

本態性高血圧の運動負荷時  
心血行動態と交感神経反応  
に及ぼす降圧薬の影響: Ca  
拮抗薬, angiotensin I 変  
換酵素阻害薬,  $\beta$  遮断薬を用  
いた検討

Effects of calcium antag-  
onist, angiotensin-con-  
verting enzyme inhibi-  
tors and  $\beta$ -blocker on  
hemodynamic and sym-  
pathetic nerve responses  
to exercise in essential  
hypertension

藤原 節子  
有田 幹雄  
上野 雄二  
塩谷 雅彦  
中津 千種  
中村 吉成  
羽野 卓三  
西尾 一郎  
増山 善明

Setsuko FUJIWARA  
Mikio ARITA  
Yuji UENO  
Masahiko SHIOTANI  
Chigusa NAKATSU  
Yoshinari NAKAMURA  
Takuzo HANO  
Ichiro NISHIO  
Yoshiaki MASUYAMA

### Summary

To investigate the effects of antihypertensive drugs on hemodynamic and sympathetic nerve responses to exercise, graded ergometer exercise tests were performed before and after two-week administration of nifedipine, captopril and metoprolol in 18 patients with essential hypertension. The arterial pressure, heart rates (HR), and left ventricular functions as obtained by echocardiography, and the plasma norepinephrine (PNE) levels, were evaluated at rest and during submaximal exercise before and after two-week treatment with nifedipine (40 mg/day, 5 cases), captopril (37.5~75 mg/day, 6 cases) and metoprolol (60 mg/day, 7 cases).

These 3 drugs significantly reduced systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressures but caused no significant changes in resting PNE levels. Nifedipine produced no significant changes in HR and cardiac output (CO) at rest, but augmented the increase in HR ( $\Delta$ HR) and SBP ( $\Delta$ SBP) during submaximal exercise. The increase in PNE ( $\Delta$ PNE) was also augmented by nifedipine. Captopril re-

和歌山県立医科大学 循環器内科  
和歌山市七番丁 27 (〒640)

Division of Cardiology, Department of Medicine,  
Wakayama Medical Collage, 7-Bancho 27, Wakayama  
640

Received for publication September 4, 1989; accepted November 29, 1989 (Ref. No. 36-121)

duced left ventricular end-diastolic volume and CO without changes in HR and fractional shortening (FS) at rest; whereas, it did not affect  $\Delta$ HR,  $\Delta$ CO,  $\Delta$ SBP or  $\Delta$ PNE during exercise. Metoprolol reduced HR and CO at rest, and also resulted in a decrease in  $\Delta$ FS and  $\Delta$ CO during submaximal exercise.  $\Delta$ SBP was unchanged and  $\Delta$ PNE was increased by treatment with metoprolol.

These results indicate that, in hypertensive subjects, the effects on the hemodynamic and sympathetic nerve responses to exercise are different among these 3 antihypertensive drugs despite their identical effects on blood pressure.

**Key words**

Hypertension      Exercise echocardiography      Nifedipine      Captopril      Metoprolol

はじめに

高血圧における左室肥大は左室機能障害や冠予備能の低下をきたし、生命予後の増悪因子となる<sup>1)</sup>。高血圧性心肥大の発症には圧負荷が重要な因子と考えられ、従来より左室肥大の程度と血圧値に相関のあることが報告されてきた<sup>2,3)</sup>。しかし、高血圧性心肥大の発症・進展には、血圧だけでなく、神経・体液性因子の関与も考えねばならない<sup>4)</sup>。また、安静時血圧よりも日常活動時の血圧、あるいは交感神経活動などがより強く関与する可能性も指摘され<sup>5,6)</sup>、最近では、運動負荷時の血圧が左室肥大の程度とよく相関するとの報告もある<sup>7)</sup>。このことから、高血圧患者の運動負荷時の血行動態あるいは交感神経系の反応を観察することは、心肥大との関連において重要である。

本研究では、本態性高血圧患者に治療前後で運

動負荷心エコー図法を施行し、運動負荷時の心行動態反応と血漿 norepinephrine (PNE) 濃度の変化を検討した。用いた降圧剤は Ca 拮抗薬 (nifedipine), angiotensin I 変換酵素阻害薬 (captopril),  $\beta_1$  選択性遮断薬 (metoprolol) である。

対象と方法

対象は外来での安静時血圧値が 150/90 mmHg 以上を示す WHO I 期, II 期の本態性高血圧患者 18 例である。Nifedipine (40 mg/日) 投与群 5 例, captopril (37.5~75 mg/日) 投与群 6 例, metoprolol (60 mg/日) 投与群 7 例である (Table 1)。これら降圧薬投与前および投与 2 週間後に、下記のプロトコールに従い運動負荷試験を施行し、血圧、心拍数の変化をみるとともに心エコー図法による左室機能の測定を運動負荷前、亜最大負荷時、負荷終了 10 分後に行った。また、留置針から

**Table 1. Nifedipine-, captopril-, metoprolol-treated groups**

	Nifedipine	Captopril	Metoprolol
No. of cases	5	6	7
Age (yrs)	43±4	49±2	43±5
Male/female	4/1	5/1	6/1
Blood pressure (mmHg)			
Control period	160±8/101±4	159±5/104±4	152±5/96±4
After treatment	136±4/ 88±5	144±3/ 96±4	138±5/87±6
Exercise duration (min)			
Control period	9.3±1.3	8.5±0.5	8.7±0.5
After treatment	9.0±0.9	8.3±0.1	9.0±0.4

mean±SEM

採血を行い、PNE を測定した。

運動負荷は、臥位にて自転車 ergometer を用い、50 W より開始、3分ごとに 25 W 漸増する多段階負荷法とした。負荷中止基準は、心拍数が予測最大心拍数の 85% に達した時点、心電図上有意な ST・T 変化、または重篤な不整脈の出現、あるいは胸痛、呼吸困難、易疲労感などの自覚症状出現時とした。

心エコー図は Aloka 製 SSD860 を用い、長軸断層心エコー図をもとに、一定方向での左室腔 M モード心エコー図を紙送り速度 100 mm/sec で記録した。左室拡張終期径 (Dd)、収縮終期径 (Ds) を Fig. 1 に示す如く計測し、左室収縮能の指標として、fractional shortening [FS=(Dd-Ds)×100/Dd] を算出した。また、Gibson の方法<sup>8)</sup>により左室拡張終期容量 (LVEDV) と心拍出量 (CO) を求めた。PNE の測定は高速液体クロマトグラフィー<sup>9)</sup>により行った。

統計学的処理には、分散分析の後 Student's t

test を用い、各計測値は平均値±標準誤差で示した。

## 結 果

各群とも薬剤投与前後で、運動負荷量に有意な差はなく、降圧の程度も nifedipine 投与群で収縮期血圧の低下がやや強い傾向を示したが、各群とも同程度の降圧を示した (Table 1)。

### 1. 運動負荷時の血圧と心拍数の変化に及ぼす降圧薬の影響

降圧薬投与前の亜最大運動負荷により、各群とも収縮期血圧で約 40 mmHg、拡張期血圧約 15 mmHg の有意な増加を示した (Fig. 2)。Nifedipine 投与により安静時血圧は有意に低下したが、運動負荷による血圧上昇は著しく、亜最大負荷時の血圧は投与前と差はなかった。このため、亜最大負荷による収縮期血圧の増加度 ( $\Delta$ SBP) は nifedipine 投与後有意に増大した。一方、captopril 投与では、亜最大負荷時の収縮期血圧は投

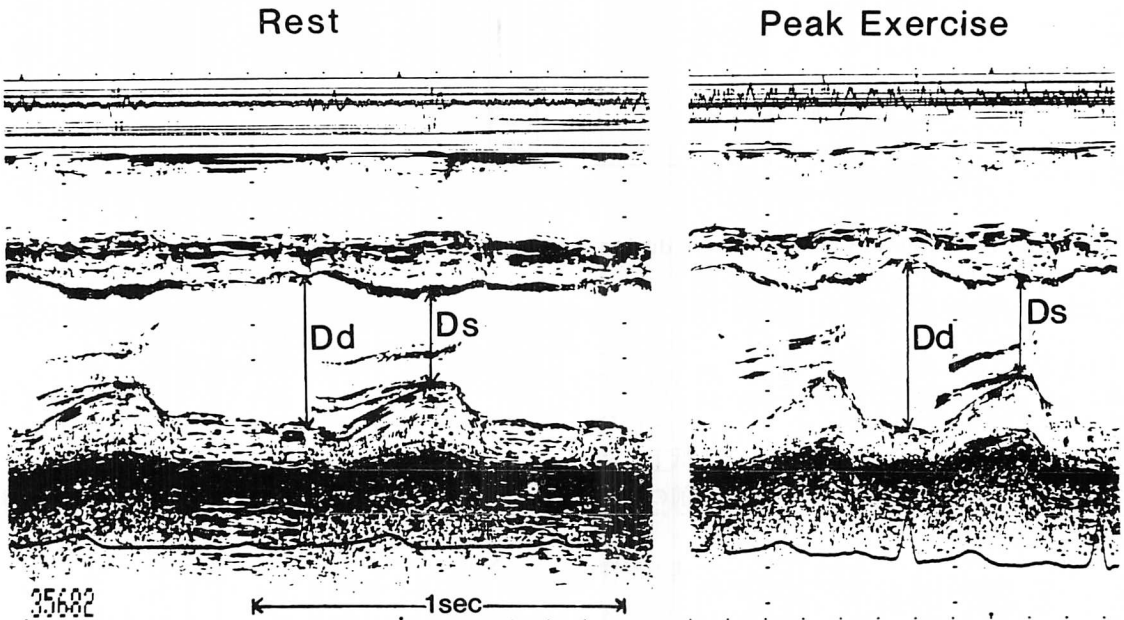
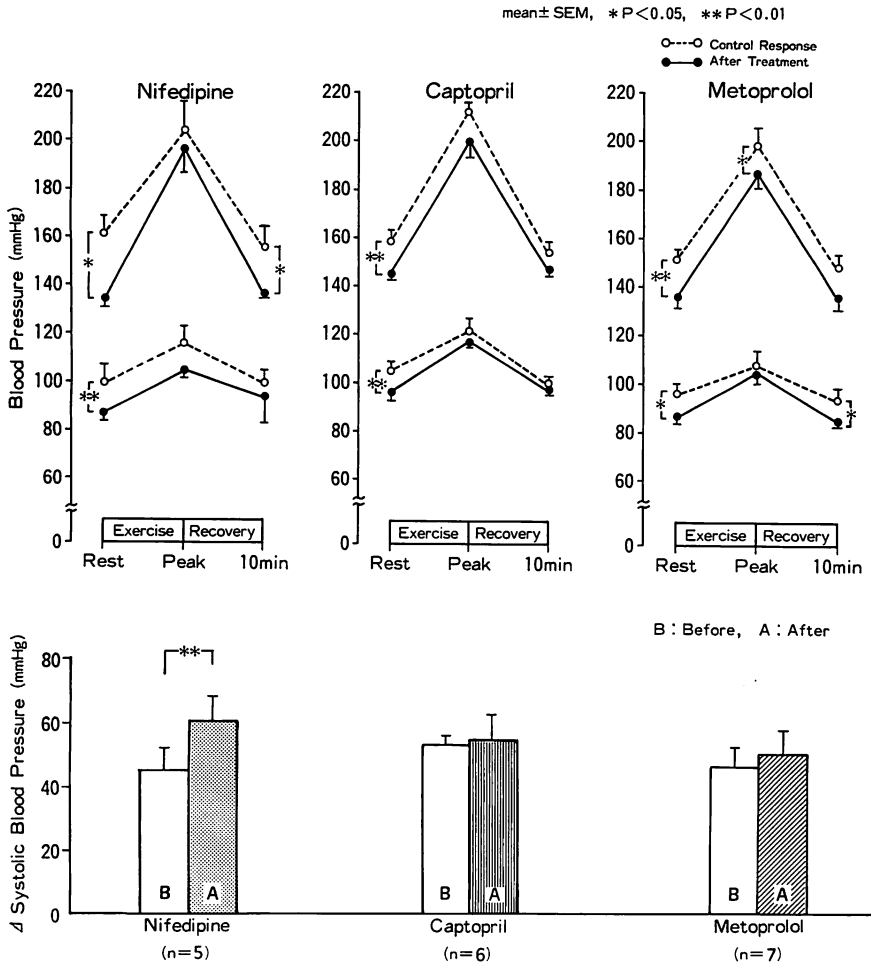


Fig. 1. Exercise echocardiogram.

Dd=left ventricular dimension at end-diastole; Ds=left ventricular dimension at end-systole.



**Fig. 2. Changes in blood pressure during exercise in nifedipine-, captopril- or metoprolol-treated groups.**

与前に比べ低い傾向を示し, metoprolol では, 安静時, 亜最大負荷時ともに収縮期血圧は有意に低下したが, いずれも  $\Delta$ SBP は投与前後で差はなかった. 拡張期血圧は, 安静時各群とも低下したが, 亜最大負荷時の血圧はいずれも投与前の値と有意差はなかった.

運動負荷時の心拍数変化に対する降圧薬の影響を Fig. 3 に示した. Nifedipine 投与では, 安静時の心拍数に有意な変化はないが, 亜最大運動負荷時の心拍数の増加度 ( $\Delta$ HR) は投与後, 有意

に増大した. Captopril は安静時, 運動負荷時ともに心拍数に有意な変化を与えなかった. Metoprolol の投与により安静時心拍数は有意に減少し, 運動負荷による  $\Delta$ HR も減少傾向を示した.

## 2. 運動負荷時の FS, LVEDV, 心拍出量に及ぼす降圧薬の影響

Nifedipine および captopril 投与群では, 安静時の FS, および亜最大運動負荷時の FS の増加度 ( $\Delta$ FS) は, 投与前後で差はなかったが, metoprolol 投与群では, 安静時 FS には変化はない

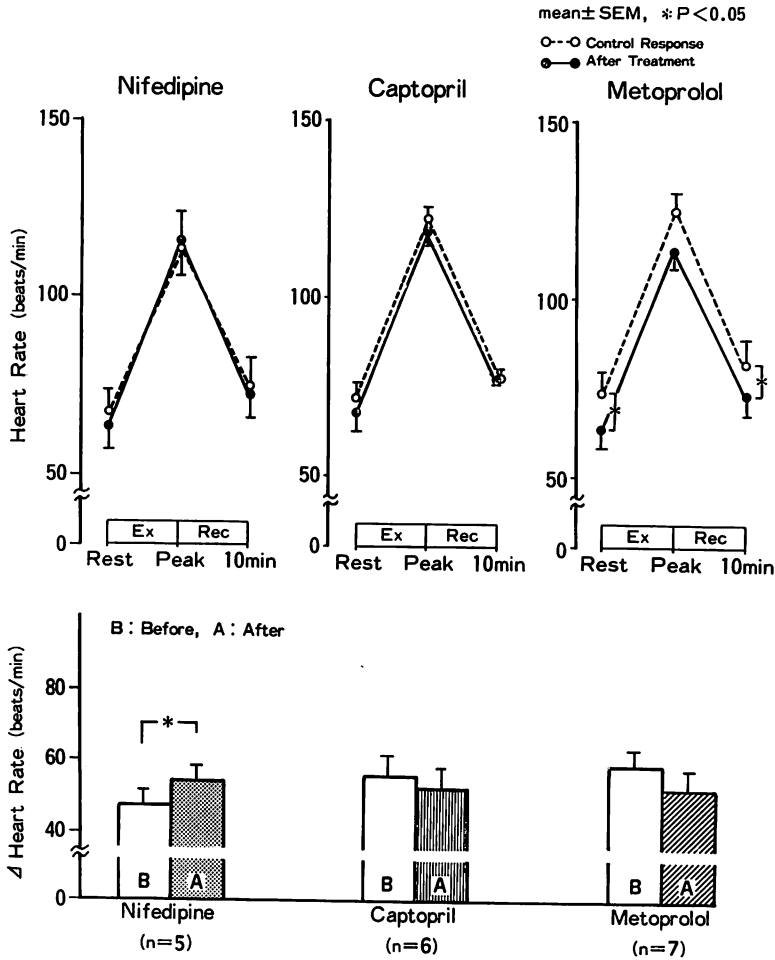


Fig. 3. Changes in heart rate during exercise in nifedipine-, captopril- or metoprolol-treated groups.

Ex=exercise; Rec=recovery.

が、亜最大運動負荷時の  $\Delta FS$  は有意に減少した (Fig. 4).

心拍出量の変化をみると (Fig. 5), nifedipine 投与では安静時、亜最大運動負荷時ともに心拍出量の有意な変化はなく、captopril 投与では安静時心拍出量は減少したが、運動負荷時の心拍出量の増加度 ( $\Delta CO$ ) には有意な変化はなかった。Metoprolol 投与群では安静時心拍出量は減少し、亜最大負荷時の  $\Delta CO$  も有意に低下した。これら

の変化を安静時の LVEDV からみると, nifedipine, metoprolol 投与群では投与前後で差はなかったが, captopril 投与群では LVEDV の有意な減少があった (前:  $151.1 \pm 12.4$  ml, 後:  $135.3 \pm 9.0$  ml,  $p < 0.05$ ). なお, 各薬剤群ともに運動負荷による LVEDV の変化はなかった。

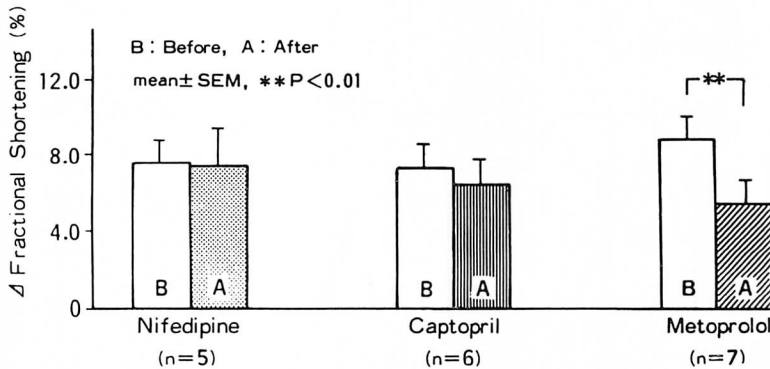


Fig. 4. Changes in fractional shortening during exercise in nifedipine-, captopril- or metoprolol-treated groups.

### 3. 運動負荷時の PNE に及ぼす降圧薬の影響 (Fig. 6)

安静時 PNE は各降圧薬の投与により有意な変動を示さなかったが、亜最大運動負荷時の PNE は、captopril 投与で投与前と同程度の上昇を示したのに対し、nifedipine では増大する傾向があり、metoprolol では有意な増加を示した。

### 考 按

近年、高血圧性心肥大の程度と日常活動時の血圧変動との関係が注目され、軽・中等症高血圧患者においては、左室心筋量は、安静時血圧値よりも24時間平均血圧値と、あるいは仕事時の血圧値とより強い相関を示すと報告されている<sup>5,6,10</sup>。また、Ren ら<sup>7</sup>は高血圧患者に運動負荷を行い、亜最大負荷時の収縮期血圧が左室心筋量と最も良く相関し、運動負荷時の収縮期血圧が190 mmHg以上を示すものに、心筋量増大を認める頻度が高いと報告している。一方、降圧薬はいずれも安静時血圧を低下させ血圧負荷を軽減させるが、運動負荷時の血行動態や交感神経系の反応に及ぼす影響は、その薬剤の作用機序とも関連して異なると考えられる。

本研究では、高血圧患者に薬理作用の異なる3種類の降圧薬を投与し、運動負荷時の血行動態とPNE反応に与える薬剤の影響について検討した。

その結果、nifedipine は安静時の心機能に影響を与えることなく降圧効果を示したが、亜最大運動負荷時の収縮期血圧や心拍数の上昇反応は増大し、また PNE 増加反応も亢進傾向を認めた。Captopril では、降圧とともに左室拡張終期容量の減少による心拍出量の減少がみられるが、亜最大負荷による収縮期血圧、心拍数、心拍出量の反応には有意な変化はなく、PNE 反応の亢進も認めなかった。一方、metoprolol は安静時、降圧とともに心拍数、心拍出量の減少をきたし、亜最大運動負荷時の FS、心拍出量の反応も抑制した。また、収縮期血圧の上昇度は投与前と差はないが、PNE 反応は逆に亢進した。

Nifedipine は直接血管平滑筋に作用することにより末梢血管抵抗を低下させ、降圧を来す<sup>11</sup>。Nifedipine 急性投与による降圧時には、心拍数や心拍出量の増加がみられるとされるが<sup>11~13</sup>、これには圧受容体を介する反射性交感神経緊張の増強による機序が考えられている<sup>13,14</sup>。しかし、本研究は2週間投与の成績であり、nifedipine 投与により安静時心機能は有意な変動を示さなかった。しかし、運動負荷時の PNE や心拍数の増加度は強く、亜最大運動負荷時の血圧には影響を与えないという特徴を示した。

Captopril の降圧機序は主として renin-angiotensin 系の抑制によるが、一部には kallikrein-

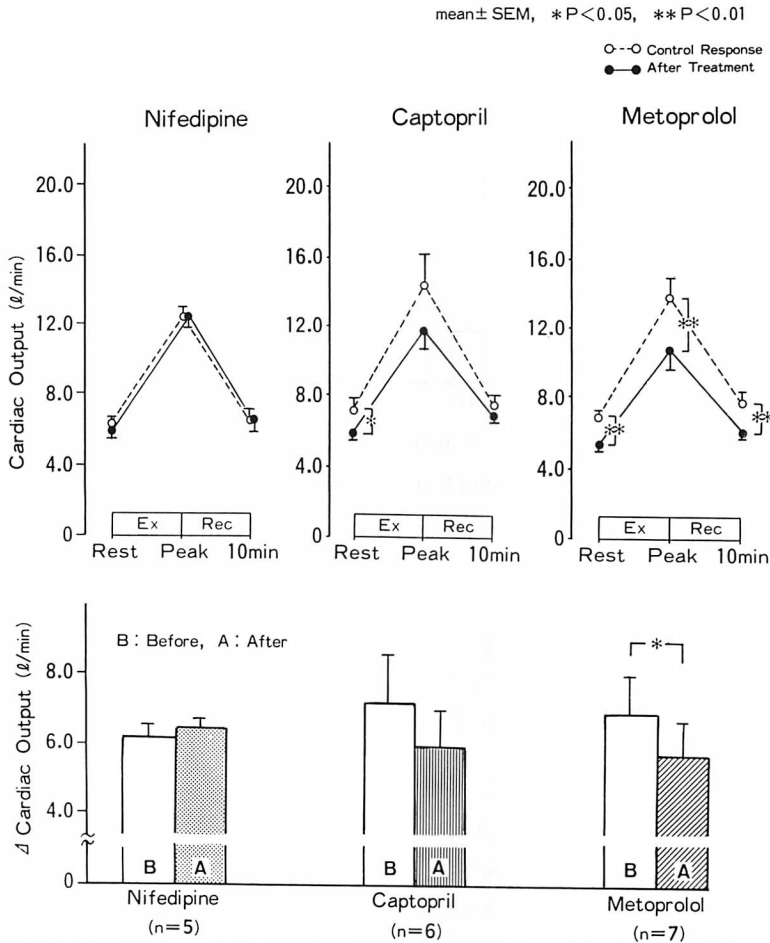


Fig. 5. Changes in cardiac output during exercise in nifedipine-, captopril- or metoprolol-treated groups.

Ex=exercise; Rec=recovery.

kinin 系や prostaglandin 系等の降圧系の活性亢進も関与するとされる<sup>15,16</sup>。Angiotensin I 変換酵素阻害薬 (ACE-I) 投与による高血圧患者の運動負荷時血行動態を観察した報告は少ないが、Fagard ら<sup>17</sup>は captopril が運動負荷時の心拍出量に影響を与えないと報告している。本成績でも、captopril 投与後、運動負荷時の FS や心拍出量等の増加には有意な変化を認めなかった。しかし、安静時の心拍出量と左室拡張終期容量の減少がみられ、これには ACE-I の容量血管拡張作

用、あるいは利尿作用<sup>15</sup>等が関与している可能性がある。一般に、ACE-I は全末梢血管抵抗を減少させるが、この時の心拍数は不変であり、圧受容体反射の抑制機転を有するとされる。また、この機序の一部には、angiotensin II の減少に基づく交感神経活性の抑制が考えられている<sup>18</sup>。Manhem ら<sup>19</sup>や平田ら<sup>18</sup>は、運動負荷時の PNE や心拍数の増加度は captopril 投与によっても影響されなかったと報告している。本研究でも、captopril では他の 2 薬剤とは異なり、運動負荷時にみ

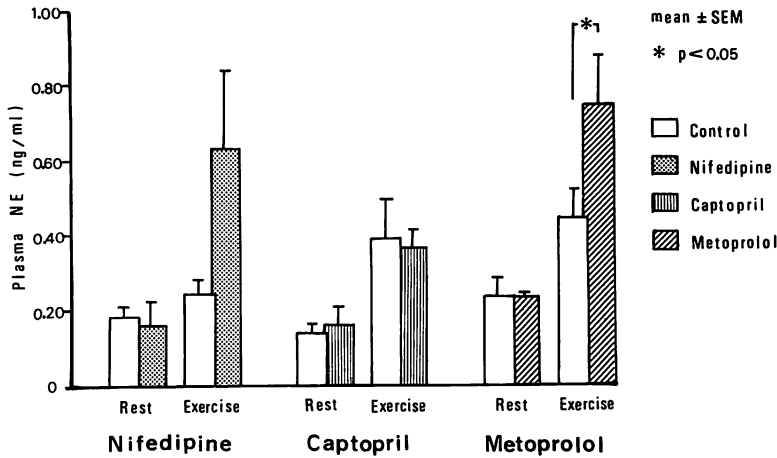


Fig. 6. Changes in plasma norepinephrine during exercise in nifedipine-, captopril- or metoprolol-treated groups.  
NE=norepinephrine.

られる PNE の過剰反応は認めなかった。

Metoprolol は  $\beta_1$  受容体を介する心臓抑制作用, 中枢性交感神経抑制作用, レニン抑制作用等により降圧をもたらす, 長期投与では, 末梢血管抵抗も減少するとされている<sup>20,21</sup>。Hansson ら<sup>22</sup>や Vandongen ら<sup>23</sup>の報告では, metoprolol は安静時のみならず, 運動負荷時の収縮期血圧の上昇も抑制している。本研究でも, metoprolol 投与後, 運動負荷による FS, 心拍出量等の左室収縮能の増加反応は抑制され, 亜最大運動負荷時の収縮期血圧も有意に低下した。なお, 運動負荷時の PNE 増加反応が metoprolol 投与後, 増大することは Hansson ら<sup>22</sup>も記載しており,  $\beta$  受容体遮断下での運動負荷時には, 交感神経系からのカテコラミン分泌は過剰な反応を示す可能性がある。

これら降圧薬長期投与による心肥大退縮効果は本研究からは明らかでないが, ACE-I に関しては, Sen ら<sup>24</sup>が SHR で captopril 投与後, 降圧効果とともに心重量の減少がみられたと報告し, また, 臨床面でも enalapril の3ヵ月投与で, 左室心筋量が減少したとする報告がある<sup>25</sup>。 $\beta$  遮断薬も一部の報告を除いては, 心肥大進展を阻止するとする報告が多い<sup>26</sup>。Ca 拮抗薬では, SHR

で verapamil, nitrendipine 投与後, 降圧効果と心重量の減少がみられている<sup>26,27</sup>。臨床的に Ca 拮抗薬を用いて観察したものは少ないが, Rowlands ら<sup>5</sup>は nifedipine で他の降圧薬と同様, 収縮期血圧の下降と心筋量の減少との間に正相関が得られたと報告している。

これらのことから, 本研究で用いた降圧薬は, いずれも心肥大の進展を阻止し得る可能性が示されているが, 我々が行った運動負荷の面からは, captopril が運動中の血圧や PNE 反応に影響を与えないのに対し, metoprolol では運動中の血圧は抑えられるが PNE が逆に増加すること, nifedipine では運動中の血圧上昇や PNE 反応がともに増強する成績が得られた。このことは, 高血圧性心肥大の進展, あるいは退縮とも関連すると考えられる。高血圧治療に当たっては, 年齢, 高血圧の成因, 臓器障害の程度のみならず, 日常の活動性や, 降圧薬の心行動態, 交感神経系に対する影響などを考慮して, 薬剤を選択することが望ましい。

## 結 論

本態性高血圧患者に nifedipine, captopril お



よび metoprolol を 2 週間投与し、その前後で運動負荷心エコー図法を用い、運動負荷時の血行動態と血漿 norepinephrine (PNE) 反応に及ぼす降圧薬の影響を観察し、以下の結果を得た。

1. 各薬剤群とも投与後、有意な降圧を示した。一方、安静時 PNE の値に変化は与えなかった。

2. Nifedipine では、亜最大運動負荷時の収縮期血圧および PNE の増加度はともに増強した。Captopril では、亜最大負荷時の心拍出量や収縮期血圧の増加度に有意な変化が認められず、また PNE 増加度にも差がなかった。一方、metoprolol では亜最大負荷による fractional shortening (FS) や心拍出量の増加度が減少し、収縮期血圧の増加度は不変、PNE 増加度は逆に増大した。

これらのことから、運動負荷時の昇圧反応や PNE 増加に与える影響は降圧薬の種類によって異なり、降圧薬の選択に際しては、患者の活動性や、降圧薬の血行動態、交感神経系に対する影響も考慮することが必要である。

## 要 約

本態性高血圧患者 18 名において、自転車 ergometer を用いた亜最大運動負荷を施行し、運動負荷時の血行動態と交感神経活動の変化に及ぼす各種降圧薬の影響をみた。対象は nifedipine 投与群 (1 日 40 mg) 5 例、captopril 投与群 (1 日 37.5~75 mg) 6 例、metoprolol 投与群 (1 日 60 mg) 7 例であった。各群とも降圧薬投与前および投与 2 週間後に症候限界性の亜最大運動負荷を行い、血圧、心拍数の変化を観察するとともに、心エコー図による左室機能の評価と、血漿 norepinephrine (PNE) の測定を行った。

各薬剤群とも、同程度の降圧を示し、安静時 PNE は投与前後で差はなかった。Nifedipine では安静時の心拍数や心拍出量に変化は認めなかったが、亜最大負荷による心拍数と収縮期血圧の増加度は増し、PNE 増加度も増大傾向を示した。Captopril では安静時、心拍数や fractional shortening (FS) は不変であったが、左室拡張終期容量と心拍出量の減少を認めた。しかし、亜最大負荷時の心拍数、心拍出量および収縮期血圧の増加度は不変であった。また、PNE 増加度にも変化を認めなかった。Metoprolol では安静時、心拍数と心拍出量の減少を認めた。更に、亜最大運動負荷時の FS や心拍出量の増加も抑制された。収縮期血圧の増加度は不変で、PNE 増加度は逆に増大した。

これら降圧薬による心行動態、交感神経系の反応の差異から、高血圧患者の降圧薬治療に当たっては、年齢、高血圧の病態、臓器障害の程度や日常生活性をも考慮し、降圧薬の選択を行うことが望ましい。

## 文 献

- 1) 本岡 精, 荒川規矩男: 本態性高血圧の診断. リスクファクター. 現代医療 15: 2149-2154, 1983
- 2) Savage DD, Drayer JIM, Henry WL, Matheus EC, Ware JH, Gardin JM, Cohen ER, Epstein SE, Laragh JH: Echocardiographic assessment of cardiac anatomy and function in hypertensive subjects. Circulation 59: 623-632, 1979
- 3) Fujiwara S, Umemoto M, Miyamoto Y, Ota A, Arita M, Yokote Y, Nakamura Y, Ueno Y, Nishio I, Masuyama Y: The role of hypertension in apical hypertrophy. J Cardiogr 15 (Suppl VI): 53-64, 1985 (in Japanese)
- 4) Frohlich ED, Tarazi RC: Is arterial pressure the sole factor responsible for hypertensive cardiac hypertrophy? Am J Cardiol 44: 959-963, 1979
- 5) Rowlands DB, Glover DR, Ireland MA, McLeay RAB, Stallard TJ, Watson RDS, Littler WA: Assessment of left-ventricular mass and its response to antihypertensive treatment. Lancet 1: 467-470, 1982
- 6) Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert HD, Denby L, Clark L, Pregibon D, Jason M, Kleiner B, Borer JS, Laragh JH: Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: Importance of blood pressure response to regularly recurring stress. Circulation 68: 470-476, 1983
- 7) Ren JF, Hakki AH, Kotler MN, Iskandrian AS: Exercise systolic blood pressure: A powerful determinant of increased left ventricular mass in patients with hypertension. J Am Coll Cardiol 5:

- 1224-1231, 1985
- 8) Gibson DG: Estimation of left ventricular size by echocardiography. *Br Heart J* **35**: 128-134, 1973
  - 9) Hallman H, Farnebo LO, Hamberger B, Jonsson G: A sensitive method for the determination of plasma catecholamines using liquid chromatography with electrochemical detection. *Life Sci* **23**: 1049-1052, 1978
  - 10) Pickering TG, Harshfield GA, Devereux RB, Laragh JH: What is the role of ambulatory blood pressure monitoring in the management of hypertensive patients? *Hypertension* **7**: 171-177, 1985
  - 11) Olivari MT, Bartorelli C, Polese A, Fiorentini C, Moruzzi P, Guazzi MD: Treatment of hypertension with nifedipine, a calcium antagonistic agent. *Circulation* **59**: 1056-1062, 1979
  - 12) Yamakado T, Oonishi N, Nakano T, Takezawa H: Effects of nifedipine and diltiazem on hemodynamic responses at rest and during exercise in hypertensive patients. *Jpn Circ J* **49**: 415-421, 1985
  - 13) Wathen CG, Hannan WJ, Turnbull LW, Muir AL: Afterload reduction by nifedipine: The acute haemodynamic response to exercise in hypertensive subjects. *Eur Heart J* **6**: 358-364, 1985
  - 14) Thames MD, Kontos HA: Mechanisms of baroreceptor-induced changes in heart rate. *Am J Physiol* **218**: 251-256, 1970
  - 15) Iimura O, Shimamoto K, Tanaka S, Hosoda S, Nishitani T, Ando T, Masuda A: The mechanism of the hypotensive effect of captopril (converting enzyme inhibitor) with special reference to the kallikrein-kinin and renin-angiotensin systems. *Jpn J Med* **25**: 34-39, 1986
  - 16) Swartz SL, Williams GH: Angiotensin-converting enzyme inhibition and prostaglandins. *Am J Cardiol* **49**: 1405-1409, 1982
  - 17) Fagard R, Bulpitt C, Lünen P, Amery A: Response of the systemic and pulmonary circulation to converting-enzyme inhibition (captopril) at rest and during exercise in hypertensive patients. *Circulation* **65**: 33-39, 1982
  - 18) 平田恭信, 武田忠直, 石井當男, 西山敬介, 池田寿雄, 後藤淳郎, 木村健二郎, 新啓一郎, 村尾 覚: アンジオテンシン I 変換酵素阻害剤 captopril の高血圧者血漿ノルエピネフリン濃度に及ぼす影響. *呼と循* **29**: 699-702, 1981
  - 19) Manhem P, Bramnert M, Hulthen UL, Hökfelt B: The effect of captopril on catecholamines, renin activity, angiotensin II and aldosterone in plasma during physical exercise in hypertensive patients. *Eur J Clin Invest* **11**: 389-395, 1981
  - 20) 三浦 正, 小川さつき, 高橋重雄, 橋内芳一, 中嶋凱夫, 福地総逸: 各種高血圧に対する metoprolol (CF-15) の使用経験. *臨床と研究* **55**: 248-252, 1978
  - 21) Tarazi RC, Dustan HP: Beta adrenergic blockade in hypertension: Practical and theoretical implications of long-term hemodynamic variations. *Am J Cardiol* **29**: 633-640, 1972
  - 22) Hansson BG, Dymling JF, Manhem P, Hökfelt B: Long term treatment of moderate hypertension with the beta<sub>1</sub>-receptor blocking agent metoprolol. *Eur J Clin Pharmacol* **11**: 247-254, 1977
  - 23) Vandongen R, Margetts B, Beilin LJ, deKlerk N, Rogers P: Blood pressure and catecholamines following exercise during selective beta-blockade in hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* **30**: 283-287, 1986
  - 24) Sen S, Tarazi RC, Bumpus FM: Effect of converting enzyme inhibitor (SQ 14,225) on myocardial hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* **2**: 169-176, 1980
  - 25) Nakashima Y, Fouad FM, Tarazi RC: Regression of left ventricular hypertrophy from systemic hypertension by enalapril. *Am J Cardiol* **53**: 1044-1049, 1984
  - 26) 築山久一郎: 高血圧性肥大心の発症と降圧薬による退縮効果. *医学のあゆみ* **135**: 357-363, 1985
  - 27) Kazda S, Garthoff B, Knorr A: Nitrendipine and other calcium entry blockers (calcium antagonists) in hypertension. *Fed Proc* **42**: 196-200, 1983