

# Pharmacotherapy Seminar

## 薬物療法セミナー(1)

### Hypertension

### 高血圧症

(株)スギ薬局

DI 室

2022年1月

< 薬剤をめぐる過誤の3分類 >

過誤	対策
第一次エラー (First errors) 医師による処方作成時に発生する過誤	← 疑義照会
第二次エラー (Second errors) 薬剤師による調剤時に発生する過誤	← 過誤防止対策・調剤内規
第三次エラー (Third errors) 患者による服用時に発生する過誤	← 服薬指導

- 薬剤師は、第一次、第二次、及び第三次の全ての薬剤に関する**過誤の防止**に貢献することが求められている。
- 薬物療法セミナーの目指すもの：**処方根拠の把握**  
処方根拠を把握して  
↓  
調剤を行う。  
↓  
**豊かな服薬指導**を行う。
- **処方根拠の把握** → 一次エラーの防止にプレアボイドとして貢献する



<グループ別降圧薬：高血圧症を適応に持つ薬剤>

- ① **ARB (アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬)**：プロプレス、ディオバン、オルメテック、ニューロタン、アバプロ/イルベサルタン、ミカルデイス、アジルバ
- ② **ACE 阻害薬 (アンジオテンシン変換酵素阻害薬)**：レニベース、タナトリル、セタプリル、カプトリル (R)、コナン、インヒベース、エースコール、アデカット、オドリック、チバセン、コバシル、ロンゲス、シラザプリル
- ③ **Ca 拮抗薬 (カルシウム拮抗薬)**：アムロジン/ノルバスク、カルブロック、サプレスタ、ランデル、アテレック、ペルジピン (LA)、バイミカード、バイロテンシン、アダラート、セパミット、アダラート CR、アダラート L、セパミット R、ニバジール、ヒポカ、スプレンジール、コニール、カルスロット、ヘルベッサー (R)
- ④  **$\beta$  遮断薬**：メインテート、ピソノテープ、テノーミン、アセタノール、セレクトール、ミケラン (LA)、セロケン(L)/ロプレソール(SR)、カルビスケン/ブロクリン L、ケルロング、セレカル、ナディック、ハイパジール、インデラル (LA)、
- ⑤  **$\alpha \beta$  遮断薬**：ローガン、アロチノロール塩酸塩、アーチスト、カルバン、トランデート、
- ⑥  **$\alpha$  遮断薬**：カルデナリン、エブランチル、バソメット/ハイトラシン、デタントール (R)
- ⑦ **直接的レニン阻害薬**：ラジレス
- ⑧ **選択的アルドステロン阻害薬**：セララ、
- ⑨ **ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬**：ミネプロ
- ⑩ **サイアザイド系利尿薬**：フルイトラン、ベハイド、ナトリックス/テナキシル、ノルモナール、アレステン、バイカロン
- ⑪ **ループ系利尿薬**：ダイアート、ルプラック、ルネトロン、ラシックス/オイテンシン
- ⑫ **K 保持性利尿薬**：アルダクトン A、トリテレン
- ⑬ **アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬 (ARNI)**：エンレスト (2020 年 8 月発売)
- ⑭ **配合薬**  
ARB・利尿薬：エカード、ミコンビ、コディオ、プレミネント、イルトラ  
ARB・Ca 拮抗薬：レザルタス、ユニシア、ミカムロ、エックスフォージ、アイミクス、アテディオ、ザクラス  
Ca 拮抗薬・スタチン系薬：カデュエット  
ARB・Ca 拮抗薬・利尿薬：ミカトリオ

## ＜ 高血圧治療ガイドラインの改訂：JSH2014 版 ガイドライン(GL) ＞

高血圧に特化した指針、独自性打ち出す、高血圧治療 GL

(MTPro 2013. 11. 21. 引用)

日本高血圧学会は JSH2009 を改訂し、2014 年 4 月に公開する JSH2014 最終案を公表した。実地医家のための GL、透明性の高い GL を目指した基本方針で作成された。

### 1 治療対象

全ての年齢層の高血圧患者が高血圧医療の対象となる。**80 歳以上の超高齢者に降圧薬治療**を行った HYVET 試験でも、脳卒中死亡、心不全などの心血管病や総死亡が減少する成績が得られている。(GL2019)

**早朝高血圧、夜間高血圧、ストレス下高血圧、仮面高血圧（逆白衣高血圧）**に対して、降圧治療を行う。白衣高血圧は基本的に薬物治療を行わず、将来高血圧に進展する可能性が高いことを説明し、家庭血圧測定と生活習慣改善を指導し、定期的観察を行う。

### 2 リスクの層別化

表3-1 高血圧管理計画のためのリスク層別化に用いる予後影響因子

A. 心血管病の血圧値以外の危険因子		B. 臓器障害/心血管病	
高齢 (65歳以上)		脳	脳出血・脳梗塞 無症候性脳血管障害 一過性脳虚血発作
喫煙		心臓	左室肥大 (心電図, 心エコー) 狭心症, 心筋梗塞, 冠動脈再建術後 心不全
脂質異常症 <sup>1</sup> 低HDLコレステロール血症 (<40mg/dL) 高LDLコレステロール血症 (≥140mg/dL) 高トリグリセライド血症 (≥150mg/dL)		腎臓	蛋白尿・アルブミン尿 低いeGFR <sup>2</sup> (<60mL/分/1.73m <sup>2</sup> ) 慢性腎臓病 (CKD), 確立された腎疾患 (糖尿病性腎症, 腎不全など)
肥満 (BMI ≥25) (特に内臓脂肪型肥満)		血管	動脈硬化性プラーク 頸動脈内膜中膜複合体厚 ≥1.1mm 大血管疾患 末梢動脈疾患 (足関節上腕血圧比低値: ABI ≤0.9)
メタボリックシンドローム		眼底	高血圧性網膜症
若年 (50歳未満) 発症の心血管病の家族歴			
糖尿病	空腹時血糖 ≥126mg/dL 負荷後血糖 2時間値 ≥200mg/dL 随時血糖 ≥200mg/dL HbA <sub>1c</sub> ≥6.5% (NGSP)		

<sup>1</sup> 空腹時採血によりLDLコレステロールはFriedwaldの式 (TC-HDL-C-TG/5) で計算する。TG400 mg/dL以上や食後採血の場合にはnonHDL-C (TC-HDL-C) を使用し、その基準はLDL-C + 30 mg/dLとする

<sup>2</sup> eGFR (推算糸球体濾過量) は下記の血清クレアチンを用いた推定式 (eGFR<sub>creat</sub>) で算出するが、筋肉量が極端に少ない場合は、血清シスタチンを用いた推定式 (eGFR<sub>cys</sub>) がより適切である。  

$$eGFR_{creat} (mL/分/1.73m^2) = 194 \times Cr^{-1.094} \times 年齢^{-0.287} (女性は \times 0.739)$$

$$eGFR_{cys} (mL/分/1.73m^2) = (104 \times Cys^{-1.019} \times 0.996^{2.54}) (女性は \times 0.929) - 8$$

### 3 心血管病の危険因子、臓器障害 (服薬指導に→ 降圧薬の目的)

高血圧は**心血管病**の主要な危険因子であり、特に**脳卒中**の最も重要な危険因子である。

高血圧患者の予後は高血圧のみならず、高血圧以外の危険因子と高血圧に基づく**脳心腎疾患**など**臓器障害**の程度が深く関与する。

**血圧レベル、心血管病の危険因子 (表 3-1-A)、臓器障害 / 心血管病 (表 3-1-B) の有無を評価する。**

#### ・心血管病の危険因子

①高血圧、②喫煙、③**糖尿病**、④脂質異常症、⑤肥満 (特に内臓脂肪型肥満)

⑥**慢性腎臓病 (CKD)**、⑦ 高齢、⑧若年発症の心血管病の家族歴

・**糖尿病**：血管病でもあり、独立した強い心血管病の危険因子である。

・**CKD・アルブミン尿**：心血管病の危険因子であり、同時に高血圧の臓器障害でもある。

### < 高血圧治療ガイドラインの改訂：JSH2019 版 ガイドライン(GL) >

高血圧の基準値は下げず早期からの積極介入強調

(日経メディカル 2018.9.27 引用)

米国心臓協会 (AHA) と米国心臓病学会 (ACC) は、改訂版となる高血圧の予防、検出、評価、管理のためのガイドラインを米国心臓協会学術集会 (AHA 2017、11 月) で発表した。これまでは 140/90mmHg 以上を高血圧と定義していたが、SPRINT 試験の結果 (収縮期血圧 120mmHg 未満目標群で予後改善) などを受けて、米国新 GL では基準値は **130/80mmHg 以上**に引き下げられた。我国は、第 41 回日本高血圧学会総会 (2018 年 9 月) で、**高血圧の基準値は 140/90mmHg から変更せず**、I～III 度の高血圧の分類も従来どおりだが、血圧区分について定義の一部変更があり (表 1)、**降圧目標は従来より一段と低くなった** (表 2)。血圧測定法は、従来 (GL2014) どおり**家庭血圧を重視**し、診察室血圧との結果が異なる場合は家庭血圧の診断を優先する。欧米の新 GL でも診察室外血圧重視とした。

#### 1 GL2019 における血圧区分 (GL 2019)

分類	収縮期血圧		拡張期血圧
正常血圧	<120	かつ	<80
正常高値血圧	120～129	かつ	<80
<b>高血圧</b>	130～139	かつ/または	80～89
<b>I 度高血圧</b>	140～159	かつ/または	90～99
<b>II 度高血圧</b>	160～179	かつ/または	100～109
<b>III 度高血圧</b>	≥180	かつ/または	≥110
<b>(孤立性) 収縮期高血圧</b>	≥140	かつ	<90

注) 今後、一部変更の可能性がある

2 年齢・病態別の降圧目標(GL 2019、高血圧診療ガイド 2020)

		診察室血圧	家庭血圧
75歳未満	目標	130/80mmHg未満	125/75mmHg未満
	ただし、以下の病態では、右の値を目標とする。 ・脳血管障害 (両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈閉塞あり、または未評価) ・尿蛋白陰性のCKD	140/90mmHg未満 130/80mmHg未満への 降圧は個別に判断	135/85mmHg未満 125/75mmHg未満への 降圧は個別に判断
75歳以上	目標	140/90mmHg未満	135/85mmHg未満
	ただし、以下の病態では、右の値を目標とする。 ・脳血管障害 (両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈閉塞なし) ・冠動脈疾患 ・尿蛋白陽性のCKD ・糖尿病 ・抗血栓薬内服中	忍容性があれば 130/80mmHg未満	忍容性があれば 125/75mmHg未満

- 自力で外来通院できない健康状態の患者では、降圧治療のメリットとデメリット、実行可能性を含めて個別に判断する。
- 診察室血圧と家庭血圧に乖離が生じた場合は、家庭血圧の値を優先して判断する。
- 診察室血圧130～139/80～89 mmHg の場合は、まずは生活習慣の修正を開始または強化する。

\* 日米欧の高血圧ガイドラインにおける代表的な降圧目標血圧 (単位: mmHg)

(日経メディカル 2018/9/27)

	日本 ISH2014	日本 ISH2019案*3	米国 ACC/AHA2017	欧州 ESC/ESH2018
一般成人	<140/90 (75歳未満)	<130/80 (75歳未満)	<130/80 (65歳未満)	120~130/70~79 (65歳未満)
高齢者	<150/90*1 (75歳以上)	<140/90 (75歳以上)	SBP<130 (65歳以上)	130~139/70~79 (65歳以上)
糖尿病患者	<130/80	<130/80	<130/80	120~130/70~79
CKD患者 (蛋白尿+)	<130/80	<130/80	<130/80	130~139/70~79
CKD患者 (蛋白尿-)	<140/90	<140/90	<130/80	130~139/70~79
脳血管障害患者	<140/90	<140/90*2	<130/80	120~130/70~79
冠動脈疾患患者	<140/90	<130/80	<130/80	120~130/70~79

\*1 忍容性があれば140/90mmHg未満を目指す

\*2 両側頸動脈狭窄や脳主幹動脈閉塞がない場合は130/80mmHg未満

\*3 今後、一部変更の可能性がある

**\*米国内科学会（ACP）と米国家庭医学会（AAFP）が発行した新ガイドライン（2017.1）**

60歳以上の血圧の目標値と治療開始基準を緩和した。

- 60歳以上健康な成人の目標値： **150mmHg未満**
- 60歳以上治療開始基準： **150mmHg以上**
- 60歳以上脳・心の血管疾患の合併目標値：**140/90mmHg未満**

**\*AHA/ACC 高血圧ガイドライン 2017.11: 高血圧の定義を 130/80 に厳格化**

(引用：Medical Tribune 2017.11.16)

血圧の分類	収縮期血圧 (SBP)		拡張期血圧 (DBP)
正常 (Normal)	120mmHg未満	かつ	80mmHg未満
上昇 (Elevated)	120～129mmHg	かつ	80mmHg未満
高血圧			
ステージ1	130～139mmHg	または	80～89mmHg
ステージ2	140mmHg以上	または	90mmHg以上

※SBPとDBPが2つの分類にまたがる場合は上位の分類を割り当てる  
 ※血圧は2回以上の異なる機会において各2回以上測定した値の平均値とする

新GLでは、従来の定義による高血圧（140/90mmHg以上）はステージ2の高血圧に分類される。前高血圧（Prehypertension）の分類はなくなり、収縮期血圧（SBP）120～129mmHgかつ拡張期血圧（DBP）80mmHg未満の血圧分類に"Elevated"の用語が採用された。以前は高血圧の前段階である「高血圧前症（prehypertension）」と定義されていた「SBP130～139mmHg または DBP80～89mmHg」が高血圧に分類された背景について、「血圧値がこの範囲でも、より低値の場合と比べて心筋梗塞や脳卒中、心不全、腎不全などのリスクが約2倍であるとの最新エビデンスがある」と説明している。

(引用：Carenet 2017.11.21)

**<高齢者高血圧診療ガイドライン（JGS-HT2017）：日本老年医学会（2017.7.20）>**

(1) 高齢者の高血圧診療の目的は健康寿命の延伸である。高齢者においても降圧治療による脳卒中や心筋梗塞、心不全をはじめとする脳血管疾患や慢性腎臓病の1次予防、2次予防（治療）の有用性は確立しているため、高度に機能が障害されていない場合は、生命予後を改善するため年齢にかかわらず降圧治療が推奨される。

過降圧は認知機能障害のある高齢者高血圧において、認知機能を悪化させる可能性がある。フレイルであっても基本的には降圧治療は推奨される。

(2) 高齢者高血圧の降圧目標は、日本高血圧学会による **JSH2019** において、75歳以上では140/90mmHg未満（一般成人；75歳未満 140/90mmHg未満）が推奨されている。

(3) 転倒リスクが高い患者や骨粗鬆症合併患者では積極的にサイアザイド系利尿薬を選択することが推奨される。ループ利尿薬については、骨折リスクを増加させる可能性があるため、注意が必要である。

**Ca 拮抗薬は夜間頻尿を助長**する可能性が示唆されている。そのため、頻尿の症状がある患者においては、本剤の影響を評価することが推奨される。また、**腎機能低下時にサイアザイド系利尿薬の代わりに使用されるループ利尿薬も頻尿の原因**になり得る。

**サイアザイド系利尿薬は夜間頻尿を増悪させる可能性が低い**。「利尿薬」という名称から、患者が頻尿を懸念して内服をしない・自己調節することが少なくないため、**患者に「尿量は増えない」ことを丁寧に説明**する必要がある。

(4) 高齢者の降圧療法の原則の1つである「緩徐な降圧療法」として、「**降圧薬の初期量を常用量の1/2量とし、症状に注意しながら4週間～3カ月の間隔で増量する**」などといった、具体的な方法が記載されている。

(5) 新たに「エンドオブライフにある高齢者への降圧療法は、予後改善を目的とした適応はなく、**降圧薬の中止も積極的に検討する**」との勧告や、「降圧による臓器虚血症状が出現した場合や副作用が出現した場合に降圧薬の減量や中止、変更を考慮するなど、降圧薬の中止に関する具体的な内容も盛り込まれた。

#### < 降圧薬治療 > (GL2014 より)

##### ① 第一選択薬はβ遮断薬を除き4種

降圧薬の心血管疾患抑制効果の大部分は、その種類よりも降圧度によって規定される点をあらためて強調。**Ca 拮抗薬、ARB、ACE 阻害薬、利尿薬、β遮断薬の5種を主要降圧薬と位置付けた。**

**第一選択薬は、合併症などがなく、下記の「積極的適応がない場合の高血圧に使用すべきもの」と定義、上記5種からβ遮断薬を除く4種とした。**

**β遮断薬**は大規模臨床試験やメタ解析で対照薬に比べ心血管疾患の抑制効果が劣り、日本人に多い脳卒中予防で劣性が判明した、糖代謝・脂質代謝の障害作用、知見を総合判断された。合剤を第一選択薬とするかも議論されたが、保険適応を遵守し見送った。

主要降圧薬の「積極的適応」では、

- (1) 心房細動（予防）欄を削除
- (2) **高齢者を特別扱いせず**、特有の病態に対して、**骨粗鬆症にサイアザイド系利尿薬（Ca 吸収を促進）、誤嚥性肺炎に ACE 阻害薬（空咳）を推奨**
- (3) **蛋白尿陽性の慢性腎臓病（CKD）に ARB/ACE 阻害薬を積極的適応**として推奨し、蛋白陰性の CKD は、RA 系阻害薬以外に **Ca 拮抗薬、利尿薬**も適応とした。

##### ② 主要降圧薬5種の積極的適応と積極的適応ない場合の薬物療法

主要降圧薬 5 種の積極的適応（表 5-1）及び積極的適応がない場合の高血圧治療の進め方（図 5-2）が示された。

表 5-1 主要降圧薬の積極的適応

	Ca 拮抗薬	ARB/ACE 阻害薬	サイアザイド系利尿薬	$\beta$ 遮断薬
左室肥大	●	●		
心不全		●*1	●	●*1
頻脈	● (非ジヒドロピリジン系)			●
狭心症	●			●*2
心筋梗塞後		●		●
CKD (蛋白尿-)	●	●	●	
CKD (蛋白尿+)		●		
脳血管障害慢性期	●	●	●	
糖尿病/MetS*3		●		
骨粗鬆症			●	
誤嚥性肺炎		● (ACE阻害薬)		

\*1 少量から開始し、注意深く漸増する、\*2 冠縮性狭心症には注意、

\*3 メタボリックシンドローム

### ③ 妊娠時高血圧の第一選択薬

ここ 10 年の間に、わが国では妊婦の 4 人に 1 人が 35～40 歳と高齢出産が増えている。改訂案では、妊娠時高血圧の第一選択薬として、(1) **妊娠 20 週未満**では中枢作動薬メチルドパ（**アルドメット**）、血管拡張薬ヒドララジン（**アプレゾリン**）、 $\alpha\beta$ 遮断薬ラベタロール（**トランデート**）の 3 剤。(2) **妊娠 20 週以降は上記 3 剤**に Ca 拮抗薬ニフェジピン（**アダラート**、長時間作用型が基本、カプセル剤の舌下投与は行わない）を加えた 4 剤を推奨した。1 剤で十分な降圧が得られない場合は、2 剤併用も考慮する。

**ACE 阻害薬の催奇性**については否定的報告もあるものの、妊娠中の服用は**原則禁忌**とした。ARB, レニン阻害薬も同様と考えられており、RA 系阻害薬服用中の女性が妊娠した場合は、「妊娠と薬情報センター」への相談を勧める。

### ④ 授乳が可能と考えられる降圧薬の明示

Ca 拮抗薬ニフェジピン（**アダラート**）、ニカルジピン（**ペルジピン**）、アムロジピン（**アムロジン**、**ノルバスク**）、ジルチアゼム（**ヘルベッサ**）、 $\alpha\beta$ 遮断薬ラベタロール（**トランデート**）、 $\beta$ 遮断薬プロプラノロール（**インデラル**）、中枢作動薬メチルドパ（**アルドメット**）、血管拡張薬ヒドララジン（**アプレゾリン**）、ACE 阻害薬カプトプリル（**カプトリル**）、エナラプリル（**レニベース**）の 10 剤が含まれた。

更年期高血圧患者の診療では、妊娠高血圧症候群や妊娠中の蛋白尿と心血管疾患リスク増大の関連が分かってきたことから、母子手帳を参照し妊娠中の血圧変動、蛋白尿の有無を

確認することも推奨した。

#### <降圧薬の概観> (GL2009 より) <服薬指導に>

日本高血圧学会は次のように述べている。降圧薬は血圧を下げて**心血管病を予防**する。単剤で始め効果不十分の場合は作用機序の異なった種類を併用する。その際、**少量の利尿薬の併用**を勧める。24 時間にわたって降圧する事が重要である。降圧薬は、大規模臨床試験によって心血管病発生抑制のエビデンスがあり、**心臓・腎臓・脳血管などの臓器保護作用**が報告されている。

#### 降圧薬による臓器保護作用：高血圧症による臓器障害 <服薬指導に>

- ① 脳：脳出血、脳梗塞、無症候性脳血管障害、一過性脳虚血発作
- ② 心臓：左室肥大（心電図、心エコー）、狭心症、心筋梗塞、冠動脈再建、心不全
- ③ 腎臓：蛋白尿（尿微量アルブミン排泄を含む）、eGFR、慢性腎臓病（CKD）、  
確立された腎疾患（糖尿病性腎疾患、腎不全など）
- ④ 血管：動脈硬化性プラーク、頸動脈内膜・中膜壁厚(>1.0mm)、大血管疾患、  
閉塞性動脈疾患
- ⑤ 眼底：高血圧性網膜症

#### <降圧目標に関する研究成果の揺れ>

##### (1) The lower, the better の考え方を変更させる研究

ACCORD-BP 試験（2010）では、糖尿病患者を対象に収縮期血圧（SBP）120mmHg 未満を目指した介入を行い、心血管イベントに大きな差異が生じなかった。このことは、それまでの"The lower, the better"の考え方を揺るがし、2014 年まで 130/80mmHg 未満を糖尿病患者の降圧目標としていた米国糖尿病学会をして、2015 年以降、140/80mmHg 未満に目標を緩める方向に向かわせしめた。また、同じく 130/80mmHg 未満を高リスク者や糖尿病患者の降圧目標としていた欧州高血圧学会／欧州心臓病学会をして、140/90mmHg(糖尿病患者以外)もしくは 140/85mmHg 未満（糖尿病患者）に目標を緩める方向に向かわせしめた。  
(Doctor's Eye 山田 悟 2016.12.7 )

##### (2) 糖尿病合併の日本人高血圧患者、厳格降圧のメリット認められず

糖尿病を合併した高血圧患者の降圧目標は、欧米のガイドラインは従来の 130/80mmHg から 140/80~90mmHg に緩和した。日本は引き続き 130/80mmHg の厳格管理を推奨している。血圧値が **130~140/80~90mmHg だった糖尿病患者**と 130/80mmHg 未満だった患者の間では、**アテローム性動脈硬化症イベント発生率に有意な差はない**ことが確認された。JPAD2 研究の結果で、第 87 回米国心臓協会学術集会（AHA2014）にて報告された。収縮期血圧 140mmHg 未満かつ拡張期血圧 90mmHg 未満の L140 群（1862 人）と 140mmHg 以上または 90mmHg 以上の H140 群（674 人）の 2 群に患者を分けて比較した。患者背景を見ると、

H140 群が有意に高かった項目は、BMI、糖尿病性腎症、Ca拮抗薬やARB、ACE阻害薬の処方率など（いずれも  $P < 0.0001$ ）。**動脈硬化イベント（心血管死亡、心筋梗塞、脳卒中、TIA、大動脈・末梢血管疾患など）の発生率は、H140 群が L140 群よりも有意に高かった。**

（日経メディカル 2014.12.19）

### (3) SPRINT 試験：収縮期血圧 120mmHg 未満目標群で予後改善

(Systolic Blood Pressure Intervention Trial; 2015.11.9)

多施設ランダム化試験 SPRINT とは、米国 NIH(National Institutes of Health: 米国国立衛生研究所)の主導による 75 歳以上や心血管疾患の既往歴があるなど、**心血管疾患 (CVD) の発症リスクが高い 50 歳以上の高血圧患者を対象** (9,361 例：糖尿病と脳卒中は除外) に、厳格治療群である収縮期血圧を **120mmHg 未満**と厳格に管理することによる予後への影響を、**140mmHg 未満を目標値**にした標準治療群と比較、**3.26 年**（中央値）の追跡期間で、心筋梗塞、その他の急性冠症候群、脳卒中、心不全、心血管死などの発生を観察した。解析の結果、到達収縮期血圧は、厳格治療群で 121.5mmHg、標準治療群が 134.6mmHg となった。**厳格治療群は標準治療群と比べ、心筋梗塞、その他の急性冠症候群、脳卒中、心不全、心血管死を含む複合心血管病の発症が有意に減少した。**臨床研究適正評価教育機構 (J-CLEAR ; 理事長=東京都健康長寿医療センター顧問・桑島巖氏) は、適切な解釈が必要であるとして、公式サイトで見解を発表した。高齢患者を含む高リスク例での厳格な降圧が CVD を予防し、生命予後を改善するという科学的根拠が示されたことは「極めて重要である」とし、同試験結果が示す意義は非常に大きいと評価。わが国の「高血圧治療ガイドライン」において検討されることを展望した。CVD 予防のための至適降圧目標値は、高血圧治療において長年の課題であった。その問題に米国国立心肺血液研究所 (NHLBI) などが総力を挙げて取り組んだことを踏まえ、J-CLEAR は「SPRINT 試験の信頼性は高いと思われる」と評価した。しかし、わが国の日常診療にその結果を役立てるには、適切な解釈が必要であるという。厳格降圧治療群では、心不全が有意に抑制されていたことから、**降圧利尿薬の優先的投与が推測された。**厳格降圧治療群で急性腎障害や血中の電解質異常が**有意に増加**していたことを挙げ、特に高齢患者で投与後の注意深い観察を求めた。さらに、高齢患者ではさまざまな合併症を有することから、**画一的に 120mmHg に降圧することで深刻な副作用がもたらされることへの懸念を表明。**高齢患者では、身体状況に合わせた慎重な個別対応が極めて重要であると強調した。

### (4) SPRINT 試験サブ解析：75 歳以上も収縮期血圧 120mmHg 未満が有益

SPRINT 試験の **75 歳以上患者**を対象としたサブ解析を実施した。SBP 目標値 120mmHg 未満に達する群（強化治療群 1,317 例）、同 140mmHg に達する群（標準治療群 1,319 例）にランダムに分け解析した。平均年齢は 79.9 歳、女性は 37.9%を占めていた。

強化治療群で致死性及び非致死的な**主要心血管イベントと全死亡の発生率が有意に低かった**

た。重度有害事象の全体的な発生率に有意差はなかった(2016. 5. 19)。

( Medical Tribune 2016.5.27 )

#### (5) 拡張期血圧の下げ過ぎによる心筋障害か

どれほどの血圧を降圧目標とすべきなのかについて、特に拡張期血圧 (DBP) への視点が重要であることを示す研究が (2016) 報告された。DBP の過降圧に対する警鐘を鳴らす論文である。研究者らは、**DBP の過度の降圧は冠動脈血流の低下を招き、結果として心筋障害を生じうる**という仮説を立てた。Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) コホート研究のサブ解析として実施されたものである。ARIC コホート研究は、米国内の 4 カ所で実施されている 1 万 5, 792 人を登録したコホート研究である。SPRINT 試験の登録条件に合致する 1, 403 人を別途抽出して、仮説を検証した。**DBP 60mmHg 未満では (特に収縮期血圧が 120mmHg 以上の人では) 心筋障害のリスクが生じてくる**ことが判明した。

(Doctor's Eye 山田 悟 2016.12.7 )

#### (6) 世界最新の高血圧診療：最新の診断基準

**米国心臓病学会 (ACC) と米国心臓協会 (AHA)** は 2017 年 11 月 13 日、新たな高血圧診療ガイドラインを公表した。これまで高血圧の診断基準は「収縮期血圧 (SBP) 140mmHg 以上または拡張期血圧 (DBP) 90mmHg 以上」だったが、

①新ガイドラインの**診断基準は「SBP130mmHg 以上または DBP80mmHg 以上」に引き下げられた**。以前は高血圧の前段階である「高血圧前症 (prehypertension)」と定義されていた「SBP130~139mmHg または DBP80~89mmHg」が高血圧に分類された背景については、**血圧値がこの範囲でも、より低値の場合と比べて心筋梗塞や脳卒中、心不全、腎不全などのリスクが約 2 倍**であるとの最新エビデンスがある。

②したがって、**正常血圧は「SBP120mmHg 未満かつ DBP80mmHg 未満」となった**。

③**降圧目標は年齢、糖尿病、慢性腎不全にかかわらず全て 130/80mmHg 未満**を推奨している。

④降圧薬は**サイアザイド、Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬、ARB** の 4 つから選び、塩分摂取の多い者はサイアザイドを、少ない者は ACE、ARB、Ca 拮抗薬は追加薬として使用することを推奨している。

(CareNet 2017. 11. 2) (Medical Tribune 2018. 3. 16)

#### (7) 欧州高血圧ガイドライン 2018 改定

(ESC : 欧州心臓病学会/ESH : 欧州高血圧学会 2018)

2018 年 6 月に開催された第 28 回欧州高血圧学会 (ESH 2018) で、欧州心臓病学会 (ESC) と ESH による新しい高血圧治療ガイドライン (ESC/ESH 2018) が発表された。高血圧の**基準値**は従来通りの**140/90mmHg**に据え置かれたが、**降圧目標**は、ほぼ全ての患者で**130/80mmHg 未満**に下げよう求めた。

(日経メディカル 2018. 6. 26)

## ＜ 治療抵抗性高血圧の原因と対策 ＞ ＜服薬指導に＞

(治療抵抗性高血圧について：エスエル医療グループ 長谷川内科 長谷川鐘三 引用)

**治療抵抗性高血圧とは、生活習慣の修正を行なった上で、利尿薬を含む 3 剤以上の降圧剤（カルシウム拮抗薬、ACE 阻害薬/ARB、サイアザイド利尿薬の 3 剤併用）を継続投与しても、目標血圧まで下がらない場合をいう。**（一般に  $\alpha$  遮断薬、 $\beta$  遮断薬、抗アルドステロン薬のいずれかを選択する。）

### ① 本来の意味でのコントロール不良ではない場合

小さすぎるカフを使用した場合や白衣高血圧など、適切なカフのサイズで測定したり、24 時間自由行動下血圧測定（**ABPM**：ambulatory blood pressure monitoring）を行なえば解決することがある。

### ② 服薬がきちんとできない場合 ＜服薬指導に＞

仕事などの都合で、飲み忘れてたり、また認知症などによる場合もある。対策として、長時間作用型の薬剤にしたり、適切な合剤に変えるなどシンプルな処方にする。また内服薬の一包化や、服用したらその都度カレンダーに印を入れるなどをおこなう。それでもだめなら家人に服薬管理をお願いすることも必要と思われる。

### ③ 生活習慣に問題がある場合 ＜服薬指導に＞

治療抵抗性の定義に生活習慣の修正は行なわれていることになっているが、実際には改善の余地のあることが多い。肥満の進行は適正な食事療法と運動療法を毎日少しでも継続して行なうのが望ましい。過度のアルコール摂取は交感神経の緊張状態から血管の収縮を招き血圧を上げる。

### ④ 薬剤が血圧を上げる場合 ＜服薬指導に＞

薬剤やサプリメント（甘草、過量の朝鮮人参）の中には、血圧を上げるものがある。医療用医薬品では、NSAIDs、漢方薬（甘草）、副腎皮質ステロイド、シクロスポリン、エリスロポエチン、経口避妊薬、交感神経刺激薬、抗うつ薬などがある。服用している全ての薬剤やサプリメントを主治医に報告する。

### ⑤ 二次性高血圧の場合

治療抵抗性の有無にかかわらず、高血圧症例ではこの存在を考えなければならない。頻度の高いものに、原発性アルドステロン症と睡眠時無呼吸症候群がある。

・**原発性アルドステロン症**は、副腎の腫瘍によって昇圧物質の血漿アルドステロンが多量分泌されることで起きる。日本の外来高血圧症例の 10%に見られると報告されている。

・**睡眠時無呼吸症候群**は、米国では高血圧患者の 1/3、日本では 10%を占める。肥満者、昼中眠い人、いびきのある人にはスクリーニング検査が勧められる。診断がつけば CPAP 療法などの治療ほうが有効の場合がある。

・**内分泌性高血圧**（褐色細胞腫、クッシング症候群、**甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症**）では、診断がつけば高血圧が治癒することも期待できる。

・**腎血管性高血圧**や**腎性高血圧**では、腹部の血管雑音や腹部エコー、推定糸球体ろ過率やタンパク尿、血漿レニン高値が参考となる。

・**血圧に左右差がある時**、大動脈炎症候群や他の血管炎に関したのものや、大動脈縮窄症などの心血管性高血圧が疑われる。

⑥ 腎神経焼灼（しょうしゃく）術：**交感神経の過緊張が治療抵抗性**をもたらす場合  
オーストラリアの学者が大動脈から腎動脈にカテーテルを挿入し、**腎神経のある位置で高周波によって神経を分断**した。その後血圧は大幅に低下し、合併症も出現しなかった。肥満、睡眠時無呼吸症候群などの人でも効果が確かめられていた。日本での治験が実施されたが、降下を得られず治験が中止となった（MTPPro 2014. 4. 3）。

⑦ これらの原因をチェックして、**なお治療抵抗性が残る場合**

・**朝1回服用する薬剤のうち1剤を就寝前**に変えてみたり、1日1回の**薬剤を2回**にすることも1つの方法である。少量の**アルドステロン拮抗剤**（第一世代：アルダクトンA、第二世代：セララ、第三世代：ミネプロ）の**追加投与が有効**であったとの報告もあり、さらなる併用も考慮する。

・ABPMによる日内変動の評価により、初めて**夜間の高血圧**や**早朝高血圧**がみつかることがある。

・治療抵抗性高血圧では、臓器合併症を持っている人も多く、高血圧専門医に相談することも必要と考えられる。

### <第3世代 MR 拮抗薬について>

（引用：Medical Tribune 2018.10.26， 日経メディカル 2019.3.7）

新規の降圧薬**エサキセレノン（ミネプロ）**が新発売（2019.5.13）された。**ミネラルコルチコイド受容体（MR）**をブロックし、アルドステロンの作用を阻害する**MR拮抗薬**（アルドステロン拮抗薬）の第3世代といわれている。

**高血糖状態ではミネラルコルチコイド受容体を介する作用が亢進**しており、糖尿病を合併する高血圧患者では、レニン・アンジオテンシン系阻害薬（ACE阻害薬、ARB）にアルドステロン拮抗薬の追加が有用との報告がある。

a.第1世代のスピロラクトン（アルダクトンA）はMR選択性が低く、用量依存的な**内分泌性副作用（女性化乳房や月経異常など）**のため単剤で十分量が使用できないという短所がある。第2世代のエプレレノン（セララ）はMR選択性が高く内分泌性副作用は低減されたが、**アルブミン尿または蛋白尿を伴う（中等度以上の腎障害：クレアチニンクリアランス 50mL/分未満）糖尿病患者には禁忌**であるため、使用が煩雑となる。両剤は安定した降圧効果がえられるが、**問題となるのが高K血症**である。

b.現行の高血圧治療ガイドラインでは、MR拮抗薬は主に治療抵抗性高血圧に対する4剤目として位置づけられている。治療抵抗性高血圧は、クラスの異なる3剤の降圧薬（カルシウム拮抗薬、RA系阻害薬、利尿薬）を用いても降圧目標に達しない状態と定義されている。

- c.エサキセレン (ミネプロ) の臨床試験は日本で実施され、降圧効果についてエプレノンに対する非劣性が示された。また、Ca拮抗薬やRA系阻害薬などとの併用で、収縮期血圧で10mmHg以上の有意な降圧が認められている。
- d.エサキセレン臨床試験で中等度腎機能障害の患者やアルブミン尿を有する2型糖尿病を合併する患者における安全性が確認され、エプレノン (セララ) が投与できなかった**慢性腎臓病 (CKD) や糖尿病の患者にも使用できるのがエサキセレンの特徴**である。こうした患者に対しては、常用量である2.5mgの半分、1.25mgからの慎重投与となる。
- e.MR拮抗薬は、**心保護作用にも期待**されている。心筋梗塞後や心不全の患者に対する予後改善効果が認められており、高血圧治療ガイドラインでも心不全合併症例へのMR拮抗薬の併用が推奨されている。
- f. **高血糖状態ではMRを介した作用が増強**しやすいことが知られている。糖尿病患者では腎臓や心血管のMRを直接ブロックし、降圧と同時に臓器保護を目指すのが望ましい。肥満患者では**内臓脂肪の蓄積がアルドステロンの分泌を促進する可能性**も指摘されている。
- g. 特にCKD患者では高カリウム血症が要注意である。**高カリウム血症は重症化すると致死性不整脈を起こすリスク**があるため、早期の発見と治療が必要である。MR拮抗薬の使用時には、1~2カ月ごとの診察時に毎回血清カリウム値とeGFRを測定し、異常な傾向があれば休薬するといった対応が必要とされている。

世代	構造	一般名 (商品名)	適応	特徴
第1世代	ステロイド骨格	スピロラクトン (アルダクトンA他)	高血圧症 心性浮腫、腎性浮腫、肝性浮腫、 特発性浮腫、悪性腫瘍に伴う浮腫 および腹水、栄養失調性浮腫 原発性アルドステロン症	<ul style="list-style-type: none"> <li>MR選択性が低く、用量依存的に内分泌性副作用(女性化乳房など)のリスク</li> <li>腎機能障害にも投与可能</li> <li>消失半減期: 約12時間</li> </ul>
		エプレノン (セララ)	高血圧症 慢性心不全	<ul style="list-style-type: none"> <li>MR選択性が高く、内分泌性副作用が少ない</li> <li>中等度以上の腎機能障害や、アルブミン尿または蛋白尿を伴う糖尿病への投与は禁忌</li> <li>消失半減期: 3~5時間</li> </ul>
第3世代	非ステロイド骨格	エサキセレン (ミネプロ)	高血圧症	<ul style="list-style-type: none"> <li>MR選択性が高く、内分泌性副作用が少ない</li> <li>中等度腎機能障害や、アルブミン尿または蛋白尿を伴う糖尿病にも投与可能(慎重投与)*</li> <li>消失半減期: 約19時間*</li> </ul>
		フィネレン (第3相試験中)	糖尿病性腎臓病(予定)	

※エサキセレンの特徴

表1 各世代のMR拮抗薬の特徴 (取材を基に編集部作成、※クリックで拡大します)

(日経メディカル 2019.3.7)

## \*PATHWAY-2 試験

本試験では、治療抵抗性高血圧に対して**抗アルドステロン薬が最も降圧効果に優れていた**。低レニンを呈する副腎過形成によるアルドステロン分泌過多による高血圧では、スピロノラクトンが有効であることを示唆している。一般に治療抵抗性高血圧は、**腎障害が進行した例にみられることが多く**、抗アルドステロン薬によって**高カリウム血症**を誘発したときに死に至ることもある。

<エンレスト錠 50,100, 200mg : サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物の登場>

**慢性心不全、高血圧症**の適応を取得し発売された（2020年8月）。

慢性心不全患者では、代償機転としてレニン・アンジオテンシン系が活性化され血管収縮による後負荷や水分貯留による前負荷が増加している。一方で、Na利尿ペプチド、アドレノメジュリン（血管内皮で産生される血管弛緩因子）などのペプチドが**ネプリライシン**（ペプチドの分解酵素であるペプチダーゼの一種）によって**分解**され、その血管拡張作用が減弱し、後負荷増加となる。このような代償機転の持続が慢性心不全の悪化につながることから、RA系阻害薬に加え、**ネプリライシン阻害薬が心不全の予後改善**つながると期待された。**ネプリライシン阻害薬とACE阻害薬との併用で重篤な血管浮腫**が多発したため、開発が中止された。

②**ネプリライシン阻害薬とARBのバルサルタン（ディオバン）との合剤**である LCZ696 (ARNI) sacubitril valsartan を用いた 47カ国 985施設が参加した国際共同臨床試験 **PARADIGM-HF** は、NYHA II以上、左室駆出率 40%以下の患者 8,442例が対象であり、エナラプリルとランダムに割り付けられた。**心血管死または心不全による入院は、エナラプリル群に比べてLCZ696群で21%、血管リスクが20%、全死亡リスク16%**が有意に低下した。高血圧と心不全の治療薬としての有効性が確認された。心不全を評価する上で重要な指標に有意差があった。極めてパワフルな薬剤が登場したと評価されている。日本では開発中である。糖尿病合併例の解析では、長期の HbA1c 改善も示された。

安全性については、副作用発生がエナラプリルと同等であった。**低血圧の頻度は多かったものの、中止に至る症例はエナラプリルと同等**であった。これまで標準薬であった ACE 阻害薬は、過去になりつつあることが示された。一方で、ネプリライシン阻害はβアミロイド分解とも関連することから、脳内βアミロイドの蓄積すなわちアルツハイマーの懸念がある。そのような有害事象の報告はないが、今後検討が必要である。**LCZ696 (ARNI) sacubitril valsartan** が米国で承認された。

(Medical Tribune 2015.10.29、2017.3.24)

③米国心臓病学会 (ACC)、米国心臓協会 (AHA)、米国心不全協会 (HFSA) は合同で、2013年に ACCF/AHA が公開した心不全管理ガイドラインをアップデートし、**アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬 (ARNI) (valsartan/sacubitril)** と洞房結節調節薬 (ivabradine : イバブラジン) の 2 剤をステージ C の **駆出率低下を伴う心不全 (HFrEF)** に

に対する治療選択薬として新規に追加した。

④左室駆出率の低下した心不全患者に LCZ696 投与がエナラプリル投与と比較して、**eGFR 低下の抑制**が示された。糖尿病を合併した心不全患者では、その効果は糖尿病のない心不全患者に比べて 2 倍の腎機能低下抑制を有意に示した。**糖尿病合併患者の腎機能保持**に役立つと期待される。

(CareNet 2018.5.8)

⑤経口 ARNI を **ACE 阻害薬**と併用すると血管浮腫を生じる恐れがあるため、**併用は禁忌**とされている。ブラジキニン分解作用を有する ACE とネプリライシンの双方が同時に阻害されるために、こうした重篤な副作用が発現したものと考えられている。本 GL では、**ARNI 投与と ACE 阻害薬投与との間隔を 36 時間以上確保**して切り替える。

(Medical Tribune 2016.5.31)

## < Topics >

① **直接的レニン阻害薬ラジレスは糖尿病合併症に ACEI/ARB との併用が禁忌となった**  
(2012 年 6 月)。

国際共同試験 ALTITUDE の中間解析結果が公表され(2011 年 12 月)、ACE 阻害薬や ARB にラジレスを上乗せした場合、腎障害または腎機能低下を伴う **2 型糖尿病を合併した高血圧患者で、非致死性脳卒中、腎合併症、高カリウム血症、低血圧のリスクが高まる**可能性が示された。厚労省は、糖尿病を合併している高血圧患者に対して、ラジレスと ACE 阻害薬または ARB との併用を禁忌とした (2012 年 6 月 5 日)。ACE 阻害薬や ARB 投与を含む他の降圧治療を行なっても血圧のコントロールが著しく不良の患者を除くとされた。

**\* 同一の患者に ACEI と ARB を同時に使用してはならないと、JNC-8 (米国高血圧合同委員会 8 次報告) は勧告した。**  
(MTPPro 2013 年 12 月 19 日)

② **ACE 阻害薬と ARB で死亡への影響に差**

20 報・16 万人のランダム比較試験のメタ解析から (オランダ・エラスムス大学医療センター心臓部門)、**ACE 阻害薬を投与した場合、対照群に比べて全死亡を 10%有意に減少**させることが明らかになった。ARB では全死亡リスクの低下が認められなかった。レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAAS) 阻害薬全体では、全死亡が 5%有意に低下を示した。  
(MTPPro 2012 年 4 月 20 日)

③ **空咳のような許容できる有害事象で ACE 阻害薬の服薬中止を勧めない方がよい**

ポルトガルコクランセンターは、ACE 阻害薬と ARB の肺炎リスクに関するメタ解析の結果、ACE 阻害薬使用例では非使用あるいは ARB 使用の場合に比べ、肺炎リスクがそれぞれ 34%、31%低下していた。このベネフィットを最も高くえられたのは、脳卒中の既往者とアジア系人であった。  
(MTPPro 2012 年 7 月 12 日)

#### ④ 血圧測定 of 左右差が高血圧患者の予後因子

英国エクセター大学ヘルスサービス研究所は、メタ解析によって、上腕左右の収縮期血圧（SBP）の差が末梢血管疾患、心血管（CV）死亡などに関連していたと報告した。SBP の差が 1mmHg 増加するごとに有害転帰の発症リスクが 5～6%増加した。血圧が高い方の腕でモニタリングをすべきとした。  
(MTPro 2012 年 3 月 22 日)

#### ⑤ 糖尿病患者の血圧管理にもレガシー効果

ADVANCE 試験の延長試験は、2 型糖尿病患者の血圧管理に、早期の積極治療によるリスク減少がその後長期間持続する、レガシー（遺産）効果を認めた。試験の追跡終了後、生存していた対象者の約 8 割（8494 例）をさらに 6 年間、合計 9.9 年間追跡しできたのは 5131 例。延長試験の期間は、主治医の判断で全例に標準的治療が行われた。本試験終了時、**強化降圧群における総死亡の相対リスクは、標準降圧群に比べて 14%、有意に減少**していた（ $P=0.03$ ）。そのリスク減少は延長試験でも維持され、強化降圧群で 9% の有意なリスク減少が観察された（ $P=0.03$ ）。主要な大血管症についても 8% のリスク減少を認めたが、 $P$  値は 0.06 で、傾向にとどまった。本試験開始時の血圧は、両群とも 145/81mmHg。これが**強化降圧群では 135/75mmHg 程度に低下、標準降圧群では 140/77mmHg 程度**で、期間を通じて有意な群間差が維持された。延長試験では、開始 6 カ月後には両群とも 137/75mmHg と群間差が消失し、その後は追跡終了まで同程度の血圧値で推移した。  
(日経メディカル 2015 年 1 月 20 日)

## 症例 1 糖尿病を合併した肥満高血圧症の 48 歳女性

RP	レニベース 5 mg 錠	1 錠	ACEI
	ノルバスク 5 mg 錠	1 錠	Ca 拮抗剤
	分 1	朝食後	1 4 日分

- ・ 降圧効果が不十分だったため、ACE 阻害剤に Ca 拮抗剤を併用
- ・ 第 3 子を出産した 36 歳ごろより、次第に肥満傾向が認められた。食事療法や降圧剤治療を何回か試みたが、中断した。最近の健康診断の結果で、血糖値、中性脂肪、血圧の上昇が顕著であったため、治療を決意した。
- ・ 身長 152cm、体重 64kg、BMI 27.7 (25 以上が肥満)、りんご型肥満を呈し、血圧 174/104mmHg、脈拍数 74/分

◎胸部単純 X 線撮影では心胸郭比 52%であった

**心胸郭比：心臓の横径と胸郭の比、50%以上は肥大。**心電図は異常所見なし、空腹時血糖 134mg/dl、トリグリセリド 284mg/dl、家族歴として、母親に糖尿病、高血圧症があった。

- ・ ACE 阻害剤を投与後、空咳などの副作用もなく、コンプライアンスも良好であった。血圧は、154/98mmHg と十分に降圧できなかつたため、Ca 拮抗剤の併用を行った。その結果、136/84mmHg と良好な血圧コントロールが出来た。

### ◆ 処方根拠

- 糖尿病を合併した高血圧症患者は、心疾患発症の危険度が高く、**危険因子**の厳重な管理が必要である。摂取カロリーの制限により、体重が 2~3kg 減少したが、高血圧状態は持続していた。
- 動脈硬化性疾患の危険因子 (2012 年 GL)
  - ①冠動脈疾患
  - ②脂質異常症
  - ③糖尿病
  - ④高血圧
  - ⑤慢性腎臓病 (CKD)
  - ⑥喫煙
  - ⑦非心原性脳梗塞・末梢動脈疾患 (PAD)
  - ⑧早発性冠動脈疾患の家族歴 (第 1 度近親者)
  - ⑨年齢・性別
- ACE 阻害剤は、耐糖能、脂質代謝に悪影響がない薬剤と考えられている。
- ABCD 試験 (Appropriate Blood pressure Control in Diabetes)、FACET (Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events randomized Trial)、CAPPP (Captopril Prevention Project) などの大規模臨床試験によって、糖尿病合併例に予後の改善効果が確認されているため、ACE 阻害剤が選択された。
- 一般に降圧剤の大量単独使用は、降圧効果が十分に増強されず、逆に副作用の頻度を増す可能性がある。**最近では、少量ずつ (半量~1/4 錠) 多種の降圧剤を併用することが推奨**されている。
- ACE 阻害剤との併用薬は、Ca 拮抗剤か利尿剤を用いることが多い。**大規模臨床試験において、HOT 研究 (Hypertension Optimal Treatment)、Syst-Eur 試験 (Systolic hypertension in Europe trial) では、Ca 拮抗剤が糖尿病合併例の予後を

改善する効果があることが確認され、SHEP 試験 (Systolic Hypertension in Elderly Program)では、少量の利尿剤で予後改善効果が認められ、また ACE 阻害剤と Ca 拮抗剤の併用により、降圧効果が増強することも確認された。

- g. **Ca 拮抗剤の臓器保護作用の一つに血管保護作用**があり、血管内皮を強化することが報告されている。

(築山久一郎、医師が処方を決めるまで・高血圧症、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 1、pp. 39-40、2000年 一部改変)

## 症例 2 手足の冷えを訴える高血圧症の72歳女性

Rp	バイロテンシン 5mg 錠	2 錠	Ca 拮抗剤
	分 2	朝夕食後	28 日分

- ・60歳の時に高血圧と診断された。血圧の上昇は軽度のため、時々受診し、降圧剤の服用は断続的であった。手足の冷えを感じるようになり、来院となる。血圧は182/84mmHgで心拡大は認めない。脈拍は64分で、不整はない。やややせの傾向、皮膚温の低下があり、これらの所見から、老年者収縮期高血圧症と診断された。
- ・末梢血管拡張作用のある降圧剤が好ましいので、Ca 拮抗剤のバイロテンシンが選択された。降圧と冷感の改善傾向を認め、動悸や浮腫などの副作用はなかった。ACE 阻害剤セタプリル 25mg 錠を、1日2錠分2で追加し、血圧は良好となった。

### ◆ 処方根拠

- ・老年者収縮期高血圧症において、SHEP 試験では、利尿剤、Syst-Eur 試験や Syst-China 試験 (Systolic hypertension in China trial)では、Ca 拮抗剤を初期治療に用いて、予後の改善が認められた。これらをエビデンスとして、WHO/ISH (国際高血圧学会)の高血圧管理指針において、利尿剤とCa 拮抗剤が老年者収縮期高血圧例に推奨されている。
- ・老年者では、薬剤の代謝排泄が遅延し、潜在的な臓器障害も少なくないので、降圧剤は少量から開始する。体位変換に伴う血圧変動が大きい症例が多いので、座位のみならず立位の血圧の測定も行う。
- ・併用療法が有効でない場合は、少量の利尿剤の選択が可能である。Ca 拮抗剤にβ遮断剤併用も考えられるが、この場合、血管拡張作用のあるβ1選択性β遮断剤を選択する。

(築山久一郎、医師が処方を決めるまで・高血圧症、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 1、pp. 40、2000年)

### 症例3 気管支喘息を合併した高血圧症の64歳女性

Rp	アムロジン 5mg 錠	1 錠	Ca 拮抗剤
	カルデナリン 2mg 錠	1 錠	α 遮断剤
	フルイトラン 2mg 錠	1 錠	チアジド系利尿剤
	分1	朝食後	14日分

- Ca 拮抗剤と α 遮断剤を併用、さらに、利尿剤を追加。降圧剤の処方のみ提示
- 56～57 歳に高血圧を指摘され、降圧剤治療を受けていたが、血圧管理不十分であることで来院。気管支拡張剤と短時間型ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗剤を服用していたおり、自覚症状として動悸があった。また、気管支炎をしばしば合併していた。
- 肥満があり、血圧 188/112mmHg、脈拍は 84/分で、不整脈はなかった。  
長時間作用型のジヒドロピリジン系であるアムロジンに変更し、降圧効果増強のため、α 遮断剤のカルデナリンを併用したが、十分な効果がなかったため、利尿剤のフルイトランを追加した結果、血圧管理は良好となった。

#### ◆ 処方根拠

- 呼吸器疾患を合併する高血圧の治療は、薬剤選択上の制約が多い。一般に、**Ca 拮抗剤、利尿剤、α 遮断剤が使用**される。Ca 拮抗剤が喘息患者の気道抵抗を低下させるか不明であるが、慢性閉塞性肺疾患では、呼吸機能を改善するとされ、呼吸器疾患合併例に推奨されている。
- 喘息症状は食塩の過剰摂取により悪化させる**ことから、利尿剤は喘息を合併した高血圧例に有用と考えられる。しかし、慢性呼吸器疾患では、気管支分泌物の除去に水分補給が安全で効果的な方法であることから、利尿剤は分泌物の粘稠度を高め、病態を増悪する危険性がある。利尿剤を喘息患者に投与する場合は、十分に水分を補給する必要がある。
- α 遮断剤は慢性閉塞性肺疾患合併例では、呼吸機能に影響を与えずに降圧できるとされ、老年者高血圧症の喘息合併例などで安全に使用できる。Ca 拮抗剤と α 遮断剤の併用は、急激な血圧低下を来すことから推奨されなかったが、最近では、両剤ともに長時間作用型薬剤が開発されたことで併用の有用性が評価されるようになった。
- 喘息患者に対する β 遮断剤の投与は禁忌である。β 1 選択性の高いものでも気道狭窄の報告がある。咳嗽の頻度が高く、ACE 阻害剤で喘息患者の呼吸困難の報告がある。ARB は咳の副作用がすくないため、使用し得ると考えられる。
- 気管支喘息などの呼吸器疾患を合併した症例では、禁煙が重要であり、著しい体重増加は代謝性の酸素需要を増加させるため、減量によって呼吸機能も改善する。
- 過剰な食塩摂取は、気管支過敏性を亢進させるため、喘息管理に食塩の摂取制限が必要である。**

(築山久一郎、医師が処方を決めるまで・高血圧症、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 1、pp. 40-41、2000 年)

#### 症例 4 労作性狭心症を合併した高血圧症の 48 歳男性

Rp	セロケン L 120mg 錠	1 錠	$\beta$ 遮断剤
	分 1 朝食後		1 4 日分
	ニトロール R 20mgCap	2 Cap	硝酸剤
	分 2 朝夕食後		1 4 日分
	コニール 4mg 錠	1 錠	Ca 拮抗剤
	分 1 朝食後		1 4 日分
	バイアスピリン 100mg 錠	1 錠	抗血小板剤
	分 1 朝食後		1 4 日分

- ・  $\beta$  遮断剤に長時間作用型ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗剤などを追加
- ・ 40 歳ころより血圧上昇を指摘されていたが、放置していた。次第に労作時の胸痛が増強したため来院した。喫煙歴 20 本/日、30 年、飲酒量ビール 2 本/日、身長 174cm、体重 86kg、BMI 28.4、血圧 178/112Hg、脈拍数 72/分。
- ・ 空腹時血糖 118mg/dl、トリグリセライド 320mg/dl、GOT 56、GPT 46、 $\gamma$ -GTP 64、何れも高値であった。心電図上、左室肥大所見を認めた。胸部単純 X 線撮影上、心胸郭比 56%、心エコー図上、中隔後壁壁厚の増加を認めた。冠動脈造影では有意の狭窄は認めず、高血圧と狭心症症状と診断された。
- ・ 禁煙、飲酒量の制限などの生活指導は十分に奉功しなかったが、喫煙量は減り、体重も 2kg 減少した。
- ・ 労作性狭心症の発作の軽減と降圧を目的として  $\beta$  遮断剤が選択された。  $\beta$  遮断剤単独では効果が不十分であったため、降圧効果と抗狭心症効果の増強を目的に、長時間作用型ジヒドロピリジン系の Ca 拮抗剤であるコニールが追加された。硝酸剤のニトロール R を追加し、併せて抗血小板凝集作用を有するバイアスピリンを併用した。

#### ◆ 処方根拠

- ・ 狭心症を合併する高血圧例では、労作時に血圧が上昇し、心拍数が増し心筋酸素需要が著しく上昇するため、狭心症発作を誘発しやすい。
- ・ **運動時の心拍数増加を抑制し、降圧作用を有する  $\beta$  遮断剤が第一選択**になる。他に ACE 阻害剤、非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗剤も使用される。初期治療として  $\beta$  遮断剤を用いた場合、ACE 阻害剤を併用しても、降圧効果はあまり増強できない。非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗剤の併用は、抗狭心症効果の増強は期待できるが、心抑制および心刺激伝導系の抑制効果が顕著となることも考えられる。
- ・ 上記のことから、ACE 阻害剤や非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗剤は併用せず、**長時間作用型のジヒドロピリジン系 Ca 拮抗剤が使用された。本剤は交感神経刺激作用はないか、あっても僅かであり、抗狭心症効果の増強も期待**できるので選択された。

(築山久一郎、医師が処方を決めるまで・高血圧症、日経 D I クイズ 服薬指導・実践編 1、pp. 41-42、2000 年)

## 症例5 高血圧症患者のβ遮断剤の種類がなぜ変更になったか？

RP	ケルロング錠 5mg	1錠	β遮断剤
	分1	朝食後	28日分

- ・50歳男性、本態性高血圧症で治療中、今回、セレクトール錠 100mg 1日1錠から上記のようにケルロングに処方変更となった。
- ・「脈拍をもう少し落ち着かせて、心臓を休ませた方がよいので、ケルロングに変更した」との主治医の説明。

### ◆ 処方根拠(1)

- ・β1選択性の高さ：β1受容体優位である心臓を中心にβ遮断作用を発揮し、気管支や末梢血管を支配するβ2受容体に対する遮断作用が弱い。そのため、β1選択性のβ遮断剤では、気管支収縮や末梢循環障害などの副作用が起きにくい。偏頭痛や振戦への効果があるのは、非選択性β遮断剤のみである。
- ・α遮断作用を併せ持つβ遮断剤：β2遮断作用による末梢循環作用（血管抵抗）に末梢血管拡張で相殺されるため、速やかな降圧効果が得られる。また、α遮断によって起きる反射性頻脈をβ遮断作用が抑制するなど、α遮断作用とβ遮断作用が相互補完的に作用するのが特徴である。

### ◆ 処方根拠(2)

- ・ISA（内因性交感神経刺激作用）：**ISAとは、アドレナリンなどのカテコラミンが枯渇した状態において、β遮断剤がβ受容体の刺激効果を示す作用をいう。**

（MSA：膜安定化作用、臨床ではほとんど関係がないという）

- ・ISAを有するβ遮断剤では、労作時などの交感神経が興奮した状態ではβ遮断作用が中心になるが、**安静時には、β刺激作用を示すため、β1遮断による過度の心拍数減少などを防ぐことができる。**
- ・β1受容体：心臓。β1受容体を遮断して心収縮力を弱め頻脈↓、心拍出量↓などを伴って、末梢血管抵抗↓そして血圧を下げる。腎レニン分泌を下げる。
- ・β2受容体：気管支、末梢血管。β2受容体を遮断すると気管支収縮、末梢血管抵抗を来す。

ISA有り：カテコラミンのない安静時に、β遮断剤がβ刺激を行う。→安静時に心抑制がない。

ISAなし：心拍数が多いとき、心保護作用あり。→頻脈傾向が多いとき有効。

- ・ISAのないβ遮断剤は、頻脈傾向が強い場合に使用される。また、心筋梗塞の再発予防に有効と報告されている。
- ・β1選択性グループの中で、セレクトールは、ISAがあり心機能抑制は軽度であり、ケルロングは、ISAがないので心拍数の多い患者には、**心保護作用**が期待される。

（松村正史、日経D I クイズ 服薬指導・実践編3、pp. 95-96、2001年）

## 症例 6 9年間未治療だった49歳肥満男性

<初診時の処方>			
Rp	ブロプレス錠 4mg	1錠	ARB
	分1	朝食後	14日分
<4週間後の処方>			
Rp	ブロプレス錠 4mg	1錠	
	ナトリックス錠 1mg	0.5錠	チアジド系類似利尿剤
	分1	朝食後	14日分
<現在の処方>			
Rp	ブロプレス錠 4mg	1錠	
	ナトリックス錠 1mg	1錠	
	分1	朝食後	14日分

・40歳のころ健診で高血圧を指摘されたが、放置していた。両親とも高血圧で、父は脳梗塞で死亡している。運動不足で、宴席が週3回のこともある。体重が徐々に増加。

・上気道炎で受診した際、血圧が184/106mmHgと高いためARBのカンデサルタンレキセチル（ブロプレス）が投与された。利尿剤が併用された。

・身長178cm、体重88kg、BMI28であり、心胸比は49%と正常で心電図、左室肥大は認めなかった。

### ◆ 処方根拠

・本症例は、初診の4週間後に血圧が146/88mmHgになったが、利尿剤のインダパミド（ナトリックス）0.5mg/日の併用を開始した。1mg/日に増量したところ、血圧は124/80mmHgと良好なコントロールが得られた。6kgの減量にも成功し、腹囲は95cmとなった。

・利尿剤の処方頻度は欧米で高く、英国では28%と報告されている。2002年報告のALLHATの大規模臨床試験の結果、**致命的冠動脈疾患と非致命的心筋梗塞の発生率において利尿剤とACE阻害剤、Ca拮抗剤の間に差がみられなかった**ことから、カナダでは利尿剤のシェアが16%から26.5%に増加した。日本の利尿剤の処方頻度は7%である。利尿剤による低カリウム血症が起きると、インスリン分泌抑制やインスリン感受性低下が生じるため、インスリン分泌の低下している日本人には使いにくいという見方があるためである。

・日本での大規模臨床試験Homed-BPの中間報告では、Ca拮抗剤、ACE阻害剤、ARBのいずれかを第一選択薬にし、増量後、少量の利尿剤を併用するというトライアルにおいて、**ARBと利尿剤の組み合わせが非常に有効であったと報告**されている。**レニン・アンジオテンシン（RAS）系抑制剤（ACE阻害剤、ARB）には、インスリン分泌の改善作用がある**。日本人に利尿剤を併用する場合、RAS系抑制剤との併用が効果的といわれている。

・利尿剤には血清脂質濃度を高める作用がある。本症例は体重を減量したこともあり、ナ

トリックス併用後も脂質に問題は生じなかった。治療開始前に比べ、HDL コレステロールは 42mg/dL から 57mg/dL へ、TG は 138mg/dL から 78mg/dL へと改善している。空腹時血糖や血清カリウムの値も正常である。

(田中裕幸、医師が処方を決めるまで・高血圧症、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 7、pp. 14、2005 年 一部改変)

**症例 7 治療歴 20 年肥満のある 70 歳女性 (メタボリックシンドロームを考慮して)  
加齢による血圧上昇への対処**

< 50 歳代・他院通院時の処方 >			
Rp	アダラート L錠 10mg	1錠	第一世代 Ca 拮抗剤
	分1	朝食後	14日分
< 59 歳時の処方 >			
Rp	カルスロット錠 10mg	1錠	第二世代 Ca 拮抗剤
	分1	朝食後	14日分
< 61 歳時の処方 >			
Rp	ノルバスク錠 2.5mg	1錠	第3世代 Ca 拮抗剤
	分1	朝食後	14日分
< 65 歳時の処方 >			
Rp	ノルバスク錠 5mg	1錠	
	分1	朝食後	14日分
< 66 歳時の処方 >			
Rp	ノルバスク錠 5mg	1錠	
	ブロプレス錠 4mg	1錠	ARB
	分1	朝食後	14日分
< 67 歳時の処方 >			
Rp	ノルバスク錠 5mg	1錠	
	ブロプレス錠 4mg	1錠	
	ナトリックス錠 1mg	1錠	利尿剤
	分1	朝食後	14日分
< 現在 70 歳時の処方 >			
Rp	ノルバスク錠 2.5mg	1錠	Ca 拮抗剤
	ブロプレス錠 4mg	1錠	ARB
	ナトリックス錠 1mg	1錠	利尿剤
	分1	朝食後	14日分

・50歳代より他院にてCa拮抗剤の投薬がされていた。59歳時に来院し、血圧はやや高値が続いたため、より持続時間の長いカルスロットに変更し、経過観察していた。

・148cm、62kgと肥満（BMI28）があり、心胸比49%で心肥大は認めなかった。糖尿病はなく、血清脂質にも異常はなかった。

・61歳の冬に血圧の上昇をみとめたことから、Ca拮抗剤のノルバスク（アムロジピン）2.5mg/日に変更した。65歳になっても血圧の高値が続いたため、ノルバスク5mg/日へ増量。66歳で拡張期圧90mmHgが続いたため、ARBのブロプレス4mg/日を追加した。それでも血圧があまり低下せず、67歳の時3剤目としてナトリックス錠1mg/日を追加して、ようやく目標（140/90mmHg未満）に達した。70歳の現在では、ノルバスク錠2.5mg/日に減量しても134/74mmHgと良好なコントロールを得ている。ただし体重は1kg増加し、腹囲は91cmである。

#### ◆ 処方根拠

・本症例は加齢とともに血圧が上昇したことから、Ca拮抗剤にARBを併用したが、降圧効果がやや弱く、利尿剤を追加してようやく良好なコントロールが得られた。利尿剤の少量投与はほかの降圧剤の効果を高める。

・脳梗塞の発症リスクを高める血圧値は、その病型によって異なる。日本人女性の脳梗塞にはラクナ梗塞が多いが、久山町研究の大規模疫学調査では、ラクナ梗塞の発症率が有意に増加する血圧値は、アテローム血栓性脳梗塞や脳塞栓症が有意に増加する血圧値に比べ、低いレベル（130～139/85～89mmHg）であることが判明している。したがって女性ではより厳格な血圧コントロールが必要といわれている。

#### \* ラクナ梗塞について

ラクナは小空洞を意味し、脳内を走る直径0.2～0.3mm位の動脈（穿通動脈）が閉塞して、脳内にできた小梗塞をラクナ梗塞と呼ぶ。その大きさは直径15mm以下とされている。原因は、加齢のほか、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙、脱水などである。ラクナ梗塞は発生する部位によっては無症状である。これは無症候性ラクナ梗塞と呼ばれ、患者は脳梗塞に罹患したことを自覚できない。一方、片麻痺やしびれ、言語障害、複視など、様々の症状を引き起こすこともある。ラクナ梗塞が進行・多発すると認知機能の低下から、痴呆をきたしたり、飲み込む機能が低下し、むせやすくなったりする。MRIでラクナ梗塞の殆どが診断できる。高血圧のコントロールが最も重要である。脱水は血液の粘度を高め、血液を固まりやすくすることによって、脳梗塞の引き金になる。水分不足に注意が必要である。薬物治療として、一般的にはアスピリンなどの抗血小板剤が用いられる。

（田中裕幸、医師が処方を決めるまで・高血圧症、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 7、pp. 14-15、2005年 一部改変）

## 症例 8 ARB が投薬されたメタボリックシンドロームの 55 歳男性

Rp	ミカルディス錠 20mg	1 錠	ARB
	コニール錠 2mg	1 錠	Ca 拮抗剤
	アロチノロール塩酸塩錠 5mg	1 錠	$\alpha \beta$ 遮断剤
	分 1	朝食後	14 日分

・高血圧症で治療中、血糖値が異常のボーダーラインであることが判明し、おなか周りも目立っている。

・前回までは、ミカルディスの代わりにカプトリル R が処方されていた。

### ◆ 処方根拠

a. 最近の研究により、腹部の内臓蓄積脂肪は、血糖、血圧、脂質などを悪化させるサイトカインを分泌する内分泌臓器ともいわれるようになった。

**b. ARB のテルミサルタン（ミカルディス）は、メタボリックシンドロームの患者に有効とする報告が多い。高血圧だけでなく、インスリン抵抗性を改善する効果が期待される。2 型糖尿病の発症を抑制すると考えられている。**

c. テルミサルタンは、インスリン抵抗性改善剤の塩酸ピオグリタゾン（アクトス）のチアゾリジン環に類似した構造式を中に持っている。チアゾリジン環を持つ物質は核内受容体であるペルオキシソーム増殖因子活性化受容体  $\gamma$ （PPAR- $\gamma$ ）に特異的に結合して、これを活性化し、遺伝子発現を調節することでインスリン抵抗性を改善すると考えられている。

d. インスリン抵抗性改善に関するテルミサルタンとロサルタンカリウム（ニューロタン）の比較動物研究では、高脂肪、高蛋白質食で飼育したラットに両剤を投与したところ、テルミサルタン群で血糖値の低下とインスリン濃度の低下に有意差が認められた。これはテルミサルタンが特異的に PPAR- $\gamma$  刺激作用を有することを示唆している。

**e. ロサルタンも糖尿病の新規発症を抑制することが報告されていることから、高血圧を合併する糖尿病の機序にレニン・アンジオテンシンが関与していることも指摘されている。**

f. 本症例は糖尿病のボーダーラインにあることから、主治医は糖尿病に効果が推測されているテルミサルタンを処方したものと思われる。本剤は通常 40mg/日であるが、初回 20mg/日から投与を開始し、漸次増量する。

g. ARB の添付文書の重大な副作用に「低血糖」が追加された。これは、ディオバン、プロプレス、ニューロタン、ミカルディスの市販後調査で、低血糖の報告が相次いだためである。その機序は明らかになっておらず、チアゾリジン環によるインスリン抵抗性改善作用の関連も想定されるが、それによって副作用の頻度が高まるという報告はない。

### \* ARB のインスリン抵抗性改善

ARB がインスリン抵抗性（糖を処理できない状態）を改善する機序は複数存在し、しかも AII（アンジオテンシン II）の抑制という共通の基盤を持っている。AII はインスリンの細

胞内情報伝達系を直接阻害すると同時に、酸化ストレスによってインスリン抵抗性を発現させることが知られている。ARBは、まずこのAIIとAT1（アンジオテンシンII 1型受容体）の結合をブロックするという作用そのものが、インスリン抵抗性を改善する。

（今泉真知子、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 8、pp. 105-106、2006年 一部改変）

### 症例 9 昼より夜が高いパターンを示す高血圧の 75 歳男性

Rp	アジルバ錠 20mg	1 錠	ARB
	分 1	<b>就寝前</b>	14 日分
	Crestor錠 2.5mg	1 錠	
	分 1	朝食後	14 日分

・高血圧で治療中。これまでカンデサルタン（プロプレス）が処方されていた。服用していたがなかなか血圧が下がらなかった。

・**24 時間血圧計（ABPM: ambulatory blood pressure monitoring）**で自由行動下血圧測定を行い、昼間よりも夜中の血圧が高いことが判明した。今回からアジルサルタン（アジルバ）に変更となった。

#### ◆ 処方根拠

a. 血圧の日内変動リズムのパターンが下記のように分類されている。

**Dipper 型**：正常者では、起きている時は血圧が高く、寝ている時には低くなる。

さらに寝ている時の血圧が 10～20%程度低くなるのが正常である

**Non-dipper 型**：寝ている時の血圧が起きている時と比べて 0～10%程度しか低くならない者をいう。

**Extreme-Dipper 型**：寝ている時の血圧が、起きている時より 20%以上低くなる者を言う。

**Riser 型**：寝ている時の血圧が、起きている時より高くなる者を言う。

b. 診察室の血圧が全く正常であったとしても **Non-dipper 型**、**Riser 型**では、心臓への負担が増え、脳卒中や心筋梗塞などで死亡するリスクが増加する。**Extreme-Dipper 型**でも脳卒中発症のリスクが増加すると言われている。

c. ABPM によって、本例は riser 型とされた。**riser 型は脳、心臓、腎臓などの臓器障害や心血管死のリスクがとりわけ高く、脳卒中のリスクは dipper 型や non-dipper 型の 2 倍ある**といわれている。さらに riser 型は認知症や脳萎縮とも関連している。

d. 本例のような riser 型は血圧をただ下げるだけでなく、**血圧の日内変動パターン**も是正することが重要である。

e. riser 型の原因には、心不全、慢性腎不全、食塩過剰摂取による循環血液量の増加、睡眠時無呼吸症候群、不眠、抑うつ状態などによる睡眠障害、糖尿病などによる自立神経障害、服用中の降圧薬の効果減弱などがある。

f. アジルサルタンはカンデサルタンに比べて有意に高い降圧効果が報告され、また、24 時間を通じて降圧効果が得られることも ABPM で確認されている。アジルサルタンは夜間高血圧を下げて血圧の日内変動を正常に近づける効果もあると言われていることから、本剤に処方の変更されたものと思われる。

(今泉真知子、日経D I クイズ ドラッグインフォメーション編 14、pp. 127-128、2012 年)

#### 症例 10 ARB が投薬された仮面高血圧の 55 歳男性

Rp	ミカルディス錠 20mg	1 錠	ARB
	分 1	就寝前	14 日分

・家庭用血圧計の測定での収縮期血圧は 170 を示した。医師の前での測定では 130 くらいである。職場健診で蛋白尿が指摘されている。

##### ◆ 処方根拠

a. 医師や看護師などの前では緊張して血圧が高くなるのは「**白衣高血圧**」としてよく知られている。「**仮面高血圧**」はそれとは逆に、医療機関では正常血圧を示すにもかかわらず、家庭血圧や自由行動下 24 時間血圧では高血圧を呈する病態である。家庭血圧計の普及に伴い、仮面高血圧の存在が注目されるようになった。

b. 仮面高血圧は、ハードワーカーや仕事と家事の両立に忙しい女性、ストレスを感じやすい人、ヘビースモーカーなどに多い。このような人は診察の待ち時間がつかの間の休息となってリラックスできたり、医師と対面することで安心して血圧が降下することがある。喫煙者では喫煙により血圧が上昇するが、医療機関で喫煙しないため血圧が正常化しやすいといわれている。

c. **non-dipper 型高血圧といわれる夜間に高血圧を来すタイプも、外来を受診する時間帯は血圧が正常化し、仮面高血圧を呈することが多い。**このタイプでは糖尿病や肥満、睡眠時無呼吸症候群、腎機能障害などの基礎疾患が原因となって夜間に血圧が上昇する。

d. **仮面高血圧患者における臓器障害のリスクは、正常血圧者に比べて高く、一般の持続性高血圧症と同等であると報告されている。**24 時間血圧を測定した 957 人を平均 8.5 年間追跡した結果、心血管病発症の相対リスクは正常血圧者に比べ、持続性高血圧者で 2.9 倍、仮面高血圧者で 3.9 倍と有意に高かった。

e. 夜間および早朝に血圧が上昇するタイプは、心血管病の発症リスクが特に高いことが知られている。1 日 1 回投与の降圧剤で朝服用において、夜間から早朝にかけて血圧が上昇する場合、リスクが高まる。

f. こうした仮面高血圧患者に対して積極的に降圧剤療法を行うよう考えられている。家庭血圧や自由行動血圧を参考にしながら、24 時間にわたり効果が持続する 1 日 1 回服用の Ca 拮抗剤や ACE 阻害剤、ARB などの薬剤が使用される。これらの薬剤は血中濃度と降圧作

用が関連しているため、血中濃度低下する時期が夜間、早朝に重ならないように、服用時点を就寝前に、あるいは朝および就寝前の2回になどの工夫をおこなう。

g. テルミサルタン（ミカルディス）は、 $t_{1/2}$  が 20～24 時間と長く、かつ服用後のピークとトラフの比（T/P）が ARB の中で最も高い。なお、抗蛋白効果も報告されていることから、本剤が処方されたものと推測される。

（今泉真知子、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 7、pp. 97-98、2005 年）

#### 症例 11 糖尿病などを合併した肥満の 49 歳男性（メタボリックシンドロームを考慮して）

＜初診時の処方＞			
Rp	ミカルディス錠 20mg	1 錠	ARB
	分 1	朝食後	14 日分
＜2 週間後の処方＞			
Rp	ミカルディス錠 20mg	1 錠	
	ノルバスク錠 2.5mg	1 錠	Ca 拮抗剤
	分 1	朝食後	14 日分
＜2 カ月後の処方＞			
Rp	ミカルディス錠 20mg	1 錠	
	ノルバスク錠 2.5mg	1 錠	
	アクトス錠 15mg	1 錠	インスリン抵抗性改善剤
	分 1	朝食後	14 日分

・職場の健診で高血圧、肝機能障害、高尿酸血症などが指摘され来院した。父親に高血圧症があり、80 歳で心筋梗塞を発症している。患者の職業はバスの運転手で、運動不足気味である。

・初診時の身体所見は、170cm、82kg と肥満（BMI 28）があり、胸部 X 線の心胸比は 52% であり、心電図は左室肥大を認めなかった。血圧 172/110mmHg、総 CH 185mg/dL、TG 95mg/dL、空腹時血糖 123mg/dL とメタボリックシンドロームを合併し、腹部超音波検査で脂肪肝を認めた。HbA1c は 7.2%、尿酸 8.1mg/dL であった。

#### ◆ 処方根拠

・初診で ARB のミカルディス 20mg/日を開始し、2 週間後に Ca 拮抗剤のノルバスク 2.5mg/日を併用したところ、血圧は 130/90mmHg まで低下した。

・2 カ月後では、HbA1c は 8.0%、空腹時血糖 130mg/dL、空腹時血漿インスリン濃度（IRI）15.1  $\mu$ g/dL（空腹時 IRI は 2~10 $\mu$ g/dl が正常であり、それをこえる場合、インスリン抵抗性をインスリン過剰分泌で代償していると考え）、HOMA-R（インスリン抵抗性の指標：FPG mg/dL） $\times$ F-IRI( $\mu$ U/mL) $\div$ 405 で求められ数値が大きいほどインスリン抵抗性が強いとされ

る。正常上限値は約 2.0 とされ、2.5～3.0 以上ではインスリン抵抗性の存在が疑われる。空腹時血糖が 170mg/dL を越えると相関が低下するので注意) 4.8 と高かったことから、インスリン抵抗性改善剤のアクトス 15mg/日が投与された。

・その結果、HbA1c は 6.2%、空腹時血糖 80mg/dL と糖尿病のコントロールがよくなり、なお、血圧も 120/80mmHg に低下した。体重に変化はなく、腹囲は 100cm である。

・本症例では、**糖尿病があることから ARB を選択し、メタボリックシンドロームを併じた病態であるため、背景にあるインスリン抵抗性を改善するため、ACE 阻害剤、α 遮断剤、Ca 拮抗剤の中から Ca 拮抗剤を選び、追加投与した。**β 遮断剤 (2006 年 UK のメタアナリシス報告) や利尿剤は、インスリン抵抗性を悪化させるので除外した。

・糖尿病、腎障害を併じた高血圧患者の降圧目標は、JSH2014 でも 130/80mmHg 未満と厳格な管理が求められる。

・本症例では、3 剤目の選択として α 遮断剤も考えられるが、病態の本質からインスリン抵抗性改善剤が投与され、血圧のコントロールまで良好となった。

・ HOMA-R : homeostasis model assessment Insulin resistance IRI : 血中インスリン

成人 3.0 以上 : インスリン抵抗性糖尿病 (IRI 10 以上)

5.0 以上 : インスリン抵抗性改善剤対象 (IRI 15 以上)

小児・若年 1.1 以上 : インスリン抵抗性糖尿病

3.0 以上 : 明らかなインスリン抵抗性糖尿病

(田中裕幸、医師が処方を決めるまで・高血圧症、日経 D I クイズ 服薬指導・実践編 7、pp. 15-16、2005 年 一部改変)

## 症例 12 食塩感受性高血圧の 65 歳男性

Rp 1	ノルバスク錠 5mg	1 錠	Ca 拮抗剤
	フルイトラン錠 2mg	1 錠	利尿剤
	セララ錠 50mg	1 錠	選択的アルドステロン阻害剤
	分 1	朝食後	14 日分
Rp 2	セルシン錠 2mg	1 錠	
	分 1	就寝前	14 日分

・高血圧のため内科診療所に通院している 65 歳の男性。

・患者はラーメンの食べ歩きが趣味と言う。主治医から「塩分の取り過ぎが血圧に影響しているかもしれない、ラーメンは出来るだけ控えるように」と指示があった。患者はラーメンはやめたくないで、何か良い方法はないかと尋ねた。

### ◆ 処方根拠

a. 食塩の過剰摂取は高血圧の原因の一つであり、食塩摂取量と血圧の間には正の相関が見ら

れる。しかし、食塩負荷に対する血圧の反応性には個人差が大きい。高血圧の中にも、食塩感受性高血圧と食塩非感受性高血圧がある。

b. 食塩感受性は腎臓のナトリウム排泄機能と関連し、食塩感受性高血圧の患者はナトリウムが貯留しやすく、循環血漿量が増加して血圧が上昇すると考えられている。

c. **腎機能が低下している高齢の高血圧患者の多くが食塩感受性高血圧と指摘**されている。

d. **食塩感受性高血圧は非感受性高血圧に比べて心血管事故が多い**と報告されている。

e. 治療薬は腎臓のナトリウム再吸収を抑制する利尿剤が有効とされている。

f. 大規模臨床試験の ALLHAT で、トリクロルメチアジド（フルイトラン）などのサイアザイド系利尿剤は、食塩感受性が遺伝的に高い黒人の高血圧患者で有効性が報告された。

g. 利尿剤は長期投与すると糖尿病、高尿酸血症、低カリウム血症が問題となる。利尿剤の副作用は用量依存的に増加する。**利尿剤は少量投与**とし、ほかの降圧剤が追加されることが多い。

h. エプレノン（セララ）は食塩感受性高血圧に有効である。本剤は血圧調節ホルモンの一つである**アルドステロン**（アルドステロンは、血中のナトリウムやカリウムの濃度を調整する副腎皮質ホルモンのこと。アルドステロンが過剰分泌されると、血中のナトリウム量が増加し血圧が上昇する。アルドステロンは副腎皮質から分泌されている代表的なミネラルコルチコイドの一種で、主にレニン-アンジオテンシン系により分泌量が調整されている。）**の作用を受容体レベルで阻害**する。本剤はナトリウムの貯留を抑制する。アルドステロンの臓器障害は過剰な食塩の存在下で増強するといわれている。エプレノンに臓器保護作用があるといわれている。

i. 食塩感受性高血圧に対して、減塩が強調されていたが、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどナトリウムを排出させる作用のある栄養素を併せて摂る重要性が指摘されている。DASH（Dietary Approaches to Stop Hypertension）臨床試験では、減塩を行わず、野菜、果実、食物繊維が豊富で低脂肪乳製品に富みコレステロールや脂肪を抑えた食事を8週間続けたところ、高血圧患者の収縮期血圧が 11.4mmHg、拡張期血圧が 5.8mmHg 低下した。この食事内容は DASH 食と呼ばれている。DASH 食はナトリウム排泄作用があるといわれている。

j. 本患者には、DASH 食を勧めることも方策の一つであろう。

k. **降圧薬で降圧しない場合は、アルドステロン症が疑われる。**

（今泉真知子、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 10、pp. 123-124、2008 年）

### 症例 13 Ca拮抗薬が変更された糖尿病・腎硬化症を合併する高血圧 43 歳男性

Rp 1	ノボラピッド注フレックスペン	1 筒 (300 単位)	
	1 日 3 回	毎食直前	
		(朝 4 単位、昼 5 単位、夕 5 単位)	
Rp 2	メバロチン錠 10mg	1 錠	
	ディオパン錠 40mg	1 錠	ARB
	アテレック錠 10mg	1 錠	Ca 拮抗薬
	1 日 1 回	朝食後	28 日分

・今回、**腎硬化症**が診断され、処方されていた Ca 拮抗薬のアムロジピン (アムロジン) が、同じ Ca 拮抗薬のシルニジピン (アテレック) に変更された。

・15 年前から**高血圧**に罹患し、8 年前から**糖尿病**を発症した。今回、**顕性蛋白尿**が指摘された。

#### ◆ 処方根拠

健康な人の**糸球体内圧**は、**輸入細動脈**と**輸出細動脈**の拡張・収縮 (自動調節能) によって全身血圧とは独立して一定 (50mmHg) に保たれている。

**顕性蛋白尿期**：個人差はあるが、微量蛋白が出始めて 3~5 年のうちに、大量の蛋白尿が出るようになる。最初は多かたり少なかりするが (間欠性蛋白尿期)、やがて、常に出るようになり (持続性蛋白尿期)、腎臓の機能は著しく低下してくる。この時期を顕性腎症期といい、すでにかなり腎症が進行していることを示している。

**腎硬化症**：高血圧の持続で生じた腎小・細動脈の動脈硬化性病変に基づく腎障害をいう。この動脈硬化性病変は、小葉間動脈や輸入細動脈の血管内腔を狭窄させ、腎血流量を低下させる。治療せずに放置すると、糸球体虚血から糸球体硬化が引き起こされ、腎実質の硬化や委縮に至る。

**糖尿病性腎症**：輸入細動脈の自動調節能が破綻して糸球体内圧が上昇するので、初期は腎肥大が起こる。糸球体高血圧が続くとやがて糸球体硬化に至る。

a. こうした場合、厳格な血糖管理と血圧管理が重要となる。糖尿病や慢性腎臓病の降圧目標は、130/80mmHg 未満 (診察室・74 歳以下：JSH2014GL) である。

b. 降圧薬は **RA 系阻害薬 (ARB、ACE 阻害薬)** が**積極的適応**とされている (JSH2014GL)。

RA 系阻害薬に加えて Ca 拮抗薬、利尿薬も第一選択薬としている。本例では、ARB だけでは降圧目標に達せず、Ca 拮抗薬が併用されたと思われる。

c. 主治医は今回、腎硬化症の診断から Ca 拮抗薬をアムロジピンからシルニジピンに変更した。Ca 拮抗薬は作用する血管平滑筋細胞や心筋細胞膜に存在する膜電位依存性 Ca チャネルに結合する。チャネルにはサブタイプがあり、**アムロジピンは L 型 Ca チャネル**に作用

するのに対し、シルニジピンはL型とN型のCaチャンネルに作用する違いがある。

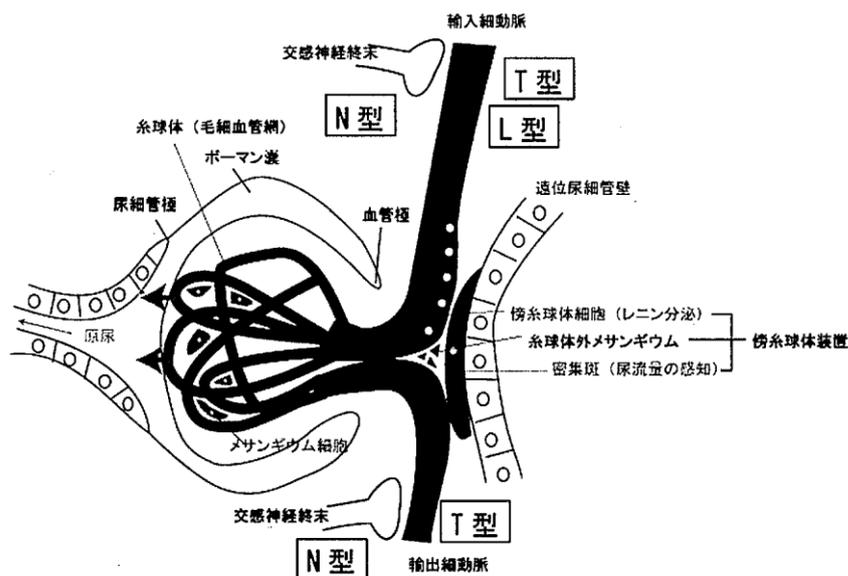
d. L型Caチャンネルは輸入細動脈に存在するので、アムロジピンでL型Caチャンネルを阻害すると、輸入細動脈が拡張して糸球体内圧が上昇し、糸球体の過剰濾過、負荷増大につながる恐れがある。一方、N型Caチャンネルは輸出細動脈に存在する。シルニジピンはL型とN型のCaチャンネルを阻害するため、輸入細動脈とともに輸出細動脈も拡張させて糸球体内圧を下げ、糸球体の負荷軽減につながる。シルニジピンに腎保護作用が報告されている。

e. 日本で実施されたCARTER試験では、蛋白尿がありARBなどを服用している高血圧患者339例を、シルニジピン追加群179例とアムロジピン追加群160例の2群に分けて、1年間追跡したところ、蛋白量がシルニジピン群はアムロジピン群より有意に減少した。血圧値は両群で殆ど差がなかった。こうしたエビデンスに基づいてシルニジピンに変更されたと思われる。

(岡本達明、日経DIクイズ ドラッグインフォメーション編14、pp. 79-80、2012年)

製品名	一般名	降圧力	作用時間	抑制チャンネル
アダラート	ニフェジピン	4.5	4	L型
ノルバスク	アムロジピン	4	5	L型
コニール	ベニジピン	3.5	4	L型、T型、N型
カルブロック	アゼルニジピン	3	4	L型、T型
アテレック	シルニジピン	2	3	L型、N型
ニバジール	ニルバジピン	2	3	L型、T型
ランデル	エホニジピン	2	4	L型、T型
ヘルベッサ	ジルチアゼム	1	3	L型

(表：日経DI 2015.4より改変)



(引用：管理薬剤師.com カルシウム拮抗薬 作用機序)

## 症例 14 動悸を訴える 72 歳男性

<初診時の処方>			
Rp	コバシル錠 2mg	0.5 錠	ACEI
	分 1 朝食後		14 日分
<4 週間後の処方>			
Rp	コバシル錠 2mg	0.5 錠	
	テノーミン錠 25mg	0.5 錠	β 遮断剤
	分 1 朝食後		14 日分
<14 週間後の処方>			
Rp	コバシル錠 2mg	0.5 錠	
	テノーミン錠 25mg	0.5 錠	
	ノルバスク錠 2.5mg	1 錠	Ca 拮抗剤
	分 1 朝食後		14 日分

・頻脈による動悸を訴えて来院した。身長 166cm、体重 51kg とやせており、胸部 X 線の心胸比は 45%、心電図では左室肥大はなかったが、洞性頻脈（単に脈が速い状態を洞性頻脈と言う。心電図をとる時などの緊張時や運動後にも脈が速くなるが、それが洞性頻脈である。疾患では甲状腺機能亢進症、貧血、感染・発熱時などに見られる）を認めた。

・甲状腺機能は正常で、ホルダー心電図では 1 日の平均心拍数が 92/分と多かった。

### ◆ 処方根拠

・本症例は 68 歳に高血圧治療を開始しており、これまでジヒドロピリジン系 Ca 拮抗剤（アダラート L）が投与されていた。これが頻脈の一因（**Ca 拮抗剤の強力な降圧作用による反射性頻脈**）と考えられた。

・まず、ACE 阻害剤のコバシルに変更した。高齢者では RAS の機能が低下しているため、RAS 抑制剤の有効性が発揮されにくいことがある。

・4 週間後の再診時に、心電図で心拍数が 100/分と依然高かったため、β 遮断剤のテノーミン 12.5mg/日を併用した。β 遮断剤は降圧による後負荷軽減と心拍数の減少で、心筋酸素消費量を低下させることから、頻脈合併例や不整脈、労作性狭心症などに適応がある。

・テノーミン追加の 10 週間後、心拍数は 70/分まで減少し、動悸は消失していた。血圧は 158/80mmHg と依然高かったため、Ca 拮抗剤のノルバスクを併用した。

・その後、テノーミンを 25mg/日に増量したところ、血圧は 116/68mmHg に低下したことから、ACE 阻害剤を中止し、血圧は 130/80mmHg にコントロールされている。

（田中裕幸、医師が処方を決めるまで・高血圧症、日経 D I クイズ 服薬指導・実践編 7、pp. 17、2005 年）

## 症例 15 高血圧症に高尿酸血症を合併した 52 歳男性

Rp 1	カルデナリン錠 1mg	1 錠	α 遮断剤
	ニューロタン錠 50mg	1 錠	ARB
	ユリノーム錠 25mg	1 錠	尿酸降下薬
	分 1	朝食後	28 日分
Rp 2	ランデル錠 10mg	2 錠	Ca 拮抗薬
		分 2	朝夕食後

・高血圧症の治療中に高尿酸血症が判明した。尿酸排泄剤のユリノームと尿酸値を下げる降圧剤が処方された。

### ◆ 処方根拠

・高尿酸血症は高血圧に高率で合併することが知られている。合併率は未治療の高血圧患者で 20～40%、利尿剤服用中の高血圧患者で 50～70%と報告されている。

・**高血圧を伴う高尿酸血症は心血管のイベントのリスクを高める可能性が高い**。男性で血清尿酸値 9.0mg/dL 以上、女性で 7.0mg/dL で心血管病のリスクが有意に高くなる。高血圧患者では危険域の閾値が低くなり、男性で 7.5mg/dL 以上、女性で 6.2mg/dL でリスクが高くなる。尿酸そのものが血管を障害し動脈硬化を引き起こすのではないかとされている。

・降圧剤には、血清尿酸値を下降させるものと上昇させるものがある。尿酸値を下降させるものは、ARB 剤のロサルタンカリウム（ニューロタン）、α1 遮断剤、ACE 阻害剤、Ca 拮抗剤で、上昇させるものはサイアザイド系利尿剤、β 遮断剤、α β 遮断剤である。ロサルタンを除く ARB 剤および抗アルドステロン剤のメチルドパ（アルドメット）は、尿酸値に影響を与えないとされている。

・**高尿酸症・痛風治療ガイドラインは、高尿酸血症を合併した高血圧に対する降圧剤としてロサルタンカリウムを推奨している**。高血圧を伴う高尿酸血症は、尿酸排泄低下型が多く、ロサルタンは腎での尿酸排泄作用を有する。

外来での高尿酸血症患者 38 名にロサルタン 50mg/日、48 週にわたり投与した結果、平均血清尿酸値が 7.2mg/dL から 6.7mg/dL に低下した。本試験で尿酸排泄促進剤のベンズブロマロン（ユリノーム）、尿酸生成抑制剤のアロプリノール（ザイロリック）いずれとの併用でも相加的な尿酸低下作用が確認された。

・尿酸排泄促進薬ベンズブロマロン（ユリノーム）、プロベネシド（ベネシッド）の機序は、腎近位尿細管管腔側膜に存在する**尿酸トランスポーターURAT1 を阻害することによって、尿酸の再吸収が抑制**されるのではないかと報告され、**ロサルタン、テルミサルタン、イルベサルタンなども同様な薬理作用**が報告されている。（ロサルタン、イベルサルタンの副作用報告に尿酸上昇例が頻度不明である。）

（今泉真知子、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 7、pp. 81-82、2005 年 一部改変）

## 症例 16 高血圧と頻脈が合併した 55 歳男性

Rp 1	カルブロック錠 8mg	1 錠	Ca 拮抗剤
	分 1	朝食後	28 日分
Rp 2	エースコール錠 2mg	2 錠	ACEI
	分 2	朝夕食後	28 日分

・気管支喘息の既往があり、高血圧の治療中である。最近、胸がドキドキするような気がする、また血糖値やコレステロールの値も高くなってきた。血圧と心拍数を抑えるよい薬があるが、これが使えないので、別の薬剤が使用された。

・前回まで、カルブロックの代わりにアダラート L が処方されていた。

### ◆ 処方根拠

・哺乳動物では種類によらず、生涯における総心拍数はほぼ同じとされている。心拍数の多い動物ほど寿命が短いといわれている。

・約 6000 人を対象とした米国の国民栄養調査 (NHANES) によると、脈拍数が多いほど虚血性心疾患の発症率が高くなると報告されている。

・脈拍が脂質や糖代謝に関連する報告がある。高血圧患者と血圧正常者の疫学調査によると、頻脈の者では徐脈の者に比べて、血圧が高く脂質も高かった。高血圧と頻脈を合併した者では、空腹時のインスリン値や、負荷後血糖値が高値であり、高率にインスリン抵抗性を亢進させることが報告されている。

・頻脈が生命予後に与えるメカニズムには、交感神経の活性が関与している。ストレスなどにより交感神経の活性が亢進することで血圧や心拍数が上昇し、心臓の酸素消費量も増加する。これによって骨格筋への血流が減少し、筋肉への糖の取り込みが抑制される。高血糖となってもインスリン分泌が上昇し続ける結果、インスリン抵抗性が亢進すると考えられている。

・このような**頻脈と高血圧を合併した患者に対しては、β遮断剤が第一選択薬**として使用されることが多い。β遮断剤は交感神経の亢進を抑制することで心拍数を抑え、心筋酸素需要量を減らす効果がある。併せて、**末梢血管の抵抗を緩和させて血圧を下げる**。

本症例は気管支喘息であり、β遮断剤は適さない。

・その代わりに使用される機会が多いのが、長時間作用型 Ca 拮抗剤である。これらは交感神経を賦活しない、あるいは交感神経への影響が少ない薬剤である。作用の発現が穏やかなため、反射性頻脈が生じにくいと考えられている。

・本症例に処方された**Ca 拮抗剤のアゼルニジピン (カルブロック)**は、**心拍数の増加を招かないばかりか、長期投与により心拍数が軽度に減少したと報告されている**。軽症及び中等症の高血圧患者 111 名に、アゼルニジピン単独投与と他の高血圧治療薬を併用した場合の心拍数の推移を比較したところ、単独投与、併用ともに投与 6 ヶ月後から心拍数は有意

に減少した。

・本症例で、血糖やコレステロールの上昇も頻脈の関与が考えられるため、心拍数のコントロールによって抑えられる可能性がある。

(今泉真知子、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 8、pp. 107-108、2006 年)

#### 症例 17 本態性振戦にβ遮断剤をなぜ使用しているのか？

RP	インデラル錠 10mg	3錠	β遮断剤
	セルシン錠 2mg	3錠	抗不安薬
	セルベックス 50mg	3Cap	胃粘膜保護剤
	分3	毎食後	14日分

- ・45歳男性 仕事中に文字を書く際に手が震えるので受診し、薬物療法となる。
- ・血圧正常、特に精神的に不安定の状態でもなく、胃潰瘍もない。

#### ◆ 処方根拠

- ・原因不明の振戦で、字を書く時、コップを持つ時、頭が震える、声が震える、起立時に全身が震えるなどがある。これらの症状は、緊張、興奮、疲労、空腹などで強くなるが、飲酒によって症状の軽減や消失がみられる。症状は徐々に悪化するが、進行は非常に遅い。
- ・対症療法であるが、インデラルなどのβ遮断剤が以前から使用されており、現在でも本態性振戦の第一選択薬である。
- ・α作用も有するアロチノロール塩酸塩は、我国唯一の本態性振戦の保険適応がある。
- ・β遮断剤の抗振戦作用は、β2遮断作用を有し、ISAがない薬剤ほど強い傾向にあると報告されている。
- ・β遮断剤が無効、もしくは投与できない時は、プリミドンやリボトリールなどの抗てんかん薬が使用される。
- ・不安や緊張が強いと考えられる場合は、抗不安薬などが併用される。
- ・本処方箋を見た場合、不整脈、狭心症、高血圧症などを推測するが、こうした症例もあるので、服薬指導には注意したい。服薬指導の前に患者の話を聞き情報を引き出すことが大切である。

(高橋利幸、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 1、pp. 101-102、2000 年 一部改変)

症例 18 Ca拮抗薬やARBは食後に必ず服用しなければならないか？

RP	アダラート CR錠 20mg	1錠	Ca拮抗剤
	オルメテック錠 10mg	1錠	ARB
	分1	朝食後	14日分

- ・ 55歳女性、高血圧症で通院中。食事に気を付けているが、血圧がなかなか下がらない。今回から、オルメテックが追加された。両剤は必ず食後に服用する必要があるか。
- ・ 生体で最も重要な昇圧系として知られているレニン・アンジオテンシン（RA）系は、アンジオテンシンⅡ（AⅡ）が特異的受容体に結合するのを競合阻害することで降圧効果を示すのが、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤（ARB）である。
- ・ AⅡ受容体には、AT1受容体、AT2受容体の二つのサブタイプがある。  
AT1受容体；血管、肝、副腎皮質、腎、心臓などに主に存在し、刺激を受けると血管収縮、血圧上昇、心肥大・繊維化、細胞増殖、カテコラミン遊離、アルドステロン分泌などの作用を示す。  
AT2受容体；AT1受容体と全く逆の働きを示す。刺激を受けると血管を拡張し血圧を低下させ、細胞増殖を抑制しアポトーシスを促進する。
- ・ ARBはいずれもAT1受容体を選択的に阻害するように設計されている。

◆ 処方根拠

- ・ 今回、追加処方されたオルメサルタン（オルメテック）は、AT1受容体に高い親和性を持つとされている。CYPの影響を受けないため、CYPによる代謝を受ける薬物や飲食物との相互作用の可能性が低い。また、食事が薬物動態に影響を及ぼさないため、添付文書の用法に服用時点（食前や食後などの）は記載されていない。
  - ・ ARBは、ACE阻害剤と同様に臓器保護作用や安全性に優れているものの、降圧効果はカルシウム拮抗剤と比較するとやや劣ると評価されている。他の降圧薬と併用されることが多い。
  - ・ アダラートCRは、1日1回服用で血中濃度は平坦に近い推移を示し、食事の影響を殆ど受けないとされている。
  - ・ 処方箋での指示は朝食後である。しかし、どちらの薬剤も食事の影響を心配する必要はないことを伝えておきたい。
  - ・ 他のカルシウム拮抗剤では、アムロジピン（ノルバスク）も食事の影響を受けないので、添付文書上、服用時点が記載されていない。
  - ・ カルスロット、コニール、アテック、カルブロックなどは、食前に比して食後は血中濃度が上昇する。したがって、添付文書には「朝食後」服用が記載されている。
- （今泉真知子、日経D Iクイズ 服薬指導・実践編 6、pp. 99-100、2004年）

### 症例 19 狭心症患者に ACE 阻害剤がなぜ併用されたか？

RP	アダラート CR 錠 40mg	1 錠	Ca 拮抗剤
	ロンゲス錠 10mg	1 錠	ACEI
	分 1 朝食後	30 日分	
	アイトロール錠 20mg	2 錠	硝酸剤
	分 2 朝夕食後	30 日分	
	ノイキノン錠 10mg	3 錠	強心薬
	シグマート錠 5mg	3 錠	冠血管拡張薬
	分 3 毎食後	30 日分	
	フランドルテープ S	30 枚	硝酸剤
	1 日 1 枚貼付（入浴後に貼り替え）		

- ・ 56 歳男性、狭心症で通院中。発作が起きてニトロペンを使用したことを主治医に報告したところ、「薬が効きにくくなっているかもしれないから、薬を追加します」と言われた。今回ロンゲスが追加された。その根拠は何か。なお、不定期に「ニトロペン錠 10 錠 発作時頓用」が処方されている。
- ・ 狭心症は心筋の酸素需要量に比べ冠血流量による酸素供給が不足し、狭心痛と呼ばれる症状を起こす症候群である。病態の多くは冠動脈の動脈硬化による血管内腔の狭窄や、冠スパズム（攣縮）による血流量の低下が関与している。
- ・ 狭心症の治療は薬物療法と PTCA や冠動脈バイパス術などの冠血行再建術がある。
- ・ 軽症例にはまず薬物療法が行われる。
- ・ 胸痛発作を寛解するためのニトログリセリンの舌下錠やスプレー剤と、発作を予防するための硝酸剤、Ca 拮抗剤、 $\beta$ -遮断剤が主に用いられる。

#### ◆ 処方根拠

- ・ 硝酸剤は冠動脈の狭窄と冠スパズムのいずれにも有効なため、狭心症に広く用いられる。
- ・ その機序は、冠血管平滑筋細胞において、cGMP を増加させ、細胞内 Ca 濃度を低下させることで、強い血管拡張作用を発現する。
- ・ また、冠動脈だけでなく、末梢静脈を拡張させて心筋の酸素需要量を減少させる。
- ・ 近年、長時間作用の徐放錠や貼付剤が漫然と使用されるようになったことで、作用が減弱する「硝酸耐性」が問題となっている。耐性の発生は個人差が大きく、その頻度は不明であるが、血中濃度を高く保ち続けた場合に起こりやすいと言われている。
- ・ 硝酸耐性が起こる機序の詳細は不明であるが、耐性には 2 種類あると考えられている。
- ・ 一つは「偽耐性」で、硝酸剤によりレニン・アンジオテンシン系やバソプレシンなどの神経体液因子が活性化され、そのために血管の収縮や体液量の増加が起こり、

耐性が生じると言う。

- もう一つは血管平滑筋における cGMP の産生が障害されて硝酸剤の効果が減弱する「血管耐性」である。
- **硝酸剤耐性の発現を回避するために、ACE 阻害剤やアンジオテンシン II 受容体拮抗剤 (ARB) を併用する。**
- ACE 阻害剤は亢進したレニン・アンジオテンシン系を阻害して耐性を回避する。本症例では、アイトロールやフランドルテープの効果減弱を防ぐために、ロンゲスが追加されたものと思われる。
- ACE 阻害剤などの併用による硝酸剤の回避はある程度は有効であるが、長期にわたる効果は確認されていない。
- 確実な回避法は硝酸剤の間歇投与療法である。1 日に休薬期間を 8 時間以上おいたり、非対称的に投与（朝 8 時と午後 3 時など）することで血中濃度の谷間を作り、耐性を回避する。休薬期間の心筋虚血が懸念される場合は、その間、硝酸剤以外の薬剤を使用する。

(東風平 秀博、日経 D I クイズ 服薬指導・実践編 6、pp. 107-108、2004 年)

#### 症例 20 骨粗鬆症にカルシウム拮抗剤を投与してよいか？

RP	コニール 4 mg 錠	1 錠	Ca 拮抗剤
	分 1	朝食後	14 日分

- 72 歳女性 高血圧症でカルシウム拮抗剤を内服中。腰痛で外科クリニックを受診の際、骨粗鬆症のせいかもしれないと言われ、魚、牛乳、カルシウムの健康食品を積極的に摂取している。カルシウム拮抗剤を服用すると、カルシウムが吸収されにくくなるのか疑問がある。

#### ◆ 処方根拠

- カルシウム拮抗剤は、血管平滑筋などの細胞膜上にある電位依存性カルシウムチャンネルに結合する。
- 何らかの刺激により細胞膜のカルシウムチャンネルが開くことで、カルシウムが血管平滑筋細胞膜に流入し、血管が収縮するが、カルシウム拮抗剤は細胞内へのカルシウムの流入を抑制するので、刺激による血管収縮が起きない。
- その結果、血管の抵抗が軽減し血圧が低下する。
- カルシウム拮抗剤の薬理作用は細胞膜のカルシウムチャンネルに局限しているため、カルシウムの腸管からの吸収や骨代謝に影響を与えることはないと考えられる。
- 一方、カルシウム摂取がカルシウム拮抗剤の降圧効果に影響する可能性も少ない。細胞外のカルシウム濃度は細胞内よりも 1 万倍高く、カルシウムを摂取して血中カルシウム濃度が上昇したとしても、カルシウムチャンネルの開閉に影響するとは考えられない。30 名の高血圧患者を対象に 1 日 1200mg のカルシウム剤を 8 週間投

与した後、カルシウム拮抗剤（カルスロット）を投与して、カルシウム剤服用群とコントロール群の間で降圧効果に差が認められなかった。

- ・疫学報告では、カルシウム摂取量が不足している群は、高血圧症の罹患率が高いことが確認されている。また、カルシウム摂取は弱い降圧効果があると報告されている。米国高血圧合同委員会（JNC）では、高血圧の非薬物療法の一つとして「適量のカルシウム」を推奨している。
- ・細胞内カルシウムの増加による血管平滑筋の収縮が血圧の上昇を来すにもかかわらず、カルシウムの摂取が降圧効果を示す・・・この一見矛盾する現象は、「カルシウムパラドックス」と呼ばれている。
- ・カルシウムパラドックスのメカニズムは不明であるが、血中カルシウム濃度がある閾値以下に低下すると、それをきっかけに PTH（副甲状腺ホルモン）の分泌が増加してカルシウムチャンネルが開き、細胞内にカルシウムが流入するのではないかと考えられている。カルシウムを摂取し、血中カルシウム濃度が閾値以上に上昇すれば、PTH の分泌が減少してカルシウムの流入が止まり、血圧が低下する。
- ・カルシウム拮抗剤の服用者であっても、カルシウムの摂取を制限する必要はないと考えられる。カルシウムを制限すると、カルシウムパラドックスにより血圧が上昇し、降圧治療に悪影響が出る可能性があるため、適度なカルシウムの摂取が必要である。

（今泉真知子、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 2、pp. 137-138、2000 年）

#### 症例 21 高血圧症患者に適切でない OTC 鎮痛剤は何か？

RP	カプトリル-R	2 Cap	ACEI
	分2	朝夕食後	14日

- ・46 歳女性 高血圧症の治療中。土曜日に歯の痛みを訴えて来局し、鎮痛剤を求める。適切でない鎮痛剤は何か、その根拠は。

#### ◆ 処方根拠

- ・非ステロイド消炎鎮痛剤（NSAIDs）は、プロスタグランジン（PG）の産生を阻害することにより消炎・鎮痛作用を発揮する。しかし、NSAIDs の PG 合成阻害作用は、腎臓での PG の Na 排泄促進作用や血管拡張作用を抑制するため、結果的に血圧を上昇させることが知られている。
- ・ACE 阻害剤は、PG の産生を亢進させるブラジキニンの分解を抑制するので、これが ACE 阻害剤の降圧作用に関与していると考えられている。
- ・したがって、NSAIDs による PG 産生の抑制が、ブラジキニンを介した ACE 阻害剤の降圧効果を減弱させてしまうことが推測される。
- ・カプトリルを服用の本態性高血圧症患者 5 例にインドメタシン 100～200mg/日を 7 日間併用したところ、平均血圧が約 13mmHg 上昇した。また、各種の降圧剤を 2

種類以上投与されている高血圧患者 41 例のうち、イブプロフェンを投与した群では血圧の上昇が見られたが、アセトアミノフェンの投与群では有意な変化は見られなかった報告がある。

- 本例では、NSAIDS を避け、末梢での PG 合成阻害作用が少ないとされるアセトアミノフェンを主成分とする鎮痛剤を薦めるのが望ましい。
- 鎮痛剤で痛みが治まったとしても、なるべく早く歯科医を受診するよう指示する。  
(国重敦子、堀 美智子、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 2、pp. 97-98、2000 年)

## 症例 22 高血圧症患者に適切でない OTC 胃腸薬は何か？

RP	アダラート L 10mg 錠	2 錠	Ca 拮抗剤
	分 2 朝夕食後		30 日分
	レニベース 5mg 錠	1 錠	ACEI
	分 1 朝食後		30 日分

- 45 歳男性 3 年前から高血圧症治療中。お酒を飲む機会が増え、胃の調子が良くないので、よく効く胃腸薬を求めて来局。また、最近特に歯ぐきが痛いことがあり、薬用歯磨きも求める。
- 処方薬と相互作用が考えられる OTC 胃腸薬は何か。また、歯肉の症状は薬剤の副作用とも考えられるか。

### ◆ 処方根拠

- H2 遮断剤のシメチジンは、ワルファリン、ベンゾジアゼピン系薬、カルシウム拮抗剤、塩酸プロプラノロール、テオフィリンなどの薬物代謝酵素を阻害して、これらの薬剤の血中濃度が上昇して作用が増強される。
- OTC 薬の H2 遮断剤でシメチジンを主成分とするのは、ザッツブロック、センロックエース、パンシロン H2 ベストなどがある。医療用に比べて含有量はすくないが、これらの薬剤を避ける。他の H2 遮断剤のファモチジンやラニチジンは、本処方箋薬との相互作用はない。しかし、まず作用が緩和な制酸剤を薦める。
- カルシウム拮抗剤の副作用に「歯肉の増殖」がある。歯肉の細胞形成にカルシウムが関与している説と、歯肉にある細動脈がカルシウム拮抗剤により拡張し、組織が浮腫状態になるという二つの発現メカニズムが考えられている。
- アダラート L 錠の承認時の歯肉肥厚の発現頻度は、0.02%と低いですが、歯科医の調査では、6.5~14.7%と報告されている。主治医あるいは歯科医に相談するよう指示する。
- ACE 阻害剤の副作用としての空咳はよく知られているが、夕食後に服用することで程度を軽減できるという報告がある。夕食後に ACE 阻害剤を服用すると朝食後に比べ、血中ブラジキニン濃度の上昇が抑えられたと報告している。

(笠原英城、日経D I クイズ 服薬指導・実践編 1、pp. 99-100、2000 年)

### 症例 23 高血圧症患者に適切でないサプリメントは何か？

RP	カルデナリン 1mg 錠	1 錠	$\alpha$ 遮断剤
	ジゴシン 0.25mg 錠	1 錠	強心薬
	メバロチン 10mg 錠	1 錠	コレステロール低下薬
	分 1 朝食後		28 日分

- ・ 60 歳女性 循環器疾患で治療中。サプリメントを求めて来局し、オリゴペプチドを主成分とした粉末状スープ（血圧が高めの人に）、小麦アルブミンを主成分とした粉末状スープ（血糖が気になる人に）、ビタミン D を主成分とするタブレット（栄養機能食品）の 3 種の購入を希望。
- ・ 上記の処方箋薬と相互作用が考えられるサプリメントは、購入希望の 3 種の中にあるか。

#### ◆ 処方根拠

- ・ ジゴキシンは、ビタミン D と併用すると作用が増強され、ジギタリス中毒症状を起こす可能性がある。血中のカルシウム濃度が上昇すると心筋のジギタリス感受性が上昇する。ビタミン D は、腸管からのカルシウム吸収を促進し血中のカルシウム濃度を上昇させることで、ジゴキシンの薬理作用を増強すると考えられる。ビタミン D 含有の栄養機能食品には、1 日摂取量 35～200IU で「腸管でのカルシウムの吸収を促進し、骨の形成を助ける栄養素」との表示がある。
- ・ オリゴペプチドは、ACE 阻害剤と同様のメカニズムを有するので、 $\alpha$  遮断薬カルデナリンの降圧作用が重複することになる。主治医に相談するように指示する。
- ・ オリゴペプチド：血圧 ↓  
 かつお節オリゴペプチド：ACEI と同様作用機序（アミール S、ラピスサポート）  
 アルブミン：血糖 ↓  
 小麦アルブミン：アミラーゼ（澱粉の分解）の働きを抑える。血糖 ↓  
 アミール S（ラクトトリペプチド）：14 日後に降圧効果あり。  
 杜仲茶：末梢血管拡張作用で降圧作用あり。

（今泉真知子、日経 D I クイズ 服薬指導・実践編 4、pp. 107-108、2003 年）

## 引用文献

- ◆ 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 1 2000 年  
医師が処方を決めるまで・高血圧症
- ◆ 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 2 2000 年
- ◆ 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 3 2001 年
- ◆ 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 4 2003 年
- ◆ 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 5 2003 年
- ◆ 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 6 2004 年
- ◆ 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 7 2005 年  
医師が処方を決めるまで・増える肥満や糖尿病の合併例  
病態に応じた降圧剤の選択が重要
- ◆ 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 8 2006 年
- ◆ 日経D I クイズ 服薬指導・実践編 10 2008 年
- ◆ 日経D I クイズ ドラッグインフォメーション編 14 2012 年
- ◆ <http://ns.gik.gr.jp/~skj/ht/JSH2004-p.php3>
- ◆ 標準ケア 心不全  
<http://chitapc.org//pc/HF> TISKIpdf
- ◆ 降圧薬の合剤をどう使う、日経メディカル オンライン  
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/201104/519312.html>
- ◆ 高血圧：合剤を使って確実に降圧、日経メディカル オンライン  
NM online 2013 年 3 月 13 日  
<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/t196/201303/529407.html>
- ◆ 長谷川内科 長谷川鐘三院長、エスエル医療グループニュース 2012 年
- ◆ 両腕の血圧測定を、MTPro 2012 年 3 月 22 日  
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1203/1203073.html>
- ◆ ACE 阻害薬と ARB で死亡への影響に差、 MTPro 2012 年 4 月 20 日  
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1204/1204058.html>
- ◆ 空咳による ACE 阻害薬の中止はお勧めしないコクランセンター、  
MTPro 2012 年 7 月 12 日  
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1207/1207033.html>
- ◆ 高血圧に特化した指針，独自性打ち出す、高血圧治療 GL 最終案（日本高血圧学会）  
MTPro 2013 年 11 月 21 日  
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtnews/2013/M46470251/>
- ◆ ASH/ISH ガイドラインの高血圧管理アルゴリズム  
MTPro 2013 年 12 月 19 日  
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1312/1312044.html>

- ◆ JNC-8 の高血圧管理アルゴリズム

MTPPro 2013年12月19日

<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtpronews/1312/1312040.html>

- ◆ 日本高血圧学会：高血圧治療ガイドライン 2014、ライフサイエンス出版  
2014年4月14日 発行

- ◆ 安西尚彦、井関 賛、岡本：尿酸トランスポーター阻害薬、  
腎・高血圧の最新治療、Vol.3, No.2, 73-78, 2014

- ◆ 糖尿病合併の日本人高血圧患者、厳格降圧のメリット認められず

日経メディカル 2014年12月19日

<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/special/sped/1412ccv/201412/539996.html>

- ◆ 糖尿病患者の血圧管理にもレガシー効果

日経メディカル 2015年1月20日

<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/201501/540328.html>

- ◆ 「収縮期血圧 120 未満で予後改善」の衝撃 SPRINT 試験の結果は日本の  
高血圧患者にも当てはまるか

日経メディカル 2015年12月3日

<http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/201512/544838.html>

- ◆ 降圧目標が変わる AHA2015 で SPRINT 試験発表 学会レポート

Medical Tribune 2015年11月12日

<https://medical-tribune.co.jp/news/2015/1112037780/>

- ◆ 高リスク例対象の SPRINT 試験 一般診療と異なる  
J-CLEAR も見解を発表 解説

Medical Tribune 2015年11月18日

<https://medical-tribune.co.jp/news/2015/1118037839/>

- ◆ 75 歳以上も SBP120mmHg 未満が有益

Medical Tribune 2016年5月27日

<https://medical-tribune.co.jp/news/2016/0527503651/>

- ◆ PATHWAY-2 試験：治療抵抗性高血圧例の治療に参考になるが、解釈には十分な  
必要な研究結果

Care Net 2016年5月11日

<https://www.carenet.com/news/clear/journal/41917>

- ◆ 拡張期血圧の下げ過ぎに警鐘

Doctor's Eye 山田 悟 Medical Tribune 2016年12月7日

<https://medical-tribune.co.jp/rensai/2016/1207505848/>

- ◆ 米ガイドライン 60 歳以上の降圧薬処方基準を緩和  
Care Net 2017 年 2 月 1 日  
<https://www.carenet.com/news/general/hdn/43325>
- ◆ 60 歳以上の降圧 「SBP150mmHg 未満」を推奨 米国内科学会など  
Medical Tribune 2017 年 1 月 16 日  
<https://medical-tribune.co.jp/news/2017/0126506288/>
- ◆ 管理薬剤師. com  
カルシウム拮抗薬 作用機序  
<http://kanri.nkdesk.com/drags/ca.php>
- ◆ 高齢者の高血圧診療ガイドライン発表—日常診療の問題点に焦点  
Care Net 2017 年 7 月 20 日  
<https://www.carenet.com/news/general/carenet/44345>
- ◆ 高齢者の高血圧診療ガイドライン発表—日常診療の問題点に焦点  
Care Net 2017 年 7 月 20 日
- ◆ 高齢者の高血圧診療ガイドライン発表—日常診療の問題点に焦点  
Care Net 2017 年 7 月 20 日
- ◆ 高血圧の診断基準を 130/80mmHg に引き下げ—米学会  
Care Net 2017 年 7 月 25 日  
<https://www.carenet.com/news/general/hdn/45030>
- ◆ また変わった！ 世界最新の高血圧診療  
仲田 和正 Medical Tribune 2017 年 1 月 16 日  
<https://medical-tribune.co.jp/remsai/2018/0316513426/>
- ◆ 欧州高血圧治療ガイドライン改訂  
日経メディカル 2018 年 6 月 26 日  
[http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/201806/556695.html?n\\_cid=nbpmnmled\\_html-new-arrivals](http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/201806/556695.html?n_cid=nbpmnmled_html-new-arrivals)
- ◆ リポート「高血圧治療ガイドライン 2019」の骨子明らかに  
高血圧の基準値は下げず早期からの積極介入強調  
日経メディカル 2018 年 9 月 27 日  
<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/201809/557900.html&pr=1>
- ◆ 新規治療薬で「心血管死」「心不全による入院」も有意に低下  
心不全治療薬 ARNI・LCZ696  
Medical Tribune 2015 年 10 月 29 日  
<https://medical-tribune.co.jp/news/2015/1029037683/>

- ◆ 米 3 学会が心不全治療 GL を更新  
 Medical Tribune 2016 年 5 月 31 日  
<https://medical-tribune.co.jp/news/2016/0531503668/>
- ◆ 心不全の新クラス薬、糖尿病例の血糖も改善、PARADIGM-HF 試験の事後解析  
 Medical Tribune 2017 年 3 月 24 日  
<https://medical-tribune.co.jp/news/2017/0324506797/>
- ◆ LCZ696 に腎機能保持の新解析結果  
 CareNet 2018 年 5 月 8 日  
<https://www.carenet.com/news/general/carenet/45945>
- ◆ エンレスト錠 添付文書 2021 年 8 月改訂  
 ノバルティスファーマ株式会社
- ◆ 高血圧治療ガイドライン 2019 : JSH 2019  
 日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン 2019 作成委員会
- ◆ 高血圧診療ガイド 2020 : 高血圧治療ガイドライン 2019 準拠  
 日本高血圧学会 高血圧治療ガイド 2019 作成委員会
- ◆ アルドステロン拮抗薬の降圧効果と課題  
 Medical Tribune 2018 年 10 月 26 日  
<https://medical-tribune.co.jp/news/2018/1026516736/>
- ◆ 注目の第 3 世代 MR 拮抗薬、実力は？注意点？  
 Medical Tribune 2019 年 3 月 7 日  
<https://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/report/201903/560074.html>