

## 第 18 回 日本臨床薬理学会 1997 年 12 月 11~12 日 東京

## ヒト血管に対する ACE 阻害剤の作用

木村 雅彦\*<sup>1</sup> 梅村 和夫\*<sup>2</sup> 小菅 和仁\*<sup>1</sup>  
西本 雅彦\*<sup>1</sup> 大橋 京一\*<sup>1</sup> 中島 光好\*<sup>2</sup>

## I. はじめに

Angiotensin II(ATII)は交感神経系に作用し norepinephrine(NE)の放出を増大させ、血管においては  $\alpha$  受容体の感受性を高めることが知られている。ACE 阻害剤は ATII の産生を抑制することによって交感神経系に抑制的に働くことが知られており、ヒトにおいても血中 NE 濃度を低下させることが認められている。しかし、ACE 阻害剤による血管の  $\alpha$  受容体感受性の変化については明らかでない。また、ACE 阻害剤の作用は組織中の ATII 濃度と密接な関係が有ることが知られているが、より組織中の ATII 濃度を低下させることの出来る脂溶性 ACE 阻害剤と水溶性 ACE 阻害剤の作用の差についても確認されていない。よってヒトにおける ACE 阻害剤の血管  $\alpha$  受容体感受性にたいする作用について、水溶性 ACE 阻害剤と脂溶性 ACE 阻害剤の効果を比較検討した。

## II. 対象・方法

水溶性 ACE 阻害剤として enalapril (E)、脂溶性 ACE 阻害剤として quinapril(Q)を使用し、健康成人男子を対象として行った。

1、6 名を対象に、placebo(P)、E(10mg)、Q(10mg)を 22 および 3 時間前に投与し、phenylephrine(PE)に対する手背静脈の収縮反応を dorsal hand vein compliance technique を用いて比較した。投薬は single blind cross over 法で行い、各投薬は 10 日以

上の間隔をあけて行われた。

2、上記実験で得られた血管反応性の変化が、 $\alpha$  受容体感受性の特異的な変化によるものであることを確認するため、5 名を対象に P または Q(10mg)を同様に投与し、prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$  (PGF<sub>2</sub> $\alpha$ )に対する血管の収縮反応の変化を同様の方法で比較した。

3、手背静脈における ACE 阻害剤の bradykinin による血管拡張に対する増強効果の程度を評価するため、6 名を対象に P または E を上記実験と同様に投与し、PE によって前収縮させた手背静脈における、bradykinin(BK)による拡張反応の変化を比較した。

## III. 結果

1、ACEI の投与後、PE による血管収縮反応は低下し、用量反応曲線は右に偏位した。(Fig. 1)、PE の血管収縮反応に対する ED<sub>50</sub> は増加し、その程度は E より Q において有意に大きかった。(Table 1)

2、Q は PGF<sub>2</sub> $\alpha$  の用量反応曲線に影響を及ぼさなかった。(Fig. 2)

3、E は静脈における BK による血管拡張を増強し BK の用量反応曲線を左に偏位させ、ED<sub>50</sub> を  $5.9 \pm 2.2$  ng/min から  $3.1 \pm 1.64$  ng/min に減少させた ( $p < 0.05$ )。

## IV. 考案

実験 1 および 2 より、ACE 阻害剤は PE による血管収縮を抑制し、PGF<sub>2</sub> $\alpha$  の作用には影響を与えなかった。よって ACE 阻害剤による血管  $\alpha$  受容体感受性が低下する事が明らかとなった。しかし、こ

\*<sup>1</sup> 浜松医科大学臨床薬理学  
〒431-3192 浜松市半田町 3600

\*<sup>2</sup> 浜松医科大学薬理学

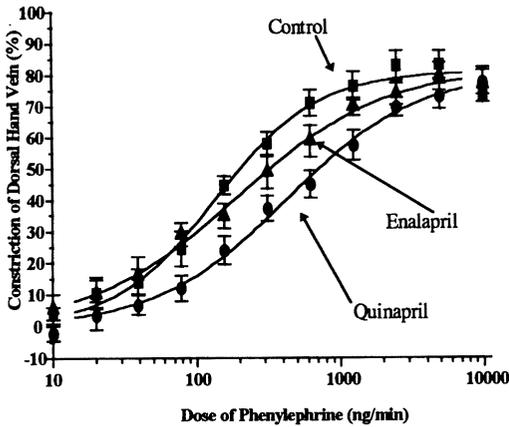


Fig.1 ACEI の投与によって phenylephrine による血管収縮の dose-response curve は右に偏位し、その程度は quinapril で大きかった。

	Control	Enalapril	Quinapril
ED50 (ng/min)	189.3 ± 57.6	266.8 ± 55.8	481.1 ± 101.8 *
Emax (%)	86.9 ± 4.3	87.5 ± 5.1	81.4 ± 3.1

Table 1 ACE 阻害剤投与後のα 受容体感受性の変化。

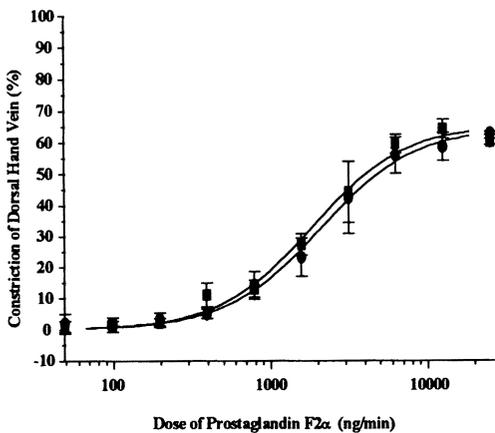


Fig.2 Quinapril は PGF2α による血管収縮反応に影響を与えなかった。

の作用は水溶性 ACE 阻害剤である enalapril では有意ではなく、quinapril で有意に大きかった。脂溶性 ACE 阻害剤は、その組織中 ATII に対する低下作用が大きいため、水溶性 ACE 阻害剤よりもα 受容体感受性に対する作用が大きいと推察され、血管α 受容体感受性には組織中 ATII の関与が大きいことが確認された。

また、以上の結果より、脂溶性 ACE 阻害剤と水溶性 ACE 阻害剤で臨床効果に差が出る可能性も示唆される。

ACE 阻害剤は BK の代謝を阻害することにより BK による血管拡張を増強する事が知られている。しかし、本研究では PGF2α による血管収縮には ACE 阻害剤は影響せず、BK を介する ACE 阻害剤の血管拡張作用は、静脈においては小さいのではないかと考えられ、実験 3 を行った。ACE 阻害剤による BK の血管拡張作用に対する増強は、手背静脈においても観察されたが、その程度は従来の動脈における同様の報告より小さかった。これが ACE 阻害剤によるα 受容体感受性の特異的変化が本研究で確認された理由であると考えられた。

#### V. 結語

ACE 阻害剤はヒト血管においてもα 受容体感受性を低下させ、その作用は水溶性 ACE 阻害剤よりも脂溶性 ACE 阻害剤において大きかった。血管α 受容体感受性には、組織 ATII 濃度が関与していることが確認された。