

〈リスクを増やす薬・減らす薬〉

降圧薬

心血管系合併症の予防効果の点から見直す



猿田享男

はじめに

高血圧は心血管系疾患の最も重要なリスクファクターであるため、血圧を正常範囲に管理することは、循環器疾患の治療に際して極めて重要な課題である。その際、生活や食事療法といった一般療法によって血圧を管理できることが理想であるが、降圧薬を使用しなければならぬことが多い。近年、新しい降圧薬が次から次へと登場し、高血圧の治療はかなり容易となったが、その中には心血管系合併症の予防効果が優れている薬剤と、それほどでもない薬剤とがあることが明らかになってきた。

心血管系リスクをあまり減少させない降圧薬

高血圧を正常範囲に改善させることにより、圧負荷が軽減すれば、心血管障害の進展が阻止されることは確かであるが、その阻止の程度は各降圧薬によりかなり異なる。現在使用されている降圧薬の中で、降圧効果が良好にもかかわらず心肥大

や血管障害の進展阻止効果の少ない薬剤としては、ヒドララジンのような血管拡張薬が挙げられており、このほかサイアザイド系利尿薬についても、心肥大の抑制効果や血管障害の進展阻止効果が弱いとされているほか、代謝面への悪影響から、虚血性心疾患の発症阻止効果が不十分と考えられている。

(1) ヒドララジン等血管拡張薬の問題

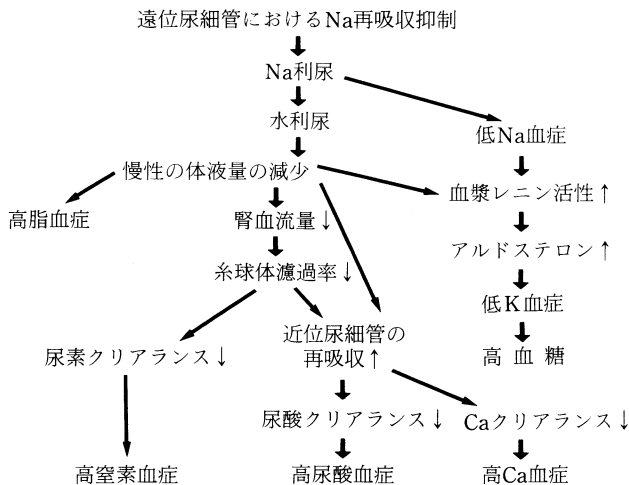
ヒドララジンは、古くから世界中で使用されている末梢血管拡張薬である。末梢細動脈に直接作用して血管平滑筋を弛緩させ、末梢血管抵抗を減少させることにより降圧効果を発揮する。その際、圧受容体反射を介して交感神経系の活性亢進が生じ、心拍数、心駆出量、心拍出量および心筋酸素消費量が増加する。そのため、血圧が低下しても心肥大が改善せず、また虚血性心疾患に対しても悪影響を生じる可能性がある。

(2) サイアザイド系利尿薬の問題点

サイアザイド系利尿薬は、主として遠位尿管に作用し、Na・水再吸収を抑制することにより循環血液量を減少させ、心拍出量の一時的な減少をもたらすとともに、末梢血管壁のNa・水除去作用により末梢血管抵抗を低下させて降圧効果を発揮する。循環血液量の低下に伴ってレニン・アンジオテンシン(R-A)系が活性化されること、および交感神経系活性が亢進することが、心・血管系へ何らかの影響を及ぼし、心肥大や血管障害の改善が生じ難いのではないかと考えられている。

このほか、サイアザイド系利尿薬の欠点として問題となっているのが、その主作用が関係して生じる循環血液量の減少および低K血症に基づく代謝性の変化である。図に示すような機序により、R-A系が活性化されてアルドステロン産生が亢進し、低K血症がもたらされるとともに、腓ラ氏島からのインスリン分泌が障害され、耐糖能異常が生じてくると考えられている¹⁾。低K血症は、心・

サイアザイド薬の投与に伴って生じる副作用の発症機序



血管系に対して悪影響を及ぼすことが明らかにされている。このほか循環血液量の減少は、腎血流を低下させ、糸球体濾過率の低下と近位尿細管における再吸収を亢進させる結果、高尿酸血症、高窒素血症さらに血清クレアチニン上昇をきたし易い。また機序の詳細は明らかでないが、循環血液量の減少が関係して高脂血症もきたし易い。このような低K血症、耐糖能異常、高脂血症、高尿酸血症さらに血液濃縮といった変化は、動脈硬化の促進因子であるとともに、末梢循環不全を生じ易い状態を惹起し、この系統の降圧薬の欠点となっている。

近年、世界各国で発表されている軽・中等症高血圧に対する治療成績で、脳血管障害が著しく減少しているにもかかわらず、虚血性心疾患が思ったほど減少していない一因として、基礎薬として使用されているサイアザイド系利尿薬の前述したような欠点に関係しているものと考えられている。²⁾

心・血管系リスクを減少させる薬剤

利尿薬および末梢血管拡張薬は、その降圧効果にもかかわらず、心・血管系へのリスクを思ったほど減少させないが、 β 遮断薬や α 遮断薬などの交感神経抑制薬、Ca拮抗薬およびアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬などは、心・血管系障害の発症・進展をかなり防止することが明らかにされてきている。しかし、その効果は各薬剤でかなり異なる。

以下に、これらの薬剤の心・血管障害の防止効果について述べてみたい。

(1) β 遮断薬

β 遮断薬の降圧薬としての特徴は、心拍数、心拍出量および心筋酸素消費などを低下させるとともに、末梢血管抵抗を増加させることである。末梢血管抵抗の増加は、この薬剤の欠点であるが、心臓への効果は、虚血性心疾患の防止上きわめて有用である。その際、内因性交感神経刺激作用の

ない β 遮断薬で β_1 選択性遮断薬の有用性が高い。

β 遮断薬は、副作用も多い降圧薬であるが、心臓への優れた効果を考えると、心・血管系へのリスクの防止に欠かすことができな降圧薬である。

(2) α_1 遮断薬

交感神経系の心・血管系への作用は、心・血管系へのリスクファクターとしても重要な役割を果たしている。それゆえ、 α_1 は心・血管系の α_1 受容体を抑制することにより、心肥大あるいは血管収縮を抑制し、心・血管系へのリスクを抑制する薬剤として有用である。このほか α_1 遮断薬には、血清脂質を低下させる作用があり、この点も、心・血管系へのリスク防止に効果的な薬剤である。

(3) ACE阻害薬

アンジオテンシンは、カテコールアミンとともに心・血管系へのリスクファクターとしてきわめて重要な役割を果たしており、心肥大や血管肥厚

に關与している。ACE阻害薬は、このようなアンジオテンシンの作用を抑制する作用と、ブラジキニンやプロスタグランジンを増加させる作用とにより、心・血管系へのリスク防止に有用である。脂質や糖質代謝への悪影響もなく、現在使用されている降圧薬の中で、最も心・血管系へのリスク防止効果が期待されている薬剤である。

(4) Ca拮抗薬

Ca拮抗薬は、主として細胞外から細胞内へのCa⁺⁺の流入を阻止し、血管平滑筋の収縮を抑制することにより降圧効果を發揮し、また諸臓器循環を良好に保持する。Ca拮抗薬のうち、ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬は降圧効果が良好で、脳、冠および腎血流を有意に増加させるが、一方、交感神経系を活性化させ、心筋酸素量を増加させる欠点がある。これに対しジルチアゼムやベラパミルのようなCa拮抗薬は、降圧効果は弱いが、心伝導系を抑制し、心筋酸素消費を増加させない利点がある。

これらのCa拮抗薬も、ACE阻害薬と同様、脂質や糖代謝に悪影響を与えることもなく、心・血管系へのリスクを防止する薬剤として期待されている。
(慶應義塾大学 教授 内科学)

文献

- 1) Dustan, H.R. et al.: Arch. Intern. Med. 133: 1007, 1974
- 2) 猿田享男: Common Disease Series 3. 高血圧 (猿田享男編)、南江堂、七頁、一九八七