

本態性高血圧症の成因及び病態形成に与る Noradrenaline 昇圧反応の意義について

西村 光弘 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)

Significance of Pressor Response to Noradrenaline in the Pathogenesis and Pathophysiology of Essential Hypertension

Mitsuhiro NISHIMURA and Kenjiro KIKUCHI

Department of Internal Medicine (Section 2), Sapporo Medical College

(Chief : Prof. O. Imura)

In order to investigate the significance of the pressor response to infused noradrenaline (NA-R) in the pathogenesis and pathophysiology of essential hypertension, mean arterial pressure (MAP), NA-R (increments in MAP induced by 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ of NA infusion), plasma NA concentration (pNA), plasma volume (PV), extracellular fluid volume (ECFV) and exchangeable sodium (Nae) were measured in 62 normotensive subjects (NT), 14 patients with borderline hypertension (BHT) and 137 patients with mild or moderate essential hypertension (EHT), who received a regular diet containing 200 mEq of sodium. The measurements were performed during the first and last four days of two weeks rest after admission.

Immediately after admission, NA-R positively correlated with the age in EHT, but not in NT. However, in NT, the mean value of NA-R was greater in the elderly (above 60 years) group than that in young (below 40 years) or middle-aged (40-59 years) groups. MAP before NA infusion was not significantly correlated with NA-R in both NT and EHT. The mean value of NA-R in young or middle-aged EHT was significantly greater than that in age-matched NT, while no significant difference was observed between NT and EHT in the elderly group. NA-R was highest in EHT with WHO stage II (WHO II), second highest in EHT with WHO stage I (WHO I), third in BHT, and lowest in NT. NA-R in low renin EHT (LRH) was markedly higher than that in normal renin EHT (NRH), of which both were higher in NT.

NA-R was correlated inversely with pNA both in NT and EHT, and the regression line shifted upwards in EHT, particularly in WHO II or LRH as compared with that in NT. In addition, following a two-hour ambulation, no change in MAP was observed, while significant increase in pNA and an attenuation in NA-R were found in EHT. A significant hyperbolic correlation between NA-R and pNA was observed in EHT before and after ambulation. On the other hand, significantly inverse correlations were demonstrated between PRA before NA infusion and NA-R both in NT and EHT. The regression lines in the two groups were nearly similar. In EHT, significantly positive

Abbreviations:

EHT : 本態性高血圧患者
NT : 正常血圧者
NA-R : ノルアドレナリン昇圧反応性
pNA : 血漿ノルアドレナリン濃度
PRA : 血漿レニン活性
BHT : 境界域高血圧患者

WHO I, WHO II : WHO I期およびII期本態性高血圧患者
NRH : 正レニン本態性高血圧患者
LRH : 低レニン本態性高血圧患者
PV : 血漿量
ECFV : 細胞外液量
Nae : 総交換性 Na量
MAP : 平均血圧

correlations were observed between NA-R and PV, ECFV or Nae.

Furthermore, following two weeks rest after admission, MAP and pNA were decreased, and NA-R was augmented. MAP and NA-R were decreased, and pNA increased significantly in EHT after salt restriction.

From these findings, NA-R was significantly augmented in BHT and EHT compared to that in age-matched or pNA-matched NT. NA-R was particularly augmented in the moderate or low renin EHT as well as the aged patients. Thus, the possibility was suggested that the augmentation of NA-R was significant and specific in EHT, and may play an important role in the pathophysiology of essential hypertension. (Received December 27, 1984 and accepted January 21, 1985)

Key words: Essential hypertension, Sympathetic nerve activity, Noradrenaline pressor response, Plasma renin activity, Water-sodium balance

1 緒 言

最近では、本態性高血圧症の成因や本症における昇圧の維持が単一な機構によるとは考え難くなり、各種要因の関与が想定されている。一方、血圧の調節や維持に交感神経系が重要な役割を果していることは周知で、これが本症の病因や病態形成に少なからざる意義を有すると考えられ、すでに数多くの研究、報告が繰り返されてきた^{1,2)}。しかし、今なおその詳細は明らかでない。著者らの教室では、本症患者の交感神経活性を主に血漿 noradrenaline (以下 pNA) の面から追求し、若年、軽症ないしは血漿 renin 活性 (以下 PRA) が正常～高値の例で pNA が高く、少なくともこれらの群の昇圧維持に交感神経系が重要な役割を果している可能性があることを報告してきた³⁾。交感神経系の作動状態を総合的かつより正確に評価するためには、神経末端から放出される noradrenaline (以下 NA) 量のみならず、放出された NA が血管平滑筋にいか程の作用効果を示しているかを解析する必要がある。臨床的にこの作用効果を検索する手段として、一定量の NA 投与により生ずる昇圧反応 (NA 昇圧反応性) を計測する方法が広く用いられる。つまり、本症患者における NA 昇圧反応性の特異性を明らかにすることは、本症の成因に寄与する交感神経系の役割を明らかにする上で、不可欠な検討課題の一つとなる。これまでに報告された NA 昇圧反応性に関する諸家の成績では、一部の反論⁴⁾を除けば、正常血圧者に比し本症患者で亢進しているとするものが多いが⁵⁻¹⁰⁾、亢進の程度やその機序に関してはなお見解の一致を欠く。この見解不一致の理由の一端は、本症患者を均一な病態としてとらえ、加齢や病期、病態を無視した検討の結果によるところが少なくない。

そこで、本研究では、本症の昇圧機構に関する NA 昇圧反応性の意義をより明らかにすべく、まず、本症患者の NA 昇圧反応の特異性を年齢、病期、および PRA や体液、Na 平衡からみた病態別に検討し、次にこれら各群において、交感神経活性の指標たる pNA と NA 昇圧反応性がいかに関連するかを詳細に検討した。

2 対象並びに方法

2.1 対 象

対象は当科入院の本態性高血圧患者 (以下 EHT) 137 例 (男 82 例, 女 55 例), 正常血圧者 (以下 NT) 62 例 (男 44 例, 女 18 例) で、平均年齢はそれぞれ 44 ± 1 , 41 ± 2 (mean \pm SEM) 歳である。いずれも、未投薬、ないしは検査前少なくとも 2 週間以上降圧剤や後述の諸検査に影響を与える薬剤の投与は一切中止した。入院後は Na; 200 mEq, K; 75 mEq を含む基準食を与え、入院直後の 4 日以内と、入院安静のみにより血圧が下降、安定 (自然降圧) する入院 2 週後の 4 日間に次項の諸量を測定した。なお、自然降圧前後を対比しえた症例は上述対象例中の 20 例である。次いで、一部の症例 (8 例) には減塩食 (Na; 120 mEq, K; 75 mEq) 2 週間とそれに引き続く 1 週間の無塩食 (Na; 35 mEq, K; 75 mEq) を投与し、それぞれの最終 4 日間に同様の検査を施行した。

さらに、本症患者の昇圧反応性と加齢、高血圧の病期進展、PRA ないしは体液・Na 平衡からみた病態、それぞれとの関連を明らかにすべく、対象例を以下の年齢、高血圧病期、renin 亜群に分類し、各群間の NA 昇圧反応性を比較検討した。すなわち、1) 年齢は 40 歳未満を若年群 (NT 33 例, 平均年齢 26 ± 1 歳, EHT 53 例, 平均年齢 30 ± 1 歳), 40～59 歳を中年群 (NT 17 例, 49 ± 1 歳, EHT 63 例, 49 ± 1 歳), 60 歳

以上を老年群 (NT 12 例, 70 ± 2 歳, EHT 21 例, 65 ± 1 歳), 2)renin 垂群は教室の基準に基づき¹¹⁾, NT の年齢別臥位および立位歩行後の PRA 値を基準に, 患者を正 renin 群 (NRH: 75 例, 43 ± 2 歳), 低 renin 群 (LRH: 28 例, 51 ± 3 歳), 高 renin 群, 3)病期は, WHO の高血圧病期分類に従い¹²⁾, 患者を境界域高血圧 (BHT: 14 例, 34 ± 3 歳) と WHO I 期 (WHO I: 52 例, 37 ± 2 歳), 同 II 期 (WHO II: 66 例, 47 ± 2 歳), 同 III 期, 以上に分類した。ただし, 高 renin および WHO III 期患者は症例数が極く少なく, 今回の検討からは除外した。

2.2 方 法

2.2.1 血圧の測定

血圧測定は終夜絶飲, 絶食後の早朝, 60 分以上の臥床安静下に施行した。水銀血圧計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の収縮期, 拡張期血圧 3 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。そして, 諸量と血圧値の相関の検討には, 各指標測定日 (ほぼ同時測定) の MAP を用いて行った。

2.2.2 Noradrenaline 昇圧反応性 (NA-R)

早朝臥床安静下に, 圧受容体の影響を排除すべく, あらかじめ自律神経節遮断剤である hexamethonium (C_6) を 0.3 mg/kg 筋注し, ほぼ 15 分後にみられる軽度降圧後の安定した血圧を前値とした。次に血圧を反復測定しながら, 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, NA の持続注入を $0.1 \mu\text{g/kg/min}$ より開始, 5 分毎に $0.2 \mu\text{g/kg/min}$, $0.3 \mu\text{g/kg/min}$ に増量した。そしてそれぞれの投与量下の 3~4 分後にえられた安定した血圧値を後値とした。ただし, 本論文では繁雑な論述をさけるため, 前値と NA $0.3 \mu\text{g/kg/min}$ 投与後の MAP の差異, つまりこの量の NA 投与による MAP の上昇値をもって NA 昇圧反応性 (以下 NA-R) とした。

但し, 基準食投与下の EHT 56 例の場合は例外的に 2 時間立位歩行試験 (交感神経刺激) を行い, その直前と直後の臥位にて, 血漿 NA の測定と同時に NA $0.2 \mu\text{g/kg/min}$ による NA-R を計測した。ただし, この際には, 起立性低血圧を生ずる可能性のある C_6 の前投与は行っていない。

2.2.3 血漿 noradrenaline 濃度 (pNA)

前述の血圧測定と同一条件の早朝臥床安静下, NA-R 計測直前に翼状針を肘静脈に留置, 30 分の安静保持後に 10 ml の血液をヘパリン加採血, 直ちに冷却遠心し, 血漿を分離して -40°C に冷凍保存し pNA 測定

に供した。pNA の測定は高感度蛍光分光計 (日立, MPF-4) を用いた Renzini *et al.*¹³⁾ の方法によった。教室での本法による NA の回収率, 測定内誤差, 測定間誤差はそれぞれ $73.9 \pm 3.5\%$, 4.9% , 6.2% であった。

2.2.4 血漿 renin 活性 (PRA)

PRA は, 早朝臥床安静下, NA-R 計測前に肘静脈より採血し, Haber *et al.*¹⁴⁾ の radioimmunoassay 法を一部 modify した教室の方法により測定した。ただし, renin 垂群の分類には入院後の数日以内に臥位と立位歩行 2 時間後に PRA を計測し, 前述の基準に従い判定した。

2.2.5 体液量および体内 Na 量

循環血漿量 (PV) は ^{125}I ヒト血清アルブミン (^{125}I -RISA), 細胞外液量 (ECFV) および総交換性 Na 量 (Nae) は ^{22}Na を用いた教室既報¹⁵⁾ の方法 (稀釈法) によりそれぞれ計測した。

なお, 測定値の平均は $\text{mean} \pm \text{SEM}$ で表わし, 推計学的な検討は Student の t 検定により, $p < 0.05$ を有意水準とした。

3 成 績

3.1 NA 昇圧反応性 (NA-R) と年齢

NT, EHT それぞれにおける安静時 NA-R と年齢の関係は Fig. 1 のごとくなる。NT では NA-R と年齢の間に相関をみないが, EHT では両者間に弱い有意な正の相関関係 ($r = 0.216$, $p < 0.025$) を認めた。しかし, 若, 中, 老年の 3 群に分けた検討 (Table 1) では, NT で老年群の NA-R は $46 \pm 3 \text{ mmHg}$ と, 若, 中年群のそれぞれ 35 ± 2 , $31 \pm 3 \text{ mmHg}$ より有意 ($p < 0.01$, $p < 0.005$) に高く, 一方, EHT では中年群の NA-R が $47 \pm 2 \text{ mmHg}$, 老年群のそれは $50 \pm 3 \text{ mmHg}$ と, いずれも若年群の $42 \pm 2 \text{ mmHg}$ に比し有意 ($p < 0.025$, $p < 0.025$) な高値を示した。

3.2 NA 昇圧反応性 (NA-R) と血圧値

NA-R と同時測定の MAP との間には, NT, EHT のいずれにおいても有意な相関は認められなかった (Fig. 2)。

3.3 正常血圧者 (NT) と本態性高血圧患者 (EHT) の NA 昇圧反応性 (NA-R) の比較

先に示した Table 1 に再びもどり, NT と EHT の NA-R を両群間で比較すると, 前者の $36 \pm 2 \text{ mmHg}$ に比し後者の $45 \pm 1 \text{ mmHg}$ は有意 ($p < 0.001$) に高かった。そして, これを若, 中, 老年の年齢群ごとに対比すると, 若年および中年群の NA-R は, それぞれ NT の 35 ± 2 , $31 \pm 3 \text{ mmHg}$ に対し, EHT は 42 ± 2 , $47 \pm$

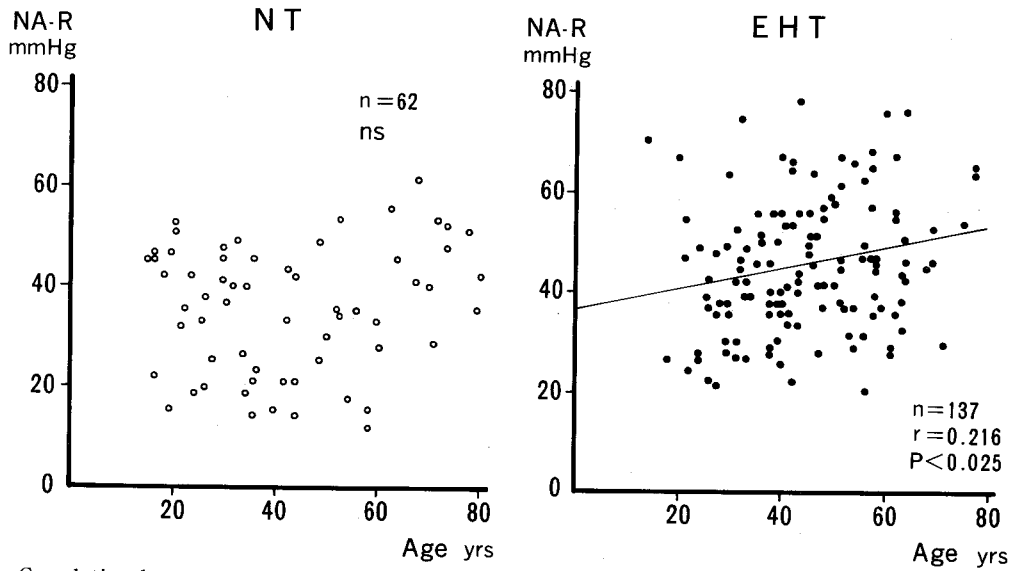


Fig. 1 Correlation between age and pressor response to infused noradrenaline (NA-R) in normotensives (NT) and essential hypertensives (EHT).

Table 1 Comparison of pressor response to infused noradrenaline (NA-R) among young, middle-aged or old normotensives (NT) and essential hypertensives (EHT).

	N T			E H T		
	n	Age(yrs)	NA-R(mmHg)	n	Age(yrs)	NA-R(mmHg)
Young	33	26±1	35±2	53	30±1	42±2*
Middle-aged	17	49±1	31±3	63	49±1	47±2**
Old	12	70±2	46±3	21	65±1	50±3
Total	62	41±2	36±2	137	44±1	45±1**

vs NT; * p<0.05, ** p<0.001

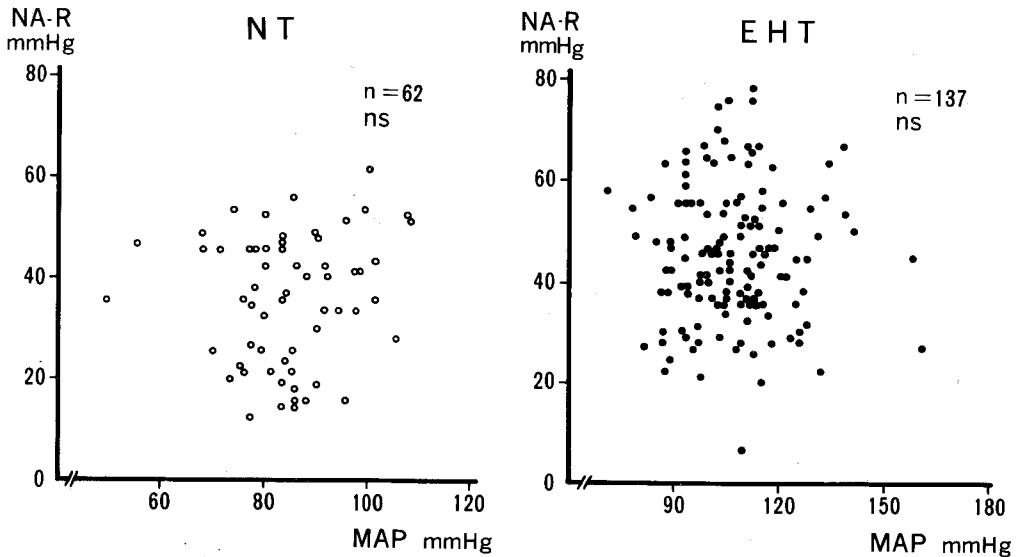


Fig. 2 Correlation between mean arterial pressure (MAP) and pressor response to infused noradrenaline (NA-R) in normotensives (NT) and essential hypertensives (EHT).

Table 2 Comparison of pressor response to infused noradrenaline (NA-R) a) among normotensives (NT), borderline hypertensives (BHT) and essential hypertensives (EHT) with WHO stage I (WHO I) or WHO stage II (WHO II), and b) among NT, normal renin EHT (NRH) or low renin EHT (LRH).

a) WHO Stage

	N	T	B	H	T	W	H	O	I	W	H	O	II
n		35			14				37				20
Age(yrs)		32±2			34±3				36±2				37±2
NA-R(mmHg)		32±2			39±3*				46±2**				56±3** ₊₊

b) Renin Status

	N	T	N	R	H	L	R	H
n		35			34			19
Age(yrs)		32±2			36±2			36±2
NA-R(mmHg)		32±2			47±2**			54±3**

vs NT; * p<0.05, ** p<0.001

vs BHT; × p<0.001

vs WHO I or NRH; + p<0.05, ++ p<0.005

2 mmHg と、いずれも EHT が有意 ($p<0.05$, $p<0.001$) な高値を示した。一方、老年群の NA-R は、NT が 46 ± 3 mmHg, EHT が 50 ± 3 mmHg で、両群間に有意差は認められなかった。

3.4 NA 昇圧反応性 (NA-R) と高血圧病期

次に、NA-R と WHO の基準による病期の関係を年齢をマッチした NT, 境界域高血圧 (BHT), WHO I, WHO II 期患者間で対比検討した (Table 2-a)。その結果、NA-R は NT の 32 ± 2 mmHg に対し、BHT のそれは 39 ± 3 mmHg ($p<0.05$)、WHO I 期は 46 ± 2 mmHg ($p<0.001$)、WHO II 期は 56 ± 3 mmHg ($p<0.001$) といずれも NT より有意に高く、かつ、BHT, WHO I に比べ WHO II が明らかに ($p<0.001$, $p<0.005$) 増強していた。つまり、EHT の NA-R は NT より強く、高血圧病期進展に伴い亢進する傾向がうかがわれた。

3.5 NA 昇圧反応性 (NA-R) と血漿 renin 活性 (PRA)

まず、年齢構成に差のない NT, NRH, LRH 群間で NA-R を比較すると、NA-R はそれぞれ 32 ± 2 mmHg, 47 ± 2 mmHg, 54 ± 3 mmHg となり、有意に、NT に比し NRH ($p<0.001$)、LRH ($p<0.001$) が、また、NRH に比し LRH ($p<0.05$) が高値を示した (Table 2-b)。次に、NA-R と同時測定 of PRA 値の相関を NT, EHT それぞれで検討すると、Fig. 3 のごとく、NA-R は NT ($r=-0.462$, $p<0.025$)、EHT ($r=-0.427$, $p<0.001$) のいずれにおいても PRA と有意に負に相関し、両者の回帰直線はほぼ一致した。さらに、症例数が十分な EHT で NA-R と PRA の関係を年齢群別、病期別、renin 亜群別に検討した結果は Table 3 のごとくである。NA-R は PRA と若年群

に負に相関し、両者の回帰直線はほぼ一致した。さらに、症例数が十分な EHT で NA-R と PRA の関係を年齢群別、病期別、renin 亜群別に検討した結果は Table 3 のごとくである。NA-R は PRA と若年群

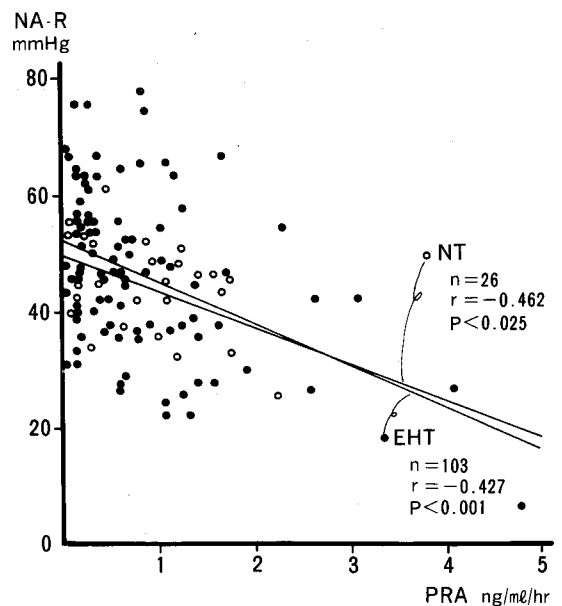


Fig. 3 Correlation between pressor response to infused noradrenaline (NA-R) and plasma renin activity (PRA) in normotensives (NT) and essential hypertensives (EHT).

($r = -0.492, p < 0.001$) WHO I 期 ($r = -0.479, p < 0.005$), NRH ($r = -0.304, p < 0.01$) で有意な負の相関関係を示したが、中、老年、WHO II 期、LRH ではかかる相関をみなかった。すなわち、NT や EHT のなかでも、とくに若年、軽症、PRA 正常群の NA-R は PRA とより密接な負の相関関係を示すといえる。

3.6 NA 昇圧反応性 (NA-R) と体液量、体内 Na 量

NA-R と循環血漿量 (PV)、細胞外液量 (ECFV) および総交換性 Na 量 (Nae) を同時測定した結果、NA-R はいずれも有意に、PV ($r = 0.510, p < 0.001$),

ECFV ($r = 0.611, p < 0.001$), Nae ($r = 0.714, p < 0.001$) と正相関した (Fig. 4)。この成績は EHT の NA-R が体液・Na 平衡に正の方向に依存している可能性をうかがわせる。

3.7 NA 昇圧反応性 (NA-R) と交感神経活性

3.7.1 安静時の NA 昇圧反応性 (NA-R) と血漿 NA 濃度 (pNA) の相関

安静下同時測定 of NA-R と pNA の関係を NT, EHT それぞれで検討すると、Fig. 5 のごとく、NA-R は pNA と NT ($r = -0.472, p < 0.01$), EHT ($r =$

Table 3 Correlation coefficients between pressor response to infused noradrenaline (NA-R) and plasma renin activity (PRA) in normotensives (NT) and essential hypertensives (EHT). WHO I; WHO stage I, WHO II; WHO stage II, NRH; normal renin EHT and LRH; low renin EHT.

N		T		E		H		T	
Age		Age		WHO Stage		Renin Status			
Young	n=10 r=-0.401 ns	Young	n=43 r=-0.492 p<0.001	WHO I	n=37 r=-0.479 p<0.005	NRH	n=71 r=-0.304 p<0.01		
Middle-aged	n=5 r=-0.389 ns	Middle-aged	n=46 r=-0.115 ns	WHO II	n=48 r=-0.170 ns	LRH	n=24 r=0.161 ns		
Old	n=9 r=-0.389 ns	Old	n=14 r=-0.010 ns						
Total	n=26 r=-0.462 p<0.025			Total	n=103 r=-0.427 p<0.001				

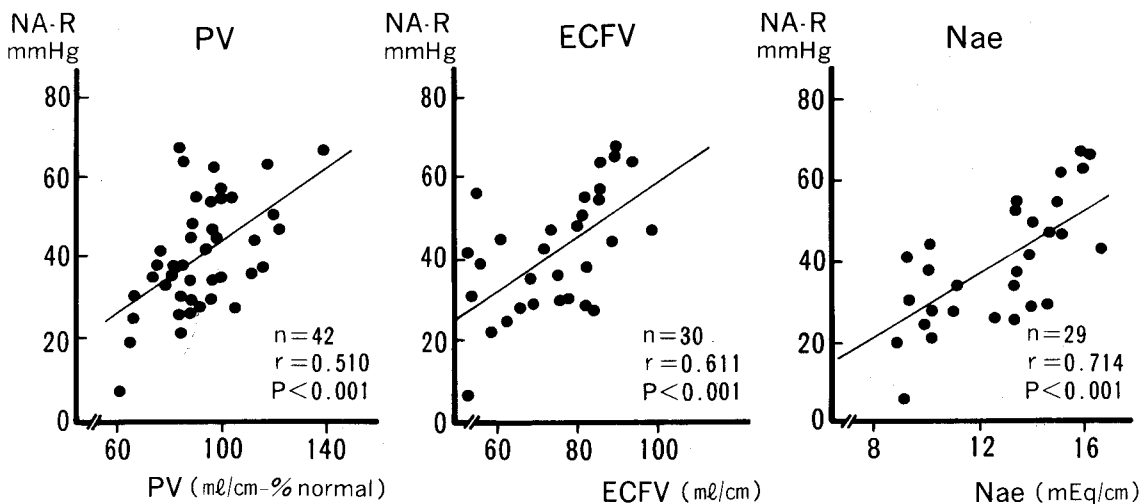


Fig. 4 Correlation between pressor response to infused noradrenaline (NA-R) and plasma volume (PV), extracellular fluid volume (ECFV) or exchangeable sodium (Nae) in essential hypertensives.

-0.629, $p < 0.001$)のいずれにおいても有意な負の相関を示し, その回帰直線はNTに比しEHTが有意に ($p < 0.01$) 上方に変位した. 次に, この負の相関関係を症例数が十分なEHTで, 年齢別, 病期別, renin 亜群別に検討した. その結果, NA-RとpNAの負の相関関係は, 若年群 ($r = -0.733$, $p < 0.001$), 中年群 ($r = -0.529$, $p < 0.005$), WHO I期 ($r = -0.640$, $p < 0.001$), 同II期 ($r = -0.699$, $p < 0.001$), およびNRH ($r = -0.548$, $p < 0.001$)で有意に認められたが, 老年群, LRHでは相関を見だしえなかった. そして, これらの回帰直線は加齢, 病期進展とともに上方に変位する傾向が示唆された (Fig. 6).

3.7.2 立位歩行前後におけるNA昇圧反応性 (NA-R)と血漿NA濃度(pNA)の相関

2時間立位歩行前後のEHTにおけるMAP, pNA, NA-Rの変化をFig. 7に示す. MAPは歩行前が 101 ± 2 で歩行後は 103 ± 2 mmHgと有意な変動を示さない

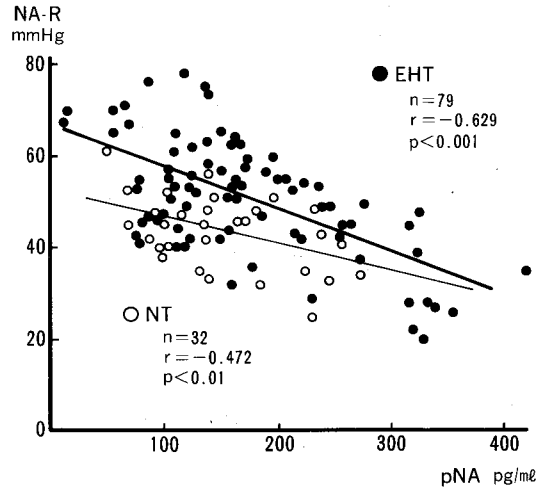


Fig. 5 Correlation between pressor response to infused noradrenaline (NA-R) and plasma noradrenaline concentration (pNA) in normotensives (NT) and essential hypertensives (EHT).

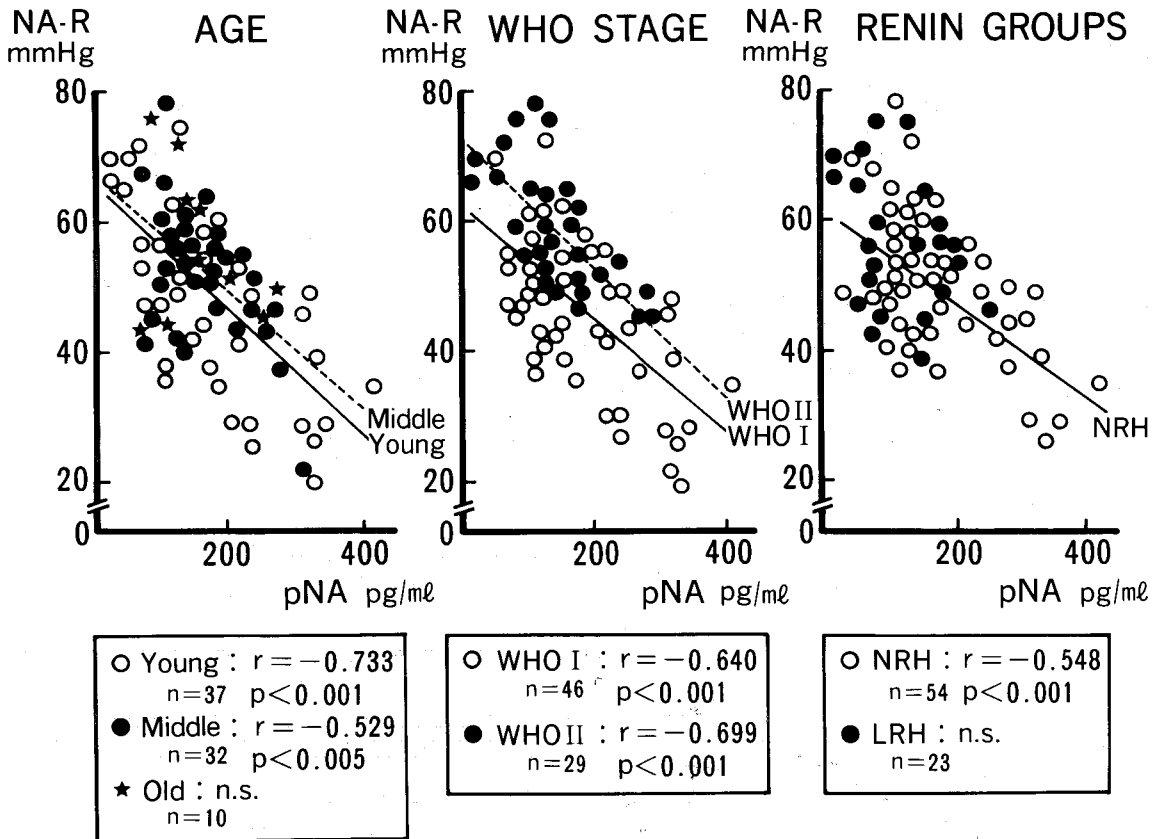


Fig. 6 Comparison of relationships between pressor response to infused noradrenaline (NA-R) and plasma noradrenaline concentration (pNA) among subgroups of essential hypertension divided by age, WHO stage or plasma renin activity. Young; below 40 yrs, Middle; 40-59 yrs, Old; above 60 yrs, NRH; normal renin EHT and LRH; low renin EHT.

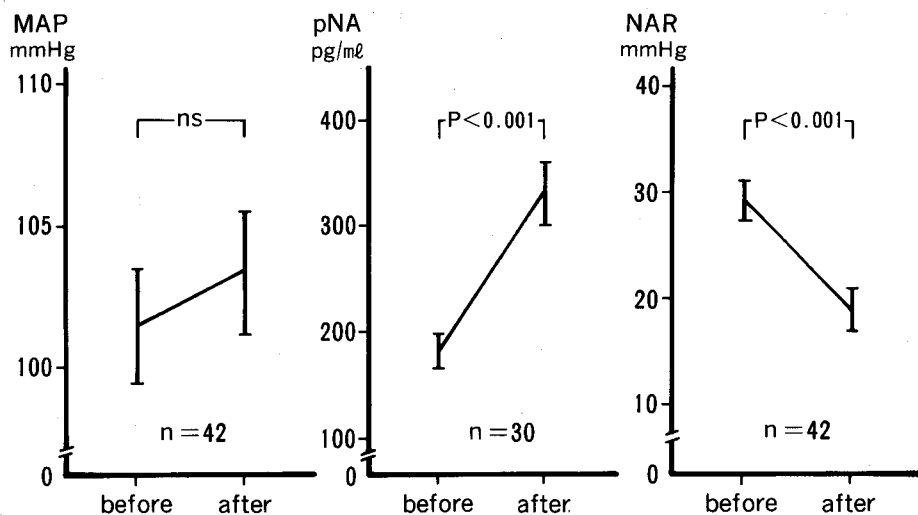


Fig. 7 Effects of two-hour ambulation on mean arterial pressure (MAP), plasma noradrenaline concentration (pNA) and pressor response to infused noradrenaline (NA-R) in essential hypertensives.

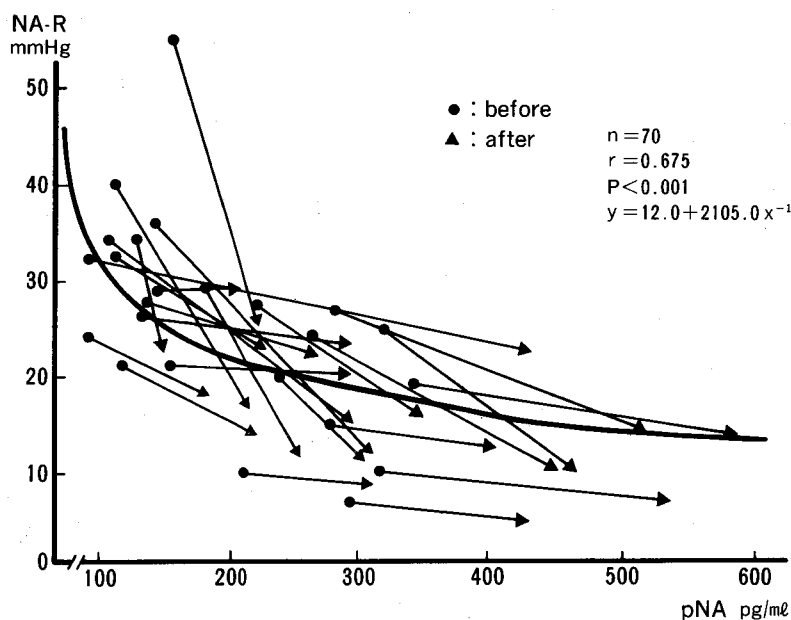


Fig. 8 Correlation between pressor response to infused noradrenaline (NA-R) and plasma noradrenaline concentration (pNA) before and after two-hour ambulation in essential hypertensives.

が、pNA は前 183 ± 15 から後 332 ± 30 pg/ml と明らか ($p < 0.001$) に上昇し、NA-R は前 29 ± 2 から後 19 ± 2 mmHg へと減弱 ($p < 0.001$) した。そして、2時間立位歩行前と後それぞれの時点で同時測定したNA-RとpNAの関係はFig. 8のごとくなり、NA-RとpNAは有意 ($r = 0.675$, $p < 0.001$) に逆相関し、両者の間

には双曲線関係 ($y = 12.0 + 2105.0x^{-1}$) が認められた。

3.7.3 入院安静2週間前後のNA昇圧反応性 (NA-R) と血漿NA (pNA)

一方、教室ではEHTの血圧は入院安静のみにより、交感神経緊張緩和と併行して下降(自然降圧)することを報告してきた¹⁶⁻¹⁸⁾。そこでNA-RとpNAの相関

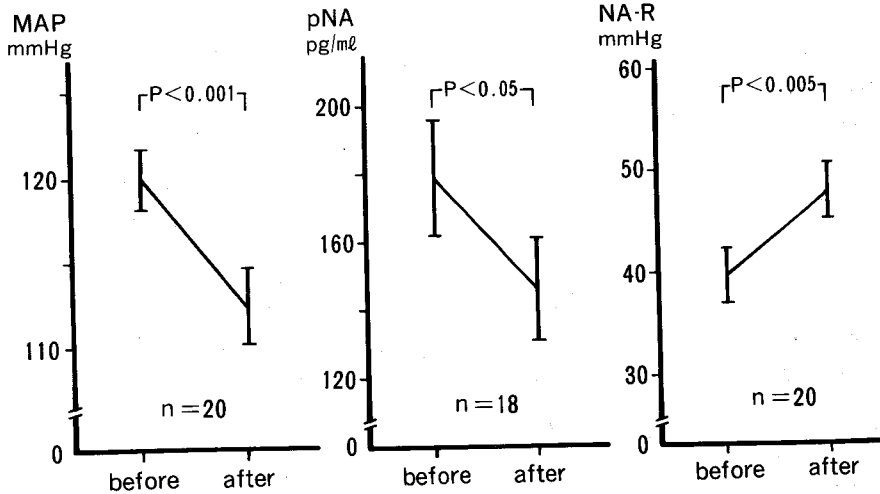


Fig. 9 Effects of two-weeks rest after hospital admission on mean arterial pressure (MAP), plasma noradrenaline concentration (pNA) and pressor response to infused noradrenaline (NA-R) in essential hypertensives.

をより明瞭にすべく, 自然降圧前後で正確に計測しえた EHT 20 例で NA-R と pNA の推移を検討した. その結果は, Fig. 9 のごとくで, 2 週間の入院安静のみによりいずれも有意に, MAP は 120 ± 2 から 112 ± 2 mmHg ($p < 0.001$) へ降圧, pNA は 179 ± 17 から 146 ± 15 pg/ml ($p < 0.05$) へ低下し, NA-R は 40 ± 3 から 48 ± 3 mmHg ($p < 0.005$) へと増強した.

以上より, EHT における NA-R は内因性交感神経活性に負の方向に依存し, 交感神経緊張度の変動に伴い容易に変化するものであることが確認された.

3.8 Na 摂取量と NA 昇圧反応性 (NA-R)

EHT 8 例に 1 日 Na 200 mEq を 2 週間, 120 mEq を 2 週間, 次いで 35 mEq を 1 週間摂取せしめた際の NA-R, pNA の変動は Fig. 10 のごとくである. Na 摂取量が 200 mEq/日から 120 mEq/日, 35 mEq/日へと減少するに伴い, MAP は 100 ± 3 から 95 ± 3 ($p < 0.05$), 94 ± 3 mmHg ($p < 0.025$), NA-R は 36 ± 5 から 33 ± 3 ($p < 0.001$), 29 ± 5 mmHg ($p < 0.001$) へと有意に下降し, pNA は 139 ± 20 から 166 ± 28 ($p < 0.1$), 229 ± 33 pg/ml ($p < 0.025$) へと上昇した. つまり, Na 摂取量を制限して体液量を減少させると, これと軌を一にして, 血圧は下降し, pNA は上昇し, NA-R は減弱すると考えられた.

4 考 察

本態性高血圧症の病因や病態形成に与る交感神経系

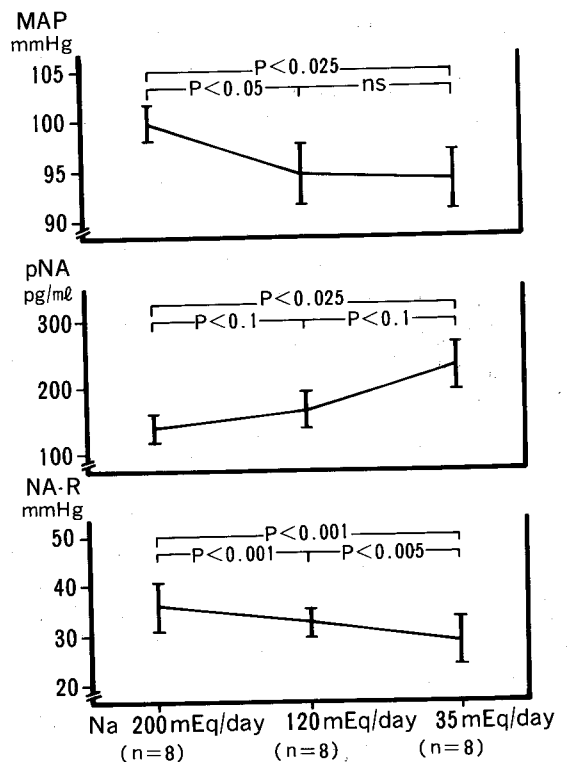


Fig. 10 Effects of low sodium diet on mean arterial pressure (MAP), plasma noradrenaline concentration (pNA) and pressor response to infused noradrenaline (NA-R) in essential hypertensives.

の役割については多くの研究、報告がなされてきた^{1,2)}。そして、交感神経活性の指標に pNA を用いた教室や諸家の成績によれば若年、軽症ないしは PRA 正常～高値の EHT では年齢をマッチした NT に比し安静時および立位、tilt などによる交感神経刺激時の pNA は高値を呈するとする見解がほぼ一般的となりつつある^{1-3,19,20)}。

他方、NA-R は NT に比し EHT で亢進していると報告が多い⁵⁻¹⁰⁾。ただし、EHT における NA-R 亢進が原因であるか結果であるか、またこのような亢進がいかなる症例で認められ、いかなる病態とより密接に関連するかなど、その特異性や機序について検討した報告はほとんどみられない。NA は交感神経終末から放出され、血管平滑筋などの標的器官に作用し、初めてその生理作用を発揮する。したがって NA の血管壁に対する作用、つまりは血管収縮に伴う昇圧反応性を検索することは、高血圧の病因、病態を解明する上で不可欠な問題と考えられる。そこで、本研究ではこの点を明確にすべく、本症患者の NA-R を年齢をマッチした NT のそれと対比し、また、高血圧の病期、病態との関連や、交感神経活性変動との相関など詳細な検討をこころみた。

4-1 NA 昇圧反応性 (NA-R) と年齢・血圧

まず、NA-R と年齢の相関をみるに、NA-R は年齢と EHT で有意に正相関し、NT では相関を認めなかった (Fig. 1)。しかし、NT を若、中、老年の 3 群に分けて対比すると、NA-R は若、中年群に比し老年群で有意に強い結果がえられた (Table 1)。したがって、NA-R は NT, EHT のいずれにおいても高齢者で増強していると考えるのが妥当で、その機序としては加齢に伴う末梢血管壁の器質的変化が一部関与している可能性も示唆される。そして、この成績は、NT, EHT 間で NA-R を対比するには年齢をマッチすることが必須であることを意味しよう。

次に、NA-R と NA-R 計測直前の MAP との関係を見ると、NT, EHT のいずれにおいても両者間に特定の相関は認められなかった (Fig. 2)。つまり、NA-R は測定時の血圧値自体には依存せず、前述の加齢に伴う NA-R 亢進は、少なくとも加齢や病期進展による血圧上昇にもとづくものとは考えられなかった。

4-2 本態性高血圧患者 (EHT) の病期、病態と NA 昇圧反応性 (NA-R)

まず、NT, EHT 間の NA-R を対比すると、NT 全体と EHT 全体の間では後者の NA-R が有意に高かった。そして、年齢別の検討では、EHT の若年および中年群の NA-R が NT のそれぞれに比し有意に高く、老

年群の NT, EHT 間には明らかな差をみなかった (Table 1)。以上の所見は、本症老年患者群における NA-R の相対的低下とするよりは、NT でも老年群では NA-R はかなり亢進し、EHT 老年群とは差を認め難くなるものと考えたい。

次に、本症患者の NA-R 亢進の機序を病期進展との関連から検討すべく、年齢をほぼマッチした NT, 境界域高血圧患者 (BHT), WHO I 期および II 期患者間で対比した。その結果、NA-R は NT, BHT, WHO I 期の順に増強し、WHO II 期患者が最も強く、しかも、BHT は NT よりなお有意に増強している所見が認められた (Table 2-a)。つまり、高血圧患者の NA-R は病期の進展とともに亢進すると推測されるが、EHT の初期像とも考えられる BHT においてすでに NA-R の亢進が認められること、NT でも高血圧家族歴を有する例は、しからざる例に比し、NA-R が増強しているとの教室²¹⁾や Doyle and Fraser⁶⁾ の成績を合わせ考えると、EHT の NA-R 亢進が血圧上昇の二次的結果とする推測⁹⁾ は当をえない。

他方、交感神経活性が renin-angiotensin (R-A) 系のそれと相互に関連することはよく知られている^{20,22-25)}。しかし、NA-R と R-A 系の相関を検討した成績はほとんどない。本研究で、NA-R と同時測定した PRA の関係を検討した結果は以下のごとくであった。すなわち、NT, EHT のいずれにおいても、NA-R は PRA と有意に逆相関し、その回帰直線は両者間で差をみず (Fig. 3)、年齢をほぼマッチした NT, NRH, LRH の比較ではこの順に NA-R が増強する所見が認められた (Table 2-b)。つまり、NT, EHT のいずれにおいても NA-R は PRA と負に相関し、NA-R と R-A 系の関連が示唆されたが、この相関が、EHT でとくに特異的に増強されているとの所見は認められなかった。

次に、NA-R と体液・Na 平衡の関連を検討した結果、NA-R は同時測定した血漿量 (PV)、細胞外液量 (ECFV)、総交換性 Na 量 (Nae) と有意に正相関する成績が認められた (Fig. 4)。EHT では体液・Na 量は加齢、病期進展、PRA 抑制に伴って増大するとの教室既報¹⁵⁾ の成績を合わせ考えると、本症患者の加齢、病期進展、PRA 抑制に伴う NA-R 亢進の機序の一部には、体液・Na 量増加の関与が考慮される。ただし、体液・Na 量高値例における NA-R 亢進の機構はなお明らかではなく、血管壁 Na 含量の増加²⁶⁾、血管の wall/lumen 比の増大²⁷⁾、Na 代謝と関連する血管平滑筋内 Ca⁺⁺ 含量増加²⁸⁾ など、収縮機構自体の促進機序も勘案しておかねばならない。

以上のごとく, NA-R には PRA あるいは体液・Na 量との相関が認められ, 病期進展に伴い, PRA が抑制, 体液・Na 量が増大する EHT¹⁰⁾ で NA-R が亢進すると考えられる。

4.3 NA 昇圧反応性(NA-R)と血漿 NA 濃度(pNA)の相関

一方, NA-R と pNA の関連をより詳細に検討した結果, 以下の成績をえた。まず, NT, EHT のいずれにおいても, 安静時の NA-R は同時測定した pNA と有意に逆相関し, その回帰直線は NT に比し EHT が有意に NA-R 高値側に変位した (Fig. 5)。つまり, NT, EHT のいずれにおいても, NA-R は pNA から推測される交感神経活性自体と負に相関し, pNA が同一レベルであれば, EHT の NA-R は NT のそれより明らかに増強しているといえる。以上は, NA 作用部位における downward regulation の存在を前提としても, なおかつ EHT の NA-R は NT のそれより亢進していることを示している。Philipp *et al.*⁹⁾ は, 安静時と運動時における NA-R と pNA, および angiotensin II 昇圧反応性と PRA, それぞれの関係を検討し, NT, EHT のいずれにおいても有意な逆相関関係を認めたが, EHT は NT に比し, pNA に対応する NA-R のみが明らかに増大していたと述べ, 著者らの成績もこれと軌を一にした。一方, EHT における NA-R と pNA の逆相関関係は, 若年, 中年, WHO I, II 期患者および NRH で著しく, 老年患者や LRH では明らかでない。しかも, 同一レベルの pNA では, 老年群が若年群に比し, WHO II 期患者は I 期患者より, いずれも NA-R が高値の傾向を示し, LRH ではその約 2/3 が NRH の回帰直線の上方に分布した (Fig. 6)。

次に, 本症患者の NA-R と, pNA から推測される交感神経活性自体の相関をより明確にすべく, 2 時間立位歩行前と後で, NA-R と pNA の関連を検討した。その結果, 立位歩行後血圧には著変をみないが, pNA は上昇し, NA-R は抑制され, pNA の変動に伴う急速な NA-R の変化が生じ, しかも, 前・後を合わせると, NA-R と pNA 間に有意な双曲線関係が認められた (Fig. 8)。すなわち, NA-R は内因性交感神経活性の変動に呼応して迅速に変化し, 交感神経活性自体に対する緊密な負の方向の依存性が示唆された。

さらに, 本症患者で入院安静 2 週間前後の NA-R と pNA を観察すると, 安静後有意に平均血圧, pNA は低下し, NA-R は上昇した (Fig. 9)。この成績も前述した NA 作用部位における downward regulation の存在を一層支持するものといえよう。

以上を総合して考察すると, 本症における NA-R 亢進の主因は, 加齢や高血圧病期進展の結果による血管壁の器質的変化によるものとするより, NT 同様に pNA, つまりは内因性交感神経活動自体による調整を受けながらも, 同程度の交感神経活動に対してより強い NA-R を維持していると考えられる。この機序には, 血管壁電解質代謝の異常等が関与する可能性も推測されるが, より詳細な解析は今後の検討に期したい。

4.4 EHT における食塩制限時の NA 昇圧反応性(NA-R)

最後に, 本症患者の NA-R に与る体液・Na 平衡の意義を検討すべく, 食塩制限時の NA-R の変動を pNA との関連下に観察した。その結果 Na 摂取量を 200 mEq/日から 120 mEq/日, さらに 35 mEq/日へと制限し, 体液・Na 量を減少させると, 血圧は低下, pNA は上昇し, NA-R は抑制された (Fig. 10)。つまり, 脱塩による体液・Na 量の減少と, baroreceptor を介する降圧時の交感神経活性の上昇に伴い NA-R は減弱すると考えられた。

以上を要約すると, NA-R は内因性交感神経活性や体液・Na 平衡, とくに前者と密接に関連して迅速に変動する。しかし, このような変動を踏まえた検討においても, EHT の NA-R は NT に比し明らかに亢進している。EHT における NA-R の亢進はことに中, 老年, 中等症例, PRA 低値患者群で著しく, これらの患者群では, 体液・Na 量の増大や一部血管壁の器質的変化が NA-R 亢進をより著しくすると推測され, これが本症患者の昇圧維持に極めて大きく関与している可能性が強く示唆された。

5 結 語

本態性高血圧症の成因, 病態形成に与る noradrenaline 昇圧反応性(NA-R)の意義を明らかにすべく, 本症患者(EHT)137例, 境界域高血圧患者14例, 正常血圧者(NT)62例を対象とし, 基準食(Na 200 mEq, K 75 mEq)投与下に入院直後の4日以内と2週後の4日間, 一部の例ではこれに続く減塩食(Na 120 mEq)と無塩食(Na 35 mEq)投与それぞれの7~14日目に, NA-R, 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)を同時測定し, 以下の成績を得た。

- 1) NA-R と年齢は EHT で有意に正相関するが, NT では相関せず, NA-R と平均血圧の間には, NT, EHT のいずれにおいても明らかな相関をみなかった。
- 2) EHT の NA-R は NT のそれに比し, 若・中年

群で高い。EHT 患者間では中・老年群が若年群より高い。病期別の検討では NT, 境界域高血圧, WHO 病期 I 期, 同 II 期の順に NA-R の亢進がみられ, 低 PRA 患者群は正 PRA 患者群より高かった。

3) NA-R は PRA と NT, EHT のいずれにおいても有意に逆相関し, その回帰直線は両群間で差異を認めなかった。また, EHT の検討では, NA-R は血漿量 (PV), 細胞外液量 (ECFV), 総交換性 Na 量 (Nae) と有意に正相関した。

4) NA-R は同時測定 of pNA と有意に逆相関し, その回帰直線は EHT が NT より NA-R 高値側へ変位し, この変位は, 加齢や病期進展, PRA 抑制に伴い顕著となった。

5) EHT では, 2 時間の立位歩行で, いずれも有意に, pNA は上昇, NA-R は低下し, 歩行前後を合わせると, NA-R は pNA と有意な双曲線関係 ($y=12.0+2105.0x^{-1}$) を示した。

6) EHT では, いずれも有意に, 2 週間の入院安静のみで, 平均血圧, pNA は低下し, NA-R は上昇した。また, 基準食から減塩食さらに無塩食へと食塩摂取量を制限すると, pNA は漸増し, 平均血圧および NA-R は低下した。

以上より, NA 昇圧反応性は血漿 NA 値から推測される内因性交感神経活性と逆相関して変動するが, このような成績を踏まえた検討においても, なおかつ本態性高血圧患者の NA 昇圧反応性は正常血圧者のそれより亢進していると考えられ, 本症の昇圧維持に少なからざる役割をはたしているものと推測された。

稿を終えるにあたり, ご懇篤なるご指導いただいた飯村 攻教授, ならびにご助力をいただいた岡田隆夫, 深山明義, 近藤明文, 佐藤 敏, 沢井閑郎, 山地泉, 青木香苗医学士をはじめ, 教室員各位に深謝いたします。

文 献

- Lake, C. R., Polinski, R. J., Gullner, H. G., Elbert, M. H., Ziegler, M. G., Bartter, E. C. and Kopin, I. J.: Dissociation between central and peripheral noradrenergic activity in essential hypertension. *Clin. Sci.* **59**, 229s-233s (1980).
- 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 noradrenaline. *Hypertension* **5**, 100-104 (1983).
- Iimura, O., Kikuchi, K. and Sato, S.: Plasma noradrenaline concentration and pressor response to infused noradrenaline in patients with borderline hypertension and mild or moderate essential hypertension. *Jpn. Circ. J.* **41**, 159-167 (1984).
- Safar, M. E., London, G. M., Weiss, Y. A. and Milliez, P. L.: Vascular reactivity to norepinephrine and hemodynamic parameters in borderline hypertension. *Am. Heart J.* **89**, 480-486 (1975).
- Goldenberg, M., Pines, K. L., de F. Baldwin, E., Greene, D. G. and Roh, C. E.: The hemodynamic response of man to norepinephrine and epinephrine and its relation to the problem of hypertension. *Am. J. Med.* **30**, 792-806 (1948).
- Doyle, A. E. and Fraser, J. R. E.: Vascular reactivity in hypertension. *Circ. Res.* **9**, 755-761 (1961).
- Mendlowitz, M., Naftchi, N. E., Gitlow, S. E. and Wolf, R. L.: Vascular responsiveness in hypertensive and hypotensive states. *Geriatrics* **797-807** (1965).
- Philipp, T. H., Distler, A. and Cordes, U.: Sympathetic nervous system and blood pressure control in essential hypertension. *Lancet* **2**, 959-963 (1978).
- Weidmann, P., Grimm, M., Meier, A., Gluck, Z., Keusch, G., Minder, I. and Beretta-Piccoli, C.: Pathogenic and therapeutic significance of cardiovascular pressor reactivity as related to plasma catecholamines in borderline and established essential hypertension. *Clin. Exp. Hypert.* **2**, 427-449 (1980).
- Berecek, K. H. and Bohr, D. F.: Structural and functional changes in vascular resistance and reactivity in the deoxycorticosterone acetate (DOCA)-hypertensive pig. *Circ. Res.* **40**(Suppl. 1), I-146-I-152 (1977).
- 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).
- Report of a WHO expert committee: technical report series No. 628, arterial hypertension. World Health Organization, Geneva, (1978).
- Renzini, V., Brunori, G. A. and Varoli, C.: A sensitive and specific fluorimetric method for the determination of noradrenaline and adrenaline in human plasma. *Clin. Chim. Acta* **30**, 587-594 (1970).
- 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).
15. 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).
 16. Miyahara, M., Iimura, O., Shoji, T. and Okada, T.: Studies on the role of sympathetic nervous system in the mechanism of essential hypertension. *Jpn. Circ. J.* **41**, 228-236 (1977).
 17. 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).
 18. 岡田隆夫: 本態性高血圧症の成因に与る交感神経系の役割—特に入院後の自然降圧との関連について. *札幌医誌* **54**, 1-14 (1985).
 19. Masuo, K., Ogihara, T., Kumahara, Y., Yamatodani, A. and Wada, H.: Increased plasma noradrenaline in young patients with essential hypertension under three sodium intakes. *Hypertension* **6**, 315-321 (1984).
 20. Agabiti-Rosei, E., Beschi, M., Castellano, M., Pizzocolo, G., Romanelli, G., Alicandri, C. and Muiesan, G.: Supine and standing plasma catecholamines in essential hypertensive patients with different renin levels. *Clin. Exp. Hypert.* **A6**, 1119-1130 (1984).
 21. 上田 侃: 本態性高血圧症の成因に関する臨床的研究—ノルアドレナリン昇圧反応について. *札幌医誌* **27**, 20-31 (1965).
 22. Miura, Y. and DeQuattro, V.: Biochemical evaluation of sympathetic nerve tone in essential hypertension. *Jpn. Circ. J.* **39**, 583-589 (1975).
 23. DeQuattro, V. and Miura, Y.: Neurogenic factors in human hypertension: mechanism or myth? *Am. J. Med.* **55**, 362-378 (1973).
 24. 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).
 25. 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).
 26. Haddy, F. J.: Mechanism, prevention and therapy of sodium-dependent hypertension. *Am. J. Med.* **69**, 746-758 (1980).
 27. Tobian, L.: Interrelationship of electrolytes, juxtaglomerular cells and hypertension. *Physiol. Rev.* **40**, 280-312 (1960).
 28. Blaustein, M. P.: Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension: a reassessment and a hypothesis. *Am. J. Physiol.* **232**, C165-C173 (1977).
-
- 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 西村光弘