬の心血管病発症抑制効果には差異のある可能性が指摘されている。2型糖尿病患者の大血管障害の予後に対して，LIFE[428]においては，ARBがβ遮断薬より有意に心血管病発症を抑制している。このように，糖尿病合併高血圧の心血管事故予防の立場からはACE阻害薬，ARBとCa拮抗薬の有用性が確認されている。ACE阻害薬とCa拮抗薬の薬剤間の比較に関しては，小規模ではあるがABCD[763]，FACET[764]において予防効果が検討されており，ACE阻害薬のほうがCa拮抗薬より有用であるとしているが，ALLHATのサブ解析[765]では両者間に差は認められず，大血管障害に対する

ACE 阻害薬と Ca 拮抗薬の効果の異同を明らかにするには，今後のさらなる検討が必要となろう。以上より，糖尿病合併高血圧患者における降圧薬選択に関しては，糖・脂質代謝への影響と糖尿病性腎症に対する効果のエビデンスより，RA 系阻害薬（ARB，ACE 阻害薬）を第一選択薬として推奨する。

RA 系阻害薬による降圧が不十分な場合の二次選択薬として Ca 拮抗薬あるいは少量のサイアザイド系利尿薬を併用，さらに降圧を要する場合は 3 剤を併用する。糖尿病性腎症における RA 系阻害薬との併用薬として，Ca 拮抗薬と利尿薬を比較した GUARD[436] では，蛋白尿減少には利尿薬，eGFR 保持には Ca 拮抗薬の併用で効果が強いことが示されている。冠動脈疾患，左室肥大，末梢動脈疾患，腎機能障害などを有する高血圧患者を対象に，ACE 阻害薬に長時間作用型 Ca 拮抗薬あるいはサイアザイド系利尿薬を併用した際の有用性を比較した ACCOMPLISH の糖尿病サブ解析[766] では，Ca 拮抗薬は利尿薬と比較して，心血管イベント抑制において優位性を認めた。二次選択薬として Ca 拮抗薬か利尿薬のいずれを優先的に用いるべきかは，さらなる検討を要すると考えられる。ARB による降圧治療をすでに開始している心血管疾患の既往がある，あるいは 2 型糖尿病の高血圧患者において ARB 増量と Ca 拮抗薬併用を比較した OSCAR[433] では，致死的あるいは非致死的心血管疾患（糖尿病合併症，腎機能悪化，非心血管死を含む）を一次エンドポイントとすると，その発症率は全体では有意差はないものの，心血管疾患の既往を有する患者群では Ca 拮抗薬併用群で有意に低値であった。しかしながら，心血管疾患の既往のない糖尿病患者では ARB 増量群でむしろ発症率が低めであったが，両群で有意差は認めなかった。また，労作性狭心症や陳旧性心筋梗塞合併例においては β 遮断薬も心保護作用を有しているため，血圧管理に使用可能である。糖尿病合併高血圧の治療方針を**図 7-1** に示す。

なお，糖尿病患者のみが対象ではないが，ACE 阻害薬，ARB の単独群と併用群を比較した ONTARGET では，併用群の高 K 血症，腎機能障害，過度の降圧が多かった[444]。また，ACE 阻害薬か ARB 服用中の高リスク糖尿病患者を対象に，直接的レニン阻害薬（アリスキレン）かプラセボを併用した ALTITUDE では，アリスキレン併用群で高 K 血症，腎機能障害，過度の降圧などの有害事象が多く起こり試験が中断された[490]。この結果を受けて，アリスキレンは ACE 阻害薬または ARB 投与中の糖尿病患者では原則併用禁忌とされたが，ACE 阻害薬または ARB 投与を含む他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者では，慎重に併用するとされた。したがって，直接的レニン阻害薬を含めて 2 種類以上の RA 系阻害薬の併用は推奨されない。併用する場合には，注意深い観察が必要である。

図 7-1　糖尿病を合併する高血圧の治療計画



* ただし，動脈硬化性冠動脈疾患，末梢動脈疾患合併症例，高齢者においては，降圧に伴う臓器灌流低下に対する十分な配慮が必要である

2. 脂質異常症

高コレステロール血症と高血圧の合併では，動脈硬化のリスクが増大することが本邦の J LIT[767] からも明らかである。ASCOT LLA[768] など最近の臨床試験の結果，高血圧合併高 LDL コレステロール血症患者では，積極的な血清 LDL コレステロール低下療法は冠動脈疾患や脳卒中の発症や再発を予防することができる

とされており，本邦の『動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版』においても高血圧など危険因子合併時のLDLコレステロール管理をより厳しくすることが提唱されている。血清LDLコレステロールレベルと血圧がともに上昇した患者に対しては，第一に生活習慣の修正，すなわち肥満の是正，飽和脂肪酸，コレステロール，アルコールの摂取抑制，運動量の増加を強く指導する。生活習慣の修正で高コレステロール血症が改善しないときには，HMG CoA還元酵素阻害薬（スタチン）を中心に薬物療法を併用する。高血圧と高コレステロール血症を有する患者については生活習慣修正と脂質低下薬を用いて，高コレステロール血症を適切な治療目標に到達させる。高トリグリセライド血症や低HDLコレステロール血症を合併する場合には，インスリン抵抗性もしくはメタボリックシンドロームの存在を考慮すべきであり，その場合の脂質異常症には，原則的には生活習慣の修正とフィブラート系薬剤などで改善を図る。6か月以上の生活習慣の修正でも脂質異常の改善が認められない場合には，フィブラート系薬剤などで改善を図る。

J LITのサブ解析[110]において，スタチン投与下で正常コレステロール値に管理された群では，血圧が140/90 mmHgを超えると正常血圧と比較して心血管病発症率が有意に上昇した。一方，総コレステロール220 mg/dL以上の高コレステロール血症群では，血圧が130/80 mmHgを超えると心血管病発症率が有意に高くなり，正常コレステロール群より低い血圧値で危険因子になっていた。最近発表されたMEGAのサブ解析においても，総コレステロール220 mg/dL以上の高コレステロール血症群では，血圧が130/85 mmHgを超えると脳卒中ならびに心血管病のリスクが有意に増加した[769]。今後の疫学研究で同様の結果が確認されれば高コレステロール血症合併高血圧患者の降圧目標が低くなる可能性がある。

脂質異常症患者における降圧薬の選択に関しては，各種降圧薬の脂質代謝に及ぼす影響を考慮しなければならない。高用量のサイアザイド系利尿薬やループ利尿薬は，血清総コレステロール，トリグリセライドおよびLDLコレステロールを上昇させることが知られているが，低用量のサイアザイド系利尿薬ではこれら脂質の上昇作用は明らかではない。β遮断薬では，血清トリグリセライド上昇作用やHDLコレステロール低下作用が指摘されている。α遮断薬は，血清コレステロールを減少させ，HDLコレステロールを上昇させる。ARB，ACE阻害薬，Ca拮抗薬および中枢性交感神経抑制薬は，血清脂質に影響しない。脂質異常症を合併する高血圧患者の降圧薬選択には，脂質代謝の面からはARB，ACE阻害薬やCa拮抗薬，α遮断薬のような脂質代謝改善効果を有するもの，あるいは増悪作用のない薬剤が好ましい[770]。

POINT 7b

【肥満】

1. 肥満を伴う高血圧症では，食事療法や運動療法による減量が降圧効果を発揮する。推奨グレード A［エビデンスレベル I］
2. 降圧薬は代謝面での特徴からARB，ACE阻害薬が勧められる。推奨グレード B［エビデンスレベル II］

【メタボリックシンドローム】

1. メタボリックシンドロームは，本邦においても心血管病発症の重要な危険因子であり，他の危険因子の管理とともに，厳格な血圧管理が推奨される。推奨グレード B［エビデンスレベル II］
2. 降圧薬の選択では内臓脂肪型肥満是正やインスリン抵抗性改善に対する配慮が必要であり，ARB，ACE阻害薬が推奨される。推奨グレード B［エビデンスレベル II］
3. 特定健康診査・特定保健指導における階層化において，I度高血圧で心血管病の危険因子を有する場合は受診勧奨とする。I度高血圧でその他の危険因子がない場合情報提供となるが，その場合には高血圧の診断を伝えると同時に，生活習慣の修正を指導し，3か月後に医療機関での再検査を強く勧める。推奨グレード C1［エビデンスレベル IVa］

3. 肥満

肥満者の高血圧発症率は非肥満者の2～3倍である[771]。特に若年期からの体重増加が高血圧発症の重要な危険因子となる。肥満を伴う高血圧の成因に交感神経系，ナトリウム貯留/食塩感受性，インスリン抵抗性の関与が指摘されている。一方，肥満症患者では睡眠時無呼吸症候群を伴うこともあり，睡眠時無呼吸症候群が高血圧の発症や増悪の原因となることもある。

4 5kgの減量で有意な降圧をきたすことが知られているので[772]，肥満症患者の降圧療法にあたっては，食事療法や運動療法による減量が行われるが，減量指導後も降圧不十分なら薬物療法を導入する。糖尿病を合併した高血圧患者における厳格な血圧コントロールの意義を検討したACCORD BPでは，収縮期血圧120 mmHg未満を目指した厳格治療の心血管病抑制効果は，肥満症患者において強まる傾向にあった[773]。今後，肥満高血圧患者の降圧目標については，さらなる検討が必要であると考えられる。

降圧薬治療においては降圧目標達成を優先するが，糖代謝異常/インスリン抵抗性改善の面からはARB，ACE阻害薬が勧められる。本邦の大規模臨床試験であるCASE J[466]ではARBであるカンデサルタン群でアムロジピン群に比べて二次エンドポイントの糖尿病の新規発症は有意に低率であることが示されている。この抑制効果はサブ解析の結果ではあるが，BMI 25 kg/m^{2}以上の肥満群で顕著であった。心血管病のリスクの高い高血圧患者において，ACE阻害薬に長時間作用型Ca拮抗薬ないしはサイアザイド系利尿薬を併用した際の有用性を検討したACCOMPLISHでは，Ca拮抗薬は利尿薬と比較して心血管イベント抑制における有意性を示したが，BMI 30 kg/m^{2}以上の肥満症患者に限ると，Ca拮抗薬と利尿薬の効果は同等であった[766]。したがって，肥満を伴う高血圧は治療抵抗性高血圧がまれでなく，ARB，ACE阻害薬にて十分な降圧が得られない場合，長時間作用型Ca拮抗薬またはサイアザイド系利尿薬の併用を考慮する。サイアザイド系利尿薬は常用量の半量であれば代謝への影響は少ない。

4. メタボリックシンドローム

高血圧，脂質異常症（高トリグリセライド血症，低HDLコレステロール血症），肥満，糖代謝異常の合併は，冠動脈疾患をはじめとする動脈硬化性疾患のリスクを相乗的に増加させることが，多くの疫学研究から明らかにされている。そして，これら危険因子となる疾患の共通の背景因子としてインスリン抵抗性が関与し，multiple risk factor症候群，インスリン抵抗性症候群，内臓脂肪症候群など多くの名称で呼ばれてきたが，米国コレステロール教育プログラム・成人治療パネル（NCEP ATP）III（2001年）で提唱されたメタボリックシンドローム[774]が一般的な呼称となっている。NCEP ATPIIIでは，血圧高値（130/85 mmHg以上），耐糖能異常（空腹時血糖110 mg/dL以上），内臓脂肪型肥満（腹囲で男性102 cm以上，女性88 cm以上），高トリグリセライド血症（150 mg/dL以上），低HDLコレステロール血症（男性40 mg/dL未満，女性50 mg/dL未満）の5つの危険因子のうち3つ以上を有することを，メタボリックシンドロームの臨床診断基準としている。

表7-1　メタボリックシンドロームの診断基準

8学会策定新基準（2005年4月）

- **腹腔内脂肪蓄積**
  - ウエスト周囲径　男性≧85cm　女性≧90cm
  - （内臓脂肪面積　男女とも≧100cm^{2}に相当）

上記に加え下記のうち2項目以上

- **脂質値**
  - 高トリグリセライド血症　≧150mg/dL
  - かつ/または
  - 低HDLコレステロール血症　<40mg/dL　男女とも
- **血圧値**
  - 収縮期血圧　≧130mmHg
  - かつ/または
  - 拡張期血圧　≧85mmHg
- **血糖値**
  - 空腹時高血糖　≧110mg/dL

本邦における診断基準については，日本高血圧学会を含む関連8学会合同委員会より，2005年4月に提唱されている[775]。その基準を**表7-1**に示す。メタボリックシンドロームを合併した高血圧とは，本邦の基準では，内臓脂肪型肥満を合併した高血圧で，さらに糖代謝異常，脂質代謝異常の少なくとも1つを合併したものとなる。メタボリックシンドロームの標的疾患としては，心血管病と糖尿病がある。端野・壮瞥町研究では，前者は1.87倍[750]，後者は2.17倍[776]有意に高くなっている。このことより，メタボリックシンドローム患者は脳心血管リスク層別化においても，リスク第二層ないし第三層に位置づけられる（**表3-2**）。

メタボリックシンドロームを合併した高血圧患者の治療方針を**表7-2**に示す。メタボリックシンドロームでも糖尿病の有無で治療方針は変わる。糖尿病のない

表7-2　メタボリックシンドローム合併高血圧の治療計画

	治療方針
糖尿病（−）	血圧140/90mmHg以上 高血圧の治療 血圧130–139/85–89mmHg 生活習慣の修正
糖尿病（+）	血圧140/90mmHg以上 降圧薬を開始する 血圧130–139/80–89mmHg 生活習慣の修正による降圧を3か月を超えない範囲で試み，目標血圧に達しない場合に降圧薬を開始する
降圧薬の選択	インスリン抵抗性改善効果の強いARB，ACE阻害薬を中心に

場合には，140/90 mmHg以上で降圧薬治療となるが，130〜139/85〜89 mmHgでは生活習慣の改善のみとなり，高血圧への進展抑制，あるいは正常血圧への降圧を目指す。糖尿病がある場合には，メタボリックシンドロームでも130/80 mmHg以上より降圧薬治療となり，降圧目標は130/80 mmHg未満である。治療の原則は，食事・運動療法による内臓脂肪型肥満の是正である。降圧薬を用いる場合には，インスリン抵抗性を改善する降圧薬が望ましい。インスリン抵抗性を改善する薬剤としては，ARB，ACE阻害薬，Ca拮抗薬，α遮断薬があげられる。糖尿病新規発症抑制はインスリン抵抗性改善と関連するが，そのようなエビデンスはARB，ACE阻害薬で証明されている。Ca拮抗薬でも抑制の証明はあるが，CASE J[466]やVALUE[424]，ALLHAT[237]に示されるようにARBやACE阻害薬に比べると有意に劣ることより，ARBやACE阻害薬などRA系阻害薬がまず推奨される。メタボリックシンドローム合併高血圧の心血管病発症予防におけるRA系阻害薬の確固としたエビデンスは乏しい[237]。

1）特定健康診査・特定保健指導における血圧管理

2007年（平成19年）4月に特定健康診査・特定保健指導実施に対する標準的なプログラム（確定版）が厚生労働省より提示され，各保険者団体やアウトソーシングによる受け皿となる医療機関で準備がなされた。そして，2008年（平成20年）4月より実施されている。本健診・保健指導は，メタボリックシンドロームの概念を取り入れて，腹囲男性85 cm，女性90 cm以上またはBMI 25 kg/m^{2}以上を満たし，他の危険因子を保有する受診者を特定保健指導の対象者とし，保健指導によって生活習慣を改善して生活習慣病を予防するとしている。本邦において増加しつつある心血管病の一次予防にあたって，内臓脂肪型肥満を中心に，糖代謝異常，血圧高値，脂質代謝異常を是正するという戦略で大きな意義があり，高血圧の予防，治療対策としても大いに期待できるものと考える。日本高血圧学会としては，特定健診・保健指導の実施を円滑に進めるために，できるかぎりの支援・協力をしたいと考えている。

最終案に示されているプログラムの中で，特に高血圧対策の実施にあたり，より詳細に補完する立場から，高血圧学会の見解を示すものである。

（1）診断基準について

血圧130/85 mmHg以上をもって保健指導判定値としているが，この値は正常高値血圧の基準値で，世界的にも同一の基準が用いられている。本邦においても正常高値血圧から心血管病リスクも増加するなど疫学的にはエビデンスが得られているところで，この基準値を支持する。

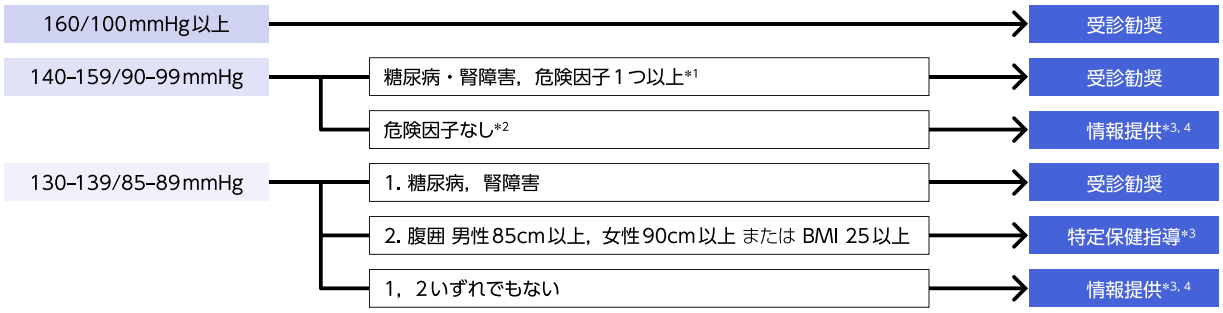
（2）血圧測定法

血圧測定は，国民健康栄養調査・循環器疾患基礎調査と，今回のプログラムで用いているように，2回の血圧測定を行い，その平均をとる。なお，家庭血圧計は上腕カフ・オシロメトリック法を用いる。

（3）家庭血圧値の応用

プログラムにも記載されているが，血圧は変動が大きいものであり，健診時にも白衣高血圧の効果は出る可能性がある。本来の血圧値を把握するためにも，家庭血圧の値を参考にすることが望ましい。そこで，問診，アンケートをとる際に，あるいは血圧を測定する際に，家庭血圧を測っているかどうかの確認とその際の血圧値を記録に残すことを推奨する。JSH2014では，家庭血圧値は135/85 mmHg以上で高血圧とされ，125〜134/80〜84 mmHgが正常高値血圧，125/80 mmHg未満が正常血圧とされている。したがって，日本高血圧学会が勧めている方法に準拠して測定された家庭血圧が125/80 mmHg未満の場合，健診時の血圧

図7-2　特定健診・特定保健指導における血圧管理



*1 心血管病の血圧値以外の危険因子と臓器障害／心血管病（表3-1）
*2 危険因子のないI度高血圧患者においては，高血圧であること，生活習慣の修正が必要であること，3か月後家庭血圧135/85mmHg以上の場合には診療機関を受診することを含めて情報提供する
*3 情報提供，特定保健指導においては，家庭血圧測定の意義を説明し，次回健診までの期間，家庭血圧測定を推奨する
*4 特定保健指導の対象とならない人についても，市町村が実施する健康増進事業において対応することが可能であり，情報提供に加えて個別健康教育などを受けるよう勧める

が130/85mmHg以上であっても白衣効果とみなし，血圧高値とは判定しないという判断基準とする。その後の健診や保健指導を行う場合には，測定血圧値に加えて家庭血圧値も参考にして判断することとなる。

一方で，健診時血圧が130/85mmHg未満であっても，家庭血圧が125/80mmHg以上の場合は，正常高値血圧と判断し，血圧基準は満たしているものとする。特に家庭血圧135/85mmHg以上の場合は，仮面高血圧（逆白衣高血圧）であり，高血圧と同等の心血管病高リスクな状態と判断して，受診勧奨により高血圧対策を開始すべきである。

（4）受診勧奨について

本健診の目的は，生活習慣病の予防を期待できるメタボリックシンドローム患者の選定と，心血管病リスクの階層化にある。健診項目の保健指導判定値ならびに質問票から心血管病リスクを評価し，リスクが多い順に，特定保健指導の積極的支援，動機づけ支援レベル，ないしは情報提供レベルのいずれかに階層化する。医療機関への受診勧奨は，各学会のガイドラインならびに特定健診の受診勧奨判定値に基づき，健診機関の医師の判断により行われる。血圧に関しては，保健指導判定値は130/85mmHg以上，受診勧奨判定値は140/90mmHg以上と定められている。この受診勧奨判定値は高血圧の基準値であり，保険診療を考慮しても矛盾はない。

本邦の高血圧治療ガイドライン（JSH2014）では，**表3-2**に示すように脳心血管リスクの層別化を行っており，心血管病の危険因子は**表3-1**に示されている。リスク別の高血圧治療の方針は**図3-1**に示されている。JSH2014の立場での受診勧奨を含めた血圧管理の方針を**図7-2**にまとめる。160/100mmHg以上のII度高血圧以上では，ただちに受診することを勧める。140–159/90–99mmHgのI度高血圧では，糖尿病，慢性腎臓病（CKD）などがある高リスクでは，ただちに受診することを勧める。心血管病の危険因子（**表3-1**）が1つ以上ある中等リスク以上（メタボリックシンドロームに合致する場合を含む）では，血圧が受診勧奨判定値である140/90mmHg以上ということもあり，受診勧奨とする。当然であるが，この判断にあたり，家庭血圧も参考にして125/80mmHg未満であれば白衣高血圧であり，高血圧と判断する必要はない。

一方，I度高血圧で危険因子ゼロの低リスク対象については，JSH2014ガイドラインによれば原則として受診勧奨となる。しかしながら，前述のように，低リスクのI度高血圧の場合，直ちに降圧薬療法に入らず，3か月の生活習慣の改善から治療を開始することになっている。このように危険因子ゼロの低リスクI度高血圧患者では，特定保健指導のプログラムに沿って，生活習慣の修正と血圧のチェックを行うことが望ましい。ただし現状では肥満がないため特定保健指導の選定対象とはならず，受診勧奨を前提とした情報提供を行う。情報提供にあたっては，高血圧であること

を伝えるとともに，減塩，食事療法，運動療法の生活習慣改善を提示し，3か月後に，医療機関を受診するよう勧める[65]。

血圧130–139/85–89 mmHgの正常高値血圧で，糖尿病，CKDがある場合には受診勧奨とする。糖尿病，CKDがない場合には，腹囲で男性85 cm以上，女性90 cm以上またはBMIで25 kg/m^{2}以上を満たせば特定保健指導の対象となり，満たさなければ情報提供となる。情報提供，特定保健指導においては，家庭血圧測定の意義を説明し，次回健診までの期間，家庭血圧測定を推奨する。

いずれにしても，最終的には，健診の結果を判定する医師の総合的判断によることになるが，日本高血圧学会より提言されている**図7-2**に示す血圧管理の方針を参考にして，受診勧奨の必要性を判定することになる。一方，特定保健指導の対象とならない人についても，市町村が実施する健康増進事業において対応することが勧められる。

5. 睡眠時無呼吸症候群

閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）は，夜間睡眠中に吸気時の上気道虚脱による気流停止から，周期的な低酸素血症を繰り返す疾患で，夜間の心臓突然死に加え，冠動脈疾患や心不全など循環器疾患[777,778]，および無症候性脳梗塞[779]を含む脳血管疾患の危険因子となる。さらに，OSASは治療抵抗性高血圧となる二次性高血圧の最も多い要因である[517]。OSASは，本邦の高血圧にも高頻度にみられ[780–783]，高血圧患者のOSASを適切に診断し治療することは，きわめて重要である。

OSASは肥満や加齢とともに増加するが，本邦では小顎症など顔面骨格の特徴，扁桃肥大，軟口蓋低位（舌圧子で舌を押下しても口蓋垂や咽頭後壁がみえない状態）などによる非肥満例も多い[784]。昼間の眠気，集中力の低下，抑うつ状態などの自覚症状により受診することも多いが，高血圧患者では自覚症状がない場合も多く，いびきや無呼吸の家族からの指摘が受診理由となることも多い。また，夜間頻尿，夜間呼吸困難（窒息感），心不全，夜間発症の心血管イベント（心筋梗塞，脳卒中，急性大動脈解離，上室性・心室性不整脈など）の既往や，治療抵抗性高血圧，特に治療抵抗性早朝高血圧，正常血圧にもかかわらず左室肥大などを有する例，さらにCKD患者や透析患者では，OSASを積極的に疑うことが大切である（**表7-3**）[781,785,786]。

OSASの診断と重症度分類は睡眠ポリグラフィー（PSG）により，無呼吸・低呼吸指数（AHI，apnea hypopnea index：1時間当たりの無呼吸・低呼吸数）が5–15を軽度，15–30を中等度，30以上を重度OSASとする[777,778,787]。治療の目安は，AHI 15以上で症状や臓器障害のある高血圧患者では治療を考慮し（循環器疾患二次予防ライン），AHI 30以上でCPAPを含めた積極的治療を行う（循環器疾患一次予防ライン）[787]。健康保険上は，AHI 20以上がCPAP治療可

表7-3　閉塞性睡眠時無呼吸症候群を疑う所見

症状	眠気，集中力の低下，抑うつ状態，早朝の不定愁訴（頭痛，倦怠感），強いいびき・無呼吸（家族からの指摘も多い），頻回の夜間覚醒・夜間頻尿，夜間呼吸困難（窒息感）
身体所見	肥満，小顎症，扁桃肥大，軟口蓋低位
血圧特性	治療抵抗性高血圧，早朝高血圧，夜間高血圧
検査所見	左室肥大（特に診察室血圧と家庭血圧が正常例），心不全，夜間発症の心血管イベント（心房細動，心室不整脈を含む），メタボリックシンドローム，慢性腎臓病，透析

POINT 7c

【睡眠時無呼吸症候群】

1. 昼間の眠気に加え，夜間頻尿，夜間呼吸困難，夜間発症の心血管イベント，治療抵抗性高血圧では，積極的に閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）を疑う。［エビデンスレベル E-II］
2. 血圧変動の増大を伴うnon-dipper・riser型夜間高血圧を示すことが多く，家庭血圧測定で「早朝高血圧」を示す高血圧患者では，積極的にOSASを疑う。［エビデンスレベル E-II］
3. OSASを合併する高血圧患者では，減塩・減量と並行して，持続陽圧呼吸（CPAP）療法などを行い 推奨グレード A［エビデンスレベル I］，夜間血圧を含めたより厳格な降圧療法を行う。推奨グレード C1［エビデンスレベル IVb］

能ライン，40以上が簡易PSGだけでも治療を行うことができる重症ラインである[787]。

OSASの高血圧は，昼間の血圧上昇に加え，夜間高血圧・non dipper型を示すことが多く，家庭血圧では「早朝高血圧」として検出されることが多い[780]。OSASはnon dipperに先行し[788]，OSASのnon dipperは慢性腎臓病の進展にも関連する[789]。さらに，OSASの無呼吸発作後の回復期には著明な夜間血圧サージがみられ，夜間高血圧は変動し[780]，夜間発症の心血管イベントの誘因となる可能性がある。近年，家庭血圧計で夜間血圧[145,147]と無呼吸発作の夜間血圧サージ[146]の測定が可能となった[147]。

OSASの高血圧や血圧変動性の増大には，交感神経活性亢進，圧受容体・化学受容体感受性増大やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン（RAA）系の活性化，酸化ストレスや炎症反応の増加などが複合的に関与する[781]。

OSASは生活習慣と深く結びついた疾患であるので，まず生活習慣を改善する。減塩に加え，肥満患者では減量を推進し，また喫煙や就寝前の飲酒を禁止する。中等度・重症OSASを合併するI度，II度の軽症・中等症高血圧患者では，基本的に持続性陽圧呼吸（CPAP）療法を優先する[781]。III度の重症高血圧合併例では，初診時より薬物治療が必要となることもある。CPAP療法により大半の患者で降圧効果が得られ[790,791]，non dipperがdipperに移行し[792]，夜間血圧サージは低下し[780]，心血管予後も改善する[793]。長期間の追跡研究でもCPAP療法はOSASの高血圧新規発症を抑制する[794]。眠気の乏しいOSAS患者ではアドヒアランスが悪く，CPAPによる降圧効果や心血管イベントの抑制効果が少ない[795–797]。CPAP療法が試行できない，またはアドヒアランスが悪いOSAS患者では口腔内装置も有用であることから[798]，耳鼻科や歯科口腔外科を含めた専門医への紹介も考慮する。

OSAS高血圧患者では，心血管病発症リスクが高いことから，降圧目標レベルは，胸部大動脈や心臓への無呼吸発作時の胸腔内陰圧負荷の増大（80mmHgに達することがある）を加味し，特に夜間血圧を含めたより厳格な降圧療法を行うことが望ましいが，特定の降圧薬の有用性を示す明確なエビデンスはない[781]。β遮断薬は，昼間・覚醒時血圧の低下度に各薬剤と差はないが，夜間収縮期・拡張期血圧は，Ca拮抗薬，ACE阻害薬，ARBよりも有意に低下した（利尿薬との有意差はなし）[799]。しかし，β遮断薬を含め降圧薬単剤では，昼間血圧は低下するものの，夜間睡眠中血圧のコントロールは難しいとする報告もあり[800]，β遮断薬の有効性に一定の見解は得られていない。心不全を合併するOSAS高血圧患者では，利尿薬投与により喉頭浮腫が改善し，OSASの改善が期待できる[801]。また，治療抵抗性高血圧患者では，スピロノラクトン投与[802]，下肢の陰圧吸引[803]，さらに腎神経焼灼術（腎デナベーション）[804]により，降圧に加え睡眠時無呼吸発作自体も減少するとの報告があるが，いずれも少数例の研究である。

また，睡眠時無呼吸症候群には中枢性もあり，予後不良を示すが，重症心不全を合併しない高血圧外来患者ではまれである。

6. 痛風・高尿酸血症

尿酸はプリン体代謝の最終産物であり，その血中濃度は体内での産生と腎からの排泄によって決まる。尿酸はそれ自体が抗酸化作用をもちながらも強い血管傷害性も有しており，高尿酸血症は，動脈硬化の独立した危険因子である。現在まで尿酸低下療法によって循環器病の発症を抑制することを証明した大規模臨床試験は行われていないため，尿酸が危険因子なのか病態のマーカーなのかは明らかではない。高血圧患者では尿酸排泄は低下しており，加えて細胞の嫌気性代謝を反映して尿酸合成の増加もみられることから，高尿酸血症の合併頻度が高い。

高血圧患者における血清尿酸値上昇が痛風のリスクのみならず，介入試験はないものの，観察研究では腎障害や心血管事故発症と関連することから，日本痛風・核酸代謝学会による『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第2版）』[805]に準じて，総合的なリスク回避を目指した6・7・8ルールに基づく尿酸管理を推奨する。すなわち血清尿酸値7mg/dLを超えるものを高尿酸血症と定義し，高血圧に高尿酸血症を合併する場合は生活指導による血清尿酸値の是正を開始する。それでも血清尿酸値が上昇する場合や8mg/dL以上では，薬物療法を考慮する。

POINT 7d

【痛風・高尿酸血症】

1. 高尿酸血症を合併する高血圧では，血清尿酸値7mg/dLを超えるもので，エネルギー摂取の制限による肥満の解消，持続的な有酸素運動の習慣，プリン体含量の極端に多い食事，酒，食塩・果糖過剰摂取の制限などの生活指導を開始する。推奨グレードC1［エビデンスⅢ］
2. 8mg/dL以上では，生活習慣の修正を行いながら尿酸降下薬の開始を考慮する。降圧療法中の血清尿酸値の管理目標は6mg/dL以下の維持を目指す。
推奨グレードC1［エビデンスⅢ］
3. 尿酸代謝に好ましい降圧薬を用いる。サイアザイド系利尿薬やループ利尿薬は高尿酸血症をきたすので，痛風を起こす可能性の高い患者で使用せざるをえない場合は，血清尿酸値の推移に注意する。Ca拮抗薬とロサルタンは高血圧患者の痛風発症リスクを減少させる。
推奨グレードB［エビデンスⅡ］
4. ACE阻害薬，ARB，Ca拮抗薬，α遮断薬は尿酸代謝に悪影響を及ぼさない。ロサルタンは尿酸排泄促進作用を併せ持つため，尿酸値が低下する。推奨グレードB［エビデンスⅡ］
5. 尿酸降下薬の選択は病型分類に基づいて行うが，腎障害の有無によって治療薬，投与量を慎重に決定する。
推奨グレードC1［エビデンスⅢ］

降圧治療中の血清尿酸値は6mg/dL以下に維持することが望ましい。高血圧に合併した高尿酸血症では肥満者やメタボリックシンドロームの患者が多いためエネルギー摂取の制限，持続的な有酸素運動の習慣をもつよう指導する。プリン体や果糖の過剰摂取制限，アルコール飲料（特にビール）の制限も必要である。特に減塩食[806]も指導するなど，高血圧患者における生活習慣の指導とあわせて行う。生活習慣の改善によっても尿酸値の低下が十分でない場合には高尿酸血症のタイプに応じた尿酸降下薬の追加を考慮する。尿酸降下薬には，尿酸合成阻害薬（キサンチンオキシダーゼ阻害薬）と尿酸排泄を促進する尿酸トランスポーター（URAT1）阻害薬がある。高尿酸血症の患者では尿のpHが低い者が多く，尿酸の尿への溶解度を上げるために尿のpHを6.0以上，7.0未満に調整する。尿のアルカリ化が必要な場合には，重曹やクエン酸Na/クエン酸K配合薬を投与する。後者は重曹よりもNa摂取量が少なくなるように工夫されているが，血清K値の上昇に注意が必要である。アロプリノールは降圧効果[807]，血管内皮機能改善[808]，狭心症治療薬[809,810]としての効能を有するとの報告がある。フェブキソスタットは主に肝代謝の薬物であり，腎機能障害があっても比較的安全に使用できる。一方で尿酸排泄促進薬であるプロベネシド[811]やベンズブロマロン[812]には降圧効果，インスリン抵抗性改善効果が報告されている。

サイアザイド系降圧利尿薬やループ利尿薬による急激な細胞外液量の低下は高尿酸血症をきたし，痛風を誘発することがあるので，痛風を起こす可能性の高い患者で使用せざるをえない場合は，血清尿酸値の推移に注意する。Ca拮抗薬とロサルタンは高血圧患者の痛風発症リスクを減少させる[476]。スピロノラクトン，トリアムテレン，エプレレノンなどのK保持性利尿薬は尿酸代謝に悪影響を与えない。また大量のβ遮断薬およびαβ遮断薬の投与は血中尿酸値を上昇させる。ACE阻害薬，Ca拮抗薬，α遮断薬は血清尿酸値を低下させるという報告と，影響を与えないとする報告がある。αメチルドパは血清尿酸値に影響を与えない。一部のARBは尿細管における尿酸の再吸収を促進する可能性を示唆する報告があるが，血清尿酸値に対しては明らかな影響を及ぼさない。一方，ARBの一つであるロサルタンは，腎尿細管に存在するURAT1の作用を阻害することによって血中尿酸値を平均0.7mg/dL低下させる[471,474,813,814]。重症高血圧患者におけるβ遮断薬のアテノロールに対するロサルタンの標的臓器保護作用の優位性を示したLIFEでは，ロサルタンの降圧を超えた臓器保護作用のうち29%は尿酸値の改善によることが示唆されている[473]。ARBとサイアザイド系利尿薬の合剤は血清尿酸値が過度に上昇しないように，組み合わせるARBの種類や利尿薬の用量に工夫がなされている。

高尿酸血症では原則として一般の降圧目標と同じであるが，メタボリックシンドロームやCKDの合併例も多く，それぞれ合併する病態に応じて厳格に降圧する。

7. 気管支喘息および慢性閉塞性肺疾患

気管支喘息とCOPD（慢性閉塞性肺疾患）は，閉塞

POINT 7e

【気管支喘息および慢性閉塞性肺疾患】

1. 気管支喘息をもつ患者では，β遮断薬およびαβ遮断薬は使用しない。推奨グレードD［エビデンスレベルI］
2. ACE 阻害薬は空咳の副作用があり，気管支喘息による咳と区別が難しいことがあるため，気管支喘息をもつ患者では推奨できない。推奨グレードC2［エビデンスレベルIVa］
3. 気管支喘息をもつ患者に対して，Ca 拮抗薬，ARB，少量の利尿薬は使用可能である。推奨グレードC1［エビデンスレベルIVa］
4. 慢性閉塞性肺疾患をもつ患者に対して，Ca 拮抗薬，ACE 阻害薬，ARB，少量の利尿薬は使用可能である。推奨グレードC1［エビデンスレベルIVa］
5. 慢性閉塞性肺疾患をもつ患者に対して，β遮断薬の投与は可能であるが推奨グレードC1［エビデンスレベルIII］，選択的β_1遮断薬を使用する推奨グレードB［エビデンスレベルII］。

POINT 7f

【肝疾患】

1. 重症の肝機能障害では肝代謝型の降圧薬の血中濃度が上昇するため，投与量の減量などの調整が必要である。推奨グレードC1［エビデンスレベルIVa］
2. β遮断薬は肝硬変患者の消化管出血と死亡のリスクを低下させる可能性がある。推奨グレードC1［エビデンスレベルIVa］
3. RA 系阻害薬は肝臓の線維化を抑制する可能性がある。推奨グレードC1［エビデンスレベルIII］

性肺疾患に分類される。気管支喘息は気道の好酸球性炎症をきたしているのに対し，COPD は好中球が関与する全身性の炎症性疾患であり，心・血管系疾患を合併していることが多い。特に COPD において，高血圧症は最も頻度の高い併存症である[815]。

塩分が気道過敏性の亢進に関与しているかは不明であるが[816]，塩分制限が気管支喘息や COPD に悪影響を与えることはない。運動療法は COPD でも勧められているが，運動誘発性の気管支喘息症例も存在する。

降圧薬の選択にあたっては，気管支喘息と COPD で異なった対応が必要である。α遮断薬と Ca 拮抗薬はともに気管支平滑筋の緊張を和らげる作用があり，気管支喘息の呼吸機能に悪影響を及ぼすことは少ない。ACE 阻害薬は，気管支喘息併存高血圧患者に対して喘息症状や呼吸機能に影響しないが[817]，咳の副作用のために，気管支喘息の増悪との鑑別が困難となる場合があるため推奨できない。ARB は，気管支喘息患者において咳の増悪や呼吸機能の抑制は認められない。降圧利尿薬は呼吸機能に対する影響はないが，ステロイド剤が経口投与されている症例では低 K 血症に注意する必要がある。β遮断薬は，気管支平滑筋のβ_2受容体を遮断し気道抵抗を増加させるので，気管支喘息患者には投与してはならない（原則禁忌）[818]。αβ遮断薬も使用を避けるべきである。ただし，虚血性心疾患や心不全を合併している患者でβ遮断薬が絶対適応である場合には，選択的β_1遮断薬を慎重投与する。

COPD では ACE 阻害薬，ARB，Ca 拮抗薬および降圧利尿薬が，COPD の増悪・死亡率を増加をさせたデータはなく通常の使用が可能である。ただし，降圧利尿薬は気管支分泌物（喀痰）の粘稠度を高めるので使用する際には少量にとどめるとともに，適切な水分摂取を指導する。β遮断薬は，COPD を併存している冠動脈疾患や心不全患者に対し安全・有効であったとの報告がある[819 822]。現時点では高血圧併存の COPD に対しβ遮断薬を積極的に推奨できないが，β遮断薬の使用は禁忌ではない。ただし，非選択的β遮断薬よりも選択的β_1遮断薬を使用する[823]。

8. 肝疾患

一般に肝硬変が重篤になると，血行動態や血中生理活性物質の変動を介して血圧は低下傾向を示すが，高血圧があれば通常の降圧療法を行う。浮腫が存在する場合は二次性アルドステロン症を発症している可能性があり，利尿薬の使用時には血中電解質濃度の変動に注意する。肝臓は薬物代謝において重要な臓器である。肝機能の低下した肝硬変ではプロドラッグの活性化の遅延や肝臓で代謝される薬物の血中濃度の上昇を起こす可能性がある。肝代謝型の降圧薬は重症肝硬変で血中濃度が上昇することがあるため，初回投与時には薬物用量の減量や服用間隔を延ばすなどの注意が必要である。ラベタロールとメチルドパによる薬剤性肝障害はよく知られており，これらの薬物は肝機能障害のある患者に投与してはならない。

プロプラノロールのような非心臓選択性β遮断薬は，門脈圧を低下させることで肝硬変患者の消化管出血と死亡のリスクを低下させることを示すメタアナリシス結果が報告されている[824]。一方，肝硬変患者において，ヒドロクロロチアジド，クロルタリドン，フロセミドなどの降圧利尿薬は急激な利尿作用を介して肝性昏睡を誘発することがあり，慎重に使用しなければならない。RA系阻害薬は，基礎的な研究で慢性肝炎から肝硬変への移行期に線維化を抑制する可能性があるが，多数の患者を対象にした報告はない。一方，非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）ではARBは線維化の改善をはじめとする病態改善に有効であるとする報告がある[825]。

第8章
高齢者高血圧

POINT 8

1. 非薬物療法は積極的に行うべきであるが，QOLに配慮して個々に方針を決定する。推奨グレードB［エビデンスレベルII］
2. 原則として140/90mmHg以上の血圧レベルを薬物治療の対象として推奨する。ただし，75歳以上で収縮期血圧140 149mmHgや，6メートル歩行を完遂できない程度の虚弱高齢者では個別に判断する。推奨グレードB［エビデンスレベルII］
3. 降圧薬治療の第一選択薬は，非高齢者と同様，Ca拮抗薬，ARB，ACE阻害薬，少量の利尿薬とする。一般に常用量の1/2量から開始する。降圧効果不十分な場合はこれらの併用を行う。推奨グレードA［エビデンスレベルI］
4. 合併症を伴う場合は，個々の症例に最も適した降圧薬を選択する。推奨グレードB［エビデンスレベルII］
5. 副作用の発現や臓器障害に留意し，QOLに配慮しながら，時間をかけて緩徐に降圧する。起立性低血圧を示す患者に対しては，より緩徐なスピードで降圧する。推奨グレードC1［エビデンスレベルVI］
6. 65 74歳の降圧目標は140/90mmHg未満。75歳以上の降圧目標は150/90mmHg未満とし，忍容性があれば積極的に140/90mmHg未満を目指すことで，さらに予後改善が期待できる。推奨グレードB［エビデンスレベルII］
7. 冠動脈疾患合併患者では，拡張期血圧が70mmHg未満となる場合，心イベントリスクが増大する可能性があるため，有意な冠動脈狭窄が残存していないこと，心筋虚血の症状や心電図変化の出現がないことに注意しながら降圧する。推奨グレードC1［エビデンスレベルIVa］

1. 高齢者高血圧の特徴

日本は，平成23年において65歳以上の高齢者人口が全体の23.3%，75歳以上の人口も11.5%である。高血圧は加齢とともに増加し，本邦の国民健康・栄養調査（平成23年）[826]によれば，65 74歳の66%，75歳以上の80%が高血圧に罹患している。高齢者は一般に多病であり，病態は非定型なことが多く，同じ年齢であっても生理機能の個人差が大きい。高齢者を年齢によって一律に区分することには注意を要するが，特に75歳以上の後期高齢者では非高齢者と異なる病態生理的変化を有することが多くなる。本章で記載する内容も，後期高齢者の診療でより重要な意味をもつ。

高血圧患者における血圧調節と関連した加齢に伴う生理的・病理的変化をあげる。

- 循環器：動脈硬化と血管の弾性低下，左室壁肥大と拡張能低下
- 神経：圧受容器反射の障害，β受容体機能の低下
- 水・電解質代謝：腎機能低下による体液量調節の障害，電解質ホメオスタシスの易破綻性（特に低Na血症や低K血症の易発現性）
- 糖代謝：インスリン抵抗性の増大，耐糖能障害の増加
- 内分泌：レニン・アンジオテンシン系の低下，カリクレイン・キニン系，プロスタグランジン系，腎ドパミン系の低下など，昇圧系，降圧系，両系の障害

これらの加齢性変化や動脈硬化進展と関連した高齢者高血圧の特徴を**表8-1**に示す。

2. 高齢者高血圧の基準と疫学研究成績

本邦の久山町研究[105]や，61の前向き研究から得られた心血管病の既往がない約100万人を対象としたメタアナリシス[287]で，血圧と対数変換した心血管死亡率との間に正の関連が認められ，高齢になるに従い勾配は緩やかになるものの絶対リスクは増大し，80歳代でも正の関連を示した。本邦における19年間の追跡研究であるNIPPON DATA80の75歳以上でも，血圧上昇と心血管死のリスク増大は正の関連を示した[234]。一方，高血圧による心血管リスクや死亡率の増加について閾値があるとする疫学研究もあるが，閾値は，解析方法や対象者数，観察期間，転帰が疾患発症か疾患による死亡かなどに影響される可能性がある。これらの成績を踏まえ，基本的には高齢者においても血圧が低いほど心血管リスクは低く，血圧基準は非高齢者と同じとする。

表8-1　高齢者高血圧の診断における注意点

高齢者高血圧の特徴
- 血圧動揺性の増大
- 収縮期高血圧の増加
- 白衣高血圧の増加
- 起立性低血圧や食後血圧低下の増加
- 血圧日内変動で夜間非降圧型non-dipperの増加
- 早朝の昇圧（morning surge）例の増加
- 主要臓器血流量や予備能の低下
- 標的臓器の血流自動調節能の障害

血圧レベルの総合的な診断
- 繰り返し測定する
- 家庭血圧測定または24時間血圧測定を併用する
- 立位血圧を治療開始前，薬物治療開始後や変更後，立ちくらみの症状があるときなどに測定する(起立後3分での収縮期血圧が20mmHg以上低下した場合，起立性低血圧と診断する)[838]
- 測定時の条件を考慮する（食後や服薬後など）
- 食事と関連した血圧低下症状（ふらつきなど）がある場合には，24時間血圧測定や食後の血圧測定を実施する（食後1時間での座位収縮期血圧が20mmHg以上低下した場合，食後血圧低下と診断する)[838]

潜在的な合併症の診断
- 心房細動，大動脈弁狭窄症，大動脈瘤，腎血管性高血圧，頸動脈狭窄などは，治療方針全般の対応が異なり，診断は重要
- 胸腹部と頸部の聴診，腹部の触診などによりスクリーニングする

3. 診断

1） 血圧動揺性を考慮した診断

表8-1に血圧レベルの総合的な診断について示す。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[827]。高齢者（平均年齢70歳）を対象とした研究で，仮面高血圧（逆白衣高血圧）の心血管リスクが高いことが報告されている[135]。初診時には，触診法による血圧測定を併用し，聴診間隙（コロトコフ音の欠失）や，偽性高血圧（血管の石灰化を伴うような高度の動脈硬化のためにカフによって動脈を圧迫できないなど）[828]を見逃さないようにする。ただし，本邦における偽性高血圧の頻度は低い。

2） 二次性高血圧の鑑別

初診時の治療計画における鑑別診断以外に，短期間での顕著な血圧上昇やコントロール悪化，治療抵抗性などの際に二次性高血圧に注意する。高齢者では特に，粥状硬化による腎血管性高血圧や，内分泌性高血圧の原発性アルドステロン症に注意が必要である。

高齢者では多剤内服例が多く，薬剤誘発性高血圧も生じやすい。他院や他科での処方だけでなく健康食品やサプリメントに関する問診も重要で，カンゾウ（甘草）含有物質（漢方薬など）や非ステロイド性抗炎症薬についての問診は必須である。癌や加齢黄斑変性などの疾患で分子標的薬治療を受けている高齢者での血圧上昇の報告がある（「第13章7節 薬剤誘発性高血圧」参照）。

3） 標的臓器障害や合併症の診断

基本的には非高齢者と同様であるが，高齢者においては，無症候性の臓器障害を複数有することが少なくない。**表8-1**に潜在的な合併症を診断する要点を示す。頸動脈狭窄の診断は，両側頸動脈狭窄が75%以上である症例で降圧により脳卒中のリスクが増すという報告からも重要である[282]。

4. 治療

1） 高齢者高血圧の治療効果

高齢者では，生活機能の維持または低下の抑制を目指した疾患の治療が求められる。主要な高血圧合併症である心血管病の抑制は，この目的と合致する。その他，寝たきりの要因として認知機能や転倒・骨折への影響も重要である。

プラセボを対照とした無作為化比較試験で，降圧薬の心血管病発症抑制効果が示されている（**表8-2**）。利尿薬，β遮断薬，Ca拮抗薬を第一次薬とした試験である。60歳以上の高齢者高血圧治療に対する9つの主要大規模臨床試験のメタアナリシスによると，降圧薬治療により全死亡12%，脳卒中死36%，冠動脈疾患死25%，脳卒中発症35%，冠動脈疾患発症15%の有意な抑制がみられている[829]。

80歳以上の高齢者高血圧患者（平均血圧173/91 mmHg）を対象としたHYVETでは，利尿薬（降圧不十分な場合ACE阻害薬を追加）を用いて150/80 mmHg未満を目指した治療の結果，脳卒中30%，総死亡21%，心不全64%，心血管イベント34%の有意な減少を認めた[244]。さらに，認知症発症が増加しないこと[830]，骨折はむしろ減少すること[831]が報告されている。

表8-2　高齢者を対象に降圧薬の心血管イベント発症抑制効果を検討したプラセボ対照群間比較試験（実薬群の到達収縮期血圧が低い試験から順に示す）

	SHEP[835]	HYVET[244]	STONE[833]	Syst-China[832]	EWPHE[863]	Syst-Eur[864]	MRC Ⅱ[865]	HEP[866]	STOP[867]
対象年齢（歳）	≧60	≧80	60–79	≧60	≧60	≧60	65–74	60–79	70–84
平均年齢（歳）	72	83.6	66	67	72	70	70	69	76
対象者数	4,736	3,845	1,632	2,394	840	4,695	4,396	884	1,627
試験方法	二重盲検	二重盲検	単盲検	単盲検	二重盲検	二重盲検	単盲検	オープン	二重盲検
実薬群の第一次薬	利尿薬	利尿薬	CCB	CCB	利尿薬	CCB	β遮断薬/利尿薬	β遮断薬	β遮断薬/利尿薬
実薬群の追加治療薬	β遮断薬	ACE	ACE 利尿薬	ACE 利尿薬	メチルドパ	ACE 利尿薬	併用	利尿薬 メチルドパ	併用
追跡期間（年）	4.5	2.1	3.0	4.0	4.7	2.0	5.8	4.4	2.1
治療前血圧（mmHg）	177/77	173/91	168/98	170/86	180/101	174/86	185/91	197/100	195/102
プラセボ群の到達血圧（mmHg）	155/71	159/84	155/90	159/84	171/95	161/84	166/83	180/88	186/99
実薬群の到達血圧（mmHg）	143/68	144/78	146/85	150/81	150/85	151/79	152/77	162/77	167/87
到達収縮期血圧の差（mmHg）	12	15	9	9	21	10	14	18	19
心血管イベントの相対危険度	0.68	0.66	0.4	0.63	0.71	0.69	0.83	0.76	0.6

すべての試験で心血管イベントの相対危険度の減少は統計学的に有意である。ACE：ACE 阻害薬，CCB：Ca 拮抗薬，STOP：STOP-Hypertension

日本人を対象にプラセボ群と降圧薬治療群で心血管イベント発症を比較した無作為化比較試験はないが，Syst China[832]やSTONE[833]の試験対象，およびHYVETの試験対象の40%は中国人であり，上記の結果は日本人においても外挿できると考えられる。

以上，80歳以上を含めて高齢者においても積極的に降圧療法を行うことが勧められる。

2） 降圧薬治療の対象と降圧目標

（1）治療対象

高齢者高血圧患者を対象に降圧治療の有用性が示された無作為化比較試験では，収縮期血圧（SBP）160 mmHg以上，拡張期血圧（DBP）90 100mmHg以上が登録基準とされていたことを根拠に，原則として160/90mmHg以上では降圧薬治療を開始すべきといえる。一方，I度高血圧でリスク層別化が中等リスクに分類される患者群について，Ca拮抗薬により心肥大およびQOLの改善を認めたとする報告があるが，後期高齢者にまで適用できるエビデンスではない（対象の平均年齢66±6.8歳，65歳以上が49%，登録時血圧の平均149/83mmHg）[834]。プラセボ対照群との無作為化比較試験で予後に差が認められた試験（**表8-2**）について，プラセボ群の収縮期到達血圧が最も低いレベルの試験はSHEP（80歳以上が13.7%）で，到達血圧はプラセボ群155mmHg，実薬群143mmHgであった[835]。80歳以上を対象としたHYVETでは，到達血圧はプラセボ群159mmHg，実薬群144mmHgであった[244]。すなわち，後期高齢者において，少なくとも収縮期血圧140 149mmHgを治療対象とする根拠は得られない。

降圧治療の適応を，個別に設定すべき患者群が存在することを示唆する観察研究がある[836]。歩行速度は高齢者における「虚弱」の状態を表す一つの指標であるが，6メートルを7.5秒未満（速度0.8m/秒以上）で歩ける高血圧者（140mmHg以上）の生命予後は，非高血圧者に比べて不良であるものの，7.5秒以上かか

る人では高血圧の有無による有意差はなく，6メートル歩行を完遂できない人では，むしろ高血圧群で生命予後がよかった。降圧薬治療の有無を補正しても同じ結果で，少なくとも歩行速度がきわめて遅い場合，140mmHg以上の高血圧基準で降圧薬治療を開始することはむしろ危険かもしれない。

英国のNICEガイドライン[837]では80歳以上の降圧薬治療の対象をII度以上の高血圧（160/100mmHg以上）としている。米国の高齢者高血圧に関する専門家のコンセンサス[838]では80歳以上の降圧薬治療の対象を150mmHg以上としている。ESH/ESCガイドライン2013[120]では，高齢者一般にSBP≧160mmHgであれば降圧薬治療開始が推奨され，80歳未満ではコンセンサスの推奨として140–159mmHgで降圧薬開始を考慮してよいとしている。この範疇に入らない高齢者高血圧については，個別に判断すべきであるという立場である。

本ガイドラインでは，日本人に高血圧合併症として血圧との関連が強い脳卒中の頻度が高いことも勘案し，原則140/90mmHg以上の血圧レベルを高齢者での降圧薬開始基準とし，75歳以上で収縮期血圧140–149mmHgや，6メートル歩行を完遂できない程度の虚弱高齢者では，個別に判断することをコンセンサスとして推奨する。ただし，年齢や活動能力による区分は明確なものではなく，個別判断に際しては合併症の種類や目標血圧値もあわせて決定する。

（2）高齢者一般における降圧目標

降圧目標値は，群間で心血管イベント発症率に有意差を認めた大規模臨床試験における到達血圧の比較，降圧目標についての群間比較試験での目標血圧値，疫学研究の成績をもとに設定した。

表8-2に，群間比較試験で心血管イベント発症率に有意差を認めた高齢者高血圧を対象とした試験を一覧で示す。SHEPの結果などから，150mmHg未満を降圧目標とすることは高齢者全般に適用できる。さらに，ヒドロクロロチアジド12.5mg内服にて140/90mmHg未満に至らなかった患者を対象にしたFEVER研究のサブ解析では，65歳を超える3179例について，フェロジピン群139.7/81.2mmHg，プラセボ群145.5/83.6mmHgに到達し，フェロジピン群で心血管イベントが47%有意に減少した。中国人を対象にした研究であり，わずかではあるが到達血圧の平均が140mmHgを下回っており，高齢者高血圧に対して140mmHg未満を降圧目標とする一つの根拠である[839]。

降圧目標についての群間比較試験には，拡張期血圧を3群に分けて比較検討したHOTの高齢者サブ解析（平均70.6歳）が報告されている[840]。65歳以上の群での降圧目標と到達血圧値は，拡張期血圧≦90mmHg群で147/83mmHg，≦85mmHg群で145/82mmHg，≦80mmHg群で143/80mmHgであった。3群のそれぞれの間で心血管イベント発症に差を認めなかった。高齢者高血圧で収縮期血圧について厳格群（140mmHg未満）と緩徐群を比較した試験には，**表8-3**に示すJATOS（平均73.6歳，緩徐群降圧目標140–159mmHg）[841]とVALISH（平均76.1歳，緩徐群降圧目標140–149mmHg）[842]がある。いずれも本邦で実施されたもので，2群間にイベント発症の差を認めなかった。統計学的パワーの問題から，緩徐降圧で十分であるとの結論も，厳格降圧が必要であると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140mmHg未満の目標を達成できることが示された。

疫学研究での登録時の血圧と心血管イベント発症の関係については，前述したとおり80歳代を含めて140/90mmHg未満のレベルでも正相関を示している[287]。降圧治療中の高血圧患者にも，この結果をある程度重ね合わせることはできると考えられる。

英国のNICEガイドライン[837]では80歳以上の降圧目標を150/90mmHg未満としている（降圧薬治療対象は160/110mmHg以上）。米国の高齢者高血圧に関する専門家のコンセンサス[838]では80歳以上の降圧目標を忍容性があれば140–145mmHgでよいとしている（降圧薬治療対象は150mmHg以上）。さらに，臓器灌流が障害される血圧レベルは不明であるが，可能であれば130/60mmHg未満を避けるとしている。ESH/ESCガイドライン2013[120]では，80歳未満の高齢者ではSBP≧160mmHgの患者の血圧を140–150mmHgに降圧することをエビデンスが十分であるとして推奨し，健康な高齢者であれば140mmHg未満にすることが考慮されるべきであり，逆に虚弱な高齢者では個別に検討されるべきであるとコンセンサスとして推奨している。80歳以上でSBP≧160mmHgの患

表8-3　日本において実施された高齢者高血圧治療に関係する大規模臨床試験（多施設共同無作為化群間比較試験）

比較対象	降圧目標の比較		2薬剤の比較		併用療法の組み合わせの比較	
試験名	JATOS[841]	VALISH[842]	NICS-EH[413]	CASE-J（サブ解析）[512]	COPE（サブ解析）[855]	OSCAR[433]
対象年齢（歳）	65–85	70–84	≧60	75–84	65–85	65–84
平均年齢（歳）	73.6	76.1	69.8	78.3	72.6	73.6
症例数	4,418	3,079	414	751（≧75歳）	1,533	1,164
降圧薬	Ca拮抗薬（エホニジピン） (1) 厳格：<140 (2) 緩徐：140–159	ARB（バルサルタン） (1) 厳格：<140 (2) 緩徐：140–149	(1) Ca拮抗薬（ニカルジピン） (2) 利尿薬（トリクロルメチアジド）	(1) Ca拮抗薬（アムロジピン） (2) ARB（カンデサルタン）	Ca拮抗薬（ベニジピン）＋ (1) 利尿薬 (2) ARB (3) β遮断薬	ARB（オルメサルタン）＋ (1) Ca拮抗薬 (2) ARB増量
試験方法	PROBE	PROBE	二重盲検	PROBE	PROBE	PROBE
追跡期間（年）	2	3.1	5	3.2	3.6	3
治療前血圧（mmHg）	172/89	(1) 170/82 (2) 170/81	172/94	168/89	(1) 155/85 (2) 155/85 (3) 155/85	(1) 157/85 (2) 158/85
治療後血圧（mmHg）	(1) 136/75 (2) 146/78	(1) 137/75 (2) 142/77	(1) 147/81 (2) 147/79	141/76	(1) 134/73 (2) 135/74 (3) 134/74	(1) 133/73 (2) 131/74
心血管イベントの群間比較	有意差なし	有意差なし	有意差なし	有意差なし	有意差なし	有意差なし
その他の結果				到達血圧≧150 mmHgで心血管イベント増加	脳卒中発症は(1)＜(3)	心血管病既往群での心血管イベントは(1)＜(2)

血圧値は四捨五入して示す。

者については，身体的にも精神的にも良好な状態の場合に140–150mmHgに降圧することを強く推奨している。いずれのガイドラインも，この年齢層でのエビデンスが限られており，その中でHYVETのプロトコールならびに到達血圧を重視した結果，確実に降圧すべきと推奨できる患者像を中心にした記載にとどめている。

本ガイドラインでは，日本人に高血圧合併症として血圧との関連が強い脳卒中の頻度が高いことを勘案し，高齢者における降圧目標は，65–74歳では140/90mmHg未満，75歳以上では150/90mmHg未満とする。75歳以上で，忍容性があれば積極的に140/90mmHg未満を目指すことで，さらに予後改善が期待できる。

（3）個別に降圧目標を検討すべき状況

年齢による降圧目標と合併症の存在による降圧目標が異なる場合，まず年齢による降圧目標を達成することを原則とし，忍容性があれば合併症の存在による低いほうの値を目指す。ただし，後期高齢者では低いほうの値を目標値として推奨するだけのエビデンスがない場合が多く，低いほうの値を目指す場合，降圧薬増量による副作用や経済的負担増も考慮する。特に高齢者では慢性腎臓病（CKD）を合併していることが多く，過降圧による急性腎障害発症に注意する。

脳血管障害や心血管病のために抗血栓薬を内服中の患者では，脳出血や出血性脳梗塞の危険性が高いため，厳格な降圧が推奨される[325]。具体的な降圧目標については各項（「第3章7節4項 抗血栓薬服用中の高血圧患者の血圧管理」，「第6章1節 脳血管障害」）を参照する。

また，高齢者では，起立性低血圧や食後血圧低下の頻度が高いことに加え，摂食量減少などによっても血

圧が低下することが多い。血圧動揺性も大きいことが多い。家庭血圧も積極的に用いて血圧を管理する。

(4) J型現象

大規模臨床試験での患者ごとの到達血圧によって群分けした場合，その血圧値とイベント発症との関係が単純な正相関ではなく，到達血圧が一定レベルを下回るとイベント発症がむしろ上昇したという報告があり，両者の関係を示す曲線の形になぞらえてJ型現象と呼ぶ。しかし到達血圧に基づく解析は因果関係を証明できる解析法ではないが，イベント発症リスクの高い人の血圧が低くなりやすいという因果の逆転の要素が入っている可能性は否定できない。複数の降圧目標を事前に定めた群間比較試験ではJ型現象は認められていない。J型現象を示した試験結果は，厳格な降圧を達成する際の降圧レベルに関する注意事項を示唆するものとして意義がある。

J型現象として，SHEP（DBP＜60mmHgで心血管イベント増加）[843]，Syst Eur（冠動脈疾患合併の収縮期高血圧患者で，DBP＜70mmHg未満でイベント増加）[844]，PATE Hypertension（SBP＜120mmHgで心イベント増加，脳イベントはJ型現象なし）[845]，PATE Hypertension 2（SBP＜120mmHgで心イベント増加，75歳未満ではJ型現象なし）[846]，冠動脈疾患合併高血圧患者を対象に実施されたINVEST（70歳以上では，135 140/70 75mmHgでイベント発症が最少）[847]などの報告がある。疫学研究ですら115/75mmHg未満の血圧値の群でイベント発症が少ないことは示されておらず[287]，J型現象が危惧されるような低いレベルまで積極的に降圧する必要はない。

しかしながら，高齢者では収縮期高血圧の頻度が高く，収縮期血圧の降圧目標達成のために拡張期血圧が75mmHgを下回ることも多く，特に，冠動脈疾患をもつ患者においては注意が必要である[844,847]。高齢者に限った研究ではないが，INVESTの別のサブ解析で，冠動脈バイパス術を実施されていた患者では125/55mmHgで最もイベント発症が少なくなるとともに，J型現象を認めなかった[848]。このことは，拡張期血圧低下に伴う冠血流低下が虚血誘発性の不整脈や心不全などを生じてイベントを発症する機序を推定させるとともに，冠動脈再建術によって虚血が解除されれば，J型現象のリスクを軽減できる可能性を示す。

以上から，一般には過降圧の危険性はまれであるが，収縮期高血圧の症例では，拡張期血圧の推移と冠動脈疾患に十分注意しながら収縮期血圧の降圧目標達成を図ることを推奨する。特に，冠動脈疾患合併患者では，収縮期血圧の目標達成に際して拡張期血圧が70mmHg未満となる場合，心イベントリスクが増大する可能性がある。有意な冠動脈狭窄が残存していないこと，心筋虚血の症状や心電図所見の出現がないことに注意しながら降圧する。

(5) 緩徐な降圧スピード

高齢者高血圧においてはしばしば臓器血流障害，自動調節能障害が存在するため，厳格な降圧目標達成に際して，降圧のスピードに配慮が必要である。一般的に降圧薬の初期量は常用量の1/2量から開始し，めまい，立ちくらみなどの脳虚血性徴候や狭心症状，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か月の間隔で増量する。80歳以上の高血圧患者を対象としたHYVETでは，3か月ごとに薬剤増量適否を判断した[849]。起立性低血圧や食後血圧低下を示す症例では，一般に血圧が高いほど，低下幅が大きく症状も出現しやすい。起立性低血圧の症例においては，降圧によりむしろ起立時の血圧低下度が改善する場合も多く[850]，転倒やQOL低下に注意しながら，緩徐なスピードで降圧する。α遮断薬は原則として用いない。利尿薬も循環血漿量の低下により，血圧低下を助長する可能性がある[838]。

3) 生活習慣の修正

高齢者においても減塩，運動，減量などの非薬物療法（生活習慣の修正）は有用であり[289]，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，高齢者においては無理のない程度にする。

(1) 食事療法

高齢者でも減塩と肥満者に対する減量[289]は基本である。高齢者は一般に食塩感受性が高く，減塩は有効である。食塩制限は6g/日を目標にするが，過度の減塩は大量発汗時などに脱水の誘因となるので注意が必要である。また，味付けの極端な変化による食事摂取量低下から，低栄養となる場合があるため，指導にあたっては全身状態の管理にも注意する。一般的にはK

の豊富な食事が望ましいが，腎機能障害や，糖尿病に伴う高K血症に注意する。Caは骨粗鬆症の予防からも積極的な摂取（1日800mg以上）が望ましい。

（2）運動療法

運動療法は高齢高血圧患者（I度高血圧，平均年齢75歳）にもよい適応であった[851]。60歳以上では心拍数110拍/分程度の軽い運動（早足歩行など）を1回30 40分，週3回以上継続的に行う。冠動脈疾患，心不全，腎不全，骨関節疾患などの合併がある場合は，専門家の意見を含めて運動療法の適否を個別に判断する。

4） 降圧薬の選択

（1）高齢者高血圧での第一選択薬

第一選択薬は，高齢者高血圧あるいは収縮期高血圧を対象にプラセボ対照比較試験（サブ解析を含む）で有用性が示されている薬剤，その薬剤との比較対照試験で心血管病抑制効果に差を認めないか，より有用であることが示された薬剤であることを根拠に推奨を決定した。

サイアザイド系利尿薬（サイアザイド類似利尿薬を含む），β遮断薬，Ca拮抗薬については，プラセボとの比較試験で有用性が確認されている（**表8-2**）。このうちβ遮断薬については，高齢者において禁忌や使用上の注意が必要な場合が多く，高齢者高血圧の第一選択薬とはなりにくい。また，利尿薬を使用するときは耐糖能障害，高尿酸血症，脂質異常症などへの影響に注意し，これらの副作用を軽減する観点から少量の使用にとどめることが推奨される。利尿薬とCa拮抗薬のいずれが優れるかについて，直接比較したSTOP Hypertension 2[852]，NICS EH[413]，ならびに，年齢による層別解析のあるALLHAT[237]がある。いずれも，両薬剤間で心血管イベント発症に有意差はなかった。なお，NICS EHでは，医学的脱落率からみた忍容性はCa拮抗薬で高い傾向にあった。

ARBについては，β遮断薬と比較したLIFEの収縮期高血圧患者でのサブ解析[853]，Ca拮抗薬と比較したCASE Jの高齢者サブ解析[512]がある。LIFEのサブ解析では，一次エンドポイントの複合心血管イベント全体では有意差を認めなかったが，脳卒中発症についてβ遮断薬（アテノロール）よりARB（ロサルタン）が優れる結果であった[853]。この結果は，高齢者でβ遮断薬を第一選択薬としない根拠でもある。CASE Jの高齢者サブ解析では，Ca拮抗薬（アムロジピン）群とARB（カンデサルタン）群のイベント発症に差がなかった[512]。ただし，非高齢者も含む対象者全体での解析で，アムロジピン群と比較してカンデサルタン群で併用療法の割合が多かった（42.7%対54.7%）[466]。

ACE阻害薬については，利尿薬やβ遮断薬と比較したSTOP Hypertension 2[852]，利尿薬と比較したANBP 2[854]，ALLHATの年齢による層別解析[237]があり，基本的に対照薬と同等であった。治療中の高齢高血圧患者（60歳以上）を3年間経過観察したPATE Hypertensionは，本邦において行われたもので，Ca拮抗薬（マニジピン）群とACE阻害薬（デラプリル）群の心血管合併症発症率に有意差は認められなかった[845]。ただし，ACE阻害薬群の中止率はCa拮抗薬群に比し有意に高く，多くは咳によるものであった[845]。

いずれかの薬剤をより優先的に用いるべきかどうかについて，英国のNICEガイドライン[837]では，55歳以上に対してCa拮抗薬を第一選択薬としているが，大規模臨床試験の心血管イベント抑制効果の比較からは結論できない。ESH/ESCガイドライン2013[120]では，高齢者高血圧に対してβ遮断薬を含むすべての降圧薬を推奨するとともに，収縮期高血圧患者では利尿薬とCa拮抗薬が好ましいかもしれないとしている。

以上の成績から，第一選択薬としては，Ca拮抗薬，ARB，ACE阻害薬，あるいは少量のサイアザイド系利尿薬を同等のレベルで推奨し，その中での選択にあたっては，降圧目標の達成を主目的に，個別の背景因子，副作用，医療費などに配慮して判断することを推奨する。

（2）併用療法

高齢者高血圧を対象として併用療法の組み合わせを前向きに比較検討した臨床試験はまだ少ないが，海外で実施されたACCOMPLISHの年齢層別解析[437]，本邦で実施されたCOPEの高齢者サブ解析[855]がある（**表8-3**）。ARBの増量とARB＋Ca拮抗薬の比較であるOSCARも併用療法の位置づけを検討するのに意義がある[433]。

ACCOMPLISHは，ACE阻害薬（ベナゼプリル）との併用薬について，Ca拮抗薬（アムロジピン）と利尿

薬（ヒドロクロロチアジド）を比較した試験で，ACE阻害薬＋Ca拮抗薬群の複合心血管イベント発症が少なかった。この研究では65歳以上（7640人），70歳以上（4703人）の2つのサブグループについても2群間の比較がなされており，いずれも全体と同じ結果であった[437]。さらに，ARB（オルメサルタン）最高用量への増量とARB通常用量＋Ca拮抗薬の比較であるOSCARでは，心血管イベント発症に群間で差を認めなかった[433]

Ca拮抗薬をベースにした併用療法については，世界的にもCOPEだけがエビデンスである[855]。Ca拮抗薬（ベニジピン）と利尿薬またはARBまたはβ遮断薬のいずれかの併用を3群間で比較した試験である。高齢者を対象にしたサブ解析において，一次エンドポイントである複合心血管イベントは3群間で差を認めなかったが，脳卒中発症は，利尿薬併用群がβ遮断薬併用群よりも少なかった。

いずれの併用の組み合わせを選択するかについては，目標血圧レベルへの降圧を第一に考えるべきであるが，副作用などの有害事象，医療費にも配慮が必要で，個々に決定する。

以上の高齢者高血圧を対象にしたエビデンスに基づき，第一選択薬として推奨するCa拮抗薬，ARBまたはACE阻害薬，少量の利尿薬の3つの系統の間での併用療法を推奨する。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。

（3）合併症のある場合の積極的適応

高齢者においては合併症を有する場合が多く，合併症に応じた降圧目標の設定，降圧薬の選択を行う必要がある。ただし，CKDや糖尿病をはじめ高齢者で合併する頻度が多いにもかかわらずエビデンスが十分でない場合がある。特に，後期高齢者でのエビデンスはきわめて限られ，降圧薬選択も降圧目標もエビデンスによる推奨を示すことはできないため，一般的なエビデンスを原則として適用を個別に判断する。

高齢者に特徴的で降圧薬選択に影響を与える病態として，誤嚥性肺炎と骨粗鬆症が注目されている。いずれもその疾患を合併している高血圧患者を対象に降圧薬の影響を観察した研究はないが，誤嚥性肺炎の発症減少や骨粗鬆症と関連した骨折減少の観点から，以下のように推奨する。

高齢者では，肺炎に占める誤嚥性肺炎の頻度が高く，生命予後と関連することも多い。ACE阻害薬はむしろ咳反射を亢進することで，高齢者での誤嚥性肺炎の頻度を減らすことが報告されている[856,857]。副作用としての咳が自制内であれば，誤嚥性肺炎の既往（不顕性を含む）のある高齢者では，ACE阻害薬が推奨される。

80歳以上の高齢者高血圧を対象としたHYVETで，実薬群とプラセボ群の比較で実薬群において有意な骨折発症減少を認めた[831]。実薬群では利尿薬（インダパミド）を基礎薬とし約4分の3の患者ではACE阻害薬（ペリンドプリル）を併用していた。β遮断薬も骨代謝に好影響を及ぼし，骨折発症リスクを軽減するという報告[858,859]があるが，その他の薬理作用の面で積極的選択としては問題がある。1年以内の降圧薬治療歴がなく，新たに単剤で降圧薬治療を開始した37万人規模の高齢者高血圧の調査結果では，Ca拮抗薬群と比べてサイアザイド系利尿薬群（ハザード比0.85）とARB使用群（ハザード比0.76）で骨折頻度が有意に少なかった[860]。ただし，ARBについては，骨折抑制効果についての介入研究はまだない。骨粗鬆症患者ではそれ自体の治療が重要であるが，降圧薬治療が必要な際に，積極的適応となる降圧薬がない場合，サイアザイド系利尿薬が推奨される。

5） 高齢者の特殊性に基づくその他の留意点

（1）転倒・骨折の予防に関連した留意点

高齢者の寝たきりの要因として転倒・骨折は重要な問題である。予防に関する一般的な事項と高血圧治療に関係する事項を示す（**表8-4**）。高齢者では，少なくとも1年以内の転倒既往を問診し，既往がある場合，転倒の要因を大きく内的要因と外的要因に分けて対応する[861]。内的要因とは，本人の身体的要因で運動や移動能に関わる筋骨格系や中枢神経系，平衡機能に関わる感覚・神経系，起立性低血圧や不整脈といった循環系などである。外的要因は主に住環境に関連する。その他，睡眠薬（特にベンゾジアゼピン系睡眠薬）や向精神薬，抗ヒスタミン薬による薬剤誘発性にも注意を要する。

表8-4　高齢者の特殊性に基づく留意点

転倒・骨折の予防に関連した留意点
- 高齢者の転倒・骨折は寝たきりの原因の10%強を占める
- 1年以内の転倒既往を問診し，既往がある場合，内的要因と外的要因を検討する
- 骨粗鬆症の評価を実施し，ガイドラインに沿った治療を行う
- 起立性低血圧の有無によらず，緩徐なスピードで降圧する
- 降圧薬治療を新規に開始するときや変更時に骨折リスクが上昇する可能性があり注意する
- 積極的適応となる降圧薬がない場合，サイアザイド系利尿薬を用いる

脱水や生活環境変化に対応した服薬指導
- 過度の減塩や脱水（下痢，発熱，夏季の発汗，摂食量低下）によって降圧薬の反応が増強することがあり，上記の症状で体調不良時には，主治医に相談することを事前に指導しておく
- 施設入所など生活環境の変化（施設での食事による減塩を含む）に伴い血圧が変化することがあり，必要に応じて薬剤量の減量あるいは中止を常に考慮する

服薬状況の把握と服薬管理の留意点
- 服薬アドヒアランス（治療継続）が低下するさまざまな要因[867]
  - __ 治療に関する患者の理解不足（降圧治療の最終目標，用法や薬効，副作用）
  - __ 認知機能障害
  - __ 視機能や巧緻運動の障害（薬剤容器の開封能力）
  - __ 複雑な処方，薬剤数が多い，最近の処方変更
- 降圧薬の服薬管理の留意点
  - __ 治療について患者の理解を助け，合意を得た治療
  - __ 処方の簡便化（長時間作用型降圧薬や配合剤の利用）
  - __ 薬剤の一包化
  - __ 服薬カレンダーや薬ケースの利用
  - __ 同居者や介護スタッフによる服薬管理

降圧薬治療との関連では，新規に降圧薬を開始した高齢者での処方開始後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り注意する[862]。治療中の患者で降圧薬増量時も同様に注意すべきと考えられる。

（2）脱水や生活環境変化に対応した服薬指導

高齢者では各種臓器の予備能が低下しているため，血圧動揺性が大きく，降圧薬の反応も増強しやすい。特に，高齢者では脱水や生活環境変化に関連して服薬指導が必要な場合がある（**表8-4**）。

（3）服薬状況の把握と服薬管理の留意点

高齢者の服薬アドヒアランス（服薬継続）低下に関する要因を示す（**表8-4**）。家庭環境，認知機能，コミュニケーション能力，ADL（日常生活動作）などを評価し，服薬管理能力を判断する[861]。特に，認知機能については，体調に変わりがないことを確認するだけの問診では診断に結びつかない。認知機能障害を除外するための問診や，本人以外からの問診が必要なこともある。一部の薬剤を本人が意識的に内服していない場合もありうる。その理由はさまざまであり，医師患者関係におけるコンコーダンスを意識した治療が重要である。服薬状況の把握においては，本人だけでなく，家族や介護スタッフからも状況（残薬や服用方法と関連した服薬忘れ）を確認する。

高齢者の服薬管理の要点を示す（**表8-4**）。特に，薬剤の一包化は，高齢者の服薬継続を保つだけでなく，降圧効果を高めることが報告されている[312]。ただし，途中で用量調節できない欠点がある。介護スタッフを含めた包括ケアが必要な患者も増えており，介護スタッフが服薬管理をする場合，訪問回数や訪問時間を考慮した処方が必要になる。介護の実態に合わせて治療目標を再検討し，処方内容に優先順位をつけるなどの服薬管理が必要な場合もあり，薬剤師との連携も重要である。

第9章 認知症

POINT 9

1. 中年期の高血圧は，高齢期認知症の危険因子であり，認知症抑制の観点からも積極的に治療すべきである。
   推奨グレードC1［エビデンスレベルVI］
2. 高齢期高血圧の降圧治療による認知症予防効果に関する結論は得られていないが，認知機能を悪化させるとする成績はなく，降圧薬治療は行う。
   推奨グレードC1 コンセンサス
3. 認知機能障害や認知症合併高血圧に対する降圧治療の効果に関するエビデンスは少ないが，降圧治療は考慮する。推奨グレードC1 コンセンサス

高血圧は，血管性認知症の危険因子であるが[838,869,870]，アルツハイマー病も脳血管障害や脳微小血管病の合併が多く認められ[869]，高血圧との関連性が報告されている[838,869,870]。

1. 血圧と認知機能・認知症

血圧と認知機能・認知症との関係は，年齢の影響が大きく，中年期と高齢期で異なる。多くの観察研究において，中年期の高血圧は高齢期の認知機能低下や認知症の危険因子となることが知られている[24,838,869 872]。久山町研究でも，中年期の高血圧は血管性認知症の強い危険因子であり[24]，中年期の高血圧は認知症予防の観点からも，積極的に治療するべきである[838,869,870]。

一方，高齢期における認知症と血圧との関係は一定せず，高血圧のみならず[869]，低血圧[872,873]や起立性低血圧[872,874]や血圧日内変動異常[875]も認知症と関連すると報告されている。

高齢期高血圧の降圧治療による認知症発症への影響を検討した臨床試験[830,876 879]は，試験ごとの差が大きすぎ[872]，メタ解析の結果も結論には至っていない[120,872]。降圧薬の比較で，ARBの有効性を示す報告がある[880]。また，脳移行性ACE阻害薬の有効性を示す報告もある[881,882]。しかし，無作為化比較試験では，ARBにより認知症を抑制するという結果は得られていない[878,879]。高齢期高血圧治療が認知機能を悪化させるとする成績はなく，降圧薬治療は行うべきと考えられる[883]。

2. 認知症合併高血圧

認知症を合併した高血圧患者に対する降圧治療の有効性に関しては，エビデンスは少ない。高血圧の治療が軽度認知機能障害（MCI）からアルツハイマー病への進展を抑制することを示す観察研究がある[884]。MCIを合併した高血圧患者では，エビデンスは少ないが，高血圧を含む動脈硬化リスクの積極的なコントロールは考慮すべきと考えられる[870]。治療対象血圧に関するエビデンスはなく，合併疾患や高齢者高血圧に準拠した降圧を行う。

認知症，特にアルツハイマー病を伴う高血圧患者の降圧治療の認知機能への影響を検討した成績はほとんどない。本邦で行われた検討では，降圧治療によりアルツハイマー病患者の認知機能低下が抑制されたと報告されており[885 887]，降圧治療を考慮する。認知症患者では，特にアドヒアランスに注意を払い，処方の単純化や介護スタッフによる服薬管理などの工夫を行う（第8章参照）。

第10章
女性の高血圧

POINT 10

【妊娠に関連した高血圧】

1. 妊娠高血圧症候群の薬物治療は通常160/110mmHg以上をもって開始するが，妊婦あるいは産褥女性に収縮期血圧≧180mmHgあるいは拡張期血圧≧120mmHgを認めた場合は「高血圧緊急症」と診断し，降圧治療を開始する。緊急に降圧が必要と考えられる場合は静注薬を用いる。推奨グレードC1［エビデンスレベルIII］
2. 妊娠時の高血圧の降圧薬選択は，妊娠20週未満では第一選択薬としてメチルドパ，ヒドララジン，ラベタロールとする。推奨グレードB［エビデンスレベルII］
3. 妊娠20週以降では，3剤にニフェジピンを加えた4剤が第一選択薬となる。推奨グレードB［エビデンスレベルII］
4. ニフェジピンは，すべての剤形で（20週以降の妊婦に対し）有益性投与となっているが，長時間作用型の使用が基本となり，カプセル製剤の舌下は行わない。推奨グレードD［エビデンスレベルII］
5. 1剤で十分な降圧が得られない場合，2剤併用も考慮する。2剤の併用を行う場合にはメチルドパとラベタロールは交感神経抑制薬であり，ヒドララジンと長時間作用型ニフェジピンは血管拡張薬に分類される。したがって，併用にあたっては異なる降圧作用機序の組み合わせが望ましく，妊娠20週未満ではメチルドパとヒドララジン，あるいはラベタロールとヒドララジンの組み合わせが推奨される。妊娠20週以降では，交感神経抑制薬（メチルドパ，ラベタロール）いずれかと，血管拡張薬（ヒドララジン，徐放性ニフェジピン）いずれかの併用が推奨される。推奨グレードC1［エビデンスレベルIV］
6. 降圧不十分な場合は，2剤もしくは3剤の併用も考慮するが，血圧値および母児の状態から2剤もしくは3剤併用の段階でも必要と思われる場合は，静注薬（ニカルジピン，ニトログリセリン，ヒドララジン）に切り替えることを考慮する。静注薬による降圧を行う場合，児の状態に留意し，胎児心拍モニタリングを行う。推奨グレードC1［エビデンスレベルIV］
7. 他のβ遮断薬，Ca拮抗薬の使用については，患者に説明しIC（インフォームドコンセント）をとり，医師の責任のもと使用する。
8. 子癇の懸念がある場合もしくは子癇では$MgSO_4$を経静脈投与する。推奨グレードA［エビデンスレベルI］
9. 妊娠の可能性のある女性と妊婦に対してはACE阻害薬，ARBのいずれも原則として使用しない。推奨グレードDコンセンサス［エビデンスレベルII］

【更年期高血圧】

1. 経口避妊薬により血圧の上昇をみることがあり，注意が必要である。
2. 母子手帳を参照し妊娠中の血圧の変動，蛋白尿の有無を確認する。

女性の高血圧は大きく分けて3つに分類される。一つは妊娠と関連した高血圧，一つはエストロゲン消褪（いわゆる閉経）に伴う血圧の上昇，一つは男性と同じ一次性および二次性の高血圧である。ここでは主に妊娠と関連した高血圧といわゆる更年期高血圧と呼ばれる2つを取り上げる。

1. 妊娠と関連した高血圧（妊娠高血圧症候群）

妊娠と関連した高血圧は**表10-1**に示した形でまとめられている。すなわち妊娠高血圧は妊娠20週以降に血圧が収縮期で140mmHg以上もしくは拡張期で90mmHg以上になり，かつそれが分娩後12週までに正常に復する場合とされている。正常妊娠の血圧の推移は妊娠初期に低下し始め，20 32週ころまではほぼ妊娠前の血圧に復帰し，32週を過ぎ分娩発来に向かって上昇傾向を示す（**図10-1**）[888]。正常ではこのような血圧の変化をたどるが，妊娠高血圧症候群では20週ころより血圧の上昇がみられることが多い。

最近，妊娠高血圧症候群の病態が急速に解明されてきている。従来はさまざまな学説が提唱されてきたが，現時点では胎盤形成時に何らかの原因で血管の形成不全が起こり，サイトカインやチロシンキナーゼが母体

表10-1　妊娠に関連する高血圧の分類

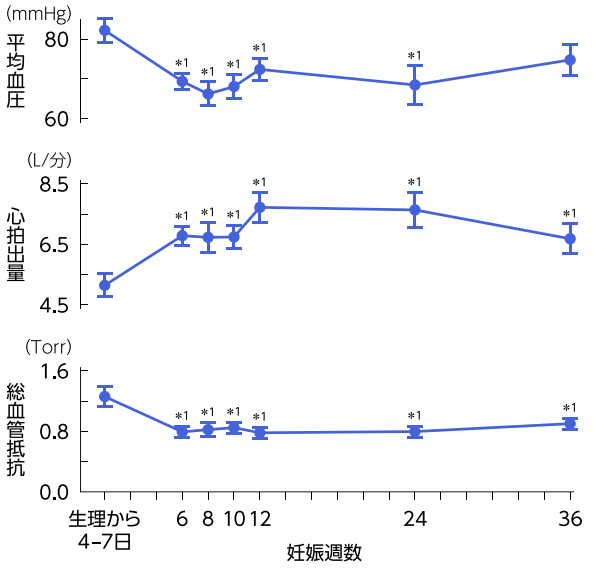
1. 妊娠高血圧
妊娠20週以降にはじめて高血圧（収縮期140mmHgもしくは拡張期90mmHg以上）が発症し，分娩後12週までに正常に復する場合

2. 妊娠高血圧腎症
妊娠20週以降に初めて高血圧（収縮期140mmHgもしくは拡張期90mmHg以上）が発症し，かつ蛋白尿（基本的には300mg/日以上）を伴うもので分娩後12週までに正常に復する場合

3. 子癇
妊娠20週以降にはじめてけいれん発作を起こし，てんかんや二次性けいれんが否定されるもの，けいれん発作の起こった時期により，妊娠子癇，分娩子癇，産褥子癇と称する

4. 加重型妊娠高血圧腎症
a）高血圧が妊娠前あるいは妊娠20週までにすでに認められ，妊娠20週以降蛋白尿を伴う場合
b）高血圧と蛋白尿が妊娠前あるいは妊娠20週までに存在し，妊娠20週以降，いずれか，または両症状が増悪する場合
c）蛋白尿のみを呈する腎疾患が妊娠前あるいは妊娠20週までに存在し，妊娠20週以降に高血圧が発症する場合

図10-1　正常妊娠でみられる血圧の変化



*1 P<0.001

正常の妊娠では妊娠直後より血圧は下降しはじめる。このとき，心拍出量はやや増加するが，末梢血管抵抗は著明に低下する。それに伴って腎血流量は増大し，糸球体濾過量も増加する。その傾向は妊娠12週頃にピークとなり，徐々に末梢血管抵抗は増大しはじめ，血圧も少しずつ上昇し，妊娠36週前後でほぼ妊娠前の状態に戻っていく

（文献888）

Reprinted by permission from Macmillan Publisher Ltd, Ref 888 © 1998

の血中に放出されることより血圧が上昇することが病態の中心であると考えられている[889]。それらの中で可溶性fms様チロシンキナーゼ1（sFlt 1）が注目され，さらにsFlt/PlGF（placental growth factor）比が高い状態が妊娠高血圧症候群の診断に有効であるとされるようになっている[890]。

本邦では人口の高齢化が急速に進行しており，妊婦も決して例外ではない。現在，初産時の女性の年齢はほぼ30歳になっており，合併症妊娠とされている高血圧や糖尿病を有する妊婦も少しずつ増加している。そのような場合にはさまざまな危険性が母児ともに大きいことも十分に説明する必要がある。高血圧管理においては，最近はレニン・アンジオテンシン（RA）系阻害薬が用いられることが多いが，RA系阻害薬服用中は必ず妊娠を避けることを繰り返し説明しておくことも重要である。

1） 診断

外来，家庭，24時間血圧測定に関して妊婦でも多くの報告が行われている。家庭血圧，ABPMに関しては，一般の高血圧と同様で，妊娠高血圧症候群の早期発見に役立つとする報告もあり[891 897]，診察室血圧に加えて参考にするが，現時点での診断は**表10-1**に示した診察室血圧基準に沿って行うのを原則とする。

2） 治療

妊娠高血圧症候群の根本的治療は妊娠の中断であることと，妊娠高血圧症候群の降圧療法に関してはまず母体保護を第一優先とすること，以上の2つの点をまず念頭に置き，患者に説明したうえで，妊娠高血圧症候群に対応することが求められ，同時に産科医との密接な連携が重要である。

表10-2に掲げたように，妊娠高血圧症候群は軽症と重症とに分けられている。この分類は，降圧薬を用いるかどうかの判断基準で分けられており，産科臨床ではこの軽症・重症という考え方に基づいての診断・治療が行われており，一般の高血圧の分類とは異なっている。

（1）軽症

妊娠高血圧症候群の妊娠では血管抵抗の上昇，心拍出量の減少，循環血漿量の減少などが起こってお

表10-2　妊娠高血圧症候群における重症，軽症の病型分類

軽症

血圧： 次のいずれかに該当する場合
- 収縮期血圧　140mmHg以上，160mmHg未満の場合
- 拡張期血圧　90mmHg以上，110mmHg未満の場合

蛋白尿： ≧300mg/日，＜2g/日

重症

血圧： 次のいずれかに該当する場合
- 収縮期血圧　160mmHg以上の場合
- 拡張期血圧　110mmHg以上の場合

蛋白尿： 蛋白尿が2g/日以上のときは蛋白尿重症とする。なお，随時尿を用いた試験紙法による尿中蛋白の半定量は24時間蓄尿検体を用いた定量法との相関性が悪いため，蛋白尿の重症度の判定は24時間尿を用いた定量によることを原則とする。随時尿を用いた試験紙法による成績しか得られない場合は，複数回の新鮮尿検体で，連続して3+以上（300mg/dL以上）の陽性と判定されるときに蛋白尿重症とみなす

り[898]，これは血圧を上昇させることにより子宮胎盤循環において血液灌流量が維持されていると考えられている。したがって，血圧を不適切に下降させると血液灌流量の減少につながることが懸念され，それが胎児の発育不全に直接結び付く可能性が高いとされている。

通常の高血圧治療では減塩指導が行われているが，過度の減塩は胎盤血流量の低下を引き起こす危険性が高いことから，妊婦では急激な減塩は勧められない。しかし妊娠前から減塩指導されている妊婦に関しては継続して減塩を行うことは問題ないとされている。

一方，重症化の防止[899]や胎児の機能不全の阻止[900]に，高血圧が軽症であっても降圧療法が効果を発揮するという報告もあり，高齢出産や高血圧合併妊娠例が増加しつつある現在，降圧薬療法の開始基準をどうするかは今後の課題である。

（2）重症

重症高血圧では脳血管，心，腎などの母体臓器障害を防ぐための速やかな降圧治療が必要である[901]。妊娠高血圧症候群に対する降圧薬療法の適応は，重症高血圧の基準を超えるものと考えるのが妥当である。なお，胎児が未熟な時期に降圧治療を続けながら妊娠期間の延長を図ることは，母体の危険を回避しつつ児の予後改善が得られるとの成績もあるものの，必ずしも確立したエビデンスといえるだけのデータはそろっていないのが現状である[902]。

また，具体的な薬物療法開始基準については，収縮期血圧は160 170mmHg，拡張期血圧は105 110mmHgとわずかながら提唱者により差がある[903,904]が，本ガイドラインでは160/110mmHg以上を薬物療法開始基準とする。ただし子癇発症の前駆症状のある場合は速やかな薬物療法が必要である[905]。

（3）緊急症

妊婦あるいは産褥女性に収縮期血圧≧180mmHgあるいは拡張期血圧≧120mmHgを認めた場合は「高血圧緊急症」と診断し，降圧治療を開始する。

特に妊娠30週以降は児の出産も含め高血圧の管理は産科医が主体となり，必要に応じて高血圧専門医に相談する。

3） 降圧薬療法の降圧目標

妊娠高血圧症候群では胎盤血流量を損なわない範囲で母体臓器障害リスクを軽減することが求められるが，降圧目標についての確かなエビデンスはない。収縮期血圧160mmHg，拡張期血圧110mmHg未満，ないしは平均血圧で降圧幅を15% 20%以内にするというのが一般的と考えられているが，本ガイドラインでは収縮期血圧160mmHg，拡張期血圧110mmHg未満を降圧目標とする。降圧薬療法下にある妊婦については，母体の生理機能や胎児心拍のモニタリングにより異常のないことを適宜観察することが求められる。

4） 降圧薬選択

長時間作用型ニフェジピンは妊娠20週以降，ラベタロールは妊婦または妊娠している可能性のある女性に，治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与することができると，平成23年に添付文書が改訂された。その結果，従来汎用されてきたメチルドパ，ヒドララジンと同様に，治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合に使用が可能となった。

ニフェジピンの使用改訂の内容は，「すべてのニフェジピン製剤で使用可能であるが，長期間作用型の使用を基本とし，最近のガイドラインなどを参考に使用する」となっている。そこで，JSH2014では，ニフェジピン使用にあたっては，長時間作用型の薬剤（アダラートCR，アダラートL，セパミットRなど）の使用を原則として勧める[906,907]。一方，カプセル製剤の舌下使

用は勧めない。

これらの新しい情報も踏まえて，妊娠高血圧症候群の降圧薬選択については以下のようにする。

第一選択の降圧薬にはメチルドパ，ヒドララジン（経口），ラベタロールを用いる。2剤を併用する場合にはメチルドパとラベタロールは交感神経抑制薬であり，ヒドララジンと徐放性ニフェジピンは血管拡張薬に分類されており，異なる降圧作用機序の組み合わせが望ましく，妊娠20週以内ではメチルドパとヒドララジン，あるいはラベタロールとヒドララジンの組み合わせが推奨される。妊娠20週以降では，交感神経抑制薬（メチルドパ，ラベタロール）いずれかと，血管拡張薬（ヒドララジン，徐放性ニフェジピン）いずれかの併用が推奨される。

降圧不十分な場合は，2剤もしくは3剤の併用も考慮するが，血圧値および母児の状態から2剤もしくは3剤併用の段階でも必要と思われる場合は静注薬に切り替えることを考慮する。静注薬による降圧を行う場合，児の状態に留意し，胎児心拍モニタリングを行う。静注薬は，ニカルジピン[908]，ニトログリセリン[909]，ヒドララジンを用いる。静注薬による降圧は，経口薬で降圧が不良である場合，分娩時の緊急性高血圧の降圧に用いる。その場合，児の状態に留意し，胎児心拍モニタリングを行う。

5） 各種降圧薬

（1）メチルドパ

中枢性交感神経抑制薬で現在でも妊娠高血圧症候群の治療に最もよく用いられている降圧薬である[910 912]。明確なエビデンスはないが，40年以上にわたり使用されており，母体および児にほとんど重篤な副作用の報告がされていない。一般の副作用としては眠気，口渇感，全身倦怠感，溶血性貧血，肝障害などがあげられている。

（2）ヒドララジン

血管拡張薬で，一般には副作用が多く通常は高血圧の治療薬としてはほとんど使用されていないが，現在でも比較的多くの産科医が使用している現状があることを考慮し，第一選択薬とした。最近報告されたメタアナリシスでは，あらゆる面においてラベタロールよりも妊娠高血圧症候群の降圧薬としては劣ることが報告されている[913]。

（3）Ca拮抗薬

ニフェジピン以外の他のCa拮抗薬に関しては，妊婦または妊娠している可能性のある婦人では禁忌とされている。長時間作用型ニフェジピン以外のCa拮抗薬を用いるときにはエビデンスが不十分でガイドラインで推奨されてはいないが，病態上，使用はやむをえない旨を十分に説明し，同意を得たうえで医師の判断と責任のもとで用いる。

（4）β遮断薬

$\alpha_1\beta$遮断薬のラベタロールは投与可能となったが，この薬剤は欧米諸国では比較的よく用いられており，少なくとも安全性の面では大きな問題はないかと思われる[914,915]。さらにヒドララジンと比較して主に母体への副作用の面で優れていることがメタアナリシスで示されている[913]。

β遮断薬についてはほとんどが妊婦には添付文書で禁忌とされているので，やむをえず他のβ遮断薬を使用するときには，徐放性ニフェジピン以外のCa拮抗薬の場合と同様，厳格な説明と同意が必須である。

（5）利尿薬

利尿薬については，妊娠高血圧腎症の病態である血液濃縮・循環血漿量低下を悪化させて胎盤血流量が低下する可能性が強い。したがって，妊娠高血圧腎症の患者には，肺水腫や心不全徴候がないかぎり原則として利尿薬を使用しない[916]。なお，妊娠前より降圧利尿薬を服用している場合は継続しても胎盤血流量が大きく減ることは少ないとされている。

（6）α遮断薬

α遮断薬の添付文書には妊娠または妊娠している可能性のある女性は禁忌とされていない。しかし一般的にはほとんど使用されておらず，推奨されない。わずかに褐色細胞腫を合併した妊婦に使用したとの報告があるにすぎない[917]。

（7）RA系阻害薬

RA系阻害薬は，現在本邦ではACE阻害薬，ARB，直接的レニン阻害薬（DRI）の3つがある。ACE阻害薬は本邦では咳の副作用が多く，あまり使われてこなかった経緯があるが，妊娠中に服用すると催奇性や腎の形成不全，羊水過少症が起こることが報告されており禁忌とされている[918,919]。最近では催奇性に関して

は必ずしもそうではないという報告もある[920,921]が，本ガイドラインでは安全性の立場から原則禁忌とする。ARBとDRIも同様と考えられており，妊娠が予定される女性では使用を控え，妊娠の可能性のある女性でも，投薬にあたっては，妊娠の希望，予定などを確認して慎重に対応する。もしRA系阻害薬を服用している女性が妊娠した場合は本邦では妊娠と薬情報センター(http://www.ncchd.go.jp/kusuri/)がその相談の窓口として開かれているので相談されることを勧める。

6） 静注薬

使用できるすべての静注薬も経口薬と同様に治療上の有益性が危険性を上回ると判断されるときのみに投与できると添付文書に記されている。

(1) ニカルジピン

Ca拮抗薬で，手術時の異常高血圧の救急処置，高血圧性緊急症，および急性心不全に主に使用されている。副作用としてはまひ性イレウス，低酸素症，肝機能障害がある[908]。

(2) ニトログリセリン

手術時の低血圧維持，手術時の異常高血圧の救急処置，急性心不全および不安定狭心症に使用されている。重大な副作用としては急激な血圧低下，心拍出量低下などがある[909]。

(3) ヒドララジン

血管拡張薬で，副作用としては頭痛，心悸亢進，心不全などがある[913]。

7） その他

(1) 硫酸マグネシウム（$MgSO_4$）

降圧薬ではないが子癇治療薬$MgSO_4$は軽い降圧作用を有する。また，子癇の切迫症状を有する重症の妊娠高血圧腎症患者では子癇発症予防効果も証明されており[922]，分娩誘導を行うときや産褥24時間など子癇発症のリスクの高い状況で広く使用されている。ただし，子癇予防としての使用も現在認められるようになった。使用法は，マグセント®（100mL中硫酸マグネシウム水和物10g）を用いる場合，初回量として，40mL（硫酸マグネシウム水和物として4g）を20分以上かけて静脈内投与したのち，毎時10mL（1g）より持続静脈内投与を行う。症状に応じて毎時5mL(0.5g）ずつ増量し，最大投与量は毎時20mL（2g）までとする。本剤は初回量投与の場合を除いて，持続注入ポンプを用いて投与する。

8） 分娩直後の注意点

妊娠高血圧症候群（PIH）は，通常妊娠が終結すると軽快すると考えられている。

しかし，重症・早発型PIHではただちには症状が改善しない，また，分娩直後～48時間後に子癇やHELLP症候群の発症が多い（HELLP症候群は妊娠高血圧症候群には含まれておらず，関連疾患として取り扱われている。Hはhemolysis；溶血，ELはElevated Liver enzyme；肝酵素の上昇，LPはlow platelet count；血小板減少を示している。原因はまだ不明の点が多い）。分娩後3日間は，重症・早発型PIHでは厳重な血圧管理が必要である。

9） 授乳に関する降圧薬

JSH2009では，降圧薬使用時の授乳は原則禁止としていたが，現時点では薬によって安全性情報の質と量の違いがあることより，**表10-3**に授乳に関して可能とされている降圧薬をあげる，また北米では授乳に際し，多くの薬を積極的には中止しない方向であり，その指針として使用されているLactMedも参考になるので掲載した。さらにより詳しい授乳と薬に関して妊娠と薬情報センター（http://www.ncchd.go.jp/kusuri/）がその相談の窓口として開かれていること，また出産後の薬物治療に関しては小児科医ともしっかりとした連携をとることが求められる。

2. 更年期の血圧

女性では閉経に伴って身体および精神面においてもさまざまな変化が生じてくることが知られている[923]。心血管系に関しても多くのことが報告され，論じられ，血圧に対しても何らかの影響があるとされてきている[924,925]。

1） 更年期の血圧上昇の機序

エストロゲンの消退に関連する因子としては，血管内皮障害，酸化ストレス，レニン・アンジオテンシン

表10-3　授乳が可能と考えられる降圧薬

	一般名	商品名	妊娠と薬情報センター	LactMed（アメリカ国立衛生研究所）	RID（%）*
Ca拮抗薬	ニフェジピン	アダラート	可能	可能	1.9
	ニカルジピン塩酸塩	ペルジピン	可能	可能	0.07
	アムロジピンベシル塩酸	ノルバスク アムロジン	可能	情報ないため，他の薬剤推奨	1.4
	ジルチアゼム塩酸塩	ヘルベッサー	可能	可能	0.87
αβ遮断薬	ラベタロール	トランデート	可能	可能だが，早産児では他の薬剤推奨	
β遮断薬	プロプラノロール塩酸塩	インデラル		可能	0.28
中枢作動薬	メチルドパ	アルドメット	可能	可能	0.11
血管拡張薬	ヒドララジン	アプレゾリン	可能	可能	
ACE阻害薬	カプトプリル	カプトリル	可能	可能	0.02
	エナラプリルマレイン塩酸	レニベース	可能	可能	0.17

* 相対授乳摂取量（RID）：10%以下であれば授乳可能であり，1%以下ではまず問題にならないとされる
LactMed：北米を中心として利用されているウェブサイトで，参考になる

系の不適切な活性などがあげられている。血管内皮とエストロゲンの関係はよく知られており，そこにNOが介在していることも認められている。すなわちエストロゲンはNO合成に対して促進する作用を有しているが，これが消退するにつれてNO合成の低下が生じ，それにより血管拡張が抑えられ，結果的にレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の不適切な活性亢進が加わり，血圧の上昇につながる可能性も示唆されている[926,927]。このような血管の変化は閉経期の女性で，流量依存性の血管拡張に障害が生じているとの報告や動脈硬化の指標とされている脈波伝播速度（PWV）が速くなっているとの報告[928]からも裏づけられている。これらに加えて最近，活性酸素がエストロゲン消退とともに心血管病変の形成に重要な役割を果たすことが報告されているが，ヒトでは必ずしも閉経後に活性酸素の活性が亢進しているという十分な証拠は得られていない[929]。

2）妊娠高血圧症候群との関連

妊娠中の加重型妊娠高血圧腎症と更年期以降の心血管病変が関連しているというのは，すでにかなり古くから報告されている[930]。Sibaiら[931]は第1子妊娠時の加重型妊娠高血圧腎症や子癇が女性の高血圧の発症と結び付いていることを1986年に発表した。さらに何回も同様の妊娠を繰り返した場合には，よりその傾向が強まることを認めている。

3）更年期女性診療における母子手帳の重要性

日本には母子手帳という妊娠中の母親の体重，血圧，尿蛋白や，胎児および出産後の児の成長の記録があるが，母親の高血圧治療の臨床には何ら生かされていないのが現状である。北欧では第二次世界大戦後，妊娠・出産がすべて登録されており，現在それらの蓄積されたデータから，妊娠高血圧症候群や加重型で蛋白尿を認めた場合，後年に心血管系病変を起こしやすくなることが明らかにされている[932]。本邦においても，高血圧診療で女性を診察するときには必ず母子手帳を参考にすることが推奨される[933]。

第11章
小児の高血圧

POINT 11

1. 小児における高血圧の判定は，性，年齢層別に行う。推奨グレードC1［エビデンスレベルⅣb］
2. 著明な血圧上昇は二次性高血圧を考え，鑑別を行う。推奨グレードC1［エビデンスレベルⅣb］
3. 一般に小児の本態性高血圧は成人の本態性高血圧に移行しやすいので，生活習慣の修正を中心に対応する。推奨グレードC1［エビデンスレベルⅣb］
4. 標的臓器障害，慢性腎臓病（CKD）などを合併する高血圧や二次性高血圧では，薬物療法や原因療法を考慮する。推奨グレードC1［エビデンスレベルⅣb］
5. 薬物療法は，ACE阻害薬，ARB，Ca拮抗薬が第一選択薬である。推奨グレードC1［エビデンスレベルⅣb］
6. 小児においても，血圧健診を行うなど血圧測定を勧奨する。推奨グレードC1［エビデンスレベルⅣb］

1. 小児および高校生の高血圧の特徴

血圧健診を行うと，小学校高学年から高校生の約1% 3%に高血圧が見いだされる[934,935]。二次性高血圧も見つかるが，ほとんどは本態性高血圧に該当する病態である。一般に高血圧の程度は軽く，臨床症状もないが，左室肥大などの合併や成人本態性高血圧への移行が問題になる。学校保健安全法では，健診項目に血圧測定は含まれていないが，小児・高校生は血圧測定により資する点が多く，血圧測定が勧められる。

小児本態性高血圧の半数は肥満に合併するので，肥満の出現率が高血圧有病率に影響する。肥満傾向児の出現率は，昭和52年（1977年）以降上昇傾向にあったが，最近10年は横ばい状態である[936]。

2. 血圧測定

高血圧の診断には，的確な血圧測定が不可欠である。幼児は保護者の膝に抱いてもらい座位で測定する。小児の血圧測定は適切なサイズのマンシェットを選択することが大切で，水銀血圧計用として3 6歳未満は7cm幅，6 9歳未満は9cm幅，9歳以上は13cm幅（成人用）のものが市販されている。ただし，年齢より上腕周囲長や体格に合わせたほうがよく，ゴム嚢の幅が上腕周囲長の40%を超え，長さが上腕周囲を80%以上取り囲むものを選ぶ。3回続けて測定し，再現性の点から原則として3回目の値を採用する[937]。最も低い値を採用している報告もあるが，米国では平均値を採用している研究も多い。

小児の高血圧基準値は，米国では性，年齢，身長別に細かく定められている[938]。本邦では小児の血圧に関する報告は乏しいが，本ガイドラインでは一般的な血圧健診で得られたデータをもとに高血圧基準を定めた（**表11-1**）[939]。㈶予防医学協会が測定した約4万人の小中学生の血圧値を解析すると，この基準値による高血圧出現率は過去の報告とほぼ一致している[939]。一方，延べ1万人以上の本邦の小児を対象とした信頼できる血圧測定による成績をもとに，性，年齢別の高血圧基準値が報告されている[940]。この基準値は本基準値より各年齢層で10 15mmHg低く，小学校低学年の収縮期血圧は約20mmHg低い。そのため，この基準を使用すると対象患者が多くなるため，JSH2014では採用しない。

3. 小児高血圧の病態

血圧健診で発見される高血圧は，ほとんどが本態性高血圧に該当する病態である。小児本態性高血圧の診断は，年齢（思春期），高血圧の程度（軽度），肥満，家族歴，および二次性高血圧を示唆する症状の欠如が参考になる。通常，小学校低学年以下は本症と診断しない。

年齢が低いほど，また血圧が高いほど二次性高血圧を考える。小児の二次性高血圧は腎臓に関係した高血圧が60% 80%を占め，なかでも膀胱尿管逆流に伴う瘢痕腎（逆流性腎症）や先天性腎尿路奇形による慢性腎不全が問題になる。

表11-1　小児の年代別，性別高血圧基準

	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)
幼児	≧120	≧70
小学校　低学年	≧130	≧80
高学年	≧135	≧80
中学校　男子	≧140	≧85
女子	≧135	≧80
高等学校	≧140	≧85

（文献 939）

4. 肥満と高血圧

小学校高学年～中学生の肥満者の3% 5%が高血圧で，正常体格者より明らかに多い[941]。肥満度が増すにつれ高血圧有病率は高くなり，小児肥満に特徴的な収縮期高血圧は，軽度肥満では男子1.6%，女子3.1%であるが，高度肥満では男子8.3%，女子12.5%と著明に増加する[941]。高血圧と肥満[942]はそれぞれ高率に成人の本態性高血圧や肥満に移行するので，小児期のうちに改善したほうがよい。

5. 胎児期の栄養と高血圧

胎生期の栄養状態が本態性高血圧の発症に深く関わることが明らかにされてきている。本邦の成績でも，3歳児の血圧は出生体重が小さいほど，また3歳時の体重が重いほど高かった[943]。さらに，4626人を出生から20年間追跡した成績では，出生体重が小さいほど，また3歳から20歳までの身長増加率が小さいほど，それぞれ独立して20歳時の血圧上昇と血清コレステロール上昇に関連していた[944]。

高度肥満小児を対象にした検討では，出生体重が小さいほど高血圧を含むメタボリックシンドロームになりやすい[945]。厚生労働省「人口動態統計」によると，平均出生体重（単産）は昭和55年（1980年）3.20kgから平成21年(2009年)3.02kgまで減少傾向にあり，逆に低出生体重児（2500g未満，単産）の割合は昭和55年（1980年）4.6%から平成21年（2009年）8.3%まで増加傾向にある。妊婦の栄養摂取不足も要因の一部と考えられ，妊娠前・妊娠中の女性は質・量ともバランスのとれた食事摂取が望まれる。したがって，将来の生活習慣病予防に加え，次世代の生活習慣病予防のためにも幼児期から適切な食習慣を形成することがきわめて大切である。

6. 小児・高校生の本態性高血圧の問題点

小児・高校生の本態性高血圧の問題点として，合併症（臓器障害）と成人の本態性高血圧への移行が問題になる。合併症として，14% 42%に左室肥大（左室筋重量増加；LVH），頸動脈内膜中膜複合体厚，腎障害（尿中アルブミン排泄），眼底小動脈の変化などが報告されている[937,946]。

成人の本態性高血圧への移行はさらに大きな問題である。中学時代の血圧と20年後の血圧を比較した本邦の成績では，高血圧であった中学生は20.9%が依然，高血圧であり，正常血圧の中学生は5.5%が高血圧であった[947]。同様に，大学生を8 26年後に調査した成績では，高血圧群は44.6%，正常血圧群は9.2%が高血圧であった[948]。5 14歳の1505人を15年以上追跡した海外の大規模研究（Bogalusa心臓研究）[949]では，小児期血圧の上位1/5は，成人後も40%は収縮期血圧，37%は拡張期血圧が依然として上位1/5に属していた。上位1/5群における成人後の高血圧罹患率も，他の4群に比べ収縮期血圧は3.6倍（18%対5%），拡張期血圧は2.6倍（15%対5.8%）と高かった。したがって，小児本態性高血圧は早期から積極的な対策をとる必要がある。

7. 小児期における高血圧の一次予防

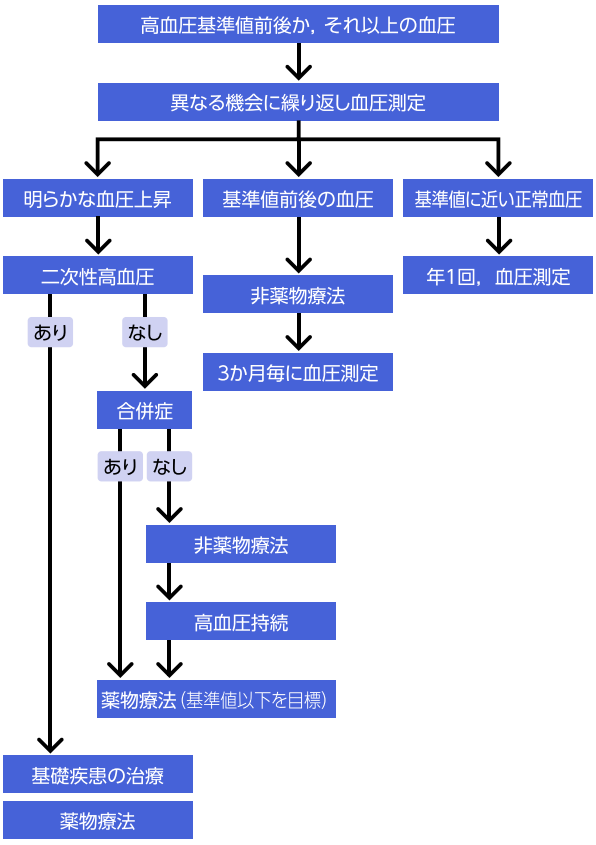
生涯を通じた生活習慣病の予防のために，幼児期から適正な生活習慣（食習慣，運動習慣）を形成することがきわめて大切である。また，（学校保健における）小児生活習慣病予防健診では，生活習慣のほか，在胎週数，出生体重，妊娠高血圧を含む高血圧家族歴についても家族から聴取する。

1） 食事

肥満は，エネルギー摂取の制限，適切な栄養配分，および誤った摂食パターンの修正が基本となる。肥満に伴う高血圧には，食事療法と運動療法の併用がより

図11-1　小児高血圧の管理手順

同じ年齢なら身長が高いほど血圧は高い。したがって，基準値前後の血圧が見いだされた場合は身長も考慮する



効果的である。

成人同様，小児においても食塩の過剰摂取は血圧上昇に関与する可能性が考えられている。新生児期から減塩を行うと，小児期の血圧上昇は抑制される[353]。また，6235 人の小児・青年（8 18歳）を対象にした研究では，食塩摂取量と血圧および高血圧リスクは正の相関を示し，肥満者ではその傾向がさらに強かったと報告されている[950]。

食塩摂取制限やK摂取の奨励などは成人に準じる（「第4章 生活習慣の修正」を参照）。

2） 運動

肥満の解消には，楽しく継続できる運動が推奨される。また，肥満に関わりなく，血圧上昇の予防には1日の身体活動量が大切である[951]。

8. 高血圧の管理

高血圧小児の管理手順を**図11-1**に示す。健診などで軽度の高血圧が発見された小児や青年は，異なる機会に繰り返し血圧を測定する。基準値を常に超える血圧は，白衣高血圧を除外するために家庭血圧測定を勧める[952]。小児では家庭血圧の基準は明確でないが，成人に準じて，診察室血圧より5mmHg低い値を参考値とする。白衣高血圧や中等度～高度肥満がなければ二次性高血圧の可能性がきわめて高いので，腎臓を中心に精査を進める。24時間連続血圧測定も白衣性高血圧の判定に役立つほか，臓器障害をよく反映する[946]。

1） 非薬物療法

小児・青年期の本態性高血圧は軽症例が多いので，生活習慣の修正が対策の中心となる。高校生に減塩を試み降圧に成功したという報告もあり[935]，食事療法ではまず食塩摂取量を減らす。

肥満小児を対象に12週間の減量プログラムを実行し，28週間にわたり血圧の変動をみた研究では，体重減少とともに収縮期および拡張期血圧ともに有意に低下した[953]。したがって，肥満に伴う高血圧はまず減量が必要である。

また，エネルギー摂取制限のほか，運動も大切である。週に3 5日，40分間の中等度から激しい有酸素運動を行うと血管機能が改善し，血圧が低下したと報告されている[954]（「第4章 生活習慣の修正」を参照）。

2） 薬物療法

高血圧小児における薬物療法の適応は，①薬物療法を必要とする二次性高血圧，②標的臓器障害の合併，③CKDの存在，④糖尿病の存在，などである[937]。

小児における降圧薬の効果に関する報告はごく限られている。左室肥大（LVH）やCKDの治療では，すべてACE阻害薬かARBが用いられている。

第一選択薬は，ACE阻害薬，ARBおよびCa拮抗薬が望ましい[937]。小児に関する27の研究を検討した結果，ACE阻害薬，ARB，Ca拮抗薬のいずれも同等の降圧効果を示したと報告されている[955]。1剤少量投与から開始し，効果をみながら4 8週かけて通常量にする。利尿薬は，小児の使用報告がきわめて少ない。2012年，本邦で初めて小児の高血圧症を適応とする降圧薬が承

表11-2　小児の高血圧症で適応が認められた降圧薬（いずれも1日1回経口投与）

	一般名	製品名（規格単位）	用法・用量（1日量）
ACE阻害薬[*1]	エナラプリル リシノプリル	レニベース（錠 2.5mg，5mg，10mg） ゼストリル，ロンゲス（錠 5，10，20mg）	生後1か月以上に0.08mg/kg 6歳以上に0.07mg/kg（最高用量20mg）
ARB	バルサルタン	ディオバン（錠 20mg，40mg，80mg，160mg）	6歳以上に 体重35kg未満：20mg（最高用量40mg） 体重35kg以上：40mg
Ca拮抗薬	アムロジピン	ノルバスク，アムロジン（錠/OD錠 2.5mg，5mg）	6歳以上に2.5mg

いずれも年齢，症状などにより適宜増減する

* 腎機能低下の小児に対しては，原則として推奨されない。投与する場合は少量からはじめ，腎機能をチェックしながら慎重に投与量を決める

認された（**表11-2**）。ACE阻害薬のエナラプリルマレイン酸は，1か月以上の乳児から用量が設定されているが，ほかの降圧薬は通常，6歳以上の用量設定である。ただし，いずれも年齢，体重，症状により適宜増減する。

3） 特殊な場合の治療

成人では腎疾患，糖尿病，あるいは心血管病を伴う高血圧はより厳格な降圧が求められている。CKD小児でも，ACE阻害薬を用い，血圧を正常域下方に保つと腎予後はより良好であると報告されている[956]。LVHに関しても，ACE阻害薬で厳格に降圧を図るとLVHは改善する[957]。

第12章
特殊条件下高血圧

POINT 12a

【高血圧緊急症および切迫症】

1. 緊急症が疑われる症例には，迅速な診察と検査によって診断および病態の把握を行い，早急な治療開始が必要である。推奨グレードBコンセンサス[エビデンスVI]
2. 高血圧性脳症や急性大動脈解離に合併した高血圧，肺水腫を伴う高血圧性左心不全，重症高血圧を伴う急性冠症候群，褐色細胞腫クリーゼ，子癇や重症高血圧を伴う妊娠などでは急性の臓器障害が進行するため，入院のうえ，ただちに経静脈的降圧治療を開始する必要がある。原則として，関連する臓器別専門医や高血圧専門医のいる施設に治療を依頼する。加速型 悪性高血圧も緊急症に準じて対処する。推奨グレードBコンセンサス[エビデンスVI]
3. 急性の臓器障害の進行を伴わない，または，進行の可能性が低い持続性の著明な高血圧（通常，180/120 mmHg以上）は切迫症として内服薬により降圧を図るが，臓器障害を有する例や治療抵抗性を示す例が多く，高血圧専門医への紹介が望ましい。推奨グレードBコンセンサス[エビデンスVI]

1. 高血圧緊急症および切迫症の診断と治療

1） 定義と分類，および概要

高血圧緊急症は単に血圧が異常に高いだけの状態ではなく，血圧の高度の上昇（多くは180/120 mmHg以上）によって，脳，心，腎，大血管などの標的臓器に急性の障害が生じ進行する病態である。迅速に診断し，ただちに降圧治療を始めなければならない。

緊急症には，高血圧性脳症，急性大動脈解離を合併した高血圧，肺水腫を伴う高血圧性左心不全，高度の高血圧を伴う急性冠症候群（急性心筋梗塞，不安定狭心症），褐色細胞腫クリーゼ，子癇や重症高血圧を伴う妊娠などが該当する（**表12-1**）[958,959]。原則として，関連する臓器別専門医や高血圧専門医のいる施設に治療を依頼する。JNC7[113]の発表後，米国では高血圧緊急症が認知されるようになり，その入院患者数が増加した一方で，入院中の死亡率は有意に減少した[960]。

高度の高血圧レベルであるが，臓器障害の急速な進行がない場合は切迫症として扱う。切迫症では緊急降圧による予後改善のエビデンスはない。なお，緊急症であるかどうかは血圧のレベルだけで判断すべきではない。血圧が異常高値であっても急性あるいは進行性の臓器障害がなければ緊急降圧の対象ではない。一方，急性糸球体腎炎による高血圧性脳症，子癇，大動脈解離などでは，血圧が異常高値でなくても緊急降圧の対象となる。迅速に病態の把握を行い（**表12-2**），緊急症か切迫症であるかを判断し，どのような薬物を用いるか，その投与法，降圧目標レベル，それに到達するのに要する時間などを決定する。しかし，緊急症の場合，評価にいたずらに時間を費やして治療開始が遅れてはならない。

2） 治療の原則

高血圧緊急症では入院治療が原則である。集中治療室かそれに類する環境下で，原則として経静脈的に降圧を図る。観血的に血圧をモニターすることが望ましい。非観血法での長時間のモニターは高度のカフ圧により苦痛を伴う。臓器障害や血管病変を有しているため，必要以上に急速で過剰な降圧は，臓器灌流圧の低下により脳梗塞，皮質黒内障，心筋梗塞，腎機能障害の進行などの虚血性障害を引き起こす可能性が高い。したがって，降圧の程度や速度が予測でき，かつ即時に調整が可能な薬物や降圧方法を用いることが望ましい。

一般的な降圧目標は，はじめの1時間以内では平均血圧で25%以上は降圧させず，次の2～6時間では160/100～110 mmHgを目標とする[113]。しかし，大動脈解離，急性冠症候群，以前には血圧が高くなかった例での高血圧性脳症（急性糸球体腎炎や子癇など）などでは，治療開始の血圧レベルおよび降圧目標値も低くなる。血圧の高度の上昇が認められた妊婦において降圧療法が子癇を予防するか否かのエビデンスは存在

表12-1　高血圧緊急症

乳頭浮腫を伴う加速型–悪性高血圧

高血圧性脳症

急性の臓器障害を伴う重症高血圧
- アテローム血栓性脳梗塞
- 脳出血
- くも膜下出血
- 頭部外傷
- 急性大動脈解離
- 急性左心不全
- 急性心筋梗塞および急性冠症候群
- 急性または進行性の腎不全

脳梗塞血栓溶解療法後の重症高血圧

カテコラミンの過剰
- 褐色細胞腫クリーゼ
- モノアミン酸化酵素阻害薬と食品・薬物との相互作用
- 交感神経作動薬の使用
- 降圧薬中断による反跳性高血圧
- 脊髄損傷後の自動性反射亢進

収縮期血圧≧180mmHgあるいは拡張期血圧≧120mmHgの妊婦

子癇

手術に関連したもの
- 緊急手術が必要な患者の重症高血圧
- 術後の高血圧
- 血管縫合部からの出血

冠動脈バイパス術後高血圧

重症火傷

重症鼻出血

加速型–悪性高血圧，周術期高血圧，反跳性高血圧，火傷，鼻出血などは重症でなければ切迫症の範疇に入りうる

* ここでの「重症高血圧」はJSH2014の血圧レベル分類に一致したものではない。各病態に応じて緊急降圧が必要な血圧レベルが考慮される

（文献958,959をもとに作成）

表12-2　高血圧緊急症を疑った場合の病態把握のために必要なチェック項目

病歴，症状

高血圧の診断・治療歴，交感神経作動薬ほかの服薬，頭痛，視力障害，神経系症状，悪心・嘔吐，胸・背部痛，心・呼吸器症状，乏尿，体重の変化など

身体所見

血圧：測定を繰り返す（拡張期血圧は120mmHg以上のことが多い），左右差
脈拍，呼吸，体温
体液量の評価：頻脈，脱水，浮腫，立位血圧測定など
中枢神経系：意識障害，けいれん，片麻痺など
眼底：線状–火炎状出血，軟性白斑，網膜浮腫，乳頭浮腫など
頸部：頸静脈怒張，血管雑音など
胸部：心拡大，心雑音，III音，IV音，肺野湿性ラ音など
腹部：肝腫大，血管雑音，（拍動性）腫瘤など
四肢：浮腫，動脈拍動など

緊急検査

尿，末梢血（スメアを含む）
血液生化学（尿素窒素，クレアチニン，電解質，糖，LDH，CKなど）
心電図，胸部X線（2方向），必要に応じ動脈血ガス分析
必要に応じ，心・腹部エコー図，頭部CTスキャンまたはMRI，胸部・腹部CTスキャン
必要に応じ，血漿レニン活性，アルドステロン，カテコラミン，BNP濃度測定のための採血

していないが，けいれんの有無にかかわらず，妊婦の収縮期血圧≧180 mmHgあるいは拡張期血圧≧120 mmHgが認められたら高血圧緊急症と診断し，降圧治療を開始する[961]。

初期降圧目標に達したら，内服薬を開始し，注射薬は用量を漸減しながら中止する。本邦で降圧治療に使用できる注射薬は少ないが，**表12-3**に用法・用量，効果発現・作用持続時間，副作用・注意点を主な適応とともに示した。ニトロプルシドは瞬時に作用が発現し，持続も短いため降圧の速度，レベルを調節しやすい。2 μg/kg/分までであれば，シアン中毒は生じにくい。しかし本邦では，ニトロプルシドの使用経験が少ないことや副作用の問題などから，Ca拮抗薬が多く使用されている。Ca拮抗薬の場合は，作用持続が比較的長いため用量調整に注意が必要である。

切迫症では，高血圧の病歴が長く慢性の臓器障害もみられる場合が多い。したがって，臓器血流の自動調節能の下限が高いことが想定される。そのため，降圧治療は診断後，数時間以内には開始すべきであるが，その後24時間から48時間かけて比較的緩徐に160/100 mmHg程度まで降圧を図る。切迫症では内服薬によってコントロールできる場合が多い。Ca拮抗薬のニフェジピンカプセル内容物の投与やニカルジピン注射薬のワンショット静注は，過度の降圧や反射性頻脈をきたすことがあるため，行わない。作用発現が比較的速いCa拮抗薬（短時間作用薬や中間型作用薬），ACE阻害薬（ARBも使用可能），αβ遮断薬のラベタロール，β遮断薬の内服，また，病態によってループ利

表12-3　高血圧緊急症に用いられる注射薬（降圧薬）

薬剤		用法・用量	効果発現	作用持続	副作用・注意点	主な適応
血管拡張薬	ニカルジピン	持続静注 0.5–6μg/kg/分	5–10分	60分	頻脈，頭痛，顔面紅潮，局所の静脈炎など	ほとんどの緊急症。頭蓋内圧亢進や急性冠症候群では要注意
	ジルチアゼム	持続注入 5–15μg/kg/分	5分以内	30分	徐脈，房室ブロック，洞停止など。不安定狭心症では低用量	急性心不全を除くほとんどの緊急症
	ニトログリセリン	持続静注 5–100μg/分	2–5分	5–10分	頭痛，嘔吐，頻脈，メトヘモグロビン血症，耐性が生じやすいなど。遮光が必要	急性冠症候群
	ニトロプルシド・ナトリウム	持続静注 0.25–2μg/kg/分	瞬時	1–2分	悪心，嘔吐，頻脈，高濃度・長時間でシアン中毒など。遮光が必要	ほとんどの緊急症。頭蓋内圧亢進や腎障害例では要注意
	ヒドララジン	静注 10–20mg	10–20分	3–6時間	頻脈，顔面紅潮，頭痛，狭心症の増悪，持続性の低血圧など	子癇 （第一選択薬ではない）
交感神経抑制薬	フェントラミン	静注　1–10mg 初回静注後0.5–2mg/分で持続投与してもよい	1–2分	3–10分	頻脈，頭痛など	褐色細胞腫，カテコラミン過剰
	プロプラノロール	静注 2–10mg（1mg/分）→ 2–4mg/4–6時間ごと			徐脈，房室ブロック，心不全など	他薬による頻脈抑制

肺水腫，心不全や体液の貯留がある場合にはフロセミドやカルペリチドを併用する

尿薬の併用など行う。カプトプリルは作用発現が速く，持続も短いので投与量を調整しやすいが，悪性高血圧やレニン・アンジオテンシン系が亢進している脱水状態では過度の降圧をきたす可能性があるため，少量（6.25 12.5 mg）から投与を始める。腎機能障害例では，ACE阻害薬投与1 2日後より高K血症をきたしやすいので注意が必要である。両側性や単腎性の腎血管性高血圧例では腎不全が生じるので，疑わしい例では使用しないか，投与した場合も血清クレアチニン値や血清K値の監視が必要である。初期治療は外来で可能であるが，投与開始後5 6時間は施設内にて，その後2 3日は外来で注意深い観察と薬剤の調整が必要である。以後，長時間作用型降圧薬を中心に使用して，最終の目標血圧までコントロールし，降圧療法の維持・継続を行う。しかし，高血圧切迫症でも心血管病の既往など高リスクを有する場合は，入院加療が望ましい。また，臓器障害を有する例や治療抵抗性を示す例が多く，高血圧専門医への紹介や相談が望ましい。

3） 高血圧性脳症

急激または著しい血圧上昇により脳血流の自動調節能が破綻し，必要以上の血流量と圧のために脳浮腫を生じる状態である。長期の高血圧者では220/110 mmHg以上，正常血圧者では160/100 mmHg以上で発症しやすい[962]。蛋白尿や高血圧性網膜症がない症例もみられる。高血圧性脳症は最も重篤な緊急症で，適切に治療されなければ，脳出血，意識障害，昏睡，死に至る。悪化する頭痛，悪心・嘔吐，意識障害，けいれんなどを伴い，巣症状は比較的まれである。脳卒中では原則として緊急降圧が禁忌であるため，その除外は重要である。MRIでは頭頂〜後頭葉の白質に血管性の浮腫の所見が認められることが多い。

脳血流の自動調節能が障害されているため，急激で大きな降圧により脳虚血に陥りやすい。用量を調節しやすい静注薬（持続静注）で治療を始める。血圧値と神経症状を監視しながら，降圧速度を調整する。最初の2 3時間で25%程度の降圧がみられるように降圧を行う。ニカルジピンの静注は脳組織酸素供給を減少させず，神経徴候を伴う高血圧性緊急症の治療に有用

である[963]。ジルチアゼムやニトロプルシドも使用可能である。細胞外液の増加を伴う例や耐性を生じた場合にはフロセミドを併用する。頭蓋内圧を上昇させるヒドララジンは用いない。

4） 脳血管障害

「第6章 臓器障害を合併する高血圧・1節 脳血管障害」を参照のこと。

5） 高血圧性急性左心不全

肺水腫を生じた高血圧性左心不全は，ただちに治療を開始する必要がある。効果発現が速く，後負荷とともに静脈系も拡張させ前負荷を軽減するニトロプルシド静注が好ましい。

一方，ニカルジピンの持続静注も有用であり，本邦で広く用いられている。ニトログリセリンは降圧作用がやや弱いものの，虚血性心疾患に伴う場合に有用である。体液量が多い場合には，これらと同時に，血管拡張作用と利尿作用を併せ持つカルペリチド（α型ヒト心房性ナトリウム利尿ポリペプチド製剤）[964,965]やフロセミドを併用する。

明確な目標血圧は定められていないが，症状の改善をみながら降圧を行う（通常10% 15%程度の収縮期血圧の低下）。一定の降圧が得られた後は，ACE阻害薬やARBなどのRA系阻害薬を中心に，Ca拮抗薬などの内服併用治療に移行する。

6） 急性冠症候群（急性心筋梗塞, 不安定狭心症）に重症高血圧が合併

血圧上昇を伴う狭心症発作には，まず亜硝酸剤の舌下投与・口腔内噴霧を行う。急性冠症候群に高血圧が合併した場合には，降圧とともに心筋酸素需要量の減少，冠血流量の増加を図る目的でニトログリセリンを持続静注する。ただし下壁梗塞で右室梗塞合併が疑われる場合には投与を避ける。著明な徐脈など禁忌がなければβ遮断薬を併用する。β遮断薬が使用できない場合や降圧が不十分な場合はジルチアゼムを用いる。収縮期血圧140 mmHg未満を目標に管理する[966]。なお，心筋梗塞では，急性期からのβ遮断薬や早期からのACE阻害薬の投与が予後改善に有用とされている。

7） 大動脈解離

「第6章 臓器障害を合併する高血圧・4節 血管疾患」を参照のこと。

8） 褐色細胞腫クリーゼ

カテコラミンの過剰分泌により急激な血圧上昇を示す。降圧の初期目標は発作性血圧上昇をコントロールすることである[967]。

フェントラミン2 5 mgを1 mg/分のスピードで血圧の反応をみながら3 5分ごとに静注する。初回量の静注後は，持続性静脈内注入を行ってもよい。同時に選択的α遮断薬であるドキサゾシンなどの内服薬も開始する。頻脈に対してはβ遮断薬が有効であるが，十分量のα遮断薬を投与した後に用いる。β遮断薬の単独投与はα受容体を介した血管収縮を亢進させかえって血圧上昇を引き起こすため禁忌である[967]。褐色細胞腫で高血圧性脳症や，急性左心不全，加速型 悪性高血圧を呈することもあり，そのような場合にもα遮断薬を主体とした治療を行う。手術中の血圧コントロールの際には，患者の血圧レベルに応じてフェントラミンの持続静注が行われることがあるが，より副作用が少なく用量調節が容易であるニカルジピンやニトログリセリンの持続静注が選択可能である。

9） 加速型 悪性高血圧

拡張期血圧が120 130 mmHg以上であり，腎機能障害が急速に進行し，放置すると全身症状が急激に増悪し，心不全，高血圧性脳症，脳出血などが発症する予後不良の病態である。長期の高度の高血圧による細動脈の内皮障害，血管壁への血漿成分の浸入に続くフィブリノイド壊死，増殖性内膜炎が病理学的特徴であり，腎の病理所見は悪性腎硬化症と呼ばれる。この病態では進行性の腎機能障害と昇圧の悪循環を生じる。眼底では網膜出血，軟性白斑，網膜浮腫や乳頭浮腫を認める。脳においては，血管障害によって血流の自動調節能が破綻し，脳浮腫が生ずれば，高血圧性脳症となりうる。効果的な降圧治療がなかった時代には，悪性腫瘍と同様の予後であったことから，悪性高血圧と呼ばれた経緯がある。従来は，乳頭浮腫（Keith Wagener分類IV度）を伴う悪性高血圧と，出血や浸出性病変のみ（Keith Wagener分類III度）を伴う加速型高血圧を

区分していたが，両者に臓器障害の進行や生命予後に差はないため，最近は，まとめて加速型 悪性高血圧と呼ばれる。独立した疾患ではないことから，悪性相高血圧（malignant phase hypertension）[220] と呼ぶのが妥当と思われる。高血圧発症時から血圧が高いこと，降圧治療の中断，長期にわたる精神的・身体的負荷が悪性高血圧の発症に関与すると報告されている[968]。

近年，降圧薬治療の普及，社会・生活環境の改善などにより発症頻度は減少している。本邦の単一施設の検討で，1971 年から 1983 年までの症例に比べ，1984 年から 1999 年までの症例では，眼底所見，左室肥大，腎障害などの臓器障害の程度がより軽症となっている[969,970]。さらに，海外の検討において，1977 年以前の症例に比べ，1997 年から 2006 年までの症例では，5 年生存率が 32.0% から 91.0% まで著しく改善していることが示されている[971]。本態性高血圧のみならず，腎実質性や腎血管性高血圧などの二次性高血圧からも加速型 悪性高血圧を呈しうる。

加速型 悪性高血圧は切迫症として扱われているが，細動脈病変が進行する病態であり，緊急症に準じて扱われるべきである[220]。多くは経口薬で治療目的が果たせる。高血圧の病歴が長い患者が多いため，急速な降圧は重要臓器の虚血をきたす危険を伴う。最初の 24 時間の降圧は拡張期血圧 100 110 mmHg までにとどめる[220]。多くは圧利尿によって体液減少状態にあることや，本態性高血圧に起因する例[970] や膠原病の腎クリーゼでは RA 系の亢進が病態形成に深く関与しているので，ACE 阻害薬や ARB の効果が期待される。しかし，これらの薬物により過度の降圧が生じる可能性もあるため，少量から開始する。体液減少状態が明らかな場合には生理食塩水の補液が必要になる一方，Na・水貯留を伴う場合には，ループ利尿薬を併用する。

2. 一過性の血圧上昇

進行性あるいは慢性の臓器障害がなく，一過性の著明な血圧上昇例（**表 12-4**）は，褐色細胞腫を除き緊急降圧の対象ではない。高齢者や自律神経障害を有する者など圧受容体反射機構に障害のある者では，血圧変動が大きく，Ⅲ度以上の高血圧を呈することがある。このような例で，ニフェジピンカプセル内容物など短時間作用型の降圧薬が投与されることがあるが，急速かつ過剰な降圧によって脳や心臓など主要臓器の虚血を引き起こす可能性があるため，避けるべきである。

疼痛や尿閉などの血圧上昇の原因があれば取り除き，繰り返しの測定でも高い場合は，中間持続型（1 日 2 回投与）の Ca 拮抗薬や ARB，ACE 阻害薬などを内服させる。

発作性に頭痛，胸痛，めまい，悪心，動悸，潮紅，発汗などの身体症状と，著明な血圧上昇を呈する二次性高血圧として，褐色細胞腫がある。褐色細胞腫の診断と治療に関しては別項を参照されたい。一方，褐色細胞腫に似た臨床症状を呈するものの，画像診断において腫瘍性病変を認めず，カテコラミンの上昇も軽度にとどまる「偽性褐色細胞腫」と呼ばれる病態には，精神的要因の関与が示唆されている[972]。同様にパニック障害（パニック発作）や過換気においても，頻脈，動悸，頭痛，呼吸困難などの症状を伴った発作性血圧上昇が認められる。パニック障害は高血圧と相互に関連し，心筋梗塞や脳卒中など心血管病のリスクとなることも報告されている[973,974]。これらストレスや精神的要因の関与が大きい症例に使用する降圧薬としては，αβ 遮断薬や中枢性降圧薬が適しているが，降圧薬のみで血圧をコントロールすることは困難であることも多く，専門医にコンサルトしたうえで抗うつ薬など向精神薬の使用や心理療法，行動療法など，専門家による精神的アプローチを併用することも必要である[975]。

POINT 12b

【一過性の血圧上昇】

1. 一過性の高度の血圧上昇例で進行性の臓器障害がみられない場合は，褐色細胞腫を除いて緊急降圧の対象にはならない。
2. 高度の血圧上昇が持続すれば，中間持続型の Ca 拮抗薬や ACE 阻害薬，ARB などを内服する。推奨グレード C1［エビデンスレベル Ⅵ］
3. 十分な問診により精神的要素が考えられれば，必要に応じてメンタルヘルスケアの専門医に紹介する。推奨グレード C1［エビデンスレベル Ⅵ］

表12-4　一過性に高度の血圧上昇を示す症例

- 圧受容体反射機構の障害
- 不安に伴う過換気
- パニック発作（パニック障害）
- 偽性褐色細胞腫
- 褐色細胞腫

3. 外科手術前後の血圧管理

1） 術前の高血圧の評価

外科手術の予定は，高血圧に関する適切な評価や治療方針を検討するよい機会である。未治療高血圧者については二次性高血圧の鑑別を行うとともに，脳・心・腎・血管・眼底など高血圧性臓器障害と合併症の評価を行い，周術期のリスクを認識することが重要である。特に脳血管障害，頸動脈狭窄，左室肥大，冠動脈疾患，腎機能障害など，周術期の血圧低下によって虚血性合併症が生じやすい病態の有無について評価が必要である。

虚血性合併症の危険性を有する場合は，周術期の過度の血圧変動を避けるため，術前より安定した血圧管理を行う必要がある。褐色細胞腫が疑われる症例では，手術を延期して検索を進め，診断が確定すれば目的の手術の前に腫瘍摘出術を行う。腎血管性高血圧，原発性アルドステロン症，クッシング症候群などは，術前に血圧がⅠ度高血圧レベルにまでコントロールされていれば問題は少ないが，待機的手術であれば治癒可能な二次性高血圧の治療を先に行うべきである。Ⅰ度およびⅡ度の高血圧は周術期の心血管合併症の独立した危険因子とはならないが，待機的手術で血圧が180/110 mmHg以上であれば，手術を延期することのリスクを勘案したうえで，血圧のコントロールを優先させる[976]。Ⅲ度高血圧または高リスク患者に対して内視鏡下手術や侵襲的検査などを行う場合も，リスクとメリットを個別に判断して施行の可否を決定する。

2） 周術期の降圧薬の使用

降圧薬は手術当日まで服用させるのが原則で，術後もできるだけ早く再開する。特にβ遮断薬を使用している場合は，心拍数増加や血圧上昇のリスクがあるので，投与を中断しないよう注意が必要である。周術期のβ遮断薬の使用が予後を改善させるか否かについては十分なエビデンスが得られていないが[977]，β遮断薬は周術期のストレス，交感神経活動亢進状態に対して防御的に働き，虚血性心合併症や心房細動発症のリスクを減らすことが期待されるので[976]，冠動脈疾患の高リスク者では，β遮断薬の開始を検討する。

利尿薬は術中の低血圧や術後の脱水，低K血症などの出現が懸念される場合は，術前の中止も検討する。また，ACE阻害薬やARBを投与中の場合，周術期の体液量の減少に伴い，血圧低下や腎機能低下を惹起する可能性があり[978]，術前の投与中止を勧める報告もある[976]。特に高齢者などリスクの高い例では，病態や手術の侵襲度などを勘案し，術前の投与中止の可否について個別に検討する。

緊急手術および術中の血圧上昇に対しては，経静脈的にCa拮抗薬（ニカルジピン，ジルチアゼム），ニトログリセリン，ニトロプルシドなどを持続注入することによって降圧と維持を図る。術後は循環動態が不安定であるため，できるだけ早期に降圧療法を再開し，経口投与ができない場合は経静脈的投与を行う。また術後の疼痛や不安，興奮など血圧を上昇させる要因に対しても適切な対処が必要である。ニフェジピンカプセルの内容物の投与は降圧の程度，速度を調節できな

POINT 12c

【外科手術前後の血圧管理】

1. 高血圧患者の周術期合併症の発症予防には，褐色細胞腫など二次性高血圧の鑑別と高血圧性臓器障害・合併症の評価を行うことが重要である。
2. 待機的手術で血圧が180/110 mmHg以上であれば，血圧のコントロールを優先させる。推奨グレードC1［エビデンスレベルⅥ］
3. 原則として手術当日朝の内服も含めて，周術期を通じた経口または経静脈的降圧薬の継続的使用により，血圧のコントロールを図る。推奨グレードC1［エビデンスレベルⅥ］
4. 冠動脈疾患の高リスク者ではβ遮断薬の使用を検討する。推奨グレードBコンセンサス
5. 利尿薬，ARB，ACE阻害薬服用者では，術中・術後の低血圧，体液量減少，腎機能低下の出現に注意する。
6. 疼痛・不安や興奮などの除去も血圧上昇を抑えるうえで重要である。推奨グレードC1［エビデンスレベルⅥ］

いので行ってはならない。

3） 歯科手術と血圧管理

歯科治療中にも脳卒中など心血管病の発症リスクがあることより，歯科治療に際しても，高血圧の有無と血圧管理状況について事前に評価する必要がある。血圧が180/110 mmHg以上であれば，緊急処置以外は内科医への紹介を優先する[979)]。降圧薬を服用中の患者では，歯科治療当日も服用を忘れないように指導する。歯科治療中，疼痛や不安を伴う処置や時間を要する歯科手技などで血圧上昇が大きいことが報告されている[980)]。アドレナリン（エピネフリン）を含む局所麻酔薬により，わずかではあるが血圧は上昇するので，その使用量に配慮しつつ，疼痛管理に必要な麻酔は確実に行うよう心がける[979,980)]。強い不安を訴える患者には精神安定薬の処方も考慮する。

第13章
二次性高血圧

概論とスクリーニング

ある特定の原因による高血圧を二次性高血圧といい，原因を特定できない本態性高血圧とは病態も治療方針も大きく異なっている。二次性高血圧では，通常の治療で目標血圧を達成することが難しい治療抵抗性高血圧を呈することが多いが，原因を同定し治療することにより効果的に血圧を降下させることができるため，二次性高血圧を疑い，適切な診断に至ることが重要である。

二次性高血圧の原因の中で，比較的頻度の高いものとして，腎実質性高血圧，原発性アルドステロン症，腎血管性高血圧，睡眠時無呼吸症候群などがあげられる。腎実質性高血圧は，慢性糸球体腎炎や糖尿病性腎症などの糸球体疾患だけでなく，慢性腎盂腎炎などの間質性腎疾患や多発性嚢胞腎なども原因となる。慢性腎臓病（CKD）では50% 70%程度に高血圧を合併することが報告されており[981]，腎機能低下が高度になるに従って高血圧を呈する頻度が高くなる。原発性アルドステロン症は副腎からのアルドステロンの過剰分泌が高血圧発症の機序であり，一側性病変と両側性病変で治療方針が異なるため局在診断が重要である。腎血管性高血圧は腎動脈の狭窄によるレニン・アンジオテンシン（RA）系の亢進が血圧上昇をもたらす。睡眠時無呼吸症候群は，交感神経系やRA系の亢進などさまざまな要因により高血圧をきたし，血圧変動性を増大させることも示されている。二次性高血圧をきたす他の原因として，次のような病態があげられる。内分泌性高血圧として，褐色細胞腫はカテコラミンの，クッシング症候群はコルチゾールの過剰分泌による。甲状腺機能低下症あるいは甲状腺機能亢進症，副甲状腺機能亢進症，先端巨大症も高血圧の原因となる。血管性高血圧として，大動脈炎症候群や結節性多発動脈炎，全身性強皮症などの血管炎症候群や，大動脈縮窄症，大動脈弁閉鎖不全症などがあげられる。脳幹部血管による頭側延髄腹外側野の圧迫は交感神経亢進を介して高血圧をきたす。また，脳腫瘍や脳血管障害でも高血圧を呈する。ほかに遺伝性高血圧や薬剤誘発性高血圧などがある。

二次性高血圧の頻度は，以前は高血圧患者の10%前後と考えられていたが[982,983]，原発性アルドステロン症などの頻度が従来考えられていたより高いとの報告があり，少なくとも10%以上の高血圧患者が二次性高血圧であると考えられる。二次性高血圧は治療抵抗性高血圧を示すことが多いため，治療抵抗性を示す高血圧患者での二次性高血圧の頻度はさらに高くなるものと思われる。原発性アルドステロン症は高血圧患者の5% 10%前後を占めると報告されており[984,985]，内分泌性高血圧として最も頻度が高い。ほかに腎実質性高血圧や，腎血管性高血圧などが二次性高血圧の原因として比較的頻度が高い。睡眠時無呼吸症候群は，二次性高血圧として最も頻度が高い要因であるとの報告もあり[517]，診断の普及に伴ってさらに増加すると考えられる。

二次性高血圧を示唆する一般的な特徴として，重症あるいは治療抵抗性高血圧であることや，若年発症の高血圧や急激な高血圧発症などがあげられ，このような高血圧患者では二次性高血圧の可能性が高いため，詳細な病歴聴取と診察，適切な検査が必要である。主な二次性高血圧について，示唆する所見と鑑別に必要な検査を**表13-1**に示す。二次性高血圧の可能性はすべての高血圧患者の診療において念頭に置くべきであり，示唆する所見を見逃さずに，適切な検査を施行することが重要である。鑑別診断などの結果，二次性高血圧の可能性が高い場合，専門医に紹介する。

1. 腎実質性高血圧

腎実質性疾患に基づく高血圧で，二次性高血圧の中で最も頻度が高く，高血圧全体の2% 5%を占める[982,986 991]。40歳以上の一般住民を対象とした久山町研究では，1961年からの20年間に131例の高血圧者が剖検され，二次性高血圧の頻度は3.8%であった。腎実質性高血圧は全体の3.1%であり，二次性高血圧の約80%を占めていた[991]。

高血圧治療の進歩にもかかわらず，末期腎不全は増

表13-1　主な二次性高血圧を示唆する所見と鑑別に必要な検査

原因疾患	示唆する所見	鑑別に必要な検査
二次性高血圧一般	重症高血圧，治療抵抗性高血圧，急激な高血圧発症，若年発症の高血圧	
腎血管性高血圧	RA系阻害薬投与後の急激な腎機能悪化，腎サイズの左右差，低K血症，腹部血管雑音	腎動脈超音波，腹部CTA，腹部MRA，レノグラム，PRA，PAC
腎実質性高血圧	血清Cr上昇，蛋白尿，血尿，腎疾患の既往	血清免疫学的検査，腹部CT，超音波，腎生検
原発性アルドステロン症	低K血症，副腎偶発腫瘍	PRA，PAC，負荷試験，副腎CT，副腎静脈採血
睡眠時無呼吸症候群	いびき，肥満，昼間の眠気，早朝・夜間高血圧	睡眠ポリグラフィー
褐色細胞腫	発作性・動揺性高血圧，動悸，頭痛，発汗	血液・尿カテコールアミンおよびカテコールアミン代謝産物，腹部超音波・CT，MIBGシンチグラフィー
クッシング症候群	中心性肥満，満月様顔貌，皮膚線状，高血糖	コルチゾール，ACTH，腹部CT，頭部MRI，デキサメタゾン抑制試験
サブクリニカルクッシング症候群	副腎偶発腫瘍	コルチゾール，ACTH，腹部CT，デキサメタゾン抑制試験
薬物誘発性高血圧	薬物使用歴，低K血症	薬物使用歴の確認
大動脈縮窄症	血圧上下肢差，血管雑音	胸腹部CT，MRI・MRA，血管造影
甲状腺機能低下症	徐脈，浮腫，活動性減少，脂質，CPK，LDH高値	甲状腺ホルモン，TSH，自己抗体，甲状腺超音波
甲状腺機能亢進症	頻脈，発汗，体重減少，コレステロール低値	甲状腺ホルモン，TSH，自己抗体，甲状腺超音波
副甲状腺機能亢進症	高Ca血症	副甲状腺ホルモン
脳幹部血管圧迫	顔面けいれん，三叉神経痛	頭部MRI・MRA

加の一途にあったが，最近ようやく歯止めがかかりつつある。2011年1年間に透析導入された3万8613名の基礎疾患をみると，第1位は糖尿病性腎症（1万6803名，44.3%）で，第2位の慢性糸球体腎炎（7670名，20.2%），第3位の腎硬化症（4475名，11.8%）と続く。第4位の多発性嚢胞腎（957名，2.5%）を含めると，約80%を上位4疾患で占める[992]。これらのCKDの多くは高血圧を発症させるが，一方で，高血圧は腎障害を進展させるため，末期腎不全に至る悪循環が形成される[993,994]。CKDを根治する方法のない現在，RA系阻害薬（ARBないしはACE阻害薬）を中心とする降圧薬療法によって血圧をコントロールすることが，末期腎不全を予防するうえできわめて重要である[995]。本邦には末期腎不全の発症率に顕著な地域差が存在し[996,997]，その発症率の高い地域ではRA系阻害薬の使用量が少ないとの逆相関が認められる事実[998,999]からも，RA系阻害薬が現実に腎不全への進行を抑制していると考えられる。ただし，以前発症率の高かった地域ほど最近の腎不全発症の増加抑制が顕著であり，末期腎不全の地域差は消失傾向にある[1000]。

CKDと高血圧の間には密接な関係が存在することから，両者が合併している場合，どちらが原因でどちらが結果なのか判定できない場合も多い。高血圧に先行して検尿異常や腎機能障害が出現したり，妊娠早期から高血圧や蛋白尿/腎機能障害（加重型妊娠高血圧腎症）が存在したことを確認できれば，CKDに基づく高血圧である可能性が高い。また，検尿異常や腎障害に比し，高血圧が軽症である場合や，腎以外の高血圧性心血管合併症に乏しい場合も，CKDが基礎にあると推測される。検尿や血清クレアチニン測定を高血圧患者全員に施行すべきであり，継続して異常がある場合は，腹部エコーないしはCTにより腎形態の評価を行う必要がある。CKD，特に腎実質性疾患では，早期治療により予後が改善される可能性があるため，腎実質性疾患の存在が疑われたならば速やかに腎臓専門医へ紹介することが強く推奨される[439]。本態性高血圧

症を基盤として腎機能障害を発症する腎硬化症や糖尿病性腎症に関しては「第6章3節腎疾患」で取り扱われている。

1） 慢性糸球体腎炎

慢性糸球体腎炎では初期から高血圧を合併する頻度が高く，腎機能障害の進行につれ血圧はさらに上昇し，末期腎不全に至ると高血圧はほぼ必発する[1001]。腎生検組織所見で高度な組織障害を有する例ほど高血圧を呈しやすい。原因として，Na排泄障害（食塩感受性亢進）による体液貯留，RA系の不適切な活性化，交感神経系の関与などが考えられている[993,994,1002,1003]。

慢性糸球体腎炎に伴う高血圧の治療方針は，本質的に第6章3節のCKD合併症の治療方針に準じる。

2） 多発性嚢胞腎

両側の腎臓に嚢胞が多発する疾患であり，診断には腹部エコーまたはCTで両側の腎臓に多数の嚢胞が存在することを確認することが必要である[1004]。多発性嚢胞腎の大部分を占め，常染色体優性遺伝形式を示す多発性嚢胞腎の原因遺伝子は*PKD1*（16番染色体短腕）と*PKD2*（4番染色体長腕）であり，そのほかに常染色体劣性遺伝形式を示すものもある。*PKD1*が80%90%を占め，残りが*PKD2*である[1005]。多発性嚢胞腎により医療機関を受療している患者数は，人口2000 4000人に1人である[1006]。疾患は進行性で腎機能は経時的に低下し，50歳代で約40%が末期腎不全に陥る[1006]。

高血圧は腎機能が正常な初期から約60%に認められ[1001,1007]，末期腎不全に達すると高血圧は必発する[1008]。嚢胞による血管系の圧排によって腎局所が虚血に陥り，その結果としてレニン分泌や交感神経活性が亢進することが高血圧の発症に関与する[1009]。治療方針は第6章3節のCKD合併高血圧に準じる。

3） 虚血性腎症

粥状動脈硬化に基づいた腎動脈狭窄が両側腎に及び腎機能低下をきたす疾患で，必ずしも狭義の腎実質性疾患ではなく，両側性の腎血管性高血圧と近似した病態である。欧米では増加傾向にある[1010,1011]が，本邦にはこの病名が存在しないため，腎硬化症として見逃されている可能性が高い。腎硬化症に基づいた末期腎不全が増加傾向にあるとのデータ[992]は，おそらく諸外国と同様に虚血性腎症が増加しているためと推測される（降圧治療は次節「腎血管性高血圧」を参照）。

2. 腎血管性高血圧

腎血管性高血圧は腎動脈の狭窄あるいは閉塞により発症する高血圧であり，高血圧患者の約1%に認められる頻度の高い疾患である。腎動脈狭窄の原因としては，中・高年に多い粥状動脈硬化が最も多く，若年者に好発する線維筋性異形成がこれに次ぎ，若年女性に多い大動脈炎症候群（高安動脈炎）もまれだが認められる。ほかに先天性奇形，大動脈解離，腎外からの腎動脈圧迫や血栓・塞栓なども原因となる。片側性狭窄が多いが，両側性狭窄もしばしば認められる。粥状動脈硬化は腎動脈の起始部に，線維筋性異形成は中遠位部に好発する[1012]。

粥状動脈硬化では全身の動脈硬化が進行しており，末梢動脈疾患や冠動脈疾患などの合併や，腎機能低下や蛋白尿を伴う症例が多い。50%以上の腎動脈狭窄は冠動脈撮影を行った患者の10%，これに高血圧を伴っていた場合18%，また末梢動脈疾患で25%，腹部大動脈瘤患者の33%に認め[1013]，頸動脈高度狭窄患者の27%[1014]に認められている。線維筋性異形成は，内膜肥厚や中膜肥厚などのサブタイプがあり，他の血管狭窄を伴う場合もある。大動脈炎症候群は，炎症所見や他の大血管の狭窄あるいは拡張性病変を伴い，血圧の左右差，上下差がしばしば認められる。

腎血管性高血圧は，腎機能は正常なことも少なくない。一方，片側または両側の血行動態的に有意な腎動脈狭窄とそれに基づく腎機能障害は虚血性腎症と呼ばれる進行性の腎不全をきたす。虚血性腎症は末期腎不全の基礎疾患の10%以上を占める重要な疾患である[1015]。

1） 診断の手がかり（表13-2）

腎血管性高血圧や虚血性腎症を疑わせる病歴，臨床徴候を**表13-2**に示す。ただし，これらの病歴や徴候はすべての患者に認められるわけではない。

POINT 13a

【腎血管性高血圧】

1. 腎血管性高血圧（RVHT）は腎動脈の狭窄や閉塞による高血圧で，全高血圧患者の約1%にみられる。中・高年者では粥状動脈硬化が，若年者では線維筋性異形成が主な成因となる。粥状動脈硬化性RVHTは，末梢動脈疾患や冠動脈疾患など他の血管病変を合併することが多い。片側または両側の有意な腎動脈狭窄とそれに基づく腎機能障害は，虚血性腎症と呼ばれる進行性の腎不全をきたす。［エビデンスレベル E-II］
2. RVHTを疑う患者像は，若年発症高血圧，重症高血圧，治療抵抗性高血圧，増悪する高血圧，腹部血管雑音，腎サイズの左右差，RA系阻害薬での腎機能障害悪化などである。推奨グレード C1［エビデンスレベル IVa］
3. RVHTの診断は，画像診断を中心とする形態的診断を基本とし，適宜，機能診断を補助的に使用する。まずは形態的かつ機能的診断のスクリーニングとして有用性の高い腎動脈超音波を検討し，さらに腎機能に応じMRA，CTAなどを考慮する。推奨グレード C1［エビデンスレベル IVa］
4. RVHTの治療は多くの場合降圧薬で開始される。目標血圧達成まで，RA系阻害薬，Ca拮抗薬，利尿薬，β遮断薬などを用いて多剤併用を行う。

   推奨グレード C1［エビデンスレベル IVa］

   RA系阻害薬の使用は，片側性RVHTでは，降圧，腎機能保持，生命予後改善に有利であるため検討する。

   推奨グレード C1［エビデンスレベル IVa］

   RA系阻害薬の使用は，両側性RVHTでは，急速な腎機能障害を招く可能性が高く，原則禁忌である。

   推奨グレード C2［エビデンスレベル IVa］

   経皮的腎血管形成術（PTRA）を降圧薬治療に併用することは，降圧には有効であるが，腎保護効果のエビデンスは十分ではない。適応については吟味を要するが，症例によりPTRA併用を考慮してもよい。

   推奨グレード B［エビデンスレベル II］

   ただし，線維筋性異形成の場合は高い降圧効果が得られ長期予後が比較的良好であるため，PTRAの施行を推奨する。推奨グレード C1［エビデンスレベル IVa］

表13-2　腎血管性高血圧の診断の手がかり

- 30歳以下発症の高血圧，または55歳以上発症の重症高血圧
- 増悪する高血圧，利尿薬を含む3剤以上を投与しても抵抗性の高血圧，悪性高血圧
- ACE阻害薬またはARB開始後の腎機能の増悪
- 説明のつかない腎萎縮または腎サイズの左右差（1.5cm以上）
- 突然の説明のつかない肺水腫
- 腎代替療法患者を含む説明のつかない腎機能障害
- 腹部の血管雑音
- 末梢動脈疾患など他の血管疾患
- 低K血症

文献1018より一部改変して引用

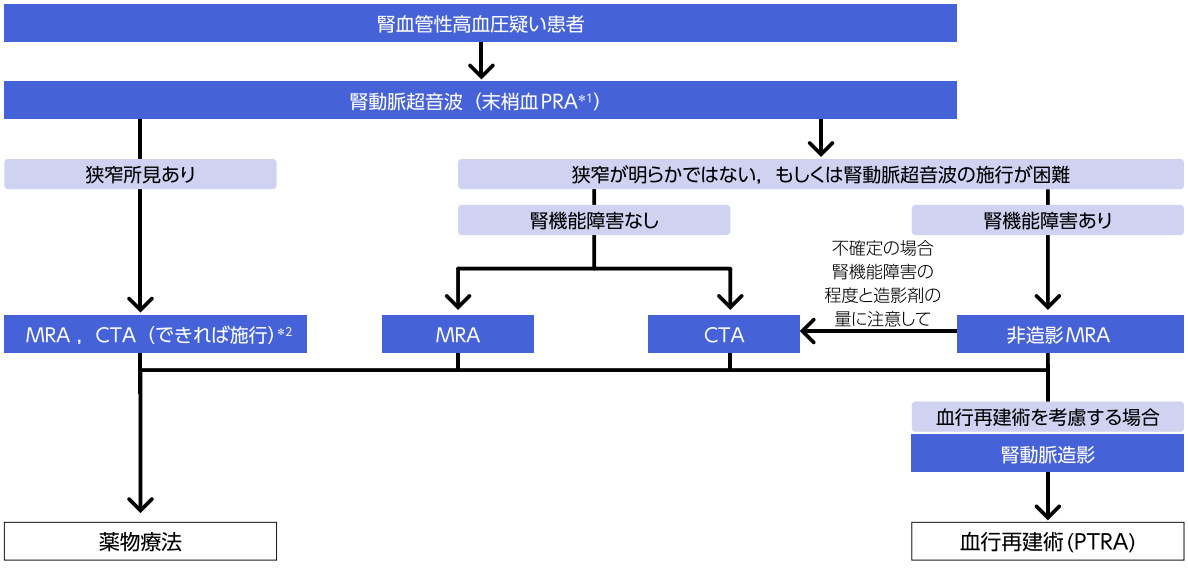
2） 確定診断のための検査（図13-1）

腎血管性高血圧の診断は，高血圧が存在し，それが腎血管狭窄に起因することを証明する必要がある。検査には，血漿レニン活性（PRA），腎シンチ・スキャン（レノグラム），カプトプリル負荷PRAなどの機能的診断と，腎動脈超音波，磁気共鳴血管造影（MRA），CT血管造影（CTA）などの形態学的診断がある。

腎動脈超音波は，廉価で非侵襲的であり，形態的かつ機能的診断を行うことができ，第一に考慮されるべき検査であり正確性も高い[1016]。特に収縮期最高血流速度（peak systolic velocity：PSV）を指標とすると，高い精度が得られる（感度84% 98%，特異度62% 99%）[1017,1018]。しかし本検査は肥満や腸管ガスにより腎動脈の描出が困難であったり，片側の腎動脈が多枝の場合など，限界も踏まえなければならない。また検査自体が高度に操作者に依存し，専門技術者の地域間，病院間格差が存在する[1019]。

MRAやCTAは，腎動脈超音波が施行しえない場合や上記のスクリーニング検査を行っても結論が得られない場合に考慮する。腎動脈超音波で狭窄が考えられた場合もMRAやCTAで形態的にも確認する。造影MRAは精度が高いが[1020]，腎性全身性線維症のリスクがあることからeGFR 30mL/分/1.73m^{2}未満では原則として使用できない[1021]。造影剤を用いない非造影MRAは近年，造影MRAの感度，特異度に匹敵しつつあるとの報告もあり[1022]，優先されるが，使用装置や検査担当者の技量に依存する度合いが大きいことに留意する必要がある。CTAも精度は高く[1020]，特に空間・時間分解能はMRAや動脈造影よりも優れており，

図13-1　腎血管性高血圧の確定診断のための検査



*1 適宜，末梢血PRA，カプトプリル負荷PRA，レノグラムなどの機能的診断は補助的に使用する
*2 腎機能障害の場合は非造影MRAもしくはCTAを考慮する

より鮮明で高品質な画像が得られる。腎機能に応じ造影剤の使用は注意を要する[1023]。一方，CTでは石灰化病変があると，狭窄を過大評価することがある。また，MRIでは金属アーティファクトのため，ステント内狭窄の評価が困難である。非侵襲的検査によって確定診断に至らず経皮的血管形成術の適応が検討される場合は，カテーテルを用いた大動脈造影あるいは左右の選択的腎動脈造影が最終的に考慮される。

PRAは簡易であるが，両側性の腎動脈狭窄の場合には高値にならないことがあり，また腎血管性高血圧患者で20%が正常であり，本態性高血圧患者の一部でも上昇が認められる[1024,1025]。カプトプリル負荷PRA，カプトプリル負荷レノグラムは，MRAやCTAと比較すると，感度・特異度がやや劣る[1020]。一方，カプトプリル負荷レノグラムには，分腎機能，腎血流の左右差を評価できる利点もある。従来行われてきた上記の機能的診断は，画像を中心とする形態学的診断との精度の比較から現在世界中の指針でスクリーニングとしては適さないとの見解が主流であり，補助的に使用することが望ましいと考えられる[1018]。

腎血管性高血圧の診断は，病歴に基づき推測され，臨床検査によって支持され，画像検査により確認される。個々の症例の特性と施設の検査能力を加味したうえで，形態学的診断法と機能学的診断法の長所，短所を考慮し進めることが大切である。

3）治療

（1）降圧薬治療

腎血管性高血圧の治療は多くの場合，降圧薬で開始される。降圧薬治療単独と降圧薬治療に経皮的腎動脈形成術（PTRA）を併用することを比較した数々の大規模臨床試験から，降圧薬治療単独はPTRA併用とほぼ同等の降圧効果と腎機能保護効果を認めている。

ACE阻害薬は，他の降圧剤よりも降圧薬単独，PTRA併用の両群で，生命予後，腎機能予後の改善に関連するとの報告[1026,1027]，ACE阻害薬かARBの処方を受けていた患者群がそれ以外の降圧薬群に比較し心不全入院，透析導入，致死率においてリスクが低いとの報告[1028]がある。片側性の腎動脈狭窄に起因する高血圧に対しては，RA系阻害薬の使用を考慮する。しかし急性腎不全入院を増加させるとの報告[1028]もあり，一定の割合の患者で急速に腎機能障害が進行したり，過度の降圧になったりするリスクは常に存在するため，その使用には注意を要する。

両側性腎動脈狭窄に対しては，明らかに急速な腎機能増悪を招くリスクが高く[1029]，原則としてはRA系阻害薬の使用は禁忌である。ARBやACE阻害薬を使用する際には，少量より投与を開始し，過剰な降圧や高K血症，腎機能に注意しながら用量を調整する。腎機能が急速に悪化する場合には，投与を中止し他の降圧薬に変更するべきである。目標血圧達成まで，Ca拮抗薬，利尿薬，β遮断薬なども加えて，多剤併用療法を行うべきである。

(2) 血行再建術

血行再建術では侵襲性の低さからまずPTRAが考慮される。線維筋性異形成に対しては初期成功率が高く[1030]，手技的に困難な症例でないかぎり第一選択となろう。線維筋性異形成ではPTRA後の長期予後も比較的良好であるが，再狭窄をきたすことも少なくない[1031]。一方，粥状動脈硬化性の腎動脈狭窄は，バルーンのみのPTRAでは初期有効率はやや低く，再狭窄率が高く，治療成績は必ずしもよくなかった[1032]。ステントが使用されるようになって治療成績は向上し，腎機能や血圧の明らかな改善を認めたとの報告がある[1033]。

現在までの臨床試験の結果からは，降圧薬治療単独と降圧薬治療にPTRAを併用する治療との間の明らかな差は証明されていない[1034 1039]。2009年に2つの大規模な無作為化比較試験（RCT）が報告された。結果はいずれも，降圧効果，腎機能予後，慢性腎臓病としての合併症予防に関して，PTRA併用にさらなる予後改善効果は認められず，PTRAの手技に伴う合併症発症のリスクの観点からは，降圧薬治療単独が支持される結果となった[1040,1041]。しかしこれら試験のプロトコール自体の問題もある。CORAL研究はより厳密なプロトコールで行われたものの，結果はほぼ同様であった。今後のさらなる検討がまたれる[1042]。現状としては，①血行動態的に有意な腎動脈狭窄症を有し，ⓐ利尿薬を含む3種類以上の降圧薬を使用しても目標の降圧を得られない治療抵抗性高血圧，ⓑ増悪する高血圧，ⓒ悪性高血圧，ⓓ原因不明の片側萎縮腎を伴う高血圧，ⓔ突然発症した原因不明の肺水腫，ⓕ繰り返す心不全，ⓖ不安定狭心症，ⓗ線維筋性異形成（FMD）を有する患者，また，②両側の腎動脈狭窄症，③機能している単腎の腎動脈狭窄症を伴う進行性慢性腎疾患患者のような症例に対し，PTRAの施行を考慮してもよい[1018]。

PTRAでの血行再建が困難な場合や薬物治療に抵抗性などの一部の症例においては外科的治療も選択肢である。PTRAと外科的治療を比較検証し開存率や予後はほぼ同等もしくは利点を認める報告もあるが[1043,1044]，致死率の高さを指摘する報告もある[1045]。現在，腎摘やバイパス術などの外科的治療は世界的にも減少しており，まずはPTRAを考慮すべきである。

降圧薬治療単独の場合も，PTRA併用の場合も，血清クレアチニンの経過，超音波検査による腎サイズ，PSV（収縮期最高血流速度）などを注意深く観察する。

3. 内分泌性高血圧

内分泌性高血圧は内分泌臓器からホルモンが過剰分泌され，高血圧を呈する疾患群である。原発性アルドステロン症，クッシング症候群，褐色細胞腫が代表的である。原疾患の治療により治癒可能である一方，診断の遅れが標的臓器障害の進展に関与することから早期診断・治療が重要で，疑い例は積極的に専門医（日本高血圧学会，日本内分泌学会）に紹介する。

1） 原発性アルドステロン症（PA）

典型例では高血圧，低K血症，低Mg血症を呈する。アルドステロン産生腺腫（APA）と過形成による特発性アルドステロン症（IHA）が主病型である。高血圧での頻度は約5%（1.6% 11.2%）[984,1046]，各種合併症のある高血圧では約20%（11.3% 31%）と報告されており，従来考えられたよりも高頻度で，脳，心血管系，腎などの臓器障害が少なくないこと[1047,1048]から，最も重要な内分泌性高血圧である。米国内分泌学会[1049]，日本内分泌学会[1050]から診療ガイドラインが発表されている。

(1) どのような場合に疑うか

近年，正常K値の例[1051]が多いことがわかり，本態性高血圧との鑑別が困難なことから，全高血圧患者におけるスクリーニングが望ましいが，その費用対効果のエビデンスが未確立であることから，特にPA高頻度の高血圧群でスクリーニングが推奨される。PA高頻度の高血圧群として，低K血症合併（利尿薬誘発例も含めて），若年者の高血圧，II度以上の高血圧（7%）[1052]，治療抵抗性高血圧（11.3% 20%）[1053,1054]，

POINT 13b

【内分泌性高血圧】

1. 内分泌性高血圧は適切な診断・治療が必須であることから，疑い例は積極的に専門医（高血圧学会，内分泌学会）に紹介する。推奨グレードB コンセンサス
2. 原発性アルドステロン症（PA）は頻度が高く，治癒可能である一方，臓器障害が少なくないため，早期診断と治療が重要である。高血圧患者，特にPA高頻度の高血圧群で積極的にスクリーニングを行い，機能確認検査，局在診断により確定する。
   推奨グレードB コンセンサス［エビデンスⅣa］
3. クッシング症候群は特徴的身体所見に着目し，血中コルチゾール，ACTHの測定，デキサメタゾン抑制試験を行う。副腎偶発腫瘍ではサブクリニカルクッシング症候群を鑑別する。推奨グレードB コンセンサス［エビデンスⅣa］
4. 褐色細胞腫・パラガングリオーマは頭痛などの症状と発作性高血圧から疑い，カテコラミンとその代謝産物測定と画像検査で診断する。約10%は悪性褐色細胞腫で初回術後も慎重に経過観察する。
   推奨グレードB コンセンサス［エビデンスⅣa］
5. 先端巨大症，甲状腺機能亢進症，甲状腺機能低下症は特徴的な身体所見，原発性副甲状腺機能亢進症は高Ca血症が診断のきっかけとなる。［エビデンスⅣa］

副腎偶発腫瘍合併例（4%）[1055]，40歳以下で脳血管障害発症例などがある（**表13-3**）。最近，睡眠時無呼吸症候群での高頻度が報告[1056]されている。きわめてまれに家族性高アルドステロン症も報告されているため，PAの家族歴がある場合にはスクリーニングを行う。また高血圧の家族歴がある場合でもPAは否定できない。PAでは尿中K/Na比が増加すると報告されている[1057]。

（2）スクリーニング方法

血漿レニン活性（PRA）（または血漿活性型レニン濃度：ARC）と血漿アルドステロン濃度（PAC）の比ARR[1058,1059]＞200（PAC/ARC＞40）をスクリーニングに用いるが，PRA低値のみによる偽陽性を防ぐ必要があること，およびPAC＜150pg/mLのPAも多数経験されていることを考慮して，PAC＞120pg/mLの場合を陽性と判断する。測定値は採血条件に影響されるが，まずは15分から30分の座位後に測定し，陽性の場合は，より厳密な条件（早朝空腹時，約30分の安静臥床後）[1060]での再検査あるいは専門医への紹介を検討する。降圧薬は偽陽性，偽陰性（**表13-4**）を示すことがあるため，未治療時あるいは少なくとも2週間休薬後に測定するが，困難な場合には影響の少ないCa拮抗薬，α遮断薬またはヒドララジンに変更後に測定する。スピロノラクトンは影響が大きく，2か月以上の休薬を要する。血圧管理には十分に配慮し，降圧薬の中止や薬剤変更は利点とリスクを考慮して行う[1061]。原則として1回の測定で判断するが，種々の要因による変動を考慮して適宜再検査する[1062]。PACの単位はpg/mLのほか，ng/dLで表示される場合があり，判定に注意する。

（3）機能確認検査

スクリーニング陽性の場合，アルドステロンの自律性分泌を証明するため，**表13-5**に示した機能確認検査から少なくとも1種類の陽性を確認する[1063]。機能確認検査はK製剤などで低K血症を是正してから実施する。カプトプリル試験や経口食塩負荷試験は外来で

表13-3　スクリーニング検査が推奨されるPA高頻度の高血圧群

- 低カリウム血症（利尿薬誘発性も含む）合併高血圧
- 若年者の高血圧
- Ⅱ度以上（中等症・重症）の高血圧
- 治療抵抗性高血圧
- 副腎偶発腫瘍を伴う高血圧
- 40歳以下で脳血管障害合併例

表13-4　PAC，PRAおよびARRに及ぼす各種降圧薬の影響

	PAC	PRA	ARR
ACE阻害薬/ARB	↓	↑↑	↓*1
β遮断薬	↓	↓↓	↑*2
直接的レニン阻害薬	↓	↓↓	↑*2
Ca拮抗薬	→～↓	↑	↓*1, 3
アルドステロン拮抗薬 サイアザイド系利尿薬	↑	↑↑	↓*1

*1 偽陰性の可能性，*2 偽陽性の可能性，
*3 ACE阻害薬，ARBと比較して影響は軽度

表13-5　機能確認検査の種類と概要

	方法	陽性判定基準	副作用
カプトプリル試験	カプトプリル50mg経口投与	ARR(60分または90分) ≧200[*1]	血圧低下
フロセミド立位試験	フロセミド40mg静注・2時間立位	PRAmax≦2.0ng/mL/時	起立性低血圧，血清K低下
生理食塩水負荷試験	生食2L/4時間点滴静注	PAC(4時間) ≧60pg/mL	血圧上昇，血清K低下 心・腎機能低下例は実施しない
経口食塩負荷試験	外来にて24時間蓄尿[*2]	尿中アルドステロン≧8μg/日 (ただし，尿中Na≧170mEq/日[*3])	血圧上昇，心不全

[*1] PAC単位：pg/mLで計算，[*2] 入院では食塩10–12g/日，3日間摂取後，[*3] 食塩負荷が十分なことを確認

実施可能である。フロセミド立位試験は身体的負担が少なくない。生理的食塩水負荷試験は特異度に優れるが，検査時間が長く，心・腎機能低下例では適さない。ARRとPACが高値の場合（ARR＞1000，PAC＞250 pg/mL）は機能確認検査は必須でないと報告[1064]されている。

(4) 局在診断

機能確認検査陽性例では局在診断を行う。まず副腎CT（1 3mmスライスかつ造影）により腫瘍の有無を検索する。腫瘍検出率はMRIより優れる。一側副腎に腫瘍を認める場合はAPAを疑うが，腫瘍が非機能性である可能性も否定できない。また，CTでは確認できない5mm以下の微小腺腫も報告されている。^{131}I アドステロール副腎シンチグラフィーはデキサメタゾン抑制下で実施するが，微小腺腫や機能性が低い例では陽性率が低い。手術治療の選択には正確な局在診断が必要で，副腎静脈サンプリングの実施が推奨される[1065,1066]。ACTH負荷の併用がカテーテル検査の成否と病変局在の判定に有用である。一方で本検査は侵襲的で，局在判定法(指標・カットオフ)が標準化されていないこと[1067,1068]，右副腎静脈での成功率が低いなどの技術的課題があることなどから，手術適応の有無，患者の手術希望などを十分に考慮して実施の適否を決定するとともに，熟練した専門施設での実施が推奨される[1069,1070]。

(5) 治療

一側性病変では腹腔鏡下副腎摘出術が第一選択で，術後，高血圧，電解質異常，臓器障害の改善を認める。高血圧の罹病期間や重症度，本態性高血圧合併の有無などが術後の血圧正常化率に影響する。手術適応や手術希望がない例，両側性例，手術前では，アルドステロン拮抗薬および他の降圧薬にて高血圧と低K血症を治療する。術前のアルドステロン拮抗薬投与は，RA系の賦活などを介して術後の急激な循環動態の変動を少なくし，電解質異常や腎機能低下を予防する[1071]。エプレレノンはスピロノラクトンと比較して，女性化乳房などの副作用はきわめて少ない[1072]が，蛋白尿陽性の糖尿病合併例やK製剤との併用が禁忌である。Ca拮抗薬はアルドステロン分泌を抑制することが報告されている。血清K正常例においてもアルドステロン拮抗薬が他の降圧薬より予後の面で有用かは明らかでない。

(6) 専門医への紹介のタイミング

日常診療におけるPA診療手順を**図13-2**に示した。高血圧患者，特にPA高頻度の高血圧群で積極的にスクリーニングし，陽性であれば専門医に紹介する。

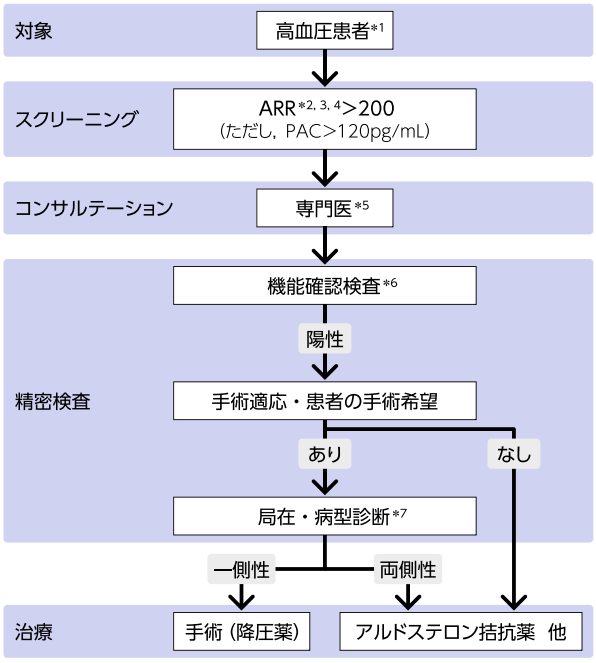
2) その他のミネラルコルチコイド過剰症

先天性副腎皮質過形成（17α 水酸化酵素欠損症，11β 水酸化酵素欠損症）やデオキシコルチコステロン(DOC)産生腫瘍も，高血圧と低K血症をきたす。通常，血漿レニン活性とアルドステロンは低値から正常を示す。

3) クッシング症候群

コルチゾールの自律性かつ過剰分泌によるクッシング徴候，高血圧，糖尿病などを呈する。ACTH非依存性とACTH依存性に大別され，前者には副腎腺腫による狭義のクッシング症候群などが，後者には下垂体ACTH産生腫瘍によるクッシング病，異所性ACTH産生腫瘍がある。心不全などの心血管系合併症が予後に影響する[1073]。

図13-2　PA診療の手順



*1 特にPA高頻度群を対象　*2 ARR：PAC/PRA比
*3 降圧薬：Ca拮抗薬，α遮断薬などに変更後測定　*4 適宜，再検査を実施
*5 日本高血圧学会，日本内分泌学会専門医に紹介
*6 少なくとも1つの陽性を確認
*7 副腎CT・副腎シンチ・副腎静脈サンプリング（文献985）

（1）どのような場合に疑うか

中心性肥満，満月様顔貌，野牛様脂肪沈着，赤色皮膚線条，皮膚の菲薄化，多毛，ざ瘡などに注目する。非特異的所見として，高血圧，糖尿病，脂質異常症，骨粗鬆症，尿路結石，爪白癬などがある。一般検査では好酸球減少，低K血症に注意する。副腎偶発腫瘍の約8%を占めると報告[1074]されている。副腎サブクリニカルクッシング症候群は特徴的な身体所見を示さないため，副腎偶発腫瘍を認めた場合は慎重に鑑別診断する。

（2）診断

血中コルチゾール，尿中遊離コルチゾールの増加，デキサメタゾン抑制試験（一晩法）でのコルチゾール抑制欠如（デキサメタゾン1mg後のコルチゾール>5μg/dL），コルチゾールの日内変動消失を確認する。次いで，血中ACTH，CRH試験からACTH依存性，非依存性を鑑別し，副腎CT，下垂体MRIにより副腎病変，下垂体病変を検索する。サブクリニカルクッシング症候群は厚労省研究班の診断基準に準拠して診断する[1075]。

（3）治療

副腎腺腫では腹腔鏡下副腎摘出術，クッシング病では経蝶形骨洞下垂体摘出術，異所性ACTH産生腫瘍では原因病巣の外科的摘出が第一選択である。サブクリニカルクッシング症候群は，腫瘍径が4cm以上や増大傾向のある場合は，悪性を考慮して摘出術を行う。高血圧，肥満，耐糖能異常を合併する場合も手術適応を検討する[1076]。

（4）専門医への紹介のタイミング

クッシング徴候，治療抵抗性の高血圧と糖尿病の合併，副腎偶発腫瘍を認めた場合は専門医に紹介する。

4）褐色細胞腫・パラガングリオーマ

副腎髄質由来の褐色細胞腫と傍神経節由来のパラガングリオーマがある。カテコラミン過剰による高血圧や耐糖能異常を合併する。副腎外性，両側性，多発性，悪性がおのおの約10%を占める。厚労省研究班の診療指針に準拠して診断・治療する[1077]。悪性例が最大の課題で，近年，悪性例における各種病因遺伝子変異が報告[1078]されている。

（1）どのような場合に疑うか

頭痛，動悸，発汗，顔面蒼白などの症状や発作性高血圧から疑う。高血圧発作は運動，ストレス，排便などで誘発される。メトクロプラミド静注による高血圧発作もある。副腎偶発腫瘍として発見されることもある。

（2）診断

血中カテコラミン，24時間尿中カテコラミン排泄量，代謝産物メタネフリン，ノルメタネフリンの尿中排泄量などの増加（正常上限の3倍以上）を確認する。誘発試験（グルカゴン，メトクロプラミド）やフェントラミン試験は特異性，安全性に問題があり，推奨されない。CTで腫瘍の局在を確認するが，造影剤はクリーゼ誘発の可能性があるため原則禁忌で，やむをえず実施する際にはフェントラミン，プロプラノロールを準備する。MRIではT1強調像で低信号，T2強調像で高信号が特徴である。局在が不明な場合，^{123}I MIBGシンチグラフィー，全体幹CT，^{18}F FDG PETなどで検索する。

（3）治療

腫瘍摘出が原則である。術前の血圧管理と循環血漿

量補正および術中のクリーゼ防止のため，ドキサゾシンなどのα_1遮断薬を投与する。β遮断薬は頻脈，不整脈治療目的で併用するが，単独投与はα作用が増強されるため禁忌である。最大の課題は悪性例で，病理組織での鑑別が困難なため，術後も長期に経過観察する。褐色細胞腫クリーゼではフェントラミンの静注，点滴を行い，以後はα_1遮断薬を投与する。

(4) 専門医への紹介のタイミング

発作性高血圧や副腎腫瘍から疑われた場合は専門医に紹介する。

5) その他の内分泌性高血圧

(1) 先端巨大症

約40%に高血圧を認める。四肢先端の肥大などの特徴的な身体所見から疑う。血中GH，IGF 1高値および75gOGTTにおけるGHの抑制欠如，TRH試験での奇異反応，下垂体腫瘍の存在から診断する。治療の原則は経蝶形骨洞下垂体摘出術である。

(2) 甲状腺機能亢進症

収縮期高血圧と脈圧の増大を認める。動悸，振戦，食欲亢進，体重減少，甲状腺腫，眼球突出などから疑う。fT_3，fT_4，TSH，甲状腺自己抗体（TSAb，TRAb）を測定して診断する。治療は抗甲状腺剤投与である。無痛性甲状腺炎などその他の甲状腺中毒症との鑑別が必要で，専門医に紹介する。

(3) 甲状腺機能低下症

橋本病が主な原因である。高血圧を合併することが知られているが，高血圧から診断されることはまれである。倦怠感などの非特異的な症状，甲状腺腫，脂質異常症などが発見のきっかけとなる。治療はチラージンSの補充療法である。

(4) 原発性副甲状腺機能亢進症

約20%に高血圧を認めるが，高血圧から診断されることはまれで，高Ca血症，尿路結石などが発見のきっかけとなる。治療は病的副甲状腺の摘出である。

4. 血管性（脈管性）高血圧

1) 大動脈炎症候群（高安動脈炎）

大動脈炎症候群（高安動脈炎）は大動脈およびその主要分枝や肺動脈，冠動脈に閉塞性，あるいは拡張性病変をもたらす，依然として原因不明の非特異的大型血管炎である[1079]。本邦では特に女性に頻度が高い[1080]。本疾患は比較的まれな疾患であり，確定診断までに年月を要することがあるため，初診時愁訴としては，すでに血管病変の進行を示唆するめまい，失神，視力障害，手のしびれ，高血圧が多い。早期の副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制剤の開始による血管病変の進展抑制は患者の予後・QOLの改善に重要であり，発熱や倦怠感などの非特異的な症状であっても本疾患を念頭に置くべきである。主要所見として，脈拍・血圧の左右差，頸部あるいは腹部血管雑音の聴取，頸動脈洞反射の亢進などがみられる。二次性高血圧の原因疾患として重要であるが，本症の約4割に高血圧を認め，予後と大きく関連する[1081]。両側鎖骨下動脈狭窄を伴う例では上肢の血圧は大動脈圧より低値を示し，過小評価されるので注意を要する。画像診断などの非侵襲的診断および内科的治療の進歩により，早期の治療介入が可能となり，2000年以降の発症例では，高血圧や大動脈弁閉鎖不全症の合併率は低下している[1082]。本症における高血圧の発生機序は単一ではなく，①腎血管性高血圧，②大動脈狭窄性高血圧（異型大動脈縮窄症），③大動脈弁閉鎖不全性高血圧，④大動脈壁硬化性高血圧などの各要素がある[1079,1080]。

本症の約2割に腎血管性高血圧を認める[1083]。大動脈縮窄症，腎血管性高血圧に対する血行再建術の適応は，①降圧薬により有効な降圧が得られなくなった場合，②降圧治療によって腎機能低下が生じる場合，③うっ血性心不全をきたした場合，④両側性腎動脈狭窄の場合である[1079]。腎血管性高血圧に対する経皮的腎

POINT 13c

【血管性（脈管性）高血圧】

1. 血管性（脈管性）高血圧を呈する原因疾患としては，大動脈炎症候群（高安動脈炎），それ以外の血管炎症候群（結節性多発動脈炎，全身性強皮症），大動脈縮窄症，さらに，心拍出量増加を伴う疾患（大動脈弁閉鎖不全症，動脈管開存症，動静脈瘻など）があげられる。各疾患の病態に応じた治療を行い，降圧を目指す。

推奨グレード C1［エビデンスレベル Ⅳa］

動脈形成術（PTRA）は低侵襲性で第一選択として施行され，術後の降圧効果・降圧薬の減量が報告されているが，長期開存率は外科的バイパス術に比し低率である[1084]。また，大動脈弁閉鎖不全症は，本症の予後を規定する重要な合併症であり，適切な降圧療法下に，一般の大動脈弁閉鎖不全症の適応に準拠して大動脈弁置換術(Bentall手術を含む)の手術適応を決定する[1085]。

本症における外科治療は，活動性炎症の消退を待ったあと，あるいは副腎皮質ステロイド薬によって炎症を抑制した後に実施されるのが望ましい。本邦の手術例の長期予後は概して良好であるが，特に吻合部動脈瘤の発生や残存上行大動脈の拡大に注意を要する[1086]。また，予後を決定する重要な病態は，腎動脈狭窄や大動脈縮窄症による高血圧，大動脈弁閉鎖不全によるうっ血性心不全，冠動脈疾患，解離性動脈瘤，動脈瘤破裂などとされる。したがって，早期からの適切な内科的治療（ステロイド治療，降圧治療）と重症例に対する適切な外科的治療によって長期予後の改善が期待できる[1084]。

本症の降圧治療は，腎血管性高血圧あるいは本態性高血圧に準ずる。ただし，頸動脈に狭窄病変を有する例では脳血流量が低下している可能性があり，その降圧治療に際しては，脳血流に対する十分な配慮と注意が必要である。

2） その他の血管炎性高血圧

大動脈炎症候群以外の血管炎症候群による高血圧としては，結節性多発動脈炎（PN），全身性強皮症（PSS）などがある[1087]。PNでは腎動脈を含む全身の中小筋型動脈や細動脈の壊死性動脈炎が[1088]，PSSでは腎血管の攣縮が高血圧の成因に関与する。PNでは約30%に高血圧（160/95 mmHg以上）を合併し[1089]，一部には急速進行性腎炎，PSSでは腎クリーゼ（悪性高血圧，腎不全）の経過をとることが少なくない。PSSを除くと急性期の死因は脳出血，心筋梗塞，心不全，腎不全などで，いずれも合併する高血圧と密接に関連するものであり，血圧管理の重要性を認識する必要がある。PSSを除くと急性期には副腎皮質ステロイド薬のパルス療法と免疫抑制薬の併用が行われる。血圧管理は腎実質性高血圧あるいは本態性高血圧に準ずる。PSSでは悪性高血圧の治療に準拠するが，ACE阻害薬やCa拮抗薬が著効を示す[1090]。

3） 大動脈縮窄症

下行大動脈に沿う前胸部～背部の血管雑音，下肢血管拍動の減弱，上下肢の血圧差をきっかけに疑われる。狭窄部より近位側の上肢の高血圧と遠位側の下肢の低血圧をきたし，上下肢の収縮期血圧差が20 30 mmHg以上になることもある。本症の高血圧の成因には，大動脈縮窄部位からの動脈反射波の増大[1091]，上半身の末梢血管抵抗の増加や大動脈のWindkessel作用の減弱などの機械的因子に加え，全身の血管リモデリングの進行[1092]やRA系・交感神経系の関与[1093]などが知られている。治療は，原則として小児期に外科的治療による狭窄の解除ないしバルーンカテーテルによる血管形成術が適応とされ，より早期に処置することが良好な予後を規定するが[1094]，術後の高血圧の再燃も33%程度あるとされ[1095]，この場合には病態に応じた降圧治療を行う。また安静時の血圧だけでなく，ABPMや運動負荷によって評価される血圧上昇が，術後慢性期の高血圧の再燃の予測因子になるという報告もある[1096,1097]。

4） 心拍出量増加を伴う血管性高血圧

大動脈弁閉鎖不全症，動脈管開存症，動静脈瘻などでは，1回心拍出量の増加を主な機序として収縮期高血圧を呈する。それぞれの病態に応じた降圧治療を行うが，原疾患に対する根本治療で高血圧の改善が期待できる。

5. 脳・中枢神経系疾患による高血圧

脳血管障害における高血圧については別項で詳述されている。脳腫瘍，特に後頭蓋窩の腫瘍，脳（脊髄）炎，脳外傷などの中枢神経性疾患では，頭蓋内圧亢進による脳幹部の虚血を介して交感神経活動が亢進し，高血圧を呈しうる（クッシング反応）。また，交感神経活動の中枢である頭側延髄腹外側野の周辺動脈による圧迫が交感神経活動亢進を介して血圧上昇・高血圧をもたらす神経血管圧迫症候群の病態と，外科的圧迫解除による降圧が，1980年代に報告された[1098]。

その後，同症候群が交感神経活動の亢進を伴った高

POINT 13d

【脳・中枢神経系疾患による高血圧】

1. 脳血管障害や，脳腫瘍，脳（脊髄）炎，脳外傷などでの頭蓋内圧亢進（クッシング反応）による高血圧では，それぞれの原因に対する治療を優先させる。
推奨グレードC1［エビデンスレベルVI］
2. 頭側延髄腹外側野の周辺動脈による圧迫が交感神経活動亢進を介した血圧上昇をもたらす（神経血管圧迫症候群）。神経症状を伴った例では，外科的減圧術も考慮しうる。推奨グレードC1［エビデンスレベルV］

血圧の要因となること，虚血性脳卒中発症時の血圧変動と機能予後に関係することが報告された[1099 1102]。片側顔面けいれんや三叉神経痛など神経症状を伴った例では，積極的に外科的減圧術を検討すべきと考えられる。本邦においても減圧術により降圧と交感神経活動の低下を認めた4症例が報告されている[1103]。一方，随伴する神経症状がない例においての減圧術の有効性と安全性は確立されておらず，降圧薬による治療無効例など適応を慎重に考慮すべきである。降圧薬はその昇圧機序からα遮断薬，β遮断薬，中枢性交感神経抑制薬が有効であり，RA系阻害薬やCa拮抗薬，特に交感神経抑制作用を併せ持つ薬剤が有用である[1104,1105]。

6. 遺伝性高血圧

高血圧の大部分を占める本態性高血圧は，複数の遺伝因子と環境因子が関与する多因子疾患であり，ともに高血圧を有する同胞対では一般集団における高血圧罹患率の約3.5倍の発症リスクがある[1106]とされるほか，遺伝因子の寄与度は30% 70%[1107]と推定されている。一般集団において一定頻度以上認められるゲノム上の塩基配列の個人差を「遺伝子多型ないし変異」と呼ぶが，この中には一般的な変異（common variant）とまれな変異（rare variant）が含まれる。ゲノム全体の網羅的解析（GWAS：genome wide association study）によって，遺伝因子の中で一般的な変異が同定されてきたが，一般集団における個々の変異の血圧への影響は1 mmHg前後[1108]にすぎず，これらの

POINT 13e

【遺伝性高血圧】

1. 本態性高血圧は，遺伝因子，環境因子が関与する多因子疾患であり，個人差の30% 70%程度が遺伝因子の影響を受ける。遺伝因子として多くの一般的な変異（common variant）が同定されつつある。
2. 一般集団における個々の変異の血圧への影響は1 mmHg前後と小さく，人種差が少なからず存在するが，日本人の食塩感受性候補遺伝子多型の頻度は高い。
3. 一方で，頻度的にまれな変異（rare variant）ではあるが，血圧への影響が比較的大きなものも報告されている。
4. 単一遺伝子異常に起因する先天性の血圧異常症は存在するが，まれである。

変異情報のみによる本態性高血圧の診断は困難と考えられている。また，異なる人種集団でのGWASの結果，遺伝因子の一部は共通して同定されたが，変異の頻度，血圧への影響に関して人種差が少なからず存在する[1109]ことが示されている。本邦ではミレニアム・ゲノム・プロジェクトが実施されて*ATP2B1*などの高血圧関連遺伝子座が同定され[1110]，東アジア人での大規模なGWASにおける遺伝子座の網羅的探索・検証[1111]がなされている。また，日本人において食塩感受性を高める候補遺伝子多型の頻度が高いことが報告[1112]されており，減塩をはじめとする生活習慣の修正方針[1113]や降圧薬の選択[1114]に遺伝子多型情報が役立つ可能性も指摘されている。

一方，遺伝因子でもまれな変異の中に血圧への影響が比較的大きいものがあることが報告[1115]されており，頻度的にはまれであるが，主に変異情報に基づいて診断や治療法が規定・変更されうる一群が存在する。これに対して，頻度は非常に少ないが単一遺伝子変異に起因し，遺伝子解析により診断が可能となる先天性の血圧異常症が複数明らかになってきている[1116]。特に尿細管レベルにおける水・電解質の輸送をつかさどるチャネルや共輸送体遺伝子の異常によるものが多く報告されており，最近ではゴードン症候群の原因遺伝子[1117]が新たに2つ同定されたほか，家族性アルドステロン症3型の原因遺伝子[1118]も解明された。

表13-6　遺伝性血圧異常症の原因遺伝子と臨床的特徴

遺伝性高血圧	原因遺伝子	臨床的特徴
リドル症候群	上皮型Naチャネルβ，γサブユニット（*SCNN1B*，*SCNN1G*），常優	低PRA，低PAC，代謝性アルカローシス
ゴードン症候群 （PHAⅡB，Ⅱ C，Ⅱ D，Ⅱ E）	セリン-スレオニンキナーゼ（ⅡB：*WNK4*，Ⅱ C：*WNK1*）， ユビキチン化蛋白（Ⅱ D：*KLHL3*，Ⅱ E：*CUL3*），常優	高K，低PRA，代謝性アシドーシス，PAC正常，サイアザイド反応性
ミネラルコルチコイド過剰症候群 （AME）（New症候群）	11β-水酸化ステロイド脱水素酵素（*HSD11B2*），常劣	低PRA，低PAC，低K，発育遅延，代謝性アルカローシス，スピロノラクトン反応性
グルココルチコイド奏効性アルドステロン症（GRA）（家族性アルドステロン症1型（FH Ⅰ）に相当）	11β-水酸化酵素（*CYP11B1*）とアルドステロン合成酵素（*CYP11B2*）のキメラ，常優	低PRA，高PAC，低Kは少ない，グルココルチコイド，スピロノラクトン反応性
家族性アルドステロン症3型 （FH Ⅲ）	G蛋白共役型内向き整流Kチャネル（*KCNJ5*），常優	低PRA，高PAC，高18-オキソコルチゾール，副腎過形成，高18-ヒドロキシコルチゾール
11β-水酸化酵素欠損症 （11β-OHD）	11β-水酸化酵素（*CYP11B1*），常劣	先天性副腎過形成，低PRA，高DOC，高ACTH，低コルチゾール，男性化
17α-水酸化酵素欠損症 （17α-OHD）	17α-水酸化酵素（*CYP17*），常劣	先天性副腎過形成，低PRA，高DOC，高ACTH，低コルチゾール，女性化
妊娠時増悪早期発症高血圧	ミネラルコルチコイド受容体（MR） （*NR3C2*），常優	20歳未満発症，子癇発症，プロゲステロンが変異MRに作用し昇圧
代謝異常クラスター（高血圧，高コレステロール血症，低Mg血症）	ミトコンドリアtRNA，イソロイシン（*MTTI*），母系遺伝	低Mg，低K，浸透率50%，50歳未満発症
遺伝性低血圧	**原因遺伝子**	**臨床的特徴**
バーター症候群1，2型	1型：Na-K-2Cl共輸送体（*SLC12A1*），常劣 2型：ATP感受性Kチャネル（*KCNJ1*），常劣	重症，低K，低Mg，代謝性アルカローシス，高プロスタグランジンE2血症の別名あり，高PRA，高PAC
バーター症候群3，4型	3型：腎Clチャネル（*CLCNKB*），常劣 4型：Barttin（*BSND*），常劣	小児発症，多尿，テタニーは少ない，低K，高PRA，高PAC，高Ca尿症
ギテルマン症候群	サイアザイド感受性Na-Cl共輸送体（*SLC12A3*），常劣	思春期発症，バーターより軽症，低Ca尿症，高PRA，高PAC，低K，低Mg
偽性低アルドステロン症Ⅰ型 （PHAⅠ）	ミネラルコルチコイド受容体（*NR3C2*），常優 上皮型Naチャネルα/β/γサブユニット（*SCNN1A/B/G*），常劣	新生児–乳幼児期発症，高PRA，低Na，高K，年齢とともに症状改善

常優：常染色体優性遺伝，常劣：常染色体劣性遺伝

遺伝性血圧異常症の原因遺伝子と臨床的特徴を**表13-6**に示す。日常臨床において遺伝子解析まで必要なケースはほとんどないと思われるが，若年発症の高血圧で，レニン活性（PRA）低値，血清K値の異常，酸塩基平衡の異常などを伴い，治療抵抗性を示すときには遺伝性高血圧の可能性も考慮する。家族歴や臨床的特徴から遺伝性高血圧を疑い詳細な解析を希望する際には，遺伝子異常ごとに解析施設が異なるため，高血圧専門医へのコンサルテーションが望ましい。その際，現状では研究扱いとなるため，採血への同意の段階より「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」[1119]に準拠して行うことが必須となる。

7. 薬剤誘発性高血圧

医療用薬剤のうち非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs），カンゾウ（甘草）製剤，グルココルチコイド，シクロスポリン，エリスロポエチン，経口避妊薬，交感神経刺激薬などは血圧上昇作用を有し，高血圧を誘発するとともに，降圧薬との併用により降圧効果を減弱させる可能性が指摘されている。また近年，分子標的薬による高血圧の誘発が報告されている（**表13-7**）。

高血圧患者が他の疾患を合併し，複数の医療機関を受診することは少なくなく，これまで血圧管理ができていた患者の血圧管理が困難になった場合や，コントロール不良の高血圧の場合には，薬剤誘発性高血圧の可能性を考慮する。またこれらの薬剤を使用する場合には血圧管理に留意し，漫然と投与することのないよう注意が必要である。

1） 非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）

NSAIDsは，アラキドン酸からプロスタグランジンが産生される過程でシクロオキシゲナーゼ（COX）を阻害し，腎プロスタグランジン産生を抑制することにより，水・Na貯留と血管拡張の抑制をきたす[1120]。高齢者や腎機能障害者では，代償機序として腎プロスタグランジンが腎機能を保持し，血圧上昇の抑制に関与する。NSAIDsの使用によりプロスタグランジンの産生が抑制され，腎機能の低下を介して血圧上昇をきたす。COXにはCOX 1と炎症時に誘導されるCOX 2のアイソフォームがあり，古典的なNSAIDsは非選択的に両者を阻害するが，COX 2選択的阻害薬は後者を主に阻害する。非選択的NSAIDsとCOX 2選択的阻害薬の心血管系への有害作用については選択性の有無ではなくCOX 1とCOX 2の抑制比，組織特異的COX分布などに関連している。したがって，非選択的NSAIDsとCOX 2選択的阻害薬使用時には同等の注意が必要である[1121 1123]。

高齢者ではNSAIDsにより急性腎機能障害をきたしやすく，腎機能障害が血圧上昇をさらに促進し，また，利尿薬・NSAIDs併用例では利尿薬単独服用例と比較すると心不全の危険性を上昇させる。このため高齢者高血圧患者にNSAIDsを投与する場合，少量を一定期間用いてきめの細かい観察と腎機能チェックが必要である。腎機能低下が認められた場合，当該薬剤を中止できなければアセトアミノフェンへの変更も考慮する。

利尿薬は腎尿細管でNaClの再吸収を抑制するとともに，プロスタサイクリン産生を刺激する。したがってNSAIDsと利尿薬の併用では，利尿薬の降圧効果が減弱する。また，NSAIDsとの併用によってACE阻害薬，β遮断薬の降圧効果が減弱する。ARBとの併用による影響については十分な検討がなされていないが，ACE阻害薬と同等に影響を受ける[1124]。Ca拮抗薬との併用では降圧効果への影響は少ないとされる。

POINT 13f

【薬剤誘発性高血圧】

1. 非ステロイド性抗炎症薬は血圧を上昇させ，利尿薬，β遮断薬，ACE阻害薬，ARBの降圧効果を減弱させる。その影響は高齢者で著しい傾向がみられる。[エビデンスレベル EII]
2. カンゾウ（甘草）の主要有効成分であるグリチルリチンを含む漢方薬や肝疾患治療薬，消化器疾患治療薬，健康食品などの使用で低K血症を伴う高血圧（偽性アルドステロン症）をきたすことがある。特に漢方薬使用時には注意する。血圧上昇がみられた場合，これらの薬物の中止を考慮する。推奨グレード C2 [エビデンスレベル VI]
   中止が困難であればアルドステロン拮抗薬を用いる。推奨グレード C1 [エビデンスレベル V]
3. グルココルチコイドは大量使用で血圧上昇をきたす。服用を中止できなければ，Ca拮抗薬，ACE阻害薬，ARB，β遮断薬，利尿薬，アルドステロン拮抗薬などを用いる。推奨グレード C1 [エビデンスレベル V]
4. シクロスポリン，タクロリムスの使用で血圧上昇をきたす可能性がある。降圧治療にはCa拮抗薬，ACE阻害薬，ARB，利尿薬などを用いる。推奨グレード C1 [エビデンスレベル V]
5. エリスロポエチン，エストロゲン，交感神経刺激作用を有する薬物の使用で血圧上昇をきたす可能性がある。これらの薬剤使用で血圧上昇を認めれば，減量あるいは中止を考慮する。推奨グレード C2 [エビデンスレベル VI]
   中止ができない場合には，Ca拮抗薬，ACE阻害薬，ARB，症例によりα遮断薬などを用いる。推奨グレード C1 [エビデンスレベル V]
6. 分子標的薬，主として抗VEGF抗体医薬などにより高血圧が誘発される。発症頻度については薬剤，腫瘍の種類などにより異なるが，これらの薬剤使用時には血圧変化に注意する。通常の降圧薬を用いた治療を行う。推奨グレード C1 [エビデンスレベル V]

2） カンゾウ（甘草），グリチルリチン

カンゾウは肝疾患治療薬，消化器疾患治療薬，そのほか多くの漢方薬，健康補助食品，化粧品などに含まれている。グリチルリチンはコルチゾールを不活性の

表13-7　薬剤誘発性高血圧の原因薬物と高血圧治療法

原因薬物	高血圧の原因	高血圧治療への対策
非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）	腎プロスタグランジン産生抑制による水・Na貯留と血管拡張抑制，ACE阻害薬，ARB，β遮断薬，利尿薬の降圧効果を減弱	NSAIDsの減量・中止，使用降圧薬の増量，Ca拮抗薬
カンゾウ（甘草） グリチルリチンを含有する肝疾患治療薬，消化器疾患治療薬，漢方薬，健康補助食品，化粧品など	11β-水酸化ステロイド脱水素酵素阻害によるコルチゾール半減期延長に伴う内因性ステロイド作用増強を介した水・Naの貯留とK低下	漢方薬などの減量・中止，抗アルドステロン薬
グルココルチコイド	レニン基質の産生増加，エリスロポエチン産生増加，NO産生抑制などが考えられるが十分には解明されていない	グルココルチコイドの減量・中止，Ca拮抗薬，ACE阻害薬，ARB，β遮断薬，利尿薬など
シクロスポリン，タクロリムス	腎毒性，交感神経賦活，カルシニューリン抑制，血管内皮機能障害など	Ca拮抗薬，Ca拮抗薬とACE阻害薬の併用，利尿薬など
エリスロポエチン	血液粘稠度増加，血管内皮機能障害，細胞内Na濃度増加など	エリスロポエチンの減量・中止，Ca拮抗薬，ACE阻害薬，ARB，β遮断薬，利尿薬など
エストロゲン 経口避妊薬，ホルモン補充療法	レニン基質の産生増加	エストロゲン製剤の使用中止，ACE阻害薬，ARB
交感神経刺激作用を有する薬物 フェニルプロパノールアミン，三環系抗うつ薬，四環系抗うつ薬，モノアミン酸化酵素阻害薬など	α受容体刺激，交感神経末端でのカテコラミン再取り込みの抑制など	交感神経刺激作用を有する薬物の減量・中止，α遮断薬
抗VEGF抗体医薬など	細小血管床の減少，NO合成低下，腎機能低下など	可能であれば該当薬の減量・中止，通常の降圧薬を用いる

コルチゾンへ代謝する11β 水酸化ステロイド脱水素酵素を阻害して，コルチゾールの半減期を延長して内因性ステロイド作用を増強させ[1125]，Na，水の貯留，K低下をきたし，偽性アルドステロン症を発症する。グリチルリチンの投与量，投与期間，年齢（60歳以上）が本症の危険因子であるとされている[1126]。診断は，高血圧と同時に低K血症を認め，低レニン活性，血漿アルドステロン低値であれば，偽性アルドステロン症を疑う。患者自身から漢方薬，健康補助食品の利用が報告されることは少ないので，使用の有無については注意を要する。臨床的には数週間（最大4か月）のカンゾウの中断，あるいはアルドステロン拮抗薬の併用で改善する。

3） グルココルチコイド

グルココルチコイドは，喘息，関節リウマチの長期治療においても低用量を用いれば高血圧をきたすことは少ない。しかし，中等量のグルココルチコイド長期投与は高血圧を高頻度に合併する[1127]。他の薬剤と同様，高齢者ではプレドニゾロン服用量の増加に伴い，血圧上昇度が大となり，20mg/日以上を服用するとその上昇は顕著であった。これらの高齢者では37.1%に高血圧が観察され，高血圧家族歴陽性者が非高血圧者と比較して高頻度であった[1128]。グルココルチコイドによる血圧上昇の機序は，レニン基質の産生増加によるアンジオテンシンII増加[1129]，エリスロポエチン産生増加による血管収縮[1130]，一酸化窒素（NO）の産生抑制[1131]あるいはスーパーオキシド過剰産生によるNOの利用障害による血管内皮機能障害[1132]，ミネラルコルチコイド受容体刺激などが考えられているが，十分に解明されていない。

治療はグルココルチコイドの減量あるいは中止が第一であるが，困難である場合，Ca拮抗薬，ACE阻害薬，ARB，β遮断薬，利尿薬，アルドステロン拮抗薬などを用いる。

4） その他

シクロスポリンやタクロリムスは，臓器移植，骨髄移植などの拒絶反応の抑制に用いられる。いずれの薬剤も投与量，治療期間，病態別で異なるものの，高頻

度に高血圧を発症させる。高血圧発症機序は十分に解明されていないが，腎毒性[1133]，交感神経活性化[1134]，カルシニューリン抑制[1135]，血管内皮細胞機能障害[1136]などが考えられている。免疫抑制薬による高血圧の治療にはCa拮抗薬が有効であるが，ACE阻害薬との併用がより有効との報告がある[1137]。利尿薬も有効であるが，腎移植では尿酸代謝に注意する。Ca拮抗薬はシクロスポリン，タクロリムスの血中濃度を上昇させる可能性があり，必要であれば免疫抑制薬の血中濃度測定を考慮する。

エリスロポエチンは腎性貧血を改善するが，血圧上昇を引き起こす。本邦の市販後調査では29%の血圧上昇が報告されている[1138]。その機序については，エリスロポエチンによる貧血の改善によるヘマトクリット値の上昇，血液粘稠度の増加に伴う末梢血管抵抗の上昇が考えられるが，関係がなかったとの報告もある[1139]。細胞内Na濃度の上昇[1140]，血管内皮機能障害[1141]，遺伝的素因[1142]の関与も考えられる。透析前では，エリスロポエチンによる血圧上昇が観察されない[1143]との報告もある。高血圧を発症するか，血圧が上昇した場合にはエリスロポエチンの減量，中止をするが，軽度の上昇であれば降圧薬の有用性も報告されている[1144]。しかし一方で，82%がエリスロポエチン投与を受けている慢性透析患者(日透析学会患者登録)における血圧コントロールは，降圧薬投与にもかかわらず十分でないとの報告もある[722]。

エストロゲンは経口避妊薬や更年期障害の治療薬として用いられるが，大量使用では副作用として血圧上昇や，血栓塞栓症をきたすとされてきた。エストロゲンによる昇圧機序は，肝臓におけるレニン基質の産生増加がいわれているが，詳細は明らかになっていない。経口避妊薬と健康状態を調査した成績では，使用者は年齢をマッチした非使用者に比較してわずかに血圧と脂質レベルが高かったが，健康に対する満足度やQOLが高く，経口避妊薬は安全に使用できると評価された[1145]。血圧上昇の程度は用量依存性であるが，低用量から注意が必要である。現在まで本邦では経口避妊薬と高血圧に関する十分な解析が行われていない。経口避妊薬使用時には定期的に血圧測定を行い，血圧上昇が認められる場合は中止し，他の避妊法を選択するべきである。中止できない場合には，ACE阻害薬あるいはARBの投与を考慮する。ホルモン補充療法については「第10章2節更年期の血圧」を参照のこと。

交感神経刺激作用を有する薬物は血圧上昇をきたす可能性がある。総合感冒薬に含まれるフェニルプロパノールアミンの過量服用では，血圧上昇をきたすことがある。β遮断薬の単独服用時に併用すると，α受容体刺激優位になるため著しい血圧上昇をきたす可能性があり，注意が必要である。三環系抗うつ薬や四環系抗うつ薬は交感神経末端でのカテコラミン再取り込みを抑制することにより，末梢交感神経抑制薬の降圧効果を抑制し，高血圧クリーゼ[1146]や高血圧緊急症[1147]を呈することがある。パーキンソン病治療薬に用いられるモノアミン酸化酵素（MAO）阻害薬も血圧上昇や起立性調節障害をきたす。

MAO阻害薬と三環系抗うつ薬の併用は禁忌である。エフェドリンやメチルエフェドリンとの併用も，血圧上昇，頻脈をきたすことがある。これらの薬物により高血圧が生じた場合には，減量あるいは中止が必要であるが，中止できない場合にはα遮断薬，中枢性交感神経抑制薬を投与する。

消化器疾患治療薬として用いられるドパミン（D2）受容体拮抗薬のメトクロプラミドや，β遮断薬，三環系抗うつ薬などは褐色細胞腫の顕性化，高血圧クリーゼをきたす[1148]ので注意が必要である。

悪性腫瘍治療や加齢黄斑変性症に使用される血管新生阻害作用を有する分子標的薬，主として抗VEGF抗体医薬は，高血圧誘発と心筋梗塞，脳梗塞発症が重大な副作用として指摘されている[1149,1150]。高血圧発症頻度は薬剤や腫瘍の種類，人種などにより異なるが，数%から90%前後の報告がみられる。高血圧発症機序については十分解明されていないが，細小血管床減少やVEGF阻害によるNO産生低下による末梢血管抵抗の増加，腎機能障害などが考えられている[1151,1152]。抗VEGF抗体医薬などによる治療開始前に高血圧がある場合には，厳格な降圧を図る。高血圧が発症した場合には，該当薬の減量や休薬を考慮するとともに，通常の降圧薬を用いた治療を行う[1152]。

専門医への紹介・相談

日本高血圧学会は，平成 20 年（2008 年）4 月 1 日より日本高血圧学会認定高血圧専門医制度を開始し（申請の案内ホームページ：http://www.jpnsh.jp/specialties.html），高血圧専門医のリストをホームページ（URL：同上）に紹介している。

今回の高血圧治療ガイドライン（JSH2014）においては，二次性高血圧が疑われる症例，治療抵抗性高血圧，妊娠高血圧，高血圧緊急症・切迫症においては，高血圧専門医に紹介するよう勧めている。これらの症例は，いずれも重症あるいは重症化しやすい高血圧で専門医の判断・対策が必要と思われる。

その他，ACE 阻害薬や ARB で腎機能が悪化した症例や，腎障害，心不全，脳卒中合併高血圧における治療方針の確認でも，専門医と相談することが望ましい。また，降圧薬の副作用が疑われる場合には，薬剤を中止するとともに専門医への紹介が勧められる。血圧の変動の大きい症例，白衣高血圧や仮面高血圧の判断に迷う症例も専門医の意見が参考となる。2008 年 4 月より，24 時間血圧の測定が保険で認められている。24 時間血圧測定の装置がない施設では，専門医に 24 時間血圧測定を依頼し，結果について解説をもらうことも有用である。このような高血圧専門医への紹介に加えて，病態によっては腎臓内科，内分泌内科，循環器内科，産科などへの紹介・相談も考慮する。

専門医への紹介にあたっては，紹介の理由に加えて，家族歴，高血圧の経過と治療経過（使用薬剤の種類と量），検査値，家庭血圧値，薬剤による副作用の有無，重症度，合併症についても記載することが望ましい。

文 献

1) 厚生労働省. 平成22年国民健康・栄養調査報告. 2012.［E III］
2) 三浦克之（研究代表者）. 厚生労働省科学研究費補助金循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業「2010年国民健康栄養調査対象者の追跡開始（NIPPON DATA2010）とNIPPON DATA80/90の追跡継続に関する研究」平成24年度総括・分担研究報告書. 2013.［E III］
3) Miura K, Nagai M, Ohkubo T. Epidemiology of hypertension in Japan. *Circ J*. 2013; **77**: 2226 31.［E III］
4) 厚生労働省. 平成25年我が国の人口動態. 厚生労働省, 2013.［E III］
5) Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, Tanizaki Y, Arima H, Tanaka K, Nakamura H, Okubo K, Iida M. Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: the Hisayama study. *Stroke*. 2003; **34**: 2349 54.［E III］
6) Kitamura A, Sato S, Kiyama M, Imano H, Iso H, Okada T, Ohira T, Tanigawa T, Yamagishi K, Nakamura M, Konishi M, Shimamoto T, Iida M, Komachi Y. Trends in the incidence of coronary heart disease and stroke and their risk factors in Japan, 1964 to 2003: the Akita Osaka study. *J Am Coll Cardiol*. 2008; **52**: 71 9.［E III］
7) Ueshima H. Explanation for the Japanese paradox: prevention of increase in coronary heart disease and reduction in stroke. *J Atheroscler Thromb*. 2007; **14**: 278 86.［E III］
8) Kimura Y, Takishita S, Muratani H, Kinjo K, Shinzato Y, Muratani A, Fukiyama K. Demographic study of first ever stroke and acute myocardial infarction in Okinawa, Japan. *Intern Med*. 1998; **37**: 736 45.［E III］
9) Imano H, Kitamura A, Sato S, Kiyama M, Ohira T, Yamagishi K, Noda H, Tanigawa T, Iso H, Shimamoto T. Trends for blood pressure and its contribution to stroke incidence in the middle aged Japanese population: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Stroke*. 2009; **40**: 1571 7.［E Ib］
10) Rumana N, Kita Y, Turin TC, Murakami Y, Sugihara H, Morita Y, Tomioka N, Okayama A, Nakamura Y, Abbott RD, Ueshima H. Trend of increase in the incidence of acute myocardial infarction in a Japanese population: Takashima AMI Registry, 1990 2001. *Am J Epidemiol*. 2008; **167**: 1358 64.［E III］
11) Turin TC, Kokubo Y, Murakami Y, Higashiyama A, Rumana N, Watanabe M, Okamura T. Lifetime risk of acute myocardial infarction in Japan. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010; **3**: 701 3.［E III］
12) Turin TC, Kokubo Y, Murakami Y, Higashiyama A, Rumana N, Watanabe M, Okamura T. Lifetime risk of stroke in Japan. *Stroke*. 2010; **41**: 1552 4.［E III］
13) Fujiyoshi A, Ohkubo T, Miura K, Murakami Y, Nagasawa SY, Okamura T, Ueshima H; Observational Cohorts in Japan (EPOCH JAPAN) Research Group. Blood pressure categories and long term risk of cardiovascular disease according to age group in Japanese men and women. *Hypertens Res*. 2012; **35**: 947 53.［E Ia］
14) Takashima N, Ohkubo T, Miura K, Okamura T, Murakami Y, Fujiyoshi A, Nagasawa SY, Kadota A, Kita Y, Miyagawa N, Hisamatsu T, Hayakawa T, Okayama A, Ueshima H; NIPPON DATA80 Research Group. Long term risk of BP values above normal for cardiovascular mortality: a 24 year observation of Japanese aged 30 to 92 years. *J Hypertens*. 2012; **30**: 2299 306.［E Ib］
15) Ikeda A, Iso H, Yamagishi K, Inoue M, Tsugane S. Blood pressure and the risk of stroke, cardiovascular disease, and all cause mortality among Japanese: the JPHC Study. *Am J Hypertens*. 2009; **22**: 273 80.［E Ib］
16) Arima H, Tanizaki Y, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Matsumura K, Iida M, Kiyohara Y. Impact of blood pressure levels on different types of stroke: the Hisayama study. *J Hypertens*. 2009; **27**: 2437 43.［E Ib］
17) Lawes CM, Rodgers A, Bennett DA, Parag V, Suh I, Ueshima H, MacMahon S; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens*. 2003; **21**: 707 16.［E Ia］
18) Nippon Data 80 Research Group. Impact of elevated blood pressure on mortality from all causes, cardiovascular diseases, heart disease and stroke among Japanese: 14 year follow up of randomly selected population from Japanese Nippon data 80. *J Hum Hypertens*. 2003; **17**: 851 7.［E Ib］
19) Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Shinohara N, Arima H, Tanaka K, Ibayashi S, Fujishima M. Incidence and risk factors for subtypes of cerebral infarction in a general population: the Hisayama study. *Stroke*. 2000; **31**: 2616 22.［E Ib］
20) Fukuhara M, Arima H, Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K, Doi Y, Hirakawa Y, Matsumura K, Kitazono T, Kiyohara Y. Impact of lower range of prehypertension on cardiovascular events in a general population: the Hisayama Study. *J Hypertens*. 2012; **30**: 893 900.［E Ib］
21) Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Kinjo K, Ikemiya Y, Takishita S. Blood pressure predicts risk of developing end stage renal disease in men and women.

［ ］内はエビデンスレベル。GLはガイドライン，そのほかは序章参照

Hypertension. 2003; **41**: 1341 5.［E Ib］
22) Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, Takahashi H, Ohba S, Shiigai T, Narita M, Koyama A. Risk factors for chronic kidney disease in a community based population: a 10 year follow up study. *Kidney Int*. 2007; **71**: 159 66.［E Ib］
23) Kanno A, Kikuya M, Ohkubo T, Hashimoto T, Satoh M, Hirose T, Obara T, Metoki H, Inoue R, Asayama K, Shishido Y, Hoshi H, Nakayama M, Totsune K, Satoh H, Sato H, Imai Y. Pre hypertension as a significant predictor of chronic kidney disease in a general population: the Ohasama Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; **27**: 3218 23.［E Ib］
24) Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, Yoshida D, Doi Y, Hata J, Kanba S, Iwaki T, Kiyohara Y. Midlife and late life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. *Hypertension*. 2011; **58**: 22 8.［E Ib］
25) Hozawa A, Okamura T, Murakami Y, Kadowaki T, Okuda N, Takashima N, Hayakawa T, Kita Y, Miura K, Nakamura Y, Okayama A, Ueshima H; NIPPON DATA80 Research Group. High blood pressure in middle age is associated with a future decline in activities of daily living. NIPPON DATA80. *J Hum Hypertens*. 2009; **23**: 546 52.［E Ib］
26) Murakami Y, Hozawa A, Okamura T, Ueshima H; Evidence for Cardiovascular Prevention From Obser vational Cohorts in Japan Research Group (EPOCH JAPAN). Relation of blood pressure and all cause mortality in 180,000 Japanese participants: pooled analysis of 13 cohort studies. *Hypertension*. 2008; **51**: 1483 91.［E Ia］
27) Ikeda N, Saito E, Kondo N, Inoue M, Ikeda S, Satoh T, Wada K, Stickley A, Katanoda K, Mizoue T, Noda M, Iso H, Fujino Y, Sobue T, Tsugane S, Naghavi M, Ezzati M, Shibuya K. What has made the population of Japan healthy? *Lancet*. 2011; **378**: 1094 105.［E Ia］
28) Turin TC, Murakami Y, Miura K, Rumana N, Kita Y, Hayakawa T, Okamura T, Okayama A, Ueshima H; NIPPON DATA80/90 Research Group. Hyperten sion and life expectancy among Japanese: NIPPON DATA80. *Hypertens Res*. 2012; **35**: 954 8.［E Ib］
29) Nakamura Y, Yamamoto T, Okamura T, Kadowaki T, Hayakawa T, Kita Y, Saitoh S, Okayama A, Ueshima H; NIPPON DATA 80 Research Group. Combined cardiovascular risk factors and outcome: NIPPON DATA80, 1980 1994. *Circ J*. 2006; **70**: 960 4.［E Ib］
30) Nakamura K, Nakagawa H, Sakurai M, Murakami Y, Irie F, Fujiyoshi A, Okamura T, Miura K, Ueshima H; EPOCH JAPAN Research Group. Influence of smok ing combined with another risk factor on the risk of mortality from coronary heart disease and stroke: pooled analysis of 10 Japanese cohort studies. *Cerebrovasc Dis*. 2012; **33**: 480 91.［E Ia］
31) Kokubo Y, Okamura T, Watanabe M, Higashiyama A, Ono Y, Miyamoto Y, Furukawa Y, Kamide K, Kawanishi K, Okayama A, Yoshimasa Y. The com bined impact of blood pressure category and glucose abnormality on the incidence of cardiovascular diseases in a Japanese urban cohort: the Suita Study. *Hypertens Res*. 2010; **33**: 1238 43.［E Ib］
32) Ninomiya T, Kiyohara Y, Tokuda Y, Doi Y, Arima H, Harada A, Ohashi Y, Ueshima H; Japan Arterioscle rosis Longitudinal Study Group. Impact of kidney disease and blood pressure on the development of cardiovascular disease: an overview from the Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study. *Circulation*. 2008; **118**: 2694 701.［E Ia］
33) Kokubo Y, Nakamura S, Okamura T, Yoshimasa Y, Makino H, Watanabe M, Higashiyama A, Kamide K, Kawanishi K, Okayama A, Kawano Y. Relationship between blood pressure category and incidence of stroke and myocardial infarction in an urban Japa nese population with and without chronic kidney disease: the Suita Study. *Stroke*. 2009; **40**: 2674 9.［E Ib］
34) Takeuchi H, Saitoh S, Takagi S, Ohnishi H, Ohhata J, Isobe T, Shimamoto K. Metabolic syndrome and cardiac disease in Japanese men: applicability of the concept of metabolic syndrome defined by the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III to Japanese men the Tanno and Sobetsu Study. *Hypertens Res*. 2005; **28**: 203 8.［E Ib］
35) Iso H, Sato S, Kitamura A, Imano H, Kiyama M, Yamagishi K, Cui R, Tanigawa T, Shimamoto T. Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. *Stroke*. 2007; **38**: 1744 51.［E Ib］
36) Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, Yonemoto K, Tanizaki Y, Rahman M, Arima H, Tsuryuya K, Iida M, Kiyohara Y. Impact of metabolic syndrome on the development of cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke*. 2007; **38**: 2063 9.［E Ib］
37) Noda H, Iso H, Saito I, Konishi M, Inoue M, Tsugane S; JPHC Study Group. The impact of the metabolic syndrome and its components on the incidence of ischemic heart disease and stroke: the Japan public health center based study. *Hypertens Res*. 2009; **32**: 289 98.［E Ib］

38) Kokubo Y, Okamura T, Yoshimasa Y, Miyamoto Y, Kawanishi K, Kotani Y, Okayama A, Tomoike H. Impact of metabolic syndrome components on the incidence of cardiovascular disease in a general urban Japanese population: the Suita study. *Hypertens Res*. 2008; **31**: 2027 35.［E Ib］

39) Chei CL, Yamagishi K, Tanigawa T, Kitamura A, Imano H, Kiyama M, Sato S, Iso H. Metabolic Syndrome and the Risk of Ischemic Heart Disease and Stroke among Middle Aged Japanese. *Hypertens Res*. 2008; **31**: 1887 94.［E Ib］

40) Irie F, Iso H, Noda H, Sairenchi T, Otaka E, Yamagishi K, Doi M, Izumi Y, Ota H. Associations between metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease in Japanese general population, findings on overweight and non overweight individuals. Ibaraki Prefectural Health Study. *Circ J*. 2009; **73**: 1635 42.［E Ib］

41) 斉藤功, 小西正光, 渡部和子, 近藤弘一, 藤本弘一郎, 岡田克俊. 地域集団におけるメタボリックシンドロームの脳卒中罹患に及ぼす影響について. 日本公衆衛生雑誌. 2007; 54: 677 83.［E Ib］

42) Kadota A, Hozawa A, Okamura T, Kadowak T, Nakmaura K, Murakami Y, Hayakawa T, Kita Y, Okayama A, Nakamura Y, Kashiwagi A, Ueshima H; NIPPON DATA Research Group. Relationship between metabolic risk factor clustering and cardiovascular mortality stratified by high blood glucose and obesity: NIPPON DATA90, 1990 2000. *Diabetes Care*. 2007; **30**: 1533 8.［E Ib］

43) 大橋靖雄, 島本和明, 佐藤眞一, 磯博康, 喜多義邦, 北村明彦, 斉藤功, 清原裕, 河野宏明, 中川秀昭, 豊嶋英明, 安藤高志, 田栗正隆, 原田亜紀子, 上島弘嗣, 日本動脈硬化(JALS)グループ. 肥満を含む循環器リスクファクターの重積と脳卒中発症リスクの検討　日本動脈硬化縦断研究(JALS) 0次統合研究　. 日本公衆衛生雑誌. 2011; 58: 1007 15.［E Ia］

44) Miura K, Nakagawa H, Ohashi Y, Harada A, Taguri M, Kushiro T, Takahashi A, Nishinaga M, Soejima H, Ueshima H; Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS) Group. Four blood pressure indexes and the risk of stroke and myocardial infarction in Japanese men and women: a meta analysis of 16 cohort studies. *Circulation*. 2009; **119**: 1892 8.［E Ia］

45) Lawes CM, Bennett DA, Parag V, Woodward M, Whitlock G, Lam TH, Suh I, Rodgers A; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure indices and cardiovascular disease in the Asia Pacific region: a pooled analysis. *Hypertension*. 2003; **42**: 69 75.［E Ia］

46) Inoue R, Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Kondo Y, Imai Y. Predicting stroke using 4 ambulatory blood pressure monitoring derived blood pressure indices: the Ohasama Study. *Hypertension*. 2006; **48**: 877 82.［E Ib］

47) Ohkubo T, Asayama K, Kikuya M, Metoki H, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Imai Y; Ohasama Study. How many times should blood pressure be measured at home for better prediction of stroke risk? Ten year follow up results from the Ohasama study. *J Hypertens*. 2004; **22**: 1099 104.［E Ib］

48) Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognosis of "masked" hypertension and "white coat" hypertension detected by 24 h ambulatory blood pressure monitoring 10 year follow up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol*. 2005; **46**: 508 15.［E Ib］

49) Ohkubo T, Hozawa A, Nagai K, Kikuya M, Tsuji I, Ito S, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y. Prediction of stroke by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements in a general population: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2000; **18**: 847 54.［E Ib］

50) Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Ambulatory blood pressure and 10 year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study. *Hypertension*. 2005; **45**: 240 5.［E Ib］

51) Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ*. 1988; **297**: 319 28.［E II］

52) Stamler J, Elliott P, Chan Q. INTERMAP appendix tables. *J Hum Hypertens*. 2003; **17**: 665 75.［E III］

53) 厚生労働省. 平成23年国民健康・栄養調査結果の概要. 2013.［E III］

54) 児島三郎, 他. 最近10年～20年間にわたる生活環境の変化と循環器疾患の変貌　A. 秋田農村における食生活の変化と循環器疾患.（その1）昭和20年代後半から昭和30年代後半までの実態. In: 小町喜男, 他. editor. 循環器疾患の変貌・日本人の栄養と生活環境の関連. 東京, 保健同人社, 1987, pp120 138.［E III］

55) 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準（2010年版）・「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書. 厚生労働省, 2009.［GL］

56) 厚生労働大臣. 厚生労働省告示第四百三十号・国民の健康

の増進の総合的な推進を図るための基本的な方針. 2012.
57) WHO. Guideline: Sodium intake for adults and children. Geneva: World health Organization (WHO) ; 2012.［GL］
58) Yoshiike N, Seino F, Tajima S, Arai Y, Kawano M, Furuhata T, Inoue S. Twenty year changes in the prevalence of overweight in Japanese adults: the National Nutrition Survey 1976 95. *Obes Rev*. 2002; **3**: 183 90.［E II］
59) OECD Health Data. 20102.［E III］
60) Rose G. The Strategy of Preventive Medicine. In. New York, Oxford University Press, 1992.
61) Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, Roccella EJ, Stout R, Vallbona C, Winston MC, Karimbakas J; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA*. 2002; **288**: 1882 8.［GL］
62) 厚生科学審議会地域保健健康増進栄養部会・次期国民健康づくり運動プラン策定専門委員会. 健康日本21（第2次）の推進に関する参考資料. 厚生労働省, 2012.
63) National High Blood Pressure Education Program Working Group report on primary prevention of hypertension. *Arch Intern Med*. 1993; **153**: 186 208.
64) Committee on Strategies to Reduce Sodium Intake Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Strategies to reduce salt intake in the United States. In. Washington, DC, The National Academies Press, 2010.
65) 厚生労働省健康局. 標準的な健診・保健指導プログラム（改訂版）. 厚生労働省, 2013.
66) Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 1997; **29**: 22 9.［IVb］
67) Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens*. 2005; **19**: 801 7.［E Ib］
68) Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Roccella EJ; Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2005; **45**: 142 61.［GL］
69) O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2003; **21**: 821 48.［GL］
70) Ménard J, Chatellier G, Day M, Vaur L. Self measurement of blood pressure at home to evaluate drug effects by the trough: peak ratio. *J Hypertens Suppl*. 1994; **12**: S21 5.［V］
71) Oikawa T, Obara T, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Metoki H, Komai R, Murai K, Hashimoto J, Totsune K, Imai Y; J HOME Study Group. Characteristics of resistant hypertension determined by self measured blood pressure at home and office blood pressure measurements: the J HOME study. *J Hypertens*. 2006; **24**: 1737 43.［E II］
72) Imai Y, Munakata M, Tsuji I, Ohkubo T, Satoh H, Yoshino H, Watanabe N, Nishiyama A, Onodera N, Kato J, Sekino M, Aihara A, Kasai Y, Abe K. Seasonal variation in blood pressure in normotensive women studied by home measurements. *Clin Sci* (*Lond*) . 1996; **90**: 55 60.［V］
73) 福永英史, 大久保孝義, 小原拓, 菊谷昌浩, 浅山敬, 目時弘仁, 橋本潤一郎, 戸恒和人, 今井潤. わが国における家庭血圧測定の現状: 医師1928人の実践と意義: 家庭血圧測定の現状に関する調査研究. 血圧. 2006; 13: 122 8.［VI］
74) 小原拓, 大久保孝義, 菊谷昌浩, 福永英史, 村井華代, 浅山敬, 目時弘仁, 橋本潤一郎, 戸恒和人, 今井潤. わが国における家庭血圧測定の現状: 外来患者8506人の実践と意識: 家庭血圧測定の現状に関する調査研究. 血圧. 2006; 13: 447 54.［E III］
75) Imai Y, Otsuka K, Kawano Y, Shimada K, Hayashi H, Tochikubo O, Miyakawa M, Fukiyama K; Japanese Society of Hypertension. Japanese society of hypertension (JSH) guidelines for self monitoring of blood pressure at home. *Hypertens Res*. 2003; **26**: 771 82.［GL］
76) Imai Y, Kario K, Shimada K, Kawano Y, Hasebe N, Matsuura H, Tsuchihashi T, Ohkubo T, Kuwajima I, Miyakawa M; 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 95.［GL］
77) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン2009. 日本高血圧学会, ライフサイエンス出版, 東京, 2009.［GL］
78) Kawabe H, Saito I, Saruta T. Influence of repeated measurement on one occasion, on successive days, and on workdays on home blood pressure values. *Clin Exp Hypertens*. 2005; **27**: 215 22.［V］
79) Saito I, Kario K, Kushiro T, Teramukai S, Zenimura N, Hiramatsu K, Kobayashi F, Shimada K. Rationale, study design, baseline characteristics and blood pressure at 16 weeks in the HONEST Study. *Hypertens Res*. 2013; **36**: 177 82.［V］
80) Imai Y, Obara T, Ohkubo T. How many times should we ask subjects to measure blood pressure at home on each occasion? *J Hypertens*. 2007; **25**: 1987 91.［VI］
81) Kikuya M, Chonan K, Imai Y, Goto E, Ishii M; Research Group to Assess the Validity of Automated Blood Pressure Measurement Devices in Japan. Accuracy and reliability of wrist cuff devices for self measurement of blood pressure. *J Hypertens*. 2002; **20**: 629 38.［III］
82) 石光俊彦, 松岡博昭, 南順一, 河野雄平. 高血圧診療における家庭用自動血圧計の有用性に関する検討. Ther Res. 1997; 18: 488 93.［V］
83) 石井當男, 後藤英司. 家庭血圧計の精度管理. Ther Res. 1998; 19: 56 9.［V］
84) Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, Nishiyama A, Aihara A, Sekino M, Kikuya M, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens*. 1998; **16**: 971 5.［E Ib］
85) Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. 2005; **111**: 1777 83.［E Ib］
86) Stergiou GS, Nasothimiou EG, Kalogeropoulos PG, Pantazis N, Baibas NM. The optimal home blood pressure monitoring schedule based on the Didima outcome study. *J Hum Hypertens*. 2010; **24**: 158 64.［E Ib］
87) Niiranen TJ, Johansson JK, Reunanen A, Jula AM. Optimal schedule for home blood pressure measurement based on prognostic data: the Finn Home Study. *Hypertension*. 2011; **57**: 1081 6.［E Ib］
88) Hozawa A, Ohkubo T, Nagai K, Kikuya M, Matsubara M, Tsuji I, Ito S, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y. Prognosis of isolated systolic and isolated diastolic hypertension as assessed by self measurement of blood pressure at home: the Ohasama study. *Arch Intern Med*. 2000; **160**: 3301 6.［E Ib］
89) Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Imai Y. Prediction of stroke by self measurement of blood pressure at home versus casual screening blood pressure measurement in relation to the Joint National Committee 7 classification: the Ohasama study. *Stroke*. 2004; **35**: 2356 61.［E Ib］
90) Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Obara T, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Imai Y. Use of 2003 European Society of Hypertension European Society of Cardiology guidelines for predicting stroke using self measured blood pressure at home: the Ohasama study. *Eur Heart J*. 2005; **26**: 2026 31.［E Ib］
91) Nishinaga M, Takata J, Okumiya K, Matsubayashi K, Ozawa T, Doi Y. High morning home blood pressure is associated with a loss of functional independence in the community dwelling elderly aged 75 years or older. *Hypertens Res*. 2005; **28**: 657 63.［E II］
92) Agarwal R, Andersen MJ. Prognostic importance of clinic and home blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2006; **69**: 406 11.［E Ib］
93) Stergiou GS, Baibas NM, Kalogeropoulos PG. Cardiovascular risk prediction based on home blood pressure measurement: the Didima study. *J Hypertens*. 2007; **25**: 1590 6.［E Ib］
94) Imai Y, Obara T, Asamaya K, Ohkubo T. The reason why home blood pressure measurements are preferred over clinic or ambulatory blood pressure in Japan. *Hypertens Res*. 2013; **36**: 661 72.［VI］
95) Imai Y, Abe K, Sasaki S, Minami N, Munakata M, Sekino H, Nihei M, Yoshinaga K. Determination of clinical accuracy and nocturnal blood pressure pattern by new portable device for monitoring indirect ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens*. 1990; **3**: 293 301.［V］
96) Imai Y, Sasaki S, Minami N, Munakata M, Hashimoto J, Sakuma H, Sakuma M, Watanabe N, Imai K, Sekino H, Abe K. The accuracy and performance of the A &

D TM 2421, a new ambulatory blood pressure monitoring device based on the cuff oscillometric method and the Korotkoff sound technique. *Am J Hypertens*. 1992; **5**: 719 26.［V］

97) Kuwajima I, Nishinaga M, Kanamaru A. The accuracy and clinical performance of a new compact ambulatory blood pressure monitoring device, the ES H531. *Am J Hypertens*. 1998; **11**: 1328 33.［V］

98) 島田和幸, 今井潤, 苅尾七臣, 河野雄平, 木村玄次郎, 桑島巖, 山本康正. 24時間血圧計の使用(ABPM)基準に関するガイドライン（2010年改訂版）. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2009年度日本循環器学会学術委員会合同研究班）.［GL］

99) Sokolow M, Werdegar D, Kain HK, Hinman AT. Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. *Circulation*. 1966; **34**: 279 98.［E II］

100) Mancia G, Zanchetti A, Agabiti Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, Pessina A, Porcellati C, Rappelli A, Salvetti A, Trimarco B, Agebiti Rosei E, Pessino A. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation*. 1997; **95**: 1464 70.［E II］

101) Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A, Santucci C, Reboldi G. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994; **24**: 793 801.［E Ib］

102) Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, Mancia G, Nachev C, Palatini P, Parati G, Tuomilehto J, Webster J; Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA*. 1999; **282**: 539 46.［E Ib］

103) Suzuki Y, Kuwajima I, Aono T, Kanemaru A, Nishinaga M, Shibata H, Ozawa T. Prognostic value of nighttime blood pressure in the elderly: a prospective study of 24 hour blood pressure. *Hypertens Res*. 2000; **23**: 323 30.［E Ib］

104) Agarwal R, Andersen MJ. Blood pressure recordings within and outside the clinic and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2006; **26**: 503 10.［E Ib］

105) Arima H, Tanizaki Y, Kiyohara Y, Tsuchihashi T, Kato I, Kubo M, Tanaka K, Ohkubo K, Nakamura H, Abe I, Fujishima M, Iida M. Validity of the JNC VI recommendations for the management of hypertension in a general population of Japanese elderly: the Hisayama study. *Arch Intern Med*. 2003; **163**: 361 6.［E Ib］

106) Ueda K, Omae T, Hasuo Y, Kiyohara Y, Fujii I, Wada J, Kato I, Kawano H, Shinkawa A, Omura T, Fujishima M. Prognosis and outcome of elderly hypertensives in a Japanese community: results from a long term prospective study. *J Hypertens*. 1988; **6**: 991 7.［E Ib］

107) 島本和明. 高血圧管理・治療の新しい動向(JNC VIとわが国の現状). 日内会誌1999; 88: 401 5.［VI］

108) MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990; **335**: 765 74.［E Ib］

109) Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2001; **345**: 1291 7.［E Ib］

110) Shimamoto K, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Itakura H; J LIT Study Group. The risk of cardiovascular events in Japanese hypertensive patients with hypercholesterolemia: sub analysis of the Japan Lipid Intervention Trial (J LIT) Study, a large scale observational cohort study. *Hypertens Res*. 2005; **28**: 879 87.［E Ib］

111) Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2001; **358**: 1682 6.［E Ib］

112) The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med*. 1997; **157**: 2413 46.［GL］

113) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on

Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; **289**: 2560 72.［GL］

114) European Society of Hypertension European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003; **21**: 1011 53.［GL］

115) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン2004. 東京, 日本高血圧学会, 2004.［GL］

116) Imai Y, Ohkubo T, Tsuji I, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure measurements incomparisonto screening blood pressure measurements: a pilot study in Ohasama. Blood Press Monit. 1996; 1 (Suppl 2) : S51 S58.［E Ib］

117) Niiranen TJ, Asayama K, Thijs L, Johansson JK, Ohkubo T, Kikuya M, Boggia J, Hozawa A, Sandoya E, Stergiou GS, Tsuji I, Jula AM, Imai Y, Staessen JA; International Database of Home blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome Investigators. Outcome driven thresholds for home blood pressure measurement: international database of home blood pressure in relation to cardiovascular outcome. *Hypertension*. 2013; **61**: 27 34.［E Ib］

118) Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens*. 1999; **17**: 151 83.［GL］

119) Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, Björklund Bodegård K, Kuznetsova T, Ohkubo T, Richart T, Torp Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Staessen JA; International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10 year cardiovascular risk. *Circulation*. 2007; **115**: 2145 52.［E Ia］

120) Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) . *J Hypertens*. 2013; **31**: 1281 357.［GL］

121) Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study. *Circulation*. 1999; **100**: 354 60.［E Ib］

122) Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, Ducimetière P, Guize L. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol*. 2000; **35**: 673 80.［E Ib］

123) Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekbom T, Gueyffier F, Liu L, Kerlikowske K, Pocock S, Fagard RH. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta analysis of outcome trials. *Lancet*. 2000; **355**: 865 72.［I］

124) Shirasaki O, Terada H, Niwano K, Nakanishi T, Kanai M, Miyawaki Y, Souma T, Tanaka T, Kusunoki T. The Japan Home health Apparatus Industrial Association: investigation of home use electronic sphygmomanometers. *Blood Press Monit*. 2001; **6**: 303 7.［VI］

125) 厚生省大臣官房統計情報部. 平成9年度健康・福祉関連サービス需要実態調査の概況. http: //www1.mhlw.go.jp/toukei/h9kenkou 8/ ［E III］

126) Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood pressure monitoring. *N Engl J Med*. 2006; **354**: 2368 74.［VI］

127) Kario K, Shimada K, Schwartz JE, Matsuo T, Hoshide S, Pickering TG. Silent and clinically overt stroke in older Japanese subjects with white coat and sustained hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2001; **38**: 238 45.［E Ib］

128) Ugajin T, Hozawa A, Ohkubo T, Asayama K, Kikuya M, Obara T, Metoki H, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Tsuji I, Imai Y. White coat hypertension as a risk factor for the development of home hypertension: the Ohasama study. *Arch Intern Med*. 2005; **165**: 1541 6.［E Ib］

129) Verdecchia P, Reboldi GP, Angeli F, Schillaci G, Schwartz JE, Pickering TG, Imai Y, Ohkubo T, Kario K. Short and long term incidence of stroke in white coat hypertension. *Hypertension*. 2005; **45**: 203 8.［E Ia］

130) Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2006; **47**: 846 53.［E Ib］

131) Pickering TG, Eguchi K, Kario K. Masked hypertension: a review. *Hypertens Res*. 2007; **30**: 479 88.［VI］

132) Matsui Y, Eguchi K, Ishikawa J, Hoshide S, Shimada

K, Kario K. Subclinical arterial damage in untreated masked hypertensive subjects detected by home blood pressure measurement. *Am J Hypertens*. 2007; **20**: 385 91. [E II]

133) Hara A, Ohkubo T, Kondo T, Kikuya M, Aono Y, Hanawa S, Shioda K, Miyamoto S, Obara T, Metoki H, Inoue R, Asayama K, Hirose T, Totsune K, Hoshi H, Izumi S, Satoh H, Imai Y. Detection of silent cerebrovascular lesions in individuals with 'masked' and 'white coat' hypertension by home blood pres sure measurement: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2009; **27**: 1049 55. [E II]

134) Björklund K, Lind L, Zethelius B, Andrén B, Lithell H. Isolated ambulatory hypertension predicts cardio vascular morbidity in elderly men. *Circulation*. 2003; **107**: 1297 302. [E Ib]

135) Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, Menard J, Mallion JM. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA*. 2004; **291**: 1342 9. [E Ib]

136) Kario K. Diagnosis of true uncontrolled hypertension using both home and ambulatory blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens*. 2013; [E II]

137) Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M, Murata M, Kuroda T, Schwartz JE, Shimada K. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation*. 2003; **107**: 1401 6. [E Ib]

138) Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension*. 2006; **47**: 149 54. [E Ib]

139) Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: evidence and perspectives. *Hy pertension*. 2010; **56**: 765 73. [VI]

140) Kario K, Yano Y, Matsuo T, Hoshide S, Eguchi K, Shimada K. Additional impact of morning haemo static risk factors and morning blood pressure surge on stroke risk in older Japanese hypertensive pa tients. *Eur Heart J*. 2011; **32**: 574 80. [E Ib]

141) Ohira T, Tanigawa T, Tabata M, Imano H, Kitamura A, Kiyama M, Sato S, Okamura T, Cui R, Koike KA, Shimamoto T, Iso H. Effects of habitual alcohol intake on ambulatory blood pressure, heart rate, and its variability among Japanese men. *Hypertension*. 2009; **53**: 13 9. [E II]

142) Kario K, Ishikawa J, Pickering TG, Hoshide S, Eguchi K, Morinari M, Hoshide Y, Kuroda T, Shimada K. Morning hypertension: the strongest independent risk factor for stroke in elderly hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2006; **29**: 581 7. [E Ib]

143) Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, Obara T, Metoki H, Inoue R, Hara A, Hirose T, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Imai Y. Prediction of stroke by home "morning" versus "evening" blood pressure values: the Ohasama study. *Hypertension*. 2006; **48**: 737 43. [E Ib]

144) Matsui Y, Eguchi K, Shibasaki S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Morning hypertension assessed by home monitoring is a strong predictor of concentric left ventricular hypertrophy in patients with untreated hypertension. *J Clin Hypertens* (*Greenwich*) . 2010; **12**: 776 83. [E II]

145) Chonan K, Kikuya M, Araki T, Fujiwara T, Suzuki M, Michimata M, Hashimoto J, Ohkubo T, Hozawa A, Yamamoto N, Miyawaki Y, Matsubara M, Imai Y. Device for the self measurement of blood pressure that can monitor blood pressure during sleep. *Blood Press Monit*. 2001; **6**: 203 5. [E II]

146) Shirasaki O, Kuwabara M, Saito M, Tagami K, Washiya S, Kario K. Development and clinical application of a new technique for detecting 'sleep blood pressure surges' in sleep apnea patients based on a variable desaturation threshold. *Hypertens Res*. 2011; **34**: 922 8. [E II]

147) Ishikawa J, Hoshide S, Eguchi K, Ishikawa S, Shimada K, Kario K; Japan Morning Surge Home Blood Pressure Study Investigators Group. Night time home blood pressure and the risk of hyperten sive target organ damage. *Hypertension*. 2012; **60**: 921 8. [E II]

148) Nagai M, Hoshide S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Ambulatory blood pressure as an independent determinant of brain atrophy and cognitive function in elderly hypertension. *J Hypertens*. 2008; **26**: 1636 41. [E II]

149) Yano Y, Inokuchi T, Hoshide S, Kanemaru Y, Shimada K, Kario K. Association of poor physical function and cognitive dysfunction with high noctur nal blood pressure level in treated elderly hyperten sive patients. *Am J Hypertens*. 2011; **24**: 285 91. [E II]

150) Hoshide S, Ishikawa J, Eguchi K, Ojima T, Shimada K, Kario K. Masked nocturnal hypertension and target organ damage in hypertensives with well controlled self measured home blood pressure.

Hypertens Res. 2007; **30**: 143 9.［E II］
151) Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension*. 1996; **27**: 130 5.［E II］
152) Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshide S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension*. 2001; **38**: 852 7.［E Ib］
153) Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, Matsubara M, Hashimoto J, Hoshi H, Araki T, Tsuji I, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24 h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2002; **20**: 2183 9.［E Ib］
154) Eguchi K, Pickering TG, Schwartz JE, Hoshide S, Ishikawa J, Ishikawa S, Shimada K, Kario K. Short sleep duration as an independent predictor of cardiovascular events in Japanese patients with hypertension. *Arch Intern Med*. 2008; **168**: 2225 31.［E Ib］
155) Kabutoya T, Hoshide S, Ishikawa J, Eguchi K, Shimada K, Kario K. The effect of pulse rate and blood pressure dipping status on the risk of stroke and cardiovascular disease in Japanese hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2010; **23**: 749 55.［E Ib］
156) Watanabe N, Imai Y, Nagai K, Tsuji I, Satoh H, Sakuma M, Sakuma H, Kato J, Onodera Kikuchi N, Yamada M, Abe F, Hisamichi S, Abe K. Nocturnal blood pressure and silent cerebrovascular lesions in elderly Japanese. *Stroke*. 1996; **27**: 1319 27.［E II］
157) Siennicki Lantz A, Reinprecht F, Axelsson J, Elmståhl S. Cerebral perfusion in the elderly with nocturnal blood pressure fall. *Eur J Neurol*. 2007; **14**: 715 20.［E Ib］
158) Guo H, Tabara Y, Igase M, Yamamoto M, Ochi N, Kido T, Uetani E, Taguchi K, Miki T, Kohara K. Abnormal nocturnal blood pressure profile is associated with mild cognitive impairment in the elderly: the J SHIPP study. *Hypertens Res*. 2010; **33**: 32 6.［E II］
159) Jerrard Dunne P, Mahmud A, Feely J. Circadian blood pressure variation: relationship between dipper status and measures of arterial stiffness. *J Hypertens*. 2007; **25**: 1233 9.［E II］
160) Viera AJ, Lin FC, Hinderliter AL, Shimbo D, Person SD, Pletcher MJ, Jacobs DR Jr. Nighttime blood pressure dipping in young adults and coronary artery calcium 10 15 years later: the coronary artery risk development in young adults study. *Hypertension*. 2012; **59**: 1157 63.［E Ib］
161) Hata Y, Kimura Y, Muratani H, Fukiyama K, Kawano Y, Ashida T, Yokouchi M, Imai Y, Ozawa T, Fujii J, Omae T. Office blood pressure variability as a predictor of brain infarction in elderly hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2000; **23**: 553 60.［E II］
162) Hata Y, Muratani H, Kimura Y, Fukiyama K, Kawano Y, Ashida T, Yokouchi M, Imai Y, Ozawa T, Fujii J, Omae T. Office blood pressure variability as a predictor of acute myocardial infarction in elderly patients receiving antihypertensive therapy. *J Hum Hypertens*. 2002; **16**: 141 6.［E Ib］
163) Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR. Prognostic significance of visit to visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010; **375**: 895 905.［E Ib］
164) Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24 hour blood pressure mean and variability to severity of target organ damage in hypertension. *J Hypertens*. 1987; **5**: 93 8.［E II］
165) Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M, Ota M, Nagai K, Araki T, Satoh H, Ito S, Hisamichi S, Imai Y. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study. *Hypertension*. 2000; **36**: 901 6.［E Ib］
166) Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Trevano FQ, Grassi G, Sega R. Long term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension*. 2007; **49**: 1265 70.［E Ib］
167) Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, Inoue R, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Imai Y. Day by day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension*. 2008; **52**: 1045 50.［E Ib］
168) Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Prognostic value of the variability in home measured blood pressure and heart rate: the Finn Home Study. *Hypertension*. 2012; **59**: 212 8.［E Ib］
169) Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1987; **113**: 1489 94.［E Ib］
170) Palatini P, Benetos A, Grassi G, Julius S, Kjeldsen SE,

Mancia G, Narkiewicz K, Parati G, Pessina AC, Ruilope LM, Zanchetti A; European Society of Hypertension. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: state ment of a European Society of Hypertension Consen sus Meeting. *J Hypertens*. 2006; **24**: 603 10.［GL］

171) Palatini P, Thijs L, Staessen JA, Fagard RH, Bulpitt CJ, Clement DL, de Leeuw PW, Jaaskivi M, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Parati G, Rodicio JL, Roman E, Sarti C, Tuomilehto J; Systolic Hyperten sion in Europe (Syst Eur) Trial Investigators. Predic tive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hyperten sion. *Arch Intern Med*. 2002; **162**: 2313 21.［E Ib］

172) Hozawa A, Ohkubo T, Kikuya M, Ugajin T, Yamagu chi J, Asayama K, Metoki H, Ohmori K, Hoshi H, Hashimoto J, Satoh H, Tsuji I, Imai Y. Prognostic value of home heart rate for cardiovascular mortality in the general population: the Ohasama study. *Am J Hypertens*. 2004; **17**: 1005 10.［E Ib］

173) Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R; BEAUTIFUL investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunc tion (BEAUTIFUL) : a subgroup analysis of a rando mised controlled trial. *Lancet*. 2008; **372**: 817 21.［E Ib］

174) Paul L, Hastie CE, Li WS, Harrow C, Muir S, Connell JM, Dominiczak AF, McInnes GT, Padmanabhan S. Resting heart rate pattern during follow up and mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2010; **55**: 567 74.［E Ib］

175) 糖尿病診断基準に関する調査検討委員会糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告(国際標準化対応版). 糖尿病. 2012; 55: 485 504. ［GL］

176) Momiyama Y, Kawaguchi A, Kajiwara I, Ohmori R, Okada K, Saito I, Konishi M, Nakamura M, Sato S, Kokubo Y, Mannami T, Adachi H, Kario K, Iso H, Ohsuzu F, Tsushima M. Prognostic value of plasma high sensitivity C reactive protein levels in Japanese patients with stable coronary artery disease: the Japan NCVC Collaborative Inflammation Cohort (JNIC) Study. *Atherosclerosis*. 2009; **207**: 272 6.［E Ib］

177) Ishikawa J, Tamura Y, Hoshide S, Eguchi K, Ishikawa S, Shimada K, Kario K. Low grade inflammation is a risk factor for clinical stroke events in addition to silent cerebral infarcts in Japanese older hyperten sives: the Jichi Medical School ABPM Study, wave 1. *Stroke*. 2007; **38**: 911 7.［E Ib］

178) Shimizu M, Ishikawa J, Yano Y, Hoshide S, Shimada K, Kario K. The relationship between the morning blood pressure surge and low grade inflammation on silent cerebral infarct and clinical stroke events. *Atherosclerosis*. 2011; **219**: 316 21.［E Ib］

179) Tanaka F, Makita S, Onoda T, Tanno K, Ohsawa M, Itai K, Sakata K, Onodera M, Koeda Y, Kawarura K, Terayama Y, Yoshida Y, Ogawa A, Okayama A, Nakamura M; Iwate KENCO Study Group. Prehy pertension subtype with elevated C reactive protein: risk of ischemic stroke in a general Japanese popula tion. *Am J Hypertens*. 2010; **23**: 1108 13.［E Ib］

180) Rose KM, Eigenbrodt ML, Biga RL, Couper DJ, Light KC, Sharrett AR, Heiss G. Orthostatic hypotension predicts mortality in middle aged adults: the Athe rosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Circu lation*. 2006; **114**: 630 6.［E Ib］

181) Kario K, Eguchi K, Hoshide S, Hoshide Y, Umeda Y, Mitsuhashi T, Shimada K. U curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives: orthostatic hypertension as a new cardiovascular risk factor. *J Am Coll Cardiol*. 2002; **40**: 133 41.［E II］

182) Kario K, Shimada K, Pickering TG. Abnormal nocturnal blood pressure falls in elderly hyperten sion: clinical significance and determinants. *J Cardio vasc Pharmacol*. 2003; **41 Suppl 1**: S61 6.［V］

183) Dauphinot V, Gosse P, Kossovsky MP, Schott AM, Rouch I, Pichot V, Gaspoz JM, Roche F, Barthelemy JC. Autonomic nervous system activity is independ ently associated with the risk of shift in the non dipper blood pressure pattern. *Hypertens Res*. 2010; **33**: 1032 7.［E Ib］

184) Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan NR, Hutchinson RG, Tyroler HA. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control. The ARIC Study. Athero sclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 1996; **27**: 2262 70.［E II］

185) Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta analysis. *BMJ*. 2010; **341**: c3666.［E Ia］

186) Kobayashi S, Okada K, Koide H, Bokura H, Yamagu chi S. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke*. 1997; **28**: 1932 9.［E Ib］

187) Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM; Rotterdam Scan Study. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2003; **34**: 1126 9.［E Ib］

188) Naka H, Nomura E, Takahashi T, Wakabayashi S, Mimori Y, Kajikawa H, Kohriyama T, Matsumoto M. Combinations of the presence or absence of cerebral microbleeds and advanced white matter hyperintensity as predictors of subsequent stroke types. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006; **27**: 830 5.［E Ib］
189) Sachs GA, Carter R, Holtz LR, Smith F, Stump TE, Tu W, Callahan CM. Cognitive impairment: an independent predictor of excess mortality: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011; **155**: 300 8.［E Ib］
190) Yamanaka G, Otsuka K, Hotta N, Murakami S, Kubo Y, Matsuoka O, Takasugi E, Yamanaka T, Shinagawa M, Nunoda S, Nishimura Y, Shibata K, Saitoh H, Nishinaga M, Ishine M, Wada T, Okumiya K, Matsubayashi K, Yano S, Ishizuka S, Ichihara K, Cornélissen G, Halberg F. Depressive mood is independently related to stroke and cardiovascular events in a community. *Biomed Pharmacother*. 2005; **59 Suppl 1**: S31 9.［E Ib］
191) Sairenchi T, Iso H, Yamagishi K, Irie F, Okubo Y, Gunji J, Muto T, Ota H. Mild retinopathy is a risk factor for cardiovascular mortality in Japanese with and without hypertension: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Circulation*. 2011; **124**: 2502 11.［E Ib］
192) Kawasaki R, Xie J, Cheung N, Lamoureux E, Klein R, Klein BE, Cotch MF, Sharrett AR, Shea S, Wong TY; MESA. Retinal microvascular signs and risk of stroke: the Multi Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Stroke*. 2012; **43**: 3245 51.［E Ib］
193) Salles GF, Cardoso CR, Fiszman R, Muxfeldt ES. Prognostic impact of baseline and serial changes in electrocardiographic left ventricular hypertrophy in resistant hypertension. *Am Heart J*. 2010; **159**: 833 40.［E Ib］
194) Sundström J, Lind L, Arnlöv J, Zethelius B, Andrén B, Lithell HO. Echocardiographic and electrocardiographic diagnoses of left ventricular hypertrophy predict mortality independently of each other in a population of elderly men. *Circulation*. 2001; **103**: 2346 51.［E Ib］
195) Gosse P, Jan E, Coulon P, Cremer A, Papaioannou G, Yeim S. ECG detection of left ventricular hypertrophy: the simpler, the better? *J Hypertens*. 2012; **30**: 990 6.［E II］
196) Schillaci G, Battista F, Pucci G. A review of the role of electrocardiography in the diagnosis of left ventricular hypertrophy in hypertension. *J Electrocardiol*. 2012; **45**: 617 23.［VI］
197) Salles GF, Cardoso CR, Fiszman R, Muxfeldt ES. Prognostic significance of baseline and serial changes in electrocardiographic strain pattern in resistant hypertension. *J Hypertens*. 2010; **28**: 1715 23.［E Ia］
198) Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Risk reduction after regression of echocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertension: a meta analysis. *Am J Hypertens*. 2010; **23**: 876 81.［E Ib］
199) Gerdts E, Cramariuc D, de Simone G, Wachtell K, Dahlöf B, Devereux RB. Impact of left ventricular geometry on prognosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *Eur J Echocardiogr*. 2008; **9**: 809 15.［III］
200) Zile MR, Gottdiener JS, Hetzel SJ, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Baicu CF, Massie BM, Carson PE; I PRESERVE Investigators. Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*. 2011; **124**: 2491 501.［E Ib］
201) Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 1988; **332**: 78 81.［VI］
202) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2007 2008年度合同研究班報告）冠動脈病変の非侵襲的診断法に関するガイドライン. Circ J. 2009; 73 supplIII.［GL］
203) Japanese Society of Nephrology. Evidence based practice guideline for the treatment of CKD. *Clin Exp Nephrol*. 2009; **13**: 537 66.［GL］
204) Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A; Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis*. 2009; **53**: 982 92.［IVb］
205) Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S; Collaborators Developing the Japanese Equation for Estimated GFR. GFR estimation using standardized serum cystatin C in Japan. *Am J Kidney Dis*. 2013; **61**: 197 203.［IVb］
206) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013; **3**: 1 150.［GL］
207) 日本脳神経超音波学会・栓子検出と治療学会合同ガイドライン作成委員会. 頸部血管超音波検査ガイドライン/頭蓋内超音波検査ガイドライン/塞栓源検索（心臓と下肢静脈）ガイドライン. Neurosonology 2006; 19: 49 69.［GL］
208) O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid artery

intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med*. 1999; **340**: 14 22. [E Ib]

209) Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima media thickness: a systematic review and meta analysis. *Circulation*. 2007; **115**: 459 67. [E Ia]

210) Wang JG, Staessen JA, Li Y, Van Bortel LM, Nawrot T, Fagard R, Messerli FH, Safar M. Carotid intima media thickness and antihypertensive treatment: a meta analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2006; **37**: 1933 40. [I]

211) Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, Grobbee DE, Bots ML; METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima media thickness in low risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA*. 2007; **297**: 1344 53. [II]

212) Geng DF, Jin DM, Wu W, Fang C, Wang JF. Effect of alpha glucosidase inhibitors on the progression of carotid intima media thickness: a meta analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2011; **218**: 214 9. [I]

213) Mathiesen EB, Johnsen SH, Wilsgaard T, Bønaa KH, Løchen ML, Njølstad I. Carotid plaque area and intima media thickness in prediction of first ever ischemic stroke: a 10 year follow up of 6584 men and women: the Tromsø Study. *Stroke*. 2011; **42**: 972 8. [E Ib]

214) Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino RB Sr. Carotid wall intima media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2011; **365**: 213 21. [E Ib]

215) Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta analysis. *Atherosclerosis*. 2012; **220**: 128 33. [E Ia]

216) Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Nieto K, Levy D, Wilson PW; Framingham Study. The ankle brachial index in the elderly and risk of stroke, coronary disease, and death: the Framingham Study. *Arch Intern Med*. 2003; **163**: 1939 42. [E Ib]

217) Newman AB, Sutton Tyrrell K, Rutan GH, Locher J, Kuller LH. Lower extremity arterial disease in elderly subjects with systolic hypertension. *J Clin Epidemiol*. 1991; **44**: 15 20. [E II]

218) Farkas K, Járai Z, Kolossváry E, Ludányi A, Clement DL, Kiss I; ERV Study Group. High prevalence of peripheral arterial disease in hypertensive patients: the Evaluation of Ankle Brachial Index in Hungarian Hypertensives screening program. *J Hypertens*. 2012; **30**: 1526 32. [E II]

219) Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, Golzarian J, Gornik HL, Halperin JL, Jaff MR, Moneta GL, Olin JW, Stanley JC, White CJ, White JV, Zierler RE; American College of Cardiology Foundation, American Heart Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine, Society for Vascular Surgery. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012; **79**: 501 31. [GL]

220) Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A; ESH ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2007; **25**: 1751 62. [GL]

221) Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T, Hirose K, Koji Y, Hori S, Yamamoto Y. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res*. 2002; **25**: 359 64. [E III]

222) Tomiyama H, Yamashina A, Arai T, Hirose K, Koji Y, Chikamori T, Hori S, Yamamoto Y, Doba N, Hinohara S. Influences of age and gender on results of noninvasive brachial ankle pulse wave velocity measurement a survey of 12517 subjects. *Atherosclerosis*. 2003; **166**: 303 9. [E II]

223) Ohnishi H, Saitoh S, Takagi S, Ohata J, Isobe T, Kikuchi Y, Takeuchi H, Shimamoto K. Pulse wave velocity as an indicator of atherosclerosis in impaired fasting glucose: the Tanno and Sobetsu study. *Diabetes Care*. 2003; **26**: 437 40. [E II]

224) Munakata M, Konno S, Miura Y, Yoshinaga K; J

TOPP Study Group. Prognostic significance of the brachial ankle pulse wave velocity in patients with essential hypertension: final results of the J TOPP study. *Hypertens Res*. 2012; **35**: 839 42. [III]

225) Shirai K, Hiruta N, Song M, Kurosu T, Suzuki J, Tomaru T, Miyashita Y, Saiki A, Takahashi M, Suzuki K, Takata M. Cardio ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives. *J Atheroscler Thromb*. 2011; **18**: 924 38. [VI]

226) Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemio logical studies. *BMJ*. 2009; **338**: b1665. [I]

227) Bejan Angoulvant T, Saadatian Elahi M, Wright JM, Schron EB, Lindholm LH, Fagard R, Staessen JA, Gueyffier F. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2010; **28**: 1366 72. [I]

228) Asayama K, Ohkubo T, Yoshida S, Suzuki K, Metoki H, Harada A, Murakami Y, Ohashi Y, Ueshima H, Imai Y; Japan Arteriosclerosis Longitudinal Study (JALS) group. Stroke risk and antihypertensive drug treatment in the general population: the Japan arteriosclerosis longitudinal study. *J Hypertens*. 2009; **27**: 357 64. [E Ia]

229) Inoue R, Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hirose T, Hara A, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Kondo Y, Imai Y. Stroke risk in systolic and combined systolic and diastolic hyper tension determined using ambulatory blood pres sure. The Ohasama study. *Am J Hypertens*. 2007; **20**: 1125 31. [E Ib]

230) Barengo NC, Hu G, Kastarinen M, Antikainen R, Tuomilehto J. The effects of awareness, treatment and control of hypertension on future stroke inci dence in a community based population study in Finland. *J Hypertens*. 2009; **27**: 1459 65. [E Ib]

231) Barengo NC, Kastarinen M, Antikainen R, Nissinen A, Tuomilehto J. The effects of awareness, treatment and control of hypertension on cardiovascular and all cause mortality in a community based popula tion. *J Hum Hypertens*. 2009; **23**: 808 16. [E Ib]

232) Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, Macmahon S, Neal B; PROG RESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens*. 2006; **24**: 1201 8. [III]

233) Ishikawa S, Kario K, Kayaba K, Gotoh T, Nago N, Nakamura Y, Tsutsumi A, Kajii E; Jichi Medical School (JMS) Cohort Study Group. Continued high risk of stroke in treated hypertensives in a general population: the Jichi Medical School Cohort study. *Hypertens Res*. 2008; **31**: 1125 33. [E Ib]

234) Okayama A, Kadowaki T, Okamura T, Hayakawa T, Ueshima H; NIPPON DATA80 Research Group. Age specific effects of systolic and diastolic blood pressures on mortality due to cardiovascular diseas es among Japanese men (NIPPON DATA80). *J Hypertens*. 2006; **24**: 459 62. [E Ib]

235) Shimamoto K, Fujita T, Ito S, Naritomi H, Ogihara T, Shimada K, Tanaka H, Yoshiike N; J HEALTH Study Committees. Impact of blood pressure control on cardiovascular events in 26,512 Japanese hyperten sive patients: the Japan Hypertension Evaluation with Angiotensin II Antagonist Losartan Therapy (J HEALTH) study, a prospective nationwide observa tional study. *Hypertens Res*. 2008; **31**: 469 78. [E Ib]

236) Lever AF, Ramsay LE. Treatment of hypertension in the elderly. *J Hypertens*. 1995; **13**: 571 9. [VI]

237) ALLHAT Officers and Coordinators for the ALL HAT Collaborative Research Group. The Antihyper tensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002; **288**: 2981 97. [II]

238) Moser M, Hebert PR. Prevention of disease progres sion, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *J Am Coll Cardiol*. 1996; **27**: 1214 8. [I]

239) Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, Lemaitre RN, Wagner EH, Furberg CD. Health outcomes associated with anti hypertensive therapies used as first line agents. A systematic review and meta analysis. *JAMA*. 1997; **277**: 739 45. [I]

240) Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, de Simone G, Achilli A, Ganau A, Mureddu G, Pede S, Maggioni AP, Lucci D, Reboldi G; Cardio Sis investigators. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non diabetic patients with hypertension (Cardio Sis): an open label randomised trial. *Lancet*. 2009; **374**: 525 33. [II]

241) Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J,

Cutler J, Ekbom T, Fagard R, Friedman L, Perry M, Prineas R, Schron E. Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. A meta analysis of individual patient data from randomized, controlled trials. The INDANA Investi gators. *Ann Intern Med*. 1997; **126**: 761 7. [III]

242) Sairenchi T, Iso H, Irie F, Fukasawa N, Yamagishi K, Kanashiki M, Saito Y, Ota H, Nose T. Age specific relationship between blood pressure and the risk of total and cardiovascular mortality in Japanese men and women. *Hypertens Res*. 2005; **28**: 901 9. [E Ib]

243) Conen D, Ridker PM, Buring JE, Glynn RJ. Risk of cardiovascular events among women with high normal blood pressure or blood pressure progres sion: prospective cohort study. *BMJ*. 2007; **335**: 432. [E Ib]

244) Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajku mar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008; **358**: 1887 98. [II]

245) Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, Tanizaki Y, Doi Y, Okubo K, Wakugawa Y, Hata J, Oishi Y, Shikata K, Yonemoto K, Hirakata H, Iida M. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Kidney Int*. 2005; **68**: 228 36. [E Ib]

246) Rahman M, Ford CE, Cutler JA, Davis BR, Piller LB, Whelton PK, Wright JT Jr, Barzilay JI, Brown CD, Colon PJ Sr, Fine LJ, Grimm RH Jr, Gupta AK, Baimbridge C, Haywood LJ, Henriquez MA, Ilamay thi E, Oparil S, Preston R; ALLHAT Collaborative Research Group. Long term renal and cardiovascu lar outcomes in Antihypertensive and Lipid Lower ing Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALL HAT) participants by baseline estimated GFR. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; **7**: 989 1002. [IVa]

247) Arnlöv J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Low grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circula tion*. 2005; **112**: 969 75. [E Ib]

248) Nakayama M, Metoki H, Terawaki H, Ohkubo T, Kikuya M, Sato T, Nakayama K, Asayama K, Inoue R, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Ito S, Imai Y. Kidney dysfunction as a risk factor for first sympto matic stroke events in a general Japanese popula tion the Ohasama study. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; **22**: 1910 5. [E Ib]

249) Irie F, Iso H, Sairenchi T, Fukasawa N, Yamagishi K, Ikehara S, Kanashiki M, Saito Y, Ota H, Nose T. The relationships of proteinuria, serum creatinine, glo merular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int*. 2006; **69**: 1264 71. [E Ib]

250) Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, Mahmoodi BK, Black C, Ishani A, Kleefstra N, Naimark D, Roderick P, Tonelli M, Wetzels JF, Astor BC, Gansevoort RT, Levin A, Wen CP, Coresh J; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Age and association of kidney measures with mortality and end stage renal disease. *JAMA*. 2012; **308**: 2349 60. [E Ia]

251) Asayama K, Ohkubo T, Sato A, Hara A, Obara T, Yasui D, Metoki H, Inoue R, Kikuya M, Hashimoto J, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Proposal of a risk stratification system for the Japanese population based on blood pressure levels: the Ohasama study. *Hypertens Res*. 2008; **31**: 1315 22. [E Ib]

252) Mahmoodi BK, Matsushita K, Woodward M, Blan kestijn PJ, Cirillo M, Ohkubo T, Rossing P, Sarnak MJ, Stengel B, Yamagishi K, Yamashita K, Zhang L, Coresh J, de Jong PE, Astor BC; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kid ney disease measures with mortality and end stage renal disease in individuals with and without hypertension: a meta analysis. *Lancet*. 2012; **380**: 1649 61. [E Ia]

253) Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJ, Lee BJ, Perkins RM, Rossing P, Sairenchi T, Tonelli M, Vassalotti JA, Yamagishi K, Coresh J, de Jong PE, Wen CP, Nelson RG; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mor tality and end stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta analysis. *Lancet*. 2012; **380**: 1662 73. [E Ia]

254) de Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancia G, Rosenthal T, Wagener G. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med*. 2004; **164**: 2459 64. [III]

255) Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, Woodward M, MacMahon S; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collabora tion. Effects of different blood pressure lowering regimens on major cardiovascular events in individ uals with and without diabetes mellitus: results of

prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2005; **165**: 1410 9.［I］
256) 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 41.［II］
257) UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998; **317**: 703 13.［II］
258) Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random effects meta analyses of randomized trials. *Circulation*. 2011; **123**: 2799 810.［I］
259) Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, MacAllister RJ. Effect of inhibitors of the renin angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta analysis. *Lancet*. 2005; **366**: 2026 33.［I］
260) Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Agabiti Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension, European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007; **25**: 1105 87.［GL］
261) 動脈硬化性疾患予防ガイドライン（2012年版）［GL］
262) 大西浩文, 斎藤重幸, 赤坂憲, 三浦哲嗣, 島本和明. JSH2009ガイドラインのリスク層別化の地域一般住民における心血管イベント予測能に関する検討: 端野・壮瞥町研究. 医学のあゆみ. 2013; 245: 675 6.［E II］
263) 二宮利治, 清原裕. リスク層別化に用いる予後影響因子とその再評価（1）メタボリックシンドローム 臨床高血圧ワークブック～エビデンスを越えた次の一手～第2巻 高血圧患者におけるリスクの層別化. 土橋卓也, 大屋祐輔, 苅尾七臣編, 大阪, 医薬ジャーナル, 2012, pp58 64.［VI］
264) Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, Den Hond E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension*. 2005; **46**: 156 61.［E Ib］
265) Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality: a population based study. *Hypertension*. 2005; **45**: 499 504.［E Ib］
266) Hansen TW, Kikuya M, Thijs L, Björklund Bodegård K, Kuznetsova T, Ohkubo T, Richart T, Torp Pedersen C, Lind L, Jeppesen J, Ibsen H, Imai Y, Staessen JA; IDACO Investigators. Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: a meta analysis of 7,030 individuals. *J Hypertens*. 2007; **25**: 1554 64.［E Ia］
267) Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Guo B, Hobbs FD, Deeks JJ, Heneghan C, Roberts N, McManus RJ. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ*. 2011; **342**: d3621.［E Ia］
268) Ingelsson E, Björklund Bodegård K, Lind L, Arnlöv J, Sundström J. Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure. *JAMA*. 2006; **295**: 2859 66.［E Ib］
269) Niiranen TJ, Hänninen MR, Johansson J, Reunanen A, Jula AM. Home measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn Home study. *Hypertension*. 2010; **55**: 1346 51.［E Ib］
270) Ishikawa J, Carroll DJ, Kuruvilla S, Schwartz JE, Pickering TG. Changes in home versus clinic blood pressure with antihypertensive treatments: a meta analysis. *Hypertension*. 2008; **52**: 856 64.［E Ia］
271) Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, Cooper LS, Obarzanek E, Elmer PJ, Stevens VJ, Vollmer WM, Lin PH, Svetkey LP, Stedman SW, Young DR; Writing Group of the PREMIER Collaborative Research Group. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA*. 2003; **289**: 2083 93.［II］
272) Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results.

Br Med J (*Clin Res Ed*). 1985; **291**: 97 104.［II］
273) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, Ménard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S; HOT Study Group. Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet*. 1998; **351**: 1755 62.［II］
274) Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A; FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long term placebo controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens*. 2005; **23**: 2157 72.［II］
275) Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens*. 2009; **27**: 923 34.［IVa］
276) Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, Greenland P, Van Horn L, Tracy RP, Lloyd Jones DM. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2012; **366**: 321 9.［IVa］
277) Yasui D, Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, Kanno A, Hara A, Hirose T, Obara T, Metoki H, Inoue R, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Stroke risk in treated hypertension based on home blood pressure: the Ohasama study. *Am J Hypertens*. 2010; **23**: 508 14.［IVa］
278) Yasui D, Asayama K, Takada N, Ohkubo T, Kikuya M, Hara A, Hirose T, Obara T, Metoki H, Inoue R, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Staessen JA, Imai Y. Evaluating home blood pressure in treated hypertensives in comparison with the referential value of casual screening of blood pressure: the Ohasama study. *Blood Press Monit*. 2012; **17**: 89 95.［IVb］
279) Asayama K, Ohkubo T, Metoki H, Obara T, Inoue R, Kikuya M, Thijs L, Staessen JA, Imai Y; Hypertension Objective Treatment Based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure (HOMED BP). Cardiovascular outcomes in the first trial of antihypertensive therapy guided by self measured home blood pressure. *Hypertens Res*. 2012; **35**: 1102 10.［II］
280) Noguchi Y, Asayama K, Staessen JA, Inaba M, Ohkubo T, Hosaka M, Satoh M, Kamide K, Awata T, Katayama S, Imai Y; the HOMED BP study group. Predictive power of home blood pressure and clinic blood pressure in hypertensive patients with impaired glucose metabolism and diabetes. *J Hypertens*. 2013; **31**: 1593 1602.［IVa］
281) Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, Kolloch R, Benetos A, Pepine CJ. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med*. 2006; **144**: 884 93.［E Ib］
282) Rothwell PM, Howard SC, Spence JD; Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. *Stroke*. 2003; **34**: 2583 90.［E Ia］
283) 上島弘嗣. NIPPON DATA 80. 血圧. 2000; 7: 421 6.［VI］
284) Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R, Schumacher H, Weber M, Böhm M, Williams B, Pogue J, Koon T, Yusuf S; ONTARGET investigators. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens*. 2009; **27**: 1360 9.［III］
285) Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, Simons Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HCIsmail Beigi F; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; **362**: 1575 85.［II］
286) Cooper DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, Pepine CJ. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA*. 2010; **304**: 61 8.［IVa］
287) Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. 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 13.［E Ia］
288) Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH, Karanja N; DASH Collaborative Research Group. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med*. 1997; **336**: 1117 24.［II］
289) Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH Jr, Kostis JB, Kumanyika S, Lacy CR, Johnson KC, Folmar S, Cutler JA; TONE Collaborative Research Group. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonphar

macologic interventions in the elderly (TONE). *JAMA*. 1998; **279**: 839–46.［II］
290) Hayashi T, Tsumura K, Suematsu C, Okada K, Fujii S, Endo G. Walking to work and the risk for hypertension in men: the Osaka Health Survey. *Ann Intern Med*. 1999; **131**: 21–6.［IVa］
291) Svetkey LP, Pollak KI, Yancy WS Jr, Dolor RJ, Batch BC, Samsa G, Matchar DB, Lin PH. Hypertension improvement project: randomized trial of quality improvement for physicians and lifestyle modification for patients. *Hypertension*. 2009; **54**: 1226–33.［II］
292) Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ, Cutler JA, Flack JM, Schoenberger JA, McDonald R, Lewis CE, Liebson PR; Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. *JAMA*. 1993; **270**: 713–24.［II］
293) Singer DR, Markandu ND, Cappuccio FP, Miller MA, Sagnella GA, MacGregor GA. Reduction of salt intake during converting enzyme inhibitor treatment compared with addition of a thiazide. *Hypertension*. 1995; **25**: 1042–4.［II］
294) Saito I, Saruta T. Effect of education through a periodic newsletter on persistence with antihypertensive therapy. *Hypertens Res*. 2003; **26**: 159–62.［III］
295) Yoshida K, Matsuoka H, Omae T, Fujii J. Patient hospital relationship and quality of life in elderly patients with hypertension. *Hypertens Res*. 1995; **18**: 77–83.［IVb］
296) Croog SH, Levine S, Testa MA, Brown B, Bulpitt CJ, Jenkins CD, Klerman GL, Williams GH. The effects of antihypertensive therapy on the quality of life. *N Engl J Med*. 1986; **314**: 1657–64.［II］
297) Kaplan NM. Anxiety induced hyperventilation. A common cause of symptoms in patients with hypertension. *Arch Intern Med*. 1997; **157**: 945–8.［V］
298) Mena Martin FJ, Martin Escudero JC, Simal Blanco F, Carretero Ares JL, Arzua Mouronte D, Herreros Fernandez V. Health related quality of life of subjects with known and unknown hypertension: results from the population based Hortega study. *J Hypertens*. 2003; **21**: 1283–9.［IVb］
299) Dimenäs ES, Wiklund IK, Dahlöf CG, Lindvall KG, Olofsson BK, De Faire UH. Differences in the subjective well being and symptoms of normotensives, borderline hypertensives and hypertensives. *J Hypertens*. 1989; **7**: 885–90.［IVb］
300) 三上洋, 荻原俊男. 高齢者の薬物療法とQOL. 日老医誌. 1999; 7: 1657–64.［VI］
301) Grimm RH Jr, Grandits GA, Cutler JA, Stewart AL, McDonald RH, Svendsen K, Prineas RJ, Liebson PR. Relationships of quality of life measures to long term lifestyle and drug treatment in the Treatment of Mild Hypertension Study. *Arch Intern Med*. 1997; **157**: 638–48.［II］
302) Degl'Innocenti A, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, Skoog I, Trenkwalder P, Zanchetti A, Wiklund I. Health related quality of life during treatment of elderly patients with hypertension: results from the Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Hum Hypertens*. 2004; **18**: 239–45.［II］
303) Bremner AD. Antihypertensive medication and quality of life – silent treatment of a silent killer? *Cardiovasc Drugs Ther*. 2002; **16**: 353–64.［VI］
304) Bane C, Hughes CM, Cupples ME, McElnay JC. The journey to concordance for patients with hypertension: a qualitative study in primary care. *Pharm World Sci*. 2007; **29**: 534–40.［IVb］
305) 齊藤郁夫. 要因と対策: アドヒアランスについて. 血圧. 2010; 17: 217–9.［VI］
306) 芦田映直. 白衣性高血圧, 不良な服薬コンプライアンスに対する治療戦略. 循環器科. 2003; 53: 236–44.［VI］
307) 齊藤郁夫. 服薬コンプライアンスと血圧コントロール; 降圧薬の薬剤数が服薬コンプライアンスに及ぼす影響. 血圧. 2006; 13: 1019–25.［IVb］
308) Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009; **119**: 3028–35.［VI］
309) Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V, Borghi C, Brignoli O, Caputi AP, Cricelli C, Mantovani LG. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation*. 2009; **120**: 1598–605.［IVa］
310) Grassi G, Seravalle G, Mancia G. Cardiovascular consequences of poor compliance to antihypertensive therapy. *Blood Press*. 2011; **20**: 196–203.［VI］
311) Roumie CL, Elasy TA, Greevy R, Griffin MR, Liu X, Stone WJ, Wallston KA, Dittus RS, Alvarez V, Cobb J, Speroff T. Improving blood pressure control through provider education, provider alerts, and patient education: a cluster randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006; **145**: 165–75.［II］
312) Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; **296**: 2563–71.［II］
313) Hill MN, Miller NH, Degeest S, Materson BJ, Black

HR, Izzo JL Jr, Oparil SWeber MA; American Society of Hypertension Writing Group. Adherence and persistence with taking medication to control high blood pressure. *J Am Soc Hypertens*. 2011; **5**: 56 63. [VI]

314) Marshall IJ, Wolfe CD, McKevitt C. Lay perspectives on hypertension and drug adherence: systematic review of qualitative research. *BMJ*. 2012; **345**: e3953. [I]

315) Burnier M. Medication adherence and persistence as the cornerstone of effective antihypertensive thera py. *Am J Hypertens*. 2006; **19**: 1190 6. [VI]

316) Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure lowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2004; **164**: 722 32. [E Ia]

317) Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed dose combinations improve medication compliance: a meta analysis. *Am J Med*. 2007; **120**: 713 9. [I]

318) Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collabora tive meta analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarc tion, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002; **324**: 71 86. [I]

319) Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke*. 2005; **36**: 1588 93. [VI]

320) Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias Guiu J, Rupprecht HJ; MATCH investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high risk patients (MATCH) : randomised, double blind, placebo controlled trial. *Lancet*. 2004; **364**: 331 7. [II]

321) Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montales cot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry Ribaudo L, Booth J, Topol EJ; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspir in versus aspirin alone for the prevention of athero thrombotic events. *N Engl J Med*. 2006; **354**: 1706 17. [II]

322) Dentali F, Douketis JD, Lim W, Crowther M. Combined aspirin oral anticoagulant therapy com pared with oral anticoagulant therapy alone among patients at risk for cardiovascular disease: a meta analysis of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2007; **167**: 117 24. [I]

323) Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, Nagata K, Koretsune Y, Sakamoto T, Uchiyama S, Gotoh J, Nagao T, Yamamoto M, Takahashi JC, Minematsu K; Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group. Dual antithrombotic therapy increases severe bleed ing events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective, multicenter, observational study. *Stroke*. 2008; **39**: 1740 5. [E Ib]

324) Arima H, Anderson C, Omae T, Woodward M, MacMahon S, Mancia G, Bousser MG, Tzourio C, Rodgers A, Neal B, Chalmers J; Perindopril Protec tion Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering on intracranial and extracranial bleeding in patients on antithrombotic therapy: the PROGRESS trial. *Stroke*. 2012; **43**: 1675 7. [III]

325) Toyoda K, Yasaka M, Uchiyama S, Nagao T, Gotoh J, Nagata K, Koretsune Y, Sakamoto T, Iwade K, Yamamoto M, Takahashi JC, Minematsu K; Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group. Blood pressure levels and bleeding events during antithrombotic therapy: the Bleeding with Antith rombotic Therapy (BAT) Study. *Stroke*. 2010; **41**: 1440 4. [V]

326) 池田俊也. 高血圧（検査・治療）の費用対効果. 高血圧診療学. 今泉勉編, 大阪, 永井書店, 2010, pp327 32. [VI]

327) 大久保一郎. 臨床経済学の基礎（10）日本公衛誌. 2008; 55: 254 55. [VI]

328) Shiroiwa T, Sung YK, Fukuda T, Lang HC, Bae SC, Tsutani K. International survey on willingness to pay (WTP) for one additional QALY gained: what is the threshold of cost effectiveness? *Health Econ*. 2010; **19**: 422 37. [IVb]

329) Fukunaga H, Ohkubo T, Kobayashi M, Tamaki Y, Kikuya M, Obara T, Nakagawa M, Hara A, Asayama K, Metoki H, Inoue R, Hashimoto J, Totsune K, Imai Y. Cost effectiveness of the introduction of home blood pressure measurement in patients with office hypertension. *J Hypertens*. 2008; **26**: 685 90. [IVb]

330) Lovibond K, Jowett S, Barton P, Caulfield M, Heneghan C, Hobbs FD, Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Williams B, Wonderling D, McManus RJ. Cost effectiveness of options for the diagnosis of high blood pressure in primary care: a modelling study. *Lancet*. 2011; **378**: 1219 30. [IVb]

331) Jönsson B, Carides GW, Burke TA, Dasbach EJ,

Lindholm LH, Dahlöf B; LIFE Study Group. Cost effectiveness of losartan in patients with hypertension and LVH: an economic evaluation for Sweden of the LIFE trial. *J Hypertens*. 2005; **23**: 1425–31.［III］

332) Lindgren P, Buxton M, Kahan T, Poulter NR, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H, Jönsson B; ASCOT trial investigators. Economic evaluation of ASCOT BPLA: antihypertensive treatment with an amlodipine based regimen is cost effective compared with an atenolol based regimen. *Heart*. 2008; **94**: e4.［III］

333) Heidenreich PA, Davis BR, Cutler JA, Furberg CD, Lairson DR, Shlipak MG, Pressel SL, Nwachuku C, Goldman L. Cost effectiveness of chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril as first step treatment for patients with hypertension: an analysis of the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Gen Intern Med*. 2008; **23**: 509–16.［III］

334) 齊藤郁夫, 小林慎, 猿田享男. 本態性高血圧症患者に対する降圧薬治療の薬剤経済分析. 臨床医薬. 2003; 19: 777–88.［VI］

335) Saito I, Kobayashi M, Matsushita Y, Saruta T. Pharmacoeconomical evaluation of combination therapy for lifetime hypertension treatment in Japan. *Jpn Med Assoc J*. 2006; **48**: 574–85.［VI］

336) Saito I, Kobayashi M, Matsushita Y, Mori A, Kawasugi K, Saruta T. Cost–utility analysis of antihypertensive combination therapy in Japan by a Monte Carlo simulation model. *Hypertens Res*. 2008; **31**: 1373–83.［IVb］

337) 齊藤郁夫, 小林慎, 猿田享男. 医療経済の視点からみた日本の高血圧治療. Prog Med. 2009; 29: 376–85.［IVb］

338) Taylor AA, Shoheiber O. Adherence to antihypertensive therapy with fixed dose amlodipine besylate/benazepril HCl versus comparable component based therapy. *Congest Heart Fail*. 2003; **9**: 324–32.［IVb］

339) Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med*. 2001; **344**: 3–10.［II］

340) 安東克之, 河原崎宏雄, 三浦克之, 松浦秀夫, 渡辺尚彦, 由田克士, 川村実, 日下美穂, 甲斐久史, 土橋卓也, 河野雄平. (1) 食塩と高血圧・心血管疾患. In: 日本高血圧学会 減塩委員会報告2012, 東京, 特定非営利活動法人 日本高血圧学会, 2012, p1–25.［GL］

341) He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens*. 2002; **16**: 761–70.［I］

342) Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, Williams B, Ford GA. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2006; **24**: 215–33.［I］

343) Espeland MA, Whelton PK, Kostis JB, Bahnson JL, Ettinger WH, Cutler JA, Appel LJ, Kumanyika S, Farmer D, Elam J, Wilson AC, Applegate WB; TONE Cooperative Research Group. Predictors and mediators of successful long-term withdrawal from antihypertensive medications. *Arch Fam Med*. 1999; **8**: 228–36.［IVb］

344) 三浦克之, 安東克之, 土橋卓也, 由田克士, 渡辺尚彦, 河原崎宏雄, 松浦秀夫, 日下美穂, 甲斐久史, 川村実, 河野雄平. (2) 高血圧管理における食塩制限の目標と方策. In: 日本高血圧学会 減塩委員会報告2012, 東京, 特定非営利活動法人 日本高血圧学会, 2012, p27–37.［GL］

345) WHO. Guideline: Sodium intake for adults and children. Geneva, World Health Organization (WHO), 2012.［GL］

346) 松浦秀夫, 中東教江. 日本高血圧学会 減塩委員会報告 高血圧患者さんのための減塩食レシピ. 東京, 特定非営利活動法人 日本高血圧学会, 2012.［VI］

347) Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, Cappuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ*. 2009; **339**: b4567.［IVa］

348) He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet*. 2011; **378**: 380–2.［I］

349) Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, Appel LJ, Whelton PK. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ*. 2007; **334**: 885–8.［III］

350) 日本高血圧学会減塩委員会から一般の皆さまへ: 減塩の重要性と減塩員会の活動について. 日本高血圧学会.［参照日: 2013年12月24日］http://www.jpnsh.jp/generalsalt.html［VI］

351) 土橋卓也, 甲斐久史, 日下美穂, 川村実, 松浦秀夫, 三浦克之, 安東克之, 丸山智美, 早渕仁美, 高木洋子, 中東教江, 佐藤敏子, 河野雄平. (3) 高血圧管理における食塩摂取量の評価と応用. In: 日本高血圧学会 減塩委員会報告2012, 東京, 特定非営利活動法人 日本高血圧学会, 2012, p39–50.［GL］

352) Anderson CA, Appel LJ, Okuda N, Brown IJ, Chan Q, Zhao L, Ueshima H, Kesteloot H, Miura K, Curb JD,

Yoshita K, Elliott P, Yamamoto ME, Stamler J. Dietary sources of sodium in China, Japan, the United Kingdom, and the United States, women and men aged 40 to 59 years: the INTERMAP study. *J Am Diet Assoc*. 2010; **110**: 736 45.［IVb］

353) Geleijnse JM, Hofman A, Witteman JC, Hazebroek AA, Valkenburg HA, Grobbee DE. Long term effects of neonatal sodium restriction on blood pressure. *Hypertension*. 1997; **29**: 913 7.［E Ib］

354) Morinaga Y, Tsuchihashi T, Ohta Y, Matsumura K. Salt intake in 3 year old Japanese children. *Hypertens Res*. 2011; **34**: 836 9.［IVb］

355) Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM; American Heart Association. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Associ ation. *Hypertension*. 2006; **47**: 296 308.［GL］

356) Fujita T, Ando K. Hemodynamic and endocrine changes associated with potassium supplementation in sodium loaded hypertensives. *Hypertension*. 1984; **6**: 184 92.［IVa］

357) Kawano Y, Minami J, Takishita S, Omae T. Effects of potassium supplementation on office, home, and 24 h blood pressure in patients with essential hyperten sion. *Am J Hypertens*. 1998; **11**: 1141 6.［II］

358) Yang Q, Liu T, Kuklina EV, Flanders WD, Hong Y, Gillespie C, Chang MH, Gwinn M, Dowling N, Khoury MJ, Hu FB. Sodium and potassium intake and mortality among US adults: prospective data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2011; **171**: 1183 91.［IVa］

359) WHO. Guideline: Potassium intake for adults and children. Geneva, World Health Organization (WHO) , 2012.［GL］

360) 第一出版編集部編. 厚生労働省・農林水産省決定: 食事バランスガイド　フードガイド（仮称）検討委員会報告, 第一出版株式会社, 東京, 2005.（2010年に「日本人の食事摂取基準」が改訂されたことを踏まえて, 食事バランスガイドも一部変更された。詳細はhttp: //www.maff.go.jp/j/balance guide/#henkou［参照日: 2012年12月20日］を参照のこと）［VI］

361) Akita S, Sacks FM, Svetkey LP, Conlin PR, Kimura G; DASH Sodium Trial Collaborative Research Group. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hyperten sion (DASH) diet on the pressure natriuresis relation ship. *Hypertension*. 2003; **42**: 8 13.［III］

362) Azadbakht L, Mirmiran P, Esmaillzadeh A, Azizi T, Azizi F. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2005; **28**: 2823 31.［II］

363) He K, Liu K, Daviglus ML, Morris SJ, Loria CM, Van Horn L, Jacobs DR Jr, Savage PJ. Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. *Circulation*. 2006; **113**: 1675 82.［IVa］

364) Ueshima H, Stamler J, Elliott P, Chan Q, Brown IJ, Carnethon MR, Daviglus ML, He K, Moag Stahlberg A, Rodriguez BL, Steffen LM, Van Horn L, Yarnell J, Zhou B; INTERMAP Research Group. Food omega 3 fatty acid intake of individuals (total, linolenic acid, long chain) and their blood pressure: INTERMAP study. *Hypertension*. 2007; **50**: 313 9.［IVb］

365) Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supple mentation: metaregression analysis of randomized trials. *J Hypertens*. 2002; **20**: 1493 9.［I］

366) Iso H, Kobayashi M, Ishihara J, Sasaki S, Okada K, Kita Y, Kokubo Y, Tsugane S; JPHC Study Group. Intake of fish and n3 fatty acids and risk of coronary heart disease among Japanese: the Japan Public Health Center Based (JPHC) Study Cohort I. *Circula tion*. 2006; **113**: 195 202.［IVa］

367) Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F, Barlera S, Caimi V, Longoni P, Marzona I, Milani V, Silletta MG, Tognoni GMarchioli R; Risk and Prevention Study Collaborative Group. n 3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med*. 2013; **368**: 1800 8.［II］

368) Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K; Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentae noic acid on major coronary events in hypercholes terolaemic patients (JELIS) : a randomised open label, blinded endpoint analysis. *Lancet*. 2007; **369**: 1090 8.［II］

369) Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, Obarzanek E, Swain JF, Miller ER 3rd, Conlin PR, Erlinger TP, Rosner BA, Laranjo NM, Charleston J, McCarron P, Bishop LM; OmniHeart Collaborative Research Group. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA*. 2005; **294**: 2455 64.［II］

370) Whelton SP, Hyre AD, Pedersen B, Yi Y, Whelton PK, He J. Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a meta analysis of randomized, controlled clinical trials. *J Hypertens*. 2005; **23**: 475 81.［I］

371) 日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会. 肥満症診断基準2011. 肥満研究. 2011; 17（臨時増刊号）. ［GL］
372) Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, Lin J, D'Agati VD. Obesity related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int*. 2001; **59**: 1498 509. ［E II］
373) Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Mauro vich Horvat P, Liu CY, Vasan RS, Murabito JM, Meigs JB, Cupples LA, D'Agostino RB Sr, O'Donnell CJ. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007; **116**: 39 48. ［E II］
374) Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, Waltering A, Hemkens LG, Semlitsch T, Pachler C, Strametz R, Horvath K. Long term effects of weight reducing diets in hypertensive patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; CD008274. ［I］
375) Hsieh SD, Yoshinaga H, Muto T, Sakurai Y. Regular physical activity and coronary risk factors in Japa nese men. *Circulation*. 1998; **97**: 661 5. ［E II］
376) Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, Macera CA, Heath GW, Thompson PD, Bauman A; American College of Sports Medicine, American Heart Association. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007; **116**: 1081 93. ［GL］
377) Tashiro E, Miura S, Koga M, Sasaguri M, Ideishi M, Ikeda M, Tanaka H, Shindo M, Arakawa K. Cross over comparison between the depressor effects of low and high work rate exercise in mild hyperten sion. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1993; **20**: 689 96. ［II］
378) Shaper AG, Wannamethee G, Walker M. Physical activity, hypertension and risk of heart attack in men without evidence of ischaemic heart disease. *J Hum Hypertens*. 1994; **8**: 3 10. ［IVa］
379) Brook RD, Appel LJ, Rubenfire M, Ogedegbe G, Bisognano JD, Elliott WJ, Fuchs FD, Hughes JW, Lackland DT, Staffileno BA, Townsend RR, Rajago palan S; American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Nutrition, Physical Activity. Beyond medications and diet: alternative approaches to lowering blood pressure: a scientific statement from the american heart association. *Hypertension*. 2013; **61**: 1360 83. ［GL］
380) Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, Vanhees L. Impact of resistance training on blood pressure and other cardiovascular risk factors: a meta analysis of randomized, controlled trials. *Hypertension*. 2011; **58**: 950 8. ［I］
381) 運動所要量・運動指針の策定検討会. 健康づくりのための身体活動基準2013 [homepage on the internet], 東京, 厚生労働省, 2013年3月［参照日: 2013年12月21日］, Available from: http: //www. mhlw. go. jp/stf/houdou/2r9852000002xple att/2r9852000002xpqt.pdf ［GL］
382) Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T, Hozawa A, Kadowaki T, Murakami Y, Kita Y, Okayama A, Ueshima H; NIPPON DATA90 Research Group. The proportion of individuals with alcohol induced hypertension among total hypertensives in a general Japanese population: NIPPON DATA90. *Hypertens Res*. 2007; **30**: 663 8. ［IVb］
383) Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. 2001; **38**: 1112 7. ［I］
384) Higashiyama A, Okamura T, Watanabe M, Kokubo Y, Wakabayashi I, Okayama A, Miyamoto Y. Alcohol consumption and cardiovascular disease incidence in men with and without hypertension: the Suita study. *Hypertens Res*. 2013; **36**: 58 64. ［IVa］
385) Kawano Y, Abe H, Kojima S, Ashida T, Yoshida K, Imanishi M, Yoshimi H, Kimura G, Kuramochi M, Omae T. Acute depressor effect of alcohol in patients with essential hypertension. *Hypertension*. 1992; **20**: 219 26. ［II］
386) Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. *Lancet*. 1987; **1**: 647 51. ［II］
387) Ueshima H, Mikawa K, Baba S, Sasaki S, Ozawa H, Tsushima M, Kawaguchi A, Omae T, Katayama Y, Kayamori Y, Ito K. Effect of reduced alcohol con sumption on blood pressure in untreated hyperten sive men. *Hypertension*. 1993; **21**: 248 52. ［II］
388) Halperin RO, Gaziano JM, Sesso HD. Smoking and the risk of incident hypertension in middle aged and older men. *Am J Hypertens*. 2008; **21**: 148 52. ［IVa］
389) Groppelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens*. 1992; **10**: 495 9. ［IVb］
390) Minami J, Ishimitsu T, Matsuoka H. Effects of smoking cessation on blood pressure and heart rate variability in habitual smokers. *Hypertension*. 1999;

33: 586 90.［II］

391) Minami J, Ishimitsu T, Ohrui M, Matsuoka H. Association of smoking with aortic wave reflection and central systolic pressure and metabolic syn drome in normotensive Japanese men. *Am J Hyper tens*. 2009; **22**: 617 23.［IVb］

392) Takami T, Saito Y. Effects of smoking cessation on central blood pressure and arterial stiffness. *Vasc Health Risk Manag*. 2011; **7**: 633 8.［IVb］

393) Krijnen P, van Jaarsveld BC, Steyerberg EW, Man in 't Veld AJ, Schalekamp MA, Habbema JD. A clinical prediction rule for renal artery stenosis. *Ann Intern Med*. 1998; **129**: 705 11.［IVb］

394) Tamura U, Tanaka T, Okamura T, Kadowaki T, Yamato H, Tanaka H, Nakamura M, Okayama A, Ueshima H, Yamagata Z; HIPOP OHP research group. Changes in Weight, cardiovascular risk factors and estimated risk of coronary heart disease following smoking cessation in Japanese male work ers: HIPOP OHP study. *J Atheroscler Thromb*. 2010; **17**: 12 20.［IVa］

395) Makris TK, Thomopoulos C, Papadopoulos DP, Bratsas A, Papazachou O, Massias S, Michalopoulou E, Tsioufis C, Stefanadis C. Association of passive smoking with masked hypertension in clinically normotensive nonsmokers. *Am J Hypertens*. 2009; **22**: 853 9.［IVb］

396) 2009年度合同研究班. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2009年度合同研究班報告）：禁煙ガイドライン（2010年改訂版）：2011/7/14更新版. 日本口腔衛生学会, 日本口腔外科学会, 日本公衆衛生学会, 日本呼吸器学会, 日本産科婦人科学会, 日本循環器学会, 日本小児科学会, 日本心臓病学会, 日本肺癌学会.［参照日: 2012年12月22日］ Available from: http: //www. j circ. or. jp/guideline/pdf/JCS2010murohara.h.pdf［GL］

397) 禁煙治療のための標準手順書第5版. 日本循環器学会, 日本肺癌学会, 日本癌学会, 日本呼吸器学会.［参照日: 2012年12月22日］ Available from: http: //www.j circ.or. jp/kinen/anti smoke std/pdf/anti smoke std rev5.pdf［GL］

398) The Eurowinter Group. Cold exposure and winter mortality from ischaemic heart disease, cerebrovas cular disease, respiratory disease, and all causes in warm and cold regions of Europe. *Lancet*. 1997; **349**: 1341 6.［IVb］

399) Bansil P, Kuklina EV, Merritt RK, Yoon PW. Associa tions between sleep disorders, sleep duration, quality of sleep, and hypertension: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2005 to 2008. *J Clin Hypertens* (*Greenwich*). 2011; **13**: 739 43.［IVb］

400) Fernandez Mendoza J, Vgontzas AN, Liao D, Shaffer ML, Vela Bueno A, Basta M, Bixler EO. Insomnia with objective short sleep duration and incident hypertension: the Penn State Cohort. *Hypertension*. 2012; **60**: 929 35.［IVa］

401) Nakazaki C, Noda A, Koike Y, Yamada S, Murohara T, Ozaki N. Association of insomnia and short sleep duration with atherosclerosis risk in the elderly. *Am J Hypertens*. 2012; **25**: 1149 55.［IVb］

402) Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, Kostis J, Algert C, Woodward M, Chalmers J, Zanchetti AMacMahon S; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collab oration. Blood pressure dependent and independent effects of agents that inhibit the renin angiotensin system. *J Hypertens*. 2007; **25**: 951 8.［I］

403) Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta analysis. *Lancet*. 2007; **369**: 201 7.［I］

404) Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens*. 2006; **24**: 3 10.［VI］

405) Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med*. 2003; **115**:41 6.［I］

406) Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should β blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta analysis. *Lancet*. 2005; **366**: 1545 53.［I］

407) Opie LH. Beta blockade should not be among several choices for initial therapy of hypertension. *J Hypertens*. 2008; **26**: 161 3.［VI］

408) Messerli FH, Bangalore S, Julius S. Risk/benefit assessment of β blockers and diuretics precludes their use for first line therapy in hypertension. *Circulation*. 2008; **117**: 2706 15; discussion 2715.［VI］

409) Hypertension: management of hypertension in adults in primary care NICE/BHS; June 2006. www. nice.org.uk/CG034.［GL］

410) Blackburn DF, Lamb DA, Eurich DT, Johnson JA, Wilson TW, Dobson RT, Blackburn JL. Atenolol as initial antihypertensive therapy: an observational study comparing first line agents. *J Hypertens*. 2007; **25**: 1499 505.［IVa］

411) Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, Raskin P, Wright JT Jr, Oakes R, Lukas MA, Anderson KM, Bell DS; GEMINI Investi gators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hyper

tension: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; **292**: 2227 36. [II]
412) Uzu T, Kimura G. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation*. 1999; **100**: 1635 8. [III]
413) National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. Randomized double blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. *Hypertension*. 1999; **34**: 1129 33. [II]
414) Kuwajima I, Kuramoto K, Ogihara T, Iimura O, Abe K, Saruta T, Ishii M, Hiwada K, Fujishima M, Fukiyama K; National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives (NICS EH) Study Group. Tolerability and safety of a calcium channel blocker in comparison with a diuretic in the treat ment of elderly patients with hypertension: secon dary analysis of the NICS EH. *Hypertens Res*. 2001; **24**: 475 80. [III]
415) Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, Rakugi H, Matsuoka H, Shimada K, Abe K, Suzuki N, Eto T, Higaki J, Ito S, Kamiya A, Kikuchi K, Suzuki H, Tei C, Ohashi Y, Saruta T; Combination Therapy of Hyper tension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker based combination thera pies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens*. 2011; **29**: 1649 59. [II]
416) Ohkubo T, Obara T, Funahashi J, Kikuya M, Asaya ma K, Metoki H, Oikawa T, Takahashi H, Hashimoto J, Totsune K, Imai Y; J HOME Study Group. Control of blood pressure as measured at home and office, and comparison with physicians' assessment of control among treated hypertensive patients in Japan: First Report of the Japan Home versus Office Blood Pressure Measurement Evaluation (J HOME) study. *Hypertens Res*. 2004; **27**: 755 63. [IVb]
417) Morgan TO, Anderson AI, MacInnis RJ. ACE inhibi tors, beta blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am J Hypertens*. 2001; **14**: 241 7. [II]
418) Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reduc ing blood pressure: meta analysis on 11,000 partici pants from 42 trials. *Am J Med*. 2009; **122**: 290 300. [I]
419) Mahmud A, Feely J. Low dose quadruple antihyper tensive combination: more efficacious than individu al agents a preliminary report. *Hypertension*. 2007; **49**: 272 5. [II]
420) Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ*. 2003; **326**: 1427. [I]
421) Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, López JE, Mojón A, Fontao MJ, Soler R, Fernández JR. Effects of time of day of treatment on ambulatory blood pressure pattern of patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2005; **46**: 1053 9. [II]
422) Kario K, Hoshide S, Shimizu M, Yano Y, Eguchi K, Ishikawa J, Ishikawa S, Shimada K. Effect of dosing time of angiotensin II receptor blockade titrated by self measured blood pressure recordings on cardi orenal protection in hypertensives: the Japan Morn ing Surge Target Organ Protection (J TOP) study. *J Hypertens*. 2010; **28**: 1574 83. [IVb]
423) Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of time of day of blood pressure lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011; **34**: 1270 6. [II]
424) Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004; **363**: 2022 31. [II]
425) Elliott WJ. Drug interactions and drugs that affect blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2006; **8**: 731 7. [VI]
426) Sugiyama T, Kiraku J, Ashida T, Fujii J. Remission of hypertension: retrospective observations over a period of 20 years. *Hypertens Res*. 1998; **21**: 103 8. [IVb]
427) Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as re quired versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm (AS COT BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; **366**: 895 906. [II]
428) Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the

Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002; **359**: 995–1003. [II]

429) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001; **345**: 861–9. [II]

430) Fujita T, Ando K, Nishimura H, Ideura T, Yasuda G, Isshiki M, Takahashi K; Cilnidipine versus Amlodipine Randomised Trial for Evaluation in Renal Desease (CARTER) Study Investigators. Antiproteinuric effect of the calcium channel blocker cilnidipine added to renin angiotensin inhibition in hypertensive patients with chronic renal disease. *Kidney Int*. 2007; **72**: 1543–9. [II]

431) Hasebe N, Kikuchi K; NICE Combi Study Group. Controlled release nifedipine and candesartan low dose combination therapy in patients with essential hypertension: the NICE Combi (Nifedipine and Candesartan Combination) Study. *J Hypertens*. 2005; **23**: 445–53. [II]

432) Saito I, Saruta T; ADVANCE Combi Study Group. Controlled release nifedipine and valsartan combination therapy in patients with essential hypertension: the adalat CR and valsartan cost effectiveness combination (ADVANCE combi) study. *Hypertens Res*. 2006; **29**: 789–96. [II]

433) Ogawa H, Kim Mitsuyama S, Matsui K, Jinnouchi T, Jinnouchi H, Arakawa K; 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**: 981–90. [II]

434) Yamaguchi J, Hagiwara N, Ogawa H, Koyanagi R, Kasanuki H, Takagi A, Mori F, Nagashima M, Yagi M; HIJ CREATE Investigators. Effect of amlodipine+candesartan on cardiovascular events in hypertensive patients with coronary artery disease (from The Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease [HIJ CREATE] Study). *Am J Cardiol*. 2010; **106**: 819–24. [III]

435) Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers AWilliams B; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; **370**: 829–40. [II]

436) Bakris GL, Toto RD, McCullough PA, Rocha R, Purkayastha D, Davis P; GUARD (Gauging Albuminuria Reduction With Lotrel in Diabetic Patients With Hypertension) Study Investigators. Effects of different ACE inhibitor combinations on albuminuria: results of the GUARD study. *Kidney Int*. 2008; **73**: 1303–9. [II]

437) Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high risk patients. *N Engl J Med*. 2008; **359**: 2417–28. [II]

438) Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, Velazquez EJ, Staikos Byrne L, Kelly RY, Shi V, Chiang YT, Weber MA; ACCOMPLISH Trial investigators. Renal outcomes with different fixed dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; **375**: 1173–81. [III]

439) 日本腎臓学会. CKD診療ガイド2012. 東京: 東京医学社; 2012. [GL]

440) Weber MA, Jamerson K, Bakris GL, Weir MR, Zappe D, Zhang Y, Dahlof B, Velazquez EJ, Pitt B. Effects of body size and hypertension treatments on cardiovascular event rates: subanalysis of the ACCOMPLISH randomised controlled trial. *Lancet*. 2013; **381**: 537–45. [III]

441) Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palù C, Hansson L, Magnani B, Rahn KH, Reid JL, Rodicio J, Safar M, Eckes L, Rizzini P; European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation*. 2002; **106**: 2422–7. [II]

442) Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancia G, Cangiano JL, Garcia Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease.

The International Verapamil Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; **290**: 2805–16. [II]

443) Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med*. 2008; **148**: 30–48. [I]

444) Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008; **358**: 1547–59. [II]

445) Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaithiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsärinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S; ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double blind, controlled trial. *Lancet*. 2008; **372**: 547–53. [III]

446) Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, de Brouwer S, Poole-Wilson PA; ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens*. 2005; **23**: 641–8. [III]

447) 日本循環器学会. 慢性心不全治療ガイドライン（2010年改訂版）. 2010. [GL]

448) Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013; **128**: e240–319. [GL]

449) Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013; **62**: e147–239. [GL]

450) Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed dose combinations of antihypertensive agents: a meta analysis. *Hypertension*. 2010; **55**: 399–407. [IVa]

451) Iimura O, Kikuchi K, Shimamoto K, Nozawa A, Hasegawa R, Homma C, Komura H, Kobayakawa H. Effects of nisoldipine on sympathetic activity, the renin angiotensin aldosterone system, and water-sodium-calcium metabolism in patients with essential hypertension. *Arzneimittelforschung*. 1989; **39**: 710–4. [III]

452) Abe M, Okada K, Maruyama N, Matsumoto S, Maruyama T, Fujita T, Matsumoto K, Soma M. Benidipine reduces albuminuria and plasma aldosterone in mild to moderate stage chronic kidney disease with albuminuria. *Hypertens Res*. 2011; **34**: 268–73. [II]

453) Terpstra WF, May JF, Smit AJ, Graeff PA, Meyboom-de Jong B, Crijns HJ. Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial). *J Hypertens*. 2004; **22**: 1309–16. [III]

454) Sipahi I, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Wolski KE, Nicholls SJ, Balog C, Crowe TD, Nissen SE. Effects of normal, pre-hypertensive, and hypertensive blood pressure levels on progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006; **48**: 833–8. [IVa]

455) Ishimitsu T, Kameda T, Akashiba A, Takahashi T, Ohta S, Yoshii M, Minami J, Ono H, Numabe A, Matsuoka H. Efonidipine reduces proteinuria and plasma aldosterone in patients with chronic glomerulonephritis. *Hypertens Res*. 2007; **30**: 621–6. [II]

456) Nakamura T, Sugaya T, Kawagoe Y, Suzuki T, Ueda Y, Koide H, Inoue T, Node K. Azelnidipine reduces urinary protein excretion and urinary liver type fatty acid binding protein in patients with hypertensive chronic kidney disease. *Am J Med Sci*. 2007; **333**: 321–6. [II]

457) Ohishi M, Takagi T, Ito N, Terai M, Tatara Y, Hayashi N, Shiota A, Katsuya T, Rakugi H, Ogihara T. Renal protective effect of T- and L-type calcium channel blockers in hypertensive patients: an Amlodipine to Benidipine Changeover (ABC) study. *Hypertens Res*. 2007; **30**: 797–806. [III]

458) Matsui Y, Eguchi K, O'Rourke MF, Ishikawa J, Miyashita H, Shimada K, Kario K. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic

when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients. *Hypertension*. 2009; **54**: 716–23. [II]

459) Manisty CH, Zambanini A, Parker KH, Davies JE, Francis DP, Mayet J, McG Thom SA, Hughes AD; Anglo Scandinavian Cardiac Outcome Trial Investigators. Differences in the magnitude of wave reflection account for differential effects of amlodipine versus atenolol based regimens on central blood pressure: an Anglo Scandinavian Cardiac Outcome Trial substudy. *Hypertension*. 2009; **54**: 724–30. [III]

460) Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, Poulter NR, Sever PS; ASCOT BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of β blockers and calcium channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol*. 2010; **9**: 469–80. [I]

461) Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010; **375**: 906–15. [I]

462) Wu L, Iwai M, Nakagami H, Li Z, Chen R, Suzuki J, Akishita M, de Gasparo M, Horiuchi M. Roles of angiotensin II type 2 receptor stimulation associated with selective angiotensin II type 1 receptor blockade with valsartan in the improvement of inflammation-induced vascular injury. *Circulation*. 2001; **104**: 2716–21.

463) Makino H, Haneda M, Babazono T, Moriya T, Ito S, Iwamoto Y, Kawamori R, Takeuchi M, Katayama S; INNOVATION Study Group. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007; **30**: 1577–8. [II]

464) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001; **345**: 851–60. [II]

465) Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman J, Snapinn S; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002; **359**: 1004–10. [II]

466) Ogihara T, Nakao K, Fukui T, Fukiyama K, Ueshima K, Oba K, Sato T, Saruta T; Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan Trial Group. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. *Hypertension*. 2008; **51**: 393–8. [II]

467) McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, Bethel MA, Holzhauer B, Hua TA, Belenkov Y, Boolell M, Buse JB, Buckley BM, Chacra AR, Chiang FT, Charbonnel B, Chow CC, Davies MJ, Deedwania P, Diem P, Einhorn D, Fonseca V, Fulcher GR, Gaciong Z, Gaztambide S, Giles T, Horton E, Ilkova H, Jenssen T, Kahn SE, Krum H, Laakso M, Leiter LA, Levitt NS, Mareev V, Martinez F, Masson C, Mazzone T, Meaney E, Nesto R, Pan C, Prager R, Raptis SA, Rutten GE, Sandstroem H, Schaper F, Scheen A, Schmitz O, Sinay I, Soska V, Stender S, Tamás G, Tognoni G, Tuomilehto J, Villamil AS, Vozár J, Califf RM; NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2010; **362**: 1477–90. [II]

468) Disertori M, Latini R, Barlera S, Franzosi MG, Staszewsky L, Maggioni AP, Lucci D, Di Pasquale G, Tognoni G; GISSI-AF Investigators. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; **360**: 1606–17. [II]

469) Yusuf S, Healey JS, Pogue J, Chrolavicius S, Flather M, Hart RG, Hohnloser SH, Joyner CD, Pfeffer MA, Connolly SJ; ACTIVE I Investigators. Irbesartan in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; **364**: 928–38. [II]

470) Yamashita T, Inoue H, Okumura K, Kodama I, Aizawa Y, Atarashi H, Ohe T, Ohtsu H, Kato T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sato T, Sugi K, Nakaya H, Hirai M, Hirayama A, Fukatani M, Mitamura H, Yamazaki T, Watanabe E, Ogawa S; J-RHYTHM II Investigators. Randomized trial of angiotensin II receptor blocker vs. dihydropiridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study). *Europace*. 2011; **13**: 473–9. [II]

471) Iwanaga T, Sato M, Maeda T, Ogihara T, Tamai I. Concentration-dependent mode of interaction of angiotensin II receptor blockers with uric acid transporter. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007; **320**: 211–7.

472) Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, Qi N, Wang J, Avery MA, Kurtz

TW. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR gamma modulating activity. *Hypertension*. 2004; **43**: 993 1002.

473) Høieggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, Julius S, Devereux RB, De Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Chen C, Dahlöf B; LIFE Study Group. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int*. 2004; **65**: 1041 9.［E Ib］

474) Naritomi H, Fujita T, Ito S, Ogihara T, Shimada K, Shimamoto K, Tanaka H, Yoshiike N. Efficacy and safety of long term losartan therapy demonstrated by a prospective observational study in Japanese patients with hypertension: The Japan Hypertension Evaluation with Angiotensin II Antagonist Losartan Therapy (J HEALTH) study. *Hypertens Res*. 2008; **31**: 295 304.［IVa］

475) Miao Y, Ottenbros SA, Laverman GD, Brenner BM, Cooper ME, Parving HH, Grobbee DE, Shahinfar S, de Zeeuw D, Lambers Heerspink HJ. Effect of a reduction in uric acid on renal outcomes during losartan treatment: a post hoc analysis of the reduction of endpoints in non insulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan Trial. *Hypertension*. 2011; **58**: 2 7.［III］

476) Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, Rodríguez LA. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case control study. *BMJ*. 2012; **344**: d8190.［IVa］

477) Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, Pillinger MH, Merill J, Lee S, Prakash S, Kaldas M, Gogia M, Perez Ruiz F, Taylor W, Lioté F, Choi H, Singh JA, Dalbeth N, Kaplan S, Niyyar V, Jones D, Yarows SA, Roessler B, Kerr G, King C, Levy G, Furst DE, Edwards NL, Mandell B, Schumacher HR, Robbins M, Wenger N, Terkeltaub R; American College of Rheumatology. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; **64**: 1431 46.［GL］

478) Derosa G, Cicero AF, D'Angelo A, Ragonesi PD, Ciccarelli L, Piccinni MN, Pricolo F, Salvadeo SA, Ferrari I, Gravina A, Fogari R. Telmisartan and irbesartan therapy in type 2 diabetic patients treated with rosiglitazone: effects on insulin resistance, leptin and tumor necrosis factor alpha. *Hypertens Res*. 2006; **29**: 849 56.［II］

479) Shimabukuro M, Tanaka H, Shimabukuro T. Effects of telmisartan on fat distribution in individuals with the metabolic syndrome. *J Hypertens*. 2007; **25**: 841 8.［II］

480) Makita S, Abiko A, Naganuma Y, Moriai Y, Nakamura M. Effects of telmisartan on adiponectin levels and body weight in hypertensive patients with glucose intolerance. *Metabolism*. 2008; **57**: 1473 8.［II］

481) Bähr IN, Tretter P, Krüger J, Stark RG, Schimkus J, Unger T, Kappert K, Scholze J, Parhofer KG, Kintscher U. High dose treatment with telmisartan induces monocytic peroxisome proliferator activated receptor γ target genes in patients with the metabolic syndrome. *Hypertension*. 2011; **58**: 725 32.［II］

482) Fogari R, Zoppi A, Salvadeo SA, Mugellini A, Lazzari P, Santoro T, Derosa G. Fibrinolysis and insulin sensitivity in imidapril and candesartan (FISIC study) recipients with hypertension. *Hypertens Res*. 2011; **34**: 509 15.［II］

483) 日本循環器学会. 心筋梗塞二次予防に関するガイドライン（2011年改訂版）. 2011.［GL］

484) McDowell SE, Coleman JJ, Ferner RE. Systematic review and meta analysis of ethnic differences in risks of adverse reactions to drugs used in cardiovascular medicine. *BMJ*. 2006; **332**: 1177 81.［I］

485) Caldeira D, Alarcão J, Vaz Carneiro A, Costa J. Risk of pneumonia associated with use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: systematic review and meta analysis. *BMJ*. 2012; **345**: e4260.［I］

486) Brown NJ, Byiers S, Carr D, Maldonado M, Warner BA. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor associated angioedema. *Hypertension*. 2009; **54**: 516 23.［I］

487) Kushiro T, Itakura H, Abo Y, Gotou H, Terao S, Keefe DL. Aliskiren, a novel oral renin inhibitor, provides dose dependent efficacy and placebo like tolerability in Japanese patients with hypertension. *Hypertens Res*. 2006; **29**: 997 1005.［II］

488) Kushiro T, Itakura H, Abo Y, Gotou H, Terao S, Keefe DL. Long term safety, tolerability, and antihypertensive efficacy of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, in Japanese patients with hypertension. *Hypertens Res*. 2009; **32**: 169 75.［IVb］

489) Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2008; **358**: 2433 46.［II］

490) Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D,

Haffner SM, Solomon SD, Chaturvedi N, Persson F, Desai AS, Nicolaides M, Richard A, Xiang Z, Brunel P, Pfeffer MA; ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012; **367**: 2204 13. [II]

491) Sciarretta S, Palano F, Tocci G, Baldini R, Volpe M. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network meta analysis of studies in patients with hyperten sion and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med*. 2011; **171**: 384 94. [I]

492) Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are β blockers efficacious as first line therapy for hyper tension in the elderly? A systematic review. *JAMA*. 1998; **279**: 1903 7. [I]

493) Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclero sis Risk in Communities Study. *N Engl J Med*. 2000; **342**: 905 12. [IVa]

494) Manrique C, Johnson M, Sowers JR. Thiazide diuret ics alone or with β blockers impair glucose metabo lism in hypertensive patients with abdominal obesi ty. *Hypertension*. 2010; **55**: 15 7. [VI]

495) Torp Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Remme WJ, Scherhag A; COMET investigators. Effects of metoprolol and carvedilol on pre existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart*. 2007; **93**: 968 73. [III]

496) Karachalios GN, Charalabopoulos A, Papalimneou V, Kiortsis D, Dimicco P, Kostoula OK, Charalabo poulos K. Withdrawal syndrome following cessation of antihypertensive drug therapy. *Int J Clin Pract*. 2005; **59**: 562 70. [VI]

497) Kario K, Matsui Y, Shibasaki S, Eguchi K, Ishikawa J, Hoshide S, Ishikawa S, Kabutoya T, Schwartz JE, Pickering TG, Shimada K; Japan Morning Surge 1 (JMS 1) Study Group. An alpha adrenergic blocker titrated by self measured blood pressure recordings lowered blood pressure and microalbuminuria in patients with morning hypertension: the Japan Morning Surge 1 Study. *J Hypertens*. 2008; **26**: 1257 65. [II]

498) Colussi G, Catena C, Sechi LA. Spironolactone, eplerenone and the new aldosterone blockers in endocrine and primary hypertension. *J Hypertens*. 2013; **31**: 3 15. [VI]

499) Ezekowitz JA, McAlister FA. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials. *Eur Heart J*. 2009; **30**: 469 77. [I]

500) Hu LJ, Chen YQ, Deng SB, Du JL, She Q. Additional use of an aldosterone antagonist in patients with mild to moderate chronic heart failure: a systematic review and meta analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; **75**: 1202 12. [I]

501) Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B; EMPHASIS HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011; **364**: 11 21. [II]

502) Bomback AS, Kshirsagar AV, Amamoo MA, Klemm er PJ. Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2008; **51**: 199 211. [I]

503) Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; **4**: 542 51. [I]

504) Shavit L, Lifschitz MD, Epstein M. Aldosterone blockade and the mineralocorticoid receptor in the management of chronic kidney disease: current concepts and emerging treatment paradigms. *Kidney Int*. 2012; **81**: 955 68. [VI]

505) Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Commit tee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008; **51**: 1403 19. [GL]

506) Moser M, Setaro JF. Clinical practice. Resistant or difficult to control hypertension. *N Engl J Med*. 2006; **355**: 385 92. [VI]

507) Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, Severgnini B, Meani S, Magrini F, Zanchetti A. High prevalence of cardiac and extra cardiac target organ damage in refractory hyperten sion. *J Hypertens*. 2001; **19**: 2063 70. [IVb]

508) Kaplan NM, et al. Treatment of hypertension: drug therapy. In: Kaplan's Clinical Hypertension, 10th edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2010, pp192 273. 5 [VI]

509) Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in

the United States, 2003 2008. *Hypertension*. 2011; **57**: 1076 80. [IVb]

510) Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, Neaton JD, Grimm RH Jr, Hansson L, Lacourciere Y, Muller J, Sleight P, Weber MA, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Anders RJ; CONVINCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardio vascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA*. 2003; **289**: 2073 82. [II]

511) Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomised to double blind treatment with a long acting calcium channel block er or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT) . *Lancet*. 2000; **356**: 366 72. [II]

512) Ogihara T, Nakao K, Fukui T, Fukiyama K, Fujimoto A, Ueshima K, Oba K, Shimamoto K, Matsuoka H, Saruta T; CASE J Trial Group. The optimal target blood pressure for antihypertensive treatment in Japanese elderly patients with high risk hyperten sion: a subanalysis of the Candesartan Antihyperten sive Survival Evaluation in Japan (CASE J) trial. *Hypertens Res*. 2008; **31**: 1595 601. [E Ib]

513) Obara T, Ohkubo T, Funahashi J, Kikuya M, Asaya ma K, Metoki H, Oikawa T, Hashimoto J, Totsune K, Imai Y. Isolated uncontrolled hypertension at home and in the office among treated hypertensive patients from the J HOME study. *J Hypertens*. 2005; **23**: 1653 60. [IVb]

514) Mori H, Ukai H, Yamamoto H, Saitou S, Hirao K, Yamauchi M, Umemura S. Current status of antihy pertensive prescription and associated blood pres sure control in Japan. *Hypertens Res*. 2006; **29**: 143 51. [IVb]

515) de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, Oliveras A, Ruilope LM. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011; **57**: 898 902. [IVb]

516) Bunker J, Callister W, Chang CL, Sever PS. How common is true resistant hypertension? *J Hum Hypertens*. 2011; **25**: 137 40. [IVb]

517) Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, Amodeo C, Bortolotto LA, Krieger EM, Bradley TD, Lorenzi Filho G. Obstruc tive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hyperten sion. *Hypertension*. 2011; **58**: 811 7. [IVb]

518) Ono A, Fujita T. Factors relating to inadequate control of blood pressure in hypertensive outpa tients. *Hypertens Res*. 2003; **26**: 219 24. [IVb]

519) Salles GF, Cardoso CR, Muxfeldt ES. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension. *Arch Intern Med*. 2008; **168**: 2340 6. [IVa]

520) Ohta Y, Tsuchihashi T, Fujii K, Matsumura K, Ohya Y, Uezono K, Abe I, Iida M. Improvement of blood pressure control in a hypertension clinic: a 10 year follow up study. *J Hum Hypertens*. 2004; **18**: 273 8. [IVa]

521) Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, Calhoun DA. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension*. 2009; **54**: 475 81. [II]

522) Oparil S, Melino M, Lee J, Fernandez V, Heyrman R. Triple therapy with olmesartan medoxomil, amlodi pine besylate, and hydrochlorothiazide in adult patients with hypertension: The TRINITY multicen ter, randomized, double blind, 12 week, parallel group study. *Clin Ther*. 2010; **32**: 1252 69. [II]

523) Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Effects of time of antihypertensive treatment on ambulatory blood pressure and clinical characteris tics of subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2010; **23**: 432 9. [IVb]

524) Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2003; **16**: 925 30. [III]

525) Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR; Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Effect of spironolac tone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2007; **49**: 839 45. [III]

526) Krum H, Sobotka P, Mahfoud F, Böhm M, Esler M, Schlaich M. Device based antihypertensive therapy: therapeutic modulation of the autonomic nervous system. *Circulation*. 2011; **123**: 209 15. [VI]

527) Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT, Esler M. Catheter based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof of principle cohort study. *Lancet*. 2009; **373**: 1275 81. [IVa]

528) Symplicity HTN 1 Investigators. Catheter based renal sympathetic denervation for resistant hyper

tension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011; **57**: 911 7.［IVa］
529) Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder REBöhm M; Symplicity HTN 2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment resistant hypertension (The Symplicity HTN 2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010; **376**: 1903 9.［II］
530) Peet MM. Hypertension and its surgical treatment by bilateral supradiaphragmatic splanchnicectomy. *Am J Surg*. 1948; **75**: 48 68.［VI］
531) Smithwick RH, Thompson JE. Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Assoc*. 1953; **152**: 1501 4.［E III］
532) Persu A, Renkin J, Thijs L, Staessen JA. Renal denervation: ultima ratio or standard in treatment resistant hypertension. *Hypertension*. 2012; **60**: 596 606.［VI］
533) Schmieder RE, Redon J, Grassi G, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, Parati G, Ruilope L, van de Borne P, Tsioufis C. ESH position paper: renal denervation: an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens*. 2012; **30**: 837 41.［VI］
534) Pathak A, Girerd X, Azizi M, Benamer H, Halimi JM, Lantelme P, Lefevre T, Sapoval M; Société Française d'Hypertension Artérielle, Société Française de Cardiologie, Groupe Athérome Coronaire et Interventionnel, Société Française de Radiologie. Expert consensus: Renal denervation for the treatment of hypertension. *Diagn Interv Imaging*. 2012; **93**: 386 94.［VI］
535) Katholi RE, Rocha Singh KJ, Goswami NJ, Sobotka PA. Renal nerves in the maintenance of hypertension: a potential therapeutic target. *Curr Hypertens Rep*. 2010; **12**: 196 204.［VI］
536) Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW Jr, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; **44**: 870 947.［GL］
537) Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, Becker K, Broderick JP, Connolly ES Jr, Greenberg SM, Huang JN, MacDonald RL, Messé SR, Mitchell PH, Selim M, Tamargo RJ; American Heart Association Stroke Council and Council on Cardiovascular Nursing. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2010; **41**: 2108 29.［GL］
538) 栗山良紘. CBF (cerebral blood flow) autoregulation および降圧治療. ACE inhibitors; innovative clinical applications. 猿田享男他監, 東京, Medical Tribune, 1990, pp89 96.［VI］
539) Bath P, Chalmers J, Powers W, Beilin L, Davis S, Lenfant C, Mancia G, Neal B, Whitworth J, Zanchetti A; International Society of Hypertension Writing Group. International Society of Hypertension (ISH): statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J Hypertens*. 2003; **21**: 665 72.［GL］
540) Osaki Y, Matsubayashi K, Yamasaki M, Okumiya K, Yoshimura K, Yoshimura K, Hamashige N, Doi Y. Post stroke hypertension correlates with neurologic recovery in patients with acute ischemic stroke. *Hypertens Res*. 1998; **21**: 169 73.［E II］
541) Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, Einhäupl K, Diener HC, Dominiak P; Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke*. 2003; **34**: 1699 703.［II］
542) Sandset EC, Bath PM, Boysen G, Jatuzis D, Kõrv J, Lüders S, Murray GD, Richter PS, Roine RO, Terént A, Thijs V, Berge E; SCAST Study Group. The angiotensin receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo controlled, double blind trial. *Lancet*. 2011; **377**: 741 50.［II］
543) Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B, Heeley E, Skulina C, Parsons MW, Kim JS, Tao QL, Li YC, Jiang JD, Tai LW, Zhang JL, Xu E, Cheng Y, Heritier S, Morgenstern LB, Chalmers J; INTERACT Investigators. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol*. 2008; **7**: 391 9.［II］
544) Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, Lindley R, Robinson T, Lavados P, Neal B, Hata J, Arima H, Parsons M, Li Y, Wang J, Heritier S, Li Q, Woodward M, Simes RJ, Davis SM, Chalmers J; INTERACT2 Investigators. Rapid blood pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2013; **368**: 2355 65.［II］
545) Koga M, Toyoda K, Naganuma M, Kario K, Nakaga

wara J, Furui E, Shiokawa Y, Hasegawa Y, Okuda S, Yamagami H, Kimura K, Okada Y, Minematsu K; Stroke Acute Management with Urgent Risk factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study Investigators. Nationwide survey of antihypertensive treatment for acute intracerebral hemorrhage in Japan. *Hypertens Res*. 2009; **32**: 759–64. [E II]

546) Koga M, Toyoda K, Yamagami H, Okuda S, Okada Y, Kimura K, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Hasegawa Y, Kario K, Osaki M, Miyagi T, Endo K, Nagatsuka K, Minematsu K; Stroke Acute Management with Urgent Risk factor Assessment and Improvement Study Investigators. Systolic blood pressure lowering to 160 mmHg or less using nicardipine in acute intracerebral hemorrhage: a prospective, multicenter, observational study (the Stroke Acute Management with Urgent Risk factor Assessment and Improvement Intracerebral Hemorrhage study). *J Hypertens*. 2012; **30**: 2357–64. [V]

547) Sakamoto Y, Koga M, Yamagami H, Okuda S, Okada Y, Kimura K, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Hasegawa Y, Kario K, Arihiro S, Sato S, Kobayashi J, Tanaka E, Nagatsuka K, Minematsu K, Toyoda K; SAMURAI Study Investigators. Systolic blood pressure after intravenous antihypertensive treatment and clinical outcomes in hyperacute intracerebral hemorrhage: the stroke acute management with urgent risk factor assessment and improvement in tracerebral hemorrhage study. *Stroke*. 2013; **44**: 1846–51. [E II]

548) Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, Hoh BL, Kirkness CJ, Naidech AM, Ogilvy CS, Patel AB, Thompson BG, Vespa P; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012; **43**: 1711–37. [GL]

549) Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlöf B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, VanderMaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW; PRoFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2008; **359**: 1225–37. [II]

550) Ovbiagele B, Diener HC, Yusuf S, Martin RH, Cotton D, Vinisko R, Donnan GA, Bath PM; PROFESS Investigators. Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. *JAMA*. 2011; **306**: 2137–44. [III]

551) Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K, Omae T. The J curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke*. 1993; **24**: 1844–9. [V]

552) The Dutch TIA Trial Study Group. Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischemic attack or nondisabling ischemic stroke. *Stroke*. 1993; **24**: 543–8. [II]

553) PATS Collaborating Group. Post stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)*. 1995; **108**: 710–7. [II]

554) Eriksson S, Olofsson B, Wester P. Atenolol in secondary prevention after stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1995; **5**: 21–5. [II]

555) Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G; The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med*. 2000; **342**: 145–53. [II]

556) Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener HC; MOSES Study Group. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*. 2005; **36**: 1218–26. [II]

557) Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, Hart RG, McClure LA, Pearce LA, Pergola PE, Szychowski JM; SPS3 Study Group. Blood pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet*. 2013; **382**: 507–15. [II]

558) Rashid P, Leonardi Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke*. 2003; **34**: 2741–8. [I]

559) Arima H, Chalmers J. PROGRESS: Prevention of Recurrent Stroke. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011; **13**: 693–702. [VI]

560) Turan TN, Cotsonis G, Lynn MJ, Chaturvedi S, Chimowitz M; Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Trial Investigators. Relationship between blood pressure and stroke recurrence in patients with intracranial arterial stenosis.

Circulation. 2007; **115**: 2969 75.［III］
561) Yamauchi H, Higashi T, Kagawa S, Kishibe Y, Takahashi M. Impaired perfusion modifies the relationship between blood pressure and stroke risk in major cerebral artery disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; **84**: 1226 32.［V］
562) Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, Halperin JL, Johnston SC, Katzan I, Kernan WN, Mitchell PH, Ovbiagele B, Palesch YY, Sacco RL, Schwamm LH, Wassertheil Smoller S, Turan TN, Wentworth D; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Coun cil on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; **42**: 227 76.［GL］
563) 海老原進一郎, 鈴木則宏. 脳循環障害における脳循環・代謝. 脳血管障害, 五島雄一郎他編, 東京, ライフ・サイエンス, 1980, pp116 25.［VI］
564) Arakawa S, Saku Y, Ibayashi S, Nagao T, Fujishima M. Blood pressure control and recurrence of hyper tensive brain hemorrhage. *Stroke*. 1998; **29**: 1806 9.［V］
565) 脳ドックの新ガイドライン作成委員会. 脳ドックのガイドライン2003［internet］. 日本脳ドック学会, 2003, 参照日 2008 年 6 月 13 日, http: //www. snh. or. jp/jsbd/pdf/guideline2003.pdf［GL］
566) Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. 2003; **348**: 1215 22.［IVa］
567) Kinoshita T, Okudera T, Tamura H, Ogawa T, Hatazawa J. Assessment of lacunar hemorrhage associated with hypertensive stroke by echo planar gradient echo T2* weighted MRI. *Stroke*. 2000; **31**: 1646 50.［V］
568) Kato H, Izumiyama M, Izumiyama K, Takahashi A, Itoyama Y. Silent cerebral microbleeds on T2* weighted MRI: correlation with stroke subtype, stroke recurrence, and leukoaraiosis. *Stroke*. 2002; **33**: 1536 40.［IVb］
569) Leary MC, Saver JL. Annual incidence of first silent stroke in the United States: a preliminary estimate. *Cerebrovasc Dis*. 2003; **16**: 280 5.［IVb］
570) Hasegawa Y, Yamaguchi T, Omae T, Woodward M, Chalmers J; PROGRESS CT Substudy Investigators. Effects of perindopril based blood pressure lowering and of patient characteristics on the progression of silent brain infarct: the Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) CT Substudy in Japan. *Hypertens Res*. 2004; **27**: 147 56.［III］
571) Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, Hayashi M, Kimura J. Adverse effect of nighttime blood pressure on the outcome of lacunar infarct patients. *Stroke*. 1998; **29**: 570 6.［IVa］
572) Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow Up Study. *Am J Med*. 1995; **98**: 476 84.［E Ib］
573) Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population based study of the long term risks associated with atrial fibrillation: 20 year follow up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*. 2002; **113**: 359 64.［E Ib］
574) Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Preva lence, incidence, prognosis, and predisposing condi tions for atrial fibrillation: population based esti mates. *Am J Cardiol*. 1998; **82**: 2N 9N.［VI］
575) Conen D, Tedrow UB, Koplan BA, Glynn RJ, Buring JE, Albert CM. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrilla tion in women. *Circulation*. 2009; **119**: 2146 52.［E Ib］
576) Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, Harris KE, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Lindholm LH, Nieminen MS, Edelman JM, Hille DA, Dahlöf B. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new onset atrial fibrilla tion in patients with hypertension. *JAMA*. 2006; **296**: 1242 8.［E Ib］
577) Rienstra M, Van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, Van Gelder IC; RACE Investigators. Enhanced cardiovas cular morbidity and mortality during rhythm control treatment in persistent atrial fibrillation in hyperten sives: data of the RACE study. *Eur Heart J*. 2007; **28**: 741 51.［III］
578) Lip GY, Frison L, Grind M; SPORTIF Invetigators. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2007; **28**: 752 9.［E Ib］
579) Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta analysis. *Lancet*. 2001; **358**: 1305 15.［I］
580) Moser M, Hebert P, Hennekens CH. An overview of the meta analyses of the hypertension treatment trials. *Arch Intern Med*. 1991; **151**: 1277 9.［VI］
581) Fox KM; EURopean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery

disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003; **362**: 782 8. [II]

582) Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, Riley W; PREVENT Investi gators. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation*. 2000; **102**: 1503 10. [II]

583) Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ; CAMELOT Investigators. Effect of antihyperten sive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; **292**: 2217 25. [II]

584) Kondo J, Sone T, Tsuboi H, Mukawa H, Morishima I, Uesugi M, Kono T, Kosaka T, Yoshida T, Numaguchi Y, Matsui H, Murohara T, Okumura K. Effects of low dose angiotensin II receptor blocker candesartan on cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2003; **146**: E20. [II]

585) Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, Hirayama A, Nonogi H, Kanmatsuse K, Origasa H, Iimura O, Ishii M, Saruta T, Arakawa K, Hosoda S, Kawai C; Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseas es B Study Group. Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases B (JMIC B) randomized tri al. *Hypertens Res*. 2004; **27**: 181 91. [II]

586) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E; Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1996; **335**: 1001 9. [II]

587) Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, Gibbons RJ, Grundy SM, Hiratzka LF, Jones DW, Lloyd Jones DM, Minissian M, Mosca L, Peterson ED, Sacco RL, Spertus J, Stein JH, Taubert KA; World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduc tion Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circula tion*. 2011; **124**: 2458 73. [GL]

588) Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syn dromes (ACS) in patients presenting without persis tent ST segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011; **32**: 2999 3054. [GL]

589) Thune JJ, Signorovitch J, Kober L, Velazquez EJ, McMurray JJ, Califf RM, Maggioni AP, Rouleau JL, Howlett J, Zelenkofske S, Pfeffer MA, Solomon SD. Effect of antecedent hypertension and follow up blood pressure on outcomes after high risk myocar dial infarction. *Hypertension*. 2008; **51**: 48 54. [E Ib]

590) Bangalore S, Messerli FH, Wun CC, Zuckerman AL, DeMicco D, Kostis JB, LaRosa JC; Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J curve revisited: An analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. *Eur Heart J*. 2010; **31**: 2897 908. [III]

591) Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP; PROVE IT TIMI 22 Trial Investigators. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes?: Relationship of blood pres sure and cardiovascular events in the PRavastatin OR atorVastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT TIMI) 22 trial. *Circulation*. 2010; **122**: 2142 51. [III]

592) Kai H, Ueno T, Kimura T, Adachi H, Furukawa Y, Kita T, Imaizumi T; CREDO Kyoto Investigators. Low DBP may not be an independent risk for cardiovascular death in revascularized coronary artery disease patients. *J Hypertens*. 2011; **29**: 1889 96. [IVa]

593) Bangalore S, Kumar S, Volodarskiy A, Messerli FH. Blood pressure targets in patients with coronary artery disease: observations from traditional and Bayesian random effects meta analysis of rando mised trials. *Heart*. 2013; **99**: 601 13. [I]

594) Ginsburg R, Lamb IH, Schroeder JS, Hu M, Harrison DC. Randomized double blind comparison of nifedi pine and isosorbide dinitrate therapy in variant angina pectoris due to coronary artery spasm. *Am Heart J*. 1982; **103**: 44 9. [II]

595) Chahine RA, Feldman RL, Giles TD, Nicod P, Raizner AE, Weiss RJ, Vanov SK; Amlodipine Study 160 Group. Randomized placebo controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol*. 1993; **21**: 1365 70. [II]

596) Nishigaki K, Inoue Y, Yamanouchi Y, Fukumoto Y, Yasuda S, Sueda S, Urata H, Shimokawa H, Minatoguchi S. Prognostic effects of calcium channel blockers in patients with vasospastic angina a meta analysis. *Circ J*. 2010; **74**: 1943 50. [IVa]

597) van de Ven LL, Vermeulen A, Tans JG, Tans AC, Liem KL, Lageweg NC, Lie KI. Which drug to choose for stable angina pectoris: a comparative study between bisoprolol and nitrates. *Int J Cardiol*. 1995; **47**: 217 23. [II]

598) Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA. Meta analysis of trials comparing β blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA*. 1999; **281**: 1927 36. [I]

599) Boberg J, Larsen FF, Pehrsson SK; Visacor Study Group. The effects of beta blockade with (epanolol) and without (atenolol) intrinsic sympathomimetic activity in stable angina pectoris. *Clin Cardiol*. 1992; **15**: 591 5. [II]

600) Bradley HA, Wiysonge CS, Volmink JA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta blockers as first line therapy for hypertension? Systematic review and meta analysis. *J Hypertens*. 2006; **24**: 2131 41. [I]

601) Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ. Cardiovascular protection using beta blockers: a critical review of the evidence. *J Am Coll Cardiol*. 2007; **50**: 563 72. [VI]

602) Pedersen TR. Six year follow up of the Norwegian Multicenter Study on Timolol after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 1985; **313**: 1055 8. [II]

603) Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001; **357**: 1385 90. [II]

604) The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1988; **319**: 385 92. [II]

605) Japanese beta Blockers and Calcium Antagonists Myocardial Infarction (JBCMI) Investigators. Comparison of the effects of beta blockers and calcium antagonists on cardiovascular events after acute myocardial infarction in Japanese subjects. *Am J Cardiol*. 2004; **93**: 969 73. [II]

606) Yui Y, Shinoda E, Kodama K, Hirayama A, Nonogi H, Haze K, Sumiyoshi T, Hosoda S, Kawai C; Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases B (JMIC B) Study Group. Nifedipine retard prevents hospitalization for angina pectoris better than angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertensive Japanese patients with previous myocardial infarction (JMIC B substudy). *J Hypertens*. 2007; **25**: 2019 26. [III]

607) Nakagomi A, Kodani E, Takano H, Uchida T, Sato N, Ibuki C, Kusama Y, Seino Y, Munakata K, Mizuno K, Takano T. Secondary preventive effects of a calcium antagonist for ischemic heart attack: randomized parallel comparison with β blockers. *Circ J*. 2011; **75**: 1696 705. [II]

608) Ishikawa K, Nakai S, Takenaka T, Kanamasa K, Hama J, Ogawa I, Yamamoto T, Oyaizu M, Kimura A, Yamamoto K, Yabushita H, Katori R; Secondary Prevention Group. Short acting nifedipine and diltiazem do not reduce the incidence of cardiac events in patients with healed myocardial infarction. *Circulation*. 1997; **95**: 2368 73. [III]

609) Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM; The SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med*. 1992; **327**: 669 77. [II]

610) Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003; **349**: 1893 906. [II]

611) The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*. 1993; **342**: 821 8. [II]

612) Køber L, Torp Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliasen P, Lyngborg K, Videbaek J, Cole DS, Auclert L, Pauly NC; Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angio

tensin converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1995; **333**: 1670 6. [II]

613) Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M; Eplerenone Post Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003; **348**: 1309 21. [II]

614) Tsutsui H, Tsuchihashi Makaya M, Kinugawa S, Goto D, Takeshita A; JCARE GENERAL Investigators. Characteristics and outcomes of patients with heart failure in general practices and hospitals. *Circ J*. 2007; **71**: 449 54. [E Ib]

615) Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA*. 1970; **213**: 1143 52. [II]

616) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J; Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999; **341**: 709 17. [II]

617) The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991; **325**: 293 302. [II]

618) The SOLVD Investigattors. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med*. 1992; **327**: 685 91. [II]

619) Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001; **345**: 1667 75. [II]

620) Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM Overall programme. *Lancet*. 2003; **362**: 759 66. [II]

621) Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function intolerant to angiotensin converting enzyme inhibitors: the CHARM Alternative trial. *Lancet*. 2003; **362**: 772 6. [II]

622) Dickstein K, Kjekshus J; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet*. 2002; **360**: 752 60. [II]

623) Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH; U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1996; **334**: 1349 55. [II]

624) Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vítovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Jánosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P; MERIT HF Study Group. Effects of controlled release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT HF). *JAMA*. 2000; **283**: 1295 302. [II]

625) The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet*. 1999; **353**: 9 13. [II]

626) Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001; **344**: 1651 8. [II]

627) Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC Jr; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure), International Society for Heart and Lung Transplantation, Heart Failure Society of America. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of

the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2001; **104**: 2996–3007. [GL]

628) Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Konstam MA, Mancini DM, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009; **119**: 1977–2016. [GL]

629) McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012; **33**: 1787–847. [GL]

630) Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberg GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL; Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1996; **335**: 1107–14. [II]

631) Verdecchia P, Angeli F, Cavallini C, Gattobigio R, Gentile G, Staessen JA, Reboldi G. Blood pressure reduction and renin angiotensin system inhibition for prevention of congestive heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2009; **30**: 679–88. [I]

632) Lee DS, Gona P, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, Tu JV, Levy D. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the Framingham heart study of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2009; **119**: 3070–7. [IVb]

633) Solomon SD, Verma A, Desai A, Hassanein A, Izzo J, Oparil S, Lacourciere Y, Lee J, Seifu Y, Hilkert RJ, Rocha R, Pitt B; Exforge Intensive Control of Hypertension to Evaluate Efficacy in Diastolic Dysfunction Investigators. Effect of intensive versus standard blood pressure lowering on diastolic function in patients with uncontrolled hypertension and diastolic dysfunction. *Hypertension*. 2010; **55**: 241–8. [II]

634) Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: the CHARM Preserved Trial. *Lancet*. 2003; **362**: 777–81. [II]

635) Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J; PEP CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP CHF) study. *Eur Heart J*. 2006; **27**: 2338–45. [II]

636) Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A; I PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008; **359**: 2456–67. [II]

637) Lund LH, Benson L, Dahlström U, Edner M. Association between use of renin–angiotensin system antagonists and mortality in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JAMA*. 2012; **308**: 2108–17. [E Ib]

638) Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990; **322**: 1561–6. [E Ib]

639) Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, Reboldi G, Porcellati C. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation*. 1998; **97**: 48–54. [E Ib]

640) Wachtell K, Okin PM, Olsen MH, Dahlöf B, Devereux RB, Ibsen H, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Thygesen K. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE Study. *Circulation*. 2007; **116**: 700–5. [E Ib]

641) Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Fujimoto A, Ueshima K, Yasuno S, Oba K, Takeda K, Higaki J, Nakao K; CASE J trial Group. Relationship between the ach ieved blood pressure and the incidence of cardiovas cular events in Japanese hypertensive patients with complications: a sub analysis of the CASE J trial. *Hypertens Res*. 2009; **32**: 248 54. [E Ib]

642) Sato A, Hayashi M, Saruta T. Relative long term effects of spironolactone in conjunction with an angiotensin converting enzyme inhibitor on left ventricular mass and diastolic function in patients with essential hypertension. *Hypertens Res*. 2002; **25**: 837 42. [II]

643) Taniguchi I, Kawai M, Date T, Yoshida S, Seki S, Taniguchi M, Shimizu M, Mochizuki S. Effects of spironolactone during an angiotensin II receptor blocker treatment on the left ventricular mass reduction in hypertensive patients with concentric left ventricular hypertrophy. *Circ J*. 2006; **70**: 995 1000. [II]

644) Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM, Materson BJ, Williams DW, Anderson RJ; The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Anti hypertensive Agents. Effect of single drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension: comparison of six antihyper tensive agents. *Circulation*. 1997; **95**: 2007 14. [II]

645) Miller AB, Reichek N, St John Sutton M, Iyengar M, Henderson LS, Tarka EA, Bakris GL. Importance of blood pressure control in left ventricular mass regression. *J Am Soc Hypertens*. 2010; **4**: 302 10. [II]

646) Iseki K, Tohyama K, Matsumoto T, Nakamura H. High Prevalence of chronic kidney disease among patients with sleep related breathing disorder (SRBD). *Hypertens Res*. 2008; **31**: 249 55. [IVa]

647) Sakaguchi Y, Shoji T, Kawabata H, Niihata K, Suzuki A, Kaneko T, Okada N, Isaka Y, Rakugi H, Tsubaki hara Y. High prevalence of obstructive sleep apnea and its association with renal function among nondialysis chronic kidney disease patients in Japan: a cross sectional study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; **6**: 995 1000. [E II]

648) Imai E, Horio M, Yamagata K, Iseki K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10 year follow up study. *Hypertens Res*. 2008; **31**: 433 41. [E Ib]

649) Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, Tuttle K, Douglas J, Hsueh W, Sowers J; National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Preserving renal function in adults with hyperten sion and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis*. 2000; **36**: 646 61. [GL]

650) Nakai S, Iseki K, Itami N, Ogata S, Kazama JJ, Kimata N, Shigematsu T, Shinoda T, Shoji T, Suzuki K, Taniguchi M, Tsuchida K, Nakamoto H, Nishi H, Hashimoto S, Hasegawa T, Hanafusa N, Hamano T, Fujii N, Masakane I, Marubayashi S, Morita O, Yamagata K, Wakai K, Wada A, Watanabe Y, Tsubakihara Y. An overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2010). *Ther Apher Dial*. 2012; **16**: 483 521. [E II]

651) Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J. Blood pressure and end stage renal disease in men. *N Engl J Med*. 1996; **334**: 13 8. [E Ib]

652) Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular dis ease: a statement from the American Heart Associa tion Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003; **108**: 2154 69. [GL]

653) The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epide miologici in Nefrologia). Randomised placebo con trolled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non diabetic nephropathy. *Lancet*. 1997; **349**: 1857 63. [II]

654) de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM. Proteinuria, a target for renopro tection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int*. 2004; **65**: 2309 20. [IVa]

655) Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D, Grunfeld JP, McGill J, Mitch WE, Ribeiro AB, Shahinfar S, Simpson RL, Snapinn SM, Toto R; RENAAL Study Investigators. The risk of developing end stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephro pathy: the RENAAL study. *Kidney Int*. 2003; **63**: 1499 507. [IVa]

656) Nakamura K, Okamura T, Hayakawa T, Kadowaki T,

Kita Y, Ohnishi H, Saitoh S, Sakata K, Okayama A, Ueshima H; NIPPON DATA90 Research Group. Chronic kidney disease is a risk factor for cardiovascular death in a community based population in Japan: NIPPON DATA90. *Circ J*. 2006; **70**: 954 9. [IVa]

657) Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med*. 2004; **164**: 659 63. [E Ib]

658) Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004; **351**: 1296 305. [E Ib]

659) Nagata M, Ninomiya T, Kiyohara Y, Murakami Y, Irie F, Sairenchi T, Miura K, Okamura T, Ueshima H; EPOCH JAPAN Research Group. Prediction of cardiovascular disease mortality by proteinuria and reduced kidney function: pooled analysis of 39,000 individuals from 7 cohort studies in Japan. *Am J Epidemiol*. 2013; **178**: 1 11. [E Ia]

660) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; **39**: S1 266. [GL]

661) 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013. 東京: 東京医学社; 2013. [GL]

662) Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta analysis. *Lancet*. 2010; **375**: 2073 81. [E Ia]

663) Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013; **158**: 825 30. [GL]

664) Nakayama M, Sato T, Miyazaki M, Matsushima M, Sato H, Taguma Y, Ito S. Increased risk of cardiovascular events and mortality among non diabetic chronic kidney disease patients with hypertensive nephropathy: the Gonryo study. *Hypertens Res*. 2011; **34**: 1106 10. [E Ib]

665) Ito S. Cardiorenal syndrome: an evolutionary point of view. *Hypertension*. 2012; **60**: 589 95. [VI]

666) Umemura T, Kawamura T, Sakakibara T, Mashita S, Hotta N, Sobue G. Microalbuminuria is independently associated with deep or infratentorial brain microbleeds in hypertensive adults. *Am J Hypertens*. 2012; **25**: 430 6. [E II]

667) Imai E, Horio M, Watanabe T, Iseki K, Yamagata K, Hara S, Ura N, Kiyohara Y, Moriyama T, Ando Y, Fujimoto S, Konta T, Yokoyama H, Makino H, Hishida A, Matsuo S. Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. *Clin Exp Nephrol*. 2009; **13**: 621 30. [E II]

668) Yokoyama H, Kawai K, Kobayashi M; Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group. Microalbuminuria is common in Japanese type 2 diabetic patients: a nationwide survey from the Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group (JDDM 10). *Diabetes Care*. 2007; **30**: 989 92. [E II]

669) Middleton RJ, Foley RN, Hegarty J, Cheung CM, McElduff P, Gibson JM, Kalra PA, O'Donoghue DJ, New JP. The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; **21**: 88 92. [E II]

670) Araki S, Haneda M, Koya D, Hidaka H, Sugimoto T, Isono M, Isshiki K, Chin Kanasaki M, Uzu T, Kashiwagi A. Reduction in microalbuminuria as an integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2007; **56**: 1727 30. [IVa]

671) Ogawa S, Takeuchi K, Mori T, Nako K, Tsubono Y, Ito S. Effects of monotherapy of temocapril or candesartan with dose increments or combination therapy with both drugs on the suppression of diabetic nephropathy. *Hypertens Res*. 2007; **30**: 325 34. [II]

672) Slagman MC, Waanders F, Hemmelder MH, Woittiez AJ, Janssen WM, Lambers Heerspink HJ, Navis G, Laverman GD; HOlland NEphrology STudy Group. Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: randomised controlled trial. *BMJ*. 2011; **343**: d4366. [II]

673) Lambers Heerspink HJ, de Borst MH, Bakker SJ, Navis GJ. Improving the efficacy of RAAS blockade in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2013; **9**: 112 21. [VI]

674) Vegter S, Perna A, Postma MJ, Navis G, Remuzzi G, Ruggenenti P. Sodium intake, ACE inhibition, and progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2012; **23**: 165 73. [E Ib]

675) Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, Inoue T, Iseki C, Takishita S. Body mass index and the risk of development of end stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int*. 2004; **65**: 1870 6.［E Ib］
676) Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Oshiro S, Ikemiya Y, Takishita S. Influence of smoking and obesity on the development of proteinuria. *Kidney Int*. 2002; **62**: 956 62.［E Ib］
677) Bello AK, de Zeeuw D, El Nahas M, Brantsma AH, Bakker SJ, de Jong PE, Gansevoort RT. Impact of weight change on albuminuria in the general population. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; **22**: 1619 27.［IVa］
678) Afshinnia F, Wilt TJ, Duval S, Esmaeili A, Ibrahim HN. Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; **25**: 1173 83.［IVa］
679) Navaneethan SD, Yehnert H, Moustarah F, Schreiber MJ, Schauer PR, Beddhu S. Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; **4**: 1565 74.［IVa］
680) Kramer H, Shoham D, McClure LA, Durazo Arvizu R, Howard G, Judd S, Muntner P, Safford M, Warnock DG, McClellan W. Association of waist circumference and body mass index with all cause mortality in CKD: The REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study. *Am J Kidney Dis*. 2011; **58**: 177 85.［IVa］
681) Elsayed EF, Tighiouart H, Weiner DE, Griffith J, Salem D, Levey AS, Sarnak MJ. Waist to hip ratio and body mass index as risk factors for cardiovascular events in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2008; **52**: 49 57.［IVa］
682) Orth SR. Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2002; **13**: 1663 72.［VI］
683) Parving HH, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG; DEMAND investigators. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int*. 2006; **69**: 2057 63.［E II］
684) Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta analysis. *Ann Intern Med*. 1996; **124**: 627 32.［I］
685) Pan Y, Guo LL, Jin HM. Low protein diet for diabetic nephropathy: a meta analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2008; **88**: 660 6.［I］
686) Robertson L, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; CD002181.［I］
687) Koya D, Haneda M, Inomata S, Suzuki Y, Suzuki D, Makino H, Shikata K, Murakami Y, Tomino Y, Yamada K, Araki SI, Kashiwagi A, Kikkawa R; Low Protein Diet Study Group. Long term effect of modification of dietary protein intake on the progression of diabetic nephropathy: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009; **52**: 2037 45.［II］
688) 日本腎臓学会. 腎疾患患者の生活指導・食事療法に関するガイドライン. 日腎会誌. 1997; 39: 1 37.［GL］
689) Smart NA, Williams AD, Levinger I, Selig S, Howden E, Coombes JS, Fassett RG. Exercise & Sports Science Australia (ESSA) position statement on exercise and chronic kidney disease. *J Sci Med Sport*. 2013; **16**: 406 11.［GL］
690) Mancia G, Laurent S, Agabiti Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clément D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A; European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009; **27**: 2121 58.［GL］
691) de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, Pillai A, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, Harrap S, Mogensen CE, Cooper M, Marre M, Williams B, Hamet P, Mancia G, Woodward M, Glasziou P, Grobbee DE, MacMahon S, Chalmers J; ADVANCE Collaborative Group. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2009; **20**: 883 92.［II］
692) Uzu T, Kida Y, Yamauchi A, Kume S, Isshiki K, Araki S, Koya D, Haneda M, Kashiwagi A, Maegawa H, Kikkawa R. The effects of blood pressure control levels on the renoprotection of type 2 diabetic patients without overt proteinuria. *J Am Soc Hypertens*. 2012; **6**: 124 31.［E Ib］
693) Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, Deferrari G, Eisner G, Esmatjes E, Gilbert RE, Hunsicker LG, de Faria JB, Mangili R, Moore J Jr, Reisin E, Ritz E, Schernthaner G, Spitalewitz S, Tindall H, Rodby RA, Lewis EJ. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol*. 2005;

16: 3027 37. [IVa]

694) Kawamori R, Fujita T, Matsuoka H, Umemura S, Saito Y. Relation between cardiovascular complica tions and blood pressure/blood glucose control in diabetic patients with hypertension receiving long term candesartan cilexetil therapy: Challenge DM study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009; **83**: 241 8. [IVb]

695) Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas Baltimore JG, Gassman J, Glassock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG; African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on pro gression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA*. 2002; **288**: 2421 31. [II]

696) Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G; Modification of Diet in Renal Disease Study Group. The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the pro gression of chronic renal disease. *N Engl J Med*. 1994; **330**: 877 84. [II]

697) Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene Iordache B, Turturro M, Lesti M, Perticucci E, Chakarski IN, Leonardis D, Garini G, Sessa A, Basile C, Alpa M, Scanziani R, Sorba G, Zoccali C, Remuzzi G; REIN 2 Study Group. Blood pressure control for renoprotection in patients with non diabetic chronic renal disease (REIN 2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; **365**: 939 46. [II]

698) Peralta CA, Norris KC, Li S, Chang TI, Tamura MK, Jolly SE, Bakris G, McCullough PA, Shlipak M; KEEP Investigators. Blood pressure components and end stage renal disease in persons with chronic kidney disease: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Arch Intern Med*. 2012; **172**: 41 7. [IVa]

699) Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifter JL. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med*. 1995; **123**: 754 62. [II]

700) Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL, Cleveland WH, Charleston J, Contre ras G, Faulkner ML, Gabbai FB, Gassman JJ, Hebert LA, Jamerson KA, Kopple JD, Kusek JW, Lash JP, Lea JP, Lewis JB, Lipkowitz MS, Massry SG, Miller ER, Norris K, Phillips RA, Pogue VA, Randall OS, Rostand SG, Smogorzewski MJ, Toto RD, Wang X; AASK Collaborative Research Group. Intensive blood pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010; **363**: 918 29. [IVa]

701) Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med*. 2011; **154**: 541 8. [IVa]

702) Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long term follow up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med*. 2005; **142**: 342 51. [II]

703) Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Ninomiya T, Foote C, Rodgers A, Zhang H, Wang H, Strippoli GF, Perkovic V. Effects of intensive blood pres sure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta analysis. *CMAJ*. 2013; **185**: 949 57. [I]

704) Weiner DE, Tighiouart H, Levey AS, Elsayed E, Griffith JL, Salem DN, Sarnak MJ. Lowest systolic blood pressure is associated with stroke in stages 3 to 4 chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007; **18**: 960 6. [E Ib]

705) Ninomiya T, Perkovic V, Gallagher M, Jardine M, Cass A, Arima H, Anderson C, Neal B, Woodward M, Omae T, MacMahon S, Chalmers J; PROGRESS Collaborative Group. Lower blood pressure and risk of recurrent stroke in patients with chronic kidney disease: PROGRESS trial. *Kidney Int*. 2008; **73**: 963 70. [III]

706) Ninomiya T, Perkovic V, Verdon C, Barzi F, Cass A, Gallagher M, Jardine M, Anderson C, Chalmers J, Craig JC, Huxley R. Proteinuria and stroke: a meta analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis*. 2009; **53**: 417 25. [E Ia]

707) Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis*. 2007; **49**: 12 26. [VI]

708) Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey AS; AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin converting enzyme inhibition: a patient level meta analysis. *Ann Intern Med*. 2003; **139**: 244 52. [E Ia]

709) Saruta T, Hayashi K, Ogihara T, Nakao K, Fukui T, Fukiyama K; CASE J Study Group. Effects of candesartan and amlodipine on cardiovascular events in hypertensive patients with chronic kidney disease: subanalysis of the CASE J Study. *Hypertens*

Res. 2009; **32**: 505 12.［III］
710) Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE) : a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 1999; **33**: 1004 10.［GL］
711) Kim Mitsuyama S, Ogawa H, Matsui K, Jinnouchi T, Jinnouchi H, Arakawa K. An angiotensin II receptor blocker calcium channel blocker combination pre vents cardiovascular events in elderly high risk hypertensive patients with chronic kidney disease better than high dose angiotensin II receptor block ade alone. *Kidney Int*. 2013; **83**: 167 76.［III］
712) Baba S; J MIND Study Group. Nifedipine and enalapril equally reduce the progression of nephrop athy in hypertensive type 2 diabetics. *Diabetes Res Clin Pract*. 2001; **54**: 191 201.［II］
713) Hayashi K, Kumagai H, Saruta T. Effect of efonidi pine and ACE inhibitors on proteinuria in human hypertension with renal impairment. *Am J Hypertens*. 2003; **16**: 116 22.［II］
714) Katayama K, Nomura S, Ishikawa H, Murata T, Koyabu S, Nakano T. Comparison between valsartan and valsartan plus cilnidipine in type II diabetics with normo and microalbuminuria. *Kidney Int*. 2006; **70**: 151 6.［II］
715) Ogawa S, Mori T, Nako K, Ito S. Combination therapy with renin angiotensin system inhibitors and the calcium channel blocker azelnidipine de creases plasma inflammatory markers and urinary oxidative stress markers in patients with diabetic nephropathy. *Hypertens Res*. 2008; **31**: 1147 55.［II］
716) Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension*. 2003; **41**: 64 8.［V］
717) Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2006; **70**: 2116 23.［II］
718) Zager PG, Nikolic J, Brown RH, Campbell MA, Hunt WC, Peterson D, Van Stone J, Levey A, Meyer KB, Klag MJ, Johnson HK, Clark E, Sadler JH, Teredesai P. "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc. *Kidney Int*. 1998; **54**: 561 9.［IVa］
719) Mazzuchi N, Carbonell E, Fernández Cean J. Impor tance of blood pressure control in hemodialysis patient survival. *Kidney Int*. 2000; **58**: 2147 54.［IVa］
720) Iseki K, Miyasato F, Tokuyama K, Nishime K, Uehara H, Shiohira Y, Sunagawa H, Yoshihara K, Yoshi S, Toma S, Kowatari T, Wake T, Oura T, Fukiyama K. Low diastolic blood pressure, hypoalbuminemia, and risk of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1997; **51**: 1212 7.［IVa］
721) Robinson BM, Tong L, Zhang J, Wolfe RA, Goodkin DA, Greenwood RN, Kerr PG, Morgenstern H, Li Y, Pisoni RL, Saran R, Tentori F, Akizawa T, Fukuhara S, Port FK. Blood pressure levels and mortality risk among hemodialysis patients in the Dialysis Out comes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*. 2012; **82**: 570 80.［E II］
722) Iseki K, Nakai S, Shinzato T, Morita O, Shinoda T, Kikuchi K, Wada A, Kimata N, Akiba T. Prevalence and determinants of hypertension in chronic hemo dialysis patients in Japan. *Ther Apher Dial*. 2007; **11**: 183 8.［E II］
723) Shoji T, Tsubakihara Y, Fujii M, Imai E. Hemodialy sis associated hypotension as an independent risk factor for two year mortality in hemodialysis pa tients. *Kidney Int*. 2004; **66**: 1212 20.［IVa］
724) Agarwal R, Alborzi P, Satyan S, Light RP. Dry weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP) : a randomized, controlled trial. *Hy pertension*. 2009; **53**: 500 7.［II］
725) Moriya H, Ohtake T, Kobayashi S. Aortic stiffness, left ventricular hypertrophy and weekly averaged blood pressure (WAB) in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; **22**: 1198 204.［V］
726) 日本透析医学会. 血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン. 日本透析医学会誌. 2011; 44: 358 62.［GL］
727) 日本循環器学会編. 大動脈瘤・大動脈解離診療ガイドライン（2011年改訂版）［GL］
728) Genoni M, Paul M, Jenni R, Graves K, Seifert B, Turina M. Chronic β blocker therapy improves outcome and reduces treatment costs in chronic type B aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001; **19**: 606 10.［IVa］
729) Leach SD, Toole AL, Stern H, DeNatale RW, Tilson MD. Effect of β adrenergic blockade on the growth rate of abdominal aortic aneurysms. *Arch Surg*. 1988; **123**: 606 9.［IVb］
730) Hackam DG, Thiruchelvam D, Redelmeier DA. Angiotensin converting enzyme inhibitors and aortic rupture: a population based case control study. *Lancet*. 2006; **368**: 659 65.［IVb］
731) Isselbacher ME. Disease of the Aorta In DouglasP, Libby P Bonow RO, Braunwald' Heart Disease, a text book of cardiovascular medicine. 7th ed. Philadel phia, 2005, 1428.［VI］

732) Ashton HA, Buxton MJ, Day NE, Kim LG, Marteau TM, Scott RA, Thompson SG, Walker NM; Multicentre Aneurysm Screening Study Group. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; **360**: 1531–9.［II］

733) Shores J, Berger KR, Murphy EA, Pyeritz RE. Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term β-adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 1994; **330**: 1335–41.［II］

734) Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, Patel N, Loeys B, Dietz HC 3rd. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 2008; **358**: 2787–95.［V］

735) MacSweeney ST, Ellis M, Worrell PC, Greenhalgh RM, Powell JT. Smoking and growth rate of small abdominal aortic aneurysms. *Lancet*. 1994; **344**: 651–2.［IVa］

736) Brewster DC, Cronenwett JL, Hallett JW Jr, Johnston KW, Krupski WC, Matsumura JS; Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms. Report of a subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg*. 2003; **37**: 1106–17.［GL］

737) Stewart KJ, Hiatt WR, Regensteiner JG, Hirsch AT. Exercise training for claudication. *N Engl J Med*. 2002; **347**: 1941–51.［VI］

738) Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG; TASC II Working Group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*. 2007; **45 Suppl S**: S5–67.［GL］

739) Radack K, Deck C. β-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1991; **151**: 1769–76.［I］

740) Espinola-Klein C, Weisser G, Jagodzinski A, Savvidis S, Warnholtz A, Ostad MA, Gori T, Munzel T. β-Blockers in patients with intermittent claudication and arterial hypertension: results from the nebivolol or metoprolol in arterial occlusive disease trial. *Hypertension*. 2011; **58**: 148–54.［II］

741) Iimura O. Insulin resistance and hypertension in Japanese. *Hypertens Res*. 1996; **19 Suppl 1**: S1–8.［VI］

742) American Diabetes Association. Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care*. 1989; **12**: 573–9.［GL］

743) Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med*. 1993; **118**: 577–81.［II］

744) Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; **26 Suppl 1**: S5–20.［GL］

745) American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes Care*. 2013; **36 Suppl 1**: S11–66.［GL］

746) Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Yonemoto K, Iwase M, Iida M, Kiyohara Y. Impact of glucose tolerance status on development of ischemic stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke*. 2010; **41**: 2032–9.［E-Ib］

747) Watanabe M, Kokubo Y, Higashiyama A, Ono Y, Okayama A, Okumura T, New disgnosis criteria for diabetes with hemoglobin A1c and risks of macrovascular complications in an urban Japanese cohort: the Suita study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; **88**: e20–3.［E-Ib］

748) Sone H, Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, Oikawa S, Ishibashi S, Katayama S, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N; Japan Diabetes Complications Study Group. Serum level of triglycerides is a potent risk factor compatable to LDL cholesterol for coronary heart disease in Japanese patients with type 2 diabetes: subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; **96**: 3448–56.［E-Ib］

749) Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancia G, Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens*. 2011; **29**: 1253–69.［I］

750) 大西浩文, 齋藤重幸, 島本和明. 端野・壮瞥町研究レビュー2007. Ther Res. 2007; 28: 513–25.［VI］

751) Eguchi K, Hoshide S, Ishikawa S, Shimada K, Kario K. Aggressive blood pressure lowering therapy guided by home blood pressure monitoring improves target organ damage in hypertensive patients with type 2 diabetes/prediabetes. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012; **14**: 422–8.［III］

752) Bavry AA, Anderson RD, Gong Y, Denardo SJ,

Cooper Dehoff RM, Handberg EM, Pepine CJ. Outcomes Among hypertensive patients with con comitant peripheral and coronary artery disease: findings from the INternational VErapamil SR/Tran dolapril STudy. *Hypertension*. 2010; **55**: 48 53.［IVa］

753) Iimura O, Shimamoto K, Matsuda K, Masuda A, Takizawa H, Higashiura K, Miyazaki Y, Hirata A, Ura N, Nakagawa M. Effects of angiotensin receptor antagonist and angiotensin converting enzyme in hibitor on insulin sensitivity in fructose fed hyper tensive rats and essential hypertensives. *Am J Hypertens*. 1995; **8**: 353 7.［III］

754) The EUCLID Study Group. Randomised placebo controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin dependent diabetes and normoalbumi nuria or microalbuminuria. *Lancet*. 1997; **349**: 1787 92.［II］

755) 鹿住敏, 芳野原, 吉川隆一, 馬場茂明. 糖尿病性腎症の発症・進展に対するCa拮抗薬とACE阻害薬との長期効果の比較. 糖尿病. 1999; 42: S225.［II］

756) UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovas cular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ*. 1998; **317**: 713 20.［II］

757) Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, Drury PL, Esmatjes E, Hricik D, Parikh CR, Raz I, Vanhille P, Wiegmann TB, Wolfe BM, Locatelli F, Goldhaber SZ, Lewis EJ; Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. Collaborative Study Group. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med*. 2003; **138**: 542 9.［III］

758) Parving HH, Lehnert H, Bröchner Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001; **345**: 870 8.［II］

759) Viberti G, Wheeldon NM; MicroAlbuminuria Reduc tion With VALsartan (MARVAL) Study Investiga tors. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure independent effect. *Circulation*. 2002; **106**: 672 8.［II］

760) Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, Mimran A, Rabelink TJ, Ritz E, Ruilope LM, Rump LC, Viberti G; ROADMAP Trial Investi gators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2011; **364**: 907 17.［II］

761) Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A; CAPPP Study Group. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/β blocker based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care*. 2001; **24**: 2091 6.［III］

762) Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger WH, Thijs L, Antikainen R, Bulpitt CJ, Fletcher AE, Forette F, Goldhaber A, Palatini P, Sarti C, Fagard R; Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Effects of calcium channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med*. 1999; **340**: 677 84.［III］

763) Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non insulin dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med*. 1998; **338**: 645 52.［II］

764) Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care*. 1998; **21**: 597 603.［II］

765) Leenen FH, Nwachuku CE, Black HR, Cushman WC, Davis BR, Simpson LM, Alderman MH, Atlas SA, Basile JN, Cuyjet AB, Dart R, Felicetta JV, Grimm RH, Haywood LJ, Jafri SZ, Proschan MA, Thadani U, Whelton PK, Wright JT; Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group. Clinical events in high risk hypertensive patients randomly assigned to calcium channel blocker versus angiotensin con verting enzyme inhibitor in the antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial. *Hypertension*. 2006; **48**: 374 84.［III］

766) Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, Velazquez EJ, Dahlöf B, Kelly RY, Hua TA, Hester A, Pitt B; ACCOMPLISH Investiga tors. Cardiovascular events during differing hyper tension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2010; **56**: 77 85.［III］

767) Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, Saito Y, Sasaki J, Shimamoto K, Itakura H; J LIT Study Group. Japan Lipid Interven tion Trial. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coro nary events with low dose simvastatin therapy in

Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J*. 2002; **66**: 1087 95.［E Ib］

768) Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the An glo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT LLA): a multicentre rando mised controlled trial. *Lancet*. 2003; **361**: 1149 58.［II］

769) Kushiro T, Mizuno K, Nakaya N, Ohashi Y, Teramo to T, Yokoyama S, Kakinoki S, Nakamura H; MEGA Study Group. Blood pressure control status and effects of pravastatin on cardiovascular events occurrence in patients with dyslipidaemia. *J Hum Hypertens*. 2012; **26**: 388 95.［E Ib］

770) Velasco M, Hurt E, Silva H, Urbina Quintana A, Hernández Pieretti O, Feldstein E, Camejo G. Effects of prazosin and propranolol on blood lipids and lipoproteins in hypertensive patients. *Am J Med*. 1986; **80**: 109 13.［II］

771) 国民栄養の現状. 平成2年度国民栄養調査成績. 第一出版, 1992, pp121.［E III］

772) Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta analysis of randomized controlled trials. *Hy pertension*. 2003; **42**: 878 84.［I］

773) Barzilay JI, Howard AG, Evans GW, Fleg JL, Cohen RM, Booth GL, Kimel AR, Pedley CF, Cushman WC. Intensive blood pressure treatment does not improve cardiovascular outcomes in centrally obese hyperten sive individuals with diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Blood Pressure Trial. *Diabetes Care*. 2012; **35**: 1401 5.［III］

774) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treat ment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; **285**: 2486 97.［GL］

775) メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日内会誌. 2005, 94: 794 809.［VI］

776) 大西浩文, 斎藤重幸, 高木覚, 加藤伸郎, 千葉雄, 赤坂憲, 中村陽介, 島本和明. 健診を糖尿病の早期発見と予防にどう生かすか: 地域一般住民における腹部肥満およびメタボリックシンドロームからの2型糖尿病発症リスクに関する検討: 端野・壮瞥研究より. 糖尿病. 2006; 49; s 50.［E Ib］

777) Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T; American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Commit tee, Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Stroke Council; American Heart Associa tion Council on Cardiovascular Nursing; American College of Cardiology Foundation. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Associa tion/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Associ ation Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clini cal Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Insti tutes of Health). *Circulation*. 2008; **118**: 1080 111.［GL］

778) Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, Levy P, Riha R, Bassetti C, Narkiewicz K, Mancia G, McNicholas WT; European Respiratory Society, EU COST ACTION B26 mem bers. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hyper tension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens*. 2012; **30**: 633 46.［GL］

779) Eguchi K, Kario K, Hoshide S, Ishikawa J, Morinari M, Shimada K. Nocturnal hypoxia is associated with silent cerebrovascular disease in a high risk Japanese community dwelling population. *Am J Hypertens*. 2005; **18**: 1489 95.［IVb］

780) Kario K. Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension: ambulatory blood pressure. *Hypertens Res*. 2009; **32**: 428 32.［VI］

781) Kario K. Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension: mechanism of the linkage and 24 h blood pressure control. *Hypertens Res*. 2009; **32**: 537 41.［VI］

782) Sasanabe R, Banno K, Otake K, Hasegawa R, Usui K, Morita M, Shiomi T. Metabolic syndrome in Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res*. 2006; **29**: 315 22.［IVb］

783) Shiina K, Tomiyama H, Takata Y, Usui Y, Asano K, Hirayama Y, Nakamura T, Yamashina A. Concurrent presence of metabolic syndrome in obstructive sleep

apnea syndrome exacerbates the cardiovascular risk: a sleep clinic cohort study. *Hypertens Res*. 2006; **29**: 433 41.［IVb］

784) Endo S, Mataki S, Kurosaki N. Cephalometric evaluation of craniofacial and upper airway structures in Japanese patients with obstructive sleep apnea. *J Med Dent Sci*. 2003; **50**: 109 20.［IVb］

785) Yumino D, Wang H, Floras JS, Newton GE, Mak S, Ruttanaumpawan P, Parker JD, Bradley TD. Prevalence and physiological predictors of sleep apnea in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Card Fail*. 2009; **15**: 279 85.［IVb］

786) Sim JJ, Rasgon SA, Kujubu DA, Kumar VA, Liu IL, Shi JM, Pham TT, Derose SF. Sleep apnea in early and advanced chronic kidney disease: Kaiser Permanente Southern California cohort. *Chest*. 2009; **135**: 710 6.［E II］

787) 循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療に関するガイドライン（班長: 百村 伸一）. Circ J. 2010; 74 Suppl II.［GL］

788) Hla KM, Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo Coxe M, Stubbs M. Longitudinal association of sleep disordered breathing and nondipping of nocturnal blood pressure in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*. 2008; **31**: 795 800.［IVa］

789) Sekizuka H, Osada N, Kida K, Yoneyama K, Eguchi Y, Miyake F. Relationship between chronic kidney disease and sleep blood pressure in patients with sleep apnea syndrome. *Hypertens Res*. 2010; **33**: 1278 82.［IVb］

790) Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; CD001106.［I］

791) Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2007; **50**: 417 23.［I］

792) Akashiba T, Minemura H, Yamamoto H, Kosaka N, Saito O, Horie T. Nasal continuous positive airway pressure changes blood pressure "non dippers" to "dippers" in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1999; **22**: 849 53.［III］

793) Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005; **365**: 1046 53.［IVa］

794) Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, Barbé F, Vicente E, Wei Y, Nieto FJ, Jelic S. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA*. 2012; **307**: 2169 76.［IVa］

795) Barbé F, Mayoralas LR, Duran J, Masa JF, Maimó A, Montserrat JM, Monasterio C, Bosch M, Ladaria A, Rubio M, Rubio R, Medinas M, Hernandez L, Vidal S, Douglas NJ, Agustí AG. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness. a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001; **134**: 1015 23.［II］

796) Robinson GV, Smith DM, Langford BA, Davies RJ, Stradling JR. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients. *Eur Respir J*. 2006; **27**: 1229 35.［II］

797) Barbé F, Durán Cantolla J, Sánchez de la Torre M, Martínez Alonso M, Carmona C, Barceló A, Chiner E, Masa JF, Gonzalez M, Marín JM, Garcia Rio F, Diaz de Atauri J, Terán J, Mayos M, de la Peña M, Monasterio C, del Campo F, Montserrat JM; Spanish Sleep And Breathing Network. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012; **307**: 2161 8.［II］

798) Andrén A, Hedberg P, Walker Engström ML, Wahlén P, Tegelberg A. Effects of treatment with oral appliance on 24 h blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a randomized clinical trial. *Sleep Breath*. 2013; **17**: 705 12.［II］

799) Kraiczi H, Hedner J, Peker Y, Grote L. Comparison of atenolol, amlodipine, enalapril, hydrochlorothiazide, and losartan for antihypertensive treatment in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; **161**: 1423 8.［II］

800) Pelttari LH, Hietanen EK, Salo TT, Kataja MJ, Kantola IM. Little effect of ordinary antihypertensive therapy on nocturnal high blood pressure in patients with sleep disordered breathing. *Am J Hypertens*. 1998; **11**: 272 9.［II］

801) Bucca CB, Brussino L, Battisti A, Mutani R, Rolla G, Mangiardi L, Cicolin A. Diuretics in obstructive sleep apnea with diastolic heart failure. *Chest*. 2007; **132**: 440 6.［III］

802) Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, Cofield SS, Oparil S, Harding SM, Calhoun DA. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens*. 2010; **24**: 532 7.［III］

803) Friedman O, Bradley TD, Chan CT, Parkes R, Logan AG. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug resistant hypertension. *Hypertension*. 2010; **56**: 1077 82.［IVb］
804) Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, Kądziela J, Śliwiński P, Bieleń P, Michałowska I, Kabat M, Warchoł E, Januszewicz M, Narkiewicz K, Somers VK, Sobotka PA, Januszewicz A. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension*. 2011; **58**: 559 65.［V］
805) 日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会, ed. 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン, 第2版 2012年追補版, 東京. ［GL］
806) Forman JP, Scheven L, de Jong PE, Bakker SJ, Curhan GC, Gansevoort RT. Association between sodium intake and change in uric acid, urine albumin excretion, and the risk of developing hypertension. *Circulation*. 2012; **125**: 3108 16.［E Ib］
807) Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diag nosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA*. 2008; **300**: 924 32.［II］
808) Higgins P, Dawson J, Lees KR, McArthur K, Quinn TJ, Walters MR. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: a systematic review and meta analysis. *Cardiovasc Ther*. 2012; **30**: 217 26.［I］
809) Noman A, Ang DS, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet*. 2010; **375**: 2161 7.［II］
810) Rajendra NS, Ireland S, George J, Belch JJ, Lang CC, Struthers AD. Mechanistic insights into the therapeu tic use of high dose allopurinol in angina pectoris. *J Am Coll Cardiol*. 2011; **58**: 820 8.［II］
811) Soletsky B, Feig DI. Uric acid reduction rectifies prehypertension in obese adolescents. *Hypertension*. 2012; **60**: 1148 56.［II］
812) Ogino K, Kato M, Furuse Y, Kinugasa Y, Ishida K, Osaki S, Kinugawa T, Igawa O, Hisatome I, Shigema sa C, Anker SD, Doehner W. Uric acid lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double blind placebo controlled crossover preliminary study. *Circ Heart Fail*. 2010; **3**: 73 81.［II］
813) Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH, Hosoyamada M, Takeda M, Sekine T, Igarashi T, Matsuo H, Kikuchi Y, Oda T, Ichida K, Hosoya T, Shimokata K, Niwa T, Kanai Y, Endou H. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*. 2002; **417**: 447 52.
814) Ito S, Naritomi H, Ogihara T, Shimada K, Shimamoto K, Tanaka H, Yoshiike N. Impact of serum uric acid on renal function and cardiovascular events in hypertensive patients treated with losartan. *Hyper tens Res*. 2012; **35**: 867 73.［E Ib］
815) Fabbri LM, Luppi F, Beghé B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2008; **31**: 204 12.［VI］
816) Hirota SA, Janssen LJ. Sodium and asthma: some thing borrowed, something new? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007; **293**: L1369 73.［VI］
817) Boulet LP, Milot J, Lampron N, Lacourcière Y. Pulmonary function and airway responsiveness during long term therapy with captopril. *JAMA*. 1989; **261**: 413 6.［IVb］
818) Covar RA, Macomber BA, Szefler SJ. Medications as asthma triggers. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2005; **25**: 169 90.［VI］
819) Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; CD003566.［I］
820) Hawkins NM, MacDonald MR, Petrie MC, Chalmers GW, Carter R, Dunn FG, McMurray JJ. Bisoprolol in patients with heart failure and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a random ized controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2009; **11**: 684 90.［II］
821) Rutten FH, Zuithoff NP, Hak E, Grobbee DE, Hoes AW. β blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2010; **170**: 880 7.［IVa］
822) Short PM, Lipworth SI, Elder DH, Schembri S, Lipworth BJ. Effect of β blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospec tive cohort study. *BMJ*. 2011; **342**: d2549.［IVa］
823) Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, Kotlyar E, Mellemkjaer S, Coleman CF, Elsik M, Krum H, Hayward CS. Differences between beta blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized cross over trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010; **55**: 1780 7.［III］
824) Cheng JW, Zhu L, Gu MJ, Song ZM. Meta analysis of propranolol effects on gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol*. 2003; **9**:

1836 9.［I］
825) Yokohama S, Yoneda M, Haneda M, Okamoto S, Okada M, Aso K, Hasegawa T, Tokusashi Y, Miyokawa N, Nakamura K. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2004; **40**: 1222 5.［IVb］
826) 政府統計の総合窓口: 統計表一覧.［internet］ 参照日 2013 May, 18, http: //www.e stat.go.jp/SG1/estat/GL08020103.do? toGL08020103 &listID=000001108362 &disp=Other&requestSender=dsearch［E III］
827) Aronow WS, Ahn C. Postprandial hypotension in 499 elderly persons in a long term health care facility. *J Am Geriatr Soc*. 1994; **42**: 930 2.［E II］
828) Franklin SS, Wilkinson IB, McEniery CM. Unusual hypertensive phenotypes: what is their significance? *Hypertension*. 2012; **59**: 173 8.［VI］
829) Insua JT, Sacks HS, Lau TS, Lau J, Reitman D, Pagano D, Chalmers TC. Drug treatment of hypertension in the elderly: a meta analysis. *Ann Intern Med*. 1994; **121**: 355 62.［I］
830) Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, Waldman A, Walton I, Poulter R, Ma S, Comsa M, Burch L, Fletcher A, Bulpitt C; 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 9.［II］
831) Peters R, Beckett N, Burch L, de Vernejoul MC, Liu L, Duggan J, Swift C, Gil Extremera B, Fletcher A, Bulpitt C. 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 16.［II］
832) Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA; 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 9.［III］
833) Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Kong D, Pagé V, Ghadirian P, LeLorier J, Hamet P. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE) . *J Hypertens*. 1996; **14**: 1237 45.［III］
834) Black HR, Elliott WJ, Weber MA, Frishman WH, Strom JA, Liebson PR, Hwang CT, Ruff DA, Montoro R, DeQuattro V, Zhang D, Schleman MM, Klibaner MI. One year study of felodipine or placebo for stage 1 isolated systolic hypertension. *Hypertension*. 2001; **38**: 1118 23.［II］
835) 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 64.［II］
836) Odden MC, Peralta CA, Haan MN, Covinsky KE. Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty. *Arch Intern Med*. 2012; **172**: 1162 8.［E Ib］
837) National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care.［internet］2011 06 September. 参照日 2013 20 May, http: //www.nice.org.uk/nicemedia/live/13561/56007/56007.pdf［GL］
838) Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, Ferdinand KC, Forciea MA, Frishman WH, Jaigobin C, Kostis JB, Mancia G, Oparil S, Ortiz E, Reisin E, Rich MW, Schocken DD, Weber MA, Wesley DJ, Harrington RA; ACCF Task Force. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2011; **123**: 2434 506.［VI］
839) Zhang Y, Zhang X, Liu L, Zanchetti A; FEVER Study Group. 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 8.［III］
840) Kjeldsen SE, Kolloch RE, Leonetti G, Mallion JM, Zanchetti A, Elmfeldt D, Warnold I, Hansson L. Influence of gender and age on preventing cardiovascular disease by antihypertensive treatment and acetylsalicylic acid. The HOT study. Hypertension Optimal Treatment. *J Hypertens*. 2000; **18**: 629 42.［E Ib］
841) 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 27.［II］
842) Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Matsuoka H, Shimamoto K, Shimada K, Imai Y, Kikuchi K, Ito S, Eto T, Kimura G, Imaizumi T, Takishita S, Ueshima H; Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension Study Group. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension*. 2010; **56**: 196 202.［II］
843) Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure

when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med*. 1999; **159**: 2004 9.［E Ib］
844) Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Leonetti G, Tuomilehto J, Yodfat Y. On treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic hypertension. *Arch Intern Med*. 2007; **167**: 1884 91.［E Ib］
845) Ogihara T. Practitioner's Trial on the Efficacy of Antihypertensive Treatment in the Elderly Hyper tension (The PATE Hypertension Study) in Japan. *Am J Hypertens*. 2000; **13**: 461 7.［III］
846) Ogihara T, Matsuoka H, Rakugi H. Practitioner's trial on the efficacy of antihypertensive treatment in elderly patients with hypertension II (PATE hyper tension II study) in Japan. *Geriatr Gerontol Int*. 2011; **11**: 414 21.［E Ib］
847) Denardo SJ, Gong Y, Nichols WW, Messerli FH, Bavry AA, Cooper Dehoff RM, Handberg EM, Champion A, Pepine CJ. Blood pressure and out comes in very old hypertensive coronary artery disease patients: an INVEST substudy. *Am J Med*. 2010; **123**: 719 26.［E Ib］
848) Denardo SJ, Messerli FH, Gaxiola E, Aranda JM Jr, Cooper Dehoff RM, Handberg EM, Gong Y, Cham pion A, Zhou Q, Pepine CJ. Coronary revasculariza tion strategy and outcomes according to blood pressure (from the International Verapamil SR Tran dolapril Study［INVEST］). *Am J Cardiol*. 2010; **106**: 498 503.［E Ib］
849) Bulpitt C, Fletcher A, Beckett N, Coope J, Gil Extremera B, Forette F, Nachev C, Potter J, Sever P, Staessen J, Swift C, Tuomilehto J. Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET): protocol for the main trial. *Drugs Aging*. 2001; **18**: 151 64.［II］
850) Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Changes in frequency of orthostatic hypotension in elderly hypertensive patients under medications. *Am J Hypertens*. 1996; **9**: 263 8.［III］
851) Motoyama M, Sunami Y, Kinoshita F, Kiyonaga A, Tanaka H, Shindo M, Irie T, Urata H, Sasaki J, Arakawa K. Blood pressure lowering effect of low intensity aerobic training in elderly hypertensive patients. *Med Sci Sports Exerc*. 1998; **30**: 818 23.［III］
852) Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B, Wester PO, Hedner T, de Faire U. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2 study. *Lancet*. 1999; **354**: 1751 6.［II］
853) Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Snapinn S, Wedel H; LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction) Study Group. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in pa tients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA*. 2002; **288**: 1491 8.［III］
854) Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, Johnston CI, McNeil JJ, Macdonald GJ, Marley JE, Morgan TO, West MJ; Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med*. 2003; **348**: 583 92.［II］
855) Ogihara T, Matsuzaki M, Umemoto S, Rakugi H, Matsuoka H, Shimada K, Higaki J, Ito S, Kamiya A, Suzuki H, Ohashi Y, Shimamoto K, Saruta T; Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events Trial Group. Combination therapy for hypertension in the elderly: a sub analysis of the Combination Therapy of Hyperten sion to Prevent Cardiovascular Events (COPE) Trial. *Hypertens Res*. 2012; **35**: 441 8.［III］
856) Arai T, Yasuda Y, Toshima S, Yoshimi N, Kashiki Y. ACE inhibitors and pneumonia in elderly people. *Lancet*. 1998; **352**: 1937 8.［E Ib］
857) Okaishi K, Morimoto S, Fukuo K, Niinobu T, Hata S, Onishi T, Ogihara T. Reduction of risk of pneumonia associated with use of angiotensinI converting enzyme inhibitors in elderly inpatients. *Am J Hyper tens*. 1999; **12**: 778 83.［E II］
858) Meisinger C, Heier M, Lang O, Döring A. β blocker use and risk of fractures in men and women from the general population: the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Osteoporos Int*. 2007; **18**: 1189 95.［E Ib］
859) Schlienger RG, Kraenzlin ME, Jick SS, Meier CR. Use of β blockers and risk of fractures. *JAMA*. 2004; **292**: 1326 32.［E II］
860) Solomon DH, Mogun H, Garneau K, Fischer MA. Risk of fractures in older adults using antihyperten sive medications. *J Bone Miner Res*. 2011; **26**: 1561 7.［E Ib］
861) 日本老年医学会. 健康長寿診療ハンドブック　実地医家のための老年医学のエッセンス. 東京, メジカルビュー社, 2011.［GL］
862) Butt DA, Mamdani M, Austin PC, Tu K, Gomes T, Glazier RH. The risk of hip fracture after initiating

antihypertensive drugs in the elderly. *Arch Intern Med*. 2012; **172**: 1739 44.［E Ib］

863) Amery A, Birkenhäger W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, De Schaepdryver A, Dollery C, Fagard R, Forette F, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet*. 1985; **1**: 1349 54.［II］

864) Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil Extremera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moisseyev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Fagard R. Prevention of dementia in randomised double blind placebo controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst Eur) trial. *Lancet*. 1998; **352**: 1347 51.［II］

865) MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ*. 1992; **304**: 405 12.［II］

866) Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986; **293**: 1145 51.［II］

867) Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP Hypertension). *Lancet*. 1991; **338**: 1281 5.［II］

868) 葛谷雅文, 遠藤英俊, 梅垣宏行, 中尾誠, 丹羽隆, 熊谷隆浩, 牛田洋一, 鍋島俊隆, 下方浩史, 井口昭久. 高齢者服薬コンプライアンスに影響を及ぼす諸因子に関する研究. 日老医誌. 2000; 37: 363 70.［E II］

869) Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, Launer LJ, Laurent S, Lopez OL, Nyenhuis D, Petersen RC, Schneider JA, Tzourio C, Arnett DK, Bennett DA, Chui HC, Higashida RT, Lindquist R, Nilsson PM, Roman GC, Sellke FW, Seshadri S; American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; **42**: 2672 713.［VI］

870)「認知症疾患治療ガイドライン」作成合同委員会. 認知症疾患治療ガイドライン2010. 東京, 医学書院, 2010.［GL］

871) Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2011; **7**: 137 52.［VI］

872) Novak V, Hajjar I. The relationship between blood pressure and cognitive function. *Nat Rev Cardiol*. 2010; **7**: 686 98.［E Ia］

873) Glynn RJ, Beckett LA, Hebert LE, Morris MC, Scherr PA, Evans DA. Current and remote blood pressure and cognitive decline. *JAMA*. 1999; **281**: 438 45.［E Ib］

874) Matsubayashi K, Okumiya K, Wada T, Osaki Y, Fujisawa M, Doi Y, Ozawa T. Postural dysregulation in systolic blood pressure is associated with worsened scoring on neurobehavioral function tests and leukoaraiosis in the older elderly living in a community. *Stroke*. 1997; **28**: 2169 73.［E II］

875) Ohya Y, Ohtsubo T, Tsuchihashi T, Eto K, Sadanaga T, Nagao T, Abe I, Fujishima M. Altered diurnal variation of blood pressure in elderly subjects with decreased activity of daily living and impaired cognitive function. *Hypertens Res*. 2001; **24**: 655 61.［E II］

876) Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Fagard R, Gil Extremera B, Laks T, Kobalava Z, Sarti C, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Birkenhäger WH; Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst Eur) study. *Arch Intern Med*. 2002; **162**: 2046 52.［III］

877) Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A; 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 86.［II］

878) Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlöf B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, VanderMaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW; Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) study group. Effects of aspirin plus extended release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) trial: a double blind, active and placebo controlled study. *Lancet Neurol*. 2008; **7**: 875 84.［III］

879) Anderson C, Teo K, Gao P, Arima H, Dans A, Unger

T, Commerford P, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Paolasso E, Holwerda N, Chazova I, Binbrek A, Young J, Yusuf S; ONTARGET and TRANSCEND Investigators. Renin angiotensin system blockade and cognitive function in patients at high risk of cardiovascular disease: analysis of data from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Lancet Neurol*. 2011; **10**: 43 53.［III］

880) Li NC, Lee A, Whitmer RA, Kivipelto M, Lawler E, Kazis LE, Wolozin B. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. *BMJ*. 2010; **340**: b5465.［IVa］

881) Ohrui T, Matsui T, Yamaya M, Arai H, Ebihara S, Maruyama M, Sasaki H. Angiotensin converting enzyme inhibitors and incidence of Alzheimer's disease in Japan. *J Am Geriatr Soc*. 2004; **52**: 649 50.［VI］

882) Sink KM, Leng X, Williamson J, Kritchevsky SB, Yaffe K, Kuller L, Yasar S, Atkinson H, Robbins M, Psaty B, Goff DC Jr. Angiotensin converting enzyme inhibitors and cognitive decline in older adults with hypertension: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2009; **169**: 1195 202.［IVa］

883) Sörös P, Whitehead S, Spence JD, Hachinski V. Antihypertensive treatment can prevent stroke and cognitive decline. *Nat Rev Neurol*. 2013; **9**: 174 8.［VI］

884) Li J, Wang YJ, Zhang M, Xu ZQ, Gao CY, Fang CQ, Yan JC, Zhou HD; Chongqing Ageing Study Group. Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*. 2011; **76**: 1485 91.［IVa］

885) Kume K, Hanyu H, Sakurai H, Takada Y, Onuma T, Iwamoto T. Effects of telmisartan on cognition and regional cerebral blood flow in hypertensive patients with Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int*. 2012; **12**: 207 14.［II］

886) Furiya Y, Ryo M, Kawahara M, Kiriyama T, Morikawa M, Ueno S. Renin angiotensin system blockers affect cognitive decline and serum adipocytokines in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2013; **9**: 512 8.［IVb］

887) Ohrui T, Tomita N, Sato Nakagawa T, Matsui T, Maruyama M, Niwa K, Arai H, Sasaki H. Effects of brain penetrating ACE inhibitors on Alzheimer disease progression. *Neurology*. 2004; **63**: 1324 5.［II］

888) Chapman AB, Abraham WT, Zamudio S, Coffin C, Merouani A, Young D, Johnson A, Osorio F, Goldberg C, Moore LG, Dahms T, Schrier RW. Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney Int*. 1998; **54**: 2056 63.［E III］

889) Karumanchi SA, Lindheimer MD. Preeclampsia pathogenesis: "triple a rating" autoantibodies and anti angiogenic factors. *Hypertension*. 2008; **51**: 991 2.［VI］

890) Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, Epstein FH, Romero R, Thadhani R, Karumanchi SA; CPEP Study Group. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*. 2006; **355**: 992 1005.［IVb］

891) Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2008; **112**: 359 72.［VI］

892) Metoki H, Ohkubo T, Obara T, Akutsu K, Yamamoto M, Ishikuro M, Sakurai K, Iwama N, Katagiri M, Sugawara J, Hirose T, Sato M, Kikuya M, Yagihashi K, Matsubara Y, Yaegashi N, Mori S, Suzuki M, Imai Y; BOSHI Study Group. Daily serial hemodynamic data during pregnancy and seasonal variation: the BOSHI study. *Clin Exp Hypertens*. 2012; **34**: 290 6.［VI］

893) Pickering TG. Reflections in hypertension. How should blood pressure be measured during pregnancy? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2005; **7**: 46 9.［VI］

894) Verdecchia P, Schillaci G. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring, in Blood Pressure Monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics, W. B. White and N. M. Kaplan, Editors. 2001, Humana Press, Totowa, New Jersey, pp191 218.［VI］

895) Hermida RC, Ayala DE. Prognostic value of office and ambulatory blood pressure measurements in pregnancy. *Hypertension*. 2002; **40**: 298 303.［V］

896) White WB, Weber MA, Davidai G, Neutel JM, Bakris GL, Giles T. Ambulatory blood pressure monitoring in the primary care setting: assessment of therapy on the circadian variation of blood pressure from the MICCAT 2 Trial. *Blood Press Monit*. 2005; **10**: 157 63.［III］

897) Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Ambulatory blood pressure control with bedtime aspirin administration in subjects with prehypertension. *Am J Hypertens*. 2009; **22**: 896 903.［II］

898) Visser W, Wallenburg HC. Central hemodynamic observations in untreated preeclamptic patients. *Hypertension*. 1991; **17**: 1072 7.［V］

899) Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database*

Syst Rev. 2007; CD002252. [I]
900) Ono Y, Takagi K, Seki H, Takai Y, Samejima K, Matsunaga S, Matsumura H. Neonatal outcome in infants of chronically hypertensive mothers. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013; **39**: 1142 6. [IVa]
901) Jones DC, Hayslett JP. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *N Engl J Med*. 1996; **335**: 226 32. [IVa]
902) Churchill D, Duley L. Interventionist versus expect ant care for severe pre eclampsia before term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; CD003106. [IVa]
903) Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, Sever PS, McG Thom S; British Hypertension Society. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004 BHSIV. *J Hum Hypertens*. 2004; **18**: 139 85. [GL]
904) Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2002; **100**: 369 77. [VI]
905) Podymow T, August P. Hypertension in pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2007; **14**: 178 90. [VI]
906) Raheem IA, Saaid R, Omar SZ, Tan PC. Oral nifedipine versus intravenous labetalol for acute blood pressure control in hypertensive emergencies of pregnancy: a randomised trial. *BJOG*. 2012; **119**: 78 85. [II]
907) Khan K, Zamora J, Lamont RF, Van Geijn Hp H, Svare J, Santos Jorge C, Jacquemyn Y, Husslein P, Helmer H H, Dudenhausen J, Di Renzo GC, Roura LC, Beattie B. Safety concerns for the use of calcium channel blockers in pregnancy for the treatment of spontaneous preterm labour and hypertension: a systematic review and meta regression analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010; **23**: 1030 8. [I]
908) Nij Bijvank SW, Duvekot JJ. Nicardipine for the treatment of severe hypertension in pregnancy: a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv*. 2010; **65**: 341 7. [I]
909) Manzur Verástegui S, Mandeville PB, Gordillo Mos coso A, Hernández Sierra JF, Rodríguez Martínez M. Efficacy of nitroglycerine infusion versus sublin gual nifedipine in severe pre eclampsia: a random ized, triple blind, controlled trial. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008; **35**: 580 5. [II]
910) Redman CW, Beilin LJ, Bonnar J. Treatment of hypertension in pregnancy with methyldopa: blood pressure control and side effects. *Br J Obstet Gynaecol*. 1977; **84**: 419 26. [V]
911) Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. Final report of study on hypertension during preg nancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet*. 1982; **1**: 647 9. [IVa]
912) Plouin PF, Breart G, Maillard F, Papiernik E, Relier JP. Comparison of antihypertensive efficacy and perinatal safety of labetalol and methyldopa in the treatment of hypertension in pregnancy: a random ized controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988; **95**: 868 76. [II]
913) Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta analysis. *BMJ*. 2003; **327**: 955 60. [I]
914) Pickles CJ, Broughton Pipkin F, Symonds EM. A randomised placebo controlled trial of labetalol in the treatment of mild to moderate pregnancy in duced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992; **99**: 964 8. [II]
915) Pickles CJ, Symonds EM, Broughton Pipkin F. The fetal outcome in a randomized double blind control led trial of labetalol versus placebo in pregnancy induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol*. 1989; **96**: 38 43. [II]
916) Collins R, Yusuf S, Peto R. Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *Br Med J* (*Clin Res Ed*) . 1985; **290**: 17 23. [VI]
917) Freier DT, Thompson NW. Pheochromocytoma and pregnancy: the epitome of high risk. *Surgery*. 1993; **114**: 1148 52. [V]
918) Cooper WO, Hernandez Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, Hall K, Ray WA. Major congenital malformations after first trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*. 2006; **354**: 2443 51. [E Ib]
919) Khan NA, Hemmelgarn B, Padwal R, Larochelle P, Mahon JL, Lewanczuk RZ, McAlister FA, Rabkin SW, Hill MD, Feldman RD, Schiffrin EL, Campbell NR, Logan AG, Arnold M, Moe G, Campbell TS, Milot A, Stone JA, Jones C, Leiter LA, Ogilvie RI, Herman RJ, Hamet P, Fodor G, Carruthers G, Culleton B, Burns KD, Ruzicka M, deChamplain J, Pylypchuk G, Gledhill N, Petrella R, Boulanger JM, Trudeau L, Hegele RA, Woo V, McFarlane P, Touyz RM, Tobe SW; Canadian Hypertension Education Program. The 2007 Canadian Hypertension Education Pro gram recommendations for the management of hypertension: part 2 therapy. *Can J Cardiol*. 2007; **23**: 539 50. [GL]
920) Diav Citrin O, Shechtman S, Halberstadt Y, Finkel Pekarsky V, Wajnberg R, Arnon J, Di Gianantonio E,

Clementi M, Ornoy A. Pregnancy outcome after in utero exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. *Reprod Toxicol*. 2011; **31**: 540 5.［E Ib］

921) Li DK, Yang C, Andrade S, Tavares V, Ferber JR. Maternal exposure to angiotensin converting en zyme inhibitors in the first trimester and risk of malformations in offspring: a retrospective cohort study. *BMJ*. 2011; **343**: d5931.［E Ib］

922) Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; CD000025.［I］

923) Speroff L, Barnhart KT, Gonzalez J. A signal for the future, in Treatment of Postmenoupausal Woman, Basic and Clinical Aspects, R. A. Lobo, Editor. 2007, Elsevier: Boston, MA.

924) Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, Lijnen P, Amery A. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens*. 1989; **3**: 427 33.［E II］

925) Orshal JM, Khalil RA. Gender, sex hormones, and vascular tone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004; **286**: R233 49.［VI］

926) Rossi R, Chiurlia E, Nuzzo A, Cioni E, Origliani G, Modena MG. Flow mediated vasodilation and the risk of developing hypertension in healthy postme nopausal women. *J Am Coll Cardiol*. 2004; **44**: 1636 40.［E Ib］

927) Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Mattei P, Sudano I, Bernini G, Pinto S, Salvetti A. Menopause is associat ed with endothelial dysfunction in women. *Hyperten sion*. 1996; **28**: 576 82.［E Ib］

928) Zaydun G, Tomiyama H, Hashimoto H, Arai T, Koji Y, Yambe M, Motobe K, Hori S, Yamashina A. Menopause is an independent factor augmenting the age related increase in arterial stiffness in the early postmenopausal phase. *Atherosclerosis*. 2006; **184**: 137 42.［E II］

929) Gragasin FS, Xu Y, Arenas IA, Kainth N, Davidge ST. Estrogen reduces angiotensin II induced nitric oxide synthase and NAD (P) H oxidase expression in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003; **23**: 38 44.

930) Herrick W, Tillman A. The mild toxemias of preg nancy: their relation ot cardiovascular and renal disease. *Am J Obstet Gynecol*. 1936. 31: 832 44.［E Ib］

931) Sibai BM, Anderson GD. Pregnancy outcome of intensive therapy in severe hypertension in first trimester. *Obstet Gynecol*. 1986; **67**: 517 22.［E III］

932) Wikström AK, Haglund B, Olovsson M, Lindeberg SN. The risk of maternal ischaemic heart disease after gestational hypertensive disease. *BJOG*. 2005; **112**: 1486 91.［E II］

933) 飯野香里, 他. 妊娠時の血圧値と将来の生活習慣病発症の関連性～母子手帳の解析から～. 妊高誌. 2012; 20: 62 4.［E Ib］

934) Uchiyama M, Sakai K. Studies of blood pressures in school children in northern Japan. *Public Health*. 1985; **99**: 18 22.［IVb］

935) Tochikubo O, Sasaki O, Umemura S, Kaneko Y. Management of hypertension in high school students by using new salt titrator tape. *Hypertension*. 1986; **8**: 1164 71.［IVb］

936) 独立行政法人統計センター. 年齢別肥満傾向児の出現率の推移（昭和52年度～平成24年度）. http: //www.e stat. go.jp/SG1/estat/List.do?bid=000001014499&cy code=0［E III］

937) 菊池透, 山崎恒, 亀田一博, 樋浦誠, 仁科正裕, 内山聖. 学童, 生徒の血圧測定における測定回数の影響. 小児保健研究. 2002; 61: 322 7.［IVb］

938) National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004; **114**: 555 76.［GL］

939) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 小児の高血圧. 高血圧治療ガイドライン2004（日本高血圧学会編）. 日本高血圧学会, 2004, p75 8.［GL］

940) 菊池透, 長崎啓祐, 小川洋平, 阿部裕樹, 樋浦誠, 田中幸恵, 佐藤英利, 内山聖. 日本人小児の性別学年別血圧基準値の検討（見附スタディから）. 小児高血圧研究会誌. 2011; 8: 21 5.［IVb］

941) 菊池透, 長崎啓祐, 樋浦誠, 小川洋平, 田中幸恵, 内山聖. 小児肥満の疫学的アプローチ. 肥満研究. 2004; 10: 12 7.［VI］

942) Kotani K, Nishida M, Yamashita S, Funahashi T, Fujioka S, Tokunaga K, Ishikawa K, Tarui S, Matsu zawa Y. Two decades of annual medical examina tions in Japanese obese children: do obese children grow into obese adults? *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1997; **21**: 912 21.［IVa］

943) Hashimoto N, Kawasaki T, Kikuchi T, Takahashi H, Uchiyama M. The relationship between the intrauter ine environment and blood pressure in 3 year old Japanese children. *Acta Paediatr*. 1996; **85**: 132 8.［IVa］

944) Miura K, Nakagawa H, Tabata M, Morikawa Y, Nishijo M, Kagamimori S. Birth weight, childhood growth, and cardiovascular disease risk factors in Japanese aged 20 years. *Am J Epidemiol*. 2001; **153**:

783 9.［IVa］
945) Abe Y, Kikuchi T, Nagasaki K, Hiura M, Tanaka Y, Ogawa Y, Uchiyama M. Lower birth weight associat ed with current overweight status is related with the metabolic syndrome in obese Japanese children. *Hypertens Res*. 2007; **30**: 627 34.［IVb］
946) Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, Kuznetsova T, Laurent S, Mancia G, Morales Olivas F, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Stergiou G, Wühl E, Zanchetti A; Europe an Society of Hypertension. Management of high blood pressure in children and adolescents: recom mendations of the European Society of Hyperten sion. *J Hypertens*. 2009; **27**: 1719 42.［GL］
947) Uchiyama M. Risk factors for the development of essential hypertension: long term follow up study in junior high school students in Niigata, Japan. *J Hum Hypertens*. 1994; **8**: 323 5.［V］
948) Kawasaki T, Uezono K, Sanefuji M, Utsunomiya H, Fujino T, Kanaya S, Babazono A. A 17 year follow up study of hypertensive and normotensive male university students in Japan. *Hypertens Res*. 2003; **26**: 445 52.［IVa］
949) Bao W, Threefoot SA, Srinivasan SR, Berenson GS. Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adult hood: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens*. 1995; **8**: 657 65.［E Ib］
950) Yang Q, Zhang Z, Kuklina EV, Fang J, Ayala C, Hong Y, Loustalot F, Dai S, Gunn JP, Tian N, Cogswell ME, Merritt R. Sodium intake and blood pressure among US children and adolescents. *Pediatrics*. 2012; **130**: 611 9.［IVb］
951) Leary SD, Ness AR, Smith GD, Mattocks C, Deere K, Blair SN, Riddoch C. Physical activity and blood pressure in childhood: findings from a population based study. *Hypertension*. 2008; **51**: 92 8.［E II］
952) Stergiou GS, Yiannes NG, Rarra VC, Panagiotakos DB. Home blood pressure normalcy in children and adolescents: the Arsakeion School study. *J Hypertens*. 2007; **25**: 1375 9.［IVb］
953) Holm JC, Gamborg M, Neland M, Ward L, Gammel toft S, Heitmann BL, Sørensen TI, Ibsen KK. Longitu dinal changes in blood pressure during weight loss and regain of weight in obese boys and girls. *J Hypertens*. 2012; **30**: 368 74.［IVa］
954) Torrance B, McGuire KA, Lewanczuk R, McGavock J. Overweight, physical activity and high blood pres sure in children: a review of the literature. *Vasc Health Risk Manag*. 2007; **3**: 139 49.［VI］
955) Simonetti GD, Rizzi M, Donadini R, Bianchetti MG. Effects of antihypertensive drugs on blood pressure and proteinuria in childhood. *J Hypertens*. 2007; **25**: 2370 6.［IVb］
956) Wühl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco Antic A, Zurowska A, Testa S, Jankauskiene A, Emre S, Caldas Afonso A, Anarat A, Niaudet P, Mir S, Bakkaloglu A, Enke B, Montini G, Wingen AM, Sallay P, Jeck N, Berg U, Caliskan S, Wygoda S, Hohbach Hohenfellner K, Dusek J, Urasinski T, Arbeiter K, Neuhaus T, Gellermann J, Drozdz D, Fischbach M, Möller K, Wigger M, Peruzzi L, Mehls OSchaefer F; ESCAPE Trial Group. Strict blood pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med*. 2009; **361**: 1639 50.［II］
957) Matteucci MC, Chinali M, Rinelli G, Wühl E, Zurowska A, Charbit M, Pongiglione G, Schaefer F; ESCAPE Trial Group. Change in cardiac geometry and function in CKD children during strict BP control: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; **8**: 203 10.［III］
958) Kaplan NM. Hypertensive crises. In Clinical Hyper tension (9th ed), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, pp311 24, 2006.［VI］
959) Rosei EA, Salvetti M, Farsang C. European Society of Hypertension Scientific Newsletter: treatment of hypertensive urgencies and emergencies. *J Hypertens*. 2006; **24**: 2482 5.［VI］
960) Deshmukh A, Kumar G, Kumar N, Nanchal R, Gobal F, Sakhuja A, Mehta JL. Effect of Joint National Committee VII report on hospitalizations for hyper tensive emergencies in the United States. *Am J Cardiol*. 2011; **108**: 1277 82.［E II］
961) 日本産科婦人科学会編. 産婦人科診療ガイドライン　産科編2014（予定）［GL］
962) Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet*. 2000; **356**: 411 7.［VI］
963) Narotam PK, Puri V, Roberts JM, Taylon C, Vora Y, Nathoo N. Management of hypertensive emergen cies in acute brain disease: evaluation of the treat ment effects of intravenous nicardipine on cerebral oxygenation. *J Neurosurg*. 2008; **109**: 1065 74.［E II］
964) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2010年度合同研究班報告）：急性心不全治療ガイドライン（2011年改訂版）［GL］
965) Nomura F, Kurobe N, Mori Y, Hikita A, Kawai M, Suwa M, Okutani Y. Multicenter prospective investi gation on efficacy and safety of carperitide as a first line drug for acute heart failure syndrome with preserved blood pressure: COMPASS: Carperitide

Effects Observed Through Monitoring Dyspnea in Acute Decompensated Heart Failure Study. *Circ J*. 2008; **72**: 1777 86.［E III］
966) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2006年度合同研究班報告）：急性冠症候群に関するガイドライン（2007年改訂版）．［GL］
967) Prejbisz A, Lenders JW, Eisenhofer G, Januszewicz A. Cardiovascular manifestations of phaeochromocytoma. *J Hypertens*. 2011; **29**: 2049 60.［VI］
968) Sesoko S, Akema N, Matsukawa T, Kaneko Y. Predisposing factors for the development of malignant essential hypertension. *Arch Intern Med*. 1987; **147**: 1721 4.［E II］
969) Ohta Y, Tsuchihashi T, Ohya Y, Fujii K, Hirakata H, Abe I, Fujishima M. Trends in the pathophysiological characteristics of malignant hypertension. *Hypertens Res*. 2001; **24**: 489 92.［E III］
970) Kawazoe N, Eto T, Abe I, Takishita S, Ueno M, Kobayashi K, Uezono K, Muratani H, Kimura Y, Tsuchihashi T, Onoyama K, Kawasaki T, Fukiyama K, Fujishima M. Long term prognosis of malignant hypertension; difference between underlying diseases such as essential hypertension and chronic glomerulonephritis. *Clin Nephrol*. 1988; **29**: 53 7.［E Ib］
971) Lane DA, Lip GY, Beevers DG. Improving survival of malignant hypertension patients over 40 years. *Am J Hypertens*. 2009; **22**: 1199 204.［V］
972) Mann SJ. Severe paroxysmal hypertension (pseudopheochromocytoma). *Curr Hypertens Rep*. 2008; **10**: 12 8.［VI］
973) Chen YH, Tsai SY, Lee HC, Lin HC. Increased risk of acute myocardial infarction for patients with panic disorder: a nationwide population based study. *Psychosom Med*. 2009; **71**: 798 804.［IVa］
974) Chen YH, Hu CJ, Lee HC, Lin HC. An increased risk of stroke among panic disorder patients: a 3 year follow up study. *Can J Psychiatry*. 2010; **55**: 43 9.［IVa］
975) Pickering TG, Clemow L. Paroxysmal hypertension: the role of stress and psychological factors. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008; **10**: 575 81.［VI］
976) Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE, Freeman WK, Froehlich JB, Kasper EK, Kersten JR, Riegel B, Robb JF, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Tarkington LG, Yancy CW; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery); American Society of Echocardiography; American Society of Nuclear Cardiology; Heart Rhythm Society; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine and Biology; Society for Vascular Surgery. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *Circulation*. 2007; **116**: e418 99.［GL］
977) Bangalore S, Wetterslev J, Pranesh S, Sawhney S, Gluud C, Messerli FH. Perioperative β blockers in patients having non cardiac surgery: a meta analysis. *Lancet*. 2008; **372**: 1962 76.［I］
978) Ishikawa S, Griesdale DE, Lohser J. Acute kidney injury after lung resection surgery: incidence and perioperative risk factors. *Anesth Analg*. 2012; **114**: 1256 62.［IVb］
979) Herman WW, Konzelman JL Jr, Prisant LM; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. New national guidelines on hypertension: a summary for dentistry. *J Am Dent Assoc*. 2004; **135**: 576 84.［GL］
980) Tsuchihashi T, Takata Y, Kurokawa H, Miura K, Maruoka Y, Kajiyama M, Fujishima M. Blood pressure response during dental surgery. *Hypertens Res*. 1996; **19**: 189 94.［V］
981) Whaley Connell AT, Sowers JR, Stevens LA, McFarlane SI, Shlipak MG, Norris KC, Chen SC, Qiu Y, Wang C, Li S, Vassalotti JA, Collins AJ; Kidney Early Evaluation Program Investigators. CKD in the United States: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999 2004. *Am J Kidney Dis*. 2008; **51**: S13 20.［IVb］
982) Sinclair AM, Isles CG, Brown I, Cameron H, Murray GD, Robertson JW. Secondary hypertension in a

blood pressure clinic. *Arch Intern Med*. 1987; **147**: 1289 93.［IVb］
983) Anderson GH Jr, Blakeman N, Streeten DH. The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4429 consecutively referred patients. *J Hypertens*. 1994; **12**: 609 15.［IVb］
984) Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F; PAPY Study Investigators. A pro spective study of the prevalence of primary aldoster onism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006; **48**: 2293 300.［IVb］
985) Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishika wa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive pa tients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res*. 2004; **27**: 193 202.［IVb］
986) Gifford RW. Evaluation of the hypertensive patients with emphasis on detecting curable causes. *Milbank Mem Fund Q*. 1969; 47: 170 86.［V］
987) Bech K, Hilden T. The frequency of secondary hypertension. *Acta Med Scand*. 1975; **197**: 65 9.［IVb］
988) Ferguson RK. Cost and yield of the hypertensive evaluation. Experience of a community based refer ral clinic. *Ann Intern Med*. 1975; **82**: 761 5.［V］
989) Berglund G, Andersson O, Wilhelmsen L. Prevalence of primary and secondary hypertension: studies in a random population sample. *Br Med J*. 1976; **2**: 554 6.［E II］
990) Danielson M, Dammström B. The prevalence of secondary and curable hypertension. *Acta Med Scand*. 1981; **209**: 451 5.［E II］
991) 尾前照雄. 高血圧症の病態と予後. 日内会誌. 1985; 74: 401 5.［VI］
992) 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況. 透析会誌. 2013; 46: 1 76.［E II］
993) Kimura G, Brenner BM. The renal basis for salt sensitivity in hypertension. In: Hypertension: Patho physiology, Diagnosis and Management, 2nd Ed. (edited by Laragh JH & Brenner BM), pp1569 88, New York, Raven Press, 1995.［VI］
994) Kimura G. Glomerular function reserve and sodium sensitivity. *Clin Exp Nephrol*. 2005; **9**: 102 13.［VI］
995) Kimura G. Clinical pathology and treatment of renin angiotensin system 2. Chronic kidney disease and the renin angiotensin system. *Intern Med*. 2007; **46**: 1295 8.［VI］
996) Usami T, Koyama K, Takeuchi O, Morozumi K, Kimura G. Regional variations in the incidence of end stage renal failure in Japan. *JAMA*. 2000; **284**: 2622 4.［E III］
997) Usami T, Sato R, Yoshida A, Kimura G. Regional variation in end stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002; **11**: 343 6.［VI］
998) Usami T, Nakao N, Fukuda M, Takeuchi O, Kamiya Y, Yoshida A, Kimura G. Maps of end stage renal disease and amounts of angiotensin converting enzyme inhibitors prescribed in Japan. *Kidney Int*. 2003; **64**: 1445 9.［E II］
999) Usami T, Kimura G. Proposal for mapping renal failure in Japan and its application for strategy to arrest endstage renal disease. *Clin Exp Nephrol*. 2006; **10**: 8 12.［VI］
1000) Wakamatsu Yamanaka T, Fukuda M, Sato R, Naito T, Togawa H, Tomonari T, Kato Y, Miura T, Mizuno M, Ichikawa T, Miyagi S, Shirasawa Y, Ito A, Yoshida A, Kimura G. Geographic differences in the increas ing ESRD rate have disappeared in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2011; **15**: 708 13.［E III］
1001) Blythe WB. Natural history of hypertension in renal parenchymal disease. *Am J Kidney Dis*. 1985; **5**: A50 6.［VI］
1002) Konishi Y, Imanishi M, Okamura M, Yoshioka K, Okumura M, Okada N, Tanaka S, Fujii S, Kimura G. Relationship of renal histological damage to glomer ular hypertension in patients with immunoglobulin A nephropathy. *J Hypertens*. 2000; **18**: 103 9.［E II］
1003) Preston RA, Singer I, Epstein M. Renal Parenchymal Hypertension: current concepts of pathogenesis and management. *Arch Intern Med*. 1996; **156**: 602 11.［VI］
1004) 厚生労働省特定疾患対策研究事業　進行性腎障害調査研究班（富野康日己班長, 東原英二多発性嚢胞腎分科会長）. 常染色体優性多発性嚢胞腎診療ガイドライン（第2版）. In: 多発性嚢胞腎の全て（東原英二監修）, インターメディカ, 東京, 2006, pp294 313.［GL］
1005) Mizoguchi M, Tamura T, Yamaki A, Higashihara E, Shimizu Y. Genotypes of autosomal dominant polycystic kidney disease in Japanese. *J Hum Genet*. 2002; **47**: 51 4.［E II］
1006) Higashihara E, Nutahara K, Kojima M, Tamakoshi A, Yoshiyuki O, Sakai H, Kurokawa K. Prevalence and renal prognosis of diagnosed autosomal dominant polycystic kidney disease in Japan. *Nephron*. 1998; **80**: 421 7.［E II］
1007) Higashihara E, Aso Y, Shimazaki J, Ito H, Koiso K, Sakai O. Clinical aspects of polycystic kidney disease. *J Urol*. 1992; **147**: 329 32.［E II］

1008) Kelleher CL, McFann KK, Johnson AM, Schrier RW. Characteristics of hypertension in young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease compared with the general U.S. population. *Am J Hypertens*. 2004; **17**: 1029 34.［E II］
1009) Chapman AB, Johnson A, Gabow PA, Schrier RW. The renin angiotensin aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 1990; **323**: 1091 6.［E II］
1010) Gansevoort RT, van der Heij B, Stegeman CA, de Charro FT, Nieuwenhuizen MG, de Zeeuw D, de Jong PE. Trends in the incidence of treated end stage renal failure in The Netherlands: hope for the future? *Kidney Int Suppl*. 2004; S7 10.
1011) Sørensen VR, Hansen PM, Heaf J, Feldt Rasmussen B. Stabilized incidence of diabetic patients referred for renal replacement therapy in Denmark. *Kidney Int*. 2006; **70**: 187 91.［E II］
1012) Safian RD, Textor SC. Renal artery stenosis. *N Engl J Med*. 2001; **344**: 431 42.［VI］
1013) de Mast Q, Beutler JJ. The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systematic literature review. *J Hypertens*. 2009; **27**: 1333 40.［I］
1014) Nakamura S, Iihara K, Matayoshi T, Yasuda H, Yoshihara F, Kamide K, Horio T, Miyamoto S, Kawano Y. The incidence and risk factors of renal artery stenosis in patients with severe carotid artery stenosis. *Hypertens Res*. 2007; **30**: 839 44.［IVb］
1015) Preston RA, Epstein M. Ischemic renal disease: an emerging cause of chronic renal failure and end stage renal disease. *J Hypertens*. 1997; **15**: 1365 77.［VI］
1016) Olin JW, Piedmonte MR, Young JR, DeAnna S, Grubb M, Childs MB. The utility of duplex ultrasound scanning of the renal arteries for diagnosing significant renal artery stenosis. *Ann Intern Med*. 1995; **122**: 833 8.［IVb］
1017) Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, Karplus TE, Yung W, Hodson EM, Craig JC. Comparative accuracy of renal duplex sonographic parameters in the diagnosis of renal artery stenosis: paired and unpaired analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2007; **188**: 798 811.［IVa］
1018) Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, Hiratzka LF, Murphy WR, Olin JW, Puschett JB, Rosenfield KA, Sacks D, Stanley JC, Taylor LM Jr, White CJ, White J, White RA, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American Association for Vascular Surgery; Society for Vascular Surgery; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society for Vascular Medicine and Biology; Society of Interventional Radiology; ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease, American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, National Heart, Lung, and Blood Institute, Society for Vascular Nursing, TransAtlantic Inter Society Consensus, Vascular Disease Foundation. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation*. 2006; **113**: e463 654.［GL］
1019) Postma CT, van Aalen J, de Boo T, Rosenbusch G, Thien T. Doppler ultrasound scanning in the detection of renal artery stenosis in hypertensive patients. *Br J Radiol*. 1992; **65**: 857 60.［IVb］
1020) Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, Kroon AA, de Leeuw PW, van Engelshoven JM. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta analysis. *Ann Intern Med*. 2001; **135**: 401 11.［IVa］
1021) 腎障害患者におけるガドリニウム造影剤使用に関するガイドライン第2版. NSFとガドリニウム造影剤使用に関する合同委員会（日本医学放射線学会・日本腎臓学会), 2009年9月2日改訂［GL］
1022) Khoo MM, Deeab D, Gedroyc WM, Duncan N, Taube D, Dick EA. Renal artery stenosis: comparative assessment by unenhanced renal artery MRA versus contrast enhanced MRA. *Eur Radiol*. 2011; **21**: 1470 6.［IVb］
1023) 腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン2012. 日本腎臓学会・日本医学放射線学会・日本循環器学会共同編集, 東京医学社, 2012.［GL］
1024) Wilcox CS. Use of angiotensin converting enzyme

inhibitors for diagnosing renovascular hypertension. *Kidney Int*. 1993; **44**: 1379 90.［IVb］

1025) Rossi GP, Pavan E, Chiesura Corona M, Bader M, Paganini G, Cesari M, De Toni R, Feltrin GP, Ganten D, Pessina AC. Renovascular hypertension with low to normal plasma renin: clinical and angiographic features. *Clin Sci (Lond)*. 1997; **93**: 435 43.［E II］

1026) Hackam DG, Spence JD, Garg AX, Textor SC. Role of renin angiotensin system blockade in atherosclerotic renal artery stenosis and renovascular hypertension. *Hypertension*. 2007; **50**: 998 1003.［VI］

1027) Losito A, Errico R, Santirosi P, Lupattelli T, Scalera GB, Lupattelli L. Long term follow up of athero sclerotic renovascular disease. Beneficial effect of ACE inhibition. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; **20**: 1604 9.［IVa］

1028) Hackam DG, Duong Hua ML, Mamdani M, Li P, Tobe SW, Spence JD, Garg AX. Angiotensin inhibi tion in renovascular disease: a population based cohort study. *Am Heart J*. 2008; **156**: 549 55.［IVa］

1029) van de Ven PJ, Beutler JJ, Kaatee R, Beek FJ, Mali WP, Koomans HA. Angiotensin converting enzyme in hibitor induced renal dysfunction in atherosclerotic renovascular disease. *Kidney Int*. 1998; **53**: 986 93.［E II］

1030) Tegtmeyer CJ, Selby JB, Hartwell GD, Ayers C, Tegtmeyer V. Results and complications of angio plasty in fibromuscular disease. *Circulation*. 1991; **83**: I155 61.［E III］

1031) Alhadad A, Mattiasson I, Ivancev K, Gottsäter A, Lindblad B. Revascularisation of renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: effects on blood pressure during 7 year follow up are influenced by duration of hypertension and branch artery stenosis. *J Hum Hypertens*. 2005; **19**: 761 7.［E III］

1032) Bonelli FS, McKusick MA, Textor SC, Kos PB, Stanson AW, Johnson CM, Sheedy PF 2nd, Welch TJ, Schirger A. Renal artery angioplasty: technical results and clinical outcome in 320 patients. *Mayo Clin Proc*. 1995; **70**: 1041 52.［III］

1033) Zeller T, Frank U, Müller C, Bürgelin K, Sinn L, Bestehorn HP, Cook Bruns N, Neumann FJ. Predic tors of improved renal function after percutaneous stent supported angioplasty of severe atherosclerotic ostial renal artery stenosis. *Circulation*. 2003; **108**: 2244 9.［III］

1034) Plouin PF, Chatellier G, Darné B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EM MA) Study Group. *Hypertension*. 1998; **31**: 823 9.［II］

1035) Webster J, Marshall F, Abdalla M, Dominiczak A, Edwards R, Isles CG, Loose H, Main J, Padfield P, Russell IT, Walker B, Watson M, Wilkinson R; Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collab orative Group. Randomised comparison of percuta neous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. *J Hum Hypertens*. 1998; **12**: 329 35.［II］

1036) van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derkx FH, Deinum J, Postma CT, Dees A, Woittiez AJ, Bartelink AK, Man in 't Veld AJ, Schalekamp MA; Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. The effect of balloon angioplasty on hyper tension in atherosclerotic renal artery stenosis. *N Engl J Med*. 2000; **342**: 1007 14.［II］

1037) Ives NJ, Wheatley K, Stowe RL, Krijnen P, Plouin PF, van Jaarsveld BC, Gray R. Continuing uncertainty about the value of percutaneous revascularization in atherosclerotic renovascular disease: a meta analysis of randomized trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; **18**: 298 304.［I］

1038) Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, Logan AG. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2003; **114**: 44 50.［I］

1039) Balk E, Raman G, Chung M, Ip S, Tatsioni A, Alonso A, Chew P, Gilbert SJ, Lau J. Effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2006; **145**: 901 12.［I］

1040) Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, Mali WP, Buskens E, Beek FJ, Braam B, Huysmans FT, Schultze Kool LJ, Rutten MJ, Doorenbos CJ, Aarts JC, Rabelink TJ, Plouin PF, Raynaud A, van Montfrans GA, Reekers JA, van den Meiracker AH, Pattynama PM, van de Ven PJ, Vroegindeweij D, Kroon AA, de Haan MW, Postma CT, Beutler JJ. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009; **150**: 840 8, W150 1.［II］

1041) Wheatley K, Ives N, Gray R, Kalra PA, Moss JG, Baigent C, Carr S, Chalmers N, Eadington D, Hamilton G, Lipkin G, Nicholson AScoble J; ASTRAL Investigators. Revascularization versus medical ther apy for renal artery stenosis. *N Engl J Med*. 2009; **361**: 1953 62.［II］

1042) Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, Henrich W, Reid DM, Cohen DJ, Matsumoto AH,

Steffes M, Jaff MR, Prince MR, Lewis EF, Tuttle KR, Shapiro JI, Rundback JH, Massaro JM, D'Agostino RB Sr, Dworkin LD; CORAL Investigators. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal artery stenosis. *N Eng J Med*. 2014; **370**: 13 22.［II］

1043) Galaria II, Surowiec SM, Rhodes JM, Illig KA, Shortell CK, Sternbach Y, Green RM, Davies MG. Percutaneous and open renal revascularizations have equivalent long term functional outcomes. *Ann Vasc Surg*. 2005; **19**: 218 28.［IVa］

1044) Cherr GS, Hansen KJ, Craven TE, Edwards MS, Ligush J Jr, Levy PJ, Freedman BI, Dean RH. Surgical management of atherosclerotic renovascular disease. *J Vasc Surg*. 2002; **35**: 236 45.［III］

1045) Modrall JG, Rosero EB, Smith ST, Arko FR 3rd, Valentine RJ, Clagett GP, Timaran CH. Operative mortality for renal artery bypass in the United States: Results from the National Inpatient Sample. *J Vasc Surg*. 2008; **48**: 317 22.［IVb］

1046) Volpe C, Wahrenberg H, Hamberger B, Thorén M. Screening for primary aldosteronism in a primary care unit. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2013; **14**: 212 9.［IVa］

1047) Quinkler M, Born Frontsberg E, Fourkiotis VG. Comorbidities in primary aldosteronism. *Horm Metab Res*. 2010; **42**: 429 34.［VI］

1048) Viera AJ, Hinderliter AL. Evaluation and management of the patient with difficult to control or resistant hypertension. *Am Fam Physician*. 2009; **79**: 863 9.［VI］

1049) Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF Jr, Montori VM; Endocrine Society. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; **93**: 3266 81.［GL］

1050) Nishikawa T, Omura M, Satoh F, Shibata H, Takahashi K, Tamura N, Tanabe A; Task Force Committee on Primary Aldosteronism, The Japan Endocrine Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism the Japan Endocrine Society 2009. *Endocr J*. 2011; **58**: 711 21.［GL］

1051) Gordon RD. Primary aldosteronism. *J Endocrinol Invest*. 1995; **18**: 495 511.［VI］

1052) Hannemann A, Bidlingmaier M, Friedrich N, Manolopoulou J, Spyroglou A, Völzke H, Beuschlein F, Seissler J, Rettig R, Felix SB, Biffar R, Döring A, Meisinger C, Peters A, Wichmann HE, Nauck M, Wallaschofski H, Reincke M. Screening for primary aldosteronism in hypertensive subjects: results from two German epidemiological studies. *Eur J Endocrinol*. 2012; **167**: 7 15.［IVb］

1053) Douma S, Petidis K, Doumas M, Papaefthimiou P, Triantafyllou A, Kartali N, Papadopoulos N, Vogiatzis K, Zamboulis C. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet*. 2008; **371**: 1921 6.［IVa］

1054) Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2002; **40**: 892 6.［IVa］

1055) Vierhapper H. Determination of the aldosterone/renin ratio in 269 patients with adrenal incidentaloma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2007; **115**: 518 21.［IVa］

1056) Di Murro A, Petramala L, Cotesta D, Zinnamosca L, Crescenzi E, Marinelli C, Saponara M, Letizia C. Renin angiotensin aldosterone system in patients with sleep apnoea: prevalence of primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2010; **11**: 165 72.［IVa］

1057) 鈴木　節, 伊東貞三. レニン刺激試験におけるアルドステロンとNa代謝. 日本腎臓学会雑誌. 1978; 20: 1 10.［VI］

1058) Hiramatsu K, Yamada T, Yukimura Y, Komiya I, Ichikawa K, Ishihara M, Nagata H, Izumiyama T. A screening test to identify aldosterone producing adenoma by measuring plasma renin activity. Results in hypertensive patients. *Arch Intern Med*. 1981; **141**: 1589 93.［IVb］

1059) Stowasser M, Taylor PJ, Pimenta E, Ahmed AH, Gordon RD. Laboratory investigation of primary aldosteronism. *Clin Biochem Rev*. 2010; **31**: 39 56.［VI］

1060) Stowasser M. Update in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; **94**: 3623 30.［VI］

1061) Fischer E, Beuschlein F, Bidlingmaier M, Reincke M. Commentary on the Endocrine Society Practice Guidelines: Consequences of adjustment of antihypertensive medication in screening of primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2011; **12**: 43 8.［IVb］

1062) Tanabe A, Naruse M, Takagi S, Tsuchiya K, Imaki T, Takano K. Variability in the renin/aldosterone profile under random and standardized sampling conditions in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; **88**: 2489 94.［V］

1063) Arlt W. A detour guide to the Endocrine Society Clinical Practice Guideline on case detection, diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol*. 2010; **162**: 435 8.［VI］

1064) Nanba K, Tamanaha T, Nakao K, Kawashima ST, Usui T, Tagami T, Okuno H, Shimatsu A, Suzuki T, Naruse M. Confirmatory testing in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; **97**: 1688 94.［IVb］

1065) Nishikawa T, Omura M. Clinical characteristics of primary aldosteronism: its prevalence and comparative studies on various causes of primary aldosteronism in Yokohama Rosai Hospital. *Biomed Pharmacother*. 2000; **54 Suppl 1**: 83s 5s.［IVb］

1066) Ishidoya S, Kaiho Y, Ito A, Morimoto R, Satoh F, Ito S, Ishibashi T, Nakamura Y, Sasano H, Arai Y. Single center outcome of laparoscopic unilateral adrenalectomy for patients with primary aldosteronism: lateralizing disease using results of adrenal venous sampling. *Urology*. 2011; **78**: 68 73.［V］

1067) Mulatero P, Bertello C, Sukor N, Gordon R, Rossato D, Daunt N, Leggett D, Mengozzi G, Veglio F, Stowasser M. Impact of different diagnostic criteria during adrenal vein sampling on reproducibility of subtype diagnosis in patients with primary aldosteronism. *Hypertension*. 2010; **55**: 667 73.［IVb］

1068) Rossi GP, Barisa M, Allolio B, Auchus RJ, Amar L, Cohen D, Degenhart C, Deinum J, Fischer E, Gordon R, Kickuth R, Kline G, Lacroix A, Magill S, Miotto D, Naruse M, Nishikawa T, Omura M, Pimenta E, Plouin PF, Quinkler M, Reincke M, Rossi E, Rump LC, Satoh F, Schultze Kool L, Seccia TM, Stowasser M, Tanabe A, Trerotola S, Vonend O, Widimsky J Jr, Wu KD, Wu VC, Pessina AC. The Adrenal Vein Sampling International Study (AVIS) for identifying the major subtypes of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; **97**: 1606 14.［IVb］

1069) Stewart PM, Allolio B. Adrenal vein sampling for Primary Aldosteronism: time for a reality check. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; **72**: 146 8.［VI］

1070) Vonend O, Ockenfels N, Gao X, Allolio B, Lang K, Mai K, Quack I, Saleh A, Degenhart C, Seufert J, Seiler L, Beuschlein F, Quinkler M, Podrabsky P, Bidlingmaier M, Lorenz R, Reincke M, Rump LC; German Conn's Registry. Adrenal venous sampling: evaluation of the German Conn's registry. *Hypertension*. 2011; **57**: 990 5.［IVb］

1071) Morimoto S, Takeda R, Murakami M. Does prolonged pretreatment with large doses of spironolactone hasten a recovery from juxtaglomerular adrenal suppression in primary aldosteronism? *J Clin Endocrinol Metab*. 1970; **31**: 659 64.［IVb］

1072) Parthasarathy HK, Ménard J, White WB, Young WF Jr, Williams GH, Williams B, Ruilope LM, McInnes GT, Connell JM, MacDonald TM. A double blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2011; **29**: 980 90.［II］

1073) Mancini T, Kola B, Mantero F, Boscaro M, Arnaldi G. High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004; **61**: 768 77.［E III］

1074) 宮地幸隆. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業「副腎ホルモン産生異常に関する研究班」平成13年度研究報告書［IVb］

1075) 名和田新, 出村博, 須田俊宏, 高柳涼一. 副腎性preclinical Cushing症候群. 厚生省特定疾患内分泌系疾患調査研究班「副腎ホルモン産生異常症」調査分科会平成7年度研究報告書, 1999, pp223 6.［VI］

1076) Tsuiki M, Tanabe A, Takagi S, Naruse M, Takano K. Cardiovascular risks and their long term clinical outcome in patients with subclinical Cushing's syndrome. *Endocr J*. 2008; **55**: 737 45.［E II］

1077) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究班編. 褐色細胞腫診療指針2012.［GL］

1078) Gimenez Roqueplo AP, Dahia PL, Robledo M. An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma, and associated hereditary syndromes. *Horm Metab Res*. 2012; **44**: 328 33.［VI］

1079) 小林靖, 橋本博史. 大動脈炎症候群（高安動脈炎）診断・治療指針. 厚生科学研究費補助金: 特定疾患対策研究事業, 難治性血管炎に関する調査研究　平成11〜13年度総合研究報告書, 2002, pp41 63.［VI］

1080) 石川嘉市郎. 高安病高血圧. 領域別症候群シリーズ12循環器症候群（日本臨床別冊）, 1996, pp118 21.［VI］

1081) 橋本博史. 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班「難治性血管炎分科会」平成13年度研究報告書, 2002, pp21 5.［VI］

1082) Ohigashi H, Haraguchi G, Konishi M, Tezuka D, Kamiishi T, Ishihara T, Isobe M. Improved prognosis of Takayasu arteritis over the past decade: comprehensive analysis of 106 patients. *Circ J*. 2012; **76**: 1004 11.［IVb］

1083) 小林桂三. 大動脈炎症候群の疫学調査: 新規発症患者数と合併症について. 厚生省特定疾患難治性血管炎研究班1994年度研究報告書, 1994, pp7 10.［VI］

1084) Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, Sasaki H, Tanaka H, Matsumura Y, Ishibashi Ueda H, Kobayashi J, Yagihara T, Kitamura S. Overview of late outcome of medical and surgical treatment for Takayasu arteritis. *Circulation*. 2008; **118**: 2738 47.［VI］

1085) 町田政久, 佐久間まこと, 青木秀俊, 安田慶秀. 高安動脈炎に合併した心大血管病変の長期遠隔成績. 厚生省特定疾患

免疫疾患調査研究班1993年度研究報告書, 1993, pp192 5. ［VI］
1086) Miyata T, Sato O, Koyama H, Shigematsu H, Tada Y. Long term survival after surgical treatment of pa tients with Takayasu's arteritis. *Circulation*. 2003; **108**: 1474 80.［V］
1087) 結節性動脈周囲炎. 厚生省保健医療局疾病対策課監, 難病の診断と治療指針, 愛知, 六法出版社, 1997, pp107 15.［GL］
1088) Blaustein DA, Kumbar L, Srivastava M, Avram MM. Polyarteritis nodosa presenting as isolated malignant hypertension. *Am J Hypertens*. 2004; **17**: 380 1.［V］
1089) 黒沢美智子, 稲葉　裕, 小林茂人, 尾崎承一, 永井正規. 難治性血管炎（結節性動脈周囲炎）の平成16年度臨床調査個人票電子化データの分析. 厚生労働科学研究費補助金: 難治性血管炎に関する調査研究班「中・小型血管炎の臨床研究分科会」平成17年度研究報告書, 2006, pp137 50.［VI］
1090) Bussone G, Bérezné A, Pestre V, Guillevin L, Mouthon L. The scleroderma kidney: progress in risk factors, therapy, and prevention. *Curr Rheumatol Rep*. 2011; **13**: 37 43.［VI］
1091) Murakami T, Ueno M, Takeda A, Yakuwa S. Pressure wave reflection after successful balloon dilatation of aortic coarctation. *Circ J*. 2007; **71**: 1821 2.［V］
1092) Trojnarska O, Szczepaniak Chicheł L, Mizia Stec K, Gabriel M, Bartczak A, Grajek S, Gąsior Z, Kramer L, Tykarski A. Vascular remodeling in adults after coarctation repair: impact of descending aorta steno sis and age at surgery. *Clin Res Cardiol*. 2011; **100**: 447 55.［IVb］
1093) Ross RD, Clapp SK, Gunther S, Paridon SM, Humes RA, Farooki ZQ, Pinsky WW. Augmented norepi nephrine and renin output in response to maximal exercise in hypertensive coarctectomy patients. *Am Heart J*. 1992; **123**: 1293 9.［IVb］
1094) Toro Salazar OH, Steinberger J, Thomas W, Rocchini AP, Carpenter B, Moller JH. Long term follow up of patients after coarctation of the aorta repair. *Am J Cardiol*. 2002; **89**: 541 7.［V］
1095) Canniffe C, Ou P, Walsh K, Bonnet D, Celermajer D. Hypertension after repair of aortic coarctation A systematic review. *Int J Cardiol*. 2013; **167**: 2456 61.［IVa］
1096) Lee MG, Kowalski R, Galati JC, Cheung MM, Jones B, Koleff J, d'Udekem Y. Twenty four hour ambulatory blood pressure monitoring detects a high prevalence of hypertension late after coarctation repair in patients with hypoplastic arches. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012; **144**: 1110 6.［V］
1097) Luijendijk P, Bouma BJ, Vriend JW, Vliegen HW, Groenink M, Mulder BJ. Usefulness of exercise induced hypertension as predictor of chronic hyper tension in adults after operative therapy for aortic isthmic coarctation in childhood. *Am J Cardiol*. 2011; **108**: 435 9.［IVa］
1098) Jannetta PJ, Segal R, Wolfson SK Jr. Neurogenic hypertension: etiology and surgical treatment. I. Observations in 53 patients. *Ann Surg*. 1985; **201**: 391 8.［IVb］
1099) Makino Y, Kawano Y, Okuda N, Horio T, Iwashima Y, Yamada N, Takamiya M, Takishita S. Autonomic function in hypertensive patients with neurovascular compression of the ventrolateral medulla oblongata. *J Hypertens*. 1999; **17**: 1257 63.［IVb］
1100) Schobel HP, Frank H, Naraghi R, Geiger H, Titz E, Heusser K. Hypertension in patients with neurovas cular compression is associated with increased central sympathetic outflow. *J Am Soc Nephrol*. 2002; **13**: 35 41.［IVb］
1101) Smith PA, Meaney JF, Graham LN, Stoker JB, Mackintosh AF, Mary DA, Ball SG. Relationship of neurovascular compression to central sympathetic discharge and essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004; **43**: 1453 8.［IVb］
1102) Aoki S, Ohtsuki T, Hosomi N, Sueda Y, Kono T, Yamawaki T, Matsumoto M. Blood pressure variabil ity and prognosis in acute ischemic stroke with vascular compression on the rostral ventrolateral medulla (RVLM). *Hypertens Res*. 2011; **34**: 617 22.［IVa］
1103) Sasaki S, Tanda S, Hatta T, Morimoto S, Takeda K, Kizu O, Tamaki S, Saito M, Tamura Y, Kondo A. Neurovascular decompression of the rostral ventro lateral medulla decreases blood pressure and sympa thetic nerve activity in patients with refractory hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011; **13**: 818 20.［V］
1104) Sakuma T, Morimoto S, Aota Y, Takahashi N, Toyoda N, Kosaki A, Maehara M, Tanigawa N, Ikeda K, Sawada S, Iwasaka T. Efficacy of clonidine in patients with essential hypertension with neurovas cular contact of the rostral ventrolateral medulla. *Hypertens Res*. 2010; **33**: 633 7.［IVa］
1105) Aota Y, Morimoto S, Sakuma T, Morita T, Jo F, Takahashi N, Maehara M, Ikeda K, Sawada S, Iwasaka T. Efficacy of an L and N type calcium channel blocker in hypertensive patients with neuro vascular compression of the rostral ventrolateral medulla. *Hypertens Res*. 2009; **32**: 700 5.［IVa］
1106) Brown MJ. The causes of essential hypertension. *Br J*

Clin Pharmacol. 1996; **42**: 21 7.［VI］

1107) Kupper N, Willemsen G, Riese H, Posthuma D, Boomsma DI, de Geus EJ. Heritability of daytime ambulatory blood pressure in an extended twin design. *Hypertension*. 2005; **45**: 80 5.［IVb］

1108) International Consortium for Blood Pressure Genome Wide Association Studies. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature*. 2011; **478**: 103 9.［IVb］

1109) Kato N. Ethnic differences in genetic predisposition to hypertension. *Hypertens Res*. 2012; **35**: 574 81.［VI］

1110) Tabara Y, Kohara K, Kita Y, Hirawa N, Katsuya T, Ohkubo T, Hiura Y, Tajima A, Morisaki T, Miyata T, Nakayama T, Takashima N, Nakura J, Kawamoto R, Takahashi N, Hata A, Soma M, Imai Y, Kokubo Y, Okamura T, Tomoike H, Iwai N, Ogihara T, Inoue I, Tokunaga K, Johnson T, Caulfield M, Munroe P, Umemura S, Ueshima H, Miki T; Global Blood Pressure Genetics Consortium. Common variants in the ATP2B1 gene are associated with susceptibility to hypertension: the Japanese Millennium Genome Project. *Hypertension*. 2010; **56**: 973 80.［IVb］

1111) Kato N, Takeuchi F, Tabara Y, Kelly TN, Go MJ, Sim X, Tay WT, Chen CH, Zhang Y, Yamamoto K, Katsuya T, Yokota M, Kim YJ, Ong RT, Nabika T, Gu D, Chang LC, Kokubo Y, Huang W, Ohnaka K, Yamori Y, Nakashima E, Jaquish CE, Lee JY, Seielstad M, Isono M, Hixson JE, Chen YT, Miki T, Zhou X, Sugiyama T, Jeon JP, Liu JJ, Takayanagi R, Kim SS, Aung T, Sung YJ, Zhang X, Wong TY, Han BG, Kobayashi S, Ogihara T, Zhu D, Iwai N, Wu JY, Teo YY, Tai ES, Cho YS, He J. Meta analysis of genome wide association studies identifies common variants associated with blood pressure variation in east Asians. *Nat Genet*. 2011; **43**: 531 8.［IVb］

1112) Katsuya T, Ishikawa K, Sugimoto K, Rakugi H, Ogihara T. Salt sensitivity of Japanese from the viewpoint of gene polymorphism. *Hypertens Res*. 2003; **26**: 521 5.［VI］

1113) Hunt SC, Cook NR, Oberman A, Cutler JA, Hennekens CH, Allender PS, Walker WG, Whelton PK, Williams RR. Angiotensinogen genotype, sodium reduction, weight loss, and prevention of hypertension: trials of hypertension prevention, phase II. *Hypertension*. 1998; **32**: 393 401.［II］

1114) Arnett DK, Baird AE, Barkley RA, Basson CT, Boerwinkle E, Ganesh SK, Herrington DM, Hong Y, Jaquish C, McDermott DA, O'Donnell CJ; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association Stroke Council; Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. Relevance of genetics and genomics for prevention and treatment of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, the Stroke Council, and the Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007; **115**: 2878 901.［VI］

1115) Ji W, Foo JN, O'Roak BJ, Zhao H, Larson MG, Simon DB, Newton Cheh C, State MW, Levy D, Lifton RP. Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. *Nat Genet*. 2008; **40**: 592 9.［IVb］

1116) Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell*. 2001; **104**: 545 56.［VI］

1117) Boyden LM, Choi M, Choate KA, Nelson Williams CJ, Farhi A, Toka HR, Tikhonova IR, Bjornson R, Mane SM, Colussi G, Lebel M, Gordon RD, Semmekrot BA, Poujol A, Välimäki MJ, De Ferrari ME, Sanjad SA, Gutkin M, Karet FE, Tucci JR, Stockigt JR, Keppler Noreuil KM, Porter CC, Anand SK, Whiteford ML, Davis ID, Dewar SB, Bettinelli A, Fadrowski JJ, Belsha CW, Hunley TE, Nelson RD, Trachtman H, Cole TR, Pinsk M, Bockenhauer D, Shenoy M, Vaidyanathan P, Foreman JW, Rasoulpour M, Thameem F, Al Shahrouri HZ, Radhakrishnan J, Gharavi AG, Goilav B, Lifton RP. Mutations in kelch like 3 and cullin 3 cause hypertension and electrolyte abnormalities. *Nature*. 2012; **482**: 98 102.［IVb］

1118) Choi M, Scholl UI, Yue P, Björklund P, Zhao B, Nelson Williams C, Ji W, Cho Y, Patel A, Men CJ, Lolis E, Wisgerhof MV, Geller DS, Mane S, Hellman P, Westin G, Åkerström G, Wang W, Carling T, Lifton RP. K^+ channel mutations in adrenal aldosterone producing adenomas and hereditary hypertension. *Science*. 2011; **331**: 768 72.［IVb］

1119) 厚生労働省. ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針.［internet］2013年2月8日全部改正. http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i kenkyu/index.html［VI］

1120) Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA; American Heart Association. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2007; **115**: 1634 42.［GL］

1121) Layton D, Souverein PC, Heerdink ER, Shakir SA, Egberts AC. Evaluation of risk profiles for gastroin

testinal and cardiovascular adverse effects in nonselective NSAID and COX 2 inhibitor users: a cohort study using pharmacy dispensing data in The Netherlands. *Drug Saf*. 2008; **31**: 143 58.［E II］

1122) Strand V. Are COX 2 inhibitors preferable to non selective non steroidal anti inflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low dose aspirin? *Lancet*. 2007; **370**: 2138 51.［VI］

1123) Arellano FM, Yood MU, Wentworth CE, Oliveria SA, Rivero E, Verma A, Rothman KJ. Use of cyclooxygenase 2 inhibitors (COX 2) and prescription non steroidal anti inflammatory drugs (NSAIDS) in UK and USA populations. Implications for COX 2 cardiovascular profile. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006; **15**: 861 72.［E II］

1124) Fogari R, Zoppi A, Carretta R, Veglio F, Salvetti A; Italian Collaborative Study Group. Effect of indomethacin on the antihypertensive efficacy of valsartan and lisinopril: a multicentre study. *J Hypertens*. 2002; **20**: 1007 14.［II］

1125) Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Final report on the safety assessment of Glycyrrhetinic Acid, Potassium Glycyrrhetinate, Disodium Succinoyl Glycyrrhetinate, Glyceryl Glycyrrhetinate, Glycyrrhetinyl Stearate, Stearyl Glycyrrhetinate, Glycyrrhizic Acid, Ammonium Glycyrrhizate, Dipotassium Glycyrrhizate, Disodium Glycyrrhizate, Trisodium Glycyrrhizate, Methyl Glycyrrhizate, and Potassium Glycyrrhizinate. *Int J Toxicol*. 2007; **26 Suppl 2**: 79 112.［VI］

1126) 本間真人, 石原三也, 千文, 幸田幸直. 芍薬甘草湯と小柴胡湯の連用が血清カリウム値に及ぼす影響. 薬学雑誌. 2006; 126: 973 8.［V］

1127) Panoulas VF, Douglas KM, Stavropoulos Kalinoglou A, Metsios GS, Nightingale P, Kita MD, Elisaf MS, Kitas GD. Long term exposure to medium dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; **47**: 72 5.［E II］

1128) Sato A, Funder JW, Okubo M, Kubota E, Saruta T. Glucocorticoid induced hypertension in the elderly. Relation to serum calcium and family history of essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1995; **8**: 823 8.［E II］

1129) Saruta T. Mechanism of glucocorticoid induced hypertension. *Hypertens Res*. 1996; **19**: 1 8.［VI］

1130) Kelly JJ, Martin A, Whitworth JA. Role of erythropoietin in cortisol induced hypertension. *J Hum Hypertens*. 2000; **14**: 195 8.［II］

1131) Whitworth JA, Schyvens CG, Zhang Y, Andrews MC, Mangos GJ, Kelly JJ. The nitric oxide system in glucocorticoid induced hypertension. *J Hypertens*. 2002; **20**: 1035 43.［VI］

1132) Iuchi T, Akaike M, Mitsui T, Ohshima Y, Shintani Y, Azuma H, Matsumoto T. Glucocorticoid excess induces superoxide production in vascular endothelial cells and elicits vascular endothelial dysfunction. *Circ Res*. 2003; **92**: 81 7.［VI］

1133) Andoh TF, Johnson RJ, Lam T, Bennett WM. Subclinical renal injury induced by transient cyclosporine exposure is associated with salt sensitive hypertension. *Am J Transplant*. 2001; **1**: 222 7.

1134) Sander M, Lyson T, Thomas GD, Victor RG. Sympathetic neural mechanisms of cyclosporine induced hypertension. *Am J Hypertens*. 1996; **9**: 121S 38S.［VI］

1135) Zhang W, Victor RG. Calcineurin inhibitors cause renal afferent activation in rats: a novel mechanism of cyclosporine induced hypertension. *Am J Hypertens*. 2000; **13**: 999 1004.

1136) Lungu AO, Jin ZG, Yamawaki H, Tanimoto T, Wong C, Berk BC. Cyclosporin A inhibits flow mediated activation of endothelial nitric oxide synthase by altering cholesterol content in caveolae. *J Biol Chem*. 2004; **279**: 48794 800.

1137) Halimi JM, Giraudeau B, Buchler M, Al Najjar A, Etienne I, Laouad I, Bruyère F, Lebranchu Y. Enalapril/amlodipine combination in cyclosporine treated renal transplant recipients: a prospective randomized trial. *Clin Transplant*. 2007; **21**: 277 84.［II］

1138) 鈴木正司, 合屋忠信. EPO使用基準のガイドライン作成の調査. 平成4年度厚生科学研究腎不全医療研究事業研究報告書, 1993, pp165 72.［VI］

1139) Sasagawa I, Nakada T, Hashimoto T, Kubota Y, Suzuki H, Sawamura T. Change in haemoglobin concentration, haematocrit and vasoactive hormones in haemodialysis patients with erythropoietin associated hypertension. *Int Urol Nephrol*. 1994; **26**: 237 43.［III］

1140) Okura Y, Oshima T, Yasunobu Y, Amano K, Mori M, Shinozaki K, Kajiyama G. Effect of erythropoietin treatment on blood pressure and intracellular cation concentrations in maintenance hemodialysis patients. *Hypertens Res*. 1996; **19**: 91 5.［III］

1141) Shimada N, Saka S, Sekizuka K, Tanaka A, Takahashi Y, Nakamura T, Ebihara I, Koide H. Increased endothelin: nitric oxide ratio is associated with erythropoietin induced hypertension in hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2003; **25**: 569 78.［III］

1142) Ishimitsu T, Tsukada H, Ogawa Y, Numabe A, Yagi

S. Genetic predisposition to hypertension facilitates blood pressure elevation in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Am J Med*. 1993; **94**: 401 6.［E Ib］

1143) Miyashita K, Tojo A, Kimura K, Goto A, Omata M, Nishiyama K, Fujita T. Blood pressure response to erythropoietin injection in hemodialysis and predial ysis patients. *Hypertens Res*. 2004; **27**: 79 84.［III］

1144) 大久保政明, 石光俊彦, 河口達仁, 阿部実, 八木繁. 腎性貧血を呈する慢性血液透析患者におけるエリスロポエチン長期投与成績. 日本腎臓学会誌. 1993; **35**: 171 7.［V］

1145) Du Y, Melchert HU, Schäfer Korting M. Use of oral contraceptives in Germany: prevalence, determi nants and use associated health correlates. Results of National Health Surveys from 1984 to 1999. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007; **134**: 57 66.［E II］

1146) Hui KK. Hypertensive crisis induced by interaction of clonidine with imipramine. *J Am Geriatr Soc*. 1983; **31**: 164 5.［V］

1147) Abo Zena RA, Bobek MB, Dweik RA. Hypertensive urgency induced by an interaction of mirtazapine and clonidine. *Pharmacotherapy*. 2000; **20**: 476 8.［V］

1148) Eisenhofer G, Rivers G, Rosas AL, Quezado Z, Manger WM, Pacak K. Adverse drug reactions in patients with phaeochromocytoma: incidence, pre vention and management. *Drug Saf*. 2007; **30**: 1031 62.［VI］

1149) Feldman DR, Baum MS, Ginsberg MS, Hassoun H, Flombaum CD, Velasco S, Fischer P, Ronnen E, Ishill N, Patil S, Motzer RJ. PhaseI trial of bevacizumab plus escalated doses of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009; **27**: 1432 9.［IVa］

1150) Dienstmann R, Braña I, Rodon J, Tabernero J. Toxicity as a biomarker of efficacy of molecular targeted therapies: focus on EGFR and VEGF inhibit ing anticancer drugs. *Oncologist*. 2011; **16**: 1729 40.［VI］

1151) Sane DC, Anton L, Brosnihan KB. Angiogenic growth factors and hypertension. *Angiogenesis*. 2004; **7**: 193 201.［VI］

1152) Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, Soria JC, Milano G, Cohen A, Khayat D, Spano JP. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor treated pa tients. *Ann Oncol*. 2009; **20**: 807 15.［VI］

降圧薬一覧

記載医薬品を使用される場合は、必ず各医薬品の添付文書をご確認下さい

アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬

ACE阻害薬に共通する事項

適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量

禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
本剤および類似化合物への過敏症既往，妊娠または妊娠の可能性のある婦人，血管浮腫の既往，リポソーバー，セルソーバ，イムソーバなどの吸着器を用いたアフェレーシス施行，アクリロニトリルメタリルスルホン酸ナトリウム膜を用いた透析中，アリスキレンを投与中の糖尿病患者	副作用として咳，重篤な副作用として，血管浮腫，高カリウム血症，腎機能低下，両側腎動脈狭窄，片腎かつ腎動脈狭窄。術前の投与中止を勧める報告もある。リスクの高い症例では，病態や手術の侵襲度などを勘案し，術前の投与中止の可否について個別に検討する	リチウム十併用でリチウム血中濃度の上昇，カリウム保持性利尿薬との併用でカリウム濃度の上昇
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
非ステロイド性抗炎症剤	利尿薬（サイアザイド系，サイアザイド系類似，ループ），カリジノゲナーゼ製剤（カリクレインなど）	
文献	**その他**	
	アリスキレンとの併用は特にeGFRが<60mL/分/1.73m^{2}では避けることが望ましい。DPP-4阻害薬との併用で血管浮腫の頻度が上昇すると記載がある（ビルダグリプチン添付文書に記載）	

一般名：**カプトプリル**	製品名：**カプトリル**	薬価：**21.5円/12.5mg**
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
本態性高血圧症，腎性高血圧症，腎血管性高血圧症，悪性高血圧		1日3回，1回12.5–25mg，最大用量150mg
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
ACE阻害薬に共通する事項参照	ACE阻害薬に共通する事項参照，加えて本剤にはアロプリノールとの併用でStevens-Johnson症候群など過敏症状の発症が報告されている	ACE阻害薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
ACE阻害薬に共通する事項参照	ACE阻害薬に共通する事項参照	腎排泄，尿中排泄率63%（24時間），0.43時間（50mg）
文献	**その他**	
CAPPP	心不全，心筋梗塞後の左室機能低下患者の予後を改善するという臨床試験の報告がある	

一般名：**長時間作用型カプトプリル**	製品名：**カプトリルR**	薬価：**35.1円/18.75mg**
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
本態性高血圧症，腎性高血圧症		1日2回，1回18.75–37.5mg
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
カプトプリル参照	カプトプリル参照	カプトプリル参照
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
カプトプリル参照	カプトプリル参照	腎排泄，尿中排泄率42.5%（24時間），2.1時間（25mg）
文献	**その他**	
	カプトプリル参照	

一般名：**エナラプリル**	製品名：**レニベース**	薬価：**70.2円/5mg**
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
本態性高血圧症，腎性高血圧症，腎血管性高血圧症，悪性高血圧症	慢性心不全（軽症–中等症）	1日1回5–10mg

薬価は2013年7月時点，新薬は薬価収載時点

禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
ACE阻害薬に共通する事項参照	ACE阻害薬に共通する事項参照	ACE阻害薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
ACE阻害薬に共通する事項に加えて，リファンピシンによる効果減弱（血中濃度低下）の記載がある	ACE阻害薬に共通する事項参照	体内で活性代謝物エナラプリラートへ。活性代謝物は腎排泄。尿中活性体排泄率64%（48時間，10mg），腎機能低下患者で最大血中濃度の上昇とAUC増加。14時間（10mg）
文献	**その他**	
ANBP-2，いくつかのRCTで併用薬として	心不全，心筋梗塞後の左室機能低下患者の予後を改善するという臨床試験の報告がある	

一般名：ペリンドプリル	製品名：コバシル	薬価：73.8円/2mg
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
高血圧症		1日1回2–4mg，最大用量8mg
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
ACE阻害薬に共通する事項参照	ACE阻害薬に共通する事項参照	ACE阻害薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
ACE阻害薬に共通する事項参照	ACE阻害薬に共通する事項参照	体内では活性代謝物ペリンドプリラートへ。活性代謝物は肝代謝（グルクロン酸抱合）および腎排泄。尿中活性体排泄率3%–10%（24時間）。腎機能低下患者で最大血中濃度の上昇とAUC増加
文献	**その他**	
PROGRESS，EUROPA，ADVANCE，HYVET	冠動脈疾患患者の予後の改善，利尿薬との合剤（併用）が糖尿病患者の冠動脈疾患リスク，脳卒中再発リスクを減少させるという臨床試験の報告がある	

一般名：リシノプリル	製品名：ロンゲス，ゼストリル	薬価：56.0円/10mg（ゼストリル）
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
高血圧症	慢性心不全（軽症–中等症）	1日1回10–20mg。6歳以上の小児には，1日1回0.07mg/kg
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
ACE阻害薬に共通する事項参照	ACE阻害薬に共通する事項参照	ACE阻害薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
ACE阻害薬に共通する事項参照	ACE阻害薬に共通する事項参照	腎排泄，尿中未変化体排泄率21%–27%，腎機能低下患者で最大血中濃度の上昇，半減期延長とAUC増加。7.6時間（10mg）
文献	**その他**	
ALLHAT	心不全患者の予後を改善するという臨床試験の報告がある	

一般名：アラセプリル	製品名：セタプリル	薬価：32.9円/25mg
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
本態性高血圧症，腎性高血圧症		1日1回または2回，1日用量25–75mg，最大用量1日100mg
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
ACE阻害薬に共通する事項参照	ACE阻害薬に共通する事項参照，加えて本剤ではアロプリノールとの併用でStevens–Johnson症候群など過敏症状の発症が報告されている	ACE阻害薬に共通する事項参照

作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
ACE阻害薬に共通する事項参照	ACE阻害薬に共通する事項参照	体内で活性代謝物およびカプトプリルに。腎排泄，尿中活性体排泄率60%–70%，腎機能低下患者で最大血中濃度の上昇，半減期延長とAUC増加。2.6時間（遊離型カプトプリルとして）（25mg）
文献	その他	

一般名：デラプリル	製品名：アデカット	薬価：61.7円/30mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
本態性高血圧症，腎性高血圧症，腎血管性高血圧症		1日2回，1日用量30–60mg，最大用量1日120mg
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
ACE阻害薬に共通する事項参照	ACE阻害薬に共通する事項参照	ACE阻害薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
ACE阻害薬に共通する事項参照	ACE阻害薬に共通する事項参照	体内で活性代謝物デラプリラートへ。腎排泄，尿中活性体排泄率58.7%（24時間）。1.1時間
文献	その他	
PATE-HT		

一般名：ベナゼプリル	製品名：チバセン	薬価：57.7円/5mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
高血圧症		1日1回5–10mg
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
ACE阻害薬に共通する事項参照	ACE阻害薬に共通する事項参照	ACE阻害薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
ACE阻害薬に共通する事項参照	ACE阻害薬に共通する事項参照	体内で活性代謝物ベナゼプリラートへ。肝代謝および腎排泄，尿中活性体排泄率約20%（72時間）。腎機能低下患者で半減期延長とAUC増加。添付文書に半減期の記載なし
文献	その他	
ACCOMPLISH	非糖尿病性腎症の予後を改善するという臨床試験の報告がある	

一般名：シラザプリル	製品名：インヒベース	薬価：37.1円/0.5mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
高血圧症		1日1回0.5–1mg，最大用量2mg
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
ACE阻害薬に共通する事項参照	ACE阻害薬に共通する事項参照	ACE阻害薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
ACE阻害薬に共通する事項参照	ACE阻害薬に共通する事項参照	体内で活性代謝物シラザプリラートへ。腎排泄，尿中活性体排泄率約70%–80%（48時間）。腎機能低下患者で半減期延長とAUC増加。2.6時間（α），52.6時間（β）
文献	その他	

一般名：イミダプリル	製品名：タナトリル	薬価：63.6円/5mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
高血圧症，腎実質性高血圧症	1型糖尿病に伴う糖尿病性腎症	1日1回5–10mg

薬価は2013年7月時点，新薬は薬価収載時点

禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
ACE阻害薬に共通する事項参照	ACE阻害薬に共通する事項参照	ACE阻害薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
ACE阻害薬に共通する事項参照	ACE阻害薬に共通する事項参照	体内で活性代謝物イミダプリラートへ。腎排泄，尿中活性体排泄率約25%（24時間）。腎機能低下患者で最高血中濃度上昇，半減期延長とAUC増加。8時間（10mg）
文献	**その他**	

一般名：テモカプリル	製品名：エースコール	薬価：72.8円/2mg
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
高血圧症，腎実質性高血圧症，腎血管性高血圧症		1日1回 2–4mg
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
ACE阻害薬に共通する事項参照	ACE阻害薬に共通する事項参照	ACE阻害薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
ACE阻害薬に共通する事項参照	ACE阻害薬に共通する事項参照	体内で活性代謝物テモカプリラートへ。肝代謝および胆汁・腎排泄，尿中活性体排泄率34%。しかし腎機能低下患者でも血中動態の変化は少ない。6.7時間（2.5mg）
文献	**その他**	

一般名：キナプリル	製品名：コナン	薬価：54.6円/10mg
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
高血圧症		1日1回 5–20mg
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
ACE阻害薬に共通する事項参照	ACE阻害薬に共通する事項参照	ACE阻害薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
ACE阻害薬に共通する事項参照	ACE阻害薬に共通する事項参照	体内で活性代謝物キナプリラートへ。肝代謝および腎排泄。尿中活性代謝物排泄率30%–40%，腎機能低下患者で最大血中濃度の上昇とAUC増加。18.8–22.5時間
文献	**その他**	

一般名：トランドラプリル	製品名：オドリック，プレラン	薬価：67.5円/1mg
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
高血圧症		1日1回 1–2mg
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
ACE阻害薬に共通する事項参照	ACE阻害薬に共通する事項参照	ACE阻害薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
ACE阻害薬に共通する事項参照	ACE阻害薬に共通する事項参照	肝で活性代謝物トランドラプリラートへ。肝代謝および腎排泄。腎機能低下患者で最大血中濃度の上昇とAUC増加。18.0時間（1mg）
文献	**その他**	

アンジオテンシン受容体拮抗薬

アンジオテンシン受容体拮抗薬に共通する事項

適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量

禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
本剤および類似化合物への過敏症既往，妊娠または妊娠の可能性のある婦人，重篤な肝機能障害，アリスキレンを投与中の糖尿病患者	重大な副作用として，アナフィラキシー，血管浮腫，肝炎，腎機能低下，低血糖，横紋筋融解，汎血球減少，ショック，失神，高カリウム血症（いずれも頻度不明）の報告がある。両側腎動脈狭窄，片腎かつ腎動脈狭窄，高カリウム血症での投与を避ける。術前の投与中止を勧める報告もある。リスクの高い例では，病態や手術の侵襲度などを勘案し，術前の投与中止の可否について個別に検討する	炭酸リチウム併用でリチウム血中濃度の上昇，カリウム製剤やカリウム保持性利尿薬との併用でカリウム濃度の上昇

作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
COX-2選択的阻害薬を含む非ステロイド抗炎症薬（COX-2阻害薬に関してはオルメサルタンとロサルタンは記載がない）	利尿薬（サイアザイド，サイアザイド類似，ループ）	

文献	その他
	アリスキレンとの併用は特にeGFRが<60mL/分/1.73m^{2}では避けることが望ましい

一般名：ロサルタン	製品名：ニューロタン	薬価：143.4円/50mg錠
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
高血圧症，高血圧および蛋白尿を伴う2型糖尿病における糖尿病性腎症		1日1回25–50mg，最大投与量100mg
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
アンジオテンシン受容体拮抗薬に共通する事項参照	アンジオテンシン受容体拮抗薬に共通する事項参照	アンジオテンシン受容体拮抗薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
アンジオテンシン受容体拮抗薬に共通する事項参照	アンジオテンシン受容体拮抗薬に共通する事項参照	肝代謝および腎排泄。ロサルタン2時間，活性代謝物4時間（25mg，50mg）。腎機能低下患者では最高血中濃度上昇およびAUC増加
文献	**その他**	
RENAAL，LIFE		

一般名：カンデサルタン	製品名：ブロプレス	薬価：140.4円/8mg錠
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
高血圧症，腎実質性高血圧症	慢性心不全	1日1回4–8mg，最大投与量12mg。腎実質性および腎障害を伴う場合は1日1回2mgから開始し，最大用量8mg
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
アンジオテンシン受容体拮抗薬に共通する事項参照	アンジオテンシン受容体拮抗薬に共通する事項に加えて，間質性肺炎，無顆粒球症の報告あり	アンジオテンシン受容体拮抗薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
アンジオテンシン受容体拮抗薬に共通する事項参照	アンジオテンシン受容体拮抗薬に共通する事項参照	肝代謝（CYP2C9）および腎排泄，活性代謝物2.0時間（α），11.2時間（β）
文献	**その他**	
SCOPE，CASE-J，HIJ-CREATE，TROPHY，CHARM，ARCH-J		

薬価は2013年7月時点，新薬は薬価収載時点

一般名：バルサルタン	製品名：ディオバン	薬価：114.8円/80mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
高血圧症（成人、小児）		1日1回40–80mg，最大投与量160mg
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
アンジオテンシン受容体拮抗薬に共通する事項参照	アンジオテンシン受容体拮抗薬に共通する事項に加えて，間質性肺炎，無顆粒球症の報告あり	アンジオテンシン受容体拮抗薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
アンジオテンシン受容体拮抗薬に共通する事項参照	アンジオテンシン受容体拮抗薬に共通する事項参照	肝代謝（CYP2C9）および腎排泄，尿中未変化体排泄率10%，3.9時間（80mg）
文献	その他	
VALUE, Val-HeFT, VALIANT, MARVAL	2013年OD錠発売	

一般名：テルミサルタン	製品名：ミカルディス	薬価：131.0円/40mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
高血圧症		1日1回20–40mg，最大投与量80mg
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
アンジオテンシン受容体拮抗薬に共通する事項に加えて，胆汁の分泌がきわめて悪い患者または重篤な肝障害のある患者	アンジオテンシン受容体拮抗薬に共通する事項参照	アンジオテンシン受容体拮抗薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
アンジオテンシン受容体拮抗薬に共通する事項参照	アンジオテンシン受容体拮抗薬に共通する事項参照	肝代謝，20.3時間（40mg），腎機能低下患者での蓄積なし，肝機能障害（肝硬変ChildA，B）で最大血中濃度上昇とAUC増加
文献	その他	
ONTARGET，TRANSCEND，INNOVATION		

一般名：オルメサルタン	製品名：オルメテック	薬価：130.4円/20mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
高血圧症		1日1回10–20mg，最大投与量40mg
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
アンジオテンシン受容体拮抗薬に共通する事項参照	アンジオテンシン受容体拮抗薬に共通する事項参照	アンジオテンシン受容体拮抗薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
アンジオテンシン受容体拮抗薬に共通する事項参照	アンジオテンシン受容体拮抗薬に共通する事項参照	肝代謝および糞中排泄。11時間（20mg）
文献	その他	
OSCAR，ORIENT，ROADMAP，OCTOPUS		

一般名：イルベサルタン	製品名：アバプロ，イルベタン	薬価：130.5円/100mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
高血圧症		1日1回50–100mg，最大投与量200mg
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
アンジオテンシン受容体拮抗薬に共通する事項参照	アンジオテンシン受容体拮抗薬に共通する事項参照	アンジオテンシン受容体拮抗薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
アンジオテンシン受容体拮抗薬に共通する事項参照	アンジオテンシン受容体拮抗薬に共通する事項参照	肝代謝（CYP2C9），約10–15時間（50–200mg）。腎機能低下患者，肝機能低下患者での蓄積性は認められていない。尿中排泄約20%，糞中排泄約54%

文献	その他
IDNT，IRMA2	2013年200mg錠発売

一般名：アジルサルタン	製品名：アジルバ	薬価：136.9円/20mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
高血圧症		1日1回20mg，最大投与量40mg
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
アンジオテンシン受容体拮抗薬に共通する事項参照	アンジオテンシン受容体拮抗薬に共通する事項参照	アンジオテンシン受容体拮抗薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
アンジオテンシン受容体拮抗薬に共通する事項参照	アンジオテンシン受容体拮抗薬に共通する事項参照	脱炭酸，肝代謝（CYP2C9），13.2時間（20mg）
文献	その他	

利尿薬

サイアザイドおよびサイアザイド類似利尿薬に共通する事項

適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
		添付文書上の用量では代謝系の副作用が出現する可能性が高く，基本的に1/2錠以下の投与が望ましい
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
無尿の患者，急性腎不全，本剤および類似化合物への過敏症既往，体液中のナトリウム欠乏を伴う低ナトリウム血症，低カリウム血症	痛風や糖代謝，電解質代謝への影響は，低用量を厳守することによってある程度予防できる可能性がある。慎重投与として，進行した肝硬変（肝性昏睡の誘発），副甲状腺機能亢進症などの高カルシウム血症（カルシウム値の上昇），重大な副作用として再生不良性貧血，壊死性血管炎，肺水腫，膵炎，無顆粒球症，急性腎不全など	リチウム血中濃度の上昇，血清カルシウム値を上昇させる薬剤の作用を増強，低カリウム血症によるジギタリスの作用の増強，スルフィンピラゾンの尿酸排泄作用に拮抗
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
コレスチラミン，非ステロイド系消炎鎮痛剤（降圧作用），ロサルタン（尿酸排泄を促進し，尿酸上昇を減弱）	すべての降圧薬（降圧），糖質副腎皮質ホルモン剤，グリチルリチン製剤（カリウムの低下を増強）	
文献	その他	
COPE（クラスのみ指定，薬剤指定なし）		

サイアザイド利尿薬

一般名：トリクロルメチアジド	製品名：フルイトラン	薬価：9.6円/1mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
高血圧症，悪性高血圧	心性浮腫，腎性浮腫，肝性浮腫，月経前緊張症	添付文書の記載は1日2–8mgとされているが，類似薬の臨床試験から推奨される用量は1日1mg以下（1錠以下）である
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
サイアザイドおよびサイアザイド類似利尿薬に共通する事項参照	サイアザイドおよびサイアザイド類似利尿薬に共通する事項参照	サイアザイドおよびサイアザイド類似利尿薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
サイアザイドおよびサイアザイド類似利尿薬に共通する事項参照	サイアザイドおよびサイアザイド類似利尿薬に共通する事項参照	腎排泄，尿中排泄率75%。半減期に関する記載は添付文書上なし

薬価は 2013 年 7 月時点，新薬は薬価収載時点

文献	その他
NICS-EH	割線による1/2分割可能，1mg錠が発売になった

一般名：ヒドロクロロチアジド	製品名：ヒドロクロロチアジド「トーワ」	薬価：5.6円/12.5mg
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
高血圧症（本態性，腎性など），悪性高血圧	心性浮腫（うっ血性心不全），腎性浮腫，肝性浮腫，月経前緊張症，薬剤（副腎皮質ホルモン，フェニルブタゾン等）による浮腫	添付文書の記載は1日25–100mgとされているが，臨床試験から推奨される用量は1日12.5mg以下（1錠）である
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
サイアザイドおよびサイアザイド類似利尿薬に共通する事項参照	サイアザイドおよびサイアザイド類似利尿薬に共通する事項参照	サイアザイドおよびサイアザイド類似利尿薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
サイアザイドおよびサイアザイド類似利尿薬に共通する事項参照	サイアザイドおよびサイアザイド類似利尿薬に共通する事項参照	
文献	**その他**	
ACCOMPLISHではACE阻害薬との合剤として，ACE阻害薬＋Ca拮抗薬の合剤と比較。LIFE，VALUEなど多くの臨床試験の併用薬として用いられている	割線による1/2分割可能，12.5mg錠が発売になった	

一般名：ベンチルヒドロクロロチアジド	製品名：ベハイド	薬価：5.4円/4mg
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
高血圧症（本態性，腎性等），悪性高血圧	心性浮腫（うっ血性心不全），腎性浮腫，肝性浮腫	添付文書の記載は1回4–8mg，1日2回とされているが，類似薬の臨床試験から推奨される用量は1日2mg以下（1/2錠）である
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
サイアザイドおよびサイアザイド類似利尿薬に共通する事項参照。テルフェナジンまたはアステミゾールを投与中の患者	サイアザイドおよびサイアザイド類似利尿薬に共通する事項参照	サイアザイドおよびサイアザイド類似利尿薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
サイアザイドおよびサイアザイド類似利尿薬に共通する事項参照	サイアザイドおよびサイアザイド類似利尿薬に共通する事項参照	
文献	**その他**	
	割線による1/2分割可能	

サイアザイド類似利尿薬

一般名：インダパミド	製品名：ナトリックス，テナキシル	薬価：12.2円/1mg（ナトリックス）
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
本態性高血圧症	なし	添付文書上は1日2mgとされているが，臨床試験から推奨される用量は0.5mgから1mgである
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
サイアザイドおよびサイアザイド類似利尿薬に共通する事項参照	サイアザイドおよびサイアザイド類似利尿薬に共通する事項参照	サイアザイドおよびサイアザイド類似利尿薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
サイアザイドおよびサイアザイド類似利尿薬に共通する事項参照	サイアザイドおよびサイアザイド類似利尿薬に共通する事項参照	腎排泄（49.5%），13.2時間（1mg），19.8時間（2mg）
文献	**その他**	
ADVANCE，PROGRESS，PATS，HYVET	割線による1/2分割可能（1mg）	

一般名：メフルシド	製品名：バイカロン	薬価：10.6円/25mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
高血圧症（本態性，腎性）	心性浮腫（うっ血性心不全），腎性浮腫，肝性浮腫	添付文書の記載は1日25–50mg，とされているが，類似薬の臨床試験から推奨される用量は1日12.5mg以下（1/2錠）である
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
サイアザイドおよびサイアザイド類似利尿薬に共通する事項参照	サイアザイドおよびサイアザイド類似利尿薬に共通する事項参照	サイアザイドおよびサイアザイド類似利尿薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
サイアザイドおよびサイアザイド類似利尿薬に共通する事項参照	サイアザイドおよびサイアザイド類似利尿薬に共通する事項参照	
文献	その他	
	割線による1/2分割可能	

一般名：トリパミド	製品名：ノルモナール	薬価：16.3円/15mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
本態性高血圧症	なし	1回15mgを1日1–2回とされているが，類似薬の臨床試験から推奨される用量は，1日7.5mg以下（1/2錠）である
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
サイアザイドおよびサイアザイド類似利尿薬に共通する事項参照	サイアザイドおよびサイアザイド類似利尿薬に共通する事項参照	サイアザイドおよびサイアザイド類似利尿薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
サイアザイドおよびサイアザイド類似利尿薬に共通する事項参照	サイアザイドおよびサイアザイド類似利尿薬に共通する事項参照	肝代謝および腎排泄。約9–10時間
文献	その他	

一般名：メチクラン	製品名：アレステン	薬価：18.9円/150mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
本態性高血圧症	なし	1回150mgを1日1–2回とされているが，類似薬の臨床試験から推奨される用量は，1日75mg以下（1/2錠）である
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
サイアザイドおよびサイアザイド類似利尿薬に共通する事項，加えてテルフェナジン投与中は禁忌	サイアザイドおよびサイアザイド類似利尿薬に共通する事項参照	サイアザイドおよびサイアザイド類似利尿薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
サイアザイドおよびサイアザイド類似利尿薬に共通する事項参照	サイアザイドおよびサイアザイド類似利尿薬に共通する事項参照	肝代謝および腎排泄。添付文書上半減期に関する記載なし
文献	その他	
	割線による1/2分割可能	

薬価は 2013 年 7 月時点，新薬は薬価収載時点

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項

適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
	副作用として動悸，顔面紅潮など血管拡張作用に付随した症状，便秘など。重大な副作用として，血小板減少，肝機能障害，ショックなど。僧帽弁狭窄，大動脈弁狭窄，肺高血圧，重篤な腎機能障害，重篤な肝機能障害，うっ血性心不全，高度左室収縮機能障害では慎重投与	CYP3A4で代謝される薬剤の代謝に影響する可能性がある（タクロリムスなど）。ジゴキシンの血中濃度を上昇させる
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
リファンピシン，フェノバルビタール，カルバマゼピン（酵素誘導による，代謝の促進と血中濃度低下，作用減弱）	ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬はCYP3A4により代謝される。したがってCa拮抗薬とこの酵素により代謝される薬剤は相互作用をきたす。添付文書上の記載には差があるものの，アゾール系抗真菌剤，マクロライド系抗生物質，シクロスポリン，タクロリムス，HIVプロテアーゼ阻害薬，シメチジン，グレープフルーツジュースなどはおおむねカルシウム拮抗薬の代謝を抑制し，作用を増強する可能性はある。グレープフルーツジュースを同時服用をしないようにと記載されている	肝代謝を主体とするが小腸でも代謝される可能性がある。代謝酵素はCYP3A4。未変化体の尿中排泄は認められない。しかし腎機能低下者での薬物動態の変化が報告されている薬物もある。半減期は個々の薬剤を参照
文献	**その他**	

一般名：アムロジピン	製品名：アムロジン，ノルバスク	薬価：57.5円/5mg（アムロジン），58.8円/5mg（ノルバスク）
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
高血圧症（成人，小児）	狭心症（成人）	1日1回2.5–10mg（成人），1日1回2.5–5mg（小児：年齢，体重，症状により適宜増減）
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
ジヒドロピリジン系化合物への過敏症既往，妊娠または妊娠の可能性のある婦人	本剤は血中濃度半減期が長く，投与中止後も緩徐な降圧効果が認められる。ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項に加えて，シンバスタチンの血中濃度上昇
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照	肝代謝（CYP3A4）だが尿中未変化体排泄率3%–8%。T_{max}5.8時間，半減期36.5時間（2.5mg），定常状態に達するまで約1週間を要する。肝硬変（Child A，B）患者では$T_{1/2}$の延長，AUCの増大が認められる
文献	**その他**	
ALLHAT，VALUE，ASCOT，CASE-J，ACCOMPLISH，OSCAR，TOMHS，ADVANCED-J	OD錠2.5mg，5mg，10mg	

一般名：ニフェジピン	製品名：アダラートカプセル	薬価：23.6円/10mg
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
本態性高血圧症，腎性高血圧症	狭心症	1回10mg，1日3回

禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
ジヒドロピリジン系化合物への過敏症既往，妊娠（妊娠20週未満）または妊娠の可能性のある婦人，心原性ショック，急性心筋梗塞	基本的に急速，かつ短期の降圧，血行動態の変化をきたすため，高血圧緊急症や切迫症の場合を除き，日常的な血圧コントロールを目的とした第一選択薬としては推奨されない。舌下投与も同様の理由で行うべきではない（口腔粘膜からは吸収されないが，結局嚥下により小腸より吸収され，急速な作用を発現する）	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照，作用を増強する薬剤としてキヌプリスチン，ダルホプリスチン，硫酸マグネシウム水和物（注射剤）	肝代謝。1時間（10mg）
文献	**その他**	
	シクロスポリンの併用で歯肉増殖が発現しやすい	

一般名：ニフェジピン徐放錠	製品名：アダラートL	薬価：30.4円/20mg
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
本態性高血圧症，腎性高血圧症	狭心症	1回10–20mg，1日2回
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
ジヒドロピリジン系化合物への過敏症既往，妊娠（妊娠20週未満）または妊娠の可能性のある婦人，心原性ショック	アダラートカプセルよりは長時間作用型で，血行動態の変動も少ないが，急速な血管拡張作用に伴う症状，血圧の変動が認められるときは，より長時間作用型のニフェジピン(アダラートCR)が望ましい	ニフェジピンと同様
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
ニフェジピンと同様	ニフェジピンと同様	肝代謝。3.7時間（20mg）
文献	**その他**	
STONE，J-MIND，JMIC	ニフェジピンと同様	

一般名：長時間作用型ニフェジピン徐放錠	製品名：アダラートCR	薬価：65.1円/40mg
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
本態性高血圧症，腎実質性高血圧症，腎血管性高血圧症	狭心症，異型狭心症	1日1回20–40mg，最大用量は40mg 1日2回（80mg/日）
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
ニフェジピン徐放錠と同様	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照	ニフェジピンと同様
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
ニフェジピンと同様	ニフェジピンと同様	肝代謝。血中の未変化体濃度は二相性を示す。腎機能低下高血圧患者で最高血中濃度，AUCの上昇が報告されているが，用量調節の必要性は明らかではない。
文献	**その他**	
INSIGHT，ACTION（類似のニフェジピンGITSによる。本邦では発売されていない），NICE-Combi，ADVANCE-Combi	ニフェジピンと同様。妊娠20週以降の妊婦に投与する場合には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみとする。長時間作用型の使用が基本	

一般名：ニソルジピン	製品名：バイミカード	薬価：80.1円/10mg
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
高血圧症，腎実質性高血圧症，腎血管性高血圧症	狭心症，異型狭心症	1日1回5–10mg

薬価は 2013 年 7 月時点，新薬は薬価収載時点

禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
ジヒドロピリジン系化合物への過敏症既往，妊娠または妊娠の可能性のある婦人，心原性ショックの患者，イトラコナゾール投与中，ミコナゾール投与中の患者	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照，作用を増強する薬剤としてキヌプリスチン，ダルホプリスチン	肝代謝。9.8時間（10mg）
文献	**その他**	

一般名：ニトレンジピン	製品名：バイロテンシン	薬価：65.5円/10mg
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
高血圧症，腎実質性高血圧症	狭心症	1日1回5–10mg
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
妊婦または妊娠している可能性のある婦人	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照	肝代謝。10時間（10mg）
文献	**その他**	
Syst-Eur		

一般名：ニカルジピン	製品名：ペルジピン	薬価：20.0円/20mg
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
本態性高血圧症	なし	1回10–20mg，1日3回
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
頭蓋内出血で止血が完成していないと推定される患者，脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者，妊婦または妊娠している可能性のある婦人	基本的に急速（最高血中濃度達成投与後1時間），かつ短期の降圧，血行動態の変化をきたす場合があり，注意が必要	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項に加えて，フェニトイン	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項に加えて，β遮断薬（プロプラノロールなど），ダントロレン（心房細動，循環虚脱），タンドスピロン，ニトログリセリン（房室ブロック）	肝代謝。1.5時間（20mg）
文献	**その他**	

一般名：ニカルジピン徐放錠	製品名：ペルジピンLA	薬価：32.4円/40mg
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
本態性高血圧症	なし	1回20–40mg，1日2回
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
ニカルジピンと同様	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照	ニカルジピンと同様
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
ニカルジピンと同様	ニカルジピンと同様	肝代謝。7.6時間（40mg）
文献	**その他**	
NICS-EH		

一般名：ニルバジピン	製品名：ニバジール	薬価：32.4円/4mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
本態性高血圧症	なし	1回2–4mg，1日2回
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
頭蓋内出血で止血が完成していないと推定される患者，脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者，妊婦または妊娠している可能性のある婦人，ジヒドロピリジン系化合物に対し過敏症の既往	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照	10.9時間（4mg）
文献	その他	

一般名：アゼルニジピン	製品名：カルブロック	薬価：65.5円/16mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
高血圧症	なし	1日1回8–16mg，最大投与量16mg
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
本剤成分で過敏症の既往歴，HIVプロテアーゼ阻害剤投与中，アゾール系抗真菌剤投与中，コビシスタットを含有する製剤を投与中，妊娠または妊娠の可能性のある婦人	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項に加えて，シンバスタチンの血中濃度上昇
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照。グレープフルーツジュースは服用中禁止。他にメシル酸イマチニブ，メシル酸デラビルジン，ベンゾジアゼピン系薬剤，経口黄体，卵胞ホルモン（経口避妊薬など）（CYP3A4阻害による），クエン酸タンドスピロン（中枢性降圧作用による降圧作用の増強）	肝代謝。19–23時間（8mg）。腎機能低下患者でAUCの増加が認められる。しかし軽度–中等度の肝機能障害患者では薬物動態の変化は認められない
文献	その他	
OSCAR，J-CORE	CAPD施行中の患者の透析排液の白濁	

一般名：マニジピン	製品名：カルスロット	薬価：69.3円/20mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
高血圧症	なし	1日1回10–20mg
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
妊婦または妊娠の可能性のある婦人	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照	肝代謝。1.5時間（α），7.3時間（β）
文献	その他	
PATE-HT	CAPD施行中の患者の透析排液の白濁	

一般名：エホニジピン	製品名：ランデル	薬価：67.7円/40mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
高血圧症，腎実質性高血圧症	狭心症	1日20–40mg，1–2回に分割，最大用量60mg
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
妊婦または妊娠の可能性のある婦人	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照

薬価は 2013 年 7 月時点，新薬は薬価収載時点

作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照	肝代謝。2.0時間
文献	**その他**	
JATOS	CAPD施行中の患者の透析排液の白濁	

一般名：シルニジピン	製品名：アテレック	薬価：61.2円/10mg
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
高血圧症	なし	1日1回5–10mg，最大用量20mg
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
妊婦または妊娠の可能性のある婦人	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照	肝代謝（CYP3A4のみならずCYP2C19の関与）。尿中未変化体（—）。1.1時間（α），8.1時間（β）
文献	**その他**	
CARTER	2013年 20mg錠発売	

一般名：アラニジピン	製品名：サプレスタ	薬価：58.9円/10mg
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
高血圧症	なし	1日1回5–10mg，最大用量20mg
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
妊婦または妊娠している可能性のある婦人，本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照。本剤は1日1回投与とされているが，半減期は活性代謝物を含めても3時間程度	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照	未変化体，活性代謝物ともに肝代謝。1.1時間（未変化体），3.3時間（活性代謝物）（10mg）
文献	**その他**	

一般名：ベニジピン	製品名：コニール	薬価：54.9円/4mg
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
高血圧症，腎実質性高血圧症	狭心症	1日1回2–4mg，最大用量8mg
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
心原性ショック，妊婦または妊娠の可能性のある婦人	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照。本剤の半減期は1–1.7時間であるが降圧のT/P比は60%–80%であり，血中濃度と降圧効果が必ずしも一致しないことに留意すべきである	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照	肝代謝。1.7時間（4mg）
文献	**その他**	
COPE		

一般名：フェロジピン	製品名：スプレンジール，ムノバール	薬価：33.9円/5mg
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
高血圧症	なし	1回2.5–5mg，1日2回，最大用量1回10mg

禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
本剤への過敏症既往，妊娠または妊娠の可能性のある婦人，心原性ショック	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照。本剤は比較的短時間作用型であり，急速な血圧の変動に注意（T_{max}は1–1.4時間程度，排泄半減期は2–3時間）	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照	肝代謝。2.7時間（10mg）
文献	**その他**	
HOT，FEVER		

一般名：バルニジピン	製品名：ヒポカ	薬価：83.3円/15mg
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
本態性高血圧症，腎実質性高血圧症，腎血管性高血圧症	なし	1回10–15mg，1日1回
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
妊婦または妊娠している可能性のある婦人	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項に加えてフェニトイン	ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に共通する事項を参照	肝代謝。10時間（15mg）
文献	**その他**	
J-MUBA		

ベンゾチアゼピン系カルシウム拮抗薬

一般名：ジルチアゼム	製品名：ヘルベッサー	薬価：24.0円/60mg
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
本態性高血圧症（軽症–中等症）	狭心症，異型狭心症	1回30–60mg，1日3回
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
重篤なうっ血性心不全，2度以上の房室ブロック，洞不全症候群，本剤および類似化合物への過敏症既往，妊娠または妊娠の可能性のある婦人	短時間作用型ニフェジピンほどではないが，基本的に急速，かつ短期の降圧，血行動態の変化をきたすため，現在降圧薬としての使用は推奨されない	フェニトイン，タクロリムス，シクロスポリン，ビノレルビン，トリアゾラム，ミダゾラム，カルバマゼピン，セレギリン，テオフィリン，アプリンジン，シロスタゾールの血中濃度上昇（代謝酵素CYP3A4の阻害による）
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
リファンピシン（代謝酵素誘導）	ジギタリス製剤，抗不整脈薬，β遮断薬（伝導障害），シメチジン，HIVプロテアーゼ阻害薬，イトラコナゾール，マクロライド系抗生物質，グレープフルーツジュースなど（代謝酵素阻害）	肝代謝。4.5時間（60mg）
文献	**その他**	
NORDIL		

一般名：ジルチアゼム徐放カプセル	製品名：ヘルベッサーR	薬価：98.2円/200mg
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
本態性高血圧症（軽症–中等症）	狭心症，異型狭心症	1日1回100–200mg
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
ジルチアゼムと同様	ジルチアゼムと同様	ジルチアゼムと同様

薬価は2013年7月時点，新薬は薬価収載時点

作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
ジルチアゼムと同様	ジルチアゼムと同様	肝代謝。7.0時間（100mg）
文献	**その他**	
NORDIL		

直接的レニン阻害薬

一般名：アリスキレン	製品名：ラジレス	薬価：150.6円/150mg
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
高血圧症		1日1回150mg，最大投与量300mg
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
本剤への過敏症既往，妊娠または妊娠の可能性のある婦人，イトラコナゾール，シクロスポリンを投与中の患者，アンジオテンシン変換酵素阻害薬またはアンジオテンシン受容体拮抗薬を投与中の糖尿病患者	重大な副作用として，アナフィラキシー様症状，血管浮腫，腎機能低下（1%未満），高カリウム血症（1%未満）の報告がある。両側腎動脈狭窄，片腎かつ腎動脈狭窄，高カリウム血症での投与を避ける	カリウム製剤やカリウム保持性利尿薬との併用でカリウム濃度の上昇
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
非ステロイド性抗炎症薬	イトラコナゾール，シクロスポリン（P糖タンパク抑制，併用禁忌），ベラパミル，アトルバスタチン（P糖タンパク抑制），利尿薬（サイアザイド系，サイアザイド系類似，降圧作用増強），カリウム製剤，カリウム保持性利尿薬，アルドステロン拮抗薬（カリウムの上昇増強，糖尿病患者，腎機能低下患者），バソプレシン受容体拮抗薬併用でカリウム上昇	腎排泄および肝代謝（CYP3A4）。トランスポーターP糖タンパクの関与が大きく，抑制するイトラコナゾール併用では血中濃度（最高およびAUC）は6倍。半減期33.5–37時間
文献	**その他**	
ALTITUDE，ASTRONAUT	非ステロイド性抗炎症薬併用で腎機能悪化（特に高齢者）。バイオアベイラビリティが低く（吸収は2%–3%），血中濃度の個体差，個体内差が大きい。食前服用は食後服用と比べAUC2倍，最高血中濃度3–4倍。ACE阻害薬，ARBとの併用は，特にeGFRが<60mL/分/1.73m^{2}では，避けることが望ましい	

カリウム保持性利尿薬／ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（アルドステロン拮抗薬）

一般名：スピロノラクトン	製品名：アルダクトンAなど	薬価：46.6円/50mg
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
本態性高血圧症（本態性，腎性等），原発性アルドステロン症	うっ血性心不全，腎性浮腫，肝性浮腫，特発性浮腫，悪性腫瘍に伴う浮腫および腹水，栄養失調性浮腫	主として併用で1日1回25–50mg（高血圧患者における用量設定に関する研究は少ない）。添付文書上の用量は1日50–100mg
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
急性腎不全，無尿，高カリウム血症，アジソン病，タクロリムス投与中，エプレレノン投与中，ミトタン投与中，本剤成分または含有成分で過敏症の既往歴	副作用は重篤なものとして高カリウム血症や低ナトリウム血症，代謝性アシドーシス，急性腎不全，そのほか女性化乳房，多毛，無月経など性ホルモン環境の異常によると考えられる副作用が発現することがある。使用成績調査がなく，正確な頻度は不明	ジゴキシン，メチルジゴキシンの血中濃度上昇，ミトタンの作用を阻害
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
	併用禁忌のタクロリムス，エプレレノンに加え，ACE阻害薬，ARB，アリスキレン，カリウム保持性利尿薬，カリウム製剤，シクロスポリン，ドロスピレンは血清カリウム値を上昇させる。コレスチラミンは併用で代謝性アシドーシスを出現させる	肝代謝および腎排泄。1.8時間（α），11.6時間（β）

文献	その他	
	心不全の予後を改善。50mg錠は割線（1/2）あり	

一般名：エプレレノン	製品名：セララ	薬価：88.6円/50mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
高血圧症	なし（海外で，心不全の予後を改善するという臨床試験の報告あり）	1日1回50mg，最大用量100mg
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
本剤成分または含有成分で過敏症の既往歴，高カリウム血症（血清K値>5.0mEq/L），蛋白尿を伴う糖尿病，微量アルブミン尿を伴う糖尿病，中等度以上の腎機能障害（クレアチニンクリアランス50mL/分未満），重度肝機能障害（Child-Pugh分類クラスCの肝硬変に相当），カリウム製剤投与中，カリウム保持性利尿薬投与中，イトラコナゾール投与中，リトナビル投与中，ネルフィナビル投与中	重大な副作用は高カリウム血症。女性化乳房などの性ホルモン関連の副作用はスピロノラクトンと比較して少ない	炭酸リチウム（他の利尿薬，ACE阻害薬との併用時にリチウム濃度が上昇）
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
CYP3A4を誘導する薬剤は血中濃度を低下させ，作用を減弱する可能性がある。リファンピシン，カルバマゼピン，フェニトイン，セントジョーンズワート含有食品，フェノバルビタールなど。非ステロイド性消炎鎮痛薬（降圧作用減弱）	CYP3A4活性を阻害する薬剤は血中濃度を上昇させる。併用禁忌のイトラコナゾール，リトナビル，ネルフィナビルのほか，マクロライド系抗生物質，他のアゾール系抗真菌剤など。ACE阻害薬，ARB，アリスキレン，ドロスピレノン，シクロスポリン，タクロリムスの併用は血中カリウム上昇を増強	肝代謝（CYP3A4）。中等度の肝機能障害患者でAUCの増加。尿中未変化体排泄率2.5%。5.0時間（100mg）
文献	その他	
	心不全，心筋梗塞後の左室機能低下患者の予後を改善	

カリウム保持性利尿薬（ミネラルコルチコイド受容体拮抗作用を有しない，アミロライド感受性上皮型Naチャネル抑制作用）

一般名：トリアムテレン	製品名：トリテレン	薬価：10.5円/50mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
本態性高血圧症，腎性高血圧症	うっ血性心不全，肝性浮腫，腎性浮腫	1日1回50mg
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
無尿，急性腎不全，高カリウム血症，腎結石またはその既往，インドメタシン投与中，ジクロフェナク投与中，アステミゾール投与中，テルフェナジン投与中	ジクロフェナク，インドメタシンの併用で急性腎不全が報告されている。腎結石およびその既往歴のある患者ではトリアムテレン結石を形成するおそれがある	
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
	ACE阻害薬，ARB，カリウム製剤（血清カリウム値の上昇），すべての降圧薬（降圧）	肝代謝および腎排泄。添付文書上，半減期に関する記載なし
文献	その他	

血管拡張薬

一般名：ヒドララジン塩酸塩	製品名：アプレゾリン	薬価：9.2円/10mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
本態性高血圧症，妊娠高血圧症候群による高血圧	なし	1回20–50mg，1日30–200mg　3–4回に分服

薬価は2013年7月時点，新薬は薬価収載時点

禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
虚血性心疾患，拡張不全による心不全，僧帽弁狭窄による心不全，大動脈弁狭窄による心不全，収縮性心膜炎による心不全，心タンポナーデによる心不全，肥大型心筋症による心不全，甲状腺中毒症，高心拍出性心不全，高度頻脈，肺高血圧症による右心不全，解離性大動脈瘤，頭蓋内出血急性期，過敏症の既往	急速な血管拡張に伴う副作用（頭痛，心悸亢進）のほか，重大な副作用として劇症肝炎，重篤な肝障害，SLE様症状，発熱，紅斑，関節痛，胸部痛，うっ血性心不全，狭心症発作，麻痺性イレウス，呼吸困難，急性腎不全，溶血性貧血，汎血球減少，多発性神経炎，血管炎。虚血性心疾患の既往歴，うっ血性心不全またはその既往歴を持つ患者には慎重投与	添付文書上は特に記載なし
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
添付文書上は特に記載なし	MAO阻害剤（血中濃度上昇），β遮断薬（血中濃度の上昇および反射性頻脈の抑制による降圧作用増強），フェノチアジン系抗精神病薬（降圧作用増強）	肝代謝，半減期は添付文書上記載なし
文献	**その他**	
	アセチル化による代謝は遺伝的多様性があり，日本人は90%が速く代謝されるラピッドアセチレーターである	

β遮断薬

β遮断薬に共通する事項

適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
気管支喘息，糖尿病性ケトアシドーシス，代謝性アシドーシス，高度・有症状の徐脈，房室ブロック（Ⅱ，Ⅲ），洞房ブロック，洞不全症候群，心原性ショック，肺高血圧による右心不全，うっ血性心不全（一部の薬剤では心不全患者の予後を改善することが臨床試験により示されている），重症の末梢循環障害（壊疽，閉塞性動脈硬化症など），未治療の褐色細胞腫，妊婦	重篤な副作用として心不全症状の顕在化，悪化，伝導障害，気管支喘息症状の誘発・悪化。気管支喘息，末梢循環障害（閉塞性動脈硬化症など），糖尿病，肝機能低下，腎機能低下，伝導障害，徐脈，甲状腺中毒症，手術前48時間（非心臓手術患者ではメリットが少なく，リスクが高いとされる）での慎重投与。添付文書上，冠れん縮性狭心症は禁忌（異型狭心症は慎重投与）とされているが，器質的狭窄の合併例など，投与の必要があれば，Ca拮抗薬と併用して慎重投与する	クロニジン，グアナベンズ離脱症状の増悪
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
非ステロイド系抗炎症薬	ベラパミル，ジルチアゼム，Ⅰ群抗不整脈薬，ジギタリス製剤（伝導障害）	各薬剤の項を参照
文献	**その他**	
COPE（クラスの指定，薬剤の指定なし）		

β_1選択性，ISA（−）

一般名：アテノロール	製品名：テノーミン	薬価：96.6円/50mg
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
本態性高血圧症（軽症，中等症）	狭心症，頻脈性不整脈（洞性頻脈，期外収縮）	1日1回50mg，最大用量100mg
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
β遮断薬に共通する事項参照（妊婦は慎重投与）。β_1選択性β遮断薬は添付文書上かならずしも気管支喘息に禁忌ではなく，慎重投与とされているが，投与が絶対的な適応でなければ避けるほうが望ましい。低血圧症の患者	β遮断薬に共通する事項参照。血小板減少性紫斑病の報告がある	β遮断薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照	腎排泄，10.8時間（50mg）

文献	その他
LIFE，ASCOTなど	

一般名：ビソプロロールフマル酸塩	製品名：メインテート	薬価：123.0円/5mg
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
本態性高血圧症（軽症，中等症）	狭心症，心室性期外収縮，頻脈性心房細動，慢性心不全	1日1回5mg（年齢・症状により適宜増減）
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
β遮断薬に共通する事項参照。β_1選択性β遮断薬は添付文書上かならずしも気管支喘息に禁忌ではなく，慎重投与とされているが，投与が絶対的な適応でなければ避けるほうが望ましい	β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照	肝・腎2ルートでクリアランスされ排泄は主に尿中。8.6時間（5mg）
文献	**その他**	
CIBIS，CIBIS II，CIBIS III，CIBIS-ELD	海外の臨床試験で心不全の予後を改善することが報告されている	

一般名：ビソプロロール テープ剤	製品名：ビソノテープ	薬価：123.0円/8mg
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
本態性高血圧症（軽症，中等症）	なし	8mgを1日1回，胸部，上腕部または背部のいずれかに貼付し，貼付後24時間ごとに貼りかえる。年齢，症状により1日1回4mgから投与を開始し，1日最大投与量は8mg，腎機能低下例では4mgから
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
β遮断薬に共通する事項参照。β_1選択性β遮断薬は添付文書上かならずしも気管支喘息に禁忌ではなく，慎重投与とされているが，投与が絶対的な適応でなければ避けるほうが望ましい	β遮断薬に共通する事項参照。皮膚刺激を避けるため毎回貼付位置を変える	β遮断薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照	腎排泄。15時間（4mg）。最大血中濃度に達するのは約10時間後。腎機能中等度（eGFR 30–59），高度（eGFR <30mL/分/1.73m^2）低下例ではAUC2倍，2.9倍
文献	**その他**	
	本邦で初めての降圧薬の経皮吸収型製剤。8mgで降圧効果に関してビソプロロールフマル酸塩5mg錠に対する非劣性を示した	

一般名：ベタキソロール塩酸塩	製品名：ケルロング	薬価：134.5円/10mg
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
本態性高血圧症（軽症，中等症），腎実質性高血圧	狭心症	1日1回5–10mg，最大用量20mg，腎実質性高血圧では添付文書上1日1回5mg，最大用量10mg
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
β遮断薬に共通する事項参照。β_1選択性β遮断薬は添付文書上かならずしも気管支喘息に禁忌ではなく，慎重投与とされているが，投与が絶対的な適応でなければ避けるほうが望ましい	β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照	肝代謝および腎排泄。尿中未変化体排泄率16%，腎機能低下患者でAUC増加，最高血中濃度増加

薬価は 2013 年 7 月時点，新薬は薬価収載時点

文献	その他	

一般名：メトプロロール酒石酸塩	製品名：セロケン，ロプレソール	薬価：15.7円/20mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
本態性高血圧症（軽症，中等症）	狭心症，頻脈性不整脈	1日60–120mg，1日3回，最大用量240mg
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
β遮断薬に共通する事項参照。β_1選択性β遮断薬は添付文書上かならずしも気管支喘息に禁忌ではなく，慎重投与とされているが，投与が絶対的な適応でなければ避けるほうが望ましい。低血圧症の患者	β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
β遮断薬に共通する事項に加えて,リファンピシン（血中濃度低下）	β遮断薬に共通する事項に加えて，本剤はCYP2D6で代謝されるため，この酵素活性を阻害する薬剤の併用時に血中濃度が上昇する（抗ヒスタミン薬，パロキセチンなどのSSRI，シメチジン，アミオダロン，プロパフェノンなど）。アミオダロンは薬力学的に，伝導抑制を増強する相互作用も有する	肝代謝（CYP2D6），尿中未変化体排泄3%–5%。2.8時間（40mg）
文献	その他	

一般名：メトプロロール酒石酸塩徐放錠	製品名：セロケンL，ロプレソールSR	薬価：124.8円/120mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
本態性高血圧症（軽症，中等症）		1日1回120mg
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
メトプロロール酒石酸塩に同じ	β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
メトプロロール酒石酸塩に同じ	メトプロロール酒石酸塩に同じ	肝代謝（CYP2D6），尿中未変化体排泄3%–5%，半減期は添付文書上記載なし
文献	その他	
	心不全の予後を改善するという臨床試験の報告がある	

β_1選択性，ISA（+）

一般名：アセブトロール塩酸塩	製品名：アセタノール	薬価：29.6円/200mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
本態性高血圧症（軽症，中等症）	狭心症，頻脈性不整脈	1日200–400mg，1回または2回
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
β遮断薬に共通する事項参照。β_1選択性β遮断薬は添付文書上かならずしも気管支喘息に禁忌ではなく，慎重投与とされているが，投与が絶対的な適応でなければ避けるほうが望ましい	β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照	肝代謝および腎排泄。未変化体（半減期3.4時間）と同様の活性をもつ*N*-アセチル体（6.7時間）に代謝される
文献	その他	

一般名：セリプロロール塩酸塩	製品名：セレクトール	薬価：130.5円/200mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
本態性高血圧症（軽症，中等症），腎実質性高血圧	狭心症	1日1回100–200mg，最高用量は400mg
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
β遮断薬に共通する事項参照。β_1選択性β遮断薬は添付文書上かならずしも気管支喘息に禁忌ではなく，慎重投与とされているが，投与が絶対的な適応でなければ避けるほうが望ましい	β遮断薬に共通する事項参照。β_2刺激性ではあるが，気管支喘息，末梢循環障害（閉塞性動脈硬化症など）の症状悪化には留意する	β遮断薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照	肝代謝および腎排泄。尿中未変化体率6.4%（200mg）。4.8時間（200mg）
文献	その他	
	β_2受容体刺激による血管拡張作用	

非選択性，ISA（−）

一般名：プロプラノロール塩酸塩	製品名：インデラル	薬価：15.3円/10mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
本態性高血圧症（軽症，中等症）	期外収縮，発作性頻拍の予防，頻拍性心房細動のレートコントロール，発作性心房細動の予防，洞性頻脈，褐色細胞腫手術時，片頭痛発作の発症抑制	1日30–60mg，1日3回に分割，最大用量1日120mg
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
β遮断薬に共通する事項参照。加えて異型狭心症，リザトリプタン投与中，低血圧症の患者，長期間絶食状態の患者	β遮断薬に共通する事項参照	クロニジン（離脱症状の増悪），リドカイン（血中濃度上昇），クロルプロマジン（血中濃度上昇），ワルファリン（血中濃度上昇）。本剤は主としてCYP2C19，2D6，1A2で代謝され，ワルファリンのようにこれらの酵素で代謝される薬剤とは，相互作用を有する可能性がある
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
非ステロイド性抗炎症薬（降圧効果減弱），リファンピシン（血中濃度低下）	β遮断薬に共通する事項に加えて，シメチジン（血中濃度上昇），エルゴタミン（ASOの症状悪化）	肝代謝。3.9時間（20mg）
文献	その他	
MRC軽症高血圧研究		

一般名：ニプラジロール	製品名：ハイパジール	薬価：71.7円/6mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
本態性高血圧症（軽症，中等症）	狭心症	1回3–6mg，1日2回
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
β遮断薬に共通する事項参照。PDE5阻害薬（シルデナフィル，バルデナフィルなど）投与中	β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照。加えてPDE5阻害薬（シルデナフィル，バルデナフィルなど。cGMPの増大を介した血管拡張を増強）	肝代謝（グルクロン酸抱合）。3.7時間
文献	その他	
	NOドナーであり，NOによる血管拡張作用を有する	

薬価は2013年7月時点，新薬は薬価収載時点

一般名：チリソロール塩酸塩	製品名：セレカル	薬価：88.8円/10mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
本態性高血圧症（軽症，中等症）	狭心症	1日1回10–20mg，最高用量30mg
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照	腎排泄。尿中未変化体排泄率48%，12.0時間（20mg）。腎機能の低下により半減期延長，最高血中濃度上昇
文献	その他	

一般名：ナドロール	製品名：ナディック	薬価：96.2円/60mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
本態性高血圧症（軽症，中等症）	狭心症，頻脈性不整脈	1日1回30–60mg
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
β遮断薬に共通する事項に加えて，異型狭心症，慢性閉塞性肺疾患で禁忌	β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照	体内では代謝されない。腎排泄。2.5時間（α），17.4時間（β）（30mg）。腎機能低下例では半減期の延長
文献	その他	

非選択性，ISA（+）

一般名：カルテオロール塩酸塩	製品名：ミケラン	薬価：19.1円/5mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
本態性高血圧症（軽症，中等症）	狭心症，心臓神経症，不整脈，小児用はファロー四徴症におけるチアノーゼ発作時	1日10–15mg，1日2回または3回，最高用量30mg
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
β遮断薬に共通する事項に加えて，リファンピシン（血中濃度低下）	β遮断薬に共通する事項に加えて，本剤はCYP2D6で代謝されるため，この酵素活性を阻害する薬剤の併用時に血中濃度が上昇する（抗ヒスタミン薬，パロキセチンなどのSSRI，シメチジン，アミオダロン，プロパフェノンなど）。アミオダロンは薬力学的に，伝導抑制を増強する相互作用も有する	肝代謝（CYP2D6）および腎排泄（未変化体として70%が排泄）。5.0時間
文献	その他	

一般名：カルテオロール塩酸塩徐放カプセル	製品名：ミケランLA	薬価：74.6円/15mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
本態性高血圧症（軽症，中等症）	なし	1日1回15mg，最高用量30mg
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
カルテオロール塩酸塩と同じ	カルテオロール塩酸塩と同じ	カルテオロール塩酸塩と同じ

作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
カルテオロール塩酸塩と同じ	カルテオロール塩酸塩と同じ	肝代謝（CYP2D6）および腎排泄（未変化体として70%が排泄）。7–10時間（15mg）
文献	その他	

一般名：ピンドロール	製品名：カルビスケン	薬価：18.3円/5mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
本態性高血圧症（軽症，中等症）	洞性頻脈，狭心症	1日15mg，1日3回，最高用量30mg
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項に加えて，本剤はCYP2D6で代謝されるため，この酵素活性を阻害する薬剤の併用時に血中濃度が上昇する（抗ヒスタミン薬，パロキセチンなどのSSRI，シメチジン，アミオダロン，プロパフェノンなど）。アミオダロンは薬力学的に，伝導抑制を増強する相互作用も有する	肝代謝（CYP2D6）。3.7時間（5mg）
文献	その他	

一般名：ピンドロール持続性カプセル	製品名：プロクリンL	薬価：69.1円/15mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
本態性高血圧症（軽症，中等症）	なし	1日1回15mg
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
ピンドロールと同じ	ピンドロールと同じ	ピンドロールと同じ
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
ピンドロールと同じ	ピンドロールと同じ	肝代謝（CYP2D6）。半減期は記載なし
文献	その他	

中枢性交感神経抑制薬

一般名：クロニジン塩酸塩	製品名：カタプレス	薬価：9.6円/0.15mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
本態性高血圧症，腎性高血圧症		1回0.075–0.15mg，1日3回
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
過敏症以外添付文書上は特に記載なし	重篤なものとして錯乱，幻覚が報告されている。その他口渇，眠気，めまいなど	中枢神経抑制薬（作用増強）
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
添付文書上記載なし	β遮断薬（中止後のリバウンド現象増強），中枢神経抑制薬（作用増強）	腎排泄。10時間（0.3mg）
文献	その他	

薬価は 2013 年 7 月時点，新薬は薬価収載時点

一般名：グアナベンズ酢酸塩	製品名：ワイテンス	薬価：16.3円/2mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
本態性高血圧症		1回2mg，1日2回
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
過敏症以外添付文書上は特に記載なし	口渇，眠気，めまいなど	中枢神経抑制薬（作用増強）
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
セチプチリンマレイン酸塩，ミアンセリン塩酸塩	β遮断薬（中止後のリバウンド現象増強），中枢神経抑制薬（作用増強）	肝代謝および腎排泄。5.4時間（8mg）
文献	その他	

一般名：αメチルドパ	製品名：アルドメット	薬価：9.6円/250mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
高血圧症（本態性，腎性等），悪性高血圧		1日250–2000mg，1–3回に分割
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
過敏症，急性肝炎，慢性肝炎・肝硬変の活動期，非選択的モノアミン酸化酵素阻害剤投与中	非選択的モノアミン酸化酵素阻害剤は併用禁忌（高血圧クリーゼの出現），重大な副作用として溶血性貧血，SLE様症状，心筋炎，脈管炎などの薬剤誘発性炎症，舞踏病アテトーゼ様不随意運動，ベル麻痺などの神経症状等が報告されている	添付文書上は特に記載なし
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
硫酸鉄	レボドパ	腎排泄。2.1時間
文献	その他	
	尿の変色，クームステスト陽性など	

αβ遮断薬

一般名：カルベジロール	製品名：アーチスト	薬価：65.9円/10mg錠
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
本態性高血圧症（軽症，中等症），腎実質性高血圧症	狭心症，基礎治療を受けている慢性心不全	1日1回，10–20mg
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照	CYP2D6，2C9，3A4，1A2，2E1で代謝されるので，これらの酵素で代謝される薬剤と相互作用を有する可能性がある。シクロスポリンの血中濃度上昇
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
リファンピシン（血中濃度低下）	β遮断薬に共通する事項参照，他にアミオダロン，ヒドララジン（血中濃度上昇による作用増強）	肝代謝（CYP2D6，2C9，3A4，1A2，2E1）。3.6時間（10mg），7.7時間（20mg）。尿中未変化体排泄率は1%以下であるが血清Cr6mg/dL以上で最大血中濃度上昇。慢性心不全では最高血中濃度上昇，AUC増加
文献	その他	
GEMINI	α遮断：β遮断＝1：8	

一般名：アモスラロール塩酸塩	製品名：ローガン	薬価：27.5円/10mg
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
本態性高血圧，褐色細胞腫による高血圧	なし	1回10mg，1日2回，最高用量1日60mg

禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
β遮断薬に共通する事項に加えて，交感神経抑制薬（レセルピンなど），血糖降下薬（インスリン，グリベンクラミド，アセトヘキサミドなど）	β遮断薬に共通する事項参照	肝代謝および腎排泄。4–6時間
文献	**その他**	
	α遮断：β遮断＝1：1	

一般名：アロチノロール塩酸塩	製品名：アロチノロール塩酸塩錠「DSP」	薬価：50.2円/10mg
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
本態性高血圧症（軽症，中等症）	狭心症，頻脈性不整脈，本態性振戦	1回10mg，1日2回，最高用量1日30mg
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照	肝代謝および腎排泄。10時間（10mg）
文献	**その他**	
	α遮断：β遮断＝1：8	

一般名：ラベタロール塩酸塩	製品名：トランデート	薬価：33.00円/100mg
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
本態性高血圧，褐色細胞腫による高血圧	なし	1回50mg，1日3回，最高用量450mg
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照，加えて重篤な副作用として重篤な肝障害，SLE様作用，ミオパシーが報告されている	β遮断薬に共通する事項参照，加えて三環系抗うつ薬との併用で振戦が現れやすい
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照，他にシメチジン（血中濃度上昇による）	肝代謝および腎排泄。17.7時間（100mg）
文献	**その他**	
	α遮断：β遮断＝1：3 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に妊娠高血圧症候群患者に使用可能	

一般名：ベバントロール塩酸塩	製品名：カルバン	薬価：42.0円/50mg
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
高血圧症	なし	1回50mg，1日2回，最高用量200mg。なお，褐色細胞腫の患者では単独投与により急激に血圧が上昇するおそれがあるので，α遮断薬で初期治療を行った後に本剤を投与し，常にα遮断薬を併用すること
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
β遮断薬に共通する事項に加えて，未治療の褐色細胞腫の患者	β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
β遮断薬に共通する事項参照	β遮断薬に共通する事項参照	肝代謝。1.4時間（α），9.7時間（β）（100mg）
文献	**その他**	
	α遮断：β遮断＝1：14，Ca拮抗作用も有する	

薬価は 2013 年 7 月時点，新薬は薬価収載時点

α_1遮断薬

α_1遮断薬に共通する事項

適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量

禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
過敏症	投与初期や増量後の起立性低血圧に伴う症状が現れることがある。それを避けるために体位を変えた血圧測定，眠前の投与等が必要になる場合がある。PDE5阻害薬との併用時は低用量から開始し，慎重に用量調節を行う。重篤な副作用として，血圧の一過性の低下に伴う失神，意識消失，狭心症が報告されている	
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
	PDE5阻害薬	各薬剤の項を参照
文献	**その他**	

一般名：ドキサゾシンメシル酸塩	製品名：カルデナリン	薬価：59.7円/2mg
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
高血圧症，褐色細胞腫による高血圧症	なし	1日1回0.5–4mg，最高用量8mg。褐色細胞腫では最高用量16mg
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
α_1遮断薬に共通する事項参照	α_1遮断薬に共通する事項参照。起立性低血圧に伴う症状の発現は，長時間作用型のカルデナリンでは，短時間作用型と比較すると少ないとされる	添付文書上記載なし
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
添付文書上記載なし	α_1遮断薬に共通する事項参照	肝代謝，尿中未変化体排泄率<1%。12.9時間（2mg）
文献	**その他**	
ALLHAT	OD錠0.5mg，1mg，2mg，4mg	

一般名：ブナゾシン塩酸塩	製品名：デタントール	薬価：25.0円/1mg
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
本態性高血圧症，腎性高血圧症，褐色細胞腫による高血圧症	なし	1日3–6mgを2–3回に分割，最大用量1日12mg
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
α_1遮断薬に共通する事項参照	α_1遮断薬に共通する事項参照。短時間作用型は副作用が出現しやすく，原則として長時間作用型を使用すべきである	添付文書上記載なし
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
リファンピシン	α_1遮断薬に共通する事項参照	肝代謝，尿中未変化体排泄率<1%。1.5時間（2mg）
文献	**その他**	

一般名：ブナゾシン塩酸塩徐放性製剤	製品名：デタントールR	薬価：92.7円/6mg
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
高血圧症	なし	1日1回3–9mg

禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
ブナゾシン塩酸塩参照	α_1遮断薬に共通する事項参照	ブナゾシン塩酸塩参照
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
ブナゾシン塩酸塩参照	ブナゾシン塩酸塩参照	肝代謝，尿中未変化体排泄率約1%（腎機能障害者で血中濃度上昇
文献	**その他**	

一般名：テラゾシン塩酸塩水和物	製品名：ハイトラシン，バソメット	薬価：72.1円/2mg
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
本態性高血圧症，腎性高血圧症，褐色細胞腫による高血圧症	前立腺肥大に伴う排尿障害	1回0.5–2mg，1日2回，最高用量1日8mg
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
α_1遮断薬に共通する事項参照	α_1遮断薬に共通する事項参照	添付文書上記載なし
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
添付文書上記載なし	α_1遮断薬に共通する事項参照	肝代謝および腎排泄，尿中未変化体排泄率12.9%。1.8時間（2mg）
文献	**その他**	

一般名：プラゾシン塩酸塩	製品名：ミニプレス	薬価：13.8円/1mg
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
本態性高血圧症，腎性高血圧症	前立腺肥大に伴う排尿障害	初期投与量1–1.5mg，1日1.5–6mg，2–3回に分割
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
α_1遮断薬に共通する事項参照	α_1遮断薬に共通する事項参照。短時間作用型であり，特殊な場合を除き推奨されない	添付文書上記載なし
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
添付文書上記載なし	α_1遮断薬に共通する事項参照	肝代謝，尿中未変化体排泄率2.4%。2時間（2mg）
文献	**その他**	
UKPDS併用薬		

一般名：ウラピジル	製品名：エブランチル	薬価：33.4円/30mg
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
本態性高血圧症，腎性高血圧症，褐色細胞腫による高血圧症	前立腺肥大に伴う排尿障害，神経因性膀胱に伴う排尿困難	1日30–120mg，2回に分割
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
過敏症	α_1遮断薬に共通する事項参照	添付文書上記載なし
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
添付文書上記載なし	利尿薬，降圧薬，PDE5阻害薬	肝代謝（CYP2D6）および腎排泄，尿中未変化体排泄率12%。3.8時間（30mg）
文献	**その他**	

薬価は2013年7月時点，新薬は薬価収載時点

配合剤：アンジオテンシン受容体拮抗薬+利尿薬

一般名：ロサルタン／ヒドロクロロチアジド	製品名：プレミネントLD，HD	薬価：146.4円／錠（LD）
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
高血圧症（第一選択薬とはしない）		1日1回，ロサルタン50mg（LD）100mg（HD）／ヒドロクロロチアジド12.5mg
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
本剤および類似化合物への過敏症既往，妊娠または妊娠の可能性のある婦人，重篤な肝機能障害，無尿あるいは透析患者，急性腎不全，低ナトリウム血症，低カリウム血症，アリスキレンを投与中の糖尿病患者	各薬剤の項を参照	サイアザイド系利尿薬およびアンジオテンシン受容体拮抗薬の項を参照。両剤ともリチウム血中濃度を上昇させる
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
サイアザイド系利尿薬およびアンジオテンシン受容体拮抗薬の項を参照	サイアザイド系利尿薬およびアンジオテンシン受容体拮抗薬の項を参照	個々の薬剤を参照
文献	**その他**	

一般名：カンデサルタン／ヒドロクロロチアジド	製品名：エカードLD，HD	薬価：143.6円／錠（HD）
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
高血圧症（第一選択薬とはしない）		1日1回，カンデサルタン4mg（LD）8mg（HD）／ヒドロクロロチアジド6.25mg
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
本剤および類似化合物への過敏症既往，妊娠または妊娠の可能性のある婦人，無尿あるいは透析患者，急性腎不全，低ナトリウム血症，低カリウム血症，アリスキレンを投与中の糖尿病患者	各薬剤の項を参照	サイアザイド系利尿薬およびアンジオテンシン受容体拮抗薬の項を参照。両剤ともリチウム血中濃度を上昇させる
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
サイアザイド系利尿薬およびアンジオテンシン受容体拮抗薬の項を参照	サイアザイド系利尿薬およびアンジオテンシン受容体拮抗薬の項を参照	個々の薬剤を参照
文献	**その他**	

一般名：バルサルタン／ヒドロクロロチアジド	製品名：コディオMD，EX	薬価：120.9円／錠（EX）
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
高血圧症（第一選択薬とはしない）		1日1回，バルサルタン80mg／ヒドロクロロチアジド6.25mg（MD）12.5mg（EX）
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
本剤および類似化合物への過敏症既往，妊娠または妊娠の可能性のある婦人，無尿あるいは透析患者，急性腎不全，低ナトリウム血症，低カリウム血症，アリスキレンを投与中の糖尿病患者	各薬剤の項を参照	サイアザイド系利尿薬およびアンジオテンシン受容体拮抗薬の項を参照。両剤ともリチウム血中濃度を上昇させる
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
サイアザイド系利尿薬およびアンジオテンシン受容体拮抗薬の項を参照	サイアザイド系利尿薬およびアンジオテンシン受容体拮抗薬の項を参照	個々の薬剤を参照
文献	**その他**	

一般名：テルミサルタン／ヒドロクロロチアジド	製品名：ミコンビAP，BP	薬価：137.9円／錠（AP）
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
高血圧症（第一選択薬とはしない）		1日1回，テルミサルタン40mg（AP）80mg（BP）／ヒドロクロロチアジド12.5mg
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
本剤および類似化合物への過敏症既往，妊娠または妊娠の可能性のある婦人，重篤な肝機能障害，無尿あるいは透析患者，急性腎不全，低ナトリウム血症，低カリウム血症，アリスキレンを投与中の糖尿病患者	各薬剤の項を参照	サイアザイド系利尿薬およびアンジオテンシン受容体拮抗薬の項を参照。両剤ともリチウム血中濃度を上昇させる
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
サイアザイド系利尿薬およびアンジオテンシン受容体拮抗薬の項を参照	サイアザイド系利尿薬およびアンジオテンシン受容体拮抗薬の項を参照	個々の薬剤を参照
文献	その他	

一般名：イルベサルタン／トリクロルメチアジド	製品名：イルトラLD，HD	薬価：130.5円／錠（LD）
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
高血圧症（第一選択薬とはしない）		1日1回，イルベサルタン100mg（LD）200mg（HD）／トリクロルメチアジド1mg
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
本剤および類似化合物への過敏症既往，妊娠または妊娠の可能性のある婦人，重篤な肝機能障害，無尿あるいは透析患者，急性腎不全，低ナトリウム血症，低カリウム血症，アリスキレンを投与中の糖尿病患者	各薬剤の項を参照	サイアザイド系利尿薬およびアンジオテンシン受容体拮抗薬の項を参照。両剤ともリチウム血中濃度を上昇させる
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
サイアザイド系利尿薬およびアンジオテンシン受容体拮抗薬の項を参照	サイアザイド系利尿薬およびアンジオテンシン受容体拮抗薬の項を参照	個々の薬剤を参照
文献	その他	

配合剤：アンジオテンシン受容体拮抗薬+ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬

一般名：カンデサルタン／アムロジピン	製品名：ユニシアLD，HD	薬価：141.1円／錠（LD）
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
高血圧症（第一選択薬とはしない）		1日1回，カンデサルタン8mg/アムロジピン2.5mg（LD）5mg（HD）
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
本剤および類似化合物への過敏症既往，妊娠または妊娠の可能性のある婦人，アリスキレンを投与中の糖尿病患者（各薬剤の項を参照）	各薬剤の項を参照	アンジオテンシン受容体拮抗薬およびCa拮抗薬（アムロジピン）の項を参照
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
アンジオテンシン受容体拮抗薬およびCa拮抗薬（アムロジピン）の項を参照	アンジオテンシン受容体拮抗薬およびCa拮抗薬（アムロジピン）の項を参照	個々の薬剤を参照
文献	その他	

薬価は 2013 年 7 月時点，新薬は薬価収載時点

一般名：バルサルタン／アムロジピン	製品名：エックスフォージ	薬価：120.3円／錠
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
高血圧症（第一選択薬とはしない）		1日1回，バルサルタン80mg/アムロジピン5mg
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
本剤および類似化合物への過敏症既往，妊娠または妊娠の可能性のある婦人，アリスキレンを投与中の糖尿病患者（各薬剤の項を参照）	各薬剤の項を参照	アンジオテンシン受容体拮抗薬およびCa拮抗薬（アムロジピン）の項を参照
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
アンジオテンシン受容体拮抗薬およびCa拮抗薬（アムロジピン）の項を参照	アンジオテンシン受容体拮抗薬およびCa拮抗薬（アムロジピン）の項を参照	個々の薬剤を参照
文献	その他	

一般名：テルミサルタン／アムロジピン	製品名：ミカムロAP，BP	薬価：133.2円／錠（AP）
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
高血圧症（第一選択薬とはしない）		1日1回，テルミサルタン40mg（AP）80mg（BP）/アムロジピン5mg
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
本剤および類似化合物への過敏症既往，妊娠または妊娠の可能性のある婦人，アリスキレンを投与中の糖尿病患者（各薬剤の項を参照）	各薬剤の項を参照	アンジオテンシン受容体拮抗薬およびCa拮抗薬（アムロジピン）の項を参照
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
アンジオテンシン受容体拮抗薬およびCa拮抗薬（アムロジピン）の項を参照	アンジオテンシン受容体拮抗薬およびCa拮抗薬（アムロジピン）の項を参照	個々の薬剤を参照
文献	その他	

一般名：イルベサルタン／アムロジピン	製品名：アイミクスLD，HD	薬価：150.4円／錠（LD）
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
高血圧症（第一選択薬とはしない）		1日1回，イルベサルタン100mg/アムロジピン5mg（LD）10mg（HD）
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
本剤および類似化合物への過敏症既往，妊娠または妊娠の可能性のある婦人，アリスキレンを投与中の糖尿病患者（各薬剤の項を参照）	各薬剤の項を参照	アンジオテンシン受容体拮抗薬およびCa拮抗薬（アムロジピン）の項を参照
作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
アンジオテンシン受容体拮抗薬およびCa拮抗薬（アムロジピン）の項を参照	アンジオテンシン受容体拮抗薬およびCa拮抗薬（アムロジピン）の項を参照	個々の薬剤を参照
文献	その他	

一般名：オルメサルタン／アゼルニジピン	製品名：レザルタスLD，HD	薬価：84.7円／錠（LD）
適応	高血圧以外の適応症	降圧薬としての用量
高血圧症（第一選択薬とはしない）		1日1回，オルメサルタン10mg（LD）20mg（HD）/アゼルニジピン8mg（LD）16mg（HD）
禁忌	副作用，その他の用法上の注意，慎重投与	他剤への重要な影響
本剤および類似化合物への過敏症既往，アゾール系抗真菌薬，HIVプロテアーゼ阻害薬，コビシスタットを含有する製剤を投与中の患者，妊娠または妊娠の可能性のある婦人，アリスキレンを投与中の糖尿病患者（各薬剤の項を参照）	各薬剤の項を参照	アンジオテンシン受容体拮抗薬およびCa拮抗薬（アゼルニジピン）の項を参照

作用を減弱させる可能性がある併用	作用を増強させる可能性がある併用	代謝，排泄と半減期
アンジオテンシン受容体拮抗薬およびCa拮抗薬（アゼルニジピン）の項を参照	アンジオテンシン受容体拮抗薬およびCa拮抗薬（アゼルニジピン）の項を参照	個々の薬剤を参照
文献	**その他**	

配合剤：ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬+スタチン

一般名：アムロジピン／アトルバスタチン	製品名：カデュエット1番，2番，3番，4番	薬価：147.70円/錠（4番）
適応	**高血圧以外の適応症**	**降圧薬としての用量**
高血圧症または狭心症と，高コレステロール血症または家族性高コレステロール血症を併発している患者	狭心症と高コレステロール血症または家族性高コレステロール血症	1日1回。アムロジピン2.5mg/アトルバスタチン5mg（1番），10mg（2番），アムロジピン5mg/アトルバスタチン5mg（3番），10mg（4番）
禁忌	**副作用，その他の用法上の注意，慎重投与**	**他剤への重要な影響**
本剤および類似化合物への過敏症既往，妊娠または妊娠の可能性のある婦人，授乳婦，肝代謝能低下患者，テラプレビル投与中（Ca拮抗薬アムロジピンの項も参照）	アトルバスタチンは糖尿病を悪化させることがあるが，糖尿病患者での心血管イベント抑制に有効であり，総合的に判断。腎機能障害患者，アルコール中毒患者，甲状腺機能低下患者，薬剤性筋障害の既往，遺伝性筋疾患患者で横紋筋融解症リスクが高い。肝機能障害患者では慎重投与。重篤な副作用として横紋筋融解症，ミオパチー，劇症肝炎，皮膚粘膜眼症候群，中毒性表皮壊死症の報告もある。アムロジピンはCa拮抗薬（アムロジピン）の項を参照	アトルバスタチンに関してジゴキシンの血中濃度上昇，ノルエチンドロン・エチニルエストラジオールの血中濃度上昇　アムロジピンに関してはCa拮抗薬（アムロジピン）の項を参照
作用を減弱させる可能性がある併用	**作用を増強させる可能性がある併用**	**代謝，排泄と半減期**
アトルバスタチンに関してリファンピシンおよびエファビレンツによる作用減弱。アムロジピンに関してはCa拮抗薬（アムロジピン）の項を参照	アトルバスタチンに関してはフィブラート系薬剤，免疫抑制剤（シクロスポリン等），ニコチン酸製剤，アゾール系抗真菌薬（イトラコナゾール等），エリスロマイシン，クラリスロマイシン併用で横紋筋融解症のリスクが上昇する。アムロジピンはCa拮抗薬（アムロジピン）の項を参照。両薬剤ともCYP3A4による代謝を受けるため，Ca拮抗薬（アムロジピン）に記載した相互作用を有する薬剤，食品（グレープフルーツジュース），エリスロマイシン，クラリスロマイシンはアトルバスタチンの代謝にも影響する可能性がある。ただし併用禁忌はテラプレビル，原則併用禁忌はフィブラート系薬剤	アムロジピンに関してはCa拮抗薬（アムロジピン）の項を参照。アトルバスタチンは肝代謝，半減期は約11時間
文献	**その他**	
ASCOT		

薬価は 2013 年 7 月時点，新薬は薬価収載時点

配合剤一覧

●降圧薬2剤の配合剤

商品名	ARB		サイアザイド系利尿薬		Ca拮抗薬				
	一般名	用量	ヒドロクロロチアジド		トリクロルメチアジド	アムロジピン			アゼルニジピン	
			6.25mg	12.5mg	1mg	2.5mg	5mg	10mg	8mg	16mg
プレミネントLD	ロサルタン	50mg		●						
プレミネントHD		100mg		●						
エカード LD	カンデサルタン	4mg	●							
エカード HD		8mg	●							
コディオ MD	バルサルタン	80mg	●							
コディオ EX				●						
ミコンビ AP	テルミサルタン	40mg		●						
ミコンビ BP		80mg		●						
イルトラ LD	イルベサルタン	100mg			●					
イルトラ HD		200mg			●					
ユニシア LD	カンデサルタン	8mg				●				
ユニシア HD							●			
エックスフォージ	バルサルタン	80mg					●			
ミカムロ AP	テルミサルタン	40mg					●			
ミカムロ BP		80mg					●			
アイミクス LD	イルベサルタン	100mg					●			
アイミクス HD								●		
レザルタス LD	オルメサルタン	10mg							●	
レザルタス HD		20mg								●

ARB +利尿薬　ARB + Ca 拮抗薬

●降圧薬と脂質異常症治療薬の配合剤

商品名	Ca拮抗薬		アトルバスタチン	
	一般名	用量	5mg	10mg
カデュエット1番	アムロジピン	2.5mg	●	
カデュエット2番				●
カデュエット3番		5mg	●	
カデュエット4番				●

降圧薬副作用リスト

副作用	原因	原因，出現に関連する因子など	対策
動悸，ほてり，頻脈	Ca拮抗薬（主としてジヒドロピリジン系）	血管拡張作用が強力で作用時間が短く，作用発現が急速だと生じやすい	減量，相互作用（巻末参照）チェック。より作用時間が長く，作用発現が緩徐なCa拮抗薬あるいはCa拮抗薬以外の薬剤に変更
局所性浮腫（主として足首，足背，下腿，まれにまぶたや手指）	Ca拮抗薬（主としてジヒドロピリジン系）	用量依存性があるとされる	減量，他のCa拮抗薬あるいはCa拮抗薬以外の薬剤に変更。利尿薬は無効，ACE阻害薬またはARB併用
歯肉増殖	Ca拮抗薬（主としてジヒドロピリジン系）	シクロスポリンの併用は危険因子のひとつ	減量，他のCa拮抗薬あるいはCa拮抗薬以外の薬剤に変更，相互作用チェック（フェニトイン，シクロスポリン），口腔衛生指導
便秘	Ca拮抗薬（主として非ジヒドロピリジン系）	不明	他のCa拮抗薬あるいはCa拮抗薬以外に変更
伝導障害，心不全悪化	Ca拮抗薬（主として非ジヒドロピリジン系）	β遮断薬の併用時	ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬あるいはCa拮抗薬以外への変更
尿酸の上昇	サイアザイド系利尿薬（類似薬も含む）	用量依存であるが低用量でも出現，アルコール摂取過多，肥満患者，腎機能低下患者	減量あるいは中止。ロサルタン併用，プリン体を多く含む食品の摂取制限，体重減少
低カリウム血症	サイアザイド系利尿薬（類似薬も含む）	用量依存，食塩摂取量	減量，カリウム保持性利尿薬の併用，RA系阻害薬の併用，食塩制限，カリウム補給，二次性高血圧の除外等
低ナトリウム血症	サイアザイド系利尿薬（類似薬も含む）	小柄な高齢の女性に多い。比較的投与開始後早期に出現。初期は消化器症状を呈することもあり	利尿薬の中止，併用薬（カルバマゼピン等中枢性作動薬）チェックと可能であれば中止，薬剤性SIADHの可能性あり
低マグネシウム血症	サイアザイド系利尿薬（類似薬も含む）	用量依存，アルコール摂取過多が誘因となることがあるとされる	低カリウム血症と共存する場合，適切に是正されないと低カリウムの是正も困難になる
血清クレアチニン上昇，eGFR低下	サイアザイド系利尿薬（類似薬も含む）	糸球体内圧の低下によるもので必ずしも腎機能低下を意味しない	経過観察
光線過敏症	サイアザイド系利尿薬（類似薬も含む）	不明	利尿薬以外の薬剤への変更。頻度は製造販売後調査では0.3%，SLE様の皮膚症状を呈し，抗体陽性例もある。投与中止後の残存もあり。利尿薬以外の薬剤でも出現する可能性あり
糖代謝異常	サイアザイド系利尿薬（類似薬も含む），β遮断薬，特にその併用時	用量依存（利尿薬），β遮断薬とサイアザイド系利尿薬の併用時，2型糖尿病高リスク患者	利尿薬減量，RA系阻害薬併用，β遮断薬をカルベジロールに変更，β遮断薬とサイアザイド系利尿薬の併用を中止，もともと血糖値が高値である患者や肥満患者の場合，薬剤のみで血糖値が上昇したとはいえない
脂質代謝異常	サイアザイド系利尿薬（類似薬も含む），β遮断薬，特にその併用時	用量依存（利尿薬），β遮断薬とサイアザイド系利尿薬の併用時	β遮断薬をカルベジロールに変更，β遮断薬とサイアザイド系利尿薬の併用を中止，利尿薬減量
空咳	ACE阻害薬	日本人では欧米人よりも多い	ARBへの変更，他のACE阻害薬への変更，就寝前投与等
血管浮腫	ACE阻害薬（ARB，レニン阻害薬でも頻度は低いが可能性あり）	日本人では欧米人よりも少ない。DPP-4阻害薬併用で頻度増加の可能性	他のRA系阻害薬への変更，DPP-4阻害薬を他の糖尿病治療薬に変更
腎機能低下	ACE阻害薬，ARB，レニン阻害薬，アルドステロン拮抗薬	腎機能低下患者，腎動脈狭窄患者，心不全患者，NSAIDs使用，RA系阻害薬同士の併用	十分な経過観察，高カリウム血症の監視，腎動脈狭窄の評価，場合によってはRA系阻害薬中止，RA系阻害薬同士の併用中止
高カリウム血症	ACE阻害薬，ARB，レニン阻害薬，アルドステロン拮抗薬	腎機能低下患者，腎動脈狭窄患者，高齢者，NSAIDs使用患者，カリウム保持作用のある利尿薬使用時などにRA系阻害薬がさらに使用された場合，RA系阻害薬同士の併用	RA系阻害薬あるいはカリウム保持性利尿薬の減量あるいは中止，併用中止。NSAIDsのアセトアミノフェンへの変更等
女性化乳房	アルドステロン拮抗薬	スピロノラクトンでの頻度が多いがメチルドパなど他剤でも報告あり	スピロノラクトンは用量を減量，エプレレノンへの変更，他剤への変更

薬価は2013年7月時点，新薬は薬価収載時点

索引

A

AASK *71*
ABCD *77*
ABI *28*
ABPM→24時間自由行動下血圧測定
ACCESS *59*
ACCOMPLISH *48, 72, 78, 80*
ACCORD *70*
ACCORD-BP *75, 80*
ACE阻害薬→アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬
ACTION *49, 64*
ADVANCE *48, 49*
AGREE II *2*
AI→増大係数
ALLHAT *77*
ALTITUDE *51, 72, 78*
ARB→アンジオテンシン受容体拮抗薬
ASCOT *48*
ASCOT-BPLA *53*
ASCOT-LLA *78*

B

BAT *62*
Beck Depression Inventory *28*
BNP *29*
BPLTTC *51*

C

CAMELOT *64*
CAPPP *77*
CASE-J *67, 70, 80, 92*
CAVI *30*
Challenge-DM *70*
CIRCS *11*
CKD→慢性腎臓病
CKD診療ガイド2012 *48*
COPE *48, 92*
CPAP→持続性陽圧呼吸療法
CREDO-Kyoto *64*
CT血管造影 *118*

D

DASH-Sodium *39*
DASH食 *41*
Delphi法 *2*
dipper *23*
DRI→直接的レニン阻害薬

E

eGFR *29*
EPOCH-JAPAN *10*
EUROPA *64*
EWPHE *90*
EXCEED *66*
extreme-dipper *24*

F

FACET *77*
FEVER *34*
FMD *28*

G

Geriatric Depression Scale *28*
GUARD *48, 78*

H

HEP *90*
HIJ-CREATE *48*
HOMED-BP *35, 76*
HOT *34, 75, 77*
HYVET *48, 89, 90*

I

IDNT *77*
IMT *28*
INNOVATION *69, 77*
INTERACT *60*
INTERACT2 *60*
INTERMAP *41*
INTERSALT *39*
INVEST *49, 64, 75*
IRMA-2 *77*

J

J型現象 *70, 93*
J-LIT *78*
J-MIND *77*
JATOS *92*
JDCS *76*
JMIC-B *65*
JPHC *10*
JSH *1*

L
LactMed *103*
LIFE *77*

M
MARVAL *77*
MDRD *71*
Minds *1*
MOSES *62*
MRC *34*
MRC II *90*
multiple risk factor症候群 *80*

N
NHANES 2003 2008 *54*
NICS EH *92*
NIPPON DATA *7, 34, 88*
non-dipper *23*
NORMALISE *64*
NSAIDs→非ステロイド性抗炎症薬
NT-proBNP *29*

O
OmniHeart *42*
ONTARGET *49, 78*
OSAS→閉塞性睡眠時無呼吸症候群
OSCAR *48, 72, 78, 92*

P
PA *120*
PN *125*
PROGRESS *48, 61, 62, 63, 71*
PSS *125*
PWV *29*

Q
QOL *36*

R
REIN *69*
REIN-2 *71*
RENAAL *48, 77*
riser *23*

S
SCAST *60*
SHEP *90*
SPS3 *62*
STONE *90*
STOP-Hypertension *90*
Swedish Heart Failure Registry *66*
Syst China *90*
Syst-Eur *77, 90*

T
TONE *39*

U
UKPDS38 *75*
UKPDS39 *77*

V
VALISH *92*
VALUE *49*

W
WASID *61*

あ
アセブトロ ル塩酸塩 *214*
アゼルニジピン *207*
アテノロ ル *212*
アドヒアランス *37*
アムロジピン *204*
アモスラロ ル塩酸塩 *218*
アラセプリル *196*
アラニジピン *208*
アリスキレン *210*
アルツハイマ 病 *97*
アルドステロン拮抗薬 *53, 210*
α遮断薬（α_1遮断薬） *53, 101, 220*
αβ遮断薬 *52, 218*
アロチノロ ル塩酸塩 *219*
アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB） *50, 101, 199*
アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬 *51, 101, 195*

い
過性の血圧上昇 *112*

般検査 *26*
イミダプリル *197*
イルベサルタン *200*
インスリン抵抗性症候群 *80*
インダパミド *202*

う
ウラピジル *221*
運動 *40, 42*

え
栄養素と食品 *40*
エストロゲン *102, 130*
エナラプリル *195*
エビデンスレベル *3*
エフェドリン *130*
エプレレノン *211*
エホニジピン *207*
エリスロポエチン *130*

お
大迫研究 *35*
オルメサルタン *200*

か
拡張機能不全 *66*
加重型妊娠高血圧腎症 *99*
加速型 悪性高血圧 *109, 111*
褐色細胞腫 *116, 123*
クリ ゼ *111*
家庭血圧測定 *17*
カプトプリル *195*
負荷 *118*
空咳 *51, 228*
カリウム（K）保持性利尿薬 *53, 211, 212*
カルシウム（Ca）拮抗薬 *49, 101*
，ジヒドロピリジン系 *204*
，ベンゾチアゼピン系 *209*
カルテオロ ル塩酸塩 *216*
徐放カプセル *216*
カルベジロ ル *218*
肝疾患 *86*
カンゾウ *128*
眼底検査 *28*
カンデサルタン *199*
冠動脈疾患 *64*
寒冷 *43*

き
気管支喘息 *85*
危険因子 *32*
の集積 *10*
キサンチンオキシダ ゼ阻害薬 *85*
偽性褐色細胞腫 *112*
キナプリル *198*
急性冠症候群 *111*
急性心筋梗塞 *111*
狭心症 *65*
胸部X線検査 *28*
局所性浮腫 *227*
虚血性腎症 *117*
禁煙 *40, 43*
禁忌や慎重投与となる病態（主要降圧薬） *46*

く
グアナベンズ酢酸塩 *218*
果物 *40*
クッシング症候群 *116, 122*
グリチルリチン *128*
グルココルチコイド *129*
クロニジン塩酸塩 *217*

け
頸動脈エコ *28*
軽度認知機能障害 *97*
経皮的腎動脈形成術 *124*
外科手術前後 *113*
血圧測定 *15*
（小児） *104*
血圧測定法の特性 *17*
血圧値の分類 *19*
血圧動揺性 *89*
血圧日内変動異常 *23*
血圧変動性 *24*
血液検査 *26*
血管拡張薬 *211*
血管疾患 *73*
血管浮腫 *228*
血漿アルドステロン濃度 *121*
血漿活性型レニン濃度 *121*
血漿レニン活性 *118, 121*
血清クレアチニン上昇 *228*
結節性多発動脈炎 *125*

減塩→食塩制限
健康日本21（第2次） *13*
原発性アルドステロン症 *116, 120*
原発性腺機能亢進症 *124*
減量 *40*

こ

抗VEGF抗体医薬 *130*
降圧スピ ド（高齢者） *93*
降圧目標 *34, 59, 63, 67, 91, 100*
降圧薬治療 *36, 45*
降圧薬の減量と中止 *47*
降圧療法の費用対効果 *38*
高カリウム血症 *227*
高血圧
　管理の対象 *1*
　管理率 *7, 8*
　緊急症 *108*
　診断手順 *20, 21*
　専門医 *131*
　治療率 *7, 8*
　の疫学 *7*
　の管理（小児） *106*
　の診断 *19*
　有病者推計数 *9*
　有病率 *7, 8*
　, I度 *19*
　, II度 *19*
　, III度 *19*
　, 遺伝性 *126*
　, 仮面 *22*
　, 血管性（脈管性） *124*
　, 高齢者 *88*
　, 小児 *104*
　, 腎血管性 *116, 117*
　, 腎実質性 *115, 116*
　, ストレス下 *23*
　, 早朝 *22*
　, 昼間 *23*
　, 内分泌性 *120*
　, 二次性 *26, 115*
　, 脳・中枢神経系疾患による *125*
　, 白衣 *21*
　, 夜間 *23*
　, 薬剤誘発性 *116, 127*
高血圧性急性左心不全 *111*
高血圧性脳症 *109, 110*
抗血栓薬服用中の高血圧 *37*
甲状腺機能亢進症 *116, 124*
甲状腺機能低下症 *116, 124*
光線過敏症 *227*
高尿酸血症 *84*
高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン *84*
更年期の血圧 *102*
高齢者高血圧の基準 *88*
高齢者高血圧の治療効果 *89*
高齢者の特殊性 *95*
骨折の予防 *95*
古典的な血管拡張薬 *53*
（孤立性）収縮期高血圧 *19*
コンコ ダンス *37*
コントロ ル不良高血圧 *54*

さ

サイアザイド利尿薬 *52, 201*
サイアザイド類似利尿薬 *52, 202*
左室収縮機能不全 *66*
左室肥大 *28*
サブクリニカルクッシング症候群 *116, 123*
三環系抗うつ薬 *130*

し

歯科手術 *114*
子癇 *99*
磁気共鳴血管造影 *118*
シクロスポリン *130*
脂質 *40*
脂質代謝異常 *227*
持続性陽圧呼吸療法（CPAP） *84*
至適血圧 *19*
歯肉増殖 *227*
収縮期最高血流速度 *118*
周術期 *113*
集団寄与危険割合（血圧レベル別） *10*
受診勧奨 *82*
授乳 *102*
主要降圧薬 *45*
情動ストレス *43*
食塩制限（減塩） *39, 40*
食塩摂取量 *12*
初診時の高血圧管理計画 *33, 34*
女性化乳房 *53, 227*
シラザプリル *197*
自律調節機能検査 *27*
ジルチアゼム *209*
　徐放カプセル *209*
シルニジピン *208*

腎機能低下 *227*
心胸郭比 *28*
心筋梗塞後 *65*
心血管病リスク層別化 *33*
診察 *25*
診察室外血圧測定 *17*
診察室血圧測定 *15*
心疾患 *64*
心疾患リスク *7*
腎疾患 *67*
腎神経焼灼術 *57*
腎シンチ・スキャン *118*
心臓足首血管指数 *30*
身体所見 *25*
身体的ストレス *23*
心電図 *28*
腎動脈超音波 *118*
心肥大 *67*
心不全 *66*
心不全悪化 *227*

す

推奨グレ ド *3*
吹田研究 *76*
睡眠時無呼吸症候群 *83, 116*
スクリ ニング（二次性高血圧） *115*
スピロノラクトン *210*

せ

生活環境変化 *96*
生活習慣の修正 *36, 39, 69*
（高齢者） *93*
生活習慣の複合的な修正 *44*
性交 *44*
正常域血圧 *18*
正常血圧 *18*
正常高値血圧 *18*
精神的ストレス *23*
積極的適応 *46*
節酒 *40, 43*
切迫症 *108*
セリプロロ ル塩酸塩 *215*
全身性強皮症 *125*
先端巨大症 *124*

そ

臓器障害 *58*
の検査指標 *28*
の評価 *27*
増大係数 *28, 30*
足関節上腕血圧比 *28*

た

第 選択薬 *45*
（高齢者） *94*
胎児期の栄養 *105*
大動脈炎症候群 *124*
大動脈解離 *73*
大動脈縮窄症 *116, 125*
大動脈瘤 *73*
大脳白質病変 *27*
高安動脈炎 *124*
タクロリムス *130*
脱水 *96*
多発性嚢胞腎 *117*
蛋白質制限 *69*

ち

中枢性交感神経抑制薬 *53, 217*
長期治療 *36*
長時間作用型カプトプリル *195*
長時間作用型ニフェジピン徐放錠 *205*
直接的レニン阻害薬 *51, 72, 210*
チリソロ ル塩酸塩 *216*
治療対象 *32*
治療抵抗性高血圧 *54*
治療抵抗性を示す要因と対策 *55*
治療の基本方針 *31*
治療の目的 *31*

つ

痛風 *84*

て

低カリウム血症 *227*
低ナトリウム血症 *227*
低マグネシウム血症 *227*
適正体重 *42*
テモカプリル *198*
テラゾシン塩酸塩水和物 *221*
デラプリル *197*
テルミサルタン *200*
伝導障害 *227*

転倒（の）予防　*95*

と

動悸　*227*
透析患者　*72*
糖代謝異常　*227*
糖尿病　*75*
糖尿病合併CKD　*68*
糖尿病性腎症　*68*
動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版　*79*
動脈硬化性末梢動脈閉塞症　*74*
ドキサゾシンメシル酸塩　*220*
特殊条件下高血圧　*108*
特定健康診査　*81*
特定保健指導　*81*
特定保健用食品　*44*
ドパミン（D2）受容体拮抗薬　*130*
ドライウエイト　*72*
トランドラプリル　*198*
トリアムテレン　*211*
トリクロルメチアジド　*201*
トリパミド　*203*

な

内因性交感神経刺激作用　*52*
内臓脂肪症候群　*80*
内膜中膜複合体厚　*28*
ナドロ　ル　*216*

に

ニカルジピン　*102, 206*
　　徐放錠　*206*
二次性高血圧　*89, 115*
ニソルジピン　*205*
ニトレンジピン　*206*
ニトログリセリン　*102*
ニフェジピン　*204*
　　徐放錠　*205*
ニプラジロ　ル　*215*
入浴　*43*
尿酸降下薬　*85*
尿酸合成阻害薬　*85*
尿酸トランスポ　タ　（URAT1）阻害薬　*85*
尿酸の上昇　*227*
尿中アルブミン排泄量　*28*
24時間自由行動下血圧測定（ABPM）　*18*
ニルバジピン　*207*

妊娠高血圧　*99*
　　症候群　*98*
　　腎症　*99*
認知機能　*97*
　　テスト　*28*
認知症　*97*
　　合併高血圧　*97*

の

脳幹部血管圧迫　*116*
脳血管障害　*58*
　　，亜急性期　*61*
　　，超急性期・急性期　*58*
　　，慢性期　*61*
　　，無症候期　*63*
脳性ナトリウム利尿ペプチド　*29*
脳卒中リスク　*7*

は

配合剤　*49, 222, 226*
パラガングリオ　マ　*123*
バルサルタン　*200*
バルニジピン　*209*

ひ

久山町研究　*76, 88, 97*
非ステロイド性抗炎症薬　*72, 128*
ビソプロロ　ルテ　プ剤　*213*
ビソプロロ　ルフマル酸塩　*213*
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針　*127*
ヒドララジン　*101, 102*
　　塩酸塩　*211*
ヒドロクロロチアジド　*202*
肥満　*79*
　　（小児）　*105*
病歴　*24*
ピンドロ　ル　*217*
　　持続性カプセル　*217*
頻脈　*227*

ふ

不安定狭心症　*111*
フェニルプロパノ　ルアミン　*130*
フェロジピン　*208*
副甲状腺機能亢進症　*116*
副作用，降圧薬　*227*

ブドウ糖負荷試験 *27*
ブナゾシン塩酸塩 *220*
　　徐放性製剤 *220*
プラゾシン塩酸塩 *221*
プロプラノロ　ル塩酸塩 *215*

へ
米国コレステロ　ル教育プログラム・成人治療パネル *80*
閉塞性睡眠時無呼吸症候群 *83*
併用療法 *47*
β遮断薬 *52, 101, 212*
ベタキソロ　ル塩酸塩 *213*
ベナゼプリル *197*
ベニジピン *208*
ベバントロ　ル塩酸塩 *219*
ペリンドプリル *196*
ペルオキシソ　ム増殖因子活性化受容体 *50*
ベンチルヒドロクロロチアジド *202*
便秘 *44, 227*

ほ
母子手帳 *103*
ほてり *227*
ポピュレ　ション戦略 *13*

ま
末期腎不全 *68*
末端数字傾向 *16*
マニジピン *207*
慢性糸球体腎炎 *117*
慢性腎臓病（CKD） *11, 67, 68*
慢性閉塞性肺疾患 *85*

み
ミネラルコルチコイド過剰症 *122*
ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 *210*
脈拍 *24*
脈波伝播速度 *29*

め
メタボリックシンドロ　ム *11, 80*
メチクラン *203*
メチルエフェドリン *130*
(α) メチルドパ *101, 218*
メトクロプラミド *130*
メトプロロ　ル酒石酸塩 *214*
　　徐放錠 *214*
メフルシド *203*

も
モノアミン酸化酵素 *130*

や
薬物相互作用 *46*
野菜 *40*

よ
予後影響因子 *32*

ら
ラベタロ　ル塩酸塩 *219*

り
リシノプリル *196*
リスクの層別化 *32*
利尿薬 *52, 101, 201*
硫酸マグネシウム *102*
臨床検査 *26*

れ
レニン・アンジオテンシン（RA）系阻害薬 *51, 99*

ろ
ロサルタン *199*

「このような場合は，専門医へご紹介を」（本文131ページ参照）

専門医への紹介を強く勧める病態

- 二次性高血圧疑い
- 治療抵抗性高血圧
- 高血圧緊急症・切迫症
- 妊娠高血圧症候群

専門医へのコンサルテーション

- ACE阻害薬やARBで腎機能悪化
- 腎障害，心不全，脳卒中合併高血圧
- 降圧薬の副作用疑い
- 血圧変動の大きい症例
- 白衣高血圧や仮面高血圧の判断・治療の相談
- 24時間血圧測定の依頼

専門医紹介時の情報提供（可能な範囲で）

紹介理由，家族歴，高血圧の経過と治療経過（使用薬剤の種類と量），検査値，家庭血圧値，薬剤による副作用の有無，重症度，合併症

専門医に関する情報

- **高血圧専門医**：ホームページ（http://www.jpnsh.jp/specialties.html）に日本高血圧学会認定高血圧専門医制度（平成20年4月1日より発足）に基づく専門医リストを公開。
- 病態によっては，高血圧専門医以外に腎臓内科，循環器内科，内分泌内科，産科などへの紹介も考慮する。

日本高血圧協会のご案内

日本高血圧学会が中心となって平成18年4月より日本高血圧協会が活動を開始いたしました。市民公開講座を中心に，高血圧について市民の方々に十分理解していただき，高血圧の予防・管理を図っていくことが大きな目的です。毎年5月17日の「世界高血圧の日」には各地で市民公開講座を開催しています。高血圧患者とその家族，高血圧に関与する医療，福祉，行政関係者および一般市民に呼びかけ，日本高血圧協会の活動に，多くの方々の参加をいただきたいと思いますので，よろしくお願いいたします。

日本高血圧協会の連絡先と入会について

電　話：06–6350–4710
F A X：06–6398–5746
E-mail：office@ketsuatsu.net
ホームページ：www.ketsuatsu.net
［入会申込書ダウンロード，市民公開講座の案内，高血圧Q&Aなど］
正会員の年会費（入会金なし）：個人会員 1,000円，法人会員 20,000円

高血圧治療ガイドライン2014

2014年4月14日　発行

編集　日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会

発行　特定非営利活動法人 日本高血圧学会
〒113-0033
東京都文京区本郷3-28-8 日内会館2階
電話：03-6801-9786
FAX：03-6801-9787

制作・販売　ライフサイエンス出版株式会社
〒103-0024
東京都中央区日本橋小舟町8-1 ヒューリック小舟町ビル
電話：03-3664-7900
FAX：03-3664-7734

印刷・製本　三報社印刷

デザイン　長澤忠徳事務所

Printed in JAPAN
落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします。

JCOPY 〈(社) 出版者著作権管理機構 委託出版物〉
本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。
複写される場合は，そのつど事前に，(社) 出版者著作権管理機構
(電話 03-3513-6969，FAX 03-3513-6979，e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。