

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

血压 (1999.09) 6巻9号:900～902.

【薬剤誘発性高血圧】 自律神経系に作用するもの

川村祐一郎, 平山智也, 長谷部直幸, 羽根田俊, 菊池健次郎

特集

薬剤誘発性高血圧

自律神経系に作用するもの

川村祐一郎* 平山智也* 長谷部直幸* 羽根田俊*
菊池健次郎*

*旭川医科大学第1内科

薬剤誘発性高血圧のうち、自律神経系の異常、とくに交感神経系の亢進により高血圧をきたす薬剤、ないしは薬剤投与に関連した事象についてまとめた。日常診療上重要なものとして、麻酔薬（コカイン、ケタミン）、抗うつ薬（三環系抗うつ薬、MAO阻害薬、メチルフェニデートなど）、メトクロプラミド、グルカゴンなどがあげられる。また、降圧薬による血圧上昇（奇異反応）のうち、褐色細胞腫に対する β 遮断薬投与時に α 受容体の緊張が相対的に亢進するために出現する血圧上昇や、 β 遮断薬とインスリンとの併用による遷延性低血糖の際のアドレナリン分泌亢進による血圧上昇は重要である。一方、降圧薬中止により急激に血圧上昇をきたす現象（中断症候群）のうち、クロニジン中止時の血圧上昇はやはり交感神経系の亢進によるものである。

キーワード

交感神経系、麻酔薬、抗うつ薬、メトクロプラミド、奇異反応

●はじめに

医療行為、とくに薬剤服用に関連して発症する高血圧を薬剤誘発性高血圧とよぶ。本稿では、薬剤誘発性高血圧のうち自律神経系の異常、とくに交感神経系の亢進により高血圧をきたす薬剤、ないしは薬剤投与に関連した事象について述べる。

① 交感神経刺激作用を有する薬剤

表1に、交感神経刺激作用を有する薬剤につきまとめた¹⁾。このうち、血圧上昇が作用の本質である薬剤（例：昇圧薬）を除き、日常診療上比較的頻用される薬剤について、その昇圧メカニズムを中心に記す。

表1. 交感神経刺激作用により高血圧を生じる薬剤

麻酔薬
コカイン
ケタミン
抗うつ薬
三環系抗うつ薬
モノアミンオキシターゼ阻害薬
メチルフェニデート
麦角アルカロイド
メトクロプラミド
レボドパ
グルカゴン
リトドリン

1) 麻酔薬

a. コカイン

表面麻酔薬であるが、麻酔薬としての使用よりも、「麻薬」としての不法使用が問題となる。本薬

剤の主要な昇圧メカニズムは、交感神経末端よりのカテコールアミンの再吸収の阻害にある。これに加え、ラットにおいて、コカインによる血管内皮由来の一酸化窒素阻害が *in vivo* での血圧上昇や内頸動脈の収縮をもたらすことが明らかにされており²⁾、このメカニズムも本薬剤の昇圧に一部関与することが推定される。

b. ケタミン (ケタラール®)

おもに小児科領域で頻用される麻酔薬である。その心血管系への影響は複雑であるが、一般には血圧上昇および頻脈をもたらす。そのメカニズムとしては、

- ① 交感神経末端よりのカテコールアミン再吸収の阻害
 - ② チロシン水酸化酵素活性の賦活によるドパミン合成の促進
 - ③ 副腎髄室からのドパミン遊離の促進
 - ④ 迷走神経遮断
- などがあげられる¹⁾³⁾。

一方、本薬剤は時に低血圧をみるという二面性をもつ。血圧低下の機序としては、電位依存性 Ca^{2+} チャネル抑制による血管平滑筋の弛緩および交感神経末端よりのカテコールアミン分泌抑制や、心筋に対する直接の抑制作用が考えられている³⁾⁴⁾。

2) 抗うつ薬

a. 三環系抗うつ薬

高齢者や、パニック障害をあわせもつうつ病患者に投与した際に、副作用としての高血圧および頻脈が出現しやすいとされる⁵⁾。そのメカニズムは、交感神経末端よりのカテコールアミン再吸収の阻害と迷走神経遮断 (アセチルコリンのムスカリン様作用阻害) である。単独投与でも本副作用が出現しうが、とくに他の交感神経刺激薬との併用時や褐色細胞腫患者においては注意が必要である。

一方で、本薬剤は α_1 アドレナリン作用の遮断に

よる起立性低血圧という副作用をもあわせもつ。

なお、本薬剤による自律神経系を介した他の副作用として、QT 延長およびこれに伴う重症心室性不整脈があることを忘れてはならない。

b. モノアミンオキシダーゼ阻害薬

カテコールアミン、セロトニンといった生理活性アミンの脱アミノ酵素であるモノアミンオキシダーゼ (MAO) を阻害し、これらアミンの生体内濃度を上昇させることにより作用する薬剤であり、カテコールアミンの上昇が血圧上昇をもたらす。上記三環系抗うつ薬と同様に、他の交感神経刺激薬との併用時には高血圧が増強する⁵⁾。

MAO は、チロシンより生成される微量アミンであるチラミンの分解酵素でもあるが、このチラミンは弱いアドレナリン活性を有し、昇圧にはたらく。したがって、チラミンを多く含む食品 (チーズ、赤ワイン、ビール、レバー、チョコレート、ヨーグルト、牛乳など) と MAO 阻害薬の併用により昇圧を生じることがある。

c. その他

やはり抗うつ薬であるメチルフェニデート (リタリン®) も、昇圧薬や三環系抗うつ薬との併用で血圧上昇をきたしうる。

3) メトクロプラミド (プリンペラン®)

制吐薬として頻用されている薬剤である。その主たる作用機序は、ドパミンの D_2 受容体遮断であるが、副腎髄質に対しては、直接あるいは間接的にカテコールアミンを遊離させるはたらきがあり、これにより血圧上昇がもたらされる。この作用は、正常の副腎髄質細胞よりも褐色細胞腫細胞においてより著明であり、よって褐色細胞腫患者における使用は禁忌である。産婦人科領域で、高血圧があり、妊娠中毒症と診断されていた患者の嘔吐に本薬剤を使用したところ、褐色細胞腫が見逃されていたため、過剰な血圧上昇をきたしてしまつたとの報告もあり、本症の十分なスクリーニングが肝要と思われる。

逆に、褐色細胞腫の薬理的診断法として、少量 (5 mg) のメトクロプラミド静脈内投与による血圧上昇および血中カテコールアミンのモニタリングは、感度、特異度とも高く有用である⁹⁾。

4) グルカゴン

膵ランゲルハンス島より分泌されるホルモンであるが、遺伝子組換えによる製剤が、各種診断目的や低血糖時の救急処置、消化管 X 線撮影時の前処置 (弛緩) などに用いられる。また陽性変力作用を有するため、ショック時の対処にも用いられるが、この目的で使用される機会は多くはない。メトクロプラミド同様、褐色細胞腫細胞よりカテコールアミンを遊離させるはたらきがある。したがって、本症における使用は禁忌である。

② 降圧薬による血圧上昇

降圧薬による血圧上昇を奇異反応という。有名なものは、褐色細胞腫に対する β 遮断薬投与時に、 α 受容体の緊張が相対的に亢進するために出現する血圧上昇である。したがって褐色細胞腫では、まず α 遮断薬を投与する。 α 遮断薬を投与していない褐色細胞腫に対して β 遮断薬を投与するのは禁忌である。また、 β 遮断薬とインスリンと

の併用による遷延性低血糖の際、アドレナリン分泌亢進により血圧上昇がみられる。

一方、降圧薬中止により急激に血圧上昇をきたす現象を中断症候群という。有名なものはクロニジン中止時の血圧上昇で、やはり交感神経系の亢進によるものである。

●おわりに

日常診療における本態性高血圧の診断は、他の原因にもとづく高血圧 (二次性高血圧) の除外によりなされるが、その際に医原性高血圧の存在を念頭においておくことはきわめて重要で、来院以前の治療歴を必ず聴取し、血圧上昇の原因となる薬剤の服用の有無を確認しておくべきである。



文 献

- 1) 藤田利郎ほか：メディカル用語ライブラリー—高血圧，羊土社，東京，1995，p121
- 2) Mo W *et al* : *Am J Hypertens* 11 : 708, 1998
- 3) 岡本健志ほか：麻酔 45 : 1083, 1996
- 4) Sasao J *et al* : *Anesth Analg* 82 : 362, 1996
- 5) de Leeuw PW *et al* : *Drugs & Aging* 11 : 178, 1997
- 6) Kawabe H *et al* : *Jap Heart J* 26 : 557, 1985