

血管拡張薬の薬理

岡 源 郎*

水 口 和 生**

血管拡張薬のなかには、広い意味で、冠血管や腎血管、脳血管など特定の領域の血管を拡張させる薬物も含まれるが、ここでは、主として全身の末梢血管を拡張させる薬物について述べる。冠血管拡張薬と呼ばれている薬物にも、末梢血管を拡張させる作用をもったものが多い。

血管拡張薬を投与すると、末梢血管は拡張し、血圧は下降し、心負荷は軽減される。また同時に血管の拡張によって、臓器循環も改善される。血管拡張薬には、主として動脈系の抵抗血管を拡張させるもの、静脈系の容量血管を拡張させるもの、また両方の作用をもったもの、などがあり、これらを目的に応じて選択すれば、血管拡張薬は単なる降圧薬としてだけでなく、強心配糖体などで治療が困難な心不全にも応用される。またショックの治療のさいにも、十分な輸血とともに用いることができる。

さて、どのような作用をもった薬物であれば、血管拡張薬になりうるだろうか。このことを薬理学的に考えて、血管拡張薬を分類してみると、
1) 交感神経系抑制薬 (中枢性抑制薬, 自律神経節遮断薬, 交感神経終末抑制薬, 受容体遮断薬)
2) 血管平滑筋自身に作用する血管平滑筋弛緩薬
3) カルシウム拮抗薬と呼ばれている薬物
4) その他に大別することができる。

ここでは、まず末梢血管の収縮-拡張の調節に重要な役割を担っている交感神経終末の機能について、化学伝達物質であるノルアドレナリン (NA) の動態と作用の面から概説し、ついで各種の血管拡張薬の薬理作用について簡単に述べて

みたい。

1. 交感神経終末の機能

交感神経終末の化学伝達物質である NA は、チロジンからドーパ、ドーパミン (DA) を経て生合成され、いったん特定の顆粒中に貯蔵される。そして神経刺激などにより、そこから開口分泌 (Exocytosis) の様式で細胞外へ遊離され、隣接した効果器細胞膜に分布している受容体 (レセプター) に作用して、始めてその情報が伝達されるのである。細胞外すなわちシナプス間隙に遊離された NA の大部分は、再び神経終末や神経外細胞に取り込まれ、その作用を消失する。一方、NA は、神経外細胞などに存在しているカテコール-O-メチル転移酵素 (COMT) や、神経終末内ミトコンドリアに分布している MAO などによっても代謝的分解を受け、作用を消失する。

効果器細胞膜に分布している受容体は、一般に

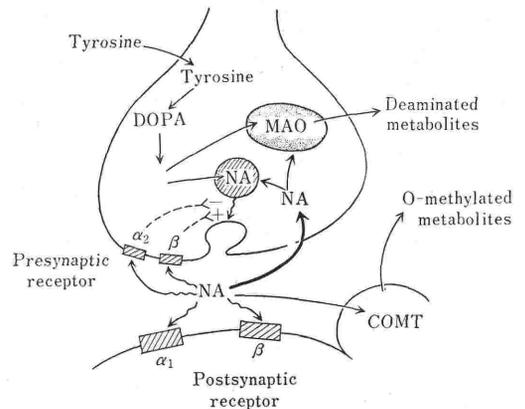


図 1. 交感神経終末の模式図

* 徳島大学医学部薬理学教室

**徳島大学医学部附属病院薬剤部

カテコールアミン (CA) 受容体と呼ばれているもので、NA 以外にアドレナリン (Ad) やイソプロテレノール (Isop) なども反応する。このCA 受容体には、大別して α -受容体と β -受容体の二種類が想定されている。血管平滑筋に分布している α -受容体は血管の収縮に、また β -受容体は血管の拡張に、それぞれ作動している。このうち β -受容体については、その性格が心筋などに分布しているものと若干異なることから、心筋のものを β_1 -受容体、血管平滑筋や気管支筋のものを β_2 -受容体と呼び、区別されることが多い。

他方、これら従来から知られてきた効果器細胞膜にある受容体以外に、最近では、交感神経終末側すなわちシナプス前膜にも α と β の受容体があり、神経終末からのNAの遊離を調節していることが明らかになってきた¹⁾。

このシナプス前膜 α -受容体は、NAの遊離に対して抑制的に作動し、シナプス前膜 β -受容体は、NAの遊離に対して促進的に作動しているのである。このような受容体の存在は、神経伝達物質の遊離のさいの自動制御機構として注目を集めている。このうち、シナプス前膜 α -受容体は、効果器細胞膜 α -受容体(シナプス後膜受容体とも呼ばれ、 α_1 -受容体)と、CAの作用や遮断薬の作用に若干の違いがみられることから、 α_2 -受容体と呼ばれるようになった。

また、これら α 、 β -受容体は中枢にも存在し、

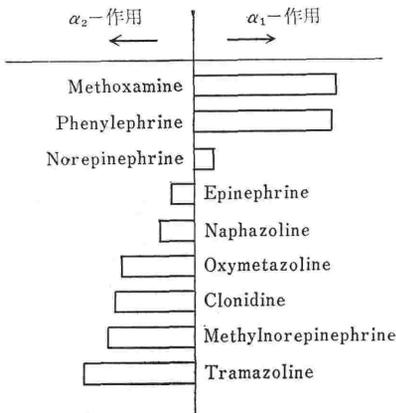


図 2. α_1 および α_2 -受容体に対する作用比較^{5,6)}

Methoxamine, phenylephrine などは α_1 -受容体に対する作用が強く、methylnorepinephrine, clonidine などは α_2 -受容体への作用が強い。

血圧の調節に関与しているらしい。中枢性の α -受容体は降圧機構に関与している。反対に β -受容体は昇圧機構に関与しているといわれている²⁾。

2. 交感神経終末抑制薬

交感神経終末でのNAの生合成、貯蔵、遊離などを抑制し、その結果交感神経終末の機能を抑制するような薬物を交感神経終末抑制薬 (NA 作動性ニューロン抑制薬) と呼んでいる。このうち、NAの生合成、貯蔵を抑制する薬物は、神経終末内のNAレベルを低下させるが、NAの遊離のみを抑制するような薬物は、神経終末内のNAレベルに対してはそれほど影響を与えない。いずれにせよ、これらの薬物により、神経刺激によってシナプス間隙に遊離されるNA量は減少するので、末梢血管の収縮が抑制され、血管の拡張がみられるのである。この分類に入る薬物は、一般にその作用は自律神経節遮断薬などにくらべて緩徐なものが多く、中枢性抑制薬などと同様に高血圧症治療薬として用いられている。

3. α -遮断薬

歴史的に古くから知られてきたものが多く、交感神経刺激により遊離されたNAの作用を α -受容体のレベルで遮断する。したがって上述の交感神経終末抑制薬にくらべて、血管拡張作用の強いものが多い。したがって、これらの薬物は高血圧症治療薬としてよりも、主として末梢循環障害、ショック、高血圧緊急時、低血圧麻酔などのさいに用いられている。 α -遮断薬は、あとで述べる β -遮断薬とちがって、その化学構造には一定したものがみられず、それだけに個々に α -遮断作用以外の多くの作用をもっている。 α -遮断薬の血管拡張作用には、血管平滑筋自身に対する直接作用も含まれている。

α -遮断薬を投与すると、末梢血管の拡張により二次的に交感神経系の機能が亢進する。同時に α -遮断薬の多くは、シナプス前膜 α_2 -受容体をも遮断するので、神経終末からのNAの遊離が促進される。また遊離されたNAの神経外細胞への取り込みも抑制される。このような作用が相俟って、 α -遮断薬により心拍出量の増加、心拍数の増加、血漿レニン活性の上昇などがみられるので

表 1. 交感神経抑制薬

作用部位と作用機序	薬 物	備 考
1) 交感神経中枢抑制薬 おもに中枢降圧機構に参与する α - 受容体を刺激	clonidine α - methyl-DOPA	このほかシナプス前膜 α_2 受容体に作用し神経終末からの NA の遊離を抑制する。 生体内で生成された α -methyl NA がこのような作用をもつ。
2) 自律神経節遮断薬 交感神経節遮断	trimethaphan	このほか hexamethonium, pentolinum などがある。それ自身直接の血管拡張作用ももっている。高血圧緊急時、低血圧麻酔などに用いられる。
3) 交感神経終末抑制薬 (NA 作動性ニューロン抑制薬)		
a) NA 生合成の阻害	α -methyl-tyrosine α -methyl-DOPA diethyldithio carbamate fusaric acid	チロジンからドーパのステップを阻害。褐色細胞腫のさい用いられる。 ドーパから DA のステップの阻害薬として開発されたが、生体内で生成された α -methyl NA が、① false transmitter として働く。 ②シナプス前膜 α_2 - 受容体に作用する。③中枢性降圧機構に参与する α - 受容体に働く。 などの説がある。DA から NA のステップに参与する DA- β -水酸化酵素の阻害薬。 それ自身血管平滑筋にも作用し血管を拡張させる作用がある。
b) NA 貯蔵の阻害	reserpine guanethidine	guanethidine には最初顆粒からの NA を遊離させる作用がある。
c) NA 遊離の阻害	bretylum, guanethidine bethanidine (prostaglandins)	いずれも神経刺激による NA の遊離を阻害する antireleasor.

表 2. α -遮断薬

薬 物	作 用
phenoxybenzamine dibenzamine	一種のアルキル化剤。N ⁺ $\begin{matrix} \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \end{matrix}$ の型で作用する。脂溶性が高く、脂肪組織に取り込まれたあとでも徐々に放出されるので作用は持続する。 作用様式は non-competitive.
phentolamine tolazolin	phenoxybenzamine などにくらべて作用時間は短い。 作用様式は competitive.
prazosin	α_1 -受容体 (シナプス後膜受容体) に対してとくに親和性が強い。したがってほかの α_1 -遮断薬にくらべて頻脈や血漿レニン活性の上昇はみられない。

表 3. β -遮断薬

薬 物	作 用
propranolol	レニン分泌の抑制作用が強い。内在性 β -受容体刺激作用は弱い、興奮性膜の安定化作用をもつ。
pindolol	内在性 β -受容体刺激作用をもつので高齢者や徐脈傾向のある患者によい。興奮性膜の安定化作用は弱い。
labetalol	α -遮断作用をもっているため α, β 両受容体の遮断薬として注目されている。

ある。

4. β -遮断薬

薬理的に考えて、 β -作用の強い Isop, Ad は血管平滑筋の β -受容体に作用し、血管を拡張させる。しかし、これらは心臓への β -作用も強いので、血管拡張薬としては用いられない。心臓への作用の弱い β_2 -刺激薬も開発されているが、これらは気管支平滑筋の弛緩作用を利用して、気管支喘息の治療に主として用いられている。

近年になって、むしろ逆に多くの β -遮断薬が、有用な降圧薬として応用されているのである。その作用機序としては、1) 心拍出量の低下に伴う末梢抵抗の低下、2) シナプス前膜 β -受容体の遮断による NA 遊離の抑制、3) 中枢性交感神経系の β -受容体 (昇圧機構に関与している) の遮断による降圧作用、4) 腎からのレニンの分泌抑制、などがあげられる。また、 β -遮断薬には多少なりとも、1) 内在性 β -受容体刺激作用、2) 興奮性膜の安定化作用があり、これらの作用も β -遮断薬の血管拡張作用に関連があるかもしれない。

5. 血管平滑筋弛緩薬

血管平滑筋自身に作用し、血管を拡張させる薬物で、上述の交感神経終末や受容体には作用しなく、作用部位が主として血管平滑筋に限られている点に特徴がある。これらの薬物には比較的血管拡張作用の強いものが多く、高血圧緊急時にも用いられている。一般に血管拡張に伴う反射性の交感神経興奮により、心機能の亢進、血漿レニン活性の上昇、Na, 水などの貯留がみられる。したがって、これらの薬物を高血圧症治療薬として用いるさいには、多くの場合 β -遮断薬、降圧利尿薬などとの併用が行われている。

6. Ca-拮抗薬

Fleckenstein (ドイツ)らによって提唱された用語で、「心筋や平滑筋で、細胞膜の興奮による Ca^{++} の細胞内への流入を抑制する薬物」を Ca-拮抗薬と呼んでいる³⁾。心機能に対する抑制作用のほか、冠血管の拡張作用があり、狭心症の治療薬として用いられている。また血管平滑筋に対し

表 4. 血管平滑筋弛緩薬

薬物	作用
hydralazine ecarazine	いずれも phthalazine 誘導体で血管平滑筋への直接作用以外に中枢性降圧作用、 Ca^{++} の細胞内への取り込み阻害、NA 遊離の阻害作用もある。主として動脈系を拡張させる。腎血流量を低下させないのが特徴。作用時間は長い。
diazoxide	化学構造は thiazide 系薬物と類似するが利尿作用はなく、むしろ Na の貯留がみられる。インシュリンの分泌阻害作用がある。反復使用も有効であるが、血圧をコントロールしにくい欠点がある。
minoxidil guanycydine	hydralazine より作用は強く、重症高血圧症に試用されつつある
Sodium nitroprusside (sodium nitroferricy- anide)	動・静脈ともに拡張する。降圧作用は強いが頻脈、心拍出量の増加は少ない。点滴静注で用いられ速効性であるが、治療幅が狭く個体差も大きい。大量用いると thiocyanate の副作用が出る。
nitroglycerin long-acting nitrates (isosorbide dinitrate erythryl tetranitrate)	冠血管拡張薬として狭心症発作に用いられている。舌下投与の場合は主として静脈系を拡張させるが、静注では静脈・動脈系ともに拡張し著明な降圧をみる。速効性であるが nitroprusside にくらべて投与量の幅も広く個体差も少なく取り扱いやすい。

ても弛緩作用をもっていることから、新しい型の降圧薬としても注目を集めている。

ここでいう Ca-拮抗薬という用語には未だ問題が残されている。いわゆる Ca-拮抗薬と呼ばれている薬物以外にも、細胞膜の興奮による細胞内への Ca^{++} の流入を抑制したり、また細胞内 Ca^{++} の利用を抑制したりして、作用を発揮している薬物は多いのである。

他方、 Ca^{++} は多くの生体機構の維持に重要な働きを演じている。心筋や平滑筋の収縮のみならず骨格筋の収縮、あるいは神経伝達物質の遊離、分泌臓器からのホルモンの分泌など、 Ca^{++} が細胞膜興奮との連関機構に重要な因子として働いている。それだけに、Ca-拮抗薬は、その作用に臓

表 5. Ca-拮抗薬

薬物	作用
nifedipine	血管平滑筋の弛緩作用は強い。速効性であるが hydralazine などにくらべて作用時間は短い。主として動脈系に対して作用する。
diltiazem	
verapamil	
methoxy-verapamil	
cinnarizine	とくに脳血管拡張薬として知られている。

器特異性がみられるものの、広範囲に作用を及ぼすことが推察され、使用にあたっては留意しなければならない。

7. その他

上述の血管拡張薬のほかにも、いくつかの血管拡張作用をもった薬物が知られている(表6)。パパペリンなど古くから知られている平滑筋弛緩薬以外に、最近ではプロスタグランジン類、アンギオテンシン関連物質、カリクレインとブラジキニン関連物質、ドーパミンとその誘導体などが注目されている。とくにドーパミンは他のカテコールアミンと違って、心収縮力は高めるが、心拍数はそれほど増加させなく、また腎血管、上腸間膜血管などの拡張作用を有し、薬理的にも興味もたれている。ドーパミンのこれらの作用は、最近その存在が示唆されている心筋の α -受容体⁴⁾や、血管平滑筋のドーパミン受容体を介したものと考えられている。最近、ドーパミン単独あるいはドーパミンとニトロプルシッドの併用などが心不全の治療に応用されている。十分な血管拡張作用と心収縮力増強作用とで心不全を改善しようとする試みである。

表 6. その他の血管拡張薬

prostaglandins	PGE, PGI ₂ , TXA ₂
Inhibitors of angiotensin converting enzyme,	captopril
angiotensin II analogue,	saralasin
kallikreine,	bradykinine
dopamine,	dobutamine
papaverine,	dipyridamol
perhexilline,	cyclandelate
nicotinic acid derivatives	

おわりに

種々の血管拡張薬について、薬理的立場から分類して、簡単に紹介した。また、表7では血管拡張薬を、主として動脈系に作用するものと、主として静脈系に作用するものとの分類から整理してみた。しかしながら、これらの薬物がなぜ血管を拡張させるのか、その作用機序については十分にわかっていない。 α -遮断薬は、おそらくCa-拮抗薬と同様に、細胞内へのCa⁺⁺の流入や、細胞内Ca⁺⁺の利用を抑制するものだろう。血管拡張作用をもっている β -刺激薬は、細胞内サイクリックAMPレベルを上昇させることが知られている。一方、血管平滑筋に直接作用するニトロプルシッドやハイドララジンなどは、細胞内サイクリックGMPレベルを上昇させるのである。したがって、血管拡張の機序は、単にサイクリックAMPとサイクリックGMPの陰陽説だけでは説明しえないのである。またアデノシンの血管拡張作用を増強することにより作用を発揮している薬物もある。血管拡張薬は、結局のところ、平滑筋

表 7. 血管拡張薬のおもな作用部位

血管拡張薬	動脈系	静脈系
phenoxybenzamine	+	
phentolamine	+	
chlorpromazine	+	
hexamethonium	+	
hydralazine	+	
nifedipine	+	
reserpine	+	+
trimethaphan	+	+
prazosin	+	+
nitroprusside	+	
nitroglycerin	(+)*	+
the nitrate		+

* 静注の場合

表 8. Hypertensive emergencies に用いられる血管拡張薬

diazoxide, sodium nitroprusside
trimethaphan
hydralazine
prazosin
labetalol

の興奮-収縮連関の共転因子である Ca^{++} の動きとその作用を介して作用を発揮しているものだろう。

最後に“フェノキシベンザミンの後を考える”という本号の趣意に沿って、フェノキシベンザミンに代わりうる可能性のある薬物をいくつかあげてみた(表8)。今後、新しく開発される薬物も含めて、果たして、どの薬物が臨床諸家の使用と批判にたえ、生き延びることができるだろうか。

文 献

- 1) 岡 源郎, 大内 武, 森田恭二, 石村泰子: シナプス前膜受容体による adrenergic transmission の

調節. 医学のあゆみ **111**: 679, 1979.

- 2) 家森幸男, 大島 章, 深瀬政市: 高血圧の発症, 維持機構と神経・血管系. 最新医学 **31**: 431, 1976.
- 3) 平 則夫: Ca-antagonists の薬理, Ca-antagonists 薬理と臨床. P. 1, 田辺製薬株式会社, 1979.
- 4) Schumann, H. J.: Are there α -adrenoceptors in the mammalian heart?, Trends in Pharmacol. Science **1**: 195, 1980.
- 5) Berthelsen, S. and Pettinger, W. A.: A functional basis for classification of α -adrenergic receptors. Life Sci. **21**: 595, 1977.
- 6) Starke, K., Endo, T. and Taube, H. D.: Relative pre- and postsynaptic potencies of α -adrenoceptors agonists in the rabbit pulmonary artery. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. **291**: 55, 1975.