

POB (Phenoxybenzamine) 後を考える

吉 矢 生 人*

Phenoxybenzamine (POB) は haloalkylamine に属し、交感神経 α 受容体の特異的な遮断薬 (α -ブロッカー) として広く知られている。そのシナプス後の α_2 受容体に対する親和性は非常に強く、シナプス前の α_1 受容体に対する親和性の約 100 倍であるといわれる^{1,2)}。したがって、 α_1 受容体の遮断に伴うノルエピネフリンの遊離による β 受容体刺激作用はあまり表面には出ず、循環系への作用としては交感神経緊張による内因性カテコラミン、および外因性カテコラミンの末梢血管収縮作用をブロックすることにより末梢血管を拡張させる。

古く Wiggers ら^{3,4)}、Remington ら⁵⁾は、出血性ショックが不可逆性ショックに陥る因子として、交感神経緊張による内因性カテコラミンが末梢循環不全をさらに増悪させると考えた。彼らは、実験犬を α -ブロッカーである dibenamine で前処置した後出血性ショックにおとし入れたところ、無処置群に比して生存率の向上を認めた。その後 dibenamine よりはるかに強力な α ブロッカーである POB を用いて、ショックに対する血管拡張療法の有効性が、実験的に広く研究されてきた⁶⁾。しかしながら、hypovolemic shock に対する POB の臨床的有用性に関しては否定的な意見が多く、POB の静注用製剤はついに市販されていない。

一方、POB の褐色細胞腫に対する有効性は広く認められており、手術的療法の前処置として^{7,8)}、あるいは切除不能な褐色細胞腫に対する治療薬として⁹⁾ 経口投与が行われてきた。

ところが、1970年代の始めから、米国において市販されていた POB の錠剤に対し、FDA がその末梢血管疾患に対する有効性に疑問を投げかけ、tolazoline など計10種の血管拡張薬とともに薬効再評価を開始した。この結果、1979年5月25日付の FR 44 [103] 30443-30446¹⁰⁾において、POB 錠剤を含めて「有効であるとの本質的証拠に欠ける」との判定がなされた。POB に関しては、現在のところ最終的判定が一時保留されているが、POB 製剤のわが国における入手がほぼ不可能となった、また POB はその化学構造が nitrogen mustard に類似している¹¹⁾ところから、発癌性、催奇型性に関する危惧も否定できないが、現在までこれに関する報告はみられない。

一方、dibenamine、POB で始まったショックに対する血管拡張療法は、その後本態性高血圧¹¹⁾、高血圧を伴う心不全¹¹⁾、狭心症^{12,13)}、低血圧麻酔^{14,15)}、うっ血性心不全^{16,17)}、逆流性の心弁膜症¹⁸⁾、などに適応が広がられてきた。血管拡張薬としては、 α ブロッカーである phentolamine^{1,19)}のほかに、直接血管平滑筋を弛緩させる sodium nitroprusside^{12,20,21)}、hydralazine¹¹⁾、nitroglycerin^{13,21,22)}、isosorbide dinitrate¹³⁾、diazoxide¹¹⁾、節遮断薬である trimethaphan camsylate^{21,23)}、pentolinium など上記の適応症に対し用いられてきた。

1970年代に入り、血管拡張療法は、適応症の拡大のみにとどまらず、質的な充実をも遂げた。すなわち、心に対する前負荷、後負荷と心臓のポンプ機能との関連に対する理解が深まる¹⁷⁾と同時に、個々の血管拡張薬の薬理作用が明らかになり、目

* 大阪大学医学部麻酔学教室

的に即した血管拡張療法が行えるようになった。たとえば、左心不全で肺うっ血をきたしている場合には、まず静脈側の容量血管を拡張させることにより左心室に対する前負荷を軽減する意味で nitroglycerin の使用が適応であり、これに交感神経緊張による後負荷の増大が加わって心不全を増悪させている場合には、動脈側の抵抗血管をも拡張させるべく sodium nitroprusside を選択する¹⁷⁾、などである。

作用時間に関して、POB は約24時間の半減期を有する長時間作用性の薬剤であることに特長があった。このことは、褐色細胞腫の術前処置あるいは手術不能例に対する長期療法にさいして、大きな利点である反面、調節性に乏しく、急性心不全患者の血管拡張療法や低血圧麻酔に選択すべき薬剤とはいいがたい。血管拡張療法には、多くの場合調節性と持続性を同時に要求されるが、両者を同時に満足させる薬剤はなく、超短時間作用性の薬剤に調節性を求める場合には、安定した血管拡張を持続させるための投与方法の選択が問題となる。

近年、新しい α ブロッカーとして prazosin^{1, 24~26)}が、また内因性の血管作動性物質であるプロスタグランディン²⁷⁾が血管拡張薬として登場してきた。本誌上シンポジウム「POB 後を考える」では、POB に代わりうる薬剤という意味も含めて、現在使用されている血管拡張薬の薬理作用とその特長、血管拡張療法の適応、ならびに血管拡張薬の投与方法、などの問題を取り上げた。さらに、現在の血管拡張療法、血管拡張薬の問題点、および将来の展望について座談会をもち、著者間の活発な討論を得ることができた。

血管拡張療法の概念、問題点を知る上で参考となれば幸いである。

文 献

- 1) Weiner, N.: Drugs that inhibit adrenergic nerves and block adrenergic receptors. In, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. ed. Goodman, L.S. and Gilman, A., Macmillan, New York, p.176, 1977.
- 2) Hoffman, B.B., Lefkowitz, R.J.: Alpha-adrenergic receptor subtypes. *N. Eng. J. Med.* **302**: 1390~1396, 1980.
- 3) Wiggers, H. C., Ingraham, R. C., Roemhild, F., Goldberg, H.: Vasoconstriction and the

development of irreversible hemorrhagic shock. *Amer. J. Physiol.* **153**: 511~520, 1948.

- 4) Wiggers, H. C., Goldberg, H., Roemhild, F., Ingraham, R. C.: Impending hemorrhagic shock and the course of events following administration of dibenamine. *Circulation* **2**: 179~185, 1950.
- 5) Remington, J. W., Hamilton, W. F., Boyd, Jr. G. H., Hamilton, Jr. W. F., Caddell, Jr. H. M.: Role of vasoconstriction in the response of the dog to hemorrhage. *Amer. J. Physiol.* **161**: 116, 1950.
- 6) Block, J. H., Pierce, C. H., Lillehei, R. C.: Adrenergic blocking agents in the treatment of shock. *Ann. Rev. Med.* **17**: 483~508, 1966.
- 7) Ross, E. J., Prichard, B. N. C., Kaufman, L., et al.: Preoperative and operative management of patients with phaeochromocytoma. *Brit. Med. J.* **1**: 191, 1967.
- 8) Desmots, J. M., Leloueller, Remond, P., et al.: Anaesthetic management of patients with phaeochromocytoma. *Brit. J. Anaesth.* **49**: 991~998, 1977.
- 9) Engelman, K., Sjoerdsma, A.: Chronic medical therapy for phaeochromocytoma; a report of four cases. *Ann. Intern. Med.* **61**: 229~241, 1964.
- 10) 情報. No. **362**, (1980, 5, 23), p.352, 日本医薬情報センター.
- 11) Blaschke, T. F., Melmon, K. L.: Antihypertensive agents and the drug therapy of hypertension. In, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. ed. Goodman, L. S. and Gilman, A., Macmillan, New York, p.793, 1977.
- 12) Miller, R. R., Awan, N. A., Mason, D. T.: Nitroprusside therapy in acute and chronic coronary heart disease. *Amer. J. Med.* **65**: 167~172, 1978.
- 13) Needleman, P., Johnson, Jr. E. M.: Vasodilators and the treatment of angina. In, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed. Goodman, L. S. and Gilman, A., Macmillan, New York, p.819, 1977.
- 14) Leigh, J. M.: The history of controlled hypotension. *Brit. J. Anaesth.* **47**: 745~749, 1975.
- 15) Salem, M. R.: Therapeutic uses of ganglionic blocking drugs. *Int. Anesth. Clin.* **16**: 171~200, 1978.
- 16) Braunwald, E.: Vasodilator therapy—a physiologic approach to the treatment of heart failure. *N. Eng. J. Med.* **297**: 331~333, 1977.
- 17) Mason, D. T.: Afterload reduction and cardiac performance. Physiologic basis of systemic vasodilators as a new approach in treatment of congestive heart failure. *Amer. J. Med.* **65**: 106~125, 1978.
- 18) Chatterjee, K., Parmley, W. W., Swan, H. J.

- C., *et al.*: Beneficial effects of vasodilator agents in severe mitral regurgitation due to dysfunction of subvalvular apparatus. *Circulation* **48**: 684~690, 1973.
- 19) Gould, L., Reddy, C. V. R.: Appraisal and reappraisal of cardiac therapy: Phentolamine. *Amer. Heart. J.* **92**: 397~402, 1976.
- 20) Kotter, V., Von Leitner, E. R., Wunderlich, J., Schroder, R.: Comparison of haemodynamic effects of phentolamine, sodium nitroprusside, and glyceryl trinitrate in acute myocardial infarction. *Brit. Heart J.* **39**: 1196~1204, 1977.
- 21) Stinson, E. B., Holloway, E. L., Derby, G., : *et al.*: Comparative hemodynamic responses to chlorpromazine, nitroprusside, nitroglycerin, and trimethaphan immediately after open-heart operations. *Circulation* **51~52** (Suppl. I) : I.26~I.33, 1975.
- 22) Goldberg, S. G., Mann, T., Grossman, W.: Nitrate therapy of heart failure in valvular heart disease. Importance of resting level of peripheral vascular resistance in determining cardiac output response. *Amer. J. Med.* **65**: 161~166, 1978.
- 23) Taylor, P.: Ganglionic stimulating and blocking agents. In, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, ed. Goodman, L. S. and Gilman, A., Macmillan, New York, p.211, 1977.
- 24) Brogden, R. N., Heel, R. C., Speight, T. M. *et al.*: Prazosin: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in hypertension. *Drugs* **14**: 163~197, 1977.
- 25) Wallace, J. M., Gill, D. P.: Prazosin in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *JAMA* **240**: 2752~2753, 1978.
- 26) Aronow, W. S., Danahy, D. T.: Efficacy of trimazosin and prazosin therapy on cardiac and exercise performance in outpatients with chronic congestive heart failure. *Amer. J. Med.* **65**: 155~160, 1978.
- 27) Moncada, S., Flower, R. J., Vane, J. R.: Prostaglandins, prostacyclin, and thromboxane A₂. In, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. ed. Goodman, L. S. and Gilman, A., Macmillan, New York, p.211, 1977.