

冠動脈疾患のリスク管理：高血圧

内野 和顕, 梅村 敏

Uchino K, Umemura S: **The management of hypertensive patients with coronary heart disease.** J Jpn Coron Assoc 2009; 15: 140-146

I. はじめに

高血圧は糖尿病、脂質異常症、喫煙などとともに冠動脈疾患発症の主要な危険因子の一つである。わが国の高血圧患者が約4000万人であり国民の平均収縮期血圧が2 mmHg低下すると虚血性心疾患の発症が約5%減少すると推定されていることから、冠動脈疾患の発症予防における血圧管理の重要さがわかる。また冠動脈疾患の既往のある高血圧患者にとっても冠動脈疾患再発予防には血圧管理が重要である。

本稿では日本高血圧学会の高血圧管理ガイドラインJSH 2009に基づいて冠動脈疾患を合併する高血圧患者のリスク管理としての高血圧診療について述べる。

II. 高血圧と診断すべき血圧値

JSH 2009では診察室血圧、家庭血圧および自由行動下血圧の3種類の異なる測定条件で高血圧と診断すべき基準血圧が示されている(表1)。収縮期血圧と拡張期血圧はいずれも独立した心血管危険因子のため、収縮期血圧あるいは拡張期血圧のどちらか一方のみが基準血圧を超えれば高血圧と診断する。診察室血圧で収縮期血圧140 mmHg以上または拡張期血圧90 mmHg以上、家庭血圧で収縮期血圧135 mmHg以上または拡張期血圧85 mmHg以上を高血圧と診断する。自由行動下血圧では24時間の平均血圧が収縮期130 mmHg以上あるいは拡張期血圧80 mmHg以上が高血圧であり、自由行動下の昼間血圧のみを適用する場合は収縮期135 mmHg以上または拡張期85 mmHg以上を、夜間血圧のみを用いる場合は収縮期120 mmHg以上または拡張期70 mmHg以上を高血圧と診断する。

III. 高血圧の治療とリスクの層別化

高血圧の治療に際しては患者の診察室血圧と予後影響因子(心血管病の危険因子および臓器障害 / 心血管病)を

評価、分類して「リスクの層別化」を行うことが必要となる。まず診察室血圧の重症度分類を行う(表2)。次に予後影響因子である冠動脈疾患を含む心血管病の危険因子である年齢(65歳以上)、喫煙、脂質異常症、体格指数(BMI)25以上の腹部肥満、メタボリックシンドローム、若年発症(50歳未満)の心血管病の家族歴の有無、および糖尿病について評価する。さらに患者の心臓、腎臓、脳、血管、眼底における高血圧性臓器障害および心血管病についても評価する(表3)。心血管病には狭心症、陳旧性心筋梗塞、冠動脈バイパス手術、経皮的冠動脈インターベンションなどの冠動脈疾患のほか心不全、左室肥大が含まれる。これら予後影響因子の評価から3つの「リスク層」の該当するものに分類する。心血管病の危険因子がない場合をリスク第一層、糖尿病以外の危険因子を1~2個有する、あるいはメタボリックシンドロームを有する場合をリスク第二層、危険因子を3つ以上有するあるいは糖尿病、慢性腎臓病(CKD)、高血圧性臓器障害、冠動脈疾患などの心血管病のいずれかを一つでも有する場合をリスク第三層とする(表4)。なおメタボリックシンドロームの定義は正常高値以上の血圧レベルと腹部肥満に加え、空腹時血糖値異常(110~125 mg/dl、かつ / または糖尿病に至らない耐糖能異常)、あるいは脂質代謝異常のどちらかを有するものとし、血糖値異常と脂質代謝異常の両者を有する場合はリスク第三層とする。なお他の危険因子がなく腹部肥満と脂質代謝異常があれば血圧レベル以外の心血管病の危険因子は2個であり、メタボリックシンドロームを3つめの心血管病の危険因子とは数えることはできないことに注意する。最後に血圧重症度分類と分類した「リスク層」から高血圧患者および正常高値血圧者を付加リスクなし群、低リスク群、中等リスク群、高リスク群の3群に層別化する(表4)。

IV. 高血圧の治療計画の基本

高血圧管理の第1段階は生活習慣の修正であり、第2段階は降圧薬治療であるが、管理計画はリスク群毎に異なる(図1)。低リスク群では3カ月の生活習慣にて降圧目標値(収縮期140 mmHg未満かつ拡張期90 mmHg未満)

横浜市立大学医学部循環器・腎臓内科学(〒236-0004 横浜市金沢区福浦3-9)

表1 高血圧と診断される血圧閾値(JSH 2009 より)

分類	収縮期血圧(mmHg)	または	拡張期血圧(mmHg)
診察室血圧	≥140	または	≥90
家庭高血圧	≥135	または	≥85
自由行動下血圧	24時間	または	≥80
	昼間	または	≥85
	夜間	または	≥70

Copyright © 2009 日本高血圧学会. 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 2009. 日本高血圧学会, 2009, 表 2-4

表2 成人における血圧値の分類(JSH 2009 より)

分類	収縮期血圧(mmHg)	かつ	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
収縮期高血圧	≥140	かつ	<90

参考

家庭での正常血圧	<125	かつ	<80
----------	------	----	-----

Copyright © 2009 日本高血圧学会. 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 2009. 日本高血圧学会, 2009, 表 2-6

表3 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(JSH 2009 より)

A. 心血管病の危険因子

高齢(65歳以上)
喫煙
収縮期血圧, 拡張期血圧レベル
脂質異常症 低 HDL コレステロール血症(<40 mg/dl)
高 LDL コレステロール血症(≥140 mg/dl)
高トリグリセライド血症(≥150 mg/dl)
肥満(BMI≥25)(特に腹部肥満)
メタボリックシンドローム*1
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 ≥126 mg/dl あるいは
負荷後血糖 2時間値 ≥200 mg/dl

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 心不全
腎臓	蛋白尿(尿微量アルブミン排泄を含む) 低い eGFR*2(<60 ml/min/1.73 m 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・中膜肥厚 >1.0 mm 大血管疾患 閉塞性動脈疾患(低い足関節上腕血圧比:ABI<0.9)
眼底	高血圧性網膜症

*1 メタボリックシンドローム: 予防的な観点から以下のように定義する. 正常高値以上の血圧レベルと腹部肥満(男性 85 cm 以上, 女性 90 cm 以上)に加え, 血糖値異常(空腹時血糖 110~125 mg/dl, かつ/または糖尿病に至らない耐糖能異常), あるいは脂質代謝異常のどちらかを有するもの

*2 eGFR(推算糸球体濾過量)は日本人のための推算式.
eGFR=194×Cr^{-1.094}×年齢^{-0.287}(女性は×0.739)より得る

Copyright © 2009 日本高血圧学会. 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 2009. 日本高血圧学会, 2009, 表 2-7

表4 血圧に基づいた脳心血管リスク分類(JSH 2009 より)

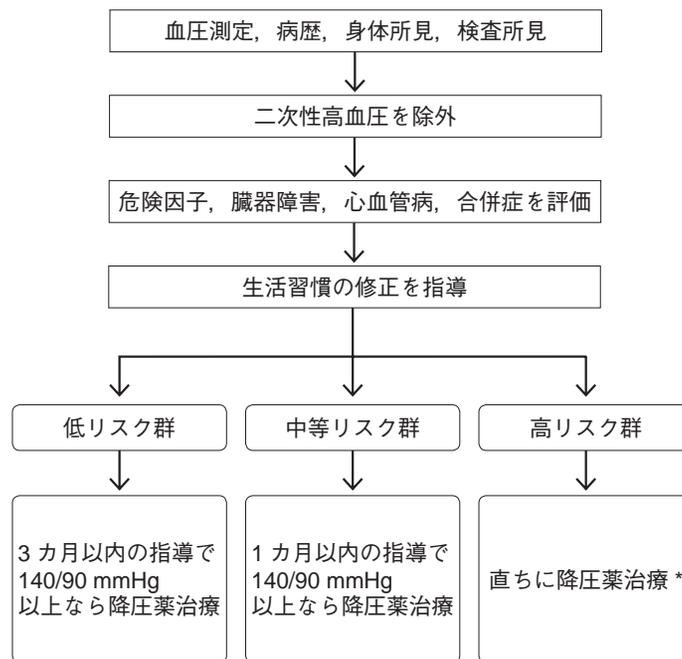
リスク	血圧分類(mmHg)			
	正常高値 130~139/85~89	I度高血圧 140~150/90~99	II度高血圧 160~179/100~109	III度高血圧 ≥180/≥110
リスク第一層 危険因子がない	付加リスクなし	低リスク	中等リスク	高リスク
リスク第二層 糖尿病以外の1~2個の心血管病の危険因子 あるいはメタボリックシンドロームがある	中等リスク	中等リスク	高リスク	高リスク
リスク第三層 糖尿病, CKD, 高血圧性臓器障害 / 心血管病 のどれかを有するあるいは心血管病の危険因子 が3個以上ある	高リスク	高リスク	高リスク	高リスク

心血管病の危険因子：喫煙，糖尿病，脂質異常症，肥満，高齢，心血管病の家族歴

リスク第二層のメタボリックシンドロームは，予防的観点から以下のように定義する．正常高値以上の血圧レベルと腹部肥満(男性85 cm以上，女性90 cm以上)に加え，血糖値異常(空腹時血糖110~125 mg/dl，かつ / または糖尿病に至らない耐糖能異常)，あるいは脂質代謝異常のどちらかを有するもの．両者を有する場合はリスク第三層とする．

正常高値血圧リスク第三層の高リスクは，臨床的には高血圧と判断し，降圧療法を考慮する．

Copyright © 2009 日本高血圧学会．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 2009．日本高血圧学会，2009．表2-8



* 正常高値血圧の高リスク群では生活習慣の修正から開始し，目標血圧に達しない場合に降圧薬治療を考慮する

図1 初診時の高血圧管理 (JSH 2009 より)

Copyright © 2009 日本高血圧学会．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 2009．日本高血圧学会，2009．図3-1

を達成できない場合は降圧薬治療を開始する．中等リスク群では1カ月以内の生活習慣の修正で降圧目標値を達成できない場合は降圧薬治療を追加開始することになる．高リスク群では生活習慣の修正と平行して薬物治療も開始する．なお高リスク群に分類された正常高値血圧

症例で糖尿病，CKD，陳旧性心筋梗塞を合併する場合は生活習慣の修正から開始し目標血圧の収縮期130 mmHg未満かつ拡張期85 mmHg未満に達しない場合は降圧薬の投与を考慮することになる．正常高値血圧者で「付加リスクなし群」や「中等リスク群」に分類された場合はJSH

表5 降圧目標血圧値(JSH 2009 より)

分類	診察室血圧(mmHg)			家庭血圧(mmHg)		
	収縮期	かつ	拡張期	収縮期	かつ	拡張期
若年・中年者	<130	かつ	<85	<125	かつ	<80
高齢者	<140	かつ	<90	<135	かつ	<85
糖尿病患者 慢性腎臓病患者 心筋梗塞患者 脳血管障害患者	<130	かつ	<80	<125	かつ	<75
	<140	かつ	<90	<135	かつ	<85

ただし、75歳以上の後期高齢者では臓器障害を伴っていることが多く、降圧薬治療が重要臓器の循環障害をもたらす可能性があるため、症状や検査所見の変化に注意して慎重な降圧治療を行うことが必要である。

Copyright © 2009 日本高血圧学会。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 2009。日本高血圧学会、2009、表2-5

2009では生活習慣の修正のみを行い、降圧治療は行わないことに注意する。

V. 降圧の目標血圧値

JSH 2009では診察室血圧と家庭血圧において降圧目標血圧値が明示されている(表5)。家庭血圧における降圧目標血圧は診察室での降圧目標血圧から一律に5 mmHgを減じた値である。心筋梗塞既往や糖尿病、CKDの有無と年齢により降圧目標血圧は異なっている。心筋梗塞の既往などの合併症を有さない若年・中年者の降圧目標血圧は収縮期130 mmHg未満かつ拡張期85 mmHg未満であるが、65歳以上の高齢者の降圧目標血圧は収縮期140 mmHg未満かつ拡張期90 mmHg未満となる。糖尿病、CKDあるいは心筋梗塞既往歴のいずれかを合併する場合の降圧目標血圧は収縮期130 mmHg未満かつ拡張期80 mmHg未満となっている。

VI. 冠動脈疾患患者の血圧はどこまで下げるべきか

JSH 2009では陳旧性心筋梗塞の既往歴のある高血圧患者の降圧目標血圧は収縮期130 mmHg未満かつ拡張期80 mmHg未満とされているがその他の冠動脈疾患合併高血圧患者の降圧目標血圧値については明示されていない。なぜならば現在までのところ、冠動脈疾患を合併した高血圧の至適降圧目標値の明確化を主目的として実施された大規模研究がほとんどなく、冠動脈疾患を合併した高血圧の至適降圧目標値についてのエビデンスが十分ではないからである。しかし降圧薬の作用機序としての心血管イベント抑制効果をプラセボと比較した冠動脈疾患合併高血圧のいくつかの大規模研究¹⁻⁴⁾における達成血圧値と心血管イベントの発症率を検討することにより、冠動脈疾患合併高血圧においてどの程度の降圧が必要かを検討できる。これらの試験では、血圧を収縮期120~130 mmHg台、拡張期70 mmHg台に降圧すると心血管イベントの発症が有意に抑制されたと報告されている。しかしPEACE試験のように各種降圧薬服用にて平均血圧が

既に137/76 mmHgに降圧されている冠動脈疾患合併高血圧にACE阻害薬のトランドラプリルを追加して血圧をさらに129/74 mmHgまで降圧しても心血管イベントの減少が見られなかったとする報告もある⁵⁾。

CAMELOT研究のサブ解析⁶⁾では血圧と冠動脈病変の進展との関係を冠動脈の血管内エコー図(IVUS)で検討しているが、冠動脈硬化の進展と収縮期高血圧、脈圧の間に有意な関連が認められ、達成された血圧値が低いほど冠動脈プラークは進展せず、血圧値が120/80 mmHg未満を達成した群では冠動脈プラークの退縮傾向あるいは進行が遅くなったと報告しており、結論として冠動脈疾患合併高血圧患者の血圧目標値は140/90 mmHg未満、可能なら120/80 mmHg未満にするのが望ましいとしている。HOT試験⁷⁾は合併症のない高血圧の降圧の程度と冠動脈イベントの発現を検討し冠動脈イベントの発現を予防し得る至適降圧目標値を検討した前向き研究であるが、これによれば少なくとも達成血圧値が125/75 mmHgまでは、J型現象は認められなかったと報告している。この試験では目標拡張期血圧を90 mmHg以下、85 mmHg以下、80 mmHg以下の3群に分けており、心血管イベントが一番低かったのは目標とした拡張期血圧が80 mmHg以下で、実際に達成された拡張期血圧が82.6 mmHgとなった群であり、心血管死亡率が一番低かったのは目標とした拡張期血圧が85 mmHgで、実際に達成された拡張期血圧が86.5 mmHgの群であった。結論として拡張期血圧を80 mmHgまで下げても安全であること、しかし収縮期血圧120 mmHg未満かつ拡張期血圧を70 mmHg未満に下げると危険ではないが、積極的な利益はないだろうと結論付けている⁷⁾。一方、INVEST試験やVALIANT試験のサブ解析では拡張期血圧が70 mmHg未満になると心筋梗塞発症リスクが増加したと報告している^{8, 9)}。

以上をまとめると現時点での冠疾患合併高血圧の至適血圧についてのエビデンスは十分ではないが、少なくとも130/70 mmHg台までは降圧した方がよいとの研究が多く、また拡張期血圧は70 mmHg未満になるとJ型現象

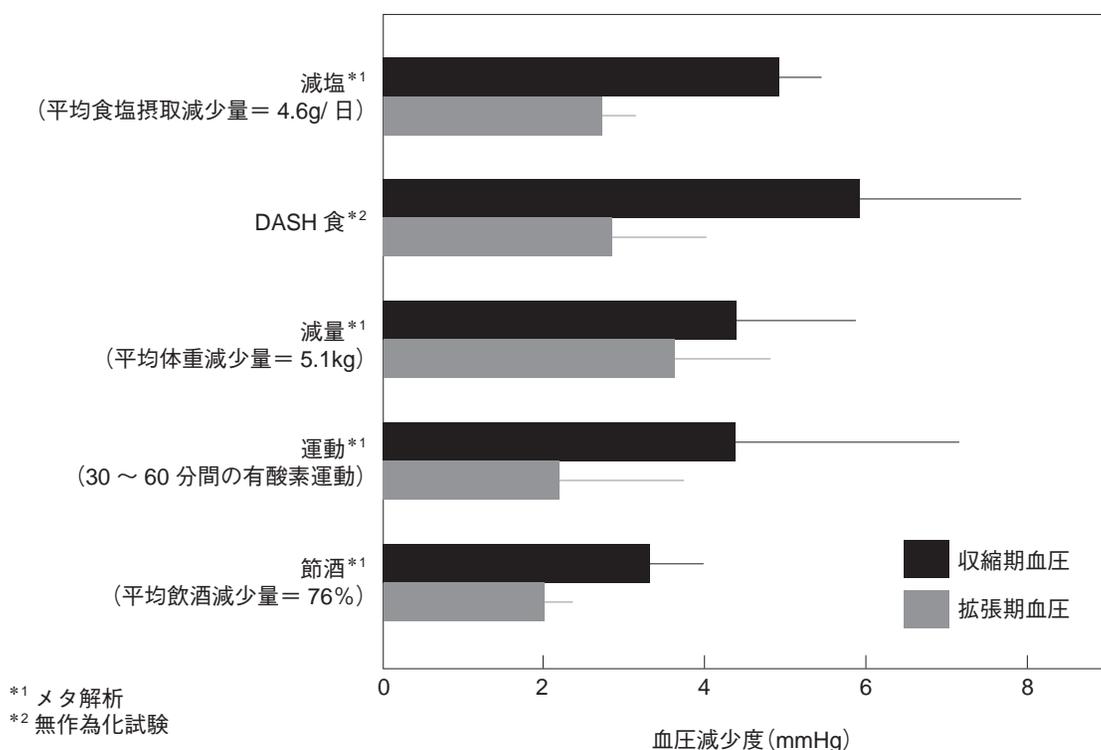


図2 生活習慣修正による降圧の程度 (JSH 2009 より)

Copyright © 2009 日本高血圧学会. 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 2009. 日本高血圧学会, 2009, 図4-1

が現れるとの報告もあることから、現在のところは陳旧性心筋梗塞以外の冠動脈疾患合併高血圧においても130/80 mmHg未滿を目標とするのが望ましいであろう。

VII. 生活習慣の修正

血圧治療の基本としての生活習慣の修正がすべての高血圧患者に必須である。生活習慣の修正項目は食塩摂取量の制限、野菜・果物の積極的摂取と適正体重の維持、アルコール摂取量の制限、定期的な有酸素運動であり、これらは血圧の低下に有効である。図2にこれら生活習慣の修正による降圧の程度を示す¹⁰⁾。2つ以上の生活習慣の修正を同時に行うことによりなお一層の降圧がもたらされる。しかし定期的な有酸素運動に関しては冠動脈疾患合併高血圧患者においては主治医による十分なメディカルチェックとそれに基づいた許可が必要であろう。なお生活習慣の修正としてのコレステロール・飽和脂肪酸の摂取制限、および禁煙は冠動脈疾患の進展の予防に直接役立つと考えられ有益である。

1. 食塩摂取制限

日本人の1日の食塩摂取量は12 g程度であるが¹¹⁾先史時代の人類の1日食塩摂取量は0.5～3 gと推定されており¹²⁾、文明の進展に伴う人類の食塩摂取の増加が高血圧発症の主要な因子と考えられているので食塩摂取は極力制限すべきである。食塩摂取量を6 g/日前半まで減量しな

ければ有意な降圧は達成できないことがわかっており、JSH 2009の減塩目標も6 g/日未滿である。なお食塩の摂取を1日3 g以下に抑えるとその降圧効果はさらに顕著になることが報告されているので¹³⁾食塩摂取量は6 g/日未滿で満足せず、さらに減塩したいものである。1日の食塩摂取量の評価は随時尿のクレアチニン補正で行うのが実際的である。本邦では加工食品の塩の表示はNaClではなくNaで表示されているので、減塩指導では換算式(Na量[g]×2.5=食塩量[g])で食塩量に換算することが必要である。

2. 野菜・果物の積極的摂取とコレステロール・飽和脂肪酸の摂取制限

野菜や果物に含まれるカリウムにはわずかな降圧作用があるのでカリウムを多く含む野菜・果物を積極的に摂取することが望ましい。しかし糖分の多い果物の積極的摂取はカロリー制限の必要な肥満や糖尿病の患者には推奨できない。腎機能低下患者では多量のカリウムを含む食品の摂取は高K血症の危険があり推奨できない。脂肪の総摂取量の減量は降圧と相関しないが、脂質異常症は動脈硬化を促進し冠動脈疾患の発症危険因子であるので、コレステロールなどの総脂肪摂取や飽和脂肪酸の摂取は極力摂取量を控えることが望ましい。

3. 減量あるいは適正体重の維持

減量による降圧効果は確立されており平均5.1 kgの体

重減少に伴って収縮期血圧が4.4 mmHg, 拡張期血圧が3.6 mmHg 降圧することがメタ解析で示されているので¹⁶⁾ 肥満者ではBMIが25未満となるよう減量すべきである。肥満による内臓脂肪の増加はアディポネクチンの産生低下やアンジオテンシノーゼンの産生増加を通して、血圧を上昇させることが知られている。同程度のBMIでも内臓脂肪の多い人ほど血圧が高くなるので、ぜひ腹囲の減少を考慮した減量や適正体重維持を心がけるべきである。

4. アルコール摂取の制限

飲酒習慣が長期間に及ぶと血圧は上昇する¹⁷⁾。飲酒量と血圧値、飲酒と高血圧の有病率には直線的な相関関係が見られる¹⁸⁾。INTERSALT 研究では血圧は飲酒量と相関して上昇し、その上昇は他の因子とは独立していることが示されている¹⁹⁾。1日のアルコール摂取量はエタノール換算で男性は20～30 ml 以下、女性で10～20 ml 以下が推奨される。なお節酒の効果は1～2週間で現れてくると考えられている²⁰⁾。

5. 定期的な有酸素運動の施行

継続的な運動に降圧効果があることが認められている¹⁴⁾。JHS 2009では運動療法の対象者は中等度以下の血圧値で心血管病のない高血圧患者に対し可能な限り毎日約30分以上の運動を行うこと、連続して運動ができない場合は10分以上の運動を3回に分割して施行し、合計30分以上の運動を行うことを推奨している¹⁵⁾。運動としては最大酸素摂取量の50%程度(脈がやや速くなる程度)の有酸素運動(早足の歩行、ジョギング、水泳あるいは水中歩行などの3METs程度の持久的運動)が推奨されている。冠動脈疾患患者に一律にこのような運動療法を許可することはできないが、事前の入念なメディカルチェックの下で十分に病態が把握されている患者については、主治医が望ましいと判断できるならば、3METs程度の運動療法を許可してよいと考えられる。

6. その他の生活習慣の修正

寒冷、情動ストレス、喫煙、入浴温度、便秘によるいきみなどで血圧は上昇するのでこれらについても十分な管理を行う必要がある。また喫煙は血圧を一過性に上昇させ、また強力な冠動脈疾患発症の危険因子なので禁煙すべきである。

VIII. 冠動脈疾患患者の降圧薬治療の原則

高血圧治療の第一選択薬はCa拮抗薬、アンジオテンシン受容体遮断薬(ARB)、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、利尿薬、β遮断薬(含むαβ遮断薬)である。これら降圧薬は利尿薬を除き冠動脈疾患にも頻用される薬である。なおCa拮抗薬では短時間型のCa拮抗薬は冠動脈疾患の発症頻度を増加させるので使用すべきではなく、長時間型のCa拮抗薬を使用すべきことに留意してほしい。β遮断薬は労作狭心症を合併した高血圧患者に

は良い適応であるが、冠れん縮を誘発する可能性があるため冠れん縮性狭心症患者には使用できない。冠れん縮性狭心症の患者ではジルチアゼムを代表とするCa拮抗薬を使用する。降圧薬投与の原則としてはI度高血圧では作用が24時間持続する1日1回服用型の単剤を低用量から開始し、副作用の出現、あるいは降圧が得られない場合には他の薬剤に変更、降圧効果が不十分であれば増量、あるいは作用機序の異なる他の降圧薬を少量併用投与する。増量の際には薬の効果持続時間を考慮して1日2回の投与法を考慮してもよい。II度高血圧以上では初期から併用療法を考慮する。併用療法は降圧効果を増強し、副作用の発現を抑えるので推奨される。一般的にはACE阻害薬あるいはARBと利尿薬あるいはCa拮抗薬、Ca拮抗薬とβ遮断薬などがよい組合せとされるが、合併する冠動脈疾患の特徴に応じて薬剤を選択するとよい。投薬開始後2～3カ月以内に降圧目標血圧に到達することを目標としたい。

文 献

- 1) 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**: 782-788
- 2) Lubsen J, Wagener G, Kirwan B-A, Brouwer S, Poole-Wilson PA: 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**: 641-648
- 3) Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ: Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; **292**: 2217-2226
- 4) 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: Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease: The Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Disease-B (JMIB-B) randomized trial. *Hypertens Res* 2004; **27**: 181-191
- 5) The PEACE trial investigators: Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; **351**: 2058-2568
- 6) Sipahi I, Tuzcu M, Schoenhagen P, Wolski KE, Nicholls SJ, Balog C, Crowe TD, Nissen SE: Effects of normal, prehypertensive, and hypertensive blood pressure levels on progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2006; **48**: 833-838
- 7) Hasson I, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S:

- Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1988; **351**: 1755–1762
- 8) Messerli FH, Mancia G, Conti R, Hewkin AC, Kupher S, Champion A, Kolloch R, Benetos A, Pepine C: Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006; **144**: 884–893
 - 9) Thune JJ, Signorovich J, Kober L, Velazquez EJ, McMurray JJV, 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 myocardial infarction. *Hypertension* 2008; **51**: 48–54
 - 10) 2009年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，2009
 - 11) Nakagawa H, Morikawa Y, Okayama A, Fujita Y, Yoshida Y, Mikawa K, Sakata K, Ishizaki M, Miura K, Naruse Y, Kagamimori S, Hashimoto T, Ueshima H: Trends in blood pressure and urinary sodium and potassium excretion in Japan: reinvestigation in the 8th year after the Intersalt Study. *J Hum Hypertens* 1999; **13**: 735–741
 - 12) Eaton SB, Eaton SB 3rd, Konner MJ, Shostak M: An evolutionary perspective enhances understanding of human nutritional requirements. *J Nutr* 1966; **126**: 1732–1740
 - 13) 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**: 319–329
 - 14) Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, 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**: 215–233
 - 15) 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**: 1081–1093
 - 16) Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM: Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trial. *Hypertension* 2003; **42**: 878–884
 - 17) 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**: 663–668
 - 18) Wannamethee SG, Shaper AG: Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 1996; **27**: 1033–1039
 - 19) Marmot MG, Elliott P, Shipley MJ, Dyer AR, Ueshima H, Beevers DG, Stamler R, Kesteloot H, Rose G, Stamler J: Alcohol and blood pressure: the INTERSALT study. *BMJ* 1994; **308**: 1263–1267
 - 20) Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R: Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomized controlled trial. *Lancet* 1987; **329**: 647–651