

AMCoR

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

血圧 (2008.07) 15巻7号:597～601.

【併用療法と配合剤】
Ca拮抗薬の併用療法

中川直樹, 長谷部直幸

Ca拮抗薬の併用療法

中川直樹 長谷部直幸

旭川医科大学 内科学講座 循環・呼吸・神経病態内科学分野

Ca拮抗薬は禁忌となる病態がきわめて少なく、確実な降圧効果を期待できることから、現在わが国で最も頻用される降圧薬である。Ca拮抗薬の積極的適応として脳血管疾患後、狭心症、心筋梗塞後、左室肥大、糖尿病、高齢者があげられる。24時間にわたる厳格な降圧が求められる現代にあって、Ca拮抗薬は第一選択薬としてのみならず、ほかの幅広い降圧薬との併用が可能であり、Ca拮抗薬を含めた併用療法は今後の降圧治療の主体をなすものと考えられる。

はじめに

Ca拮抗薬は当初、抗狭心症薬として開発された。その後の臨床経験のなかで、冠動脈のみならず末梢細動脈を拡張させて強力な降圧効果をもたらすことが明らかとなり、現在わが国で最も頻用されるようになった降圧薬である。24時間にわたる厳格な降圧が求められる現代にあって、Ca拮抗薬を含む多剤併用療法は降圧療法の中心的役割をになっている。

本稿では、Ca拮抗薬の特徴およびCa拮抗薬と他剤との併用療法について概説する。

1. Ca拮抗薬の作用機序

Ca拮抗薬の主作用は細胞膜を貫通する蛋白である電位依存性Caチャンネルに結合し、ポアの開閉機構の変化によりCa²⁺の流入を減少させることにある。それゆえ、

薬理的にはCaチャンネル遮断薬とよぶほうが正しい。電位依存性Caチャンネルのうち心臓と血管平滑筋に分布して興奮収縮連関に主要なはたらきをするのは不活性化速度の遅いL (Long-lasting)型である。不活性化速度が速く一過性であるT (Transient)型は洞房結節細胞に分布し、ペースメーカー活性に関与する。神経末端細胞膜に局在するN (Neuronal)型はこの遮断により交感神経末端からのノルアドレナリンの遊離が抑制されるため、間接的に心血管機能の調節に関与している。臨床薬理的には、血管平滑筋への作用が圧倒的に強いジヒドロピリジン (DHP)系と、心筋や刺激伝導系に対する作用の強い非DHP系(ジルチアゼム、ベラパミル)に分けられる(表1)¹⁾。DHP系Ca拮抗薬は、血管への作用が優位で、強力な血管拡張作用・降圧作用を有する。開発初期のものは、反射性の交感神経亢進作用や心拍数上昇をもたらすことが多かったが、最近臨床で頻用される長時間作用型の薬剤は降圧作用が緩徐で血中濃度半減期が長いいため、これらの副作用は起こりにくい。

腎血管において、L型Caチャンネルは輸入細動脈のみが存在しており、電位依存性L型Caチャンネルの遮断がおもな作用である従来のCa拮抗薬では、糸球体内圧の上昇をきたし腎障害の進行が懸念される。一方、T型お

KEY WORDS

Ca拮抗薬, 血管拡張作用, 長時間作用型, 虚血性心疾患, 高齢者

表 1. Ca拮抗薬の心血管系への作用

	ニフェジピン	アムロジピン	ジルチアゼム
心拍数	↑	↑/→	↓
洞房結節伝導	→	→	↓↓
房室結節伝導	→	→	↓
心筋収縮	↓/→	↓/→	↓
神経体液因子活性化	↑	↑/→	↑
血管拡張	↑↑	↑↑	↑
冠血流	↑	↑	↑

↓：減少，→：不変，↑：増加
(Eisenberg MJ *et al.*, 2004¹⁾より改変引用)

よびN型チャネルは輸出細動脈にも存在するため、L型チャネルとともにT型チャネル抑制効果をもつエホニジピンは、心保護効果とともに腎保護効果を有する。シルニジピンはL型チャネルとともにN型チャネル抑制効果により、降圧に伴って交感神経活性抑制効果を有し、腎保護効果も有する。アゼルニジピンは降圧効果の発現が緩徐で作用の持続時間が長く、かつ心拍数には変化をきたさない。

2. Ca拮抗薬の適応

禁忌となる病態がきわめて少なく、確実な降圧にもかかわらず脳・冠・腎・末梢循環を良好に保ち、糖・脂質代謝への悪影響がないため、本態性高血圧症をはじめほとんどすべての高血圧に広く適用される。わが国の“高血圧治療ガイドライン2004”(JSH 2004)²⁾では、Ca拮抗薬の積極的適応として、脳血管疾患後、狭心症、左室肥大、糖尿病、高齢者があげられている。

強力な冠拡張作用から虚血性心疾患にも広く適用され、とくに冠攣縮の関与する狭心症や心筋梗塞がよい適応となる。ハイリスク高血圧患者を対象としたAntihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)³⁾、Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) 試験⁴⁾において、長時間作用型Ca拮抗薬(アムロジピン)は、心血管疾患の予防に有用であることが証明されている。Comparison of Amlodipine Versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT) 試験⁵⁾は、正常血圧の冠動脈疾患を有する患者を対象として、アムロジピンとACE阻害薬(エナラプリル)との心血管イベ

ント抑制効果をプラセボと比較した二重盲検比較試験であるが、2薬剤で同等に降圧したにもかかわらず、アムロジピンにおいてのみプラセボと比較して心血管イベント抑制効果が認められた(図1)。

高齢者高血圧患者を対象とした大規模臨床試験として、ニトレンジピンを用いたSystolic Hypertension in Europe (Syst-Eur)研究⁶⁾、また徐放性ニフェジピンを用いたShanghai Trial of Nifedipine in the Elderly (STONE)研究⁷⁾が実施され、プラセボと比較してCa拮抗薬が心血管イベントを抑制する効果が認められ、Ca拮抗薬は、JSH 2004をはじめ、多くの欧米のガイドラインでも高齢者高血圧における第一選択薬として推奨されている。

また、非DHP系薬剤は、β遮断薬とともに肥大型心筋症の治療にも使用される。しかし、一般的に本剤の使用による突然死や心不全の抑制は期待しがたい。抗不整脈としてジルチアゼムとベラパミル、とくに後者は頻脈性上室性不整脈の治療に用いられる。

3. 降圧療法におけるCa拮抗薬との併用

最も確実な降圧効果を期待しうる薬剤として、Ca拮抗薬の地歩は確立されているが、厳格な降圧を維持しつつ臓器保護をはかる視点から併用療法の重要性が示されている。Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA)⁸⁾では、アムロジピンとベリンドプリルの併用が、β遮断薬と利尿薬の併用より、降圧効果の差はわずかであったにもかかわらず、脳卒中、冠動脈疾患の有意な発症抑制効果を示した。そのサブ解析であるConduit Artery Function Evaluation (ASCOT-CAFE)⁹⁾では、アムロジピンとベ

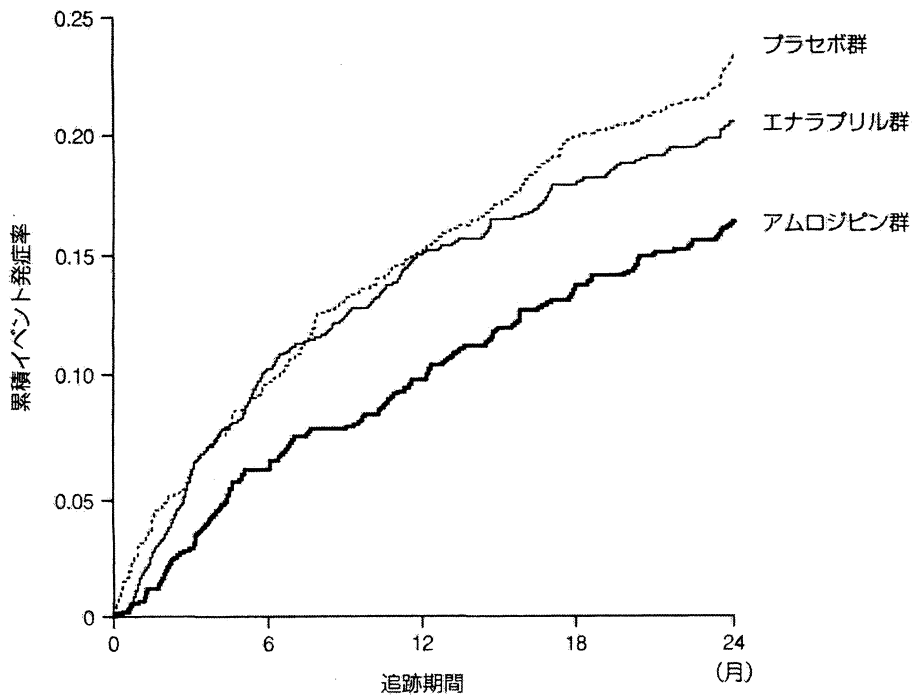


図 1. CAMELOT 試験における複合一次エンドポイントの累積イベント発症率
 心血管イベントは心血管死, 非致死性心筋梗塞, 心停止からの蘇生, 冠動脈再建術, 狭心症による入院, うっ血性心不全による入院, 致死的/非致死的脳卒中または一過性脳虚血発作, および新規末梢血管疾患とした. アムロジピン群ではプラセボ群にくらべ, 有意に心血管イベントの抑制が認められた. (Nissen SE *et al.*, 2004⁹⁾より改変引用)

リンドプリルの併用が末梢血圧では検出しえない大動脈の脈圧改善をもたらすことが示され, 臓器保護作用を示す新たな指標としても注目されている. Nifedipine and Candesartan Combination (NICE-Combi) 試験¹⁰⁾では, ニフェジピン CR とカンデサルタンの併用が ARB 単独の増量よりも降圧効果にすぐれ, かつ腎保護作用にすぐれていることを示した (図 2, 3).

2007 年 6 月に ESH/ESC ガイドラインが改訂された¹¹⁾. 新ガイドラインでは, 推奨される 2 剤の併用の組み合わせが変更されたが, Ca 拮抗薬は第一選択薬のみでなく, ARB, ACE 阻害薬, 利尿薬, β 遮断薬と幅広い降圧薬との併用が推奨されている (図 4). ハイリスク患者に対しては, 当初からの少量併用療法を勧めており, Ca 拮抗薬を含めた併用療法は今後の降圧治療の主体をなすものと考えられる.

4. Ca 拮抗薬使用上の注意点

副作用としては顔面紅潮やほてり, 頭痛, 動悸, 便秘, 末梢の浮腫, 歯肉過形成などがあり, 留意が必要である.

禁忌となる病態としては, 本剤に過敏症の既往, 妊娠 5 ヶ月以内の妊婦, 急性心筋梗塞 (持続性心筋虚血例や類脈性心房細動の心拍数管理などを除く), 頭蓋内出血 (出血促進の危険), 脳卒中急性期の頭蓋内圧亢進症例 (内圧亢進の危険) などがあげられる. 高血圧緊急症に対するニフェジピンカプセル内容の舌下投与は, 急激かつ過度の降圧をもたらす, 降圧に伴って交感神経活性やレニン・アンジオテンシン (RA) 系の活性亢進をきたし, 心拍数や心仕事量を増加させるため, 現在では準禁忌とされる. 心収縮力抑制や房室伝導抑制作用のある非 DHP 系 Ca 拮抗薬は, 重篤なうっ血性心不全, II 度以上の房室ブロック, 洞機能不全症候群, 持続性序脈を伴う例には禁忌である. Wolff-Parkinson-White (WPW) 症候群の心房細動合併 (偽性心室頻拍) では副伝導路を介する心室応答

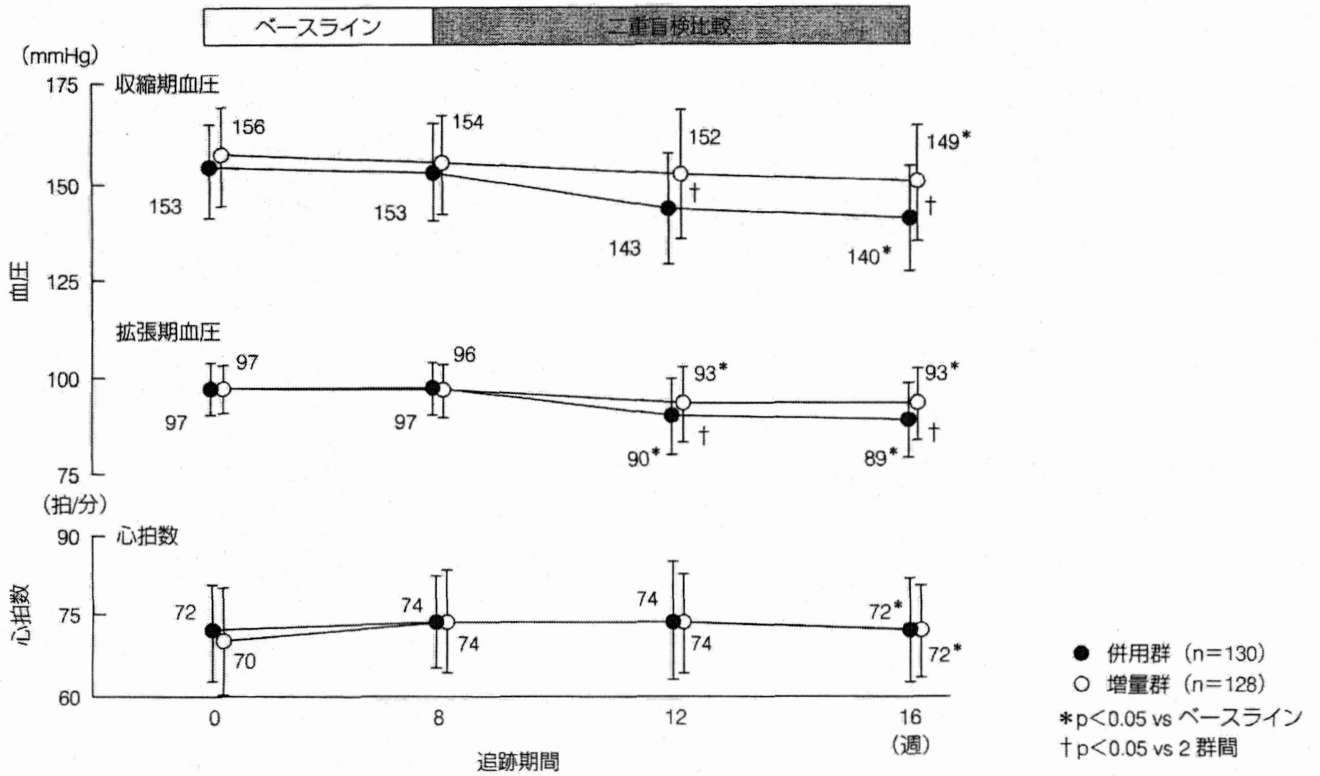


図 2. NICE-Combi 試験における血圧・心拍数の推移

ARB カンデサルタン 8 mg/日を 8 週間投与し、降圧不十分であった 258 例を無作為化後、カンデサルタン 8 mg/日を 12 mg/日まで増量した増量群と、カンデサルタン 8 mg/日をそのままとして長時間作用型 Ca 拮抗薬ニフェジピン CR (徐放剤) 20 mg/日を併用した併用群の 2 群でさらに 8 週間の治療効果を比較検討した。併用群が増量群よりも降圧効果にすぐれていた。
(Hasebe N *et al.*, 2007¹⁰)より引用)

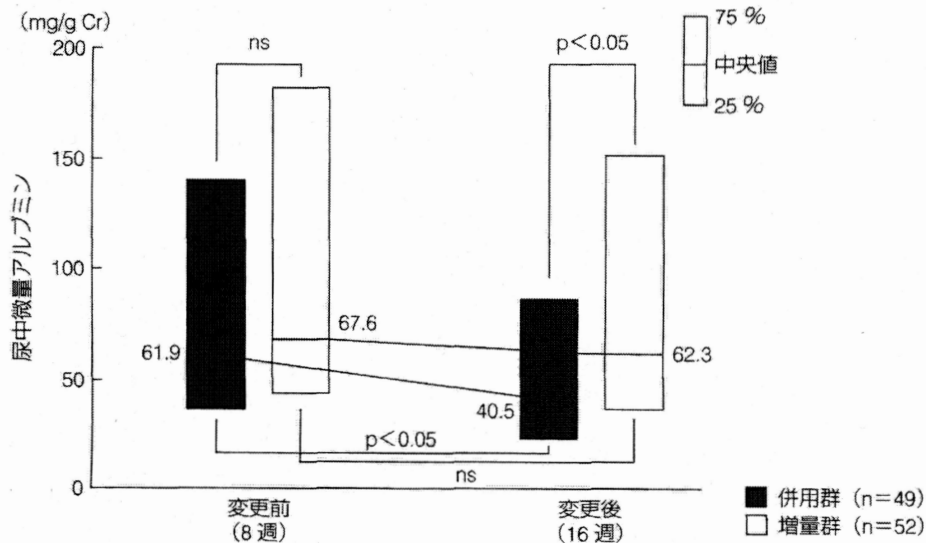


図 3. NICE-Combi 試験における尿中微量アルブミン尿の変化

増量群では尿中微量アルブミンは有意な変化を認めなかったが、併用群では有意な低下がみられ、かつ増量群とくらべ最終時点の値に有意差が認められた。
(Hasebe N *et al.*, 2007¹⁰)より引用)

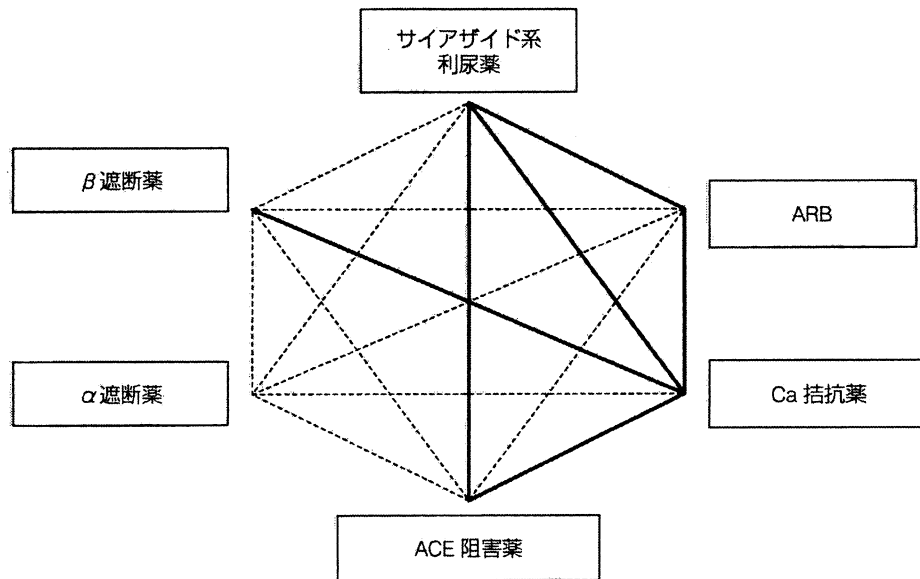


図 4. ESH/ESC 2007 ガイドラインで推奨される降圧薬の組み合わせ
 推奨される組み合わせは実線で結んでいる。枠で囲まれている降圧薬は
 介入試験によりその有用性が証明されている。
 (Mancia G *et al.*, 2007¹¹⁾より改変引用)

が亢進するため禁忌となる。また非 DHP 系 Ca 拮抗薬にはジゴキシンの血中濃度上昇作用があり注意を要する。またグレープフルーツジュースやアゾール系抗真菌薬など CYP3A4 を介する相互作用により、Ca 拮抗薬（とくにニソルジピンやフェロジピン内服時）の血中濃度が上昇し過度の血圧低下が現れることがあるため、注意を要する。

Low Dose Diuretics in High Risk Elderly Hypertensive Patients Study (COLM) が進行中であるが、これらを通じて今後、日本人における具体的な併用療法の選択とその意義が確立されるだろう。



おわりに

最近の多くの大規模臨床試験により、長時間作用型 Ca 拮抗薬の心血管疾患に対する有用性と安全性はゆるぎないものとなっている。Ca 拮抗薬は禁忌となる病態が少なく、糖脂質代謝・電解質代謝への悪影響がなく、確実な降圧作用をもつことから、第一選択薬のみでなく、ほかの幅広い降圧薬との併用が可能である。

わが国において、Ca 拮抗薬 + 利尿薬と Ca 拮抗薬 + ARB（あるいは ACE 阻害薬）を比較する Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Event Trial (COPE)¹²⁾、ARB + 利尿薬と ARB + Ca 拮抗薬を比較する Combination of Olmesartan and CCB or

文 献

- 1) Eisenberg MJ *et al* : *Am J Med* 116 : 35, 2004
- 2) 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, 日本高血圧学会, 東京, 2004
- 3) ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group : *JAMA* 288 : 2981, 2002
- 4) Julius S *et al* : *Lancet* 363 : 2022, 2004
- 5) Nissen SE *et al* : *JAMA* 292 : 2217, 2004
- 6) Staessen JA *et al* : *Lancet* 350 : 757, 1997
- 7) Gong L *et al* : *J Hypertens* 14 : 1237, 1996
- 8) Dahlöf B *et al* : *Lancet* 366 : 895, 2005
- 9) Williams B *et al* : *Circulation* 113 : 1213, 2006
- 10) Hasebe N *et al* : *J Hypertens* 23 : 445, 2005
- 11) Mancia G *et al* : *J Hypertens* 25 : 1751, 2007
- 12) Ogihara T *et al* : *Hypertens Res* 28 : 331, 2005