

SHRSP を用いた降圧薬の投与法の 差異による降圧効果の差異について

東野英明 鈴木有朋

近畿大学医学部薬理学教室

Difference of hypotensive effects caused by short- and
long-acting medication in 6-month-old SHRSP

Hideaki Higashino and Aritomo Suzuki

Department of Pharmacology, Kinki University School of Medicine,
Osaka, Japan

ABSTRACT

We have studied the differences in the pharmacological effects between two short-acting and long-acting medications, using SHRSP. Long-acting medication of antihypertensive agents such as prazosine could not delay the development of hypertensive changes in the artery, and also prolong their life span. Short-acting medication of drugs such as prazosine and even norphenephrine with completely opposite action to prazosine inhibited further elevation of blood pressure with age. We should consider the physiologically homeostatic functions including the baroreceptor reflex system which readjusts the disorders to the normal state even in elderly hypertensive subjects during treatment of hypertension using suppressive agent.

Key words : SHRSP, prazosine, norphenephrine, baroreflex, long-acting drug

緒 言

近時、従来の短時間作用型製剤に代って、長時間持続型製剤が高血圧症治療に取り入れられるようになった。現在、それらの製剤として、カルシウム拮抗薬のニフェジピンやニソルジピン、 β 遮断薬のアテノロールやカルテオロール、 α_1 遮断薬のウラピジル、アンジオテンシン I 変換酵素阻害薬のカプトプリルなどが長時間持続型に製剤化されており、服用の簡便さと、持続的に降圧が計れるとの理由¹より、使用頻度が高まってきた。ところで、本当に長時

間持続型製剤による高血圧治療は、従来の短時間作用型製剤による場合よりも優れた薬理効果が得られるものであろうか？ このような疑問から、SHRSP²を用いて降圧剤の投与法の差異による薬理効果発現の差異について若干の検討を行なった。

方 法

薬物の長期投与実験は、6月齢の雄性 SHR-SP を用いて行なった (各群 6尾)。投与薬物として血管平滑筋を弛緩させて降圧させる α_1 遮断薬の塩酸プラゾシン (0.1 mg/kg 体重/日、

台糖ファイザー) と、血管平滑筋を収縮させて昇圧を行なう α 作用薬の塩酸ノルフェネフリン (1.0 mg/kg 体重/日, グレラン) を選んだ。薬物の投与法は、短時間作用型群 (SA) には上記の薬物を15%のアラビヤゴム液に懸濁して胃ゾンデにて毎朝強制的に投与し、長時間持続型群 (LA) には上記の薬物を粉末飼料 (50~70 g/kg 体重/日, 船橋農場製 SP) に混ぜて与えた。コントロール群と SA 群には、LA 群と同量同質の固型飼料を与えた。飲料水として水道水を与え、 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ の条件下で飼育した。基礎血圧の測定や眼底写真の撮影は、前日より薬物の投与を中止して薬物の直接の影響を除いた後、尾動脈脈波法 (KN-210, 夏目製作所) と動物用眼底カメラ (RC-2, コーワ) により午前中に行なった。

結果および考察

1. 6月齢 SHRSP の降圧および昇圧反応

Figure 1 は6月齢の SHRSP と WKY に、0.1 mg/kg 体重の塩酸プラゾシンを15%アラビヤゴム液に懸濁して胃ゾンデにより投与 (SA

群と同方法) した際の血圧および心拍数の経時的变化を、平均値 ($n=3$) で示したものである。SHRSP と WKY の両者において、血圧は薬物投与後に前値より10~20% 5時間以上にわたって低下し、心拍数は5~15%増加した後、投与4時間後には前値より数%減少した。

プラゾシンの代わりに 1.0 mg/kg 体重の塩酸ノルフェネフリンを用いた場合、前値から数%の血圧上昇の後3時間以降で最大9%の血圧低下が観察された。一方、心拍数は WKY で前値から10~18%減少したが、SHRSP では投与3時間後まで上下に動揺し、3.5時間以降で約10%減少した。これらの結果は、6月齢の SHRSP (血圧 180~240 mmHg) では圧受容体反射による血圧調節機構が WKY に比べて低下しているものの、依然その機構を保持していることを改めて示すものであった^{3,4}。

2. 薬物長期投与時の基礎血圧の変動

6月齢の SHRSP に薬物を自然死亡時まで長期間投与した際の基礎血圧の変動を Figure 2 に示す。薬物を投与していないコントロール群に比べ、SA 投与法のプラゾシンとノルフェ

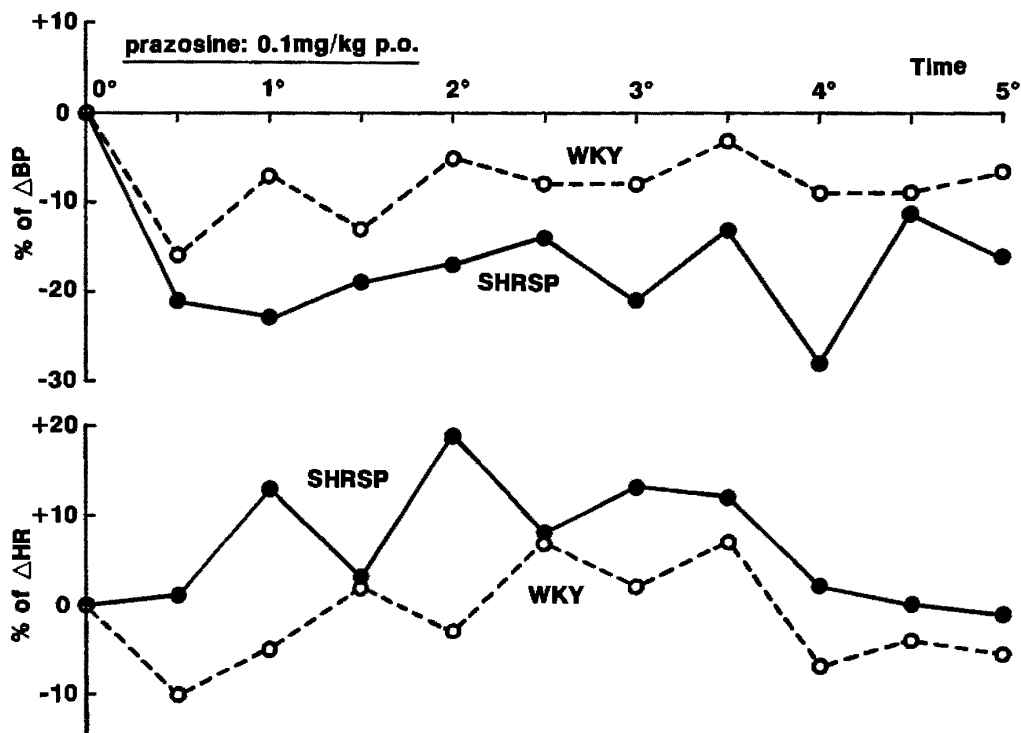


Fig. 1 Changes in blood pressure and heart rate from SHRSP and WKY after one shot medication of prazosine hydrochloride

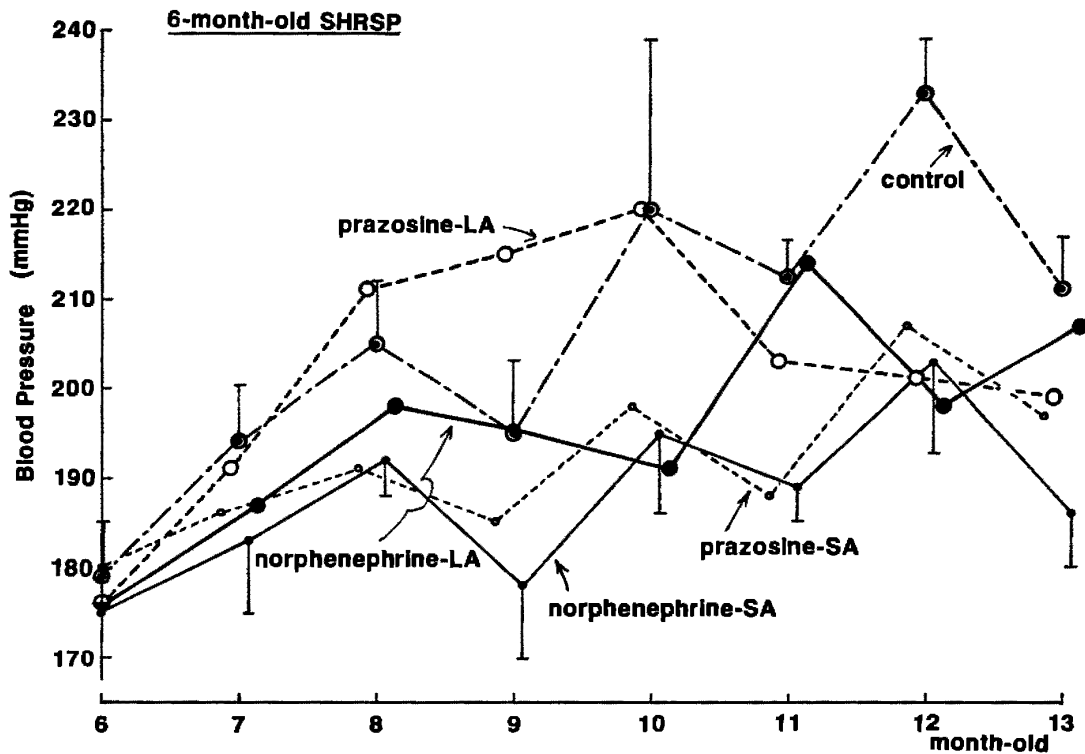


Fig. 2 Differences of hypotensive effects caused by short- and long-acting medication and two drugs in 6-month-old SHRSP
SA and LA mean one-shot medication every morning by means of gastric catheter and chronic feeding of powdered chow mixed with drug, respectively.

ネフリンが共に加齢による昇圧反応を抑制して維持した。LA 投与法の塩酸プラゾシンは投与5カ月以降でしか降圧させえなかった。またLA 投与法のノルフェネフリンでも軽度の降圧傾向がみられた。以上の結果は、LA 投与法よりSA 投与法の方が基礎血圧の降圧作用が強く、それは α_1 遮断薬のプラゾシンでは勿論、昇圧作用のある α 作用薬のノルフェネフリンでも同等の作用が見られることを示した。したがって、この降圧は薬物による直接作用ではなく、圧受容体反射を含む機構を介した降圧作用であると推測された。

3. 眼底写真による網膜動脈の高血圧性(H)、および硬化性(S)変化

Scheie 分類に準じた判定⁵により、6月齢SHRSPの5カ月間薬物投与後の網膜動脈をスコア化して比較した。それらの値はコントロール群(H:3±0, S:3±0)、プラゾシンSA群(H:3±0, S:3±1)、プラゾシンLA群(H:3±0, S:3±0)、ノルフェネフリンSA

群(H:2.7±0.3, S:2.3±0.3)、ノルフェネフリンLA群(H:3.3±0.3, S:2.3±0.3)であり、ノルフェネフリンSA群がH, Sの両変化を共によく遅延させていた。

4. 平均半数生存期間および最長生存期間

長期飼育期間中に自然死してゆく中で、各群の半数が生存している期間の中間点(平均半数生存期間)および最長生存期間は、実験開始後以下の如くになった。コントロール群(21.5週, 29.0週)、プラゾシンSA群(23.5週, 44.0週)、プラゾシンLA群(22.5週, 36.0週)、ノルフェネフリンSA群(36.0週, 52.0週)、ノルフェネフリンLA群(23.0週, 29.0週)。したがって、生存期間についても、ノルフェネフリンSA群、次いでプラゾシンSA群が優れていた。

以上、 α_1 遮断薬のプラゾシンおよび昇圧作用を持つ α 作用薬のノルフェネフリンでさえ、LA投与群よりSA投与群の方がより基礎血圧を低下させ、網膜動脈の高血圧性変化を遅延さ

せ延命させた。この作用は薬物の直接作用ではなく圧受容体反射を含む血圧抑制機構の発現のためだと思われた。以上の結果は、降圧剤の使用に際して単に血圧値を低下させることを主眼にすることなく、生理機能を考慮した治療が必要なことを示している。

文 献

1. 尾前照雄, 金子好宏, 飯村 攻ら. 本態性高血圧症に対する carteolol 徐放剤 (LA) の臨床効果 carteolol 5 mg 従来錠を対照薬とした二重盲検群間比較試験. 医学のあゆみ 1989; 149: 169-191.
2. Okamoto K, Yamori Y, Nagaoka A. Establishment of the stroke-prone spontaneously hypertensive rat (SHR). *Circ Res* 1974; 34 and 35 (suppl. 1): 143-153.
3. 吾孫子邦生, 東野英明, 鈴木有朋. SHRSP, WKY の圧受容体反射機構の比較. 近畿大医誌 1987; 12 (補): 23-25.
4. 吾孫子邦生, 東野英明, 鈴木有朋. SHRSP, WKY の圧受容体反射機構の比較(2): 急速脱血および生食水圧入時の変化. 近畿大医誌 1988; 13(補): 15-18.
5. 東野英明, 山西靖子, 鈴木有朋. カルシウム拮抗薬 (NB-818) の2月齢 SHRSP に対する慢性経口投与実験. 近畿大医誌 1990; 15 (補): 43-46.