

## 第5章

# 降圧薬治療

### POINT 5a

1. 降圧薬の心血管病抑止効果の大部分は、その種類よりも降圧度によって規定される。
2. 単剤もしくは併用使用を目的に最初に投与すべき降圧薬は、Ca拮抗薬、ARB、ACE阻害薬、利尿薬、 $\beta$ 遮断薬のなかから選択する。
3. 積極的な適応や禁忌もしくは慎重使用となる病態や合併症の有無に応じて、適切な降圧薬を選択する。
4. 降圧薬は1日1回投与を原則とするが、24時間にわたって降圧することがより重要であり、1日2回の分割投与が好ましいこともある。
5. 降圧目標を達成するためには、多くの場合2、3剤の併用が必要となる。その際、少量利尿薬を積極的に併用すべきである。
6. 2剤の併用としてRA系阻害薬（ARBあるいはACE阻害薬）+Ca拮抗薬、RA系阻害薬+利尿薬、Ca拮抗薬+利尿薬、Ca拮抗薬+ $\beta$ 遮断薬が推奨される。
7. 合剤により処方を実質化することはアドヒアランスの改善、血圧コントロールの改善に有用である。
8. 特に高齢者など、一般には緩徐な降圧が望ましいが、Ⅲ度高血圧や多重危険因子保有など高リスク症例では数週間以内に速やかに降圧目標を達成することが望ましい。

## 1. 降圧薬選択の基本

血圧のレベルが高くなるほど、生活習慣の改善のみでは目標降圧レベルに達することは困難であり、降圧薬による治療が必要となる。降圧薬で血圧を下降させることにより、心血管病の発症を予防できる。この効果は降圧薬の種類によらず、降圧度の大きさに比例することが、大規模臨床試験のメタ解析から示されてい

る<sup>286,287)</sup>。個々の高血圧患者に対しては、最も降圧効果が高く、合併する種々の病態に適した降圧薬を選択する。

### 1) 第一選択薬

現在数種類の降圧薬が利用可能である。なかでも最初に選択すべき降圧薬は、Ca拮抗薬、ARB、ACE阻害薬、利尿薬、 $\beta$ 遮断薬（含 $\alpha\beta$ 遮断薬）の5種類である。いずれの薬剤も、一般の高血圧患者に対して単剤あるいは併用で十分な降圧効果と忍容性があり、豊富な心血管病発症抑制のエビデンスが蓄積されている。これら5種類の降圧薬には、大規模臨床試験の成績などから、それぞれ積極的に適応および不適応となる病態が存在する。これらの病態がある場合は、それに合致した降圧薬を選択する。最近の成績<sup>219,220)</sup>からは、 $\beta$ 遮断薬は合併症のない高齢者や糖脂質代謝異常合併例には必ずしも第一選択薬とならない。合併する病態がない場合は、年齢による血圧上昇機序の違いから、若年者はRA系阻害薬（ARB、ACE阻害薬）もしくは $\beta$ 遮断薬、高齢者は利尿薬もしくはCa拮抗薬が優先されるという考えもあるが<sup>288,289)</sup>、降圧効果に年齢による差はないとの報告もある<sup>290-292)</sup>。いずれにしろ、単剤療法のみで降圧目標を達成できる頻度は高くない<sup>289)</sup>。

### 2) 降圧薬の使い方

降圧治療の最終目的は、心血管病発症の予防である。降圧薬投与開始後は、降圧目標の達成を絶えず心がけなければならない。しかし、現状は満足できる状況ではなく、さまざまな調査が示しているように、目標達成率は降圧薬服用者の半分程度にとどまっている<sup>293)</sup>。

降圧薬の投与にあたっては、合併症のないⅠ度高血圧（160/100mmHg未満）の場合は、主要降圧薬のなかから1剤を選んで少量から開始する。副作用が出現したり、ほとんど降圧効果が得られない場合は他の降圧薬に変更する。降圧効果が不十分であれば、増量するか、もしくは他の種類の降圧薬を少量併用投与する<sup>294)</sup>。ただしACE阻害薬やARB以外の降圧薬は、増量した場合、副作用の出現頻度が増加する<sup>295)</sup>。Ⅰ度の高血圧であっても、高リスクで降圧目標が低く設定されていたり、積極的適応の降圧薬が存在する場合は、通常用量の単剤や少量の併用療法から開始してもよ

い。Ⅱ度以上(160/100mmHg以上)の高血圧の場合は、通常用量の単剤もしくは少量の2剤併用から開始してよい<sup>50,85)</sup>。降圧効果が不十分であれば、単剤から併用療法にステップアップするか、併用で開始した場合は、各薬剤を少量から通常用量に増量する、もしくは併用の組み合わせを変更する。それでも降圧目標に達しない場合は、3剤を併用する。少量の利尿薬は、副作用の頻度は少なく、他の降圧薬と併用することにより降圧効果が相乗的に増大するために、併用療法において積極的に使用すべきである<sup>50)</sup>。さらに必要により4剤を併用する。

降圧薬は、長期にわたる服用を容易にするために、1日1回服用の薬剤が望ましい。多くの臨床研究は、診察室以外の血圧にも注目して24時間にわたる血圧管理の重要性を示唆している。現在市販されている降圧薬は、臨床現場で使用されたとき、必ずしも24時間効果が持続しないことが少なくない。家庭血圧測定で得られたトラフの血圧が高値の場合、朝服用している降圧薬を晩服用に変更したり、朝晩の2回に分服、あるいは晩や就寝前に追加投与を試みてよい<sup>296)</sup>。

降圧速度は、降圧目標には数か月で達成するくらいの緩徐なほうが副作用もなく望ましい。特に、血圧調節機能が減弱している高齢者は、急激な降圧は避けるべきである。ただし、心血管病発症リスクが高い患者においては、治療開始後1-3か月の間の降圧度の差が疾患発症に影響したという成績があり<sup>221)</sup>、数週以内に降圧目標に達することが望ましい。

### 3) 薬物相互作用

降圧薬同士の相互作用には、降圧効果を高めたり、副作用を相殺するなど好ましい組み合わせがある反面、副作用が増強される場合もある<sup>297)</sup>。特に注意すべきものは、β遮断薬と非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬の併用による心臓抑制増強作用、RA系阻害薬とアルドステロン拮抗薬の高カリウム血症増強作用、中枢性交感神経抑制薬とβ遮断薬の離脱症候群の易発現性などがある。他疾患の治療薬と降圧薬の薬物相互作用では、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)による利尿薬、β遮断薬、ACE阻害薬の降圧効果減弱作用、ヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗薬によるCa拮抗薬、β遮断薬の

降圧増強作用、ジゴキシンと非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬併用によるジゴキシンの血中濃度上昇などがある。ARBやACE阻害薬とNSAIDsあるいは利尿薬の併用は、特に高齢者で脱水や塩分摂取制限がある場合、急性腎不全や過度な降圧をきたすことがある。食品と降圧薬の相互作用では、グレープフルーツあるいはそのジュースを摂取した後にジヒドロピリジン系Ca拮抗薬(特にフェロジピンやニソルジピン)を服用すると、その血中濃度が上昇することがよく知られている。

### 4) 降圧薬の減量と中止

血圧には季節的変動があり、夏季に血圧が低下する患者では、一時降圧薬の減量あるいは中止を考慮してよい。逆に冬季には血圧が上昇して増量や再投与が必要になることも少なくない。降圧薬治療によって少なくとも1年間以上血圧が正常化した場合であっても、減量もしくは中止すると、通常6か月以内に血圧が高血圧レベルまで再上昇することが多い。休薬(降圧薬の中止)に関する研究結果によると、休薬後の血圧維持率は3-74%と報告によってかなり異なる。休薬後に正常血圧が維持できた患者の特徴は、治療前の血圧がⅠ度高血圧、若年者、正常体重、低塩分摂取、非飲酒者、1剤のみの服用、臓器障害がないなどである<sup>298)</sup>。したがって、適正な生活習慣の継続および血圧の定期観察を条件に、休薬を試みてもよいが、治療前に臓器障害や合併症のないⅠ度高血圧である場合以外は推奨できない。

## 2. 各種降圧薬の特徴と主な副作用

主要降圧薬の積極的適応を表5-1に、禁忌および慎重使用を表5-2に示す。

### 1) Ca拮抗薬

細胞外Caイオンの流入に関わる膜電位依存性L型Caチャンネルを阻害することにより、血管平滑筋を弛緩し、末梢血管抵抗を減じて降圧作用を発揮する。ジヒドロピリジン(DHP)系とベンゾチアゼピン(BTZ)系およびフェニルアルキルアミン(PAA)系薬剤に分類されるが、本邦では前二者が降圧薬として用いられている。主な薬理作用は、①冠動脈および末梢血管拡



表5-1. 主要降圧薬の積極的適応

	Ca拮抗薬	ARB/ACE阻害薬	利尿薬	β遮断薬
左室肥大	●	●		
心不全		●*1	●	●*1
心房細動（予防）		●		
頻脈	●*2			●
狭心症	●			●*3
心筋梗塞後		●		●
蛋白尿		●		
腎不全		●	●*4	
脳血管障害慢性期	●	●	●	
糖尿病/MetS*5		●		
高齢者	●*6	●	●	

\*1 少量から開始し、注意深く漸増する \*2 非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬 \*3 冠攣縮性狭心症には注意

\*4 ループ利尿薬 \*5 メタボリックシンドローム \*6 ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬

張作用，②心収縮力の抑制，③刺激伝導系の抑制である。DHP系薬剤は急速・強力降圧型で，心抑制作用は臨床用量域ではほとんどみられない。むしろ，反射性交感神経緊張による頻脈を伴う。非DHP系Ca拮抗薬は，降圧作用はより緩徐で弱く，心抑制作用を伴う。DHP系Ca拮抗薬は，現降圧薬のなかで降圧の有効性が最も高く，かつ臓器血流が保たれるので，臓器障害合併例や高齢者でもよい適応となり，多くの症例で第一選択薬として用いられる。1日1回投与の薬剤が主流で，特にアムロジピンは最も血中半減期が長く，長時間作用型であり，反射性交感神経刺激作用などDHP系薬剤の欠点を改善した薬剤である。糖・脂質・電解質代謝にも悪影響はない。また，左室肥大の退縮や動脈硬化プラークの進展を遅らせる作用も報告されている<sup>299,300</sup>。L型以外のNあるいはT型Caチャネル阻害作用や交感神経抑制作用を認める一部のCa拮抗薬は頻脈を起こしにくく，腎疾患を合併する高血圧に対して優れた抗蛋白尿作用を示したと報告されている<sup>301-304</sup>。Ca拮抗薬の副作用としては，動悸，頭痛，ほてり感，浮腫，歯肉増生や便秘などがあげられる。非DHP系Ca拮抗薬は，心抑制のために心不全や高度徐脈例には禁忌であり，潜在性心疾患を有する高齢者やジギタリス，β遮断薬との併用には十分注意する。

## 2) ARB

本邦ではCa拮抗薬に次いで最もよく使用されている。アンジオテンシンⅡ（AⅡ）タイプⅠ受容体に特異的に結合し，AⅡを介する強力な血管収縮，体液貯留，交感神経活性亢進作用を抑制することによって降圧作用を発揮する。したがって，その降圧度は患者ごとのレニン活性レベルとある程度相関する。一方，組織レベルにおいても，ACEを介さないAⅡ産生（キマーゼ系）に対してAⅡ作用を受容体レベルで完全に阻害する。本剤投与によって血中のAⅡレベルは上昇し，AⅡの心血管系作用に拮抗するタイプⅡ受容体を刺激する。またストレッチなど機械的な受容体刺激を阻害する性質もある<sup>305</sup>。これらの機序があわさって，単なる降圧以上に，直接臓器障害ひいては疾患発症を抑制する可能性がある<sup>217</sup>。単独もしくは利尿薬，Ca拮抗薬と併用され，Ⅰ度からⅢ度の高血圧に用いられる。心保護効果として，心肥大を抑制し，心不全の予後を改善する。ARBは虚血性心疾患の抑制効果において，ACE阻害薬より劣る可能性が指摘されていたが<sup>287</sup>，最近の大規模試験で同等の効果が示された<sup>306</sup>。腎においては，輸出細動脈を拡張して糸球体内圧を低下させ，尿蛋白を減少させ，長期的には腎機能の悪化を抑制する。脳循環調節改善作用や抗動脈硬化作用，心房細動発症抑制作用も報告されている<sup>221,307</sup>。その他，インスリン感受性改善作用を有し，糖尿病の新規

表5-2. 主要降圧薬の禁忌もしくは慎重使用例

	禁忌	慎重使用例
Ca拮抗薬	徐脈 (非DHP系)	心不全
ARB	妊娠 高K血症	腎動脈狭窄症*
ACE阻害薬	妊娠 血管神経性浮腫 高K血症	腎動脈狭窄症*
利尿薬 (サイアザイド系)	痛風 低K血症	妊娠 耐糖能異常
$\beta$ 遮断薬	喘息 高度徐脈	耐糖能異常 閉塞性肺疾患 末梢動脈疾患

\* 両側性腎動脈狭窄の場合は禁忌

発症を抑制する<sup>218)</sup>。そのため、心、腎、脳の臓器合併症や糖尿病などを有する症例で第一選択薬として用いられる。利尿薬との併用は、降圧効果の相乗作用のみならず、電解質・糖代謝に対する副作用を相殺できる利点がある。

用量にかかわらず、副作用は低頻度である<sup>295)</sup>。ただし、妊婦や授乳婦への投与は禁忌で、重症肝障害患者には慎重投与、クレアチニンが2.0mg/dL以上の場合には投与量を減らすなどの配慮が必要である。両側性腎動脈狭窄例または単腎で一側性腎動脈狭窄例では急速な腎機能の低下をきたすことがあるため、原則使用しない。体液量減少や高度のNa欠乏例なども準禁忌である。K保持性利尿薬との併用では高K血症に注意する。

### 3) ACE阻害薬

強力な昇圧系である血中および組織中のレニン・アンジオテンシン (RA) 系の抑制作用および降圧系のカリクレイン・キニン・プロスタグランジン系の増強作用を併せもつ。ARBと同じく、組織アンジオテンシン抑制によって降圧とは独立して臓器障害の改善や進展予防が期待できる。ARBと同様の各種臓器合併症や糖尿病を有する患者に推奨される。ARBと比較したメタ解析では、心筋梗塞の発症抑制効果に優ったが<sup>287)</sup>、両者を直接比較したONTARGET<sup>306)</sup>では差は

認められなかった。単剤での降圧効果はARBとほぼ同等かやや弱い。副作用で最も多いのはブラジキニン作用増強による空咳で、20-30%に投与1週間から数か月以内に出現するが、中止により速やかに消失する。咳の誘発がACE阻害薬を服用する高齢者の誤嚥性肺炎を防止するとの観察もある<sup>308)</sup>。まれに血管神経性浮腫による呼吸困難が出現する。腎排泄性であり、腎障害時は少量から投与、肝腎代謝のものが使用しやすい。他の副作用、注意は、ARBと同様である。

### 4) 利尿薬

各種の調査で本邦の高血圧症に対する利尿薬の使用頻度は10%未満と、その低さは際立っている。日本の高食塩摂取量と高血圧治療における減塩の重要性、さらには日本も含めて高血圧の大規模臨床試験で利尿薬が他の降圧薬に比し優るとも劣らない成績<sup>309)</sup>を示している事実を勘案すると、利尿薬の使用頻度を増やすべきであると考えられる。しかも利尿薬は安価であり、医療経済の観点から優れている。

降圧薬としては、サイアザイド系利尿薬が主に用いられる。遠位尿管でのNa再吸収を抑制することにより、短期的には循環血液量を減少させるが長期的には末梢血管抵抗を低下させることにより降圧する。利尿薬は低K血症や耐糖能低下、高尿酸血症など代謝への影響があり、このことが利尿薬を忌避する主要な要因である。しかし、少量 (1/4～半錠) を使用することにより、降圧効果の大きな減弱を伴わずにこれらの欠点を最小化することができる<sup>295)</sup>。特に高齢者、低レニン性高血圧、腎疾患、糖尿病、インスリン抵抗性などの食塩感受性が亢進した病態において、利尿薬の降圧効果が期待できる。他のクラスの降圧薬との併用によって降圧効果が増大するが、糖・脂質代謝に悪影響を与えるために $\beta$ 遮断薬との併用は勧められない。血清クレアチニン2.0mg/dL以上では無効であり、使用を避ける。低K血症の予防にはK製剤、K保持性利尿薬などを併用し、K含量の多いかんきつ類などの摂取を指導する。

ループ利尿薬はヘンレ上行脚でのNaClの再吸収を抑制して利尿効果を発揮する。サイアザイド系利尿薬に比し、利尿作用は強いが降圧効果は弱く、持続も短い。腎機能低下例でも有効なので腎機能障害、特にク



レニン2.0mg/dL以上を呈する高血圧，うつ血性心不全に用いる。

## 5) $\beta$ 遮断薬 (含 $\alpha\beta$ 遮断薬)

心拍出量の低下，レニン産生の抑制，中枢での交感神経抑制作用などによって降圧する。初期には末梢血管抵抗は上昇するが長期的には元に戻る。交感神経活性の亢進が認められる若年者の高血圧や労作性狭心症，心筋梗塞後，頻脈合併例，甲状腺機能亢進症などを含む高心拍出型症例，高レニン性高血圧，大動脈解離などに適応がある。収縮能が低下した心不全の予後を改善する目的で使用する場合は，循環器専門医のもとで行うのがよい。一方，最近のメタ解析では， $\beta$ 遮断薬は心疾患発症抑制に関しては他の降圧薬と同等だが，高齢者の脳卒中発症予防効果に劣るとの成績がある<sup>310)</sup>。また複合危険因子を有する高リスク高血圧患者を対象にした大規模臨床試験(ASCOT-BPLA)では，Ca拮抗薬とACE阻害薬の併用に比し， $\beta$ 遮断薬と利尿薬の併用が心血管病発症抑制において劣っていた<sup>220)</sup>。 $\beta$ 遮断薬は，単独または利尿薬との併用によって糖・脂質代謝に悪影響を及ぼす<sup>311)</sup>。したがって高齢者や糖尿病，耐糖能異常などの病態を合併する場合は，第一選択薬とはならない。しかし，血管拡張性の $\alpha$ 遮断作用を併せもつ $\alpha\beta$ 遮断薬，特にカルベジロールはRA系阻害薬との併用で特異的に代謝性副作用を示さなかったとの報告があり，長期の予後をみる臨床試験が必要である<sup>312)</sup>。

$\beta$ 遮断薬は，気管支喘息などの閉塞性肺疾患，徐脈，Ⅱ度以上の房室ブロック，レイノー症状，褐色細胞腫に対しては禁忌ないし慎重投与となる。攣縮性狭心症例に用いる場合はCa拮抗薬と併用する。突然中止すると離脱症候群として，狭心症あるいは高血圧発作が生ずることがあるので，徐々に減量して中止する<sup>313)</sup>。ベラパミルやジルチアゼムとの併用は，徐脈や心不全をきたしやすいので注意する。

以下に述べる降圧薬は，降圧効果自体が限定的であるばかりでなく，心血管予後の改善を証明した臨床試験がない。したがって，それぞれの薬剤に適応となる病態にかぎって，主要降圧薬に併用する薬剤として位置づけられる。

## 6) $\alpha$ 遮断薬

交感神経末端の平滑筋側 $\alpha_1$ 受容体を選択的に遮断する。交感神経末端側の抑制系 $\alpha_2$ 受容体は阻害せず，特に長時間作用型では頻脈が少ない。前立腺肥大症に伴う排尿障害に特に適応がある。褐色細胞腫の手術前の血圧のコントロールに使用され，早朝の高血圧に対して眠前投与などの投与法が用いられている。総コレステロールとトリグリセライド低下，HDLコレステロール上昇など脂質代謝に対し好影響を有する。初回投与現象(first dose phenomenon)として起立性低血圧によるめまい，動悸，失神がある。したがって少量よりはじめ漸増する。

## 7) その他の交感神経抑制薬—中枢性および末梢性交感神経抑制薬

中枢性交感神経抑制薬：血管運動中枢の $\alpha_2$ 受容体を刺激することによって交感神経活動を抑制し，降圧する。眠気，口渇，倦怠感，レイノー様症状，陰萎など副作用が多く，通常他剤を用いることができない場合に使用される。腎機能障害時にも使用可能である。早朝の高血圧にも眠前投与されるが，眠前投与により副作用が軽減される。メチルドパは妊娠高血圧に使用される。クロニジンを突然中止すると離脱症状が出現することがある。単独ではNaおよび水分貯留がみられ，利尿薬の併用が有用である。

末梢性交感神経抑制薬：交感神経末梢に貯蔵されているノルエピネフリンを枯渇させる。降圧効果は強いが副作用が多いので使用される頻度は少ない。レセルピンの重要な副作用は抑うつ症状とパーキンソン症候群さらに胃酸過多による胃潰瘍である。

## 8) 古典的な血管拡張薬

直接に血管平滑筋に作用して血管を拡張させる。ヒドララジンは速効性があるので高血圧緊急症にも用いることが可能である。副作用としては狭心症を誘発することがある。そのほか頭痛，動悸，頻脈，浮腫がみられるほか，劇症肝炎の報告もあり肝障害者への投与は禁忌である。連用で全身性エリテマトーデス様の症状が発現することがある。

## 9) アルドステロン拮抗薬, K 保持性利尿薬

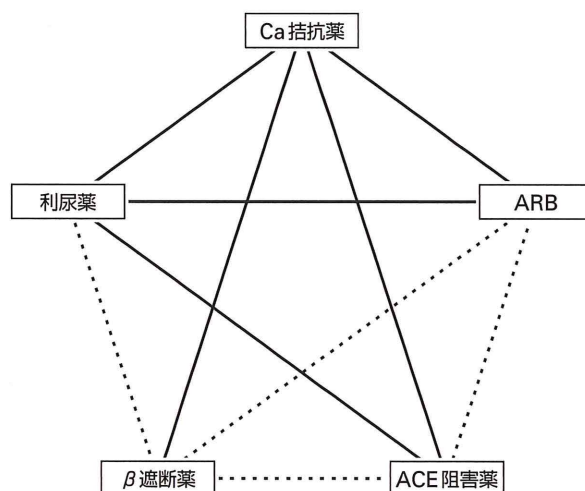
遠位尿細管および接合集合管に作用してKの喪失なくNa排泄を促進する。トリウムテレンはアルドステロンと関係なく、アミロライド感受性の上皮型Naチャネルを抑制して同様な効果を示す。サイアザイド系利尿薬とよく併用される。アルドステロン拮抗薬は低レニン性高血圧に特に効果が期待できる<sup>314)</sup>。またアルドステロンは心血管系に障害作用を及ぼすため、アルドステロン拮抗薬は臓器保護効果がある。心不全や心筋梗塞後に投与し予後を改善したとの臨床試験結果がある<sup>315,316)</sup>。スピロノラクトンは勃起不全、女性化乳房、月経痛などの副作用があるが、選択的アルドステロン拮抗薬（エプレレノン）は副作用が少ない。RA系阻害薬との併用や腎障害例では高K血症を生ずることがある。治療抵抗性高血圧に対する追加薬としても有用との報告がある<sup>317)</sup>。

## 3. 併用療法

異なったクラスの降圧薬の併用療法について、大規模臨床試験からのエビデンスは十分ではないもののLIFE, VALUE, ASCOT-BPLA, ACTION, INVESTなどにおいても併用療法が行われており参考になる。また、利尿薬とACE阻害薬（あるいはARB）のように副作用を打ち消しあう薬剤の併用の有用性については薬理作用のうえからも支持される。

JSH2004<sup>84)</sup>で推奨された8通りの2剤の併用につき、大規模臨床試験から相対的に支持されたもの（図5-1）、大規模臨床試験から相対的に支持されなかったもの、大規模臨床試験が乏しいものに分類することが可能である。すなわち、RA系阻害薬+Ca拮抗薬はASCOT-BPLA<sup>220)</sup>により、RA系阻害薬+利尿薬はLIFE<sup>219)</sup>により、β遮断薬+利尿薬より優れる可能性が示唆された。本邦においてARBあるいはACE阻害薬+Ca拮抗薬の降圧効果は証明されている<sup>301,318,319)</sup>。本邦において心血管病罹患率、死亡率についてCa拮抗薬+利尿薬、Ca拮抗薬+β遮断薬とCa拮抗薬+ARBを比較するCOPE、ARB+利尿薬とARB+Ca拮抗薬を比較するCOLMが進行中である。INVESTにおいては、ACE阻害薬+非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬はβ遮断薬+利尿薬と同等であった<sup>320)</sup>。また、

図5-1. 2剤の併用



推奨される併用を実線で示す

VALUEにおいては、Ca拮抗薬+利尿薬とARB+利尿薬はほぼ同等であった<sup>221)</sup>。β遮断薬+Ca拮抗薬はACTIONにおいて多くの患者で用いられ<sup>321)</sup>、特に高血圧患者では有用であった<sup>210)</sup>。β遮断薬+α遮断薬は臨床には使用しうが、大規模臨床試験のエビデンスは乏しい。

アルドステロン拮抗薬はCa拮抗薬、利尿薬、β遮断薬と併用されることが多い。また、欧米において使用されているレニン阻害薬はRA系阻害薬の一種としてCa拮抗薬や利尿薬と併用されることが多い。高リスク患者においてARBとACE阻害薬の併用の効果を検討したONTARGETの結果では、その有用性は否定的であった<sup>306)</sup>。

3剤の併用について、JSH2004では利尿薬を含まない場合には利尿薬を追加することが推奨されている。α遮断薬<sup>322)</sup>、スピロノラクトン<sup>317)</sup>も併用薬として使用され、有用性が報告されている。

## 4. 合剤

合剤の使用により服薬錠数を少なく、処方を実質化するすることは、アドヒアランス改善に有用である<sup>240)</sup>。ACE阻害薬と利尿薬の合剤とプラセボの効果を糖尿病患者において比較したADVANCE<sup>323)</sup>では、合剤の有用性が示された。また合剤とプラセボのアドヒアラ



## POINT 5b

## 【コントロール不良および治療抵抗性高血圧】

1. 治療抵抗性高血圧においては、肥満、睡眠時無呼吸症候群の合併、原発性アルドステロン症などの二次性高血圧、白衣高血圧・白衣現象、服薬継続の不良、種々の原因による体液量の増加、降圧薬の不適切な選択や他剤服用による降圧効果の減弱などをまず考える。
2. 十分な問診、患者との良好なコミュニケーションのうえで、必要な生活習慣の修正および服薬の指導を行う。薬物では利尿薬を含む多剤併用を行う。
3. コントロール不良および治療抵抗性高血圧では、臓器障害が存在する可能性が高いこと、高リスク群を多く含むこと、二次性高血圧の可能性があることより、適切な時期に高血圧専門医の意見を求める。

ンスは同等であった。高血圧患者においてACE阻害薬とCa拮抗薬、あるいはACE阻害薬と利尿薬との合剤による治療を比較したACCOMPLISH<sup>324)</sup>では、両群とも約50%が合剤のみの使用であり、比較的少ない服用薬剤数で降圧目標に到達した。なお、心血管病予防効果はACE阻害薬とCa拮抗薬の合剤が優れていた。欧米では利尿薬とその他の降圧薬の合剤を中心に多種類の合剤が使用されている。本邦では現在、利尿薬とARBの合剤が使用可能であるが、今後、ARBとCa拮抗薬の合剤も加わり使用頻度が増加していくと思われる。

## 5. コントロール不良および治療抵抗性高血圧の対策

### 1) 定義と頻度

降圧薬の投与を受けても血圧のコントロールが目標値に到達していない患者は多く認められている。このうち、生活習慣の修正を行ったうえで、利尿薬を含む適切な用量の3剤以上の降圧薬を継続投与しても、なお目標血圧まで下がらない場合を、治療抵抗性高血圧ないし難治性高血圧と呼ぶ。2-3剤の降圧薬を服用しているにもかかわらず、持続的にコントロール不良で

あるが、定義を満足しないものも治療困難<sup>325)</sup>あるいはコントロール不良高血圧として扱い、対策の対象とすることがより实际的と考えられる。コントロール不良および治療抵抗性高血圧であっても、表5-3にあげられるような要因を修正することで、十分な降圧を得られることがある。しかし、このような高血圧は、無症候性臓器障害を有するものが多く<sup>326)</sup>、また、高リスク群に相当する患者を多く含むため、適切な時期に高血圧専門医へコンサルトすることが望ましい。

治療抵抗性高血圧の頻度は対象とする集団により異なる。その頻度は一般診療においては数%程度とされているが、腎臓内科外来や高血圧専門外来では半数以上の場合もある<sup>327)</sup>。本邦の報告では、J-HOME研究で3剤以上服薬しても、自宅または病院で血圧コントロールが不十分の人は13%（全対象者3400名中434名）と計算される<sup>58)</sup>。大規模臨床試験（ALLHAT, CONVINCE, LIFE, INSIGHT, VALUE）のような高リスク高血圧患者を多く含む対象群では、目標血圧（140/90mmHg未満）まで降圧が得られなかった患者の割合は約30%から50%と報告されている<sup>219,221,328-330)</sup>。このうち前3つの試験では、約40%の患者が3剤以上の降圧薬を服用していた。本邦で行われたCASE-Jでは、使用薬剤数は1.4-1.5個であるが、目標血圧にコントロールされた割合は約60%<sup>331)</sup>であり、治療抵抗性高血圧の患者は少なかったものと考えられる。

実地医家を対象とした本邦の断面調査におけるコントロールの状況についてみると、J-HOME研究（平均で1.7剤の降圧薬を服用）では、診察室血圧によるコントロール不良の割合は58%であったが、家庭血圧によるコントロール不良（135/85mmHg以上）は66%であった。ともにコントロールされていた人の割合は19%であった<sup>332)</sup>。若年者・中年者および糖尿病合併者の降圧目標は、診察室血圧でそれぞれ130/85mmHg未満、130/80mmHg未満であるが、別の断面調査（平均1.4剤服用）では、達成されていた割合はそれぞれ16-19%、11%にすぎなかったことが報告されている<sup>333)</sup>。

断面調査の成績は一般診療での血圧コントロール状況を示していることが考えられる。成績からは、多くの患者がコントロール不良の状態に置かれていること

表5-3. 高血圧治療におけるコントロール不良と治療抵抗性の要因と対策

要因	対策
血圧測定上の問題 小さすぎるカフ（ゴム囊）の使用 偽性高血圧	カフ幅は上腕周囲の40％，かつ長さは少なくとも上腕周囲を80％取り囲むものを使用 高度な動脈硬化に注意
白衣高血圧，白衣現象	家庭血圧，自由行動下血圧測定
アドヒアランス不良	十分な説明により長期服用薬に対する不安を取り除く。副作用がでていれば，他剤に変更 繰り返す薬物不適応には精神的要因も考慮，経済的問題も考慮 患者の生活に合わせた服薬スケジュールを考える。医師の熱意を高める
生活習慣の問題 肥満の進行 過度の飲酒	カロリー制限や運動について繰り返し指導 エタノール換算で男性20–30mL/日以下，女性10–20mL/日以下にとどめるよう指導
睡眠時無呼吸症候群	CPAPなど（別項参照）
体液量過多 食塩摂取の過剰 利尿薬の使い方が適切でない 腎障害の進行	減塩の意義と必要性を説明，栄養士と協力して繰り返し指導 3種以上の併用療法では，1剤を利尿薬にする。血清クレアチニン2mg/dL以上の腎機能 低下例ではループ利尿薬を選択，利尿薬の作用持続を図る 減塩の指導と，上に述べた方針に従い，利尿薬を用いる
降圧薬と拮抗する，あるいはそれ自体で血圧を上昇させる薬物の併用や栄養補助食品の使用	経口避妊薬，副腎皮質ステロイド，非ステロイド性抗炎症薬（選択的COX-2阻害薬を含む）， カンゾウを含む漢方薬，シクロスポリン，エリスロポエチン，抗うつ薬などを併用していれば，その処方医と相談し，可能なかぎり中止あるいは減量する 各薬物による昇圧機序あるいは相互作用に応じた降圧薬を選択
作用機序の類似した降圧薬を併用	異なる作用機序をもち，かつ相互に代償反応を打ち消しあうような降圧薬を組み合わせる
二次性高血圧	特徴的な症状・所見の有無，スクリーニング検査→12章を参照

がわかる。また，家庭血圧測定や24時間自由行動下血圧測定による評価は今後の検討課題である。

## 2) 治療抵抗性を示す要因と対策

治療抵抗性を示す要因として，正確な血圧値が捉えられていない（白衣高血圧・白衣現象，カフサイズが合っていない，偽性高血圧など），降圧治療が不十分（コンコダンスの不良，生活習慣の修正ができていない，降圧薬の使用が不十分など），血圧が下がりにくい状態（体液量過多，肥満，睡眠時無呼吸症候群の存在，過度の飲酒，降圧薬の作用を減弱するような薬物や食品をとっているなど）がある。また，二次性高血圧を見逃していることもある。

このうち，過剰の塩分摂取，利尿薬が使用されていないか適正に使用されていない，また腎機能が低下している場合では，体液量過多に起因する治療抵抗性を

示すことが多い。このようなコントロール不良の高血圧では，利尿薬の適正な使用により降圧が認められる場合が多い。一方，患者とのコンコダンスの問題も大きい。患者への薬物服用についての説明が不十分で，患者が降圧治療を十分に受け入れていない場合，また，主治医が薬物の副作用に気づかない場合は，服薬継続の不良に結びつく。高血圧専門外来に10年間継続通院した患者の調査では，血圧コントロール良好の人では，高血圧治療に対する認知度が高く，体重増加が少なく，Ca拮抗薬やARBの処方を受けている人が多かった<sup>334)</sup>。また，血圧コントロールとその要因に関して調べた調査では，各主治医の治療に対する姿勢が最も大きな要因であった<sup>335)</sup>。これらの報告より，血圧コントロールの向上のためには，主治医の治療に対する積極性，具体的には患者の高血圧治療に対する認知度を上げる努力，生活習慣修正への励まし，適正な



表5-4. 利尿薬を含む3剤で目標血圧に達しない場合の対応

- 3つの作用カテゴリー間のバランスを図る
  - 血管拡張薬：ACE阻害薬，ARB，ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬
  - 心拍数抑制薬： $\beta$ 遮断薬，非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬
  - 利尿薬（腎機能に応じた選択，作用持続を図る）
- 増量または1日1回投与を2回に
- アルドステロン拮抗薬の追加（高K血症に注意）
- 適切な時期に高血圧専門医に相談
- さらなる併用療法
  - $\alpha$   $\beta$ 遮断薬（ラベタロール，カルベジロール）の使用
  - ジヒドロピリジン系，非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬の併用
  - ACE阻害薬，ARBの併用（血清カリウム，クレアチニン値に注意）
  - アルドステロン拮抗薬，サイアザイド系利尿薬，ループ利尿薬間の2剤併用
  - $\alpha$ 遮断薬，中枢性交感神経抑制薬の追加
  - 直接的血管拡張薬ヒドララジンの追加（頻脈，体液量増加に対応が必要）

(文献 325より改変引用)

降圧薬の選択が重要である。その際に，患者の経済的問題，心理的問題に対しても配慮が必要である。また，患者の降圧治療への理解促進や薬物調整のための短期入院も考慮すべきである。

十分な血圧コントロールが得られない患者の場合，まず表5-3にあげた各種の要因がないかどうかを検討する。二次性高血圧を示唆する所見がなく，血圧測定や服薬状況に問題がなく，3剤以上の降圧薬で治療しても十分な降圧効果が得られない場合は，減塩と適正体重の達成に向けた生活指導を再度行う。薬物の調整については，もし利尿薬が使用されていないならばその使用を開始，また使用されていれば，その用量と種類の調整を試みる（表5-4）<sup>325)</sup>。サイアザイド系利尿薬は1/2錠からはじめ，最大限2錠までとする。腎機能低下がある場合はループ利尿薬を用いる。ループ利尿薬のうちフロセミドは作用時間が短いため，十分な水・ナトリウム利尿や降圧を得るためには，1日2回（または3回）の投与が必要である。また，より作用時間の長いループ利尿薬（トラセミドなど）を利用することも考慮する。

利尿薬以外では，Ca拮抗薬，ACE阻害薬かARB， $\beta$ 遮断薬か $\alpha$ 遮断薬（ $\alpha\beta$ 遮断薬を含む）の3つの範疇から2-3剤を選ぶ。しかし，3剤以上のどの組み合わせが有用であるかについては明確な成績はない。したがって，大部分は理論上あるいは経験または少数例の成績に基づいて推奨されることが多い。少量のアルドステ

ロン拮抗薬（スピロラクトンであれば12.5-25mg）の追加投与が有効と報告されている<sup>317,336)</sup>。なお，原則として同じクラスの薬物の重複は避けるが，ACE阻害薬とARBの併用， $\beta$ 遮断薬と $\alpha$ 遮断薬もしくは中枢性交感神経抑制薬の併用，また，サイアザイド系利尿薬とアルドステロン拮抗薬との併用は可能である。治療抵抗性高血圧では，降圧薬の持続時間が不十分であると，降圧が十分でない時間帯が生じやすい（早朝高血圧を含む）。すべての時間の血圧を目標のレベルに低下させるため，朝夕の家庭血圧での評価をはじめ24時間自由行動下血圧測定による血圧日内変動の評価を行い，薬物種類の調節のみならず，投薬時間の調節（クロノセラピー）も必要となる（長時間作動性薬物の朝・夕の投与や朝・就寝前の投与）。なお，このような多剤併用や高用量投与の際には，副作用や過度の血圧低下が起こりやすいため，十分な注意が必要であり，適切な時期に高血圧専門医に相談することが望ましい。

なお，4剤以上で目標血圧にコントロールされている例も治療抵抗性高血圧と定義し，治療抵抗性の要因や二次性高血圧について考慮することが患者の利益につながるかもしれないとするステートメント<sup>337)</sup>が最近提出されている。

