

ヒトにおける交感神経前シナプス機能の評価:L型,N型カルシウム拮抗薬(シルニジピン)による検討

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/2297/9412

ヒトにおける交感神経前シナプス機能の評価： L型、N型カルシウム拮抗薬（シルニジピン）による検討

金沢大学医学部医学科内科学第一講座（主任：小林健一教授）

安 間 圭 一

ヒトにおける交感神経機能の評価法はいくつか存在するが、前シナプス機能の評価法はみられない。今回、ヒトの交感神経前シナプス機能を、神経終末が一定の交感神経節後線維の活動に応じ放出するノルエピネフリン量と定義し、その臨床的有用性をL型およびN型カルシウム拮抗薬であるシルニジピンとL型カルシウム拮抗薬であるニフェジピンを用いて比較検討した。健康人16例（22±1歳）を対象に、心電図より心拍数、動脈圧、微小神経電図法を用い左腓骨神経より筋交感神経活動を連続記録した。筋交感神経活動は1分間のバースト数（burst rate, BR）と100心拍あたりのバースト数（burst incidence, BI）で評価した。さらに、ストレインゲージ・プレチスモグラフを用い前腕血流量を、前腕深部静脈よりノルエピネフリン濃度を測定した。交感神経前シナプス機能は筋交感神経活動に対するノルエピネフリン濃度の比に前腕血流量を乗じて求めた。安静臥位後、8例にシルニジピン10mg、8例にニフェジピン10mgを投与し、投与前後で以上の測定を繰り返し行い比較検討した。カルシウム拮抗薬投与により両群とも心拍数、前腕血流量、BR、BIはいずれも有意に増加し、動脈圧は有意に低下したが、その変化率は両群間において差はなかった。前腕深部静脈中のノルエピネフリン濃度はニフェジピン群で有意に増加、シルニジピン群で低下傾向を示し、その変化率はシルニジピン群で $-14.6 \pm 8.8\%$ 、ニフェジピン群で $+41.6 \pm 7.1\%$ とニフェジピン群で有意に大であった（ $p < 0.01$ ）。BIを用いて算出した交感神経前シナプス機能は、シルニジピン群で 14.9 ± 2.8 から 12.2 ± 2.6 pg/バースト $\cdot 100$ 心拍 $^{-1} \cdot 100$ ml \cdot 分 $^{-1}$ へ有意に低下し、ニフェジピン群では 17.9 ± 6.5 から 25.6 ± 9.7 pg/バースト $\cdot 100$ 心拍 $^{-1} \cdot 100$ ml \cdot 分 $^{-1}$ へ有意に増加した（それぞれ $p < 0.05$ ）。投与前後の変化率はシルニジピン群で $-20.7 \pm 9.4\%$ 、ニフェジピン群で $+44.2 \pm 15.4\%$ とシルニジピン群において有意に抑制された（ $p < 0.01$ ）。BRで評価した交感神経前シナプス機能もシルニジピン群で $-23.9 \pm 8.8\%$ 、ニフェジピン群で $+27.1 \pm 11.9\%$ とシルニジピン群で有意に抑制された（ $p < 0.01$ ）。以上より、L型に加えN型カルシウムチャネル拮抗作用を有するシルニジピンはニフェジピンに比しヒトの交感神経前シナプス機能を低下させることが示された。また、今回考案した新しい測定法は、臨床的に有用な交感神経前シナプス機能の評価法である可能性が示唆された。

Key words sympathetic presynaptic function, muscle sympathetic nerve activity, calcium antagonist, norepinephrine

交感神経系は、体位変換や運動に伴う循環動態の変化を調節する極めて重要な神経性調節系である。近年、交感神経による調節の破綻が種々の循環器疾患の発症、病態および予後に密接に関連していることが明らかにされつつある。Cohnら¹⁾は、慢性心不全患者において血漿ノルエピネフリン濃度が高い患者ほど予後が悪いことを報告している。さらに、最近の大規模臨床試験において β 遮断薬が心不全患者の予後を改善すること²⁻⁴⁾が報告され、交感神経活動の亢進が心不全の悪循環の形成に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。また、Willichら⁵⁾は心事故、すなわち心筋梗塞や致死性心室性不整脈の発生には日内変動があり、早期ことに覚醒2、3時間後に多発することを示し、覚醒後の交感神経活動の亢進がその原因であると報告している。さらに、実際に β 遮断薬が心事故発生の午前中のピークを消失させることが示されている⁶⁾。このように、循環器疾患における交感神経障害の機序と成因を正しく解

析することは、臨床で極めて重要な問題である。

現在行われているヒトの交感神経機能の評価法としては、血圧や心拍数などの効果器の反応による評価、ホルター心電図を用いた心拍変動の解析、血漿ノルエピネフリン濃度の測定、ノルエピネフリン濾出率（spillover）、メタイオドベンジルグアニジン（metaiodobenzylguanidine, MIBG）心筋シンチグラフィ、筋交感神経活動記録などがあげられる。血圧や心拍数などの効果器の反応による評価や心拍変動は、交感神経活動の変化による効果器の反応を評価したもので、受容体の反応性、効果器の構造的変化、他の血管作動物質の変化などの影響を受け交感神経活動のみの評価は困難である。一方、血漿ノルエピネフリン濃度やノルエピネフリン濾出率の測定は交感神経終末からのノルエピネフリンの放出の程度を評価したものであり、筋交感神経活動は交感神経節後線維の活動、すなわち中枢からの交感神経活動の流出程度を測定する方法である。このように現在ヒト

平成10年12月25日受付，平成11年2月22日受理

Abbreviations: BI, burst incidence; BR, burst rate; MIBG, metaiodobenzylguanidine

において行われている交感神経活動の評価法は、中枢から効果器までの種々の段階での交感神経活動の評価を可能としているが、交感神経前シナプス機能を直接評価する方法は行われていない。

交感神経の刺激興奮が神経終末に到達すると終末よりノルエピネフリンが放出され効果器の α 、 β 受容体に結合し様々な作用を発現する。また、放出されたノルエピネフリンの大部分は再び神経終末に取り込まれるが一部は末梢血管内に漏出する。この一連の情報伝達は刺激興奮からノルエピネフリンの放出までの前シナプスと、受容体にノルエピネフリンが結合し効果器の作用発現までの後シナプスとに分けることが出来る。近年、動物実験においてこの前シナプス機能がノルエピネフリンやアセチルコリンなどの神経伝達物質により調節され、種々の薬物により修飾されることが明らかとなっている⁷⁻¹⁰。この成績は、ヒトにおいても種々の病態や薬物により前シナプス機能が変化する可能性を示しており、ヒトにおける交感神経前シナプス機能の評価法の確立が臨床上重要な問題と思われる。

シルニジピン(味の素, 持田, 東京)は動物実験においてL型のみでなくN型カルシウムチャネル拮抗作用を有し、前シナプスに作用して交感神経終末からのノルエピネフリン放出を抑制することが報告されている¹¹。そこで今回、ヒトにおける交感神経前シナプス機能の新しい評価法を考案し、その臨床的有用性をシルニジピンとL型カルシウムチャネル拮抗作用のみを有するニフェジピン(バイエル, 東京)を用いて比較検討した。

対象および方法

I. 対象

若年正常血圧者16例を対象とした。男性3例、女性13例で、年齢は20から25歳(22 \pm 1歳, $\bar{X} \pm \text{SEM}$)であった。被験者すべてに心血管系疾患などの既往や加療中の疾患がないことを確認した。なお検査施行前、検査内容を説明し全被験者より承諾を得た。

II. 方法

検査は軽い朝食または昼食後に施行した。被験者を安静仰臥位とした後、胸部に心電図電極を装着しP波の明瞭な位置にて心電図を記録した。上腕動脈に22ゲージポリエチレン製カテーテルを挿入し、圧トランスデューサーUK1000(パクスター, 東京)に接続し、直接動脈圧を心電図、筋交感神経活動とともにサーマルアレイレコーダーWS-682G(日本光電, 東京)に検査中連続記録した。記録した動脈圧波形から収縮期動脈圧、拡張期動脈圧を10心拍以上測定し平均値を使用した。平均動脈圧は $1/3$ (収縮期動脈圧 $+2 \times$ 拡張期動脈圧)mmHgの式により求め、心拍数は連続心電図記録から求めた。

前腕血流量はストレインゲージ・プレチスモグラフSPG-16(MedaSonics, California, USA)を用い、静脈閉鎖法により測定した¹²。すなわち、右上腕部に静脈閉塞用カフを、右前腕部の最も太いレベルにストレインゲージを巻いた後、右前腕部を心臓レベルより受動的に挙上させ静脈を虚脱状態にした。急速に静脈閉塞用カフを30mmHgまで加圧した時の動脈流入曲線を記録し、その最大傾斜から前腕血流量を求めた。前腕血流量の記録は動脈流入曲線が安定した後、5回行いその中の最大、最小値を除いた3回の平均値を使用した。前腕血管抵抗は平均動脈圧を前腕血流量で除して求めた。

筋交感神経活動の記録は、微小神経電図法¹³⁻¹⁵を用い左腓

骨神経より行った。すなわち、筋電計JB-401B(日本光電)を用い1~5mAの電気刺激で左腓骨神経の走行を同定した後、先端直径約1 μm 、軸直径約100 μm 、インピーダンス1~10M Ω のタングステン微小電極(Brunswick, Maine, USA)を無麻酔下に経皮的に刺入した。タングステン微小電極より1~2cm離れた部位に表面電極を置き不関電極とした。導出した筋交感神経活動は、神経活動解析装置ニューロパック4(日本光電)内の多用途プリアンプ装置RMP-6004(日本光電)にて70,000倍に増幅した。増幅した神経活動は、ローカットフィルター95.5Hz、ハイカットフィルター5000Hzのフィルターを通した後、0.1秒の時定数をもつ抵抗容量回路で積分した。筋交感神経活動は、ブラウン管オシロスコープ上で観察するとともに、ラウドスピーカーで音としてモニターした。筋交感神経活動は多線維性の複合遠心性インパルスによるバースト活動として記録されるため、それをアナログ積分器を用いて全波整流積分した平均電位神経図(mean voltage neurogram)を解析に用いた。筋交感神経活動の同定は心拍同期性、呼吸性変動がみられ、バルサルバ手技中のストレイン時に増加を示すこと、また感覚刺激により誘発されないことより行った¹³⁻¹⁵。なお筋交感神経活動の評価は、1分間のバースト数(burst rate, BR)、100心拍あたりのバースト数(burst incidence, BI)により行った¹³⁻¹⁷。

前腕筋群の静脈からのノルエピネフリン放出を測定するため、20ゲージポリエチレン製カテーテルを肘静脈から末梢に向かって逆行性に前腕深部静脈に挿入した。ノルエピネフリン採血に際してはEDTA2ナトリウム入り試験管に採取後、直ちに4 $^{\circ}\text{C}$ 、3000rpm、10分間遠心し血漿サンプルを得た。サンプルは測定まで冷凍保存した。ノルエピネフリンの定量は高速液体クロマトグラフィー法を用いたカテコールアミン分析計HLC-8030(東ソー, 東京)を用いて行った。

交感神経前シナプス機能の評価法を図1に示す。交感神経前シナプス機能を、神経終末が一定の交感神経節後線維の活動に応じ放出するノルエピネフリン量と定義した。すなわち、交感神経節後線維の活動として筋交感神経活動を記録し、また放出されたノルエピネフリン量は、前腕深部静脈より採血したノルエピネフリン濃度をもって代用した。したがって、交感神経前シナプス機能は以下に示す算出式により筋交感神経活動に対する前腕深部静脈ノルエピネフリン濃度の比に前腕血流量を乗じて評価した。

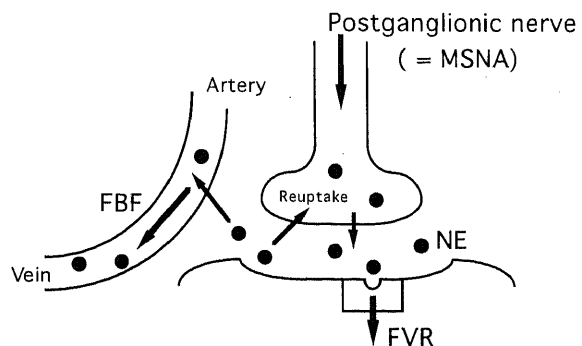


Fig. 1. Schematic drawing of the evaluation of sympathetic presynaptic function in humans. FBF, forearm blood flow; FVR, forearm vascular resistance; MSNA, muscle sympathetic nerve activity; NE, norepinephrine

$$\text{交感神経前シナプス機能} = \frac{\text{ノルエピネフリン濃度}}{\text{筋交感神経活動}} \times \text{前腕血流量}$$

なお、筋交感神経活動の指標として前述したBR、BIをそれぞれ用いて算出した。

被験者を10分間の安静仰臥位とした後、心電図、動脈圧、筋交感神経活動、前腕血流量を記録し、ノルエピネフリン採血を前腕深部静脈より行った。その後、8例にシルニジピン10mgを、8例にニフェジピン10mgを単回経口投与し、投与開始よりシルニジピン群は60分後、ニフェジピン群は降圧がシルニジピン群と同等となる30分後に再度血行動態、筋交感神経活動の記録およびノルエピネフリン採血を行った。

Ⅲ. 統計学的検討

結果は $\bar{X} \pm \text{SEM}$ で示した。カルシウム拮抗薬投与前の年齢、体格指数、心拍数、動脈圧、BR、BI、前腕血流量、前腕血管抵抗、ノルエピネフリン、交感神経前シナプス機能の2群間比較は、Mann-WhitneyのU検定を用いた。各薬剤投与前後での

血行動態諸指標、筋交感神経活動、交感神経前シナプス機能の比較は、Wilcoxonの符号付順位検定を用いて行った。なお、危険率が0.05未満を統計学的に有意とした。

成 績

I. 臨床所見の比較

表1に両群の年齢、性別、体格指数、安静時血行動態(心拍数、動脈圧)の比較を示した。いずれもシルニジピン群とニフェジピン群間で有意差を認めなかった。

Ⅱ. 安静時血行動態および筋交感神経活動に及ぼすシルニジピン、ニフェジピンの影響

各薬剤投与による血行動態指標の変化を表2に、筋交感神経活動の変化を表3に示す。心拍数は、シルニジピン投与により 60 ± 2 から 63 ± 2 /分へ、ニフェジピン投与により 60 ± 3 から 67 ± 3 /分へ、いずれも有意に増加した(それぞれ $p < 0.05$, 図2A)。動脈圧は、シルニジピン投与により収縮期動脈圧は 111 ± 3 から 108 ± 3 mmHgへ、拡張期動脈圧は 61 ± 1 から 58 ± 1 mmHgへ、またニフェジピン投与により収縮期動脈圧は 107 ± 3 から 103 ± 4 mmHgへ、拡張期動脈圧は 62 ± 3 から 57 ± 3 mmHgへいずれも有意に低下した(それぞれ $p < 0.05$, 図2B)。しかし、心拍数、収縮期動脈圧、拡張期動脈圧の投与前後の変化率は両群間で有意な差はなかった。末梢循環への影響では、前腕血流量はシルニジピン投与により 3.1 ± 0.5 から 4.0 ± 0.6 ml/100ml \cdot 分 $^{-1}$ へ、ニフェジピン投与により 2.7 ± 0.4 から 3.8 ± 0.6 ml/100ml \cdot 分 $^{-1}$ へいずれも有意に増加し(それぞれ $p < 0.05$, 図3A)、前腕血管抵抗はシルニジピン投与により 31.4 ± 5.6 から 21.7 ± 3.2 unitsへ、ニフェジピン投与により 36.2 ± 7.6 から 22.4 ± 3.6 unitsへいずれも有意に低下した(それぞれ $p < 0.05$, 図4A)。しかし、前腕血流量、前腕血管抵抗の投与前後

Table 1. Baseline characteristics

Parameters	Cilnidipine group (n=8)	Nifedipine group (n=8)
Age (yrs)	21 \pm 1	21 \pm 1
Sex (male/female)	2/6	1/7
Body mass index (kg/m ²)	21 \pm 1	22 \pm 1
Heart rate (beats/min)	60 \pm 2	60 \pm 3
Systolic arterial pressure (mmHg)	111 \pm 3	107 \pm 3
Diastolic arterial pressure (mmHg)	61 \pm 1	62 \pm 3

Results are expressed as $\bar{X} \pm \text{SEM}$.

Table 2. Hemodynamic effects of cilnidipine and nifedipine

Hemodynamic parameters	Cilnidipine		Nifedipine	
	Baseline	Administration	Baseline	Administration
Heart rate (beats/min)	60 \pm 2	63 \pm 2 *	60 \pm 3	67 \pm 3 *
Systolic arterial pressure (mmHg)	111 \pm 3	108 \pm 3 *	107 \pm 3	103 \pm 4 *
Diastolic arterial pressure (mmHg)	61 \pm 1	58 \pm 1 *	62 \pm 3	57 \pm 3 *
Mean arterial pressure (mmHg)	77 \pm 2	74 \pm 2 *	77 \pm 3	72 \pm 3 *
Forearm blood flow (ml/100 ml \cdot min ⁻¹)	3.1 \pm 0.5	4.0 \pm 0.6 *	2.7 \pm 0.4	3.8 \pm 0.6 *
Forearm vascular resistance (units)	31.4 \pm 5.6	21.7 \pm 3.2 *	36.2 \pm 7.6	22.4 \pm 3.6 *

Results are expressed as $\bar{X} \pm \text{SEM}$. * $p < 0.05$, compared to baseline value.

Table 3. Effect of cilnidipine and nifedipine on sympathetic nerve function

Sympathetic parameters	Cilnidipine		Nifedipine	
	Baseline	Administration	Baseline	Administration
Burst rate (bursts/min)	13 \pm 2	19 \pm 2 *	10 \pm 1	17 \pm 2 *
Burst incidence (bursts/100 beats)	21 \pm 3	30 \pm 3 *	17 \pm 3	25 \pm 3 *
Presynaptic function (1) (pg/bursts \cdot 100 min ⁻¹)	24.8 \pm 4.7	19.6 \pm 4.3 *	28.9 \pm 9.4	36.7 \pm 12.5
Presynaptic function (2) (pg/bursts \cdot 100 beats ⁻¹ \cdot 100 ml \cdot min ⁻¹)	14.9 \pm 2.8	12.2 \pm 2.6 *	17.9 \pm 6.5	25.6 \pm 9.7 *

Results are expressed as $\bar{X} \pm \text{SEM}$. * $p < 0.05$, compared to baseline value.

Presynaptic function (1) is calculated using burst rate, and presynaptic function (2) is calculated using burst incidence.

の変化率はシルニジピン群、ニフェジピン群間で差を認めなかった (図3B)。筋交感神経活動への影響では、BRはシルニジピン投与により 13 ± 2 から 19 ± 2 バースト/分へ、ニフェジピン投与により 10 ± 1 から 17 ± 2 バースト/分へ有意に増加

し (それぞれ $p < 0.05$, 図5A), 同様にBIもシルニジピン投与により 21 ± 3 から 30 ± 3 バースト/100心拍へ、ニフェジピン投与により 17 ± 3 から 25 ± 3 バースト/100心拍へ有意に増加した (それぞれ $p < 0.05$, 図6A) が, 投薬前後の変化率は両群間で有

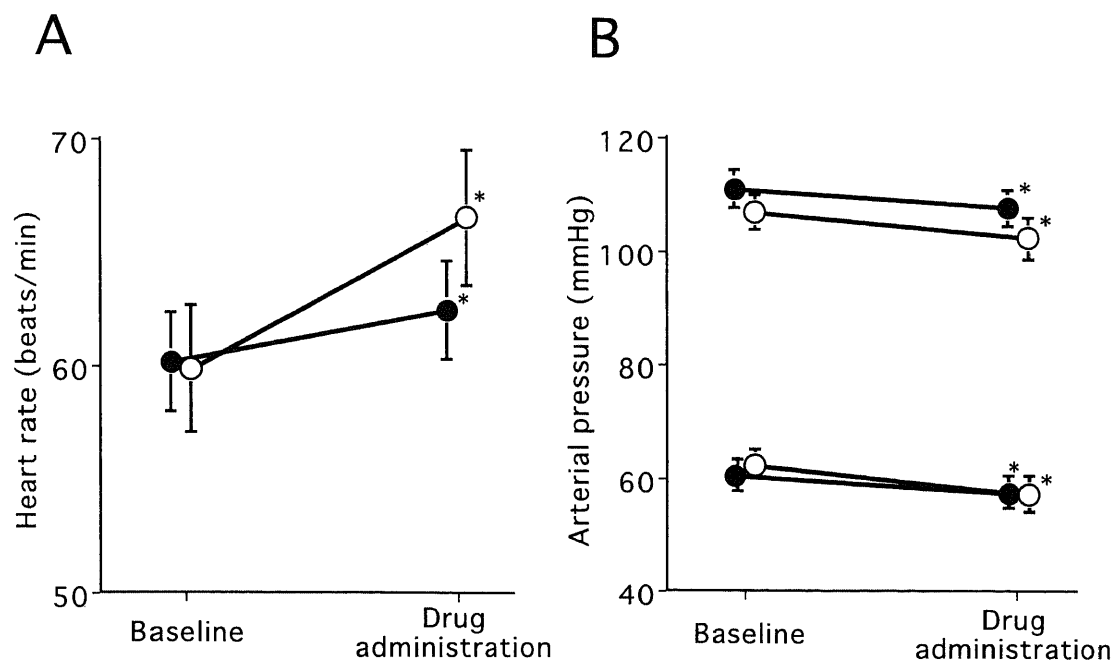


Fig. 2. Effects of cilnidipine and nifedipine on heart rate (A) and arterial pressure (B). Results are expressed as $\bar{X} \pm \text{SEM}$. ●, cilnidipine; ○, nifedipine. * $p < 0.05$, compared to baseline value.

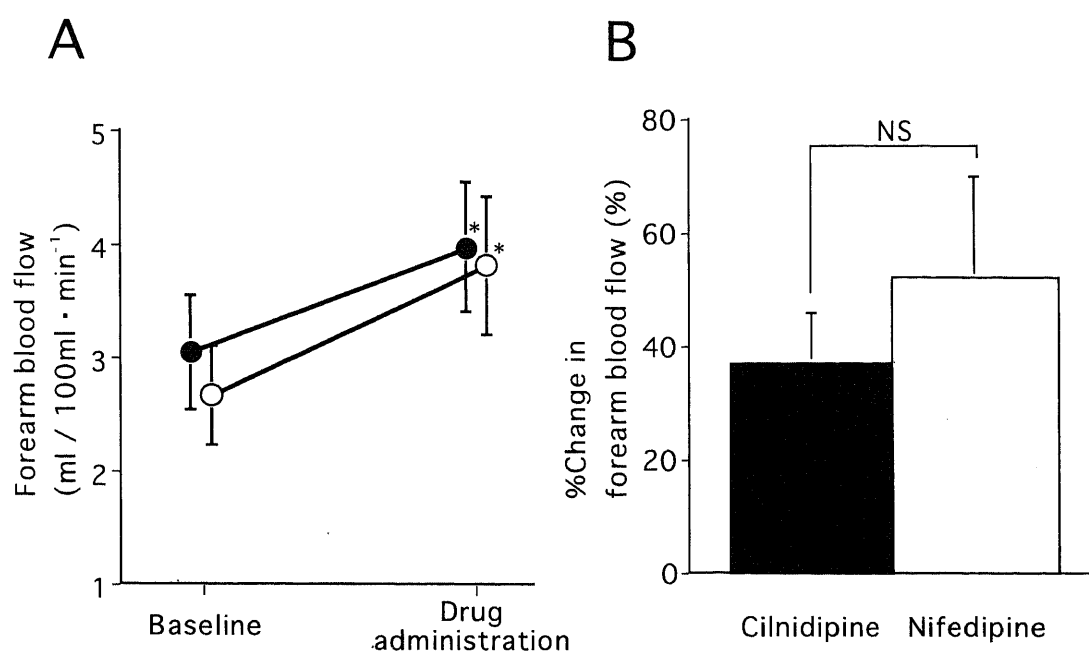


Fig. 3. Effects of cilnidipine and nifedipine on forearm blood flow (A) and percent change in forearm blood flow during cilnidipine and nifedipine (B). Results are expressed as $\bar{X} \pm \text{SEM}$. ●, ■, cilnidipine; ○, □, nifedipine. * $p < 0.05$, compared to baseline value.

意な差はなかった。(図5B, 図6B).

Ⅲ. 血漿ノルエピネフリン濃度に及ぼすシルニジピン, ニフェジピンの影響

前腕深部静脈中の血漿ノルエピネフリン濃度はシルニジピン投与により 117 ± 28 から 101 ± 23 pg/ml へ低下傾向 ($0.05 < p <$

0.1) を示したが, ニフェジピン投与により 97 ± 12 から 137 ± 14 pg/ml へ有意に増加 ($p < 0.05$) した (図7A). 投薬前後の変化率はシルニジピン群で $-14.6 \pm 8.8\%$, ニフェジピン群で $+41.6 \pm 7.1\%$ とニフェジピン群で有意に大であった ($p < 0.01$, 図7B).

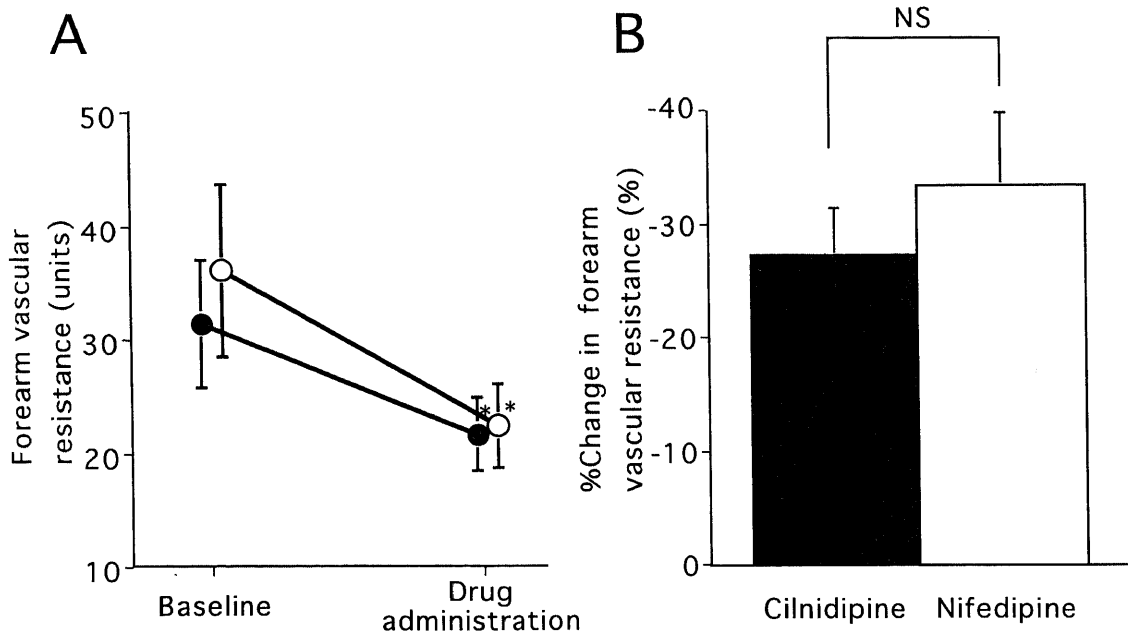


Fig. 4. Effects of cilnidipine and nifedipine on forearm vascular resistance (A) and percent change in forearm vascular resistance during cilnidipine and nifedipine (B). Results are expressed as $\bar{X} \pm \text{SEM}$. ●, ■, cilnidipine; ○, □, nifedipine.

* $p < 0.05$, compared to baseline value.

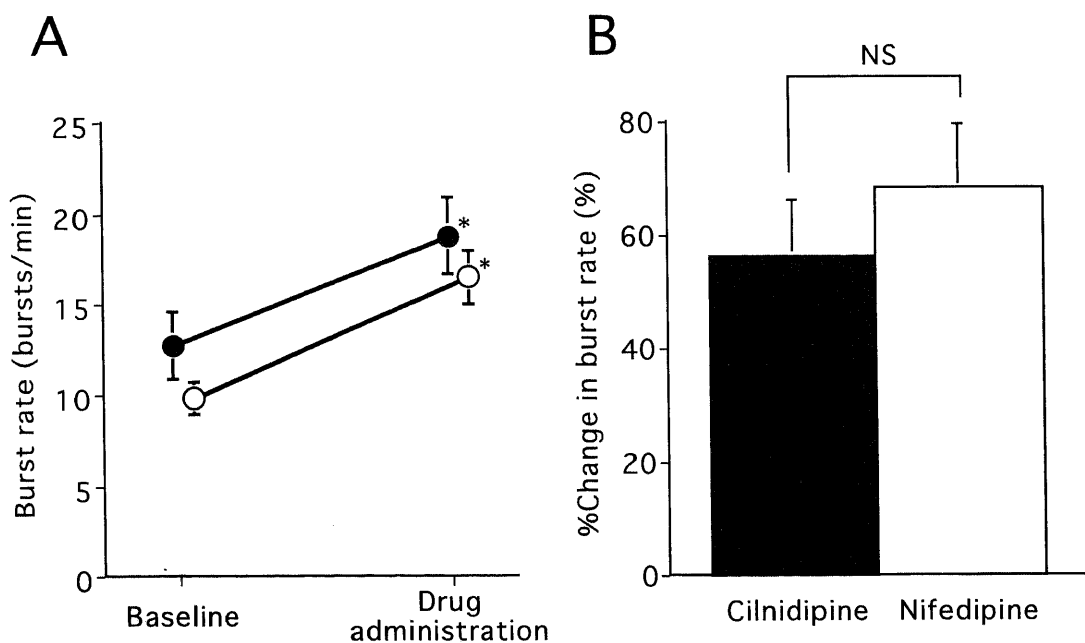


Fig. 5. Effects of cilnidipine and nifedipine on burst rate (A) and percent change in burst rate during cilnidipine and nifedipine (B). Results are expressed as $\bar{X} \pm \text{SEM}$. ●, ■, cilnidipine; ○, □, nifedipine. * $p < 0.05$, compared to baseline value.

IV. 交感神経前シナプス機能に及ぼすシルニジピン、ニフェジピンの影響

交感神経前シナプス機能は、前述した評価方法の筋交感神経活動としてBR, BIを用いて算出し評価した。BRを用いて算出した交感神経前シナプス機能は、シルニジピン投与により

24.8 ± 4.7から19.6 ± 4.3pg/バースト・100ml⁻¹へ有意に低下した (p < 0.05)。一方、ニフェジピン投与では28.9 ± 9.4から36.7 ± 12.5pg/バースト・100ml⁻¹へと増加傾向 (0.05 < p < 0.1) を示した (図8A)。投薬前後の変化率はシルニジピン群で-23.9 ± 8.8%, ニフェジピン群で+27.1 ± 11.9%と、シル

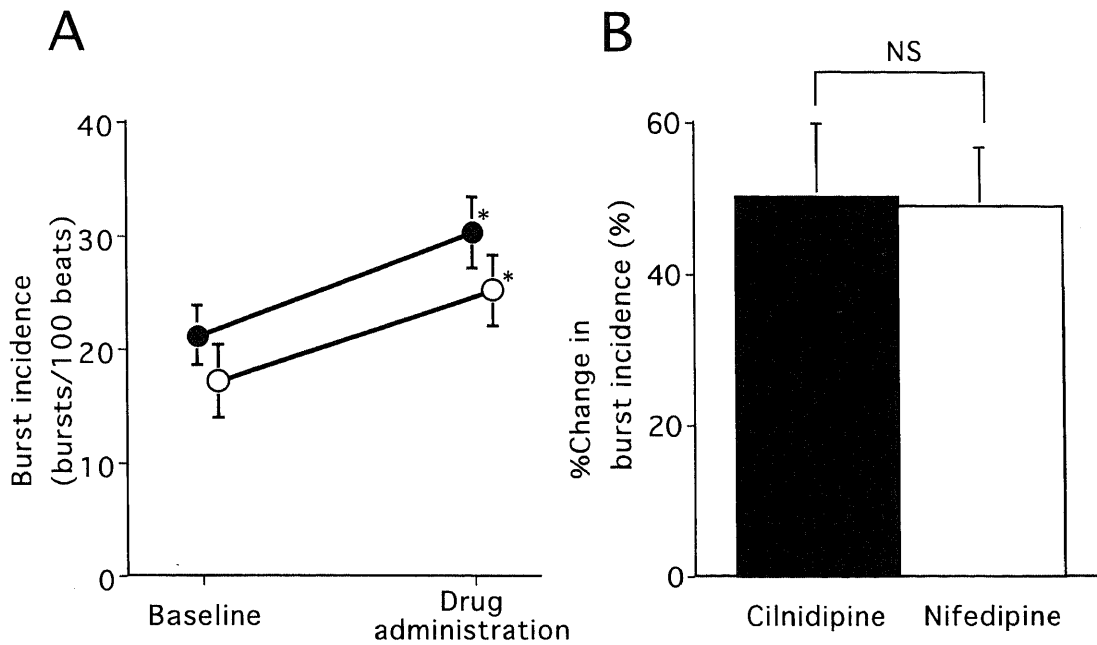


Fig. 6. Effects of cilnidipine and nifedipine on burst incidence (A) and percent change in burst incidence during cilnidipine and nifedipine (B). Results are expressed as $\bar{X} \pm \text{SEM}$. ●, ■, cilnidipine; ○, □, nifedipine. * p < 0.05, compared to baseline value.

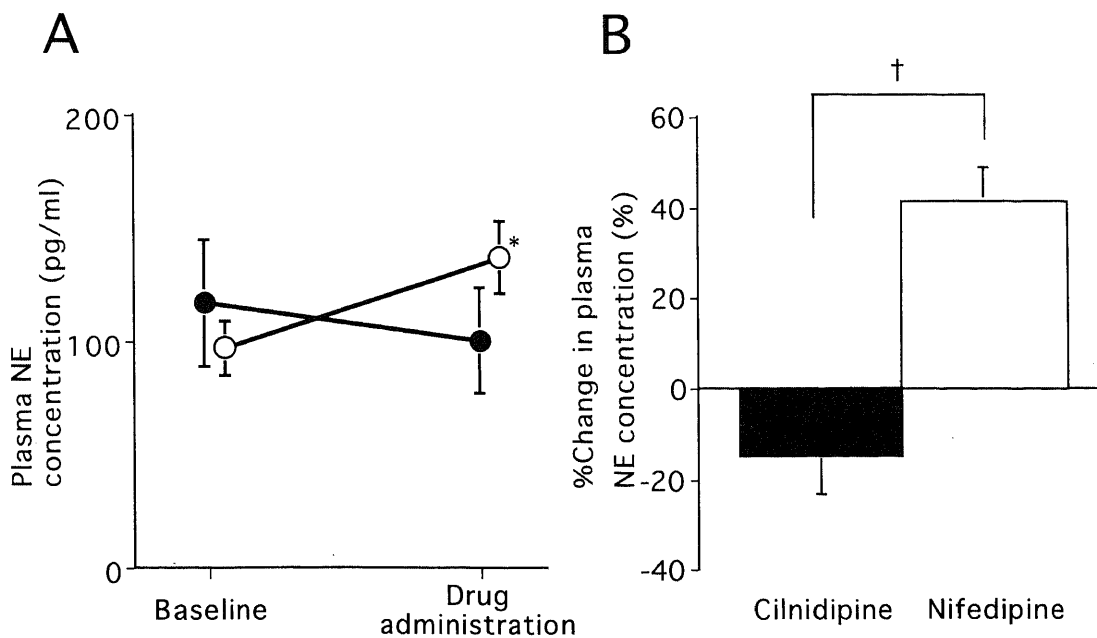


Fig. 7. Effects of cilnidipine and nifedipine on plasma norepinephrine concentration (A) and percent change in plasma norepinephrine concentration during cilnidipine and nifedipine (B). Results are expressed as $\bar{X} \pm \text{SEM}$. ●, ■, cilnidipine; ○, □, nifedipine. NE, norepinephrine. * p < 0.05, compared to baseline value. † p < 0.01, statistical difference between cilnidipine and nifedipine.

ニジピン群において有意な抑制がみられた ($p < 0.01$, 図8B).
 BIを用いて算出した交感神経前シナプス機能はシルニジピン投与により, 14.9 ± 2.8 から 12.2 ± 2.6 pg/バースト \cdot 100心拍 $^{-1}$.

$100\text{ml}\cdot\text{分}^{-1}$ へ有意に低下し ($p < 0.05$), ニフェジピン投与では 17.9 ± 6.5 から 25.6 ± 9.7 pg/バースト \cdot 100心拍 $^{-1}\cdot$ 100ml \cdot 分 $^{-1}$ へ有意に増加した ($p < 0.05$, 図9A). 投薬前後の変化率はシルニ

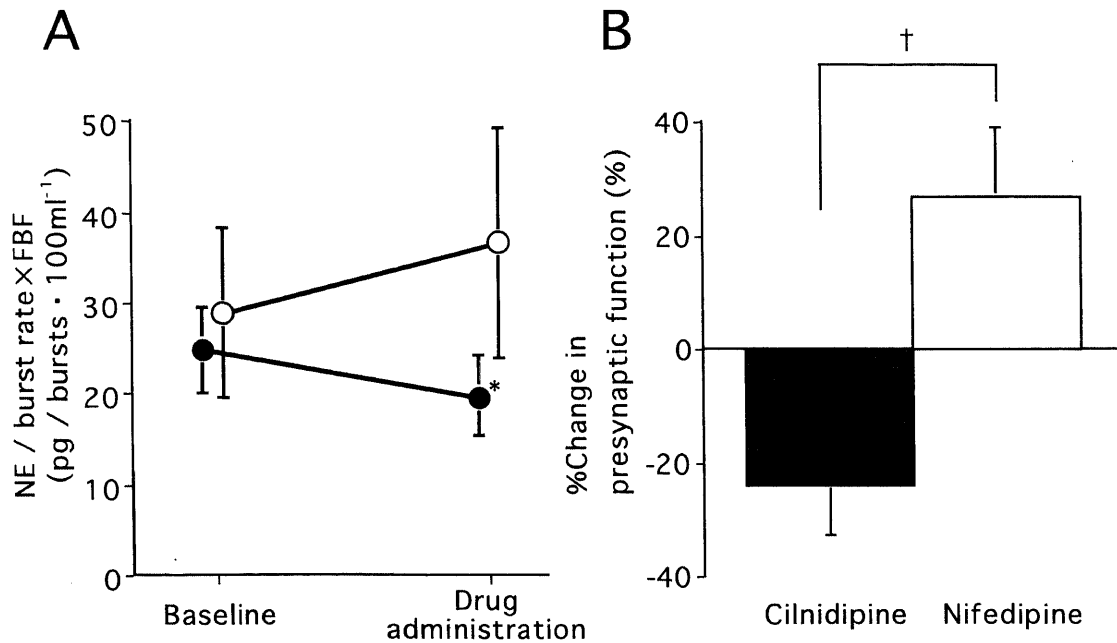


Fig. 8. Effects of cilnidipine and nifedipine on sympathetic presynaptic function using burst rate (A) and percent change in sympathetic presynaptic function using burst rate during cilnidipine and nifedipine (B). Results are expressed as $\bar{X} \pm \text{SEM}$. ●, ■, cilnidipine; ○, □, nifedipine. NE, norepinephrine; FBF, forearm blood flow. * $p < 0.05$, compared to baseline value. † $p < 0.01$, statistical difference between cilnidipine and nifedipine.

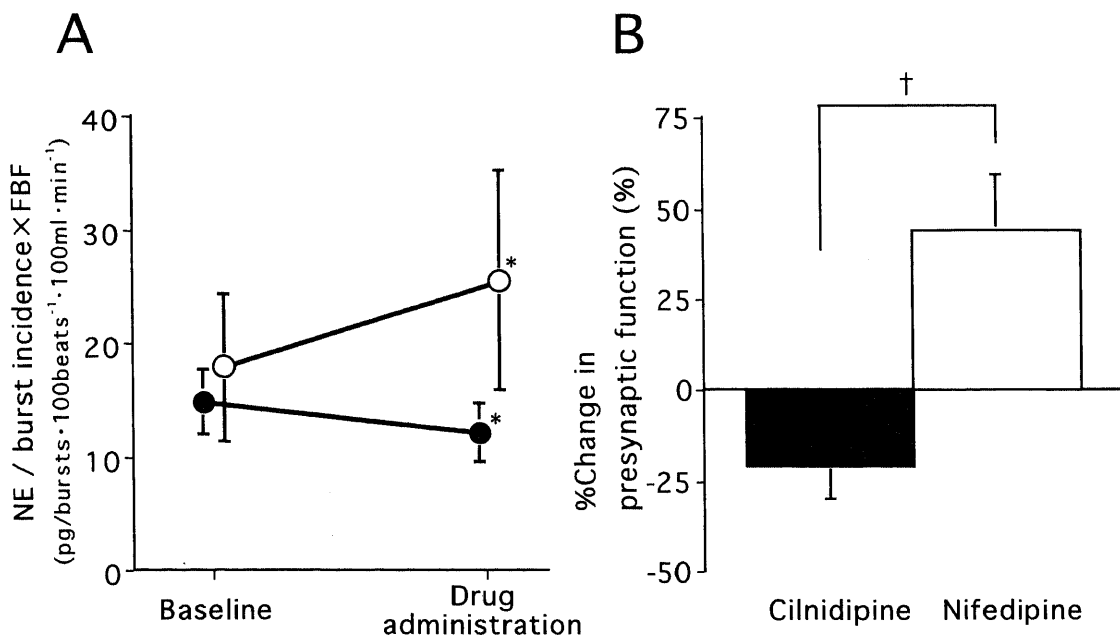


Fig. 9. Effects of cilnidipine and nifedipine on sympathetic presynaptic function using burst incidence (A) and percent change in sympathetic presynaptic function using burst incidence during cilnidipine and nifedipine (B). Results are expressed as $\bar{X} \pm \text{SEM}$. ●, ■, cilnidipine; ○, □, nifedipine. NE, norepinephrine; FBF, forearm blood flow. * $p < 0.05$, compared to baseline value. † $p < 0.01$, statistical difference between cilnidipine and nifedipine.

ジピン群で $-20.7 \pm 9.4\%$ 、ニフェジピン群で $+44.2 \pm 15.4\%$ とシルニジピン群において有意な抑制がみられた ($p < 0.01$, 図9B)。

考 察

今回、ヒトにおける交感神経前シナプス機能の評価法として、骨格筋への交感神経節後線維の活動に対する骨格筋からのノルエピネフリン放出量を求め、その指標とした。また、その臨床的有用性を明らかにするため、動物実験において交感神経前シナプス機能の抑制が示されているカルシウム拮抗薬シルニジピンと交感神経前シナプス機能抑制のないニフェジピンで比較検討した。その結果、シルニジピンとニフェジピンは同程度の血管拡張反応を示し、それに対する反射性交感神経節後線維の活動の亢進は両薬剤間で差はみられなかった。一方、上腕深部静脈中の血漿ノルエピネフリン濃度の増加は、シルニジピン群に比しニフェジピン群で有意に大であった。また、今回新しく提唱した交感神経前シナプス機能は、シルニジピン投与により有意に低下し、ニフェジピン投与により有意に増加し、ニフェジピン群に比しシルニジピン群で交感神経前シナプス機能の明らかな抑制がみられた。この成績は、シルニジピンには中枢性の交感神経活動抑制作用はないが、ニフェジピンと異なり交感神経前シナプス機能を抑制することにより、交感神経終末からのノルエピネフリン放出が低下したことを示しており、今回提唱した交感神経前シナプス機能の新しい評価法が有用である可能性を示唆している。

現在行われているヒトの交感神経機能の評価法としては、血圧や心拍数などの効果器の反応による評価、血漿ノルエピネフリン濃度の測定、ノルエピネフリン濾出率、ホルター心電図を用いた心拍変動の解析、MIBG心筋シンチグラフィおよび筋交感神経活動の記録が行われている。血圧や心拍数などの効果器の反応による評価は簡便なため最も古くより行われてきた方法であるが、受容体の反応性、効果器の構造的変化、他の血管作動物質の変化などの影響を受けやすく、結果の解釈が複雑になる。血漿ノルエピネフリン濃度の測定は、混合静脈血での血漿ノルエピネフリン濃度は全身の交感神経緊張の指標となると報告されている¹⁸⁾。しかし、交感神経終末からの放出量、神経終末への再取り込み量のみならず、血液中からのクリアランスや対象臓器への循環血液量などの影響を受けるため鋭敏な交感神経活動の指標とはいえず、特に心不全などではクリアランスが問題となる。ノルエピネフリン濾出率の測定は、心臓交感神経活動の直接的評価が可能であり、病態解明には有用な方法であるが、ラジオアイソトープの使用を要するため本邦において臨床使用が不可能な評価方法である。心拍変動のスペクトル解析はホルター心電図を利用した簡便な検査法ではあるが、心臓交感神経活動の至適指標に一致した見解がなく、また心室性期外収縮や心房細動などの不整脈出現時には評価が不能である。MIBG心筋シンチグラフィは集積機序が確立されており、またMIBG取り込みが心臓交感神経活動と相関関係を持つことが報告されており¹⁹⁾、有用な検査法として期待されているが、十分な臨床的意義が確立されていない。遠心性交感神経節後線維の活動のうち、筋交感神経活動は骨格筋内の血管を支配する交感神経で、循環調節と密接に関連することが示されている²⁰⁾。ヒトにおいて直接に交感神経活動が観察できる唯一の方法であり、瞬時の血行動態の変化に対する反射性交感神経活動や圧受

容体反射機能も評価できる点が特徴である。一方、ヒトにおいて直接記録できる交感神経活動として皮膚交感神経活動がある。皮膚交感神経活動は、体温、触覚、疼痛などの皮膚感覚や精神活動により制御され、皮膚温の調節を行っている¹⁴⁾。両者の鑑別として、筋交感神経活動のバーストは心拍同期性を示し、呼吸性変動がみられ、バルサルバ手技のストレイン時に増加反応を示し、中止後抑制される。また、等尺性運動負荷により活動は増加するが、感覚刺激により誘発されないことより筋交感神経活動と同定される^{13)~15)}。交感神経活動は臓器特異性をもつことが知られており、筋交感神経活動が心臓交感神経活動を反映するかが問題となるがこの点に関し、Wallinら²⁰⁾は安静時筋交感神経活動は、心臓のノルエピネフリン濾出率や冠静脈内血漿ノルエピネフリン濃度と有意な相関を示すことを報告しており、少なくとも安静時には筋交感神経活動と心臓交感神経活動は共通の機序により支配されているものと考えられる。つまり、筋交感神経活動は循環動態の変化に敏速に反応し、心臓交感神経機能を十分反映するため、有用な指標といえる。このため、今回の検討では中枢からの交感神経流出の指標として筋交感神経活動を用いた。

交感神経活動は、延髄より放出され交感神経節を経て交感神経節後線維に入り、交感神経終末で前シナプスとなる。前シナプスから放出されたノルエピネフリンは、効果器の受容体と結合することにより作用を発現する。従来の交感神経機能検査はそれぞれの部位の反応を評価するもので、心拍、血圧や心拍変動は効果器の反応を、血漿ノルエピネフリン濃度やノルエピネフリン濾出率は前シナプスからのノルエピネフリン放出を観察するものである。また、筋交感神経活動は交感神経節後線維の活動をみるものであり、ヒトにおいて交感神経前シナプス機能を直接評価する方法はこれまで報告がみられない。

交感神経終末よりノルエピネフリンが放出される交感神経前シナプスには種々の調節機構が存在する。交感神経シナプスはフィードバック機構により自己調節を行っていることが良く知られている。前シナプスにおいて放出されたノルエピネフリンは、効果器の α_1 受容体や β 受容体に結合し作用を発現する。一方、放出されたノルエピネフリンは前シナプスにも作用し α_2 受容体を介しノルエピネフリン放出の抑制を、 β 受容体を介しノルエピネフリン放出を促進する。Langら²¹⁾は、健康人および心不全患者に対して α_2 受容体作動薬のクロニジンを投与しノルエピネフリン放出量について検討したところ、両群とも有意にノルエピネフリンの放出が抑制されたことを報告した。また、副交感神経終末より放出されるアセチルコリンは、心臓ではムスカリン受容体の中の M_2 受容体に結合し、アセチルコリン感受性カリウムチャネルの活性化やペースメーカー電流を抑制している。しかし、 M_2 受容体は交感神経終末にも存在しており、アセチルコリンは交感神経終末からのノルエピネフリンの放出抑制に関与している^{7,8)}。すなわち、副交感神経は直接的な作用のほかに、間接的に交感神経に拮抗する作用を有している。しかし、ヒトの前シナプス機能に副交感神経の緊張がどのように影響しているかは不明である。

プロスタグランジンも交感神経前シナプスに影響することが知られている。Sakatoら⁹⁾は、ブタにおいてプロスタグランジン E_1 が交感神経終末からのノルエピネフリン放出を抑制することを報告している。その機序としてMolderingsら²²⁾は交感神経終末に存在するプロスタグランジンE受容体によるとして

いる。しかし、ヒトにおいてこの調節系の存在、生理的意義については明らかでない。また、ノルエピネフリンとともに交感神経終末より放出されるATPの分解産物であるアデノシンがノルエピネフリン放出を抑制することも知られている。Wennmalmら¹⁰⁾はウサギの心臓において、またTaddeiら²³⁾はヒトにおいてアデノシン受容体作動薬のテオフィリンを投与したところ、交感神経終末からのノルエピネフリン放出が抑制されたことを報告している。Rongenら²⁴⁾は健康人を対象に神経接合部のアデノシン濃度を上昇させるアデノシン移送抑制薬を投与し、下半身陰圧負荷に対するノルエピネフリン放出の反応性について検討した。その結果、無投与群は下半身陰圧負荷によって血漿ノルエピネフリン濃度が53.5%増加するのに対し、アデノシン移送抑制薬投与群の血漿ノルエピネフリン濃度は2.2%の増加のみとアデノシンの存在によって有意に抑制されたことを報告した。このようにアデノシンがノルエピネフリン放出を抑制する機序として交感神経終末に存在するアデノシンA₁受容体による可能性が示されている²⁵⁾が、いずれの報告も血漿ノルエピネフリン濃度を測定したものであり、直接交感神経前シナプス機能にアデノシンが作用するかに関しては十分評価されていない。

ヒトにおいて、喫煙が交感神経前シナプスに影響を与える可能性が報告されている^{26)~29)}。Grassiら²⁶⁾は、10名の常習喫煙者に対して喫煙による交感神経活動の変化について検討したところ、喫煙によって動脈圧、心拍数は増加するが、筋交感神経活動は喫煙前に比べて32%減少すると報告した。彼らは、この筋交感神経活動の減少の機序として喫煙による血管収縮により引き起こされる血圧上昇による圧受容体を介する反応、バゾプレッシンの中樞への作用や喫煙の直接的な中樞神経抑制作用を推測している。さらにGrassiら²⁷⁾は、9名の常習喫煙者に対して喫煙による血漿ノルエピネフリン濃度の変化について検討しているが、喫煙によって動脈圧が上昇しているにもかかわらず血漿ノルエピネフリン濃度が35%増加することを報告した。喫煙により、筋交感神経活動が低下し血漿ノルエピネフリン濃度が増加するという一見矛盾する成績を、彼らは神経接合部でのノルエピネフリン放出量の増大またはクリアランスの低下であると推測しているが、詳細は明らかではない。このように交感神経前シナプスは種々の因子によって調節されており、病態や薬物作用の解明には交感神経全体の機能評価のみならず交感神経前シナプス機能の評価法も極めて重要と思われる。

中樞からの交感神経活動が交感神経終末に到達し神経細胞が脱分極すると、カルシウムチャンネルを介してカルシウムイオンが細胞内に流入し、貯蔵顆粒内に存在するノルエピネフリンが放出される。放出されたノルエピネフリンの大部分は再び神経終末へ再取り込みされるが、一部血管内に濾出する。したがって今回の検討では、交感神経前シナプス機能を神経終末が一定の交感神経節後線維の活動に応じ放出するノルエピネフリン量と定義し、筋交感神経活動とノルエピネフリンの比に前腕血流量を乗じた新しい評価法を考案した。一般に神経終末より放出されたノルエピネフリン量を間接的に血漿ノルエピネフリン濃度で評価する場合、その血管床に流入してくる循環血液量に左右されることが知られている¹⁸⁾。そこで、今回の評価では、前腕筋群より放出されたノルエピネフリン量を血漿ノルエピネフリン濃度に前腕血流量を乗じることで交感神経終末からのノルエピネフリン放出量の間接的評価とした。

この新しい交感神経前シナプス機能の評価法を用い、今回の検討ではN型カルシウムチャンネル拮抗作用を有するシルニジピンとN型の作用のないニフェジピンの効果を検討した。カルシウム拮抗薬は一般に良好な降圧作用を有し副作用が少ないことから、現在最も臨床に使用されている降圧薬の1つである。しかし、治療初期において動悸を起すことが知られており、この心悸亢進は β 遮断薬の併用により減弱あるいは消失することが報告されている³⁰⁾。また、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬投与後の降圧時には、頻脈とともに交感神経活動の亢進および血漿ノルエピネフリン濃度の増加が示されている^{31)~34)}。すなわち、カルシウム拮抗薬は一般に血圧低下に伴い圧受容体を介して反射性に交感神経活動が賦活化され、動悸などの副作用を発現すると考えられる。近年、カルシウム拮抗薬による反射性交感神経活動の亢進が心筋梗塞後の患者の長期予後に悪影響を及ぼす可能性があることが報告³⁵⁾され、注目されている。このように、カルシウム拮抗薬の循環器疾患に対する投与においては、反射性交感神経活動亢進をいかに抑制するかが、臨床上重要な問題となっている。

カルシウム拮抗薬は、カルシウムイオンが細胞内に流入する電位依存性カルシウムチャンネルに作用し、その流入を抑制することにより作用を発現する。近年、カルシウムチャンネルのサブタイプに、L (long-lasting) 型、N (neuronal) 型、T (transient) 型、P (Purkinje) 型が存在することが明らかになった³⁶⁾³⁷⁾。L型カルシウムチャンネルは骨格筋、心筋、平滑筋などに広く存在し、興奮収縮連関に関わっており、ジヒドロピリジン系をはじめ臨床に使用されるすべてのカルシウム拮抗薬がその遮断作用を有している。T型カルシウムチャンネルは洞房結節や房室結節などに存在し、歩調とり活動に関与している³⁸⁾。P型カルシウムチャンネルは中樞神経ニューロン、特に小脳のプルキンエ細胞に存在するがその作用はまだ不明な点が多いとされている³⁹⁾。一方、N型カルシウムチャンネルは交感神経前シナプスに存在し、交感神経終末からの神経伝達物質の遊離に関与するとされている⁴⁰⁾⁴¹⁾。

今回使用したシルニジピンは、L型カルシウムチャンネル遮断作用とN型カルシウムチャンネル遮断作用を合わせ持つ新しいジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬^{40)~42)}であり、その降圧効果は緩徐で持続的であることが報告されている⁴³⁾⁴⁴⁾。また、シルニジピンは他のジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬に比べ反射性頻脈を起さないことが知られている。細野ら⁴⁵⁾は、無麻酔、無拘束下の高血圧自然発症ラットに各種カルシウム拮抗薬を投与し、血圧、心拍数および血漿ノルエピネフリン濃度の変化について検討した。その結果、短時間作用型ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬であるニフェジピンやニカルジピンは速やかな降圧とともに交感神経活動の亢進がみられたのに対し、シルニジピンは降圧時にも心拍数、血漿ノルエピネフリン濃度はいずれも変化しなかったことを示した。また、Minamiら⁴⁶⁾はヒト本態性高血圧患者に対してシルニジピン、ニソルジピンをそれぞれ8週間投与したところ、両薬剤の降圧効果は同等であったが心拍数はシルニジピンの方が有意に少なく、シルニジピンはニソルジピンに比し反射性頻脈を抑制することを報告した。さらに、高血圧自然発症ラットにおいて、シルニジピンが寒冷ストレスによる血圧上昇を抑制することも示されている⁴⁷⁾。このようにシルニジピンが、交感神経活動を抑制することが報告されている。その作用機序に関して、Hosonoら¹¹⁾は

高血圧自然発症ラットを用いて種々の検討を行っている。その成績では、シルニジピンの反射性交感神経活動亢進の抑制作用は、ノルエピネフリンの直接的血管収縮反応の抑制作用や後シナプスの α 、 β 受容体拮抗作用、中枢神経抑制作用ではなく、前シナプスに存在するN型カルシウムチャンネルに作用し交感神経終末からのノルエピネフリン放出を抑制することによることが明らかにされている。今回の検討でも、シルニジピンより交感神経前シナプス機能の抑制がみられ、ヒトにおいても動物実験において示された交感神経前シナプスへの作用が存在することが明らかとなった。また、これまでヒトにおいて観察された他のカルシウム拮抗薬と比較してシルニジピン投与では心拍数や血漿ノルエピネフリン濃度の上昇が抑制される現象は、本薬剤の交感神経前シナプスへの作用によると思われる。臨床面においては、シルニジピンは優れた降圧効果とともに、従来のカルシウム拮抗薬にはみられなかった反射性交感神経活動亢進の抑制効果を合わせ持つ新しいタイプの薬剤であることが示された。血管拡張薬における反射性交感神経活動亢進は、高血圧や心不全患者への長期投与における臓器障害や予後の悪化の重要な要因とされており³⁵⁾、本薬剤の投与によりその欠点が克服され、予後を改善する可能性がある。この点については今後、さらに検討する必要がある。

今回の評価法にはいくつかの問題点や限界があげられる。第1点は、交感神経前シナプス機能を血漿ノルエピネフリン濃度を用いて評価している点である。交感神経前シナプス機能の定義が神経終末が一定の交感神経節後線維の活動に応じ放出するノルエピネフリン量であるため、本来は神経終末より放出されたノルエピネフリン量を評価に用いるべきである。しかし、前シナプスからのノルエピネフリンの放出と再吸収を分離し評価するためにはアイソトープを用い評価する必要がある。現在、本邦では、ヒトへの使用は許可されておらず、ノルエピネフリン濾出率の測定法が本邦に導入されれば、交感神経前シナプス機能の評価法の改善が必要と思われる。今回の評価では前腕筋群より放出された血漿ノルエピネフリン濃度で代用しているが、この評価法の信頼性を決める因子として、放出されたノルエピネフリンの神経終末への再取り込み率がカルシウム拮抗薬投与前後で一定であるという仮定が必要である。これまで、カルシウム拮抗薬を投与した場合に神経終末の再取り込み率が変化するという報告はみられず、したがって今回の検討ではカルシウム拮抗薬投与前後で再取り込み率は一定と仮定して検討を行った。

第2点は、筋交感神経活動が下肢の左腓骨神経からの情報であるのに対し、採血は上肢の前腕深部静脈からの情報であるため閉鎖された実験系でないという点である。ノルエピネフリン採血を下肢深部静脈から行うのは仰臥位の被験者からは手技上難しく、下肢の実験系で評価することは困難であった。しかし、上肢と下肢の骨格筋への交感神経支配は、安静時および種々の負荷時においてもまったく同様に変化することが明らかにされており⁴⁰⁾、採血部位と筋交感神経活動の記録部位の違いは、今回の成績には影響しないものと思われる。

今回の検討より、著者の考案した新しい交感神経前シナプス機能の評価法は臨床上有用である可能性が示された。ヒトにおける交感神経前シナプス機能に関する検討はこれまでまったく行われておらず、今後は交感神経活動や圧受容体反射機能に障害のあることが知られている高齢者⁴⁹⁾⁵⁰⁾や高血圧患者⁵¹⁾⁵²⁾や心

不全患者⁵³⁾⁵⁵⁾などの前シナプス機能が健常人と比べてどのように異なっているのかを明らかにする必要がある。また、種々の薬剤によって前シナプス機能がどのように修飾されるのかに関しても、今回の評価法を用い検討していく必要があると思われる。今回の交感神経前シナプス機能の評価法を確立することで、交感神経機能評価を交感神経節後線維の活動(中枢からの流出程度)、前シナプス機能、後シナプス機能および効果器の反応に分割して評価することができ、交感神経機能の障害をより詳細に解析することが今後可能になると思われる。

結 論

ヒトにおける交感神経前シナプス機能の新しい評価法を考案し、健常人を対象にシルニジピン、ニフェジピン投与下での交感神経前シナプス機能について比較検討し、以下の結論を得た。

1. 交感神経前シナプス機能の指標として、骨格筋への交感神経節後線維の活動に対するノルエピネフリン放出量とした。
 2. 年齢、体格指数、心拍数、安静時動脈圧、前腕血流量、前腕血管抵抗、筋交感神経活動にはシルニジピン群とニフェジピン群との間でいずれも有意差はなかった。
 3. シルニジピンおよびニフェジピン投与後、両群ともに心拍数、前腕血流量の有意な上昇がみられ、動脈圧、前腕血管抵抗の有意な低下がみられたが、変化率に差はなかった。
 4. 安静時筋交感神経活動は、シルニジピン投与後とニフェジピン投与後のいずれにおいても有意な亢進がみられた。しかし増加率は両群間に差はなかった。
 5. 前腕深部静脈中のノルエピネフリン濃度はシルニジピン投与では低下傾向を認めたが、ニフェジピン投与により有意な増加がみられた。
 6. 交感神経前シナプス機能は、シルニジピン投与により有意に低下し、一方、ニフェジピン投与では有意に増加し、シルニジピン投与により交感神経前シナプス機能の抑制がみられた。
- 以上より今回考案したヒトにおける交感神経前シナプス機能の評価法は有用であると考えられた。

謝 辞

稿を終るにあたり、御指導と御検閲を賜りました恩師小林健一教授に深甚なる謝意を表します。また、本研究の遂行に際し終始、御指導、御助言をいただきました金沢大学保健学科高田重男教授、金沢大学医学部第一内科湯浅豊司先生および金沢大学医学部第一内科循環器班の諸先生方に深謝いたします。

なお、本論文の一部は、第21回日本高血圧学会総会(平成10年9月、広島)において報告した。

文 献

- 1) Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB, Rector T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 311: 819-823, 1984
- 2) Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Silver MA, Gilbert EM, Johnson MR, Goss FG, Hjalmarson Å, Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 342: 1441-1446, 1993
- 3) CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of

- β -blockade in heart failure. The cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS). *Circulation* 90 : 1765-1773, 1994
- 4) Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH, The U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 334 : 1349-1355, 1996
 - 5) Willich SN, Goldberg RJ, Maclure M, Perriello L, Muller JE. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. *Am J Cardiol* 70 : 65-68, 1992
 - 6) Peters RW, Muller JE, Goldstein S, Byington R, Friedman LM, The BHAT Study Group. Propranolol and the morning increase in the frequency of sudden cardiac death (BHAT study). *Am J Cardiol* 63 : 1518-1520, 1989
 - 7) Wetzel GT, Brown JH. Presynaptic modulation of acetylcholine release from cardiac parasympathetic neurons. *Am J Physiol* 248 : H33-H39, 1985
 - 8) Shepherd JT, Lorenz RR, Tyce GM, Vanhoutte PM. Acetylcholine-inhibition of transmitter release from adrenergic nerve terminals mediated by muscarinic receptors. *Fed Proc* 37 : 191-194, 1978
 - 9) Sakato M, Shimo Y. Possible role of prostaglandin E₁ on adrenergic neurotransmission in the guinea-pig taenia coli. *Eur J Pharmacol* 40 : 209-214, 1976
 - 10) Wennmalm M, Fredholm BB, Hedqvist P. Adenosine as a modulator of sympathetic nerve-stimulation-induced release of noradrenaline from the isolated rabbit heart. *Acta Physiol Scand* 132 : 487-494, 1988
 - 11) Hosono M, Fujii S, Hiruma T, Watanabe K, Hayashi Y, Ohnishi H, Takata Y, Kato H. Inhibitory effect of cilnidipine on vascular sympathetic neurotransmission and subsequent vasoconstriction in spontaneously hypertensive rats. *Jpn J Pharmacol* 69 : 127-134, 1995
 - 12) Mason DT, Braunwald E. A simplified plethysmo-graphic system for the measurement of systemic arterial pressure and peripheral blood flow. *Am Heart J* 64 : 796-804, 1962
 - 13) Delius W, Hagbarth K-E, Hongell A, Wallin BG. General characteristics of sympathetic activity in human muscle nerves. *Acta Physiol Scand* 84 : 65-81, 1972
 - 14) Vallbo ÅB, Hagbarth K-E, Torebjörk HE, Wallin BG. Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. *Physiol Rev* 59 : 919-957, 1979
 - 15) 間野忠明, 岩瀬 敏. 筋交感神経活動. *神経進歩* 33 : 346-356, 1989
 - 16) Scherrer U, Vissig SF, Victor RG. Effects of lower-body negative pressure on sympathetic nerve responses to static exercise in humans. Microneurographic evidence against cardiac baroreflex modulation of the exercise pressor reflex. *Circulation* 78 : 49-59, 1988
 - 17) Sundlöf G, Wallin BG. Effect of lower body negative pressure on human muscle nerve sympathetic activity. *J Physiol* 278 : 525-532, 1978
 - 18) Goldstein DS, McCarty R, Polinsky RJ, Kopin IJ. Relationship between plasma norepinephrine and sympathetic neural activity. *Hypertension* 5 : 552-559, 1983
 - 19) Morozumi T, Kusuoka H, Fukuchi K, Tani A, Uehara T, Matsuda S, Tsujimura E, Ito Y, Hori M, Kamada T, Nishimura T. Myocardial iodine-123-metaiodobenzylguanidine images and autonomic nerve activity in normal subjects. *J Nucl Med* 38 : 49-52, 1997
 - 20) Wallin BG, Esler M, Dorward P, Eisenhofer G, Ferrier C, Westerman R, Jennings G. Simultaneous measurements of cardiac noradrenaline spillover and sympathetic outflow to skeletal muscle in humans. *J Physiol* 453 : 45-58, 1992
 - 21) Lang CC, Stein CM, Nelson RA, He HB, Belas FJ, Blair IA, Wood M, Wood AJJ. Sympathoinhibitory response to clonidine is blunted in patients with heart failure. *Hypertension* 30 (part 1) : 392-397, 1997
 - 22) Molderings G, Malinowska B, Schlicker E. Inhibition of noradrenaline release in the rat vena cava via prostanoid receptors of the EP₃-subtype. *Br J Pharmacol* 107 : 352-355, 1992
 - 23) Taddei S, Pedrinelli R, Salvetti A. Sympathetic nervous system-dependent vasoconstriction in humans. Evidence for mechanistic role of endogenous purine compounds. *Circulation* 82 : 2061-2067, 1990
 - 24) Rongen GA, Lenders JWM, Lambrou J, Willemsen JJ, van Belle H, Thien T, Smits P. Presynaptic inhibition of norepinephrine release from sympathetic nerve endings by endogenous adenosine. *Hypertension* 27 : 933-938, 1996
 - 25) von Kügelgen I, Späth L, Starke K. Stable adenine nucleotides inhibit [³H]-noradrenaline release in rabbit brain cortex slices by direct action at presynaptic adenosine A₁-receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 346 : 187-196, 1992
 - 26) Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Zanchetti A, Mancia G. Alterations in sympathetic nerve traffic during cigarette-smoking in man: A preliminary report. *J Hypertens* 9 (suppl 6) : S52-S53, 1991
 - 27) Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, Del Bo A, Mancia G. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation* 90 : 248-253, 1994
 - 28) Narkiewicz K, van de Borne PJH, Hausberg M, Cooley RL, Winniford MD, Davison DE, Somers VK. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation* 98 : 528-534, 1998
 - 29) Niedermaier ON, Smith ML, Beightol LA, Zukowska-Grojec Z, Goldstein DS, Eckberg DL. Influence of cigarette smoking on human autonomic function. *Circulation* 88 : 562-571, 1993
 - 30) 竹中登一, 塩野久美子, 浅野雅晴, 宮崎石基. Nicardipine Hydrochloride (YC-93) の各種実験的高血圧ラットにおける抗高圧作用. *基礎と臨床* 14 : 115-129, 1980
 - 31) Gaspo R, Lamarche L, Yamaguchi N, de Champlain J, Garceau D. Effects of clentiazem (TA-3090) and nifedipine on basal circulating catecholamine levels and stimulation-evoked adrenal catecholamine secretion in anesthetized dogs. *Can J Physiol Pharmacol* 70 : 983-989, 1992

- 32) Takishita S, Muratani H, Kawazoe N, Tozawa M, Kimura Y, Fukiyama K. Acute effects of manidipine on renal blood flow and sympathetic nerve activity in conscious, spontaneously hypertensive rats. *Blood Press* 1 (suppl 3) : 53-59, 1992
- 33) Lindqvist M, Kahan T, Melcher A, Hjemdahl P. Acute and chronic calcium antagonist treatment elevates sympathetic activity in primary hypertension. *Hypertension* 24 : 287-296, 1994
- 34) Noll G, Wenzel RR, Shaw S, Lüscher TF. Calcium antagonists and sympathetic nerve activation: Are there differences between classes? *J Hypertens* 16 (suppl 1) : S17-S24, 1998
- 35) Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation* 92 : 1326-1331, 1995
- 36) Tsein RW, Ellinor PT, Horne WA. Molecular diversity of voltage-dependent Ca^{2+} channels. *Trends Pharmacol Sci* 12 : 349-354, 1991
- 37) Miller RJ. Voltage-sensitive Ca^{2+} channels. *J Biol Chem* 267 : 1403-1406, 1992
- 38) Triggle DJ. Cardiovascular T-type calcium channels: Physiological and pharmacological significance. *J Hypertens* 15 (suppl 5) : S9-S15, 1997
- 39) Mintz IM, Venema VJ, Swiderek KM, Lee TD, Bean BP, Adams ME. P-type calcium channels blocked by the spider toxin ω -Aga-IVA. *Nature* 355 : 827-829, 1992
- 40) Fujii S, Kameyama K, Hosono M, Hayashi Y, Kitamura K. Effect of cilnidipine, a novel dihydropyridine Ca^{++} -channel antagonist, on N-type Ca^{++} channel in rat dorsal root ganglion neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 280 : 1184-1191, 1997
- 41) Uneyama H, Takahara A, Dohmoto H, Yoshimoto R, Inoue K, Akaike N. Blockade of N-type Ca^{2+} current by cilnidipine (FRC-8653) in acutely dissociated rat sympathetic neurones. *Br J Pharmacol* 122 : 37-42, 1997
- 42) Fabi F, Chiavarelli M, Argiolas L, Chiavarelli R, del Basso P. Evidence for sympathetic neurotransmission through presynaptic N-type calcium channels in human saphenous vein. *Br J Pharmacol* 110 : 338-342, 1993
- 43) 高原 章, 内田裕久, 今田智之, 堂本英樹, 吉元良太, 小森美幸, 森岡朋子, 小野一郎, 高田芳伸, 加藤 仁. 腎性高血圧犬に連続経口投与した新規Ca拮抗薬シルニジピンの抗高血圧作用. *日薬理誌* 106 : 279-287, 1995
- 44) 渡辺 潔, 細野昌宏, 林 裕. Cilnidipine (FRC-8653) の脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (SHRSP) における降圧作用—各種1,4-Dihydropyridine系Ca拮抗薬8剤との比較—. *薬理と治療* 23 : 131-141, 1995
- 45) 細野昌宏, 道善公美, 比留間徹, 藤井茂雄, 渡辺 潔, 林裕. Cilnidipine (FRC-8653) を投与した無麻酔高血圧自然発症ラット (SHR) における反射性頻脈に関する検討. *薬理と治療* 23 : 159-170, 1995
- 46) Minami J, Ishimitsu T, Higashi T, Numabe A, Matsuoka H. Comparison between cilnidipine and nisoldipine with respect to effects on blood pressure and heart rate in hypertensive patients. *Hypertens Res* 21 : 215-219, 1998
- 47) Hosono M, Hiruma T, Watanabe K, Hayashi Y, Ohnishi H, Takata Y, Kato H. Inhibitory effect of cilnidipine on pressor response to acute cold stress in spontaneously hypertensive rats. *Jpn J Pharmacol* 69 : 119-125, 1995
- 48) Eckberg DL, Rea RF, Andersson OK, Hedner T, Pernow J, Lundberg JM, Wallin BG. Baroreflex modulation of sympathetic activity and sympathetic neurotransmitters in humans. *Acta Physiol Scand* 133 : 221-231, 1988
- 49) Esler MD, Turner AG, Kaye DM, Thompson JM, Kingwell BA, Morris M, Lambert GW, Jennings GL, Cox HS, Seals DR. Aging effects on human sympathetic neuronal function. *Am J Physiol* 268 : R278-R285, 1995
- 50) Esler MD, Thompson JM, Kaye DM, Turner AG, Jennings GL, Cox HS, Lambert GW, Seals DR. Effects of aging on the responsiveness of the human cardiac sympathetic nerves to stressors. *Circulation* 91 : 351-358, 1995
- 51) Mancia G, Grassi G, Parati G, Daffonchio A. Evaluating sympathetic activity in human hypertension. *J Hypertens* 11 (suppl 5) : S13-S19, 1993
- 52) Floras JS, Hara K. Sympathoneural and haemodynamic characteristics of young subjects with mild essential hypertension. *J Hypertens* 11 : 647-655, 1993
- 53) Meredith IT, Eisenhofer G, Lambert GW, Dewar EM, Jennings GL, Esler MD. Cardiac sympathetic nervous activity in congestive heart failure. Evidence for increased neuronal norepinephrine release and preserved neuronal uptake. *Circulation* 88 : 136-145, 1993
- 54) Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Lanfranchi A, Vailati S, Giannattasio C, Del Bo A, Sala C, Bolla GB, Pozzi M, Mancia G. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. *Circulation* 92 : 3206-3211, 1995
- 55) Eisenhofer G, Friberg P, Rundqvist B, Quyyumi AA, Lambert G, Kaye DM, Kopin IJ, Goldstein DS, Esler MD. Cardiac sympathetic nerve function in congestive heart failure. *Circulation* 93 : 1667-1676, 1996

Evaluation of Sympathetic Presynaptic Function in Humans Keiichi Yasuma, Department of Internal Medicine (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920-8640 — J. Juzen Med Soc., **108**, 200 — 212 (1999)

Key words sympathetic presynaptic function, muscle sympathetic nerve activity, calcium antagonist, norepinephrine

Abstract

Although there are various standard methods for evaluating the sympathetic nerve function in humans, there is no established method for evaluating the sympathetic presynaptic function (SPF). I propose a new method for evaluating SPF, which is defined as the amount of norepinephrine (NE) released from the sympathetic nerve ending when the postganglionic nerve is stimulated. I examined the effects of a L- and N-type calcium channel antagonist, cilnidipine, and a L-type calcium channel antagonist, nifedipine, on SPF. In 16 healthy volunteers (mean age : 22 ± 1 yrs), heart rate (HR), arterial pressure, and muscle sympathetic nerve activity (MSNA) from the left peroneal nerve were measured. MSNA was expressed using the burst rate (BR) and burst incidence (BI). Forearm blood flow (FBF) was measured using a strain-gauge plethysmograph. Venous samples were taken from the deep forearm vein to measure the plasma NE concentration. SPF was calculated using the following formula ; $SPF = (NE / MSNA) \times FBF$. These measurements were repeated at rest and either 60 min after the administration of cilnidipine (10 mg p.o., n=8) or 30 min after the administration of nifedipine (10 mg p.o., n=8). Cilnidipine and nifedipine both significantly increased the HR, FBF, BR and BI, and decreased arterial pressure, but there was no significant difference in the degree of change between cilnidipine and nifedipine. Plasma NE concentration was significantly increased after nifedipine ($+ 41.6\% \pm 7.1$), but tended to decrease after cilnidipine ($- 14.6\% \pm 8.8$). Cilnidipine significantly decreased SPF as measured by BI, from 14.9 ± 2.8 to 12.2 ± 2.6 pg/bursts $\cdot 100\text{beats}^{-1} \cdot 100\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$ ($p < 0.05$), whereas nifedipine significantly increased it from 17.9 ± 6.5 to 25.6 ± 9.7 pg/bursts $\cdot 100\text{beats}^{-1} \cdot 100\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$ ($p < 0.05$). The change in SPF after cilnidipine was $- 20.7\% \pm 9.4$, significantly lower than that after nifedipine ($+ 44.2\% \pm 15.4$, $p < 0.01$). Also, the percent change in SPF as measured by BR was lower after cilnidipine than after nifedipine ($- 23.9\% \pm 8.8$ vs $+ 27.1\% \pm 11.9$, $p < 0.01$). These results suggest that cilnidipine seems to inhibit SPF and indicate the new method described here as potentially useful for the evaluation of SPF in humans.