

平成 24 年 4 月社名変更(平成 23 年 11 月改訂)

エナラプリルマレイン酸塩錠の薬効薬理

緒言

エナラプリルマレイン酸塩錠の主薬であるエナラプリルマレイン酸塩の抗高血圧作用に関して、2 腎型腎性高血圧ラットを用いて、単回および 3 週間連続経口投与時の降圧作用について検討したので、その結果を報告する。

実験材料および実験方法

1. 薬物

被験薬としてエナラプリルマレイン酸塩を、また、比較対照薬として、カプトプリルおよびリシノプリルを用い、いずれの薬物も投与容量が 5mL/kg となるように調製して使用した。

2. 動物

5 週齢の雄性 SD 系ラット（日本 SLC）を購入後、室温 22±2℃、湿度 55±10%、照明時間 8:00～20:00 の飼育室で飼育した。なお、動物は約 1 週間の予備飼育を行って環境に馴化させ、健康状態を確認後に 6 週齢で以下の 2 腎型腎性高血圧ラット作製の処置を施した。

動物をエーテル麻酔下で左側腹部を切開し、左腎動脈に銀製クリップ（クリップ巾：1.5mm、スリット巾：0.2mm）をかけた。対側腎は無処置のまま残し、術後 6～9 週間を経て間接的測定で収縮期血圧が 180mmHg 以上を示す動物を実験に使用した。

3. 実験方法

(1) 単回経口投与

エーテル麻酔下でポリエチレンチューブを大腿動脈から腹部大動脈内に逆行性に挿入し、このチューブを背部皮下を通して頸背部から体外に導いた。チューブ内をヘパリン加生理食塩液（500U/mL）で満たし、密栓後動物をケージに戻した。翌日、動物にハーネスを装着し、動脈に挿入したチューブをケージの上部に取り付けた防水型回転接続装置につなぎ、さらに連続フラッシュシステム（C.S.F.）および圧トランスデューサーの順に接続した。凝血阻止のために 0.22%滅菌生理食塩水をマイクロポンプを用いて、1mL/hr の速度で C.S.F.を介してチューブ内に注入した。平均動脈圧（MBP）は薬物経口投与前と投与後 1、2、4、6、8 及び 24 時間目に記録した。

(2) 3 週間連続経口投与

尾動脈収縮期血圧（SBP）を間接法により測定した。動物を加温（35℃、14 分間）後、Rat-Mouse Manometer-Tachometer（TK-350、ユニコム）を用いて測定した。なお、SBP の測定は投与前日ならびに投与期間の第 1 日、第 4 日、第 7 日、第 10 日、第 14 日、第 17 日および第 21 日目に実施し、投与期間中の測定は薬物投与約 4 時間後に行った。

4. 統計処理

コントロール群と各薬物投与群の血圧値について、Bartlett の等分散検定を行った後、一元配置分散分析 (ANOVA) または Kruskal-Wallis の順位和検定を行い、 $p < 0.05$ で差のある場合に Tukey の多重比較法を用いた。

実験結果

1. 単回経口投与時の降圧作用

コントロール群の MBP は、179.0mmHg から 187.0mmHg の範囲を示した。これに対していずれの ACE 阻害剤も用量に依存した血圧下降作用を示した。エナラプリルマレイン酸塩 (1mg/kg および 3mg/kg) は、いずれの用量においても投与後 4 時間で最大血圧下降がみられ、投与前と比較して各々 31.7mmHg および 63.0mmHg であり、24 時間後においても有意な血圧下降が持続した。しかし、エナラプリルマレイン酸塩のその効果はカプトプリルよりは強いものの、リシノプリルよりは弱かった (図 1 ~ 図 3)

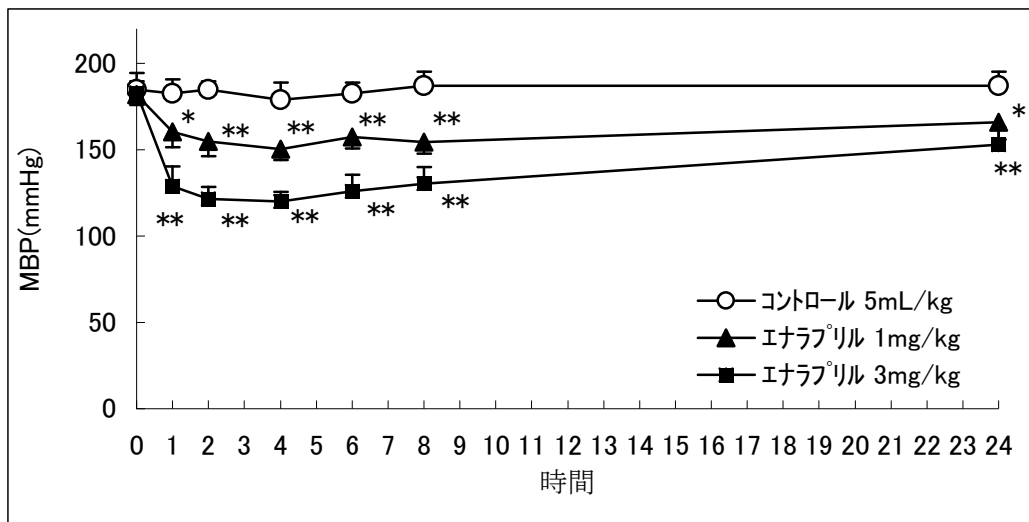


図 1 2 腎型腎性高血圧ラットにおけるエナラプリルマレイン酸塩
単回経口投与時の降圧作用

*, ** : $p < 0.05, 0.01$ vs コントロール

(ANOVA または Kruskal-Wallis/Tukey の多重比較法)

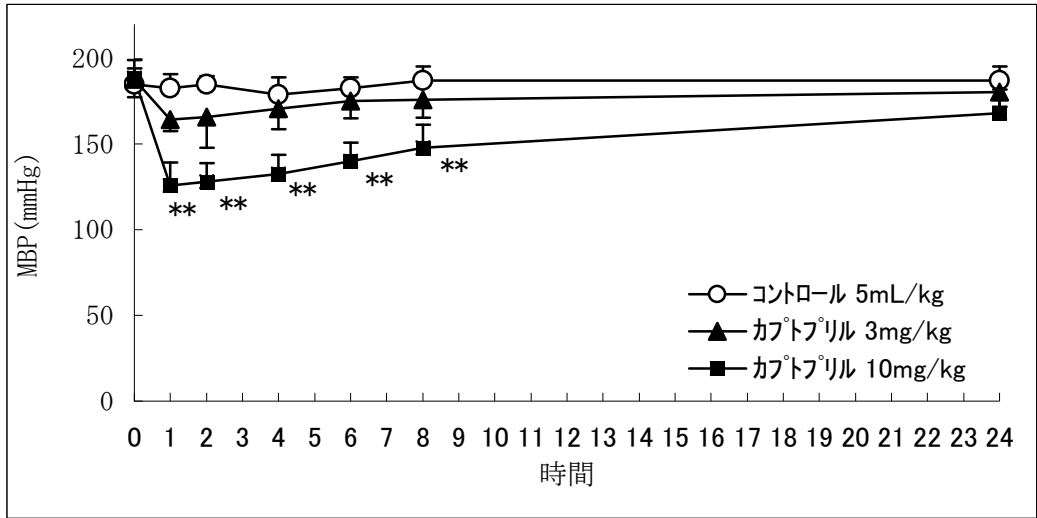


図2 2腎型腎性高血圧ラットにおけるカプトプリル単回経口投与時の降圧作用

** : $p < 0.01$ vs コントロール

(ANOVA または Kruskal-Wallis/Tukey の多重比較法)

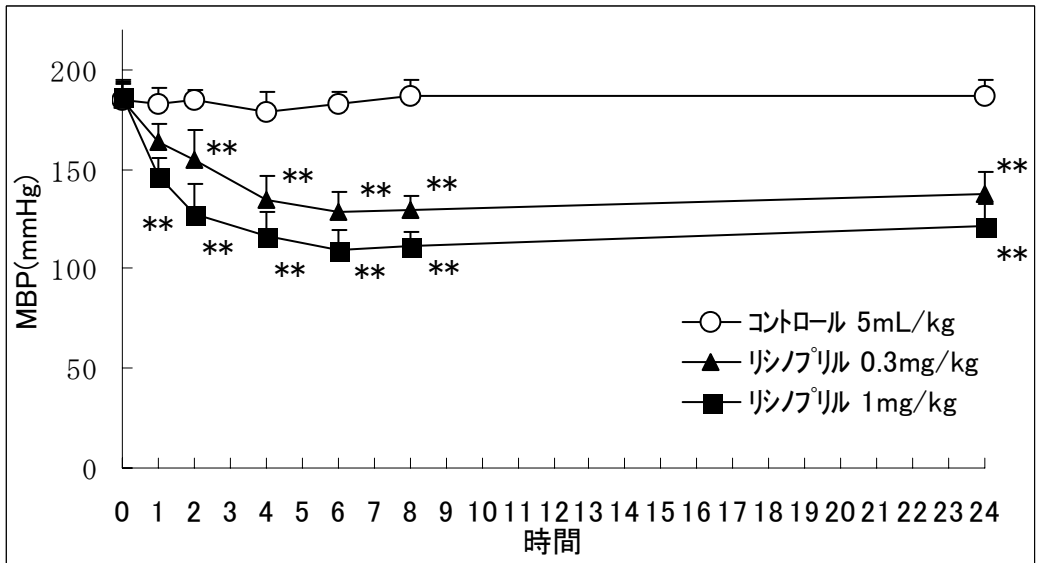


図3 2腎型腎性高血圧ラットにおけるリシノプリル単回経口投与時の降圧作用

** : $p < 0.01$ vs コントロール

(ANOVA または Kruskal-Wallis/Tukey の多重比較法)

2. 3週間連続経口投与時の降圧作用

コントロール群のSBPは、試験期間を通して209.2mmHgから224.6mmHgの範囲を示した。これに対していずれのACE阻害剤も有意な血圧下降作用を示した。エナラプリルマレイン酸塩(3mg/kg/day)は、投与第1日目より有意な血圧下降作用を示し、その作用は投与期間中安定であった(149.6mmHg~162.8mmHg)。カプトプリル(10mg/kg/day)も投与第1日目はエナラプリルマレイン酸塩と同程度の血圧下降を示したが、投与の継続に伴ってその作用は減弱する傾向がみられた。一方、リシノプリル(1mg/kg/day)は、最も強い降圧効果を示し、投与期間中安定したものであった(121.2mmHg~134.6mmHg)(図4)。

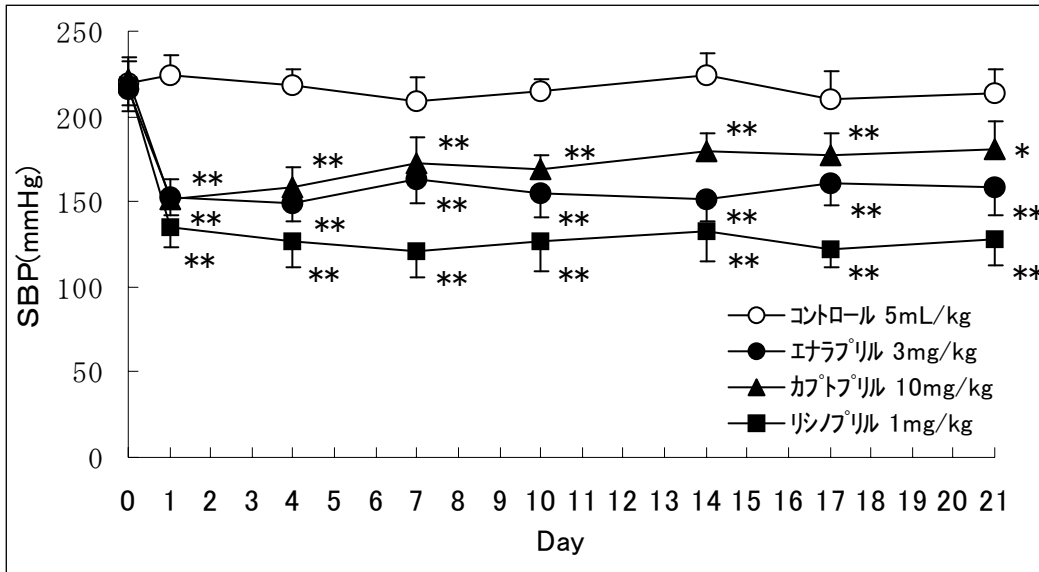


図4 2腎型腎性高血圧ラットにおける3種のACE阻害剤
3週間連続経口投与時の降圧作用

*, ** : p<0.05, 0.01 vs コントロール

(ANOVA または Kruskal-Wallis/Tukey の多重比較法)