

原 著

ACE 阻害剤 (captopril) の血管
拡張作用に対する圧反射の影響

—Captopril, nitroglycerin, milrinone の比較—

和田久泰* 伊藤裕康* 湊口信也*
 長田紀淳* 佐橋照親* 高井国之*
 瀬川知則* 平川千里*

要 旨

Pentobarbital 麻酔・開胸犬を、①全脊髄麻酔 (TSA) を施して圧反射を除去した TSA 群と、②TSA を施していない無処置群の2群に分け、無処置群の平均血圧を約25%低下させる用量の nitroglycerin (NG; 12.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$), milrinone (ML; 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$), captopril (CP; 1 mg/kg) を静注した。その際生ずる全循環充満平均圧 (MCP) の変化から体容量血管に対する作用を、また、全末梢抵抗 (TPR) の変化から体抵抗血管に対する作用を推定し、2群を比較して各薬剤の血管拡張作用に対する圧反射の修飾を検討した。

NG と ML の体容量血管拡張作用は、TSA 群に比べ、無処置群において有意に小さく、その作用は圧反射により減弱していることが示された。一方、体抵抗血管拡張作用は2群間に差を認めなかった。これとは対照的に、CP による血管拡張作用は体容量血管と体抵抗血管ともに2群間で差を認めず、CP は圧反射を誘発し難い薬剤であることが示唆された。

はじめに

各種血管拡張剤は降圧剤として、あるいは血管拡張療法に繁用されている。しかし、血管拡張剤による血圧低下のために圧反射が誘発されて血管が収縮し、薬剤が本来有する血管拡張作用が減弱

していることが推定される。事実、当教室では麻酔・開胸犬にて、nitroglycerin (NG) の静注が圧反射を誘発して血漿カテコラミン濃度が増加し、NG の体容量血管拡張作用が減弱していることを報告している¹⁾²⁾。

本研究では、①全脊髄麻酔 (total spinal anesthesia; TSA) を施して圧反射を除去したイヌ (TSA 群) と②TSA を施していないイヌ (無処置群) に対し、無処置群の平均血圧をほぼ同程度 (約25%) に低下させる用量の NG (12.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$), milrinone (ML; 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$), captopril (CP; 1 mg/kg) を静注し、その血管拡張作用を2群間で比較して圧反射の影響を検討した。

方 法

(1) 実験方法

Fig. 1 に実験方法を示した。実験方法の詳細と

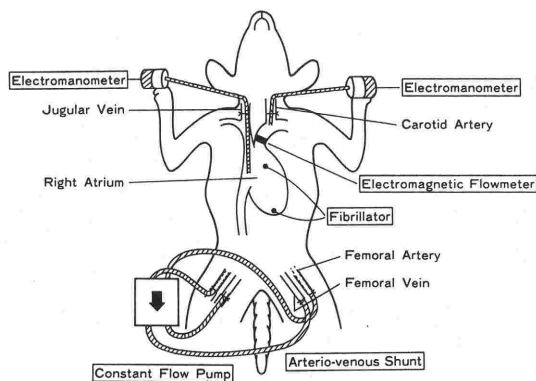


Fig. 1 Experimental arrangements.

*岐阜大学医学部第2内科

再現性は既に報告³⁾⁴⁾しているため、概略のみを記した。

雑種イヌ46頭を用い、pentobarbital (30 mg/kg) 静注麻酔後、人工呼吸下に実験した。左頸動脈から大動脈に、右頸静脈から右房に Cour-nand カテーテルを挿入し、平均血圧 (MBP) と平均右房圧 (RAP) を測定した。また、左側開胸後、大動脈起始部に電磁血流計プローブを装着して心拍出量 (CO) を測定した。全循環充満平均圧 (mean circulatory pressure; MCP) の測定のため、右心耳と心尖部に電極を装着して交流電により心室細動を誘発可能とした。また、両側の股動・静脈をビニールチューブにて連結して2本の動・静脈シャントを作製し、定流量ポンプを設置して動脈血を静脈側に送血可能とした。

全脊髄麻酔 (TSA) はイヌ後頭下を穿刺し、bupivacaine (5 mg/kg) をクモ膜下腔内に注入して施した。その後、直ちに epinephrine を持続静注して MBP を約 100 mmHg に保持した。

(2) 全循環充満平均圧 (MCP) の測定

MCP の測定手技は、交流電 (20 volts, 10 Hz) により心室細動を誘発すると同時に動・静脈シャントを開放し、定流量ポンプを駆動して動脈血を静脈側へ急速に送血した。その結果、MBP は急速に下降、RAP は上昇、両者は等圧に達する。この動・静脈平衡圧が MCP に相当する。MCP 測定後、直ちに心外膜上から直流通電 (25~50 watt·sec) して除細動した。

(3) 全循環充満平均圧 (MCP) による体容量血管伸縮の推定

Guyton⁵⁾ によれば、MCP は体動・静脈系の extra volume の総和を体静脈系の compliance で

除したものにほぼ等しいという。したがって、血液量一定の条件下にて、MCP の低下は、①extra volume の減少 (effective unstressed volume の増大)、あるいは、②体静脈系 compliance の増加によりもたらされ、①、②はいずれも体容量血管の弛緩を反映する。本研究においては、MCP の低下から体容量血管の弛緩を推定し、また、全末梢抵抗 (total peripheral resistance; TPR) の低下から体抵抗血管の拡張を推定した。なお、

$$TPR = (MBP/CO) \times 8 \times 10^4$$

$$[\text{dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}]$$

との式から TPR を算出した。

(4) 実験対象

①nitroglycerin (NG; 12.5 μg/kg) を静注した無処置群 (n=6)、②同 TSA 群 (n=6)、③milrinone (ML; 100 μg/kg) を静注した無処置群 (n=8)、④同 TSA 群 (n=8)、⑤captopril (CP; 1 mg/kg) を静注した無処置群 (n=9)、同 TSA 群 (n=9)。

3剤の用量は、無処置群の MBP を約25%低下させる用量として、予備実験により設定した。各薬剤はいずれも前肢静脈から1分間かけて静注し、静注終了後、MBP が最も低下したと思われる時点にて MCP を測定した。MCP 以外の循環諸量は心室細動を誘発する直前の値を示した。

(5) 統計処理

値はすべて平均値±SEM にて表示し、統計学的検定は、①2値間の比較は paired あるいは non-paired t-test を、②3値間の比較は one-way analysis of variance を用い、Bonferoni 法にて検定した。p<0.05 をもって統計的有意とみなした。

Table 1 Effects of nitroglycerin (NG, 12.5 μg/kg) on hemodynamic parameters

| | MBP (mmHg) | | CO (ml/kg/min) | | TPR (dyne·sec·cm ⁻⁵) | | MCP (mmHg) | |
|--------------------------|---------------|------------|-------------------|-------------|-------------------------------------|----------------|---------------|---------------|
| | C | NG | C | NG | C | NG | C | NG |
| Untreated Group (n=6) | 84 ±2 | 62** ±2 | 82 ±6 | 77* ±6 | 5644 ±544 | 4419** ±466 | 9.3 ±0.5 | 8.8** ±0.5 |
| TSA Group (n=6) | 100 ±2 | 64** ±5 | 105 ±13 | 82** ±10 | 5964 ±945 | 4690* ±710 | 11.4 ±0.5 | 9.5** ±0.5 |

MBP; mean blood pressure, CO; cardiac output, TPR; total peripheral resistance, MCP; mean circulatory pressure, C; control, TSA; total spinal anesthesia, *; 0.01<p<0.05, **; p<0.01, all values are expressed as mean±SEM.

Table 2 Effects of milrinone (ML, 100 µg/kg) on hemodynamic parameters

| | MBP | | CO | | TPR | | MCP | |
|--------------------------|-----------|------------|-------------|-------------|------------------------------|----------------|--------------|----------------|
| | (mmHg) | | (ml/kg/min) | | (dyne·sec·cm ⁻⁵) | | (mmHg) | |
| | C | ML | C | ML | C | ML | C | ML |
| Untreated Group (n=8) | 99 ±3 | 75** ±4 | 106 ±4 | 121** ±4 | 6667 ±411 | 4392** ±301 | 9.6 ±0.2 | 9.4 ±0.2 |
| TSA Group (n=8) | 100 ±1 | 78** ±2 | 123 ±6 | 138** ±7 | 5767 ±410 | 4019** ±302 | 12.0 ±0.2 | 10.1** ±0.3 |

For abbreviations, see Table 1

Table 3 Effects of captopril (CP, 1 mg/kg) on hemodynamic parameters

| | MBP | | CO | | TPR | | MCP | |
|--------------------------|-----------|------------|-------------|------------|------------------------------|----------------|--------------|---------------|
| | (mmHg) | | (ml/kg/min) | | (dyne·sec·cm ⁻⁵) | | (mmHg) | |
| | C | CP | C | CP | C | CP | C | CP |
| Untreated Group (n=8) | 110 ±5 | 81** ±5 | 116 ±11 | 117 ±11 | 7631 ±731 | 5642** ±622 | 9.3 ±0.4 | 7.9** ±0.4 |
| TSA Group (n=8) | 98 ±1 | 69** ±2 | 111 ±9 | 110 ±10 | 6852 ±403 | 4930** ±361 | 11.4 ±0.5 | 9.4** ±0.7 |

For abbreviations, see Table 1

成 績

(1) nitroglycerin (NG; 12.5 µg/kg) 静注による循環諸量の変化

Table 1 に NG による平均血圧 (MBP), 心拍出量 (CO), 全末梢抵抗 (TPR), 全循環充満平均圧 (MCP) の変化を示した. 無処置群, 全脊髄麻酔 (TSA) 群ともに, MBP, CO, TPR, MCP はすべて有意に低下した. なお, MCP と CO の低下は TSA 群においてより著明であった.

(2) milrinone (ML; 100 µg/kg) 静注による循環諸量の変化

Table 2 に ML による循環諸量の変化を示した. 両群ともに, MBP は有意に低下, CO は有意に上昇, TPR は有意に低下した. しかし, MCP は TSA 群にて有意に低下したものの, 無処置群にては明かな変化を認めなかった.

(3) captopril (CP; 1 mg/kg) 静注による循環諸量の変化

Table 3 に CP による循環諸量の変化を示した. 両群ともに MBP は有意に低下したが, CO に明かな変化を認めなかった. TPR と MCP は有意の低下を示した.

(4) 循環諸量変化率の無処置群と TSA 群とにおける比較

Fig. 2 に 3 剤による MBP, CO, TPR, MCP の % 変化率 (%ΔMBP, %ΔCO, %ΔTPR, %ΔMCP) を, 無処置群を open column で, TSA 群を hatched column で示した. %ΔMBP は NG (無処置群: $-26.4 \pm 1.9\%$, TSA 群: $-36.5 \pm 4.4\%$), ML (同一 $-24.4 \pm 2.4\%$, $-21.9 \pm 1.8\%$), CP (同一 $-26.1 \pm 2.8\%$, $-29.8 \pm 1.6\%$) の間に有意差は認めなかったが, NG では無処置群に比べて TSA 群で大きい傾向 ($p < 0.1$) を認めた. %ΔCO は NG により減少 (無処置群: $-5.8 \pm 1.2\%$, TSA 群: $-21.2 \pm 2.4\%$), ML により増加 (同一 $15.2 \pm 2.9\%$, $12.6 \pm 2.3\%$), CP により不変 (同一 $1.4 \pm 2.1\%$, $-1.2 \pm 4.4\%$) と 3 剤間に明かな差異を認めた. 無処置群と TSA 群を比較すると, NG では TSA 群にて低下が著明であったが, ML と CP では 2 群間に差を認めなかった. %ΔTPR は ML (無処置群: $-34.3 \pm 1.3\%$, TSA 群: $-30.4 \pm 1.7\%$), CP (同一 $-26.9 \pm 2.5\%$, $-28.1 \pm 2.7\%$), NG (同一 $-21.9 \pm 1.4\%$, $-19.6 \pm 4.5\%$) の順に大きく, 無処置群の ML と CP, ML と NG との間に有意差を認めた. 無処置群と TSA 群の間には 3 剤とも差を認めなかった. %ΔMCP は, 無処置群では CP ($-15.8 \pm 2.2\%$), NG ($-5.3 \pm 0.7\%$), ML ($-1.5 \pm 2.6\%$) の順であり, CP と NG, CP と ML

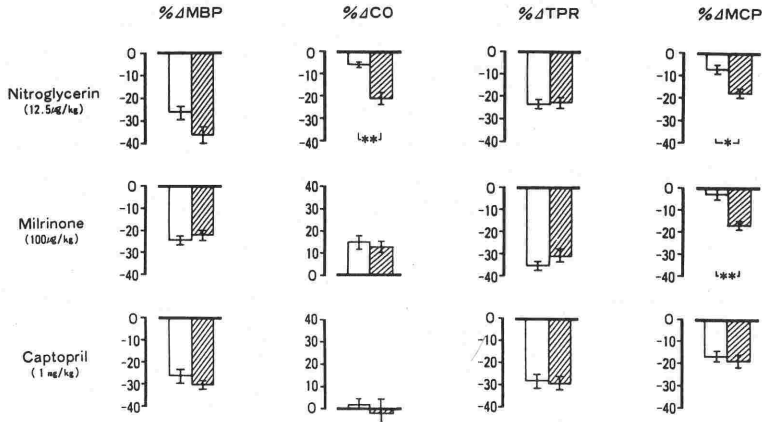


Fig. 2 Comparisons of % Δ MBP, % Δ CO, % Δ TPR and % Δ MCP between untreated group (open columns) and total spinal anesthesia group (hatched columns).

% Δ MBP; % change in mean blood pressure, % Δ CO; % change in cardiac output, % Δ TPR; % change in total peripheral resistance, % Δ MCP; % change in mean circulatory pressure

との間に有意差を認めたが、TSA 群では3剤間に差を認めなかった (CP: $-17.6 \pm 3.9\%$, NG: $-16.5 \pm 3.2\%$, ML: $-16.3 \pm 2.2\%$)。無処置群とTSA 群を比較すると、NG と ML ではTSA 群にて低下が著明であったが、CP では2群間に差を認めなかった。

考 案

圧反射除去下の全脊髄麻酔 (TSA) 群にて、nitroglycerin (NG; $12.5 \mu\text{g}/\text{kg}$), milrinone (ML; $100 \mu\text{g}/\text{kg}$), captopril (CP; $1 \text{ mg}/\text{kg}$) による全循環充満平均圧 (MCP) の低下率 (% Δ MCP) はほぼ等しく、この用量においては、3剤の持つ本来の体容量血管拡張作用はほぼ同等であることが示唆された。一方、NG と ML による % Δ MCP は、TSA 群に比べて無処置群において有意に小さく (Fig. 2), 圧反射による修飾が認められた。

既報²⁾のごとく、NG の静注は無処置群の血漿カテコラミン (epinephrine, norepinephrine) 濃度を有意に増加させたが、TSA 群では不変であった。この成績は、NG の静注により血圧が低下し、圧反射が誘発されてカテコラミンが増加し、その結果、体容量血管が収縮して NG が本来有する体容量血管拡張作用が収縮的に修飾されたことを示唆している。

ML は phosphodiesterase III を阻害すること

により、強心作用に加えて血管拡張作用を有することが、摘出動・静脈において示されている⁶⁾⁷⁾。ML は無処置群の体抵抗血管を拡張させたが、体容量血管拡張作用は明かではなく、本研究に用いた用量では ML の血管拡張作用は体抵抗血管に対して強いことが推定された。しかし、TSA 群にて、ML は明かに両血管を拡張した。ML については血漿カテコラミン濃度を測定していないが、おそらく、無処置群では圧反射が誘発され、増加した交感神経活動により ML の体容量血管拡張作用は収縮的に修飾され、MCP は不変にとどまったものと考えられた。

一方、captopril (CP) の体容量血管拡張作用は無処置群と TSA 群との間に差はなく (Fig. 2), 圧反射による修飾は認められなかった。NG あるいは ML とは異なり、CP は圧反射を誘発し難い薬剤であることが示唆された。当教室では、除神経と電気刺激をおこなった pithed rabbit を用い、CP は交換神経末端からの norepinephrine 遊出を抑制することを示している⁸⁾。この成績から、CP が圧反射を誘発しがたい理由の一つとして、CP が ACE 阻害作用により angiotensin II の生成を抑制し、その結果、交換神経末端に存在する angiotensin II receptor に対する刺激が減少して同 receptor を介する交換神経末端からの norepinephrine 遊出が減少し、圧反射が抑制され

た可能性が考えられた。

全末梢抵抗 (TPR) の %低下率 (% Δ TPR) は ML, CP, NG の順に大であった。これは3剤の用量を無処置群の血圧低下が同等となるように設定したため、心拍出量 (CO) の変化が3剤にて異なり、このような結果になったものと考えられた。しかし、3剤とも % Δ TPR に無処置群と TSA 群との間で有意差を認めなかった。圧反射による修飾が体抵抗血管では明かでなく、体容量血管において顕著であった理由として、①本研究の実験条件下では、圧反射により norepinephrine に比して epinephrine が多く遊出したこと²⁾、② epinephrine は norepinephrine に比して β 受容体刺激効果が強いこと⁹⁾、③体抵抗血管においては、 α 受容体刺激は収縮に、 β 受容体刺激は拡張に働くため、一部相殺されるが、体容量血管においては、 α 受容体刺激は収縮に働くものの、 β 受容体刺激による拡張は非常に弱く、収縮が顕著に現れること³⁾ 等が考えられた。

CO の変化は、NG では減少、ML では増加、CP では不変と対照的な結果であった。NG では体容量血管の拡張による前負荷の低下が著明であったため CO が減少したと考えられ、MCP の低下率が大きかった TSA 群にて、CO の低下率も大であった。この場合、圧反射は CO の維持にも働いていることが示唆された。ML は体抵抗血管の拡張による後負荷の低下が相対的に強く、強心作用も有するため CO が増加したと考えられた。ML による MCP の低下も TSA 群の方が大きいこと、CO の増加が TSA 群にて小さいことが期待されたが、有意差は認められなかった。

ま と め

無処置群と全脊髄麻酔 (TSA) 群に、nitroglycerin (NG; 12.5 μ g/kg), milrinone (ML; 100 μ g/kg), captopril (CP; 1 mg/kg) を静注し、これらの薬剤が惹起する圧反射により、薬剤本来の体容量血管拡張効果がどのように修飾されるか

を検討した。その結果、NG と ML の体容量血管拡張作用は無処置群に比して圧反射を除去した TSA 群において大であった。しかし、CP の体容量血管拡張作用は両群間に差を認めなかった。この成績から、CP は圧反射を誘発しがたい薬剤であることが示唆された。

文 献

- 1) Nagata, K., Ito, H., Minatoguchi, S., et al.: Differential vasodilator effect of nitroglycerin on systemic capacitance and resistance vessels in anesthetized dogs, and the mechanism of its action. *Jpn. Circ. J.* 53:1371-1381, 1989.
- 2) 伊藤裕康, 長田紀淳, 湊口信也ほか: ニトログリセリン静注が血漿カテコラミン濃度におよぼす影響. *循環制御*, 12: 279-283, 1991.
- 3) Hirakawa, S., Ito, H., Kotoo, Y., et al.: The role of alpha and beta adrenergic receptors in constriction and dilation of the systemic capacitance vessels; a study with measurements of the mean circulatory pressure in dogs. *Jpn. Circ. J.* 48: 620-632, 1984.
- 4) Ito, H., and Hirakawa, S.: Effects of vasodilators on the systemic capacitance vessels; a study with the measurement of the mean circulatory pressure in dogs. *Jpn. Circ. J.*, 48:388-404, 1984.
- 5) Guyton, A. C., Jones, C. E., and Coleman, T. G.: *Circulatory physiology: Cardiac output and its regulation*, Second Edition. Saunders, Philadelphia, 1973, pp. 173-302.
- 6) Kauffman, R. F., Schenck, K. W., Utterback, G. U., et al.: In vitro vascular relaxation by new inotropic agents; relationship to phosphodiesterase inhibition and cyclic nucleotides. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 242:864-872, 1987.
- 7) Morgan, J. P., Gwathmey, J. K., DeFeo, T. T. et al.: The effects of amrinone and related drugs on intracellular calcium in isolated mammalian cardiac and vascular smooth muscle. *Circulation*, 73:65-77, 1986.
- 8) 湊口信也, 伊藤裕康, Henryk Majewski: 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. *循環制御*, 12: 459-463, 1991.
- 9) Norman Weiner: Norepinephrine, epinephrine and the sympathomimetic amines. In: *The pharmacological basis of therapeutics*. eds. by Gilman, A. G., Goodman, L. S., Rall, T. W., et al. Macmillan publishing, New York, 1985, pp. 151-159.

**Influence of baroreceptor reflex on vasodilator action of
ACE inhibitor (captopril), a comparison between
captopril, nitroglycerin and milrinone**

Hisayasu Wada, Hiroyasu Ito, Shinya Minatoguchi
Kijun Nagata, Teruchika Sahashi, Kuniyuki Takai
Tomonori Segawa and Senri Hirakawa

The 2nd Department of Internal Medicine, Gifu University School of
Medicine, 40 Tsukasa-machi, Gifu 500, Japan

To evaluate the effects of baroreceptor reflex on vasodilator action of nitroglycerin (NG, 12.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$), milrinone (ML, 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$) or captopril (CP, 1 mg/kg), we examined the dilation of systemic resistance and capacitance vessels induced by these drugs in both (1) TSA group where the total spinal anesthesia (TSA) was done to eliminate baroreceptor reflex and (2) the untreated group without TSA. The doses of each drug used in this study were those required to decrease the mean blood pressure by about 25% in the untreated group. We estimated the dilation of the systemic capacitance and resistance vessels from a fall in the mean circulatory pressure and that in the

total peripheral resistance, respectively, and comparisons were made between TSA and untreated groups.

The vasodilator effects of NG or ML on the systemic capacitance vessels in TSA group were greater than those in the untreated group, but there was no significant difference in the vasodilator effects of NG or ML on the systemic resistance vessels between 2 groups. There was no significant difference in the vasodilator effects of CP on the systemic capacitance and resistance vessels between 2 groups.

These results suggest that CP hardly induces baroreceptor reflex.

Key words: Baroreceptor reflex, captopril, nitroglycerin, milrinone, systemic capacitance vessel