慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	心筋梗塞後ラットの動脈圧受容器反射に対する, アンジオテンシンII受容体遮断薬とアンジオテンシン変換酵素阻害薬の効果の比較
Sub Title	
Author	西澤, 雅彦(Nishizawa, Masahiko) 猿田, 享男(Saruta, Takao)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.3 (2005. 9) ,p.T257- T268
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	学位論文
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050901-0257

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

慶應医学・82(3)：T257～T268，2005

学位論文

心筋梗塞後ラットの動脈圧受容器反射に対する，アンジオテンシンII受容体遮断薬とアンジオテンシン変換酵素阻害薬の効果の比較

慶應義塾大学医学部内科学教室
（指導：猿田享男教授）
西澤雅彦（にしざわ まさひこ）

（平成16年12月15日受付）

Key Word：arterial baroreflex, myocardial infarction, hypertension, angiotensin II receptor blocker, angiotensin converting enzyme inhibitor

高血圧では動脈圧受容器反射をはじめとする神経性循環調節が障害されているため[1-3]，腎交感神経活動（renal sympathetic nerve activity, RSNA）などの末梢交感神経活動が亢進している．また心筋梗塞および心不全患者では，動脈圧受容器反射が障害され，この障害が致死的不整脈の発生や突然死と密接に関連している[4-7]．交感神経活動の亢進は心血管イベントの危険因子であるため，圧受容器反射の障害は，患者の予後を悪くする[5]．それゆえ，もし何らかの薬剤により動脈圧受容器反射を改善させることができるならば，高血圧や心不全患者の予後が改善されると考えられる．

頸動脈洞や大動脈弓などにある動脈圧受容器は，血圧変化という伸展刺激を神経信号に変換する．もし血圧が上昇すると圧受容器がこれを感知し，求心性神経の電気活動が増加して延髄背側の孤束核の活動を亢進させる[8,9]．孤束核の活動亢進は遠心性迷走神経を興奮させ心拍数を減少させる．一方，血圧上昇による孤束核の興奮により，延髄腹外側の尾側領域（caudal ventrolateral medulla, CVLM）の電気活動が亢進する．CVLMから延髄腹外側の吻側領域（rostral ventrolateral medulla, RVLM）へのシナプス伝達は，抑制性アミノ酸であるGABAが用いられるので，RVLMの活動は抑制される．それによりRVLMから下行性に向かう交感神経の信号が減少して，血圧は瞬時にもとの値に復する．この調節機序は圧受容器反射とよばれる．

腎交感神経は，腎尿細管，細動脈，緻密斑などに分布している[9]．腎交感神経活動の亢進はナトリウム再吸収の増加，腎血流量の減少，糸球体濾過率の低下をもたらし，またレニン－アンジオテンシン系を亢進させる．レニン－アンジオテンシン系の亢進は圧受容器反射を悪化させ，腎交感神経活動を亢進させることにより[9,10]，ナトリウム再吸収の増加と腎細動脈の収縮を引き起こす．

近年アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬の投与が，心筋梗塞患者の予後改善に有効であることが判明してきている[11,12]．心筋梗塞患者における動脈圧受容器反射障害の程度と不整脈の発生頻度との間には正の相関関係があることから[5]，心筋梗塞に対するACE阻害薬の予後改善効果の一部が動脈圧受容器反射の改善によることが示唆される．アンジオテンシンII受容体遮断薬（ARB）も，心筋梗塞を生じた正常血圧ラットの圧受容器反射を改善させる[5,7,10]ことから，心筋梗塞の予後と圧受容器反射との間の密接な関連性が推察される．さらに，正常血圧患者よりも高血圧患者の方が心筋梗塞による死亡率が高いことから[13]，高血圧患者が心筋梗塞

本論文は，Nishizawa M, Kumagai H, Ichikawa M, Oshima N, Suzuki H, Saruta T：Improvement in baroreflex function by an oral angiotensin receptor antagonist in rats with myocardial infarction. *Hypertension* 29 [part 2]：458-463, 1997. および西澤雅彦，熊谷裕生，大島直紀，佐方克史，松浦友一，市川雅，猿田享男：心筋梗塞後ラットの動脈圧受容器反射に対するアンジオテンシンII受容体拮抗薬とACE阻害薬の効果の比較．血圧6：104-107，1999の一部を含む．

を合併した際の圧受容器反射機能の評価は，予後を検討するうえで重要と考えられる．著者は，3週間経口で投与したARBカンデサルタンが，高血圧自然発症ラット（spontaneously hypertensive rat, SHR）の障害された動脈圧受容器反射を改善させることを報告した[14]．

そこで本研究は，心筋梗塞を合併した高血圧ラットの動脈圧受容器反射に対する，ARBとACE阻害薬の効果を比較検討した．

方　法

1．対象

対象として，日本チャールス・リバー社（厚木，神奈川）より購入した15週齢オスの高血圧自然発症ラット（SHR）および同週齢の正常血圧ウィスター京都ラット（WKY）に，左冠動脈を結紮することで心筋梗塞を発症させて研究に用いた．ラットはそれぞれ単独で個々のケージに入れ，室温22±2度，12時間毎の明暗照明条件下で，自由飲水とした．

2．心筋梗塞の作製[15-17]

エーテル吸入麻酔下に左第4肋骨を切断後心臓を胸腔外へ露出させ，左前下行枝を肺動脈本幹と左心耳との間で，8-0の絹糸で結紮して心筋梗塞を作製した．心臓を胸腔内へ戻した後，脱気して閉胸した．左冠状動脈の結紮以外は同様の処置を行ったラットをシャム手術群とした．術後，ラットをケージに戻し，通常の飼料（CE-2，食塩0.38%，日本クレア社，東京）と水分を与えた．

3．心筋梗塞モデルでの圧受容器反射の検討

WKYとSHRをそれぞれ各群6匹ずつ全6群に分け，計12群を解析した．すなわち，(1) シャム手術＋vehicle群（sham-veh），(2) シャム手術＋カンデサルタン（ARB，CANと略す）治療群（sham-CAN），(3) シャム手術＋エナラプリル（ACE阻害薬，ENAと略す）治療群（sham-ENA），(4) 心筋梗塞＋vehicle群（MI-veh），(5) 心筋梗塞＋カンデサルタン治療群（MI-CAN），(6) 心筋梗塞＋エナラプリル治療群（MI-ENA）．Vehicle群には心筋梗塞後4週間，通常の飼料を与えた．カンデサルタンは1 mg/kg/日を，エナラプリルは10 mg/kg/日をおのおの心筋梗塞作製1週後から飼料に混合して，3週間投与した．以上の12群とも，19週齢時に圧受容器反射機能を評価した．

4．動静脈カテーテル挿入

心筋梗塞作製手術あるいはシャム手術4週後に動脈圧受容器反射の感受性の定量を行った．エーテル吸入麻酔下に，左右大腿静脈に薬剤投与用のカテーテルを挿入した．カテーテルは，PE-10チューブ（Clay Adams，米国）にPE-50チューブ（Clay Adams，米国）を接続したものを使用した．同様のチューブを血圧と心拍数を測定する目的で左大腿動脈にも挿入した．カテーテルは皮下を通して後頭部より露出させた．

5．腎交感神経活動記録用の電極装着

ラットをペントバルビタール（30 mg/kg静脈内投与，10 mg/kg静脈内投与を約1時間ごとに適宜追加，Abbott Lab.,米国）にて麻酔し，実験台に右側臥位で固定した．左側腹部を切開し，後腹膜アプローチにて左腎臓を露出させた．実体顕微鏡（SMZ，Nikon，東京）を用いて腎交感神経束を同定し，慎重に剥離した．7本のステンレスワイヤーで編まれた電極（直径0.1 mm, A M system Inc.,米国）2本を神経束にかけた．神経組織の乾燥と電極の移動を防ぐためにシリコンゲル（604Aおよび604B，Wacker Chemie，ドイツ）にて固定した[13, 14, 18]．側腹部を閉じ，電極は皮下を通して後頭部より露出させた．その後，ラットを各々のケージにもどした．

6．腎交感神経活動の記録

腎交感神経活動の電位（アンプリチュード）は30-50 μVときわめて微小であるため，すべての実験はノイズの混入を防ぐ目的でシールド・ルーム（ファラデー・ケージ）内にて施行した．外科的処置の後24時間以上経過し，覚醒している状態のラットを実験用ホルダーに移した．動脈カテーテルを血圧，平均血圧（MAP），心拍数（HR）測定のためにトランスデューサー（TP-200T，日本光電）に接続した．神経活動電極を高インピーダンスプローブ（JB101J，日本光電）を通じて差動アンプ（AVB-10，日本光電，band-pass filter；50 Hzから3000 Hz）に接続して神経活動を増幅した[13, 14, 18]．増幅した神経活動を時定数28msecのroot mean squareインテグレーター（EI-601G，日本光電）で整流・積分し，さらに0.08 Hzのフィルターをかけて平均化したものを腎交感神経活動（RSNA）の平均値と定義した．神経活動のノイズ・レベルは，十分量のフェニレフリン静注による昇圧で神経活動がほぼ消失した際の電位で定義し，オシロスコープ上の神経活動からノイズ・レベルを差し引いた（subtract）ものをRSNAの定量に用い

た．

血圧，MAP，HR，RSNA，およびRSNAの平均値は，サーマル・アレイ・レコーダー（RTA-1300，日本光電）を用いて無麻酔の状態で同時記録した．MAP，HR，およびRSNAの平均値は，アナログ/デジタル変換システム（MacLab/8s，AD Instruments Pty Ltd）を用いてデジタルデータとして保存しておき，オフ・ラインにて解析した．

7．圧受容器反射の感受性の算出

無麻酔状態のラットを60分間安静状態においた後に，血圧，MAP，HR，およびRSNAを測定した．著者の研究室では，腎交感神経活動を指標とする動脈圧受容器反射の感受性と，心拍数を指標とする動脈圧受容器反射の感受性は，異なる場合があることを示してきた[2]．それゆえ本研究でも，圧受容器反射の感受性を定量する際に，心拍数を指標とする簡便な方法だけでなく，腎交感神経活動を指標とする方法も用いた．

平均血圧と腎交感神経活動との関係（MAP-RSNA関係），および平均血圧と心拍数との関係（MAP-HR関係）を表す圧受容器反射曲線は，フェニレフリンあるいはニトロプルシドを静脈内投与することでMAPを上昇あるいは下降させ，対応するRSNAおよびHRの減少あるいは増加を記録することによって作成した[2), 14), 18)]．昇圧は，フェニレフリン（4.9 mmol/L）をハーバードポンプにより2.34から6.43 μL/分の速度で静脈内投与し，1－2分間に40 mmHgを可及的に一定の速度で上昇させることによっておこなった．降圧は，ニトロプルシド（2.2 mmol/L）を0.10から0.39 μL/分の速度で静脈内投与し，10-20秒間に30から40 mmHgを可及的に一定の速度で下降させることによっておこなった．薬剤投与は少なくとも30分の間隔を空けてランダムにおこなった．フェニレフリンおよびニトロプルシドを投与する前の状態のRSNAの値を100%と定義した．

12群のラットのMAP-RSNA関係およびMAP-HR関係を表す曲線は，非線形回帰プログラム（JMP version 3.0 for Macintosh computer）を用いてロジスティック・ファンクション・カーブにそれぞれ近似させた．近似は最小二乗法によって行い，以下の式で表されるロジスティック・ファンクション・カーブの4つのパラメータ（P_1，P_2，P_3，P_4）を求めた[2]．

$$\text{RSNA または HR} = P_1/[1+\exp\{P_2(\text{MAP}-P_3)\}]+P_4$$

この式において，P_1はRSNAまたはHRの応答範囲，P_2は傾きの係数（応答範囲に非依存性），P_3は曲線の中央に対応する平均血圧値，P_4は曲線の下限を表わす．以上のパラメータから求められるロジスティック・ファンクション・カーブの傾きの最大値（maximal gain，以下Gmaxと略す）を「圧受容器反射の感受性」を表わす指標と考え，次式により計算した[2]．

$$\text{Gmax} = -P_1 \times P_2/4.$$

本研究におけるロジスティック・ファンクション・カーブへの近似の適合性は95%以上であった．

8．左室拡張末期圧，心筋重量，および心筋梗塞範囲の測定

圧受容器反射機能測定の実験後，ラットをペントバルビタールで麻酔して仰臥位に固定した．右頸動脈を経由して左心室内に動脈カテーテルを挿入し，左室拡張末期圧（LVEDP）を測定した．

その後ラットを過剰量のペントバルビタールでsacrificeし，心臓を摘出した．摘出した心臓を，右室筋と，中隔を含む左室筋とに分離して各々の重量を測定した．左室筋を長軸と垂直に4つにスライスし，それを37℃，1%のtriphenyltetrazolium chloride（TTC，Sigma Chemical Co.）溶液に4～7分間放置して染色した．正常心筋はTTCによって赤く染色され，壊死心筋は染色されないことを利用して[14), 19), 20)]，すべてのスライス心筋の心筋梗塞範囲を計測器により定量した．

9．統計

有意差の検定は，対応のないデータに対してはStudent's unpaired *t* testを，グループ間比較に対してはone-way analysis of varianceおよびそれに続きScheffe's F testを用いた．図表の数値はすべて平均±標準誤差で表記した．以上の解析において$p<0.05$の場合を統計学的に有意差ありとみなした．

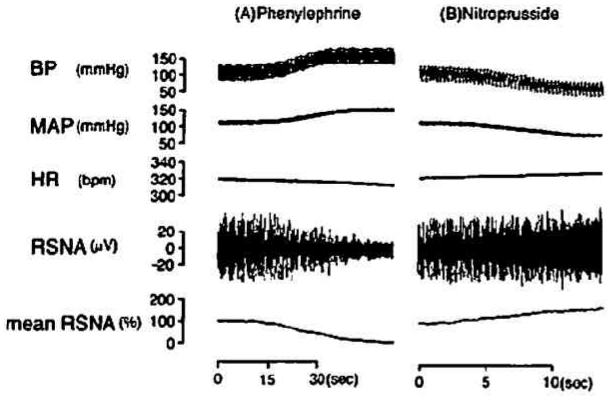
結　果

1．基礎的なパラメーター

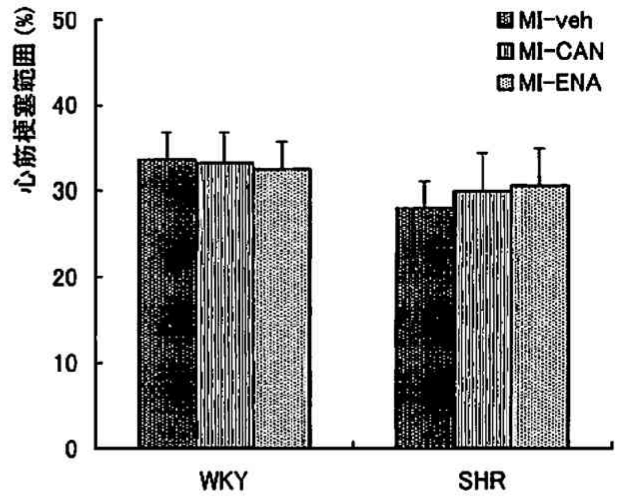
図1に，無麻酔で血圧を変化させた時の心拍数および腎交感神経活動の変化の実記録を示す．フェニレフリン静注による昇圧にともない心拍数と腎交感神経活動は減少し（A），ニトロプルシド静注による降圧にともない，心拍数と腎交感神経活動は増加した（B）．

SHRおよびWKYの基礎データを表1に示す．心筋梗塞を作製したラットの梗塞範囲をTTCにより定量すると25%から40%であり，各群の間に有意差はなかった（表1，図2）．

WKYではシャム手術群と心筋梗塞群，および薬剤投



第1図　心筋梗塞＋カンデサルタン治療群の高血圧自然発症ラットにおけるフェニレフリン（A）またはニトロプルシド（B）を静脈内投与した時の，無麻酔で記録した血圧（BP），平均血圧（MAP），心拍数（HR），腎交感神経活動の原波形（RSNA），腎交感神経活動の平均値（mean RSNA）の変化．フェニレフリン静注による昇圧にともない，心拍数と腎交感神経活動は減少し（A），ニトロプルシド静注による降圧にともない，心拍数と腎交感神経活動は増加した（B）．

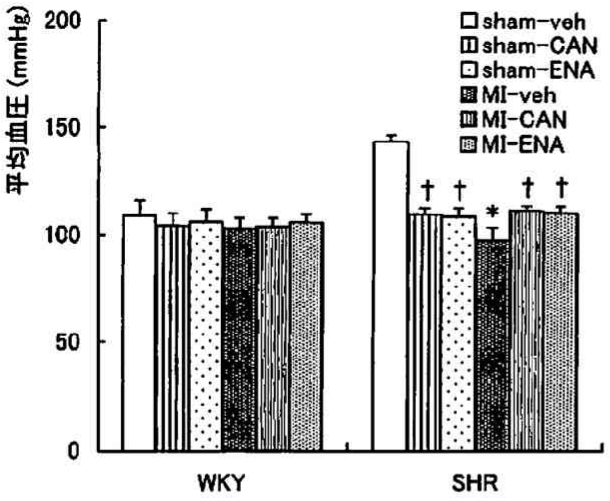


第2図　triphenyltetrazolium chloride（TTC）により定量した心筋梗塞ラットの梗塞範囲．各群間で有意差はなかった．

第1表　ウィスター京都ラットおよび高血圧自然発症ラットの基礎データ

		MAP (mmHg)	HR (bpm)	MI size (%)	LVEDP (mmHg)	BW (g)	LV/BW ($\times 10^3$)	RV/BW ($\times 10^3$)
WKY	sham-veh	109±7	320±12		2.6±1.0	434±5	1.84±0.07	4.72±0.47
	sham-CAN	104±6	338±11		3.2±1.3	419±18	1.84±0.08	4.85±0.37
	sham-ENA	106±6	334±14		2.3±0.6	422±7	1.82±0.07	4.84±0.38
	MI-veh	103±5	328±10	33.6±3.2	16.8±3.1*	426±7	2.19±0.09†	6.71±0.25*
	MI-CAN	104±4	334±11	33.2±3.6	4.2±1.7	427±9	1.80±0.08§	4.92±0.23§
	MI-ENA	106±4	336±14	32.5±3.2	4.3±6.5	423±7	1.82±0.07§	4.90±0.21§
SHR	sham-veh	144±3	324±9		4.3±0.8	330±7	2.32±0.04	6.31±0.10
	sham-CAN	110±3§	342±11		4.2±1.1	312±20	2.09±0.04	5.97±0.09
	sham-ENA	109±4§	345±6		4.0±1.1	311±23	2.11±0.05	5.98±0.09
	MI-veh	98±6*	324±8	27.9±3.1	21.3±1.2*	331±7	2.73±0.05†	7.98±0.23†
	MI-CAN	112±2§	332±10	29.9±4.5	6.4±1.2	329±9	2.35±0.06§	5.92±0.27‡
	MI-ENA	111±3§	331±11	30.5±4.4	6.3±0.8	327±5	2.35±0.04§	5.85±0.26‡

Veh は vehicle，CAN はカンデサルタン，ENA はエナラプリルを表す．
MAP：平均血圧，HR：心拍数，MI size：心筋梗塞範囲，LVEDP：左室拡張末期圧，BW：体重，LV/BW：左心筋重量比，RV/BW：右心筋重量比
*$p<0.01$ 対 sham-veh，†$p<0.05$ 対 sham-veh，‡$p<0.01$ 対 MI-veh，§$p<0.05$ 対 MI-veh



第3図　フェニレフリンあるいはニトロプルシドを投与する前の，安静時の平均血圧．*p<0.01 対 sham-veh，+p<0.05 対 MI-veh．SHR では MI-veh の平均血圧は sham-veh と比べて有意に低かった．また，MI- CAN および MI-ENA の平均血圧はシャム手術群（sham- CAN, sham-ENA）と同等であった．心筋梗塞の SHR において，MI- CAN 群あるいは MI-ENA 群では，MI-veh 群と比べて血圧がむしろ高かった．

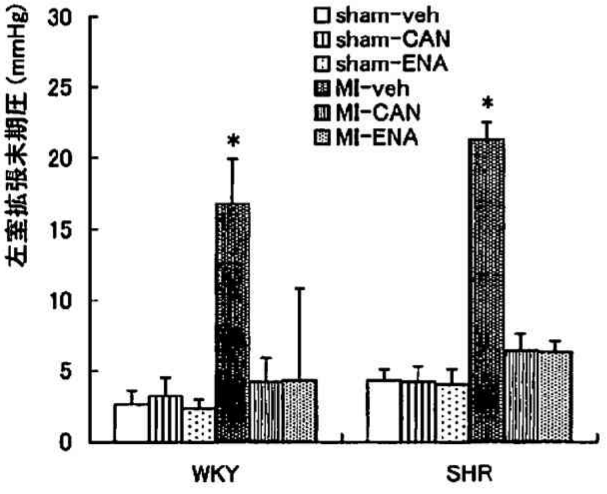
与群と vehicle 群にかかわらず，6群の間に平均血圧の差はなかった（表1，図3）．一方，SHR では MI-veh の平均血圧は sham-veh と比べて有意に低かった．また，MI- CAN および MI-ENA の平均血圧はシャム手術群（sham- CAN, sham-ENA）と同等であった．SHR において，カンデサルタンとエナラプリルとの間で降圧効果に差はなかった．興味深いことに，心筋梗塞の SHR において，MI- CAN 群あるいは MI-ENA 群では，MI-veh 群と比べて血圧がむしろ高かった（表1，図3）．

2．左室拡張末期圧，心筋重量，および心筋梗塞範囲の測定

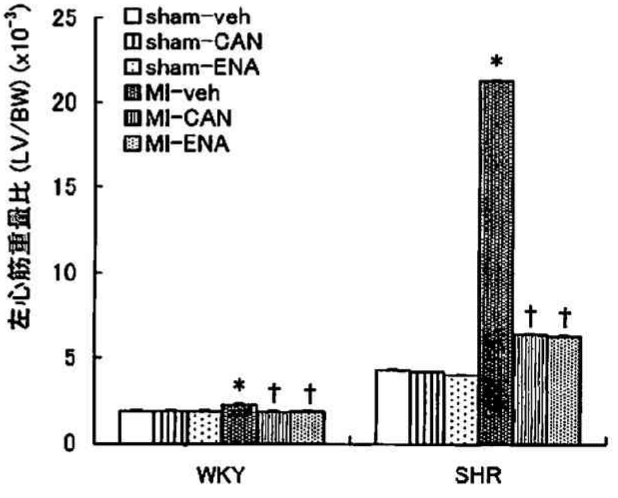
左室拡張末期圧は，WKY でも SHR でも心筋梗塞（MI-veh）群で著明に高かった（図4，表1）．カンデサルタンあるいはエナラプリル投与群の左室拡張末期圧は，シャム手術群と同程度であった．左室重量比（LV/BW）は MI- CAN 群と MI-ENA 群において，MI-veh 群よりも有意に小さかった（表1，図5）．カンデサルタン投与群とエナラプリル投与群との間に差はなかった．

3．腎交感神経活動を指標とする圧受容器反射

昇圧および降圧により得られた MAP- RSNA 関係の実際のデータを丸印でプロットし，ロジスティック・ファンクション・カーブで近似させたグラフの実例を図6に



第4図　左室拡張末期圧．*p<0.01 対 sham-veh．左室拡張末期圧は，WKY でも SHR でも心筋梗塞（MI-veh）群で著明に高かった．カンデサルタン（MI-CAN）あるいはエナラプリル（MI-ENA）投与群の左室拡張末期圧は，シャム手術群と同程度であった．



第5図　体重当りの左室重量比．*p<0.05 対 sham-veh，+p<0.05 対 MI-veh．左室重量比（LV/BW）は MI-CAN 群と MI-ENA 群において，MI-veh 群よりも有意に小さかった．カンデサルタン投与群とエナラプリル投与群との間に差はなかった．

第2表　ウィスター京都ラットにおけるロジスティック・ファンクション・カーブのパラメーター

			P_1	P_2	P_3	P_4
WKY	RSNA	sham-veh	210±7	-0.089±0.006	110±7	3.0±2.1
		sham-CAN	215±4	-0.087±0.003	102±5	1.3±0.9
		sham-ENA	216±3	-0.088±0.003	103±2	0.4±1.2
		MI-veh	168±5*	-0.078±0.005*	105±6	0.5±2.8
		MI-CAN	209±7†	-0.089±0.003†	102±5	1.1±0.6
		MI-ENA	210±6†	-0.088±0.004†	105±5	1.4±1.0
	HR	sham-veh	159±6	-0.086±0.004	110±4	214±5
		sham-CAN	160±8	-0.086±0.003	108±3	214±4
		sham-ENA	163±2	-0.087±0.003	109±4	218±2
		MI-veh	82±2‡	-0.084±0.008*	109±6	241±6‡
		MI-CAN	153±6§	-0.087±0.004†	109±4	214±4§
		MI-ENA	155±4§	-0.088±0.004†	109±4	213±3§

Veh は vehicle，CAN はカンデサルタン，ENA はエナラプリルを表す．
*$p<0.05$ 対 sham-veh，†$p<0.05$ 対 MI-veh，‡$p<0.01$ 対 sham-veh，§$p<0.01$ 対 MI-veh

第3表　高血圧自然発症ラットにおけるロジスティック・ファンクション・カーブのパラメーター

			P_1	P_2	P_3	P_4
SHR	RSNA	sham-veh	134±2	-0.066±0.002	159±4	0.8±0.4
		sham-CAN	133±4	-0.077±0.001	124±1	0.6±0.4
		sham-ENA	139±2	-0.079±0.001	121±2	0.1±0.3
		MI-veh	125±4*	-0.054±0.003*	120±4*	2.0±0.4
		MI-CAN	135±2†	-0.068±0.002†	127±4	1.1±0.5
		MI-ENA	133±3†	-0.069±0.004†	124±3	0.4±0.4
	HR	sham-veh	124±6	-0.074±0.003	146±4	262±21
		sham-CAN	132±6	-0.082±0.005	126±3	289±22
		sham-ENA	137±4	-0.083±0.005	115±3	280±14
		MI-veh	19±4‡	-0.052±0.008*	124±4§	312±16*
		MI-CAN	83±6*‖	-0.074±0.003†	126±1	276±21†
		MI-ENA	89±3*‖	0.075±0.003†	116±2	274±14†

Veh は vehicle，CAN はカンデサルタン，ENA はエナラプリルを表す．
*$p<0.05$ 対 sham-veh，†$p<0.05$ 対 MI-veh，‡$p<0.005$ 対 sham-veh，§$p<0.01$ 対 sham-veh，‖ $p<0.01$ 対 MI-veh

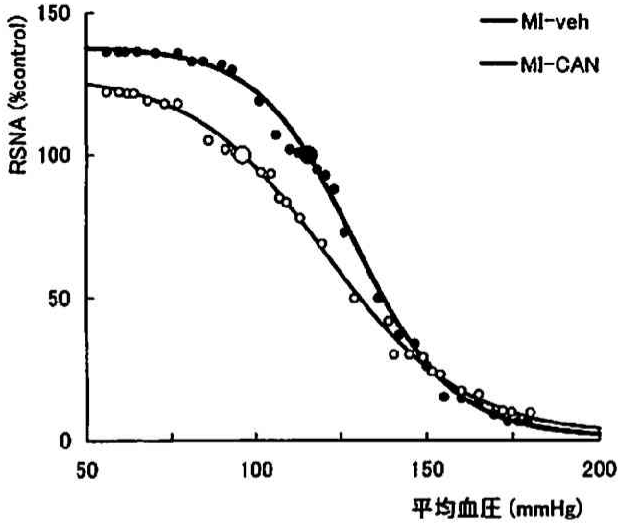
示す（MI-veh のラットと MI-CAN のラット）．

図7は RSNA を指標とする圧受容器反射の曲線を，図8はその感受性（Gmax）を示したものである．ロジスティック・ファンクション・カーブの4つのパラメータを，WKY，SHR に分けて表2，表3に示す．

図7，8に示すように，WKY でも SHR でも，RSNA を指標とする圧受容器反射に関して，MI-veh 群の感受性（Gmax）は sham-veh 群と比べて有意に低下していた（WKY：MI-veh 3.3±0.3 対 sham-veh 4.7±0.4，$p<0.05$．SHR：MI-veh 1.7±0.1 対 sham-veh 2.2±0.1 %control/mmHg，$p<0.05$）．カンデサルタンあるいはエナラプリルを3週間経口投与した群の Gmax は，WKY，SHR ともにシャム手術群と同等であった．カンデサルタンとエナラプリルとの間に，圧受容器反射の感受性の差はみられなかった（図8）．

4．心拍数を指標とする圧受容器反射

図9には HR を指標とする圧受容器反射曲線を，図10にはその感受性（Gmax）を示す．図9，図10のように，SHR はシャム手術群でも Gmax が WKY に比べ

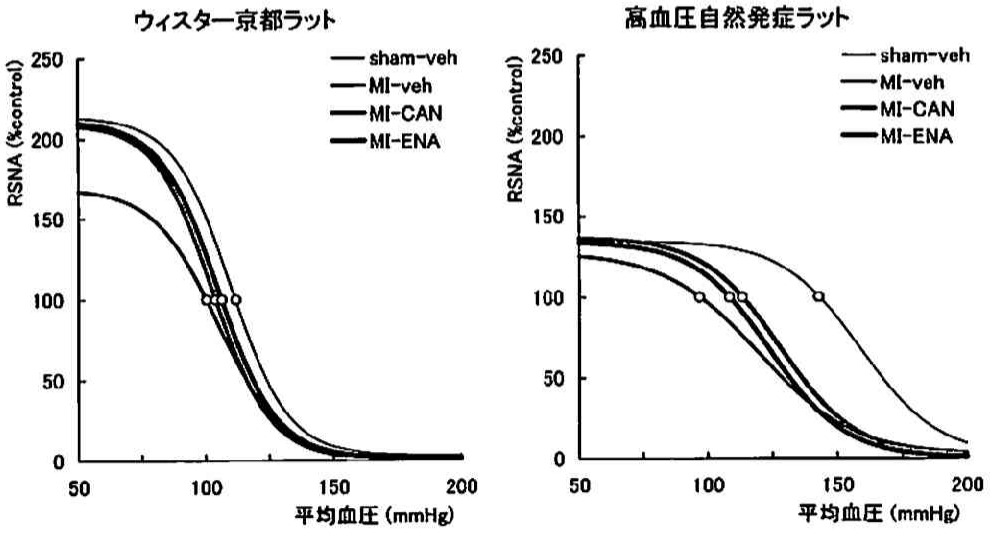


第6図　心筋梗塞＋vehicle投与（MI-veh）された1匹の高血圧自然発症ラット（SHR），および心筋梗塞＋カンデサルタン投与（MI-CAN）された1匹のSHRの，平均血圧-腎交感神経活動（MAP-RSNA）関係．実測データをプロットし，ロジスティック・ファンクション・カーブで近似させた．大きい○あるいは●は安静時の血圧で，その時の腎交感神経活動を100%とした．

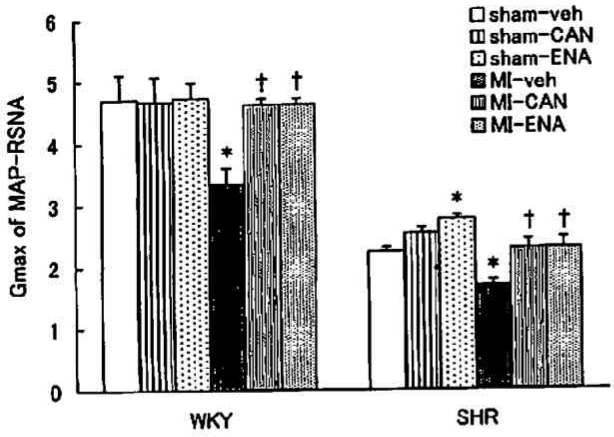
て低下していた（SHR 2.3±0.1，WKY 3.5±0.3 bpm/mmHg，$p<0.01$）．心筋梗塞を合併することで，さらに高度に低下した（SHRのMI-veh 0.3±0.1 bpm/mmHg）．WKYにおいて，カンデサルタン（MI-CAN）あるいはエナラプリル（MI-ENA）を経口投与した群では，Gmaxはシャム手術群と差がなかった．しかし，SHRにおいては，MI-CANとMI-ENAのGmaxは，シャム手術群（sham-veh，sham-CAN，sham-ENA）のレベルより有意に低かった（図10の＊）．カンデサルタンとエナラプリルとの間に差はみられなかった．

5．腎交感神経活動を指標とする圧受容器反射と心拍数を指標とする反射との比較

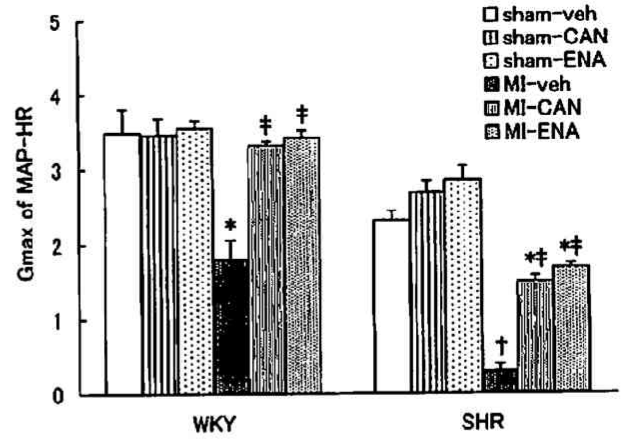
図8と図10を比較すると，WKY，SHRともに，心筋梗塞のvehicle群において，RSNAを指標とする圧受容器反射の障害（図8）よりも，HRを指標とする圧受容器反射の障害（図10）の方が，シャム手術-vehicle群と比較して有意差が大きく，障害の程度がより高度であった．すなわちWKYにおいて，HRを指標とする反射についてMI群対シャム群の差は$p<0.01$であり，



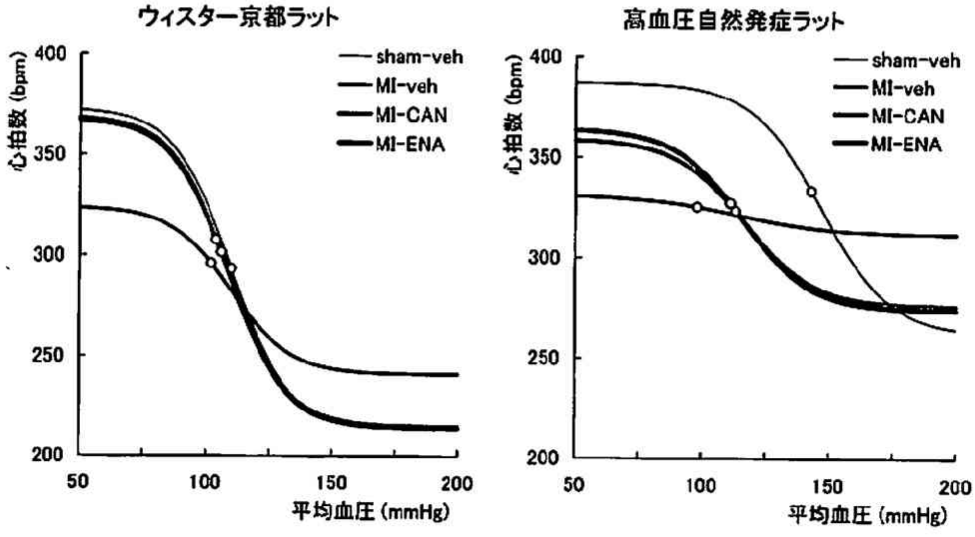
第7図　ウィスター京都ラットおよび高血圧自然発症ラットの腎交感神経活動（RSNA）を指標とする動脈圧受容器反射，すなわち平均血圧-腎交感神経活動（MAP-RSNA）関係を表すロジスティック・ファンクション・カーブ．○は安静時の平均血圧で，その時の腎交感神経活動を100%とする．シャム手術＋カンデサルタン治療群（sham-CAN）およびシャム手術＋エナラプリル治療群（sham-ENA）のカーブは，簡略化のために省いてある．



第8図　ウィスター京都ラット（WKY）および高血圧自然発症ラット（SHR）における，腎交感神経活動（RSNA）を指標とする圧受容器反射の感受性（曲線の傾きの最大値 Gmax＝$-P_1 \times P_2/4$，表2および表3の P_1，P_2を用いて計算）．*p<0.05 対 sham-veh，+p<0.05 対 MI-veh．WKY でも SHR でも，RSNA を指標とする圧受容器反射に関して，MI-veh 群の感受性（Gmax）は sham-veh 群と比べて有意に低下していた．カンデサルタン（MI-CAN）あるいはエナラプリル（MI-ENA）を3週間経口投与した群の Gmax は，WKY，SHR ともにシャム手術群と同等であった．カンデサルタンとエナラプリルとの間に差はみられなかった．



第10図　ウィスター京都ラット（WKY）および高血圧自然発症ラット（SHR）における，心拍数（HR）を指標とする圧受容器反射の感受性．*p<0.01 対 sham-veh，+p<0.005 対 sham-veh，‡p<0.01 対 MI-veh．HR を指標とする圧受容器反射に関しては，SHR はシャム手術群でも Gmax が WKY に比べて低下していた．心筋梗塞を合併することで，さらに高度に低下した（SHR の MI-veh 0.3±0.1 bpm/mmHg）．WKY において，カンデサルタンあるいはエナラプリルを投与した群では，Gmax はシャム手術群と差がなかった．しかし，SHR においては，MI-CAN と MI-ENA の Gmax は，シャム手術群（sham-veh, sham-CAN, sham-ENA）のレベルより有意に低かった（*）．カンデサルタンとエナラプリルとの間に差はみられなかった．



第9図　ウィスター京都ラットおよび高血圧自然発症ラットの心拍数（HR）を指標とする動脈圧受容器反射，すなわち平均血圧-心拍数（MAP-HR）関係を表すロジスティック・ファンクション・カーブ．○は安静時の平均血圧を示す．シャム手術＋カンデサルタン治療群（sham-CAN）およびシャム手術＋エナラプリル治療群（sham-ENA）のカーブは，簡略化のために省いてある．

RSNAを指標とする反射についてMI群対シャム群の差は$p<0.05$であった．SHRにおいても，HRを指標とする反射についてMI群対シャム群の差は$p<0.005$であり，RSNAを指標とする反射についてMI群対シャム群の差は$p<0.05$であった．

さらに図10のごとく，HRを指標とする圧受容器反射の障害に関して，SHRにおけるMI-veh対sham-vehの差は$p<0.005$であり，WKYにおけるMI-veh対sham-vehの差は$p<0.01$であることから，SHRの障害がより高度であった．

考　察

ロジスティック・ファンクション・カーブを用いて，心筋梗塞を合併したSHRおよびWKYにおける，RSNAあるいはHRを指標とする動脈圧受容器反射を解析した．さらに，圧受容器反射の感受性に対する，ARB（カンデサルタン）またはACE阻害薬（エナラプリル）の3週間の経口投与の効果を比較した．12群のラットのデータから得られた知見は次の通りである．

(1) WKY，SHRともに，RSNAを指標とする場合もHRを指標とする場合も，圧受容器反射の感受性（Gmax）は，sham-vehよりもMI-vehで低かった．

(2) WKY，SHRともに，HRを指標とする圧受容器反射の方が，RSNAを指標とする圧受容器反射よりも，心筋梗塞によってより高度に障害された．

(3) WKYにおいて，心筋梗塞によって障害されたRSNAあるいはHRを指標とする圧受容器反射は，ARBまたはACE阻害薬による治療でシャム手術群と同等のレベルまで改善した．

(4) SHRにおいては，心筋梗塞によって障害された，RSNAを指標とする圧受容器反射は，ARBまたはACE阻害薬による治療でsham-vehのレベルまで改善した．

(5) しかし，心拍数を指標とする圧受容器反射の障害は，ARBまたはACE阻害薬による治療によりsham手術群のレベルまでは改善しなかった．

(6) ARBとACE阻害薬の治療効果はほぼ同等だった．

著者の研究室は，高血圧動物において圧受容器反射が障害されていることを示してきた[1-3]．また心筋梗塞や心不全によって動物やヒトの圧受容器反射が障害されることが報告されている[4-7, 14, 16, 21, 22]．Schwartz[5]らは，心筋梗塞患者における圧受容器反射障害の程度と致死的不整脈の発生との間に密接な関連性があることを示した．

それに対する治療として，ACE阻害薬あるいはARBを心筋梗塞後に投与することで心筋リモデリングの抑制や心機能の改善が認められたとする報告[23-25]や，ACE阻害薬の投与で心筋梗塞患者の長期予後が改善したとする報告がある[11, 12, 23]．Deck[26]らは，ACE阻害薬カプトプリルによる治療が，心筋梗塞を伴う正常血圧ラットの，HRを指標とする圧受容器反射を改善させたと報告した．これらの結果から，圧受容器反射障害は心筋梗塞患者の長期予後に対する増悪因子として重要であり，内因性アンジオテンシンIIが圧受容器反射障害に重要な役割を果たしていると考えられる．さらに心筋梗塞ラットの圧受容器反射の改善にはアンジオテンシンII抑制が重要であることが示された．

本研究で，心筋梗塞を合併したSHRにおける，HRを指標とする圧受容器反射の障害はWKYの障害より高度であることが示された．心筋梗塞による圧受容器反射障害が高血圧によって増強され，このことが正常血圧者よりも高血圧患者の方が心筋梗塞後の予後が悪い理由の一つといえる[13, 27]．

心筋梗塞や心筋虚血では交感神経系が興奮しており，副交感神経系の抑制と交感神経系の興奮は心室細動や突然死をひき起こす要因となる[5, 6, 21, 28, 29]．また，ヒトや動物における心筋梗塞後のHRを指標とする圧受容器反射を評価した報告で，圧受容器反射障害の程度と不整脈の発生率や死亡率との間には明らかな関連性が見いだされている[4, 5, 29]．本研究の結果は，これらの報告と合致している．さらに，心筋梗塞ラットではRSNAを指標とする圧受容器反射よりHRを指標とする圧受容器反射の障害の方が高度であったとする本研究のデータから，心筋梗塞による影響は交感神経系よりも副交感神経系の方に，より強く作用したと推察される．

3週間のARBあるいはACE阻害薬の経口投与により，RSNAを指標とする圧受容器反射はシャム手術群と同レベルまで改善したが，HRを指標とする圧受容器反射はシャム手術群のレベルにまで改善しなかった（図8と10）．カンデサルタンまたはエナラプリルでレニン－アンジオテンシン系を遮断したにもかかわらず，なぜ心筋梗塞を合併した高血圧ラット（SHR）で，RSNAを指標とする圧受容器反射とは異なり，HRを指標とする圧受容器反射障害が完全には回復しなかったのかを考察してみたい．心筋梗塞を生じたWKYにおいてもHRを指標とする圧受容器反射の障害がRSNAを指標とする圧受容器反射の障害より高度であったこと，および心筋梗塞を合併したSHRのRSNAを指標とする圧受容器反射がレニン－アンジオテンシン系遮断薬で回復していることを考慮すると，圧受容器反射弓の求心路[1, 16]だ

けでなく，心臓へ向かう遠心性交感神経および遠心性迷走神経にも障害が存在していると考えられる．また，内因性アンジオテンシンIIおよびそれ以外の血管作動物質が遠心性心臓迷走神経に対して何らかの役割をはたしている可能性も推察される．

圧受容器反射を改善することは，腎交感神経活動を抑制することにつながる．著者の研究室のSakataらは[30]，SHRに2週間経口投与したカンデサルタンが，有意な降圧と腎血流量の増加にもかかわらず，腎交感神経活動を抑制することを報告した．また彼らは，WKYと比較してSHRでは血圧と腎交感神経活動との相関の線形性が亢進し，非線形性が低下していること，カンデサルタンは線形性を低下させ，非線形性を増加させることを明らかにした[30, 31]．またMatsuuraらは[32]，SHRの摘出脳幹－脊髄標本という新しい実験系を用いて，カンデサルタンがRVLMニューロン（交感神経中枢）の電気活動を抑制することを報告した．

初期の実験報告では，ARBはブラジキニンや一酸化窒素増加作用がないためうっ血性心不全や心肥大に対する治療効果がACE阻害薬よりも劣るとされていた[33]．予想に反して，本研究においては心筋梗塞ラットに対する圧受容器反射の改善効果はARBとACE阻害薬とでほぼ同等であった．その理由として次のことが考えられる．

(1)内因性アンジオテンシンIIはアンジオテンシン・タイプ1（AT1）受容体を介して圧受容器反射を障害する．ARBは，ACEを介して産生されたアンジオテンシンIIのみならずACEを介さずに（たとえばキマーゼを介して）産生されたアンジオテンシンIIの作用も十分に抑制した．

(2)ARBの慢性投与に伴い増加した内因性アンジオテンシンIIが，心筋梗塞後に発現するといわれるアンジオテンシン・タイプ2（AT2）受容体[34]に作用した．AT2受容体を介する作用としては心筋肥大やリモデリングの抑制が報告されている[35]．本研究においてもMI-CAN群およびMI-ENA群の左室重量は，MI-veh群と比べて有意に小であった（表1，図5）．

(3)*in vitro*の実験において，ARBが存在するとAT1受容体に結合できないアンジオテンシンIIはAT2受容体に結合し，ブラジキニンや一酸化窒素を増加させる[35]．これらの物質は血行動態や圧受容器反射を改善させる効果があると考えられる．

Liu[36]らは，心不全ラットの血行動態に対するARBとACE阻害薬の効果を比較し，同程度の効果がみられたと報告した．また，左室拡張末期容量と駆出率に対するARBの効果が，ブラジキニン受容体拮抗薬とAT2受容体拮抗薬の投与で減弱したことから，Liu[36]らの研究は上記の（2），（3）の機序を支持している．

本研究の結果から，ARBはAT1受容体を遮断する以外の付加的効果を持っていると推定されるが，その機序の解明にはさらなる検討が必要である．

2000年に報告されたELITE IIという大規模臨床試験[37]で，心不全患者に対するARBとACE阻害薬との間に治療効果の差がないことが示された．60歳以上の心不全患者を対象にロサルタンあるいはカプトプリルを平均555日間投与したところ，両群間で死亡率，および突然死あるいは心停止後蘇生ともに有意差がなかった．これは本研究を支持する結果といえる．

2003年に発表されたVALIANTという二重盲検試験では，心筋梗塞発症の10日以内という早期から，1万4千人の患者にARBバルサルタンまたはACE阻害薬カプトプリルを投与し，2年間追跡したところ，死亡率や心血管イベントの発症率について，2つの薬剤は同等だった[38]．本研究から得られたカンデサルタンがエナラプリルと同等に心筋梗塞後ラットの圧受容器反射を改善したという結果は，これら大規模臨床試験の結果を一部説明するものと考えられる．慢性心不全患者2028例に本研究と同じくカンデサルタンを投与したCHARM-Alternative試験では，プラセボ群と比較して，カンデサルタン群では心血管イベントによる死亡および心不全による入院が有意に少なかった[39]．

心筋梗塞後の患者1071例の予後と圧受容器反射の関係を評価したATRAMI試験では，心機能が同等でも，心拍数を指標とする圧受容器反射障害が強い患者ほど突然死や致死的不整脈の発症頻度が高く，明らかに長期生存率が悪かった[40]．この臨床試験の結果も本研究の結果を支持している．

総　括

SHRおよびWKYラットに心筋梗塞を発症させた際の圧受容器反射の変化，およびアンジオテンシン受容体遮断薬あるいはアンジオテンシン変換酵素阻害薬の圧受容器反射に対する効果を比較検討した．

1．心筋梗塞により圧受容器反射は障害されたが，腎交感神経活動よりも心拍数を指標とする圧受容器反射の方がより高度に障害された．つまり，心筋梗塞による影響は交感神経系よりも副交感神経系の方により強く及んだと考えられた．

2．アンジオテンシン受容体遮断薬あるいはアンジオテンシン変換酵素阻害薬はともに心筋梗塞群の腎交感神経活動を指標とする圧受容器反射を，シャム手術群のレベルまで回復させた．一方，SHRの心筋梗塞群において，心拍数を指標とする圧受容器反射の障害は，いずれの降圧薬でも十分には回復しなかった．

3．障害された圧受容器反射に対し，アンジオテンシン受容体遮断薬とアンジオテンシン変換酵素阻害薬とは，ほぼ同等の改善効果を示した．このことから，アンジオテンシン受容体遮断薬にはアンジオテンシン・タイプ1受容体を阻害する以外の有用な効果があることが推測された．

以上の結果から，SHRに心筋梗塞を生じた場合の方がWKYに心筋梗塞を生じた場合に比し，圧受容器反射の障害が高度であること，その障害に対してARBとACE阻害薬はほぼ同等の改善効果を示すことが明らかになった．

本稿を終えるにあたり，御指導と御校閲をいただきました慶應義塾大学医学部内科学教室猿田享男教授に深く感謝いたします．直接指導いただきました慶應義塾大学医学部内科学教室熊谷裕生講師に心から感謝します．本研究に御協力と御助言をいただきました研究室各位に感謝いたします．

本研究の一部は平成7年度文部省科学研究費補助金（奨励研究A）によった．

文　献

1) Ichikawa M, Suzuki H, Kumagai K, Kumagai H, Ryuzaki M, Nishizawa M, Saruta T：Differential modulation of baroreceptor sensitivity by long-term antihypertensive treatment. *Hypertension* 26：425-431, 1995.
2) Kumagai H, Suzuki H, Ryuzaki M, Matsukawa S, Saruta T：Baroreflex control of renal sympathetic nerve activity is potentiated in early phase of two-kidney, one clip Goldblatt hypertension in conscious rabbits. *Circulation Research* 67：1309-1322, 1990.
3) Kumagai H, Averill DB, Ferrario CM：Renal nerve activity in rats with spontaneous hypertension：Effect of converting enzyme inhibitor. *Am J Physiol* 263：R109-R115, 1992.
4) Rovere MTL, Mortara A, Specchia G, Schwartz PJ：Myocardial infarction and baroreflex sensitivity. Clinical studies. *G Ital Cardiol* 22：639-645, 1992.
5) Schwartz PJ, Rovere MTL, Vanoli E：Autonomic nervous system and sudden cardiac death；experimental basis and clinical observation for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 85 (suppl I)：I-77-I-91, 1992.
6) Farrell TG, Paul V, Cripps TR, Malik M, Bennett ED, Ward D, Camm AJ：Baroreflex sensitivity and electrophysiological correlates in patients after acute myocardial infarction. *Circulation* 83：945-952, 1991.
7) DiBona GF, Jones SY, Brooks VL：ANG II receptor blockade and arterial baroreflex regulation of renal nerve activity in cardiac failure. *Am J Physiol* 269：R1189-R1196, 1995.
8) Pilowsky PM, Goodchild AK：Baroreceptor reflex pathways and neurotransmitters：10 years on. *J Hypertens.* 20：1675-1688, 2002.
9) DiBona GF, Jones SY：Sodium intake influences hemodynamic and neural responses to angiotensin receptor blockade in rostral ventrolateral medulla. *Hypertension* 37：1114-1123, 2001.
10) DiBona GF：Nervous kidney. Interaction between renal sympathetic nerves and the renin-angiotensin system in the control of renal function. *Hypertension* 36：1083-1088, 2000.
11) The SAVE Investigators：Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 327：669-677, 1992.
12) Fourth International Study of Infarct Survival (ISIS-4) Collaborative Group. ISIS-4：A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 345：669-685, 1995.
13) Flack JM, Neaton J, Grimm Jr R, Shih J, Cutler J, Ensrud K, MacMahon S：Blood pressure and motality among men with prior myocardial infarction. *Circulation* 92：2437-2445, 1995.
14) Nishizawa M, Kumagai H, Ichikawa M, Oshima N, Suzuki H, Saruta T：Improvement in baroreflex function by an oral angiotensin receptor antagonist in rats with myocardial infarction. *Hypertension* 29 [part 2]：458-463, 1997.
15) Pfeffer MA, Pfeffer JM, Fishbein MC, fletcher PJ, Spadoro J, Kloner RA, Braunwald E：Myocardial infarct size and ventricular function in rats. *Circ Res* 44：503-512, 1979.
16) DiBona GF, Sawin LL：Reflex regulation of renal nerve activity in cardiac failure. *Am J Physiol* 266：R27-R39, 1994.
17) Selye H, Brajusz E, Grasso S, Mendell P：Simple techniques for the surgical occulusion of coronary vessels in the rat. *Angiology* 11：394-407, 1960.
18) Kumagai H, Suzuki H, Matsumura Y, Ryuzaki M, Saruta T：Differential effects of captopril and nicardipine on baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in renal hypertension. *Journal of Hypertension* 10：1485-1491, 1992.

19) Vivaldi MT, Kloner RA, Schoen FJ : Triphenyltetra zolium staining of irreversible ischemic injury following coronary artery occlusion in rats. *Am J Pathol* 121 : 522-530, 1985.
20) Greve G, Soetersdal T : Problems related to infarct size measurements in the rat heart. *Acta Anat* 142 : 366-373, 1991.
21) Creager MA : Baroreceptor reflex function in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 69 : 10G-16G, 1992.
22) Kjellgren O, Gomes JA : Heart rate variability and sensitivity in myocardial infarction. *Am Heart J* 125 : 204-215, 1993.
23) Beckwith C, Munger MA : Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitiors on ventricular remodering and survival following myocardial infarction. *Ann Pharmacother* 27 : 755-766, 1993.
24) Schieffer B, Wireas A, Meybrunn M, Seitz S, Holtz J, Riede UN, Drexler H : Comparative effects of chronic angiotensin-converting enzyme inhibiton and angiotensin II type 1 receptor blokade on cardiac remodeling after myocardial infarction in the rat. *Circulation* 89 : 2273-2282, 1994.
25) Rush JE, Rajfer S : Theoretical basis for the use of angiotensin II antagonists in the treatment of heart failure. *J Hypertens* 11(suppl 3) : S69-S71, 1993.
26) Deck CC, Raya TE, Gaballa MA, Goldman S : Baroreflex control of heart rate in rats with heart failure after myocardial infarction : effects of captopril. *J Pharmacol Exp Ther* 263 : 1424-1431, 1992.
27) Kambara H, Nakagawa M, Kinoshita M, Kawai C : Long-term prognosis after myocardial infarction : univariate and multivariate analysis of clinical characteristics in 1000 patients. *Clin Cardiol* 16 : 872-878, 1993.
28) Hofnloser SH, Klingenheben T, Loo A, Hablawetz E, Just H, Schwartz PJ : Reflex versus tonic vagal activity as a prognostic parameter in patients with sustained ventricular fibrillation. *Circulation* 89 : 1068-1073, 1994.
29) Vanoli E, Ferrari GMD, Stramba-Bdiale M, Hull Jr SS, Foreman RD, Schwartz PJ : Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circ Res* 68 : 1471-1481, 1991.
30) Sakata K, Kumagai H, Osaka M, Onami T, Matsuura T, Imai M, Saruta T : Potentiated sympathetic nervous and renin-angiotensin systems reduce nonlinear correlation between sympathetic activity and blood pressure in conscious spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 106 : 620-625, 2002.
31) Kumagai H, Onami T, Iigaya K, Takimoto C, Imai M, Matsuura T, Sakata K, Oshima N, Hayashi K, Saruta T : Involvement of renal sympathetic nerve in pathogenesis of hypertension. *Kidney and Blood Pressure Regulation. In Contributions to Nephrology* 143 : 32-45, 2004.
32) Matsuura T, Kumagai H, Kawai A, Onimaru H, Imai M, Oshima N, Sakata K, Saruta T : Rostral ventrolateral medulla neurons of neonatal Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 40 : 560-565, 2002.
33) Linz W, Henning R Scholkens BA : Role of angiotensin II receptor antagonism and converting enzyme inhibition in the progression and regression of cardiac hypertrophy in rats. *J Hypertens* 9 (suppl 6) : S400-S40, 1991.
34) Nio Y, Matsubara H, Murasawa S, Kanasaki M, Inada M : Regulation of gene transcription of angiotensin II receptor subtypes in myocardial infarction. *J Clin Invest* 95 : 46-54, 1995.
35) Gohlke P, Pees C, Unger T : AT2 receptor stimulation increases aortic cyclic GMP in SHRSP by a kinin-dependent mechanism. *Hypertension* 31 [part 2] : 349-355, 1998.
36) Liu Y-H, Yang XP, Shaw VG, Nass O, Sabbah HN, Peterson E, Carretero OA : Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists in rats with heart failure. *J Clin Invest* 99 : 1926-1935, 1997.
37) Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B : Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure : randomised trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet 355 : 1582-1587, 2000.
38) Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau J-L, Lars K, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Steven DO, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM : Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 349 : 1893-1906, 2003.
39) Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K : Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors : the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 362 : 772-776, 2003.
40) Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, Marcus FI, Mortara A, Nohara R, Bigger JT, Camm AJ, Schwartz PJ : Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 103 : 2072-2077, 2001.