

循環器治療薬概観

分子薬理学
20200904

- 抗**高血圧**薬（**高血圧**治療薬；**臓器保護**）
- **狭心症**治療薬（**心筋梗塞**）
- 心不全治療薬（急性・慢性心不全；予防）
- 抗不整脈薬
- 利尿薬（浮腫、うっ血；高血圧；腎保護）
- 高脂血症治療薬（動脈硬化症）
- 血栓症・出血治療薬

『新薬理学入門』, Katzung
柳澤輝行



東北大学

循環器治療薬のターゲット

- 血管(内皮細胞、平滑筋)
- 心臓(電氣的・機械的活動)
変時・変伝導・変力作用; **冠動脈**
- 腎臓(体液量; 内分泌系)
- 血液(体液量; 凝固因子・血小板)
- 神経系・内分泌系・オートコイド・免疫系

「血管年齢」: 人は血管とともに老いる。(シデナム)

A man is as old as his arteries. Sydenhan T.

(1624-89) 英国のヒポクラテス、ジョン・ロックの友人

図5 主な死因の構成割合（平成30年）

死亡総数：1,362,482人
 循環器系の疾患 352,490人
 + (25.9%)

心血管系疾患死=28%

腎不全と認知症の半分 (28%)

自殺 1.5%

血管性及び詳細不明の認知症 1.5%

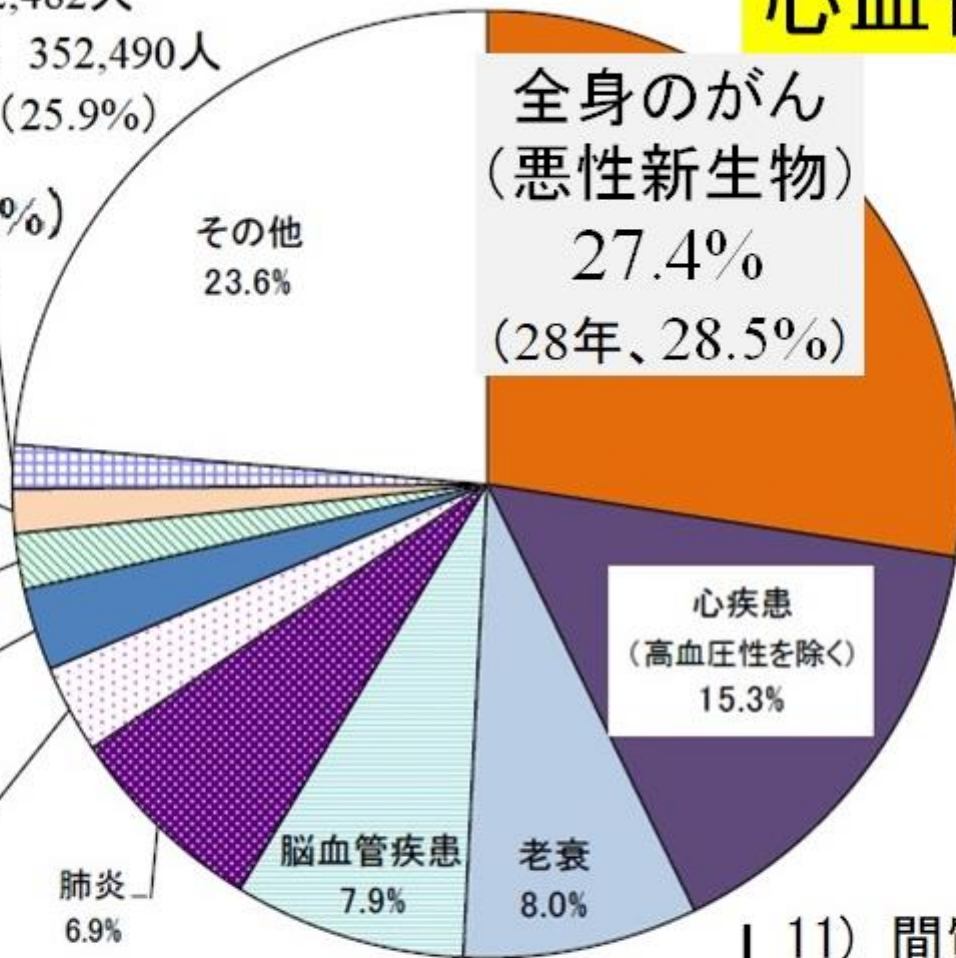
腎不全 1.9%

誤嚥性肺炎 2.8%

不慮の事故 3.0%

腎臓=ネフロン+血管網

認知症と腎不全の半分を加えて



全身のがん
 (悪性新生物)
 27.4%
 (28年、28.5%)

肺がん
 7.4万人

肺炎(L)
 9.7%

- L 11) 間質性肺疾患 19,320
- 12) アルツハイマー病 19,095
- H 13) 大動脈瘤及び解離 18,801
- L 14) 慢性閉塞性肺疾患 18,572
- 15) 肝疾患 17,258

容量→靜脈還流

Venules
細靜脈

副交感神經

心臟
Heart

心拍出量 = SV X HR
SV: 一回拍出量
HR: 心拍數

心拍出量

中樞神經系-
交感神經系

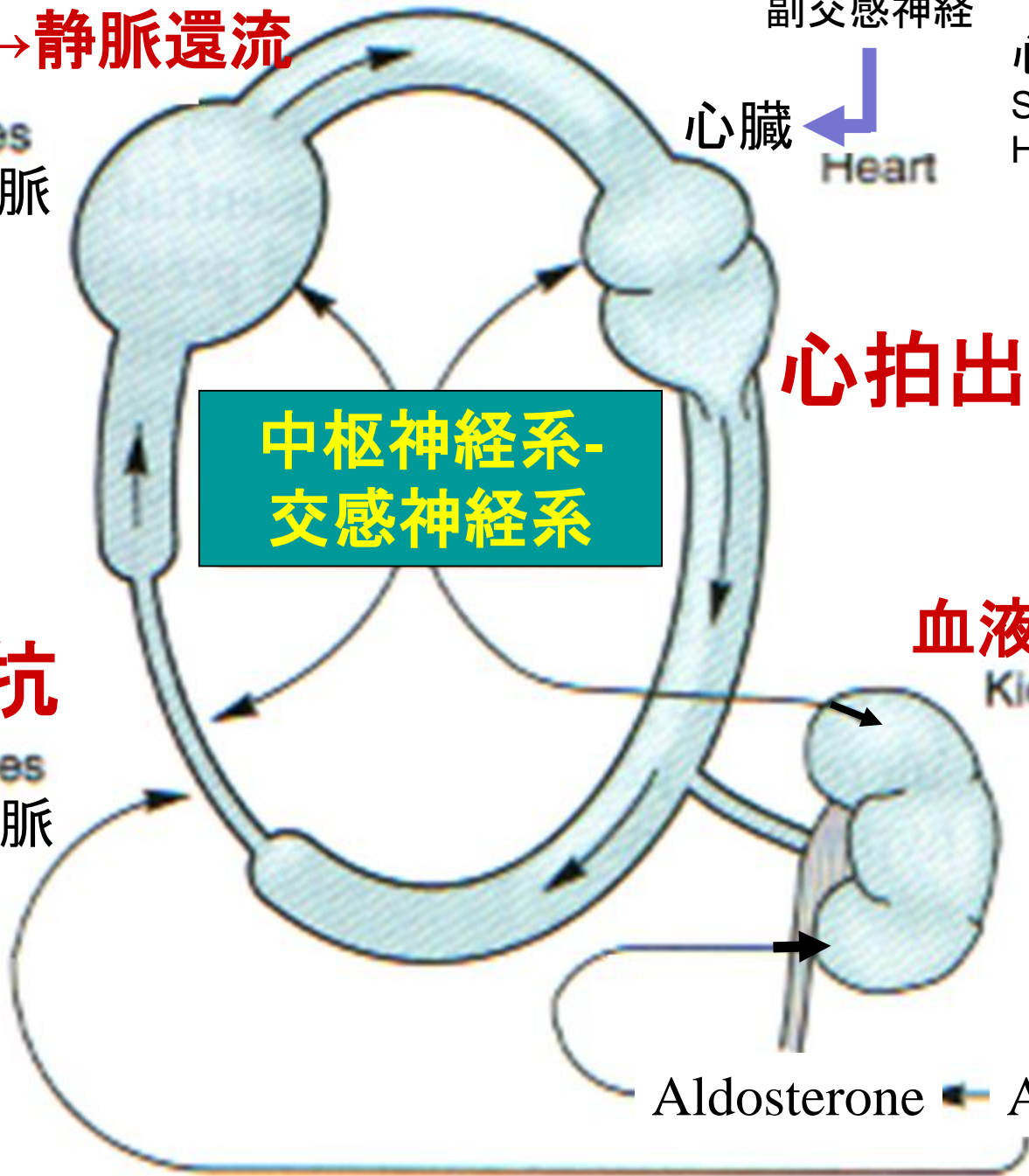
抵抗

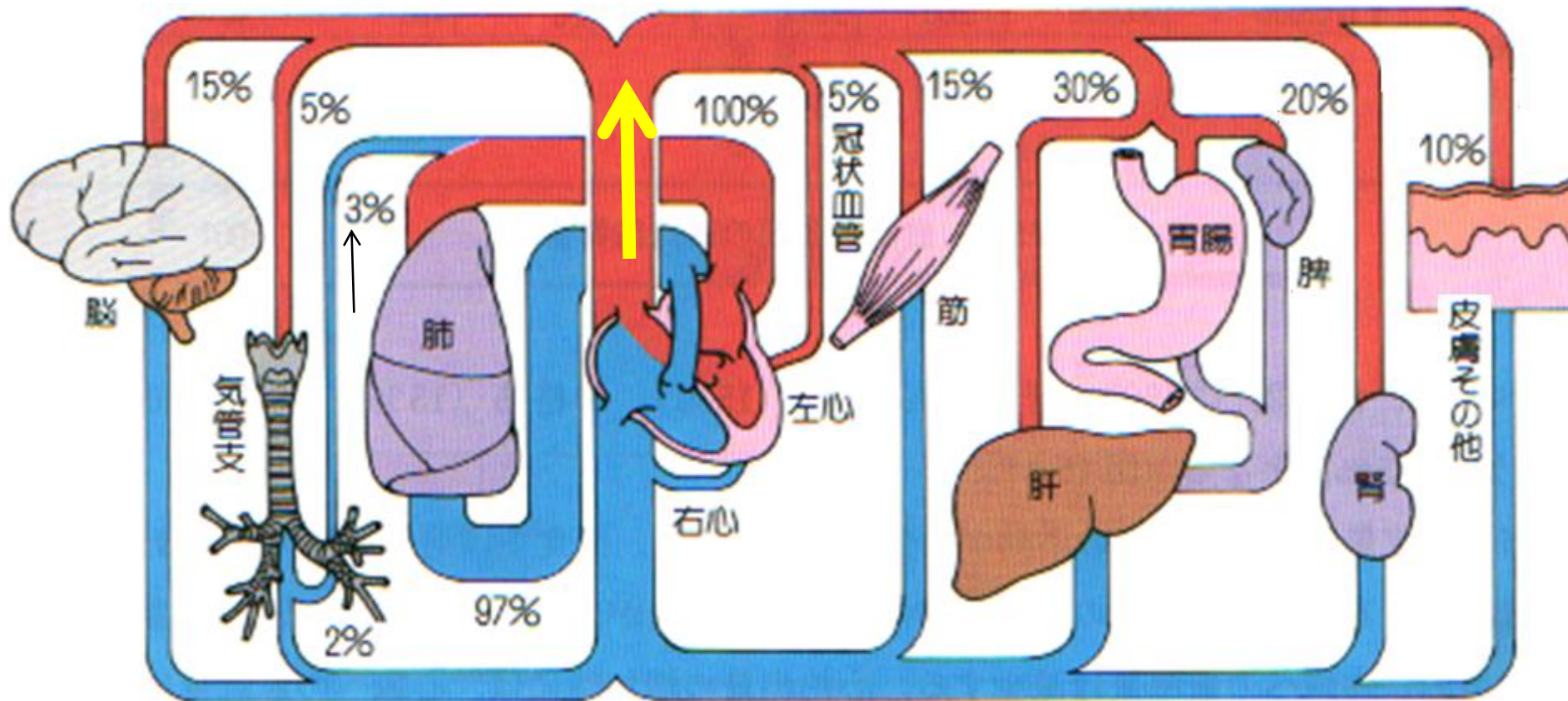
Arterioles
細動脈

血液量
Kidneys 腎臟

Renin

Aldosterone ← Angiotensin I → II (活性)





全身各臓器への血流量の割合(安静時、約5L/分)。左心から拍出された動脈血は全身に分配される。各臓器への血流量は運動や食事で変化する。

高血圧治療薬

絶対記憶しよう！

血管と動脈硬化

心血管疾患の連続性

内皮由来血管弛緩・抗血栓物質

高血圧：140/90mmHg以上

高血圧治療の基本方針

高血圧治療薬（降圧薬）

ACE阻害薬とARB(AT₁受容体拮抗薬)

β受容体遮断薬

カルシウムCa拮抗薬・血管拡張薬

利尿降圧薬、チアジド系利尿薬

ヘビ毒から降圧薬ACE阻害薬へ（薬物開発）

降圧薬の進化；配合薬と新機序

付記：主な二次性高血圧の鑑別診断フローチャート

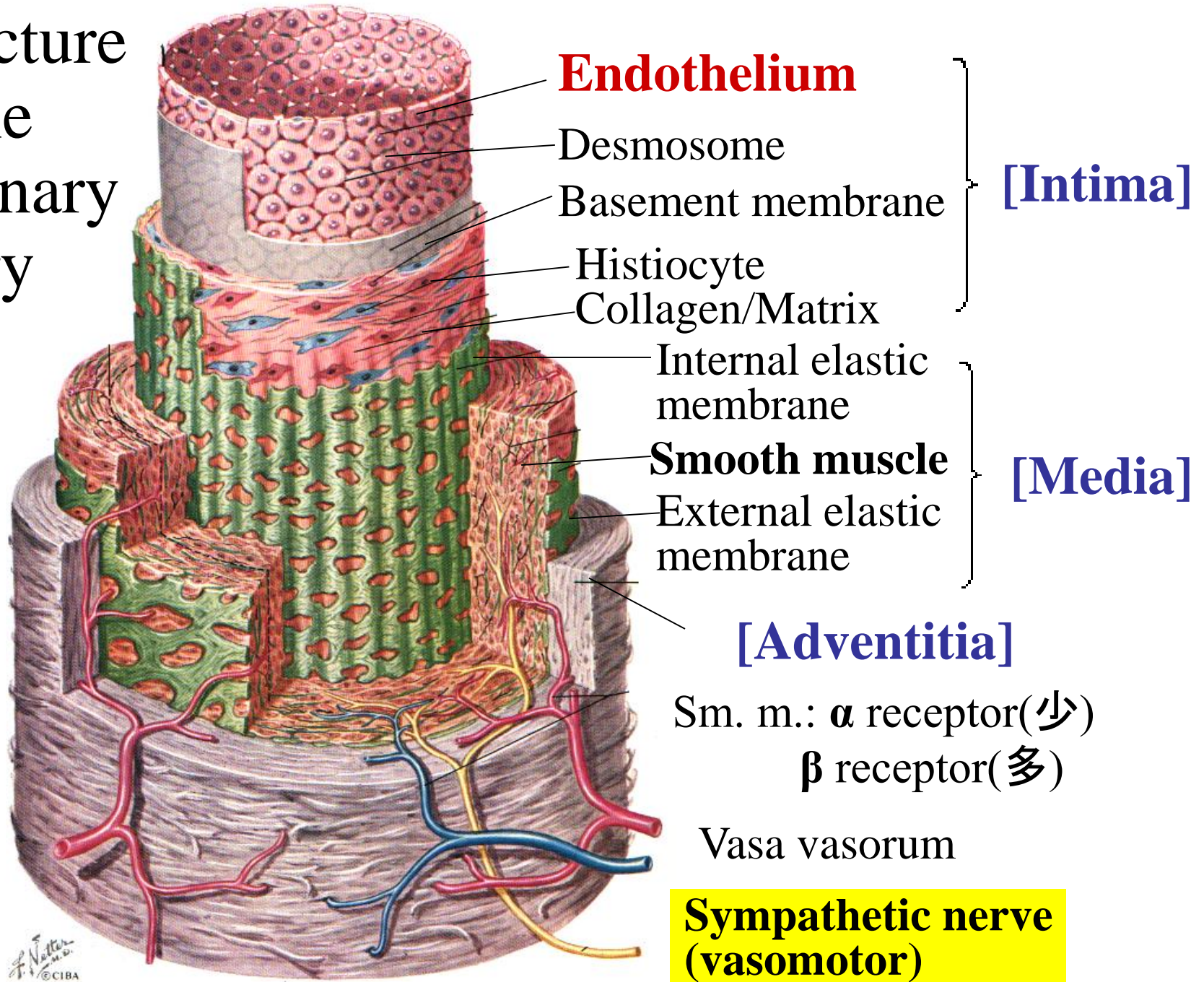
$$\begin{array}{c} \text{血圧 (V)} \\ \parallel \\ \text{心拍出量 (I)} \\ \times \\ \text{総末梢抵抗 (R)} \end{array}$$

心拍出量 = SV × HR

SV: 一回拍出量

HR: 心拍数

Structure of the coronary artery



動脈硬化

動脈硬化とは

全身の様々な要因により生理的な変化以上に弾力性が失われて硬くなった状態



狭窄：血管の内腔が狭くなる

閉塞：詰まる

出血：破裂する

拡張症：血管全体が拡張する

動脈瘤：血管外側に瘤状に拡張する

解離：内膜に入った亀裂により中膜が裂ける

動脈硬化の種類

アテローム(粥状)硬化 <狭義>

内膜にコレステロールなどの脂肪などの物質が粥状にたまってアテロームプラークを形成
太い～中程度の動脈に起こりやすい

中膜硬化(メンケベルグ型;中膜肥厚から)

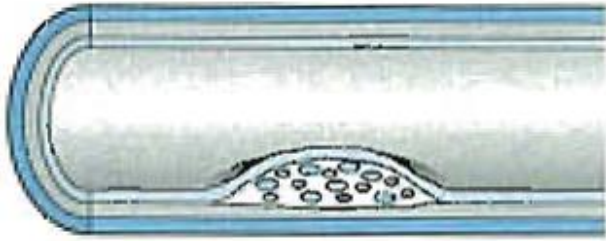
中膜に脂肪や石灰質がたまって壊れやすくなる
太い～中程度の動脈に起こりやすい

細動脈硬化

細い動脈の血管壁全体の硬化により血流が低下し血管壁が脆くなる。高血圧との関係が深い。
脳や腎など全身の細動脈にみられる。

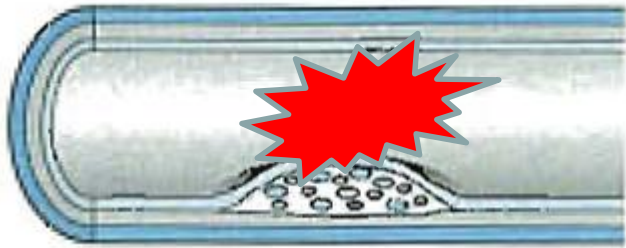
動脈硬化の3タイプと疾患

アテローム (粥状) 硬化



アテローム形成 (コレステロール取り込み
マクロファージ侵入)

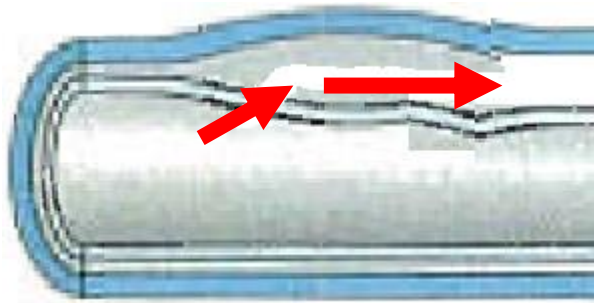
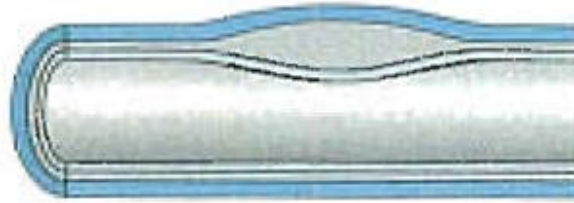
狭窄 → (虚血) = 狭心症



血栓症 → 心筋梗塞

中膜硬化

中膜が硬く厚くなる



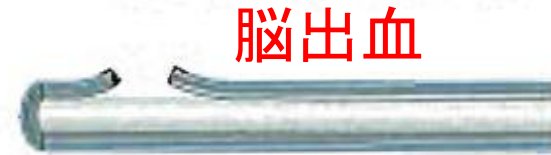
亀裂 → 解離
(大動脈瘤)



血栓症 → 脳梗塞

細動脈硬化

3層全体が脆く破れやすい



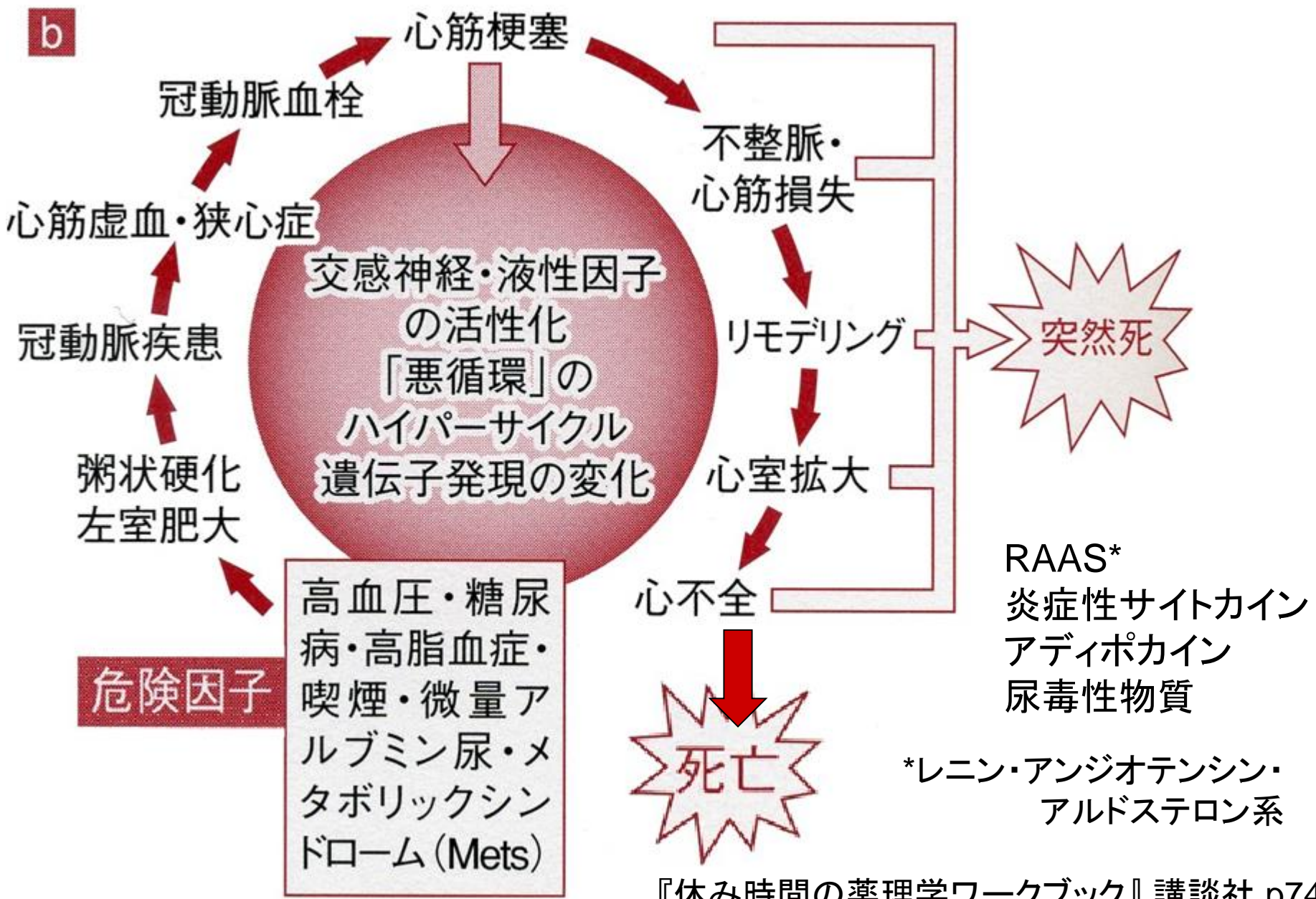
脳出血

壁の変性、血流途絶



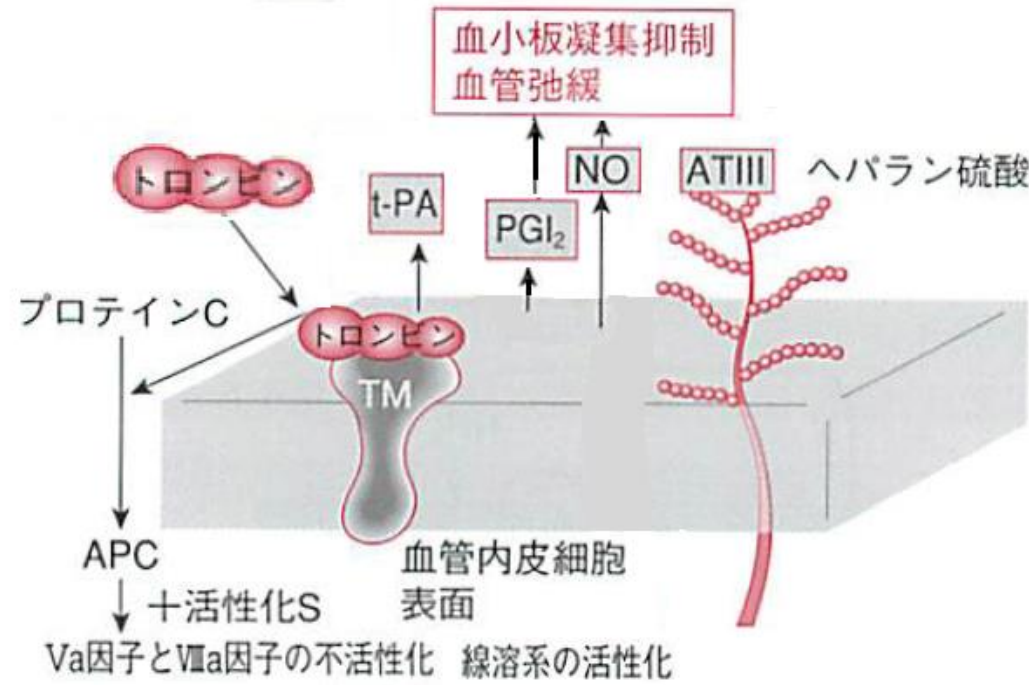
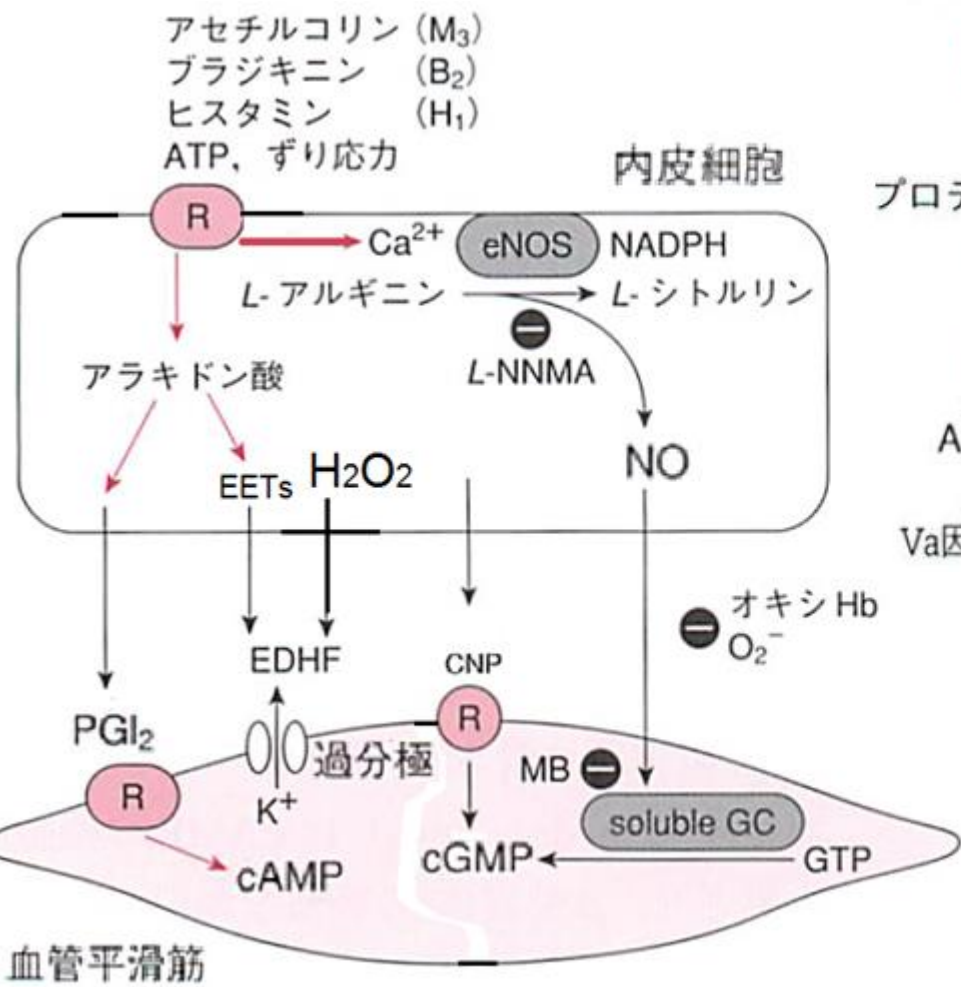
脳梗塞
腎硬化症

心血管疾患の連続性

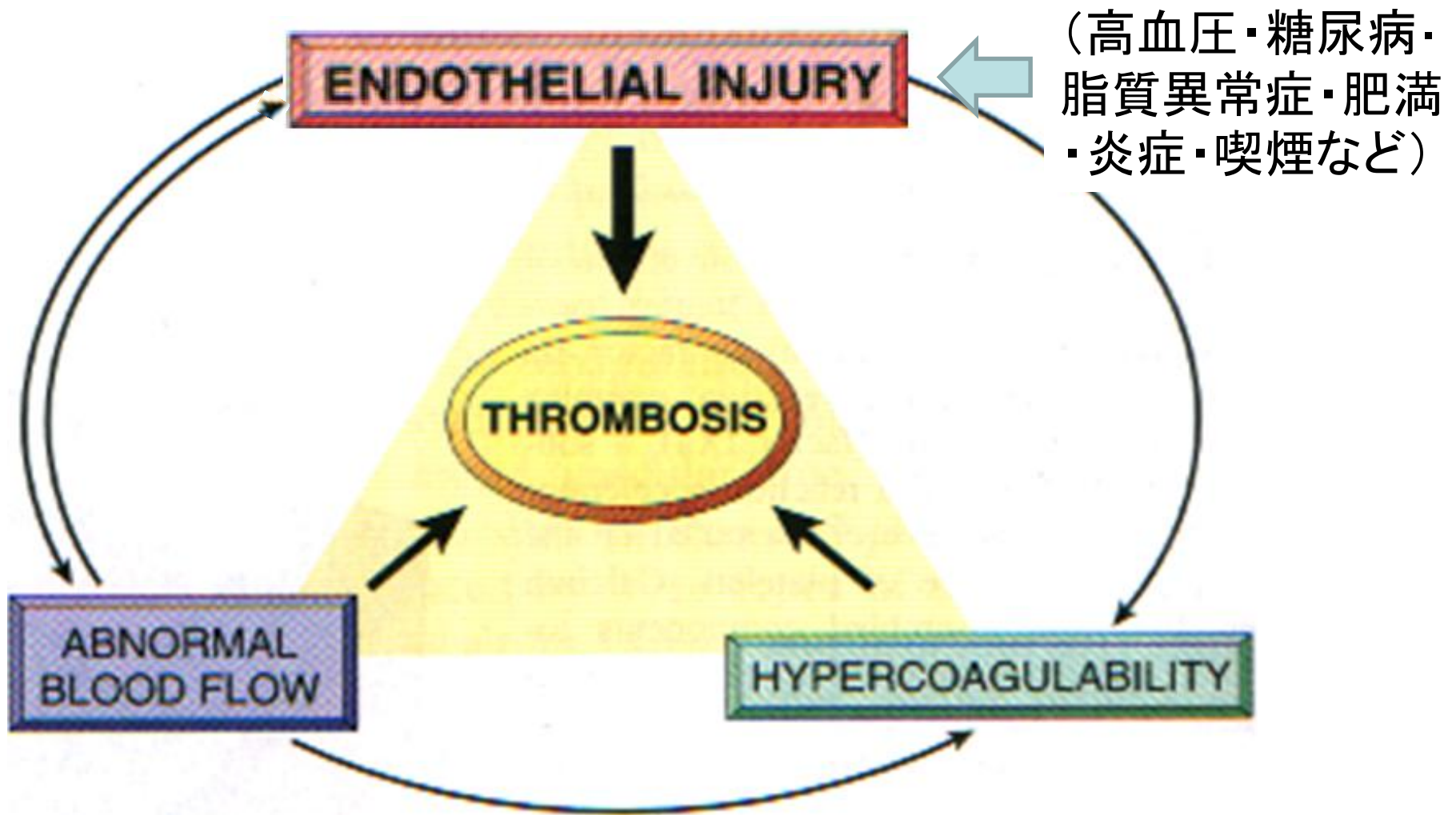


内皮由来血管弛緩・抗血栓物質

『新薬理学入門』図 2-11、 図 8-8より改変



内皮由来過分極因子 EDHF
 Endothelium-derived hyperpolarization factor
 H₂O₂, Epoxyeicosatrienoic acids (EETs)
 Guanylyl cyclase (GC)
 ニトアルギニンメチルエステル (L-NAME)
 メチレンブルー (MB)



Virchow's triad in thrombosis. **Endothelial integrity** is the single most important factor. Note that injury to endothelial cells can affect local blood flow and/or coagulability; abnormal blood flow (stasis or turbulence), in turn, can cause endothelial injury. The factors may act independently or may combine to cause thrombus formation. (Fig.5-12)

高血圧：140/90mmHg以上

表2-5 成人における血圧値の分類

分類	診察室血圧 (mmHg)		
	収縮期血圧		拡張期血圧
正常血圧	<120	かつ	<80
正常高値血圧	120-129	かつ	<80
高値血圧	130-139	かつ/または	80-89
I度高血圧	140-159	かつ/または	90-99
II度高血圧	160-179	かつ/または	100-109
III度高血圧	≥180	かつ/または	≥110
(孤立性)収縮期高血圧	≥140	かつ	<90

家庭血圧 (-5mmHg)

容量→靜脈還流

Venules
細靜脈

副交感神經

心臟
Heart

血壓 (V)

||
心拍出量 (I)

X
總末梢抵抗 (R)

中樞神經系-
交感神經系

心拍出量

心拍出量 = SV X HR
SV: 一回拍出量
HR: 心拍數

抵抗

Arterioles
細動脈

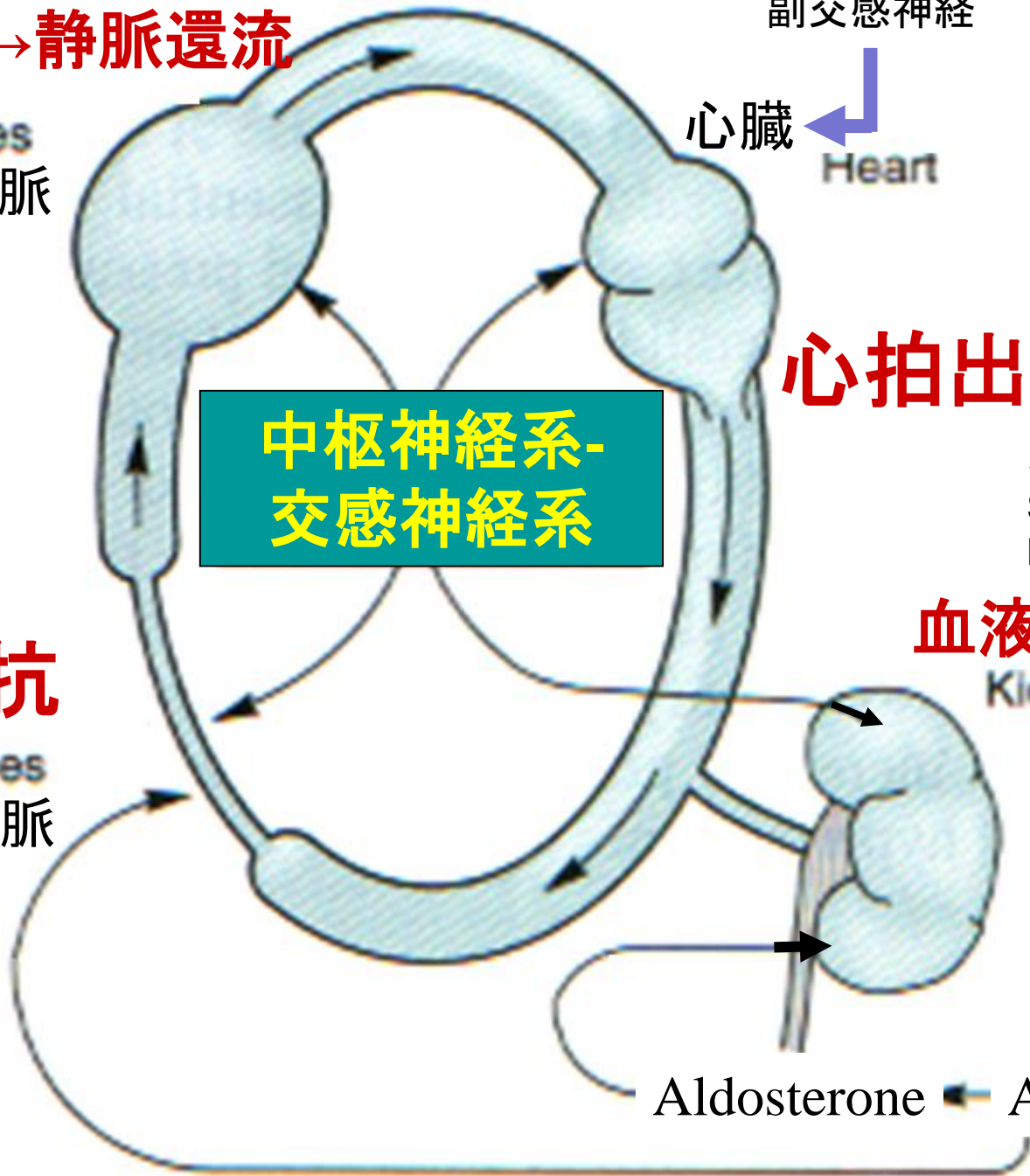
血液量

Kidneys 腎臟

Renin

Aldosterone ← Angiotensin

I → II (活性)



高血圧治療の基本方針

1. 血圧を下げることによって、心臓の負担を軽くし、血管障害を予防する。
2. 安静と食事療法（減塩療法）：生活習慣
3. **心血管病の危険因子**（脂質異常症・糖尿病・肥満・炎症・喫煙など）
4. 臓器障害の徴候（心肥大、虚血性心疾患、脳血管障害、腎機能障害、腎不全、末梢動脈硬化性病変）のチェック； **家族歴（遺伝的因子）**
5. 薬物療法

治療薬（表4-1、図4-2）

ACE阻害薬とARB（AT₁受容体拮抗薬）

β 受容体遮断薬

カルシウムCa拮抗薬・血管拡張薬

利尿降圧薬、チアジド系利尿薬

アルドステロン拮抗薬（慢性心不全で有益）

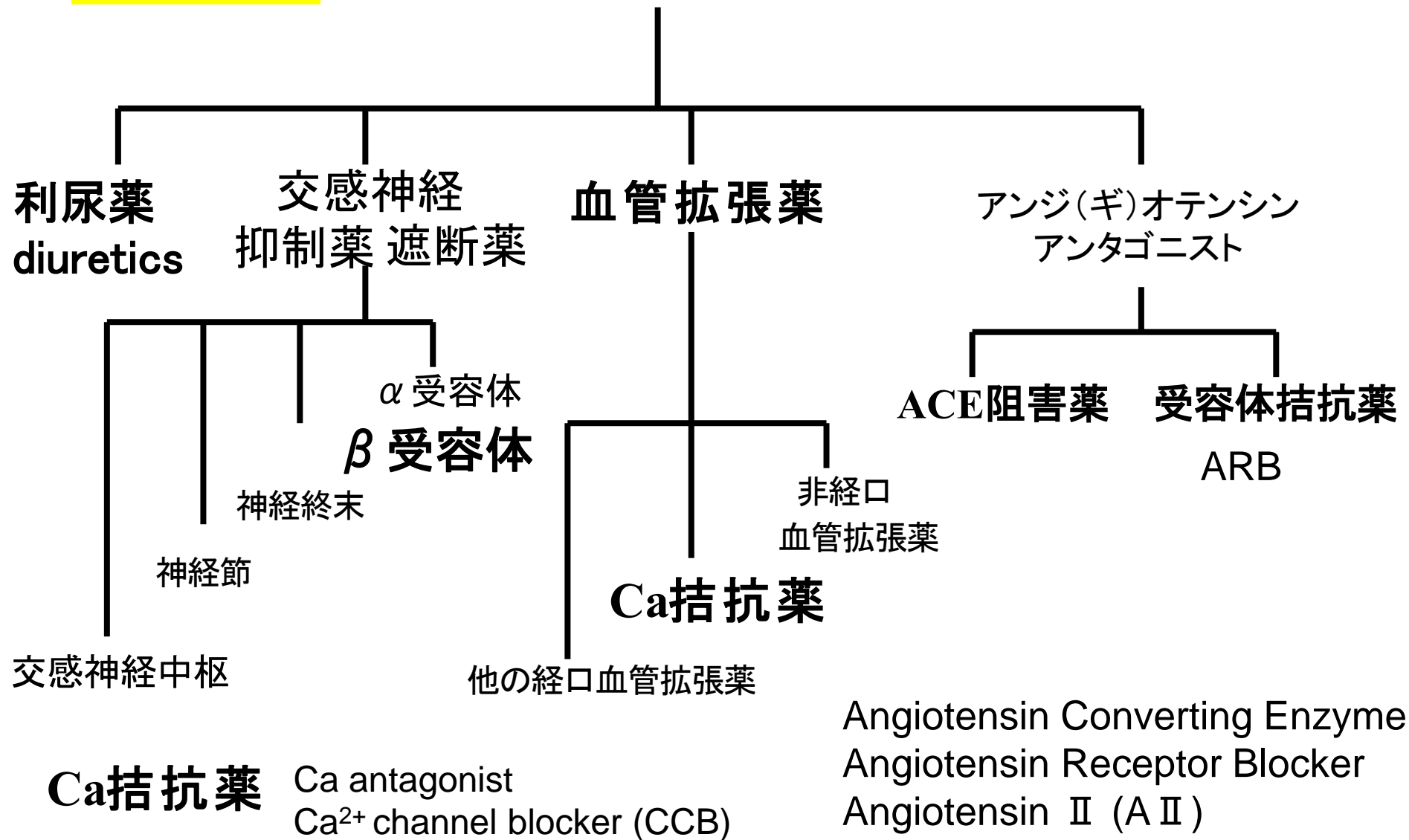
α_1 受容体遮断薬

中枢神経系 α_2 受容体刺激薬

交感神経遮断薬

ABCD

抗高血圧薬



βブロッカー: 狭心症や慢性心不全治療における心保護効果が有益

利尿作用を有する薬物

塩分貯留
に影響する薬物

水分貯留
に影響する薬物

PCT TAL DCT CCT 浸透圧利尿薬

ADH ADH
アゴニスト アンタゴニスト

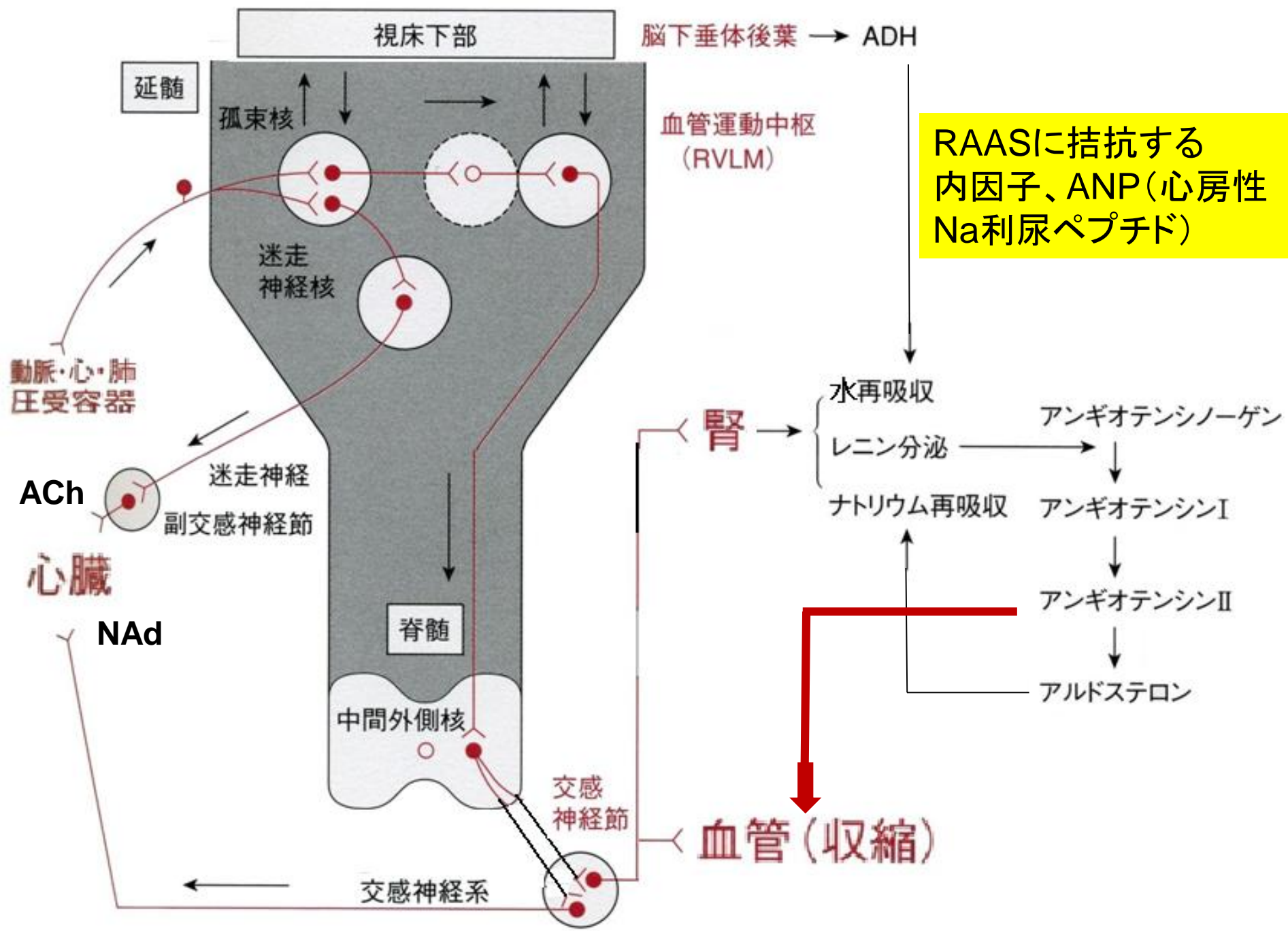
チアジド系
カリウム保持性

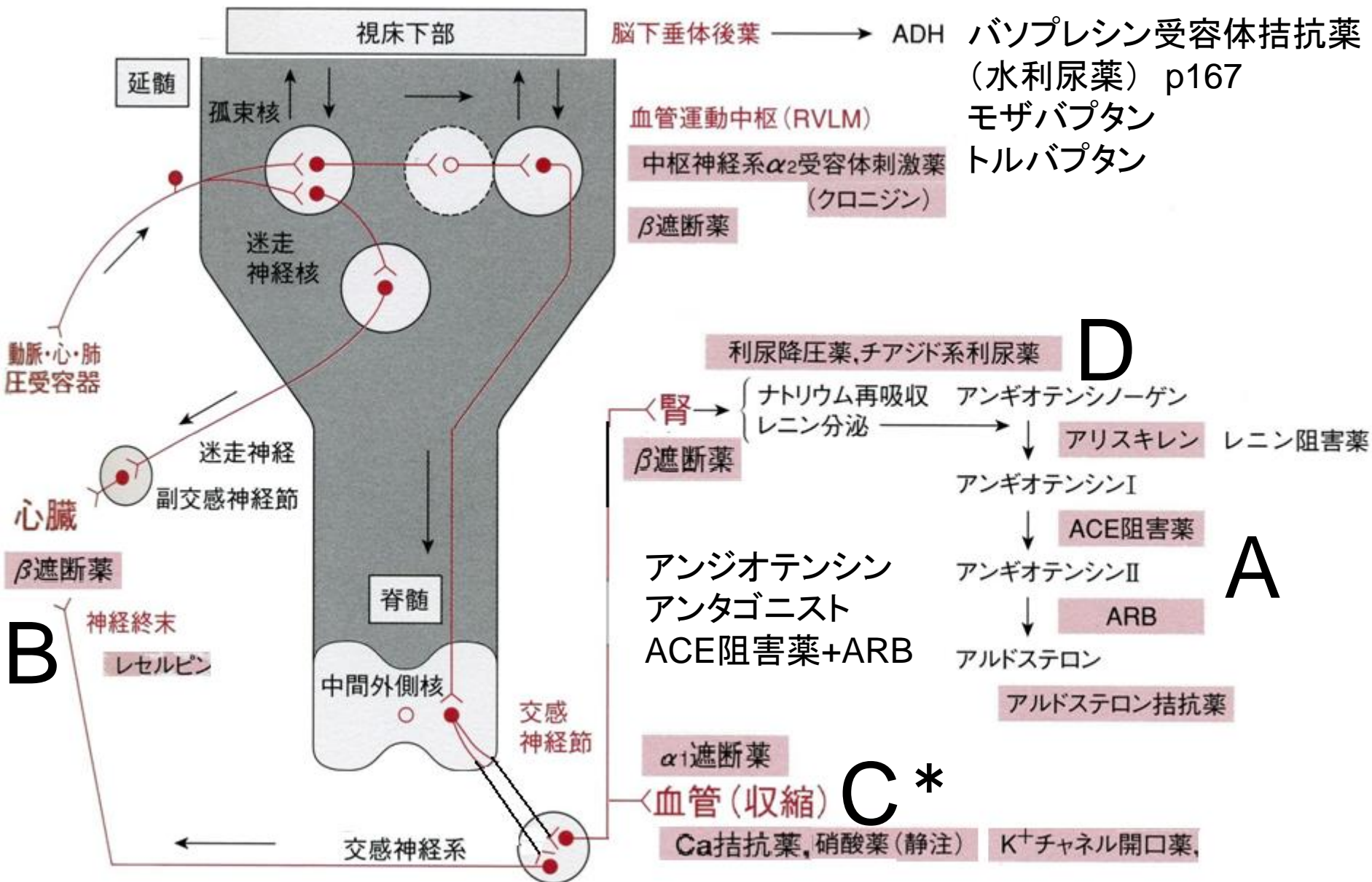
ループ利尿薬

炭酸脱水酵素
阻害薬

腎 = ネフロン + 血管網
ネフロン = 糸球体 + 尿細管
内皮細胞の重要性
心腎連関

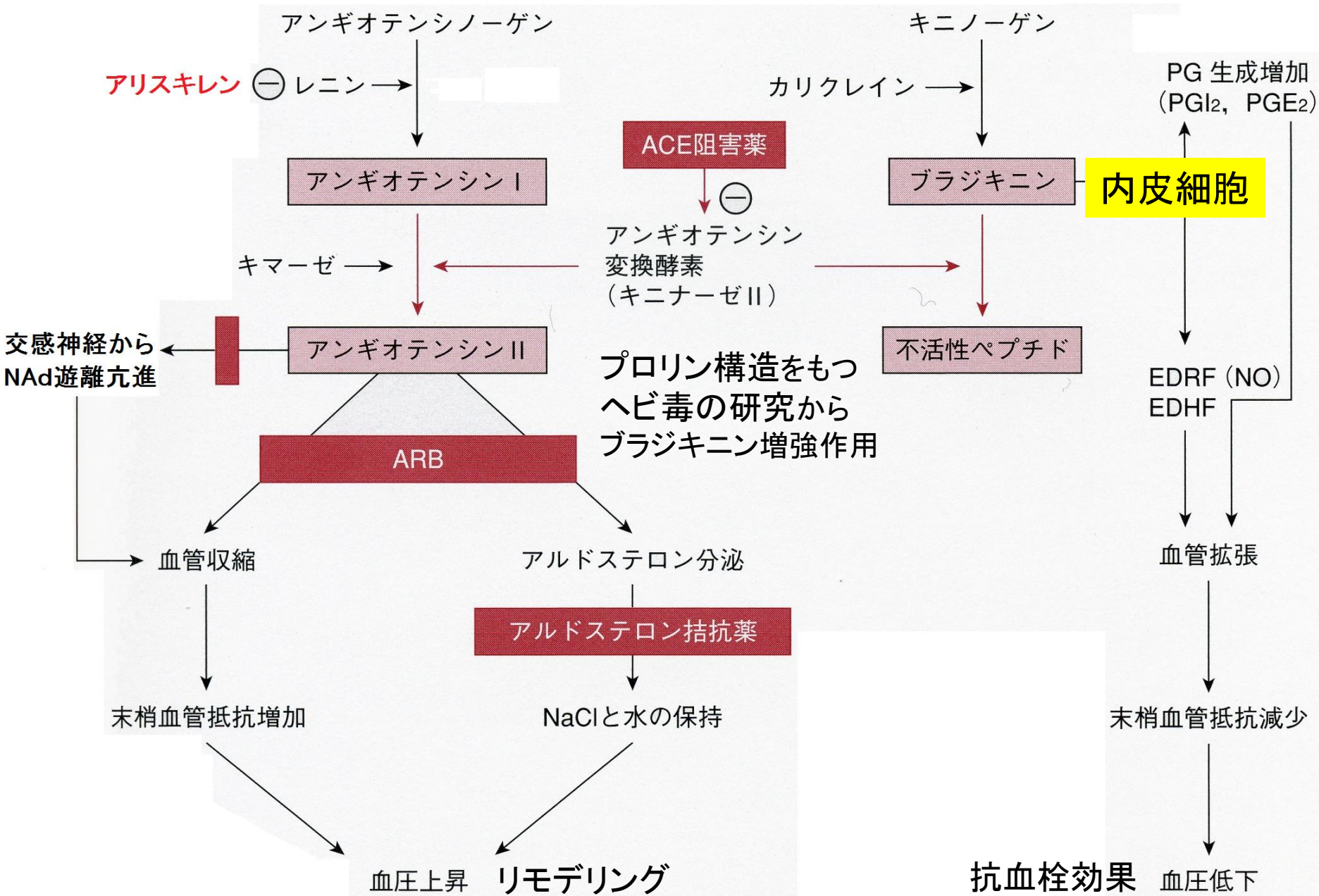
Katzung 図15-1. この章で述べる薬物のサブグループ。(PCT: 近位曲尿細管; TAL: ヘンレのループ太い上行脚; DCT: 遠位曲尿細管; CCT: 皮質部集合管)





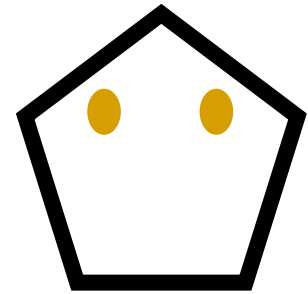
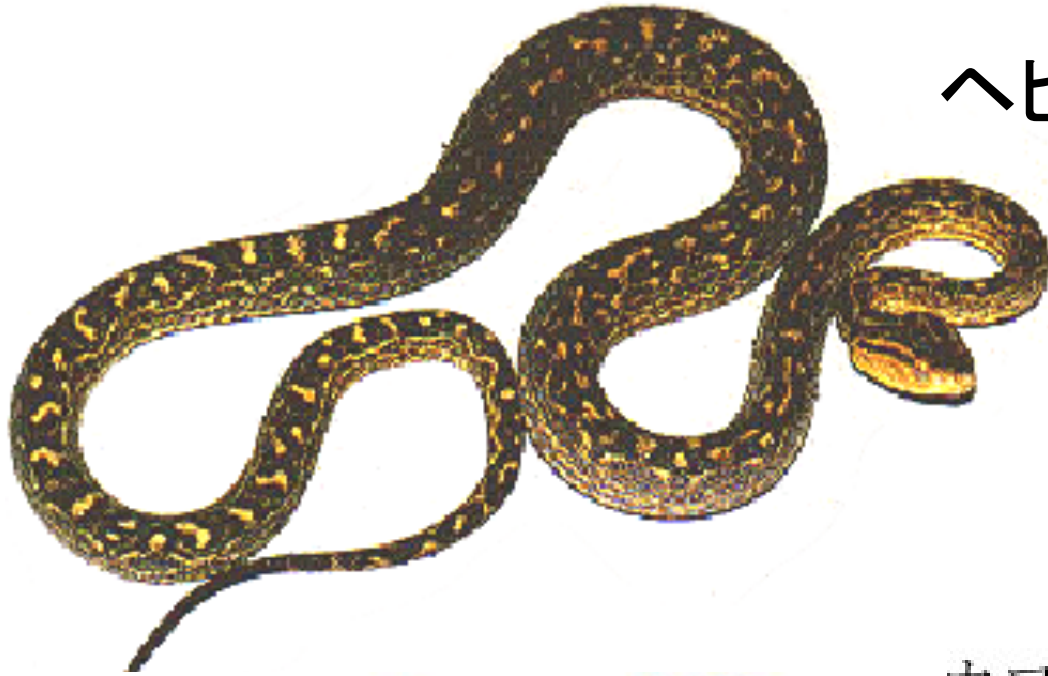
* 血管平滑筋のCaチャネル遮断; Ca流入減少; 細胞内Ca濃度低下; 血管平滑筋弛緩; 血管拡張; 総末梢抵抗減少; 血圧低下

ACE阻害剤とAT1拮抗薬 (ARB) の作用機序

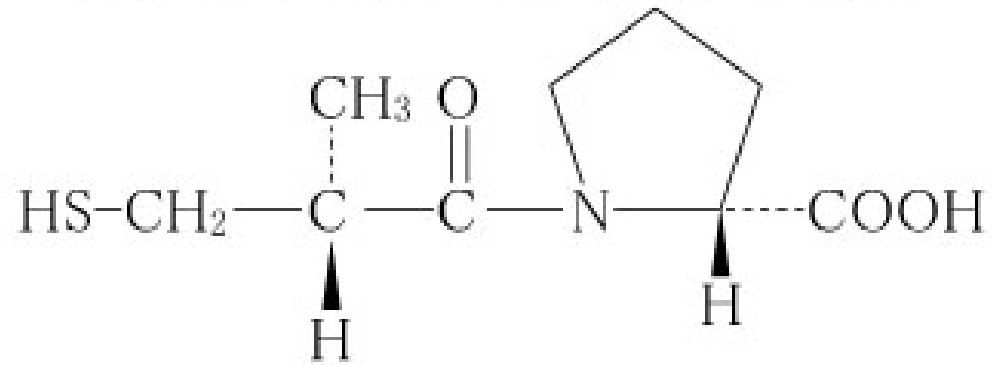


ヘビ毒から降圧薬ACE阻害薬へ

ヘビ毒; 痛み、ショック



カプトプリル 分子量 217.28



.....
プロリン



無毒ヘビ
(アオダイショウ等)

ヤマカガシ
(後牙類)

マムシ・ハブ
(前牙類)

Development of ACE inhibitors

Utility of pharmacological enquiry on **poisons**

- 1960s Bradykinin potentiating factors or peptides (BPF, BPP) in the **venom of pit viper**
- 1968 BPFs synthesized inhibit both **kininase II** and **ACE**
- 1970 Both enzymes are the same enzyme, **dipeptidyl carboxypeptidase**
- Teprotide (BPF9a) i.v. lowered blood pressure consistently. BPF5a was most potent in vitro. Three a.a. **Try-Ala-Pro**, **Phe-Ala-Pro** were active.
- Crystal structure of **carboxypeptidase** (zinc-containing) similarity

アンジ(ギ)オテンシン変換酵素

(ACE、**dipeptidyl** carboxidase I, kininase II、
肺血管内皮細胞の血漿膜に存在する)

<ACE>

A I

NH₂-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-[-His-Leu-COOH

A II (active)

NH₂-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-COOH

Enzyme inhibitor Try-Ala-**Pro**, **Phe-Ala-Pro**

< ACE = kininase II >

Bradykinin (active)

NH₂-Arg- Pro- Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-[-Phe-Arg-COOH

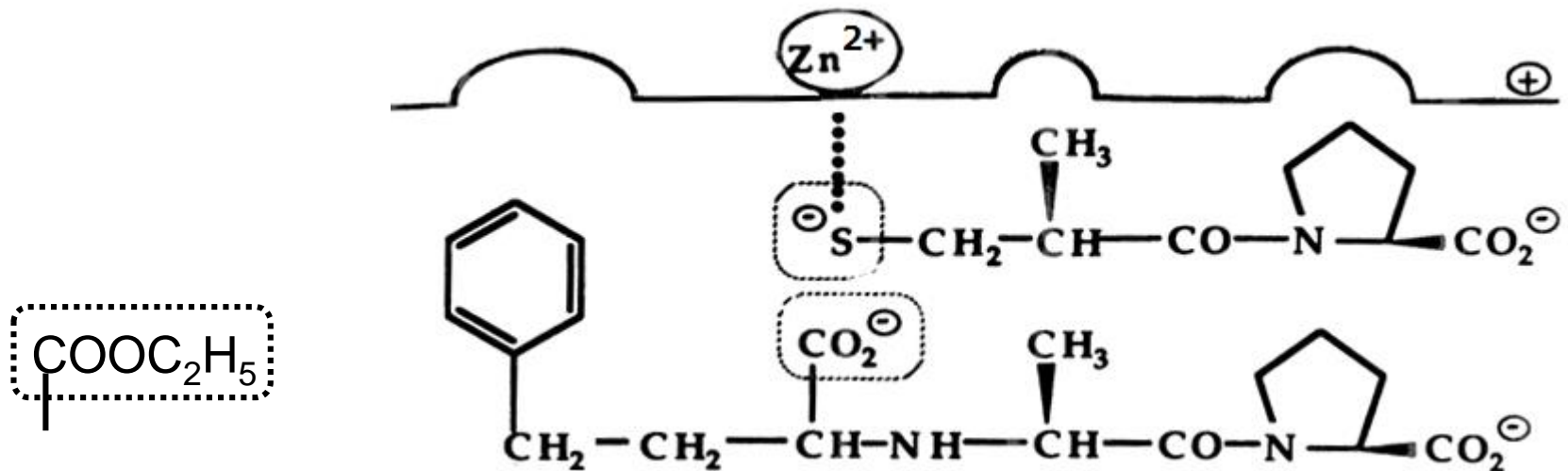
Inactive peptides

Product inhibition by that generated by enzyme catalysis

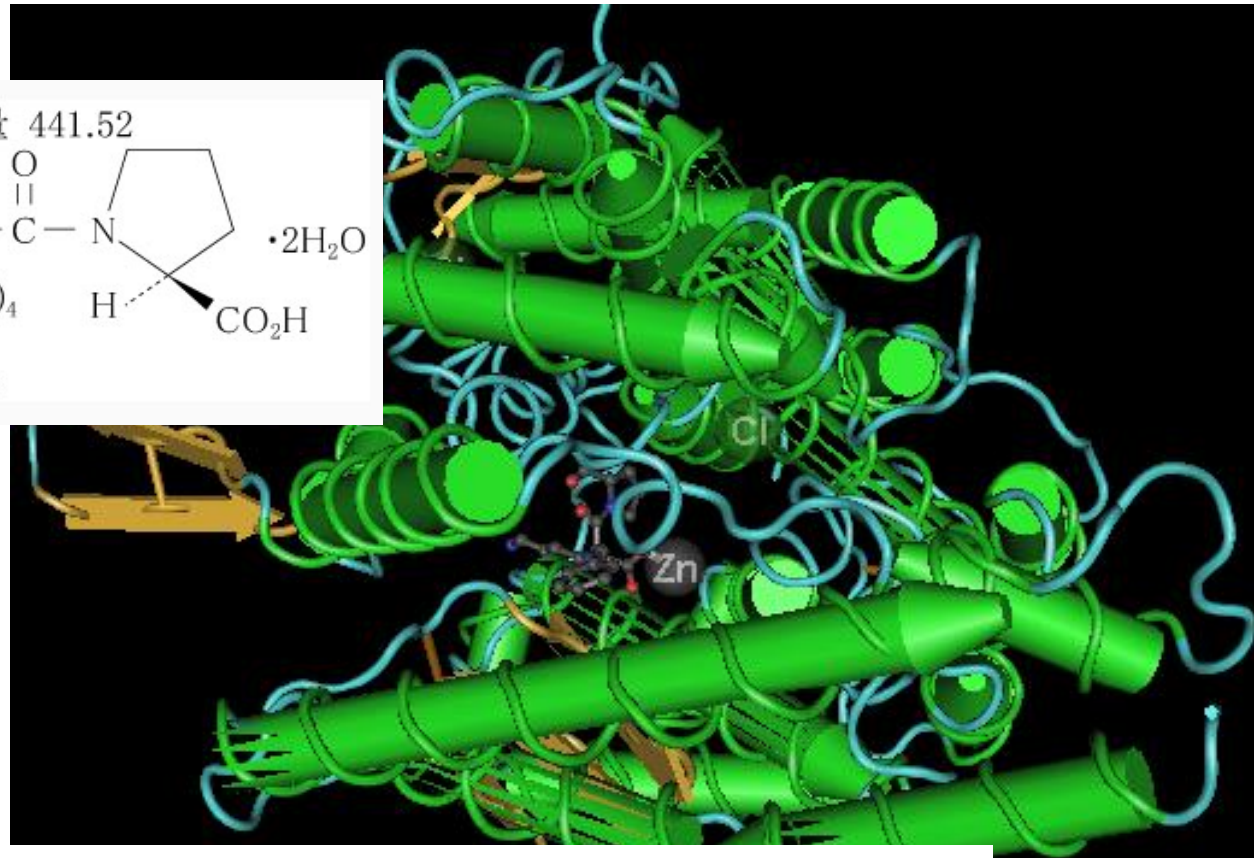
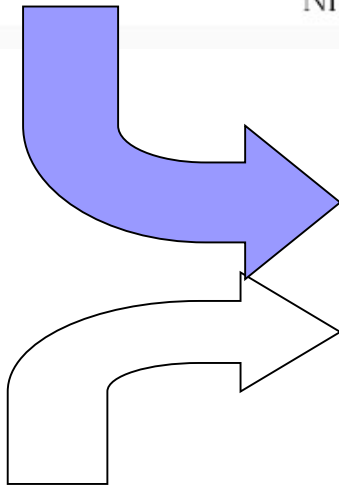
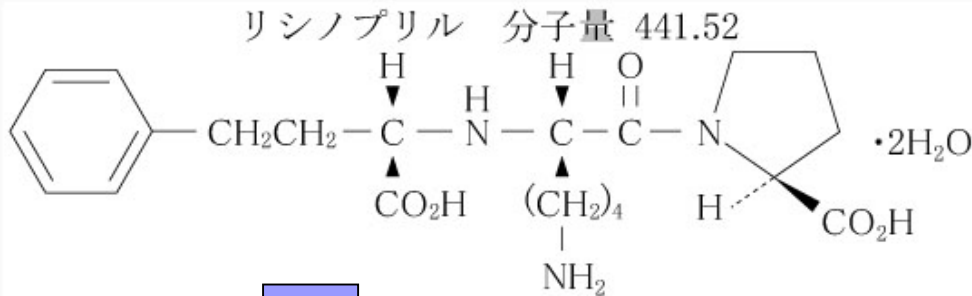
- 1) -COO^- group on the C-terminal **proline**
- 2) amide carboxyl between a.a.
- 3) hydrophobic interactions (with methyl group)
- 4) Zn^{2+} in enzyme interaction with -SH , -COOH , -POOH groups

1977 Captopril

Enalapril (prodrug) -- (hydrolysis) \rightarrow enalaprilat



ACEI & lisinopril



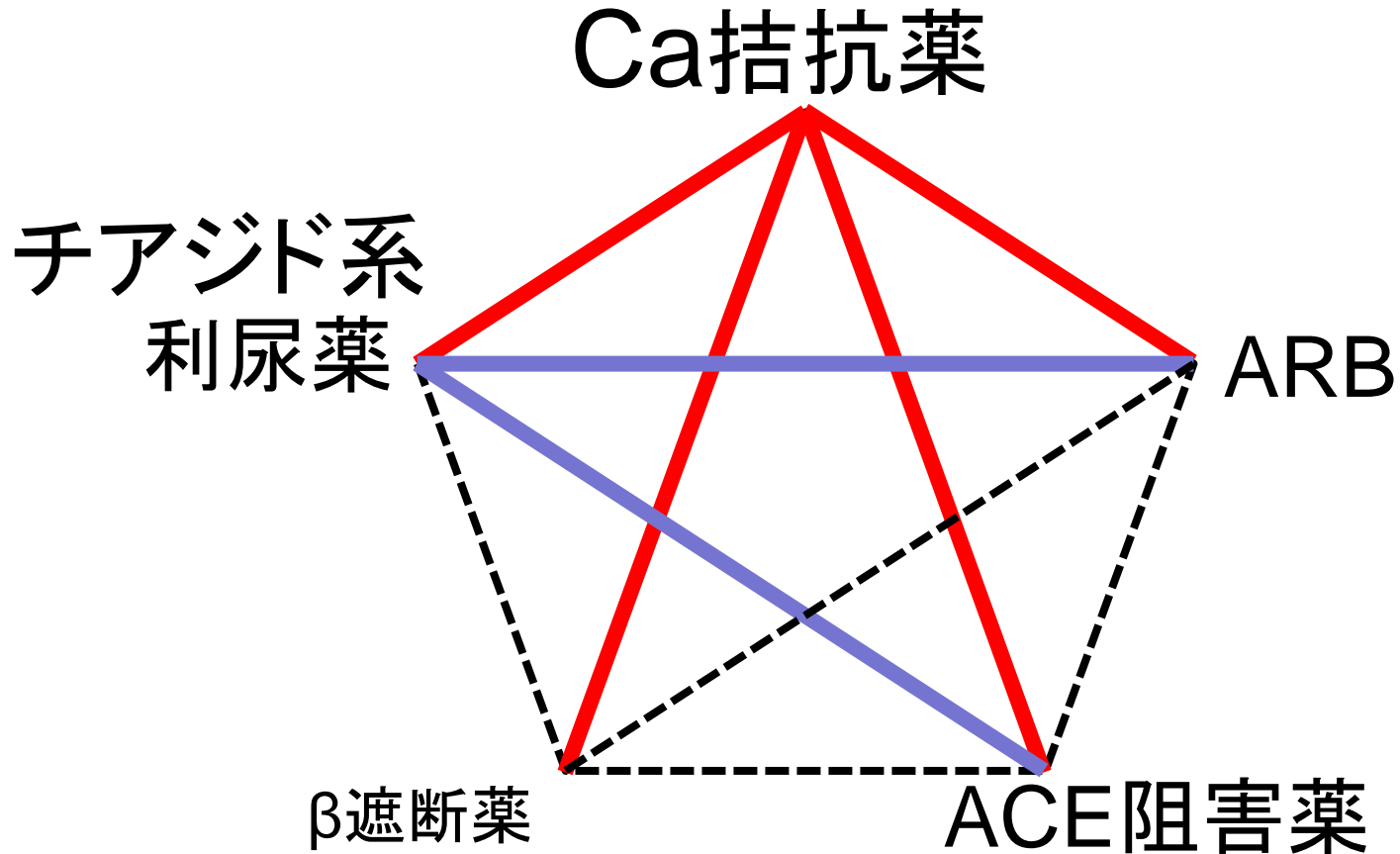
AI

NH₂-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-[-His-Leu-COOH

2剤の併用

日本高血圧学会2009年

実線：推奨される併用



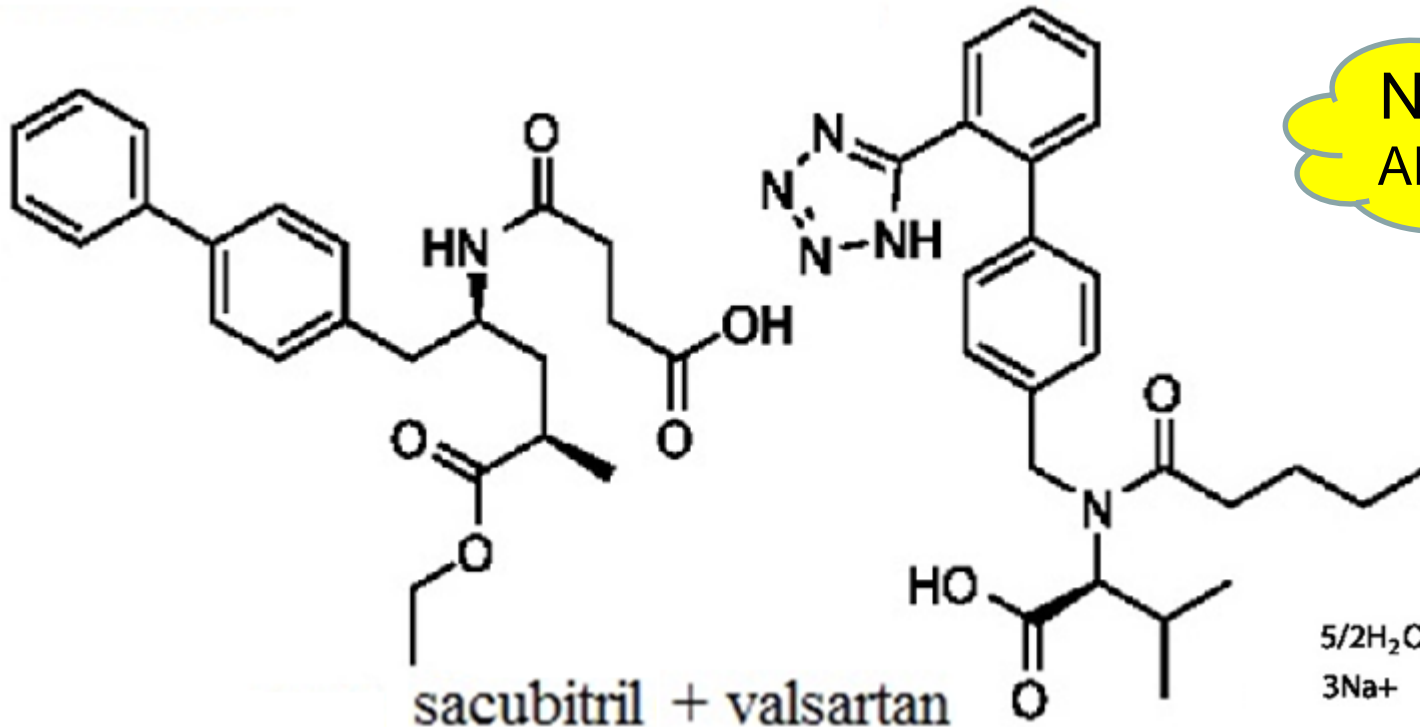
3剤十分量投与しても効果不十分: 治療抵抗性高血圧

降圧薬の進化；配合薬と新機序

例) チアジド系利尿薬 + ARB + Ca拮抗薬

LCZ696, consisting of valsartan and sacubitril in 1:1 molar ratio, dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi) for hypertension and heart failure.

心不全治療薬：サクビトリルバルサルタン(エンレスト®)



Neprilysin:
ANP分解酵素

5/2H₂O
3Na⁺

主な二次性高血圧の鑑別診断フローチャート

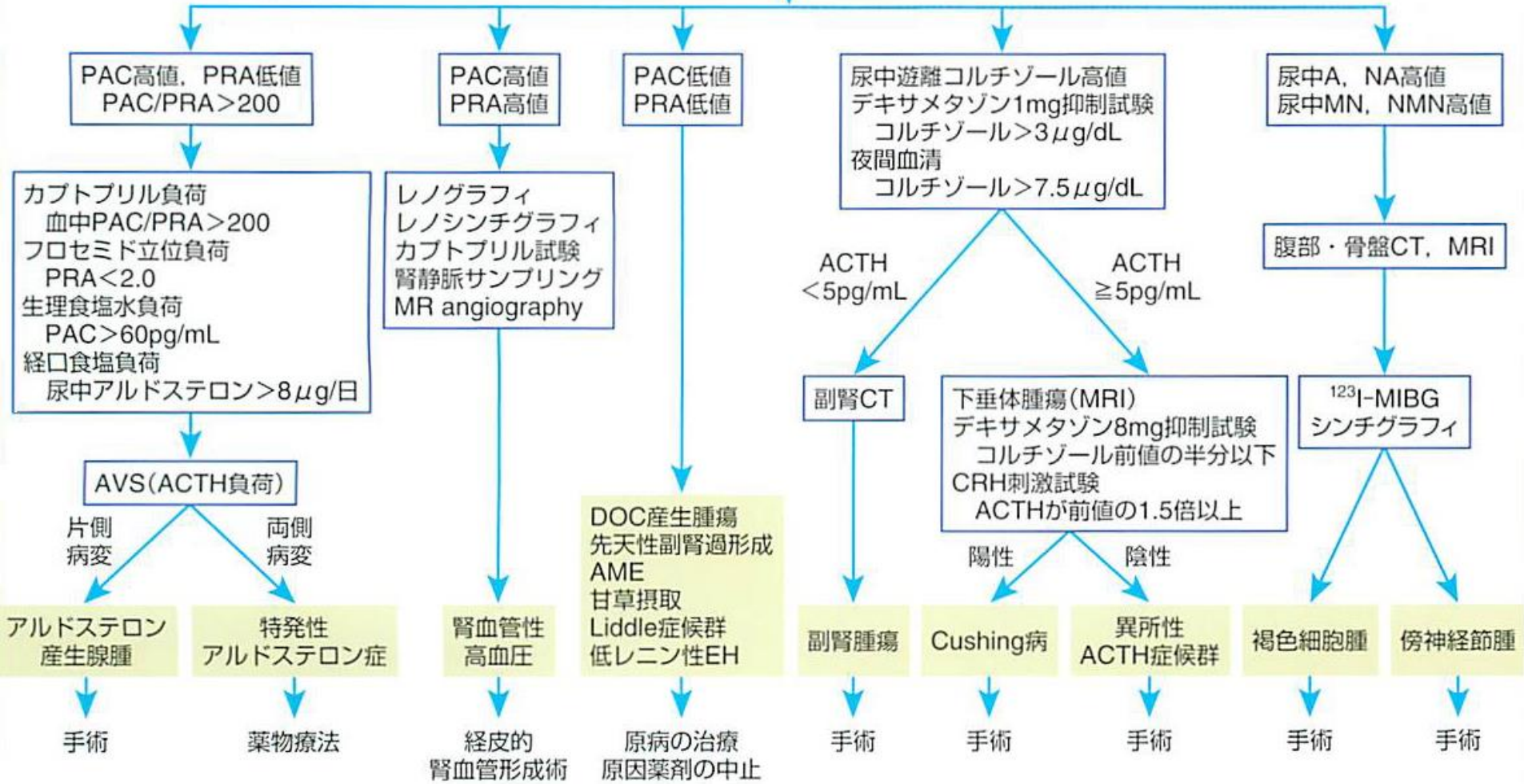
カラー版内科学、p707

高血圧+副腎腫瘍, かつ/または低カリウム血症

甘草摂取

PRA, PAC, コルチゾール, 血中・尿中A, NA, 尿中MN, NMN

漢方薬を飲んでますか?



PAC: 血漿アルドステロン濃度、PRA: 血漿レニン活性、AVS: 副腎静脈サンプリング、DOC: デオキシコルチコステロン、A: アドレナリン、NA: ノルアドレナリン、MN: メタネフリン、NMN: ノルメタネフリン、EH: 本態性高血圧、ACTH: 副腎皮質刺激ホルモン、CRH: 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン、AME: apparent mineralocorticoid excess

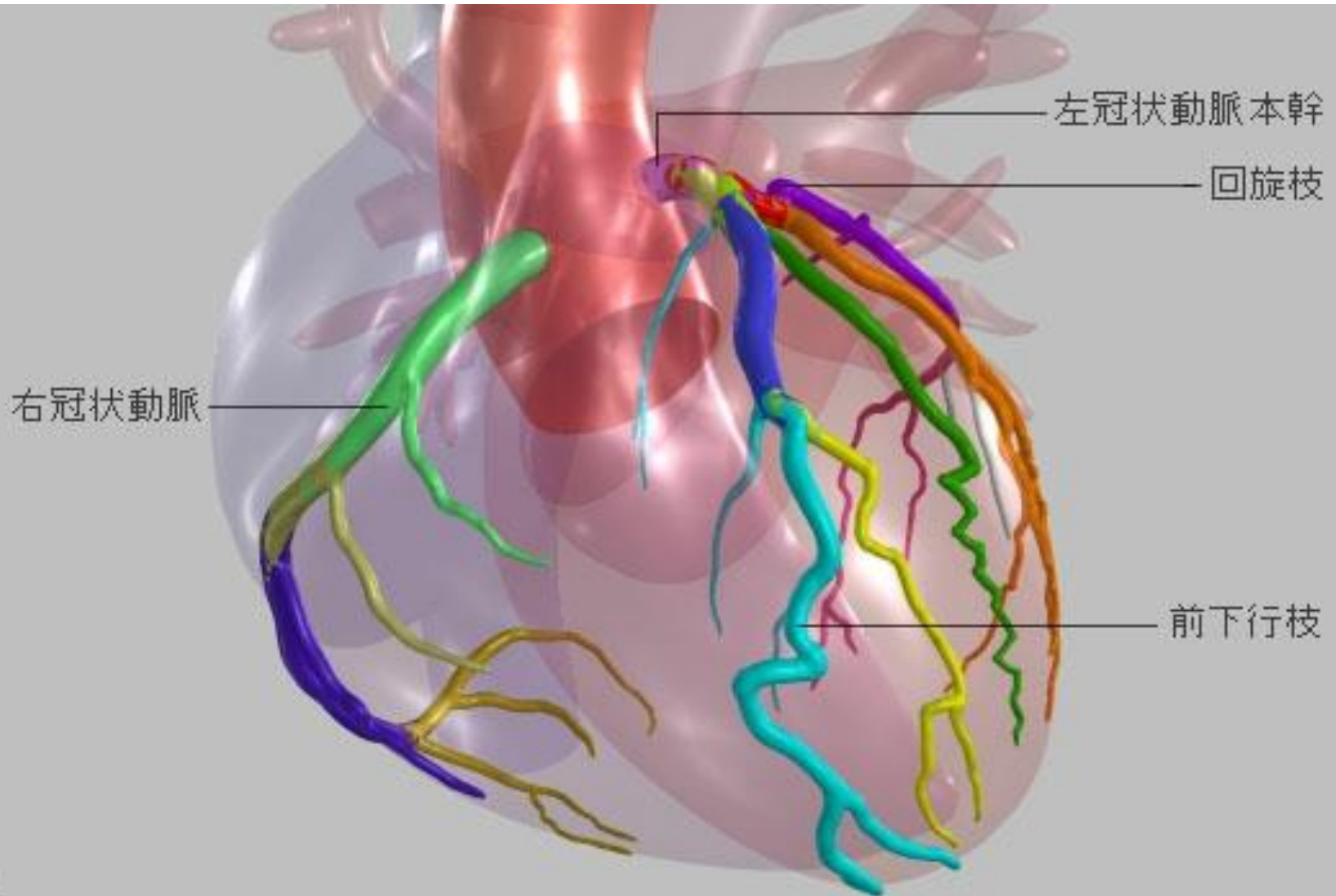
ischemic cardiac diseases

- 狭心症 angina pectoris の疫学・病態生理学
- 虚血心電図 K_{ATP} チャンネルからみた
- 血管平滑筋 $[Ca^{2+}]_i$ と収縮/弛緩
- 狭心症治療薬
 - Nitroglycerin
 - β -adrenoceptor blockers (β 遮断薬)
 - Ca^{2+} channels & Ca antagonists
 - Nicorandil (N-K hybrid)
 - Others
- まとめ など

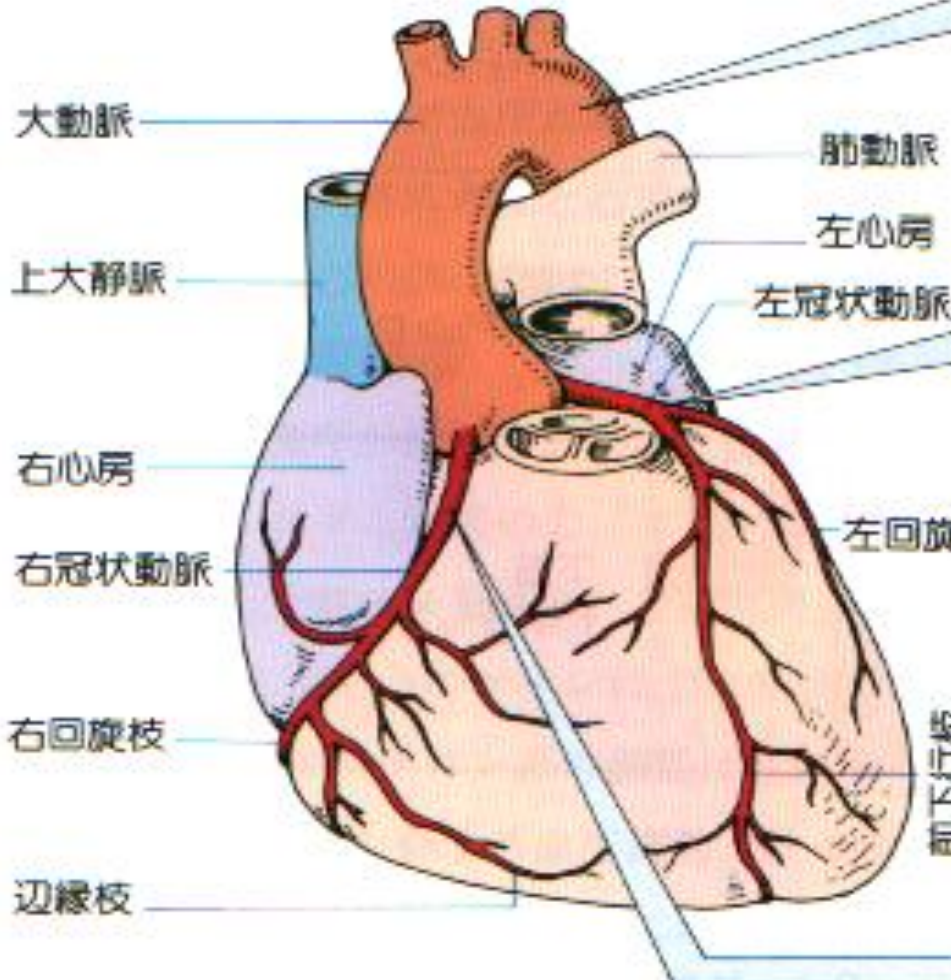


冠動脈の働き 心臓も働くためには酸素や栄養素が必要です。それらを心臓の筋肉へ運ぶ血管が冠状動脈です。冠状動脈には、太い3本の枝があり、心臓の周りを王冠のようにめぐっています。

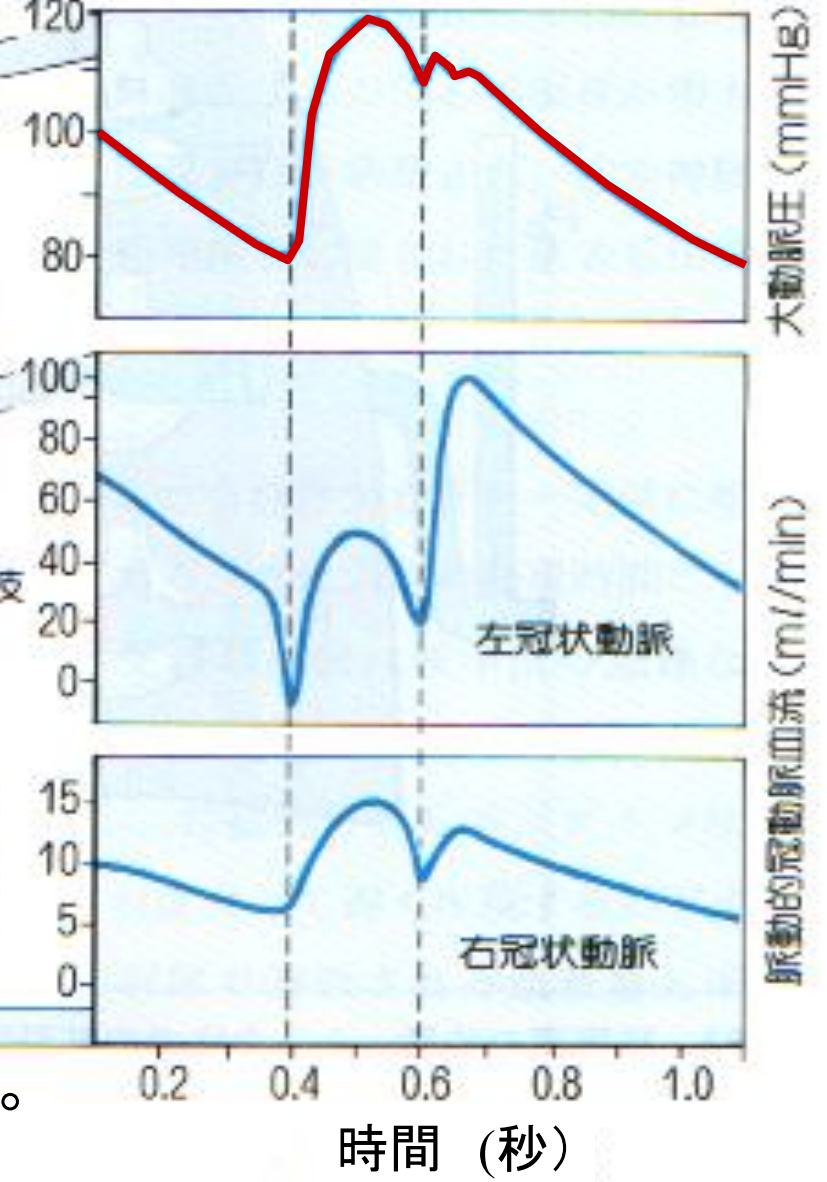
<http://www.ncvc.go.jp/cvdinfo/Sick/sick41.html>



冠動脈の分岐



血流量変化(B)



心周期中に冠動脈の血流は変化する。2本の点線の間は心室の拍出期で、大動脈圧は左心室の内圧がさらに高いために左冠状動脈の血流は減少している。(図15-30, 大地陸男:生理学テキスト)

心拍出量の分配率と酸素消費

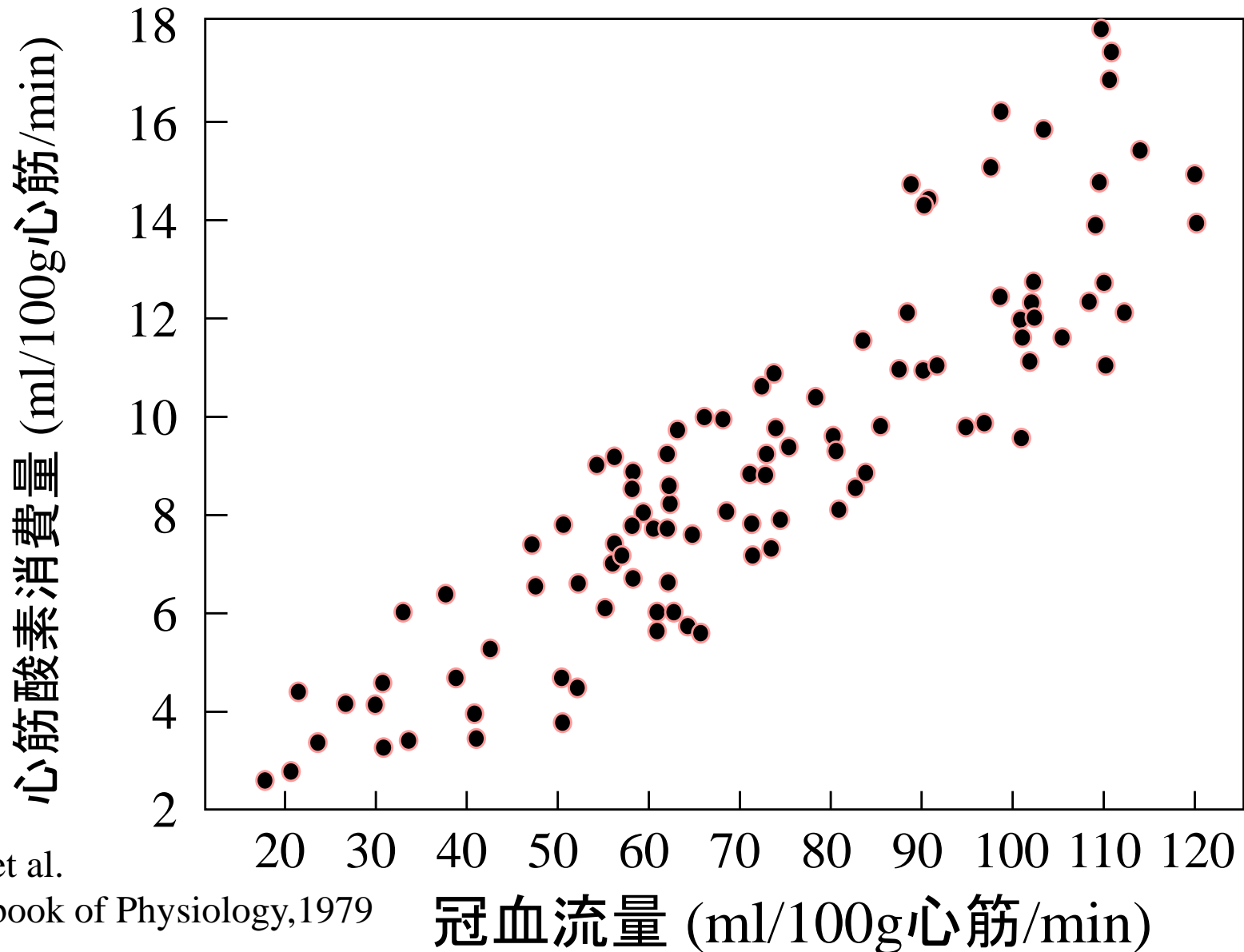
臓器	血流量			O ₂ 消費量	
	ml/分(臓器100g当た)	ml/分(全臓器当た)	分配率(%)	ml/分(全臓器当た)	消費率(%)
脳	57	750	15	46	20
心臓	70	200	4	27	11
肝臓	95	1,350	27	33	14
腎臓	420	1,200	24	16	7
骨格筋	3	850	16	70	30
皮膚	7	350	7	5	2
その他		400	7	36	16
全身		5,100	100	233	100

動脈血には20 vol% の酸素が含まれている

$O_2 \text{ extractilon vol\% } CaO_2 - CvO_2$

心臓11.5%、**脳6.4**、**肝臓4.1**、**腎臓1.3**、
骨格筋静止時4.3、(最大運動時17.2)

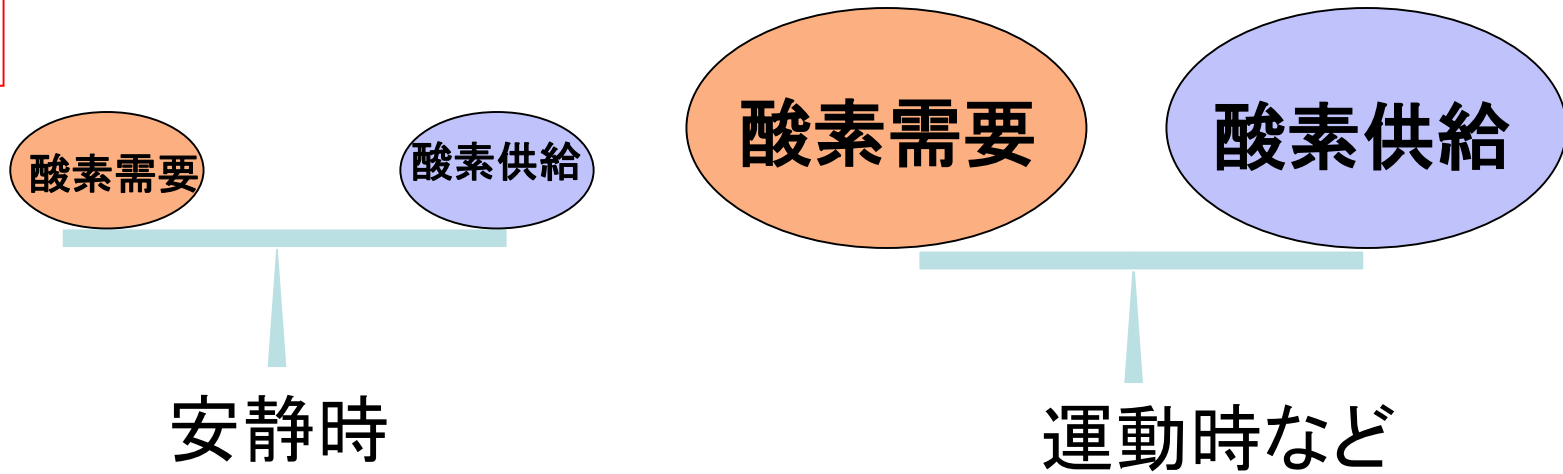
心臓の代謝が亢進するとそれに見合うだけ冠血流coronary blood flowは増加する



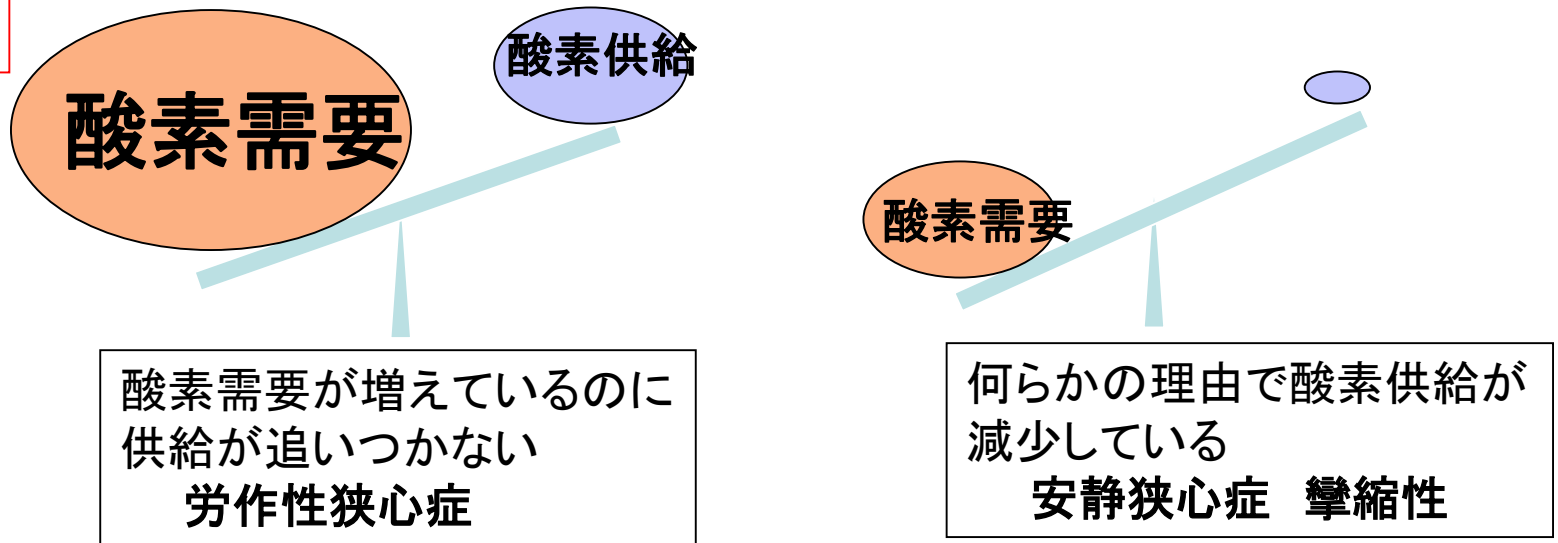
Bern et al.
Handbook of Physiology, 1979

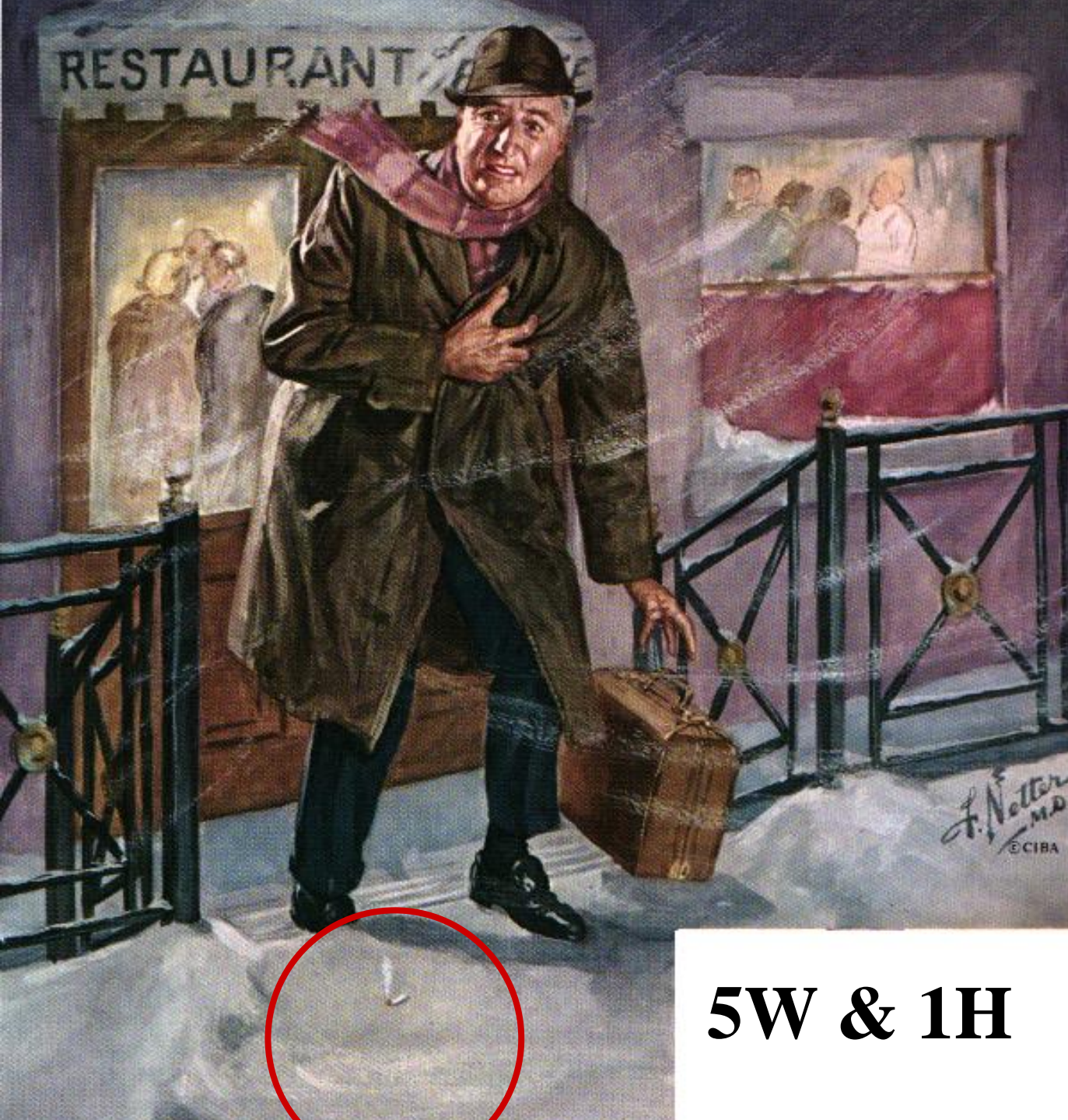
心筋虚血の発生

・健全心



・虚血心





左の有名な
絵を見て、
狭心症の
発作につな
がる
因子を挙
げよ

5W & 1H



男性、中年

季節：冬

寒冷暴露

大食後

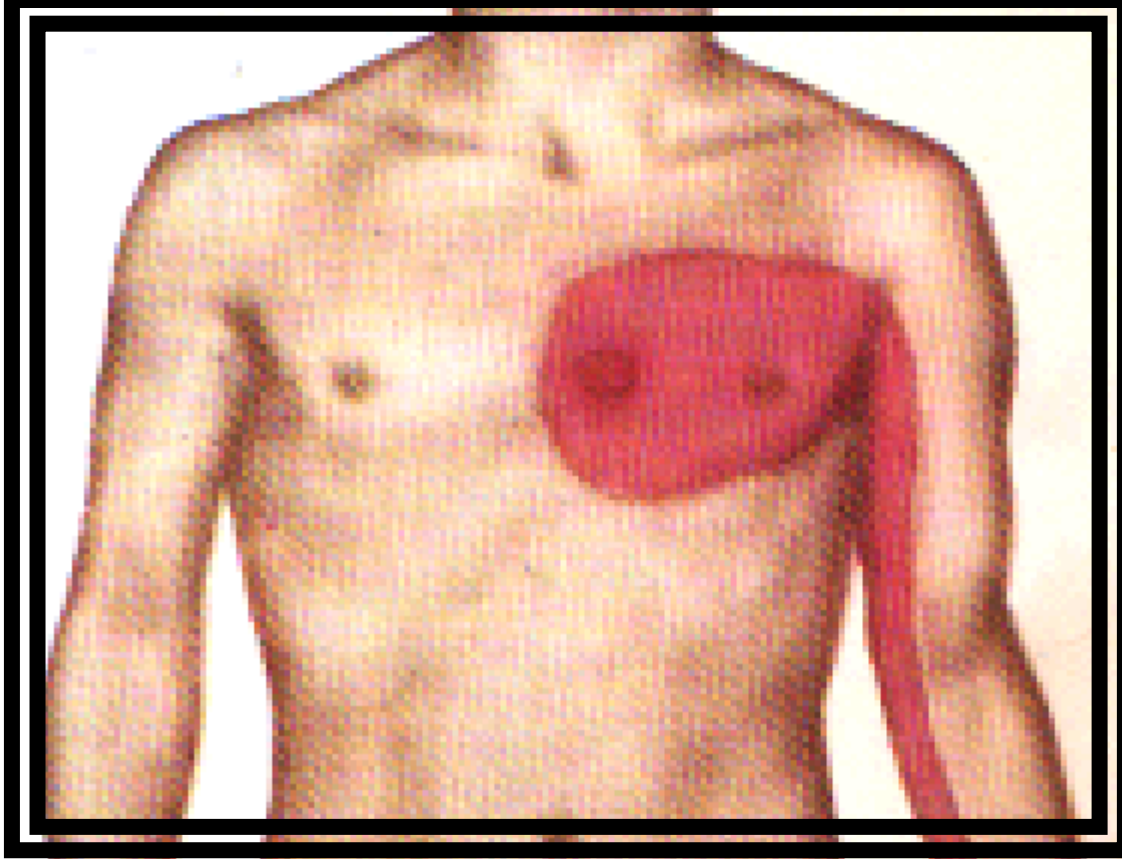
重い荷物

階段登り

タバコ

前胸部痛

5W & 1H



Characteristic distribution
of pain in angina pectoris

狭心痛の
部位と放散

Time is myocardium
and time is outcomes.

Gibson CM: Circulation 104:1632-4, 2001.

狭心症 angina pectoris の分類 (p.133)

安定狭心症

器質性(労作性)

Stable (typical) angina

冠動脈攣縮型(異型)

プリンツメタル型狭心症

*微小血管狭心症

Vasospastic angina

Prinzmetal (variant) angina

microvascular angina

不安定狭心症

梗塞前

Unstable angina

Preinfarction (crescendo)

急性冠症候群

acute coronary syndrome

安定狭心症 冠動脈硬 Coronary atherosclerosis

安定プラークによる冠状動脈; (LAD, LCX, RCA) の内腔狭窄
『酸素需要 > 酸素供給』→ 休息により改善

血管壁に増殖性炎症性変化

内皮細胞機能

血小板; マクロファージ

増殖型平滑筋細胞

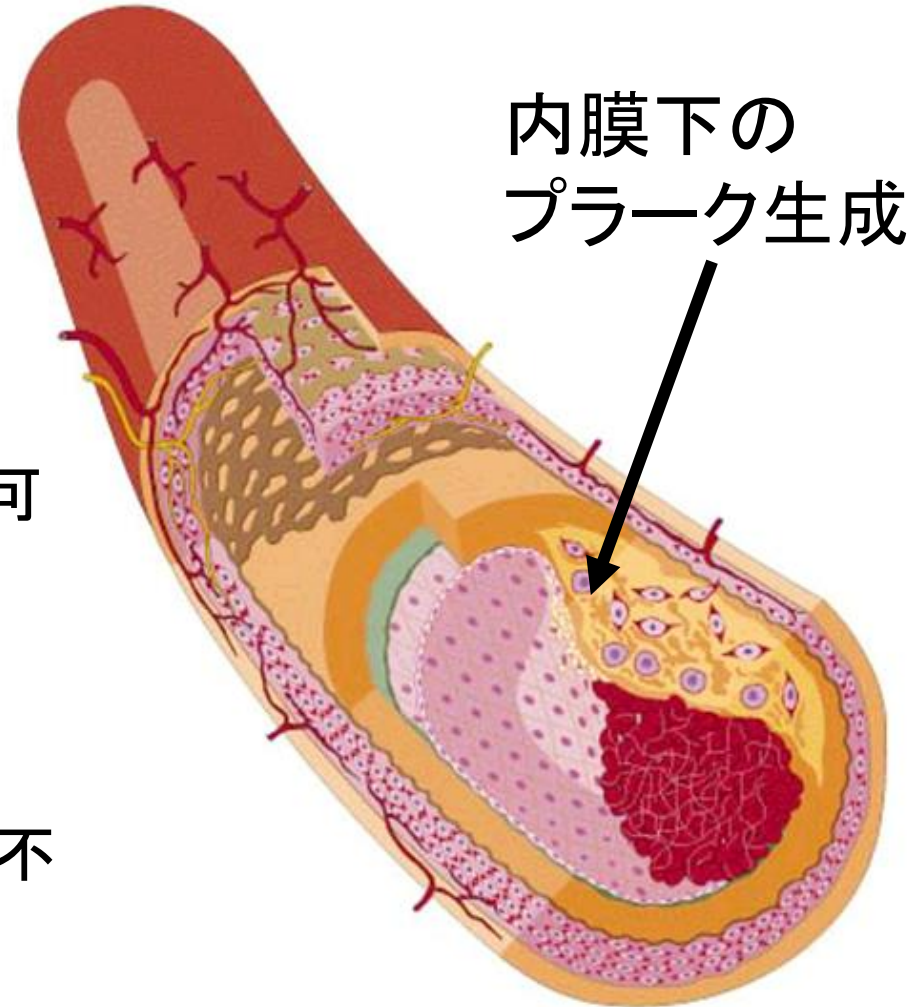
図2-16参照

血栓生成 Coronary thrombosis の可能性

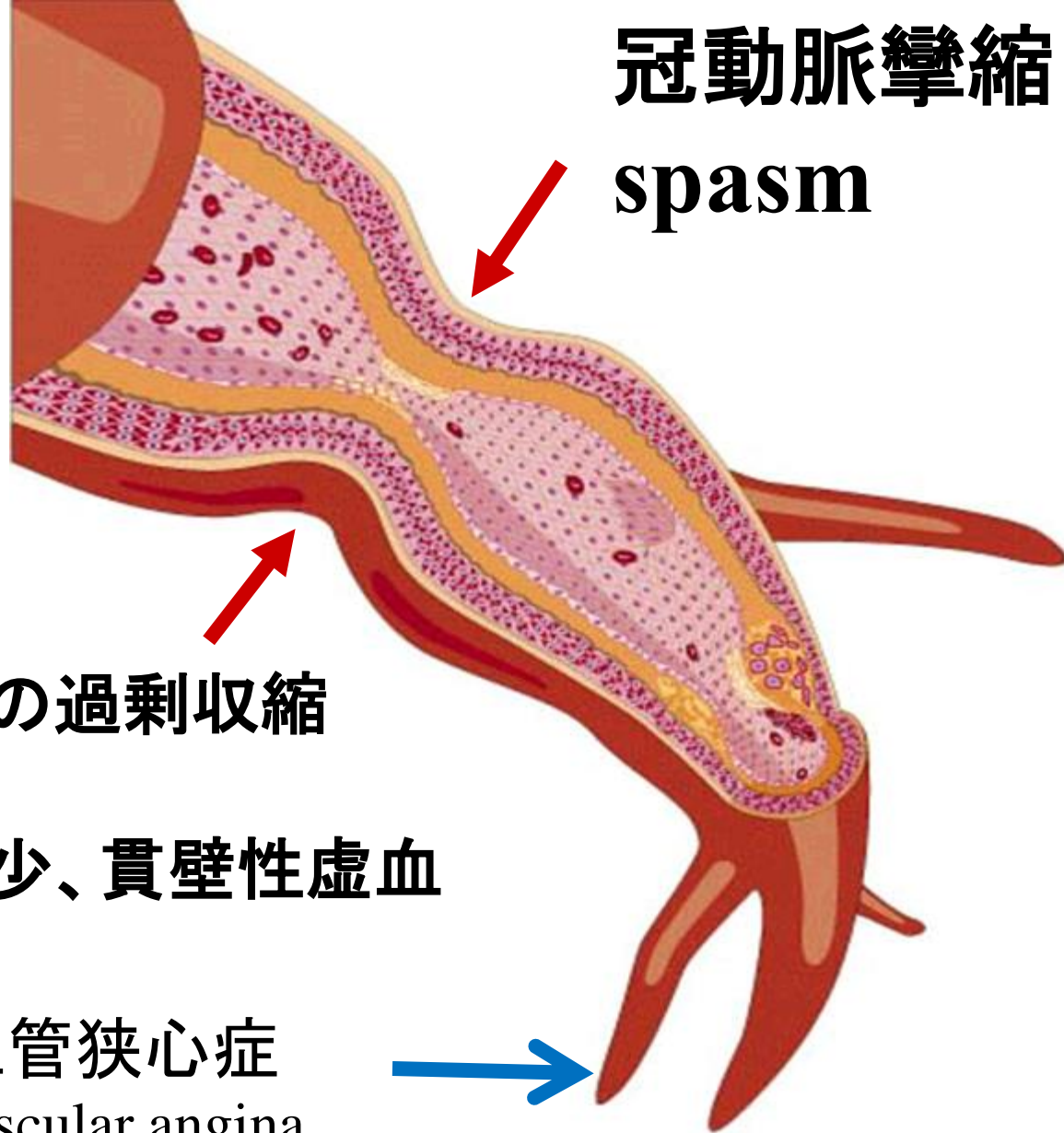
Spasm 発生の可能性

粥腫崩壊 plaque rupture

急性冠症候群 (急性心筋梗塞や不安定狭心症) の責任病変



冠動脈攣縮
spasm



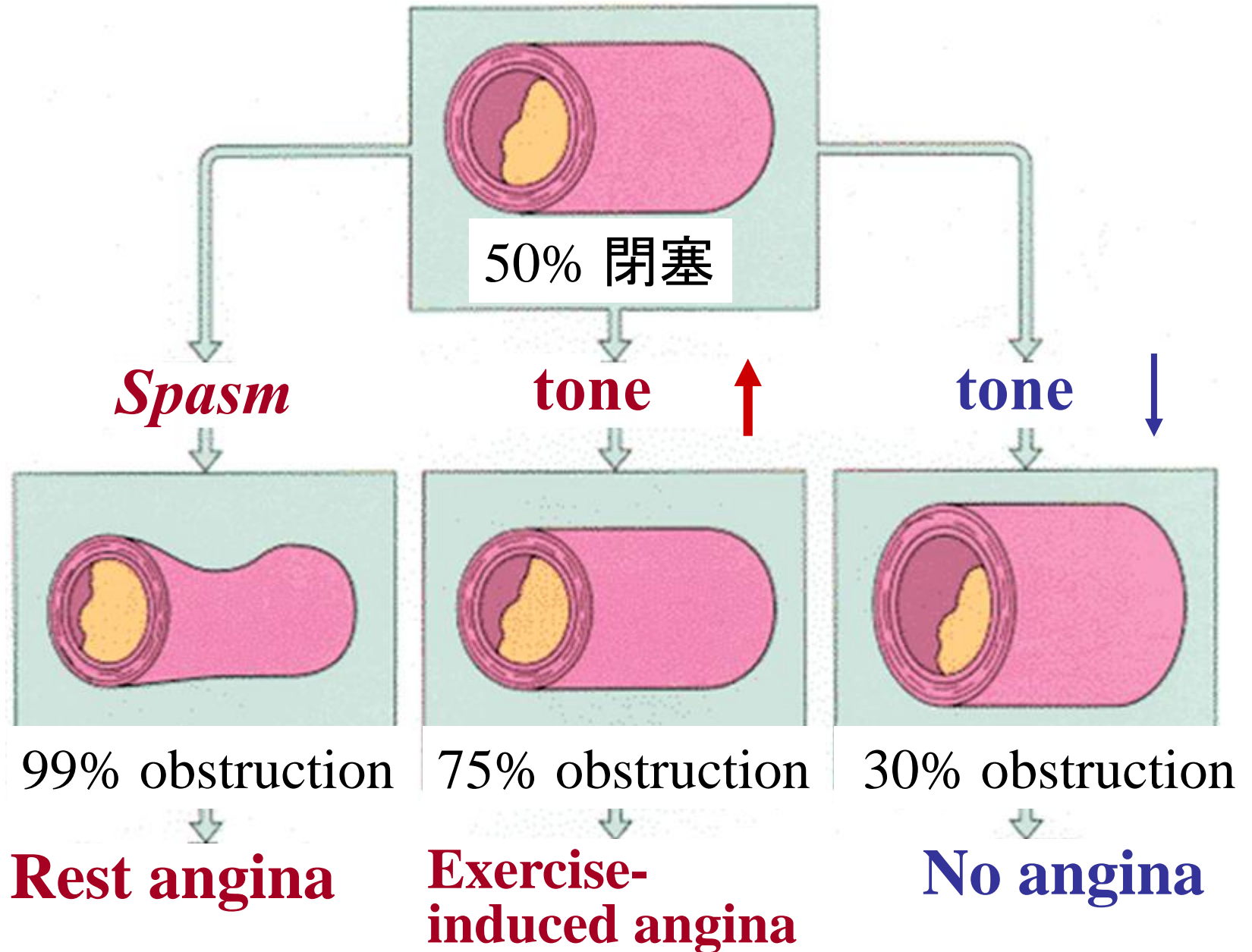
血管平滑筋の過剰収縮
冠血管狭窄
冠血流量減少、貫壁性虚血

微小血管狭心症
microvascular angina
Endothelial dysfunction

プリンツメタル型狭心症

- 冠状動脈のspasm（攣縮）による
（plaque プラークの近傍）
- 休息・睡眠時
←運動・血圧・心拍数に無関係
- 喫煙がリスクファクター
- より若年で発症。予後比較的良好。ただし不整脈で突然死もある。
- ST-segment elevation ←貫壁性虚血

冠血流のダイナミズム



プリンツメタル型狭心症

- 冠状動脈のspasm（攣縮）による
（plaque プラークの近傍）
- 休息・睡眠時
← 運動・血圧・心拍数に無関係
- 喫煙がリスクファクター
- より若年で発症。予後比較的良好。ただし不整脈で突然死もある。
- ST-segment elevation ← 貫壁性虚血

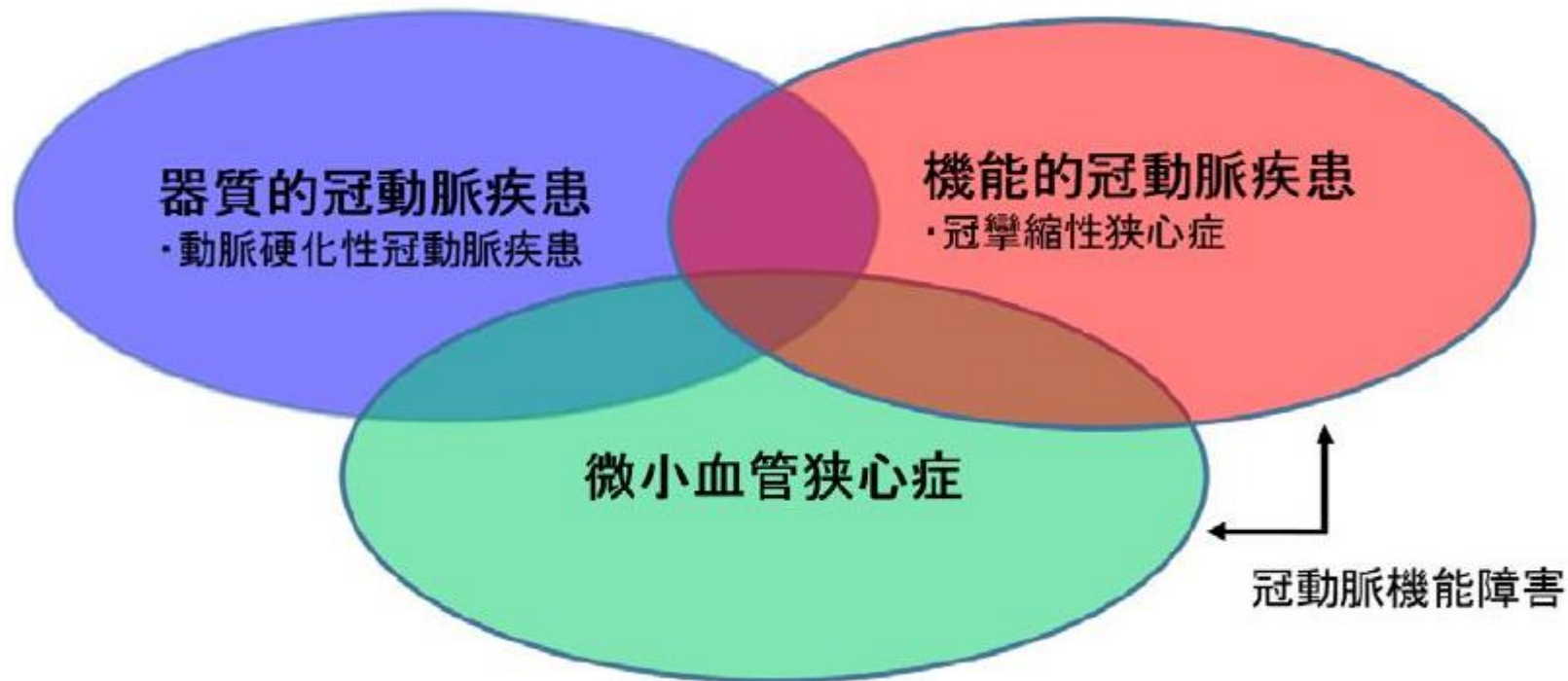


図1 虚血性心疾患の発症機序; 3種類の狭心症

虚血性心疾患は、太い冠動脈における動脈硬化性冠動脈疾患などの器質的冠動脈疾患、冠攣縮性狭心症などの機能的冠動脈疾患、微小血管障害の3つの病態が一部オーバーラップしています。微小血管狭心症は閉経後の女性に多く発症することも知られています。病因として、血管内皮や平滑筋の障害だけでなく、血管リモデリングや血管周囲の線維化などの構造的異常も関与しているとされています。

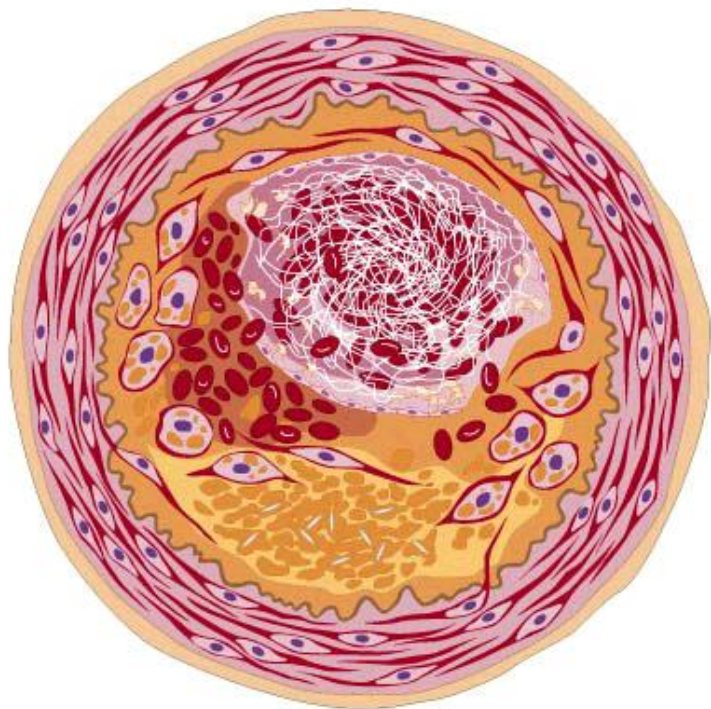
アセチルコリン冠動脈内注入による冠攣縮誘発試験中に、心表面の冠動脈に有意な攣縮が認められないにも関わらず、自然発作と同様の胸部症状、虚血性心電図変化、もしくは心筋内乳酸産生などの心筋虚血の直接・間接的所見が認められた際に、微小血管狭心症と診断しています。 <http://www.med.tohoku.ac.jp/uploads/161011pr.pdf> より

閉塞性血栓 1

白色血栓症

動脈壁の異常

血小板とフィブリン
が主役

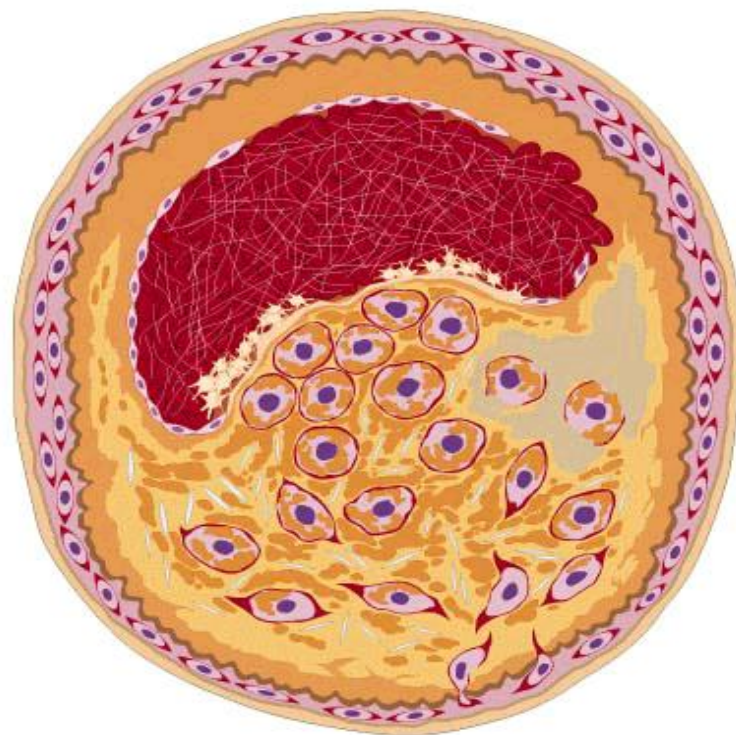


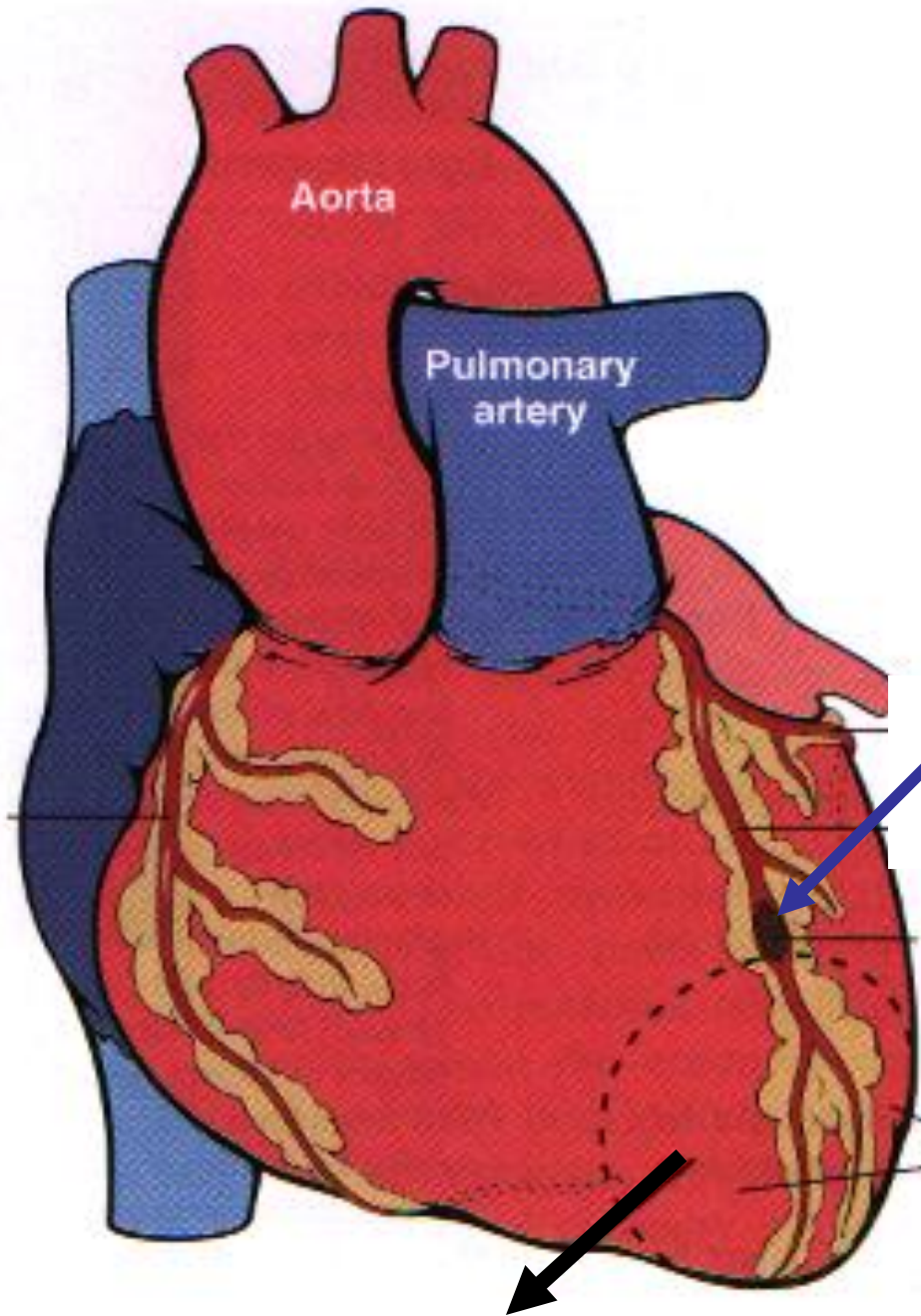
閉塞性血栓 2

赤色血栓症

プラークの破綻

凝固因子が主役





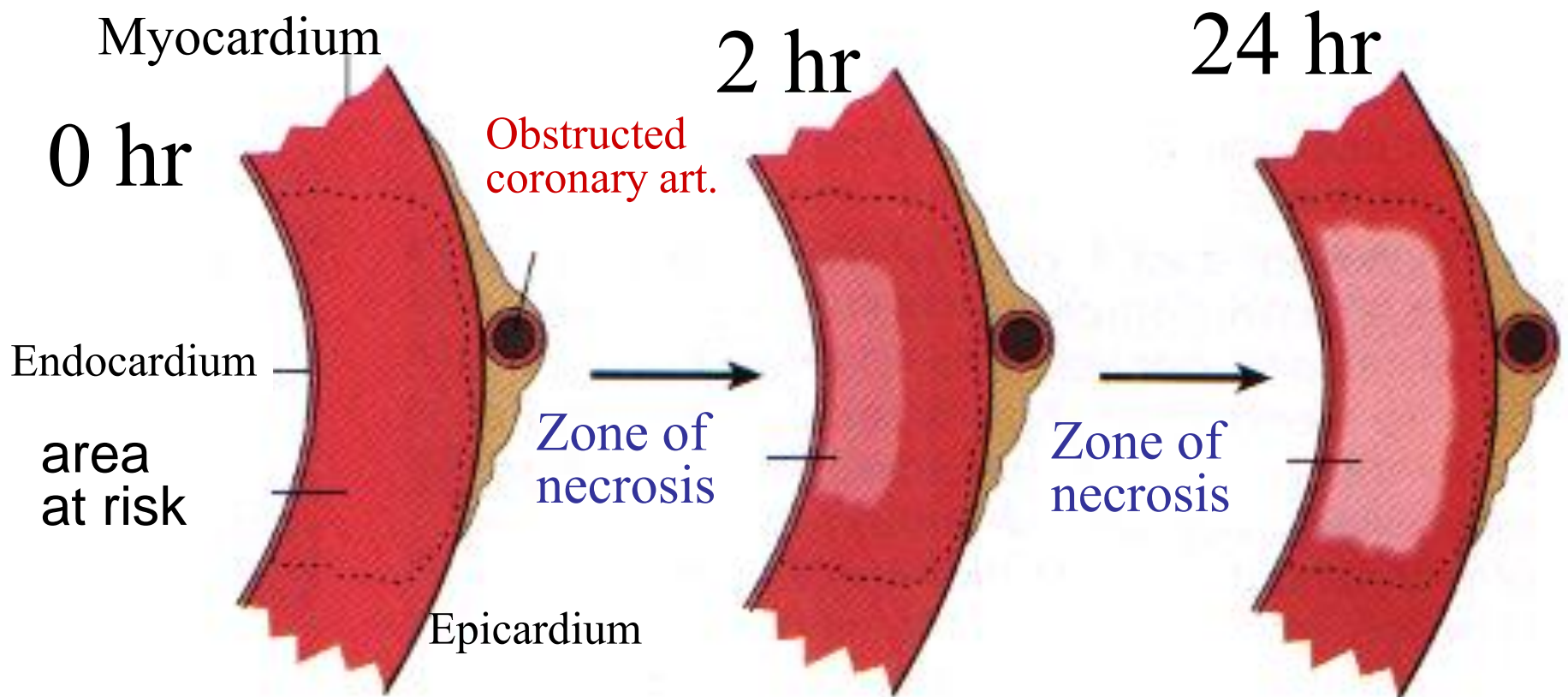
Aorta

Pulmonary artery

Artery blocked by thrombus on fissured atherosclerotic plaque

Zone of perfusion (area at risk)

next



Progression of myocardial necrosis after coronary artery occlusion.

Necrosis begins in a small zone of the myocardium beneath the endocardial surface (subendocardium) in the center of the ischemic zone.

This entire region of myocardium (dashed outline) depends on the occluded vessel for perfusion and is the area at risk. (Fig. 13-6 in Robbins)

急性冠症候群acute coronary syndromeに対して

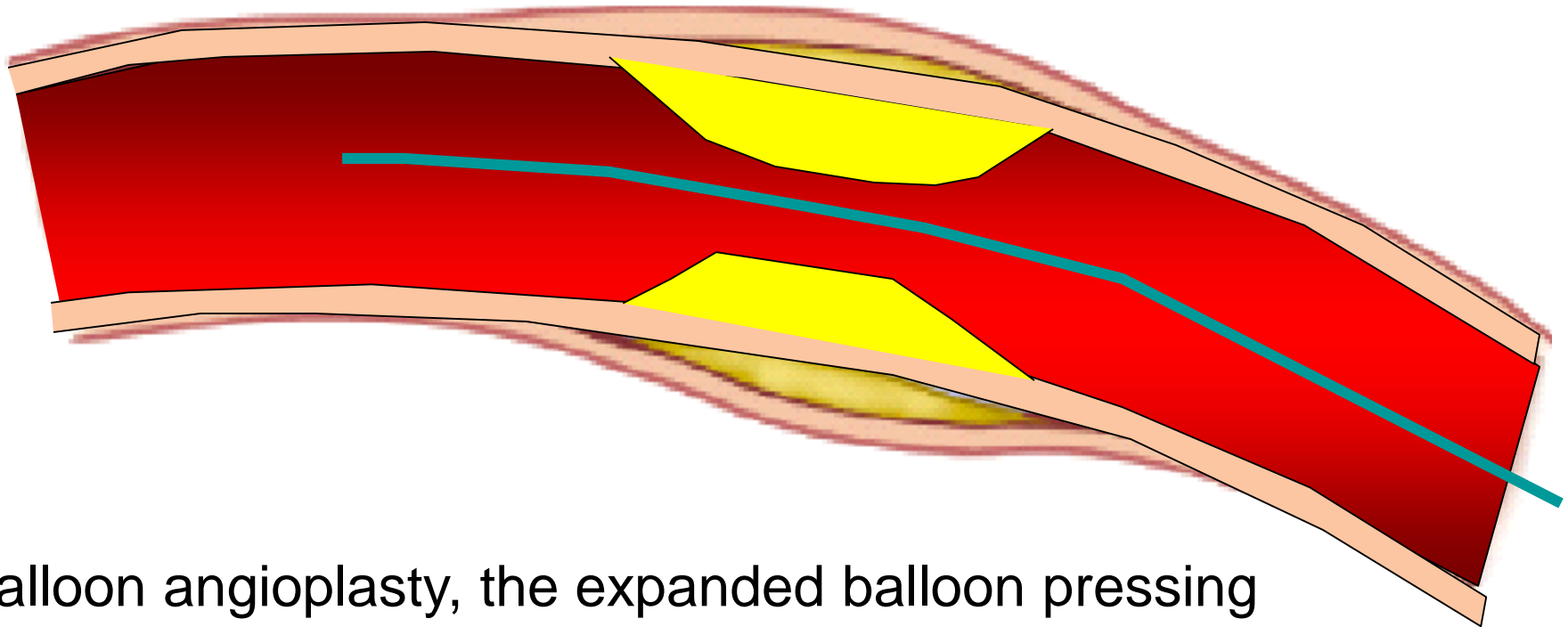
- CCU=Coronary care unit: 冠疾患集中治療室
- PCI (Percutaneous Coronary Intervention) カテーテルを用いた種々の血管内治療
- PTCA (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty 経皮経管冠動脈形成術) 狭窄部位をバルーンつきカテーテルで拡張する
- PTCR (Percutaneous Transluminal Coronary Revascularization 経皮経管冠動脈血栓溶解療法) 冠動脈内血栓を溶解する
- **tissue plasminogen activator (rt-PA) , urokinase**

PTCA(経皮的冠動脈形成術)

バルーンカテーテルを冠動脈に入れ、プラークを圧縮、亀裂を加えることによって血管内腔を拡張させる。

- ・適応 1枝病変
- ・禁忌 左主幹部病変 2枝閉塞時の第3枝病変

バイパス bypass手術



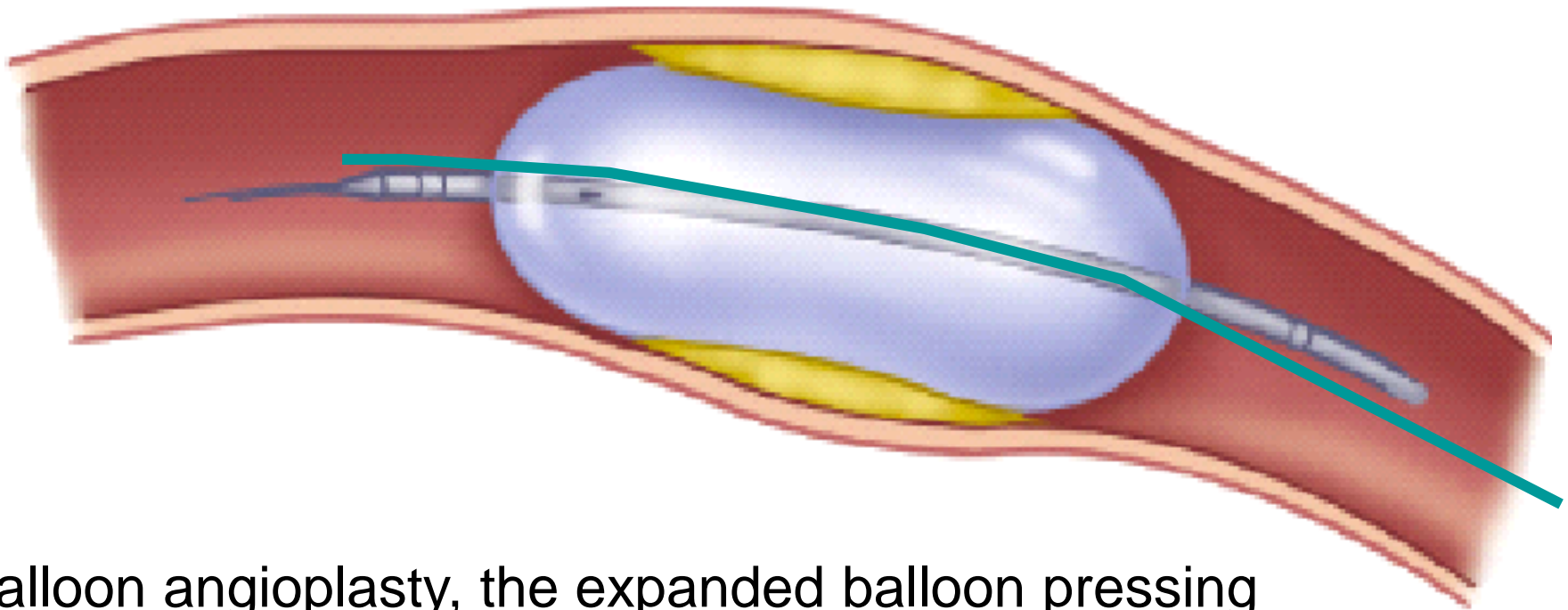
Balloon angioplasty, the expanded balloon pressing against a stenotic site in an artery.

PTCA(経皮的冠動脈形成術)

バルーンカテーテルを冠動脈に入れ、プラークを圧縮、亀裂を加えることによって血管内腔を拡張させる。

- ・適応 1枝病変
- ・禁忌 左主幹部病変 2枝閉塞時の第3枝病変

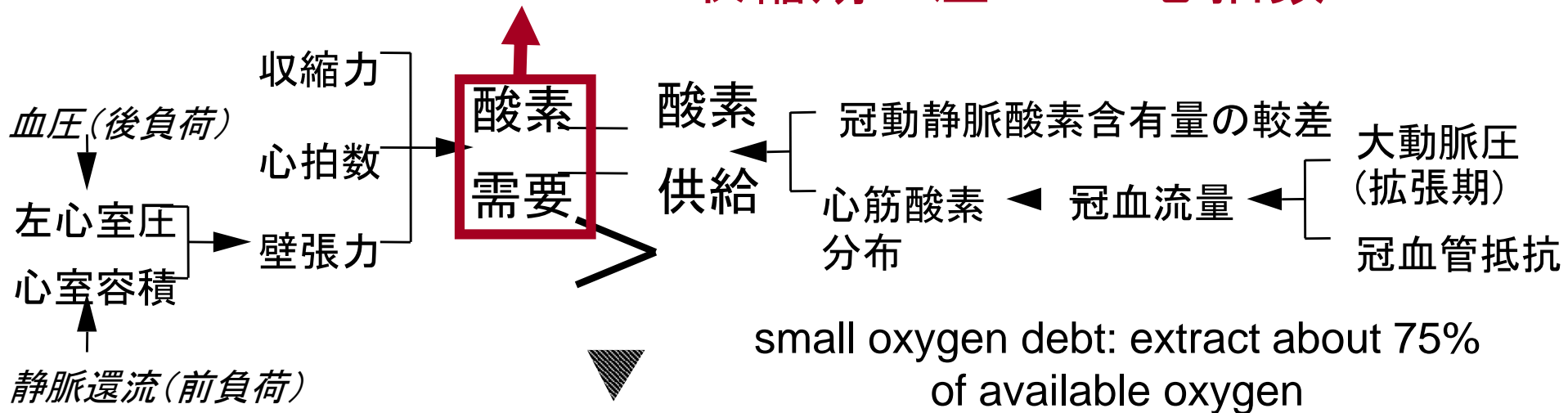
バイパス bypass手術



Balloon angioplasty, the expanded balloon pressing against a stenotic site in an artery.

図4-6 心筋酸素需要・供給と狭心症の病態

Double Product=収縮期血圧SBPX心拍数HR



small oxygen debt: extract about 75% of available oxygen

‘tachycardia’ – very harmful

虚血

自覚症状	心電図異常	代謝障害	心室機能不全
狭心痛	ST下降(労作性狭心症) ST上昇(安静時狭心症) 不整脈	乳酸・H ⁺ の産生 K ⁺ の漏出 アデノシン遊離	壁運動異常 拡張終期圧上昇 心拍出量低下

ischemic cardiac diseases

- 狭心症angina pectorisの疫学・病態生理学
- 虚血心電図 K_{ATP} チャンネルからみた
- 血管平滑筋 $[Ca^{2+}]_i$ と収縮/弛緩
- 狭心症治療薬
 - Nitroglycerin
 - β -adrenoceptor blockers (β 遮断薬)
 - Ca^{2+} channels & Ca antagonists
 - Nicorandil (N-K hybrid)
 - Others
- まとめ など



トレッドミル試験treadmill test

動的な運動負荷試験の代表

ECG, Heart Rate
Blood Pressure

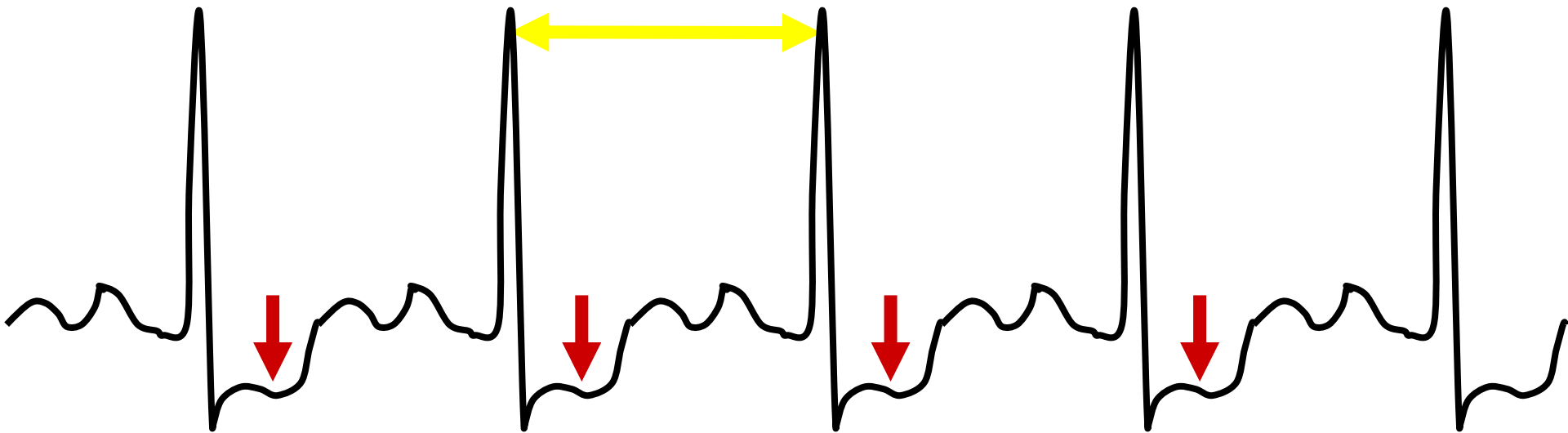
虚血性心疾患の
診断・重症度の評
価・薬効評価, 慢
性心不全の運動
耐容能評価など
に用いられる。



Lead V4 at rest (top) and after 4.5 min of exercise (bottom).

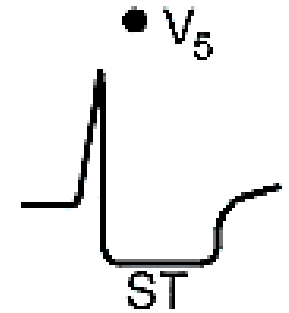
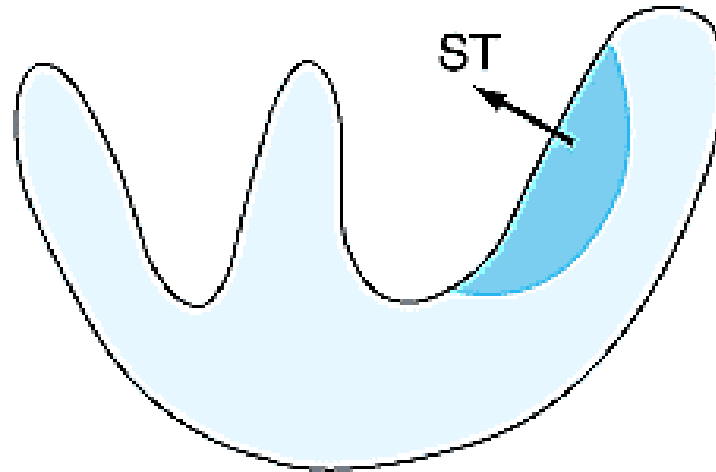


There is 0.3 mV of **horizontal ST-segment depression**, indicating a positive test for ischemia.

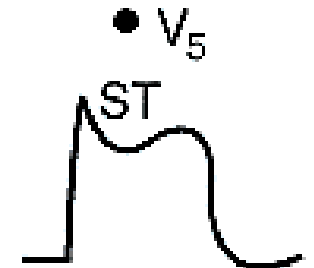
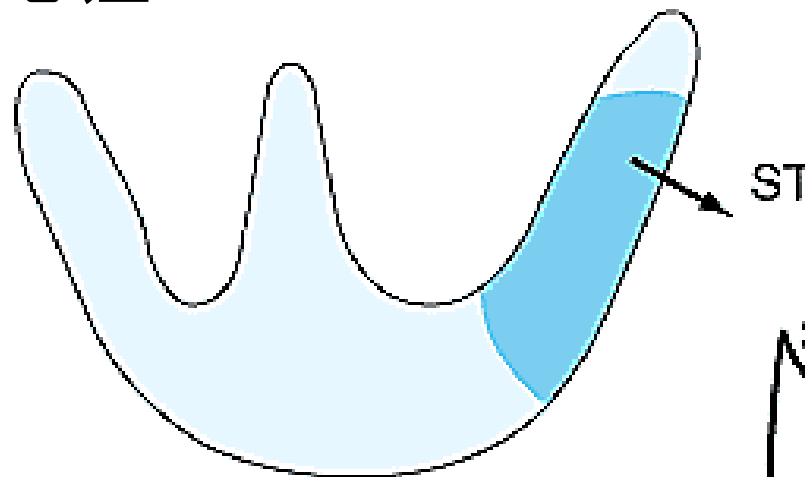


Acute ischemia causes a current of injury

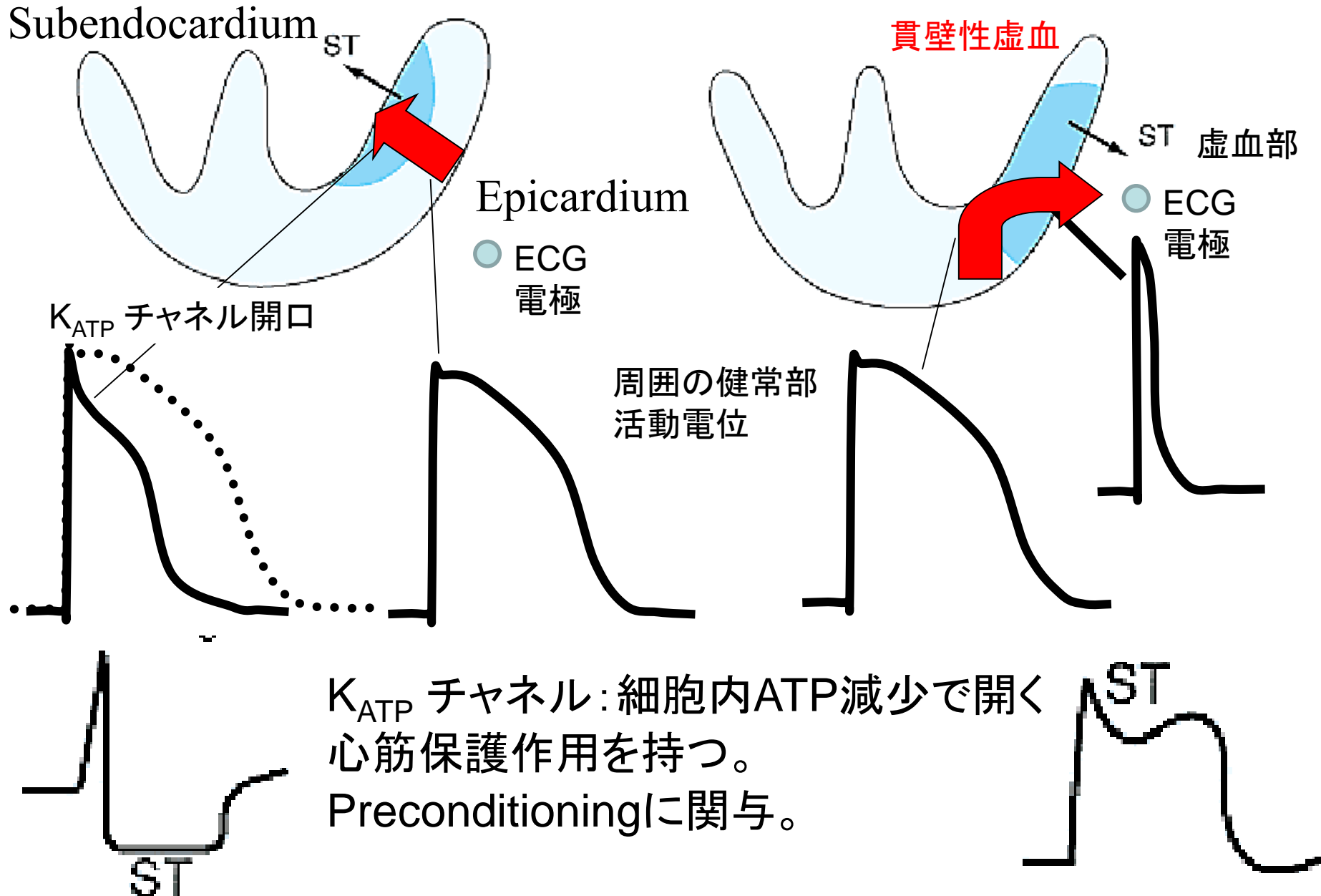
労作性狭心症
predominant
subendocardial
ischemia



心筋梗塞初期、攣縮性狭心症
myocardial infarction
ischemia involving the
outer ventricular layer
(transmural or epicardial
injury)



Acute ischemia causes ST changes

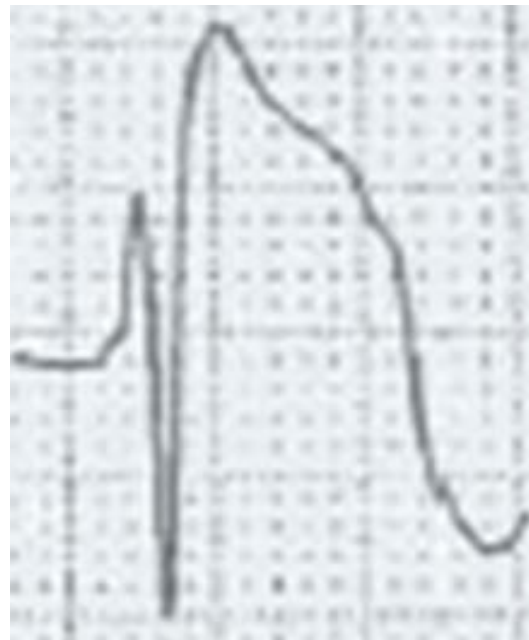
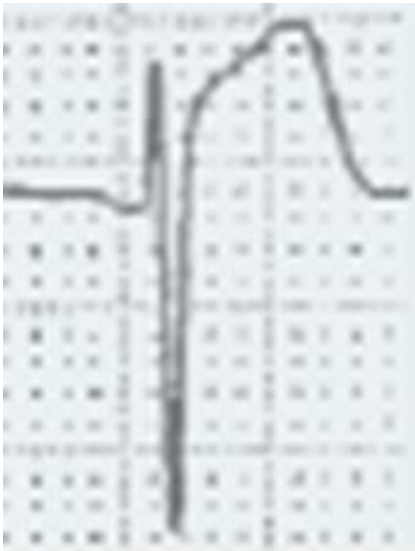


Current Concepts: Causes of **ST-Segment Elevation**

Many conditions other than acute myocardial infarction cause elevation of ST segments on an electrocardiogram. This review explains the conditions that may mimic acute myocardial infarction electrocardiographically.

Because decisions about reperfusion therapy must be made quickly for patients with myocardial infarction, it is important to recognize and differentiate other causes of ST-segment elevation.

Wang et al. NEJM 349 (22): 2128, 2003



S



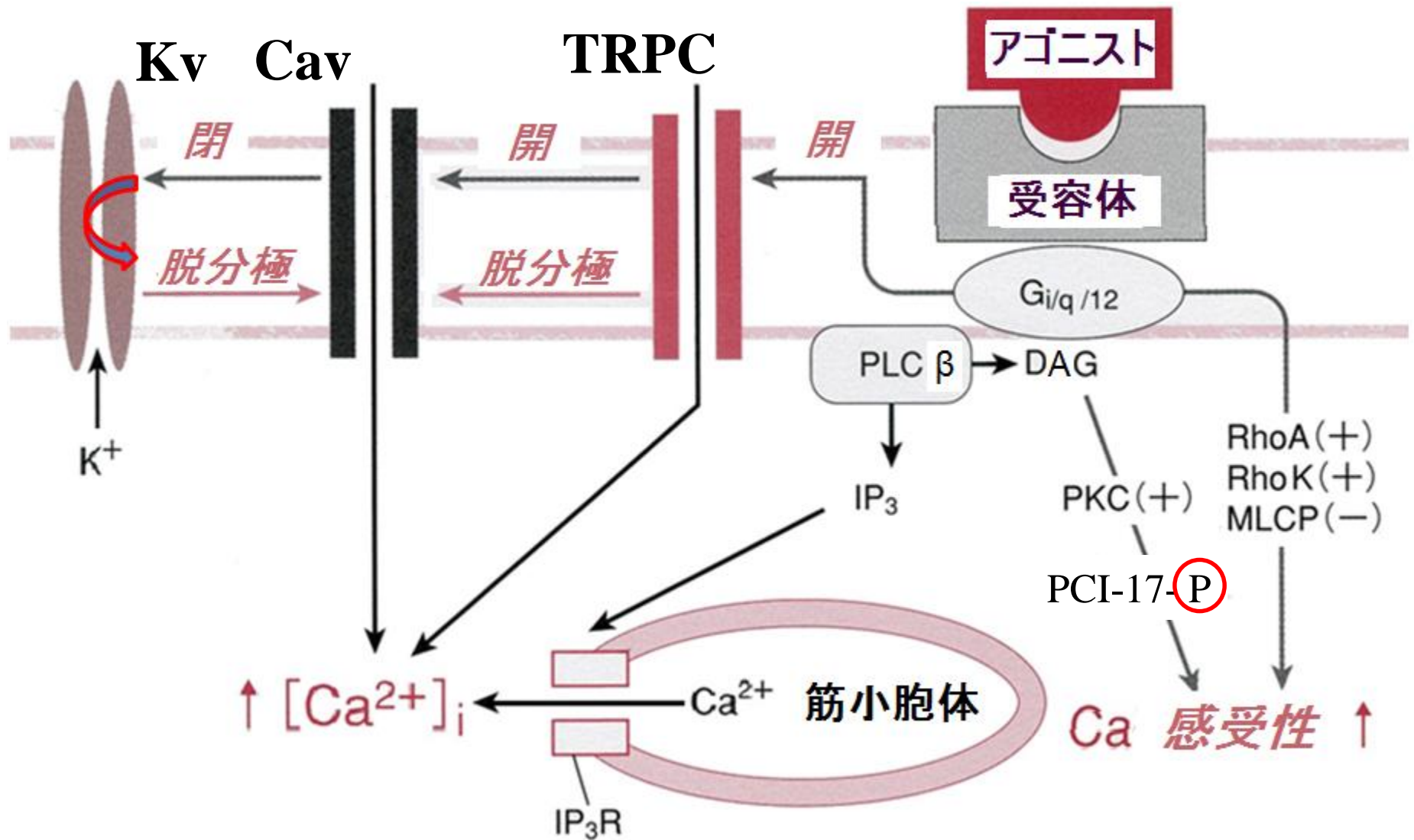
Q

ischemic cardiac diseases

- 狭心症 angina pectoris の疫学・病態生理学
- 虚血心電図 K_{ATP} チャンネルからみた
- 血管平滑筋 $[Ca^{2+}]_i$ と収縮/弛緩
- 狭心症治療薬
 - Nitroglycerin
 - β -adrenoceptor blockers (β 遮断薬)
 - Ca^{2+} channels & Ca antagonists
 - Nicorandil (N-K hybrid)
 - Others
- まとめ など



血管平滑筋アゴニスト収縮機序 p.51



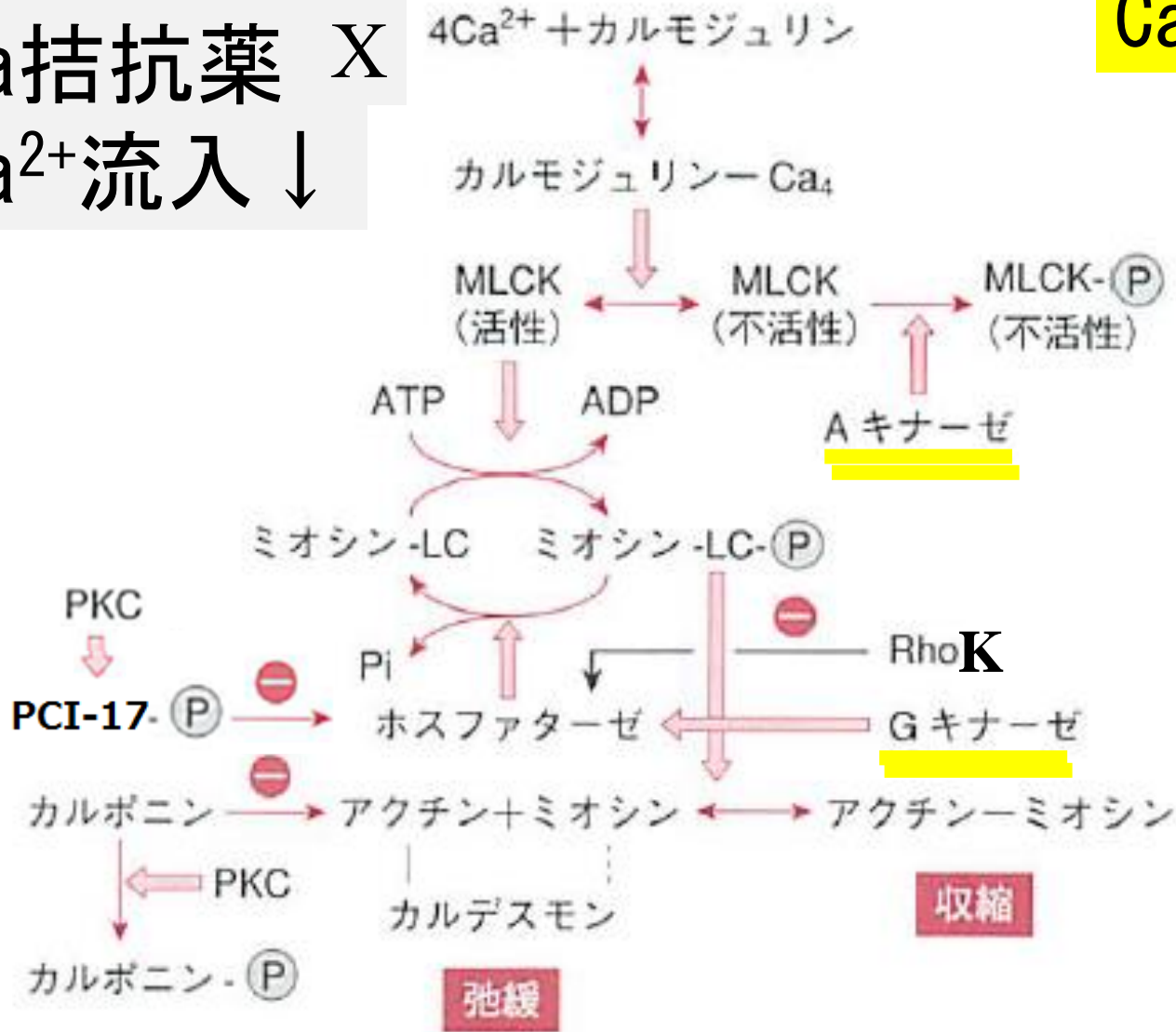
p50

B

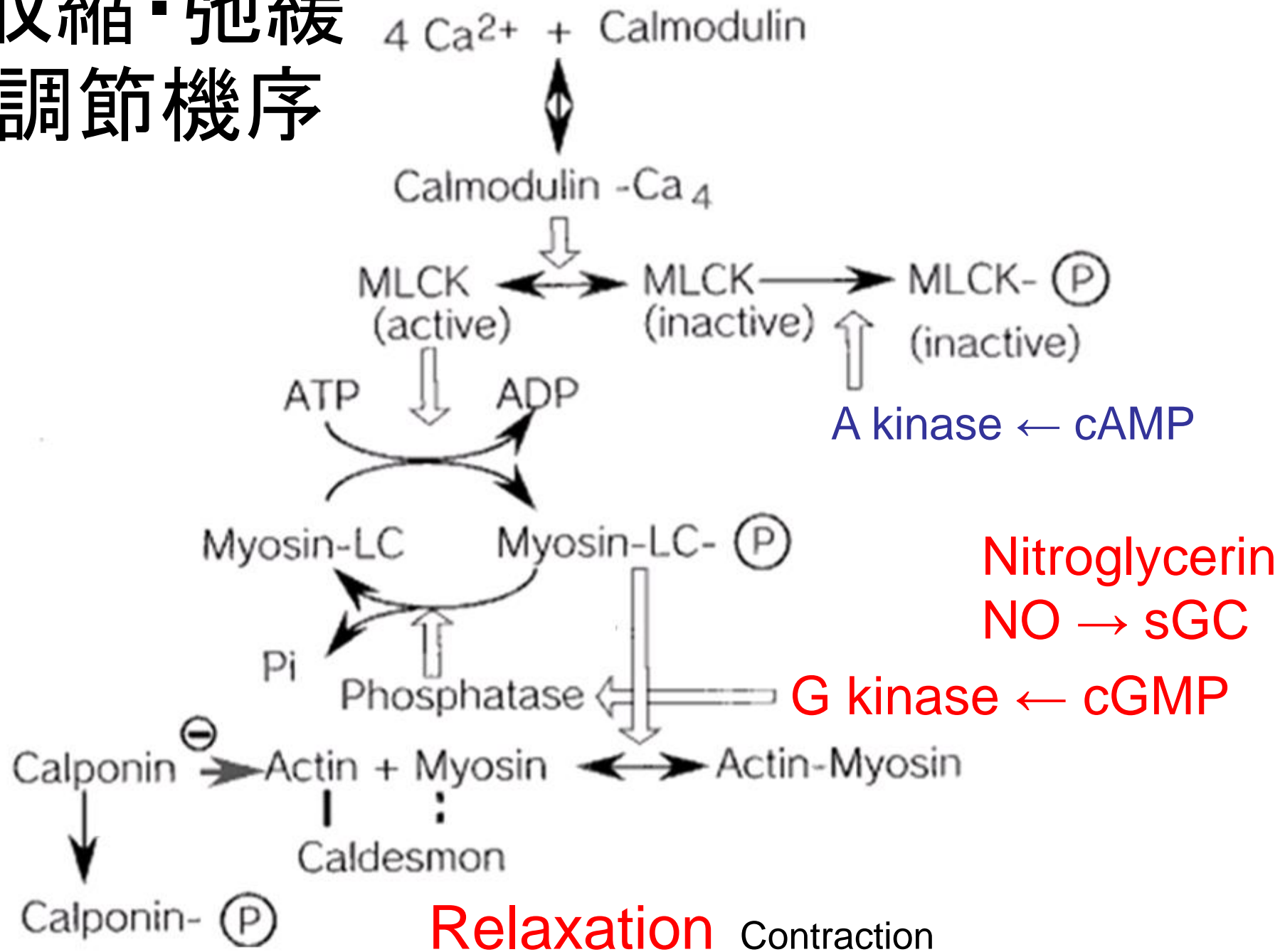
血管平滑筋

弛緩
Ca感受性 ↓

Ca拮抗薬 X
Ca²⁺流入 ↓



收縮・弛緩 調節機序



Relaxation Contraction

ischemic cardiac diseases

- 狭心症angina pectorisの疫学・病態生理学
- 虚血心電図 K_{ATP} チャンネルからみた
- 血管平滑筋 $[Ca^{2+}]_i$ と収縮/弛緩
- 狭心症治療薬**
 - Nitroglycerin
 - β -adrenoceptor blockers (β 遮断薬)
 - Ca^{2+} channels & Ca antagonists
 - Nicorandil (N-K hybrid)
 - Others
- まとめ など



Correction of the imbalance

increasing oxygen delivery

(by increasing coronary flow)

nitrates (nitroglycerin)

vasodilators (Ca antagonists, KCOs)

coronary bypass grafts or angioplasty (PTCA)

percutaneous transcatheter coronary angioplasty*

decreasing oxygen demand

(by decreasing cardiac work)

β -blockers

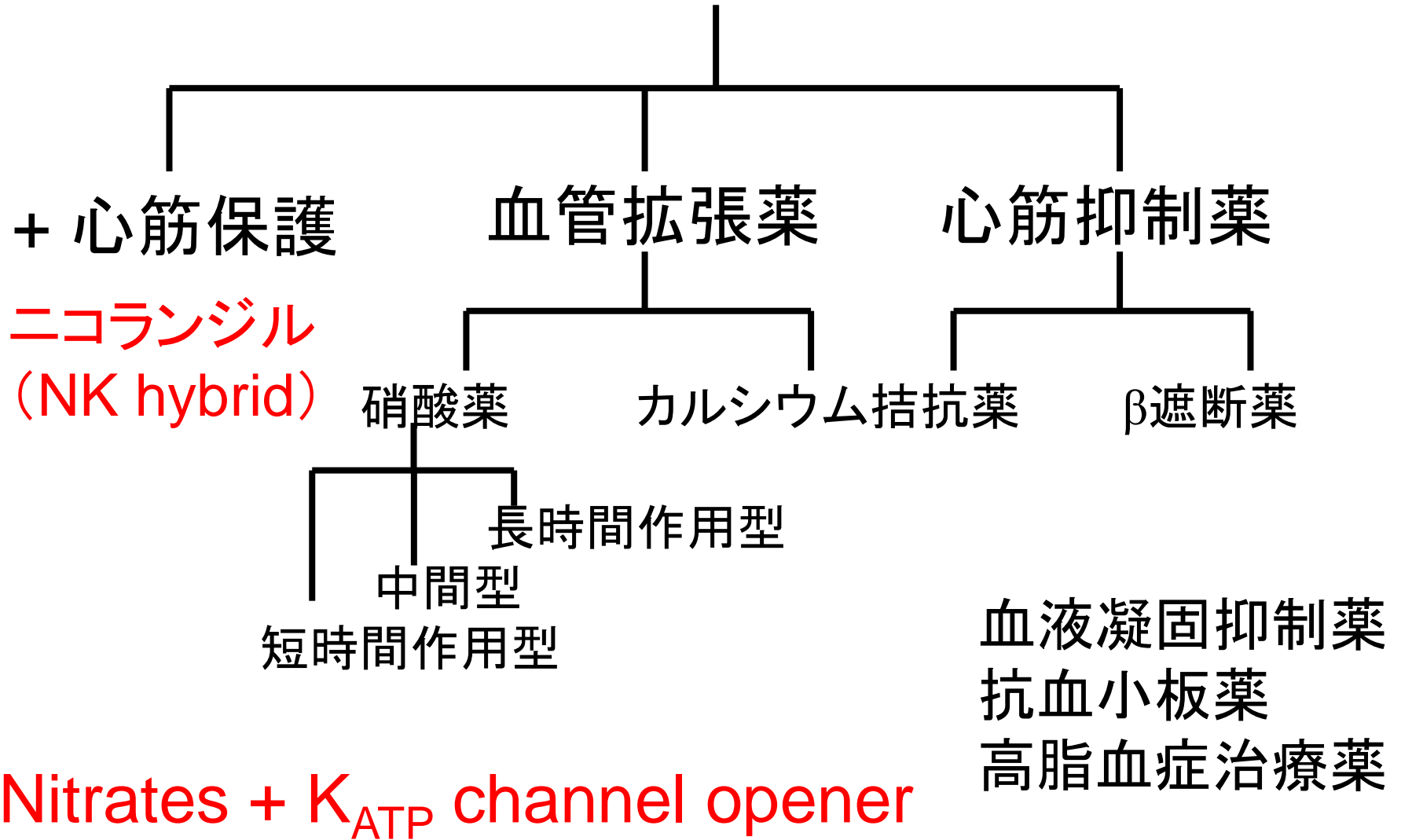
nitrates (nitroglycerin)

vasodilators (Ca antagonists, KCOs **)

*against **atherosclerosis** and **thrombus** formation

Protection from **ischemic injury (K_{ATP} channel open)

狭心症治療薬



nitroglycerin

終わりでないと励ます 舌下錠



グリセリンと硝酸のエステル

(軽い揮発性及び脂溶性)

脂溶性→肝臓で脱ニトロ化を受け無効になる

↓ $t_{1/2}=2-8 \text{ min}$

主に舌下で投与される (first pass effectを避けるため)

ほかに、スプレー剤、点滴静注、テープ剤

冠動脈平滑筋 Fura-2 法

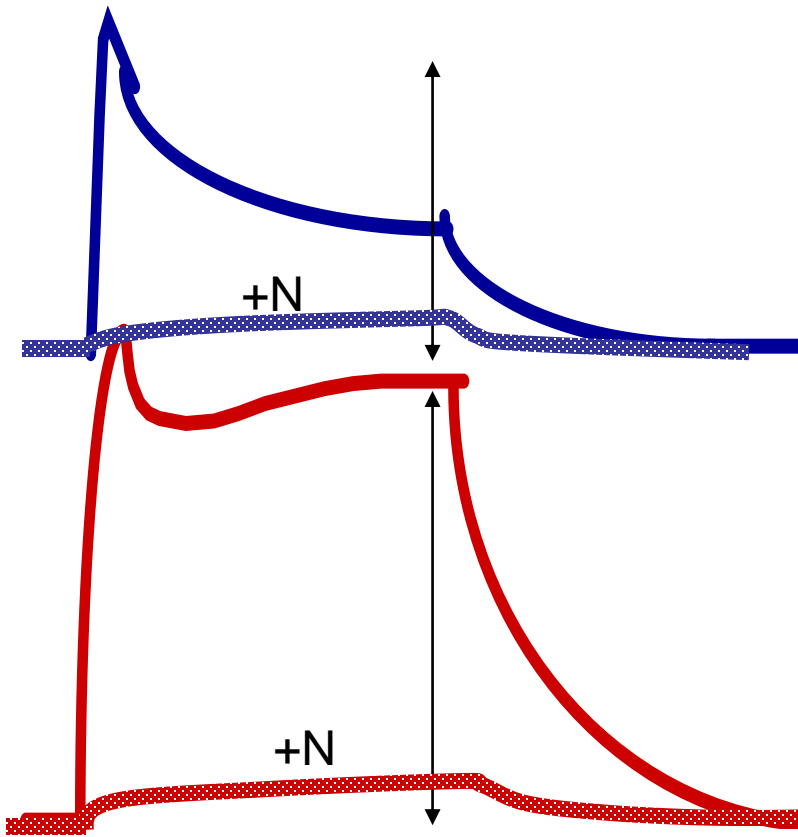
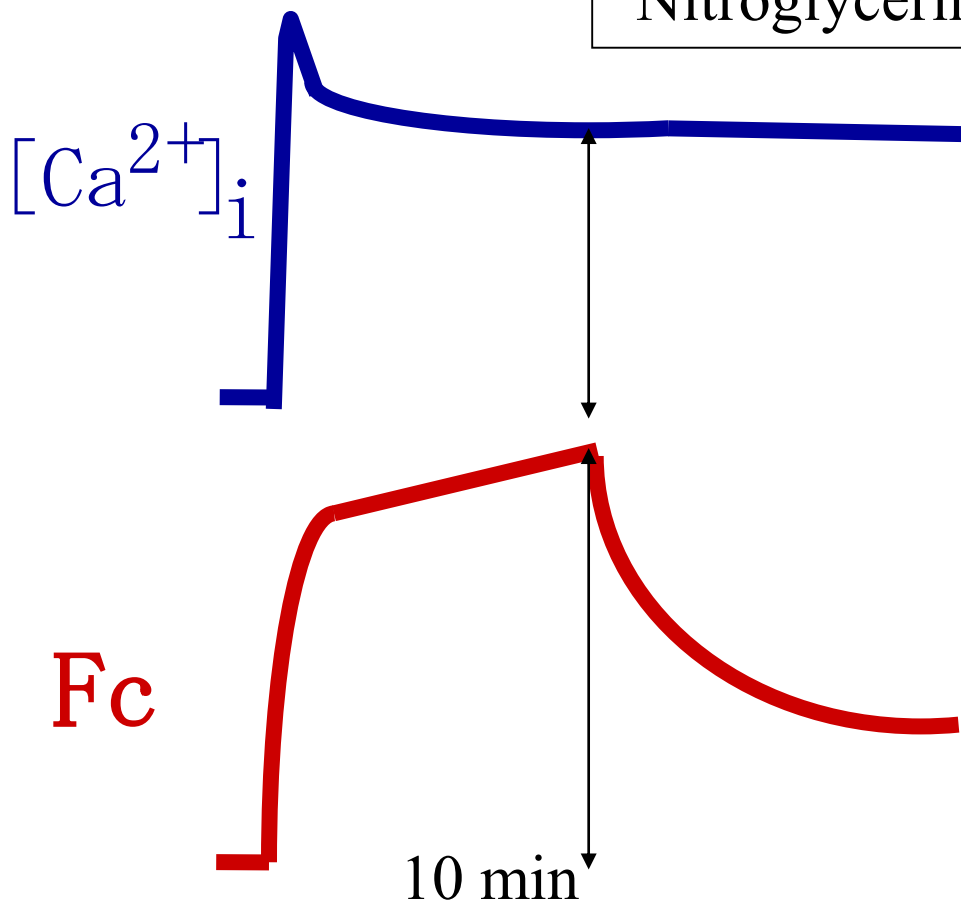
agonist

90 mM KCl

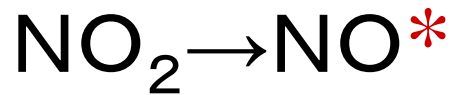
TXA₂

Nitroglycerin

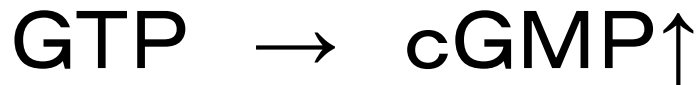
Nitroglycerin



作用機序 mechanism of action



可溶性グアニル酸シクラーゼ↑



- (1) 細胞膜CaポンプによるCaくみ出し↑
- (2) $K_{Ca}\uparrow$ (過分極); Ca^{2+} 流入抑制
- (3) $\text{MLC-P} \rightarrow \text{MLC}$ (脱リン酸化酵素↑、Ca感受性低下)



血管平滑筋弛緩(*静脈、太い冠動脈)

奏効機序, 治療効果

血管拡張(特に静脈、

太い冠動脈)

↓
静脈還流量↓

↓
Spasm抑制・予防
冠血流量の再分布

↓
左心室拡張期圧↓

↓
虚血部への血流↑

↓
前負荷↓↓

O₂ 供給↑

O₂ 需要
↓↓

↓
心拍出量↓

↓
血管抵抗↓
→ 後負荷↓

↓
血压低下

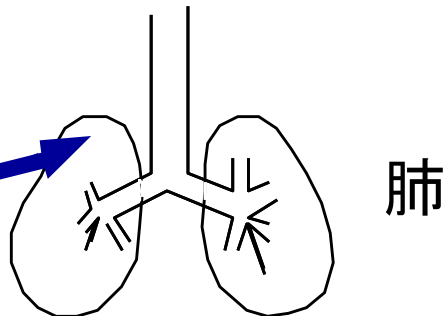
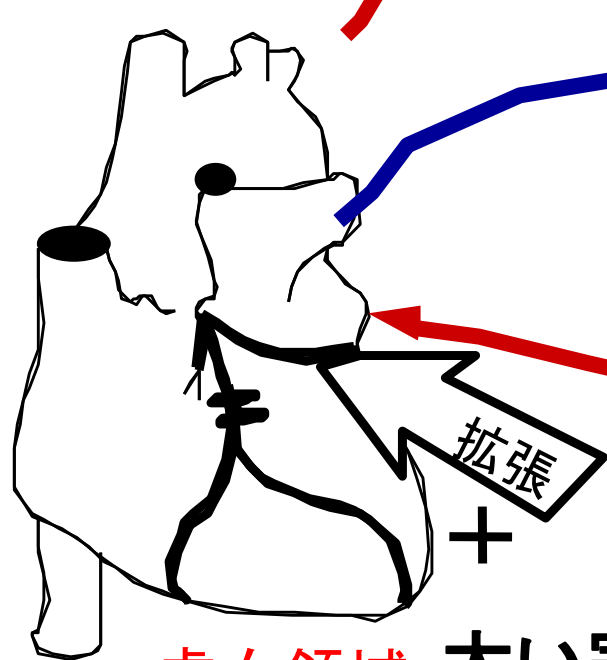
副作用: 心拍数↑
(圧受容器反射)



硝酸薬の狭心症の治療メカニズム(奏効機序)

虚血の軽減

全身循環



前負荷軽減

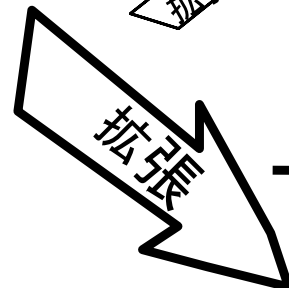
後負荷軽減

細動脈
(抵抗血管)

硝酸薬

虚血領域

太い冠動脈拡張
Spasm抑制・予防



静脈
(容量血管)

静脈還流の減少

心臓では

O_2 需要↓↓

静脈還流↓
心拍出量↓

O_2 供給↑

冠血流量の再分布
Spasm抑制・予防

耐性 SH基の枯渇などによる

副作用 頭痛、顔面紅潮、
起立性低血圧、めまい、
反射性頻拍、動悸

**Sir W. James Black (Scottish doctor,
Pharmacologist)** (14 June 1924 – 22 March 2010)



1988年ノーベル賞
Propranolol、Cimetidine



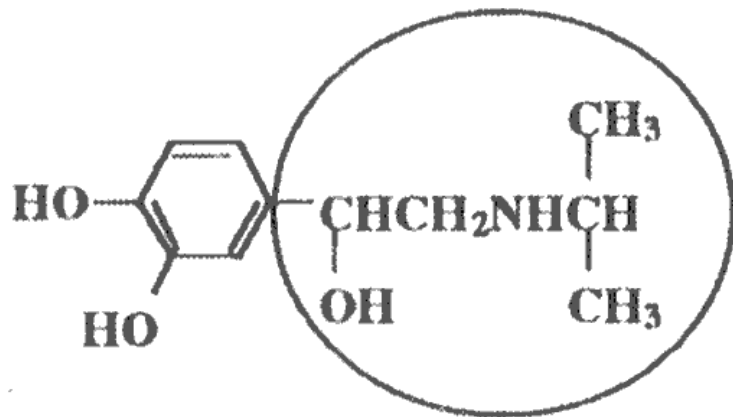
橋本虎六先生
Methoxamine
Nifedipine

1911.3.2
1990.3.14

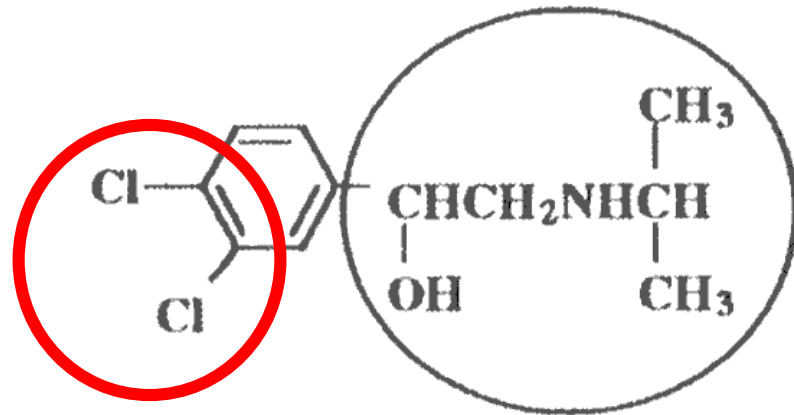


平 則夫先生
1931.11.14

Development of adrenergic β blockers (Dr. Black)

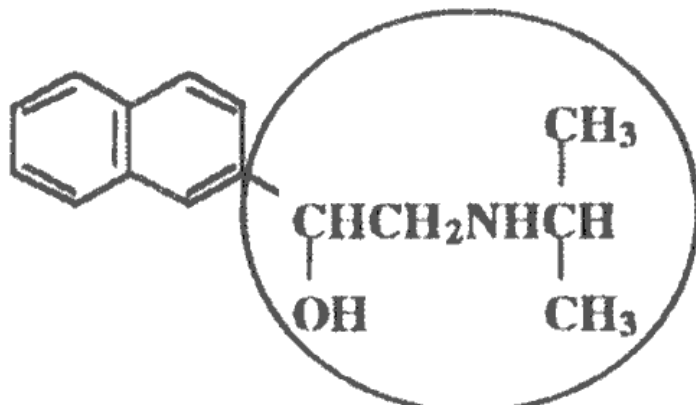
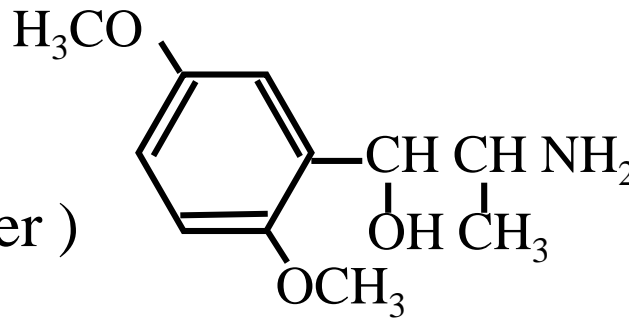


イソプロテレノール

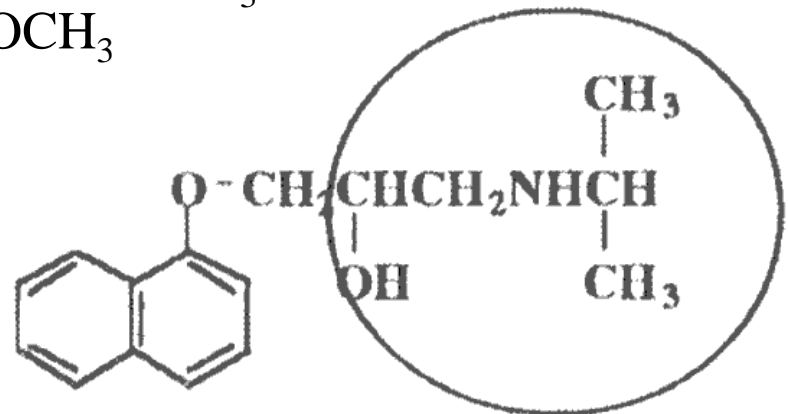


ジクロロイソプロテレノール
(β_2 blocker)

Cf. methoxamine
(α_1 agonist; β_2 blocker)



プロネサロール



プロプラノロール

β-blockers

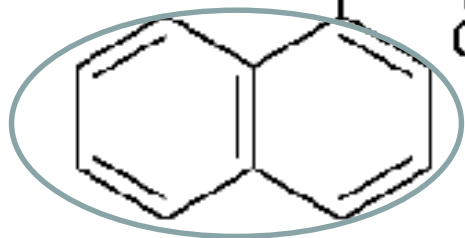
塩酸ランジオロール 分子量 546.05

プロプラノロール塩酸塩 分子量 295.81

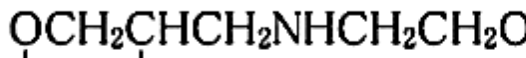


OH

•HCl

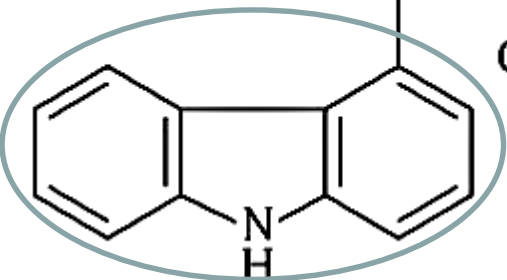


カルベジロール 分子量 406.48

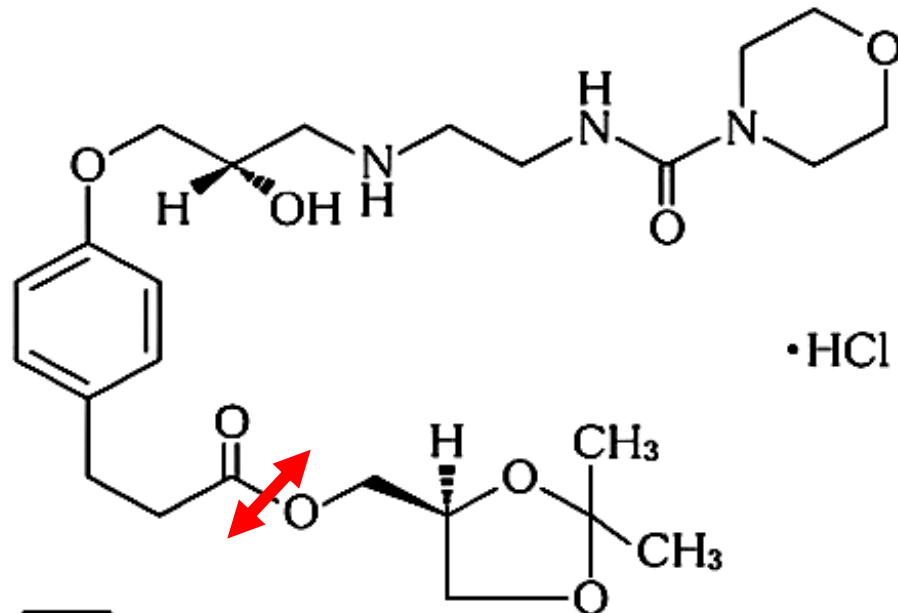


OH

H₃CO



部分作動薬 partial agonist

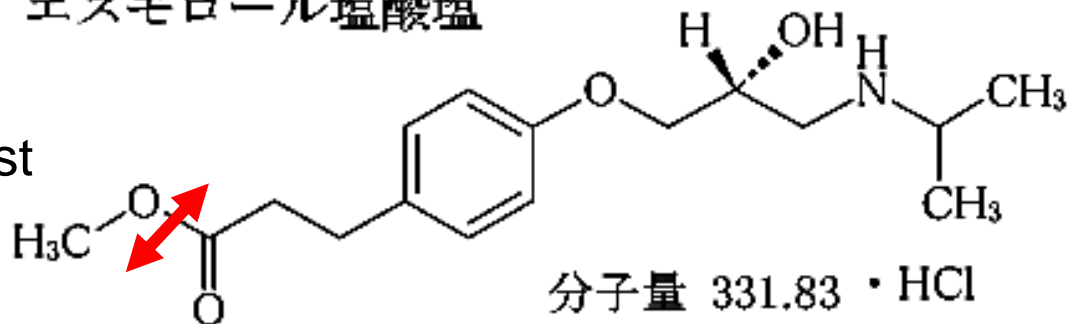


•HCl

エステラーゼ加水分解
不活化

$t_{1/2} \doteq 4 \text{ min}$

エスモロール塩酸塩

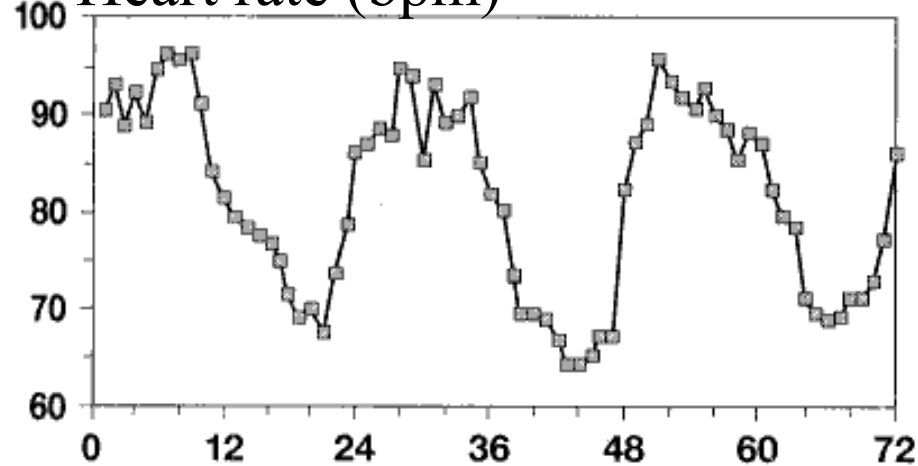


分子量 331.83 • HCl

Effects of metoprolol on the heart rate & normalized ischemic time

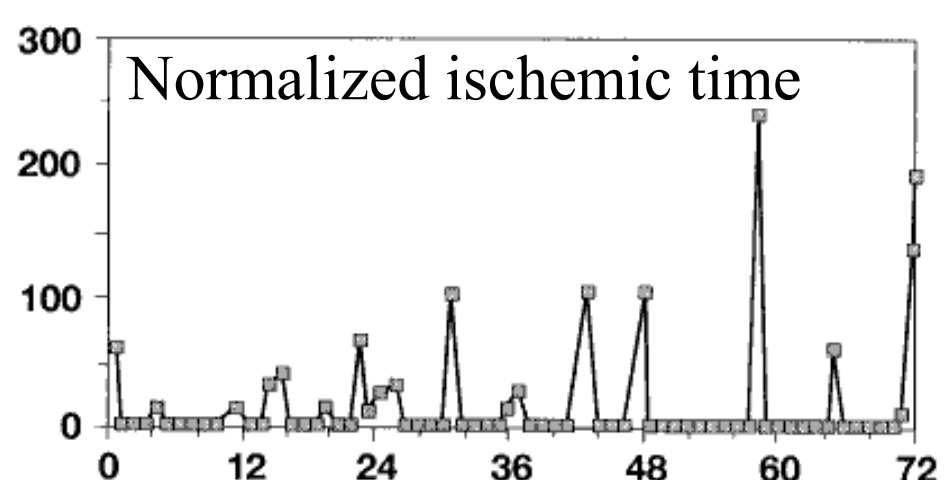
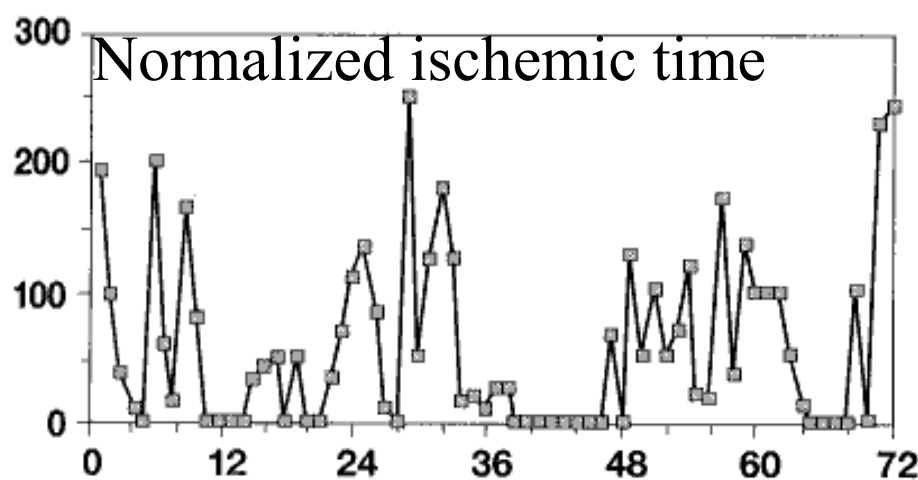
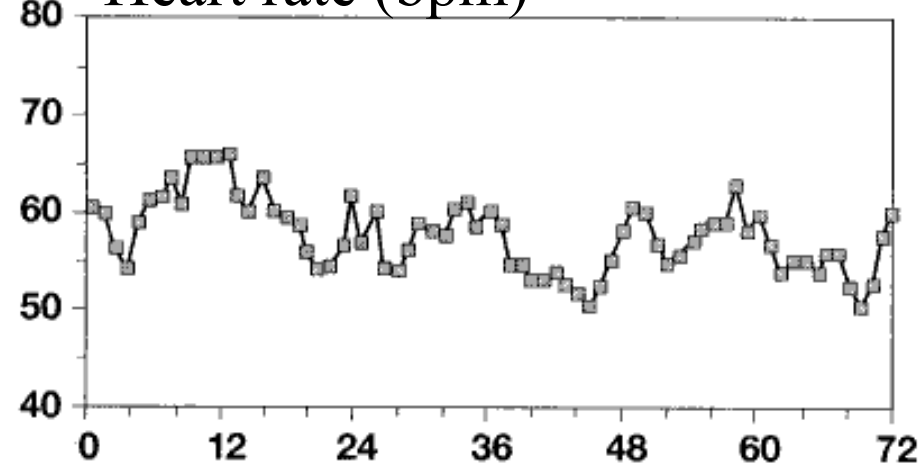
Placebo

Heart rate (bpm)



Metoprolol

Heart rate (bpm)



Time (hours of monitoring)

β -blockers

洞房結節のHCNチャネル阻害薬
徐拍薬 Bradycardic agents:
Ivabradine, zatebradine

1. 非選択性 propranololなど
2. β_1 選択性: metoprolol、atenolol
3. α 遮断作用も持つ labetalol, carvedilol

心拍数↓

心筋収縮力↓

心拍出量↓

O_2 需要↓↓

慢性心不全治療における心保護効果が有益

ischemic cardiac diseases

- 狭心症 angina pectoris の疫学・病態生理学
- 虚血心電図 K_{ATP} チャンネルからみた
- 血管平滑筋 $[Ca^{2+}]_i$ と収縮/弛緩
- 狭心症治療薬
 - Nitroglycerin
 - β -adrenoceptor blockers (β 遮断薬)
 - Ca^{2+} channels & Ca antagonists
 - Nicorandil (N-K hybrid)
 - Others
- まとめ など



Ca拮抗薬

Ca antagonists (German-Japan, '60s-70s)

Ca²⁺ channel blockers (USA-UK, '80s-90s)

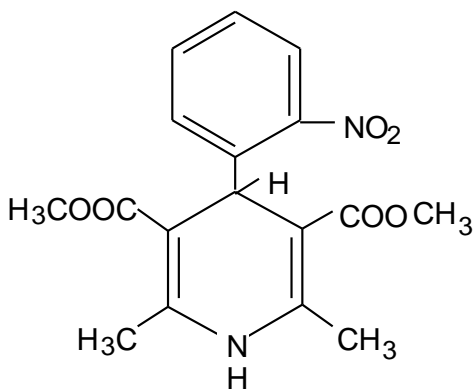
フェニルアルキルアミン(PAA)系	verapamilなど
ジヒドロピリジン(DHP)系	nifedipine、 ニカルジピン、ニトレンジピン、 シルニジピン、アムロジピン、アゼルニジピン など
ベンゾチアゼピン(BTZ)系	diltiazem
その他	フルナリジン、ベプリジル

(作用機序) L型Ca²⁺チャネルの遮断

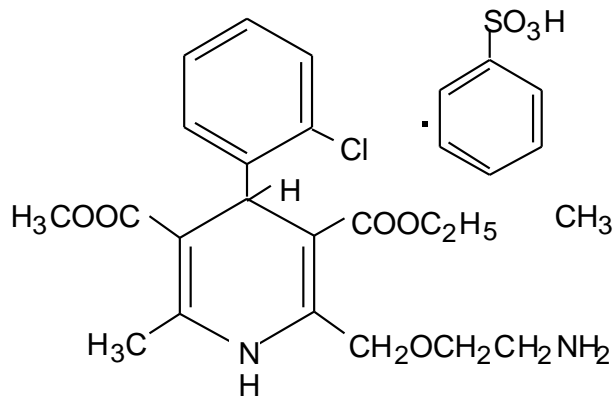
→ Ca²⁺流入の抑制 → [Ca²⁺]_i細胞

内Ca²⁺濃度↓ → 血管平滑筋弛緩

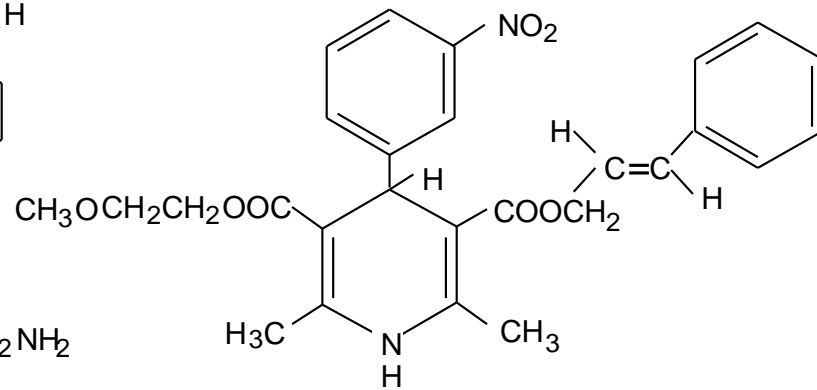
ジヒドロピリジン系



ニフェジピン

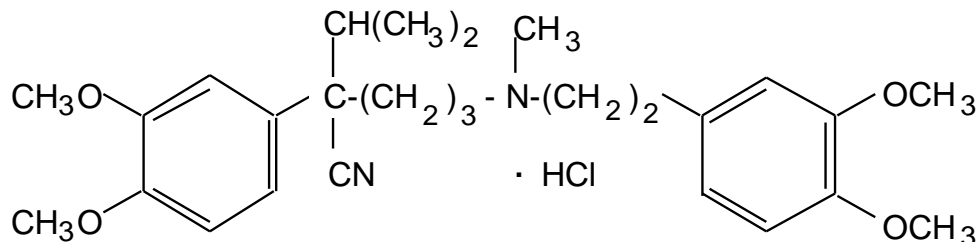


ベシル酸アムロジピン



シルニジピン

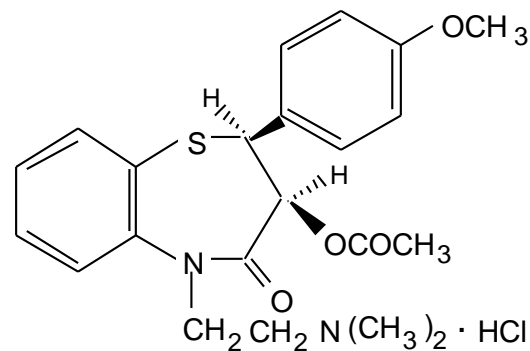
フェニルアルキルアミン系



塩酸ベラパミル

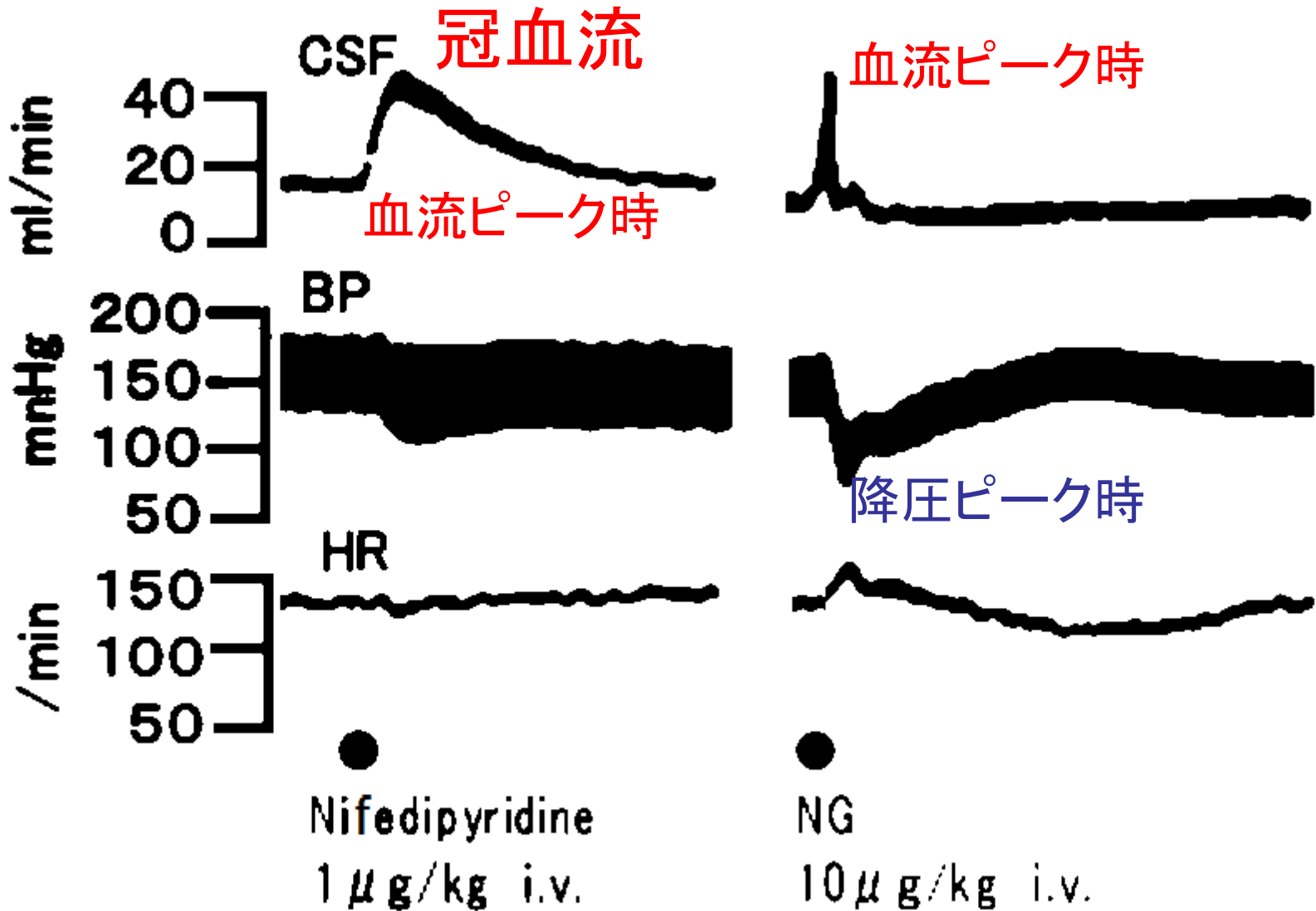
教科書 p.138

ベンゾチアゼピン系



塩酸ジルチアゼム

橋本虎六先生nifedipine 1968年



冠動脈抵抗 Coronary resistance

Nifedipine

血流 血流ピーク時

(電流 I)

15ml/min 50ml/min

平均血圧 (電圧 V)

150mmHg 130mmHg

抵抗 (R=V/I)

150/15=10 **130/50=2.6**
(約1/4)

Nitroglycerin

血流ピーク時 降圧ピーク時

50ml/min 15ml/min

150mmHg 100mmHg

150/50=3.0 100/15=6.7

Ca拮抗薬の心血管作用プロフィール

冠血流量増加作用

(血管拡張作用、血圧低下作用)

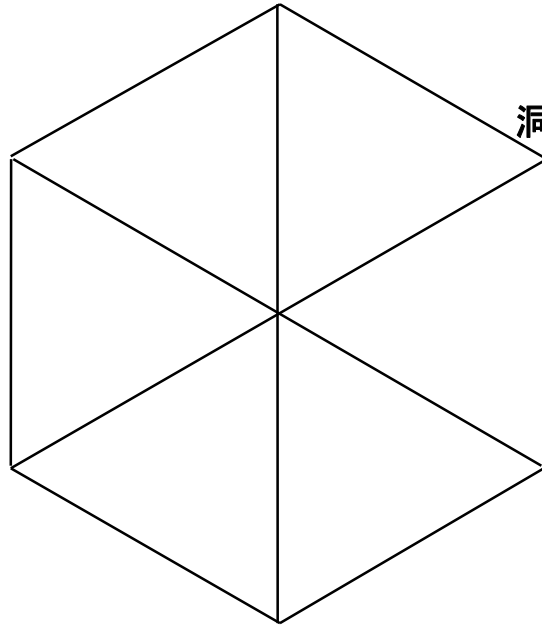
心室筋収縮力抑制作用
(心不全の生じやすさ)

洞房結節自動能抑制作用
(心拍数低下作用)

心室自動能抑制作用
(Purkinje線維
自動能抑制作用)

房室結節内伝導抑制作用
(房室結節Ca電流抑制作用)
(房室ブロックの生じやすさ)

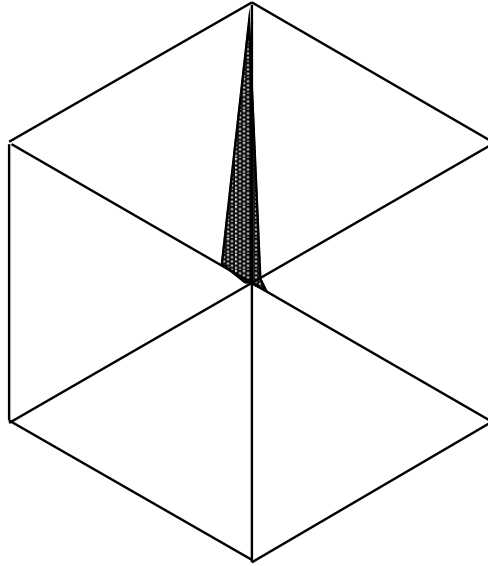
心室内伝導抑制作用
(心室筋Na電流抑制作用)



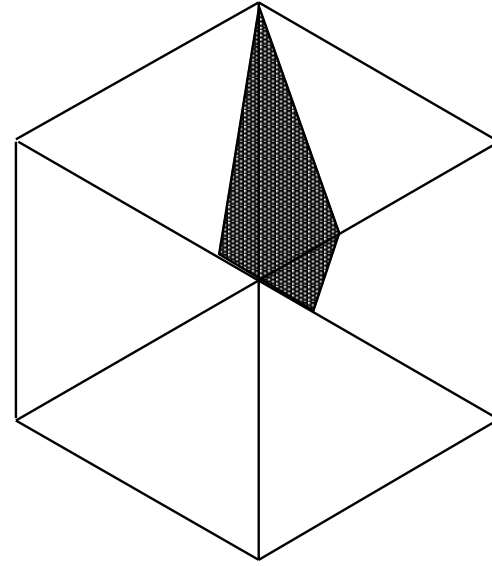
Ca拮抗薬の冠血管拡張作用に対する洞房結節自動能抑制・房室結節内伝導抑制・心室内伝導抑制・心室自動能抑制・心室筋収縮力抑制作用の相対効力比(選択性)を示す。パターンが正六角形に近ければ、冠血管と5種類の心臓機能のいずれにもそのCa拮抗薬は選択性がないことを示す。逆に六角形の中心に近ければ近いほど、そのCa拮抗薬は問題にしている心臓機能に対してよりも、冠血管に選択性が高いことを示す。

2000.7 3. 平 則夫, 柳澤輝行

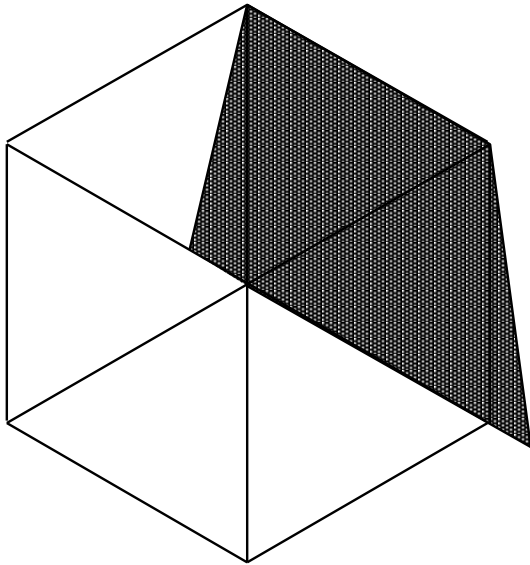
Ca拮抗薬の心血管作用プロフィール



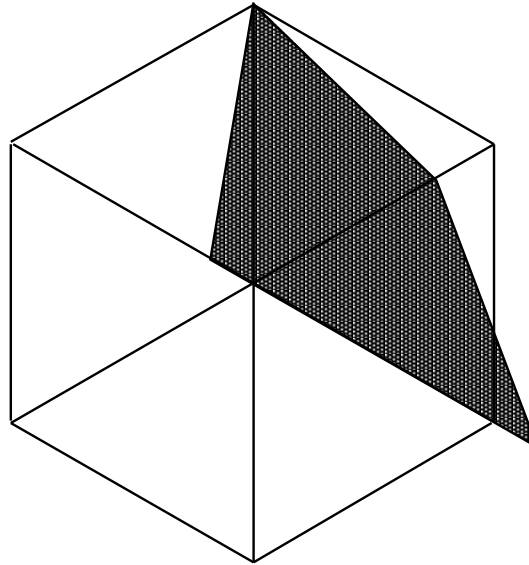
ニフェジピン



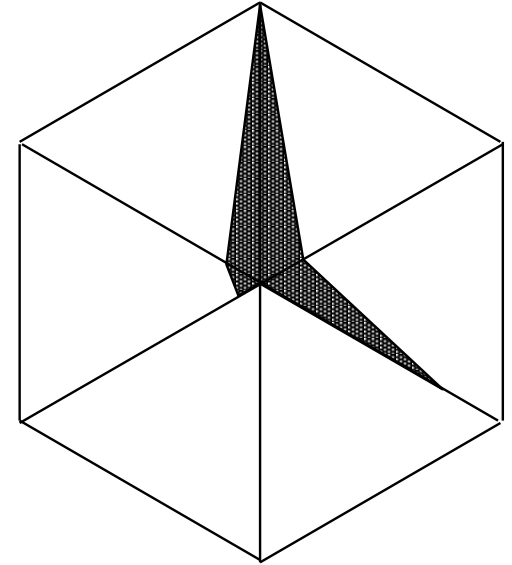
ニカルジピン



ベラパミル

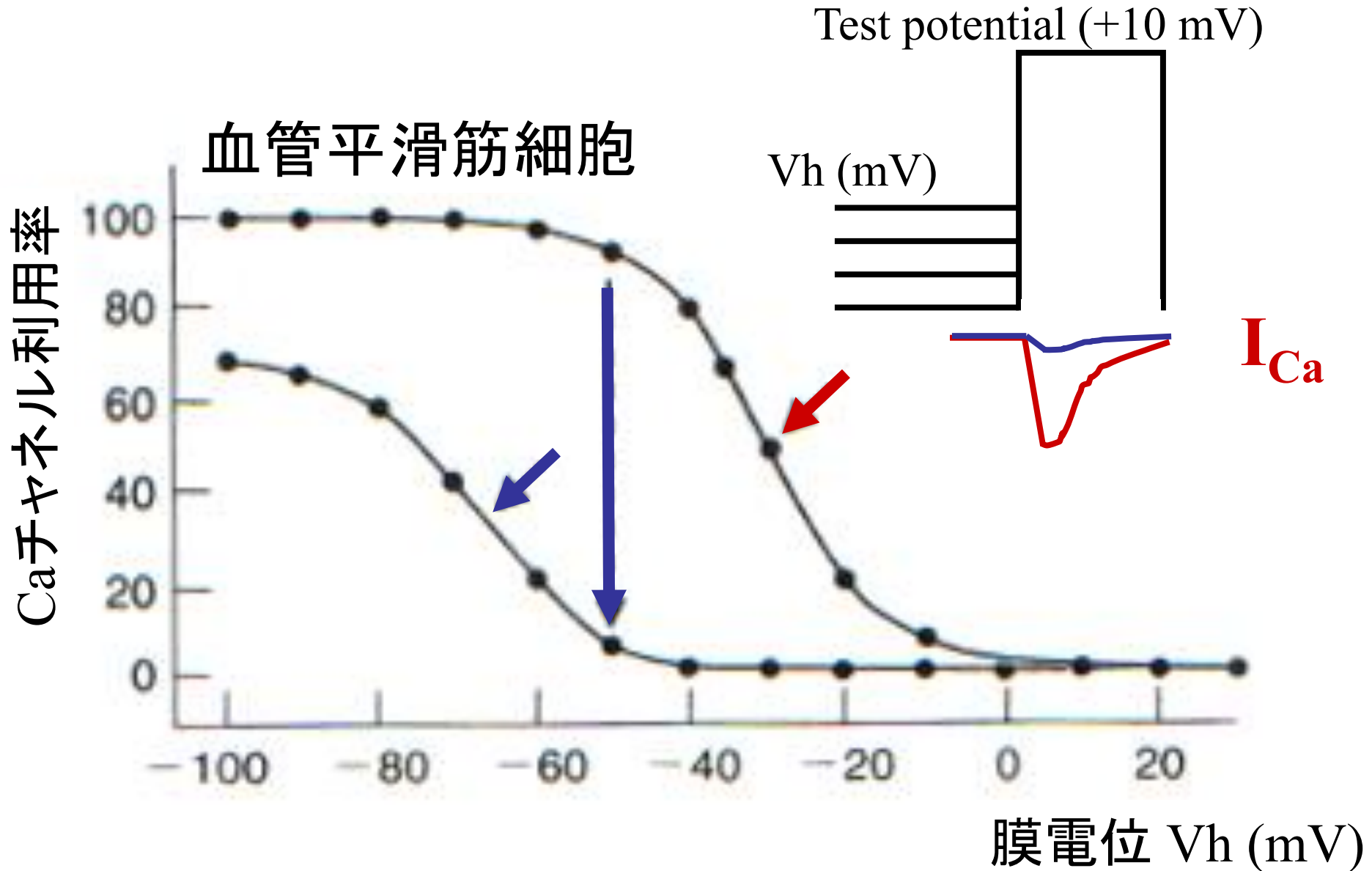


ジルチアゼム



ベプリジル

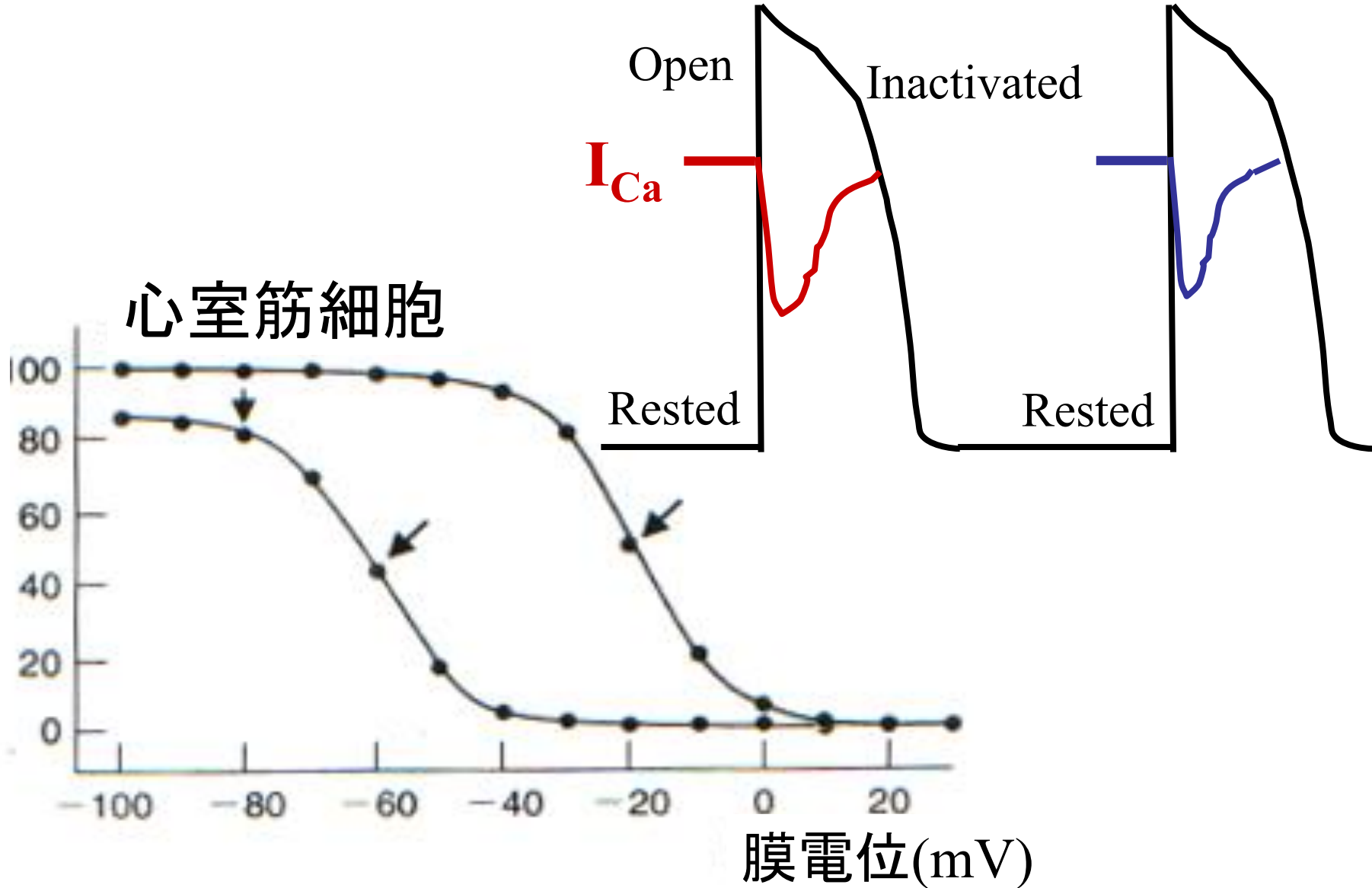
DHP系Ca拮抗薬の血管選択性vascular selectivity



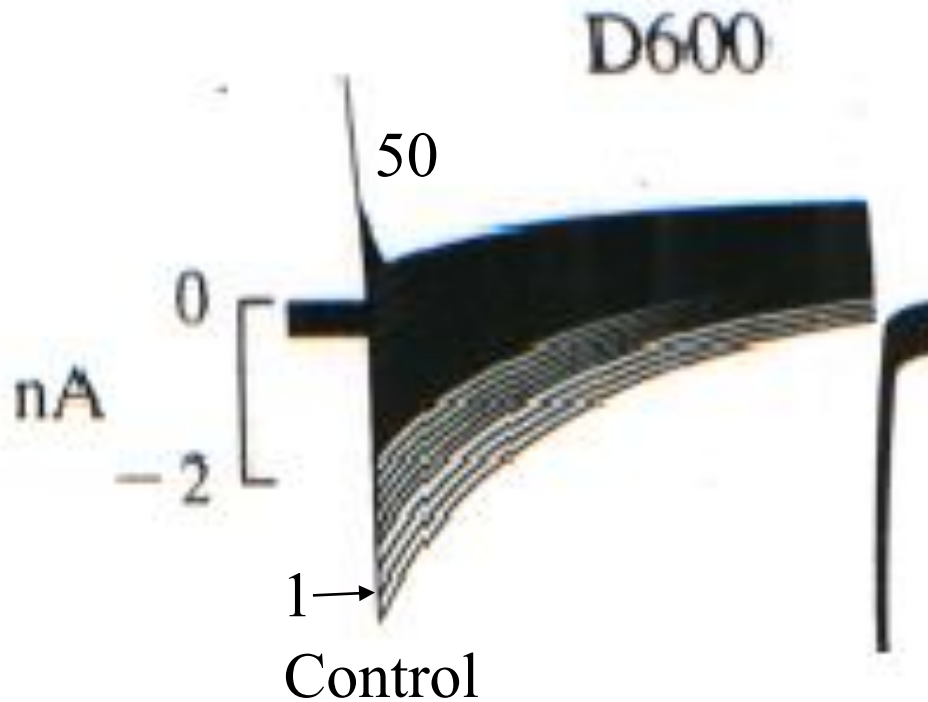
DHP系Ca拮抗薬の血管選択性vascular selectivity (治療用量では心室筋細胞にほとんど効果がない)

Caチャネル利用率

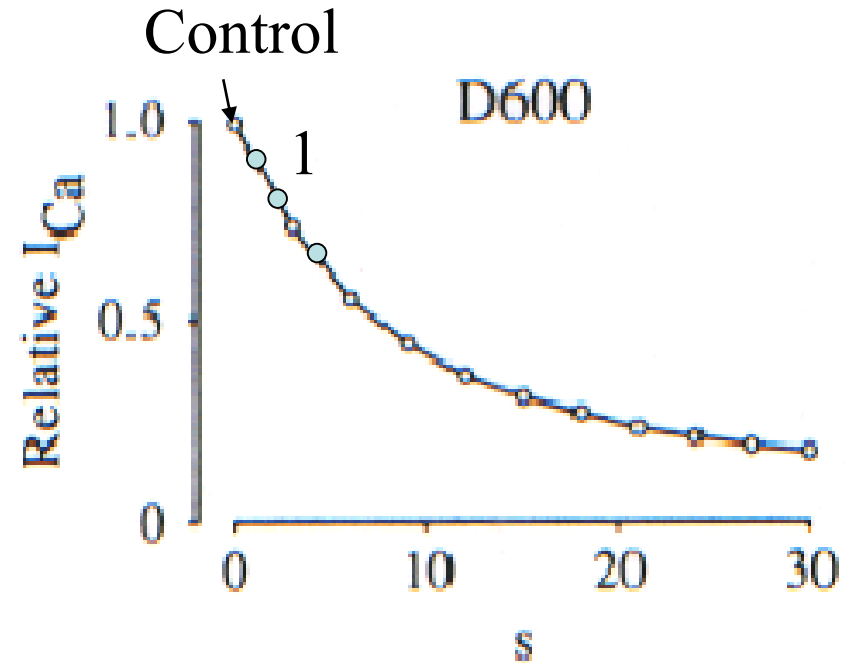
心室筋細胞



Effect of methoxyverapamil (D600, PAA系) on Ca^{2+} current



Use-dependent block

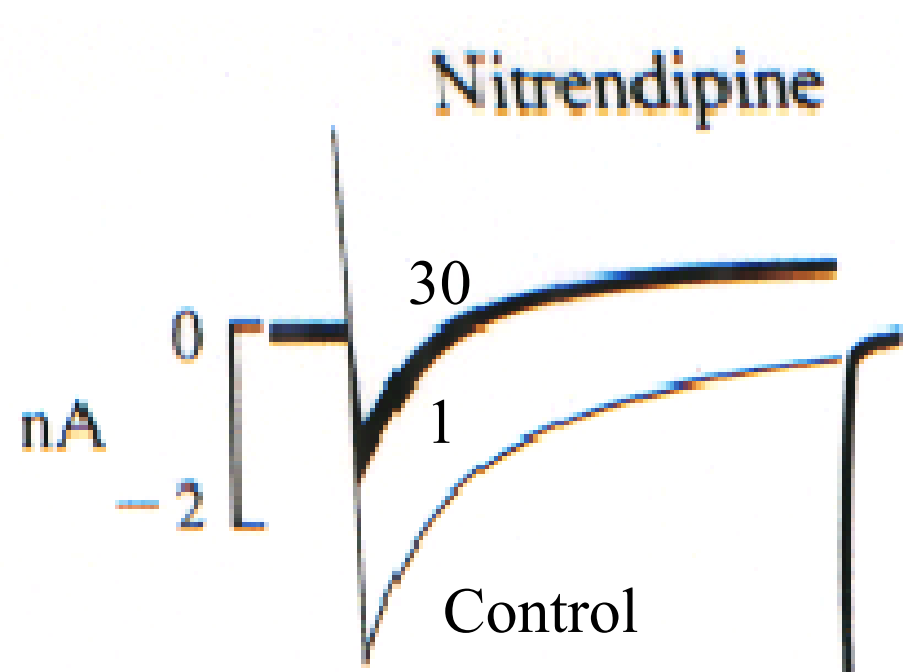


Open channel block

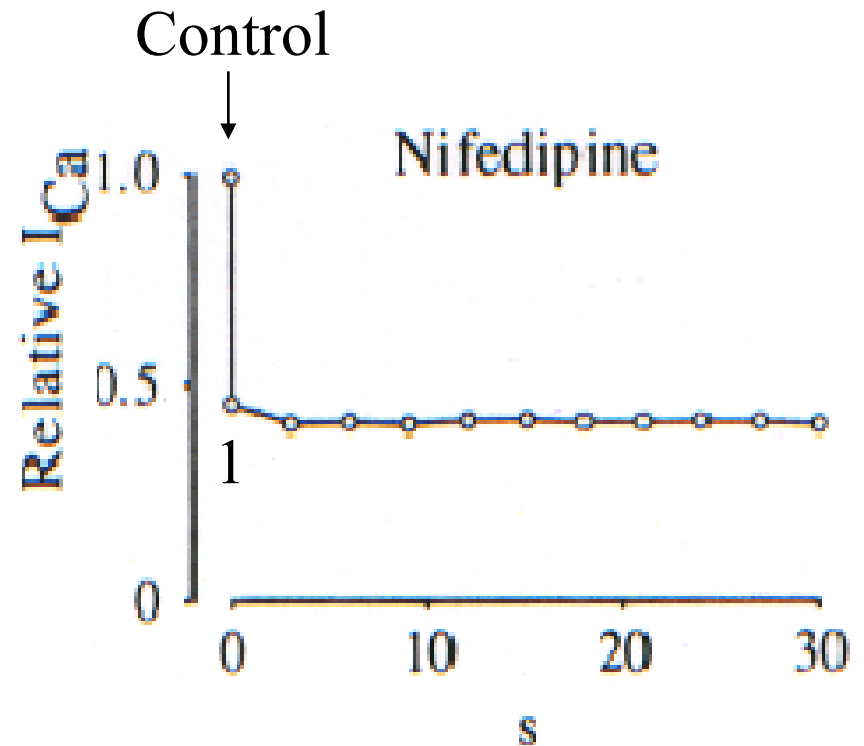
Lidocaine on Na^+ channel

Cf. chemical structures of both (Print 8)

Effect of DHP系 (nitrendipine, nifedipine) on Ca^{2+} current



High affinity for inactivated state



State-dependent block

nifedipine (DHP) 血管選択性強い

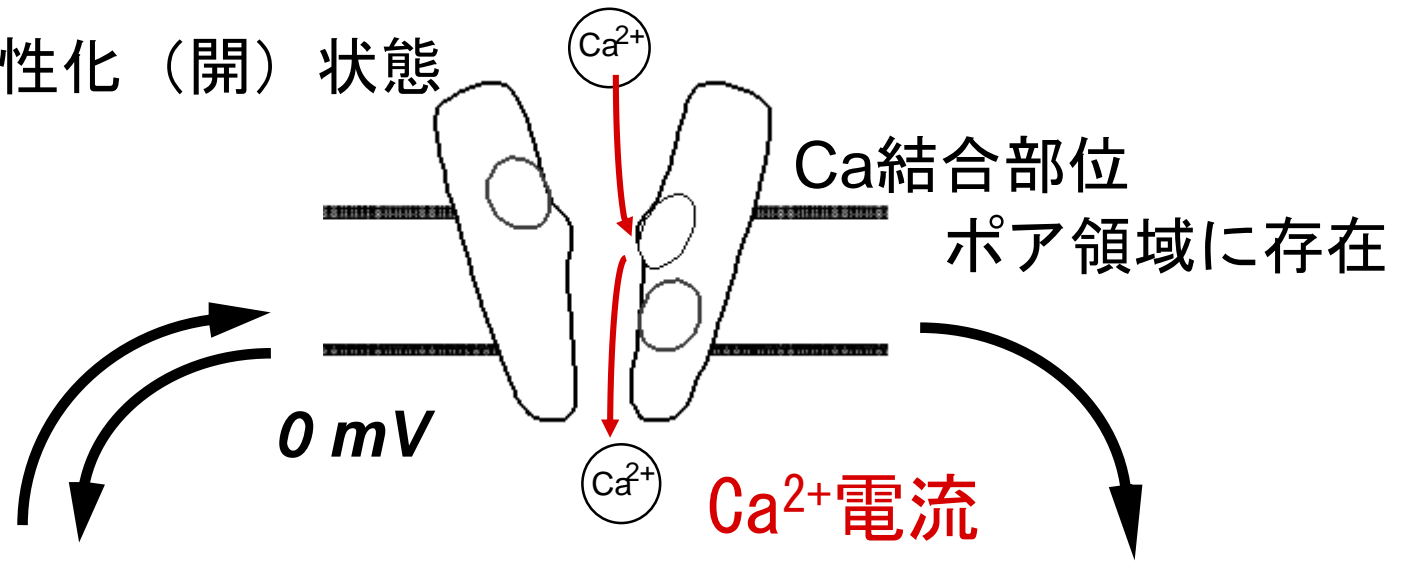
心筋より血管平滑筋のCaチャンネルに親和性高い $\alpha1Cb$: スプライスバリエーション

心筋より血管平滑筋の方が静止膜電位が脱分極 → 不活性化状態のチャンネル多い

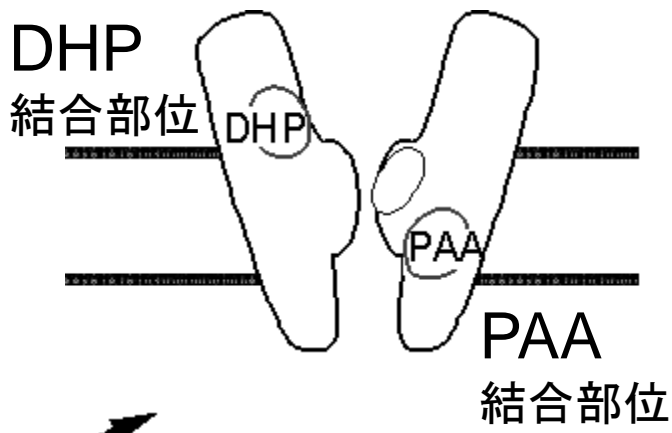
nifedipineが血管平滑筋のCaチャンネルによく結合・遮断する

L型 Ca^{2+} チャネルの3状態

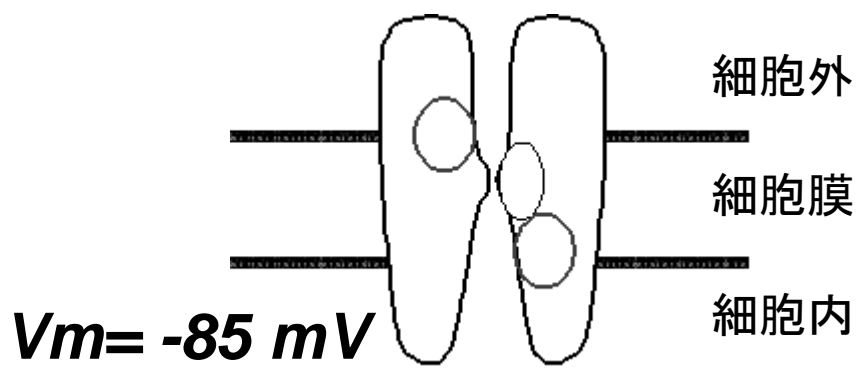
活性化（開）状態



不活性化状態

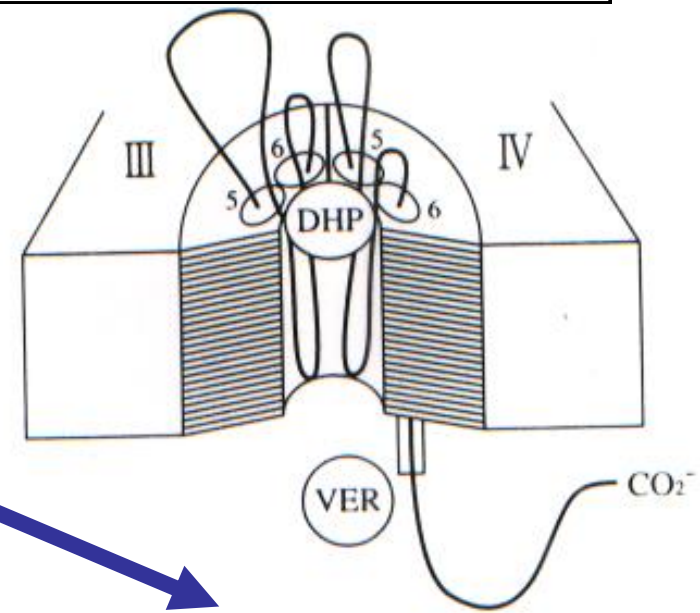
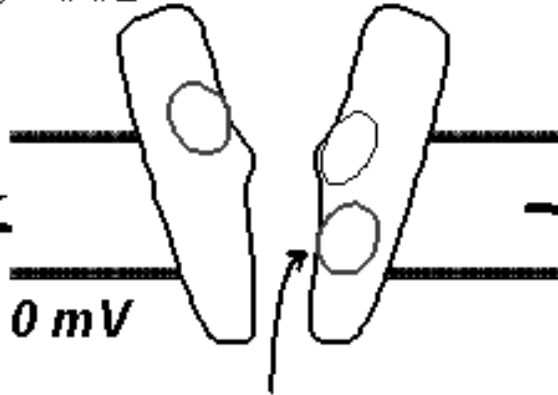


静止状態

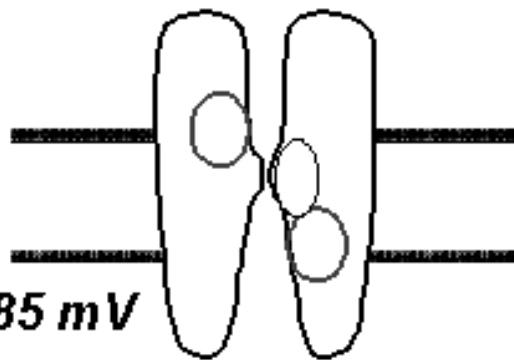


フェニルアルキルアミン (ベラパミル) による遮断様式

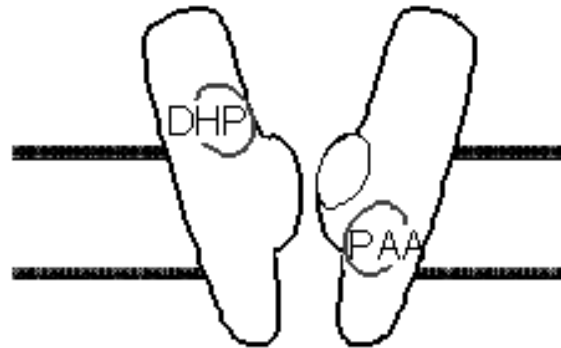
活性化 (開) 状態



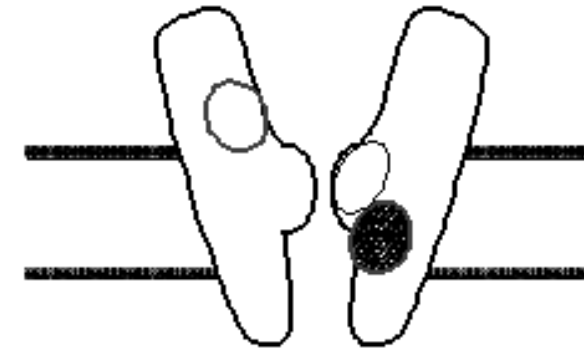
静止状態



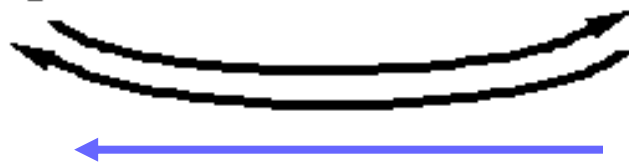
不活性化状態



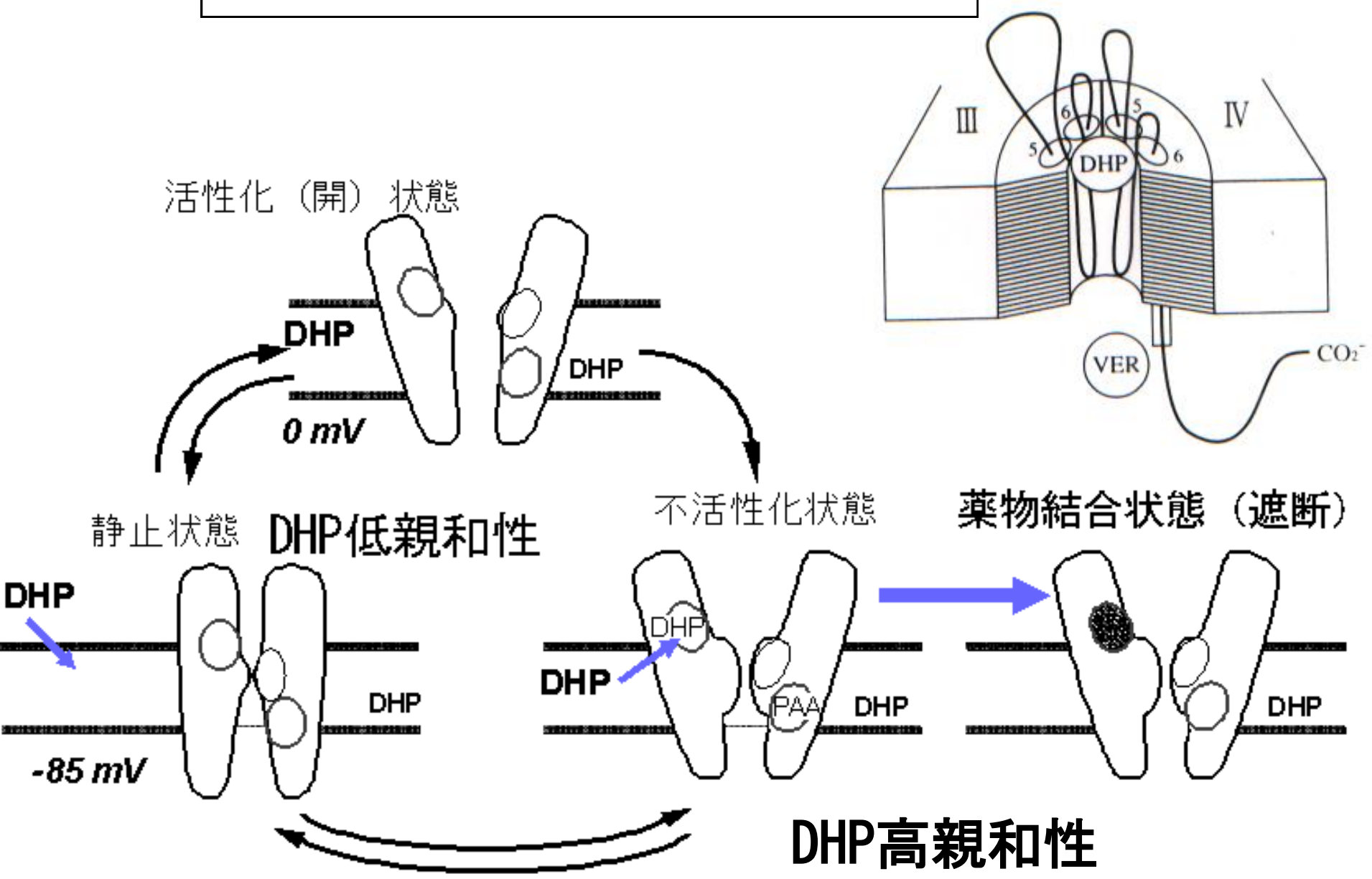
薬物結合状態 (遮断)



電位依存性解離



DHP系Ca拮抗薬による遮断様式



Ca拮抗薬はL型Caチャンネル に結合して遮断する

verapamil チャンネルが開いた時に細胞の内側から結合 (open channel block)

nifedipine 不活性化状態のチャンネルに細胞の外側から結合して不活性化状態を保つ

diltiazem verapamilとほぼ同じ結合部位
(nifedipineとverapamilの中間型)

心臓では

O_2 需要 ↓

血管抵抗 ↓↓

心拍数 ↓ 心拍出量 ↓ (PAA, BTZ)

陰性変力作用 (PAA)

注意 心拍数 ↑ 心拍出量 ↑ (DHP)

O_2 供給 ↑

冠血流量 ↑ (スパズム防止)

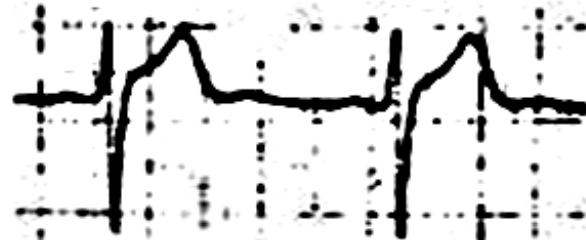
Treatment of **vasospastic angina**

Rest

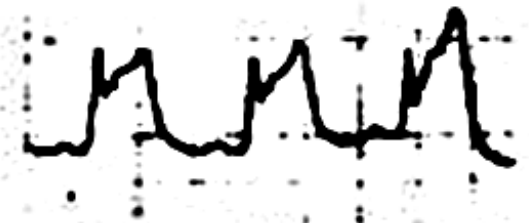
Attack 1min

Control

V₃



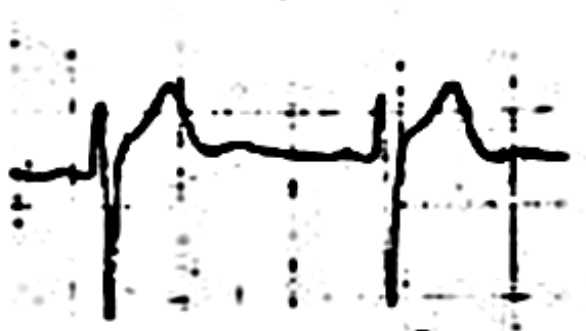
BP 130/82



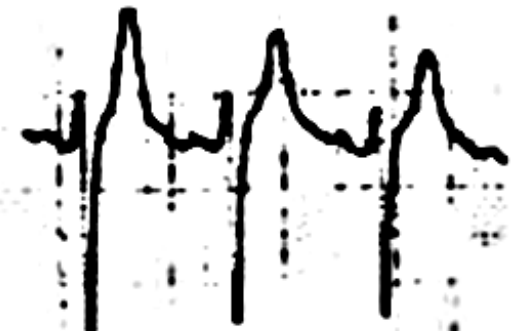
162/78

Diltiazem

V₃



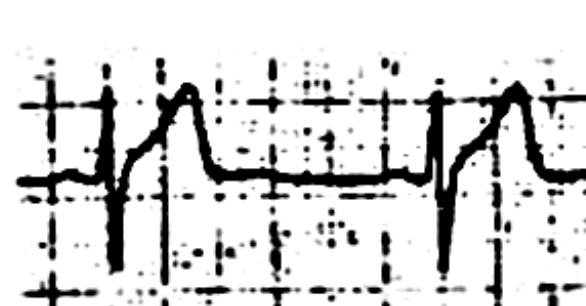
BP 114/70



158/58

Propranolol

V₃



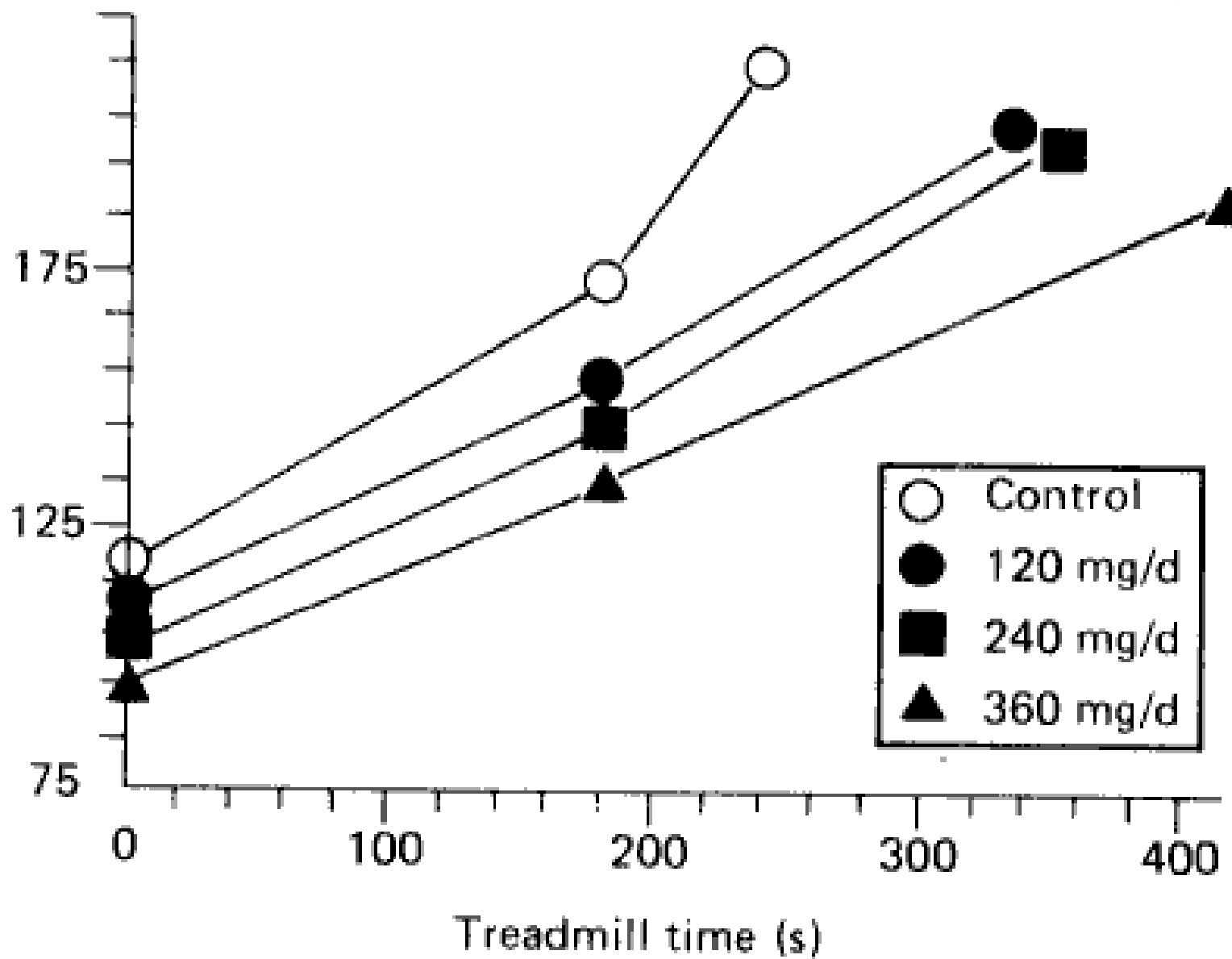
BP 122/84



100/78

トレッドミル運動負荷検査 運動量心筋酸素消費量 狭心症患者に対するジルチアゼムの効果

心筋酸素消費量(ダブルプロダクト)
心拍数 × 収縮期血圧 ÷ 100



副作用（過剰なCa²⁺チャネル遮断作用）
反射性頻拍（特にDHP）、顔面紅潮、動悸、
血圧降下、浮腫、便秘；

徐拍、房室ブロック、心不全悪化（PAA、
BTZ）

禁忌 妊婦（催奇形性あり、ただし妊娠
後期の高血圧には用いられている）
重篤な低血圧や心原性ショック

nitroglycerin、nifedipine、verapamil・diltiazem の循環動態に対する作用比較

	前負荷	後負荷	心拍出量
nitroglycerin	↓↓	↓	↓↓
nifedipine	↑	↓	↑
verapamil・ diltiazem	↑ (少量)	↓	→ ↓ (心筋抑制)

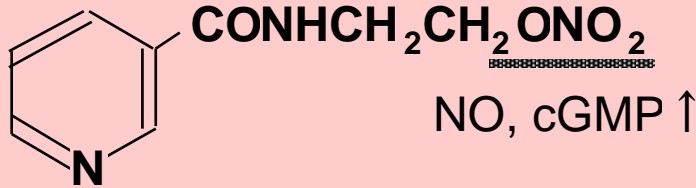
ischemic cardiac diseases

- 狭心症 angina pectoris の疫学・病態生理学
- 虚血心電図 K_{ATP} チャンネルからみた
- 血管平滑筋 $[Ca^{2+}]_i$ と収縮/弛緩
- 狭心症治療薬
 - Nitroglycerin
 - β -adrenoceptor blockers (β 遮断薬)
 - Ca^{2+} channels & Ca antagonists
 - Nicorandil (N-K hybrid)
 - Others
- まとめ など



K⁺チャネル開口薬 (p.28,136; 225) の化学構造式

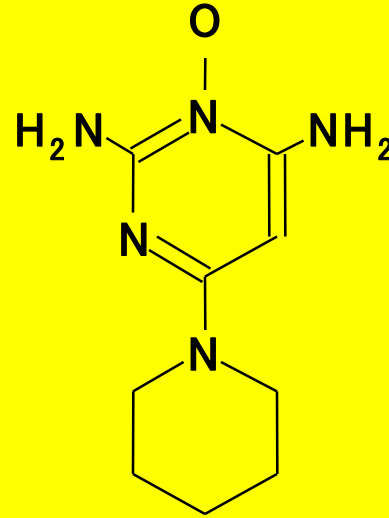
Pyridine: ニコランジル,
KRN2391



NO, cGMP ↑

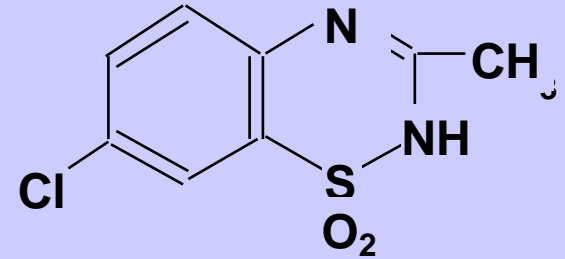
"N-K hybrid"

Pyrimidine:
minoxidil, LP 805



発毛剤

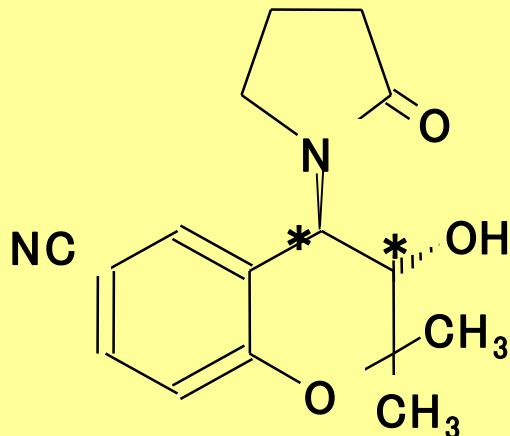
Benzothiadiazine:
ジアゾキサイド



"Nonspecific KCO"

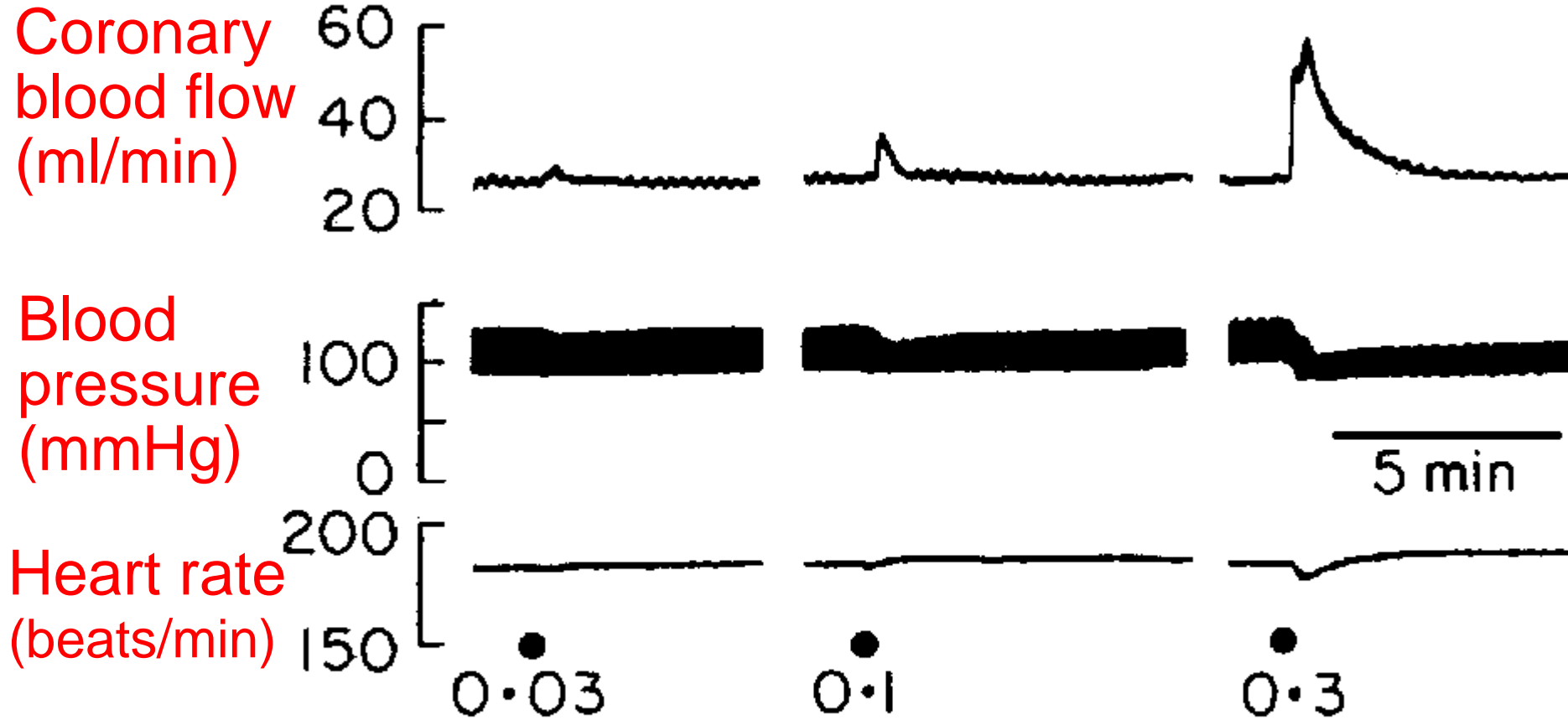
Benzopyran:

レブクロマカリム



K⁺ channel opener:

心筋/平滑筋K_{ATP}開口



Nicorandil (i.v. mg/kg)

Modified from Taira N et al. Clin Exp Pharmacol Physiol 1979; 6:301-316.

i. v.: intravenous injection

Nicorandil (SG-75): coronary resistance ↓

Intraduodenal administration of nicorandil (3mg/kg)

≡ intravenous injection (0.3mg/kg)

Coronary resistance 4.5 → 1.5

Coronary sinus outflow (ml/min)	21.6 (3.0)	40.4 (5.0)†
Mean blood pressure (mmHg)	89 (6)	53 (8)†
Coronary resistance (mmHg min/ml)	4.5 (0.8)	1.5 (0.4)†
Coronary a.v. O ₂ difference (vol.%)	12.1 (0.04)	6.9 (0.9)†
Myocardial O ₂ consumption (ml/min per 100 g)	4.1 (0.7)	4.4 (0.8)
Heart rate (beats/min)	180 (15)	170 (3)†
AV Conduction time (ms)	100 (2)	98 (1)

† : P < 0.05, SEM in parentheses, n=5.

a.v.: arterio-venous; AV: atrioventricular

Nicorandil (SG-75): coronary resistance ↓

Intraduodenal administration of nicorandil (3mg/kg)

≐ intravenous injection (0.3mg/kg)

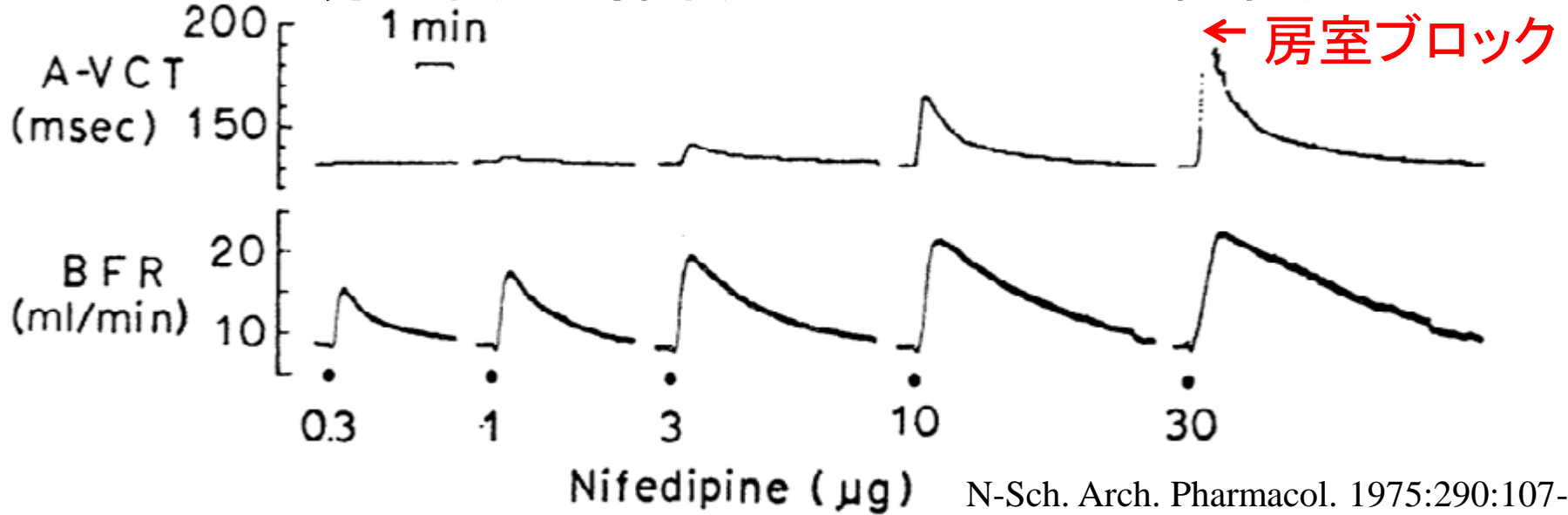
	Basal value	Value after SG-75*
Coronary sinus outflow (ml/min)	21.6 (3.0)	40.4 (5.0)†
Mean blood pressure (mmHg)	89 (6)	53 (8)†
Coronary resistance (mmHg min/ml)	4.5 (0.8)	1.5 (0.4)†
Coronary a.v. O ₂ difference (vol.%)	12.1 (0.04)	6.9 (0.9)†
Myocardial O ₂ consumption (ml/min per 100 g)	4.1 (0.7)	4.4 (0.8)
Heart rate (beats/min)	180 (15)	170 (3)†
AV Conduction time (ms)	100 (2)	98 (1)

† : P < 0.05, SEM in parentheses, n=5.

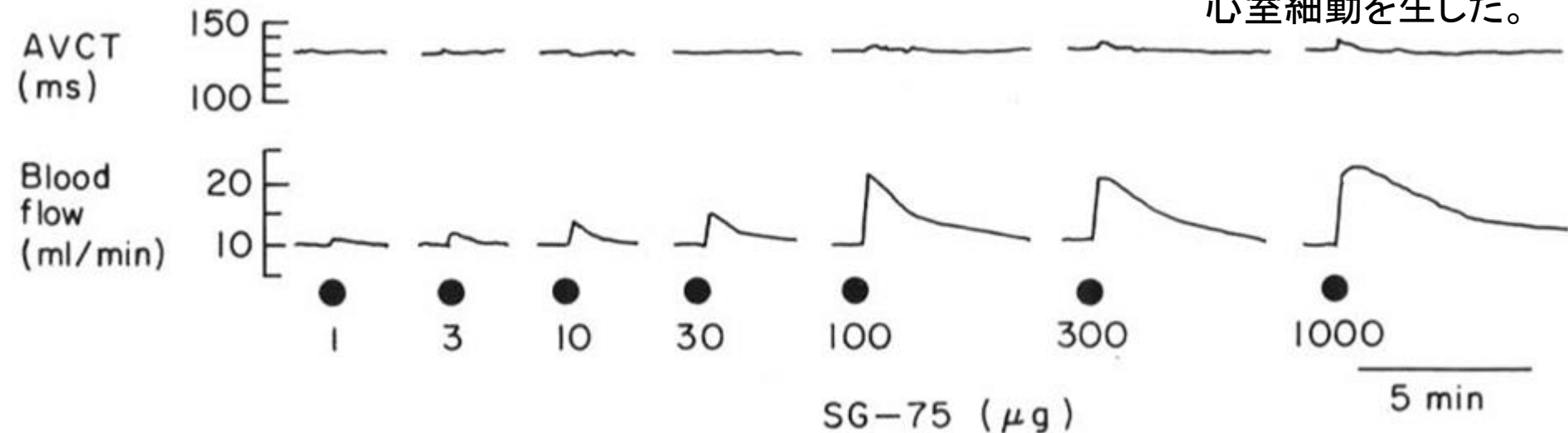
a.v.: arterio-venous; AV: atrioventricular

Nifedipine vs. nicorandil on AV conduction time

房室伝道時間 (Ca²⁺ channelに依存)

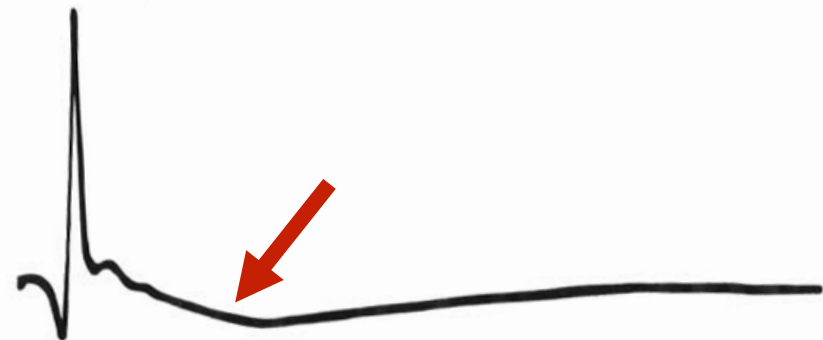


ニコランジルは心室筋を灌流する標本では、A-VCTに影響せず、1mgの用量で心室細動を生じた。



ニコランジル1mg動脈注

細胞外
電位



10 mV

50 ms

収縮力



血液灌流乳頭筋標本

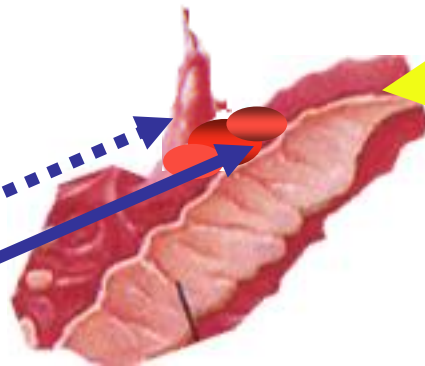
収縮力

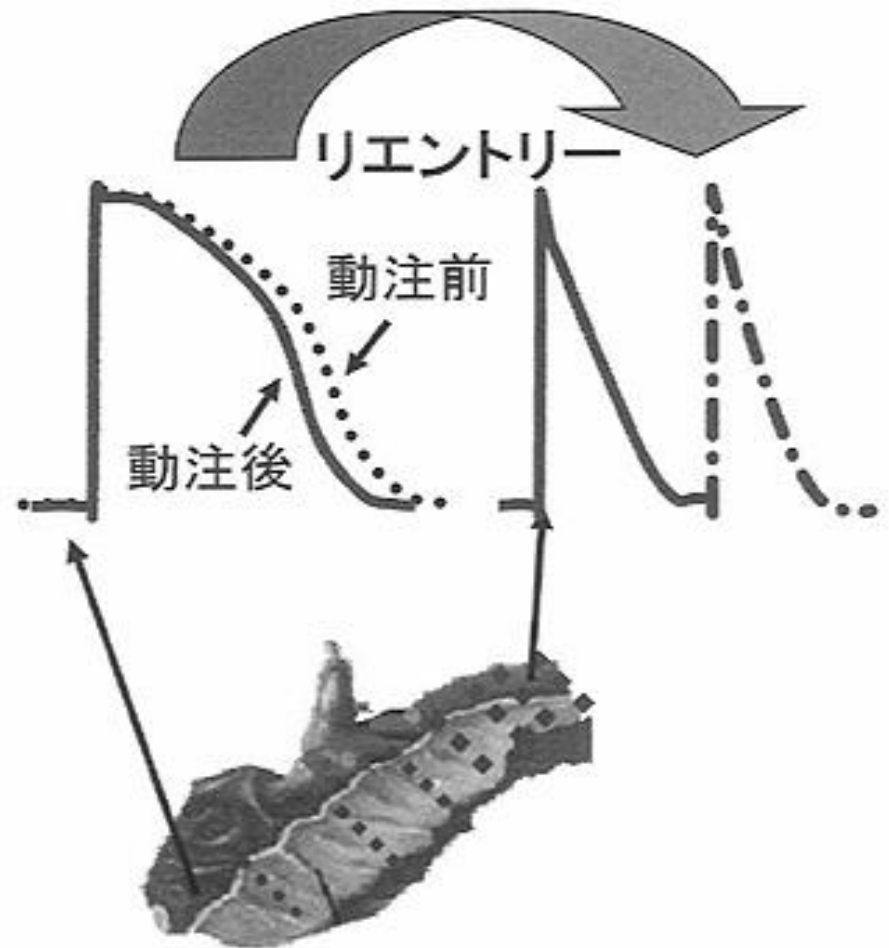
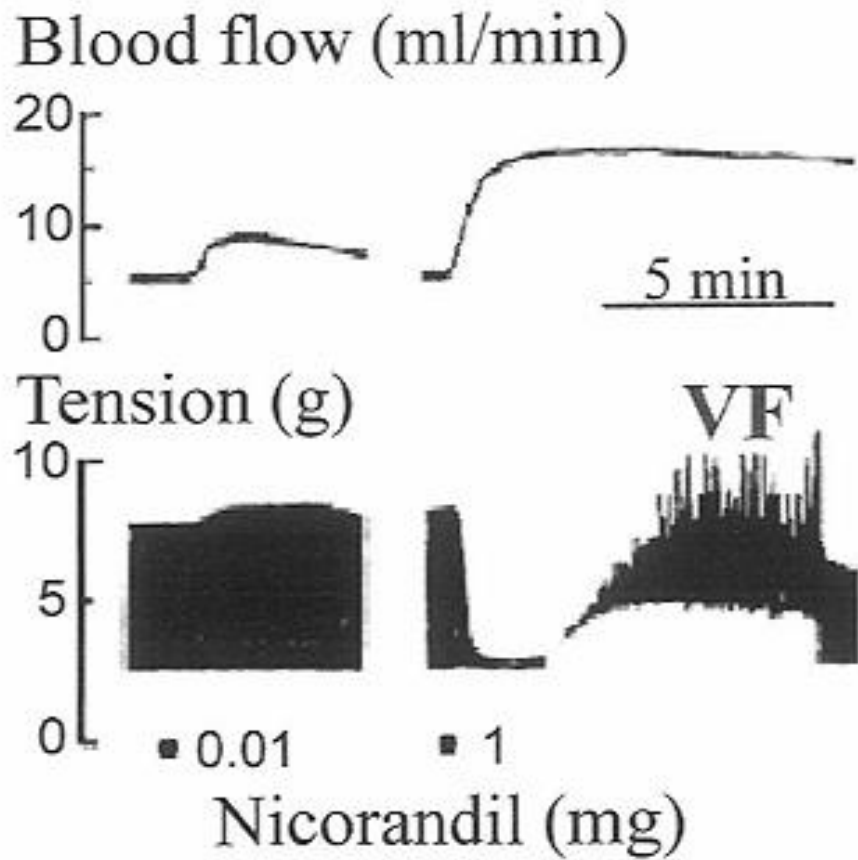
張カトラスデューサー

動脈血

細胞外電位

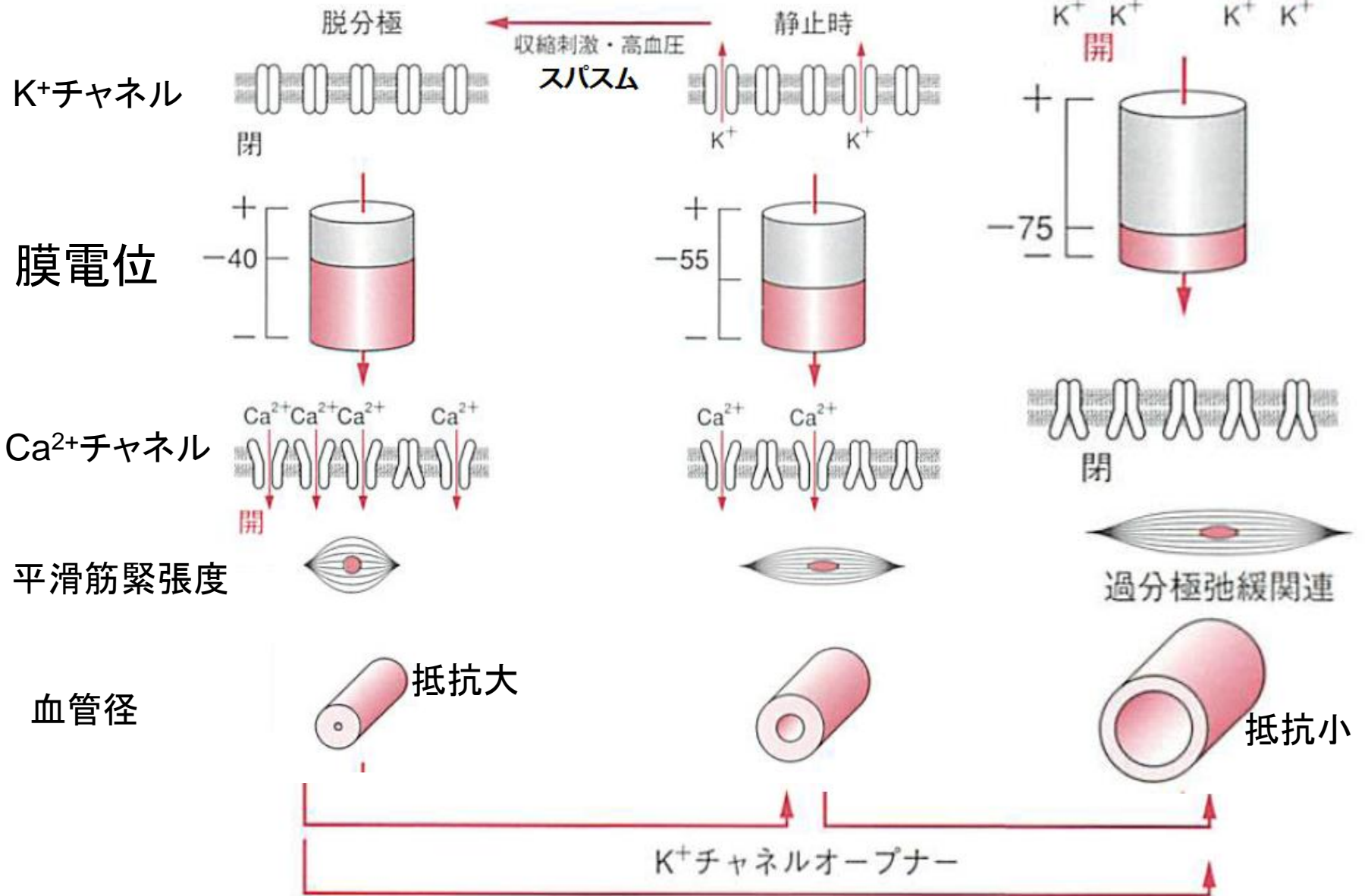
ニコランジル





Nicorandilの濃度差異
再分極のばらつき・ゆらぎ

図 4-9 膜電位と血管径



K⁺ channel 開口直接作用

K_{ATP} channel (心筋、血管平滑筋)

膵臓β細胞

スルホニル尿素薬 (SU薬)

K_{ATP} channel サブタイプ

K_{ATP} channel サブタイプ分子構造

ischemic preconditioning

薬理学的プレコンディショニング



Impact Of Nicorandil in Angina

- 出典 : Dargie et al. 2001 AHA
- Lancet 359: 1269-1275, 2002

目的 : 安定労作狭心症例に対する「通常治療へのニコランジル追加」が、予後に与える影響を検討する。

標準的薬物治療を受けているハイリスク安定狭心症の男女。従来服薬していた薬剤を継続した上で、ニコランジル群(2,565例)またはプラセボ群(2,561例)に無作為割り付けられ、二重盲検法にて平均1.6年間(1~3年間)追跡

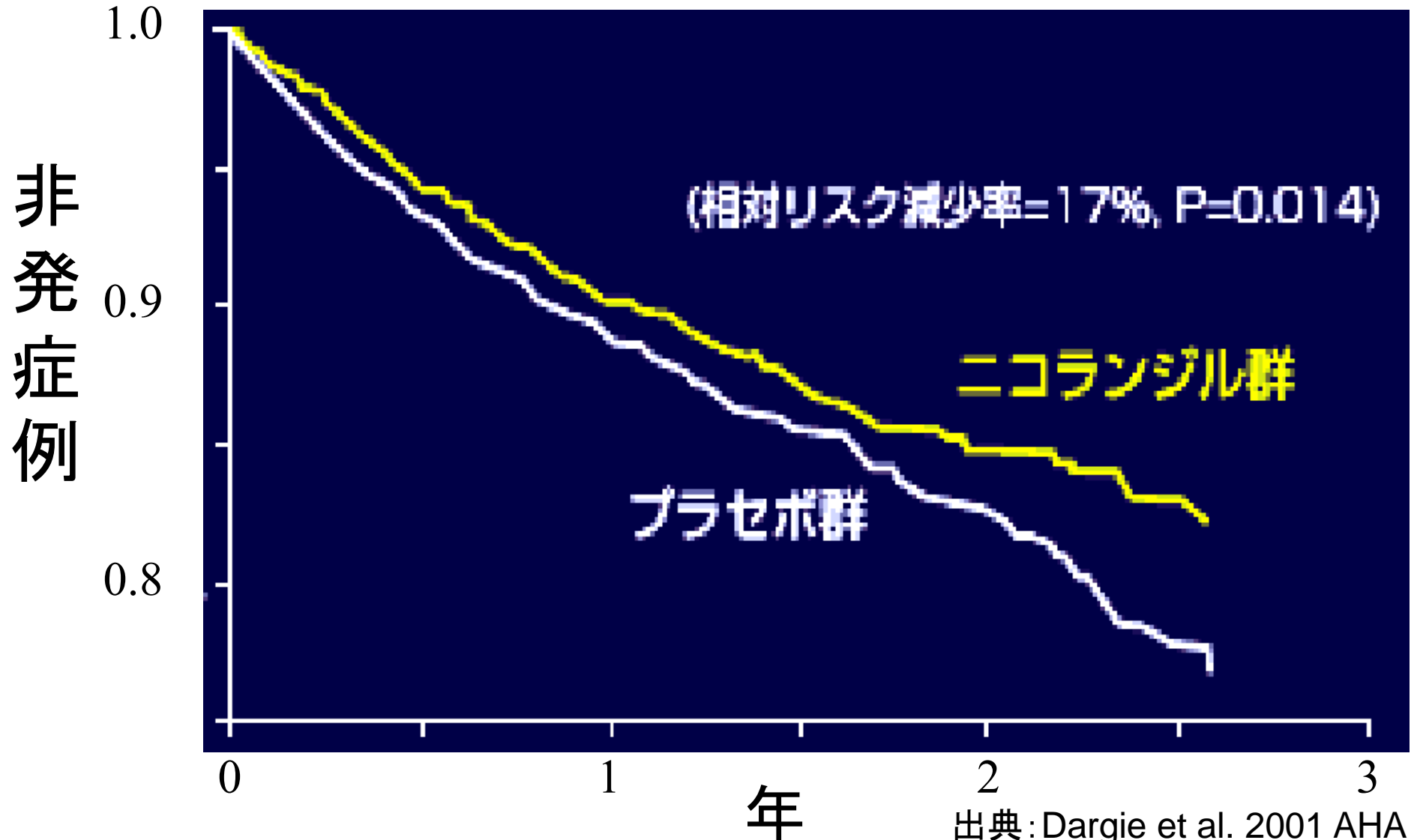
IONA: 試験開始時の併用薬 (%)

• 抗血小板薬	88	
• β 遮断薬	56	
• Ca拮抗薬	55	
• 硝酸薬	86	
• Statin類	57	
• ACE阻害薬	29	
• インスリン	3.4	
• 血糖低下薬	2.1	<i>SU剤K_{ATP} blocker服用者は除外</i>

Why nicorandil? K_{ATP} ; Preconditioning

- ニコランジルは硝酸薬様の作用に加え、ATP感受性カリウム (K_{ATP}) チャンネルを開口することにより、血管拡張作用をもたらす。ニコランジルはこの K_{ATP} チャンネル開口により、さらに、「心筋保護作用」を示す。その機序の1つが「薬理的プレコンディショニング」といわれる効果。
- 「プレコンディショニング」: 先行する短時間の虚血により心筋細胞が虚血耐性を獲得し、その後の長時間虚血の際に心筋傷害が軽減される現象。
- この現象の原因の一つに K_{ATP} チャンネル開口が考えられている。 K_{ATP} チャンネル開口作用を持つニコランジルは、ヒトにおいて薬によるプレコンディショニングをもたらすことが確認されている (J Am Coll Cardiol 2000; 35: 345, Eur Heart J 1999; 20: 51)。

第一評価項目「冠動脈疾患死，非致死的心筋梗塞，胸痛による予定外の入院」はプラセボ群に比べニコランジル群で相対的に17%有意に減少していた($p=0.014$)



IONA (Impact Of Nicorandil in Angina)

「薬理的プレコンディショニング preconditioning」 実証

初めて抗狭心症薬の予後改善

これからの安定狭心症治療

抗狭心症薬

硝酸薬

β 遮断薬

Ca拮抗薬

ニコランジル

予後改善薬

抗血小板薬

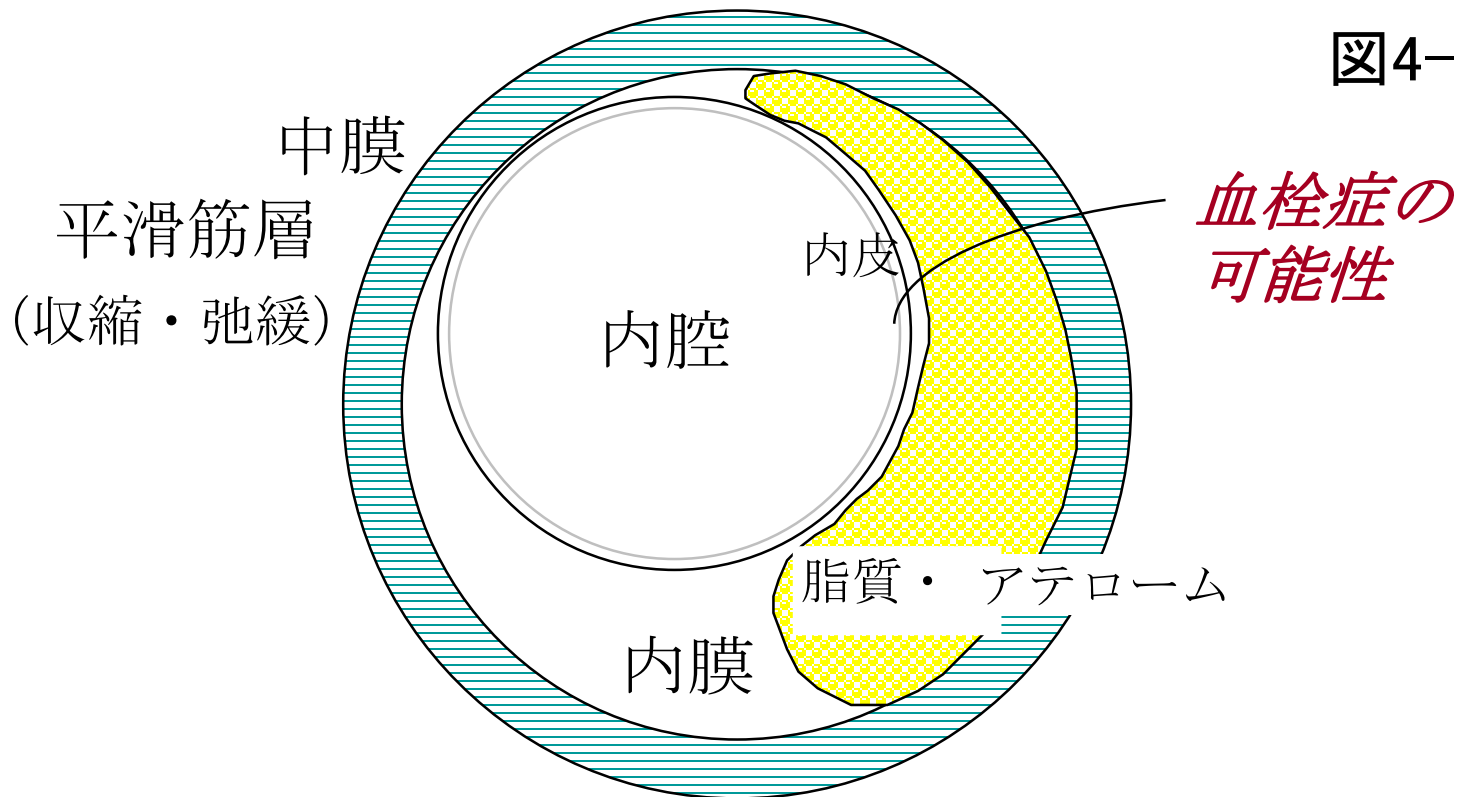
スタチンHMG-CoA還元酵素阻害薬

ACE阻害薬

ニコランジル

冠動脈硬化・スパズムと狭心症治療薬の位置付け

図4-5



冠拡張薬

Ca拮抗薬

K⁺チャンネル開口薬

など

冠動脈スパズム (攣縮)

動脈硬化 (器質的狭窄)

β遮断薬

高脂血症
治療薬

Nicorandil

硝酸化合物、抗血小板薬

大道平坦

正統で堂々とした学習をしよう
東北大学附属図書館会議室の額

教えて厳ならざるは、
師、怠る也。

東北帝国大学病理学実習室の額

教科書・推薦図書

柳澤輝行(編著):新薬理学入門(第3版), 南山堂, 2008

Katzung BG (Ed.): Basic & Clinical Pharmacology, (14th Ed.), Appleton & Lange, 2018

カツツング薬理学 丸善, 2009

カツツング・薬理学エセンシャル, 丸善, 2020

イラストレイテッド薬理学, 丸善, 2016

休み時間の薬理学ワークブック, 講談社, 2019(超入門書)

大地陸男:生理学テキスト(第8版), 文光堂, 2017

Harrison's Principles of Internal Medicine (20th Ed.), McGrawHill, 2018

医学大辞典(第19版), 南山堂, 2006

生化学辞典(第4版), 東京化学同人, 2008

医学書院 医学大辞典(CD-ROM), 医学書院, 2009

血管生物医学辞典、朝倉書店、2011

東北大学機関リポジトリ、東北福祉大学機関リポジトリ