



# 高血圧の薬

赤木 祐貴<sup>†</sup> 西村 富啓 鈴木 義彦

IRYO Vol. 67 No. 2 (102-106) 2013

【キーワード】利尿薬、カルシウム拮抗薬、 $\beta$ 遮断薬、アンギオテンシンII受容体拮抗薬、配合剤

## 高血圧とは

心臓から排出された血液は動脈を通過して末梢組織に送り出される。この動脈を押し広げようとする力を血圧といい、心収縮時の血圧を収縮期血圧、心弛緩時の血圧を拡張期血圧という。高血圧治療ガイドライン2009<sup>1)</sup>では収縮期血圧140mmHg以上、拡張期血圧90mmHg以上のいずれかもしくは両方を満たすと高血圧であると定義されている。

一般に高血圧症は自覚症状に乏しく、動脈内圧の力が強い状態が続くと、脳や心臓、血管など全身の臓器に弊害をもたらす。脳血管障害、心疾患、大動脈破裂などにつながるおそれと考えられる。

## 薬物治療

高血圧症の治療は、生活習慣の改善、すなわち減塩をはじめとする食事療法と継続的な運動療法が基本となる(表1)。それで効果不十分の場合に、降圧薬による薬物療法が開始される。血圧が高い状態が持続すると脳血管障害(脳出血・脳梗塞)、心臓病(心不全・心筋梗塞)、腎疾患などの重大な疾病を引き起こす可能性が高くなるため、その予防のために血圧を適正な範囲に維持する必要がある。したがって、降圧薬は一般に長期間服用が必要となることが多い。

## 薬理作用

主な治療薬の薬理作用や適応症、その特徴について解説する<sup>1)</sup>(図1)。

### 1. 利尿薬

ループ利尿薬、チアジド系利尿薬、カリウム保持性利尿薬に大別される(図2)。ループ利尿薬はヘンレループの上行脚での $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ の再吸収を抑制して、利尿効果は強力である。チアジド系利尿薬は遠位尿細管での $\text{Na}^+$ の再吸収を抑制するため利尿効果も中程度はみられるが、循環血流量を減少させ末梢血管抵抗を低下させるため主に降圧効果を目的として使用される。いずれも低K血症に注意が必要である。一方、カリウム保持性利尿薬は、利尿効果や降圧効果は弱い。ループ利尿薬、チアジド系利尿薬による低K血症の予防目的で併用されることが多い。

### 2. カルシウム拮抗薬(Ca拮抗薬)

血管平滑筋への作用が強いジヒドロピリジン系(ニフェジピン、アムロジピン)と、心筋や刺激伝導系への作用の強い非ジヒドロピリジン系(ベラパミル、ジルチアゼム)に分けることができる。心臓や血管が収縮するときには、細胞内に $\text{Ca}^{2+}$ が流入するのを抑え、血管を拡張することで血圧が下がる。







国立病院機構東京医療センター 薬剤科 <sup>†</sup>薬剤師  
別刷請求先: 赤木祐貴 国立病院機構東京医療センター 薬剤科 〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1  
(平成24年11月21日受付, 平成25年1月11日受理)

Hypertensive Medicine

Yuuki Akagi, Takahiro Nishimura, and Yoshihiko Suzuki, Pharmacy of National Hospital Organization Tokyo Medical Center

Key Words: diuretic, calcium channel blocker, beta blocker, angiotensin II receptor blocker, combination products

表1 高血圧治療の基本となる食事・運動療法の具体例

高血圧治療の基本	具体例			
食事療法	塩分制限 (1日6g未満)	適正体重 の維持	禁煙	節酒 (日本酒で1合まで)
				
運動療法 その他 生活習慣	継続して運動を		十分な睡眠・休息	
				

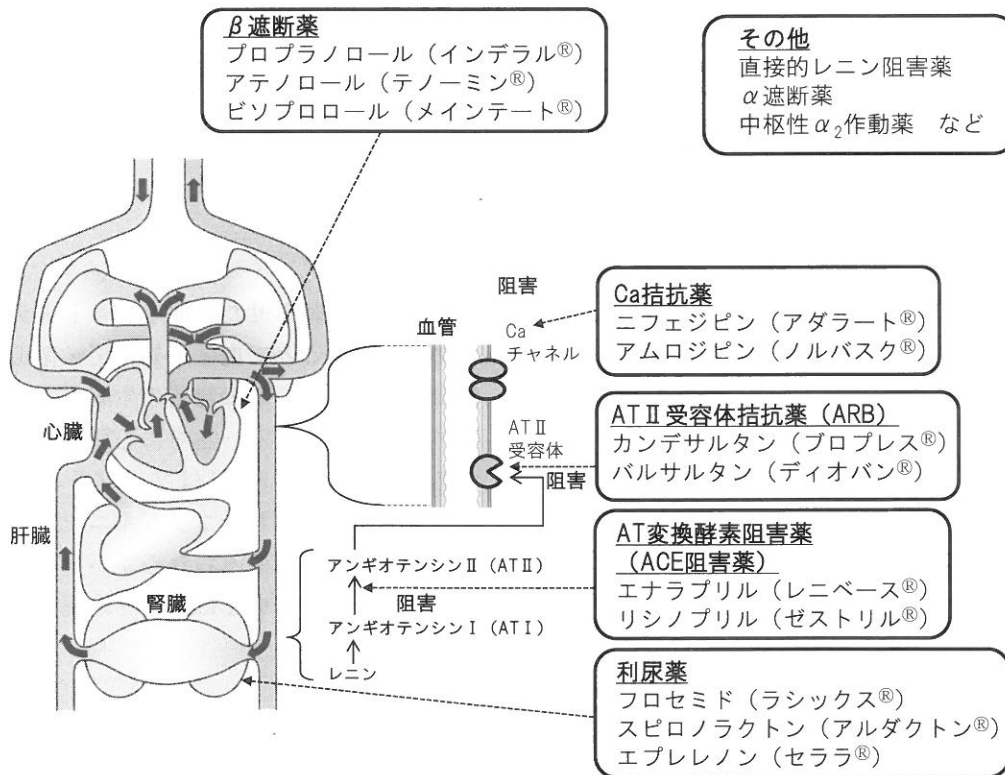


図1 代表的な高血圧治療薬とその作用機序

代表的な副作用はそれぞれの薬理作用と密接に関連しており、ジヒドロピリジン系では顔面紅潮、浮腫、頭痛、動悸、歯肉肥厚など、非ジヒドロピリジン系では徐脈や心機能抑制などが知られている。ジヒドロピリジン系薬剤は薬物代謝酵素のCYP3A4で代謝されるため、同じ代謝酵素が関与する多くの薬

との相互作用に注意する必要がある。また同様の作用機序により、グレープフルーツジュースの飲用が薬効を増強させることが知られており、フェロジピンはその影響が大きく<sup>2)</sup>、アムロジピンはその影響が小さい<sup>3)</sup>などの程度の差はあるが、グレープフルーツジュースとの相互作用に十分配慮すべきである。

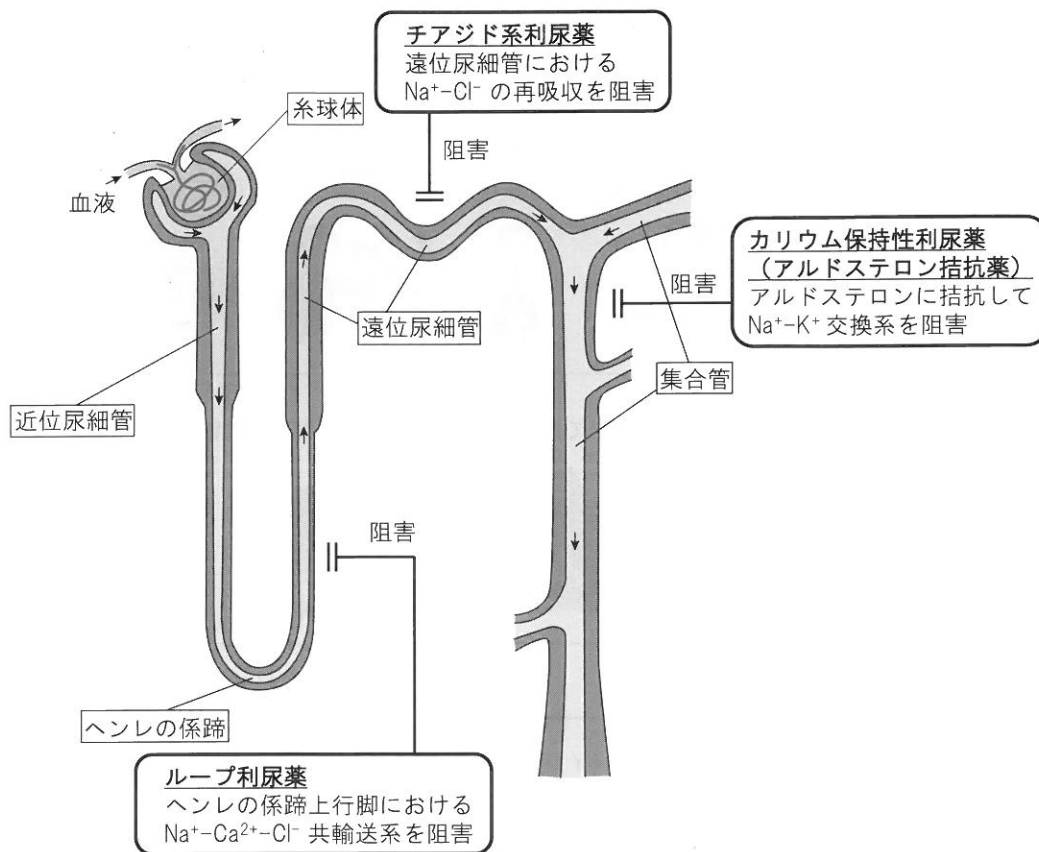


図2 尿細管における代表的な利尿薬の作用部位

### 3. $\beta$ 遮断薬

$\beta$ 遮断薬はカテコールアミンが $\beta$ 受容体と結合するのを遮断してカテコールアミンの作用を抑制する。 $\beta$ 遮断薬の特性は、 $\beta_1$ 選択性の有無、内因性交感神経刺激作用 (Intrinsic sympathomimetic activity: ISA)の有無、脂溶性か水溶性などで分類され、個々の病態に合わせた薬剤が選択される。 $\beta_1$ 選択性が高いと $\beta_2$ 受容体が分布する気管支への収縮作用が少ない。ISAを有すると心収縮力や心拍数の抑制が弱く高齢者には使用しやすいが、狭心症や心筋梗塞の二次予防には向かない。脂溶性が高い薬剤は肝代謝を受けるため血中濃度に個人差が大きく、中枢性の副作用がみられることがある。主な副作用としては、 $\beta$ 遮断作用による徐脈、気管支喘息などがある。

### 4. アンギオテンシン変換酵素阻害薬 (Angiotensin converting enzyme inhibitor: ACE阻害薬)















高血圧に対する第1選択薬であり、よく用いられる。ACE阻害薬はアンギオテンシンIをアンギオテンシンIIに変換する酵素を阻害してアンギオテンシンIIの生成を抑制する。アンギオテンシンIIは動

脈の血管を収縮させたり血中アルドステロンを増加させたりすることで血圧上昇作用・循環血漿量増加作用を有するが、この物質の生成が阻害されるため降圧作用がみられる。さらに心臓や腎臓の保護作用がある。一方で、ACEはブラジキニンの分解も抑制するため、蓄積したブラジキニンが気管支を刺激して空咳の副作用がみられやすい。空咳に対しては、鎮咳薬を投与するのではなく、本薬を中止する必要がある。

### 5. アンギオテンシンII受容体拮抗薬 (Angiotensin II receptor blocker: ARB)

ARBはアンギオテンシンIIが受容体に結合するのを選択的に抑制することで降圧作用を示す。したがってACE阻害薬と同様の利点があるが、空咳の副作用がみられず、ACE阻害薬より降圧効果に優れるため、ARBはACE阻害薬同様、高血圧に対する第1選択薬として処方頻度は高い。

表2 薬価収載されている高血圧治療薬関連の配合剤の例とその薬価 (2012年10月)

薬効分類	一般名 (一例)	単剤 (商品名)	合剤 (商品名)
ARB +チアジド 系利尿薬	ロサルタン・ ヒドロクロロ チアジド	ニューロタン® 50mg (143.4円/錠) 	プレミネント®  (146.4円/錠)
		ニュートライド® 12.5mg (5.6円/錠) 	
	バルサルタン・ ヒドロクロロ チアジド	ディオバン® 80mg (114.8円/錠) 	コディオ® MD  (80mg/6.25mg) (119.8円/錠)
		ニュートライド® 6.25mg/12.5mg (5.6円/錠) 	コディオ® EX  (80mg/12.5mg) (120.9円/錠)
ARB +Ca拮抗薬	バルサルタン ・アムロジピン	ディオバン® 80mg (114.8円/錠) 	エックスフォージ®  (120.3円/錠)
		ノルバスク® 5mg (58.8円/錠) (後発品価格例15.5円/錠) 	
	カンデサルタン ・アムロジピン	プロプレス® 8mg (140.4円/錠) 	ユニシア® LD  (8mg/2.5mg) (141.1円/錠)
		ノルバスク® 2.5mg/5mg (32.1円/錠, 58.8円/錠) (後発品価格例 9.6円/錠, 15.5円/錠) 	ユニシア® HD  (8mg/5mg) (140.7円/錠)

## トピックス

従来から一部の医療用医薬品には複数の薬効成分が含まれた配合剤が販売されているが (PL 配合顆粒, SM 配合散など), その数は限定的であり, 単一の成分を含んだ医薬品が大多数である。その傾向は現在も基本的には変わらないが, すでに販売されている2剤を配合剤として新規に開発する例が近年散見されている (表2)。高血圧治療薬の分野ではARBをベースにCa拮抗薬か利尿薬を配合した医薬品が市販されているが, Ca拮抗薬とスタチン系など, 異なる適応をもつ薬剤を配合した例もみられる。血圧管理を厳格に行うと服用する医薬品の数は徐々に増える傾向にある中で, 配合錠は服用する錠数を減らすことができ, 服薬のアドヒアランス (→106pを参照) 向上に寄与している点は長所である<sup>4)</sup>。しかし, 先発医薬品の製薬会社の特許切れ対策という一面も有していると考えられる。配合剤に経済的メリットが大きければ患者負担は軽減されるが, わずかな負担減にとどまっておられ (表2), 後発医薬品の参入を遅らせることにつながっているという批

判もある。さらに, 今後様々な配合剤の組み合わせが発売されることになると, 名称や含有量表記が一層複雑さを増すおそれがあり, 注意が必要である。

### [文献]

- 1) 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 2009, 東京, 日本高血圧学会, 39p.
- 2) Lown KS, Bailey DG, Fontana RJ et al. Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP 3A protein expression. J Clin Invest 1997; 99: 2545-53.
- 3) Vincent J, Harris SI, Foulds G et al. Lack of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine. Br J Clin Pharmacol 2000; 50: 455-63.
- 4) 山田治美. 配合剤は難しくないと配合剤の現状と服薬指導の注意点-. Credentials 2011; 35: 5-11.