

AMCoR

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

臨牀と研究 (2005.01) 82巻1号:62～67.

【高血圧の实地診療—今、なにが問題か】
降圧薬の降圧効果と血管・臓器保護作用
 β 遮断薬(含む $\alpha\beta$ 遮断薬)、 α_1 遮断薬

羽根田俊、柏木雄介、大島昌輝、菊池健次郎

特集/高血圧の実地診療—今、なにが問題か

降圧薬の降圧効果と血管・臓器保護作用

 β 遮断薬(含む $\alpha\beta$ 遮断薬), α_1 遮断薬羽根田 俊*
大島 昌輝*柏木 雄介*
菊池 健次郎**

はじめに

β 遮断薬(含む $\alpha\beta$ 遮断薬)は各種大規模臨床試験でその有用性が実証されており, Ca拮抗薬, ACE(アンジオテンシン変換酵素)阻害薬, ARB(アンジオテンシンII受容体拮抗薬)などとの比較でも, 決してひけをとっていない。そのため, β 遮断薬はわが国と欧米の高血圧治療指針において, 多くの病態に対して第一選択薬にあげられている。

一方, α_1 遮断薬は糖・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が, 最近の各種高血圧治療指針においてその評価が乖離している。

本稿では, 各種の高血圧治療指針における β 遮断薬と α_1 遮断薬の位置付け, それら降圧薬の臓器保護作用について概説する。

I. 各種の高血圧治療指針における β 遮断薬と α_1 遮断薬の位置付け

2003年の第7次米国合同委員会報告(JNC7)¹⁾では, 降圧薬による初期治療に際し, 特別の理由がなければ利尿薬や β 遮断薬を優先的に用いるとした。一方, 2003年欧州高血圧学会—欧州心臓病学会ガイドライン(ESH-ESC)²⁾では, 第一選択薬として利尿薬, β 遮断薬, Ca拮抗薬, ACE阻害薬, ARBの5種類をあげている。

また, 2004年10月の日本高血圧学会の臨床シンポジウムで概要が発表されたわが国の高血圧治療ガイドライン2004年の改訂版(JSH2004)³⁾では, 第一選択薬としてCa拮抗薬, ARB, ACE阻害薬, 利尿薬, β 遮断薬, α_1 遮断薬の6種類があげられる予定のようである。但し, α_1 遮断薬には有用性を示す大規模試験によるエビデンスがないこ

とが明記されるものと思われ, α_1 遮断薬の位置付けが欧米の高血圧治療指針と異なる可能性がある。

各種の高血圧治療指針における β 遮断薬の積極的な適応および禁忌はほぼ同様である(表1)¹⁾⁻³⁾。しかし, 糖尿病合併高血圧患者に対する β 遮断薬の位置付けは各高血圧治療指針の間で若干の差異がある。一方, α_1 遮断薬の積極的適応はESH-ESCおよびJSH2004では同様であるが, JNC7では積極的な適応の降圧薬から外されている(表1)¹⁾⁻³⁾。

II. 各種の臓器障害を合併する高血圧患者における β 遮断薬の位置付け

1. 冠動脈疾患合併患者

β 遮断薬が心筋梗塞の一次, 二次予防効果に対して有用であることが多くの大規模臨床研究で確認されており, 表1に示すようにJSH2004を始め, すべての高血圧治療指針において絶対的適応として推奨されている。

急性冠疾患症候群(Acute coronary syndrome)においては, 1980年代より β 遮断薬の使用が始まり, 1980年代よりISIS-1(First International Study of Infarct Survival)(Lancet, 335:57-66, 1986)やその他の試験において急性心筋梗塞における致命率, 心室細動の減少, 虚血再発の抑制などの効果が示されている。また, ACE阻害薬に加えて β 遮断薬を投与することにより更に良好な結果が得られることが第3世代 β 遮断薬である $\alpha\beta$ 遮断薬カルベジロールを用いたCAPRICORN(Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction)試験(Lancet, 357:1385-1390, 2001)において明示された。

固定した冠動脈狭窄病変を有する安定労作狭心

*市立根室病院循環器内科 **旭川医科大学第一内科

表 1 各種の治療指針におけるβ遮断薬, α₁遮断薬の適応および禁忌となる病態 (文献1, 2, 3より引用)

(1) β遮断薬

指 針	絶対的適応	禁 忌
JNC 7	心不全 心筋梗塞後 高冠動脈疾患リスク 糖尿病	喘息 Ⅱ度, Ⅲ度房室ブロック
ESH-ESC	妊娠 狭心症 心筋梗塞後 うっ血性心不全 頻脈性不整脈	喘息 慢性閉塞性肺疾患 Ⅱ度, Ⅲ度房室ブロック
JSH2004	狭心症 心筋梗塞後 頻脈 心不全	喘息 心伝導障害 末梢循環不全

(2) α₁遮断薬

指 針	絶対的適応	禁 忌
JNC 7	なし	なし
ESH-ESC	高脂血症 前立腺肥大	起立性低血圧
JSH2004	高脂血症 前立腺肥大	起立性低血圧

症患者ではβ遮断薬の有用性は確立されている。わが国に多い冠攣縮性狭心症, 特に安静時に発作が生ずる患者ではβ遮断薬により冠攣縮が増悪する懸念が指摘されているが, 十分なエビデンスはない。一方, Hjalmarson と Olsson (Circulation, 84(Suppl VI): 101-107, 1991) は, β遮断薬は冠攣縮を誘発する可能性が理論的に考えられるが, 臨床的には無視し得ると述べている。しかし, わが国におけるβ遮断薬の冠攣縮, ひいては心イベントに及ぼす影響に関する前向き研究によるエビデンスはない。石川欣司教授の後ろ向き調査で, 陳旧性心筋梗塞患者のうち, これに冠攣縮が合併している症例が5.1%存在し, これらの症例でたまたまβ遮断薬を服用した例があったが, これにより心イベントが増加することは無かったとする報告をみるのみである (図1)⁴⁾。

そこで, 冠攣縮の発生率が高いわが国で, 心筋梗塞の二次予防にCa拮抗薬を使用すべきか, β遮断薬を使用すべきかを明らかにするために, 先の厚生労働省研究班で急性心筋梗塞後の患者を対象としたJBCMI (The Japanese Beta-blockers and Calcium Antagonists Myocardial Infarction) 試験⁵⁾が行われた。その結果, 心血管系死

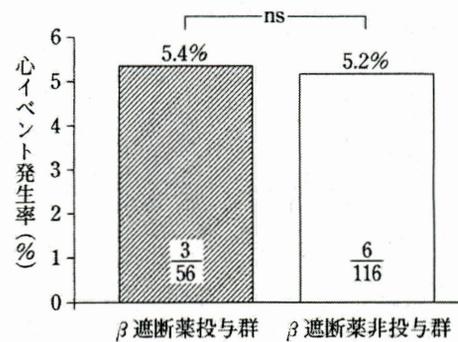


図 1 冠攣縮性狭心症を合併した陳旧性心筋梗塞患者におけるβ遮断薬の心イベント発症に及ぼす効果 (文献4より引用)

表 2 急性心筋梗塞後患者におけるβ遮断薬およびCa拮抗薬の心血管系イベント発症に及ぼす効果 (文献5より引用)

	β遮断薬群 (545例)	Ca拮抗薬群 (545例)	p 値
一次エンドポイント	78	72	0.3493
心血管系死亡	9	6	0.3772
非致死性心筋梗塞再発	5	7	0.6977
不安定狭心症 (入院を必要とする)	60	58	0.5722
冠攣縮による不安定狭心症 (入院を必要とする)	7	1	0.0271
非致死性脳卒中	4	1	0.1481
他の心血管系疾患 (入院を必要とする)	23	6	0.0011

亡, 不安定狭心症の発生はβ遮断薬群とCa拮抗薬群で差がなかったが, 入院を要する冠攣縮による不安定狭心症や心不全の発生率はβ遮断薬群でCa拮抗薬群に比し有意に多いことが示された (表2)。

現時点では, わが国における心筋梗塞にCa拮抗薬とβ遮断薬のいずれを使用しても, 使用法さえ誤らなければ, 患者の予後は良好であると考えて良いように思われる。しかし, 器質的冠動脈狭窄を伴わない冠攣縮性狭心症, 特に安静時狭心症に対してはCa拮抗薬の使用なしにβ遮断薬を用いることは避けるべきと考えられる。

2. 心不全合併患者

この数年の間に, 利尿薬, ジギタリス, ACE阻害薬またはARBといった標準的治療実施下の心不全患者に対する, β遮断薬の予後改善効果を示す大規模試験の結果が相次いで発表された。MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised In-

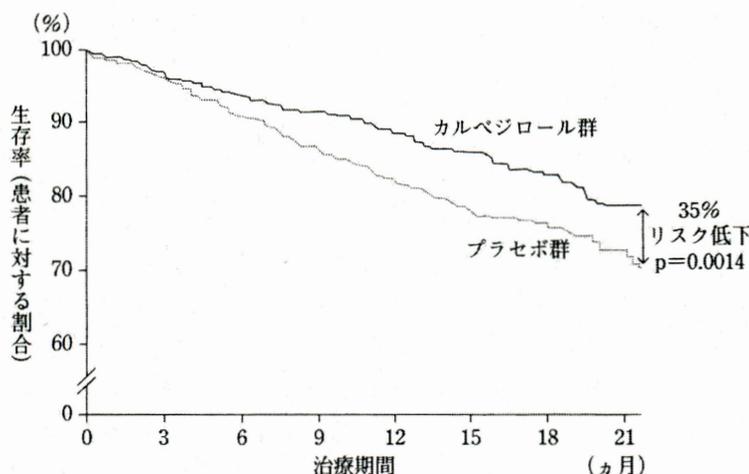


図 2 カルベジロールの重症心不全患者における生存率に及ぼす効果
—COPERNICUS— (文献6より引用)

tervention Trial in Congestive Heart Failure) 試験 (Lancet, 353:2001-2007, 1999) では β_1 選択性 β 遮断薬であるメトプロロールが, Carvedilol Heart Failure Study (N Engl J Med, 334:1349-1355, 1996) では $\alpha\beta$ 遮断薬であるカルベジロールが, また CIBIS II 試験 (The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) (Lancet, 353:9-13, 1999) では β_1 選択性の高い β 遮断薬であるピソプロロールが有意な生命予後改善, 突然死抑制および心不全悪化防止効果を有することが示された。また, COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival) 試験⁶⁾においては, カルベジロールが虚血性心不全, 非虚血性心不全に関わらず死亡リスクを低下させることが確認された (図2)。さらに, この試験のサブ解析で, 心不全を有する例や左室駆出率25%未満例ではカルベジロールの効果が投与2~3週後に既に認められることが明らかにされた (JAMA, 289:712-718, 2003)。

わが国においても, カルベジロールの慢性心不全に対する効果を検討した MUCHA 試験 (Multi-center Carvedilol Heart Failure Dose Assessment Trial)⁷⁾の成績が発表されている。拡張型または虚血性心筋症を基礎心疾患とした安定した慢性心不全患者で, カルベジロール2.5mg/日(分2)から投与を開始し, 忍容性をみながら5mg/日に増量し, その後これを維持した5mg群, 2週間毎に5→10→20mg/日に増量後, 20mg/日で維持した20mg群およびプラセボ群の3群に分け, 比較検討した。その結果, 図3に示すように全死亡または

全心血管系の原因による入院は, カルベジロール群で80%のリスク低下が認められた。また, 心不全悪化による入院イベントもカルベジロールで同様にリスク低下が認められた。

したがって, ACE阻害薬またはARBを含む標準的治療施行下の軽症から重症までの全ての有症状の心不全患者に対して, β 遮断薬療法の導入が勧められている。そのため, 表1に示すようにJSH2004を始め, すべての高血圧治療指針において β 遮断薬は心不全合併高血圧患者に対する絶対的適応として推奨されている。

3. 糖尿病合併患者

JNC 7¹⁾, ESH-ESC²⁾, 2004年の米国糖尿病学会勧告 (ADA2004)⁸⁾およびJSH2004³⁾では, 糖尿病合併高血圧に対する積極的適応の降圧薬が若干異なっている (表3)。

UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) (BMJ, 317:713-720, 1998) などでは, β 遮断薬アテノロールがACE阻害薬と同等の心血管イベント抑制効果を示すことが確認されている。これらの成績より, JNC 7¹⁾やADA2004⁸⁾では β 遮断薬を糖尿病合併高血圧患者に対する積極的適応の降圧薬として推奨している。

一方, 利尿薬/ β 遮断薬を用い, ACE阻害薬と比較したCAPPP研究 (Captopril Prevention Project randomized trial) (Lancet, 353:611-616, 1999) では, 高血圧患者全体においては両群で同等の心血管イベント発症率が得られた。しかし, 糖尿病合併高血圧患者の解析では, 脳卒中以外の心血管イベント発症はACE阻害薬群に比し利尿

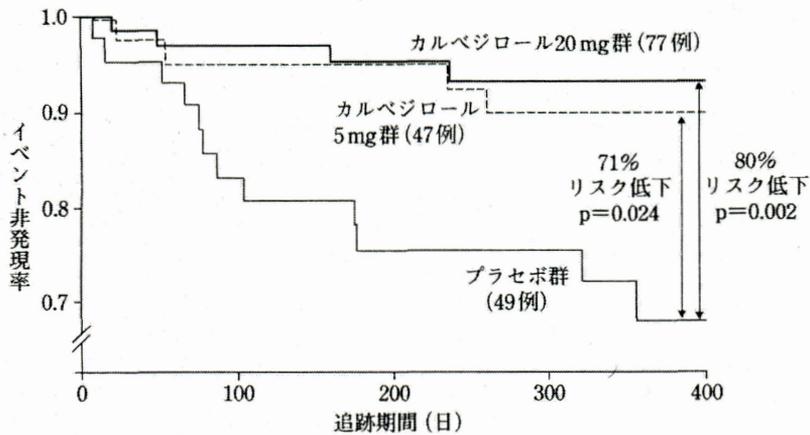


図 3 カルベジロールの全死亡または全心血管系の原因による入院イベントに及ぼす抑制効果-MUCHA 試験- (文献7より引用)

表 3 糖尿病合併高血圧患者に対する治療薬の適応: 4つのガイドラインでの比較 (文献1, 2, 3, 8より引用)

降圧薬	JNC 7	ESH-ESC	ADA2004	JSH2004
ACE 阻害薬	積極的適応	糖尿病性腎症で積極的適応	積極的適応	積極的適応
ARB	積極的適応	糖尿病性腎症, 微量アルブミン尿で積極的適応	積極的適応	積極的適応
Ca 拮抗薬	積極的適応			積極的適応
利尿薬	積極的適応		積極的適応	
β 遮断薬	積極的適応		積極的適応	労作性狭心症, 陳旧性心筋梗塞を合併時に使用可能
α 遮断薬				前立腺肥大, 高脂血症合併時に使用可能

薬/ β 遮断薬群で有意に多いことが示された。さらに最近, 心肥大を合併した高血圧患者を対象とし, ARB ロサルタンと β 遮断薬アテノロールの効果を検討したLIFE研究 (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study)⁹⁾の成績が発表された。その結果, 高血圧患者全体および糖尿病合併患者においてロサルタン群でアテノロール群に比し心血管イベント発症予防効果(心筋梗塞は差がなく, 脳卒中抑制効果)が有意に優るという成績であった(図4)。

これらの成績を踏まえて, ESH-ESC²⁾やJSH 2004³⁾では β 遮断薬を糖尿病合併高血圧患者に対する積極的適応の降圧薬としていない。しかし,

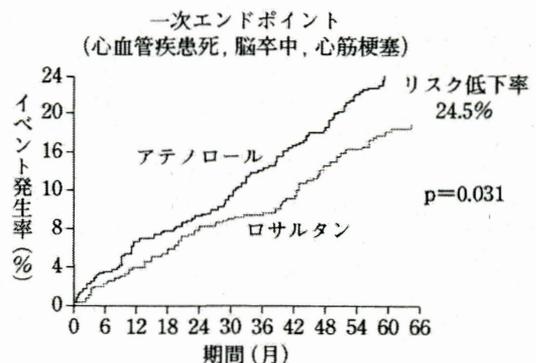


図 4 LIFEにおける糖尿病合併高血圧患者でのサブ解析 (文献9より引用)

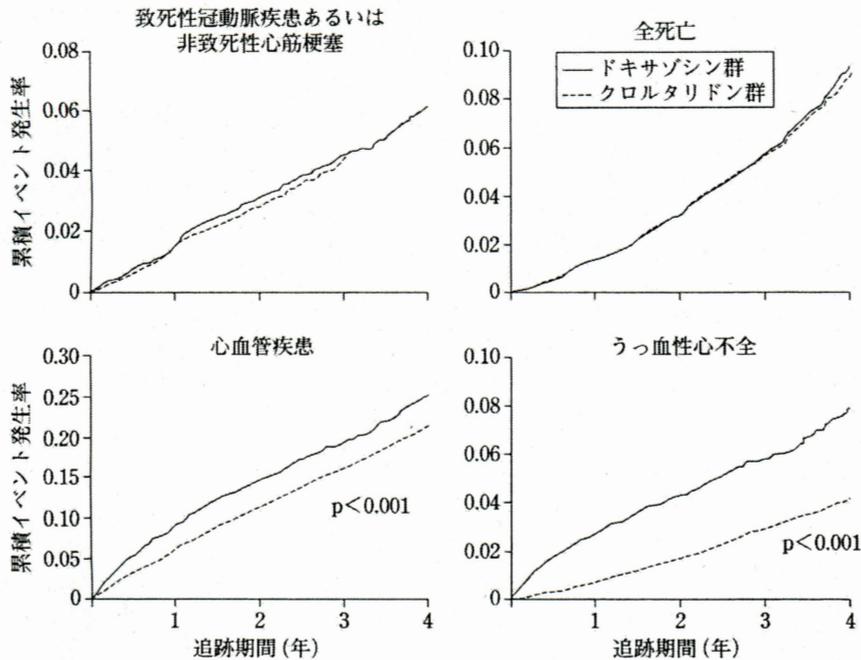


図 5 ALLHAT 研究におけるドキサゾシンとクロルタリゾンの心血管事故および生命予後に及ぼす効果 (文献10より引用)

JSH2004³⁾では β 遮断薬が心保護作用を有することから労作性狭心症や陳旧性心筋梗塞合併例においては使用可能であるとしている。

Ⅲ. 各種の臓器障害を合併する 高血圧患者における α_1 遮断薬の 位置付け

1. 第一選択薬としての α_1 遮断薬

1994年に発表されたHALT (Hypertension and Lipid Trial) 研究 (Am J Hypertens, 7: 844-847, 1994) 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なった。この成績から, 早朝の血圧上昇によ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た。さらに, ドキサゾシン投与は血中脂質値やインスリン抵抗性を改善させ, これらの変化から冠動脈疾患発症リスクが有意に減少することが推定された (Am Heart J, 131: 966-973, 1996)。

その後, 2000年にALLHAT試験 (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)¹⁰⁾の中間解析が行われ, データ検討委員会より α_1 遮断薬ドキサゾシンと利尿薬クロルタリゾンとの比較の結果が報告され

た。1994年2月に開始された本試験は, 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, 致死性冠動脈疾患または非致死性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率であった (図5)。

このように α_1 遮断薬の降圧による心血管イベント抑制が証明されていないことより, JNC7¹⁾では第一選択薬から除外されている。しかし, ESC-ESH²⁾ではエビデンスがないとの紹介はあるが, 第一選択薬の降圧薬として残されている。また, 2004年10月の日本高血圧学会の臨床シンポジウムでその概要が発表されたわが国のJSH2004³⁾でも α_1 遮断薬は, 大規模試験によるエビデンスがないがとのコメント付きで6種の第一選択薬の一つに含まれている。

2. 糖尿病合併患者

α 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。さらに, Giordanoら

(Diabetes, 44: 665-671, 1995) 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 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と報告している。

これらの成績などから, JSH2004³⁾では α 遮断薬を糖尿病合併高血圧患者で前立腺肥大, 高脂血症合併例においては使用可能とされたと考えられる。

3. 高脂血症合併患者, 前立腺肥大合併患者

軽症高血圧患者を対象とした TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study) (JAMA, 275: 1549-1556, 1996) 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見られた。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 (Am Heart J, 131: 966-973, 1996) でも, ドキサゾシンは血清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。

α_1 受容体は膀胱底の三角部および括約筋にも分布しており, その刺激は括約筋の収縮作用が示す。したがって, α_1 遮断薬は降圧作用とともに当該括約筋のトーンスを低下させ排尿障害の改善効果を示す。そのため, 前立腺肥大症 (もしくは神経因性膀胱) に伴う排尿障害にも良い適応となる。事実, 前立腺肥大を伴う高血圧患者への α_1 遮断薬投与により, 血圧の低下と同時に最大尿流率などの尿流動態の指標の改善が報告されている (Urology, 46: 182-186, 1995)。

これらの成績から, α_1 遮断薬は表1に示すように ESH-ESC²⁾ および JSH2004³⁾ では高脂血症, 前立腺肥大合併高血圧患者に対する絶対的適応として推奨されている。

お わ り に

β 遮断薬は降圧薬としてだけでなく, 冠動脈疾患や心不全においてもエビデンスが蓄積されて, その適応が拡大されつつある。一方, α 遮断薬は ALLHAT の結果を踏まえて, その位置付けに関して見直そうとする立場の高血圧治療指針 (JNC7) もあるが, 高脂血症, 前立腺肥大, 糖尿病を合併する高血圧患者に対する評価を消極的に保持する高血圧治療指針 (ESH-ESC や JSH 2004) もある。

文 献

- 1) Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R. et al.: The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA, 289: 2560-2572, 2003.
- 2) Guidelines Subcommittee: 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens, 21: 1011-1053, 2003.
- 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2004年版 (JSH2004), 2004 (印刷中).
- 4) 石川欣司: 心筋梗塞の予防と治療: 一次, 二次予防としての薬物療法. 循環器専門医, 5(Suppl): 3-7, 1997.
- 5) The Japanese β blockers and calcium antagonists myocardial infarction (JBCMI) investigators: Comparison of the effects of beta blockers and calcium antagonists on cardiovascular events after acute myocardial infarction in Japanese subjects. Am J Cardiol, 93: 969-973, 2004.
- 6) Packer, M., Coats, A. J., Fowler, M. B. et al.: Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med, 344: 1651-1658, 2001.
- 7) Hori, M., Sasayama, S., Kitabatake, A. et al.: Low-dose carvedilol improves left ventricular function and reduces cardiovascular hospitalization in Japanese patients with chronic heart failure: the Multicenter Carvedilol Heart Failure Dose Assessment (MUCHA) trial. Am Heart J, 147: 324-330, 2004.
- 8) American Diabetes Association: Treatment of hypertension in adults with diabetes. Diabetes Care, 26: S80-S82, 2003.
- 9) Lindholm, L. H., Obsen, H., Dahlof, G. et al.: Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet, 359: 1004-1010, 2002.
- 10) Davis, B. R., Culter, 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.