

- the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.*, **331**: 1675~1679, 1994.
- 8) Calvo-Alen, J., De-Cos, M.A., Rodriguez-Valverde, V. et al.: Subclinical renal toxicity in rheumatic patients receiving longterm treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J. Rheumatol*, **21**: 1742~1747, 1994.
- 9) 中野正明, 菊池正俊, 荻野宗次郎, 他: 慢性関節リウマチの腎障害. *日内会誌*, **77**: 487~493, 1988.
- 10) Shankel, S.W., Johnson, D.C., Clark, P.S. et al.: Acute renal failure and glomerulopathy caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Intern Med*, **152**: 986~990, 1992.
- 11) Neshet, G., Sonnenblick, M. and Dwolatzky,

T.: Protective effect of misoprostol on indomethacin induced renal dysfunction in elderly patients. *J. Rheumatol*, **22**: 713~716, 1995.

司会 ただいま、非常に広く使用されています、消炎鎮痛薬についてお話をいただきました。何か質問がございますか。

副作用について十分配慮した新しい消炎鎮痛薬のお話がありましたが、鎮痛作用はどうでしょう。

中野 COX-2 選択性の高い薬剤は、まだ広く十分使われていない面もあります。本来の作用が若干弱いのではないかという意見を聞くこともありますが、今後の問題であると思います。

司会 続きまして、「降圧薬」について、信楽園病院の甲田先生にお願いします。

### 3)-2 降圧薬の副作用を避けるために

信楽園病院腎センター内科 甲 田 豊

#### Cautions for Preventing Adverse Effects of Antihypertensive Drugs

Yutaka KODA

*Kidney Center of Shinraku-En Hospital*

As antihypertensive drug is one of the most popular medications in general practice and used for very long term, it is essential to avoid its adverse reactions. Cautions in choosing the drugs, such as contraindication, unrecommended combination, organ complication, drug interaction and renal dysfunction, are discussed. Calcium-antagonists and angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-I) are commonly used in Japan, thus we should have full knowledge of their side-effects. Some of the antihypertensive drugs are excreted via kidney. Most of ACE-I's and a part of beta-blockers, centrally acting agents are accumulated in blood when used for long time in patients with renal dysfunction. Thus, it is very important to adjust the dose of these drugs for patients with diseased kidney or with old age.

Key words: antihypertensive drugs, adverse reaction, combination therapy, renal dysfunction

降圧剤, 副作用, 併用療法, 腎不全

Reprint requests to: Yutaka KODA,  
Kidney Center of Shinrakuen Hospital,  
1-27, Nishi-Ariake cho, Niigata City,  
950-21, JAPAN.

別刷請求先: 〒950-21 新潟市西有明町1番27号  
信楽園病院腎センター 甲 田 豊

## はじめに

降圧薬は日常診療で最も処方機会が多い薬剤の1つである。降圧治療は高血圧による臓器障害を防ぎ、生命予後を改善することを目的とするが、副作用により生活の質が低下してしまえば治療の意味がない。特に合併症として腎機能障害がある場合は、薬剤の代謝動態も変化するため副作用が出現しやすい傾向を認める。腎機能障害の面からみた降圧薬の副作用について報告した。

## 降圧薬の選択

降圧薬はいくつかのステップを経て選択する。(1) 禁忌となる病態を合併していないことを再確認することは重要である。 $\beta$ 遮断薬と気管支喘息患者、高K血症とスピロラク톤は時に致命的ともなりうる。(2) 次に臓器合併症を有する場合、それを増悪せず、むしろ病態改善に向かわせる薬剤があれば好都合である。心肥大を合併する場合、ACE阻害薬による退縮効果は他薬よりも大きい。腎機能障害に対してACE阻害薬は、蛋白尿の減少、進行遅延が報告されている。(3) 併用薬との間の相互作用を考慮する。Ca拮抗薬は、シメチジン、シクロスポリンなどにより血中濃度が上昇する。その他、マクロライド系抗生剤や抗真菌薬の一部のものは相互作用を示す薬剤が多い。以上を考慮し、副作用に細心の注意を払いながら降圧薬を用いることになる。

## Ca拮抗薬、ACE阻害薬の副作用

本邦で最も処方量が多い薬剤はCa拮抗薬とACE阻害薬である。

Ca拮抗薬は禁忌が少ないことから、日本では最も使用頻度の多い薬剤である。主な副作用は、flushing、頭痛、動悸（反射性交感神経緊張）、足首の浮腫、歯肉肥厚、眼痛、結膜充血、血糖上昇、中止時のリバウンド、パーキンソニズムなどが知られている。非ジヒドロピリジン系薬では、徐脈、便秘、伝導障害がある。便秘、足首の浮腫、歯肉肥厚などは副作用として気づきにくい。Ca拮抗薬による足首の浮腫は、全身性の体液貯留でないため利尿薬が無効であり、Ca拮抗薬間の併用で頻度が増加しACE阻害薬との併用で減少するといわれている。反射性交感神経賦活化が生じにくく最近頻用されるアムロジピンでは女性で14.6%、男性で5.6%に出現したとの報告がある。ニカルジピン、ニバルジピンは脳出血急性期には禁忌となっている。

ACE阻害薬の主な副作用は、空咳、造血能抑制、血管浮腫、低血糖の誘発、発疹、味覚障害、高カリウム血症、急性腎不全、AN69膜やLDLアフェレーシスとの併用によるアナフィラキシー様症状などがある。また妊娠高血圧、授乳婦には禁忌である。

ACE阻害薬には腎保護作用があるため腎疾患を伴う高血圧にはしばしば用いられる。一時的にわずかな血清Crの上昇がみられるが、それ以上は上昇せず、蛋白尿

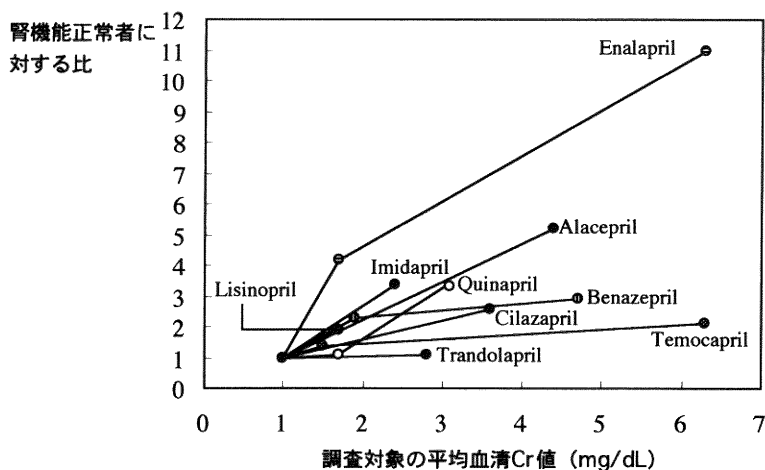
腎機能障害者における単回投与時のAUC<sub>0-24</sub>の変化

図1 腎機能障害者におけるACE阻害薬のAUCの変化  
各報告におけるコントロールのAUCを1として、調査対象の平均Cr値において何倍になるかを示している。

表 1 降圧薬相互作用

利尿薬と ACE 阻害薬	→ 過度な降圧
K保持性利尿薬と ACE 阻害薬	→ 高K血症
Ca 拮抗薬とシメチジン	→ Ca 拮抗薬の作用増強
Ca 拮抗薬とイトラコナゾール	→ Ca 拮抗薬の作用増強
肝排泄型β遮断薬とシメチジン	→ β遮断薬の作用増強
非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬とβ遮断薬	→ 徐脈
β遮断薬と利尿薬	→ DM の発症リスクが5倍
クロニジンとβ遮断薬	→ 中止後のリバウンド
ニフェジピンとシクロスポリン	→ 歯肉肥厚
グレープフルーツジュースと Ca 拮抗薬	→ Ca 拮抗薬の作用増強

も20~30%減少する。しかし、腎機能障害者で副作用が多いことも良く知られている事実である。したがって、開始後は腎機能、Kをモニターすることが重要である。また、多くの ACE 阻害薬は腎排泄型であるため、高度な腎機能障害例では用量調節が必要となる。最近、肝排泄型の ACE 阻害薬も使用できるようになり、腎機能障害例における用量依存性の副作用は軽減できると推測される。高度腎障害時の ACE 阻害薬の蓄積を調べた報告は少ないため利用できる情報は多くはない。図 1 に腎機能障害時における各 ACE 阻害薬の単回内服時の AUC (曲線下面積) の変化を、報告された文献をもとに血清 Cr と対比して示した。テモカプリルやトランドラプリルは血清 Cr が高くとも変化は少なく、イミダプリルは血清 Cr が低くとも変化が大きいことがわかり、ある程度の傾向は把握できる。

薬物動態上、高度に腎排泄型であるため、腎機能障害例に厳格な用量調節を必要とする降圧薬には、ACE 阻害薬以外に、β遮断薬 (アテノロール、ナドロール)、中枢抑制薬 (メチルドーパ) などがある。

### 降圧薬の相互作用による副作用

通常、降圧薬が単独で無効な場合は、単剤高用量の副作用をさけるため薬理作用の異なる多剤併用療法が行われることが多い。ACE 阻害薬と Ca 拮抗薬のように好影響を期待できる組み合わせもあるが、注意すべき組み合わせも少なくない。降圧薬以外のものも含めて遭遇しやすい状況を表 1 に示した。

### おわりに

潜在的な腎機能障害者である高齢者が増加している。このため、従来にもまして薬剤の排泄経路の確認が重要になってきたと考えられる。好ましくない多剤併用を避けること、腎排泄型降圧薬を知り用量調節することは、副作用を防止する上で重要と思われる。

司会 高血圧の治療薬について、お話をいただきましたが、ご質問はございませんか。

ACE 阻害薬は、確かに良い薬と思いますが、「腎不全には禁忌である」と指摘されていますが、先生は実際に、どのように使っておられますか。

甲田 血清クレアチンが 3 mg/dl 以上は慎重投与になっています。ただ、ACE 阻害薬には腎保護作用がありますので、慎重に投与すれば禁忌ではなく有用なものだろうと思います。と言いますのは、ACE 阻害薬によって蛋白尿が減るとか、腎機能の増悪の進行がある程度抑制されるという事実がありますので、十分に検査を続けながら使えば良いのだろうと考えます。

司会 どうもありがとうございました。

それでは最後に、漢方薬を取り上げます。患者さんからしばしば、「私は、薬の副作用がこわいから漢方薬を服用しています」というお話を聞きます。漢方薬は安全であるということが神話になっていますが、私の外来でも、漢方薬による副作用が稀でなくみられます。この問題について、木戸病院の須永先生にお願いします。