

血管拡張の二つの意味

みなさんは患者さんから次のような質問をされた経験はありませんか？

「お医者さんからは塩分の取り過ぎは血管内に水分をためて血管を押し拡げて血圧を上げるため塩分は控えるように言われました。でも今まで飲んできたアムロジピン錠の医薬品情報提供書の説明では血管を拡げて血圧を下げると書いてあります。血管を拡げると血圧を上げるのですか、それとも下げるのですか？」と。落ち着いて考えると分かるのですが薬の交付時に患者さんからいきなり聞かれると「ん？」と戸惑ってしまったりしませんか。

1) ざっくりとした説明

血液中に塩分が多いと組織から水分を血液の中に引き込みます。その**多くなった血液**が血管に余分な圧力をかけるため**結果**として血管が拡がります。そして血管にかけた圧力が血圧上昇につながります。

一方のCa拮抗薬のアムロジピンは血管を拡張する作用があります。血管を拡げることで**血液の通り**がよくなり血液の血管への余分な圧力が減ります。つまり血管を拡げると血圧が下がります。

塩分は血液量の増加という原因で血圧が上昇しその**結果が血管拡張**となり、**Ca拮抗薬は血管拡張という原因**で血管抵抗が緩和されてその**結果が血圧の低下**になったといえます。このような説明で患者さんが納得できるかどうかは皆さんの説明力にかかっているでしょう？

とは言っても内容が希薄な印象があるので、復習の意味で少し掘り下げてみたいと思います。

2) 塩分による血圧を上げる仕組み

「2019年の高血圧治療ガイドライン」によると日本人の塩分(塩化ナトリウム)1日あたりの摂取量は2017年統計で男性10.8g、女性9.1gと以前から提唱されている**1日6g未満**を大きく上回っています。そこで厚生労働省のアクションプラン「日本人の食事摂取基準(2020年版)」の現実的な目標量は成人男性で7.5g未満、成人女性で6.5g未満としています。目標値は緩和されていますが中々達成できていないのが現状のようです。生活習慣病では最初の段階で治療・予防をしておくのがより重病にならずに済む大切なところですが必ずしも広く国民に知れ渡っているかというところまでは分かっていないような印象があります。この当たりの未病への啓蒙活動が薬局薬剤師の重要な役割だと思います。さらに生活習慣の改善が不十分で降圧薬を投与された際に血圧が下がった時、また元の生活習慣に戻せばよいという誤解も生まれかねません。ここにも薬局薬剤師の役割が出てきます。とは言え生活習慣改善の特に持続性については難しいというのが実感です。

☛一般には塩分と説明されるケースが多いですが塩分とは塩化ナトリウム(食塩)を意味しており、実際に血圧を上げる成分はナトリウムイオン(Na^+)になります。

塩化ナトリウム(g) \div ナトリウム(mg) $\times 2.54 \div 1000$ と重量換算できます。

目標量の食塩1日6gはナトリウムイオン(Na^+)で約2400mgに相当しますが、 Na^+ 量では患者さんには分かりにくいので馴染みやすい塩分量で説明した方が良いでしょう。

次に塩分が血管を拡げるため血圧を上げる仕組みについてですが、血管内に入ってきた過剰な Na^+ は血管内浸透圧を上げます。その浸透圧を一定に保つために組織から水分を血管内に引き込む結果、血管内の水分量(血漿)が増加して周囲の血管を無理矢理に押し拡げるため血圧の上昇につながると一般

には説明され1) のざっくりとした説明でもそのように書きました。

しかし細動脈や細静脈の血管壁細胞間の隙間は詰まっており、そこから水分はほぼ出入りしません。実際に水分(血漿)が出入りするの動脈と静脈をつなぐ毛細血管になります。この血管壁細胞間の隙間は緩くなっており血球こそ通しませんが血漿、電解質は自由に出入りができます。過剰な Na^+ は毛細血管の隙間から間質液(組織液)に移動して組織の細胞と接します。細胞外の Na^+ 濃度が高いため細胞内の水分が間質液にしみ出してきて、その水分が毛細血管に再吸収され結果的に血液量が増加し血管を押し上げて血圧が上がるという流れになります。間質液の Na^+ は細胞膜にあるチャネルや Na ポンプの働きで細胞内から細胞外へくみ出される機構があるので間質液に過剰な Na^+ があっても細胞内には入っていきません。また細胞内から水分が抜き取られると干からびてしまうという心配もありますが脱水という情報が脳へ信号として送られ抗利尿ホルモンのバソプレシンの分泌を促して尿細管の集合管から水分の再吸収を促進するため脱水状態にはならず、むしろ血液量を増やす方向に働きます。

3) ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬の血管拡張作用による血圧低下の仕組み

血管平滑筋にはL型 Ca チャネルが存在しており、そこから Ca^{2+} が細胞内に流入してくると血管平滑筋は収縮して血圧を上げるように作用します。一方のジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬はL型 Ca チャネルを阻害するため血管を拡張させます。直接血管を拡張させるため降圧薬の中でも最も強力な降圧作用があるという位置づけになっています。

細動脈は血管壁が厚くL型 Ca チャネルが多く存在しており、一方の細静脈は血管壁が薄くL型 Ca チャネルは少ないとされています。従って細動脈をより強く収縮させて血液を毛細血管を介して細静脈側に押し出します。細静脈では主として静脈弁による逆流防止作用や周辺の筋肉による動きと少ないながらもL型 Ca チャネルによる収縮作用によって血液を心臓へと戻していきます。

高血圧の治療としてジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬を使った場合はL型 Ca チャネルがより多く存在している細動脈の収縮を細静脈の収縮より多く阻害しますから、血液が細動脈から毛細血管付近にかけて貯まる傾向になります。すると毛細血管は血漿が漏れやすい構造になっていますから間質液の量が増えて間質の水分保持量を超えると浮腫になります。これはジヒドロピリジン Ca 拮抗薬の薬理作用に基づくものですから副作用としては出やすいタイプになります。投与量の減量によりその副作用は軽減されますが、投与量の減量で主目的の血圧降下作用にどれだけ影響するかが問題となります。

4) その他 Ca チャネルの話題

- Ca チャネルは $\alpha 1$ 、 $\alpha 2\delta$ 、 β 、 γ サブユニットの4量体で構成されています。 $\alpha 1$ が Ca^{2+} が通るチャネル本体で $\alpha 1$ にはL型を含めた10種類の亜型が存在し Ca 拮抗薬はここに結合します。
- 10種類の亜型の中にはL型が4種類、P/Q型、N型、R型が各1種類、T型が3種類存在しています。ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬に関連する型としては血管平滑筋のL型以外では腎輸入細動脈にL型、T型、N型が、腎輸出細動脈にはT型、N型が存在しており、それらに拮抗し拡張作用をすることで腎保護にも作用します。N型には交感神経終末のノルアドレナリン放出作用もあるためそこの拮抗作用は心臓の動悸なども抑制して心保護作用にもなります。

N型の阻害：シルニジピン→交感神経終末ノルアドレナリン放出を抑制し動悸抑制。腎保護作用。

T型の阻害：エホニジピン、アゼルニジピン→腎保護作用。

N型とT型の阻害：ベニジピン→上記両方の作用。

- 中枢神経終末にある Ca チャネルの $\alpha 2\delta$ サブユニットを阻害して Ca^{2+} の神経終末内への流入を抑制する薬剤もあります。例えば興奮性物質グルタミン酸や CGRP などの神経伝達物質の放出を抑制する薬剤として抗てんかん作用の**ガバペンチン**、神経障害性疼痛等に利用される**プレガバリン**、神経障害性疼痛のみに利用される**ミロガバリン**があります。

(終わり)