第14回 日本臨床薬理学会 1993年9月21～22日 パシフィコ横浜

新しい利尿薬Torasemide (GJ-1090)
の本態性高血圧における循環動態上の効果築山 久一郎^{*1} 大塚 啓子^{*1} 小野 慈^{*2}伊勢 俊秀^{*2}

降圧薬の選択には、それぞれの循環動態上の効果を理解し、病態に適合した薬剤を選択する重要性が指摘されている。利尿薬は第5次米国合同委員会報告(1993)において一次薬とされ¹⁾、また、併用薬としての使用も高頻度で評価も高い。

新しい利尿薬torasemide(GJ-1090, Boehringer Mannheim 社提供)は軽症・中等症本態性高血圧例において長期にわたり血圧管理に有効であり²⁾、また、老年者の本態性高血圧例において他の利尿薬hydrochlorothiazideと比較すると同等の降圧効果が観察された³⁾と報告されている。今回、torasemideの心pump機能および腎機能に及ぼす効果を本態性高血圧で検討し、既に検討した他の利尿薬を比較し考察を加える。

1. 試験対象および試験方法

試験対象は本態性高血圧10例(WHO 病期IおよびII期、平均年齢 57.2 ± 3.2 (SEM)歳)で本施設の試験薬審査委員会承認された試験内容を説明し、試験参加の承諾を文書にて得た。これらの症例を2~4週降圧薬なしに観察し、外来座位血圧160/95mmHg以上あることを確認し、torasemide 4mg 1日1回朝食後に6週間服用させ、その前後で循環動態検査を行った。循環動態検査は安静臥位にて行い、血圧測定は水銀血圧計を用い上腕で測定した。循環血液量は¹²⁵I血清albuminにより、心

pump機能は^{99m}Tc in vivo labeled red cellを用い心拍出量と左室駆出分画(LVEF)を測定した。末梢抵抗係数は平均血圧と心係数(心拍出量/体表面積)から下記の式により算出した。

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

腎機能検査として糸球体濾過値を反映するとされる^{99m}Tc-DTPA(diethylenetriaminepenta acetate)の腎clearanceを測定した。

2. 試験成績

torasemide 4 mg/日により血圧は $175/108 \pm 4/2$ mmHg(mean $\pm$ SE)より $146/91 \pm 4/2$ mmHgへ有意に低下した($p < 0.005$)。心拍数は観察期 71 ± 2 bpm、治療期 68 ± 2 bpmと有意の変動を認めなかった。

循環血液量に変動を認めなかった(観察期 2.91 ± 0.16 l/m²より治療期 2.4 ± 0.14 l/m²)。

心pump機能に関し、心係数はtorasemideにより僅かであるが減少した(観察期 3.56 ± 0.26 l/min/m²、治療期 3.14 ± 0.18 l/min/m²、 $p < 0.05$)。LVEFの変動は有意でなかった(観察期 66 ± 2 %、治療期 64 ± 2 %)。一方、末梢抵抗係数は有意の変動はなかった(観察期 3146 ± 234 $\text{dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$ 、治療期 2959 ± 195 $\text{dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$)。

総腎^{99m}Tc-DTPA clearanceは、torasemideによる有意の変動は観察されなかった(観察期 93.1 ± 5.1 ml/min、治療期 91.9 ± 5.3 ml/min)。なお、左腎は観察期 45.4 ± 3.0 ml/min、治療期 47.7 ± 3.0 ml/min、右腎は観察期 47.7 ± 3.0 ml/min、治療期 46.2 ± 2.6 ml/minとそれぞれの腎において変動は有意でなかった。

^{*1} 神奈川県立がんセンター循環器科
〒241 横浜市旭区中尾町 54-2

^{*2} 同 放射線科

3. 考察

本試験において新しい利尿薬torasemideにより有意の降圧効果を観察した。その効果は老年者本態性高血圧例における本薬の効果 (Reyes AJら, 1990)³⁾、平均175/103mmHgより150/85mmHgへの降圧とほぼ対応するものであった。心拍数はtorasemideにより有意の変動を生じなかったが、これは従来の本態性高血圧例における本薬の効果²⁾ (Baumgart Pら, 1990)と一致するものであった。

利尿薬の循環動態上の効果に関し、Conway JR (1960)は本態性高血圧例にchlorothiazideを用いると急性効果として循環血漿量と心拍出量が減少し、血圧は低下する。長期に用いると降圧効果は維持されたままこれらの指標は服薬前の値に戻る。すなわち、降圧機序は末梢抵抗の減少に依存することとなると想定されてきた。しかし、従来のhydrochlorothiazide、metolazoneなどの多くの利尿薬に関する報告をみると、血管拡張作用をもつtripamideなどの例外を除き軽度の心拍出量の低下が保持されている⁴⁾。最近のMRFITの報告(1992)でも、積極的治療群で心拍出量の減少が観察されている⁵⁾。本試験において観察された心拍出量の減少(-11.8%)は、ほぼこれらの報告の変動と対応するものと考えられる。心pump機能の指標として左室駆出分画の測定を行ったが、有意の変動はtorasemideにより観察されなかった。細胞外液量の減少はthiazide系利尿薬を使用している間は維持されとの報告があるが(Wilson IMら, 1961)、これによる心肺系への循環血液量の再配分が心拍出量の減少に関与している可能性がある。なお、循環血液量に有意の変動を観察しなかった。

本薬により末梢抵抗係数は6%程度減少したが、多くの利尿薬で程度の差はあるが、その減少が観察され⁴⁾、利尿薬に共通する変動と推測される。

なお、種々の腎機能障害54例で腎^{99m}Tc-DTPA clearanceとcreatinine clearanceの成績を対比すると正の相関がみられたため($r=0.90$, $p<0.005$)、腎機能の指標に前者を用いた。総腎、左右腎のそれぞれでtorasemideは変動を来さなかった。

まとめ

torasemideは外来本態性高血圧10例で有意の降圧をきたしたが、心拍数に変動はなかった。

心pump機能への影響をみると、心拍出量が減少したが(-12%程度)、本試験の成績と従来の利尿薬の報告との差は明らかでない。一方、左室駆出分画には有意の変動はみられなかった。末梢抵抗係数は6%程度減少したが、有意でなかった。

腎機能の指標として腎^{99m}Tc-DTPA clearanceをみるとtorasemideによる降圧時にその低下は観察されなかった。以上の成績はtorasemideの降圧薬としての有用性を示唆する。

文献

1. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). Arch Intern Med 153:154-183, 1993.
2. Baumgart P, Walger P, Eiff M v, Achhammer I: Long-term and tolerance of torasemide in hypertension. Progr Pharmacol Clin Pharmacol 8:169-181, 1990.
3. Reyes AJ, Chiesa PD, Santucci MR, Batista LB, Olhaberly JV, Mosler AL, Mignone AM, Leary WP, Queiruga G: Hydrochlorothiazide versus a non-diuretic dose of torasemide as once-daily antihypertensive monopharmacotherapy in elderly patients. A randomized and double-blind study. Progr Pharmacol Clin Pharmacol 8:183-209, 1990.
4. Tsukiyama H: Choice of antihypertensive agents in hemodynamic aspects to match pathophysiology and pharmacology in essential hypertension. Jpn J Med 28:261-264, 1989.
5. Kezdi P, Kezdi PC, Khais HJ: Diuretic induced long-term hemodynamic changes in hypertension. A retrospective study in a MRFIT clinical center. Clin Exper Hypertens A14:347-365, 1992.