

AMCoR

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

血圧 (1995.11) 2巻6号:691～696.

高血圧とCa拮抗薬の新たな展開
Ca拮抗薬の治療上の注意点

長谷部直幸, 藤野貴行, 菊池健次郎

Ca拮抗薬の治療上の注意点

長谷部直幸* 藤野貴行* 菊池健次郎*

HASEBE Naoyuki, FUJINO Takayuki, KIKUCHI Kenjiro/旭川医科大学第1内科

Ca拮抗薬は的確な降圧効果に加え、種々の副次的効果が期待できることが頻用される理由であり、副作用や投与禁忌が比較的少ないことは大きな利点である。しかし、時にこれらに対する配慮の欠如が重大な結果を招く場合があることを忘れてはならない。日常臨床ではそれぞれの薬理学的特徴を考慮し、他薬剤との相互作用による薬効の変化や副作用に配慮しながら、適切な薬剤の選択をすることが重要である。

キーワード

血管選択性, 心刺激伝導系抑制作用, 陰性変力作用, 薬剤相互作用, 副作用

●はじめに

Ca拮抗薬は、強い末梢血管拡張作用に加え、アルドステロン分泌抑制作用や、ナトリウム (Na) 利尿作用などにより的確な降圧効果を発揮する¹⁾²⁾。さらに、Ca拮抗薬には、別稿でも詳述されているように、心肥大退縮、腎・心筋保護、抗動脈硬化作用など副次的効果が期待され³⁾、脂質、糖、尿酸代謝⁴⁾への悪影響もないことから、第一選択薬の一つとして、わが国では最も頻用される降圧薬になっている。副作用や投与禁忌が比較的少ないことも頻用される理由ではあるが、これらに対する理解は日常診療上不可欠なものであり、時にその配慮を欠くために重大な結果を招く場合のあることを忘れてはならない。

本稿では、Ca拮抗薬による治療上の注意点について、薬剤の選択と適用、他薬剤との相互作用、さらに副作用の面から概説する。

① 薬剤の選択と適用に関する注意点

1) 薬理作用の相違

Ca拮抗薬は、第一世代の代表的薬剤であるジヒ

ドロピリジジン系のニフェジピン (アダラート、ヘルラート、セパミットなど) ベンゾチアゼピン系のジルチアゼム (ヘルベッサー)、フェニルアルキルアミン系のベラパミル (ワソラン) の3種類に分類され、それぞれ異なる薬理学的特性を有することが知られている (表1)。臓器選択性の面で、ニフェジピンは血管選択性が高く、末梢血管拡張作用が強いが、心刺激伝導系や心筋収縮力の抑制作用は、ほとんどもない。これに対してベラパミルは、心刺激伝導系や心筋収縮力に対する抑制作用が強い反面、血管選択性はきわめて弱い特徴を有する。そしてジルチアゼムは、両者の中間に位置づけられる。その後臨床導入されたニフェジピン以外のジヒドロピリジジン系のCa拮抗薬も、一様に高い血管選択性を有している。

一方、臨床使用量において、ベラパミルやジルチアゼムには、徐脈、房室伝導抑制効果が認められる。これは、両者がイオン化する薬剤であり、Caチャンネル開孔時にのみ受容体に到達し、頻回反復性の脱分極を示す組織、すなわち房室結節組織などへの結合性が高いためと考えられている。とくにベラパミルが上室性頻拍の治療に有効性を示

表 1. 第一世代の Ca 拮抗薬の薬理学的特性

	ニフェジピン	ジルチアゼム	ベラパミル
血管系			
選択性	卅	+	0
末梢血管拡張作用	++	+	+
脳動脈拡張作用	++	+	±
冠動脈拡張作用	卅	++	++
腎動脈拡張作用	++	+	+
心 臓			
刺激伝導系抑制	0	+	++
陰性変力作用	+	+	卅

表 2. Ca 拮抗薬の禁忌の疾患・病態

	ジヒドロピリジン系	ジルチアゼム	ベラパミル
低血圧	××	×	×
洞機能不全 症候群	○	×	×
房室伝導障害	○	××	××
心原性ショック	×	×	×
重症うっ血性 心不全	○×	××	××
大動脈弁狭窄	○×	×	×
頭蓋内圧亢進	○×	○	○
妊 娠	××	××	××
過敏症	××	××	××

すのは、このような頻度依存性結合が関与する可能性が指摘されている。他方、ニフェジピンは脂溶性 Ca 拮抗薬であり、細胞膜の脂質組成の相違によっても、組織選択性が変化するものと考えられている。さらに、ベラパミルには、Ca チャネル遮断作用に加え、弱い Na チャネル遮断作用のあることが知られているが、ニフェジピンやジルチアゼムには Na チャネル遮断作用はない。薬剤選択の際には、これら薬理学的特性の相違を十分に考慮する必要がある。

2) 適用上の留意点

Ca 拮抗薬は、高血圧患者のなかでも血小板内遊離 Ca 濃度や副甲状腺ホルモン値が高く、血漿イオン化 Ca 濃度や血漿レニン活性が低い例でより良好な降圧効果が得られ、したがって老年者で高い有効性が期待できる⁹⁾。ベラパミルは、虚血性心臓病とともに発作性上室性頻拍や、発作性心房細動などの頻脈性不整脈に対する有効性が高く、これらに対する適応が認められているが、高血圧に対する適応はわが国では認められていない。ベラパミル、ジルチアゼムは、II度以上の房室ブロック、洞機能不全症候群などでは禁忌であり(表 2)、

II度ブロック例や徐脈例への投与は慎重にすべきである⁹⁾。ジヒドロピリジン系は、心刺激伝導系の抑制作用は少ないが、アムロジピン(ノルバスク、アムロジン)、ニルバジピン(ニバジール)、エホニジピン(ランデル)の薬剤添付文書には、房室・洞房遮断ないし徐脈に対する注意の記載があり、海外では文献上、ニフェジピン、ニカルジピン(ペルジピン、ニコデール)で同様の副作用の報告がある。

これらの症例を吟味すると、一過性でその後消失した症例、過去に房室遮断の既往のある症例、スポーツマンの迷走神経過緊張状態、β遮断薬との併用例など、いずれも刺激伝導障害に寄与するほかの要素をあわせもつ症例であり、治療を要する重篤な伝導障害は認められていない⁷⁾。したがって、ジヒドロピリジン系による直接的刺激伝導障害は、通常は問題にならないと考えられるが、老年者や伝導障害をもつ患者に投与する場合、あるいはジギタリス、β遮断薬、抗不整脈薬と併用する場合には一応留意すべきと考えられる。

ベラパミル、ジルチアゼムによる心収縮力抑制作用は、正常心機能例では問題とならないが、心予備能の低下している例では、心不全を増悪させる可能性があり注意を要する。ジヒドロピリジン

高血圧とCa拮抗薬の新たな展開

系では、通常、心抑制作用が問題となることはない。しかし、高度の大動脈弁狭窄症や閉塞性肥大型心筋症など、左室流出路狭窄のある症例では、ジヒドロピリジン系による顕著な動脈圧(後負荷)低下が、圧受容体反射を介する交感神経活動の増大をもたらす。その結果、左室収縮は増大するが、1回拍出量は増加せず、むしろ左室流出路狭窄の増強により心拍出量の減少、大動脈圧の低下、狭心症、失神などの病態の悪化をまねく場合のあることを忘れてはならない⁸⁾。

Ca拮抗薬は、動物実験上、催奇形作用、胎児致死作用、妊娠期間および分娩時間の延長などの報告があり、妊娠または妊娠している可能性のある婦人には禁忌とすべきである。また、頭蓋内出血で止血が完成していない患者、脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者では、脳血管拡張作用と脳血流増加作用による病態の増悪が懸念され、とくにニカルジピンやニルバジピンなど、脳血管拡張作用の強いCa拮抗薬の使用は控えるべきと考えられる。

第一世代の3種類のCa拮抗薬は、軽症高血圧例を対象とした場合、その降圧効果には差がないという意見もある⁹⁾が、中等症以上の高血圧例に

は、通常ジヒドロピリジン系が繁用される。近年、降圧療法の最重要課題の一つにあげられる心肥大退縮効果についても、過去の臨床試験成績でみるかぎり、治療期間やプロトコルの相違はあるものの、左室重量の減少率は、ニフェジピン7.1~25.2%、ベラパミル6.1~17.0%、ジルチアゼム10.3%とほぼ同等の心肥大退縮率が報告されている¹⁰⁾。心筋梗塞における梗塞後の二次予防効果に関しては、いずれのCa拮抗薬も良好な成績を示しているとはいいがたい。ただし、非Q波梗塞や心不全(肺うっ血)を伴わない心筋梗塞例においてのみ、ジルチアゼムによる再梗塞の発生や死亡率の低下効果が指摘されている¹¹⁾。このような効果は、これまでのところジルチアゼム以外のCa拮抗薬では明らかにされていない。

また、ニソルジピン(バイミカード)、ベニジピン(コニール)、ニカルジピン、アムロジピン、ベラパミルなどのCa拮抗薬には、LDLなどの脂質や細胞(脂質)膜の活性酸素などによる過酸化を防止する抗酸化作用のあることが、われわれの教室の動物実験の検討でも示されている¹²⁾。こうした抗酸化作用と抗動脈硬化作用、あるいは腎、心筋などの臓器保護効果との関連についての臨床的

表 3. 他薬剤との相互作用

	ジヒドロピリジン系	ジルチアゼム	ベラパミル
他の降圧薬の降圧作用増強	+	+	+
β 遮断薬による徐脈・心抑制増強		+	+
ジゴキシン血中濃度上昇	+	+	+
シメチジンによる作用増強	+	+	+
リファンピシンによる作用減弱	+	+	+
血中濃度上昇			
アプリンジン		+	
血中濃度上昇			
アミノフィリン			+
テオフィリン			+
血中濃度上昇			
カルバマゼピン		+	+
シクロスポリン		+	+
ミダゾラム		+	+

検討は、いまだ十分になされておらず、今後その臨床的意義が明らかにされれば、薬剤選択の際に考慮すべきポイントの一つになるかもしれない。

② 他薬剤との相互作用 (表 3)

1) 他の降圧薬との併用

Ca 拮抗薬は、臨床上しばしば他の降圧薬と併用されるが、いずれの場合にも過度の降圧には十分な注意が必要である。ジヒドロピリジン系と β 遮断薬との併用は、ジヒドロピリジン系の血管拡張に伴う反射性交感神経活性亢進や、 β 遮断薬による末梢血管収縮作用などの欠点を互いに相殺しあい、利点を増幅する効果が期待され有用な方法である。しかし、ベラパミルおよびジルチアゼムには、先に述べたように伝導系や心機能の抑制作用があるため、 β 遮断薬と併用する場合には、これらの作用が増強される危険性のあることをつねに念頭に置かなければならない。とくにベラパミルは、親油性 β 遮断薬の肝初回通過効果を減弱させ、遊離型 β 遮断薬の血中濃度を増加させることが報告されており、注意を要する。同様に、ベラパミルはプラゾシン(ミニプレス)の血中濃度を増加させることが報告されており、起立性低血圧の合併などに配慮が必要である。

2) ジギタリス製剤

ベラパミルとの併用による血中ジギタリス濃度の上昇が指摘されている。この機序として、ベラパミルによるジギタリスの尿細管での分泌低下および肝での代謝低下が考えられている¹³⁾。また、ベラパミルよりは軽度とされるが、ジルチアゼムやジヒドロピリジン系でもジギタリス製剤の血中濃度の上昇が報告されている。したがって、Ca 拮抗薬とジギタリス製剤を併用する際には、ジギタリス中毒に対する十分な配慮が必要である。

3) H_2 受容体拮抗薬およびリファンピシン

H_2 受容体拮抗薬、なかでもシメチジン(タガ

メット)との併用よりCa拮抗薬の血中濃度が上昇することが知られている¹⁴⁾。その機序として、シメチジンが肝臓のミクロソームの薬物代謝酵素を阻害することが考えられている。しかし、同じ H_2 受容体拮抗薬でも、ラニチジン(ザンタック)ではこの作用は少ないとされている。逆に、リファンピシン(リファジン、リマクタン)は肝臓のミクロソームの薬物代謝酵素を誘導するため、Ca拮抗薬の血中濃度が低下し、その作用が減弱する可能性があり注意を要する。

4) 麻酔薬その他

ハロセンは細胞膜でのCa流入を抑制するため、Ca拮抗薬と併用する際には、心筋収縮の抑制や徐脈効果などが増強される¹⁵⁾。また、ベラパミルはリドカイン(キシロカイン)などの局所麻酔薬の効果を増強することも指摘されている。カルバマゼピン(テグレートール)、シクロスポリン(サンディミュン)、ミダゾラム(ドルミカム)などは、ジルチアゼムあるいはベラパミルにより血中濃度の上昇が報告されており、それぞれの使用にあたっては留意すべきである¹⁶⁾。

薬剤ではないが、グレープフルーツジュースと同時に服用することによって、ニフェジピンの血中濃度が上昇することが指摘されている。グレープフルーツジュースに含有される苦味成分のフラボノイドが、肝チトクロームP-450分子種の一つであるCYP3A4による代謝を阻害するため、おもにこの系によって代謝されるジヒドロピリジン系の血中濃度が上昇する機序が考えられている¹⁷⁾。

③ 副作用 (表 4)

Ca拮抗薬の副作用は、おもにその薬理作用によって予測されるものがほとんどあり、一般的に他の降圧薬に比較して軽度である。ニフェジピンに代表されるジヒドロピリジン系の強力、かつすみやかな血管拡張作用にもとづく副作用として、

表 4. Ca拮抗薬の副作用

	ジヒドロピリジン系	ジルチアゼム	ベラパミル
頭痛	++	+	+
顔面紅潮	++	+	+
動悸	++	+	+
徐脈		+	+
伝導障害		+	+
下腿浮腫	++	+	++
便秘	+	+	++
下痢	+	+	
発疹	+	+	+
歯肉肥厚	+		
めまい	+	+	+
倦怠感	+	+	
頻尿(感)	+		

顔面紅潮、頭重・頭痛、動悸などの副作用が認められる。これらの副作用は、投与初期に認められるのが一般的であり、継続投与により軽減、消失することが少なくない。高血圧患者における降圧時の反射性交感神経活性亢進による頻脈は、本薬剤の長期投与時には、圧受容体機能の感受性改善およびリセティング作用によって軽減され、血中カテコールアミン値も投与前値に復する¹⁰⁾。ベニジピン、エホニジピンなど、受容体への結合と解離が緩徐な長時間持続型の薬剤では、これらの副作用は比較的low率である。また、きわめて緩徐な血中濃度の上昇と下降消失を特徴とするアムロジピンでは、これらの副作用の発現頻度は低い。最近、降圧薬評価の指標として提唱されている、trough：谷/peak：山 (T/P) 比は、1日をとおしてより均等な降圧効果がどの程度持続するかを示すものであるが、反射性交感神経緊張亢進の軽減上、50%以上の T/P 比が望ましいとされるが、アムロジピンは T/P 比が 66%と最も高い。一般に T_{max} が大きい薬剤ほど T/P 比が高く、血管拡張性の副作用の出現頻度は低いことが知られている。

ベラパミル、ジルチアゼムによる、刺激伝導系

や心収縮力に対する抑制による徐脈、遮断、心不全の発生などの副作用についてはすでに述べた。

Ca拮抗薬による消化管平滑筋の収縮抑制にもとづく副作用として便秘があげられ、とくに老年者などで問題になる場合が多い。緩下剤などの併用で対処できる場合がほとんどであるが、患者のQOLの面からは、投与量の減量などを試みるべきである。

発生頻度は、0.1~十数%と報告によりまちまちであるが、本薬剤の投与中にしばしば外顆部や大腿に浮腫を認めることがある。これは心抑制や腎Na貯留によるものではなく、毛細血管後細静脈の拡張を伴わない毛細管前細動脈の拡張によるものであり、静水圧の上昇により毛細管内から管外への水分の漏出が増加するためと考えられており、多くの場合懸念すべき問題とはならない。

特異なものとして、フェニトイン (アレピアチン、ジフェニルヒダントイン、ヒダントール) やシクロスポリンなどと同様の歯肉肥厚の副作用が知られている。5~十数%と発生率はまちまちであるが、ニフェジピンによる報告が最も多く、他のCa拮抗薬による報告も認められる¹⁹⁾。線維芽細胞のコラーゲンの分解には Ca^{2+} イオンが必要であるが、Ca拮抗薬による Ca^{2+} イオンの流入阻害による、コラーゲンなどの細胞外基質の分解減少と、歯肉炎とが重なりあい、歯肉増殖が生じるものと考えられている。ブラッシングや歯肉切除で対処しきれない場合には、薬剤の変更中止を考慮すべきであり、これにより可逆的に治癒しうる。

●おわりに

Ca拮抗薬が頻用される理由の一は、副作用や投与禁忌が比較的少ないことであるが、時にそれらに対する配慮の欠如が重大な結果をまねくことを忘れてはならない。日常臨床では、それぞれの薬理学的特徴を考慮し、他薬剤との相互作用による薬効の変化や、副作用に配慮しながら、適切な薬剤の選択をすることが重要である。今後さらに

臨床的有用性の高い Ca 拮抗薬の開発やその臨床適応の拡大が予想され、これらに対応すべくわれわれの理解もつねに更新されなければならない。



文 献

- 1) 菊池健次郎ほか：各種カルシウム拮抗薬の特徴と相違点。新時代の降圧療法。新興出版，東京，1995，（印刷中）
- 2) 野沢明彦ほか：札幌医誌 **58**：245，1989
- 3) 長谷部直幸ほか：内科 **75**：59，1995
- 4) 長谷川亨ほか：臨床薬理 **18**：723，1987
- 5) 菊池健次郎ほか：呼と循 **34**：1215，1986
- 6) 長谷部直幸ほか：Prog. Med. **10**：2651，1990
- 7) 長谷部直幸ほか：日本医事新報 **3722**：128，1995
- 8) 長谷部直幸ほか：呼と循 **36**：1255，1988
- 9) 尾前照雄：日本臨牀 **47**：118，1989
- 10) Frishman, W. H. *et al.* : *Circulation* **80** : 151, 1989
- 11) The Multicenter Diltiazem Postinfarction trial Research Group : *N. Engl. J. Med.* **319** : 385, 1988
- 12) Sugawara, H. *et al.* : *Biochem. Pharmacol.* **47** : 887 1994
- 13) Piepho, R. W. *et al.* : *Circulation* **75**(suppl.) : V181, 1987
- 14) Smith, M. S. *et al.* : *Clin. Pharmacol.* **36** : 551, 1984
- 15) Marshall, A. G. *et al.* : *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **5** : 592, 1983
- 16) 千葉幹夫ほか：医薬ジャーナル **31**：1520，1995
- 17) Miniscalco, A. *et al.* : *Pharmacol. Exp. Ther.* **261** : 1195, 1992
- 18) Iimura, O. *et al.* : Studies on the mechanism of the antihypertensive effect of long-term administered nifedipine in patients with benign essential hypertension. In : *Adalat in the Asian Pacific Region.* springer-verlag, 東京, p. 85, 1989
- 19) 丹沢秀樹ほか：医薬ジャーナル **29**：2195，1993