

第 1 回 日本臨床薬理学会 1980 年 11 月 25 日 東京

各種 β 遮断剤の安静時並びに臥位運動負荷時の心血管系作用

—、非侵襲的方法による Propranolol, Pindolol, Nadolol および Indenolol の作用の比較—

大 口 貞 雄* 浅 野 雅 晴*
橋 本 久 邦* 中 島 光 好*

循環器領域における β 遮断剤の有用性は広く認められており、近年多くの化合物が開発されている。各 β 遮断剤の作用は、臓器選択性、膜安定化作用、内因性交感神経刺激様作用 (ISA) 等について差異があり、今後、その特性に応じた臨床応用が期待される。

今回、我々は非侵襲的方法によって求めた各種の血行動態の指標を用いて propranolol, pindolol, nadolol および indenolol の 4 種の β 遮断剤の心血管系作用を比較検討した。

〔対象・方法〕 本研究に同意した男子成人健康者 24 名 (年齢 21~40 歳, 平均 27.2 歳) を対象とした。Propranolol (Pr) 40 mg, pindolol (Pi) 5 mg, nadolol (Na) 40 mg および indenolol (Id) 40 mg を、それぞれ各群 6 名に経口投与することにし、投与前と投与後、1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 hr に血中濃度測定用の採血ならびに運動負荷を施行した。運動負荷は臥位エルゴメーターを 100~175 watt の単一負荷にて 3 分間施行し、負荷前および負荷終了前 30 秒間に測定した血圧、心拍数より double product (DP) を求めた。また、負荷前に頸動脈波、心音図、心エコー図を記録し、諸家の方法

に従って systolic time interval (STI), 一回拍出係数 (SI), 心係数 (CI), 駆出率 (EF) および全末梢血管抵抗 (SVR) を求めた。STI, EF, SVR については服薬前と服薬 2 hr 後で比較した。統計学的有意性を、それぞれの薬効については t-検定法、薬剤間の効果の比較については一元配置分散分析法により検定し、それぞれ $P < 0.05$ のとき有意性ありとした。

〔結果〕 血中濃度は、Pi は服薬後 1 hr, Pr と Id は 2 hr, Na は 4 hr に最高となり、その推移は、ほぼ作用の経過と平行していた。血中半減期は、Id は 3.0 hr, Pr は 4.2 hr, Pi は 8.2 hr, Na は 14.0 hr であった。心拍数は服薬後、安静時には Na 群で他群よりも有意に減少し、負荷中には各群とも同程度に減少した。収縮期血圧は服薬後、安静時には各群とも同程度に下降したが、負荷中には Pi 群で他群よりも著しい下降の傾向がみられた。拡張期血圧は安静時には Pi 群においてのみ有意に下降した。負荷中の DP の増加 (ΔDP) の抑制は、各群の間に有意差はなかったが、Na 群においてやや弱い傾向を示した。 ΔDP の有意な抑制は、Pr 群と Id 群では服薬 8 hr 後まで、Pi 群と Na 群では 24 hr 後まで認められた。Fig. は各薬剤の血中濃度と、服薬前値を 100% とした ΔDP の時間経過を対比して示したものである。

* 浜松医科大学薬理学教室
〒431-31 浜松市半田町 3600

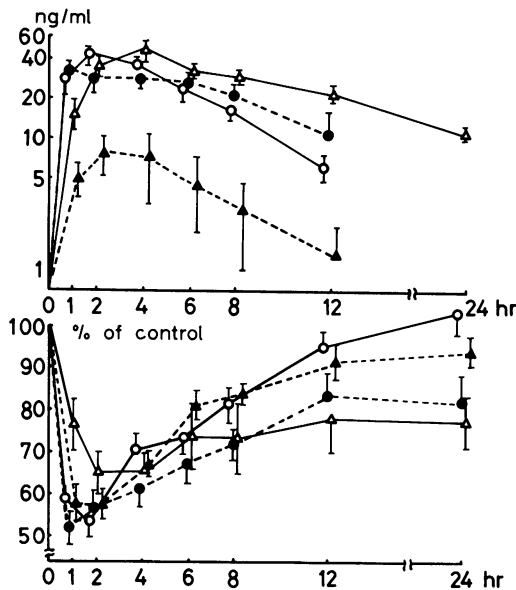


Fig. 1 Time course of plasma levels and influence of ergometer exercise on double product response following oral administration of β -blockers. Latter is expressed with % value of control change. (n=6, mean \pm S. E.)
 ○ : propranolol 40 mg ● : pindolol 5 mg
 △ : nadolol 40 mg ▲ : indenolol 40 mg

SI および CI は, Pr, Na および Id の各群で有意な減少またはその傾向を示し, Pi 群ではあまり変化がなかった. STI は 4 群のすべてにおいて有意な上昇またはその傾向を示した. EF は Pi 群においてのみ有意に増加し, 他群はすべて有意な減少またはその傾向を示した. SVR は Pi 群ではあまり変化がなかったが, 他群では有意な増加またはその傾向が認められた.

〔考案〕 Pr, Na, Id 各 40 mg および Pi 5 mg の経口投与後の Δ DP の抑制よりみた β 遮断作用は, ほぼ等価であり, mg 当たりの比較では Pi が最も強力であった. Id は血中濃度は最も低かったが, その β 遮断作用の強さと持続は Pr とほぼ同じであった. Na は代謝を受けにくいいため血中濃度および作用の持続が β 遮断剤のうちで最も長く, compliance の改善の点から注目されている¹⁾. 膜安定化作用を欠くために心筋抑制作用が

弱いという報告もあるが²⁾, 今回の成績では Pr とほぼ同じ心機能の抑制を示した. 安静時の心拍数が服薬後に Na 群において他群よりも有意に減少しており, この点については今後, 更に検討が必要と思われる.

Pi は ISA が β 遮断剤のうちで最も強いとされており, そのため, 心機能抑制や SVR の増加が少ないと考えられている³⁾⁴⁾. 我々の成績においても, Pi 群では他群のような心拍量の減少や SVR の増加が認められず, EF は有意に増加し, Pi の ISA による効果と思われる結果が得られた. Id にも ISA があるとされているが⁵⁾, 今回の成績からは, その効果は明らかでなく, 作用が弱いと考えられた.

〔結語〕 1. Propranolol 40 mg, pindolol 5 mg, nadolol 40 mg および indenolol 40 mg の経口投与による心血管系作用を男子成人健康者にて非侵襲的方法により比較検討した.

2. 血中半減期および作用の持続は, Id = Pr < Pi < Na の関係であった. 最高血中濃度は Id が最も低かった.

3. エルゴメーター負荷による double product の増加反応の抑制効果より β 遮断作用の強さを比較した. mg 当たりでは β 遮断作用は pindolol が最も強く, 他はほぼ等価であった.

4. Pi 以外の β 遮断剤では EF は減少し SVR は増加した. Pi では EF は増加し SVR は不変であった. これらは Pi の ISA による効果と考えられた.

文献

- 1) Frishman, W. : Am. Heart J., **99** : 124 (1980).
- 2) Lee, R. J., Evans, D. B., Baky, S. H. et al. : Europ. J. Pharmacol., **33** : 371 (1975).
- 3) Frishman, W., Kostis, J., Storm, J. et al. : Am. Heart J., **98** : 526 (1979).
- 4) 築山久郎, 大塚啓子, 藤島 智, ほか: 臨床と研究, **52** : 206 (1975).
- 5) Tekenaka, T. and Tachikawa, S. : Arzneim.-Forsch., **22** : 1864 (1972).