

## 4

## 薬物治療

食事性低血圧に対する治療の基本方針は、薬物治療と非薬物療法との併用である。薬物の選択はできる限り病態に適合させ、単剤または複数薬物の組み合わせ、適切な投与法（投与時刻、用量など）を確立させ、無効あるいは副作用があれば中止して他剤に変更する、ことなどである。

これまで食事性低血圧に種々の薬物が試みられてきた。その中心は種々の昇圧薬、およびオクトレオチドに代表される消化管ホルモン分泌抑制薬である（表 6-4, 5）。これは、食事性低血圧の発現機序として、心拍出量不全や末梢血管収縮不全など交感神経を主とする自律神経障害および消化管ホルモンの役割、の2大要因があることから理解できる。

いくつかの薬物は二重盲検試験あるいはランダム化比較試験（RCT）により有効性が確認されている。evidence-based medicine（EBM）の観点からは満足のいくデータは少ないが、

表 6-4. 食事性低血圧における薬物治療の歴史 (1)

—神経疾患—

報告年	報告者	薬 物	使用された対象疾患*
1981	Robertson ら	インドメタシン	特発性起立性低血圧
1985	Onrot ら	カフェイン	自律神経不全
1985	Hoeldtke ら	ソマトスタチン	自律神経ニューロパチー
1986	Hoeldtke ら	オクトレオチド	自律神経ニューロパチー
1986	Hoeldtke ら	ジヒドロエルゴタミン+カフェイン	自律神経ニューロパチー
1989	長谷川ら	ドロキシドパ (L-DOPS)	シャイ・ドレーガー症候群
1989	Raimbach ら	オクトレオチド	自律神経不全
1990	白水ら	アルギニン-バソプレシン	多系統萎縮症
1990	大塚ら	カフェイン	パーキンソン病
1991	Armstrong ら	オクトレオチド	自律神経不全
1992	白水ら	リジン-バソプレシン	多系統萎縮症
1992	長谷川ら	ミドドリン+ドロキシドパ+ カフェイン+フルドコロチゾン	パーキンソン病
1992	山元ら	ミドドリン	オリブ橋小脳萎縮症
1993	平山ら	ミドドリン+デノバミン	自律神経不全
1993	Hoeldtke	デスモプレシン	
1993	Hoeldtke	フルドコロチゾン	
1994	網野ら	プロチレリン (TRH)	シャイ・ドレーガー症候群
1995	小野田ら	アカルボース	多系統萎縮症
1996	Freeman ら	ドロキシドパ (DL-DOPS)	自律神経不全
1999	安達ら	アメジニウム+ジヒドロエルゴタミン	脳出血後遺症
2002	伊佐ら	ボグリボース	内頸動脈閉塞の脳梗塞

\* 疾患名は原著で用いられたものを引用してある。

表 6-5. 食事性低血圧における薬物治療の歴史 (2)

— 高血圧, 糖尿病, 高齢者 —

報告年	報告者	薬 物	使用された対象～疾患名
1988	Jansen ら	オクトレオチド	高齢者, 高血圧症
1988	Lenders ら	カフェイン	高齢者
1991	Heseltine ら	カフェイン	高齢者
1993	Tan ら	カフェイン	高齢者
1994	Lipsitz ら	カフェイン	高齢者
1996	Rakic ら	コーヒー, 紅茶	高齢者, 高血圧症
1996	神田ら	アメジニウム	糖尿病
2001	Sasaki ら	アカルボース	糖尿病

表 6-6. 食事性低血圧の薬物治療 — 用量・用法 —

分類 [主作用]	薬物 (商品名)	用法・用量
1. 血漿増量薬		
	フルドロコルチゾン (フロリネフ® 錠 0.1mg)	経口 0.1 ~ 0.3 mg/日
	デスモプレシン (デスモプレシン® 注 4 $\mu$ g/mL, 点鼻 0.25 mg/2.5 mL)	静注, 点鼻 5 ~ 40 $\mu$ g/日
	アルギニン-バソプレシン (ビトレンシン® 注 20 単位/mL)	皮下注, 筋注, 静注 0.3 単位/分
2. 自律神経 (交感神経刺激) 薬		
	ジヒドロエルゴタミン (ジヒデルゴット®* 錠 1 mg)	経口 3 ~ 6 mg/日, 分 3
	ミドドリン (メトリジン®* 錠 2 mg)	経口 2 ~ 8 mg/日, 分 2
	アメジニウム (リズミック®* 錠 10 mg)	経口 20 mg/日, 分 2
	ドロキシドバ (ドプス®* カプセル 100, 200 mg, 細粒 20 %)	経口 300 ~ 900 mg/日, 分 3
3. 消化管ホルモン分泌抑制薬		
	オクトレオチド (サンドスタチン® 注 50, 100 $\mu$ g/mL)	皮下注 10 ~ 50 $\mu$ g/回
4. その他		
	カフェイン	経口 200 ~ 300 mg/回
	インドメタシン (インダシン®, インテバン® カプセル 25 mg, 坐剤 25, 50 mg, 注 1mg, など)	経口 75 mg/日, 分 2 ~ 3, など
	アカルボース (グルコバイ® 錠 50, 100 mg)	経口 150 ~ 300 mg/日, 分 3 (食直前)
	ボグリボース (ベイスン® 錠 0.2, 0.3 mg)	経口 0.6 ~ 0.9 mg/日, 分 3 (食直前)
	プロチレリン (ヒルトニン® 注 0.5, 1, 2 mg/mL)	皮下注, 筋注, 静注 0.5 ~ 2mg/日

用量・用法は, わが国での各保険適応疾患における範囲, 文献を基に設定した。通常食後よりは食前の使用が有効性が高い。適宜増減して使用するが, 適応外の場合には要注意。

\* 本態性低血圧, 起立性低血圧などに保険適応がある。

オープン試験でも, 個々の例においては有効と判断される薬物の存在は貴重と思われる。有効と評価されたこれまでの報告は, 主に急性ないし短期間の投与による結果である。一層有効な治療法が確立されるためには病態の完全解明が前提であるが, 逆に効果の確実性の高い治療法の発見が病態の解明にも繋がる。後者の例が, ソマトスタチンあるいはオクトレオチドによる治療, そして  $\alpha_1$  アドレナリン受容体刺激薬と  $\beta_1$  アドレナリン受容体刺激薬の 2 種薬の併用

治療であろう。

表 6-6 に表示した薬物の用法・用量は、あくまでも低血圧、起立性低血圧など従来の各適応疾患におけるもの、およびこれまでの文献における食事性低血圧への使用結果を基に作成したものである（ジヒドロエルゴタミン、ドロキシドパ、ミドドリン、アメジニウムを除いてはいずれもわが国では低血圧、起立性低血圧などの低血圧症に対する保険適応はない）。このため、食事性低血圧の治療薬として用いる場合には投与法を工夫する必要性が出てくるかもしれない。長年にわたる慢性投与による有効性や副作用などについては未解決な点が多く、また多剤併用の安全性などその他の未知の問題点もないわけではないと思われるので慎重に使用する。なお、これまで使用されたことのない薬物でも、その作用機序からみて有効である可能性があるものでは、使用してみる価値はある。

## 1) 血漿増量薬

血漿増量作用が主体の薬物は、食事性低血圧の治療薬として第一選択薬として使われることが多い。この点は、起立性低血圧の場合と同様である。Hoeldtke (1993) は食事性低血圧の薬物治療として、最初にフルドロコルチゾンの内服あるいはデスモプレシンの点鼻を使用することを推奨している。バソプレシンを含めて、これら薬物の低血圧抑制の効果は一般に高い。とくに欧米での評価が高く、種々の低血圧に使用されている。しかし、使用開始にあたっては漸増が原則である。重度高血圧、心不全、水中毒、浮腫、横紋筋融解、電解質異常などの副作用に注意すべきである。このほか、昇圧効果のある薬物に共通する反跳性の一過性の臥位高血圧、夜間高血圧の出現の問題があり、もともと高血圧がある例では使いにくい。いずれも、副作用のチェックのために、定期的な血圧測定や血液検査が必須である。日頃の食塩・水分摂取量、尿量にも注意が必要である。

### a) フルドロコルチゾン

フルドロコルチゾン fludrocortisone (フロリネフ<sup>®</sup>) は鉱質コルチコイドであり、血漿増量作用が主であるが、ノルアドレナリンの末梢血管に対する収縮反応を増強させる作用もある。高度の食事性低血圧であっても $\alpha$ アドレナリン受容体刺激薬など血管収縮作用のある薬物との併用によってその有効性が高まる（長谷川ら；1992）。本薬はわが国では副腎機能不全に適応がある。内服薬であり、注射薬よりは日常使用しやすい。

### b) バソプレシン

バソプレシン誘導体のデスモプレシン desmopressin (デスモプレシン<sup>®</sup>) は持続的抗利尿作用が主体で、血管の直接的収縮作用は弱く、臥位高血圧は出現しにくいのが利点とされている。点鼻液、スプレーは中枢性尿崩症に効能がある。注射薬は各種の出血時に使用される。

アルギニン-バソプレシン arginine-vasopressin (AVP) (ピトレスシン<sup>®</sup>) は下垂体後葉ホルモンで、抗利尿作用のほかにも腹部内臓の細動脈の収縮作用（門脈血流の減少）を有している。白水らの報告では、0.3 単位/分の持続点滴静注は、多系統萎縮症にみられる高度の食事性低血圧をほぼ完全に阻止できている（図 6-7）。また、1 回 1～2 単位の点鼻によっても、高い有効性が得られている（Hakusui ら）。わが国では、下垂体性尿崩症、食道静脈瘤出血に効能が認



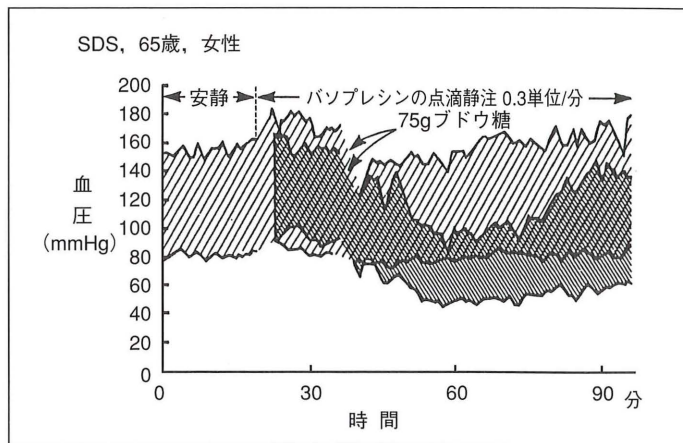


図 6-7. 食事性低血圧に対するアルギニン-バソプレシンによる効果

(白水ら；1990 から引用改変)

アルギニン-バソプレシン（ビトレシン）0.3 単位/分の持続点滴静注により、ブドウ糖で誘発される低血圧（食事性低血圧）はほぼ消失している。  
 SDS＝シャイ・ドレーガー症候群。

可されている。冠動脈硬化症、心不全、慢性腎炎には投与禁忌である。

リジン-バソプレシン lysine-vasopressin (LVP) の点鼻も、アルギニン-バソプレシンとほぼ同様に、食事性低血圧に対する効果が顕著である（Hakusui ら）。本剤はわが国では未発売である。

注射薬は、有効性は高いがあまり実用的ではなく、一方、点鼻薬は、至適用量の調節がしづらい難点があるが、外来患者では使用しやすい。

## 2) 交感神経刺激薬

交感神経刺激薬は低血圧や起立性低血圧に対する保険適応があり、わが国では汎用されている。副作用の頻度も少なく、重篤な副作用はまれであるなど、比較的安全性に優れている。したがって食事性低血圧にも使用しやすい。まず、ジヒドロエルゴタミン、ミドドリン、アメジニウムの中からどれかで開始し、効果をみながら漸増する。単剤で効果不十分であれば、複数組み合わせでの使用を試みる。

### a) ジヒドロエルゴタミン

ジヒドロエルゴタミン dihydroergotamine（ジヒデルゴット<sup>®</sup>）はαアドレナリン受容体刺激薬である。おもに容量血管である静脈系に作用するため、静脈渾流を増加することで血圧を上昇しうる。皮下注あるいは内服薬があるが、わが国では医薬品として発売されているのは後者のみである。わが国では起立性低血圧と片頭痛が保険適応疾患である。高度の起立性低血圧には常用量での効果は不十分なことが多い。副作用の主なものは消化器症状であり、狭心痛、四肢の阻血症状などもみられる。狭心症、閉塞性血管障害、妊婦、HIV プロテアーゼ阻害剤やスマトリプタン（片頭痛治療薬）投与中の患者には禁忌である。

食事性低血圧には単独では無効であるが、カフェインと併用すると有効である。糖尿病など

による自律神経障害で起立性低血圧を有する8例において、食事1時間前の $10\text{ }\mu\text{g/kg}$ 体重の皮下注に食事30分前にカフェイン $250\text{ mg}$ の内服を追加することで、食事性低血圧が全体に改善している(Hoeldtkeら; 1986)。また、1~4カ月にわたる慢性投与でも、3例が起立性低血圧ともに有効で、2例は食後意識障害が生ずるために動けなかったのが、意識障害が消失して歩行が可能となっている。しかし、そのうちの1例は食道炎があり、カフェインによる胸焼けでやむなく中止されている。

## b) ミドドリン

ミドドリン midodrine (メトリジン<sup>®</sup>)は $\alpha_1$ アドレナリン受容体の選択的刺激薬で、血管収縮作用により昇圧効果をもたらす(Schirgerら)(図6-8)。心臓への直接作用はなく、中枢への影響も少ない。交感神経興奮アミン(DMAE)をグリシンで修飾したプロドラッグであるために、緩和で持続的な効果が発揮される。脱グリシン体(活性本体)の最高血中濃度時間は1.5~2時間で、血中半減期は約2時間である。投与後24時間までに尿中にほぼ排泄される。

ミドドリンは世界的に使用されており、わが国では1989年に発売されている。本態性低血圧、起立性低血圧に効能がある。本薬が有効であるためには圧受容体反射機能がある程度残存している必要がある。甲状腺機能亢進、褐色細胞腫には投与禁忌である。副作用の出現頻度は低く、安全性が比較的高い。おもな副作用は頭痛、悪心、腹痛である。

食事性低血圧に対しては、食後の血圧上昇とともに失神が消失したオリーブ橋小脳萎縮症例の報告(山元ら)があるが、高度の食事性低血圧の場合には、単独使用よりも他剤との併用による有効性が高いようである(長谷川ら; 1992, 平山ら; 1992)。なかでも、平山ら(1992,

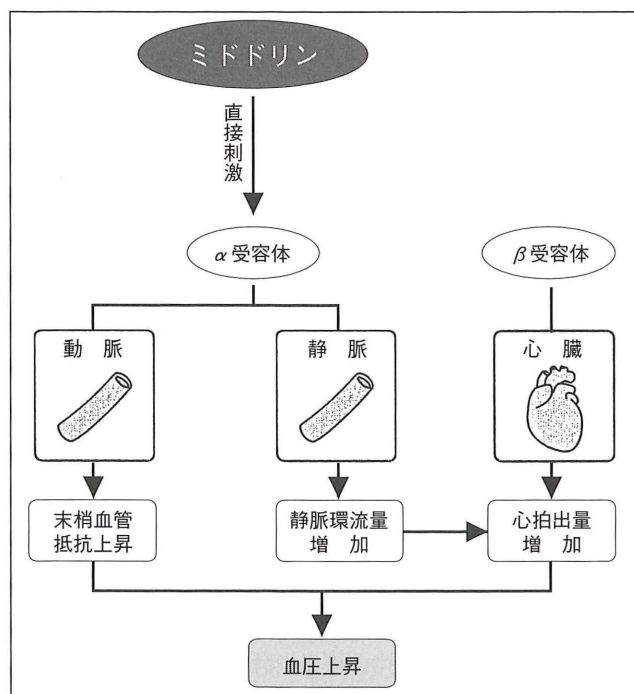


図6-8. ミドドリンの昇圧機序

1993)が血行動態学的に実証した、 $\beta_1$  アドレナリン受容体の選択的刺激薬であるデノパミン denopamine (カルグート®) との食前の併用治療は、かなり有用である。これは、ソマトスタチンやオクトレオチドが消化管ホルモンの分泌を抑制したり、内臓血流の増加を阻害するが、そうした非生理学的状態をもたらすことなく、血行動態を維持できる点で理に適っている (図

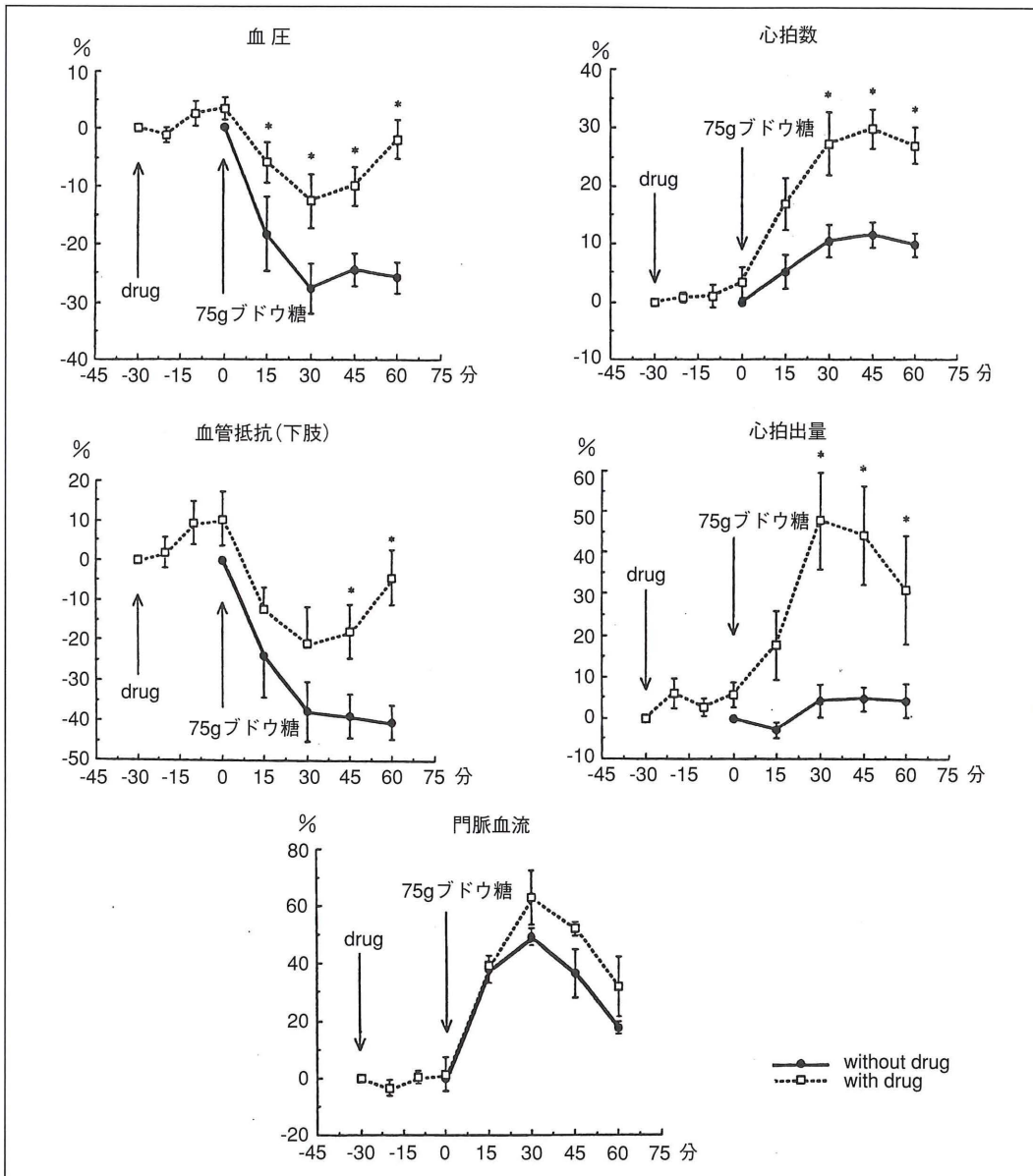


図 6-9. 食事性低血圧に対するミドドリンとデノパミンの併用治療

— 75 g ブドウ糖経口負荷による血行動態学的変化—

(Hirayama ら; 1993 から引用改変)

ミドドリン (メトリジン® 4 mg) とデノパミン (カルグート® 10 mg) の内服併用の前処置によって、ブドウ糖負荷後の血圧低下の軽減、心拍数と心拍出力の増加、血管抵抗減少の軽減が認められる。すなわち健常者の食後の正常な血行動態に近くなっている。



6-9). 自律神経不全での食事性低血圧は、食後の末梢血管抵抗と心拍出量の増加の欠如が基本にある。α受容体とβ受容体の同時刺激により末梢血管抵抗と心筋収縮力を高めることができる。さらにこの治療法は、急性投与の効果のみならず、約1カ月間の内服による慢性的有効性についても24時間携帯型血圧計を用いた観察で確認されている(平山ら; 2000)。

デノパミンは、わが国で慢性心不全に保険適応があるが、心室性頻拍などの不整脈の出現に注意である。

### c) アメジニウム

アメジニウム amezinium (リズミック®) はノルアドレナリンと競合して末梢交感神経終末に取り込まれて、ノルアドレナリン再取り込みの抑制作用と同時にモノアミン酸化酵素Aの阻害作用を発揮する(図6-10)。いわば、内因性ノルアドレナリンの不活性化を抑制することで交感神経機能を高める間接型交感神経作用薬といえる(Kitaら)。血中ノルアドレナリン濃度を軽度増加させる。血圧上昇作用は、末梢血管抵抗の増加および心拍出量の増加による。本薬は内服後、2~3時間前後で最高血中濃度に達し、半減期は12時間ほど、昇圧作用は12時間ほどである。ミドドリンとともに、1日2回の投与でよく、コンプライアンスの向上につながっている。本態性低血圧、起立性低血圧、透析低血圧が保険適応である。起立性低血圧に対しては、短期のみならず長期的効果も認められている。透析低血圧に効能が認められた最初の薬であり、透析時の食事性低血圧にも使いやすい。高血圧、狭隅角緑内障、甲状腺機能亢進症、褐色細胞腫、前立腺肥大には投与禁忌である。主な副作用に、動悸、頻脈、ほてり感などの循環器症状、吐き気などの消化器症状、頭痛がある。

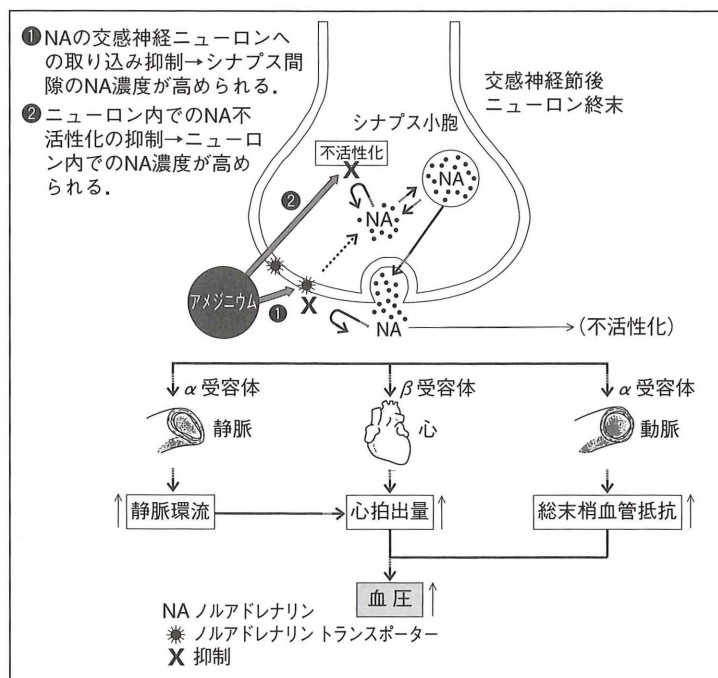


図6-10. アメジニウムの昇圧機序

食事性低血圧に対しては、糖尿病、脳血管障害における有効例が報告されている。神田らによる報告では、食後に意識消失発作を反復する糖尿病患者において 75g ブドウ糖摂取の 2 時間前に本薬 10 mg を投与したところ、座位状態で収縮期血圧の低下は最大 12 mmHg にとどまり、無投薬時に比べておよそ半減している。症状の改善もみられている。この例は、3 日間のカフェイン 750 mg/日の経口投与では食事性低血圧の改善は得られていない。

夕食後 30 ～ 40 分の時点で、50 ～ 60 mmHg の血圧低下を伴い、眠気に続いて失神を繰り返した脳出血後遺症の高齢患者では、本薬とジヒドロエルゴタミンとの併用による有効性がみられている（安達ら）。アメジニウム 10 mg の夕食前 30 分内服に、ジヒドロエルゴタミン 1 mg 毎食前 30 分内服を追加したところ、食後の低血圧はほぼ半減して失神は消失した。この例ではアメジニウム、ミドドリン、ジヒドロエルゴタミンのそれぞれ単独ではいずれも効果はみられなかった。食事性低血圧に対して、作用機序が異なる  $\alpha$  アドレナリン受容体刺激薬の併用効果が明らかであった例である。

#### d) ドロキシドパ

ドロキシドパ droxidopa (L-DOPS) (ドプス<sup>®</sup>) は、わが国で開発されて、1989 年に発売された。本薬はノルアドレナリンの前駆アミノ酸として合成された。体内で芳香族 L アミノ酸脱炭酸酵素により脱炭酸されて、ドパミンを経ずに直接的に活性型のノルアドレナリンに変換される。したがって、ドパミン- $\beta$ -水酸化酵素 dopamine- $\beta$ -hydroxylase (DBH) が減少していたり欠損していても、ノルアドレナリンへの転換には影響がないという特徴がある（図 6-11）。血圧上昇のピークは内服後数時間にある。昇圧機序は、血中ノルアドレナリンの増加による二次的な影響もあるが、おもに末梢性のみならず中枢性の交感神経機能の賦活化効果に起因する（図 6-12）。このことは、マイクロニューログラフィ法において、体位変換時に起立性低血圧の改善とともに交感神経活動の増加の所見が認められたことから支持される（Kachi ら）。

本薬は、種々の神経疾患を中心とした神経原性起立性低血圧に対する有効性と安全性がわが国で初めて明らかにされた。二重盲検によって確認された数少ない薬物の一つである（祖父江ら）。この点、その後欧州においても追試されて同様な結果が得られた（Mathias ら； 2001）。現在わが国で、パーキンソン病の運動障害の一つであるすくみ足のほかに、パーキンソン病、シャイ・ドレーガー症候群、家族性アミロイドニューロパチー、血液透析における起立性低血

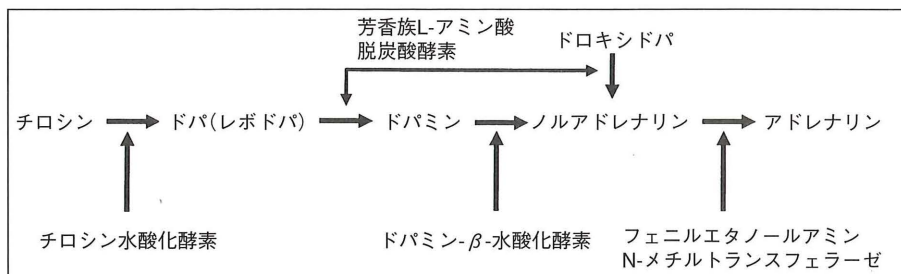


図 6-11. ドロキシドパの代謝経路



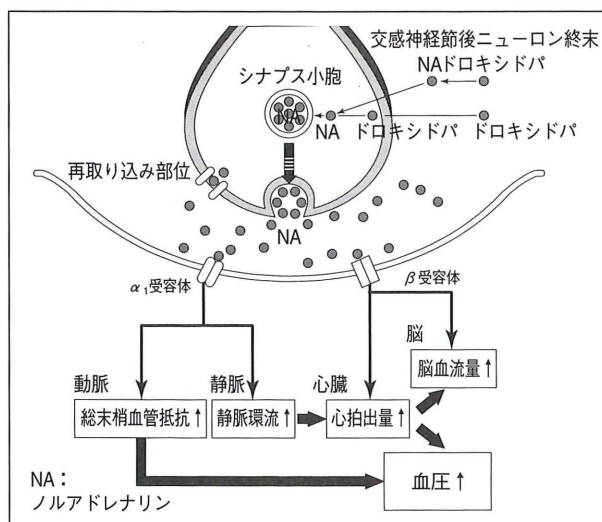


図 6-12. ドロキシドパの昇圧機序

圧，立ちくらみに保険適応が認められている。本薬は，運動障害のみならず自律神経障害にも有効であるという特徴がある。閉塞隅角緑内障，妊婦などには投与禁忌である。副作用には頻度的に多いのは，食思不振などの消化器症状や胸焼け，頭痛などがある。重篤なものに悪性症候群があるが，抗パーキンソン病薬の併用者におもに発現する。

食事性低血圧に対する L-DOPS の有効性は，シャイ・ドレーガー症候群において初めて認められた（図 6-13）（長谷川ら；1989）。長谷川ら（1991）は，オープン試験ではあるがシャイ・ドレーガー症候群 9 例においてブドウ糖での評価検討を行った。その結果，平均 18 日間の L-DOPS の投与後，血圧と血漿ノルアドレナリンは基礎値およびブドウ糖摂取後のいずれの時点でも有意に高かった（図 6-14）。また個々の例をみると，有効と判定された 5 例中 4 例で起立性低血圧の改善もみられ，低血圧に関する何らかの症状のあった 4 例中 3 例で有効であった。全体としては血圧全般のかさ挙げの効果による食事性低血圧の改善といえるが，同時に起立性低血圧の改善効果を伴う点は意義が大きい。起立時最低となる血圧を相対的に軽減することになるからである。なかには，基礎血圧は影響されずに食後の血圧低下自体が軽減される例もある。

食事性低血圧に対する有効性について二重盲検によって確認された薬物は数少ないが，その一つが DL-DOPS である（Freeman ら）。米国において自律神経不全を対象として単回投与，交叉試験によってなされたこの結果は，著者らが行った L-DOPS によるオープン試験の成績とほぼ同様であり，自律神経障害にみられる食事性低血圧に対する本薬の有効性を確認したものである。なお，DL-DOPS はラセミ体で，L-threo-DOPS（L 体）と D-threo-DOPS（D 体）を半々に含有しているが，前者のみが薬理学的および生物学的に活性型であり，天然型の活性のあるノルアドレナリンは L 体からのみ生成される。また DL 体は L 体単独の場合よりも生体内のノルアドレナリン合成を減少させる可能性がある。したがって，これらの点から L 体単独の製剤の登場が望まれていた。わが国ではすでにその分離合成に成功し，量産が可能とな

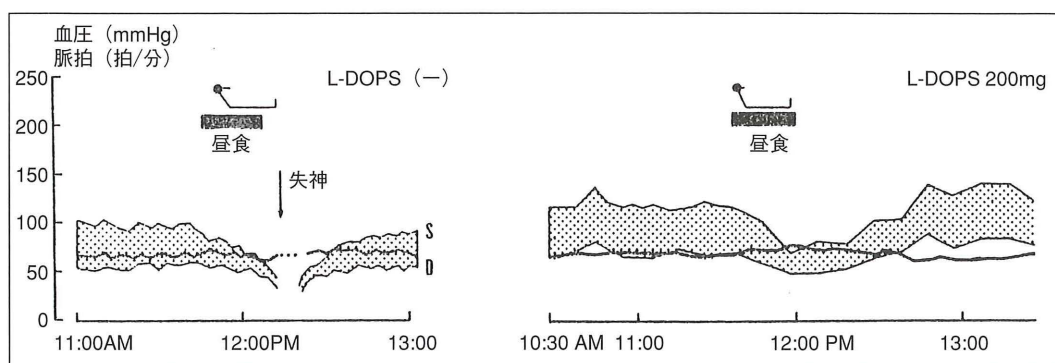


図 6-13. ドロキシドパの食事性低血圧に対する効果

(長谷川ら；1989 から引用改変)

シャイ・ドレーガー症候群 (58 歳, 女性) にみられる食事性低血圧は高度で, 食事中に失神を誘発しているが, ドロキシドパ L-DOPS による内服治療後, 食事性低血圧は改善し, 失神はみられずに食事の継続が可能となっている。

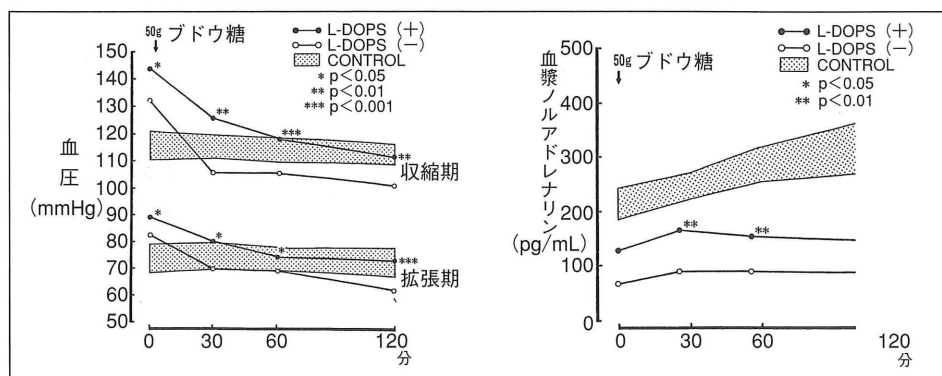


図 6-14. 食事性低血圧に対するドロキシドパの影響

—血圧, 血中ノルアドレナリンの変化—

(長谷川ら；1991 から引用改変)

シャイ・ドレーガー症候群 (9 例) において, ドロキシドパ (L-DOPS 平均 400mg/日, 18 日間) の投与治療後, 血圧は全体に上昇し, ブドウ糖経口摂取による血圧低下もやや軽減している。血漿ノルアドレナリンは全体に上昇し, ブドウ糖負荷後の増加もみられ, 健常者レベルに近づいている。

って今日に至っている。

ドロキシドパはノルアドレナリン欠乏状態が主因となっている食事性低血圧には最適と思われる。

### 3) 消化管ホルモン分泌抑制薬

#### a) ソマトスタチン

食事性低血圧に対するソマトスタチン somatostatin の有効性は, 1985 年に Hoeldtke らにより慢性のアルコール多飲者で自律神経ニューロパチーのある患者 (70 歳, 男性) において初めて報告された。フルドロコルチゾン, インドメタシン, ジヒドロエルゴタミンのいずれも効果がなかった高度の食事性低血圧 (平均血圧で 60 ~ 80 mmHg の低下) は, ソマトスタチ

ン 0.5 mg/時間の点滴静注によって完全に阻止された。これはおもに、ソマトスタチンがもつ作用である、インスリンや各種消化管ホルモンの分泌抑制、消化管の運動抑制、内臓血流の抑制（3章 食事性低血圧の病態生理、消化管ホルモン）による。

#### b) オクトレオチド

オクトレオチド octreotide（サンドスタチン注<sup>®</sup>）は長時間作用型のソマトスタチン同族体である。

Hoeldtke ら（1986）は、ソマトスタチンが著効した先の症例において、オクトレオチド（12～16  $\mu$ g/回）の短期および長期使用による有効性も確認した。この例は起立性低血圧を伴っており、9ヵ月間の使用を継続し、失神の頻度が減少した。とくに問題となるような副作用はみられていない。多数例の自律神経ニューロパチーにおける血行動態学的検討から、オクトレオチドの投与によって、内臓血流量の低下、内臓を含む全身の血管抵抗の上昇、心拍出量の増加の所見が得られている（Hoeldtke ら；1991）。この血管抵抗の上昇は空腹時においても認められている。したがって、オクトレオチドの昇圧効果の機序として、ソマトスタチンの場合とは異なり、むしろ内臓血管床における直接的血管収縮作用が主体であろうと推定されている。しかし一方では、このペプチドがもたらす内臓血流の低下は、ソマトスタチンと同様に血管拡張作用のある種々の消化管ホルモンの分泌を抑制する結果にすぎないとする考えがある（Kooner ら、Raimbach ら）。なお、オクトレオチドの食事性低血圧に対する有効性は、自律神経ニューロパチー以外に自律神経不全（多系統萎縮症、純粋自律神経機能不全など）でも認められている。50  $\mu$ g の投与で、ブドウ糖の経口摂取が誘発した低血圧は完全に阻止されている（Raimbach ら）。血糖が上昇する速度は減少し、インスリン、ニューロテンシンの分泌は抑制されている。オクトレオチドは、食事性低血圧のみならず同時に起立性低血圧を改善する（Hoeldtke ら；1989, Armstrong ら；1991）。

ソマトスタチンは効果の持続時間が短いために、オクトレオチドの方が勤められる。両者の昇圧効果は、その発現は速やかで、ほぼ確実な効果が得られるが、いずれも皮下注で、食事の度に毎回使用する必要がある。オクトレオチドは、血漿増量薬や交感神経刺激薬で効果がないか不十分な食事性低血圧では適応になりうる。しかし、長期間の使用では、種々のホルモンの分泌を強力に抑制してしまうという非生理学的状態の悪影響を考えると、最終的な治療薬とした方がよいであろう。

### 4) その他

#### a) インドメタシン

インドメタシン indomethacin（インダシン<sup>®</sup>など）は食事性低血圧に対する効果が認められた最初の薬物である。食後の低血圧を半減する効果がある（Robertson ら）。

昇圧機序は、プロスタグランジン  $E_2$  合成阻害作用があり、血管拡張の抑制による。空腹時の投与は避けた方がよく、胃腸障害のために長期使用に耐え難い面があるが、低血圧が増悪しやすい感染症や発熱時に短期間使用する場合には好都合である。著者らは、上部頸髄レベルにおける高度の病変により四肢麻痺を呈した多発性硬化症において、本薬の慢性的投与で血圧の



上昇を認めている。消化性潰瘍、重度高血圧、アスピリン喘息、重篤な肝、腎障害、妊婦などには投与禁忌である。

#### b) カフェイン

カフェイン *caffeine* の食事性低血圧に対する効果は初め自律神経不全患者において認められた。これは 1985 年に Onrot らが報告した。250 mg のカフェインを食事の 30 分前に内服すると、食後の血圧低下（座位状態を維持して測定）が 28/18 mmHg から 11/10 mmHg に軽減された。食事性低血圧の改善効果の機序として、血漿ノルアドレナリンの上昇が伴っていないことなどから、交感神経刺激作用というよりはおもにアデノシン受容体の遮断作用による結果と考えられている。アデノシン受容体の刺激は内臓などの血管を拡張して血圧低下をきたしうる。

その後もいくつかの報告があり、有効であるとするものが多い。一方これに対して、高齢者において実施された二重盲検交叉試験ではその有効性については否定的結果が示されている（Lipsitz ら； 1994）。しかし、一つの知見のみでカフェインの有効性を否定しきれんとは思われない。効果が高齢以外の神経疾患などにおいて否定されたわけではなく、投与量、投与時間、他薬との併用効果など、未解決の問題も少なくない。通常有効量は個人差が大きく、効果は一般に不定である。普通は 2、3 杯のコーヒーや紅茶（カフェインとして 200～300 mg）で代用できる（Rakic ら）。食前ないし食事中の際に飲むとよい。いずれにしろ、安価で手軽であるなど実用性に富んでいるためにコーヒーや紅茶などは最初の選択肢と考える。多量、長期使用では、胃腸症状や不眠、いらいら感、興奮などが生じやすいという欠点がある（表 6-7）。不眠を避けるために夕方以降の使用は控える方がよい。

#### c) プロチレリン

プロチレリン *protirelin tartrate* (TRH 類似体)（ヒルトニン注<sup>®</sup>）は、交感神経緊張作用があり、神経原性起立性低血圧に有効である（千田ら）。

網野らは、多系統萎縮症において、血漿増量薬や交感神経刺激薬の単独では効果が少なかった食事性低血圧に対するプロチレリンの臨床的有効性を報告している。2 mg/日、静注を 1～2 週間使用した結果、食事性低血圧と起立性低血圧の軽減および血圧変動の改善が、24 時間血圧測定（ABPM）で観察され、食事に伴う失神発作が消失している。その効果は投与終了後数週まで持続してみられている。プロチレリンは TSH・高次中枢機能調整薬で、わが国では脊髄小脳変性症の運動失調の改善などに保険適応があり、とくに起立性低血圧を伴う多系統萎縮症には使いやすい。副作用で多いのは、注射後の熱感、悪心であるが、通常中止せざるほど

表 6-7. カフェインの中毒症状

- ・精神症状：焦燥、興奮、不穏、不眠、錯乱、幻覚
- ・循環器症状：頻脈、不整脈
- ・胃腸症状：吐き気、下痢、腹痛
- ・筋けいれん
- ・多尿

ではない。

#### d) $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬

アカルボース acarbose (グルコバイ<sup>®</sup>) とボグリボース voglibose (ベイスン<sup>®</sup>) は、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬で、糖質の腸管からの吸収遅延作用をもち、糖尿病の食後過血糖に有効である。重症糖尿病、重症感染症、妊婦には禁忌である。

小野田らは、耐糖能の異常を伴った多系統萎縮症例において、100 mg のアカルボースの投与がショ糖、ブドウ糖による低血圧を改善したことを報告した。Sasaki らは、食事性低血圧に対して著効した糖尿病の例を 24 時間血圧測定による観察を基に報告した。高度の食事性低血圧 (収縮期血圧で 45 ~ 50 mmHg の低下) は、ミドドリンやオクトレオチドでは効果が乏しかったが、本薬 300 mg/日の投与後は著しく改善 (18 mmHg ほどの低下に) している。食後の立ちくらみやめまいはほぼ消失している。伊佐らは、内頸動脈閉塞に脳梗塞をきたした例において、ボグリボース 0.3 mg の食前投与による食事性低血圧の改善を認めている。

糖尿病にみられる食事性低血圧では、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬は第一選択薬として適当と思われる。低血糖の出現に注意して使用する必要がある。

(長谷川康博)

## 文 献

### 6-2. 食事療法

- 1) Berne C, Fagius J, Niklasson F : Sympathetic response to oral carbohydrate administration. J Clin Invest 84 : 1403-1409, 1989.
- 2) Grassi GM, Somers VK, Renk WS, et al. : Effects of alcohol intake on blood pressure and sympathetic nerve activity in normotensive humans : a preliminary report. J Hypertens 7, S20-S21, 1989.
- 3) 長谷川康博 : 血圧調節障害の治療—起立性低血圧・臥位高血圧／食事性低血圧. 神経治療 13 : 229-236, 1996.
- 4) 平野隆司 : 経腸栄養剤の分類とその有用性. 愛知県病院薬剤師会雑誌 28, 1-16, 2000.
- 5) 石渡一夫, 編 : 日本静脈経腸栄養年鑑 2002. p.33-80, ジェフコーポレーション, 2002.
- 6) Iwase S, Matsukawa T, Ishihara S, et al. : Effect of oral ethanol intake on muscle sympathetic nerve activity and cardiovascular function in humans. J Auton Nerv Syst 54 : 206-214, 1995.
- 7) Jordan J, Shannon JR, Black BK, et al. : The pressor response to water drinking in humans. A sympathetic reflex? Circulation 101 : 504-509, 2000.
- 8) Kuipers HMM, Jansen RWMM, Peeters TL, et al. : The influence of food temperature on postprandial blood pressure reduction and its relation to substance-P in healthy elderly subjects. J Am Geriatr Soc 39 : 181-184, 1991.
- 9) Lipsitz LA, Jansen RWMM, Connelly CM, et al. : Haemodynamic and neurohumoral effects of caffeine in elderly patients with symptomatic postprandial hypotension : a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Clin Sci 87 : 259-267, 1994.
- 10) Mathias CJ, Da Costa DF, McIntosh CM, et al. : Differential blood pressure and hormonal effects after glucose and xylose ingestion in chronic autonomic failure. Clin Sci 77 : 85-92, 1989.
- 11) Mathias CJ, Bannister R : Postprandial hypotension in autonomic disorders. Mathias CJ, Bannister R (ed), Autonomic failure - A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system, 4th edition, p.283-295, Oxford University Press, 1999.