

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—

菊池 健次郎 坪倉 登司雄

札幌医科大学内科学第2講座 (主任 飯村 攻教授)

Studies on the Body Fluid Volume and Sodium Balance in Essential Hypertension - With Special Reference to the Plasma Renin Activity, Fractional Sodium Excretion and Spontaneous Blood Pressure Fall

Kenjiro KIKUCHI and Toshio TSUBOKURA

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

(Chief : Prof. O. Imura)

In order to investigate the role of body fluid volume and sodium balance on the pathophysiology of essential hypertension, plasma volume (PV), extracellular fluid volume (ECFV), total exchangeable sodium (Nae), plasma renin activity (PRA), fractional excretions of sodium (FENa), inorganic phosphorus (FEP) and potassium (FEK), and urinary Na/K ratio were measured in 210 benign essential hypertensives (EHT) with a regular diet containing 239-290 mEq of sodium.

The values of PV, ECFV and Nae in young (under 40 years old) or in mild EHT were lower than those in middle-aged (40-59 years old) and old (over 60 years old) or moderate EHT. Moreover, PV, ECFV and Nae were significantly higher in low renin EHT (LRH) than each in normal renin (NRH) and high renin EHT (HRH). Immediately after hospital admission, a clearly inverse correlation was found between mean arterial pressure (MAP) and PV, ECFV or Nae. This correlation was more remarkable in young and middle-aged EHT or NRH than in old patients or LRH.

FENa and FEP, which are assumed to reflect total renal tubular and proximal tubular sodium reabsorption, were significantly correlated positively with age, severity of hypertension and simultaneously determined MAP, and inversely with endogenous creatinine clearance (Ccr). FENa was correlated positively with values in the logarithm of PRA and inversely with ECFV and Nae in EHT. LRH had significantly lower FENa and FEP as compared to those in age-, MAP- and Ccr-matched NRH. On the other hand, no significant differences were found among LRH, NRH and HRH in urinary Na/K ratio and in FEK, which may reflect the mineralocorticoid effect on the renal tubule.

Following 2 weeks of rest after admission, MAP, FENa and FEP decreased and PV, ECFV and

Abbreviations:

EHT: 本態性高血圧症	NT: 正常血圧者	PRA: 血漿レニン活性
LRH: 低レニン本態性高血圧患者	NRH: 正レニン本態性高血圧患者	HRH: 高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
FENa, FEP, FEK, EFW: 腎 Na, 無機燐, K, 自由水排泄率		
Ccr: 内因性クレアチニンクリアランス	MAP: 平均血圧	

Nae increased significantly. After 2 weeks of rest, a significantly positive correlation between MAP and PV, ECFV or Nae in all EHT was also found, with these relationships being particularly marked in middle-aged and old EHT or LRH.

These results suggest that an expansion of the levels of PV, ECFV and Nae occurs and that PV, ECFV and Nae may play an important role in maintaining the high level of blood pressure in middle-aged and old as well as in moderate and low renin essential hypertensives. It is also suggested that the volume expansion may result from an enhanced sodium reabsorption at the renal tubules, particularly at the proximal tubules, which seems to be indicative of a reduction in renal pressure natriuresis.

(Received January 16, 1981 and accepted February 16, 1981)

本態性高血圧症の病因, 病態に与える体液量と Na 平衡の役割を明らかにすべく, 常食 (Na 239~290 mEq/日) 下の良性本症患者 210 例を対象とし, 血漿量 (PV), 細胞外液量 (ECFV), 総交換性 Na (Nae), 血漿レニン活性 (PRA), 腎 Na, 無機磷, K 排泄率 (それぞれ FENa, FEP, FEK) および尿中 Na/K 比を測定した. 若年者 (40 歳未満) あるいは軽症例の PV, ECFV, Nae は, 中年 (40~59 歳), 老年群 (60 歳以上) あるいは中等症例に比しそれぞれ低値を示した. 更に, 低レニン患者 (LRH) の PV, ECFV, Nae は, 正 (NRH) および高レニン患者 (HRH) のそれぞれに比しいずれも有意に高値であった. 入院直後には, PV, ECFV, Nae と平均血圧 (MAP) の間に明らかな逆相関が認められた. そして, この相関は, 老年群または LRH に比し, それぞれ若年および中年群と NRH でより顕著であった.

腎尿細管全体と近位尿細管の Na 再吸収の程度を反映すると考えられる FENa, FEP は, 有意に, 年齢, 高血圧重症度および同時測定の MAP と正, 内因性クレアチンクリアランス (Ccr) と負に相関した. また, 本症患者の FENa は PRA の対数値と正, ECFV および Nae と負に相関した. LRH の FENa, FEP は, 年齢, MAP および Ccr をマッチした NRH のそれらに比し有意に低値であった. 一方, 腎尿細管への鉍質コルチコイド効果を反映するとされる尿中 Na/K 比と FEK には LRH, NRH, HRH 群間で明らかな差をみなかった.

2 週間の入院安静により, 有意に, MAP, FENa, FEP は減少, PV, ECFV, Nae は増加した. そして, 2 週間の入院安静後には, 本症患者の PV, ECFV, Nae は MAP と有意に正相関し, この相関関係は中, 老年患者や LRH でことさら著しかった.

以上の成績は, 中~老年, 中等症例や低レニン本態性高血圧患者では PV, ECFV, Nae が増大しており, これが昇圧維持に重要な役割を担っていることを示し,

さらに, このような体液量増大は, 腎における pressure natriuresis の減弱にもとづくと考えられる腎尿細管, とくに近位尿細管の Na 再吸収亢進に基因する可能性が示唆される.

1 緒 言

本態性高血圧症の成因は未だ明らかではないが, 水・電解質代謝や腎性, 神経性, 内分泌性などの諸因子が複雑に関与しているとの考えがよい. 一方, Na と高血圧の関係は古くから注目され, 疫学的にも食塩摂取量や尿中 Na 排泄量と高血圧の発症頻度, さらには集団の示す平均血圧値とが相関する¹⁻³⁾など, 両者の関連を示唆する成績は多い. しかも臨床上食塩の制限や利尿剤投与は血圧を下降せしめ⁴⁾, 食塩の過剰摂取は血圧上昇をもたらすこと⁵⁾も知られている.

次に, 本症における renin-angiotensin (R-AT) 系の役割について, 本症患者の血漿 renin 活性は一様でなく, 低値または高値を示す例のあることが明らかにされ, とくに最近, 本症の成因や病態を血漿 renin 値から subgroup に分けて対比, 検討する試みがなされるようになってきた. そして, 低 renin の本態性高血圧患者は細胞外液量⁶⁾や総交換性 Na が高値⁷⁾で, かつ利尿降圧剤による降圧がより顕著であるなど, この型の高血圧の成因に水・Na 代謝がかなり重要な役割を演じていると述べるものがある.⁸⁻¹¹⁾しかしこれには, 一方で renin subgroup 間の血漿量 (または血液量), 細胞外液量, 体内総水分量および総交換性 Na 量に差はみられないとの反論もあり¹²⁻¹⁴⁾必ずしも見解の一致をみない.

そこで本研究では, 本症の成因に体液量, 体内 Na 量がいかに関与するかを明らかにすべく, まずこれを年齢, 病態, R-AT 系との関連下に検索すると共に, その機序を解明する目的で, 腎 Na 排泄率との相関を検討した. 次に, 交感神経緊張が亢進している入院直後と, 緊張が緩和した入院臥床安静 2 週間による血圧下降 (自然降圧) 後に上述諸量の変動を検討し, 本症の病態に

与える体液・Na 量の役割を一層明らかなものにせんとした。

2 対象並びに方法

2.1 対 象

患者群は脳, 心, 腎に明らかな臓器障害を伴わない当科入院中の良性本態高血圧症 210 例 (男 141 例, 女 69 例) で, 年齢は 16~75 歳, 平均 45 歳である。また, 健常者および脳, 心・血管系, 腎, 内分泌, 代謝性疾患を有しない正常血圧者 61 例 (男 38 例, 女 23 例, 年齢 13~68 歳, 平均 34.7 歳) を選び, これを正常血圧 (対照) 群とした。いずれも未投薬, もしくは検査前少なくとも 2 週間以上, 降圧剤および以下の諸検査に影響を与える薬剤の服用は中止した。入院後は食塩 1 日量 14~17 g (Na 239~290 mEq) を含む常食を摂取せしめ, 入院直後 5 日以内と, 入院安静のみにより血圧が自然に下降し安定 (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。

一方, 本症患者を年齢, R-AT 系, 重症度から次の諸群に分けそれぞれについての体液・Na 代謝を対比検討した。すなわち, 1) 年齢: 40 歳未満を若年群, 40 歳~60 歳未満を中年群, 60 歳以上を老年群, 2) R-AT 系: 血漿 renin 活性 (PRA) は加齢・体位などによって変化するので, 本研究では年齢, 臥位および立位歩行後の PRA 値を加味した教室の基準¹⁵⁾にもとづき, 本症患者を低 PRA (LRH), 正 PRA (NRH), 高 PRA 群 (HRH) に分類, 3) 重症度: Veterans Administration (VA) 基準の Total score に従い, 0~3 を I 群,

4~7 を II 群, 8 以上を III 群。また眼底変化を同様 VA 基準の眼底 score に従い, 0 の群と 1 以上の群に分けた。

2.2 方 法

2.2.1 血漿 renin 活性 (PRA)

PRA は overnight 約 10 時間の絶食絶食後, 午前 7 時に臥床安静下で, またこれに引き続く 2 時間立位歩行後にそれぞれ肘静脈より 6 ml を採血, Haber et al.¹⁶⁾ の radioimmunoassay 法に基づく教室在来の方法¹⁵⁾により測定した。

2.2.2 体流量および体内 Na 量

循環血漿量 (PV)¹⁷⁾ は ¹²⁵I 人血清アルブミン (¹²⁵I-RISA)¹⁸⁾ 細胞外液量 (ECFV)¹⁹⁾ および総交換性 Na (Nae)²⁰⁾ は ²²Na を用いた希釈法によりそれぞれ測定した。すなわち, 早朝空腹時臥床安静下にまず ¹²⁵I-RISA 5~10 μ Ci を一側肘静脈より注入し, 10 分後対側肘静脈から 6 ml 採血 (PV 測定用), ついで ²²NaCl 2~5 μ Ci を同様に静注し, 3 時間後 (ECFV 測定用) と 24 時間後 (Nae 測定用) に対側肘静脈から 6 ml づつ採血, いずれも直ちに血漿を分離しその 2 ml を測定に供した。他方, ²²NaCl 静注と同時に蓋尿を開始し, 3 時間尿と 24 時間尿から 2 ml を採取し, それぞれを ECFV, Nae 測定に用いた。これらは well-type scintillation または auto-gamma-counter により, ¹²⁵I は 30~70 KeV で, また ²²Na は ¹²⁵I の放射活性の影響を全く受けない 400~1400 KeV のエネルギー領域で 20 分間計測した。そして, PV, ECFV および Nae 値は以上の計測値を下記の計算式に当てはめて算出した。

$$PV(ml) = \frac{\text{投与 } ^{125}\text{I 総 counts}}{\text{投与 10 分後 } ^{125}\text{I counts/ml 血漿}}$$

$$ECFV(ml) = \frac{\text{投与 } ^{22}\text{Na 総 counts} - 3 \text{ 時間尿中排泄 } ^{22}\text{Na counts}}{\text{投与 3 時間後 } ^{22}\text{Na counts/ml 血漿}}$$

$$Nae(mEq) = \frac{(\text{投与 } ^{22}\text{Na 総 counts} - 24 \text{ hour 尿中排泄 } ^{22}\text{Na counts}) \times \text{血漿 Na 濃度 (mEq/ml)}}{\text{投与 24 時間後 } ^{22}\text{Na counts/ml 血漿}}$$

これら諸量は後述するように肥満の影響を除外する目的から身長当りの単位 (ECFV: ml/cm, Nae: mEq/cm) とし, ことに PV は正常者の平均値を 100% とし, これとの比率から ml/cm-% normal として表現した。

2.2.3 腎 Na (FENa), 無機磷 (FEP), K (FEK) および自由水排泄率 (FEW)

早朝臥床安静下に, FENa, FEP および FEW は体表面積 1 m² 当り 400 ml の飲水下, FEK は 10% チオ硫酸ソーダ 80 ml 静注下に clearance 法により, いずれも内因性 creatinine clearance (Ccr) と同時に測定した。

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 時間を clearance period としてこの間の尿を正確に採尿した。そして clearance period の中間点である午前 9 時に採血し, 各々の creatinine, Na, K, P, 滲透圧をそれぞれ Jaffe 法, イオン電極法, Fiske-Sabbarow 法および自動 osmometer (Osmett 社製) にて測定した。一方, FEK は, 400 ml の飲水 20 分後に 10% チオ硫酸ソーダ 80 ml をゆっくり静注, 45 分後に完全排尿, その後 30 分間の clearance period で 2 回採尿, clearance period の中間点で採血し, 各々の creatinine, K を前述の方法にて

測定した。いずれも $FEX(\%) = (C_x/C_{cr}) \times 100$ (C_x は X の clearance) により腎排泄率を算出した。また FENa, FEP および FEW 測定時には尿中 Na/K 比を併せ算出した。なお, FENa, FEP は腎尿細管全体と近位尿細管それぞれの Na 再吸収, FEW は腎における自由水排泄の, そして尿中 Na/K 比および FEK は遠位尿細管における mineralocorticoid 作用の指標²¹⁻²⁴⁾として用いた。

2・2・4 平均血圧

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, 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。そして諸量と血圧の相関はそれぞれの指標測定時の MAP を用い検討した。

なお, 測定値は Mean±SEM として表わし, 推計学的な有意性の検討は Student の t 検定によった。

3 成 績

3・1 本態性高血圧患者の入院直後の体液量および体内 Na 量

まず, 本態性高血圧患者と正常血圧者の間には, PV, ECFV, Nae はいずれも明らかな差異を認めず, また, 正常血圧者の PV, ECFV, Nae はいずれも加齢とは相関しなかった。なお, 本研究では正常血圧者の症例数が限られたため, 高血圧者, 正常血圧者間の年齢別対比は行わなかった。

次に, 本態性高血圧者の体液・Na 量を年齢, 血圧, 重症度, PRA と対比した成績を述べると以下のごとくなる。

3・1・1 体液量および体内 Na 量と年齢: 本症患者の PV, ECFV および Nae は若年群がそれぞれ 89.2 ± 1.3 ml/cm-%normal, 82.2 ± 2.1 ml/cm, 14.0 ± 0.3 mEq/cm, 中年群は 97.5 ± 8.3 ml/cm-%normal, 86.7 ± 4.5 ml/cm, 14.5 ± 0.3 mEq/cm, 老年群は 97.2 ± 2.4 ml/cm-%normal, 85.3 ± 3.0 ml/cm, 14.4 ± 0.5 mEq/cm と, 若年群の PV は中, 老年群のそれに比し有意に低く ($p < 0.001$), ECFV, Nae にも同様の傾向が窺われるが推計学的な有意には至らない。なお, 中, 老年群間の PV, ECFV, Nae にはいずれも差を認めない (Table 1)。

3・1・2 体液量および体内 Na 量と平均血圧 (MAP):

本症患者全体で, PV, ECFV, Nae は同時測定 of MAP といずれも有意に負に相関した (Fig. 1)。また同様の関係を若, 中, 老年の各群ごとに検討すると, Fig. 2 のごとく, 前 2 群において PV, ECFV, Nae は MAP と負の相関ないしはその傾向を示すが, 老年群ではかか

Table 1 Comparison of plasma volume (PV), extracellular fluid volume (ECFV) and total exchangeable sodium (Nae) among young (under 39 years old), middle aged (40 to 59 years old) and old (over 60 years old) patients with essential hypertension.

	PV (ml/cm-%normal)	ECFV (ml/cm)	Nae (mEq/cm)
Young	$89.2 \pm 1.3^{a(c)}$ n=66	$82.2 \pm 2.1^{(b)}$ n=53	14.0 ± 0.3 n=61
Middle	97.5 ± 1.4 n=103	86.7 ± 4.5 n=74	14.5 ± 0.3 n=95
Old	97.2 ± 2.4 n=34	85.3 ± 3.0 n=25	14.4 ± 0.5 n=30

^{a)} young vs middle aged $P < 0.001$

^{b)} young vs middle aged $0.05 < P < 0.1$

^{c)} young vs old $P < 0.001$

る関係を認め得なかった。次に, 本症患者を LRH, NRH, および HRH の 3 群に分け, 症例数が十分な前 2 群で上述の関係を検討した結果, LRH では一定の相関を認めず, NRH で PV, ECFV, Nae は同時測定 of MAP と有意に負に相関することが明らかとなった (Fig. 3)。つまり, 本症患者では入院直後の MAP が同時測定 of PV, ECFV, Nae と逆相関するが, この相関は若, 中年および NRH でより著しいといえる。

3・1・3 体液量および体内 Na 量と高血圧重症度: 次に, VA 基準にもとづく重症度分類による I 群, II 群, III 群の PV, ECFV, Nae を対比した成績は Fig. 4 のごとくである。I, II, III 群の PV はそれぞれ 89.0 ± 1.8 , 93.3 ± 1.5 , 97.7 ± 2.0 ml/cm-%normal で, I 群は III 群より有意に低く, I 群は II 群より, また II 群は III 群より低値の傾向を示す。また ECFV はそれぞれ 78.4 ± 2.7 , 87.4 ± 2.0 , 85.4 ± 2.1 ml/cm と I 群が II, III 群より有意に低い。そして Nae は I 群 12.9 ± 0.5 , II 群 14.7 ± 0.3 , III 群 14.1 ± 0.3 mEq/cm と, これまた I 群が II, III 群に比し有意に低い結果がえられた。そこで軽症例の体液・Na 量低下をより詳細に検討すべく, VA 基準による眼底所見 0 の群としからざるもの (1 以上) を対比すると, 前者の PV 87.5 ± 1.9 ml/cm-%normal, ECFV 74.7 ± 2.5 ml/cm, Nae 12.7 ± 0.6 mEq/cm はいずれも後者のそれぞれ (PV 94.8 ± 1.1 , ECFV 87.5 ± 1.4 , Nae 14.3 ± 0.2) より明らかな低値を示した (Fig. 5)。すなわち, 本症患者の体液・Na 量は, 軽症例で低値をとり, 重症度が増すにしたがい漸次増大するものと思われた。

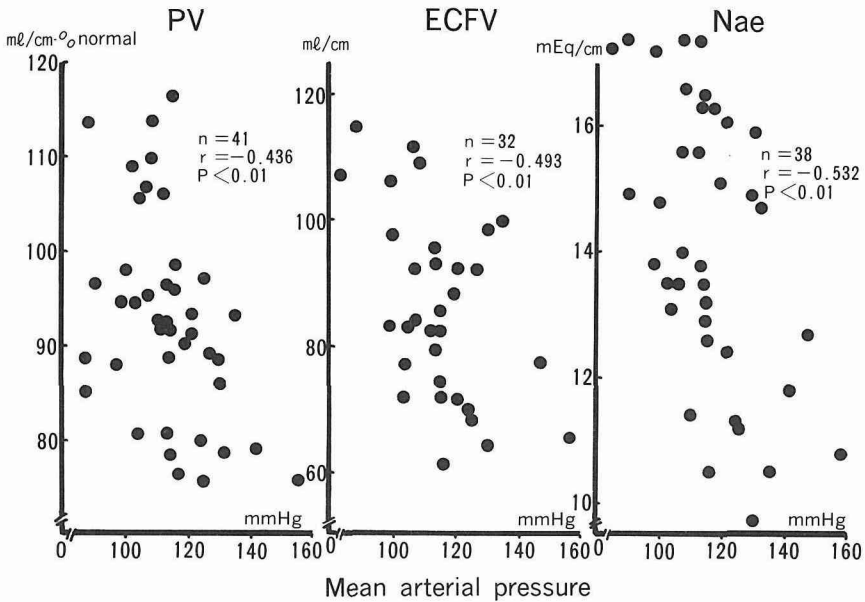


Fig. 1 Correlations between mean arterial pressure and plasma volume (PV), extracellular fluid volume (ECFV) and total exchangeable sodium (Nae) in the patients with benign essential hypertension, immediately after admission.

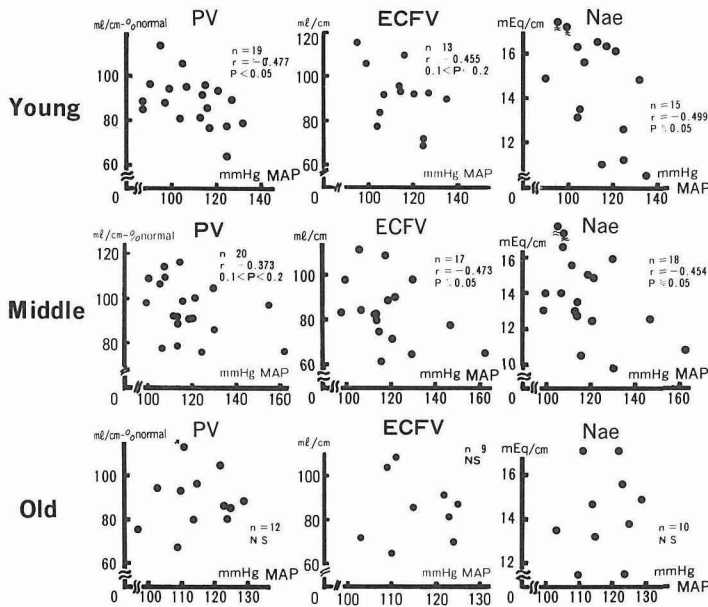
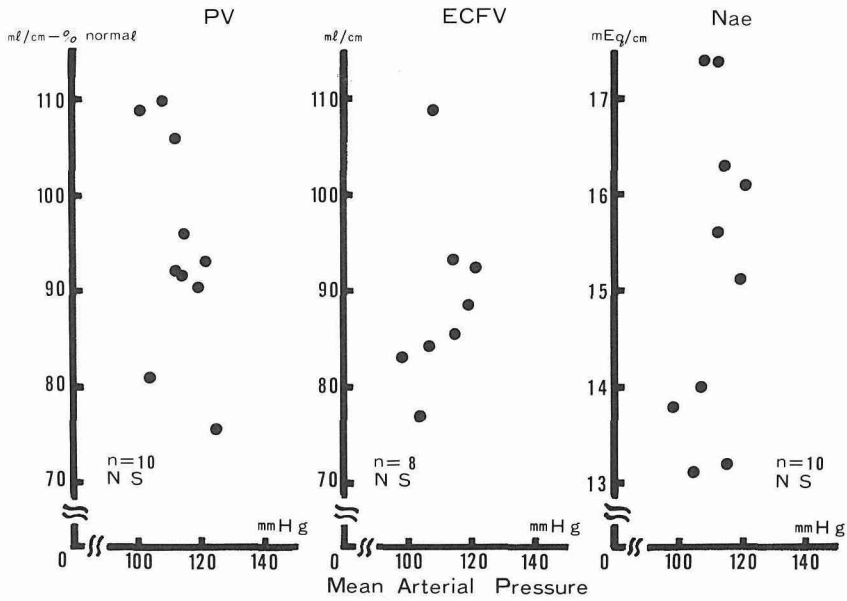


Fig. 2 Correlations between mean arterial pressure (MAP) and plasma volume (PV), extracellular fluid volume (ECFV) or total exchangeable sodium (Nae) in young (under 39 years old), middle aged (40 to 59 years old) and old (over 60 years old) essential hypertensive patients, immediately after admission.

a) Low renin essential hypertension



b) Normal renin essential hypertension

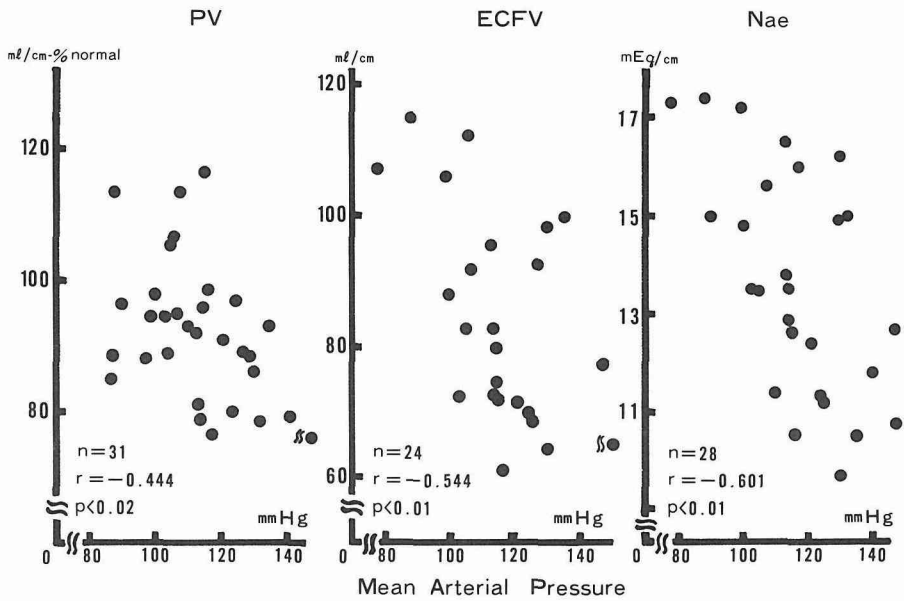


Fig. 3 Correlations between mean arterial pressure and plasma volume (PV), extracellular fluid volume (ECFV) and total exchangeable sodium (Nae) in patients with a) low and b) normal renin essential hypertension, immediately after admission.

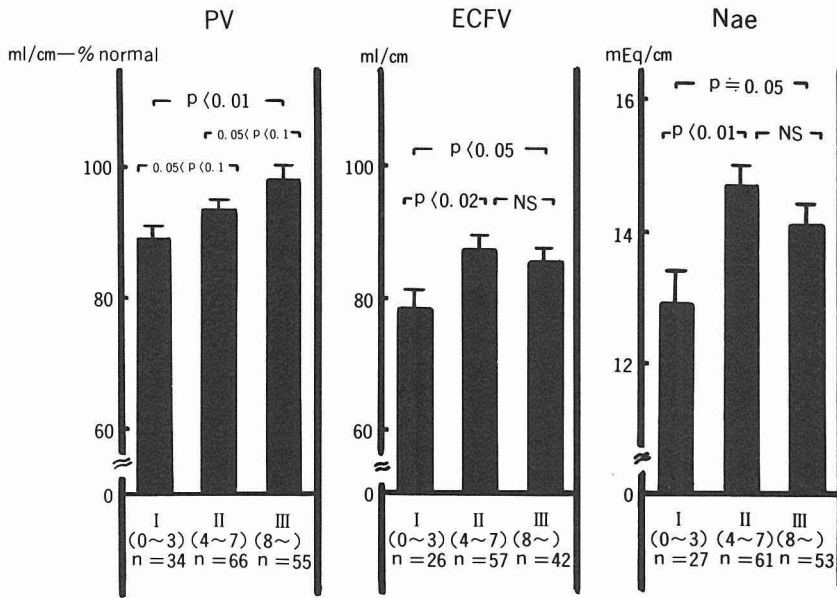


Fig. 4 Comparisons of plasma volume (PV), extracellular fluid volume (ECFV) and total exchangeable sodium (Nae) among the patients with less than 3 (I), 4-7 (II) and over 8(III) of total score of Veterans Administration's severity index. Values are the mean \pm SEM.

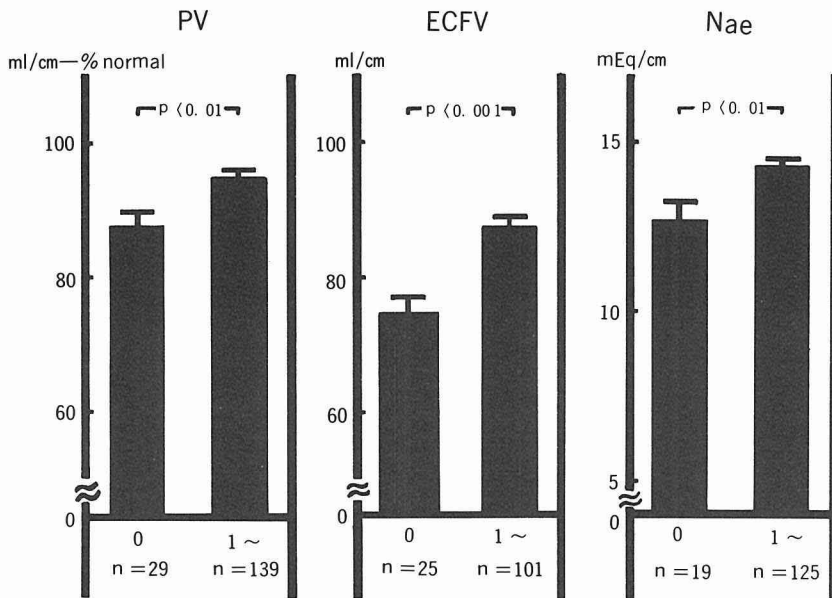


Fig. 5 Comparisons of plasma volume (PV), extracellular fluid volume (ECFV) and total exchangeable sodium (Nae) between patients with 0 and 1 or more of VA optic score. Values are the mean \pm SEM.

3・2 体液量および体内Na量と血漿renin活性(PRA)

本症患者の常食下における体液量, Na量を同時測定 of 臥位 PRA の対数值(log PRA)と対比すると, Fig. 6のごとく, PV, ECFV, Naeはいずれも log PRAと有意に負に相関する. そこで次に, LRH, NRH, HRH 3群間の体液量, Na量を比較検討した結果, それぞれ

PVは 102.7 ± 1.3 , 90.5 ± 1.2 , 79.5 ± 4.4 ml/cm-% normal, ECFVは 92.6 ± 1.6 , 79.7 ± 1.5 , 70.9 ± 3.0 ml/cm, Naeは 15.6 ± 0.3 , 13.6 ± 0.3 , 11.9 ± 0.5 mEq/cmと, いずれもLRHがNRH, HRHより, またNRHはHRHより有意な高値(ECFVのみは高値の傾向)を示した(Fig. 7). すなわち, PV, ECFV, NaeはLRHが最も高く, NRH, HRHの順に低くなる.

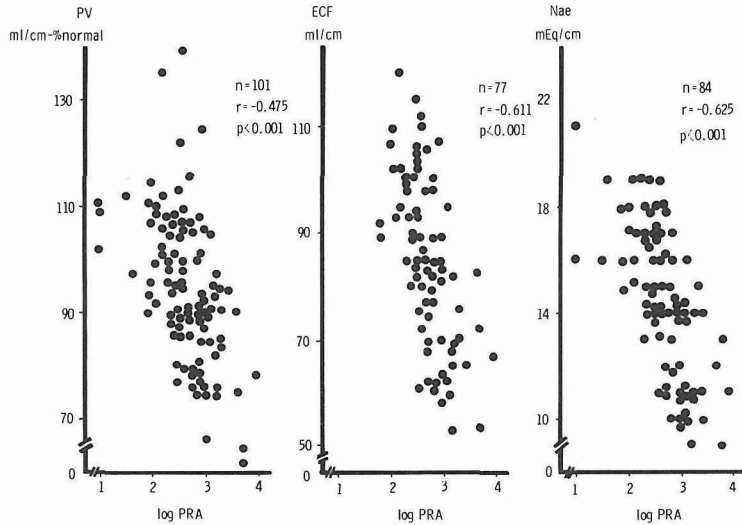


Fig. 6 Relationships between logarithm of supine plasma renin activity (log PRA) and plasma volume (PV), extracellular fluid volume (ECFV) and total exchangeable sodium (Nae) in benign essential hypertensive patients.

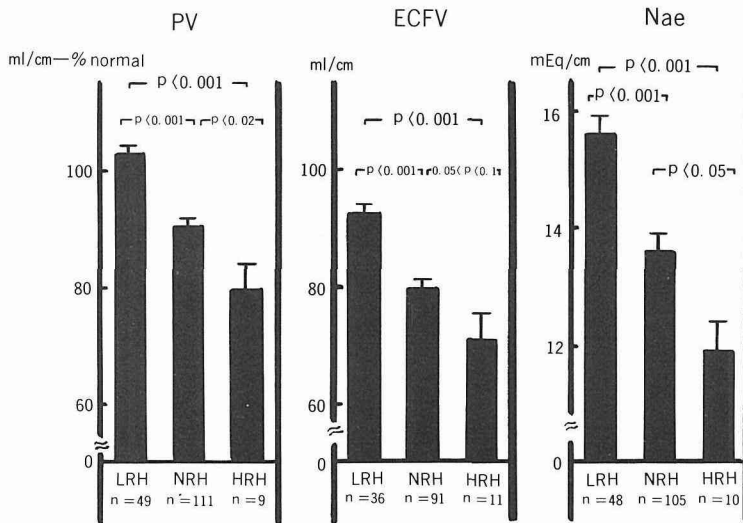


Fig. 7 Comparisons of plasma volume (PV), extracellular fluid volume (ECFV) and total exchangeable sodium (Nae) among patients with low (LRH), normal (NRH) and high renin essential hypertension (HRH). Values are the means \pm SEM.

3.3 本態性高血圧患者の腎における水, Na および K 代謝

次に, 本症の体液量, 体内 Na 量を腎生理の面から検討した成績について述べる。

3.3.1 腎 Na (FENa) および無機磷排泄率 (FEP) と年齢, 重症度: まず本症患者の常食下における FENa および FEP と年齢との関係を検討すると, Fig. 8 のご

とく, FENa は年齢と有意 ($p < 0.005$) に正相関し, FEP にも同様の傾向が窺われた. すなわち, 本症患者では, FENa, FEP は加齢と共に上昇する. 更に, FENa, FEP は VA 基準による total score と有意な正相関 ($p < 0.02$, $p < 0.01$) を示した (Fig. 9). そこで, 重症度を規定する血圧および脳, 心, 腎, 眼底それぞれの障害度と, FENa, FEP の関連について更に詳細な検

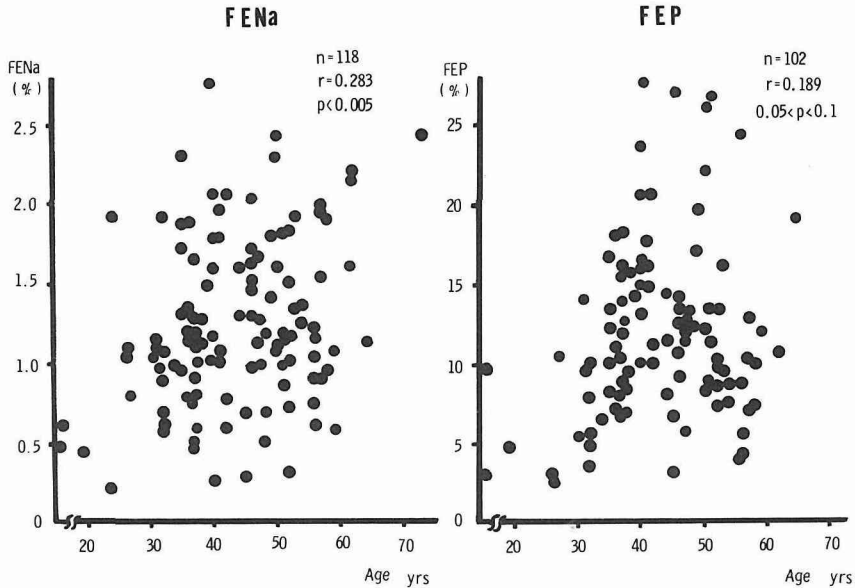


Fig. 8 Relationships between age and fractional excretion of sodium (FENa) and of inorganic phosphorus (FEP) in benign essential hypertension.

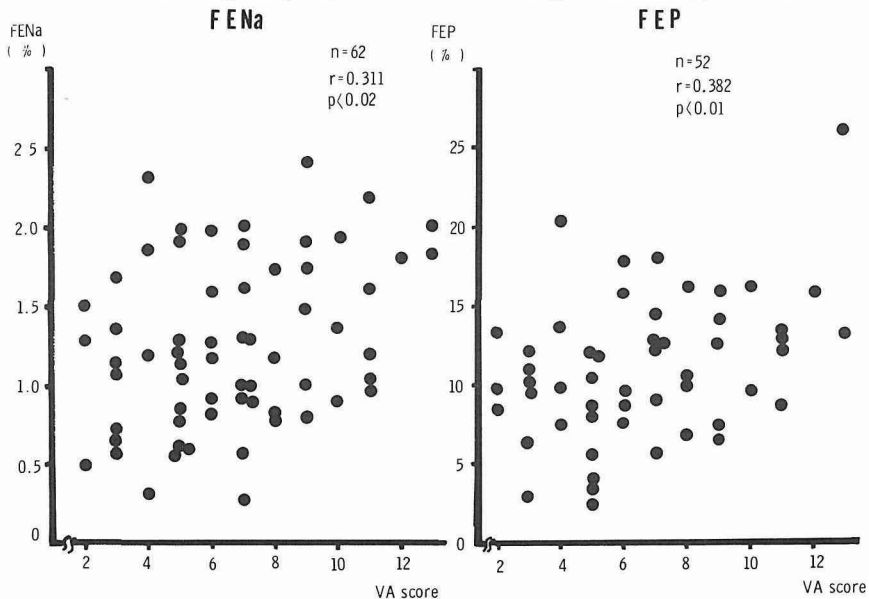
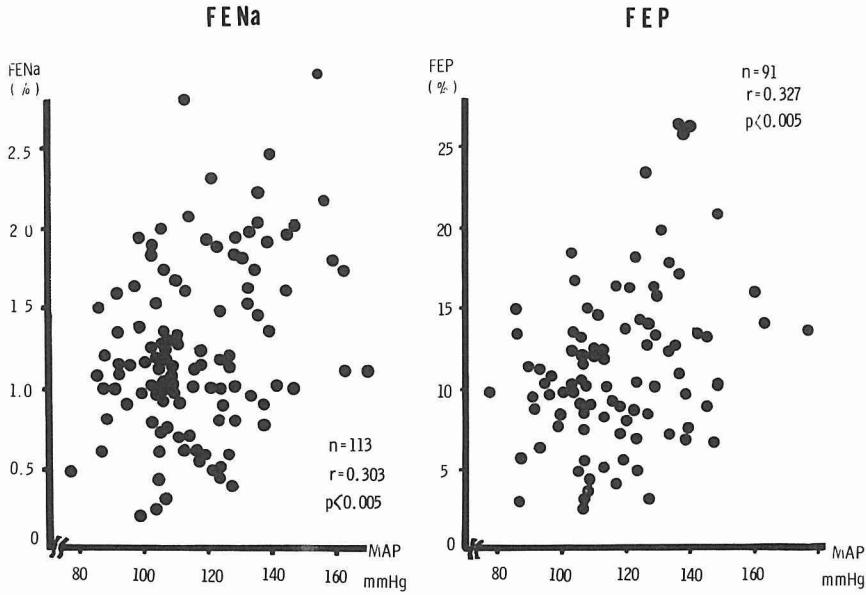


Fig. 9 Correlations between the severity index of hypertension (VA total score) and fractional excretions of sodium (FENa) and of inorganic phosphorus (FEP) in the patients with benign essential hypertension.

討をこころみた。その結果, FENa, FEP は共に MAP と正 (Fig. 10-a), Ccr と負 (Fig. 10-b) に, いずれも有意に相関することが明らかとなった。しかし, 他の重症度規定因子である脳, 心, 眼底障害度と FENa, FEP の間に一定の関係は見出しえなかった。

3・3・2 腎 Na (FENa), P (FEP), K (FEK), 自由水排泄率 (FEW) および尿中 Na/K 比と血漿 renin 活性 (PRA) : 本症患者の常食下における FENa, FEP と log PRA 値の相関を検討すると, Fig. 11 に示すごとく, FENa と log PRA は有意に正相関するが, FEP

a) FENa and FEP vs MAP



b) FENa and FEP vs Ccr

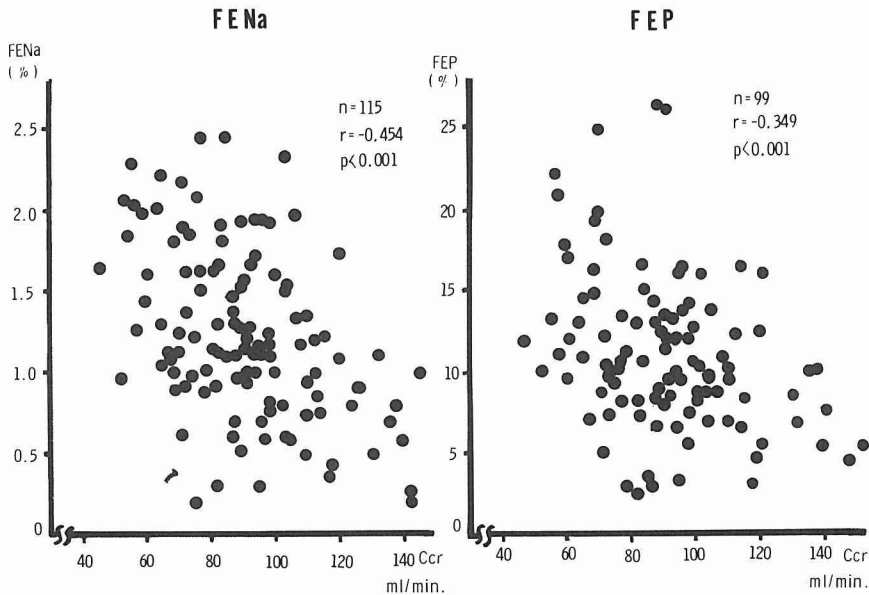


Fig. 10 Relationships of fractional excretions of sodium (FENa) and of inorganic phosphorus (FEP) with a) mean arterial pressure (MAP) and b) endogenous creatinine clearance (Ccr).

にはかかる相関をみない。しかし、上述のごとく、本症患者の FENa, FEP は年齢、血圧と正相関し Ccr と逆相関するゆえ、正確に対比するにはこれらの因子を除外する必要がある。そこで、次に、年齢、MAP、Ccr を match させた LRH と NRH について FENa, FEP

を比較し、併せて正常血圧者のそれらと対比した。その結果は、Fig. 12 のごとく、FENa は LRH が 1.05 ± 0.07 , NRH が 1.48 ± 0.08 , 正常血圧者 (NT) が $1.09 \pm 0.10\%$, FEP はそれぞれ 9.89 ± 0.59 , 14.2 ± 1.0 , $8.83 \pm 0.74\%$, と両者ともに NRH が LRH, NT より有意に

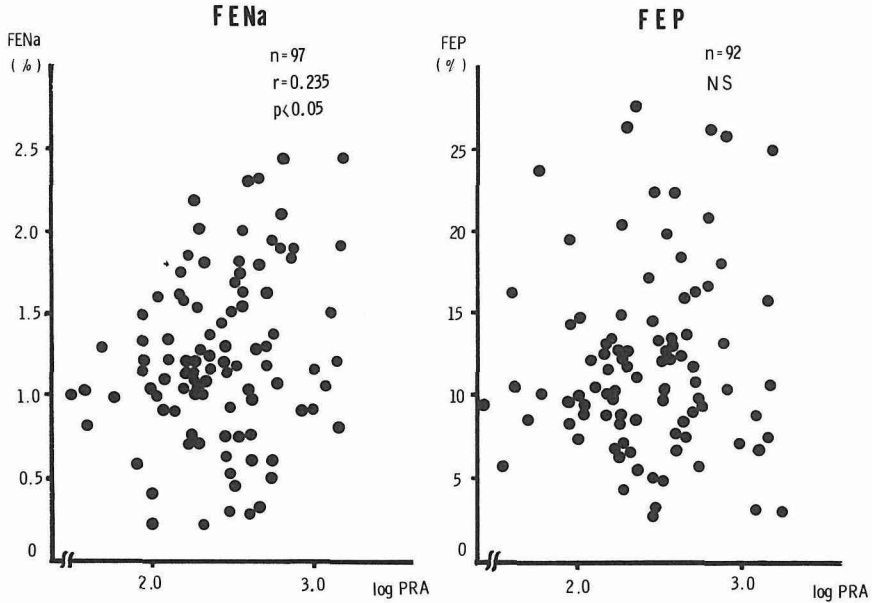


Fig. 11 Correlations between logarithm of supine plasma renin activity (log PRA) and fractional excretions of sodium (FENa) and of inorganic phosphorus (FFP) in the patients with benign essential hypertension.

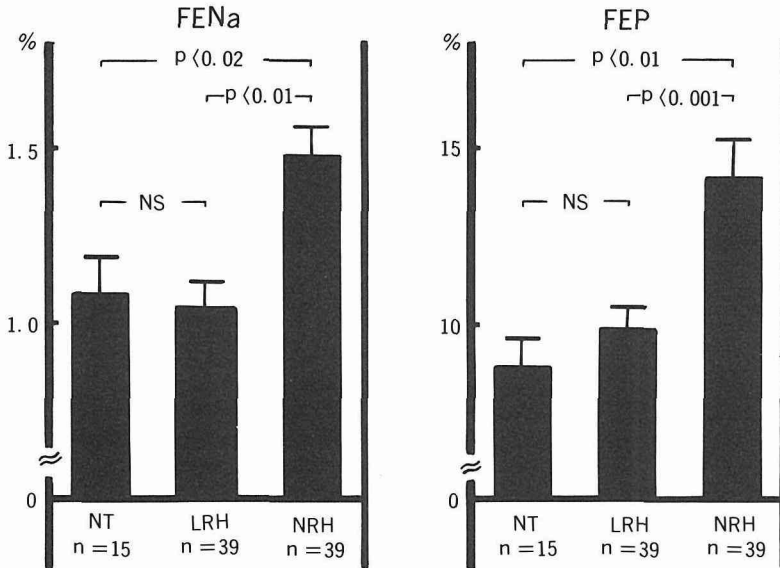


Fig. 12 Comparisons of fractional excretions of sodium (FENa) and of inorganic phosphorus (FEP) among the normotensive subjects (NT) and patients with low (LRH) and normal renin essential hypertension (NRH). Values are the mean \pm SEM.

高く, LRH と NT 間には明らかな差異を認めえなかった。

一方, 腎における自由水排泄率(FEW)と, mineralocorticoid の作用点とされる遠位尿管 Na-K 交換の程度を尿中 Na/K 比と FEK の面から検討すると, FEW は LRH が 0.52 ± 0.37 , NRH が $1.74 \pm 0.36\%$ と前者に低値の傾向をみる (Fig. 13). また, 尿中 Na/K 比は LRH が 4.35 ± 0.35 , NRH が 4.07 ± 0.36 , FEK は LRH が 14.6 ± 1.02 , NRH は 15.9 ± 0.98 , HRH は 14.6 ± 1.02 といずれの間にも有意な差異は認めえなかった (Fig. 14).

3.3.3 腎 Na 排泄率 (FENa) と体液・Na 量: さらに, 体液・Na 平衡に対する FENa の関連性を検討すべく, 本症患者群の PV, ECFV, Nae を FENa と対比した結果は Fig. 15 のごとくである. FENa は PV と一定の関係を示さないが, ECFV, Nae とはいずれも有意に負に相関した。

3.4 自然降圧前後の体液量, 体内 Na 量および腎 Na 排泄率 (FENa) の変動と血圧値

3.4.1 自然降圧前後の諸量の変動: 2 週間の入院安静のみにより MAP が 5 mmHg 以上下降 (自然降圧) した症例で, 降圧前後の MAP, PV, ECFV, Mae, Ccr, FENa, FEP の変化を検討した結果を Fig. 16 に示す. これらの例では, 2 週間の入院安静のみにより,

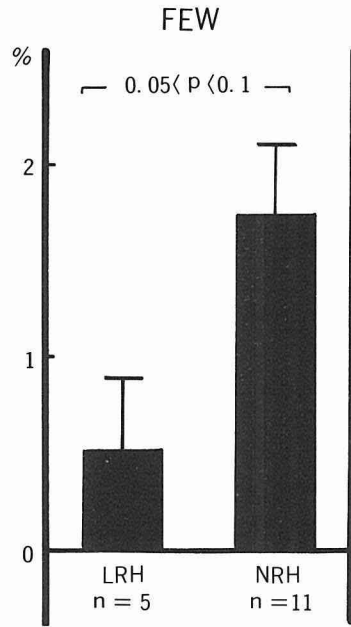


Fig. 13 Comparison of fractional excretion of free water (FEW) in low (LRH) and normal renin essential hypertensives (NRH). Values are the mean ± SEM.

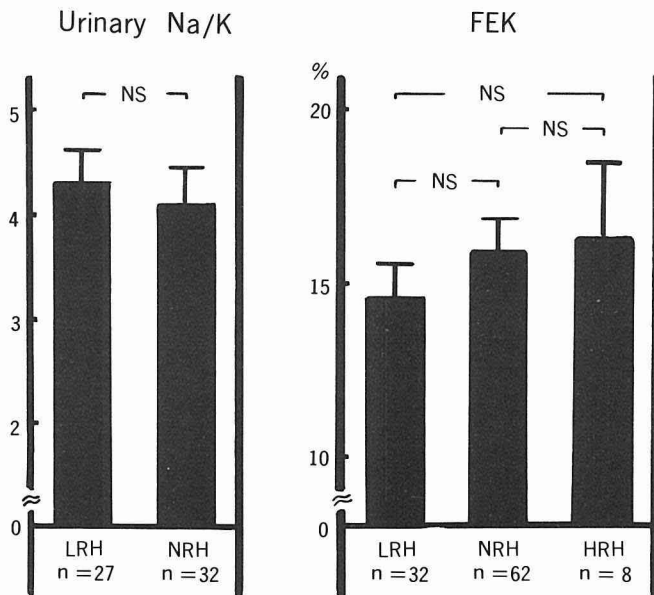


Fig. 14 Comparisons of urinary Na/K ratio and fractional excretion of potassium (FEK) among patients with low (LRH), normal (NRH) and high renin essential hypertension (HRH). Values are the mean ± SEM.

いずれも有意に, MAP は 125 ± 2 から 111 ± 2 mmHg に下降し, 同時に PV は 91.4 ± 2.3 より 99.7 ± 2.1 ml/cm-% normal, ECFV は 82.8 ± 3.2 より 89.3 ± 3.2 ml/cm, Nae は 14.0 ± 0.5 より 15.7 ± 0.5 mEq/cm と上昇し, FENa は 1.53 ± 0.10 から $1.11 \pm 0.09\%$, FEP は 12.8 ± 0.9 より $9.8 \pm 0.9\%$ と減少した. 他方, Ccr は

入院直後が 91.2 ± 4.2 , 自然降圧後は 86.5 ± 3.5 ml/min. と, 両者間には有意な差異をみない.

3・4・2 自然降圧後における体液量, Na 量と平均血圧 (MAP) : 本症患者の入院直後における MAP と体液・Na 量の相関は先に検討し, 両者間に負の相関のあることを明らかにした. しかし, 入院安静のみによる

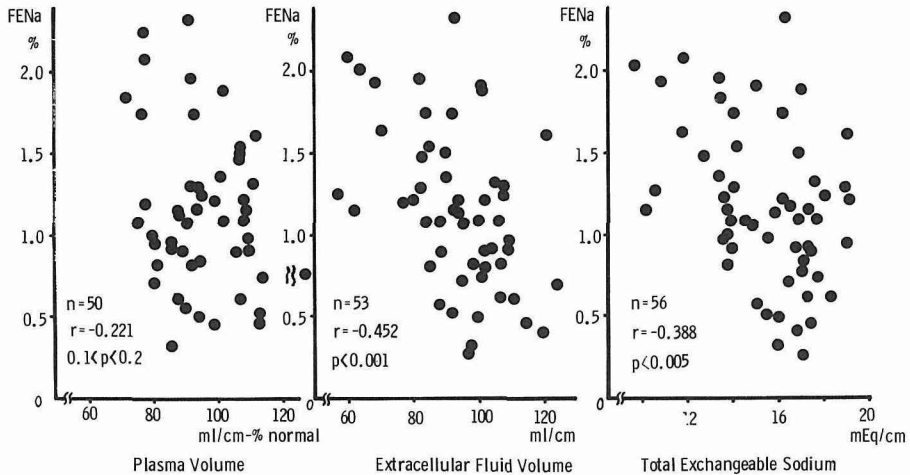


Fig. 15 Correlations between fractional excretion of sodium (FENa) and plasma volume, extracellular fluid volume and total exchangeable sodium in benign essential hyperensive patients.

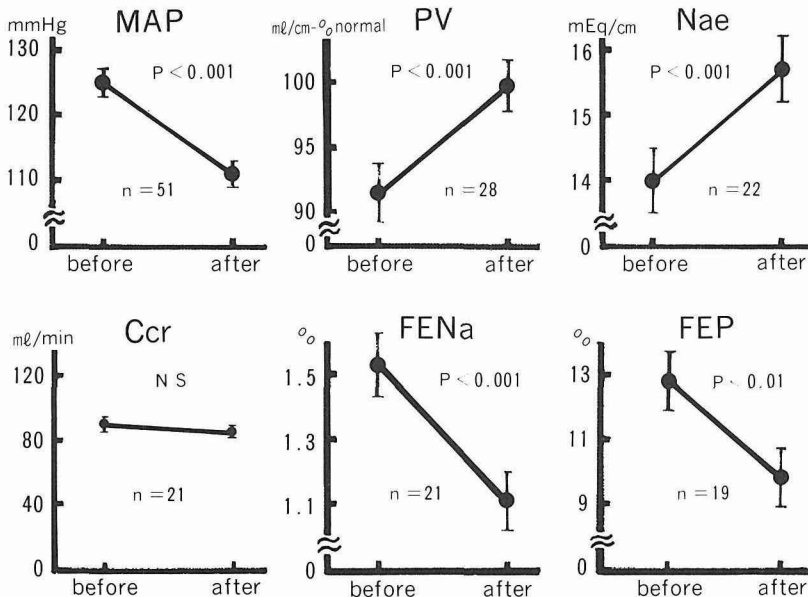


Fig. 16 Changes of mean arterial pressure (MAP), plasma volume (PV), total exchangeable sodium (Nae), endogenous creatinine clearance (Ccr), and fractional excretions of sodium (FENa) and of inorganic phosphorus (FEP) following two weeks of rest after admission in patients whose MAP spontaneously reduced more than 5 mmHg after two weeks of rest. Values are the means \pm SEM.

降圧と共に体液・Na量は増加する。そこで、自然降圧後の体液・Na量がMAPといかに関連するかを次に検討した。まず本症患者全体におけるMAPとPV, ECFV, Naeの相関は、Fig. 17のごとく、相関係数は必ずしも高くないが、入院直後とは逆にPV, NaeとMAPは有

意に正相関し、ECFVにも同様の傾向をみた。次に、若, 中, 老年群について同様の検討をこころみると、MAPは、若年群ではPV, ECFV, Naeのいずれとも相関せず、中年群はECFV, Nae, 老年群はPV, Naeが共に有意な正相関を示した (Fig. 18)。

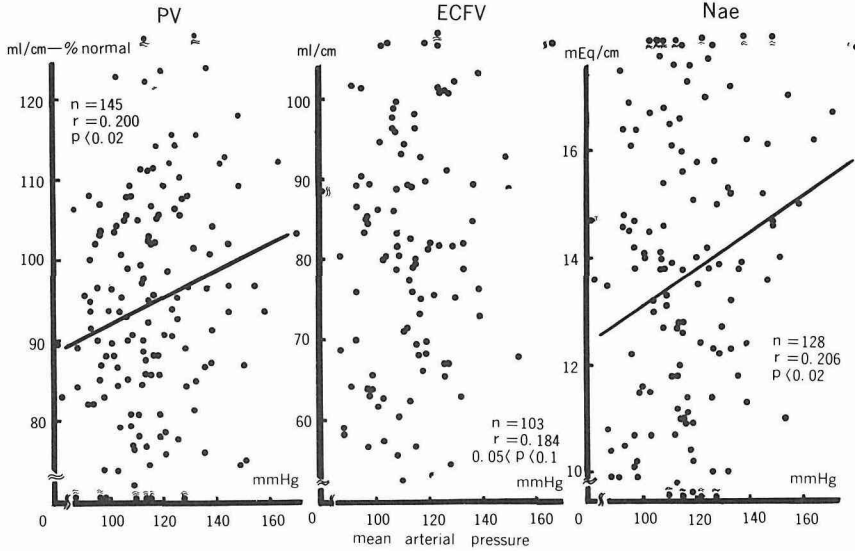


Fig. 17 Relationships of mean arterial pressure with plasma volume (PV), extracellular fluid volume (ECFV) and total exchangeable sodium (Nae) after two weeks of rest in patients with benign essential hypertension.

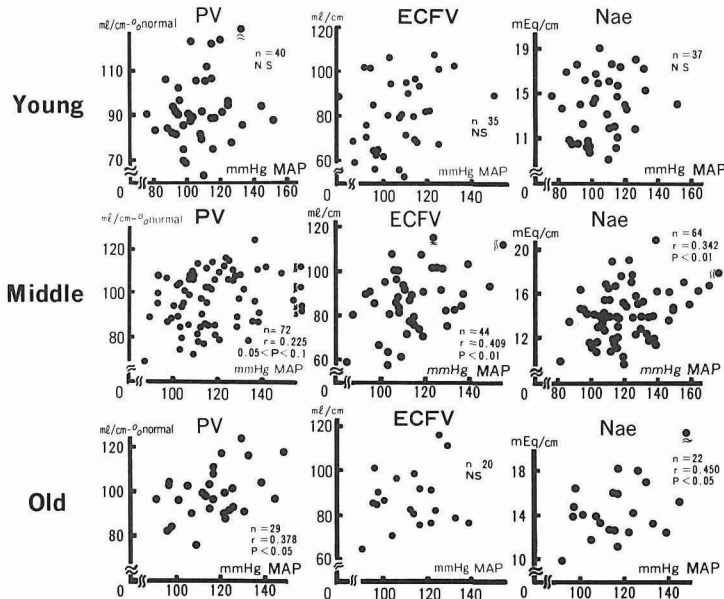
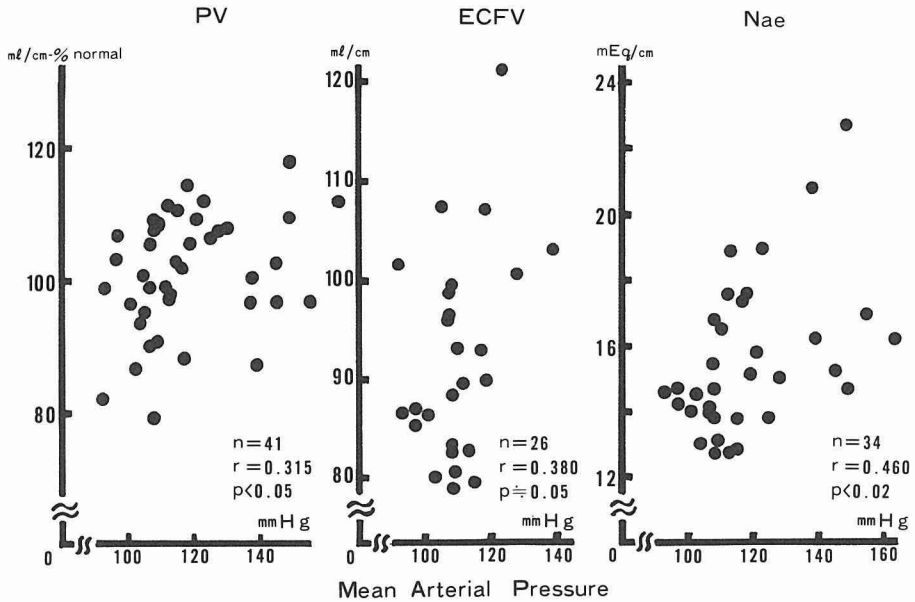


Fig. 18 Correlations between mean arterial pressure (MAP) and plasma volume (PV), extracellular fluid volume (ECFV) or total exchangeable sodium (Nae) in young (under 39 years old), middle aged (40 to 59 years old) and old (over 60 years old) patients with benign essential hypertension after two weeks of rest.

一方, LRH (Fig. 19-a), NRH (Fig. 19-b) の検討では, 前者で MAP と PV, ECFV, Nae に有意な正相関を認め, 後者では ECFV に有意な正相関, PV, Nae に同様傾向がうかがわれた。つまり, 入院安静による

降圧後は MAP が体液・Na 量と正相関することが明らかとなり, この相関は高年, LRH でより著しいことが示唆された。

a) Low renin essential hypertension



b) Normal renin essential hypertension

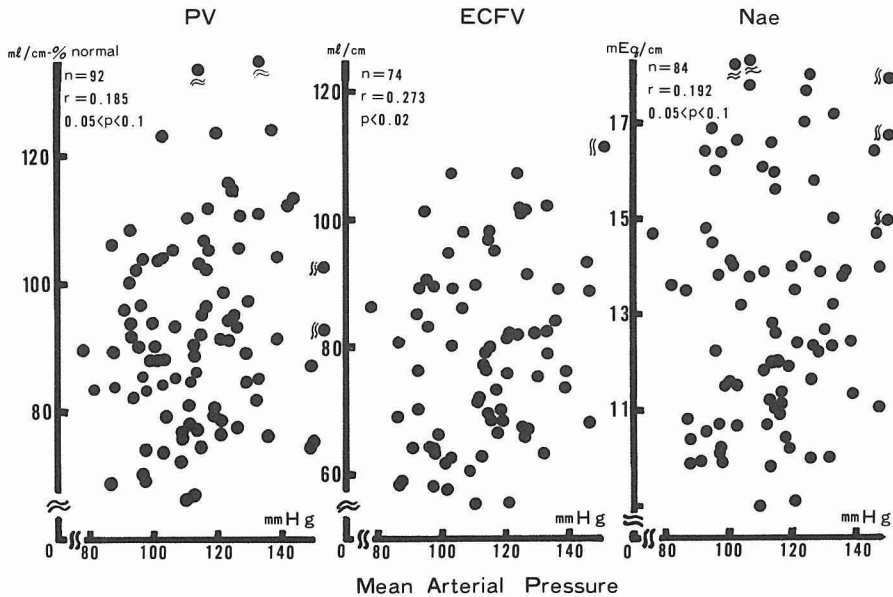


Fig. 19 Correlations between mean arterial pressure and plasma volume (PV), extracellular fluid volume (ECFV) and total exchangeable sodium (Nae) in patients with a) low renin and b) normal renin essential hypertension.

4 考 察

4-1 本態性高血圧症における体液量, 体内 Na 量と腎 Na 排泄率

まず冒頭に体液量の表現法についての考察を述べておきたい。体液量, 体内 Na 量は, 一般に lean body mass (LBM) 当たりとして表現するのが最良とされるが, 臨床上 LBM を多数例で測定することは極めて難しい。それ故臨床的に, 体液・Na 量を体重当たりとして表現するものもある。しかし, 正常者の血液量を 17 年間追跡した Chien et al. の報告²⁵⁾によると, この間総血液量に有意な変動がないにもかかわらず, 加齢と共に肥満度が増すため, 体重当りの血液量は漸次低値となり, 体液量や Na 量を体重当たりとして表現することは当をえないという。更に Dustan et al.^{18,26)}は, 高血圧患者は一般に肥満傾向が強く, ために体液量を体重当たりとするとうる不当な低値を示すと述べ, PV の表示を身長あたり (ml/cm) として正常男・女それぞれの平均値を 100% とし, これに対する比率 (ml/cm-%normal) で表現するのが最適であろうという。我々も, 身長当りの表示は LBM 当りのそれとよく相関する, 多数例の患者で LBM を測定することが難しい, 対象が肥満の頻度の高い高血圧症であるなどから, 本研究では PV, ECFV, Nae をそれぞれ ml/cm-%normal, ml/cm, mEq/cm として表現した。

4-1-1 体液量, 体内 Na 量と加齢および重症度: 健康者の PV, ECFV, Nae は加齢による変化がないとされ,^{25,28,29)} 正常血圧者に関する本研究の成績もこれとよく一致する。

本態性高血圧患者で同様の検討を加えた成績は極めて少なく,³⁰⁾ 著者らの成績では, 若年本症患者の PV は正常血圧群, 中・老年高血圧群に比し有意な低値を示した (Table 1)。さらに ECFV, Nae も, 推計学的に有意とはいえないまでも, 同様の傾向をうかがわしめた (Table 1)。一方, 高血圧重症度との関係で, VA 基準の total score および眼底 score から分類された最軽症群である前者の I 群, 後者の 0 度群の PV, ECFV, Nae は前者の II, III 群, 後者の 1 度群のそれぞれに比し明らかな低値となった (Fig. 4, 6)。つまり, 本症患者では, 若年, 軽症例の体液量, 体内 Na 量が低値であり, 境界域高血圧や動揺性高血圧者の PV または血液量が低いという Julius et al.³¹⁾ Safar et al.^{32,33)} Frohlich et al.³⁴⁾ の成績と良く一致する。この機序について, Brown et al.³⁵⁾ は腎に器質的障害のない軽症例は, 血圧が上昇すると腎血流量の増加と filtration fraction

の低下が起り, ついで近位尿細管同側の毛細血管内静水圧の上昇, oncotic pressure の低下が生ずる。さらにこの機序を介し, 近位尿細管の Na, 水の再吸収が減少, 尿中 Na 排泄量は増加し, 体液量, 体内 Na 量が低下して血圧上昇を阻止する方向に働く。一方, 腎血管の障害がある程度以上になると, このような機序の進展が不十分となり, 血圧の上昇に伴う腎からの Na, 水の排泄能が減弱する。その結果, 症状の進んだ例は軽症例に比し体液量, Na 量が増加し, これはまた血圧をさらに上昇させる要因になるという。この可否についてはさらに今後の検討を要しようが, 本研究の成果も若年・最軽症例における体液・Na 量の減少を示し, むしろこの仮説を支持する所見といえる。

4-1-2 入院直後の体液量・体内 Na 量と平均血圧: 次に入院直後の測定成績について述べる。まず本症患者の PV, ECFV, Nae は, いずれも同時測定の MAP と有意に負に相関した (Fig. 1)。すなわち, 少なくとも入院直後では, 血圧が高値の例ほど体液量, 体内 Na 量は低いといえよう。Dustan et al.³⁶⁾ は, 合併症を伴わない本症患者の入院数日以内に測定した PV は正常血圧者に比し低値で, かつ拡張期血圧と有意に逆相関すると述べ, この機序に血圧上昇に伴う venous ton の増大が関与する可能性を指摘した。Venous ton に影響を与える因子は少なくないが, とくに成因とも関連する交感神経系の活性が注目される。事実, 既報の著者らの成績^{37,38)} では, いずれも有意に, 24 時間尿中 noradrenaline 排泄量と PV が負に相関し, 血漿 noradrenaline 濃度も MAP および拡張期血圧値と正, PV と負に相関した。従って, 本症患者にみる血圧, PV 間の逆相関の機序の少なくとも 1 部に, 交感神経緊張亢進に基づく venous ton の増大が関与する可能性が推測される。一方, ECFV, Nae を血圧値との関連下に検討した報告は極めて少ない。わずかに, 最近, Simon et al.³⁹⁾ が inulin を用いて入院 4 日目の ECFV を測定し, sustained essential hypertension 例の ECFV は拡張期血圧と正の相関を示したと述べるにとどまる。著者らの成績が彼らの報告と相反する理由は必ずしも明確ではないが, 次の点は考慮する必要がある。すなわち, 著者らは対象を軽・中等症例におき, ECFV の測定に ²²Na 法を用い, その表現を肥満の影響を除外すべく ml/cm とした。これに対し Simon らは対象を sustained hypertension に限定し, ECFV 測定に inulin 法を用い, 肥満の影響を受けやすい ml/kg で表現したことである。さらに入院後の Na 摂取量が著者らは 239~290 mEq/日の常食下であるのに対し, 彼らは 110

mEq 摂取下であることなどが考えられる。

次に, ECFV, Nae が MAP と逆相関する機序を腎の Na 代謝面から検討を加えてみる。まず, ECFV, Nae は腎尿細管の Na 再吸収の指標である FENa と有意に逆相関する (Fig. 15)。つまり, 腎尿細管の Na 再吸収率が大きくなる程 ECFV, Nae は高い。そして FENa と近位尿細管の Na 再吸収の指標とされる FEP²¹⁻²⁴⁾ は、いずれも MAP と有意に正相関した (Fig. 10-a)。すなわち、血圧高値例ほど近位を含む腎尿細管の Na 再吸収率が低く、ECFV, Nae は低値をとる。この現象自体は pressure natriuresis と良く一致する。しかし、体液、Na 量と血圧の関係を若、中、老年別あるいは LRH, NRH 別に検討すると、本症患者全体で認められた体液、Na 量と MAP の逆相関関係は若、中年および NRH で明らかであるが、老年や LRH では両者間に一定の傾向を認めえなくなる (Fig. 2, 3)。従って、本症患者の体液・Na 量調節に寄与する pressure natriuresis の作動は、若、中年群や NRH で顕著であるが、高齢患者や LRH では減弱している可能性が推測される。

4.1.3 体液量・Na 量と血漿 renin 活性：まず, PV, ECFV, Nae はいずれも臥位 PRA の対数値と逆相関し、かつ LRH の PV, ECFV, Nae は NRH および HRH のそれらに比しいずれも有意に大であった (Fig. 7, 8)。この成績は Jose et al.⁶⁾ Woods et al.⁷⁾ による、LRH の PV ないしは Nae は NRH に比し明らかに大であるとする報告と一致する。これに対し、Brown 一派^{12,13)} は正常者、LRH, NRH の 3 群間には PV, ECFV, Nae の差異は認め難いと述べ、他にこれを支持する報告もみる。^{14,39,40)} ただ、Brown らの成績は血漿 renin 濃度を測定し、また体液量も体表面積 1.73 m² 当りで表示するなど、著者らの検討方法とは一部相違する。しかし、最大の違いは Na 摂取量にあり、著者らは 239~290 mEq/日の常食下で検索したのに対し、彼らは 1日 50 mEq と欧米人としてもなおかつ高度の低塩食下で測定していることである。低塩食下では PRA 低値例ほど PV や ECFV, Nae の減少度が大きくなることは既に著者ら⁴¹⁾ が報告した。従って、体液量、Na 量を renin subgroup 間で比較する場合、低塩食下では NRH に比し LRH のそれらが不当に過少評価される可能性が強く、このような条件下の成績は妥当性を欠くものといえよう。一方、Weidmann et al.⁴²⁾ は、LRH, NRH 群の血液量、血漿量を種々の表現法を用いて対比した結果、著者らと同様の ml/cm-%normal で計測すると、LRH の血液量、血漿量は NRH に比し有意に高くなると述べ、著者らの成績とよく一致する。

次に、LRH の体液量、体内 Na 量増大の機序を腎における Na 再吸収の面から検討する。先にも述べたごとく、ここでは FENa を腎尿細管全体の、また FEP を近位尿細管の Na 再吸収の指標として用いた。その結果、本症患者の FENa, FEP は年齢、MAP, VA score と正相関ないしはその傾向、Ccr とは逆相関を示した (Fig. 9, 10, 11)。すなわち、本症患者では加齢、血圧上昇および糸球体濾過率 (GFR) の低下と共に、近位を含む腎尿細管の Na 再吸収率が低下して Na 排泄率は増大する。加齢と FENa の関係は、高血圧者についての報告はなく、わずかに健康人で両者間に正相関をみとる Epstein and Hollenberg⁴³⁾ の成績をみるのみである。正常者、本症患者いずれにおいても、加齢と共に Ccr や GFR は低下する⁴⁴⁾ 故、腎尿細管の Na 再吸収低下は糸球体からの Na 排泄減少を代償する一機序⁴⁵⁾ とも考えられる。一方、血圧が上昇するにつれ腎の Na 排泄が増大することは、Guyton et al.⁴⁶⁾ Shipley and Study,⁴⁷⁾ Koch et al.⁴⁸⁾ が pressure natriuresis として既に報告するところである。その機序は、第 1 に血圧上昇に伴う糸球体濾過圧の増加により糸球体からの Na 排泄が増大する。第 2 に血圧上昇が尿細管周囲毛細血管内の静水圧を高め、oncotic pressure を低下させ、その結果、近位尿細管の Na 再吸収が抑制される^{35,49,50)} と想定されている。著者の成績では、腎尿細管全体および近位尿細管の Na 再吸収の指標である FENa, FEP が MAP と有意に正相関することを明らかにしており (Fig. 10-a)、これは上記の第 2 の機序に相当するものと考えられる。他方、高血圧の総合重症度を示す VA 基準の total score は、FENa, FEP と有意に正相関するが、臓器毎の重症度は、前述の血圧や腎因子 (Ccr) を除けば、脳、心、眼底 score いずれもが FENa, FEP と一定の関係を示さなかった (Fig. 9)。すなわち、総合重症度が腎尿細管の Na 再吸収と良く相関するとはいえず、これに直接影響を与えるものは血圧および腎機能の両因子と思われた。そこで次に、FENa, FEP に影響を与える年齢、血圧および Ccr を match した上で、LRH, NRH 間の FENa, FEP を比較検討した結果、FENa, FEP はいずれも LRH で有意に低い所見がえられた (Fig. 12)。つまり、本症患者の PRA は腎尿細管の Na 再吸収と密接に関連し、とくに LRH では年齢、血圧、Ccr とは無関係に、近位を含む腎尿細管の Na 再吸収が NRH より増大しているものと考えられた。加えて、LRH は正常血圧群 (NT) より血圧は高く、Ccr は低く、前述の機序からすると、FENa, FEP は NT 群より上昇すべきと考えられるが、実際には Fig. 12 のごとく両群

間で差をみない。この成績は、LRH は NRH, NT に比し腎尿細管における Na 再吸収が亢進し、pressure-natriuresis の作働が減弱している可能性を示唆しよう。さらに、本症患者の FENa は PV, ECFV, Nae と負に相関し (Fig. 14), とくに LRH では、FENa 低値つまり腎尿細管の Na 再吸収促進が体液, Na 量増大に大きく寄与する可能性がうかがわれる。

次に、LRH における腎尿細管 Na 再吸収亢進の機序について述べる。まず、腎尿細管の Na 再吸収に影響をおよぼすものとしては、前述の年齢、血圧、GFR 以外に、腎血流量 (RBF), filtration fraction (FF), 腎内血流分布の変動などの物理的因子や、renin-angiotensin-aldosterone 系、腎 prostaglandins (PG), kallikrein-kinin (K-K) 系および交感神経系などの神経・体液性因子が考えられる。最近 Schalekamp et al.⁵¹⁾ Pedersen et al.⁵²⁾ は、合併症を有しない本症患者の腎血行動態を renin subgroup 間で比較し、LRH は NRH, NT に比し、GFR に差はないが腎血管抵抗 (RVR) および FF が高く、RBF は低値を示すと報告している。一方、Case et al.⁵³⁾ は renal cortical blood flow (RCBF) を xenon の washout 法で測定し、LRH は年齢、血圧、GFR を match した NRH, NT より RCBF が低く RVR は高い、腎動脈造影による中小動脈の病変は LRH, NRH 間で差がないと述べ、LRH の RCBF 減少、RVR 増大は腎血管の器質的変化より、むしろ R-AT、交感神経系、腎 PG、腎 K-K 系など RVR を左右する因子の異常、特に後 2 者の活性低下による腎血管の拡張障害が関与する可能性を指摘した。これら諸家の報告に著者らの成績を併せ考えると、LRH では RBF, RCBF が減少、RVR, FF は増大し、ために腎尿細管周囲毛細血管内静水圧の低下、oncotic pressure の上昇などを生じ、近位を含む腎尿細管の Na, 水の再吸収が増え、体液, Na 量が比較的高値に維持されると推測される。他方、腎における Na 調節の病態を神経、体液性因子の面から考えると、R-AT および交感神経系の作働は腎血管を収縮、RVR を増大、RBF を低下、FF を上昇せしめ、その結果尿中 Na 排泄量が減少するといわれる。^{54,55)}我々も同様の所見を認め、その成績は既に報告した。³⁸⁾しかし、教室の報告^{56,57)}を含め、LRH の R-AT 系や交感神経機能は抑制されているとする見解が多く、⁵⁸⁻⁶⁰⁾LRH の FENa, FEP 低下に R-AT、交感神経系の機能亢進が関与している可能性は逆に少ない。一方、これには反論⁶¹⁾も少なくないが、LRH の成因を未知の mineralocorticoid excess に求めるもの^{62,63)}がある。そこで著者らは、腎における mineralocorticoid 効

果の指標として、尿中 Na/K 比およびチオ硫酸 Na 負荷時の腎 K 排泄率 (FEK) を測定し、これを LRH, NRH 間で対比した。しかし、尿中 Na/K 比、FEK には、いずれも両群間で明らかな差異を見出しえず (Fig. 14), 少なくとも腎における K 代謝の面からは LRH の病態、成因に mineralocorticoid excess が関与すると根拠は得られなかった。

最後に、本症患者の自由水の代謝について述べる。体表面積 1 m² 当りの飲水量 400 ml 下の自由水排泄率 (FEW) を LRH, NRH 間で比較すると、FEW は後者に比し前者が低値の傾向を示した (Fig. 13)。そして自由水排泄に重要な役割を演ずる血漿 vasopressin (ADH) level はむしろ LRH で低く、⁶⁴⁾LRH の自由水排泄低下に ADH が一義的な役割を果たしているとは考え難い。一方、前述したごとく、LRH の FEP は NRH のそれより低く、LRH の FEW 低下の一因には、むしろ近位尿細管の Na 再吸収亢進に基因する希釈部尿細管への容量負荷の減少が関与する可能性が推測される。

4.2 自然降圧と体液量、体内 Na 量および腎 Na 排泄率の変動

軽症ないしは中等症の本症患者の過半数は入院安静のみで降圧し、中には血圧が正常化する症例も少なくない。しかし、この際の降圧の機序や体液量の変動を検討した報告は極めて少ない。そこで著者らは、入院安静のみによる降圧 (自然降圧) 前後の体液、Na 量の変化を腎 Na 排泄率変動との関連下に検索し、併せて自然降圧後の血圧維持に体液、Na 平衡がいかに関与するかを検討した。

2 週間の入院安静により MAP が 5 mmHg 以上下降した例では、降圧後いずれも有意に PV, ECFV, Nae は増加、FENa, FEP は減少した (Fig. 16)。ただし、Ccr には有意の変動をみない。すなわち、自然降圧時には近位を含む腎尿細管の Na 再吸収が増大し、その結果、体液、Na 量が増加するものと考えられ、これには GFR がさしたる役割を果たさないものと思われた。自然降圧の機序については、既に我々が交感神経の緊張緩和が一義的であろうことを報告した^{55,66)}それ故、自然降圧時の諸量変動には交感神経緊張緩和が関与する可能性が推測される。しかし、腎の交感神経を除神経すると尿細管の Na 再吸収は低下し、尿中への水、Na 排泄は増加するといわれる。⁶⁷⁻⁶⁹⁾さらに、交感神経の作働^{54,55)}や noradrenaline の投与³⁸⁾は FENa, FEP を減少させる故、交感神経緊張緩和が自然降圧時の FENa, FEP 低下の直接因とは考え難い。むしろ、血圧低下そのものによる pressure natriuresis の軽減を推定する方が無理

はない。

他方, 自然降圧後には, 本症患者全体で PV, ECFV, Nae は MAP と有意に正相関した (Fig. 17). このことは, 交感神経の緊張が緩和した状況下では, 本症患者の血圧維持に volume factor がかなり重要な役割を果たすことを示唆しよう. Dustan et al.³⁶⁾が, 降圧治療前に逆相関を示す拡張期血圧値と PV が, 交感神経遮断剤投与後は一転して正相関となることを指摘し, その機序に, 交感神経抑制による vasoconstrictive factor の減弱をあげ, 二次的な結果として volume factor の関与が増大する可能性を推測している. 著者らの自然降圧前後にみる体液, Na 量と MAP の関係も, 彼らの成績と軌を一にするものと考えられるが, この機序に関しては今後さらに詳細な検討を要しよう. なお, 自然降圧後の体液, Na 量と血圧の関係を若, 中, 老年群, および LRH, NRH それぞれで検討すると, 中, 老年群の PV, ECFV, Nae は MAP と有意な正相関ないしはその傾向を示したが, 若年群ではかかる相関を認めなかった (Fig. 18). そして, LRH, NRH の PV, ECFV, Nae はいずれも MAP と正相関ないしは同様の傾向を示し, その程度は LRH でより緊密であった (Fig. 19). 従って, 入院安静により交感神経の緊張が緩和した時期には, 本症の昇圧維持に与る体液, Na 平衡の役割は増大し, その程度は若年, NRH に比し, 中, 老年および LRH でより大きいと考えられた. この結果, とくに体液量, 体内 Na 量と血圧との関係を論ずるには, 年齢, 病態, 食餌, 安静度などを充分考慮した検討が必要であることが明示された.

5 結 語

本態性高血圧症の病因, 病態生理に与る体液, Na 代謝の役割と, その機序を明らかにすべく, 合併症を有しない本症患者 210 例を対象とし, 血漿量 (PV), 細胞外液量 (ECFV), 総交換性 (Nae) 並びに Na 排泄率 (FENa), 無機燐排泄率 (FEP) を測定. これらを年齢, 重症度, 血圧, 血漿 renin 活性 (PRA) などとの関連下に検討し, 以下の成績をえた.

1) PV, ECFV, Nae を若年 (39 歳以下), 中年 (40~59 歳), 老年 (60 歳以上) の 3 群で対比すると, PV は中, 老年群に比し若年群で有意に低く, ECFV, Nae にも同様傾向をみた.

2) PV, ECFV, Nae は, Veterans Administration (VA) 基準による高血圧総合重症度 (total score) 0~3 の極く軽症例は score が 4~7 および 8 以上の軽・中等症以上に比し, また, 眼底 score 0 の群は

1 以上の群に比し, いずれも低値またはその傾向を示した.

3) 入院直後, 常食下における本症患者の PV, ECFV, Nae は, 同時測定 of 平均血圧 (MAP) と有意に負に相関し, この相関は若, 中年患者および正 renin 患者 (NRH) で明らかであるが, 老年および低 renin 患者 (LRH) ではかかる相関をみない.

4) 本症患者の PV, ECFV, Nae は臥位 PRA の対数値 (log PRA) と有意に逆相関し, さらに, LRH, NRH および high renin 本症患者 (HRH) の 3 群間ではいずれも LRH が最も高く NRH, HRH の順に低値となり, 各群間に有意な差異を認めた.

5) FENa, FEP は, いずれも有意に, 年齢, VA total score および MAP と正に, 内因性 creatinine clearance (Ccr) と負に相関した.

6) FENa は log PRA と正相関し, さらに, LRH の FENa, FEP は年齢, MAP, Ccr を match した NRH のそれらに比して明らかな低値を示した. また, 腎の自由水排泄率は NRH より LRH で低値の傾向を示した. なお, 腎における mineralocorticoid 作用の指標である尿中 Na/K 比およびチオ硫酸ソーダ負荷 K 排泄率には LRH, NRH 間で差を認めない.

7) 本症患者の ECFV, Nae は, FENa と有意に逆相関した.

8) 2 週間の入院安静による降圧 (自然降圧) に伴い, PV, ECFV, Nae は増加, FENa, FEP は減少し, その変化はいずれも有意であったが, Ccr 値は明らかな変化を認めなかった.

9) 自然降圧後の PV, ECFV, Nae は同時測定 of MAP と有意に正相関し, この関係は中, 老年群および LRH で顕著であった.

以上の成績から, 本症患者の体液量, 体内 Na 量は, 中年以後, 中等症, かつ PRA 低値例ほど大で, その機序に近位を含む腎尿細管の Na 再吸収亢進すなわち pressure natriuresis mechanism の減弱が関与する可能性が示唆された. さらに, 自然降圧後の病態を併せ考えると, 本症, 殊に中, 老年者および LRH における昇圧維持機構に体液量, 体内 Na 量増大が極めて重要な役割をはたしていると推測された.

「本研究の一部は厚生省循環器病研究委託費 (53 指-1) によった。」

REFERENCES

1. Dahl, L. K. and Love, R. A.: Etiological role of

- sodium chloride intake in essential hypertension in humans. *J. A. M. A.* **164**, 397-400 (1957).
2. Prior, I. A. M., Evans, J. G., Harvey, H. P. B., Davidson, F. and Lindsey, M.: Sodium intake and blood pressure in two polynesian population. *N. Engl. J. Med.* **279**, 515-520 (1971).
 3. 佐々木直亮: 疫学面よりみた食塩と高血圧. *最新医学* **26**, 2270-2279 (1971).
 4. Parijs, J., Joosens, J. V., Linden, L. V., Versterken, G. and Amery, A. K. P. C.: Moderate sodium restriction and diuretics in the treatment of hypertension. *Am. Heart J.* **85**, 22-34 (1973).
 5. Perera, G. A. and Blood, D. W.: The relationship of sodium chloride to hypertension. *J. Clin. Invest.* **26**, 1109-1118 (1947).
 6. Jose, A., Crout, J. R. and Kaplan, N. M.: Role of plasma volume, blood pressure and sympathetic nervous system. *Ann. Intern. Med.* **72**, 9-16 (1970).
 7. Woods, J. M., Liddle, G. N., Staut, E. G., Micckelakis, A. M. and Brill, B. A.: Effect of an adrenal inhibition in hypertensive patients with suppressed renin. *Arch. Intern. Med.* **123**, 366-370 (1969).
 8. Melby, J. C., Dale, S. L. and Wilson, T. E.: 18-hydroxy-deoxycorticosterone in human hypertension. *Circ. Res.* **28-29 (Suppl. 2)**, II-143-II-152 (1971).
 9. Brown, J. J., Ferris, J. B., Fraser, R., Lever, A. F., Love, D. R., Robertson, J. I. S. and Wilson, A.: Apparently isolated excess deoxycorticosterone in hypertension. A variant of the mineralocorticoid excess syndrome. *Lancet* **2**, 243-247 (1972).
 10. Dustan, H. P., Bravo, E. L. and Tarazi, R. C.: Volume-dependent essential and steroid hypertension. *Am. J. Cardiol.* **31**, 606-615 (1973).
 11. Laragh, J. H.: Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension: The use of renin and aldosterone profiles. *Am. J. Med.* **55**, 261-274 (1973).
 12. Level, M., Schalekamp, M. A. H., Beevers, D. G., Brown, J. J., Davies, D. L., Fraser, R., Kremer, D., Lever, A. F., Morton, J. J., Robertson, J. I. S., Tree, M. and Wilson, A.: Sodium and the renin-angiotensin system in essential hypertension and mineralocorticoid excess. *Lancet* **2**, 308-309 (1974).
 13. Schalekamp, M. A. H., Level, M., Beevers, D. G., Fraser, R., Kolsters, G. and Birkenhäger, W. H.: Body fluid volume in low-renin hypertension. *Lancet* **2**, 310-311 (1974).
 14. Bauer, J. H. and Brooks, C. S.: Volume studies in men with mild to moderate hypertension. *Am. J. Cardiol.* **44**, 1163-1170 (1979).
 15. 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).
 16. 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).
 17. Nobel, R. P. and Gregersen, M. I.: Blood volume in clinical shock. I. Mixing time and disappearance rate of F 1824 in normal subjects and in patients in shock; Determination of plasma volume in man from 10-minute sample. *J. Clin. Invest.* **25**, 158-171 (1946).
 18. Tarazi, R. C., Dustan, H. P., Frohlich, E. D., Gifford, R. W. 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).
 19. Kaltreider, N. L., Meneely, G. R., Allen, J. R. and Bale, W. F.: Determination of the volume of the extracellular fluid volume of the body with radioactive sodium. *J. Exp. Med.* **74**, 569-590 (1941).
 20. Miller, H. and Wilson, G. M.: The measurement of exchangeable sodium in man using the isotope ^{24}Na . *Clin. Sci.* **12**, 97-111 (1953).
 21. Massry, S. G., Friedler, R. M. and Coburn, J. M.: Excretion of phosphate and calcium, physiology of their renal handling and relation to clinical medicine. *Arch. Intern. Med.* **131**, 828-856 (1973).
 22. 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).
 23. 椎貝達夫, 富山 治, 戸村成男, 大脩群麿, 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リンの意義. *日腎誌* **17**, 440 (1975).
 24. Chaimowitz, C., Spierer, A., Leibowitz, H., Tuma, S. and Better, O. S.: Exaggerated phosphaturic response to volume expansion in patients with essential hypertension. *Clin. Sci. Mol. Med.* **49**, 207-211 (1975).

25. Chien, S., Usami, S., Simon, R. L., Mc Allister, F. F. and Gregersen, M. I.: Blood volume and age: repeated measurements on normal men after 17 years. *J. Appl. Physiol.* **21**, 583-588 (1966).
26. Tarazi, R. C., Frohlich, E. D. and Dustan, H. P.: Plasma volume in men with essential hypertension. *N. Engl. J. Med.* **278**, 762-765 (1968).
27. Edwards, K. D. G. and Whyte, H. M.: Creatinine excretion and body composition. *Clin. Sci.* **18**, 361-366 (1959).
28. Edelman, I. S., James, A. H., Brooks, L. and Moore, F. D.: Body sodium and potassium. *Metabolism* **13**, 530-538 (1954).
29. 篠原恒樹: 老年者の体内水分量. 代謝 **2**, 470-478 (1965).
30. Leeuw, P. W., Kho, T. L., Falke, H. E., Birkenhäger, W. H. and Wester, A.: Haemodynamic and endocrinological profile of essential hypertension. *Acta Med. Scand. Suppl.* **622**, (1978).
31. Julius, S., Pascual, A. V., Reilly, K., London, R. and Mich, A. A.: Abnormalities of plasma volume in borderline hypertension. *Arch. Intern. Med.* **127**, 116-119 (1971).
32. Safar, M. E., Weiss, Y. A., Levenson, J. A., London, G. M. and Milliez, P. L.: Hemodynamic study of 85 patients with borderline hypertension. *Am. J. Cardiol.* **31**, 315-319 (1973).
33. 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).
34. Frohlich, E. D., Kozul, V. J., Tarazi, R. C. and Dustan, H. P.: Physiological comparison of labile and essential hypertension. *Circ. Res.* **26-27 (Suppl. 1)**, I-55-I-69 (1970).
35. Brown, J. J., Lever, A. F., Robertson, J. I. S. and Schalekamp, M. A. H.: Renal abnormality of essential hypertension. *Lancet* **1**, 320-323 (1974).
36. Dustan, H. P., Tarazi, R. C. and Bravo, E. L.: Dependence of arterial pressure on intravascular volume in treated hypertensive patients. *N. Engl. J. Med.* **286**, 861-866 (1972).
37. 菊池健次郎, 飯村 攻, 東海林哲郎, 坪倉登司雄, 岡田隆夫, 深山明義, 仲尾 隆, 近藤明文, 滝上善市, 宮原光夫: 本態性高血圧症における血中及び尿中 noradrenaline と血漿 renin 活性並びに水, 電解質代謝の相関. 高血圧 **2**, 44 (1979).
38. 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 systems, and water-sodium balance in essential hypertension. *Jpn. Circ. J.* **44**, 411-421 (1980).
39. Simon, A. C., Safar, M. E., Levenson, J. A., Aboras, N. E., Alexandre, J. M. and Pauleau, N. F.: Extracellular fluid volume and renal indices in essential hypertension. *Clin. Exp. Hypertension* **1**, 557-576 (1979).
40. Dunn, M. I., Tannen, R. L. and Vermont, B.: Low-renin hypertension. *Kidney Int.* **5**, 317-325 (1974).
41. Moriguchi, O., Iimura, O., Kikuchi, K., Okada, T., Shimamoto, K., Ohno, K., Kobayashi, H. and Miyahara, M.: Studies on hemodynamics, water-sodium balance, sympathetic nerve activity and their response to sodium restriction in the patients with low renin essential hypertension. *Jpn. Circ. J.* **42**, 725 (1978).
42. Weidmann, P., Hirsch, D., Beretta-Piccoli, C., Reubi, F. C. and Ziegler, W. H.: Interrelationships among blood pressure, blood volume, plasma renin activity and urinary catecholamines in benign essential hypertension. *Am. J. Med.* **62**, 209-218 (1977).
43. Epstein, M. and Hollenberg, N. K.: Age as a determinant of renal sodium conservation in normal man. *J. Exp. Clin. Med.* **87**, 411-417 (1976).
44. Rowe, J. W., Andres, R., Tobin, J. D., Norris, A. H. and Shock, N. W.: The effect of age on creatinine clearance in men: A cross-sectional and longitudinal study. *J. Geront.* **31**, 155-163 (1976).
45. 井上剛輔: 加齢と腎機能- *Geriat. Med.* **15**, 702-707 (1977).
46. Guyton, A. C., Coleman, T. C., Cowley, A. W. Jr., Scheel, K. W., Manning, R. D. Jr. and Norman, R. A. Jr.: Arterial pressure regulation. Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *Am. J. Med.* **52**, 584-594 (1972).
47. Shipley, R. E. and Study, R. S.: Changes in renal blood flow, extraction of inulin, glomerular filtration rate, tissue pressure and urine flow with acute alterations of renal artery blood pressure. *Am. J. Physiol.* **167**, 676-688 (1951).
48. Koch, K. M., Aynedjian, H. S. and Bank, N.: Effect of acute hypertension on sodium reabsorption by the proximal tubule. *J. Clin. Invest.*

- 47, 1696-1709 (1968).
49. Navar, L. G. and Guyton, A. C.: Circulatory physiology II: Dynamics and control of the body fluid, edited by Guyton, A. C. et al. 243 W.B. Saunders Co., Philadelphia (1975).
 50. Knox, F. G., Cuhe, J. L., Ott, C. E., Diaz-Buxo, J. A. and Marchand, G.: Regulation of glomerular filtration and proximal tubule reabsorption. *Circ. Res.* **36-37(Suppl. 1)**, I-107-I-118 (1975).
 51. Schalekamp, M. A. D. H., Birkenhäger, W. H., Zaal, G. A. Kolsters, G.: Homodynamic characteristics of low-renin hypertension. *Clin. Sci. Mol. Med.* **52**, 405-412 (1977).
 52. 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).
 53. Case, D. B., Casarella, W. J., Laragh, J. H., Fowler, 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).
 54. Mimran, A., Guoid, L., Hollenberg, N. K.: Angiotensin's role in the cardiovascular and renal response to salt restriction. *Kidney Int.* **5**, 348-355 (1974).
 55. Schrier, R. B.: Effects of adrenergic nervous system and catecholamines on systemic and renal hemodynamics, sodium and water excretion and renin secretion. *Kidney Int.* **6**, 291-306 (1974).
 56. 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).
 57. 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).
 58. Esler, E., Zweifler, A., Randall, O., Julius, S., Benett, J., Rydelek, P., Cohen, E. and De Quattro, V.: Suppression of sympathetic nervous function in low-renin essential hypertension. *Lancet* **2**, 115-118 (1976).
 59. De Quattro, V., Campese, V., Miura, Y. and Meijer, D.: Increased plasma catecholamines in high renin hypertension. *Am. J. Cardiol.* **38**, 801-804 (1976).
 60. Crane, M. G., Harris, J. J. and Jahns, V. J.: Hyporeninemic hypertension. *Am. J. Med.* **52**, 457-466 (1972).
 61. Messeli, F. H., Kuchel, O., Nowaczynski, W., Seth, K., Honda, M., Kubo, S., Boucher, R., Tolis, G. and Genest, J.: Mineralocorticoid secretion in essential hypertension with normal and low plasma renin activity. *Circulation* **53**, 406-410 (1976).
 62. Spark, R. F. and Melby, J. C.: Hypertension and low renin activity: presumptive evidence for mineralocorticoid excess. *Ann. Intern. Med.* **75**, 831-836 (1971).
 63. Sennett, J. A., Brown, R. D., Island, D. P., Yarbo, L. R., Watson, J. T., Slaton, P. E., Hollifield, J. W. and Liddle, G. W.: Evidence for a new mineralocorticoid in patients with low-renin essential hypertension. *Circ. Res.* **36-37(Suppl. 1)**, I-2-I-9 (1975).
 64. 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).
 65. 宮原光夫, 飯村 攻, 森口修身, 菊池健次郎, 小林祐彦, 東海林哲郎, 岡田隆夫, 吉田茂夫, 深山明義, 大野克幸: 本態性高血圧症における交感神経機能——尿中 catecholamine 及び血清 DBH の変動から. *日内会誌* **66**, 1100 (1977).
 66. 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).
 67. Bello-Reuss, E., Pastoriáza-Munoz, E. and Colindres, R. E.: Acute unilateral renal denervation in rats with extracellular volume expansion. *Am. J. Physiol.* **232**, F26-F32 (1977).
 68. Di Bona, G. F.: Neurogenic regulation of renal tubular sodium reabsorption. *Am. J. Physiol.* **233**, F73-F81 (1977).
 69. Tacks, L., Bencsath, P. and Szalay, L.: Decreased proximal tubular transport capacity after renal sympathectomy. *Proc. 7th Intern. Congr. Nephrol.* 533-538 (1978).

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 菊池健次郎