

第7回 日本臨床薬理学会 1986年11月19日～20日 名古屋

昇圧剤 Amezinium Metilsulfate (LU-1631)
の臨床薬理学的検討

— 健常者および維持血液透析患者を対象に —

金丸光隆*

中島光好*

長期維持血液透析患者の中には、高度の低血圧症を示し、透析困難症に陥るものやブラッドアクセス確保に悪影響をきたすものがある。この病態に対し、各種昇圧剤はその昇圧効果の弱さ、作用持続時間の短さの為に十分な治療効果を与えていない。

LU-1631 (amezinium metilsulfate) は経口昇圧剤であり、交感神経内 MAO 阻害作用¹⁾、交感神経内より放出された n α adrenaline (NA) re-uptake 抑制作用²⁾および交感神経内からの NA 放出作用³⁾を同時に持った間接的な交感神経刺激剤であり確実な昇圧作用と、比較的長い効果持続が期待できる。

我々は今回、LU-1631 の健常者を対象とする第1相試験を行い明らかな昇圧作用を観察した。次いで、重症低血圧症や透析困難症を合併する血液透析患者での有効性および薬物動態について検討を加えたのでその結果を報告する。

方法：健常男子被験者1群6名ずつを対象としてLU-1631の5mg, 10mg, 20mg, 40mgの4用量で単回投与試験を行い、また5名の被験者を対象として10mg1日3回7日間の連続投与試験を行った。各群の平均年齢は35.3～42.3歳、平均体重は59.1～62.2kgの間であった。次いで、透析困難症を呈するか或は重症低血圧症を示し書面で同意を得た維持血液透析患者を対象として早期第2相試験を実施した。10mg (男性4名、女性

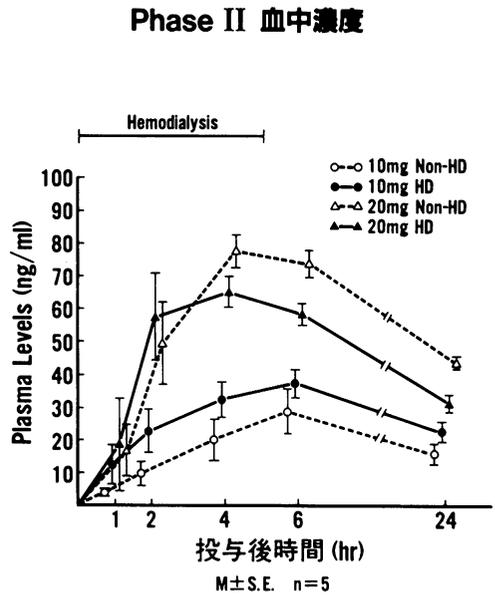
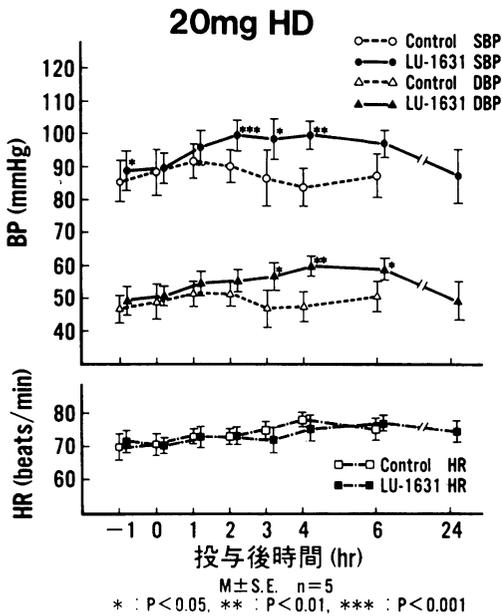
1名、平均41.0歳、53.0kg)と20mg (男性5名、平均45.6歳、54.2kg)の2用量を透析日と非透析日に各1回ずつ服用させ、服薬間隔は5日間以上とした。また、最初の服薬の1週間前に透析日、非透析日についてコントロールの血圧と脈拍を測定した。更に4例(全例女性、平均46.3歳、39.7kg)の患者で1日1回5mg7日間の連続投与試験を実施した。

結果：健常者では未変化体の t_{max} が約2hr後、 $t_{1/2}$ は約10hrで、 C_{max} は用量依存的に増加した。投与後48hrまでの未変化体の累積排泄率は投与量の約40%前後であり代謝物のそれは2%以下であった。昇圧作用は血中濃度が40～50ng/mlで明らかとなり1回投与量20mgでこのレベルに達した。昇圧効果は未変化体の血中濃度とよく相関し投与後2～3hr後にピークを示し6hrでほぼ投与前のレベルに復した。また、心拍数は血圧上昇中には減少し、6hr目以降は持続的に増加した。連続投与では血中濃度の蓄積傾向は認められず、血圧上昇効果も変らなかった。

透析患者の単回投与では透析日・非透析日に関係なく、未変化体の C_{max} は4～6hr後と健常人に比し3～4hr遅れ、 C_{max} はかえって高値を示した。また、用量依存性も明らかであった。24hr後の血中濃度は、 C_{max} のおよそ1/2まで低下していた。昇圧効果は20mg投与時に著明であり、透析日・非透析日ともに投薬後2hr以降でコントロールに対して有意な上昇を示した。10mg投与では、透析日のみ投与後4～6hrで軽度の上昇をみた。血中濃度との関連は、透析患者についても健常人

* 浜松医科大学薬理学教室

〒431-31 浜松市半田町 3600



と同様に 40~50 ng/ml で明らかな昇圧作用を示すものと考えられる。また、脈拍に関してはコントロールと比較して明らかな変化を認めなかった。連続投与では、服薬前の血中濃度が経日的上昇を示し 7 日目服薬後 24 hr では 20 ng/ml 程度まで上昇した。しかし服薬 24 hr 毎に測定した血圧には変化を認めず、服薬後数 hr の血圧にも明らかな上昇を認めなかった。

結論：LU-1631 は健常者でも昇圧作用を示し、半減期が約 10 hr と持続が長い薬剤である。腎機能が正常な患者では 1 回 10~20 mg 1 日 2~3 回投与が適当であると想定されるが、血液透析患者では 1 日 1 回 20 mg の投薬で十分な昇圧効果を長時間得ることが可能である。5 mg の 7 日間連続投与と試験では、十分な昇圧が得られなかったが、血中濃度は経日的に上昇しており更に投薬を継続すれば昇圧効果が明瞭になると考えられる。初回投与量を 10~20 mg に設定し効果を確認しながら

維持量として 5 mg を投与するか、間歇的投与をするなどの投薬方法の検討が必要である。

このような昇圧剤を患者に使用する場合には透析中の血圧が維持されるため一透析当たりの限外濾過量を多く確保できかえって hypovolemia の状態を生じ、起立性低血圧を起こしたり、水・体重管理がルーズになったりする可能性があり適応の決定にも慎重な検討が必要である。

文 献

- 1) Traut, M. et al. : Pharmacology of amezinium, a novel antihypertensive drug.— IV . Biochemical investigations of the mechanism of action. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, 31 : 1566 (1981).
- 2) Steppeler, A. et al. : An analysis of the effects of amezinium on postganglionic sympathetic neurones. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 314 : 1 (1980).