

カルシウム拮抗剤と高血圧、発作性上室性頻脈 Calcium Antagonist (CA), Hypertension and PSVT

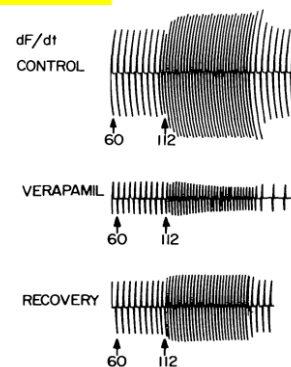
感染対策の基礎知識

#154

<https://l-hospitalier.github.io>

2018.8

【Ca²⁺拮抗剤】はドイツバイエルでニフェジピンの開発（1966）がはじまり。1970年代後半、田辺製薬薬理研の江藤、長尾^{*1}（小生の米国での先任者）らにより、ウサギ冠動脈のK⁺収縮（灌流液のK⁺濃度を上げると血管標本が収縮）を阻止する薬剤としてジルチアゼム（ヘルベッサ）が開発された。当初作用機序不明であったが、Ca²⁺イオンの競合的拮抗薬ではなく、細胞膜/Sarcoplasmic Reticulumに結合し脱分極時のCa²⁺の通過/移動を阻害するCa²⁺チャンネル阻害薬という名称が本態に近い。（慣習に従い）Ca²⁺拮抗剤は心臓と血管に作用、血管拡張、徐脈（伝導遅延）、心筋収縮性低下/酸素消費抑制の3効果を併せ持つとされた。電位依存性Ca²⁺チャンネルのαサブユニットにはCa_v1（Long 血管平滑筋）、Ca_v2（Nerve、P/Q、R 神経系）、Ca_v3（Transient 反復性発火）があり、これに対応する【Ca²⁺チャンネルサブタイプ】はL（血圧）、N（鎮痛剤:リリカ）、T（洞結節: R-エホニジピン（ランデル）、中枢神経: 抗癲癇薬のエトスクシミドやバルプロ酸）がある。ここではLチャンネルCa拮抗剤について述べる。LチャンネルCa²⁺拮抗剤は化学構造から①ジヒドロピリジン系（アダラート）②ベンゾチアゼピン系（ヘルベッサ）③フェニルアルキルアミン系（ワソラン）の3種。長尾先生は「Ca²⁺拮抗剤は薬理学的に単一のクラスと考える方が良い」という意見。【高血圧薬】①のジヒドロピリジン系（アダラート、コニール、アムロジピン）はL型チャンネルのN(ifedipine)部位に結合し、血管特異性が高く心臓への影響が少ない。このため高血圧性脳症（東北の田舎で見られた血圧250以上、眼球の充血、頭痛、意識混濁など）で緊急的降圧が必要な場合（高血圧緊急症）にアダラート舌下投与が行われた。一方無症状の高血圧症にアダラートを投与（経口、舌下）すると急激な血圧低下と神経反射による頻脈が起き、急激な心拍出量低下により心筋梗塞の発生が多数見られた。米国FDAは1995年高血圧緊急症に対するアダラート舌下投与の有効性に関するあらゆるデータを検討、安全性・有効性の両面で舌下投与を避けるべきであると結論（現在は持続型のアムロジピン）。グレープフルーツはCYP3A4を阻害するフラノクマリンを多く含みCa²⁺拮抗剤の血中濃度を上昇させるので避ける。Ca²⁺拮抗剤は自殺目的で 사용되는ことがあり（自験例^{*2}あり）治療としてアトロピン、イソプロテレンール、緊急的ペースメーカー、10%塩化カルシウム、10%グルコン酸カルシウム（カルチコール）を最大10~12g 静脈内投与で効果が得られたという報告がある。【狭心症薬】②のベンゾチアゼピン系はL型チャンネルD(iltiazem)部位に結合、血管作用と心拍抑制作用を併せ持つため反射性頻脈が起きにくく、狭心症の治療に用いられる。【抗不整脈薬】③の代表はワソランでL型チャンネルV(erapamil)部位に結合、ヘルベッサと比べると圧倒的に心臓作用が強く、心臓組織と親和性を持ち循環系以外にはほとんど作用しない（②との併用は効果減弱）。Vaughan-Williamsの頻脈性不整脈薬治療薬分類では第IV群。心房細動、心房粗動のレートコントロールやPSVTの停止に用いられる。心拍数調節効果はジギタリスより強力だが降圧効果も強く低血圧に注意。心室頻拍の一部^{*3}にも有効。但し右図の心筋標本の実験結果のように収縮が弱くなる他、通常的心筋では心拍数が60/minから112/minに上昇したときボウディッチBowditch効果として知られる収縮性上昇がみられるが（上段）ワソラン投与時の心拍数上昇は逆に収縮性を低下させる（中段）。これは発熱など心拍数上昇時に心収縮性が低下し循環動態が低血圧、ショックなどの危険にさらされるのを意味し、長尾先生はCa²⁺拮抗剤の安易な使用を戒めていた^{*4}。Ca²⁺拮抗剤は基本的に心不全に禁忌。嚥下や消化器の蠕動運動にも悪影響があるとされる。現在は徐脈効果と心不全に対する良好な成績からβ(+α)ブロッカーを少量使用して心拍数をコントロールすることが推奨されている？



Circ Res 35:439-447, 1974
シンシナティ大薬理学教室



長尾 拓
先生

^{*1} 東大薬学部教授、国立医薬品食品衛生研究所（日本版FDA）所長。マンツーマンで半年教えていただいた。^{*2} 自殺目的で、業務用焼酎でアダラート10mgを140錠飲み込んだ。外来で呼吸停止、挿管中に心停止。^{*3} ベラパミル感受性心室頻拍。^{*4} 「心不全がなくても80歳以上の高齢者では房室結節の伝導がカルシウムイオンで行われる（松田幸次郎、入沢宏）ことから、低用量のCa²⁺拮抗剤で容易に房室ブロックを起こし夜間突然死の原因になるであろう」と。