

ACE 阻害剤 (captopril) が圧反射 を惹起しがたい理由

—ウサギにおける noradrenaline release rate からの検討—

湊 口 信 也* 伊 藤 裕 康*
Henryk Majewski**

要 旨

ACE 阻害剤である captopril (CAP) が圧反射を起しにくい機序に検討を加えた。ウサギを用い、ペントバルビタール麻酔下と除神経電気刺激下にて、 ^3H -noradrenaline (NA) を頸動脈から一定の速度で注入、血漿 ^3H -NA 濃度と血漿 NA 濃度を測定することにより、CAP (1 mg/kg, CAP 群, n=7), sodium nitroprusside (7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, SNP 群, n=7), 生理食塩水 (Saline 群, n=8) 投与前後において、NA release rate (NRR) を求めた。その結果、CAP 群と SNP 群の血圧低下はほぼ同程度であったが、NRR の%増加率は、Saline 群 \approx CAP 群 $<$ SNP 群であり、Saline 群と CAP 群で検討した除神経電気刺激下の NRR における%変化率は、Saline 群 $>$ CAP 群であった。

CAP が圧反射を惹起しがたい理由の一つとして、CAP が交感神経末端からの NA 遊出減少をもたらすためであることが示唆された。

Key words: noradrenaline release rate, ACE inhibitor (captopril), baroreceptor reflex, plasma noradrenaline concentration, pithed rabbit

はじめに

血圧が低下した際、圧反射が作動して交感神経

緊張亢進が生ずる¹⁾。しかし、ACE 阻害剤である captopril (CAP) を投与した場合、血圧低下が生じて、圧反射は惹起されがたいことが示されている²⁾が、その機序は明らかにされていない。Fig. 1 に示すごとく、in vitro および in vivo の動物実験にて、交感神経末端に存在する angiotensin II receptor を刺激することにより、同所からの noradrenaline (NA) 遊出は促進されることが

Sympathetic Nerve Ending

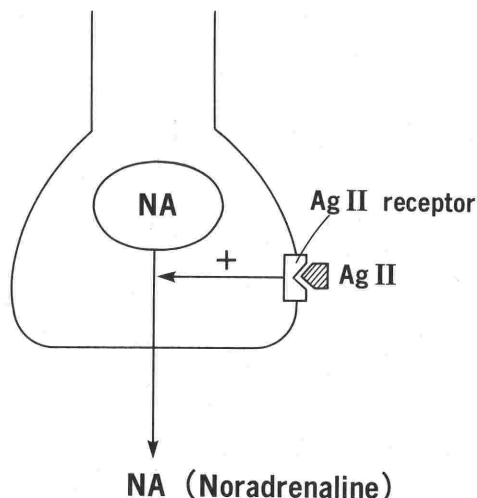


Fig. 1 Effect of angiotensin II (Ag II) on noradrenaline (NA) release from sympathetic nerve endings. Ag II facilitates the release of NA via the stimulation of Ag II receptors at sympathetic nerve endings.

*岐阜大学医学部第二内科

**University of Melbourne

明らかにされている³⁾⁴⁾。

本実験はウサギに CAP を静注し、その前後において、交感神経末端から遊離する NA 遊出速度、すなわち、NA release rate (NRR) を測定し、CAP の交感神経末端 angiotensin II receptor を介する同所からの NA 遊出量に与える影響をみ、CAP が圧反射を惹起しがたい機序を明らかにしようとして試みたものである。

方 法

実験は、New Zealand White rabbit (雄, 2-3.5 kg) を用い、ペントバルビタール (70 mg/kg, i. v.) 麻酔下、気管切開、人工呼吸下にて実験を行った。右頸動脈より大動脈弁直上に、また、右頸静脈より右房内にポリエチレンチューブを挿入し、右頸動脈チューブから ³H-NA を持続注入、右頸静脈チューブから静脈血を採取、あるいは薬剤を注入し、また、股動脈に挿入したポリエチレンチューブにて、血圧、心拍数を持続的に測定した。一部の実験では、この実験と同様の操作を施した上で、先端の 2 cm 以外は電氣的に遮蔽した stainless steel rod を用い、これを頭頂部より挿入、脊椎管を下降させて pithing を行い、この rod から 90 V, 1 ms, 3 Hz の持続的電気刺激を加えた (Pithed 群)。

Fig. 2 のごとく、トリチウムでラベルした ³H-NA を微量持続注入器にて、右頸動脈チューブを通して、0.047 μ Ci/kg/min の割合で大動脈に注入し、その後、45分、65分、85分、105分の各時点にて、右房から採血 (4 ml) を行い、採血の都度、dextran 溶液 (2 ml) を静注した。Captopril (CAP, 1 mg/kg), sodium nitroprusside (SNP, 7 μ g/kg/min), あるいは生食水の投与 (Saline 群) は65分の時点における採血直後に頸静脈から行っ

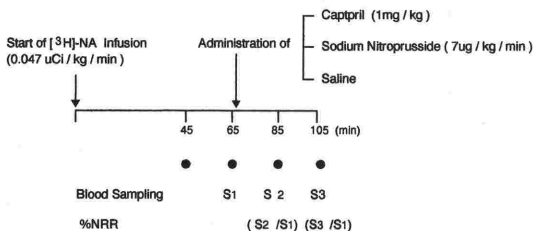


Fig. 2 Time schedule of experiment.

NA=noradrenaline, NRR=NA release rate

た。採取した血液から高速液体 chromatography と電気化学法により、血漿 NA 濃度を、また、column chromatography により分離した ³H-NA を液体 scintillation counter にて測定、両者を用い、交感神経末端から遊出する NA の量 (NA release rate, NRR) を下記する 2 式を用いて求めた。

- (1) $NA \text{ clearance} = \frac{{}^3H\text{-NA infusion rate}}{\text{steady-state plasma } {}^3H\text{-NA}}$
- (2) $NA \text{ release rate} = NA \text{ clearance} \times \text{plasma NA level}$

これらの式を用いて NRR を求める方法は、Esler により詳しく報告⁵⁾されている。

薬剤が心拍数、血圧、NRR に与える影響の評価は、S₁ (65分) の値を対照値とし、薬剤投与後の S₂ の値 (85分) と S₃ の値 (105分) の比、S₂/S₁ と S₃/S₁ の % 変化率を求め、両者の平均値をもって表示した。

値は、すべて平均値 \pm SE にて表示し、2 群間の比較は Student's t-test により、3 群間の比較は one-way ANOVA を用い、Bonferoni 法にて検定、いずれも、p < 0.05 をもって統計的に有意の変化とした。

成 績

1. 心拍数、血圧に対する作用 (Fig. 3)

麻酔下 (anaesthetized) において、生食水 (Saline) 群 (100.3 \pm 0.6%) に比し、captopril (CAP) 群は心拍数 (95.9 \pm 1.6%) を有意に低下せしめたが、sodium nitroprusside (SNP) 群は心拍数 (101.3 \pm 1.9%) に有意の変化を与えなかった。一方、Saline 群 (104.1 \pm 1.1.2%) に比し、CAP 群 (72.1 \pm 2.7%) と SNP 群 (76.3 \pm 2.0%) はともに平均血圧を有意に低下せしめたが、その低下率は両群間に有意差を認めなかった。除神経電気刺激 (pithed) 下において、Saline 群 (心拍数: 101.1 \pm 1.0%, 平均血圧: 95.1 \pm 1.7%) に比し、CAP は心拍数 (92.6 \pm 1.8%) と平均血圧 (67.9 \pm 2.9%) を有意に低下せしめた。

2. Noradrenaline release rate (NRR) に対する作用 (Fig. 4)

左図は、麻酔下 (anaesthetized) において、CAP, SNP, 生食水を静注した前後における NRR の % 変化率を示す。CAP 群 (108.8 \pm 9.8%) と

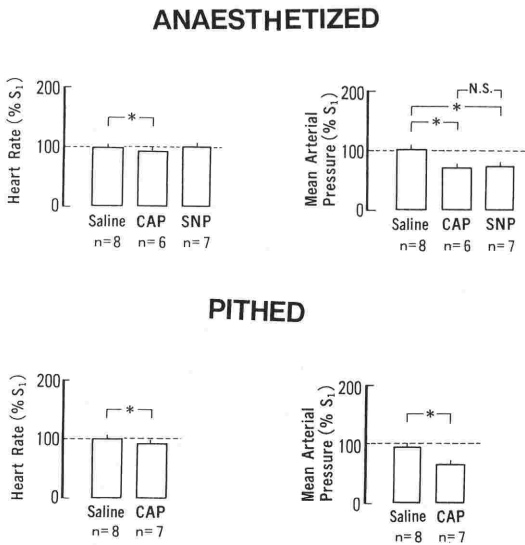


Fig. 3 Effects of captopril (CAP) and sodium nitroprusside (SNP) on heart rate and mean arterial pressure under anaesthetized and pithed conditions (Mean \pm SE).

* = $p < 0.05$, N. S. = not significant

Saline 群 (106.9 \pm 7.1%) 間に有意の差を認めなかった。しかし、SNP 群 (174.9 \pm 19.3%) の NRR は、Saline 群に比し、有意の高値を示した。右図は、除神経電気刺激下 (pithed) における NRR の % 変化率を示す。CAP 群 (90.6 \pm 7.4%) では、Saline 群 (113.0 \pm 5.5%) に比して有意の低値を示した。

考 案

交感神経の活動を知る簡便的な手段として、血漿 noradrenaline (NA) 濃度変化をみる方法が一般的である。しかし、血漿 NA 濃度は、①交感神経末端から血中へ遊出した NA 量と、②血中へ遊出した NA が交感神経末端へ reuptake、血中にて分解、主として肝にて抱合、腎から排泄されるなど、クリアランスされる量の兼ね合いで決定され、正確な交感神経末端からの NA 遊出量を示すものではない。これに反し、noradrenaline release rate (NRR) は、②のクリアランスに影響を受けることなく、交感神経末端からの NA 遊出量を示し、交感神経活動を正確に反応するすぐれた指標と考えられている⁶⁾。

本研究では、NRR を測定することにより、交

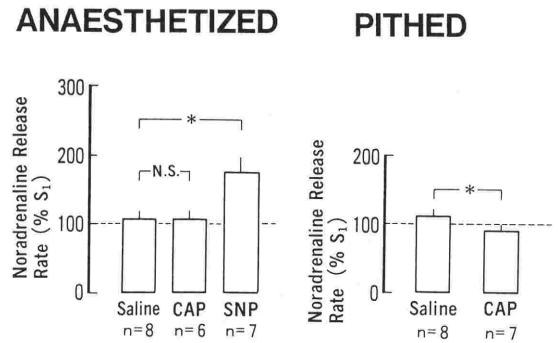


Fig. 4 Effects of captopril (CAP) and sodium nitroprusside (SNP) on noradrenaline release rate (NRR) under anaesthetized and pithed conditions (Mean \pm SE).

* = $p < 0.05$

感神経末端からの NA 遊出量を求めたものである。その結果、麻酔下にて、sodium nitroprusside (SNP) と captopril (CAP) によって平均血圧を同程度に下げた場合、SNP は交感神経末端からの NA 遊出を増大 (NRR 増加, Fig. 4) せしめたにもかかわらず、CAP は交感神経末端からの NA 遊出を増大せしめなかった (NRR 不変, Fig. 4)。この成績は、(1)SNP は、圧反射誘発→交感神経緊張亢進→交感神経末端からの NA 遊出増大をもたらしたが、CAP によっては、この機序が生じなかった可能性を示す。そこで、CAP については、除神経電気刺激下の圧反射除去状態において、NRR にどのような作用をおよぼしているかに検討を加えてみた。その結果、圧反射除去にて、CAP は交感神経末端からの NA 遊出量を減少 (NRR 減少, Fig. 4) せしめていることが明らかになった。この成績は、一つの可能性として、次のように考えることができる。CAP は内因性 angiotensin II の産生を抑制すること⁷⁾⁸⁾ から、(2)CAP による内因性 angiotensin II の減少→交感神経末端 angiotensin II receptor への刺激減少→交感神経末端からの NA 遊出減少をもたらした機序が推定される。今、(1)と(2)の機序から、CAP により、麻酔下にて、NRR が不変を示した機序として、Fig. 5 に示すような可能性が考えられる。すなわち、麻酔下において、CAP は圧反射によると思われる交感神経緊張亢進を誘発せしめているが、CAP による内因性 angiotensin II 減少による交感神経末端からの

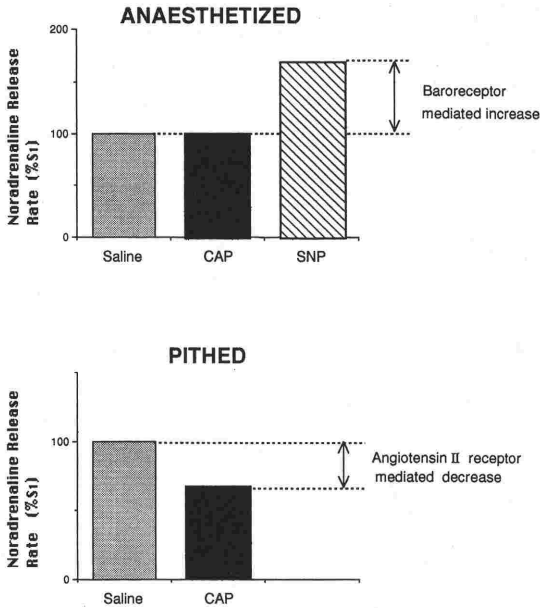


Fig. 5 An illustrative schema showing baroreceptor mediated increase and angiotensin II receptor mediated decrease in noradrenaline release rate.

CAP=captopril, SNP=sodium nitroprusside

NA 遊出減少が、それを mask, その結果、見掛け上、CAP 群の NRR は不変であったものと推定される。

CAP が圧反射を誘発しがたい理由の一つとして、CAP が angiotensin II を減少せしめ、交感神経末端 angiotensin II 受容体を介する NA 遊出促進作用が減少したためである可能性を示した。

まとめ

1) 麻酔下にて、captopril (1 mg/kg) は、noradrenaline release rate (NRR) に有意の変化を与えなかったが、sodium nitroprusside (7 μ g/kg/min) は NRR を有意に増加せしめた。2) 除神経電気刺激下にて、captopril は NRR を有意に低下せしめた。

Captopril が angiotensin II を減少せしめ、交感神経末端 angiotensin II 受容体を介する同所からの noradrenaline 遊出減少を生ぜしめるため、captopril は圧反射を惹起しがたいと推定した。

文献

- 1) 島田和幸：交感神経系と圧受容体反射。現代医療 22：73-76, 1990.
- 2) Takeda, K., Ashizawa, H., Oguro, M., Nakamura, Y., Fukuyama, M., Lee, L., Inoue, A., Sasaki, S., Yoshimura, M., Nakagawa, M., Ijichi, H.: Acute effects of captopril on baroreflex of normotensive and spontaneously hypertensive rats. Jpn Heart J 27:511-521, 1986.
- 3) Hughes, J., Roth, R. H.: Evidence that angiotensin enhances transmitter release during sympathetic nerve stimulation. Br J Pharmacol 41: 239-255, 1971.
- 4) Majewski, H., Hedler, L., Schurr, C., Starke, K.: Modulation of noradrenaline release in the pithed rabbit: a role for angiotensin II. J Cardiovasc Pharmacol 6:888-896, 1984.
- 5) Esler, M.: Assessment of sympathetic nervous function in humans from noradrenaline plasma kinetics. Clin Sci. 62:247-254, 1982.
- 6) Majewski, H., Hedler, L., Starke, K.: Modulation of noradrenaline release in the conscious rabbit through α -adrenoceptors. Eur J Pharmacol 93: 255-264, 1983.
- 7) 塩之入洋, 明間勤子, 田中かずお・ほか：本態性高血圧症に対する Enalapril maleate (MK-421) 1 回経口投与後の血圧・Renin-Angiotensin 系および Kallikrein-Kinin 系の変動。日腎誌XXXI:759-765, 1984.

The reason why ACE inhibitors (captopril) blunt baroreflex
—Study with measurements of noradrenaline release rate in rabbits—

Shinya Minatoguchi*, Hiroyasu Ito*
and Henryk Majewski**

*The 2nd Department of Internal Medicine, Gifu University
School of Medicine

**University of Melbourne

We investigated the mechanism by which captopril (CAP), an ACE inhibitor, blunts baroreflex. Noradrenaline release rate (NRR) was measured before and after the administration of CAP (1 mg/kg, CAP group, n=7), sodium nitroprusside (7 μ g/kg/min, SNP group, n=7) or physiological saline (Saline group, n=8) in both anaesthetized and pithed rabbits. Under anaesthetized condition, NRR (percent change) was greater in SNP group than in

CAP group in spite of the fact that blood pressure fell almost to the same extent in SNP and CAP groups. Under pithed condition in which baroreflex was not present, NRR was decreased significantly in CAP group than in Saline group.

These results suggest that one of the mechanisms whereby CAP blunts baroreceptor reflex was that CAP secondarily decreased NRR from sympathetic nerve endings.