

氏名(本籍)	あん 藤 かつ ゆき (大分県)
学位の種類	医学博士
学位記番号	博甲第387号
学位授与年月日	昭和61年3月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	The role of renal hemodynamics in antihypertensive effect of captopril. (カプトプリルの降圧効果における腎血行動態の役割)
主査	筑波大学教授 医学博士 東 條 静 夫
副査	筑波大学教授 医学博士 小 磯 謙 吉
副査	筑波大学教授 医学博士 杉 田 良 樹
副査	筑波大学助教授 医学博士 小 山 哲 夫
副査	筑波大学助教授 薬学博士 後 藤 勝 年

## 論 文 の 要 旨

(目的) アンジオテンシン変換酵素阻害剤は強力な血管収縮物質であるアンジオテンシンIIを低下させることにより、本態性高血圧症患者において降圧効果を発揮する。この変換酵素阻害剤の血管拡張作用には臓器特異性があり、四肢(骨格筋)ではその作用が弱い、腎臓では著明であることが報告されている。

腎臓は長期の血圧調整に主要な役割を果たしている臓器であり、高血圧の維持に大きな関与をしていると考えられている。従ってアンジオテンシンIIは腎血管収縮作用を介して血圧上昇の原因となっている可能性があり、変換酵素阻害によるアンジオテンシンII低下に基づく血行動態の変化は長期の降圧維持に好都合であると推測される。そこで、変換酵素阻害剤長期投与時の腎血行動態の変化と、その降圧効果との関連について検討した。

(方法) 12名の軽症ないし中等症の本態性高血圧症患者を対象とした。変換酵素阻害剤カプトプリル37.5mg/日を2週間投与し、その前後で、血圧、心拍数、心拍出量(色素希釈法)、前腕血流量(骨格筋の血流を代表する:plethysmograph法)、腎血流量(131I-パラアミノ馬尿酸クリアランス法)を測定し、これらの値より全身血管抵抗、前腕血管抵抗、腎血管抵抗を算出した。また、安静時非刺激下で採血を行い、血漿レニン活性、血漿アルドステロンをラジオイムノアッセイで、血漿ノルエピネフリン、エピネフリンを放射酵素法により測定した。

(結果) 変換酵素阻害剤投与により血漿レニン活性は上昇し、血漿アルドステロンは低下した。血漿ノルエピネフリンは軽度上昇したが、血漿エピネフリンは変化しなかった。

変換酵素阻害剤投与により平均血圧は  $12.1 \pm 1.9\%$  の低下を示した。この時、心拍出量、心拍数は変化しなかったが、全身血管抵抗は  $9.1 \pm 3.3\%$  の有意の低下を示した。前腕血流量及び血管抵抗は変換酵素阻害剤投与により有意の変化を認めなかった。これに対し、腎血流量は有意ではないが軽度増加し、腎血管抵抗は  $17.1 \pm 5.0\%$  と著明に低下した。この腎血管抵抗変化率は血漿レニン活性の基礎値と有意の逆相関 ( $r = -0.617$ ) を認めた。また、腎血管抵抗の低下は前腕血管抵抗の変化 ( $1.2 \pm 7.0\%$ ) と有意差があり、腎血管抵抗変化率と血圧変化率との間には有意の正相関 ( $r = 0.891$ ) を認めた。

(考察) 本研究では、本態性高血圧症患者においてアンジオテンシン変換酵素阻害剤投与により血圧の低下を生じ、その際、全身及び腎の血管抵抗は減少したが、前腕血管抵抗は変化しなかった。とくに、腎血管抵抗は変換酵素阻害剤投与により著明に低下し、腎血管抵抗の変化率は平均血圧変化率と非常によい正の相関を示した。従って、腎血管の拡張が変換酵素阻害剤長期投与における降圧効果に重要な役割を果たしていると考えられた。腎臓は心拍出量の約 20% の血流供給を受けており、その血管拡張は全身血管抵抗減少に貢献していると推測された。さらに、腎に選択的な血管拡張は腎血流量の増加に基づき、ナトリウム利尿を生じる結果、全身の血管拡張時の体液貯留を防ぐ作用もある。腎内においても変換酵素阻害剤の血管拡張作用は局所特異性があり、強力な輸出細動脈の拡張により尿細管におけるナトリウム再吸収の低下を生じると考えられている。

腎血管抵抗変化率は血漿レニン活性の前値と逆相関を認めたことから、変換酵素阻害剤の腎血管拡張作用にはレニン-アンジオテンシン系の抑制が重要であると考えられた。また、レニン系の抑制の結果生じる血漿アルドステロンの低下もナトリウム利尿の原因となり、変換酵素阻害剤長期投与時の降圧メカニズムに一部関与していることが推測された。

## 審 査 の 要 旨

アンジオテンシン変換酵素阻害剤「カプトプリル」は論理的に作製された新しい降圧剤であるがその長期投与時の降圧メカニズムについてはまだ十分に解明されるまでに到っていない。本論文はこの変換酵素阻害剤の血管拡張作用には臓器特異性があり、四肢(骨格筋)ではその作用が弱い、腎臓では著明である点に注目し、カプトプリル投与時の腎血行動態の変化と、その降圧効果との関連について検討した。

安藤氏は全身、前腕および腎の血流量と血管抵抗を測定する事により、腎血管抵抗の変化率と平均血圧変化率とが非常によい正の相関を示し、従って腎血管の拡張が変換酵素阻害剤長期投与における降圧効果に重要な役割を果たしていることを解明し、更に腎に選択的な血管拡張は腎血流量の

増加を招き、ナトリウム利尿を生じるであろうと推測した点は注目に値する。またこれらの解析に  
あたり種々の循環動態測定法を用い、極めて精度の高い解析を行ったことは評価されるものである。  
よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。