

薬剤紹介

塩 酸 チ リ ソ ロ ー ル

谷 口 興 一*

1. 緒 言

β 遮断薬は、 Ca^{2+} 拮抗薬や ACE 阻害薬と共に高血圧症の重要な治療薬の一つとして位置付けられている。一方、問題点としては代償反応に伴う末梢血管抵抗の増大や、気管支平滑筋の収縮、脂質・糖質代謝への影響などがあげられる。したがって、安全性が高く、かつ問題点が少ない薬剤、特に最近では quality of life (QOL) の向上やコンプライアンスのよい薬剤の開発が望まれている。

今年、新しく認可された塩酸チリソロール (tilisolol hydrochloride) は日清製粉㈱で合成・開発され、血管拡張作用を有する 1 日 1 回投与の β 遮断薬であり、マルホ㈱からダイム錠、富山化学工業㈱からセレカル錠という名称で、高血圧症および狭心症治療薬として本年 6 月より販売される。

2. 薬剤の概要

塩酸チリソロール (tilisolol) の構造式は図 1 に示すごとく、isoquinoline 誘導体で、分子式は $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ 、分子量は 340.84 である。水やエタノールには溶けやすいが、アセトンやエーテルには溶けにくい白色の結晶または結晶性粉末であ

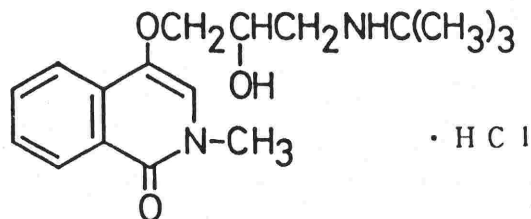


図 1 塩酸チリソロール (tilisolol hydrochloride) の構造式

る。製剤は 1 錠中に塩酸チリソロールを 10 mg または 20 mg を含有する淡橙赤色または白色のフィルムコーティング錠で、適用は本体性高血圧症と狭心症である。用法・用量は 10 mg または 20 mg を 1 日 1 回投与する。

健康成人に 10 mg および 20 mg を単回投与したときの薬物動態をみると最高血中濃度 (C_{\max}) に到達する時間 (T_{\max}) はそれぞれ 3.0 ± 0.4 時間および 4.3 ± 0.6 時間で、 C_{\max} はそれぞれ $18.5 \pm 1.0 \text{ ng/ml}$ 、 $47.5 \pm 4.0 \text{ ng/ml}$ であり、また半減期はそれぞれ 12.5 ± 2.3 時間および 12.0 ± 1.9 時間である。

3. 薬理作用

(1) β 遮断作用と持続性

モルモット摘出心房における tilisolol の β_1 遮断作用は propranolol の 1/10 であり、イヌでは静注で 1/2、経口投与で 5 倍、かつ持続的である。一方 β 遮断作用の臓器特異性は propranolol と類似しており、選択性はない。

in vitro と in vivo において propranolol と tilisolol を比較すると、 β 遮断作用の強さに相違が認められる。これは血中半減期、血漿蛋白結合率、first pass effect などの差異に起因するものと考えられている¹⁾

(2) 血管拡張作用

tilisolol は内因性交換神経刺激作用 (ISA)、 α 遮断作用、Ca 拮抗作用を有さない^{1,2,3)} が、直接的な血管拡張作用を示す。その機序は K^+ チャネルオープン作用によるものと考えられ、 K^+ チャネルオープナーとして有名な cromakalim と同様に、塩化カリウムの低濃度領域で KCl による摘出大動脈の収縮を抑制し (図 2)⁴⁾、また副腎摘出脊椎破壊ラットにおける拡張期血圧を低下させ

*県立前橋病院院長

る。一方これらの作用は K^+ チャンネル拮抗薬の glibenclamide により抑制される (図3)⁴⁾。

健常人を対象とし、tilisolol 30 mg/日 または propranolol 20 mg×3/日 の用法・用量で、1週間投与における安静時、下半身吸引時、および norepinephrine 持続注入時の前腕血管抵抗の比較では、propranolol は前腕血管抵抗を上昇させたが、tilisolol は前腕血管抵抗を上昇させない (図4)⁵⁾。

本態性高血圧患者における tilisolol 10 mg/日、6週間経口投与の結果では、血圧の有意な降下、心拍数および心拍出量の有意の減少を認めたが、末梢血管抵抗には変動が認められない (図5)⁶⁾。

以上のようにヒトにおいても tilisolol の血管拡張が確認されている。

(3) 心行動態

麻酔開胸犬に tilisolol, propranolol をそれぞれ 0.03~3 mg/kg を累積的に静注し、心行動態を検討した結果では、心拍数 (HR)、心拍出量 (CO)、および左心室内圧最大上昇速度 (dp/dt_{max}) を両群とも抑制し、P-R 時間などのパラメータを延長させる。左室拡張終期圧 (LVEDP) の上昇は tilisolol において弱く、全末梢血管抵抗 (TPR) も tilisolol 群はほとんど上昇させない。また、tilisolol 群は1回拍出量 (SV) を用量依存的に増加させるが propranolol 群にはこの作用が認めら

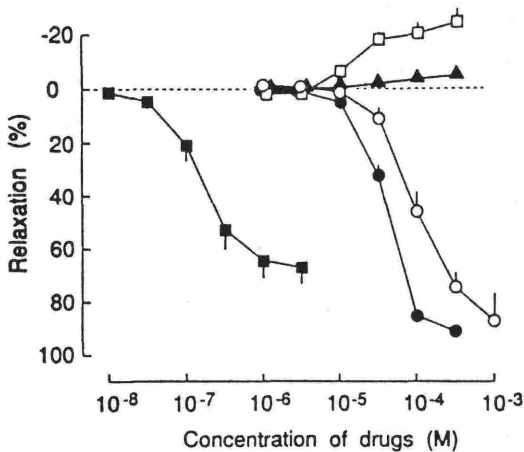


図2 20 mM KCl によるラット胸部大動脈の収縮に対する β 遮断薬と cromakalim の弛緩効果 (4 実験とも mean±SE で示している)。○:tilisolol, ●:propranolol, ▲:nadolol, □:atenolol, ■:cromakalim. (文献4)

れない (図6)¹⁾。

両群間で HR の低下が同程度であるのに対し、CO, LVEDP, SV および心仕事量に差異が見られることは tilisolol の心筋抑制作用による心機能低下が propranolol より弱いことが反映されているものと考えられる。

(4) 抗不整脈作用

実験的不整脈の halothane-adrenaline 不整脈

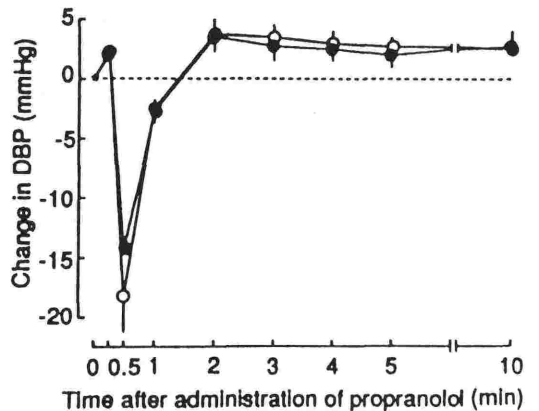
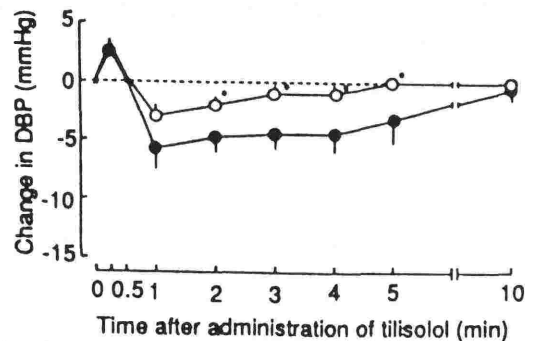
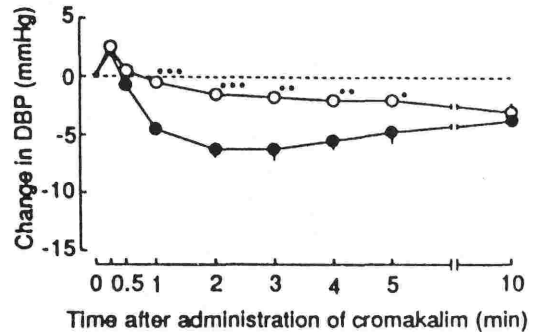


図3 Tilisolol, propranolol および cromakalium による脊髄破壊ラットの血圧下降反応に対する glibenclamide (10 mg/kg, iv) の抑制効果 (Mean±SE)。○:glibenclamide 投与, ●: β 遮断薬投与のコントロール (文献4)

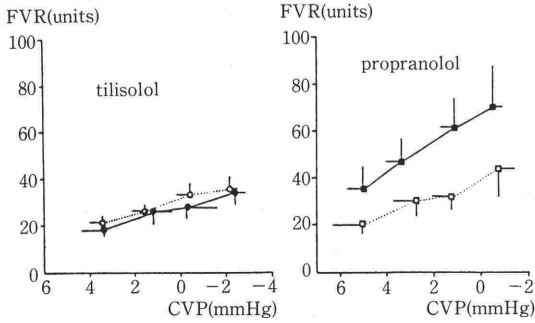


図4 Tilisolol および propranolol 投与における前腕血管抵抗 (FVR) と中心静脈圧 (CVP) の関係: propranolol は FVR を上昇させるが, tilisolol は上昇させない (文献5). □: 投与前, ■: 投与後 (mean±SE)

および冠動脈二段結紮不整脈において, tilisolol は抗不整脈作用を示すが, digitalis 不整脈では効果を示さない^{8,9)}.

イヌ心室筋標本の活動電位に体する見当では tilisolol 静止膜電位には影響を与えず, 活動電位の振幅を高濃度 (100 μg/ml) で有意に減少させる. また活動電位の最大立ち上り速度 (Max dv/dt) を用量依存的に減少させるが, その作用は propranolol より弱い⁸⁾.

4. 臨床効果

(1) 高血圧

propranolol を対照薬としてダブルダミー法により実施された二重盲検比較試験 (対象患者は軽症~中等症本態性高血圧症の外来患者, 1日投与量は tilisolol 10~30 mg 1回投与, propranolol 60~120 mg, すなわち20~40 mgを3回投与) の結果をみると, 有効以上の効率は tilisolol 群 61.7%, propranolol 群57.3%で有意差はなく, 副作用発現率も tilisolol 群12.5%, propranolol 群7.3%で, 両群間に有意差はみられない. したがって, tilisolol は propranolol と同等の降圧効果を示す薬剤と考えられる.

一方, 投与量別の累積有効率をみると, 10 mg 投与で42.9%, 20 mg で61.4%, 30 mg 投与で74.3%で, 10 mg 群と 20 mg 群の間には有意差が認められるが, 20 mg 群と 30 mg 群の間には有意差がないことから, 1日 20 mg の投与が最も適していると判断される⁹⁾.

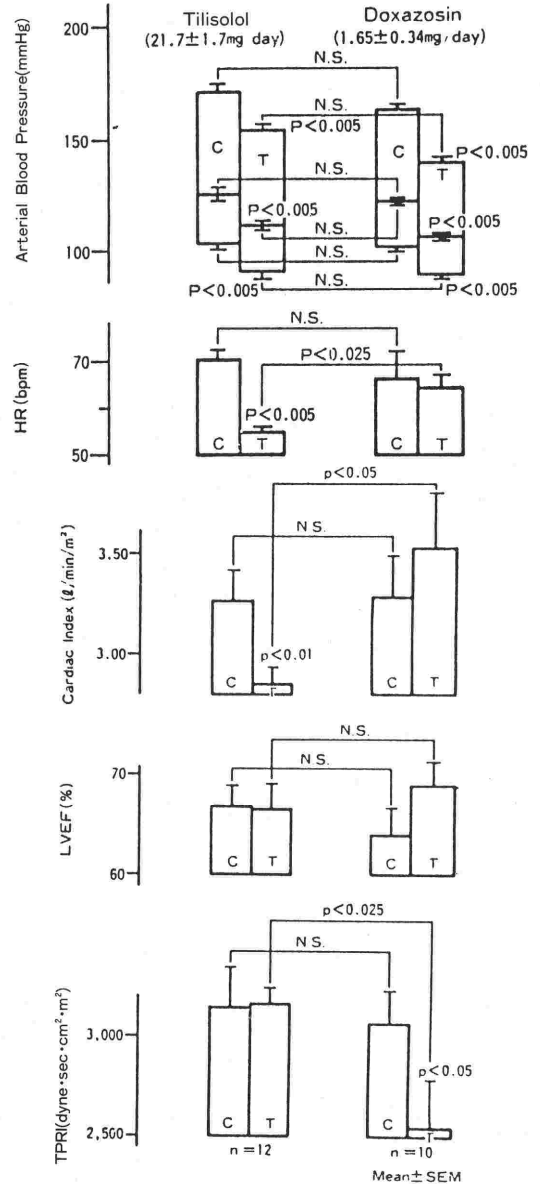


図5 本態性高血圧症の血行動態に対する tilisolol および doxazosin (α遮断薬) の効果: tilisolol 投与群では血圧 (arterial blood pressure) の下降および心拍数 (HR) と心係数 (Cardiac index) の減少を認めたが, 末梢血管抵抗 (TPRI) は不変であった (文献6). C: 投与前, T: 投与後

(2) 狭心症

metoprolol を対照薬としてダブルダミー法により実施された二重盲検比較試験 (1日投与量は tilisolol 20 mg 1回投与, metoprolol 120 mg, す

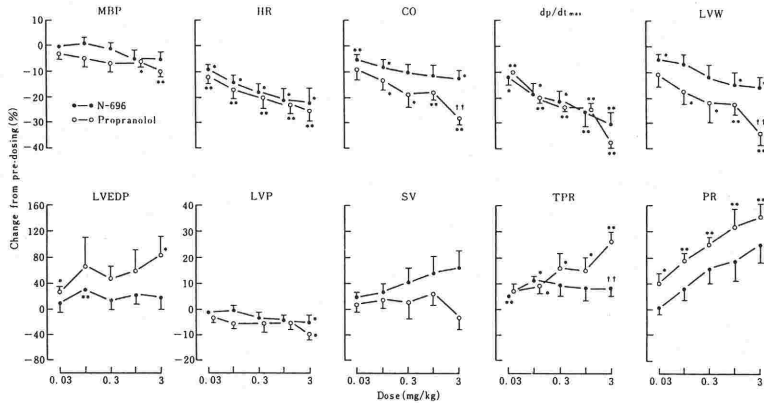


図6 麻酔開胸イヌの血行動態に対する tilisolol と propranolol の効果：両群とも心拍出量 (CO) と左室内圧最大上昇速度 (dp/dt_{max}) を抑制し, PR 時間を延長させる. Propranolol は末梢血管抵抗 (TPR) を上昇させ, 一回拍血量 (SV) を減少させるのに対し, tilisolol は SV を用量依存的に増加し, TPR を上昇させない (文献1). ●:tilisolol, ○:propranolol (mean±SE)

表1 心電図改善度 (担当医判定)

(%)

		改善	軽度改善	不変	悪化	計	検定*	
tilisolol 群		9 (22.0)	15 (36.6)	16 (39.0)	1 (2.4)	41 (100)	NS	
metoprolol 群		5 (12.2)	19 (46.3)	16 (39.0)	1 (2.4)	41 (100)		
診 断 別	労作狭心症	tilisolol 群	4 (17.4)	8 (34.8)	10 (43.5)	1 (4.3)	23 (100)	NS
		metoprolol 群	5 (18.5)	14 (51.9)	7 (25.9)	1 (3.7)	27 (100)	
	労作兼安静狭心症	tilisolol 群	5 (27.8)	7 (38.9)	6 (33.3)	0 (0.0)	18 (100)	p<0.05 T>M
		metoprolol 群	0 (0.0)	5 (35.7)	9 (64.3)	0 (0.0)	14 (100)	

*検定: Mann-Whitney のU検定, T:tilisolol, M:metoprolol

ダブルブリンダー法による二重盲検群間比較試験 (文献10)

なわち40mg 3回投与) の結果をみると, 狭心症状改善度は両群とも同程度であり, 心電図改善度と全般改善度は tilisolol 群が metoprolol 群よりやや高い傾向にあったものの両群間に有意差は認められない. また, 発作回数と即効性硝酸剤使用量の推移もほぼ類似しており, tilisolol 1日20mg 1回投与 と metoprolol 1日40mg 3回投与 の狭心症に対する効果は同程度と思われる.

ところが, 診断別にみると, 労作兼安静狭心症では tilisolol 群が metoprolol 群より心電図改善度と全般改善度が有意に高い (表1, 2)¹⁰.

この原因は不明であるが, tilisolol の血管拡張作用が関与している可能性も否定はできない. なお, 副作用発現率は tilisolol 群13.2%, metoprolol 群16.7%で, 両群間に有意差はない.

また, 労作性狭心症患者を対象とした Holter

表2 全般改善度

(%)

		著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計	改善率 (%) (中等度 改善以上)	検定*	
Tilisolol 群		7 (16.7)	23 (54.8)	8 (19.0)	3 (7.1)	1 (2.4)	42 (100)	71.4	NS	
Metoprolol 群		8 (18.2)	19 (43.2)	9 (20.5)	6 (13.6)	2 (4.5)	44 (100)	61.4		
診 断 別	労作狭心症	T群	5 (20.8)	13 (54.2)	4 (16.7)	1 (4.2)	1 (4.2)	24 (100)	75.0	NS
		M群	7 (25.0)	14 (50.0)	6 (21.4)	1 (3.6)	0 (0.0)	28 (100)	75.0	
	労作兼安静狭心症	T群	2 (11.1)	10 (55.6)	4 (22.2)	2 (11.1)	0 (0.0)	18 (100)	66.7	p<0.05 T>M
		M群	1 (6.3)	5 (31.3)	3 (18.8)	5 (31.3)	2 (12.5)	16 (100)	37.5	

* : 検定 : Mann-Whitney の U 検定, T : tilisolol, M : metoprolol

ダブルブライマー法による二重盲検群間比較試験 (文献10)

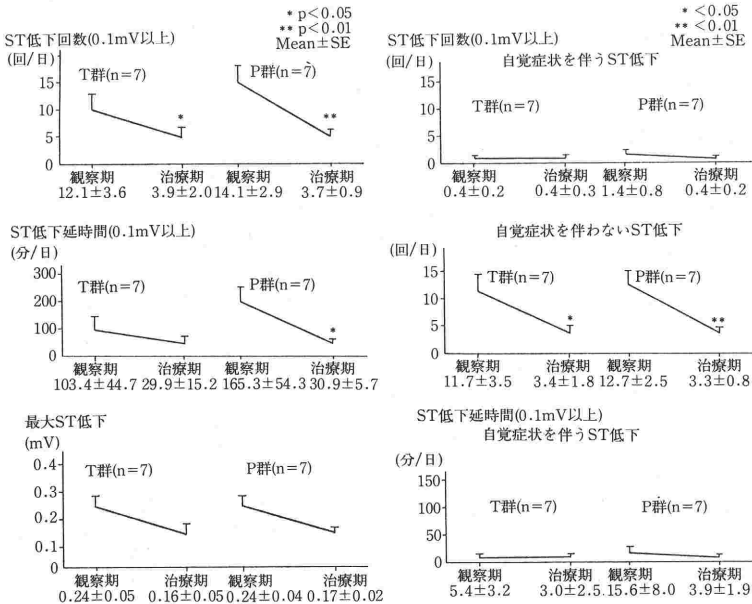


図7 労作狭心症に対する tilisolol (T) の効果 : Holter 心電図による propranolol (P) との群間比較 (文献11)

心電図法 (propranolol との群間比較) による検討をみると, 0.1 mV の ST 下降の回数と自覚症状を伴わない ST 下降の回数については, tilisolol, propranolol いずれの群も有意の減少を示し, また ST 低下延時間に関しては pro-

pranolol 群で有意の減少を認めている (図7). また発作回数については, tilisolol 群で有意の減少を示した¹¹⁾.

トレッドミル運動負荷試験 (metoprolol との二重盲検比較試験) による検討においては, 運動耐

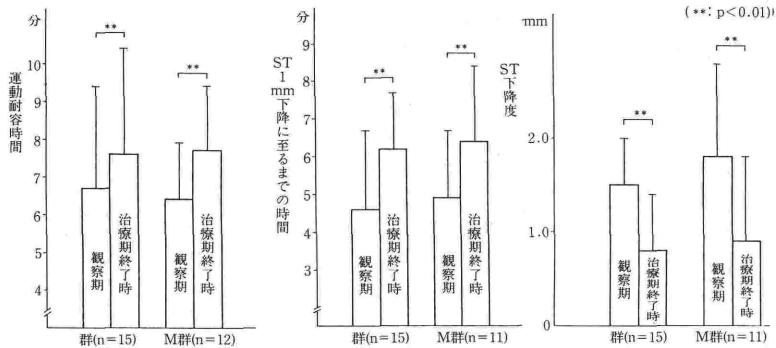


図8 トレッドミル運動負荷試験による tilisolol の狭心症に対する効果—propranolol との比較：運動耐用時間，ST 1 mm 下降に至るまでの時間，および観察期 endpoint と同一運動時間における ST 下降度のいずれにおいても T 群，P 群ともに有意の改善を認めた（文献12）

容時間，ST 1 mm 下降に至るまでの時間，および観察期の end point と同一運動時間における ST 下降度，いずれのパラメータに関しても，tilisolol, metoprolol いずれの群も有意の改善が認められている（図8）^{12）}。

5. 副作用

副作用の発現率は従来の β 遮断薬に比べてやや少ないが，他の β 遮断薬にはほとんどみられない日光皮膚炎が含まれている点は注意を要する。

主な症状としては徐脈，発疹，めまい，ふらふら感，頭痛，頭重感，日光皮膚炎，脱力倦怠感などで，臨床上問題となるような重篤なものは認められていない。

6. 結 語

新しい β 遮断薬の紹介ということで，従来の β 遮断薬との比較を中心に紹介した。

tilisolol は，臨床的には他の β 遮断薬と比べて同等もしくは同等以上の有用性を有するものと考えられる。また薬理学的な違いは，弱いながらも K^+ チャネルオープン作用を併せ持つことであり，その結果として血管拡張作用を示すものと考えられている。しかしながら， K^+ チャネルに関してはまだ不明の点も多く，血管以外の臓器や代謝に対する作用が明らかにされていない。今後の研究結果に注目したい。

文 献

- 久保田信念，萩原幸一郎，菅井利寿，ほか：基礎と臨床，22(7)：1705-1717 (1988)。
- Nagatomo, T., Tsuchihashi, H., et al.: Japan. J. Pharmacol. 37:181-187 (1985)。
- 菅井利寿，小島和子，中西淑子，ほか：日清製粉(株)社内資料。
- Sugai, T., Kojima, K., Iwakami, N., Suzuki, Y.: Japan. J. Pharmacol. 57:367-375 (1991)。
- Iwaizumi, T., Takeshita, A., Nakamura, N., et al.: Arzneim.-Forsch./Drug Res. 38, 9:1342-1344 (1988)。
- 築山久一郎，大塚啓子，堀井昌子，高崎泉：臨床薬理，19(3)：511-517 (1988)。
- Nakagawa, T., Sugai, T., et al.: Arzneim.-Forsch./Drug Res. 34, 2:194-199 (1984)。
- 石井正昭，小森貞嘉，佐藤廣康，ほか：日薬理誌，84：259-266 (1984)。
- 池田正男，増山義明，倉持衛夫，ほか：医学のあゆみ，148：135-160 (1989)。
- 加藤和三，細田清士，ほか：臨床成人病，18：1965-1981 (1988)。
- 谷口興一，伊藤春樹，高元俊彦，ほか：医学と薬学，20：827-843 (1988)。
- 加藤和三，岸田浩，村山正博，ほか：臨床成人病，18：1965-1981 (1988)。