

高血圧治療ガイドライン 2014

— 第一選択薬を重点に

新小山市民病院

病院長 島田 和幸

● 「主要降圧薬」と「第一選択薬」——β遮断薬の位置付け●

降圧薬で血圧を下降させることにより、心血管病の発症を予防できます。この効果は降圧薬の種類によらず、降圧そのものに由来することについてはほぼ異論はありません。そのような考えから欧州のガイドラインやJSH2009においては、利尿薬、β遮断薬、Ca拮抗薬、ACE阻害薬、ARBの5種類の降圧薬が、単剤もしくは他剤と併用して同等に選択されるとしました。降圧薬のなかで、これらの薬剤のみが無作為化プラセボ比較臨床試験で心血管病防止効果が証明されており、「主要降圧薬」と呼ばれました。JSH2014では「主要降圧薬」という言葉以外に「第一選択薬」という項目を設け、それは「積極的適応が無い場合の高血圧に対して、最初に投与すべき降圧薬とし、Ca拮抗薬、ARB、ACE阻害薬、利尿薬のなかから選択する」としています。すなわち、β遮断薬を含めた5種類の降圧薬を主要降圧薬としますが、積極的な適応がない、一般的な高血圧の治療薬として、最初に選択すべき薬剤のリストからはβ遮断薬は除かれました。

JSH2014は、β遮断薬を今回第一選択薬から除外した理由を、「β遮断薬は、単剤あるいは併用療法において糖尿病惹起作用、臓器障害・脳心疾患抑制作用で他薬に劣るエビデンスがある」と述べています。英国および米国のガイドラインも同じく、β遮断薬を第一選択とはしていません。すなわち、これらのガイドラインは、β遮断薬のエビデンスを検証した結果、他の降圧薬と比較して厳しい解釈を下しました。

しかしながら、β遮断薬は、プラセボと比較して心血管病を防止するエビデンスが存在する、あくまで「主要降圧薬」の一つであり、高血圧治療の標準薬として長く汎用されてきた実績があります。β遮断薬の位置付けが変化したのは、カルシウム拮抗薬やレニン・アンジオテンシン系阻害薬のような新世代の血管拡張性の降圧薬が登場したこと、高血圧治療の主たる対象が55歳以上の高齢者高血圧になったことが影響しています。したがって今日、降圧薬としてのβ遮断薬は、若年の交感神経緊張型の高血圧や年齢を問わず心疾患合併の高血圧に対して、最初に選択されるべき薬剤であるといえます。

注意すべきは、JSH2014でも述べているように、β遮断薬の成績は、「主としてアテノロールに代表される従来のβ遮断薬に基づいた成績であり、これとカルベジロールなど新しい種類のβ遮断薬との効果の差異の有無については議論がある」ことです。β遮断薬の代表であるアテノロールやメトプロロールと異なり、新しい血管拡張性のβ遮断薬、カルベジロールなどは、β遮断薬の弱点を克服しているという成績もあり、現在はβ遮断薬としては、これらの薬剤が広く使用されています。β遮断薬同士を比較した臨床試験が望まれます。

●降圧効果が認められる利尿薬●

「利尿薬は高齢者高血圧を含む食塩感受性高血圧に対する効果があり、日本人における脳卒中抑制効果のエビデンスがある。またARB、ACE阻害薬との併用にも適している」とJSH2014では述べています。利尿薬はβ遮断薬とともに、わが国での使用頻度は極端に低い実情があります。それは、利尿薬の降圧効果とその副作用に対する懸念が大きいためであると思われます。しかし、利尿薬の臨床試験成績は米国で行われたALLHAT試験を筆頭に、決して他の降圧薬に引けを取りません。わが国においても、COPE試験ではCa拮抗薬の併用薬としては、β遮断薬よりも脳卒中抑制に有意に優る成績を示しました。最近のDIME試験の報告では糖尿病の新規発症の有意なリスク増加はなく、サイアザイド系利尿薬および類似薬は少量使用で代謝性副作用の発現が抑えられると考えられます。したがって、利尿薬は、依然として第一選択薬の一つです。

「β遮断薬を含めた5種類の主要降圧薬には、それぞれ積極的適応、禁忌や慎重投与となる病態が存在する。これらの病態がある場合はそれに合致した降圧薬を選択する」とJSH2014では述べており、脳、心、腎、糖代謝障害などの各種病態において積極的適応となる降圧薬や、主要降圧薬の禁忌、慎重使用となる病態を示しています。JSH2009と変わった点は、積極的適応の表で、ARB/ACE阻害薬に対する心房細動（予防）が削除されました。理由は、心房細動のアップストリーム治療と呼ばれた、ARBの心房細動予防効果自体を検証することを目的とした臨床試験で証明されなかったからです。したがって、左室肥大や糖尿病など元来の適応病態が合併している場合のみ、心房細動の予防に対してこれらの薬剤が使用されます。さらに腎障害に対する適応に関しては、CKDを蛋白尿の有無で分け、蛋白尿が存在するときはACE阻害薬とARBが積極的適応とし、蛋白尿が無い場合は、それに加えてCa拮抗薬や利尿薬も同時に積極的適応としたことが変更点であります。また、高齢者の項目を削除し、高齢者特有の病態である骨粗鬆症に対してサイアザイド系利尿薬、嚥下性肺炎に対してACE阻害薬の適応をリストアップしました。高齢者の項目を削除したのは、JSH2014では年齢にかかわらず第一選択薬は利尿薬、Ca拮抗薬、ACE阻害薬、ARBとなったためです。禁忌に関しては、ACE阻害薬と透析膜の相互作用が追加、利尿薬に対して痛風は禁忌から慎重投与に変更されました。β遮断薬の末梢動脈疾患に対する慎重投与は、欧州のガイドラインでは、間欠性跛行を悪化させないという臨床試験成績から削除されましたが、JSH2014では重症虚血肢のことを考慮して残されました。

●併用療法の注意点●

降圧薬投与開始後は、降圧目標の達成を絶えず心がけなければなりません。単剤療法のみで降圧目標を達成できる頻度は高くなく、2～3剤以上を併用することが効果的です。JSH2014では、「Ⅱ度以上（160/100mmHg以上）の高血圧の場合は、通常用量の単剤もしくは少量の2剤併用から開始してよい」と述べています。配合剤に関しては、まず2剤を別々に併用して、効果を確認し、各薬剤の用量が固定されてから開始すべきとされました。

したがって、積極的適応となる病態がない場合の降圧薬療法の進め方は、ACE阻害薬/ARB (A)、Ca拮抗薬 (C)、少量利尿薬 (D) のうち、どれか1剤から開始し、降圧が不十分な場合は、A+C、A+D、C+Dのどれかの2剤併用、さらにA+C+Dの3剤併用療法と進めます。これでも目標血圧に達しなければ、治療抵抗性高血圧であり、β遮断薬、α遮断薬、アルドステロン拮抗薬などの他剤を追加することになります。

JSH2009では、降圧薬併用の組み合わせは、β遮断薬の入った五角形でした。JSH2014では、β遮断薬が第一選択薬から除外されたため、Ca拮抗薬—ARB—利尿薬—ACE阻害薬の四角形となりました。ただし、腎障害や高K血症のリスクのため「ACE阻害薬とARBの併用は一般に用いられない」との注釈が付いており、実際にはCa拮抗薬と利尿薬とレニン・アンジオテンシン系阻害薬の三角形となり、より簡単になりました。

ARB/ACE阻害薬とCa拮抗薬および利尿薬の併用は、配合剤も含め、現在最も用いられている組み合わせであり、臨床試験でその有効性は確立しています。Ca拮抗薬と利尿薬の組み合わせについてもわが国のCOPE試験が脳卒中抑制効果を証明しました。これらの組み合わせ間の優劣については、ACCOMPLISH試験などの成績がありますが、今後の課題です。現時点では、RA系阻害薬は糖代謝異常、利尿薬は食塩感受性、Ca拮抗薬は動脈硬化などの病態に適することを考慮して使い分けるのがよいと考えられます。

以上が、JSH2014における第一選択薬に関する要点です。