
総 説

降圧薬の使い方

佐藤 孝一*

はじめに

我が国は超高齢化社会に突入し、高血圧患者は4000万人を超えると推定される¹⁾。また、60歳以上の高齢者のうち6割以上が高血圧である²⁾とも言われている。実際に治療を受けている患者の約半数が降圧目標を達成できていない¹⁾ことをしっかり認識しておくべきである。

日本高血圧学会から高血圧治療ガイドライン(JSH)2009¹⁾が発行されて4年が過ぎようとしている。このガイドラインは2014年に新しく改訂される予定である。2009年から現在に至るまでに高血圧分野にも大きな変化が起こっている。主な項目としては、高齢者高血圧の治療、糖尿病合併高血圧の治療、第一選択薬、家庭血圧などが挙げられる。したがって、これらについてガイドラインの変更がなされる可能性がある。これらの点も踏まえて高血圧治療の新しい展開について述べる。

1 カルシウム拮抗薬(CCB)は新世代のものに変更されていくか？

—短時間作用型 CCB (ニフェジピン)—

急速な降圧に伴う反射性交感神経刺激により頻脈を来し、虚血性心疾患への悪影響を来す^{3) 4)}。したがって短時間作用型 CCB は降圧薬として推奨されていない。しかし、カルテを見ると、いまだに収縮期血圧200mmHg 以上の場合、短時間作用型であるニフェジピンを投与することと指示されていることがある。血圧値のレベルだけでなく、なぜ血圧が上昇したのかを考えることが先である。疼痛や尿閉などはないかを調べ、原因を取り

除くことが大切である。原因が不明な場合、安静後繰り返し血圧を測定し、患者には依然高値の場合は短期作用型ではなく、中間型 CCB か、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) を内服させるべきである。

—長時間作用型 CCB—

血中の半減期が34~36時間と長いアムロジピン⁵⁾がよく用いられている。作用発現まで長いので、反射性交感神経刺激が少ない。

最近、L型カルシウムチャンネルに作用するだけでなく、L型+T型(エホニジピン)、L型+N型(シルニジピン)カルシウムチャンネルに作用するCCBが登場している。また、交感神経抑制作用を有するアゼルニジピンも新しいCCBである。新しくはないが、ベニジピンもL型+T型+N型CCBである。

果たして、これらのCCBは長時間作用型より優れているのか検証することは重要である。心拍数と腎輸出細動脈拡張作用において検討する必要がある。

a) 心拍数

米国のフラミンガムスタディ⁶⁾によると、未治療の高血圧患者(140/90mmHg以上)では心拍数の増加に伴い、総死亡、心血管系疾患死の大幅な上昇が認められている。したがって、CCBでも反射性交感神経刺激による心拍数が少ないほうがよいわけである。確かにL+T型、L+N型CCBがL型CCBよりも心拍数のコントロールにはよいと言われている⁷⁾。

b) 腎輸出細動脈拡張作用

L型Caチャンネルは、糸球体の輸入細動脈にのみ分布するのに対し、N型やT型のCaチャンネル

*名古屋市立東部医療センター
(さとう こういち)

は、輸入細動脈のみならず輸出細動脈にも分布している⁸⁾。したがって、L型CCBは輸入細動脈を拡張させるが、輸出細動脈の拡張は弱いために腎保護効果は少ないと指摘されている。L型CCBよりL+T、L+N型CCBの方が腎保護効果において優っている⁸⁻¹²⁾。アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)との併用においてもアムロジピンよりベニジピンが腎保護効果から優っているとの報告もある^{13),14)}。

処方例

①ベニジピン(4mg)1T	朝食後
②エホニジピン(40mg)1T	朝食後
③シルニジピン(10mg)1T	朝食後
④アゼルニジピン(8mg)1T	朝食後

上記のいずれかを選択する。

2 ARBは本当にACEIを超えたのか？

大規模臨床試験をみても、ARBについてはACEIに対しての非劣性は示されているが、優っている報告はない。その一方、ACEIとARBの冠動脈イベントに対する効果を比較し、ARBもACEIも降圧につれてイベントの抑制(オッズ比の低下)が観察されているが、ACEIの直線はARBより下側に位置し、降圧以上のイベント抑制効果が示されたと報告されている¹⁵⁾。すなわち、ACEIには降圧を超えて冠動脈イベントリスクを減少する作用が証明されている。これを受けて日本循環器学会は心筋梗塞二次予防に関するガイドライン(2011年改訂)¹⁶⁾で、ACEIを心筋梗塞における二次予防には最上級のクラスI(手技・治療が有用と証明されているか、あるいは見解が広く一致している)とした。一方ARBの使用はACEIに対する忍容性がない場合に限られるとした。したがって、ACEIは心筋梗塞の二次予防に対しては特に有用と考えられている。慢性心不全治療ガイドライン(2010年改訂版)¹⁷⁾でも心不全の早期ステージAからACEIを内服することが示されている。しかし、ARBの販売は右上がりであるが、ACEIの販売は下降状態である。また

ACEIは後発薬品があり、薬価もかなり安価である。一方ARBはロサルタンのみ後発品が出ており、薬価は高い。

ACEIは咳嗽(空咳)があるため、使用していない場合が多い。咳嗽については次のように報告されている。

1. 中年の女性に多い。
2. 数%~30%を超える。
3. 投与1週間から数か月で出現する。
4. 投与を中止すれば速やかに消失する。

一方で、高齢者の誤嚥性肺炎を予防するためにACEIを内服している場合も多くなっている¹⁸⁾。咳の誘発が高齢者の誤嚥性肺炎を防止する。JSH 2009¹⁾でも不顕性を含め誤嚥性肺炎を繰り返す患者でのACEIの使用を推奨している。

ACEはブラジキニンのみならず嚥下反射および咳反射のメッセンジャーであるサブスタンスPも分解する。高齢者では脳梗塞により、咽頭や喉頭・器官に放出されるサブスタンスPが減少している。ACEIによりブラジキニンによって遊離したプロスタグランジンの増強効果とサブスタンスPの効果により、嚥下・咳反射の改善がみられる¹⁹⁾。したがって、すべてARBにすることはしない。

高血圧患者158,998人の解析では、ACEIは全死亡率をARBより有意に減少させていると示している報告もある²⁰⁾。

エビデンス、安価等を考えて、是非ACEIを見直してほしい。

処方例

①イミダプリル(5mg)1T	朝食後1X1
②エナラプリル(5mg)1T	朝食後1X1
③リシノプリル(10mg)1T	朝食後1X1

咳の問題に絞って考えれば、イミダプリルはエナラプリルやベナゼプリルよりも頻度が低いとの報告がある²¹⁾。

3 2014JSHガイドラインで何が変わるか？

1) 高齢者高血圧の治療

誤嚥性肺炎合併例では ACEI、骨粗鬆症合併例ではサイアザイド系利尿薬や ARB が考慮されると言われている^{1)、22)、23)}。

2) 糖尿病合併高血圧の治療

厳格降圧群（目標：収縮期血圧120mmHg 未満）と標準降圧群（同140mmHg 未満）の一次エンドポイント発生に有意差がなかった the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure Trial (ACCORD BP 試験)²⁴⁾や Bangalore S らの2011年のメタ解析²⁵⁾から、米国糖尿病学会 (ADA) の診療ガイドライン²⁶⁾では2013年1月から糖尿病合併高血圧患者の降圧目標値を130/80mmHg から140/80mmHg に引き上げた。しかし、脳卒中においては厳格降圧群で有意に発症抑制が認められたことより、欧米人に比べ脳卒中発症が多い日本人では糖尿病合併高血圧患者の降圧目標値は130/80mmHg のままであろう。

3) 第一選択薬

JSH2014における第一選択薬 (JSH2009) からは、β遮断薬が除かれ、CCB、Renin-Angiotensin System (RAS) 阻害薬、利尿薬に絞られるであろう。まず利尿薬については、一部の臨床試験で糖尿病新規発症などのリスクが懸念されていたが、①近年の臨床試験成績で払拭されたこと、②すでに日本人の高齢者などでのエビデンスが存在すること、③RAS 阻害薬や CCB への併用により優れた効果を発揮することなどが考慮され、少量の利尿薬が JSH2014では第一選択薬として推奨される予定である。一方、β遮断薬については、糖尿病惹起作用、高齢者での降圧作用や脳心血管疾患抑制作用で他薬に劣るエビデンス (アテノロールが多いが) があるなどを理由に、第一選択薬に含めない可能性が高い。ACEI、ARB または CCB、その併用か、その追加薬として利尿薬が少量使用されているのが現状である。

4) 家庭血圧

家庭血圧の測定回数が JSH2009の「1 機会 1 回以上」から JSH2014では「1 機会原則 2 回でその平均値を用い、1 回だけの場合は1 回のみ値を採用する」と変更される予定のようだ。降圧目標値については、JSH2009では診察室血圧値から5 mmHg を引いた値であったが、130mmHg が適切な値との報告²⁷⁾が示されたので、どうなるかが注目される。

4 本態性高血圧の成因として交感神経系の関与はどうか？

本態性高血圧の成因として考えられているのは神経ホルモン因子 (交感神経の活性の亢進、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系亢進、ナトリウム維持ホルモンの増加、血管収縮物質の産生過剰、血管拡張物質の発現低下、カリクレイン・キニン系活性の低下)、食事因子 (食塩摂取量増加、カリウム・カルシウム摂取低下)、血管因子 (末梢血管抵抗の増加、血管の硬化度の亢進、内皮機能の減弱)、細胞レベルでの異常、そして酸化ストレス、炎症、ストレスなどが挙げられる。もちろん交感神経活性の亢進も一つの因子である。降圧薬として交感神経系に作用する薬剤があること、最近では腎動脈内アブレーション²⁸⁻³⁰⁾により長期にわたり降圧効果が維持できることなどが挙げられる。しかし、交感神経系の亢進だけで本態性高血圧症の成因を説明することは難しい。

5 高血圧の成因に酸化ストレスは関係しているのか？

1) 本態性高血圧患者では血漿中の活性酸素種濃度が上昇しているか？

ヒトを対象とした研究で高血圧患者のほうが正常圧健常者より、酸化ストレスが亢進している³¹⁾。

2) 抗酸化物質で血圧が下がるのか？

高血圧自然発症ラットではヘパリン結合スーパーオキシドデスムターゼで有意な降圧を示したが、対象となる正常圧ラットの血圧を降圧しなか

った³²⁾。

3) 活性酸素種で血圧は上昇するのか？

実験動物に内因性抗酸化物質である還元型グルタチオンの合成酵素を抑制する Buthionine Sulphoximine を投与すると血圧が上昇した³³⁾。

我々も酸化ストレスが自然発症高血圧ラットの血圧上昇に関与していることを示した³⁴⁾。高血圧患者において抗酸化物質の降圧効果は認められていない¹⁾が、我々は血圧の上昇に酸化ストレスが関与している度合いが大きいと考えられる高齢者治療抵抗性高血圧において、ビタミンCの内服は降圧効果(24時間血圧)があることを示した³⁵⁾。

6 新しい治療

高血圧ワクチン治療

高血圧の先制医療として注目され、2008年にはPhaseIIの臨床試験で効果が示された³⁶⁾。副作用として注射部位の刺激症状が挙げられる。したがって、現在経口または経鼻投与も検討されている。

腎動脈内アブレーション

腎動脈内に挿入した電極カテーテルを介して高周波通電を行うことで治療抵抗性高血圧(利尿薬を含む三種類以上の降圧薬を使用しても降圧目標に達しない高血圧)において、長期間にわたって降圧が維持されることが報告されている²⁸⁻³⁰⁾。術中に腎交感神経が十分に焼灼されているかが同定できないことに問題がある。

おわりに

2013年8月には日本高血圧学会が公式サイト上でJSH2014の改訂途上の「原案」を公開し、その後意見募集を行った。最終版は2014年1月以降に発行が予定されている。日本人による日本人のためのガイドラインの登場を待ちたいものである。

日本人による降圧薬に関する臨床研究に多くの問題が浮かび上がってきている。外来の患者さんからも「この降圧薬、大丈夫ですか？」との声を耳にする。非常に残念である。時間はかかるが、

日本の臨床研究が再び世界から注目されることを期待する。

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集、高血圧治療ガイドライン2009、日本高血圧学会、2009。
- 2) 日本高血圧学会編集、高血圧専門医ガイドブック 改訂第2版、診断と治療社、2011。
- 3) Psaty, B.M., Heckbert, S.R., Koepsell, T.D., et al: The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA.*, 274: 620-625, 1995.
- 4) Furberg, C.D., Psaty, B.M., and Meyer, J.V. Nifedipine.: Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation.*, 92: 1326-1331, 1995.
- 5) Faulkner, J.K., McGibney, D., Chasseaud, L.F., et al: The pharmacokinetics of amlodipine in healthy volunteers after single intravenous and oral doses and after 14 repeated oral doses given once daily. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 22: 21-5, 1986.
- 6) Gillman, R.F., Kannel, W.B., Belanger, A., et al: Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: Framingham study. *Am. Heart. J.*, 125: 1148-1154, 1993.
- 7) Ogura, C., Ono, K., Miyamoto, S., et al: L/T-type and L/N-type calcium-channel blockers attenuate cardiac sympathetic nerve activity in patients with hypertension. *Blood. Press.*, 21: 367-71, 2012.
- 8) Hayashi, K., Wakino, S., Sugano, N., et al: Ca²⁺ channel subtypes and pharmacology in the kidney. *Circ. Res.*, 16: 100: 342-53, 2007
- 9) Ishimitsu, T., Kameda, T., Akashiba, A., et al: Efonidipine reduces proteinuria and plasma aldosterone in patients with chronic glomerulonephritis. *Hypertens. Res.*, 30: 621-626, 2007.
- 10) Ogawa, S., Mori, T., and Ito, S.: Combination therapy with renin-angiotensin system inhibitors and the calcium channel blocker azelnidipine decreases plasma inflammatory markers and urinary oxidative stress markers in patients with diabetic nephropathy. *Hypertens. Res.*, 31: 1147-1155, 2008.
- 11) Tsuchihashi, T., Ueno, M., Tominaga, M., et al: Anti-proteinuric effect of an N-type calcium channel blocker, cilnidipine. *Clin. Exp. Hypertens.*, 27: 583-591, 2005.
- 12) Fujita, T., Ando, K., Nishimura, H., et al: Cilnidipine versus Amlodipine Randomised Trial for Evaluation in Renal Disease (CARTER) Study Investigators: *Kidney. Int.*, 772: 1543-1549, 2007.
- 13) Abe, M., Okada, K., Maruyama, T., et al: Comparison of the

- antiproteinuric effects of the calcium channel blockers benidipine and amlodipine administered in combination with angiotensin receptor blockers to hypertensive patients with stage 3-5 chronic kidney disease. *Hypertens. Res.*, 32 : 270-275, 2009.
- 14) Miyagawa, K., Dohi, Y., Nakazawa, A., et al : Renoprotective effect of calcium channel blockers in combination with an angiotensin receptor blocker in elderly patients with hypertension. A randomized crossover trial between benidipine and amlodipine. *Clin. Exp. Hypertens.*, 32 : 1-7, 2010.
- 15) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration : Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J. Hypertens.*, 25 : 951-958, 2007.
- 16) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2010年度共同研究班報告)、心筋梗塞二次予防に関するガイドライン (2011年改訂版)、2011
- 17) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2010年度共同研究班報告)、慢性心不全治療ガイドライン (2010年改訂版)、2010.
- 18) Okaihi, K., Morimoto, S., Fukuo, K., et al : Reduction of risk of pneumonia associated with use of angiotensin I converting enzyme inhibitors in elderly patients. *Am. J. Hypertens.*, 12 : 778-783, 1999.
- 19) Nakayama, K., Sekizawa, K., and Sasaki, H., ACE inhibitor and swallowing reflex. *Chest.* 113 : 1425, 1998
- 20) van. Vark, L.C., Bertrand, M., Akkerhuis, M. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor reduce mortality in hypertension : a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158998 patients. *Eur. Heart. J.* 33 : 2088-2097, 2012.
- 21) Robinson DM, Curran MP, Lyseng-Williamson KA. Imidapril : a review of its use in essential hypertension, Type 1 diabetic nephropathy and chronic heart failure. *Drug.* 67 : 1359-78, 2007
- 22) Dvorak, M.M., De, Joussineau, C., Carter, D.H., et al. Thiazide diuretics directly induce osteoblast differentiation and mineralized nodule formation by interacting with a sodium chloride co-transporter in bone. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18 : 2509-2516, 2007.
- 23) Shimizu, H., Nakagami, H., Osako, M.K., et al. Angiotensin II accelerates osteoporosis by activating osteoclasts. *FASEB. J.* 22 : 2465-2475, 2008.
- 24) ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 362 : 1575-1585, 2010.
- 25) Bangalore, S., Kumar, S., Lobach, I., et al. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose : observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation.* 123 : 2799-810, 2011.
- 26) American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2013. *Diabetes. Care.* 36 (Supplement 1)S 11-S 66, 2013
- 27) HOMED-BP investigators. Cardiovascular outcomes in the first trial of antihypertensive therapy guided by self-measured home blood pressure. *Hypertens. Res.*, 35 : 1102-1110, 2012.
- 28) Krum, H., Schlaich, M., Whitbourn, R., et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension : a multicenter safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 373 : 1275-1281, 2009.
- 29) Schlaich, M.P., Sobotka, P.A., Krum, H., et al. Renal sympathetic nerve ablation for the treatment of uncontrolled hypertension. *N. Engl. J. Med.* 361 : 932-934, 2009.
- 30) Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension : durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension.* 57 : 911-917, 2011.
- 31) Lacy, F., O'Connor, D.T., and Schmid-Schönbein, G.W. Plasma hydrogen peroxide production in hypertensives and normotensive subjects at genetic risk of hypertension. *J. Hypertens.*, 16 : 291-303, 1998.
- 32) Nakazono, K., Watanabe, N., Matsuno, K., et al. Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? *Proc Natl Acad Sci U S A.* 88 : 10045-8, 1991.
- 33) Nosratola, D. Vaziri, Xiu, Q., Wang, and Fariba, Oveisi, Induction of Oxidative Stress by Glutathione Depletion Causes Severe Hypertension in Normal Rats. *Hypertension.* 36 : 142-146, 2000.
- 34) Miyagawa, K., Ohashi, M., Yamashita, S., et al. Increased oxidative stress impairs endothelial modulation of contractions in arteries from spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens.* 25 : 415-421, 2007.
- 35) Sato, K., Dohi, Y., Kojima, M., et al. Effects of ascorbic acid on ambulatory blood pressure in elderly patients with refractory hypertension. *Arzneim-Forsch./Drug. Res.* 56 : 535-540, 2006.
- 36) Tissot, A. C., Maurer, P., Nussberger, J., Sabat, R., et al. Effect of immunisation against angiotensin II with CYT 006-AngQb on ambulatory blood pressure : a double-blind, randomised, placebo-controlled phase IIa study. *Lancet.* 371 : 821-827, 2008.