

# AMCoR

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

最新医学 (1999.05) 54巻5号:1087～1095.

【高血圧 ー研究と臨床の最前線ー】  
高血圧の治療・予後に関する最近の話題  
利尿薬,  $\beta$  遮断薬,  $\alpha$  1遮断薬の最近の話題

羽根田俊、平山智也、菊池健次郎

## ● 高血圧の治療・予後に関する最近の話題

利尿薬,  $\beta$  遮断薬,  $\alpha_1$  遮断薬の最近の話題

羽根田 俊\*\* 平山 智也\* 菊池 健次郎\*\*\*

## 要 旨

少量の利尿薬は代謝面に対する悪影響も少なく, 突然死の減少効果も期待できるため, たとえ高脂血症や耐糖能低下を有する患者においても有用である.  $\beta$  遮断薬は, アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬投与下の非虚血性心不全のみならず, 虚血性心不全の生命予後改善ならびに突然死の減少をもたらしことが明らかにされている.  $\alpha_1$  遮断薬は, 早朝の血圧上昇の抑制, インスリン抵抗性・脂質代謝の改善, QOL 改善, 特に男性患者における勃起障害改善作用など, 臨床上有用な付加作用が指摘されている.

## はじめに

これまでの高血圧に関する多くの大規模臨床試験により, 利尿薬や  $\beta$  遮断薬には心血管系疾患の1次あるいは2次予防効果があることが明らかにされている. これらの evidence に基づき, 高血圧の予防, 発見, 評価, 治療に関する米国合同委員会第VI次報告 (JNC-VI)<sup>1)</sup> など多くの高血圧治療の指針において, 両薬剤は降圧薬治療の第1選択薬に挙げられている. さらに,  $\alpha_1$  遮断薬は降圧効果のほかに, 動脈硬化性心・血管疾患発症の大きな危険因子となる糖・脂質代謝異常を改善させることが知られている.

そこで本稿では, 利尿薬,  $\beta$  遮断薬および  $\alpha_1$  遮断薬の高血圧治療に関する最近の知見について概説する.

## 利尿薬

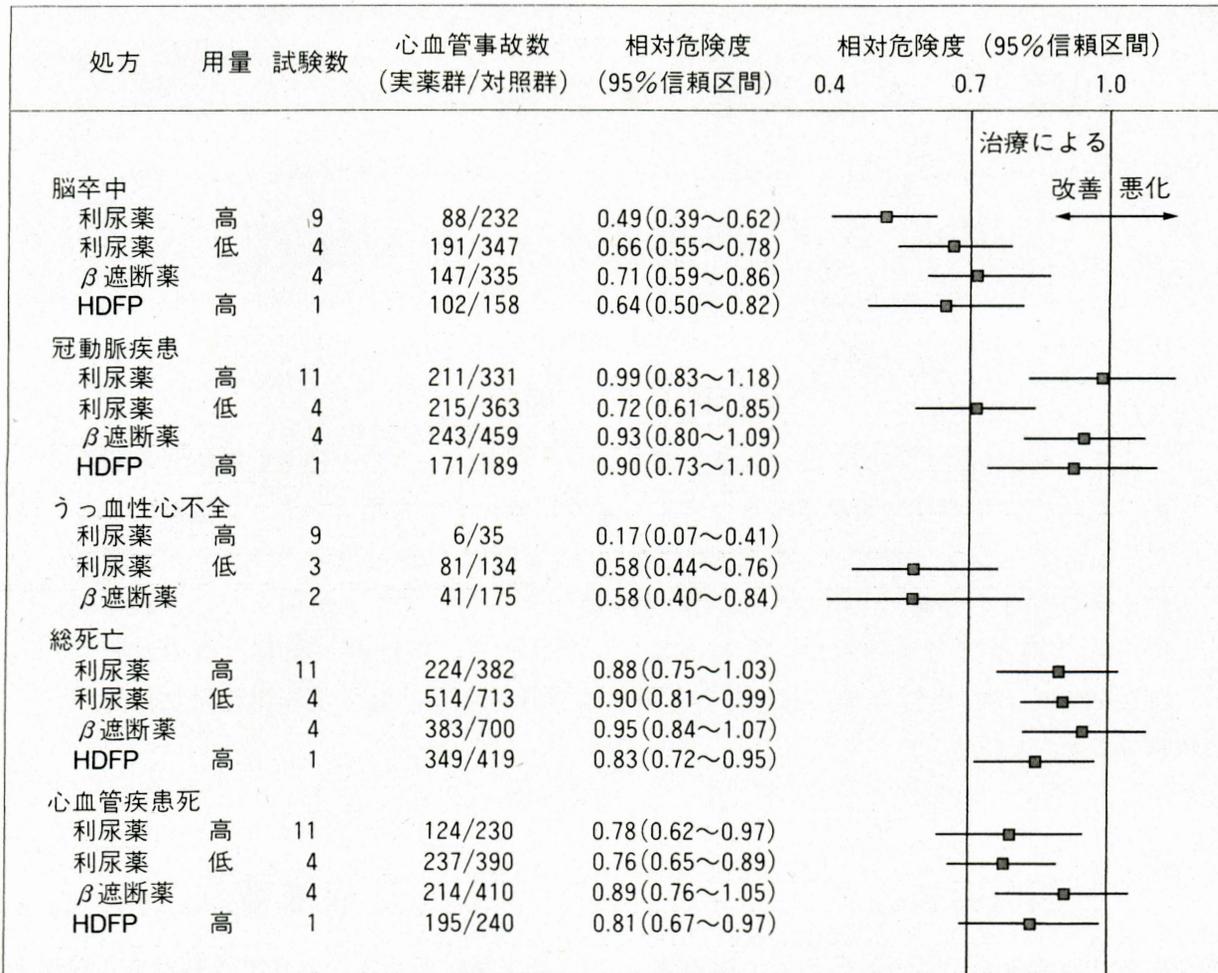
利尿薬に関するこれまでの長期介入試験では, 脳血管障害や心不全・腎不全による死亡率は低下させたが, 冠動脈疾患 (CAD) の1次あるいは2次予防効果が明確ではなく, CAD 死の多い欧米では, その有用性に関して種々の論争が行われてきた. 少量の利尿薬 (ヒドロクロチアジド: 12.5mg, 25mg, クロルタリドン: 12.5mg) を用いた大規模研究 [Medical Research Council (MRC) II<sup>2)</sup>, European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial (EWPHE)<sup>3)</sup>, Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension)<sup>4)</sup>, Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)<sup>5)</sup>] では, 脳卒中, うっ血性心不全はもとより, 全CAD 死または突然死の減少効果も認められている. さらに最近, 利尿薬の用量別効果を検討した, 前述の研究を含めた18大規模研究

\* 旭川医科大学 第一内科 \*\* 同 助教授

\*\*\* 同 教授

キーワード: 高血圧, 利尿薬,  $\beta$  遮断薬,  $\alpha_1$  遮断薬

図1 1次薬別に見た高血圧治療研究のメタアナリシス (文献<sup>9)</sup>より引用改変)



HDFP: Hypertension Detection and Follow-up Program

をメタアナリシスした成績<sup>9)</sup>が発表された。その結果、利尿薬の高用量投与は脳卒中の発症を低下させるが、CADの発症を低下させないこと、しかし、低用量の投与はこれら両者の発症を低下させることが明らかになった(図1)。

一方、従来より利尿薬には、用量依存性の糖・脂質・電解質・尿酸代謝異常惹起作用があることが指摘されており、その代謝異常の臨床的意義が議論されてきた。EWPHE研究<sup>9)</sup>では、プラセボ群に比して実薬群(ヒドロクロチアジド+トリウムテレン)で、痛風や糖尿病の発症頻度が高い傾向を示す成績が得られている。しかしHarperら<sup>7)</sup>は、ベンドロフルアジド1日1.25mgと5.0mgの

効果を比較し、降圧効果には両者間で差はないが、血清カリウム値、尿酸、空腹時血糖、ヘモグロビンA<sub>1c</sub>(HbA<sub>1c</sub>)への影響は低用量投与で少なかったと報告している。さらにSHEP研究<sup>8)</sup>では、低用量のクロルタリドンが、糖尿病合併群においても非合併群と同様に糖・脂質代謝を悪化させず、脳卒中やCADの発症頻度を低下させることが明らかにされた(表1)。また、Randomized Aldactone Evaluation Study(RALES)<sup>9)</sup>において、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬投与下の心不全患者に、カリウム・マグネシウム保持性利尿薬(非アルドステロン薬)であるスピロラクトンの比較的少量投与が、突然死の発症を有意に減少させることが明示さ

表 1 老年収縮期高血圧患者における利尿薬治療の有用性—糖尿病合併例と非合併例の比較— (文献<sup>8)</sup>より引用改変)

	糖尿病群		非糖尿病群	
	実薬群	プラセボ群	実薬群	プラセボ群
症例数	283	300	2,080	2,069
主要な心血管疾患*				
発症数	57	83	231	330
発症頻度 (5年間累積)/100 (SD)	21.4 (2.6)	31.5 (3.3)	13.3 (0.9)	18.4 (1.0)
相対危険度 (95%CI)	0.66 (0.46~0.94)		0.66 (0.55~0.79)	
非致死のおよび致死的脳卒中				
発症数	25	36	78	123
発症頻度 (5年間累積)/100 (SD)	9.7 (1.9)	14.4 (2.2)	4.4 (0.5)	7.5 (0.7)
相対危険度 (95%CI)	0.78 (0.45~1.34)		0.62 (0.46~0.83)	
非致死的心筋梗塞および致死的冠動脈疾患				
発症数	18	34	85	106
発症頻度 (5年間累積)/100 (SD)	7.7 (1.4)	13.1 (2.6)	5.1 (0.6)	5.7 (0.6)
相対危険度 (95%CI)	0.46 (0.24~0.88)		0.77 (0.57~1.05)	
主要な冠動脈疾患				
発症数	23	44	116	139
発症頻度 (5年間累積)/100 (SD)	9.2 (1.9)	16.1 (2.7)	6.9 (0.7)	7.6 (0.7)
相対危険度 (95%CI)	0.44 (0.25~0.77)		0.81 (0.62~1.05)	
全死亡				
発症数	39	48	173	193
発症頻度 (5年間累積)/100 (SD)	17.5 (2.6)	17.8 (2.7)	9.7 (0.7)	10.9 (0.8)
相対危険度 (95%CI)	0.74 (0.46~1.18)		0.85 (0.68~1.06)	

\* 心血管疾患とは非致死的心筋梗塞、突然死 (心臓) および急速な心臓死、冠動脈血行再建術、非致死的心筋梗塞、TIA、動脈瘤、内膜剝離術。  
SD: 標準偏差, CI: 信頼区間, TIA: 一過性脳虚血発作 (発症頻度: %)

れた。

以上のように、少量の利尿薬投与では代謝面に対する悪影響が少なく、脳卒中やCAD、突然死の減少効果も期待できる。それゆえ、たとえ高脂血症や耐糖能低下を合併する高血圧患者においても、代謝面モニター下の本剤の少量投与は有用と考えられる。しかし、本邦では食塩摂取量が1日13g以上(平成8年国民栄養調査)と多いにもかかわらず、利尿薬の使用頻度は著減しており、少量投与の有用性を再認識する必要があると思われる。

### β遮断薬

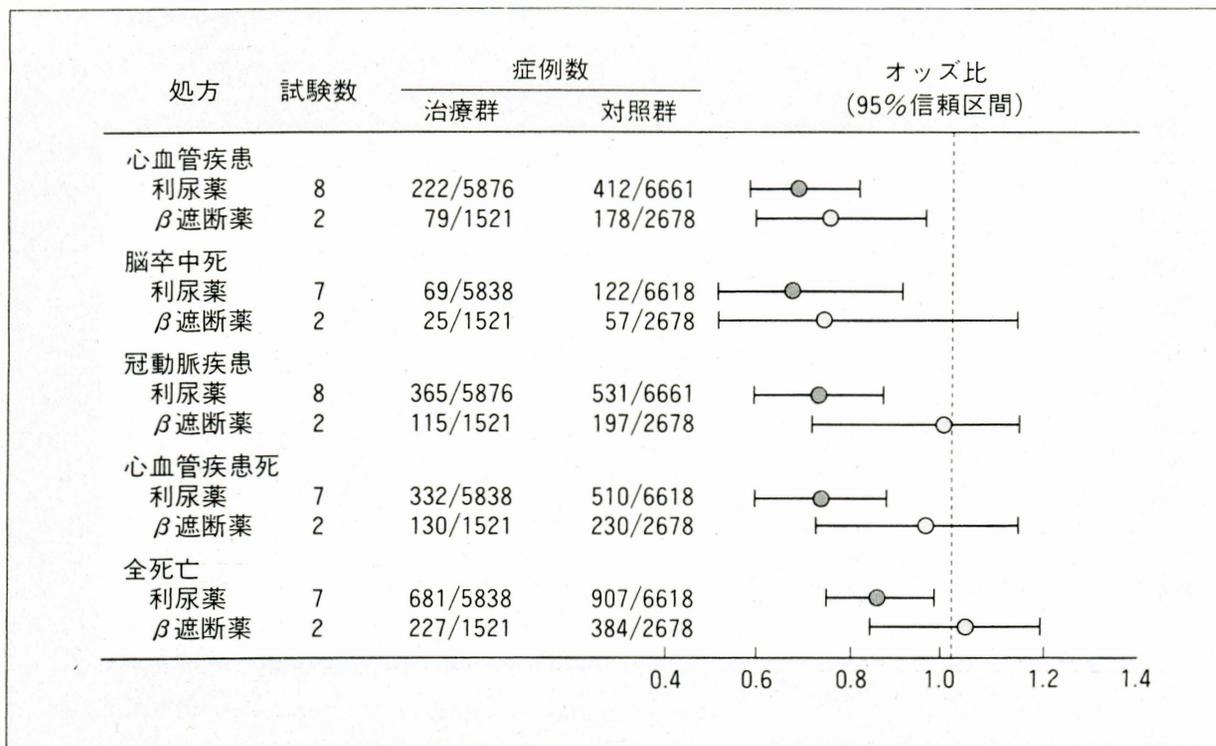
高血圧の大規模臨床試験において、β遮断薬が心血管系疾患発症の1次および2次予防効果を有することはよく知られている。β遮断薬の心機能低下例における有用性も、最近明らかにされつつある。すなわち、Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy trial (MDC)<sup>10)</sup>、Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS)-I<sup>11)</sup> およびII<sup>12)</sup>、Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol in Symptoms and Exercise (PRECISE)<sup>13)</sup> などでは、β遮断薬による拡張型心筋症など、非虚血性心不全患者における心不全症状、心機能および死亡率の改善が報告されている。また、陳旧性心筋梗塞など虚血性心疾患に基づく虚血性心不全におけるβ遮断薬の有用性も、確立されつつある。β-Blocker Heart Attack Trial (BHAT)<sup>14)</sup> では、β遮断薬プロプラノロールによる心筋梗塞例の生命予後の改善が、低危険因子群に比して高危険因子群で著明であった。β<sub>1</sub>選択性の高いβ遮断薬ビソプロロールを用いたCIBIS-I<sup>11)</sup> では、心筋梗塞の既往を有する心不全例の死亡頻度はβ遮断薬に影響されなかった。ごく最近発表された2,674名の多数例による初の無作為二重盲検コントロール試験であるCIBIS-II<sup>12)</sup> では、ビソプロロールを利尿薬、ACE阻害薬に追

加投与すると、入院の頻度、心血管死、特に突然死の頻度が有意に減少し、その程度は虚血性心不全群でより大きい傾向が示された。

加えてMesserliら<sup>15)</sup>は、高齢(60歳以上)高血圧患者において第1選択薬として利尿薬ならびに/またはβ遮断薬を1年以上投与した10研究を解析し、β遮断薬は脳血管障害を減少させたが、CADの罹病率、心血管系疾患死亡率および全死亡率の低下には無効であったと報告している(図2)。一方、虚血性心不全患者に強い抗酸化作用を有するβ遮断薬カルベジロールを、利尿薬、ACE阻害薬、ジゴキシンに追加投与すると、非虚血性心疾患に基づく心不全患者と同等あるいはそれ以上の死亡率、特に突然死の低下が観察されている(US Carvedilol Study)<sup>16)</sup>。また、β遮断薬の心不全患者の死亡に対する効果を検討した17研究をメタアナリシスした成績も発表されている<sup>17)</sup>。それによると、β遮断薬は全死亡を有意に減少させるが、その減少は突然死ではなく非突然死の減少による。また、この全死亡の減少効果は虚血性心不全でも非虚血性心不全と同様であったという。そして、この全死亡の減少効果は、カルベジロール使用群が非カルベジロール使用群に比して大である傾向が示された(表2)。Gottliebら<sup>18)</sup>は、20万人以上の心筋梗塞患者においてβ遮断薬の有用性を層別解析した。その結果、β遮断薬による死亡率の低下効果は、年齢、性、重症度、左室駆出率、収縮期血圧、心拍数、異常Q波の有無、慢性閉塞性肺疾患の有無にかかわらず期待できることを明らかにした。

このように、β遮断薬のCADの1次予防、虚血性心不全患者の生命予後改善、特に突然死の抑制効果については、必ずしも一致した成績は得られていない。しかし、比較的大規模で行われたUS Carvedilol Studyや大規模前向き二重盲検コントロール試験である

図2 1次薬別に見た老年高血圧患者治療研究のメタアナリシス (文献<sup>15)</sup>より引用改変)



CIBIS- II の成績を重視すると、強い抗酸化作用やβ<sub>1</sub> アドレナリン受容体選択性を有するβ遮断薬には、心不全、特に虚血性心不全の生命予後改善、突然死抑制効果が期待できそうに思われ、この点のさらなる解明が望まれる。

### α<sub>1</sub> 遮断薬

α<sub>1</sub> 遮断薬は、糖・脂質代謝改善作用を發揮することがよく知られている。最近、血圧変動やQOL (生活の質) に関する成績が発表された。

Hypertension and Lipid Trial (HALT) 研究<sup>19)</sup>により、長時間作用型α<sub>1</sub> 遮断薬ドキサゾシンの就寝前1回投与は、夜間の過剰降圧を生じず24時間にわたって降圧効果を發揮し、その効果は特に午前6時から11時の間で最も優れていることが明らかにされた(図3)。この成績から、早朝～午前の血圧上昇(morning surge)の抑制と、この時間帯が最も高頻度である心血管系疾患の発症の予防に、長時

間作用型α<sub>1</sub> 遮断薬の就寝前投与の有用性が期待される。またHALT研究<sup>20)</sup>により、家庭血圧に比して診察室を訪れたときの血圧、すなわち随時血圧が上昇する白衣高血圧患者において、α<sub>1</sub> 遮断薬ドキサゾシンは24時間の平均血圧値には著変を与えず、随時血圧値を下降させることが示された。さらにHALT研究では、ドキサゾシンは収縮期血圧値を16.7mmHg、拡張期血圧値を13.7mmHg低下させ、血清総コレステロール値を9.7mg/dl減少、HDLコレステロール値を1.1mg/dl増加させた。これらの成績から、ドキサゾシン投与によりCAD発症の危険率が5年間で14.7%、10年間で13.4%減少することが期待されるという<sup>21)</sup>。

最近、Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) において5種類の降圧薬の性機能に及ぼす長期効果が解析され、報告された<sup>21)</sup>。男性軽症高血圧患者の性機能障害が治療前14.4%に認められ、12.2%は勃起障害(勃起不全あるいは維持障害)であり、高

表2 心不全患者の死亡率に対する $\beta$ 遮断薬の効果(文献<sup>17)</sup>より引用改変)

## A 非虚血性心疾患に基づく心不全

試験	$\beta$ 遮断薬	死亡数/症例数		総死亡 オッズ比(95%信頼区間)
		$\beta$ 遮断薬	対照群	
Australia/New Zealand	カルベジロール	20/207	26/208	0.75 (0.40~1.4)
CIBIS	ビソプロロール	36/180	38/170	0.87 (0.52~1.5)
Fisher, et al	メトプロロール	1/25	2/25	0.48 (0.04~5.7)
Olsen, et al	カルベジロール	1/13	0/4	0.58 (0.02~21)
Packer, et al	カルベジロール	13/332	17/189	0.41 (0.20~0.87)
Pollock, et al	ブシンドロール	0/5	0/2	0.33 (0.00~25)
Woodley, et al	ブシンドロール	0/16	0/11	0.68 (0.01~37)
全体		71/778	83/609	0.69 (0.49~0.98)

## B 虚血性心疾患に基づく心不全

試験	$\beta$ 遮断薬	死亡数/症例数		総死亡 オッズ比(95%信頼区間)
		$\beta$ 遮断薬	対照群	
Anderson, et al	メトプロロール	5/25	6/25	0.79 (0.21~3.0)
CIBIS	ビソプロロール	17/140	29/151	0.58 (0.30~1.1)
Engelmeier, et al	メトプロロール	1/9	2/16	0.88 (0.07~11)
MDC	メトプロロール	23/194	21/189	1.08 (0.57~2.0)
Metra, et al	カルベジロール	0/20	0/20	1.00 (0.02~53)
Olsen, et al	カルベジロール	0/23	0/20	0.87 (0.02~46)
Packer, et al	カルベジロール	9/362	14/208	0.35 (0.15~0.83)
Pollock, et al	ブシンドロール	0/7	0/5	0.69 (0.01~42)
Woodley, et al	ブシンドロール	0/13	0/9	0.68 (0.01~38)
全体		55/793	72/643	0.69 (0.47~0.99)

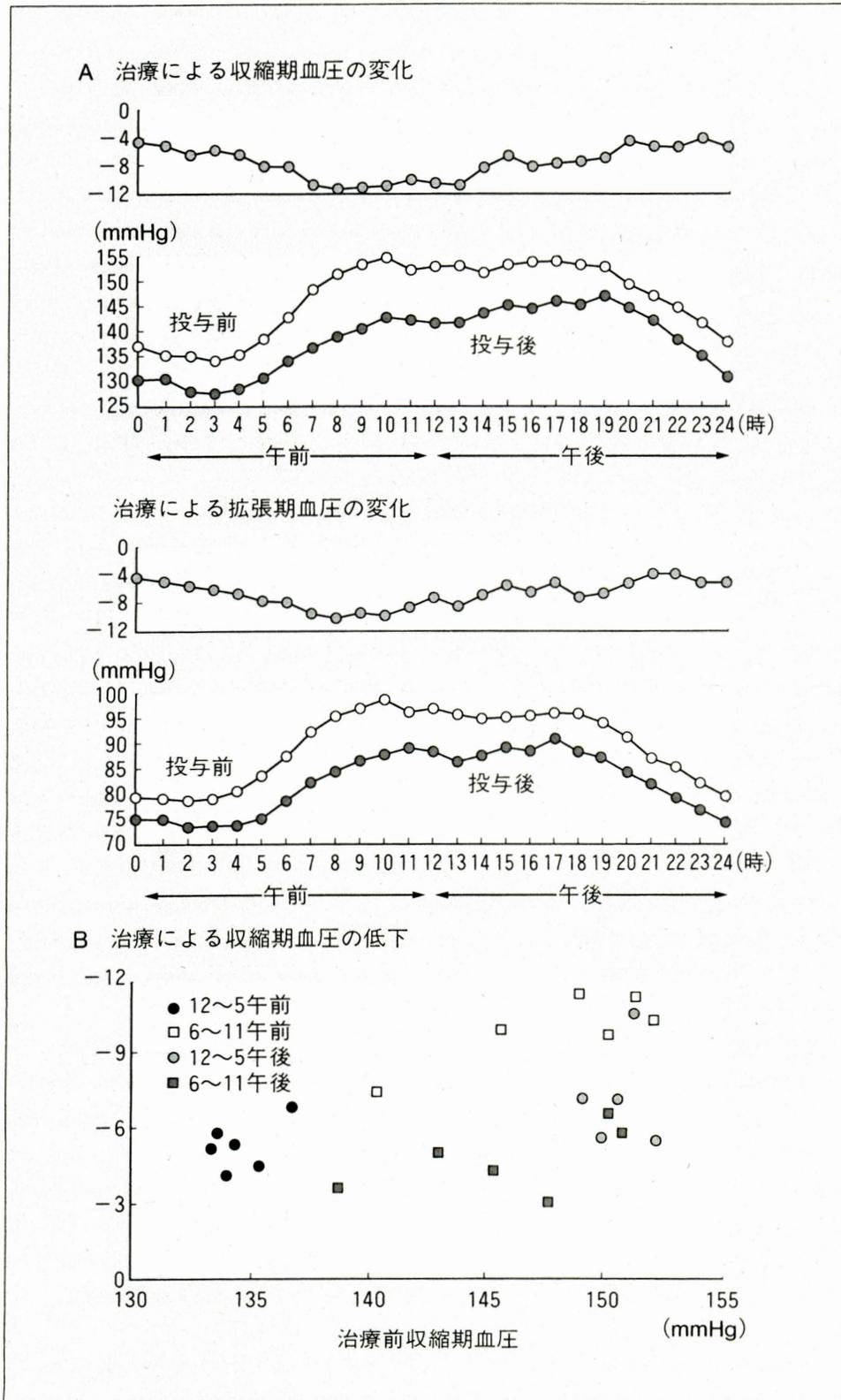
CIBIS: Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study, MDC: Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy

齢者, 収縮期血圧高値例(140mmHg以上), 降圧薬服用の既往のある例で高頻度であった。勃起障害の発症頻度は治療開始24カ月後9.5%, 48カ月後14.7%であった。24カ月の時点では, プラセボ群に比して利尿薬クロルタリドン投与群で有意に高率で,  $\alpha_1$ 遮断薬ドキサゾシン投与群では低率の傾向を示した。さらに, 降圧薬投与開始時にすでに勃起障害を有する患者での検討では, 降圧治療24カ月後の時点でのその頻度はプラセボ群に比し

ドキサゾシン投与群でのみ有意に低下した<sup>22)</sup>。また, 性交渉回数の減少頻度は, 治療開始24カ月および48カ月後でプラセボ群に比してACE阻害薬エナラプリル投与群とクロルタリドン投与群で高く, ドキサゾシン投与群で低い傾向が認められた。

以上のように,  $\alpha_1$ 遮断薬は降圧効果のほか, 早朝の血圧上昇の抑制, 耐糖能・インスリン抵抗性改善, 抗高脂血症作用, さらにはQOL改善, 特に男性患者における勃起障

図3  $\alpha_1$  遮断薬ドキサゾシン投与前後の血圧日内変動の比較 (A) と各時間帯における降圧の程度 (B) (文献<sup>19)</sup>より引用改変)



害改善作用など、臨床上有用な付加作用が認められ、高血圧治療の第1選択薬として改めて評価されている。

#### おわりに

利尿薬、 $\beta$ 遮断薬および $\alpha_1$ 遮断薬は高血圧治療の第1選択薬に挙げられているが、特に本邦においては、カルシウム拮抗薬やACE阻害薬に比してそれらの使用頻度は少ない。しかし最近、これら降圧薬の使用法の再評価、新たな病態への適応拡大、さらに、新たな有用な副次作用の評価がなされつつあり、今後、患者個々の病態に応じて第1選択薬あるいは併用薬として、その使用が増すことが期待される。

#### 文 献

- 1) The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VI). *Arch Intern Med* 157: 2413-2446, 1997.
- 2) MRC Working Party: Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 304: 405-412, 1992.
- 3) Amery A, et al: Mortality and morbidity from the European Working Party on high blood pressure in the elderly trial. *Lancet* i: 1350-1354, 1985.
- 4) Dahlöf B, et al: Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 338: 1281-1285, 1991.
- 5) SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with systolic hypertension. Final results from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 265: 3255-3264, 1991.
- 6) Psaty BM, et al: Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 277: 739-745, 1997.
- 7) Harper R, et al: A comparison of the effects of low- and conventional-dose thiazide diuretic on insulin action in hypertensive patients with NIDDM. *Diabetologia* 38: 853-859, 1995.
- 8) Curb JD, et al: Effect of diuretic-based anti-hypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 276: 1886-1892, 1996.
- 9) The RALES Investigators: Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (The randomized aldactone evaluation study [RALES]). *Am J Cardiol* 78: 902-907, 1996.
- 10) Waagstein F, et al: Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 342: 1441-1446, 1993.
- 11) CIBIS Investigators and Committees: A randomized trial of  $\beta$ -blockade in heart failure: The cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS). *Circulation* 90: 1765-1773, 1994.
- 12) CIBIS- II Investigators and Committees: The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 353: 9-13, 1999.
- 13) Packer M, et al: Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. *Circulation* 94: 2793-2799, 1996.
- 14) Viscoli CM, et al: Beta-blockers after myocardial infarction: influence of first-year clinical course on long-term effectiveness. *Ann Intern Med* 118: 99-105, 1993.
- 15) Messerli FH, et al: Are  $\beta$ -blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 279: 1903-1907, 1998.
- 16) Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group: Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 349: 375-380, 1997.
- 17) Heidenreich PA, et al: Effect of beta-blockade on mortality in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 30: 27-34, 1997.
- 18) Gottlieb SS, et al: Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients

- after myocardial infarction. *N Engl J Med* 339: 489-497, 1998.
- 19) Pickering T G, et al: Nighttime dosing of doxazosin has peak effect on morning ambulatory blood pressure. Results of the HALT study. *Am J Hypertens* 7: 844-847, 1994.
- 20) Pickering T G, et al: Differential effects of doxazosin on clinic and ambulatory pressure according to age, gender, and presence of white coat hypertension. Results of the HALT Study. *Am J Hypertens* 7: 848-852, 1994.
- 21) Levy D, et al: Principal results of the hypertension and lipid trial (HALT): A multicenter study of doxazosin in patients with hypertension. *Am Heart J* 131: 966-973, 1996.
- 22) Grimm R H, et al: Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women: Treatment of Mild Hypertensive Study (TOMHS). *Hypertension* 29: 8-14, 1997.
- 

### Topics of Diuretic, $\beta$ -Blocker and $\alpha_1$ -Blocker in Antihypertensive Therapy

Takashi Haneda, Tomoya Hirayama, Kenjiro Kikuchi  
First Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College