

α_1 遮断薬 Prazosin と腎循環

奈良県立医科大学第1内科学教室

吉村 克敏

STUDIES ON EFFECTS OF PRAZOSIN, α_1 -BLOCKING AGENT, TO RENAL CIRCULATION

KATSUTOSHI YOSHIMURA

The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received July 30, 1992

Summary: The hemodynamic properties of prazosin(Pz), a selective α_1 -receptor blocking agent, were examined.

To investigate the effects of Pz on systemic and renal hemodynamics in anesthetized adult mongrel dogs, cardiac output(CO), renal blood flow(RBF) and renal cortical blood flow(CBF) were observed using an electromagnetic flowmeter and the electrolytic hydrogen clearance method. RBF and CBF through the extracorporeal circuit with fixed perfusion pressure(100 mmHg) were also measured. When Pz was administered intravenously at a low(0.005 mg/kg), medium(0.05 mg/kg), or high dose(0.5 mg/kg): 1) aortic blood pressure(ABP) was reduced; 2) CO was increased early and decreased subsequently; 3) RBF, CBF, effective renal blood flow(ERBF) and glomerular filtration rate(GFR) were decreased at the high dose, but were increased in the extracorporeal circuit.

α_1 -receptor blocking agents are recognized to have little adverse effect on RBF and renal function, although when high doses are used, these parameters may be reduced.

Index Terms

electrolytic hydrogen clearance method, prazosin, renal cortical blood flow, renal function, renal hemodynamics

緒 言

近年降圧薬として臨床で繁用される α_1 遮断薬は、その血管拡張作用によって体血圧を低下させる。腎においても腎血管を拡張させ、腎血漿流量や糸球体濾過量を減少させない¹⁾²⁾ので、腎機能障害を有する高血圧患者にも有用とされている。しかし、腎は特殊な血管構築を有しており、各種血管作動薬による腎内微小循環の変化は必ずしも一様ではないと考えられる。そこで著者は、選択的 α_1 遮断薬である塩酸プラゾシン(Pz)について、その静脈内投与が体循環、腎循環および腎機能におよぼす影響をイヌを用いて検討した。

実験方法

1. 実験群

体重 8~13 kg(平均 11 kg)、片腎重量 30~51 g(平均 36 g)の雑種成熟イヌ 40 頭を使用し、A 実験(15 頭)、B 実験(15 頭)および C 実験(10 頭)を実施した。

(1) A 実験

Pz の静脈内投与が体循環、腎循環および腎機能におよぼす影響を観察した。

手術操作は、イヌをペントバルビタール 30 mg/kg の腹腔内投与によって麻酔したのち、気管内挿管をしてレスピレータによる人工呼吸を行い、左第 4 肋間で開胸して大動脈基部を鉈的に剝離した。ついで左側腹切開によ

り、左腎動脈、左尿管および左腎表面を、周囲神経叢を損傷することのないように注意して露出し、大動脈基部と腎動脈にそれぞれ適合する電磁流量計プローブ(米国 Narco 社製)を装着し、尿管にカテーテルを挿入した。さらに腎表面から 2 mm(皮質外層)と 4 mm(皮質内層)の深さに、それぞれ水素ガス発生電極と水素濃度検出電極からなる双極電極を刺入し、不関電極を皮下組織に埋没してこれらの電極を電解式組織血流計(バイオメディカルサイエンス社製 RBF-1)に接続した。ついで右大腿動脈および右大腿静脈からそれぞれ大動脈起始部圧およ

び下大静脈圧測定用のカテーテルを挿入し、他端を圧トランスジューサ(三栄測器製 MPU-0.5-290 および LPU-0.1-350)に接続し、心電計電極を体表面に装着した(Fig. 1-a)。さらに左腎のクリアランスを測定するためにパラアミノ馬尿酸(PAH) 8 mg/kg, クレアチニン(cr)30 mg/kg を 1 回静注したのち、PAH 0.25 mg/kg/min, cr 0.58 mg/kg/min を静脈内に持続注入して血中の PAH, cr 濃度を一定に維持した。以上の操作後イヌの血行動態が安定した時点で実験を開始した。

(2) B 実験

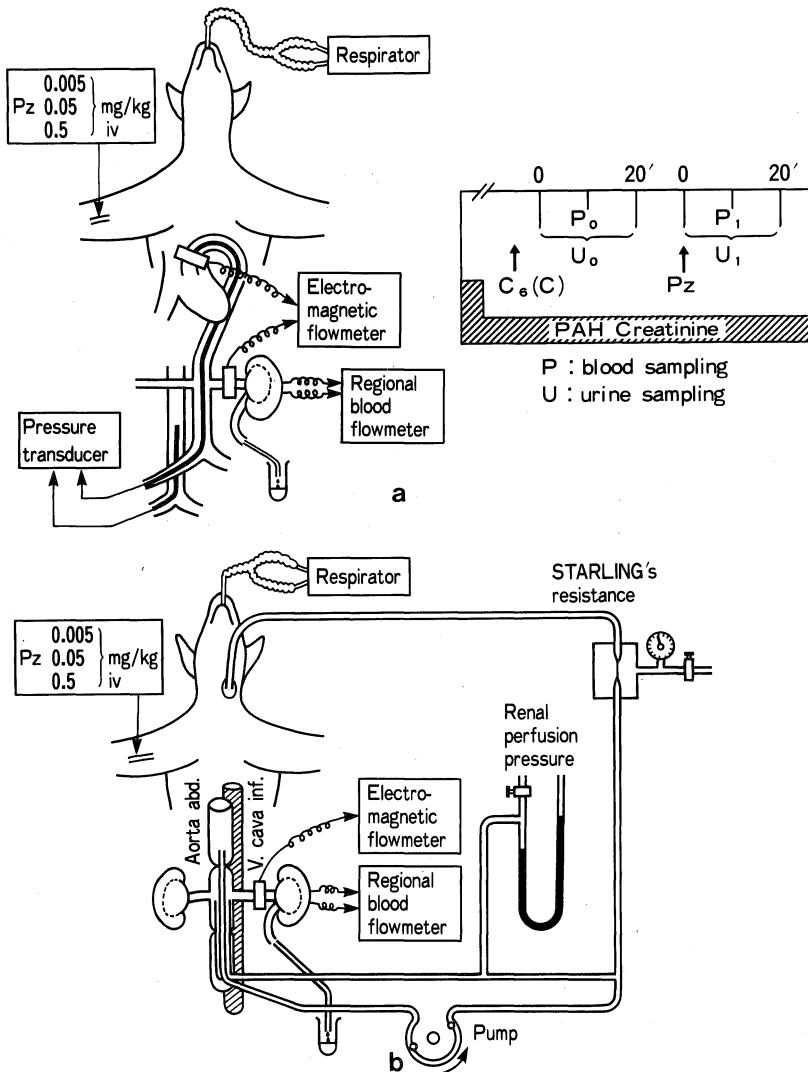


Fig. 1. Schematic representation of the experimental methods.
 (a) Measurement for systemic hemodynamics, renal circulation and clearances.
 (b) Extracorporeal circuit.

体血圧の変動が腎循環および腎機能におよぼす影響を除外するため、体外循環路を用いて両側腎を一定圧で灌流し、定圧灌流下でPzの少量、中等量および大量の静脈内投与が腎循環および腎機能におよぼす影響を観察した。

手術操作は、松島³⁾の方法に準じ、体外循環路を用いて両側腎を一定圧で灌流した。すなわち、左側腹切開により後腹膜腔に達し、腹部大動脈と両側腎動脈を鈍的に剝離したのち、抗凝薬としてヘパリン5000単位を静脈内に投与し、腹部大動脈下部から体外循環用二重管カニューレを挿入して内管の先端が右腎動脈起始部の上方に、外管の先端が腎動脈起始部の直下に達したところでまず外管を大動脈上から結紮した。ついでポンプによる送血を開始すると同時に腎動脈起始部より上方で内管を大動脈と共に結紮した(Fig. 1-b)。以上の操作により腎は血流が中断されることなく体外循環路を介する定圧灌流下におかれることになる。ついで大動脈圧および下大静脈圧を測定するため、右上腕動脈および右大腿静脈よりカテーテルを挿入した。さらにA実験と同様に腎表面を剝離したのちに、電解式組織血流計の電極を刺入し、尿管にカテーテルを挿入して腎クリアランスを測定した。

(3) C実験

腎定圧灌流下で、さらに腎神経を介する影響および交感神経副腎系を介する体液性因子の影響も除外して、Pzの中等量および大量が腎循環および腎機能におよぼす影響を観察した。

C実験では、B実験の操作に加えて、前処置として腎血管周囲神経叢を剝離切断し、節遮断薬ヘキサメトニウム(C₆)5 mg/kgを静脈内に投与し³⁴⁾、動脈圧が下降して安定した時点で実験を開始した(Fig. 1-b)。

2. 測定項目

(1) 全身血行動態に関する測定項目

心拍数(HR; beats/min): 心電図の連続3 R-R間隔の平均値から算出した。

大動脈圧(ABP; mmHg): A実験では大腿動脈、B実験・C実験では上腕動脈から挿入したカニューレを介して測定し、記録した圧曲線から平均血圧(MBP)を求めた。

下大静脈圧(IVP; mmHg): 大腿静脈に挿入したカニューレを介して測定した。

心拍出量(CO; ml/min·kg): 大動脈起始部に装着したプローブを用いて測定し、体重1 kg当りの血流量に換算して表わした。

全末梢血管抵抗(TPR; mmHg/ml/min·kg): (MBP-IVP)/COとして算出した。

(2) 腎血行動態に関する測定項目

腎灌流圧(RPP; mmHg): B実験・C実験では、RPPを灌流圧調節装置を用いて100 mmHgに保った。

腎血流量(RBF; ml/min·g): 左腎動脈に装着したプローブを用いて測定し、腎重量1 g当りの血流量に換算して表わした。

腎皮質血流量(CBF; ml/min·g): 電解式水素クリアランス法により得られたクリアランス曲線から半減時間 $t_{1/2}$ (min)および死後のデータ(心停止状態下での測定)から得た拡散によるみかけ上の血流量を求め、これらにより腎皮質内層・外層それぞれ1 g当りの血流量(ICBF・OCBF)を甲州ら³⁾の方法にしたがって算出した(次式)。

$$\frac{(69.3/t_{1/2}) - (\text{拡散によるみかけ上の血流量})}{100}$$

100

腎血管抵抗(RVR; mmHg/ml/min·g): (MBP-IVP)/RBFとして算出した。

(3) 腎機能に関する測定項目

有効腎血流量(ERBF; ml/min·g): PAHクリアランス(C_{PAH})で求めた腎血漿流量(RPF)をヘマトクリット(Ht)で補正し、これを腎重量1 g当りに換算して表わした。

糸球体濾過量(GFR; ml/min·g): crクリアランス(Ccr)値を腎重量で除して腎1 g当りに換算して表わした。

濾過率(FF): Ccr/C_{PAH}として算出した。

3. Pzの投与方法と実験中の測定時期

(1) Pzの投与方法

A実験とB実験では、少量(0.005 mg/kg)、中等量(0.05 mg/kg)および大量(0.5 mg/kg)の3用量について各用量に5頭ずつ、C実験では中等量および大量の2用量について各用量に5頭ずつを当て、手術後の血行動態が安定した時点で肘静脈から1回静脈内投与した。

(2) 測定時期

C_{PAH}およびCcrは、Pz投与前および投与後それぞれ20分間の採尿を行い、それぞれ20分の間時点で採血した(Fig. 1-a)。CBFは、Pz投与前、投与後5分、10分、15分および20分の各時点で、その他の血行動態は、Pz投与前、投与後1分、3分、5分、7分、10分、15分および20分に測定した。

実験成績

A実験、B実験およびC実験における測定値は平均±標準誤差としてTable 1~4に示し、各測定項目における測定値の変化は対照値に対する百分率(平均±標準誤差)としてFig. 2~9に図示した。統計処理は対照値と

Table 1. Hemodynamic changes before and after administration of prazosin in experiment A

Item	Dose of Pz (mg/kg)	Control value	Time after administration of Pz						
			1 min	3 min	5 min	7 min	10 min	15 min	20 min
HR	0.005	108±8	108±9	107±8	109±10	110±9	108±10	107±9	106±11
	0.05	104±5	106±6	104±6	102±6	104±5	101±6	100±7	101±7
	0.5	110±6	108±6	111±7	109±6	107±6	108±8	106±9	105±9
MBP	0.005	113±4.8	109±3.5	108.4±3.7	107.2±3.7*	107.2±3.3*	107.2±3.3	107.4±3.6	105.6±3.7
	0.05	114±5.2	107.6±5.5**	105.6±6.3*	101.8±6.4**	99.8±6.3**	86.4±6.8**	96.4±6.9**	91.8±7.6**
	0.5	106.8±3.8	87.4±7.7*	91±6.6*	91.8±6.5*	90.4±7.0*	87.6±6.7**	84.4±6.5**	81.8±5.4**
IVP	0.005	6.8±3.1	6.6±3.4	6.0±2.9	6.6±3.1	5.9±2.8	6.2±3.0	6.1±2.8	6.6±3.3
	0.05	5.4±3.4	5.9±3.4	6.1±3.3	6.0±2.9	5.8±3.0	6.7±3.5	6.9±2.8	7.2±3.3
	0.5	7.1±4.2	7.1±3.5	7.6±4.2	6.2±2.9	6.6±3.6	6.7±3.4	6.5±3.4	6.9±3.8
CO	0.005	110.9±8.2	114.1±7.8*	110.6±8.3	109.7±8.4	109.5±8.0	108.2±7.8	108.8±7.9	108.4±7.6
	0.05	115.2±10.9	123.6±12.1**	109.5±10.2	104.0±9.7	100.1±9.5	98.1±9.5	95.4±10.0	94.9±10.4
	0.5	108.6±7.5	124.6±11.9*	109.9±10.3	103.4±9.5	98.6±8.8	92.6±9.5	89.5±9.6	86.1±10.2
TPR	0.005	1.00±0.05	0.93±0.04*	0.98±0.05	0.96±0.05	0.97±0.05	0.98±0.05	0.98±0.05	0.96±0.05
	0.05	0.99±0.07	0.88±0.06**	0.97±0.06	0.98±0.04	0.99±0.06	0.99±0.06	0.98±0.07	0.98±0.07
	0.5	0.97±0.05	0.72±0.07**	0.84±0.07*	0.91±0.08	0.93±0.08	0.99±0.10	0.99±0.11	1.02±0.12
RBF	0.005	2.81±0.20	2.76±0.21	2.80±0.19	2.86±0.21	2.80±0.20	2.77±0.19	2.75±0.21	2.70±0.22
	0.05	2.25±0.21	2.22±0.20	2.20±0.23	2.23±0.21	2.20±0.21	2.15±0.24	2.04±0.24	2.00±0.26
	0.5	2.42±0.19	1.90±0.14*	1.99±0.12*	2.03±0.20	2.18±0.22	2.19±0.28	2.16±0.31	2.11±0.35
RVR	0.005	56.5±2.8	55.0±3.1	55.3±3.1	55.1±3.1	56.1±3.4	56.4±3.3	55.9±3.2	56.0±3.3
	0.05	51.2±3.1	48.5±3.6	47.8±3.4	51.5±3.6	50.5±3.5	49.9±3.5	49.8±3.6	47.6±3.7
	0.5	43.7±4.2	46.2±4.4	45.1±3.5	44.5±3.3	44.5±3.7	42.2±3.5	41.3±3.3	40.4±2.9

HR; heart rate (beat per minute), MBP; mean blood pressure (mmHg), IVP; inferior vena cava pressure (mmHg), CO; cardiac output (ml/min·kg), TPR; total peripheral resistance (mmHg/ml/min·kg), RBF; renal blood flow (ml/min·g), RVR; renal vascular resistance (mmHg/ml/min·g), mean±SE, *:p<0.05, **:p<0.01, n=5.

Pz 投与後の測定値の間で Student's paired t-test を用いて行った。

1. 全身血行動態

(1) HR

HR はいずれの実験群でも有意の変化を示さなかった (Fig. 2)。

(2) ABP

A 実験・B 実験において、Pz の中等量投与後 1 分から漸次下降し 20 分後には前値の約 80 % 前後に達した。一方、大量投与では 1 分後から著明に下降し、A 実験において前値の 81.8 %、B 実験において前値の 77.5 % に達し (p<0.05)、以後 20 分まで同程度の降圧が持続した。C 実験では有意の変化を示さなかった (Fig. 3)。

(3) IVP

IVP は、各実験群において Pz の投与により明らかな変化を示さなかった。

(4) CO

Pz 投与後 1 分において、中等量は前値の 107.3 % (p<

0.01)、大量は前値の 114.7 % (p<0.05) に増加し、その後前値に復してさらに減少する傾向を示した (Fig. 4-a)。

(5) TPR

Pz の投与後 1 分で少量は前値の 93.0 % (p<0.05)、中等量は前値の 88.9 % (p<0.01) および大量は前値の 74.2 % (p<0.01) に減少した。その後、少量・中等量投与では 3 分で、大量投与では 10 分で前値に復した (Fig. 4-b)。

2. 腎血行動態

(1) RBF

A 実験において Pz の少量・中等量投与では有意の変化を示さなかったが、大量投与では 1 分後に前値の 78.5 % に減少した (p<0.05)。一方、B 実験においては Pz の少量投与では有意の変化を示さなかったが、中等量投与では 1 分後前値の 109.4 % に増加した (p<0.05)。大量投与では 5 分後前値の 115.4 % (p<0.05) に増加し、その後持続した。C 実験においては有意の変化を示さなかった (Fig. 5)。

(2) CBF

Table 2. Hemodynamic changes before and after administration of prazosin in experiment B and C

Experiment	Item	Dose of Pz (mg/kg)	Control value	Time after administration of Pz						
				1 min	3 min	5 min	7 min	10 min	15 min	20 min
B	HR	0.005	115±3	114±3	114±4	113±4	113±4	113±4	112±5	112±5
		0.05	118±5	117±8	118±6	119±7	116±7	115±6	115±8	116±8
		0.5	112±5	112±7	110±6	109±7	108±7	108±7	106±8	105±8
	MBP	0.005	111.6±5.8	106.2±4.6	104.4±4.4	103.6±5.2	100.8±5.0	102.4±5.5	101.4±6.0	100.8±5.3
		0.05	109.4±6.2	101.2±5.5*	97.6±5.8*	95.8±5.7*	95.2±5.8*	93.0±5.3*	90.4±5.6*	87.8±4.9*
		0.5	101.4±5.5	78.6±6.3*	82.6±6.1**	83.4±6.4**	81.0±6.6**	79.0±7.5**	75.6±9.0*	75.8±11.6*
	IVP	0.005	5.4±2.8	5.6±3.0	5.5±2.7	5.8±3.1	6.0±2.6	5.9±2.7	6.1±3.0	5.9±2.1
		0.05	6.6±3.4	6.2±2.5	6.8±2.2	6.4±3.1	6.5±3.0	6.7±2.4	6.6±2.9	6.9±2.9
		0.5	6.1±2.8	6.0±2.9	6.1±3.4	5.9±3.3	5.6±2.9	6.0±2.9	6.2±3.0	6.6±2.8
	RBF	0.005	2.15±0.14	2.18±0.12	2.34±0.12	2.22±0.12	2.26±0.12	2.31±0.12	2.25±0.13	2.35±0.11
		0.05	1.92±0.11	2.10±0.11*	2.09±0.11	2.13±0.13	2.09±0.13	2.04±0.12	2.04±0.13	2.09±0.13
		0.5	2.27±0.12	2.53±0.17	2.67±0.16	2.62±0.14*	2.57±0.13**	2.61±0.13**	2.62±0.13*	2.56±0.13*
	RVR	0.005	50.0±3.4	48.1±2.6	44.6±2.2	46.7±2.1	45.9±2.0	44.9±2.2	46.8±2.6	44.0±2.0
		0.05	54.0±3.3	49.1±3.0	48.9±3.5	48.6±3.6	48.7±3.9	48.4±3.7	48.2±3.8	48.7±3.9
		0.5	46.1±2.4	43.0±3.5	40.2±3.1	40.1±2.3*	40.6±2.0**	40.0±2.0**	39.7±2.1*	40.8±2.2**
C	HR	0.05	87±5	86±6	86±6	85±5	86±7	86±8	85±7	82±9
		0.5	85±6	85±5	83±6	84±5	84±6	83±7	82±8	82±7
	MBP	0.05	86.7±6.5	84.7±6.7	82.7±6.0	85.0±6.5	82.3±6.5	83.7±7.1	84.3±6.9	84.7±6.5
		0.5	84.7±6.5	84.3±6.3	81.0±6.5	82.3±5.6	82.3±7.1	84.0±5.8	82.0±6.5	81.3±7.1
	IVP	0.05	7.2±3.4	7.8±3.1	7.0±3.0	6.8±3.3	7.7±4.0	6.9±3.0	6.5±2.8	6.6±2.9
		0.5	5.0±2.1	5.0±2.6	5.5±3.0	5.4±2.8	5.5±3.0	5.4±2.8	5.3±2.6	5.6±2.9
	RBF	0.05	3.02±1.15	2.88±0.30	2.90±0.27	3.06±0.31	3.07±0.30	3.06±0.33	3.07±0.32	3.09±0.31
		0.5	3.19±0.28	3.14±0.34	3.29±0.28	3.28±0.28	3.27±0.28	3.25±0.28	3.22±0.27	3.22±0.29
	RVR	0.05	36.4±3.0	40.4±4.3	38.3±3.4	37.3±3.6	36.9±3.5	37.9±3.8	37.2±3.5	36.6±3.3
		0.5	34.3±2.5	36.7±3.6	33.2±2.4	33.1±2.4	33.3±2.4	33.4±2.4	33.7±2.5	34.1±2.6

HR; heart rate (beat per minute), MBP; mean blood pressure (mmHg), IVP; inferior vena cava pressure (mmHg), RBF; renal blood flow (ml/min·g), RVR; renal vascular resistance (mmHg/ml/min·g), mean±SE, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, $n=5$.

皮質内層については、A 実験において Pz の大量投与 5 分後に前値の 79.4% に減少した ($p < 0.05$)。B 実験においては中等量投与 10 分後に前値の 107.8%，大量投与 10 分後に前値の 114.4% に増加した ($p < 0.05$)。C 実験では有意の変化を示さなかった (Fig. 6)。

皮質外層についても内層とはほぼ同様の変化を示し、A 実験において Pz の大量投与 5 分後に前値の 81.6% に減少し ($p < 0.05$)、B 実験において中等量投与 15 分後に前値の 110.4% に増加した ($p < 0.05$)。C 実験では有意の変化を認めなかった (Fig. 7)。

(3) RVR

A 実験・C 実験では有意の変化を示さなかったが、B 実験では Pz の大量投与により 5 分後に前値の 87.0% に減少し ($p < 0.05$)、その後も減少が持続した (Fig. 8)。

3. 腎機能

(1) ERBF

A 実験においては、Pz の少量・中等量投与は有意の変化を示さなかった。大量投与では前値の 80.3% に減少した ($p < 0.05$)。B 実験においても少量・中等量投与は有意の変化を示さず、大量投与で前値の 117.2% に増加した ($p < 0.05$)。C 実験では有意の変化がみられなかった (Fig. 9)。

(2) GFR

A 実験においては Pz の少量・中等量投与は有意の変化を示さず、大量投与で前値の 82.4% に減少した ($p < 0.05$)。B 実験においても Pz の少量・中等量投与は有意の変化を示さなかったが、大量投与で 113.5% に増加した ($p < 0.05$)。C 実験では有意の変化がみられなかった

Table 3. Changes in renal cortical blood flow before and after administration of prazosin

Experiment	Dose of Pz (mg/kg)	Item	Control value	Time after administration of Pz			
				5 min	10 min	15 min	20 min
A	0.005	ICBF	0.89±0.05	0.86±0.05	0.86±0.05	0.88±0.05	0.87±0.05
		OCBF	0.71±0.04	0.70±0.04	0.72±0.04	0.71±0.04	0.69±0.05
	0.05	ICBF	0.98±0.06	0.93±0.07	0.96±0.07	0.98±0.07	0.95±0.07
		OCBF	1.00±0.06	0.96±0.06	0.97±0.06	0.98±0.06	0.98±0.06
	0.5	ICBF	0.68±0.03	0.54±0.03*	0.57±0.05	0.58±0.05	0.57±0.05
		OCBF	0.60±0.04	0.49±0.04*	0.51±0.05	0.55±0.05	0.52±0.05
B	0.005	ICBF	0.81±0.07	0.82±0.07	0.83±0.07	0.78±0.10	0.83±0.09
		OCBF	0.62±0.06	0.63±0.06	0.62±0.06	0.63±0.06	0.64±0.06
	0.05	ICBF	0.77±0.10	0.83±0.08	0.85±0.10*	0.84±0.11	0.82±0.11
		OCBF	0.67±0.06	0.73±0.06	0.71±0.06	0.74±0.06*	0.72±0.06*
	0.5	ICBF	0.83±0.09	0.93±0.08	0.95±0.08*	0.91±0.08	0.89±0.08
		OCBF	0.64±0.06	0.72±0.06	0.68±0.07	0.73±0.06	0.71±0.06
C	0.05	ICBF	1.21±0.07	1.22±0.07	1.19±0.07	1.22±0.07	1.21±0.07
		OCBF	1.00±0.12	0.97±0.12	1.01±0.13	0.98±0.11	1.02±0.11
	0.5	ICBF	1.21±0.07	1.20±0.06	1.23±0.07	1.19±0.06	1.25±0.08
		OCBF	1.02±0.13	1.01±0.13	1.03±0.11	1.02±0.12	1.04±0.12

ICBF; inner cortical blood flow (ml/min·g),
 OCBF; outer cortical blood flow (ml/min·g),
 mean±SE, *: p<0.05, n=5.

Table 4. Changes in renal functions before and after administration of prazosin

Experiment	Item Dose of Pz (mg/kg)	ERBF		GFR		FF	
		before	after	before	after	before	after
A	0.005	2.84±0.51	2.81±0.53	0.63±0.10	0.64±0.12	0.36±0.09	0.37±0.09
	0.05	2.56±0.42	2.47±0.50	0.56±0.09	0.53±0.10	0.38±0.10	0.35±0.10
	0.5	2.18±0.37	1.75±0.30*	0.68±0.08	0.56±0.07*	0.44±0.08	0.47±0.09
B	0.005	2.03±0.35	2.10±0.33	0.51±0.11	0.50±0.11	0.41±0.10	0.39±0.09
	0.05	2.54±0.40	2.76±0.41	0.59±0.12	0.64±0.12	0.43±0.08	0.42±0.08
	0.5	2.38±0.31	2.79±0.30*	0.74±0.10	0.84±0.08*	0.49±0.09	0.47±0.09
C	0.05	1.98±0.33	2.02±0.39	0.61±0.11	0.60±0.11	0.51±0.12	0.49±0.12
	0.5	2.01±0.40	1.97±0.41	0.69±0.11	0.67±0.11	0.35±0.07	0.34±0.07

ERBF; effective renal blood flow (ml/min·g),
 GFR; glomerular filtration rate (ml/min·g),
 FF; filtration fraction.
 mean±SE, *: p<0.05, n=5.

(Fig. 9).

(3) FF

いずれの実験群においても有意の変化はなかった
 (Fig. 9).

考 察

1. Pzの薬理作用と投与量について

Pzすなわち1-(4-amino-6, 7-dimethoxy-2-quinazolinyl)-4-(2-furanyl-carbonyl)-piperazine hydrochlorideの薬理作用は交感神経終末において、シナプス後 α_1 受容体を選択的に遮断する⁶⁾。その結果、血管平滑筋を弛緩させ、末梢血管抵抗の減少によって血圧を低下させる。非選択性 α 遮断薬と異なり、シナプス前 α_2 受容体遮断による、ノルエピネフリン遊離の促進が少な

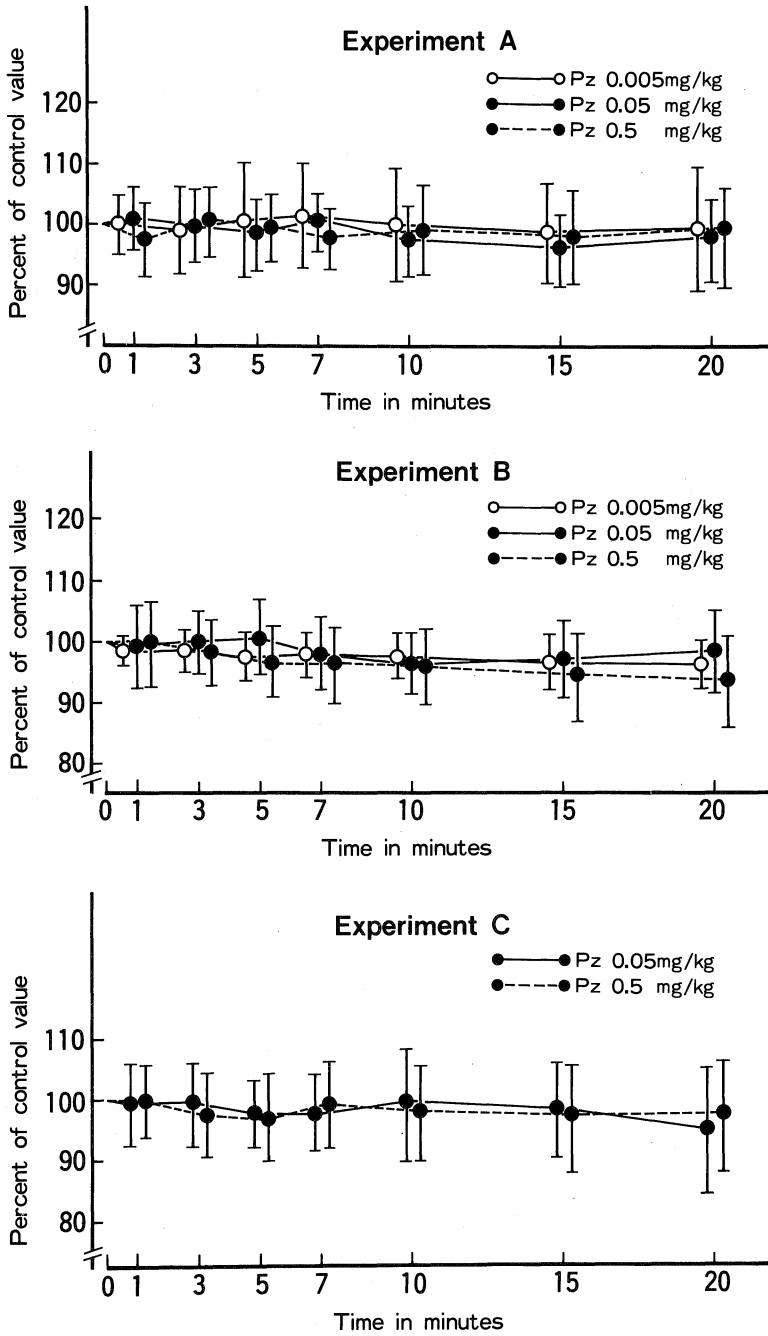


Fig. 2. Changes in heart rate after administration of prazosin. mean \pm SE, n=5.

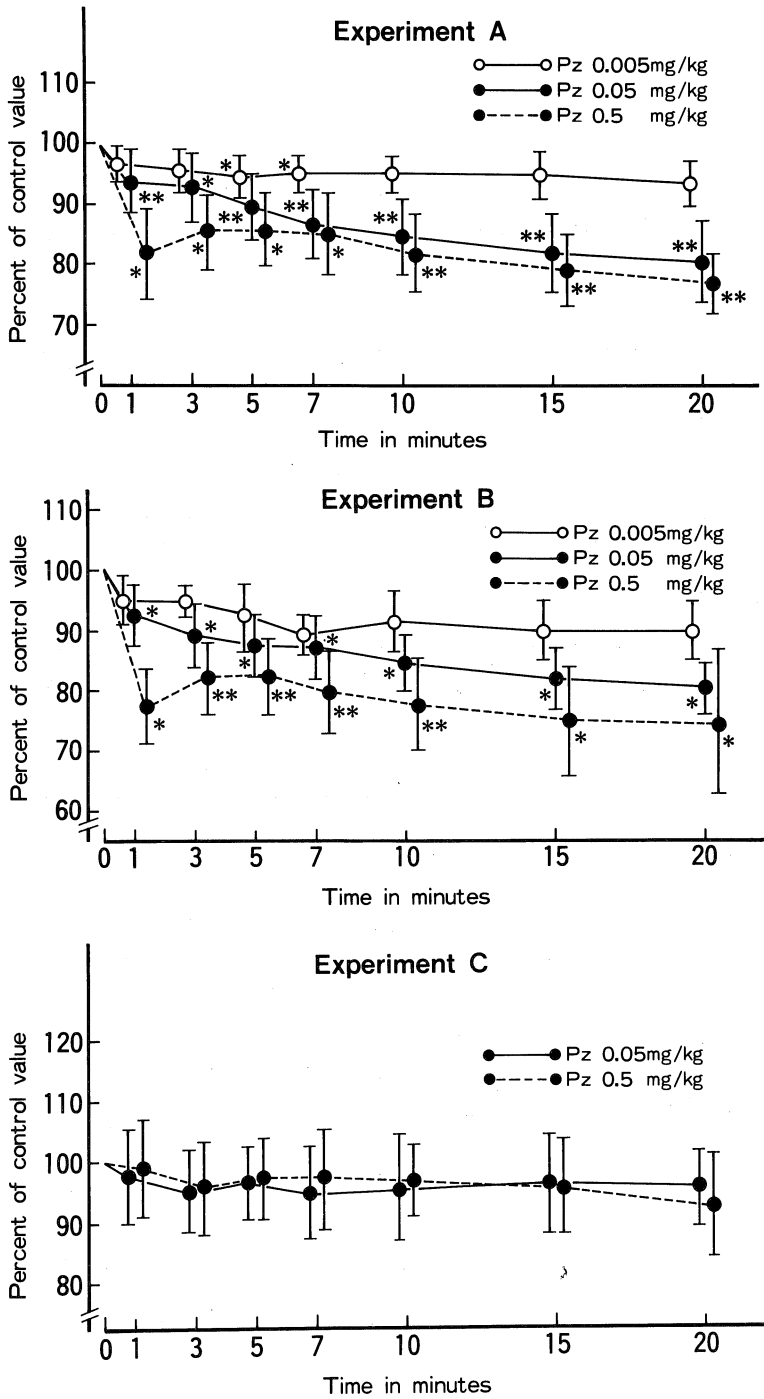


Fig. 3. Changes in aortic mean blood pressure after administration of prazosin.
mean±SE, *: p<0.05, **: p<0.01, n=5.

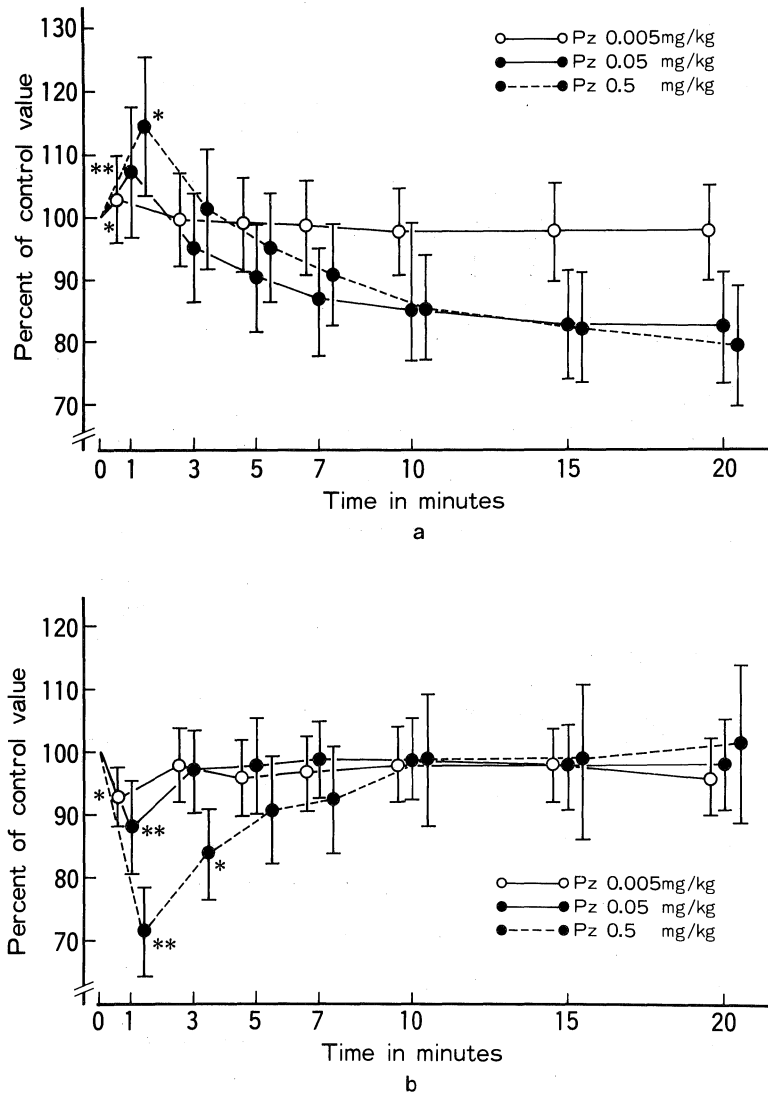


Fig. 4. Changes in cardiac output (a) and total peripheral resistance (b) after administration of prazosin. mean \pm SE, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, $n = 5$.

いために、降圧効果の減弱や頻脈が生じにくいのが特徴とされる。糖・脂質代謝改善作用⁷⁾、培養心筋細胞の肥大抑制作用⁸⁾も報告されている。腎に対しても腎血管を拡張させ、RBFやFFに対する影響が少ない¹²⁾とされるが、腎への影響は二次的に諸要因の関与があるため、なお検討の余地が少なくない。本研究はその解明を目的とした。

著者は実験動物にイヌを使用した。人とイヌとでは薬剤の反応性が必ずしも一致していないが、いずれも交感神経優位であるところから、臨床で 사용되는投与量で

得られる人の血中濃度とおおむね同程度の血中濃度が得られる投与量を本研究における中等量とし、その1/10量を少量、10倍量を大量として、投与量の差による薬剤効果についても比較検討し得るように計画した。

2. Pzが全身血行動態におよぼす影響について

(1) HR

Pz投与によるHRの変化は増加⁹⁾、不変¹⁰⁾¹¹⁾または減少¹²⁾¹³⁾という成績があり一致していないが、不変または減少とする報告が多い。非選択性 α 遮断薬や他の血管拡張薬であるhydralazineやCa拮抗薬は、降圧に伴って

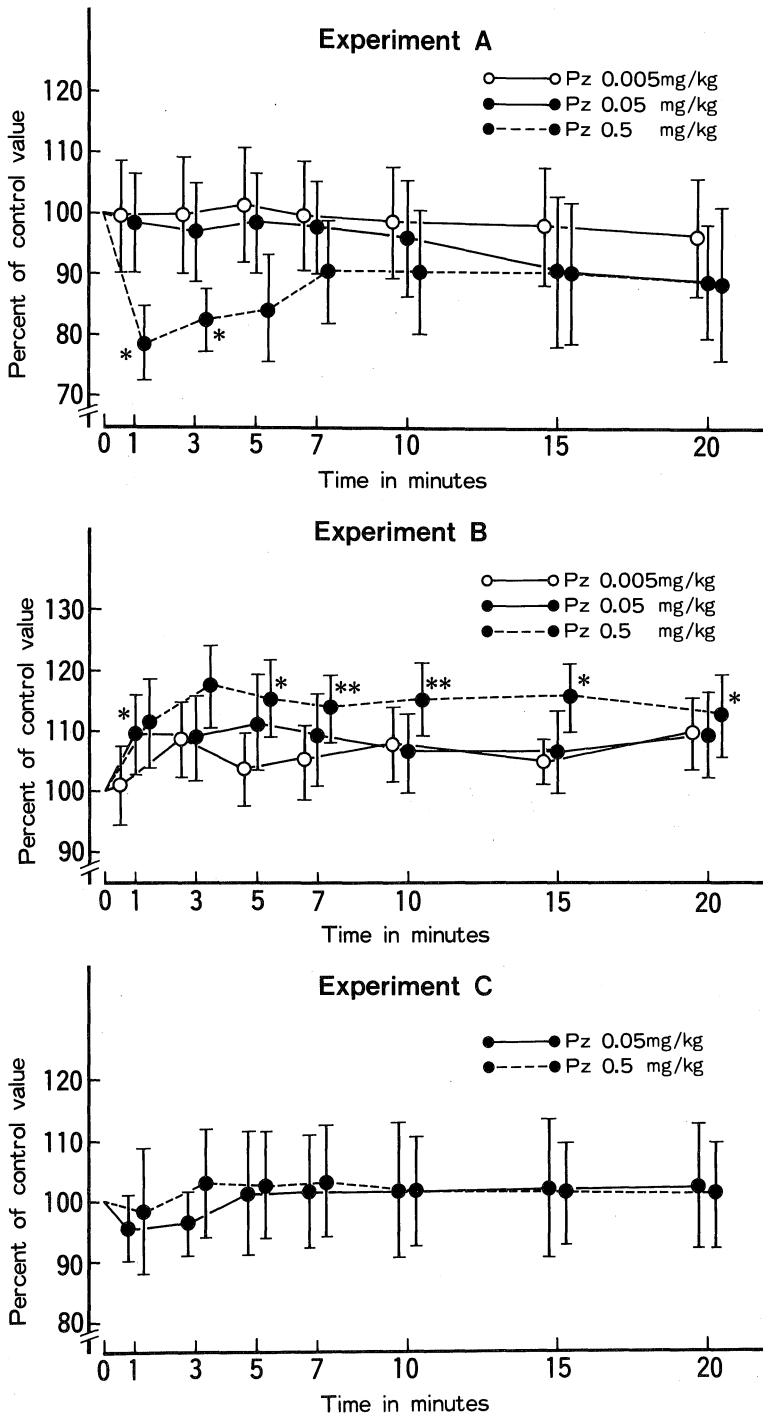


Fig. 5. Changes in renal blood flow after administration of prazosin. mean±SE, *: p<0.05, **: p<0.01, n=5.

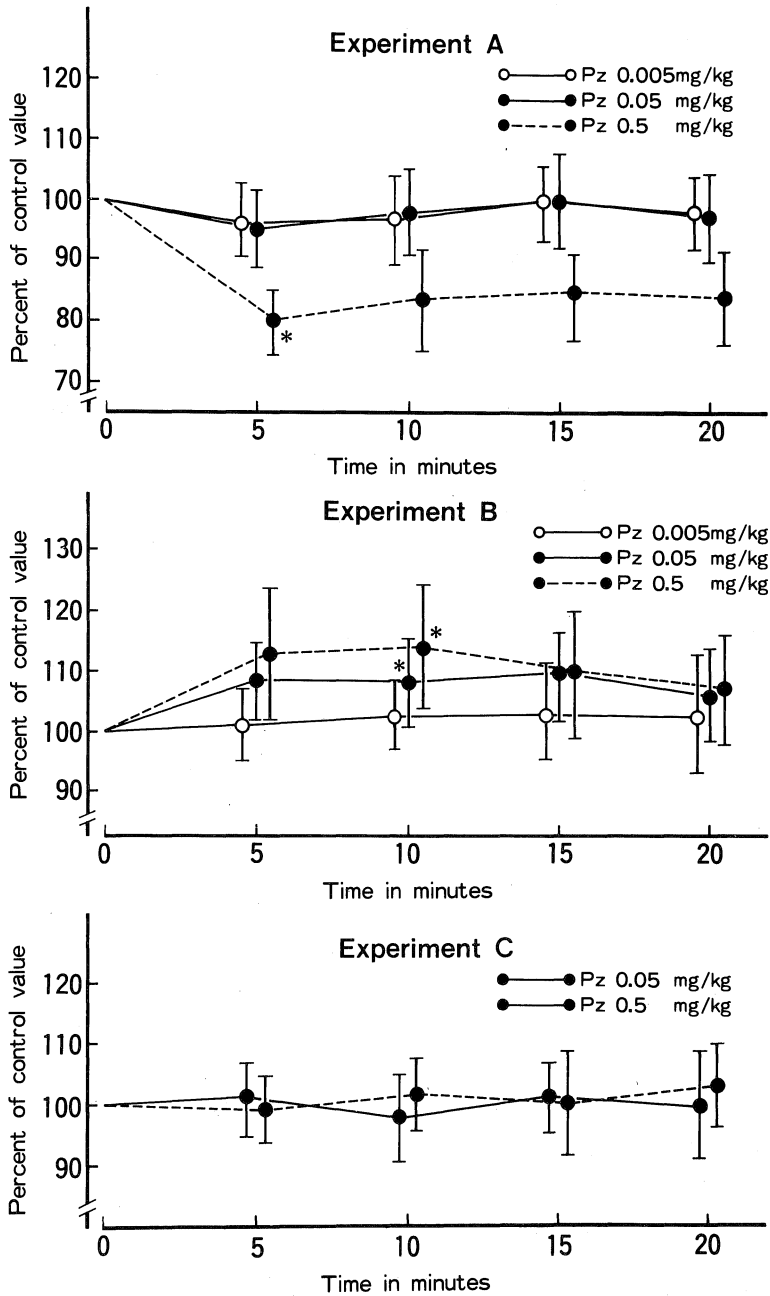


Fig. 6. Changes in inner cortical blood flow after administration of prazosin. mean \pm SE, *: $p < 0.05$, $n = 5$.

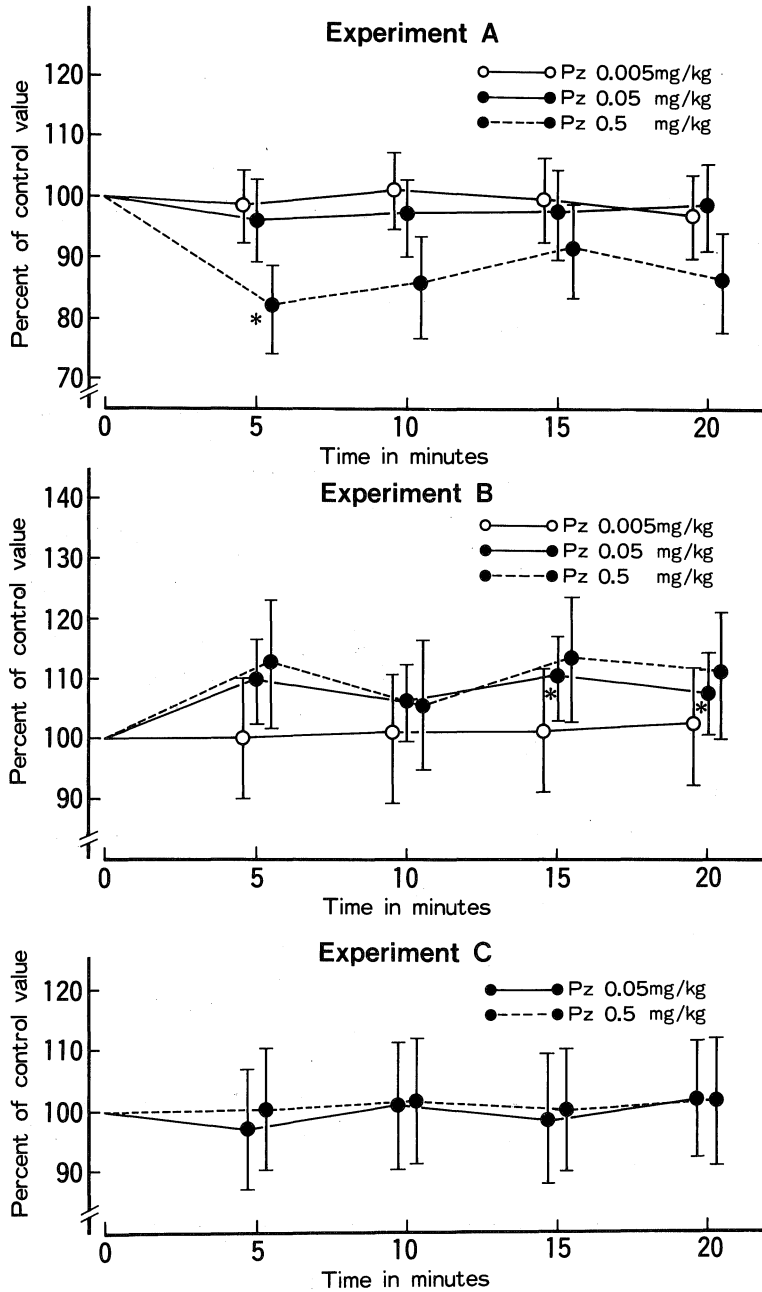


Fig. 7. Changes in outer cortical blood flow after administration of prazosin. mean \pm SE, *: $p < 0.05$, $n = 5$.

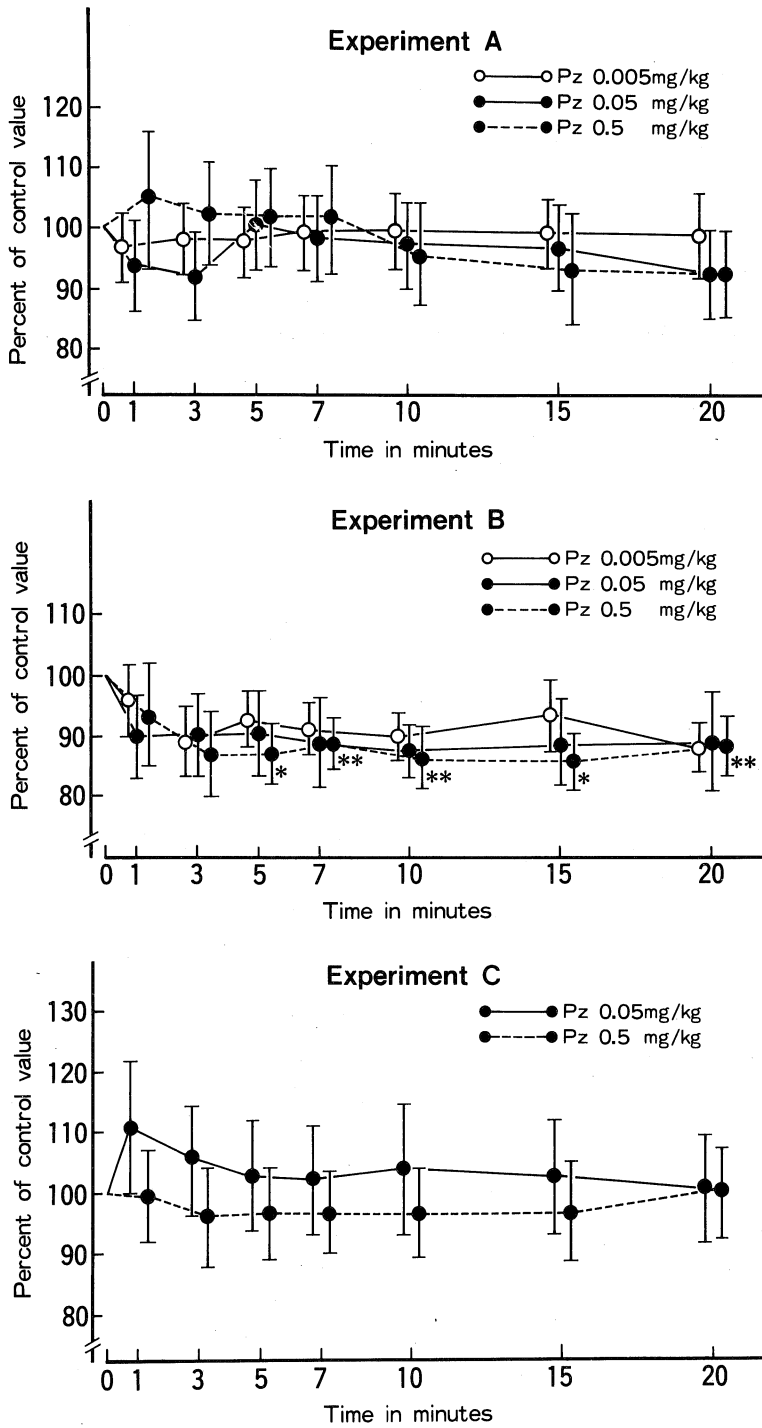


Fig. 8. Changes in renal vascular resistance after administration of prazosin. mean \pm SE, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, $n = 5$.

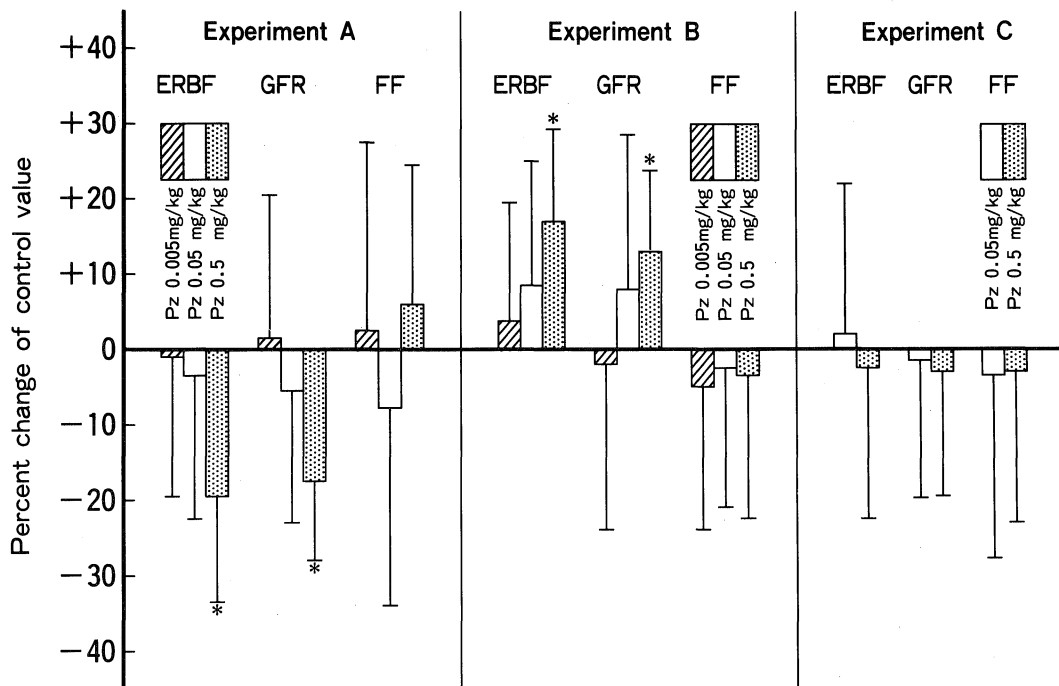


Fig. 9. Changes in effective renal blood flow (ERBF), glomerular filtration rate (GFR) and filtration fraction (FF) after administration of prazosin. mean±SE, *: p<0.05, n=5.

反射性頻脈を生ずるものが多いが、Pzはシナプス前 α_2 受容体に作用しないこと、頸動脈洞反射を抑制すること¹⁴⁾、静脈還流が増加しないことなどの理由で心拍数は増加しないとされている。本研究においてもHRは有意の変化を示さなかった。

(2) ABP

Pzの降圧機序には、当初は血管平滑筋に対する直接的弛緩作用と末梢性交感神経抑制にもとづく血管拡張とが関与すると考えられていた¹⁰⁾が、現在では平滑筋への直接的弛緩作用はなく¹²⁾ α_1 受容体の遮断によるとされている。

大槻ら⁹⁾は麻酔イヌについて降圧作用は0.01 mg/kgの用量から現れ、0.5 mg/kgでほぼ最大に到達している。Oatesら¹²⁾はラットについて降圧効果は0.01 mg/kgで最大に達し、それ以上の用量では降圧効果に差がないとしている。著者の成績では、腎神経支配が保存されたA実験とB実験において、Pzの中等量で投与1分後からABPが有意に下降し、以後20分まで降圧が増強している。一方、大量では投与1分後に著しい降圧がみられ、以後同程度のABP値が持続している。つまり中等量では降圧が徐々に増強したのに対し、大量では1分で中等量の場合の最大降圧効果をこえる降圧が得られて

いる。中等量と大量の差は最大降圧度というよりは、むしろ最大降圧に到達する速さの差にあるといえる。

Pzの降圧効果と投与量との関係については、Pzは末梢血管での交感神経・血管平滑筋伝達部においてシナプス後 α_1 受容器を選択的に遮断して血管拡張作用を現し降圧を招くが、Pzの用量を2オーダー程度高めると、 α_1 受容体に対する選択性が失われ、 α_2 遮断作用も現れる¹⁵⁾。つまり高用量では α_2 遮断作用のためにシナプス前からのノルエピネフリンの遊離が増大して降圧効果が減弱されることになり、降圧効果に限界ができることになるという。本研究においてはPz 0.5 mg/kgの大量を投与した場合に前値の20%強に相当する降圧が観察された。

A実験とB実験ではPzの投与量と降圧曲線との関係がきわめて近似しており、腎定圧灌流の有無がPzの降圧効果に影響を与えなかったのに対し、C実験における降圧効果はA実験・B実験と比較して同一投与量で明らかに抑制されていた。C実験は前処置として節遮断薬C₀を投与した群であり、Pzの降圧機序が交感神経を介することを明らかにした成績といえる。

(3) CO・TPR

PzによるCOの変化については、大槻ら⁹⁾が麻酔イヌについて、Pz 0.1 mg/kg および0.5 mg/kgの静注によ

りCOが増加し、20~40分間持続したと述べている。Constantineら¹⁰⁾によれば、PzのCO増加作用は主として細動脈拡張による全末梢血管抵抗の減少のためであるという。しかし一方では、Pzが細動脈のみでなく静脈系も拡張させるとの報告¹⁶⁾があり興味深い。

著者の研究では、Pz投与後1分のCOが中等量では107.3%、大量では114.7%に増加し、ついで減少する傾向を示した。TPRはPz投与後1分に用量依存的に減少し、10分までにはどの用量でも前値に復帰しているが、それ以後も持続するABPの下降とCOの減少については、COの減少がABP下降の成因と考えざるを得ない。その機序をPzの作用に求めるとすれば、前述のPzによる静脈系の弛緩→容量血管における血液のpooling→静脈還流の減少→COの減少の過程が考えられる。つまり著者の成績は、Pz投与後、まず急速効果として細動脈系の拡張による血圧の下降とCOの増大が現れ、ついで容量血管の拡張が加わり静脈還流が減少してCOの減少をもたらすものと推測される。

最近、臨床においてPzの血管拡張作用を期待して心不全の減負荷療法に応用され、COを増加させ有効とする報告¹⁷⁾¹⁸⁾がみられるが、本研究の成績は、Pzはその投与量によっては減負荷と同時に心拍出量を減少させる場合のあることを示しており、その臨床使用にさいしては注意が必要と考える。

3. Pzが腎血行動態・腎機能におよぼす影響について

(1) RBF・RVR

RBFは神経性、体液性因子および自己調節機構によってRVRを変化させて調節されている¹⁹⁾。腎の神経性調節は主として交感神経を介するものであり²⁰⁾、副交感神経の関与については統一した見解がない。腎臓はことに豊富な交感神経支配をうけており、アドレナリン作動性線維は輸入・輸出細動脈、傍糸球体装置、近位・遠位尿管に分布している²¹⁾。この腎神経の電気刺激²²⁾、 α 受容体刺激薬の投与によって腎血管が収縮しRBFの減少を招く。Schmitzら²³⁾はノルエピネフリンの腎血管収縮効果に対する、種々の α 受容体遮断薬の抑制効果について検討し、 α_1 受容体に対して選択性を有するPzが非選択的 α 遮断薬(フェントラミン)、選択的 α_2 遮断薬(ヨヒンビン)に比してはるかに強い抑制効果を示すことから、腎血管収縮の調節は主として α_1 受容体を介し行われるとしている。したがってPzの効果については、RBFは不変か増加するという報告⁹⁾¹⁰⁾が多い。しかし、著者の成績ではA実験においてPzの大量投与によりRBFが1分で25%近い減少を示しており、従来の報告と異なっている。Pz投与後1分の体循環ではABPが著明に下降し、

TPRも高度に減少しており、COがPzの投与量に依存して一過性に3~15%の増加を示したが、腎循環においてはRBFが高度に減少したわけである。ABPの著明下降にもかかわらずRVRが有意の変化を生じていないので、COの増加分は他の臓器に配分されたと考えらるべきであろう。血管作動性物質の効果は各臓器で必ずしも一様ではなく血流の再配分²⁴⁾が生じることになる。

ABPの下降つまり腎灌流圧(RPP)下降の影響を除外する目的で、体外循環路による腎定圧灌流下でPzを投与するB実験を行った。B実験では、RPPを100 mmHgに固定したが、Pzの大量投与によってRVRは減少し、RBFは増加したのである。A実験においてPzの投与によりRBFが減少してRVRが不変であったことについては、ABP(RPP)の高度下降をtriggerとしてレニン・アンジオテンシン系や腎血管の自己調節機序が作動した可能性も考えられる。著者はさらに、腎神経の影響と交感神経副腎系を介する体液性因子の影響を除外するためC実験を実施したが、B実験で観察されたRBF増加はほぼ完全に抑制され、Pzの腎血管への作用機序が交感神経遮断にもとづくことが確認された。以上、Pzの静脈内投与では腎血管の拡張にもかかわらずRBFの減少する場合があることから、急性心不全時の血管拡張療法などへのPzの臨床応用については前述のごとく留意が必要と思われる。

(2) CBF

腎局所血流とくに腎皮質血流測定には、従来microsphere法²⁵⁾²⁶⁾やwashout法²⁷⁾が用いられてきた。最近では、レーザードブラ血流計²⁸⁾、熱式組織血流計、電解式組織血流計も使用されている。このうち電解式組織血流計²⁹⁾は操作が簡便で血流量の経時的測定が可能であり、教室の北岡³⁰⁾もその有用性を指摘している。著者は、この電解式組織血流計を使用し、皮質内層および外層の血流を測定した。腎臓内での α_1 受容体の局在は必ずしも一様ではなく、動物種やホルモン状態によっても異なる³¹⁾ため、皮質内でもその部位によって α_1 遮断薬に対する反応性が異なる可能性があるからである。結果は、ICBF・OCBFともにRBFと同様の経時変化を示し、内層・外層間に明らかな差を認めなかった。このことは、Pzの作用が皮質内層・外層の血管系に対して同程度であることを示している。

(3) 腎機能

前述のように、Pzでは腎機能が低下しないとされるが、本研究ではA実験におけるPzの大量投与はERBFとGFRを有意に減少させ、両者の減少度がほぼ同程度であった。一方、B実験では、Pzの大量投与がERBFと

GFRを同程度に増加させた。つまりFFは不変であった。また、いずれの場合にもクリアランス法で測定したERBFの変化は電磁流量計によるRBFの変化と一致しており、腎皮質血流量をあらわすERBFの減少と総腎血流量をあらわすRBFの減少がおおむね同程度であったことは、Pzの作用が腎皮質血流と髄質血流をともに減少させることを示したといえる。

以上、 α_1 受容体遮断薬Pzが全身血行動態におよぼす影響とあわせて腎循環・腎機能におよぼす影響について考察を加えたが、血管作動性物質の効果は各臓器で必ずしも一様でなく、血管拡張にもかかわらず血流減少のみられる臓器のあることは重要である。ことに腎においては交感神経、レニン・アンジオテンシン系、自動調節などが複雑に絡み合って調節されており、本研究のごとくPzの投与量によっては体循環において心拍出量が増加しても、腎血流量の減少する場合があるので、血管作動薬の臨床応用にあたっては注意が必要といえる。腎内循環について、Pzの効果は皮質・髄質で近似しており、また皮質の内層・外層間でも同様の血流変化を生じた。このことは α_1 受容体遮断の効果は腎皮質の内層と外層で相違しないことを示唆したものであり、重要な知見といえる。

結 語

選択的 α_1 遮断薬 prazosin(Pz)が腎血行動態におよぼす影響を明らかにするため、イヌを用いて、Pzの少量(0.005 mg/kg)、中等量(0.05 mg/kg)および大量(0.5 mg/kg)を静脈内投与した場合の体循環、腎循環および腎皮質循環について検討した。

1. Pzの投与により心拍数は変化せず、大動脈圧が下降した。心拍出量は初期の増加に続いて減少した。全末梢血管抵抗は初期の減少に続いて前値に回復した。

2. 腎血流量は大量投与で減少した。腎皮質血流量は内層・外層ともに腎血流量とほぼ同様の变化を示した。有効腎血流量・糸球体濾過量も大量投与で減少したが、腎血管抵抗・濾過率は変化を示さなかった。

3. 腎定圧灌流実験ではPzにより腎血管抵抗が減少し、腎血流量・有効腎血流量・糸球体濾過量が増加した。このPzの作用は C_6 による交感神経節遮断で抑制された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、ご指導ご校閲を賜りました恩師石川兵衛教授、ご校閲・ご助言賜りました薬理学講座中嶋敏勝教授ならびに整形外科学講座玉井 進教授に感謝申し上げますとともに、直接ご指導いただきました野

中秀郎助教授、ご協力いただいた第1内科学教室血行動態グループの諸兄に感謝します。

本論文の要旨は第25回日本脈管学会総会および第26回日本臨床生理学会総会において発表した。

文 献

- 1) Curtis, J. R. and Bateman, F. J. A.: Use of prazosin in management of hypertension in patients with chronic renal failure and in renal transplant recipients. *Br. Med. J.* 4: 432, 1975.
- 2) Koshy, M. C., Mickley, D., Bourgoignie, J. and Blaufox, M. D.: Physiologic evaluation of a new antihypertensive agent: Prazosin HCL. *Circulation* 55: 533, 1977.
- 3) 松島明彦: Diltiazem hydrochlorideの腎・肝・上腸間膜および大腿動脈血行動態におよぼす影響. *奈医誌.* 27: 453, 1976.
- 4) 鹿子木和彦: 血管拡張薬による体循環動態の変化に関する研究. *Trapidilが腎・総頸・大腿・肝・上腸間膜動脈の血行動態におよぼす影響.* *奈医誌.* 32: 735, 1981.
- 5) 甲州啓二, 遠藤俊郎, 高久 晃, 斉藤建夫: 電気分解法により発生させた水素ガスを利用しての局所脳血流量測定を試み, *脳神経外科* 9: 1261, 1981.
- 6) Langer, S. Z.: Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol. Rev.* 32: 337, 1981.
- 7) Leren, P.: Effect of alpha- and beta-blocker therapy on blood lipids: European experience. *Am. J. Med.* 76(suppl. 2A): 67, 1984.
- 8) Simpson, P.: Norepinephrine-stimulated hypertrophy of cultured rat myocardial cells is an alpha-1 adrenergic response. *J. Clin. Invest.* 72: 732, 1983.
- 9) 大槻勲夫, 石河醇一, 野口晏弘: 降圧薬 Prazosin Hydrochlorideの薬理. *応用薬理* 17: 403, 1979.
- 10) Constantine, J. W.: Analysis of the hypotensive action of prazosin, *in Prazosin, Evaluation of a new antihypertensive agent*(Cotton, D. W. K., ed.). *Excerpta Medica*, p 16, 1974.
- 11) Hardey, D. W. and Lokhandwala, M. F.: Influence of prazosin on cardiac reflex function. *European J. Pharmacol.* 57: 251, 1979.
- 12) Oates, H. F., Graham, R. M., Stoker, L. M. and Stokes, G. S.: Haemodynamic effects of

- prazosin. Arch. Int. Pharmacodyn. **224** : 239, 1976.
- 13) **Schwartz, K. M., Urthaler, F. and James, T. N.** : The direct negative chronotropic action of prazosin on the canine sinus node. J. Pharmacol. Exp. Ther. **221** : 801, 1982.
- 14) **Cavero, I. and Roach, A. G.** : Minireview : The pharmacology of prazosin, a novel antihypertensive agent. Life Sci. **27** : 1525, 1980.
- 15) **三須良実, 久保孝夫** : アドレナリン性 α_1 および α_2 受容体の分布と機能的役割. 最新医学 **41** : 705, 1986.
- 16) **Stevens, M. J. and Moulds, R. F. W.** : Neuronally released norepinephrine does not preferentially activate postjunctional α_1 -adrenoceptors in human blood vessels in vitro. Circ. Res. **57** : 399, 1985.
- 17) **Awan, N. A., Miller, R. R., Miller, M. P., Specht, K., Vera, Z. and Mason, D. T.** : Clinical pharmacology and therapeutic application of prazosin in acute and chronic refractory congestive heart failure. Am. J. Med. **65** : 146, 1978.
- 18) **Mehta, J., Iacona, M., Feldman, R. L., Pepine, C. J. and Conti, C. R.** : Comparative hemodynamic effects of intravenous nitroprusside and oral prazosin in refractory heart failure. Am. J. Cardiol. **41** : 925, 1978.
- 19) **安部陽一, 岡原 猛** : 腎血流量の調節. 日薬理誌. **82** : 1, 1983.
- 20) **Mitchell, G. A. G.** : The nerve supply of the kidneys. Acta Anat.(Basel)**10** : 1, 1950.
- 21) **Barajas, L.** : Innervation of the renal cortex. Fed. Proc. **37** : 1192, 1978.
- 22) **Pomeranz, B. H., Birtch, A. G. and Barger, A. C.** : Neural control of intrarenal blood flow. Am. J. Physiol. **215** : 1067, 1968.
- 23) **Schmitz, J. M., Graham, R. M., Sagalowsky, A. and Pettinger, W. A.** : Renal alpha-1 and alpha-2 adrenergic receptors : Biochemical and pharmacological correlations. J. Pharmacol. Exp. Ther. **219** : 400, 1981.
- 24) **野中秀郎, 鹿子木和彦, 岡林正純, 松島明彦, 上田明美, 飯田義文, 藤本順一郎, 中堀克己, 布谷隆治, 森藤哲章, 石川兵衛** : 虚血性心疾患治療薬 Trapidil が諸臓器循環動態におよぼす影響. 日本臨床生理学会雑誌 **12** : 71, 1982.
- 25) **Carriere, S.** : Factors affecting renal cortical blood flow. Can. J. Physiol. Pharmacol. **53** : 1, 1975.
- 26) **Aukland, K.** : Methods for measuring renal blood flow. Ann. Rev. Physiol. **42** : 543, 1980.
- 27) **Thorburn, G. D., Kopald, H. H., Herd, J. A., Hollenberg, M., O'Morchoe, C. C. C. and Barger, A. C.** : Intrarenal distribution of nutrient blood flow determined with Krypton⁸⁵ in the unanesthetized dog. Cir. Res. **13** : 290, 1963.
- 28) **Stern, M. D., Bowen, P. D., Parma, R., Osgood, R. W., Bowman, R. L. and Stein, J. H.** : Measurement of renal cortical and medullary blood flow by laser-doppler spectroscopy in the rat. Am. J. Physiol. **236** : F 80, 1979.
- 29) **Stosseck, K., Lubbers, D. W. and Cottin, N.** : Determination of local blood flow(microflow)by electrochemically generated hydrogen. Construction and application of the measuring probe. Pfluegers Arch. **348** : 225, 1974.
- 30) **北岡壮一** : 腎循環に関する研究. Diltiazem による影響. 奈医誌. **39** : 293, 1988.
- 31) **小出 輝, 横松 守** : α 受容体と腎. 最新医学 **41** : 777, 1986.