

交感神経遮断剤 Inderal (β -adrenergic receptor blockade) の薬理と臨床

昭和 40 年 11 月 4 日 受付

信州大学医学部附属病院中央手術部

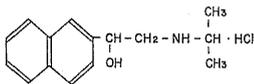
清野 誠 一 坂上 泓 郎 寺内 芳 郎

Pharmacology and clinical Application of a β -Adrenergic Receptor Blockade "Inderal"

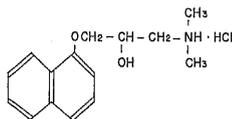
Sei-ichi Kiyono, M. D., Kiyoo Sakagami, M. D. and Yoshio Terauchi, M. D.

Surgical Center, Shinshu University Hospital

最近 β -adrenergic receptor blockade として Inderal[®](Propranolol) および Nethalide[®](Pronethalol) が、心不整脈、狭心症、副腎褐色細胞腫の術前処理、麻酔中に発生する不整脈などに使用され、すぐれた効果のあることが明らかとなり、実験成績および臨床使用成績が多数^①—^④報告されている。その構造式は図 1 に示すごとくである。



α -Isopropylamino-1-[2-naphthylethano] hydrochloride
Nethalide[®] (Pronethalol)



Isopropylamino-3-(1-naphthoxy) 2-propanol hydrochloride
Inderal[®] (Propranolol)

図 (1) Nethalide および Inderal の構造式

最近 Inderal を動物実験および臨床例に使用する機会を得たので、その成績を報告し、あわせて文献的考察を試みた。

動物実験

実験方法：雑種成犬 6 頭について、ネブタール

40mg/kg 筋注麻酔のもとに気管内チューブを挿入し、血圧は大腿動脈にカテーテルを入れ電気血圧計により持続的に記録し、心電図は第二誘導、脳波は前頭単極誘導を用い、日本光電製多用途監視装置を用いて血圧と同時記録を行なった。麻酔は閉鎖循環麻酔器を用い、蒸発装置は Fluotec, Mark 7 により酸素流量 4ℓ ダイアルセツト 1% でフローセンを 15 分間吸入させ、呼吸管理は手動的にやゝ過換気の状態で補助呼吸を行つた。Adrenaline はなるべく一定速度で静注し、心室性不整脈を発生させ、Inderal 25 μ g/kg を静注しその効果を検討した。

実験成績：表 (1) に成績をまとめたが、1% フローセンの 15 分間吸入により血圧は軽度で下降している。心室性期外収縮を発生させるに必要な Adrenaline の量は 11.4~44 μ g/kg でかなりの個体差がみられた。これは実験が期外収縮の発生を目的としたため Adrenaline を反復投与したためである。表 (1) における Adrenaline 注射後の血圧および脈搏は Inderal 注射直前の値を示した。全例心室性期外収縮 (V.E.S. と略す) を発生せしめ得たが、実験 No.3 は心室細動に移行したため、開胸、心マツサージ、電気ショックによる除細動、Inderal 心臓内注射等の処置を行ない蘇生を試みたが成功しなかつた。実験 No.5, No.6 は V.E.S. は発生したが一過性で Inderal 注射前に消失した。実験 No.1, No.2, No.4 の 3 例は Inderal 注射後それぞれ 5 秒, 18 秒, 7 秒で V.E.S. は消失し洞調律に移行した。表 (1) の最後の欄の血圧、脈搏は Inderal 注射後 30 秒経過した時の値で第 3 例をのぞいて全例に徐脈効果が著明にみられた。図 (2) は実験 No.2 の脳波、心電図、血圧の変化を示したもので Inderal 注射により V.E.S. がすみやか

に消失した状態を示した。同症例の血圧および脈搏数変動の時間的経過は図(3)に示したが、Inderal注射により血圧はほとんど変化しないが、脈搏数はすみやか減少し、徐脈効果がいちじるしい。以上の成績

から実験例数はいまだ不十分であるが Adrenaline induced Arrhythmias に対して Inderal は拮抗作用があり同時に頻脈に対して徐脈効果がいちじるしい。血圧に対してほとんど影響がないようである。

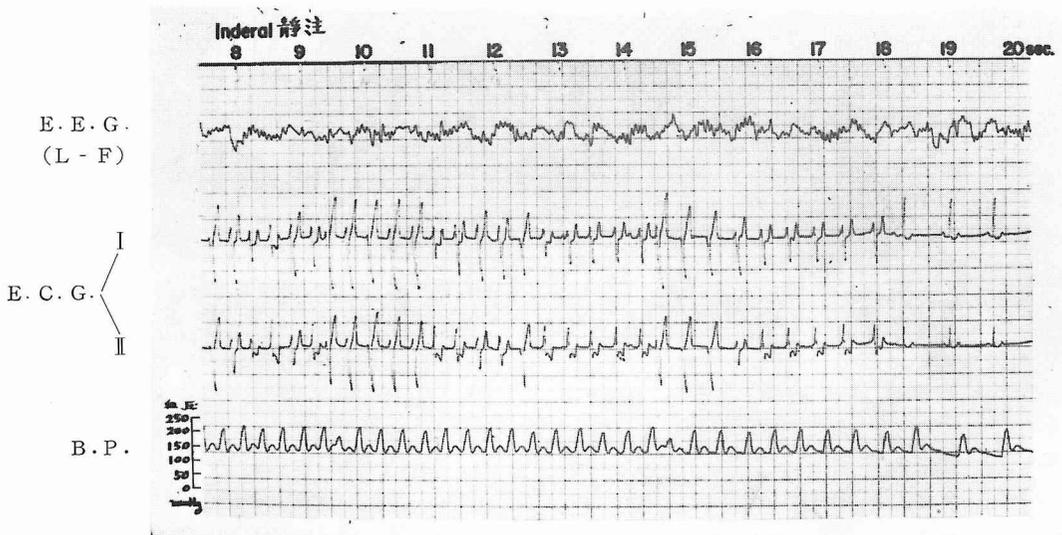
表(1)

犬 実験 番号	体重 (kg)	対 照		1% フロロセン 吸入									
		血圧	脈搏	アドレナリン 注射前		アドレナリン 注射総量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	心 電 図 変 化		Inderal 静注量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	(30秒後)			
				血圧	脈搏		血圧	脈搏		心電図変化	血圧	脈搏	
1	8	$\frac{120}{80}$	100	$\frac{110}{30}$	104	24.8	V. E. S. Big.	$\frac{230}{140}$	160	25	Inderal 静注後 5秒でS.R.となる	$\frac{275}{110}$	130
2	8	$\frac{140}{88}$	150	$\frac{110}{70}$	150	20.0	V. E. S.	$\frac{225}{150}$	260	25	18秒後S.R.となる	$\frac{200}{110}$	80
3	13	$\frac{150}{80}$	125	$\frac{145}{80}$	160	20.0	V. F.	0	25 心マツサージ 電気ショック	死 亡	\	\	
4	11	$\frac{123}{75}$	150	$\frac{116}{77}$	125	11.4	V. E. S.	$\frac{250}{125}$	270	25	17秒後S.R.となる	$\frac{225}{125}$	112
5	6	$\frac{150}{90}$	200	$\frac{145}{90}$	200	44.0	V. E. S. S. T.	$\frac{218}{180}$	214	25	脈搏数減少	$\frac{180}{120}$	164
6	8	$\frac{160}{80}$	140	$\frac{140}{90}$	187	32.5	V. E. S. S. T.	$\frac{220}{140}$	230	25	脈搏数減少	$\frac{220}{150}$	136

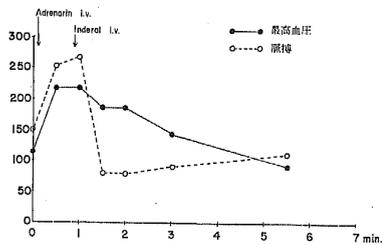
V. E. S.: 心室性期外収縮
S. T.: 上室性頻脈

V. F.: 心室細動
S. R.: 洞性調律

Big.: 二段脈



図(2) 実験 No. 2 Inderal 静注の心室性不整脈に対する効果



図(3) 実験 No. 2 Inderal 静注による血圧、脈搏の時間的経過

臨床使用経験

症例(1), F. T., 24才, 女性

診断: 右副腎褐色細胞腫。

主訴: 頭痛, 心悸亢進, 視力障害。

経過: 昭和36年頃から発汗, 心悸亢進があり若年性高血圧症として治療をうけてきたが, 昭和36年11月頃から主訴増悪し, 昭和40年2月当院泌尿器科に入院副腎褐色細胞腫と診断された。

現症: 心尖部に収縮期雑音を聴取, 第2大動脈音亢進, 血圧 $220/90 \sim 200/140$, 貧血なく尿中に糖, 蛋白いずれも陽性, P.S.P. 検査で軽度の腎機能低下がみられた。後復腹気腹法 (P.R.P.) で右腎上部に腫瘍の陰影がみられた。Regitin 検査陽性, マッサージ検査陽性。

麻酔経過: 昭和40年4月16日, フローセン麻酔下に腫瘍摘出術が行なわれた。麻酔経過は図4に示すごとく, 導入時血圧が異常に上昇したので Regitin 0.3mg を静注し血圧を調節した。手術開始後1時間, 腫瘍の剝離操作が行なわれている時に脈搏数は150回に増加し, P波消失したので Inderal 3mg を静注した。図(5)はその際の脳波, 心電図である。図(5)に示すように Inderal 静注3分後に脈搏数は122に減少, 4分後には119となり, さらに10分後には112に減少し, 以後図(4)の麻酔経過にみられるように比較的安定した経過を示した。術後経過は良好で, 摘出した腫瘍は重量 114g 病理組織学的に定型的な副腎褐色細胞腫と診断された。

症例(2), T. H., 50才, 女性

診断: 子宮癌再発の疑。

主訴: 両下肢の疼痛, 知覚異常, 浮腫。

経過: 昭和39年9月子宮頸癌2度の診断の下に広汎子宮全摘出術をうけた。昭和40年4月頃から下肢にかけてはげしい疼痛あり, 6月中旬から下肢に浮腫を生

じてきた。

現症: 入院時血圧 $120/80$, 脈搏68, 貧血なし, 両下肢に浮腫あり, 昭和40年7月22日午後8.00突然に心悸亢進, 呼吸困難を訴え, 脈搏数180~200回となった。図(6)に示すごとく, 1分間200回の発作性頻脈とS.T.下降がみられる。Inderal 2mg を20%ブドウ糖10ccで稀釈し, 心電図のモニターの下に静注した。脈搏数は Inderal 静注3分および5分後には176に減少, 6分および7分後には95に減少し, 呼吸困難, 心悸亢進は消失した。13分後の心電図では脈搏数は84回に減少している。7月23日発作, 翌日の心電図では脈搏数88回でW.P.W.症候群と診断された。

考 察

以上 β -receptor blockade Inderal の動物実験成績および臨床使用経験を報告したが, この薬剤の使用される生理学的根拠^①は1948年 Ahlquist, R. P. が発表した α および β -receptor の概念にもとづいている。すなわち Adrenergic receptor には α および β の receptor があり, α receptor は主として交感神経の亢奮, 血管収縮に関与し, β -receptor は心臓の亢奮性を調節し, 他の器官においては抑制的な働きをする。Green^②によれば図(7)に示したように血管系は3つの receptor を介して血流が自動的に調節されている。

1) α -constrictor receptors

α -receptor は, いわゆる交感神経作用物質である Noradrenaline, Neosynephrine などにより血管収縮の反応をもたらす。

2) β -dilator receptors

交感神経抑制剤である Isoprotetrol によりきわめてよく反応するが, Noradrenaline ではほとんど興奮しない。

3) γ -dilator receptors

Acetylcholine, Metacholine などにより刺激され興奮する。

α -receptor の体内における分布状態は腎臓, 皮膚, 腸間膜動脈, 骨格筋, 脾臓, 肝動脈, 門脈に分布し, 心臓および脳血管系には存在しないといわれている。 β -receptor は骨格筋, 腸間膜動脈, 脾臓, 皮膚, 心臓などに存在し, 腎臓, 肝動脈, 門脈には分布していないようであり, 脳血管においてもまだその存在は明らかではない。

心臓においては収縮力の増加, 冠血流の調節は, β -receptor を介しておこなわれているといわれ, α -receptor の存在については否定的な結果が得られて

DATE <u>April 16, 65</u> AGE <u>24</u> NAME <u>Tsukada Fujie</u> SERVICE <u>G.U.</u> RISK <u>3</u>		ANESTHESIA RECORD. SHINSHU UNIVERSITY HOSPITAL NO.		PREMEDICATION (DRUG, DOSE, TIME, EFFECT) <u>Ravona 0.15 p.o. at H.S</u> <u>" 0.15 " at 8.00</u> <u>Opisco 0.3cc (12mg) s.c. at 8.40</u> <u>Good sedated</u>	
AGENTS ETHYER <u>Fluothane 0.5-3%</u>		FLUIDS <u>0.9-1.0</u>		BLOOD LOSS GIVEN	
B.P. V A PULSE START ANES X START OP O END ANES. O TEMP A SUCTION S REC. ROOM R					
RESPIR. O SPON. ASST. CONT.		SYMBOLS <u>XR SI</u> <u>⊙ A₁</u> <u>B In₁</u> <u>In₂ A₂</u> <u>n₁ n₂</u> <u>A₃</u> <u>⊗</u>			
AGENTS A <u>Fluothane</u> B <u>N₂O</u> C <u>Ether</u> D <u>S.C.C</u> E <u>Amerizol</u> F <u>Noradrenaline</u> G.		DOSAGE TECHNIQUES <u>G.O.F</u> <u>G.O.F</u> <u>semiclosed</u> <u>CO₂-absorp</u>		REMARKS (INDUCTION, MAINTENANCE, EMERGENCE) <u>R. Regitin 0.3mg iv.</u> <u>S. S.C.C 40mg iv.</u> <u>I. Intubation</u> <u>A₁ Amerizol 6mg iv.</u> <u>B. Bigeminal</u> <u>In₁ Infernal 3mg iv</u> <u>In₂ Infernal 3mg iv.</u> <u>A₂ Amerizol 3mg</u> <u>n₁ Norad 0.03mg iv.</u> <u>n₂ Norad 0.015mg iv.</u> <u>A₃ Amerizol 3mg iv.</u>	
FLUID SUMMARY DEXTROSE - H ₂ O <u>5% DX 800 cc</u> GLUCOSE - SALINE SALINE PLASMA		NASO/OROPHARYNGEAL AIRWAY NASO/ODOTRACHEAL - DIRECT - BLIND CUFF - PACK - TUBE SIZE <u>No. 8</u> UNDER MASK - DIRECT CONN TECHNICAL DIFFICULTY <u>none</u>		ANESTHESIA TIME LARYNGOSPASM - EXCESS MUCUS RESP DEPRESSION - O ₂ WANT HEMORRHAGE - ARRHYTHMIA BRADY/TACHYCARDIA - SHOCK	
BLOOD <u>1400 cc</u> OTHER OPERATION <u>Noradrenaline drip</u>		ANESTHESIOLOGIST <u>Kakizaki</u>		SCRUB NURSE DRAINS SPHLE COUNI PACKS	

図 (4) 症例 (1) の 麻 酔 経 過

いる。Adrenaline は α, β -receptor の両方に刺激作用があり、心臓に対しては β -receptor を刺激し、冠血流の増加、心収縮力の増加、末梢血管に対しては通

常 α -receptor の刺激作用がつかよくあらわれて血管収縮、ついでおこる二次的な血管拡張は β -receptor の刺激によるものと考えられている。

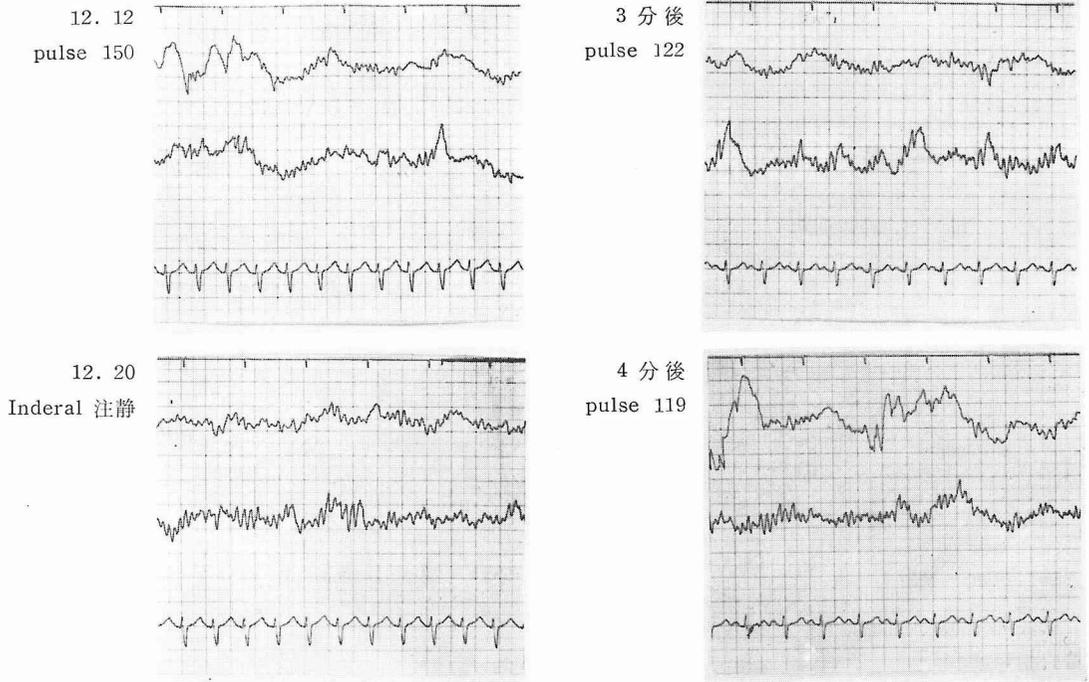


図 (5) 症例 (1) 術中の頻脈に対する Inderal 静注の効果

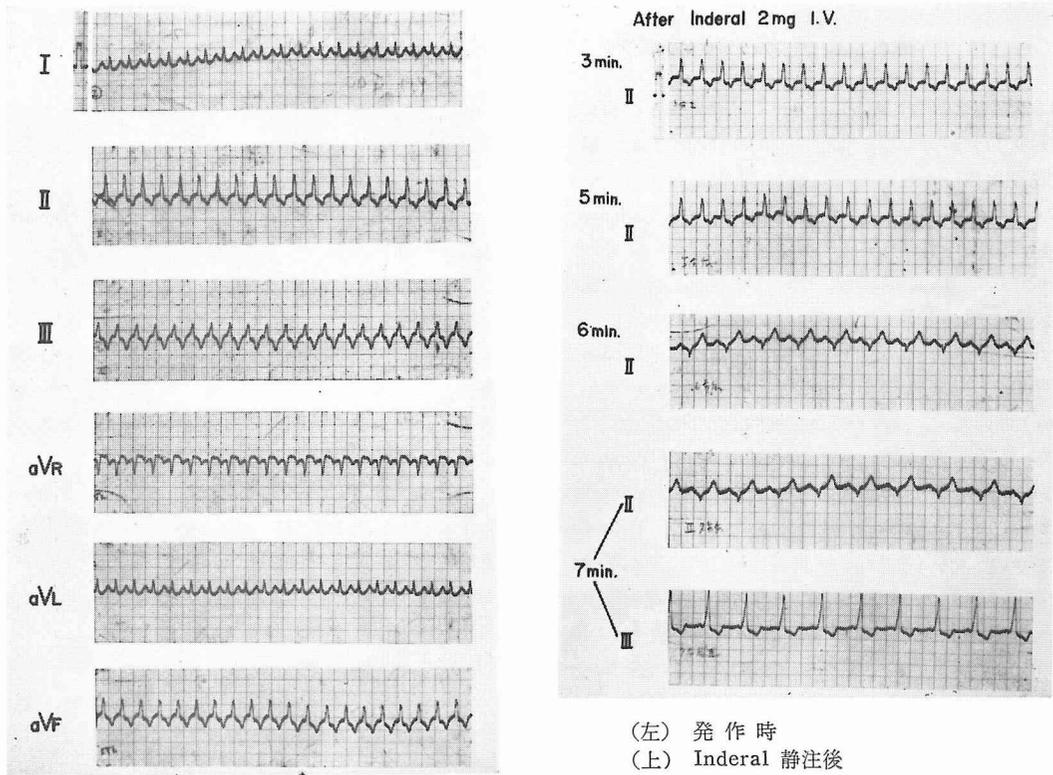


図 (6) 症例 (2) 発作性頻脈に対する Inderal 静注の効果

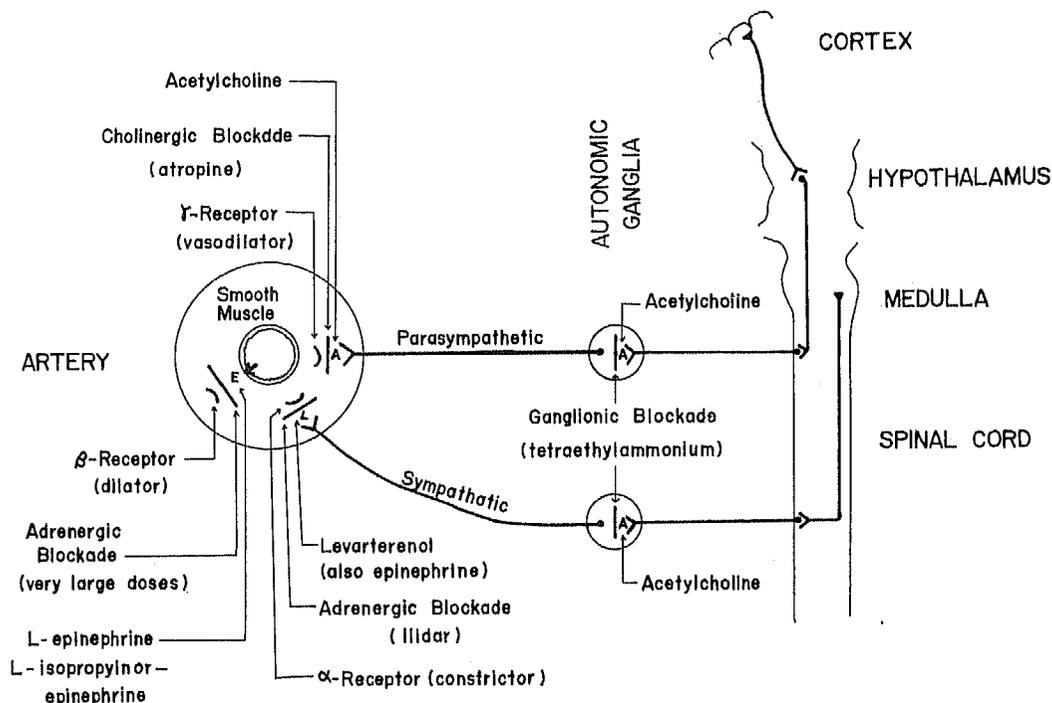


図 (7) 末梢血管の Receptors (α , β , γ) と遮断剤の作用点の模型図

β -adrenergic receptor blockade の薬理：

β -receptor blockade としては Powell, Slatter (1958) 等によつて報告された Dichlorisoprenaline (D.C.I.)^④がおもに動物実験に用いられてきたが、臨床的に用いられるようになったのは Black, Stephenson^①(1962) が, Pronethalol (Nethalide, Alderlin) を報告してからである。ところが Paget (1963)^④は Pronethalol には二十日鼠において連続長期間の投与を行うと胸腺に Lymphosarcoma の発生することを発見したため、臨床使用には問題があるとされ、その後 Black および Crowther (1964)^⑥等があらたに Inderal (Compound I. C. I. 45, 520) について報告していろいろと β -receptor blockade が注目されるようになった。Inderal は pronethalol と薬理作用に本質的な差はないが pronethalol よりも約10倍の効果が有り、動物実験で pronethalol にみられた悪性腫瘍を発生させる作用も全くない。Inderal は Catecholamine の β -receptor に対する作用を選択的に遮断する。心臓においては Catecholamine 注射による不整脈、頻脈、星状神経節刺激による頻脈などに拮抗する。安静状態の心臓においても心搏数を減少させる。血圧に対しては麻醉下の動物でわずかに下降作用がみられる。著者の成

績からも Inderal は Adrenaline 静注により発生した心室性不整脈および頻脈に対して拮抗作用をみると、血圧にはあまり影響がなかつた。

β -adrenergic receptor blockade の臨床的応用：

Inderal および pronethalol についての報告から臨床上の適応症をあげると次のとおりである。

1) 不整脈および頻脈

Stock^⑥, Rowland^⑦等は β -receptor blockade は発作性心房性頻脈、多発性心室性期外収縮に効果があるとし、種々の原因(特発性、リウマチ、性甲状腺中毒症)による心房細動においても心室の収縮数の減少をみとめている。

Sloman^⑧等は持続的な心室細動3例に Inderal を使用して有効であつたとし、特に心筋梗塞の患者に救命の効果が期待できると報告している。著者の経験例においても W. P. W. 症候群に原因するとおもわれる発作性頻脈に効果がみられた。

2) 労作性アングーナ

β -receptor blockade が Angina pectoris 患者で、負荷試験に対する耐性をまし、心電図上の変化が改善されること、および Angina 発作が防止できることは Alleyne^⑨, Hamer^⑩, Keelan^⑪, Srivas-

tava[®]が報告している。

3) デキタリス中毒

Vaughan Williams[®], Stock[®], Sloman[®]らはデキタリス中毒に原因する不整脈、心室細動に速効的な効果のみとめている。

4) 褐色細胞腫の診断および術前処置

Dornhorst[®], 藤川[®]らは β -receptor blockadeを褐色細胞腫の術前処置および術中に発生する頻脈、不整脈に用いて効果のあつた症例を報告している。著者もフローゼン麻酔下に行なつた副腎褐色細胞腫の摘出術中に発生した頻脈に Inderal を使用して著効をみとめた。Paton[®]は Inderal を褐色細胞腫の診断に応用し、Inderal を褐色細胞腫患者に静注すると血圧は異常に上昇し、高血圧患者および健康人では Inderal 静注により血圧はむしろ下降することから鑑別できるとした。

5) 麻酔中に発生する不整脈

Johnston[®], Payne[®], Hellowell[®]らは β -receptor blockade をクロロホルム、サイクロプロペイン、フローゼン麻酔中に発生した不整脈に用いて効果のあつた症例を報告している。いまだ心筋感作々用のある麻酔剤とアドレナリンの併用は禁忌とされてきたが、 β -receptor blockade の出現によりある程度その危険性は減少し、止血の目的で局所に使用される程度の量のアドレナリンは、手元で Inderal があれば、それほど問題とはならないのではないかと考えられ今後の検討が期待される。

Inderal の使用量は成人で経口投与の場合1日量30~90mg、静脈内投与では1~4mg が用いられている。静脈内使用の場合は心電図のモニターの下に用いるのが安全である。副作用は Sloman らは心筋障害が高度にある患者に Inderal を静注すると血圧下降の危険があり、Prichard[®]は高血圧患者に用いて心不全の合併症をおこした症例を報告している。Stock[®]は代償不全をおこす危険のある患者には十分注意して用いる必要があると報告している。また喘息患者[®]および広汎な閉塞性気道疾患をもつ患者に Inderal を用いると症状を悪化させるおそれがある。

結 論

交感神経遮断剤 Inderal (β -adrenergic receptor blockade) の動物実験、臨床使用経験を報告した。犬でフローゼン麻酔の下にアドレナリンを静注した発生させた心室性不整脈および頻脈に対して Inderal は不整脈をすみやかに消失させ、頻脈に対しては徐脈効果がみとめられた。臨床的にはフローゼン麻酔下にお

こなわれた褐色細胞腫の手術中に発生した頻脈に他の一例は W.P.W. 症候群に原因すると思われる発作性頻脈に Inderal を用いて効果がみられた症例を報告した。

本論文の要旨は第27回信州外科集談会において発表した。心電図の読影については小田内科助教授の労を蒙ったことを深く感謝いたします。また Inderal を提供された住友化学 K.K. に感謝いたします。

文 献

- ①Black, J. W. and Stephenson, J. S.: Pharmacology of a new adrenergic beta-receptor blocking compound (Nethalide), *Lancet* 2: 311, 1962
- ②Green, H. D. and Kepchar, J. H.: Control of peripheral resistance in major systemic vascular beds, *Physiological Rev.* 39: 617, 1959
- ③Moran, N. C., Moore, J. I., Holcomb, A. K. and Mushet, G.: Antagonism of adrenergically-induced cardiac arrhythmias by dichloroisoproterenol, *J. Pharmacol. exp. Therap.* 136: 327, 1962
- ④Paget, G. E.: Carcinogenic action of pronethalol, *Brit. Med. J.* 2: 1266, 1963
- ⑤Black, J. W., Crowther, A. G., Shanks, R. G. Smith, L. H. and Dornhorst, A. C.: A new adrenergic beta-receptor antagonist, *Lancet*, 2: 1080, 1964
- ⑥Stock, J. P. P. and Dale, N.: Beta-adrenergic receptor blockade in cardiac arrhythmias, *Brit. Med. J.* 16: 1230, 1963
- ⑦Rowland, D. J., Howitt, G. and Markkann, P.: Propranolol (Inderal) in disturbances of cardiac rhythm, *Brit. Med. J.* 1: 891, 1965
- ⑧Sloman, G., Robinson, J. S. and McLean, K.: Propranolol (Inderal) in persistent ventricular fibrillation, *Brit. Med. J.* 1: 895, 1965
- ⑨Alleyne, G. A. O. et al.: Effect of pronethalol in angina pectoris, *Brit. Med. J.* 2: 1226, 1963
- ⑩Hamer, J. et al.: Effect of propranolol (Inderal) in angina pectoris, *Brit. Med. J.* 2: 720, 1964
- ⑪Keelan, P.: Double-blind trial of propranolol (Inderal) in angina pectoris, *Brit. Med. J.* 1: 897, 1965
- ⑫Srivastava, S. C. et al.: Double-blind trial of propranolol (Inderal) in angina, *Brit. Med. J.* 2: 724, 1964
- ⑬Vaughan Williams, E. M. et al.: Prevention of arrhythmias due to cardiac glycosides by block of sympathetic β -receptors, *Lancet* 1:

420, 1963 ⑭Dornharst, A. C. et al.: Use of pronethalol in pheochromic tumors, Brit. Med. J. 16:1250, 1963 ⑮藤田達士: Phaeochromocytoma に対する Fluothane 麻酔, β -receptor blockade "Inderal" の報告一, 麻酔, 14:7, 594, 1965 ⑯Paton, D. M.: Beta-receptor blockade in the diagnosis of phaeochromocytoma, Lancet 2: 1125, 1964 ⑰Johnstone, M.: Beta-adrenergic blockade with pronethalol during anesthesia, Brit. J. Anaesthesia 36:224, 1964 ⑱Payne,

J. P. et al.: Pronethalol in treatment of ventricular arrhythmias during anesthesia, Brit. Med. J. 1:603, 1964 ⑲Hellewell, J. et al.: Propranolol and ventricular arrhythmias with halothane, Anesthesia 20:269, 1965 ⑳Prichard, B. N. C. et al.: Use of propranolol (Inderal) in treatment of hypertension, Brit. Med. J. 2:723, 1964 ㉑McNeil, R. S.: Effect of a β -adrenergic blocking agent, propranolol, on asthmatics, Lancet 2:1101, 1964