

臓器保護の観点からみた降圧薬の選択

土橋, 卓也
九州大学医学部附属病院総合診療部

<https://doi.org/10.15017/7232590>

出版情報：福岡医学雑誌. 93 (12), pp.255-258, 2002-12-25. Fukuoka Medical Association
バージョン：
権利関係：



解 説

臓器保護の観点からみた降圧薬の選択

九州大学医学部附属病院総合診療部

土 橋 卓 也

はじめに

降圧効果に優れ、副作用の少ない降圧薬が得られる現在において、高血圧者に対する降圧治療は比較的容易になってきている。しかし、降圧治療の目的が、心血管病の発症予防および予後の改善にあることを考慮すると、血圧を低下させることに加えて、臓器保護効果を有する降圧薬を選択することが重要となってくる。この観点から、近年では降圧薬間の臓器保護効果を比較する検討が盛んに行われている。本稿では、わが国で多く用いられている Ca 拮抗薬とアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、アンジオテンシン II (AII) 受容体拮抗薬を中心に臓器保護の観点からみた降圧薬の選択について概説する。

1. 臓器障害・合併症のない高血圧

日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会が作成した高血圧治療ガイドライン (JSH 2000)²⁾による第一選択薬として用いる降圧薬の一覧を表 1 に示す。6 種類の降圧薬のいずれかを第一選択薬としても良いが、臓器障害や合併症のない高血圧者の治療にあたっては、血圧を低下させることが、心血管病の予防の上で最も重要であることから、降圧効果に優れ、副作用が少なく忍容性の高い薬剤を選択するよう心がける。一般に若年者では β 遮断薬やレニン・アンジオテンシン (RA) 系抑制薬 (ACE 阻害薬, AII 受容体拮抗薬) が、高齢者では利尿薬や Ca 拮抗薬が降圧効果に優れることが知られているが、これらの作用機序の異なる薬剤を適切に併用することにより、降圧目標 (若年者では 130/85 mmHg 未満, 高齢者では 140~160/90 mmHg 未満) (図 1) を達成することが重要である。

2. 老年者高血圧

老年者では、脳・心・腎など主要臓器に合併症を有する例が多く、また糖尿病や高脂血症などの代謝異常も多く見られることから、それぞれの病態に応じた降圧薬の選択が必要である。各合併症毎の降圧薬の選択については、後に述べるが、主要臓器の血流低下を来さないように配慮しながら、緩徐な降圧を心がけることが肝要である。老年者高血圧治療ガイドライン³⁾では、老年者の降圧目標として 60 歳代は 140/90 mmHg 未満, 70 歳代は 150/90 mmHg 未満, 80 歳代以上では、160/90 mmHg 未満と年齢を考慮した降圧目標を掲げている。実際には、対象者の暦年齢よりも、全身の血管合併症の有無、動脈硬化の程度、身体活動性などを総合的に評価し、降圧治療に対する忍容性の高い例ではより低値を目指した降圧治療を行うことが望ましいと思われる。

3. 臓器障害・合併症を有する高血圧

1) 脳卒中を合併する高血圧

降圧薬による脳卒中の予防効果に関して 15 の臨床試験、約 75,000 人を対象とした WHO/ISH (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration) によるメタアナリシス¹⁾によると、Ca 拮抗薬

Takuya TSUCHIHASHI

Department of General Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan

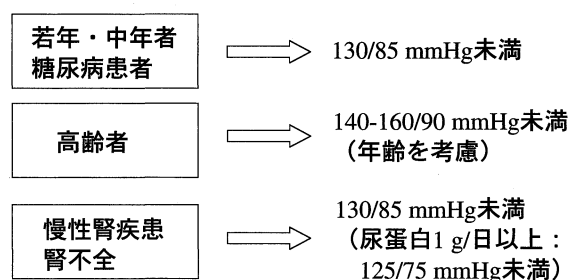
表1 降圧薬の積極的な適応と禁忌 (JSH 2000)²⁾

	積極的な適応	禁 忌
Ca拮抗薬	高齢者, 狭心症, 脳血管障害, 糖尿病	心ブロック (ジルチアゼム)
ACE阻害薬	糖尿病, 心不全, 心筋梗塞, 左室肥大, 軽度の腎障害, 脳血管障害, 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	ACE阻害薬と同様, 特に咳でACE阻害薬が使用できない患者	妊娠, 高カリウム血症, 両側腎動脈狭窄
利尿薬	高齢者, 心不全	痛風, 高尿酸血症
β 遮断薬	心筋梗塞後, 狭心症, 頻脈	喘息, 心ブロック, 末梢循環不全
α 遮断薬	脂質代謝異常, 前立腺肥大, 糖尿病	起立性低血圧

は利尿薬, β 遮断薬に比し, 有意な脳卒中抑制効果を認め, ACE阻害薬とは同程度の効果であった。脳卒中中は降圧治療による直接的予防効果が最も期待できる心血管病であり, その予防には厳格な血圧管理が最も重要である。また, AII受容体拮抗薬の脳卒中予防効果に関しては, 左室肥大を伴った本態性高血圧を対象とし, ロサルタンを基礎薬とした降圧治療を β 遮断薬のアテノロールを基礎薬とした治療と比較したLIFE試験が発表された。それによるとロサルタン治療群では, アテノロール群に比し, 致死性, 非致死性脳卒中が25%抑制され, 糖尿病患者を対象としたサブ解析でも有意な心血管病の抑制効果をもたらした。一方, 脳卒中既往者における降圧治療の脳卒中再発 (二次) 予防効果については, これまで十分なエビデンスが得られていなかったが, 2001年に発表されたPROGRESS試験⁴⁾においてACE阻害薬を基礎薬とした降圧治療の有用性が明らかとなった。すなわち, 5年以内の脳卒中または一過性脳虚血発作 (TIA) 既往者を対象としてACE阻害薬のペリンドプリルを基礎薬とし, 必要により利尿薬 (インダパミド) を併用した群ではプラセボ投与群に比し, 脳卒中の再発を28%抑制した。この脳卒中再発抑制効果はインダパミド併用群で顕著であり, 試験開始前の血圧値が正常血圧の範囲であっても認められた。この成績は, 脳卒中を有する患者で降圧治療に対する忍容性のある例においては, 血圧レベルに関わらずACE阻害薬を基礎薬とし, 利尿薬を追加するという降圧治療が脳卒中の再発予防に有用であることを示唆している。

さらに, 降圧治療と痴呆, 認知機能に関しては, Ca拮抗薬のニトレンジピンを基礎薬としたSyst-Eur試験, ACE阻害薬のペリンドプリルを基礎薬としたPROGRESS試験, AII受容体拮抗薬のカンデサルタンを基礎薬としたSCOPE試験のいずれにおいても, 痴呆発症の抑制効果や認知機能低下の抑制効果を認めている。

以上のことから, 脳卒中の一次予防, 二次予防, さらに認知機能を含めた脳保護効果の観点からはCa拮抗薬やACE阻害薬, AII受容体拮抗薬を基本とした降圧療法が有用であると思われる。

図1 降圧目標 (JSH2000)²⁾

2) 心疾患を合併する高血圧

心肥大に関してはメタアナリシスなどにより、ACE 阻害薬や Ca 拮抗薬が肥大退縮効果に優れることが示唆されているが、心筋梗塞や心不全など心事故の抑制効果に関しては、Ca 拮抗薬が他の薬剤に劣る可能性が指摘されている。すなわち、前述のメタアナリシス¹⁾でも Ca 拮抗薬は利尿薬/ β 遮断薬に対して冠動脈疾患の予防効果が劣る傾向を示しており、ACE 阻害薬に対しては、有意に劣っていた。Ca 拮抗薬の心保護効果が不十分である理論的根拠として、心保護に重要な要因となる交感神経系の抑制や RA 系の抑制が β 遮断薬や ACE 阻害薬に劣る可能性が想定されるが、実際の臨床試験において証明されているわけではない。わが国においては、冠動脈疾患を伴う高血圧患者 1,650 例を対象として、Ca 拮抗薬と ACE 阻害薬の心事故抑制効果を検討した J-MIC (B) 研究が報告されている。それによると、両薬剤の心事故抑制効果は同等であり、心筋梗塞の既往例における狭心症の発生率はむしろ Ca 拮抗薬群で有意に低値であった。

心疾患を合併する高血圧における ACE 阻害薬や AII 受容体拮抗薬の有用性は明らかであるが、Ca 拮抗薬は日本人に多い冠れん縮による狭心症に有効であることから、わが国においては RA 系抑制薬と同等に有用である可能性があり、今後さらなる検討が待たれる。

3) 腎疾患を合併する高血圧

腎機能障害の進展防止には全身血圧を厳格に管理することが最も重要であることから、どの降圧薬を用いても十分な降圧が得られれば、腎保護効果が期待できる。蛋白尿発症のリスクに対する Ca 拮抗薬の効果を検討した Syst-Eur 試験では、試験開始時に腎機能が正常であった場合、Ca 拮抗薬によって蛋白尿の発症リスクが 34% 減少することが示された。このリスクの減少は特に糖尿病患者で顕著であった。この結果は、Ca 拮抗薬を用いた降圧治療が糖尿病患者における蛋白尿予防に有用であることを示唆している。しかし最近、Ca 拮抗薬の腎保護効果が ACE 阻害薬や AII 受容体拮抗薬に劣る可能性を示唆する成績もみられる。腎糸球体内圧の上昇、すなわち糸球体高血圧の是正が腎保護において重要であることを考えると、輸入細動脈に比べて輸出細動脈を有意に拡張させる ACE 阻害薬や AII 受容体拮抗薬は長期的腎機能の保持に優れていると考えられる。一方、Ca 拮抗薬は主として輸入細動脈を拡張させるため、もし全身血圧の低下が不十分であれば糸球体内圧の低下は不十分となる可能性がある。また ACE 阻害薬や AII 受容体拮抗薬はメザンギウム基質の増生抑制や糸球体での蛋白の透過選択性の改善による尿蛋白減少効果などを介して腎保護効果を発揮することも期待され、他の薬剤に比し腎保護効果の高い薬剤と位置づけられる。実際にアフリカ系米国人黒人の腎硬化症を対象として Ca 拮抗薬のアムロジピンと ACE 阻害薬のラミプリルの腎保護効果を比較した AASK 試験では、特に尿蛋白が多い群においてラミプリルが腎保護効果に優るという結果が得られている。さらに、微量アルブミン尿を有する 2 型糖尿病患者を対象としてアムロジピンと AII 受容体拮抗薬のバルサルタンの効果を比較した MARVAL 試験でも蛋白尿抑制効果はバルサルタン群で有意に大であった。これらの成績は、糖尿病の有無に関わらず、蛋白尿を有する高血圧患者に対する降圧薬として、ACE 阻害薬や AII 受容体拮抗薬が Ca 拮抗薬に優る可能性を示唆するものである。

以上のことから、腎疾患を合併する高血圧では ACE 阻害薬や AII 受容体拮抗薬を第一選択薬として使用するのが望ましいと考えられるが、降圧目標である 130/85 mmHg 未満、1 g/日以上蛋白尿を有する例では 125/75 mmHg 未満(図 1)を達成するには単剤では困難である事も多くの大規模臨床試験で証明されている。したがって、実際には RA 系抑制薬に加えて Ca 拮抗薬などを追加投与する多剤併用療法が降圧目標の達成には不可欠である。なお、高齢者に多い両側腎動脈狭窄を有する例や高カリウム血症を有する例、妊娠の可能性のある女性に対しては、ACE 阻害薬や AII 受容体拮抗薬は使用禁忌であるので注意が必要である。

4) 糖尿病を合併する高血圧

糖尿病を合併した高血圧では、糖尿病を有さない高血圧に比べて心血管病のリスクが増大することから、血糖の管理とともに厳格な血圧管理が重要となる。JSH2000 においても糖尿病を有する例では、例え軽症高血圧のレベルであっても高リスク群として位置づけており、生活習慣の修正と同時に早期に治療を開始し、130/85 mmHg 未満を降圧目標とすることを勧告している。降圧薬の選択に関しては、降圧効果に加え

てインスリン感受性や糖・脂質代謝に対する影響を考慮する必要がある。この観点から、ACE 阻害薬、AII 受容体拮抗薬および Ca 拮抗薬が第一選択薬として推奨されるが、前述のように蛋白尿など腎症を合併する場合は、ACE 阻害薬や AII 受容体拮抗薬を優先して使用し、降圧不十分な場合、Ca 拮抗薬を併用するという手順が望ましい。

おわりに

本稿では、高血圧治療ガイドラインおよび最近の大規模臨床試験の成績に基づき、臓器保護の観点からみた降圧薬の選択について概説した。

個々の症例の年齢や合併疾患、心血管病のリスクの有無を考慮した第一選択薬の決定が重要であることは言うまでもないが、心血管病予防の観点からは厳格な降圧目標を達成しているかどうかを常に意識した診療を行うことが肝要である。

文 献

- 1) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet*, 355: 1955-1964, 2000.
- 2) 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 2000 年版. 日本高血圧学会, 2000.
- 3) 荻原俊男 編. 老年者高血圧の治療指針 [三訂版]. 先端医学社, 2002.
- 4) PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*, 358: 1033-1041, 2001.