



第52回 社会保険指導者講習会 主題「心血管疾患診療の エクセレンス」

旭川医科大学内科学講座循環・呼吸・神経病態内科学分野
准教授 佐藤 伸之

北海道大学大学院医学研究科内科学講座循環病態内科学分野
助教 石森 直樹

札幌医科大学医学部内科学第二講座
助教 富樫 信彦

平成20年8月21日（木）・22日（金）の両日、日本医師会館大講堂において第52回社会保険指導者講習会（主題「心血管疾患診療のエクセレンス」）が開催された。

本講習会は、医学・医術のたえざる進歩に対応して常にその基礎的知識を体系的に吸収し、社会保険診療内容の向上を図ることを目的に、日本医師会と厚生労働省が共催で開催している。当日は医師会はじめ、社会保険事務局、支払基金、国保連合会関係者約400名が参加した。

当会からは担当役員が参加するとともに、3大学より推薦いただいた佐藤伸之氏（旭川医科大学内科学講座循環・呼吸・神経病態内科学分野准教授）、石森直樹氏（北海道大学大学院医学研究科内科学講座循環病態内科学分野助教）、富樫信彦氏（札幌医科大学医学部内科学第二講座助教）の3氏に参加いただいた。

主題の講演内容については、日本医師会雑誌第137号巻・特別号（1）生涯教育シリーズ74「心血管疾患診療のエクセレンス」に掲載されているが、特に会員に伝達したい事項について、3氏より執筆いただいたので、ここに報告する。

—医療保険部—

不整脈 最近の話題

旭川医科大学内科学講座循環・呼吸・神経病態内科学分野

准教授 佐藤 伸之

はじめに

2008年8月21日、22日の2日間、東京駒込の日本医師会館において第52回社会保険指導者講習会が開催され、日本医師会雑誌第137巻・特別号（1）で特集されています「心血管疾患診療のエクセレンス」というテーマで講演が行われました。本稿では、新潟大学 相澤義房教授の「不整脈」のご講演を中心に最近の不整脈の話題について伝達させていただきます。

不整脈・最近の話題

不整脈領域での最新の話題としては、年間数千の症例数のある致死的不整脈に対するICD(埋め込み型除細動器)治療と、年間1万件を超えるカテーテルアブレーション治療、特に心房細動に対するアブレーション治療がまず第一に挙げられる。これらの治療は高度先進医療として循環器学会認定施設を中心に行われているため、本稿では、日常臨床において頻繁に遭遇する不整脈の診断と治療方針を中心に概説する。

(1) なぜ不整脈を問題にするのか

なぜ不整脈を問題にするのか？ その理由として①症状や不安感をもたらす(期外収縮、非持続性頻拍)②血行動態の悪化や心不全をもたらす(心室細動、持続する頻拍、頻脈性心房細動)③より重症な不整脈を誘発する④突然死をきたす(持続する頻拍、洞不全症候群、房室ブロック)⑤塞栓症をきたす(心房細動)等が挙げられる。上記不整脈の中で、日本での患者数が70万人-100万人と言われ、脳梗塞の原因の約1/3を占めるとされる心房細動は、不整脈診療をする上で大きなウエートを占めるようになった。現在、心房細動の治療で特に大きな問題となっていることは、ワーファリン投与により脳塞栓のリスクを60%以上減少させることができると報告されているのに対し、日本でのワーファリン投与率が極めて低い(3割程度)ことである。近年、ワーファリン投与をされていなかった脳塞栓症例における訴訟例も散見され、エビデンスが蓄積され推奨されているガイドラインには、常に注意を払い熟知する必要があると思われる。本稿の後半では、心房細動の抗凝固療法についても詳しく概説する。

(2) 不整脈の種類と診断

臨床的に問題とされる不整脈を表1に示す。ここで、30秒以上持続する頻拍を持続性頻拍、30

表 1

不整脈の種類と診断

1) 頻脈性不整脈
期外収縮
非持続性頻拍

持続性頻拍
心室細動
心房細動

2) 徐脈性不整脈
洞不全症候群
房室ブロック

秒未満のものを非持続性頻拍と定義する。日常もつともよく遭遇する不整脈のひとつである期外収縮に対する最近の治療の考え方はどうなっているか？ 致死的不整脈、心室細動を起こし得る不整脈にはどのようなものがあるか？ 臨床的に大きな問題となっている心房細動の抗凝固療法はどうすべきか？ 徐脈性不整脈の中でペースメーカー治療を必要とする洞不全症候群と房室ブロックをどう見つけて専門医に紹介すべきか？ 等が不整脈診療における重要なポイントと考えられる。

(3) 心房性期外収縮の臨床的意義

心房性期外収縮（以下APC）の臨床的意義として①自覚症状・不安感をもたらす②頻発で心不全を誘発・増悪する③心房負荷のマーカーになる④心房細動のトリガーになる、ことが挙げられる。APCは右房、左房のどこからでも出現し得るが、近年、心房細動の起源となるAPCの約80%は肺静脈起源であることが判明した。APCの治療には、①誘因（ストレス、疲れ、コーヒーなど）を除く②精神安定剤③抗不整脈薬の3つの柱があるが、最近では、APC単独であれば、β遮断薬を投与することはあっても抗不整脈薬（Vaughan Williams分類：I群抗不整脈薬）は原則投与しないという考えが潮流となってきている。その理由は、抗不整脈薬でAPCを減らすことよりも、催不整脈作用（心室性不整脈の誘発など）や副作用のほうがより問題になり得るからである。ただし心房細動のトリガーとしてAPCが頻発している場合は別であり、抗不整脈薬による適切な治療が必要になる。

(4) 心室性期外収縮、Lown分類について（表2）

心室性期外収縮（以下PVC）の重症度分類には、現在でもLown分類がよく用いられる。Lown分類は本来、心筋梗塞後における心室性期外収縮の重症度分類として報告されたものであるが、虚血以外の疾患における重症度分類としても広く用いられるようになった。心筋梗塞後においてLown II以上、すなわちPVCが頻発するもの（30/hr以上）、多形性（Lown III）、連発するもの（Lown IV）、R on Tを示す群（Lown V）はPVCの少ないLown 0-I群より予後不良とされ、Lownの重症度は陳旧性心筋梗塞の予後予測因子の1つとされていた。しかしながら、Lown分類は、あくまで心筋梗塞後、急性

表2 心室性期外収縮と治療（Lown分類）

| | |
|-----|-------------|
| 0 | PVCなし |
| I | PVC < 30/時間 |
| II | PVC > 30/時間 |
| III | 多形性PVC |
| IVa | 2連 |
| IVb | 3連 |
| V | R on T |

性心筋梗塞における警告不整脈の分類として用いられるべきであり（上記のような不整脈が急に出現すると予後が悪い）、事実、抗不整脈薬投与の積極的な根拠としては用

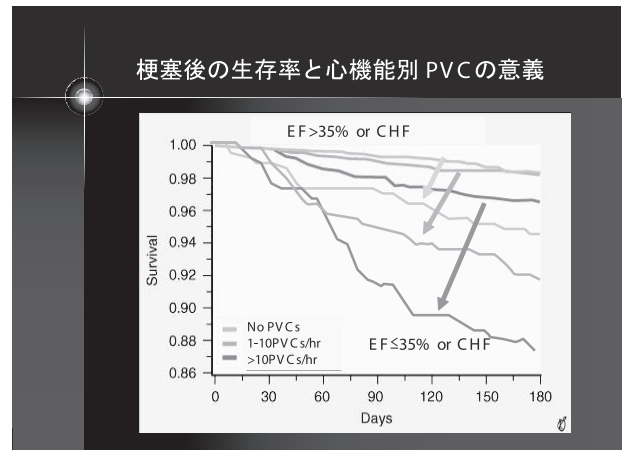


図1 梗塞後の死亡率と心機能別PVCの意義

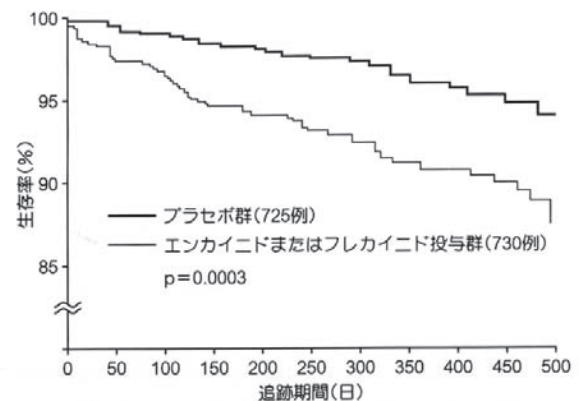


図2 心筋梗塞後のPVCに対するフレカイニド、エンカイニドの予後への影響（CAST I）（縦軸は累積生存率を示す）
心筋梗塞後のPVCに対するIc群薬（フレカイニド、エンカイニド）の長期投与はかえって死亡率を増加させた。文献4より引用

いられない傾向になってきている。

(5) 心室性期外収縮の臨床的意義

心室性期外収縮の臨床的意義としては①自覚症状や不安感をもたらす②頻発すると心不全を誘発・増悪する③心筋梗塞、心筋症などにおいて心傷害のマーカーになる④予後の悪化因子としての指標になる⑤不整脈（心室細動）のトリガーになる等が挙げられる。特に⑤に関しては、心筋梗塞後の生存率を調査した研究で、PVCが1時間10個以上、EF35%以下の群の予後が悪いという成績が出されたことから（図1）、PVCの治療においては数を減らすことが重要と考えられていた。しかしその後、1991年にIc群（エンケナイド、フレカイニド）を用いたCAST studyで、頻発するPVCを積極的に治療する根拠はない（むしろ予後を悪化させる）との衝撃的な研究結果が提示された（図2）。頻発する心室性期外収縮、非持続性心室頻拍をI群抗不整脈薬で治療した場合、むしろ予後を悪化させる可能性がある機序として①抗不整脈薬の催不整脈作用（新たな心室性不整脈を誘発する）②抗不整脈薬の心機能抑制作用（心不全を増悪する）③出現しているPVCと心室頻拍（VT）、心室細動（Vf）

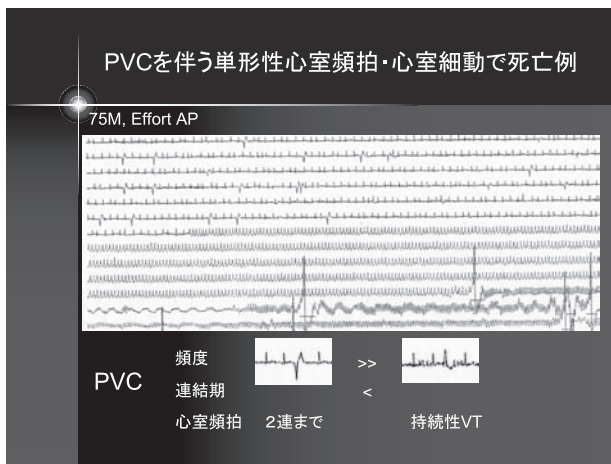


図3 PVCを伴う単形性心室頻拍・心室細動で死亡例

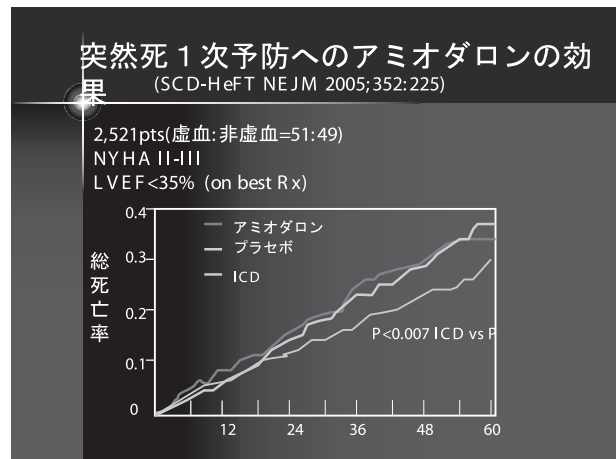


図5

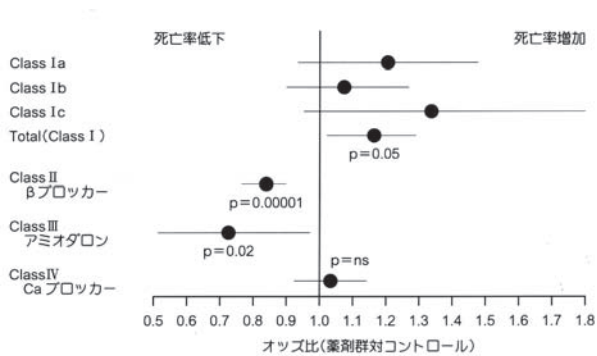


図4 心筋梗塞に対する抗不整脈薬のmeta-analysis
心筋梗塞後の症例に対するβブロッカー、アミオダロンは死亡率を低下させるが、I群薬は死亡率を増加させる。文献4より引用

の間に関連があるのかどうか不明、すなわちPVCの出現を抑制してもVT、Vfの引き金になっているPVCを抑制しているとは限らないこと、が挙げられている。図3に新潟大学の実例を示すが、注目すべきことに本例でも心室細動の引き金となったPVCと頻発しているPVCの波形は明らかに異なっている。

その後の心筋梗塞後の抗不整脈治療の有用性に関する報告においても、(JAMA1993: 270: 1589-1595)、β遮断薬、アミオダロンを除いて、Ia、Ib、Ic群(Naチャンネルブロッカー)、IV群(Caブロッカー)いずれもtotalでは使用しないほうが予後がよいというデータが出された(図4)。すなわち、心房性、心室性期外収縮ともに頻発していても治療する根拠に乏しく、抗不整脈薬は個々の症例に応じて慎重に投与されるべきであるというのが、現在の基本的な考え方となっている。

(6) 突然死一次予防へのアミオダロンの効果

心疾患患者においては、心不全が存在すると極めて予後が悪くなることが知られている。一方、心不全患者の予後を左右する因子として、突然死が非常に重要であることが示されている。従ってそのような患者にはICDの埋め込みを考慮することになるが、心不全症例におけるICDの一次予防効果の大規模臨床試験結果が2005年に示された(SCD-Heft (NEJM

抗不整脈薬治療のエビデンス

- 1) 心機能低下例の頻発するPVC, VTの抑制
I群薬で予後悪化: CAST I, II, IMPACT
アミオダロンで不整脈減少: CAMIAT, EMIAT
- 2) 重症心不全例(PVCはほぼ必発)
β遮断薬で突然死減少: CIBIS II, MERIT-HF
非虚血例でアミオダロンで予後改善: GESICA
ICDは予後改善

図6

2005; 352: 225)。対象は虚血性心疾患、非虚血性心疾患で3カ月以上の心不全歴を有し、LVEF < 35%、NYHA分類Ⅱ～Ⅲの患者群であり、対象をプラセボ群、アミオダロン群、ICD群の3群に無作為割り付けたところ、虚血性心疾患、非虚血性心疾患ともにプラセボ群、アミオダロン群に差はなくICD群で有意に死亡率が低下した(-23%) (図5)。すなわち、それまで有用とされてきたアミオダロンですら、疾患によっては治療効果に疑問があるとの結果が出された。

(7) 抗不整脈薬治療のエビデンス

このように抗不整脈の有用性に関して、特に器質的心疾患を有する場合、慎重な使用が望まれることを示すエビデンスが蓄積されてきている。心室性不整脈に対する抗不整脈治療のエビデンスをまとめると、①心機能低下例の頻発するPVC, VTに関しては、I群薬は予後を悪化させるのに対し(CAST I、II、IMPACT)、アミオダロンでは不整脈死を減少させる効果があった(CAMIAT、EMIAT)。一方、PVCが必発している重症心不全例においては①β遮断薬で突然死を減少させ(CIBIS- II、MERIT-HF)、②非虚血例でアミオダロンが予後を改善させ(GESICA)、③ICDが予後を改善する、ことが示されている(図6)。以上のように、心機能が低下しているPVC、VT症例に対し、(アミオダロンについては循環器専門医以外は投与する機会が少ないため)、β遮断薬を除いて抗不整脈薬投与に関しては、非常に慎重でなければならない

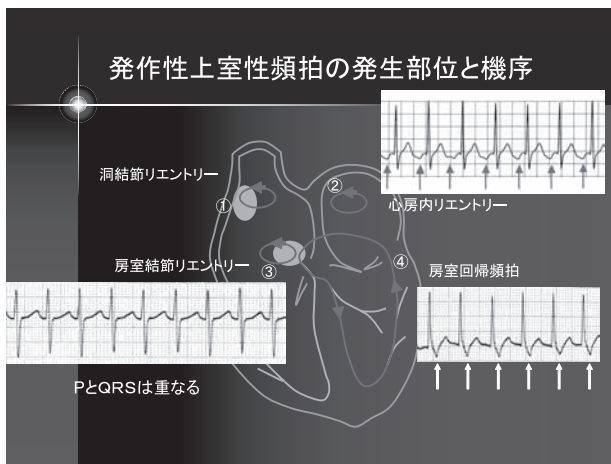


図7

という考え方が一般的になりつつある（治療が必要な心室性不整脈の静注療法については後述する）。

(8) 治療が必要な頻脈性不整脈

治療が必要な頻脈性不整脈にはどのようなものがあるか？ 治療が必須である不整脈として①発作性上室頻拍 (PSVT)、②頻脈性心房細動、③単形性心室頻拍、④多形性心室頻拍・心室細動（無脈性頻脈）が挙げられる。PSVTはその発生機序により洞結節リエントリー、心房内リエントリー、房室結節リエントリー、房室回帰頻拍に分けられる（図7）。PSVTは偶然自然停止することもあるが、治療をしないと持続することが多い。時には何日も持続し、心不全を引き起こすことがある。したがって、PSVTについては原則、薬物で伝導を途絶させる、もしくはアブレーションで伝導を途絶させる、回路を除去するという治療が必要になる。PSVT発作の停止薬剤としては房室結節で回路を停止させる薬剤としてATP、Caブロッカー、βブロッカー、ジギタリス（迷走神経刺激効果による）が用いられ、Kent束の伝導を停止させる薬剤として、I群、III群薬が用いられる。一方、回路を除去するという根治療法、カテーテルアブレーション治療の進歩は目覚ましいので、救急外来を訪れる頻度が年に1-数回と少ない症例であっても、ADL改善のため根治療法を考慮することも選択肢の一つとなってきている。

(9) 治療が必要な不整脈、持続性心室頻拍、wide QRS tachycardiaの治療

持続性心室頻拍 (VT) に対する治療薬は、かつては (1980-1990年代) リドカインが第1選択薬であった。しかしリドカインの有効率は必ずしも高いとは言えず (14%)、時にVTレートを促進させることがある。新潟大学のデータによるとprocainamideはQRS幅を増大させるものの、VTに対する有効率が85%と高かった (procainamideは心機能正常例に原則用いられるべきである：図8)。

Wide QRS tachycardiaの治療指針として、最近ACLSの基準がよく用いられる（図9）。それによると、変行伝導を伴う上室性頻拍 (SVT) に対してはATPを、

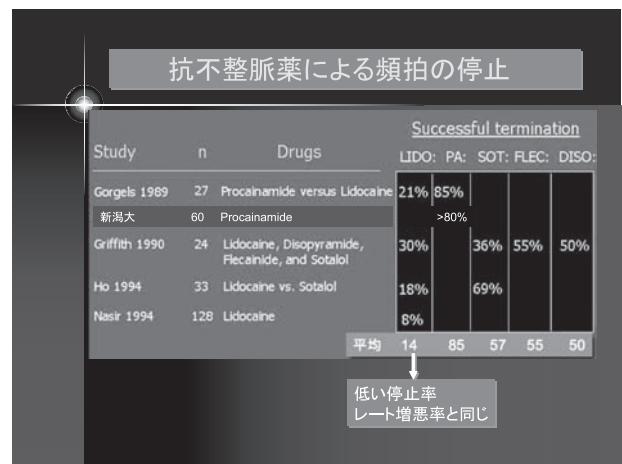


図8

Wide QRS頻拍の治療

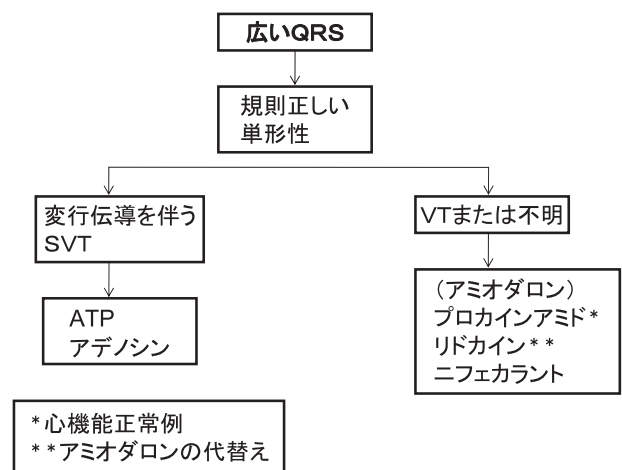


図9

心機能が正常であれば、Naチャンネル遮断薬であるプロカインアミド、リドカインを、心機能低下例ではリドカインのほかにIII群薬のニフェカラントおよび最近日本でも認可されたアミオダロンの静注薬を使用することが推奨されている（アミオダロンは急性期にはプロカインアミドと同様のNaチャンネル抑制作用を有する）。

日本における持続性心室頻拍の原疾患の内訳では、心筋梗塞後が3割を占めているのに対し、残りは心筋症 (16.2%)、右室異形成 (10.5%)、サルコイドーシス (3.2%)、左室瘤 (4.3%)、手術後 (3.6%)、特発性VT左室起源 (9.7%)、特発性VT右室起源 (4.1%)、原疾患なし (14.1%) 等と多彩である。図10に持続性頻拍停止のためのフローチャートを示す。たとえば右脚ブロック左軸変位のような場合（特発性VT左室起源）にはverapamilが有効であり、ガイドラインに準じるとおおよそ個々の症例に応じた治療薬選択が可能になる（なお、本ガイドラインはアミオダロン静注薬認可前のものである）。

(10) 突然死と不整脈

日本の「ホルター中の突然死研究会」によると不整脈死の約80%は頻脈で、その主因はVT、Vf、残

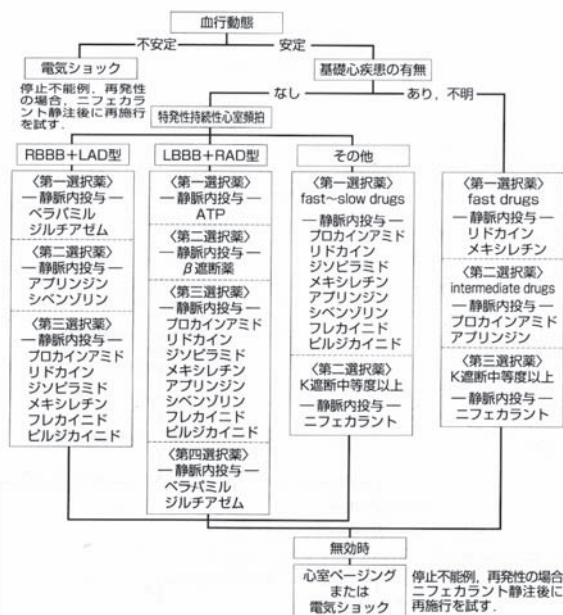


図10 持続性心室頻拍停止のためのフローチャート (小川聡：抗不整脈ガイドライン、ライフメディコム、東京、2000より引用)

2005 AHA GL

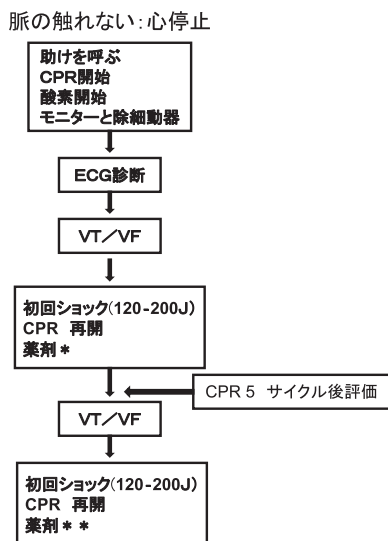
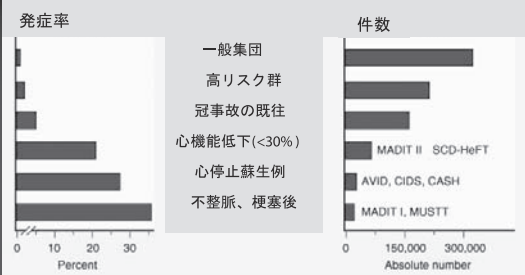


図11

りの17%は徐脈性不整脈によるとされている。脈の触れない心静止に対する治療のアルゴリズムを図11に示す。脈の触れない心静止はBLSとAEDを基本としてACLSガイドラインに準じて治療を行うことが推奨されているが、心静止の原因となるVT、VfはすべてR on TのPVCや多形性心室頻拍からはじまっているわけではないとされる。Myerburgの論文によると (Circulation1992; 85 (Suppl I) :1-2)、突然死を来す患者群の母集団としては冠事故の既往例、心機能低下例 (EF<30%)、不整脈の既往例、心筋梗塞後、心停止蘇生例より一般集団のほうが圧倒的に多かったとされる(図12)。このような突然死予備群を一般集団の中から見つけ出すことは、かなり困難であるけれども、一般集団の突然死例の中にはQT延長症候群やBrugada症候群などの遺伝的な素因を有する疾患群が含まれていると推察される。

母集団と突然死発症率および総数



Myerburg RJ et al. Circulation 1992;85(Suppl 1):1-2

図12 母集団と突然死発症率および総数

Ic薬による誘発

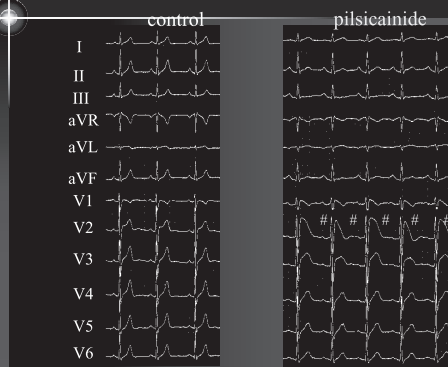


図13 Brugada症候群

(11) Brugada症候群とQT延長症候群

Brugada症候群は、明らかな器質的心疾患を認めず、V1-V2 (V3) 誘導の心電図の特徴的なST上昇 (coved型もしくはsaddle-bag型)と右胸ブロックパターン、および心室細動を主徴とする疾患であり、本症候群の一部の家系ではNaチャンネル遺伝子のSCN5Aの異常が報告されている。Brugada症候群の診断はV1-V3のST上昇(0.1mV以上)を基準としてなされているが、単にSTが上昇している症例を本症候群と診断することには問題が多く、胸部誘導の誘導部位の肋間を上げることによりST上昇が顕著となる例が多い。すなわち、右側胸部誘導のST上昇といった特徴だけでは、早期再分極による正常亜型と、遺伝子変異を有するBrugada症候群との区別は困難である。そのため、Pisicainide (サンリズム) 負荷によりST上昇が顕著化するかどうかを診断法として用いられている (図13：なお本試験では時に心室細動が誘発されることがあり、原則入院監視下で行われる)。さて、健診におけるBrugada心電図波形の検出率は男性で0.1%、女性でその1/10とされ、決して稀ではない。そのため本症候群の予後推測因子に関して様々な研究、検討がなされているが、risk stratificationに関しては未だに議論が続いている。

本症候群を外来で見つけ出すためには、心電図診

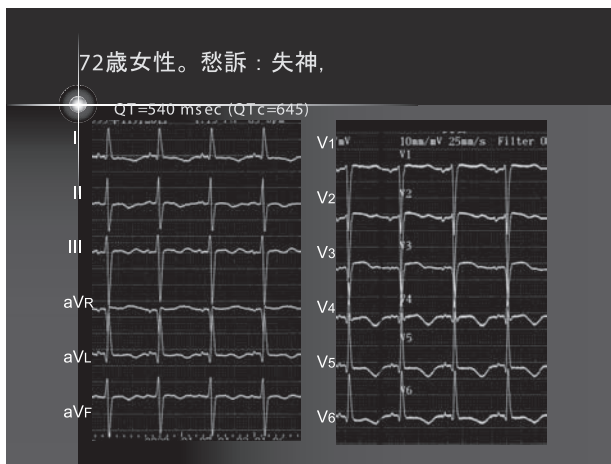


図14 QT延長症候群

断とともに突然死の家族歴、めまい・失神など脳虚血様症状の問診が重要である。すなわち心電図やホルター心電図検査で単に期外収縮があるかどうかよりも（むしろその場合は、虚血や心筋症の除外が必要である）、脳虚血性のイベントがあるかどうかにより重要である。その他、突然死をきたし得る代表的な不整脈としては、多形性心室頻拍を引き起こすQT延長症候群が重要である（図14）。本症候群には先天性QT延長症候群に加えて、抗アレルギー薬、エリスロマイシンなどによる薬剤や低K血症などの電解質異常による2次性QT延長症候群が存在する。

(12) 外来診療のコツとピットホール（頻脈）

頻脈の外来診療のコツは、日本医師会雑誌心血管診療のエクセレンスに示されている。1) 頻脈性不整脈は発作性に発症し、頻拍レートが早いほど重症となること、2) 脳虚血による失神や、突然死をきたす危険があり、原因不明の一過性の意識障害例では不整脈も疑うことが重要であること、3) 頻脈の背後に基礎疾患を伴わない例もあること、4) 薬剤による不整脈があるので、心室頻拍やQT延長をみた場合これを除外すること、5) カテーテルアブレーションや埋め込み型除細動器治療の適応例があり、専門医との連携が望まれること、などの点を留意して外来診療にあたることが望まれる。不整脈診療では、特に治療をすべきものと治療の必要のないものを区分することが大事であり、アブレーション治療についても、患者さんに選択肢として存在することを説明することが重要と思われる。

(13) 心房細動の意義

心房細動患者は日本に70万-100万人いるとされ、心房細動はきわめてありふれた不整脈と言える。しかしながら、これら心房細動症例の3割くらいに対してしか抗凝固療法が行われていないと言われている。日本では心原性脳梗塞で毎年3万人近くが亡くなっており、ワーファリンを投与するかどうかのインフォームドコンセントを行わずに脳梗塞が生じてしまった場合、訴訟が生じる時代になりつつあるため、抗凝固療法の適応については個々の症例ごとに

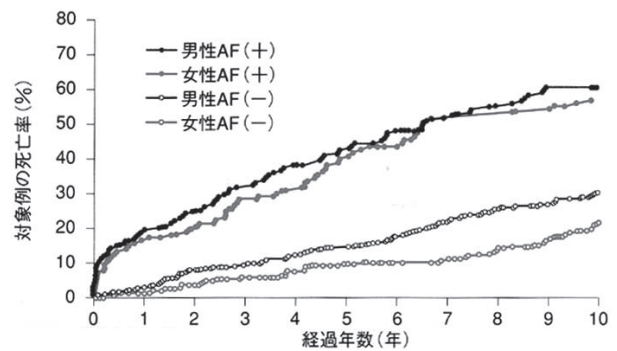


図15 55～74歳人口における心房細動の有無と死亡率
AF:心房細動 Circulation 98:946-952, 1958 文献7より引用

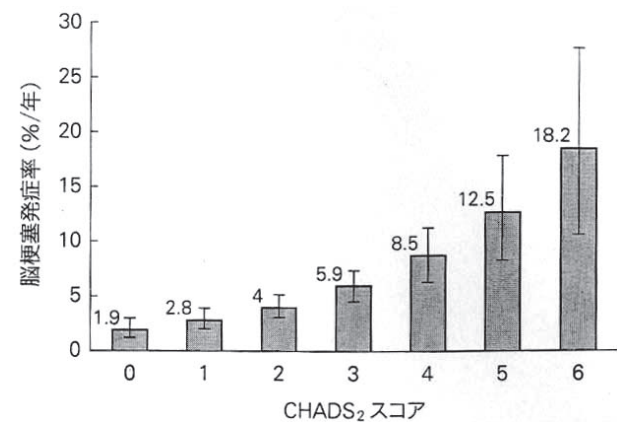


図16 CHADS2スコアと脳梗塞の危険度
文献2より引用

- C: 心不全 1
- H: 高血圧 1
- A: 年齢 1
- D: 糖尿病 1
- S: TIA/脳梗塞既往 2

十分検討する必要がある。心房細動はまた、①心房収縮の消失から運動能低下、心不全を誘発し、②脈の不整、頻脈により不快感、頻脈依存性心不全をもたらし、③さらなる不整脈を誘発して、失神や突然死の原因にもなり、④QOL/生命予後を悪化させるといわれているため（その最大の原因は脳塞栓である：Framingham studyより（図15））、治療が必須の不整脈である。本稿では、リズムコントロールの話題は紙面の関係で割愛させていただき、抗凝固療法について以下に概説する。

(14) 抗凝固療法(CHADS2、ワーファリン中止の基準)

GageらはAFI (Atrial Fibrillation Investigators (AFI)) およびSPAF (Stroke Prevention and Atrial Fibrillation) I- IIIの結果をふまえて、1) 心不全 Congestive heart failure (C)、2) 高血圧の既往 Hypertension (H)、3) 年齢75歳以上 Age >75歳 (A)、4) 糖尿病 Diabetes (D)、5) 一過性脳虚血発作 (TIA) または脳梗塞の既往 Stroke (S)、の5つのリスク因子のそれぞれに点数を配し、合計点数 (0点～6点) でリスク評価を行うCHADS2スコアを考案した。CHADS2スコアが大きくなるほど、脳梗塞の危険度が増すことが立証されている（図16: Arch Intern Med 2003; 163:

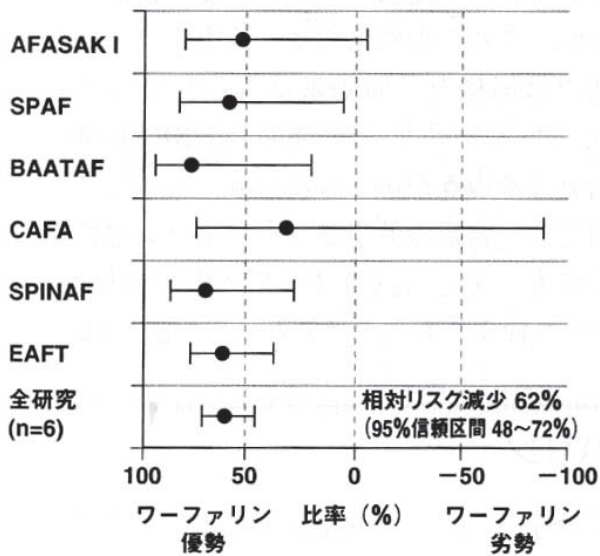


図17 非弁膜性心房細動の脳卒中の抗血栓療法 (JAMA 2001; 38: 1231-1265) 文献8より引用

936-43)。またこれまで多くの大規模臨床試験の結果から、総じてワーファリンは非弁膜性心房細動の脳梗塞を60%減少させると考えられている (図17: JAMA 2001; 38:1231-1265)。さらに、脳梗塞の発症リスクは発作性心房細動であっても (2.6%/年)、持続性心房細動 (3.3%/年) であっても変わらないとされている。従って、発作性心房細動を繰り返している持続性心房細動でない症例であってもCHADS2スコアが1以上であればワーファリンの適応とみなされる (新潟大のデータでは心房性塞栓の85%は心房細動由来であり、発作性心房細動由来が24%、持続性心房細動が60%であった)。要約すると、抗凝固療法の適応として①CHADS2 スコア1以上の慢性心房細動、②CHADS2 スコア1以上の繰り返す発作性心房細動、③心房細動停止後4週間 (洞調律) がまず挙げられ、48時間以内に停止した心房細動に (脳梗塞の可能性は0.8%と少ないとされている) ワーファリンが必要かどうかのエビデンスはまだ出されていないが、新しいガイドラインでは投与することが望ましいと記載される予定である。

日本循環器学会の非弁膜性心房細動患者における抗血栓療法のガイドラインを図18に示す。リスク評価とワーファリンの適応に関してはCHADS2スコア概念と基本的に同様であるが、60-75才のローリスク患者には抗血小板薬を投与することも選択肢の一つとされている。ローリスク患者に対しては、わが国で行われたJAST研究により抗血小板薬の有効性が検討されている。本研究では、ローリスクの非弁膜症性心房細動例896例を対象としてアスピリン150-200mg/日の予防効果がランダム化比較試験で検討された。その中間解析では、投与群の主要評価項目 (脳梗塞、一過性脳虚血発作および心血管死) の発症率が非投与群のそれより高く、重篤な出血も非投与群よりも投与群で多いことが示された (図19、表3)。本

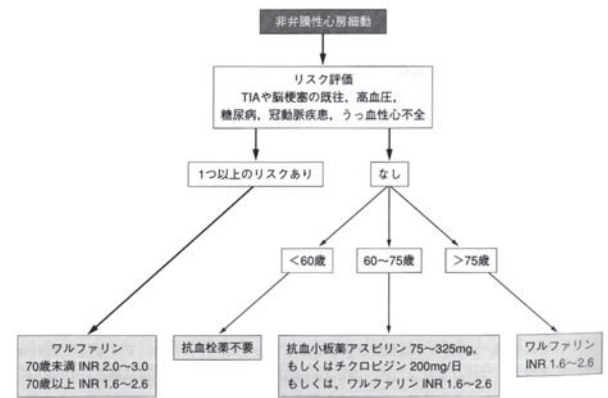


図18 非弁膜性心房細動患者における抗血栓療法—日本循環器学会ガイドライン 文献6より引用

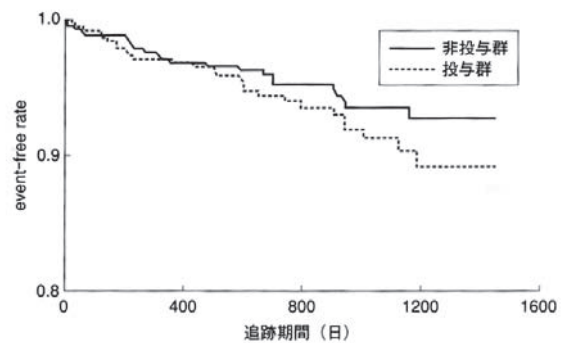


図19 Japan atrial fibrillation stroke trial (JAST研究)における主要評価項目 (脳梗塞、一過性脳虚血発作および心血管死) の比較 文献6より引用

表3 JAST研究における二次エンドポイントの比較

| | 投与群 (426例) | 非投与群 (445例) | p |
|-------------|---------------|----------------|------|
| 二次エンドポイント総数 | 14例 (1.63%/年) | 9例 (0.92%/年) | 0.15 |
| 心血管性以外の死亡 | 7例 | 6例 | 0.93 |
| 末梢性梗塞 | 0例 | 1例 | 1.00 |
| 脳出血 | 4例 | 2例 | |
| 大出血 | 3例 | 0例 | |
| | 0.8%/年 | 0.2%/年 | |

研究は中間解析結果を受けて中止されたが、アスピリンを本邦心房細動患者に投与しても出血性合併症のリスクは増すが、有用性は乏しいという結果を示した点で非常に重要である。

なお、社会保険指導者講習会で内視鏡検査などの際の抗凝固薬の休止に関する質問が出されていたので、参考として日本循環器学会の「抗血小板、抗凝固療法に関するガイドライン」を表4に示す。要点は、抜歯など直視下に出血をコントロール可能なマイナーサージェリーに関してはワーファリンをなるべく中止せず (中止するリスクのほうが高い)、観血的な内視鏡治療などでは中止し、(その場合一時的にヘパリンを使用することを考慮する)、ヘパリンも使用するリスクがある場合には最終的に医師の判断に任せられるというものである。

(15) 心房細動のカテーテル治療

近年、心房細動に対するカテーテルアブレーションの進歩は目覚ましく、発作性心房細動を繰り返し

表4 日本循環器学会「抗血小板、抗凝固療法に関するガイドライン」

| |
|---|
| <p>クラス I (手技、治療が有用であるというエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している)</p> <p>・なし</p> <p>クラス II a (手技、治療の有効性、有用性に関するエビデンスあるいは見解が一致していないが、エビデンス、見解から有用、有効である可能性が高い)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・抜歯はワーファリンを原疾患に対する至適治療域にコントロールした上で、ワーファリン内服下での施行が望ましい ・抜歯は抗血小板薬の内服継続下での施行が望ましい ・体表の小手術で、術後出血が起こった場合の対処が容易な場合は、ワーファリンや抗血小板薬内服継続下での施行が望ましい ・体表の小手術で出血性合併症が起こった場合の対処が困難な場合、ペースメーカーの植え込み、及び内視鏡による生検や切除術などへの対処は大手術に準じる ・大手術の場合は、手術の3～5日前までにワーファリンを中止し、半減期の短いヘパリンに変更して術前の抗凝固療法を行う。活性化部分トロンボ時間 (APTT) が正常対照値の1.5～2.5倍に延長するようにヘパリン投与量を調整する。手術の4～6時間前からヘパリンを中止するか、手術直前に硫酸プロタミンでヘパリンの効果を中和する。いずれの場合も手術直前にAPTTを確認して手術に臨む。術後は可及的速やかにヘパリンを再開する。病態が安定したらワーファリン療法を再開し、INRが治療域に入ったらヘパリンを中止する。 ・大手術の場合、アスピリンは手術の7日前に、チクロピジン手術の10～14日前に中止する。シロスタゾールは3日前に中止する。その間の血栓症や塞栓症のリスクが高い症例では、脱水の回避、輸液、ヘパリンの投与などを考慮する。 ・緊急手術時の対処は、出血性合併症時の対処に準じる。 <p>クラス II b (エビデンス、見解から有用性、有効性がそれほど確立されていない)</p> <p>・なし</p> <p>クラス III (手技、治療が有効、有用でなく、時に有害であるというエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している)</p> <p>・なし</p> |
|---|

て慢性化しそうな症例の中から適応症例を考慮すべき時代になりつつある。現段階では短期間 (1-2年) の成功率を中心に報告されているが、発作性心房細動では治癒率が80%以上、数カ月続いた持続性心房細動でも70%の成功率が期待できるようになってきている。

(16) 心房細動治療のコツとピットフォール

心房細動の診断と治療の要点を列挙すると、①脳梗塞の約1/3は心房細動が原因であり、②左房負荷をきたす心疾患に合併することが多いが孤発例もあり、③治療は1)洞調律化、2)再発予防、3)心室レートの適正化、4)抗凝固療法の4点を考慮するが特に抗凝固療法が重要であり、④カテーテルアブレーション治療をとくに若年発症例には今後考慮すべきと思われる。

(17) 治療を要する不整脈 (徐脈、心静止)

徐脈性不整脈で治療すべきものとしては、洞不全症候群と房室ブロックが挙げられる。徐脈の症状としては①脳循環不全症状として、Adams-Stokes症候群、前失神、めまい、視力障害、記名力低下、認知症様症状、②末梢循環不全としてうっ血性心不全、易疲労、乏尿 (浮腫)、狭心症などが挙げられる。脳虚血症状の中には認知症様症状が存在し、また末梢循環不全症状の中には一般外来でみられる主訴と大差ないものがある。そのような場合に一時ペースメーカを施行し、心不全、易疲労症状が軽快することはしばしば経験される。ペースメーカーの適応となる不整脈は、ホルター心電図でおおよそ検出可能であるが、上記のような一般的な主訴で、徐脈に基づく症状かどうか判断しかねる場合には専門医を受診させ

適応を検討してもらうことも重要である。

(18) 外来診療のコツとピットフォール (徐脈)

徐脈の外来診療のコツは、日本医師会雑誌心血管診療のエクセレンスに示されている。1)徐脈性不整脈の代表は洞不全症候群と房室ブロックである、2)両者とも心静止によるAdam-Stokes発作や失神など重篤な症状をもたらす、3)高度徐脈例では心不全や末梢循環不全、精神運動の低下をきたす、4)上記の徐脈による症状が証明されるか強く疑われる例では、ペースメーカー埋め込み術の適応となる、5)ペースメーカー治療により症状の改善と、心静止による突然死の回避を目指す、6)診断に有用な不整脈は一過性に出現することから、心電図がいつでも記録できる外来体制の確立が望ましい、などの点を留意して外来診療にあたることが望まれる。

以上、不整脈の診断と治療について最近特に話題となっている点について伝達させていただきました。本資料が日常診療に少しでもお役にたてれば幸いです。

最後に、今回、講習会参加と本稿執筆の機会を与えていただきました北海道医師会の関係者の方々に深謝申し上げます。

【参考文献】

1. 心血管診療のエクセレンス 日本医師会雑誌 第137巻・特別号 (1)
2. 呼と循・第56巻8号・2008年8月
3. 呼と循・第49巻5号・2001年5月
4. 抗不整脈の新たな展開 新博次編 医薬ジャー

ナル社 2003

5. Prog. Med 25:404-10:2005
6. EBM 循環器疾患の治療2008-2009 中外医学社
7. 心房細動 山下武志編 メディカルレビュー社 2004
8. 不整脈テキスト 監訳小川聡/和泉徹 西村書店 2008

高血圧診療アップデート ～JSH2009を中心に

北海道大学大学院医学研究科内科学講座循環病態内科学分野

助教 石森 直樹

1. はじめに

高血圧診療の究極の目標は心血管系合併症を予防することであり、現在のわが国における高血圧診療では、2004年に発表された日本高血圧学会・高血圧治療ガイドライン(JSH2004)が活用されている¹⁾。すなわち、①患者背景からの確に心血管系リスクを評価し、症例毎に降圧目標・治療計画を定め、②病態に応じて症例毎に降圧薬を選択し(カルシウム拮抗薬・レニン・アンジオテンシン系(RAS)抑制薬を中心とした併用療法を推奨、利尿薬は適切に使用)、③早朝高血圧や逆白衣高血圧(仮面高血圧)などにも留意して24時間にわたって確実に降圧をおこなう、以上の点を柱としていた。

JSH2004発表後4年が経過し、アンジオテンシン・レセプター阻害薬(ARB)の使用経験が蓄積して臨床試験に基づくエビデンスも報告され、高血圧診療におけるARBの有用性が明らかになってきた。また、高血圧に加えて糖尿病が合併すると相乗的に心血管疾患が引き起こされることが再認識され、肥満を基盤として軽微な代謝異常が集積する“メタボリックシンドローム”という疾患概念は社会的にも大きく注目された。さらに、多くの臨床研究によって慢性的な腎機能障害は心血管疾患の重要な独立危険因子であることが認識され、医療現場では慢性腎臓病(CKD)を念頭に置いた診療が展開されるなど、高血圧診療を取り巻く環境は大きく変化した。欧州ではこれらの現状をふまえて2003年に発表された欧州高血圧学会・欧州心臓病学会ガイドラインはESH/ESC2007として改訂されている²⁾。慢性腎臓病・メタボリックシンドロームが新たに心血管系リスクに加えられ、降圧薬治療の開始をより早い時期に設定するなど、厳格な心血管系リスクの軽減をより意識した内容となっている。これらの現状をふまえ、わが国でも最新のエビデンスに基づき高血圧治療ガイドラインが改訂され、来年1月に日本高血圧学会・高血圧治療ガイドライン2009(JSH2009)として発表される予定となっている。

本稿は、第52回社会保険指導者講習会「心血管疾患診療のエクセレンス」において久留米大学医学部

内科学講座 心臓・血管内科部門 今泉勉教授によってご講演なされた内容に基づき、JSH2009を中心今回の改訂のもととなった最近の高血圧関連大規模臨床試験の結果も交えて高血圧診療に関して概説する。なお、本稿でのJSH2009に関連する内容は、現時点でのガイドライン案に基づくものであり、最終的なJSH2009の内容と一部異なる可能性があることをお断りさせていただく。

2. 高血圧の診断と評価

i) 高血圧の分類

JSH2004において高血圧は、“軽症・中等症・重症”高血圧という表現で分類されていた。しかし、“軽症”高血圧という名称は一見“低リスク”であるかのような印象を与え、血圧レベルから見て“軽症”高血圧に分類されたとしても、高血圧に伴う臓器障害や心血管疾患危険因子を有する場合には“中等度以上のリスク群”に層別化されることがある。このような誤認を避ける目的で、ESH/ESC2007では数値によるステージ分類表示法が採用されているが、JSH2009においても同様の分類がなされる(表)。

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

表 高血圧分類(JSH2009)

ii) 降圧目標

JSH2004では高齢者は140/90mmHg未満、若年・中年者では130/85mmHg未満が降圧目標とされ、心筋梗塞や脳血管障害既往例での降圧目標は明示されていなかった。しかし心筋梗塞既往例では、二次予防の観点からより厳密な血圧管理が重要であるため、糖尿病合併例および腎障害合併例並みの130/80mmHg未満の降圧目標とするようJSH2009では推奨されている。一方、脳血管障害既往例に対してはESH/ESC2007では130/80mmHg未満にコントロールするよう推奨されているが、わが国の今回のガイドライン改訂では関連学会間で協議された結果、140/90mmHg未満を暫定的な降圧目標とするにとどまった。また、家庭用血圧測定機器の普及により外来診療において家庭血圧に基づく降圧コントロールもJSH2009では考慮されたが、家庭血圧による確かな降圧目標値を得るためには、まず今後家庭血圧に基づいた介入試験を行ない、わが国でのエビデンスを構築してゆく必要がある。

iii) リスク評価

高血圧患者に対する初期評価事項は、①高血圧の原因の鑑別（二次性高血圧の除外）、②高血圧以外の危険因子の評価、③高血圧による臓器合併症の評価、の3点である。

JSH2004では各高血圧分類（軽症～重症）に加えて、危険因子数をもとに低・中等・高リスクとリスクが層別化されていたが、JSH2009ではあらたにメタボリックシンドロームと慢性腎臓病（CKD）が危険因子に加えられた（図1）。また、メタボリックシンドロームへの対処法を反映して、正常高値血圧（130-139/85-89mmHg）でも危険因子を有する場合は中等～高リスク群として管理するよう推奨されている。その他、第二層のリスクを有する（糖尿病以外の1-2個の危険因子あるいはメタボリックシンドロームがある）Ⅱ度高血圧症例はJSH2004では中等リスクであったが、JSH2009では高リスクと評価されている。

高血圧性臓器合併症は、脳・心・腎・大動脈および末梢動脈・眼底に現れる。これらの合併症を評価するため一般採血・尿検査・心電図などが行われてきたが、最近は脳CT/MRI・頸動脈エコー・心エコー・足関節上腕血圧比などの検査により全身の血管障害を確認することができ、高血圧による臓器合併症を包括的に評価できるようになった。

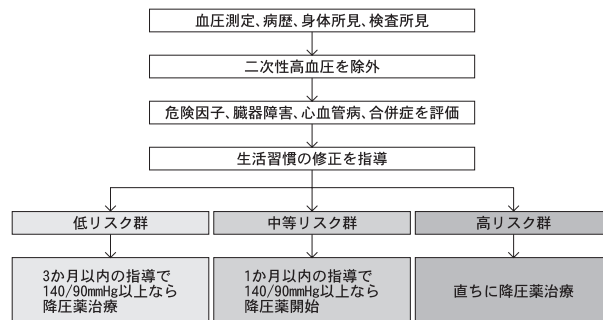


図2 初診時の高血圧管理計画（JSH2009）

3. 高血圧の薬物療法

i) 主要降圧薬

JSH2004における主要薬剤は、サイアザイド系利尿薬、カルシウム拮抗薬、ACE阻害薬、ARB、β遮断薬、α遮断薬の6種類であったが、α遮断薬は心血管疾患予防のエビデンスに乏しいという理由によってJSH2009では第一選択薬のリストより除外された。5種類の第一選択薬のうちどれを初めに処方すべきかは、個々の症例の臨床背景、高血圧以外の危険因子の合併、臓器合併症の有無など患者の病態に応じて第一選択薬を考慮する（図3）。尚、ARB投与による効果はACE阻害薬とほぼ同等であることを示唆するエビデンスが蓄積されてきており、ARB/ACE阻害薬（RAS抑制薬）として同列の記載となっている。

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

*1 正常高値における中等リスク、高リスク群の治療は高血圧管理計画に基づくが、ここでは総心臓病リスクの管理が重要である。
*2 リスク第二層のメタボリックシンドロームとは血圧レベル以外の肥満と脂質異常症あるいは糖尿病にいたらない糖代謝異常の合併を意味する。
*3 他の危険因子がなく肥満と脂質代謝異常があれば血圧レベル以外の危険因子は2個であり、リスク第二層になるが、他に危険因子があれば危険因子の合計は3個以上になり、リスク第三層になる。

図1 脳・心血管系リスク評価（JSH2009）

iv) 初診時の高血圧管理計画

上記の様にJSH2009ではリスク評価の対象に正常高値血圧が含まれることになり、初診時の高血圧管理計画はより簡素化された。すなわち、低リスク群では3カ月、中等リスク群では1カ月の生活習慣の是正に努めたのち再評価し、140/90mmHg以上ならば降圧薬による治療開始が必要となる（図2）。

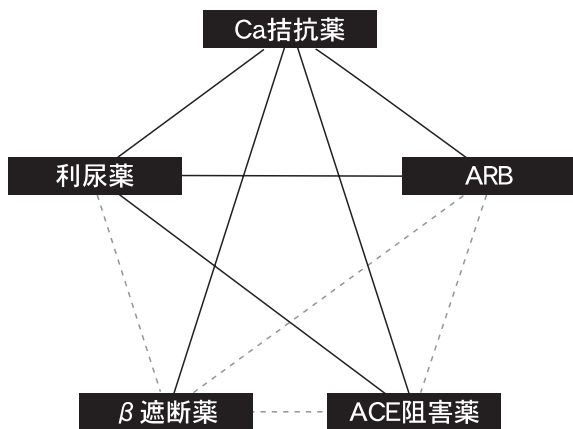
| | Ca拮抗薬 | ARB/ACE 阻害薬 | 利尿薬 | β遮断薬 |
|------------------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| 左室肥大 | ● | ● | | |
| 心不全 | | ● | ● | ● ^{*1} |
| 心房細動予防 | | ● | | |
| 頻脈 | ● ^{*2} | | | ● |
| 狭心症 | ● | | | ● ^{*3} |
| 心筋梗塞後 | | ● | | ● |
| 蛋白尿 | | ● | | |
| 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

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

図3 主要降圧薬の積極的適応（JSH2009）

また、病態に応じて使用した第一選択薬によっても降圧目標に達しない場合は、第一選択薬の増量、他薬への変更、あるいは併用投与を考慮することになる。JSH2004では、カルシウム拮抗薬とRAS抑制薬、カルシウム拮抗薬とβ遮断薬、カルシウム拮抗薬と利尿薬、RAS抑制薬と利尿薬、β遮断薬と利尿薬、β遮断薬とα遮断薬、以上の組み合わせを並列的に示したにすぎなかったが、JSH2009ではその後のエビデンスに基づき、望ましい併用の組み合わせがチャート形式で示されるようになった（図4）。α遮断薬が第一選択薬から外れた

ために五角形の枠組みとなったほか、ASCOT³⁾（後述）など複数の臨床試験の結果を反映してβ遮断薬と利尿薬の組み合わせは推奨より外された。ESH/ESC2007では比較的高リスクの症例に対しては、速やかにかつ確実に降圧目標を達成することが重要であるとされ、早期からの降圧薬併用が推奨されている。JSH2009でもI度高血圧で高リスクになる場合やII度以上の高血圧では、第一選択薬を2剤併用した降圧治療の開始が認められている。また併用療法に際しては、合剤の使用は服薬コンプライアンスを上げることなどより降圧に有用と述べられている。



推奨される併用を実線で示す
図4 高血圧2剤併用療法 (JSH2009)

ii) 心疾患合併高血圧

心臓は最も重要な高血圧標的臓器の一つであり、病態に応じた的確な治療の選択が求められる。JSH2004では心肥大、心不全、虚血性心疾患に対する各薬剤の積極的適応が示されていたが、ESH/ESC2007ではこれまでのエビデンスを踏まえ、心房細動合併高血圧に対してRAS抑制薬が有用であることが追加され、JSH2009でも同様の追加がなされている。一方、わが国では冠攣縮を伴った虚血性心疾患が欧米に比べて多く、長時間作用型カルシウム拮抗薬の使用も考慮される。心筋梗塞既往高血圧ではβ遮断薬に加えRAS抑制薬を使用し、慎重に130/80mmHg未満まで確実に降圧をはかるようJSH2009で明示された。心不全においては利尿薬、β遮断薬、RAS抑制薬、および抗アルドステロン薬での予後改善に対するエビデンスが確認されており、病態に応じてこれらの薬剤の併用が推奨されている。実際の使用に際しては、β遮断薬はごく少量（通常使用量の1/16～1/8量）から漸増開始とすること、RAS抑制薬は高カリウム血症に注意すること、利尿薬とRAS抑制薬の併用で著明な血圧低下を呈することがあるため少量から漸増開始とすることなど注意が必要である。心肥大合併高血圧では、左室リモデリングの抑制が期待されるRAS抑制薬と確実な降圧が期待されるカルシウム拮抗薬がともに推奨される。

ム拮抗薬がともに推奨される。

iii) 腎疾患合併高血圧

近年、慢性腎臓病（CKD）が心血管疾患の危険因子であることが明らかにされ、腎障害を早期に発見し、適切な介入を行うことが重要であると認識されてきている。CKDの評価には従来法の尿検査と血清クレアチニン濃度に加えて、尿中微量アルブミン/クレアチニン比と推定GFRによる評価が有用である。JSH2009ではCKD早期発見のため、全ての高血圧患者で推定GFRを算出し、あわせて尿検査によるスクリーニングも行うべきとされている。CKDの合併が確認されたならば、厳格な塩分制限に加えてRAS抑制薬を第一選択薬として投与する。降圧目標130/80mmHg未満と十分な血圧管理が必要であるが、尿蛋白陽性例（1g/日以上）では125/75mmHg未満とさらに厳格な降圧が望ましく、降圧不十分な場合は利尿薬（ループ利尿薬）あるいはカルシウム拮抗薬を併用する。

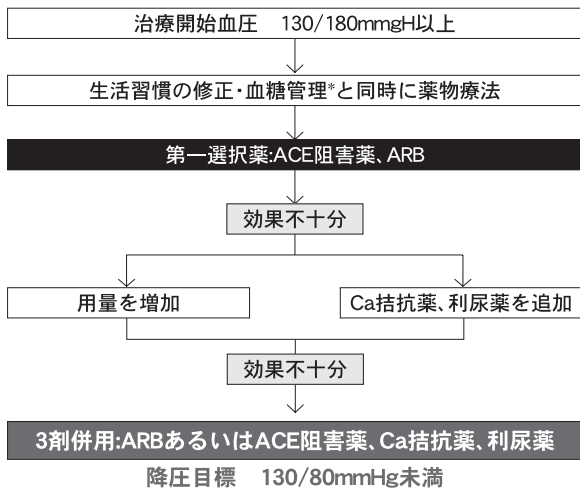
iv) 脳血管障害合併高血圧

脳血管障害の場合は、病型や病期により治療は異なる。急性期は脳血流自動調節能が破綻しており、降圧による脳血流低下が病変周囲の虚血を悪化させるため、原則として発症後1～2週間は積極的降圧は行わない。ただし、脳梗塞急性期に繰り返して220/130mmHg（または平均血圧130mmHg）以上を呈する場合は、静注製剤を用いて前値の85-90%程度を目標に注意深く降圧をはかる。脳出血急性期については20分間以上180/105mmHg（または平均血圧130mmHg）以上呈する場合は、静注製剤を用いて前値の80%程度を目標に降圧をはかる。慢性期は経口薬を用いて140/90mmHg未満を目標にする。ちなみに、ESH/ESC2007ではPROGRESS⁴⁾などのエビデンスに基づき、より厳格に130/80mmHg未満を降圧目標としている。

v) 代謝異常を伴う高血圧

高血圧ではメタボリックシンドロームや糖尿病などの代謝異常を高頻度に合併する。高血圧の管理では、代謝異常の原因となる偏った生活習慣の是正が大前提であるが、降圧薬を用いた高血圧治療に際しては、代謝異常に有益に働く降圧薬の選択が望まれる。特に、糖尿病は心血管疾患の強力な危険因子であり、高血圧が加わると相乗的に心血管疾患をもたらすことがわかっているため、より厳格な対応が必要である（図5）。すなわち、糖尿病症例では正常高値レベルの段階から生活習慣の改善を強くすすめる必要があり、I度高血圧レベルの段階でも既に高リスクと評価されるため、直ちに130/80mmHg未満を降圧目標とした薬物療法が開始されなければならない。JSH2004では第一選

拮抗薬はカルシウム拮抗薬とRAS抑制薬であったが、その後大規模臨床試験でRAS抑制薬に糖尿病を抑制する効果が認められたため、JSH2009ではカルシウム拮抗薬は除かれてRAS抑制薬のみが第一選択薬となっている。なお、メタボリックシンドロームや糖尿病は食塩感受性・体液量依存性高血圧であることから積極的な減塩は必須であり、降圧目標に到達するため少量利尿薬の併用が有用である場合も多い。



*血圧が130-139/80-89mmHgで生活習慣の修正で降圧目標が見込める場合は、3か月を超えない範囲で生活習慣の改善により降圧を図る。

図5 糖尿病合併症例での高血圧治療計画 (JSH2009)

vi) 高齢者高血圧

これまでの知見より、80歳未満の高齢者に対する降圧治療は若年・中年者と同様に心血管疾患発症に対して予防効果が確認されており、緩徐な降圧となるよう注意しながらも、降圧目標まで十分治療をすすめることが推奨されていた。最近HYVET⁵⁾ (後述) の成績が発表され、80歳以上の高齢者に対しても十分な降圧治療をすすめることによって有意に心血管系イベントが減少することが証明された。JSH2009ではHYVETの結果を踏まえて、降圧治療は年齢にかかわらず有用であると明記される予定である。

vii) 治療抵抗性高血圧

サイアザイド利尿薬を含む3種類以上の降圧薬を服用しても目標血圧に到達しない場合、治療抵抗性高血圧として原因を検索する必要がある。まずは服薬コンプライアンスが良好であるかどうかを確認する。次に体液量の過剰がないか評価すること。ことにCKDや糖尿病を合併する高血圧では厳格な降圧を必要とする一方、体液量依存性高血圧の側面ももっているためRAS抑制薬の効果が減弱しやすいことが知られている。したがって治療抵抗性高血圧患者に対しては、繰り返し減塩指導を施行することが重要である。第三の原因としては、

不眠・大量飲酒・肥満・睡眠時無呼吸症候群などの生活習慣病に合併する交感神経活性の亢進が挙げられる。そして最後に医原性高血圧の有無を必ず確認するようにする。高齢者では骨関節疾患による痛みに対して非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) が処方されることが多く、服用により一時的に症状が緩和することから常用する患者も少なくない。しかし、NSAIDはナトリウム貯留と末梢血管抵抗の増大をもたらすため、漫然としたNSAIDの服用により医原性高血圧が起こりうることを常に念頭に置き、日常診療に当たらなければならない。また、漢方薬に含まれる甘草は偽性アルドステロン症の病態を通じて体液貯留型高血圧をもたらす。漢方薬を服用している症例で低カリウム血症を伴う血圧上昇がみられる場合は、漢方薬を非甘草含有製剤に切り替えて甘草による血圧上昇であるかどうか確認しなければならない。

4. 最近の高血圧関連大規模臨床試験

i) ONTARGET

ONTARGET (The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) は、冠動脈疾患・末梢動脈疾患・脳血管疾患などを伴う糖尿病合併ハイリスク高血圧症例に対するARBの効果を検証することを目的とし、ラミプリル群 (8, 576例)、テルミサルタン群 (8, 542例)、併用群 (8, 502例) に無作為に割り付け心血管系イベントを観察した試験である⁶⁾。平均観察期間4.7年にて、テルミサルタン群ではラミプリル群と同程度の心血管系イベント抑制効果を有しており (図6)、咳や血管浮腫などの副作用出現率がラミプリル群にくらべて有意に低いことが確認された。本試験の結果よりARBは、多くの心血管系リスク軽減のエビデンスをもつACE阻害薬と同等の効果を有していることとなり (非劣性)、加えて認容性、安全性の高い薬剤であることが証明された。

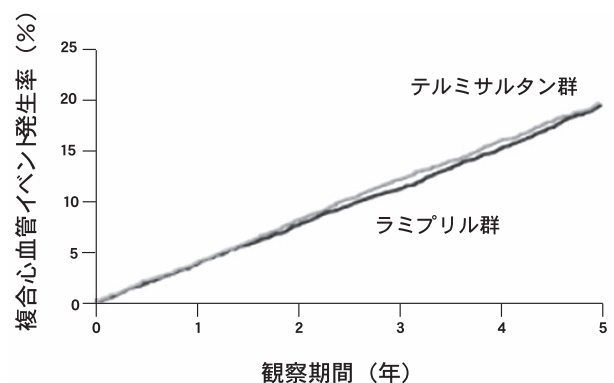


図6 ONTARGET⁶⁾

ii) HYVET

HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) は、超高齢者に対する降圧治療の有効性を検証す

る目的で、80歳以上の高血圧症例を対象に、積極的治療群（1,933例）とプラセボ群（1,912例）に無作為に割り付け心血管系イベントを観察した試験である⁹⁾。積極的治療群では、150/80mmHgを降圧目標とし、利尿薬インダパミド1.5mgをベースにACE阻害薬ペリンドプリル2-4mgを適宜追加した。その結果、観察期間（中央値）1.8年にてプラセボ群にくらべ積極的治療群では、総死亡率で21%（図7）、全脳卒中で30%、また心不全発症で64%抑制され、超高齢者でも適切な降圧治療はきわめて重要であることが明らかにされた。

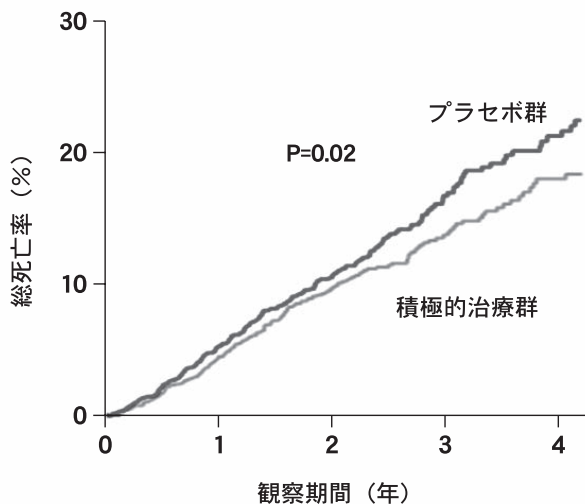


図7 HYVET⁵⁾

iii) ASCOT

ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) は、降圧治療における併用療法の有効性を検証する目的で、虚血性心疾患既往のないハイリスク高血圧患者（高血圧以外の3つ以上の心血管系リスク因子を合併）を対象に、長時間作用型カルシウム拮抗薬をベースとしたアムロジピンベース治療群（5-10mg/日、9,639例）と、β遮断薬をベースとしたアテノロールベース治療群（50-100mg/日、9,618例）に無作為に割り付け、心血管系イベントを観察した試験である³⁾。両群とも140/90mmHg（糖尿病合併症例では130/80mmHg）を降圧目標とし、アムロジピンベース治療群ではACE阻害薬ペリンドプリル4-8mgを、またアテノロールベース治療群では利尿薬ベンドロフルメチアジド1.25-2.5mgを適宜追加した。降圧薬を2剤併用しても降圧目標に到達しない場合は、α遮断薬ドキサゾシンGITS（本邦未発売）を3剤目として使用した。その結果、試験途中においてアムロジピンベース治療群で、全死亡や心血管系イベントがアテノロールベース治療群に比べて、有意に低下することが事実となり倫理的に早期終了となった。最終的には平均観察期間5.7年間での一次エンドポイント（非致死的心筋梗塞+致死の冠動脈疾患

発症率）では両群間に有意差を認めなかったものの、アムロジピンベース治療群ではアテノロールベース治療群に比べて10%のリスク低下が確認された（図8）。また、アムロジピンベース治療群ではアテノロールベース治療群に比べて、総死亡率で11%、全脳卒中で23%、全心血管系イベントおよび血行再建術で16%有意に抑制されていた。両群とも試験開始後良好な降圧が確認されたが、アムロジピンベース治療群における血圧値は、全試験期間を通じて有意にアテノロールベース治療群を下回っており、確実な降圧が心血管系リスクの軽減に重要であることが示された。

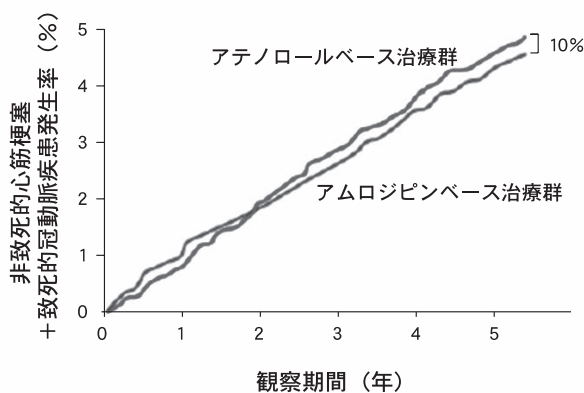


図8 ASCOT³⁾

iv) ACCOMPLISH

ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension) 試験は、降圧治療における早期からの併用療法の有効性を検証する目的で、ハイリスク高血圧患者を対象に、ACE阻害薬ベナゼプリルにカルシウム拮抗薬アムロジピンを併用したACE阻害薬/CCB併用療法群（5,721例）と、ACE阻害薬ベナゼプリルに利尿薬ヒドロクロチアジドを併用したACE阻害薬/利尿薬併用療法群（5,741例）に無作為に割り付け、心血管系イベントを観察した試験である⁷⁾。両群とも140/90mmHg（糖尿病または腎障害例では130/80mmHg）を降圧目標とし、ベナゼプリル20-40mg/日をベースに、ACE阻害薬/CCB併用療法群ではアムロジピン5-10mg/日を、ACE阻害薬/利尿薬併用療法群ではヒドロクロチアジド12.5-25mg/日を適宜用量調節して試験開始時より2剤併用した。試験開始3カ月以降も降圧目標に到達しない場合は、β遮断薬、α遮断薬、交感神経抑制薬クロニジン、ループ利尿薬を任意追加した。その結果、試験途中においてACE阻害薬/CCB併用療法群で、複合一次エンドポイントである心血管系イベント発症（含死亡）が、ACE阻害薬/利尿薬併用療法群に比べて有意に低下することが事実となり倫理的に早期終了となった。最終的には平均観察期間3.3年間においてACE

障害薬/CCB併用療法群ではACE障害薬/利尿薬併用療法群に比べて20%の有意なリスク低下が確認された。両群とも試験開始後良好な降圧が確認されたが、ACE障害薬/CCB併用療法群における血圧値は、わずかに有意にACE障害薬/利尿薬併用療法群を下回っており、本試験でも確実な降圧が心血管系リスクの軽減に重要であることが示された。

5. おわりに

来年発表が予定されている日本高血圧学会・高血圧治療ガイドラインJSH2009を中心に、今回の改訂で参考にされた最近の高血圧関連大規模臨床試験の結果も一部交えて、わが国における高血圧診療に関して概説した。JSH2009は、欧州高血圧学会・欧州心臓病学会によって一昨年改訂された高血圧治療ガイドラインESH/ESC2007の骨子にきわめて近い内容となっており、わが国における高血圧診療の現状に沿うよう細かく配慮されたものになっている。これら新ガイドラインで一貫して強調されていることは、個々の症例においてきちんと脳・心血管系リスクを評価し、「確実に目標血圧まで降圧することこそ、高血圧合併症の軽減にきわめて重要である」というメッセージである。近年、多くの降圧薬でリスク軽減を連想させる多面的作用 (pleiotropic effect) を強調した宣伝が氾濫しているが、高血圧治療において心血管系リスク低下の主体となるものは、至適血圧を逸脱した高値血圧を是正すること自体であり、個々の薬剤で宣伝されている多面的作用はあくまでも副次的効果にしか過ぎないことをしっかりと認識しなければならない。

JSH2009ではこれまでのガイドラインに加えて、より厳格にリスク管理を実践してゆく方針が明確に打ち出された。実際の医療現場では、本年より特定健診・特定保健指導が開始されるなど、わが国の高血圧診療は疾患予防により重きを置いたスタンスとなってきた。正常高値血圧でも心血管系リスクを有する場合はすみやかな降圧治療が望ましいが、保険適応上支障を生じる可能性も考慮されるため、新ガイドラインの実効性を高めるためには全般的な医療保険体制ならびに社会保険体制の整備が今後課題となってくるであろう。

謝辞

今回の講習会への参加と本稿執筆の機会を与えていただきました北海道医師会、ならびに関係者の方々はこの場を借りて深謝申し上げます。

【参考文献】

1. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編. 高血圧治療ガイドライン2004. 2004年(ライフサイエンス出版)
2. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 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(6):1105-1187.

3. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9489):895-906.
4. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358(9287):1033-1041.
5. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358(18):1887-1898.
6. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358(15):1547-1559.
7. Jamerson KA, Bakris GL, Wun CC, et al. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension. *Am J Hypertens.* 2004;17(9):793-801.

心血管疾患の診療ブラッシュアップ —心血管疾患の危険因子となる疾患

札幌医科大学医学部内科学第二講座

助教 富樫 信彦

はじめに

近年、日本では心血管疾患の罹患率・死亡率ともに上昇傾向にあり、日本社会における高齢化と食生活習慣の欧米化がその現象の大きな要因と考えられている。生活様式および食生活の変化の結果、発症率が増加している糖尿病、脂質異常症、高血圧症およびメタボリックシンドロームなどは心血管疾患発症の危険因子であり、これらの危険因子(リスク)のコントロールが心血管疾患発症の予防に重要である。

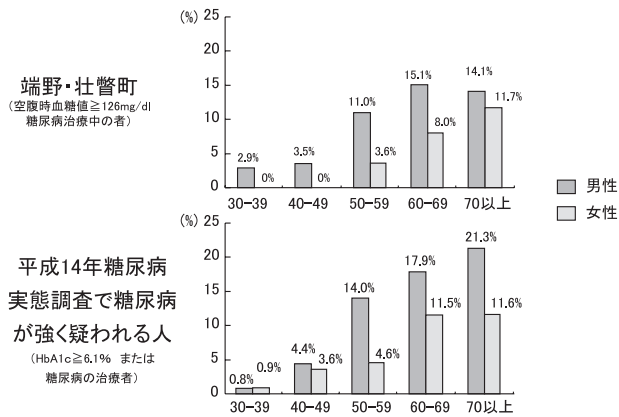


図1 年代別の糖尿病の頻度

本稿では第52回社会保険指導者講習会での講演内容に基づき、心血管疾患の危険因子となる疾患として糖尿病、脂質異常症、高血圧およびメタボリックシンドロームについて、疫学と危険因子としての重要性、そして診察時に注意すべき点などについて概説する。

糖尿病

現在日本で、糖尿病の有病者が820万人、予備軍は1,050万人と推計されている。そして糖尿病の合併症の発生率は、糖尿病性網膜症による失明は3,500人/年、糖尿病性腎症による人工血液透析の導入は14,000人/年、糖尿病性神経症や循環障害による下肢切断は3,000人/年と推計されている。糖尿病の発症は加齢とともに増加し、特に40-50歳代以降に増加する(図1)。

これらの糖尿病患者は、心血管疾患の罹患率が高い。一般的に日本人の死因の約20%程度が虚血性心疾患、脳血管障害および腎障害を合わせた「血管障害」であるが、糖尿病患者のそれは約2倍の40%程度である。久山町研究¹⁾での糖尿病患者の脳血管障害の発生率は非糖尿病患者の約3倍、虚血性心疾患では2.5倍である。近年の本邦で行われたJ-LIT試験²⁾では、糖尿病患者は一次予防における冠動脈疾患の相対リスクが非糖尿病患者に比べ女性で約3.0倍、男性で1.7倍である(図2)。また、糖尿病患者では冠動脈狭窄病変の保有率が高く、多枝病変である率が高いことも知られている。

糖尿病の合併症として細小血管疾患である網膜症、腎症および神経症は有名だが、大血管疾患として心筋梗塞、脳卒中、閉塞性動脈硬化症などもあり、糖尿病は血管病ともいえる。ここで重要な点は、糖尿病に関連した大規模臨床試験であるUKPDS³⁾やACCORD、ADVANCE、VADT試験で明らかにされているが、厳格な血糖管理で細小血管疾患の発症や進行は減少するが、大血管疾患に関しては発生率、死亡リスクともに、減少しない点である。

そこで、糖尿病患者における治療でのポイントは、定期的診察や細小血管および大血管障害の定期的検

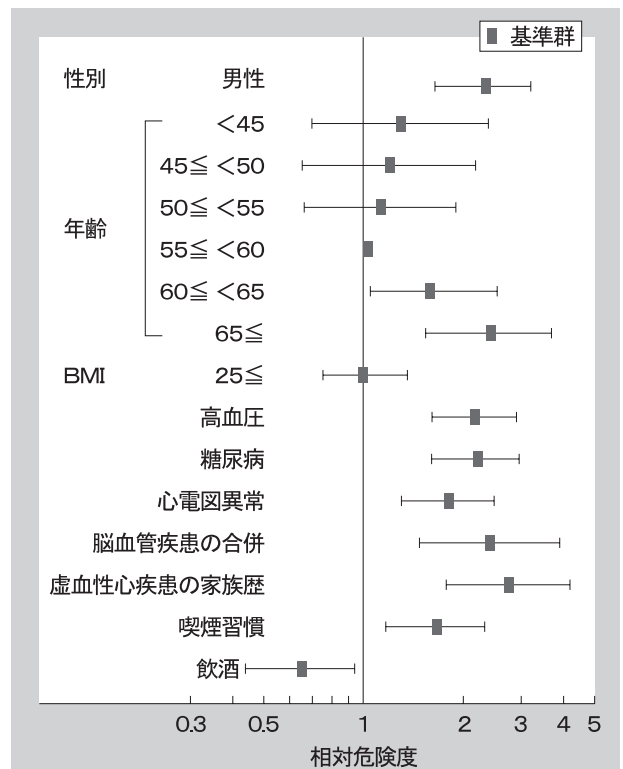


図2 登録時の患者背景と冠動脈イベント(J-LIT試験²⁾)

査とともに、他のリスクも合わせて管理することである。そして他のリスクの合併時には、例えば高血圧合併例では血圧を130/80mmHg未満に、高LDL血症合併例ではLDLコレステロールを120mg/dl未満にと、より厳格なリスク管理が重要である。また、血糖コントロールが不良である際などは、適宜専門医と相談の上、連携して診療に当たることが必要である。

脂質異常症

欧米でのこれまでの大規模臨床試験などより、LDLコレステロールと虚血性心疾患の発症率は有意な正の、HDLコレステロールとは有意な負の相関関係を認めることは、以前より十分に知られているが、近年の本邦における大規模臨床試験であるJ-LIT⁴⁾でも同様の結果であることが確認されている(図3)。また、中性脂肪についても、虚血性心疾患と有意な正の相関を報告している研究もあり、脂質異常症については、虚血性心疾患の独立した危険因子であることは確立されている。ただし、近年の本邦での臨床

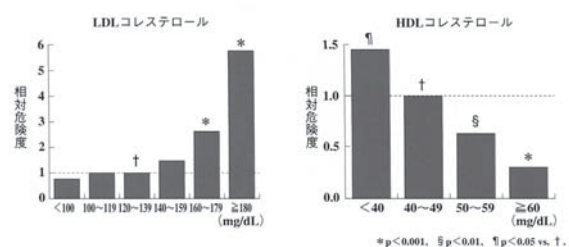


図3 J-LITにおける試験期間平均LDLおよびHDLコレステロール値と冠動脈イベント(一次予防)
冠動脈イベント：致死性、非致死性心筋梗塞、心臓突然死

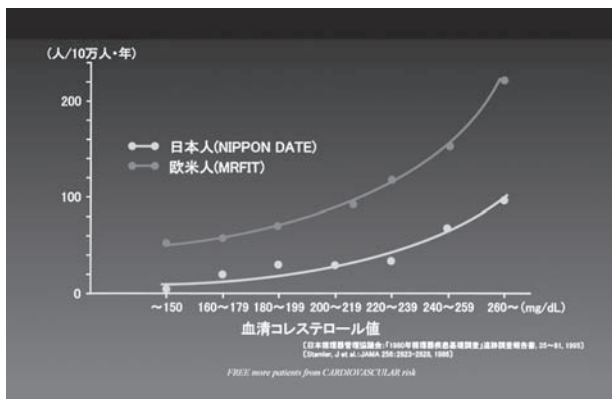


図4 血清総コレステロールと冠動脈疾患死の絶対リスク（日本・米国の比較）

試験であるNIPPON DATAと欧米の臨床試験であるMRFITの結果を比較すると(図4)、いずれも血清総コレステロール値と冠動脈疾患死は正の相関関係を示すが、各総コレステロール値に対応するMRFITでの冠動脈疾患死の絶対リスクは、NIPPON DATAでの絶対リスクと比較して数倍高い。このことは、冠動脈疾患が欧米で発生が有意に高いことを示しており、これは遺伝や生活習慣などの基盤が異なっていることが主因と考えられている。

治療に関しては、2007年に日本動脈硬化学会より、動脈硬化性疾患予防ガイドライン⁵⁾が出版された。ここで脂質異常症以外に動脈硬化のリスクがない、低リスク群の患者から冠動脈疾患の既往がある高リスク群の患者までが危険度に分けて層別化され、それぞれの血中脂質管理目標が明記されている(図5)。従って、個々の患者さん毎に目標値を念頭に治療に当たる必要がある。また、外来診療時などでは、中性脂肪は空腹時で測定された値か、食後の値かで、評価が全く異なることを注意すべきである。LDLコレステロールについても、近年直説法にて測定可能となっているが、測定機器間の測定方式の違いにより数値の傾向が異なる点も認識しておく必要がある。

高血圧

高血圧は動脈硬化症を基盤としない脳出血などの強い危険因子であるが、動脈硬化症においても明らかな危険因子である。欧米では、Framingham study⁶⁾、MRFIT、Honolulu Heart Programなどで、冠動脈疾患においても高血圧が危険因子となることを示している。本邦の久山町研究⁷⁾では、血圧140/90mmHg以上で脳梗塞発生が有意に上昇することを示している。NIPPON DATA80⁸⁾においても、収縮期血圧が冠動脈疾患による死亡率の有意な危険因子であることを証明している。J-LITにおいては、高血圧患者は非高血圧患者に比べ、一次予防における冠動脈疾患発症の相対リスクが女性で2.5倍、男性で2.3倍となる。我々の端野・壮瞥町研究⁹⁾では、血圧140/90mmHg以上より心血管疾患発症が有意に増加することが示されて

| 治療方針の原則 | カテゴリー | 脂質管理目標値 (mg/dL) | | | |
|-------------------------------------|----------------|-----------------|-------|-------|-------|
| | | LDL-C以外の主要危険因子* | LDL-C | HDL-C | TG |
| 一次予防 まず生活習慣の改善を行った後、薬物治療の適応を考慮する | I (低リスク群) | 0 | < 160 | ≥ 40 | < 150 |
| | II (中リスク群) | 1 ~ 2 | < 140 | | |
| | III (高リスク群) | 3 以上 | < 120 | | |
| 二次予防 生活習慣の改善とともに薬物治療を考慮する | 冠動脈疾患の既往 | | < 100 | | |

図5 リスク別脂質管理目標値

おり、高血圧は動脈硬化性疾患の独立した危険因子である。

高血圧は、日本で最も罹患率の高い疾患の一つであり、40歳代頃より年齢とともに増加する。高血圧の治療法は確立されており、現在2004年度版の高血圧治療ガイドライン¹⁰⁾が汎用されているが、来年2009年に改訂される予定である。それらのガイドラインでは、非高齢者高血圧患者の降圧目標は130/85mmHg未満、高齢者高血圧患者では140/90mmHg未満、糖尿病合併高血圧患者では130/80mmHg未満となっている。しかし、現実では降圧治療が必要と推定されている本邦の高血圧患者1,700万人のうち、高血圧治療中の患者は約半分の800万人程度しかおらず、またそのうち降圧目標に達しているのはさらに半分の400万人程度であると推定されている。この降圧目標達成者の割合が低い原因として、仮面高血圧患者の存在が指摘されている。仮面高血圧とは、病院での血圧測定では正常血圧だが、家庭では高血圧になっており、潜在性に高血圧が持続して動脈硬化が進行する危険性が高い。この仮面高血圧患者の背景として、ヘビースモーカー、ハードワーカー、仕事と家事で多忙な兼業主婦およびストレスを感じやすい人などの日中血圧が上昇しやすい人と、降圧療法が不十分な人がある。従って、高血圧患者の治療に当たっては、外来診察時血圧と家庭血圧の両者を評価して、仮面高血圧の存在を常に念頭に置いて診療に当たるべきである。

メタボリックシンドローム

心血管疾患の危険因子となる疾患として、糖尿病や脂質異常症が重要であることは以前より知られていたが、その後の研究でそれらリスクの集積者が心血管疾患のハイリスクになることは1980年代より注目され、「内臓脂肪症候群」「Syndrome X」「死の四重奏」「インスリン抵抗性症候群」などとして報告されてきた。その後の研究でそれらの危険因子が個々には診断基準を満たさない程度のごく軽度でも、集積することにより心血管疾患発症や糖尿病発症の強いリスクになる病態が「メタボリックシンドローム」として世界的にも注目され、1999年にWHOがメタボリックシンドロームという病態を発表し、2005年4月には日本内科

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

図6 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) —

学会関連8学会合同でわが国におけるメタボリックシンドロームの診断基準が発表されている(図6)。その基準では、腹腔内脂肪蓄積の指標としてウェスト周囲径が男性85cm以上、女性90cm以上が必須項目となっており、それ以外に脂質異常症、血圧高値、および空腹時血糖高値のいずれか2つ以上を満たすと、メタボリックシンドロームと診断される。

しかし、2007年に国際糖尿病学会が新たに各国のメタボリックシンドロームの診断基準を発表し、その中で日本人のウェスト周囲径の基準値を男性90cm以上、女性は80cm以上としたため、混乱に陥っている。国際糖尿病学会の診断基準や他の診断基準など、ほとんど全ての診断基準では男性のウェスト周囲径の閾値が女性の値に比較して大きい、本邦での診断基準は逆である。この理由は、本邦の診断基準が腹腔内臓脂肪をCT検査などにより臍レベルの横断面で評価し、 100cm^2 以上の腹腔内脂肪蓄積者では、それ以下の者に比較して有意に心血管疾患発生率が高いというエビデンスに立脚しているためである。このエビデンスから、 100cm^2 以上の腹腔内脂肪蓄積者の平均ウェスト周囲径が男性で85cm以上、女性で90cm以上に相当したため、上記の診断基準に至った。

しかし、女性のウェスト周囲径が現在の本邦の90cm以上という診断基準に関して、他の診断基準と乖離が大きいため問題視する論が多いため、ウェスト周囲径と腹腔内脂肪蓄積量やBMI (body mass index)との相関関係や、その感度と特異度を検討する研究が現在多くなされている。当教室の検討¹⁰⁾でも、ウェスト周囲径で予測される、肥満によるリスク集積を来す閾値を検討した結果、男性85cm程度、女性74-77cm程度が閾値として最適と考えられる。この問題に関しては、今後の更なる研究・検討が必要と判断される。ただし、基本的に女性は男性に比較して動脈硬化性疾患や心血管疾患の罹患率が低い、現在の女性のウェスト周囲径90cmという閾値は、男性並みのリスクを有する集団と考えられ、一方、国際糖尿病学会などの女性の80cmという閾値は、女性の罹患率を減少させることを目的とした値

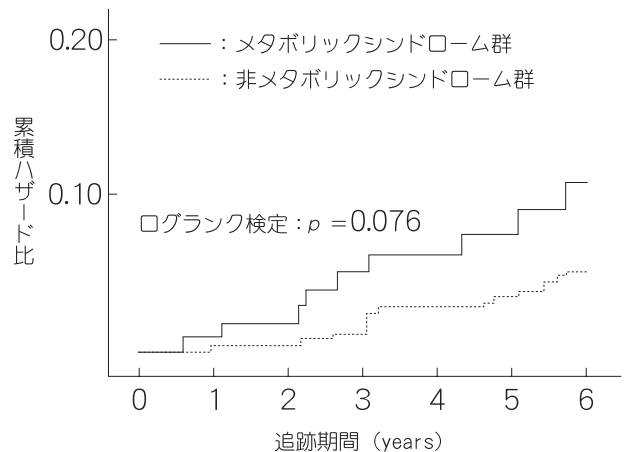


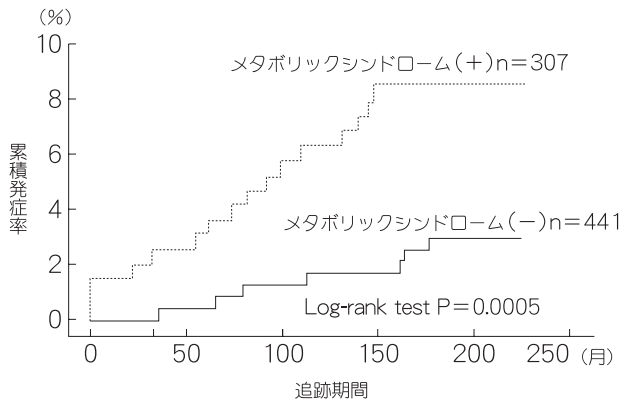
図7 日本基準によるメタボリックシンドロームの心イベントに対するリスク

Coxハザード比 (95%信頼区間;年齢、喫煙、総コレステロールで補正後の値)は、非メタボリックシンドローム群を1.00とした場合、メタボリックシンドローム群1.87 (0.87~4.00)。エンドポイントは狭心症、心筋梗塞および心不全の発症、またはそれらによる死亡。

と考えることができる。

メタボリックシンドロームで虚血性心疾患や脳血管障害が多いことは多くの疫学成績で確認されている。Fordらのメタ解析の結果¹²⁾では、米国のNCEP-ATP基準によるメタボリックシンドロームでは心血管疾患は1.8倍有意に高くなることを報告している。Framingham研究¹³⁾においては、2,097例の対象をメタボリックシンドローム、糖尿病、両者合併の3群に分けて14年間の追跡の結果を報告している。そして、脳血管疾患発症率は、両者合併例で3.28倍、メタボリックシンドローム単独例で2.10倍、糖尿病単独例で2.47倍と、各々有意に大きくなっていった。メタボリックシンドロームは有病率では糖尿病より頻度が高く、より一般的であり、そして虚血性心疾患のみならず脳血管障害の有意で独立した危険因子であることが判明している。

当教室での端野・壮瞥町研究における、今回の基準であるウェスト周囲径を必須条件としたメタボリックシンドロームの心血管イベントに関する成績が、40歳以上の降圧薬、高糖尿病薬、抗高脂血症薬を服用していない男性808名において、本邦のメタボリックシンドロームの基準を用いて検討¹⁰⁾されている。そして、8年間の心血管イベントをエンドポイントとしたKaplan-Meier法による解析では、メタボリックシンドローム群は非メタボリックシンドローム群に対し、1.9倍の有意な危険度増大を示した(図7)。日本人におけるメタボリックシンドロームの心血管疾患予測として重要な資料である。一次予防のみでなく、すでに冠動脈疾患を発症した症例においても、冠動脈インターベンションを受けた748例の長期予後においてメタボリックシンドロームは心臓死の独立した予後予測因子であることも報告されている(図8)。これらより、メタボリックシンドローム



心臓死・心筋梗塞、心不全、突然死（不整脈など）による死亡
図8 冠動脈形成術後患者におけるメタボリックシンドロームの有無による心臓死の累積
 メタボリックシンドロームの診断基準は、NCEP基準の改変（腹囲ではなく、男女ともBMI25以上）を用いた。

が本邦の冠動脈疾患患者においても重要な危険因子として位置づけられるべきであり、循環器疾患の一次予防、二次予防のいずれにおいてもこのリスクに対する積極的な介入が必要であることを示す成績といえる。従ってメタボリックシンドロームの患者の診察に当たっては、高血圧、糖尿病、脂質異常症などの疾患の新規発症に注意するのみならず、心血管疾患の既往や心・腎障害の有無に関わらずに、それらの疾患に関しての定期的な検査・フォローが重要と考えられる。

最後に今回の講習参加と本稿執筆の機会を与えて頂きました北海道医師会および関係者の方々に深謝致します。

【参考文献】

- 1) Fujishima M, et al. Diabetes and cardiovascular disease in a prospective population survey in Japan: The Hisayama Study. *Diabetes*. 1996; 45 (Suppl 3): S14-16.
- 2) Matsuzaki M, et al. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia: Primary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT). *Circ J*. 2002; 66: 1087-1095.
- 3) Colagiuri S, et al.; UKPDS Group. Are lower

fasting plasma glucose levels at diagnosis of type 2 diabetes associated with improved outcomes? : U.K. prospective diabetes study 61. *Diabetes Care*. 2002; 25: 1410-1417.

- 4) Sasaki J, et al.; J-LIT Study Group. Gender difference in coronary events in relation to risk factors in Japanese hypercholesterolemic patients treated with low-dose simvastatin. *Circ J*. 2006; 70: 810-814.
- 5) 日本動脈硬化学会編集：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版。15-18頁。
- 6) Kannel WB, et al. Fifty years of Framingham study contributions to understanding hypertension. *J Hum Hypertens*. 2000; 14: 83-90.
- 7) 谷崎弓裕、他。久山町の地域住民におけるJNC VIの血圧分類とタイプ別脳梗塞発症率の関係。血圧 2001; 8: 737-740.
- 8) 上島弘嗣（調査委員会を代表して）。1980年循環器疾患基礎調査の追跡研究(NIPPON DATA)。日循協誌 1997; 31: 231-237.
- 9) Takagi S, et al. Relationship between blood pressure level and mortality rate: an 18-year study conducted in two rural communities in Japan. *J Hypertens*. 2000; 18: 139-144.
- 10) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編集：高血圧治療ガイドライン2004。7-21頁。
- 11) Eguchi M, et al. Visceral obesity in Japanese patients with metabolic syndrome: reappraisal of diagnostic criteria by CT scan. *Hypertens Res*. 2007; 30: 315-323.
- 12) Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1769-1778.
- 13) Najarian RM, et al. Metabolic syndrome compared with type 2 diabetes mellitus as a risk factor for stroke: the Framingham Offspring Study. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 106-111.
- 14) 大西浩文、他：地域男性住民における日本の診断基準によるメタボリックシンドロームと心イベントとの関連—端野・壮瞥町研究より。糖尿病 49(Suppl1) : s-50, 2007.