

新しい α , β 遮断剤, S-596 の運動負荷試験 における血行動態について

中島光好* 大口貞雄*

(受付: 1982年3月29日)

Haemodynamics of a New α , β -Blocking Agent
S-596 in Exercise Loading Test

Mitsuyoshi NAKASHIMA* and Sadao OGUCHI*

*Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of
Medicine

S-596, a newly developed, α , β -blocking agent, was orally administered to 6 male healthy volunteers and the time course of pharmacokinetics and pharmacodynamics were studied.

Blood pressure and heart rate, at rest, decreased slightly at 2-4 hrs after administration of drug with significant changes. Exercise-induced elevations of systolic blood pressure and tachycardia were suppressed beyond 12 hrs after the administration. Biological half-life of β -blocking activity, based on the declining curves of double products, was 11.2 hrs.

Resting mean velocity of circumferential shortening, ejection fraction and cardiac index showed significant decreases for 4 hrs and these maximums at 2 hrs. Pre-ejection period and PEP/ET showed tendency of increments. Peripheral vascular resistance seemed to increase at 2 hrs but returned to initial levels at 4 hrs.

Serum concentration of S-596 reached to the maximum at 2 hrs and the elimination half-life was 7.2 hrs.

Key words : S-596, α , β -blocking agent, pharmacokinetics, pharmacodynamics

β 遮断剤は1964年 Prichardら¹⁾によって, propranolol が高血圧症に用いられて以来, その適応症は狭心症, 不整脈のみならず, 広く精神科

領域, 高血圧症の分野にまで広がっている。 β 遮断剤の中でも propranolol は最も早く臨床に導入され, 詳細にその薬理作用が検討され²⁾⁻⁶⁾, その血行動態についてもかなり解明されている。近年, 多くの β 遮断剤が開発され, それらを臨床的に用いることが多くなってきているが, β 遮断剤間で

• 浜松医科大学薬理学教室
〒431-31 静岡県浜松市半田町 3600

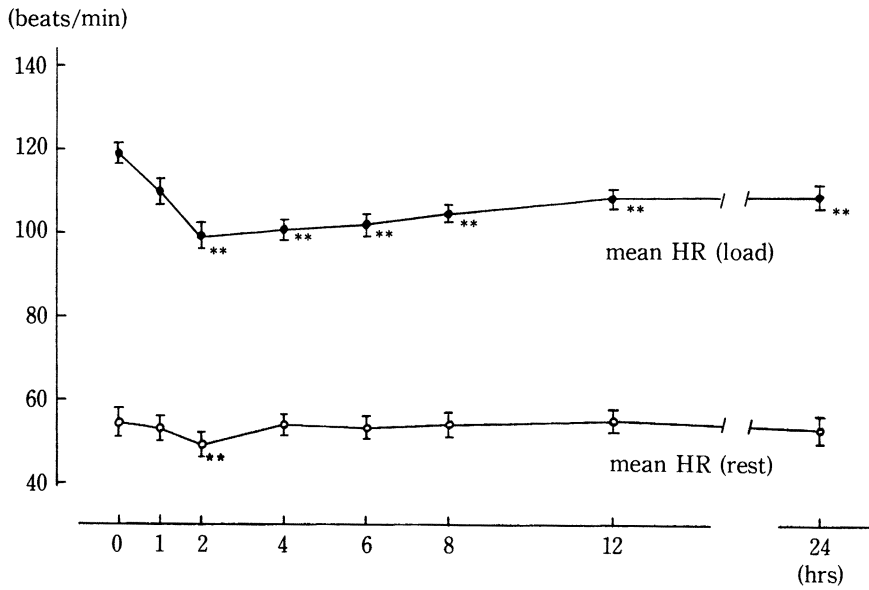


Fig. 1 Changes in heart rate at rest and exercise-induced tachycardia following oral administration of S-596 (15 mg).

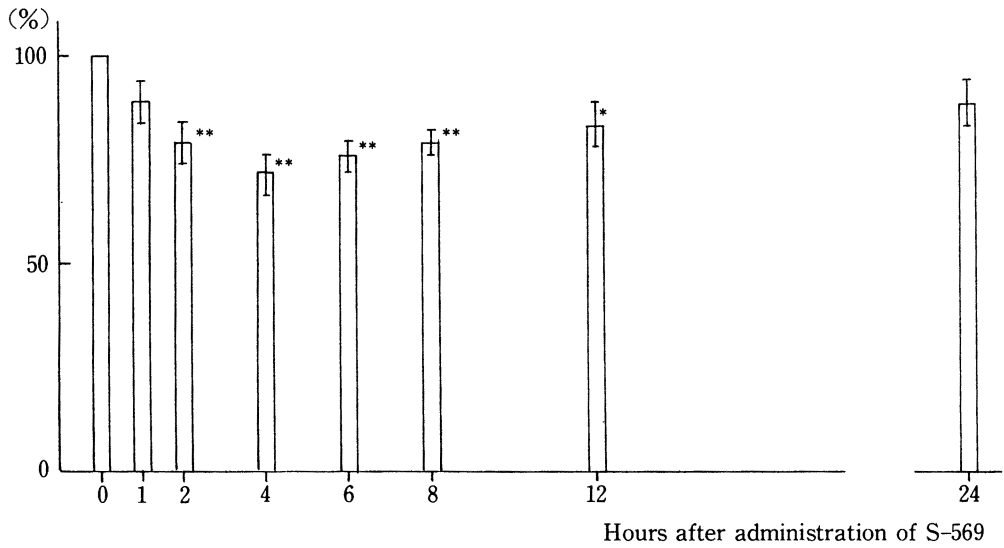


Fig. 2 Changes in decreasing rate of different between heart rate at rest and exercise-induced tachycardia.

その作用に違いがみられ、それぞれの適応症でそれらの薬剤を選択して使用しなければならない。そこで我々はそれらの β 遮断剤の血行動態の検討の一環として、Fitzgeraldの分類⁷⁾でIV群に属しながら、 α 遮断作用を併せもつ α 、 β 遮断剤S-596⁸⁾⁻¹⁰⁾の安静時および運動負荷時の血行動態

について検討を行った。同時に薬物の血中濃度と血行動態に及ぼす作用の時間的推移についても検討した。

方法

対象は健常男子6名で、年齢23歳から25歳(平

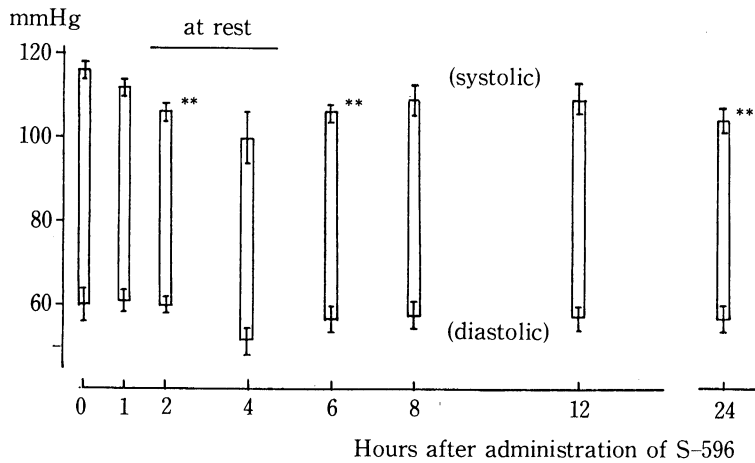


Fig. 3 Changes in blood pressure at rest following oral administration of S-596.

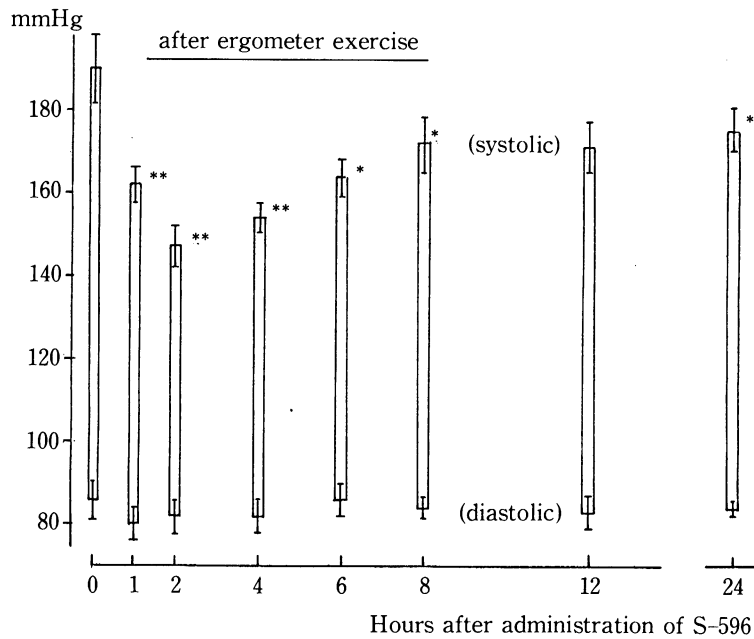


Fig. 4 Changes in blood pressure after ergometer exercise following oral administration of S-596 (15 mg).

均：23.7歳)であった。まず早朝、臥床にて20 min 間安静後、cuff 法にて血圧を、ECG にて心拍数を正確に測定し、併せてPCG、頸動脈波およびUCGも記録した。負荷量は各被験者毎に60程度の心拍数の増加を指標に設定した。負荷方法は仰臥位でのエルゴメータ負荷(130~150 watt)、3 min 間実施し、負荷中の心拍数および血圧を記録した。そこで、S-596、15 mg (5 mg錠3錠)を服薬し、1, 2, 4, 6, 8, 12 および24 hr後に同様のエルゴメータ負荷試験を実施し、その負荷試験の前および負荷を始めて3 min後に同様の検査を施行した。食事はS-596服薬後2 hrおよび8 hrに摂った。これらの測定記録より、dou-

ble products, mean velocity of circumferential shortening (VCF), cardiac index (CI), ejection fraction (EF), pre-ejection period index (PEPI), systemic vascular resistance (SVR) およびPEPI/ETを算出した。また、各測定時でS-596の血中濃度を測定するための採血を行った。血中濃度測定は血清中のS-596の濃度として住友化学(株)研究所にて測定し、得られた値はpaired t testによって有意差を検定した。

結果

運動負荷に対する反応性は個体により異なるので、我々は心拍数の上昇を一つの指標として

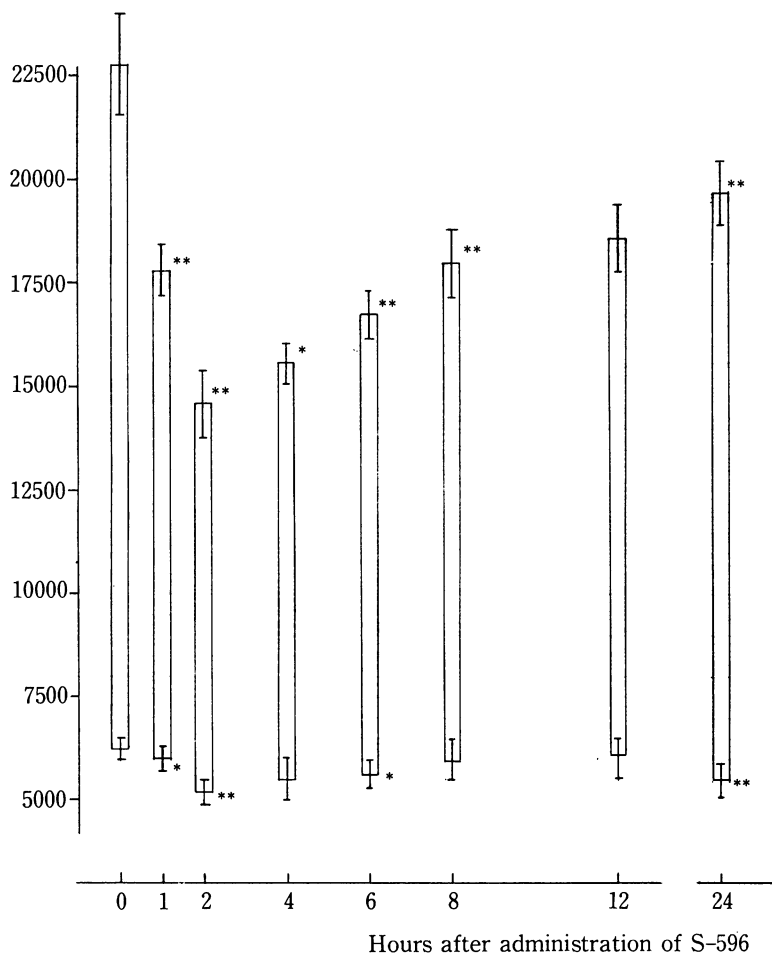


Fig. 5 Changes in double products following oral administration of S-596.

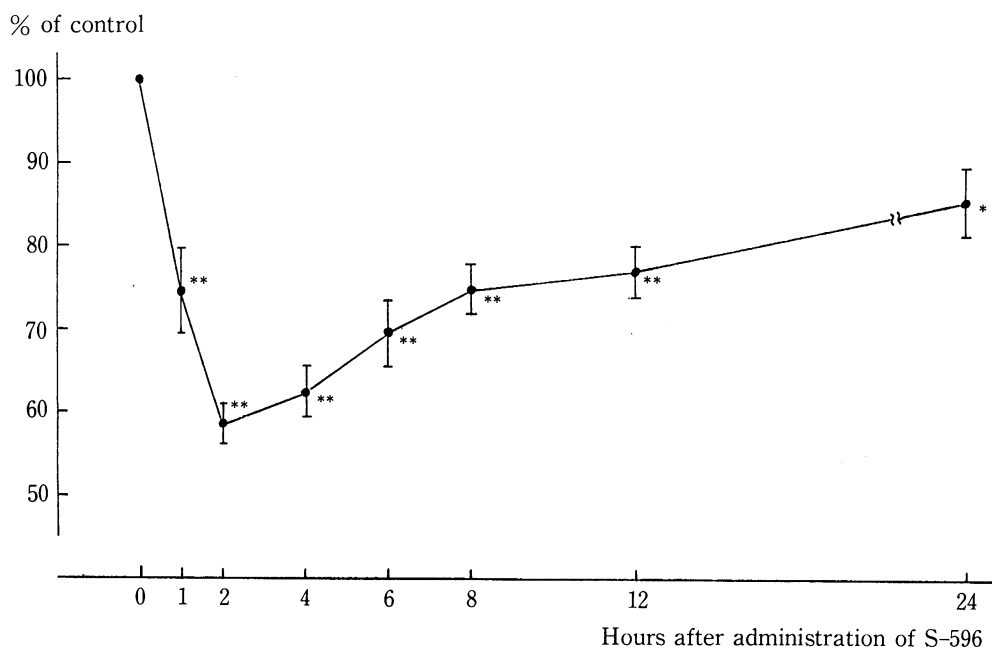


Fig. 6 Changes in decreasing rate of difference between double product (load) and double product (rest) with ergometer exercise following oral administration of S-596.

S-596 服薬前に心拍数が 60 程度増加する負荷量をあらかじめ設定し、試験期間を通じて同一の負荷をかけることにより S-596 の反応性を検討することにした。

(1)心拍数

安静時および負荷時の心拍数の推移は Fig. 1 に示した。安静時心拍数は S-596 服薬後 2 hr で 10.1% の有意の低下を示したが、4 hr 目には服薬前の値に回復した。一方、負荷時心拍数は服薬後 2 hr 目で最も低下 (16.4%) し、この有意の低下は 24 hr まで持続した。従って運動負荷による心拍数の増加 (Δ HR) は服薬前では 64.7 ± 2.8 (beats/min) であったものが、4 hr 後には 46.3 ± 3.1 (beats/min) にまで抑制され、その抑制は Fig. 2 に示す如く投薬前の値を 100 とした場合、4 hr 後で 72.0%、12 hr 後でも 82.7% であった。

(2)血圧

安静時血圧の推移は Fig. 3 に示した。収縮期血圧は 116.7 ± 1.6 mmHg (2 hrs)、 99.7 ± 6.0 mmHg (4 hrs) と著明な低下がみられ、その有

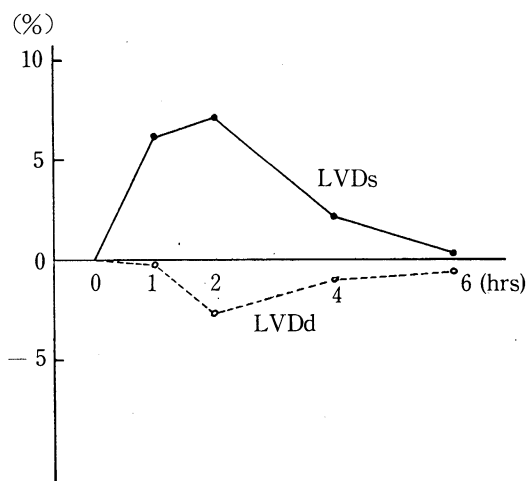


Fig. 7 Time courses of variations in LVDs (●) and LVDD (○) following oral administration of S-596.

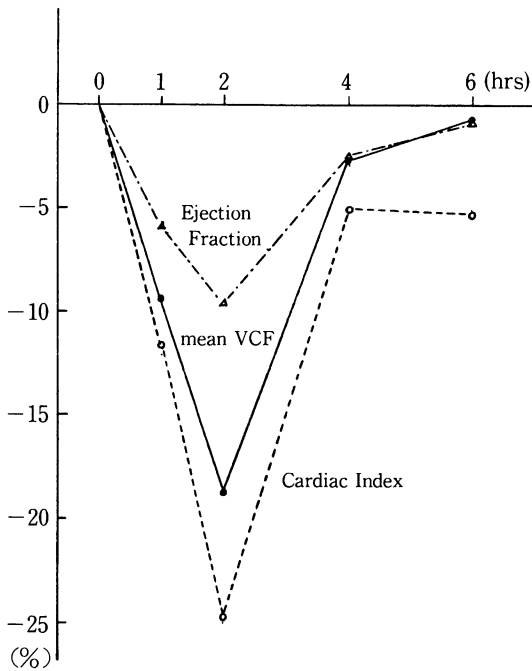


Fig. 8 Time courses of reduction rates in ejection fraction (△), mean (●) and cardiac index (○) following oral administration of S-596.

意の低下は 6 hr 目まで持続した。一方、拡張期血圧は S-596 服薬後 4 hr 目に 11.9%の低下を示したが 6 hr 目以降服薬前の値に復した。従って平均血圧は投薬後 4 hr 目に著しい低下となって現れた。負荷中血圧は Fig. 4 に示す如く推移し、収縮期血圧では服薬後 2 hr 目で 190.0 ± 8.6 mmHg から 146.7 ± 5.3 mmHg と 22.6%の低下を示し、この有意の低下傾向は 24 hr 後までも持続した。一方、負荷中の拡張期血圧は収縮期血圧に比べて変動が小さく、最も低下した服薬後 1 hr 目でも 7%程度であった。従って、負荷中の平均血圧は 120.9 ± 5.4 mmHg (服薬前) から 107.2 ± 3.2 mmHg (1 hr), 103.6 ± 3.5 mmHg (2 hrs), 105.4 ± 2.6 mmHg (4 hrs) と 13%前後の有意の低下を示したが、6 hr 以降は 4.9~6.7%の低下であった。

(3) Double products

安静時の double products は S-596 服薬 2 hr

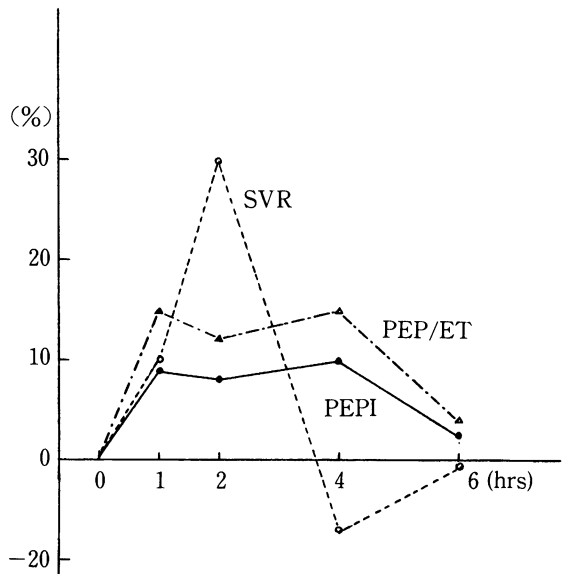


Fig. 9 Time courses of increasing rates in pre-ejection period index (●), PEP/ET (△) and systemic vascular resistance (○) following oral administration of S-596.

後に 18.3%と最も減少し、6 hr 目まで同程度の減少が保たれた。また、負荷時の double products は服薬後 1 hr 目より減少し、2 hr 目で 35.3%と最も大きく減少し、この傾向は心拍数の低下傾向を反映して 24 hr まで持続した。従って、運動負荷に伴う double products の増加は服薬前を 100 とすると、2 hr 後で 58.3%と最も少なく、12 hr 後でもなお 82.4%にしか回復しなかった。また、この double products を用いての生物学的半減期は 11.6 hr であった (Fig. 5, 6)。

(4) 左室収縮期径 (LVDs) および左室拡張期径 (LVDd)

安静時での UCG 記録より求めた左室収縮期径 (LVDs) および左室拡張期径 (LVDd) の服薬前、服薬後 2 hr および 4 hr の変動は Fig. 7 に示した如く、2 hr 後で LVDs は 7.1%の増加、LVDd は 2.7%の減少を示したが、4 hr 後ではほとんど服薬前の状態に戻っている。

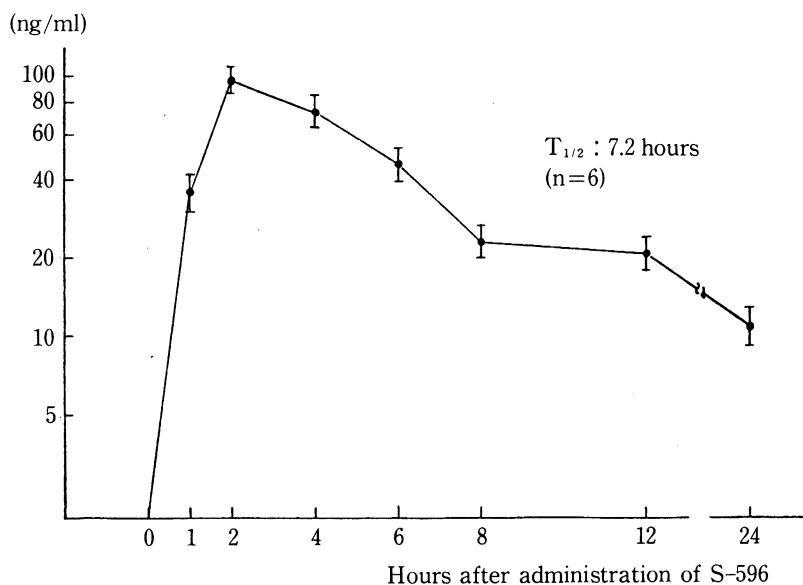


Fig. 10 Time course of serum levels of S-596 following oral administration.

(5) Mean VCF, ejection fraction (EF) および心係数 (CI)

心筋の収縮性に関する指標である mean VCF は S-596 服薬後 1 hr 目で 9.3%, 2 hr 目で 18.7% の減少を示したが, 4 hr 目以降にはほぼ服薬前の値に復した。一方, ejection fraction (EF) も服薬 1 hr 目で 5.9%, 2 hr 目で 9.6% の減少を示したが, 4 hr 目以降は mean VCF と同様, 投薬前に戻った。また, 心係数 (CI) は服薬後 1 hr 目で 11.4%, 2 hr 目で 24.3% と有意の減少を示したが, 4 hr 目以降は 5% 前後の減少に回復した (Fig. 8)。

(6) Pre-ejection period index (PEPI), PEP/ET および systemic vascular resistance (SVR)

Fig. 9 に pre-ejection period index (PEPI), PEP/ET および systemic vascular resistance (SVR) の変動を示した。PEPI は S-596 服薬後 1 hr 目より影響が現れ, 4 hr 目まで持続し, その増加率は 7.9~9.2% であった。

PEP/ET も同様の変動を示し, 服薬後 4 hr まで増加傾向にあり, その増加率は 11.8~14.9%

であった。また, SVR は服薬後 1 hr 目で 10.4%, 2 hr 目で 29.8% と増加する傾向を示したが, 4 hr 目には服薬前の値に戻った。

(7) 血中 S-596 濃度

Fig. 10 に本試験を実施した各測定時間での S-596 の血中濃度の推移を示した。この変動は double products のそれと非常に良く似ており, 1-compartment model を適応した場合の血中濃度半減期は 7.2 hr であった。

考 察

試験方法の検討

運動負荷による心仕事量の増加に対する抑制を指標として, β 遮断剤を評価する方法は良く行われている¹¹⁾。これらを参考に, 作用の持続時間と血中濃度との関連を検討したが, それには負荷量および血圧の日内変動の影響についても考慮する必要がある。とりわけ, 負荷量を一定に保つことは本試験の実施にあたっては留意しなければならない。本試験では前述の如く心拍数の増加を指標として S-596 の服薬前に一定の速度でエルゴメータを臥位にて踏ませ, 3 min 後に安静時心拍

数の 60 程度の増加を目途に加重ワット数を設定した。これを標準負荷量として服薬後の各時間での負荷試験を実施した。一方、血圧の日内変動は一般的に日中活動期および食後に上昇し、睡眠時には低くなると言われている。この日内変動の影響は主として安静時血圧に現れるため、運動負荷による血圧の上昇を指標にとれば薬物の評価することに支障は来さないと考えられる。

S-596 の β 遮断作用

β 遮断作用は主として狭心症、不整脈および高血圧の治療に良く用いられるが、その個々の適応に関してはそれぞれの薬理作用の差異および薬物動態に十分留意して適切な選択をする必要がある。S-596 は動物実験の結果、強力な β 遮断作用の他に α 遮断作用を併せもつとされている¹⁰⁾。また、 β 遮断作用は propranolol のそれに比して 4~5 倍 (投与量比) の強さを持ち、その作用がかなり持続するとの報告がある⁹⁾。我々はこれがヒトで血行動態にどのような変化を示すのか。またその β 遮断作用の持続性がどの程度なのかを検討した。我々のデータから、S-596 は安静時の心拍数、血圧および double products を服薬後 2~4 hr に 10~15% 低下させ、運動負荷による心拍数の増加を 2 hr 後に 44% 抑制し、収縮期血圧の上昇を 4 hr 目に 28% 低下させ、この効果は 12 hr 以上も持続した。従って、運動負荷による double products の増加は 2 hr 目で服薬前の 58.3% に抑制され、この生物学的半減期は 11.2 hr であった。この運動負荷による double products の増加抑制は酸素消費量の軽減を意味し、主として β 遮断作用の一つの指標と考えられる¹²⁾¹³⁾。従って、S-596 の β 遮断作用は propranolol などの他の β 遮断剤に比して、かなり長く持続すると考えられている¹⁴⁾。一方 S-596 の α 遮断作用は、ヒトでは β 遮断作用の 1/8 程度であるとされているが、本試験では運動負荷による心臓の仕事量の増加に対する抑制作用から β 遮断作用を検討するものであり、特に S-596 のもつ α 遮断作用の徴候はみられなかった。こういった α 遮断作用を併せもつ β 遮断剤は、その作用比により効果が異なる。高血圧症に対し

では β 遮断剤の有効性はすでに十分認められているが、一方、 α 遮断剤の効果も明らかである。 α 遮断作用は血管に対する作用があるために降圧作用が強くなり、 β 遮断作用と相まってより強い降圧が期待される。すなわち、従来より β 遮断剤は収縮期血圧の効果が弱いといわれる欠点を補うものと考えられる。しかしながら、このような α 、 β 両遮断作用をもつ β 遮断剤、例えば labetalol では α 遮断作用にもとづく起立性低血圧が副作用として発現することが報告¹⁷⁾されており、このような複合作用のもつ新しいタイプの β 遮断剤の一つの問題点となっている。S-596 の α/β 比は labetalol の 1/3 に比してより小さく、従ってこういった起立性低血圧の発現は少ないと考えられる。また、 β 遮断作用が propranolol のそれに比して 4 倍以上強いことから、狭心症、不整脈にも有効であることが期待され、また冠循環に対しては α 遮断作用による ischemia の改善も知られており¹⁸⁾、 α 、 β 遮断剤としての特徴が十分生かされるのではないかと予想される。

結 語

(1) S-596, 15 mg を健常男子 6 名に 1 回投与し、臥位自転車エルゴメータ負荷試験を服薬前および服薬後 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 hr に実施した。

(2) 安静時血圧および心拍数は服薬後 2~4 hr に一過性の低下を示した。一方、S-596 のエルゴメータ負荷による収縮期血圧、心拍数および double products の上昇抑制は服薬後 2 hr 目で最も著しく、12 hr 後でもその影響がみられ、double products を指標にした生物学的半減期は 11.2 hr であった。

(3) 安静時 VCF, EF, CI は服薬後 2 hr 目に最も減少し、4 hr 目まで持続した。一方、PEP および PEP/ET は服薬後 4 hr 目まで増加傾向にあったが、SVR は服薬後 2 hr 目で一過性の上昇を示したものの 4 hr 目は正常に復した。

(4) 血中 S-596 濃度の半減期は 7.2 hr であった。

なお、S-596 のサンプルは住友化学工業株式会社より提供を受け、血中 S-596 濃度は同社医薬

事業部安全性試験部にて測定した。そのご好意に感謝します。

文 献

- 1) Prichard, B. N. C. and Gillan, P. M. C. : Use of propranolol (Inderal) in treatment of hypertension. *Brit. med. J.*, 2 : 725-727 (1964).
- 2) Lewis, C. M., Brink, A. J. : Beta adrenergic blockade. Hemodynamics and myocardial energy metabolism in patients with myocardial heart disease. *Am. J. Cardiol.*, 21 : 846-859 (1968).
- 3) Gander, M. : Cardiac hemodynamics under beta receptor blockade in dogs. *Clin. Pharm. Therap.*, 10 : 765 (1969).
- 4) Parker, J. O., West, R. O. and DiGiorgi, S. : Hemodynamic effects of propranolol in coronary diseases. *Am. J. Cardiol.*, 21 : 11-18 (1968).
- 5) Robin, E., Cowan, P. et al. : Comparative study of nitroglycerine and propranolol. *Circulation*, 36 : 175-186 (1967).
- 6) Ulrych, M., Frohlich, E. D., Dustan, H. P. et al. : Immediate hemodynamic effects of beta-adrenergic blockade with propranolol in normotensive and hypertensive man. *Circulation*, 37 : 411-416 (1968).
- 7) Fitzgerald, J. P. : Perspectives in adrenergic beta-receptor blockade. *Clin. Pharm. Therap.*, 10 : 292-306 (1969).
- 8) Hara, Y., Sato, E., Miyagishi, A. et al. : Synthesis and beta-blocking action of a new thiazolylthiopropanol amine derivatives. *J. Pharmaceutical. Sci.*, 67 : 1334 (1978).
- 9) Hara, Y., Sato, E., Miyagishi, A. et al. : Pharmacological properties of dl-2-(3'-t-butylamino-2'-hydroxypropylthio)-4-(5'-carbamoyl-2'-thienyl)thiazole hydrochloride (s-596) new beta-adrenergic blocking agent. *Folia pharmacol. japon.*, 75 : 707-720 (1979).
- 10) Miyagishi, A., Nakahara H., Hara Y. et al. : Pharmacology of s-596, a combined alpha and beta-adrenoceptor blocking agent. *European J. Pharmacol.*, (in press).
- 11) 木之下正彦, 福原武久, 尾崎信之ほか : 安静時並びに臥位運動負荷時血行動態に及ぼす β 遮断剤の影響. *臨床薬理*, 11 : 171-178 (1980).
- 12) Robinson, B. F. : Relation of heart rate and systolic blood pressure to the onset of pain in angina pectoris. *Circulation*, 35 : 1075-1083 (1969).
- 13) Wilkinson, P. L., Moyers, J. R., Ports, et al. : Rate-pressure product and myocardial oxygen consumption during surgery for coronary artery bypass. *Circulation*, 60 : 1-173 (1979).
- 14) 中島光好 : unpublished data.
- 15) Takegoshi, N., Murakami, E., Murakami, H. et al. : Studies on concurrent alpha- and beta-adrenoceptor blocking action of s-596. *Japanese Circulation Research*, in press.
- 16) Richards, D. A., Tuckman, J. and Prichard B. N. C. : Assessment of alpha- and beta-adrenoceptor blocking actions of labetalol. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 3 : 849-855 (1976).
- 17) Brogden, R. N., Heel, R. C., Spiegth T. M. et al. : Labetalol ; A review of its pharmacology and therapeutic use in hypertension. *Drugs*, 15 : 251-270 (1978).
- 18) 水谷登, 西山靖弘, 山口満ほか : 冠閉塞犬における S-596 の影響. *日本循環器学会東海地方会* (昭和57年2月6日) 発表.