

本態性高血圧症の成因に関わる腎 dopamine 系の意義

—特に腎 dopamine 産生系の面から—

島崎 優 西村光弘 島本和明

札幌医科大学医学部内科学第2講座 (主任 飯村 攻 教授)

Role of Renal Dopaminergic System in the Pathogenesis of Essential Hypertension

— With Special Reference to Dopamine Synthesis in Kidney —

Masaru SHIMAZAKI, Mitsuhiro NISHIMURA and Kazuaki SHIMAMOTO

Department of Internal Medicine (Section 2), Sapporo Medical University, School of Medicine

(Chief : Prof. O. IIMURA)

ABSTRACT The present study was undertaken to clarify the role of renal dopaminergic activity in the pathophysiology and pathogenesis of essential hypertension. Urinary excretion of free dopamine (uDA), plasma l-dopa concentration (p-dopa), endogenous creatinine clearance (CCr) and renal plasma flow (RPF) were measured in 13 normotensive subjects (NT) and 21 patients with mild-to-moderate essential hypertension (EHT). The EHT were divided into two groups, 15 with normal renin EHT (NRH) and 6 with low renin EHT (LRH). Taking the family history of essential hypertension into consideration, an additional 20 young normotensive male subjects, ranging 20-34 years of age, were evaluated for their natriuretic response to intravenous infused DA (3 μ g/kg/min, 60 minutes). All subjects were hospitalized and given a regular diet containing 120 mEq/day of sodium and 75 mEq/day of potassium without any drug for 2 weeks prior to the examination. The examinations were performed in the early morning after an overnight fast.

While there was no difference between NT and EHT in the amounts of the products of p-dopa \times CCr and p-dopa \times RPF, which might reflect l-dopa delivery to the proximal tubules and to the kidney, uDA was significantly lowered in EHT, particularly in LRH, (NRH: 147 ± 9 ng/min, LRH: 109 ± 6 ng/min) as compared with that in NT (225 ± 28 ng/min). A significant positive correlation between uDA and the product of p-dopa \times CCr was observed in each NT ($p < 0.002$) or EHT ($p < 0.05$), and the regression line was shifted toward a lower uDA level in EHT, as compared with that in NT. The ratio of uDA/(p-dopa \times CCr), which might indicate the rate of conversion from l-dopa to DA in the proximal tubules, was significantly lower in EHT, particularly in LRH ($p < 0.01$), than that in NT. Thus, it appeared that DA synthesis in the kidney was attenuated in patients with essential hypertension, particularly in low renin patients.

Ten young normotensive male subjects with a significant family history of essential hypertension [FH(+)] and 10 age-matched normotensive male subjects without a family history [FH(-)] were employed in the next study. A significant reduction in uDA was observed in FH(+) (235 ± 18 ng/min) as compared to FH(-) (288 ± 16 ng/min). On the other hand, in a DA infusion test, remarkably augmented natriuretic responses, urinary excretion of sodium (UNaV) and fractional excretion of sodium (FENa), were demonstrated in FH(+) compared to FH(-). No significant difference was observed between FH(-) and FH(+) in both p-dopa level or l-dopa delivery to the tubular level; however, uDA and DA conversion from l-dopa in the kidney were significantly suppressed in FH(+). These findings suggest that attenuated renal dopaminergic activity results from suppression

of dopamine synthesis in the kidney which is observed not only under the condition of hypertension, but also in the prehypertensive stage of essential hypertensives. This activity might contribute to pathogenetic mechanisms in essential hypertension. (Received April 11, 1994 and accepted June 6, 1994)

key words: Essential hypertension, Prehypertensive stage, Low renin essential hypertensives, Urinary free dopamine, Renal dopaminergic system

1 緒 言

本態性高血圧症の成因は未だ充分には解明されておらず、これには水・電解質代謝や血管性、腎性、神経性、内分泌性等の諸因子が複雑に関与していると考えられている。

一方、最近では腎の水・電解質代謝に対する腎 dopamine (DA) 系の重要性が報告されている。DA は中枢神経系や交感神経・副腎髄質系、腎臓に豊富に存在するが、血中では不活性な抱合型がほとんどを占め、活性な遊離 DA は極く僅かしか存在しない¹⁻⁴⁾。そして尿中へは、血中からの由来のみでは説明し得ない多量の遊離 DA が排泄されており⁵⁾、腎において合成されるであろう DA の生理的意義の解明が望まれてきた。DA の腎作用については腎血管拡張に基づく腎血流増加作用と、近位尿細管への直接的な Na 利尿作用が最も重要視されている^{1,6-8)}。

尿中遊離 DA の起源については2つの可能性が考えられる。その第1は、腎に分布する dopaminergic neuron からの放出であり、第2は、血中由来の l-dopa が腎近位尿細管細胞内で l-aromatic amino acid decarboxylase (AADC) により生合成されるものである^{1,9-13)}。

そこで本研究では、本態性高血圧症の病因、病態の一端を明らかにすべく、腎 Na 排泄能に関わる腎 DA 系の意義を主に腎における DA 産生能の面から検討した。さらに、高血圧発症前の腎 DA 系の活性状態を窺うべく、若年男子正常血圧者を対象とし、腎 DA 産生能と外因性 DA 投与時の Na 利尿反応について、高血圧家族歴の有・無による異同を検討した。

2 対象と方法

2.1 対 象

2.1.1 本態性高血圧患者

対象はいずれも当科入院の WHO 高血圧病期分類で第 I 期ないし第 II 期の本態性高血圧患者 (以下 EHT) 21 例 (男性 7 例, 女性 14 例, 年齢 29~67 歳, 平均 50±2 歳; mean ± SEM) と脳, 心, 腎, 内分泌, 代

謝性疾患のない正常血圧者 (以下 NT) 13 例 (男性 7 例, 女性 6 例, 年齢 18~62 歳, 平均 38±4 歳) である。そして EHT を教室の基準¹⁴⁾ に従い, 正 renin 群 (以下 NRH) 15 例 (男性 4 例, 女性 11 例, 年齢 29~62 歳, 平均 49±3 歳) と, 低 renin 群 (以下 LRH) 6 例 (男性 3 例, 女性 3 例, 年齢 40~67 歳, 平均 54±4 歳) に分けた。なお, 高 renin 群は症例数が少なく対象に限られたため, 本研究からは除外した。対象はいずれも未投薬か, 若しくは検査前少なくとも 2 週以前に降圧薬や後述の諸検査に影響を与える薬剤の服用を全て中止したものである。入院後は 1 日 Na 120 mEq, K 75 mEq, 2200 Cal 一定の食事を摂取させた。

2.1.2 若年正常血圧者

次に、本態性高血圧症における腎 DA 系の異常が高血圧の遺伝的素因に基づくか否かを明らかにすべく、20~34 歳の男子若年正常血圧者から高血圧家族歴の濃厚な群と、家族歴が全く認められない群の 2 群を抽出した。すなわち、両親とも、もしくは片親と他方の親の両親に、本態性高血圧患者が存在する高血圧家族歴陽性群 [positive family history: 以下 FH(+)] 10 例 (23±1 歳) と、以上の家系の範囲内に全く高血圧者の無いことを確認しえた、高血圧家族歴陰性群 [negative family history: 以下 FH(-)] 10 例 (24±1 歳) である。これらの例には入院後、高血圧者と同様の食事を投与し、入院 4 日目から 6 日目に以下の検査を施行した。

上述の高血圧患者群、正常血圧群のいずれにおいても、研究の目的、内容を詳細に伝え、十分な理解と協力の合意を得たうえで以下の検索をすすめた。

2.2 方 法

2.2.1 血圧測定

血圧は終夜絶飲絶食後の早朝、60 分以上の安静臥床下で後述する腎 clearance 試験施行時に、聴診法により上腕動脈圧を反復測定した。安定した時点で 5 回測定した収縮期、拡張期血圧の各平均値を用いて、拡張期血圧+1/3 脈圧から平均血圧 (以下 MAP) を算出した。

2・2・2 尿中 Na 排泄量 (UNaV), 内因性 creatinine clearance (CCr), 腎 Na 排泄率 (FENa)

終夜絶飲絶食後の早朝午前6時に体表面積1m²当たり150mlの水を飲用させ、肘静脈に採血用に翼状針を穿刺し、留置し、以後臥床安静を保持させた。午前7時に完全排尿、その後の2時間(午前9時まで)をclearance periodとする腎clearance試験を施行し、この間の尿を正確に採取した。また、clearance periodの中間点の午前8時に肘静脈に留置した翼状針より血清Na, creatinine, 血漿noradrenaline, l-dopaおよび血漿renin活性測定用の採血を行なった。血中および尿中のcreatinineはJaffe法、Naはion電極法でそれぞれ測定した。UNaVは1分間当りのNa排泄量($\mu\text{Eq}/\text{min}$)として表わし、CCr, FENaはclearance法により、それぞれ $\text{CCr}(\text{ml}/\text{min}) = (\text{尿中 creatinine 濃度} \times \text{分時尿量} \times 1.48) / (\text{血中 creatinine 濃度} \times \text{体表面積})$, $\text{FENa}(\%) = (\text{CNa}/\text{CCr}) \times 100$ の式を用いて算出した。

2・2・3 血漿noradrenaline濃度 (pNA) および血漿l-dopa濃度 (p-dopa)

前述の肘静脈に留置した翼状針から約12mlの血液をヘパリン化採血し、直ちに冷却遠沈して血漿を分離して-40℃に冷凍保存し、pNAおよびp-dopa測定に供した。pNAの測定はHPLC-THI法¹⁵⁾に拠った。p-dopaの測定はKissinger *et al.*の方法¹⁶⁾に準拠した電気化学検出器(ECD)を用いた高速液体クロマトグラフィー(HPLC-ECD)法により測定した。

2・2・4 尿中遊離DA排泄量 (uDA) および尿中noradrenaline排泄量 (uNA)

uDAおよびuNAは前項の腎clearance試験時に得られた2時間尿を塩酸性下で蓄尿し、4℃にて冷却保存後、測定に供した。測定はp-dopaの項で述べたと同様のHPLC-ECD法により行ない、1分間当りの排泄量に換算し、それぞれng/minとして表示した。

2・2・5 血漿renin活性 (PRA)

PRAは、pNA測定用採血と同時に採血し、angiotensin IのRIAを用いるHaber *et al.*の方法¹⁷⁾を一部改変した教室既報の方法¹⁴⁾により測定した。ただし、高・正・低renin群の分類は、入院後の数日以内に安静臥位と立位歩行2時間後のPRAを計測した後、教室既報の基準¹⁴⁾によりなされた。

2・2・6 腎血漿流量 (RPF)

EHT群21例(NRH15例, LRH6例), NT群13例およびFH(-)群10例, FH(+)群10例を対象とし、2・2・2で述べた腎clearance試験施行日の翌日に、

同様条件下でパラアミノ馬尿酸(PAH)持続静注法によるPAH clearance試験を実施し、RPFを測定した。すなわち、終夜絶飲絶食後の早朝採尿(盲検用)後、午前7時に体表面積1m²当たり150mlの飲水を行ない、安静臥床を保持させた。午前8時30分に採血(盲検用)後、肘静脈より10%PAH液(体重 $\times 0.08 \text{ ml}$)を約5分間かけて徐々に静注し、引き続き10%PAH液を10mg/minの速度で午前10時まで持続注入した。そして、午前9時20分と40分に他側の肘静脈より採血した。一方、午前9時と10時に完全排尿させ、1時間尿を正確に採取した。採取した血液および尿試料を、それぞれ血漿および尿中PAH測定に供した。血漿および尿中PAHはBrunの方法¹⁸⁾に基づき比色定量により測定した。血中PAH濃度は2回の測定値の平均値を用いた。RPFは(尿中PAH濃度 \times 分時尿量 $\times 1.48$)/(血中PAH濃度 \times 体表面積)により算出し、ml/minで表わした。

2・2・7 DA持続静注試験

FH(+)群10例, FH(-)群10例を対象とし、早朝安静臥床下に、まず2・2・2に述べた手順で腎clearance試験を施行後、引き続いて、5%ブドウ糖液に溶解したDAを用い、交感神経 α および β 受容体刺激作用のいずれをも示さず、DA受容体刺激作用のみを発現するとされる3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の量⁹⁾を60分間持続静注し、DA投与60分間のclearance試験を実施した。そして血液、尿試料を用いてUNaV, CCr, FENaを前述の方法により計測・算出した。

2・3 推計学的検討

測定値は平均値 \pm 標準誤差(mean \pm SEM)で表わした。2群間の平均値の差の検定にはStudent's t-test, 3群間のそれには多重比較法としての分散分析をそれぞれ用いた。また、諸量の測定値間の相関関係はPearsonの相関係数により検討し、2群間の回帰直線の差の検定は共分散分析を用いた。推計学的有意性は危険率5%以下($p < 0.05$)をもって有意と判定した。

3 成績

3・1 本態性高血圧患者の腎DA活性

まず、NT, NRH, LRH各群の臨床背景、血行動態および腎諸量を検討した成績をTable 1に示す。年齢はNTに比しNRH, LRHで高齢であったが、3群間に推計学的な有意差は認めなかった。MAPはNTに比しNRH, 殊にLRHで有意な高値を示した。PRAはNT, NRHに比しLRHで有意に低値を示した。pNAは推計学的な有意差とはならなかったが、NRH

Table 1. Clinical features in normotensive subjects (NT), patients with normal renin (NRH) and those with low renin essential hypertension (LRH).

	NT	NRH	LRH
n	13	15	6
age (yrs.)	38±4	49±3	54±4
BMI (kg/m ²)	23.2±1.0	23.6±1.0	23.1±0.7
MAP (mmHg)	82±4	100±5*	113±6*
HR (bpm)	57±3	60±2	60±4
UNaV (μEq/min)	138±19	121±17	119±13
CCr (ml/min)	93±4	94±6	82±6
RPF (ml/min)	474±33	401±33	433±52
uDA (ng/min)	225±28	147±9*	109±6*
p-dopa (ng/ml)	1.28±0.07	1.48±0.10	1.48±0.25
pNA (pg/ml)	94±9	126±16	94±14
uNA (ng/min)	36±9	33±6	42±13
PRA (ng/ml/hr)	0.98±0.25	0.94±0.19	0.09±0.04**

Values are represented as means ± SEM.

* p<0.05 vs NT. ** p<0.05 vs NRH.

BMI: body mass index, MAP: mean arterial pressure, HR: heart rate, UNaV: urinary sodium excretion, CCr: endogenous creatinine clearance, RPF: renal plasma flow, uDA: urinary excretion of free dopamine, p-dopa: plasma l-dopa concentration, pNA: plasma noradrenaline concentration, uNA: urinary excretion of noradrenaline, PRA: plasma renin activity.

がNT, LRHに比し高い値を示していた。一方, body mass index (BMI), 心拍数 (HR), UNaV, CCr, RPF および uNA には3群間で有意差を認めなかった。

uDAはNTが最も高く, 次いでNRH, LRHの順に低値となり, NTとNRH(p<0.05)およびLRH(p<0.01)間にはいずれも有意な差異が認められた。

そこで次に, 本態性高血圧患者, 殊にLRHにおけるuDA低値の機序を, 腎におけるDA合成能の面から検討した。まず, 血中のl-dopaが前駆物質として腎におけるDA合成へ寄与していることを確認すべく, 腎へのl-dopa供給量を反映するp-dopa×RPF積, ならびに, 腎近位尿細管内腔への供給量を表わすと考えられるp-dopa×CCr積, それぞれとuDAの関係をNT群, EHT群ごとに検討した。まず, p-dopa, p-dopa×RPF積, p-dopa×CCr積をNT, NRH, LRHの3群間で対比した成績をFig.1に示す。p-dopa, p-dopa×RPF積およびp-dopa×CCr積はいずれもこれら3群間で有意な差異をみなかった。uDAはNT, EHTのいずれにおいてもp-dopa×RPF積(Fig.2)およびp-dopa×CCr積(Fig.3)と有意な正の相関を示した。ただし, ここでのNTは本項の対象13例に, 次項で述べる若年正常血圧者であるFH(-), FH(+)の各10例を加えた計33例とした。さらに, uDAとp-dopa×CCr積の相関回帰直線をNTとEHTで比較すると, NTに比しEHTが有意(p<0.01)に下方に偏位していた(Fig.3)。

そこで, 近位尿細管におけるl-dopaからDAへの変換能のひとつの指標として, uDA/(p-dopa×CCr)比を算出し, これをNT, NRH, LRHの3群間で対比した。その結果, この値はNT, NRH, LRHの順に低くなり, NTとNRH, LRH間には明らかな(いずれもp<0.01)有意差が認められた(Fig.4)。

3・2 若年正常血圧者における高血圧家族歴の有無と腎DA活性

高血圧家族歴のないFH(-)群と家族歴が濃厚なFH(+)群の背景因子をTable2に示す。年齢, body mass index (BMI), 心拍数 (HR), MAP, UNaV, FENa, CCr, およびPRAにはいずれもFH(-), FH

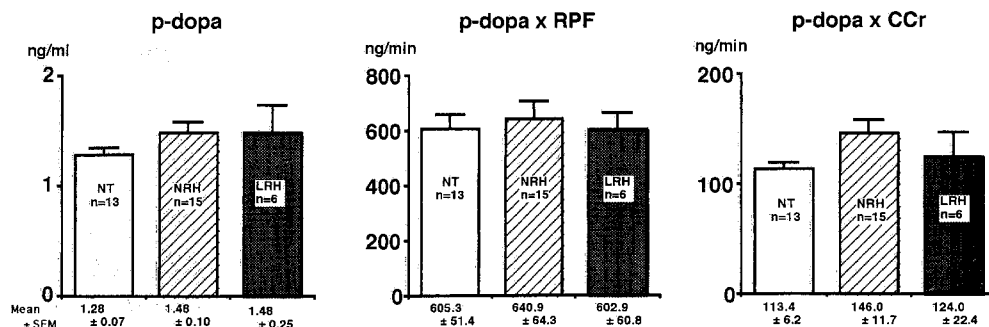


Fig. 1 Comparisons of plasma l-dopa concentration (p-dopa), the products of p-dopa×renal plasma flow (p-dopa×RPF), and p-dopa×endogenous creatinine clearance (p-dopa×CCr) among normotensive subjects (NT), normal renin essential hypertensives (NRH) and low renin essential hypertensives (LRH).

(+) 群間で有意な差異を認めなかった。

3・2・1 DA 投与時の Na 利尿反応

FH(-), FH(+) 両群における外因性 DA 投与時の Na 利尿反応と、腎における l-dopa から DA への変換能の成績を示す。DA を 60 分間持続静注すると、FH(-), FH(+) の両群とも MAP, CCr には明らかな変動をみないが、UNaV, FENa はいずれも有意に増加

し、心拍数(HR)はFH(+)でのみ増加を示した(Table 3)。この際の Na 利尿反応の程度をFH(-), FH(+) 群間で比較すると、Fig. 5 のごとく、 ΔCCr には両群間で差をみないが、 $\Delta UNaV$ および $\Delta FENa$ はいずれも FH(-) に比し FH(+) で有意 ($p < 0.05$) に増強して

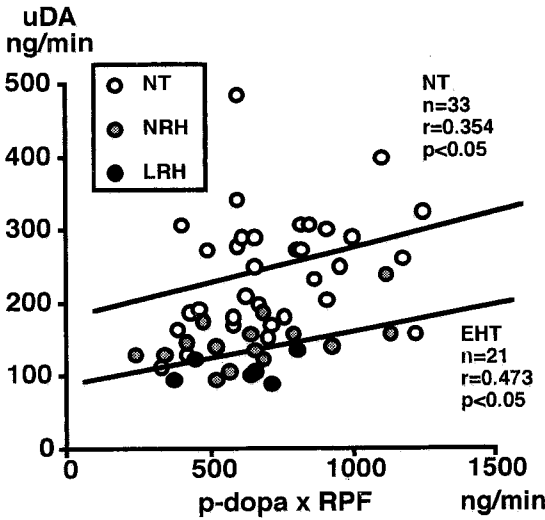


Fig. 2 Correlations between the products of p-dopa x renal plasma flow (p-dopa x RPF) and urinary free dopamine (uDA) in normotensive subjects (NT) and patients with essential hypertension (EHT).

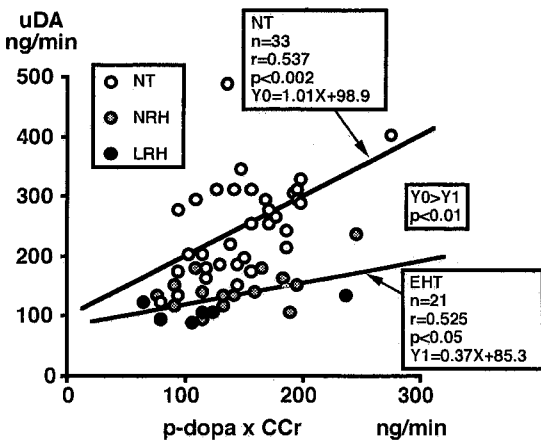


Fig. 3 Correlations between the products of p-dopa x endogenous creatinine clearance (p-dopa x CCr) and urinary free dopamine (uDA) in normotensive subjects (NT) and patients with essential hypertension (EHT).

uDA/(p-dopa x CCr)

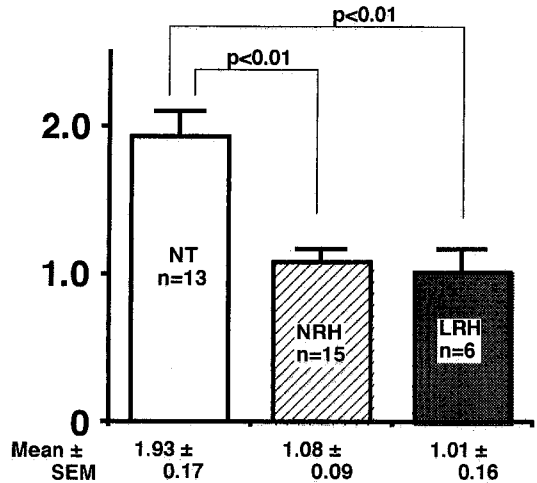


Fig. 4 Comparison of ratio of urinary free dopamine (uDA) to the product of p-dopa x endogenous creatinine clearance [uDA/(p-dopa x CCr)] among normotensives (NT), normal renin essential hypertensives (NRH) and low renin essential hypertensives (LRH).

Table 2 Clinical characteristics in young normotensive subjects without family history [FH(-)] and those with family history of essential hypertension [FH(+)].

	FH(-)	FH(+)
n	10	10
age (yrs.)	24 ± 1	23 ± 1
BMI (kg/m ²)	22.5 ± 0.9	24.4 ± 2.0
HR (bpm)	58 ± 4	57 ± 3
MAP (mmHg)	83 ± 3	77 ± 4
UNaV (μEq/min)	82 ± 12	76 ± 13
FENa (%)	0.5 ± 0.1	0.4 ± 0.1
CCr (ml/min)	103 ± 7	107 ± 5
RPF (ml/min)	505 ± 39	486 ± 33

Values are represented as means ± SEM.

BMI: body mass index, MAP: mean arterial pressure, HR: heart rate, UNaV: urinary sodium excretion, FENa: fractional excretion of sodium, CCr: endogenous creatinine clearance, RPF: renal plasma flow.

Table 3 Effects of intravenous infused dopamine on hemodynamics, renal sodium handling and renal function in young normotensive subjects without family history [FH(-)] and with family history of essential hypertension [FH(+)].

n	MAP(mmHg)		HR(bpm)		UNaV(μ Eq/min)		FENa(%)		CCr(ml/min)	
	basal	dopamine	basal	dopamine	basal	dopamine	basal	dopamine	basal	dopamine
FH(-) 10	83 \pm 3	82 \pm 3	58 \pm 4	57 \pm 3	82 \pm 12	131 \pm 19*	0.5 \pm 0.1	0.7 \pm 0.1*	103 \pm 7	109 \pm 6
FH(+) 10	77 \pm 4	75 \pm 3	57 \pm 3	63 \pm 4*	76 \pm 13	177 \pm 19*	0.4 \pm 0.1	0.9 \pm 0.1*	107 \pm 5	114 \pm 3

Values are represented as means \pm SEM.

* $p < 0.05$ vs corresponding baseline values.

MAP: mean arterial pressure, HR: heart rate, UNaV: urinary sodium excretion, FENa: fractional excretion of sodium, CCr: endogenous creatinine clearance.

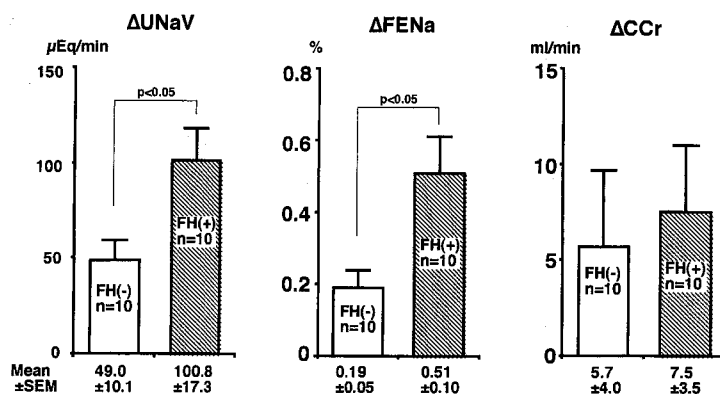


Fig. 5 Comparison of natriuretic response to intravenously infused dopamine between young normotensive subjects without family history [FH(-)] and those with family history of essential hypertension [FH(+)].

いた。

3・2・2 若年正常血圧者における高血圧家族歴の有無と内因性腎DA活性

DA投与前のbasalのuDAをFH(-), FH(+)群間で対比すると, uDAは前者に比し後者で有意($p < 0.05$)に低値であった(Fig. 6)。また, DA投与前のuDAとDA静注時のNa利尿反応との関係を検討した結果はFig. 7のごとくである。uDAと Δ UNaV($r = -0.480$, $p < 0.05$)および Δ FENa($r = -0.587$, $p < 0.01$)との間には, いずれも有意な負の相関関係が認められた。そこで更に, FH(-), FH(+)群におけるp-dopa, 腎へのl-dopa供給量, 腎尿細管内でのl-dopaからDAへの変換能を対比した。p-dopa, p-dopa \times RPF積(腎へのl-dopa供給量), p-dopa \times CCr積(近位尿細管へのl-dopa供給量)はいずれもFH(-), FH(+)の両群間で有意差を認めなかった(Fig. 8)。しかし, 近位尿細管におけるl-dopaからDAへの変換能の指標と考えられるuDA/(p-dopa \times CCr)比は,

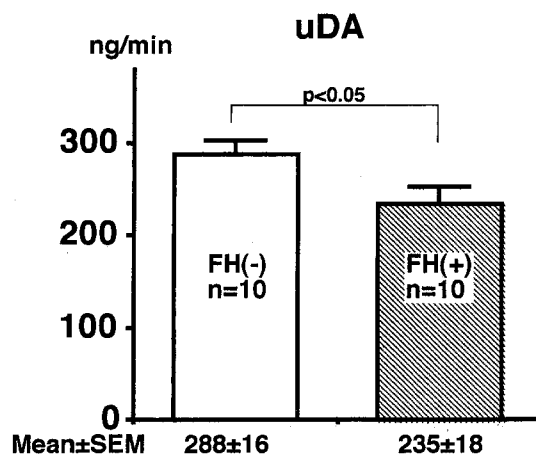


Fig. 6 Comparison of urinary excretion of free dopamine (uDA) between young normotensive subjects without family history [FH(-)] and those with family history of essential hypertension [FH(+)].

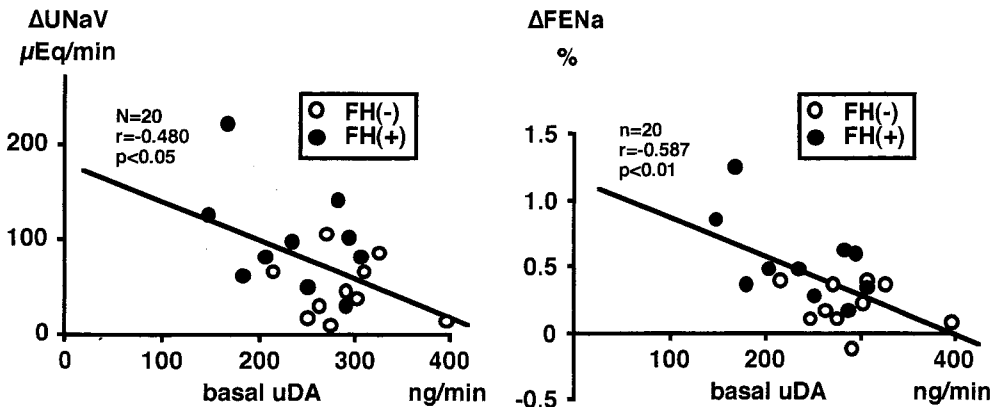


Fig. 7 Correlation between basal value of urinary excretion of free dopamine (uDA) and natriuretic response: changes in urinary excretion of sodium (Δ UNaV) and in fractional excretion of sodium (Δ FENa), to intravenously infused dopamine in young normotensive subjects without family history [FH(-)] and those with family history of essential hypertension [FH(+)].

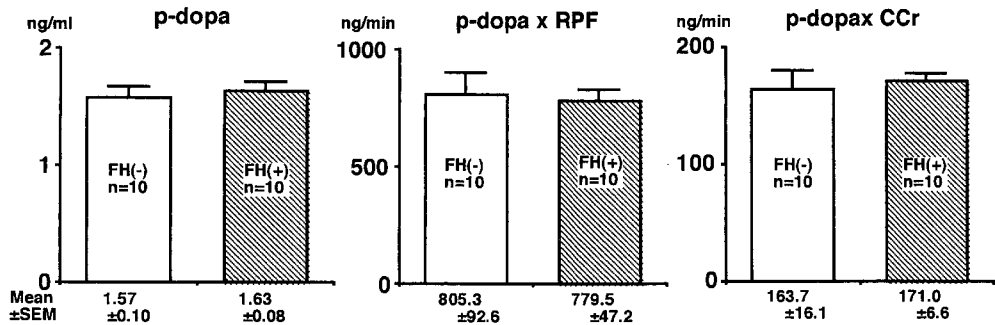


Fig. 8 Comparisons of p-dopa, the products of p-dopa \times renal plasma flow (p-dopa \times RPF) and p-dopa \times endogenous creatinine clearance (p-dopa \times CCr) between young normotensive subjects without family history [FH(-)] and those with family history of essential hypertension [FH(+)].

FH(-) に比し FH(+) が有意 ($p < 0.05$) な低値を示していた (Fig. 9).

4 考 察

本態性高血圧症の成因は現在もお明らかではないが、本症の成因や病態形成の少なくとも一部に、腎 Na 排泄能の低下が潜在し、これを介する体液量、体内 Na 量の増大が関与する可能性が推測されている¹⁹⁻²³⁾。一方、最近では腎の水・Na 排泄動態に関わる腎 DA 系の役割が注目され、遊離型 DA が Na 利尿の促進作用を示すと考えられている^{6-8,24-33)}。しかし、本態性高血圧症の成因や病態形成に、腎 DA 系がいかなる役割を果たしているかの詳細は未だ明らかにされていない。

これまでの本態性高血圧患者 (EHT) における腎 DA 系の意義について次のような報告がある。すなわち、EHT の尿中遊離 DA 排泄量 (uDA) が正常血圧者 (NT) のそれより明らかな低値を示す²⁶⁾。そして、外

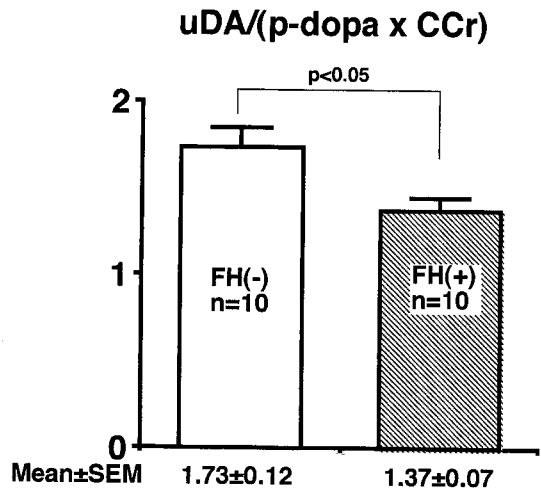


Fig. 9 Comparison of ratio of urinary free dopamine (uDA) to the product of p-dopa \times endogenous creatinine clearance [uDA/(p-dopa \times CCr)] between young normotensive subjects without family history [FH(-)] and those with family history of essential hypertension [FH(+)].

因性に DA を投与すると Na 利尿が生ずるが、この Na 利尿反応は EHT, 殊に体液量・体内 Na 量が增大している低 renin 群^{19,20)} で著明に増強している^{33,34)}。従って、本症患者, 殊に低 renin 群では内因性腎 DA 活性の減弱が強く示唆される^{24,27)}。以上のように述べられてきた。

4・1 本態性高血圧症の腎 DA 活性

そこで、本研究では本態性高血圧症の内因性腎 DA 系の異常を、まず uDA の面から検索し、これを NT と正 renin 本態性高血圧患者 (NRH) および低 renin 本態性高血圧患者 (LRH) の 3 群間で対比した。その結果、uDA は NT が最も高く、次いで NRH, LRH の順に低値をとり、NT と NRH および LRH 間には有意差が認められた。つまり、uDA からみた腎 DA 活性は、EHT, 殊に腎 Na 排泄能が低く、体液量・体内 Na 量が增大している LRH^{19,20)} でより顕著に低下していることが判明した。正常者では食塩摂取量を増したり生理的食塩水静脈内投与により、体液量・体内 Na 量を増大させると、uDA は増加³⁵⁾ することが明らかにされている。従って、本研究の LRH における uDA 低値は体液量・体内 Na 量増加の結果ではなく、むしろその成因に寄与していることが強く示唆される。そしてこの成績は、外因性 DA 持続静注時の Na 利尿反応からみた教室既報の成績^{26,27)} や、経口的に食塩を负荷した際の uDA の増加が、食塩负荷により血圧が上昇し易い(食塩感受性の高い)LRH で減弱しているとする Shikuma *et al.* の成績³⁶⁾ と軌を一にする。

一方、uDA (遊離型) の由来には二つの経路が考えられている。その 1 つは腎に分布する dopaminergic neuron から放出されるものである。他の 1 つは血中由来の l-dopa を近位尿細管細胞が取り込み、これを基質として同細胞内に豊富に存在する l-aromatic amino acid decarboxylase (AADC) により腎内で生合成されるものである^{1,9,37-40)}。腎で生成された DA は近位尿細管膜表面に存在する DA 受容体を刺激して、brush-border membrane の Na⁺/H⁺ antiport と basolateral membrane の Na⁺, K⁺-ATPase の両者の抑制をもたらし、同部での Na 再吸収抑制作用を発揮すると考えられる^{39,41)}。尿中に排泄される DA は神経分泌由来が 5~10%程度と比較的少なく、腎内で l-dopa から生合成される DA の比率が高いことより、ことさら後者の重要性が指摘される^{1,9,42)}。ただ、両者の比率は食塩摂取量や蛋白摂取量、交感神経緊張度など、種々の要因により変化しうる⁴³⁻⁴⁷⁾。したがって、尿中 DA を dopaminergic neuron 由来か、近位尿細管由来かを厳

密に識別し定量化することは実際上困難ではあるが、前述した諸家の成績を総合すると、入院一定食摂取下の尿中 DA 排泄量の大部分は、近位尿細管で l-dopa から生成されたと考えて大きな誤りはないと思われる。

次に、EHT の腎 DA 系を腎への l-dopa 供給量や、腎での l-dopa から DA への変換・生成能の面から検討した報告は皆無に等しい。そこで本研究では、腎 DA 系の機能を近位尿細管細胞への l-dopa 供給量の面からと、供給された l-dopa の同部位での DA への変換・生成能の両面から検討を加えた。まず、腎への l-dopa の供給量の指標として血漿 l-dopa 濃度 (p-dopa) と腎血漿流量の積 (p-dopa × RPF 積) を用い、近位尿細管細胞への供給量の指標としては p-dopa と糸球体濾過値の積 (p-dopa × CCr 積) を用いた。そして、近位尿細管での l-dopa から DA への変換能の指標として uDA と l-dopa 供給量との比、uDA/(p-dopa × CCr) 比を検討した。その結果、腎および近位尿細管への l-dopa 供給量を表わす p-dopa × RPF 積および p-dopa × CCr 積にはいずれも NT, NRH, LRH の 3 群間で明らかな差異を認めなかった。つまり EHT, 殊に LRH における uDA 低値の機序に l-dopa 供給量の差異が関わる可能性は否定的と考えられた。しかも、l-dopa 供給量の 2 指標と uDA との間には、NT, EHT の両群のいずれにおいても強い正の相関が確認された。ただし、p-dopa × CCr 積と uDA の回帰直線は NT に比し EHT が有意に uDA 低値側に偏位していた。その結果、l-dopa から DA への変換能を示すと考えられる uDA/(p-dopa × CCr) 比は、NT に比し EHT で有意に低く、この低下は LRH で顕著であった。

以上の成績を総合すると、EHT, 殊に LRH では腎 DA 活性が減弱していること、腎 DA 活性には l-dopa から DA への変換能が大きく寄与し、EHT, 殊に LRH の腎 DA 活性の減弱には、この変換能の抑制機序が介在している可能性が強いこと、以上が示唆された。

4・2 高血圧家族歴を有する若年正常血圧者の腎 DA 活性

本態性高血圧症の発症に遺伝的素因が強い背景になっていることは周知である。しかし、高血圧の遺伝的素因を腎 DA 活性の視点から検討した成績はない。次に本研究では、EHT で確認された腎 DA 系の異常が遺伝的素因に由来し、本症発症前から潜在しうるか否かを検討した。すなわち、若年正常血圧者の中から本症の家族歴を濃厚に有する FH(+) 群と、全く家族歴を持たない FH(-) 群を抽出し、両群間の腎 DA 活性を対比検討した。まず、uDA を両群間で対比すると、FH

(+) が FH(-) に比し有意な低値を示した。そして、外因性 DA 持続静注時の Na 利尿反応の比較では、DA による Na 利尿反応が FH(-) に比し FH(+) で有意に大であった。これらの成績は、腎 DA 系には down regulation が存在し、外因性 DA 投与時の Na 利尿反応と uDA 間には、有意な負の相関が認められるとする教室既報の報告²⁶⁻²⁸⁾によく符合する。つまり、高血圧発症前段階と考えられる若年正常血圧者 FH(+) 群において、既に腎 DA 活性の低下が潜在することが強く示唆された。

さらに、FH(+) における腎 DA 活性減弱の機序を腎への l-dopa 供給量と l-dopa から DA への変換能の観点から検討した。その結果、p-dopa×RPF 積、p-dopa×CCr 積には両群間で明らかな差異をみないが、uDA/(p-dopa×CCr) 比は FH(-) に比し FH(+) が有意な低値を示していた。

以上の成績からは、本態性高血圧患者では高血圧が発症する以前から、腎における l-dopa から DA への変換能の減弱が潜在している可能性が推測される。そしてその後の進展により、さらに腎 DA 活性の明らかな低下、腎 Na 排泄能の減弱、体液量・体内 Na 量の増大となり、昇圧維持機転に大きく関与してくるものと思われた。

一方、本研究における FH(+) では腎 DA 活性の低下が潜在するにも拘わらず血圧値や FENa が FH(-) と差をみない理由としては、FH(+) における腎 DA 活性低下の程度が未だ軽微で、腎 prostaglandin 系の活性増大⁴⁸⁾などがこれを十分に代償しているものと考えられた。

以上より、本態性高血圧患者では腎 DA 系の活性が低下しており、この機序には腎における l-dopa から DA への変換能の減弱が推測され、しかも腎 DA 系の異常は本症発症以前から既に潜在していることが強く示唆された。

5 結 語

本態性高血圧症の成因・病態形成に関わる腎 DA 系の意義を明らかにすべく、本症患者(EHT)を正 renin 群(NRH)、低 renin 群(LRH)の2群に分け、尿中遊離型 dopamine 排泄量(uDA)、l-dopa の血漿濃度(p-dopa)、内因性 creatinine clearance (CCr)、腎血漿流量(RPF)、腎への l-dopa 供給量(p-dopa×RPF 積)、腎近位尿細管への l-dopa 供給量(p-dopa×CCr 積)、同部位での l-dopa から DA への変換能[uDA/(p-dopa×CCr) 比]を正常血圧者(NT)と対比した。ま

た、EHT の腎 DA 系の異常が高血圧の遺伝的素因と関連し、高血圧発症前から存在するか否かを、若年正常血圧者で本症の家族歴が濃厚な FH(+) と家族歴のない FH(-) の2群間で検討し、以下の成績を得た。

(1) uDA は NT が最も高く、NRH, LRH の順に低値となり、NT と NRH および LRH 間に有意差を認められた。

(2) p-dopa, p-dopa×RPF 積, p-dopa×CCr 積はいずれも NT, NRH, LRH の3群間で有意差をみなかった。

(3) 腎における l-dopa から DA への変換・生成能の1指標である uDA/(p-dopa×CCr) 比は、NT に比し EHT, 殊に LRH で有意な低値を示した。

(4) uDA は腎(p-dopa×RPF 積)および近位尿細管への l-dopa 供給量(p-dopa×CCr 積)と NT, EHT の両者でそれぞれ有意に正相関し、後者の回帰直線は NT に比し EHT が有意に uDA 低値側に偏位していた。

(5) FH(-) 群と FH(+) 群の対比では RPF, CCr, p-dopa および p-dopa×CCr 積には両群間で差異をみないが、FH(-) 群に比し、FH(+) 群の uDA は有意に低く、DA 3 μg/kg/min 持続静注時の Na 利尿反応は有意に大であった。また、uDA/(p-dopa×CCr) 比は FH(-) に比し FH(+) で有意な低値を示した。

これらの成績から、本態性高血圧患者、殊に低 renin 患者では腎 DA 活性が減弱しており、この機序に近位尿細管における l-dopa から DA への変換能の低下が大きく関わっていること、また、腎 DA 系の異常は本症発症以前に既に潜在しており、高血圧の遺伝的素因と関連している可能性のあること、以上が強く示唆された。

6 謝 辞

稿を終えるにあたり、御懇切なる御指導、御校閲をいただきました飯村 攻教授に深謝いたします。同時に、本研究に御協力、御指導いただいた旭川医科大学第1内科菊地健次郎教授、および御協力いただいた教室員各位に感謝いたします。

文 献

1. Smit AJ. Renal effects of exogenous and endogenous dopamine: Studies on the renal haemodynamic and natriuretic effects of dopamine in man. In: Smit AJ, editor. Dopamine and the kidney. Groningen, University of Groningen, 1988, 3-46.
2. Kuchel O, Buu NT, Hamet P, Nowaczynski W,

- Genest J. Free and conjugated dopamine in pheochromocytoma, primary aldosteronism and essential hypertension. *Hypertension* 1979, 1: 267-273.
3. Seki T, Hamaji M. Method for the fluorimetric estimation of dopamine. *J Chromatogr* 1979, 162: 388-393.
 4. Vanloon GR. Plasma dopamine: Regulation and method. *Fed Proc* 1983, 42: 3012-3018.
 5. Ball SG, Oates NS, Lee MR. Urinary dopamine in man and rat: Effects of inorganic salts on dopamine excretion. *Clin Sci Mol Med* 1978, 55: 167-173.
 6. Goldberg LI. Cardiovascular and renal actions of dopamine: potential clinical applications. *Pharmacol Rev* 1972, 24: 1-29.
 7. Kuchel O, Buu NT, Unger T. Dopamine-sodium relationship: Is dopamine a part of the endogenous natriuretic system? *Contr Nephrol* 1978, 13: 27-36.
 8. Lee MR. Dopamine and the kidney. *Clin Sci* 1982, 62: 439-448.
 9. Soares-da-Silva P, Fernandes MH. Synthesis and metabolism of dopamine in the kidney: Effects of sodium chloride, monoamine oxidase inhibitors and α -human natriuretic peptide. *Am J Hypertens* 1990, 3: 7S-10S.
 10. Yamazaki N, Sudo J. Activities of aromatic L-amino acid decarboxylase with L-dopa as substrate in brush-border- and basolateral membranes and cytoplasm obtained from rat renal cortex. *Jpn J Pharmacol* 1988, 46: 193-196.
 11. Wahbe F, Hagege J, Loreau N, Ardaillou R. Endogenous dopamine synthesis and dopa-decarboxylase activity in rat renal cortex. *Mol Cell Endocrinol* 1982, 27: 45-54.
 12. Bell C, Mann R. Identification of dopaminergic nerves in humans. *Am J Hypertens* 1990, 3: 4S-6S.
 13. Bell C, Bathal PS, Mann R, Ryan GB. Evidence that dopaminergic sympathetic axons supply the medullary arterioles of human kidney. *Histochemistry* 1989, 91: 361-364.
 14. 森口修身, 藤瀬幸保. 本態性高血圧症における renin-angiotensin 系に関する研究: 血漿 renin 活性の加齢の影響および長期食塩制限による変化について. *札幌医誌* 1977, 46: 185-199.
 15. Yamatodani A, Wada H. Automated analysis for plasma epinephrine and norepinephrine by liquid chromatography, including a sample clean-up procedure. *Clin Chem* 1981, 27: 1983-1987.
 16. Kissinger PT, Refshauge C, Dreiling R, Adams RN. An electrochemical detector for liquid chromatography with picogram sensitivity. *Anal Lett* 1973, 6: 465-477.
 17. Haber E, Koerner T, Page LB, Kliman B, Purnode A. Application of a radioimmunoassay for angiotensin-I to the physiologic measurements of plasma renin activity in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1969, 29: 1349-1355.
 18. Claus Brun CM. Thiosulphate determination in kidney function tests: A sample method for the determination of thiosulphate in blood and urine. *J Lab Clin Med* 1950, 35: 152-154.
 19. Kikuchi K, Iimura O, Moriguchi O, Tsubokura T, Shimamoto K, Kobayashi H, Nakao T, Ando T, Takigami Y, Miyahara M. Body fluid balance and fractional excretions of sodium, inorganic phosphorus and free water in low renin essential hypertension. *Jpn Circ J* 1979, 43: 882-890.
 20. 菊池健次郎, 坪倉登司雄. 本態性高血圧症における体液量, Na 平衡に関する研究: 特に血漿レニン活性, 腎 Na 排泄率との関連と自然降圧前後の変動について. *札幌医誌* 1981, 50: 55-76.
 21. Blaustein MP, Hamlyn JM. Sodium transport inhibition, cell calcium, and hypertension: The natriuretic hormone/Na⁺-Ca²⁺ exchange/hypertension hypothesis. *Am J Med* 1984, 78: 45-59.
 22. Guyton AC, Coleman TC, Cowley AW, Scheel KW, Manning RD, Norman RA. Arterial pressure regulation: Overriding dominance of the kidney in long-term regulation and in hypertension. *Am J Med* 1972, 52: 584-594.
 23. 出浦照国, 田村克彦. 本態性高血圧と電解質輸送一腎. *日本臨床* 1986, 44: 251-257.
 24. Harvey JN, Casson IF, Clayden AD, Cope GF, Perkins CM, Lee MR. A paradoxical fall in urine dopamine output when patients with essential hypertension are given added dietary salt. *Clin Sci* 1984, 67: 83-88.
 25. Worth DP, Harvey JN, Brown J, Lee MR. Patients with essential hypertension have an exaggerated natriuretic response to the dopamine pro-drug glutamyl-dopa. *J Hypertens* 1985, 3(suppl 3): S179-S181.
 26. Iimura O, Yamaji I, Kikuchi K, Shibata S, Nishimura M, Nozawa A, Aoki K, Hasegawa T, Kobayakawa H, Komura H. The pathophysiological role of renal dopaminergic activity in patients with essential hypertension. *Jpn Circ J* 1987, 51: 1232-1240.

27. Iimura O, Kikuchi K, Takigami Y, Mito T, Tsuzuki M, Shibata S. Enhanced natriuretic response to dopamine infusion in low renin essential hypertension. *NZ Med J* 1983, 96: 860-863.
28. Kikuchi K, Miyama A, Nakao T, Takigami Y, Kondo A, Mito T, Ura N, Tsuzuki M, Iimura O. Hemodynamic and natriuretic response to intravenous infusion of dopamine in patients with essential hypertension. *Jpn Circ J* 1982, 46: 486-493.
29. Carey RM, Siragy HM, Ragsdale NV, Howell NL, Felder RA, Peach MJ, Chevalier RL. Dopamine-1 and dopamine-2 mechanisms in the control of renal function. *Am J Hypertens* 1990, 3: 59S-63S.
30. Felder CC, Albrecht F, Eisner GM, Jose PA. The signal transducer for the dopamine-1 regulated sodium transport in renal cortical brush border membrane vesicles. *Am J Hypertens* 1990, 3: 47S-50S.
31. Seri I. Dopamine and Natriuresis: Mechanism of action and developmental aspects. *Am J Hypertens* 1990, 3: 82S-86S.
32. Bertorello A, Aperia A. Short-term regulation of Na⁺, K⁺-ATPase activity by dopamine. *Am J Hypertens* 1990, 3: 51S-54S.
33. McDonald RH, Goldberg LI, McNay JL, Tuttle EP. Effects of dopamine in man: Augmentation of sodium excretion, glomerular filtration rate, and renal plasma flow. *J Clin Invest* 1990, 43: 1116-1124.
34. Horton R, Bughi S, Jost-Vu E, Antonipillai I, Nadler J. Effect of dopamine on renal blood flow, prostaglandins, renin and electrolyte excretion in normal and hypertensive humans. *Am J Hypertens* 1990, 3: 108S-111S.
35. Alexander RW, Gill JR, Yamabe H, Lovenberg W, Keiser HR. Effects of dietary sodium and acute saline infusion on the interrelationship between dopamine excretion and adrenergic activity in man. *J Clin Invest* 1974, 54: 194-200.
36. Shikuma R, Yoshimura M, Kambara S, Yamazaki H, Takashina R, Takahashi H, Takeda K, Ijichi H. Dopaminergic modulation of salt sensitivity in patients with essential hypertension. *Life Science* 1980, 38: 915-921.
37. Felder RA, Kinoshita S, Sidhu A, Ohbu K, Kaskel FJ. A renal dopamine-1 receptor defect in two genetic models of hypertension. *Am J Hypertens* 1990, 3: 96S-99S.
38. Dinerstein RJ, Vannice J, Henderson RC, Roth LJ, Goldberg LI, Hoffmann PC. Histochemistry techniques provide evidence for dopamine-containing neuronal elements in canine kidney. *Science* 1979, 205: 497-499.
39. Aperia A, Hokfelt T, Meister B, Bertorello A, Fryckstedt J, Holtback U, Seri I. The significance of L-amino acid decarboxylase and DARPP-32 in the kidney. *Am J Hypertens* 1990, 3: 11S-13S.
40. Goldstein M, Fuxe K, Hokfelt T. Characterization and tissue localization of catecholamine synthesizing enzymes. *Pharmacol Rev* 1972, 24: 293-309.
41. Felder RA, Felder CC, Eisner GM, Jose PA. The dopamine receptor in adult and maturing kidney. *Am J Physiol* 1989, 257: F315-F327.
42. Barthelmebs M, Vailly B, Velly J, Erhardt JD, Grima M, Imbs JL. Renal dopamine synthesis from precursors. *Am J Hypertens* 1990, 3: 18S-21S.
43. Young JB. Regulation of urinary dopamine by protein and NaCl. *Am J Hypertens* 1990, 3: 14S-17S.
44. Bass AS, Murphy MB. Role of endogenous dopamine in the natriuresis accompanying various sodium challenges. *Am J Hypertens* 1990, 3: 90S-92S.
45. Hegde SS, Lokhandwala MF. Renal dopamine and sodium excretion. *Am J Hypertens* 1990, 3: 78S-81S.
46. Yoshimura M, Yamazaki H, Takashina R, Kambara S, Iyoda I, Sasaki S, Takahashi H, Takeda K, Ijichi H. The significance of duration of salt loading on cardiovascular response and urinary excretion of catecholamine in rats. *Endocrinol Jpn* 1986, 33: 169-175.
47. Baines AD. Effects of salt intake and renal denervation on catecholamine catabolism and excretion. *Kidney Int* 1982, 21: 316-322.
48. 浦 信行, 島本和明, 斉藤重幸, 西村光弘, 榎原亨, 小村博昭, 菊池健次郎, 飯村 攻. 高血圧発症前期における腎性降圧・Na 利尿系の動態. *高血圧* 1990, 13(1): 15.

別刷請求先:

(〒060) 札幌市中央区南1条西16丁目

札幌医科大学医学部内科学第2講座 島崎 優