

特集

カルシウム拮抗薬の腎作用

玉置俊晃*

はじめに

カルシウム拮抗薬が、循環器の薬物として臨床応用されて久しい。カルシウム拮抗薬の提唱者である Flackenstein ら¹⁾ の verapamil の研究から、カルシウム拮抗薬には冠拡張作用と心筋収縮力抑制作用があることが示された。その後、dihydropyridine 誘導体のカルシウム拮抗薬が開発されて、カルシウム拮抗薬が心筋抑制薬であるとの考えが大きく変わった。Dihydropyridine 誘導体のカルシウム拮抗薬は、in vivo では強力な血管拡張作用を示しほとんど心筋抑制作用がない。このため、血管拡張作用の強いカルシウム拮抗薬は抗高血圧薬として汎用されるようになってきた。腎臓が高血圧の発症・高血圧の維持に大きな役割を持っていると考えられており、抗高血圧薬として汎用されているカルシウム拮抗薬についても、どのような腎作用を持っているのか興味ある点である。カルシウム拮抗薬の腎作用をペントバルビタール麻酔イヌで検討してきた我々の data を中心に解説したい。

1. 腎循環に対する作用

我々は、カルシウム拮抗薬の腎臓に対する直接作用を検討するために、ペントバルビタール麻酔イヌの除神経した腎臓の腎動脈に薬物を直接注入して実験をおこなった。図-1には、dihydropyridine 系のカルシウム拮抗薬の manidipine を $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 腎動脈内に注入した時の腎機能の変化を示した²⁾。manidipine は、平均血圧を低下させるにも関わらず腎血流量と糸球体濾過量を増加させた。manidipine の投与量を 1

$\mu\text{g}/\text{kg}$ に減量すると、平均血圧を変化させなかったが、この少量投与でも腎血流量と糸球体濾過量を増加させた。同じ dihydropyridine 系のカルシ

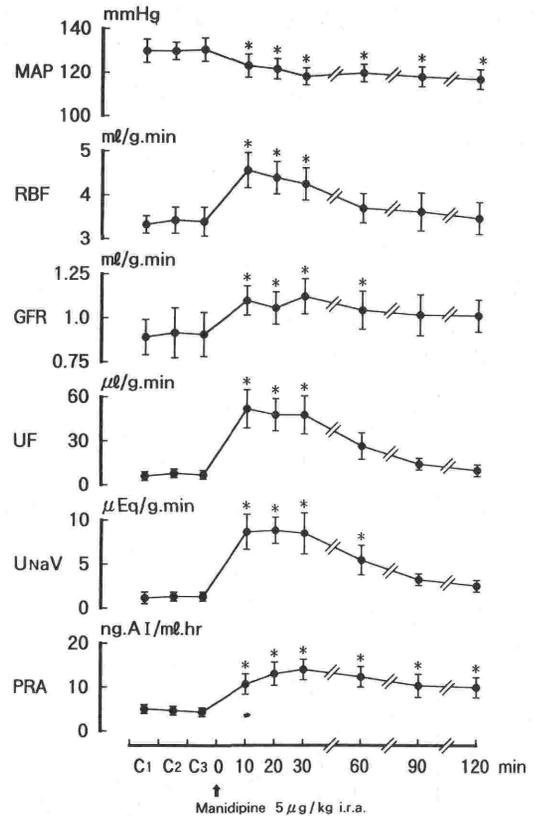


図-1 Manidipine のイヌ腎機能に及ぼす影響
MAP: 平均血圧, RBF: 腎血流量, GFR: 糸球体濾過量, UF: 尿量, UNaV : 尿中ナトリウム排泄量, PRA: 血漿レニン活性, C: コントロール
* $p < 0.05$ (おのおのの Control 3 との比較)
文献 2) より引用

*香川医科大学薬理学講座

ウム拮抗薬である nifedipine, nitrendipine, nicaldipine も同様の作用を持っていることを, 又, 非 dihydropyridine 系のカルシウム拮抗薬である verapamil, diltiazem, semotiadil などのカルシウム拮抗薬も同様の作用を持っていることが報告されている³⁾⁻⁷⁾. カルシウム拮抗薬は, 化学構造的に異なっているが, 腎循環に対する作用はいずれも類似している. 図-1 に示したようにカルシウム拮抗薬は, 腎血流量と同程度に糸球体濾過量を増加させた. 多くの血管拡張薬が腎血流量を増加させるが糸球体濾過量には影響を与えない場合が多いことは対照的である.

糸球体濾過量を定める因子は, ①糸球体毛細血管とボーマン氏囊の圧差, いわゆる濾過圧, ②糸球体毛細血管の濾過係数 (permeability coefficient: Kf), ③腎血漿流量, ④血漿蛋白濃度の4つである. 以上の4つの因子のうち, イヌの主な決定因子は, 濾過圧と Kf であろう. 腎臓には糸球体をはさんで存在する2つの細動脈, 輸入細動脈と輸出細動脈, により腎循環の調節が主になされている. 糸球体の濾過圧はこの2つの細動脈により調節されている. カルシウム拮抗薬が, 2つの細動脈にどのような影響を与えるのかを検討した. 図-2 には, manidipine を投与したときの輸入・輸出細動脈の血管抵抗値の変化を算出して示し

た⁸⁾. manidipine は, 輸入細動脈の血管抵抗値を低下させるが, 輸出細動脈の血管抵抗値には変化を与えなかった. この結果は, manidipine が, 主に輸入細動脈を拡張して腎血流量を増加させることを示している. 他の研究者たちも, カルシウム拮抗薬の腎内での作用部位を各種の実験方法で検討している. Loutzenhisser ら⁹⁾ は, カルシウム拮抗薬投与前後で stop flow pressure の測定を行い, カルシウム拮抗薬の注入により stop flow pressure の著明な上昇を観察している. Stop flow pressure の上昇は輸入細動脈の拡張を意味している. Navar らは⁶⁾, 腎血流量の自動性調節が verapamil や nifedipine 注入時に消失することより, カルシウム拮抗薬が主に輸入細動脈に作用していると報告している. さらに, Navar group は, in vitro で血液を灌流しながら髄質部近くの輸入ならび輸出細動脈を顕微鏡にて直接観察する方法や stop-flow pressure の測定をおこなうことにより, カルシウム拮抗薬が2つある腎臓の抵抗血管のうち主に輸入細動脈を拡張させると結論している^{10,11)}. Fleming ら¹²⁾ は, hydronephrotic kidney を使用して直接輸入ならび輸出細動脈を観察する方法を用いて nitrendipine が主に輸入細動脈を拡張させることを報告している. 以上のように多くの研究者が化学構造の異なる各種のカルシウム拮抗薬を使用しているにも関わらず, カルシウム拮抗薬が主に輸入細動脈を拡張させて腎血流量を増加させることを報告している. 糸球体濾過量の決定因子の一つである Kf に対するカルシウム拮抗薬の作用については, まだ統一見解がでていない. ラットの micropuncture 実験では, Angiotensin II 注入により低下した Kf が verapamil により増加することが報告されている¹³⁾.

腎血流量の増加は, 腎血管の拡張を意味するが, その変化の程度は腎血管の basal tone により強く影響されるようである. 正常血圧時と高血圧状態でのカルシウム拮抗薬に対する血管反応性の差について検討するため, 正常血圧ラット (Wister-Kyoto rat: WKY) および自然発症高血圧ラット (SHR) に verapamil を投与した時の腎血流量の変化を検討した. WKY に verapamil を静脈内投与すると, 血圧下降に伴い腎血流量は低下した. しかし, SHR では, 腎血管の basal tone

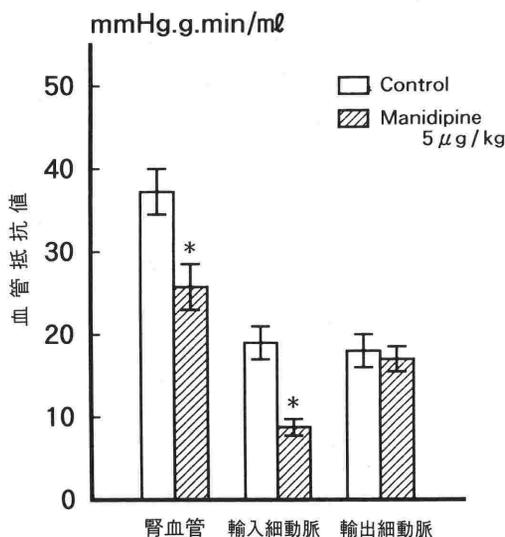


図-2 Manidipine の腎血管抵抗値ならび輸入・輸出細動脈抵抗値に対する作用
文献2)より引用

表-1 Manidipine の尿生成におよぼす作用

	U_{NaV} $\mu\text{Eq/g}\cdot\text{min}$	FE_{Na} %	C_{Li} $\text{ml/g}\cdot\text{min}$	$FE_{Na\text{prox.}}$ %	$FE_{Na\text{dist.}}$ %
Control	4.7±1.1	3.4±0.8	0.36±0.05	41.3±4.2	7.8±1.4
Manidipine 5 $\mu\text{g/kg}$ 腎動脈内注入					
10 min	11.1±1.2*	7.6±0.7*	0.50±0.04*	49.4±2.9*	15.2±0.8*
20 min	10.2±1.0*	7.4±0.7*	0.46±0.04*	48.7±2.0*	15.1±1.0*
30 min	9.1±1.0*	6.9±0.6*	0.45±0.05*	51.4±5.0*	14.3±0.7*
60 min	8.4±1.2*	6.2±0.8*	0.44±0.05*	48.4±4.0*	12.6±1.0*
120 min	6.0±1.3	4.4±1.0	0.37±0.08	41.9±4.6	9.6±1.4

U_{NaV} : 尿中ナトリウム排泄量, FE_{Na} : ナトリウム排泄分画
 C_{Li} : リチウムクリアランス, $FE_{Na\text{prox.}}$: 近位尿細管でのナトリウム排泄分画
 $FE_{Na\text{dist.}}$: 遠位尿細管でのナトリウム排泄分画

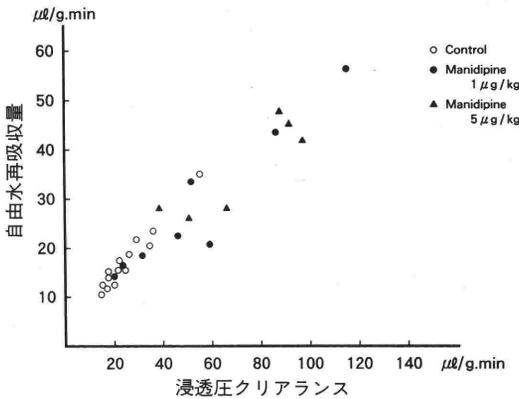


図-3 Maindipine 注入時の浸透圧クリアランス (Cosm) と自由水再吸収量, ($T^{\circ}\text{H}_2\text{O}$) の関係 (文献2) より引用

が高いため verapamil 投与により腎血流量の増加が観察された。他の動物実験での報告でも, angiotensin II や norepinephrine により前もって腎臓の血管を収縮させておくことカルシウム拮抗薬の腎血管拡張作用が強く観察されている^{9,10,13}。また, カルシウム拮抗薬を腎動脈に直接注入すると前述のように腎血流量と糸球体濾過量の増加が観察されるが, 静脈内に投与すると全身血圧の低下による反射亢進により腎血管の拡張が相殺され, 結果として腎血流量の増加が認められないことが多い¹⁴。

一般に正常血圧者にカルシウム拮抗薬を経口投与しても, クリアランス法にて測定した腎血漿流量や糸球体濾過量には大きな変化はないようだ¹⁵。しかしながら, 交感神経緊張状態と考えられる本態性高血圧患者においては, カルシウム

拮抗薬の投与により腎血流量や糸球体濾過量が増加することが報告されている。また, 興味深いことに正常血圧者でも高血圧の家族歴がある者ではカルシウム拮抗薬の経口投与により腎血流量が増加するとの報告もある¹⁶。Blackshear ら¹⁷) は, 正常血圧者に diltiazem を直接腎動脈内に注入して腎血流量の著明な増加を観察している。さらに, 彼ら是对照者を本態性高血圧の家族歴の有無にて2群に分けると, diltiazem による腎血流量増加作用は, 正常血圧者でも高血圧の家族歴のある者により強くあらわれると報告している。このように, カルシウム拮抗薬の腎血管の反応性は腎血管の basal tone により大きく左右される事がわかる。

2. 尿生成に対する作用

図-1 に示したように manidipine を麻酔イスの腎臓に直接注入すると, 尿量ならび尿中ナトリウム排泄量は増加する。さらに, ナトリウムの排泄分画が増加することよりカルシウム拮抗薬は尿細管への直接作用もあると考えられる (表-1)。腎クリアランス法を用いてカルシウム拮抗薬の尿細管での作用部位を検討した。manidipine を注入すると, 浸透圧クリアランス (Cosm) の増加に伴って自由水再吸収量 ($T^{\circ}\text{H}_2\text{O}$) の増加がおこった。結果として $T^{\circ}\text{H}_2\text{O}/\text{Cosm}$ の比は manidipine 投与前後にて変化が認められなかった (図-3)。この結果は, ループ利尿薬の furosemide や bumetanide が Cosm を増加させるが $T^{\circ}\text{H}_2\text{O}$ は減少させるのとは異なり, カルシウム拮抗薬が少なくとも Henle 上行脚でのナトリウムの再吸収を阻害して利尿作用を発揮したのではないことを

示している。さらに、リチウムクリアランス法を用いて、manidipine による近位尿細管と遠位尿細管でのナトリウム排泄分画の変化を検討した。表-1に示したように、manidipine 注入により尿中ナトリウム排泄量とナトリウム排泄分画が共に増加し、リチウムクリアランスから算出した近位尿細管ならび遠位尿細管でのナトリウム排泄分画はともに増加した。以上の結果より、カルシウム拮抗薬は、Henle 上行脚には作用せず近位尿細管ならび遠位尿細管に作用してナトリウムの再吸収を抑制して尿量ならびナトリウム排泄量を増加すると結論できる。われわれの、他のカルシウム拮抗薬を使用した実験の結果も manidipine の結果とほぼ同じであった。麻酔ラットでの micropuncture 実験では、カルシウム拮抗薬は近位尿細管および Henle 上行脚でのナトリウム再吸収には影響を与えず、遠位尿細管および集合管でのナトリウム再吸収を抑制すると報告されている¹⁸⁾。ヒトにカルシウム拮抗薬を投与して腎クリアランス法を行った報告では、カルシウム拮抗薬の尿細管での作用部位は近位尿細管であるとする報告と近位ならび遠位尿細管に作用するとの報告がある^{19,20,21)}。カルシウム拮抗薬の尿細管作用部位は明確ではないが、少なくとも Henle 上行脚には作用しないようである。

カルシウム拮抗薬の利尿機序には、当然ながら糸球体濾過量の増加も関与している。また、カルシウム拮抗薬は腎臓の皮質内層の血流を増加させるので^{3,5)}、おそらく髄質血流を増加させるものと考えられる。髄質血流の増加により髄質の浸透圧物質の washout が起こり利尿が生じる可能性がある。しかし、acetylcholine や bradykinin により髄質血流を増加させても、尿量はせいぜい2倍程度である。

正常血圧 volunteer に、カルシウム拮抗薬を投与しても腎血流量や糸球体濾過量の変化は一般に観察されないが、尿量と尿中ナトリウム排泄量は増加すると報告されている^{21,22,23)}。高血圧患者や心血管疾患患者に、カルシウム拮抗薬を短期間投与して尿量とナトリウム排泄量を評価した報告では、カルシウム拮抗薬の種類に関係なく尿量・ナトリウム排泄量を増加させるが、長期間投与では持続した尿量の増加はなく体重減少も観察されていない²⁴⁾。古くから抗高血圧薬として使用されて

いる血管拡張薬、nitropruside, hydralazine, minoxidile, などは降圧と共に尿量を減少させて抗高血圧薬としては不都合な体液貯留作用を持っている。しかしながら、カルシウム拮抗薬はこれらの降圧薬とはことなり、急性または短期間投与では尿量ならびナトリウム排泄量が増加するとの報告が多く、長期投与しても少なくとも体液貯留に作用することはないようだ。

3. レニン分泌に対する作用

腎臓の傍糸球体細胞からのレニン分泌は、他のホルモン様物質の分泌とは異なり Ca イオンにより抑制される。イヌの腎動脈内に塩化カルシウムを注入したり、ヒトの静脈内に塩化カルシウムを注入すると、レニン分泌が抑制される。Ca イオンが直接作用して、傍糸球体細胞からのレニン分泌を抑制するのであれば、カルシウム拮抗薬は当然レニン分泌を亢進させると考えられる。図-1に示したように manidipine を腎動脈内に注入すると血漿レニン活性値は上昇した。しかし、レニン分泌亢進は3倍程度の増加にとどまり、カルシウム拮抗薬のレニン分泌に対する作用は強いものとは言えない。実際、臨床でカルシウム拮抗薬を長期投与してもレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系には、大きな変化がないとする報告が多い²⁴⁾。

4. 障害された腎に対する作用

高血圧の発症ならびに高血圧の維持に腎臓が重要な役割を担っていることが多くの研究より明らかにされている。さらに、腎機能の低下した患者に高血圧が合併することがよく観察される。原因のいかんを問わず高血圧を合併した腎障害患者では、血圧をコントロールすることが、腎不全への進展を予防するための重要な因子である事はほぼ疑いのないことであろう。カルシウム拮抗薬をはじめ数多くの降圧薬が開発され臨床の場で使用されており、アメリカ合同委員会の報告でもまた厚生省と日本医師会が共同で作成した高血圧のてびきでもカルシウム拮抗薬、利尿薬、 β 遮断薬、ACE 阻害薬、 α_1 遮断薬が第一選択薬とされているが、どの種類の降圧薬が傷害された腎臓の機能保護に最も適しているかとの疑問にはまだ明確な回答を述べた報告はない。Brenner ら²⁵⁾ は、

glomerular hypertension が進行性の糸球体硬化の原因であるとする glomerular hyperfiltration theory を提案した。以来、輸入細動脈を選択的に拡張するカルシウム拮抗薬は、glomerular hypertension を引き起こし障害腎の機能を悪化させるのではないかとの疑問が持ち上がった。一方、輸出細動脈を主に拡張すると考えられている ACE 阻害薬は、hyperfiltration 状態から腎機能が低下していく糖尿病性腎症の腎不全への進行を遅らせるとの報告が多くある。しかし、動物実験では、阻血性腎不全や5/6腎摘出モデルにおいて、カルシウム拮抗薬が腎機能の低下を予防したり進展を遅らせる効果があることが報告されている^{26, 27)}。さらに、カルシウム拮抗薬は、移植腎の腎機能保護作用、造影剤・cyclosporine による腎障害の予防作用があるとの臨床報告もある。これらの腎機能保護作用が、カルシウム拮抗薬の降圧作用以外の機序によりおこる可能性があり今後の研究がまたれる¹⁴⁾。

5. 終わりに

カルシウム拮抗薬の腎作用について、我々の麻酔イヌの結果を中心に解説した。カルシウム拮抗薬は、腎血流量、糸球体濾過量、尿量、ナトリウム排泄量を増加させる。さらに、カルシウム拮抗薬は腎保護作用を持っているとの報告が最近増えてきており、その機序についても多くの検討がなされている。今後カルシウム拮抗薬の持つ腎機能保護作用についての検討が進んでいくものと期待される。

References

- 1) Fleckenstein, A.: Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers, and vascular smooth muscle. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 17:149-166, 1997.
- 2) He, H., Tamaki, T., Aki, Y., Kiyomoto, Y., Iwao, H., Miyatake, A. and Abe, Y.: Effects of the calcium antagonist manidipine on renal hemodynamics and function in dogs: comparison with nifedipine. *Blood Pressure* 1 (supp 13): 68-74, 1992.
- 3) Abe, Y., Komori, T., Miura, K., Takada, T., Imanishi, M., Okahara, T. and Yamamoto, K.: Effects of the calcium antagonist Nifedipine on Renal function and renin release in dogs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 5:254-259, 1983.
- 4) Abe, Y., Yukimura, T., Iwao, H., Mori, N., Okahara, T. and Yamamoto, K.: Effects of ED-701 and verapamil on renin release in dogs. *Jap. J. Pharmacol.* 33:627-633, 1983.
- 5) Fukui, K., Tamaki, T., Yamamoto, A., Shoji, T., Fujisawa, T., Iwao, H. and Abe, Y.: Salidiuretic action of the calcium antagonist nitrendipine in dogs. *Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 336:572-577, 1987.
- 6) Naver, L. G., Champion, W. J. and Thomas, C. E.: Effects of calcium channel blockade on renal vascular resistance responses to changes in perfusion pressure and angiotensin-converting enzyme inhibition in dogs. *Circ. Res.* 58:874-881, 1986.
- 7) Nishiyama, A., Tamaki, T., Masumura, H., He, H., Kiyomoto, H., Aki, Y., Yamamoto, A., Iwao, H. and Abe, Y.: Effects of semotiadiol fumarate (SD-3211) on renal hemodynamics and function in dogs. *Europ. J. Pharmacol.* 218:311-317, 1992.
- 8) Abe, Y., Dixon, F. and McNay, J. L.: Dissociation between autoregulation of renal blood flow and glomerular filtration rate. *Am. J. Physiol.* 219:986-993, 1970.
- 9) Loutzenhiser, R., Epstein, M., Horton, C. and Sonke, P.: Reversal by the calcium antagonist nisoldipine of norepinephrine-induced reduction of GFR: evidence for preferential antagonism of preglomerular vasoconstriction. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 232:382-387, 1985.
- 10) Carmines, P. K. and Navar, L. G.: Disparate effects of Ca channel blockade on afferent and efferent arteriolar responses to ANG II. *Am. J. Physiol.* 256:F1015-F1020, 1989.
- 11) Mitchell, K. and Navar, L.: Tubuloglomerular feedback responses during peritubular infusion of calcium channel blockers. *Am. J. Physiol.* 258:F537-F544, 1990.
- 12) Fleming, J. T., Parekh, N. and Steinhausen, M.: Calcium antagonists preferentially dilate preglomerular vessels of hydronephrotic kidney. *Am. J. Physiol.* 253:F1157-F1163, 1987.
- 13) Ichikawa, I., Miele, J. E., and Brenner, B. M.: Reversal of renal cortical actions of angiotensin II by verapamil and manganese. *Kidney Int.* 16:137-147, 1979.
- 14) Loutzenhiser, R. and Epstein, M.: Effects of calcium antagonists on renal hemodynamics. *Am. J. Physiol.* 249:F619-F629, 1985.
- 15) Epstein, M.: Calcium antagonists and renal protection. current status and future perspectives. *Arch. Intern. Med.* 152:1573-1584, 1992.
- 16) Montanari, A., Vallisa, D., Ragni, G., Guerra, A., Colla, R., Novarini, A. and Coruzzi, P.: Abnormal renal responses to calcium entry blocker in normotensive offspring of hypertensive patients. *Hypertension* 12:498-505, 1988.
- 17) Blackshear, J., Garnic, D., Williams, G., Harrington, D. and Hollenberg, N.: Exaggerated renalvasodilator response to calcium entry blockade in first-degree relatives of essential hypertensive subjects. *Hypertension* 9:384-389,

- 1987.
- 18) DiBona, G. and Sawin, L.: Renal tubular site of action of felodipine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **228**:420-424, 1984.
 - 19) Hannedouche, T., Delgado, A., Gnionsahe, A., Lacour, B. and P., G. J.: Influence of nifedipine on renal hemodynamics and segmental tubular reabsorption of sodium in humans. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **14**:856-861, 1989.
 - 20) Montanari, A., Ragni, G., Vallisa, D., Giucastro, G., Serventi, M., Perinotto, P., Colla, R. and Novarini, A.: Role of blood pressure in the natriuretic response to acute calcium channel blockade in humans. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **17**:724-730, 1991.
 - 21) Katzman, P., DoBona, G., Hokfelt, B. and Hulthen, U.: Acute renal tubular and hemodynamic effects of the calcium antagonist felodipine in healthy volunteers. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2**:1000-1006, 1991.
 - 22) Wallia, R., Greenberg, A. and Puschett, J. B.: Renal hemodynamic and tubular transport effects of nitrendipine. *J. Lab. Clin. Med.* **105**:498-503, 1985.
 - 23) Ruilope, L. M., Miranda, B., Garcia-Robles, R., Bigorra, J., Olié, A., Alcazar, J. M., Rof, J. S. and Rodicio, J. L.: Effects of nisoldipine on renal function in normal volunteers and essential hypertensive patients. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **13**:90-93, 1989.
 - 24) Bauer, J. and Reams, G.: Short- and long-term effects of calcium entry blockers on the kidney. *Am. J. Cardiol.* **59**:66A-71A, 1987.
 - 25) Brenner, B.: Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am. J. Physiol.* **249**:F324-F337, 1985.
 - 26) Karasawa, A. and Kubo, K.: Protection by benidipine hydrochloride (KW-3049), a calcium antagonist, of ischemic kidney in rats via inhibitions of Ca-overload, ATP-decline and lipid peroxidation. *Jap. J. Pharmacol.* **52**:553-562, 1990.
 - 27) Jarusiripat, C., Chan, L., Shapiro, J. and Schrier, R.: Effect of long-acting calcium entry blocker (Anipamil) on blood pressure, renal function and survival of uremic rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **260**:243-247, 1992.