

本態性高血圧患者における nifedipine 錠の 降圧機序に関する検討

野澤明彦 菊池健次郎
札幌医科大学内科学第2講座 (主任 飯村 攻 教授)

Studies on Hypotensive Mechanism of Slow-released Nifedipine in Patients with Essential Hypertension

Akihiko NOZAWA and Kenjiro KIKUCHI
Department of Internal Medicine (Section 2), Sapporo Medical College
(Chief: Prof. O. Imura)

ABSTRACT In order to clarify the hypotensive mechanism of Ca^{2+} antagonist, the effects of slow-released nifedipine (Nif) on water-sodium balance, the renin-angiotensin-aldosterone (RAA) system, sympathetic nerve activity, plasma ionized calcium (pCa^{2+}), and pressor response to infused noradrenaline (NA-R) and angiotensin II (ATII-R) were investigated following single dose (20mg) and 4 week administration of Nif (60mg/day) in 12 in-patients with essential hypertension (EHT).

After the single dose administration of Nif, mean arterial pressure (MAP) decreased significantly. Heart rate (HR), urine volume (UV), urinary excretion of sodium (U_{NaV}), fractional excretion of sodium (FE_{Na}), and inorganic phosphorus (FE_{P}), plasma renin activity (PRA) and plasma noradrenaline concentration (pNA) were increased, while creatinine clearance (Ccr) and plasma aldosterone concentration (PAC) did not change. The percentage of change in MAP correlated negatively with basal MAP and positively with pretreatment logarithm PRA (logPRA). The percentage of reduction of MAP was significantly greater in low renin EHT (LRH) than in normal renin EHT (NRH). On the other hand, change in U_{NaV} correlated positively with the change in FE_{Na} ($\Delta\text{FE}_{\text{Na}}$) and in FE_{P} ($\Delta\text{FE}_{\text{P}}$), but not with that in Ccr. $\Delta\text{FE}_{\text{Na}}$ correlated positively with $\Delta\text{FE}_{\text{P}}$ and negatively with pretreatment logPRA.

Following 4 weeks of the therapy, in spite of progressive and significant reduction in MAP, HR returned to the pretreatment level. UV, U_{NaV} , FE_{Na} , FE_{P} and pNA were increased or tended to increase one week after the beginning of therapy. However, these values returned to pretreatment levels during the 4 weeks of treatment. Similar changes were observed in 24 hour urine volume and urinary excretion of sodium. Sustained reductions in plasma volume, body weight, NA-R and ATII-R were demonstrated. While a sustained increase in PRA was found, PAC slightly decreased during the 4 weeks of the treatment. PCa^{2+} and Ccr did not change significantly throughout the treatment

Abbreviations:

EHT ; 本態性高血圧患者	Ccr ; 内因性クレアチニン・クリアランス
NT ; 正常血圧者	FE_{Na} , FE_{P} ; 腎 Na および無機燐排泄率
NRH ; 正レニン本態性高血圧患者	PRA ; 血漿レニン活性
LRH ; 低レニン本態性高血圧患者	PAC ; 血漿アルドステロン濃度
MAP ; 平均血圧	pNA ; 血漿ノルアドレナリン濃度
HR ; 心拍数	NA-R ; ノルアドレナリン昇圧反応性
UV ; 尿量	ATII-R ; アンジオテンシン II 昇圧反応性
U_{NaV} ; 尿中 Na 排泄量	pCa^{2+} ; 血漿イオン化 Ca 濃度

period. The change in NA-R(Δ NA-R) correlated positively with pretreatment levels of pNA and pCa²⁺, and negatively with pretreatment NA-R. The regression line between NA-R and pNA shifted to a lower NA-R level after the Nif therapy. The percentage of change in MAP(% Δ MAP) after 4 weeks showed a significant positive correlation with pretreatment pCa²⁺, logPRA and pNA levels. A reduction of MAP(% Δ MAP) in the chronic phase of the treatment was significantly greater in LRH with lower values of pCa²⁺ than in NRH.

These findings led us to suppose that in addition to its direct vasodilative effect, suppression of sympathetic nerve activity, aldosterone secretion and pressor responses to NA and ATII, reduction in body fluid volume and sodium due to diuresis and natriuresis may contribute to the hypotensive mechanism of long-term treatment by Nif. It was also suggested that the abnormal calcium metabolism relating to RAA system, sympathetic nerve activity, NA-R and to volume status may play an important role in the hypertensive mechanism in EHT, particularly in LRH.

(Received June 14, 1989 and accepted June 28, 1989)

key words: Essential hypertension, Slow-released nifedipine, Renin-angiotensin-aldosterone system, Pressor response, Water-sodium balance

1 緒 言

本態性高血圧症の成因は未だ不明であるが、最近では、本症の基本的病因として血管壁における電解質代謝、とりわけカルシウムイオン(Ca²⁺)の代謝異常が、本態性高血圧症の成因や病態の形成に基本的な意義を有するのではないかと考えが注目を集めるようになってきている。

一方、Ca²⁺拮抗薬は最も新しい降圧薬のひとつといえるが、その降圧効果が確認されたのは、むしろ経験的事実に基づくものである。そしてそれ以降に、はじめてCa²⁺拮抗薬の降圧作用の検索がころみられるようになってきた。現時点で、本薬の主要な降圧機序は血管平滑筋の細胞膜に存在するCa²⁺channelをブロックすることにより、細胞内へのCa²⁺流入を抑制し、血管壁を弛緩することにあるとされる。しかし、Ca²⁺channelは血管平滑筋のみならず全身の諸臓器にも存在し、本薬の効果は自律神経系、renin-angiotensin-aldosterone(RAA)系、腎循環、電解質代謝などにも多大の影響を与えると考えねばならない。これら諸系の作動異常はいずれもが昇圧機序となりうるものゆえ、逆にCa²⁺拮抗薬の降圧機序の詳細を上述諸系との関連下に検索することは、本薬の臨床応用の基礎を得るのみならず、高血圧の成因やその維持機構を解明する上で、極めて重要な意味をもつものと考えられる。

そこで、本研究では入院本態性高血圧患者を対象に、dihydropyridine系Ca²⁺channel拮抗薬である

nifedipineの徐放製剤を4週間投与し、その際の降圧機序を血漿Ca²⁺、腎の水・Na代謝、RAA系、交感神経活性、並びに昇圧物質に対する血管反応性の面から詳細な検討をころみみた。そして、その成果をもって、本剤の降圧機序と同時に、本態性高血圧症の成因に関わるCa²⁺代謝の意義を明確にすべくころみした。

2 対象並びに方法

2.1 対 象

当科入院のWHO I・II期本態性高血圧患者(以下EHT)12例(男7例、女5例)、年齢26-63歳(平均44±3歳、mean±SEM)を対象とした。いずれも、未投薬か、もしくは本研究実施2週間以上前から、降圧薬や後述の諸検査に影響を与える薬剤の投与を一切中止した。入院後は1日Na120mEq、K75mEq、Ca600mgを含む基準食を与えた。入院2週以後に、血圧の安定を確認した後、nifedipine徐放錠(以下Nif)60mgを3分服として4週間経口投与し、投与前と、初回(20mg)投与直後、継続投与1週、4週後の各時点で次項に述べる諸検査を施行した。さらに、Nifによる降圧効果とRAA系との関連を明らかにすべく、対象患者をrenin亜群に分け、群別の降圧効果を比較検討した。Renin亜群の判定は在来の方法¹⁾に従い、正常者の年齢別、臥位および立位歩行2時間によるrenin分泌刺激後の血漿renin活性値(PRA)を基準とし、本症患者を正renin群(NRH7例、40±3歳)、低renin群(LRH5例、49±3歳)に分類した。なお、本研究

の対象例中に高 renin 患者は含まれなかった。

2.2 方 法

2.2.1 Nifedipine の急性効果

Nif 投与開始の初日に以下の検討を行なった。すなわち、終夜絶飲、絶食後の早朝臥床安静下 am 9:00 に Nif 20mg を経口投与し、その前後で腎クリアランス試験を施行した。また、Nif 投与直前と投与3時間後に血圧と心拍数を測定した。血圧は、水銀血圧計を用いた聴診法により前腕血圧を反復測定し、安定した時点の収縮期、拡張期血圧5回測定の平均値を用い、拡張期血圧+1/3脈圧から平均血圧(以下 MAP)を算出した。また心拍数(HR)は心電図を用いて計測した。

2.2.2 Nifedipine 長期投与の効果

Nif の急性効果を観察し得た EHT 12 例中の9例に、急性効果観察に引き続いて Nif 1回 20 mg, 1日3回、計 60 mg を4週間経口投与し、投与1週および4週後の早朝に前述の腎クリアランス試験を施行し、諸量を計測した。

2.2.3 測定諸量と測定法

①腎クリアランス試験：2.2.1(急性効果)の腎クリアランス試験施行時には、am 6:00 と am 9:00 に体表面積 1 m² 当り 150 ml の飲水を行なわせ、その後1時間の平衡時間をおいた。腎クリアランス試験時間は服薬前には am 7:00 から am 9:00、服薬後は am 10:00 から am 12:00 の各々2時間とし、am 8:00 と am 11:00 に、予め肘静脈に留置した翼状針を用いて採血し、am 9:00 と am 12:00 に完全排尿させ、それを全量採尿した。また、2.2.2(長期投与)では、am 6:00 に前述と同様の飲水と Nif 服薬を同時に行ない、am 7:00 から am 9:00 の間に腎クリアランス試験を実施した。血漿および尿中の creatinine は Jaffe 法、Na, P は ion electrode 法で測定した。腎クリアランス試験施行時に内因性 creatinine clearance (Ccr), 尿量 (UV), 尿中 Na 排泄量 (U_{Na}V) を計測し、これらを用いて腎 Na 排泄率 (FE_{Na}), 無機磷排泄率 (FE_P) を以下の計算式により算出した。FE_x (%) = (C_x × 100) / Ccr (X は Na, P を, C_x は Na, P のクリアランス値を意味する)。

②血漿イオン化 calcium (pCa²⁺) : Radiometer 社製 ICA-1 を用いた選択的 calcium ion electrode 法により、採血後2時間以内に測定した。

③血漿 renin 活性 (PRA) : Haber *et al.*²⁾ の radioimmunoassay 法を一部改変した教室の方法¹⁾により測定した。ただし、renin 亜群の分類には、入院直後の数日以内に計測した臥位と立位歩行2時間後の

PRA 値をもって、前述の基準に従い判定した。

④血漿 aldosterone 濃度 (PAC) : CIS 社製の radioimmunoassay kit を用いて測定した。

⑤血漿 noradrenaline 濃度 (pNA) : 高速液体クロマトグラフィー・THI 法を採用した全自動蛍光 catecholamine 測定装置 (Toyosoda 社製 HLC 825 CA)³⁾ を用いて測定した。

また、Nif 長期投与例では、Nif 投与1週前から投与4週後まで、連日体重測定と24時間蓄尿を行い、24時間尿量、24時間尿中 Na 排泄量を測定した。さらに、長期投与例の検索では以下の諸量も併せて測定した。

①循環血漿量 (PV) : Nif 投与前、投与1週および4週後の腎クリアランス試験施行日の2日前、早朝臥床安静時に ¹²⁵I ヒト血清アルブミンを用いた教室既報の方法 (希釈法)¹⁾にて測定した。

②Noradrenaline 昇圧反応性 (NA-R) : PV 測定日に PV 測定に引き続く60分以上の臥床安静後に施行した。まず、血圧を反復測定し、安定した血圧値を前値とした。次いで、血圧測定の反対側肘静脈より持続注入器 (Harvard 社製 model 2620) を用いて、noradrenaline (NA) 0.2 μg/kg/min を持続静注し、3-4分以後に得られる昇圧後の安定した血圧値を後値とした。そして、NA 投与による MAP の上昇度を NA 昇圧反応性 (NA-R) として示した。なお、Nif 投与前には昇圧反応性施行前の血圧値が高く、NA-R, angiotensin 昇圧反応性 (ATII-R) を実施することが困難な症例が4例あった。したがって、Nif 投与前、1, 4週後の両昇圧反応性の推移の検討は5例のみで行わざるを得なかった。なお、本研究対象例に加え、これに同年代の未治療 WHO I, II 期 EHT で、NA-R と pNA, pCa²⁺ を同時測定し得た12例を加え、計17例の成績を Nif 投与前とし、これと本研究における Nif 投与後9例の値を用い、NA-R と pNA, pCa²⁺ の相関を検討した。

③Angiotensin II 昇圧反応性 (ATII-R) : NA-R 測定の翌朝、NA-R 施行時と同様の条件下で angiotensin II (Ciba-Geigy 社製 Hypertensin) を 0.01 μg/kg/min の速度で持続静注し、前後の MAP の差から ATII 昇圧反応性 (ATII-R) を算出した。

測定値はすべて平均値±標準誤差 (mean ± SEM) で現した。Nif 1回投与前後の測定値の変動の有意性検討には paired t-test を、Nif 長期投与前、投与1週および4週後のそれには分散分析を用いた。また、諸量の相関の検討には Student's t-test を用い、危険率5%以下をもって推計学的に有意と判定した。

Table 1 Acute effects of nifedipine (single oral administration; 20mg) on mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), urine volume (UV), urinary excretion of sodium ($U_{Na}V$), fractional excretion of sodium (FE_{Na}) and of inorganic phosphorus (FE_P), endogenous creatinine clearance (Ccr), plasma renin activity (PRA), plasma aldosterone concentration (PAC) and plasma noradrenaline concentration (pNA) in essential hypertensives.

	n	before	after
MAP (mmHg)	12	112±5	99±4***
HR (beats/min)	12	62±2	71±3**
UV (ml/min)	12	4.1±0.4	5.9±0.5*
$U_{Na}V$ (μ Eq/min)	12	118±11	307±42***
FE_{Na} (%)	12	0.9±0.1	2.3±0.3***
FE_P (%)	12	15.3±1.9	17.8±1.7**
Ccr (ml/min)	12	84.6±3.4	90.3±6.6
PRA (ng/ml/hr)	12	0.51±0.21	0.89±0.21**
PAC (pg/ml)	9	109.7±9.5	100.3±8.3
pNA (pg/ml)	12	121.3±14.6	195.5±37.1*

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$

3 成 績

3.1 Nifedipine の急性効果

Nif 1 回投与時の急性効果を、心・血行動態、腎の水・Na 代謝、RAA 系および交感神経活性の変動の面から検討すると Table 1 のごとくなる。すなわち、Nif 投与後、いずれも有意に、MAP は下降 ($p < 0.001$) し、HR は増加 ($p < 0.01$) した。一方、腎諸量中、Ccr には一定の変動をみないが、UV ($p < 0.05$)、 $U_{Na}V$ ($p < 0.001$)、 FE_{Na} ($p < 0.001$)、 FE_P ($p < 0.01$) は増加した。つまり、Nif 1 回投与時には明らかな降圧にもかかわらず、近位を含む腎尿細管の Na 再吸収抑制が生じ、水・Na 利尿の発現することが明らかとなった。

他方、RAA 系と交感神経活性それぞれの指標とされる PRA、PAC と pNA の変動をみると、PRA ($p < 0.01$)、pNA ($p < 0.05$) は有意に上昇したが、PAC には明らかな変化を認めなかった。

次に、Nif の急性降圧効果と諸量の相関を検討した結果を Table 2 と Fig. 1, Fig. 2 に示す。Nif 1 回投与による MAP の変化度 (Δ MAP) および変化率 (% Δ MAP) は投与前 MAP と負 ($r = -0.616$, $p < 0.05$; $r = -0.519$, $p < 0.1$)、投与前 PRA の対数値 (log-PRA) と正 ($r = 0.515$, $p < 0.1$; $r = 0.584$, $p < 0.05$) の相関ないしはその傾向を示した (Fig. 1, 2)。そこで、

NRH, LRH の renin 亜群間で Nif 1 回投与時の血圧変化 (降圧) 率を対比すると、Fig. 3 のごとく、降圧率は NRH に比し LRH で有意 ($p < 0.05$) に大であった。

また、Nif 1 回投与時の Na 利尿をより詳細に検討すると、 $\Delta U_{Na}V$ と ΔCcr 、 ΔPAC 間には一定の相関をみず、 $\Delta U_{Na}V$ は ΔFE_{Na} ($r = 0.839$, $p < 0.001$)、 ΔFE_P ($r = 0.883$, $p < 0.001$) と、また、 ΔFE_{Na} は ΔFE_P ($r = 0.626$, $p < 0.05$) といずれも正相関し、 ΔFE_{Na} と投与前 logPRA との間には負の相関傾向 ($r = -0.567$, $p < 0.1$) が認められた (Fig. 4)。

3.2 Nifedipine 長期投与の効果

次に、EHT 9 例に Nif 60 mg/日を 4 週間投与した際の心・血行動態、水・電解質代謝、RAA 系、交感神経系、NA-R, ATII-R の変動について述べる。

3.2.1 心・血行動態の変動

収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP)、MAP は Nif 投与前 (SBP; 172 ± 6 mmHg, DBP; 96 ± 2 mmHg) に比し、1 週後 (SBP; 143 ± 6 mmHg, DBP; 85 ± 3 mmHg, いずれも $p < 0.001$) および 4 週後 (SBP; 133 ± 5 mmHg, DBP; 78 ± 2 mmHg, いずれも $p < 0.001$) に有意に下降し、かつ、その降圧度は 1 週に比し 4 週後でより大 (SBP; $p < 0.001$, DBP; $p < 0.001$, MAP; $p < 0.001$) であった (Table 3)。ただし、HR は Nif 投与 1 週および 4 週後のいずれにおい

Table 2 Relationship between a) change in blood pressure and basal blood pressure or logarithm plasma renin activity (log PRA), and b) natriuretic response to single administration of nifedipine and basal log PRA or changes in renal parameters in essential hypertensives.

	n	r	p
a) Δ MAP vs Basal MAP	12	-0.616	<0.05
vs log PRA	12	0.515	<0.1
b) $\Delta U_{Na}V$ vs ΔFE_{Na}	12	-0.839	<0.001
vs ΔFE_P	12	0.883	<0.001
vs ΔCcr	12	-0.317	ns
vs ΔPAC	9	-0.180	ns
ΔFE_{Na} vs ΔFE_P	12	0.626	<0.05
vs log PRA	12	-0.567	<0.1

MAP ; mean arterial pressure,
 UV ; urine volume
 $U_{Na}V$; urinary excretion of sodium,
 Ccr ; creatinine clearance,
 FE_{Na} ; fractional excretion of sodium,
 FE_P ; fractional excretion of inorganic phosphorus
 PAC ; plasma aldosterone concentration

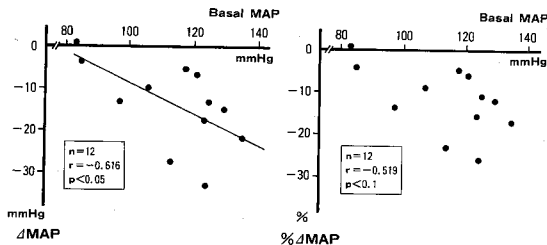


Fig. 1 Correlation between basal mean arterial pressure (MAP) and change in MAP (Δ MAP) or percent change in MAP ($\% \Delta$ MAP) following single administration of nifedipine in essential hypertensives.

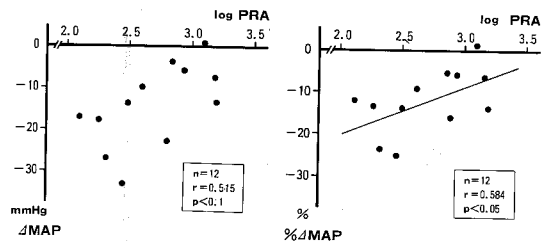


Fig. 2 Correlation between logarithm of basal plasma renin activity (logPRA) and change in MAP (Δ MAP) or percent change in MAP ($\% \Delta$ MAP) following single administration of nifedipine in essential hypertensives.

ても有意な変動を示さなかった (Table 3).

3.2.2 水・電解質代謝の変動

腎クリアランス試験施行時の $U_{Na}V$, FE_{Na} は Nif 投与1週後にやや上昇し, 4週後に前値に復する傾向にあった. UV, Ccr, FE_P にも同様の傾向を認めたが, いずれも有意な変動には至らなかった (Table 3). 一方, 24時間尿量, 24時間尿中 Na 排泄量, PV, 体重 (BW) の変動は Fig. 5のごとくで, 24時間尿量, 24時間尿中 Na 排泄量は Nif 投与前値 (投与前の3日間の平均値) に比し, 投与1-3日後の比較的初期に有意 (いずれも $p < 0.01$) に増加し, 1週後 (投与1週目の前後3日間の平均値), 2週後 (投与2週目の前後3日間の平均値), 4週後 (投与4週目の直前5日間の平均値)

と漸減し, 前値に復する傾向を示した. BW, PV は, Nif 投与1週後に有意 (それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.05$) に低下し, 4週後もこの低下は維持された.

なお, pCa^{2+} は Nif 投与前後を通じて明らかな変動を示さなかった (Table 3).

3.2.3 交感神経系, renin-angiotensin-aldosterone (RAA) 系の変動

Nif 4週投与前後の交感神経系, RAA 系の活性の変動を pNA, PRA, PAC の推移から検討した. その結果, 投与前値に比し, pNA, PRA は投与1週後いずれも有意 ($p < 0.05$) に上昇し, 4週後には PRA がさらに上昇 ($p < 0.001$) するのに対し, pNA は下降して投与前のレベルに回復した (Table 3). 一方, PAC は

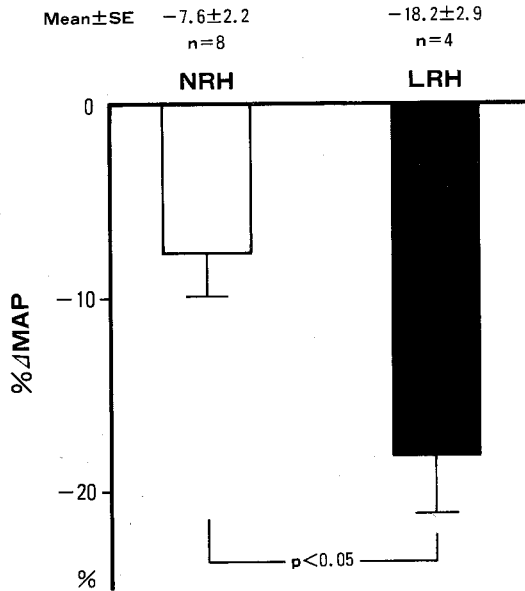


Fig. 3 Comparison of percent change in mean arterial pressure ($\% \Delta \text{MAP}$) following single administration of nifedipine in normal renin (NRH) and low renin essential hypertensives (LRH).

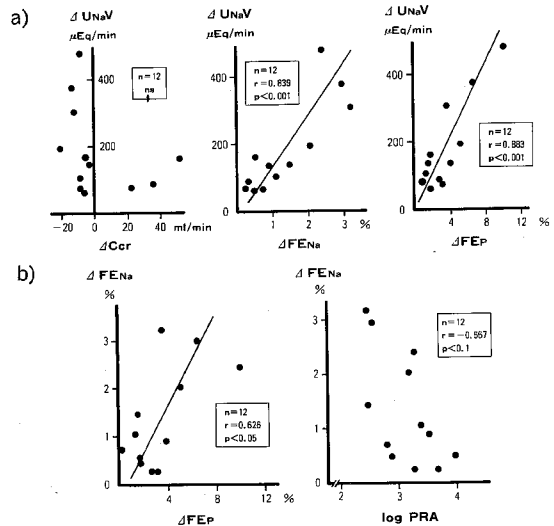


Fig. 4 Correlation between a) change in urinary excretion of sodium ($\Delta U_{\text{Na}V}$) and change in creatinine clearance (ΔC_{cr}), fractional excretion of sodium (ΔFE_{Na}) or inorganic phosphorus (ΔFE_{P}) following single administration of nifedipine, and b) ΔFE_{Na} and ΔFE_{P} or logarithm plasma renin activity ($\log \text{PRA}$) before the treatment in essential hypertensives.

Table 3 Chronic effects of nifedipine (60mg, t, i, d) on mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), urine volume (UV), urinary excretion of sodium ($U_{\text{Na}V}$), fractional excretion of sodium (FE_{Na}) and of inorganic phosphorus (FE_{P}), endogenous creatinine clearance (Ccr), plasma volume, body weight, plasma ionized calcium ($p\text{Ca}^{2+}$), plasma noradrenaline concentration (pNA), plasma renin activity (PRA), plasma aldosterone concentration (PAC), and pressor response to infused noradrenaline (NA-R) or angiotensin II (ATII-R) in essential hypertensives.

	n	before	1wk	4wks
MAP (mmHg)	9	121 ± 3	105 ± 4***	97 ± 3***
HR (beats/min)	9	63 ± 2	66 ± 2	64 ± 2
UV (ml/min)	9	3.9 ± 0.5	4.1 ± 0.3	3.8 ± 0.4
$U_{\text{Na}V}$ ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	9	114 ± 14	158 ± 26 ⁺	133 ± 32
FE_{Na} (%)	9	1.02 ± 0.18	1.35 ± 0.28	1.30 ± 0.32
FE_{P} (%)	9	15.2 ± 2.3	15.8 ± 2.0	14.2 ± 1.8
C_{cr} (ml/min)	9	77.3 ± 5.3	86.2 ± 8.6	80.2 ± 6.7
plasma volume (ml/cm-%normal)	9	99.5 ± 7.9	91.3 ± 7.0*	92.2 ± 8.7
body weight (kg)	9	63.9 ± 3.1	63.3 ± 3.1**	62.5 ± 2.8*
$p\text{Ca}^{2+}$ (mmol/l)	9	1.22 ± 0.01	1.20 ± 0.01	1.23 ± 0.02
pNA (pg/ml)	9	161.0 ± 13.8	215.0 ± 26.9*	161.2 ± 24.1
PRA (ng/ml/hr)	9	0.61 ± 0.17	1.16 ± 0.36*	1.20 ± 0.24***
PAC (pg/ml)	8	120.1 ± 30.8	110.0 ± 36.2	108.0 ± 35.4
NA-R (mmHg)	5	33.8 ± 6.6	12.8 ± 2.4*	17.0 ± 3.0*
ATII-R (mmHg)	5	32.4 ± 4.0	19.2 ± 2.4*	22.1 ± 2.3*

+ : $p < 0.1$, * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$ vs before value

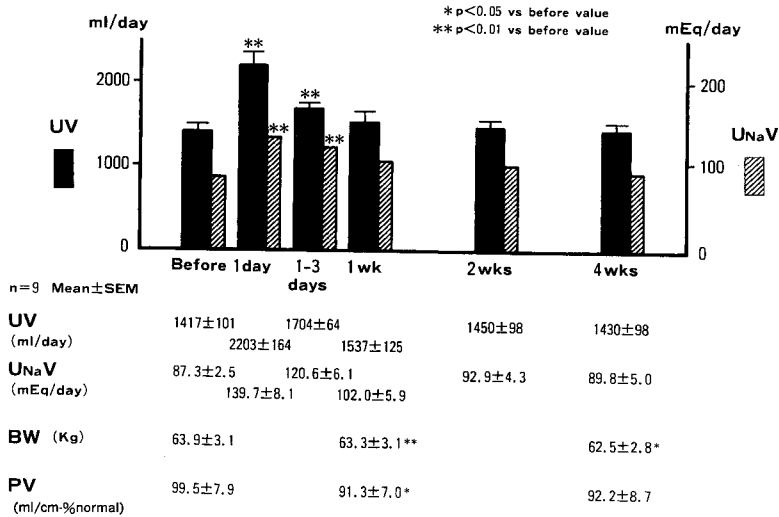


Fig. 5 Changes in 24 hour urine volume (UV), 24 hour urinary excretion of sodium (UNaV), body weight (BW) and plasma volume (PV) following nifedipine administration in essential hypertensives.

PRA の持続上昇にもかかわらず、投与前 120.1 ± 30.8 pg/ml から 1 週後 110.0 ± 36.2 pg/ml, 4 週後 108.0 ± 35.4 pg/ml へと、推計学的に有意とはいえないが、むしろ低下の傾向を示した (Table 3).

3・2・4 Noradrenaline (NA-R) および angiotensin II 昇圧反応性 (ATII-R) の変動

方法の項で述べたごとく、Nif 投与前に、昇圧反応検査時の血圧値が高く、NA-R、ATII-R の計測を施行しえなかった症例が 4 例あり、Nif 投与前後の NA-R、AT II-R の対比は残りの 5 例のみで検討せざるをえなかった。なお、血圧が下降した 1, 4 週後の両昇圧反応性は 9 例全例に施行し得た。上述 5 例の検討で、NA-R、AT II-R は、Nif 投与前に比し、いずれも投与 1 週後に有意(共に p < 0.05)に低下し、4 週後も有意(共に p < 0.05)な低下を持続した (Table 3)。次に、Nif 投与前における NA-R と pNA、pCa²⁺ の相関、並びに投与後 1 週と 4 週を併せたものについて同様の相関を検討した。前述したごとく、本研究では Nif 投与前の NA-R 施行例に限られたため、投与前に限り同年代の未治療 WHO I ないし II 期 EHT 12 例を併せて検討した。その結果 (Fig. 6), Nif 投与前の NA-R は pNA (r = -0.695, p < 0.005) および pCa²⁺ (r = -0.656, p < 0.005) と有意に逆相関した。他方、Nif 投与後の NA-R も同時測定した pNA と有意 (r = -0.586, p < 0.025) に逆相関したが、その回帰直線は Nif 投与前に比し、有意 (p < 0.05) に下方へ偏位した。また、Nif

投与後には、Nif 投与前に認められた NA-R と pCa²⁺ の相関は消失したが、2 例を除く 10 例が Nif 投与前の回帰直線の下方に分布した。さらに、Nif 投与 1 週および 4 週の NA-R の変化度 (ΔNA-R) を投与前の NA-R、pNA、pCa²⁺ と対比すると、結果は Fig. 7 のごとくなる。すなわち、ΔNA-R は Nif 投与前 NA-R と負 (r = -0.930, p < 0.01), pNA (r = 0.759, p < 0.025) および pCa²⁺ (r = 0.941, p < 0.001) と正の相関を示した。

3・2・5 Nifedipine の降圧効果と諸因子の相関

次に、Nif 投与 4 週後の降圧率 (% ΔMAP) と投与前 PRA、pNA、pCa²⁺ との関係を検討した。その結果、% ΔMAP は投与前 PRA (r = 0.700, p < 0.05),

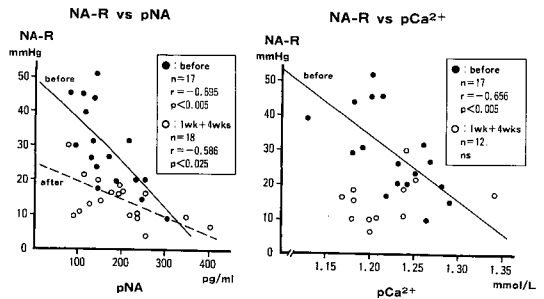


Fig. 6 Correlation between pressor response to infused noradrenaline (NA-R) and plasma noradrenaline (pNA) or plasma ionized calcium (pCa²⁺) before and after nifedipine administration in essential hypertensives.

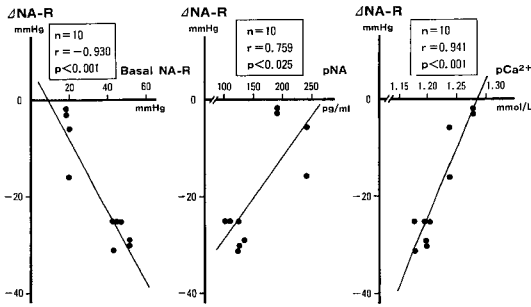


Fig. 7 Correlation of change in pressor response to infused noradrenaline (Δ NA-R) following nifedipine administration with pressor response to noradrenaline (NA-R), plasma noradrenaline concentration (pNA) or plasma ionized calcium (pCa^{2+}) before the treatment in essential hypertensives.

pNA ($r = 0.758$, $p < 0.05$), pCa^{2+} ($r = 0.678$, $p < 0.05$) と有意な正相関を示していた (Fig. 8).

最後に、NRH と LRH の群別に MAP の推移を観察すると、Fig. 9 のごとく、Nif 投与前の MAP は NRH 124 ± 5 mmHg, LRH 118 ± 2 mmHg と両群間で有意な差異をみないが、投与1週後には NRH が 111 ± 5 mmHg, LRH は 96 ± 2 mmHg, 4週後は NRH が 101 ± 3 mmHg, LRH は 91 ± 3 mmHg と、いずれも NRH に比し、LRH が有意(1週後 $p < 0.05$, 4週後 $p < 0.05$)な低値を示した。さらに、NRH, LRH 群間で Nif 投与1週および4週後の % Δ MAP を対比すると、1週後で NRH は $-10.2 \pm 2.8\%$, LRH は $-18.7 \pm 2.2\%$ で、4週後のそれぞれは $-18.2 \pm 1.5\%$, $-23.4 \pm 1.3\%$ となり、MAP の下降率は NRH に比し LRH が有意(いずれも $p < 0.05$)に大であった (Fig. 10).

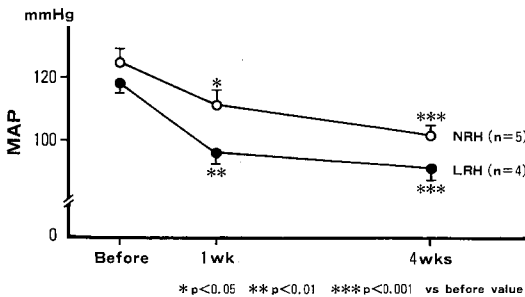


Fig. 9 Chronic effect of nifedipine administration on mean arterial pressure (MAP) in normal renin (NRH) and low renin essential hypertensives (LRH).

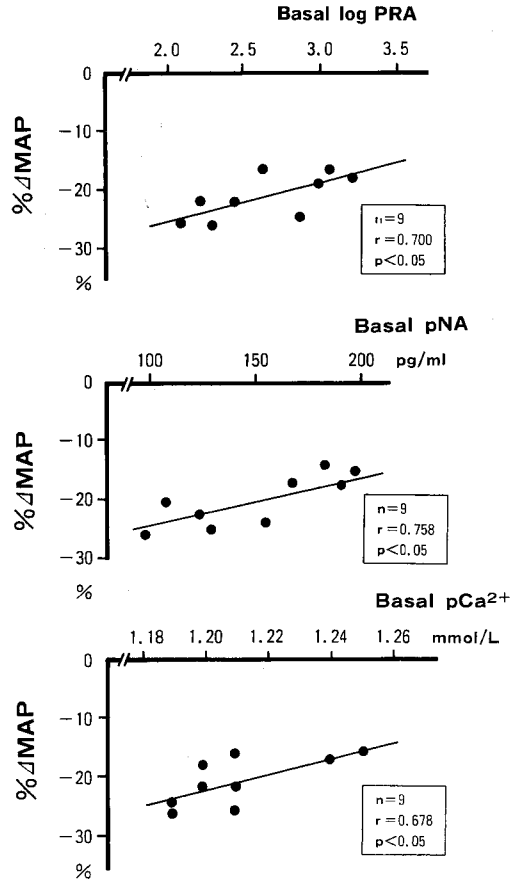


Fig. 8 Correlation between percent change in mean arterial pressure (% Δ MAP) 4 weeks after nifedipine administration and basal logarithm plasma renin activity (logPRA), plasma noradrenaline concentration (pNA) or plasma ionized calcium (pCa^{2+}) in essential hypertensives.

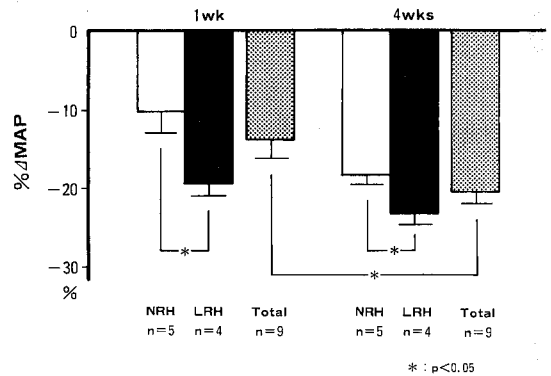


Fig. 10 Comparison of percent change in mean arterial pressure (% Δ MAP) induced by nifedipine administration between normal renin (NRH) and low renin essential hypertensives (LRH).

4 考 察

本態性高血圧症の成因は今もなお明らかにされていない。一方, Ca, 殊に細胞内遊離 Ca^{2+} が, 血管平滑筋や心筋の収縮に不可欠であることは古くから指摘されてきたところである。しかし, 本態性高血圧症の成因に関わる Ca 代謝の意義については, これまた不明といわざるをえない状況下にあった。最近, 血管平滑筋や交感神経細胞などの Na, K-ATPase 抑制に基づく細胞内 Na 濃度の増加が, 細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させ⁷⁾, これが血管収縮増大や交感神経終末における noradrenaline (NA) 遊離促進, 再摂取減少をもたらし, 高血圧を招来するとの魅力ある仮説^{7,8)} が提唱されるようになり, 多くの注目を集めることとなった。

他方, ごく最近, 細胞膜に存在する Ca^{2+} channel をブロックして降圧効果を発揮するとされる, いわゆる Ca^{2+} 拮抗薬が臨床に導入され, 顕著な効果を発揮するようになった。しかし, Ca^{2+} 拮抗薬の降圧機序には血管壁に対する直接作用のみならず, 交感神経系⁹⁾, RAA 系¹⁰⁾, 昇圧物質に対する血管反応性^{11,12)}, 腎に対する水・Na 代謝¹³⁾ の変動が関与する可能性も推測されるなど, その細部はなお明らかにされていない。ここで, Ca^{2+} 拮抗薬の降圧機序の詳細を明らかにすることは, 本態性高血圧症の成因や病態を解明する上にも極めて意義深いものがあると考えられる。そこで, 本研究では, 本態性高血圧患者 (EHT) における持続性 Ca^{2+} 拮抗薬 nifedipine 錠の降圧機序を, 血漿 Ca^{2+} , 腎の水・Na 代謝, RAA 系, 交感神経系, 昇圧物質に対する昇圧反応性の面から, 詳細かつ総合的な検討を試みた。

まず, 本薬投与時の血行動態と交感神経系の変動について考察する。MAP は Nif 20 mg 1 回投与後 180 分で有意に下降し, 1 日 60 mg 投与 1 週および 4 週後には降圧効果はさらに漸増した。この間, HR は 1 回投与後に有意に増加したが, 1, 4 週後には投与前値と明らかな差異を認めなくなった。 Ca^{2+} 拮抗薬投与による降圧時の HR 上昇は一過性で, 古典的血管拡張薬であるヒドララジン投与時に比し軽微であることは既に知られた事実といえる。そして, 降圧持続時の HR 増加抑制の機序としては, 圧受容体機能の改善¹⁴⁾ や交感神経活性抑制効果^{5,9,10,15)} が指摘される。本研究においても, 交感神経活性の指標とされる pNA は, 本薬 1 回および 1 週投与後に軽度の上昇をみたが, 4 週後には完全に前値に復した。交感神経終末からの NA の放出には, 同部の Ca^{2+} channel を介する Ca^{2+} 流入が必要とされる¹⁶⁾。本薬投与初期の降圧時には, 圧受容体反射を介

して交感神経活性は高まるが, その程度は, 交感神経終末への Ca^{2+} 流入抑制により一部軽減されている可能性がある。そして, 長期投与時には, 圧受容体反射機能の改善効果も加わり, 降圧の持続にもかかわらず pNA は前値に復し, 頻脈傾向も改善されたと考えたい。

次に, RAA 系の変動をみると, PRA は Nif 1 回, 1 週, 4 週投与後のいずれの時点にも上昇し, pNA の変動とは明らかに趣を異にした。腎の傍糸球体 (JG) 装置からの renin 分泌には, 圧受容体, macula densa, 交感神経 β 受容体, 腎プロスタグランディンなどを介する機作に加え, JG 装置細胞内 Ca^{2+} の変動が重要視される¹⁷⁾。つまり, JG 装置内 Ca^{2+} の増加は renin 分泌を抑制し, その減少は renin 分泌を促進させるというものである。従って, Ca^{2+} 拮抗薬投与時には, 血圧下降による圧受容体刺激や, 後述する Na 利尿と関連する renin 分泌促進とともに, JG 装置内 Ca^{2+} 流入の減少が PRA 上昇持続に関わる可能性が推測される。これに対し, PAC は本薬 1 回投与, 1, 4 週投与後のいずれにおいても, PRA 上昇にもかかわらず有意な変化をみず, むしろ平均値は低下した。このような PRA 変化と PAC 変化の不一致の理由には, angiotensin II¹⁸⁾ やカリウムによる副腎からの aldosterone 分泌促進効果を Ca^{2+} 拮抗薬が抑制する可能性が推測される^{15,19)}。

一方, NA-R や ATII-R の推移を検討すると, NA-R, ATII-R はいずれも Nif 投与 1 週および 4 週後で有意に減弱した。両反応はそれぞれ pNA や PRA と逆相関し, NA-R と交感神経活性, および ATII-R と renin-angiotensin (RA) 系との間に down regulation の機転が存在することを教室では既に報告してきた⁶⁾。この観点から両反応低下の機序を考察すると, ATII-R の持続的減弱と NA-R の 1 週後の減弱は, それぞれ PRA, pNA の上昇による説明も可能となるが, pNA が前値に復した 4 週後の NA-R 減弱を説明することは難しい。そこで, この点を明らかにすべく, NA-R と pNA および pCa²⁺ の相互関係を検討した。その結果, NA-R と pNA は Nif 投与前後のいずれにおいても, 有意に逆相関し, その回帰直線は Nif 投与前に比し投与後有意に下方に shift した。また, NA-R と pCa²⁺ も Nif 投与前に有意な逆相関を示していた。さらに, Nif 投与前後の NA-R の変化度 (Δ NA-R) は投与前 pNA, pCa²⁺ と正に, 投与前 NA-R とは負に相関した。これらの成績は, NA-R の down regulation に加え, NA-R と Ca^{2+} 代謝が密接に関連すること, Nif 投与による NA-R の抑制は投与前の pNA, pCa²⁺ が低く, NA-R が高い例程著しいことを意味する。他方, pCa²⁺ 低値例

では血小板内や血管平滑筋細胞内 Ca^{2+} 上昇が指摘されている^{20,21)}。以上の諸成績を併せ考えると、 pCa^{2+} 低値つまり、血管平滑筋細胞内 Ca^{2+} 高値例ほど投与前NA-Rは強く、かつ Nif 投与による細胞内 Ca^{2+} 低下によるNA-Rの減弱度も大きいと考えられる。このことは、既報のEHT 殊にLRH (pCa^{2+} , pNA 低値)における顕著なNA-R亢進^{4,5)}に、血管平滑筋細胞内 Ca^{2+} 変動が極めて重要な意義をもつことを強く示唆しているといえよう。

次に、Nif 投与前後の腎機能と腎の水・Na代謝、 pCa^{2+} の変動を検討すると、Ccrには全経過を通して明らかな変動をみないが、UV, $U_{Na}V$, FE_{Na} , FE_p はNif 1回投与前および投与1週で有意な増加ないしはその傾向を示し、4週後にはほぼ前値に復していた。この傾向は24時間尿量と24時間尿中Na排泄量の変動でも確認された。つまり、Nifには投与初期にピークを示す、温和な水・Na利尿効果があると考えられる。一方、PVや体重の推移をみると、両者とも本薬投与後1週、4週と有意な減少を示した。この成績は本薬の軽微ではあるが確実な水・Na利尿効果を裏付けるもので、Krusell *et al.*²²⁾のisradipine投与時の成績と軌を一にした。そこで、Nif投与初期にみられた水・Na利尿の機序をNif 1回投与前の成績から考察すると、Nif投与前の $\Delta U_{Na}V$ は ΔCcr や ΔPAC とは相関せず、腎尿細管全体のNa再吸収変動の指標とされる ΔFE_{Na} 、および近位尿細管のそれを反映するとされる ΔFE_p と有意に正相関した。また、 ΔFE_{Na} は ΔFE_p と正相関し、投与前logPRAとは負の相関傾向を示した。これらの成績から、Nif投与前のNa利尿は、GFRの変動よりは近位を含む腎尿細管のNa再吸収抑制に強く依存すること、このNa利尿反応はPRA低値例程著しいことが明らかとなった。本薬の尿細管におけるNa再吸収抑制の機序については、直接的な腎血管拡張や、前述したnoradrenalineやangiotensin IIに対する血管反応性の減弱²³⁾などを介する腎血流量の増加に加え、aldosterone分泌の低下、腎dopamine活性¹⁵⁾や腎kallikrein-kinin活性の上昇^{15,24)}などが関与すると考えられる。また、PRA低値例でNa利尿効果がより著しい機序としては、低レニンのEHTにおける血小板内や血管平滑筋細胞内 Ca^{2+} 上昇^{20,21,25)}、腎血管抵抗増大²⁶⁾、腎血流量低下²⁷⁾が本薬でより強く改善される可能性が推察された。

他方、 pCa^{2+} はNif投与4週間の経過を通して有意な変動を示さなかった。しかし、PVや体重の推移から推測すれば、細胞外液量の減少は明らかであり、血管

内や細胞外液中の Ca^{2+} 絶対量は減少していると考えられる。そして、この機序に、 Ca^{2+} 拮抗薬投与による副甲状腺ホルモンの分泌抑制^{28,29)}、血漿副甲状腺ホルモン値低下³⁰⁾や、腎血流量増加を介する尿中Ca排泄増加^{30,31)}が関わるものと考えたい。

最後に、Nif投与前の諸量の変動と降圧度の関連を検討すると、本薬1回投与前の ΔMAP 、 $\% \Delta MAP$ は投与前MAPと負の、投与前logPRAと正の相関ないしはその傾向を示した。また、本薬投与4週後の $\% \Delta MAP$ は、いずれも有意に投与前のlogPRA、pNAや pCa^{2+} と正に相関した。さらに、LRHおよびNRHのrenin亜群間の対比では、本薬1回投与前、4週投与前のいずれにおいても、LRHのMAP下降率がNRHのそれに比し有意に大であった。つまり、EHTでは、投与前のMAP高値、PRA³²⁾、 pCa^{2+} 低値例程Nifの降圧効果は大きいといえる。著者らは、既に報告したごとく、LRHでは交感神経活性や pCa^{2+} は低く、noradrenalineやangiotensin IIに対する昇圧反応性は強く^{4,5)}、体液量・体内Na量は多い¹⁾との成績を得ている。また、LRHでは pCa^{2+} が低く、血中や尿中のNa, K-ATPase inhibitorが増加しており、この様な例では細胞内 Ca^{2+} が増加し、これがその昇圧機序に強く関するとの見解が述べられる⁷⁾。

以上述べてきた本研究の成果と、これまでの教室並びに諸家の報告を併せ考えると、Nifの降圧機序には、 Ca^{2+} channel抑制による細胞内 Ca^{2+} 低下を介する血管拡張作用に加え、圧受容体機能の改善を含む交感神経活性の抑制、昇圧物質に対する反応性の減弱、温和な水・Na利尿に起因する体液量、体内Na量の減少、これらが複雑に関連することが強く示唆された。

5 結 語

本態性高血圧症における Ca^{2+} channel拮抗薬の降圧機序を明らかにすべく、本症患者(EHT 12例)に徐放性Ca拮抗薬nifedipine(Nif)を1日60mg、4週間経口投与し、投与前後で血漿 Ca^{2+} 、腎の水・Na排泄動態、RAA系、交感神経系、昇圧反応性を検索し、以下の成績を得た。

- 1 EHTにNif 20 mgを1回投与前した際の急性効果では
 - 1) いずれも有意に、MAPは下降、HR、PRA、pNA、UV、 $U_{Na}V$ 、 FE_{Na} 、 FE_p は上昇したが、Ccrには変動をみず、PACはむしろ減少傾向を示した。
 - 2) $\% \Delta MAP$ は投与前MAPと負の、PRAの対数

値 (logPRA) と正の相関ないしはその傾向を示した. NRH, LRH の対比では, 降圧率は NRH に比し LRH で有意に大であった.

- 3) $\Delta U_{Na}V$ は ΔCcr , ΔPAC とは相関せず, ΔFE_{Na} および ΔFE_P と, ΔFE_{Na} は ΔFE_P といずれも有意に正相関した. また, ΔFE_{Na} と投与前 logPRA との間には負の相関傾向を認めた.
- 2) EHT に Nif 1 日 60 mg (3 分服) を 4 週間投与した慢性効果では
 - 1) MAP は 1 週, 4 週後と進行性かつ有意な降圧を示したが, HR には著変をみなかった.
 - 2) UV, $U_{Na}V$, FE_{Na} は投与 1 週後で増加傾向を示すも推計学的に有意とはならず, 4 週後には投与前値に復する傾向を示した. 24 時間尿量, 尿中 Na 排泄量は投与 1-3 日後に増加, ピークに達し, その後は漸減した.
 - 3) PV, BW は 1 週, 4 週後とも減少を持続した.
 - 4) pNA は 1 週後に上昇, 4 週後に前値に復する傾向を示し, PRA は 1, 4 週後と上昇を持続, PAC はむしろ減少傾向を示した. pCa^{2+} には全経過を通じて有意の変動を認めなかった.
 - 5) NA-R, ATII-R は 1, 4 週後とも減弱を持続した. NA-R は Nif 投与前では pNA, pCa^{2+} と, 投与後は pNA といずれも有意に逆相関した. NA-R と pNA の回帰直線は, 投与後は投与前の下方に shift した. Nif 投与前後の $\Delta NA-R$ は投与前の NA-R と負に, pNA, pCa^{2+} と正に相関した.
 - 6) 4 週後の $\% \Delta MAP$ はいずれも有意に投与前の pCa^{2+} , logPRA, pNA と正に相関し, この際の降圧率は NRH に比し LRH で有意に大であった.

以上より, Nif の降圧機序には, Ca^{2+} channel 抑制による直接的血管拡張作用に加え, 圧受容体機能の改善を含む交感神経活性の抑制, 腎血行動態や PAC 低下を介する温和な水・Na 利尿に基づく体液量, 体内 Na 量の減少, NA や ATII に対する昇圧反応性の低下, 以上が関与するものと考えられた. さらに, これらの結果から, ことさら PRA, pNA, pCa^{2+} が低い LRH の昇圧維持に関わる Ca^{2+} 代謝異常の重要性が強く示唆された.

謝 辞

稿を終えるにあたり, 御懇切なる御指導, 御校閲を頂きました内科学第 2 講座, 飯村攻教授に深く感謝致します. また, 本研究に御協力いただきました内科学第 2 講座, 西村光弘医学博士, 柴田真吾, 長谷川亨,

小村博昭, 横山豊治の各医学士に深く感謝致します.

文 献

1. 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 renin 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*, **50**, 55-76 (1981).
2. Haber, E., Koerner, T., Page, L. B., Kliman, B. and 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.* **29**, 1349-1355 (1969).
3. Yamatodani, A. and Wada, H.: Automated analysis for plasma epinephrine and norepinephrine by liquid chromatography, including a sample cleanup procedure. *Clin. Chem.* **27**, 1983-1987 (1981).
4. Iimura, O., Kikuchi, K. and Sato, S.: Plasma noradrenaline concentration and pressor response to infused noradrenaline in patients with borderline, and mild or moderate essential hypertension. *Jpn. Circ. J.* **48**, 159-167 (1984).
5. Shibata, S., Kikuchi, K., Yamaji, I., Nozawa, A., Nishimura, M., Aoki, A., Hasegawa, T., Komura, H., Suzuki, S., Yamamoto, M. and Iimura, O.: The pathophysiological role of blood ionized calcium in essential hypertension. *Jpn. Circ. J.* **51**, 1223-1225 (1987).
6. 西村光弘, 菊池健次郎: 本態性高血圧症の成因及び病態形成に与る noradrenaline 昇圧反応性の意義について. *札幌医誌* **52**, 249-261 (1985).
7. Blaustein, M. P.: Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation, and hypertension: a reassessment and a hypothesis. *Am. J. Physiol.* **232**(3), C165-C173 (1977).
8. deWardener, H. E. and MacGregor, G. A.: Dahl's hypothesis that a saluretic substance may be responsible for a sustained rise in arterial pressure; its possible role in essential hypertension. *Kidney Int.* **18**, 1-9 (1980).
9. Pedersen, O. L., Mikkelsen, E., Chistensen, N. J., Kornerup, H. J. and Pedersen, E. B.: Effect of nifedipine on plasma renin, aldosterone and catecholamines in arterial hypertension. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **15**, 235-240 (1979).
10. Luft, F. C., Aronoff, G. R., Fineberg, N. S. and Weinbugor, M. H.: Calcium channel blockade with nitrendipine: Effects on sodium homeostasis, the renin-angiotensin system, and the sympa-

- thetic nervous system in human. **Hypertension** 7, 438-442 (1985).
11. Millar, J. A., McLean, K. and Reid, J. L.: Calcium antagonists decreased adrenal and vascular responsiveness to angiotensin II in normal man. **Clin. Sci.** 61, 65S-68S (1981).
 12. Pedrinelli, R. and Tarazi, R. C.: Interference of calcium entry blockade in vivo with pressor responses to α -adrenergic stimulation to both exogenous and endogenously related norepinephrine. **Circulation** 69, 1171-1176 (1984).
 13. Bauer, J. H., Sunderrajan, S. and Réam, G.: Effects of calcium entry blocker on renin-angiotensin-aldosterone system, renal function and hemodynamics, salts and water excretion and body fluid composition. **Am. J. Cardiol.** 56, 62H-67H (1985).
 14. Pedersen, O. L., Chistensen, N. J. and Rämsh, K. D.: Comparison of acute effects of nifedipine in normotensive and hypertensive man. **J. Cardiovasc. Pharmacol.** 2, 357-366 (1980).
 15. Iimura, O.: Studies on the mechanism of the antihypertensive effect of long-term administered nifedipine, Adalat tablet, in patients with benign essential hypertension. Adalat in the Asian Pacific Region (in press) edsted by D. T. Kelly, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong (1989).
 16. Burn, J. H. and Gibson, W. R.: The release of noradrenaline from sympathetic nerve fibers in relation to calcium concentration. **J. Physiol.** 181, 214-223 (1965).
 17. Linas, S. L. and Schrier, R. W.: Disorders of renin-angiotensin-aldosterone system, In: Schrier: Renal and electrolyte disorders, 361-386, Little, Brown and Company, Boston/Toronto (1986).
 18. Anderson, G. H., Howland, T., Domschek, R. and Streeten, D. H.: Effect of sodium balance and calcium channel-blocking drugs on plasma aldosterone responses to infusion of angiotensin II in normal subjects and patients with essential hypertension. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** 63, 1126-1135 (1986).
 19. Fakunding, J. L., Chow, R. and Catt, K. J.: The role of calcium in the stimulation of aldosterone production by adrenocorticotropin, angiotensin II, and potassium in isolated glomerulosa cells. **Endocrinology** 105, 327-333 (1979).
 20. Erne, P., Bürgisser, E., Bolli, P., Ji, B. and Bühler, F. R.: Free calcium concentration in platelets closely related to blood pressure in normal and essential hypertensive subjects. **Hypertension** 6, I-166-I-169 (1984).
 21. Resnick, L.: Calcium metabolism, renin, and the antihypertensive effects of calcium channel blockade. **Am. J. Med.** 81, (Suppl. 6A), 6-14 (1986).
 22. Krusell, L. R., Jespersen, L. T., Schmitz, A., Thomsen, K. and Pedersen, O. L.: Repetitive natriuresis and blood pressure: long-term calcium entry blockade with isradipine. **Hypertension** 10, 577-581 (1987).
 23. Vierhapper, H. and Waldhausl, W.: Reduced pressor effect of angiotensin II and of noradrenaline in normal man following the oral administration of the calcium-antagonist nifedipine. **Eur. J. Clin. Invest.** 12, 263-267 (1982).
 24. Tsunoda, K., Abe, K., Omata, K., Sato, M., Tanno, M., Seino, M., Yasujima, M. and Yoshinaga, K.: Hypotensive and natriuretic effects of nifedipine in essential hypertension. Role of renal kallikrein-kinin-prostaglandin and renin-angiotensin-aldosterone system. **J. Clin. Hypertens.** 2, 263-270 (1986).
 25. Resnick, L. M., Nicholson, J. P. and Laragh, J. H.: Calcium metabolism in essential hypertension: Relationship to altered renin system activity. **Fed. Proc.** 45, 2739-2745 (1986).
 26. Pederson, E. B. and Kornerup, H. J.: Renal hemodynamics and plasma renin in patients with essential hypertension. **Clin. Sci. Mol. Med.** 50, 409-414 (1976).
 27. Case, D. B., Casarella, W. J., Laragh, J. H., Fowler, D. L. and Cannon, P. L.: Renal cortical blood flow and angiography in low- and normal-renin essential hypertension. **Kidney Int.** 13, 236-244 (1978).
 28. Cooper, C. W., Borosky, S. A., Farrell, S. A. and Steinsland, O. S.: Effects of the calcium channel activator BAY-K-8644 on *in vitro* secretion of calcitonin and parathyroid hormone. **Endocrinology** 118, 545-549 (1986).
 29. Ramp, W. K., Cooper, C. W., Ross, A. J. III. and Wells, S. A. Jr.: Effects of calcium and cyclic nucleotides on rat calcitonin and parathyroid hormone secretion. **Mol. Cell. Endocrinol.** 14, 205-215 (1979).
 30. Nozawa, A., Kikuchi, K., Hasegawa, T., Komura, H., Suzuki, S., Satoh, N., Ohtomo, T., Takada, T. and Iimura, O.: The role of renal calcium

- metabolism on hypotensive mechanism of long-term nifedipine therapy in essential hypertensives. In: Omae, T. and Zanchetti, A.: How should Elderly Hypertensive Patients be Treated? edited by T. Omae and A. Zanchetti, pp 171-175, Springer-Verlag Tokyo, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Hong Kong (1989).
31. Hulthen U. L. and Katzman P. L.: Renal effects of acute and long-term treatment with felodipine in essential hypertension. **J. Hypertens.** 6, 231-237 (1988).
32. Resnick, L. M., Nicholson, J. P. and Laragh, J. H.: Calcium, the renin-aldosterone system and the hypotensive response to nifedipine. **Hypertension** 10, 254-258 (1987).

別刷請求先:

〒(060) 札幌市中央区南1条西16丁目

札幌医科大学内科学第2講座 野澤明彦