第15回 日本臨床薬理学会 1994年12月1～2日 アクトシティ浜松

本態性高血圧例における Ca 拮抗薬 SD-3211
(Semotiadil Fumarate) の循環動態上の効果

築 山 久一郎*¹ 大 塚 啓 子*¹ 宮 崎 直 道*²
 菊 地 美也子*² 小 野 慈*³ 大 島 正 行*³
 石 井 幸 宏*³

本態性高血圧例では代謝異常の合併頻度が高いため、高血圧管理は降圧と同時に代謝面の管理が重要とされる。降圧薬も種々の血管拡張作用をもつと糖・脂質代謝面で病態を改善し、その有用性が期待されている。Ca拮抗薬の降圧薬は高く評価され、使用頻度は増加する傾向にある。今回、新しい種々のCa拮抗薬SD-3211(semotiadil fumarate)の循環動態上の効果を検討し、既に同一方法で検討した他の血管拡張性降圧薬と比較した。

1. 試験対象および試験方法

外来通院中の本態性高血圧10例(WHO I/II 期、44-73 歳、平均58.7歳)に本施設の臨床治験薬審査委員会で承認済の試験内容を説明し、試験参加の承諾を得て試験を開始した。これらの症例に観察期間2-4 週後に外来坐位血圧が160/95mmHg以上あることを確認し、試験薬SD-3211 20-40mg/日を服用させ降圧が不十分なら 80mg/日まで増量した。本試験薬semotiadil fumarate[参天製薬(株)、第一製薬(株)提供]は非hydropyridine 系Ca拮抗薬で、実験的に心機能抑制作用はdiltiazemより軽度で血管選択性が高いが、同時に心機能抑制作用はnifedipineより高度とされる。観察期と治療期6-8 週後に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。循環血液量測定には¹²⁵I-labeled human albuminを用い、心拍出量および左室駆出分画(LVEF)の測定には^{99m}Tc in vivo labeled red cell を用い、さらに心係数(心拍出量/体表面積)を算出した。末梢抵抗係数(TPRI)は下記の式より算出した。

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

腎機能検査は糸球体濾過値を反映するとされる^{99m}Tc-DTPA(diethylenetriaminepenta acetate)の腎clearanceを両側腎のそれぞれにつき循環動態検査と同様に観察期と治療期の2回測定した。

2. 試験成績

血圧はSD-3211 平均 50.0mg/日服用により 176 ± 4/106 ± 3 mmHg (以下Mean ± SE) より 148 ± 3/88 ± 2mmHg へ有意に降圧した(p<0.005)。心拍数は観察期63 ± 3 bpm、治療期63 ± 3 bpm と有意の変動なく、また、循環血液量にも変動を認めなかった(観察期2.90 ± 0.09 l/m²、治療期2.86 ± 0.07 l/m²)。

心pump機能は、心係数は観察期3.25 ± 0.17 l/m² in/m²、治療期3.19 ± 0.25 l/min/m² と変動はみられない。LVEFも観察期64.7 ± 2.2 %、治療期66.6 ± 2.3 %と有意の変動は認められなかった。

一方、末梢抵抗係数は、観察期3171 ± 175 dyne · sec · cm⁻⁵ · m²より治療期2850 ± 182 dyne · sec ·

*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 横浜市立大学第二内科

*³ 神奈川県立がんセンター放射線科

$\text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$ へ低下した ($p < 0.01$)。

腎 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA clearanceの変動に関しては左腎では観察期 60 ± 4 ml/min、治療期 60 ± 5 ml/min、右腎では観察期 65 ± 3 ml/min、治療期 66 ± 5 ml/minであり、総腎では観察期 125 ± 7 ml/min、治療期 126 ± 10 ml/minと変動は観察されなかった。

3. 考察

本薬SD-3211(semotiadil fumarate)は本態性高血圧例において有意の降圧を示した。心拍数に変動はなく、反射性交感神経の賦活化は認められなかった。心機能に関しては、心拍出量およびLVEFを指標にすると有意の変動はなく、臓器血流分布に悪影響を与えない前提になると推測される。一方、降圧とともに末梢抵抗係数の減少が観察され、本薬の Ca^{++} 拮抗作用が関与すると推測される。なお最近、 Ca 拮抗薬はACE阻害薬とともに降圧とともに前腕最小血管抵抗を低下させ(Agabiti-Rosei Eら, 1994)¹⁾、機能的な血管拡張のみならず器質的な血管変化の退縮をきたすと推測され、有用性が期待されている。本試験で観察されたSD-3211の循環動態上の効果は、従来の他の Ca 拮抗薬と共通し²⁾、本試験と同一の試験対象および試験方法で検討した非dihydropyridine系 Ca 拮抗薬clentiazemの成績とほぼ一致した³⁾。

腎機能検査として糸球体濾過値を反映するとされる $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA(diethylenetriaminepenta acetate)の腎clearanceを用いてSD-3211の効果を検討した。既に種々の腎機能障害54例で $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPAの腎clearanceをcreatinine clearanceを比較したところ、両者間に有意の正の相関関係が認められた($r=0.90$, $p<0.005$)³⁾。SD-3211により左右の各腎および総腎ともに $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA腎clearanceに有意の変動を観察しなかった。多くのdihydropyridine系および非dihydropyridine系 Ca 拮抗薬の腎機能に及ぼす影響に関してはcreatinine clearanceおよびGFRを指標すると、腎機能が保持されとする報告は多く(ter Wee PMら, 1994)⁴⁾、本薬と共通している。また、 Ca 拮抗薬による腎保護作用を示唆する見解が増加し(Epstein M, 1994)⁵⁾、本薬の降圧薬としての有効性が期待される。

まとめ

本態性高血圧10例(平均年齢58.7歳)において非dihydropyridine系 Ca 拮抗薬SD-3211(平均50.0mg/日服用)6-8週間服用により降圧とともに末梢抵抗の減少をきたした。心拍数に変動なく、交感神経賦活化は認められなかった。

心pump機能(心拍出量およびLVEF)に変動なく、末梢抵抗係数の有意の低下(-10.1%)を観察した。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA腎clearanceを指標にすると、有意の変動は観察されなかった。

文献

1. Agabiti-Rosei, E., Muiesen, M.L., Zulli, R.R., et al.: Cardiovascular structural changes and calcium antagonist therapy in patients with hypertension. J Cardiovasc. Pharmacol. 24(suppl. A):37S-43S, 1994.
2. Tsukiyama, H.: Choice of antihypertensive agents in hemodynamic aspects to match pathophysiology and pharmacology in essential hypertension. Jpn. J. Med. 28:261-264, 1989.
3. 築山久一郎、大塚啓子、小野慈、ほか: Ca 拮抗薬TA-3090の本態性高血圧の循環動態に及ぼす影響。臨床医薬 8:631-638, 1992.
4. ter Wee, P.M., De Micheli, A.G., Epstein, M.: Effects of calcium antagonists on renal hemodynamics and progression of non-diabetic chronic renal disease. Arch. Intern. Med. 154:1185-1202, 1994.
5. Epstein, M.: Calcium antagonists and the kidney. J. Cardiovasc. Pharmacol. 24(suppl. A):18S-24S, 1994.