β遮断薬の臨床薬理 —降圧薬としての使用を中心として—

自治医科大学臨床薬理学
海老原昭夫

CLINICAL PHARMACOLOGY OF β-ADRENOCEPTOR BLOCKING DRUGS AND THERAPEUTIC USE IN HYPERTENSION

Akio EBIHARA, MD

Department of Clinical Pharmacology, Jichi Medical School, Tochigi Pref

概要 本格的な降圧薬療法が開始されて約30年になるが、今や高血圧の治療においてはβ遮断薬が第1選択あるいは第2選択の薬として一般に広く用いられるようになった。現在、科学的薬物療法の基礎を与えるものとして最も重要視されているのは、臨床薬理学的研究であるが、β遮断薬は共通に有するβ遮断作用の他に、しばしば膜安定化作用、内因性交感神経刺激作用、中枢抑制作用などの附随的薬理作用を有し、これらがさまざまに臨床効果に影響してくることが認められている。β遮断薬は一般に腸管からの吸収は良好で、血中濃度は1～3時間でピークに達する。β遮断薬の中には肝初回通過効果が大きく、生体利用率が比較的小で、しかも個人差の大なるものがある。生体内での分布は速やかで分布容量は大であり、中には中枢に移行し中枢抑制作用を示すものがある。一般に生体からの消失は速やかで、消失半減期は2～4時間であり、尿中排泄はさまざまである。血中濃度とβ遮断効果は大体平行するが、その他の薬理作用とは必ずしも平行しない。β遮断薬の降圧効果については、単独投与では比較的有效率が小であるが、利尿薬や血管拡張薬との併用で大となる。その降圧機序は必ずしも明らかではないが、性機能障害や起立性障害がほとんどみられないこと、とくにこれによつて心筋硬塞の発生頻度を低下させ得る可能性があることなどがすぐれた特徴とされている。今後、臓器選択性を有するもの、あるいはα遮断作用を併せもつものなどの登場が予定されており、基礎的ならびに臨床的研究の一層の発展が期待される。

I. はじめに

本格的な降圧薬療法が始まつてから30年になるが、1977年米国Joint National Committeeでは“高血圧の診療に関する報告書”¹⁾を作成し、1978年WHO高血圧専門委員会では“高血圧対策に関する勧告書”²⁾を作成した。このいずれにおいても高血圧の薬物治療に関しては段階的方法を推奨しているが、とくに前者においてはthiazideにつぐ第2選択の降圧薬としてpropranololの使用を原

則とすべきこと、さらに後者においては利尿薬あるいはβ遮断薬を第一選択薬とすべきことが述べられている。

このようにβ遮断薬は最も広く用いられている降圧薬の一つとなつたが、これはβ遮断薬は起立性低血圧をもたらず、性機能障害をおこしにくいことなどの他に、従来のいずれの降圧薬にも期待し得なかつた心筋硬塞や、突然死の減少がβ遮断薬の使用によつてもたらされるという報告が相

ついでいるからである。

今後の薬物療法は臨床薬理学的研究にその根拠を求めねばならないとされているが、 β 遮断薬は今日臨床薬理学的検討が最も進んでいる薬の一つである。そこで本稿では β 遮断薬の臨床薬理について、とくに降圧薬としての使用を中心として述べることにしたい。

II. β 遮断薬の薬理作用

今日、薬の薬理作用はほとんど受容体説³⁾によつて説明されているが、 β 遮断薬の作用は、いわゆる β 受容体の座を占めて、受容体特有の生理的作用を発現させないようにする可逆的作用、いわゆる競合的拮抗competitive antagonismであることが認められている。

競合的拮抗薬の強さは pA_2 で表現されるが、 pA_2 とは競合的拮抗薬の存在下で、競合的拮抗薬が存在しない時と同じ反応を回復するのに、2倍の作用薬を必要とするような競合的拮抗薬のモル濃度の逆対数である⁴⁾ (図1)。

β 遮断薬は、 β 遮断作用の他にしばしば膜安定化作用、内因性交感神経刺激作用、心選択性などの附随的薬理作用を有することが知られている (図2)。

1. β 遮断作用： β 遮断作用とは、カテコラミンの作用を β 受容体において競合的に拮抗

し、その用量反応曲線を右方に移動させる働きである (図1)。 β 遮断薬の臨床効果の大部分はこの β 遮断作用によるものと考えられているが、臨床効果の中には作用機序の明らかでないものもある (図2)。

2. 膜安定化作用：これは局所麻酔作用またはquinidine様作用とも呼ばれるが、この作用は β 遮断作用とは無関係で、 β 遮断作用のみられない(+) -異性体でも同様にみられる作用である⁵⁾。これは本来電気生理学的に定義づけられたもので、安静時膜電位に変化を与えずに、活動電位の立上り速度を抑え、拡張期脱分極を緩徐にする作用である⁶⁾。

この作用はpropranolol, oxprenolol, alprenolol, acebutololなどにおいては認められるが、pindolol, timolol, metoprololなどには認められない。

β 遮断薬の抗不整脈作用には、この膜安定化作用が関係あるといわれていたが、この作用はヒトにおける通常の有効血中濃度よりはるかに高い濃度でしかみられないという成績 (propranololについては、運動負荷による頻拍を有意に抑制する血中濃度の50ないし100倍にならなければこの膜安定化作用はみられないとされている⁷⁾) や、ネコにおいてhalothaneとepinephrineで誘発した不整脈の実験で、(+) -propranololには通常の濃度では

図1. 競合的拮抗と pA_2 . 競合的拮抗薬の存在により、作用薬の用量反応曲線は右に平行移動する。図で $[B] = 2[A]$ のときの競合的拮抗薬のモル濃度の逆対数を pA_2 で表現し、競合的拮抗薬の強さの指標とする。

図2. β遮断薬の薬理作用と臨床応用

ほとんど抗不整脈作用がみられないという成績⁹⁾などから、抗不整脈作用には膜安定化作用はほとんど関係がないと考えられるようになった⁹⁾。

3. 内因性交感神経刺激作用 (ISA) : Propranolol, sotalol, timolol, atenolol, metoprololなどにはこの作用はないが, acebutolol, alprenolol, oxprenolol, pindolol, practololなどはβ遮断作用の他に弱いながらβ受容体刺激作用を有する¹⁰⁾。理論的にはISAを有するβ遮断薬は、これを有しないβ遮断薬に比し心筋収縮力を弱める作用が少なく、心不全をきたしにくいと考えられる¹¹⁾が、臨床的には必ずしも確認されてはいない。

またISAのあるβ遮断薬の方が、喘息をもたらし可能性が少ないという意見もある¹²⁾が、これもまだ実証されたというわけではない。

4. 心選択性 : 心選択性のβ遮断薬とは、心臓のβ受容体 (β₁受容体) を遮断するが、気管支や血管のβ受容体 (β₂受容体) は遮断しない¹³⁾というもので、metoprolol, atenololなどがこれに属するとされている。しかしこれらのβ遮断薬も大

量投与では一般にこのような選択性がみられなくなる。

喘息の恐れのある患者に対しては、心選択性のあるβ遮断薬が、より優れていることが確かめられている¹⁴⁾。また高血圧の治療においても心選択性のβ遮断薬は、血管収縮作用が少ないのでより優れているものと考えられている¹⁵⁾。

III. β遮断薬の臨床薬力学

1. 心臓作用 : 心臓の調律、刺激伝導、心筋収縮などの機能はいずれもβ遮断薬によつて抑制され¹⁶⁾、心拍数および心拍出量の低下がおこる。

β遮断作用の評価法としては、isoproterenol負荷¹⁷⁾¹⁸⁾、あるいは運動負荷によつてもたらされる心拍数の増加に対する抑制効果でみる方法¹⁹⁾²⁰⁾が広く行なわれている。

著者らは一般に、エルゴメーターによつて亜最大運動負荷を行ない、心拍数上昇の抑制からβ遮断効果をみる方法を用いている (図3)。

2. 血圧作用 : β遮断薬を動物に静注するとその血管収縮作用により血圧が上昇するはずであ

図3. エルゴメーターを用いた亜最大運動負荷試験によるβ遮断効果の評価法。β遮断薬投与前後において、安静時と亜最大運動負荷直後の心拍数から上式の%I, ΔR, %Rなどを求め、β遮断効果の指標とする。

るが、実際には血圧が上昇するとは限らない。これはβ遮断薬には血管作用の他に、心臓作用があり、血圧は両作用のかねあいできまってくるためである。一般にラットではβ遮断薬の静注により血圧の上昇が認められるが、ヒトやイヌでは血圧が不変、あるいは多少低下することが多い。これはラットでは血管作用に比し、心臓作用が強いが、ヒトやイヌでは血管作用に比し、心抑制による血圧下降作用が強いためと考えられている²¹⁾。

β遮断薬のこの急性血圧作用と、これを降圧薬として慢性経口投与した時の血圧作用との関係は、心ずしも明らかではない。

3. 気管支作用： 気管支平滑筋も、血管平滑筋と同様にβ刺激で弛緩し、β遮断によつて収縮する。血管平滑筋、気管支平滑筋に存在するβ受容体はβ₂受容体と呼ばれ²²⁾、metoprolol, atenolol, acebutololなどのβ₂選択性と呼ばれるものは、これに対する影響の少ないβ遮断薬である。

4. 中枢神経作用： Propranololなど多くのβ

遮断薬は、血液・脳関門を通過して中枢に移行することが知られている。一般に脂溶性の大なる遮断薬ほど中枢に移行しやすく、propranololやalprenololは容易に中枢に入り、中枢抑制作用を示す²³⁾が、practololやmetoprololはほとんど中枢に入らず、中枢作用はほとんどみられない。

5. Renin分泌抑制作用： Propranololは正常人においても²⁴⁾、また高血圧患者においても²⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾、血漿renin活性(PRA)を抑制する。またpropranololは、臥位から立位に移ったときのPRAの上昇は抑制するが²⁸⁾、食塩制限によつてもたらされるPRAの上昇には抑制効果がないと報告されている²⁹⁾。(+)propranololはヒトでも²⁸⁾、家兎でも³⁰⁾、PRAには影響を与えないことが知られており、propranololのPRA抑制作用はβ遮断作用によるものと考えられる。

Weberらはpropranololやoxprenololは、metoprololよりもPRA抑制作用が大であり、β₂遮断薬の一種、H 35/25は、この中間であることを認め、renin分泌に関与するのはβ₂受容体であろうと結論している³⁰⁾。

しかし、β₁選択性とされているmetoprolol, atenolol, practololなどにもPRA抑制作用のあることが知られており³¹⁾³²⁾、renin分泌に関与しているのは果してβ₁受容体か、β₂受容体か、あるいはそれらのいずれでもないか、なお今後に残された問題である。

6. 代謝に対する作用： Epinephrineを注射すると血糖が上昇するが、これは主としてβ刺激作用による筋glycogenの分解と、α刺激作用による肝glycogen分解のためとされている³³⁾。正常人では、insulinの分泌はβ遮断薬によつてあまり影響をうけないが、insulinによつて誘発された低血糖が回復する速度は、β遮断薬の投与によつて遅延することが知られている³⁴⁾。したがつてinsulinで治療中の糖尿病患者や飢餓状態の患者などでは、β遮断薬は低血糖の原因となり得るので注意する必要がある^{34)~38)}。

イヌの実験ではisoproterenolによつてもたら

されるinsulin分泌がpropranololで一部抑制されるが、practololでは抑制されないという成績があり、insulin分泌に関与するのは β_2 受容体であろうと考えられている³⁹⁾。

IV. β 遮断薬の臨床薬物動態

患者に投与された薬が、有効に働くためには、投与後ある一定の濃度に達し、それが一定の時間持続することが必要である。そこで薬の生体内運命(薬物動態)について知ることは薬理作用を理解し、科学的薬物療法の確立のために重要である。

つぎに β 遮断薬の臨床薬物動態について、今までに得られた知見を概説することにする。

1. 吸収 (absorption)

ほとんどの β 遮断薬について、その経口投与後の腸管からの吸収はきわめて速やかで、血中濃度は、1～3時間で最高に達することが示されている⁴⁰⁾。これは β 遮断薬が、一般に脂溶性lipid-solubleで、pKa (薬物分子の50%がイオン化するpH)が、アルカリ側に存在するためであるとされている。

2. 生体利用率と肝初回通過効果 (bioavailability and hepatic first-pass effect)

経口的に投与された薬剤の生体利用率 (bioavailability) は、1回経口投与後と1回静注後の時間・血中濃度曲線下面積 (area under time-concentration curve, AUC) の比、 AUC_{po}/AUC_{iv} によつて表現されるが、前述のごとく β 遮断薬は一般に経口投与後速やかに、小腸からはほぼ完全に吸収されるが、末梢血における薬剤濃度は必ずしもそれに応じて上昇しない。つまり小腸壁から吸収されて門脈中に入つた β 遮断薬は、かなりの部分が肝で除去され、末梢血には出てこないのである。この肝における除去は、一般に投与量が少ない場合に顕著である。この現象は、肝初回通過効果 (hepatic first-pass effect) と呼ばれ、propranolol⁴¹⁾ やalprenolol^{42) 43)} ではこれが大なるため、経口投与後血中に出現する薬剤の量は、血管内投与に比し、小であり、生体利用率が小となる。したがつて小量経口投与でほとんど薬理効果の発現をみな

図4. Propranolol 20mg 1回経口投与後の薬物動態係数—健康人7人における成績(海老原, 田原, 1979⁴⁷⁾)

い。ところがpindololやpractololでは、肝初回通過効果がほとんどみられず、その生体利用率はほぼ100%とされている^{44) 45)}。

Shandらは、6人の被検者にpropranololを用量をかえて投与し、その血中濃度の成績からpropranololの肝初回通過効果のみかけ上の閾値は、約30mgであると述べている⁴¹⁾。しかし血中propranolol濃度の測定にradioimmunoassay法⁴⁶⁾を用いた著者らの成績では、7人の健康被検者に20mgのpropranololの1回経口投与したとき、最高血漿中濃度は 18.9 ± 4.5 (M ± SE) ng/mlという成績が得られており⁴⁷⁾ (図4)、その生体利用率についても、Shandの示したとき大きな個人差はみられず、検討した7人のAUCの値について約4倍の個人差を認めたにすぎなかつた⁴⁷⁾。 β 遮断薬の生体利用率には、肝の薬物処理能が関係するが、これには遺伝的素因による個人差もあると考えられている⁴⁸⁾。

3. 蛋白結合率 (protein binding)

多くの薬物は一部、血清蛋白と結合しており、蛋白と結合していない遊離の薬物のみが薬理活性を示すので⁴⁹⁾、この蛋白結合率は薬理作用や薬物動態、とくにその消失過程と密接な関係を有する。この蛋白結合率の値は測定法により異なり、必ずしも一定の値が得られていないが、Johanssonらはalprenololの蛋白結合率は大きく約85%であるが、metoprololでは12%にすぎないと報告してい

る⁵⁰⁾。

4. 脂溶性 (lipid solubility)

β 遮断薬の脂溶性はそれぞれに大きな違いがあり²³⁾，脂溶性の大なるものは一般に血液・脳関門を通過しやすく，中枢に移行して中枢抑制作用を示すが，practolol⁵¹⁾やmetoprolol⁵²⁾は脂溶性が低く，ほとんど血液・脳関門を通過せず，中枢抑制作用がみられない。

5. 分布容量 (volume of distribution, Vd)

一般に β 遮断薬は吸収された後，体内で速やかに分布し，その分布容量は一般に生理的体空間 (physiological body space) より大である²³⁾。

6. 消失半減期 (elimination half-life, $T_{1/2}$)

吸収された β 遮断薬の消失は比較的速やかで，消失半減期は普通2～4時間である。

7. 体クリアランス (body clearance, Cl_B)

脂溶性の低い薬物は，未変化体のまま腎から排泄されることが多く，体クリアランスは小である。practololの体クリアランスは，0.14l/minとされており， β 遮断薬の中では最小である。非常に脂溶性の高いalprenololやpropranololはほとんどが肝で代謝され，未変化体のまま腎に排泄されるのは数%以下である。このように主として肝で代謝されて消失する β 遮断薬は，肝初回通過効果や肝における代謝速度の遺伝的な差異などのために生体利用率の個人差が大きいと考えられている⁴⁰⁾。practololはほとんどが腎から排泄され，消失半減期はクレアチニン・クリアランスの低下にしたがつて直線的に延長する事が知られている^{53) 54)}。例えば糸球体濾過値 (GFR) が3ml/min以下では，消失半減期が100時間にも延長することが報告されている⁵³⁾。また肝クリアランスの大きな β 遮断薬は，肝機能低下症例においては，体クリアランスが低下し，半減期が延長する。propranololの体クリアランスは，肝血流量の増大に伴って上昇することが知られている⁵⁵⁾。

8. 代謝および活性代謝物

生体に投与された薬物が体の中 (一般には肝) で代謝され，その代謝物 (metabolite) がはじめに投与した薬物 (parent drug) と同じ薬理作用を

図5. Labetalol 200mg, 1回経口投与後の血中濃度と β 遮断効果 (%R)

有するならば，薬理効果は両者の和となる事が明らかで，未変化薬物 (parent drug) の血中濃度のみからは薬理効果は予測し得ない。たとえば propranololの主代謝物の一つ4-hydroxypropranololは，ラット，イヌなどの動物では，propranololと同程度の β 遮断効果を有することが知られており⁵⁶⁾，propranololの β 遮断効果はpropranololの血中濃度のみからは予測し得ない。ヒトにおいて4-hydroxypropranololがどのくらい血中に存在し，薬理活性がどのくらいであるかはまだ必ずしも明らかではない。その他の β 遮断薬についてはalprenololの代謝物4-hydroxyalprenololは，ヒトでも動物でも β 遮断作用を有することが知られている。

9. 血中濃度と臨床効果

前述のごとくpropranololの血中濃度は必ずしも投与量と相関しないが， β 遮断効果は血中濃度に大体比例することが示されている^{56) 59)}。図5に健常成人5人にlabetalol 200mg 1回経口投与後のlabetalol血中濃度と β 遮断効果 (%R) との関係を示す⁵⁶⁾。 β 遮断薬の降圧効果は β 遮断作用そのものによると考えられてはいる⁶⁰⁾が，血中濃度

と降圧作用とは必ずしも相関しない。これは患者の一人一人は交感神経の緊張度が違うこと⁶¹⁾、又個人によつて活性代謝生成物の生成量が違うこと²³⁾⁴⁰⁾、 β 遮断薬の血中濃度・反応曲線が平坦であることなどによると説明されている。 β 遮断効果の持続は、消失半減期に比してかなり長いことも示されている²³⁾⁶²⁾。健常成人にpropranololを投与したときのpropranolol血中濃度と β 遮断効果(%R)との関係を示したものが図6であり、同じデータについて血中濃度の対数と β 遮断効果

図6. Propranololの血中濃度と β 遮断効果(%R)との相関—健常人における成績(海老原, 田原, 1979⁴⁷⁾)

図7. Propranololの血中濃度の対数と β 遮断効果(%R)との相関—健常人における成績(海老原, 田原, 1979⁴⁷⁾)

(%R)との関係を示したものが図7である。この場合には血中濃度と β 遮断効果の間、血中濃度の対数と β 遮断効果の間、いずれにおいても有意の相関($P < 0.05$)がみられるが、後者において、より相関の大なることが認められる⁴⁷⁾。一般に β 遮断薬の β 遮断効果は、血中濃度そのものよりも血中濃度の対数とよりよい相関のあることが示されている²³⁾。

V. β 遮断薬の降圧機序

β 遮断薬が高血圧の治療に有効であることが報告されて⁶³⁾以来、その降圧機序には大きな関心がよせられ、多くの議論がなされてきた⁶²⁾⁶⁴⁾。 β 遮断薬には末梢血管抵抗を低下させ、血圧を下げる一次的な作用はみられず、むしろcatecholamineの β_2 作用による血管拡張を阻止し、血管収縮性に働く。臨床的にも血管収縮性に作用してRaynaud現象を悪化させることが観察されている。このように β 遮断薬を静注すると血管作用としては血圧上昇的に働くにもかかわらず、これを慢性的に反復経口投与すると、血圧が下降するのはどのような機序によるものか、これについてはすでに夥しい数の研究報告があるが、まだ定説といったものはない。

β 遮断薬には、 β 遮断作用の他にしばしば膜安定化作用、内因性交感神経刺激作用などを伴うことはすでに述べたが、 β 遮断薬の降圧作用は、これら附随的薬理作用の有無にかかわらず認められるところから、 β 遮断作用そのものによるものと考えられている⁶⁰⁾。

つぎに β 遮断薬の降圧機序に関する主なる説について述べる。

1. 心臓説: β 遮断薬には、心臓に対して陰性変力、陰性変時作用があり、このために心拍出量を低下させ、血圧の低下がおこるとするものである⁶⁵⁾。しかし慢性高血圧では一般に心拍出量は正常で、総末梢抵抗の増大が血圧上昇の原因になっていることが知られており⁶⁶⁾、血圧の低下を心拍出量の低下では説明できない。しかしはじめから心拍数や心拍出量の増加を伴う高血圧については、このような機序で説明できる。一般的には β

遮断薬によつて心拍出量の低下がみられるのは投与初期のみであつて、心拍出量は次第に元に戻るが、血圧はむしろその頃になつて下るといわれている。これについては、心拍出量の低下が、ある一定の期間続くと、末梢血管がこれに順応し、抵抗の減少によつて血圧が下り、心拍出量が元に戻つても血管抵抗はもはや元に戻らなくなるためと説明されている^{65) 67)}。

2. 中枢神経説： β 遮断薬による降圧は、その中枢神経作用のためであるという説⁶⁸⁾である。しかしながら血液・脳関門を通過せず、中枢神経にはほとんど分布しないpractololやatenololにも降圧作用のあることが示され^{69) 70)}、 β 遮断薬の降圧機序中枢作用のみでは説明できない^{71) 72)}。

Keller & Buckleyは、麻酔ネコを用いた実験において(−)-propranololの他、(+)-propranololも中枢において降圧作用を示すことを認めている⁷³⁾が、ヒトでは(+)-propranololは、 β 遮断作用も降圧作用も示さないで、ヒトにおける降圧作用を中枢作用で説明することはできない。

3. Renin説： β 遮断薬は、腎からのrenin分泌を抑制し、血漿renin活性(PRA)を低下させることは多くの成績によつて示されている^{62) 64)}。

1972年Bühlerらは高血圧患者のうち、PRAの高い群において、とくにpropranololの作用が大であることを示し²⁵⁾、注目を集めた。そして後に又彼らは、本態性高血圧においては、propranolol投与による血圧の低下は、PRAの低下と有意の相関があると報告した²⁷⁾。しかしこれには反論が多く、 β 遮断薬の降圧効果は必ずしもPRAの変動と相関しないことが示されている^{74)~77)}。またpropranololで降圧を示さない低renin症例でも、投与量を増大すると血圧の低下がみられることが報告されている⁷⁸⁾。

4. 圧受容体説： β 遮断薬の使用により、少なくとも初期には心拍出量の低下がおこるが、これがある一定の期間続くと頸動脈洞、心臓、大動脈などに分布する調圧神経が低レベルに再設定(reset)され、血圧の低下がおこるのではないか

という考えがある⁷¹⁾。Pickeringらは、正常人にpropranololを投与すると、調圧神経の感受性が亢進することを認めている⁷⁹⁾が、高血圧患者に β 遮断薬投与の前後で検査して、調圧神経の感受性には変化がみられなかつたという報告もある⁸⁰⁾。

5. シナプス前 β 受容体遮断説： β 遮断薬の使用により、交感神経末梢におけるシナプス前 β 受容体を遮断し、そのためにnorepinephrineの放出が抑制されるという考えである^{81) 82)}。

VI. 降圧薬としての β 遮断薬の使用

1. β 遮断薬の適応となる高血圧

現在のところ β 遮断薬は高血圧の一次性と二次性とを問わず、また軽症、中等症、重症のいずれも問わず、有効であるとされている。ただし褐色細胞腫(α 遮断薬との併用ならよい)やclonidine withdrawal syndrome、低血糖症など、血中catecholamine増量に伴うような高血圧に対しては、 β 遮断薬の使用は好ましくないとされている⁸³⁾。

2. β 遮断薬の単独療法と併用療法

β 遮断薬の単独投与では、有効率は比較的低下20~40%であるが⁸⁴⁾、他の降圧薬との併用では70~80%になるとされている⁸⁵⁾。また利尿薬や血管拡張薬と併用するとすぐれた効力を発揮するが、後述の薬物相互作用には充分の注意が必要である。

3. β 遮断薬の降圧薬としての特徴

狭心症や不整脈の患者には同時に高血圧を伴うことが多いが、このような患者においては β 遮断薬を第一選択の治療薬として用いることが多い。また β 遮断薬は立位の血圧とともに臥位の血圧もよく下げ、起立性障害をおこさない^{86) 87)}。そこで常に血圧を下げておく必要のあるクモ膜下出血や解離性大動脈瘤などにはすぐれた降圧薬とされている⁸⁸⁾。その他、他の降圧薬の使用時にしばしば経験するような性機能障害は、 β 遮断薬によつては少ないとされている⁸⁹⁾。

米国在御軍人病院共同研究などの報告では降圧薬の長期投与によつて脳卒中、うつ血性心不全、解離性大動脈瘤などの合併症の発生、およびこれ

らによる死亡率を減少させ得るが、心筋硬塞や急性心臓死などの発生率は減少させ得ないとされている⁸⁴⁾。ところが近年 β 遮断薬を投与した高血圧患者では他の降圧薬による治療群に比し、心筋硬塞や急性心臓死の発生率が著明に減少していることが報告され⁹⁰⁾、 β 遮断薬のすぐれた特徴として注目されている。

4. 高血圧の病態に応じた β 遮断薬の選択

β 遮断薬の降圧作用は、 β 遮断薬そのものによるとされている⁶⁰⁾が、降圧薬の有用性は、降圧効果のみによつて決まるわけではなく、これら β 遮断作用以外の薬理学的特性がそれぞれの病態に及ぼす影響もきわめて重要である。降圧薬の中では、thiazide系利尿薬は数多くのものが存在するが、それぞれの有用性にはほとんど差がないとされている。ところが β 遮断薬は薬理学的にもきわめて多様であり、高血圧の病態に及ぼす影響もさまざまである。

今後さらに数多くのものが登場してくると、これら数多くの β 遮断薬を高血圧の病態に応じて使い分けることが必要になるものと思われる。たとえば気道閉塞症状を伴う場合や¹⁴⁾¹⁹⁾、末梢血管収縮症状(Raynaud現象など)を伴う場合などは、心選択性のmetoprolol, atenolol, acebutololなどがすぐれているとされている⁸³⁾。

抑うつ症を伴うような場合は中枢移行の少ないbufetololやatenololが望ましく、また甲状腺機能亢進症を伴う高血圧には、ISAのないpropranololやbufetololの使用が望ましい⁵⁾。

Insulin分泌やglycogenの分解には β_2 受容体の関与が考えられている³⁹⁾ので、糖尿病を伴う高血圧には心選択性のmetoprololやatenololの方が安全であるという意見があるが¹⁰⁾³⁴⁾⁸³⁾、これには反論もある⁹²⁾。またPRA上昇を伴うような高血圧には、renin抑制作用の強いpropranolol, befunololなどが望ましいとされている。理論的には大体以上のような使いわけが考えられている⁵⁾が、まだ必ずしも臨床的成績の裏づけがあるわけではなく、今後の検討が必要である。

VII. β 遮断薬の副作用と使用上の注意

β 遮断薬の副作用は投与初期に現れることが多く、しかも多くは β 遮断薬の主作用すなわち β 遮断作用そのものによるものなので、注意深い使用によつてその発現を回避し得ることが多い。

つぎに β 遮断薬の副作用について、薬理学的特性から説明可能なものと薬理学的特性からは説明不可能なものに分けて述べ、最後に β 遮断薬が関与する主要な薬物相互作用について述べる。

1. β 遮断薬の薬理学的特性から説明可能な副作用

i) 徐脈： β 遮断薬の投与では、心に対する陰性変時作用のために心拍数の低下が認められる。一般に心拍数が50以下になれば β 遮断薬の使用を中止すべきであるが、 β 遮断薬の使用のためにおこつた徐脈を治療するには、atropineの投与が行なわれ、それが無効の場合にはisoproterenolの投与が行なわれる。

ii) 心拍出量の低下： β 遮断薬の陰性変力および陰性変時作用のために心拍出量の低下がおこる。とくに運動時の心拍出量増大が抑制されるため運動時の疲労、とくに下肢の疲労が著しくなる。

心拍出量の低下が著しく、心不全の状態に陥ることがある。Zachariaらは303人の β 遮断薬使用者中、心不全をおこしたのは僅かに1例であつたと報告し⁶³⁾、Stephanはpropranololを経口投与した1,500人中、心不全に陥つたのは13人であつたと報告している⁹³⁾。しかしこれは希ではあるが重篤な副作用なので、心肥大のある患者、1回拍出量が小で、心頻拍が心拍出量維持のために必要な患者などには、とくに慎重な投与が必要である。心不全のおこるときには、浮腫その他の体液貯留のため体重の増加がみられるので、早期発見には頻回の体重測定が役に立つ。もちろん心不全のある患者、あるいは心不全をおこす恐れのある患者には、 β 遮断薬の使用は一般に禁忌である。

iii) 気管支閉塞症状： β_2 刺激によつて気管支拡張がおこり、 β_2 遮断によつて気管支収縮のおこ

ることは周知のことである。したがってすでに喘息のある患者、あるいは喘息の既往のある患者には β 遮断薬は一般に使用禁忌であるが、使用中そのような症状が出現すれば直ちに中止をしなければならない。元来そのようなことを予測し得ない患者でも β 遮断薬使用中に気管支炎などに罹患し、気道閉塞症状のみられるような場合には β 遮断薬は中止した方がよい。

Metoprololやatenololなどの心臓選択性 β 遮断薬といわれているものは、気管支壁の β_2 受容体に対する影響は少なく、上記のような症例にも比較的安全に使用し得るものとされているが、現在のところ完全に β_1 受容体のみ作用するというものではなく、心選択性といわれているものでも一定量以上の使用では、この心選択性はみられなくなるといわれている⁹⁴⁾ので、気管支閉塞症状には注意する必要がある。

iv) 間歇性跛行とRaynaud現象： β 遮断薬の使用により、これらの症状が悪化又は誘発されることがある^{87) 95) 96)}。したがってこのような症状のある患者には、一般に使用禁忌である。血管収縮の機序としては β 遮断薬そのものによる血管収縮の他、 β 遮断薬のために心拍出量が低下し、反射性に α 受容体の機能亢進がおこることも考えられている⁹⁷⁾。

末梢血管作用の少ない心選択性の β 遮断薬にはこのような副作用が比較的少ないと考えられている。

v) 中枢神経症状：Propranololのごとく、血液・脳関門を通過して中枢に移行する β 遮断薬の使用により夢（鮮やかな夢をみることが多い、悪夢のこともある）、不眠、幻覚、抑うつなどの副作用のみられることが知られている²⁵⁾。

vi) 代謝障害： β 遮断薬により希に低血糖をもたらすことが報告されており⁹⁸⁾、とくにinsulin依存性糖尿病患者に対しては注意すべきであると言われている⁹⁹⁾。又糖尿病性アシドーシスの場合には β 遮断薬はglycogen分解を抑制し、insulin分泌を抑制するのでその使用は禁忌とされている。

β 遮断薬使用中の患者ではしばしば体重の増加がみられるが^{100)~102)}、その機序は未だ明かではない。

vii) 奇異性血圧上昇：PindololのようにISAを有する β 遮断薬の投与中、血圧の上昇をみると報告されており、奇異性血圧上昇と呼ばれている。

2. β 遮断薬の薬理学的特性からは説明不可能な副作用

i) 造血器障害： β 遮断薬使用中におこった血小板減少症や顆粒球減少症の報告があるが、極めて希なことであり、実地臨床上はほとんど問題にならない。

ii) 筋痙攣：四肢、躯幹、頸部などの筋肉がとくに伸展した後などに痙攣をおこすもので、pindololやpractololの投与に際して認められたという報告がある。

iii) 血液生化学の異常： β 遮断薬の投与により血液尿素窒素、血清クレアチニンの軽度上昇が報告されており¹⁰³⁾、おそらくは腎血流量低下のためと思われるが、詳細は不明である。

Stephanらはpropranololの投与により約10%の患者で、血清アルカリフォスファターゼやGPTの軽度上昇を認めたと報告しているが⁹³⁾、一般には、ほとんど影響がないとされている。

iv) β -blocker withdrawal syndrome：狭心症のため、 β 遮断薬の投与をうけている患者が突然 β 遮断薬の服用を中止したとき、心筋硬塞や突然死のおこることが報告されている^{104) 105)}。

Millerらは20例の狭心症患者に160~320mgのpropranololを6~12週間に亘って投与し、急にpropranololを中断したところ心筋硬塞1例、突然死1例、心室頻拍1例、不安定狭心症3例、狭心症の悪化4例を認めたと報告している¹⁰⁶⁾。本邦では品川らが同様の症例を報告している¹⁰⁶⁾。 β -blocker withdrawal syndromeの発生機序についてはまだ明かではないが、Clonidine withdrawal syndromeの際にみられるような血中catecholamineの増量はみられず、遊離甲状腺ホルモンの

増量することが報告されている¹⁰⁷⁾。

その他 β 受容体の感受性増大に基づくとする説もある¹⁰⁸⁾。さらに心筋硬塞や突然死の発生はpropranololの中止とは直接関係ない偶然のできごとであるという考えも^{109)~111)}あり、Myersらは100人の患者のprospective studyを行ない、このような β -blocker withdrawal syndromeの存在に否定的な見解を示している¹¹²⁾。従来 β -blocker withdrawal syndromeは虚血性心疾患にpropranololを使用した例についてのみ報告されていたがPedersenらはpropranololあるいは、metoprololを投与された高血圧患者において β 遮断薬の突然の中止により6人のうち3人に動悸、振戦、発汗、頭痛、全身倦怠などが出現したことを報告している¹⁰⁸⁾。またこれらの患者には血中catecholamineに対する一過性の感受性増大がみられ、これに基づく症状ではなかろうかと推論している¹⁰⁸⁾。

v) 眼・粘膜・皮膚症候群、硬化性腹膜炎(oculomucocutaneous syndrome and sclerosing peritonitis)：1975年Wrightはpractolol使用者の皮膚および眼に変化のおこることを報告し¹¹³⁾たが、続いて嚔、口渴、硬化性腹膜炎などのおこることが報告される¹¹⁴⁾¹¹⁵⁾ようになり、このためpractololの臨床的開発は中断されることになった。この症候群の発生機序は不明であるが、今のところ免疫現象の関与が考えられている。このような副作用の報告はほとんどpractolol使用例のみに限られ、その他の β 遮断薬ではpropranololやoxprenololで発症をみたとの報告があるが¹¹⁶⁾、これがpractololによつておこるものと同じであるかどうかは明らかではない¹¹⁷⁾。

3. β 遮断薬の薬物相互作用

β 遮断薬が関与する薬物相互作用のうち、臨床とくに問題となるものにつき述べることにする。

1. 他の降圧薬との相互作用

1) Methyldopa

Nies & Shandはmethyldopaを服用中の患者にpropranololの静注を行なつたところ、血圧が異常

に上昇した1例を経験し¹¹⁸⁾、その機序についてはmethyldopaの代謝物である α -methylnoradrenalineが α -agonistであるため、 β 遮断薬の投与下でその α 受容体刺激作用が亢進したものと考えた。しかしこのような相互作用は極めて希なこととされ、一般には余り問題にされていない。

2) Clonidine

1976年Saarimaaは¹⁰⁸⁾10人の高血圧患者にsotalolとclonidineの併用投与を行ない、そのうち6人の患者で使用開始後6~7日目に薬剤の降圧効果に対して拮抗作用がみられ、3人においてはとくに血圧の上昇をみたと報告している¹¹⁹⁾。又Baileyらはclonidine withdrawal syndromeによる血圧の上昇がtimololの使用例では強くおこることを観察し、報告している¹²⁰⁾。

抗糖尿病薬の過剰投与、clonidine withdrawal syndrome、褐色細胞腫などにおいては、血中catecholamineの増量がみられるが、 β 刺激による血管拡張作用が β 遮断薬で遮断されると、 α 受容体刺激によつてもたらされる血管収縮のみが強く出るので、昇圧がおこるものと考えられている¹²⁰⁾¹²¹⁾。したがつてこれらcatecholamineの増量が考えられるような病態に、 β 遮断薬を単独で使用するのは禁忌とされている。

2. 降圧薬以外の薬剤との相互作用

1) 抗糖尿病薬

β 遮断薬には血糖下降作用があり、insulinやsulphonyl尿素製剤と併用すると低血糖を招来する恐れがあるので、注意が必要である。これについては心臓選択性の β 遮断薬は非選択性の β 遮断薬に比し、血糖低下作用が少なく安全であるといわれている⁸³⁾。

2) 三環系抗うつ薬

Guanethidineやbethanidineなどの交感神経末梢遮断薬と、三環系抗うつ薬を併用すると前者の降圧作用がみられなくなることが報告されている^{122)~124)}。 β 遮断薬との間にはこのような薬物相互作用はみられず、かえつて β 遮断薬は三環系抗うつ薬によつてもたらされる頻脈を抑制する作

用をもつので、有利であると考えられる。

しかし β 遮断薬の中樞抑制作用と抗うつ薬との拮抗が問題になる可能性はある。

VIII. おわりに

Ahlquistの α , β 受容体説¹²⁵⁾によつて理論的にその存在が予想された β 遮断薬は、1958年Powell & SlaterのDCI (dichlorisoproterenol) の発見¹²⁶⁾によつて現実のものとなつたが、これは薬理学の歴史に残る輝やかな出来事であつた。その時以来すでに20年の歳月が流れ、この間に夥しい数の β 遮断薬が登場し、基礎的ならびに臨床的検討がなされてきた。

Sutherlandのsecond messenger説を¹²⁷⁾はじめとする分子生物学的検討、さらにたまたま抬頭しつつあつた臨床薬物動態学的手法によるアプローチ、さらに臨床薬力学的検討なども盛んに行なわれ、 β 遮断薬については多くの知見を得るに至つた。一方治療における β 遮断薬の応用については、1964年Prichardがpropranololの高血圧に対する有用性について報告した³⁾当時は、降圧機序が薬理作用からは理解し難いこと、その用量が余りに大きいことなどもあつて、一般には余り顧みられなかつたが、やがて多くの追試が報告されるにいたり、副作用の比較的少ない、すぐれた降圧薬として今や第1選択薬あるいは第2選択薬として広く用いられるようになった。

本稿ではまず β 遮断薬の薬理学的ならびに臨床薬理学的研究の進歩について概説し、さらに β 遮断薬の臨床応用上最も重視されている降圧薬としての応用に関する若干の問題について触れた。わが国ですでに実用化された β 遮断薬は7種であるが、今後はさらに臓器選択性を有するものや、 α 遮断作用を併せもつものなども登場し、 β 遮断薬の臨床応用は飛躍的に発展するものと思われる。

文 献

- 1) Moser M: Report of the Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. A cooperative study. JAMA 237: 255, 1977.
- 2) Report of a WHO Expert Committee:

Technical report series, Arterial hypertension. World Health Organization, Geneva, 1978. (海老原昭夫・桑島巖訳: 高血圧, 診療新社, 東京, 1980)

- 3) Langley JN: On the reaction of cells and of nerve endings to certain poisons. Chiefly as regards the reaction of striated muscles to nicotine and to curare. J Physiol (Lond) 33: 374, 1905.
- 4) van Rossum JM: Cumulative dose-response curves. II Technique for the making of dose-response curves in isolated organs and the evaluation of drug parameters. Arch Inter Pharmacodyn 143: 299, 1963.
- 5) Waal-Manning HJ: Hypertention: Which beta-blocker? Drugs 12: 412, 1976.
- 6) Vaughan WEM and Papp JGy: The effect of oxprenolol on cardiac intracellular potentials in relation to its antiarrhythmic local anaesthetic and other properties. Postgrad Med J 46 (Nov Suppl): 22, 1970.
- 7) Singh BN: Clinical aspects of the antiarrhythmic action of beta-receptor blocking drugs. Part 2. Clinical pharmacology. NZ Med J 78: 529, 1973.
- 8) Barrett AM and Cullum VA: The biological properties of the optical isomers of propranolol and their effects on cardiac arrhythmias. Brit J pharmacol 34: 43, 1968.
- 9) Singh BN and Jewitt DE: β -adrenergic receptor blocking drugs in cardiac arrhythmias. Drugs 7: 426, 1974.
- 10) Connolly ME, et al: The clinical pharmacology of beta-adrenoceptor blocking drug. Progr Cardiovasc Dis 19: 203, 1976.
- 11) Choquet Y, et al: Comparison of the beta-adrenergic blocking properties and negative inotropic effects of oxprenolol and propranolol in patients (Abstr). Amer J Cardiol 29: 257, 1972.
- 12) Addis GJ and Thorp JM: Effects of oxprenolol on the airways of normal and bronchitic subjects. Eur J Clin Pharmacol 9: 259, 1976.
- 13) Fitzgerald JD: Cardiosselective betaadrenergic blockade. Proc R Soc Med 65: 761, 1972.
- 14) MacDonald AG and McNeill RS: A comparison of the effect on airway resistance of a new beta-blocking drug ICI 50,172 and propranolol. Brit J Anaesth 40: 508, 1968.
- 15) Imhof P: Characterization of beta-blockers

- as antihypertensive agents in the light of human pharmacology studies, in Schweizer W, et al (editors): Beta-blockers-Present status and future prospects, University Park Press, Baltimore, 1975, p 40.
- 16) Stern S and Eisenberg S: The effect of propranolol (Inderal) on the electrocardiogram of normal subjects. *Amer Heart J* 77: 192 1969.
 - 17) Cleaveland CR, et al: A standardized isoproterenol sensitivity test. *Arch Inter Med* 130: 47, 1972.
 - 18) George CF, et al: Intravenously administered isoproterenol sulfate dose-response curves in man. *Arch Inter Med* 130: 361, 1972.
 - 19) Coltart DJ and Shand DG: Plasma propranolol level in the quantitative assessment of beta-adrenergic blockade in man. *Brit Med J* 3: 731, 1970.
 - 20) Bodem G, et al: Pharmacodynamic studies of beta-adrenergic antagonism induced in man by propranolol and practolol. *J Clin Invest* 52: 747, 1973.
 - 21) 橋本虎六: β 遮断剤の薬理. In “ β 遮断剤とは”. 吉富製薬株式会社, 1975, p 1.
 - 22) Lands AM, et al: Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* 214: 597, 1976.
 - 23) Johnsson G and Regardh CG: Clinical pharmacokinetics of β -adrenoreceptor blocking drugs. *Clin Pharmacokin* 1: 233, 1976.
 - 24) Winer N, et al: Adrenergic receptor mediation of renin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 29: 1168, 1969.
 - 25) Bühler FR, et al: Propranolol inhibition of renin secretion. A specific approach to diagnosis and treatment of renin-dependent hypertensive disease. *New Engl J Med* 287: 1209, 1972.
 - 26) Mitchell I, et al: Adjuvant effect of bendrofluazide on propranolol in hypertension. *Scott Med J* 17: 326, 1972.
 - 27) Bühler FR, et al: Antihypertensive action of propranolol. Specific antirenin responses in high and normal renin forms of essential, renal, renovascular and malignant hypertension. *Amer J Cardiol* 32: 511, 1973.
 - 28) Tobert JA, et al: The effect in man of (+)-propranolol and racemic propranolol on renin secretion stimulated by orthostatic stress. *Clin Sci* 44: 291, 1973.
 - 29) Bravo EL, et al: On the mechanism of suppressed plasma-renin activity during β -adrenergic blockade with propranolol. *J Lab Clin Med* 83: 119, 1974.
 - 30) Weber MA, et al: Comparison of the effects on renin release of beta-adrenergic antagonists with differing properties. *J Clin Invest* 54: 1413, 1974.
 - 31) Aberg H: Plasma renin activity after the use of a new betaadrenergic blocking agent (ICI 66, 082). *Int J Clin Pharmacol* 9: 98, 1974.
 - 32) Esler MD and Nestel PJ: Evaluation of practolol in hypertension, effects on sympathetic nervous system and renin responsiveness. *Brit Heart J* 35: 469, 1973.
 - 33) Porte D: Sympathetic regulation of insulin secretion. Its relation to diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 123: 252, 1969.
 - 34) Lager I, et al: Effect of cardioselective and non-selective β -blockade on the hypoglycemic response in insulin-dependent diabetics. *Lancet* 1: 458, 1979.
 - 35) Abramson EA, et al: Effects of propranolol on the hormonal and metabolic responses to insulin-induced hypoglycaemia. *Lancet* 2: 1386, 1966.
 - 36) Hesse B and Pedersen JT: Hypoglycaemia after propranolol in children. *Acta Med Scand* 193: 551, 1973.
 - 37) Hesse B, et al: The influence of beta-blocking agents on plasma volume and extracellular volume in ischaemic heart disease. *Scand J Clin Lab Invest* 34: 215, 1974.
 - 38) Wray R and Sutcliffe SBJ: Propranolol-induced hypoglycaemia and myocardial infarction. *Brit Med J* 2: 592, 1972.
 - 39) Loubatieres A, et al: The action of beta-adrenergic blocking and stimulating agents on insulin secretion. Characterization of the type of beta receptor. *Diabetologia* 7: 127, 1971.
 - 40) Shand DG: Pharmacokinetic properties of the β -adrenergic receptor blocking drugs. *Drugs* 7: 39, 1974.
 - 41) Shand DG and Rangno RE: The disposition of propranolol. I. Elimination during oral absorption in man. *Pharmacology* 7: 159, 1972.
 - 42) Ablad B, et al: Combined pharmacokinetic and pharmacodynamic studies on alprenolol and 4-hydroxy-alprenolol in man. *Life Sci* 14: 693, 1974.

- 43) Borg KO, et al: Metabolism of alprenolol in liver microsomes, perfused liver and conscious rat. *Acta Pharmacol Toxicol* 35: 169, 1974.
- 44) Arbab AG, et al: Relative potency of intravenous pindolol and propranolol in man. *Brit J Pharmacol* 42: 665, 1971.
- 45) Ohnhaus EE, et al: Pharmacokinetics of unlabelled and ^{14}C -labelled pindolol in uremia. *Eur J Clin Pharmacol* 7: 25, 1974.
- 46) Kawashima K, et al: Stereospecific radioimmunoassay for propranolol isomers. *J Pharmacol Exp Ther* 196: 517, 1976.
- 47) Ebihara A and Tawara K: The drug disposition and the beta-adrenergic blocking action of propranolol after a single and multiple dosing (in preparation).
- 48) Zacest R and Koch-Weser J: Relation of propranolol plasma level to β -blockade during oral therapy. *Pharmacology* 7: 178, 1972.
- 49) Koch-Weser J and Sellers EM: Binding of drugs to serum albumin (second of two parts). *New Engl J Med* 294: 526, 1976.
- 50) Johansson KA, et al: Binding of two adrenergic beta-receptor antagonists, alprenolol and H93/26 to human serum proteins. *Acta Pharm Suec* 8: 59, 1971.
- 51) Bodin NO, et al: The distribution of metoprolol- (^3H) in the mouse and rat. *Acta Pharma Toxicol* 36(Suppl V): 116, 1975.
- 52) Scales B and Cosgrove MD: The metabolism and distribution of the selective adrenergic beta-blocking agent practolol. *J Pharm Exp Ther* 175: 338, 1970.
- 53) Bodem, G, et al: Pharmacokinetics of practolol in renal failure. *Eur J Clin Pharm* 7: 249, 1974.
- 54) Eastwood JB, et al: Pharmacodynamics of practolol in chronic renal failure. *Eur J Clin Pharm* 7: 249, 1974.
- 55) Blaschke TF: Protein binding and kinetics of drugs in liver diseases. *Clin Pharmacokin* 2: 32, 1977.
- 56) Fitzgerald JD and O'Donnell SR: Pharmacology of 4-hydroxypropranolol, a metabolite of propranolol. *Brit J Pharmacol* 43: 222, 1971.
- 57) Robinson BF, et al: Control of heart rate by the autonomic nervous system. *Clin Res* 19: 400, 1966.
- 58) Bensaid J: Haemodynamic effects of intravenous oxprenolol. *Postgrad Med J* 46(Nov Suppl): 49, 1970.
- 59) Kerber RE, et al: Circulatory responses to beta-adrenergic blockade with alprenolol. *Amer J Cardiol* 29: 26, 1972.
- 60) Davidson C, et al: Comparison of anti-hypertensive activity of beta-blocking drugs during chronic treatment. *Brit Med J* 2: 7, 1976.
- 61) Frishman W, et al: Non-invasive assessment of clinical response to oral propranolol. *Amer J Cardiol* 35: 635, 1975.
- 62) Carruthers SG, et al: Blood levels of practolol and oral and parenteral administration and their relationship to exercise heart rate. *Clin Pharmacol Ther* 15: 497, 1974.
- 63) Prichard BNC: Hypotensive action of pronethalol. *Brit Med J* 1: 1227, 1964.
- 64) Scales B and Cosgrove MD: The metabolism and distribution of the selective adrenergic beta-blocking agent practolol. *J Pharm Exp Ther* 175: 338, 1970.
- 65) Frohlich ED, et al: The paradox of beta-adrenergic blockade in hypertension. *Circulation* 37: 417, 1968.
- 66) Fries ED: Hemodynamics in hypertension. *Physiol Rev* 40: 27, 1960.
- 67) Tarazi RC and Dustan HP: Beta-adrenergic blockade in hypertension. *Amer J Cardiol* 29: 633, 1972.
- 68) Day MD and Roach AG: Beta-adrenergic receptors in the central nervous system of the cat concerned with control of arterial blood pressure and heart rate. *Nature (New Biol)* 242: 30, 1973.
- 69) Prichard BNC, et al: Practolol in the therapy of hypertension. *Postgrad Med J* 47(Suppl): 84, 1971.
- 70) Hansson L, et al: Initial clinical experience with ICI 66, 082, a new beta-adrenergic blocking agent, in hypertension. *Acta Med Scand* 195: 549, 1973.
- 71) Prichard BNC and Gillam PMS: Propranolol in hypertension. *Amer J Cardiol* 18: 387, 1966.
- 72) Hansson L: Beta-adrenergic blockade in essential hypertension. Effects of propranolol on hemodynamic parameters and plasma renin activity. *Acta Med Scand* 550 (Suppl): 1, 1973.
- 73) Kelliher GJ and Buckley JP: Central hypotensive activity of dl- and d-propranolol. *J Pharm Sci* 59: 1276, 1970.

- 74) Birkenhäger WH, et al: Antihypertensive effects of propranolol. Observations on predictability. *Folia Med Neerl* 14: 67, 1971.
- 75) Robertson JIS (Chairman): Report on round table on renin suppression and the hypotensive action of beta-adrenergic blocking drugs. *Clin Sci Mol Med* 48(Suppl. 2): 109S, 1975.
- 76) Hansson L and Zweifler AJ: The effect of propranolol on plasma renin activity and blood pressure in mild essential hypertension. *Acta Med Scand* 195: 397, 1974.
- 77) Brunner HR and Gavras H: Clinical implications of renin in the hypertensive patient. *JAMA* 233: 1091, 1975.
- 78) Frisk-Holmberg M and Shand DG: A dual antihypertensive mechanism for propranolol, in Berglund G, et al (editors): The pathophysiology and management of arterial hypertension, Astra Inter, Ltd, Copenhagen, 1975.
- 79) Pickering TG, et al: Effects of autonomic blockade on the baroreflex in man at rest and during exercise. *Circ Res* 30: 177, 1972.
- 80) Krediet RT and Dunning AJ: Baroreflex sensitivity in hypertension during betaadrenergic blockade. *Brit Heart J* 41: 106, 1979.
- 81) Dahlöf C, et al: Prejunctional inhibition of adrenergic nervous vasomotor control due to beta-receptor blockade, in Almgren. O., et al (editors): Chemical books in catecholamine research, II. North Holland Publishing Company, 1975.
- 82) Adler-Graschinsky E and Langer SZ: Possible role of a beta-adrenoceptor in the regulation of noradrenaline release by nerve stimulation through a positive feed back mechanism. *Brit J Pharmacol* 53: 43, 1975.
- 83) Hendrika J and Waal-Manning HJ: β -Blockers in hypertension: How to get the best results. *Drugs* 17: 129, 1979.
- 84) Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Effects of treatment on morbidity in hypertension II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA* 213: 1143, 1970.
- 85) Brunner H: The antihypertensive effect of beta-blockers, in Schweizer W (editor): Beta-blockers, present status and future prospects. Hans Huber Publishers, Bern-Stuttgart-Vienna, 1974, p 19.
- 86) Simpson FO: Beta-adrenergic receptor blocking drugs in hypertension. *Drugs* 7: 85, 1974.
- 87) Zacharias FJ, et al: Propranolol in hypertension. A study of long-term therapy 1964-1970. *Amer Heart J* 83: 755, 1972.
- 88) Wollam GL, et al: Antihypertensive drugs: Clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 14: 420, 1977.
- 89) Doyle AE: Use of beta-adrenergic blocking drugs in hypertension. *Drugs* 8: 422, 1974.
- 90) Lambert DMD: Long-term survival on beta-receptor-blocking drugs in general practice, a three year prospective study, in Burley DM, et al (editors): Hypertension, its nature and treatment, Ciba Laboratories, Horsham, England, 1975, p 283.
- 91) Bernecker C and Roetscher I: The beta-blocking effect of practolol in asthmatics. *Lancet* 2: 662, 1970.
- 92) Wright AD, et al: Beta-adrenoceptor-blocking drugs and blood sugar control in diabetes mellitus. *Brit Med J* 1: 159, 1979.
- 93) Stephen SA: Propranolol in acute myocardial infarction. A multicentre trial. *Lancet* 2: 1435, 1966.
- 94) Lertora JL, et al: Selective beta-1 receptor blockade with oral practolol in man. *J Clin Invest* 56: 719, 1975.
- 95) Reid JL, et al: Cardiovascular effects of intracerebroventricular d-, l- and dl-propranolol in the conscious rabbit. *J Pharmacol Exp Ther* 188: 394, 1974.
- 96) Frohlich ED, et al: Peripheral arterial insufficiency. A complication of betaadrenergic blocking therapy. *JAMA* 208: 2471, 1969.
- 97) Simpson FO: β -Adrenoceptor blocking drugs in hypertension, in Avery GS(editor): Cardiovascular drugs. Vol 2: β -Adrenoceptor blocking drugs. ADIS Press, Sydney, 1977, p 55.
- 98) Kotler MN, et al: Hypoglycaemia precipitated by propranolol. *Lancet* 2: 1389, 1966.
- 99) McMurtry RJ: Propranolol, hypoglycemia, and hypertensive crisis. *Ann Inter Med* 80: 669, 1974.
- 100) Bengtsson C: Comparison between alprenolol and chlorthalidone as antihypertensive agents. *Acta Med Scand* 191: 433, 1972.
- 101) Seedat YK and Stewart-Wynne E: Clinical experiences with pindolol (Visken) in the therapy of hypertension. *S Afr Med J* 46: 1524, 1972.
- 102) Kellet RJ: The treatment of hypertension

- with oxprenolol, in Burley DM, et al (editors): New perspectives in beta-blockade proceedings of an international symposium Scanti-con, Aarhus, Denmark, 21st-23rd, Mar, 1972, Ciba Laboratories, Horsham, England, 1972, p 215.
- 103) Ibsen H and Sederberg-Olsen P: Changes in glomerular filtration rate during long-term treatment with propranolol in patients with arterial hypertension. *Clin Sci* 44: 129, 1973.
 - 104) Alderman EL, et al: Coronary artery syndromes after sudden propranolol withdrawal. *Ann Inter Med* 81: 625, 1974.
 - 105) Miller RR, et al: Propranolol withdrawal rebound phenomenon. Exacerbation of coronary events after abrupt cessation of anti-anginal therapy. *New Engl J Med* 293: 416, 1975.
 - 106) 品川達夫, 他: Propranololによる狭心症治療中閉塞性動脈硬化症, 腎機能不全を併発し, 中断後心筋硬塞をきたした1剖検例. *日内会誌* 67: 312, 1978.
 - 107) Kristensen BO, et al: Propranolol withdrawal and thyroid hormones in patients with essential hypertension. *Clin Pharmacol Therap* 23: 624, 1978.
 - 108) Pedersen OL, et al: Abrupt withdrawal of beta-blocking agents in patients with arterial hypertension. Effect on blood pressure, heart rate and plasma catecholamines and prolactin. *Europ J Clin Pharmacol* 15: 215, 1979.
 - 109) Raabe DS, et al: Risk of suddenly discontinuing propranolol therapy before coronary arteriography. *Circulation* 52(Suppl): 11, 1975.
 - 110) Shiroff RA, et al: The propranolol rebound phenomenon: Fact or fiction? *Clin Res* 24: 622A, 1976.
 - 111) Myers MG and Wisenberg G: Sudden withdrawal of propranolol in patients with angina pectoris. *Chest* 71: 24, 1977.
 - 112) Myers MG, et al: Propranolol withdrawal in angina pectoris. A prospective study. *Amer Heart J* 97: 298, 1979.
 - 113) Wright P: Untoward effect associated with practolol administration. Oculomucocutaneous syndrome. *Brit Med J* 1: 595, 1975.
 - 114) Bendtzen K, et al: Sclerosing peritonitis and practolol. *Lancet* 1: 629, 1975.
 - 115) Windsor WP, et al: Fibrinous peritonitis. A complication of practolol therapy. *Brit Med J* 1: 831, 1976.
 - 116) Waal-Manning HJ and Hendrika J: Problems with practolol. *Drugs* 10: 336, 1975.
 - 117) Furhoff A-K, et al: Cross sensitivity between practolol and other beta blockers? - a letter. *Brit Med J* 1: 831, 1976.
 - 118) Nies AS and Shand DG: Hypertensive response to propranolol in a patient treated with methyldopa—a proposed mechanism. *Clin Pharmacol Ther* 14: 823, 1973.
 - 119) Saarimaa H: Combination of clonidine and sotalol in hypertension. *Brit Med J* 1: 810, 1976.
 - 120) Bailey RR and Neale TJ: Rapid clonidine withdrawal with blood pressure overshoot exaggerated by beta-blockade. *Brit Med J* 1: 942, 1976.
 - 121) Lloyd-Mostyn RH and Oram S: Modification by propranolol of cardiovascular effects of induced hypoglycemia. *Lancet* 1: 1213, 1975.
 - 122) Leishman AWD, et al: Antagonism of guanethidine by imipramine. *Lancet* 1: 112, 1963.
 - 123) Mitchell JR, et al: Guanethidine and related agents. III. Antagonism by drugs which inhibit the norepinephrine pump in man. *J Clin Invest* 49: 1596, 1970.
 - 124) Simpson FO and Waal-Manning HJ: Hypertension and depression: Interrelated problems in therapy. *J R Coll Physicians Lond* 6: 14, 1971.
 - 125) Ahlquist RP: A study of the adrenotropic receptors. *Amer J Physiol* 153: 586, 1948.
 - 126) Powell CE and Slater LH: Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro-analog of isoproterenol. *J Pharmacol Exp Ther* 122: 480, 1958.
 - 127) Sutherland EW: On the biological role of cyclic AMP. *JAMA* 214: 1281, 1970.