

# 高血圧症例における Benzothiazepine 誘導体 (CRD-401) の降圧・腎血流量増加・Na 利尿作用

大阪大学医学部泌尿器科学教室 (主任：園田孝夫教授)

桜 井 勲  
栗 田 孝  
永 野 俊 介  
園 田 孝 夫

## ANTIHYPERTENSIVE, VASODILATING AND SODIUM DIURETIC ACTIONS OF D-CIS-ISOMER OF BENZOTHIAZEPINE DERIVATIVE (CRD-401)

Tsutomu SAKURAI, Takashi KURITA,  
Shunsuke NAGANO and Takao SONODA

*From the Department of Urology, Osaka University Hospital  
(Director: Prof. T. Sonoda, M.D.)*

### 1. Animal studies:

d-cis-isomer of benzothiazepine derivative (CRD-401), which exerts a strong coronary vasodilating effect, was confirmed to have weak or almost no hypotensive effect in the anesthetized normal dog. However, when administered to the hypertensive dog induced by intravenous infusion of angiotensin II, CRD-401 caused prominent decrease of diastolic blood pressure and restoration of renal blood flow accompanied by remarkable sodium diuresis.

The effect was nonspecific since vasoconstricting responses to injected norepinephrine and stimulation of mesenteric nerves were also inhibited in dogs in which mesenteric vessels were perfused *in vivo*. Phentolamine inhibited dose-dependently response to norepinephrine, but CRD-401 did not.

The experiments suggest that CRD-401 has direct action on vascular smooth muscle and cannot readily be classified into alpha or beta adrenergic blocking drugs.

### 2. Clinical studies:

CRD-401 was investigated by oral administration of 60~90 mg per day in 26 patients with hypertension associated with renal parenchymal disease and renovascular hypertension. Blood pressure was lowered in two thirds of the patients. Within 2 to 4 days after the administration, blood pressure was reached the lowest level and then gradually returned to the control levels after several weeks.

Urinary sodium excretion was remarkably increased, and urine volume also increased but at less extent. The changes were transient similarly to that of blood pressure.

I-131-Hippuran clearance was elevated, although statistically not significant. Endogenous creatinine clearance did not change immediately after the administration, but in some patients there was transient increase and in others there was gradual increase.

These renal functional changes were also observed in those patients whose blood pressure

was not lowered.

Preliminary results with oral administration suggest that CRD-401 would be a useful therapeutic agent, but the optimum dosage and indications for use of this drug remain to be determined.

冠血管拡張薬として開発された benzothiazepine 誘導体 (以下 CRD-401 と省略) (Fig. 1) に腎血流量増加, Na 利尿, 降圧等の作用があり, これらは angiotensin II 負荷の条件下でさらに著明に認められることが動物を用いた急性実験で報告されている<sup>1)</sup>.

著者はまず CRD-401 の慢性投与の場合にも同様の効果が認められるかどうかを動物実験で検討し, ついで各種腎・泌尿器疾患に伴った高血圧症例で CRD-401 の降圧効果ならびに腎機能への影響を検討したので報告する.

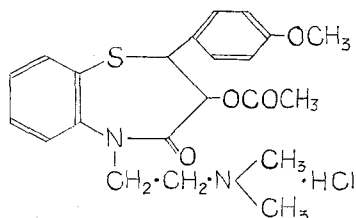


Fig. 1. CRD-401 の構造式.

## 実験方法

1. 雑種成犬 (15~20 kg) を Sodium pentobarbital (PB) 35 mg/kg i.v. で麻酔し, 自発呼吸のもとに腰部切開で腹膜外に左腎動脈を剥離してこれに非観血型 probe (径 2~4 mm) を装着し, 電磁流量計 (日本光電, MF-25 型) で腎血流量を測定した. 動脈血圧は股動脈に挿入したカニューレを通じて電気血圧計で測定し, タコグラフを用いて脈圧より心拍数を記録した. 股静脈を経て大静脈まで挿入したカニューレを通じて中心静脈圧を測定した. 以上の測定はインキがきオシログラフに同時記録した.

angiotensin II\* (生理食塩水に溶解) は下肢静脈に挿入したカニューレから持続注入ポンプを用いて 0.25~0.3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  の割合で持続注入した. 注入開始後 10~20 分で血圧と腎血流量が安定してから CRD-401\*\* (生理食塩水に溶解) を 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  の割合で持続注入した.

\*阪大蛋白研合成品を使用した.

\*\*田辺製薬株式会社から提供を受けた.

2. 雑種成犬 (15~20 kg) を PB 35 mg/kg i.v. で麻酔し, 人工呼吸のもとに腹部正中切開で上腸間膜動脈を剥離した. 一側股動脈に挿入した動脈カニューレの他端をローラ式還流ポンプを通してから上腸間膜動脈に挿入した.

還流圧はカニューレの側腕から電気血圧計で測定し, 血流量はカニューレより末梢側で上腸間膜動脈に装着した probe を介して電磁流量計で測定した. カニューレ挿入前に測定した上腸間膜動脈の血流量を維持するように還流ポンプを調整した. カニューレと probe の間で動脈壁に沿って走る上腸間膜動脈神経に密着するように双極電極針を装着し, コードを電気刺激装置 (日本光電 MSE-3R) に接続した. 神経刺激は 10 V, 1 msec, 10 cps の条件で 30 秒間おこなった. 上腸間膜動脈内への薬剤投与は動脈挿入直前のカニューレに刺したストップコック付注射針から 0.1 ml 容量でおこない, 続いて 0.2 ml の生理食塩水で洗浄した. norepinephrine (NE) は 0.1, 0.2, 0.4  $\mu\text{g}$  投与した. 各刺激に対する血管収縮反応を記録したのち, 1 群のイヌ ( $n=5$ ) には phentolamine 500  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を上腸間膜動脈内に注入し, もう 1 群のイヌ ( $n=5$ ) には CRD-401 を股静脈カニューレを通じて 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  の割合で全身に投与し, ふたたび各刺激に対する血管収縮反応を記録した.

上腸間膜動脈の還流実験の間は対側股動脈に挿入したカニューレから動脈圧と心拍数を記録した.

## 実験成績

1. (Fig. 2, 3)

angiotensin II を 0.25  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  の割合で静脈内に持続注入した場合, 血圧は平均 56/52 mmHg ( $n=5$ ) 上昇し, 腎血流量は平均 76 ml/min (43%,  $n=5$ ) 減少した. 中心静脈圧は約 20 mmHg<sub>O</sub> 上昇したが, 心拍数は変化しなかった.

CRD-401 注入 (50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) 開始後 2 分以内に angiotensin II で上昇した血圧, とくに拡張期圧が著明に下降し, 腎血流量は angiotensin II 注入前のレベル近くまで回復した. これらの変化は CRD-401 注入の間持続し, 開始後 10 分目の測定では血圧の下降は平均 17/44 mmHg ( $n=5$ ), 腎血流量の回復は平均 45 ml/min ( $n=5$ ) であった. 中心静脈圧は CRD-401 の注

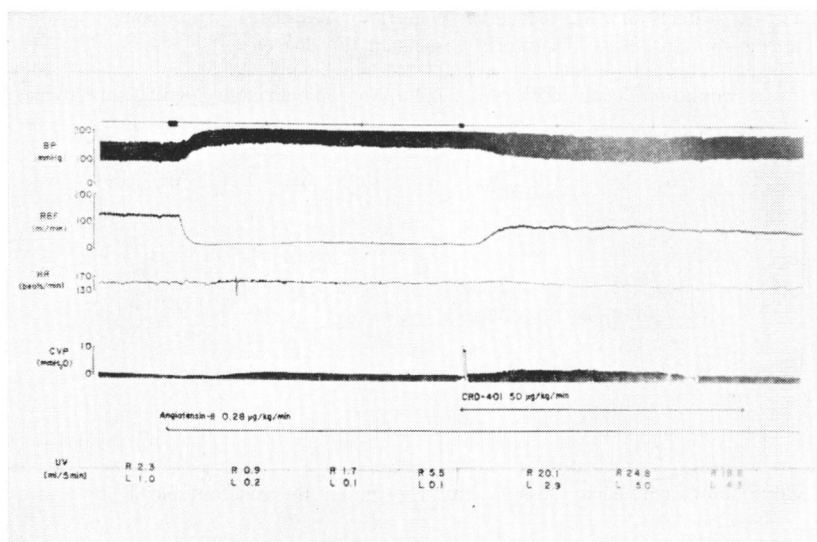


Fig. 2. Hemodynamic changes in the hypertensive dog induced by angiotensin II infusion. Remarkable increase in urine volume was also measured during CRD-401 infusion.

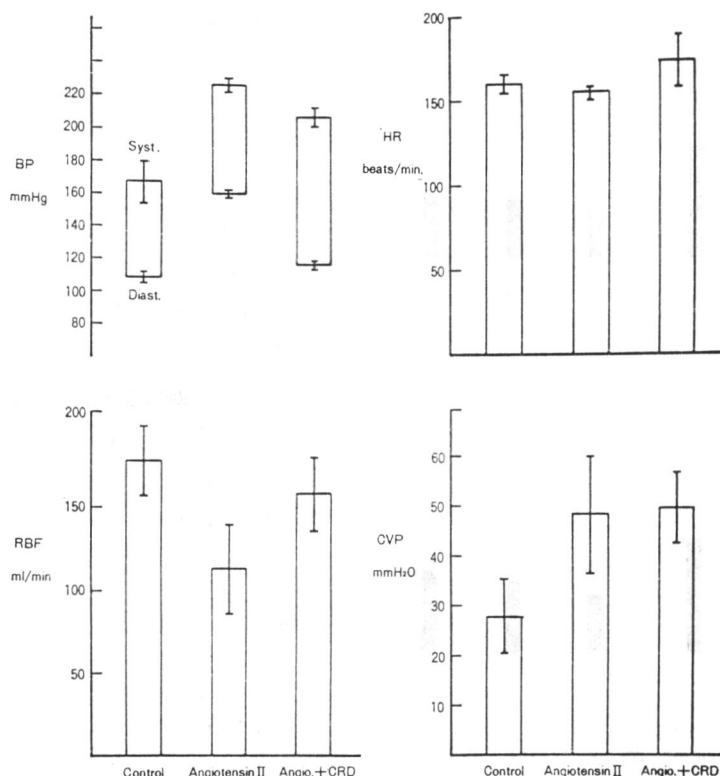


Fig. 3. Effects of CRD-401 on hemodynamics during angiotensin II infusion in dogs ( $n=5$ ).

入で変化しなかったが、心拍数は軽度亢進するもの、逆に減少するものなど一定しなかった。

CRD-401 の注入を中止すると数分以内に血圧はふたたび上昇し始め、腎血流量は減少した。

2. (Table 1, Fig. 4)

上腸間膜動脈神経の電気刺激で還流圧は1群で平均 33 mmHg ( $n=5$ ) 上昇し、もう1群で平均 36 mmHg ( $n=5$ ) 上昇した。NEの動脈内注射の場合は両群とも

Table 1. Effects of CRD-401 on vasoconstrictor responses to norepinephrine and nerve stimulation of mesenteric vessels in the dog ( $n=5$ ).

No.	Sympathetic stimulation				Norepinephrine 0.1 $\mu$ g i.a.				Norepinephrine 0.2 $\mu$ g i.a.				Norepinephrine 0.4 $\mu$ g i.a.			
	Cont.		CRD-401		Cont.		CRD-401		Cont.		CRD-401		Cont.		CRD-401	
	Bef.	Aft.	Bef.	Aft.	Bef.	Aft.	Bef.	Aft.	Bef.	Aft.	Bef.	Aft.	Bef.	Aft.	Bef.	Aft.
1.	117	153	113	127	107	130	109	123	107	139	105	122	108	143	105	126
2.	85	137	74	89	79	80	69	72	75	90	69	73	76	105	69	73
3.	109	137	90	108	106	118	92	97	110	123	88	93	108	133	91	98
4.	105	138	96	134	102	119	96	108	97	116	82	97	100	129	90	98
5.	121	137	107	117	114	120	104	111	110	120	106	113	110	119	107	113
$\bar{x}$	107	140	96	115	102	113	94	102	100	118	90	100	100	126	92	102
S.E.	6	3	7	8	6	9	7	9	7	8	7	8	14	16	7	9

Each value shows perfusion pressure (mmHg) under the constant blood flow.

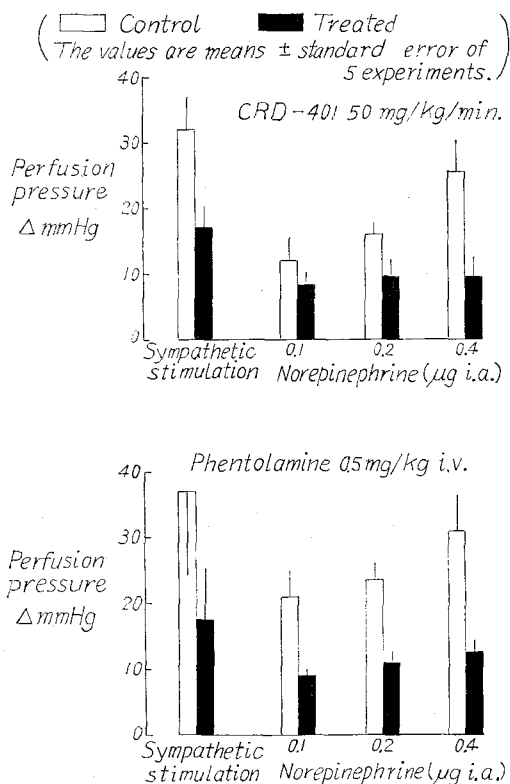


Fig. 4. Effects of CRD-401 and phentolamine on vasoconstrictor responses to norepinephrine and nerve stimulation in the dog mesenteric vessels.

投与量に比例して還流圧が上昇し、0.4  $\mu$ g で約 30 mmHg 上昇した。

CRD-401 の股静脈内注入の間は全身の動脈圧および上腸間膜動脈の還流圧は変化しなかったが、各刺激

に対する血管収縮反応は著明に抑制された。神経刺激に対する反応は約42% ( $n=5$ ) 抑制された。NE 0.1  $\mu$ g に対する反応の抑制は小さかったが、0.4  $\mu$ g に対する反応の抑制は顕著で (61%,  $n=5$ ), 神経刺激の場合より強かった。CRD-401 注入の間は NE の投与量を増加しても反応の強さが変わらず、ほぼ一定する傾向が認められた。

一方 phentolamine 500  $\mu$ g/kg の動脈内投与で神経刺激に対する血管収縮反応は非常なバラツキをみたが、平均50% ( $n=4$ ) と CRD-401 投与の場合と同程度に抑制された。NE に対する血管収縮反応も著明に抑制されたが、CRD-401 の場合と異なり反応の強さは NE 投与量に比例した。

#### 対象症例と研究方法

阪大病院泌尿器科の入院患者、外来患者の中から高血圧症例を選び、本剤内服の了承を得た症例 (Table 2) に CRD-401\* を 1 日 60 mg 2 週間以上経口投与し、一部の症例では用量を90または 120 mg まで増量した。

原則として CRD-401 投与前は 1~2 週間すべての降圧剤の内服を中止した (単独投与例)。しかし臨床症状その他の治療上の理由から中止しないで CRD-401 の投与を開始した症例や、単独投与後に他の降圧剤を併用した症例 (他剤併用例) についても以下に述べる検査をおこなった。

外来患者では投与前および投与後 1~2 週間ごとの血圧測定と血液化学・尿化学の測定をおこない、入院

\*1錠中 CRD-401 20 mg または 30 mg 含有する徐放性錠剤を使用した。

Table 2. CRD-401 投与症例

No.	症 例	年 令	性 別	病 名
1.	M.S.	49	女	慢性腎盂腎炎
2.	I.S.	42	男	〃 (腎機能不全)
3.	K.H.	17	男	〃
4.	M.K.	22	男	〃 (両側腎切石術後)
5.	I.A.	11	女	〃 (腎機能不全)
6.	N.T.	61	女	〃 (右萎縮腎)
7.	N.E.	34	女	〃
8.	K.S.	34	女	〃 (妊娠中毒症)
9.	B.K.	19	男	慢性腎炎
10.	T.K.	30	男	〃
11.	S.H.	63	女	〃
12.	T.K.	24	男	〃
13.	I.Y.	21	男	〃 (腎移植術後)
14.	Y.T.	24	女	腎血管性高血圧 (左腎動脈狭窄)
15.	K.M.	44	男	〃 (左腎動脈閉塞)
16.	H.A.	29	男	〃 (両側腎動脈狭窄, 左腎・脾動脈吻合術後)
17.	Y.N.	25	女	〃 (右腎動脈瘤)
18.	O.S.	45	男	〃 (右腎動脈狭窄)
19.	M.M.	29	女	〃 (両側腎動脈狭窄)
20.	K.H.	46	男	両側腎結核 (右腎部分切除術後)
21.	M.S.	46	女	〃
22.	M.T.	50	男	右腎結核と腎結石 (左腎摘除術後)
23.	R.S.	59	男	右尿管腫瘍
24.	K.Y.	33	男	アルドステロン症
25.	T.T.	24	男	尿毒症 (原疾患不明)
26.	T.Y.	43	女	多発性のう胞腎

患者では原疾患に対する検査と治療のスケジュールが許す範囲内で連日血圧, 尿量, 血液化学, 尿化学を測定し, 投与前と投与後1~2週間ごとに内因性クレアチニン・クリアランス (Ccr), C<sub>PAH</sub> または <sup>131</sup>I-Hippuran クリアランス (C<sub>I-131-HIP</sub>) 測定 (1回静注法)<sup>2)</sup> で腎機能の推移を追跡した。

以上の慢性投与のほか急性腎不全症例, 腎移植症例の拒絶反応時, 一部の高血圧症例に CRD-401 を1回 20~50 mg の静脈内注射または点滴静注の急性投与をおこなって上述の検査および RI-レノグラムにより血圧と腎機能への影響を検討した (成績は別稿にて発表予定)。

### 臨床成績

#### 1. 血圧への影響 (Table 3, Fig. 5)

単独投与例について血圧への影響を検討した。症例は17名で, 1週間以上内服を続けたのは13名, 残り4名のうち2名は起立性低血圧症状のためみずから内服を中止し, 2名は他の検査のため中断した。

腎実質障害に伴った高血圧症例では No. 9 を除いた全員の血圧が下降するか, 少なくとも投与前の血圧より高値を示す例はなかった。腎血管性高血圧症例では No. 14 の血圧は投与2週目に著明に下降したが, 6週目には投与前の値に戻った。他の2名でも血圧は下降したが, その後の変動を追跡できなかった。両腎結核の1例 (No. 20) とアルドステロン症の1例の血圧は下降しなかった。

症例 No. 14 の血圧の推移に示されるように全般的にも CRD-401 投与1~2週目の血圧は下降しているが, その後はふたたび上昇する傾向が認められた。このような経時的変化は血圧を連日測定できた症例でさらに明らかになった (Table 3-2, Fig. 5)。CRD-401 投与開始後2~3日目の血圧の下降は最も著明で, 1~2週目の血圧測定値に変化のなかった症例 No. 24 でも1日 120 mg に増量した直後に一過性の血圧の下降が認められた。眩暈・四肢の脱力感などの起立性低血圧症状はいずれも投与2~3日目に出現している (Table 3-2: No. 5, 7, 10, 26) ことはこのような血

Table 3-1. CRD-401 の血圧への影響 (単独投与例)

No.	症 例	年 令	性 別	用 量 mg/日	投 与 前	投 与 後				
						1 週	2 週	3 週	4 週	6 週
1	M.S.	49	女	60	168/120	158/110	156/108	156/102		
3	K.H.	17	男	60	148/100	142/100	150/100			
3	"	"	"	90	148/106	140/98	152/100	130/90	120/92	142/98
4	M.K.	22	男	60	158/102	130/88	144/90	152/98	142/92	154/92
5	I.A.	11	女	30	146/108	130/106	146/110			
9	B.K.	19	男	60	154/60		154/68			
10	T.K.	30	男	60	168/100	146/96				
11	S.H.	63	女	60	160/100		140/100		140/86	160/100
14	Y.T.	24	女	60	174/110*	162/104	140/80		162/92	172/100
16	H.A.	29	男	60	158/98		150/90		140/90	142/94
17	Y.N.	25	女	60	186/120	174/100	184/130 <sup>+</sup>			
18	O.S.	45	男	60	164/100		150/94			
20	K.H.	46	男	60	150/100	150/106		156/106		
24	K.Y.	33	男	60	164/108**	186/120				
24	"	"	"	120		182/120				

\* : スピロラクトン (75 mg/日) 内服中の血圧

\*\* : スピロラクトン (75 mg/日) とアプレズリン (30 mg/日) 内服中の血圧

+ : CRD-401 120 mg/日 内服開始後4日目

Table 3-2. CRD-401 内服開始直後の血圧変動 (単独投与例)

No.	症 例	年 令	性 別	用 量 mg/日	投 与 前	投 与 後							
						1 日	2 日	3 日	4 日	5 日	6 日	7 日	14 日
3	K.H.	17	男	60	148/100		120/88		132/96			142/100	150/100
4	M.K.	22	男	60	158/102					134/86		130/88	144/90
5	I.A.	11	女	30	146/108		*		90/65			130/106	146/110
6	N.T.	61	女	60	160/100	154/98	130/100	168/110	内服中止				
7	N.E.	34	女	60	142/106			* 内服中止					
10	T.K.	30	男	60	168/100			*				146/96	
17	Y.N.	25	女	60	186/120	184/120				166/98	150/110	174/100	184/130
23	R.S.	59	男	60	208/110	210/110	176/114	144/102	156/108	内服中止			
24	K.Y.	33	男	60	164/108 <sup>+</sup>	160/110	160/112	150/110	160/100	190/126	186/120		
24	"	"	"	120		140/98	146/102	154/100	154/100	160/98	196/130	182/120	
26	T.Y.	43	女	60	180/124		* 内服中止						

\* : 眩暈, 四肢脱力感などの起立性低血圧の症状出現

+ : スピロラクトン (75 mg/日) とアプレズリン (30 mg/日) 内服中の血圧

圧の経時的変化と一致する循環系の変化と思われる。

他剤併用例の血圧の変化については併用剤の種類と用量が一定していないため CRD-401 の降圧効果を併用例群の成績としては求めなかった。しかし No. 2, 3, 4, 5, 8, 13, 26 は CRD-401 の添加で血圧は下降した。1例を Fig. 6 に示す。症例 No. 15, 19, 24 は CRD-401 を併用しても血圧は下降しなかったが、いずれも *Rauwolfia serpentina*,  $\alpha$ -methyl dopa, chlorothiazide の三者併用にもがんこな抵抗を示した。

## 2. 腎機能への影響

C<sub>I</sub>-131-HIP と Ccr を同時に測定できた 8 症例の成績を Table 4, Fig. 7 に示す。CRD-401 投与後 C<sub>I</sub>-131-HIP は平均 39 ml (19%) 増加し, Ccr は平均 8 ml (19%) 増加した。例数が少ないため結論的なことはいえないが, 症例 No. 3, 6, 11 のように C<sub>I</sub>-131-HIP が著明に増加した例がある。測定例数を増すとともに CRD-401 投与後の血圧の経時的変化 (Fig. 5) を考慮して測定の時期を一定にしたりうえて再検討してみる必

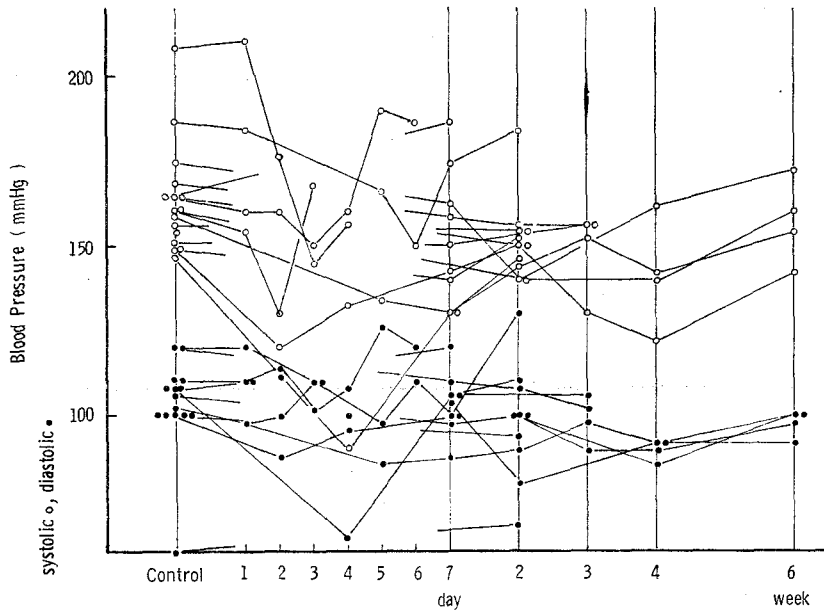


Fig. 5. CRD-401 内服開始直後の血圧の変動 (単独投与例)

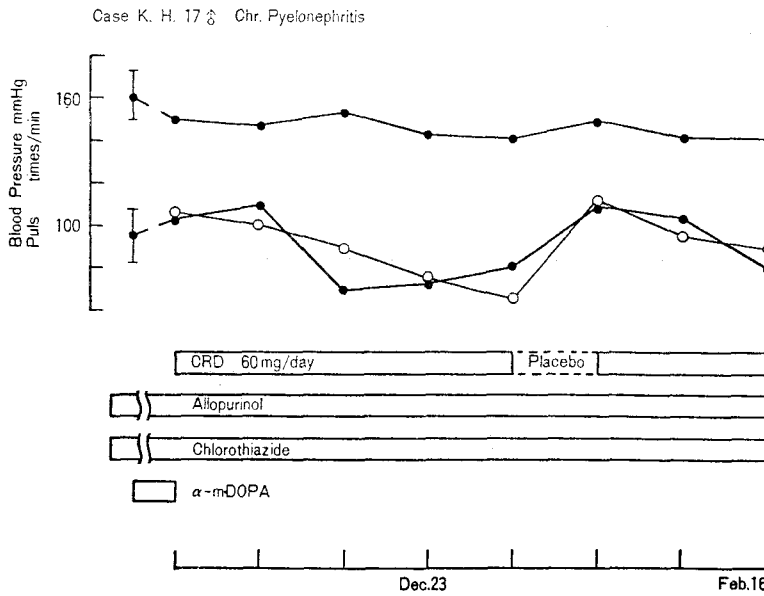


Fig. 6. 他剤併用例での CRD-401 の降圧効果を示す. placebo に変えると血圧は直ちに上昇し, CRD-401 で血圧はふたたび下降した.

Table 4. 腎機能への影響 (クリアランス値の変化)

Case No.	<sup>131</sup> I-Hippuran clearance (C I-131-HIP) ml/min		Creatinine clearance (Ccr) ml/min		Ccr/C I-131-HIP		Measured at
	Control	With CRD-401	Control	With CRD-401	Control	With CRD-401	
1	380	367	43	56	0.11	0.15	1 week
2	150	146	25	26	0.16	0.18	1 week
3	260	359	81	91	0.31	0.25	4 weeks
4	241	260	55	58	0.23	0.22	4 weeks
5	109	114	21	28	0.19	0.25	3 weeks
6	230	310	50	59	0.22	0.19	4 days
11	219	324	46	65	0.21	0.20	3 weeks
13	99	116	19	22	0.19	0.19	4 weeks
Mean±S.E.	211±32.45	250±38.27	43±7.35	51±8.37	0.20	0.20	
Difference	+39		+ 8				

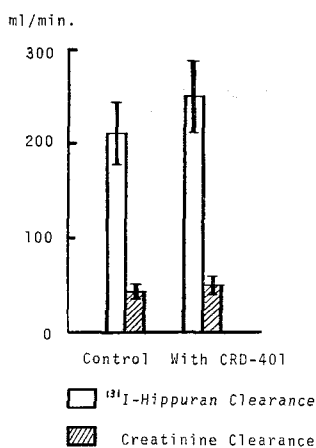


Fig. 7. 腎機能への影響 (クリアランス値の変化)

要がある。

尿量や尿中 Na 排泄量は CRD-401 投与後著明に増加するもの、不変のもの、かえって減少するものなど成績が一定しなかったが、血液化学・尿化学を頻回に測定できた症例の成績 (Table 5, Fig. 8) から CRD-401 投与後 1 週間以内に Na 排泄量にひとつのピークのあることが明らかになった。K 排泄量には大きな変化が認められなかった。Ccr には血圧や Na 排泄量のような CRD-401 投与直後の急激な変化は認められなかったが、全般的に徐々に増加する傾向があり、Table 4 に記載しなかった症例 No. 15, 17, 23, 24 の Ccr も増加した。このような腎機能の変化は血圧が下降していないときでも認められた (Fig. 9)。

### 3. 作用発現と測定時間の関係

CRD-401 の降圧作用、腎血流増加作用の出現は速

Table 5. 腎機能への影響 (CRD-401 内服直後の変化)

No.	症例	年齢	性別	投与前	1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	8日
1	M.S.	49	女	UNaV	220						169	
				UKV	49						34	
				Ccr	43						56	
2	I.S.	42	男	UNaV	116	159		152		128		99
				UKV	58	42		51		54		47
				Ccr	24	25		24		25		26
4	M.K.	22	男	UNaV	97					284		260
				UKV	63					62		58
				Ccr	55					72		65
6	N.T.	61	女	UNaV	128		213					
				UKV	34		48					
				Ccr	50		72					



11	S.H.	63	女	U <sub>NaV</sub>	95				100			145	(21日目)
				U <sub>KV</sub>	43				33			30	
				Ccr	40				46			65	
15	K.M.	44	男	U <sub>NaV</sub>	94	187		132			173	142	
				U <sub>KV</sub>	28	54		34			36	50	
				Ccr	41	58		38			58	57	
17	Y.N.	25	女	U <sub>NaV</sub>	129	218						324	14(4)日目 (120mg/日)
				U <sub>KV</sub>	30	37						68	
				Ccr	121	120						174	
23	R.S.	59	男	U <sub>NaV</sub>	112	153	122	98	74				
				U <sub>KV</sub>	23	32	21	28	26				
				Ccr	40	43	45	53	57				
24	K.Y.	33	男	U <sub>NaV</sub>	143	161					329	142	14(7)日目 (120mg/日)
				U <sub>KV</sub>	42	23					37	17	
				Ccr	97	84					113	112	

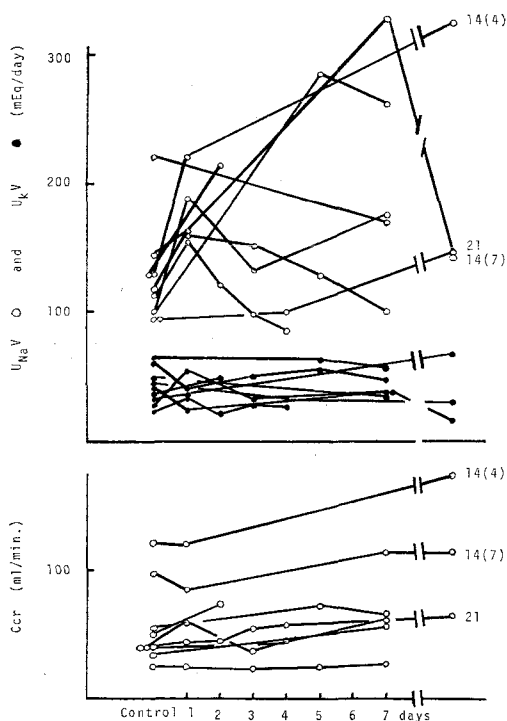


Fig. 8. 腎機能への影響 (CRD-401 内服直後の変化)

やかであることを動物実験で確認した (Fig. 1). 臨床例でも CRD-401 の 5% glucose 液の点滴静注開始 10 分後に RI を投与して記録したレノグラムは 5% glucose 点滴静注時のレノグラムのパターンから大きく変化し、ことに segment C の半減期 (Ht 時) の短縮が認められた (Table 6, Fig. 10). しかし同じ症

例 No. 1 と 2 のレノグラムおよび同時計測した <sup>131</sup>I-Hippuran の血中消失曲線から求めたクリアランス値には CRD-401 投与前後で差は認められなかった (Table 4).

経口投与後の血圧の変動を 2 症例について 1 時間ごとの血圧測定で追跡した結果、投与後 2~3 時間目に血圧が最も下降していることが示された (Fig. 11).

以上の成績は CRD-401 投与後の血圧、C<sub>PAH</sub> または C<sub>I-131-HIP</sub> の値は測定時間によって左右されることを示唆しており、U<sub>NaV</sub>, U<sub>KV</sub>, Ccr のように 1 日量としてサンプリングされる測定値の場合には問題ないが、クリアランスの測定成績およびレノグラムの解釈には CRD-401 内服から検査までの時間間隔を考慮しなければならないことを示している。

#### 4. 肝機能への影響

CRD-401 を投与した全症例について肝機能検査を、入院患者には ECG 検査をおこなっているが、検査成績に異常を認めたものは 1 例もなかった。10 週間以上の長期間投与した症例の肝機能検査成績の一部を Table 7 に示す。

### 考 察

CRD-401 は冠血管に直接作用して強力に冠血流量を増加させるが、冠血流量を対照の約 2 倍に増加させる用量のもとではさらに血圧の軽度低下、心拍数の軽度減少と総頸・大腿・腎などの動脈血流量を軽度増加させる作用があり<sup>3)</sup>、さらに腎機能への影響として CRD-401 の投与で水・電解質の排泄が軽度増加することも観察されている<sup>1)</sup>。

Case : Y. N. 25 ♀ R.Renal Arterial Aneurysms

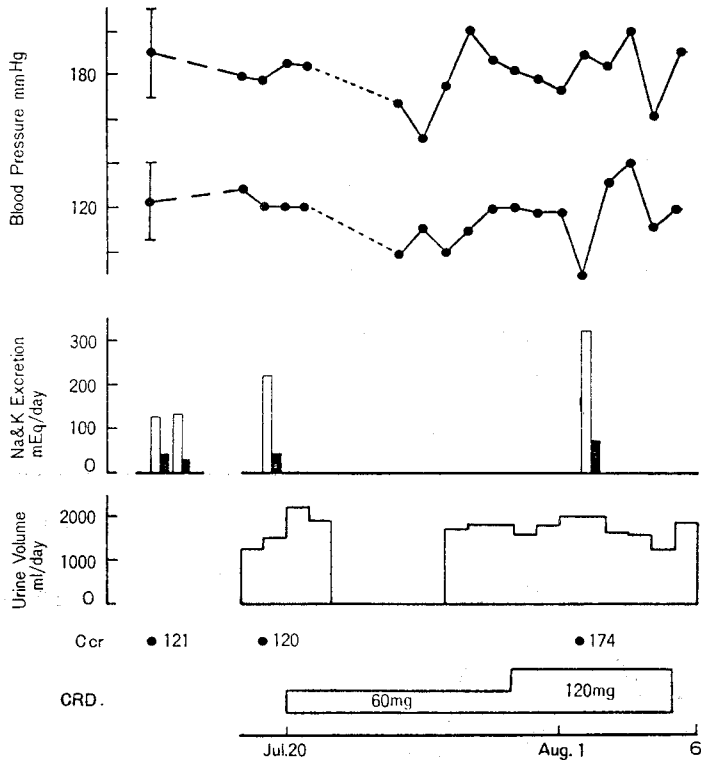


Fig. 9. (本文参照)

Table 6. 腎機能への影響 (CRD-401 の急性投与と renogram の変化)

No.	症例	年齢	性別		5% Glucose		5% Glucose+CRD-401	
					T max(min)	Ht (min)	T max(min)	Ht (min)
2	I.S.	42	男	R	2.8	13.8	2.4	5.7
				L	2.7	14.2	2.3	6.8
7	N.E.	34	女	R	2.4	7.1	2.1	3.5
				L	2.3	7.4	2.8	5.0
17	Y.N.	25	女	R	2.0	12.0	1.8	4.7
				L	1.9	8.7	1.8	3.9
平均値					2.35	10.53	2.2	4.93

- 注 1. CRD-401 infusion rate : 20 mg/hr.
- 2. Glucose infusion rate : 200 ml/hr.
- 3. <sup>125</sup>I-Hippuran renography→<sup>131</sup>I-Hippuran renography

CRD-401 のこのような循環系，腎機能への影響は angiotensin II 負荷の条件下で顕著に出現することが見いだされた<sup>1)</sup>。著者も正常犬に CRD-401 を 50 µg/kg/min の割合で持続的に投与した場合，血圧の下降や腎血流量の変化を認めなかったが，angiotensin II の持続的投与で生じた血圧上昇，ことに拡張期圧の上

昇と，腎血流量の減少を著明に抑制し，この間尿量と Na 排泄の著しい増加を認めた (Fig. 2)。効果は CRD-401 の投与の間持続し，中止とともに速やかに消失した。

angiotensin II の強力な阻害物質としてはほかにプロスタグランジン<sup>4-7)</sup> 以外知られていない現在，CRD-

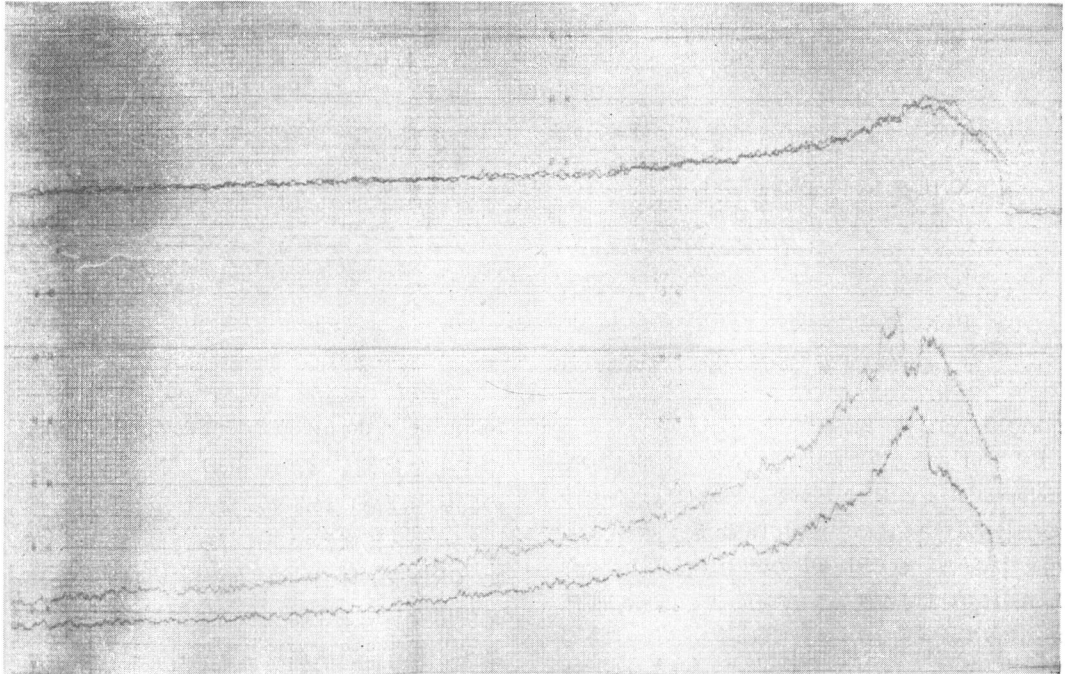


Fig. 10. 腎機能への影響 (レノグラムの変化)  
<sup>125</sup>I-Hippuran のレノグラム計測 (上段) に続いて CRD-401 投与時には  
<sup>131</sup>I-Hippuran のレノグラム計測 (下段) をおこなった. segment C の  
 半減期が短縮し, 腎機能の左右差が著明になった.

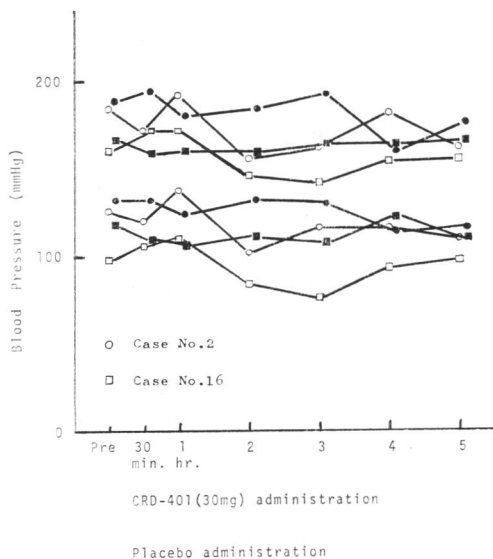


Fig. 11. CRD-401 の経口投与と降圧効果発現の速さ  
 401 のこのような作用は非常に注目されるが, 血管収縮の抑制は angiotensin II に特異的ではなく上腸間膜動脈の還流実験で神経刺激や norepinephrine の血管収縮作用をも抑制することが認められた (Fig. 4). この場合対照として用いた  $\alpha$ -受容体の阻害剤である

phentolamine は norepinephrine の血管作用を dose-dependent に抑制する傾向を示したのに対して, CRD-401 の抑制効果は用量に関係しなかった (Fig. 4). これらのことから CRD-401 は血管平滑筋に直接作用して種々の刺激に対する血管反応を抑制するような印象を受けるが, 詳細な機構については今後の分析が必要である.

CRD-401 の降圧作用は angiotensin II を負荷した動物だけでなく, 臨床でも腎・泌尿器疾患に伴った高血圧症例の中には CRD-401 の経口投与で明らかに血圧が下降した例を認めた (Table 3, Fig. 5). 全般的には CRD-401 投与直後に血圧が最も下降し, その後徐々に上昇する傾向が認められた (Fig. 5). 投与 2~3 日目に起立性低血圧症状を訴えた例 (Table 3-2) があって, 大部分の症例で 1日 60 mg の用量を維持したが, これが至適用量であったかどうかは今後の検討が必要である. CRD-401 1 mg/kg i.v. または 5 mg/kg i.v. を 30 日間連日投与したイヌにおける冠血管の反応性は対照犬とほぼ同程度であることが実験的に認められているので, CRD-401 の連投にもかかわらず血圧がふたたび上昇する例のあることは CRD-401 に対する耐性を獲得した結果というよりも高血圧の成因と CRD-401 の降圧作用の関係に原因を

Table 7. CRD-401 の肝機能への影響 (長期内服例)

No.	症 例	年令	性別	病 名	投 与 前			投与日数 (合計)	投 与 後			投与開始後 (最終測定日 までの期間)
					GPT	GOT	Alk-P		GPT	GOT	Alk-P	
2.	I.S.	42	男	両側萎縮腎 (腎盂腎炎)	15	28	8.5	10 週	9	9	11	3 カ月
3.	K.H.	17	男	慢性腎盂腎炎	66	32	9.5	10カ月	27	16	10	1年4カ月
4.	M.K.	22	男	両側珊瑚状 結石術後	52	29	9.0	7.5カ月	37	36	12	1年1カ月
8.	K.S.	34	女	慢性腎盂腎炎	10	10	8.5	12 週	13	11	8.5	12 週
9.	B.K.	19	男	慢性腎炎	20	21	9.5	10 週	20	24	10.0	6 週

注: 各症例とも抗生物質を併用している。

求めるほうが妥当と思われる。

CRD-401 の腎血流量増加作用, Na 利尿作用は angiotensin II を負荷したイヌでの実験 (Fig. 2) だけでなく臨床でも認められた (Table 5, Fig. 8). Na 利尿の機構として CRD-401 の腎内抵抗血管の拡張作用が腎内血行動態を変化させ, その結果尿管周囲圧が高まって尿管での Na 再吸収が阻害されることが推定されるが, 詳細な機構については今後の分析に待たれる。

CRD-401 の経口投与で高血圧症例の中に尿量や Na 排泄量が増加した例を認めたが, 血圧の経時変化と平行するように Na 排泄量にも CRD-401 投与直後にひとつのピークが認められた (Fig. 8). 24時間尿で測定した内因性クレアチニン・クリアランス (Ccr) にはこのような変動が認められなかったが, <sup>131</sup>I-Hippuran クリアランス (Cl-<sup>131</sup>HIP) あるいは CPAH を頻回に測定してあれば同様の経時変化が認められたかも知れない。Na 排泄量にはその後も高値を示した症例があり, Ccr は全般的に徐々に増加する傾向が認められた。このような腎機能の変化が腎血管性高血圧症例の血圧が下降していないときでも認められた (Fig. 9) ことは, 一般的な降圧剤としてよりも腎血流量の増加, 腎機能の改善に CRD-401 の使用目的があるように思われる。

## 結 語

1. 冠血管拡張作用をもつ benzothiazepine 誘導体 (CRD-401) は angiotensin II を静脈内持続注入したイヌの拡張期圧を下降させ, 腎血流量を著明に回復した。収縮期圧, 心拍数, 中心静脈圧には変化はなかった。

2. CRD-401 は angiotensin II のみでなく, イヌ上腸間膜動脈の還流実験で神経刺激や norepinephrine の血管作用も抑制した。phen-

tolamine は dose-dependent に norepinephrine の作用を抑制したが, CRD-401 の抑制にはこの関係が認められなかった。

3. 腎・泌尿器疾患に伴った高血圧症例26名に CRD-401 1日 60~90 mg の単独または他剤併用投与で 2/3 症例の血圧が下降した。投与 2~3 日目に血圧が最も下降し, その後ふたたび上昇する傾向が認められた。

4. 血圧の変動に平行するように尿量, Na 排泄量も増加し, 有意ではないが内因性のクレアチニンや <sup>131</sup>I-Hippuran クリアランス値も増加した。腎機能の変化は降圧しなかった症例にも認められた。

## 文 献

- 1) 高田利一・山口 勲・池沢一郎・清本昭夫: 1,5-benzothiazepin 誘導体 (CRD-401) の薬理作用. III, 腎血流量ならびに腎機能におよぼす影響. 日薬理誌, **67** (3): 82, 1971.
- 2) 桜井 勲・中新井邦夫・園田孝夫: 一回静注・心臓部計測法による RPF・GFR 測定の分析的研究, 日腎誌, **13**: 431, 1971.
- 3) Sato, M., Nagao, T., Yamaguchi, I., Nakajima, H. and Kiyomoto, A.: Pharmacological studies on a new 1,5-benzothiazepine derivative (CRD-401) I. Cardiovascular actions. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)*, **21**: 1338~1343, 1971.
- 4) McGiff, J. C., Terragno, N. A., Crowshaw, K. and Lonigro, A. J.: Inhibition of the renal actions of pressor systems by prostaglandins E<sub>2</sub> and A<sub>2</sub>. *Clin. Res.*, **18**(2): 510, 1970.

- 5) Holmes, S. W., Horton, E. W. and Main, I. H. M. : The effect of prostaglandin  $E_1$  on responses of smooth muscle to catecholamines, angiotensin and vasopressin. Brit. J. Pharmacol., **21** : 538~543, 1963.
- 6) Steinberg, D. : Prostaglandins as adrenergic antagonists. Ann. N. Y. Acad. Sci., **139** : 897, 1967.
- 7) Hickler, R. B., Lauler, D. P., Saravis, C. A., Vagnucci, A. I., Steiner, G. and Thorn, G. W. : Vasodepressor lipid from the renal medulla. Canad. Med. Ass. J. Jan. 25, 1964, Vol. 90.

(1972年6月24日受付)

本論文の訂正 : Fig. 4 上段のグラフ中 CRD-401 50 mg を 50  $\mu$ g とします.