二次性高血圧, 治療抵抗性高血圧の診断治療のポイント

要旨

高血圧患者の10%以上は二次性高血圧であり, 診療においてはその可能性を念頭に置くべきである。特に重症高血圧や急な発症, 若年発症の高血圧では可能性が高い。二次性高血圧の大部分は適切な診断と治療により良好な血圧コントロールが得られ, 高血圧の治療が期待できる場合も少なくない。治療抵抗性高血圧は降圧薬の3剤併用でもコントロール不良の高血圧で, 服薬アドヒアランスや生活習慣, 白衣現象, 二次性高血圧, 治療薬などの要因を考慮し, 適切に対処することが重要である。薬物治療では, 十分量の降圧薬を多剤併用し, 利尿薬を含めることが原則となる。

〔日内会誌 104 : 260~267, 2015〕

河野 雄平

Key words 二次性高血圧, 治療抵抗性高血圧, 血圧モニタリング, 降圧薬, 生活習慣

はじめに

高血圧者の大部分は本態性高血圧であるが, 二次性高血圧は従来考えられていたより高頻度に認められ, 高血圧の診療においてはその可能性を念頭に置くべきである。二次性高血圧は適切な診断と治療により良好な血圧コントロールが得られ, 高血圧の治療が期待できる場合もある。また, 降圧薬の3剤併用でも血圧コントロールが不十分な治療抵抗性高血圧の患者も多い。治療抵抗性高血圧に対しては, 要因を考慮し, 適切な対策をとることが重要である。本稿では, 二次性高血圧と治療抵抗性高血圧の診断と治療のポイントについて, 日本高血圧学会による高血圧治療ガイドライン (JSH 2014)¹⁾の内容

を含めて解説する。

1. 二次性高血圧の診断と治療

1) 二次性高血圧の種類と頻度, 診断のポイント

二次性高血圧はある特定の原因による高血圧で, 従来考えられていたより高頻度に認められ, 高血圧の診療においてはその可能性を念頭に置くべきである。二次性高血圧には多くの種類があるが, 主なものを表1に示す¹⁾。二次性高血圧の頻度は, 従来は高血圧患者の5~10%とされていたが, 原発性アルドステロン症 (primary aldosteronism : PA) や睡眠時無呼吸症候群がかなり多いことが明らかになり, 現在では

国立循環器病研究センター高血圧・腎臓科

Hypertension : The Points of Management of Hypertension for All Physicians—Based on the JSH 2014 Hypertension Guidelines—. Topics: VIII. Diagnosis and treatment of secondary hypertension and resistant hypertension.

Yuhei Kawano : Division of Hypertension and Nephrology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan.

10%以上は二次性高血圧と考えられる。

二次性高血圧はその種類により特徴的な症状や所見を呈する場合が多く、それらを見逃さずに適切な検査を行うことが診断のポイントとなる（表1）。ただし、特徴的な症状を呈しない患者も少なくない。重症高血圧や急な発症、若年発症、治療抵抗性の高血圧は二次性高血圧の可能性が高いことから、特に注意を要する。

2) 主な二次性高血圧の診断と治療

(1) 腎実質性高血圧

慢性糸球体腎炎などの腎実質性疾患に伴い発症する腎性高血圧は、二次性高血圧の中では頻度が高い。腎機能の低下に伴うナトリウム貯留などの機序により、高血圧がもたらされる。腎障害が高血圧の原因か結果かについては鑑別が難しい場合が少なくないが、高血圧に先行して

尿異常や腎疾患が存在する場合には、腎実質性高血圧と考えられる。

腎実質性高血圧は食塩感受性が強く、食塩制限が重要である。降圧薬はアンジオテンシンII受容体拮抗薬（Angiotensin II Receptor Blocker：ARB）あるいはアンジオテンシン変換酵素（angiotensin converting enzyme：ACE）阻害薬といったレニン・アンジオテンシン（renin-angiotensin：RA）系阻害薬が中心となる。降圧が不十分であれば、カルシウム（Ca）拮抗薬、利尿薬を追加し、さらに β 遮断薬や α 遮断薬などを加える。

(2) 腎血管性高血圧

腎血管性高血圧は腎動脈の狭窄や閉塞によるもので、高血圧は重症の場合が多い。高血圧患者の約1%に認められ、動脈硬化性疾患に伴う場合はより高頻度となる^{1,2)}。中高年者では粥状

表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（文献1より）。

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

図1 腎血管性高血圧の確定診断のための検査と治療（文献1より）

*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。

動脈硬化性、若年者では線維筋性異形成によるものが多く、高安動脈炎も少なくない。示唆される所見を表1に示すが、特徴的な症状を欠くことも多い。スクリーニングとして腎動脈超音波ドプラー検査が推奨され、疑いが強まれば追加検査により診断を確定する（図1）。血漿レニン活性（plasma renin activity：PRA）は高値を呈するが多いが、正常であることも少なくない。

治療法には血行再建術や薬物治療がある。経皮的腎動脈形成術は、若年者の線維筋性異形成に対してはよい適応となる。しかし、中高年者の粥状動脈硬化性の場合は血圧低下は期待できるが、腎保護効果は明らかでなく、適応は慎重に考慮すべきであろう¹⁻³⁾。薬物療法では、片側腎動脈狭窄例の場合はRA系阻害薬が効果的であるが、両側腎動脈狭窄の場合にはARB、ACE阻害薬は腎機能悪化を来しやすいことから、原則禁忌となる。β遮断薬は両側腎動脈狭窄症例にも用いられる。Ca拮抗薬はRA系への影響が少なく、α遮断薬も用いてよい。利尿薬はRA系

を亢進させるが、腎不全を伴う場合には適応となる。

（3）原発性アルドステロン症

PAは高血圧患者の3～10%に認めるとの報告もあり、従来考えられていたより高頻度な疾患である^{1,2,4)}。副腎の腺腫あるいは過形成によるアルドステロンの過剰により、高血圧、レニン分泌抑制、低カリウム血症などを呈するが（表1）、特徴的な症状や所見を欠くことも少なくない。心血管系の臓器障害や疾患を呈することが多く、適切な診断と治療が重要となる。

診断には血漿アルドステロン濃度（plasma aldosterone concentration：PAC）、PRAの測定とPAC/PRA比（aldosterone-renin ratio：ARR）が重要であるが、これらは降圧薬などの影響を受けることに留意を要する。ARRのカットオフ値は200以上（PACはpg/ml、PRAはng/ml/hr）で、PAC>120 pg/mlの場合はより疑わしい。疑診例は機能確認検査により診断を確定し、手術のためにはさらに局在診断を行う（図2）。

治療は、副腎腫瘍の場合には腹腔鏡下副腎摘

図2 原発性アルドステロン症の診療手順 (文献1より)

*1特にPA高頻度群を対象 *2ARR：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

出術が一般的である^{1,2)}。腫瘍の摘出により血圧は低下するが，正常化するとは限らない。副腎腫瘍が認められない場合や認められても手術をしない場合は，アルドステロン拮抗薬（スピロラクトン，エプレレノン）が第一選択薬となる。また，PAは食塩感受性が高いことから，食塩制限が重要となる。

(4) Cushing症候群

コルチゾールの分泌過剰により特徴的な徴候を呈する（表1）。臨床的特徴が明らかでない場合もあり，サブクリニカルクッシング症候群と呼ばれる。スクリーニング検査として血中コルチゾール測定，少量デキサメサゾン抑制試験などを施行する^{1,2)}。追加検査により確定診断を行い，画像検査で病巣の部位（副腎，下垂体，別の部位）を診断する。治療は外科手術が第一選択である。

(5) 褐色細胞腫

副腎あるいは傍神経節などに生じるカテコ

ルアミン産生腫瘍で，比較的稀であるが，その診断と治療は重要である^{1,2)}。頭痛・動悸・発汗・顔面蒼白・体重減少・発汗性高血圧といった特徴的な症状があるが，無症状の場合もある。また，これらの症状を呈しても褐色細胞腫ではないこと（不安反応やパニック発作など）が多い。診断にはカテコールアミンの過剰産生と腫瘍の局在の証明が必須である。治療は腫瘍の外科的摘出が第一選択である。

(6) 甲状腺機能低下症・亢進症

甲状腺機能低下症と亢進症はいずれも高血圧の原因となり，前者は収縮期拡張期高血圧と徐脈を，後者は収縮期高血圧と頻脈を呈する。特徴的な臨床症状により診断されることが多いが（表1），それらが明らかでない場合もある。原疾患の治療により血圧は低下する。

(7) 睡眠時無呼吸症候群

睡眠時無呼吸症候群はかなりの頻度でみられ，治療抵抗性高血圧の原因としても頻度が高

表2 薬剤誘発性高血圧の原因薬物と高血圧治療法 (文献1より)。

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	11 β -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

い^{1,2,5)}。いびきや昼間の眠気が診断の手がかりとなり、肥満者が多いが、非肥満例も少なくない。血圧は夜間も高いnon-dipper型を示すことが多い。睡眠ポリグラフィーを用いて診断および重症度分類を行う。治療では持続性陽圧呼吸療法 (Continuous Positive Airway Pressure: CPAP) が勧められるが、これのみで血圧が正常化することは少ない。減量と減塩も重要である。

(8) 薬剤誘発性高血圧

非ステロイド性抗炎症薬や甘草製剤 (肝疾患治療薬, 漢方薬など), グルココルチコイド, 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, 高血圧を誘発する可能性がある (表2)¹⁾。診断には病歴が重要で, 他の医療施設からの治療薬を含めて確認する必要がある。対処としては被疑薬を中止あるいは減量することが望ましいが, それができない場合は降圧薬により血圧をコントロールする。

2. 治療抵抗性高血圧の診断と治療

1) 治療抵抗性高血圧の定義と頻度, 予後

治療抵抗性高血圧は, 3剤のクラスの異なる降圧薬を用いても血圧がコントロールされないものと定義される^{1,6)}。しかし, 厳密な意味での治療抵抗性高血圧は, 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らない状態である。

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が, 広義のもの (3剤の降圧薬でコントロール不十分) は降圧治療中の患者の10%以上であると報告されている¹⁾。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, 数値は明らかではない。

治療抵抗性高血圧患者は, 心肥大や腎障害な

表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（文献1より）

要因	対策
血圧測定上の問題 小さすぎるカフ（ゴム囊）の使用	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
偽性高血圧	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（カロリー摂取過剰、運動不足） 過度の飲酒	減塩の意義と必要性を説明する、栄養士と協力して繰り返し指導する カロリー制限や運動について繰り返し指導する エタノール20～30 ml/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（別項参照）
体液量過多 利尿薬の使い方が適切でない	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 30 ml/分未満）ではループ利尿薬を選択する、利尿薬の作用持続を図る
腎障害の進行	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	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
薬効持続が不十分	早期高血圧、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、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

どの臓器障害を伴うことが多い¹⁾。予後も血圧コントロールが良好な患者に比べると不良と考えられ、治療抵抗性高血圧患者は心血管イベントが多いとの報告がある⁷⁾。また、治療抵抗性高血圧の中では、白衣高血圧型の患者は持続性高血圧の患者より心血管予後は良好であることが示されている⁸⁾。

2) 治療抵抗性高血圧の要因と対策

治療抵抗性高血圧を呈する症例については、その要因を考慮し、適切な対策をとることが重要である^{1,9)}。治療抵抗性の要因は多いが、小さすぎるカフや白衣現象、服薬アドヒアランスの不良、食塩過剰や肥満、飲酒過剰などの生活習慣、睡眠時無呼吸症候群、体液量過多、降圧薬の組み合わせや用量、血圧を上げる薬剤、二次

性高血圧などが挙げられる（表3）。すなわち、患者、医師、高血圧自体のいずれかに治療抵抗性の原因があることに留意を要する。これらの要因の中では、白衣現象、アドヒアランス不良、睡眠時無呼吸症候群を含む二次性高血圧の頻度が高い。降圧薬の使用法など医師に原因がある場合も多い。

治療抵抗性高血圧への対処は、要因により異なる（表3）。白衣現象による見かけの治療抵抗性高血圧の場合は、降圧治療の強化は不要であろう^{1,9)}。服薬や生活習慣の確認と指導は重要で、治療抵抗性高血圧患者の血圧が医療従事者による実際の服薬確認後に低下したことや、厳格な食塩制限により大きく低下したことなどが報告されている¹⁰⁾。

薬物治療では、利尿薬を含む作用機序の異な

表4 治療抵抗性高血圧への薬物治療（文献1より改変）

Ca拮抗薬，ARB/ACE阻害薬，利尿薬の3剤を基本とする

目標血圧に達しない場合は

- ・増量，または服薬法変更（1日2回あるいは夜1回に）
- ・アルドステロン拮抗薬の追加（血清Kに注意）
- ・交感神経抑制薬（ $\alpha\beta$ 遮断薬， β 遮断薬， α 遮断薬）の追加
- ・さらなる併用療法
  - 中枢性交感神経抑制薬の追加
  - 血管拡張薬（ヒドララジンなど）の追加
  - 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
  - サイアザイド系利尿薬とループ利尿薬の併用
  - 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）
- ・適切な時期に高血圧専門医に相談

る降圧薬の多剤併用が原則となる^{1,9)}。降圧薬は積極的適応がある薬剤を優先するが，Ca拮抗薬，ARBあるいはACE阻害薬，利尿薬の組み合わせが主体となる（表4）。降圧薬は十分な量を用いることが重要で，Ca拮抗薬，ARB，ACE阻害薬は副作用がなければ高用量が勧められる。また，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不十分な時間帯が生じやすい。朝夜の家家庭血圧や24時間血圧測定による評価を行い，降圧薬の種類や服薬時間を調節することが望ましい。

利尿薬は禁忌でない限りは使用し，電解質，代謝などへの影響に注意しながら用量を調節する。腎機能がeGFR 30 ml/分以上の場合にはサイアザイド系利尿薬を，30 ml/分未満の場合はループ利尿薬を選択する。ループ利尿薬では，フロセミドは作用時間が短いことから，長時間作用性の薬剤が勧められる。

Ca拮抗薬，ARB/ACE阻害薬，利尿薬の3剤併用でも降圧が不十分な場合は，アルドステロン拮抗薬や $\alpha\beta$ 遮断薬や α 遮断薬， β 遮断薬といった交感神経抑制薬追加が推奨される（表4）^{1,9)}。ただし，アルドステロン拮抗薬は，腎障害を伴う場合は高カリウム血症に注意を要する。それでも血圧コントロールが不良な場合には，治療抵抗性の要因について見直すとともに，さらに降圧薬を追加する。また，適切な時期に高血圧専門医や専門施設への紹介を考慮されたい。

最近，腎動脈内のカテーテルによる腎神経焼灼術や，頸動脈洞近くの電極からの電気刺激療法が開発され，治療抵抗性高血圧への有効性が示されている。これらは我が国ではまだ認可されていないが，治療抵抗性高血圧への新しい治療法として期待される。

おわりに

二次性高血圧と治療抵抗性高血圧の診断と治療の要点について述べた。二次性高血圧は高血圧患者の10%以上に認められ，高血圧の診療においてはその可能性を念頭に置くべきである。特に重症高血圧や急な発症，若年発症の高血圧では可能性が高い。二次性高血圧は適切な治療により血圧をコントロールでき，高血圧の治癒も期待できる。治療抵抗性高血圧は，服薬アドヒアランスや生活習慣，白衣現象，二次性高血圧，治療薬などの要因を考慮し，適切な対策をとることが重要である。薬物治療では，十分量の降圧薬を多剤併用し，利尿薬を含めることが原則となる。これらの高血圧については，高血圧専門医や専門施設への紹介も考慮されたい。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

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2014. 東京, 2014.
- 2) 岩嶋義雄, 河野雄平：治療抵抗性高血圧への対処：二次性高血圧の診断と治療. 循環器内科 72 : 474-481, 2012.
- 3) Cooper CJ, et al : Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal artery stenosis. N Engl J Med 370 : 13-22, 2014.
- 4) Rossi GP, et al : A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. J Am Coll Cardiol 48 : 2293-2300, 2006.
- 5) Pedrosa RP, et al : Obstructive sleep apnea : the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. Hypertension 58 : 811-817, 2011.
- 6) Calhoun DA, et al : Resistant hypertension : diagnosis, evaluation, and treatment : a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Hypertension 51 : 1403-1419, 2008.
- 7) Daugherty SL, et al : Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. Circulation 125 : 1635-1642, 2012.
- 8) Salles GF, et al : Prognostic influence of office and ambulatory blood pressure in resistant hypertension. Arch Intern Med 168 : 2340-2346, 2008.
- 9) 河野雄平：治療抵抗性高血圧への対処. 日内会誌 101 : 707-711, 2012.
- 10) Pimenta E, et al : effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension : results from a randomized trial. Hypertension 54 : 475-481, 2009.