

浮腫の副作用をもつ薬剤

前回のニュース552号では浮腫が起きる機序を毛細血管や前毛細血管括約筋を利用して解説しましたが、そこで取り上げた薬剤性の浮腫について添付文書から追ってみたいと思います。

1) 浮腫の副作用をもつ薬剤

SAFE-DI を利用して副作用に「浮腫」を選択して「先発薬」で検索すると、同一成分を含む製品もあるので重複はするのですが、内服薬、注射薬、外用薬で浮腫の記載のある薬の数は以下になります。

内服薬：349製品、注射薬：268製品、外用薬：114製品

浮腫の副作用をもつ医薬品は意外と多いなあという印象があります。詳細までは調べていませんが重大な副作用(アレルギーショックに伴うもの等)とその他の副作用(過敏症、循環器、その他)に記載のある薬がありました。前号で示したCa拮抗薬とβ遮断薬による浮腫は薬理作用型でしたが薬物アレルギーによる浮腫やその他の作用もあるため様々な薬効群が含まれる製品数になっているようです。

2) Ca拮抗薬とβ遮断薬による浮腫

ここでは前号の続きとしてCa拮抗薬とβ遮断薬の2種類に絞って副作用の浮腫が添付文書から見てどのようなことが分かるかを見てみましょう。

①Ca拮抗薬の浮腫(いずれも「その他の副作用」に記載)

	成分名	先発薬	浮腫の分類(頻度)
ジヒドロピジン系	アゼルニジピン	カルブロック	その他:浮腫(頻度不明)
	アムロジピン	ノルバスク	循環器:浮腫(0.1~1%未満) 10mg増量時に高頻度
	エホニジピン	ランデル	その他:浮腫(0.1%未満)
	シルニジピン	アテレック	その他:顔・下肢等の浮腫(0.1~5%未満)
	ニカルジピン	ペルジピン	循環器:浮腫(0.1~5%未満)
	ニトレンジピン	バイロテンシン	循環器:浮腫(0.1~5%未満)
	ニフェジピン	アダラート	循環器:下肢・顔面等の浮腫(0.1~5%未満)
	ニルバジピン	ニバジール	その他:浮腫(0.1~5%未満)
	バルニジピン	ヒポカ	循環器:浮腫(0.1~5%未満)
	フェロジピン	スプレンジール	その他:末梢性浮腫(0.1~5%未満)
	ベニジピン	コニール	その他:顔・下腿・手の浮腫(0.1~5%未満)
	マニジピン	カルスロット	その他:浮腫(0.1~5%未満)
他	ジルチアゼム	ヘルベッサ	循環器:浮腫(0.1~5%)
	ベラパミル	ワソラン	その他:浮腫(0.1~5%)

ジヒドロピジン系もしくはその他の構造に関わらずCa拮抗薬には共通して浮腫の副作用があります。その他の副作用の中でも「過敏症」ではなく「循環器」もしくは「その他」の項目に掲載されているのでいずれも薬理作用型と考えて良さそうです。Ca拮抗薬による「血管拡張作用」による毛細血管への血流量増加や552号で記載した「前毛細血管括約筋の弛緩」による毛細血管への血液量の増加に

伴う間質液の増加が浮腫の主な原因と考えられます。

②β遮断薬の浮腫(いずれも「その他の副作用」に記載)

	成分名	先発薬	浮腫の分類(頻度)
+	アテノロール	テノーミン	その他:浮腫・末梢性浮腫(頻度不明)
	セリプロロール	セレクトール	その他:浮腫(1%未満)
	ビソプロロール	メインテート	その他:浮腫(慢性心不全患者では11%)
	ベタキソロール	ケルロング	その他:浮腫(0.1%以下)
	メトプロロール	セロケン	その他:浮腫(頻度不明)
-	カルテオロール	ミケラン	その他:浮腫(0.1~5%未満)
	ナドロール	ナディック	その他:浮腫(0.1~5%未満)
	ニプラジロール	ハイパジール	循環器:浮腫(0.1%未満)
	ピンドロール	カルビスケン	循環器:浮腫(0.1~1%未満)
	プロプラノロール	ミケラン	その他:浮腫(0.1~5%未満)
α	アモスラロール	ローガン	その他:浮腫(0.1~5%未満)
	アロチノロール	後発薬のみ	その他:浮腫(0.1%未満)
	カルベジロール	アーチスト	その他:浮腫(慢性心不全患者では5%未満)
	ベバントロール	カルバン	その他:浮腫(0.1~1%未満)
	ラベタロール	トランデート	その他:浮腫(頻度不明)

+: β1選択性、-: β1非選択性、α: αβ遮断薬

β遮断薬の浮腫の副作用も「循環器」もしくは「その他」の項目にあり、過敏症による浮腫はありませんでした。またβ1選択性もしくは非選択性、さらにα受容体遮断作用の有無に関わらず浮腫の副作用が掲載されています。慢性心不全患者に適応をもつβ遮断薬では浮腫の頻度も高い傾向がありますが、心不全患者に心機能を抑制するβ遮断薬を投与するわけですから避けては通れない副作用と考えられます。β遮断薬の投与による浮腫の発現は「心臓拍出量低下による後負荷増加(静脈側の血液滞留)」と「前毛細血管括約筋の弛緩」による間質液の増加が浮腫の原因と考えられます。

3) まとめ

C a拮抗薬による下肢の浮腫の副作用は有名ですが、その作用点が前毛細血管括約筋だということも確かなようです。そこが交感神経系支配下で収縮するのであればβ遮断薬投与でも浮腫が起こりそうだという推測から添付文書を調べてみると全てのβ遮断薬に浮腫の副作用が見られました。高血圧治療で上記の薬が利用されていて浮腫の症状が出てきた場合に代替薬を提案するならば何が良いのでしょうか? 良く利用されている降圧薬でいえばARBやACE阻害薬が思い浮かびますが、高橋良著「本当に使える症候学の話をしよう(じほう、2020年154p)」によると、機序の詳細は分からないものの**ARBやACE阻害薬は細静脈を拡張し毛細血管内の血液を静脈側に逃す効果がある**ので浮腫の形成に抑制的に作用すると推測されているそうです。そこで本書ではC a拮抗薬によって浮腫が見られる高血圧患者にはARBやACE阻害薬への切り替えも一つの手段になりうるとしています。しかし添付文書ではARBのカンデサルタンの「その他の副作用」には浮腫が0.1~5%未満、ACE阻害薬のテモカプリルも同様に浮腫が頻度不明として掲載されています。恐らく血管拡張作用で毛細血管を通過する血液量が増えて人によっては浮腫を引き起こすのかもしれませんが。とは言え薬理作用としてARBやACE阻害薬の前毛細血管括約筋への直接的な作用は考えにくいので**C a拮抗薬やβ遮断薬で浮腫**を起こした患者さんの代替薬の提案としては**ARBやACE阻害薬が適切であろう**と思われます。(終わり)