

腎性高血圧症に対する Angiotensin I converting
enzyme inhibitor (SQ 14225) の使用経験

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任：吉田 修教授)

松田 公志・林 正健 二
寺地 敏郎・岡田 裕作
岡部 達士郎・川村 寿一
吉田 修

京都大学医学部第2内科学教室 (主任：井村裕夫教授)

池田 文武・河野 剛

ANTIHYPERTENSIVE EFFECT OF THE ORALLY-ACTIVE
CONVERTING ENZYME INHIBITOR (SQ 14225)
IN RENAL HYPERTENSIONTadashi MATSUDA, Kenji RINSHO, Toshiro TERACHI, Yusaku OKADA,
Tatsushiro OKABE, Juichi KAWAMURA and Osamu YOSHIDA*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University**(Director: Prof. O. Yoshida, M. D.)*

Fumitake IKEDA and Tsuyoshi KONO

*From the Second Division of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyoto University**(Director: Prof. H. Imura, M. D.)*

Three hypertensive patients with plasma renin hyperactivity were treated with orally-active inhibitor of angiotensin I converting enzyme, SQ 14225. In two patients, case 1 and 3, surgical therapy was not indicated according to the renal vein renin determination. In the other patient, case 2, right partial nephrectomy was carried out, but the arterial blood pressure failed to fall for several months after the operation.

In response to first oral administration of 100 mg of SQ 14225, arterial blood pressure decreased from 168/106 to 120/84 mmHg in case 1, from 166/88 to 106/76 mmHg in case 2, from 184/84 to 130/64 mmHg in case 3, and the effect continued for almost 5 hours. Plasma renin activity increased, while plasma aldosterone decreased.

In response to long-term oral administration of SQ 14225 (75~150 mg/day), urinary sodium excretion increased in case 1 and 2, but serum potassium showed no remarkable change. As unexpected side effects of SQ 14225, case 2 showed orthostatic hypotension and case 3 taste disturbance.

緒 言

レニン依存性高血圧症に対し, angiotensin I converting enzyme inhibitor (CEI) は, 新しい降圧剤

として近年注目を集めている. なかでも最近開発された SQ 14225 は, 経口投与の可能な CEI としてすでに活発な臨床試験が開始されている. われわれは, 3例の腎性高血圧症に対し SQ 14225 投与の臨床経

験を得たので報告する。

症 例

症例1：30歳，男性。

主 訴：高血圧，蛋白尿。

既往歴：小児期に腎盂腎炎を4～5回くりかえした。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1975年秋，健康診断にて高血圧，蛋白尿を指摘され，他院にて精査，加療を受けた。1978年7月，収縮期圧 220 mmHg となり，めまいも生じ，他院にて精査の結果，左萎縮腎，腎性高血圧症と診断された。1978年11月27日当科入院す。

入院時現症：身長 166 cm，体重 66 kg，血圧， $185 \pm 1.5/125 \pm 1.0$ mmHg (mean $\pm$ S.E.)。そのほかには，右鼠径ヘルニアを認める以外，理学的に異常所見なし。

血液生化学検査：一般検血，肝機能に異常なし。BUN 17 mg/dl，血清クレアチニン 1.7 mg/dl，血清尿酸 5.0 mg/dl，Na 139 mEq/L，K 3.9 mEq/L，Cl 107 mEq/L。

PSP 試験：15 分値 15%，120 分値 52%。

クレアチニン・クリアランス：48.6 ml/min。

尿検査：ズルフォサルチル酸試験で(卅)の蛋白尿を認める以外，尿沈渣に異常所見なし。

X 線検査：IVP にて左腎は腎盂腎炎性萎縮腎，右腎は正常。大動脈造影にて左萎縮腎 (Fig. 1) であるが，両側腎動脈に狭窄を認めなかった。VCG にて左

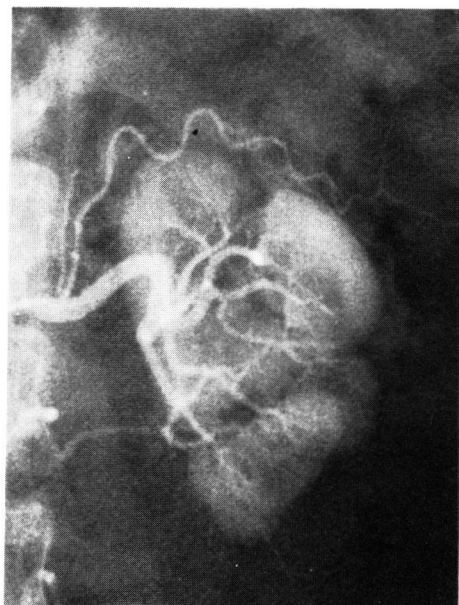


Fig. 1. Case 1, lt.-selective renal angiography.

VUR (Grade I)，および Hutch の憩室を認めた。胸部写真にて CTR 0.53 と軽度の心肥大を認めた。

膀胱鏡検査：左に Hutch の憩室を認める。尿管口の形態は両側とも正常であった。

腎シンチグラフィー：左萎縮腎を示し，DMSA の摂取率は右 15%，左 5% と低下していた。

分腎レニン活性：Fig. 2 のごとく高値を示したが，左腎静脈は右よりもむしろ低値であった。

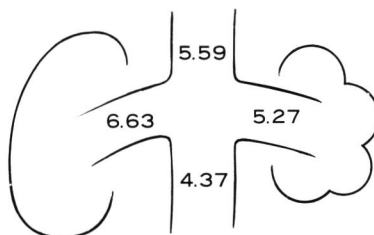


Fig. 2. Case 1, renal vein renin determination (ng/ml/hr).

angiotensin II analog test: Lasix 80 mg/day 3 日間経口投与という循環血漿量減少処置を行なった後，angiotensin II analog (AIIA) test を施行したところ，明らかな降圧パターンを示し，高血圧の主因が，renin-angiotensin 系の活性亢進にあると判断された。

以上の諸検査所見より，左膀胱尿管逆流現象，左 Hutch の憩室，右鼠径ヘルニア，腎性高血圧症との診断のもと，1979年2月9日，左膀胱尿管逆流防止術 (Paquin 法)，膀胱憩室切除術，右鼠径ヘルニア根治術を施行した。術後血圧には著変を認めなかった。腎性高血圧症に関しては，分腎レニン活性より手術適応はないと判断された。

症例2：15歳，男性。

主 訴：高血圧，顕微鏡的血尿。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：母親が軽度の高血圧。

現病歴：1979年4月，健康診断にて高血圧，顕微鏡的血尿を指摘された。5月6日当科初診，IVP にて右腎上極の異常を指摘され，7月17日入院す。

入院時現症：身長 168 cm，体重 47 kg，血圧 160/100 mmHg。両側扁桃腺の軽度腫脹を認める以外，理学的所見に異常なし。

血液生化学検査：一般検血，肝機能に異常なし。BUN 10 mg/dl，血清尿酸 6.0 mg/dl，Na 139 mEq/L，K 4.4 mEq/L，Cl 105 mEq/L。

尿検査：尿蛋白 (－)。沈渣にて赤血球 1～3/視野を認めた。

X 線検査：IVP，RP (Fig. 3) にて右上腎杯の延長



Fig. 3. Case 2, rt.-retrograde pyelography.

と思われる異常所見を認めた。腹部大動脈造影では、両側腎動脈に異常所見を認めなかったが、静脈相にて右腎上極に造影剤のうすい部分を認めた。

腎シンチグラフィー：右腎上極に変形を認める。DMSA 摂取率は右 24%，左 22%と正常であった。

分腎レニン活性：Fig. 4 のごとく高値を示し、右対左は 1.457 であった。

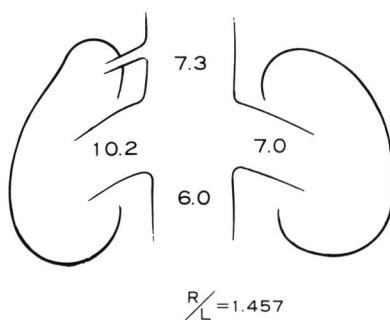


Fig. 4. Case 2, renal vein renin determination (ng/ml/hr).

angiotensin II analog test: Lasix 80 mg/day 3 日間内服後、明らかな降圧パターンを示した。

以上の検査所見より、右腎上極の部分的腎形成不全を原因とする腎性高血圧症との診断のもと、1978年8月8日、右腎上極の部分的腎切除術を施行した。術

時、右腎上極には実質が欠損した小指頭大の部分があり、この部に異常動脈が流入していた。術後14日目ごろ、血圧 $159 \pm 1.2/99 \pm 0.9$ mmHg (mean $\pm$ S.D.) であり、降圧効果は得られなかった。

症例3：62歳、女性。

主 訴：高血圧。

既往歴：1978年より糖尿病、不整脈を指摘されている。

家族歴：糖尿病（兄）、高血圧（父）。

現病歴：約10年前より高血圧を指摘され、降圧剤の服用を続けるも効果なく、高血圧は次第に著明となってきた。1978年10月、他院における動脈造影にて、右腎動脈起始部の狭窄、右萎縮腎を指摘され、1979年3月5日当科入院す。

入院時現症：身長 154 cm、体重 58.5 kg、血圧 $195 \pm 1.7/104 \pm 1.1$ mmHg (mean $\pm$ S.E.)、脈拍70/分、不整（+）、腹部に不整を認めた。

血液生化学検査：一般検血、肝機能に異常なし。BUN 10 mg/dl、血清クレアチニン 0.9 mg/dl、血清尿酸 5.9 mg/dl、Na 141 mEq/L、K 4.6 mEq/L、Cl 104 mEq/L。

尿検査：尿蛋白（+）、尿糖（++）。沈渣にて赤血球 1~2/視野、顆粒円柱十数個/全視野を認めた。

ブドウ糖負荷試験：トレーラン G 50 g 内服による負荷試験にて、前値 131 mg/dl、30分値 196 mg/dl、60分値 272 mg/dl、90分値 294 mg/dl、120分値 284 mg/dl と、真性糖尿病のパターンを示した。

X線検査：rapid IVPにて、造影剤の排泄は左右差なくともに良好であるが、右萎縮腎を認めた。大動脈造影（Fig. 5）にて、両側腎動脈起始部の狭窄、右腎上極に流入する異常動脈を認めた。胸部写真にて CTR 0.56 と軽度の心肥大を認めた。

腎シンチグラフィー：右萎縮腎を認め、DMSA 摂取率は右 4%，左 20%であった。

分腎レニン活性：Fig. 6 のごとく高値を示したが、右腎静脈は左よりむしろ低値であった。

angiotensin II analog test: Lasix 80 mg/day 3 日間内服後、明らかな降圧パターンを示した。

以上の検査所見より、腎性高血圧症であるが手術適応はないと判断された。

以上3症例に対し、angiotensin I converting enzyme inhibitor (CEI) の投与を試みた。CEI としては、内服投与の可能な SQ 14225 を用いた。Fig. 7, 8, 9 は、SQ 14225 100 mg 内服後の、各症例の血圧・血清レニン活性・血清アルドステロン値の変動を示す。血圧は、投与15分後より約5時間後まで著明な下降を示し



Fig. 5. Case 3, aortography.

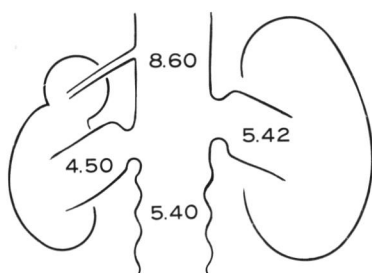
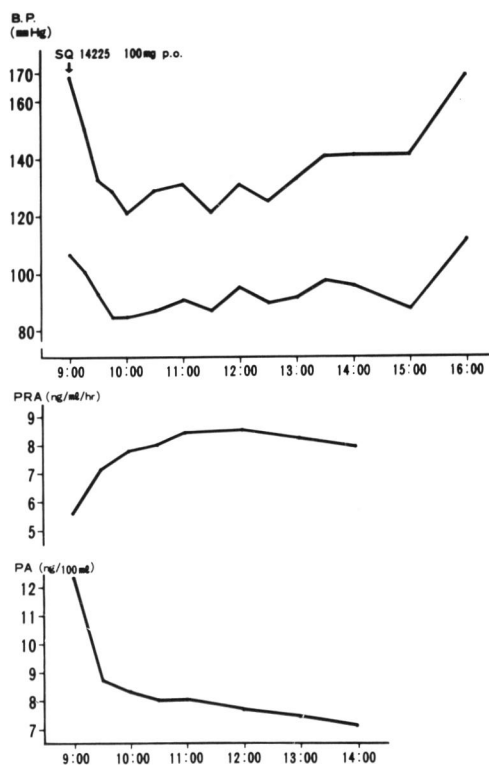


Fig. 6. Case 3, renal vein renin determination (ng/ml/hr).

た。また、血清レニン活性は上昇、血清アルドステロン値は低下を示し、CEI が angiotensin I から II への転換を阻害していることがうかがわれる。

症例1は、SQ 14225 75 mg/day 分3内服にて、血圧 $155 \pm 1.3/108 \times \pm 1.2$ mmHg (mean $\pm$ S.E.) と降圧効果を得、現在外来にて 150 mg/day 内服にて経過観察中である。SQ 14225 による副作用は認められていない。SQ 14225 内服により、尿中 Na 排泄量の増加 (120→160~200 mEq/day) を認めた。

症例2は、SQ 14225 75 mg/day 分3内服にて $122 \pm 0.7/74 \pm 0.9$ mmHg (mean $\pm$ S.E.) と良好な降圧効果を得たが、起立性低血圧症のため、術後4カ月目より投与を中止した。その後血圧は $120 \sim 140/60 \sim 70$ mmHg と正常化している。最終的には、手術により良好な降圧が得られたものと判断している。なお、



B.P.: arterial blood pressure
PRA: plasma renin activity
PA: plasma aldosterone

Fig. 7. Case 1, effects of SQ 14225 100 mg per os.

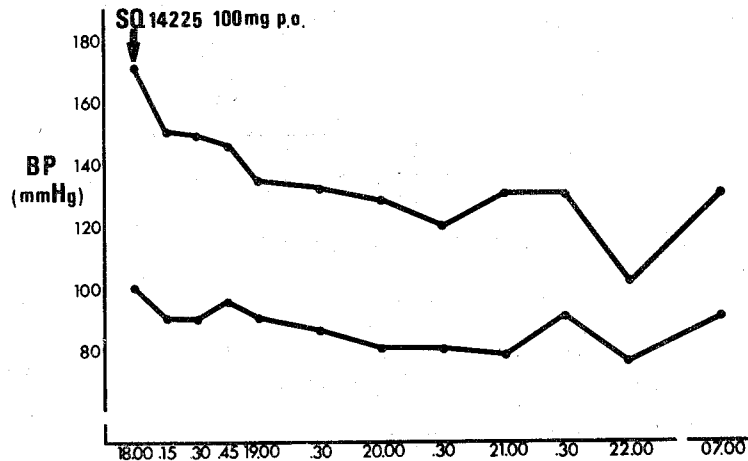


Fig. 8. Case 2, after rt.-partial nephrectomy, effect of SQ 14225 100 mg per os.

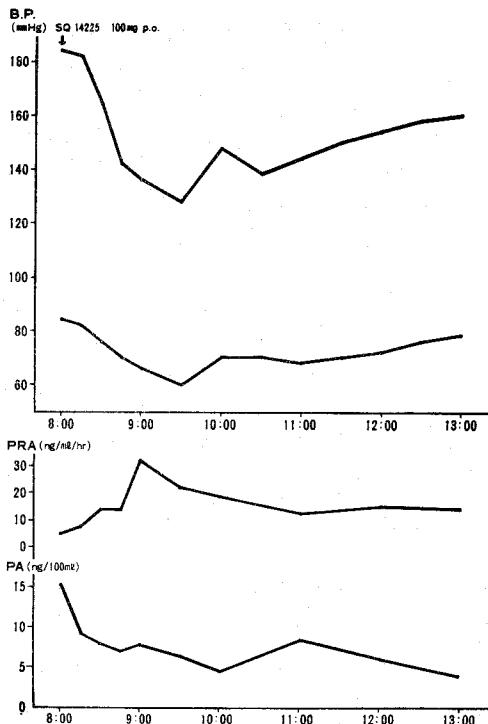


Fig. 9. Case 3, effects of SQ 14225 100 mg per os.

SQ 14225 75 mg/day 投与中, 尿中 Na 排泄量は軽度ながら増加した (30~50→40~60 mEq/day).

症例 3 は, SQ 14225 150 mg/day 分 3 内服にて, 血圧 $183 \pm 1.9/96 \pm 0.9$ mmHg (mean $\pm$ S.E.) と不十分ながら一応の降圧効果を得ていたが, 投与開始後約 1 カ月目より甘味の消失を主とする味覚異常を訴えるようになり, 現在は投与を中止している。

なお, 各症例とも, SQ 14225 内服により, 血清電解質値に著明な変化は認めなかった。

考 察

angiotensin I converting enzyme inhibitor (CEI) は, 新しい降圧剤として, 特にレニン依存性高血圧症に対し著効を示し, 近年注目を集めている。その基本的薬理作用は, angiotensin I から II への転換を阻害するものである。数種発見されている CEI のうち, SQ 14225 は経口投与が可能であり, すでに臨床投与が開始されている。以下に, SQ 14225 の簡単な紹介とともに, 若干の文献的考察を述べる。

構造式: SQ 14225 は, 1977 年米国 Squibb 社により開発された proline の誘導体であり, 構造式は Fig. 10 のごとくである。分子量 217.29, 水溶性の白色結晶性粉末である。

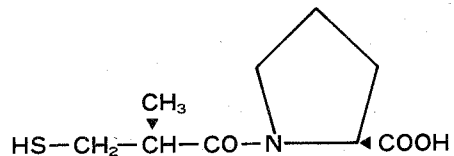


Fig. 10. SQ 14225.

作用機序: 健常人に対する投与実験において, ① SQ 14225 内服が angiotensin I 急速静注による昇圧を阻害すること, ② SQ 14225 による昇圧阻害率・持続時間は dose response であること, ③ SQ 14225 内服は angiotensin II 急速静注による昇圧を阻害しないことが報告されている^{1,2)}。すなわち, SQ 14225 は, Fig. 11 に示すように, angiotensin I から II へ

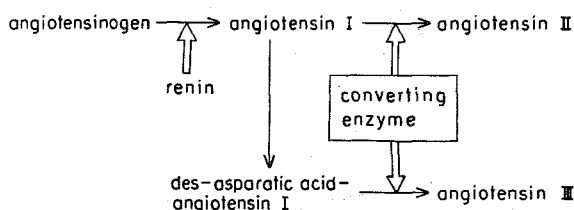


Fig. 11. Renin-angiotensin system.

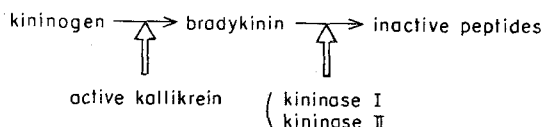


Fig. 12. kallikrein-kinin system.

の転換、および des-aspartic acid-angiotensin I から angiotensin III への転換に関与する、angiotensin I converting enzyme を阻害するとされている。イヌに対する投与実験において、①血清アルドステロン値を低下させること、②Na 利尿をもたらすことなども報告されている³⁾。

さらに、converting enzyme inhibitor が kininase II と同一物質であるとされていることより、SQ 14225 の kallikrein-kinin 系 (Fig. 12) に対する作用も注目されている。イヌに対する投与実験において、①血中 kinin 濃度の増加、②尿中 kallikrein 活性の低下が報告されており³⁾、kinin の崩壊の減少が血中 kinin の増加をもたらしたことが推測される。さらに、血清レニン活性の上昇が認められないとされている高血圧ラットに対する投与実験において、末梢血管抵抗の低下と降圧が得られたとの報告があり⁴⁾、SQ 14225 の降圧作用において、kallikrein-kinin 系の関与が推測される。kinin は強力な末梢血管拡張作用・利尿作用・降圧作用を有するとされており、その増加は、angiotensin II の生成抑制とともに、SQ 14225 のおもな作用機序の1つであろうと考えられている。

臨床投与：Gavras⁵⁾、Case⁶⁾、Vaughan⁷⁾、Cody⁸⁾ などにより臨床投与経験が報告されている。これらの報告では、SQ 14225 投与は、血清レニン活性の高い腎血管性高血圧症とともに、血清レニン活性の低い本態性高血圧症においても有効な降圧効果を得たとの報告^{5,6,8)}が多い。kinin 系に対する作用の可能性と考えあわせ、興味深い。SQ 14225 の投与量は、100~400 mg/day が多いが、1000 mg/day 投与の報告^{5,8)}もある。血清カリウム値に関しては、軽度上昇したとの報告⁵⁾、変化なしとの報告⁶⁾があり、定説は得られていない。副作用としては、一過性発熱発作をきたした1

症例が報告されている⁵⁾が、われわれの症例のように味覚異常をきたした症例は報告されていない。

このように、SQ 14225 はレニン依存性の高血圧症に対して、第一義的な内服治療剤となると思われる。泌尿器科領域における腎性高血圧のうち、ことに、総腎機能、分腎機能ともに低下している症例や悪性高血圧の段階に進んでいる症例に対して、有効な降圧剤としての適応が考えられた。

結 語

レニン依存性高血圧症のうち、手術適応のないもの2例、術後も良好な降圧を得られなかったもの1例に対し、angiotensin I converting enzyme inhibitor、SQ 14225 75~150 mg/day の内服投与を行ない、それぞれ有効な降圧効果を得たので報告した。投与中、2症例において尿中 Na 排泄量の増加を認めたが、血清電解質値には著変を認めなかった。SQ 14225 によると思われる副作用としては、1症例に起立性低血圧症、1症例に甘味の消失を主とする味覚障害が生じた。

終わりに、貴重なレントゲンフィルム、臨床検査成績などの提供をいただいた、大阪警察病院中森先生、淀井病院諏訪先生、和歌山赤十字病院池田先生に感謝する。

なお、本論文の要旨は、第87回日本泌尿器科学会関西地方会において報告した。

文 献

- 1) Ferguson, R. K., Turini, G. A., Brunner, H. R., Gavras, H. and Mc Kinstry, D. N.: A specific orally active inhibitor of angiotensin-converting enzyme in man. *Lancet*, 1: 775~778, 1977.

- 2) 河野 剛・池田文武・大迫文磨・井村裕夫・遠藤治郎：アンジオテンシンⅠ変換酵素阻害剤とアンジオテンシンⅡ拮抗剤. 日本臨床, **36**: 99~106, 1978.
- 3) McCaa, R. E., Hall, J. E. and McCaa, C. S.: The effects of angiotensin I-converting enzyme inhibitors on arterial blood pressure and urinary sodium excretion. Role of the renal renin-angiotensin and kallikrein-kinon systems. *Circulat. Res.*, **43**: 32~39, 1978.
- 4) Muirhead, E. E., Prewitt, R. L., Brooks, B. and Brosius, W. L. Jr.: Antihypertensive action of the orally active converting enzyme inhibitor (SQ 14225) in spontaneously hypertensive rats. *Circulat. Res.*, **43**: 53~59, 1978.
- 5) Gavras, H., Brunner, H. R., Turini, G. A., Kershaw, G. R., Tiffet, C. P., Cuttelod, S., Gavras, I., Vukovich, R. A. and McKinstry, D. N.: Antihypertensive effect of the oral angiotensin converting-enzyme inhibitor SQ 14225 in man. *New Engl. J. Med.*, **298**: 991~995, 1978.
- 6) Case, D. B., Atlas, S. A., McKinstry, D. N. and Laragh, J. H.: Partial angiotensin blockade with converting enzyme inhibitor SQ 14225 (CEI): Antihypertensive and natriuretic effects. Abstracts of the 7th International Congress of Nephrology (Montreal): B-19, 1978.
- 7) Vaughan, E. D. Jr., Carey, R. M., Ayers, C. R., Weed, W. C. and Peach, M. J.: Acute and chronic anti-hypertensive action of an orally active converting enzyme inhibitor(SQ 14225) in renal and essential hypertension. Abstracts of the 7th International Congress of Nephrology (Montreal): B-24, 1978.
- 8) Cody, R. J. Jr., Tarazi, R. C., Bravo, E. L. and Fouad, F. M.: Haemodynamics of orally-active converting enzyme inhibitor(SQ 14225) in hypertensive patients. *Clinical Science and Molecular Medicine*, **55**: 453~459, 1978.

(1979年7月11日受付)