

AMCoR

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

臨牀と研究 (2001.01) 78巻1号:51～56.

【新ガイドラインに基づく高血圧治療】
第1選択薬の効果と使い方
 α 1遮断薬

羽根田俊, 菊池健次郎

特集／新ガイドラインに基づく高血圧治療

第1 選択薬の効果と使い方

α_1 遮断薬

羽根田 俊 菊池 健次郎*

はじめに

α_1 遮断薬は降圧効果の他に動脈硬化性心疾患合併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効果を有することが知られている。近年、多くの evidence に基づいた高血圧の予防、発見、評価、治療に関する米国合同委員会第6次報告(JNC VI)¹⁾、世界保健機関／国際高血圧治療ガイドライン1999 (WHO/ISH 1999)²⁾や日本高血圧学会による高血圧治療ガイドライン2000年版 (JSH 2000)³⁾において α_1 遮断薬は薬物療法の第一選択薬の一つとして推奨されている。

そこで、本稿では、 α_1 遮断薬の血圧変動、糖・脂質代謝、生活の質(QOL)や心血管系疾患発症に及ぼす効果、さらに使用法と留意点について、最近の知見を交えながら概説する。

I. α_1 遮断薬の血圧変動に及ぼす効果

早朝に多発するとされる不整脈死、心筋梗塞や脳血管障害の発症は早朝の急激な血圧上昇(morning surge)が関連し、これには α 受容体刺激が関与するとされている。Hypertension and Lipid Trial (HALT) 研究⁴⁾により、長時間作用型 α_1 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時間にわたり降圧効果を発揮し、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1)。この成績より、早朝における心血管系疾患の発症予防に α_1 遮断薬の効果が期待される。さらに、HALT 研究⁴⁾により、家庭血圧に比し診察室を訪れた時の血圧、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_1 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(表1)。

旭川医科大学第一内科 *教授

II. α_1 遮断薬の糖代謝に及ぼす効果

本態性高血圧に高率に合併する肥満、糖尿病あるいは耐糖能異常の成因として、組織特異的インスリン抵抗性とそれに伴う高インスリン血症が指摘されている。利尿薬や β 遮断薬の投与は高血圧患者のインスリン感受性低下を助長させるが、 α_1 遮断薬はACE 阻害薬とともに糖代謝に悪影響を及ぼさず、逆にインスリン感受性を改善させることが指摘されている(図2)⁶⁾⁷⁾。

Giordano ら⁸⁾は、インスリン非依存性糖尿病を合併した高血圧患者においてACE 阻害薬カプトプリル、Ca拮抗薬ニフェジピンあるいは α_1 遮断薬ドキサゾシンの血圧、糖・脂質代謝に及ぼす効果を比較検討した。その結果、カプトプリルおよびニフェジピンは糖・脂質代謝に対して有意な影響を与えなかったが、ドキサゾシンは脂質代謝およびインスリン感受性、経口ブドウ糖負荷試験の血糖、インスリン反応を有意に改善させることを示した。さらに、Andersson と Lithell⁹⁾は、高トリグリセライド血症を合併した本態性高血圧患者にACE 阻害薬エナラプリルあるいは α_1 遮断薬ドキサゾシンを投与し、ドキサゾシン投与のみがいずれも有意にインスリン感受性を増加、トリグリセライド値、VLDL-トリグリセライド値およびVLDL-コレステロール値を低下させたと報告している。

III. α_1 遮断薬の脂質代謝に及ぼす効果

Leren ら¹⁰⁾は、 α_1 遮断薬プラゾシンが本態性高血圧患者の血清総コレステロール値、トリグリセライド値を低下させることを報告した。その後、長時間作用型 α_1 遮断薬であるブナゾシン、テラゾシンやドキサゾシンについても、血清総コレステロール値、トリグリセライド値、LDL-コレステロール値、総コ

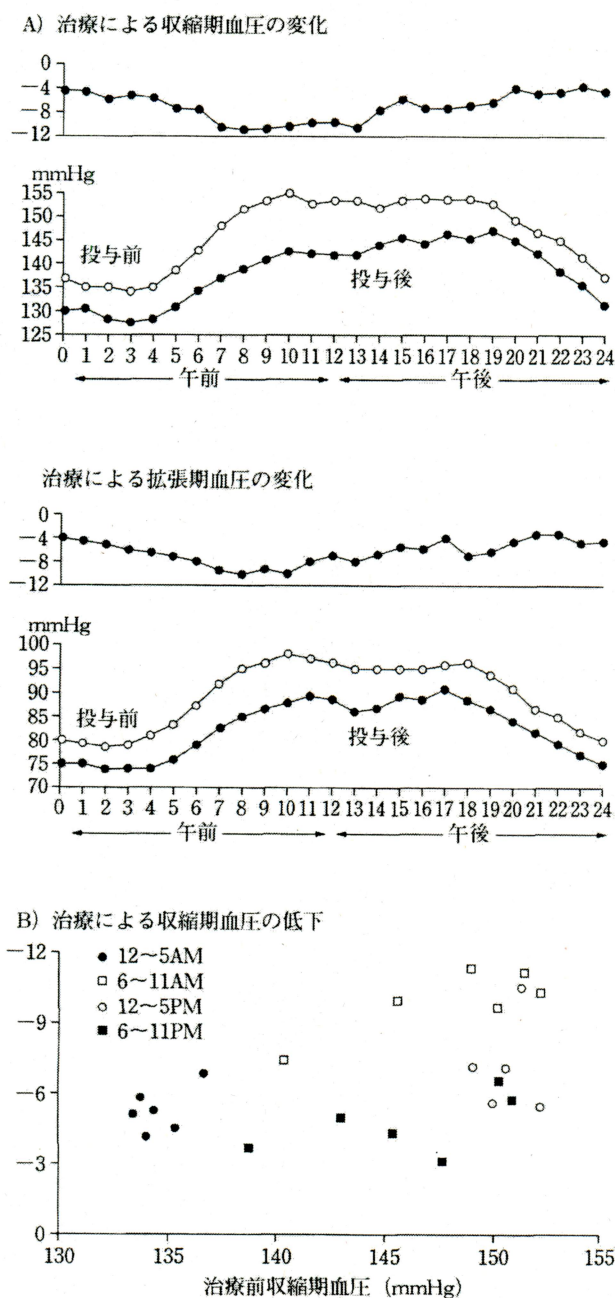


図 1 α_1 遮断薬ドキサゾシン投与前後の血圧日内変動の比較 (A) と各時間帯における降圧の程度 (B) (文献4より引用)

レステロール/HDL-コレステロール比を低下させ、HDL-コレステロール値を増加させることが明らかにされている¹¹⁾。

軽症高血圧患者を対象とした Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS)¹²⁾ では、5種類の降圧薬間での降圧効果に有意差は認められなかったが、薬剤投与前と比較した HDL-コレステロール/総コレステロール比は α_1 遮断薬ドキサゾシン投与群でのみプラセボ群に比し有意な増加がみられた (図3)。さらに、35歳以上の本態性高血圧患者を対象

とした HALT 研究¹³⁾でも、 α_1 遮断薬ドキサゾシンは血清総コレステロール値を減少、HDL-コレステロール値を増加させた。

IV. α_1 遮断薬の生活の質 (QOL) に及ぼす効果

高脂血症を合併した高血圧患者において、 α_1 遮断薬ドキサゾシンで ACE 阻害薬カプトプリルと同程度の QOL 改善効果が観察されている¹⁴⁾。最近、TOMHS において、男性軽症高血圧患者の勃起不全の発症頻度は、 α_1 遮断薬ドキサゾシン投与群ではプラセボ群に比し低い傾向を示し、さらに、投与開始時に既に勃起不全を有する患者では24ヵ月後のその改善頻度はドキサゾシン群では有意に高いことが示された¹⁵⁾。これらの成績から、QOL の面から高血圧治療を考えると、性障害、特に勃起障害のある男性患者に対して α_1 遮断薬が第一選択になりうると思われる。

V. α_1 遮断薬の心血管系疾患発症に及ぼす効果

前述の HALT 研究¹³⁾における対象は、35歳以上の本態性高血圧患者で、拡張期血圧96~100mmHg、かつ、その変動が10mmHg 以下の次の2群である。

①A群：新たに高血圧と診断され、少なくとも試験開始前3ヵ月間は降圧薬治療を受けていない、あるいは、②B群：試験開始前の3ヵ月間に長時間作用型 α_1 遮断薬ドキサゾシン以外の降圧薬の最大用量の投与を受けているか、それ未満の投与量で拡張期血圧90mmHg 未満が得られている35歳以上の本態性高血圧患者である。ドキサゾシン投与による血圧の低下はA群において16.7/13.7mmHg、B群において14.1/11.6mmHg と同程度であった。ドキサゾシン投与は、A群においていずれも有意に総コレステロール値、LDL-コレステロール値を低下、HDL-コレステロール値を上昇させ、B群においては、以前の降圧薬治療時に比し総コレステロール値、LDL-コレステロール値および総コレステロール/HDL-コレステロール比を有意に低下させた (表2)。これらの血中脂質値に加え、年齢、性、血圧、喫煙、糖尿病、心電図上の左室肥大から計算されたドキサゾシン投与により冠動脈疾患発症のリスクの低下は、A群では5年間で14.7%、10年間で13.4%、B群でも5年間で1.7%、10年間で1.7%で、いずれも推計学的に有意に減少することが期待されるという (表2)。

表 1 α_1 遮断薬ドキサゾシンの白衣高血圧に対する効果 (文献5より引用)

	非 白 衣 高 血 圧				白 衣 高 血 圧				
	ドキサゾシン 投与前	ドキサゾシン 投与後	差	p<	ドキサゾシン 投与前	ドキサゾシン 投与後	差	p<	
随時	収縮期血圧	157±13	142±14	-15±15	.0001	146±16	135±16	-11±14	.0012
	拡張期血圧	101± 4	90± 8	-11± 8	.0001	98± 4	84± 5	-14± 5	.0001
24時間	収縮期血圧	150±10	141±11	-10±10	.0001	132± 6	131± 9	-0.5± 8	ns
	拡張期血圧	92± 8	85± 9	- 8± 7	.0001	81± 4	79± 5	-2± 6	ns
差	収縮期血圧	7	1			14	4		
	拡張期血圧	9	5			17	5		

Mean±SE 単位: mmHg

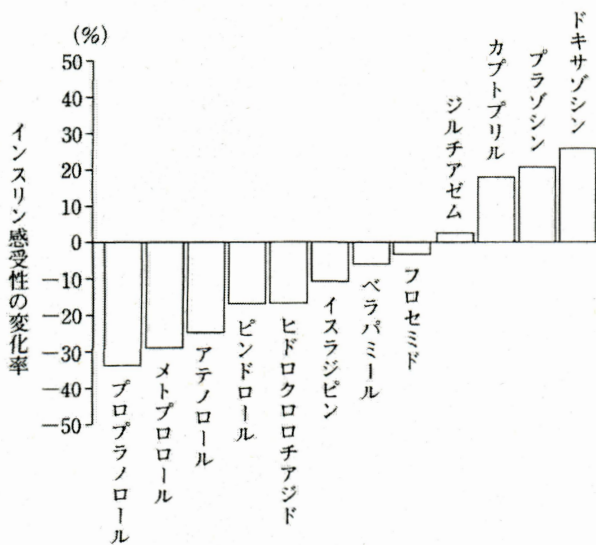


図 2 各種降圧薬によるインスリン感受性の変化率 (文献6,7より引用)

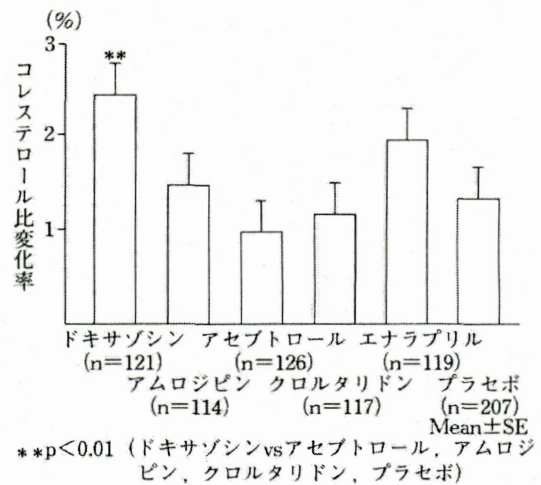


図 3 TOHMS における各種降圧薬による HDL-コレステロール/総コレステロール比の変化率 (文献12より引用)

しかし、この冠動脈疾患発症リスクの低下はあくまでも血中脂質値の変化から計算された期待値であることを忘れてはならない。

最近、Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) 研究¹⁶⁾の中間解析 (追跡期間中央値3.3年) が行われ、データ検討委員会より α_1 遮断薬ドキサゾシンと利尿降圧薬クロルタリゾンとの比較の結果が報告された¹⁷⁾。1994年2月に開始された本研究は、55歳以上の高血圧以外に少なくとも一つ以上の冠動脈危険因子 (心筋梗塞または脳卒中の既往、心電図あるいは心エコー図で認められる左室肥大、2型糖尿病の既往、喫煙、低 HDL-コレステロール血症) を有する高血圧患者を対象とし、クロルタリゾン、Ca 拮抗薬アムロジピン、ACE 阻害薬リシノプリルおよびドキサゾシンの心血管事故や生命予後に及ぼす効果

を検証するものである。その中間解析によると、致死的冠動脈疾患または非致死的心筋梗塞の発症や全死亡率では両群で差がなかったが、脳卒中、総心血管系疾患、うっ血性心不全、冠動脈血行再建術および狭心症の発症などの心血管イベントはドキサゾシン群でクロルタリゾン群に比し有意に高値であった (図4)¹⁷⁾。この成績を踏まえて、データ検討委員会は2000年1月にドキサゾシン群の試験中止を勧告した。しかし、両薬剤間の心血管イベント発症の差異が両薬剤に振り分け直後から生じており、両薬剤への振り分け前の治療薬の差異などが結果に影響を与えた可能性も推察される。また、追跡期間中の収縮期血圧値がドキサゾシン群でクロルタリゾン群に比し約2~3mmHg 高かったこと、4年後の服薬継続率がドキサゾシン群でクロルタリゾン群に比し低かったことなどの問題が指摘されている。したがって、 α_1 遮断薬の心血管系疾患発症の予防効果について

表 2 HALT 研究における α_1 遮断薬ドキサゾシン投与の血清脂質値および冠動脈疾患発症リスクに及ぼす効果 (文献13より一部改変)

	A群	B群
血圧 (mmHg)	-16.7**	ns
	-13.7**	ns
総コレステロール (mg/dℓ)	-9.7	-7.4**
LDL-コレステロール (mg/dℓ)	-6.1**	-7.5**
中性脂肪 (mg/dℓ)	-5.8	-11.2
HDL-コレステロール (mg/dℓ)	+1.1*	+0.03
総コレステロール/HDL-コレステロール比	-0.1	-0.2*
冠動脈疾患発症リスク (%変化)		
5 年	-14.7**	-1.7*
10 年	-13.4**	-1.7*

*: p<0.05, **: p<0.001 vs. 投与前値, +: p<0.05, **: p<0.001 vs. 前の降圧投与時の値, ns: 有意差なし。

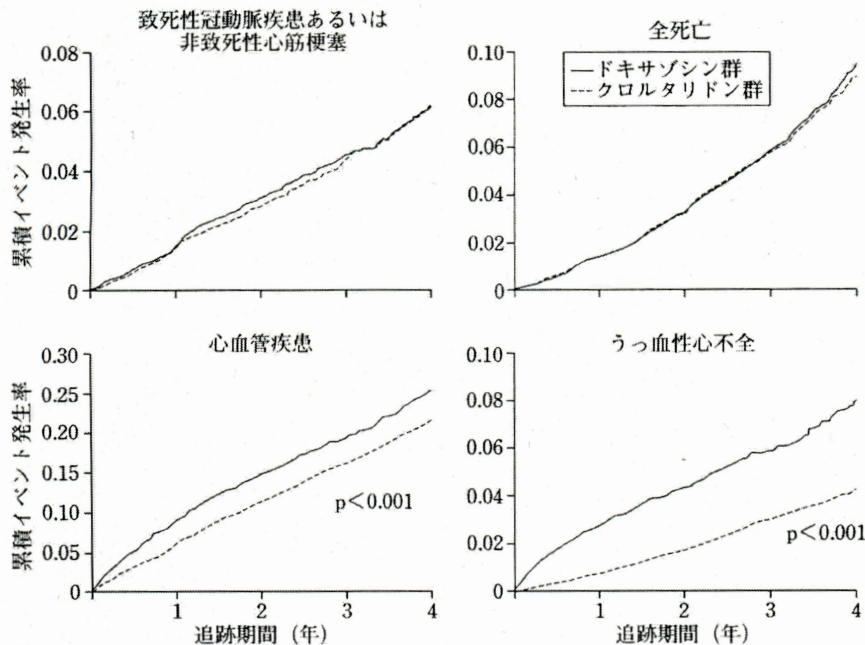


図 4 ALLHAT 研究における α_1 遮断薬ドキサゾシンと利尿降圧薬クロルタリゾンの心血管事故および生命予後に対する効果 (文献17より引用)

の結論を得るには今後更なる検討が必要と考えられる。

VI. α_1 遮断薬の使用法

α_1 遮断薬投与時に最も留意すべきは、初回投与時の過度の降圧、起立性低血圧、めまい、失神発作などの初回投与効果 (first dose effect) の出現である。これらは、糖尿病性神経障害のように圧反射が障害されている場合や減塩食摂取下や利尿降圧薬投与時など脱塩、脱水傾向にあり循環血漿量が減少している時に発現しやすい。起立性低血圧によると思われるめまい、立ち眩み、動悸、頭痛などの症状の頻度はプラゾシンで約12%であるが、長時間作用型

であるドキサゾシンでは約2%とその頻度は著減している。さらに、Langenfeld ら¹⁸⁾は、軽症ないし中等症の高血圧患者において α_1 遮断薬ブナゾシンあるいは Ca 拮抗薬ニトレンジピン投与前後で起立 (シェロング) 試験を施行し、両薬剤の影響を検討した。その結果、起立性低血圧によるめまい、立ち眩み、動悸、頭痛などの症状のスコアは初回投与時においてのみ、ブナゾシン群でニトレンジピン群に比し高い傾向を示し、テスト中断率も有意に高かった (図5)。しかし、投与3週後や9週後ではこれらスコアに両薬剤間で差を認めなかった (図5)。

初回投与効果などを考慮すると、 α_1 遮断薬の使用法の原則は少量から開始することが重要である。

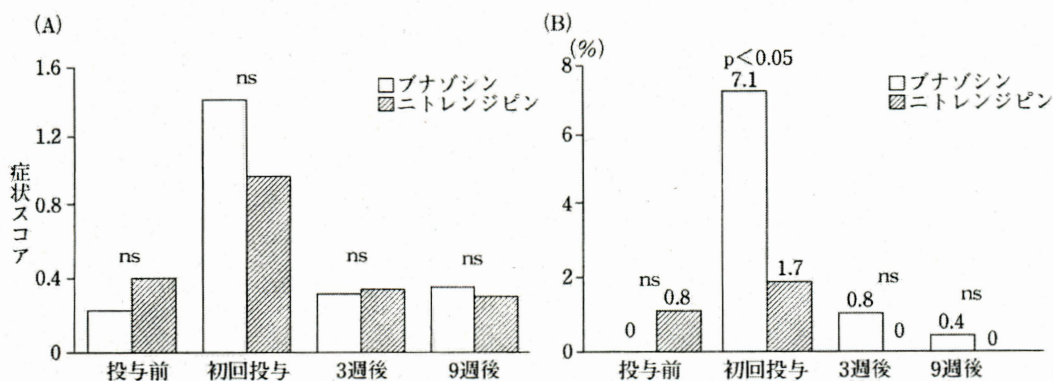


図 5 α_1 遮断薬プラゾシンと Ca 拮抗薬ニトレンジピンによるシェロング試験時の症状スコア (A) と中断率 (B) (文献18より引用)

初回投与量は、プラゾシンとブナゾシンは1回0.5mg, 1日2~3回, ウラピジルは1回15mg, 1日2回, テラゾシンは1回0.25mg, 1日2~3回, ドキサゾシンは1回0.5mg, 1日1回の少量にとどめるべきである。さらに、作用発現の遅いテラゾシンやドキサゾシンなどではより副作用の軽減を期待できる¹⁹⁾。起立性低血圧や脳血流自動能低下を介する脳血流減少を起こしやすい老年者、脳血管障害併発例や利尿薬投与例への α_1 遮断薬の初回投与は特に慎重を要し、最少量をまず1日1回投与し、初回投与効果のないことを確認後、経過をみながら漸次増量するよう配慮すべきである。このような患者に本剤を投与する際に坐位、臥位に加え立位時の血圧を必ず測定し、起立性低血圧を防止することが肝要となる。 α_1 遮断薬の1日投与量は、常用量の最大量の1/2量にとどめ、作用機序の異なる他剤との併用を行う方法が副作用も少なく、実際的であると考えられる。

VII. α_1 遮断薬の使用上の留意点

α_1 遮断薬の代謝・排泄経路を考慮すると、プラゾシン、ブナゾシン、テラゾシン、ドキサゾシンは肝代謝型であるので腎機能障害例でも通常量の使用が可能であるが、ウラピジルは腎で55~77%代謝されるのでその投与量に注意を要する。肝障害や胆汁うっ滞のある例では、投与量を減らす必要がある。降圧薬としては、本剤の単独投与でも有用であるが、利尿降圧薬や β 遮断薬、ACE阻害薬との併用により降圧効果が増強される。したがって、本剤は単独ないし他剤と上手に併用することにより、前立腺肥大症や軽・中等症高血圧から重症高血圧、心不全あるいは腎不全を伴う高血圧まで広い適応を持つといえる。糖尿病を伴う高血圧患者では各種の臓器血流

障害があり、また α_1 遮断薬は耐糖能に影響を与えずむしろインスリン抵抗性を改善するので、 α_1 遮断薬の適応となるが、糖尿病性神経症を合併している場合、殊に起立性低血圧を惹起しやすいので注意を要する。

一方、高血圧患者に対するプラゾシン長期投与中に降圧効果が減弱、耐性を生じる例のあることが知られている²⁰⁾。この長期投与時の降圧効果減弱の機序として、静脈拡張や体液・Na量貯留による循環血漿量の増加や心・血管系不活性 α_1 受容体の活性化や up-regulation に伴う α 受容体数の増加による心・血管系 α_1 受容体の遮断効果減少などの可能性が指摘されている。このような場合には少量の利尿薬を併用すれば良好な降圧効果が得られる。また、 α_1 遮断薬は時として、頻脈をきたすこともあり、 β 遮断薬との併用が降圧作用の相乗効果も含めて有効である。

さらに、 α_1 遮断薬に非ステロイド系解熱鎮痛剤などのプロスタグランジン合成阻害薬を併用投与すると、 α_1 遮断薬の降圧効果が減弱するとの報告もあり、留意すべきと思われる。

おわりに

α_1 遮断薬は降圧効果の他に、朝の血圧上昇の抑制、耐糖能改善、抗高脂血症作用、さらにはQOL改善作用など臨床上有用な付加作用が認められ、JNC VI, WHO/ISH 1999) や JSH 2000などの各種高血圧治療ガイドラインにおいて高血圧治療の第一選択薬として評価されている。一方、 α_1 遮断薬の心血管事故や生命予後に及ぼす効果については、ALLHAT 研究の報告があるのみで、今後の大規模な臨床試験の成績が待たれる。

文 献

- 1) Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*, 157: 2413-2446, 1997.
- 2) Guidelines Subcommittee: 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens*, 17: 151-183, 1999.
- 3) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会: 高血圧治療ガイドライン2000版. 杏林舎, 東京, 2000.
- 4) Pickering, T.G., Levenstein, M., Walmsley, P.: Nighttime dosing of doxazosin has peak effect on morning ambulatory blood pressure. Results of the HALT study. *Am J Hypertens*, 7: 844-847, 1994.
- 5) Pickering, T.G., Levenstein, M., Walmsley, P.: 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.
- 6) Pollare, T., Lithell, H., Selinus, I., Berne, C.: Application of prazosin is associated with an increase of insulin sensitivity in obese patients with hypertension. *Diabetologia*, 31: 415-420, 1988.
- 7) Lithell, H.O.: Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. *Diabetes Care*, 14: 203-209, 1991.
- 8) Giordano, M., Matsuda, M., Sanders, L. et al.: Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors, Ca^{2+} channel antagonists, and α -adrenergic blockers on glucose and lipid metabolism in NIDDM patients with hypertension. *Diabetes*, 44: 665-671, 1995.
- 9) Andersson, P-E., Lithell, H.: Metabolic effects of doxazosin and enalapril in hypertriglyceridemic, hypertensive men. Relationship to changes in skeletal muscle blood flow. *Am J Hypertens*, 9: 323-333, 1996.
- 10) Leren, P., Foss, P.O., Helgeland, A.: Effect of propranolol and prazosin on blood lipids: The Oslo Study. *Lancet*, 2: 4-6, 1980.
- 11) Kasiske, B.L., Ma, J.Z., Kalil, R.S., Louis, T.A.: Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. *Ann Int Med*, 122: 133-141, 1995.
- 12) Grimm, R.H., Flack, J.M., Grandits, G.A. et al.: Long-term effects on plasma lipids of diet and drugs to treat hypertension. *JAMA*, 275: 1549-1556, 1996.
- 13) Levy, D., Walmsley, P., Levenstein, M.: 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.
- 14) Ferrara, L.A., Di Marino, L., Russo, O. et al.: Doxazosin and captopril in mildly hypercholesterolemic hypertensive patients: The doxazosin-Captopril in hypercholesterolemic hypertensives Study. *Hypertension*, 21: 97-104, 1993.
- 15) Grimm, R.H., Grandits, G.A., Prineas, R.J. 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.
- 16) Davis, B.R., Cutler, J.A., Gordon, D.J. et al.: Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Am J Hypertens*, 9: 342-360, 1996.
- 17) The ALLHAT Officers and Coordinators for ALLHAT Collaborative Research Group: Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. The Antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA*, 283: 1967-1975, 2000.
- 18) Langefeld, M.R.W., Brautigam, M., Weidinger, G. et al.: Antihypertensive efficacy and orthostatic tolerance of bunazosin vs nitrendipine: a multicentre double-blind randomized controlled study. *J Hum Hypertens*, 10: 831-836, 1996.
- 19) Khoury, A.F., Kaplan, N.M.: α -blocker therapy of hypertension. An unfulfilled promise. *JAMA*, 266: 394-398, 1991.
- 20) Khatri, I.M., Levinson, P., Notargiacomo, A., Freis, E.D.: Initial and long-term effects of prazosin on sympathetic vasopressor responses in essential hypertension. *Am J Cardiol*, 55: 1015-1018, 1985.