第8回 日本臨床薬理学会 1987年11月19~20日 松江

 β 遮断薬 bopindolol の本態性高血圧の循環動態におよぼす影響

築山 久一郎* 大塚 啓子* 堀井 昌子*

最近、降圧持続性を示す β 遮断薬が開発されている。非選択性 β 遮断薬で ISA をもつ bopindolol も降圧持続性を示し、降圧薬として有用性が注目されている。今回、bopindolol を本態性高血圧に投与し循環動態上の効果を β_1 選択性 β 遮断薬 atenolol と比較した。

試験方法：Bopindolol, 化学名 4-(2-benzoyloxy-3-tert-butylaminopropoxy)-2-methy-lindolo hydrogen malonate は活性代謝物 18-502 を有し、これらはともに非選択性の β 遮断作用を有し、ISA は軽度で α 遮断作用はもたない。血漿中主要活性代謝物 18-502 は、ヒトでの radioreceptorassay での β 遮断作用物質濃度と時間における parameter が類似するため、ヒトでの実際的な β 遮断作用物質であるとされている。動物実験上、その β 遮断作用は bopindolol の 8 倍、bopindolol は propranolol の 4 倍の力価があるとされることから、活性代謝物 18-502 は propranolol の 30 倍以上の力価をもつことになる。なお、活性代謝物 18-502 の血漿消失半減期はヒトで 5.1 時間程度であり、降圧薬としてすでに使用されている atenolol の血漿消失半減期が 4~6 時間であり 1 日 1 回服用で 24 時間にわたる降圧の維持が確認されているため、bopindolol も 1 日 1 回とした。

対象は外来本態性高血圧で 2 次性高血圧症の疑い、不整脈、腎障害合併または insulin や糖尿病治療薬を服用している糖尿病患者などの検索に不適と判定される症例を除外した。本試験に関し同意が得られた 16 例 (45~67 歳) を未治療状態にて 2~4 週間観察し外来坐位血圧が 160/95 mmHg

以上あることを確認した後に、循環動態検査を radioactive iodinated serum albumin (RISA) を用い体外計測で行った。被検者の前胸壁に直交する 2 次元の指標をおき仰臥位で胸部 X 線撮影をし、心陰影上の指標をもとに右室と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 分後に脈拍、血圧 (水銀血圧計により非観血的²⁾) を測定した。次に肘静脈より RISA 60~80 μ Ci を one bolus として急速注入し、生理的食塩水 20 ml の flush を行い venous delay がないことを左心 curve の peak 時に右心 curve が頂値の 50% 以下であることより確認した。10 分後に他側肘静脈より採血し循環血液量と心拍出量を測定し、末梢抵抗は以下の式より算出した。

$$\text{末梢抵抗 (u)} = \text{平均血圧 (mmHg)} / \text{心係数} \\ (l/\text{min}/\text{m}^2) \times 1.332 \times 60$$

未治療状態の循環動態検査を施行後に bopindolol 0.5 mg/日、atenolol 50 mg/日投与の 2 群 (前者 10 例、後 6 例) に分けた。2 週ごとに血圧測定し外来坐位血圧 150/90 mmHg 以下を目標として降圧が不十分でだと bopindolol 1~2 mg/日と増量し、一方、atenolol は 100 mg/日まで増量した。6 週後に前述と同様に検査を施行した。次いで bopindolol 投与群では atenolol 50 mg/日に変更し、atenolol 投与群では bopindolol 0.5 mg/日に変更し、同様に 6 週後に第 3 回目の検査を施行した。なお、諸指標の変動は paired t-test を用い、数値は mean $\pm$ SEM で示す。

試験成績：1) Bopindolol 先行群：Bopindolol 先行群 10 例 (平均 55.2 $\pm$ 2.3 歳) の循環動態検査では血圧は観察期 163 $\pm$ 7/100 $\pm$ 3, bopindolol (1.1 $\pm$ 0.2 mg/日) で 137 $\pm$ 3/90 $\pm$ 3 (収縮期圧；P <

* 神奈川県立がんセンター循環器科

〒241 神奈川県横浜市旭区中尾町 54-2

0.005, 拡張期圧, $P < 0.025$), 次に atenolol (60 ± 7 mg/日) で $140 \pm 5/83 \pm 4$ mmHg ($P < 0.005$) であった. 心拍数はそれぞれ 69 ± 3 , 67 ± 3 (ns), 62 ± 3 bpm ($P < 0.05$) と atenolol で減少した. 循環血液量に変動はないが, 心拍出量は観察期 4.11 ± 0.24 , bopindolol 服用で 3.82 ± 0.21 , atenolol 服用で 3.22 ± 0.08 l/min/m² ($P < 0.01$) と atenolol で減少した. 末梢抵抗は観察期 $2,412 \pm 153$, bopindolol 服用で $2,268 \pm 137$, atenolol 服用で $2,539 \pm 123$ u と有意の変動は観察されなかった.

2) Atenolol 先行群: Atenolol 先行群 6 例中 1 例は bopindolol 服用中に知覚障害が出現し中止した. 5 例 (平均 56.6 ± 3.6 歳) の血圧は観察期 $171 \pm 7/100 \pm 3$, atenolol (60 ± 10 mg/日) で $143 \pm 5/79 \pm 2$, 次に bopindolol (1.2 ± 0.2 mg/日) で $152 \pm 9/84 \pm 2$ mmHg (収縮期圧; $P < 0.025$, 拡張期圧; $P < 0.01$) であった. 心拍数は 63 ± 4 , 52 ± 3 , 61 ± 3 bpm と atenolol で減少した ($P < 0.025$). 循環血液量は変動せず, 心拍出量は観察期 3.80 ± 0.35 , atenolol で 3.75 ± 0.51 , bopindolol で 3.85 ± 0.23 l/min/m², 一方, 末梢抵抗は観察期 $2,701 \pm 297$, atenolol で $2,267 \pm 333$, bopindolol で $2,246 \pm 169$ u と変動はなかった.

なお 15 例では観察期 $160/100 \pm 5/2$, bopindolol 投与 $142/88 \pm 4/2$ ($P < 0.005$), atenolol 投与 $141/82 \pm 4/3$ mmHg ($P < 0.005$) であった. 心拍数はそれぞれ 67.2 ± 2.4 , 65.0 ± 2.1 , 58.4 ± 2.6 bpm ($P < 0.005$), 心拍出量は 4.01 ± 0.19 , 3.83 ± 0.15 , 3.40 ± 0.18 l/min/m² と atenolol で減少傾向, 末梢抵抗は $2,508 \pm 140$, $2,261 \pm 104$, $2,449 \pm 135$ u と bopindolol で減少傾向がみられた.

考案: Bopindolol は, 降圧持続性が長く週 1 回服薬でも降圧を維持するとされるが (Andersson et al., 1987), 通常, 1 日 1 回服薬される. Bopindolol で降圧とともに心拍数と心拍出量を減じ末梢抵抗

を増すが, 時間経過とともに徐脈と心拍出量減少度は少なくなり, 末梢抵抗が減少傾向を示すとされる. 3 週間 2 mg/日 経口投与の成績は降圧するが心拍出量と末梢抵抗の変動は有意でなかった¹⁾. 本試験は本態性高血圧で bopindolol が atenolol と同程度の降圧を示し, 同時に bopindolol で心拍数は変動せず atenolol で徐脈がみられ相違した. Bopindolol と atenolol で心拍出量減少は有意でなく, 前者で -4.5% , 後者で -15.2% の減少傾向があり, 末梢抵抗は bopindolol で有意でないが平均 -9.8% 減少し, atenolol で -2.4% と変動はない. 既報の成績²⁾ でも atenolol で有意の徐脈 -18.6% , 有意の心拍出量減少 -15.2% を認め, 末梢抵抗 -2.1% と変動はなく本試験の成績と一致した. Bopindolol では心拍数減少と心拍出量減少傾向は明確でなく, ISA の関与が推測された. 両者とも末梢抵抗増加はなく bopindolol は ISA, atenolol は β_1 選択性の関与が推測された.

結論: Bopindolol は atenolol と同程度の降圧がみられ, 前者で心拍数の変動は有意でなく後者で有意に減少した. Bopindolol で末梢抵抗減少傾向, atenolol で心拍出量減少傾向がみられ, 両者の相違に bopindolol の ISA, atenolol の β_1 選択性に関与すると推測された.

文 献

- 1) van den Meiracker, A. H., Man in't Veld, A. J. and Schalekamp, M. A. D. H.: Acute and long-term haemodynamic effects of bopindolol. The position of bopindolol. van Zwieten (Ed.): Royal Society of Medicine Services, London, pp. 35-41 (1987).
- 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).