

腎性高血圧における Metoprolol (Seloken®) の臨床的効果

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 前川正信教授)

安本 亮二, 浅川 正純, 柿木 宏介
梅田 優, 吉本 充, 川嶋 秀紀
田部 茂, 西阪 誠泰, 岸本 武利

EFFECT OF METOPROLOL IN PATIENTS WITH RENAL HYPERTENSION

Ryoji YASUMOTO, Masazumi ASAKAWA, Kohsuke KAKINOKI,
Masaru UMEDA, Mitsuru YOSHIMOTO, Hidenori KAWASHIMA,
Shigeru TANABE, Nobuyasu NISHISAKA and Taketoshi KISHIMOTO
*From the Department of Urology, Osaka City University Medical School
(Director: Prof. M. Maekawa)*

Eighteen patients with renal hypertension were treated with metoprolol (Seloken®) for more than 3 months. Compared with the pretreatment value, the mean blood pressure decreased by 6.0, 11.2, 9.2 and 12.2 mmHg, after 2 weeks and 3, 6 and 12 months of treatment with metoprolol, respectively. All the differences observed were statistically significant ($p < 0.01$). The blood pressure lowering effect of metoprolol was observed in 12 of the 17 patients (70.6%) examined. Decrease in plasma renin activity was seen in most of the responders.

Although the number of patients was limited, the plasma level of metoprolol was also measured. The results indicated no sign of accumulation of metoprolol in the body. Moderate deterioration in renal function was observed in 1 patient but the treatment with metoprolol could be continued. Metoprolol administration had to be discontinued in 1 patient, who developed asthma. There were no other serious side effects.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1669-1673, 1988)

Key words: Metoprolol, Renal hypertension, Long-term treatment

はじめに

近年、腎性高血圧に対しさまざまな降圧剤が用いられるようになってきているが、 β 遮断剤での検討は少ない²⁾。今回、 β_1 選択的遮断剤といわれている metoprolol (Seloken®) を用いる機会を得たので、その臨床成績について報告する。

対象および方法

1. 対象

泌尿器科領域において、主として水腎症、腎炎などによる腎生高血圧症と思われる患者 18 例を対象とした。

内訳は Table 1 のごとく、男性 9 例、女性 9 例で

年齢層は 30~73 歳、平均年齢は 53.1 歳であった。

2. 方法

Metoprolol は 40~120 mg/日を 1~3 回分割経口投与した。なお、投与期間中は原則として metoprolol の増、減量は行わなかった。投与期間は 3 カ月以上とし、血圧および脈拍数は原則として 2 週間ごとに測定を行った。臨床検査については、血液検査、心電図検査、胸部 X 線を metoprolol 投与前と試験終了時に行った。また、体内蓄積性を調べるため、一部の症例において、血中濃度を gas chromatography にて測定した。

3. 降圧効果の判定基準と判定時期

降圧効果は、降圧度判定基準³⁾に従って、著明下降、下降、やや下降、不変、やや上昇、上昇、著明上昇の

Table 1. 患者背景および Metoprolol の降圧効果

症例 No	性別	年齢	疾患名	基礎疾患	投与量	投与期間	血圧 (mmHg)		降圧効果	併用薬	投与後の ECG	投与後の胸部 X線	副作用
							試験開始前	試験終了時					
1	男	73	腎性高血圧	前立腺癌 水腎症	80	12ヵ月	153/94	134/78	下 降	リン酸エストラム スチナトリウム	WNL	WNL	
2	男	56	腎性高血圧	高尿酸血症 腎結石	80	12ヵ月	176/116	148/88	著明下降	アロプリノール	WNL	WNL	
3	女	42	腎性高血圧	左膿腎症 右単腎	80	3ヵ月	150/90	140/88	不 変		WNL	WNL	
4	男	57	腎性高血圧	のう胞腎	180	12ヵ月	162/90	150/90	不 変		WNL	WNL	
5	女	58	腎性高血圧	膀胱腫瘍 水腎症	80	3ヵ月	150/98	138/80	下 降	フルオロウラシル	WNL	WNL	
6	女	36	腎性高血圧	水腎症 尿管結石	80	3ヵ月	156/100	144/92	やや下降		WNL	WNL	
7	女	48	腎性高血圧	右単腎	80	12ヵ月	178/94	138/78	著明下降	アロプリノール	WNL	WNL	
8	女	61	腎性高血圧	腎のう胞	80	3ヵ月	150/92	150/94	不 変		WNL	WNL	
9	男	63	腎性高血圧	高尿酸血症	80	3ヵ月	158/100	150/90	やや下降	アロプリノール	WNL	WNL	
10	男	62	腎性高血圧	前立腺肥大症	80	11ヵ月	170/100	150/88	下 降		WNL	WNL	
11	女	30	腎性高血圧	腎炎 腎不全	80	6ヵ月	190/120	184/104	やや下降	ジビリダモール グリチルリチン	WNL	WNL	
12	男	68	腎性高血圧	前立腺肥大症	40	3ヵ月	150/92	148/94	不 変	フロセミド	WNL	WNL	
13	女	52	腎性高血圧	水腎症	40	6ヵ月	156/96	142/88	やや下降		WNL	WNL	
14	男	56	腎性高血圧	高尿酸血症	40	6ヵ月	162/95	150/90	やや下降		WNL	WNL	
15	女	42	腎性高血圧	神経因性膀胱 腎不全	40	6ヵ月	164/102	146/92	やや下降		WNL	WNL	腎機能悪化
16	女	46	腎性高血圧	腎炎 腎不全	80	12ヵ月	192/122	176/98	著明下降	ジビリダモール グリチルリチン	WNL	WNL	
17	男	43	腎性高血圧	腎不全 気管支喘息	40	*	184/116	*	*	ジビリダモール グリチルリチン	*	*	腎機能やや悪化 喘息発作 投与中止
18	男	62	腎性高血圧	両側水腎症 両腎結石	80	12ヵ月	154/92	154/94	不 変	アロプリノール	WNL	WNL	
平均年齢		53.1歳		平均投与期間		7.4ヵ月		WNL: within normal limit					

Table 2. 血圧・脈拍数一覧表

	試験開始前	2週	4週	3ヵ月	6ヵ月	12ヵ月
収縮期血圧	163.0±13.7	156.7±12.3 ^{**}	149.4±12.9 ^{**}	150.6±9.8 ^{**}	152.5±13.7 ^{**}	150.0±13.5 ^{**}
拡張期血圧	99.6±10.2	93.6±7.3 ^{**}	89.2±8.8 ^{**}	88.9±6.1 ^{**}	90.9±7.5 ^{**}	87.7±7.5 [*]
平均血圧	120.7±10.9	114.7±8.6 ^{**}	109.2±9.8 ^{**}	109.5±6.9 ^{**}	111.5±9.4 ^{**}	108.5±9.3 ^{**}
脈 拍 数	69.4±4.5	—	66.6±4.8 ^{**}	66.0±5.3 ^{**}	65.5±4.1 ^{**}	64.3±6.9 ^{**}

血 圧: mmHg

脈 拍 数: 拍/分

* p<0.05, ** p<0.01 (投与前との比較)

7段階で判定した。

効果判定は、原則として投与3ヵ月後の時点を基準としたが、6ヵ月および12ヵ月後まで経過を観察し得た症例については、その時点で判定を行った。

結 果

Table 1 は治療対象の症例一覧表である。このうち、脱落症例1例については降圧効果および臨床検査成績の解析対象からは除外したが、副作用検討の対象には組み入れた。以後、各項目について報告する。

1. 降圧効果 (Table 1, 2, Fig. 1)

Metoprolol 投与前17例の血圧の平均値は、収縮期血圧 163.0±13.7 mmHg, 拡張期血圧 99.6±10.2 mmHg, 平均血圧 120.7±10.9 mmHg であったが、投与2週間後には収縮期血圧 156.7±12.3 mmHg, 拡張期血圧 93.6±7.3 mmHg, 平均血圧 114.7±8.6 mmHg となり、有意に血圧は下降し、3ヵ月後には収縮期血圧 150.6±9.8 mmHg, 拡張期血圧 88.9±6.1 mmHg, 平均血圧 109.5±6.9 mmHg となった。さらに治療を継続した症例について、6ヵ月後には、収縮期血圧 152.5±13.7 mmHg, 拡張期血圧 90.9±7.5 mmHg, 平均血圧 111.5±9.4 mmHg, さらに12ヵ月

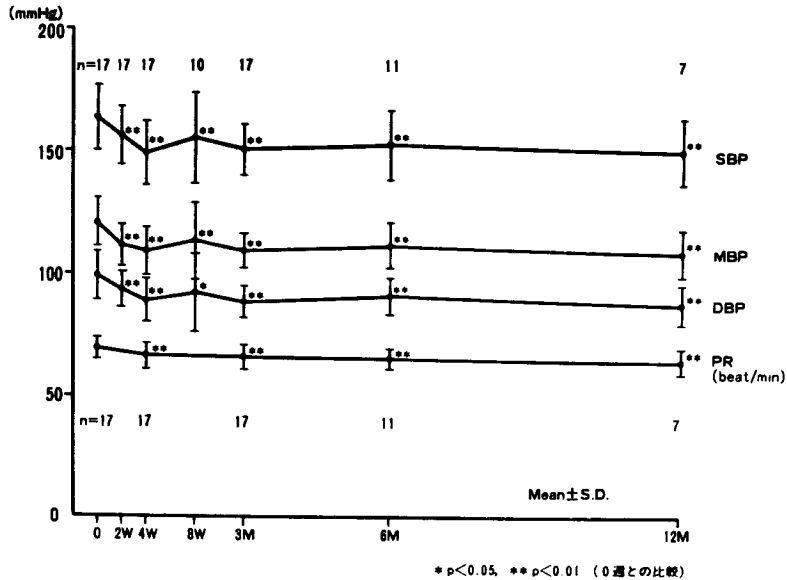


Fig. 1. 血圧・脈拍数の推移

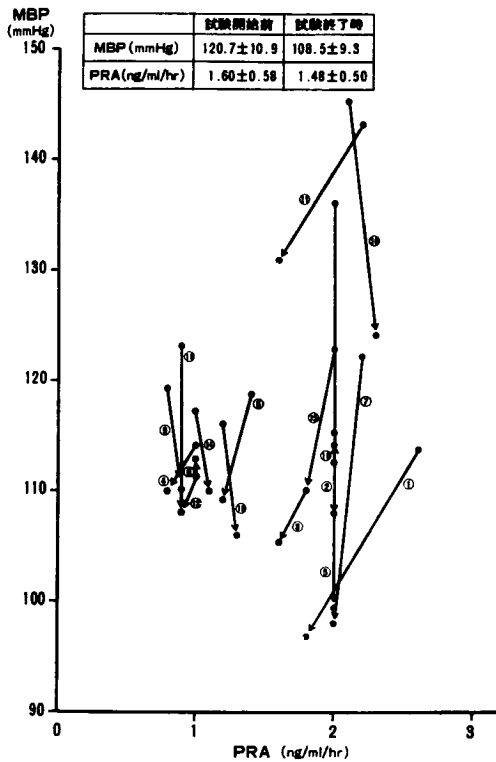


Fig. 2. Metoprolol 投与前後の平均血圧と PRA の変動

後には, 収縮期血圧 150.0 ± 13.5 mmHg, 拡張期血圧 87.7 ± 7.5 mmHg, 平均血圧 108.5 ± 9.3 mmHg と安

Table 3. 臨床検査成績

	試験開始前	試験終了時
BUN (mg/dl)	20.8 ± 8.5	22.2 ± 11.1
S-Cr (mg/dl)	1.94 ± 0.67	1.89 ± 0.72
GOT (U)	21.7 ± 5.5	19.7 ± 6.8*
GPT (U)	15.1 ± 5.4	14.9 ± 4.5
PRA (ng/ml/hr)	1.60 ± 0.58	1.48 ± 0.50

* p < 0.05

定した降圧を示した。

投与期間中の血圧の推移は Fig. 1 に示すように, 投与2週間後より明らかな降圧が認められ, 以後長期にわたって安定した降圧効果を得られた。

降圧効果判定は前述の基準に従うと, 著明下降3例, 下降3例, やや下降6例, 不変5例で, やや下降以上は17例中12例(70.6%)であった。

2. 脈拍数の推移 (Table 2, Fig. 1)

Metoprolol 投与前の脈拍数の平均値は 69.4 ± 4.5 拍/分, 3カ月後では 66.0 ± 4.8 拍/分と有意に減少した。その後, 治療を継続した症例については, 大きな変動も認められず12カ月後には 64.3 ± 6.9 拍/分と安定していた。なお, 投与期間中50拍/分以下の極端な徐脈を示した症例はなかった。

3. 臨床検査成績 (Table 1, 3)

Metoprolol 投与前後の血液検査, 心電図検査および胸部X線検査についてみると, Table 1, 3 に示すように, いずれも異常を示すものは認められなかつ

た。

Fig. 2 は metoprolol 投与前後における、血漿レニン活性値と降圧効果判定時の平均血圧との関係を表したものである。17例中8例において、血漿レニン活性値の低下に伴って平均血圧の下降が認められた。

4. 副作用 (Table 1)

腎不全の2症例でさらに腎機能の低下が認められた。このうち1例は腎機能検査値の増悪がないため、metoprolol の投与を継続したが、残りの1例は気管支喘息を合併しており、投与後喘息発作が発現し、metoprolol の投与を中止せざるを得なかった。

考 察

種々の高血圧に対して現在β遮断剤が使用されつつある。このβ遮断剤は一般にβ₁遮断剤とβ₂遮断剤の二種類に分類され、前者には practolol と metoprolol が、後者には H35/25 がある。一方、non-selective β遮断剤としては alprenolol, propranolol, pindolol などがある。私たちが alprenolol による腎性高血圧治療について報告してきた¹⁾。今回私たちは、β₁遮断剤である metoprolol による腎性高血圧症例での降圧効果を検討した。

文献的には、山下²⁾が悪性高血圧症や腎血管性高血圧症に対し metoprolol を 60~240 mg/日 経口投与し、有意な降圧効果のみたと述べているが、metoprolol を 40~120 mg/日 経口投与した経験でも、17例中12例70.6%に降圧効果が観察された。

降圧効果の発現の時期としては収縮期血圧、拡張期血圧ならびに平均血圧ともに投与後2週間目より観察され、metoprolol 投与後平均血圧は、2週間目で-6.0 mmHg、3カ月目で-11.2 mmHg、6カ月目で-9.2 mmHg、12カ月目で-12.2 mmHg の降圧がみられ、この傾向は他の報告者と同様であり²⁾、以前私たちが alprenolol での経験と同様の結果であった。また、この降圧効果は他の降圧剤、たとえば利尿降圧剤³⁾や hydralazine⁴⁾ の併用により、よりその効果が著明になるとの報告もある。

Metoprolol の降圧機序は心拍出量の低下、末梢血管抵抗の減少、さらにレニン分泌の抑制が主であるとされている^{5,6,7)}。自験例では17例中8例に血漿レニン活性の低下と共に降圧が観察された。しかし、中には症例2, 5, 16のように血漿レニン活性の低下なく血圧の低下のみられた症例もあり、この薬剤の降圧機序については前述の組み合わせによるものと考えるのが妥当であろう。

さて、このような降圧剤は比較的長期間投与される

ことが多いが、この薬剤での長期間投与による忍容性や副作用などの報告は少ない。また、この薬剤の排泄過程は主に肝臓であるが、腎障害が考えられる症例での体内蓄積性が問題となる可能性がある。そこで、今回、血中 metoprolol 濃度を測定し得た症例について、血中濃度の推移を経時的に観察すると、増加傾向を示した症例は認められなかった。これは、腎機能低下例においても通常の投与方法で問題はないとする Bennett ら⁸⁾の報告と一致し、臨床上市体内蓄積性は問題とならないように思われた。

β遮断剤の副作用としては徐脈、心不全、肺水腫、完全心ブロック、喘息発作などがあげられる。自験例では1例に喘息発作の増悪を、もう1例に腎機能の低下が観察された。私たちの結果では腎機能の低下は1例にみられたのみで、統計学的にも BUN, S-Cr の大きな変化はみえていないが、腎機能への影響は腎性高血圧の場合、血液検査にあらわれない時より障害を受けている可能性が考えられ、また Bauer ら⁹⁾は propranolol 長期間使用によるイヌリンクリアランス減少、パラアミノ馬尿酸クリアランス減少を報告し、前者は投与中止でも前値に戻らなかったと述べており、β遮断剤使用において糸球体濾過率の変動は充分注意しておく必要があると思われた。

結 語

大阪市立大学医学部泌尿器科とその関連病院の外来を受診した腎性高血圧18例に、metoprolol を投与した。平均血圧の降下は metoprolol 投与後2週間間で-6.0 mmHg、3カ月目で-11.2 mmHg、6カ月目で-9.2 mmHg、12カ月目で-12.2 mmHg でいずれも統計学的有意差を認めた。降圧のみられた症例は17例中12例70.6%であったが、これらの多くは血漿レニン活性の低下に伴っていた。長期間の投与による血中 metoprolol 濃度について、増加傾向は認められず、臨床上市体内蓄積性は問題とならなかった。投与中、腎機能の低下と喘息発作がみられたが、重篤な副作用はなかった。

文 献

- 1) 安本亮二, 山本啓介, 太田崇喜, 岩井省三, 井関達男, 西山茂晴, 杉本俊門, 江崎和芳, 仲谷達也: 腎性高血圧に対する alprenolol の使用経験. 泌尿紀要 26: 1319-1324, 1980
- 2) 山下秀光, 横松 守, 渡辺朝子, 吉田政彦, 小出輝, 大野丞二: 各種高血圧症における metoprolol 長期間の降圧効果. 臨床と研究 57: 907-914, 1980

- 3) 村上元孝, 池田正男, 金子好宏, 蔵本 築, 五島雄一郎, 佐藤利平, 清水直容, 武田忠直: 降圧薬の臨床評価方法に関するガイドライン医薬品研究 **10**: 849-864, 1979
- 4) 木下康民, 伊藤義一, 柏村圭二, 寺田一郎, 平沢由平, 山田彰夫, 堀川紘三, 星野昭夫, 片桐正則, 鎌田秀一郎, 後藤興治, 広野 茂, 富樫昭次, 槽谷宗男, 荒井奥弘, 亀山宏平, 小幡光一, 樽田 佐, 貝沼知男, 伊藤文弥, 望月博之, 坂谷啓司, 斉藤秀晃: Metoprolol の降圧効果. 医学のあゆみ **105**: 964-979, 1978
- 5) Katila M and Frick MM: Combined hydralazine and propranolol in the treatment of hypertension. *Int J Clin Pharmac* **4**: 111-114, 1970
- 6) 山下秀光, 小出 輝, 大野丞二: 高レニン血症を呈する高血圧症に対する β_1 -遮断剤 metoprolol の効果. 診断と治療 **66**: 1966-1972, 1978
- 7) Tarazi RC and Dustan HP: β_1 adrenergic blockade in hypertension. *Am J Cardiol* **29**: 633-640, 1972
- 8) Bennett WM, Aronoff GR, Morrison G, Golper TM, Pulliam J, Wolfson M and Singer I: Drug prescribing in renal failure: dosing guidelines for adults. *Am J Kidney Diseases* **3**: 155-193, 1983
- 9) Bauer JH and Brooks CS: The long-term effect of propranolol therapy on renal function. *Am J Med* **66**: 405, 1979
(1988年3月17日迅速掲載受付)