<原 著>

老年者高血圧における各種降圧薬の昇圧負荷 試験に対する反応性への影響

鈴木 康子 桑島 巖 青野 正
豊島 孝道 小澤 利男

<要 約> 老年者高血圧において、各種降圧薬が心行動態へ及ぼす影響について検討する目的で、老年者本態性高血圧42例（平均72±5歳）に ACE 阻害薬（A 群：perindopril 10例，captopril 徐放錠 4例）， β 遮断薬（B 群：arotinolol 15例），Ca 拮抗薬（C 群：nifedipine 徐放錠 3例，nitrendipine 10例）のいずれかの薬剤を投与し、治療前及び治療 8～12週後の左室機能を心エコーを用いて測定し、ハンドグリップ負荷，メンタルストレスの二種類の昇圧負荷に対する反応性の違いについても検討した。

3 群間には治療前の血圧値に有意な差がなく，治療後，外来血圧，安静臥位血圧ともに有意に低下した。心拍数は A 群では不変，B 群で有意に減少，C 群では増加傾向を示した。治療後の左室内径短縮率は 3 群とも有意に増加し，増加の程度は 3 群間で差がなかった。しかし心係数は A 群では不変，B 群では有意に減少，C 群では増加傾向を認めた。安静時血中カテコールアミン値はいずれの群も治療前後で有意な変化はなかった。ハンドグリップ負荷では，治療後の負荷時血圧は 3 群とも低下した。治療後の負荷時心拍数は A 群では不変，B 群では減少，C 群では増加傾向が認められた。心係数は A 群では不変，B 群では有意に減少，C 群では増加傾向が認められた。血中カテコールアミン値は 3 群とも有意な変化は認めなかった。メンタルストレスでは，治療後 3 群とも血圧は有意に低下した。心拍数は A 群，C 群で不変であったのに対し，B 群では減少した。左室内径短縮率は，A 群，C 群で有意に増加したが，B 群では不変であり，心係数も有意に減少した。血中ノルエピネフリン値は，C 群で有意に増加した。

以上より，いずれの降圧薬も良好な降圧が得られたが，その心行動態や，負荷時の昇圧反応に及ぼす影響は薬剤の種類により異なっていた。

Key words：老年者高血圧，ACE 阻害薬， β 遮断薬，Ca 拮抗薬，心行動態

緒 言

老年者高血圧に対する降圧治療が，心血管合併症の発症予防に有用であることが，様々な大規模長期研究で示されている^{1)~3)}。老年者の降圧療法において，血圧日内変動などの立場から若年者と異なることが報告されており⁴⁾，治療上考慮する必要性が示唆されている。

さらに老年者では，加齢による心拍出量の減少， β 受容体の機能低下，動脈硬化に伴う大動脈伸展性の減少と末梢血管抵抗の増加などの心行動態変化が起こることが知られており，老年者高血圧において降圧薬が心行動態にどのような影響を示すかを知ること，降

圧療法を行う上で重要なことと思われる。

本研究では老年者高血圧において，各種降圧薬が心行動態へ及ぼす影響について検討する目的で，ACE 阻害薬， β 遮断薬，Ca 拮抗薬の，治療前後の昇圧負荷に対する反応性の違いについて心エコー法を用いて検討した。

対象と方法

対象は当センター外来通院中の老年者本態性高血圧 42例（平均年齢72±5.4歳）である。高血圧の定義は外来で測定した血圧値が 3 回中 2 回以上 ≥ 160 /または ≥ 90 mmHg とした。虚血性心疾患，糖尿病，弁膜症合併例は対象より除外した。すでに降圧薬を服用している例では少なくとも 4 週間降圧薬を中止した後，ACE 阻害薬（A 群：perindopril 2～8mg/day 10例，captopril 徐放錠 37.5～75mg/day 4例）， β 遮断薬（B 群：aroti-

Y. Suzuki, I. Kuwajima, T. Aono, T. Toyoshima, T. Ozawa : 東京都老人医療センター循環器科

受付日：1995. 9. 25, 採用日：1995. 11. 8

第36回日本老年医学会総会推薦論文

nolol 20~30mg/day 15例), Ca拮抗薬 (C群: nifedipine 徐放錠20~40mg/day 3例, nitrendipine 5~10 mg/day 10例) のいずれかの薬剤を投与した。

降圧薬服用前および服用8~12週後に, 安静時および昇圧負荷時の心行動態を2D心エコー, 超音波パルスドップラーを用いて検討した。施行した昇圧負荷は等尺性運動負荷(最大握力の30%のハンドグリップ)を3分間, メンタルストレス(口頭による暗算)を3分間である。

心エコー検査はヒューレットパッカード社製77020 AC, 2.5MHz探触子を用い, 2DEガイド下にMモード心エコー記録を行った。またパルスドップラー法にて拡張期左室流入血流速度を記録した。左室壁厚および左室径の計測はPenn measurement convention⁵⁾に従って計測し, 左室心筋重量はDevereuxらの方法⁵⁾に従って算出, 体表面積で補正した。各負荷前後で, 左室収縮能指標として左室内径短縮率を計測, さらにTeichholz法⁶⁾を用いて左室拡張末期容積, 左室収縮末期容積を算出し, 求めた一回拍出量に心拍数を乗じて心拍出量を算出した。心拍出量も体表面積で補正し, 心係数を求めた。また拡張能指標としてパルスドップラー法で求めた心房収縮期最大流入血流速度/拡張早期最大流入血流速度比(A/E)を測定した。

血中カテコールアミン値は, 安静時および負荷終了

時に採血し, HPLC法にて測定した。

統計学的検定は群間の比較はANOVAを, 負荷前後の比較はpaired t testを用い, $p<0.05$ を有意とした。

結 果

各群の平均年齢はA群 71 ± 5.4 歳, B群 72 ± 5.6 歳, C群 73 ± 6.3 歳で, 3群間に差はなかった。各治療群での治療前後の外来血圧値および安静時の心エコー記録値, 血中カテコールアミン値を表1に示す。各群間には治療前の血圧値に有意な差がなく, 治療により, 外来血圧, 安静臥位血圧ともに有意に低下した。心拍数はA群では不変, B群で有意に減少, C群では増加傾向を示した。

心形態は, 3群とも左房径, 左室拡張期径, 左室心筋重量のいずれも治療前後で有意な変化を認めなかった。治療前の左室機能は, 左室内径短縮率, 心係数, 拡張期左室流入血流速度のA/Eとも3群間に有意差を認めなかった。治療後の左室内径短縮率は3群とも有意に増加し, 増加の程度は3群間で差がなかった。しかし心係数はA群で不変であったのに対し, B群では有意に減少, C群では増加傾向を認めた。末梢血管抵抗はA, C群では有意に低下したが, B群では不変であった。A/EはA, C群では不変, B群で減少したが, 心

表1 治療前後の安静時心行動態指標

	A 群		B 群		C 群	
	前	後	前	後	前	後
外来 SBP	178±14	154±17**	172±12	151±16**	172±9	143±13**
DBP	93±8	80±9**	96±10	81±12**	95±6	77±10**
臥位 SBP	161±16	135±22**	158±14	143±22**	152±17	133±16**
DBP	86±10	72±13**	84±12	75±9**	83±9	71±12**
PR	71±12	71±11	70±8	57±4**	71±8	75±11†
LAD	3.8±0.7	3.6±0.7	3.6±0.6	3.7±0.7	3.5±3.4	3.5±0.3
LVD	4.5±0.4	4.5±0.4	4.6±0.5	4.6±0.4	4.6±0.4	4.6±0.4
LVMI	116±29	115±28	111±19	112±19	115±25	115±25
LVFS	39.0±3.9	42.0±4.1**	39.1±7.2	41.6±6.3**	37.5±5.9	40.1±5.2**
CI	2.96±0.93	3.13±0.91	3.12±0.87	2.70±0.5**	3.05±0.72	3.31±0.49†
TPR	2,083±577	1,643±523**	1,998±478	2,046±553	1,917±371	1,511±376**
A/E	1.43±0.21	1.43±0.31	1.33±0.38	1.19±0.21**	1.66±0.61	1.64±0.42
Epi	55±50	50±61	54±41	52±29	50±23	37±17
NE	348±125	313±137	309±120	359±172	329±92	385±101

SBP: 収縮期血圧 (mmHg), DBP: 拡張期血圧 (mmHg), PR: 心拍数 (bpm), LAD: 左房径 (cm), LVD: 左室拡張期径 (cm), LVMI: 左室心筋重量係数 (g/m^2), LVFS: 左室内径短縮率 (%), CI: 心係数 ($\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$), TPR: 末梢血管抵抗 ($\text{dyne}/\text{sec}/\text{cm}^{-5}$), A/E: 心房収縮期最大流入血流速度/拡張早期最大流入血流速度比, Epi: 血中エピネフリン値 (pg/ml), NE: 血中ノルエピネフリン値 (pg/ml)

** $p<0.01$, * $p<0.05$, † $p<0.10$ (治療前後での比較)

表2 治療前後でのハンドグリップ負荷時の心行動態指標

	A 群		B 群		C 群	
	前	後	前	後	前	後
SBP	196±19	157±51**	184±23	170±22*	173±24	164±18†
ΔSBP	35.6±21.5	22.9±45.4	25.9±18.6	26.9±10.2	20.8±15.9	29.3±20.2
DBP	103±15	89±19**	97±13	90±12†	95±16	85±16*
ΔDBP	17.4±15.4	17.5±13.6	12.4±12.0	14.5±8.7	12.5±12.8	14.5±13.8
PR	80±12	76±12	76±9	61±6**	76±8	81±10†
ΔPR	8.9±7.3	5.1±3.2	5.9±4.3	4.1±2.2*	5.2±5.7	5.8±5.8
LVFS	39.1±5.5	42.6±4.4**	40.7±8.3	42.9±6.5**	38.4±6.8	41.6±5.6**
ΔLVFS	0.1±3.9	0.6±1.8	1.5±3.4	1.5±2.3	0.8±2.8	1.5±1.9
CI	3.39±1.06	3.46±0.99	3.52±0.99	2.96±0.7**	3.35±0.77	3.70±0.51†
ΔCI	0.43±0.48	0.32±0.24	0.41±0.43	0.28±0.23	0.30±0.22	0.39±0.21
TPR	2,220±678	1,777±649**	2,064±532	2,229±637	1,988±398	1,632±303**
ΔTPR	137±364	134±396	67±242	179±163	71±233	116±278
A/E	1.55±0.24	1.43±0.31†	1.50±0.30	1.19±0.21**	1.64±0.46	1.64±0.42
ΔA/E	0.13±0.18	0.04±0.20	0.18±0.28	0.04±0.16	0.11±0.23	0.06±0.23
Epi	67±44	63±65	62±35	74±48	56±28	45±18
ΔEpi	12±13	13±15	18±21	21±33	16±13	82±78
NE	427±143	432±240	350±141	391±184	364±134	428±135
ΔNE	79±141	119±173	41±49	31±94	35±79	44±61

Δは安静時からの負荷時の変化値を示す

拍数減少の影響が大きいのと思われた。安静時血中カテコールアミン値はいずれの群も治療前後で有意な変化は認められなかった。

治療前後のハンドグリップ負荷時の各計測値を表2に示す。治療前には、負荷時の各計測値は3群間に有意差はなかった。治療後の負荷時収縮期血圧はA、B群では治療前に比較して有意に低下し、C群でも低下傾向を認めた。一方拡張期血圧はA、C群で有意に低下し、B群でも低下傾向を示した。治療後の負荷時の心拍数はA群で不変であったのに対し、B群では有意に減少、C群では増加する傾向が認められた。左室機能の各指標に関しては、3群とも左室内径短縮率は、治療前に比して有意に増加した。しかし心係数はA群では不変、B群では有意に減少、C群では増加傾向が認められた。また末梢血管抵抗はA、C群で有意に低下したのに対し、B群では不変であった。A/EはA群、B群で減少したが、C群では不変であった。負荷時の血中カテコールアミン値は3群とも治療による有意な変化を認めなかった。

一方メンタルストレス時の各計測値を表3に示す。治療前の各指標の変化は3群間に有意差がなかった。治療後血圧は3群とも有意に低下した。心拍数はA群、C群で不変であったのに対して、B群では有意に減少した。さらにB群では治療後メンタルストレス時の

血圧、心拍数の上昇も抑制された。左室内径短縮率は、A群、C群で有意に増加したのに対して、B群では増加を認めず、心係数も治療前に比して有意に抑制された。血中ノルエピネフリン値は、C群で治療後メンタルストレス時の反応が有意に増強した。

考 案

老年者本態性高血圧42例にACE阻害薬、β遮断薬、Ca拮抗薬のいずれかを投与し、各薬剤の昇圧負荷に対する反応性への影響について検討した。

ACE阻害薬は血圧低下による後負荷減少にともなって左室内径短縮率のわずかな増加を認めたが、心拍数、心拍出量は有意な変動を認めなかった。また負荷時の血圧を低下させたが負荷に対する昇圧反応性は変化せず、有意な血行動態変化も示さなかった。Schmiederら⁷⁾は壮年者本態性高血圧にlisinoprilを投与し、我々の結果と同様に安静時およびメンタルストレス時の血行動態が変化しないことを示した。しかし、Paranら⁸⁾は若年者高血圧にenalaprilを投与し、メンタルストレス時の昇圧反応が減弱したと報告し、レニン-アンジオテンシン系抑制が昇圧反応の減弱に関与している可能性を示唆した。Paranらの対象者は25～50歳であり、今回対象とした老年者では若年者に比してもともとレニン-アンジオテンシン系が抑制さ

表3 治療前後でのメンタルストレス時の心行行動態指標

	A 群		B 群		C 群	
	前	後	前	後	前	後
SBP	191±18	168±23**	187±19	163±27**	184±20	173±21*
ΔSBP	29.3±12.8	33.6±11.2	28.9±15.4	19.6±13.2†	32.2±18.3	38.7±15.8
DBP	99±13	88±14*	99±14	81±13**	100±15	89±13*
ΔDBP	12.7±12.0	15.9±7.5	14.9±12.5	5.3±8.7*	17.2±11.5	18.4±11.1
PR	79±13	77±12	80±12	62±7**	84±15	88±15
ΔPR	8.1±6.9	6.1±4.8	10.6±11.8	5.1±5.2**	12.9±10.7	12.6±9.4
LVFS	42.5±5.4	44.2±5.1*	43.4±7.2	43.3±5.6	41.2±6.9	44.9±5.3**
ΔLVFS	3.5±3.5	2.2±2.4	4.3±2.8	1.7±2.6*	3.7±2.2	4.8±2.2
CI	3.43±0.99	3.48±0.89	3.89±1.21	3.04±0.5**	3.84±1.01	4.15±0.67
ΔCI	0.47±0.41	0.34±0.33	0.81±0.80	0.35±0.29*	0.80±0.50	0.83±0.55
TPR	2,066±515	1,780±532**	1,935±554	1,997±546	1,856±414	1,556±414*
ΔTPR	-16±274	137±233	-63±383	-51±210	-62±203	40±293
A/E	1.51±0.22	1.48±0.28	1.48±0.24	1.22±0.18**	1.59±0.34	1.55±0.32
ΔA/E	0.09±0.13	0.05±0.17	0.22±0.32	0.14±0.10	0.11±0.30	0.03±0.20
Epi	78±50	75±72	82±53	78±46	83±49	65±54
ΔEpi	21±22	25±33	25±35	26±31	33±41	27±40
NE	388±100	381±132	367±100	342±135	392±109	505±196*
ΔNE	40±49	67±50	46±54	10±52	63±65	121±104**

れているため、ACE 阻害薬のアングiotenシン II 合成阻害によりストレス時の生理的な昇圧反応が抑制されることがなかったのではないかと考えられた。

β 遮断薬では治療により安静時の心拍数は減少したが、血圧低下にともなって左室内径短縮率は有意に増加し、心拍出量の低下は比較的小さかった。今回用いた arotinolol は α・β 遮断薬で、ヒトにおける α/β 比は1/8といわれている。本研究の対象である老年者では若年者に比して β 受容体機能が低下しており、その結果 α 受容体作用がより強くあらわれたためではないかと考えられた。Schmieder ら⁹⁾は、β 遮断薬はメンタルストレス時の血圧上昇を抑制するが、拡張期血圧の上昇、一回心拍出量の減少、総末梢血管抵抗の増加が認められ、非生理的血行動態を惹起すると報告し、血管抵抗の上昇が高血圧の進展に関与する可能性があるとして警告している。我々の研究でも arotinolol はハンドグリップ、メンタルストレス両負荷時の心拍数増加、心拍出量増加を抑制したが、拡張期血圧の上昇や一回心拍出量の減少といった非生理的血行動態変化は認められなかった。これは前述のごとく arotinolol が α 作用も有しているため、末梢血管抵抗を上昇させず、β 遮断薬による非生理的血行動態変化が緩和されたためと考えられた。また、arotinolol は負荷時の昇圧反応を抑制し、老年者にみられる負荷時過大昇圧反応を示すような症例¹⁰⁾に対しての適応が考えられる。青井

ら¹¹⁾は壮年者高血圧症例に arotinolol を投与し、メンタルストレスに対する昇圧反応を検討しているが、Schmieder らの報告とは異なり、収縮期血圧の上昇が有意に抑制されたが拡張期血圧の上昇は明らかな変動を示さなかったとしており、我々の結果と一致する。しかし、彼らは心行行動態の測定は施行しておらず、我々の対象である老年者との違いは比較し得なかった。

Ca 拮抗薬群では治療後、安静時の心拍数、心係数が増加傾向を示した。さらに負荷時の心拍数、心係数増加も増強した。Ca 拮抗薬は、β 遮断薬に比してメンタルストレス時の心行行動態変化を生理的に維持し得たとの報告⁹⁾があるが、一方 Lindqvist ら¹²⁾は ferodipine の急性投与及び慢性投与時に心拍数の上昇、心拍出量の増加とともにノルエピネフリンの spill over が亢進していることを示し、dihydropyridine 系 Ca 拮抗薬が交感神経活動を増加させる可能性がある事を報告している。また岡林ら¹³⁾は老年者高血圧において心拍変動パワースペクトルを用いて自律神経機能を検査し、nifedipine により血中カテコールアミン値が上昇し、交感神経活動を反映する低周波成分が増大することを示し、dihydropyridine 系 Ca 拮抗薬では血管拡張作用により反射性の交感神経活性の増強が惹起されることを示唆した。しかし nifedipine 徐放錠の慢性投与では心拍数、心拍出量、血中カテコールアミン値に有意な

変動はなかったとの報告¹⁴⁾もある。本研究で用いた Ca 拮抗薬はいずれも dihydropyridine 系 Ca 拮抗薬である。血中カテコールアミン値は個体差が大きく、投薬後安静時の血中カテコールアミン値に有意な変動は認められなかったが、メンタルストレス時の血中ノルアドレナリン値は有意な上昇を認めた。また、Ca 拮抗薬による上記の血行動態的变化は二次的な交感神経活動の増強によることが示唆され、老年者高血圧に Ca 拮抗薬を投与する際にはこのことを留意する必要があると思われた。

以上より、いずれの降圧薬も良好な降圧が得られたが、その心血行動態や、負荷時の昇圧反応に及ぼす影響は薬剤の種類により異なっていた。老年者高血圧は高血圧臓器障害の程度や合併症の有無により、様々な血行動態を示す。従って降圧治療の際には各々の血行動態に応じた薬剤の選択を考慮する必要があると考えられた。

文 献

- 1) Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester P-O: Morbidity and mortality in the Swedish trial in old patients with hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281—1285.
- 2) SHEP Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991; 265: 3255—3264.
- 3) Amery A, Brixko P, Clement D, deScharp-dryver A, Fagard R, Forte J, et al: Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial. *Lancet* 1985; i: 1349—1354.
- 4) Kuwajima I, Suzuki Y, Shimosawa T, Otsuka K, Kawamura H, Kuramoto K: Effect of nifedipine tablets on ambulatory blood pressure in patients aged <60 and > 65 years with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1351—1356.
- 5) Devereux RB, et al: Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613—618.
- 6) Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R: Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976; 37: 7—11.
- 7) Schmieder RE, Ruddel H, Schachinger H, Schulte W: Impact of angiotensin converting enzyme inhibition on the haemodynamic profile during laboratory stress tests. *J Human Hypertension* 1992; 6: 227—232.
- 8) Paran E, Neumann L, Cristal N, Lowenthal DT: Response to mental and physical stress before and during adrenoreceptor blocker and angiotensin converting enzyme inhibitor treatment in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1362—1366.
- 9) Schmieder RE, Ruddel H, Neus H, Messerli F, vonEiff AW: Disparate hemodynamic responses to mental challenge after antihypertensive therapy with beta blockers and calcium entry blockers. *AmJ Med* 1987; 82: 11—16.
- 10) 鈴木康子, 桑原 巖, 三谷健一, 宇野彩子, 松下 哲, 蔵本 築: 老年者高血圧における等尺性運動負荷の過大昇圧例の心機能及び血圧日内変動. *Ther Res* 1994; 15: 36—56.
- 11) 青井 渉, 坂本俊文, 上田康雄, 谷川宗生: 精神ストレスによる血圧上昇および血液濃縮に対する $\alpha\beta$ 遮断薬アロチノロールの効果. *脈管学* 1994; 34: 249—255.
- 12) Lindqvist M, Kahan T, Melcher A, Hjemdahl P: Acute and chronic calcium antagonist treatment elevates sympathetic activity in primary hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 287—296.
- 13) 岡林句子, 松林公蔵, 佐藤隆幸, 小沢利男: 老年者高血圧に対する Nifedipine ならびに Enalapril 投与の自律神経系に及ぼす影響—心拍変動パワースペクトル解析による検討—. *日老医誌* 1994; 31: 285—292.
- 14) 島本博幸, 島本順子, 中村英雄: 老年者高血圧における nifedipine 徐法剤の血行動態および薬物動態的検討. *日老医誌* 1994; 31: 943—949.

Abstract

The Effect of ACE Inhibitors, Beta Blockers and Calcium Antagonists on the Responses to Pressor Stress Tests in the Elderly Hypertensive Patients

Yasuko Suzuki, Iwao Kuwajima, Tadashi Aono, Takamichi Toyoshima and Toshio Ozawa

The purpose of the study was to elucidate the effects of antihypertensive drugs on the hemodynamics in elderly hypertensive patients. Forty-two elderly hypertensives (mean 72 ± 5 years) were given either ACE inhibitors (A group: perindopril in 10 and captopril in 4 cases), beta blockers (B group: arotinolol in 15 cases) or calcium antagonists (C group: nifedipine in 3 and nitrendipine in 10 cases) for 8-12 weeks. The responses to handgrip and mental arithmetic stress and cardiac functional changes were determined by echocardiography before and after the medications. The decrease in blood pressure at rest and on the stress tests was similar among the three groups, though the hemodynamic responses to the stress tests

showed some differences. In the A group, no hemodynamic changes were seen either at rest or on the stress tests after the medication. In the B group, the heart rate and the cardiac output were decreased at rest, and the increase of them on the stress tests were diminished after the medication. On the contrary, the heart rate and the cardiac output were increased, and showed exaggerated responses on the stress tests in the C group. In conclusion, in antihypertensive treatment of elderly hypertensive patients it is important to consider the effects of the antihypertensive drugs on the hemodynamics, although the comparable decrease in blood pressure is expected.

Key words: *Elderly hypertensives, ACE inhibitor, Beta blocker, Calcium antagonist, Hemodynamics*
(Jpn J Geriat 1996; 33: 27-32.)

Division of Cardiology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital