

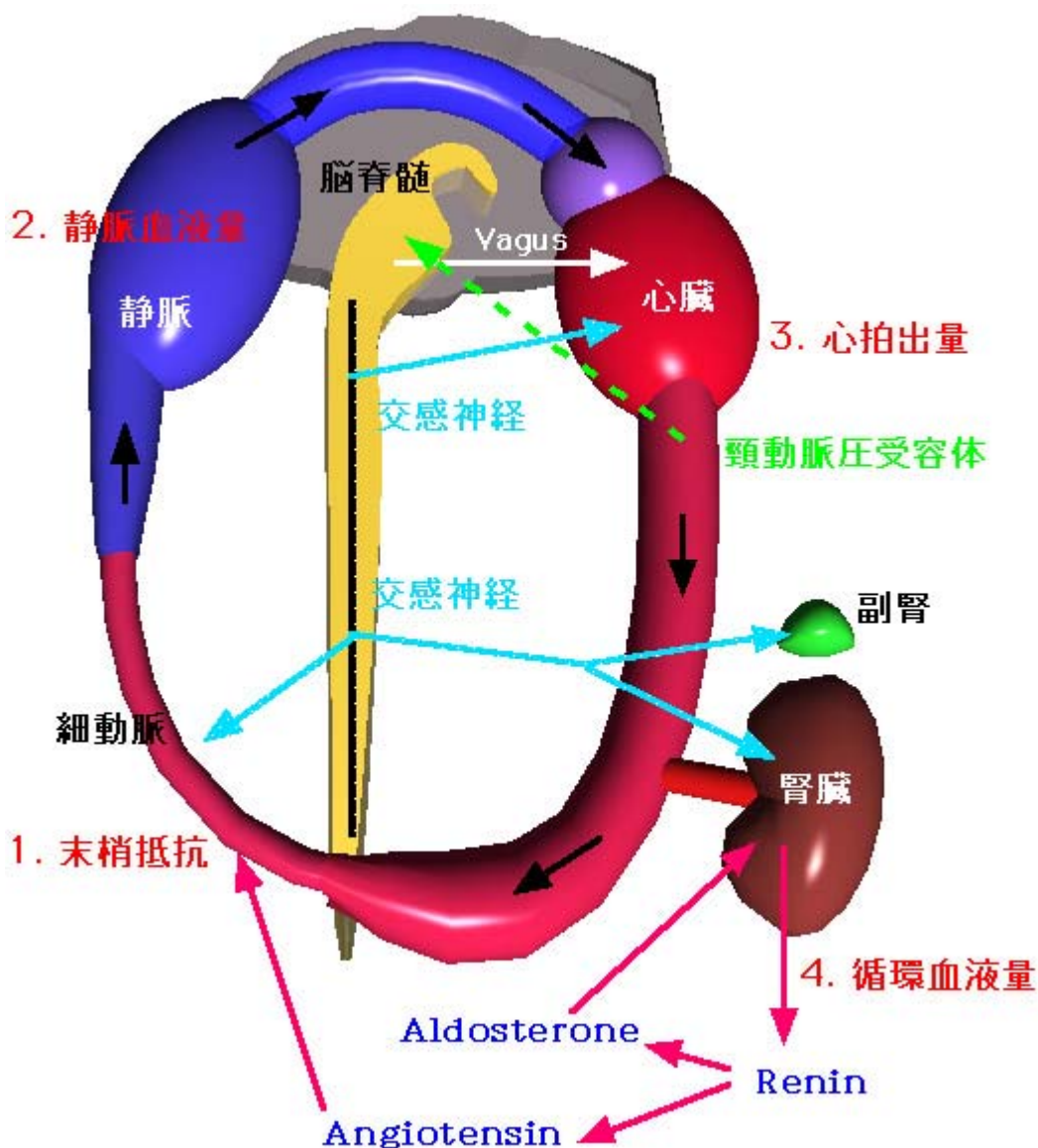
Antihypertensive drugs

高血圧の80-90%が、原因のはっきりしない本態性高血圧である。多因子疾患と考えられている。

また、高血圧は、血管の障害以外に、多くの合併症を引き起こす。高血圧の治療は、薬物療法が主流となっている。薬物は長期投与が必要であるので、(1)単独薬でよく効くこと、(2)作用発現が緩徐で、服用回数が少ないこと、(3)副作用が少ないなどが大切である。

我が国のガイドライン(JSH2009)では、降圧目標を、若・中年では130/85mmHg未満に、65歳以上は140/90mmHg未満に、糖尿病、腎障害、心筋梗塞後では130/80mmHg未満に、脳血管障害者では、140/90mmHg未満に設定している。また、家庭血圧の意義を強調し、家庭血圧の降圧目標を診察室血圧より5mmHg低い値に設定している。望ましい1日の食塩摂取量も6グラム未満としている。

第一次薬として、利尿薬、 β 遮断薬、Ca拮抗薬、ACE阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)の5薬が挙げられている。また、薬物治療の進め方については、EBMに基づいたガイドラインが示されている。



血圧調節機構の模式図

血圧は、4つの調節機構により維持されている。すなわち、1) 細動脈による末梢抵抗、2) 静脈血液量、3) 心拍出量、4) 循環血液量を調節する腎臓である。高血圧患者では、心拍出量と循環血液量は正常人と大差ないので、血圧の上昇は、血管抵抗の増加と考えられる。

血管抵抗は、細動脈の半径の4乗に反比例するので、細動脈の収縮が大きく血圧に影響することが理解できる。これには、交感神経系と renin-angiotensin-aldosterone 系を介する血管収縮が重要である。

1、抗高血圧薬

a. 血管拡張薬

Ca拮抗薬は、高血圧の第1選択薬として広く用いられている。

ニトロ化合物と動脈拡張薬は第2次選択薬である。

| 分類 | 薬物 | 作用機序など | 副作用および禁忌 |
|--------|---|---|--|
| Ca拮抗薬 | ジヒドロピリジン系 <ul style="list-style-type: none"> • nifedipine (第一世代、T1/2=1-2hr) • felodipine (第二世代、T1/2=2-3hr) • amlodipine (第三世代、T1/2=30-40hr) | 心臓および血管のL型Caチャンネルを阻害し、末梢抵抗を下げ降圧作用を示す。降圧作用は強い。徐放型 nifedipine では、T1/2=3-4hrとなる。 | 末梢血管拡張により低血圧、頭痛、目眩、動悸、顔面紅潮、下肢の浮腫などが生じる。 禁忌: 妊娠、心原性ショック、急性心筋梗塞 |
| | diltiazem | L型Caチャンネルを阻害し、末梢抵抗を下げ降圧作用を示す。降圧および心抑制作用は、ジヒドロピリジン系薬と verapamil の中間である。 | 低血圧、目眩、顔面紅潮、徐脈 禁忌: 妊娠、うっ血性心不全、II度以上の房室ブロック |
| | verapamil | L型Caチャンネルを阻害し、末梢抵抗を下げ降圧作用を示す。心抑制作用が強く、抗不整脈作用として用いられる。 | 低血圧、心抑制、便秘、浮腫 禁忌: 妊娠、うっ血性心不全、II度以上の房室ブロック |
| ニトロ化合物 | nitroprusside | NOを放出し、直接血管平滑筋を弛緩させる。持続静注で用いる。 | 過度の低血圧が生じる。投与を中止したとき、血圧のリバウンド現象が見られる。 |
| 動脈拡張薬 | Hydralazine | 末梢細動脈平滑筋に直接作用し血管を拡張させる。cGMP産生を増加させる。重症の高血圧に用いる。 | 狭心症発作 発熱、関節痛などのSLE様症状 |

b. 交換神経遮断薬

β 遮断薬は第1次選択薬である。 α 遮断薬は第2次選択薬である。ただ、 β 遮断薬と利尿薬の組み合わせは推奨されていない。交感神経末端抑制薬と中枢性交感神経遮断薬は第2次選択薬である。

神経節遮断薬は高血圧緊急症のみに用いられる。

| 分類 | 薬物 | 作用機序など | 副作用および禁忌 |
|--------------|---|---|---|
| アドレナリン受容体遮断薬 | α アドレナリン遮断薬 prazosin | $\alpha 1$ 遮断による末梢血管抵抗の減少による降圧作用。 血清コレステロール値やトリグリセリド値の減少を引き起こす。 糖代謝には影響を与えない。 | 副作用は少ないが、起立性低血圧を生じる。 |
| | β アドレナリン遮断薬 propranolol | β 遮断薬は、末梢血管を収縮して血圧を上げると考えられるが、実際は、降圧に働く。心拍数の減少、心収縮力の低下をきたす。 その他、末梢交感神経のシナプス前受容体刺激による Norepi の遊離抑制。中枢での血管運動中枢の抑制が考えられる。レニン分泌抑制作用がある。軽度の高血圧に用いる。第一次選択薬である。 | うつ血性心不全、末梢動脈血行不全、洞性徐脈、AV ブロック、起立性低血圧、喘息発作誘発 禁忌:喘息、心ブロック、末梢循環不全 |
| | $\alpha \cdot \beta$ アドレナリン遮断薬 labetalol | β 遮断と選択的 $\alpha 1$ 遮断により、心拍出量の変化なしに血圧を降下させる。 | うつ血性心不全、肝障害、目眩 |
| 交感神経末端抑制薬 | reserpine | 中枢および末梢の生体アミンを枯渇させ、血圧を下げる。 | うつ状態、胃潰瘍 |
| | α -methyldopa | 代謝物の α -methylnoradrenaline による中枢 $\alpha 2$ 刺激と、末梢での false transmitter 作用、および血漿レニン活性低下作用による。 | 嗜眠 Coombs 試験陽性溶血性貧血 |
| 神経節遮断薬 | trimethaphan | 自律神経節を遮断し、降圧作用を示す。 | 呼吸停止、麻痺性イレウス |
| 中枢性交感神経遮断薬 | clonidine α -methyldopa | 脳幹部の $\alpha 2$ アドレナリン受容体を刺激し、交感神経活性を抑制するために、心拍出量と末梢血管抵抗を低下させる。少量で血圧を低下させる。重症の高血圧に用いる。 | 口渇や眠気がある。 薬物中断により強い昇圧がみられる。 |

c. 利尿薬

チアジド系薬は第1選択薬である。最近では、使用量を少量(1/2 や 1/4)にし、他薬との併用が行われている。ループ利尿薬は、利尿作用は強いが、降圧作用が比較的弱い。アルドステロン拮抗薬は作用が弱いので、他の降圧薬の補助薬として使用される。投与初期では、利尿作用による循環血液量の減少により血圧低下をきたす。しかし、1-2ヶ月後には血液量は元に戻るが、末梢血管抵抗の減少が生じる。Na⁺はNa-Ca 交換反応により血管平滑筋を収縮させる。利尿薬はNa⁺の減少と血管への直接作用により血管抵抗を下げると考えられている。

| 分類 | 薬物 | 作用機序など | 副作用および禁忌 |
|---|--|---|--|
| チアジド系 | hydrochlorothiazide chlorthalidone (chlortalidone) indapamide | 高血圧症の第一選択薬である。 遠位尿細管の Na-Cl 共輸送体を抑制することにより、NaCl の再吸収を抑制し、尿量を増加させる。 indapamide は K ⁺ 排泄量が少ない。 | 再生不良性貧血、糖尿病、痛風を引き起こす。 低 K 血症、低 Na 血症 禁忌:痛風、高尿酸血症 |
| ループ利尿薬 | furosemide | ヘンレ上行脚膨大部で、Na-K-2Cl 共輸送体を抑制することにより、NaCl の再吸収を抑制し、尿量を増加させる。 high-ceiling 利尿薬とも呼ばれる。 | 低 K 血症、低 Na 血症、 耐糖能低下 |
| アルドステロン拮抗薬 (Aldosterone antagonists) | spironolactone eplerenone | aldosterone 受容体を遮断し、Na ⁺ の再吸収を抑制する。 eplerenone は選択的アルドステロンブロッカー (SAB) である。 | 高 K 血症、低 Na 血症、 女性化乳房 eplerenone は、aldosterone 受容体への親和性が強いので、女性化乳房や月経異常などを引き起こさない。 |

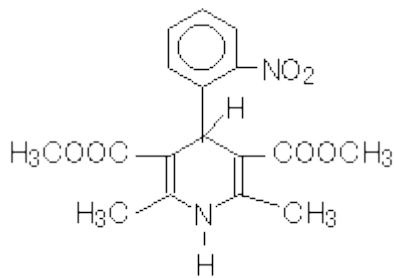
d. ACE 阻害薬および Angiotensin II 受容体拮抗薬

第1次選択薬である。副作用が少ない。

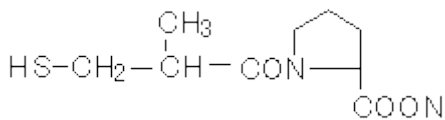
| 分類 | 薬物 | 作用機序など | 副作用および禁忌 |
|---------|---|---|--|
| ACE 阻害薬 | captopril enalapril alacepril lisinopril | angiotensin I から angiotensin II への変換酵素を阻害するために、angiotensinII が減少し、降圧作用がでる。また、bradykinin の分解酵素である kininase II も阻害するので、bradykinin が増加し、降圧作用がでる。さらに、血管拡張作用を持つ prostacyclines の産生を増加させる。 angiotensin II は、血圧調節や血管壁の肥厚や心肥大などに関与している(リモデリングと云う)ので、ACE 阻害薬は、これらの反応を阻止し、臓器保護作用がある。 | 血管神経性浮腫、汎血球減少、薬疹、空咳(頻度 5-10%、bradykinin の増加による)、腎機能障害 禁忌:妊娠、高カリウム血症、 両側腎動脈狭窄 |

| | | | |
|-----------------------------|---|---|---|
| Angiotensin II 受容体拮抗薬 (ARB) | losartan valsartan olmesartan candesartan telmisartan irbesartan | 血管平滑筋の AT1 受容体を抑制し、降圧作用を示す。臓器保護作用がある。ARB は inverse agonist 活性を持ち、その強さが臓器保護作用などと関係しているようである。 | アナフィラキシー様症状、血管浮腫、肝炎 禁忌: 妊娠、高カリウム血症、両側腎動脈狭窄 |
| 直接的レニン阻害薬 | aliskiren | ACE 阻害薬や ARB よりも上流で、アンジオテンシン I の生成を抑制する。半減期は約 35 時間と長く、bioavailability は 2-3%と低い。 | 頭痛、高尿酸血症、下痢など。重大な副作用として血管浮腫、高カリウム血症 |

2006 年 12 月に、ARB (losartan) と利尿薬 (hydrochlorothiazide) の合剤が発売された。



nifedipine



captopril

2、抗高血圧薬の積極的な適応

| 種類 | 積極的な適応 | 禁忌 |
|------------------|--|----------------------------|
| Ca 拮抗薬 | 高齢者、狭心症、脳血管疾患後、糖尿病 | 房室ブロック (2度以上、diltiazem) |
| ACE 阻害薬 | 糖尿病、心不全、心筋梗塞後、左室肥大、軽度の腎障害、脳血管疾患後、腎障害、高齢者 | 妊娠、高カリウム血症、両側腎動脈狭窄 |
| AII 受容体拮抗薬 (ARB) | 糖尿病、心不全、心筋梗塞後、左室肥大、軽度の腎障害、脳血管疾患後、腎障害、高齢者 | 妊娠、高カリウム血症、両側腎動脈狭窄 |
| 利尿薬 | 脳血管疾患後、高齢者、心不全、腎不全(ループ利尿薬) | 痛風、高尿酸血症 |
| β 遮断薬 | 心筋梗塞後、狭心症、頻脈、心不全 | 喘息、房室ブロック(2度以上) |
| α 遮断薬 | 高脂血症、前立腺肥大、 | 起立性低血圧 |

3、話題

米国において、1994年から2002年にわたり、55歳以上で、収縮期血圧140mmHg以上あるいは拡張期血圧90mmHg以上の約4万2千人の高血圧患者へ、3種類の薬物を4-8年間投与し、その効果を比較した。用いた薬物は、利尿薬の chlorthalidone、Ca拮抗薬の amlodipine、ACE阻害薬の lisinopril である。一次評価項目である致死性冠動脈疾患あるいは非致死性心筋梗塞の発症抑制効果には、3薬間で有意差はみられなかった。しかし、二次評価項目の疾患については、chlorthalidoneと比較して、脳卒中および全心血管疾患の発症率で、lisinoprilが10-19%高く、心不全発症率では、amlodipineが38%高かった。従って、安価なチアジド系利尿薬が、高血圧治療の第一選択薬として最も優れていると結論された。(JAMA, 288, 2981-3044, 2002)

Angiotensin II受容体拮抗薬(ARB)は、臓器保護作用があると考えられるので、Ca拮抗薬よりも優れているとの仮説で、VALUE(Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation)が行われた。50歳以上の高血圧患者約15,000人について、約4年間、amlodipineとvalsartanを投与して、心疾患と脳卒中の発生率を比較したところ、両者に差はなかった。むしろ血圧のコントロールが重要であると報告されている。(Lancet, 363, 2022-2031, 2004)

正常血圧の冠動脈疾患患者約2000人に amlodipine あるいは enalapril を2年間投与して、心血管系イベント抑制効果が比較された。その結果、冠血管疾患発生抑制および冠動脈硬化病変の抑制は、enalapril に比べて、amlodipine が有意に優れていることが報告された。これは、1日1回投与の場合、enalapril に比べて、amlodipineの方が作用時間が長いためと考えられる。(Nissen, S.E. et al, JAMA, 292, 2217, 2004)

スウェーデンのグループは、βブロッカーについての多くの論文データをメタ解析し、βブロッカーは、他の降圧薬に比べて、脳卒中の予防効果が16%低いことを明らかにした。そしてβブロッカーを降圧薬の第一選択薬にすべきではないとしている。(Lindholm.L.H. et al, Lancet, 366, 1545, 2005)

Trinity College Dublin で、4種類の降圧剤を1/4ずつ併用する方が、単独投与よりも降圧作用が強いかどうかの試験が行われた。110人の高血圧患者(平均血圧:160mmHg)を5グループに分け、amlodipine (AML, 5mg)、atenolol(ATE, 50mg)、bendroflumethiazide(BEN, 2.5mg)、captopril(CAP, 50mg)と、上記4種類の各薬物の1/4量を含んだ併用カプセルを投与し、4週間後に血圧を測定した。平均血圧は、併用剤では19mmHg、AMLでは10mmHg、ATEでは10mmHg、BENでは6mmHg、CAPでは11mmHg 降下した。低濃度の降圧薬を併用する方が、単独投与より強い効果があることが示された。(A.Mahmud et al, Hypertension, 49, 272, 2007)