

降压薬

Ca拮抗薬

- 強力な降圧作用を有し、軽症から重症高血圧まで単独または多剤との併用で有用
- 重篤な副作用がなく、検査データなどが不明の状態でも第一選択薬として使用可能

分類

- 血管拡張作用の強いジヒドロピリジン系と刺激伝導系抑制作用と心収縮力抑制作用の強い非ジヒドロピリジン系に分類される。

◇ジヒドロピリジン系

ニフェジピン(アダラート)

ペニジピン(コニール)

アムロジピン(ノルバスク、アムロジン)

シルニジピン(アテレック)

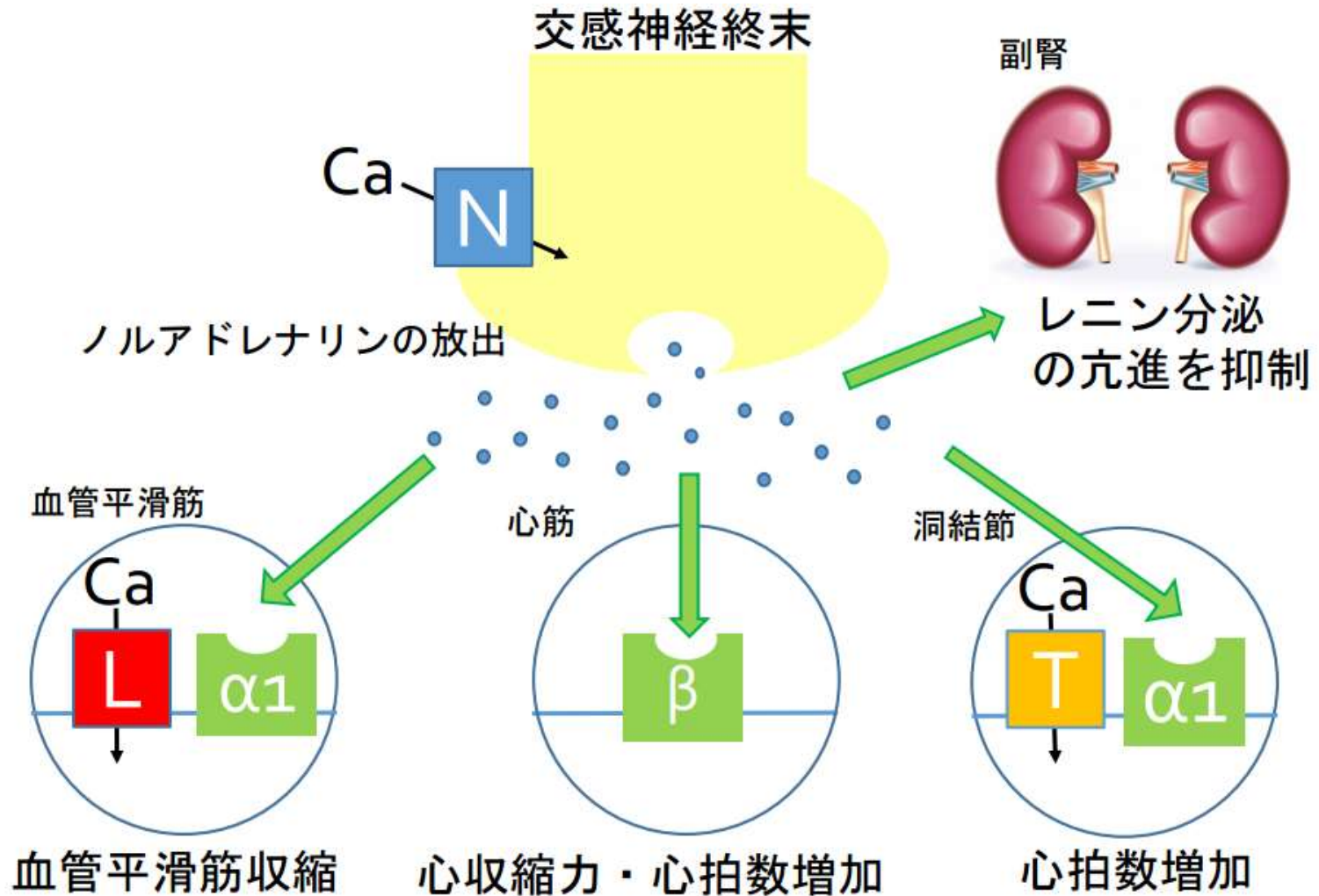
アゼルニジピン(カルブロック)

◇非ジヒドロピリジン系

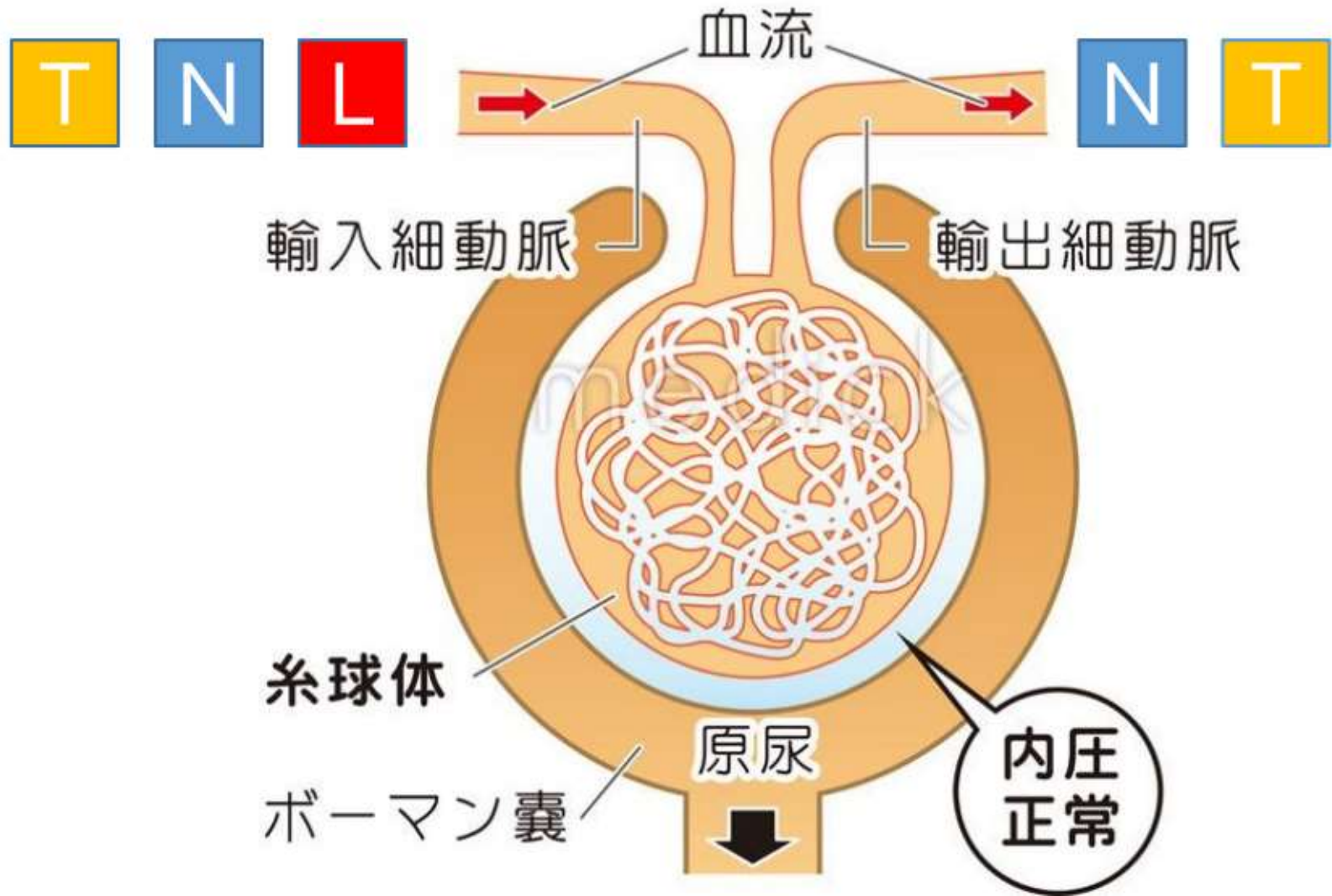
ジルチアゼム(ヘルベッサー)

ベラパミル(ワソラン)

カルシウムチャネルの種類



腎臓でのカルシウムチャンネル



カルシウムチャネルの種類

標的臓器	L 型抑制	N 型抑制	T 型抑制
心臓	心収縮力 低下	心拍数 低下	心拍数 低下
交感神経	脈拍数 増加	脈拍数 低下	脈拍数 低下
腎臓	糸球体内圧 上昇	糸球体内圧 低下	糸球体内圧 低下
副腎		アルドステロン 抑制	

比較①

	アムロジン®	アダラート CR®	コニール®	カルブロック ®	ランデル®
一般名	アムロジピン 最高血中濃度・半減期 ともに長いため、反射 性頻脈などの交感神経 活化による副作用が少 ない	ニフェジピン	ベニジピン	アゼルニジピ ン GFJ禁止	エホニジピン
阻害するCa チャンネル					
半減期	36時間	8.1時間	1～2時間	19～23時間	2時間
最高血中濃 度	7時間	3時間	1時間	2～3時間	1.4～2.2 時間
作用時間	24時間	24時間	24時間	24時間	24時間

比較②

	アテレック®	ニバジール®	カルスロット®	バイミカート®
一般名	シルニジピン	ニルバジピン	マニジピン	ニソルジピン
阻害するCaチャネル				
半減期	2.3時間	11時間	7.3時間	9時間
最高血中濃度	2～4時間	空腹時1.5時間	6時間	空腹時1.5時間
作用時間	24時間	8～10時間		24時間

適応症

商品名	一般名	適応症			
		高血圧	狭心症	異型狭心症	不整脈
アダラート	ニフェジピン	○	○	CR錠のみ	
アムロジン ノルバスク	アムロジピン	○	○		
エカテリシン	ニトレンジピン	○	○		
コニール	ベニジピン	○	○		
バイミカード	ニソルジピン	○	○	○	
ランデル	エホニジピン	○	○		
ヘルベッサー	ジルチアゼム	○	○	○	
カルブロック	アゼルニジピン	○			
アテレック	シルニジピン	○			
ワソラン	ベラパミル		○		○

比較

- アムロジピン(ノルバスク): 高い安全性、処方頻度1位、降圧作用強力
- ニフェジピン(アダラート): 血管選択性が高く、降圧作用が強い、冠攣縮予防効果あり、血圧が高めの異型狭心症にも用いられる
- シルニジピン(アテレック): 腎保護作用、血圧低下、蛋白尿減少、降圧作用弱め
- アゼルニジピン(コニール): 腎保護作用、降圧作用穏やかであり、心拍数への影響少ない

比較

- エホニジピン(ランデル): 腎保護作用、高齢HT合併CKD患者への投与は腎機能＋心血管イベントを有意に改善
- ニカルジピン(ペルジピン): 脳血管特異的に作用、血管選択性が高くキレが良かったため調節しやすい **禁忌: 頭蓋内出血**
- ニルバジピン(ニバジール): 脳血管特異的 **禁忌: 頭蓋内出血**
- ニソルジピン(バイミカード): GFJの影響を多大に受けるため、飲んだ後4日間は服用しない

比較

- ベンゾジアゼピン系

ジルチアゼム(ヘルベッサ):

◇降圧作用穏やかで徐脈傾向に→狭心症に

◇冠動脈の拡張作用が強く、血圧をあまり下げない→正常血圧狭心症に頻用

◇心筋に作用して洞性興奮や房室伝導をブロック→高血圧で頻脈傾向の患者に

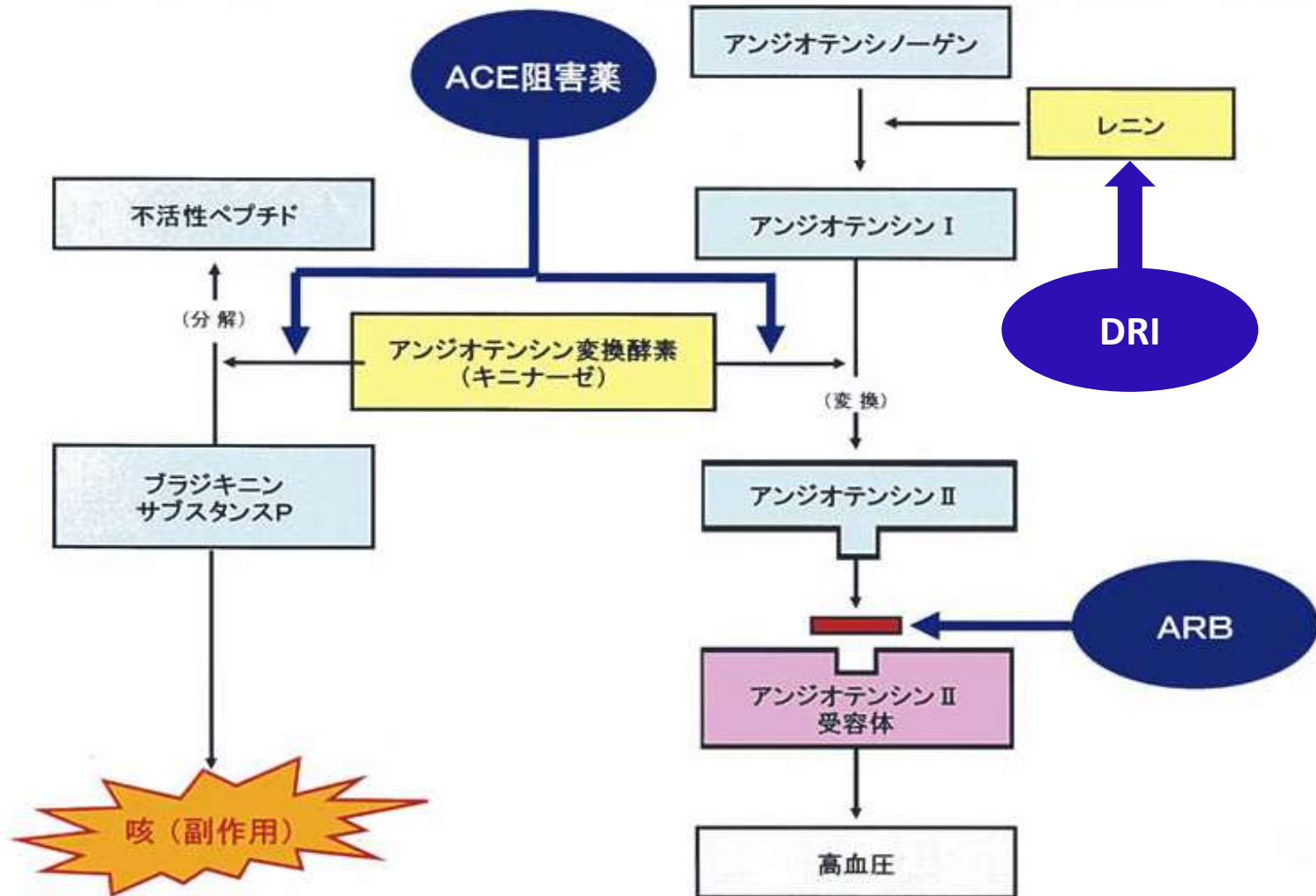
比較

- フェニルアルキルアミン系
ベラパミル(ワソラン)

L型CaチャネルのV部位に作用。心臓選択性が高く、降圧目的での適応はなし。抗不整脈薬として使用

ACE阻害薬・ARB

ACE阻害薬とARBとの作用機序



作用機序

- レニンそのものには血圧を上げる作用はない。ATは強力な血管収縮作用を発揮して血圧を上昇させる。
- AT II は副腎にも作用してアルドステロンの生成・分泌を促進させて血圧を上昇させる。
- 血液循環量が増加したり、血圧が上昇するとレニン分泌は抑制されてレニン・アンギオテンシン系の働きは低下する。

ACEI・ARB

表1 代表的なアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬

商品名	一般名	代謝経路	用量（/日）	薬価（円）
レニベース [®]	エナラプリル	腎臓	5～10mg	76.5（5mg）
コバシル [®]	ベリンドプリル	腎臓	2～4mg	72.3（2mg）
セタプリル [®]	アラセプリル	腎臓	25～75mg	62.6（50mg）
タナトリル [®]	イミダプリル	腎臓	5～10mg	69.2（5mg）
エースコール [®]	テモカプリル	肝臓・腎臓	2～4mg	77.8（2mg）
ロンゲス [®]	リシノプリル	腎臓	10～20mg	73.5（10mg）

表2 代表例なアンジオテンシンⅡ受容体阻害薬（ARB）

商品名	一般名	代謝経路	用量（/日）	薬価（円）
ニューロタン [®]	ロサルタン	肝臓	25～50mg	155.6（50mg）
プロプレス [®]	カンデサルタン	肝臓	4～8mg	150.3（8mg）
ディオバン [®]	バルサルタン	肝臓	40～80mg	125.3（80mg）
ミカルディス [®]	テルミサルタン	肝臓	20～40mg	142.4（40mg）
オルメテック [®]	オルメサルタン	肝臓	10～20mg	142（20mg）
アバプロ [®]	イルペサルタン	肝臓	50～100mg	142.5（100mg）

ARBの価格は、おおむねACE阻害薬の2倍である。

ACEI

適応症	商品名	作用持続時間	排泄	構造	その他
高血圧	アデカット	12~24時間	腎	-COOH基	プロドラッグ
	インヒベース	24時間以上	腎肝		
	エースコール				
	オドリック				
	<u>カプトリル</u>	4時間	腎	-SH基	活性型
	<u>コナン</u>	24時間以上		-COOH基	プロドラッグ
	<u>コバシル</u>				
	<u>セタプリル</u>	12~24時間		-SH基	
<u>タナトリル</u>	24時間以上	腎肝			
チバセン					
慢性高血圧 腎炎	<u>レニベース</u>	24時間	腎	-COOH基	活性型
	<u>ロンゲス</u>	24時間以上			
糖尿病性高血圧 腎症	タナトリル			24時間以上	腎

ACE阻害薬と適応症

一般名 商品名	高血圧症	腎性高血圧症	腎血管性 高血圧症	悪性 高血圧症	慢性心不全	T1DMCKD
カプトプリル (カプトリル)	●	●	●	●		
ベナゼプリル (チバセン)	●					
イミダプリル (タナトリル)	●	●				●
エナラプリル (レニベース)	●	●	●	●	●	
アラセプリル (セタプリル)	●	●				
デラプリル (アデカット)	●	●	●			
シラザプリル (インヒベース)	●					
リシノプリル (ロンゲス/ゼストリル)	●				●	
テモカプリル (エースコール)	●	●	●			
キナプリル (コナン)	●					
ベリンドプリル (コバシル)	●					
トランドラプリル (プレラン/オドリック)	●					

比較

- イミダプリル(タナトリル): 糖尿病腎症・腎保護にも適応(腎保護)、空咳の発現頻度が低い
- エナラプリル(レニベース): 慢性心不全にも適応(心保護)
- デラプリル(アデカット): 速効型
- シラザプリル(インヒベース): 降圧作用はレニベースよりも強い
- キナプリル(コナン): プロドラック
- テモカプリル(エースコール): 吸収のよいプロドラッグ

比較

- ペリンドプリル(コバシル): 有効域が広く、血管リモデリング改善作用あり
- リシノプリル(ゼストリル・ロンゲス): 高血圧、慢性心不全に適応
- トランドプリル(オドリック・プレラン): 高血圧に適応
- カプトプリル(カプトリル): 高血圧、腎性高血圧、腎血管性高血圧、悪性高血圧に適応、**強皮症腎クリーゼ緊急時に使用**
- アラセプリル(セタプリル): 高血圧、腎性高血圧に適応
- ベナゼプリル(チバセン): 高血圧に適応

ARB(AT II 受容体拮抗薬)

- レセプターレベルでAt II の作用をブロックする。
- 両側腎動脈狭窄症例・妊婦を除けば特に禁忌となる病態はなく、また副作用もめまいなど降圧に伴うものがほとんどで、ACE阻害薬に比べると降圧効果は確実
- 副作用は主に高K血症、腎機能低下

◇降圧作用やや弱い

- ロサルタン(ニューロタン)★
- カンデサルタン(ブロプレス)★★
- バルサルタン(ディオバン)★★

◇降圧作用やや強い

- テルミサルタン(ミカルディス)★★★
- オルメサルタン(オルメテック)★★★+
- イルベサルタン(イルベタン・アバプロ)★★★
- アジルサルタン(アジルバ)★★★★

●ロサルタン(ニューロタン)

- 降圧作用は弱い
- 尿酸排泄促進作用あり
- HTおよび蛋白尿に伴うT2DMCKDに適応あり

●カンデサルタン(ブロプレス)

- 心不全に適応あり
- 降圧作用弱い

●バルサルタン(ディオバン)

- 降圧作用弱い

●テルミサルタン(ミカルディス)

- 完全肝代謝

●オルメサルタン(オルメテック)

- 降圧効果強い、抗酸化作用、抗ストレス作用、インスリン抵抗性改善、エストロゲン作用増強(→抗コレステロール作用)、脳血流増加作用

●イルベサルタン(イルベタン・アバプロ)

- 腎保護作用に関するエビデンスが豊富
- 尿酸値低下作用あり

●アジルサルタン(アジルバ)

- 降圧効果強い、夜間や早朝高血圧に効果あり

PPAR γ 活性化作用

- テルミサルタンとイルベサルタンには核受容体転写因子であるperoxisomeproliferator activated receptor gamma (PPAR γ)を活性化作用のあることが報告されている.
- 活性化されたPPAR γ は糖・脂質代謝を改善するとともに抗炎症・抗動脈硬化作用を示す.

排泄経路の違い

- 肝：ミカルディス(テルミサルタン)
ディオバン(バルサルタン)
- 胆汁排泄＋腎排泄：
ブロプレス(カンデサルタン)
オルメテック(オルメサルタン)
アジルバ(アジルサルタン)
ニューロタン(ロサルタン)

利尿薬

- ループ利尿薬

Henleループ上行脚のNa/K/Cl共輸送体に作用

◇副作用: 難聴、間質性腎炎、低Cl性アルカローシス、体液減少、低K、低Na、高尿酸血症

- サイアザイド系(チアジド系)利尿薬

遠位尿細管におけるNa/Cl共輸送体に作用

◇副作用: 低K、耐糖能異常、高尿酸血症、高Ca、低Mg

- アルドステロン拮抗薬

皮質集合管でのNa/K交換系に作用、心筋保護作用あり

◇副作用: 高K血症、女性化乳房、男性化作用

- **バソプレシンV2受容体拮抗薬**

腎集合管の血管側細胞膜にあるバソプレシンV2受容体に作用して水利尿を促す

副作用: 高Na、高K、腎不全、血栓塞栓症、口渇、血中尿酸値上昇、高血糖

- **浸透圧利尿薬**

脳圧降下や緑内障の眼圧降下、メニエール病などに使用

- **炭酸脱水素酵素阻害薬**

近位尿細管で炭酸脱水素酵素阻害することで HCO_3^- とともに Na^+ 再吸収を阻害

副作用: 代謝性アシドーシス、低Na、低K

利尿薬

炭酸脱水酵素阻害薬	アセタゾラミド
ループ利尿薬	フロセミド、ブメタニド アゾセミド、ピレタニド
チアジド系利尿薬	サイアザイド系 〇〇チアジド
K保持性利尿薬	スピロラクトン、カンレノ酸カリウム エプレレノン、トリアムテレン
心房性ナトリウム利尿ペプチド	カルペリチド
浸透圧性利尿薬	D-マンニトール、イソソルビド
バソプレシンV2受容体拮抗薬阻害薬	トルバプタン

ループ利尿薬

一般名	フロセミド	アゾセミド	トラセミド
商品名	ラシックス	ダイアート	ルプラック
常用量	40~80mg	60mg	4~8mg
作用時間	約6時間	約12時間	約8時間
心性浮腫 (うっ血性心不全) 腎性浮腫 肝性浮腫	○	○	○
高血圧	☆	-	-
月経前緊張症 末梢血管障害による浮腫 尿路結石排出促進	○	-	-
作用発現時間	0.1-1h	-1h	0.5-1h
バイオアベイラビリティ	10-100%	20%	90%

それぞれの特徴

• フロセミド(ラシックス)

- ◇効果持続時間が短く、効果減弱後Na再吸収亢進を招きやすい。また、ボーラス投与はtachyphylaxisを起こしやすく、2回目以降の投与の効果は1回目よりもかなり少なくなる。
- ◇具体的な持続投与の方法としては20-40mgのボーラス投与を行った後、GFRの程度や利尿効果によって2.5-40mg/hrでの持続投与を行う。(血中濃度を早く有効域に到達させるためにボーラス投与は必要)

• トラセミド(ルプラック)

- ◇アルドステロン受容体拮抗作用あり、その他のループ利尿薬と比べて低K血症を来たしにくいとされている。

• アゾセミド(ダイアート)

◇J-MELODIC試験: NYHA class II - IIIの慢性心不全320症例においてアゾセミドとフロセミドの効果を比較した試験。フロセミドよりもアゾセミドの方が「心血管死またはうっ血性心不全による予期せぬ入院」を45%リスク軽減させ、有意に体重減少、ANP・BNPを減少させた。

また、 β 遮断薬、RAS抑制薬非投与例では長時間作用型ループ利尿薬の投与を考慮した方がよいという可能性も示されている。

サイアザイド系(チアジド系)利尿薬

- トリクロルメチアジド(フルイトラン)
 - ヒドロクロロチアジド(ニュートライド)
- ◇適応: 高血圧症、悪性高血圧、うっ血性心不全、腎性浮腫、肝性浮腫、月経前緊張症などに使用する。
- ◇副作用: 低Na・K血症、代謝性アルカローシス、高Ca血症、高chol血症、高尿酸血症、痛風発作誘発、高血糖
- ☆利尿薬の中では最も降圧作用が強い!

アルドステロン拮抗薬

- スピロノラクトン(アルダクトンA)

◇適応: 高血圧症、うっ血性心不全、腎性浮腫、肝性浮腫、悪性腫瘍に伴う浮腫および腹水、原発性アルドステロン症の診断および改善

◇副作用: 高K血症(腎機能障害やACE阻害薬併用時は特に注意!)、女性化乳房

- エプレレノン(セララ)

- アンドロゲンやプロゲステロンなどの性ホルモンに作用せず、アルドステロンにだけ作用するように改良されたもの。

バソプレシンV2受容体阻害薬

- トルバプタン(サムスカ)

- ◇作用機序:腎集合管における水の再吸収を抑制することで、電解質排泄を伴わない選択的な水排泄を促進する。

- ◇適応:他の利尿薬使用でも効果が不十分な体液貯留のある心不全患者。特に血清Na値が低値の患者は良い適応。

利尿薬として単独で第一選択ではない!

- ◇用法・用量:サムスカ1日1回15mgを経口投与する。

- ◇副作用:脱水症状、高Na血症、意識障害、口渇

* 急激な血清Na値上昇→橋中心髄鞘崩壊症を引き起こす恐れがあるため、入院にて投与を開始し、頻回にNa値を測定するのが望ましい

hANP(心房性Na利尿ペプチド製剤)

- 作用機序: 血管拡張作用、利尿作用、交感神経抑制作用などのさまざまな作用を発揮するとされる。
- 肺動脈楔入圧を低下させ、心拍出量を増加させるが、心拍数は増やさない。
- 用法・用量: 血圧および腎機能を参考にする。通常は0.0125-0.025 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 程度の低用量から開始し、0.025-0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で維持することが多い。最大0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ まで増量が可能である。
- 投与期間については諸説あり、低用量で長期間の投与を勧める説もあるが、一般的には数日から1週間以内に留めた方が良いと思われる。
- 副作用: 血圧低下、過剰利尿
- **禁忌: 心原性ショックなどの重篤な低血圧患者、脱水患者**