

1

狭心症における硝酸薬の使い方

安田 聡¹⁾, 下川宏明²⁾

1) 東北大学大学院 医学系研究科 循環器内科学分野 准教授
2) 東北大学大学院 医学系研究科 循環器内科学分野 教授

ニトログリセリンに代表される硝酸薬は、狭心症発作の症状の緩解に有用で、汎用されている薬剤である。硝酸薬は細胞内で一酸化窒素(NO)を発生し、グアニル酸シクラーゼを活性化することによりサイクリックGMPの産生を増大させ、細胞内カルシウムイオン(Ca²⁺)濃度の減少を介して血管拡張作用を発揮する。使いやすい薬剤である一方で、長時間連続使用の場合に硝酸耐性が生じる問題や、phosphodiesterase type 5(PDE5) 選択的阻害薬併用時の低血圧など、臨床において注意すべき側面もある。本章では、硝酸薬を安全かつ効果的に使用するためのポイントを概説する。

硝酸薬の薬理作用

現在日本では、ニトログリセリン (NTG)、硝酸イソソルビド (ISDN)、一硝酸イソソルビド (ISMN) の3種類の硝酸薬を臨床の現場で使用することができる。硝酸薬は細胞内で一酸化窒素を発生し、グアニル酸シクラーゼを活性化することによりサイクリックGMP (cGMP) の産生を増大させ、細胞内Ca²⁺濃度を減少させる。このような薬理作用により、末梢静脈を拡張し前負荷を軽減するとともに、末梢動脈を拡張し後負荷も軽減する。その結果、心筋の仕事量 (= 酸素消費量) を減少させる (図1)。さらに硝酸薬は、比較的太い冠動脈や側副血行路を拡張させ、血液供給を増加させる (図1)。以上のように酸素需要を減少させ、かつ酸素供給を増加させる結果、虚血状態 (= 心筋の酸素・供給の不均衡) を是正し、抗狭心作用を発揮する (図2)¹⁾。また、血小板凝集を抑制し、血小板血栓の融解を助長することが

基礎的研究により報告されている²⁾。硝酸薬は現在、経口薬、貼付薬、注射薬の製剤が開発されており、狭心症治療薬として汎用されているもののひとつである。

硝酸薬の種類と代謝

狭心発作出現時には、ニトログリセリンの舌下服用が、迅速に薬剤血中濃度を上昇させ、通常数分以内に症状の寛解を得ることができる最も有効な手段である。内服の場合、硝酸薬は腸管から吸収され、門脈を経由した際に肝臓で分解される first pass effect が認められる (図3)。硝酸イソソルビドは肝臓で代謝されるが、一硝酸イソソルビドは first pass effect を受けないため、作用はISDNに比べてより長く (~8時間) 持続する。

硝酸薬の投与方法には、持続 (連続) 投与と間欠投与がある³⁾。持続投与方法は、貼付型の硝酸薬を1日中貼付したり、徐放型経口硝酸薬を2~3分服することで、その

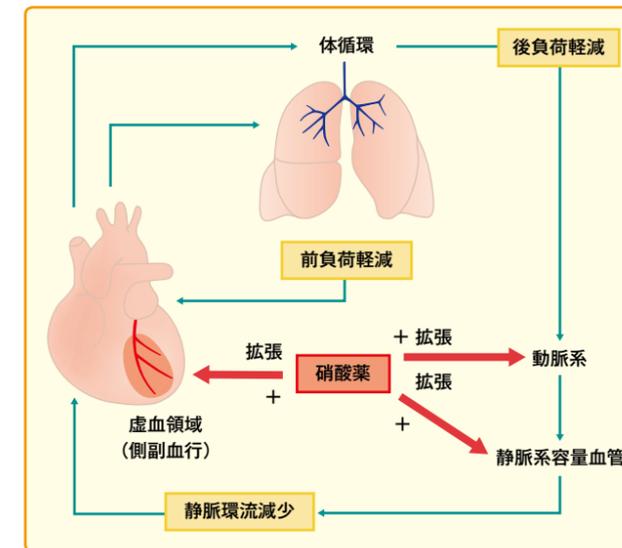


図1 硝酸薬の抗狭心症効果 (文献⁹⁾ より引用改変)

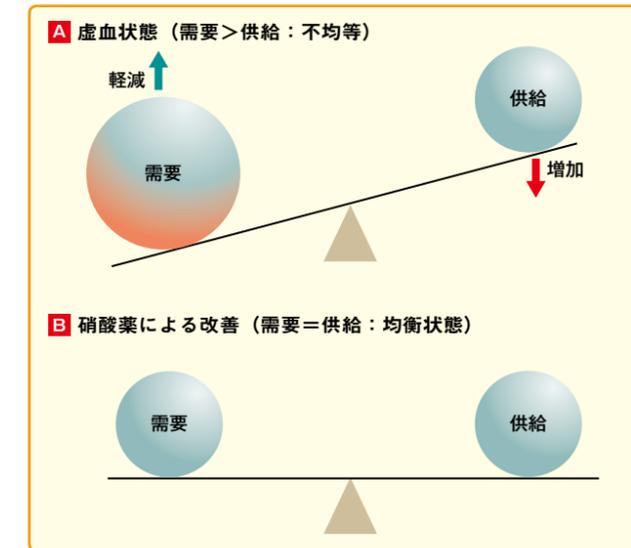


図2 硝酸薬による虚血状態の是正の模式図

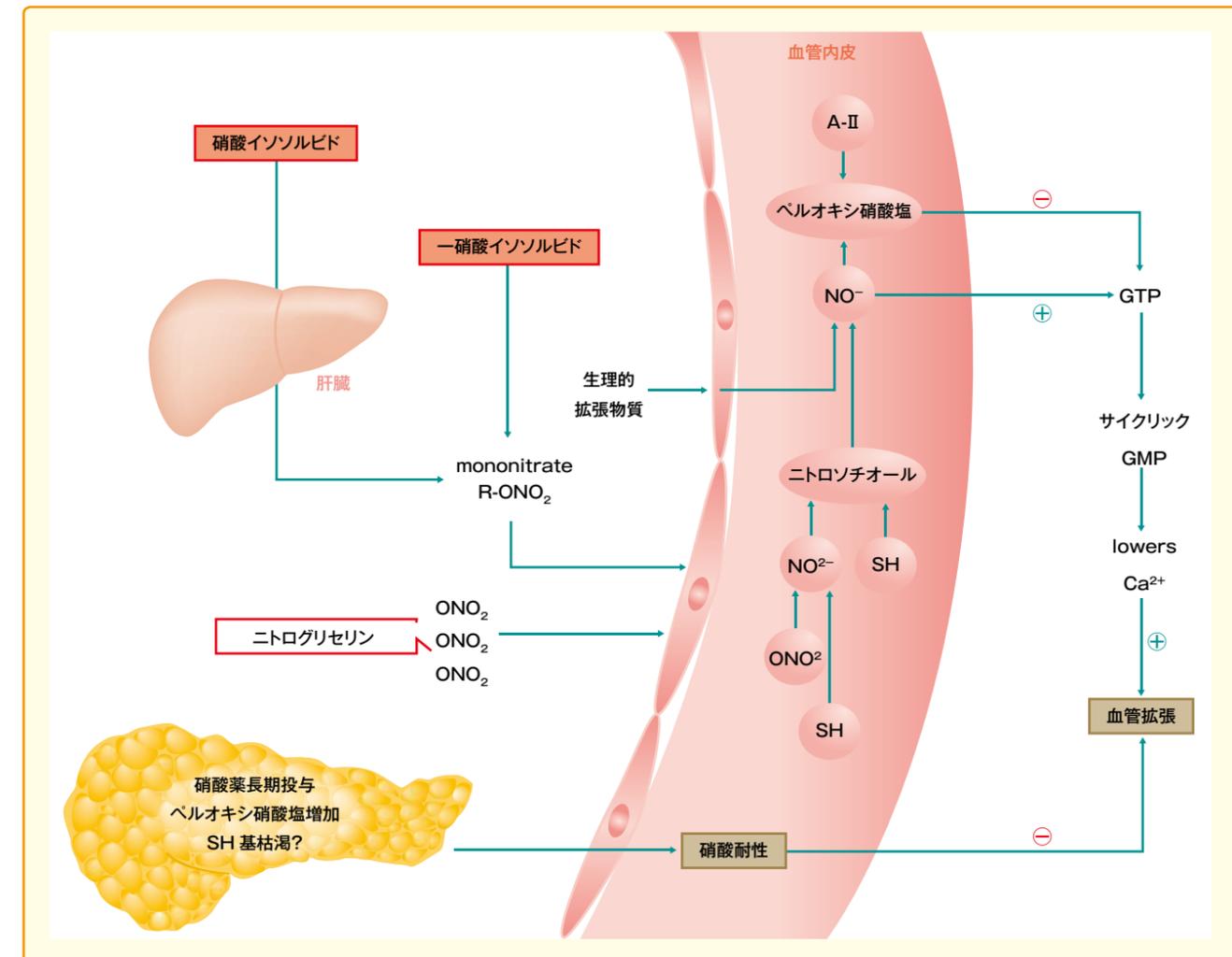


図3 硝酸薬の薬理作用と耐性発現機 (文献⁹⁾ より引用改変)