

薬剤紹介

セロトニン拮抗薬ケタンセリン

南 勝* 亀田 治子* 吉岡 充弘**
 松本 真知子** 斎藤 秀哉**

はじめに

セロトニン (5-HT; 5-hydroxytryptamine) は、循環器系を含め、種々の器官に対し多様な薬理作用を示す生理活性アミンの一つである。最近、表1に示すように 5-HT のレセプターの分類が大きく3つに分けられた¹⁾。5-HT は、血管、腸管、血小板ならびに脳に主に分布するが、臓器によって作用が異なるので注意を要する。血管平滑筋の 5-HT₂ レセプターに対してはモノアミンとして直接働いて収縮させるほかに、他の収縮因子であるアンジオテンシン II やノルエピネフリンの血管収縮作用を増強する。5-HT₁ レセプターに対しては血管内皮細胞より血管拡張因子を遊離することによって血管を拡張する²⁾。最近、協和醗酵工業とヤンセン・協和によって開発されたケタンセリンは図1の構造を有する世界で最初の 5-HT₂ レセプターの拮抗薬である。前からあるメチセルギドとは異なり特異性が強く、partial agonist 作用を有していない³⁾。以下、ケタンセリンの主な薬理作用を述べる。

1. 降圧作用 (および抗高血圧作用)

5-HT は血管に対し、Bezold-Jarish の反射⁴⁾で代表されるように、降圧ついで昇圧そして降圧の3相性の影響を来す。ケタンセリンはこのうち昇圧相に拮抗し種々の高血圧モデル動物の血圧も、正常血圧動物の血圧も降下させる⁵⁾⁶⁾。すなわ

ち、ケタンセリンは、抗高血圧作用も降圧作用も有している。

1) 降圧作用機序

降圧作用は、主として、末梢血管抵抗の低下によるものと思われる。5-HT₂ レセプターは、 α_1 レセプターと binding site を一部共有している⁷⁾。ケタンセリンによる降圧は動物では α_1 レセプター遮断作用⁸⁾⁹⁾の方が 5-HT₂ レセプター拮抗作用¹⁰⁾より大きく関与している。ケタンセリンは血管拡張によって血圧が下がるが反射性に脈拍数が上昇することはない¹¹⁾¹²⁾。このことは、殆ど全ての動物でたしかめられている。機序としては中枢の α_1 レセプターを介した交感神経活性の抑制によると考えられている¹¹⁾。

2) 高血圧患者での用法・用量

一般的に 20-40 mg を1日2回に分経口投与がなされている¹³⁾。ケタンセリンは、血圧を正常レベル以下には下げない。60 mg 以上を1回に投与する場合には副作用の危険があるので大量投与は注意を要する。

3) 他剤との比較ならびに併用

高血圧患者にケタンセリン、チアジド系利尿降圧薬あるいは β 遮断薬を投与して比較した成績によると¹⁴⁾、ヒドロクロロチアジド 25 mg 投与群は他の2群に比し収縮期血圧はより低下したが有意ではなかった。拡張期血圧についてはケタンセリン 40 mg 投与群が最も良く下がったが、他の2群に比べては有意ではなかった。脈拍数についてはメトプロロール 100 mg 投与群が最も大きく下がって他の2群に比べて有意であった。ケタンセリン、チアジド系利尿降圧薬あるいは β 遮断薬を単独で使用して血圧の低下が十分でない時

*東日本学園大学薬学部薬理学教室

**北海道大学医学部第一薬理学教室

表1 セロトニン・レセプターの最近の分類

| レセプター・タイプ | 作動薬 | 拮抗薬 | 備考 |
|----------------------------------|---------------|---|---|
| 5-HT ₁ -like | 5-CT | methiothepin methysergide (partial agonist) | 5-HT _{1A} , 5-HT _{1B} , 5-HT _{1C} , 5-HT _{1D} , の4サブタイプに 小分類された |
| 5-HT ₂ (以前のDレセプター) | α-methyl-5-HT | ketanserin methiothepin methysergide | 小分類なし 脳においても機能あり |
| 5-HT ₃ (以前のMレセプター) | 2-methyl-5-HT | MDL 72222 ICS 205-930 GR 38032 F | 小分類なし 脳においても機能あり |

5-HT=5-hydroxytryptamine; serotonin, 5-CT=5-carboxamidotryptamine

KETANSERIN

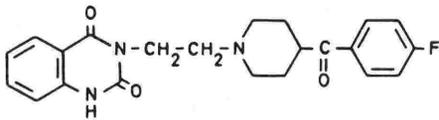


図1 ケタンセリンの化学構造

に、ケタンセリンとチアジド系利尿降圧薬あるいはケタンセリンとβ遮断薬の併用使用がなされているが、それぞれ単独の場合と比べて有意に血圧が低下していた¹³⁾。したがって、高血圧の段階的治療法¹⁵⁾の第1段階の薬物に相当する。

4) 降圧薬としての特徴

図2に示すように、ケタンセリンは高年齢者程、拡張期血圧が有意に低下する。クレアチニン・クリアランス、尿中電解質排泄に変化を与えない¹³⁾。腎機能の低下した高血圧患者では蛋白尿の改善をみた¹⁶⁾。5-HTは強い抗利尿作用を示すがケタンセリンは用量依存的にこれに拮抗する。腎尿細管ではセロトニン拮抗作用がα遮断作用より優位に影響し主として水利尿が起こる。SHRSP(脳卒中易発症高血圧自然発症ラット)において、チアジドによる腎機能悪化をケタンセリンとの併用は改善した¹⁷⁾。初回投与の際、α遮断薬プラゾシンにみられる first dose phenomenon である起立性低血圧がケタンセリン

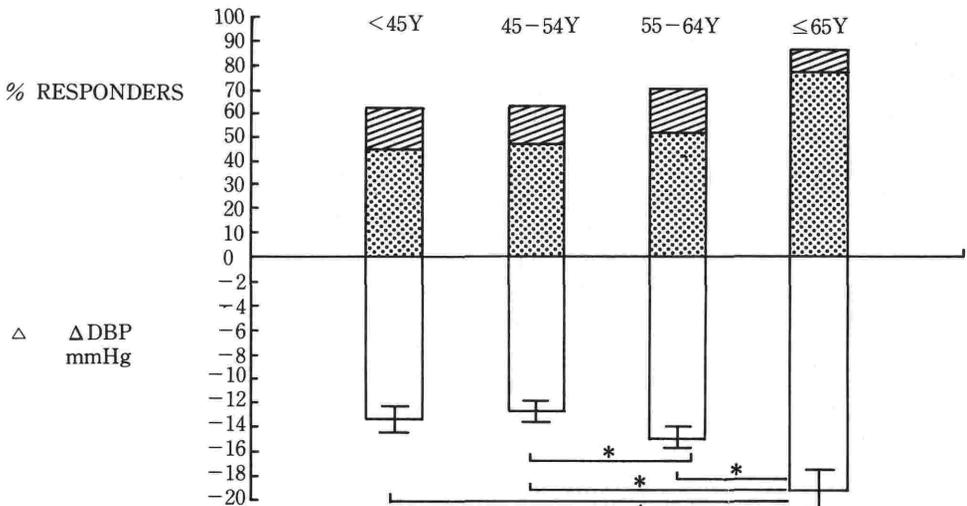


図2 ケタンセリン (40mg b.i.d×3ヶ月) 慢性投与による各年齢層 (Y) における拡張期血圧 (DBP) の下降; *有意差あり

では見られない。また、急に止めた時クロニジンなどでみられる rebound hypertension が起こらない。これはケタンセリンが持つ carry-over effect によると思われる。その他、慢性閉塞性肺疾患患者、気管支喘息患者の呼吸機能を悪化させない。間欠性跛行の有る患者や Raynaud's 病を合併した高血圧患者に対してはむしろ症状を改善する。

2. 血小板凝集抑制作用

ケタンセリンは ex vivo において 5-HT による血小板凝集を抑制するが、ADP やエピネフリンによる血小板凝集は抑制しない¹⁸⁾。血小板が活性化した際に上昇する循環血中の β -thromboglobulin や血小板第IV因子を有意に減少させる。

3. 血清脂質への作用

ケタンセリンは血清総コレステロールならびに LDL を減少させ、HDL を上昇させる作用がある²⁾。

4. その他のケタンセリンの薬理作用

モルモットなどの摘出標本の実験で、5-HT による気管ならびに子宮平滑筋の収縮をケタンセリンは抑制する。5-HT によって惹起されるラットの胃の病変はケタンセリンによって抑制される。心電図上 QTc の軽度延長がおこるので、type III の抗不整脈作用を有するとする報告もあるが臨床的な意義はないものと思う。内痔核や血栓性静脈炎による痛み、偏頭痛ならびに胃潰瘍などの痛みを抑える作用がある。

5. 副作用

頭痛、めまい、易疲労感、口渇、などが報告されている。現在のところ重大なものについて報告がない。また、特別な薬物相互作用の報告や催奇形性、突然変異発現性、発癌性についてもいまだ報告がない。

6. 薬物動態学的データ

吸収は良い。肝臓で代謝されて68%が尿中から、残りは糞便中に排泄される。肝での代謝は flow-dependent で、生物学的有効利用率 (bioavailability) は、およそ50%である。除去相

の半減期 ($t_{1/2\beta}$) は14.3時間、分布容量 ($V_{d_{area}}$) は 7-9 l/kg である。ピークの血中レベルには、およそ0.5-2時間で達する。恒常状態の血中レベル ($C_{min_{ss}}$) は、40 ng/ml である¹⁹⁾。蛋白結合率は95%、主としてアルブミンと結合する。肝機能低下のある患者では、生物学的有効利用率や血中濃度が上昇するが、半減期は変わらない。ケタンセリンは血液透析されない。

7. まとめ

ケタンセリンは、血管壁ならびに血小板の 5-HT₂ レセプターに対し特異的な抑制作用を示す。また、 α_1 レセプター遮断作用も有している。血圧降下の機序について、5-HT₂ レセプター単独でも、 α_1 レセプターの単独の遮断作用でもあるいは中枢を介した交感神経の抑制作用でも説明ができない。動脈硬化がすすんだ高齢者において降圧作用が著明なのは、5-HT₂ レセプター遮断が関与しているものと思われる。

ケタンセリンは血小板凝集抑制作用を有し第1段階に使用し得る抗高血圧治療薬である。高齢者により有効であり、腎機能を悪化させない。

昭和63年5月27日京都で開催された国際高血圧学会のサテライト・シンポジウム『循環器疾患におけるセロトニンの役割』をもとにまとめたものである。

文 献

- 1) Bradley, P. B. et al: Proposals for the classification of functional receptors of 5-hydroxytryptamine. *Neuropharmacology* 25:563-575, 1986.
- 2) Vanhoutte, P. M.: Peripheral serotonergic receptors and hypertension. In: Serotonin and the cardiovascular system, edited by P. M. Vanhoutte, pp. 123-133, Raven Press, New York, 1985.
- 3) Janssen, P. A. J.: Pharmacology of potent and selective S₂-serotonergic antagonists. *J. Cardiovas. Pharmacol.*, 7:S2-S11, 1985.
- 4) 佐野真知子ら: Ketanserin のラット血圧におよぼす影響. *日薬理誌* 86:401-409, 1985.
- 5) Fozard, J. R.: Mechanism of the hypotensive effects of ketanserin. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 4:829-838, 1982.
- 6) Van Nueten, J. M., et al.: Vascular effects of ketanserin (R 41 468), a novel antagonist of 5-HT₂ serotonergic receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 218:217-230, 1981.
- 7) Marwood, J. F.: and Stokes, G. S.: Serotonin and

- its antagonists: involvement in the cardiovascular system. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 11: 439-456, 1984.
- 8) Kalkman, H. O., Timmermans, P. B., and Van Zwieten, P. A.: Characterization of the antihypertensive properties of ketanserin (R 41 468) in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 222:227-231, 1982.
 - 9) Cohen, M. L., et al.: Further evidence that vascular serotonin receptors are of the 5-HT₂ type. *Biochem. Pharmacol.*, 32:567-570, 1983.
 - 10) Van Nueten, J. M., et al.: Serotonergic responses in vascular and nonvascular tissues. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 256:331-334, 1982.
 - 11) McCall, R. B., and Schuette, M. R.: Evidence for an alpha₁ receptor mediated central sympathoinhibitory action of ketanserin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 228:704-710, 1984.
 - 12) Yoshioka, M., et al: Central sympathoinhibitory action of ketanserin in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 243:1174-1178, 1987.
 - 13) Wing, L. M. H., et al: The effect of ketanserin on blood pressure and biochemical parameters in treated patients with essential hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.* A6:1107-1117, 1984.
 - 14) Hedner, T., Persson, B., and Berglund, G: A comparative and long-term evaluation of ketanserin in the treatment of essential hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol* 7:S148-S153, 1985.
 - 15) Hypertension detection and follow-up program cooperative group: Five year findings of the hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA*, 242:2562-2571, 1979.
 - 16) Dzurik, R., et al: Blood pressure, 5-OH indole acetic acid and vanilmandelic acid excretion and blood platelet aggregation in hypertensive patients treated with ketanserin. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 7:S29-S31, 1985.
 - 17) 南 勝ほか: 脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP) における Ketanserin と trichlormethiazide の慢性経口投与の影響. *北海道医学誌* 63: 232-239, 1988.
 - 18) De Cree, J., et al: Effect of ketanserin in the hyperreactivity of platelets to 5-hydroxytryptamine in patients with cardiovascular diseases. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 7:S26-28, 1985.
 - 19) Hedner, T., and Persson, B.: Kentanserin in combination with β -adrenergic receptor blocking agents in the treatment of essential hypertension. *Br. J. Clin. Pharmacol* 18:765-771, 1984.

* * * * *

* * * * *

* * * * *