第12回 日本臨床薬理学会 1991年10月24~25日 仙台市民会館

L-アルギニン投与による血圧低下時におけるヒト
血漿中の各種血管作動物質の変動中 木 敏 夫*¹ 菱 川 慶 一*² 鈴 木 洋 通*²猿 田 享 男*² 加 藤 隆 一*¹

L-アルギニンが健常人および本態性高血圧患者において血圧低下をきたすことをわれわれは報告した¹⁾。しかし、L-アルギニンによる降圧機構は解明されていない。今回われわれはL-アルギニンによって種々の降圧物質増加の可能性あるいは昇圧物質減少の可能性を検討するために、血圧調節に関与する各種ホルモンを健常人において測定した。さらにNOの酸化物である $\text{NO}^2^-/\text{NO}^3^-$ の尿中排泄量を測定した。

方法：血圧正常健常者を対象とした。塩酸L-アルギニン（森下製薬）を肘静脈より（0.5 g/kg）30分かけて点滴静注した。血圧は自動血圧測定器により、心拍出量は胸部電氣的バイオインピーダンス法により測定し、これらの結果から全末梢抵抗を算出した。血漿中のL-アルギニンおよびL-シトルリンは高速液体クロマトグラフィーにより、サイクリックGMP（c-GMP）、ホルモン（心房性Na利尿ペプチド、アルドステロン、血漿レニン活性、アルギニンバソプレシン、ノルアドレナリン、アドレナリン、ドパミン）はラジオイムノアッセイによって測定した。 $\text{NO}^2^-/\text{NO}^3^-$ はジアゾカップリング法に基づいたOhshimaらの方法により定量した²⁾。

結果：L-アルギニンの静注により血圧は低下し、心拍数および心拍出量は増加し、全末梢血管抵抗は減少した。この結果は、L-アルギニンが血管拡張を引き起こしたことを示している。血漿中

L-アルギニン濃度は静注前の約70倍に増加した。L-アルギニンからNOが生成される際の副産物であるL-シトルリンと、NOのセカンドメッセンジャーであるc-GMPは有意に増加した。これらの結果はわれわれの以前の報告と一致している³⁾。血漿中の各種ホルモンはL-アルギニン点滴静注によりわずかに変化した。血行動態に影響するには変化が小さすぎるものと思われた。さらに、尿中 $\text{NO}^2^-/\text{NO}^3^-$ もL-アルギニン点滴静注により有意に増加していた。

考察：D-アルギニンや N^G -モノメチル-L-アルギニン（ N^G -monomethyl-L-arginine）のようなL-アルギニンにたいする競合的拮抗薬をわれわれはヒトに投与できないので、ヒトにおけるL-アルギニンによる血圧降下および血管拡張に関する立体特異性はいまだに明らかではない。哺乳類においては、内因性硝酸塩の既知で唯一の源はL-アルギニン-NO経路によるNO合成である⁴⁾。これらの結果は、L-アルギニン点滴静注による全身的な心脈管系への影響はNO遊離によるという解釈を支持している。

アルギニンバソプレシン、レニン、アルドステロン、アドレナリン、ノルアドレナリン、ドパミンはL-アルギニン静注後も変動は見られなかった。心房性利尿ペプチドはわずかに増加したが、L-アルギニンによる降圧を説明できるほど高値ではなかった。

結論：L-アルギニンによる血圧降下は、今回測定した既知ホルモンの作用ではうまく説明できない。L-アルギニン静注により血漿cyclicGMPが

*¹ 慶應義塾大学医学部薬理学

〒160 東京都新宿区信濃町 35

*² 同 内科学教室

Tab. L-arginine 静注による血行動態, 各種ホルモン, 尿中
NO²⁻/NO³⁻ の変化

	0 min	20 min
平均血圧 (mmHg)	84.2±4.9	74.3±3.9*
心拍数 (beat/min)	62.8±2.3	69.2±1.8*
心拍出量 (l/min)	5.5±0.8	6.9±1.5*
全末梢抵抗 (mmHg/l/min)	15.3±0.9	10.8±0.6*
c-GMP (pmol/ml)	28.3±4.6	34.4±4.6*
L-アルギニン (μmol/l)	98.8±8.2	7,263±567*
L-シトルリン (μmol/l)	42.9±3.7	50.2±3.4*
心房性 Na 利尿ペプチド (pg/ml)	32.0±2.9	39.4±4.8*
アルドステロン (pg/ml)	102.4±12.6	74.7±11.3*
血漿レニン活性 (ng/ml/h)	1.4±0.2	1.5±0.3
ノルアドレナリン (ng/ml)	0.04±0.001	0.04±0.009
アドレナリン (ng/ml)	0.10±0.009	0.10±0.017
ドパミン (ng/ml)	<0.2	<0.2
アルギニンバソプレシン (pg/ml)	2.0±0.4	2.4±0.5
尿中 NO ²⁻ /NO ³⁻ (μmol/hr)	76.7±16.8	104.8±16.6*

* P<0.05 vs. 0 min by paired t-test.

増加することおよび NO 生成とともに産生されるシトルリンが増加すること, さらに尿中 NO²⁻/NO³⁻ も増加することより, L-アルギニンによる降圧には内因性 NO 遊離が関与しているものと思われる。

文 献

- 1) Nakaki, T., Hishikawa, K., Suzuki, H. et al.: L-arginine-induced hypotension. *Lancet*, 336: 696 (1990).
- 2) Ohshima, H., Tsuda, M., Adachi, H. et al.: L-arginine-dependent formation of N-nitrosamines by the cytosol of macrophages activated with lipopolysaccharide and interferon-gamma. *Carcinogenesis*, 12: 1217-1220 (1991).
- 3) Hishikawa, K., Nakaki, T., Suzuki, H. et al.: L-arginine-induced hypotension. *Lancet*, 337: 683-684 (1991).
- 4) Cynthia, D., Wishnok, L. J., Tannenbaum, S. R.: L-arginine is a precursor for nitrate biosynthesis in humans. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 163: 1032-1037 (1989).