

## アドレナリンの血圧反転

薬剤師なら一度は聞いた用語だと思いますが、若い薬剤師と高齢薬剤師、その中間の薬剤師達ではその記憶の深さも曖昧になっているかもしれません。私の若い頃は「エピネフリン反転」、今は「アドレナリンの血圧反転」と呼ばれているようです。

### 1) アドレナリンの特徴

基礎中の基礎になりますがアドレナリン(エピネフリン)は副腎髄質で合成され血液中に分泌されるホルモンになります(ノルアドレナリンも副腎髄質から分泌され分泌量比は8:2)。様々な臓器にある $\alpha$ 受容体と $\beta$ 受容体に作用しますが、臓器によってそれらの受容体の比率などが違うため反応も様々になります。血圧反転は主に血管に影響して起こるため血管に注目すると血管に存在する $\alpha 1$ 受容体をアドレナリンが刺激すると血管収縮を起こし血圧が上昇、また $\beta 2$ 受容体を刺激すると血管拡張を起こし血圧が下降します。どこの臓器の血管に $\alpha 1$ 受容体と $\beta 2$ 受容体が優位に存在するかによって話も異なってきますが、一般的に血管では $\alpha 1$ 受容体が $\beta 2$ 受容体より優位に存在していると考えていきます。

### 2) アドレナリンの血圧反転の復習

アドレナリンは $\alpha$ 受容体にも $\beta$ 受容体にも作用しますが、血管ではより優位に存在している $\alpha 1$ 受容体に作用して $\beta 2$ 受容体への刺激は弱くなるため拡張性が差し引かれて血管収縮作用を示します。つまり**血圧を上げます**。一方、予め選択的 $\alpha$ 受容体遮断薬フェントラミンを投与して **$\alpha 1$ 受容体を遮断**しておいた後にアドレナリンを投与すると残された血管の **$\beta 2$ 受容体にのみ作用**しますから**血管拡張作用のみ**を示し、**血圧を下げます**。このアドレナリンの血圧を上昇させたり、下降させたりする不思議な現象を「血圧反転」と呼んでいる訳です。この現象はアドレナリン受容体の多様性発見につながった記憶しています。最近では「**プロプラノロールによるアドレナリンの血圧増強作用**」という現象も薬剤師の国家試験の解説書に紹介されています。非選択性 $\beta$ 受容体遮断薬のプロプラノロールを予め投与しておくとも血管の $\beta 2$ 受容体が遮断された状態になります。そこにアドレナリンを投与すると $\beta 2$ 受容体は既に遮断されているので血管拡張性の要素は全く無くなり、 $\alpha 1$ 受容体にのみ作用するため血管収縮作用が強まり血圧上昇がより増強されるという現象です。

### 3) 保険薬局の現場でアドレナリンの血圧反転は経験するのか？

これまで書いてきた内容は動物実験レベルの話で交感神経刺激薬の作用の理解のための話だと思っているのですが、実際の医療現場でアドレナリンの血圧反転に遭遇する機会はあるのでしょうか？

医療用医薬品でアドレナリンの製品は「ボスミン<sup>®</sup>注射」で保険薬局とは縁が無さそうです。「ボスミン<sup>®</sup>外用液」と「エピペン<sup>®</sup>」は取り扱っている薬局もありそうですが内服薬ではないので無視してよさそうです。一方、医療用医薬品でフェントラミンの製品は「レギチーン<sup>®</sup>注射」がありますが、これも私が病院薬剤師をやっていた時の検査薬としてのみに出くわした薬なので保険薬局とは縁が無さそうです。つまりアドレナリンとフェントラミンの組み合わせによる「血圧反転」の現象は保険薬局の現場業務とは無縁と考えて良さそうです。では似た薬ではどうなのでしょう？

$\alpha$ と $\beta$ の両受容体刺激作用をもった薬と $\alpha 1$ 受容体遮断作用をもった薬は日常的な調剤業務で遭遇するのでしょうか？

## 4) 想定しうる $\alpha$ と $\beta$ 刺激薬と $\alpha$ 1遮断薬の組合わせ

### ① $\beta$ 2刺激薬を手がかりに

最近の薬は受容体への選択性の高い薬が多いので保険薬局で利用される $\alpha$ と $\beta$ 両刺激薬は思い付きません。「血圧反転」の中で出てくる $\beta$ 2刺激作用に着目するならば**気管支拡張薬**関連です。気管支の $\beta$ 2受容体に作用して気管支を拡張する薬になりますが $\alpha$ 受容体には作用しない薬のようです。臓器選択性があるとうたわれていますが血管の $\beta$ 2の作用も少なからずあり血管拡張作用と思わせる顔面潮紅や蒼白の副作用があり、また $\beta$ 2 $\gg$  $\beta$ 1の選択性があるとは言いながら心臓への刺激作用と思われる動悸、頻脈といった副作用もあります。ということで **$\beta$ 受容体間での選択性**に関する問題はありそうですが、 $\alpha$ 受容体との選択性はほとんど関係がなさそうです。それでも一覧を挙げると…

#### 【代表的な内服の $\beta$ 2刺激薬一覧】

**イソプレナリン**(プロタール<sup>®</sup>S：顔面潮紅・蒼白・血圧変動、心悸亢進・頻脈)、**テルブタリン**(ブリアニール<sup>®</sup>血圧変動、頻脈・動悸)、**フェノテロノール**(ヘプロテック<sup>®</sup>動悸、頻脈)、**プロカテロール**(メプチン<sup>®</sup>動悸・頻脈、ほてり等)、**ツロブテロール**(ホカリン<sup>®</sup>心悸亢進、顔面紅潮)、**トリメトキノール**(イリソ<sup>®</sup>散：血圧変動、心悸亢進)、**サルブタノール**(ベネソリン<sup>®</sup>錠：心悸亢進・脈拍増加、血圧変動)。

添付文書の副作用を見ても $\beta$ 受容体選択性に関するものが多く、いずれも $\alpha$ 、 $\beta$ 受容体ともに刺激するアドレナリンとは異なりますからこれらはアドレナリンの血圧反転には寄与しないと考えられます。

しかしそれでも $\beta$ 2選択性の高い鎮咳薬の中で **$\alpha$ 、 $\beta$ 受容体の両方に作用**する薬があります。それは**エフェドリン**と**メチルエフェドリン**(メチエフ<sup>®</sup>散)で医療用医薬品の製品は限定的ですが、多くの**一般用医薬品の成分**として利用されている一方で濫用の恐れがある成分として厚労省から指定を受けています。

エフェドリンもメチルエフェドリンも一部の作用は交感神経終末のシナプス小胞での置き換わりにより放出されたノルアドレナリンの作用によるとされています。ノルアドレナリンの作用は $\beta$ 1 $\gg$  $\beta$ 2で気管支 $\beta$ 2受容体への作用は弱く、主な気管支拡張作用はエフェドリンやメチルエフェドリン本体に依ると思われまふ。いずれにしても $\beta$ 2選択性は弱いので喘息薬としては他の $\beta$ 2選択性カテコールアミンにその座を奪われています。副作用からみると顔面蒼白があり血管拡張性の **$\beta$ 2受容体への刺激**が想定され、また鼻粘膜血管収縮作用から鼻づまりに応用されることから **$\alpha$ 1受容体への刺激**作用があると考えられます。反応は弱いかもしれませんが「血圧反転」の条件を満たす薬剤と言えます。

### ② $\alpha$ 1遮断薬

「アドレナリンの血圧反転」のもう一方の薬で思い付くのは「前立腺肥大に伴う排尿障害」治療薬の一連の $\alpha$ 1受容体阻害薬になります。タムスロシン(ハルセル<sup>®</sup>)、ナフトピジル(フリバス<sup>®</sup>)、シロドシン(ユロップ<sup>®</sup>)等が利用されていますがいずれも重大な副作用に血圧低下にともなう一過性の意識喪失がありますから前立腺のみならず、選択性は低くても血管の $\alpha$ 1受容体を遮断するのは明らかです。

## 5) 日常的な薬局業務で起こるかもしれない「血圧反転」とは

血圧反転で最初に登場するのは $\alpha$ 1受容体遮断薬でしたから、ある高齢男性患者がタムスロシンを長期に服用していたとします。ある日、咳を伴う風邪を引いてメチルエフェドリンを含む風邪薬(例えばベンザ<sup>®</sup>エースA錠)を3日間服用したとします。タムスロシンで正常血圧を保っていた傾向があるこの男性の血圧は「**血圧反転**」によって**低血圧となりふらつき転倒**してしまう可能性はあるでしょうか？

この一般用薬には他にアセトアミノフェン、クロルフェニラミン、デキストロメトルファン、カフェイン、ヘスペリジン、トラネキサム酸が配合されています。また服用前の相談する対象者として「高齢者、排尿困難」が挙げられており今回の患者の条件と一致しています。相談されたら「**血圧反転**」にまで発想を飛ばせるでしょうか？そもそもこの事例は血圧反転を起こしうるのでしょうか？まあ短期の風邪薬の服用なので気にとめる必要はないというのが結論になるのでしょうか。(終わり)