本態性高血圧患者における運動負荷時の 心行動態に及ぼす amlodipine の影響

有 田 幹 雄^{*1} 豊 田 康 誠^{*1} 中 村 千 種^{*1}
秋 津 寿 男^{*1} 中 村 吉 成^{*1} 吉 川 博 之^{*1}
上 野 雄 二^{*1} 西 尾 一 郎^{*1} 増 山 善 明^{*2}

(受付: 1992 年 3 月 25 日)

Effects of Amlodipine on Hemodynamic and Hormonal Responses to Exercise in Patients with Essential Hypertension

Mikio ARITA^{*1} Yasuaki TOYODA^{*1} Chigusa NAKAMURA^{*1}
Sumio AKITSU^{*1} Yoshinari NAKAMURA^{*1} Hiroyuki YOSHIKAWA^{*1}
Yuji UENO^{*1} Ichiro NISHIO^{*1} and Yoshiaki MASUYAMA^{*2}

^{*1} Division of Cardiology, Department of Medicine, Wakayama Medical College, 27,
7-Bancho, Wakayama 640, Japan

^{*2} Tokyo Rosai Hospital

The effects of amlodipine, a Ca^{2+} -channel blockade, on hemodynamic and hormonal responses to exercise were evaluated in patients with essential hypertension. In 7 patients (WHO stage, I, II), the exercise by bicycle ergometer was done before and after amlodipine treatment (5 mg/day, 2-4 wk). The hemodynamic responses to exercise were evaluated by changes in systolic and diastolic blood pressure, heart rate, cardiac output measured by UCG, and total peripheral resistance. In addition, plasma norepinephrine concentration (PNE) and renin activity (PRA) were measured at rest and peak exercise. A significant rise in systolic and diastolic blood pressure associated with tachycardia was observed during exercise. An increase in cardiac output was also observed, but the total peripheral resistance decreased by exercise. The PNE and PRA were increased by exercise. Amlodipine reduced both basal blood pressure and exercise-induced rise in blood pressure. On the other hand, the basal heart rate and exercise-induced increase in heart rate were not affected by amlodipine treatment. These changes were similar to those in pretreatment of amlodipine. Amlodipine did not produce any significant changes in PNE both at rest and during exercise. Although the PRA at rest was increased by amlodipine treatment, the increase in PRA induced by exercise was unaffected by amlodipine. These findings indicate that amlodipine might have some different effects on hemodynamics and

^{*1} 和歌山県立医科大学循環器内科 〒640 和歌山市七番丁 27 ^{*2} 東京労災病院

hormones compared with the other Ca^{2+} -channel blockades which produce an enhanced response of hemodynamics and hormonal system to exercise.

Key words: amlodipine, hemodynamic change, exercise, plasma norepinephrine concentration

緒 論

従来、高血圧の治療は随時血圧を適切なレベルまで下げることが目標として行われてきた。高血圧性心肥大の進展には体液性因子などの関与もあるが、血圧は重要な要因であり、安静時の血圧に比べ、日常活動時の血圧や心行動態の変化がより重要である^{1,2)}。

Amlodipine はファイザー社が開発したジヒドロピリジン系の Ca 拮抗薬である。本薬は他の Ca 拮抗薬に比べて作用発現が緩徐で、作用持続時間が長く、心収縮抑制作用は弱いなどが認められている³⁾。国内でもすでに、1日1回投与により軽・中等症本態性高血圧患者に対して高い有用性を示すことが明らかにされている^{4~7)}。

本研究では、本態性高血圧患者における安静時および運動負荷時の心行動態、ならびにその際の体液性因子に及ぼす amlodipine の影響について検討した。

方 法

当科外来通院中の本態性高血圧患者のうち、下記の条件をみたし、かつ試験前に同意の得られた患者を対象とした。

1. 年齢：30~69 歳
2. WHO 病期分類：I，II 期

3. 未治療または2週間以上降圧薬を中止した例

なお、以下に該当する患者は対象から除外した。

- (1) 心筋梗塞または脳卒中発症後6カ月以内のもの
- (2) 気管支喘息などの慢性呼吸器疾患のあるもの
- (3) アレルギーまたは薬物過敏症の既往のあるもの
- (4) 最近の既往に重篤な熱性疾患のあるもの
- (5) 重篤な肝または腎機能障害のあるもの
- (6) 不整脈のあるもの
- (7) 糖尿病のあるもの
- (8) 脳血管障害の既往のあるもの
- (9) 妊婦、授乳中のもの、および妊娠している可能性のあるもの
- (10) その他、対象として不適当と判断した患者

以上の条件をみたした7例を対象とした (Tab. 1)。全例男性である。年齢は平均51歳で、WHO 病期分類では、I 期3例、II 期4例である。プラセボ期間後の安静時血圧平均は161/101 mmHg、心拍数平均は毎分66であった。

対照期としてプラセボを2週間投与し、30分間の臥位安静後、自転車エルゴメーターによる運動

Tab. 1 対象症例の背景

症例 No.	年齢 (歳)	性	身長 (cm)	体重 (kg)	WHO 病期分類	罹病期間 (年)	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)	心拍数 (拍/分)
1	44	M	170	59	I	4	158	98	68
2	54	M	164	64	I	2	158	100	68
3	54	M	156	62	I	9	164	94	54
4	60	M	159	59	II	4	164	94	64
5	38	M	178	82	II	6	168	108	72
6	51	M	168	72	II	2	158	110	72
7	57	M	168	74	II	1	160	102	64
平均±SEM	51±2.9		166±2.8	67±3.3			161±1.5	101±2.4	66.0±2.3

負荷を行った。その後, amlodipine 5 mg を 2~4 週間投与し, 同様の多段階運動負荷を施行した。

運動負荷は臥位で 50 watt より開始し, 3 分ごとに 25 watt 増加させる多段階負荷法により行った。運動負荷の中止基準は, 下肢倦怠感, 易疲労感などの自覚症状出現時あるいは収縮期血圧 230 mmHg, 心電図上有意な ST・T 変化や不整脈の出現, または予測最大心拍数の 85% の心拍数に達した時点とした。各 stage ごとに血圧, 心拍数を測定し, 採血は運動前, 運動終了時に行い, 血漿ノルエピネフリン (PNE), 血漿レニン活性 (PRA) を測定した。

PNE は高速液体クロマトグラフィーにて, PRA は radioimmunoassay により測定した。安静時, 各 stage ごと, 運動負荷終了 3 分, 10 分にて M モード心エコー図を超音波断層装置 (ALOKA SSD 880) を用い記録した。

心エコー図記録より, 左室拡張終期径 (D_d) を心電図 R 波の頂点で, 左室収縮終期径 (D_s) を心音図 II A の点で測定し, 左室収縮率 ($\%FS = D_d - (D_s/D_d) \times 100$) を求め, 左室収縮能の指標とした。心拍出量 (CO) を Gibson の方法⁸⁾により, 全末梢血管抵抗 (TPR) を以下の式により求めた。

$$TPR \text{ (dyn/sec/cm}^{-5}\text{)} = \{\text{平均血圧} / \text{心拍出量} \times 80\}$$

得られた値は mean $\pm$ SEM で示した。統計学的検討は Student's t-test により行い, $p < 0.05$ を有意差とした。

成 績

1. 循環動態に及ぼす影響

運動負荷はプラセボ, amlodipine 投与後ともに全例 100 watt まで施行でき, 75 watt まで, あるいは 125 watt 以上で end point となったものはなかった。プラセボ投与時および amlodipine 投与後の安静時ならびに多段階運動負荷時の血圧, 心拍数の変化を Fig. 1, Fig. 2 に示した。Amlodipine 投与により収縮期血圧は安静時および運動負荷時, 拡張期血圧は安静時それぞれ有意に下降したが, 心拍数は安静時, 運動中とも有意な変化はみられなかった。運動による血圧, 心拍数の変

Fig. 1 運動負荷時の血圧に及ぼす amlodipine の影響。

Fig. 2 運動負荷時の心拍数に及ぼす amlodipine の影響。

動パターンには, いずれも amlodipine 投与による明らかな影響が認められなかった。

CO は Fig. 3 に示すように運動負荷により有意な増加を示したが, 運動時の CO 変動パターンには amlodipine 投与による有意な影響がなかった。TPR は Fig. 4 に示すように運動負荷により有意な減少を示し, 運動中止により前値に戻った。Amlodipine 投与により安静時 TPR は減少傾向を示したが, 運動時 TPR の変動パターンには, amlodipine 投与による明かな影響はなかった。

2. 血漿ノルエピネフリン, 血漿レニン活性に及ぼす影響

プラセボ投与時および amlodipine 投与時の安静時ならびに最大運動負荷時の PNE と PRA の変化を Fig. 5 に示した。プラセボ投与時 PNE は

Fig. 3 運動負荷時の心拍出量に及ぼす amlodipine の影響.

Fig. 4 運動負荷時の全末梢血管抵抗 (TPR) に及ぼす amlodipine の影響.

Fig. 5 運動負荷時の血漿ノルエピネフリン (PNE), 血漿レニン活性 (PRA) に及ぼす amlodipine の影響.

運動負荷により有意な増加を示した。Amlodipine 投与後、安静時 PNE はやや減少傾向を示したが有意ではなく、かつ運動負荷によるその増加もプラセボ投与時と差はなかった。プラセボ投与時の

PRA は運動負荷では増加傾向を示し、amlodipine 投与により、安静時 PRA は有意に増加したが、運動による変動パターンには有意な影響はなかった。

考 案

高血圧性心肥大は主として圧負荷に起因して起こる。われわれはすでに運動時の血圧や PNE の上昇が一部の肥大に関連することを報告してきた⁹⁾。また、降圧薬による治療には、安静時のみでなく身体活動時の血圧コントロールが重要であると考えられている^{1,2)}。

Ca 拮抗薬は細胞内への Ca^{2+} 流入を選択的に抑制することにより血管拡張をきたし¹⁰⁾、本態性高血圧をはじめ高血圧治療薬として高い有用性が立証されている。以前は第 2 段階以降の降圧薬と考えられていたが、1988 年に改訂された米国合同委員会の指針でも示されているごとく、第 1 選択薬のひとつに今日では位置づけられている¹¹⁾。

今回われわれは、本態性高血圧患者において安静時および運動負荷時の循環動態ならびに PNE, PRA に及ぼす amlodipine の影響を検討した。

Amlodipine の安静時だけでなく、多段階運動負荷時の収縮期血圧および拡張期血圧を下降させ、しかも運動による血圧変化のパターンには影響を及ぼさなかった。心拍数は amlodipine 投与後の降圧時にも変化はなく、運動による変動パターンも影響を受けなかった。ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬では、血圧下降に伴う反射性の交感神経興奮によると考えられる心拍数の増加がみられてきた¹²⁾。Amlodipine はその降圧効果が緩徐に現れることから、反射性の心拍数の増加を招かないと考えられている¹³⁾。今回の成績は amlodipine が安静時のみならず運動負荷時にも心拍数の過度の増加をきたさないことを示しており、従来のジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬と異なることが示唆された。

運動負荷時の血行動態に及ぼす Ca 拮抗薬の影響に関しては未だ一定の結論は得られていない。運動負荷時にも有意な降圧が得られたとする報告がみられる¹⁴⁾一方、一部のジヒドロピリジン系薬

剤では運動負荷中の double product の減少がないため、有効でないとの報告もみられる¹⁵⁾。われわれはすでに運動負荷時の血圧と心行動態に及ぼす β 遮断薬, Ca 拮抗薬, アンジオテンシン変換酵素阻害薬の影響について検討し, nifedipine では運動負荷時には有意な降圧がみられず, 心拍数の増加はコントロール時に比べ強いことを報告した¹⁶⁾。今回の成績から, 運動負荷時の血行動態に及ぼす Ca 拮抗薬の影響には薬剤により差のあることが示された。本研究では症例数が少なく, 血行動態面の変動を心エコー図法より算出しているため, 統計的有意差を論じるには限界がある。しかし, amlodipine 投与により安静時血圧は低下し, 末梢血管抵抗は減少, 心拍出量には変化はないなど本薬の特徴が出ていると考えられる。また, 運動負荷時には血圧, 心拍数, 心拍出量, 末梢血管抵抗などの血行動態変動パターンには大きな影響は見られなかった。

PNE は安静時, 運動時とも amlodipine 投与により対照と比べ有意な変化を示さず, 血圧下降に伴う反射性交感神経興奮のみられないことが示された。Abernethy ら¹⁷⁾は高血圧患者を対象として amlodipine の慢性投与を行い, PNE には有意な変化がみられないことを報告しており, 今回の成績と一致する。PRA は amlodipine により安静時に軽度ながら有意な増加を示したが, 運動による変動パターンには影響はみられなかった。Amlodipine による降圧時に, 安静時血行動態に与える影響が少ないことから, この PRA の上昇には Ca 拮抗薬のレニン分泌に対する直接作用の影響も考えられる¹⁸⁾。

以上, amlodipine は本態性高血圧患者の血圧を安静時, 運動時とも有意に下降させたが, 降圧に伴う反射性頻脈をきたさず, 心拍出量にも影響を及ぼさなかった。さらに, 安静時, 運動時の血漿ノルエピネフリン, 血漿レニン活性に与える影響からも, 比較的安定した降圧が得られることが示唆された。

結 論

本態性高血圧患者を対象に, 持続性 Ca 拮抗薬

である amlodipine 5 mg を 1 日 1 回, 2~4 週間経口投与し, その前後で自転車エルゴメーターによる運動負荷を行い, 血行動態の変化ならびに血漿ノルエピネフリン (PNE), 血漿レニン活性 (PRA) の変動を観察し, 以下の結果を得た。

運動負荷により収縮期血圧, 拡張期血圧は有意に上昇, 心拍数, 心拍出量は有意に増加し, 末梢血管抵抗は有意に減少した。PNE は運動負荷により有意な増加を示し, PRA は増加傾向を示した。

(1) Amlodipine 投与により安静時, 運動時の収縮期血圧および安静時拡張期血圧は有意に下降した。心拍数は安静時, 運動時ともに有意な変化はみられず, 運動による変動パターンにも影響はなかった。

(2) Amlodipine 投与により PNE は安静時, 運動時とも対照に比し有意な変化を示さなかった。PRA は安静時有意に増加したが, 運動による変動パターンには影響がなかった。

以上より, amlodipine は安静時心拍出量に影響することなく血圧, 末梢血管抵抗を低下させ, 運動時血行動態パターンのまま降圧をきたし, 従来のジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬に比しすぐれた点と考えられた。

文 献

- 1) Crow, R. S., Sopko, G., Jacobs, L., Jr. et al.: Effect of antihypertensive medications on physical work capacity. *J. Cardiopulm. Rehabil.*, **4**: 55-61 (1984).
- 2) Rutledge, J. C., Paumer, L., Laslett, L. et al.: Efficacy of antihypertensive therapy at rest and during exercise. *J. Cardiopulm. Rehabil.*, **8**: 116-122 (1988).
- 3) Burger, R. A. and Dodd, M. G.: Amlodipine. *Cardiovasc. Drug. Rev.*, **8**: 25-44 (1990).
- 4) 増山善明, 有田幹雄, 飯村 攻ほか: 本態性高血圧症に対するベシル酸アムロジピンの降圧効果と安全性の検討—初期臨床試験 (パイロット試験) 一。薬理と治療, **19**: 2823-2836 (1991).
- 5) 増山善明, 有田幹雄, 飯村 攻ほか: 本態性高血圧症患者におけるベシル酸アムロジピンの血圧日内変動に及ぼす影響とアムロジピン血中濃度の推移。薬理と治療, **19**: 2837-2851 (1991).
- 6) 増山善明, 有田幹雄, 飯村 攻ほか: ベシル酸アムロジピンの本態性高血圧症に対する第Ⅱ相初期試

- 験成績. 薬理と治療, **19**: 2853-2871 (1991).
- 7) 増山善明, 有田幹雄, 飯村 攻ほか: 本態性高血圧症に対するベシル酸アムロジピンの臨床評価—塩酸ニカルジピン徐放製剤を対照薬とした多施設共同二重盲検群間比較試験—. 臨床評価, **19**: 213-241 (1991).
 - 8) Gibson, D.G.: Estimation of left ventricular size by echocardiography. *Br. Heart J.*, **35**: 128-134 (1973).
 - 9) Arita, M., Ueno, Y., Fujiwara, S. et al.: The pattern of left ventricular hypertrophy in hypertension and its relation to the hemodynamic and sympathetic responses to exercise. *J. Cardiology*, **16**: 95-104 (1986).
 - 10) Godfraind, T. and Kabe, A.: The role of calcium in the action of drugs on vascular smooth muscle. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **196** (Suppl): 35 (1972).
 - 11) Joint National Committee: The 1988 report of the Joint National Committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch. Intern. Med.*, **148**: 1023-1038 (1988).
 - 12) Theroux, P., Waters, D.D., Debaisieux, J.G. et al.: Hemodynamic effects of calcium ion antagonists after myocardial infarction. *Clin. Invest. Med.*, **3**: 81-85 (1980).
 - 13) Mayra, A.B. and Weidler, D.J.: Antihypertensive effect of amlodipine in hypertensive patients. *J. Hypertens.*, **4** (Suppl 5): 458-460 (1986).
 - 14) Lund-Johansen, P.: Hemodynamic effects of calcium channel blockers at rest and during exercise in essential hypertension. *Am. J. Med.*, **79** (Suppl 4 A): 11-18 (1985).
 - 15) Klaus, D.: Management of hypertension in actively exercising patients implications for drug selection. *Drugs*, **37**: 212-218 (1989).
 - 16) Arita, M., Fujiwara, S., Ueno, Y. et al.: Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: Responses to exercise by anti-hypertensive treatment. *Jpn. Circ. J.*, **54**: 575-580 (1990).
 - 17) Abernethy, D.R., Gutkowska, J. and Lmbert, M.D.: Amlodipine in elderly hypertensive patients: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **12** (Suppl 7): 67-71 (1988).
 - 18) Shiotani, M., Hano, T., Baba, A. et al.: Altered renin release from isolated superfused rat glomeruli in DOCA-salt hypertensive rats. *Clin. Exp. Hypertens.*, **A 13** (6 & 7): 1223-1232 (1991).