

本態性高血圧症における腎性降圧系の病態生理学的意義に関する研究

—特に低レニン本態性高血圧患者の病因との関連について—

尾形 仁子 島本 和明 浦 信行

札幌医科大学内科学第2講座 (主任 飯村 攻 教授)

The Study on the Pathophysiological Significance of Renal Depressor Systems In Essential Hypertension—With Special Reference to the Relationship of the Pathogenesis of Low Renin Essential Hypertensives

Hitoko OGATA, Kazuaki SHIMAMOTO and Nobuyuki URA
Department of Internal Medicine (Section 2), Sapporo Medical College
(Chief: Prof. O. Iimura)

ABSTRACT The renal dopamine, kallikrein-kinin and prostaglandin systems are suppressed in essential hypertensives (EHT). The purpose of this study was to further clarify the pathophysiological role of the renal dopamine, kallikrein-kinin and prostaglandin systems in EHT. The effects of infused dopamine on these systems and renal sodium handling were investigated in EHT and compared to those in normotensives (NT).

Urinary excretion of kallikrein, kinin and prostaglandin E_2 (PGE_2) in EHT was significantly lower than those in NT. Urinary kallikrein and kinin were more markedly suppressed in low renin patients than in normal renin patients, while no significant difference was observed in PGE_2 between these subgroups. Kallikrein quantity (uKAL-Q), its activity (uKAL-A) and PGE_2 were significantly increased in EHT by dopamine infusion. Following dopamine infusion, the significant difference in uKAL-Q and uKAL-A, which was clearly observed before the infusion, almost completely disappeared between NT and EHT. These increases of kallikrein and kinin by infused dopamine were significantly higher in the low renin group than in other groups, but that of PGE_2 was not. Urine volume (UV), urinary sodium excretion (UNaV) and fractional excretions of sodium (FENa) and inorganic phosphorus (FEP) were all increased in both NT and EHT after the dopamine infusion. The increase of these was significantly greater in EHT than in NT, and greater in the low renin group than in the normal renin group in all cases of NT and EHT, significantly positive correlations were found between ΔUV and $\Delta uKAL-Q$, and ΔPGE_2 and $\Delta FENa$ or ΔFEP , and significantly negative correlations between changes in mean arterial pressure (ΔMAP) and $\Delta uKAL-Q$, $\Delta uKAL-A$ or ΔPGE_2 .

From these studies, it was concluded that 1) a close relationship exists among these renal depressor systems (dopamine, kallikrein-kinin and prostaglandin systems), 2) the suppression of renal dopaminergic activity may contribute to the suppression of the renal kallikrein-kinin and prostaglandin systems, especially in low renin groups, and 3) the suppression of these renal depressor and natriuretic systems may play an important role in the pathophysiology of EHT, especially in low renin EHT mediated by volume and sodium retention.

(Received September 26, 1988 and accepted October 17, 1988)

Key words: Dopamine, Kallikrein-kinin, Prostaglandin, Essential hypertension,
Low renin essential hypertension.

1 緒 言

近年、腎の水・電解質代謝に関わる kallikrein-kinin 系の役割が注目を集め、各種の高血圧性疾患、腎疾患における本系の異常が報告されている¹⁻⁵⁾。当教室でも、これまで本態性高血圧患者は正常血圧者に比し、尿中 kallikrein 酵素蛋白量、kallikrein 酵素活性、尿中 kinin 排泄量が有意な低値を示し、腎 kallikrein-kinin 系の活性低下が認められることを明らかにした。さらにその低下は、低レニン本症患者群で著しく、正レニン本症患者群よりその抑制が著明なことを報告してきた⁶⁻¹⁰⁾。このように、本態性高血圧症における腎 kallikrein-kinin 系の動態は、本症の病因・病態生理とも密接に関連するものと考えられ、本系活性抑制の機序解明が強く望まれる。一方、本態性高血圧症とりわけ低レニン本態性高血圧患者の病態生理には、腎における Na 代謝の異常が大きく関与すると考えられている^{9,11-13)}。ただし、腎には kallikrein-kinin 系の他にも dopamine, prostaglandin 系など、Na 利尿作用を有する利尿・降圧系が存在し、いずれが本症の Na 代謝異常に主体的に関わるのか、またこれら利尿・降圧系が相互にいかなる関連性をもって変動するのか、などについては未だ十分な検討がなされていない。

そこで、本論文では、本態性高血圧症における腎 kallikrein-kinin 系、dopamine, prostaglandin 系の変動とその意義、さらには変動相互の関連性を明らかにすべくこころざした。そして、外因性に投与した dopamine の腎 kallikrein-kinin 系、prostaglandin 系及び腎 Na 代謝に対する影響を各々の尿中排泄動態から検索し、この視点から、本症における腎性降圧系の病態生理学的役割の一端を窺わんとした。

2 対象ならびに方法

2.1 対 象

対象は当科入院中の脳、心、腎に明らかな臓器障害を伴わない本態性高血圧患者 37 例（男 16 例、女 21 例）で、年齢は 20~68 歳、平均 46.6 ± 1.6 歳（以下 mean \pm S. E.）である。これを在来の基準¹⁴⁾に従い、正レニン群 25 例（男 10 例、女 15 例、年齢 20~65 歳、平均 44.2 ± 2.0 歳）と、低レニン群 12 例（男 6 例、女 6 例、年齢 23~68 歳、平均 45.1 ± 3.3 歳）に分けた。また、心、循環器、腎、内分泌、代謝性疾患のない正常血圧者 13 例（男 7 例、女 6 例、年齢 21~66 歳、平均 44.1 ± 2.0 歳）を選び正常対照群とした。

対象はいずれも未投薬か、あるいは検査前少なくとも

も 2 週間以上、降圧剤ならびに本研究に影響を与えると思われる薬剤の服用を中止した。そして、入院後は Na 120 mEq/日、K 75 mEq/日の食事を摂取せしめ、入院 2 週間後に以下の検討を行なった。なお、高レニン本態性高血圧患者は例数が少ないため、renin subgroup の群別が困難な例とともに、今回の検討からは除外した。

2.2 方 法

2.2.1 Dopamine 持続静注法

Dopamine の持続静注試験は終夜（約 10 時間）の絶飲絶食後、早朝臥床安静下に Fig. 1 に示すプロトコルに従い施行した。すなわち、午前 7 時に完全排尿し、これより 2 時間安静臥床後の午前 9 時に採血、採尿と尿量、血圧、脈拍の測定を行なった。そして、その後肘静脈より dopamine の持続静注を開始した。Dopamine の注入量は交感神経 α 及び β 受容体刺激作用を示さず、dopaminergic activity のみを現すとされる $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ とした¹⁵⁾。60 分間の持続静注終了時に、上述諸量の測定を再度行なった。

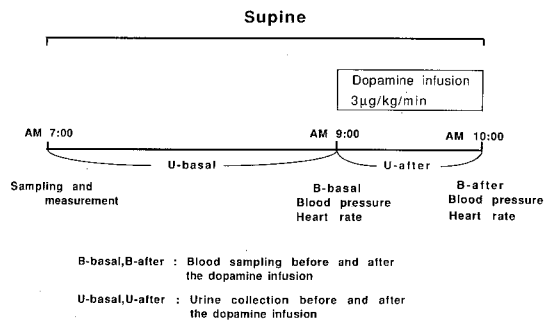


Fig. 1 Protocol of the dopamine infusion study.

2.2.2 腎の Na 排泄量 (UNaV), Na 排泄率 (FENa), 無機磷排泄率 (FEP) と平均血圧 (MAP) の計測

Dopamine 持続静注の前後で採血、採尿し、血中及び尿中の creatinine, Na, 無機磷(Pi)をそれぞれ Jaffe 法, イオン電極法, Fiske-Sabbarow 法で測定した。FENa 及び FEP はいずれも

$$\text{FEX}(\%) = (\text{C}_x / \text{C}_{\text{Cr}}) \times 100$$

C_x : X の clearance

C_{Cr} : creatinine clearance

により算出した。なお、FENa は腎尿管全体、FEP は近位尿管^{16,17,18)}、それぞれにおける Na 再吸収の指標として用いた。

また、上述諸量測定時にはその都度血圧を反復測定し、安定した時点の収縮期及び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 (MAP) を算出した。

2・2・3 尿中 kinin 測定法

尿中 kinin 量は塩酸 pepstatin A 添加尿を用いて radioimmunoassay (RIA)¹⁹⁾ で測定した。すなわち、尿検体を 0.14 M NaCl, 0.01 M phosphate buffer (PBS, pH 7.0) で 10 倍に希釈し、2N NaOH で pH 7.0 とし、その 20~40 μ l を測定に供した。

2・2・4 尿中 kallikrein 測定法

尿中 kallikrein 酵素蛋白量は、1~10 μ l の尿検体を用いる既報の高感度かつ特異的な direct RIA 法²⁰⁾ により測定した。

尿中 kallikrein 酵素活性の測定には既報の kinin 生成能を計測する kininogenase 法^{21,22)} を用いた。すなわち、尿 1 μ l と、50 μ g のウシ低分子 kininogen (生化学工業) を 37 $^{\circ}$ C, 30 分間 incubate し、生成 kinin 量を既報の kinin の RIA¹⁹⁾ にて測定し、生成された kinin 量をもって、kallikrein の kininogenase 活性とした。尿中 kallikrein 比活性は kallikrein 単位酵素蛋白量あたりの kallikrein 活性とし、

$$\text{比活性} = \frac{(\text{ng kinin}/\text{min}) \times 10^3}{(\text{ng kallikrein})}$$

の式にて求めた。

2・2・5 尿中 prostaglandin E₂ 測定法

尿中 prostaglandin E₂ (PGE₂) 排泄量は、市販の PGE₂ 測定用キット (Amersham 社) を用い、RIA 法にて測定した。

3 成 績

3・1 腎における Na 代謝及び尿中 kallikrein, kinin, PGE₂ 排泄量の基礎値

正常血圧群及び正レニン本態性高血圧群、低レニン本態性高血圧群における尿中 Na 排泄量 (UNaV)、腎 Na 排泄率 (FENa)、腎無機燐排泄率 (FEP)、尿中 kallikrein 酵素蛋白量 (uKAL-Q)、同酵素活性 (uKAL-A)、同 kallikrein 比活性 (uKAL-Sp)、同 kinin (uKIN) 排泄量の基礎値を平均血圧 (MAP)、尿量 (UV) のそれと合わせて Fig. 2, Fig. 3 に示す。

Dopamine 静注開始前の値は MAP が正常対照群の 81.3 \pm 3.0 mmHg に比して正レニン本態性高血圧患者群は 115.5 \pm 3.9 mmHg, 低レニン患者群は 116.0 \pm 3.5 mmHg といずれも有意 (p<0.001) な高値を示したが、正レニン群と低レニン群の間に有意差を認めなかった。UV は対照群が 1.33 \pm 0.26 ml/min, 正レニン群は 1.16 \pm 0.18 ml/min, 低レニン群は 0.86 \pm 0.08

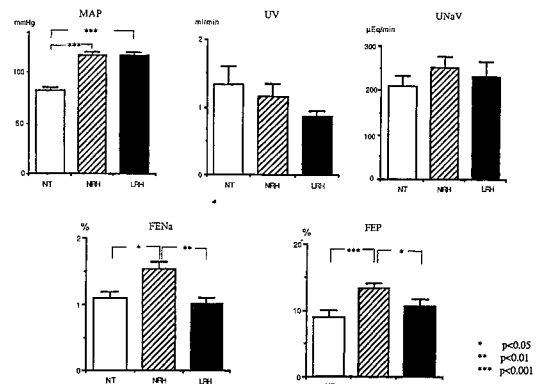


Fig. 2 The comparison of basal levels of mean arterial pressure (MAP), urine volume (UV), urinary sodium excretion (UNaV), fractional excretion of sodium (FENa) and that of inorganic phosphorus (FEP) among normotensives (NT), normal renin (NRH) and low renin essential hypertensives (LRH).

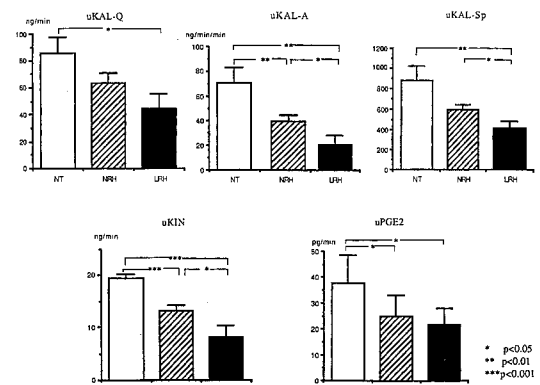


Fig. 3 The comparison of basal levels of urinary kallikrein quantity (uKAL-Q), urinary kallikrein activity (uKAL-A), urinary kallikrein specific activity (uKAL-Sp), urinary kinin (uKIN) and urinary prostaglandin E₂ (uPGE₂) among normotensives (NT), normal renin (NRH) and low renin essential hypertensives (LRH).

ml/min で、また UNaV は正常群 209 \pm 24 μ Eq/min, 正レニン群 253 \pm 22 μ Eq/min, 低レニン群 232 \pm 34 μ Eq/min と、いずれも 3 群間に有意差はなかった。FENa は対照群が 1.09 \pm 0.10%, 低レニン群は 1.01 \pm 0.10% と両群間に有意差をみなかったが、正レニン群は 1.54 \pm 0.10% と上述の 2 群に比して有意な高値を示した。FEP も同様に、正常対照群 8.90 \pm 1.20%, 低レニン群 10.60 \pm 1.10% と両群間に有意差なく、正レニン群が 13.37 \pm 0.67% でこれら 2 群より有意な高値と

なっていた。

一方、uKAL-Qは正常血圧群が 85.8 ± 12.0 ng/ml, 正レニン群は 63.1 ± 7.3 ng/ml, 低レニン群は 44.9 ± 10.5 ng/mlで、正常血圧群に比し低レニン群が有意($p < 0.05$)に低く、正レニン群も同様の傾向を示したが、正レニン群と低レニン群の間には有意差を認めなかった。uKAL-Aは正常血圧群 70.5 ± 12.5 ng/min/min, 正レニン群 39.5 ± 5.0 ng/min/min, 低レニン群 20.3 ± 7.8 ng/min/minで、対照群に比して正レニン群($p < 0.01$), 低レニン群($p < 0.01$)共に有意な低値を示した。さらに低レニン群は正レニン群に比しても有意($p < 0.05$)な低値となった。uKAL-Spは正常血圧者群 880 ± 145 , 正レニン群 595 ± 50 , 低レニン群 410 ± 73 となり、正常血圧群と正レニン群の間には有意差を認めなかったが、低レニン群は正常血圧群($p < 0.01$)及び正レニン群($p < 0.05$)に比べ、いずれも有意な低値を示した。uKINは正常血圧群の 19.5 ± 0.8 ng/minに比し、正レニン群が 13.2 ± 1.0 ng/min ($p < 0.001$), 低レニン群は 8.12 ± 2.2 ng/min ($p < 0.001$)と両群ともに有意に低く、また低レニン群は正レニン群より更に有意($p < 0.05$)な低値を示した。

uPGE₂は正常血圧群 37.8 ± 10.9 pg/min, 正レニン群 24.8 ± 8.2 pg/min, 低レニン群 21.8 ± 6.2 pg/minで、正常血圧群に比し正レニン群($p < 0.05$), 低レニン群($p < 0.05$)ともに有意な低値を示したが、正レニン群・低レニン群間には有意差を認めなかった。

3・2 腎におけるNa代謝及び尿中kallikrein, kinin, PGE₂排泄量に及ぼすdopamine投与の影響

Dopamine投与前後における各群の平均血圧(Δ MAP), 尿量(Δ UV), 尿中Na排泄量(Δ UNaV), 腎Na排泄率(Δ FENa)及び腎無機燐排泄率の変化値(Δ FEP)をFig. 4に示す。

Dopamine投与により正レニン群, 低レニン群では有意(ともに $p < 0.05$)なMAPの低下をみたが、正常血圧群ではかかる変化は認められなかった。Dopamine投与前後のMAPの変化値すなわち Δ MAPは、正常血圧群 -2.4 ± 1.3 mmHg, 正レニン群 -12.5 ± 3.2 mmHg, 低レニン群 -13.4 ± 3.2 mmHgで、正レニン群, 低レニン群は対照群に比してその低下度が有意(ともに $p < 0.001$)に大であった。 Δ UVは正常血圧群 1.56 ± 0.56 ml/min, 正レニン群 3.13 ± 0.34 ml/min, 低レニン群 3.86 ± 0.30 ml/minで、3群とも投与前に比して有意(対照群: $p < 0.05$, 正レニン群, 低レニン群: $p < 0.001$)な増加を示し、対照群に比して正レニン群, 低レニン群ともにその増加は有意(正レ

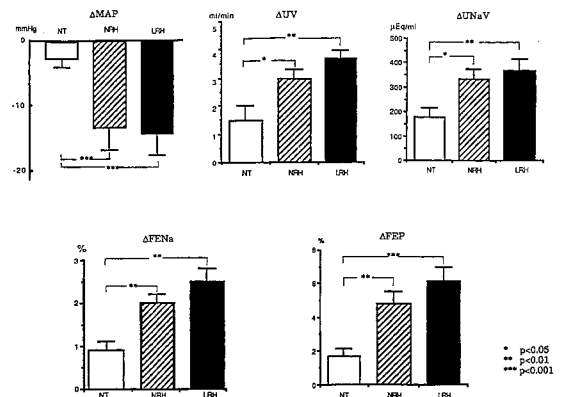


Fig. 4 The responses of mean arterial pressure (Δ MAP), urine volume (Δ UV), urinary sodium excretion (Δ UNaV), fractional excretion of sodium (Δ FENa) and that of inorganic phosphorus (Δ FEP) to infused dopamine ($3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ for 60 mins) in normotensives (NT), normal renin (NRH) and low renin essential hypertensives (LRH).

ニン群: $p < 0.05$, 低レニン群: $p < 0.01$)に著しかった。正レニン群と低レニン群の間では、後者での増加がより大なる傾向をみたが、有意な差違には至らなかった。Dopamine投与後、UNaVは3群いずれも有意に増加し、さらに正レニン群, 低レニン群は正常血圧群に比して有意(いずれも $p < 0.05$)な高値を示した。ただし正レニン群と低レニン群の間には有意差はみられなかった。 Δ UNaVは正常血圧群 177 ± 38 $\mu\text{Eq}/\text{min}$, 正レニン群 334 ± 43 $\mu\text{Eq}/\text{min}$, 低レニン群 370 ± 48 $\mu\text{Eq}/\text{min}$ となり、対照群に比して正レニン群($p < 0.05$), 低レニン群($p < 0.01$)ともに増加度は有意に大であったが、正レニン群と低レニン群の間には有意差を認めなかった。FENaはdopamine投与後3群とも有意に増加したが、投与後の値は本態性高血圧患者群で高く、正レニン群($p < 0.01$), 低レニン群($p < 0.05$)は対照群に比して有意な高値を示した。 Δ FENaは正常血圧群 $0.90 \pm 0.21\%$, 正レニン群 $2.01 \pm 0.21\%$, 低レニン群 $2.50 \pm 0.31\%$ となり、対照群に比して正レニン群, 低レニン群のそれらは有意(ともに $p < 0.01$)に大であり、低レニン群は正レニン群に比して大なる傾向がみられた。また正レニン群と低レニン群の対比では、dopamine投与前にみられた両群間のFENaの有意差が、投与後には有意差を示すにはいなくなった。FEPはdopamine投与により正レニン群, 低レニン群のみで有意な増加となり、投与後の値は対照群に比して正レニン群($p < 0.001$), 低レニン群

($p < 0.01$)が有意な高値となった。そして Δ FEPは正常血圧群 $1.66 \pm 0.51\%$ 、正レニン群 $4.82 \pm 0.72\%$ 、低レニン群 $6.11 \pm 0.91\%$ で、対照群に比して正レニン群($p < 0.01$)、低レニン群($p < 0.001$)ともに有意な高値を示した。さらに低レニン群は正レニン群に比しても増加程度が大なる傾向を示した。また、FENaと同様、dopamine投与前にみられた正レニン群と低レニン群の間の有意差が投与後に消失する所見が認められた。

Dopamine投与前後の各群における尿中kallikrein酵素蛋白量(Δ uKAL-Q)、同酵素活性(Δ uKAL-A)、同比活性(Δ uKAL-Sp)、尿中kinin排泄量(Δ uKIN)、尿中PGE₂(Δ uPGE₂)排泄量の変化度をFig. 5に示す。Dopamine投与によりuKAL-Qは、投与前に比して3群ともに増加の傾向を示し、dopamine投与後には、投与前に3群間でみられた有意差が消失した。Dopamine投与前後の Δ uKAL-Qは正常血圧群 13.6 ± 11.6 ng/min、正レニン患者群 18.1 ± 6.6 ng/min、低レニン患者群 31.3 ± 18.9 ng/minで、3群間に有意差を認めなかったが、低レニン群が他群に比して増加度高値の傾向を示した。uKAL-Aは、正、低レニン両群において有意に上昇し、投与前に3群間にみられた有意差は消失した。 Δ uKAL-Aは正常血圧群 5.0 ± 6.9 ng/min/min、正レニン群 17.2 ± 5.5 ng/min/min、低レニン群 19.1 ± 3.7 ng/min/minで、対照群に比して正レニン群、低レニン群は有意(ともに $p < 0.05$)な高値を示したが、正レニン群、低レニン群

の間には有意差を認めなかった。uKAL-Spはdopamine投与前に比して正レニン群で有意($p < 0.05$)な増加、他2群でも同様の傾向を示し、投与前に存在した3群間の差違が投与後には消失した。 Δ uKAL-Spは正常血圧群 14 ± 94 、正レニン群 125 ± 27 、低レニン群 253 ± 40 で、対照群と正レニン群の間に有意差はなかった。また、低レニン群は対照群($p < 0.001$)、さらには正レニン群($p < 0.05$)に比しても有意な高値となった。uKINは、投与前に比して3群とも有意(正常血圧群： $p < 0.05$ 、正レニン群、低レニン群： $p < 0.01$)な増加を示した。 Δ uKINは正常血圧群 3.93 ± 1.31 ng/min、正レニン群 5.02 ± 0.62 ng/min、低レニン群 8.23 ± 1.41 ng/minで、対照群と正レニン群の間には有意差は認めなかったが、低レニン群は対照群、さらには正レニン群に比して有意(ともに $p < 0.05$)な高値となった。また、投与前に正レニン群と低レニン群の間にみられた有意差は投与後に消失した。uPGE₂は正レニン群、低レニン群ともに投与前に比して増加の傾向を示したが、対照群では明らかな変化をみなかった。 Δ uPGE₂は正常血圧群 1.7 ± 4.3 pg/min、正レニン群 62.3 ± 17.7 pg/min、低レニン群 67.6 ± 18.7 pg/minで、対照群に比し正レニン群、低レニンは有意(ともに $p < 0.05$)な高値を示したが、正レニン群、低レニン群の間には有意差を認めなかった。

3.3 Dopamine投与における諸量の変動の相関

次に、dopamine投与前後の諸量の変化の相互関連性をFig. 6に一括し、そのうち主要なものをFig. 7に示す。まず正常血圧者、本態性高血圧患者の全例においては、 Δ UVと Δ uKAL-Qが有意に正相関し、 Δ MAPと Δ uKAL-Q、 Δ uKAL-Aは有意な負の相関を示した(Fig. 7)。また Δ UVと Δ UNaV \cdot Δ FENa \cdot Δ FEP、 Δ UNaVと Δ FENa \cdot Δ FEP、 Δ FENaと Δ FEP、 Δ uKAL-Qと Δ uKAL-A、そして Δ uKINと Δ uKAL-Q \cdot Δ uKAL-Aがいずれも有意に正相関し、 Δ MAPと Δ UV \cdot Δ FEP \cdot Δ UNaVは有意な負の相関となった。さらに Δ uPGE₂は Δ FENa \cdot Δ FEPと有意な正相関を、 Δ MAPとは負の相関傾向を示した(Fig. 6, 7)。次に本態性高血圧患者群のみについてみると、 Δ UVと Δ uKAL-Qは有意な正相関となり、また Δ UVと Δ UNaV \cdot Δ FENa \cdot Δ FEP、 Δ UNaVと Δ FENa \cdot Δ FEP、 Δ uKAL-Aと Δ uKIN \cdot Δ uKAL-Q、 Δ uKINと Δ uKAL-Qがいずれも有意な正相関を示した。正レニン群では Δ uKAL-Qと Δ UV \cdot Δ UNaVで有意な正の相関をみ、 Δ UVと Δ uKAL-A、 Δ FEPと Δ uKIN \cdot Δ uKAL-Aがその傾向を示した。また、 Δ UVと

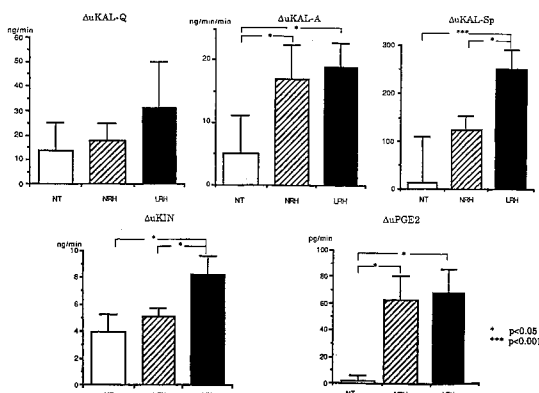


Fig. 5 The responses of urinary kallikrein quantity (Δ uKAL-Q), kallikrein activity (Δ uKAL-A), kallikrein specific activity (Δ uKAL-Sp), kinin (Δ uKIN) and prostaglandin E₂ (Δ uPGE₂) to infused dopamine ($3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ for 60 mins) in normotensives (NT), normal renin (NRH) and low renin essential hypertensives (LRH).

	Δ MAP	Δ UV	Δ UNaV	Δ FENa	Δ FEP	Δ uKAL-Q	Δ uKAL-A	Δ uKIN	Δ uPGE ₂
Δ MAP		$r=-0.438$ $p<0.01$	$r=-0.304$ $p<0.05$	N.S.	$r=-0.378$ $p<0.01$	$r=-0.319$ $p<0.05$	$r=-0.317$ $p<0.05$	N.S.	$r=-0.376$ $0.05<p<0.1$
Δ UV			$r=0.652$ $p<0.001$	$r=0.540$ $p<0.001$	$r=0.505$ $p<0.001$	$r=0.302$ $p<0.05$	N.S.	N.S.	N.S.
Δ UNaV				$r=0.536$ $p<0.001$	$r=0.503$ $p<0.001$	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
Δ FENa					$r=0.690$ $p<0.001$	N.S.	N.S.	N.S.	$r=0.408$ $p<0.05$
Δ FEP						N.S.	N.S.	N.S.	$r=0.477$ $p<0.05$
Δ uKAL-Q							$r=0.539$ $p<0.001$	$r=0.351$ $p<0.05$	N.S.
Δ uKAL-A								$r=0.398$ $p<0.01$	N.S.
Δ uKIN									N.S.

N.S. : Statistically, not significant

Fig. 6 The correlations among each Δ -value in all cases.

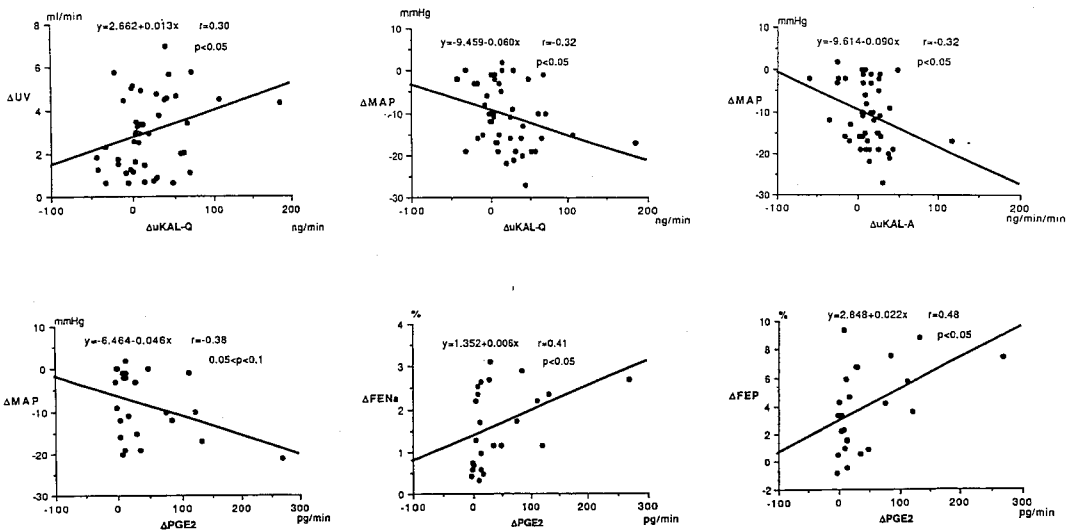


Fig. 7 The correlations between Δ UV and Δ uKAL-Q, Δ MAP and Δ uKAL-Q, Δ PGE₂ and Δ MAP, Δ FENa, Δ FEP in all cases. Abbreviations: see in Fig. 4 and Fig. 5.

Δ UNaV・ Δ FENa・ Δ FEP, Δ UNaV と Δ FENa・ Δ FEP, Δ FENa と Δ FEP にも有意な正相関が認められた。低レニン群においては Δ uKIN と Δ uKAL-A・

Δ uKAL-Q, Δ uKAL-Q と Δ uKAL-A, Δ FENa と Δ FEP が有意に正相関し, Δ UV と Δ UNaV にもその傾向がみられた。ただし, 正常血圧群では, Δ UNaV と

Δ FENa, Δ uKAL-Q と Δ uKAL-A が有意に正相関したのみであった。その他の検討では有意な相関関係は認められなかった。

4 考 察

本態性高血圧症は renin subgroup として高レニン群, 正レニン群, 低レニン群 (高レニン例は本研究では除外) の3群に分けられる。この中で, ことさら低レニン本態性高血圧患者は体液量, 体内 Na 量の増加, 腎 Na 排泄率 (FENa) の低下など, 腎における Na 代謝の異常が注目され^{9,11,12)}, 病態形成へのこれらの関与がいろいろ興味深いものになっている。本研究における Na 代謝の検討成績 (Fig. 2) も, 低レニン群の近位を含む腎尿細管の Na 再吸収が, 正レニン群のそれより増大している所見を示し, この増大が低レニン群にみる体液量, 体内 Na 量増加の成立機転に大きな意味をもつという教室既報の成績^{9,11,12)} と一致した。

他方, 腎には kallikrein-kinin 系や, prostaglandin 系, dopamine 系の利尿・降圧系が存在し, 最近はこの動態が高血圧の成因や病態形成の視点から大きく注目されるようになってきた²³⁻²⁵⁾。しかし, その詳細は今も十分には明らかにされていない。Kallikrein-kinin 系構成因子の尿中排泄量 (Fig. 3) についてみると, 正レニン群, 低レニン群は正常血圧者群に比して尿中 kinin 排泄量, kallikrein 酵素蛋白量, 同酵素活性が有意な低値ないしはその傾向を示し, また正レニン群と低レニン群の比較では, 尿中 kallikrein 酵素蛋白量に有意差はないが, kallikrein 酵素活性が低レニン群で有意に低かった。この成績は既報の仲尾らの成績⁹⁾ と一致する。そこで, kallikrein の酵素蛋白量あたりの活性を反映する尿中 kallikrein の比活性を計測すると, 正常対照群と正レニン群に有意差はなく, 低レニン群は対照群, さらに正レニン群に比しても有意な低値を示していた。従って, 正レニン群にみる kallikrein-kinin 系の活性低下は, 主に kallikrein 自体の産生低下によるものと考えられる。しかし, 低レニン群では kallikrein 酵素蛋白量の低下に加え, kallikrein 酵素活性及び比活性も有意に低下しており, この群では, kallikrein の産生低下に加えて, kallikrein 酵素活性を抑制する何らかの機序が存在するものと推測された。kallikrein 比活性低下の機序として, ラットでは腎に kallikrein-inhibitor が存在するとの成績^{26,27)} があり, ヒトにおいてもその可能性を想定し, 現在なお検討を継続中である。

次に尿中 PGE₂ 排泄量は, kallikrein-kinin 系同様

本態性高血圧症において抑制されているとの報告^{28,29)} が多い。今回の我々の成績でも, 尿中 PGE₂ 排泄量は正レニン, 低レニンの両群とも正常血圧群より有意に抑制されていたが, 正レニン群と低レニン群間には明らかな差をみなかった。

一方, 最近では, dopamine が血管拡張作用ならびに Na 利尿作用を有すること³⁰⁻³³⁾ が次第に明らかにされ, 本態性高血圧症の成因との関わりが注目されるようになってきた。そして, 当教室でも, 低レニン群の尿中 dopamine 排泄量が正常血圧群, 正レニン群のそれらより有意に低いことを明らかにしてきた³⁴⁾。このように, 腎性降圧系である kallikrein-kinin 系, PGE₂, dopamine は, 本態性高血圧症, ことさら低レニン本症患者において抑制されており, それが低レニン本態性高血圧患者の体液, Na の貯留に少なからず関与するものと考えられる。これら腎性降圧諸系の相互関連性については, kinin が phospholipase A₂ を介して PGE₂ の産生に促進的に働くこと³⁵⁾ が知られているが, dopamine と他の2系との関連性はまったく不明といわざるを得ない。そこで本研究ではこれら諸系の相互関連性を明らかにすべく, dopamine の持続静注の影響を検討した。その結果, 正常血圧群, 正レニン群, 低レニン群いずれにおいても MAP の低下, UV, UNaV, FENa, FEP の増加をみた。投与前と比較すると, 特に低レニン群において増加の傾向が著しく, 変化度を検討することによりその相違はより一層明らかなものとなった (Fig. 4)。つまり, 本態性高血圧患者群, 特に低レニン群は外因性 dopamine に対し過剰反応を示し, 腎における内因性 dopamine 活性が低下している可能性が示唆された。この成績は教室既報の尿中 dopamine 排泄量が低レニン本態性高血圧患者で有意に低下しているとの報告³¹⁾ と軌を一にするものである。次に, dopamine 投与後の腎 kallikrein-kinin 系の反応について検討したところ, 投与前 (Fig. 3) に比較し, 正常血圧群, 正レニン群, 低レニン群のすべてにおいて, 尿中 kallikrein 酵素蛋白量, 同酵素活性, 同比活性, 尿中 kinin 排泄量は増加した。また投与前後の変化量の検討 (Fig. 5) では, 3群間で Δ uKAL-Q, Δ uKAL-A に有意差は認められなかったが, 低レニン群が最も大なる傾向を示した。さらに, Δ uKAL-Sp は低レニン群が他群に比して有意に高値であった。そのために投与後の uKAL-Q, uKAL-A, uKAL-Sp では, 投与前の3群間にみられた有意差が認められなくなった。以上より, 外因性 dopamine 投与時の腎 kallikrein 活性増加の機序としては, まず腎における kalli-

krein の産生が増加し、このため kallikrein 酵素活性も増大することが推測された。一方、低レニン群では dopamine 投与によって腎 kallikrein 産生亢進に加えて、比活性の上昇に示されるごとく、単位蛋白量あたりの酵素活性上昇もその機序に関わることが示唆された。低レニン群において比活性が増加した機序は不明であるが、dopamine による kallikrein-inhibitor の抑制も推測される。これまで、ラットにおいては腎 kallikrein-inhibitor の存在が報告されている^{26,27)}。しかし、ヒトでは未だその存否が確認されていない。今回の成績からは、ヒトにも腎 kallikrein-inhibitor が存在し、更に inhibitor の活性が少なくとも一部 dopamine 活性によって影響されていることと、これらが腎 kallikrein 活性を調節する新しい機転として作動している可能性が強く示唆され、極めて興味深い成績と思われた。Dopamine 投与時の PGE₂ に関する検討では、dopamine 投与により正常血圧群に比べ正レニン、低レニンの両群で尿中 PGE₂ 排泄量の増加傾向を認め、 Δ uPGE₂ も両群で有意に高値であった (Fig. 5)。この上昇に関しては、kinin の増加が phospholipase A₂ を介して重要な役割を果たす³³⁾ ものと考えられる。しかしながら正レニン群、低レニン群における尿中 PGE₂ 排泄量の変化度に差はなく、腎 kallikrein-kinin 系の変動と必ずしも一致しないことから、dopamine の PGE₂ 合成に対する直接的な作用効果の可能性も十分に考えておかねばならない。これまで、dopamine と PGE₂ の相互関連性についての報告は全くないが、この関連性については今後の検討成果を待ちたい。以上の成績から、腎の降圧系と考えられる dopamine, kallikrein-kinin 系, prostaglandin 系は Fig. 8 に示すごとく、相互に密接な関係をもつことが明らかとなった。従って、腎における dopamine 活性の抑制が腎 kallikrein-kinin 系, prostaglandin 系の活性低下を引き起こす結果となりうるものと考えられ、特に低レニン本態性高血圧患者に認められる腎 dopamine 活性抑制には、病因論的にも極めて大きな意義があるものと思われた。

最後に、dopamine 投与時の降圧、利尿、Na 利尿効果と腎 kallikrein-kinin 系, PGE₂ との関連について考察したい。今回の成績では dopamine 投与により、本態性高血圧症、ことさら低レニン群において顕著な降圧、利尿、Na 利尿がみられ、同時に腎 kallikrein-kinin 系, PGE₂ の活性亢進も認められた。従って、dopamine 投与による降圧、利尿、Na 利尿にはこれら降圧系の活性増大が強く関与するものと思われる。そして、 Δ MAP は Δ UV, Δ FEP, Δ UNaV との間には有

意な負の相関関係を示し、dopamine による降圧には dopamine 直接の血管拡張作用に加え、利尿、Na 利尿反応も関与する可能性が示唆された。次に kallikrein-kinin 系, PGE₂ の変化度と平均血圧、尿量、Na 代謝間の相関では、正常血圧者と本態性高血圧患者の全例及び本態性高血圧患者群において、 Δ uKAL-Q 及び Δ uKAL-A が Δ MAP 及び Δ UV とそれぞれ有意な負及び正の相関を示した。一方、 Δ uPGE₂ は Δ FENa, Δ FEP と有意に正相関し、 Δ MAP とも負の相関傾向を示した。以上の成績は、dopamine 投与時の降圧には dopamine 自体による効果に加え、腎 kallikrein-kinin 系及び PGE₂ の活性上昇を介して利尿、Na 利尿作用に少なからず関与する可能性を示唆する所見といえる。今回の成績では、kallikrein は尿量の増加と有意な関連を示したが、UNaV あるいは FENa, FEP との間には、PGE₂ と異なり、有意な相関は認められなかった。従って、Na 排泄には kallikrein-kinin 系よりはむしろ PGE₂ がより直接的な役割を果たしている可能性が推測される。このように dopamine による利尿、Na 利尿作用には dopamine, kallikrein-kinin 系, PGE₂ の腎性降圧系がいずれも関与しているものと思われたが、いずれの系がより主体的に関わるかについては今回の臨床成績のみからは明確な解答を得ることはできず、今後より詳細な検討を試みたい。

これまででも当教室では、本態性高血圧症、とりわけ低レニン本症患者の病態生理と体内 Na 貯留、体液量増加の關係に着目してきたが^{9,11-13)}、今回の成績から dopamine, kallikrein-kinin 系, prostaglandin 系という Na 利尿作用をもつ降圧系の抑制がその病態と大きく関わる可能性が強く推測された (Fig. 8)。本症における dopamine, kallikrein-kinin 系, prostaglandin 系の活性低下とそれらの相互関連を明らかにするには、なお今後の詳細な検討を必要とするが、この説明は本

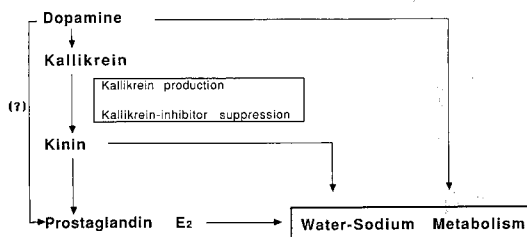


Fig. 8 A hypothetical explanation for relationships among renal depressor system composed of dopamine, kallikrein-kinin and prostaglandin systems.

態性高血圧症の病態を明確にする上で極めて大きな意義をもつものと考えたい。

5 結 語

本態性高血圧症における腎 dopamine, kallikrein-kinin 系, prostaglandin 系の病態生理学的意義を明らかにすべく, 正常血圧者 13 例, 合併症のない正レニン本症患者 25 例, 低レニン本症患者 12 例に, dopamine 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を 60 分間静脈内投与し, 投与前と投与後の平均血圧, 尿量, 腎 Na 代謝, 尿中 kallikrein 酵素蛋白量, 同酵素活性, 同比活性, kinin 排泄量, PGE_2 排泄量を測定し, 以下の結果を得た。

1. Dopamine 投与前の FENa, FEP は正常血圧者群, 低レニン本態性高血圧患者群に比して正レニン本症患者群が有意に高値を示した。尿中 kallikrein 酵素蛋白量, 同酵素活性, 同比活性, 尿中 kinin 排泄量ともに正常対照群に比して, 正レニン患者群, 低レニン患者群で有意な低値ないしはその傾向を示した。正レニン群と低レニン群の比較では, 尿中 kallikrein 酵素蛋白量, 尿中 PGE_2 排泄量に有意差はみられなかったが, 尿中 kallikrein 酵素活性, 同比活性, 尿中 kinin 排泄量は低レニン群が有意な低値を示した。

2. Dopamine 投与後, 3 群すべてにおいて尿量, UNaV, FENa, FEP の増加をみた。加えて, 正常血圧群に比して高血圧群, 特に低レニン患者群でその傾向が強く, 投与前後の変化量も対照群, 正レニン群に比して有意な高値ないしはその傾向を示した。

3. Dopamine 投与後の腎 kallikrein-kinin 系, prostaglandin 系では, 正レニン群, 低レニン群において測定諸量のすべての尿中排泄が上昇し, 正常対照群では尿中 kallikrein 酵素蛋白量, 尿中 kinin 排泄の増加傾向が認められた。投与前 3 群間にみられた尿中 kallikrein 酵素蛋白量, 同酵素活性, 同比活性の有意差は投与後には認められなくなった。尿中 PGE_2 排泄量は対照群に比して正レニン群, 低レニン群で有意な高値を示した。

4. 正常血圧者, 本態性高血圧患者の全例において, ΔUV と $\Delta\text{uKAL-Q}$, ΔuPGE_2 と ΔFENa , ΔFEP が有意な正相関, ΔMAP と $\Delta\text{uKAL-Q}$, $\Delta\text{uKAL-A}$, ΔuPGE_2 が有意な負の相関を示した。また, 本態性高血圧患者群では, ΔUV と $\Delta\text{uKAL-Q}$ が有意な正相関を示した。

以上より, 正常血圧者群に比して本態性高血圧患者群, 特に低レニン群では外因性の dopamine に対する

腎 Na 代謝, 腎 kallikrein-kinin 系, 腎 prostaglandin 系の著明な反応亢進がみられ, 内因性の dopamine 活性の低下と同時に, 腎における降圧諸系の密接な相互関連性が示された。つまり, 腎 dopamine 活性の低下が腎 kallikrein-kinin 系, prostaglandin 系の抑制につながると考えられ, このことが本態性高血圧症, 特に低レニン本態性高血圧患者の病態の一因を成す腎尿細管の Na 再吸収亢進, 体内 Na 量増加, 体液量の増加に少なからぬ役割を果たしているものと思われた。

稿を終えるにあたり, 御指導, 御校閲を頂きました内科学第二講座 飯村 攻教授に深謝し, 併せて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. Margolius, H. S., Geller, R., Pisano, J. J. and Sjoerdsma, A.: Altered urinary kallikrein in human hypertension. *Lancet* **2**, 1063-1065 (1971).
2. Carretero, O. A. and Scicli, A. G.: The renal kallikrein-kinin system. *Am. J. Physiol.* **238**, F247-F255 (1980).
3. Margolius, H. S.: Kallikrein as a participant in renal and circulatory function. *Cardiovasc. Rev. Rep.* **4**, 559-568 (1982).
4. Mayfield, R. K. and Margolius, H. S.: Renal kallikrein-kinin system. Relation to renal function and blood pressure. *Am. J. Nephrol.* **3**, 145-155 (1983).
5. 飯村 攻, 島本和明: 高血圧と Kallikrein-Kinin 系. *循環器科* **13**, 347-360 (1983).
6. Ura, N., Shimamoto, K., Nakao, T., Ogasawara, A., Tanaka, S., Mita, T., Nishimiya, T. and Imura, O.: The excretion of human urinary kallikrein quantity and activity in normal and low renin subgroups of essential hypertension. *Clin. Exp. Hypertens. [A]* **5**, 329-337 (1983).
7. Shimamoto, K., Nakao, T., Ura, N., Tanaka, S., Ando, T., Nishimiya, T., Mita, T., Kondo, M., Nakagawa, M. and Imura, O.: The role of the renal kallikrein-kinin system in sodium metabolism in normal and low renin essential hypertension. *Jpn. Circ. J.* **47**, 1210-1215 (1983).
8. Shimamoto, K., Ura, N., Nakao, T., Nishimiya, T., Mita, T., Kondo, M., Ando, T., Tanaka, S. and Imura, O.: Role of the renal kallikrein-kinin system in sodium metabolism in normotensives and essential hypertensives. *NZ. Med. J.* **96**, 905-907 (1983).

9. 仲尾 隆, 島本和明: 本態性高血圧症の腎 Kallikrein-Kinin 系に関する研究. *札幌医誌* **53**, 37-49 (1984).
10. Iimura, O., Shimamoto, K., Ura, N., Mita, T., Tanaka, S., Nishimiya, T., Nakagawa, M. and Yamaguchi, Y.: Study on the renal kallikrein-kinin system in normal and low renin subgroups of essential hypertension. *J. Hypertens.* **2**(Suppl. 3), 297-299 (1984).
11. 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).
12. 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).
13. Kikuchi, K., Miyama, A. and Iimura, O.: Inter-relationship between the pathophysiology and antihypertensive treatment in benign essential hypertension. *Jpn. Circ. J.* **45**, 817-825 (1981).
14. 森口修身, 藤瀬幸保: 本態性高血圧症における Renin-Angiotensin 系に関する研究—血漿 Renin 活性の加齢の影響および長期食塩制限による変化について—*札幌医誌* **46**, 185-199 (1977).
15. Hollenberg, N. K., Adams, D. F., Solomon, H., Chentitz, W. R., Burger, B. M., Abrams, H. L. and Merrill, J. P.: Renal vascular ton in essential and secondary hypertension: Hemodynamic angiographic response to vesodilators. *Medicine* **54**, 29-44 (1975).
16. Massry, S. G., Friedler, R. W. and Coburn, J. M.: Excretion of phosphate and calcium, physiology of their renal handling and relation to clinical medicine. *Arch. Int. Med.* **131**, 823-856 (1973).
17. Wen, S. F.: Micropuncture studies of phosphate transport in the proximal tubule of the dog. The relationship to sodium reabsorption. *J. Clin. Invest.* **53**, 143-153 (1974).
18. 椎見達夫, 富山 治, 戸村成夫, 大修群麿, 出浦照国, 越川昭三: 近位尿細管 Na 再吸収の標識物質としての無機燐の意義. *日腎誌* **17**, 440 (1975).
19. Shimamoto, K., Ando, T., Nakao, T., Tanaka, S., Sakuma, M. and Miyahara, M.: A sensitive radioimmunoassay method for urinary kinins in man. *J. Lab. Clin. Med.* **91**, 721-728 (1978).
20. Shimamoto, K., Chao, J. and Margolius, H. S.: The radioimmunoassay of human urinary kallikrein and comparisons with kallikrein activity measurements. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **51**, 840-848 (1980).
21. Shimamoto, K., Tanaka, S., Nakao, T., Ando, T., Nakahashi, Y., Sakuma, M. and Miyahara, M.: Measurement of urinary kallikrein activity by kinin radioimmunoassay. *Jpn. Circ. J.* **43**, 147-152 (1979).
22. 尾形仁子, 島本和明, 浦 信行, 飯村 攻: 精製ウシ低分子キニノーゲンを用いたヒト尿中カリクレイン活性の測定. *ホと臨床* **35**, 1285-1287 (1987).
23. Schalekamp, N. A. D. H., Birkenhager, W. H., Zaal, G. A. and Korsters, G.: Hemodynamic characteristics of low-renin hypertension. *Clin. Sci. Mol. Med.* **52**, 405-412 (1977).
24. Pedersen, E. B. and Kornerup, H. J.: Renal hemodynamics and plasma renin in patients with essential hypertension. *Clin. Sci. Mol. Med.* **50**, 409-414 (1976).
25. Case, D. B., Casarrola, W. J., Laragh, J. H., Forulen, D. L. and Cannon, P. J.: Renal cortical blood flow and angiography in low-and normal renin essential hypertension. *Kidney Int.* **13**, 236-244 (1978).
26. Geiger, R. and Mann, K.: A kallikrein-specific inhibitor in rat kidney tubules. *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **357**, 553-558 (1976).
27. Ito, K., Yamada, K., Yoshida, S., Hasunuma, K., Tamura, Y. and Yoshida, S.: Endogenous kallikrein Inhibitor in rat kidney cortex—effect of glucocorticoid administration. *Adv. Exp. Med. Biol.* **198A**, 361-365 (1986).
28. Abe, K., Yasujima, M., Chiba, S., Irokawa, N., Ito, T. and Yoshinaga, K.: Effects of furosemide on urinary excretion of prostaglandin E in normal volunteers and patients with essential hypertension. *Prostaglandins*, **14**, 513-521 (1977).
29. Nishimiya, T., Shimamoto, K., Tanaka, S., Ura, N., Mita, T., Nakagawa, M., Maeda, T., Yamaguchi, Y., Masuda, A. and Iimura, O.: The role of renal kallikrein-kinin system and prostaglandins in diuresis and natriuresis following saline infusion in normotensives and essential hypertensives. *Adv. Exp. Med. Biol.* **198B**, 337-342 (1986).
30. 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).
31. Kuchel, O., Cuche, J. L., Buu, G. P., Guthrie, J.

- R., Unger, T., Nowaczynski, W., Boucher, R. and Genet, J.: Cathecholamine excretion in "idiopathic" edema: decreased dopamine excretion, a pathogenic factor? **J. Clin. Endocrinol. Metab** **44**, 639-646 (1977).
32. Kuchel, O., Buu, N. T. and Unger, T.: Dopamine-Sodium Relationship: Is dopamine a part of the endogenous natriuretic system? **Contrib. Nephrol.** **13**, 27-36 (1978).
33. 飯野靖彦: カテコールアミンと電解質輸送系. **日本臨床** **45** (夏季増刊号), 143-149 (1987).
34. 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).
35. Nasjletti, A. and Malik, K. U.: Renal kinin-prostaglandin relationship: Implications for renal function. **Kidney Int.** **19**, 860-868 (1981).

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 尾形仁子