本態性高血圧症の循環動態に及ぼす α , β 遮断剤 Arotinolol (S-596), α 遮断剤 Bunazosin (E-643)および Prazosin の効果の比較

築山 久一郎* 大塚 啓子*

(受付: 1984年 1月 6日)

Hemodynamic Effects of the α , β Blocker Arotinolol and the α Blockers Bunazosin and Prazosin in Essential Hypertension

Hisaichiro TSUKIYAMA and Keiko OTSUKA

* Department of Cardiovascular Diseases, Kanagawa Medical Center
for Adults, Yokohama

Hemodynamic studies using radiocardiography with radioactive iodinated human serum albumin [RIHSA] were performed in thirty-four patients with essential hypertension before and during treatment with oral arotinolol, bunazosin and prazosin, and these effects were compared with those in twenty-one patients treated with propranolol and labetalol in a previous study.

α -Blockade with bunazosin and prazosin decreased systolic and diastolic blood pressure without any significant change in cardiac index (CI), and tended to reduce total peripheral resistance index (TPRI). α , β -Blockade with labetalol tended to reduce heart rate and reduced TPRI without any change in CI. α , β -Blockade with arotinolol, which had weaker α -blocking activity than labetalol, reduced systolic and diastolic blood pressure, heart rate and CI, and increased TPRI. These effects appeared to be similar to those of β -blockade with propranolol. However, the increase in TPRI with propranolol was greater than that with arotinolol.

These results suggest that vascular β -receptor blocking action may play a part in increasing peripheral resistance, while the α -blocking action on vascular sites may induce vasodilating action with a resultant decrease in TPRI or minimize elevated TPRI with vascular β -blockade according to their potency of the α -blocking activity.

Key words: arotinolol, bunazosin, hemodynamic effects, essential hypertension

* 神奈川県立成人病センター循環器科
〒241 横浜市旭区中尾町54

最近、種々の特異な薬理作用を有する β 遮断剤、特に α 、 β 遮断剤が注目され、また、 α 遮断剤、特に α_1 受容体遮断剤も、臨床応用が試みられている。 α 、 β 遮断剤の血管系 α 受容体遮断効果は、全身血管のみならず冠動脈の拡張効果を生ずる可能性があり¹⁾、血管系 β 受容体遮断下における α 受容体の遮断効果が注目されている。今回、我々は、本態性高血圧症患者に新たな α 、 β 遮断剤 arotinolol (S-596, 住友化学工業株式会社)、 α 遮断剤 bunazosin (E-643, エーザイ株式会社)、従来より使用されている prazosin (Minipress[®], ファイザー株式会社)を短期経口投与し、それらの循環動態に及ぼす影響を、既に報告した propranolol²⁾, labetalol²⁾と比較し報告する。なお、これら薬剤の降圧下の循環動態上の効果を明確にする目的で、降圧例を別に検討し、また、それらの効果は、投与対象の病態により相違をきたす可能性があるため、心拍出量が正常範囲にある症例につき検討を加える。

対象および方法

外来の本態性高血圧症 36 例を対象として、二次性高血圧症の疑いのある症例を除外した。同時にこれらの対象が、WHO I, II 期、重篤な臓器障害を有さない III 期にある症例とし、不整脈、腎障害の合併があり、また insulin および経口糖尿病治療薬を服用している糖尿病患者などの今回の検索に不適と判定される症例を除外した。これらの症例を未治療状態にて 4 週間観察の後に、循環動態検査を RIHSA (radioactive iodinated human serum albumin) の投与による体外計測により行った。すなわち、被験者の前胸壁に直交する二次元の指標をおき、胸部 X 線撮影を仰臥位にて行った。これより得られた心陰影および指標をもとに右室および左室前に相当する胸壁上に scintillation detector を指向させた。仰臥位安静 20 min 後に脈拍、血圧測定を行った。血圧測定は左上腕にて水銀血圧計を用い、非観血的に測定した。次いで肘静脈より RIHSA 60-80 μ Ci を one bolus として急速注入し、直ちに生理的食塩

水 20 ml の flush を行い、心放射図を描記した RIHSA 使用による心拍出量測定では venous delay が問題とされるため、左心 curve の peak 時には右心 curve が頂値の 50% 以下であることを確認した³⁾。これより 10 min 後に他側肘静脈より採血した。これらより循環血液量、心拍出量を算出した。平均血圧は、拡張期圧に脈圧の 1/3 を加え、全末梢抵抗係数は以下の式より算出した。

$$\begin{aligned} \text{全末梢抵抗係数 (dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2) = \\ \text{平均血圧 (mmHg)} / \text{心係数 (1/min/m}^2) \\ \times 1.332 \times 60 \end{aligned}$$

未治療状態の循環動態検査を施行後 arotinolol 20 mg/日、bunazosin 3 mg/日を初回投与量とし、降圧効果が不十分な症例では、自覚症状の増悪および副作用の発現が無い場合に 2 週毎に増量した。投与量として、2 週毎の外来通院時に、坐位血圧 140/90 以下とならない場合、増量を試みた。自覚症状の増悪および副作用の発現がない場合、arotinolol では 40 mg/日、bunazosin では 9 mg/日、prazosin では 6-12 mg/日まで増量した。Arotinolol および bunazosin は、本邦において、前述の投与量が使用されている。Arotinolol 投与例 12 例 (平均 51.8 歳) は 20-40 mg/日 (平均 38.3 mg/日) を 6-7 週 (平均 6.1 週) 投与後に、bunazosin 投与例 9 例 (平均 50.2 歳) 中、継続的な服薬が可能であった 7 例 (平均 50.1 歳) は 3-9 mg/日 (平均 6.0 mg/日) を 6 週後に前述と同様に循環動態検査を施行した。

また、同様に外来の本態性高血圧症患者 15 例 (平均 49.6 歳) に prazosin 6-12 mg/日 (平均 8.3 mg/日) を経口投与し、服用開始より平均 7.9 週後に安静時循環動態検査を再度施行した。服薬と循環動態検査との時間的な関係は、arotinolol では 1 日 2 回投与を行い、朝食後の服薬 6-7 hr 後に循環動態検査を行い、bunazosin および prazosin は 1 日 3 回投与を行い、昼食後の服薬 2-3 hr 後に行った。これらの薬剤、および同様の方法で循環動態上の検査を行い比較に用いた propranolol, labetalol の薬理作用および投与量を Fig. 1 に示す。これらの症例を、全体例とし

Beta ₂ -receptor Blockade	Beta ₁ -receptor Blockade	Alpha ₁ -receptor Blockade
Propranolol 60-120mg (av 72.5mg)		
Arotinolol (S-596) 20-40mg (av 38.3mg)		
Labetalol 150-300mg (av 200mg)		
Bunazosin 3-9mg (av 5.7mg)		
Prazosin 6-12mg (av 8.3mg)		

Fig. 1 今回の検討に用いた各種の薬剤の薬理作用と循環動態検査時の投与量とを図示する。Bunazosin 投与量は、投与例 9 例（中止例 2 例を含む）を示す。循環動態施行例 7 例の平均 bunazosin 投与量は 6.0 mg/日である。

て循環動態上の諸指標の変動を検討し、さらに、平均血圧 10 mmHg 以上の降圧をきたした症例を降圧反応例として別に検討した。

α 、 β 遮断剤の効果は、投与前の病態により異なる可能性あり、 β 遮断作用のある arotinolol では、投与前の心拍出量を基準として投薬前後の変動を検討し、さらに、人為的に投薬前の心係数を 3.00-5.00 l/min/m² を正常範囲とし、これらの薬剤が、その範囲の症例の循環動態上の指標に及ぼす効果を検討した。本実験とは別に施行した対照の検査は、本態性高血圧症患者 12 例を、5 週間の無投薬観察期間の後、同様に再度循環動態検査を施行した。なお、統計学的検討は、paired t-test により行った。

成 績

1. Arotinolol 投与群 12 例, bunazosin 投与群 7 例, prazosin 投与群 15 例の短期投与下の検討

Arotinolol 投与群, bunazosin 投与群, prazosin 投与群, 無投薬対照群の循環動態を Tab. 1 に示す。

1) 血圧

Arotinolol 投与群 12 例の収縮期圧, 拡張期圧, 平均血圧はともに有意に下降し ($P < 0.005$), bunazosin 投与群 7 例の収縮期圧 ($P < 0.005$), 拡張期圧 ($P < 0.025$), 平均血圧 ($P < 0.005$) も有意に下降した。Prazosin 投与群 15 例も同様に収縮期圧, 拡張期圧, 平均血圧が有意に下降した ($P < 0.005$)。なお, 無投薬対照群の収縮期圧, 拡張期圧, 平均血圧に有意の変動を認めなかった。

2) 脈拍数

Arotinolol 投与群で脈拍数の減少は大であり ($P < 0.005$), prazosin 投与群でも減少が観察された ($P < 0.025$)。Bunazosin 投与群および無投薬対照群では、脈拍数の有意の変動は観察されなかった。

3) 循環血液量

Arotinolol 投与群で循環血液量の減少 ($P < 0.05$), prazosin 投与群で循環血液量の増加が観察された ($P < 0.05$)。Bunazosin 投与群および無投薬対照群では、循環血液量の有意の変動は観察されなかった。

4) 心拍出量

Arotinolol 投与群で心拍出量の減少 ($P < 0.01$) が観察されたが、他の bunazosin 投与群, prazosin 投与群, 無投薬対照群では心拍出量の変動は有意でなかった。

5) 全末梢抵抗係数

全末梢抵抗係数は、arotinolol 投与群で増加傾向がみられたが有意でなく、bunazosin 投与群および prazosin 投与群で減少傾向が観察され、無投薬対照群では不変であった。

少数例であるが、arotinolol 投与群 12 例で平均血圧の変動と全末梢抵抗係数の変動とは正の相関関係が観察され ($r = 0.628$, $P < 0.05$), また、prazosin および bunazosin 投与群計 22 例において同様に正の相関関係が観察された ($r = 0.528$, $P < 0.05$) (Fig. 2)。

なお, bunazosin 投与例 9 例中 2 例で薬剤の投与を中止した。1 例は、53 歳, 女性で, bunazosin 3 mg/日投与開始直後より血管拡張性と推測される頭痛が生じ、2 日で服薬を中止した。中止

Tab. 1a Hemodynamic Effects of Arotinolol, Bunazosin and Prazosin in Essential Hypertension
(1) Arotinolol

Case	Sex	Age (yrs)		Arterial blood pressure			Pulse rate	Total blood volume(1 m ²)	Cardiac index	Total peripheral resistance index
				Systolic	Diastolic	Mean				
1	M	64	Control	168	96	120	58	3.18	3.33	2,881
			Treated	166	100	122	54	3.02	2.62	3,722
2	F	47	Control	192	114	140	64	2.90	3.72	3,008
			Treated	188	112	137	66	2.65	3.12	3,465
3*	F	51	Control	176	98	124	88	2.85	3.89	2,549
			Treated	152	84	107	64	2.99	3.17	3,172
4*	M	47	Control	170	106	127	78	3.03	4.54	2,243
			Treated	136	88	104	60	2.98	4.06	2,049
5*	M	42	Control	172	112	132	65	2.07	5.42	1,946
			Treated	152	104	120	60	2.92	4.27	2,245
6*	F	45	Control	184	98	127	98	2.93	6.78	1,496
			Treated	164	86	112	68	2.37	4.47	2,004
7*	F	49	Control	170	108	129	64	2.47	2.92	3,526
			Treated	160	80	107	50	2.64	2.71	3,142
8*	F	53	Control	162	98	119	92	2.79	7.65	1,246
			Treated	140	86	104	60	2.67	4.00	2,078
9*	F	57	Control	164	94	117	64	2.70	3.34	2,810
			Treated	134	74	94	54	2.38	3.42	2,195
10*	F	63	Control	200	92	128	58	2.76	3.26	3,134
			Treated	162	82	108	46	2.44	2.22	3,915
11*	F	49	Control	174	112	133	62	2.40	4.06	2,614
			Treated	152	80	104	66	2.44	3.77	2,207
12*	F	55	Control	162	96	118	56	2.87	4.14	2,280
			Treated	132	82	99	42	2.84	2.67	2,959
Total cases		51.8 ±2.0	Control	175 ±3	102 ±2	126 ±4	72 ±4	2.83 ±0.07	4.42 ±0.43	2,478 ± 194
			Treated	153*** ±5	88*** ±3	110*** ±3	57*** ±2	2.74** ±0.07	3.38** ±0.21	2,763 ± 205
Respon- ders(*)		51.1 ±1.9	Control	173 ± 3	102 ± 2	125 ± 2	73 ±2	2.79 ±0.07	4.60 ±0.49	2,384 ± 222
			Treated	148*** ±4	85*** ±2	106*** ± 2	57 ±3	2.72 ±0.08	3.48*** ±0.24	2,597 ± 207

The average daily dose was 38.0 mg in the "responders" and 40.0 mg in the "non-responders".

後、直ちに症状の改善をみた。第2例は、48歳、女性で、bunazosin投与開始後の降圧効果が不十分なため、6 mg/日に増量したところ、動悸が生じ、血圧は176/106と上昇し、脈拍数120拍/分となった。Bunazosin投与を中止し、 β 遮断剤に変更したところ、症状は消失した。Arotinololとprazosin投与では、副作用による投与中止例は

なかった。

2. 降圧反応例における各薬剤の効果

Arotinolol投与群のうちの降圧反応例では、全症例で観察された心拍出量の有意の減少がみられ ($P < 0.025$)、全末梢抵抗係数の増加傾向は降圧反応例で、その程度がやや小である傾向がみられた。

Tab. 1b (Continued)
(2) Bunazosin

Case	Sex	Age (yrs)		Arterial Systolic	blood pressure Diastolic	Mean	Pulse rate	Total blood volume(1/m ²)	Cardiac index	Total peripheral resistance index
1	M	60	Control	182	96	125	66	3.67	4.43	2,255
			Treated	162	94	117	64	3.78	4.29	2,175
2*	M	52	Control	162	102	122	84	3.33	5.89	1,655
			Treated	142	88	106	70	3.10	4.26	1,988
3*	F	48	Control	174	102	126	82	2.79	3.89	2,589
			Treated	142	84	103	68	2.87	3.98	2,073
4*	F	52	Control	172	118	136	72	2.96	3.42	3,176
			Treated	162	103	123	75	3.07	3.80	2,580
5*	F	47	Control	162	102	122	66	2.48	3.00	3,251
			Treated	128	88	101	68	2.51	3.09	2,623
6*	M	41	Control	160	108	125	66	3.23	4.29	2,335
			Treated	130	84	99	82	3.29	5.27	1,500
7	F	51	Control	180	106	131	64	3.32	3.96	2,637
			Treated	180	104	129	80	3.31	3.86	2,674
Total cases		50.1 ±2.2	Control	170 ±3	105 ±3	127 ±2	71 ±3	3.11 ±0.15	4.12 ±0.35	2,557 ±206
			Treated	150*** ±7	92** ±3	111*** ±4	72 ±3	3.13 ±0.15	4.08 ±0.25	2,230 ±161
Respon- ders(*)		48.0 ±2.0	Control	166 ±3	106 ±3	126 ±3	74 ±4	2.96 ±0.15	4.10 ±0.50	2,601 ±293
			Treated	141*** ±6	89*** ±4	106*** ±4	73 ±3	2.97 ±0.13	4.08 ±0.35	2,153 ±208

The average daily dose was 5.4 mg in the "responders" and 7.5 mg in the "non-responders."

Fig. 2 α , β 遮断剤 arotinolol 投与群, α 遮断剤 bunazosin, prazosin 投与群で, 平均血圧と循環動態の諸指標の変動との相互関係をみた. 平均血圧と末梢抵抗の変動とは, 有意の正相関を観察した.

Bunazosin 投与群では全症例および降圧反応例ともに心拍出量の変動は観察されず, 降圧反応例で全末梢抵抗係数の減少が大である傾向が観察された. Prazosin 投与群も, bunazosin 投与群と同様に, 降圧反応例で全末梢抵抗係数の有意の減少がみられた (Tab. 1).

3. 心拍出量が正常範囲にある症例における各薬剤の効果

対照期の心 pump 機能により β 遮断剤の効果が異なる可能性があり, arotinolol 投与例で検討した. これらの症例を人為的に心拍出量の多い症例より少ない症例の順に並べ, 第一群は第 1 例より第 5 例とし, 第 2 群は第 1 例を除き第 2 例より第 6 例と, 順次, 8 群に分け, 各循環動態諸指標の検討を行うと, 高心拍出量例で, 心拍出量減少が大であり, これに対応して全末梢抵抗係数の増加

Tab. 1c (Continued)
(3) Prazosin

Case	Sex	Age (yrs)		Arterial Systolic	blood pressure Diastolic	Mean	Pulse rate	Total blood volume(1/m²)	Cardiac index	Total peripheral resistance index	
1*	M	59	Control	162	98	119	62	2.84	3.17	3,009	
			Treated	138	176	97	60	3.06	3.43	1,788	
2	M	51	Control	162	106	125	86	3.19	4.77	2,088	
			Treated	156	106	123	62	3.28	4.98	1,967	
3*	F	53	Control	172	112	132	84	2.73	5.01	2,105	
			Treated	142	102	115	78	2.63	4.71	1,956	
4	F	56	Control	192	103	133	82	2.69	6.51	1,534	
			Treated	170	104	126	80	2.76	4.18	2,409	
5*	F	34	Control	172	118	136	78	3.31	5.00	2,173	
			Treated	142	90	107	56	2.90	3.27	2,621	
6*	M	48	Control	187	130	148	68	2.88	3.49	3,385	
			Treated	176	118	137	64	3.36	3.98	2,754	
7	M	63	Control	162	90	114	68	2.24	2.85	3,194	
			Treated	164	90	115	63	2.45	2.75	3,341	
8	M	48	Control	160	90	113	68	2.85	4.62	1,959	
			Treated	150	90	110	62	2.89	2.34	3,754	
9*	M	28	Control	164	110	124	60	2.25	3.99	2,485	
			Treated	142	88	106	68	3.40	3.93	2,155	
10*	M	51	Control	178	114	135	64	2.22	2.59	4,166	
			Treated	150	92	111	63	2.91	3.63	2,451	
11*	M	51	Control	206	96	133	56	2.90	3.51	3,026	
			Treated	164	92	116	54	3.20	3.35	2,767	
12*	M	56	Control	164	104	124	72	2.90	2.87	3,453	
			Treated	144	86	105	60	3.07	3.09	2,741	
13*	F	44	Control	174	100	125	60	2.76	3.99	2,506	
			Treated	152	86	108	56	2.81	5.07	1,702	
14	M	59	Control	188	108	135	76	2.36	2.66	4,056	
			Treated	190	96	127	72	2.23	2.14	4,742	
15	M	43	Control	180	110	133	76	3.34	4.45	2,389	
			Treated	174	104	127	75	3.73	5.16	1,967	
Total cases			49.6 ±2.5	Control	175 ±4	106 ±3	128 ±3	71 ±2	2.83 ±0.09	3.97 ±0.28	2,768 ±201
				Treated	157*** ±4	95*** ±3	115*** ±3	65*** ±2	±2.98** 0.10	3.73 ±0.24	2,608 ±212
Responders(*)			47.1 ±3.4	Control	175 ±5	109 ±4	131 ±3	67 ±3	2.86 ±0.11	3.74 ±0.28	2,923 ±225
				Treated	150*** ±4	92*** ±4	111*** ±4	62 ±2	3.04 ±0.08	3.83 ±0.22	2,326** ±144

Values are expressed as mean ± SE. "Responders"(*) indicate Cases in which a reduction in mean blood pressure by more than 10 mmHg occurred after taking each of these drugs. Asterisks show statistical significance (*** = P < 0.005; ** = P < 0.01; * = P < 0.025; * = P < 0.05).

The average daily dose was 7.7 mg in the "responders" and 7.8 mg in the "non-responders."

が大である傾向が観察された (Fig. 3). これらの効果を除外するため, 対照期の心拍出量が, 3.00~5.00 l/min/m²にある症例につき, arotinolol, bunazosin, prazosin の循環動態に及ぼす影響を, 既に報告した propranolol, labetalol と比較した (Fig. 4, Tab. 2).

Propranolol, arotinolol および prazosin で脈拍数の減少が有意であり, labetalol でも減少傾向が観察された. 心拍出量は, propranolol, arotinolol とともに同程度の減少が観察されたが, そ

Fig. 3 Arotinolol 投与群を心係数に基づき 5 例ずつの 8 群の subgroups に分類し, 循環動態の諸指標の変動と薬理作用の関係を検討した. 薬剤投与前の心係数の高値例の群で arotinolol により心係数の減少が大である傾向をみた.

Fig. 4 心係数 3.00~5.00 l/min/m²にある高血圧症例の循環動態上の諸指標の変動を示す. 各薬剤につき左側は投与前, 右側は投与中の値を示す.

Tab. 2 Hemodynamic Effects of Propranolol, Arotinolol, Labetalol, Bunazosin and Prazosin in Essential Hypertension

Drug	No. of cases	Age (yrs)	Arterial blood pressure (mmHg)		Mean	Pulse rate (beats/min)		Total blood volume (l/m ²)		Cardial index (l/min/m ²)		Total peripheral resistance index	
			Systolic	Diastolic		Control	Treated	Control	Treated	Control	Treated	Control	Treated
Propranolol	12	41.8	165	98	119	117	79	63****	2.82	2.84	4.73	3.87**	2,078
		±2.6	±3	±4	±3	±5	±3	±2	±0.09	±0.12	±0.27	±0.31	±117
4(R)	45.3	163	139	97	119	103	74	61	2.96	2.96	4.03	2.99	2,383
		±4.7	±4	±4	±3	±4	±3	±3	±0.15	±0.22	±0.28	±0.48	±166
Arotinolol	12	51.8	175	102	126	110**	72	57****	2.83	2.74*	4.42	3.38**	2,478
		±2.0	±3	±2	±3	±2	±3	±4	±0.07	±0.07	±0.43	±0.21	±194
10(R)	51.1	173	148**	101	125	106**	73	57****	2.79	2.72	4.60	3.48**	2,384
		±1.9	±4	±2	±2	±2	±2	±5	±0.07	±0.08	±0.49	±0.24	±222
Labetalol	9	46.0	182	103	130	118**	69	61	2.62	2.76	3.76	3.92	2,934
		±2.1	±8	±4	±5	±6	±3	±5	±0.13	±0.08	±0.31	±0.36	±269
5(R)	47.2	185	156**	103	132	114**	67	61	2.77	2.88	3.92	4.04	2,831
		±2.7	±0	±5	±6	±6	±4	±8	±0.15	±0.08	±0.45	±0.64	±350
Bunazosin	7	50.1	170	105	127	111**	71	72	3.11	3.13	4.12	4.08	2,557
		±2.2	±3	±3	±2	±4	±3	±3	±0.15	±0.15	±0.35	±0.25	±206
5(R)	48.0	166	141**	106	126	106**	74	73	2.96	2.97	4.10	4.08	2,601
		±2.0	±3	±3	±3	±4	±4	±3	±0.15	±0.13	±0.50	±0.35	±293
Prazosin	15	49.6	175	106	128	115**	71	65**	2.83	2.98*	3.97	3.73	2,768
		±2.5	±4	±3	±3	±3	±2	±2	±0.09	±0.10	±0.28	±0.24	±201
9(R)	47.1	175	150**	109	131	111**	67	62	2.86	3.04	3.74	3.83	2,923
		±3.4	±5	±4	±3	±4	±3	±2	±0.11	±0.08	±0.28	±0.22	±225
Control	12	50.0	164	103	123	121 ^u	61	61 ^u	3.08	2.95 ^u	3.75	3.62 ^u	2,680
		±3.4	±5	±3	±3	±4	±1	±2	±0.17	±0.14	±0.16	±0.18	±128

Values are expressed as mean ± SE. Re-examination of the hemodynamics was performed after 5-week untreated period (u) and then compared to the hemodynamics in the control condition. "Responders"(R) indicate cases in which a reduction in mean blood pressure by more than 10 mmHg occurred after taking each of these drugs. Asterisks show statistical significance. (** = P < 0.005; * = P < 0.01; ** = P < 0.025; * = P < 0.05).

の減少は、arotinolol 群で有意であった。Labetalol, bunazosin, prazosin 投与群では、ほとんど変動は観察されない。

全末梢抵抗係数の増加は、propranolol 投与群で有意でないが観察され、arotinolol 投与群で変動を観察し得ないことと対照的である。Labetalol, bunazosin 投与群で減少傾向が観察され、prazosin 投与群で、その減少は有意であった。

考 案

最近、降圧剤として種々の α , β 受容体遮断剤が開発され、心血管系における α , β 受容体の相互関係が注目されている。1960 年代初期には、一般に心筋には β 受容体のみが存在しているとされていた⁴⁾。しかし、動物実験上、低濃度の phenylephrine が、心筋標本で陽性変力作用を呈するとされ⁵⁾、これが、 α 遮断剤により拮抗されることより、心筋には α 受容体が存在し、この受容体の賦活化は、陽性変力作用を生じうると考えられている。しかし、一部には、非特異的な phenylephrine の効果も α 遮断剤により遮断されとの見解もある。現在、心 α 受容体の遮断効果の臨床的な意義は、充分には解明されていない。

一方、 β 遮断剤の循環動態上の効果は、次第に明らかにされてきたが、その降圧機序は充分には解明されていない。 β 遮断剤の投与により奇異性血圧上昇を示す症例があるが、これは、内因性 catecholamines 増加に対し、 β 遮断剤による血管系 β 受容体遮断効果は血管拡張作用を抑制し、血管系 α 受容体の刺激効果である血管収縮作用が前面に出ると考えられている⁶⁾。また、clonidine と β 遮断剤の併用では、clonidine による中枢性降圧効果と効果器側の末梢血管系 α_2 受容体刺激作用による昇圧効果の総合効果が、 β 遮断剤単独投与の降圧効果に影響を与えると推測され、両剤併用で昇圧を来したとの報告がある。

動物実験上、食塩過剰状態には心 β 受容体の感受性には変化はないが、血管系 β 受容体の感受性の亢進を示唆する成績⁷⁾があり、臨床的には、体

液貯留の増加を伴うと考えられる低 renin 性高血圧で降圧反応例が少なく、むしろ昇圧例が観察されること⁸⁾より、血管系 β 受容体遮断効果と相対的にも血管系 α 受容体の役割りが注目される。

今回、 β 遮断作用のみを有する propranolol, α , β 遮断剤 arotinolol, labetalol, α 遮断剤 bunazosin, prazosin の効果を本態性高血圧症例において比較検討した。 α , β 遮断剤 arotinolol, β 遮断剤 propranolol と同様に心拍出量の減少を来したが、末梢抵抗の増加は少なく、循環調節上の心拍出量の減少に対応した末梢抵抗の増加と血管系 β 受容体遮断作用に起因する末梢抵抗の増加を arotinolol の α 遮断作用が減殺する可能性が示された。さらに、arotinolol と比較し α 遮断作用の比の高い labetalol では、心拍出量減少は明らかでなく、これは血管系 α 遮断作用による心への後負荷の減少が心 pump 機能の抑制を減じた可能性が推測される。今回、心拍出量が 3.00-5.00 l/min/m² と正常範囲にある症例のみを対象として、循環動態諸指標の変動をみると、この関係は、さらに明確になる。すなわち、propranolol と arotinolol は、同程度の心拍出量の減少効果が認められながら、末梢抵抗の増加は、propranolol 投与群に大であり、arotinolol 投与群において血管系 α 受容体遮断効果が末梢抵抗増加の程度を少なくすることが関与している可能性がある。一方、arotinolol より α 受容体遮断作用が大である labetalol は、さらに末梢抵抗を下降させ、心への後負荷の減少は、心 β 遮断効果による心 pump 機能抑制を減じ、効果的に心拍出量の変動を少なくしていると推測される。 α , β 遮断剤 arotinolol の降圧効果と循環動態上の諸指標との関係をみると Fig. 2 に示すように、平均血圧の変動と全末梢抵抗係数の変動とは正の相関を示し (Fig. 2)、各種の β 遮断剤に観察された成績⁹⁾と一致した。 α 遮断剤 bunazosin, prazosin も同様に正の相関が観察され、両者の回帰直線は前者より後者が、右に偏位している。本実験に使用した arotinolol 投与量は、降圧反応例で平均 38.0 mg/日、非反応例で平均 40.0 mg/日であり、bunazosin

は、降圧反応反応例で平均 5.4 mg/日、非反応例で平均 7.5 mg/日であり、また、prazosin 投与量も反応例で平均 7.7 mg/日、非反応例平均 7.8 mg/日であり、その降圧反応が投与量に依存するとは考え難い。従って、これらの成績より、末梢抵抗の上昇に交感神経系の賦活化の関与が大で、血管系の器質的な変化が少ない場合、降圧反応が大となると推測される。

α 遮断剤、 α 、 β 遮断剤の循環動態上の効果の相違は、同一の平均血圧の下降では、 α 遮断剤では、 α 、 β 遮断剤に比し、末梢抵抗の減少が大であり、現象的には、 α 、 β 遮断剤では心 β 遮断効果による心拍出量の減少が、降圧に関与すると推測される。最近、種々の α 、 β 遮断剤が開発中であり、 α 遮断作用と β 遮断作用の比が論議されているが、本実験からは、その結論は得られない。しかし、一部の報告では、 α 、 β 遮断剤の α 遮断作用は、長期に服用すると失われるとの報告¹⁰⁾もあり、さらに長期の検討が必要である。

α 遮断剤は、血管系 α 受容体の遮断効果により血管拡張作用を示し、心に対しては、(1)心 α 遮断作用による心筋収縮性の減弱、(2)血管系 α 遮断作用による反射性交感神経系の賦活化、(3) pre-synaptic α -receptor (α_2 受容体) 遮断作用による negative feed-back 機構の作動による norepinephrine の遊出増加が関与すると考えられている。本実験に用いた labetalol, arotinolol, bunazosin, prazosin は、いずれも α_1 受容体だけの遮断作用を有すると報告され、 α_2 受容体を介する norepinephrine 遊出増加の関与は考え難い。Bunazosin による降圧は血管系 α 遮断作用を介するとされ、心に対しては心房筋の収縮力を軽度であるが増強し、さらに epinephrine, isopoteranol の陽性変力作用が bunazosin の共存により増強するとする実験成績があり、一方、イヌの心肺標本で心拍数、心筋収縮性への直接作用はみられず、epinephrine, isopoteranol の心刺激効果に影響を与えないとする異論もあり、その機序の詳細は不明である。

少数例の検討ではあるが、bunazosin により本

態性高血圧症例の循環動態上、脈拍数、心拍出量に変動がなく、末梢抵抗の減少傾向をみた。これは、心 α 受容体遮断効果による心 pump 機能の低下は観察されず、これらの循環動態上の変化は、主として血管系 α 遮断作用による血管拡張効果が関与すると考えられる。また、bunazosin 投与が心 pump 機能に影響を与えない今回の実験成績は、従来の非選択性 α 遮断剤が心 pump 機能を亢進させるとの成績と異なり、交感神経末端の pre-synaptic α -receptor の遮断による norepinephrine 遊出増加を来たさない可能性が示唆される。しかし、bunazosin 投与例中 2 例に心悸亢進などの症状が発現し中止していることを考慮すると、心への影響は、さらに多数例での検討を要する。 β 遮断剤の降圧機序は明確でないが、末梢抵抗の減少が関与するとすれば、上述の薬剤の循環動態上の諸指標の変動と薬理作用の関係につき、Fig. 5 に

Fig. 5 循環動態上の諸指標の変動と薬理作用の関係について、上述のような関係を想定することが可能である。 β 遮断剤に共通の降圧機序として末梢抵抗の下降が関与すれば、これと血管系 α 遮断作用により心への後負荷が変わり、心 pump 機能は影響を受けると推測される。心拍出量の減少は圧受容体の反射を介し、末梢抵抗は増加する。これらの薬剤の効果は上述の作用の総和になると考えられる。すなわち、 β 遮断剤では心拍出量は減少し、末梢抵抗は増加する。 α 遮断作用の弱い α 、 β 遮断剤では心拍出量は減少し、末梢抵抗の増加の程度が軽度となり、 α 遮断作用が強くなれば α 、 β 遮断剤により心拍出量は不変のまま、末梢抵抗が減少し、 α 遮断剤の効果と類似する（↑は増加を、↓は減少、=は不変を示す。↑の大小はその程度を示す）

示するような関係を想定することが考えられる (Fig. 5).

Prazosin 投与例で収縮期圧, 拡張期圧の有意の下降を観察し, bunazosin と同様に全末梢抵抗係数の減少傾向を観察し, その減少は降圧反応例で有意であった. Prazosin は, 抵抗血管系のみならず容量血管系に作動し, 循環血液量が増加している可能性があり, prazosin 投与例での心拍出量減少は, 容量血管系の拡張により心への静脈還流を減少させ, みかけ上, 末梢抵抗の減少が少ない可能性がある. 本実験において, prazosin により有意の心拍数の減少が観察された. 既に, 著者らは, 少数例の検討で, prazosin は心拍数に変動をきたさないと報告した¹¹⁾. 徐脈効果に関しては, 今回の実験では, 薬剤投与前の心拍数が平均 71 拍/分と, 従来の成績¹¹⁾より平均 4 拍/分多く, さらに症例数の多いことが有意な変化をきたしたことに関与する可能性がある. しかし, 最近, 心 α 受容体遮断を介する徐脈効果も実験的に報告され, さらに, 今後の検討を要する.

まとめ

今回, 新たな α , β 遮断剤 arotinolol (S-596), α 遮断剤 bunazosin (E-643), prazosin を短期経口投与し, 本態性高血圧症の循環動態に及ぼす影響を propranolol, labetalol と比較した. 血管系 β 受容体遮断効果が末梢抵抗を上昇させるため, β 遮断剤が同時に α 遮断作用を有することは, 末梢抵抗の増加を減殺ないし末梢抵抗を減少させると推測される. すなわち, α , β 遮断剤 arotinolol では, β 遮断剤 propranolol と同程度の心拍出量の減少も示しながら, propranolol ほどは末梢抵抗の増加をきたさないと推測される. 一方, それらの α 遮断作用は, その程度により心への負荷を減じ, 心 pump 機能を修飾すると考えられる.

血管系 α 受容体遮断作用を有する prazosin, bunazosin はいずれも, 心拍出量に影響を与えず, 末梢抵抗係数の減少傾向を観察した. しかし, 前者は, 循環血液量の増加傾向が観察され, 容量血管系への効果が推測され, 両者の差異のある可能

性がある.

文 献

- 1) Gagnon, R. -M., Morissette, M., Presant, S. et al. : Hemodynamic and coronary effects of intravenous labetalol in coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, **49** : 1267-1269 (1982).
- 2) Tsukiyama, H., Otsuka, K. and Higuma, K. : Effects of β -adrenoceptor antagonists on central haemodynamics in essential hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **13** (Suppl. 2) : 269-278 (1982).
- 3) Fouad, F. M., Tarazi, R. C., MacIntyre, W. J. et al. : Venous delay, a major source of error in isotopic cardiac output determination. *Am. Heart J.*, **97** : 477-484 (1979).
- 4) Scholz, H. : Effects of beta and alpha-adrenoceptor activators and adrenergic transmitter releasing agents on the mechanical activity of the heart. Szekeres, L. (Ed.) : *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 54/1 : *Adrenergic Activators and Inhibitors, Part I*. Springer-Verlag, Berlin, pp. 651-733 (1980).
- 5) Schümann, H. J., Endoh, M. and Wagner, J. : Positive inotropic effects of phenylephrine in the isolated rabbit papillary muscle mediated both α - and β -adrenoceptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **284** : 133-148 (1974).
- 6) Drayer, J. I. M. and Weber, M. A. : Anti-hypertensive agents which inhibit sympathetic activity : Potentially adverse effects of combination treatment. *Am. Heart J.*, **104** : 660-664 (1982).
- 7) Katovich, M. J. and Fregly, M. J. : β -Adrenergic responsiveness in deoxycorticosterone-salt-induced hypertension in rats. Fregly, M. J. and Kare, M. R. (Eds.) : *The role of salt in cardiovascular hypertension*, Academic Press, N. Y., pp. 293-312 (1982).
- 8) 築山久一郎, 大塚啓子, 日隈菊比呂ほか : β 遮断剤による奇異性血圧上昇. *医学のあゆみ*, **108** : 307-312 (1979).
- 9) Tsukiyama, H., Otsuka, K., Horii, M. et al. : Possible significance of the pharmacological differentiation of beta-blocking agents in hemodynamic effects in essential hypertension. *Jpn. Circ. J.*, **47** : 313-322 (1983).
- 10) Semplicini, A., Pessina, A., Rossi, G. P. et al. : Alpha-adrenoceptor blockade by labetalol

during long-term dosing. Clin. Pharmacol. Ther., 33 : 278-282 (1983).

- 11) 築山久一郎, 大塚啓子 : 血管拡張剤 prazosin

の本態性高血圧症の循環動態におよぼす影響.
臨床成人病, 8 : 105-111 (1978).