

## 各種腎疾患に合併した高血圧症に対する Benzothiazepine 誘導体 (CRD-401) の臨床使用経験

広島大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 仁平寛巳教授)

|   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|
| 森 | 浩 | 一 | 福 | 重 | 満 |
| 広 | 本 | 宣 | 仁 | 平 | 寛 |
| 白 | 石 | 恒 |   |   | 巳 |
|   |   | 雄 |   |   |   |

県立広島病院泌尿器科 (部長: 溝口 勝博士)

国立呉病院泌尿器科 (部長: 平山多秋博士)

|   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|
| 溝 | 口 | 勝 | 平 | 山 | 多 |
| 田 | 中 | 求 | 小 | 野 | 浩 |

国立福山病院泌尿器科 (部長: 梶尾克彦博士)

東洋工業附属病院泌尿器科 (部長: 田中広見博士)

|   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|
| 梶 | 尾 | 克 | 田 | 中 | 広 |
| 林 |   | 陸 |   |   | 見 |
|   |   | 雄 |   |   |   |

### CLINICAL EXPERIENCES WITH CRD-401, A BENZOTHIAZEPINE DERIVATIVE, FOR HYPERTENSION ASSOCIATED WITH VARIOUS RENAL DISEASES

Koichi MORI, Nobuhiko HIROMOTO, Tsuneo SHIRAISHI,  
Mitsuru FUKUSHIGE and Hiromi NIHIRA

*From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine  
(Chairman: Prof. H. Nihira, M. D.)*

Masaru MIZOGUCHI and Kyuhei TANAKA

*From the Department of Urology, Hiroshima Prefectural Hospital  
(Chief: Dr. M. Mizoguchi, M. D.)*

Taaki HIRAYAMA and Hiroshi ONO

*From the Department of Urology, Kure National Hospital  
(Chief: Dr. T. Hirayama, M. D.)*

Katsuhiko KAJIO and Mutsuo HAYASHI

*From the Department of Urology, Fukuyama National Hospital  
(Chief: Dr. K. Kajio, M. D.)*

Hiromi TANAKA

*From the Department of Urology, Toyo-Kogyo Hospital  
(Chief: Dr. H. Tanaka, M. D.)*

1) CRD-401, one of the benzothiazepine derivatives, was administered to 21 hypertensive patients with various renal diseases. The daily dosage was 60~120 mg, and the antihypertensive effect was proved in 15 patients.

2) Even in the cases showing no change of blood pressure, increase of renal blood flow was observed in some cases.

3) As to side reaction, slight vertigo was noted in only one patient.

## はじめに

各種の腎疾患が存在すると二次的に高血圧をきたすことは臨床上しばしば経験されることであり、したがって腎疾患の根治的治療により血圧が下降することが期待されるが、その腎疾患の根治的治療が困難な場合、合併した高血圧を適当にコントロールしてやることは患者の予後にきわめて大きい意義を有している。各種の降圧剤が開発されているなかでレセルピン系薬剤、ヒドララジン（アプレゾリン®）などがこうした二次性高血圧の場合にも多く用いられるが、冠拡張薬として開発された benzothiazepine 誘導体（CRD-401）（Fig. 1）に腎血流増加、降圧などの作用がある

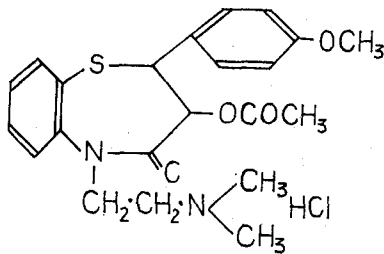


Fig. 1. CRD-401 の構造式

ことが報告されており<sup>1)</sup>、今回われわれは田辺製薬株式会社より本剤の供与をうけ臨床に応用する機会を得たのでこの成績を報告する。

## 対象および研究方法

対象は広島大学医学部附属病院泌尿器科および関連病院泌尿器科の外來または入院患者で、各種腎疾患に高血圧を合併した症例のなかで比較的長期間経過観察をおこなった 21 例である。投与方法は経口内服で CRD-401 20 mg を含有する錠剤を 1 日 3 錠ないし 6 錠投与した。原則として本剤内服の経過中は他の降圧剤投与をおこなわなかったが、やむをえず併用した症例もある。投与前および投与後 1 週間ごとの血圧、脈拍数（入院患者では投与後の 2 週間は毎日測定）を測定し、さらに協力の得られた症例では投与前、投与後 1 カ月目の腎血漿流量（RPF）、腎血流量（RBF）、糸球体濾過値（GFR）、内因性クレアチニン・クリアランス（Cr）、PSP テストおよび血清電解質、BUN 測定などをおこなった。また全例で投与前後の末梢血検査、肝機能検査と自覚的副作用の有無を検討した。

## 成績

Table 1 は臨床例と合併せる腎疾患を一括して示

Table 1. 対象症例

| No. | 症 例   | 年 令 | 性 | 疾 患              |
|-----|-------|-----|---|------------------|
| 1   | H. M. | 75  | 男 | 両側腎腫瘍            |
| 2   | S. T. | 51  | 女 | 腎出血              |
| 3   | W. M. | 46  | 男 | のう胞腎             |
| 4   | J. S. | 60  | 男 | 左腎血管性高血圧         |
| 5   | F. H. | 55  | 女 | のう胞腎             |
| 6   | T. Y. | 41  | 男 | 蛋白尿（慢性腎炎？）       |
| 7   | S. A. | 40  | 男 | " "              |
| 8   | T. K. | 43  | 男 | 腎血管性高血圧の疑        |
| 9   | T. M. | 46  | 男 | 左腎血管性高血圧         |
| 10  | M. Y. | 46  | 男 | 両側腎盂切石術後水腎症、右腎結石 |
| 11  | M. H. | 41  | 男 | のう胞腎             |
| 12  | M. O. | 57  | 男 | "                |
| 13  | K. S. | 44  | 男 | 右腎摘出術後、腎血管性高血圧   |
| 14  | Y. H. | 60  | 男 | 右腎血管性高血圧         |
| 15  | K. N. | 52  | 女 | のう胞腎             |
| 16  | A. N. | 29  | 男 | "                |
| 17  | K. M. | 34  | 男 | 左腎結石             |
| 18  | M. M. | 45  | 女 | "                |
| 19  | O. M. | 35  | 女 | 慢性腎盂腎炎           |
| 20  | T. T. | 42  | 女 | "                |
| 21  | H. N. | 49  | 男 | 右腎結核             |

したものである。腎血管性高血圧症が 5 例、多発性のう胞腎が 6 例、腎結石が 3 例で多くを占めた。症例 1, 2 は本研究の対象としてはやや問題があり、症例 9, 13, 14 は腎血管性高血圧ではあるがすでに全身血管系の非可逆性硬化性病変が高度で他の降圧剤にも全く反応せず、一種の血管拡張剤として開発された本剤の使用は無理であったかもしれない。Table 2 に 18 例の本剤投与期間（7～9 週間）の血圧の経過を示してあるが、降圧効果のみられたのは症例 11, 12, 15, 16 の 4 例であった。他の例では原疾患である腎疾患に関係なく、みるべき降圧効果は認められなかった。降圧効果のあった 4 例はすべてのう胞腎の症例で、のう胞腎 6 例中 4 例に降圧効果を認めたことになる。症例 11, 12, 15 の血圧は投与開始後 2～3 週間で下降し、その後 placebo 投与により血圧はふたたび上昇した。われわれは 3 週目から全例とも 6 錠（120 mg）投与に増量したが、降圧効果のあった 4 例ではいずれも 3 錠（60 mg）で降圧傾向がみられ、無効例ではすべて 6 錠に増量しても血圧に変動がみられず、有効例においても増量によってより以上の降圧効果は認められなかった。

さらに長期間の投与を続けた場合、症例 11 では 6～

Table 2. 対象症例の血圧の経過 (mmHg)

| No. | 症 例   | 年令 | 性 | 投与前     | 1W      | 2W      | 3W      | 4W      | 6W      | 7W      | 8~9W    |
|-----|-------|----|---|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
|     |       |    |   |         | 3T/day  | 3T/day  | 6T/day  | →       | →       | →       | Placebo |
| 1   | H. M. | 75 | 男 | 180/94  | 180/105 | 180/90  | 182/94  | 184/94  | 190/120 | 188/102 |         |
| 2   | S. T. | 51 | 女 | 168/102 | 178/108 | 160/110 | 152/112 | 170/108 | 132/90* | 134/88* | 中 止     |
| 3   | W. M. | 46 | 男 | 186/108 | 176/106 | 174/108 | 168/102 | 172/106 | 166/101 | 168/102 |         |
| 4   | J. S. | 60 | 男 | 182/110 | 252/120 | 210/104 | 212/110 | 220/116 | 218/110 | 208/110 |         |
| 5   | F. H. | 55 | 女 | 164/98  | 162/98  | 160/96  | 162/96  | 164/94  | 162/94  | 160/96  |         |
| 6   | T. Y. | 41 | 男 | 158/104 | 160/100 |         | 152/100 |         | 154/108 |         | 135/98  |
| 7   | S. A. | 40 | 男 | 180/120 | 180/108 | 178/116 | 176/110 | 164/124 | 162/114 | 166/108 | 180/120 |
| 8   | T. K. | 43 | 男 | 160/102 | 186/102 | 170/106 | 170/102 | 174/104 | 168/108 |         |         |
| 9   | T. M. | 46 | 男 | 250/148 | 220/160 | 234/152 | 228/144 | 234/136 | 中 止     |         |         |
| 11  | M. H. | 41 | 男 | 172/120 | 166/98  | 152/104 | 148/100 | 164/108 | 150/98  |         | 170/102 |
| 12  | M. O. | 57 | 男 | 164/100 | 160/102 | 148/98  | 144/90  | 148/96  |         |         | 172/104 |
| 15  | K. N. | 52 | 女 | 168/98  | 166/98  | 156/94  | 150/90  | 146/92  | 148/88  | 154/92  | 170/102 |
| 16  | A. N. | 29 | 男 | 190/102 | 158/96  | 150/90  | 146/92  | 144/88  | 146/92  | 142/90  | 164/94  |
| 17  | K. M. | 34 | 男 | 174/98  | 170/96  | 172/94  | 168/98  | 176/100 | 174/92  | 168/102 |         |
| 18  | M. M. | 45 | 女 | 162/102 | 160/98  | 164/96  | 168/94  | 162/98  | 170/104 |         |         |
| 19  | O. M. | 35 | 女 | 160/86  | 158/90  | 164/84  | 166/92  | 162/90  | 168/94  |         |         |
| 20  | T. T. | 42 | 女 | 184/92  | 180/96  | 178/94  | 186/102 | 176/104 | 182/98  |         |         |
| 21  | H. N. | 49 | 男 | 158/94  | 152/96  | 164/92  | 160/90  |         | 164/98  | 156/96  |         |

※ Esidri 3T, Aldactone 3T 併用

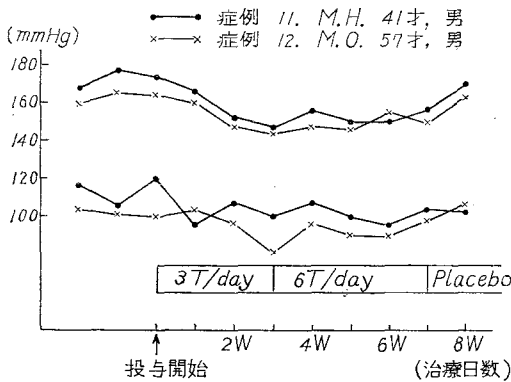


Fig. 2. 症例 11, 12 の血圧変動の経過

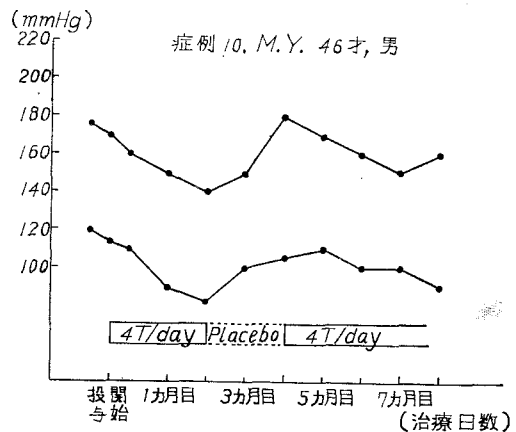


Fig. 3. 症例 10 の血圧変動の経過

7カ月目、症例 12 では 3~4カ月目に血圧は徐々に上昇して治療前値へもどってゆく傾向がみられた。症例 15, 16 は 10カ月以上経過したのちも血圧は最初の 3~4週目と同じ降圧状態に保たれている。Fig. 2 は症例 11, 12 の血圧の変動をグラフに示したものである。症例 10 は遠隔地からの症例であるために 1週間ごとの観察が困難で、1カ月ごとの観察をおこなった。両側腎孟切石術後の両側水腎症、右腎結石、腎盂腎炎と高血圧を合併した症例である。Fig. 3 にみられるごとく良好な降圧効果の認められた症例であるが、11カ月目より血圧は徐々に上昇しつつある。

Fig. 4 は投与開始後毎日血圧を測定し得た症例 13, 14 の血圧の変動を示したものである。両者ともに 10年以上前から高血圧を訴えており、眼底検査、胸部レ線像、血管撮影などの所見から全身血管系の硬化性病変が高度に認められ、腎機能もかなり低下し高血圧性腎硬化症の状態と考えられる症例である。したがってこうした薬剤による降圧が困難であると予想されるが、やはり降圧効果はみられず、3カ月後の血圧でも下降は認められなかった。症例 2 は腎出血、高血圧合併例で本剤投与前 Esidri®, Aldactone® を投与し

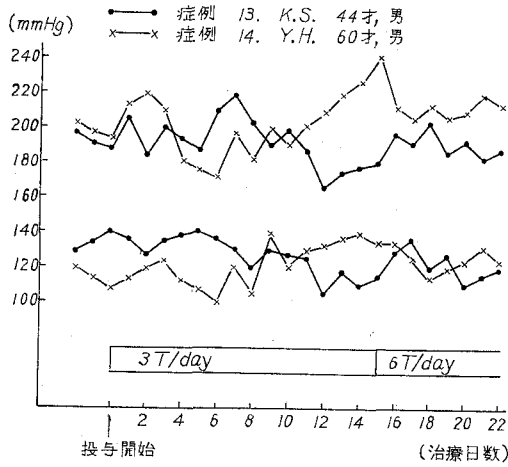


Fig. 4. 症例 13, 14 の血圧変動の経過

ていたが降圧がみられず本剤を投与，本剤でも単独では血圧下降が認められず，Esidri®, Aldactone® を併用したところ著明に降圧をみた例である。患者の都合により 8 週間以後の観察は不可能であった。

本剤投与前後における脈拍数の変化であるが，薬剤の性格上徐脈傾向になることが予想されたが全例にお

いて有意の変動を認めなかった。

CRD-401 投与前後における各種腎機能検査をおこない得た症例は 15 例で，降圧効果のみられた 4 例の成績を Table 3 に，降圧効果のみられなかった 11 例の成績を Table 4 に，投与前の値と投与開始後 1 カ月目の値を対比して示してある。

PSP テストでは 15 分値のみであるが降圧症例群では全例に軽度増加を認めたが，症例数も少なく本検査の性格上有意の差と見なすにはやや問題がある。非降圧群ではほとんどの症例が不変ないし減少であった。

GFR は降圧症例群では 3 例しか前後の値が得られなかったが，2 例で増加を認めた。非降圧群では 6 例中 2 例に増加，3 例が減少，1 例は不変であった。

RPF は降圧例群の全例に増加が認められ，非降圧群においても 7 例中 5 例に増加がみられ，降圧効果はなくても腎血漿流量は増加するという他の報告とほぼ一致する成績であった<sup>2,3</sup>。

内因性クレアチニン・クリアランス (Ccr) は降圧症例群では検査をおこない得たのは 2 例であるが，2 例ともに増加をみた。非降圧群では 7 例中 5 例に増加

Table 3. 降圧効果を認めた症例の治療前後の腎機能検査成績

| 症例 No. | PSP 15 分 (%) |    | C <sub>Tbio</sub> GFR (ml/min) |     | C <sub>PAH</sub> RPF (ml/min)   RBF (ml/min) |     |     |     | 内因性 Ccr (ml/min) |      |
|--------|--------------|----|--------------------------------|-----|--|-----|-----|-----|------------------|------|
|        | 前            | 後  | 前                              | 後   | 前  | 後   | 前   | 後   | 前                | 後    |
| 10     | 27           | 30 | 116                            | 123 | 388  | 414 | 750 | 803 | 58.4             | 86.4 |
| 11     | 30           | 31 | 92                             | 67  | 361  | 403 | 670 | 714 |                  |      |
| 12     | 18           | 21 | 60                             | 74  | 253  | 300 | 437 | 530 | 37.9             | 84.8 |
| 16     | 23           | 28 |                                |     |  |     |     |     |                  |      |

Table 4. 降圧効果を認めなかった症例の治療前後の腎機能検査成績

| 症例 No. | PSP 15 分 (%) |    | C <sub>Tbio</sub> GFR (ml/min) |       | C <sub>PAH</sub> RPF (ml/min)   RBF (ml/min) |     |   |   | 内因性 Ccr (ml/min) |       |
|--------|--------------|----|--------------------------------|-------|--|-----|---|---|------------------|-------|
|        | 前            | 後  | 前                              | 後     | 前  | 後   | 前 | 後 | 前                | 後     |
| 1      | 25           | 15 | 114.3                          | 98.4  | 492  | 372 |   |   | 108.4            | 82.4  |
| 3      | 12.5         | 5  | 81.6                           | 68.4  | 382  | 362 |   |   | 88.5             | 76.3  |
| 4      | 35           | 25 | 108.4                          | 102.3 | 452  | 484 |   |   | 102.4            | 104.5 |
| 5      | 10           | 13 | 72.9                           | 84.3  | 339  | 402 |   |   | 68.3             | 69.4  |
| 7      | 34           | 30 |                                |       |  |     |   |   |                  |       |
| 8      | 25           | 28 |                                |       |  |     |   |   |                  |       |
| 9      | 6            | 8  |                                |       |  |     |   |   | 17.1             | 24.6  |
| 13     | 10           | 12 | 25.6                           | 26.4  |  |     |   |   | 74.6             | 81.3  |
| 14     | 20           | 14 | 56                             | 61    | 225  | 280 |   |   | 60               | 72.4  |
| 18     | 18           | 26 |                                |       | 473  | 489 |   |   |                  |       |
| 21     | 14           | 18 |                                |       | 235  | 313 |   |   |                  |       |

がみられた。

腎機能検査全体としては CRD-401 は糸球体濾過値よりは腎血流量により大きい影響がみられ、降圧効果に関係なく腎血漿流量が増加する傾向が認められた。

投与前後の血清電解質、BUN、クレアチニン、尿酸、尿比重などは有意の変動を認めた例はなかった。

副作用に関しては投与前後の尿所見、末梢血液所見、肝機能検査（アルカリフォスファターゼ、GOT、GPT、総ビリルビン、TTT、コリンエステラーゼ値）、BUN などの結果と自覚症状について検討した。投与前後の尿中蛋白、糖、尿沈渣所見では全く変化はみられなかった。

末梢血液（白血球数、赤血球数、血色素量、Ht 値）も使用前後における変化は認めなかった。肝機能検査においても投与後に変化のみられた症例は経験しなかった。また投与後に BUN の上昇した例も経験しなかった。

自覚症状として軽度のめまいを訴えた症例が 1 例あるが血圧下降はなく、本剤にときにみられるとされている起立性低血圧発作とは考えられなかった。胃腸障害も全くみられなかった。6 カ月以上の長期投与例においても末梢血所見、肝機能検査、BUN などに異常は認めていない。

## 考 察

冠血管拡張剤として開発された CRD-401<sup>1,4)</sup> は同時に腎血流量を軽度増加させる作用があり、腎血管性高血圧症に対しある程度の降圧効果が期待され、降圧剤としての検討もおこなわれている<sup>2,3)</sup>。われわれは腎疾患に合併した高血圧症患者に本剤の投与を試みたが、21 例中 5 例に降圧効果が認められ、その内訳はのう胞腎 4 例、両側手術後水腎症（腎結石、腎盂腎炎合併）が 1 例であった。21 例中 6 例は各種降圧剤の効果が疑問に思われる症例であり、残りの 15 例にて検討すれば約 30% 強に効果を認めたことになる。しかし長期連続投与の場合、本剤服用中でも血圧は徐々に上昇する傾向があり、これは桜井ら<sup>2)</sup>も指摘しており長期投与の必要性が高い薬剤の性格上この点に関しては今後さらに検討の必要があろう。投与量であるがす

に成績の項で述べたように降圧効果のある症例は 1 日 60 mg 投与ですでに降圧作用が現われ、120 mg に増量してもそれ以上の降圧は得られなかった。さらに 60 mg にて無効の症例は全例ともに 120 mg でも降圧がみられず、桜井ら<sup>2)</sup>が指摘しているごとく 1 日 60 mg 投与が適量と思われる。有効例はすべて比較的若年層の症例であり、原疾患の性質よりはむしろ高血圧によりひき起こされた血管病変の程度が重要で、他の降圧剤におけると同様に眼底所見がより参考になると考えられる。いっぽう降圧効果のない症例にもみられた腎血流量の増加は他の報告とも一致し興味ぶかい。いずれにせよ本剤の作用機序に関してはさらに今後の検索が必要であらう。しかしこうした腎血流増加作用を考慮すると一般の降圧剤としてよりは腎疾患に合併した高血圧のコントロール、および腎機能の低下した症例に対し本剤投与が今後検討されるべきであらう。

## 結 語

1) Benzothiazepine 誘導体 (CRD-401) を各種腎疾患に合併した高血圧症例 21 例に 1 日 60 mg~120 mg 投与し 5 例に降圧効果を認めた。

2) 降圧効果の得られない症例においても投与後腎血流量の増加する傾向を認めた。

3) 副作用としては 1 例に軽度のめまいを認めただけであった。

## 文 献

- 1) Sato, M., Nagao, T., Yamaguchi, I., Nakajima, H. & Kiyomoto, A. : *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)*, **21** : 1338~1343, 1971.
- 2) 桜井 勲・栗田 孝・永野俊介・園田 孝夫 : *泌尿紀要*, **18** : 695~707, 1972.
- 3) 東条静夫・実戸英雄・山本駿一 : *臨床と研究*, **49** : 1958~1962, 1972.
- 4) Nagao, T., Sato, M., Nakajima, H. & Kiyomoto, A. : *Japan. J. Pharmacol.*, **22** : 1~10, 1972.