

## 薬物相互作用 (18—降圧薬の薬物相互作用)

宮崎俊明, 錦織淳美, 松永 尚, 千堂年昭\*

岡山大学病院 薬剤部

### Drug interaction (18. combination with antihypertensive)

Toshiaki Miyazaki, Atsumi Nishikori, Hisashi Matsunaga, Toshiaki Sendo\*  
Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

#### はじめに

我が国における高血圧患者は約4,000万人と言われ<sup>1)</sup>, 人口の実に約3割強を占めている。血圧水準が高くなるにつれて脳卒中や心疾患のリスクが増加すること, あるいは食事制限や運動などの生活習慣の改善により血圧の低下を図ることができるということは, 現代社会のなかに浸透しているエビデンスである。しかしながら, 国策の一つである「健康日本21」での中間評価ではこれらの生活習慣の改善は見られていないと報告されているのが現状である<sup>2)</sup>。そのため, 高血圧管理において降圧薬の存在は重要な役割を担っている。2009年1月に日本高血圧学会が策定した高血圧治療ガイドライン2009(以下JSH2009)においては, 高血圧管理計画の中で低・中リスク群の場合は1ヵ月ないし3ヵ月の指導で目標血圧に達しない場合, あるいは高リスク群であれば直ちに降圧薬治療を開始すると示されている<sup>3)</sup>。このことから高血圧治療における降圧薬の使用意義の高さが伺える。

JSH2004の改訂版であるJSH2009では, 5年ぶりの改訂でもある。よって高血圧管理における各薬剤の位置づけも前版と比べて大きく変わっている。一方で医薬品市場において, 降圧薬に限って見ても新薬や各種配合錠が新たに薬価収載されるなどしている。また, 糖尿病や肥満, 高尿酸血症といった様々な代謝異常に基づく疾患を有している患者群においては, 高血圧を合併している確率も高くなることが知られている<sup>4,5)</sup>。このため高血圧罹患患者においては, 薬物治療開始の際には併用薬における相互作用などに一層の注意を払う必要が出てくることが予想される。

本稿においては, この降圧薬の分類ごとに各種薬剤との相互作用について紹介する。なお, JSH2009で第一選択薬として推奨されているCa拮抗薬, アンギオテンシン受容体遮断薬(ARB), アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬, 利尿薬,  $\beta$ -遮断薬の5種類を中心に解説していく。また, 各薬剤群の解説の最後に, 一覧表も掲示させていただいた。

#### Ca拮抗薬

Ca拮抗薬は高血圧に適応を持つものとしては, ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬とジルチアゼムの2種類に大別される。作用機序としては, 心臓および血管平滑筋に分布してい

るL型Caチャンネルを遮断し, Caイオンの細胞内への流入を抑制することで効果を発揮する。Ca拮抗薬は優れた降圧作用を有しており, さらに副作用も他の薬剤と比べて少ないと言われている。我が国で降圧薬を処方されている患者の中で約50%が服用しているというデータもある<sup>6)</sup>ことから使用しやすい薬剤であると推察される。

Ca拮抗薬は, 代謝酵素であるCYP3A4で代謝されることが知られているため, この分子種で代謝される薬物, 食品との併用には注意が必要である(表1, 2)。

#### ARB

アンギオテンシンII(以下AII)は, 心・腎・血管に存在しているAII受容体に結合することでアルドステロンの増加, 交感神経の亢進などを惹起し, 昇圧作用を示す。なお, この昇圧作用はAII受容体サブタイプの中でも特にAT<sub>1</sub>受容体に見られる。ARBはAT<sub>1</sub>受容体を遮断し, レニン・アンギオテンシン系(以下RA系)における昇圧機構を抑制することで降圧作用を示している。

相互作用としては, 高カリウム血症を惹起することも知られているため, カリウム補充薬やカリウム保持性利尿薬などとの併用時には注意する必要がある。

平成22年4月受理  
\*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1  
電話: 086-235-7640  
FAX: 086-235-7794  
E-mail: sendou@md.okayama-u.ac.jp

表1 ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬の相互作用一覧

一般名 (先発品名 <sup>®</sup> )	併用薬剤																								
	アゾール系抗真菌薬	HIVプロテアーゼ阻害薬	ジギタリス製剤	シメチジン	イマチニブ	デラルピシン	マクロライド系抗生剤	シンバスタチン	シクロスポリン	ベンゾジアゼピン系	タンドスピロン	経口黄体卵胞ホルモン	リファンピシン	グレープフルーツ果汁	β遮断薬	ジルチアゼム	タクロリムス	カルバマゼピン	フェニトイン	フェノバルビタール	ニトログリセリン	ダントロレン	キヌアプリスチン	ダルホプリスチン	
↑↓併用薬剤の効果を増強または減弱 ⇕併用薬剤により降圧効果が増強または減弱																									
アゼルニジピン (カルブロック <sup>®</sup> )	禁忌	⇕	↑	⇕	⇕	⇕	⇕	↑	⇕	↑	⇕	↑	⇕	⇕											
アムロジピン (アムロジン <sup>®</sup> ・ノルバスク <sup>®</sup> )		⇕																							
アラニジピン (サプレスタ <sup>®</sup> ・ベック <sup>®</sup> )	⇕		↑	⇕		⇕							⇕	⇕	⇕					⇕					
エホニジピン (ランデル <sup>®</sup> )				⇕									⇕	⇕		⇕									
シルニジピン (アテレック <sup>®</sup> ・シナロング <sup>®</sup> )	⇕		↑	⇕									⇕	⇕											
ニカルジピン (ニコデール <sup>®</sup> ・ベルジピン <sup>®</sup> )		⇕	↑	⇕					↑	⇕	⇕	⇕	⇕	↑	⇕	↑	⇕	↑	⇕		房室 ブロック	高K 血症			
ニソルジピン (バイミカード <sup>®</sup> )	⇕	⇕	↑	⇕									⇕	⇕	↑	⇕		⇕	⇕					⇕	
ニトレンジピン (パイロテンシン <sup>®</sup> )			↑	⇕									⇕	⇕											
ニフェジピン (アダラート <sup>®</sup> ・セパミット <sup>®</sup> )	⇕	⇕	↑	⇕					歯肉 肥厚				⇕	⇕	⇕	⇕	↑							⇕	
ニルバジピン (ニバジール <sup>®</sup> )		⇕		⇕					↑	⇕			⇕				↑	⇕							
バルニジピン (ヒポカ <sup>®</sup> )	⇕	⇕	↑	⇕		⇕							⇕	⇕						⇕					
フェロジピン (スプレンジール <sup>®</sup> ・ムノバル <sup>®</sup> )	⇕		↑	⇕		⇕							⇕	⇕			↑								
ベニジピン (コニール <sup>®</sup> )	⇕		↑	⇕									⇕	⇕											
マニジピン (カルスロット <sup>®</sup> )			↑	⇕									⇕	⇕											

表2 ジルチアゼムの相互作用一覧

一般名 (先発品名 <sup>®</sup> )	併用薬剤																							
	β遮断薬	レセルピン等	ジギタリス製剤	抗不整脈薬	Ca拮抗薬	ジヒドロピリジン系	トリアゾラム	ミダゾラム	カルバマゼピン	セレギリン	テオフィリン	シロスタゾール	ピノレルピン	シクロスポリン	タクロリムス	フェニトイン	シメチジン	HIVプロテアーゼ 阻害薬	リファンピシン	筋弛緩剤				
↑↓併用薬剤の効果を増強または減弱 ⇕併用薬剤により降圧効果が増強または減弱																								
ジルチアゼム (ヘルバツサー <sup>®</sup> )	徐脈	徐脈	↑	徐脈	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	⇕	⇕	⇕	⇕	↓	↑		

ACE 阻害薬

ACE 阻害薬は RA 系において、ア

ンギオテンシン I から A II への変換を抑制し AT<sub>1</sub> 受容体への結合を抑制することで、降圧効果を発揮する

薬剤群である。また、体内におけるブラジキニンの濃度を上昇させる作用も有している。これにより、一酸

化窒素なども増加し血管拡張作用や糸球体内圧低下に伴う腎保護作用も示すため、JSH2009において慢性腎臓病合併例ではARBとともに第一選択薬に挙げられている<sup>3)</sup>。一方で、ブラジキニン増加により惹起される空咳などの副作用も持ち合わせているため、気管支喘息合併患者には推奨されていない。

前述のARB同様、高カリウム血症を誘発する薬剤との併用には注意が必要となる。躁病治療薬であるリチウムとの併用でリチウム中毒が出現することや、非ステロイド性消炎鎮痛薬であるNSAIDsとの併用により降圧作用が減弱することも報告されているため、これらの薬剤との併用にも注意していきたい(表3)。

表3 ACE阻害薬, ARBの相互作用一覧

一般名 (先発品名 <sup>®</sup> )	併用薬剤									
	カリウム保持性利尿薬	カリジノゲナーゼ製剤	リチウム製剤	アロプリノール	NSAIDs	硫酸グアナチジン	ニトログリセリン	リファンピシン	テトラサイクリン系	ジギタリス製剤
↑↓併用薬剤の効果を増強または減弱 ⇕併用薬剤により降圧効果が増強または減弱										
ACE阻害薬										
アラセプリル (セタプリル <sup>®</sup> )	血清K値 上昇	血圧 低下	↑	過敏 症状	↓					
イミダプリル (タナトリル <sup>®</sup> )	血清K値 上昇	血圧 低下	↑		↓					
エナラプリル (レニベース <sup>®</sup> )	血清K値 上昇	血圧 低下	↑		↓	↑	↑	↓		
カプトプリル (カプトリル <sup>®</sup> )	血清K値 上昇	血圧 低下	↑	過敏 症状	↓	↑	↑			
キナプリル (コナン <sup>®</sup> )	血清K値 上昇	血圧 低下	↑		↓				↓	
シラザプリル (インヒベース <sup>®</sup> )	血清K値 上昇	血圧 低下	↑		↓					
テモカプリル (エースコール <sup>®</sup> )	血清K値 上昇	血圧 低下	↑		↓	↑	↑			
デラプリル (アデカット <sup>®</sup> )	血清K値 上昇	血圧 低下	↑		↓					
トランドラプリル (オドリック <sup>®</sup> ・プレラン <sup>®</sup> )	血清K値 上昇	血圧 低下	↑		↓		↑			
ペナゼプリル (チバセン <sup>®</sup> )	血清K値 上昇	血圧 低下	↑		↓	↑	↑			
ペリンドプリル (コバシル <sup>®</sup> )	血清K値 上昇	血圧 低下	↑		↓					
リシノプリル (ゼストリル <sup>®</sup> ・ロンゲス <sup>®</sup> )	血清K値 上昇	血圧 低下	↑		↓					
ARB										
イルベサルタン (アバプロ <sup>®</sup> ・イルバタン <sup>®</sup> )	血清K値 上昇									
オルメサルタン (オルメテック <sup>®</sup> )	血清K値 上昇									
カンデサルタン (プロブレス <sup>®</sup> )	血清K値 上昇		↑		↓					
テルミサルタン (ミカルディス <sup>®</sup> )	血清K値 上昇				↓					↑
バルサルタン (ディオバン <sup>®</sup> )	血清K値 上昇									
ロサルタン (ニューロタン <sup>®</sup> )	血清K値 上昇		↑		↓					

## 利尿薬

循環血液量を減少させ、末梢抵抗を低下させることにより降圧作用を示す利尿薬は、その細かな作用機序の違いによりループ系、サイアザイド系、カリウム保持性、浸透圧性などに分類される。

利尿薬はその特性を利用し、降圧目的だけではなく心不全の改善や、浮腫・腹水の減少などにも適応を取得している。また、米国では処方数ベースで利尿薬の売り上げが増加している<sup>7)</sup>。加えて、JSH2009でも利尿薬は安価であり、高血圧治療において他の降圧薬との非劣性が示されたエビデンスがあることなどから利尿薬の使用を増加させるべきとの記述もある<sup>3)</sup>。これらのことより、利尿薬は今後も処方され続けると推測され、併用薬にも注意を払う必要性があると考えられる。

利尿薬との併用に注意すべき薬剤としては次のようなものが挙げられる。①ループ系やサイアザイド系では低カリウム血症を生じるためジギタリス製剤との併用によるジゴキシン中毒の出現や、低カリウム血症によりランゲルハンス島におけるインスリン分泌量の低下を介して糖代謝異常を招くため糖尿病薬との併用では血糖値の異常に注意が必要となってくる。②カリウム保持性利尿薬では、シクロスポリンやタクロリムスといった免疫抑制剤との併用で血中カリウムが上昇することがあるので併用注意や併用禁忌とされている(表4)。

## β-遮断薬

アドレナリンβ受容体に作用し、徐脈作用に伴う心拍出量の低下やノルエピネフリン遊離抑制、交感神経抑制作用、レニン分泌抑制作用を介することで降圧作用を示す薬剤であ

表4 利尿薬の相互作用一覧

一般名 (先発品名 <sup>®</sup> )	併用薬剤																							
	(ノルアドレナリン等) 昇圧アミン類	ツボクラリン	ジギタリス製剤	ステロイド・ACTH	血糖降下薬	リチウム製剤	コレステラミン	NSAIDs	キニジン	グリチルリチン	アミノグリコシド系	セファロスポリン系	尿酸排泄促進薬	カルバマゼピン	サリチル酸誘導体	シスプラチン	シクロスポリン	タクロリムス	エプレレノン	ミトタン	乳酸ナトリウム	アマンタジン	トレミフェン	
↑↓併用薬剤の効果を増強または減弱 ⇓併用薬剤により降圧効果が増強または減弱																								
サイアザイド系																								
トリクロルメチアジド (フルイトラン <sup>®</sup> )	↓	↑	↑	血清K値 低下	↓	↑	↓	↓																
ベンチルヒドロクロロチアジド (ベハイド <sup>®</sup> )	↓	↑	↑	血清K値 低下	↓	↑	↓	↓	徐脈															
サイアザイド類似系																								
インダパミド (ナトリックス <sup>®</sup> )	↓	↑	↑	血清K値 低下	↓	↑	↓	↓	血清K値 低下															
クロルタリドン (ハイグロトン <sup>®</sup> )	↓	↑	↑	血清K値 低下	↓	↑	↓	↓	血清K値 低下								尿酸値 上昇				アルカロ ーシス	↑	血清Ca値 低下	
トリパミド (ノルモナル <sup>®</sup> )	↓	↑	↑	血清K値 低下	↓																			
メチ克蘭 (アレステン <sup>®</sup> )	↓	↑	↑	血清K値 低下	↓	↑	↓	↓																
メフルシド (バイカロン <sup>®</sup> )	↓	↑	↑	血清K値 低下	↓	↑	↓	↓	血清K値 低下															
ループ系																								
アゾセミド (ダイアート <sup>®</sup> )	↓	↑	↑	血清K値 低下	↓	↑	↓	↓		聴覚 障害	腎 障害	↓	血清Na値 低下	↑	聴覚 障害									
トラセミド (ルブラック <sup>®</sup> )		↑	↑	血清K値 低下	↓		↓	↓	血清K値 低下	聴覚 障害	腎 障害	↓	血清Na値 低下	↑										
ビレタニド (アレリックス <sup>®</sup> )			↑	血清K値 低下	↓	↑	↓	↓	血清K値 低下	聴覚 障害	腎 障害	↓	血清Na値 低下	↑										
ブメタニド (ルネトロン <sup>®</sup> )			↑	血清K値 低下	↑		↓	↓		聴覚 障害	腎 障害													
フロセミド (ラシックス <sup>®</sup> )	↓	↑	↑	血清K値 低下	↓		↓	↓	血清K値 低下	聴覚 障害	腎 障害	↓	血清Na値 低下	↑	尿酸値 上昇									
カリウム保持性																								
カンレノ酸カリウム (ソルダクトン <sup>®</sup> )						↑	↓												禁忌	禁忌			↓	
スピロラクトン (アルダクトンA <sup>®</sup> )	↓	↑				↑	↓												禁忌	禁忌	禁忌			↓
トリアムテレン (ジウテレン <sup>®</sup> )							禁忌 (※1)																	

※1：ジクロフェナク、インドメタシンのみ禁忌。その他のNSAIDsは併用注意。

る。心不全や頻脈、狭心症、心筋梗塞後には積極的適応とされている。

β-遮断薬は糖脂質代謝に悪影響をおよぼすことや、低血糖症状をマスクしてしまうことから、血糖降下薬などとの併用の際には慎重に使用することが望まれる。また、ジギタリス製剤との併用では徐脈や房室ブロックが起こるため、この場合も慎重な経過観察を要する。心機能抑制型Ca拮抗薬であるベラパミルやジルチアゼムとの併用では、β-遮断薬の心拍量低下作用との相加により重度の低血圧や心不全、徐脈を経て

心停止が出現する可能性もあるため、注意が必要である(表5)。

### 最後に

ここまで、主要な降圧薬の相互作用を中心に概説した。冒頭でも述べたように、近年ではARBと少量サイアザイド系利尿薬が一つの錠剤となった配合錠の発売を筆頭とし、ARBとCa拮抗薬、Ca拮抗薬とスタチン系薬剤などといった合剤が医薬品市場に出現してきている。これらの薬剤を患者に初めて投与する場合などには、この配合錠に含まれて

いる各々の成分との相互作用を検討する必要がある。今後も、降圧治療において種々の薬剤が登場してくると思われるが、新規薬剤における相互作用にも配慮していくことが患者利益につながる。

この記事をお読みいただいている諸先生方にとっては基本的な内容であったと思うが、少しでも日常診療の一助になれば幸いである。

### 文 献

- 1) 厚生労働省：平成18年国民健康・栄養調査の概要(2008)。

表5 β遮断薬の相互作用一覧

一般名 (先発品名 <sup>®</sup> )		併用薬剤																											
		レセルピン	血糖降下薬	カルシウム拮抗薬	クロニジン	抗不整脈薬 クラスI	ジギタリス製剤	NSAIDs	麻酔薬 (エーテル)	アドレナリン	レミフェンタニル	抗不整脈薬	ニトログリセリン	シメチジン	SSRI	抗ヒスタミン薬	ヒドラルラジン	リファンピシリン	リドカイン	チオリダジン	プラソシン	ホスホジエステラーゼV 阻害薬	エルゴタミン	リザトリプタン	シクロスポリン	アミオダロン	三環系抗うつ薬	ワルファリン	
β <sub>1</sub> 選択性	ISA (+)	アセプトロール (アセタノール <sup>®</sup> ・セクトラール <sup>®</sup> )	↑	↑	徐脈	※2	心機能抑制	徐脈	↓	心機能抑制																			
		セリプロロール (セレクトール <sup>®</sup> )	↑	↑	徐脈	※2	心機能抑制	徐脈	↓	心機能抑制																			
		アテノロール (テノミン <sup>®</sup> )		↑	徐脈	※2	心機能抑制	徐脈	↓	心機能抑制	↓	↓																	
	ISA (-)	ピソプロロール (メインテート <sup>®</sup> )	↑	↑	徐脈	※2	心機能抑制	徐脈	↓																				
		ベタキソロール (ケルロング <sup>®</sup> )	↑	↑	徐脈	※2	心機能抑制	徐脈	↓	心機能抑制	↑																		
		メトプロロール (セロケン <sup>®</sup> ・ロブレソール <sup>®</sup> )		↑	徐脈	※2	心機能抑制	徐脈	↓	心機能抑制			↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↑									
β <sub>1</sub> 非選択性	ISA (+)	カルテオロール (ミケラン <sup>®</sup> )	↑	↑	徐脈	※2	心機能抑制	徐脈	↓																				
		ピンドロール (カルビスケン <sup>®</sup> ・プロクリン <sup>®</sup> )	↑	↑	徐脈	※2	心機能抑制	徐脈	↓	心機能抑制	昇圧		↑	↑						禁忌									
		バンプトロール (ベータプレシン <sup>®</sup> )	↑	↑	徐脈	※2	心機能抑制																						
		ボピンドロール (サンドノーム <sup>®</sup> )	↑	↑	徐脈	※2	心機能抑制	徐脈	↓	心機能抑制	昇圧		↑	↑	↑	↑		↓	↑		低血圧の増強								
	ISA (-)	チリソロール (セレカル <sup>®</sup> )	↑	↑	徐脈	※2	心機能抑制	徐脈	↓				↑	↑															
		ナドロール (ナディック <sup>®</sup> )	↑	↑	徐脈	※2	心機能抑制	徐脈	↓	心機能抑制	昇圧									↑				四肢疼痛 冷感					
		ニブラジロール (ハイバジールコーワ <sup>®</sup> )	↑	↑	徐脈	※2	心機能抑制	徐脈	↓					↑								禁忌							
αβ遮断薬		プロプラノロール (インデラル <sup>®</sup> )	↑	↑	徐脈	※2	心機能抑制	徐脈	↓	心機能抑制	昇圧	↑	↑			↑	↓	↑	禁忌			四肢疼痛 冷感	禁忌				↑		
		アモスラロール (ローガン <sup>®</sup> )	↑	↑	徐脈		心機能抑制																						
		アロチノロール (アルマル <sup>®</sup> )	↑	↑	徐脈	※2	心機能抑制	徐脈	↓																				
		カルベジロール (アーチスト <sup>®</sup> )	↑	↑	徐脈	※2	心機能抑制	徐脈					↑				↑	↓							↑	徐脈			
		ラベタロール (トランデート <sup>®</sup> )	↑	↑	徐脈		心機能抑制	徐脈	↓	心機能抑制	昇圧		↑															振戦	

※2：クロニジン投与中止後のリバウンド現象の増強のおそれ

- 厚生科学審議会地域保健健康増進栄養部会：「健康日本21」中間評価報告書（2007）。
- 高血圧治療ガイドライン2009，日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編，日本高血圧学会，東京（2009）。
- Iimura O：Insulin resistance and hypertension in Japanese. Hypertens Res（1996）19，S1-8.

- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults：Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults

- (Adult Treatment Panel III). JAMA (2001) 285, 2486-2497.
- 檜垣實男：わが国における高血圧患者に対する降圧薬併用処方現状および配合剤の意向調査. Prog Med (2006) 26, 757-763.
- 木村次次郎：わが国における降圧利尿薬使用の現状. 血圧 (2006) 13, 70-74.