

原 著

Angiotensine I 変換酵素阻害剤 Captopril の血行動態に及ぼす影響——握力負荷による 検討——

岩坂 壽二* 田中 良樹* 斧山 英毅*
 辻 久子* 吉岡 廣* 一番ヶ瀬 順*
 城山 喜八郎* 杉浦 哲朗* 酒井 章*
 稲田 満夫*

序 言

Angiotensine I 変換酵素阻害剤であるCaptopril は最近開発されたユニークな作用機序を持つ高血圧治療薬である^{1,2)}。その作用機序は angiotensine II の生成が抑制される点と, kinin の不活性化を抑制し, kinin の作用増強をもたらす点などにあると考えられる。そして本剤の降圧効果に対する評価は数多く報告されている^{3~6)}。しかし本剤による血管拡張作用が頻脈をもたらさず, かえって徐脈を示すこともあるなど未解決の問題もある^{4,6)}。そこで本研究ではCaptopril 投与前後に等尺性握力負荷試験(isometric hand-grip exercise, H・G)を行い, 本剤がもたらす循環系に対する反応特異性を明らかにすることを目的とした。

対 象

未治療本態性高血圧症25名を対象とした。年齢分布は32から68歳, 男女比は16:9であった。

なお Captopril 投与により降圧を示さなかった4例, H・G中に Valsalva 効果, Müller 効果など努力の影響があらわれた5例は本研究より除外した。

方 法

1. Captopril の投与法

Captopril は100mg錠をAM 10時, 空腹時に1回投与した。

2. 血行動態諸量の測定

血行動態諸量の測定はインピーダンス法により行った。すなわち, IMF 社製 Minnesota Impedance Cardiography Model 304Aを用い, 既報の方法で行った^{7,8)}。記録は30分間以上の安静臥床後を投与前値とし, 投与2時間後を投与後値として行い, かつ, それぞれの時点でH・Gを行い, H・Gにおける検討は負荷終了直前10秒間に記録した。

3. 等尺性握力負荷法^{9,10)}

市販の握力計(Smedley's hand dynamometer)を用い, 仰臥位にて被検者の利き手による最大握力(maximal voluntary contraction, MVC)を測定し, 最大握力の30%(30% MVC)を1分間持続保持せしめた。

4. 統計学的処理

各種血行動態諸量の指標を平均値±1標準誤差で示し, 有意差検定の統計処理はt検定により行

* 関西医科大学第2内科

表1. Captopril 投与前後, および握力負荷時の血行動態諸量

△HG-1-2: 投与前後における握力負荷時の変化分 NS: not significant ☆, ☆☆, ☆☆☆: $P < 0.05, 0.01, 0.001$

	投与前	△HG-1	投与後	△HG-2
HR	64±3	10±3☆	58±4	7±1☆☆
SBP	169±12	41±8☆☆	140±8	48±8☆☆
DBP	100±6	24±4☆☆☆	86±6	28±4☆☆
SI	44±3	1.2±2.9NS	48±3	3.9±1.8NS
CI	2.83±0.24	0.46±0.08☆☆	2.73±0.20	0.10±0.08NS
TPRI	3641±412	220±91NS	3138±360	885±129☆☆
PEP	111±6	-4±2.5NS	112±7	-4±5NS
ET	275±15	-1±6NS	285±13	4±4NS
ET/PEP	2.53±0.24	0.08±0.06NS	2.62±0.23	0.10±0.04NS

い, 危険率5%以下を有意とした。

成績 (表1, 図1~4)

1. Captopril 投与による循環諸量の変化 (表1, 図1~3)

心拍数 (HR) は投与前 64±3 から投与後 58±4 へと徐拍になる傾向を示した。収縮期血圧 (BP_s) は 169±12 から 140±8 mmHg, 拡張期血

(BP_d) は 100±6 から 86±6 mmHg へとそれぞれ有意に降圧した。全末梢血管抵抗 (TPRI) は 3641±412 から 3138±360 dyne·sec·cm⁻⁵·m² へと減少傾向を認めた。1回心係数 (SI) は 44±3 から 48±3 ml へと有意に増加した。しかし心係数 (CI) は SI の増加と心拍数の減少のため 2.83±0.24 から 2.73±0.20 L/min/m² へと不変であった。収縮期時間相 (STI) に関して, 前駆出時間

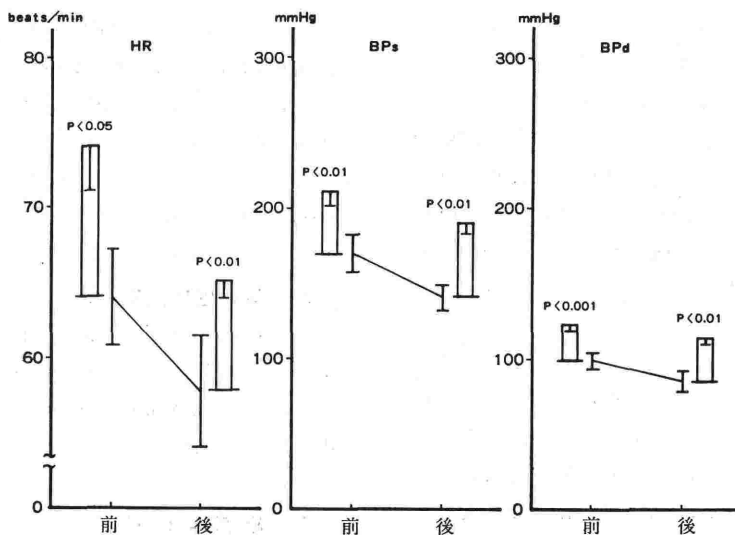


図1. Captopril の心拍数, 血圧に対する影響
投与前後の変化と握力負荷による変化分を示す。

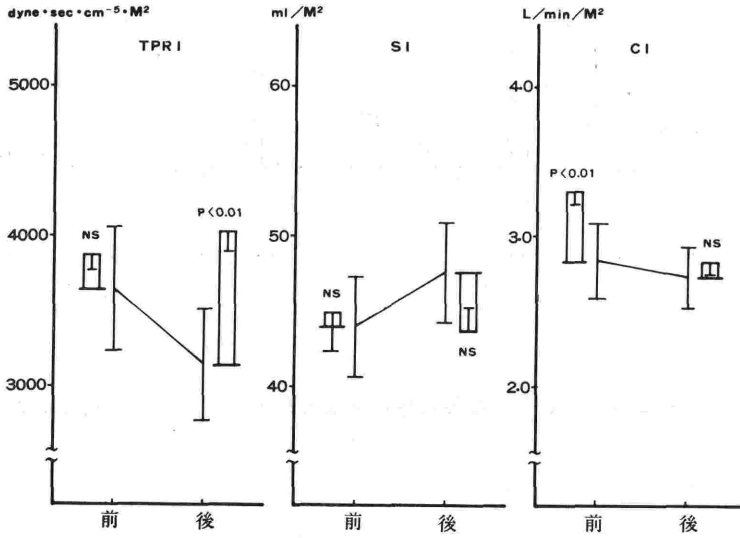


図 2. Captopril の全末梢血管抵抗, 心拍出量に対する影響

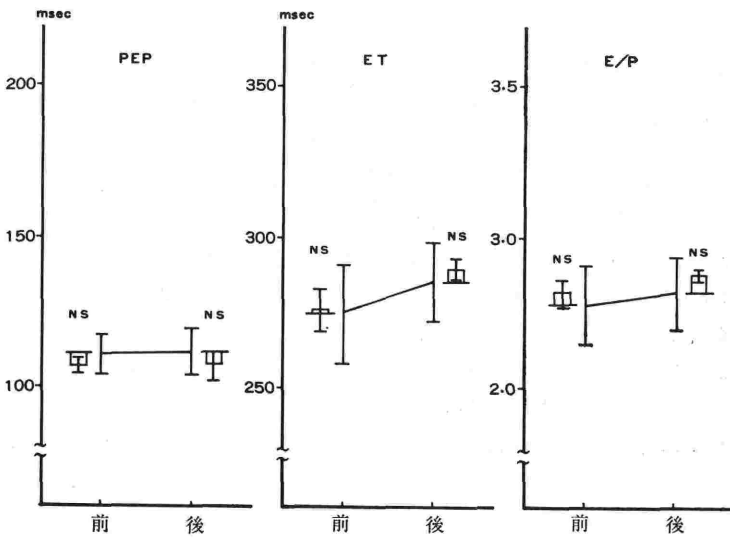


図 3. Captopril の STI に対する影響

(PEP)は 111 ± 6 から 112 ± 7 msec へと不変であった。駆出時間 (ET) は 275 ± 15 から 285 ± 13 msec へと延長傾向を示した。ET/PEP は 2.53 ± 0.24 から 2.62 ± 0.23 へと不変であった。

2. 握力負荷に対する反応 (表 1, 図 1 ~ 4)

投与前握力負荷 (HG-1) と投与後握力負荷 (HG-2) のそれぞれの血行動態諸量の変化分を検討すると, HR は HG-1 では 10 ± 3 , HG-2 では 7 ± 1 /分の増加であり, HG-1 の方が頻拍になる傾向

を示した。BP は BP_s BP_d とともに HG-1, HG-2 で有意差なく昇圧した。すなわち, HG-1 では $41/24 \pm 8/4$, HG-2 では $48/28 \pm 8/4$ mmHg の昇圧であった。TPRI は HG-1 で 220 ± 91 とその変化分は不変であった。これに対して, HG-2 では 885 ± 129 dyne·sec·cm⁻⁵·m² と有意に増加し, HG-1 と HG-2 のあいだの増加分は有意に HG-2 が大きかった。SI は HG-1 では 1.2 ± 2.9 , HG-2 では 3.9 ± 1.8 ml とそれぞれ減少を示したが, 統計学的には

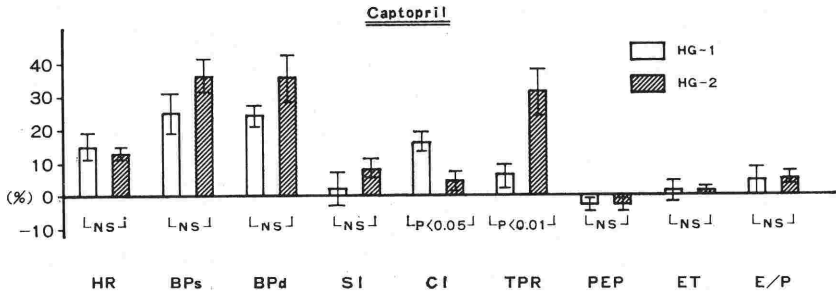


図 4. Captopril の投与前後での握力負荷時血行動態諸量の変化分の比較

不変であり、両者間にも有意差はなかった。CI は HG-1 では、 0.46 ± 0.08 と有意に増加するのに対し、HG-2 では 0.10 ± 0.08 L/min/m² と不変であった。また HG-1 と HG-2 のあいだに有意差を認めた。STI の変化をみると、HG-1、HG-2 ともに、PEP、ET、ET/PEP の変化分は不変にとどまり、両者間にも有意差を生じなかった。

考 察

1. 等尺性握力負荷^{9,10)}

一般に握力負荷を行うと急速な心拍数の増加と収縮期および拡張期血圧の上昇が起こる。心拍数の増加は律動性運動の際ほど増加しない。一方、血圧は律動性運動よりも有意に上昇し、急性後負荷を加えることとなる。この頻脈昇圧効果は反射性副交感神経除去効果によるとされている。またその反応の程度は握力負荷への参加筋群の最大仕事量に対する負荷量の比の大きさと、持続時間によって決定される。本研究で用いた30% MVC 1分間の負荷量では Valsalva 効果、Müller 効果がもっとも少なく、またインピーダンス法を用いる際のノイズの混入による記録不良も少ない。また握力の弱い老人、女性などでも持続しうる負荷量と考えられる。

2. Angiotensine I 変換酵素阻害剤 Captopril について

Angiotensine I 変換酵素阻害剤は angiotensine I から angiotensine II への変換を妨げるため、昇圧物質である angiotensine II の生成が抑制される。加えて kinase II の作用を阻害することにより kinin の不活性化を抑制し、その結果 kinin の作用を増強したことになる。このような新しい作用機序を持つ降圧剤として Captopril

が開発された¹⁻³⁾。

われわれも本態性高血圧症に対する本剤の効果につき検討を加え、高レニン群では有意な降圧をもたらし、それは全末梢血管抵抗の減少に主として起因し、心拍出量は不変であった¹¹⁾。また減負荷療法としての本剤の効果については、急性心筋梗塞症に合併する心ポンプ機能低下例において、体血圧、肺動脈拡張期圧、全末梢血管抵抗の減少に伴い、心拍出量は増加した¹²⁾。すなわち、本剤は血管拡張剤として高血圧症における降圧剤、心不全における減負荷療法の有効な治療薬であると考えられた。しかし、いずれの検討に際しても本剤の持つ徐脈効果は他の血管拡張剤が持つ反射性頻脈効果と大きく異なる点であった。徐脈効果については Mirhead ら⁶⁾ の SHR に1回投与した際にも認められた。また、Cody,⁴⁾ Brunnerら⁵⁾ も本剤投与により心拍数は、ほとんど変化しないと報告している。この点の機序については kallikrein-kinin-prostaglandin 系が関与しているとも考えられているが判然としていない。本研究での血行動態諸量の変化をみると、収縮期血圧、拡張期血圧ともに有意に降圧し、全末梢血管抵抗は低下し、心係数は不変であり、前述の自験例、諸家の報告と変わるところはなかった。また STI について、PEP 不変 ET 短縮の傾向にあったのは本剤による末梢血管拡張が駆出抵抗減少をもたらしたものと考えられる¹²⁾。

3. 等尺性握力負荷時の反応特異性について

前述のごとき血行動態の変化をもたらす本剤の投与前、および投与後におのおの30% MVC 1分間の握力負荷を行ったところ、HG-1、HG-2 ともに同程度の昇圧効果を示した。しかし、HG-1 と HG-2 の昇圧機序は大きく相違した。すなわち、

HG-1 では心係数の増大が昇圧の主たる因子であり、HG-2 では全末梢血管抵抗の増加が第一義的であった。このHG-1とHG-2での反応態度の差異について、推論の域を出ないが、握力負荷は hormonal な影響を受けず、反射性副交感神経除去作用が主で、負荷終了、数十秒後には元の血圧に戻るなどの点を考えあわせると、本剤投与により angiotensine II が減少し、拡張している末梢血管では反射性の血管運動性反応がより顕著にあらわれた結果とも考えられる。しかし、HG-2 での昇圧、全末梢血管抵抗の増大は投与前値を越えるものではなかった。つぎに握力負荷による頻脈効果に関し、HG-2 での増加分は HG-1 のそれよりも少なかった。すなわち、Captopril によりもたらされる徐脈は握力負荷による反射性頻脈効果をも抑制するものと考えられ、他の血管拡張剤が持つ降圧による反射性頻脈を本剤が示さないことと考えあわせると、kinin-kallikrein 系の関与もさることながら、本剤は洞結節を選択的に抑制している可能性を示唆するものではないかと考えた。

結 語

Angiotensine I 変換酵素阻害剤である Captopril の血行動態への影響について本態性高血圧症を対象に握力負荷を行い検討した。

1. 投与前後の握力負荷による昇圧の程度に差はなかった。しかし、投与前では心係数の増大、投与後では全末梢血管抵抗の増加が昇圧の主因であった。

2. 頻脈効果については投与前に比較して投与後の増加分は小さい傾向にあった。

3. 以上より本剤の血管拡張作用は反射性血管運動反応を抑制するものではない。しかし、負荷による頻脈効果は小さく、洞結節を選択的に抑制している可能性を示唆した。

文 献

- 1) Ondetti, M. A., Rubin, B., Cushman, D. W. : Design of specific inhibitors of angiotensin converting enzyme: New class of orally active antihypertensive agents. *Science* **196**:441~444, 1977.
- 2) 橋本虎六: 経口的に有効な選択的アンジオテンシン変換酵素阻害剤 SQ 14225 発見と経緯. *心臓* **9**:188~191, 1977.
- 3) 金子好宏, 塩之入 洋, 畝田 進, 藤島 智: Angiotensine 変換酵素抑制剤——Captopril——. *日本臨床* **39**:3492~3498, 1979.
- 4) Cody, R. J. Jr., Tarazi, R. C., Bravo, E. L., Fouad, F. M. : Hemodynamics of orally active converting enzyme inhibitor (SQ14225) in hypertensive patients. [Abstract] *Am. J. Cardiol.* **41**:402, 1978.
- 5) Brunner, H. R., Gravas, H., Turini, A., Waerber, B., Wauters, J. P. : Long-term angiotensin blockade in hypertensive patients with chronic renal failure. [Abstract] *Clin. Res.* **26**:459, 1978.
- 6) Mirhead, E. E. : Orally active converting enzyme inhibitor (SQ14225) as a vasodilator in spontaneously hypertensive rat. *Circulation Res.*, **43**:53~59, 1978.
- 7) 酒井 章, 岩坂壽二, 津田信幸, 塩田登志也, 齊藤宗靖, 本原征一郎, 平川顕明, 河合忠一: Impedance plethysmography Kによる心拍出量算出法の評価——心放射図法との対比検討. *医用電子と生体工学* **15**:139~441, 1977.
- 8) Kubicek, W. G., Karnegis, J. N., Patterson, R. P., Witsoe, D. A., Mattson, R. H. : Development and evaluation of an impedance cardiac output system. *Aerospace Med.* **37**:1208~1212, 1966.
- 9) Lind, A. R., Traylor, S. H., Humphreys, P. W., Kennelly, B. M., Donald, K. W. : The circulatory effects of sustained voluntary muscle contraction. *Clin. Sci.* **27**:229~234, 1964.
- 10) 岩坂壽二: 本態性高血圧症の循環動態——等尺性握力負荷法による研究——. *関医大誌* **29**:262~276, 1977.
- 11) 村田秀穂, 岩坂壽二: 高血圧症における Captopril の効果. (投稿準備中)
- 12) 辻 久子, 岩坂壽二, 斧山英毅, 山内 知, 一番ヶ瀬 順, 田中良樹, 小川明男, 宇野千里, 酒井章, 塩田登志也: 急性心筋梗塞症における血管拡張剤(特に後負荷軽減療法)の比較検討, 第9回日本集中治療医学会総会抄録集, **39**, 1982.
- 13) 岩坂壽二, 斧山英毅, 橋本英世, 山内 知, 吉岡廣, 杉浦哲朗, 一番ヶ瀬 順, 酒井 章, 塩田登志也: 後負荷軽減操作による循環応答——高血圧症と陳旧性心筋梗塞症. *循環制御*, **3**:220~226, 1982.