

高血圧症へのアプローチ

最近の降圧薬療法

神奈川県立がんセンター循環器科

部長

築山久一郎
大塚啓子

降圧薬は、①禁忌疾患でないことを確認し、②合併症があれば、その病態に悪影響がなく(可能であれば好影響があり)、同時に合併症治療薬と相互作用に問題がなく、③長期服用しても効果は減弱せず、副作用が低頻度で同時に重篤な副作用がなく、④GOL(生活の質)を低下させず、服薬のコンプライアンスが良好な薬剤を選択することが原則である。

初期治療薬は疫学的評価から利尿薬、β遮断薬を用い(米合同委員会第五次報告、一九九三)、心筋梗塞既往例はβ遮断薬、心不全例はACE阻害薬を推奨する見解があるが、高血圧例の予後の改善は降圧そのものによる効果であるとして一次薬(利尿薬、β遮断薬、ACE阻害薬、Ca拮抗薬、α遮断薬)から初期治療薬(WHO/ISHの軽症高血圧管

一、降圧薬の種類と副作用

降圧薬は(1)利尿薬、(2)交感神経抑制薬、(3)血管拡張薬に大別される。(1)利尿薬としてはサイアザイド(およびサイアザイド類似薬)、ループ利尿薬、K貯留性利尿薬、(2)交感神経抑制薬としてはβ遮断薬、αβ遮断薬、α遮断薬、中枢神経作動薬、末梢交感神経抑制薬、(3)血管拡張薬としてはACE阻害薬、Ca拮抗薬、直接的血管拡張薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(本邦、未発売)が用いられており、以下に主な降圧薬の特徴と副作用を述べる。

(1)利尿薬

高血圧、特に老年者高血圧治療の第一選択薬として推奨され、評価の根拠には大規模な疫学的試験で心血管疾患の罹患および死亡頻度を減少させることを明確に示したことが挙げられる。初期治療薬として少量使用(hydrochlorothiazide換算で二・五mg/日以下)が原則で、hydrochlorothiazideは二五〜五〇mg/日以上に増量しても降圧効果は増強せず、むしろ副作用の頻度が増す。少量ならば代謝面の副作用も一過性で問題にならない。実際、各種降圧薬治療例で血糖降下薬を必要とする頻度からみると、利尿薬が糖尿病発症を増加させるとする論拠は明確でなく、K貯留性利尿薬spironolactoneは糖、脂質、尿酸に影響しない。

すなわち老年者では、利尿薬は少量であれば代謝面の副作用は低頻度で推奨され、他の降圧薬の作用を増強するため併用薬としても使用される。血清クレアチニン濃度が一・三〜二・〇mg/dlで血圧管理が不十分な場合、少量のループ利尿薬(例えばfurosemide二〇mg一日二回あるいはbumetanide〇・五mg/日)に変更すると有効なことがある。本邦では一般に血清クレアチニン濃度一・五mg/dl以上ではサイアザイド系利尿薬を用いない。なお、老年者は体液量減少の危険性が高く、furosemideは腎機能障害例を除外すれば避ける(NHBPEP Working Groupの老年者高血圧の治療指針、一九九四)³⁾。

血清K値、血糖値、脂質などの異常変動、老年者での腎機能の低下にも注意が必要である。なお、低K血症は利尿薬服用例で高頻度であり、dialysis療法、心疾患、耐糖能低下などの危険因子があれば慎重に調整する。なお、老年者高血圧例のサイアザイド系利尿薬服用例における心停止の危険性は用量の減少に伴い低下している。

老年者は水分摂取量の減少、水分喪失量の増加があり、脱水を来し易い。その機序には尿濃縮力の低下、口渴感の感受性低下、レニン活性・アルドステロン分泌低下、バゾプレッシン制御異常、腎における食塩保持能力低下などの関与が想定され、意識障害、痲呆、抑うつ症が加わると食物(大部分の食事が二五%以上残っていれば注意)、水分摂取量が低下する。したがって下痢、発熱、嘔吐、体重減少(五〜一〇%以上)、眩暈などがあれば脱水を疑う。便秘や著しい起立性低血圧(収縮期圧低下二〇mmHg以上、拡張期圧低下一〇mmHg以上)、起立性心拍数増

表1 β 遮断薬の副作用を避けるための対策*

原則

- ・禁忌疾患を避ける (気管支喘息のないことはカルテに記載) (本文, 参照)
- ・少量から使用する
- ・薬剤相互作用に注意する
- ・合併症例では付随的な薬理作用を考慮する (片頭痛にはpropranolol, 本態性振戦にはpropranolol, arotinololが有効)
- ・中断症候群に注意 (①狭心症例では急に中止すると狭心症症状が悪化することがある。②clonidine 併用例でclonidine 中断で奇異性血圧上昇を来すことがある)

副作用

- ・心不全** ①適切な症例の選択 (心拡大例, 心機能低下例を避ける)
②日常活動性低下や体重増加に注意 (早期の心不全症状に注意)
③ β 遮断薬と非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬とを併用しない
④中等度のISAを持つ β 遮断薬 (例: pindolol)
- ・徐脈 ①適切な症例の選択 (徐脈例を避ける)
②中等度のISAを持つ β 遮断薬
③ β 遮断薬と非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬とを併用しない
- ・末梢循環障害 ①適切な症例の選択 (間歇性跛行例などに用いない)
②血管拡張作用を持つ β 遮断薬使用 (例: celiprolol)
③ β_1 選択性 β 遮断薬を少量用いる
- ・運動能力低下 ①運動に欲求が強い場合, β 遮断薬を避ける
②血管拡張作用を持つ β_1 選択性 β 遮断薬 (例: celiprolol)
- ・呼吸器疾患の増悪 ① β_1 選択性 β 遮断薬使用
②ISA (β_2 選択性)を持つ β_1 選択性 β 遮断薬使用
- ・腎機能障害の増悪 ①親水性 β 遮断薬を避ける (排泄遅延)
②pindolol, labetalolは腎機能に悪影響がないとされる
- ・低血糖の遷延 ①血糖管理が不良な症例は β 遮断薬を避ける
② β_1 選択性 β 遮断薬使用
- ・睡眠障害・不眠 ①ISAのある親油性 β 遮断薬を避ける
②親水性 β 遮断薬は悪影響がないとされる

* 心保護作用に関して疫学的にmetoprolol, propranolol, atenololの評価は高い。

** 心不全例でcarvedilolは予後の改善に有効と報告されている。

加 (心拍数 $100 \sim 110$ bpm 増加) が脱水の症状であることがある。しかし、脱水がなくとも老年者では起立時に血圧低下が観察されるので注意が必要である。利尿薬を中止する場合、過剰な体重増加、血圧上昇、うつ血性心不全症状の発現に注意する。

禁忌は無尿、過敏症、急性腎不全 (サイアザイド、K貯留性利尿薬)、肝性昏睡を伴う腎不全 (ループ利尿薬)、体液中 Na^+ の明らかな低下例、体液量減少が著しい場合 (ループ利尿薬) などがある。

(2) β 遮断薬

利尿薬と同様に大規模な疫学的試験に用いられ、心血管系疾患発症の抑制が認められている。心筋梗塞の二次予防効果を認め、狭心症例で生命予後を改善し、また、無症候性心筋虚血に対する抑制効果はCa拮抗薬より平均的に大きく、虚血性心疾患を合併する高血圧例で有用性の評価は高い (冠攣縮性狭心症例では冠血管攣縮を誘発する危険性があるの

で用いない)。最近、血管拡張作用を持つ β 遮断薬が臨床応用され、適応範囲は拡大している (表1)。

副作用は、老年者では徐脈、末梢循環障害 (四肢冷感、運動時の倦怠感など)、潜在性臓器循環障害の合併例も少なくないため、心ポンプ機能を抑制し症状を発現することがある。重症閉塞性動脈疾患では禁忌となるが、軽度の場合、 β 遮断薬による盗血現象により、閉塞部に血液の再配分を生じるとの報告もある。 β 遮断薬の付随的薬理作用により効果が異なるため、血管拡張作用やISA (intrinsic sympathomimetic activity, 内因性交感神経刺激作用) を持つ薬剤を用いて対応する。一部の β 遮断薬は代謝面の効果から動脈硬化性病変への悪影響が注目されている一方

内皮細胞障害抑制、血小板凝集能抑制、脂質沈着の抑制を介した抗動脈硬化作用を有すると推測され、ヘルシンキ心臓研究 (一九九五) によれば降圧薬治療 (利尿薬、 β 遮断薬) により冠動脈疾患発症は抑制されている。

(3) ACE阻害薬

ACE阻害薬の有効性は若年者、老年者を問わず認められている。同時に中枢性の副作用がなく、起立性低血圧の頻度が低く、臓器循環特に脳循環に関しては降圧にも拘らず脳血流量が保持され評価されている。心不全を誘発する危険がなく、むしろ疫学的成績に基づき、収縮機能障害に基づくうつ血性心不全を合併する高血圧例や心筋梗塞直後 (左室駆出率低値) の高血圧例にACE阻害薬が選択される (NHBPEP Working Groupの老年者高血圧の治療指針、一九九四)。³⁾ SOLVD (Studies of

Left Ventricular Dysfunction, 1

九九五)⁶⁾のうち、心機能障害を伴う高血圧例に関する再分析の結果、enalaprilにより予後の改善が認められている。心血管疾患発症の危険因子として注目される高血圧性心肥大に関しは、ACE阻害薬による退縮効果は他の降圧薬と比べて大きい⁷⁾。ACE阻害薬により心肥大の退縮効果が大きくても心機能の改善は保持されていたと報告されている。脂質・糖代謝、インスリン感受性、電解質、血液凝固性などの虚血性心疾患の危険性に関しACE阻害薬はCa拮抗薬と共に総合的な評価は高く、臨床的な有効性が期待されている。

主な副作用は空咳で、他に眩暈、頭痛、倦怠感などがある。空咳の機序は明確でないが、bradykinin増加による咳嗽反射の亢進が関与すると推測される。なお、稀であるが、過敏症例における重篤な副作用として血管浮腫(顔面、舌、声門、喉頭の腫脹を来し、呼吸困難を生じる)があるが、これはアンジオテンシンII受容体拮抗薬でも報告され、機序は明確でない。通常、妊娠例で用いない。禁忌には過敏症、授乳婦(母乳中へ移行)、ACE阻害薬による血管浮腫、LDLアフェレーシス施行中の症例がある。

(4) Ca拮抗薬

降圧薬として高く評価され、処方頻度の上昇は著しい。汎用される根拠として①禁忌疾患が少なく、②単独服用で有効性が高く、③併用療法を行う場合にも相互作用による制限が少なく初期治療薬として適している[換言すれば、他の一次薬であるACE阻害薬、β遮断薬との併用の評価が高く、NSAIDによる降圧効果の減弱もない]、④忍容性が良好で、服薬のコンプライアンスも高い。実際、代謝異常、起立性低血圧や中枢神経症状(倦怠感や抑うつ症)を来さず、慢性気道疾患や痛風などの他の降圧薬が禁忌の疾患にも使用可能で、狭心症合併例でも有用である(NHBPEP Working Groupの老年者高血圧の治療指針、一九九四)³⁾。老年者高血圧では腎機能低下例の頻度が増すが、Ca拮抗薬は慢性腎機能障害例で機能悪化を遅延させる(さらに検討は必要だが)。同時に高血圧以外の虚血性心疾患の危険因子(脂質・糖代謝、インスリン感受性、電解質、血液凝固性など)に関してもCa拮抗薬は総合的に評価は高い。しかし、最近のcase-control study⁸⁾では、短時間持続型Ca拮抗薬は利尿薬やβ遮断薬と比較して心筋梗塞発症の危険性は六〇%高い。

用量別にみると、高用量のCa拮抗薬ではさらに危険性は増加し、高用量のβ遮断薬では危険性が減少するのと対照的であった。老年者高血圧九〇六例における降圧薬別の生存率に及ぼす影響をみると(EPESE、一九九五)⁹⁾、nifedipine群は低下していた。冠動脈疾患例におけるnifedipineに関する試験(metananalysis¹⁰⁾では、nifedipine量が増加するに伴い死亡率が高くなると報告されている。なお、短時間持続型Ca拮抗薬では急激な血圧下降(とこれに伴う過度の降圧)、交感神経系賦活化、血圧管理が不十分となり病態の改善が得られないことが予後の悪化に関与する可能性が推測される。したがって上述の試験成績に種々の批判はあるが、短時間持続型nifedipineは降圧薬として好ましくなく、使用を避ける(あるいは少量を慎重に用いる)。現在、長時間持続型Ca拮抗薬の長期予後に及ぼす影響は今後の大規模な疫学的試験成績を待たねばならないが、安全性は評価され、一次薬として一般に使用されている。

副作用として、ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬はうつ血性心不全と鑑別が問題となる浮腫を来すことがある。verapamilでは老年者に頻度の高い便秘を来すことがある。

禁忌には、II度以上の房室ブロック洞機能不全症候群、心不全(以上verapamil, diltiazem)、過敏症、妊婦が挙げられている。

(5) α遮断薬

糖代謝(インスリン感受性)や脂質代謝を改善し(JNC-V(一九九三)¹¹⁾、WHO/ISHの指針(一九九三)¹²⁾、動脈硬化に対する好影響が期待され、心肥大の退縮効果が認められ、降圧と共に危険因子の軽減をもたらし予後を改善する可能性があり、老年者・代謝障害合併例で有用と考えられる(NHBPEP Working Groupの老年者高血圧の治療指針、一九九四)³⁾。適切に降圧すれば脳血流量を低下させず、また老年者で頻度の高い前立腺肥大合併例でも有効で、実際、高血圧・前立腺肥大合併例で高頻度に排尿障害の改善が認められている。

副作用として、老年者高血圧では圧受容体機能が障害され、α遮断薬により起立時の血圧を著しく低下させ、眩暈や失神を来すことがある。副作用の予防には少量(prazosinや terazosin)は初回使用量(1mg以下)より、利尿薬を二〜三日中止してから就寝前に用いるとの見解もある。

(6) 中枢性α₂刺激薬

methyldopa, clonidine, guan-

benz (α) guanfacine は交感神経活動性を抑制し降圧する。これら是有効であるが、鎮静作用、口渴、起立性低血圧等の中枢性の副作用を来し易いため使用頻度は減少している。中枢神経作動性降圧薬は副作用があり、他にも有効で安全な降圧薬があることから老年者には推奨されない。

(7) 血管拡張薬

老年者では直接的血管拡張薬による降圧時の反射性頻脈は若年者に比較し少なく、必ずしもβ遮断薬や他の交感神経作動性降圧薬の併用を必要としない。耐薬性も良好で、起立性低血圧の頻度も低いとされる。しかし、直接的血管拡張薬では左心室肥大の退縮を来さないといわれ、Ca拮抗薬の臨床応用に伴い最近、使用頻度は激減した。

二、降圧薬療法における注意点(併用)

(1) 降圧薬の併用時の注意

通常、降圧薬(少量)単独で無効の場合、①薬剤変更、②増量、③併用療法を行う。高用量での副作用を避けるため、薬理作用の異なる少量の降圧薬を併用することが少なくない。最近、一次薬の少量併用を初期治療に用い有効との報告がある。一方、高血圧は中年・老年層で罹患

頻度が高く、他の循環器疾患、慢性関節疾患、消化器疾患、呼吸器疾患の合併頻度も高い。したがって、これらの治療薬との併用の頻度も高い。

(1) ACE阻害薬とCa拮抗薬の併用

両者の併用の評価は高い。①Ca拮抗薬による急性効果(交感神経賦活化、レニン-アンジオテンシン系賦活化)にACE阻害薬は抑制的に作用する。すなわち、動悸を軽減する。②Ca拮抗薬によりNaバランスが負になるためACE阻害薬が降圧効果を増す。③少量のCa拮抗薬とACE阻害薬併用では浮腫は低頻度であった。

(2) ACE阻害薬と利尿薬の併用

種々の指針¹⁾で推奨されている。両者の併用で降圧効果は増すが、副作用を増悪させない。ACE阻害薬追加はKバランスを改善し、糖代謝に影響しない。しかし併用時には①利尿薬服用例、腎血管性高血圧、悪性高血圧で過度の降圧、②腎血流量低下例で糸球体濾過値低下、血清クレアチニン値上昇を来すことがある。

(3) ACE阻害薬とK貯留性利尿薬併用は低K血症がなければ避ける。

③β遮断薬とCa拮抗薬の併用 両者(特にジヒドロピリジン系Ca拮抗薬)の併用が推奨されている。Ca拮抗薬による反射性頻脈をβ遮断薬が抑制し、β遮断薬の末梢循環

障害をCa拮抗薬が軽減する。併用では降圧効果と抗狭心症の増強が認められているが、β遮断薬服用中の重症冠動脈疾患例でCa拮抗薬を追加しても心筋虚血は改善しないとの報告もあり、病態により効果は異なる。

なお、verapamilとの併用では親油性β遮断薬の血中濃度曲線下面積が増加するが、親水性β遮断薬では影響されない。併用はnifedipineでも心不全の発症が報告され、老年者、腎機能低下例では慎重に行い、心機能低下例、房室伝導障害例は避ける。β遮断薬とverapamilの併用では、過度の降圧、心不全と共に高度房室ブロック、心停止などの心刺激伝導障害の危険性がある。

(4) Ca拮抗薬と利尿薬の併用

両者併用で降圧効果が増したとする報告がある一方、欧米では否定的報告もあり、有効性が低く併用頻度が低いとの見解もある¹⁾。

(5) β遮断薬と利尿薬の併用

多くの報告で降圧効果の増強が認められている。しかし、血糖上昇と同時に高インスリン血症が増強するため、心血管疾患発症の危険性を高める可能性も危惧されている。一方、脂質代謝異常・高血圧合併例で利尿薬、β遮断薬および両者の併用で血圧管理が良好ならば冠動脈疾患発症

を抑制し⁵⁾、両者の併用による代謝異常の臨床的意義は明確でない。

(6) Ca拮抗薬とα遮断薬の併用

最近、両者の併用で降圧効果が増強し、末梢抵抗が共同作用的に低下し有用と評価されている¹⁾。しかし、併用で起立性低血圧を来したとの報告もあり、慎重な対応が必要である。

(7) ACE阻害薬とβ遮断薬の併用

併用の降圧効果に関する成績は一定しない。しかし、効果の増強は軽度であるが、有効とする報告は少ない。併用で高血圧性心肥大の退縮効果の増強が認められている。なお、心不全例のうちβ遮断薬服用例にACE阻害薬を併用した場合、心筋梗塞や狭心症による入院は減少し(SOLVD研究、一九九二)¹⁾、併用は有用と推測される。また、併用では気管支過敏性が高頻度に見られ、bradykininによる気管支収縮反応が増強すると報告されている。したがって、慢性呼吸器疾患例は併用を避けることが妥当である。

(8) β遮断薬とα遮断薬の併用

併用により降圧効果は増強し有用である。褐色細胞腫例では両者を併用するか、αβ遮断薬を用いる。

(9) Ca拮抗薬と中枢神経作動性降圧薬の併用

併用で降圧効果の増強が認められ

る。Ca拮抗薬と β 遮断薬との併用に比し、心機能抑制の危険性は低い。

(10) β 遮断薬と中枢神経作動性降圧薬の併用

併用で降圧効果を増強する(時に過度の降圧)。また、降圧効果の減弱、稀に血圧上昇を来す。低血圧、徐脈、失神を来すとの記載もあり、一般に併用は推奨されない。 β 遮断薬とclonidine併用例¹⁵⁾clonidine中断により著しい血圧上昇を来すことがあるとされ(clonidine中断症候群)、この場合clonidine再服用が第一であるが、 $\alpha\beta$ 遮断薬labetalolも有効である。 β 遮断薬を用いる場合、 α 遮断薬と併用する。

(11) 利尿薬間の併用

サイアザイド系利尿薬やループ利尿薬では低K血症が高頻度であり、K貯留性利尿薬では高K血症が高頻度となる。併用により血清K値が正常範囲に保持される頻度が増加する。なお、サイアザイド系利尿薬とループ利尿薬は作用部位が異なるため、慢性腎不全例で併用により尿中Na排泄量が増加したとの報告がある¹⁵⁾。

(12) Ca拮抗薬間の併用

ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬と非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬併用¹⁶⁾では降圧効果が増強し有効とされている。しかし、前述のCa拮抗薬間

の併用で浮腫は20%程度と高頻度に観察され、同一の範疇に降圧薬間の併用療法は一般的でなく、通常、推奨されない。

(2) 降圧薬と他疾患治療薬併用上の注意

多くの臨床医(内科医に限らず)が治療中の高血圧例を診察する機会は少なくない。 β 遮断薬点眼薬を緑内障治療に用い、老年者で著しい徐脈を呈し、降圧薬と食品や嗜好品との間に相互作用を来すこともあり、降圧薬使用に際し使用中の内服薬のみならず点眼薬などとの相互作用にも十分に注意する。

(1) 強心配糖体

①利尿薬併用でK・Mg喪失による不整脈誘発、② β 遮断薬併用で徐脈の増強、③verapamilとdioxin併用で血漿dioxin濃度を上昇させ、一部の症例でdigitalis中毒を来す。amlodipine, felodipineとの相互作用は臨床的な意義を有さないといわれる。④慢性心不全例(dioxin, 利尿薬、ACE阻害薬服用)でdioxinを中断すると症状の悪化の頻度が高く、これらの併用は有効とされる。

(2) 非ステロイド系消炎薬(NSAID)

利尿薬、 β 遮断薬、ACE阻害薬との併用で降圧効果の減弱を来し、腎障害例で腎機能低下が報告されている。

る。Ca拮抗薬ではNSAIDとの相互作用を認めない報告が多い。sulindacおよびaspirinが血圧上昇作用は軽度で安全性が高いとの見解がある。

(3) 高脂血症治療薬

HMG-CoA還元酵素阻害薬と降圧薬併用による降圧効果の減弱はない。しかし、胆汁酸吸着薬(colestyramine & colestipol)は利尿薬など降圧薬の吸収を低下させるため、服薬時間を二時間離す必要がある。

(4) 糖尿病治療薬

多くの降圧薬により血糖上昇あるいは低下を来すとされ、血糖値の注意深い管理が必要である。 β 遮断薬服用例では頻脈などの低血糖症状の隠蔽、非選択性 β 遮断薬では低血糖の遷延、低血糖時の血圧上昇を来すことがある。

(5) H₂受容体拮抗薬

cimetidine併用ではCa拮抗薬、親油性 β 遮断薬の血中濃度が上昇するが、親水性 β 遮断薬、ACE阻害薬とは相互作用を認めない。なお、ranitidineは親油性 β 遮断薬との相互作用は認められていない。

(6) 抗生物質

ループ利尿薬はcephalosporinの腎毒性を増し、血中消失半減期を延長させる。aminoglycoside(streptomycin, gentamicinなど)とループ

利尿薬併用で内耳障害を来し、腎不全例や大量かつ急速に用いると聴力障害を来す危険性がある。ループ利尿薬と腎毒性を持つ抗生物質併用は後者の腎内濃度を上昇させるので腎機能に注意する。

以上、併用頻度の高い薬剤間の相互作用を述べたが、最近抗アレルギー薬terfenadine, astemizoleは気管支喘息で使用されるが、心電図上QT延長、心室性不整脈(torsade de pointesを含む)、心停止が報告され、心疾患例、低K・Mg血症(利尿薬服用)例での使用を避けることが勧告された。

三、新しい降圧薬

最近、ACE阻害薬trandolapril, ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬amlodipineの臨床応用が可能になった。前者trandolaprilは従来のACE阻害薬と比較して腎排泄の依存度は低く、組織におけるACE阻害作用の持続が長く、降圧効果の持続性は長(rough/peak ratio, T/P比七七%)¹⁸⁾。後者amlodipineの効果の発現は緩徐で持続性が長く(T/P比六二%)¹⁸⁾、反射性交感神経賦活化は軽度で、臨床的に汎用されている。これらの持続性の長い降圧薬では安定した降圧の維持が可能になり、副

作用の軽減にとどまらず、予後の改善が期待されている。

現在、新たにアンジオテンシンⅡ (AⅡ) 受容体拮抗薬、K⁺チャネル オープナー、NEP 阻害薬 (neural endopeptidase inhibitor) 、renin inhibitor、endothelin blocker などの開発が進められている。

(1) AⅡ受容体拮抗薬

一九九五年、米国で降圧薬として適応が許可され、本邦でも遠からず臨床応用されると推測される。AⅡ受容体拮抗薬の降圧効果と安全性はACE阻害薬とはほぼ同等と推測される。ACE阻害薬で臨床的に認められている左室肥大の退縮、心筋梗塞後の循環動態の改善、心不全の病態の改善、心筋梗塞再発予防、糖尿病性腎症の

進展の遅延等の有用性が動物実験で明らかにされている(表2)。同時にAⅡ受容体拮抗薬ではACE阻害薬の副作用である空咳は観察されず¹⁹⁾、PMS (post marketing surveillance) の成績から有効性と安全性が確認されれば、初期治療薬として使用されるとの見解²⁰⁾が一般的である。

しかし、AⅡ受容体拮抗薬の臨床評価にはACE阻害薬との薬理作用上の差異が臨床的に解明されなければならない。すなわち、AⅡ受容体拮抗薬では、①kininaseⅡの阻害作用を有せず、bradykininの上昇はみられない。bradykininの心保護作用が注目され、ACE阻害薬との差を来す可能性を否定できない。また、②losartanおよびcandesartan cilexetilなどのAⅡ受容体拮抗薬はAT₁受容体と特異的に拮抗する。しかし、AⅡ受容体拮抗薬によりAⅡが増すが、AT₂受容体の機能が不明であり、その刺激効果は不詳である。

(2) K⁺チャネルオープナー

ATP感受性K⁺チャネルに作用してK⁺の細胞外への流出により過分極を来し、Ca²⁺の細胞内流入の減少により血管平滑筋を弛緩させ

降圧を来すとされる。現在、levcromakalim (cromakalimの光学異性体) は pinacidil (浮腫が高頻度で開発中止) 、nicorandil に比し降圧効果が大きく、nicorandil より持続性が長く、血管拡張性降圧薬として開発が進められている。

降圧薬としての評価は降圧効果に加え脂質代謝面での好影響を重視する見解もあるが、副作用として血管拡張作用に基づく頭痛、反射性交感神経賦活化による動悸、頻脈、浮腫などの臨床上の問題は少なからず。

まとめ

高血圧治療の目的は高血圧性心血管疾患の発症・進展の予防にある。したがって、血圧管理と同時に他の修正可能な危険因子(喫煙、代謝異常など)の軽減・除去に努める必要がある。降圧薬は血圧低下作用は共通するが、作用機序は異なっている。個々の病態に適した薬剤選択(およびその用量)に関して配慮することが望まれる。

高血圧治療は原則的には生涯にわたるため(降圧薬の継続的服用を必ずしも意味しないが)、長期にわたる場合や合併症を発症した場合、血圧管理が良好でも処方内容の変更を要することがあり、また他疾患治療薬

を用いる際は薬剤相互作用を念頭に置いて診療に当たることがある。

[文 献]

- 1) The Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure : Arch. Intern. Med. 153 : 154, 1993.
- 2) Guidelines Sub-Committee : J. Hypertens. 11 : 905, 1993.
- 3) National High Blood Pressure Education Program Working Group : Hypertension, 23 : 275, 1994.
- 4) Sis-covick, D. S., et al. : N. Engl. J. Med., 330 : 1852, 1994.
- 5) Mantari, M., et al. : Hypertension, 25 : 47, 1995.
- 6) Kostis, J. B. : Am. J. Hypertens. 8 : 909, 1995.
- 7) Schmieder, R. E., et al. : JAMA, 275 : 1507, 1996.
- 8) Pasty, B. M., et al. : JAMA, 274 : 620, 1995.
- 9) Pahor, M., et al. : J. Am. Geriatr. Soc., 43 : 1191, 1995.
- 10) Furberg, C. D., et al. : Circulation, 92 : 1326, 1995.
- 11) Prisant, L. M., et al. : Am. Heart J., 130 : 359, 1995.
- 12) Tobian, L., et al. : Am. J. Hypertens. 7 : 859, 1994.
- 13) Brown, M. J., et al. : J. Hypertens. 13 : 701, 1995.
- 14) Yusuf, S., et al. : Lancet, 340 : 1173, 1992.
- 15) Knauf, H., et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol., 26 : 394, 1995.
- 16) Comerio, G., et al. : J. Hypertens. 11 (suppl. 5) : 336S, 1993.
- 17) Pandit, M. K., et al. : Ann. Intern. Med. 118 : 529, 1993.
- 18) Zanaad, F., et al. : Am. J. Hypertens. 7 : 485, 1994.
- 19) Johnston, C. I. : Lancet, 346 : 1403, 1995.
- 20) Bauer, J. H., et al. : Arch. Intern. Med. 155 : 1361, 1995.

表2 AⅡ受容体拮抗薬の降圧薬としての特徴

- ・他の一次薬と同等の降圧効果が得られる
- ・降圧効果の持続性(1日1回服用)
- ・腎障害例で蓄積性はみられない(losartan)
- ・副作用は低頻度である(「空咳」はない)
- ・検査値異常は低頻度である
- ・尿酸値の低下*
- ・糖代謝異常(インスリン抵抗性)の改善*
- ・脂質代謝異常の改善*
- ・腎保護作用(蛋白尿減少)*
- ・心不全例の病態改善*
- ・高血圧性心肥大の退縮*

*評価は今後の臨床成績の蓄積を待たなければならない。