

低血圧の治療薬と前立腺肥大

ある薬局での話題。『前立腺肥大を伴う患者さんに低血圧用の薬(昇圧薬)が投与されましたが、疑義照会の必要性は?』という内容でした(実際はもっと込みいった患者さんでしたが・・・)。そこで透析時などに限定されるドロキシドパも含めた 4 製剤で下記の項目で比較してみました。

1) 前立腺肥大との関係

低血圧の適応症(一樣ではありませんが)をもつ 4 種の薬剤(先発の商品名で紹介)ですが、前立腺肥大症への注意はまちまちで、注意の重要度順に記載すると次のようになるでしょう。

リズムック(禁忌) > メトリジン(慎重投与) > ドプス(副作用で尿閉) > エホチール(注意無し)

注意の重要度順、言い換えれば**副作用の強さ順は薬理作用の強さの順**を示すかもしれません。

ちなみに各薬剤の**薬理作用に基づく禁忌ならびに慎重投与の数**は下記のようになります。

	エホチール	ドプス	メトリジン	リズムック
禁忌	2	2	2	5
慎重投与	2	8	4	1

■禁忌の多さからもリズムックの作用の強さがうかがえます。

2) 昇圧作用の違い

昇圧の薬理作用と言っても細かな点で 4 つの薬の作用は違っています。昇圧作用は①**血管 α 1 受容体刺激による血管収縮**、②**心臓 β 1 受容体刺激による心拍出量増加**の 2 通りがあります。

エホチール：②の作用が主？ α 、 β 両受容体刺激薬なので①と②の作用があるはずですが、血管 β 2 受容体刺激による血管拡張作用もあるため、差し引き②が主な昇圧効果と考えられます。

ドプス：①と②の作用。全身に存在する芳香族アミノ酸脱炭酸酵素によりノルアドレナリン(NA)に変換され作用。NA は α と β 1 受容体を刺激しますが血管 β 2 受容体への作用が弱いのが特長。

メトリジン：①の作用。活性代謝物デスグリミトリンが血管 α 1 受容体を刺激して血管収縮する。

リズムック：①と②の作用。神経終末で NA 再取り込み抑制や NA 分解抑制で NA の作用を強化する。

3) 前立腺肥大患者に尿閉を起こす機序の違い

膀胱周辺は交感神経と副交感神経の支配を受けており、今回の昇圧剤が関連する部位としては

A. 内尿道括約筋と前立腺に存在する α 1 受容体 (NA による刺激で収縮) →蓄尿→尿閉につながる。

B. 膀胱排尿筋(膀胱本体)に存在する β 3 受容体 (NA による刺激で拡張) →蓄尿→尿閉につながる。

エホチール：A と B の作用。本剤の β 3 受容体への選択性は不明。前立腺肥大への注意等がないことからエホチールの α や β 刺激作用は NA そのものと比べ**実際は弱い**のかもしれない。

ドプス：A と B の作用。NA へどれだけ**変換されるかの程度**が作用の強さを左右すると考えられ NA の作用を純粋に強化するリズムックと比べると作用は弱いかもしれない。

メトリジン：A の作用。尿道括約筋 α 1 受容体刺激の**単独作用**に限定されるため、両方の作用をもつリズムックと比べると作用が弱いかもしれない。

リズムック：A と B の作用。末梢神経終末における NA 濃度を増加(作用強化)して α 1 と β 3 受容体への安定した作用になるため尿閉になりやすい傾向がでるのかもしれない。

※なお上の記述は添付文書記載の結果から類推した内容で、**実際の実験結果の内容ではありません。**

4) 前立腺肥大患者への低血圧治療薬の疑義照会

原則とおおり禁忌(リズムック)は疑義照会、慎重(メトリジン)は患者への注意・観察もしくは尿閉の既往があれば場合によっては疑義照会といったところでしょうか？

【低血圧治療薬一覧】

一般名	エチレフリン	ドロキシドパ	ミドドリン塩酸塩	アメジニウムメシル硫酸塩
商品名(先発)	エホチール錠	ドプス OD 錠、細粒	メトリジン錠、D 錠	リズミック錠
先発メーカー	サノフィ	大日本住友	大正富山	大日本住友
適応症	本態性低血圧、症候性低血圧、起立性低血圧	起立性低血圧(ジャイドレーガー症等①、血液透析患者)	本態性低血圧、起立性低血圧	本態性低血圧、起立性低血圧、透析時血圧低下
前立腺肥大/禁忌	無し	無し	無し	残尿を伴う前立腺肥大の患者(尿閉のおそれ)
前立腺肥大/慎重	無し	無し	前立腺肥大を伴う排尿困難者(排尿困難の悪化)	—
泌尿器の副作用	無し	0.1%未満；頻尿、尿閉	0.1%未満；頻尿。不明；排尿困難	0.1~5%未満；排尿障害
昇圧の薬理作用	<ul style="list-style-type: none"> エチレフリンは α、β 受容体の両受容体を刺激。 心臓 β 1 刺激による心拍出量増加による血圧上昇。 α 1 刺激(血管収縮)と β 2 刺激(血管拡張)の寄与もあり末梢血管抵抗が減弱し循環改善につながる作用もあり。 	<ul style="list-style-type: none"> 全身に存在する芳香族 L アミノ酸脱炭酸酵素によりノルアドレナリン(NA)に変換され作用。 ノルアドレナリンが血管 α 1 刺激して血管を収縮、心臓 β 1 刺激による心拍出量増加し昇圧する。 	<ul style="list-style-type: none"> 体内で脱グリシ化されたデスグリミドドリン(DMAE)が血管 α 1 受容体を刺激して血管を収縮し昇圧する。 β 受容体刺激作用はない。 	<ul style="list-style-type: none"> ①ノルアドレナリン神経終末への再取り込み阻害。 ②神経終末におけるノルアドレナリン不活性化抑制。 ➡①と②の機序でノルアドレナリンが血管 α 1、心臓 β 1 受容体刺激して昇圧する。
BA	55%	70%	100%	53%
fu	7%	15%	未：3.0~4.4%	33~42%
真 fu=fu/BA	真 fu=12.7%	真 fu=21%	DMAE：31.8~42.8%	真 fu=71%
排泄・消失型	肝消失型	肝消失型 透析で一部除去	腎排泄型(重篤腎障害 t1/2 延長)	腎排泄型。透析で一部除去 腎障害時注意記載無し
代謝関連	グルクロン酸/硫酸抱合。CYP 記載無	NA&3 メキソ体。CYP 不詳。	CYP 記載無	硫酸抱合。CYP 記載無
Tmax/t1/2	約 0.5h/約 2.5h	2.6h/2.0h	DMAE：1.5h/2.4h	2.7h/13.6h(β 相)
用法	1日 15~30mg 分 3	①1日 300~600(900mg 迄)分 3	1日 4mg(8mg 迄)分 2	1日 20mg 分 2

fu：尿中未変化体排泄率、BA：バイオアベラビリティ、Tmax：最高血中濃度到達時間、t1/2：血中濃度半減期