

高血圧の運動負荷時の血行動態, 血漿カテコラミン, レニン活性へのジルチアゼムの効果

Effects of diltiazem on hemodynamics, plasma catecholamine and renin activity during exercise in hypertension

五十嶋一成
高瀬 凡平
荒川 宏
澁谷 利雄
里村 公生
水野 杏一
栗田 明
中村 治雄

Kazushige ISOJIMA
Bompei TAKASE
Ko ARAKAWA
Toshio SHIBUYA
Kimio SATOMURA
Kyoichi MIZUNO
Akira KURITA
Haruo NAKAMURA

Summary

The effects of diltiazem on hemodynamics, plasma catecholamine and plasma renin activity were studied during treadmill exercise test in 9 cases with moderate essential hypertension.

Diltiazem of 120 mg/day was orally administered for 4 weeks. At maximum exercise, significant decrease in systolic blood pressure (-32 mmHg), heart rate (-16/min), pressure-rate product (-7,883 mmHg/min), plasma norepinephrine (-195 ng/L) and plasma epinephrine (-11 ng/L) were observed; while, diastolic blood pressure, ST depression and plasma renin activity showed no significant change. Also, a significant correlation between systolic blood pressure and plasma norepinephrine ($r=0.57$, $p<0.001$), especially after diltiazem therapy ($r=0.68$, $p<0.001$), was observed.

These findings indicated that diltiazem can reduce the secretion of catecholamine from the sympathetic nerves during exercise in patients with essential hypertension.

Key words

Moderate essential hypertension
Diltiazem

Exercise test

Hemodynamics

Plasma catecholamine

緒 言

高血圧患者に対しては種々の降圧剤が使用され

ているが、最近、カルシウム拮抗薬が第一選択の一つになりつつある。本剤にはニフェジピンをはじめとして多数の製剤があるが¹⁻⁴⁾、そのうちの

防衛医科大学校 第一内科
所沢市並木 3-2 (〒359)

The First Department of Internal Medicine, National Defense Medical College, Namiki 3-2, Tokorozawa 359

Received for publication February 26, 1990; accepted October 2, 1990 (Ref. No. 37-PS113)

一つである塩酸ジルチアゼム⁵⁾の長期経口投与前後における運動負荷時の血行動態, 血漿カテコラミン, 血漿レニン活性に及ぼす影響を調べた研究は少ない。そこで我々は本剤が高血圧患者の運動負荷による血圧上昇に対して有効であるか否かを検討するために, トレッドミルテストを施行し, 上記の項目につき調べた。

対象および方法

器質的な疾患を有さない WHO II 度以上の中等度高血圧患者 9 例 (年齢 35~70 歳) を対象とした。プロトコールは, 最初の 4 週間は血管拡張薬を含むあらゆる降圧剤を中止してコントロールとし, 次の 4 週間は塩酸ジルチアゼム (ヘルベッサ[®], 田辺製薬) 120 mg/日, 分 2 投与 (治療期), その次の 4 週間はプラセボ投与 (プラセボ期) とし, それぞれの終了時にトレッドミルを施行した。

トレッドミル法は服薬約 2 時間後に Ellestad⁶⁾ のプロトコールに従い, Marquette Case 1 を用

い, エンドポイントは symptom-limited とした。トレッドミル施行中, 1 分ごとに血圧を Korotkoff 法にて測定し, 各ステージごとに pressure-rate product (PRP=心拍数×収縮期血圧) を求めた。ST 降下度は最終トレンドグラムの心電図波形から, J 点より 80 msec の降下度を測定した。治療期とプラセボ期はそれぞれコントロール期と同じ運動負荷時間で中止した。

コントロール期, 治療期の安静時およびトレッドミル負荷直後に正中静脈より採血し, 血漿カテコラミンは HPLC 法⁷⁾で, 血漿レニン活性は RIA DCC 法⁸⁾で測定した。

統計処理はコントロール期, 治療期およびプラセボ期は分散分析により処理した後, Duncan's multiple range test 法で 3 群間を比較した。トレッドミル負荷前後は F 検定で処理した後, Student's paired t-test で比較検討した。

結 果

コントロール期とプラセボ期の 2 群間の血行動

Table 1. Hemodynamic and ECG data before and after oral intake of diltiazem (120 mg)

		Before diltiazem	After diltiazem	p value
SBP (mmHg)	At rest	171± 19	163± 21	n. s.
	Max. ex.	224± 20	192± 20	p<0.01
	Δ	+53± 20	+29± 14	p<0.05
DBP (mmHg)	At rest	101± 14	96± 10	n. s.
	Max. ex.	114± 14	104± 10	n. s.
	Δ	+12± 8	+9± 4	n. s.
HR (beats/min)	At rest	80± 8	74± 7	n. s.
	Max. ex.	150± 5	134± 14	p<0.01
	Δ	+70± 11	+60± 11	n. s.
PRP (mmHg/min)	At rest	13,645±1,560	12,020±1,436	p<0.05
	Max. ex.	33,629±3,847	25,746±3,397	p<0.01
	Δ	+19,983±4,081	+13,727±2,954	p<0.01
ST depression (mm)	At rest	0	0	n. s.
	Max. ex.	-1.0±0.5	-0.7±0.7	n. s.

Results are given as mean±SD for 9 subjects.

SBP=systolic blood pressure; DBP=diastolic blood pressure; HR=heart rate; PRP=pressure-rate product; Max. ex.=maximum exercise; Δ=maximum exercise - at rest; n.s.=not significant.

態において、統計上有意の差はなかった。コントロールとプラセボのみなので再現性があるとは言えないが、治療期との対照には適当と考えられる。よってコントロール期と治療期との間で比較検討した。

1. 塩酸ジルチアゼムの安静時および運動最大負荷時における血行動態、心電図の変化 (Table 1)

1. 収縮期血圧 (Fig. 1)

収縮期血圧は安静時において、塩酸ジルチアゼム投与前は 171 ± 19 mmHg, 投与後は 163 ± 21 mmHg と低下傾向にあったが、有意差はなかった。最大負荷時は投与前 224 ± 20 mmHg, 投与後 192 ± 20 mmHg で、投与後の値が有意 ($p < 0.01$) に低かった。またその変化度を比較すると有意差 ($p < 0.05$) が認められた。

2. 拡張期血圧

拡張期血圧は、安静時においては、投与前 101 ± 14 mmHg, 投与後 96 ± 10 mmHg で投与による影響はほとんどなく、最大負荷時における値も、投与前 114 ± 14 mmHg, 投与後 104 ± 10 mmHg で、有意差はなかった。

3. 心拍数 (Fig. 2)

心拍数は安静時の投与前 80 ± 8 /分, 投与後 74 ± 7 /分 と減少傾向をみたが、有意差はなかった。最大負荷時は投与前 150 ± 5 /分, 投与後 134 ± 14 /分で、後者で有意差 ($p < 0.01$) をもって低かった。すなわち本剤には心拍数を多少減少させる作用があった。

4. Pressure-rate product (PRP) (Fig. 3)

運動負荷前の値は、投与前 $13,645 \pm 1,560$ mmHg/分 に比し、投与後 $12,020 \pm 1,436$ mmHg/分 と有意に低く ($p < 0.05$)、また最大負荷時の投与前 $33,629 \pm 3,847$ mmHg/分 に比し、投与後 $25,746 \pm 3,397$ mmHg/分 と低く、両者の間に有意差があった ($p < 0.01$)。すなわち本剤投与により、PRP の上昇が有意に抑制された。

5. ST 降下度

ST 降下度は投与前 -1.0 ± 0.5 mm, 投与後 -0.7 ± 0.7 mm と有意差はなかった。

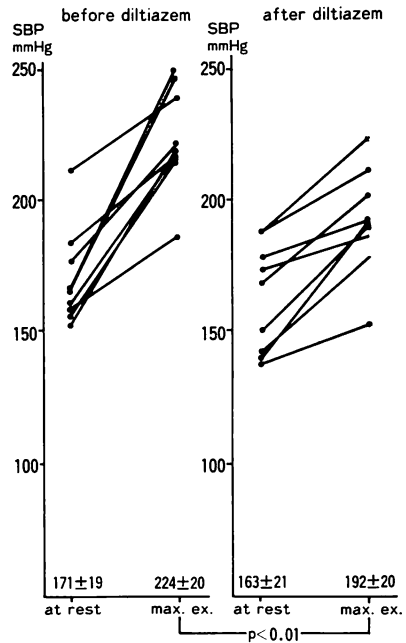


Fig. 1. Systolic blood pressure (SBP) responses to treadmill exercise in 9 patients with moderate hypertension before and after 4 weeks of diltiazem therapy.

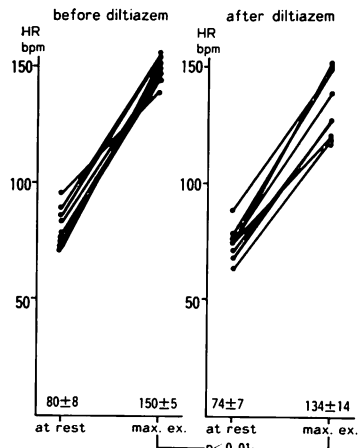


Fig. 2. Heart rate (HR) responses to treadmill exercise in 9 patients with moderate hypertension before and after 4 weeks of diltiazem therapy.

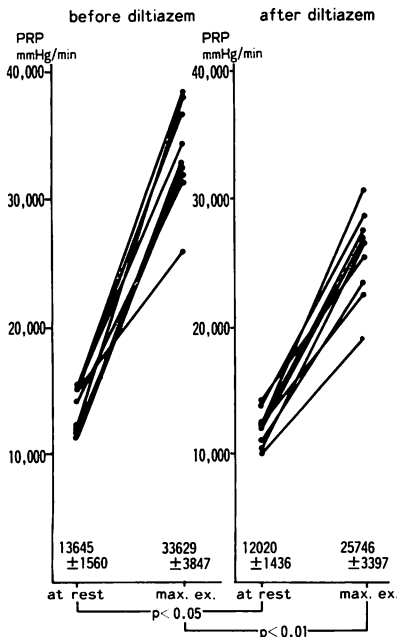


Fig. 3. Pressure-rate product (PRP) responses to treadmill exercise in 9 patients with moderate hypertension before and after 4 weeks of diltiazem therapy.

2. 塩酸ジルチアゼム投与前後の安静時および運動最大負荷時における血漿カテコラミンおよび血漿レニン活性の変化 (Table 2)

1. ノルエピネフリン (Fig. 4)

ノルエピネフリンは安静時の投与前 259 ± 129 ng/l, 投与後 234 ± 76 ng/l に有意差はなかった. 最大負荷時には, 投与前 501 ± 261 ng/l, 投与後 342 ± 140 ng/l で, 有意にその分泌が抑制され ($p < 0.05$), その変化度も有意に抑制された ($p < 0.01$).

2. エピネフリン

エピネフリンは安静時の投与前 17 ± 15 ng/l, 投与後 14 ± 10 ng/l と有意差がなかった. 最大負荷時は, 投与前 27 ± 15 ng/l, 投与後 16 ± 11 ng/l と, 有意に抑制され ($p < 0.01$), その変化度も有意であったが ($p < 0.05$), いずれも正常範囲の変化であった.

3. 血漿レニン活性

血漿レニン活性は, 安静時の値は投与前 0.9 ± 0.3 ng/ml/h, 投与後 1.0 ± 0.4 ng/ml/h で, 投薬による影響はほとんどなく, 最大負荷時における値でも, 投与前 1.3 ± 0.5 ng/ml/h, 投与後 1.5 ± 0.7 ng/ml/h で有意差はなかった.

3. 収縮期血圧とカテコラミンとの関係

1. 収縮期血圧と全例におけるノルエピネフリン

Table 2. Plasma catecholamine and renin activity before and after oral intake of diltiazem (120 mg)

		Before diltiazem	After diltiazem	p value
Norepinephrine (ng/l)	At rest	259 ± 129	234 ± 76	n. s.
	Max. ex.	501 ± 261	342 ± 140	$p < 0.05$
	Δ	$+242 \pm 165$	$+108 \pm 81$	$p < 0.01$
Epinephrine (ng/l)	At rest	17 ± 15	14 ± 10	n. s.
	Max. ex.	27 ± 15	16 ± 11	$p < 0.01$
	Δ	$+9 \pm 8$	$+1 \pm 3$	$p < 0.05$
Plasma renin activity (ng/ml/h)	At rest	0.9 ± 0.3	1.0 ± 0.4	n. s.
	Max. ex.	1.3 ± 0.5	1.5 ± 0.7	n. s.
	Δ	$+0.4 \pm 0.3$	$+0.5 \pm 0.3$	n. s.

Results are given as mean \pm SD for 9 subjects. Abbreviations: see Table 1.

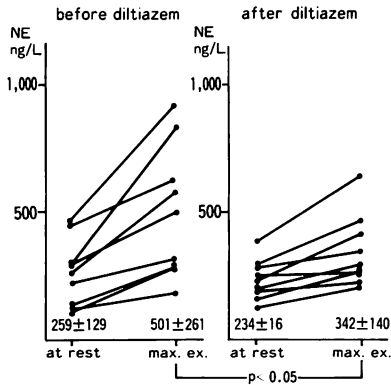


Fig. 4. Norepinephrine (NE) responses to treadmill in 9 patients with moderate hypertension before and after 4 weeks of diltiazem therapy.

ン(すなわち運動負荷前後および塩酸ジルチアゼム投与前後)との関係は **Fig. 5** に示すごとく、 $r = 0.57$ と有意な相関があった ($p < 0.001$)。

2. 収縮期血圧と塩酸ジルチアゼム投与後のエピネフリンとの関係は、**Fig. 6** に示すごとく、 $r = 0.68$ と有意な相関があった ($p < 0.002$)。

3. 収縮期血圧とエピネフリンとの間には有意な相関は認められなかった。

考 察

高血圧患者における塩酸ジルチアゼムの血行動態および心電図に及ぼす影響については、トレッドミル前における影響と、トレッドミル最大負荷時に対する影響を分けて判断する必要がある。

まずトレッドミル前における影響は **Table 1** に示したごとく、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数に影響はなく、PRP の低下が認められた。これに対し、本剤投与後に投与前と同じ時間までトレッドミルを行なった際には、収縮期血圧、心拍数、PRP は有意に低下し、拡張期血圧、ST 降下度には影響がなかった。

また本剤による薬剤投与後の変化度では、収縮期血圧、PRP の上昇度が有意に抑制されたが、拡張期血圧、心拍数には影響はなかった。

以上の結果は、塩酸ジルチアゼムの投与量が 120 mg/日 と少量であることによるかもしれない。これまで報告された高血圧症患者に対する本剤の有用度の成績で、90 mg/日 では安静時の血圧には有意差がなかったが、180 mg/日 に増量すると、有意差が認められている⁹⁻¹¹⁾。しかし虚血性心疾患における狭心発作に対しては、90～

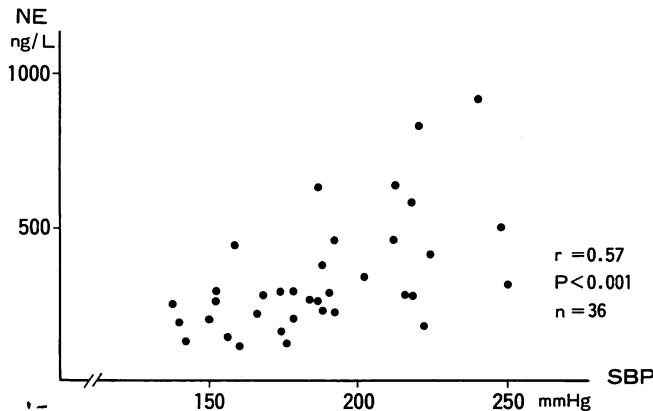


Fig. 5. Relationship between systolic blood pressure (SBP) and norepinephrine (NE) in 9 patients with moderate hypertension.

All the 36 data include those at rest and during maximum treadmill exercise before and after diltiazem therapy.

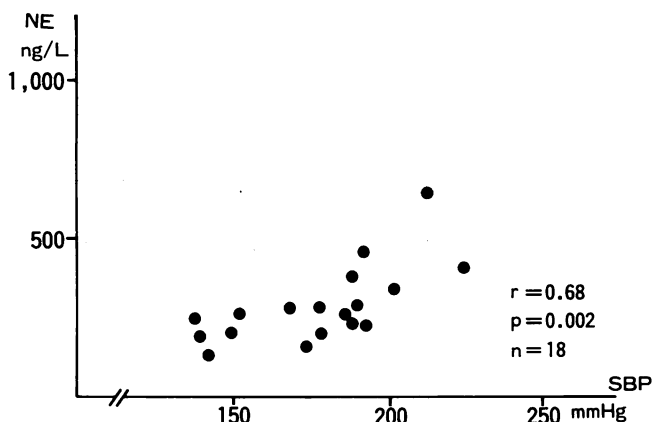


Fig. 6. Relationship between systolic blood pressure (SBP) and norepinephrine (NE) in 9 patients with moderate hypertension.

All the 18 data include those at rest and during maximum treadmill exercise after diltiazem therapy.

120 mg/日でも有効であると報告されている¹²⁻¹⁵。したがって血圧低下を伴わず狭心症発作に効果があるため低血圧状態のことが多い虚血性心疾患において、むしろ本剤を使用し得るという利点がある。

今回の結果では、運動負荷時における血圧の上昇に対して、塩酸ジルチアゼム 120 mg/日によっても、収縮期血圧の上昇を抑制し得るという効果がみられた。Yamakado ら¹⁶、Yamauchi ら¹⁷も、本剤 180 mmHg/日で、同様の効果があったと報告している。

塩酸ジルチアゼムは血漿ノルエピネフリン濃度に対して有意の抑制を示した。エピネフリン濃度に対しても効果があったが、その変化は正常範囲にあった。その理由は、今回の測定に、HPLC法⁷で分離し、酸化して生じたトリヒドロキシインドール (THI) 誘導体を蛍光比色する方法 (THI 法) を用いたことによる可能性がある。もしそれを改良した Renizini-Miura の方法を用いていれば、さらに鋭敏な反応が認められたかもしれない¹⁸。

収縮期血圧とカテコラミンとの相関について、水野ら¹⁹は健常者でエピネフリン、およびノルエピネフリンと収縮期血圧、PRP の各々に有意な

正相関をみたと報告している。今回の我々のデータでも、高血圧患者において、同様に収縮期血圧とノルエピネフリンとの間に有意な相関があり、特に塩酸ジルチアゼム治療後により良い相関がみられた。

塩酸ジルチアゼムの血漿カテコラミン分泌抑制効果のメカニズムは、今回の臨床データでは不明である。Hiwatari ら²⁰はカテコラミン分泌の実験に用いられる副腎へのカルシウム拮抗薬の作用をみており、確かにカテコラミン分泌は抑制されるが、分泌抑制に必要なカルシウム拮抗薬の濃度は極めて高く、通常の治療に用いる濃度とは比較にならないと述べている。同じような方法で山口ら²¹は、やはり塩酸ジルチアゼムの副腎からのカテコラミンの分泌抑制があると報告している。

なお、血漿カテコラミンは、運動負荷時、神経末端から分泌されることが知られており、本剤にもその分泌抑制効果があることを考慮しなければならない。Zelis ら²²、Wolchinsky ら²³は、塩酸ジルチアゼムは神経末端からのカテコラミン分泌に対し抑制効果があると述べている。今回のデータで、安静時に比べ、運動負荷時に血漿カテコラミン値が投薬によってより一層低下したことは、一般に運動時には交感神経系が活性化されるの

で、本剤も神経系からのカテコラミン分泌抑制を有することが考えられる。

要 約

中等度本態性高血圧患者 9 例における運動負荷時の血行動態、およびその前後の血漿カテコラミン、レニン活性を測定し、塩酸ジルチアゼムの効果について検討した。塩酸ジルチアゼム 120 mg/日、4 週間投与で、最大負荷時に収縮期血圧は -32 mmHg、心拍数は -16 /分、pressure-rate product は $-7,883$ mmHg/分、ノルアドレナリンは -195 ng/l、アドレナリン -11 ng/l と抑制されたが、拡張期血圧、心電図、レニン活性には変化がなかった。ノルアドレナリンと収縮期血圧の相関は $r=0.57$, $p<0.001$ 、特に塩酸ジルチアゼム投与後は $r=0.68$, $p=0.002$ と、有意な相関があった。

以上より、塩酸ジルチアゼムには、血管拡張作用とともに adrenergic cardiovascular stimulation を減弱する結果、ノルアドレナリンの分泌を抑制する作用も存在することが示唆され、降圧剤としても有用であることが証明された。

文 献

- 1) Murakami M, Murakami E, Taketoshi N, Tsuchiya M, Onoe T, Takeuchi N, Funatsu T, Hara S, Ishise S, Mifune J, Maeda M: Antihypertensive effect of 4 (-2-nitrophenyl)-2, 6-dimethyl-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylic acid dimethyl-ester (nifedipine, Bay a 1040), a new coronary dilator. *Jpn Heart J* **13**: 128-135, 1972
- 2) Ikeda M: Double blind studies on diltiazem in essential hypertensive patients receiving thiazide therapy. *in Diltiazem Hakone Symposium.* (ed by Bing RJ), Excerpta Medica, Amsterdam, 1979, pp. 243-253
- 3) Hoffmann P: Behandlung der Koronardurchblutungsstörungen mit Isoptin in der Praxis. *Med Klin* **59**: 1387-1391, 1964
- 4) 井出 肇, 村尾 誠, 鈴木重男, 五十嵐文記, 石山 司浪, 酒井良隆, 久世彰彦, 矢口 慧, 桑島 核, 高堀 昂, 下村寿太郎, 佐々木 彰, 横田康正, 今 寛: 脳血管障害患者に対する 1, 4-dihydropyridine 誘導体, YC-93 (塩酸ニカルジピン) の臨床効果につ

いて。基礎と臨床 **13**: 1232-1238, 1979

- 5) Sato M, Nagao T, Yamaguchi I, Nakajima H, Kiyomoto A: Pharmacological studies on a new 1, 5-benzothiazepine derivate (CRD-401). I. Cardiovascular actions. *Arzneim-Forsch/Drug Res* **21**: 1338-1343, 1971
- 6) Ellestad MH, Wan KC: Predictive implications of stress testing: Follow-up of 2700 subjects after maximum treadmill stress testings. *Circulation* **51**: 363-369, 1975
- 7) Hjerdahl P: Catecholamine measurements by high-performance liquid chromatography. *Am J Physiol* **247**: E13-E20, 1984
- 8) 荻原俊男, 西 啓子, 円山アンナ, 中 透, 中丸光昭, 宮井 潔, 熊原雄一, 岩永圭市: ガンマー・コート [²⁵I] PRA Kit の基礎的検討ならびに臨床応用. *ホルモンと臨床* **28**: 63-69, 1980
- 9) 依藤 進, 河合喜孝, 荒見三郎, 生駒貞嗣, 川森一憲, 国重 宏, 吉良康男, 黒瀬均二, 松岡 彰, 酒井 章, 岩坂寿二, 高宮隆俊, 中尾訓久, 廣内 恒, 山田重信, 伊藤文雄: 本態性高血圧患者に対する塩酸ジルチアゼム (ヘルベッサ錠) の降圧効果. 二重盲検交叉法による placebo との比較対照試験. *臨床成人病* **9**: 893-907, 1979
- 10) 渡辺 務, 山崎 昇, 小川宏一, 小林 正, 鈴木与志和, 伊藤隆之, 伴 昌明, 加藤伸勝: 本態性高血圧症に対する diltiazem (Herbesser®) の臨床効果. 単独治療における reserpine との二重盲検群間比較試験. *医学のあゆみ* **120**: 854-871, 1982
- 11) 池田正男, 荒川規矩男, 稲垣義明, 荻野耕一, 尾前照雄, 梶原長雄, 金子好宏, 木川田隆一, 岸本道太, 国府達郎, 武田忠直, 吉永 馨, 佐久間昭, 夏目隆史: 本態性高血圧症に対する diltiazem (Herbesser®) の有用性, thiazide 剤併用療法における propranolol に対する二重盲検群間比較試験. *医学のあゆみ* **121**: 221-246, 1982
- 12) Pool PE, Seagren SC, Donnanno JA, Sale AF, Dennish GW: The treatment of exercise-inducible chronic stable angina with diltiazem: Effect on treadmill exercise. *Chest* **78**: 234-238, 1980
- 13) Kimura E, Kishida H: Treatment of variant angina with drugs: A survey of 11 cardiology institutes in Japan. *Circulation* **63**: 844-848, 1981
- 14) Rosenthal SJ, Ginsburg R, Lamb IH, Baim DS, Schroeder JS: Efficacy of diltiazem for control of symptoms of coronary arterial spasm. *Am J Cardiol* **46**: 1027-1032, 1980
- 15) Pepine CJ, Feldman RL, Whittle J, Curry C, Conti CR: Effect of diltiazem in patients with variant angina: A randomized double-blind trial. *Am Heart J* **101**: 719-725, 1981

- 16) Yamakado T, Oonishi N, Kondo S, Noziri A, Nakano T, Takezawa H: Effects of diltiazem on cardiovascular responses during exercise in systemic hypertension and comparison with propranolol. *Am J Cardiol* **52**: 1023-1027, 1983
- 17) Yamauchi K, Furui H, Taniguchi N, Sotobata I: Effects of diltiazem hydrochloride on cardiovascular response, platelet aggregation and coagulation activity during exercise testing in systemic hypertension. *Am J Cardiol* **57**: 609-612, 1986
- 18) 佐々木雅人, 梅田照久, 佐藤辰男: カテコールアミン (CA). *日本臨床* **47**: 1155-1160, 1989
- 19) 水野 康, 久田澄夫, 菱田 仁, 岡島智志, 野村雅則, 宮城 裕, 和田正敏, 大橋 進, 近藤 武, 勅使河原敬明, 金子堅三, 洞庭賢一, 重村元嗣, 船川直洋, 酒井泰彦, 長坂顕雄: 運動負荷時の血中 catecholamine および renin-angiotensin-aldosterone 系に関する研究心血管系反応との対比. *日内会誌* **69**: 174, 1980
- 20) Hiwatari M, Taira N: Differential effects of D 600 on release of catecholamine by acetylcholine, histamine, tryamine and by cyclic AMP from canine adrenal medulla. *Jpn J Pharmacol* **28**: 671-680, 1980
- 21) 山口 勲, 秋本芳明, 西山信右, 佐藤匡徳, 中島宏通, 清本昭夫: ネコ副腎からの catecholamine 分泌に対する diltiazem の作用. *日薬理誌* **78**: 501-509, 1981
- 22) Zelis R, Wichmann T, Starke K: Inhibition by diltiazem of norepinephrine release from sympathetic nerves in the rabbit pulmonary artery. *Pharmacol* **31**: 268-277, 1985
- 23) Wolchinsky C, Zsoter TT: The effect of diltiazem on noradrenaline release. *Br J Pharmacol* **85**: 387-393, 1985