

本態性高血圧症患者の 早朝高血圧治療の試み

—Guanabenz 眼前投与の
血圧日内変動に及ぼす影響—

高橋伯夫¹⁾ 西村眞人¹⁾ 池垣岩夫¹⁾
松沢誠¹⁾ 吉村學¹⁾ 井上優²⁾

はじめに

降圧薬が多様化した現在では、患者の病態に応じて適切な薬剤を選択することが可能となり、米国合同委員会が推奨する段階的薬物治療指針¹⁾とは異なった、われわれ臨床医家独自が考案した、個々の患者に即した処方が可能である。

降圧効果が十分で、副作用の少ない薬剤が多く登場しているが、しかし、未解決の問題点も残されている。たとえば、最近、血圧の日内変動が記録できるようになって、①夜間血圧が注目され、夜間には薬剤の効果がなくなり血圧が上昇したり、強い効果によりむしろ下降し過ぎたりして、適切なコントロールが困難であること、②治療、未治療にかかわらず、早朝起床後に異常な高血圧を呈する高血圧患者が多いこと、などが明らかになってきた。特に、後者は解決困難な問題であり、ほぼ放置されているの

が現状である。その理由は、①朝まで持続する適切な降圧薬がない、②朝まで有効な薬剤を夕方に投与すると夜間血圧が下降し過ぎる、などである。

ところで、夜間睡眠中には交感神経の活動性が著明に低下しており、起床とともに亢進することが知られている^{2,3)}。そこで、夜間の血圧を下げ過ぎず、かつ、早朝の血圧を下降させるには、ある程度作用が長く持続する交感神経活動抑制薬が最適と考えられる。

Guanabenz は比較的最近開発された、 α_2 アドレナリン受容体作動薬であり、中枢性ならびに末梢性に交感神経活動を抑制することが降圧機序⁴⁾とされている。

そこで、入院患者を対象に、ホルター血圧計を用いて24時間血圧を指標に、guanabenz 眼前投与の血圧日内変動に及ぼす影響を検討して、特に、夜間と早朝の血圧への効果を中心に若干の考察を加えて報告する。

Key words: Guanabenz, Ambulatory blood pressure monitoring, Essential hypertension, Sympathetic nerve activity

¹⁾ 京都府立医科大学臨床検査医学 ²⁾ 近江八幡市民病院内科

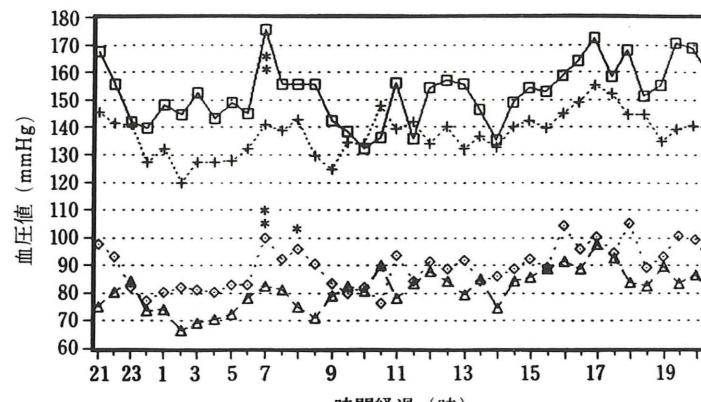


図 1 Guanabenz (GB) 単独投与群での観察終了時 (before GB) と投与 1週間後 (during GB) の血圧 (上段は収縮期圧, 下段は拡張期圧) 日内変動 (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

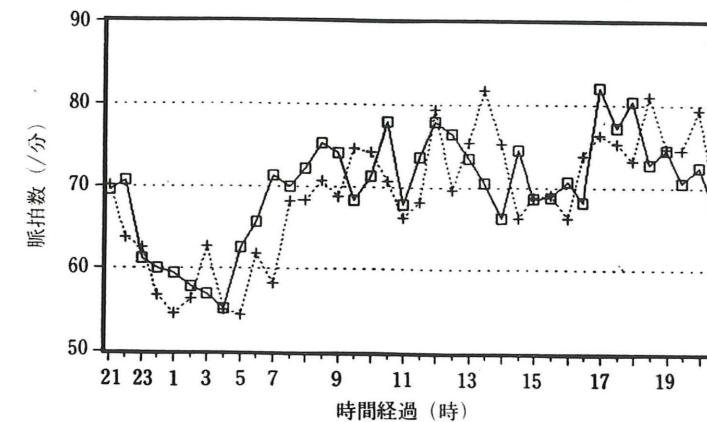


図 2 Guanabenz (GB) 単独投与群での観察終了時 (before GB) と投与 1週間後 (during GB) の心拍数の日内変動

I 対象と方法

1 対象

11例の入院中の本態性高血圧症患者を対象とした (63±3歳, 男:女=6:5)。すべての症例は1週間以上の観察期の後に血圧が安定していることを確認して、安静臥位の収縮期圧160 mmHg以上、または拡張期圧90 mmHg以上のいずれかの条件を満たす症例を選択した。この中4例は整形外科的疾患にて入院治療中であり、残り7例は高血圧を主訴に入院中の患者であった。8例は1ヵ月以上降圧薬を使用しておらず、3例では著明な高血圧のために1週間以上前からnifedipine持効錠 (20mg, 朝夕2回) の投薬中であった。

また、視床下部、下垂体、甲状腺、副腎、性腺疾患の併発例やうつ血性心不全、不整脈、呼吸器疾患その他の重篤な疾患有する患者はすべて対象から除外した。

2 方 法

1週間以上無投薬か併用薬を変更しないで観察の後、コーリンメディカル社製自動血圧計 (ABPM-300) を装着して7:00~21:00は30分ごとに21:00~7:00間は1時間ごとに左上腕で間接法により24時間血圧を測定した。Gua-

nabenz (ワイテンス[®]) は眠前 (21:00) に2錠 (4mg) 1回投薬した。注意深い観察を行いながら1週間投与して最終日に再度自動血圧計を装着して24時間血圧を同様のプロトコールで測定した。また、毎日、早朝6時前後にナースが水銀血圧計を用い臥位血圧を測定した。

一般生化学的検査、血液一般検査、尿検査、心電図などは投薬前後に施行した。また、高血圧の重症度を判定するために治療前の胸部X線検査から心胸郭比を算出した。

副作用、自他覚症状の推移、合併症、偶発症は問診、理学的所見などから判定した。

3 統 計

Guanabenz投与前後での成績は平均値±標準誤差で表わし、Studentのpaired *t*-testを用いて成績の平均値を比較して、危険率5%未満 ($p < 0.05$) を有意、 $0.05 < p < 0.1$ を傾向ありと判定した。

II 結 果

対象の高血圧重症度は7例がWHO分類のI度であり、残り4例はII度であった。

観察期終了時点での水銀血圧計で測定した早朝の血圧は未治療群 (7例) では $168 \pm 3/94 \pm 2$ mmHgであり、治療群を含めた11例では162

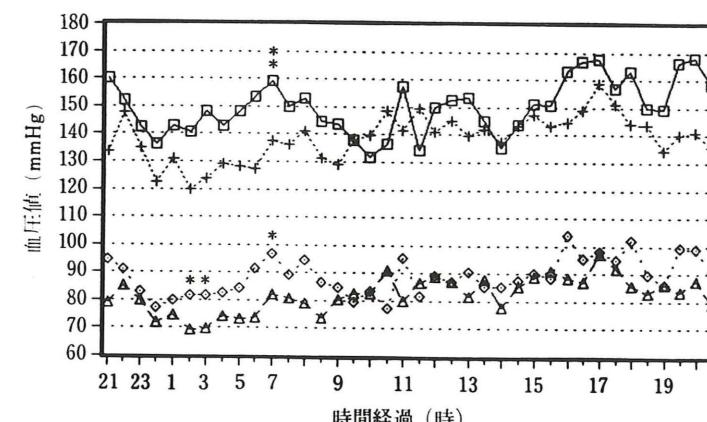


図 3 全対象症例での観察終了時 (before GB) と投与1週間後 (during GB) の血圧 (上段は収縮期圧, 下段は拡張期圧) 日内変動 (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)

±3/91±2 mmHgであった。その際の、未治療群での血圧日内変動は図1に示すように明確な日内変動とはいいがたいが、21:00~5:00では低値で、早朝6:00~9:00には明らかに上昇した。その後は夜間血圧と同程度にまで下降して昼食後 (12:00~14:00) 一過性に上昇した後、夕方 (17:00~18:00) に再び上昇を呈した。治療群を含めた全例でもほぼ同様の傾向で、早朝と夕方に血圧が上昇する2峰性の変動を呈した (図1, 2)。

心拍数は夜間の11時から徐脈となり、午前5時まで持続した。午前6時には眠前のレベルに復帰して、以後増加し、日中から夕刻にかけて60/分前後で推移した。Nifedipineでの治療群を除いた症例群でもほぼ同様であったが、日中の変動がやや大であった (図3, 4)。

Guanabenzの投与を開始すると、翌日から臥位早朝血圧は有意 ($150 \pm 4/86 \pm 1$ mmHg, ともに $p < 0.01$) に低下し、有意の降圧はguanabenz投与期間中持続した (7日後: 144 ± 6 /

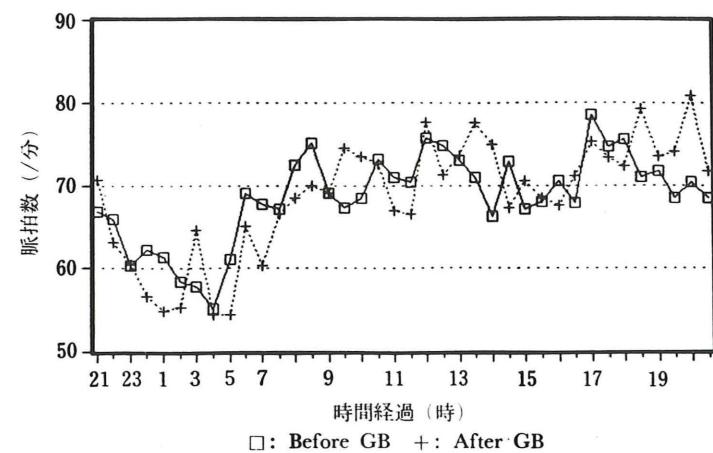


図4 全対象症例での観察終了時(before GB)と投与1週間後(during GB)の心拍数の日内変動

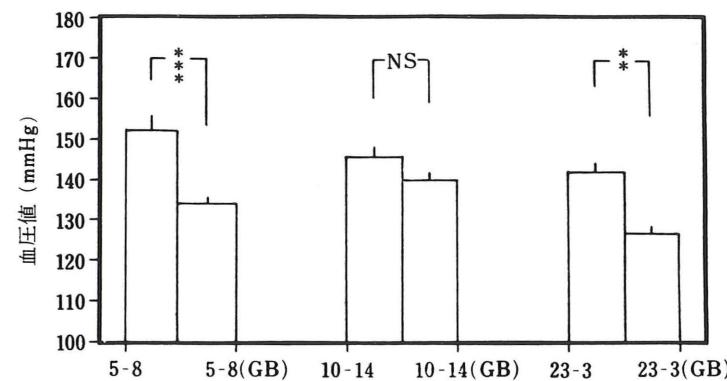


図5 午前5時から8時(5-8), 10時から午後2時(10-14), 午後11時から午前3時(23-3)での観察終了時(左)と治療中(右, GB)の平均血圧値の比較 (**p < 0.01, ***p < 0.001)

82±2 mmHg, ともに $p < 0.01$)。7日後の血圧日内変動では、全症例の統計では午前2時と3時の拡張期血圧が有意に下降し、午前7時には収縮期、拡張期ともに有意に下降した。また、併用投与群を除いた guanabenz 単独群では、午前7時の拡張期と収縮期血圧、午前8時の拡張期血圧のみが有意に下降した。しかし、睡眠中を含めて、その他の時間帯では有意の血圧変動は認めなかった。ただし、推計学的な有意差はないが、午前1時から午前8時にかけては治療群での血圧の平均値は観察終了時に比して低値であり、その他の時間帯、特に午前9時から

午後7時までの時間帯ではほぼ不变である成績と比較して guanabenz の作用を意味するものと解釈される(図1, 2)。

Guanabenz での治療後の心拍数の変化では、午前5時から7時までの間の値の平均は観察終了時に比して低値であり、午前7時の値は併用を除いた群も全症例対象群でも低下傾向を呈した($p < 0.1$)。その他の、測定点ではいずれも有意差はなかった(図3, 4)。

全症例を対象にして、起床前後である午前5時から午前8時の早朝、活動時期である午前10時から午後2時の昼間、guanabenz の血中濃度

がピークとなる午後11時から午前3時の深夜の三つの時間帯を区切って収縮期血圧の平均値を比較すると早朝での血圧下降が最も顕著であったが、深夜にも有意に下降した。しかし、昼間では効果なかった(図5)。

Guanabenz 投与後に、口渴、立ち眩み、眠気などの症状発現に注目して訴えを聴取したが、今回の対象ではそのような副作用の発現はみられなかった。また、臨床検査値も、guanabenz 投与前後で有意の変動はなかった。

III 考 察

前述のように、本態性高血圧症患者の多くが早朝に異常な血圧上昇をきたすことが報告⁵⁾され、著者らも経験するところである。高血圧症患者は正常血圧者に比べて、血圧変動が大きく、特に、ストレスに対する反応性が大きいことが知られている⁶⁾。これには、ストレスに対する防御反応としての交感神経活動亢進が過剰に、中枢性に、招来されること、末梢交感神経終末からのノルアドレナリン分泌の絶対量が亢進すること、末梢血管の平滑筋層の肥大に伴って収縮反応性が亢進することなどがその要因と考えられている。早朝起床後に、身体活動を開始するとともに交感神経活動が亢進するが、これに対する反応が高血圧症患者では大きいものと考えられる。

今回の成績では、確かに睡眠中の血圧は低値で、起床とともに上昇した。今回は健常人での成績がないので比較できないが、2症例では早期に著明な高血圧を呈した。

高血圧の発症に中枢神経系由来の血圧上昇機序が役割を演じているか否かについては多くの議論があり、結論はでていない。神経性高血圧のモデルはこれまでいくつか考えられてきたが、その代表的な頸動脈洞神経と大動脈降圧神経の切除で起こる sino-aortic deafferentation モデルの高血圧⁷⁾は、血圧を長時間、ストレスを最小限にして記録すると、血圧の動搖が大きくなるだけで高血圧にはならないことが判明した。本態性高血圧症患者の交感神経活動が亢進しているか否かは広く検討がなされている。上述のように、ストレスに対して過大に反応することは明らかであり、報告によってはカテコラミンの産生が亢進していることを示唆するもの⁸⁾もあるが、一般には、動脈性高血圧の時期を除いて交感神経活動は正常血圧者と差がない⁹⁾とされている。しかし、血圧が高いのに交感神経活動が低下しないことは圧受容反射が高いレベルにリセットされていることを示唆している。すなわち、生体はなんらかの機序(おそらく末梢性の機序)で必要に迫られて血圧が高くなり、これを維持するために中枢神経系が機能していることを示唆しているものと考えている。極端な病態として、DOCA-食塩高血圧モデル¹⁰⁾や自然発症高血圧ラット¹¹⁾などでは少なくとも高血圧の発症初期にカテコラミンの合成が高まっていることが知られ、腎神経を切除すると高血圧の発症が妨げられる¹²⁾ことが知られている。このように、本態性高血圧症の原因は明らかではないが、交感神経活動の亢進がこの高血圧の病態にも関与しているものと考えられる。

ところで、降圧薬使用の歴史は長く、これまで多くの薬剤が淘汰されて今日に至っている。現在、有用な薬剤として注目されているものは利尿薬、アンジオテンシンI変換酵素阻害薬、 β アドレナリン受容体遮断薬、カルシウム拮抗薬、 α アドレナリン受容体遮断薬などであるが、これらの薬剤で治療した際に反射性の頻脈作用がないかまたは弱いのが共通した特長である。このことは、優秀な降圧剤は自律神経系に作用して圧受容反射を下方にリセットすることが示唆される。事実、私どもはこれらの薬剤が中枢神経系に作用することを明らかにしている¹³⁻¹⁵⁾。

Guanabenz は中枢神経系の α_2 アドレナリン受容体を刺激して、末梢の交感神経活動を低下させるのみならず、末梢性にも交感神経終末のシナプス前アドレナリン受容体に作用してノルアドレナリンの放出を抑制する⁴⁾。この両者の機序により血管を拡張して血圧を低下させるとされている。したがって、ストレスに過剰に反

応し、交感神経活動が亢進していると考えられる本態性高血圧症患者の病態の治療には理想的な薬剤である。その他の代表的な中枢性降圧薬であるクロニジンや α_2 メチルドーバなどに比べて、guanabenz は α_2 アドレナリン受容体により特異性が高いことが知られている¹⁶⁾。また、この薬剤の1回内服後の血中有効濃度は8時間以上持続する¹⁷⁾ことが知られており、睡前1回投与で早朝まで十分降圧効果を発揮することが明らかである。確かに、今回の成績では午前中まで有意の降圧が記録された。

これまで、クロニジンをはじめとする中枢性降圧薬が他の薬剤に比べて普及しなかった要因として中枢神経系の関与した副作用があげられる。すなわち、口渴、眠気、ふらつき、倦怠感などが主なもので、中でも前2者は症例によつては著明なもので、薬剤の服用を中止せざるをえないことも少なくない¹⁸⁾。しかし、長期間投与すれば馴れが生じて苦痛でなくなることも知られている。したがって、特に初期の投与方法が問題となる。今回の検討ではこの点をも慎重に検討した。すなわち、午後9時前後に投薬して消灯するために眠気の問題は解決されるのみならず、むしろ良好な入眠効果が得られるものと考えられる。Guanabenz の睡眠作用は動物実験でも証明されている¹⁹⁾。口渴についても睡眠中にて意識することなく経過するため、患者からの副作用の訴えは皆無であった。また、夜間の排尿のために起立歩行する患者があるために、起立性低血圧が発現する可能性があるが、今回の検討では明らかな症状は認めなかった。理由は明らかではないが、夜間では交感神経活動が低下しており、カテコラミンに対する感受性が亢進しているために、guanabenz で交感神経活動が抑制されても最低限の昇圧機構が維持されているためと理解される。また、私どもの検討では guanabenz は等尺性運動負荷時の昇圧反応に影響しないことを認めており²⁰⁾、起立時の交感神経活動亢進は保たれていると考えられる。

また、guanabenz には利尿作用が報告²¹⁾され

ており、これには交感神経活動の減弱の他に尿細管への直接作用も関与することが示唆されている。したがって、guanabenz の睡前投与は夜間頻尿をもたらす可能性があるが、その作用が軽度であるために、この点でも患者の訴えはなかった。

早朝起床後の高血圧を抑制するために投薬すれば夜間の血圧が下降し過ぎることにより、灌流圧の不全から心筋梗塞や脳梗塞を発症することが考えられ慎重な配慮が望まれている。したがって、昼間には有効であるが夜間には無効である薬剤が理想的である。近年、血圧の測定法が急速に進歩し、血圧の日内変動が簡便になされるようになった。本態性高血圧症での代表的な日内変動型の特徴は朝と夕方に血圧上昇を認め、夜間、特に睡眠中には血圧が著明に低下することである。この血圧変動、特に、睡眠中から早朝にかけての変動は自律神経の作用で説明されている²¹⁾。すなわち、睡眠中には交感神経活動が著明に抑制されており、覚醒と同時に亢進することに一致して血圧が変動する。したがって、交感神経活動を抑制する薬剤は夜間には作用が著しく弱く、早朝になって起床とともに作用を発揮するはずであり、上述の理想に近い薬剤である。果して、今回の検討では確かに朝の血圧上昇は有意に抑制された。しかし、睡眠中の血圧も時間帯によっては有意に抑制された。

今回用いた携帯型の自動血圧計は従来からの水銀血圧計と同様の上腕でのマンシェット法で測定するものであり、カフへの送気は二酸化炭素ポンベからなされるためノイズは少ないが、上腕を絞めつける刺激は多くの人にとっては覚醒させるほど強いものである。事実、約半数の患者が不眠を訴えた。したがって、今回の成績は、夜間睡眠中とはいえ少なくとも半ば覚醒時の記録が多く含まれていることを加味して解釈する必要がある。すなわち、全く非侵襲的な測定法でなされれば guanabenz は夜間血圧を低下しない可能性があり、また、たとえ下降させてもその程度は最小限のものと考えられる。

また、夜間血圧をある程度下降するとしても、guanabenz は血管拡張を主体として降圧する薬剤であり、主要な臓器血流は低下させないことから、血圧下降に伴う副作用は少ないものと考えられる。

結語

Guanabenz を入院中の本態性高血圧症患者に睡前投与して、早期の高血圧に着目して治療を試みた。その結果、guanabenz の血中濃度が最も高くなる夜間睡眠中の血圧も軽度ながら有意に低下させたが、特に早朝起床時の血圧上昇を最も下降させた。また、特筆すべき副作用はなかった。

一般に早朝血圧を低下させると、同時に夜間血圧が過大に下降する。睡眠中には交感神経活動が抑制されているので交感神経抑制薬は効果が弱く、早朝に神経活動が増大する際には効果を発揮するものと考えたが、結果はほぼこれを支持するものであった。また、中枢性降圧薬は眠気、口渴などの副作用が特長であるが、睡前投与ではこれらは副作用とはならなかった。したがって、guanabenz 睡前投与で薬剤の副作用に馴化してから昼間投与を增量することは実際的で、有効な降圧療法と考えられる。

文献

- 1) Joint National Committee: The 1988 report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure, *Arch. Intern. Med.* **148**: 1023~1038 (1988)
- 2) Fucheu B., Kuchel O., Cuchie J.L., Messerli F.H., Buu N.T., Barbeau A. & Genest J.: Circadian variation of the urinary excretion of catecholamines and electrolytes, *Endocr. Res. Comm.* **3**: 257~272 (1976)
- 3) Clement D.L., Mussche M.M., Vanhoutte G. & Pannier R.: Is blood pressure variability related to activity of the sympathetic system?, *Clin. Sci.* **57**: 217~219 (1979)
- 4) MacCarthy E.P. & Goldberg M.: Guanabenz: A centrally acting antihypertensive drug, *Kidney Int.* **29**: 1203~1208 (1986)
- 5) Marshal J.: Diurnal variation in occurrence of strokes, *Stroke* **8**: 230~231 (1977)
- 6) Weipert D., Shapiro D. & Suter T.: Family history of hypertension and cardiovascular responses to orthostatic stress, *Psychopharmacology* **24**: 251~257 (1987)
- 7) Krieger E.M.: Neurogenic hypertension, *Circ. Res.* **15**: 511~518 (1964)
- 8) Nestel P.J.: Blood pressure and catecholamine excretion after mental stress in labile hypertension, *Lancet* **i**: 692~694 (1969)
- 9) Louis W.J., Doyle A.E. & Anavekar S.: Plasma norepinephrine levels in essential hypertension, *N. Engl. J. Med.* **288**: 599~603 (1973)
- 10) Takahashi H., Inoue A., Takeda K., Okajima H., Sasaki S., Yoshimura M., Nakagawa M. & Ijichi H.: Centrally induced vasopressor responses to carbachol are augmented in DOCA-salt hypertensive rats, *Cardiovasc. Res.* **18**: 126~132 (1984)
- 11) Takahashi H., Iyoda I., Takeda K., Okajima H., Sasaki S., Yoshimura M., Nakagawa M. & Ijichi H.: Centrally induced vasopressor responses to ouabain are augmented in spontaneously hypertensive rats, *Clin. Exp. Hypertens.* **A6**: 1499~1515 (1984)
- 12) Takahashi H., Iyoda I., Yamasaki H., Takeda K., Okajima H., Yoshimura M., Nakagawa M. & Ijichi H.: Retardation of the development of hypertension in DOCA-salt rats by renal denervation, *Jpn. Circ. J.* **48**: 567~574 (1984)
- 13) Sasaki S., Lee L.C., Nakamura Y., Iyoda I., Takahashi H., Yoshimura M., Nakagawa M. & Ijichi H.: Antihypertensive and hypothalamic depressor effects of tripamide in spontaneously hypertensive rats, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **8**: 921~926 (1986)
- 14) Takahashi H. & Yoshimura M.: The central nervous system and effective antihypertensive effects of a calcium channel blocker, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **10** (Suppl. 10): s 129~s 133 (1986)

(1987)

- 15) Takahashi H., Okabayashi H., Suga K., Matsuzawa M., Ikegaki I. & Yoshimura M.: Sympatholytic effects of the intravenously injected alpha 1-adrenergic blocker, bunazosin, in anaesthetized rats, *J. Hypertens.* **5**: 677~682 (1987)
- 16) Summers R.J., Jarrott B. & Louis W.J.: Selectivity of a series of clonidine-like drugs for alpha 1 and 2 adrenoceptors in rat brain, *Neurosci. Lett.* **20**: 347~350 (1980)
- 17) 中島光好, 橋本久邦, 小黒括義, 大口貞雄, 上松俊彦, 滝口祥令, 工藤治義, 松村信一, 横山信治, 小池一弘, 松井和征, 辰巳熙: 男子健常人における Guanabenz の臨床薬理学的検討, *臨床薬理* **14**: 637~648 (1983)
- 18) Walker B.R., Schneider B.E. & Gold J.A.: A two year evaluation of guanabenz in the treatment of hypertension, *Curr. Ther. Res.* **27**: 784~796 (1980)
- 19) Roach A.G., Doxey J.C., Strachan D.A. & Cavero I.: Sleeping times evoked by alpha adrenoceptor agonists in two-day-old chicks: an experimental model to evaluate full and partial agonists at central alpha-2 adrenoceptors, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **227**: 421~428 (1983)
- 20) 井上優, 宮田清典, 平盛法博, 高田治, 伊東宏, 沢田克徳, 落合勝彦, 宮腰正信, 日野良俊: 本態性高血圧患者における α_2 アドレナリン受容体作動薬, グアナベンズの降圧機序に関する考察, *Ther. Res.* **9**: 775~784 (1988)
- 21) Gehr M., MacCarthy E.P. & Goldberg M.: Guanabenz: A centrally acting, natriuretic antihypertensive drug, *Kidney Int.* **291**: 1203~1208 (1986)

A Clinical Trial of Guanabenz, A Centrally-Acting Antihypertensive Agent, on the Control of Blood Pressure During Night and Early Morning

Hakuo Takahashi M.D., Masato Nishimura M.D., Iwao Ikegaki M.D.,
Makoto Matsusawa M.D. and Manabu Yoshimura M.D.

Clinical Laboratory and Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine

Atsushi Inoue M.D.

Department of Medicine, Ohmihachiman Municipal Hospital

Since ambulatory blood pressure monitoring has been clinically utilized, abnormally high blood pressure in the early morning has been demonstrated in hypertensive patients. This is believed to be caused by the augmented sympathetic system activity and the increased vascular reactivity in these patients. Sympatholytic agents such as guanabenz could be useful to suppress the excess rises in blood pressure in the morning. On the other hand, the antihypertensive activity could be at the minimum during night because the sympathetic activity may be at the minimum during sleep. In the present study, effects of guanabenz, given at 21:00, were investigated by measuring blood pressure and heart rate for 24 hours by a portable recorder (ABPM-300, Nihon Kohrin) in patients with essential hypertension.

Guanabenz, 4 mg, caused slight but a significant blood pressure fall during midnight, and the magnitude of the fall in the morning blood pressure was greater than that during midnight. Heart rate was not affected by the treatment. There was not any appreciable adverse effect.

These findings suggest that guanabenz is useful to treat hypertension in the early morning without lowering the midnight blood pressure excessively.

<1989年8月7日受稿>