

### 3. Ca拮抗の薬理

今井昭一\*

#### 1. はじめに

カルシウム拮抗薬 calcium antagonist という言葉が、心筋に対して陰性変力作用をもつがその効果はカルシウムによって打ち消すことのできる一群の物質に対して用いられるようになってからすでに10年以上の歳月が経過した。この言葉には、作用様式に関する明確な規定は含まれていないし、拮抗薬というと受容体における作用薬と拮抗薬という古典的な関係が暗示されるので、薬理学者の中にはこの言葉の使用に疑問を投げかける人が多い。そしてこの群に入る薬物の代表である verapamil, D600, nifedipine および diltiazem の作用の主体は心筋活動電位の slow inward current の抑制にあるので最近“slow channel inhibitors”と呼ぶ方がより適切であろうといわれている。いずれにしてもそこには薬理的性質の異なるさまざまな物質が含まれており、亜群への分類が必要と考えられるが、カルシウム拮抗薬なる言葉の創始者であるといわれる Fleckenstein (1980) はこれを2群に分けて考えている。カルシウム拮抗薬の亜群への分類の1例として表1に掲げる。彼によればA群に入るのは特異性も効力も高い薬物であり、活動電位の立ち上がりの時期に起こる fast  $\text{Na}^+$  influxの抑制なしに哺乳類の心室筋のカルシウム依存性の興奮収縮連関を90%以上抑制する。また膜を横切った  $\text{Mg}^{2+}$  の移動を阻害しない。これに反しB群の薬物の場合には、特異性も効力もA群に比し劣り、たとえば摘出乳頭筋標本などで、カルシウム依存性の収縮張力発

生が50~70%抑制される状況下には  $\text{Na}^+$  依存性の興奮過程も同時に抑制される。また興奮した心筋線維膜を通しての  $\text{Mg}^{2+}$  の流入を減少せしめる。

しかしながらA群の薬物にも自ら特異性の違いはあるようで、筆者の教室で名畑(1977)がモルモットの心房筋について研究した結果をみると nifedipine の場合には確かにカルシウムチャンネルに対して選択的といえるが、verapamil や diltiazem とくに後者の場合ある条件のもとで実験を行うとカルシウムチャンネルを抑制する濃度とナトリウムチャンネルを抑制する濃度との開きは必ずしも大きくないことが分かっている。図1にその実験成績を示す。この違いは虚血心筋における不整脈の問題などを考える場合には重要と考えられる。

このようにその薬理的性質を精細に研究すると、それぞれにかなりの違いが認められるが、心臓循環系に対する薬理作用を全体として考える場合にはやはり何といてもカルシウム拮抗作用が重要であり、その意味では共通の群に入る薬物といってよいものであろう。

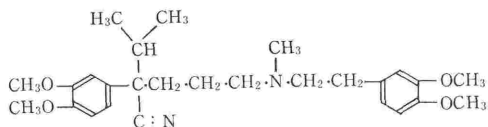
#### 2. カルシウム拮抗薬の作用部位

カルシウム拮抗薬の作用様式を明らかにするため心筋細胞膜を介するカルシウムの細胞内への流入を図2に示す。細胞外には  $10^{-3}\text{M}$  のカルシウムがあるのに安静時心筋細胞内のカルシウム濃度は  $10^{-7}\text{M}$  にすぎないから当然濃度勾配に基づく受動的な拡散による流入があるが(図の①), カルシウム流入にはその他ナトリウムや他のイオンとの交換機構を利用する流入(図の②)と膜電位依存性

\* 新潟大学医学部薬理学教室

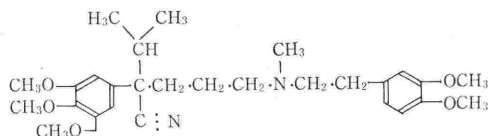
Group A

Verapamil  
(mol. wt. 454. 59)



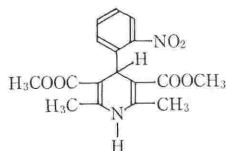
Hydrochloride = Isoptin  
Knoll A. G.  
Ludwigshafen, F. R. G.

Compound D-600  
(gallopamil,  
mol. wt. 485. 59)



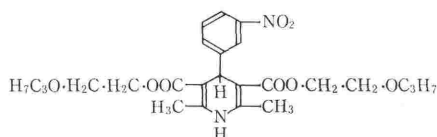
Hydrochloride  
Knoll A. G.  
Ludwigshafen, F. R. G.

Nifedipine  
(mol. wt., 346. 34)



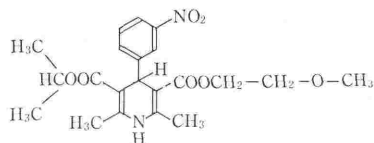
Adalat, Bay a 1040  
Bayer A. G.  
Leverkusen, F. R. G.

Niludipine  
(mol. wt. 490. 55)



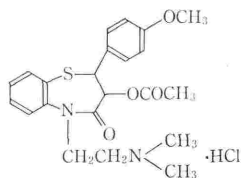
Bay a 7168  
Bayer A. G.  
Leverkusen, F. R. G.

Nimodipine  
(mol. wt. 418. 45)



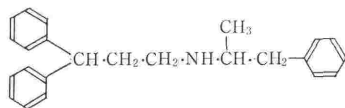
Bay e 9736  
Bayer A. G.  
Leverkusen, F. R. G.

Group B  
Diltiazem  
(mol. wt. 414. 52)



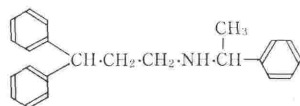
Hydrochloride = Herbesser  
Tanabe Seiyaku Ltd.  
Osaka, Japan

Prenylamine  
(mol. wt. 329. 46)



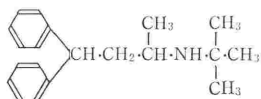
Segontin  
Farbwerke Hoechst A. G.  
Frankfurt/Main, F. R. G.

Fendiline  
(mol. wt. 315. 46)



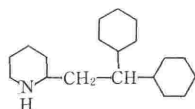
Hydrochloride = Sensit  
Dr. Thiemann A. G.  
Lünen, F. R. G.

Terodiline  
(mol. wt 281. 0)



Hydrochloride = Bicolor  
Kabi A. B.  
Stockholm, Sweden

Perhexiline  
(mol. wt. 277. 50)



Maleate = Pexid  
Richardson-Merrell, Inc.  
Cincinnati, OH, U. S. A.

表 1. カルシウム拮抗薬の分類

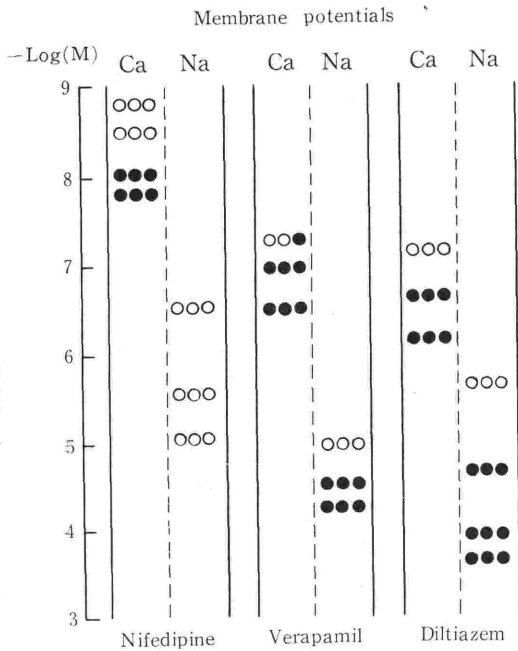


図 1. カルシウム拮抗性血管拡張薬によるナトリウム電流およびカルシウム電流の抑制

モルモット心房標本.

左側の数字はそれぞれの物質の濃度の -log を示す. 白丸はその濃度で抑制作用なしを, 黒丸は抑制作用の出現を意味する.

Ca: カルシウム依存性活動電位. 22mM の KCl で脱分極させた上でイソプロテノール (0.2μM) で誘発.

Na: 正常活動電位の最大立上り速度. 名畑 (1977)

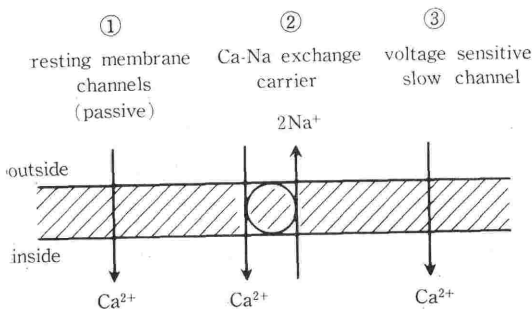


図 2. 心筋細胞膜を介してのカルシウムの細胞内への流入

のイオン選択性チャネル(いわゆる slow channel)を介する流入(図の③)とがあることがこの図から分かるであろう. Verapamil のようなカルシウム拮抗薬で抑制されるのは③のみである. したがってカルシウム拮抗薬よりは slow channel inhibitor なる言葉の方がより適当していることになるわけである. Calcium entry blockers

という言葉推奨する人もあるようであるが, これは不適當であることは図2から明らかである. なお細かいことになるが calcium channel inhibitor という言葉は避けた方がよい. なぜなら slow channel を通るイオンの代表は, なるほどカルシウムであるが, このチャネルはある程度ナトリウムイオンも通すし, verapamil や D600 は, このチャネルのナトリウム運搬能も抑制するからである (Kass and Tsien, 1975).

Verapamil や D600 のような薬物は, 脂溶性に富んでいるので, 細胞膜を通過して細胞内に入ることが考えられ, 細胞内にも作用点をもつことが考えられるが, 少なくとも治療量の verapamil は無作用であることが分かっている. 収縮タンパク質に対する直接作用も "skinned" muscle fibres を用いた実験から否定されている (Kentish and Nayler, 1978).

Slow channel 抑制の機構はカルシウム拮抗薬によって必ずしも同じではない. 電気生理学的研究の示すところによると (Kass and Tsien, 1975; Kohlhardt, 1977; Nawrath ら, 1977), verapamil や D600 によって, ある膜電位で活性化される slow channel の数が減少する. また slow channel の kinetics も変化し, 回復の速度が減少するので再活性化のさいの利用率が低下する. 一方 nifedipine では, slow channel の kinetics には変化が認められていない (Kohlhardt and Fleckenstein, 1977). 単離した心筋細胞膜を用いた Naylar ら (1980) の最近の研究によると verapamil は筋細胞膜に強固に結合するという. そして基底膜のシアール酸を除去する作用のある neuraminidase を適用しても筋細胞膜標本の verapamil 結合能は変化しないという. 一方 phospholipase C, acetylglucosaminidase あるいはトリプシン処理は, 心筋細胞膜の verapamil 結合能を低下せしめるので, verapamil は膜の glycolipid または glycoprotein 残基と結合するものと考えられる. Glycolipid や glycoprotein との相互作用によって verapamil は興奮にさいして起こる細胞内へのカルシウムの移動のために必要なカルシウムの量を減少させるのかも知れない. あるいはこれらの残基と verapamil との相互作用によって膜の構造が変わり slow channel な

いし channel を制御する “gates” の物理化学的性質が変化するのかも知れない。細胞膜表面のカルシウムの減少により slow channel の伝導度に変北が起こるといことも考えられる。Langer (1978) によれば slow channel の伝導度は細胞膜表面ないし基底膜のカルシウムによって制御されているということである。図3に Langer (1978) の論文から採った単位膜と glycocalyx の模式図を掲げる。

なお verapamil や nifedipine の slow channel に対する抑制作用の時間経過は、それらの物質の陰性変力作用の時間経過とよく合っているので陰性変力作用は slow channel 抑制作用の結果であると考えられている。

### 3. カルシウム拮抗作用の強さと組織に対する選択性

心筋での拮抗作用の強さは図1のモルモット心房筋を用いた名畑の実験成績にも示されており nifedipine > verapamil > diltiazem である (D-600 は nifedipine と verapamil の中間に入る。

さてこれまでの話はすべて心筋に限られていたがカルシウム拮抗薬は、当然平滑筋にも作用する。というよりカルシウム拮抗薬に対する感受性はどちらかという和平滑筋の方が高いのである。表2は、3つの代表的カルシウム拮抗薬 nifedipine, verapamil, diltiazem についてカリウムで脱分極させモルモット心房筋にイソプロテノールを投与したうえで電気刺激により誘発した収縮張力の抑制を指標に求めたカルシウム拮抗作用の  $pA_2$  と同じくモルモットの結腸紐のカルシウムによる収縮の抑制を指標に求めたカルシウム拮抗作用の

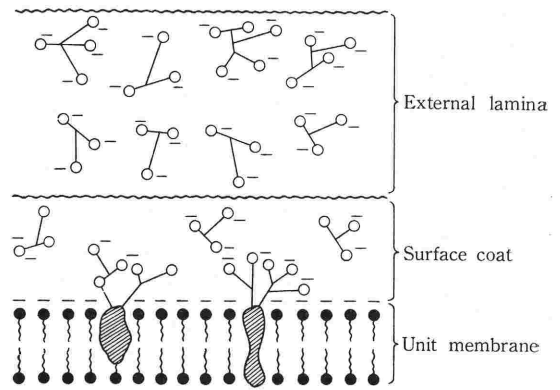


図3. Sarcolemmal membrane complex の成立ち

細胞膜という通常は所謂単位膜 (unit membrane) だけを想像しがちであるが実際は単位膜は sarcolemmal membrane complex のひとつの構成要素にすぎない。単位膜のほかにはほぼ 50nm の厚さの “fussy” coat or layer が存在する。この surface layer は inner (20nm, less dense) と outer (30nm, slightly more dense) との2つの構成要素から成り全体として basement membrane, basal lamina, external lamina, surface coat, boundary layer あるいは Bennett の名前では glycocalyx と呼ばれているが、それぞれの機能は異なる可能性があるので分けて考えた方がよい。その場合には inner coat を surface coat (SC), outer layer を external lamina (EL) と呼ぶ。

- 1) 単位膜に埋め込まれたタンパク質 (不規則な構造) から出ているのが負の荷電をもった oligosaccharide 鎖である。
- 2) 単位膜と surface coat とのあいだにある負の荷電の一部は phospholipids による。

$pA_2$  とを比較したわれわれの実験室での実験成績で、右端には2つの標本における活性の比が示してある。この表から分かるように、たとえば nifedipine は平滑筋に対しおよそ15倍の活性を示すしもっとも活性比の小さい diltiazem でも平滑筋とでは活性に2倍の差があるのである。平滑筋と心筋とでみられるこのような活性の違いがいかなる理由に基づくものであるかはよく分からない

表2. 代表的カルシウム拮抗薬のカルシウム拮抗作用の  $pA_2$  (詳細は本文参照のこと)

Ca-antagonists	$PA_2$ values (mean $\pm$ S.E.)			Potency ratio	
	Taenia Coli Depolarization (A)	Left atrium Depolarization (B)	Normal (C)	A/B	B/C
Nifedipine	9.43 $\pm$ 0.06	8.24 $\pm$ 0.09	5.90 $\pm$ 0.16	15.5	219.1
Verapamil	7.36 $\pm$ 0.12	6.67 $\pm$ 0.02	4.88 $\pm$ 0.11	4.9	61.7
Diltiazem	6.90 $\pm$ 0.07	6.57 $\pm$ 0.13	4.07 $\pm$ 0.16	2.1	316.4

n = 4

いが、カルシウム拮抗薬の臨床応用を考える場合に忘れてはならぬ事実である。たとえば虚血性心疾患に対するカルシウム拮抗薬の効用については種々の説明がなされているが、心筋抑制作用よりは、血管平滑筋に対する作用をまず考えるべきことを表2の成績は示しているからである。そこで参考までに、幾つかの血管作用薬についてモルモット結腸紐標本を用いてえられた平滑筋でのカルシウム拮抗作用の強さを表3に  $pA_2$  でまとめて示す。

表3. モルモット結腸紐標本におけるカルシウム拮抗作用

Dilator	(M. W.)	$pA_2$ (mean $\pm$ S. E.)
Nifedipine	(346.35)	9.43 $\pm$ 0.06 (n=4)
Verapamil	(491.13)	7.36 $\pm$ 0.12 (n=5)
Diltiazem	(451.00)	6.90 $\pm$ 0.07 (n=5)
Prenylamine	(419.54)	6.44 $\pm$ 0.14 (n=4)
Etafenone	(361.92)	5.95 $\pm$ 0.05 (n=5)
Papaverine	(375.86)	5.88 $\pm$ 0.10 (n=4)
Dilazep	(677.71)	5.59 $\pm$ 0.04 (n=4)
Aminophylline	(456.44)	3.54 $\pm$ 0.03 (n=3)
Trimetazidine	(339.28)	3.48 $\pm$ 0.22 (n=4)

Nifedipineの  $pA_2$  が9.43であるということは、この物質を  $10^{-9.34}$  (M) 投与すると同じ大きさの収縮をうるのにカルシウムの量が2倍必要になることを示す。  $pA_2$  が1違うということは効力が10倍違うことを意味し、2違うことは効力が100倍違うことを意味する。

以上、生体内でのカルシウムの作用の場としてもっとも重要な筋肉でのカルシウム拮抗作用について述べた。このような筋肉における作用のほかに生体のさまざまな現象にカルシウムが関与していることはよく知られた事実であり、カルシウム拮抗薬と呼ばれる薬物の、それらの現象に対する作用について明らかにすることは興味あることであるが、ここでは興奮分泌連関 (Excitation-secretion coupling; E-S coupling) の問題について簡単に触れるにとどめる。

カルシウムは興奮分泌連関においても重要な役割を果たしておりカルシウム拮抗薬は、十分量を用いれば、この過程をも抑制する。たとえば verapamil や D600 は脱分極させられた neurohypophysis からの oxytocin および vasopressin の遊離を特異的に抑制し Langerhans 島の  $\beta$ -細胞からのインシュリンの遊離も特異的に抑制する

(文献については今井(1979)参照)。脱分極に伴うカルシウムの取り込みが、カルシウム拮抗薬によって特異的に抑えられる結果、ホルモンの分泌が抑制されるのである。なお、神経末端からの伝達物質の遊離もカルシウム依存性の過程であるが、この場合は筋肉の興奮収縮連関機構に作用するよりはるかに高い濃度を用いぬ限り抑制は認められない。たとえばネコの右星状神経節後神経線維刺激にさいして遊離するノルアドレナリンの量は  $2 \times 10^{-6}$ M の verapamil を投与しても変化しない。アセチルコリン、KCl による遊離も全く影響を受けない。この濃度は平滑筋の収縮には著明な作用のある濃度である (Haeusler, 1972)。

#### 4. カルシウム拮抗薬の pharmacokinetics

表4は代表的な3つのカルシウム拮抗薬 nifedipine, verapamil および diltiazem の pharmacokinetics のデータをまとめた Henry (1980) の表である。経口吸収はいずれのカルシウム拮抗薬でも90%以上と良好であるが、肝での first pass metabolism などのために nifedipine (65-70%)を除くと bioavailability は概してよくない。血漿タンパク質への結合は3つの化合物いずれでも高く nifedipine, verapamil で90%, diltiazem で80%である。臨床効果を表わす血中濃度をみるとそれぞれ25-100, 15-100および30-130 (ng/ml) である。一方 *in vitro* の実験で陰性変力作用を表わすに必要な最小濃度はおよそ  $2 \times 10^{-7}$ M,  $5 \times 10^{-7}$ M および  $10^{-6}$ M であるとされている。

Nifedipine, verapamil および diltiazem の分子量はそれぞれ346.34, 454.59および414.52であるからこれらの値はおよそ70ng/ml, 230ng/ml, 420ng/ml となり、血漿タンパク質への結合も考慮に入れると臨床効果を表わす血中濃度の10-100倍の濃度ということになる。

#### 5. カルシウム拮抗薬の臨床応用

##### 1) 虚血性心疾患

虚血性心疾患に関する最近の話題のひとつは、虚血発生の原因としての冠動脈の痙攣性収縮 = spasm の再認識であるが、spasm の原因が膜電位依存性のカルシウムチャネルを介する細胞内へのカルシウム流入の増大にあるとすればカルシウム拮抗性の血管拡張薬による治療は正に病因に即

表 4. カルシウム拮抗薬の pharmacokinetics

	Nifedipine	(±) Verapamil	Diltiazem
Dosage			
Oral (mg/8h)	10-20	80-160	60-90
Intravenous ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	5-15	150	75-150
Absorption			
Oral (%)	>90	>90	>90
Bioavailability (%)	65-70	10-22	<20
Onset of action			
Sublingual (min)	3		
Oral (min)	<20	<30	<30
Therapeutic plasma concentration (ng/ml)	25-100 ( $7 \times 10^{-8}$ - $2 \times 10^{-7}M$ )	15-100 ( $3.2 \times 10^{-8}$ - $2 \times 10^{-7}M$ )	30-130 ( $7 \times 10^{-8}$ - $3 \times 10^{-7}M$ )
Protein binding (%)	90	90	80
Plasma half-time			
Initial fast ( $\alpha$ ) (min)	150-180	15-30	20
Slow ( $\beta$ ) (h)	5	3-7	4
Metabolism	Extensively metabolized to an inert free acid and lactone	Extensive 1st pass hepatic extraction (70% of oral dose)	Extensively deacetylated
Excretion			
Renal (%)	70 1st day (80 total)	50 1st day (70 total)	35 (total)
Fecal (%)	<15	15	65

した治療法であるということになる。しかし、spasm が slow channel を介する細胞内へのカルシウム流入の増大によるものかどうかについては現在のところ未だ明らかでないし nifedipine については冠動脈に直接投与した場合よりも静脈内に投与した場合の方がより有効であると報告もあるので (Kaltenbach ら, 1979) 今後の研究が必要と考えられる。

虚血心筋では細胞内にはカルシウムが蓄積するといわれているが nifedipine や verapamil のようなカルシウム拮抗薬は虚血心筋へのカルシウム蓄積、とくに再灌流時にみられる大量のカルシウムの心筋内への流入を抑制するといわれている。ただしカルシウム流入の抑制が slow channel 抑制作用によるものであるか否かは明らかでないし虚血心筋でみられるカルシウムの蓄積に slow channel が関与しているという証拠もない。

## 2) 不整脈

正常心筋の洞結節の自動興奮性、房室結節での興奮伝導に slow channel が重要な役割を演じていることは周知のとおりであるが、虚血心筋でみ

られる不整脈についても近年 slow channel の関与が種々取り沙汰されるようになりカルシウム拮抗薬の臨床応用が試みられている。虚血心筋では、膜に脱分極が起こっている可能性があるうえ、カテコールアミンの遊離も報告されているから正常時は fast Na channel に依存性の細胞でも Na channel の不活性化により slow channel が表面化するようになることは十分考えられ slow channel の抑制薬による治療効果が期待される。しかし、カルシウム拮抗薬の代表である nifedipine では抗不整脈作用は認められないという報告もあり (Gutovitz 1977), この問題についても今後の研究が必要である。

## 文 献

- 1) Fleckenstein, A.: Pharmacology and electrophysiology of calcium antagonists. Calcium antagonism in cardiovascular therapy. Experience with verapamil. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton, p. 10~29, 1980.
- 2) Gutovitz, A. L., Cole, B., Henry, P. D., Sobel,

- B. E. and Roberts, R. : Resistance of ventricular arrhythmia to nifedipine, a calcium antagonist. *Circulation* **56**:(Suppl. III); 179, 1977.
- 3) Haeusler, G. : Differential effect of verapamil on excitation-contraction coupling in smooth muscle and on excitation-secretion coupling in adrenergic nerve terminals. *J. Pharmac. exp. Ther.* **180**:672~682, 1972.
  - 4) Henry, P. D. : Comparative pharmacology of calcium antagonists; Nifedipine, verapamil and diltiazem. *Am. J. Cardiol.* **46**:1047~1058, 1980.
  - 5) 今井昭一 : カルシウム拮抗薬. 臨床と研究 **56**: 3140~3145, 1979.
  - 6) Kaltenback, M., Schulz, W. and Kober, G. : Effects of nifedipine after intravenous and intracoronary administration. *Am. J. Cardiol.* **44**:832~838, 1979.
  - 7) Kass, R. S. and Tsien, R. W. : Multiple effects of calcium antagonists on plateau currents in cardiac Purkinje fibres. *J. Gen. Physiol.* **66**:169~192, 1975.
  - 8) Kentish, J. C. and Nayler, W. G. :  $Ca^{2+}$ -dependent tension generation in chemically-skinned cardiac trabeculae. *J. Physiol.* **284**:90p., 1978.
  - 9) Kohlhardt, M. and Fleckenstein, A. ; Inhibition of the slow inward current by nifedipine in mammalian ventricular myocardium. *Arch. Pharmac.* **298**:267~272, 1977.
  - 10) Kohlhardt, M. and Mnich, Z. : Studies on the inhibitory effect of verapamil on the slow inward current in mammalian ventricular myocardium. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **10**:1037~1052, 1978.
  - 11) Langer, G. A. : The structure and function of the myocardial cell surface. *Am. J. Physiol.* **235**: H461~H468, 1978.
  - 12) Nabata, H. : Effects of calcium-antagonistic coronary vasodilators on myocardial contractility and membrane potentials. *Japan. J. Pharmacol.* **27**: 239~249, 1977.
  - 13) Nawrath, H., TenEick, R. E., McDonald, T. F. and Trautwein, W. : On the mechanism underlying the action of D-600 on slow inward current and tension in mammalian myocardium. *Circulation Res.* **40**:408~414, 1977.
  - 14) Nayler, W. G., Mas-Oliva, J. and Williams, A. J. : Cardiovascular receptors and calcium. *Circulation Res.* **46**(Suppl. I):161~166, 1980.
  - 15) Nayler, W. G., Mas-Oliva, J. and Williams, A. J. : Sarcolemmal calcium transport and drug action. In:Recent Advance in Cardiac Structure and Metabolism ed. by Dhalla, N., University Park Press, Baltimore, 1980.