アンジオテンシン I 変換酵素阻害剤カプトプリルの 脂質代謝に及ぼす効果

(I) 血清過酸化脂質低下作用について

福島医大 第3内科

水野 兼志, 後藤 光弘, 土岐 高久

重富 秀一, 池田 薫, 福地 総逸

The Effects of the Angiotensin I-Converting Enzyme Inhibitor,
Captopril, on Serum Lipoperoxides Level and the Renin-Angiotensin-
Aldosterone and Kallikrein-Kinin Systems in Hypertensive Patients

**Kenji MIZUNO, M.D., Mitsuhiro GOTOH, M.D.,
Takahisa TOKI, M.D., Syuichi SHIGETOMI, M.D.,
Kaoru IKEDA, M.D. and Soitsu FUKUCHI, M.D.**

The Third Department of Internal Medicine,
Fukushima Medical College,
Fukushima 960, Japan

In order to evaluate the effect of the angiotensin I-converting enzyme inhibitor, captopril, on lipid metabolism, we measured serum lipoperoxides concentration (LPX) as well as plasma levels of renin activity (PRA), aldosterone (PAC) and bradykinin (PBK) before and after captopril administration in 15 hypertensive patients.

Captopril significantly lowered the LPX ($p < 0.05$ by repeated measures ANOVA) from the control value of 3.25 ± 1.16 (mean $\pm$ S.D.) to 2.92 ± 0.94 , 2.83 ± 1.10 , and 2.89 ± 1.31 nmol/ml 30, 60, and 120 min after the administration, respectively.

A significant reduction of blood pressure ($p < 0.0001$) and PAC ($p < 0.01$) was observed following captopril administration, while PBK increased significantly ($p < 0.001$) from a baseline level of 10.85 ± 4.07 to 13.95 ± 5.29 , 16.25 ± 6.85 , and 15.71 ± 7.65 pg/ml 30, 60, and 120 min after captopril administration, respectively. There was no significant correlation between changes in serum LPX and in mean blood pressure, PRA and PAC, though a significant inverse relationship was found between changes in serum LPX and in PBK 120 min after the administration ($r = -0.576$, $p < 0.05$, $n = 13$). Although the mechanisms by which serum LPX is decreased by captopril are not clear, it is suggested from the results that captopril is a beneficial antihypertensive agent for preventing LPX-induced atherosclerosis in hypertensive patients.

緒 言

近年, 各種の降圧剤が開発されるに伴ない, これらの薬剤の脂質代謝に及ぼす影響が注目されている。たとえば, 現在最も広く用いられているサイアザイド系利尿剤はトリグリセライドおよび総コレステロールを上昇させる¹⁾²⁾。また, β 受容体遮断剤は, トリグリセライドを上昇させ, HDL-コレステロールを低下させる³⁾。すなわち, これらの薬剤は脂質代謝に必ずしも好影響を与えず, むしろ心筋梗塞に代表される動脈硬化性疾患の進展を助長する可能性も指摘されており, 今後開発される降圧剤は動脈硬化症の進展を阻止する作用を持つことが必要条件になると思われる。

最近開発されたアンジオテンシン I 変換酵素阻害剤 (captopril⁴⁾⁵⁾) は, すでに各種高血圧症に対して臨床応用が試みられ, その有用性が認められている⁶⁾⁷⁾。しかし, 本剤が血中脂質, とくに動脈硬化の発症ないし進展に重要な役割を演ずるとされる過酸化脂質⁸⁾⁹⁾に対して, いかなる影響を及ぼすのか, 現在の所明らかでない。そこで著者らは, 各種高血圧症において本剤の1回投与時における血清過酸化脂質の変化を検討するとともに, レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系およびカリクレイン・キニン系との関連について考察を加えたので発表する。

Table 1. Clinical and laboratory findings in hypertensive patients.

No.	Case	Age (y.o.)	Sex (M/F)	Diagnosis	MAP (mmHg)	PRA (ng/ml/h)	PAC (ng/dl)	PBK (pg/ml)	s-LPX (nmol/ml)
1	K.O.	33	M	EH	106.0	4.4	5.92	13.0	2.34
2	S.S.	28	M	EH	111.3	1.3	5.98	13.0	1.94
3	N.S.	20	M	EH	112.7	0.8	12.90	5.5	2.45
4	K.K.	36	M	EH	114.0	0.1	6.46	12.0	1.86
5	K.T.	37	M	EH	106.0	1.6	10.50	18.2	3.00
6	K.S.	36	F	EH	114.7	2.0	22.50	10.8	3.56
7	K.M.	34	M	EH	113.7	0.4	6.42	11.4	3.20
8	C.I.	60	F	EH	132.7	0.2	8.49	10.0	4.06
9	S.N.	37	F	EH	132.7	1.4	24.30	10.0	3.54
10	T.E.	63	F	EH	143.3	0.7	5.23	-	4.88
11	K.M.	57	F	EH	98.7	-	-	-	3.50
12	M.N.	31	F	CRF	136.7	1.2	34.90	13.7	2.34
13	H.H.	56	M	CRF	114.7	0.1	1.02	5.0	2.12
14	H.T.	55	M	CRF	186.7	24.0	64.60	10.0	5.93
15	A.K.	32	F	RVH	121.3	5.8	10.20	5.0	4.10

MAP = mean arterial pressure, PRA = plasma renin activity, PAC = plasma aldosterone concentration, PBK = plasma bradykinin concentration, s-LPX = serum lipoperoxide concentration, EH = essential hypertension, CRF = chronic renal failure, RVH = renovascular hypertension.

対象および方法

対象は高血圧患者15例 (男8例, 女7例, 20~63歳, 平均年齢41.0歳) であって, そのうちわけは本態性高血圧症11例, 慢性腎不全3例および腎血管性高血圧症 (左腎動脈主幹部狭窄) 1例であった (表1)。各症例の診断は, 理学的所見, 一般検査のほか, 血漿レニン活性, 血漿アルドステロン濃度, 尿中17-OHCS, 17-KS 排泄量, 経静脈性腎盂撮影, 腎動脈造影などに基づいて行なった。なお, 対象とした15例中14例は入院患者であり, 1例 (No.11) は外来患者であった。

入院患者については、食塩摂取量を1日153mEqの一定として少なくとも2週間以上経過後に、外来患者については他剤中止2週間後に、それぞれ早朝空腹安静臥床の上、captopril 50mgを経口投与し、以後15分、30分、45分、60分、90分、および120分の血圧を経時的に測定した。採血は投与直前、投与後30分、60分、および120分に肘静脈より行ない、血漿レニン活性 (PRA¹⁰)、血漿アルドステロン濃度 (PAC¹¹)、血漿ブラジキニン濃度 (PBK¹²) をいずれも radioimmunoassay 法により、血清過酸化脂質濃度 (lipoperoxide, Lpx) をチオバルビタール酸 (TBA) を利用する蛍光法 (八木変法¹³) によりそれぞれ測定した。PRA、PAC および PBK の測定は採血後1週間以内に、血清 Lpx については採血後2時間以内に行なった。

結果はすべて平均値±標準偏差で表わし、有意差の検定には、分散分析法¹⁴ (analysis of variance) を用いた。

Fig. 1. Effect of captopril (50 mg) on serum lipoperoxides concentration in hypertensive patients. A significant decrease in serum lipoperoxides concentration ($p < 0.05$ by repeated measures ANOVA) was seen. EH = essential hypertension, CRF = chronic renal failure, RVH = renovascular hypertension.

成 績

1) 平均血圧

平均血圧は123.5±21.3mmHgから投与15分後116.5±19.5mmHg, 30分後113.5±14.8mmHg, 45分後106.8±14.5mmHg, 90分後104.4±12.4mmHg, および120分後107.1±12.2mmHgに著明に低下した ($P < 0.0001$)。

2) 血清 Lpx (図1)

血清 Lpx は3.25±1.16nmol/ml から captopril 投与30分後2.92±0.94nmol/ml, 60分後2.83±1.10nmol/ml, および120分後2.89±1.31nmol/ml に有意に低下した ($P < 0.05$)。captopril 投与に

よる血清 Lpx の低下度が最大となるまでの時間は, 3 例 (本態性高血圧症 1 例, 腎血管性高血圧症 1 例, および慢性腎不全 1 例) で 30 分, 10 例 (本態性高血圧症 8 例, 慢性腎不全 2 例) では 60 分ないし 120 分であって, 本剤投与後 60 分ないし 120 分に著明に低下する例が多かった。

3) PRA, PAC および PBK

PRA は $3.20 \pm 6.22 \text{ ng/ml/h}$ から captopril 投与 30 分後 $7.22 \pm 17.90 \text{ ng/ml/h}$, 60 分後 $10.75 \pm 21.69 \text{ ng/ml/h}$, および 120 分後 $7.45 \pm 14.84 \text{ ng/ml/h}$ と上昇傾向を示したが有意ではなかった ($0.05 < P < 0.1$)。一方, PAC は $15.87 \pm 16.73 \text{ ng/dl}$ から投与 30 分後 $13.54 \pm 15.41 \text{ ng/dl}$, 60 分後 $11.87 \pm 14.21 \text{ ng/dl}$, および 120 分後 $11.00 \pm 12.62 \text{ ng/dl}$ に有意に低下した ($P < 0.01$)。

PBK (図 2) は, $10.85 \pm 4.07 \text{ pg/ml}$ から投与 30 分後 $13.95 \pm 5.29 \text{ pg/ml}$, 60 分後 $16.25 \pm 6.85 \text{ pg/ml}$, および 120 分後 $15.71 \pm 7.65 \text{ pg/ml}$ に有意に上昇した ($P < 0.001$)。

Fig. 2. Effect of captopril (50 mg) on plasma bradykinin concentration in hypertensive patients. A significant increase in plasma bradykinin concentration ($p < 0.001$ by repeated measures ANOVA) was seen. EH = essential hypertension, CRF = chronic renal failure, RVH = renovascular hypertension.

4) 血清 Lpx の変化と平均血圧, PRA, PAC および PBK の変化との関連

captopril 投与による血清 Lpx の変化と平均血圧の変化との間には, 明らかな関連を認めなかった (投与 30 分後, $\gamma = 0.251$; 投与 60 分後, $\gamma = 0.359$; 投与 120 分後, $\gamma = 0.220$)。また, 血清 Lpx の変化と PRA の変化との間にも一定の関連を認めず (投与 30 分後, $\gamma = -0.245$; 投与 60 分後, $\gamma = 0.001$; 投与 120 分後, $\gamma = 0.284$)。さらに血清 Lpx の変化と PAC の変化との間にも関連を認めなかった (投与 30 分後, $\gamma = -0.204$; 投与 60 分後, $\gamma = -0.096$; 投与 120 分後, $\gamma = 0.114$)。これに対し, captopril 投与による血清 Lpx の変化と PBK の変化との間には, 本剤投与 30 分後および 60 分後にそれぞれ軽度の負の相関傾向 ($\gamma = -0.355$ および $\gamma = -0.505$) を認め, 投与 120 分後には両者の間に有意の負の相関 ($\gamma = -0.576$, $P < 0.05$, $n = 13$) を認めた (図 3)。

Fig. 3. Correlation between changes in serum lipoperoxides concentration and in plasma bradykinin concentration 120 min after administration of captopril. EH = essential hypertension, CRF = chronic renal failure, RVH = renovascular hypertension.

考 按

1952年, Glavindら¹⁵⁾が, ヒトの大動脈を検討して粥状硬化の程度とその大動脈壁内の過酸化脂質量との間には, きわめて高い相関があることを発表して以来, 過酸化脂質の血管障害とりわけ動脈硬化の発症あるいは進展に対する役割が注目されている。しかし, 血清過酸化脂質がどのような機序で産生され, 代謝されるのかについては明らかでない。

captoprilはアンジオテンシンⅠ変換酵素(キニネースⅡ)阻害作用により, 強力な昇圧物質であるアンジオテンシンⅡ生成抑制と同時に血管拡張ペプチドのブラジキニン不活化抑制を来し, 著明な降圧作用を示す⁷⁾が, 本研究により, はじめて血清過酸化脂質を速やかに低下する作用も有することが明らかとなった。このcaptoprilの血清過酸化脂質低下作用については, いくつかの機序が考えられる。

Moncadeら¹⁶⁾は, 家兎大動脈のマикроゾームにおいて, プロスタグランディン(PG) endoperoxideから PGI_2 (プロスタサイクリン)が生合成されることを見出し, さらに大動脈マクロゾームに過酸化脂質の1つである15-hydroperoxyarachidonic acid (15-HPAA)を添加すると PGI_2 の産生が低下すると述べ, 平田ら¹⁷⁾は, 実験的粥状硬化症家兎において血中過酸化脂質濃度と動脈壁 PGI_2 濃度との間に負の相関があることを報告した。これらの成績は, 血中過酸化脂質の増加と動脈壁 PGI_2 の低下との間に密接な関連が存在することを示唆する。一方, captoprilはアンジオテンシンⅠからアンジオテンシンⅡへの転換を抑制する結果, アンジオテンシンⅠの上昇を来す。アン

ジオテンシン I は血管壁 PGI₂ の放出を促進する¹⁸⁾ので, captopril は間接的に血管壁 PGI₂ を上昇させると考えられ, この上昇した PGI₂ が過酸化脂質を低下させると推測される。

次に, 過酸化脂質は主として肝においてグルタチオン過酸化酵素 (glutathione peroxidase, GP) により分解される⁸⁾。この場合, GP は触媒として還元型グルタチオンを必要とする。captopril はグルタチオン類似の SH 基を有する化合物なので, 本剤があるいは GP を介して過酸化脂質の分解を促進する可能性も考えられる。

さらに, 本研究の結果では, captopril 投与により, 血清過酸化脂質が PBK と負の相関をもって変化した。PBK が直接過酸化脂質を低下させるのか, 二次的に過酸化脂質を低下させるのか, 不明である。しかし, Tomita ら¹⁹⁾が, 正常血圧ラットの血清過酸化脂質は高血圧自然発症ラットのそれにくらべ明らかに低値であると報告していることからすると血清過酸化脂質の低下は captopril の血圧低下作用に伴う二次的な adaptive response の可能性もある。

すなわち, captopril の血清過酸化脂質低下作用の機序は不明であるが, captopril が過酸化脂質を介する血管障害の進展を阻止すると考えられるので, 本剤は高血圧を伴う動脈硬化症に対して阻止効果を有するものと期待される。

結 語

アンジオテンシン I 変換酵素阻害剤 (captopril) を本態性高血圧症 11 例, 慢性腎不全 3 例および腎血管性高血圧症 1 例の計 15 例に投与し, 血清過酸化脂質, レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系およびカリクレイン・キニン系に対する効果を検討した。

その結果, 本剤は血清過酸化脂質を有意に低下し, 合併症とくに動脈硬化を伴う高血圧症に対し有用と考えられる。

本文の要旨は, 第 21 回日本医学会総会 (1983 年, 大阪市) において発表した。

文 献

- 1) Helgeland, A., Hjermann, I., Leren, P., Enger, S. & Holme, I.: High density lipoprotein cholesterol and antihypertensive drugs. The Oslo study. *Lancet*, II: 403, 1978.
- 2) Ames, R.P. & Hill, P.H.: Evaluation of serum lipid levels during diuretics therapy of hypertension. *Am. J. Med.*, 61: 748-757, 1976.
- 3) 秦 蔵哉: α , β -Blocker と脂質代謝, 診断と治療, 71: 433-439, 1983.
- 4) 河野 剛, 池田文武, 大迫文麿, 井村裕夫, 遠藤治郎: アンジオテンシン I 変換酵素阻害剤とアンジオテンシン II 拮抗剤, 日本臨床, 36: 3613-3620, 1978.
- 5) 国府達郎, 橋本治久, 日和田邦男: アンジオテンシン転換酵素抑制剤, 最新医学, 34: 2427-2431, 1979.
- 6) Mizuno, K., Gotoh, M., Matsui, J. & Fukuchi, S.: Antihypertensive effect of the oral angiotensin-converting enzyme inhibitor in long-term treatment of hypertensive patients. *Jpn. Heart J.*, 22: 903-913, 1981.
- 7) 水野兼志, 後藤光弘, 春山和見, 池田 薫, 橋本重厚, 福地総逸: アンジオテンシン I 変換酵素阻害剤の降圧効果とカリクレイン・キニン系ならびにレニン・アンジオテンシン系との関連. 日腎会誌, 25: 59-66, 1983.
- 8) 八木國夫: 過酸化脂質の病態生化学. 日本臨床, 41: 204-217, 1983.
- 9) 五島雄一郎: 過酸化脂質と動脈硬化. 最新医学, 33: 691-695, 1972.
- 10) Fukuchi, S., Takeuchi, T. & Torikai, T.: Determination of plasma renin activity by

- radioimmunoassay of angiotensin I. *Clin. Sci.*, 43: 44–51, 1973. 11) 福地総逸, 勝島一郎, 竹内孝彦: Radioimmunoassay による血漿 aldosterone 含量の測定。ホルモンと臨床, 19: 945–949, 1971.
- 12) 西野友善, 申 貞均, 石神文嗣, 小平 司, 橋本悦明, 清水文夫, 今川健一, 矢内原昇: 簡便な血中 Bradykinin RIA 系のための基礎的検討。ホルモンと臨床, 30: 67–70, 1982.
- 13) Yagi, K.: A simple fluorometric assay for lipoperoxide in blood plasma. *Biochem. Med.*, 15: 212–216, 1976.
- 14) Wallenstein, S., Zucker, C.I. & Fleiss, J.: Some statistical methods useful in circulation research. *Circ. Res.*, 47: 1–9, 1980.
- 15) Glavind, J., Hartmann, S., Clemunessen, J., Jessed, K.E. & Dam, H.: Studies on role of peroxidized lipids in human pathology. II The presence of peroxidized lipids in the atherosclerotic aorta. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 30: 1–6, 1952.
- 16) Moncade, S., Gryglewski, R.J., Bunting, S. & Vane, J.R.: An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandins endoperoxides to an unstable substrate that inhibits platelet aggregation. *Nature*, 263: 663–665, 1976.
- 17) 平田 徹, 小野寺博義, 菅原啓, 芹沢 健, 山田憲一, 依田敏行, 後藤由夫: 実験的粥状硬化家兔の血中過酸化脂質と動脈壁プロスタサイクリン活性。動脈硬化, 9: 677–681, 1981.
- 18) Dusting, G.J. & Doyle, A.E.: Angiotensin-induced prostacyclin (PG I₂) release may be enhanced by converting enzyme inhibition. 4th International Prostaglandin Conference. Washington, p.28, 1979.
- 19) Tomita, I., Sano, M., Serizawa, S., Taketa, T. & Furukawa, M.: Studies on the antioxidative potential of tissues and blood in spontaneously hypertensive rats (SHR), stroke-prone-SHR (SHRSP) and normotensive Wistar Kyoto rat (WKY). *Jpn. Heart J.*, 19: 671–672, 1978.
- (受付日: 58.9.12)