

## 総説

## 中枢性血圧降下薬

石橋隆治\* 安孫子保\*

## はじめに

現在、降圧薬には実に多くの種類がある。その中でも中枢性降圧薬は step approach の2-3段階における降圧薬として重要な薬物である。古くから中枢神経抑制薬やモルヒネ類の麻薬には程度の差こそあれ、降圧作用のあることが知られていたが、これらの薬物が血圧を下げる目的で使用されたことはない。また  $\beta$  遮断薬も中枢を介する降圧作用があると言われているが、血液脳関門を通過しない  $\beta$  遮断薬も降圧作用を示すので、中枢を介して降圧作用を発現するという考え方にも疑問がある。

本稿では作用部位が中枢であることがほぼ明確であり、しかも本邦において臨床的に使用されている  $\alpha$ -methyldopa と clonidine を取りあげる。これらの薬物の作用機序を理解するために、まず血圧調節に対する中枢神経系の役割について述べ、次に、 $\alpha$ -methyldopa と clonidine の作用について述べる。

## 1. 自律神経系と血圧調節

血圧の調節は、主にレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系を中心とした液性調節因子と自律神経による神経系調節因子の二つによって行われている。

自律神経系による血圧調節は延髄の血管運動中枢によって行なわれている。血管運動中枢では、上位中枢及び末梢からの血圧に関する情報が統合される。その結果生れた新しい情報(インパルス)は孤束核を中継して脊髄を下行し、効果器である血管に到達する。現在の神経生理学において、血

管運動中枢から出る遠心路には交感神経血管収縮線維、交感神経血管拡張線維、副交感神経血管拡張線維、および後根拡張線維の四種が知られている。これらの内、交感神経血管拡張線維、副交感神経血管拡張線維、および後根拡張線維の三種には、生理的な意味の不明な点もあり、全身血圧の調節にそれほど寄与していないと考えられている<sup>1)</sup>。

血圧の神経系調節において、最も重要な働きをする神経の遠心路は、上記の始めに示した交感神経血管収縮線維であると云われている。この交感神経血管収縮線維は全身に分布しており、抵抗血管である細動脈の収縮・弛緩を調節している。つまり、中枢神経系による血圧調節の影響を最も受け易い場所が細動脈であると考えられる。交感神経血管収縮線維を切断したり、 $\alpha$  受容体遮断薬を投与すると血圧が低下するが、その血圧低下の原因の大部分は細動脈の拡張による<sup>2)</sup>。これは細動脈が常に緊張性交感神経活動によって収縮状態にあることを示唆している。神経生理学によれば、交感神経血管収縮線維は安静時においても緊張性インパルスを発生し、これによって細動脈は一定の緊張に保たれている。このインパルスが増加すると細動脈が収縮して血圧は上昇し、逆にインパルスが減少すると細動脈は拡張して血圧は低下する。これは延髄レベルの実験でも明らかになっている。中枢神経系における局所刺激実験によって延髄に昇圧部位と降圧部位のあることが判明したが<sup>3)</sup>、降圧部位の刺激によって起る血管拡張は、交感神経血管収縮線維の放電の抑制に起因する事が確かめられている<sup>4)</sup>。また、昇圧および降圧反射の際にも同様の現象が見られる<sup>5)</sup>。つまり、一種類の神経のみで、血管の収縮と拡張と云う相反する現象を引き起こしている。これは中枢性降圧薬

\*旭川医科大学薬理学教室

の作用機序を理解する上で特に大切な点である。

中枢性降圧薬は、主に自律神経中枢に作用すると考えられている。中枢性降圧薬は中枢に影響を与え、その結果、遠心路である交感神経血管収縮線維のインパルスの頻度が低下し、細動脈が拡張して血圧が低下すると考えられている。また交感神経血管収縮線維のインパルスの生理的状态における放電頻度は低く、最高でも6—8回/secを越えないと言われている。この事実は、clonidineが交感神経の終末からのnorepinephrineの遊離を抑制するのは、その交感神経が低い頻度で電気刺激されている時に限るといふ事実<sup>32)</sup>と考え合せると興味深い。

前述の通り、血圧の神経系調節の要は延髄の血管運動中枢である。血管の収縮状態に関するすべての情報が血管運動中枢に送られ、この血管運動中枢で情報が整理統合されて、そこからすべての血管収縮線維に統合された情報が送られると考えられてきた。ゆえに、以前は全身の血管収縮線維の活動は同じ様に並行して調節されているものと思われていた。しかし、各種の血圧反射について調べてみると、各々の部位の末梢抵抗は決して同じように変化するものではない事が分ってきた<sup>6)</sup>。

II.  $\alpha$ -methyl dopa (Fig. 1)

1) 脱炭酸酵素の阻害と降圧効果の発見

$\alpha$ -methyl dopa (DL- $\alpha$ -methyl-3, 4-dihydroxyphenylalanine) は薬理学的と云うよりも、むしろ生化学的に興味を持たれていた物質である。芳香族アミン産生の過程において脱炭酸(decarboxylation)が行われるが、これを司る脱炭酸酵素(decarboxylase)の阻害薬として、 $\alpha$ -methyl dopaは注目されていたのである。Oatesらは、ヒトに $\alpha$ -methyl dopaを投与してその脱炭酸酵素阻害効果を検討した際に、被験者の殆んどが血圧の低下を示した事を報告し、芳香族アミン産生の阻害による血圧低下の可能性を示唆した<sup>7)</sup>。その後、動物実験において、 $\alpha$ -methyl dopaが脳と心臓のnoradrenaline含量を減少させることがわかり<sup>8)</sup>、脱炭酸酵素の阻害がnoradrenaline量を減少させて降圧効果をもたらすのではないかと考えられる様になった<sup>9)</sup>。

2) 偽伝達物質説 (false transmitter theory)

その後の実験によって、 $\alpha$ -methyl dopaの作用はただ単に脱炭酸酵素を阻害するだけでは説明できないと云うことがわかってきた。たとえば、 $\alpha$ -methyl dopaの一次代謝産物である $\alpha$ -methyl dopamineは $\alpha$ -methyl dopaと同様に組織noradrenaline含量を減少させる<sup>10)</sup>。このことは、 $\alpha$ -methyl dopaは $\alpha$ -methyl dopamineになって作用をあらわすという可能性を示唆する。さらに $\alpha$ -methyl dopaを投与すると、 $\alpha$ -methyl dopamineが $\beta$ -hydroxylationされた $\alpha$ -methyl norepine-

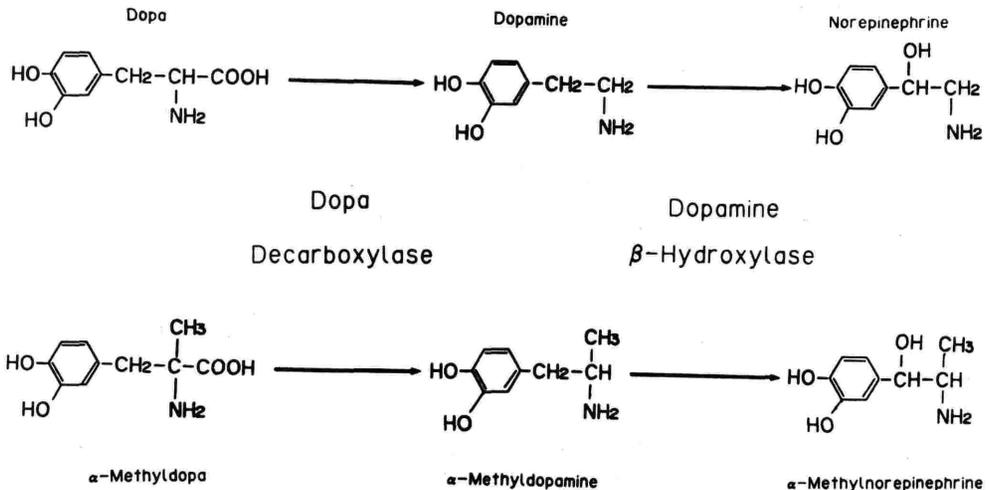


Fig. 1.  $\alpha$ -methyl dopa の Dopa 代謝過程に対する競合的拮抗。  $\alpha$ -methyl dopa も自か  
ら基質となって代謝され、 $\alpha$ -methyl norepinephrine となる。

phrine が脳組織内に見い出されたのである<sup>11)</sup>. このことは,  $\alpha$ -methyldopa が  $\alpha$ -methylnorepinephrine になることを示唆する. これらの事実を総合して考えてみると,  $\alpha$ -methyldopa は dopa と競合して脱炭酸酵素と結合することによって dopa からの dopamine の生成を抑える一方, 自らは  $\alpha$ -methyldopamine となり, さらに  $\alpha$ -methylnorepinephrine になることが予想される.

この様な経過から,  $\alpha$ -methyldopa は norepinephrine や tyrosin と同様に神経細胞に取込まれ, 代謝された後に  $\alpha$ -methylnorepinephrine となって norepinephrine と共に神経終末に貯蔵されるのではないかと考えられる様になった. もしそうなら, インパルスに応じて放出される薬理学的に活性の低い  $\alpha$ -methylnorepinephrine が受容体レベルで norepinephrine と競合し, 結果として交感神経系の活動を減弱させる可能性が考えられる<sup>12)</sup>. さらに, この  $\alpha$ -methylnorepinephrine はそれ自身で交感神経系の活動を減弱させる作用のあることも見い出されている<sup>12)</sup>.

### 3) 中枢神経における降圧作用の発現

$\alpha$ -methyldopa が降圧薬として使用され始めた頃から,  $\alpha$ -methyldopa は鎮静, 脱力感, パーキンソン様症状等の中枢神経に起因すると考えられる副作用をもっていることが臨床医によって観察されていた. これをヒントとして  $\alpha$ -methyldopa の作用部位を中枢神経系に求めたのは恐らく Henning と Zwieten が最初であろう. 彼等はネコの椎骨動脈に L- $\alpha$ -methyldopa 20 mg/kg を1時間に渡って注入したところ血圧の低下を確認したが, 同じ量を全身的に投与してもほとんど降圧作用を認めなかった<sup>13)</sup>. この発見を契機として  $\alpha$ -methyldopa の中枢神経系における代謝と降圧作用機序の研究が次々と発表され,  $\alpha$ -methyldopa の降圧作用は  $\alpha$ -methyldopa そのものの作用ではなく, その代謝産物である  $\alpha$ -methylnorepinephrine の作用であることがわかった. 以下の事実はこの考え方を支持する. まず, D体の  $\alpha$ -methyldopa は血圧を低下させず, L体のものだけが降圧作用を持つ<sup>13)</sup>. この事実はラセミ体の  $\alpha$ -methyldopa を投与しても脱炭酸等の代謝を受けるのはL体のみであり, L- $\alpha$ -methylnorepinephrine のみが血圧の低下を起すという報告<sup>14)</sup>と

よく一致する. つまり  $\alpha$ -methyldopa それ自身に降圧作用はなく,  $\alpha$ -methylnorepinephrine にまで代謝されてはじめて降圧がおこるのである. decarboxylase を阻害しても  $\beta$ -hydroxylase を阻害してもいづれの場合でも,  $\alpha$ -methyldopa の降圧作用が抑制されるという事実<sup>14,15)</sup>もある. また,  $\alpha$ -methyl-*p*-tyrosine により tyrosine hydroxylase を阻害して, 内因性の norepinephrine を枯渇させておいた後でも,  $\alpha$ -methyldopa による血圧の低下がみられるという事実<sup>16)</sup>もある. さらに,  $\alpha$ -methylnorepinephrine を脳室内に投与すると,  $\alpha$ -methyldopa よりも大きな血圧の低下を引き起す事実などがある<sup>17)</sup>. では, いったい中枢神経系にたいして,  $\alpha$ -methylnorepinephrine は薬理学的にどの様に作用するのであろうか.  $\alpha_2$  受容体遮断薬であるヨヒンビンで前処理しておくと,  $\alpha$ -methyldopa による降圧作用が抑制される<sup>18)</sup>.  $\alpha$ -methylnorepinephrine の脳室内投与で起る血圧の低下も  $\alpha_2$  受容体遮断薬で抑制されることが分った<sup>17)</sup>. これは明らかに  $\alpha$ -methylnorepinephrine が  $\alpha_2$  受容体を刺激していることを示唆する. また Goldberg ら<sup>19)</sup>は確かに  $\alpha$ -methyl-norepinephrine が中枢の  $\alpha_2$  受容体に結合することを示した. 孤束核と脳下垂体において  $\alpha$ -methylnorepinephrine のアドレナリン受容体に対する結合力は norepinephrine の結合力の70倍もあることが分った<sup>20)</sup>. これらの事実は,  $\alpha$ -methylnorepinephrine が中枢の  $\alpha_2$  受容体を刺激することによって血圧を低下させることを示唆する.

### 4) その他の作用

レニン放出の抑制:  $\alpha$ -methyldopa は血漿のレニン活性を減少させることが知られている<sup>21)</sup>. また, 中枢及び末梢神経を刺激することによって増加したレニンの放出は  $\alpha$ -methyldopa により抑制されたと報告されている<sup>22)</sup>. これらの事実から,  $\alpha$ -methyldopa の降圧機序の一つにレニン放出の抑制も考えられる. しかし,  $\alpha$ -methyldopa がレニン放出を抑制したとしても, これが  $\alpha$ -methyldopa の主な降圧作用機序であるとは考えられていない.

### 5) 副作用

$\alpha$ -methyldopa が登場して最初の10年間にスウェーデンで報告された副作用をまとめた(308例)文献<sup>23)</sup>によれば,  $\alpha$ -methyldopa の投与を受けた

患者の内、およそ6%に副作用が見られたと云う。最も多い副作用は発熱で、これが全副作用例の約半分を占め、他に溶血、肝機能障害、アレルギー性反応がある。また、 $\alpha$ -methyldopa の副作用は女性に多い事も注目される。

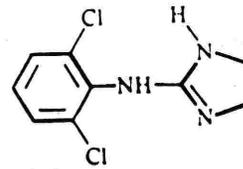
発熱：投与開始から3—4週間の内に見られるのがほとんどである。高熱を発するが、投与を中止すれば2—3日で回復する。これは肝機能障害に起因する過敏反応と考えられているが、近年の研究によれば、発熱を示した患者では肝臓における $\alpha$ -methyldopa の代謝に異常があるという<sup>24)</sup>。ただし、中枢神経系の関与も否定できない。

中枢神経系に起因する副作用：行動の変化および気分の変調、さらにはうつ状態となることもある。また、精神活動の低下や脱力感があらわれ、錐体外路症状、パーキンソン症状を見ることもある。 $\alpha$ -methyldopa はまた、脳下垂体からの内分泌活動にも影響を与えることが知られており、プロラクチン放出を促進させて、乳汁分泌を起した例がある<sup>25)</sup>。 $\alpha$ -methyldopa は全身の交感神経活動を減弱させるので、結果として副交感神経の活動が優位となる。腹痛、下痢、鼻閉感、性功能不全等の副作用はこれによって説明されている。また利尿剤のみで治療されている高血圧患者に比べ、 $\alpha$ -methyldopa や propranolol で治療されている高血圧患者では、言語記憶が損なわれている例が多いとの報告もある<sup>25)</sup>。

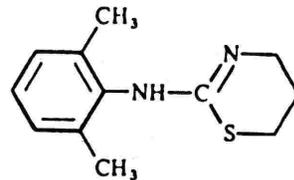
免疫系に対する影響：発現機序は明らかではないが、免疫系に対しても影響を及ぼすことが知られている<sup>25)</sup>。少なくとも一日1g以上の $\alpha$ -methyldopa を6—12ヶ月の間服用し続けると、10—20%の頻度で直接クームス試験が陽性になると云われているが、治療を中断する必要はない。ただしこの際、溶血性貧血を見逃さないために、間接クームス試験で監視を続けることが大切である。溶血性貧血はそう頻繁に惹起されるものではないらしい。その他、リュウマチ因子の陽性所見があらわれたり、心筋炎や肝障害を起すことがある<sup>25)</sup>。

### III. Clonidine

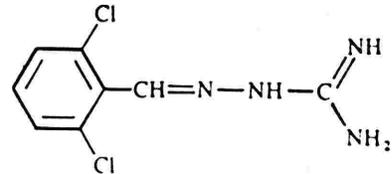
Imidazoline 構造を持つ薬物は古くは点鼻、点眼用の血管収縮薬として用いられていたこともあって、imidazoline 構造をその分子内にもつ



Clonidine



Xylazine



Guanabenz

Fig. 2. Clonidine とその他の構造類似物質

clonidine (2-(2,6-dichlorophenylamino)-imidazoline 又は 2-(2,6-dichlorophenyiamino)-2-imidazolidine) も合成された当初は血管に対して収縮的に働く物質として興味もたれた。ところが、ヒトに点鼻したところ、局所血管の収縮の他に、鎮静と全身血圧低下と除脈があらわれた。この発見により clonidine は降圧薬としてクローズアップされ、その後多くの imidazoline 誘導体と clonidine 類似物質の作用が検討された。その結果、降圧効果を持ち、 $\alpha$  受容体刺激作用を持つ化合物は amidine moiety を共通構造として持つことが分った<sup>26)</sup>。その中から clonidine 様の降圧物質として xylazine, guanabenz 等が発見された (Fig. 2)。しかし、本邦で降圧薬として使用されているのは clonidine のみであるから、本稿においては代表として clonidine だけを取り上げることにする。

#### 1) 血圧の変化

Clonidine を静注すると、血圧は二相性の変化を示すことが知られていた<sup>27,28)</sup>。静注直後に一過

性の血圧上昇を示し、その後、持続的な血圧低下が現れるのである。一過性の血圧上昇は clonidine が血管の  $\alpha$  受容体を直接刺激することによって引き起されると考えられる。血圧上昇の程度は clonidine 投与量 (bolus injection) に依存するが、時間をかけて静注した場合 (infusion) には一過性の血圧上昇は見られず、血圧の低下のみが観察される。また clonidine による降圧効果は clonidine 投与前の血圧と正の相関が認められた。つまり投与前の血圧が高ければ高いほど clonidine の降圧効果が強くでる<sup>29)</sup>。

それでは clonidine は血圧の決定因子のどれに働きかけて降圧効果を現すのであろうか。周知の通り、血圧の決定因子とは心拍出量と末梢血管抵抗である。Onesti ら<sup>30)</sup>は clonidine の急性の効果を、立位と臥位のヒトで比較した。その結果、clonidine によって降圧が発見した際、臥位では末梢血管抵抗に変化はなく、心拍出量のみが低下していたが、立位においては心拍出量の減少に加え、末梢血管抵抗の有意な減少が観察された。同様の結果は  $\alpha$ -methyldopa においても得られている<sup>31)</sup>。つまり、臥位においては clonidine の急性の降圧作用は心拍出量の減少によってもたらされ、一方、立位においては心拍出量の減少と、末梢血管抵抗の減少によってもたらされると考えられる。

ところが長期に渡って clonidine を投与した場合、心拍出量ははじめ減少した後に投与前のレベルに回復するが、血管抵抗は逆に11%も減少するので<sup>32)</sup>、中枢性降圧薬の降圧効果の主な原因は末梢血管抵抗の減少であると考えられている。

## 2) 交感神経の末梢に見られる変化

前述の様に末梢抵抗血管は交感神経血管収縮線維の支配を受けているが、clonidine はどの様な機序によって末梢の抵抗血管を拡張させるのであろうか。clonidine は電気刺激による交感神経興奮の反応を減弱<sup>32)</sup>し、partial agonist 又は partial antagonist としての性質を持つことが知られていた<sup>33)</sup>が、さらに交感神経の末梢に対し、下記の効果をあらわすことがわかっている。

シナプス前の受容体の刺激作用：心臓を灌流しながら心臓を支配する交感神経を電気刺激した実験によれば、clonidine の投与によって灌流液中への norepinephrine の流出が減少した<sup>34)</sup>という。

また Kobinger<sup>35)</sup> がネコの交感神経を電気刺激して clonidine の作用を検討したところ、clonidine は電気刺激による心拍数の増加を抑制することがわかった。しかし、この効果は刺激頻度が高まるにつれて失なわれていった。一方、持続性の脱分極を起す guanethidine も同様の効果を示すが、刺激頻度を変えてもその効果を失なう様なことはなかった。これらの実験結果は clonidine は guanethidine と異なり、受容体レベルで作用するのではなく、シナプスからの norepinephrine の遊離を抑制している事を示唆する。近年、シナプス前  $\alpha_2$  受容体の存在と機能が明らかになり、clonidine がシナプス前の  $\alpha_2$  受容体を刺激して norepinephrine の放出を抑制している可能性が考えられる様になった<sup>26)</sup>。

放電頻度の減少：無麻酔犬を使った実験で、交感神経の自発放電を記録しながら clonidine を静脈内に投与すると、15—20秒後に自発放電の減少が観察され、これに少し遅れて心拍数と血圧の低下が表われる<sup>35)</sup>。また、自発放電の減少は投与した clonidine の量に依存していることも明らかになった<sup>36)</sup>。自発放電の減少は細動脈の拡張を起し、血圧の低下を起すことは前述の通りである。それならば clonidine はどこに作用して自発放電の減少を起すのであろうか。現在のところ神経終末のシナプス前  $\alpha$  受容体を刺激することは知られている<sup>26)</sup>が、神経線維そのものに対して clonidine が影響を持つとの報告はないようである。また、迷走神経や頸動脈洞からの求心神経を切断して反射弓を断っても、clonidine は交感神経の活動を抑制する<sup>37)</sup>。さらに clonidine は圧受容体刺激に対する中枢の反応性を高める<sup>38)</sup>ので、clonidine は圧受容体反射を促進することによって降圧作用をあらわす可能性もある。

## 3) 中枢神経系レベルでの降圧作用

Clonidine は中枢に作用して血圧を低下させるのではないかとの考えが clonidine 開発の初期からあり、全身に投与するよりも中枢に直接投与した方がより効果的であることが知られていた<sup>31)</sup>。Sherman ら<sup>39)</sup>の実験はみごとにこの考えを証明した。彼等は二頭の犬で交叉循環をした。つまり一頭の犬の頭と体の循環を神経系だけを残して完全に切り離し、頭部の循環を供血犬の循環によって維持した。この供血犬に clonidine を投与した

ところ、受血犬に、血圧の低下と心拍数の減少が認められた。

それでは、中枢における作用部位はどこなのだろうか。この疑問を解明するために、clonidine の中枢神経内への局所注入が行われた。clonidine を局所に注入することにより、血圧の低下と徐脈が生じた部位を site of action と考える方法である。脳下垂体の視索前野 (preoptic region) に clonidine を注入すると血圧の低下と徐脈が起り、しかも血圧低下と徐脈は phentolamine によって抑制された<sup>40)</sup>。さらに延髄の孤束核に clonidine を局所注入しても同様の反応が起る<sup>41,42)</sup>。孤束核は圧受容体からのインパルスの最初の中継核であり、clonidine は圧受容体反射を促進すると云う点を考えると興味深い。ただし、第四脳室底にある降圧部位を破壊した後には clonidine の降圧作用の減弱が見られる<sup>43)</sup>ことから、clonidine の降圧作用機序に第四脳室底の降圧部位も関係している可能性がある。また、外側網様核に clonidine を局所注入しても降圧と徐脈が得られる<sup>44)</sup>と云う。別の実験によれば、青斑核 (nucleus loci ceruleus)、孤束核 (nucleus of solitary tract)、胸髄の中間外側柱 (intermediolateral cell column) 及び前角 (ventral horn) において clonidine が norepinephrine の turnover を減少させることが知られている<sup>45)</sup>。この減少が直ちに血圧の低下に結びつくかどうか不明であるが、norepinephrine の turnover の減少が clonidine のシナプス前  $\alpha$  受容体の刺激作用による変化であるという可能性はある。p-[<sup>3</sup>H]-aminoclonidine を使って中枢の  $\alpha_2$  受容体をオートラジオグラフィで検索した実験の結果によれば、青斑核、孤束核、交連核 (nucleus commissuralis)、淡蒼縫線核 (nucleus raphe pallidus) に特に高い密度で  $\alpha_2$  受容体が存在していることが確かめられた<sup>46)</sup>ことは興味深い。この様に、clonidine は、中枢、特に延髄に作用して降圧と徐脈を起し、この作用は  $\alpha_2$  受容体遮断薬で抑制されることが確かめられた。これらの事実から clonidine は中枢神経を介して降圧作用を示すことが強く示唆されている。clonidine は、中枢の norepinephrine 作動性ニューロンのシナプス前  $\alpha_2$  受容体を刺激することによって norepinephrine 遊離に対してネガティブフォードバックをかけ、結果的には norepinephrine の遊離を抑

制し、このことによって交感神経系の活動を低下させることにあると考えられている。

Kobinger<sup>55)</sup> はカテコールアミンを枯渇させておいても clonidine は交感神経系の活動を低下させ得るし、迷走神経反射による徐脈もさらにその程度が大きくなることを見出した。内因性のカテコールアミンを枯渇させることにより clonidine によるシナプス前  $\alpha_2$  受容体を介するフィードバックの影響を除いても交感神経の活動の低下があらわれたというのである。このことから clonidine の中枢における作用メカニズムはシナプス後  $\alpha_2$  受容体の刺激であろうとしている。現在のところ、clonidine の作用機序としては中枢神経系のシナプス前  $\alpha_2$  受容体刺激とシナプス後  $\alpha_2$  受容体刺激の両方が考えられている。また、交感神経の末梢におけるシナプス前  $\alpha_2$  受容体を刺激して、norepinephrine の遊離を抑制して血圧を下げる作用も加わっていると思われる。

#### 4) その他の機序による血管拡張作用

Clonidine の降圧作用機序は中枢の  $\alpha$  受容体刺激だけではない。Towhig<sup>47)</sup> らによればアスピリンを前投与しておいたラットに clonidine を投与すると、血圧の下降が抑制されたという。この時、各臓器のプロスタグランジン量を測定したところ、clonidine のみの投与では、脳、心臓および腎臓のプロスタグランジン合成が上昇していたが、アスピリンを前投与しておく、clonidine による脳、心臓、および心臓での合成の上昇が有意に抑制された。これは clonidine の降圧作用機序の一部にプロスタグランジン系が関与していることを示唆する。clonidine はまた、 $H_2$  受容体を介して血管を拡張させる可能性もある。すなわちウサギの中脳動脈標本でシメチジンが clonidine による血管拡張を競合的に抑制することが確かめられているし<sup>48)</sup>、メチアマイドが clonidine の降圧効果を修飾するという報告もある<sup>49)</sup>。

#### 5) Opiate withdrawal への応用と降圧作用に対するナロキサン拮抗

近年、clonidine の中枢性  $\alpha$  受容体刺激作用が注目され、clonidine の作用に関する内分泌及び精神神経科領域での研究が盛んになっている。その中でも麻薬中毒 (主としてモルヒネ系) への応用は作用機序の解明と云う面からみても非常に興味深い。Gold ら<sup>50)</sup> は麻薬の禁断症状 (opiate

withdrawal) を示した30人に double blind cross-over 試験によって clonidine の効果を検討した。その結果, clonidine は禁断症状を軽減し, 耽溺からの離脱を容易にした。禁断症状の病態生理として次の様な説明がなされている。麻薬により中枢の norepinephrine の放出が抑制されているときに, 麻薬投与が中断されると, norepinephrine の放出抑制が急に解除されて, norepinephrine 放出の過活動状態が生じ, 禁断症状を呈すると云うのである。clonidine が中枢のシナプス前  $\alpha_2$  受容体を刺激して norepinephrine の放出を抑制すると理解すれば, clonidine による禁断症状の改善はよく理解できる。また clonidine による降圧作用と徐脈がナロキサンによって回復すること<sup>51)</sup>も知られている。この事実は Gold らの仮説を他の面から支持していることになる。しかし, モルヒネによって起る血圧の低下はナロキサンによって拮抗されるにもかかわらず, ヨヒンビンでは拮抗されない<sup>52)</sup>ので,  $\alpha_2$  受容体と opiate receptor とは同じものではないと考えられている。

#### 6) 副作用

Houston の総説<sup>53)</sup>によると, clonidine の投与を受けた患者の7%に何らかの副作用が見られ, 投薬の中止を余儀なくされたと云う。軽い副作用で最もよく見られるものは, 鎮静と口腔乾燥であるが, 投薬を続けても2—4週間以内にこれらの副作用は消失する。インポテンツと便秘は長期投薬患者の10—20%に見られるし, アレルギー性と考えられる皮膚症状も出現する。

中枢性降圧薬は  $\alpha$  遮断薬と異なり, 一般に起立性低血圧を起しにくい。これは, 中枢性降圧薬は交感神経系の活動を抑制するにもかかわらず, 反射性の調節機構にはあまり影響を与えないと云う特徴を持っているからだと考えられている。

Clonidine の副作用の中で最も恐ろしいのは投薬中断による跳ね返り現象である。シナプス前  $\alpha_2$  受容体を介するネガティブフィードバックが解除されるために血圧が急に上昇し, 高血圧発作症状を呈することもあるので,  $\alpha, \beta$  受容体遮断薬による治療が必要になる。

#### 7) 新しい剤形と薬物動態

亜硝酸剤の経皮投与剤は既に本邦で臨床に用いられているが, アメリカでは数年前から clonidine の経皮投与が試みられている<sup>54)</sup>,

この剤形は一週間に渡って安定した血中濃度を保つことができ, 血圧の降下度も変動がない。皮膚疹が生じることもあるが, 一日数回, しかも複数の薬物を服用しなければならない患者にとって, 一週間に一回貼り換えるだけでよいこの経皮投与剤は大きな福音をもたらすであろう。

#### IV まとめ

現在, 主な作用部位が中枢であると考えられている降圧薬の代表として  $\alpha$ -methyldopa と clonidine について, その作用機序を中心に述べてきた。数多くの実験によって両者の主な作用部位は中枢であり, 中枢を介して交感神経系の活動を抑制することにより血圧が低下することが明らかになった。しかし, いったい中枢のどこに作用するのかという問題に対しては明快な答えは得られていない。さらに, シナプス後  $\alpha_2$  受容体の発見もあり, 今後の研究の発展が期待される。本稿では扱わなかった中枢性降圧薬として guanfacine と urapidil を記しておく。前者は諸外国では clonidine とともに有名な薬物であり, 後者は  $\alpha$  受容体遮断作用を持つ薬物として最近開発されたものである。

#### 注

本稿で用いた解剖学用語は佐野豊著“神経解剖学”南山堂。1974年によった。

- 1) 入内島十郎: 血管運動神経, 松田幸次郎編: 生理学大系Ⅲ. 医学書院, 東京, 627-655頁, 1972年.
- 2) Johnson, P. C.: Peripheral Circulation. New York, John Wiley & Sons, Inc, 1978.
- 3) Alexander, R. S.: Tonic and reflex functions of medullary sympathetic cardiovascular centers. J. Neurophysiol. 9: 205-217, 1946.
- 4) Lindgren, P., Uvnäs, B.: Postulated vasodilator center in the medulla oblongata. Am. J. Physiol. 176: 68-76, 1954.
- 5) Folkow, B.: Nervous control of the blood vessels. in The control of the circulation of the blood. ed. McDowall. 1-85, Dawson, London 1956.
- 6) Folkow, B.: Vom Nervensystem ausgehende Einflüsse auf die Strombahn unter besondere Berücksichtigung der vasoconstrictorisch wirkenden Nervenfasern. in Schock, ein internationales Symposium, 69-84, Springer 1962.
- 7) Oates, J. A., Gillespie, L., Udenfriend, S., Sjoerdsma, A.: Decarboxylase inhibition and blood pressure reduction by  $\alpha$ -methyl-3, 4-dihydroxy-DL-phenylalanine. Science 131: 1890-1891, 1960.
- 8) Potter, C. C., Totaro, J. A., Leiby, C. M.: Some biochemical effects of  $\alpha$ -methyl-3, 4-dihydroxy-

- phenylalanine and related compounds in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **134** : 139-145, 1961.
- 9) Gillespie, L. Jr., Oates, J. A., Crout, J. R., Sjoerdsma, A.: Clinical and chemical studies with  $\alpha$ -methyl-dopa in patients with hypertension. *Circulation.* **25** : 281-291, 1962.
  - 10) Weissbach, H., Lovenberg, W., Udenfriend, S.: Enzymatic decarboxylation of  $\alpha$ -methyl amino acids. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **3** : 225-227, 1960.
  - 11) Carlsson, A., Lindquist, M.: In vivo decarboxylation of  $\alpha$ -methyldopa and  $\alpha$ -methyl metatyrosine. *Acta. Physiol. Scand.* **54** : 87-94, 1962.
  - 12) Day, M. D., Rand, M. J.: A hypothesis for the mode of action of  $\alpha$ -methyldopa in relieving hypertension. *J. Pharm. Pharmacol.* **15** : 221-224, 1963.
  - 13) Henning, M., Van, Zwieten. P. A.: Central hypotensive effects of  $\alpha$ -methyl-DOPA. *J. Pharm. Pharmacol.* **19** : 403-405, 1967.
  - 14) Henning, M.: Studies on the mode of action of  $\alpha$ -methyldopa. *Acta. Physiol. Scand.* **332** (suppl) : 1-37, 1969.
  - 15) Day, M. D., Roach, A. G., Wittings, R. L.: The mechanism of the antihypertensive action of  $\alpha$ -methyl-DOPA in hypertensive rats. *Eur. J. Pharmacol.* **21** : 271-280, 1973.
  - 16) Henning, M., Rubenson, A.: Evidence that the hypotensive action of  $\alpha$ -methyl-DOPA is mediated by central action of methylnoradrenaline. *J. Pharm. Pharmacol.* **23** : 407-411, 1971.
  - 17) Heise, A., Kroneberg, G.: Alpha-Sympathetic receptor stimulation in the brain and hypotensive activity of  $\alpha$ -methyl-DOPA. *Eur. J. Pharmacol.* **17** : 315-317, 1972.
  - 18) Henning, M., P. A. Van, Zwieten.: Central hypotensive action of alpha-methyl-DOPA. *J. Pharm. Pharmacol.* **20** : 409-417, 1968.
  - 19) Goldberg, M. R., Gerkens, J. F., Oates, J. A., Robert, D.:  $\alpha$ -Methylepinephire, a methyldopa metabolite that binds to  $\alpha$ -receptors in rat brain. *Eur. J. Pharmacol.* **69** : 95-99, 1981.
  - 20) Jarrott, B., Lewis, S., Conway, E. L., Summers, R., Louis, W. J.: The involvement of central alpha adrenoceptors in the antihypertensive action of methyldopa and clonidine in the rat. *Aus-Clin. Exp. Hypertens. Part A Theory Pract.* **6** : 387-400, 1984.
  - 21) Mohammed, S., Fasola, A. F., Privitera, P. J.: Effect of methyldopa on plasma renin activity in man. *Circ. Res.* **25** : 543-548, 1969.
  - 22) Zehr, J. E., Feigl, E. O.: Suppression of renin activity by hypothalamic stimulation. *Circ. Res.* **35** (suppl 1) : 458-463, 1973.
  - 23) Furkoff, A. K.: Adverse Reactions with Methyldopa—a Decade's reports. *Acta. Med. S. and.* **203** : 425-428, 1978.
  - 24) Valnes, K., Hillestad, L., Hansen, T., Arnold, E.: Alpha-methyldopa and drug fever. A study of the metabolism of  $\alpha$ -methyldopa in patients and normal subjects. *Acta. Med. Scand.* **204** : 21-25, 1978.
  - 25) Solomon, S., Hotchkis, E., Saravay, S. M.: Impairment of memory function by antihypertensive medication. *Arch. Gen. Psychiatry.* **40**(10) : 1109-1112, 1983.
  - 26) Kobinger, W.: Central  $\alpha$ -Aderenergic Systems as a Targets for Hypotensive Drugs. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* **81** : 39-100, 1978.
  - 27) Kobinger, W., Walland, A.: Kreislaufuntersuchungen mit 2-(2, 6-dichlorphenylamino) 2-imidazolinhydrochloride. *Arzneim. Forsch.* **17** : 292-300, 1967.
  - 28) Constantine, J. W., McShane, W. K.: Analysis of the cardiovascular effects of 2-(2, 6-dichlorphenylamino)-2-imidazoline hydrochloride (Catapres). *Eur. J. Pharmacol.* **4** : 109-123, 1968.
  - 29) Künding, H., Monnier, H., Levin, N. W., Charlton, R. W.: Mechanism of action of St 155 on the blood pressure in rats. *Arzneim. Forsch.* **17** : 1440-1444, 1967.
  - 30) Onesti, G., Schwartz, A. B., Kim, K. E., Paz-Martinez, V., Swartz, C. H.: Antihypertensive effect of clonidine. *Circ. Res.* **28** (suppl. 2) : 53-69, 1971.
  - 31) Chmberlain, D. A., Howard, H.: Guanethidine and methyldopa; A haemodynamic study. *Br. Heart. J.* **26** : 528-536, 1964.
  - 32) Kobinger, W.: Über den Wirkungsmechanismus einer neuen antihypertensiven Substanz mit Imidazolinstruktur. *Naunyn. Schmied. Arch. Pharmacol.* **258** : 48-58, 1967.
  - 33) Ariëns, E. J.: *Medica Chemistry. Molecular Pharmacology.* Academic press. New York, London. **I** : 145-169, 1964.
  - 34) Starke, K., Schumann, J. H.: Zur peripheren sympathicus-hemmenden Wirkung des Clonidins. *Experimentia.* **27** : 70-71, 1971.
  - 35) Schmitt, H., Schmitt, H., Fenard, S.: A technique for recording sympathetic nerve activity in unanesthetized dogs. *Neuropharmacology.* **13** : 347-351, 1974.
  - 36) Klupp, H., Kuappen, F., Otsuka, Y., Streller, J., Teichmann, H.: Effects of clonidine on central sympathetic tone. *Eur. J. Pharmacol.* **10** : 225-229, 1970.
  - 37) Hukuhara, T., Otsuka, Y., Takeda, R., Sakai, F.: Die zentralen Wirkungen des 2-(2, 6-dichlorphenylamino)-2-imidazolinhydrochlorids. *Arzneim. Forsch.* **18** : 1147-1153, 1968.
  - 38) Haeusler, G.: Activation of the central pathway of the baroreceptor reflex, a possible mechanism of the hypotensive action of clonidine. *Naunyn. Schmied: Arch. Pharmacol.* **278** : 231-246, 1973.
  - 39) Sherman, G. P., Grega, G. J., Woods, R. J., Buckley, J. P.: Evidence for a central hypotensive mechanism of 2-(2, 6-dichlorphenylamino)-2-imidazoline (Catapresan, St 155). *Eur. J. Pharma-*

- col. 2 : 326-328, 1969.
- 40) Struyker Boudier, H. Q. J., Smeets, G. W. M., Brower, G. M., van Rossum, J. M.: Hypothalamic alpha adrenergic receptors in cardiovascular regulation. *Neuropharmacology*. **13** : 837-846, 1974.
  - 41) Rockhold, R. W., Caldwell, R. W.: Cardiovascular effects following clonidine microinjection into the nucleus tractus solitarii of the rat. *Neuropharmacology*. **19** : 919-922, 1980.
  - 42) de Jong, W., Nijkamp, F. P., Bohus, B.: Role of noradrenaline and serotonin in the central control of blood pressure in normotensive and spontaneous by hypertensive rats. *Arch. Int. Pharmacodyn*. **213** : 272-284, 1975.
  - 43) Schmitt, H., Schmitt, H., Fenard, S.: Decrease in the sympatho-inhibitory action of clonidine after destruction of the sympatho-inhibitory area. *Experimentia*. **29** : 1247-1249, 1973.
  - 44) Bousquet, P., Feldman, J., Bloch, R., Schwartz, J.: The nucleus reticularis lateralis: a region highly sensitive to clonidine. *Eur. J. Pharmacol*. **69** : 384-392, 1981.
  - 45) Lorez, H. P., Kiss, D., Da Prada, M., Haeusler, G.: Effects of clonidine on the rate of noradrenaline turnover in discrete areas of the rat central nervous system. *Naunyn. Schmied Arch. Pharmacol*. **323** : 307-314, 1983.
  - 46) Young, W. S. III., Kuhar, M. J.: Noradrenergic  $\alpha 1$  and  $\alpha 2$  receptors; Light microscopic autoradiographic localization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **77** : 1696-1700, 1980.
  - 47) Twohig, B., Griffiths, R. J., Barber, N. D., Moore, P. K.: Effect of aspirin treatment on the hypotensive effect of clonidine in rats. *Arch. Int. Pharmacodyn Ther*. **264** : 298-304, 1983.
  - 48) Oudert, N., Sercombe, R., Seylaz, J.: Relaxation of rabbit cerebral arteries in vitro by clonidine. Evidence of H<sub>2</sub>-receptor mediation. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther*. **265** : 259-273, 1983.
  - 49) Goldberg, A. D., Raftery, E. B., Wilkinson, P.: Blood pressure and heart rate and withdrawas of antihypertensive drugs. *Br. Med. J.* **1** : 243, 1973.
  - 50) Gold, M. S., Pottash, A. L. C., Sweeney, D. R., Kleber, H. D.: Efficacy of clonidine in opiate withdrawal; A study of thirty patients. *Drug Alcohol. Depend.* **6** : 201-208, 1980.
  - 51) Farsang, C., Kapocsi, J., Varga, K., Malisak, Z., Fekete, M., Kunos, G.: Reversal by naloxone of the antihypertensive action of clonidine. *Circulation*. **69** : 416-467, 1984.
  - 52) Farsang, C., Ramirez-Gonzalez, M. D., Mucci, L., Kunos, G.: Possible Role of an Endogenous Opiate in the Cardiovascular Effects of Central *Alpha* Adrenoseptor Stimulation in Spontaneously Hypertensive Rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. **214** : 203-208, 1980.
  - 53) Houston, M. C.: Clonidine Hydrochloride: Review of Pharmacologic and Clinical Aspects. *Progress. Cardiovasc. Dis*. **23** : 337-350, 1981.
  - 54) Shaw, J. E.: Pharmacokinetics of nitroglycerin and clonidine delivered by the transdermal route. *Am. Heart. J.* **108** : 217-223, 1984.
  - 55) Kobinger, W.: Central Blood Pressure Regulation. *Chest*. **83** : (suppl) : 296-299, 1983.

\*\*

\*\*

\*\*

\*\*

\*\*

\*\*