

カルシウム (Ca) 拮抗薬とカルシウム剤

Q：高血圧の治療にCa拮抗薬を、骨粗鬆症の治療でカルシウム剤を飲んでいますが。カルシウム剤がCa拮抗薬の効果を下げることがありますか？

A：Ca拮抗薬は血液中のカルシウムに作用するのではなく、細胞中のカルシウムを少なくするように働きます。名前から想像されるようなカルシウムと競合する作用やカルシウムの吸収を阻害する作用はありません。したがって、Ca拮抗薬の降圧効果がカルシウム剤により薄められることはないと考えられます。

カルシウム

人の体は、50種類以上の元素からなっています。カルシウムは、酸素、炭素、水素、窒素に次いで人体で5番目に多い元素であり、ナトリウムの20倍程度と、無機物を作る元素の中では一番多く存在します。ビタミンと同じように身体の中では作られず、生体内の調節に働くミネラルです。

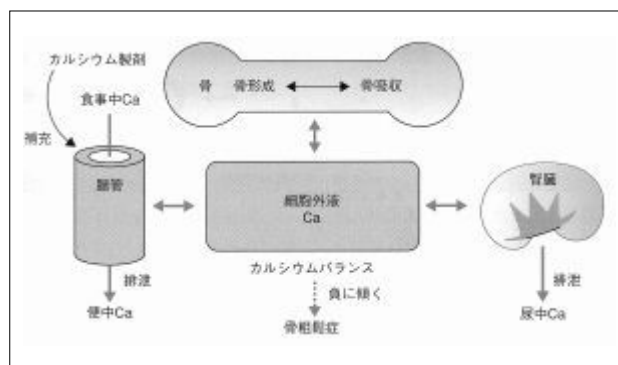


図1 生体内のカルシウム代謝とその調節

参考文献(3)より引用

カルシウムの体内分布

カルシウムの量は、体重の約1.5～2.2%（体重50kgの人では約1kg）といわれています。このうち、約99%は骨と歯に、残りの1%は細胞内に、血液中には体内の総カルシウムのわずか0.1%（約1g）が存在するに過ぎません。血中カルシウム濃度は、約9～10mg/dl（2.25～2.5mM）にきわめて厳密に維持されています。また、身体をつくっている約60兆というすべての細胞中のカルシウム濃度は 10^{-7} M程度で、血液中の1万分の1以下の濃度に保たれています。細胞内と血液中のカルシウム濃度比は1：10,000になります。

血中カルシウム濃度調節機構

体内のカルシウムの移動には、十二指腸、骨、腎臓の3つの臓器が関わっています。

血中カルシウム濃度が厳密に保たれているのは、腸管からのカルシウムの吸収・分泌と尿中へのカルシウム排泄の体外バランスと、骨と血液間の体内バランスがうまく調和を保って調節されているためです。

調節に関係しているのは、主として活性型ビタミンD₃、副甲状腺ホルモン（PTH：parathyroid hormone）、カルシトニンであり、これらの相互作用によって行われています。これらの他

にも、いくつかのホルモンやサイトカインなどがカルシウムの恒常性の維持に関与しています。

カルシウムは、胃酸の強酸性で Ca^{2+} に解離され、多くは十二指腸および小腸上部の空腸部分で吸収されます。腸管で吸収されなかったものは、糞便として排泄されます。

カルシウム濃度が低下すると、けいれんや知覚障害が発生し（低カルシウム血症）、逆に増加すると、意識障害や腸管運動障害などに陥ります（高カルシウム血症）。

カルシウムの摂取量が多少少なくても、健康な人では調節機構により、骨吸収（骨からのカルシウム溶出）が促進され、血液中のカルシウムと細胞内のカルシウムは一定の濃度に保たれます。

ところが、このような状態が長期間持続すると、骨量が減少しはじめ、ついには骨粗鬆症となります。

カルシウムイオンの生理機能

カルシウムイオン (Ca^{2+}) は、すべての細胞と細胞外液に分布し、細胞の刺激応答反応において最も重要なセカンドメッセンジャーとして働いています。細胞の中と外のカルシウム濃度は 1 : 10,000 という非常に大きな差があります。この濃度差が、カルシウムの細胞での電気的信号の役目を支えているのです。細胞外より細胞膜を通して、わずかなカルシウムが細胞内に入ることによってさまざまな生体情報が伝えられます。

応答反応としては、心筋や血管平滑筋の収縮、神経の興奮、ホルモン分泌などの短期的な反応や、細胞分裂・増殖、遺伝子発現、蛋白質合成などの長期的な反応などさまざまです。

カルシウム輸送システム

通常、刺激のない条件下、血管平滑筋細胞内の Ca^{2+} 濃度は低く保たれています。これは、細胞膜や筋小胞体膜に存在する Ca^{2+} 除去機構（ Ca^{2+} ポンプや $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体）が Ca^{2+} を汲み出し

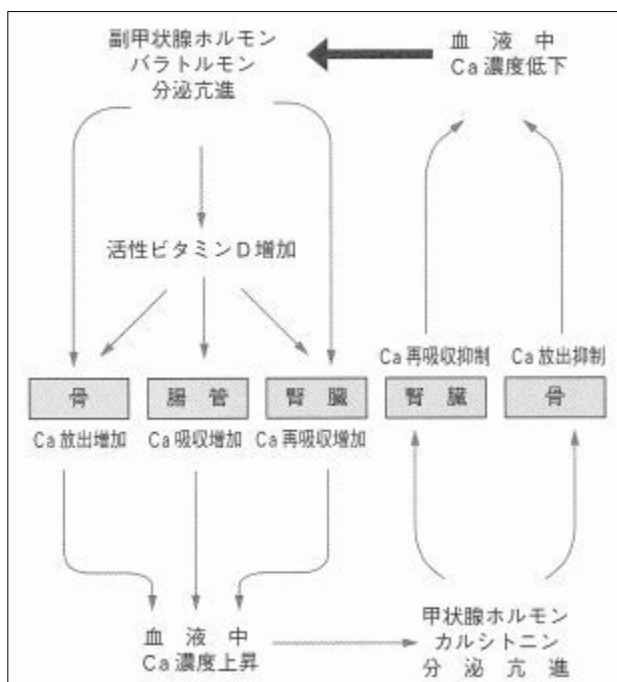


図2 血液中のカルシウム濃度調節機構

参考文献(1)より引用

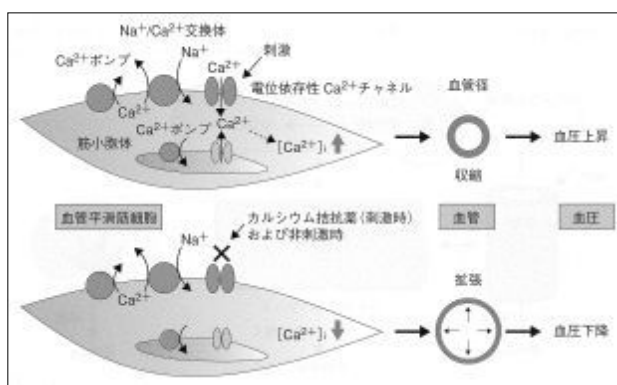


図2 血管平滑筋細胞の Ca^{2+} 動員と血圧調節

参考文献(3)より引用

ていることに基づいています。また、細胞膜のCa²⁺流入の経路がCa²⁺チャネルであり、できるだけCa²⁺が細胞内に入らないようにしています。

受容体アゴニストや脱分極などの刺激が血管平滑筋細胞に加わると、電位依存性Ca²⁺チャネルが開口されて、細胞外からCa²⁺が流入してきます。さらに、これを引き金とした筋小胞体からのCa²⁺遊離も加わり、細胞内のCa²⁺濃度が増加します。その結果、収縮蛋白が活性化されて、血管平滑筋が収縮します。

刺激が止まると、Ca²⁺除去機構のCa²⁺汲み出し反応が優位なり、細胞内Ca²⁺濃度が再び低い値にもどされ、血管が弛緩します。

このようないくつかの輸送システムによって、細胞内Ca²⁺濃度が極めて低値に維持されるとともに、血中カルシウム濃度も厳密に保たれています。

Ca拮抗剤とカルシウム剤の併用による影響

カルシウム剤は不足したカルシウムを補給し、カルシウムバランスを正常に戻す薬剤です。

一方、Ca拮抗薬（calcium antagonists）は、電位依存性Ca²⁺チャネルを選択的に阻害する薬剤であり、血管平滑筋細胞へのCa²⁺流入を抑制することにより、血管を拡張させて降圧効果を示します。血管平滑筋弛緩作用のほかに、心臓に作用して心筋収縮抑制や刺激伝導系の抑制作用を有していますが、降圧効果は末梢血管抵抗の低下によるものです。

電位依存性Ca²⁺チャネルのサブタイプは、電気生理学的特性からL型（long-lasting）、T型（transient）、N型（Neuronal）などに分類されます。

Ca拮抗薬は血液中のカルシウムに作用するのではなく、細胞中のカルシウムを少なくするように働くものであり、名前から想像されるようなカルシウムと競合する作用やカルシウムの吸収を阻害する作用はありません。したがって、Ca拮抗薬の降圧効果がカルシウム剤により薄められることはないと考えられます。

しかし、カルシウム摂取と血圧に関する疫学研究では、カルシウム摂取量の増加がごく軽微ではありますが降圧方向に働くことが報告されています。現在この機序は不明ですが、カルシウム調節ホルモンや交感神経との関連が推察されています。そこで、カルシウム剤でカルシウム補給を行うと、高血圧の予防や治療に有効である可能性が考えられます。しかしながら、この有効性は臨床的に未だ確立されていません。

【参考文献】

- (1) 調剤と情報 Vo.5, No.8 (1999)
- (2) NEW薬理学 改訂第4版 (2002年)
- (3) 治療増刊号 Vol.88 (2006)