

アンジオテンシン1変換酵素抑制薬： SQ14225の全身および腎循環におよぼす影響

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8968

アンジオテンシン I 変換酵素抑制薬

SQ 14225 の全身および腎循環におよぼす影響

金沢大学医学部内科学第一講座 (主任: 服部 信教授)

北 林 矢 一

(昭和57年 1月10日受付)

本論文の要旨は第23回日本腎臓学会総会 (1980年11月, 東京) ならびに第8回国際腎臓学会 (1981年6月, アテネ) において発表した。

SQ 14225 による変換酵素抑制の全身ならびに腎循環に対する急性効果を麻酔イヌ 2 群について検討した。SQ 14225 を 1 mg/kg + 1 mg/kg/h で経静脈的に投与した第 1 群では全末梢抵抗の低下に伴う降圧がみられたが、心拍出量、心拍数は不変であった。同時に腎血管抵抗は減弱し、血圧下降にもかかわらず腎血流量、糸球体濾過量に変化はなかった。第 2 群では生理的食塩水、[Sar¹, Ile⁸] アンジオテンシン II (A II A, 10-20 ng/min) あるいはアプロチニン (10000 KIU/kg + 3800 KIU/min) の腎動脈内注入時における SQ 14225 (1 mg/kg + 1 mg/kg/h) の静脈内投与の効果をみた。生理的食塩水のみを注入した群では、SQ 14225 により降圧とともに腎血管抵抗の低下がみられ、腎血漿流量は増加傾向を示した。腎動脈内に A II A を注入した群では、昇圧ならびに腎血管抵抗の増強による腎血漿流量の減少がみられた；SQ 14225 を投与すると、血圧は下降したが、腎循環の諸指標に変化はなかった。腎動脈内にアプロチニンを注入した群では、軽度の血圧上昇および糸球体濾過量の増加がみられたが、腎血管抵抗および腎血漿流量の変化はなかった；SQ 14225 投与により血圧は下降し、同時に腎血管抵抗の減弱に伴ない腎血漿流量の増加傾向がみられた。SQ 14225 投与により糸球体濾過量、尿中ナトリウム・カリウム排泄量はいずれも変化しなかった。SQ 14225 投与により血漿レニン活性の上昇がみられたが、血漿アルドステロン濃度は不変であった。腎動脈内の A II A 注入はレニン分泌を抑制したが、SQ 14225 によるレニン分泌の促進に影響しなかった。以上の成績により、SQ 14225 投与による降圧時には末梢血管抵抗の減弱とともに腎血管拡張が生じるため腎血流の減少はみられないことが判明した。またナトリウム欠乏のない状態では A II A は腎動脈内注入時に agonistic な作用を呈し、腎血管収縮に働くことも示された。アプロチニン前処置により SQ 14225 の腎血管に対する作用に変化のなかったことより、SQ 14225 による腎血管拡張にカリクレイン・キニン系は重要な役割を果していないものと考えられる。

Key words renal hemodynamics; SQ14225; renin-angiotensin system; kallikrein-kinin system.

SQ 14225 (カプトプリル) は経口投与可能なアンジオテンシン I 変換酵素抑制薬であり¹⁾、その降圧効果はすでに各種高血圧において報告されている²⁾⁻⁴⁾。SQ 14225 はとくに悪性高血圧、腎血管性高血圧等のレニン

依存性高血圧に著効を示すことが多いが⁴⁾⁻⁶⁾、これは本薬剤の主たる降圧機序がレニン・アンジオテンシン系の抑制にあるためと考えられている^{4), 7)}。しかしキニン分解酵素の 1 つであるキニナーゼ II はアンジオテンシ

Effects and the Mode of Action of Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitor (SQ 14225) on Systemic and Renal Hemodynamics in Anesthetized Dogs. **Yaichi Kitabayashi**, Department of Internal Medicine (I), (Director: Prof. N. Hattori), School of Medicine, Kanazawa University.

ンI変換酵素と同一のものであることより⁸⁾、ブラディキニンの増加に基づく降圧もありうると考えられ、実際、低レニン性高血圧における降圧効果も報告されている^{9),10)}。さらに上記以外の別の機序を示唆する報告もみられ^{9),10)}、本薬剤の降圧機序についてはまだ一致した見解がえられていない。一方腎機能についてはSQ 14225により血圧が下降するにもかかわらず糸球体濾過量は減少せず、腎血流量はむしろ増加するとの報告が多くみられる^{11)~16)}。しかしSQ 14225の腎循環におよぼす影響についてもその作用機序についてはレニン・アンジオテンシン系、カリクレイン・キニン系に加えプロスタグランディンの関与が考えられているが¹⁵⁾、全身循環についてと同様まだ意見の一致をみていない。

今回の研究では、まずSQ 14225による腎循環の変化を全身循環の変化と関係づけて観察し、SQ 14225の各循環に対する作用の特徴について検討した。ついでレニン・アンジオテンシン系の特異的拮抗薬とされているアンジオテンシンIIアナログあるいはカリクレイン・キニン系の抑制薬であるアプロチニンの腎動脈内注入によりSQ 14225の腎循環に対する作用がどのように修飾されるかを調べ、本薬剤の腎機能に対する作用の特徴、さらに作用機序について検討した。

対象および方法

実験I：SQ 14225の全身ならびに腎循環に対する作用

実験には体重10.5~16.0 kgの雑種成熟イヌ15頭を用いた。イヌは塩酸ケタミン5 mg/kg筋注で前処置のち、ペントバルビタールナトリウム30 mg/kg静注により麻酔した。なお実験中はペントバルビタールの追加静注を行ない、麻酔深度を一定に保つようにした。実験に先だち水道水50 ml/kgを胃ゾンテより注入してイヌを利尿状態においた。大腿動脈に血圧測定と採血用のカテーテルを、大腿静脈に薬剤注入用のカテーテルを挿入した。肘静脈にはパラアミノ馬尿酸ソーダ(以下PAHと略)およびクレアチニンの持続点滴用にカテーテルを挿入した。まずPAH 8 mg/kg、クレアチニン30 mg/kgを初回投与量(生理的食塩水として5 ml)として静注後、PAHを0.25 mg/kg/min、クレアチニンを0.57 mg/kg/minの速度(生理的食塩水として1.5 ml/min)で持続点滴静注した。ついで左側腹部切開を行ない、左尿管に採尿用のカテーテルを挿入した。さらに右第4肋間にて開胸し、大動脈基部に電磁流量計(日本光電製MF-2)を装着し、心拍出量(cardiac output: CO)測定用とした。血圧および心拍数(heart rate: HR)は電気血圧計(日本光電製MP-4)にて測定し、平均血圧(mean blood pressure: MBP)を拡

張期血圧+脈圧/3により求め、これを腎灌流圧(renal perfusion pressure: RPP)とみなし、全末梢抵抗(total peripheral resistance: TPR)はMBP/COにより算出した。糸球体濾過量は外因性クレアチニンクリアランス((creatinine clearance: C_{cr})により、腎血漿流量はパラアミノ馬尿酸クリアランス(p-aminohippuric acid clearance: C_{PAH})により測定し、濾過率(filtration fraction: FF)を C_{cr}/C_{PAH} で、腎血管抵抗係数をMBP/ C_{PAH} で算出した。クリアランスは左側腎のみについて検討し、10分間採尿を2回行ない、中間点で採血した。実験準備が終了後少なくとも1時間以上経て、尿量が一定した後、まず対照期の血行動態の測定およびクリアランス実験を行なった。さらにSQ 14225の投与開始10分後に血行動態を、30分後に血行動態およびクリアランスを測定した。SQ 14225は初回1 mg/kgを5 mlの生理的食塩水に溶解し静注後、1 mg/kg/hの速度(生理的食塩水として0.19 ml/min)で持続注入した($n=11$)。対照群($n=4$)にはSQ 14225のかわりに生理的食塩水のみをSQ 14225投与群と同量となるように初回投与につづいて持続注入し、10分後、30分後にSQ 14225投与群と同様の測定を行なった。

実験II：[Sar¹, Ile⁸]アンジオテンシンII(以下A II Aと略)あるいは、アプロチニン(トラジロール[®]、バイエル薬品)の腎動脈内注入時のSQ 14225の腎機能に対する作用

体重11.5~16.5 kgの雑種成熟イヌ28頭を用いた。これらを左腎動脈内に生理的食塩水のみを注入した対照群($n=7$)、A II Aを注入したA II A群($n=14$)、アプロチニンを注入したアプロチニン群($n=7$)の3群にわけ、SQ 14225の静脈内投与による血圧、腎機能、血漿レニン活性(plasma renin activity: PRA)、血漿アルドステロン濃度(plasma aldosterone concentration: PAC)の変化について検討した。

実験Iと同様に麻酔を行ない、大腿動脈および大腿静脈にカテーテルを挿入した。左側腹部切開を行ない、左尿管に採尿用のカテーテルを挿入し、さらに左腎動脈に薬剤注入用とするための27ゲージ針を刺入した。クリアランス測定のため実験Iと同様にクレアチニンおよびPAHの点滴静注を行なった。実験準備終了後1時間以上経て、尿量が一定となった後、以下にのべる各実験期に10分間クリアランスをそれぞれ2回おこなひ、中間に採血し、クレアチニン、PAH、PRA、PAC測定用とした。まずSQ 14225投与前に左腎動脈内に生理的食塩水のみをTruth万能注入器B-1を用いて0.38 ml/minの速度で持続注入し、対照期のクリアランスを測定した。対照群ではそのまま生理的食塩水の腎動脈内注入を継続し、A II A群ではA II Aを10また

は 20 ng/0.38 ml/min (A II A 10 ng 群; n=7, 20 ng 群; n=7), アプロチニン群ではアプロチニンを腎動脈内に 10000 kallikein - inhibiting units/kg の初回投与後 3800 kallikein - inhibiting units/0.38 ml/min で持続注入し, 20 分後よりクリアランスを施行した。ついで SQ 14225 を実験 I と同様に (1 mg/kg+1 mg/kg/h) 経静脈的に投与し, 30 分後よりクリアランスを行なった。なお腎機能としては C_{cr} , C_{PAH} の他に, 尿中ナトリウムおよびカリウム排泄量 (urinary excretion of sodium: $U_{Na}V$ および urinary excretion of potassium: U_KV) を測定し, 腎血流量 (renal blood flow: RBF) を C_{PAH} ならびにヘマトクリット (hematocrit: Ht) より $C_{PAH}/1-Ht$ により, さらに腎血管抵抗 (renal

vascular resistance: RVR) を MBP/RBF により算出した。

PRA および PAC はミドリ十字 (株) の Kit を用いて radioimmunoassay 法により測定した。

成績は mean $\pm$ SEM で示し, 推計学的処理は実験各期の値をそれぞれ対とした t 検定法により行なった。

成 績

実験 I: 時間的経過による全身ならびに腎循環の変化を観察した対照実験では, 表 1 に示すように初回クリアランスの 30 分後に CO, C_{PAH} の減少傾向, TPR, MBP/ C_{PAH} の増加傾向を認めたが, その他の指標に変化はみられなかった。

Table 1. Effects of intrarenal infusion of saline on systemic and renal hemodynamics, plasma renin activity (PRA) and plasma aldosterone concentration (PAC).

		Control	0.9% saline infusion	
			10 min	30 min
MBP	mmHg	91.0±9.2	92.0±11.3	96.4±13.1
CO	ml/min	1325±87	1225±166	1188±153
TPR	mmHg•sec/ml	4.12±0.32	4.73±0.96	5.13±1.11
HR	beats/min	165±13	————	158±18
MBP/C _{PAH}	mmHg•min/ml	1.068±0.109	————	1.353±0.247
C _{PAH}	ml/min	89.4±17.2	————	74.7±12.7
C _{cr}	ml/min	25.3±3.9	————	24.1±2.1
FF		0.301±0.050	————	0.348±0.068
PRA	ng/ml/h	6.85±2.85	————	6.29±3.32
PAC	ng/dl	18.5±8.5	————	20.8±8.9

Values are means $\pm$ SEM; n=4. MBP=mean blood pressure; CO=cardiac output; TPR=total peripheral resistance; HR=heart rate; C_{PAH} =p-aminohippuric acid clearance; C_{cr} =creatinine clearance; FF=filtration fraction.

Table 2. Effects of administration of SQ14225 on systemic and renal hemodynamics, plasma renin activity (PRA) and plasma aldosterone concentration (PAC).

		Control	SQ14225 infusion	
			10 min	30 min
MBP	mmHg	102.5±4.8	81.0±5.8**	88.2±5.4**
CO	ml/min	1690±72	1818±108	1655±131
TPR	mmHg·sec/ml	3.69±0.23	2.77±0.28**	3.28±0.39
HR	beats/min	149±10	————	157±11
MBP/C _{PAH}	mmHg·min/ml	0.977±0.079	————	0.872±0.105*
C _{PAH}	ml/min	108.4±9.7	————	110.0±10.5
C _{cr}	ml/min	26.4±2.2	————	26.2±2.6
FF		0.256±0.029	————	0.251±0.029
PRA	ng/ml/h	7.86±1.20	————	13.88±2.45*
PAC	ng/dl	26.4±5.1	————	20.2±4.7

Values are means $\pm$ SEM; n=11.

Abbreviations are as in Table 1.

Significance vs. control data: *p<0.025; **p<0.01.

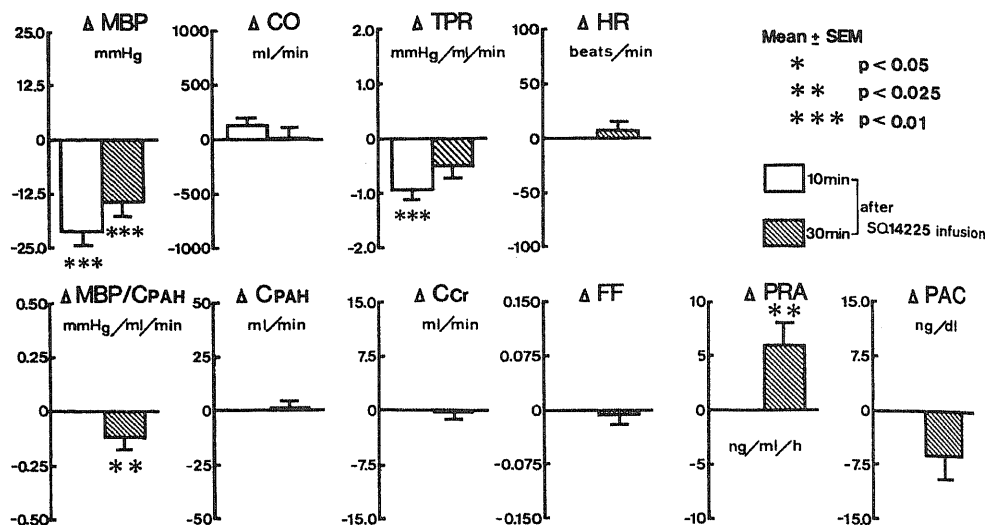


Fig. 1. Changes in systemic and renal hemodynamics, plasma renin activity (PRA) and plasma aldosterone concentration (PAC) elicited by administration of SQ 14225 in dogs. MBP=mean blood pressure; CO=cardiac output; TPR=total peripheral resistance; HR=heart rate; C_{PAH} =p-aminohippuric acid clearance; C_{cr} =creatinine clearance; FF=filtration fraction.

SQ 14225 を投与した成績では、表 2、図 1 に示すように投与 10 分後に TPR が 0.93 ± 0.16 mmHg/ml/min 低下し、MBP は 21.5 ± 3.0 mmHg 下降した。30 分後には TPR に減少傾向がみられ、MBP は有意に下降していた。一方 CO, HR には変化はみられなかった。腎循環については 30 分後に MBP/ C_{PAH} の有意の低下が認められたが、 C_{PAH} , C_{cr} , FF に変化はなかった。PRA の増加は著明で、増加率は $109 \pm 35\%$ であった ($P < 0.025$)。

実験 II (表 3、図 2)：腎動脈内に生理的食塩水のみを注入した対照群では、SQ 14225 投与により RPP は 11.4 ± 4.0 mmHg 下降したが、RVR は 0.172 ± 0.052 mmHg $\cdot$ min/ml 減少し、 C_{PAH} は 8.7 ± 5.5 ml/min 増加する傾向を示した ($0.1 < P < 0.2$)。 C_{cr} は不変で、FF は 0.302 ± 0.049 より 0.251 ± 0.042 と明らかに低下した。 $U_{Na}V$, U_kV に変化はみられなかった。PRA は実測値では 21.85 ± 9.07 ng/ml/h 増加する傾向を示すにとどまったが ($0.05 < P < 0.1$)、変化率では $202 \pm 72\%$ 有意に増加した ($P < 0.05$)。PAC は不変であった。

腎動脈内に A II A を 10 ng/min で注入した群では、A II A 注入により RPP は 8.0 ± 1.2 mmHg, RVR は 0.168 ± 0.053 mmHg $\cdot$ min/ml いずれも有意に上昇した。 C_{cr} に変化はなく、 C_{PAH} は 9.2 ± 4.1 ml/min 減少する傾向を示したため ($0.05 < P < 0.1$)、FF は 0.278 ± 0.17 より 0.323 ± 0.020 と有意に上昇した。PRA は 7

頭中 6 頭で低下し、平均で 2.92 ± 2.37 ng/ml/h 低下したが、その差は推計学上有意ではなかった。SQ 14225 を投与すると、RPP は 13.0 ± 3.6 mmHg 下降したが、RVR, C_{PAH} , C_{cr} , FF はいずれも不変であった。PRA は 18.58 ± 9.21 ng/ml/h 上昇する傾向を示した ($0.05 < P < 0.1$)。A II A 注入あるいは SQ 14225 投与による PAC, $U_{Na}V$, U_kV の変化はみられなかった。

腎動脈内に A II A を 20 ng/min で注入した群では、A II A 注入により RPP は 5.6 ± 3.2 mmHg の上昇傾向を示し ($0.1 < P < 0.2$)、RVR は 0.199 ± 0.061 mmHg $\cdot$ min/ml の有意の上昇を示した。 C_{PAH} は 16.4 ± 5.1 ml/min 減少したが、 C_{cr} , FF, $U_{Na}V$, U_kV に変化はなかった。PRA は A II A 注入により 3.67 ± 1.09 ng/ml の有意の低下を示したが、PAC は不変であった。SQ 14225 投与により RPP は 11.1 ± 3.7 mmHg の有意の低下を示したが、RVR, C_{PAH} , C_{cr} , FF, $U_{Na}V$, U_kV , PAC に変化はなかった。SQ 14225 により PRA は、 7.16 ± 3.1 ng/ml/h より 20.42 ± 10.07 ng/ml/h と上昇する傾向を示した ($0.1 < P < 0.2$)。

A II A を注入した両群における PRA は、対照期には 11.55 ± 3.09 ng/ml/h であったが、A II A の腎動脈内注入により有意に低下し、 8.25 ± 2.38 ng/ml/h となった ($P < 0.025$)。SQ 14225 により PRA は有意に上昇し、 24.15 ± 7.51 ng/ml/h となった ($P < 0.025$)。対照期に比し SQ 14225 注入時の PRA は 12.61 ± 5.64 ng/

Table 3. Effects of administration of SQ14225 on renal function, plasma renin activity (PRA) and plasma aldosterone concentration (PAC) in dogs with intrarenal infusion of 0.9% saline alone (n=7), [Sar¹, Ile⁸] angiotensin II (10 ng/min, n=7; 20 ng/min, n=7) and aprotinin (n=7).

		0.9% Saline	AIIA 10ng/min	AIIA 20ng/min	Aprotinin
RPP mmHg	Control	107.1±5.1	108.4±7.7	98.6±3.6	105.1±4.4
	Pre-SQ	—	116.4±7.1***	104.2±5.1	109.0±3.7*
	Post-SQ	95.8±5.2**	103.4±5.5 ^c	93.1±6.8 ^b	94.2±5.5 ^c
RVR mmHg·min/ml	Control	0.802±0.072	0.765±0.120	0.671±0.096	0.851±0.104
	Pre-SQ	—	0.934±0.130**	0.871±0.127*	0.913±0.096
	Post-SQ	0.629±0.037*	0.827±0.063**	0.766±0.084	0.684±0.076 ^a
C _{PAH} ml/min	Control	86.4±10.1	91.8±6.4	96.9±11.0	84.1±12.5
	Pre-SQ	—	82.6±7.6	80.5±10.0**	78.7±10.0
	Post-SQ	95.0±9.3	79.7±4.6	78.5±8.8*	86.9±12.0
C _{cr} ml/min	Control	27.3±2.5	25.0±1.1	24.9±4.1	27.7±3.0
	Pre-SQ	—	26.0±1.1	24.2±3.5	29.7±3.2*
	Post-SQ	25.5±1.3	26.6±0.8	24.7±3.6	30.2±3.1*
FF	Control	0.302±0.049	0.278±0.017	0.270±0.029	0.349±0.037
	Pre-SQ	—	0.323±0.020**	0.303±0.023	0.385±0.030
	Post-SQ	0.251±0.042***	0.342±0.021**	0.328±0.043	0.352±0.034
U _{Na} V μEq/ml	Control	41.5±9.8	67.0±28.8	69.6±15.9	61.0±18.2
	Pre-SQ	—	59.1±23.7	59.6±13.2	65.1±19.9
	Post-SQ	33.0±17.4	64.4±20.0	65.3±17.8	59.1±13.9
U _K V μEq/ml	Control	15.6±1.8	19.8±4.3	21.7±3.6	22.3±1.7
	Pre-SQ	—	19.3±3.5	19.8±2.5	15.5±1.7
	Post-SQ	16.7±1.3	23.4±3.1	23.8±3.8	13.9±1.5
PRA ng/ml/h	Control	13.68±5.84	12.22±5.28	10.86±4.08	19.27±7.10
	Pre-SQ	—	9.31±4.07	7.19±3.10*	18.03±6.32
	Post-SQ	35.53±10.49	27.89±12.55	20.42±10.07	43.85±7.99** ^b
PAC ng/dl	Control	25.4±4.0	24.5±7.6	20.4±4.2	26.4±7.4
	Pre-SQ	—	26.1±5.3	21.7±4.6	23.1±4.5
	Post-SQ	28.0±3.2	25.1±2.9	20.5±3.4	16.5±3.5

Values are means±SEM. RPP=renal perfusion pressure; U_{Na}V=urinary sodium excretion; U_KV=urinary potassium excretion; RVR=renal vascular resistance; Pre-SQ=before SQ14225 infusion; post-SQ=during SQ14225 infusion; others are as in Table 1.

Significance vs. control data: *p<0.05; **p<0.025; ***p<0.01.

Significance vs. pretreatment data: a, p<0.05; b<0.025; c, p<0.01

ml/hの有意の上昇を示した (P<0.05)。

アプロチニンを注入した群では、アプロチニン注入により RPP は 3.91 ± 1.58 mmHg 有意に上昇したが、RVR に一定した変化はなく、C_{PAH} も不変であった。C_{cr} はわずかながら 2.0 ± 0.8 ml/min 増加したが、FF は不変であった。U_{Na}V、U_KV、PRA、PAC に変化はなかった。SQ 14225 投与により RPP は 14.8 ± 3.6 mmHg 下降したが、RVR は 0.229 ± 0.083 mmHg·min/ml 減少し、C_{PAH}、C_{cr}、FF に変化はみられなかった。PRA は SQ 14225 投与により著しく増加し、増加率は $234 \pm 81\%$ であった (P<0.05)。U_{Na}V、U_KV、PAC は不変であった。

考 察

実験 I では、全身ならびに腎循環の変化を平行して観察するため、開胸、開腹を施行するというかなりの侵襲を加えた。しかし手術操作後の時間的経過をみた対照実験の成績から、今回の実験に要した時間内では全身ならびに腎循環の各指標、PRA、PAC のいずれについても大きな変化のないことが確認された。

実験 I の SQ 14225 投与 10 分後の成績から、麻酔正常血圧イヌにおける本薬剤による著明な降圧効果は末梢血管抵抗の低下に基づくことが明らかである。末梢血管抵抗は SQ 14225 投与 30 分後にも低下傾向を示し

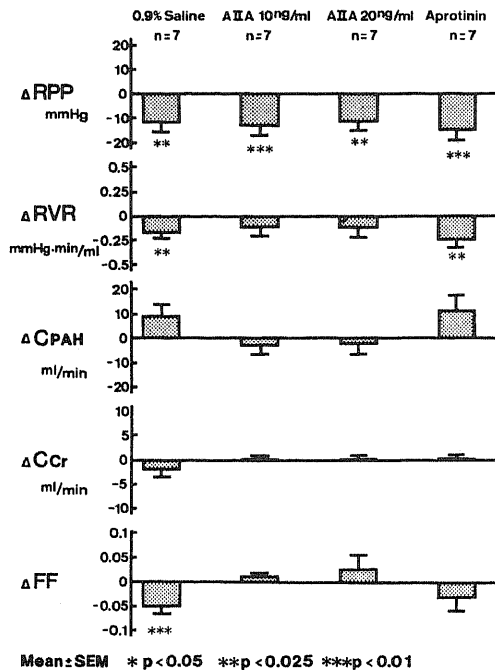


Fig. 2. Changes in renal function elicited by administration of SQ 14225 in dogs with intrarenal infusion of 0.9% saline alone, [Sar¹, Ile⁸] angiotensin II (10 ng/min, n=7; 20 ng/min, n=7) and aprotinin (n=7). RPP=renal perfusion pressure; RVR=renal vascular resistance; others are as in Fig. 1.

ていた。また心拍出量に変化はなく、降圧にともなう心拍数の増加のほとんどないことも明らかにされた。このような血行動態の変化はすでに動物実験^{17), 18)}および高血圧患者^{19), 20)}においても報告されており、SQ 14225は血行動態上高血圧の治療に適した薬剤であると考えられる。ブラディキニンによる降圧には心拍数ならびに心拍出量の著明な増加がみられることが知られているが²¹⁾、今回の実験 I ではこのような変化はみられず、SQ 14225による降圧にカリクレイン・キニン系が主要な役割を果たしているものとは考え難い。また圧受容体はSQ 14225投与時にも十分に機能することがヒトにおいて報告されているので¹⁹⁾、反射性頻脈のみられないことを圧受容体機能の変化によっては説明しえないものと考えられる。腎循環についてはSQ 14225投与30分後において、かなりの降圧にかかわらず C_{PAH} 、 C_{cr} に変化のなかった点はSQ 14225による腎血管拡張によるものと考えられ、この点も本薬剤を臨床的に使用する際の一つの利点であると考えられる。

実験IIの生理的食塩水のみを腎動脈内に注入した対

照群においても、実験Iと同様SQ 14225による降圧効果とともにRVRの明らかな低下がみられた。 C_{cr} は不変であったが、 C_{PAH} は10%増加する傾向を示した。このような腎血流増加作用はイヌ^{11), 12)}およびラット^{13), 14)}において認められているが、高血圧患者においては逆に減少する例もあると報告された²²⁾。しかしその他の報告では、高血圧患者においても腎血流は増加するとの報告が多く^{4), 14), 15)}、とくに体液量の減少し、レニン・アンジオテンシン系が賦活された条件下で腎血管拡張作用が顕著になると考えられている^{14)~16)}。

A II Aを腎動脈内に注入した群においては、A II Aは20 ng/minのみならず10 ng/minの注入速度にても全例でRVRを増大させた。すなわち今回の実験条件下ではA II Aがagonisticに働いていたことが明らかである。教室の野村ら²³⁾は、A II Aを腎動脈内に20 ng/minで注入した際にRVRの減弱、 C_{PAH} の増加を認め、antagonisticな作用がみられたことを報告した。今回の成績との相違は、彼らの実験ではイヌの $U_{Na}V$ が6.5 μ Eq/minで、ナトリウム欠乏状態にあったこと、さらにアンジオテンシンIIの腎動脈内注入後にA II Aを投与しているが、アンジオテンシンIIによるRVRの上昇がわずかながら残ったままであり、A II Aがantagonisticに作用しやすかったことの両者によるものと考えられる。

A II Aの腎動脈内注入を継続した条件下において、SQ 14225は対照群におけると同程度の降圧効果を示したが、腎血流の増加はみられなかった。A II Aのagonisticな作用による腎血管床の変化に対してSQ 14225は有効に働きえなかったものと考えられる。

アプロチニンの腎動脈内注入により軽度ながら有意の昇圧がみられた。これは血圧の調節にカリクレイン・キニン系が関与している可能性を示唆しているものと考えられる。同様の成績は高血圧患者²⁴⁾およびラット²⁵⁾において報告されている。また腎血管抵抗の変化はみられなかったが、 C_{cr} はわずかながら有意に上昇したことから比較的restingの状態でもカリクレイン・キニン系が腎機能の調節に一部関与している可能性が考えられる。このように腎内のカリクレイン・キニン系を抑制した状態でSQ 14225を投与しても、SQ 14225は腎循環に対して対照群におけるとほぼ同様の作用を示すことが明らかにされた。すなわちRPPのかんりの低下にもかかわらずRVRは著明に減少し、 C_{PAH} は14%増加する傾向を示した。したがってSQ 14225の腎循環に対する作用の主要な部分はカリクレイン・キニン系を介するものではない可能性が考えられる。

Mimranら¹⁶⁾はナトリウム欠乏のラットで[Sar¹, Ile⁸]アンジオテンシンIIとSQ 14225の腎循環に対する作用

の類似性を認め、SQ 14225 の主たる作用機序はレニン・アンジオテンシン系を介するものであるとし、今回の成績と同様、カリクレイン・キニン系の関与を否定している。彼らの実験では、アンジオテンシン II アナログは antagonistic な作用を呈しており、今回の成績との相違は、種の差、ナトリウム欠乏の有無に加え、用いたアナログの種類の差異によるものと考えられる。すなわち今回用いた $[\text{Sar}^1, \text{Ile}^8]$ アンジオテンシン II は $[\text{Sar}^1, \text{Ala}^8]$ アンジオテンシン II と比較し、腎循環に対する agonistic な作用が明らかに強いことが Sugawara ら²⁶⁾により報告されている。 $[\text{Sar}^1, \text{Ile}^8]$ アンジオテンシン II の腎内血中濃度は、今回の注入量では $0.064-0.127 \text{ ng/ml}$ と計算され、彼らが用いた $10-60 \text{ ng/ml}$ に比し極めて低く、また今回の成績で $U_{\text{Na}}V$ が $10 \mu\text{Eq/min}$ 以下とナトリウム欠乏状態にあった3頭についてみても全例で agonistic な作用がみられた。したがって $[\text{Sar}^1, \text{Ile}^8]$ アンジオテンシン II による腎内レニン・アンジオテンシン系の抑制は特殊な条件下でのみ可能のように考えられ、本アナログはこのような目的には適していないように思われる。

SQ 14225 の尿中電解質排泄に対する作用については、カリウム排泄の低下が報告されており、アンジオテンシン II の産生低下によりアルドステロン分泌が減少するためと考えられている^{7), 12), 27)}。一方尿中ナトリウム排泄については増加するとするもの^{3), 27)}、一定の傾向がみられないとするものがある⁷⁾。動物実験ではイヌ腎動脈にアンジオテンシン I 変換酵素抑制薬 (SQ 20881) を注入した際に腎血流増大に基づくナトリウム利尿のみられることが報告されている²⁸⁾。今回の成績ではナトリウム、カリウムのいずれについても尿中排泄量に SQ 14225 投与による変化はみられなかった。これは SQ 14225 の注入時間が比較的短かく、血中半減期が30分である²⁹⁾アルドステロンの低下をもたらずにいたらなかったこと、また本実験では全身投与に伴う血圧低下があり、腎血流増加が著明とはならなかったことによる可能性が考えられる。

本実験でみられた SQ 14225 による PRA の上昇はこれまでの報告^{2)-4), 7), 12), 27)}と一致する成績である。PRA 上昇の機序についてはアンジオテンシン II の低下により short-loop negative feedback 機構を介するレニン分泌抑制が減弱するためと一般に考えられている³⁰⁾。また A II A の腎動脈内注入により PRA の低下がみられたが、これは A II A が上記の short-loop negative feedback 系についても agonistic に作用したことによる可能性が考えられる。A II A 注入時にみられた SQ 14225 による PRA 上昇は、対側腎での A II A 濃度がレニン分泌を抑制するに充分ではなかったことでは

説明しうるものと考えられる。

結 論

麻酔イヌについて、SQ 14225 の全身ならびに腎循環に対する作用を検討し、以下の結論をえた。

1) SQ 14225 による降圧は末梢血管抵抗の低下に基づくものであるが、心拍出量、心拍数の変化を伴わなかった。同時に腎血管拡張もみられるため腎血漿流量、糸球体濾過量は低下しなかった。

2) $[\text{Sar}^1, \text{Ile}^8]$ アンジオテンシン II はナトリウム欠乏のない状態では $10-20 \text{ ng/min}$ での腎動脈内投与により agonistic な作用を示し、腎血管収縮に働き、また short-loop negative feedback 系を介してレニン分泌抑制に働くものと考えられる。このような腎循環の変化は SQ 14225 投与によっても変化しなかった。

3) アプロチニンの腎動脈内注入により軽度の昇圧反応がみられた。アプロチニン注入後も SQ 14225 により降圧と同時に腎血管拡張がみられ、腎血流量は増加傾向を示した。SQ 14225 の腎循環に対する作用は対照群とアプロチニン投与群で同一のパターンを示した。

以上の成績から、SQ 14225 は主としてレニン・アンジオテンシン系を介して腎血管拡張に働くものと考えられ、カリクレイン・キニン系を介する作用はあるとしてもわずかであると考えられる。

謝 辞

稿を終るにあたり、終始ご懇篤なるご指導とご校閲を賜った恩師服部信教授ならびに野村岳而前助教授(現久留米大学教授)に対し衷心より感謝の意を捧げます。また終始ご指導いただいた教室高島利一博士ならびに実験にご協力いただいた高血圧班各位に深く感謝いたします

文 献

- 1) Ondetti, M. A., Rubin, B. & Cushman, D. W.: Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: new class of orally anti-hypertensive agents. *Science*, **196**, 441-444 (1977).
- 2) Gavras, H., Brunner, H. R., Turini, G. A., Kershaw, G. R., Tift, C. P., Cuttelod, S., Gavras, I., Vukovich, R. A. & McKinstry, D. N.: Anti-hypertensive effect of the oral angiotensin converting enzyme inhibitor SQ 14225 in man. *N. Engl. J. Med.*, **298**, 991-995 (1978).
- 3) Brunner, H. R., Gavras, H., Waeber, B., Kershaw, G. R., Turini, G. A., Vukovich, R. A. & McKinstry, D. N.: Oral angiotensin-converting enzyme inhibitor in long-term treatment of hypertensive patients. *Ann. Intern. Med.*, **90**, 19-23

(1979).

4) Atkinson, A. B. & Robertson, J. I. S.: Captopril in the treatment of clinical hypertension and cardiac failure. *Lancet*, II, 836 - 839 (1979).

5) McCaa, C. S., Langford, H. G., Cushman, W. C. & McCaa, R. E.: Response of arterial blood pressure, plasma renin activity and plasma aldosterone concentration to long-term administration of captopril in patients with severe, treatment-resistant malignant hypertension. *Clin. Sci.*, 57, 371S - 373S (1979).

6) Lopez-Ovejero, J. A., Saal, S. D., D'Angelo, W. A., Cheigh, J. S., Stenzel, K. H. & Laragh, J. H.: Reversal of vascular and renal crises of scleroderma by oral angiotensin converting enzyme blockade. *N. Engl. J. Med.*, 300, 1417 - 1419 (1979).

7) Case D. B., Atlas S. A., Laragh J. H., Sealey J. E., Sullivan P. A. & McKinstry D. N.: Clinical experience with blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system by an oral converting enzyme inhibitor (SQ 14225 captopril) in hypertensive patients. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 21, 195 - 206 (1978).

8) Erdős, E. G.: Angiotensin I converting enzyme. *Circ. Res.*, 36, 247 - 255 (1975).

9) Vollmer, R. R., Boccagno, J. A., Harris, D. N. & Murthy, V. S.: Hypotension induced by inhibition of angiotensin-converting enzyme in pentobarbital-anesthetized dogs. *Eur. J. Pharmacol.*, 51, 39 - 45 (1978).

10) Ohara, N., Ono, H. & Hashimoto, K.: Analysis of the mechanism of acute decrease of blood pressure induced by captopril (SQ 14225) in dogs by the use of aprotinin, Sar¹-Ile⁸-angiotensin II and indomethacin. *Jap. Circ. J.*, 45, 672 - 679 (1981).

11) Murthy, V. S., Waldron, T. L. & Goldberg, M. E.: Inhibition of angiotensin-converting enzyme by SQ 14225 in anesthetized dogs: hemodynamic and renal vascular effects (40004). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 157, 121 - 124 (1978).

12) McCaa, R. E., Hall, J. E. & McCaa, C. S.: The effects of angiotensin I-converting enzyme inhibitors on arterial blood pressure and urinary sodium excretion. Role of the renal renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems. *Circ. Res.*, 43 (Suppl. 1), 32 - 39 (1978).

13) Jones, D. R., Butt, T. J. & Wallis, A. T.: The

effects of captopril on the renal circulation of the rat. *Med. J. Aust.*, 2 (No. 8, Suppl), 11 - 12 (1979).

14) Mimran, A., Brunnner, H. R., Turini, G. A., Waeber, B. & Brunner, D.: Effect of captopril on renal vascular tone in patients with essential hypertension. *Clin. Sci.*, 57, 421S - 423S (1979).

15) Meggs, L. G. & Hollenberg, N. K.: Converting enzyme inhibition and the kidney. *Hypertension*, 2, 551 - 557 (1980).

16) Mimran, A., Casellas, D. & Dupont, M.: Indirect evidence against a role of the kinin system in the renal hemodynamic effect of captopril in the rat. *Kidney Int.*, 18, 746 - 753 (1980).

17) Ferrone, R. A. & Heran, C. L.: Hemodynamic effects of SQ 14225 and guanethidine in spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 57/58, (Suppl. II), II-144 (1978).

18) Koike, H., Ito, K., Miyamoto, M., Nishino, H.: Effects of long-term blockade of angiotensin converting enzyme with captopril (SQ 14225) on hemodynamics and circulating blood volume in SHR. *Hypertension*, 2, 299 - 303 (1980).

19) Cody, R. J. Jr., Tarazi, R. C., Bravo E. L. & Fouad F. M.: Haemodynamics of orally-active converting enzyme inhibitor (SQ 14225) in hypertensive patients. *Clin. Sci. Mol. Med.*, 55, 453 - 459 (1978).

20) Fagard, R., Amery, A., Lijnen, P. & Reybrouck, T.: Hemodynamic effects of captopril in hypertensive patients: comparison with saralasin. *Clin. Sci.*, 57, 131S - 134S (1979).

21) Haddy, F. J., Emerson, T. E. Jr., Scott, J. B., & Daugherty, R. M.: The effect of the kinins on the cardiovascular system, p362 - 384. In E. G. Erdős (ed.), *Bradykinin, Kallidin and Kallikrein*. Handb. exp. Pharmacol., Vol. 25. Springer-Verlag, Berlin, 1970.

22) Warren, S. E., Cohen, I. M., O'Connor, D. T., Cervenka, J. & Stone, R. A.: Heterogeneity of renal hemodynamic response to captopril (C). *Kidney Int.*, 16, 908 (1979).

23) 野村岳而・宇野伝治・高島利一・荒井志郎・嶋尾正人・高田正信・服部 信: Angiotensin II および [Sar¹,Ile⁸]-angiotensin II の腎循環におよぼす影響. *日腎誌*, 11, 593 - 600 (1979).

24) Overlack, A., Stumpe, K. O., Kühnert, M. & Heck, I.: Altered blood pressure and renin

responses to converting enzyme inhibition after aprotinin - induced kallikrein - kinin - system blockade. Clin. Sci., 59, 129S - 132S (1980).

25) Lee, T. C., Kushiro, T., Gassia, J.-P., Girolami, J.-P., Lupu, A. N. & Maxwell, M. H.: The kallikrein - kinin system in blood pressure homeostasis. Clin. Sci., 57, 255s - 258s (1979).

26) Sugawara, S. & Zimmerman, B. G.: Influence of angiotensin antagonists on renal vascular resistance and prostaglandin E release. Clin. Exp. Hypertension, 1, 11 - 24 (1978).

27) Atlas S. A., Case D. B., Sealey J. E., Laragh J. H. & McKinstry D. N.: Interruption of the renin - angiotensin system in hypertensive patients by captopril induces sustained reduction in aldosterone secretion, potassium retention and natriuresis.

Hypertension, 1, 274 - 280 (1979).

28) Kimbrough, H. M. Jr., Vaughan E. D. Jr., Carey, R. M. & Ayers, C. R.: Effect of intrarenal angiotensin II blockade on renal function in conscious dogs. Circ. Res. 40, 174 - 178 (1977).

29) Ayers, C. R., Davis, J. O., Lieberman, F., Carpenter, C. C. J. & Berman, M.: The effects of chronic hepatic venous congestion of the metabolism of d, 1 - aldosterone and d - aldosterone. J. Clin. Invest., 41, 884 - 895 (1962).

30) Sancho, J., Re, R., Burton, J. Barger, A. C. & Haber, E.: The role of the renin - angiotensin - aldosterone - system in cardiovascular homeostasis in normal human subjects. Circulation, 53, 400 - 405 (1976).

Effects and the Mode of Action of Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitor(SQ14225) on Systemic and Renal hemodynamics in Anesthetized Dogs Yaichi Kitabayashi, Department of Internal Medicine(I) (Director: Prof. N. Hattori), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 — J. Jusen Med. Soc. 91, 193—202 (1982)

Key words: renal hemodynamics, SQ14225, renin-angiotensin system, Kallikrein-kinin system.

Abstract

Effects of converting enzyme inhibitor, SQ14225 on systemic and renal hemodynamics were studied in anesthetized dogs. The experiments were made in two groups. In the first group, SQ14225 (1 mg/kg + 1 mg/kg/h) was administered intravenously. This reduced the systemic blood pressure and peripheral vascular resistance without changes in cardiac output and heart rate. The renal blood flow and glomerular filtration rate did not exhibit any changes due to the reduced renal vascular resistance. In the second group, SQ14225 (1 mg/kg + 1 mg/kg/h) was administered after intrarenal infusion of 0.9 % saline, 0.9 % saline including [Sar¹, Ile⁸] angiotensin II (AIIA, 10-20 ng/min) or aprotinin (10000 KIU/kg + 3800 KIU/min). In the animal with renal infusion of saline, administration of SQ14225 reduced blood pressure and renal vascular resistance, and increased renal plasma flow. Intrarenal infusion of AIIA induced a vasopressor response and decreased renal plasma flow due to the increased renal vascular resistance. Administration of SQ14225 in such animals reduced blood pressure but did not change the above-mentioned renal hemodynamic parameters. Aprotinin infusion increased blood pressure and glomerular filtration rate without changes in renal vascular resistance and renal plasma flow. Administration of SQ14225 in such animals reduced blood pressure and renal vascular resistance, but increased renal plasma flow. Administration of SQ14225 did not alter glomerular filtration rate and urinary excretion of sodium and potassium. Infusion of SQ14225 increased plasma renin activity but did not change plasma aldosterone concentration. While intrarenal infusion of AIIA decreased plasma renin activity, this did not affect the increase in renin activity during SQ14225 administration. These results indicate that SQ14225 induces a hypotensive effect which is not accompanied by any reduction in renal plasma flow since systemic and renal vasodilatation occur simultaneously. It is also shown that intrarenal infusion of AIIA has an agonistic renal vasoconstrictor effect in sodium replete state. The kallikrein-kinin system seems to play no major role in SQ14225-induced renal vasodilatation since these renal vascular effects were not altered by aprotinin pretreatment.