本態性高血圧症の血圧日内変動に及ぼす Urapidil 徐放カプセルの影響

武田 忠直^{*1} 生野 善康^{*1} 金子 好宏^{**2}
安田 寿一^{*3} 吉 永 馨^{*4} 稲垣 義明^{*5}
石井 當男^{*6} 谷口 興一^{*7} 水野 康^{*8}
国府 達郎^{*9} 荒川 規矩男^{*10}

*) 論文執筆者 ***) 世話人

(受付: 1985 年 10 月 16 日)

The Influence of BKU (Urapidil Retard Capsules) on Diurnal Variations of Blood Pressure in Patients with Essential Hyper- tension

Tadanao TAKEDA^{*1} Yoshiyasu IKUNO^{*1} Yoshihiro KANEKO^{**2}
Hisakazu YASUDA^{*3} Kaoru YOSHINAGA^{*4} Yoshiaki INAGAKI^{*5}
Masao ISHII^{*6} Koichi TANIGUCHI^{*7} Yasushi MIZUNO^{*8}
Tatsuo KOKUBU^{*9} and Kikuo ARAKAWA^{*10}

*: author, **: chairman

^{*1} The First Department of Internal Medicine, Osaka City University
Medical School, 1-Asahimachi, Abeno-ku, Osaka 545, Japan

^{**2} The Second Department of Internal Medicine, Yokohama City
University

^{*3} Department of Cardiovascular Medicine, Hokkaido University

^{*1} 大阪市立大学医学部第一内科

〒545 大阪市阿倍野区旭町 1-5-7

^{*2} 横浜市立大学医学部第二内科 ^{*3} 北海道大学医学部循環器内科

^{*4} 東北大学医学部第二内科 ^{*5} 千葉大学医学部第三内科

^{*6} 東京大学医学部第二内科 ^{*7} 東京医科歯科大学医学部第二内科

^{*8} 藤田学園保健衛生大学内科 ^{*9} 愛媛大学医学部第二内科

^{*10} 福岡大学医学部第二内科

別刷請求先: 武田忠直^{*1} 大阪市立大学医学部第一内科

School of Medicine

- *⁴ The Second Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine
 - *⁵ The Third Clinical Department of Internal Medicine, Chiba University School of Medicine
 - *⁶ Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo
 - *⁷ The Second Department of Internal Medicine, Tokyo Medical and Dental University
 - *⁸ Department of Internal Medicine, Fujita Gakuen University School of Medicine
 - *⁹ The Second Department of Internal Medicine, Ehime University School of Medicine
 - *¹⁰ The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Fukuoka University
- Requests for reprints should be addressed to* Dr. Tadanao TAKEDA*, The First Department of Internal Medicine, Osaka City University Medical School

The Influence of BKU (urapidil retard capsules) on diurnal variations of blood pressure was investigated in 25 patients with essential hypertension. The drug was given at 60-120 mg daily in divided doses for a period of 5-32 days (average 11.1 days). Blood pressure and heart rate were measured at 9 time-points from 7 : 00 a. m. to 7 : 00 a. m. in the next morning before and after treatment.

Blood pressure was reduced at each time-point, but diurnal variations of blood pressure was not affected by administration of BKU. There was no alteration in heart rate. The drug did not cause undue effects on urine volume and body weight of the patients. No serious side effects attributable to the drug were noted in any patients.

These results suggest that BKU twice daily may be an effective and safe drug in treating essential hypertension.

key words : urapidil, diurnal variations, essential hypertension

Urapidil は、西独 Klemm ら¹⁾により合成、開発された Fig. 1 に示すような arylpiperazine 系の降圧剤であって、中枢および末梢に作用し、末梢血管抵抗を低下させることにより降圧作用を発揮すると Schoetensack ら²⁾が報告している。当

初開発された錠剤は、放出が速く、最高血中濃度に達する時間が短く、血中濃度推移曲線が急峻であったため、起立性調節障害等の副作用の発現が多くみられた³⁾⁴⁾。それで、放出が数時間にわたる徐放性顆粒含有カプセル剤の開発がなされ³⁾、す

分子式: $C_{20}H_{29}N_5O_3$

分子量: 387.5

6-[3-[4-(0-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-propylamino]-1,3-dimethyluracil

Fig. 1 Urapidil の構造式.

で、西独においては、urapidil は 30 mg 含有の徐放性顆粒含有カプセルの 1 回 1 カプセル 1 日 1 ~ 3 回の用法用量で販売されている。

血圧日内変動は、精神・肉体活動、体位変換、夜間睡眠等の変動の種々組み合わせにより構成されている。これらを正確に把握し、適切な血圧管理を行うことは、重症高血圧における過度の降圧の危険を防止したり、血圧が高く変動が大きい場合の合併症の高い危険性を低下させることにつながる。従って、血圧日内変動の測定は降圧剤の効果の評価する方法の一つとして重視されており⁹⁾、投与量、日数、時間の設定といった、きめこまかい投与法決定のよりどころとなるものである。

今回、我々は urapidil 徐放性顆粒含有カプセル（以下 urapidil 徐放カプセル）の 1 日 2 回投与法の妥当性を検討するため、血圧の日内変動試験を行ったので報告する。

対象と方法

1. 対象

昭和 58 年 2 月より昭和 58 年 11 月までに Tab. 1 に示した 16 施設に入院した患者のうち、観察期血圧が、原則として 150/90 mmHg 以上で、WHO 基準 I 期、II 期および重篤な臓器障害を伴わない III 期の本態性高血圧症患者 25 例を対象とした。その内訳は urapidil 徐放カプセル単独投与群 22 例（男 15 例、女 7 例）、サイアザイド剤併用群 3 例（男 2 例、女 1 例）であった。対象の選択に当たり、6 カ月以内に心筋梗塞および脳卒中発作を起こした者、心不全、伝導障害（洞房ブ

Tab. 1 協同研究施設と協同研究者

砂川市立病院	内 科	平林 高之、
北海道大学	循環器内科	安田 寿一、牧口 光幸、
		富田 文
東北大学	第二内科	吉永 馨、阿部 圭志、
		千葉 知
千葉大学	第三内科	稲垣 義明、外間 正英
国立習志野病院	内 科	市川 崇
東京大学	第二内科	石井 富男
東京医科歯科大学	第二内科	谷口 興一、佐竹 以久子
国立病院医療センター	内 科	岸本 道太、中村 雄二
		齊間 恵樹
日赤医療センター	内 科	西山 敬介、猪狩 友行
神奈川県立成人病センター	内 科	薬山 久一郎
横浜市立大学	第二内科	金子 好宏
横須賀市立市民病院	内 科	日隈 菊比呂
藤田学園保健衛生大学	内 科	水野 康、野村 雅則、
		大橋 進、鎗 啓二
大阪市立大学	第一内科	武田 忠直、生野 善康
愛媛大学	第二内科	国府 達郎、日和田 邦男、
		松岡 宏
福岡大学	第二内科	荒川 規矩男、亀井 洋子

ロック、房室ブロック）、徐脈（50 拍/分以下）、頻脈（100 拍/分以上）、高度な肝・腎障害、抑うつ症の既往、妊婦、妊娠の可能性のある者、その他担当医が不適当と判断した患者は除外することとした。

2. 方法

試験薬剤は、urapidil 30 mg 含有徐放カプセルおよび外観上識別のできる観察期用 placebo カプセルを用いた。Placebo カプセルおよび urapidil 徐放カプセルの服用は、朝食および夕食後の 2 回とした。サイアザイド剤併用投与群でのサイアザイド剤は試験期間中、一定の投与量を継続することとした。試験薬以外で血圧に影響を及ぼす薬剤は併用禁止としたが、精神安定剤、鎮静剤および睡眠剤を使用する場合は試験の全期間を通じて症例毎に用法・用量を変えないこととした。食塩摂取量も試験期間を通じて一定とした。

入院後 1 週間以上の観察期間をおき血圧が安定した時点で血圧の日内変動の測定を行った。治療期には、urapidil 60 mg/日（分 2）を投与し、降圧効果のみられた時点で血圧日内変動の測定を実施した。効果のみられない場合は urapidil 120 mg/日（分 2）まで増量し、血圧日内変動測定を行った。毎日の血圧測定は、朝の服薬 2~4 hr 後

Tab. 2 症例一覧表

No.	氏名	性別	年齢	重症度		既往歴	合併症	高血圧を 指摘され てからの 期間	家 族 歴	urapi- dil 投与 量 mg/日	urapi- dil 投与 日 数
				東大 ニスコ 科 A	W分 H O 類						
1	S. H.	M	65	6	II			5年	弱い	120	8
2	M. T.	F	52	5	II			1年未満	弱い	120	9
3	H. K.	F	64	6	II			24年	強い	60	15
4	S. M.	M	51	8	II		不整脈	10年	強い	120	15
5	H. U.	F	57	2	I		不整脈	1年未満	弱い	60	7
6	N. Y.	M	63	4	I		痛 風	20年	強い	120	9
7	H. M.	F	40	5	II			8年	強い	60	9
8	S. B.	M	33	8	II		糖尿病, 不完全右脚ブロック	3年	強い	60	5
9	T. I.	M	67	7	II		糖尿病, 心室性期外収縮, 完全右脚ブロック, 胆石症	6年	なし	120	32
10	Z. K.	M	56	8	II			5年	強い	60	11
11	S. M.	M	58	3	I		心臓神経症, 低蛋白症, 低K 血症	6年	なし	60	7
12	M. I.	M	70	6	II			28年	強い	60	8
13	M. O.	M	57	4	I		脳循環不全症	12年		60	9
14	T. T.	M	43	6	II			15年	強い	120	16
15	O. T.	M	51	3	I		糖尿病, 完全右脚ブロック	5年	強い	60	7
16	H. M.	F	51	3	I			6年		60	10
17	S. T.	M	44	4	II		蛋白尿	11年	なし	120	23
18	K. N.	M	54	3	II		左硝子体出血	10年	強い	120	13
19	T. Y.	F	44	8	II			1年未満	強い	120	6
20	K. H.	M	53	4	I	心臓神経症	心筋梗塞	15年		60	7
21	N. O.	M	27	4	I			2年	弱い	120	12
22	G. R.	F	34	4	II			6年	弱い	120	9
23*	S. W.	M	53	5	III			30年	なし	120	12
24*	T. K.	M	63	4	I	痛 風	右末梢前庭機能障害, 完全右脚ブロック	35年	強い	120	12
25*	M. S.	F	36	8	II			14年	弱い	60	6

*サイアザイド系利尿剤併用例

に臥位にて行い、観察期および治療期の最終日には、立位および坐位血圧も測定することとした。血圧の日内変動測定は、10 min 以上の臥位安静後に自動血圧計を用いた。測定時刻は、投薬 1 hr 前、投薬 1 hr 後およびその後 2 hr 毎に 6 回と翌朝の計 9 回測定した。血圧測定時を除いては患者の行動を特に制限しなかった。また、試験期間を通じて毎日蓄尿し、尿量を測定した。体重についても同様測定した。

安全性の検討のため、自覚症状および副作用について観察し、各種臨床検査も観察期および治療期終了時に実施した。

成 績

対象となった urapidil 徐放カプセル単独投与

群 22 例、サイアザイド剤 (trichlormethiazide) 併用投与群 3 例の症例一覧表を Tab. 2 に示す。症例 No. 3, 6 および 16 の観察期の 1 日の血圧の平均±標準偏差が、各々、 $138 \pm 20.2/81 \pm 8.6$ 、 $143 \pm 11.6/76 \pm 5.6$ および $133 \pm 15.5/77 \pm 11.0$ と $150/90$ mmHg 以上のいずれをも満たしていないこと、No. 19 の wash-out 期間が 2 日と短いことから、これら 4 例は血圧および脈拍数の検討から除外した。他の項目の検討は全例にて行った。

1. 降圧効果および血圧日内推移

日内変動測定日における urapidil 徐放カプセル投与前後の各症例の最大血圧、最小血圧および平均血圧の平均±標準偏差ならびに日内変動幅を Tab. 3 に示す。単独群では、18 例中最大血圧で 6 例 (33.3%)、最小血圧で 6 例 (33.3%)、平均

Tab. 3 Urapidil 徐放カプセル投与前後の各症例の血圧および脈拍数

症 例 No	測 定 時 間	平均値±S. D. (mmHg)				変 動 幅 (mmHg)			
		最大血圧	最小血圧	平均血圧	脈 拍 数	最大血圧	最小血圧	平均血圧	脈 拍 数
1	観察期	169 ± 9.6	96 ± 7.2	120 ± 6.7	50 ± 1.7	30	23	22	5
	治療期	164 ± 11.9	93 ± 8.1	116 ± 8.4	52 ± 1.6 [*]	29	23	24	5
2	観察期	163 ± 12.5	103 ± 8.1	123 ± 7.1	68 ± 3.2	37	25	21	11
	治療期	142 ± 12.7 [*]	95 ± 4.7 [*]	111 ± 6.8	74 ± 6.4 [*]	36	15	21	20
4	観察期	196 ± 11.8	114 ± 4.9	141 ± 6.9	79 ± 4.8	38	14	20	14
	治療期	203 ± 18.4	114 ± 11.6	144 ± 13.1	84 ± 10.4	57	33	41	31
5	観察期	162 ± 8.8	96 ± 8.1	118 ± 7.8	63 ± 3.6	25	25	25	11
	治療期	144 ± 15.8 ^{**}	79 ± 9.0 ^{***}	101 ± 11.1 ^{***}	65 ± 1.7	47	29	35	5
7	観察期	153 ± 6.1	88 ± 4.7	110 ± 3.5	65 ± 3.6	15	13	11	11
	治療期	148 ± 10.0	89 ± 9.1	109 ± 9.0	63 ± 6.5	30	23	25	20
8	観察期	171 ± 11.4	96 ± 10.0	121 ± 9.3	63 ± 4.0	35	30	30	10
	治療期	165 ± 8.2	87 ± 8.8	113 ± 7.4	58 ± 5.6	24	24	20	17
9	観察期	172 ± 8.7	81 ± 13.5	111 ± 10.4	——	25	41	34	——
	治療期	150 ± 6.5 ^{***}	73 ± 6.7	99 ± 5.5 ^{**}	66 ± 5.7	18	24	19	18
10	観察期	174 ± 6.6	109 ± 5.0	131 ± 5.2	74 ± 4.6	17	17	17	12
	治療期	179 ± 13.5	115 ± 5.3	136 ± 7.4	67 ± 3.7 ^{***}	40	15	19	10
11	観察期	153 ± 13.3	96 ± 9.4	115 ± 9.8	79 ± 6.2	45	27	31	18
	治療期	150 ± 7.8	95 ± 8.0	113 ± 7.2	82 ± 7.4	24	26	22	27
12	観察期	168 ± 7.5	86 ± 4.6	113 ± 4.0	59 ± 3.5	21	13	13	10
	治療期	148 ± 14.0	75 ± 4.6 ^{**}	99 ± 7.3 ^{**}	60 ± 4.8	45	15	25	14
13	観察期	151 ± 5.3	97 ± 4.3	115 ± 3.2	83 ± 7.0	19	14	10	23
	治療期	146 ± 5.6	88 ± 3.9 ^{***}	108 ± 3.3 ^{***}	71 ± 4.8 ^{***}	18	12	10	13
14	観察期	166 ± 9.4	88 ± 6.3	114 ± 7.2	47 ± 3.6	31	21	25	11
	治療期	163 ± 8.3	101 ± 5.1 [↑]	122 ± 6.0	64 ± 2.8 ^{***↑}	24	15	17	7
15	観察期	158 ± 10.0	99 ± 5.1	119 ± 4.5 [*]	81 ± 7.3 ^{**}	28	15	11	17
	治療期	146 ± 5.0 [*]	97 ± 4.4	113 ± 3.9	69 ± 4.6	14	15	13	15
17	観察期	157 ± 6.3	108 ± 9.5	125 ± 7.9	63 ± 8.2	18	28	24	24
	治療期	149 ± 14.5	98 ± 6.4	115 ± 9.0	58 ± 6.7	35	20	25	16
18	観察期	145 ± 4.4	99 ± 5.5 [↑]	114 ± 4.0 [↑]	73 ± 4.1 ^{***↑}	12	19	12	14
	治療期	153 ± 6.6	106 ± 4.9 [↑]	122 ± 3.7 [↑]	84 ± 2.8 [↑]	18	15	11	6
20	観察期	126 ± 9.9	91 ± 11.4	103 ± 9.6	54 ± 4.8	29	27	23	15
	治療期	127 ± 10.4	81 ± 6.0 [*]	96 ± 6.3	55 ± 5.9	34	18	20	19
21	観察期	147 ± 8.2	96 ± 8.5	113 ± 8.0	65 ± 4.5	22	27	24	12
	治療期	131 ± 5.3 ^{***}	85 ± 5.9 ^{***}	100 ± 5.5 ^{***}	59 ± 5.5	16	17	17	17
22	観察期	155 ± 6.1	104 ± 2.6	121 ± 3.6	85 ± 5.0 [*]	19	9	10	16
	治療期	155 ± 9.1	103 ± 5.2	120 ± 6.1	81 ± 2.8	26	14	18	9
23	観察期	146 ± 7.7	95 ± 5.0	112 ± 4.8	84 ± 6.4	22	16	14	18
	治療期	143 ± 8.0	87 ± 4.8 ^{**}	105 ± 5.5 ^{**}	78 ± 3.6 ^{**}	27	15	12	10
24	観察期	174 ± 11.0	114 ± 14.7	134 ± 10.7	74 ± 5.0	28	44	32	15
	治療期	169 ± 11.1	109 ± 7.6	129 ± 7.1	68 ± 3.1 ^{**}	36	23	19	9
25	観察期	152 ± 9.8	99 ± 5.8	117 ± 6.7	58 ± 3.9	29	20	20	11
	治療期	148 ± 15.6	89 ± 8.7 ^{**}	108 ± 10.7 ^{**}	61 ± 4.2	48	28	35	14

*サイアザイド系利尿剤併用例

*: P<0.05, **: P<0.01, ***: P<0.001

Fig. 2 単独例の血圧・脈拍数の日内推移.

血圧で7例(38.8%)が有意($P < 0.05$)に下降した。併用群では、3例中最小血圧で2例、平均血圧で2例が有意($P < 0.05$)に下降した。

単独投与群18例の治療期日内変動測定日までの日数は、 11.5 ± 6.7 日であり、最終のurapidil投与量は60 mg/日(分2)9例、120 mg/日(分2)9例であった。最大血圧は、観察期(最終2回の平均) 167.6 ± 15.5 mmHg、治療期(最終2回の平均) 157.6 ± 19.2 mmHg、最小血圧は各々 101.7 ± 7.5 mmHg、 95.6 ± 12.0 mmHgといずれも有意($P < 0.05$)に低下した。併用投与群3例

Fig. 3 単独例平均血圧7 mmHg以上低下例の血圧・脈拍数の日内推移.

では、urapidil最終投与量は60 mg/日(分2)1例、120 mg/日(分2)2例、日内変動測定日までの日数は10[6-12]日、最大血圧は163[159-169] mmHgから158.7[149-164] mmHg、最小血圧は105.0[102-110] mmHgから99.7[88-108] mmHgへと低下した。なお、単独投与群の120 mg/日(分2)増量例の症例No. 9および17は、血圧の安定した各々、32, 23日に日内変動を測定した。

単独投与群の投与前後における血圧の1日の推

Fig. 4 併用例の血圧・脈拍数の日内推移.

移を Fig. 2 に示した. 治療期の血圧は, 各測定時刻とも血圧の下降がみられたが, 有意の下降は, 最大血圧で 11, 13 および 17 時, 最小血圧で 13 時, 平均血圧で 7 および 13 時のみであった. 平均血圧で 7 mmHg 以上の下降のみられた 9 例の 1 日の血圧推移については Fig. 3 に示す. 併用投与群については Fig. 4 に示す.

2. 脈拍数

各症例毎の日内変動測定日の脈拍数の平均±標

Fig. 5 体位別降圧度.

準偏差, 日内変動幅については Tab. 3 に示すが, 単独での有意 ($P < 0.05$) の上昇 4 例, 下降 5 例, 併用では下降が 2 例であった.

単独投与群の脈拍数の日内推移を Fig. 2 に示すが, urapidil カプセル投与前後で変化はみられなかった. 単独投与群平均血圧低下例でも同様であった (Fig. 3). 併用投与群については Fig. 4 に示す.

3. 血圧および脈拍数の日内変動

単独投与群の血圧および脈拍数の日内変動の標準偏差, 変動幅およびその係数について Tab. 4 に示すが, 観察期と治療期の間でいずれも有意の差は認められなかった. 平均血圧 7 mmHg 以上下降例については, Tab. 5 に示すが, 最小血圧の標準偏差, 変動幅で有意の減少がみられたが, 血圧で補正した標準偏差係数, 変動幅係数では有意の変化はみられなかった. 併用投与群における

Tab. 4 血圧測定値および脈拍数の標準偏差および変動幅

単独投与例

平均±S. D.

		例 数	観 察 期	治 療 期	投与後減少した症例数	検 定 (対応のあるt-検定)
標 準 偏 差 下段は標準偏差係数	最大血圧	18	8.7±2.6	10.2±3.9	6	N. S.
			5.4±1.6	6.6±2.4	6	N. S.
	最小血圧	18	7.1±2.9	6.5±2.1	11	N. S.
			7.5±3.4	7.7±2.4	10	N. S.
	平均血圧	18	6.6±2.4	7.1±2.5	10	N. S.
			5.6±2.2	6.2±2.1	8	N. S.
	脈 拍 数	17	4.7±1.7	4.9±2.3	9	N. S.
			6.9±2.2	7.4±3.2	9	N. S.
変 動 幅 下段は変動幅係数	最大血圧	18	25.9±9.0	29.7±12.0	9	N. S.
			16.2±5.5	19.3±7.1	8	N. S.
	最小血圧	18	21.6±8.0	19.6±5.9	11	N. S.
			22.5±9.6	21.5±7.2	11	N. S.
	平均血圧	18	20.2±7.7	21.2±7.6	7	N. S.
			17.2±6.8	18.9±6.5	7	N. S.
	脈 拍 数	17	13.8±4.8	14.8±7.4	8	N. S.
			20.3±6.4	21.9±10.1	8	N. S.

Tab. 5 血圧測定値および脈拍数の標準偏差および変動幅

単独例平均血圧7 mmHg 以上低下例

平均±S. D.

		例 数	観 察 期	治 療 期	投与後減少した症例数	検 定 (対応のあるt-検定)
標 準 偏 差 下段は標準偏差係数	最大血圧	9	8.7±2.3	10.3±4.1	5	N. S.
			5.6±1.5	7.2±2.9	4	N. S.
	最小血圧	9	8.7±2.9	6.2±1.8	7	*
			9.2±3.6	7.5±2.3	7	N. S.
	平均血圧	9	7.5±2.4	6.9±2.2	4	N. S.
			6.5±2.3	6.6±2.1	4	N. S.
	脈 拍 数	8	4.9±1.8	5.2±1.6	3	N. S.
			7.5±2.7	8.4±2.8	3	N. S.
変 動 幅 下段は変動幅係数	最大血圧	9	25.7±6.8	30.3±11.8	3	N. S.
			16.4±4.5	21.1±8.4	3	N. S.
	最小血圧	9	25.6±8.4	19.3±5.4	6	*
			27.2±10.5	23.3±7.7	6	N. S.
	平均血圧	9	22.7±7.5	21.3±6.8	5	N. S.
			19.6±6.6	20.5±6.8	4	N. S.
	脈 拍 数	8	14.5±5.8	15.1±4.7	3	N. S.
			22.4±8.1	24.5±8.2	3	N. S.

*: P<0.05

Tab. 6 血圧測定値および脈拍数の標準偏差および変動幅
併用投与例

		平均 (range)			
		例 数	観 察 期	治 療 期	投与後減少した症例数
標準偏差 下段は標準偏差係数	最大血圧	3	9.5 (7.7-11.0) 6.0 (5.3-6.4)	11.6 (8.0-15.6) 7.6 (5.6-10.5)	0 0
	最小血圧	3	8.5 (5.0-14.7) 8.0 (5.3-12.9)	7.0 (4.8-8.7) 7.4 (5.5-9.8)	2 1
	平均血圧	3	7.4 (4.8-10.7) 6.0 (4.3-8.0)	7.8 (5.5-10.7) 6.9 (5.2-9.9)	1 1
	脈 拍 数	3	5.1 (3.9-6.4) 7.1 (6.7-7.6)	3.6 (3.1-4.2) 5.4 (4.6-6.9)	2 2
変 動 幅 下段は変動幅係数	最大血圧	3	26.3 (22-29) 16.8 (15.1-19.1)	37.0 (27-48) 24.2 (18.9-32.4)	0 0
	最小血圧	3	26.7 (16-44) 25.2 (16.8-38.6)	26.0 (15-28) 22.2 (17.2-31.5)	2 1
	平均血圧	3	22.0 (14-32) 17.8 (12.5-23.9)	23.0 (12-35) 20.5 (11.4-32.4)	2 2
	脈 拍 数	3	14.7 (11-18) 20.2 (19.0-21.4)	11.0 (9-14) 16.4 (12.8-23.0)	2 2

標準偏差および変動幅の平均および範囲を Tab. 6 に示す。

4. 体位別降圧効果

Fig. 5 に観察期と治療期最終に坐位、臥位および立位血圧を測定した 10 例の体位別の血圧を示す。最大血圧では、観察期・治療期いずれも、立位血圧が坐位血圧に比べ有意に低かった。最小血圧では、治療期で立位血圧より臥位血圧が有意に低かった。

5. 尿量および体重

単独投与群 (n=21) における尿量は、観察期で 1163 ± 336 ml, 治療期 1267 ± 391 ml と urapidil 徐放カプセル投与後で 8.3% の有意の増加 ($P < 0.05$) を示した。併用投与群 (3 例) では、観察期 687 [600-800] (平均 [範囲]) ml, 治療期 650 [467-759] ml であった。

体重は、単独投与群 (n=21) の観察期最終 63.2 ± 12.3 kg, 治療期最終 63.1 ± 12.0 kg と変化はみられなかった。併用投与群 (n=3) におい

ても、観察期最終 63.0 [55.0-66.5] kg, 治療期最終 63.0 [55.0-66.5] kg と変化はなかった。

症例毎の尿量および体重の一覧を Tab. 7 に示す。

6. 安全性

観察期にみられず、治療期に発現した自覚症状は 25 例中 4 例 (16%) にみられた。症例 No. 1 に一過性のめまい、症例 No. 19 に不眠が 3 日目に発現 5 日目に消失、症例 No. 20 に頭痛・頭重、下肢冷感が、症例 No. 22 に口渇および一過性の動悸が出現したが、症例 No. 22 を除いては本剤との因果関係は明らかではなかった。

臨床検査値では、症例 No. 25 で血小板数に変化 ($28.7 \times 10^4 \rightarrow 14.8 \times 10^4$) がみられたが、18 日後の検査では正常値 (27.7×10^4) に回復した。特に異常と思われるような変化はみられなかった。

Tab. 7 症例毎の尿量および体重

症例 番号	1日の尿量 (ml, 平均±標準偏差) 括弧内観測日数		体 重 (kg)	
	観 察 期	治 療 期	観察期最終	治療期最終
1	1875 ± 623.8 (14)	1907 ± 376.5 (7)	68.5	68.0
2	1295 ± 153.6 (8)	1240 ± 258.9 (8)	51.4	50.5
3	1243 ± 231.7 (7)	1780 (1)	61.5	63.0
4	1468 ± 188.7 (6)	1510 ± 256.5 (15)	51.0	50.0
5	1101 ± 199.0 (7)	1214 ± 330.7 (7)	45.0	45.0
6	1219 ± 285.3 (8)	1628 ± 327.0 (9)	53.0	54.0
7	1134 ± 629.7 (9)	1283 ± 312.2 (9)	58.5	58.0
8	1265 ± 235.8 (10)	975 ± 50.0 (4)	92.4	93.0
9	771 ± 392.5 (7)	1096 ± 372.7 (25)	60.0	59.0
10	939 ± 157.7 (9)	1138 ± 234.1 (8)	66.0	68.0
11	1710 ± 288.5 (10)	1829 ± 236.0 (7)	74.0	74.0
12	799 ± 249.8 (8)	871 ± 186.8 (7)	55.0	55.0
13	1644 ± 371.2 (9)	1739 ± 254.7 (9)	51.0	52.0
14	1118 ± 302.6 (6)	1351 ± 318.5 (15)	61.0	61.5
15	883 ± 217.8 (8)	967 ± 183.5 (6)	74.4	74.8
16				
17	1416 ± 438.1 (8)	1348 ± 393.0 (13)	77.5	75.0
18	975 ± 209.5 (10)	1031 ± 314.0 (13)	63.5	63.0
19	750 ± 205.5 (10)	612 ± 162.8 (5)	55.2	55.6
20	1057 ± 356.4 (7)	929 ± 340.2 (7)	65.0	64.5
21	540 ± 65.8 (10)	540 ± 56.6 (12)	87.0	85.0
22	1230 ± 279.7 (5)	1628 ± 294.9 (9)	55.5	57.0
23*	660 ± 147.5 (5)	759 ± 388.1 (8)	55.0	55.0
24*	800 ± 141.4 (8)	724 ± 149.9 (12)	63.0	64.0
25*	600 ± 145.8 (5)	467 ± 153.8 (6)	66.5	66.0

*サイアザイド系利尿剤併用例

考 察

N¹-置換-N⁴-arylpiperazine 誘導体は、中枢抑制作用、抗うつ作用、抗ノルアドレナリン作用および降圧作用が知られているが、それらの中から降圧作用が強く、中枢作用の少ない物質として urapidil が発見された⁹⁾。

SHR を用いた血行動態試験において平均動脈圧および総末梢抵抗の低下は急性投与、慢性投与いずれについてもみられているが、心拍数および心係数は、急性投与で一過性の上昇、慢性投与で有意の差はなかったという結果であった^{7,8)}。

降圧機序については、中枢および末梢での作用

の検討が進められており、末梢ではシナプス後 α_1 -antagonist 作用が報告されている⁹⁾。中枢においては、大槽内²⁾および第4脳室注入¹¹⁾で降圧がみられ、後脳が作用部位と考えられた。Kellar ら¹¹⁾は、中枢のレセプターへの親和性についての検討では、 α_1 -レセプターに強い親和性を示したが、urapidil の第4脳室内投与による降圧作用は prazosin の前投与で影響されず、中枢での urapidil の降圧機序に α_1 -レセプター拮抗作用が関与すると思われなかったとしている。

西独において当初、臨床に提供された錠剤は、放出速度が速く、30 min で最高血中濃度に達し、血中濃度推移曲線が急峻であるという性質を有し

ていた³⁾。この剤形を用いた 793 例を対象とした Bruckschen らの試験では、起立性調節障害、起立性虚脱による投与中止例が各々 1.1, 2.1% にみられ、そのため、放出が 4hr にわたる徐放性顆粒含有カプセル製剤が開発された³⁾。この urapidil 徐放カプセルの西独での用法・用量は 1 回 30 mg 1 日 1~3 回投薬となっている。Haerlin らの¹²⁾の約 800 例の臨床試験では、投与 12 週後の最小血圧は 77% が正常域 (94 mmHg 以下) となった。副作用も、めまい、嘔気・嘔吐、疲労等が 7.6% にみられたが、ほとんどが軽度で治療中に消失するか、治療の継続に問題のないものであったと報告されている。

今回、我々はこの urapidil 徐放性製剤の適切な投与法を探る目的で、治療前後の血圧日内変動を指標として、入院時の本態性高血圧症患者を対象とした試験を行った。前述の Haerlin らの結果では、最小血圧が 94 mmHg 以下となった例は 77% としているが、90 mmHg 以下の低下例は約 50% 程度であったこと、および加藤ら¹³⁾の第 1 相試験の結果では、1 回 90 mg 投与においても忍容性に問題がみられなかったことから、1 日 2 回、1 回 30 mg ないし 60 mg の投与法について検討した。

単独・併用あわせて、血圧・脈拍数の解析対象例 21 例の平均投与日数は、11.3 日であり、毎日の血圧測定の結果、治療前後で最大血圧および最小血圧いずれも有意の降圧を示した。

血圧の日内変動を投与前後で比較してみると、単独・併用あわせて、21 例中、平均血圧では 9 例 (42.9%) に有意の下降がみられた。また、最大血圧では 6 例 (28.6%)、最小血圧では 8 例 (38.1%) にそれぞれ有意の下降がみられた。1 日 9 時点で測定した血圧値の標準偏差、1 日の最高値と最低値の変動幅および血圧の平均値で補正した標準偏差係数、変動幅係数は、観察期、治療期の間で有意差がみられなかった。また、平均血圧で 7 mmHg 以上の下降例 9 例については、最小血圧の標準偏差、変動幅で有意の減少がみられたが、血圧で補正した標準偏差係数、変動幅係数

では変動はみられず、urapidil 徐放カプセルが血圧の日内変動に対して影響を及ぼしているという所見は認められなかった。併用投与群は少数例であるため、単独投与群と比較できないが、単独投与群と大きく異なるような結果ではなかった。また、治療前後での体位別の降圧度でも、特に立位での降圧度が大きいということもなく、脈拍数も変化せず、urapidil 徐放カプセルは、本態性高血圧症患者の血圧の管理に使用できると思われた。

本試験では、観察期にみられなかった自覚症状は 25 例中 4 例に発現したが、特に問題とすべき投与中止となるような例はみられなかった。Clonidine 等中枢性の降圧剤に特異的にみられ、投与の継続の障害となる口渇および眠気、 α_1 -ブロッカー製剤でしばしば発現し、投与中止の原因となるめまいおよび起立性障害は、軽度な口渇および一過性かつ軽度なめまいが各 1 例にみられたのみであった。臨床検査値でも特に問題とすべき異常はみられなかった。また、中枢性あるいは末梢血管拡張作用に基づく降圧剤では、体液の貯留により降圧効果の持続性に問題となることがあるが、本試験では、尿量の減少および体重の増加は観察されず、体液の貯留傾向はみられなかった。短期間の投与であるが、urapidil 徐放カプセル 60-120 mg/日 (分 2) の軽・中等症の本態性高血圧症患者への投与は、血圧の管理および安全性のいずれの面からも、問題とすべき点はみられなかった。

結 論

Urapidil 徐放カプセルの 1 日 60 mg または 120 mg 単独および利尿剤併用の 1 日 2 回投与法を試みた結果、安全に使用でき、また、血圧の変動リズムに変化を及ぼさずに 24 時間血圧を control できる可能性が示唆された。

文 献

- 1) Klemm, K., Prusse, W. und Kruger, U.: Synthese und physikalisch-chemische Eigenschaften des Antihypertensivums Urapidil. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 27 (II): 1895-

- 1897 (1977).
- 2) Schoetensack, W., Bischler, P., Dittmann, E. C. et al. : Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Antihypertensivums Urapidil auf den Kreislauf und die Kreislaufregulation. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 27 (II) : 1908-1919 (1977).
- 3) Zech, K., Sturm, E. und Steinijans, V. : Pharmakokinetik und Metabolismus von Urapidil bei Tier und Mensch. Kaufmann, W. und Bruckschen, E. G. (Ed.) : *Urapidil. 1. Urapidil~Symposium in Bad Kreuznach, Excerpta Medica, Amsterdam*, pp. 50-64 (1982).
- 4) Bruckschen, E. G., Henze, F. und Michael, G. : Urapidil in der klinischen Prüfung. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 28 (II) : 1176-1184 (1978).
- 5) 村上元孝, 池田正男, 金子好宏ほか : 降圧薬の臨床評価方法に関するガイドライン. *医薬品研究*, 10 : 849-864 (1979).
- 6) Klemm, K. : Struktur-Wirkungs-Beziehungen N¹-substituierter N⁴-Arylpiperazine und physikalisch-chemische Eigenschaften von Urapidil. Kaufmann, W. und Bruckschen, E. G. (Ed.) : *Urapidil. 1. Urapidil~Symposium in Bad Kreuznach, Excerpta Medica, Amsterdam*, pp. 26-33 (1982).
- 7) Kobrin, I., Gallo, A., Kummar, A. et al. : Immediate hemodynamic changes produced by urapidil in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Clin. Exp. Hypertens.*, A 6 : 685-697 (1984).
- 8) Kobrin, I., Gallo, A. J., Pegram, B. L. et al. : Urapidil in normotensive and spontaneously hypertensive rats : The effects on systemic and regional haemodynamics and cardiac mass. *J. Hypertension*, 2 : 317-320 (1984).
- 9) Eltze, M. : Investigations on the mode of action of a new antihypertensive drug, urapidil, in the isolated rat vas deferens. *Eur. J. Pharmacol.*, 59 : 1-9 (1979).
- 10) Shebuski, R. J. and Zimmerman, B. G. : Suppression of reflex tachycardia following α -adrenoceptor blockade in conscious dogs : comparison of urapidil with prazosin. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 6 : 788-794 (1984).
- 11) Kellar, K.J., Quest, J.A., Spera, A. C. et al. : Comparative effects of urapidil, prazosin, and clonidine on ligand binding to central nervous system receptors, arterial pressure, and heart rate in experimental animals. *Am. J. Med.*, 77 (4 A) : 87-95 (1984).
- 12) Haerlin, R., Bruckschen, E. G. und Henze, F. : Antihypertensive Therapie mit Ebrantil Retardkapseln. *Therapiewoche*, 31 : 7930-7939 (1981).
- 13) 加藤隆一, 宇治康明, 勇伊実ほか : 新しい降圧剤 Urapidil 徐放性製剤 (BKU) の健常人における単回投与試験. *臨床薬理*, 14 : 529-544 (1983).