



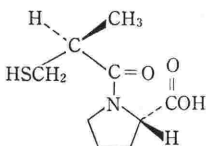
## Captopril

### はじめに

カプトプリルは臨床応用が可能となった最初のアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤である。経口投与によって ACE を特異的に阻害し、降圧をもたらす新しいタイプの降圧剤として注目されている。すでにアメリカでは市販されているが、その適応は種々の副作用を有することと使用経験の浅いことにより治療抵抗性の高血圧症のみに制限されている<sup>1)</sup>。わが国においてもカプトプリルの臨床試験は終了し、その有効性・安全性が確認された。以下、本薬剤の臨床薬理作用および臨床応用を中心に概説する。

### カプトプリルの臨床薬理作用

カプトプリルは図に示した構造式からなる化合物である。1977年, Squibb 研究所の Ondetti, Cushman ら<sup>2)</sup>の手によって合成された薬剤である。



カプトプリル (SQ 14, 225, D-3-mercapto-2-methylpropanoyl-L-proline)

経口投与後、カプトプリルは急速に上部消化管より吸収され、血中濃度のピークは30~90分で出現する。通常、臨床的に用いられる用量 (37.5~75mg) では中枢神経系への移行しないと思われる。健康人における100mgのカプトプリル-<sup>35</sup>S, 1回投与成績によると、投与されたカプトプリルの65%が24時間尿中へ排泄されている。38%は代謝をうけず、1.3%はカプトプリルのS-S結合体、60%は代謝産物として尿中へ現われる。腎障害患者では排泄遅延が認められるので投与量を減量す

る必要がある。

ACEは肺血管内皮細胞膜・腎近位尿細管 刷子縁膜・小腸刷子縁膜等に広く分布している。レニン・アンジオテンシン系のなかで本酵素はアンジオテンシン I をアンジオテンシン II に変換する酵素であるが、同時に血管拡張作用を有するブラディキニンを不活性化するキニネース II と同一の酵素でもある。さらに、ブラディキニンには種々の臓器・血管床に働いてプロスタグランジンの遊出を促進する作用がある。したがって、カプトプリルの降圧機序としては、1)アンジオテンシン II 生成の低下、2)ブラディキニン不活性化の阻害、3)プロスタグランジンの遊出、4)アルドステロン分泌の低下、5)腎からの Na 排泄促進が考えられる。この他、Antonaccio ら<sup>3)</sup>は脊髄を破壊したラットにおいて、カプトプリルは神経刺激による昇圧反応を抑制することを報告しており、交感神経系に対して抑制作用があることが推定される。しかしながら、臨床的には血漿カテコラミン濃度はカプトプリルに影響されない。以上のようにカプトプリルの降圧機序に関しては議論の多いところであるが、もっとも主要な機序はアンジオテンシン II の減少にあると考えられる。

表にカプトプリルの臨床薬理作用を体液性因子および循環動態の面から急性期、慢性期の別に示した。カプトプリルを急性に投与すると血中アンジオテンシン II レベルの低下によって、レニン分泌に対する negative feedback 機構が抑制され、血漿レニン活性は上昇する。

血中・尿中アルドステロンもアンジオテンシン II の低下に基づき減少する。しかし、血中カテコラミンやコルチゾール濃度は不変である。急性投与時の降圧度はカプトプリル投与前のレニン活性が高い症例ほど著明である。

本態性高血圧症患者にカプトプリルを投与すると全末梢血管抵抗を下げ、降圧をもたらすが、心拍

表 1. 体液性因子および循環動態に対するカプトプリルの効果 (本態性高血圧症)

体 液 性 因 子		急性期	慢性期	循 環 動 態		急性期	慢性期
血 漿				血 圧		↓↓	↓↓
レ ニ ン		↑↑	↑	心 拍 数		→	→
ACE		↓	↓	末 梢 血 管 抵 抗		↓	↓
アンジオテンシンⅡ		↓↓	↓	心 係 数		→	↑
アルドステロン		↓↓	↓	1 回 拍 出 係 数		→	↑
K		↑	→	循 環 血 漿 量		→	↑
カテコラミン		→	→	腎 血 流 量		↑	↑
コルチゾール		→	→	糸 球 体 濾 過 率		→	→
ブラディキニン		↑	→				
尿 中							
Na		↑	→				
K		↓	→				
アルドステロン		↓	→				

数は不変である<sup>4)</sup>。1回拍出量、循環血漿量は急性期には変化しないが、慢性投与によって増加する。調圧反射機能は正常に保たれ、起立性低血圧は認められない。

腎血行動態に対してカプトプリルは腎血流量、とくに腎皮質部の血流量を増加させるが、糸球体濾過率には影響しない。したがって、濾過率は低下する。アルドステロン分泌の低下・腎血流量の増加によって、尿中へのNa排泄量は上昇し、K排泄量は低下する。

### カプトプリルの臨床応用

カプトプリルは切れ味のよい優れた降圧作用を持ち、重症高血圧症に対して著効する。単独で用いた場合、軽・中等症本態性高血圧患者の約5割、サイアザイド剤との併用で用いた場合、約8~9割を正常血圧域にコントロールすることができる。適応症に関しては、レニン・アンジオテンシン系が主たる昇圧因子となっている腎血管性高血圧症・レニン産生腫瘍に伴う高血圧症・悪性高血圧症がよい適応である。速効性のある薬剤であるので高血圧緊急症に対しても繁用されている。強皮症・クラーゼ・透析療法に抵抗性の高血圧症・腎血管性高血圧に伴ったネフローゼ症候群・特発性浮腫・うっ血性心不全等に対する有効性も多数報告されている。

カプトプリルの有効投与量は腎機能が正常な症例に対しては37.5mg~150mg/日である。うっ血性心不全に対してはこの約1/2の量で有効である。

腎機能障害を有する症例に対してはクレアチニン・クリアランス (Ccr) 値に応じて投与量を減らす必要がある。Ccrが15~30ml/minの場合、50~75mg/日、Ccrが5~15ml/minの場合、25~50mg/日、Ccrが5ml/min以下の場合、12.5~25mg/日を最大投与量とすべきである。

### 副 作 用

一般に、他の降圧剤に比し副作用の発現頻度は低率である。副作用としては、Rash・蛋白尿・アフタ性潰瘍・一過性味覚脱出・膜性腎症・高K血症・無顆粒球症等が報告されている。これらの副作用の一部は、カプトプリル分子中の遊離SH基が原因ではないかと考えられている。

降圧利尿剤の投与をすでに受けている症例や過度の食塩制限下にある症例ではレニン・アンジオテンシン系が亢進し、カプトプリルに対する降圧も過大となる恐れがある。これらの症例ではカプトプリルを少量から開始し、血圧値に応じて段階的に増量すべきである。

### 文 献

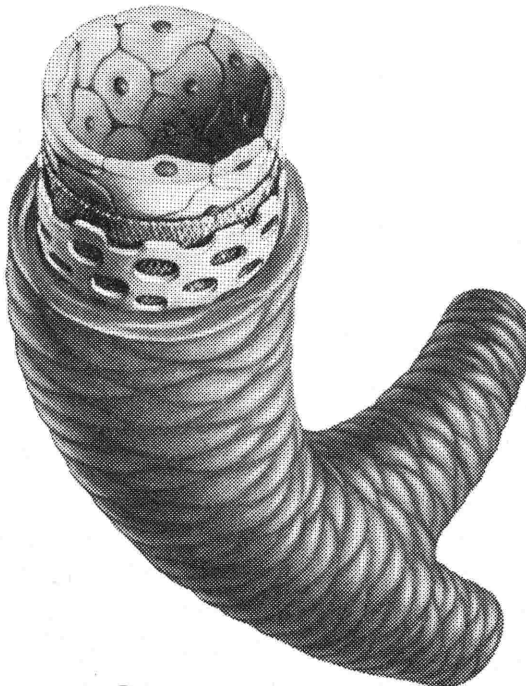
- 1) Ferguson, R. K. and Vlasses, P. H. : Clinical pharmacology and therapeutic applications of the new oral angiotensin converting enzyme inhibitor, captopril. *Am. Heart. J.* 101:650, 1981.
- 2) Ondetti, M. A., Rubin, B. and Cushman, D. W. : Design of specific inhibitors of angiotensin conver-

- ting enzyme; new class of orally active antihypertensive agents. *Science* **196**:441, 1977.
- 3) Antonaccio, M. J. and Kerwin, L. : Pre- and post-junctional inhibition of vascular sympathetic function by captopril in SHR: Implication of vascular angiotensin II in hypertension and antihypertensive action of captopril. *Hypertension* **3** (Suppl. 1): 1~54, 1981.
- 4) Hashimoto, H., Hiwada, K. and Kokubu, T. : Effects of a single administration of captopril on hemodynamics and serum angiotensin converting

enzyme activity, plasma renin activity and plasma aldosterone concentration in hypertensive patients. *Jpn. Circul. J.* **45**:176, 1981.

国府達郎 橋本治久

愛媛大学医学部第2内科



ANGININ  
Healthiness begets a happy life

# 動脈硬化症

出血・炎症性疾患の症状改善に

## 【使用上の注意】

- (1) 一般的注意  
ときに肝障害があらわれることがあるので観察を十分に行い、定期的に（投与開始後最初の6ヵ月は少なくとも毎月1回、その後は3ヵ月に1回の割合）肝機能検査を実施することが望ましい。
- (2) 次の患者には慎重に投与すること  
肝障害又はその既往歴のある患者
- (3) 副作用
  - 1) 肝 臓 ときに肝障害があらわれることがあり、重篤な経過をたどることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
  - 2) 精神神経系 ときに頭痛、めまいがあらわれることがある。
  - 3) 皮 膚 まれに発疹等の症状があらわれることがある。
  - 4) 胃 腸 ときに食欲不振、悪心・嘔吐、下痢等の症状があらわれることがある。
  - 5) そ の 他 ときに前胸部不快感があらわれることがある。

抗キニン性・抗遅延型炎症反応因子性

抗動脈硬化剤 血管透過性亢進阻止剤

# アンヂニン<sup>®</sup>

2,6-ピリジンジメタノールビス(N-メチルカルバメート)

●適応症、用法・用量については現品添付の説明書をご覧ください。



萬有製薬株式会社  
東京都中央区日本橋本町2-7-8

健保適用