

腎不全患者の高血圧に対する Guanabenz の 臨床的・基礎的検討

生長会府中病院泌尿器科 (副院長: 西尾正一)

西尾 正一, 林 真二, 吉原 秀高

CLINICAL AND FUNDAMENTAL STUDY OF GUANABENZ IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH RENAL FAILURE

Shoichi NISHIO, Shinji HAYASHI and Hidetaka YOSHIHARA

*From the Department of Urology, Seichokai Fuchu Hospital
(Chief: Dr. S. Nishio)*

Clinical and fundamental study of Guanabenz were performed in 20 hypertensive patients with renal failure, who were treated by maintenance hemodialysis treatment. The patients received 2 mg of Guanabenz orally, twice a day for 3 months or more. The clinical efficacy of good control was attained in 65%, and of fair control in 90%. On the other hand, the objective and subjective effects of Guanabenz were compared between short term (within one year long) hemodialysis patients and long term (over one year) patients. The overall clinical efficacy was higher in short term patients. The serum level of Guanabenz in hemodialysis patients showed a maximum value at 2~4 hours after administration.

As Guanabenz might not be removed so much by hemodialysis, the administration schedule and daily dosage were discussed.

There were no severe side effects arising from administration of Guanabenz.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1083~1089, 1988)

Key words: Renal failure, Hypertension, Guanabenz

はじめに

Guanabenz (2,6-dichlorobenzylidene amino guanidine acetate) は新しく開発された降圧剤で薬理学的な作用機序は交感神経中枢 α 受容体の刺激作用が主であり, その化学構造は clonidine や guanethidine と類似している. これまでの報告例では Guanabenz の降圧作用は緩徐ではあるが確実な効果が認められており, 副作用も極めて軽微であるとされている^{1,2)}. また同系の clonidine に認められるような耐糖能の悪化の恐れも少ない薬剤と考えられている³⁾. 一方, 高血圧を合併する慢性透析患者の risk は極めて高く, 治療面においては可及的副作用の少ない薬剤が望まれる. 以上の点を考慮し今回私どもは慢性透析患者の高血圧に対して安全性が高いとされている Guanabenz を投与して本剤の臨床的效果 (降圧効果), 安全性ならびに薬物動態に関して検討し, 若干の成績が得られたので報告する.

対象および方法

対象とした症例は慢性腎不全にて透析療法を受けている慢性腎不全患者で高血圧を合併する20症例を選んだ (Table 1). その内訳は男性13例 (平均年齢54.0歳), 女性7例 (平均年齢57.7歳で透析歴は最長12年6か月, 最短3か月 (平均3年2か月) である. 腎不全の原疾患は慢性糸球体腎炎 (CGN) 16例, 糖尿病性腎症 (DM) 3例, SLE 1例となっている. 以上の20例に対して Guanabenz を投与し, その前・後における血圧, 脈拍, 自覚症, 血液化学所見, 心電図, 胸部レ線などについて検索した. Guanabenz の投与方法は1回 2mg 1日2回経口投与することを原則とした. なお併用薬の投与は原則として認めないが, 従来より投与継続中の降圧剤は全試験消間を通じて用量・用法を変更することなく継続することとした. しかし新規の降圧剤併用は認めないものとした. また投与期間, 観察期間は3か月以上とし, その間における自他覚的副作用を検索した. さらに透析療法による

Guanabenz の除去率ならびに血中濃度の推移を観察した (Guanabenz 末変化体の測定法は RIA 法にて行われた).

結 果

1) 主治医判定結果

Table 2 は対象症例全例の追跡内容を示すもので、Guanabenz 投与量、血圧の推移および投与12週目の主治医判定による降圧度、改善度、安全性ならびに有

Table 1. 対象症例の背景因子

慢性透析患者

男性 13例 (平均年齢 54.0才)
女性 7例 (平均年齢 57.7才)

透析歴: 12年6ヵ月~3ヵ月
(平均3年2ヵ月)

原疾患: CGN 16例
DM 3例
SLE 1例

Table 2. 対象症例一覧表

No.	性 別	年 齢	透 析 歴 (M)	T/日	投与前	2 W	4 W	6 W	8 W	10W	12W	降 圧 度	改 善 度	安 全 度	有 用 度
1	♂	32	3	2	191/102	180/98	—	182/94	—	180/92	180/92	1	1	1	2
2	♂	42	3	2	181/91	178/90	—	178/92	—	176/90	178/84	2	2	1	4
3	♂	59	15	2 HER	177/95	162/88	—	160/80	—	158/82	158/84	1	3	1	2
4	♂	58	6	2 ラシックス	171/91	162/86	160/84	—	162/84	—	158/84	1	1	1	1
5	♀	60	4	2	193/98	188/96	—	186/96	—	186/96	188/98	2	3	4	
6	♂	65	65	2 HER-M	180/96	174/92	—	162/86	—	160/82	160/82	3	1	1	2
7	♂	66	38	2	183/95	178/94	—	178/92	—	176/94	172/92	1	2	1	3
8	♀	56	10	2	187/94	170/90	—	164/86	—	164/86	164/82	3	1	1	1
9	♂	68	24	2	188/89	172/80	—	164/82	—	160/80	162/82	3	2	1	2
10	♂	60	6	2	181/95	174/90	—	162/88	—	160/88	160/86	3	2	1	2
11	♀	56	38	2 HER-M	175/89	166/90	170/90	172/90	—	170/90	172/90	2	3	1	4
12	♂	77	36	2	181/92	174/90	—	168/86	—	168/84	166/84	1	2	1	2
13	♀	53	22	2	171/93	162/84	—	156/80	—	140/86	136/80	4	1	1	1
14	♂	44	36	2	168/92	166/90	—	166/92	—	168/92	166/90	2	2	1	3
15	♀	54	7	2 ラシックス	181/95	170/86	—	140/84	—	180/90	130/84	4	2	1	2
16	♂	43	49	2 ラシックス	181/91	176/90	—	178/92	—	164/86	178/90	2	3	1	4
17	♀	69	3	2	171/91	166/90	164/88	164/88	166/88	164/86	166/88	2	2	1	3
18	♂	46	8	2 ラシックス	168/98	160/94	158/94	158/92	156/94	156/92	158/94	1	1	1	2
19	♀	56	84	2	166/92	146/90	144/86	—	144/88	—	144/86	1	1	1	1
20	♂	38	150		191/97	180/96	154/84	150/80	154/84	150/82	146/82	3	2	1	2
MEAN ± SD					SBP 179.3 ±8.23	170.2 ±9.33	158.3 ±8.89	165.8 ±11.44	156.4 ±8.41	165.5 ±14.7	162.1 ±14.7				
					DBP 93.8 ±3.33	90.2 ±4.25	87.7 ±3.88	87.8 ±5.08	87.6 ±4.10	87.7 ±4.61	87.1 ±4.92				

用度を一覧表にしたものである。まず、主治判定結果を全症例 (n=20) についてみると、Fig. 1 に示すとおり血圧の上昇例は認めず、著明コントロール7例 (35%), コントロール6例 (30%), 下降5例 (25%) で計90%に良好な結果が得られた。また2例 (10%) においては著明な血圧降下をみているが、それぞれの収縮期血圧は 136 mmHg (症例13), 130 mmHg (症例15) であり透析療法には特に支障を及ぼしていない。つぎに自覚症状の改善度では改善7例 (35%), やや改善9例 (45%) で80%の症例に何らかの改善を認めている。しかし悪化した症例は1例も認めていな

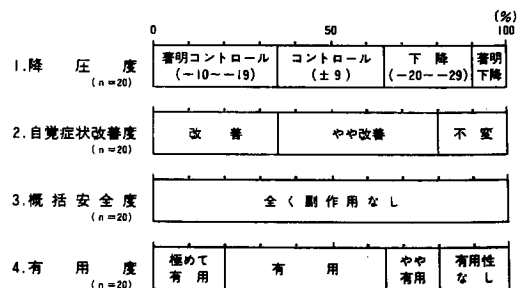


Fig. 1. 主治医判定結果 (I)

い。さらに患者の印象や副作用なども含めた有用度についてみると、極めて有用4例(20%)、有用9例(45%)で65%に有用性が認められ、やや有用3例を含めると有用性80%と極めて良好な成績であった。なお、安全度に関しては20症例全例において本剤に由来すると思われる明らかな副作用は認めていない。今回対象とした透析患者の透析歴は前述したとうり最短3カ月から最長150カ月に及んでいるため透析療法そのものの影響を考慮して透析歴1年未満の症例(9例、以下短期群と略す)と1年以上の症例(11例、以下長期群と略す)の2群に分けて主治医判定の結果を検討し

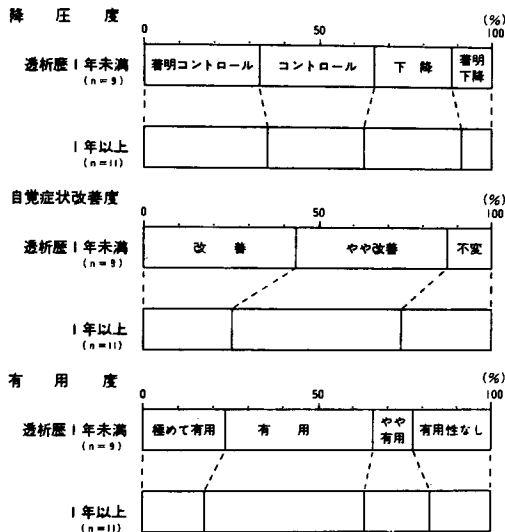


Fig. 2. 主治医判定結果(Ⅱ)

た。その結果 Fig. 2 に示すとおり、降圧度は両群間において明らかな差は認めないが、著明コントロールが短期群で33.3%、長期群では36.4%でかつ著明降下の割合は短期群で11.2%正長期群で9.0%と全体的には1年以上の群において好成績であった。自覚症状の改善度では短期群の改善度(やや改善以上)88.8%に対して長期群では72.7%と短期群において良好な結果であった。有用度に関しては両群間で明らかな差を認めていないが有用性なしと判定された症例の割合は短期群で22.2%とやや多い傾向にあった。

2) 血圧の推移

Fig. 3 は Guanabenz 投与前から投与後12週目に

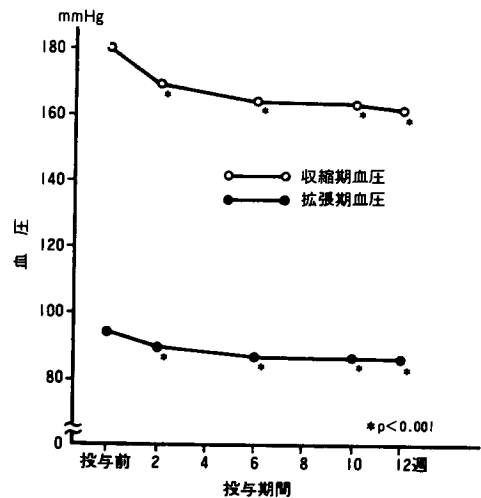


Fig. 3. 血圧の推移(全症例)

(透析歴1年未満, n=9)

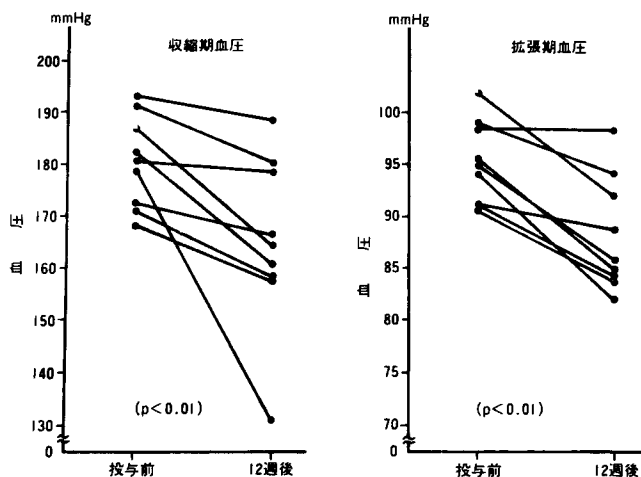


Fig. 4. 血圧の推移(透析歴1年未満)

(透析歴1年以上, n=11)

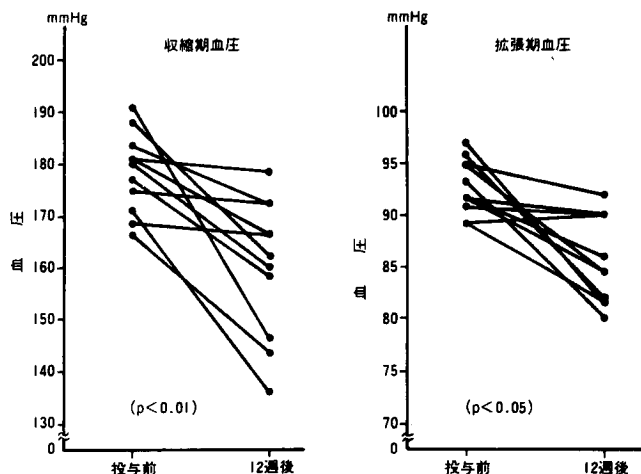


Fig. 5. 血圧の推移 (透析歴1年以上)

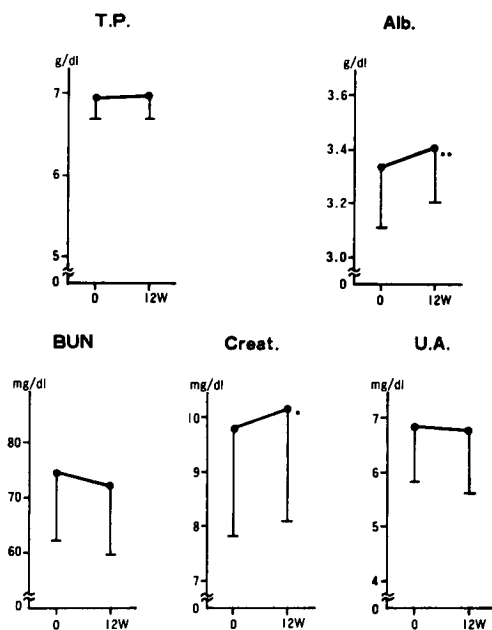


Fig. 6. 血液所見の変化 (I)

及ぶ全症例の血圧の変化を示すものである収縮期血圧, 拡張期血圧とも平均値をプロットしている). 収縮期血圧, 拡張期血圧とも投与2週目以後には有意に低下している ($p < 0.001$). しかし降下しすぎによる透析困難例は認めなかった. Fig. 4, 5 は透析歴1年未満, 1年以上の2群における収縮期血圧, 拡張期血圧を Guanabenz 投与前と投与後12週目とで比較したものであり両群とも明らかに血圧降下を認めている

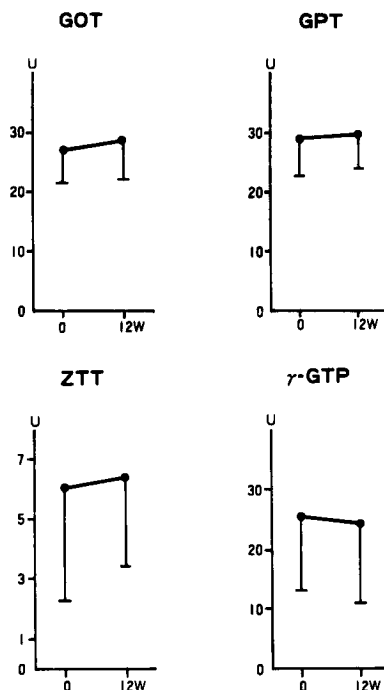


Fig. 7. 血液所見の変化 (II)

($p < 0.01$, $p < 0.05$).

3) 血液所見に対する影響

Fig. 6 は血清総蛋白量 (T.P.), 血清アルブミン濃度 (Alb.), 血中尿素窒素 (BUN), 血清クレアチニン値 (Creat.) および血中尿酸値 (U.A.) を本剤投与前・後において比較したものである. T.P, Alb. お

よび Creat. は投与後に上昇する傾向が示され, とくに Alb. は有意差をもって ($p<0.01$) 上昇しているが正常範囲内での変動であり本剤による効果とは断定し難い. また BUN, U.A. は投与後に低下する傾向にあったが著明なものではなかった. Fig. 7 は GOT, GPT, ZTT および γ -GTP の変動を示す. γ -GTP 以外はすべて投与後に上昇する傾向にあったがいずれも正常範囲内の変化であった. なお γ -GTP は投与後に低下する症例が多く認められたが著明なものではなかった. Fig. 8 は中性脂肪 (T.G.), 血中総コレステロール (T. Chol.), HDL コレステロール (HDL-Chol.) および空腹時血糖 (FBS) の変動を示す. すべて投与後に上昇する傾向にあり, とくに HDL-Chol. は有意 ($p<0.05$) に上昇しているが正常範囲内の変化であり本剤による効果とは考え難い. なお FBS は投与前値 105.0 ± 8.70 mg/dl から投与後値 107.0 ± 9.26 mg/dl に上昇しているが著明なものではなかった. その他, 血清電解質 (Na, K, Cl, Ca) についても検討したがいずれも明らかな変化は認めなかった. さらに心胸比 (CTR) および透析前の体重変化についても検索したところ投与後に軽度低下する傾向が示されたが有意なものではなかった. 心電図所見に関しても検討したが本剤に由来すると思われる変化は認められなかった.

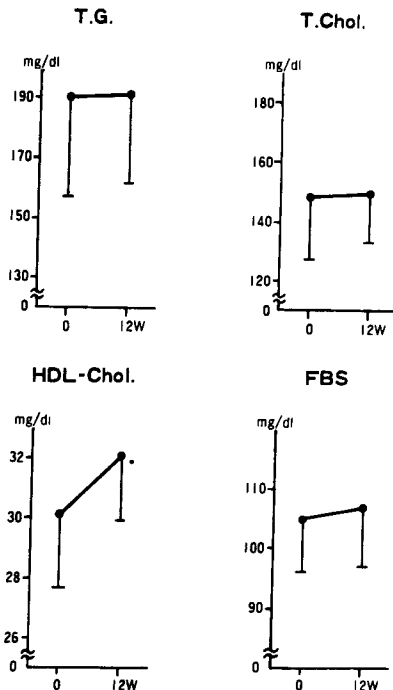


Fig. 8. 血液所見の変化 (Ⅲ)

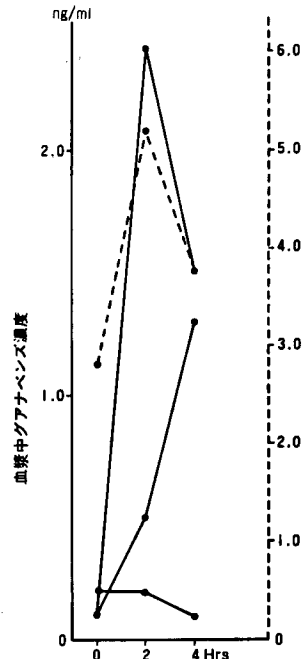


Fig. 9. 透析患者における Guanabenz 血中濃度 (I)

4) 血中 Guanabenz 濃度の推移

Fig. 9 は初回投与群で Guanabenz 2 mg を経口投与した場合の血中濃度を経時的に測定したものである. 投与後2時間目にピークを示す傾向が示された. Fig. 10 は Guanabenz を12週間以上連続投与できた症例について同様に2 mg 経口投与した場合の血中濃度の推移を示している. 初回投与群に比してピーク値の時間帯が2~4時間と幅があるが明らかな蓄積効果は認めていない. Fig. 11 は血液透析の血中 Guanabenz 濃度に及ぼす影響をみたものである.

投与時間が一定でないため (透析開始以前に内服した症例が多かった), 透析開始時に低濃度であったが, 透析終了後には4例中3例が上昇しており, 低下した1例もその変化は著明なものではなかった. すなわち, 血液透析による Guanabenz の除去効果は著明なものではないことが示された.

考 察

慢性腎不全患者の合併症の1つに高血圧があげられ, 透析療法導入時には高頻度に高血圧が伴っている. 高血圧の成因によっては透析療法で改善する場合もあるが多くの症例では薬物療法を必要とし, かつ腎機能の廃絶にて無尿状態の症例が多く利尿剤の効果はほとんど期待できない. 一方, あまり強力で速効性の

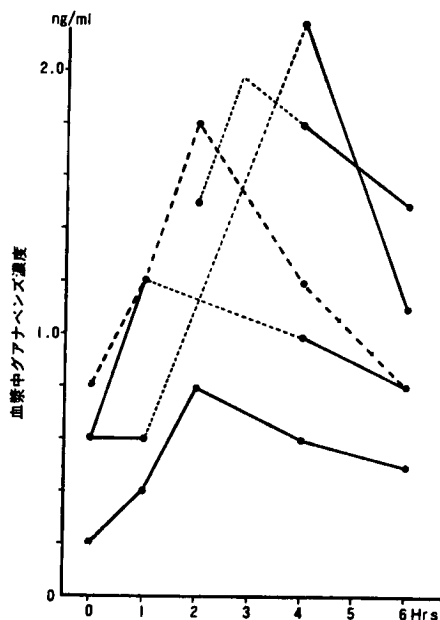


Fig. 10. 透析患者における Guanabenz 血中濃度 (II)

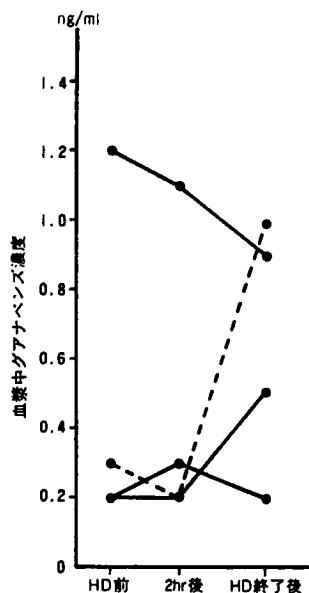


Fig. 11. 血液透析の血中 Guanabenz 濃度に与える影響

薬剤は透析療法（とくに血液透析）を困難にする可能性があり好ましくない。その点 Guanabenz は clonidine や guanethidine と類似の化合物であるが、これらに比して降圧作用は緩徐で起立性低血圧も少な

く、水・ナトリウム貯留も極めて少ないとされている^{4,5)}。さらに中等度腎機能障害患者に対する本剤の安全性に関する報告もある⁶⁾。したがって透析患者の高血圧に対しても使用可能と判断し、本剤の臨床的効果および副作用に関して検討した。また経口投与された本剤の約80%が腎から排泄されると報告されているため、透析患者における血中濃度の推移に関しても検索した。まず降圧効果に関しては全症例では65%がコントロール良好（著明コントロール+コントロール）と判定されたが、これを透析歴の期間より短期群、長期群に分けて比較すると短期群66.6%、長期群63.7%で短期群の方がやや良好な成績を示していた。しかし透析療法そのものの効果も考慮する必要があると思われる。また著明降下した症例は全症例については10%であったが、短期群では11.2%、長期群では9.0%と透析療法の安定している長期群の方が若干低い値を示していた。しかし低血圧のため透析療法が困難となった症例は1例も認めなかった。つぎに短期群と長期群それぞれについて収縮期血圧および拡張期血圧の変化を検討したところ、短期群では投与前に比して投与後12週目で収縮期血圧、拡張期血圧とも明らかに低下しており、就中拡張期血圧の方が著明であった（ $p < 0.01$, $t = 3.36$ ）。一方、長期群の場合も投与前・後で明らかな変動を認めたが、短期群とは逆に収縮期血圧の方が著明な変化を示していた（ $p < 0.01$, $t = 3.17$ ）。すなわち、長期透析療法に伴う動脈硬化性変化などによる末梢血管抵抗の増大がうかがえる。主治医判定による改善度では短期群の方が有位な成績を示していたが、透析導入後の期間が短かいため透析療法そのものの効果も考慮しておく必要がある。同様に有用度に関しても短期群では有用以上の症例は66.6%であるが、長期群においては63.6%とやや低下していた。しかし有用性なしと判定された症例は短期群で22.2%、長期群では18.2%と短期群でやや高くなっており今後投与方法などを検討する必要があると思われる。つぎに Guanabenz の各種血液所見に及ぼす効果を検討したところ、血清アルブミン濃度と HDL-Chol. とが投与12週後において上昇する傾向が示された。しかし、いずれの場合もその変化幅は正常範囲内のものであり、本剤の投与による効果とは判定し難い。その他の血液生化学所見や一般検査所見に関しても検討したが本剤に起因すると思われる明らかな変化は認められなかった。なお本剤と同系列の clonidine には耐糖能の低下・悪化作用が認められているが⁷⁾、本剤の投与前・後における FBS の変化は軽度であり耐糖能には明らかな影響はないものと考えられる。繁田らも本剤

の耐糖能に及ぼす影響について検討した結果, 糖尿病・非糖尿病にかかわらず耐糖能が悪化した症例は認めなかったと報告している²⁾. 本剤の主排泄経路は腎とされているため腎不全にて透析療法を受けている症例の場合, その血中濃度は著明に上昇するかまたは蓄積する可能性が考えられる. そこで本剤 2 mg 内服後の血中濃度の推移を検討したところ, 初回投与群のピーク値は投与後 2 時間目に認められたが, 継続投与群では 2~4 時間目にピークがみられ若干幅が広がっているが血中濃度には明らかな差がなく蓄積効果はみていない. また血液透析の本剤血中濃度に与える影響も検討したが一定の傾向は認められなかった. しかし透析前・後の濃度変化は著明とはいえず, 血液透析による本剤の除去能は小さいものと考えられた. したがって透析日・非透析日とも血中濃度はほぼ同程度に上昇するため血液透析に伴う低血圧発作を認める症例の場合, 透析日の与薬は注意深く行うか, あるいは透析日のみ休薬することが望ましいと考えている. ただし, 本研究で対象とした 20 例に関しては透析日も休薬することなく継続投与し, 透析治療中の血圧変化を注意深く観察したところ除水に伴う血圧降下と思われる一過性の変動は認められたが透析終了後は回復していた. なお本剤に起因すると思われる自覚的副作用 (口渇, 眠気, めまい, 消化器症状など), 他覚的所見等についても短期群, 長期群に分けて検討したが明らかな副作用は認められなかった. 以上のごとく, 本剤の降圧効果はゆるやかなものであるが, 明らかにコントロールされる症例が多く認められ, また副作用は血液所見や自覚症状からも重篤なものはみられず risk の高い腎不全患者 (透析患者) にも使用され得る薬剤と判断された. なお長期投与群における透析中の投与方法, 投与量に関しては今後の追跡研究が必要と考えている.

ま と め

1) 慢性透析患者 20 例を対象として降圧剤 Guanabenz を 1 日 2 回 (1 回 2 mg) 経口投与しその降圧

効果, 安全性, 体内動態などについて検討した.

2) 降圧効果では 65% に明らかな効果がみられ, 90% に良好な成績が得られた.

3) 自覚症状の改善度では 80% の症例に損善がみられ, 副作用も考慮した有用度は 65% が有用と判定された.

4) 透析患者における血中濃度の推移は投与後 2~4 時間目にピークがみられ透析療法による変動 (除去) は少なく, 透析日の投与方法等に関しては追跡研究が必要と考えられた.

5) 本剤に起因すると思われる自覚的・他覚的副作用は認められなかった.

文 献

- 1) McMahon FG and Vanov SK: Guanabenz in essential hypertension. Clin Pharmacol Therap 21: 272-277, 1977
- 2) Walker BR: A two-year evaluation of Guanabenz in the treatment of hypertension. Curr Therap Res 27: 784-796, 1980
- 3) 繁田幸男, 辻井 正, 泉 寛治, 王子亘由, 田村雅宥, 寺田 昭, 吉川隆一, 大角誠治: Guanabenz の耐糖能に及ぼす影響. 臨床と研究 60: 955-960, 1983
- 4) Bosanac P, Dubb J, Walker BR, Goldberk M and Agus Z: Renal effects of Guanabenz, a new antihypertensive. J Clin Pharmacol 16: 631-636, 1976
- 5) Kluyskens Y and Snoeck A: Comparison of Guanabenz and clonidine in hypertensive patients. Curr Med Res and Opinion 6: 638-643, 1980
- 6) Dubrow A, Mittman N, Decola P, Westerman M and Flamenbaum W: Safety and efficacy of Guanabenz in hypertensive patients with moderate renal insufficiency. J Clin Hypertens 4: 322-325, 1985
- 7) Metz SA: Induction of defective insulin secretion and impaired glucose tolerance by clonidine. Diabetes 27: 554-562, 1977

(1988年1月8日迅速掲載受付)