



Title	アンジオテンシン II 拮抗性アナログの臨床応用による 高血圧ならびに血圧維持機構解明に関する研究
Author(s)	荻原, 俊男
Citation	大阪大学, 1977, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/32025">https://hdl.handle.net/11094/32025</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

【3】

氏名・(本籍)	<sup>おぎ</sup> 萩 <sup>はら</sup> 原 <sup>とし</sup> 俊 <sup>お</sup> 男
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 3983 号
学位授与の日付	昭和52年5月12日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	アンジオテンシンⅡ拮抗性アナログの臨床応用による高血 圧ならびに血圧維持機構解明に関する研究
論文審査委員	(主査) 教 授 熊原 雄一 (副査) 教 授 阿部 裕 教 授 山村 雄一

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目 的〕

レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(以下R-A-A系)は各種高血圧症ならびに体液・電解質異常を伴う疾患、浮腫性疾患などにおいて、その発症機転、維持機構における関与が論議されている。アンジオテンシンⅡ(AⅡ)の特異的拮抗剤であるAⅡアナログは、AⅡ作用を特異的に抑制するため、R-A-A系の生理的意義ならびに病的状態における異常解明の手段として有力なものと考えられる。

本研究はこれらAⅡアナログの一つである〔1-Sarcosine, 8-Isoleucine〕AⅡ(〔1-Sar, 8-Ile〕AⅡ)の臨床応用を確立し、本剤の特質を解明するとともに、人における高血圧ならびに血圧維持機構におけるR-A-A系の関与、とくにAⅡそのものの昇圧への関与の究明を目的とした。

#### 〔方法ならびに成績〕

ラットおよびマウスにおける毒性試験により安全性を確認後、人において以下の実験を行った。

#### 1) 健常者における本剤投与による血圧の変動:

健常者3名に〔1-Sar, 8-Ile〕AⅡ1000ng/kg/min(大量)を5分間静注した場合、直後に収縮期 $34 \pm 5$  mmHg (mean  $\pm$  S.D), 拡張期 $15 \pm 4$  mmHgの一過性の昇圧がみられたが20分後には前値に復した。

健常者5名に本剤100 ng/kg/min(拮抗量)を6分間点滴した場合、前後で有意な血圧変動はみられなかった。しかし本剤を非制限食下の健常人5名に300 ng/kg/minの投与量で点滴を30分間行った場合、血圧は軽度上昇(平均血圧 $+5 \sim +10$  mmHg)した。3日間の高塩食後、再検すると、こ

の昇圧はさらに増強 (+10~+15mmHg) された。同一被験者にフロセミド40mg をあらかじめ投与した場合は、この昇圧は抑制され、平均血圧 0~+5 mmHg の昇圧に留まった。以上の実験で本剤はAⅡ本来の性格を若干有していると考えられた。すなわち、partial agonist といえる。この agonist 作用の強弱は、本剤の投与量、生体のNa バランスに影響を受けることが判明した。

### 2) 外因性AⅡに対する本剤の拮抗作用：

外因性AⅡに対する本剤の拮抗作用を検討するため合成AⅡを8ng/kg/min から80ng/kg/minまで段階的に増量、その際の昇圧の程度を〔1-Sar, 8-Ile〕AⅡ50ng/kg/min, 150ng/kg/minの同時点滴時と比較したところ、昇圧は有意に抑制され、かつ拮抗的抑制であることがわかった。さらにAⅡにより平均血圧でほぼ30mmHgの昇圧を保った後、〔1-Sar, 8-Ile〕AⅡを120~2,400ng/kg/minまで段階的に同時投与すると、AⅡによる昇圧は、本剤の増量と共に段階的に抑制された。すなわち本剤はAⅡ過剰による昇圧を拮抗的に抑制する competitive antagonist であることが判明した。

### 3) 高血圧および体液異常患者への臨床応用：

74例の各種高血圧症、および正血圧性二次性アルドステロン症を含む体液異常患者に〔1-Sar, 8-Ile〕AⅡ200ng/kg/minを30分間投与し、血圧の変動を観察、平均血圧の変化率で表現した。

低レニン性の患者の多くでは10~20mmHgの昇圧がみられ降圧例はなかった。高レニン性高血圧の一部例では減塩処置後、降圧する例が存在した。正レニン性患者においては反応は種々であった。腹水を伴う肝硬変、パーター症候群など正血圧性二次性アルドステロン症では著明な降圧例が存在した。全症例を含めて本剤投与前の血漿レニン活性(PRA)と血圧変動は負の相関関係を示した。

### 〔総括〕

合成AⅡ拮抗性アナログである〔1-Sar, 8-Ile〕AⅡ臨床応用を行い、本剤が外因性のAⅡに対し競合的拮抗性を示す他、常食下、増塩食下の健常人においてはpartial agonistとして働くことが判明した。臨床例における応用の結果、高レニン性の疾患の一部に降圧を認め、逆に低レニン性の疾患では昇圧を認めた。高レニン性高血圧の中にも昇圧例が認められ、かつ、体液減少後には降圧する例があることから、本症にはAⅡ依存型、体液過剰型のものが混在していると考えられる。正常血圧性二次性アルドステロン症の多くで降圧がみられ、本病態におけるAⅡの血圧維持に対する重要性が示唆された。

## 論文の審査結果の要旨

合成アンジオテンシンⅡ拮抗性アナログの一つである〔1-Sarcosine, 8-Isoleucine〕AngiotensinⅡの臨床応用を目的とし、まず基礎的実験として、健常人において、本剤が過剰なAngiotensinⅡ(AⅡ)存在下にはantagonistとして働き、内因性AⅡが欠乏している状態では、agonistとして働くことを明らかにした。高血圧症、体液電解質異常症における臨床応用の結果、高血圧症の中には、

体液過剰型，レニン依存型，および両者からなりたつものが存在することを示唆した他，腹水を伴う肝硬変，バーター症候群などで降圧例を見出し，正血圧性二次性アルドステロン症の中にはAⅡがその血圧維持に重要な役割りを果している場合があることを証明した。以上の検討から，本剤がレニン-アンジオテンシン系の生理的意義，病態，解明に有用な手段であるとともに，高血圧症の診断，治療方針決定手段として有用であることを報告している。