

肥満本態性高血圧症の昇圧機序

— 殊に腎 Na 排泄能および腎 dopamine 系について —

山 地 泉 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)

The Hypertensive Mechanisms of Overweight Patients with Essential Hypertension

— With Special Reference to Renal Sodium Handling and Dopaminergic System —

Izumi YAMAJI and Kenjiro KIKUCHI

Department of Internal Medicine (Section 2), Sapporo Medical College
(Chief: Prof. O. IIMURA)

ABSTRACT Although the close relationship between high blood pressure and obesity has been pointed out in many epidemiologic or clinical studies, the underlying mechanisms of hypertension in overweight patients still remain unclear. The purpose of the present study is to clarify the role of water-sodium balance, sympathetic nerve activity, the renin-angiotensin system and renal dopaminergic activity on the hypertensive mechanisms in overweight patients with essential hypertension (EHT).

In 113 inpatients with mild to moderate essential hypertension receiving a regular diet containing 200mEq of sodium, 75mEq of potassium, 2400Cal/day, there were significant positive correlations between the obesity index (using Minowa's index) and mean arterial pressure (MAP), plasma volume (PV), extracellular fluid volume (ECFV), and total exchangeable sodium (Nae). MAP, PV, ECFV and Nae were greater in obese EHT than those in non-obese EHT. On the other hand, a significant negative correlation was observed between the obesity index and plasma noradrenaline concentration (pNA) and plasma renin activity (PRA). The mean values of pNA and PRA in obese EHT were significantly lower than in mildly obese or non-obese EHT.

In 41 EHT, following sodium restriction (35mEq of sodium, 75mEq of potassium, 2400Cal/day) for one week, MAP and body weight were significantly decreased and a significant negative correlation was demonstrated between basal obesity index and the changes in MAP and body weight following the procedure.

Fractional excretion of sodium (FE_{Na}) correlated negatively with the obesity index in obese EHT, unlike in mildly obese or non-obese EHT. The mean value of FE_{Na} in obese EHT was significantly lower than that in MAP- and endogenous creatinine clearance (C_{cr})-matched mildly obese or non-obese EHT.

Following intravenous infusion of dopamine ($3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, 60min), urinary excretion of sodium (U_{NaV}) and FE_{Na} significantly increased. This natriuretic response to infused dopamine was significantly greater in obese EHT than in non-obese EHT.

In addition, urinary excretion of free dopamine (uDA) was correlated positively with the obesity index in those EHT whose obesity index was less than 15%, but a significant negative correlation was found in patients with an obesity index of 15% or more.

These findings suggest that the blunted natriuretic ability, which might be attributed to an

attenuation of the renal dopaminergic activity, at least in part, may play an important role in the hypertensive mechanisms in obese EHT through the expansion of body fluid volume and sodium.

(Received October 25, 1989 and accepted November 8, 1989)

Key words: Hypertension, Obesity, Renal sodium handling, Renal dopaminergic system

1 緒 言

本態性高血圧症の成因は未だ明らかではなく、これには水・電解質代謝や血管性・腎性・神経性・内分泌性などの諸因子が複雑に関与していると考えられている。一方、疫学調査上¹⁻³⁾肥満者中における高血圧者の頻度が高く、本態性高血圧患者では正常血圧者に比し肥満傾向が強い。また、臨床で、肥満をともなう高血圧患者では体重減量にともない有意な降圧をみる⁴⁻⁸⁾など、肥満と高血圧の密接な関連を指摘する成績が数多く報告されている。しかし、肥満が高血圧の昇圧機序にいかに関与しているのか、この詳細は現在もなお明らかにはされていない。肥満患者の昇圧機序に関するこれまでの諸家の成績でも、交感神経系の関与が強いとするもの^{9,10)}、体液・体内Na量増大が主因^{4,11)}とするものなどがあり、見解の一致は得られていない。この理由の一部には、対象例の肥満の程度、食塩摂取量、年齢、高血圧の病期などの差異があげられる。ちなみに、教室ではこれまで、本態性高血圧症の病因や病態を交感神経系やrenin-angiotensin系、さらには体液・Na代謝の面から詳細に検討し、本症患者の昇圧機序におけるこれら諸系の役割は加齢、高血圧病期、食塩摂取量などにより相違することを明らかにしてきた¹²⁻¹⁴⁾。他方、最近腎の水・電解質代謝に関わる腎dopamine系の重要性が報告され、多くの注目を集めるところとなっている¹⁵⁻¹⁸⁾。

そこで、本研究では、本態性高血圧症の病因・病態形成に肥満がいかに関与しているかを明確にすべく、入院一定食摂取下で年齢、性、高血圧病期を充分考慮した上で、本症患者における肥満度と、交感神経系、renin-angiotensin系、体液・体内Na量、腎Na排泄能および尿中遊離型dopamine排泄量からみた腎dopamine系の機能との関連を詳細に検討した。

2 対象・方法

2.1 対 象

対象は明らかな代謝異常や肝機能障害がなく、脳、心、腎に臓器障害をともなわない当科入院の軽症ないし中等症(WHO高血圧病期IないしII期)本態性高血

圧患者113例(男性73例、女性40例)で、年齢は21~59歳、平均 41.6 ± 0.9 歳(mean \pm SEM)である。いづれも未投薬か、もしくは検査前少なくとも2週前から、降圧剤や後述の諸検査に影響を与える薬剤の服用は全て中止した。入院後はNa:200 mEq, K:75 mEq, 2400カロリーの一定食を摂取せしめ、入院安静のみにて血圧が安定する入院2週以後に次項に述べる諸量を測定した。また、本研究では肥満度の指標として箕輪指数¹⁹⁾を用い、対象を3群に分類した。すなわち、箕輪指数が(1)-10%以上、+10%未満の非肥満群、(2)+10%以上、+20%未満の軽度肥満群、(3)+20%以上の肥満群である。各群の症例数と年齢、身長、体重、箕輪指数の平均値はTable 1に示すごとくで、非肥満群:43例(男28例、女15例)、軽度肥満群:37例(男25例、女12例)、肥満群33例(男20例、女13例)である。3群間で男女比、WHO高血圧病期に明らかな差異はみられなかった。

さらに一部の症例(41例:男25例、女16例、平均年齢 46.4 ± 1.9 歳)において、昇圧に関与する体液・体内Na量の意義をより明確にすべく、Na:35mEq, K:75 mEq, 2400カロリーの高度減塩食を1週間摂取せしめ、その際の体重及び血圧値の変化度と減塩食摂取前の肥満度との相関をあわせ検討した。

2.2 方 法

2.2.1 身長、体重及び肥満度の測定

入院一定食摂取2週後、一部の症例ではさらに高度減塩食摂取1週後、それぞれの時点で終夜絶飲絶食下の午前7時に下着のみの着衣で身長、体重を測定した。これらの測定値を用い、年齢及び性別を考慮に入れた日本人の体重の平均値を使用する箕輪らの方法¹⁹⁾により、肥満度を箕輪指数として表わした。

2.2.2 血圧の測定

血圧測定は前述の身体計測後、60分以上の安静臥床下に施行した。水銀血圧計及び幅12 cm、長さ23 cmのカフを用いた聴診法により前腕動脈血圧を反復測定し、安定した時点での収縮期血圧、拡張期血圧の10回の平均値をまず算出した。次いでこの両値から平均血圧(MAP:拡張期血圧+1/3×脈圧)を算出し、以下の検討に用いた。また、諸量と血圧値の相関を検討す

Table 1 Clinical characteristics in non-obese, mildly obese, or obese essential hypertensives.

	Non-obese (n=43)	Mildly obese (n=37)	Obese (n=33)
Age (yrs.)	41.8±1.6	39.3±1.8	43.9±1.4
Obesity Index (%)	1.5±0.9	15.5±0.5	32.9±1.6
Height (cm)	161.2±1.2	163.3±1.6	158.1±1.3
Weight (kg)	56.3±1.0	65.1±1.3	69.5±1.2

*p<0.05, **p<0.01

際には、各指標測定時に上述同様の条件で計測されたMAP値を用いた。なお、対象中、上腕周囲が35cmを越える症例はなく、本研究におけるカフサイズによる血圧測定値の誤差は無視しうる²⁰⁾と考えた。

2・2・3 血漿 noradrenaline 濃度 (pNA)

前述の血圧測定時の早朝安静臥床下に、肘静脈にあらかじめ翼状針を留置し、約30分間の安静保持後、10ml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、-40℃に冷凍保存しpNA測定に供した。pNAの測定はHPLC-THI法²¹⁾によった。

2・2・4 血漿 renin 活性 (PRA)

PRAはpNA測定用採血と同時に、肘静脈より6ml採血し、Haber *et al.*²²⁾のradioimmunoassay法を一部改変した、教室既報の方法²³⁾により測定した。

2・2・5 体液量及び体内Na量

循環血漿量(PV)は¹²⁵Iヒト血清アルブミン(¹²⁵I-RISA)²⁴⁾を用い、細胞外液量(ECFV)²⁵⁾および総交換性Na(Nae)²⁶⁾は²²Naを用いた教室既報²³⁾の方法により測定した。これら諸量は体重当たりで表現すると肥満例で過小評価される可能性が強く、そのため本研究では身長当たり(ECFV: ml/cm, Nae: mEq/cm)として示した。また、PVは既報の学説^{23,27)}に従い、男女別に正常者の平均値を100%とし、これとの比率(ml/cm-%normal)で表わした。

2・2・6 尿中Na排泄量(U_{Na}V), 内因性 creatinine clearance (C_{cr}), 腎Na排泄率(FE_{Na})

2・2・1の身長、体重測定の翌日の午前6時に、体表面積1m²当たり150mlの飲水後安静臥床を保ち、午

前7時に完全排尿し、その後2時間をclearance periodとして午前9時までの尿を正確に採尿した。さらに、clearance period中間点の午前8時に血清Na, creatinine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。U_{Na}Vは1分間当たりのNa排泄量(μEq/min)として表わし、C_{cr}, FE_{Na}はclearance法により、それぞれC_{cr}=(尿中creatinine濃度×分時尿量×1.48)/(血中creatinine濃度×体表面積(m²)), FE_{Na}(%)=(C_{Na}/C_{cr})×100により算出した。

2・2・7 尿中遊離型dopamine排泄量(uDA)

uDAは、前項のclearance時に得られた2時間尿を塩酸酸性下で蓄尿し、4℃にて冷却保存後、3,4-dihydroxybenzylamine(DHBA)を内部標準として用いたHPLC-ECD法²⁸⁾により測定、1分間あたりの排泄量に換算し、ng/minとして表現した。

2・2・8 Dopamine (DA) 持続静注試験

本症患者37例で早朝安静臥床下に、まず2・2・6に述べた手順で腎clearanceを施行、次いで5%ブドウ糖液に溶解したDAを、交感神経αまたはβ受容体刺激作用のいずれをも呈さず、dopamine自体の作用のみを発現するとされる3μg/kg/min²⁹⁾の速度で、60分間、肘静脈より持続注入し、この間にも腎clearanceを施行し、U_{Na}V, FE_{Na}, C_{cr}は前述の方法により計測した。protocolをFig.1に示す。

3 統計学的方法

測定値は平均値±標準誤差(mean±SEM)として表わした。3群間の平均値の差の検定は、多重比較法とし

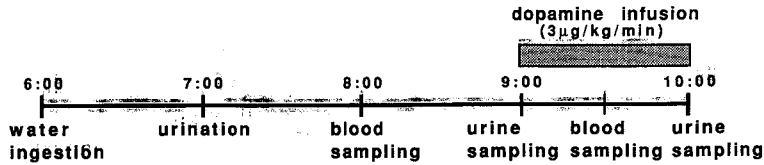


Fig. 1 Protocol of the dopamine infusion study.

ての分散分析をおこない、各対2群間の差の検討には Tukey's test を用いた。また、諸量の測定値の相関関係は、Pearson の相関係数により検討した。

4 成 績

4.1 肥満度と平均血圧値 (MAP)

対象とした本態性高血圧患者全例で肥満度と MAP の関係を検討すると、Fig. 2 に示すごとく、両者間に有意な正の相関関係 ($r=0.378, p<0.001$) が認められた。また、本症患者を非肥満、軽度肥満、肥満の3群に分けた検討でも、非肥満群に比し、軽度肥満群 ($p<0.1$) および肥満群の MAP ($p<0.05$) は有意な高値ないしはその傾向を示していた (Table 2)。すなわち、本態性高血圧患者においては肥満に伴い血圧値は上昇するといえる。

4.2 肥満度と血漿 noradrenaline 濃度 (pNA) および血漿 renin 活性 (PRA)

本症患者における肥満度と pNA の相関を Fig. 3 左図に示す。両者間には有意な負の相関 ($r=-0.527, p<0.001$) が認められた。また、肥満度3群間の対比では、

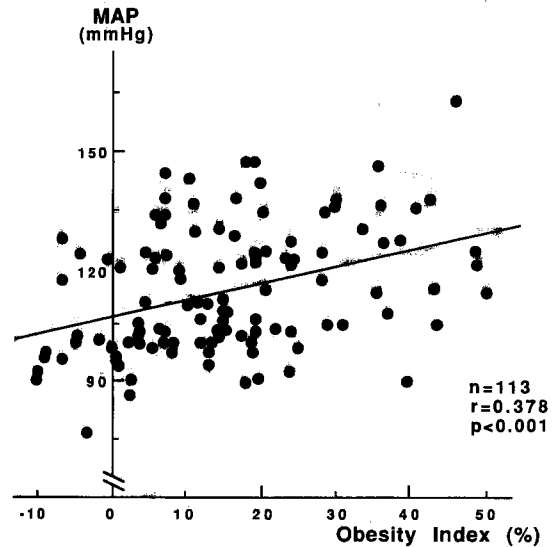


Fig. 2 Correlation between the obesity index and mean arterial pressure (MAP) in essential hypertensives.

Table 2 Comparisons of mean arterial pressure (MAP), plasma noradrenaline concentration (pNA) and plasma renin activity (PRA) among non-obese, mildly obese and obese essential hypertensives.

	Non-obese	Mildly obese	Obese
MAP (mmHg)	108.4 ± 2.3 (n=43)	114.9 ± 2.7 (n=37)	120.5 ± 2.8 (n=33)
pNA (pg/ml)	181.3 ± 9.9 (n=40)	142.1 ± 9.7 (n=37)	101.0 ± 6.2 (n=32)
PRA (ng/ml/hr)	0.71 ± 0.09 (n=32)	0.69 ± 0.11 (n=34)	0.40 ± 0.06 (n=34)

*p<0.05, **p<0.01

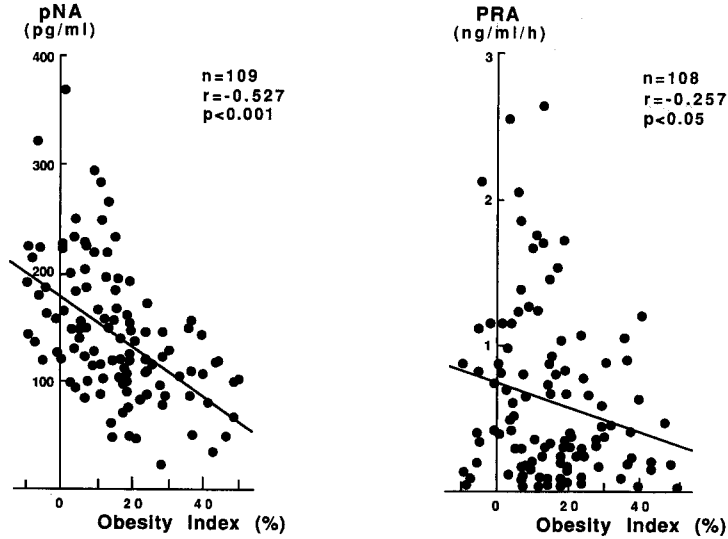


Fig. 3 Correlations between the obesity index and plasma noradrenaline concentration (pNA) or plasma renin activity (PRA) in essential hypertensives.

pNA は肥満群で最も低く次いで軽度肥満, 非肥満の順に高値となり, 3群の間にはいずれも有意差をみた (Table 2).

他方, PRA と肥満の関係は Fig. 3 右図に示すごとくで, PRA は肥満度と有意に負に相関 ($r=-0.257$, $p<0.05$) した。また, 肥満度3群間の検討 (Table 2) では, 肥満群の PRA は軽度肥満群, 非肥満群のそれよりいずれも低値を示していた。

4・3 肥満度と体液量, 体内 Na 量

計測した本症患者 98 例で肥満度と体液量, 体内 Na 量の関係を検討すると, 肥満度は PV ($r=0.331$, $p<0.001$), ECFV ($r=0.245$, $p<0.05$), Nae ($r=0.275$, $p<0.01$) といずれも有意に正相関した (Fig. 4)。肥満度3群間の対比でも, 非肥満群に比し, PV, ECFV, Nae はいずれも肥満群が有意に高値であり, ECFV は軽度肥満群にも有意差が認められた (Table 3)。すなわち, 本態性高血圧患者では肥満者ほど体液量や体内 Na 量が増大していると考えられた。そこで,

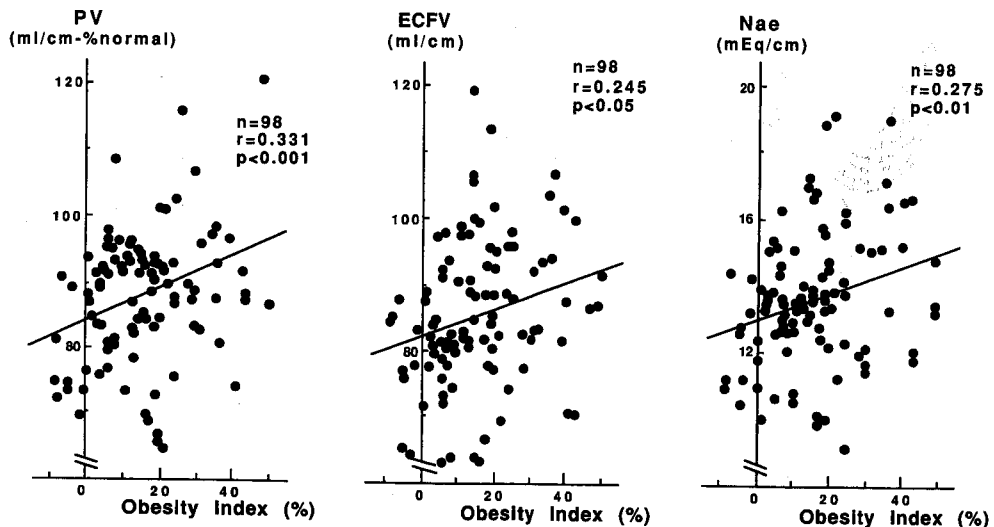


Fig. 4 Correlations between the obesity index and plasma volume (PV), extracellular fluid volume (ECFV) or total exchangeable sodium (Nae) in essential hypertensives.

Table 3 Comparisons of plasma volume (PV), extracellular fluid volume (ECFV) or total exchangeable sodium (Nae) among non-obese, mildly obese and obese essential hypertensives.

	Non-obese (n=37)	Mildly obese (n=33)	Obese (n=28)
PV (ml/cm-%normal)	86.1±1.5	86.7±1.6	91.9±2.4
ECFV (ml/cm)	79.3±1.5	89.0±2.3	88.1±2.0
Nae (mEq/cm)	13.0±0.2	13.8±0.4	14.2±0.5

*p<0.05, **p<0.01

肥満本症患者の昇圧機序に体液・体内 Na 量増大がいかに関与しているかを明らかにすべく、本症患者 41 例で、高度減塩食 (Na : 35 mEq/日, 2400 Cal/日) 1 週間摂取前後の血圧 (MAP), 体重 (BW) の変動と、肥満度 (減塩食前計測) との相関を検討した。その結果、本症患者の MAP は 114.7 ± 2.0 から 104.0 ± 1.8 mmHg, BW は 60.8 ± 1.6 から 59.4 ± 1.5 kg へといずれも有意 ($p < 0.01$) に減少し、その際の Δ MAP, Δ BW は減塩食摂取直前の肥満度といずれも有意に負に相関 ($r = -0.347$, $p < 0.05$, $r = -0.573$, $p < 0.001$) した (Fig. 5)。つまり、本症患者では肥満者ほど高度減塩時の降圧度や体重の減少度が大きいといえる。

4.4 肥満度と腎 Na 排泄能および腎 dopamine 系

次に、本態性高血圧患者の肥満にともなう体液量、体内 Na 量増大の機序を腎 Na 排泄能の面から検討した。

4.4.1 肥満度と腎 Na 排泄率 (FE_{Na})

まず、本症患者の肥満度と FE_{Na} の関係を検討すると、非肥満群、軽度肥満群では両者間に明らかな相関関係を認めないが、肥満群では FE_{Na} が肥満度と有意に負に相関 ($r = -0.652$, $p < 0.001$) した (Fig. 6)。次に、FE_{Na} は糸球体濾過値および血圧値の影響を受ける²³⁾ ので、これらの影響を除外するため、C_{cr} と MAP を match させた非肥満群、軽度肥満群、肥満群間で

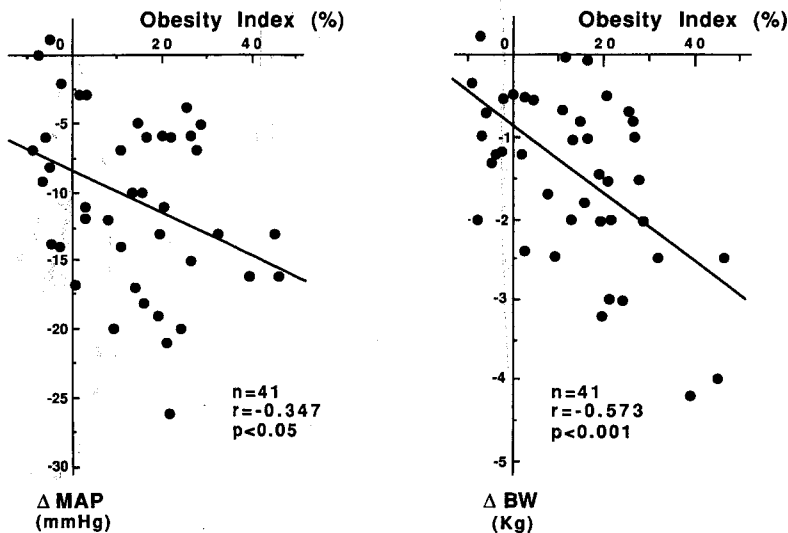


Fig. 5 Correlations between the obesity index before sodium restriction and change in mean arterial pressure (Δ MAP) and that in body weight (Δ BW) following sodium restriction in essential hypertensives.

FE_{Na}を対比した。その結果、Fig. 7に示すごとく、肥満群のFE_{Na}は非肥満群および軽度肥満群のそれぞれに比し、いずれも有意(それぞれ $p < 0.05$)な低値を示した。つまり、肥満患者群では肥満度の増大とともに腎Na排泄能は低下し、その低下は肥満度と相関して促進されると推察された。

4・4・2 肥満度と腎dopamine (DA) 系

近年、腎Na代謝に関わるDAの役割が注目されている。そこで本症患者の腎DA系と肥満との関連を、尿中遊離型DA排泄量およびDA持続静注時のNa利尿

反応の面から詳細に検討した。まず、本症患者32例について、尿中遊離型DA排泄量(uDA)と肥満度との関係を検討すると、Fig. 8のごとく、uDAと肥満度は肥満度15%を境として、15%未満では有意な正($r = 0.539, p < 0.01$)の、15%以上では有意な負($r = -0.798, p < 0.01$)の相関を示した。また、uDAを肥満度3群間で対比すると、軽度肥満群では非肥満群に比し有意($p < 0.01$)は高値を、また肥満群では軽度肥満群に比し有意には至らないが低値の傾向($p < 0.1$)を認めた(Fig. 9)、すなわち、箕輪指数15%未満の本症

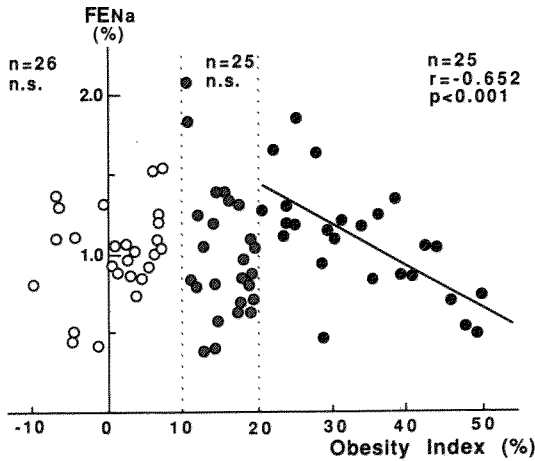


Fig. 6 Relationship between the obesity index and fractional excretion of sodium (FE_{Na}) in essential hypertensives. ○: non-obese patients, ◐: mildly obese patients, ●: obese patients.

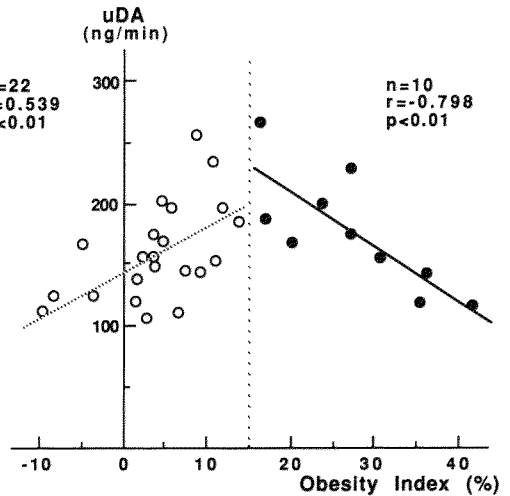


Fig. 8 Relationship between the obesity index and urinary excretion of free dopamine (uDA) in essential hypertensives.

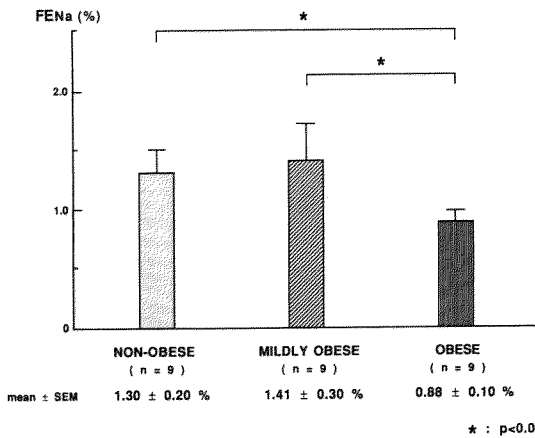


Fig. 7 Comparison of fractional excretion of sodium (FE_{Na}) among mean arterial pressure and creatinine clearance matched non-obese, mildly obese and obese patients.

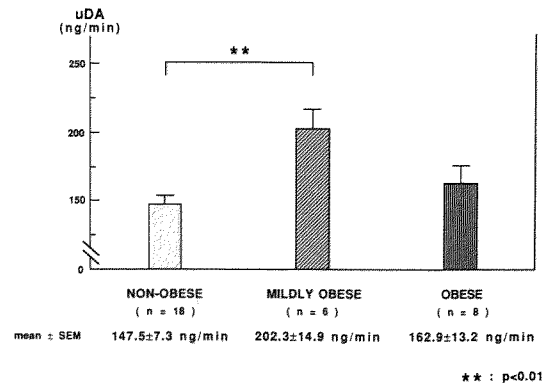


Fig. 9 Comparison of urinary excretion of free dopamine (uDA) among non-obese, mildly obese and obese essential hypertensives.

患者では、肥満の増大にともない尿中遊離型 DA 排泄量は増加するが、箕輪指数 15% 以上になると、肥満度の増大にともない尿中遊離型 DA 排泄量は逆に減少すると考えられた。そこで、さらに内因性 DA 系の状態を投与 DA に対する反応性の面から検討すべく、本症患者 37 例で DA 持続静注時の Na 利尿反応と肥満度の関係を検討した。DA 投与により U_{NaV} , FE_{Na} は全例で増加し、その際の ΔU_{NaV} ($r=0.544$, $p<0.001$), ΔFE_{Na} ($r=0.476$, $p<0.005$) は肥満度といずれも有意に正相関した (Fig. 10)。一方、肥満度各群の ΔU_{NaV} , ΔFE_{Na} は Table 4 のごとくで、両者はいずれも非肥満群に比し、軽度肥満群または肥満群で高値ないしはその傾向を示した。つまり、本症患者では、肥満者ほど外因性 DA に対する Na 利尿反応が著しいこ

とが明らかとなった。

5 考 察

5.1 本態性高血圧症における血圧と肥満度

高血圧と肥満との間に密接な関係のあることは古くから知られていたが、高血圧の病因や病態形成に肥満がいかに関与しているか、その詳細はなお明らかではない。そこで、本研究では、本態性高血圧症の病因・病態形成にかかわる肥満の意義を、交感神経系、renin-angiotensin 系、体液・Na 平衡、腎 Na 排泄能および腎 dopamine 系の面から詳細に検討した。まず、本研究では、性別による体格の差を考慮し、肥満度の表現に箕輪指数¹⁹⁾を採用したが、この指数は本邦の疫学的研究などにも広く使用されているものである。次に、血

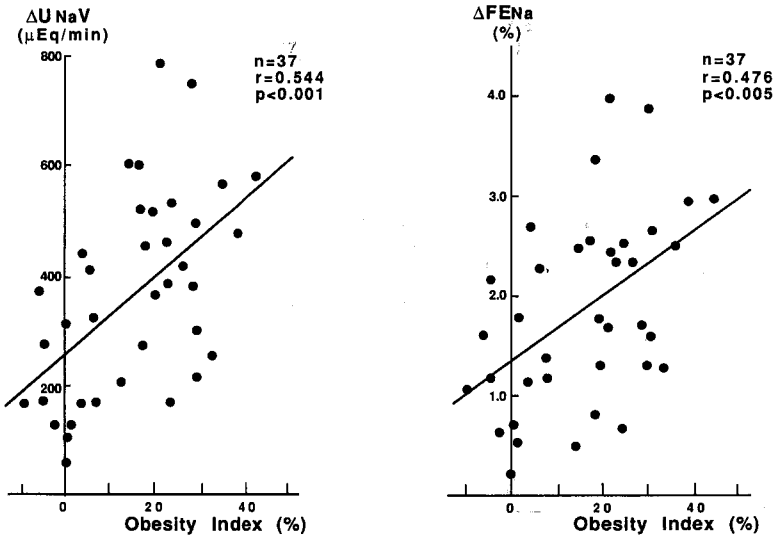


Fig. 10 Correlation between the obesity index and natriuretic response (ΔU_{NaV} , ΔFE_{Na}) to infused dopamine ($3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, 60min) in essential hypertensives.

Table 4 Comparison of natriuretic response (ΔU_{NaV} , ΔFE_{Na}) to infused dopamine ($3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, 60min) among non-obese, mildly obese and obese essential hypertensives.

	Non-obese (n=14)	Mildly obese (n=7)	Obese (n=16)
ΔU_{NaV} ($\mu\text{Eq}/\text{min}$)	230.9 \pm 32.5	455.0 \pm 59.0	444.8 \pm 43.4
ΔFE_{Na} (%)	1.32 \pm 0.19	1.84 \pm 0.39	2.14 \pm 0.33

**p<0.01

圧測定用のマンシェットのサイズは標準形の12×23 cmを用いた。このサイズのカフによる測定血圧値は、上腕周が35 cm以上の肥満者では直接法による血圧値より高値を示すことが知られている。しかし、本研究の対象中、上腕周が35 cm以上を示す極端な肥満例は含まれておらず、通常のカフ使用による血圧値は直接法のそれと近似すると考えてよい。以上の方法を用いて検討した結果、本態性高血圧患者の平均血圧値は肥満度と有意に正相関した。つまり、本症患者では肥満度の増大にともない血圧値が上昇するといえ、教室の北海道2町村における疫学調査の成績³⁰⁾や諸家の報告¹⁻³⁾とも良く一致する。

5.2 本態性高血圧患者における肥満度と交感神経系、renin-angiotensin (RA) 系

本態性高血圧症の昇圧機構に交感神経系やRA系が重要な役割を果たしていることは、教室や数多い諸家の報告からも十分に支持される。一方、肥満本症患者の交感神経系については、Sowers一派^{9,10)}は肥満高血圧群のpNAは非肥満群のそれに比し、約2倍の高値を示すと述べているのに対し、Boehringer *et al.*³¹⁾はpNAや尿中NA排泄量の平均値は非肥満高血圧患者に比し肥満高血圧患者で高いが、その差異は推計学的に有意ではないと述べ、Hiramatsu *et al.*³²⁾も同様の成績を提示している。このように、肥満高血圧患者の交感神経活性については未だ一定した見解をえていない。

他方、肥満高血圧患者のRA系についての成績は比較的少なく、肥満患者のPRAは、有意差はないが、非肥満患者のそれより低値とするもの³¹⁾や、+40%以上の肥満高血圧患者で有意な低値を示すとの報告³²⁾をみるのみである。本研究においては、交感神経活性やRA系それぞれの指標であるpNAやPRAは、いずれも有意に肥満度と負に相関した。また、年齢、男女比、WHO高血圧病期に差のなかった非肥満、軽度肥満、肥満の3群間の比較でも、肥満群のpNA、PRAは他の2群に比し有意な低値を示した。この成績は、本症患者では肥満者ほど交感神経系やRA系の活性が低下していることを意味し、RA系については前述の報告と軌を一にすると考えられる。

一方、肥満高血圧患者の交感神経活性に関する成績に一致をみない理由としては、対象とした例の肥満程度や食塩摂取量など、背景因子の相違を考慮しておかねばならない。ちなみに、本研究対象例の平均体重は67.3 kgで、肥満度が+50%を超える高度肥満例は含まれておらず、また、摂取Na量は200 mEq/日である。これに対し、Sowers一派の対象例は平均体重が114.6 kg

で超高度の肥満例が多く、この例のNa摂取量は40 mEq/日と極めて少ない。このように、肥満に関する本邦と欧米の成績を対比する場合には、殊に肥満の程度や食塩摂取量の差異に配慮し、慎重に判断することが不可欠となる。それ故、少なくとも本邦人でみられる程度の肥満高血圧患者で、1日Na摂取が200 mEq(食塩として12 g)の条件下では、その交感神経系やRA系の活性は低下していると考えるのが妥当であろう。したがって、本研究対象例程度の肥満本態性高血圧患者の昇圧機構には、交感神経系やRA系の関与は比較的少ないものと推測される。

5.3 本態性高血圧症における肥満度と体液量、体内Na量

次に、肥満度と体液量、体内Na量の関係について考察する。まず、体液量、体内Na量の表現法について述べる。一般に体液量や体内Na量は、それらがほとんど含まれていない体脂肪量を除いた、lean body mass (LBM)当たりの値として表現するのが最良とされている。しかし、臨床上、多数例でLBMを測定することは極めて難しい。LBM以外にも、体重や身長、あるいは体表面積で補正する方法がある。しかし、肥満者を対象とした場合には、脂肪組織量の影響を強く受ける体重や体表面積当たりで表現すると、体液量や体内Na量は過小評価され適切ではないとされる^{23,27)}。そこで、本研究では、体脂肪量の影響を受けにくい身長による補正²⁷⁾を採用し、細胞外液量(ECFV)をml/cm、総交換性Na量(Nae)をmEq/cmで表現した²³⁾。さらに、循環血漿量(PV)は正常男・女、それぞれの平均値を100%とし、これらとの比率からml/cm-%normalとして表現した²⁷⁾。その結果、本症患者のPV、ECFV、Naeはいずれも肥満度と有意に正相関した。そして、肥満度3群間の対比でも、PV、ECFV、Naeはいずれも非肥満群に比し肥満群で有意な高値であった。同様の検討は限られるが、Boehringer *et al.*³¹⁾は、非一定食摂取下の成績で、肥満高血圧患者と非肥満患者で循環血漿量やNaeに差をみていない。しかし、入院一定食摂取下に測定したRaison *et al.*¹¹⁾やMesserli *et al.*³³⁾の報告では、肥満高血圧患者のPVは非肥満患者に比較して増大していると述べ、本研究の成績と良く一致する。そこで、肥満本態性高血圧患者における体液・体内Na量増大が、昇圧維持にいかに関わっているかを明らかにする目的で、本症患者41例に1日摂取Na 35 mEq(食塩として2 g)、K 75 mEq、2400 Calの減塩食を1週間投与し、血圧の変動と肥満度との関連を検討した。その結果、減塩食によりいずれも有意に

平均血圧 (MAP) が下降, 体重は減少し, この際の MAP の下降度, 体重の減少度は肥満者ほど顕著であった。さらに, 体重の減少度の大きい例ほど降圧度も大であり, 同様所見を述べる Reison *et al.*¹¹⁾ の成績ともよく符合した。以上の成績は肥満本症患者の昇圧維持に体液・体内 Na 量増大が強く関与している可能性を充分示唆するものといえる。そして, 中年の肥満本態性高血圧患者で, 1 日 1230 Cal の制限食投与時の降圧効果は, Na 非制限下にはみられず, Na 制限併用下ではじめて認められたとする Fagerberg *et al.*^{34,35)} の成績とも合致する。さらに, この肥満高血圧患者の体液・体内 Na 量増大は, 前述した pNA, PRA の抑制にも大きく関わっている可能性が推測される。

5.4 肥満本態性高血圧患者における腎 Na 排泄能と腎 dopamine (DA) 系

次に, 肥満本態性高血圧患者の体液量, 体内 Na 量増大の機序, 殊にこれへの腎の Na 排泄能の関わりが問題になる。しかし, これ迄にはこの視点から検索をすすめた成績は皆無といってよい。そこで, 本研究では, まず, 腎 Na 排泄能の指標として, 腎 Na 排泄率 (FE_{Na}) を用いて検討した。その結果, 本症患者全体あるいは非肥満群では FE_{Na} と肥満度との間に一定の相関を認めないが, 肥満群では, FE_{Na} と肥満度が負に相関した。教室では, 本態性高血圧患者の FE_{Na} は MAP と正に, 腎糸球体濾過率 (GFR) の指標であるクレアチニン・クリアランス (C_{cr}) とは負に相関することを既に報告²³⁾ してきた。それ故, MAP と GFR の影響を除外すべく, 肥満度 3 群間で MAP, C_{cr} を match して FE_{Na} を対比すると, 肥満群の FE_{Na} は他の 2 群に比し有意な低値となった。さらに, PV, ECFV, Na_e は同時測定 of FE_{Na} と逆相関するとの教室既報の成績²³⁾ を考慮すると, 肥満本症患者の体液・体内 Na 量の増大は腎 Na 排泄能の減弱に起因するものと考えて大きな誤りはないといえよう。他方, 最近, 腎の水・Na 代謝に及ぼす DA の影響が多く注目を集め, Ball *et al.*¹⁷⁾ や Kuchel *et al.*¹⁸⁾ は, DA が腎において Na 利尿ホルモンとして作用している可能性を報告している。また, 尿中 DA は腎の dopaminergic neuron から放出されるものと近位尿管で dopa decarboxylase により l-dopa から生成されるものの二つに由来すると考えられている。しかし, 臨床で, 腎 DA 系の機能をこれら両系それぞれに分けて検討することは難しい。現状では, DA の活性型である遊離型 DA の尿中排泄量の測定や外因性 DA 投与時の腎 Na 排泄の応答性の面から腎 DA 系の機能を評価する方法が一般的といえる。翻って, 肥

満本態性高血圧患者の腎 DA 系の機能を検討した成績は見当たらない。そこで, 本研究では本態性高血圧患者における肥満度と尿中遊離型 DA 排泄量, および DA 持続静注時の腎 Na 排泄能の応答の関連について検討を試みた。まず, 本症患者の尿中遊離型 DA 排泄量 (uDA) と肥満との関連を検索した結果は, uDA が肥満度 15% 未満例では肥満度と正相関したが, 15% 以上の例では逆に負の相関を示した。つまり, 本態性高血圧患者では, 肥満度 15% 未満の範囲では, 肥満度の増大にともない腎 DA 系の機能がより増大するのに対し, 肥満度が 15% 以上になると, 肥満度の増大とともに腎 DA 系の機能は減弱すると推察される。この成績は, 肥満本態性高血圧患者における腎 Na 排泄能減弱, 体液・体内 Na 量増大に腎 DA 系の機能低下がかなり重要な意味をもって関わっている可能性を強く示唆するものといえよう。そこで, この見解の是非をさらに確認すべく, 次に外因性 DA 持続静注時の Na 利尿反応を検討した結果, DA 投与時の Na 利尿反応は肥満度と有意に正相関した。ここで, DA は体重当たりの一定量として投与したため, 肥満例で総投与量は多い結果になるが, これと Na 利尿反応の間には何等の相関も認められなかった。つまり, 肥満高血圧患者ほど腎自体の DA に対する Na 利尿反応が強いと考えて然るべきである。一方, 著者らは DA 持続静注時には GFR や U_{NaV} , FE_{Na} , および近位尿管における Na 再吸収の指標とされる腎無機磷排泄率 (FE_p) が増加すること, そしてこの際の ΔU_{NaV} は ΔGFR とは相関せず, ΔFE_{Na} , ΔFE_p と正相関することを既に報告^{36,37)} してきた。したがって, 無処置時の FE_{Na} 低値の肥満高血圧患者ほど, DA 投与時には近位を含む尿管の Na 再吸収抑制が強く起こり, 顕著な Na 利尿が生ずると考えられる。この促進機序として, 著者らは既に, 腎 DA 系と DA による Na 排泄能との間に down regulation (尿中遊離型 DA 排泄量と外因性 DA 投与時の Na 利尿反応との間に有意な負の相関関係が存在する) の機転が介在する可能性を報告してきた³⁸⁾。つまり, 内因性の腎 DA 系が減弱している例ほど, 外因性 DA 投与時の Na 利尿反応が強く起こるとするものである。この見解に立てば, 上述の所見は肥満高血圧患者では内因性腎 DA 系の機能が減弱していることをさらに強く示唆する成果となりえよう。しからば, 肥満本態性高血圧患者で何故腎の DA 系が減弱するのか, この機序は本研究の枠内では明らかにし得なかったが, 今後十分に検討されるべき重要な課題のひとつと考えたい。

以上より, 本態性高血圧患者では一定以上の肥満の

増大にともない、腎 DA 系の機能は低下し、その結果腎 Na 排泄能の減弱、体液・体内 Na 量の増大が生じ、これが肥満高血圧患者の昇圧促進に関与している可能性が強く示唆された。

6 結 語

本態性高血圧症の病因・病態に関わる肥満の意義を明らかにすべく、本症患者 113 例を対象とし、箕輪指数による肥満度と血漿 noradrenaline 濃度(pNA)、血漿 renin 活性 (PRA)、血漿量 (PV)、細胞外液量 (ECFV)、総交換性 Na 量 (Nae)、腎 Na 排泄率 (FENa)、尿中遊離型 dopamine 排泄量 (uDA) および dopamine 持続静注時の Na 利尿反応との関連を探索した。さらに、一部の症例に高度減塩食 (Na 35 mEq/日) を 1 週間摂取させ、その際の血圧値の変動と肥満度の関連を詳細に検討し、以下の成績を得た。

本態性高血圧患者では

- (1) MAP は肥満度と有意に正相関した。
- (2) pNA, PRA は肥満度と負に相関し、肥満群の pNA, PRA は非肥満群に比し有意に低値であった。
- (3) PV, ECFV, Nae は肥満度と正に相関し、肥満群の PV, ECFV, Nae は非肥満群に比し有意に増大していた。
- (4) 1 週間の高度減塩食 (Na 35 mEq/日) 摂取時の降圧度は肥満者ほど有意に大であった。
- (5) 肥満本症患者では肥満度と FENa は逆相関した。また、非肥満、軽度肥満、肥満の 3 群間で MAP と C_{cr} をマッチして FENa を対比すると、FENa は非肥満群、軽度肥満群に比し、肥満群で有意な低値を示した。
- (6) 尿中遊離型 dopamine 排泄量は肥満度と、肥満度 15% 未満の例では正相関するが、15% 以上の例では負に相関した。
- (7) dopamine 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 持続静注時の Na 利尿増強反応は肥満度と正相関し、かつ肥満群の Na 利尿反応は非肥満群に比し有意に大であった。

以上より、本態性高血圧患者では肥満にともない血圧は上昇するが、その成因には交感神経系や renin-angiotensin 系の関与は比較的少なく、腎 Na 排泄能減弱に起因する体液・体内 Na 量増大が重要な役割を果たしていると考えられた。この腎 Na 排泄能減弱には腎 dopamine 系の機能低下が関与している可能性が強く示唆された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御懇篤なる御指導、御校閲を頂いた札幌医科大学内科学第 2 講座飯村 攻教授に深謝いたします。同時に、本研究に御協力いただいた教室員各位に感謝いたします。

文 献

1. Kannel, W. B., Brand N., Skinner, J. J., Dawber, T. R. and McNamara, P. H.: The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension: The Framingham Study. *Ann. Intern. Med.* **67**, 48-59 (1967).
2. Chiang, B. N., Perlman, L. V. and Epstein, F. H.: Overweight and hypertension: A review. *Circulation* **39**, 403-421 (1969).
3. Gordon, T. and Kannel, W. B.: Obesity and cardiovascular diseases: the Framingham Study. *Clin. Endocrinol. Metabol.* **5**, 367-375 (1976).
4. Dahl, L. K., Silver, L. and Christie, R. W.: The role of salt in the fall of blood pressure accompanying reduction of obesity. *N. Engl. J. Med.* **258**, 1186-1192 (1958).
5. Reisin, E., Abel, R., Modan, M., Silverberg, D. S., Eliahou, H. E. and Modan, B.: Effects of weight loss without salt restriction on blood pressure in overweight hypertensive patients. *N. Engl. J. Med.* **298**, 1-6 (1978).
6. Ramsay, L. E., Ramsay, M. H., Hettiarachchi, J., Davies, D. L. and Winchester, J.: Weight reduction in a blood pressure clinic. *Br. Med. J.* **2**, 244-245 (1978).
7. Sowers, J. R., Nyby, M., Stern, N., Beck, F., Baron, S., Catania, R. and Vlachis, N.: Blood pressure and hormonal changes associated with weight reduction in the obese. *Hypertension* **4**, 686-691 (1982).
8. Reisin, E., Frohlich, E. D., Messerli, F. H., Dreslinski, G. R., Dunn, F. G., Iones, M. M. and Batson, H. M. Jr.: Cardiovascular changes after weight reduction in obesity hypertension. *Ann. Intern. Med.* **98**, 315-319 (1983).
9. Sowers, J. R., Whitfield, L. A., Catania, R. A., Stern, N., Tuck, M. L., Dornfeld, L. and Maxwell, M.: Role of sympathetic nervous system in blood pressure maintenance in obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **54**, 1181-1186 (1982).
10. Tuck, M. L., Sowers, J. R., Dornfeld, L., Whitfield, L. and Maxwell, M.: Reduction in plasma catecholamines and blood pressure during weight loss in obese subjects. *Acta Endocrinol.*

- 102, 252-257 (1983).
11. Raison, J., Achimastos, A., Bouthier, J., London, G. and Safar, M.: Intravascular volume, extracellular fluid volume, and total body water in obese and nonobese hypertensive patients. *Am. J. Cardiol.* **51**, 165-170 (1983).
 12. Iimura, O., Abe, H., Moriguchi, O., Kikuchi, K., Shoji, T., Okada, T., Ohno, K. and Miyahara, M.: Sympathetic nerve activity in patients with essential hypertension - A comparison of the activity among patients with labile and stable, or low, normal and high renin essential hypertension. *Jpn. Circ. J.* **42**, 599-607 (1978).
 13. Iimura, O., Shoji, T., Okada, T., Miyama, A., Kijima, T., Yoshida, S., Imai, M., Kondo, A. and Miyahara, M.: Sympathetic nerve activity in low renin essential hypertension. *Jpn. Circ. J.* **43**, 870-881 (1979).
 14. Kikuchi, K., Iimura, O., Moriguchi, O., Tsubokura, T., Shimamoto, K., Kobayashi, H., Nakao, T., Ando, T., Takigami, Y. and Miyahara, M.: Body fluid balance and fractional excretions of sodium, inorganic phosphorus, potassium and free water in low renin essential hypertension. *Jpn. Circ. J.* **43**, 882-890 (1979).
 15. Goldberg, L. I.: Cardiovascular and renal actions of dopamine: potential clinical applications. *Pharmacol. Rev.* **24**, 1-29 (1972).
 16. Ball, S. G., Oat, N. S. and Lee, M. R.: Urinary dopamine on man and rats: Effects of inorganic salt on dopamine excretion. *Clin. Sci. Mol. Med.* **55**, 167-173 (1978).
 17. Ball, S. G. and Lee, M. R.: The effect of carbidopa administration on urinary sodium excretion in man. Is dopamine an intrarenal natriuretic hormone? *Br. J. Clin. Pharmacol.* **4**, 115-119 (1977).
 18. Kuchel, O., Buu, T. and Unger, T.: Dopamine-sodium relationship: Is dopamine a part of the endogenous natriuretic system? *Contr. Nephrol.* **13**, 27-36 (1978).
 19. 箕輪真一, 高橋流内, 黛 なつ, 宮下弘子: 成人の標準体重に関する研究一附・成人の体重増減率算出図. *日本医事新報 No. 1988*, 24 (1962).
 20. Burch, G. E. and Shewey, L.: Sphygmomanometric cuff size and blood pressure recordings. *JAMA.* 1215-1218 (1973).
 21. Yui, Y., Kimura, M., Itokawa, Y. and Kawai, C.: Ultramicro method for the determination of picogram amounts of norepinephrine and epinephrine by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.* **177**, 376-379 (1979).
 22. 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).
 23. 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 平衡に関する研究一特に血漿 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一. *札幌医誌* **50**, 55-76 (1981).
 24. Tarazi, R. C., Dustan, H. P., Frohlich, E. D., Gifford, R. W., Jr. and Hoffman, G. C.: Plasma volume and chronic hypertension. Relationship to arterial pressure levels in different hypertensive diseases. *Arch. Intern. Med.* **125**, 835-842 (1970).
 25. Kaltreider, N. L., Meneely, G. R., Alles, J. R. and Bale, W. F.: Determination of the volume of the extracellular fluid of the body with radioactive sodium. *J. Exp. Med.* **74**, 569-590 (1941).
 26. Miller, H. and Wilson, G. M.: The measurements of exchangeable sodium in man using the isotope ^{24}Na . *Clin. Sci.* **12**, 97-111 (1953).
 27. Tarazi, R. C., Frohlich, E. D. and Dustan, H. P.: Plasma volume in man with essential hypertension. *N. Engl. J. Med.* **278**, 762-765 (1968).
 28. Kissinger, P. T., Riggins, R. M., Alcorn, R. L. and Rau, L. D.: Estimation of catecholamines in urine by high performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Biochem. Med.* **13**, 299-306 (1975).
 29. McDonald, R. H., Jr., Goldberg, L. I., McNay, J. L. and Tuttle, E. P., Jr.: Effects of dopamine in man: Augmentation of sodium excretion, glomerular filtration rate, and renal plasma flow. *J. Clin. Invest.* **43**, 1116-1124 (1964).
 30. 飯村 攻, 菊池健次郎, 木島敬明, 老松 寛, 中村保博: 北海道の寒冷地と温暖地における高血圧発症, 進展に関する疫学的研究一特に血圧の季節変動, 肥満との関連より一. *日本病院会誌* **30**, 22-30 (1983).
 31. Boehringer, K., Beretta-Piccoli, C., Weidmann, P., Meier, A. and Ziegler, W.: Pressor factors and cardiovascular pressor responsiveness in lean and overweight normal of hypertensive subjects. *Hypertension* **4**, 697-702 (1982).
 32. Hiramatsu, H., Yamada, T., Ichikawa, K., Izumiyama, T. and Nagata, H.: Changes in endocrine activities related to obesity in patients with essential hypertension. *J. Am. Geriatr. Soc.* **29**, 25-30 (1981).
 33. Messerli, F. H., Christie, B. and DeCarvalho, J. G. R.: Obesity and essential hypertension. *Arch.*

- Intern. Med.** **141**, 81-85 (1981).
34. Fagerberg, B., Anderson, O., Isaksson, B. and Bjorntorp, P.: Blood pressure control during weight reduction in obese hypertensive men: Separate effects of sodium and energy restriction. **Br. Med. J.** **288**, 11-14 (1984).
35. Fagerberg, B., Andersson, O. K., Persson, B. and Hedner, T.: Reactivity to norepinephrine and effect of sodium on blood pressure during weight loss. **Hypertension** **7**, 586-592 (1985).
36. Kikuchi, K., Miyama, A., Nakao, T., Takigami, Y., Kondo, A., Mito, T., Ura, N., Tsuzuki, M. and Iimura, O.: Hemodynamic and natriuretic responses to intravenous infusion of dopamine in patients with essential hypertension. **Jpn. Circ. J.** **46**, 486-493 (1982).
37. Iimura, O., Kikuchi, K., Takigami, Y., Mito, T., Tsuzuki, M. and Shibata, S.: Enhanced natriuretic response to dopamine infusion in low renin essential hypertension. **NZ. Med. J.** **96**, 860-863 (1983).
38. Iimura, O., Yamaji, I., Kikuchi, K., Shibata, S., Nishimura, M., Nozawa, A., Aoki, K., Hasegawa, T., Kobayakawa, H. and Komura, H.: The pathophysiological role of renal dopaminergic activity in patients with essential hypertension. **Jpn. Circ. J.** **51**, 1232-1240 (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 山地 泉