

福山大学薬学部研究年報

第3号(1985)

カルシウム拮抗薬の薬理とその 臨床応用について

竹尾 聡

Pharmacological Profile and Clinical Application of Calcium Antagonists

Satoshi TAKEO

ABSTRACT About two decades have elapsed since the term "calcium antagonist" was introduced in the field of pharmacological research and therapeutics on the cardiovascular disease. In this paper, I wish to briefly discuss the calcium antagonist, with respect to its pharmacological profile, clinical relevance, and possible application for the therapy in the future.

はじめに

“カルシウム拮抗薬”という語句は“calcium antagonist”を日本語で表現したもので、同義の語句に“calcium channel blocker”, “slow channel blocker”, “calcium entry blocker”等がある。この語句は1960年代に薬理学の分野で使用され始めたもので、Fleckenstein等が従来から市販されていた prenylamine や verapamil が組織内カルシウム過負荷により発生する高エネルギーリン酸化合物の消耗に対する拮抗作用(1),あるいは心筋活動電位における緩徐性カルシウムチャンネル抑制作用(2)に関して使用したものが実質的な起源とされている。この概念は当初それ程センセーショナルなものでなかった。カルシウム拮抗薬が薬理学の分野に大きな波紋を投げたのは1970年代で、我が国の医薬品市場に diltiazem (®Herbesser), および nifedipine (®Adalat) が狭心症や心筋梗塞等の虚血性心疾患治療薬として登場してからである。無機イオンの Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , La^{3+} もカルシウムの作用に拮抗するが、これは通常のカルシウム拮抗薬には入れない。本報告はこの calcium antagonist の現況と今後の発展を薬学者の立場から平易に解説する。

カルシウム拮抗薬の構造と合成

カルシウム拮抗薬として現在，世に出ている化合物の代表的なものを図1に示す。このうち，

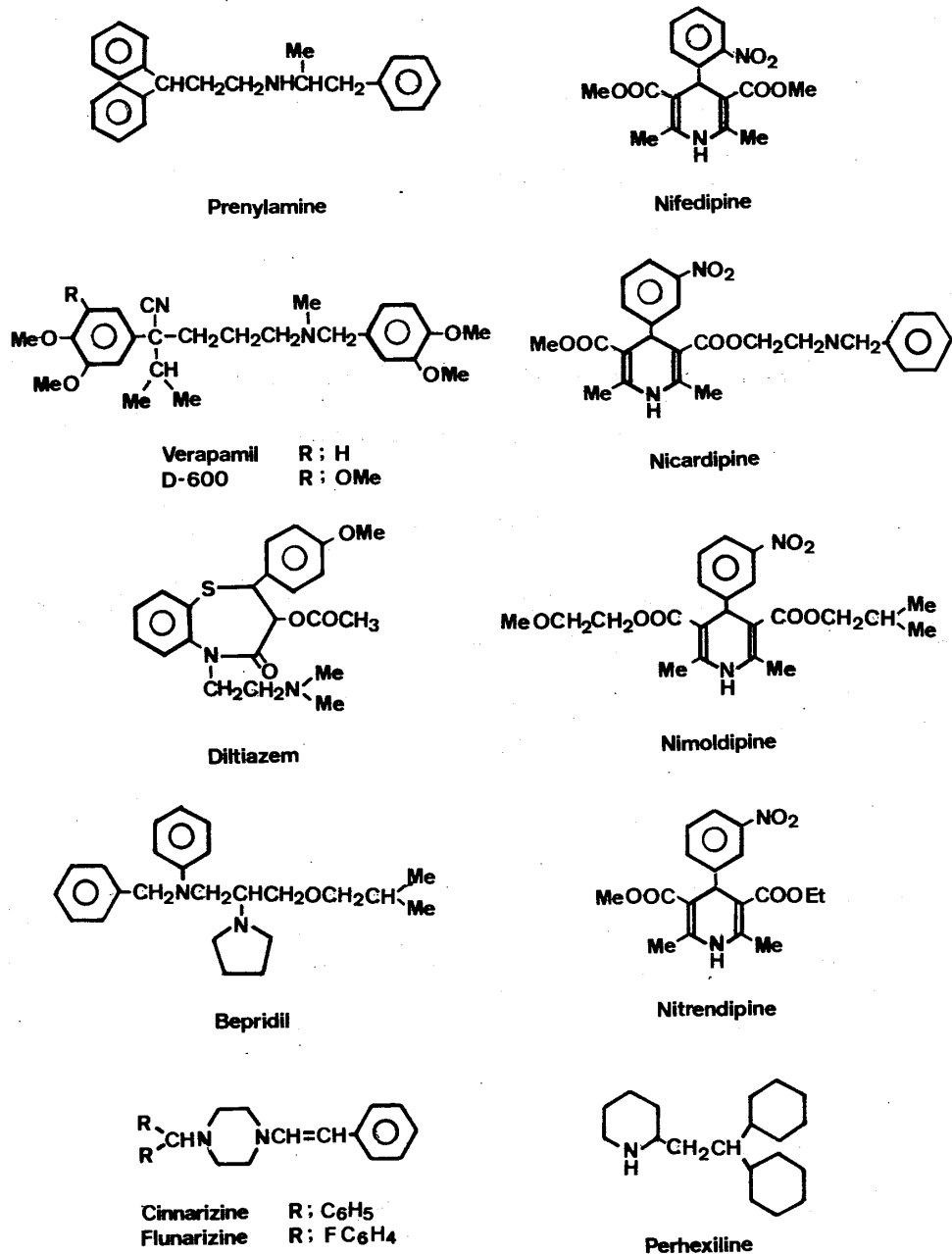


図1 カルシウム拮抗薬の化学構造

医薬品として繁用されているカルシウム拮抗薬は verapamil (®ワソラン)， nifedipine (®アダラート)， diltiazem (®ヘルベッサー)， nicardipine (®ペルジピン) である。他の化合物は毒性が強かったり，未だデータが不足したりして prenylamine (®セゴンチン) を除いて製品化されていない。Verapamil， nifedipine はドイツ開発の製品であるが， diltiazem は釘田等 (3) が， nicardipine は岩波等 (4) が合成した我が国の開発品である。その合成経路を図2， 3に示す。diltiazem は *o*-nitrophenol と phenylglycidic ester の縮合から始まる6行程で， また nicar-

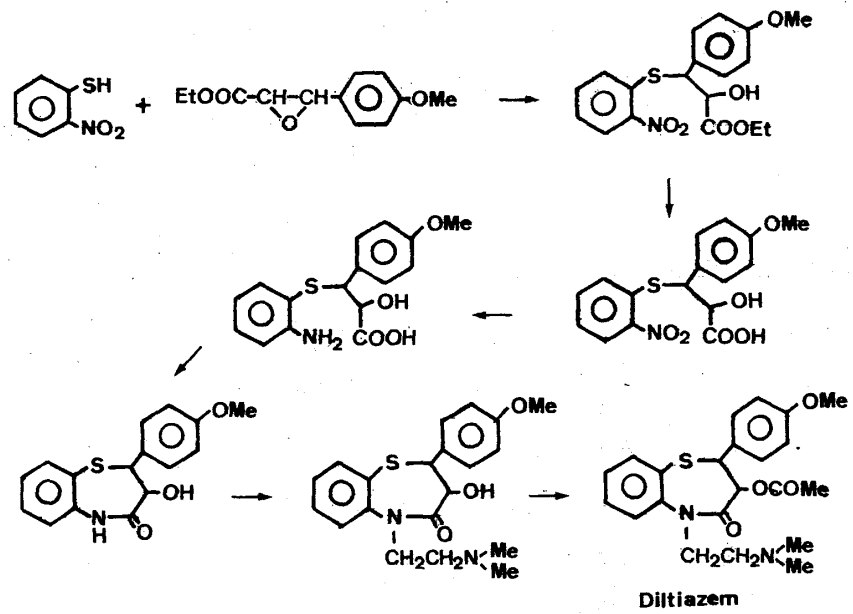


図2 Diltiazemの合成経路

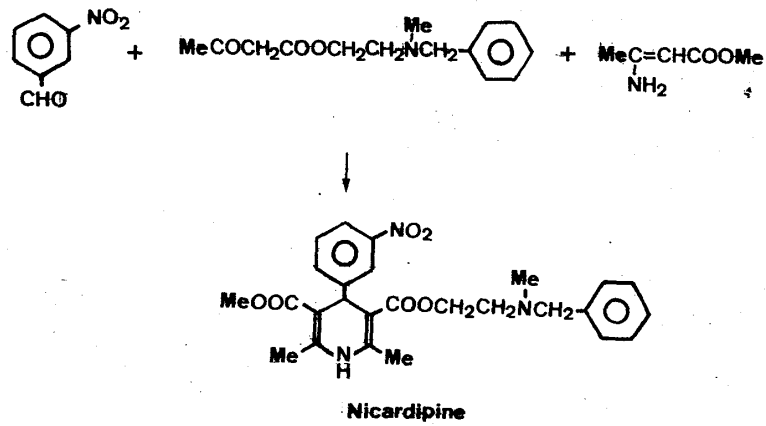


図3 Nicardipineの合成経路

dipine は N-methyl-N-benzylaminoethyl acetoacetate, aminocrotonic acid ester および *m*-nitrobenzaldehyde の縮合で合成される。両化合物とも不斉炭素を有しているため、*d*, *l* 分割が可能で、共に *d*-体のほうが冠血管や脳血管拡張作用に関してはその効力が優っていると報告されている (5, 6)。世界の医薬品市場で日本の製薬企業の製品が華々しく活躍していることは極めて喜ばしいことである。

カルシウム拮抗薬の薬理作用

Fleckenstein 等 (1) が報告した大量のイソプロテレノール投与により発生する細胞内カルシウム過負荷に対してカルシウム拮抗薬が抑制的に働くことから Ca^{2+} の細胞内への流入を抑制することがその本来の作用とされている。細胞内遊離カルシウムは筋細胞における収縮に必須の要素であるから (7, 8), 薬理作用としては心筋, 平滑筋, 骨格筋の収縮を抑制し, 筋の弛緩を引き起こす。心臓収縮力抑制や血管平滑筋弛緩作用等がその代表例であろう。しかし, 骨格筋においては細胞内の筋小胞体中の Ca^{2+} が筋収縮に重要な役割を果たしているため (9), カルシウム拮抗薬を短時間 (30分以内) 作用させてもその張力はあまり変化しないと考えられる。

心臓の刺激伝導系に対するカルシウム拮抗薬の作用は歩調取り電位の抑制 (10), 房室伝導時間の遅延 (10, 11) が起こるが, プルキンエ線維の自動性には作用しない (12, 13)。しかし, 前者の作用は細胞外液中の Ca^{2+} 濃度を高めても拮抗しないことから (11), 単純なカルシウム拮抗性作用といえないと思える。

その他, 生体内では Ca^{2+} が重要な役割を果たしている種々の反応があるため (14), 細胞内への Ca^{2+} 流入の抑制はこれらの反応阻害をもたらす可能性がある。

カルシウム拮抗薬の作用機序

カルシウム拮抗薬が組織レベルで, また細胞レベルでカルシウムの細胞内への流入を防ぐことが解明 (1, 2, 15) されて以来, その作用機序や作用部位に関しては数々の研究が行なわれてきた。そもそも, 心筋, 平滑筋, 骨格筋の収縮には何等かの形で細胞外から細胞内への Ca^{2+} の流入が必要と言われ, 前述したように, 心筋や平滑筋では特に, 細胞外 Ca^{2+} 濃度が収縮-弛緩機構に重要な役割を果たしている (16)。この細胞内への Ca^{2+} の流入には現在 3 つの機序 (17, 18, 19) が考えられている (図 4 参照)。それは a) 電位依張性カルシウムチャンネル (voltage-dependent Ca-channel), b) 受容体作動性カルシウムチャンネル (receptor-operated Ca-channel), および, c) ナトリウム-カルシウム交換 (Na-Ca exchange) である。a) は細胞がある程度脱分極するとカルシウムチャンネルが働き始め Ca^{2+} が流入する機序である。b) はカテコラミンが受容

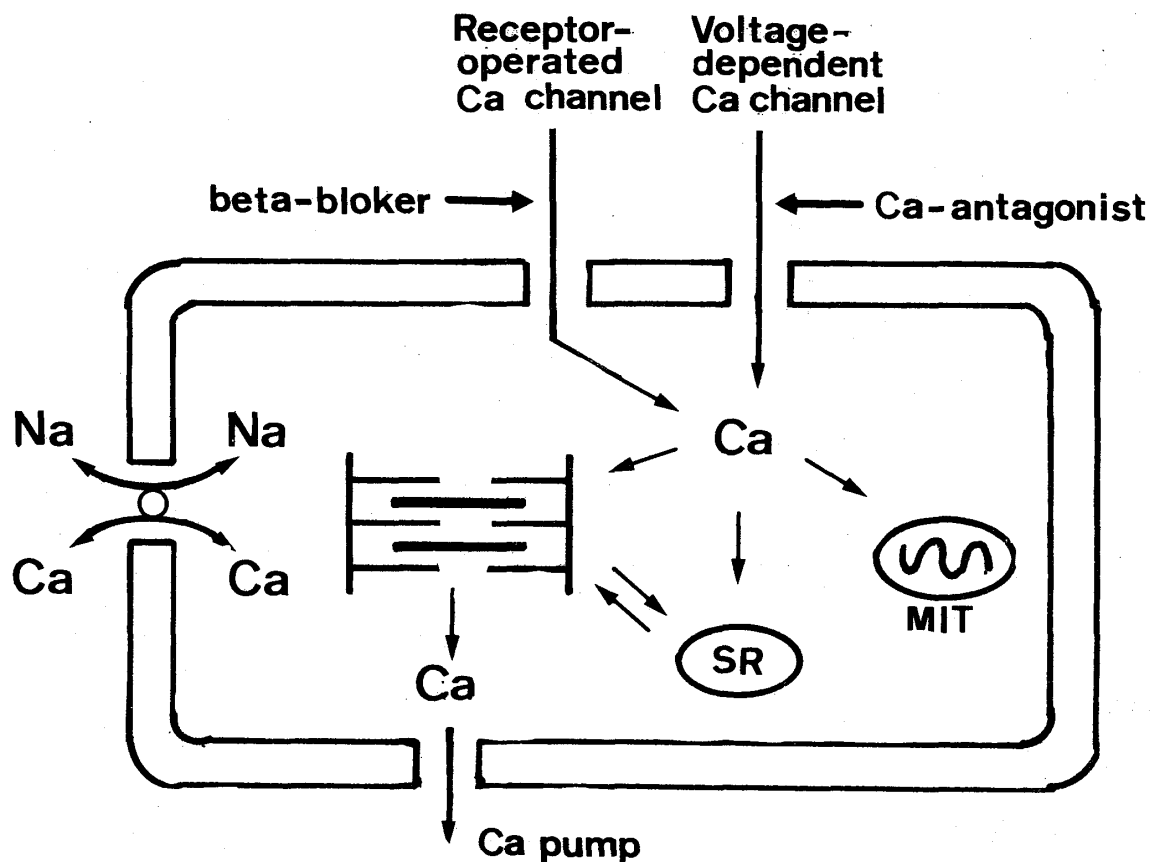


図4 心筋細胞における遊離カルシウムの動態

体に作用すると開くとされているカルシウムチャンネルである。c) は筋細胞膜を隔てて Na^+ と Ca^{2+} とがある一定の比(現在は3:1が有力(20))で起こるイオンの交換機構である。上記3つの機構に対するカルシウム拮抗薬の作用が考えられ、それを実証する実験もなされているが、結論的に述べると a) の機序を介した細胞内カルシウム流入の抑制が実証されている(1, 15)。b) の機序にはカルシウム拮抗薬は有効でなく、また c) に関してはその評価は未だ一致していない(21)。

これら薬物の作用強度を比較してみよう。現在よく利用されている3つのカルシウム拮抗薬の rabbit aorta の K^+ -拘縮性収縮に及ぼす作用強度を表1に示す(22)。 pD'_2 とは $-\log \text{IC}_{50}$ のことで、筋収縮を50%弛緩するのに必要な薬剤濃度の $-\log$ を示している。すなわち、数値が大きいほど少量でこの50%弛緩を起こすことになる。nicardipine のdataはこの実験にはないが、通常nifedipine に匹敵するため、カルシウム拮抗という観点からすると $\text{nifedipine} \geq \text{nicardipine} > \text{verapamil} > \text{diltiazem}$ の順になると考えられる。しかしながら、臨床応用の際には、必ずしもこの順序で有効ということだけでなく、他の作用や有害作用を加味して適切に使い分けられているのが

現状である。

表1 家兎大動脈条片における K^+ -誘発収縮に及ぼすカルシウム拮抗薬の阻害強度

	pO_2'' (in vitro)
nifedipine	8. 10
verapamil	6. 85
diltiazem	6. 42
D-600	7. 36
nitrendipine	8. 35
nimoldipine	8. 53
cinnarizine	5. 85
flunarizine	5. 77

臨床応用

1) 狭心症

狭心症発作の原因は心筋の酸素需給バランスがくずれするためと考えられている。即ち、心臓ポンプ作用に必要な酸素が冠動脈血液で十分に補うことができない時に発生する。それ故、心臓の運動をできるだけ軽減し、かつ心臓に対する酸素供給をふやすことが狭心症発作緩解につながる。カルシウム拮抗薬は大きな冠動脈を拡張すること(23)により、あるいは異型狭心症時に誘発される冠動脈攣縮を緩解すること(24)により冠血流量を増大する。更には、末梢血管拡張作用のため後負荷(心臓から駆出する血液にかかる抵抗)を減じること、あるいは、心収縮力を低下させることで心筋酸素消費を減じる(25, 26)。verapamil は心拍数減少作用があり(26)、これも時としては、心筋酸素消費を軽減することにつながる。

2) 心筋梗塞

心筋梗塞は酸素欠乏に陥った心筋細胞の一部が壊死を起し、その部分が心臓ポンプ作業の一担を全うできなくなるため、心臓全体としての機械的機能が低下する病態を呈す。カルシウム拮抗薬が Ca^{2+} 流入を抑制することから心筋収縮力を減じ、血管平滑筋を弛緩させることが考えられる。この作用は共に心筋酸素消費の軽減につながり、ひいては心筋酸素需給バランスを改善し、それが完全には梗塞に陥っていない心筋細胞の蘇生をひき起こす可能性が考えられる。また、一部のカルシウム拮抗薬(diltiazem 等)には梗塞部位への側副血行路形成促進作用が動物実験で確認されている(27, 28)。カルシウム拮抗薬を心筋梗塞に使用する第一義的目的としては、むしろ

ろ、梗塞部位拡大の防止、あるいは更に再度発現する可能性のある梗塞発作の予防と考えたほうが適切であろう。

3) 不整脈

不整脈の原因は様々で、一律にその原因を定義することは不可能である。しかし、一般に、抗不整脈薬は心筋刺激伝導系に抑制的に作用することが必須のようである。緩徐性カルシウム current は洞結節、ペースメーカーの機能に重要な働きをしているため、これを抑制するカルシウム拮抗薬が不整脈に有効な可能性を有することは充分あり得る。事実、心房細動や心房粗動時の心室拍動数の減少を目的としたり、上室性頻拍症緩解に verapamil や diltiazem が有効である(29, 30)。しかし、1,4-dihydropyridine 誘導体である nifedipine や nicardipine にはこの作用がない。

4) 高血圧症

高血圧は腎性高血圧、cushing 病、褐色細胞腫等の明確なものを除いてほとんどその原因がわかっていないのが現状である。しかし、血圧を決定するものの第一義的なものとして末梢血管抵抗であることは一致した意見である。血管平滑筋の緊張がカルシウム拮抗薬で軽減されるのであるからこの薬剤が高血圧症に利用されるのは当然といえよう。verapamil (31) や nifedipine (32) による狭心症治療が特に高血圧患者で有効であったという報告はこの点において興味深いものである。ただし、カルシウム拮抗薬の降圧有効期間が2-3時間という短時間であることは、今後更に改善されるべきであろう。

5) 脳循環改善

脳動脈硬化症は近年、寿命の延長とともに大きな社会問題ともなっている。その原因はアテローム性の動脈硬化であるとか、石灰化性の動脈硬化であるとか多彩である。1,4-dihydro pyridine 誘導体(特に、nicardipine)は動物実験やヒト脳底動脈を用いた標本で、種々の活性物質で引き起こされる血管収縮に拮抗することが確かめられている(33, 34, 35, 36)。脳動脈硬化症という病態時にこのカルシウム拮抗薬が同様な作用を及ぼすことを実証するのは困難であるが、脳循環改善剤としてカルシウム拮抗薬を使用してみることは価値あることと考えられる。

今後の臨床応用領域の拡大

a) 泌尿器科領域

尿管の仙痛緩解には従来、atropine を代表するムスカリン受容体遮断薬が主として使用されてきた。カルシウム拮抗薬はこの尿管の律動的収縮に抑制的に作用することから(37)、仙痛発作緩解薬として応用する可能性が考えられる。

b) 産婦人科領域

カルシウム拮抗薬は子宮収縮に対して抑制的に作用することが報告されている(38)。子宮筋異常収縮は流・早産や、分娩異常の原因となり得るので、その緩解のためにカルシウム拮抗薬の応用が期待されている。ただし、妊産婦や胎児に対するカルシウム拮抗薬の使用は催奇性の問題等、充分検討されなければいけない。

c) 癌治療薬

抗癌剤 vincristine に耐性を持ったP388白血病細胞やヒトK562骨髄白血病細胞に対して、カルシウム拮抗薬が vincristine の効果を50-100倍増強させたという報告がある(39, 40)。作用機序は癌細胞が抗癌剤を細胞外にくみ出す時に Ca^{2+} を必要とし、これがカルシウム拮抗薬で抑制されると考えられている。

以上カルシウム拮抗薬の今後の応用領域の可能性を述べた。前述したように、 Ca^{2+} が生体内の種々の生化学的、生理学的反応に極めて重要な役割を有しているものが多々あるだけに、現在利用されている応用例はほんの一部にしか過ぎないと言える。今後この化合物の応用は大いに発展するものと期待される。

おわりに

以上、カルシウム拮抗薬の合成、薬理、臨床応用に関するトピックを薬学者の立場から述べてみた。一つの医薬品を世に出すことは極めて困難で、企画、合成、薬理、製剤担当者、および臨床家等の積極的な参加とその熱心な努力によって初めて行なわれ得る業と言えよう。とはいえ、一旦新しい分野の薬剤が世に出るとその薬剤が関係する種々の分野の技術や理論の発展は計り知れない。われわれ薬学者はこの点に絶えず留意して真の治療薬たる新規化合物に挑戦したいものである。

文 献

- 1) Fleckenstein, A., "In Calcium and the Heart", Ed. by P. Harris and L. Opie, Academic Press, London-New York, 1971, pp.135-188.
- 2) Kohlhardt, M., Bauer, B., Krause, H., Fleckenstein, A., *Pfluegens Arch. ges. Physiol.*, **335**, 309-322 (1972).
- 3) Kugita, H., Inoue, H., Ikezaki, M., Konda, M., Takeo, S., *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 595-602 (1971).
- 4) Iwanami, M., Shibamura, T., Fujimoto, M., Kawai, R., Tamazawa, K., Takenaka, T., Takahashi, K., Murakami, M., *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 1426-1440 (1979).
- 5) Nagao, T., Sato, M., Nakajima, H., Kiyomoto, A., *Jpn. J. Pharmacol.*, **22**, 1-10 (1972).
- 6) Shibamura, T., Iwanami, M., Okuda, K., Takenaka, T., Murakami, M., *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 2809-2812 (1980).
- 7) Ebashi, S., *Annu. Rev. Physiol.*, **38**, 293-313 (1976).
- 8) Ebashi, S., Endo, M., *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, **18**, 123-183 (1968).
- 9) Fabiato, A., Fabiato, F., *Annu. Rev. Physiol.*, **41**, 473-484 (1979).
- 10) Wit, A.L., Crainfield, P.F., *Circ. Res.*, **35**, 413-425 (1974).
- 11) Zepes, D.P., Fisher, J.C., *Circ. Res.*, **34**, 184-192 (1974).
- 12) Tsien, R.W., *J. Gen. Physiol.*, **64**, 293-319 (1974).
- 13) Endoh, M., Yanagisawa, T., Taira, T., *Arch. Pharmacol.*, **302**, 235-238 (1978).
- 14) Rasmussen, H., Goodman, D.B.P., *Physiol. Rev.*, **57**, 421-509 (1977).
- 15) Lee, K.S., Tsien, R.W., *Nature*, **302**, 790-794 (1983).
- 16) Langer, G.A., *Ann. Rev. Med.*, **28**, 13-20 (1977).
- 17) van Breemen, C., *Pharmacol. Rev.*, **30**, 167-208 (1978).
- 18) Reuter, H., *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, **26**, 1-43 (1979).
- 19) Bolton, T.B., *Physiol. Rev.*, **59**, 606-718 (1979).
- 20) Pitts, B.J.R., *J. Biol. Chem.*, **254**, 6232-6235 (1979).
- 21) Takeo, S., Sakanashi, M., *Biochem. Pharmacol.*, in press.
- 22) Van Meel, J.C.A., Towart, R., Kazda, S., Timmerman, P.B.M.W.M., Van Zwieten, P.A., *Arch. Pharmacol.*, **322**, 34-37 (1983).
- 23) Yasue, H., Omote, S., Takizawa, A., Nagao, M., Miwa, K., Kato, H., Tanaka, S., Akiyama, F., *Jpn. Circ. J.*, **42**, 1-10 (1978).

- 24) 岸田 浩, 木村栄一, “カルシウム拮抗薬”, 木村栄一, 平 則夫編, 医薬ジャーナル社, 1982, pp. 176 - 188 .
- 25) Nayler, W.G., Szeto, J., *Cardiovasc. Res.*, **6**, 120-128 (1972).
- 26) Ferlinz, J., Easthope, J.L., Aranow, W.S., *Circulation*, **59**, 313-319 (1979).
- 27) Kanazawa, T., Suzuki, T., Inooka, E., Takahashi, T., Mori, A., Maruyama, Y., Ashikawa, E., Koiwa, Y., *Arzneim. Forsch.*, **24**, 1267-1274 (1974).
- 28) Schmier, J., Brueckner, U.B., Mittmann, U., Wirth, R.H., “In Therapy of Ischemic Heart Disease”, Ed. by A.D. Jatene and P.D. Lichtlen, Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1976, pp.42-49.
- 29) Schamroth, L., Krikler, D.M., Garrett, C., *Brit. Med. J.*, **11**, 660-662 (1972).
- 30) 矢野捷介, 橋場邦武, “カルシウム拮抗薬”, 木村栄一, 平 則夫編, 医薬ジャーナル社, 1982, pp. 220 - 239 .
- 31) Hoffman, P., *Med. Klin.*, **59**, 1387-1391 (1964).
- 32) Murakami, M., Murakami, E., Takekoshi, N., Tsuchiya, M., Kin, T., Onoe, T., Takeuchi, N., Funatsu, T., Hara, S. Isise, S., Mifune, J., Maeda, M., *Jpn. Heart J.*, **13**, 128-135 (1972).
- 33) 竹中登一, 基礎と臨床, **81**, 51 - 63 (1974)
- 34) Honda, J., Yoneda, S., Koyama, T., Matsuda, M., Honda, H., *Surg. Neurol.*, **3**, 195-199 (1975).
- 35) Shimizu, K., Ohta, T., Toda, N., *Stroke*, **11**, 261-266 (1980).
- 36) Edvinsson, L., Brandt, L., Andersson, K.E., Bengtsson, B., *Surg. Neurol.*, **11**, 327-330 (1979).
- 37) Sakanashi, M., Kato, T., Miyamoto, Y., Takeo, S., Noguchi, K., Ito, H., Nakasone, J., Aniya, Y., *Arzneim. Forsch.*, **35** (1), 584 (1985).
- 38) Moncada, S., Flower, R.J., Vane, J.R., “In the Pharmacological Basis of Therapeutics”, 6th Ed., Ed. by A.G. Gilman, L.S. Goodman and A. Gilman, MacMillan, New York, 1980, pp.668-681.
- 39) Tsuruo, T., Iida, H., Tsukagoshi, S., Sakura, Y., *Cancer Res.*, **41**, 1967-1972 (1981).
- 40) Tsuruo, T., Iida, H., Tsukagoshi, S., Sakura, Y., *Cancer Res.*, **42**, 4730-4733 (1982).