

特集

長期連用薬剤の循環器に及ぼす影響

国府達郎\* 浜田希臣\*

はじめに

循環器領域の薬剤は一般的に薬剤の有効域値が狭いものが多い。すなわち血中濃度が低ければ効果がなく、逆に高過ぎれば重篤な副作用を発現する薬剤が多い。更に循環器領域で取り扱われる疾患の多くが極めて長期の管理を必要とするものが多い。このため原疾患とは別個に長期連用薬剤による副作用のための障害が発現進行する可能性がある。本来、治療の目的は“Quality of life”を改善することであり、ここで長期連用薬剤の副作用を考えることは意義あるものと思われる。本稿では循環器領域で日常しばしば遭遇する疾患の治療薬の副作用につき概説する。

1. 高血圧

この数年来高血圧の成因・病態について、特に昇圧に関与している因子についての研究が著しい進歩を遂げてきた。それに伴いいくつかの新しい降圧剤も開発されてきている。一般の降圧療法についてはすでに WHO 専門委員会および米国合同委員会により推奨されている「Stepped care program (段階的治療法)」に準じて行えば、大多数の症例で降圧という目的は達せられる。しかしながら、Stepped care program における Step 1 のサイアザイド剤または  $\beta$  遮断剤が表1にみられる如く代謝面に好ましくない影響を及ぼす<sup>1)</sup>ことが判明し、高血圧患者の如く長期の治療・管理が必要な疾患においては極めて重要な問題となってきた。各種降圧剤の循環器系に及ぼす副作用について述べる。

表1 各種降圧剤の脂質および代謝面に及ぼす影響<sup>1)</sup>

	総コレステロール	LDL-コレステロール	HDL-コレステロール	尿酸	Na, K	血糖
レセルピン	↑	～	↓	～	～	～
メチルドーパ	～	～	↓	～	～	～
サイアザイド系利尿剤	↑	↑	↓	↑	→	←
ループ利尿剤 (フロセミド)	～	↑	↓	↑	↓	～
$\beta$ 遮断剤	↑	↑	↓	↑	～	～
$\alpha_1$ 遮断剤	～	↓	↑	～	～	～

1) サイアザイド系降圧利尿剤およびループ利尿剤

降圧利尿剤は遠位尿細管希釈部におけるナトリウム輸送阻害によるナトリウム利尿を主たる降圧機序とするものである。本薬剤の長期連用時の副作用としては、①低カリウム血症、②高尿酸血症、③耐糖能低下、④腎機能障害、⑤血清脂質の上昇などがよく知られている。いずれの副作用も直接及び間接的に循環器系に多大な影響を及ぼし得る変化である。特に⑤の副作用は高脂血症が冠動脈硬化症、特に心筋梗塞の第一の危険因子であることにより近年特に注目をあびてきている。また降圧利尿剤を基礎剤とした降圧療法では、冠動脈硬化症の発生を予防出来ないことも報告されている<sup>2)</sup>。WHO は降圧に際しては利尿剤は少量使用するように勧告している。血清脂質に対する影響のみから使用の適否を考えるにはまだ時期尚早と思

\*愛媛大学医学部第2内科

われるが、今後に残された重要な問題と思われる。

2) 血管拡張剤

直接血管平滑筋に作用して血管を拡張させ降圧を得る薬剤であり、ヒドララジンに代表される血管拡張薬と Ca 拮抗剤がある。WHO 専門委員会の治療法では第3あるいは第4段階での使用薬であるが、緊急な降圧を得たい場合にはむしろ強力な血管拡張薬が第1選択薬である。

a) ヒドララジン：血管拡張による反射性の交感神経活性増加により、心拍数増加、心拍出量の増加が起こる為、通常  $\beta$  遮断剤との併用が行われる。本剤単独では狭心症を増悪させる為使用すべきではない。大量投与 (300 mg/日以上) では、SLE 様症状の出現が報告されており注意を要する。

b) Ca 拮抗剤：Ca 拮抗剤のうちでもニフェジピン、ニカルジピンは速効性で降圧効果が強いことより、重症高血圧や高血圧緊急症に用いられる。また狭心症を合併する高血圧症には本剤は第1選択薬であり著効が認められる。作用時間の短いのが本剤の短所であるが、メチルドーパとの併用で良好な血圧管理が可能である<sup>9)</sup>。副作用としては頭痛、潮紅、動悸などがあるが、通常は投与続行により消失することが多い。他の副作用として心筋収縮力抑制作用が問題となる。図1は狭心症を有する高血圧患者の心機能に及ぼすニフェジピンの慢性効果をみたものである。心筋収縮力を反映するとされる pre-ejection period (PEP) が降圧したにもかかわらず、ニフェジピン投与によりほぼ全例で延長しており、長期連用の際十分な注意が必要と思われる。

3) 交感神経系抑制剤

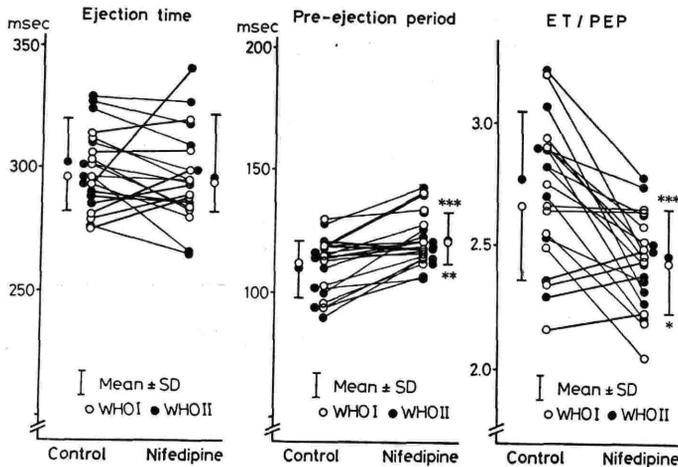


図1 ニフェジピンの収縮期時相分析におよぼす影響

中枢から末梢に至る交感神経系のどこかを抑制して血圧を下降させる薬剤であり、通常 a)  $\beta$  遮断剤, b)  $\alpha_1$  遮断剤, c)  $\alpha \cdot \beta$  遮断剤, d) レセルピン系降圧剤, e) 中枢性交感神経抑制剤に分類される。 $\beta$  遮断剤としては非常に多数の薬剤が市販されているが、本剤の共通の副作用としては以下のものがある。心不全、徐脈、喘息の誘発、更に不眠、悪夢、抑うつ、倦怠感などが認められる。また全ての  $\beta$  遮断剤ではないが、脂質代謝異常も指摘されている (表1)。 $\alpha_1$  遮断剤では初回投与時あるいは増量時の起立性低血圧が問題と

なる (first dose phenomenon)。 $\alpha \cdot \beta$  遮断剤でも時として起立性低血圧が、レセルピン系薬剤では抑うつ状態、消化性潰瘍などがよく知られている。中枢性降圧剤としてはクロニジン、メチルドーパが知られている。共通の副作用としては脱力感、口渇、眠気が知られている。クロニジンでは更に、服薬中断後に急激な血圧上昇を来す withdrawal syndrome があり、長期連用後の急激な中止には注意が必要である。メチルドーパでは発熱、肝障害、溶血性貧血なども問題となる。図2は筆者の経験したメチルドーパ投与による発

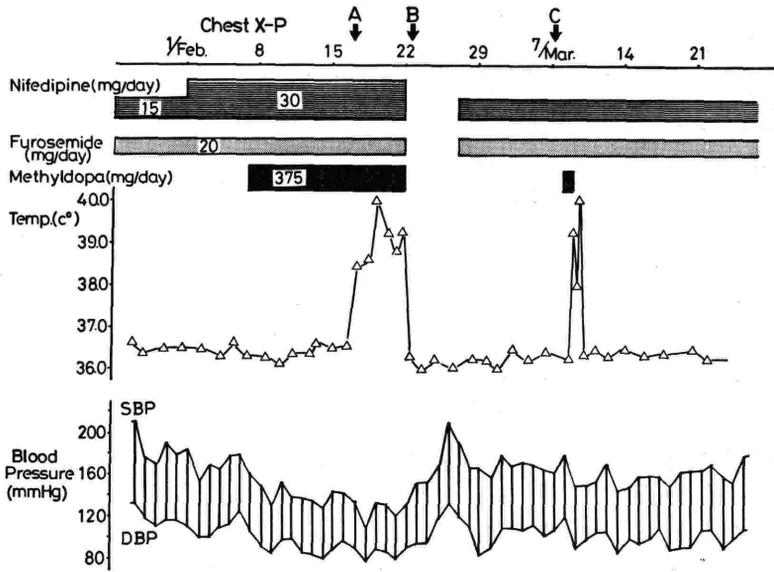


図2 メケルドーパにより発熱、心拡大をきたした症例の臨床経過

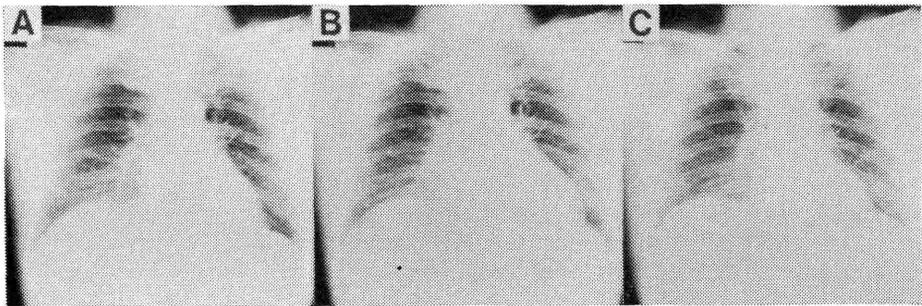


図3 メケルドーパ発熱と心拡大を来した症例の胸部レ線像  
A, B, C, は図2に示したA, B, C各時期における胸部レ線像を示す。

熱、肝障害に加え、心拡大を認めた症例の経過である。ニフェジピン、フロセミドにメケルドーパを加えた約10日後に著明な発熱を認めた。投与中止により解熱し、メケルドーパの再投与により再度高熱を認めた。図3は図2のA, B, Cの時点でとられた胸部写真である。Bではメケルドーパの追加により血圧は下降しているにもかかわらず、著明な心陰影の拡大を認めた。心エコーでも左室の拡大を認めている。原因は不明であるが、今後注意が必要と思われる。

#### 4) アンジオテンシン変換酵素阻害剤

カプトプリルが代表であるが、発売されてから1年半しかたっておらず、長期投与に際する問題点については今後に残された課題である。

## II. 狭心症

抗狭心症薬としては亜硝酸剤、Ca拮抗剤及びβ遮断剤が発作の寛解及び予防の目的で使用される。狭心症は通常、労作時、安静時及び労作兼安静時狭心症の3型に分類される。その型に応じ抗狭心症薬の選択もほぼ決まっており、更に重症度に応じ幾つかの薬剤が併用されることになる。

### 1) 亜硝酸剤

本群の薬剤は当初ニトログリセリン (NTG)、イソソルビドジニトレート (ISDN) を中心とし、主として発作の寛解の目的で使用されてきた。狭心症の病型を問わず、今日でもその第1選択薬である。更に近年は長時間持続性の亜硝酸剤が開発さ

れ、発作の予防薬としても使用されるようになってきている。副作用としては頭痛、めまい、動悸などがよく認められる。時には著明な低血圧に陥り、ショック状態になることもあるので、注意が必要である。また眼圧上昇作用があり、緑内障の有無を確認しておくことも必要である。なお自覚症状が狭心症とまぎらわしい疾患に肥大型心筋症があるが、本症には亜硝酸剤は禁忌であり、胸痛を主訴とする患者への安易な投与は危険である。

2) Ca拮抗剤

本薬剤は心筋及び血管平滑筋細胞膜におけるSlow channelを抑制することにより心臓に対しては、心拍数減少、陰性変力作用及び冠拡張作用を、更に末梢血管に対しても拡張作用をもたらす。したがって抗狭心症薬としては酸素供給の増大と需要の抑制と両作用を有することになる。現在ニフェジピン、デルチアゼム、ベラパミルが抗狭心症薬として広く使用されている。特に冠動脈のスパズムが関与する狭心症には、その発作の予

防、時には寛解にも極めて有用である。血管拡張作用としてはニフェジピンが最も著明であるが、本剤は常用量では通常房室伝導抑制作用は認められない。副作用としては洞結節、房室結節抑制による徐脈が、特にデルチアゼム、ベラパミルで問題となる。図4と図5はデルチアゼム内服による心電図変化を示したものである。図4はデルチアゼム90mg/日を投与されていた患者の心電図所見であるが、投与約2週間後に洞停止に伴う失神の為(B)、緊急にペースメーカーを挿入した(C)。午前中にペースメーカーは挿入されたが、夕方には洞調律に復した為(D)、ペースメーカーは抜去した。図5はデルチアゼム90mg/日内服後6ヶ月目くらいより患者が胸部不快感を訴えるようになり、ホルター心電図で確認された不整脈である。患者の訴え時にはAにみられる如く、房室伝導抑制に伴う下位での自動能亢進によると思われる不整脈が出現した。内服中止後、自覚症状の消失と共に不整脈も消失した(B)。したがって、チ

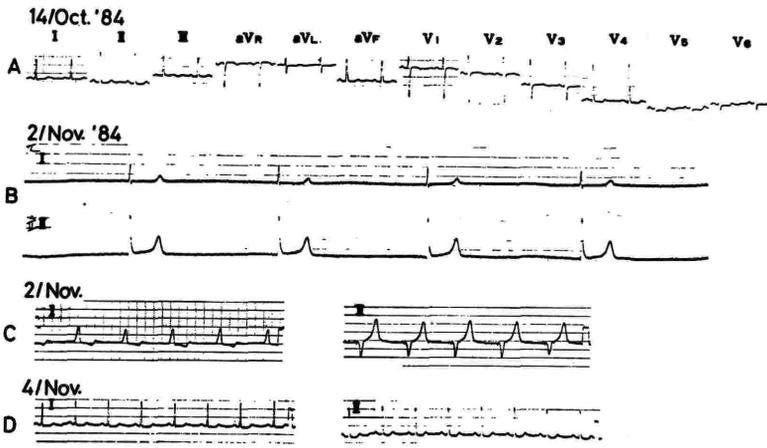


図4 デルチアゼムの心電図におよぼす影響

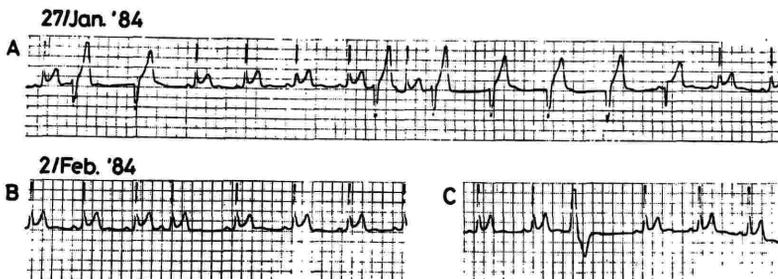


図5 デルチアゼムの心電図に及ぼす影響

ルチアゼム、ベラパミルの投与時には長期にわたるこの方面の観察が必要である。

### 3) $\beta$ 遮断剤

本剤は冠動脈に器質的病変を有する労作時狭心症には著効を示す。特に左冠動脈の近位部の狭窄病変には第1選択薬と思われる。ただし異型狭心症のように、安静狭心症で冠スパズムによる狭心症には、本剤使用で増悪を招くことがあり、注意が必要である。器質的病変のある狭心症でも安静狭心症には本群の単独使用は避けなければならない。副作用の中で、心収縮力抑制が特に梗塞後の狭心症患者で問題となるが、冠狭窄が重症であり、労作性の発作が頻発している例では  $\beta$  遮断剤投与で逆に心胸郭比の減少する例もあり投与を試みるべきと思われる。ただし当然ながら、心機能のチェックは厳重に行う必要がある。更に副作用として全身倦怠感、精神活動の低下などが強く出現する場合には、他剤に変更しなければならない。

### III. 肥大型心筋症

本疾患の治療薬として  $\beta$  遮断剤と Ca 拮抗剤が使用され、両者とも自覚症状の改善に効果のあることが報告されている。本疾患の自覚症状としては胸痛、全身倦怠感、失神などが報告されているが、Ca 拮抗剤投与で時に自覚症状の増悪する例があり注意を要する。NIH グループはベラパミル使用による重篤な副作用例を報告している<sup>4)</sup>。大多数は閉塞型心筋症であるが、ベラパミル投与により肺水腫が8例に出現、更にこのうちの3例は死亡したと報告している。ベラパミル投与による刺激伝導系の抑制及び過剰の血管拡張作用が急激な血圧下降をもたらす、更にこの低血圧による反射性の交感神経活性の上昇が左室内での圧較差の増大をもたらす、肺水腫あるいは心停止に至らしめたものと解釈している。ニフェジピン<sup>5)</sup>、ゲルチアゼム<sup>6)</sup>でも閉塞型心筋症で自覚症状の増悪する例が報告されている。NIH グループは閉塞型心筋症に対しては  $\beta$  遮断剤が第1選択薬と提唱している<sup>7)</sup>が、筆者も全く同意見である。特に若年発症の症例、圧較差の著明な例では、特に注意が必要と思われる。またベラパミルとキニジンの併用で著明な低血圧が誘発されることが報告されている<sup>4)</sup>。本疾患では不整脈も自覚症状

と関連し問題となるが、クラス I 抗不整脈薬の  $\beta$  遮断剤あるいは Ca 拮抗剤との併用は、血管拡張作用、房室伝導抑制作用あるいは心筋収縮力抑制作用が相乗的に出現する可能性もあり、長期連用の際には厳重な注意が必要である。

### IV. 不整脈

循環器領域の薬剤は前述した如く有効域値の狭いものが多いが、中でも抗不整脈剤はこの傾向が強い。死に直結する副作用が使用直後から出現することもあり、抗不整脈剤の使用に際しては、薬理的知識のみならず使用薬剤に影響する全ての条件を寸時に把握する臨床的観察力が要求される。本稿では Vaughan Williams による分類<sup>8)</sup>のクラス I, II, IV の薬剤につき述べる。

#### 1) クラス I 抗不整脈薬

クラス I 抗不整脈薬は心筋細胞内活動電位の第 0 相の立ち上がり速度を減少させる（心筋細胞膜の fast channel での Na イオンの細胞内流入を抑制する）作用を有する薬剤である。更に本群の薬剤は活動電位持続時間を延長させて有効不応期を延長させる群 (IA: キニジン, プロカインアミド, ジソピラマイド) と有効不応期を短縮させる群 (IB: リドカイン, ジフェニールヒダントイン) に分類されるが、本稿では IA 群につき述べる。IA 群の薬剤は更に第 4 相での拡張期脱分極を抑制する作用も有し、結果的に全ての心筋線維の伝導速度の遅延、興奮性の低下、自動能の抑制がもたらされる。したがって心房性、心室性いずれの不整脈にも有効であり、使用頻度の高い薬剤である。

a) キニジン: 本剤は IA 群の薬剤のうち最も古くから使用されている薬剤である。上述した共通の作用の他に、本剤は血管拡張作用、抗コリン作用、心筋収縮力抑制作用を有し、時にこれらが副作用として前面に出てくることもある。IA 薬剤の心筋細胞内活動電位に及ぼす影響は心電図上は QRS 巾、QT 時間の延長として現われる。この心電図変化は通常血中濃度と相関するが、時には少量でも出現する。したがって本剤は少量の“screening dose”からの投与が必要である。本剤の使用により QT 時間が 25% 以上延長した場合には“torsades de pointes”と称する特異な心室性頻脈に進展する可能性があり、厳重な注意が必

要である (quinidine syncope). 本剤は比較的新しい心房細動や心房粗動を洞調律に復する目的でも使用されるが、特に粗動時には1:1伝導を誘発することもあり、使用前にジギタリス剤で房室伝導を抑制しておくことが必要である。キニジン自身は房室伝導に対しては抑制的に作用するが、キニジンのもつ迷走神経遮断作用が促進的に作用する為に出現する現象である。

b) プロカインアミド：作用はキニジンとほぼ同様である。心筋収縮力抑制作用や血管拡張作用も有するが、キニジンに比し著しく弱く、経口投与ではこの点の副作用はまず心配ないものと思われる。ただし本剤を静注で使用する際には注意が必要である。経口での長期連用では顆粒球減少症、肝障害などの他に、SLE 類似の病態が出現することも報告されている。

c) ジソピラミド：本剤の主作用も前2者と同様である。本剤は更にかなり強い抗コリン作用を有し、口喝、排尿障害が高頻度に認められる。特に緑内障、前立腺肥大を有する患者には使用を差

し控えるべきである。また心筋抑制作用も有し、心機能の低下した患者あるいはβ遮断剤などの心収縮力を低下させる薬剤との併用は、かなりの心機能抑制作用を発揮する。心電図変化についてもキニジンと同様の副作用のあることが知られており注意を要する。図6は本剤使用により心室細動の誘発された症例である。図中Aに認められる如く、洞停止及び発作性心房細動を認め、洞機能不全症候群の診断のもとに永久ペースメーカーを挿入した。挿入後も発作性心房細動が出現する為ジソピラミド 200 mg を朝夕投与したところ、QT 時間は徐々に延長しBの0.4秒からDの0.64秒にまで延長し、心室細動へと移行した。本例では初回投与量が多かったと考えている。

ところでIA群の薬剤は他剤との併用も多く他剤との相互作用が問題となる。特にジギタリス剤との併用は頻度も多く問題となろう。キニジンはプロカインアミド、ジソピラミドと異なりジギタリス剤の血中濃度を上昇させるので、注意が必要である<sup>9)</sup>。更にクマリン系抗凝固剤の作用も増強させるので、長期連用の際考慮に入れておくべき点と思われる。

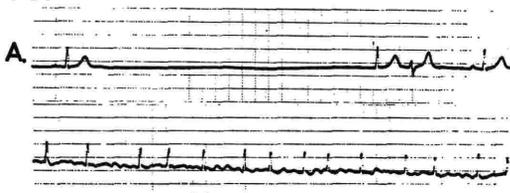
2) クラスⅡ抗不整脈薬

β受容体遮断剤が本群に属する。本群の抗不整脈作用は心筋に対するβ遮断作用、膜安定化作用(キニジン様作用)によるとされるが、前者の関与が大であると思われる。したがって本剤の適応は交感神経過緊張が原因となる洞頻脈(精神的ストレス、β受容体機能亢進状態、甲状腺機能亢進症など)が最もよい適応となる。本剤は比較的長期連用し易い薬剤ではあるが、徐脈、心機能抑制などの注意が必要である。呼吸器疾患、特に気管支喘息を有する患者に対しては、たとえ心臓(β<sub>1</sub>)選択性のβ遮断剤といえども選択性は完全ではないので、症状の増悪を来す可能性もあり注意を要する。クラスⅢ薬剤は本邦では市販されておらず、今回の検討からは除外した。

3) クラスⅣ抗不整脈薬

Ca拮抗剤が本群に属する。Caイオンの細胞内流入によりinward currentを生ずるslow channelをブロックすることにより、作用を発揮する。抗不整脈薬としての作用は活動電位がslow channel依存性である洞結節及び房室結節に作用し、洞自動能の抑制、房室伝導時間、房室

8/Jun.'77



7/Nov.'77

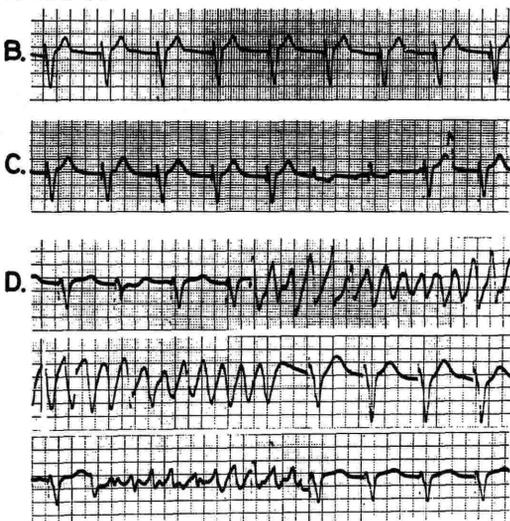


図6 ジソピラミドの心電図に及ぼす影響

結節不応期を延長させる。したがって、発作性上室性頻拍症 (PSVT) の治療に奏効し、ベラパミルの静注は現在 PSVT の第1選択薬とされる<sup>10)</sup> (デルチアゼムの静注もベラパミルと同様の抗不整脈作用があるとされるが、本邦ではいずれも治験中)。経口投与でも効果のあることが確認されている<sup>11)</sup>。本群の薬剤は他に血管拡張作用 (降圧作用) を有するが、ベラパミル、デルチアゼムはニフェジピン、ニカルジピン (抗不整脈作用は弱い) ほど強くはない。副作用としては徐脈、房室伝導障害が主であるが、抗狭心症薬の項で述べた如く著明な刺激伝導障害の認められる例もあり、長期連用の際には注意を要する。なお、ベラパミルとジゴキシンの併用は頻脈性心房細動に効果があるとされるが、両薬剤とも房室伝導を抑制する点、更に、ベラパミル併用により血中ジゴキシン濃度の高まる点など注意も必要である<sup>12)</sup>。

むすび

本稿では、循環器領域で日常よく遭遇する幾つかの疾患に対する治療薬のもつ副作用の中で、特に循環器系におよぼす影響につき述べてきた。治療の目的が原疾患による異常あるいは訴えを軽減するのみならず、結果として患者の“Quality of life”を改善することにあるのは論をまたない。表2は降圧剤投与に伴う sex に及ぼす障害をまとめたものである<sup>13)</sup>。大多数の薬剤が多かれ少なかれ悪影響をもたらすことがわかる。Ca拮抗剤にも同様の副作用の認められることが報告されている<sup>14)</sup>。薬剤投与による原疾患の治療がはたして“Quality of life”の改善につながっているかどうかが問題であり、本稿で述べてきた客観的な評価の可能な指標のみならず、医者側からは評価の難しいこのような検討も、薬剤長期連用の必要のある患者の管理には重要な課題であると思われる。

表2 各種降圧剤投与によりもたらされる sexual dysfunction<sup>13)</sup>

	IMPOTENCE	DECREASED LIBIDO	IMPAIRED EJACULATION	GYNECO MASTIA	DECREASED VAGINAL LUBRICATION	PRIAPISM
Thiazide diuretics	+	+	-	-	+	-
Indapamide	+	+	-	-	-	-
Furosemide, ethacrynic acid	-	-	-	-	-	-
Spirolactone	+	+	-	+	+	-
β-Blockers	+	+	-	-	-	-
Methyldopa	+	+	+	+	-	-
Clonidine	+	+	+	+	-	-
Guanabenz	+	+	+	+	-	-
Reserpine	+	+	+	-	-	-
Prazosin	+	-	-	-	-	+
Hydralazine	+	-	-	-	-	+
Guanethidine	+	+	+	-	-	-
Guanadrel	+	+	+	-	-	-
Minoxidil	-	-	-	-	-	-
Captopril	-	-	-	-	-	-

文 献

- 1) 五島雄一郎：食事療法と一般療法、高血圧一病態生理から治療まで。日医会誌 90 (第7号付録)：171-180, 1983。
- 2) Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Multiple risk factor intervention trial; Risk factor changes and mortality results. JAMA 248 : 1465-1477, 1982。
- 3) Guazzi, M. D., Fiorentini, C., Olivari, M. T., Bartorelli, A., Necchi, G., Polese, A.: Short-and

- long-term efficacy of a calcium-antagonistic agent (Nifedipine) combined with methyldopa in the treatment of severe hypertension. Circulation 61 : 913-919, 1980。
- 4) Epstein, S. E., Rosing, D. R.: Verapamil: its potential for causing serious complications in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 64 : 437-441, 1981。
- 5) Fedor, J. M., Stack, R. S., Pryor, D. B., Phillips, H. R.: Adverse effects of nifedipine therapy on hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Chest

- 83 : 704-706, 1983.
- 6) 浜田希臣, 土井内純治, 重松裕二, 風谷幸男, 関谷達人, 松崎圭輔, 越智隆明, 伊藤武俊, 国府達郎: 肥大型心筋症治療薬としての Ca 拮抗剤と  $\beta$  遮断剤の比較検討. 薬理と治療 11 (Suppl. 1) : 227-228, 1983.
- 7) Rosing, D. R., Epstein, S. E.: Verapamil in the treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 96 : 670-672, 1982.
- 8) Vaughan Williams: The classification of antiarrhythmic drugs; in Sandoe E et al. (ed): Symposium on Cardiac Arrhythmias. Astra, Sodertalje, Sweden, 1970.
- 9) Leahey, E. B. Jr., Bigger, J. T. Jr., Butler, V. P., Reiffel, J. A., O'Connell, G. C., Scaffidi, L. E., Rottman, J. N.: Quinidinedigoxin interaction: Time course and pharmacokinetics. *Am J Cardiol* 48 : 1141-1146, 1981.
- 10) Talano, T. V., Tommaso, C.: Slow channel calcium antagonists in the treatment of supraventricular tachycardia. *Prog Cardiovasc Dis* 25 : 141-156, 1982.
- 11) Mauritson, D. R., Winniford, M. D., Walker, W. S., Rude, R. E., Cary, J. R., Hillis, L. D.: Oral verapamil for paroxysmal supraventricular tachycardia: a long-term, double-blind randomized trial. *Ann Intern Med* 96 : 409-412, 1982.
- 12) Schwartz, J. B., Keefe, D., Kates, R. E., Kirsten, E., Harrison, D. C.: Acute and chronic pharmacodynamic interaction of verapamil and digoxin in atrial fibrillation. *Circulation* 65 : 1163-1170, 1982.
- 13) Stevenson, J. G., Umstead, G. S.: Sexual dysfunction due to antihypertensive agents. *Drug Intell Clin Pharm* 18 : 113-121, 1984.
- 14) King, B. D., Pitchon, R., Stern, E. H., Schweitzer, P., Schneider, R. R., Weiner, I.: Impotence during therapy with verapamil. *Arch Intern med* 143 : 1248-1249, 1983.

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*