

[原著]

新しい降圧薬の血行力学的薬効分析

—— β 遮断薬, Ca 拮抗薬, 降圧利尿薬について——

杉 山 吉 克*

(昭和56年12月23日受付)

要 旨

本態性高血圧症107例に β 遮断薬, Ca 拮抗薬, 降圧利尿薬のいずれかを単独で使用し, 前および3カ月後に血行動態的測定を行ない, 一部症例では約6カ月後にも同様の測定を行なった。測定は安静臥位30分後, 血圧, 心拍出量, 左室収縮期時相分析値, 全末梢抵抗および脈管容積弾性率をもとめた。心拍出量は色素希釈法を用い, 心脈管力学的数値は Holldak 法および Wezler 法を用いて求めた。また大部分の症例で, 治療開始前に furosemide 立位負荷試験を行ない血漿レニン活性 (PRA) を測定した。降圧薬使用前後の血行動態の変化は, 平均血圧 13 mmHg 以上の降圧を示した例のみについてまとめた。

その結果, 薬剤使用前後の血行動態の主な変化は, β 遮断薬と降圧利尿薬では心拍出量の減少であり, Ca 拮抗薬では全末梢抵抗の減少であった。高血圧を血行動態から高心拍出量型と全末梢抵抗増大型に, さらに PRA から, 高, 正, 低レニン群に分けて降圧薬の適応を検討した。その結果, 高心拍出量型では, 高レニン群で β 遮断薬, 正レニン群で β 遮断薬または降圧利尿薬, 低レニン群で降圧利尿薬が, 全末梢抵抗増大型では, 高レニン, 正レニン, 低レニンいずれの群でも Ca 拮抗薬が適応となることが明らかとなった。

以上より降圧薬使用に際しては単に血圧を下げるのみでなく, 血行動態および PRA などを考慮して, 最善の薬剤を選ぶべきであると考ええる。

Key words: β 遮断薬, Ca 拮抗薬, 降圧利尿薬, 高心拍出量型 (M 型), 全末梢抵抗増大型 (W型), 心拍出量, 一回拍出量, 全末梢抵抗, 血漿レニン活性

略語一覧: BP: blood pressure, CO: cardiac output, SV: stroke volume, TPR: total peripheral resistance, E': volume-elasticity index, STI: systolic time intervals, ET: ejection time, PEP: preejection period, PRA: plasma renin activity

はじめに

本態性高血圧症に関しては, 古くより広範な研究が行なわれているにもかかわらず未だ不明な点が多い。治療に関してもその成因が不明のため, 主として上昇した血圧に対する単なる降圧療法が行なわれているにすぎない。

い。さらに現在多くの降圧薬が開発, 使用されているにもかかわらず, 各薬剤の降圧機序, 血行動態におよぼす影響については, かならずしも定説をみない。とくに心拍出量や全末梢抵抗の変化については, 相反する報告もみられる。このような混乱の原因の一部として次のような点が考えられる。(1) 十分な降圧効果を示していない

* 千葉大学医学部第3内科学教室

Yoshikatsu SUGIYAMA: Hemodynamic Effects of New Antihypertensive Agents: A Comparison of β -blockers, Calcium Antagonists and Diuretics.

The 3rd Department of Internal Medicine, School of Medicine, Chiba University. Chiba 280.

Received for publication, December 23, 1981.

例も含めて集計していること。(2) 血行動態の変化が小さい場合、不変として考慮されないおそれがあること。(3) 他の降圧薬との併用例を含めている場合があること。(4) 服薬から測定までの時間があいまいであることなどである。

そこで私は以上の点に留意して以下に述べる研究を行った。すなわち、比較的新しく開発され、現在広く用いられている β 遮断薬、Ca 拮抗薬、降圧利尿薬から代表的な、また、やや性質の異なる6剤を本態性高血圧症に単独使用し、その前後で血行力学的分析を行ない、有意の降圧効果を示した例のみにについてまとめ、その血行動態におよぼす影響を検討した。さらに高血圧症を血行動態と血漿レニン活性の両面から分類し、選択すべき薬剤を想定した。

対象および方法

1. 対象

Veterans Administration 基準の軽ないし中等症の本態性高血圧症107例(男性45例, 女性62例), 年齢は30~70歳(平均年齢 50 ± 11 歳)で、主に中壮年高血圧症を対象とした。使用前血圧は平均収縮期血圧 167 ± 19 mmHg, 平均拡張期血圧 103 ± 13 mmHg であった。

2. 使用薬剤

β 遮断薬として pindolol 15~30mg または propranolol 30~90mg, Ca 拮抗薬として nifedipine 30~60mg または diltiazem 90~180mg, 降圧利尿薬として mefruside 25~75mg または trichlormethiazide 2~6 mg のいずれかを単独で連日経口使用し、有効な降圧効果が得られるように上記範囲内で使用量を増減させた。なお上記容量を一日量とし、 β 遮断薬および Ca 拮抗薬は3回に、降圧利尿薬は1~3回に分け服用させた。

3. 血行力学的測定

原則として治療開始前および3カ月後、さらに一部症例では6カ月後にも行なった。検査は服薬後2~3時間後に行ない、安静臥位30分後に血圧、心拍数、心拍出量、左室収縮期時相分析値 STI、脈管容積弾性率を測定した。心拍出量の測定は色素希釈法により、日本光電社製 Cardiac Output Computer MLC-4100を用いイヤーピース法にて求めた。なおこのイヤーピース法により求めた心拍出量は、Cuvette 法で求めたそれと、安静時 $r = 0.92$ と極めてよい相関があった¹⁾。心脈管力学的数値は SEMENS-ELEMA 社製 MINGOGRAF 82を用いて心電図・心音図・頸動脈々波・大腿動脈々波の同時記録を行ない、Holldack 法および Wezler 法により求めた。全末梢抵抗は、色素希釈法により求めた心拍出量と平均

血圧から Frank の式を用いて算出した。

4. 本態性高血圧症の分類

a. 血行動態による分類: 治療開始前の血行力学的分析値から、相対的に、心拍出量が増加している高心拍出量型すなわちM型と、全末梢抵抗が増大している全末梢抵抗増大型すなわちW型に分類した。別に測定した中壮年正常血圧者の心係数 CI と全末梢抵抗係数 TPRI から、平均と標準偏差を求め(それぞれ 3.23 ± 0.54 l/min/m² および 2483 ± 385 dyne·sec/cm⁵/m²)、原則として、CI が平均+標準偏差をこえ TPRI が平均以下の例すなわち CI が 3.75 l/min/m² 以上で TPRI が 2500 dyne·sec/cm⁵/m² 以下をM型とし、CI が平均以下で TPRI が平均+標準偏差をこえる例すなわち CI が 3.30 l/min/m² 以下で TPRI が 2900 dyne·sec/cm⁵/m² 以上をW型とした。いずれの基準も満たない場合は他の血行力学的分析値も参考として分類した。

b. レニン活性による分類: furosemide 立位負荷試験を行ない血漿レニン活性(PRA)を測定し、その結果から高レニン群、正レニン群、低レニン群に分類した。負荷試験の実施できなかった症例では、安静臥位1時間後のPRAを測定し、同様の分類を行なった。furosemide 立位負荷試験は安静臥位1時間後および furosemide 40mg 静注、2時間立位負荷後に採血を行ない、Haber 法²⁾により PRA を測定した。

結 果

最近の降圧効果の有効性検定では平均血圧13mmHg以上下降したものが有効とされている。そこで各薬剤使用により3カ月後に平均血圧が13mmHg以上下降した症例をみると、 β 遮断薬では38例中23例、Ca 拮抗薬では33例中28例、降圧利尿薬では36例中23例であった。以下においてはこれら有意の降圧効果を示した例のみにについて結果をまとめた。

A. 各薬剤の血行動態におよぼす影響(図1)

1. β 遮断薬: β 遮断薬使用により、血圧は収縮期血圧 Ps 172 ± 18 から 145 ± 18 mmHgへ、拡張期血圧 Pd 109 ± 14 から 94 ± 8 mmHgへ、平均血圧 Pm 136 ± 15 から 116 ± 11 mmHgへと下降した。心拍数 HR は 75 ± 10 から 64 ± 9 へと有意の減少を示した($p < 0.001$)。心拍出量 CO は 5.39 ± 1.09 から 4.03 ± 0.92 l/minと有意に減少したが($p < 0.001$)、一回拍出量 SV は 71.2 ± 16.4 から 66.6 ± 11.6 mlとほぼ不変であった。全末梢抵抗 TPR は 2066 ± 491 から 2453 ± 728 dyne·sec/cm⁵へと増加した。容積弾性率 E' は 2557 ± 787 から 2167 ± 731 dyne/cm⁵へと減少した。STI では駆血時間 ET と前駆血時間 PEP

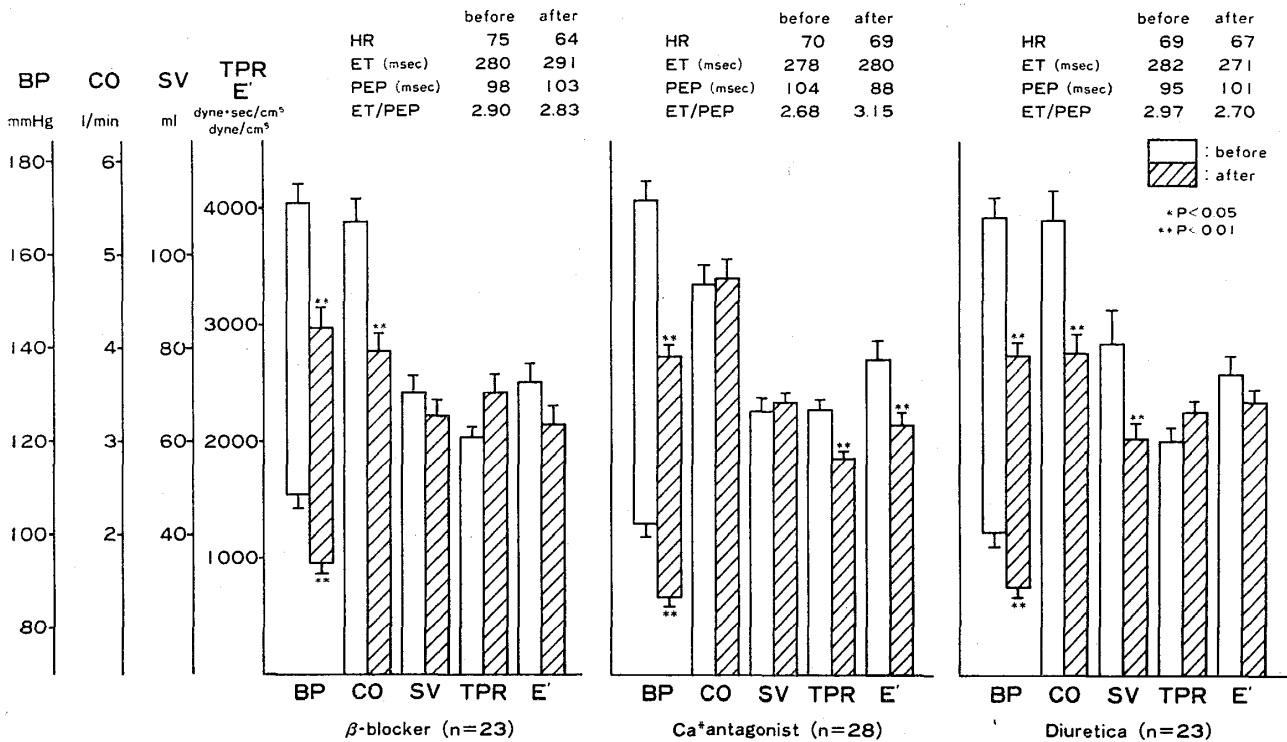


図 1. β 遮断薬, Ca 拮抗薬および降圧利尿薬使用前後の血行動態. BP: 血圧, CO: 心拍出量, SV: 一回拍出量, TPR: 全末梢抵抗, E': 脈管容積弾性率, HR: 心拍数, ET: 駆血時間, PEP: 前駆血時間 (各棒グラフは平均および標準誤差を示す. BP の棒グラフは収縮期血圧と拡張期血圧を示す)

がともに延長傾向を, ET/PEP はほぼ不変であった。

内因性交感神経刺激作用 ISA のない propranolol と ISA のある pindolol の比較ではともに CO は有意に減少したが, TPR は propranolol で 2190 ± 585 から 2860 ± 812 dyne·sec/cm⁵ へと有意に増加し ($p < 0.05$), pindolol では 1914 ± 298 から 2087 ± 360 dyne·sec/cm⁵ とほぼ不変であった。個々の症例でも propranolol では 2 例をのぞいてすべて TPR が増加傾向を示したのに対し, pindolol では 6 例 (46%) で増加, 他は不変または減少を示した (図 1 および図 2)。

2. Ca 拮抗薬: Ca 拮抗薬使用により, 血圧は Ps 173 ± 19 から 139 ± 15 mmHg へ, Pd 103 ± 13 から 87 ± 11 mmHg へ, Pm 134 ± 13 から 109 ± 11 mmHg へと下降した。HR は 70 ± 12 から 69 ± 9 とほぼ不変であった。CO は 4.75 ± 0.98 から 4.80 ± 0.96 l/min とほぼ不変であった。SV は 67.3 ± 14.2 から 69.0 ± 11.5 ml とほぼ不変であった。TPR は 2305 ± 482 から 1862 ± 312 dyne·sec/cm⁵ と有意に減少した ($p < 0.001$)。E' は 2734 ± 821 から 2144 ± 122 dyne/cm⁵ と有意に減少した ($p > 0.001$)。STI では ET はほぼ不変, PEP は減少し ET/PEP は増加した。

現在市販されている代表的な Ca 拮抗薬である nifedipine と diltiazem の比較では, TPR が nifedipine で 2507 ± 542 から 1856 ± 312 dyne·sec/cm⁵, diltiazem で 2199

± 429 から 1873 ± 312 dyne·sec/cm⁵ へ減少し, nifedipine でより強い減少を示した。個々の症例についてみると nifedipine では 13 例 (81%) で CO は増加または不変であったのに対し, diltiazem では 5 例 (42%) に CO の減少をみた。ET/PEP は両者とも増加傾向を示した (図 1 および図 3)。

3. 降圧利尿薬: 降圧利尿薬使用により, 血圧は Ps 169 ± 16 から 138 ± 10 mmHg へ, Pd 101 ± 11 から 89 ± 8 mmHg へ, Pm 130 ± 11 から 110 ± 6 mmHg へと下降した。HR は 69 ± 11 から 67 ± 11 とほぼ不変であった。CO は 5.42 ± 1.33 から 4.00 ± 0.80 l/min へ, SV は 81.6 ± 20.5 から 61.0 ± 12.4 ml へと有意に減少した (それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.02$)。TPR は 2015 ± 579 から 2282 ± 408 dyne·sec/cm⁵ と増加傾向を示した。E' は 2612 ± 693 から 2367 ± 434 dyne/cm⁵ へ減少した。STI では ET は短縮, PEP は延長し, ET/PEP は減少した。

サイアザイド類似の降圧利尿薬である mefruside とサイアザイド系降圧利尿薬である trichlormethiazide の比較では, CO は mefruside で 5.50 ± 1.17 から 3.98 ± 0.7 l/min へ, trichlormethiazide で 5.30 ± 1.57 から 4.04 ± 1.07 l/min へと mefruside でやや強い減少がみられた。TPR は mefruside で 1993 ± 549 から 2269 ± 401 dyne·sec/cm⁵, trichlormethiazide で 2050 ± 625 から 2303 ± 533

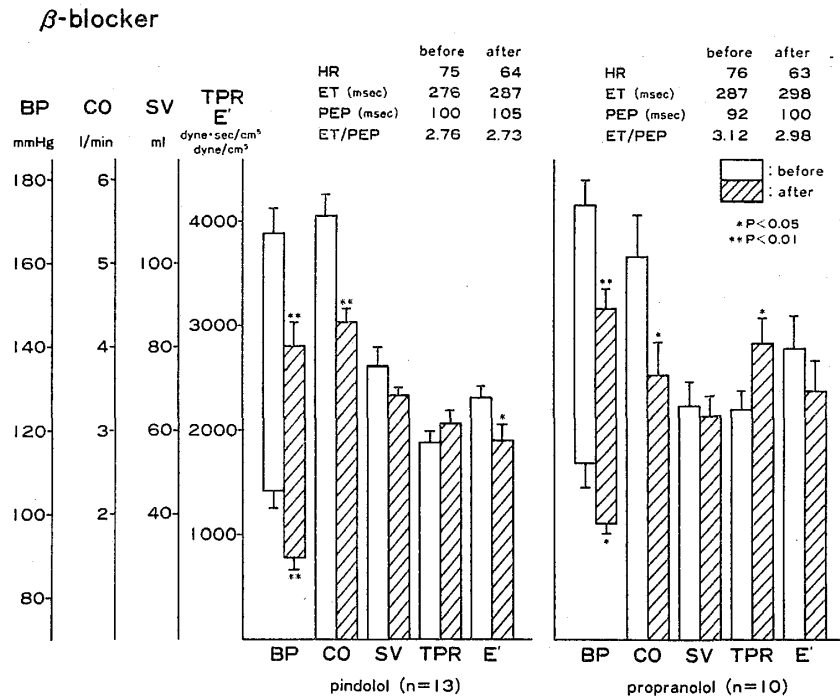


図 2. Pindolol および propranolol 使用前後の血行動態。略号は図 1 に同じ。

Ca²⁺antagonist

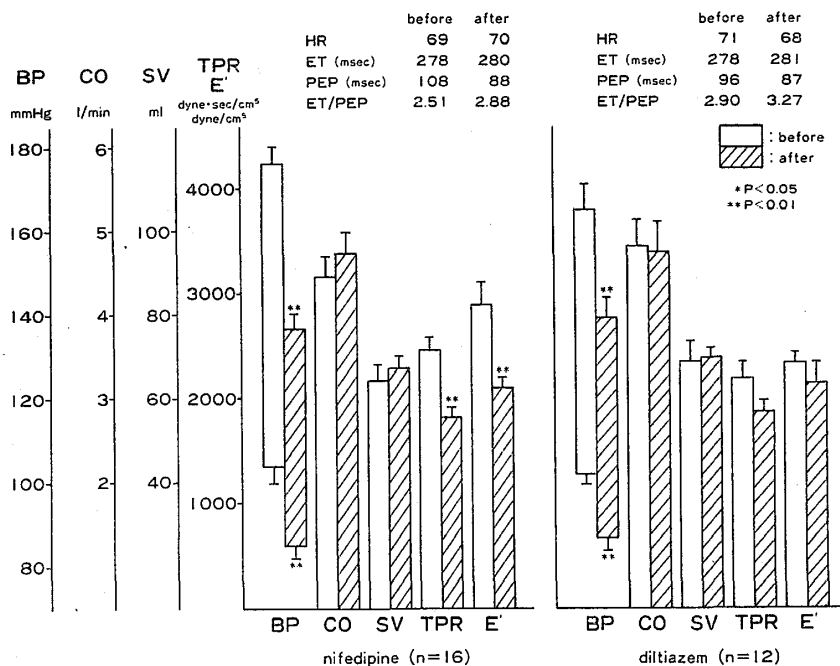


図 3. Nifedipine および diltiazem 使用前後の血行動態。略号は図 1 に同じ。

dyne $\cdot$ sec/cm⁵ といずれも増加傾向をしめした。個々の症例でも mefruside で10例(71%)が, trichlormethiazide で7例(78%)が TPR の増加または不変を示した。ET/PEP は両群で減少傾向を示したが, mefruside でよりいちじるしかった(図1および図4)。

B. 血行動態的パターンより分類した本態性高血圧症各型に対する降圧薬の血行動態におよぼす影響

1. β 遮断薬: β 遮断薬は図5のように, M型でより強い降圧効果を示し(Pm の下降はM型-18%, W型-14%), CO の減少(M型-30%, W型-25%)と TPR の増加(M型+32%, W型+11%)の程度もM型でいちじるしかった。個々の症例ではM型の8例(80%)とW型の6例(46%)で TPR が増加した。

2. Ca 拮抗薬: Ca 拮抗薬では図6のように, W型

Diuretica

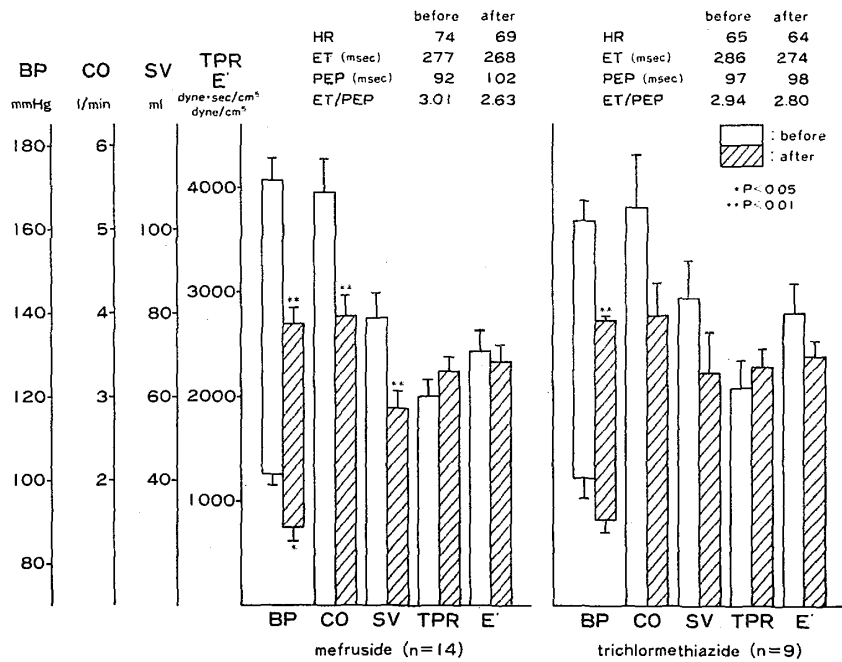


図 4. Mefruside および trichlormethiazide 使用前後の血行動態。略号は図 1 に同じ。

β -blocker

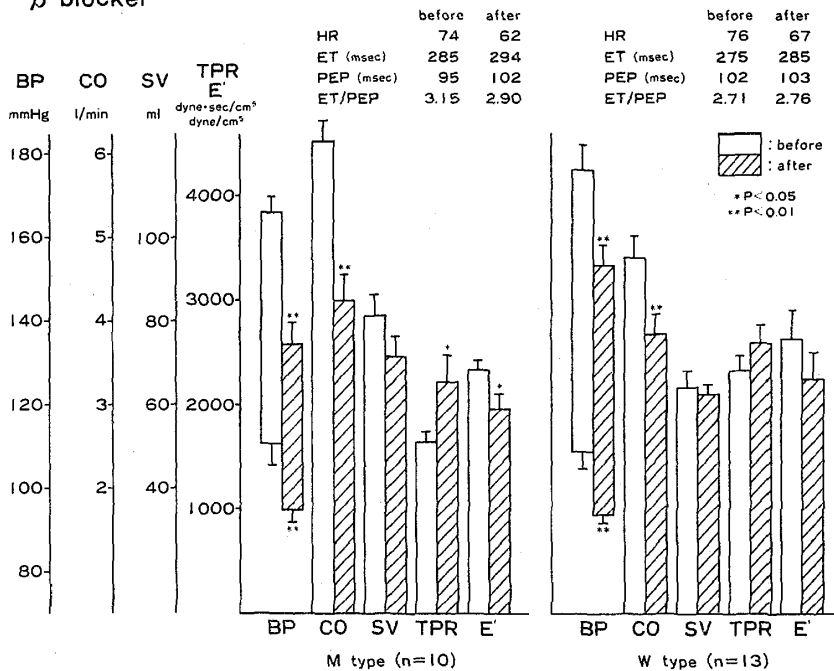


図 5. 血行動態のパターンより分類した高血圧症各型に対する β 遮断薬使用前後の血行動態。M型は高心拍量型, W型は全末梢抵抗増大型を示す。他の略号は図 1 に同じ。

でより大きい TPR の減少を示し (M型-9%, W型-24%), CO はM型でやや減少し (-8%), W型でやや増加 (+4%) した。個々の症例ではM型で CO の減少が4例 (57%) に, W型で CO の増加が8例 (38%) にみられた。

3. 降圧利尿薬: 降圧利尿薬では図 7 のように CO と

SV の減少はM型でいちじるしく (CO はM型-41%, W型-17%, SV はM型-41%, W型-13%), TPR の増加はM型で明らかであるがW型ではほぼ不変であった。個々の症例では TPR はM型では全例増大したが, W型では8例 (57%) で増加し他は不変または減少を示した。

C. 各薬剤の有効率

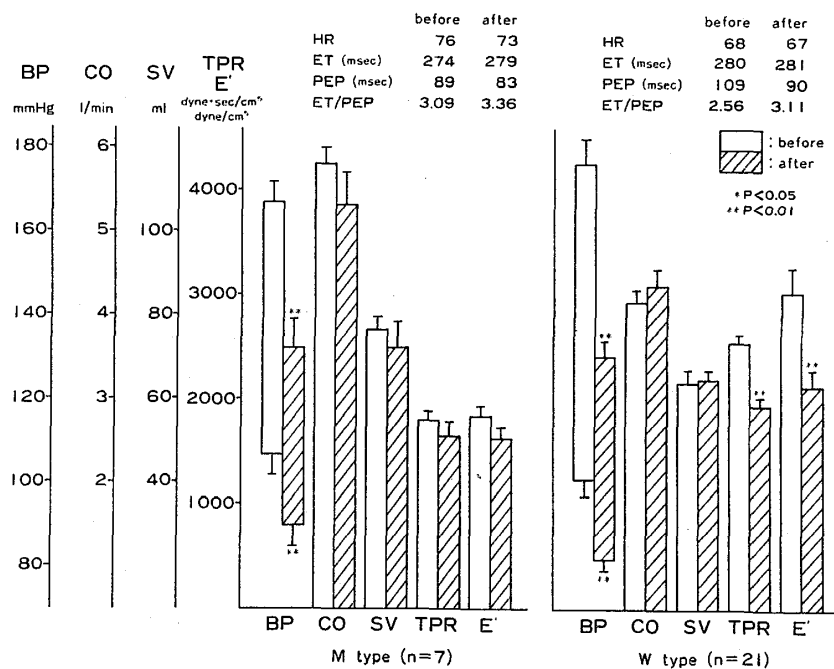
Ca²⁺ antagonist

図 6. 血行動態のパターンより分類した高血圧症各型に対する Ca 拮抗薬使用前後の血行動態。略号は図 5 に同じ。

Diuretica

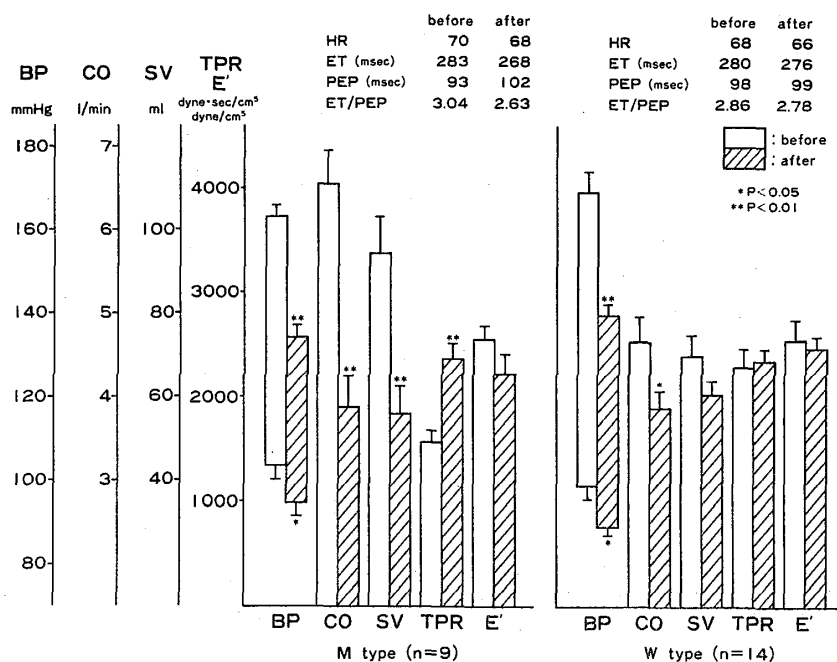


図 7. 血行動態のパターンより分類した高血圧症各型に対する降圧利尿薬使用前後の血行動態。略号は図 5 に同じ。

1. 血行動態のパターンとの関係

対象とした 107 例を M 型と W 型に分類し、使用薬剤による有効率を調べた結果を図 8 に示す。有意の降圧効果の得られた割合は、 β 遮断薬では M 型で 77%，W 型で 52% であり、明らかに M 型で有効であった。Ca 拮抗薬で

は M 型で 70%，W 型で 91% と W 型でより有効であった。降圧利尿薬では M 型 82%，W 型 56% と、明らかに M 型に有効であった。

2. 血漿レニン分類および血行動態のパターンとの関係

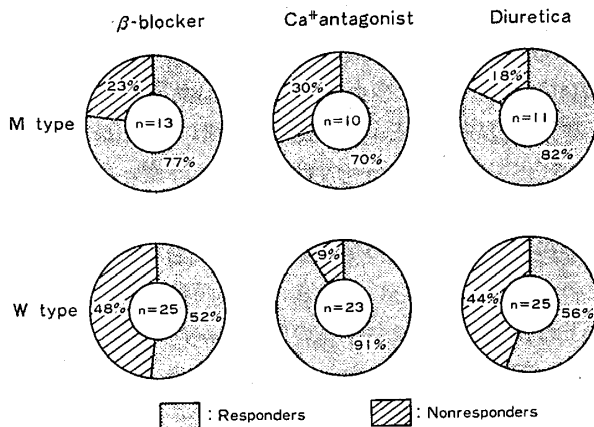


図 8. 血行動態のパターンより分類した高血圧症各型に対する β 遮断薬, Ca 拮抗薬および降圧利尿薬の有効率。M型は高心拍出量型, W型は全末梢抵抗増大型を示す。

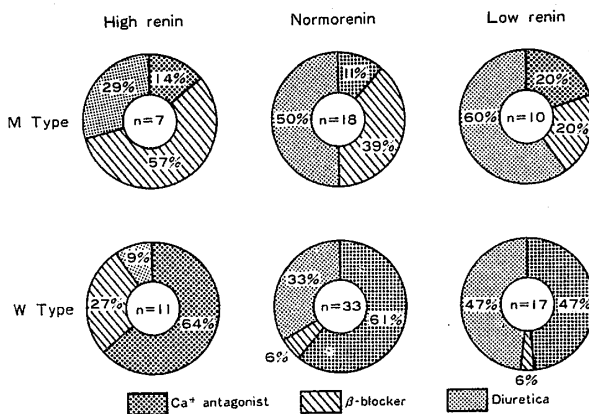


図 9. 血行動態のパターン分類およびレニン分類別の Ca 拮抗薬, β 遮断薬と降圧利尿薬の使用頻度。M型は高心拍出量型, W型は全末梢抵抗増大型を示す。

β 遮断薬, Ca 拮抗薬または降圧利尿薬のいずれかにより継続的に治療中で, 有意の降圧効果を示している96例について, レニン分類と血行動態のパターン分類を行ない, 使用薬剤の種類別の頻度を調べた結果を図9に示す。高レニンM型では β 遮断薬が57%, 降圧利尿薬が29%をしめ, 正レニンM型では降圧利尿薬が50%, β 遮断薬39%をしめ, 低レニンM型では降圧利尿薬が60%, β 遮断薬および Ca 拮抗薬が20%をしめていた。高レニンW型では Ca 拮抗薬が64%, β 遮断薬が27%をしめ, 正レニンW型では Ca 拮抗薬が61%, 降圧利尿薬が33%をしめ, 低レニンW型では Ca 拮抗薬が47%, 降圧利尿薬が47%をしめていた。

D. 3カ月後および6カ月後の各薬剤の血行動態におよぼす影響 (図10)

1. β 遮断薬

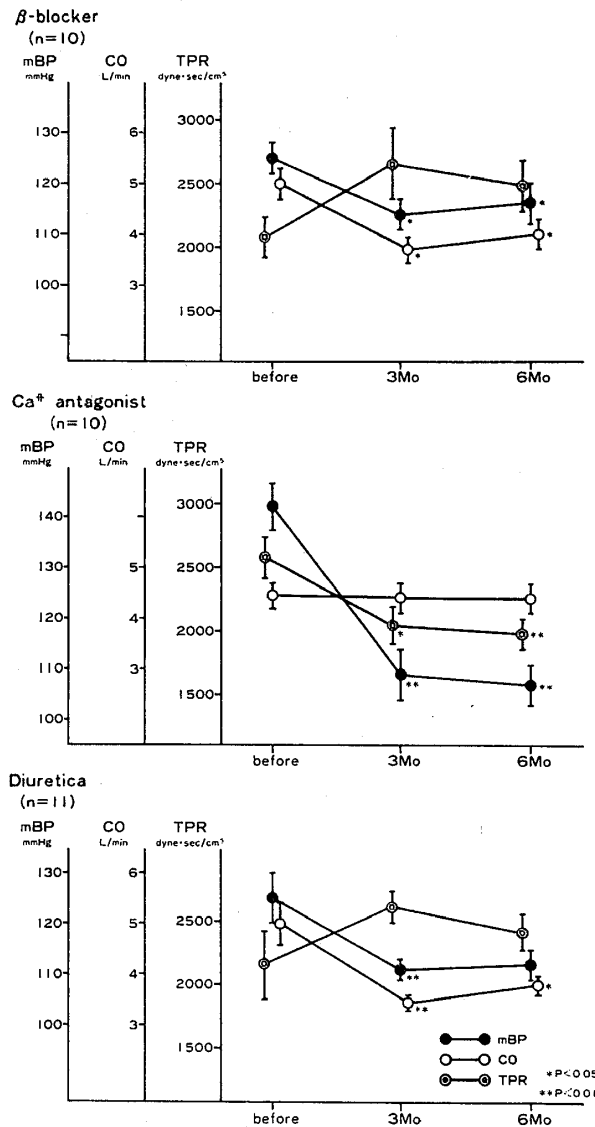


図10. β 遮断薬, Ca 拮抗薬と降圧利尿薬の使用前, 3カ月後および6カ月後の血行動態の変化。mBP: 平均血圧, CO: 心拍出量, TPR: 全末梢抵抗。

表 1. 血行動態のパターン分類とレニン分類からみた薬剤の選択基準

	高レニン群	正レニン群	低レニン群
高心拍出量型	β 遮断薬	β 遮断薬または降圧利尿薬	降圧利尿薬
全末梢抵抗増大型	Ca 拮抗薬	Ca 拮抗薬	Ca 拮抗薬

β 遮断薬の前, 3カ月後および6カ月後の CO は, それぞれ 4.99 ± 1.00 , 3.71 ± 0.88 , 4.00 ± 0.93 l/min で TPR は 2084 ± 466 , 2652 ± 853 , 2468 ± 620 dyne·sec/cm² であった。すなわち6カ月後, 減少していた CO はやや増加し, 増加していた TPR はやや減少し, 前値への

回復傾向がみられるものの CO はなお有意の減少を示している。HR も有意の減少を保っていた。

2. Ca 拮抗薬

Ca 拮抗薬使用前, 3 カ月および 6 カ月後の TPR は, それぞれ 2579 ± 413 , 2048 ± 415 , $1975 \pm 313 \text{ dyne} \cdot \text{sec} / \text{cm}^5$ であり, CO は 4.46 ± 0.65 , 4.39 ± 0.85 , $4.42 \pm 0.81 \text{ l/min}$ であった。すなわち 3 カ月後有意に低下していた TPR は 6 カ月後もほぼ同様の状態を保っている。CO はほぼ不変であった。

3. 降圧利尿薬

降圧利尿薬使用前, 3 カ月後 および 6 カ月後の CO は, それぞれ 4.98 ± 1.42 , 3.45 ± 0.49 , $3.78 \pm 0.54 \text{ l/min}$ で TPR は 2175 ± 752 , 2626 ± 354 , $2426 \pm 455 \text{ dyne} \cdot \text{sec} / \text{cm}^5$ であった。すなわち 3 カ月後有意に減少していた CO は増加傾向を示し, 増大していた TPR は 6 カ月後やや前値に復する傾向がみられるものの, CO はなお有意の減少を保っている。

考 案

最近 β 遮断薬は降圧薬として広く用いられている。また β 遮断薬の薬理作用として, β レセプター遮断作用, 膜安定化作用, 内因性交感神経刺激作用, 中枢神経作用などが知られている。しかし β 遮断薬の降圧機序が, これらのいずれの作用によるのかは現在のところ明らかでなく, いくつかの降圧機序がのべられている。すなわち, (1) 血行動態の機序; 心拍出量の減少⁹⁾, またはそれに対する readaptation としての全末梢抵抗の減少⁴⁾, (2) 中枢性機序; 中枢神経系の β 受容体遮断による降圧作用^{5,6)}, (3) 末梢性交感神経抑制による機序; シナプス前 β 受容体遮断によるノルアドレナリン放出抑制⁷⁾ (4) レニン-アンジオテンシン系の抑制による機序; 腎におけるレニン分泌抑制などがある^{8,9)}。しかしいずれの説も β 遮断薬の降圧機序のすべてを説明しえず, これらのいくつかが複合して作用していると考えられる。

血行動態の面からみた本研究の結果では次の事実が示された。すなわち, 3 カ月後の観察では心拍出量と心拍数の有意の減少, 全末梢抵抗の増加 (propranolol) または不変 (pindolol) であった。6 カ月後の観察では, 心拍出量の減少と, 全末梢抵抗の増加の程度は小さくなり前値に復する傾向を示すものの, なおその変化は維持されている。心拍数は 3 カ月後, 6 カ月後とも同様の減少を示した。これらの結果は Lydtin ら¹⁰⁾, Tarazi ら⁴⁾ および Atterhög ら¹¹⁾ の報告とほぼ一致している。しかし Lydtin らは血圧の下降は心拍出量の減少によっていると述べているのに対し, Tarazi らは心拍出量の減少

は降圧効果の有無にかかわらず生じ, むしろ降圧の程度は全末梢抵抗の減少に相関すると主張している。また Atterhög らは早期の血圧下降は心拍出量の減少によっており, 長期の血圧下降は全末梢抵抗の変化が重要であると述べている。本研究では血圧の下降度と心拍出量あるいは全末梢抵抗の変化の間に有意の相関は得られなかったが, これは血圧の下降が, 心拍出量または全末梢抵抗のいずれか一方というより, その両者の相加的な変化の現われであり, また生体の反応はかならずしも等価等量的な変化を示さないためと考えられる。本研究の結果から考え得る降圧機序として, β 遮断薬により生じる心拍出量の減少は血圧の下降へと向わせるはずであるが, propranolol の静注実験¹²⁾でも明らかなように, 血圧維持のメカニズムとして (または相対的な α 交感神経優位の結果として) 末梢血管の収縮を生じ, 全末梢抵抗の増大により血圧がたもたれる。しかしこのような急性の反応は徐々に弱まり, 増大していた全末梢抵抗の減弱により血圧の下降が生じると思われる。この意味では, 全末梢抵抗の減少が血圧下降を生じると考えられるが, 第一義の作用は心拍出量の減少によっていると考えるべきである。したがっていかに長期使用であっても心拍出量の減少が, たとえ新しいホメオスタシスが確立され, 程度が小さくなるにしても, なお存在しなければ血圧下降は維持されないと考える。propranolol に比して pindolol で全末梢抵抗の増大があまりみられないことは, 内因性交感神経刺激作用のためか, あるいは pindolol に固有の末梢血管拡張作用が存在するためか, なお不明である。また, 高心拍出量型と全末梢抵抗増大型での血行動態におよぼす変化に差がみられ, さらに両者の有効率に明らかな差がみられたことは薬剤の選択上注意すべきである。

Ca 拮抗薬の薬理作用は, 心筋や平滑筋での興奮に際して起る細胞内への Ca イオン流入抑制によると考えられている¹³⁾。そして降圧機序としては, 血管平滑筋における Ca イオン流入抑制による平滑筋弛緩のための相対的な血管拡張を生じ, 末梢抵抗の減弱をきたすと考えられる。しかし同様の機序による心筋への抑制効果も考慮されねばならない。

今回の研究結果では, 3 カ月後, 全末梢抵抗の明らかな減少がみられたが, 心拍出量に有意の変化は認めなかった。また 6 カ月後でも同様に, 全末梢抵抗の減少が維持されていた。さらに個々の例について検討してみると, nifedipine と diltiazem ではやや性格が異なり, nifedipine では約 50% で心拍出量の増加傾向がみられ減少した症例は 20% にすぎなかったが, diltiazem では約

40%で減少傾向がみられ、増加した症例は約30%であった。また高心拍出量型で降圧効果の得られた症例は約60%が心拍出量の減少を示した。このことはCa拮抗薬の降圧機序に心筋収縮力抑制が関与している可能性を示唆している。Ca拮抗薬においても、nifedipineの急性使用で示されるように、末梢血管拡張による全末梢抵抗減少のための血圧下降に対し、頻拍と心拍出量の増加が生じる^{14,15)}。これは圧受容体反射によるとされている。しかし慢性使用では有意の心拍出量の増加はみられず、心拍数もほぼ不変であった。これは β 遮断薬で述べたと同様に、急性の反応から徐々に新しいホメオスタシスに移行したためと考えられる。Ca拮抗薬の降圧機序は主として末梢血管拡張によると考えられるが、高心拍出量型と全末梢抵抗増大型での心拍出量の変化に差がみられることから、心拍出量を減少させ降圧を生じる可能性も考えられる。またこのような二つの機序はdiltiazemでより明らかにみられるので、薬剤の選択には注意を払うべきである。

降圧利尿薬の主な薬理作用は、Na再吸収抑制による利尿作用と考えられる。本剤の降圧機序として(1)循環血漿量、細胞外液量の減少と心拍出量の減少、(2)血管壁内Na濃度低下によるカテコールアミン等に対する血管反応性低下、(3)直接的な血管拡張作用、(4)(1)の変化に加えて、圧受容体を介する代償機構不全などがある¹⁶⁾。

本研究の結果、3カ月後、心拍出量と一回拍出量の有意の減少と、全末梢抵抗の増加傾向が示された。また6カ月後、それらの変化は前値に復する傾向を示すもののなお明らかな心拍出量の減少が示された。これらの結果はConwayら¹⁷⁾やBrummelenら¹⁸⁾の報告と短期ではほぼ一致する。しかし長期では心拍出量は前値に復し全末梢抵抗は不変または減少すると述べているので、今後さらに長期の観察を行なう必要があると考える。本研究の結果はいずれの薬剤においても全末梢抵抗が有意ではないが増加傾向を示したことは今回の症例が、心拍出量より強い減少を示していることによるのかもしれない。これらの血行動態の変化は、心拍数の変化がみられないことを除けば、 β 遮断薬による変化とよく類似している。また利尿薬の急性実験では、利尿作用により心拍出量は減少し、血圧は不変または下降傾向を示し、全末梢抵抗は増大することが知られている¹⁹⁾。したがって降圧利尿薬においても β 遮断薬と同様に、心拍出量の減少にたいする急性の反応として増大していた全末梢抵抗が、減少することにより、降圧が達成されると思われる。すなわち、第一の変化は心拍出量の減少であるが、

降圧の程度は全末梢抵抗の減少の程度によっていると思われる。しかし降圧を維持するためには、その程度が小さくなるにしても、心拍出量の減少の存在が必要であると考ええる。また高心拍出量型と全末梢抵抗増大型では、血行動態の変化にやや差がみられ、本剤の有効率が高心拍出量型で明らかに高かったことは、薬剤選択の際に十分考慮されるべきである。

以上述べたように、 β 遮断薬と降圧利尿薬は、心拍出量を減少させ、全末梢抵抗を増大させる傾向があり、高心拍出量型により有効であり、一方、Ca拮抗薬は全末梢抵抗を減少させるため、全末梢抵抗増大型により有用であることが示された。また増山²⁰⁾はレニン分類から、高レニン群で β 遮断薬が、低レニン群で降圧利尿薬がより有効であると述べている。さらに本研究でもレニン分類と血行動態的パターン分類にもとづいた有効薬剤は、図9のようであった。これらの結果を総合して、表1のような薬剤選択基準を想定しえた。すなわち、高心拍出量型では、高レニン群で β 遮断薬、正レニン群で β 遮断薬または降圧利尿薬、低レニン群で降圧利尿薬が、全末梢抵抗増大型では、高レニン、正レニン、低レニンいずれの群でもCa拮抗薬の使用が、より望ましい降圧効果と血行動態等の変化を期待できると考える。

さらに、薬剤の併用について述べるならば、すでに示したように、 β 遮断薬と降圧利尿薬は心拍出量を減少させ全末梢抵抗を増大させる傾向をもつため、全末梢抵抗を減少させて降圧を生ずると考えられるCa拮抗薬との併用が血行動態的により好ましく、さらに強力な降圧効果が得られると思われる。

このように降圧薬使用にあたっては、単に降圧効果のみにとらわれず、血行動態および血漿レニン活性などを考慮して、最善の薬剤を選ぶべきであると考ええる。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜った千葉大学医学部第3内科学教室稲垣義明教授に深甚なる謝意を捧げます。また研究に際し終始御教示、御鞭撻を戴いた斉藤俊弘講師に、深く感謝致します。さらに本研究に御協力いただいた高血圧グループの諸先生方に感謝致します。本論文の要旨の一部は、昭和55年第21回日本脈管学会総会、昭和56年第15回成人病学会、および第2回臨床薬理学会に発表した。本論文は審査学位論文である。

SUMMARY

One hundred and seven patients with essential hypertension were treated with either a beta-blocker, a calcium antagonist or a diuretic anti-hypertensive agent, and non-invasive hemo-

dynamic assessment was obtained before and after 3 months of treatment. Some cases were studied after 6 months of treatment as well. The study included measurements of blood pressure, cardiac output, systolic time intervals, total peripheral resistance and volume-elasticity index. The cardiac output was measured by the dye-dilution method and the cardiovascular dynamic parameters were obtained by Holldack method and by Wezler method. Plasma renin activity (PRA) was measured with furosemide-loading test before the treatment. The patients were classified into the high-vascular resistance group and the high-cardiac output group based on the hemodynamic characteristics, and each group was further divided into high-renin, normorenin and low-renin group according to the PRA. Only patients who had a fall of the mean blood pressure more than 13 mmHg after the treatment were included in the analysis.

The main hemodynamic change following the treatment with beta-blockers or diuretics was a decrease of cardiac output and that with calcium antagonists was a decrease of the total peripheral resistance.

In the high-cardiac output group, the high-renin group responded best to beta-blockers, the normo-renin group to either beta-blockers or diuretics and the low-renin group to diuretics. The high-vascular resistance group responded best to calcium antagonists regardless the PRA.

Thus, cardiovascular dynamic study and PRA were found very useful for the selection of the anti-hypertensive drugs. And they should be included in the initial assessment of hypertensive patients.

文 献

- 1) 村山 紘, 齊藤俊弘, 中山 章, 水野 毅, 外岡正英, 湯村保夫, 片桐 誠, 竹田 賢, 出口不二夫, 蒔田国伸, 佐藤千代子, 山田憲司郎, 稲垣義明: イヤーピース色素希釈法の信頼性と限界について. 第21回日本脈管学会総会 1980.
- 2) Haber, E., Koerner, T., Page, L. B., Kli-

- man, B. E. and Purnode, A.: Application of a radioimmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurements of plasma renin activity in normal human subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **29**, 1349, 1969.
- 3) Frohlich, E. D., Tarazi, R. C., Dustan, H. P. and Page, I. H.: The paradox of beta-adrenergic blockade in hypertension. *Circulation.* **37**, 417, 1968.
- 4) Tarazi, R. C. and Dustan, H. P.: Beta-adrenergic blockade in hypertension. Practical and theoretical implications of long-term hemodynamic variations. *Am. J. Cardiol.* **29**, 633, 1972.
- 5) Dollery, C. T., Lewis, P. J., Myers, M. G. and Reid, J. L.: Central hypotensive action of propranolol in the rabbit. *Br. J. Pharmacol.* **48**, 343, 1973.
- 6) Lewis, P. J., Myers, M. G., Reid, J. L. and Dollery, C. T.: Mechanism of beta-blockade hypotension. *N. Engl. J. Med.* **288**, 689, 1973.
- 7) Adler-Graschinsky, E. and Lauger, S. Z.: Possible role of a β -adrenoreceptor in the regulation of noradrenaline release by nerve stimulation through a positive feed-back mechanism. *Br. J. Pharmacol.* **53**, 43, 1975.
- 8) Weinberger, M. H., Aoi, W. and Henry, D. P.: Direct effect of beta-adrenergic stimulation on renin release by the rat kidney slice in vitro. *Circ. Res.* **37**, 318, 1975.
- 9) Morris, M., Campbell, W. B. and Pettinger, W. A.: Renin and hemodynamic changes via central adrenergic, cholinergic, and sodium receptor mechanisms in conscious rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **151**, 101, 1976.
- 10) Lydtin, H., Kusus, J., Daniel, W., Schierl, W., Ackenheil, M., Kempter, H., Lohmöller, G., Niklas, M. and Walter, Z.: Propranolol therapy in essential hypertension. *Am. Heart J.* **83**, 589, 1972.
- 11) Atterhög, J.-H., Dunér, H. and Pernow, B.: Hemodynamic effect of long-term treatment with pindolol in essential hypertension with special reference to the resistance and capaci-

- tance vessels of the forearm. *Acta Med. Scand.* **202**, 517, 1977.
- 12) Ulrych, M., Frohlich, E. D., Dustan, H. P. and Page, I. H.: Immediate hemodynamic effects of beta-adrenergic blockade with propranolol in normotensive and hypertensive man: *Circulation* **37**, 411, 1968.
- 13) Hurwitz, L., Battle, F. and Weiss, G. B.: Action of the calcium antagonists, cocaine and ethanol on contraction and potassium efflux of smooth muscle. *J. Gen. Physiol.* **46**, 315, 1962.
- 14) 湯村保夫, 斉藤俊弘, 村山 紘, 中山 章, 杉山吉克, 日野泰夫, 水野 毅, 鳩貝文彦, 出口不二夫, 稲垣義明: 高血圧症における Nifedipine 舌下使用の血行動態. *臨床薬理* **10**, 571, 1979.
- 15) 湯村保夫, 斉藤俊弘, 村山 紘, 杉山吉克, 水野 毅, 外岡正英, 片桐 誠, 竹田 賢, 稲垣義明: Ca^{2+} 拮抗薬の高血圧症に対する血行動態的薬効—Diltiazem 静注と Nifedipine 舌下使用—. *臨床薬理* **11**, 387, 1980.
- 16) Shah, S., Khatri, Z. and Freis, E. D.: Mechanism of antihypertensive effect of thiazide diuretics. *Am. Heart J.* **95**, 611, 1978.
- 17) Conway, J. and Lauwers, P.: Hemodynamic and hypotension effects of long-term therapy with chlorothiazide. *Circulation* **21**, 21, 1960.
- 18) Van Brummelen, P., Maniūt Veld, A. and Schalekqwp, M. A. D. H.: Hemodynamic changes during long-term thiazide treatment of essential hypertension in responders and nonresponders. *Clin. Pharmacol. Ther.* **27**, 328, 1980.
- 19) Greene, M. A., Boltax, A. J. and Scheer, E. S.: Acute effects of intravenous chlorothiazide upon cardiovascular hemodynamics. *Am. Heart J.* **62**, 659, 1961.
- 20) 増山善明: 高血圧の薬物療法 降圧剤の選び方. *治療* **63**, 1177, 1981.