

臨床藥理学

1.生活習慣病

新小文字病院 薬剂科
原 知齐

生活習慣病とは？

毎日のよくない生活の積み重ね
によって引き起こされる病気

- ① 糖尿病
- ② 高血圧・心臓病
- ③ 脳卒中
- ④ 脂質異常症（高脂血症）
- ⑤ 肥満



日本人と高血圧

日本人では**40~74歳**の人のうち
男性は約**6割**、**女性**は約**4割**が
高血圧(140/90mmHg以上)

平成18年国民健康・栄養調査

高血圧患者約4,000万人



生活習慣の改善と服薬がある

薬物療法をしている場合でも、非薬物療法を実施する。



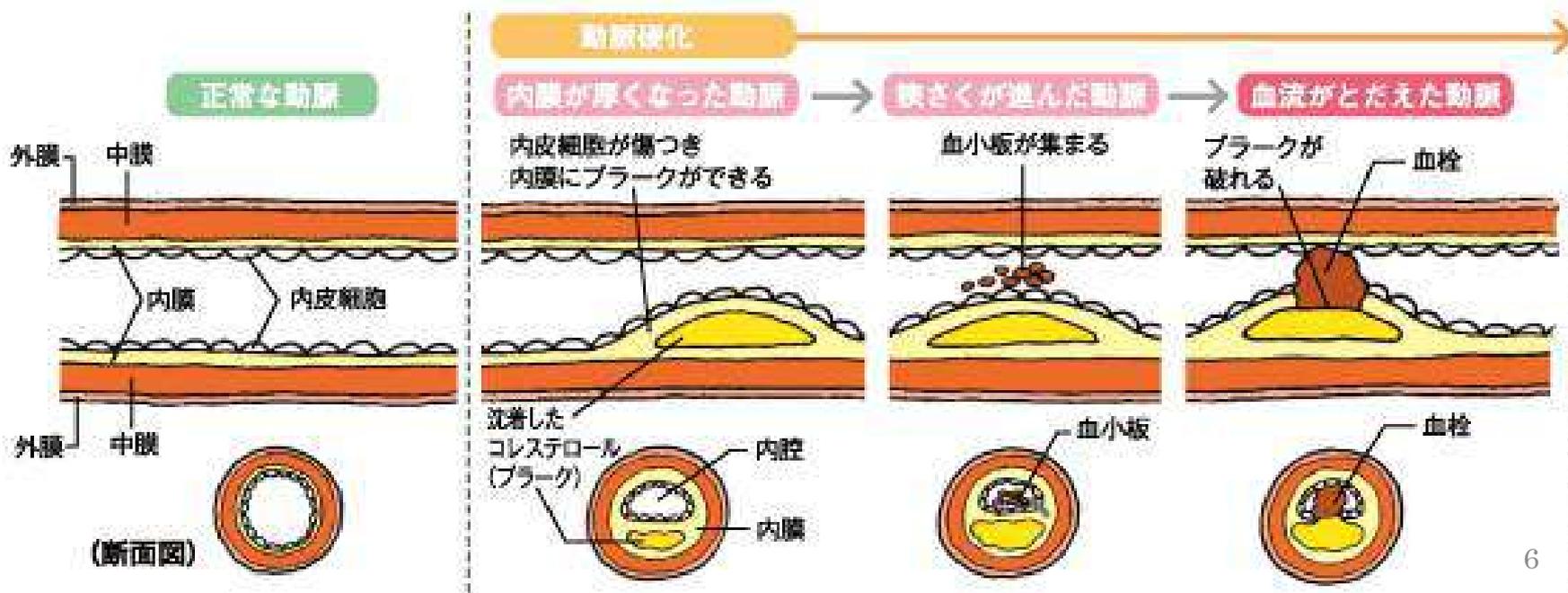
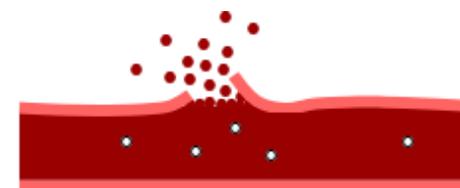
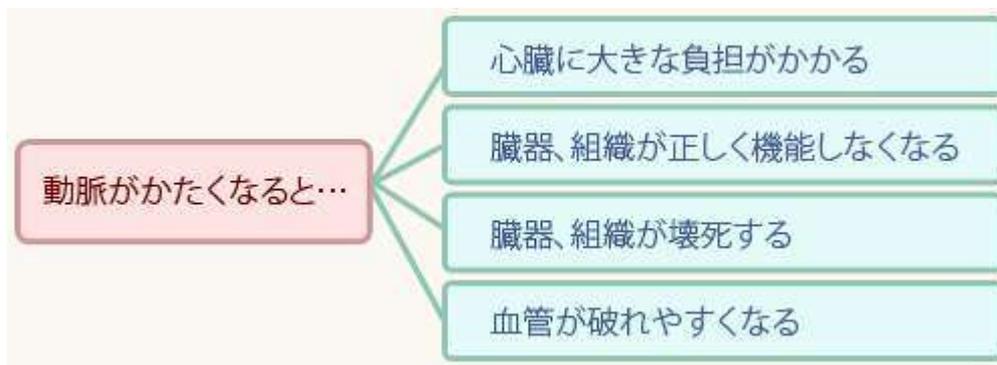
高血圧だと何が悪いの？

- 高血圧の自覚症状はほとんど無い
⇒ 自覚症状がないから放置している人が多い



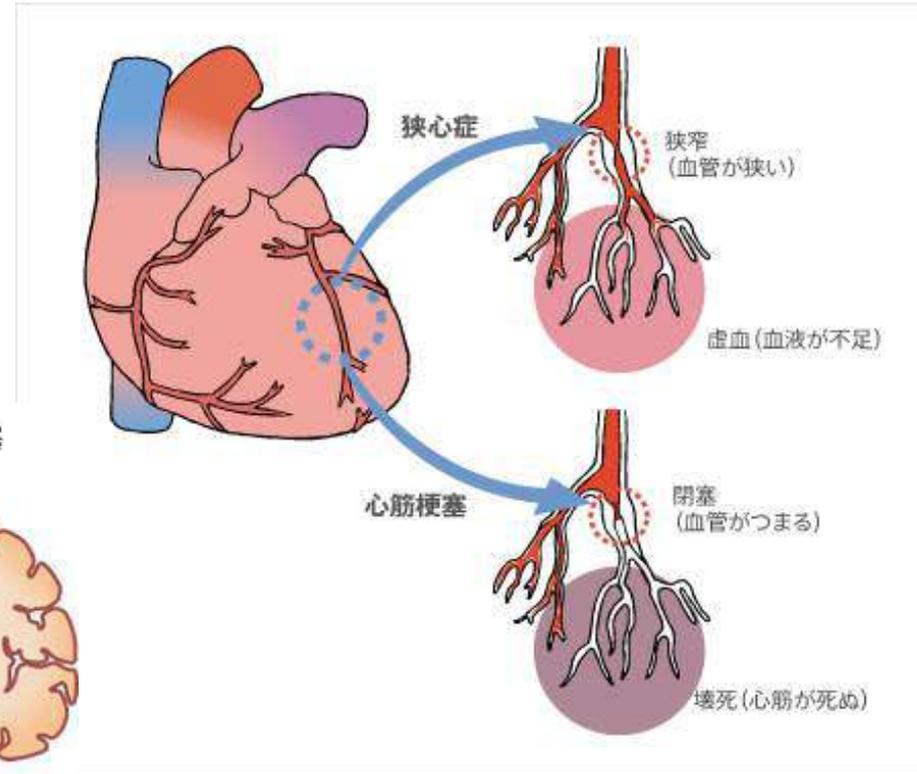
動脈硬化って？

- 「動脈がかたくなる」こと。

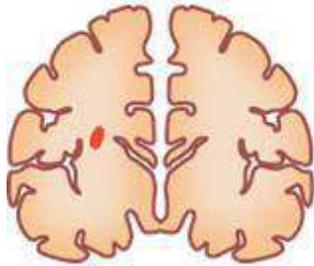


動脈硬化によっておこる病気

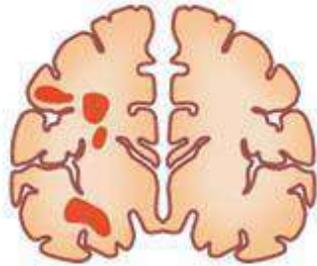
- 狭心症・心筋梗塞
- 脳梗塞
- 閉塞性動脈硬化症



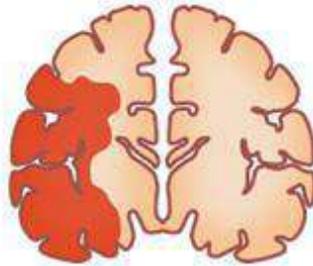
ラクナ梗塞
梗塞巣は小さい



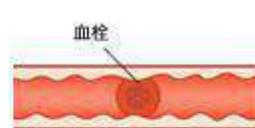
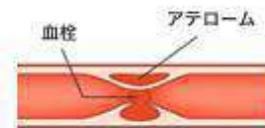
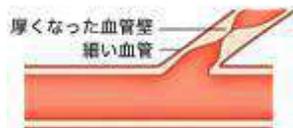
アテローム血栓性梗塞
ラクナ梗塞よりも大きな梗塞巣



心原性脳梗塞
大きな梗塞巣



血管のつまり方



臨床藥理学

2. 高血圧

高血圧

①本態性高血圧（90%）

原因不明の高血圧で大部分を占める。

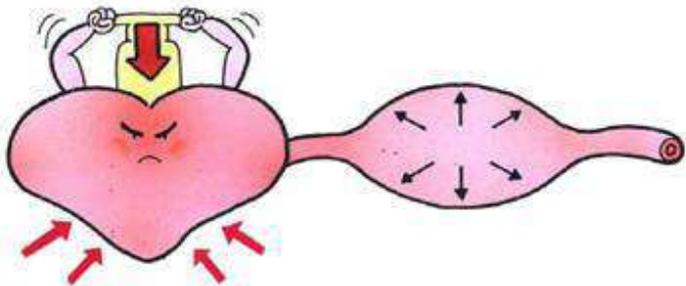
②症候性高血圧（二次性高血圧）

原因がわかっている高血圧

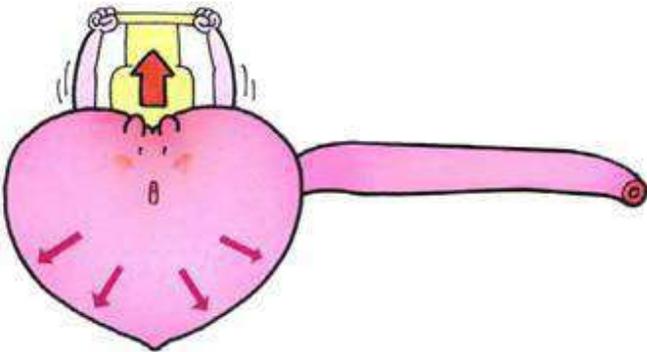
＜原因＞ 腎実質性疾患・腎血管性高血圧
原発性アルドステロン症
クッシング症候群・褐色細胞腫
レニン産生腫

高血圧ってどんな病気？

- 血管に強い圧力がかかりすぎていること
- 血圧・・・血管にかかる圧力



収縮期血圧
(最高血圧・上の血圧)



拡張期血圧
(最低血圧・下の血圧)



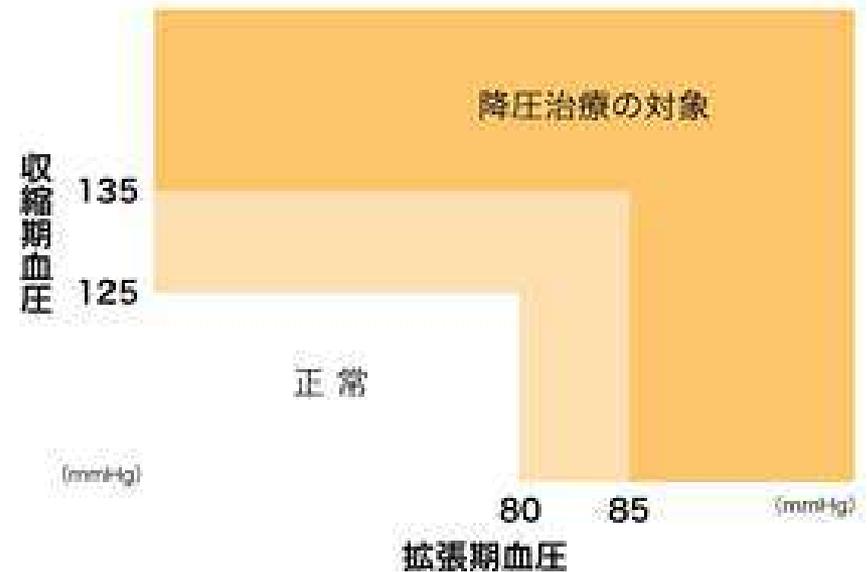
高血圧分類

診察室血圧に基づく血圧の分類

(日本高血圧学会)



家庭血圧に基づく血圧の分類



<高血圧の基準>

正常血圧： 収縮期130mmHg以下、拡張期85mmHg以下

軽症高血圧： 収縮期140～159mmHgまたは拡張期90～99mmHg

中等症高血圧： 収縮期160～179mmHgまたは拡張期100～109mmHg

重症高血圧： 収縮期180mmHg以上または拡張期110mmHg以上

高血圧の治療戦略

血圧測定、病歴、身体所見、検査所見



危険因子、臓器障害、心血管病、合併症を評価



生活習慣の改善を指導



低リスク群



中等リスク群



高リスク群



3ヶ月以内の指導で
140/90mmHg
以上なら降圧薬治療



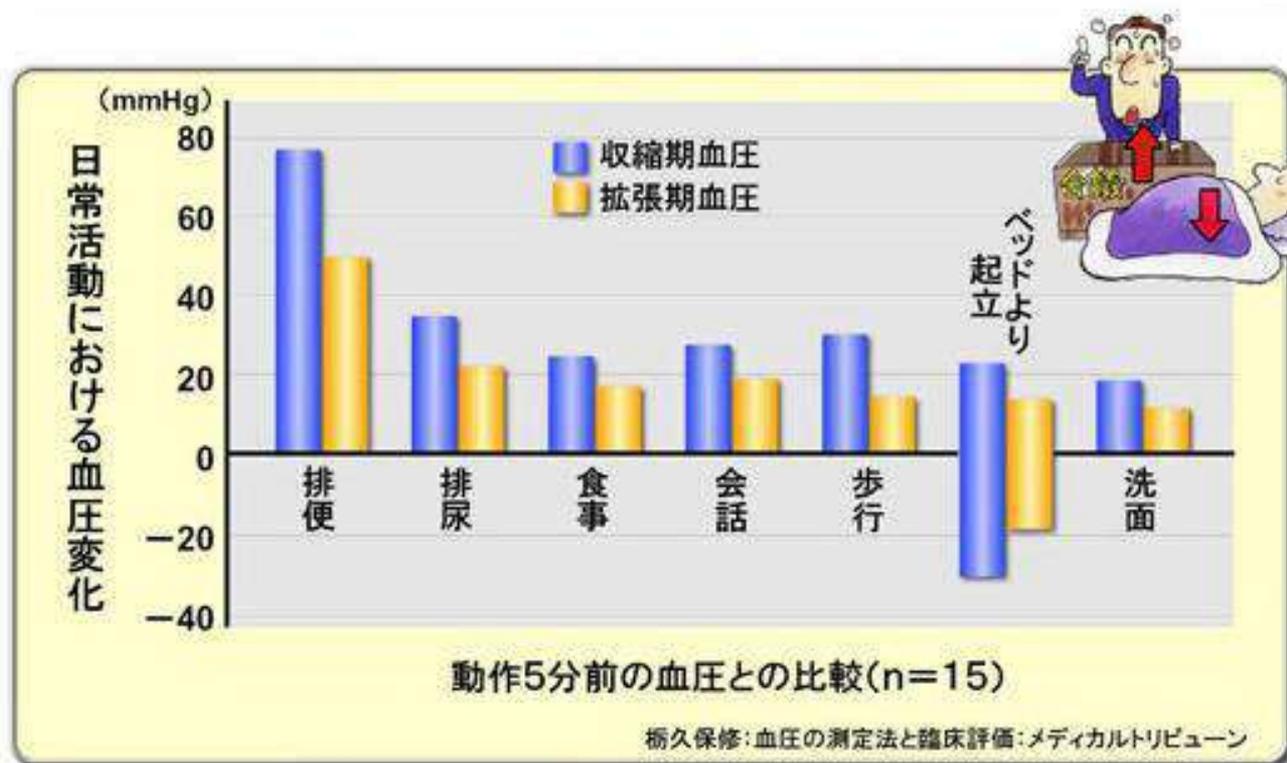
1ヶ月以内の指導で
140/90mmHg 以上
なら降圧薬治療



直ちに降圧薬治療

血圧は心身の状態によって細かく変化している

- 血圧は、たえず変化しています。



血圧調節機構

【血圧の変化】

日常生活、安静時、運動時、
感情（緊張・興奮）

【血圧調節機構】

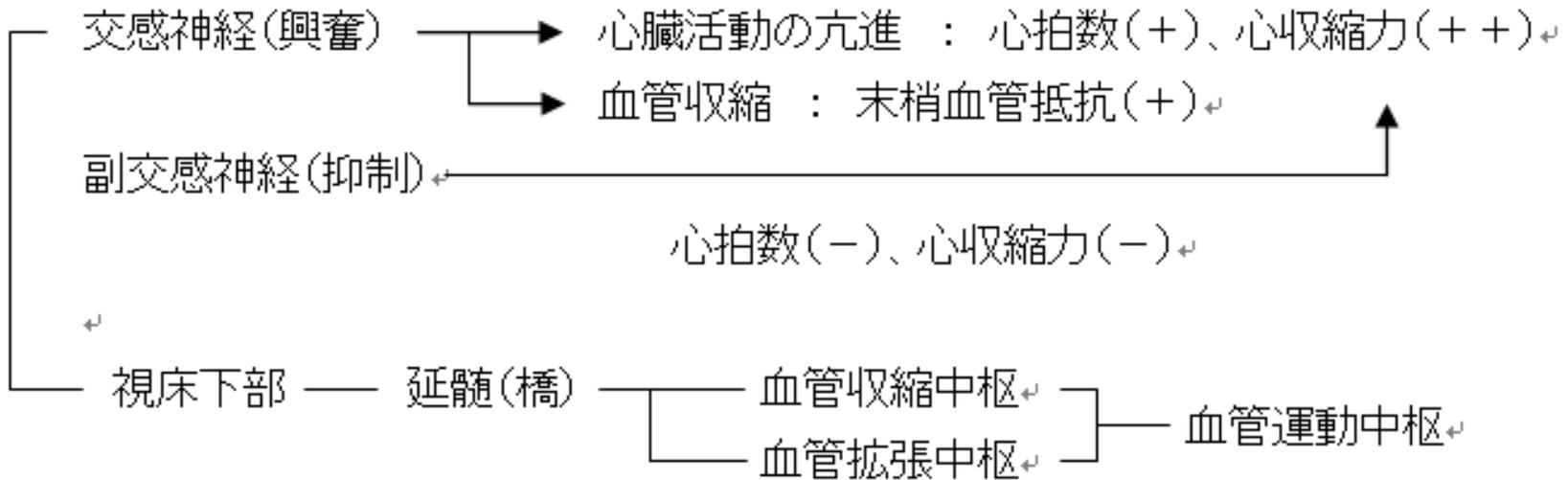
- ① **神経系**調節系（自律神経系）
- ② **体液性**調節系（RAA系）
（レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系）

自律神経系

神経系調節

1. 自律神経系

※血圧の調節には**交感神経**が重要。



自律神経を抑制する薬剤は降圧薬になる

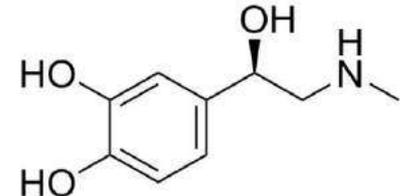
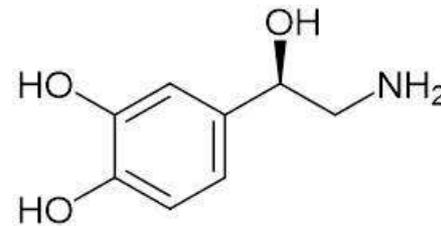
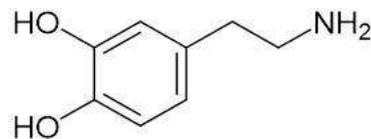
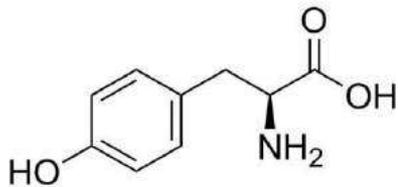
交感神経

神経伝達物質(カテコールアミン類)

- アドレナリン (エピネフリン)

アミノ酸のチロシンから生成
前駆体はノルアドレナリン

チロシン → ドパミン → ノルアドレナリン → アドレナリン



アドレナリン受容体

① α 受容体

② β 受容体

アドレナリン受容体のサブタイプ

サブタイプ	部位	作用
α_1	血管平滑筋	血管収縮
α_2	シナプス（神経終末）	ノルアドレナリン抑制
β_1	心臓・心筋	心機能亢進
β_2	気管支平滑筋	気管支拡張
β_3	膀胱括約筋	膀胱括約筋弛緩

アドレナリン受容体刺激薬

- ・ アドレナリン受容体と結合

① α 受容体

サブタイプ： $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 受容体

★ $\alpha 1$ 受容体 \rightarrow 血管平滑筋にある

$\alpha 1$ を刺激すると血管収縮がおきる

★ $\alpha 1$ 受容体 \rightarrow 前立腺、尿道にもある

$\alpha 1$ を刺激すると前立腺拡張、尿道収縮

アドレナリン α 1 受容体遮断

- 代表的薬剤
 - ☆ **ドキサゾシン**（商品名：カルデナリン）
 - 使用する状況
 - 高血圧の患者
 - 末梢血管拡張（ α 受容体遮断）
- 【副作用】
- 起立性低血圧

アドレナリン受容体刺激薬

- ・ アドレナリン受容体と結合

② β 受容体

サブタイプ： $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 受容体

★ $\beta 1$ 受容体 \rightarrow 心筋にある

$\beta 1$ を刺激すると心筋の収縮がおきる

★ $\beta 2$ 受容体 \rightarrow 気管支と血管平滑筋にある

$\beta 2$ を刺激すると気管支拡張、血管拡張

アドレナリン β 受容体遮断

- 代表的薬剤
 - ☆プロプラノロール
(商品名：インデラル)
- 使用する状況
高血圧の患者
- 心機能抑制 ($\beta 1$ 受容体遮断)
【副作用】
除脈、房室ブロック

レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系図

体液性調節

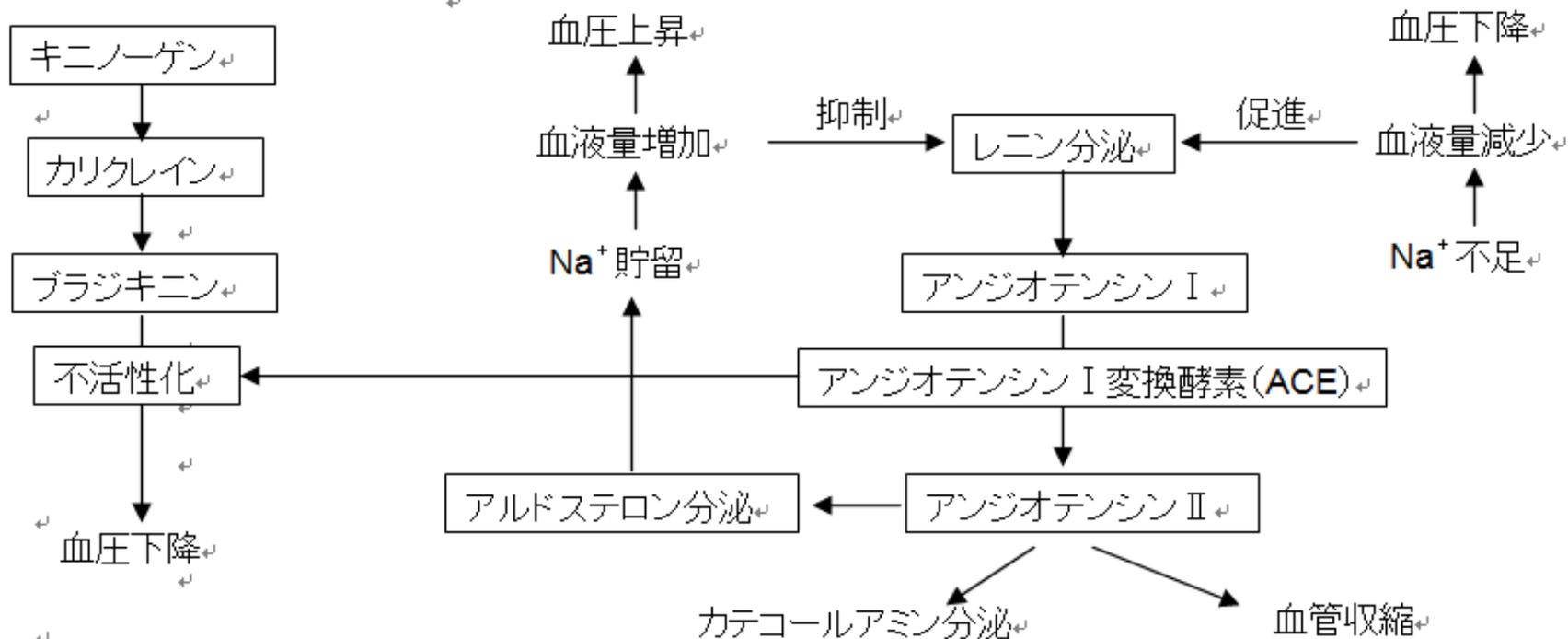
1. レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系

レニン・・・腎旁系球体細胞で産生

腎灌流圧の低下、Na 負荷量の減少で増加。

《カリクレイン・キニン系》

《レニン・アンジオテンシン系》



血圧を下げる薬物戦略

- 血管にかかる圧力を減少させればよい

$$\text{血圧} = \text{血液量 (心拍量)} \times \text{血管抵抗 (血管の幅)}$$

血圧下げるためには

- ① 尿量を増加し血液量を減少させる
- ② 血管を拡げて血管抵抗を減少させる
- ③ 心臓のポンプ機能を抑制する

降圧薬の種類

Ca拮抗剤	血管を拡げて血圧を下げます
ARB	アンジオテンシンⅡの作用を抑えて血圧を下げます
ACE阻害薬	血圧を上げる物質(アンジオテンシンⅡ)を作らないようにし血圧を下げます
利尿薬	尿を出すことによって血管の中を流れる水分を減らすと同時に尿と一緒にナトリウムを排出させます
β遮断薬	心臓の働きを抑えて血圧を下げます
α遮断薬	血管の収縮を抑えて血圧を下げます

Ca²⁺（カルシウム）拮抗薬

【薬理作用】

電位依存型L型Ca²⁺チャネルを阻害
（Ca²⁺チャネル遮断薬）

【特徴】

- ・ 現在最も用いられている高血圧治療薬
- ・ 血管拡張作用は強力（血管拡張・心抑制）
- ・ 副作用が少ない

Ca拮抗薬の分類

分類	特徴	製品名
ジヒドロピリジン誘導体	血管拡張作用が強く、主に降圧に使用	アダラート、ペルジピン、ニバジール、バイロテンシン、カルスロット、コニール、ヒポカ、ランデル、アムロジン（ノルバスク）等
フェニルアルキルアミン誘導体	降圧降下はあまりなく、刺激伝導系の機能を抑制し、頻脈発作に多く使用	ワソラン
ベンゾチアゼピン誘導体	前述した2種類の間タイプで降圧や頻脈発作に使用される	ヘルベッサー

Ca拮抗薬の世代別分類

世代	製品名	最高血中濃度 時間(T _{max})	半減期(T _{1/2})	投与回数
第1世代	ワソラン	1.1	5.7	3
	ヘルベッサー	3.0~5.0	4.4	3
	アダラート	1	2.5~2.8	3
	ペルジピン	0.5~1.0	0.8~1.5	3
第2世代 (a)	ヘルベッサーR	13.8	7.3	1
	アダラートL	2.5	3.2	2
	ペルジピンLA	4.5~5.6	1.9~2.2	2
	ヒポカ	1.0~6.5	11	1
第2世代 (b)	ニバジール	1.3	11	2
	バイミカード	1.3~2.2	2.4	1
	バイロテンシン	1.8	11.2	1
	カルスロット	3.6±1.4	7.3	1
	コニール	2.5	1.7~3.6	1
	スプレンジール	1.0~1.4	1.9~2.7	2
	ランデル	1.4~2.2	2	1 or 2
第3世代	アムロジン	7.3~7.7	33.3~39.4	1
	シスカード	1.8~2.2	2.1~2.5	1
	サブレスタ	3.8~4.8	1.1~1.2	1

Ca拮抗薬の主な副作用

- 低血圧や反射性頻脈（特にジヒドロピリジン系）
- 顔面紅潮、頭痛、熱感（血管拡張作用のため）
- 下肢浮腫
- 歯肉腫脹（特にジヒドロピリジン系）
- 徐脈、ブロック、心不全
- 便秘、発疹、消化器症状等

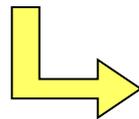
Ca拮抗薬の相互作用

表1 Ca拮抗薬とグレープフルーツジュースの相互作用

一般名	主な商品名	AUC上昇率	Cmax上昇率	添付文書の記載内容
フェロジピン	スプレンジール	1.3~3.5倍	1.7~5.4倍	併用注意
ニソルジピン	バイミカード	2倍	4.1倍	併用注意
アゼルニジピン	カルブロック	3.3倍	2.5倍	併用注意
ニカルジピン	ペルジピン	1.3~2倍	1.3~1.5倍	併用注意
ペルジピン	コニール	1.6倍	1.7倍	併用注意
ニフェジピン	アダラート	1.3~2倍	1~1.9倍	併用注意
ニトレンジピン	バイロテンシン	1.4~2.1倍	1.4~2倍	併用注意
エホニジピン	ランデル	1.7倍	1.6倍	併用注意
アムロジピン	アムロジン	1.1~1.2倍	1.1倍	なし
ジルチアゼム	ヘルベッサ	1.1倍	変化なし	なし

(文献2)より引用改変)

ほとんどのDHP系Ca拮抗剤は小腸や肝で
初回通過効果を受けるこれに薬物代謝酵素
(CYP450)が関与



グレープフルーツジュースと併用した場合
初回通過効果が大きい薬剤ほど影響を受ける

ACE阻害剤

【薬理作用】

アンジオテンシン I ⇒ アンジオテンシン II への変換
に参与する

★アンジオテンシン変換酵素

(ACE: angiotensin converting enzyme)

を阻害してアルドステロンの分泌を抑制。

【特徴】

降圧系、昇圧系両方に作用して血圧を下げる

高血圧治療の第1選択薬

糖尿病性腎機能障害の予防(腎保護作用)

レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系図

体液性調節

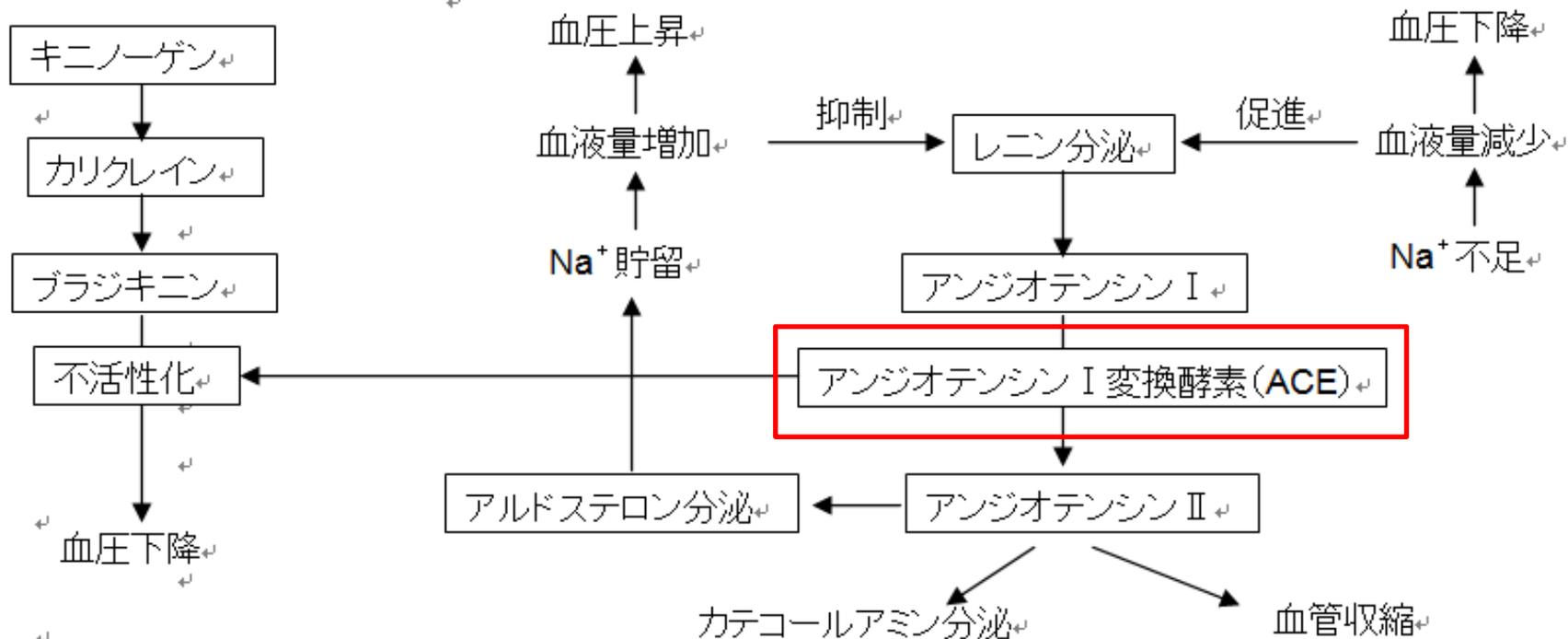
1. レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系

レニン・・・腎旁系球体細胞で産生

腎灌流圧の低下、Na 負荷量の減少で増加。

《カリクレイン・キニン系》

《レニン・アンジオテンシン系》



アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）

【薬理作用】

アンジオテンシンⅡ（AT-ⅡタイプⅠ）受容体の遮断（阻害）作用

【特徴】

★ブラジキニン（気道刺激）への作用がない
⇒ACEの副作用である**空咳（痰を伴わない咳）**が起こらない

レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系図

体液性調節

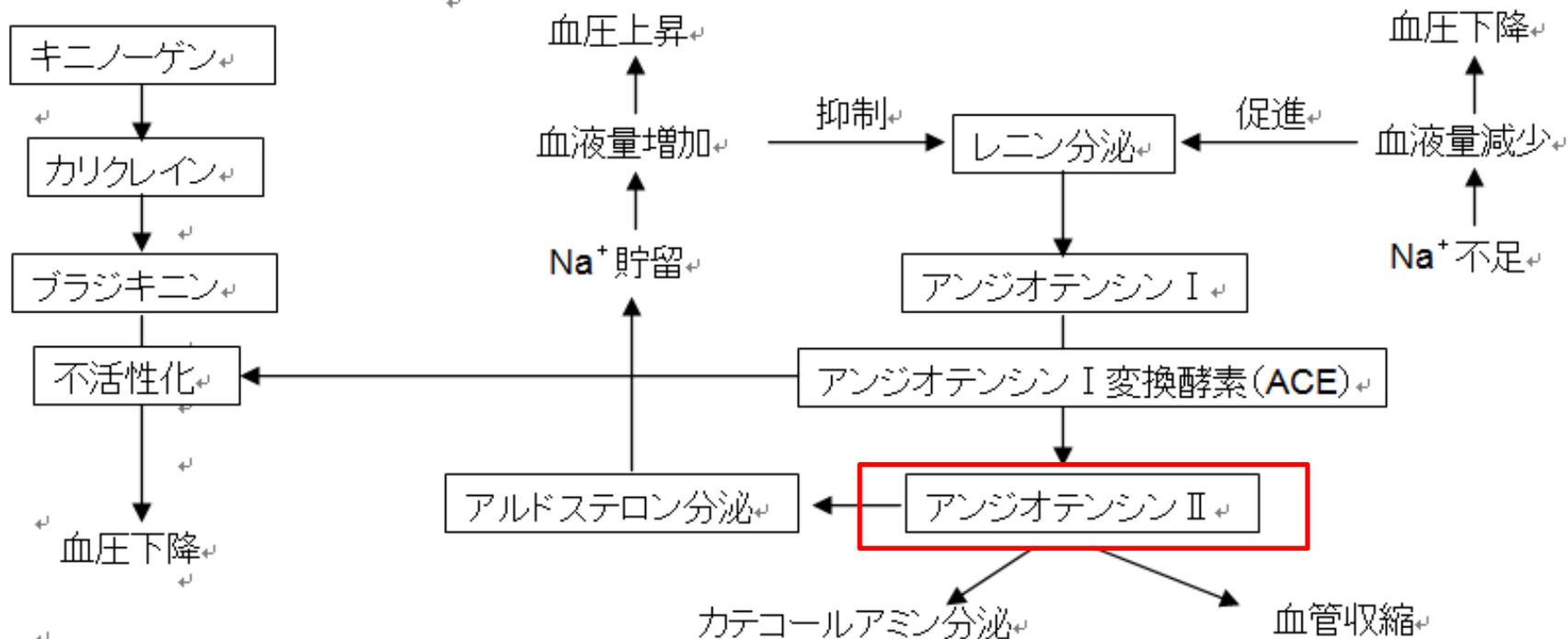
1. レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系

レニン・・・腎旁系球体細胞で産生

腎灌流圧の低下、Na 負荷量の減少で増加。

《カリクレイン・キニン系》

《レニン・アンジオテンシン系》



主なACE阻害剤・ARB

分類	商品名	一般名	代謝・排泄	投与回数
ACE 阻害剤	レニベース	マレイン酸エナラプリル	体内活性型・腎排泄	1
	セタプリル	アラセプリル	体内活性型(SH基)・腎排泄	1 or 2
	インヒベース	シラザプリル	体内活性型・腎排泄	1
	ロンゲス	リシノプリル	活性型で投与・腎排泄	1
	タナトリル	塩酸イミダプリル	体内活性型・腎排泄	1
	エースコール	塩酸デモカプリル	体内活性型・腎・肝排泄	1
ARB	ディオバン	バルサルタン	腎・肝(30:70)	1
	ニューロタン	ロサルタンカリウム	腎・肝(12:88)	1
	プロプレス	カンデサルタンシレキセチル	腎・肝(60:40)	1
	ミカルディス	テルミサルタン	ほとんど肝代謝	1
	オルメテック	オルメサルタン・メドキシミル	腎・肝(13:77)	1

ACE・ARBの主な副作用

【ACE】

※空咳（痰を絡まない咳）：20～30%

味覚障害（亜鉛欠乏）

高カリウム血症：ARBと共通

急性腎不全（両側腎動脈狭窄には禁忌）

【ARB】

頭痛、めまい

血管浮腫（血管透過性亢進）

高カリウム血症：K値上昇（利尿剤との併用↑）

利尿剤

- 利尿薬とは

⇒腎臓における**尿生成速度を促進**し、
尿量を増加させる薬物である。

⇒水と**電解質**の外部バランスを負にし、
細胞外液量を正常値に戻す薬物として
臨床的に使用されている。

利尿剤を使う場面

＜利尿薬の主な臨床適用疾患＞

- ① うっ血性心不全
- ② 高血圧症
- ③ 狭心症
- ④ 脳卒中による頭蓋内圧上昇
- ⑤ 緑内障の緩解
- ⑥ メニエール症候群

腎臓の機能

腎臓 ・ ・ ・ 脊椎の左右に位置している
ソラマメのような臓器

役割① 老廃物を捨てる

役割② 血圧調節

役割③ 血液を作る

役割④ 体液量・イオンバランスの調節

役割⑤ 骨を作る

尿を作る装置

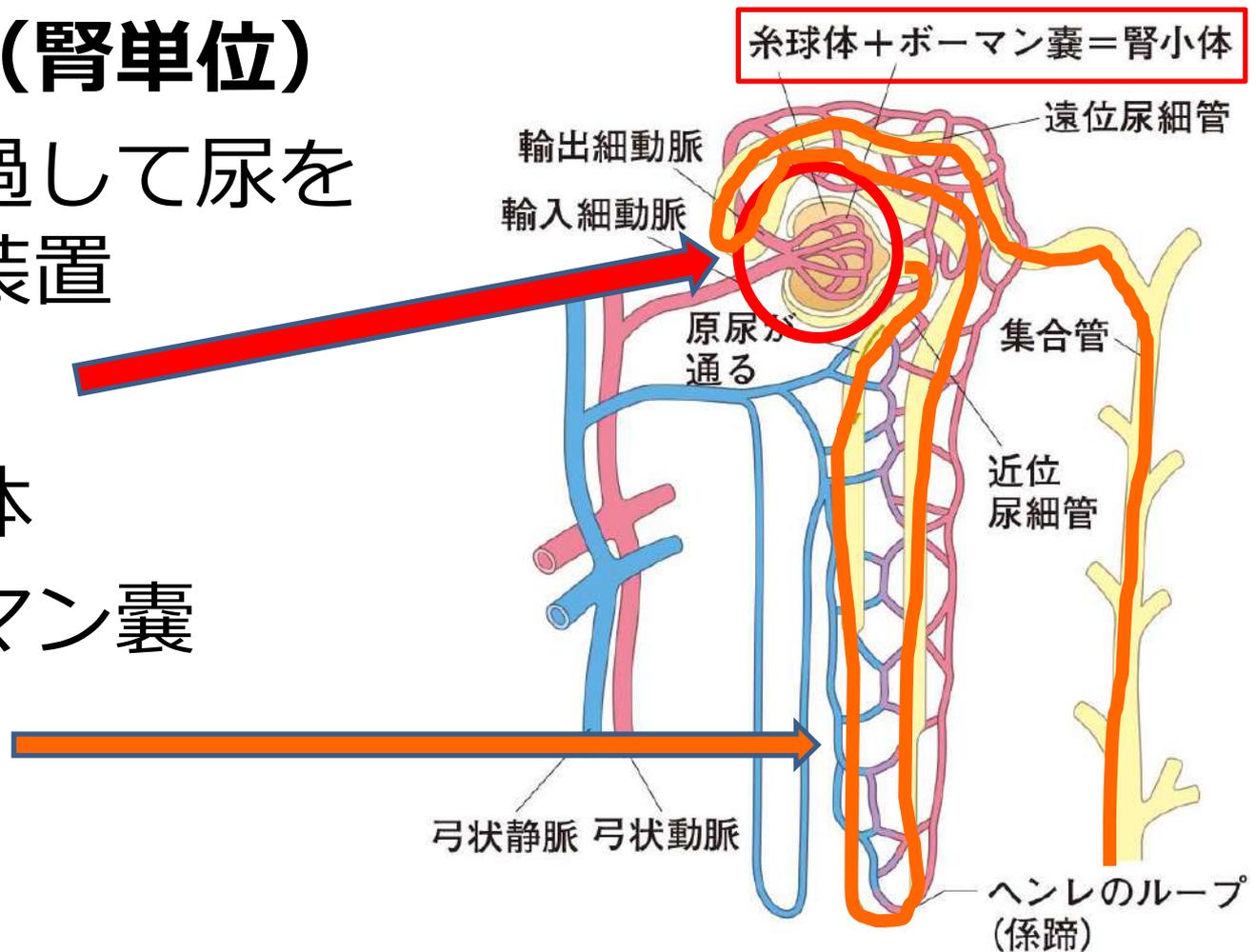
ネフロン（腎単位）

血液をろ過して尿を生成する装置

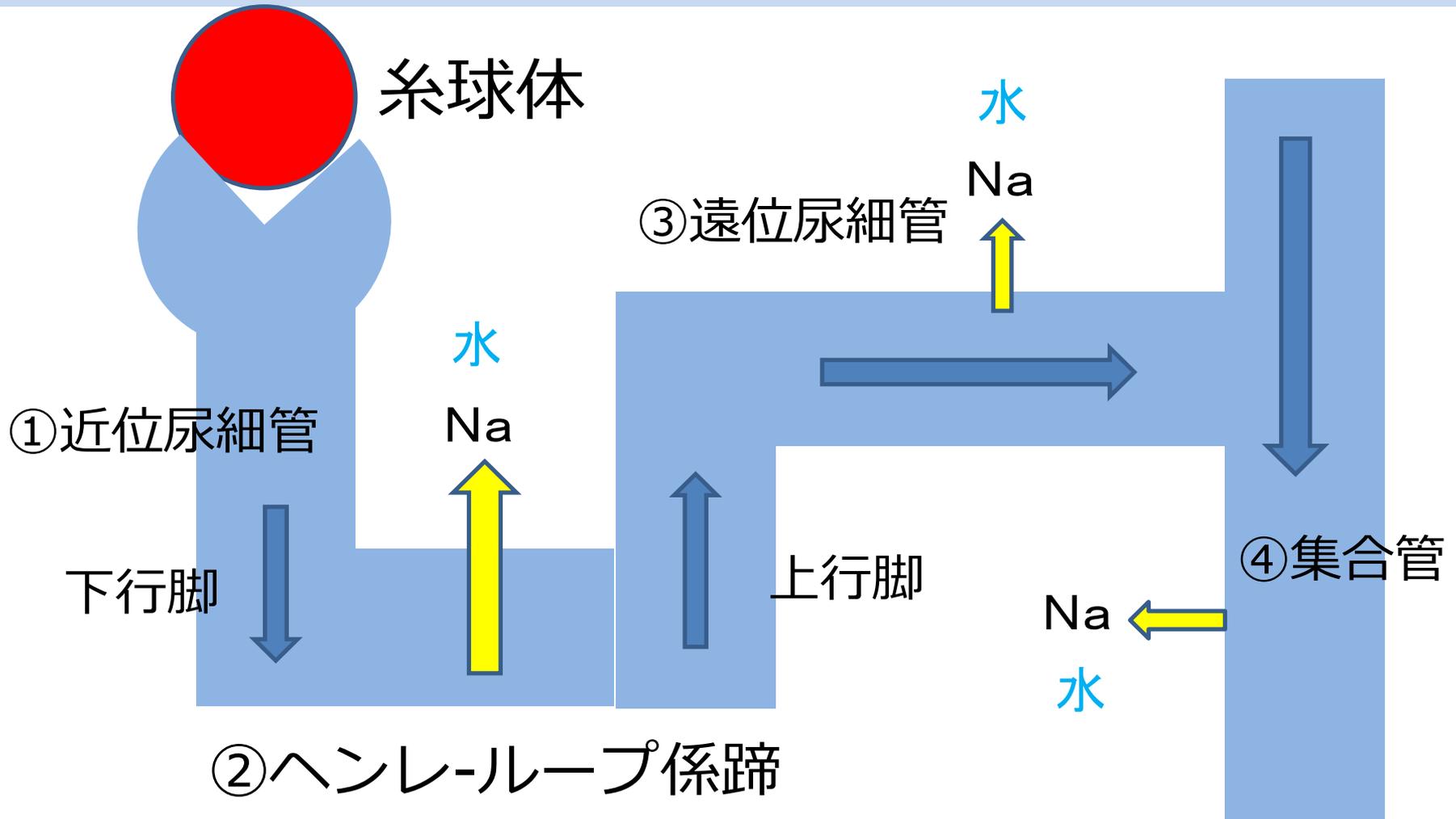
⇒腎小体

- ・糸球体
- ・ボウマン嚢

⇒尿細管



利尿剤の作用機序



4か所で尿の再吸収を行っている

利尿剤の種類

【チアジド系利尿薬】

☆ トリクロルメチアジド

(商品名：フルイトラン)

- **遠位尿細管**における $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$ の **再吸収** を抑制する。また、 K^+ の排泄を増加させる。
- **中等度** の効力のある利尿薬。

【副作用】

低 Na 血症、低カリウム血症。

利尿剤の種類

【ループ利尿薬】

☆フロセミド（商品名：ラシックス）

- 作用部位が**ヘンレ係蹄上行脚**であることから名付けられた。**強力な利尿効果**を持つ。
- Henle係蹄の太い上行脚の尿細管腔から $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ の共輸送を阻害することにより **$\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$** の再吸収を抑制する。

【副作用】

低Na血症、低カリウム血症。

利尿剤の種類

【抗アルドステロン系利尿薬】

☆スピロノラクトン

(商品名：アルダクトンA)

- アルドステロンが**Na⁺の再吸収**K⁺、H⁺の分泌を促進する時、アルドステロンが結合する受容体に結合してアルドステロンの作用に拮抗する。
- 他の利尿薬による引き起こされる**K⁺の損失を最小限にする。**

【副作用】

低Na血症、**高カリウム血症**、**女性化乳房**

臨床薬理学

3. 狭心症

狭心症の分類

① 労作時狭心症

※ 労作 運動や精神的な興奮

② 安静狭心症

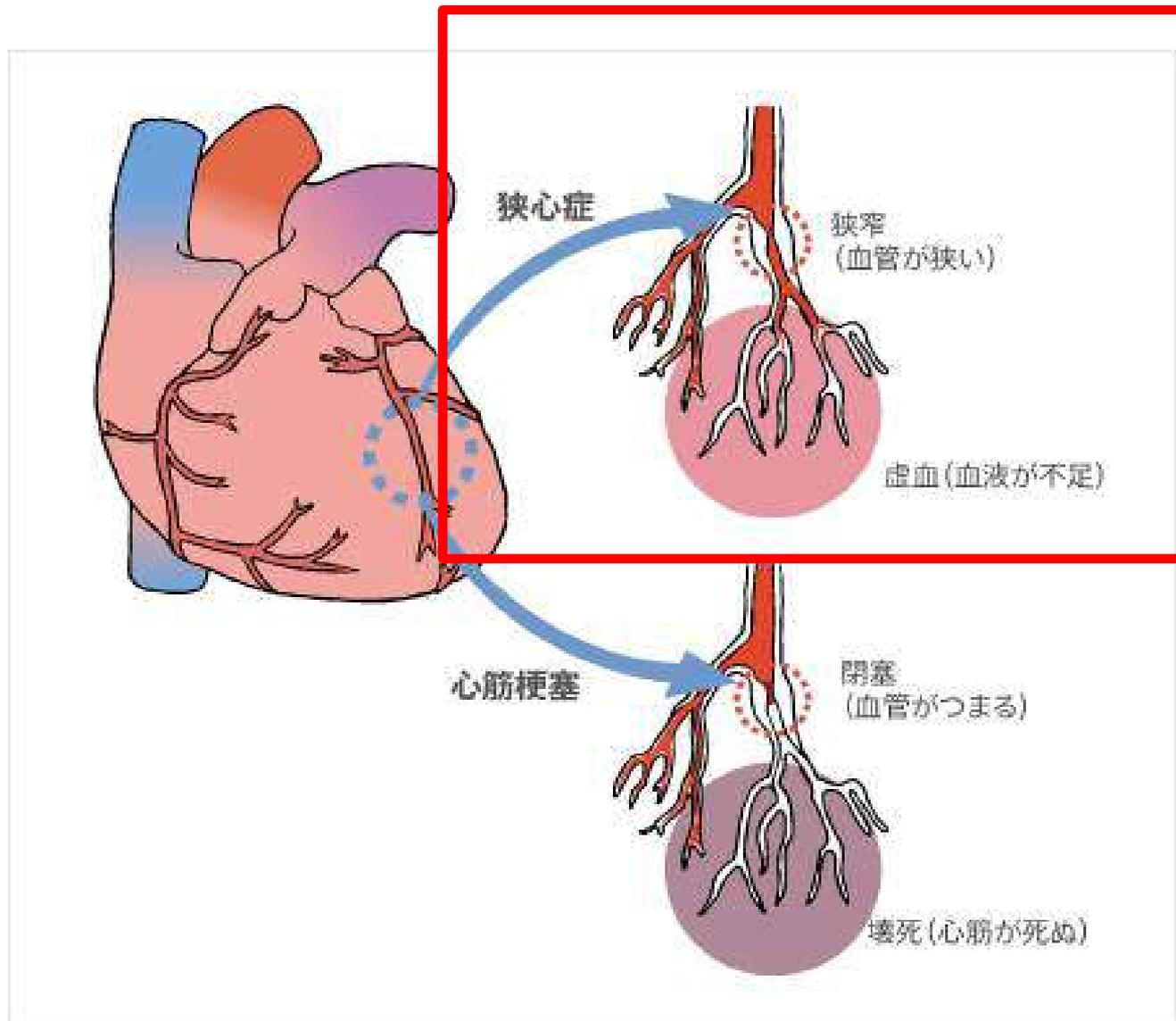
冠れん縮性狭心症（異型狭心症）

<発作の出現パターンによる分類>

A. 安定狭心症

B. 不安定狭心症

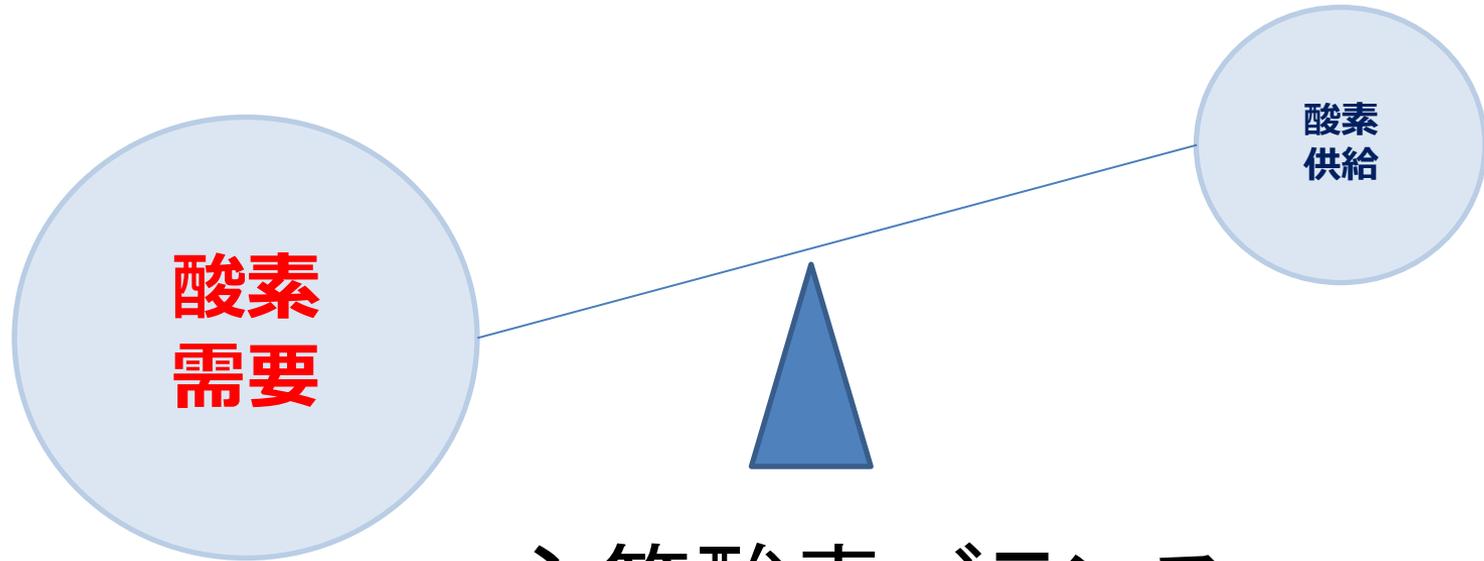
狭心症と心筋梗塞



心筋梗塞と狭心症の違い

	心筋梗塞	狭心症
痛む場所	胸の中央部 左肩、腕、背中にだるさ しびれが広がる まれに右腕や右足に痛みの 広がることもある	前胸部
痛みの特徴	非常にはげしい痛み しめつけられる感じ 重苦しさ	しめつけられる感じ 重苦しさ, 圧迫感
痛みの時間	30分以上続く	1～3分程の短い発作を 繰り返すことが多い
痛み以外の 症状	息苦しさ、冷汗、悪心、発 熱、脈の乱れ	動悸、息切れ

心筋酸素バランスと狭心症治療薬

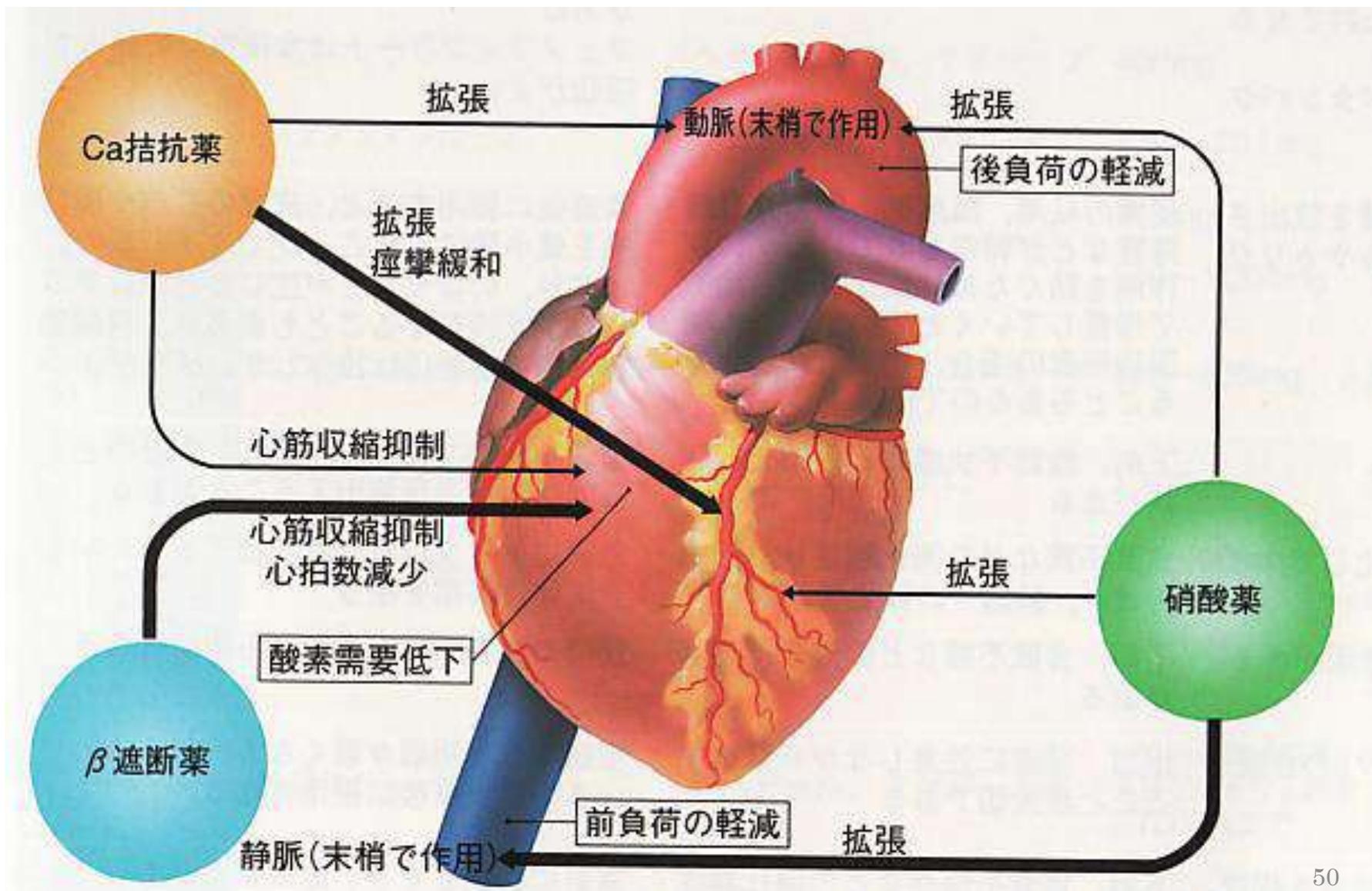


心筋酸素バランス

酸素バランスを基に戻す

- ① 心筋に酸素供給を戻す（血流改善）
- ② 酸素の需要を減らす（心臓の抑制）

狭心症治療薬の作用点



狭心症の治療薬

【亜硝酸薬】

- 部位とか神経支配に関係なく**すべての血管平滑筋を弛緩**させる。
- 動脈圧低下（後負荷低下）
⇒血管抵抗減少
- 心臓への静脈帰還流量の減少（前負荷軽減）
⇒仕事量減少

亜硝酸薬

☆ニトログリセリン

- 狭心症発作の寛解ためにはニトログリセリン舌下錠が第一選択薬。
- 全ての狭心症発作に有効。肝臓で初回通過効果をうけ90%が代謝される。

☆硝酸イソソルビド

(商品名：ニトロール)

- ニトログリセリン類似作用を持つ。経口持続製剤やテープ剤として発作予防に用いられている。

舌下投与

- **舌下部（舌の裏側）** に投与
- **初回通過効果を受けない**



舌の下にある**小血管**から
直接吸収されます。

- 舌下投与できる薬剤は限られている。
(例) **ニトログリセリン錠**

ニトログリセリンの剤形と効果

▶表 7-5 ニトログリセリン・硝酸イソソルビドの剤形と効果

薬剤名	剤形	使用量	効果発現時間	作用持続時間	備考
ニトログリセリン					
ニトログリセリン } ニトロペン }	舌下錠	1~2 錠(0.3~0.6 mg)/回	1~2 分	10~30 分	
ミオコールスプレー	スプレー	1~2 噴霧/回	1~2 分	10~30 分	1 回におよそ 0.3 mg 噴射
バンレーター軟膏	軟膏	1~3 cm/回 1 日 3 回			含量 6 mg/cm
バンレーターテープ	テープ	1 枚/日 1 日 1 回	1 時間	24~48 時間	含量 25 mg (10 cm ²)/枚
ミリスロール	注射	0.1~0.2 μg/kg/分 1~2 μg/kg/分	速効	点滴静脈内	
硝酸イソソルビド					
ニトロール	舌下錠 内服錠	1~2 錠(5~10 mg)/回 1 日 3~4 回	2 分前後 15~30 分	2~4 時間 3~5 時間	
フランドル	徐放剤	1 カプセルまたは 1 錠(20 mg)/回	30~60 分	6~12 時間	
ニトロールスプレー	スプレー	1 噴霧/回	1~2 分	30~120 分	1 回におよそ 1.25 mg 噴射
フランドルテープ	テープ	1 枚/回(24~48 時間ごと 取りかえ)	2 時間	24~48 時間	含量 40 mg/枚
ニトロール	注射剤	1.5~8 mg/時間	速効	点滴静脈内	

臨床藥理学

4. 心不全

心不全

【病態】

ポンプとしての心臓が身体組織の需要に応じた血液を十分に拍出し得なくなった状態。

うっ血性心不全

⇒心不全に陥った心室の後方の臓器にうっ血をきたす。

＜症状＞呼吸困難、咳嗽、喀痰、乏尿、浮腫（全身性）

利尿薬による貯留 Na^+ と水の排出

強心配糖体（ジギタリス）による心収縮力の回復

血管拡張薬による心臓負荷の軽減

ACE阻害薬による後負荷の軽減

ジギタリス製剤

〈治療薬〉強心配糖体

ジギタリス・・・ゴマノハグサ科の植物の葉で、古くからヨーロッパで民間薬として知られていた。

• 有効成分：ジギトキシン、ジゴキシン

【薬理作用】

細胞膜の Na^+ ポンプを阻害することで細胞内の Na^+ 濃度が上昇し $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ 交換輸送系による Ca^{2+} 排泄が抑制されて心収縮を起こす。

主な強心配糖体

☆ **ジゴキシン**（商品名：ジゴシン）

☆ **メチルジゴキシン**

（商品名：ラニラピッド）

- 吸収率はジゴキシンよりも高く、経口投与ではジゴキシンの2倍の血中濃度を示す。作用発現が早く、排泄速度はジゴキシンとほぼ同じ。

☆ **ジギトシン**（商品名：ジギトキシン）

ジゴキシンとジギトキシン

＜ジゴキシンとジギトキシンの主なちがいと特徴＞

- **ジギトキシン**はもっぱら経口投与に用いられ消化管からの吸収がほぼ100%
- **ジゴキシン**の吸収には個人差があり吸収率は60%～85%。但し作用発現は早い。
- **ジゴキシン**は腸管から吸収された後**肝臓を素通りする**が、**ジギトキシン**は**肝臓で代謝され**血中濃度の上昇は遅れる
- **ジギトキシン**は**排泄が遅く、効果持続時間が長い**
- **ジギトキシン**は60%が**肝で代謝され**不活性化されるが、**ジゴキシン**は**腎からの排泄**がほとんど。

安全面で重要な事

【重大な副作用】

- **ジギタリス中毒** . . . 期外収縮、心室性頻拍、悪心・嘔吐、幻覚、視覚障害。
 - ※ 低カリウム血症になると起こりやすい。
利尿剤と併用する場合は特に気をつける
- 用量設定を注意深く行うため血中濃度モニタリング（TDM）を行う。

交感神経作動薬

- 選択的 β_1 作動薬
 - ☆ **ドブタミン**（商品名：ドブトレックス）
 - ☆ **ドパミン**（商品名：イノバン）

交感神経のアドレナリン β 受容体に結合し心筋収縮力を増加させる。 α 受容体作用は無いので血管収縮作用は弱い。

投与速度が重要です！

- 頻脈・不整脈の出現
心拍数増加（120回/分以上）
収縮期血圧上昇（140mmHg以上）
- 悪心・嘔吐などの胃腸障害
- 濃度によるドパミンの効果の違い
 - ☆ 1～3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ・・・血管拡張作用（利尿）
 - ☆ 2～10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ・・・心収縮力・心拍数増強
 - ☆ 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ・・・+血管収縮作用

臨床藥理学

5. 不整脈

不整脈

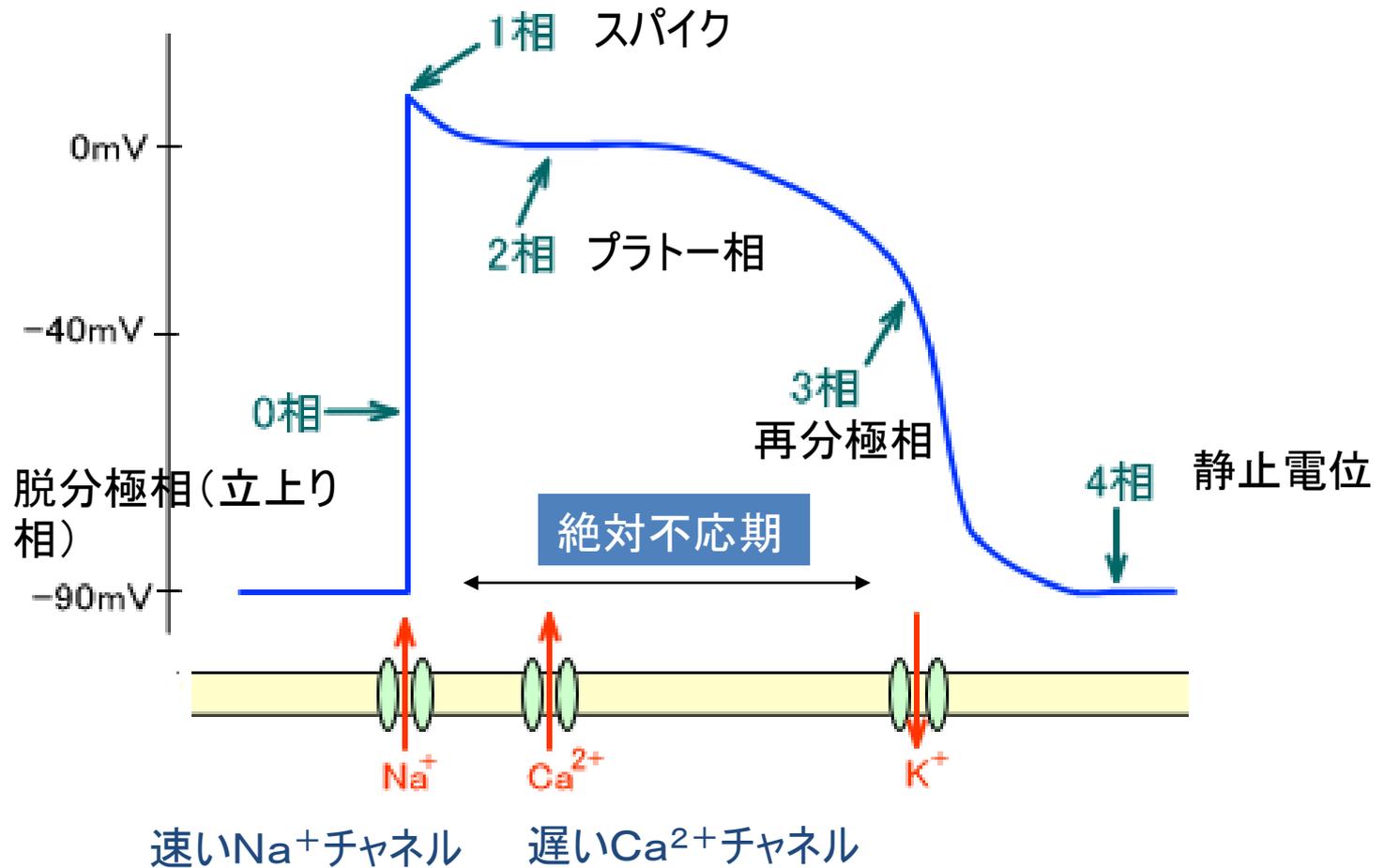
不整脈とは脈拍のリズムに異常のある状態
刺激生成および興奮伝達の異常により生じ

、
心電図（ECG）上ではPPあるいはPR時間
あるいは間隔で判断できる。

【不整脈の成立】

- ① 刺激生成異常（異常自動能）
- ② 興奮伝達異常（リエントリー）

心室筋活動電位とイオン電流



心電図の基本波形

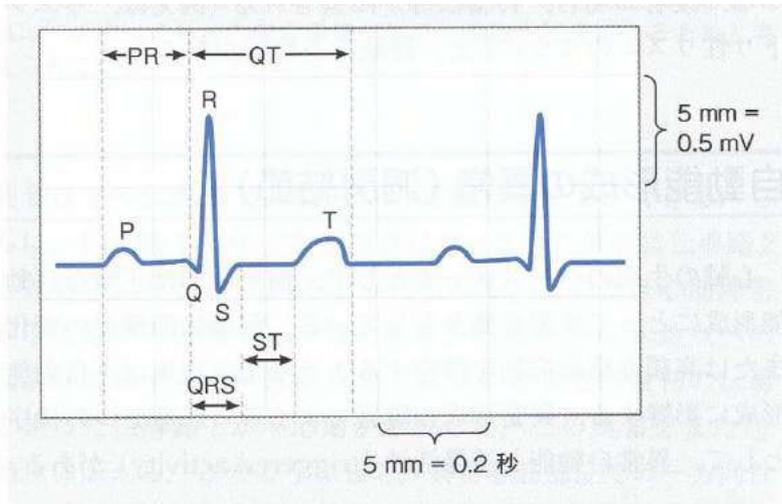


図 17-4 心電図

心電図 (ECG または EKG) は心臓の電気活動によって発生する体表面の電位を測定する。P 波は心房の脱分極, QRS 群は心室の脱分極, そして T 波は心室の再分極を反映する。PR 間隔は P 波の始まり (心房脱分極の開始) から Q 波の始まり (心室脱分極の始まり) までの時間である。QT 間隔は Q 波の始まりから T 波の終わりまでで, 心室の脱分極と再分極の時間を反映する。ST 部分は S 波の終わりから T 波の始まりまでで, 心室筋が脱分極している時間 (活動電位のプラトー相) を反映する。

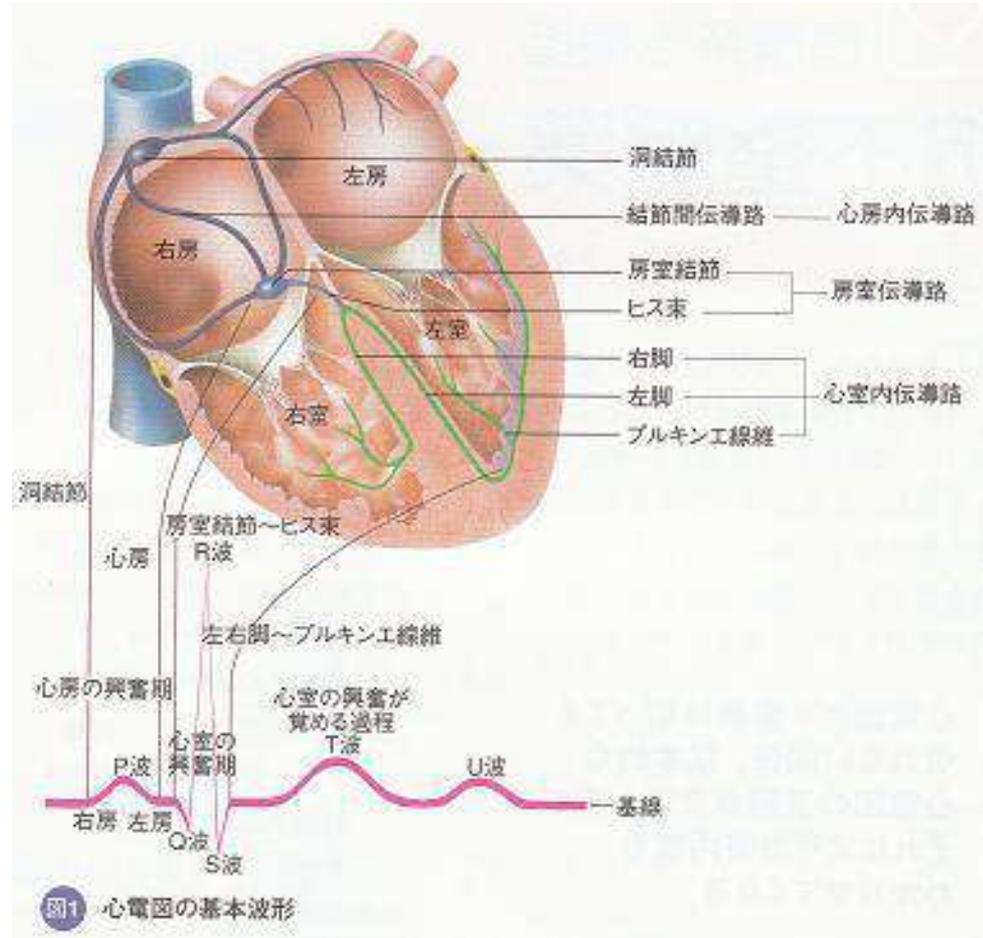


図1 心電図の基本波形

Vaughan-Williams分類 第I群

第I群 (Naチャンネル遮断薬)

- クラスI a群 (Class I a)

活動電位持続時間**延長**・有効不応期**延長**

- クラスI b群 (Class I b)

活動電位持続時間**短縮**・有効不応期**不変**

- クラスI c群 (Class I c)

活動電位持続時間**不変**・有効不応期**短縮**

第 I 群 (Naチャネル遮断薬)

Class 1A(活動電位持続時間延長)			
ほとんど全ての上室性および心室性不整脈の第一選択薬			
一般名	商品名	適応となる主な不整脈	副作用
プロカインアミド	アミサリン	上室性期外収縮 心室性期外収縮	不整脈悪化・中枢神経症状 SLE様症状
硫酸キニジン	硫酸キニジン	心房細動 心房粗動 上室性頻拍	心室頻拍・心室細動 血液障害・嘔吐・下痢
ジソピラミド	リスモダン	心室頻拍	QT延長・抗コリン作用・顆粒球減少
コハク酸シベンゾリン	シベノール	心室性期外収縮 心室頻拍	低血糖・貧血・肝障害・排尿障害 腎機能低下患者には注意
塩酸ピルメノール	ピメノール		QT延長・低血糖・腎障害
Class 1B(活動電位持続時間短縮)			
心室性不整脈に有効で特に心室性期外収縮や心室頻拍に有効			
一般名	商品名	適応となる主な不整脈	副作用
塩酸リドカイン	キシロカイン	心室性期外収縮 心室頻拍	めまい、頭痛、振戦、消化器症状 血圧低下、房室ブロック
塩酸メキシレチン	メキシチール		
塩酸アプリンジン	アスペノン		
Class 1C(活動電位持続時間不変)			
上室性および心室性不整脈にも有効。作用は他の I 群に比べて強力			
一般名	商品名	適応となる主な不整脈	副作用
酢酸フレカイニド	タンボコール	I aと同じ	心室頻拍等の重篤な催不整脈 頭痛、悪心、霧視 心不全(フレカイニド)
塩酸ピルジカイニド	サンリズム		
塩酸プロパフェノン	プロノン		

Vaughan-Williams分類 第Ⅱ群

第Ⅱ群 (β遮断薬)

- 洞結節、房室結節に作用
- β受容体を阻害することで交感神経亢進によって生じる不整脈を抑制

上室性・心室性不整脈に用いられるが

- ①特に運動により増悪するもの
- ②虚血性心疾患を伴うもの
- ③頻脈性不整脈

第Ⅱ群（β遮断薬）

Class 2（β遮断作用）

上室性および心室性不整脈

一般名	商品名	適応となる主な不整脈	副作用
塩酸プロプラノロール	インデラル	洞性頻脈 上室性頻拍 心室性期外収縮 心室頻拍 心房細動	徐脈、脂質代謝異常、低血圧、 不眠、下肢筋痙攣、消化器症状 めまい、糖尿病、安静狭心症 心不全、気管支喘息には禁忌
フマル酸ビスプロロール	メインテート		
アテノロール	テノーミン		

Vaughan-Williams分類 第Ⅲ群

第Ⅲ群（Kチャンネル抑制）

電位依存性K⁺チャンネル遮断作用

⇒心筋の外向きK⁺電流を抑制

⇒活動電位持続時間を延長・不応期延長

心室筋、心房筋に作用

Ca²⁺拮抗作用も持つ

※生命の危険がある再発不整脈、他の薬が無効な不整脈に限定して使用され作用は強い

第Ⅲ群（Kチャンネル抑制）

☆塩酸アミオダロン（商品名：アンカロン）

【適応】 心室頻拍(VT)/心室細動(VF)
肥大型心筋症を合併した発作性心房細動

【特徴】

- ・ 第Ⅰ群～Ⅳ群までの作用を併せ持つ
- ・ 半減期が14～107日で長い（蓄積性高い）
- ・ 副作用の発現頻度が高い
⇒肺毒性が5～6%で認められる（一年以内）
- ・ 薬物相互作用が多い（例：ワーファリン等）

Vaughan-Williams分類 第IV群

第IV群 (Ca²⁺拮抗剤)

☆塩酸ベラパミル(商品名:ワソラン)

【薬理作用】

電位依存型L型Ca²⁺チャネルを阻害
(Ca²⁺チャネル遮断薬)

【効果】

洞結節及び房室結節に作用

インパルスの抑制

⇒発作性上室頻拍、心房細動のコントロール

【副作用】

房室ブロック、徐脈、血圧低下、心不全

Sicilian Gambit分類

表3 Sicilian Gambit による抗不整脈薬の作用機序

薬(一般名)	チャンネル						受容体				ポンプ	臨床的効果			心電図効果		
	Na			Ca	K	If	α	β	M_2^{*1}	A_1^{*2}	Na-K ATPase	左室 機能	洞 頻度	心外 作用	P-R 間隔	QRS 幅	J-T 間隔
	速い	中間	遅い														
塩酸リドカイン	●											→	→	●			↓
塩酸メキシレチン	●											→	→	●			↓
塩酸アブリンジン		I		●	●	●						→	→	●	↑	↑	→
コハク酸シベンゾリン			A	●	●				●			↓	→	●	↑	↑	→
塩酸プロカインアミド		A			●							↓	→	●	↑	↑	↑
ジソピラミド			A		●				●			↓	→	●	↑↓	↑	↑
硫酸キニジン		A			●		●		●			→	↑	●	↑↓	↑	↑
塩酸プロパフェノン		A						●				↓	↓	●	↑	↑	
酢酸フレカイニド			A		●							↓	→	●	↑	↑	
塩酸ピルメノール			A		●				●			↓	↑	●	↑	↑	↑→
塩酸ベプリジル	●			●	●							?	↓	●			↑
塩酸ベラパミル	●			●			●					↓	↓	●	↑		
塩酸ジルチアゼム				●								↓	↓	●	↑		
塩酸ニフェカレント					●							→	→	●			↑
塩酸ソタロール					●			●				↓	↓	●	↑		↑
塩酸アミオダロン	●			●	●		●	●				→	↓	●	↑		↑
ナドロール								●				↓	↓	●	↑		
塩酸プロプラノロール	●							●				↓	↓	●	↑		
硫酸アトロピン									●			→	↑	●	↓		
アデノシン										■		?	↓	●	↑		
ジゴキシン									■		●	↑	↓	●	↑		↓

*1 M₂: ムスカリン受容体

*2 A₁: アデノシン受容体

チャンネル抑制の程度

●: 弱い

●: 中間

●: 強い

A: 活性化状態での抑制

■: agonist(作動)

I: 不活化状態での抑制

(抗不整脈薬ガイドライン委員会: 抗不整脈薬ガイドライン, p.7, ライフメディコム, 2000より作成)

臨床薬理学

7. 脂質異常

脂質異常症とは

- 高脂血症 . . . 血清中の脂質が正常範囲をこえて増加する状態。
⇒血漿脂質濃度が高いと血栓や塞栓などの続発症を伴う動脈硬化症の発生、進展を促進する。
- 粥腫（アテローム）硬化 . . . 血小板が内皮細胞の表面で凝集を起こし、血栓を作り血行を妨げる。

脂質異常症とは

- 高脂血症 . . . 血清中の脂質が正常範囲をこえて増加する状態。
⇒血漿脂質濃度が高いと血栓や塞栓などの続発症を伴う動脈硬化症の発生、進展を促進する。
- 粥腫（アテローム）硬化 . . . 血小板が内皮細胞の表面で凝集を起こし、血栓を作り血行を妨げる。

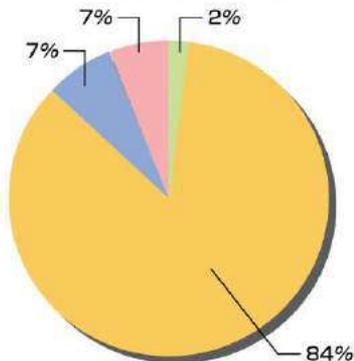
リポたんぱくの種類と働き

「リポたんぱく」は含まれているコレステロールや中性脂肪の比率によって4つの種類に分けられます。

「リポたんぱく」の特徴

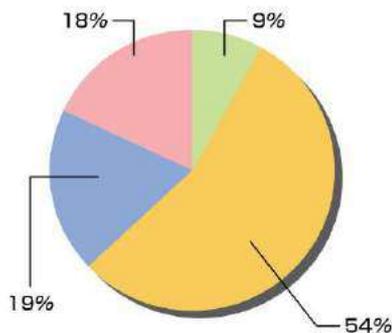
カイロミクロン

食べ物から作られるコレステロールや中性脂肪を運びます。



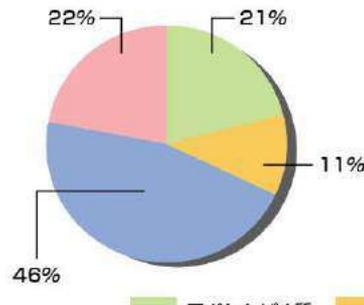
VLDL

肝臓で作られるコレステロールや中性脂肪を運びます。



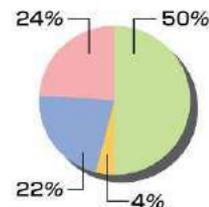
LDL

主にコレステロールを細胞や組織に運びます。



HDL

細胞や組織から余分なコレステロールを引き抜き、肝臓へ運びます。



アポたんぱく質 中性脂肪 コレステロール リン脂質

粒子の大きさ

大

小

小

大

コレステロールの量

少ない

多い

少ない

中性脂肪の量

多い

少ない

比重の大きさ

スタチン系

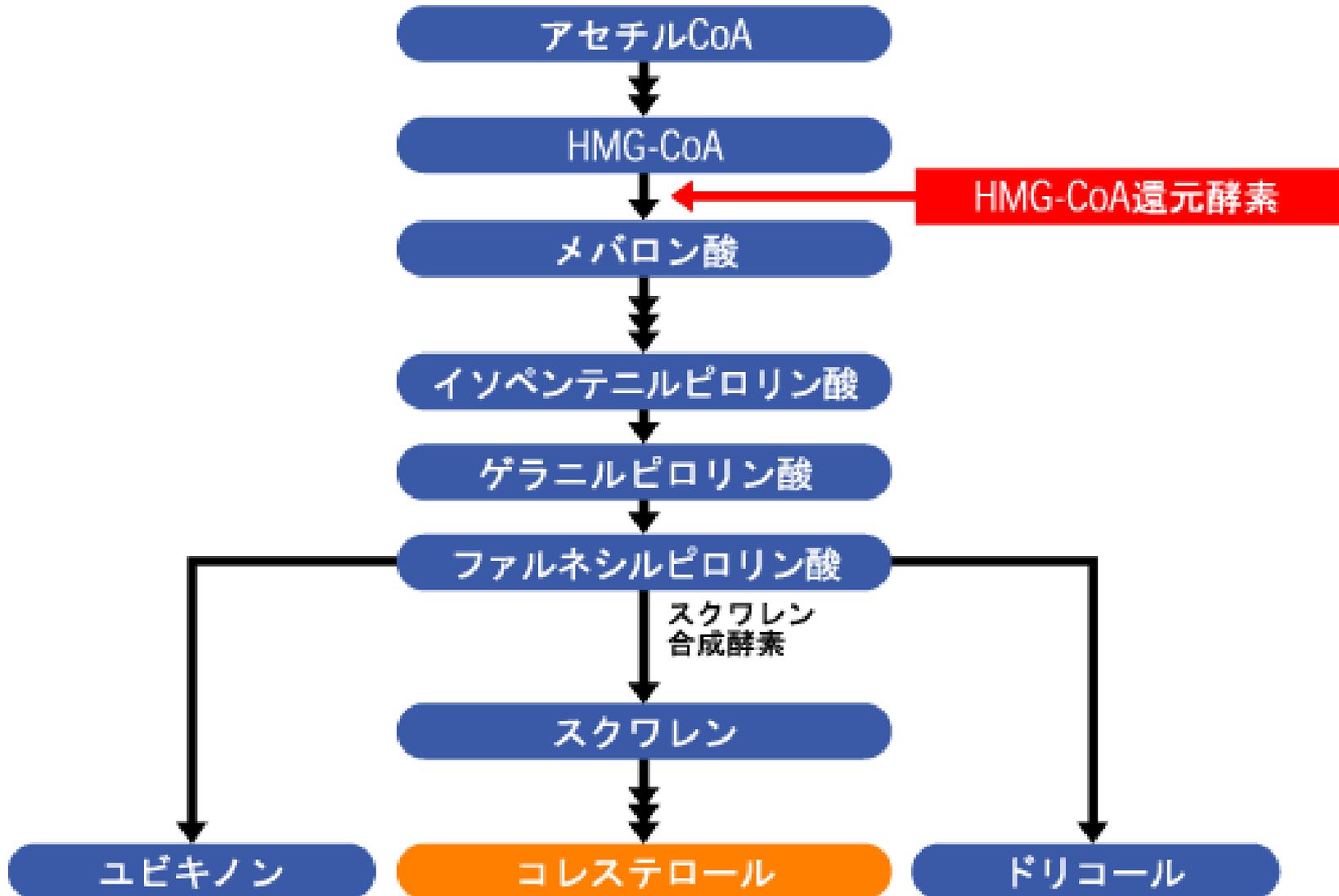
☆プラバスタチン（商品名：メバロチン）

- 肝臓でのコレステロール生合成酵素（**HMG-CoA還元酵素**）を阻害する。これにより血液中のコレステロールが代償的にとりこまれることでコレステロール低下作用をあらわす。

【重大な副作用】

- **横紋筋融解症**・・・骨格筋の壊死によって筋肉の細胞成分が血液中へ流れ出す病態。四肢の脱力（全身倦怠感）、しびれ、筋肉痛 赤褐色尿

HMG-CoA還元酵素



陰イオン交換樹脂

☆ コレスチラミン（商品名：クエストラン）

- 陰イオン交換樹脂は腸管で吸収されず、胆汁酸と結合して排泄されるので、腸肝循環によるコレステロールの肝臓への再吸収を抑制する。

【副作用】

便秘

【相互作用】

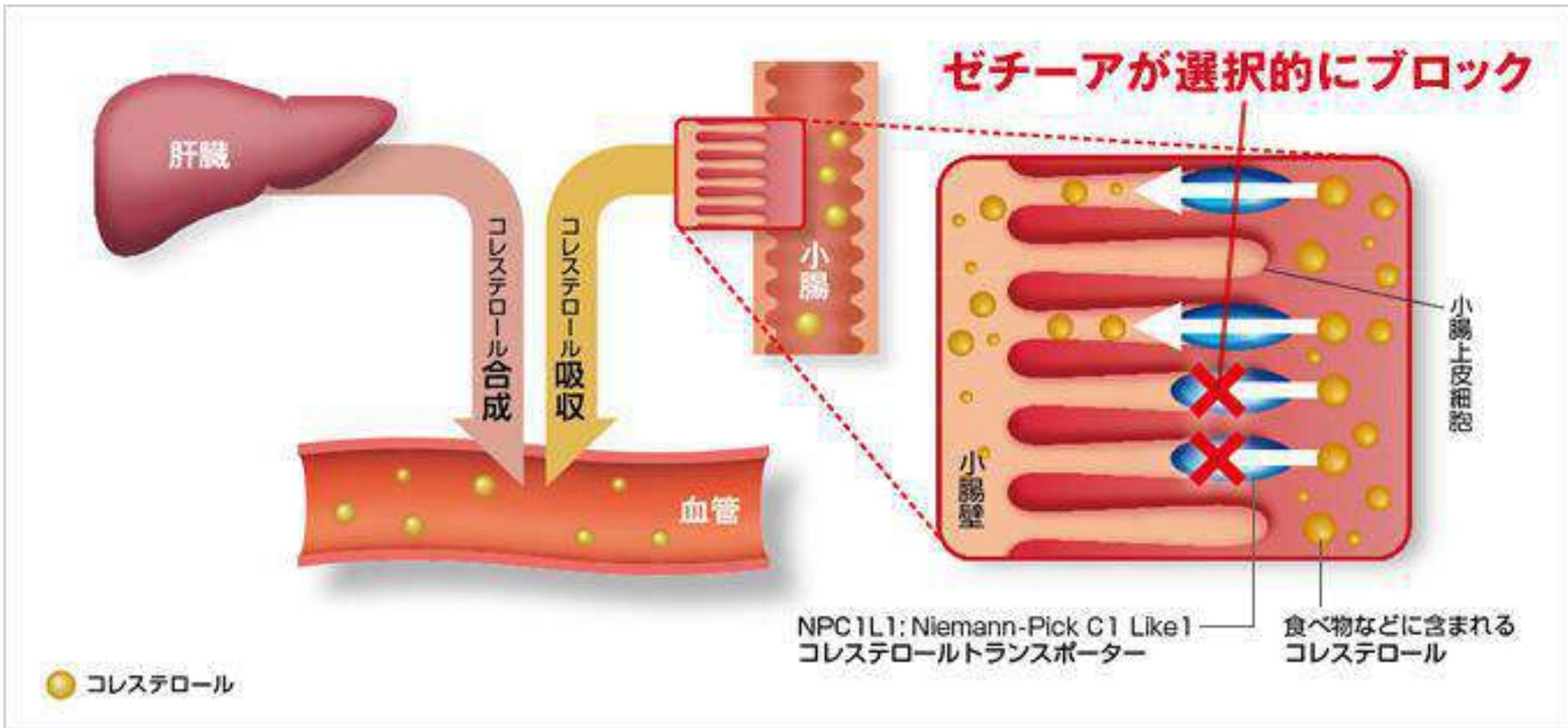
他の薬物を吸着してしまい減弱させる

小腸コレステロール トランスポーター阻害

☆エゼチミブ（商品名：ゼチーア）

- 胆汁性コレステロールの吸収阻害
- 小腸でのコレステロールの吸収を
選択的に阻害する。
- 作用機序が異なるため他剤と併用できる

ゼチーア作用機序



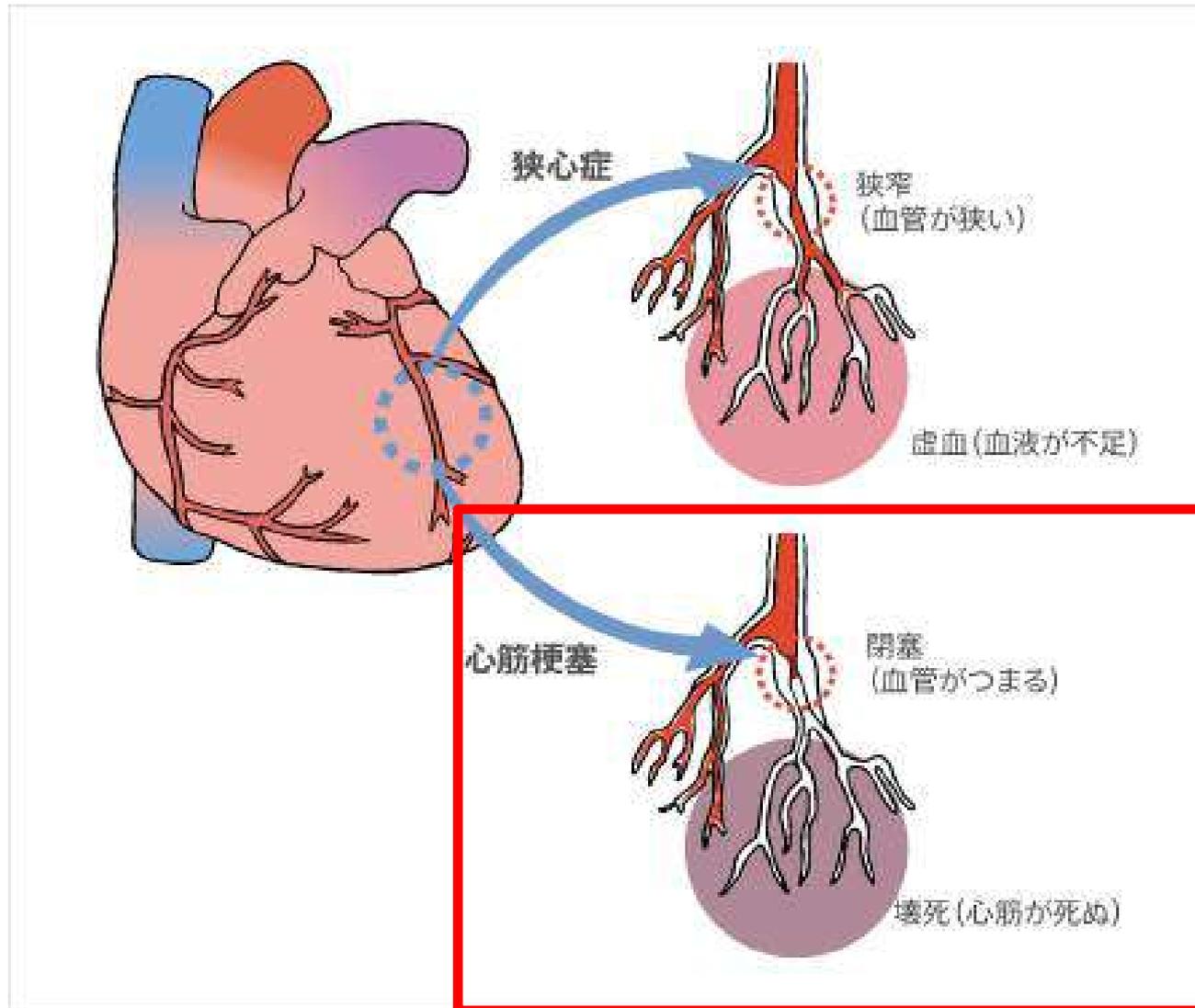
臨床藥理学

4. 心筋梗塞

心筋梗塞と狭心症の違い

	心筋梗塞	狭心症
痛む場所	胸の中央部 左肩、腕、背中にだるさ しびれが広がる まれに右腕や右足に痛みの 広がることもある	前胸部
痛みの特徴	非常にはげしい痛み しめつけられる感じ 重苦しさ	しめつけられる感じ 重苦しさ, 圧迫感
痛みの時間	30分以上続く	1～3分程の短い発作を 繰り返すことが多い
痛み以外の 症状	息苦しさ、冷汗、悪心、発 熱、脈の乱れ	動悸、息切れ

狭心症と心筋梗塞



抗血栓溶解剤

①組織型プラスミノゲンアクチベーター

(商品名：t-PA)

- フィブリンに対する親和性が高いため**血栓上で強い作用を発現する**。フィブリン上でプラスミンを生成しフィブリンを分解する。

【t-PA静注療法】

急性心筋梗塞（6.5時間以内） ・

脳梗塞（4.5時間以内）で点滴静注すると有効。

抗血栓溶解剤

☆ウロキナーゼ

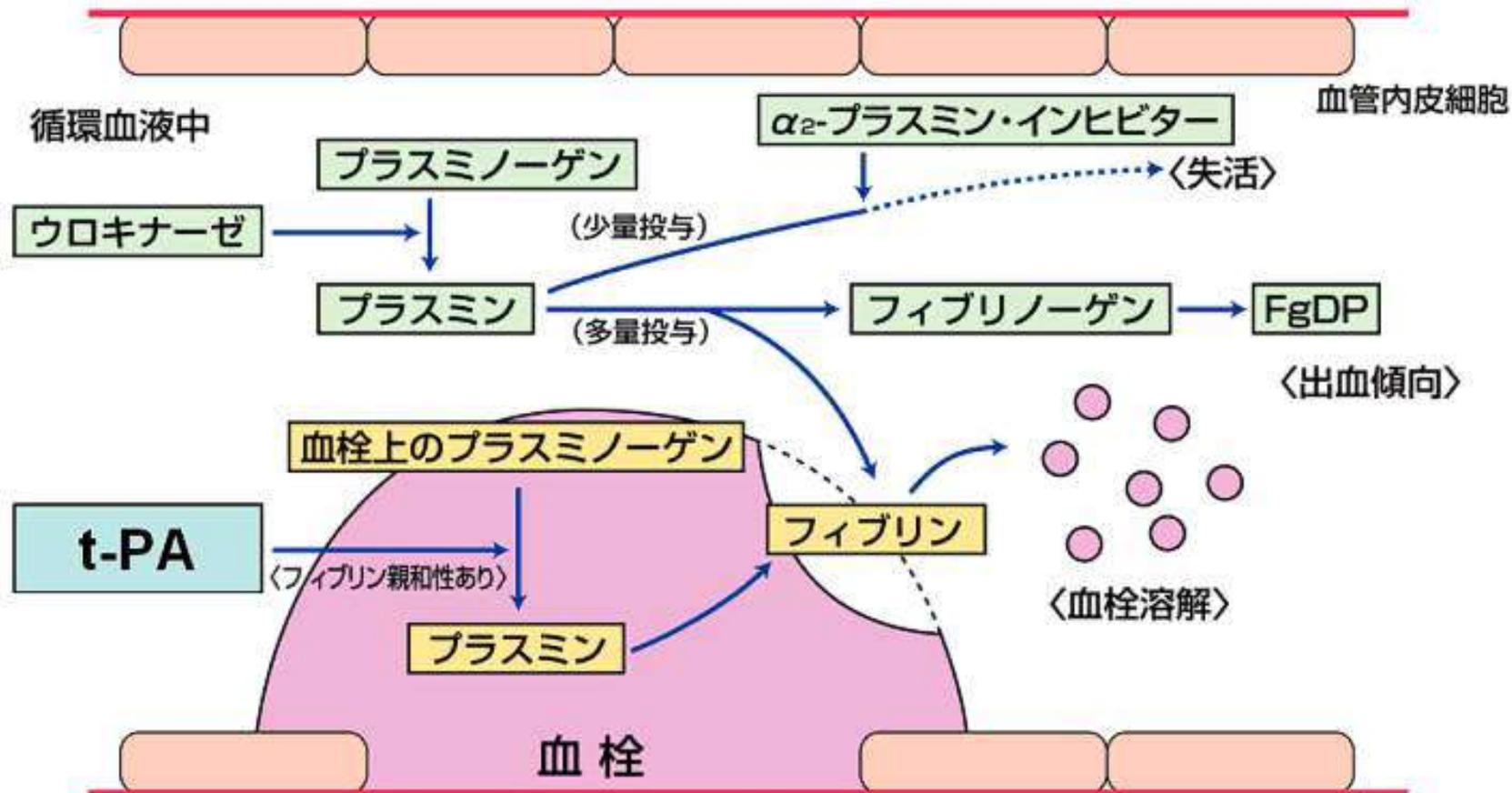
- ヒト尿中フィブリンに対する親和性は低いため**血栓外でも強い**作用を発現する。プラスミノーゲンをプラスミンに変換し血栓中のフィブリンを分解する。

【副作用】

大量出血（重篤な出血）

t-PAの作用機序

t-PAはフィブリンに特異的に結合し血栓溶解作用を示す。



抗凝固剤

☆ヘパリン

(商品名：ヘパリンナトリウム)

血漿中のアンチトロンビンⅢと結合し、
アンチトロンビン作用（トロンビン不活性化作用）を
著しく増強する。長所は毒性が少なく、速効性である。

<過量投与による出血傾向>

拮抗薬（硫酸プロタミン）・・・陽イオン樹脂

治療⇒DICや静脈血栓症・脳梗塞・体外循環装置使用時
血管カテーテル挿入時

抗凝固剤

☆ワルファリン（商品名：ワーファリン）

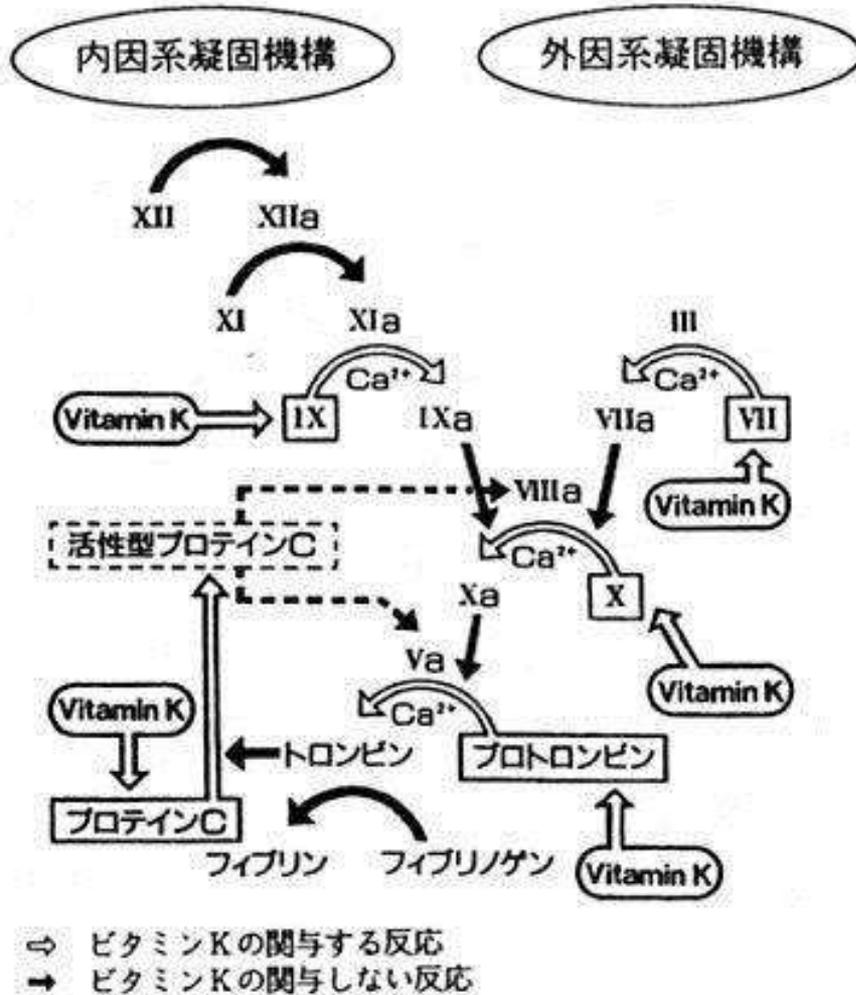
- ビタミンKと拮抗し肝臓でのプロトロンビンの産生を抑える。作用の発現には数日を要するが効果は持続性である
過量投与による出血傾向増大の危険性に対しては解毒剤としてビタミンKを用いる。

<過量投与による出血傾向>

拮抗薬（ビタミンK）・・・プロトロンビン形成過程に
作用する

- ビタミンKを多く含む食物（納豆・青汁等）を摂取すると抗凝固作用が減弱する。

ワルファリンカリウム



〔図4〕血液凝固とVK

*プロトロンビン時間 (prothrombin time: PT)
(外因性、内因性の凝固系のプロトロンビン
などの凝固活性検査)

* INR: international
normalized ratio

INR * が2.5~3.5を超えると大出血のリスクが増大する。特に5.0以上ではその危険性が高いため、ワルファリンKの中止とともにVK投与を考慮する

第十因子阻害剤

☆ダビガトランエテキシラート (商品名：プラザキサ)

- 直接トロンビンを阻害する
〈過量投与による出血傾向〉
拮抗薬・・・特異的中和抗体
- 腎機能検査が必要。腎不全には禁忌
- 半減期が12時間程度なので飲み忘れのないようにする。

抗血小板薬

☆アスピリン（商品名：バイアスピリン錠）

アラキドン酸がトロンボキサンA₂に転化する過程を阻止する。

☆シロスタゾール（商品名：プレタール）

選択的なホスホジエステラーゼⅢ（PDEⅢ）の阻害薬。
血小板内のcAMPを上昇させトロンボキサンA₂による血小板凝集を抑える。

☆チクロピジン（商品名：パナルジン）

血小板内の血小板内のcAMPを上昇させ上昇させトロンボキサンA₂による血小板凝集を抑える。

☆クロピドグレル（商品名：プラビックス）

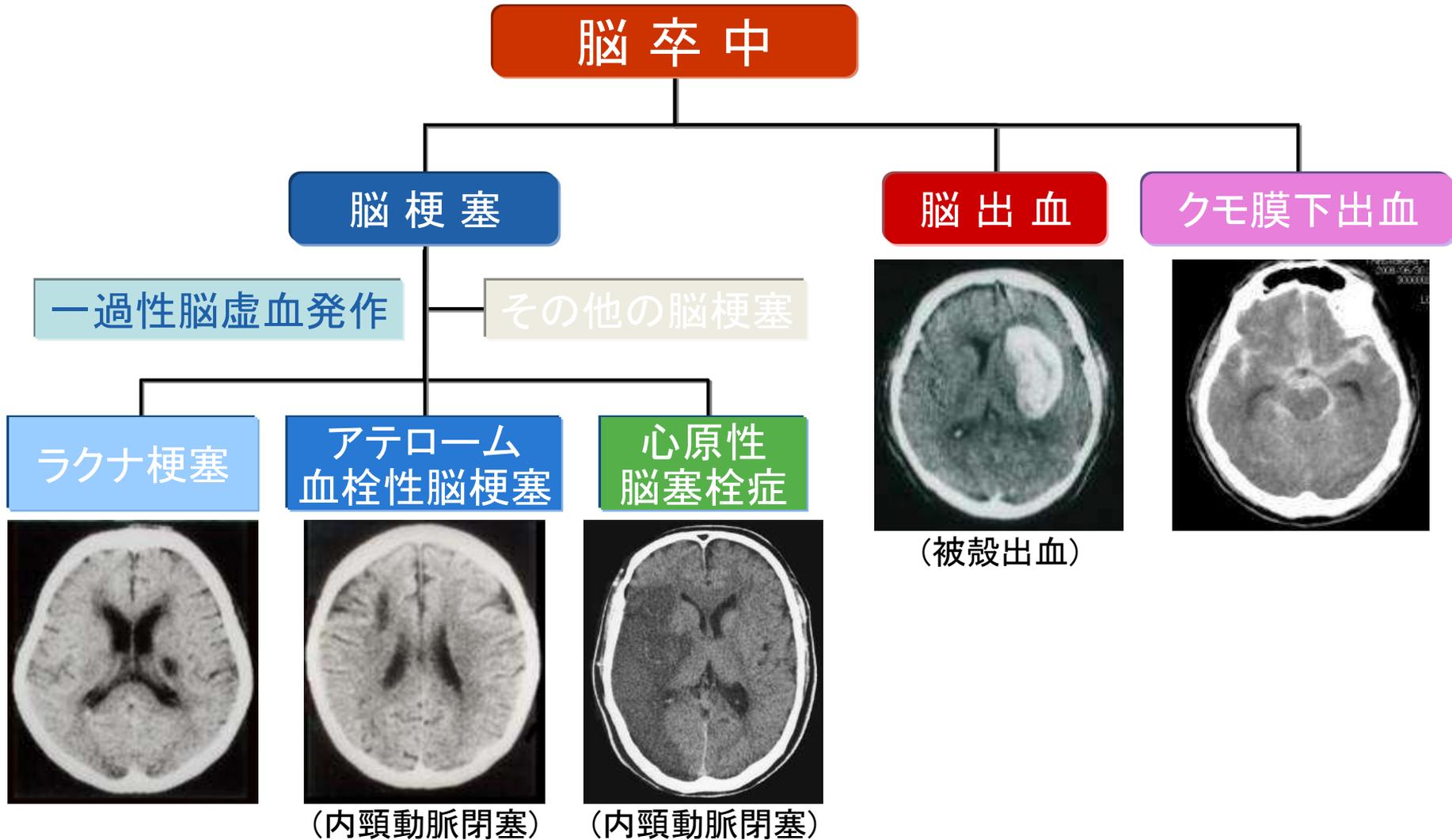
臨床薬理学

9. 脳血管障害

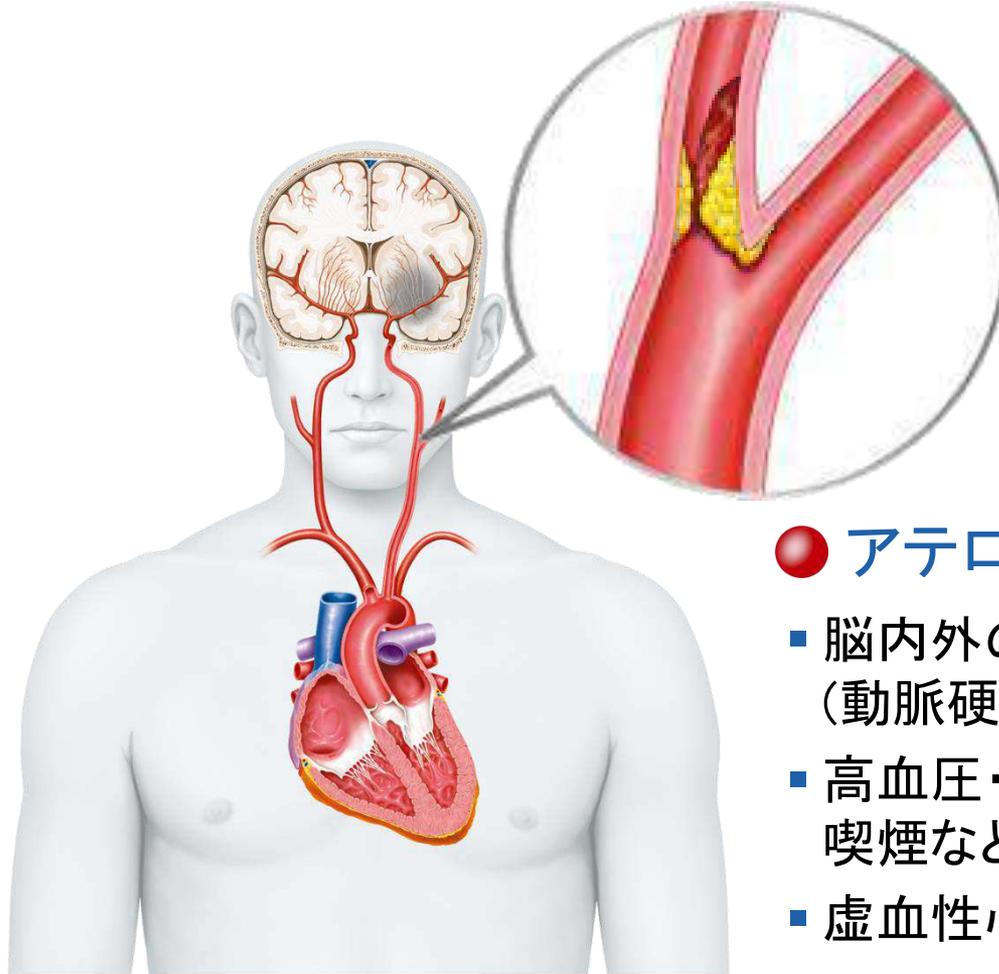
脳梗塞の分類

	アテローム血栓性脳梗塞	ラクナ梗塞	心原生脳塞栓症
定義	脳主幹動脈のアテローム梗塞による狭窄、閉塞が原因となる脳梗塞	脳穿通動脈の細動脈硬化による閉塞が原因となる脳深部の小梗塞	心臓内にできた血栓が動脈内に流入し、脳血管を閉塞することによってできる脳梗塞
発症比率	33.9%	31.9%	27.0%
危険因子	高血圧、糖尿病、脂質代謝異常、喫煙など	高血圧、糖尿病	心疾患 (2/3は心房細動)

脳卒中の病型分類



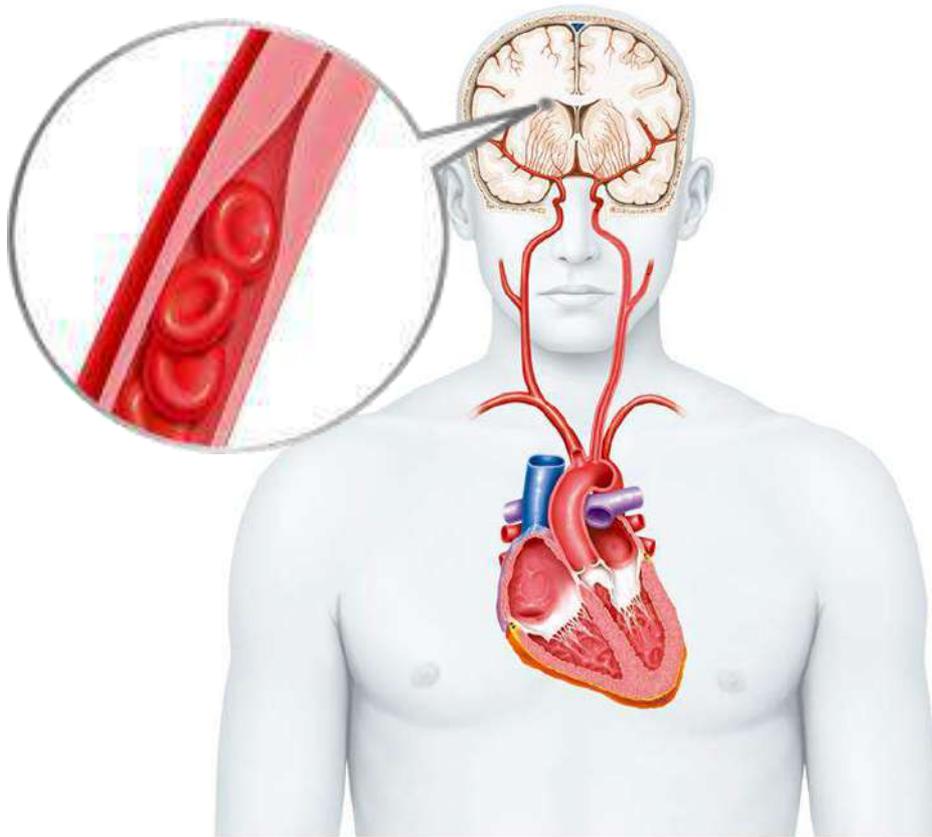
アテローム血栓性脳梗塞



● アテローム血栓性脳梗塞

- 脳内外の大きな血管の閉塞（動脈硬化）
- 高血圧・糖尿病・脂質異常症・喫煙など
- 虚血性心疾患の合併

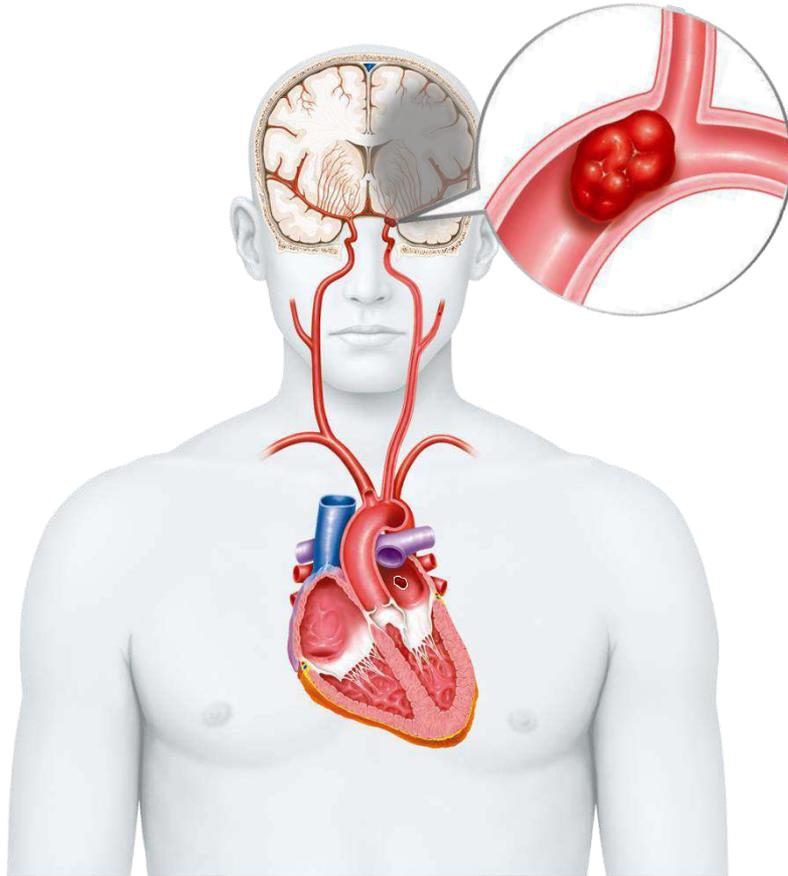
ラクナ梗塞



● ラクナ梗塞

- 脳内の細い動脈の閉塞
- 高血圧・糖尿病・喫煙など
- この動脈が破れると脳出血

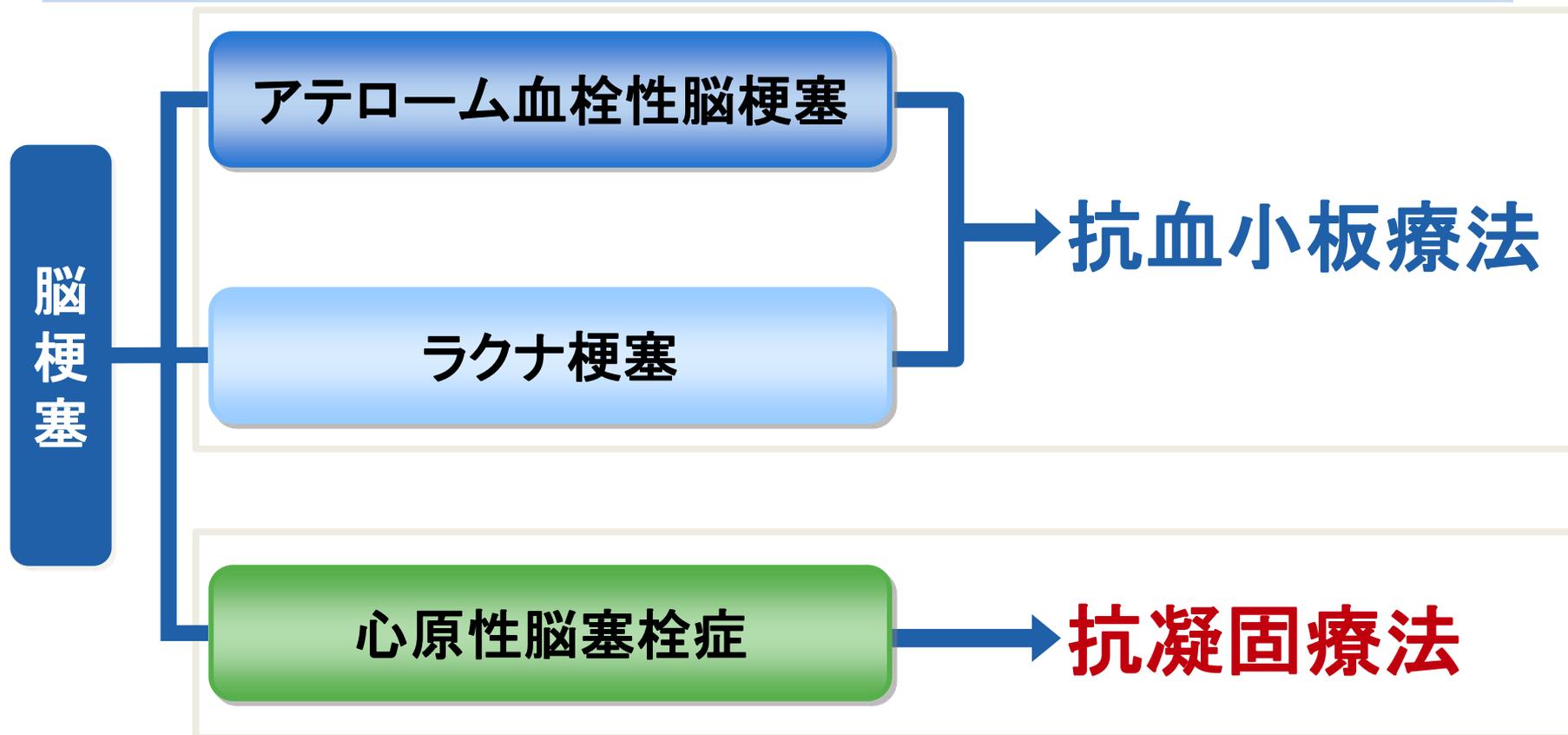
心原性脳塞栓症



● 心原性脳塞栓症

- 心臓病が原因
(心臓内でできた血栓)
- 心房細動・急性心筋梗塞・
心臓弁膜症・心筋症など
- 脳梗塞の中では最も重症

脳梗塞の病型と抗血栓療法



- 病型がアテローム血栓性脳梗塞かラクナ梗塞であっても、**心房細動**がある場合抗凝固療法を選択。

抗血栓溶解剤

①組織型プラスミノゲンアクチベーター

(商品名：t-PA)

- フィブリンに対する親和性が高いため**血栓上で強い作用を発現する**。フィブリン上でプラスミンを生成しフィブリンを分解する。

【t-PA静注療法】

急性心筋梗塞（6.5時間以内） ・

脳梗塞（4.5時間以内）で点滴静注すると有効。

抗血栓溶解剤

☆ウロキナーゼ

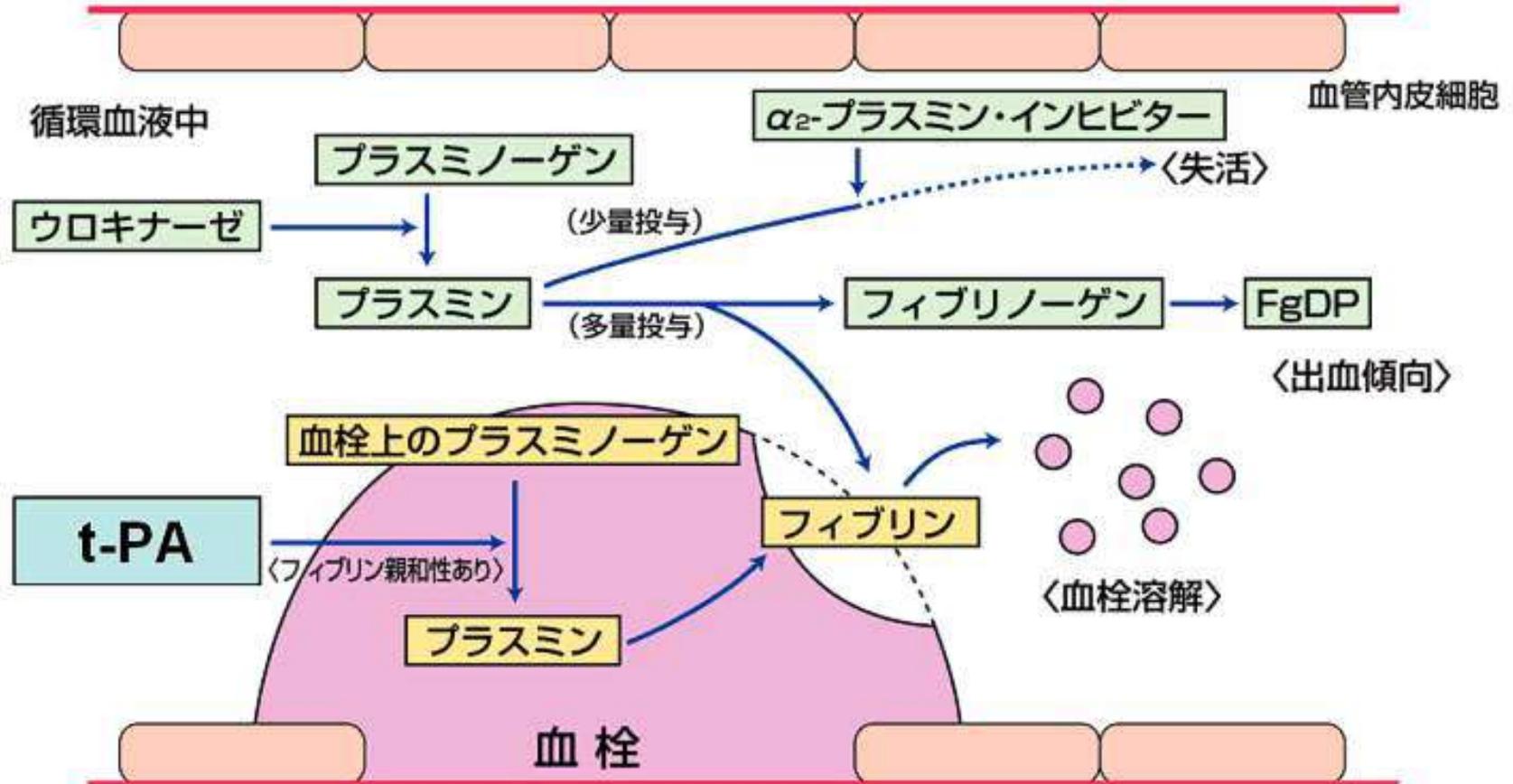
- ヒト尿中フィブリンに対する親和性は低いため**血栓外でも強い**作用を発現する。プラスミノーゲンをプラスミンに変換し血栓中のフィブリンを分解する。

【副作用】

大量出血（重篤な出血）

t-PAの作用機序

t-PAはフィブリンに特異的に結合し血栓溶解作用を示す。



脳保護薬

- ☆エダラボン（商品名：ラジカット）
フリーラジカルスカベンジャー
フリーラジカルの除去
⇒脳細胞死を防ぐ

【副作用】

急性腎不全⇒腎機能チェック
投与速度を60分以上にする