α₁-遮断薬 Doxazosin の起立性低血圧に及ぼす影響
—糖尿病合併高血圧症患者での検討—

下 野 恒*¹ 柿木 滋夫*² 武 智 茂*³
野 村 憲 和*⁴ 北 畠 顕*⁴

目的：α₁-遮断薬は高血圧治療の第一選択薬のひとつとして用いられているが、一般に用量に個体差が大きく自律神経障害合併患者や高齢者では容量血管拡張作用により重篤な起立性低血圧を生じることがあり、微量から開始するなど慎重に投与が必要であった。α₁-遮断薬は糖代謝に悪影響を与えないが、末梢神経障害の進展につれてさらに起立性低血圧を伴う糖尿病患者ではその使用が敬遠される傾向にあった。
Doxazosinは、血中濃度半減期(T₁/₂)が約11時間と従来のα₁-遮断薬より4-7倍長く、そのことを反映して緩徐な降圧効果が特徴であり、起立性低血圧を含めたいわゆるfirst dose phenomenonの改善が期待できる薬剤である。

本研究の目的は、合併症をもたない本態性高血圧症患者および糖尿病性合併症をもたない本態性高血圧症患者において、Doxazosinが起立性低血圧に及ぼす影響を検討することである。

方法：当院外来を受診した30-65歳の本態性高血圧症患者(WHO病期分類第I，II期)で、2-4週間の観察期の坐位血圧や安定しきの平均が160/95mmHg以上かつ拡張期血圧が120mmHg未満の条件を満たすものに、75g経口プドウ糖負荷試験を行い、日本糖尿病学会判定基準により正常型(DM-)群)もしくは非正常型(DM(+)群)に分けた。それぞれの患者に、坐位血圧測定後に携帯型自動血圧計（コリン社製ABPM630）を装着し、臥位及び起立後2分と4分の血圧を測定した。その後12週間の治療期において、Doxazosinを1日1回1mgから投与を開始し最高8mgまで増して、症例毎に最適の投与量により血圧のコントロールを行った。治療期の最終日にも同様の血圧測定を行なった。この間、原則として他の降圧薬の併用は禁止するが、利尿降圧薬、β遮断薬、Ca拮抗薬は用量を変更しなければ併用可とした。また、糖尿病患者においては経口血糖降下剤の投与を可とした。

結果：(1)患者構成：DM(-)群は7名でDM(+)群は8名であった。両群の平均年齢（平均 ± 標準偏差）(歳)はそれぞれ57±14，58±8であった。Doxazosinの最終投与量は、DM(-)群：2.1±1.5mg、DM(+)群：1.5±1.1mgで、ともに有意差はなかった。(2)降圧効果：観察期の血圧（mmHg）は、DM(-)群：176±12／108±10、DM(+)群：172±11／104±6であり、12週間の治療後の血圧はそれぞれ144±19／92±14、150±18／90±4であり両群において十分な降圧が得られ、両群間の降圧の程度に差を認めなかった。(3)起立時の血圧低下（Fig.）：起立後2分での血圧低下は、DM(-)群では観察期：-15±5、治療後：-16±4であり、DM(+)群では観察期：-7±5、治療後：-8±14であった。また、起立後4分での血圧低下は、DM(-)群では観察期：-6±11、治療後：-7±4であった。

*¹市立函館病院循環器科
〒040 函館市炭生町 2-33
*²小樽協会病院循環器内科
*³伊達赤十字病院循環器内科
*⁴北海道大学医学部循環器内科
α₁-遮断薬は、末梢血管
α受容体を直接遮断して末梢血管抵抗を低下させ、降圧効果を発揮する薬剤であり、最近は脂質代謝改善作用も注目され今日高血圧治療の第一選択薬の一つとして用いられている。しかし、当初より起立性低血圧などの副作用が強調され、坐位血圧だけでなく起立時の血圧も測定するなどして副作用を予防することが求められていた。α₁-遮断薬の用量は、実験動物では用量の増減により内臓血管床など容量血管に血流貯留が起こり静脈還流の急激な減少をきたすためと考えられており、糖尿病性神経障害のように圧反射が障害されている場合や利尿薬投与による脱水状態や高齢者で出現する頻度が高かった。一方、Doxazosinでは緩徐な降圧効果が特徴であり、起立性低血圧によると思われる眩晕・立ちくらみの頻度もPrazosinの12%に比し、Doxazosinでは1.6%と低下していたとの報告もある。本研究では、臥位から立位への体位変換に伴う血圧の変化を携帯型自動血圧計を用いて測定したが、Doxazosinを用いた治療においても起立時の血圧低下を引き起こすことはなかった。また、糖尿病が進行して神経障害を合併すると起立性低血圧を高率に起こすことも知られているが、本研究での糖尿病症例に神経障害・腎障害などの合併症例は除外しており比較的軽症であったが、Doxazosin投与による起立性低血圧の悪化はみられなかった。

結論：
α₁-遮断薬Doxazosinは、高血圧症患者において糖尿病を合併した例でも合併しない例でも起立性の低血圧を誘発しなかった。

文献