

腎性高血圧に対する Alprenolol (Apllobal®) の使用経験

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室

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EFFECT OF ALPRENOLOL IN PATIENTS WITH
RENAL HYPERTENSIONRyoji YASUMOTO, Keisuke YAMAMOTO, Muneki OHTA,
Syozo IWAI, Tatsuo ISEKI, Sigeharu NISHIYAMA,
Toshikado SUGIMOTO, Kazuyoshi EZAKI
and Tatsuya NAKATANI*From the Department of Urology, Osaka City University Medical School
(Director: Prof. M. Maekawa)*

Eighteen patients with renal hypertension were treated with alprenolol (Apllobal®) for six weeks. Blood pressure (BP), plasma renin activity and other laboratory data have been measured every two weeks.

Results were as follows:

- 1) BP decreased from 175.5 ± 26.13 mmHg/ 108.3 ± 17.17 mmHg to 165.3 ± 21.06 mmHg/ 102.1 ± 16.33 mmHg after two weeks of treatment. BP was 154.9 ± 20.59 mmHg in systolic and 92.9 ± 21.77 mmHg in diastolic after 4 weeks, and 151.1 ± 18.55 mmHg in systolic and 93.9 ± 12.51 mmHg in diastolic after 6 weeks, which was statistically significant from pretreatment control ($p < 0.01$).
- 2) Eight patients showed excellent, seven good and one fair response to BP. Two showed no response. Ratio of effectiveness was 83.3%.
- 3) There were two patients complaining of slight epigastralgia as adverse reaction.

はじめに

近年、 β -blocker が高血圧とくに高レニン血症を示す高血圧の治療に効果のあることが指摘され、その臨床応用も広く行なわれるようになってきた^{1,2)}。今回、著者は β -受容体遮断作用を有し、かつ心拍数減少などをきたしにくいとされている alprenolol (Apllobal®) の降圧効果を主として腎性高血圧患者について検討した。

対象および方法

1. 対象

泌尿器科領域において、主としてのう胞腎、慢性糸球体腎炎、慢性腎盂腎炎などによる腎性高血圧症と思われる患者18名（高血圧罹患期間1～10年、平均5.28年）を対象とした。内訳は男子14名、女子4名で、その年齢層は28～59歳、平均49.1歳である。

2. 投与方法・諸検査

alprenolol は 75～500 mg/day を1日3回経口摂

取させた。なお、投与期間中は原則として alprenolol の増減量は行なわなかった。

1 週間または 2 週間毎に血圧、脈拍数の測定をする一方、血液化学、電解質、内分泌機能、尿所見、心電図などを調べた。

なお、18 症例のうち 5 症例に、1-Sar, 8-Ileu angiotensin II を用いた angiotensin II analogue test を行なった。

3. 血圧測定法

血圧測定は安静 10 分後に上肢の正中動脈にて行なった。

4. 降圧効果の判定基準

降圧効果は以下の基準により判定した

著 効 (++) … 収縮期血圧 20 mmHg 以上、拡張期血圧 10 mmHg 以上、両者ともに低下した例

有 効 (+) … 収縮期血圧 20 mmHg 以上、または拡張期血圧 10 mmHg 以上のいずれか一方を示した例

やや有効 (±) … 前二者ほどではないが、多少の降圧傾向を示した例

無 効 (-) … 全く降圧傾向を示した例の、いずれか一方を示した例

結 果

Table 1 は治療対象の症例一括表である。以後、各項目について報告する。

1. 降圧効果 (Table 1, 2, Fig. 1)

alprenolol 投与前 18 例の血圧の平均値は、 $175.5 \pm 26.13/108.3 \pm 17.17$ mmHg であった。さらに投与後 2 週間目、4 週間目ならびに 6 週間目の降圧程度は、それぞれ $-14.1 \pm 16.74/-7.7 \pm 10.95$ mmHg、 $-21.1 \pm 18.24/-15.4 \pm 12.71$ mmHg、 $-25.9 \pm 18.51/-15.6 \pm 11.63$ mmHg を示し、投与前値に対して有意な降圧を示した。

降圧効果は、前述の基準に従ってみると、著効 8 例、有効 7 例、やや有効 1 例、無効 2 例で、18 例中 15 例 83.3% に有効であった。また、その効果は alprenolol 投与量や高血圧の罹患期間とは相関傾向はみられなかった。

2. 脈拍数の変化 (Table 2)

alprenolol 投与前の脈拍数の平均値は、 72.3 ± 5.14 /min 投与後の平均値は 68.6 ± 6.36 /min と減少傾向を示した。

なお、投与期間中 50/min 以下の極端な徐脈を示したものはなかった。

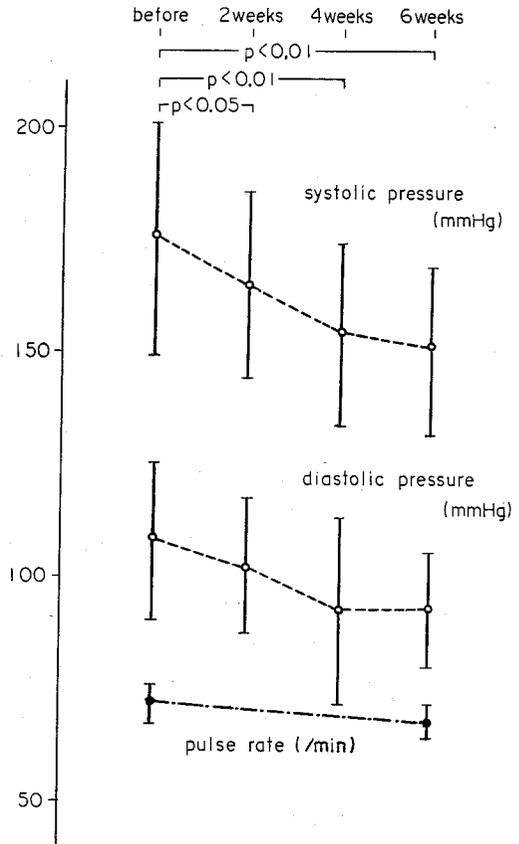


Fig. 1. alprenolol の投与後の血圧並びに脈拍数の変化

3. 諸検査成績 (Table 1, 2, 3, Fig. 2)

alprenolol 投与前後の血液検査、尿検査、心電図についてみると、Table 1, 3 に示すように異常は観察されなかった。しかし、心電図上 2 例 (case 5, 13) に sinus bradycardia を認めたが、極端な徐脈 (50/min 以下) を示さなかった。

血漿レニン活性は Table 3 に示したように、有意に低下を示した ($P < 0.05$)。しかし、アルドステロン値に著明な変化は認められなかった。

平均血圧 mean blood pressure (MBP) と血漿レニン活性値との関係を表わしたものが Fig. 2 である。case 15 を除いて、残りの症例は血漿レニン活性値の低下にともなって、MBP の下降が認められた。また、angiotensin II analogue (1-Sar, 8-Ileu angiotensin II) に対して降圧を示したもの (case 3, 5, 8, 9) は、血圧、血漿レニン活性値、アルドステロン各値の低下が観察され、この種の高血圧に renin-aldosterone 系が関与していると思われる。

Table 1. alprenolol の降圧効果

症例	性	年齢	疾患名	高血圧の罹患期間(年)	降圧効果	投与量 (mg)	併用薬	投与後の尿検査	投与後のECG	副作用
1	男	54	腎性高血圧 (のう胞腎)	9	+	250	フルイトラン 4 mg	np	WNL	(-)
2	男	54	腎性高血圧 (慢性腎炎)	9	+	250		np	WNL	(-)
3	男	59	悪性高血圧	5	+	300	バイカロン 50 mg アプレゾリン 90 mg	np	WNL	(-)
4	男	44	腎性高血圧 (腎結核術後単腎)	5	+	150 → 300		np	WNL	胃部不快感
5	男	58	腎性高血圧 (右単腎・左無機能腎)	4	++	300		np	Sinus bradycardia	(-)
6	男	52	腎性高血圧 (のう胞腎)	4	+	75		np	WNL	(-)
7	女	52	腎性高血圧 (慢性腎炎)	2	++	250		np	WNL	(-)
8	男	34	悪性高血圧 (左腎摘・右単腎)	5	++	300 → 500	バイカロン 50 mg アルドメット 750 mg アルダクトン 75 mg	np	WNL	(-)
9	男	51	腎硬化症	5	+	250		np	WNL	(-)
10	男	55	腎不全 (慢性糸球体腎炎)	3	++	75			WNL	(-)
11	男	42	腎性高血圧 (腎結核術後単腎)	4	++	150		np	WNL	(-)
12	女	59	腎性高血圧 (慢性腎炎)	2	++	175		np	WNL	(-)
13	女	43	腎性高血圧 (慢性腎盂腎炎)	2	++	100		np	Sinus bradycardia	(-)
14	男	51	腎性高血圧 (慢性腎炎)	10	+	125	フルイトラン 2 mg	np	WNL	(-)
15	男	46	腎性高血圧 (慢性腎炎)	10	-	100		np	WNL	胃部不快感
16	男	54	腎性高血圧 (慢性腎炎)	9	++	100	アプレゾリン 100 mg	np	WNL	(-)
17	男	28	腎性高血圧 (慢性腎炎)	1	-	150		np	WNL	(-)
18	女	45	腎性高血圧 (慢性腎炎)	6	+	100	フルイトラン 4 mg アルダクトン 75 mg	np	WNL	(-)

降圧効果：++ 著効
+ 有効
± やや有効
- 無効

np : nothing particular
WNL : within normal limit

Table 2

Case No.	Blood pressure (mmHg)				Pulse rate/(min)		PRA(ng/ml/hr)		Difference in BP			Difference in PRA
	Before (B)	2 weeks (2w)	4 weeks (4w)	6 weeks (6w)	Before	After	Before	After	2w-B	4w-B	6w-B	
1	156/88		132/60	150/76	62	60	4.51	3.93		-24/-28	-6/-12	-0.58
2	147/104		144/68		64	62				-3/-36		
3	180/94	186/94	180/80		62	60	2.99	2.17	+6/0	0/-14		-0.82
4	150/120	150/108	142/112	140/98	72	70			0/-12	-8/-8	-10/-22	
5	165/110			135/95	72	60	5.05	4.41			-30/-15	-0.64
6	150/90	140/80	138/76	136/84	80	76	1.71		-10/-10	-12/-14	-14/-6	
7	160/94	135/70	120/68	130/76	74	72			-25/-24	-40/-26	-30/-18	
8	244/156	210/140	200/150	200/130	76	74	8.94	6.94	-34/-16	-44/-6	-44/-26	-2.00
9	190/120	190/110	190/120	180/104	78	76	4.68	1.80	0/-10	0/0	-10/-16	-2.88
10	180/110	160/100	150/90	140/90	72	70	1.54		-20/-10	-30/-20	-40/-20	
11	200/130	160/110	150/100	140/90	74	72	2.52	1.23	-40/-20	-50/-30	-60/-40	-1.29
12	192/120	150/98	150/90	140/94	76	74	1.53	1.21	-42/-22	-42/-30	-52/-26	-0.32
13	184/108	165/100	160/90	150/95	74	60			-19/-8	-24/-18	-34/-13	
14	202/98	185/92	158/85	165/90	72	72	1.68	1.28	-17/-6	-44/-13	-37/-8	-0.4
15	145/100	160/110	140/90	150/90	70	70	1.12	2.15	+15/+10	-5/-10	+5/-10	+1.03
16	198/118	180/120	168/104	166/96	78	76	8.00	5.14	-18/+2	-30/-14	-32/-22	-2.86
17	166/90	164/104	162/106	154/104	72	72	1.74		-2/+14	-4/+16	-12/+14	
18	150/100	144/96	150/90	142/90	74	60	3.05	1.68	-6/-4	0/-10	-8/-10	-1.37
n	18	15	17	16	18	18	14	11	15	17	16	11
Mean	175.5	165.3	154.9	151.1					-14.1	-21.1	-25.9	
± SD	±26.13	±21.06	±20.59	±18.55	72.3	68.6	3.50	2.90	±16.74	±18.24	±18.51	-1.05
	108.3	102.1	92.9	93.9	±5.14	±6.36	±2.466	±1.917	-7.7	-15.4	-15.6	±1.275
	±17.17	±16.33	±21.77	±12.51					+10.95	+12.71	±11.63	

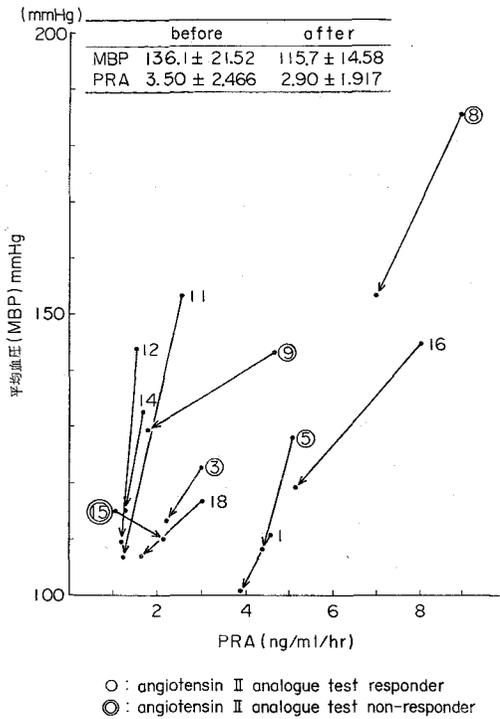


Fig. 2. alprenolol 投与前後の平均血圧と PRA の変動

○ : angiotensin II analogue test responder
 ● : angiotensin II analogue test non-responder

Table 3. Laboratory data

	Before	After
Na (mEq/L)	142.7 ± 3.8	142.9 ± 4.3
K (mEq/L)	4.1 ± 3.8	4.2 ± 0.3
Cl (mEq/L)	103.8 ± 4.8	104.5 ± 5.3
GOT (U)	48.8 ± 61.19	45.9 ± 49.78
GPT (U)	42.0 ± 62.17	41.8 ± 54.51
BUN (mg/dl)	18.5 ± 7.06	17.4 ± 5.42
S-Cr (mg/dl)	1.26 ± 0.399	1.19 ± 0.407
Renin (ng/ml/hr)	3.50 ± 2.466*	2.90 ± 1.917*
Aldosteron (ng/dl)	134.7 ± 52.9	135.8 ± 77.5

(*P<0.05)

4. 副作用 (Table 1, 4)

alprenolol 投与前後でとくに投薬を中止せざるをえないほどの自他覚的症候・所見を示したものはなく、2例にのみ胃部不快感が認められた。

考 察

最近、高血圧の成因として、腎性因子、神経性因子、内分泌性因子、遺伝性因子、心血管性因子、環境因子などが注目されてきている。その中でも renin-

angiotensin 系および交感神経系に支配されている vasoconstrictor factor と水・電解質の代謝異常による体液量異常の volume factor の2つの因子が重視されているが³⁾、angiotensin II analogue が開発されその実用化により、高血圧の要因としての renin-angiotensin 系の役割が諸家により注目されてきた^{4,5)}。

一方、この腎よりの renin 分泌に関しては、諸々の因子が考慮されているが、その中でも神経性調節に関しては Vander が腎神経刺激により renin 分泌が亢進したことを報告して以来、とくに交感神経の役割が重要視されてきた⁶⁾。

今回、著者は β 受容体の β₁, β₂ ともに作用するとされている alprenolol を一定期間、投与する機会を得て、前述のような結果を得た。

さて、β-blocker は一般に頻脈を伴う高血圧または血漿レニン活性の高い患者に使用すると十分な治療効果が得られるとされている。しかし、その効果発現には個人差が多いとされ、また効果がみとめられるまで一定期間を必要とされている。文献的にも2~3ヵ月後に降圧効果が認められるという報告もある⁷⁾。

一方本邦報告例においても投与後2~4週間目頃より効果があらわれるという報告が多くみられる⁸⁾。著者の経験では本邦報告例と同様、alprenolol 投与後2週間後より降圧効果が認められ、4週間後では収縮期血圧 -21.1 mmHg, 拡張期血圧 -15.4 mmHg, 6週間後ではそれぞれ -25.9 mmHg, -15.6 mmHg と有意の血圧降下が認められた (P<0.01)。

つぎに、β-blocker と他剤との併用 (例えば降圧利尿剤) を行なった報告によれば、β-blocker の投与量の減量や降圧効果への相乗作用があるとされており、併用がより有用であると述べられている⁹⁾。著者も降圧利尿剤併用投与例6例について、著効1例、有効4例、やや有効1例と無効例はなく、有効率は83.3%であった。

β-blocker の副作用として、Table 4 に示すような

Table 4. alprenolol の副作用

	集計 (%)	自験例 (例)
悪心・胃障害	1.75	2
下痢・軟便	0.20	
めまい	0.14	0
心不全又は増悪	0.09	
徐脈	0.09	
低血圧	0.06	
ふらふら感	0.06	
蕁麻疹	0.03	
発疹	0.03	

ものがあげられているが、著者の経験では胃部不快感を訴えた患者が2例認めただけで、気管支喘息、うっ血性心不全ならびに極端な徐脈 (50/min) など重篤な副作用は認めなかった。

また、最近 Krauss (1972)⁹⁾ は propranolol 経口摂取による腎血流量の減少を報告しているが、Pedersen (1975)¹⁰⁾ は alprenolol では彼らの報告とは違って、glomerular filtration rate や、腎血流量の低下は認められなかったとのべている。

著者も腎機能面の検索として、Table 3 にあげたように BUN, s-Cr について調べたところ、治療前後にて著明な変化は観察されなかった。しかし、alprenolol 投与対象者の平均年齢は49.1歳と比較的高年齢層ではなかったためか、重篤な副作用はみられなかったが、 β -blocker を高年齢者に投与すれば、心不全、腎機能低下、喘息の誘発などが起こりやすいとされており、投与にあたってはやはり適応を十分に考慮する必要があると思われる。

降圧剤としての β -blocker の有用性はまだ定説とはされていないが、その降圧効果は諸家にて認められつつある。その適応範囲としては、長田ら¹¹⁾、増山¹²⁾は Table 5 に示すような症例を対象にすべきであるとのべている。

Table 5. β -blocker の適応

I)	軽症高血圧
II)	中等度高血圧
	1. 心臓機能亢進型高血圧
	2. 高レニン性高血圧
	3. 狭心症、不整脈を伴う高血圧
	4. 他の交感神経抑制剤を含む降圧剤治療不反応型
	5. 他の降圧剤の副作用著明で、充分量投与できない時
	6. 甲状腺機能亢進症
	7. 解離性大動脈瘤
III)	その他

結 語

大阪市立大学医学部泌尿器科外来を受診した腎性高血圧患者 18 例に、alprenolol (Apllobal[®]) を投与した。

1) alprenolol 投与前の血圧の平均値は $175.5 \pm 26.13/108.3 \pm 17.17$ mmHg で、投与後 2 週間後および 6 週間後、それぞれ $154.9 \pm 20.59/92.9 \pm 21.77$ mmHg, $151.1 \pm 18.55/93.9 \pm 12.51$ mmHg を示し、有意な降圧を示した。

2) 降圧効果として、著効 8 例、有効 7 例、やや有

効 1 例、無効 2 例で、有効率は 83.3% であった。

3) 副作用として、胃腸障害が 2 例に認められたのみであった。

文 献

- 1) Prichard, B. N. C. and Gillam, P. M. S.: Treatment of hypertension with propranolol. Br. Med. J., 1: 7, 1969.
- 2) Zacharias, F. J. and Cowen, K. J.: Controlled trial of propranolol in hypertension. Br. Med. J., 1: 471, 1970.
- 3) Laragh, J. H.: Vasconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension; The use of renin and aldosterone profiles. Am. J. Med., 55: 261, 1973.
- 4) 船井勝七: 腎性ならびに腎血管性高血圧における angiotensin II antagonist の降圧効果について. 阪市医誌, 27: 543, 1978.
- 5) 前田 勉: 各種 β -遮断剤の腎動脈内投与による レニン分泌ならびに腎機能におよぼす影響について. 日泌尿会誌, 69: 1487, 1978.
- 6) Vander, A. J.: Effect of catecholamines and the renal nerves on renin secretion in anesthetized dogs. Am. J. Physiol., 209: 659, 1965.
- 7) Tarazi, R. C. and Dustan, H. P.: Beta adrenergic blockade in hypertension. Practical and theoretical implication of long term hemodynamic variations. Am. J. Cardiol., 29: 633, 1972.
- 8) 石井 均・ほか: 本態性高血圧症に対する alprenolol の使用経験. 診療と新薬, 14: 2987, 1977.
- 9) Krauss, X. H. et al.: Effects of chronic beta-adrenergic blockade on systemic and renal haemodynamic responses to hyperosmotic saline in hypertensive patients. Clin. Sci., 43: 385, 1972.
- 10) Pedersen, E. B.: Glomerular filtration rate and renal plasma flow in patients with essential hypertension before and after treatment with alprenolol. Acta. med. scand., 198: 365, 1975.
- 11) 長田洋文・ほか: 高血圧症とその治療. 治療, 59: 1307, 1977.
- 12) 増山善明: 高血圧. β -遮断剤の臨床, p. 37, 1977. (1980年6月24日迅速掲載受付)