

本態性高血圧症の昇圧機序における交感神経系の意義
—特に血漿 Noradrenaline 濃度に対する加齢と腎 Noradrenaline Clearance の影響—

佐藤 敏, 菊池健次郎, 深山明義
札幌医科大学内科学第2講座 (主任 飯村 攻 教授)

The Significance of Sympathetic Nerve Activity in the Hypertensive
Mechanism of Essential Hypertension

— With Special Reference to the Effect of Ageing and Renal Noradrenaline
Clearance on Plasma Noradrenaline Concentration —

Satoshi SATOH, Kenjiro KIKUCHI and Akiyoshi MIYAMA
Department of Internal Medicine (Section 2), Sapporo Medical College
(Chief : Prof. O. IIMURA)

ABSTRACT The present study was conducted to elucidate the role of sympathetic nerve activity related to ageing in the pressor mechanism of essential hypertension. In 83 hospital-admitted patients with mild to moderate essential hypertension (EHT) and 126 normotensive subjects (NT) receiving a regular diet containing 200 mEq of sodium and 75 mEq of potassium daily, there was a significant positive correlation between plasma noradrenaline concentration (pNA) at supine rest and age in NT, but not in EHT. Mean value of pNA in young (less than 40 years old) subjects was significantly higher in EHT than that in NT, unlike in the middle-aged (40-59 years old) and old-aged (over 60 years old) groups. On the other hand, a significant positive correlation or a similar tendency was observed between pNA and both mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) in NT and EHT. This relationship between pNA and MAP was not presented in any age groups of NT, but was pronounced in the young EHT, weak in the middle-aged EHT, and disappeared in the old-aged EHT. No significant relation was found between pNA and HR in any aged-groups of either NT or EHT.

Following 60° head-up tilt for 20 minutes (tilt), MAP increased in young and middle-aged NT and young EHT, whereas it remained unchanged in old-aged NT, and decreased in middle-aged and old aged EHT. PNA and HR significantly increased in the three age groups both in NT and EHT. Change in MAP during tilt correlated negatively with age both in NT and EHT. Tilting induced pNA elevation in NT and EHT, but tended to be lower in the middle- and old-aged groups than in the young groups.

In EHT, pNA correlated positively with plasma renin activity (PRA) and negatively with plasma volume (PV), extracellular fluid volume (ECFV) and exchangeable sodium (Nae). The regression line between pNA and PRA shifted downward with ageing. On the other hand, a negative correlation between pNA and PV, ECFV and Nae in EHT was demonstrated only in the young group.

The mean value of renal clearance of noradrenaline (C_{NA}) in EHT was highest in the young, second highest in the middle-aged and lowest in the old-aged groups. In addition, C_{NA} correlated negatively with age and pNA in EHT.

These results suggest that the sympathetic nerve activity estimated by pNA levels is closely

related to the renin-angiotensin system and water-sodium balance, and the enhanced activity may play an important role in the pressor mechanism of EHT, particularly in young EHT. In addition, attenuated renal noradrenaline clearance was demonstrated in the old-aged EHT, suggesting that much caution may be required if sympathetic nerve activity is evaluated only by pNA levels in elderly EHT.

(Received March 2, 1990 and accepted March 26, 1990)

Key words: Essential hypertension, Plasma noradrenaline, Ageing, Renal noradrenaline clearance

1 緒 言

本態性高血圧症の成因や、その昇圧機構の詳細は未だ明確でなく、種々の昇圧性、降圧性因子の関与が想定されている。そして、交感神経系は renin-angiotensin (RA) 系とともに、昇圧機構中最も重要な要素のひとつと考えられている。交感神経活性の指標としては尿中や血中の noradrenaline 値が用いられ、ことさら最近では後者が重用され、これと本症の病因や病態との関係が検索されてきた。このような状況の中で、本症患者の交感神経活性は、加齢に伴い低下するとするもの、亢進するとするものなどがあり、未だ一致した見解は得られていない。交感神経の活性物質である noradrenaline は神経終末より放出された後、大部分が同部へ再摂取され、一部が血中に出現し、さらにその一部が代謝され¹⁾、残る noradrenaline と共に尿中へ排泄される²⁾。しかし、正常者はもとより、ことに本態性高血圧患者では、加齢に伴って腎血流量や糸球体濾過値は低下すると考えねばならない。したがって、交感神経活性の指標として血漿 noradrenaline を用い、これと加齢との関連を論議する際には、腎における noradrenaline の排泄動態を考慮することが不可欠となる。しかしながら、意外に、この点を検索した報告はみられない。他方、交感神経系は RA 系、体液・Na 平衡と密接な相互関連性を有することが指摘されている³⁻⁵⁾。

そこで本研究では、本症の昇圧機転に占める交感神経系の役割を加齢との関連下に検討すべく、先ず、本症患者の血漿 noradrenaline (以下 pNA) と年齢の関係を、安静時と体位変換による交感神経刺激時の両条件下で検索した。次いで、pNA と血圧、血漿 renin 活性、体液・体内 Na 量および腎における noradrenaline (以下 NA) clearance との関連について、より詳細な検討を試みた。

2 対象並びに方法

2.1 対 象

対象は当科入院の正常血圧者 (以下 NT) 126 名 (男

66 名, 女 60 名) および、WHO I, II 期本態性高血圧患者 (以下 EHT) 83 名 (男 54 名, 女 29 名) で、平均年齢はそれぞれ 49.2 ± 2.0 歳 (以下 mean \pm SEM), 46.0 ± 1.6 歳である。いずれも未投薬ないしは検査前少なくとも 2 週間以上降圧剤や以下の諸検査に影響を与える薬剤の服用は中止し、入院後は Na: 200 mEq/日, K: 75 mEq/日を含む基準食を与えた。NT および EHT のいずれにおいても入院直後の 4 日以内に、次項で述べる諸量を測定した。

そして、加齢との関連下に、本症患者の交感神経活性自体と、これと RA 系および体液・Na 平衡との相互関係をより明確にすべく、対象例を 40 歳未満の若年群 (NT: 51 例, 25.4 ± 0.9 歳, EHT: 32 例, 31.0 ± 1.0 歳), 40~59 歳の中年群 (NT: 26 例, 48.6 ± 1.0 歳, EHT: 34 例, 48.6 ± 0.9 歳), 60 歳以上の老年群 (NT: 49 例, 74.1 ± 1.0 歳, EHT: 17 例, 68.8 ± 1.2 歳) の 3 群に分類し以下の検討を試みた。

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 分以上の臥床安静下に聴診法により前腕動脈圧を反復測定し、安定した時点で 5 回測定の収縮期、拡張期血圧の平均値を用い、拡張期血圧 + 1/3 脈圧から平均血圧 (以下 MAP) を算出した。そして、諸量と血圧値の相関の検討には、各指標測定時の MAP を用いた。

2.2.2 安静臥床時および 60° head-up tilt (tilt) 時の血漿 noradrenaline 濃度 (pNA)

入院 2 日目に前述の血圧測定と同一条件下で翼状針を肘静脈に留置、さらに 30 分間の安静を保持させ、血圧、心拍数 (HR; 心電図より算出) を測定後、約 10 ml のヘパリン加採血を行なった。採血した血液は直ちに冷却遠心し、分離血漿を -20°C に冷凍保存した。pNA の測定は高速液体クロマトグラフィー-THI 法を応用した、全自動 catecholamine 測定装置 (Toyosoda: HLC-825CA)⁶⁾ を用いて行った。なお、NT 32 例 (若年群 8 例, 中年群 12 例, 老年群 12 例) と EHT 63 例 (若年群 21 例, 中年群 31 例, 老年群 11 例) では、

安静臥床に引き続き tilting bed を用いて、受動的 60° head-up tilt (tilt) を 20 分間施行し、その前後で血圧、HR 測定と pNA 測定用の採血を行った。

2・2・3 腎 noradrenaline clearance (C_{NA})

EHT 36 例 (若年群 10 例, 中年群 22 例, 老年群 4 例) を対象に、入院 3 日目の早朝臥床安静下、体表面積 1 m^2 当り 150 ml の飲水後、腎 clearance 試験を行い、 C_{NA} を内因性 creatinine clearance (Ccr) と同時測定した。すなわち、午前 7 時に上述量の飲水後臥床安静を保ち、午前 8 時に完全排尿、その後の 2 時間 (午前 10 時まで) を clearance period としてこの間の尿を正確に採尿し、これを尿中 NA (uNA) および尿中 creatinine 測定に供した。そして、clearance period の中間点である午前 9 時に pNA および血清 creatinine 測定用の採血を行った。また、uNA 測定用の尿は採尿後速やかに 2 規定の塩酸を加え、pH を 1~2 に調節して冷暗所に保存した。UNA は Kissinger *et al.* の方法⁷⁾ 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。すなわち、尿を pH 8.4~8.5 に調節した後 catecholamine (CA) をアルミナに吸着、これを過塩素酸で溶出。溶出液内の CA を BAS 社製 Biophase ODS 5 μm 逆相カラムで分離し、ECD にて測定した。本法による NA の回収率、測定内誤差、測定間誤差はそれぞれ 80.5%、4.1%、5.2% であった。また、血清および尿中 creatinine は Jaffe 法により測定した。そして測定した pNA、uNA および血清、尿中 creatinine 値から、clearance 法に基づいて C_{NA} 、Ccr を算出した。

2・2・4 血漿 renin 活性 (PRA) および体液量・体内 Na 量

NT 82 例 (若年群 40 例, 中年群 16 例, 老年群 26 例) と EHT 73 例 (若年群 25 例, 中年群 32 例, 老年群 16 例) を対象に、pNA のそれと同時に PRA 測定用の採血を行い、PRA は Haber *et al.*⁸⁾ の radioimmunoassay 法を一部改変した教室の方法⁹⁾ により測定した。

循環血漿量 (PV)、細胞外液量 (ECFV)、総交換性 Na 量 (Nae) は EHT 67 例 (若年群 28 例, 中年群 26 例, 老年群 13 例) で、入院 4 日目に pNA と同時測定した。PV は ^{125}I ヒト血清アルブミン (^{125}I -RISA)、ECFV および Nae は ^{22}Na 、それぞれを用いた教室既報の方法 (希釈法)¹⁰⁾ により計測した。

2・3 推計学的検討

測定値は平均±標準誤差 (mean±SEM) で表した。推計学的有意性の検討は、2 群間の差の検定と相関関

係には Student's t test を、3 群間の平均値の差の検定には分散分析を用い、 $p < 0.05$ をもって有意とした。

3 成績

3・1 加齢と安静時交感神経活性

まず、本研究で対象とした NT 全体と EHT 全体の pNA は、前者が 140.5 ± 7.4 、後者が $147.7 \pm 8.3\text{ pg/ml}$ と両者間には有意差を認めなかった。次に、加齢と早朝臥床安静下の pNA の関係を NT、EHT それぞれについて検討した。その結果は Fig. 1 に示すごとく、年齢と pNA は NT で有意な正相関 ($r = 0.344$, $p < 0.001$) を示すが、EHT ではかかる相関を認めなかった。そこで、NT、EHT それぞれを若年、中年、老年の 3 群に分け、3 群間で pNA を対比すると、Table 1 および Fig. 2 に示すごとく、NT では老年の pNA が最

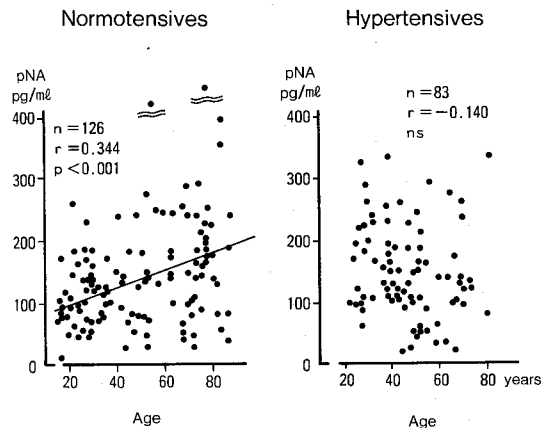


Fig. 1 Correlation between age and plasma noradrenaline concentration (pNA) in normotensives (left panel) and essential hypertensives (right panel).

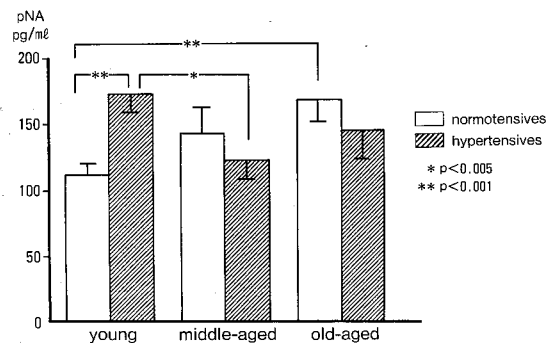


Fig. 2 Comparisons of plasma noradrenaline concentration (pNA) between normotensives (open column) and essential hypertensives (shaded column) in young, middle-aged and old-aged groups.

高値をとり、次いで中年、若年群の順に低値となり、若年群と老年群の間には推計学的な有意差 ($p < 0.001$) が認められた。一方、EHT では NT と異なり、pNA は若年群が最も高く、老年群がこれに次ぎ、中年群が最も低く、若年群の pNA は中年群のそれより有意 ($p < 0.005$) な高値を示した。そこで、NT と EHT 両群間の差異を各年齢群毎に検討すると、pNA は、中年群、老年群とも NT と EHT 間に有意差はなく、若年群では NT に比し EHT が有意 ($p < 0.001$) な高値を示した。しかし、この測定対象全てを含んだ検討では、比較した NT と EHT の間の平均年齢に、中年群では差がないものの、若年群では NT に比し EHT が、また、老年群では EHT に比し NT が、それぞれ有意な高値を示していた (Table 1-a)。それ故さらに、年齢をマッチした若、中、老年の各群について NT、EHT 間の pNA を対比したが、その結果も、年齢をマッチする以前の成績と同様の所見を呈していた (Table 1-b)。

3・2 安静時の交感神経活性と血行動態

安静時における交感神経活性と血行動態の関係を加

齢との関連から検討した結果、以下の所見を得た。まず、pNA と MAP は NT ($r = 0.199$, $p < 0.05$), EHT ($r = 0.233$, $p < 0.05$) のいずれにおいても、弱いながらも有意な正の相関関係を示していた (Fig. 3)。また、pNA と HR 間にも NT、EHT それぞれの群で弱い正の相関ないしはその傾向が認められた (Fig. 4)。そこで次に、pNA と MAP および HR との関係を年齢群別に検討した。その結果、NT では若、中、老年群のいずれにおいても、pNA と MAP の間に特定の相関は認め得なかった。一方、EHT では Fig. 5 に示すごとく、pNA と MAP は若年群で良好な正 ($r = 0.620$, $p < 0.001$) の、中年群では弱い正の相関 ($r = 0.360$, $p < 0.05$) を示し、老年群ではかかる相関を見出し得なかった。なお、pNA と HR の間には、NT、EHT の若・中・老年群、いずれにおいても有意な相関は見出しえなかった。

3・3 Tilt 時の交感神経活性および血行動態の変化と加齢

次に、tilt 時の血行動態の変化をみると、NT の

Table 1 Comparisons of age and plasma noradrenaline concentration (pNA) at supine rest among young, middle-aged and old-aged normotensives (NT) and essential hypertensives (EHT).

a) All cases

		young	middle-aged	old-aged
Age (years)	NT	25.4 ± 0.9 (n=51)	48.6 ± 1.0 (n=26)	74.1 ± 1.0 (n=49)
	EHT	31.0 ± 1.0 (n=32)	48.6 ± 0.9 (n=34)	68.8 ± 1.2 (n=17)
	NT vs EHT	$p < 0.001$	ns	$p < 0.005$
pNA (pg/ml)	NT	111.9 ± 6.8 (n=51)	142.7 ± 18.8 (n=26)	169.1 ± 13.5 (n=49)**
	EHT	174.2 ± 12.6 (n=32)	123.4 ± 11.7 (n=34)*	146.4 ± 20.8 (n=17)
	NT vs EHT	$p < 0.001$	ns	ns

* $p < 0.005$ vs young group

** $p < 0.001$ vs young group

b) Age-matched

		young	middle-aged	old-aged
Age (years)	NT	29.1 ± 0.9 (n=32)	48.6 ± 1.0 (n=26)	71.8 ± 1.1 (n=33)
	EHT	31.0 ± 1.0 (n=32)	48.6 ± 0.9 (n=34)	68.8 ± 1.3 (n=17)
	NT vs EHT	ns	ns	ns
pNA (pg/ml)	NT	118.4 ± 7.8 (n=32)	142.7 ± 18.8 (n=26)	168.8 ± 17.4 (n=33)**
	EHT	174.2 ± 12.6 (n=32)	123.4 ± 11.7 (n=34)*	146.4 ± 20.8 (n=17)
	NT vs EHT	$p < 0.001$	ns	ns

* $p < 0.005$ vs young group

** $p < 0.02$ vs young group

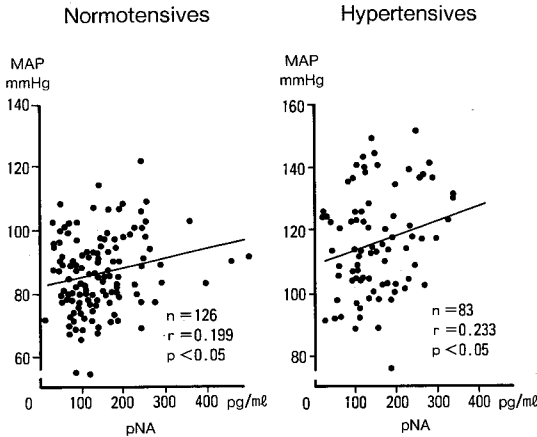


Fig. 3 Correlation between mean arterial pressure (MAP) and plasma noradrenaline concentration (pNA) in normotensives (left panel) and that in essential hypertensives (right panel).

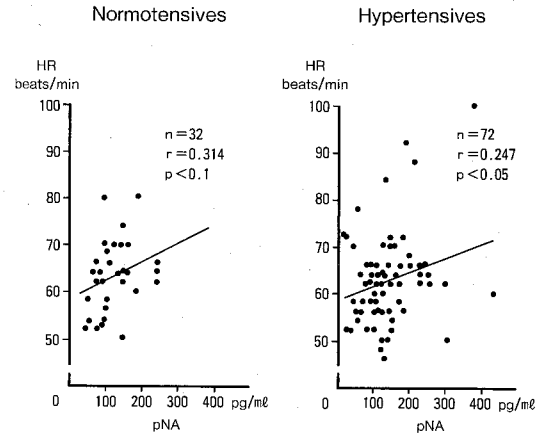


Fig. 4 Correlation between heart rate (HR) and plasma noradrenaline concentration (pNA) in normotensives (left panel) and that in essential hypertensives (right panel).

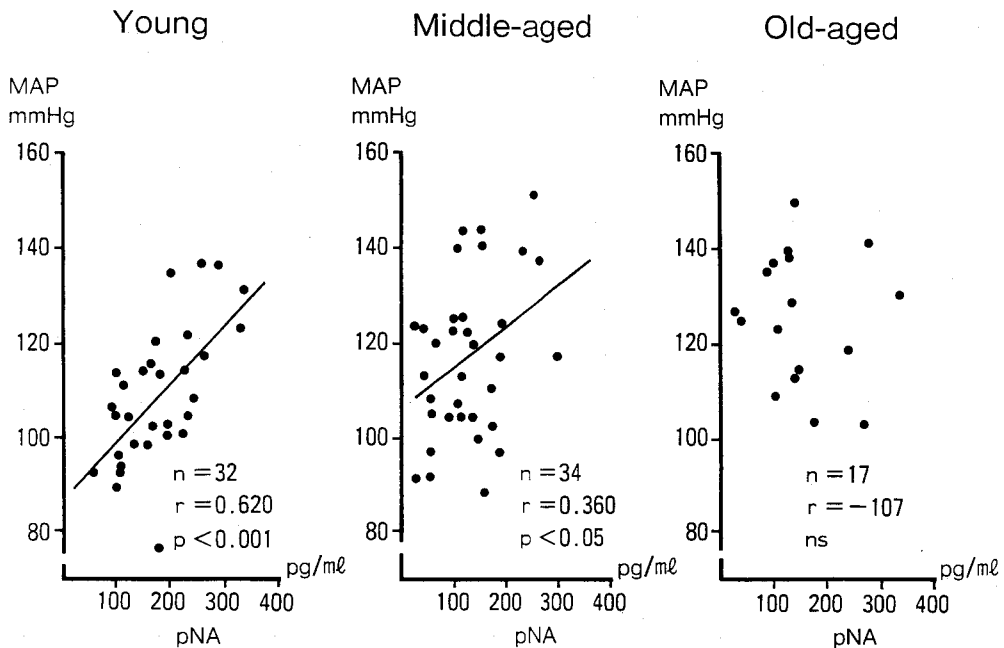


Fig. 5 Correlations between mean arterial pressure (MAP) and plasma noradrenaline concentration (pNA) in young (left panel), middle-aged (middle panel) and old-aged essential hypertensives (right panel).

MAPは若年、中年群とも tilt により上昇するが、その程度は若年群のみが有意 ($p < 0.01$) で、老年群では不変であった (Table 2)。一方、EHT の MAP は tilt 後、若年群で有意 ($p < 0.01$) に上昇するのに対し、中年群、老年群 ($p < 0.1$) ではむしろ低下傾向を示し、この際の Δ MAP は若年群に比し中年群 ($p < 0.01$) および老年群 ($p < 0.005$) が有意に小さかった (Table 3, Fig.

6)。また、 Δ MAP を NT と EHT 間で対比すると、各年齢群とも両者間に明らかな差異をみなかった。さらに、tilt 時の Δ MAP と年齢との間には、Fig. 7 のごとく、NT では負の相関傾向 ($r = -0.300$, $p < 0.1$) をみ、EHT では有意に負に相関 ($r = -0.362$, $p < 0.005$) した。一方、HR は、NT、EHT のいずれにおいても、各年齢群とも有意に増加し、 Δ HR は NT では若年群で最

Table 2 Effects of 60° head-up tilt for 20 minutes on mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR) and plasma noradrenaline concentration (pNA) in young, middle-aged and old-aged normotensive subjects.

		young n=8	middle-aged n=12	old-aged n=12
MAP	basal	79.1±3.2	87.2±3.5	88.3±3.8
	tilt	87.3±3.8 [§]	89.1±2.2	88.1±4.2
	Δ	8.1±1.6	1.9±2.6*	-0.2±3.7*
HR	basal	62.0±2.4	63.6±2.0	63.5±2.4
	tilt	82.0±1.6 ^{§§}	76.8±3.2 ^{§§}	80.0±4.4 ^{§§}
	Δ	20.0±1.4	13.2±2.3**	15.8±2.6
pNA	basal	96.4±13.7	99.9±8.3	157.0±17.5
	tilt	273.1±44.7 [§]	223.8±20.6 ^{§§}	283.9±36.2 [§]
	Δ	176.8±41.1	123.8±16.8	126.9±28.3

* p<0.1 vs young
 ** p<0.05 vs young
 § p<0.01 vs basal value
 §§ p<0.001 vs basal value

Table 3 Effects of 60° head-up tilt for 20 minutes on mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR) and plasma noradrenaline concentration (pNA) in young, middle-aged and old-aged essential hypertensives.

		young n=21	middle-aged n=31	old-aged n=11
MAP	basal	110.8±5.3	124.8±2.7	129.9±3.2
	tilt	118.4±4.4 ^{§§}	122.2±3.0-	124.0±2.5 [§]
	Δ	7.7±2.5	-2.7±2.5*	-5.9±2.7**
HR	basal	64.7±1.9	62.3±1.9	62.5±2.0
	tilt	78.7±2.5 ^{§§§}	74.4±2.4 ^{§§§}	74.0±3.8 ^{§§}
	Δ	14.0±1.8	12.1±1.5	11.5±2.6
pNA	basal	168.2±12.6	127.7±13.1	143.7±16.9
	tilt	347.9±21.3 ^{§§§}	285.2±21.3 ^{§§§}	285.7±38.4 ^{§§}
	Δ	179.7±18.9	157.5±17.7	142.0±31.2

* p<0.01 vs young
 ** p<0.005 vs young
 § p<0.1 vs basal value
 §§ p<0.01 vs basal value
 §§§ p<0.001 vs basal value

も大きく、中年群で最も小さく (Table 2), 若年と中年群間に有意差 (p<0.05) を認め、EHT では若、中、老年群の順に低値となる傾向をみた (Table 3, Fig. 6). 一方、tilt 後の pNA は NT, EHT の各年齢群いずれにおいても有意に増加した (Table 2, 3). この際の ΔpNA は NT では若年群に比し中、老年群で低値の傾向を示したが、推計学的に有意な差異ではなかった. 他方、EHT の ΔpNA は、MAP が上昇する若年群で最も大きく、MAP が低下する中、老年群の順に低値とな

るが 3 群間に有意な差異は認められなかった (Table 3). また、NT, EHT 間の ΔpNA の対比では、各年齢群とも両者間に差をみななかった (Fig. 6).

3・4 交感神経活性、血漿 renin 活性 (PRA) と体液量の相関と加齢

3・4・1 PNA と PRA の相関

PNA と PRA を同時測定し得た NT 82 例、EHT 73 例で両者の相関を検討した. 先ず、これを NT 全体および EHT 全体で検討すると Fig. 8 のごとく、NT では

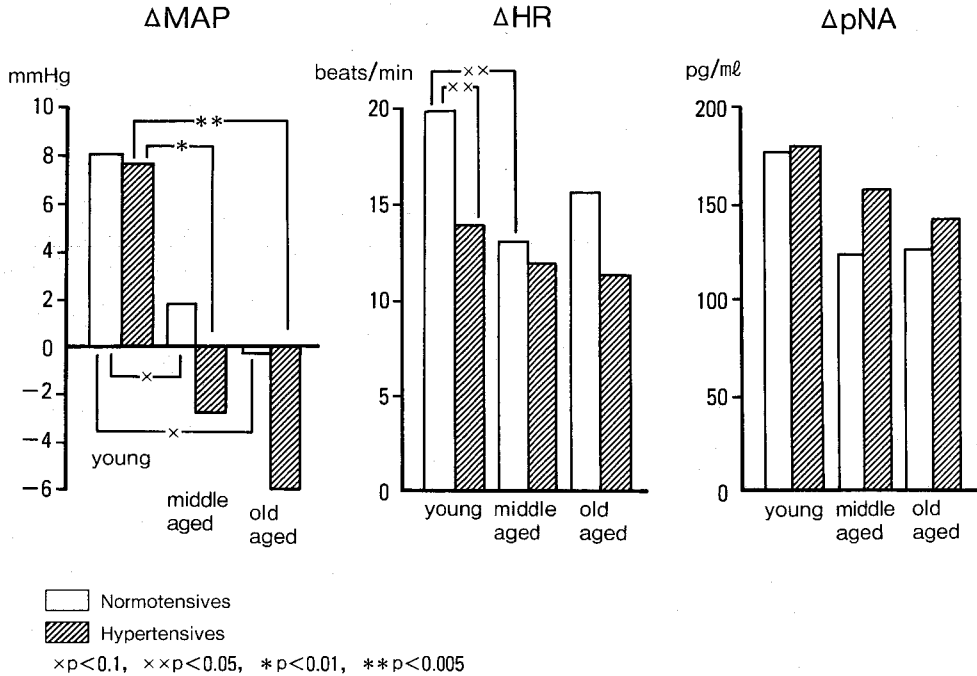


Fig. 6 Comparisons of change in mean arterial pressure (Δ MAP, left panel) and heart rate (Δ HR, middle panel) and plasma noradrenaline concentration (Δ pNA, right panel) following 60° head-up tilt for 20 minutes among young, middle-aged and old-aged normotensives (open column) and essential hypertensives (shaded column).

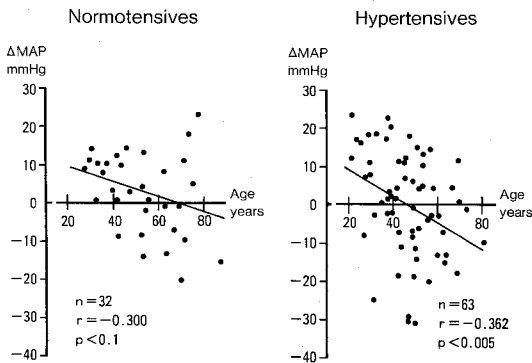


Fig. 7 Correlation between age and changes in mean arterial pressure (Δ MAP) following 60° head-up tilt for 20 minutes in normotensives (left panel), and that in essential hypertensives (right panel).

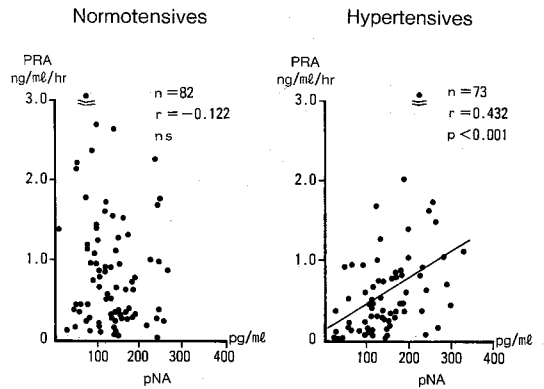


Fig. 8 Correlations between plasma noradrenaline concentration (pNA) and plasma renin activity (PRA) in normotensives (left panel) and in essential hypertensives (right panel).

両者間に特定の相関をみないが、EHT では有意な正の相関関係 ($r=0.432$, $p<0.001$) が認められた。そこで EHT における pNA と PRA の相関を若、中、老年の年齢群別に検討すると、若年群 ($r=0.381$, $p<0.1$)、中年群 ($r=0.396$, $p<0.05$)、老年群 ($r=0.435$, $p<0.1$) のいずれにおいても両者間に正の相関ないしはそ

の傾向を認め (Fig. 9)、その回帰直線は加齢に伴い下方に偏位する傾向が示された (Fig. 9)。

3.4.2 PNA と循環血漿量 (PV)、細胞外液量 (ECFV) および総交換性 Na 量 (Nae) の相関

EHT における pNA と体液・Na 平衡との関係を検

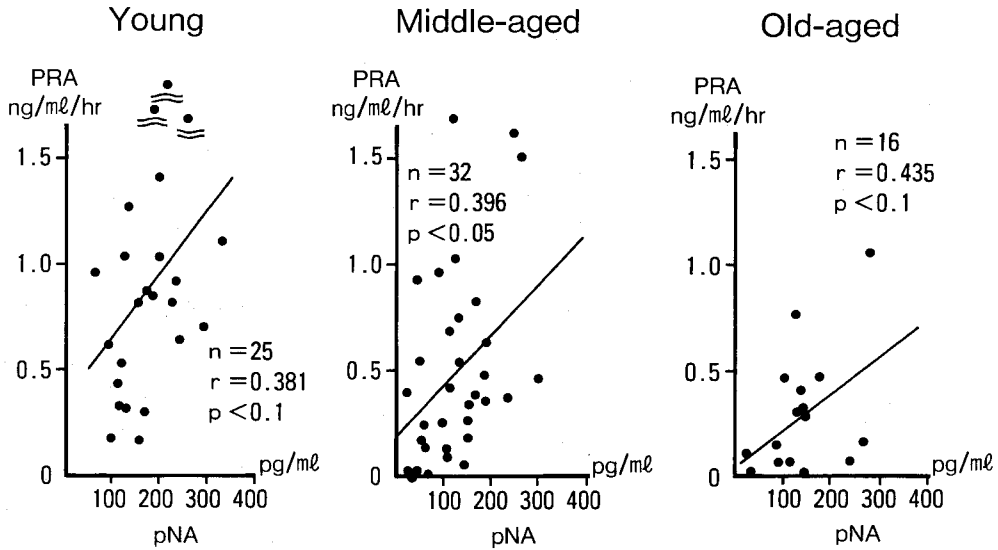


Fig. 9 Correlations between plasma noradrenaline concentration (pNA) and plasma renin activity (PRA) in young (left panel), middle-aged (center panel) and old-aged essential hypertensives (right panel).

討した成績を Table 4 に示す。EHT 全体では、pNA は同時測定のパV ($r = -0.249$, $p < 0.05$), ECFV ($r = -0.206$, $p < 0.1$), Nae ($r = -0.331$, $p < 0.01$) と有意な負の相関ないしはその傾向を示した (Table 4)。しかし、年齢群別の検討では、pNA と PV, ECFV, Nae は若年群でのみ有意な負の相関関係を認めたが、中年群、老年群ではかかる相関をみなかった (Table 4)。

3・5 EHT における腎 noradrenaline clearance (C_{NA}) と加齢

最後に、EHT の加齢に伴う pNA の変動に、腎の NA 排泄動態が関与するか否かを検討した。その結果、Ccr は加齢とともに低下し (Table 5)、かつ、年齢と有意に逆相関 ($r = -0.480$, $p < 0.005$) するが、Ccr と pNA および C_{NA} との間には一定の相関は認められなかった。一方、 C_{NA} は年齢と有意に逆相関 ($r = -0.363$,

$p < 0.05$) し (Fig. 10, 左図)、推計学的に有意ではないが、若年群の C_{NA} が最も高く、中年群がこれに次ぎ、老年群が最も低値を示した (Table 5)。また、EHT 全体の検討でも、 C_{NA} と pNA との間に有意な負の相関 ($r = -0.503$, $p < 0.005$) が認められた (Fig. 10, 右図)。

4 考 察

交感神経活性の亢進は心拍数、心収縮力、静脈還流量の増加を介して心拍出量を上昇し、さらに細動脈収縮により末梢血管抵抗を増大して、昇圧に働く。また、交感神経活性は RA 系や体液・Na 平衡の変動ともよく相関することが知られている³⁻⁵。したがって、本態性高血圧症の昇圧機構には、交感神経系がこれらの諸系とも関連して、重要な役割を演じている可能性が強く推測される。一方、交感神経活性の指標としては pNA

Table 4 Correlation coefficients between plasma noradrenaline concentration (pNA) and plasma volume (PV), extracellular fluid volume (ECFV) or exchangeable sodium (Nae) in young, middle-aged and old-aged patients with essential hypertension.

	pNA vs PV		pNA vs ECFV		pNA vs Nae	
all age	n=67	r=-0.249**	n=66	r=-0.206*	n=60	r=-0.331***
young	n=28	r=-0.555***	n=28	r=-0.484***	n=28	r=-0.614****
middle	n=26	r=-0.195	n=25	r=-0.148	n=23	r=-0.148
old	n=13	r=-0.168	n=13	r=-0.051	n=9	r=-0.360

*p < 0.1, **p < 0.05, ***p < 0.01, ****p < 0.001

Table 5 Endogenous creatinine clearance (Ccr) and noradrenaline clearance (C_{NA}) in young, middle-aged and old-aged patients with essential hypertension.

		Ccr(ml/min)	C_{NA} (ml/min)
young	(n=10)	108.6±4.3	130.8±20.4
middle-aged	(n=22)	88.5±4.9*	98.7± 8.6
old-aged	(n= 4)	76.7±3.8**	91.6±12.2
total	(n=36)	92.8±3.7	106.8± 8.3

* p<0.01 vs young

** p<0.001 vs young

が広く用いられている^{11,12}。NAは交感神経終末から放出された後、その大部分は再摂取される。血中に放出されたものの一部はさらに代謝を受け、最終的にはいずれも腎から排泄される^{1,2}。だが、加齢に伴い腎血流量や糸球体濾過率(GFR)が低下することは周知の事実で、pNAを交感神経活性の指標として用いる際には、当然ながら、加齢に伴う腎のNA clearance (C_{NA})の影響が問題となりうる。しかし、EHTにおける交感神経活性と加齢との関係を、pNAと C_{NA} の関連から検討した成績は殆どない。

4・1 血漿 noradrenaline 濃度と加齢および血行動態の相関

まず、加齢とpNAの関係をみると、NTのpNAは加齢とともに増加する(Fig. 1)。このことは一部に反論^{13,14}もなくはないが、現在ではほぼ一致した見解となっている¹⁵⁻²⁴。ただし、加齢に伴うpNAの上昇が交感神経活性の真の亢進²⁵を意味するものなのか、あるいはNAの代謝や排泄の低下の結果なのかは未だ明確な結論が得られていない。加齢にともない、圧受容体機能の低下や、交感神経β受容体の感受性と数の低下が生じ、これらが交感神経終末からのNA放出を増加させる²⁶と述べるものや、加齢による C_{NA} の低下がpNAを高める可能性を指摘する報告²⁹もある。一方、EHTではNTと異なり、pNAと年齢の間には明らかな相関を認めなかった(Table 1, Fig. 1, 2)。この成績は諸家の成績^{15,20,22}とも一致し、若年EHTのpNAが高値を示すためと考えられる。次に、NTとEHTを対比すると、若年群のpNAはNTに比しEHTで有意に高いが、中年、老年群では両者間に差を認めなかった。Hofman *et al.*²⁷や他の幾つかの報告²⁰⁻²²も、若年EHTの安静時および立位時pNAは年齢をマッチしたNTのそれぞれより高値であるが、若年群以外のNT、EHT間には差のないことを報告しており、著者らの成績とも良く一致する。すなわち、若年EHTは、pNA

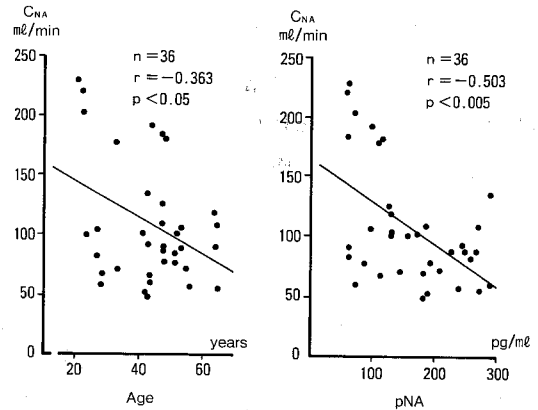


Fig. 10 Correlation between noradrenaline clearance (C_{NA}) and age (left panel) or plasma noradrenaline concentration (pNA) (right panel) in essential hypertensives.

から推測する限り、同年齢層のNTより交感神経活性は明らかに亢進していると考えざるをえない。

次に、安静時のpNAと血圧値の関係をみると、EHTのpNAは同時測定の上収縮期血圧^{15,16,27,28}、拡張期血圧^{13,15,16,28,29}、MAP^{28,30}、それぞれと正相関するとの報告が多く、これに対する反論³¹はごく限られる。本研究でも、NT、EHTそれぞれの群全体ではpNAとMAPの間に弱いながらも有意な正の相関が認められた。一方、Louis *et al.*²⁹はEHTで節遮断剤投与時の血圧変化とpNAの変化が有意に正相関すると報告し、これらの成績はEHTの昇圧機構に交感神経系が重要な役割を演じている可能性を強く示唆する。しかし、pNAと血圧値の関係を年齢群別に検討した報告は殆どない。そこで、本研究ではpNAとMAPの関係を若年、中年、老年の各年齢群別に検討した。その結果、NTではいずれの年齢群においても有意な相関をみないが、EHTでは若年群で強い正の、中年群では弱い正の相関を認め、老年群ではかかる相関関係の消失をみた。これらは若年EHT群の昇圧には交感神経活性の亢進がより密接に関与し、逆に老年EHTではその関与の程度が少ないことを示唆する成績と考えられる。

また、安静時のHRとpNAの関係では、NT、EHTの両群で弱いながらも正の相関ないしはその傾向を認めたが、若、中、老年の年齢群別の検討では、両者間に有意な相関は見だしえなかった。この点について、Brecht *et al.*¹³は安静時のHRとpNAはEHTで有意に正相関するが、NTでは相関しないと述べている。ただし、年齢区分別の検討は少なく、前述Hofman *et al.*²⁷は若年群のみの検討で、NT、EHTのい

ずれにおいても HR と pNA 間には有意な相関はないといいい、著者らと類似の成績を報告している。本研究のみで、pNA が MAP と正相関し、HR との相関が弱い理由を明らかにすることはできなかったが、圧受容体を介する末梢血管抵抗の調節が殆ど交感神経活性に依存するのに対し、HR の調節は交感神経系に加え副交感神経系の関与がかなり大きいためとも推察される。

一方、受動的体位変換試験 (tilt) は下肢筋のポンプ作用の影響が少なく、心肺圧受容体反射を介する交感神経機能をみる上で有用とされる。本研究では、tilt により、pNA と HR は NT, EHT とも各年齢層で有意に上昇した。ただし、MAP は、若年群の NT, EHT で有意に上昇したが、中年、老年群では、NT で軽度上昇ないし不変であるのに対し、EHT ではともに低下し、その低下度は老年群でより著しかった (Table 2, 3)。また、tilt による MAP の変化は若年群の上昇に対し中年、老年群では NT で上昇の程度が弱い或不変で、EHT では逆に有意に低下し (Fig. 6)、この際の Δ MAP と年齢との間には、NT, EHT とも有意な負の相関ないしはその傾向が認められた (Fig. 7)。EHT 群では加齢とともに Δ HR, Δ pNA も小さくなる傾向が示唆される (Fig. 6)。この理由の一端には、tilt 時の静脈還流量減少による心拍出量低下を補うべく、心肺圧受容体を介して交感神経活性は亢進 (副交感神経活性は低下) するが、この代償機能が中、老年 EHT、殊に後者で低下しており、ために pNA の上昇度は軽微にとどまり血圧が低下すると考えた。この点については、圧受容体感受性は NT, EHT ともに加齢で低下³²⁾、NT に比し EHT でより著しい低下³³⁾、60 歳以上の老年 EHT は若年の NT や EHT に比し明らかに低下³⁴⁾、などの諸説をみる。ただし、Sowers *et al.*³⁵⁾ は lower body negative pressure を用いた研究から、高圧系圧受容体と異なり、低圧系的心肺圧受容体機能は老年 EHT で必ずしも障害はされていないと述べている。他方、Bertel *et al.*¹⁵⁾ は立位による HR、血圧の上昇反応が特に老年者 EHT で低い機序を、isoproterenol 静脈内投与時の HR 増加反応抑制の所見から、 β -adrenoceptor の感受性の加齢に伴う減弱を推測した。

いずれにしても、本研究における安静時および tilt 時の成績を総合すると、EHT の交感神経活性は若年者で亢進しているが、この活性は加齢とともに減弱し、老年者ではむしろ活性の低下が生じている可能性が推察された。

4.2 交感神経活性、血漿 renin 活性 (PRA) および体液量・体内 Na 量と加齢

PRA が加齢とともに低下することは教室⁹⁾や諸家の成績^{19,36)}で既に明らかである。また、教室では、EHT の体液量・体内 Na 量は加齢とともに増加し、この体液量・体内 Na 量の増大が中年および老年 EHT の昇圧に重要な意義を有することを報告してきた¹⁰⁾。一方、交感神経活性に RA 系や体液・Na 平衡も密接に関与することが知られている^{3,4,5)}。しかし、これら諸系の相互関係を加齢との関連から検討した成績は殆どない。そこで本研究では EHT における pNA と PRA、体液量・体内 Na 量との関連を年齢群別に詳細に検討した。

その結果、NT では明らかな相関をみないが、EHT では pNA と PRA が有意な正相関を示し (Fig. 8)、EHT における交感神経系と RA 系間のより緊密な関連性が推察された^{28,37-39)}。さらに、この相関関係は若中、老年の各年齢群でも認められ、その回帰直線は加齢とともに PRA 低値側に偏位した (Fig. 9)。Renin 分泌に交感神経 β 受容体刺激が重要な役割を演じていることは周知であるが、この成績は交感神経を介する renin 分泌が加齢とともに低下する可能性を示唆し、極めて興味深い所見といえる。また、境界域高血圧者や若年、軽症 EHT では PRA 高値の例が多く、その機序には交感神経活性亢進が関与するものと考えられる^{40,41)}。

次に、pNA と PV, ECFV, Nae の関係を EHT で検討すると、pNA と PV, ECFV, Nae との間には有意な負の相関ないしその傾向がみられた (Table 4)、この成績は EHT では体液量・体内 Na 量増大に伴い pNA は抑制されることを意味し、教室既報の加齢に伴う体液量・体内 Na 量の増加¹⁰⁾が、本研究で示された中、老年 EHT の交感神経活性低下に少なくとも一部寄与していることを推測させる。しかし、年齢群別の検討では、pNA と PV, ECFV, Nae の逆相関関係は若年 EHT 群でのみ明らかで、中、老年群では相関を見出し得ず (Table 4)、中、老年 EHT における交感神経活性と体液・Na 平衡間の相互関連性に乱れが生じている可能性も示唆された。

4.3 EHT における加齢と腎 noradrenaline clearance (C_{NA})

先にも述べたごとく、pNA は、NT では加齢とともに上昇し、EHT では若年群で高く、中年群で低下、老年群で再び上昇し、NT, EHT のいずれにおいても高齢者の pNA は高値傾向を示した。しかし、老年 EHT では、tilt 時の血行動態 (Fig. 6) や教室既報の外因性 NA 投与に対する昇圧反応性の亢進などの成績⁴²⁾から、交感神経活性はむしろ低下していると考えざるをえない。したがって、高齢者の pNA 高値が、はたして交感

神経活性亢進を意味するの否かについては議論のあるところで、現在も明確な結論は得られていない。この点に関して、まず Overy *et al.*⁴³⁾ は動物実験の成績から、NA は腎糸球体で自由に濾過され、尿管管で再吸収、代謝を受け、腎神経を除神経しても NA の排泄率に大きな影響をみず、尿中 NA のかなりの部分は循環血中の NA に由来すると述べる。そして、Esler *et al.*²³⁾ は高齢者における C_{NA} 低下の可能性を示唆し、これには pNA の代謝、抱合、腎排泄が関与し得ようとして述べている。そこで本研究では、老年 EHT の pNA 高値に腎の NA 排泄がいかに関わるかを C_{NA} の面から検討した。その結果、 C_{NA} は若年 EHT で最も高く、中年、老年 EHT 群の順に低下し、かつ、 C_{NA} と年齢および pNA の間には有意な負の相関が存在するとの成績を得た。また、Ccr は pNA、 C_{NA} とは有意な相関を示さないが、年齢と有意に逆相関した。これらの成績から、加齢にともない、Ccr はもとより、 C_{NA} も低下することが明らかとなり、老年 EHT の pNA 高値に C_{NA} 低下が、少なくとも一部関与している可能性が強く示唆された。本研究では腎機能障害例を含めなかったが、腎機能障害を伴う例や慢性腎不全例では pNA が上昇を示すとの指摘^{44,45)} や、腎機能障害 EHT では腎機能正常 EHT に比し、pNA は高く、uNA、 C_{NA} は低く、腎機能障害 EHT の pNA の高値には腎の C_{NA} 低値が関与し、この群の pNA 高値は交感神経活性亢進を必ずしも反映しないと述べるものもある⁴⁶⁾。つまり、加齢に伴う pNA 高値に、腎血流量や糸球体濾過率の低下が寄与している可能性は否定しえず、したがって、高齢者では pNA 高値のみから交感神経活性が亢進していると判断するのは妥当とは考え難く、その評価には慎重を要すると思われた。

5 結 語

本態性高血圧症の昇圧機序における交感神経系の役割を加齢との関連下に検索すべく、入院一定食摂取下の本症患者 (EHT) 83 例と正常血圧者 (NT) 126 例を、それぞれ若年群(40 歳未満)、中年群(40~59 歳)、老年群 (60 歳以上) の 3 群に分け、安静臥床時、60° head-up tilt (tilt) 前後に、血漿 noradrenaline (pNA) と血行動態を計測し、また、pNA と RA 系、体液・Na 平衡および腎 noradrenaline clearance (C_{NA}) の相互関係を詳細に検討し、以下の成績を得た。

1) PNA と年齢は NT で有意に正相関したが、EHT では相関せず、年齢群別の検討では、EHT の pNA は若年群でのみ NT に比し有意な高値を示した。

2) PNA は平均血圧 (MAP) と NT, EHT のいずれにおいても正相関した。この関係を年齢群別に検討すると、NT ではいずれの年齢群でも pNA、MAP 間に相関をみず、EHT では若年群で強く、中年群では弱い正の相関を認め、老年群では相関をみなかった。

3) Tilt 時の MAP は、NT では若年群で有意に上昇し、中、老年群で軽度上昇ないし不変であった。EHT では若年群で有意に上昇したが、中年、老年群ではむしろ低下し、tilt 時の MAP の変化度と年齢の間には有意な負の相関が認められた。一方、tilt 時に HR と pNA は NT, EHT の各年齢群でいずれも有意に上昇したが、その程度は若年群に比し中、老年群で低い傾向が窺われた。

4) PNA と PRA には EHT 全体および若、中、老年 EHT それぞれで有意な正の相関ないしはその傾向を示し、回帰直線は加齢にともない PRA 低値側に偏位する傾向が認められた。

5) EHT の pNA は PV, ECFV, Nae と有意な負の相関ないしはその傾向を示し、年齢群別では、この相関が若年群でのみ有意で、中、老年群では明らかでなかった。

6) EHT の C_{NA} は若年群で最も高く、中年群がこれに次ぎ、老年群が最も低値を示し、 C_{NA} と年齢および pNA の間に有意な負の相関が認められた。

以上より、pNA から推測される交感神経活性は RA 系や体液・Na 平衡と密接な関連を保持しながら変動し、交感神経活性は若年本態性高血圧患者で明らかに亢進しており、昇圧維持に関わる交感神経系の役割は中、老年患者に比し、ことさら若年本症患者群で大きいことが明らかとなった。一方、老年本症患者群では腎における NA clearance が低下しており、老年患者の交感神経活性を pNA のみから評価することにはかなりの慎重さを要するものと考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御懇篤なる御指導、御校閲をいただいた飯村攻教授に深謝致します。同時に、本研究に御協力をいただいた教室員各位に感謝します。

REFERENCES

1. Kuchel, O.: Autonomic nervous system in hypertension: Clinical aspect. In: Genest, J., Koiw, E. and Kuchel, O.: Hypertension. p 93-113, McGraw-Hill, New York (1978).
2. Nagatsu, T.: Metabolism of catecholamines,

- In: Nagatsu, T.: Biochemistry of catecholamines. p 89-151, University of Tokyo Press, Tokyo (1973).
3. Weidmann, P., Hirsch, D., Beretta-Piccoli, C., Reubi, F. C. and Ziegler, W. H.: Interrelations among blood pressure, blood volume, plasma renin activity and urinary catecholamines in benign essential hypertension. **Am. J. Med.** **62**, 209-218 (1977).
 4. Beretta-Piccoli, C., Weidmann, P., Meier, A., Grimm, M., Keusch, G. and Glück, Z.: Effects of short-term norepinephrine infusion on plasma catecholamines, renin, and aldosterone in normal and hypertensive man. **Hypertension** **2**, 623-630 (1980).
 5. Iimura, O., Kikuchi, K., Miyama, A., Nakao, T., Kondo, A., Takigami, Y. and Miyahara, M.: Studies on sympathetic nerve, renin-angiotensin and renal kallikrein-kinin system, and water-sodium balance in essential hypertension. **Jpn. Circ. J.** **44**, 411-421 (1980).
 6. 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).
 7. Kissinger, P. T., Refshauge, C., Dreiling, R. and Adams, R. N.: An electrochemical detector for liquid chromatography with picogram sensitivity. **Anal. Lett.** **6**, 465-477 (1973).
 8. 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).
 9. 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 活性の加齢の影響及び長期食塩制限による変化について。札幌医誌 **46**, 185-199 (1977)。
 10. 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 **50**, 55-76 (1981)。
 11. Kopin, I. J., Lake, C. R. and Ziegler, M.: Plasma levels of norepinephrine. **Ann. Intern. Med.** **88**, 671-680 (1978).
 12. Wallin, B. G., Sundlof, G., Eriksson, B. M., Dominiak, P., Grobecker, H. and Lindblad, L. E.: Plasma noradrenaline correlates to sympathetic muscle nerve activity in normotensive man. **Acta Physiol. Scand.** **111**, 69-73 (1981).
 13. Brecht, H. M. and Schoeppe, W.: Relation of plasma noradrenaline to blood pressure, age, sex and sodium balance in patients with stable essential hypertension and normotensive subjects. **Clin. Sci. Mol. Med.** **55**, 81s-83s (1978).
 14. De Champlain, J., Cousineau, D. and Lapointe, L.: Evidences supporting an increased sympathetic tone and reactivity in a subgroup of patients with essential hypertension. **Clin. Exp. Hypertens.** **2**, 359-377 (1980).
 15. Bertel, O., Bühler, F. R., Kiowski, W. and Lutold, B. E.: Decreased beta-adrenoreceptor responsiveness as related to age, blood pressure and plasma catecholamines in patients with essential hypertension. **Hypertension** **2**, 130-138 (1980).
 16. Pedersen, E. B. and Christensen, N. J.: Catecholamines in plasma and urine in patients with essential hypertension determined by double isotope derivative techniques. **Acta Med. Scand.** **198**, 373-377 (1975).
 17. Franco-Morselli, R., Elghozi, J. L., Di Giulio, S. and Meyer, P.: Increased plasma adrenaline concentrations in benign essential hypertension. **Brit. Med. J.** **2**, 1251-1254 (1977).
 18. Lake, C. R., Ziegler, M. G., Coleman, M. D. and Kopin, I. J.: Age-adjusted plasma noradrenaline levels are similar in normotensive and hypertensive subjects. **N. Engl. J. Med.** **296**, 208-209 (1977).
 19. Weidmann, P., Beretta-Piccoli, C., Ziegler, W. H., Keusch, G., Glück, Z. and Reubi, F. C.: Age versus urinary sodium for judging renin, aldosterone, and catecholamine levels; studies in normal subjects and patients with essential hypertension. **Kidney Int.** **14**, 619-628 (1978).
 20. Sever, P. S., Birch, M., Osikowska, B. and Tunbridge, R. D. G.: Plasma-noradrenaline in essential hypertension. **Lancet** **1**, 1078-1081 (1977).
 21. Kobayashi, K., Kolloch, R., DeQuattro, V. and Miano, L.: Increased plasma and urinary normetanephrine in young patients with primary hypertension. **Clin. Sci.** **57**, 173s-176s (1979).
 22. Goldstein, D. S., Lake, C. R., Chernow, B., Ziegler, M. G., Coleman, M. D., Taylor, A. A., Mitchell, J. R., Kopin, I. J. and Keiser, H. R.: Age-dependence of hypertensive-normotensive differences in plasma norepinephrine. **Hypertension** **5**, 100-104 (1983).

23. Esler, M., Skews, H., Leonard, P., Jackman, G., Bobik, A. and Korner, P.: Age-dependence of noradrenaline kinetics in normal subjects. *Clin. Sci.* **60**, 217-219 (1981).
24. Ziegler, M. G., Lake, C. R. and Kopin, I. J.: Plasma noradrenaline increases with age. *Nature* **261**, 333-335 (1976).
25. Yamada, Y., Miyajima, E., Tochikubo, O., Matsukawa, T. and Ishii, M.: Age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in essential hypertension. *Hypertension* **13**, 870-877 (1989).
26. Kelly, J. and O'Malley, K.: Adrenoceptor function and ageing. *Clin. Sci.* **66**, 509-515 (1984).
27. Hofman, A., Boomsma, F., Schalekamp, M. A. D. H. and Valkenburg, H. A.: Raised blood pressure and plasma noradrenaline concentrations in teenagers and young adults selected from open population. *Brit. Med. J.* **1**, 1536-1538 (1979).
28. Agabiti-Rosei, E., Alicandri, C., Beschi, M., Castellano, M., Corea, L., Beggi, P., Motolese, M. and Muiesan, G.: Relationships between plasma catecholamines, renin, age and blood pressure in essential hypertension. *Cardiology* **70**, 308-316 (1983).
29. Louis, W. J., Doyle, A. E. and Anavekar, S.: Plasma norepinephrine levels in essential hypertension. *N. Engl. J. Med.* **288**, 599-601 (1973).
30. Miura, Y., Kobayashi, K., Sakuma, H., Tomioka, H., Adachi, M. and Yoshinaga, K.: Plasma noradrenaline concentrations and haemodynamics in the early stage of essential hypertension. *Clin. Sci. Mol. Med.* **55**, 69s-71s (1978).
31. Jones, D. H., Hamilton, C. A. and Reid, J. L.: Plasma noradrenaline, age and blood pressure; a population study. *Clin. Sci. Mol. Med.* **55**, 73s-75s (1978).
32. Gribbin, B., Pickering, T. G., Sleight, P. and Peto, R.: Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. *Circ. Res.* **29**, 424-431 (1971).
33. Goldstein, D. S.: Arterial baroreflex sensitivity, plasma catecholamines and pressor responsiveness in essential hypertension. *Circulation* **68**, 234-240 (1983).
34. McGarry, K., Laher, M., Fitzgerald, D., Horgan, J., O'Brien, E. and O'Malley, K.: Baroreflex function in elderly hypertension. *Hypertension* **5**, 763-766 (1983).
35. Sowers, J. R. and Mohanty, P. K.: Effect of advancing age on cardiopulmonary baroreceptor function in hypertensive man. *Hypertension* **10**, 274-279 (1987).
36. Saruta, T., Suzuki, A., Hayashi, M., Yasui, T., Eguchi, T. and Kato, E.: Mechanism of age-related changes in renin and adrenocortical steroids. *J. Am. Geriatr. Soc.* **28**, 210-214 (1980).
37. DeQuattro, V., Campese, V., Miura, Y. and Meijer, D.: Increased plasma catecholamines in high renin hypertension. *Am. J. Cardiol.* **38**, 801-804 (1976).
38. Esler, M., Zweifler, A., Randall, O., Julius, S. and DeQuattro, V.: The determinants of plasma-renin activity in essential hypertension. *Ann. Intern. Med.* **88**, 746-752 (1978).
39. Miura, Y. and DeQuattro, V.: Biochemical evaluation of sympathetic nerve tone in essential hypertension. *Jpn. Circ. J.* **39**, 583-589 (1975).
40. Julius, S.: Interaction between renin and the autonomic nervous system in hypertension. *Am. Heart J.* **166**, 611-616 (1988).
41. London, G. M., Guerin, A. P., Bouthier, J. D., London, A. M. and Safar, M. E.: Cardiopulmonary blood volume and plasma renin activity in normal and hypertensive humans. *Am. J. Physiol.* **249**, H807-H813 (1985).
42. 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 昇圧反応の意義. *札幌医誌* **54**, 249-261 (1985).
43. Overy, H. R., Pfister, R. and Chidsey, C. A.: Studies on the renal excretion of norepinephrine. *J. Clin. Invest.* **46**, 482-489 (1967).
44. Levitan, D., Massry, S. G., Romoff, M. and Campese, V. M.: Plasma catecholamines and autonomic nervous system function in patients with early renal insufficiency and hypertension: effect of clonidine. *Nephron* **36**, 24-29 (1984).
45. Darwish, R., Elias, A. N., Vaziri, N. D., Pahl, M., Powers, D. and Stokes, J. D.: Plasma and urinary catecholamines and their metabolites in chronic renal failure. *Arch. Intern. Med.* **144**, 69-71 (1984).
46. Masuyama, Y., Nishimura, T., Nishio, I. and Kuchii, M.: Noradrenaline clearance in hypertensive patients with various degrees of renal function. *Clin. Sci.* **57**, 213s-215s (1979).

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 佐藤 敏