

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

治療薬 (1997.07) 2.3巻:35～40.

【降圧薬の選択と適正使用】
降圧薬—選択と適正使用のための基礎知識
カルシウム拮抗薬
—その特徴と適正使用

長谷部直幸、菊池健次郎

【降圧薬——選択と適正使用のための基礎知識】

カルシウム拮抗薬 ——その特徴と適正使用

長谷部直幸 菊池健次郎

旭川医科大学第一内科 / はせべ・なおゆき きくち・けんじろう
(講師) (教授)

はじめに

カルシウム (Ca) 拮抗薬は、本邦においてはすでに20年の使用経験があり、的確な降圧効果に加え、心肥大退縮作用、腎・心筋

保護作用、抗動脈硬化作用など副次的効果も期待できる (図1)¹⁾。脂質、糖、尿酸代謝への悪影響もなく、さらに禁忌となる病態がほとんどないため、脳、心、腎、末梢動脈など

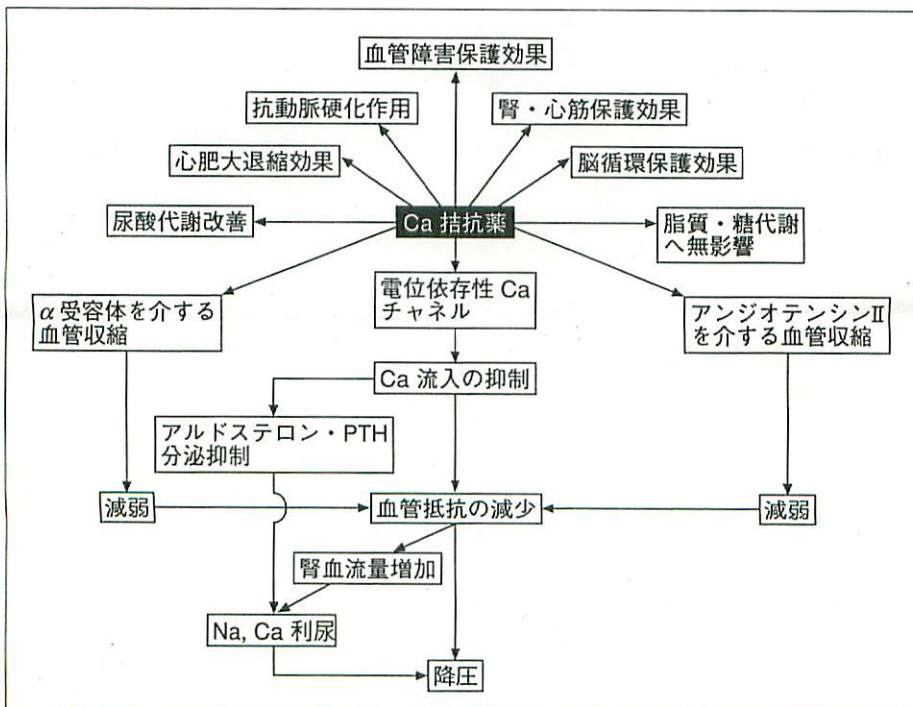


図1 Ca 拮抗薬の降圧作用と副次的作用

に合併症を有する高血圧患者を含めてもっとも繁用されている降圧薬である。

現在、本邦で臨床使用が可能な Ca 拮抗薬を表 1 に示した。これらはその化学構造から大きく 3 種類に分類される。すなわち、1) ニフェジピンなどのジヒドロピリジン (DHP) 系、2) ジルチアゼムなどのベンゾジアゼピン系、3) ベラパミルなどのフェニ

ルアルキルアミン系である。

近年、Ca 拮抗薬が虚血性心疾患患者の予後に悪影響を及ぼす可能性や、消化管出血を増加させる可能性、さらには癌の発生率を増加させる可能性を指摘する論文が相次いで発表され、本邦でも大きな反響を呼んだ。しかし、これらの論文には多くの問題点があり、種々の視点から反論がなされている。

表 1 主な Ca 拮抗薬

| 一般名 | 商品名 | 剤型 | T _{max} (時間) | T _{1/2} (時間) | 1 日常用量(mg/日) | 投与回数 |
|---------------------|------------------|------|-----------------------|-----------------------|--------------|------|
| 第一世代の Ca 拮抗薬 | | | | | | |
| ジヒドロピリジン系 | | | | | | |
| ニフェジピン | アダラート | カプセル | 約0.3~0.6 | 2.8 | 30 | 3 |
| | セバミット | 細粒など | 約0.5 | 約1.5 | 30 | |
| | アダラート L | 錠剤 | 3.5~3.7 | 約4 | 20~40 | 2 |
| | セバミット R | 細粒など | 約4 | 約2 | 20~40 | |
| ベンゾジアゼピン系 | | | | | | |
| ジルチアゼム | ヘルベッサー | 錠剤など | 3~5 | 約4.5 | 90 | 3 |
| | ヘルベッサー R | カプセル | 13.8 | 7.3 | 100~200 | 1 |
| フェニルアルキルアミン系 | | | | | | |
| ベラパミル | ワソラン | 錠剤 | 1~2 | 3~7 | 120~240 | 3 |
| 第二世代の Ca 拮抗薬 | | | | | | |
| ジヒドロピリジン系 | | | | | | |
| ニカルジピン | ペルジピン | 錠剤など | 0.5~1 | 1.25 | 30~60 | 3 |
| | ペルジピン LA | カプセル | 2~3 | 4 | 40~80 | 2 |
| ニルバジピン | ニバジール | 錠剤 | 1.1~1.5 | 10.7~10.9 | 2~4 | 2 |
| ニトレンジピン | パイロテンシン | 錠剤 | 2~3 | 11~18 | 5~10 | 1 |
| ニソルジピン | バイミカード | 錠剤 | 1.3~1.5 | 2.1~2.3 | 5~10 | 1 |
| マニジピン | カルスロット | 錠剤 | 3.6 | 7.3 | 10~20 | 1 |
| パルニジピン | ヒポカ | カプセル | 1~6 | 9~11 | 10~15 | 1 |
| ベニジピン | コニール | 錠剤 | 2.4 | 3.5~3.8 | 2~4 | 1 |
| アムロジピン | アムロジン | 錠剤 | 6~12 | 33~50 | 2.5~5 | 1 |
| | ノルバスク | 錠剤 | | | | |
| エホニジピン | ランデル | 錠剤 | 1.4~2.2 | 約2 | 20~40 | 1~2 |
| フェロジピン | ムノパール | 錠剤 | 1~1.4 | 1.9~2.7 | 2.5~5 | 2 |
| | スプレンジール | | | | | |
| シルニジピン | シナロング | 錠剤 | 1.8~2.2 | 2.1~2.5 | 5~10 | 1 |
| | アテレック | | | | | |
| アラニジピン | シスカード | | | | | |
| | ベック顆粒 サプレスタ顆粒 | 細粒 | 4.8~5.0 | 2.7~3.3 | 5~10 | 1 |

本稿では、Ca拮抗薬の特徴をふまえた降圧薬としての適正な使用について概説したい。

第一世代の短時間作用型 Ca 拮抗薬

Ca拮抗薬は、元来抗狭心症薬・抗不整脈薬として臨床に導入された。日本では、まずベラパミル（1965年）が抗狭心症薬・抗不整脈薬として登場し、次いでジルチアゼム（1974年）、ニフェジピン（1975年）が抗狭心症薬として臨床に導入された。第一世代のCa拮抗薬とはこれら三者の総称であり、のちに後二者が降圧薬として評価されるにいたったのは1970年代末のことである。

第一世代の3種のCa拮抗薬の薬理学的特性とおもな副作用を表2⁴⁾に示した。臓器選択性の面で、ニフェジピンは血管選択性が高く末梢血管拡張作用が強いが、心刺激伝導系や心筋収縮力の抑制作用はほとんどもない。これに対してベラパミルは、心刺激伝導系や心筋収縮力に対する抑制作用が強い反面、血管選択性はきわめて弱い特徴を有する。ジルチアゼムは、両者の中間に位置づけられる。その後臨床導入されたニフェジピン以外のDHP系Ca拮抗薬も、一様に高い血管選択性を有している。ニフェジピン・カプセル剤は、降圧効果の発現が速やか、かつ強力であり、そのため低血圧、顔面紅潮、頭痛、動悸、頻脈などの副作用が認められる。一方、臨床使用量において、ベラパミルやジルチアゼムには、徐脈、房室伝導抑制効果が認められる。これは、両者がイオン化する薬剤であり、Caチャンネル開口時にのみ受容体に到達し、頻回反復性の脱分極を示す組織、すなわち房室結節などのCaチャンネルへの結合性が高いためと考えられている。他方、ニフェジピンは脂溶性Ca拮抗薬であり、細胞膜の脂質組成の相違が組織選択性に影響することが推定されている。さらに、ベラパミル

表2 Ca拮抗薬の薬理学的特性と副作用

| | ニフェジピン | ジルチアゼム | ベラパミル |
|----------|--------|--------|-------|
| 血管系 | | | |
| 選択性 | 卅 | + | 0 |
| 末梢血管拡張作用 | ++ | + | + |
| 脳動脈拡張作用 | ++ | + | ± |
| 冠動脈拡張作用 | 卅 | ++ | ++ |
| 腎動脈拡張作用 | ++ | + | + |
| 心臓 | | | |
| 刺激伝導系抑制 | 0 | + | ++ |
| 陰性変力作用 | + | + | 卅 |
| | ニフェジピン | ジルチアゼム | ベラパミル |
| 頭痛 | ++ | + | + |
| 顔面紅潮 | ++ | + | + |
| 動悸 | ++ | + | + |
| 徐脈 | | + | + |
| 伝導障害 | | + | + |
| 下腿浮腫 | ++ | + | + |
| 便秘 | + | + | ++ |
| 下痢 | + | + | |
| 発疹 | + | + | + |
| 歯肉肥厚 | + | | |
| めまい | + | + | + |
| 倦怠感 | + | + | |
| 頻尿(感) | + | | |

は、弱いNaチャンネル遮断作用をも合わせもつことが知られており、本剤の抗不整脈薬としての有効性をさらに特徴づけるものと考えられる。

Ca拮抗薬の薬理作用

Ca拮抗薬の薬理作用は、主にこれら第一世代のCa拮抗薬を用いた検討で明らかにされてきた。その降圧の主作用は、細動脈拡張による末梢血管抵抗の低下に起因するもので、心拍出量は通常増加する。さらにこの降圧効果には、直接的な血管拡張作用に加え、 α 受容体やアンジオテンシンII(AII)受容体を介する血管収縮反応の減弱作用も関与し

ている。これら細動脈の拡張作用は、ニフェジピンがもっとも強力である。腎血行動態上、腎血管抵抗、腎灌流率は減少するが、腎血流量 (RBF) および糸球体濾過値 (GFR) は増加し、水・Na 利尿効果が発揮される。本剤の投与急性期には、交感神経活性亢進に伴う血漿レニン活性 (PRA) や血漿ノルアドレナリン (PNA) の上昇がみられるが、副腎皮質に対する直接的アルドステロン分泌抑制作用があり、そのため血漿アルドステロン値の上昇は認められない。シルチアゼムは、降圧効果が緩徐であり、心拍数を増加させない Ca 拮抗薬として使いやすい薬剤である。本剤投与時に留意すべき副作用として、とくに高用量投与時の、徐脈や房室伝導抑制があげられる。

Ca 拮抗薬は、血小板凝集抑制作用に加え、凝集血小板から放出される増殖因子 (PDGF) の遊離を遅延・抑制する。その結果、PDGF による DNA 合成促進を介する血管平滑筋細胞の増生や、TGF β などを介する動脈壁のコラーゲン、エラスチンなどの細胞外マトリックスの増加が阻害され、血管壁のリモデリング抑制、ひいては抗動脈硬化作用を発揮するとされる。また、Ca 拮抗薬には、内皮由来血管弛緩物質 (EDRF: NO) の産生・分泌の維持ないし促進、細胞内の Ca 過負荷防止作用などがあり、これも抗血管リモデリング効果につながりうる。

すでに多くの臨床研究により、Ca 拮抗薬の心肥大退縮効果が明らかにされている。その主たる機序は、降圧それ自体による後負荷軽減作用とされるが、加えて A II やカテコールアミンによる細胞内遊離 Ca 濃度の増加を軽減する作用が関与する可能性が指摘されている。これまでの3種の第一世代 Ca 拮抗薬による心肥大退縮効果の比較では、治療期間やプロトコールの相違はあるものの、左室重量の減少率は、ニフェジピン-7.1~

-25.2%、ベラパミル-6.1~-17.0%、シルチアゼム-10.3%とほぼ同等の心肥大退縮率が報告されている。

第二世代の長時間作用型 Ca 拮抗薬

第一世代の Ca 拮抗薬は、作用発現が早く、持続時間が短いため、降圧薬としては血圧変動が大きくなりがちで、服薬コンプライアンスの面からも改善されるべき余地があった。当初1日3回、のちに1日2回投与の徐放剤が開発されたニカルジピン (1981年) と、当初から1日2回投与で登場したニルバジピン (1989年) は、ともに脳血管に対する親和性が高く、脳血流増加作用が特徴である。

1990年に登場したニソルジピン、ニトレンジピン、マニジピンは、すべて1日1回投与で有効性が示された薬剤である。ニソルジピンは、冠血管拡張/心筋収縮抑制作用比が高く、冠血流の増加効果が強い特徴を有し、ニトレンジピンは脳血流増加作用、マニジピンは腎血流増加作用がそれぞれ強い傾向を示す。その後ベニジピン (1991年)、バルニジピン (1992年) が1日1回投与型の Ca 拮抗薬として臨床導入された。作用持続時間が長い機序として、前者では DHP 受容体からの解離が緩徐であること、後者では、製剤上の徐放化があげられる。本態性高血圧症以外に、腎性高血圧に対する適応が認められているのは、現段階ではニソルジピン、ベニジピン、バルニジピンの三者であるが、一般的に DHP 系 Ca 拮抗薬は、代謝経路が肝であり、腎血管拡張、腎血流増加作用を有しているため、腎機能障害例での有用性は高い。1994年に登場したエホニジピンは、これまでの Ca 拮抗薬に比し、より胆汁排泄性が高く、受容体への緩徐な結合と解離により、長い作用持続性を示す。その最高血中濃度到達時間 (Tmax) および血中濃度半減期 (T1/

2) などの薬物動態は、前述したベニジピンに類似している。フェロジピンは国外では1日1回投与であるが、国内ではあえて1日2回投与として1995年に登場した。血管選択性がきわめて高く、強い降圧効果の特徴としている。長い持続時間に加え、作用発現までの時間経過がきわめて緩徐なCa拮抗薬として、アムロジピン(1993年)がある。本剤は、過去のCa拮抗薬の中でもっとも長い、TmaxとT1/2を有している。最近、降圧薬評価の指標として、trough(T:谷:次回服用直前の降圧度)/peak(P:山:最大降圧度)比が提唱されている。これは24時間を通してより均等な降圧効果が得られるか否かを示すもので、反射性交感神経緊張亢進の軽減上、50%以上のT/P比が望ましいとされる。一般にTmaxが大きい薬剤ほどT/P比が高く、血管拡張性の副作用の出現頻度も低いとされている。また最近、高血圧の病因や病態、動脈硬化性合併症の成立機序にインスリン感受性が注目され、これと降圧薬の関連が検討されている。これまでの非持続性Ca拮抗薬ではインスリン感受性は低下(悪化)するが、反射性交感神経活性亢進の軽微な長時間持続性のもの、T/P比の高いものではこのインスリン感受性の悪化はみられないという。このような視点から、T/P比のもっとも大きいアムロジピンを第三世代のCa拮抗薬と分類する見解もある。新規Ca拮抗薬は現在も開発中であり、最近では寒冷・ストレス性昇圧の抑制作用を合わせもつというシルニジピン(1995年)や、1日1回投与が可能な顆粒製剤であるアラニジピン(1996年)など、国内で開発されたCa拮抗薬が臨床に供されている。

最近の降圧薬療法全般において、個々の患者の病態に適合した日中血圧的確なコントロールと、夜間の過剰降圧の防止、さらに朝方の血圧異常上昇の抑制など、高血圧性臓器

障害の発症および進展防止に向けた降圧の質が問われるようになってきた。今後このような観点やコンプライアンス保持の面からも、24時間持続型でT/P比の高い降圧薬の使用頻度が増えるものと思われる。また従来Ca拮抗薬は腎血行動態上、糸球体輸入細動脈のみを拡張させ、糸球体内圧を低下させず、むしろ上昇させるとされてきた。最近開発されたCa拮抗薬には、輸入・輸出の両細動脈を拡張させ、糸球体内圧を上昇させずむしろ低下させ、より強い腎保護(糸球体硬化抑制)効果が期待されているものもある。さらに、一部のCa拮抗薬には、LDLなどの脂質や細胞(脂質)膜の活性酸素などによる過酸化を防止する抗酸化作用のあることが筆者の教室の検討でも示されている。こうした抗酸化作用と抗動脈硬化、蛋白尿軽減などの腎保護効果、虚血や虚血再灌流時の心筋保護効果との関連はまだ明らかではなく、今後この面での臨床的意義の詳細な検討が期待される。

最近のCa拮抗薬論争をどう考えるか

Ca拮抗薬の使用が、虚血性心疾患患者の予後に悪影響を及ぼす可能性を指摘したPsatyら³⁾およびFurbergら⁴⁾の論文は、短時間作用型Ca拮抗薬のみを対象としており、データの解析方法にも問題が多く、ただちに信頼すべき意見とはいえない。Kaplanは、短時間作用型で想定される有害性の仮説は、長時間作用型のCa拮抗薬には適用しえないことを明解に述べている(表3)⁵⁾。さらに、PRAISE(アムロジピン)、VHeFT-III(フェロジピン)、DEFIANT II(ニソルジピン)、STONE(ニフェジピンGITS)など、最近発表された長時間作用型のCa拮抗薬を用いた大規模臨床試験では、心不全や心筋梗塞後の患者の予後および機能の改善、さらには高血圧患者の心・血管系臓器合併症の一次予防の点で、好ましい結果が得られている。

表3 Ca拮抗薬の有害作用の可能性

| 効 果 | 短時間作用型 (ニフェジピン) | 長時間作用型製剤 |
|-------------|--------------------|----------|
| 催 虚 血 性 作 用 | 否定的 | なし |
| 陰 性 変 力 作 用 | あり | 少 |
| 調 律 へ の 影 響 | 未証明 | なし |
| 催 出 血 性 作 用 | 未証明 | なし |
| 著 しい 低 血 圧 | あり | なし |
| 反射性交感神経活性亢進 | あり | なし |

現状では、2論文の成績は、降圧療法における盲目的なCa拮抗薬の使用に対する警鐘として受け止めておくべきである。高血圧患者に短時間作用型Ca拮抗薬を、とくに大量使用することは控えるべきであり、特殊な場合を除いては、前述した優れた長時間作用型のCa拮抗薬を選択すべきであろう。

最近 Pahor らは、短時間作用型Ca拮抗薬の使用が、消化管出血の合併や、癌の合併を増加させる可能性があるという論文を相次いで発表した。Ca拮抗薬には、血小板凝集抑制作用があり、また発癌予防機序とされるアポトーシスの抑制作用も指摘されていることから、彼らの指摘した可能性はまったく根拠のない推論ではないといえる。しかし、対象とした母集団はそれぞれ小さく、また合併疾患のリスクが高い高齢者を対象としている点

など問題が多い。これらの論文には、すでに多方面から反論がなされつつあり、いずれの可能性をも否定する意見も出されている。

いずれにせよ、これらの論文の提起する問題点とその社会的波及効果は重大であり、早急な検証が必要である。Ca拮抗薬の臨床的安全性に関する新たなレベルの保証が求められているのであり、その意味で、本邦独自の前向き大規模臨床試験が不可欠であることをあらためて強調しておきたい。明らかな検証結果が公表されるまでは、一般臨床家の冷静な対応が望まれる。

文 献

- 1) 菊池健次郎, 長谷部直幸: カルシウム拮抗薬をいかに用いるか—短時間作用型と長時間作用型との差異—. *Medical Practice* 14: 65~70, 1997
- 2) 長谷部直幸, 藤野貴行, 菊池健次郎: Ca拮抗薬の治療上の注意点. *血圧* 2: 691~696, 1995
- 3) Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD et al: The risk of myocardial infarction associated with anti-hypertensive drugs therapies. *JAMA* 274: 620~625, 1995
- 4) Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV: Nifedipine — dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease—. *Circulation* 92: 1326~1331, 1995
- 5) Kaplan NM: The calcium channel blocker controversy. *Hypertens Res* 19: 57~64, 1996