

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

森口修身 藤瀬幸保

札幌医科大学第二内科講座 (主任 宮原教授)

Studies on the Renin Angiotensin System in Essential Hypertension  
With Special Reference to the Effect of Age  
and Long-term Salt Restriction

Osami MORIGUCHI and Yukiyasu FUJISE

*Department of Internal Medicine (Section 2), Sapporo Medical College  
(Chief: Prof. M. Miyahara)*

Summary

The initial purpose of this study is to classify high, normal and low renin essential hypertension, based on plasma renin activity (PRA) in supine or upright positions in different age groups. The second is to investigate the effect of long-term (4 weeks) sodium restriction (35 mEq/day) with constant intake of potassium (75 mEq/day) on the renin-angiotensin system, electrolytes and pressor response to angiotensin II (AT-II) in essential hypertensive patients. The study was performed on 78 normotensive subjects and 142 patients with essential hypertension. The results obtained were as follows.

1) PRA in supine and upright position in 34 young (below 30 years), 35 middle (30-59 years), and 9 old (over 60 years) normotensive subjects were  $1.54 \pm 0.12$  ( $m \pm SE$ ) and  $4.24 \pm 0.59$ ,  $1.17 \pm 0.13$  and  $2.88 \pm 0.36$ ,  $0.52 \pm 0.08$  and  $1.46 \pm 0.25$  ng/mℓ/hr, respectively. Thus, PRA was lower in the older subjects, and a significantly negative correlation was found between PRA and age. PRA in supine and upright position in 18 young, 102 middle and 22 old hypertensive patients were  $1.69 \pm 0.22$  and  $3.99 \pm 0.51$ ,  $0.84 \pm 0.14$  and  $1.77 \pm 0.23$ ,  $0.47 \pm 0.11$  and  $0.86 \pm 0.19$  ng/mℓ/hr, respectively. And a significantly negative correlation was found between PRA and age, as observed in normotensive subjects.

2) A classification of high, normal and low renin essential hypertension was made based on the age of the patients, and their incidences were 4.9 per cent, 63.4 per cent and 26.1 per cent, respectively. The remaining 5.6 per cent was undetermined by our classification.

3) The effect of long-term (4 weeks) sodium restriction.

a) PRA increased significantly after one week of sodium restriction, and it did not show a significant change thereafter.

b) PRA was significantly lower in the patients whose mean arterial pressure was reduced over 10 mmHg than in the patients in whom the pressure reduction was less than 10 mmHg.

c) A significantly negative correlation was found between basal PRA or PRA responsiveness (the degree of PRA increase following upright position) and the changes of mean arterial pressure after four weeks of sodium restriction.

d) Serum potassium concentration significantly increased, while serum sodium concentration did not change significantly during sodium restriction.

e) A blood pressure fall following sodium restriction was associated with a reduction of pressor response to angiotensin II ( $0.015 \mu\text{g/kg/min}$ ). No correlation was found between the degree of reduction and that of blood pressure fall. A significant positive correlation, however, was found between the pressor response and mean arterial pressure. This pressor response seems to be negatively correlated with the supine or upright PRA.

f) Plasma angiotensinase activity increased significantly after one week of sodium restriction, and it did not change significantly thereafter. This change seems to be correlated with the reduction of pressor response to anigotensin II.

## 緒 言

本態性高血圧症の成因, 病態は, 体質遺伝の他に神経性, 体液性, 腎性, 血管性因子などの多数因子の複雑な関与が考えられる。

このうち, Renin-Angiotensin 系 (以下 R-AT 系) については, 本症患者の一部で血漿 Renin 活性 (以下 PRA) が高値あるいは低値を示すことが知られて以来, 近年一層の関心が高まっている。例えば, Laragh ら<sup>1)</sup> は原因疾患の如何にかかわらず, 高 Renin 性高血圧は主に細動脈の収縮に基づき, これに対して, 低 Renin 性高血圧は主に細胞外液量や総交換性 Na の増加による動脈系容量の増加, 正常 Renin 性高血圧はその中間型であると述べている。又, Luetscher ら<sup>2)</sup> は computer simulation を用いたモデル実験から, 高血圧を 1) 総交換性 Na 又は循環血漿量の増加, 交感神経機能低下の特徴を持つ低 Renin, 2) 循環血漿量の減少ないし不変, 心拍出量の増加ないし不変, 交感神経機能亢進又はカテコールアミン増加の特徴を持つ高 Renin の 2 群に分け, この病態は本態性高血圧症においてもみられ, 体液量と R-AT 系はその相互関連下に血圧上昇に寄与しているという。

ところで, 従来高血圧症に食塩制限を行なうと, 総交換性 Na の減少<sup>3,4)</sup>, あるいは血漿量, 血液量, 組織間液量の減少<sup>5,6)</sup> が起り, これが末梢血管抵抗の減少を介して血圧低下をきたすと考えられてきた。又, 本態性高血圧症では昇圧物質に対する血管反応性の亢進が認められているが<sup>7-14)</sup>, これが食塩制限によって低下することも報告されている<sup>13-17)</sup>。ただし, 食塩制限によるこうした諸変化についての検討はいずれも短期間の観察であり, 1 週間以上にならないうちで検討したものは極めて少ない<sup>2,18)</sup>。

著者らは, まず本症患者の PRA を加令との関係から検討し, 次いで 4 週間の長期食塩制限による降圧を R-AT 系と電解質の面から検討し, 若干の新知見を得たのでここに報告する。

## 対象ならびに方法

### 1: 本態性高血圧症 (以下本症) 患者の PRA

対象は当科入院の本症患者, 男子 99, 女子 43, 計 142 例, 年齢 16~75 歳 (平均 46.3 歳) である。降圧剤及び PRA に影響を与える可能性のある薬剤を使用中の患者は, 検査前少くとも 2 週間以上服用を中止した。この間常食を摂取せしめ, 食塩量は 1 日 12~15 g である。PRA 測定用の採

血は, およそ 10 時間の臥床安静, 絶飲, 絶食の後, 午前 7 時, 次いで 2 時間立位歩行後 (以下立位) に, 肘静脈より採血した。なお, 79 例では尿中 Na 排泄量を測定し, 臥位及び立位時 PRA との関係を検討した。又, 71 例に 3 日間の食塩制限 (Na: 35 mEq/日以下, K: 75 mEq/日) を行い, その前後で臥位及び立位時の PRA を測定した。

正常対照は当科入院の心, 腎, 肝, 内分泌疾患のない男子 53, 女子 25, 計 78 例, 年齢は 17~77 歳 (平均 35.4 歳) である。うち, 15 例には患者と同様に 3 日間の食塩制限前後で PRA を測定した。

PRA の測定は Haber ら<sup>19)</sup> の radioimmunoassay 法により, ミドリ十字社 Kit を使用した。血液 1 ml につき EDTA-2Na 1 mg を含有する氷冷試験管に血液 8~10 ml を入れ, 直ちに 3,000 r.p.m で 10 分間 4°C 以下で遠心し血漿を分離する。分離した血漿は 1 ml づつ小分けし, 測定時迄 -20°C に冷凍保存した。試薬の作製及び測定手技は Kit 添付の方法に準じた。但し, 酵素阻止剤は 6.6% 8 hydroxyquinoline sulfate 溶液 2 ml 及び dimercaprol 溶液 0.6 ml を pH 7.4 の 0.1 M Tris acetate buffer で溶解し, 全量を 100 ml として作製した。

### 2: 長期食塩制限

前記患者のうち, 男子 23, 女子 9, 計 32 例, 年齢, 25~65 歳 (平均 46.0 歳) を対象とした。入院後血圧が安定し, なお 150/90 mmHg 以上の患者に, 先に述べたと同様の食塩制限を 4 週間 (31 例), 他に 1 例のみ 3 週間行った。この間, 連日尿中 Na 排泄量を測定し, これが 1 日 65 mEq 未満で制限が間違いなく行なわれていることを確認した。血圧は 1 日 2~3 回測定し, 制限前 1 週間の血圧値の平均を前値とし, 制限後は各週の最後の 3 日間の血圧値の平均をその週の値とした。降圧効果の判定基準は, Tarazi ら<sup>20)</sup> に従い, 拡張期に脈圧の 1/3 を加えた平均血圧値の降下が 10 mmHg 以上のものを有効, 9 mmHg 以下のものを無効と判定した。

制限前及び後各週の最終日に血清 Na 濃度を全症例で, 血清 K 濃度及び臥位時の PRA を 16 例で測定し, 立位時の PRA は 15 例で測定した。第 1, 4 週には 16 例で血漿 Angiotensinase 活性 (以下血漿 ATase 活性) を, 又, 14 例で Angiotensin II (以下 AT-II) に対する昇圧反応を検討した。

血清 Na, K 及び尿中 Na 濃度の測定は炎光光度法による。

血漿 ATase 活性は, 合成 Angiotensin (Val<sup>5</sup>-Angio-

tensin: Hypertensin Ciba) を基質とし、家兎を用いた bioassay 法によった。この測定方法の詳細は、著者の一人、藤瀬<sup>21)</sup> が報告しているので省略する。

AT-II 昇圧反応は、hexamethonium 0.3 mg/kg を筋注はば 15 分後、血圧が安定した時点で合成 AT-II 0.015  $\mu$ g/kg/min を点滴静注する。AT-II 点滴前及び点滴により血圧が上昇し、且つ安定した時点の血圧値をそれぞれ前値及び後値とした。

成績

1: 対照及び患者の PRA

対照 78 例の臥位、立位時 PRA は、それぞれ  $1.26 \pm 0.09$  (M $\pm$ SE) 及び  $3.27 \pm 0.33$  ng/ml/hr である。年齢を 30 歳未満 (若年群, 34 例), 30~59 歳 (中年群, 35 例), 60 歳以上 (高年群, 9 例) の 3 群に分けると、臥位、立位時 PRA はそれぞれ若年群で  $1.54 \pm 0.12$ ,  $4.24 \pm 0.29$ , 中年群で  $1.17 \pm 0.13$ ,  $2.88 \pm 0.36$ , 高年群で  $0.52 \pm 0.08$ ,  $1.46 \pm 0.25$  ng/ml/hr の値を示した。そして、臥位の 3 群間で若年程有意に高値、立位では、若年群は高年群に比し有意に高値、中

年群に比しては高値の傾向、又、中年群は高年群に比して有意に高値を示し (Fig. 1), 年齢と PRA の間に有意の負の相関を認めた (Fig. 2)。

次に PRA の正常値であるが、正常域を M $\pm$ 2SD から求めると、多数例で PRA が 0 に近く分布するため M-2SD が負値となる。それ故、全症例の 95% を含む範囲をもつ

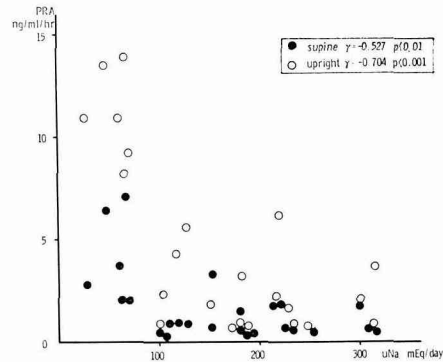


Fig. 3 Correlation between PRA and urinary sodium excretion (uNa) in normotensive subjects on control or low salt diet.

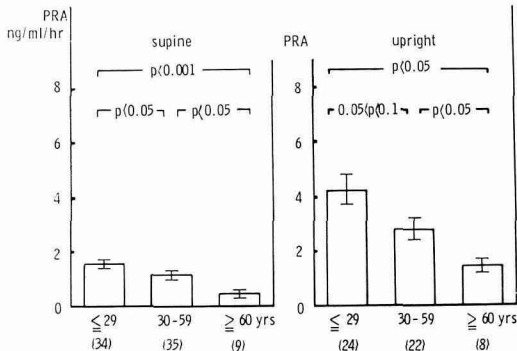


Fig. 1 Plasma renin activity (PRA) and age in normotensive subjects on control diet. mean  $\pm$  SE ( ) No of cases

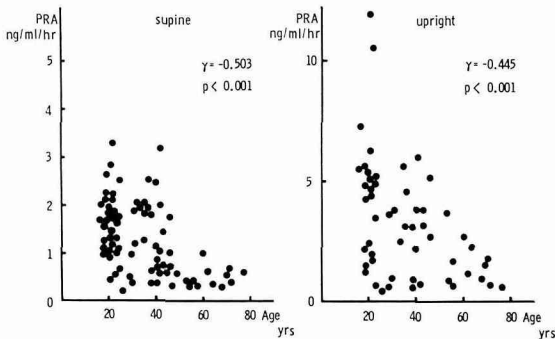


Fig. 2 Correlation between PRA and age in normotensive subjects on control diet.

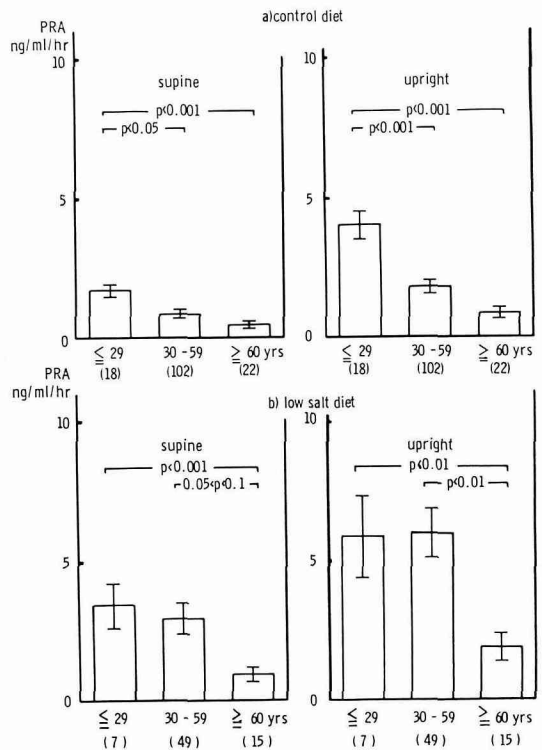


Fig. 4 PRA and age in essential hypertensive patients. mean  $\pm$  SE ( ) No of cases

て正常域とした。こうして得た PRA 正常値を年代別にみると、臥位及び立位時 PRA はそれぞれ若年群で 0.30~2.80, 0.60~10.50, 中年群で 0.30~2.50, 0.60~6.00, 高年群で 0.30~1.00, 0.60~2.70 ng/ml/hr であった。

対照 15 例で行った食塩制限 3 日後の臥位、立位時 PRA は、それぞれ  $4.76 \pm 0.91$ ,  $10.09 \pm 0.77$  ng/ml/hr である。次に、PRA と尿中 Na 排泄量の関係であるが、常食下では尿中 Na 排泄量は 100~400 mEq/日の範囲に分布し、この間の PRA と一定の相関はない。しかし、制限時 (Na 排泄量 100 mEq/日以下) を加えて相関をみると有意の逆相関を示す (Fig. 3)。

患者 142 例の臥位、立位時 PRA は、それぞれ  $0.99 \pm 0.11$ ,  $1.93 \pm 0.19$  ng/ml/hr で、その平均値は対照のそれぞれ 79%, 59% であった。他方、71 例で行った食塩制限後には、それぞれ  $2.62 \pm 0.40$ ,  $5.19 \pm 0.61$  ng/ml/hr となり、対照の 55%, 51% であった。

患者の臥位、立位時 PRA を各年代群別にみると、若年

群 (18 例) ではそれぞれ  $1.69 \pm 0.22$ ,  $3.99 \pm 0.51$ , 中年群 (102 例) では  $0.84 \pm 0.14$ ,  $1.77 \pm 0.23$ , 高年群 (22 例) では  $0.47 \pm 0.11$ ,  $0.86 \pm 0.19$  ng/ml/hr であり、臥位、立位ともに若年群は、中・高年群に比し有意の高値を示した。高年群は中年群に比し低値を示すが、両者間に有意差はなかった。又、食塩制限後は、若年群 (7 例) は  $3.42 \pm 0.80$ ,  $5.85 \pm 1.46$ , 中年群 (49 例) は  $2.97 \pm 0.56$ ,  $5.94 \pm 0.80$ , 高年群 (15 例) は  $0.93 \pm 0.21$ ,  $1.89 \pm 0.53$  ng/ml/hr である。すなわち、若年群は臥位、立位ともに高年群に比して有意に高値であり、又、中年群も高年群に比し立位で有意に高値、臥位では高値の傾向を示した (Fig. 4)。そして、PRA と年齢の間には常食臥位では一定の関係はみられないが、常食立位及び食塩制限後の臥位、立位ではいずれも両者間に有意の負の相関を認めた (Fig. 5)。

次に、高、正常、低 Renin の群別について検討した。先に述べた如く、正常対照の PRA は常食下では尿中 Na 排泄量と一定の関係を示さない。同一人で尿中 Na 排泄量

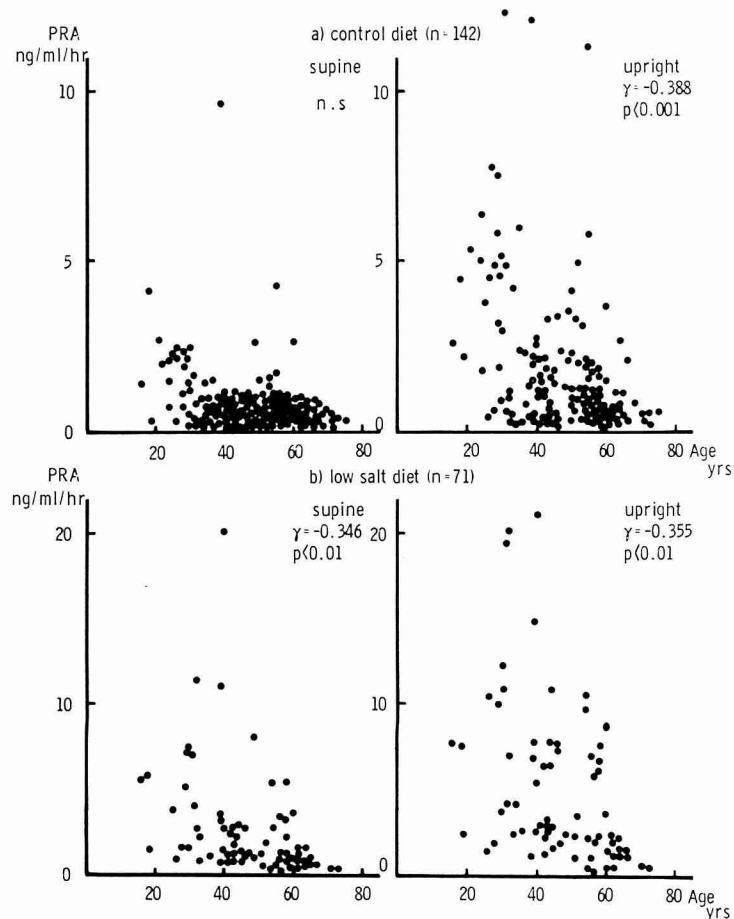


Fig. 5 Correlation between PRA and age in essential hypertensive patients.

の変化と PRA の関係をみた成績でも同様の結果が得られており<sup>22)</sup>、常食下の PRA は尿中 Na 排泄量を考慮せずに比較検討出来る。一方、PRA が加齢により低下することから、高、正常、低 Renin 群の群別を行うときには、その判定に加齢の影響が考慮されるべきである。著者らは、常食下の PRA の正常域を3年代群にそれぞれ決定したが、その下限は3群とも臥位 0.30、立位 0.60 ng/mℓ/hr であった。ところで、低 Renin の判定に臥位の PRA を用いた報告もあるが、刺激後の PRA を用いたものが多い。そこで著者らは、刺激試験として常食下の2時間立位負荷をとり、刺激後の PRA を重視する観点から、立位時 PRA が 0.60 ng/mℓ/hr 以下のものを低 Renin とし、臥位 0.30 以下、立位 0.60 以上のもは正常 Renin、前者が 0.30

以上、後者が 0.60 以下を示すものは判定保留とした。一方、高 Renin の判定基準は Crane ら<sup>23)</sup>の報告に準じ、臥位、立位時 PRA がともに、もしくはいずれかが高値を示すものとした。すなわち、臥位、立位時 PRA の上限は各年代群の上限をとり、若年群でそれぞれ 2.80、10.50、中年群で 2.50、6.00、高年群で 1.00、2.70 ng/mℓ/hr であり、これ以上を示すものを高 Renin とした。

以上の基準に従って、本症患者の各年代群における各 Renin 群の頻度を算出すると Table 1 の如くであった。すなわち、その頻度は高 Renin は3群間で殆んど差がなく、低 Renin は若、中、高年群と高くなる。各 Renin 群の年齢と血圧を比較すると (Table 2)、年齢は低 Renin 群でやや高く、血圧は、高 Renin 群が収縮期血圧は正常 Renin

**Table 1** Incidence of high, normal and low renin essential hypertension in young, middle and old age group

Age yrs.	No.	high renin	normal renin	low renin	undetermind
≤ 29	18	1 ( 5.6 )	15 ( 83.2 )	1 ( 5.6 )	1 ( 5.6 )
30 - 59	102	5 ( 4.9 )	66 ( 64.7 )	26 ( 25.5 )	5 ( 4.9 )
≥ 60	22	1 ( 4.5 )	9 ( 40.9 )	10 ( 45.5 )	2 ( 9.1 )
total	142	7 ( 4.9 )	90 ( 63.4 )	37 ( 26.1 )	8 ( 5.6 )

( ) %

**Table 2** A comparison of age and blood pressure (mean ± SE) among high, normal and low renin essential hypertension

	high renin ( 7 )	normal renin (90)	low renin ( 37 )
Age yrs.	44.1 ± 5.9	44.5 ± 1.3	52.1 ± 1.9
systolic pressure mmHg	177.0 ± 16.8	153.5 ± 2.8	159.3 ± 4.0
diastolic pressure mmHg	103.7 ± 5.7	91.6 ± 1.6	91.1 ± 3.2

( ) No of cases

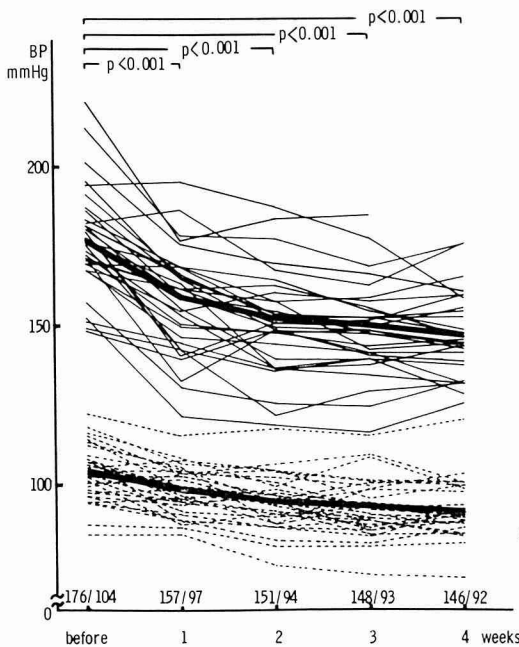


Fig. 6 Changes of blood pressure following four-weeks sodium restriction.

— systolic blood pressure  
..... diastolic blood pressure

群に比して有意の高値を、又、拡張期圧は正常、低 Renin 群に比して高値の傾向を示し、正常と低 Renin 群は収縮期圧、拡張期圧ともほぼ同値を示した。

2: 長期食塩制限

i) 血圧変化

32 例全例の食塩制限による血圧の経過は Fig. 6 に示す如くである。すなわち、食塩制限により 2 週後より血圧の低下する例も若干あるが、概して 1 週で降圧し、2 週後には軽度ながら更に低下する。それ以後はほぼ同値、軽度下降又は上昇を示し、平均値では僅かながら低下を示す。そして、各週の降圧値の平均は 1, 2, 3, 4 週それぞれ収縮期圧 19, 25, 28, 30 mmHg, 拡張期圧 7, 10, 11, 12 mmHg であった。又、4 週後の有効降圧例は 29 例 (93.5%) に及び、このうち 150/90 mmHg 以下の正常血圧値を示したものは 10 例 (32.3%) である。

ii) PRA の変化

16 例で測定した、食塩制限前及び後の各週の臥位及び立位時 PRA を Fig. 7 上段に、又

両者の差 ( $\Delta$ PRA: PRA 反応性) を下段に示す。制限前に比して臥位、立位時ともに、又 PRA 反応性も 1 週後に有意の増加を示すが、2 週以後は 1 週とほぼ同値で、この間に有意の変化を認めない。

iii) 降圧と PRA

食塩制限前及び後各週の平均血圧値は、その時点の PRA 反応性との間に一定の相関を認めなかったが、臥位又は立位時 PRA との間にいずれも弱いながら有意の負の相関を認めた (Fig. 8)。

血圧下降度が最も強い 1 週で、有効な降圧を示した 10 例 (降圧群) としからざる 6 例 (非降圧群) で、制限前及び後 1 週の PRA を比較すると、臥位及び立位時ともに降圧群が非降圧群に比して低値であり、特に制限後の立位時で

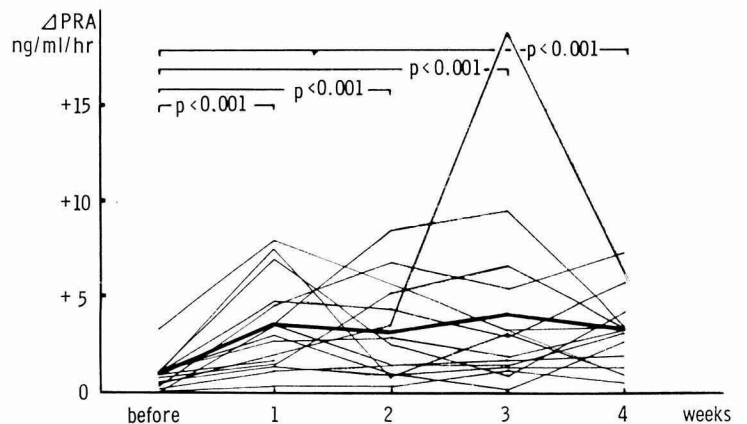
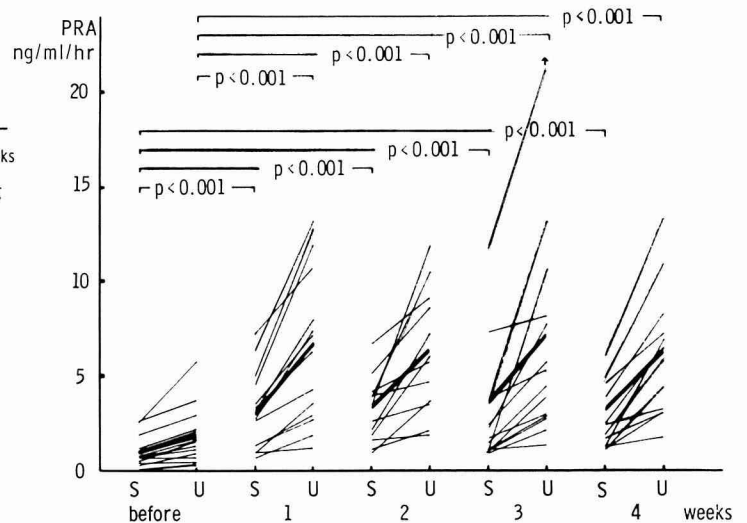


Fig. 7 Changes of PRA and its responsiveness ( $\Delta$ PRA) following four-weeks sodium restriction.

$\Delta$ PRA: A difference of PRA between supine and upright position

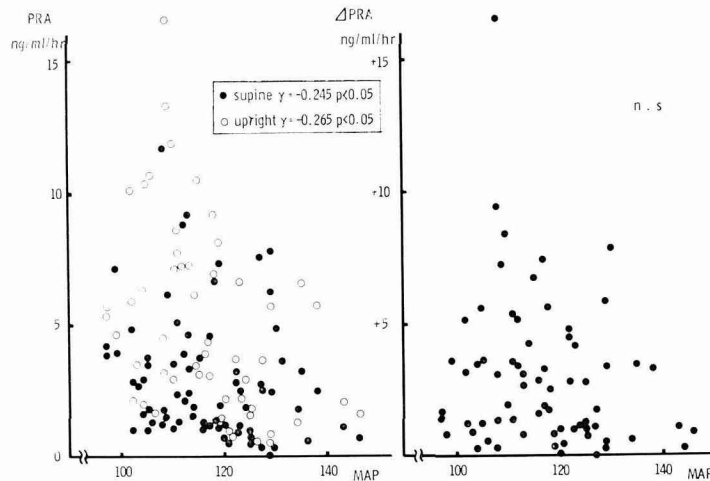


Fig. 8 Correlation between PRA or ΔPRA and mean arterial pressure (MAP) before and during sodium restriction.

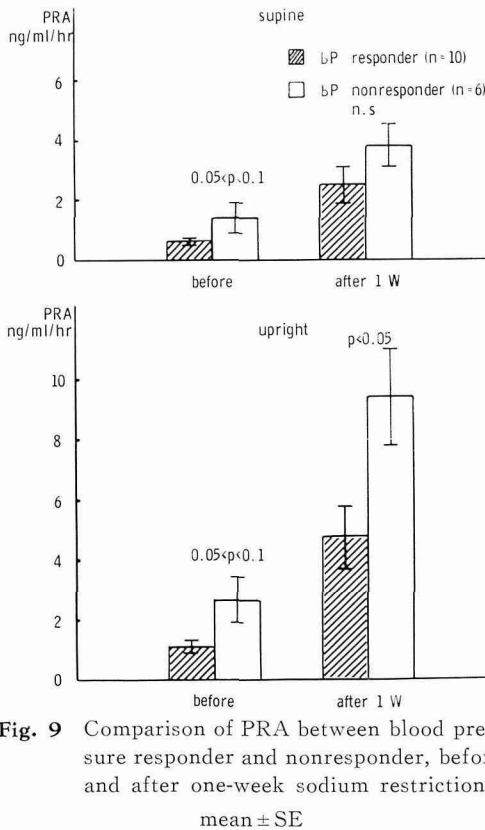


Fig. 9 Comparison of PRA between blood pressure responder and nonresponder, before and after one-week sodium restriction. mean ± SE

は有意差を示した (Fig. 9)。すなわち、食塩制限による血圧下降が著しいものは、制限前も後も PRA が低値で、この傾向は立位時でより著しい。

次に、制限前の臥、立位時 PRA ならびに PRA 反応性

と 4 週の降圧値 (平均血圧) との間いずれも有意の負の相関を認めた (Fig. 10)。これは、降圧群が非降圧群よりも PRA が低い成績であると共に、PRA の低い患者程降圧の強いことを示している。ただし、PRA と 1, 2, 3 週の降圧値との間には一定の関係はなかった。

iv) 食塩制限前後の血清 Na, K 濃度及び尿中 Na 排泄量

食塩制限後、血清 Na 濃度は 4 週に至る迄有意の変化を示さないが、血清 K 濃度は上昇傾向を示し、3 週でその上昇は有意であった (Fig. 11)。

尿中 Na 排泄量は制限後 1 週以内に全例とも著しく低下して 65 mEq/日以下となり、その後 4 週まではほぼ一定の値を維持した。そして、制限前及び後各週の臥位、立位時 log PRA はその時点の尿中 Na 排泄量との間に有意の負の相関を示した (Fig. 12)。

v) 食塩制限後の血漿 ATase 活性

血漿 ATase 活性は制限後 1 週で有意に上昇し、4 週後は平均値で 1 週と同値を示し、これ亦前値に比して有意に高値であった (Fig. 13)。又、制限前及び後 1, 4 週の血漿 ATase 活性とその時点の平均血圧との間に、弱いながらも有意の負の相関を認めた (Fig. 14)。

vi) 食塩制限後の AT-II 昇圧反応性

制限後 1 週の AT-II による昇圧の程度は、制限前に比して 2 例を除く全例で低下した。4 週のそれは 1 週よりも軽度上昇する例が多く、14 例中の 3 例は制限前以上の昇圧反応を示した。しかし、4 例は 1 週より低下し、平均値では 1 週との間に有意差はなく、1 週と同様制限前に比し有意の低下を示した (Fig. 15)。また制限前及び後 1, 4 週の

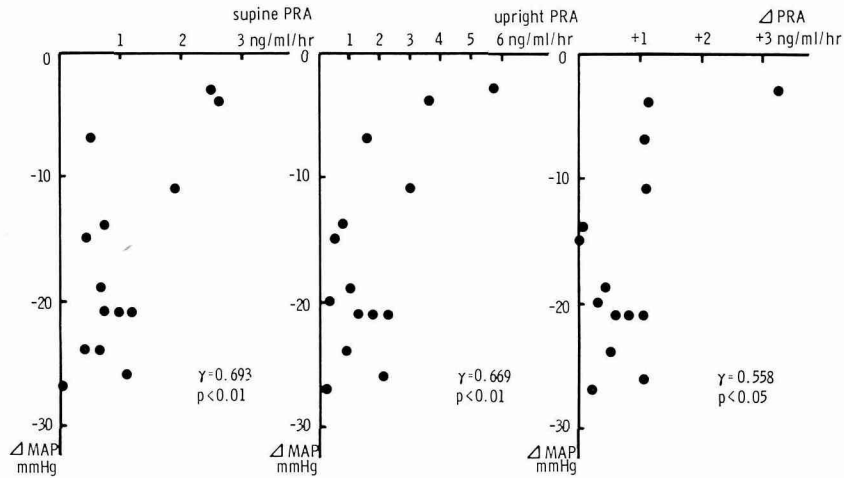


Fig. 10 Correlation between basal PRA or  $\Delta$ PRA and blood pressure reduction following four-weeks sodium restriction.

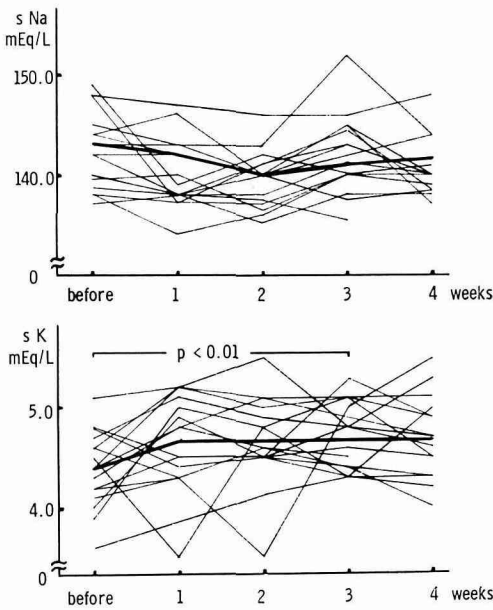


Fig. 11 Changes of serum Na and K concentration following four-weeks sodium restriction.

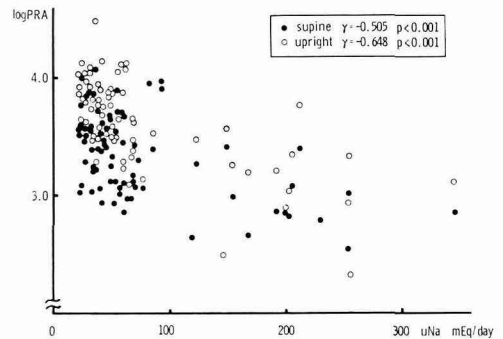


Fig. 12 Correlation between logPRA and urinary sodium excretion before and during sodium restriction.

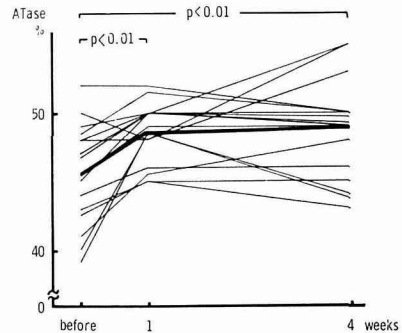


Fig. 13 Changes of plasma angiotensinase activity (ATase) following four-weeks sodium restriction.

AT-II 昇圧反応度とその時点の平均血圧との間には有意の正相関をみた (Fig. 16-a). 他方, 1, 4 週の AT-II 昇圧度の変化値と降圧値との間には一定の相関をみない (Fig. 16-b). 次に, 制限前及び後 1, 4 週の臥位, 立位時 PRA (Fig. 17-a), 血漿 ATase 活性 (Fig. 17-b) と AT-II 昇圧度はそれぞれ負の相関を認めた.



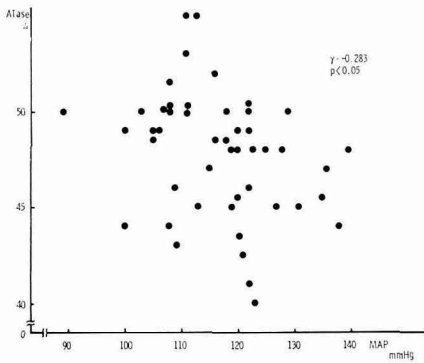


Fig. 14 Correlation between plasma ATase and MAP before and during sodium restriction.

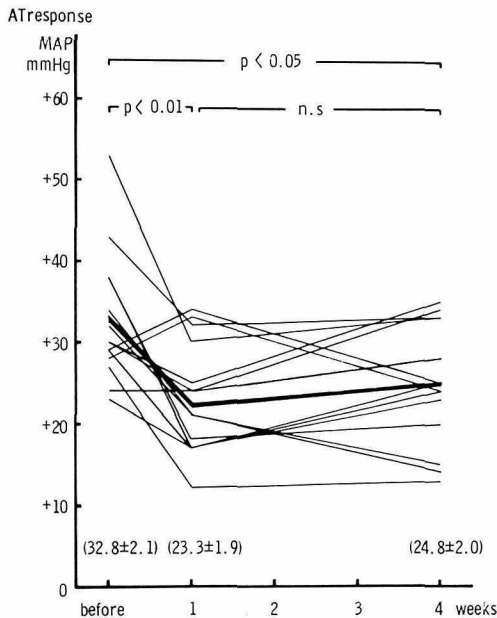


Fig. 15 Changes of pressor response to angiotensin II after four-weeks sodium restriction.  
( ) mean  $\pm$  SE

考 案

1: 加齢と PRA

PRA と加齢との関係については、正常血圧者では加齢により不変とする報告もあるが<sup>24,25)</sup>、低下するとの成績もみられる<sup>26~29)</sup>。他方、本態性高血圧症においても不変とするものがみられるが<sup>30,31)</sup>、多数例で検討した報告はいずれも加齢による低下を指摘している<sup>25,28,32,33)</sup>。著者らの成績では色川ら<sup>28)</sup>の成績と同様、本症患者のみならず対照においても高年群になるに従って PRA は低下し、PRA

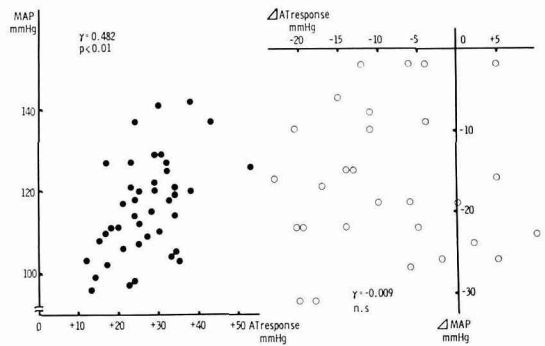


Fig. 16-a Correlation between basal MAP and pressor response to angiotensin II before and during sodium restriction.

Fig. 16-b Correlation between changes of MAP and those of pressor response to angiotensin II after sodium restriction.

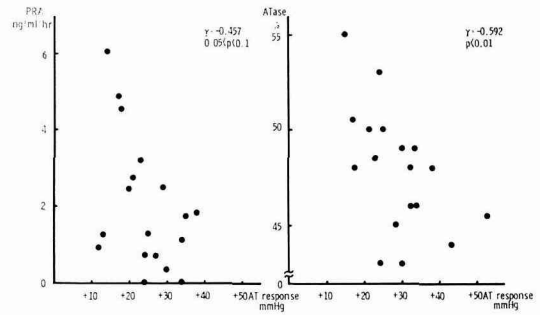


Fig. 17-a Correlation between pressor responsiveness to angiotensin II and supine PRA before and during sodium restriction.

Fig. 17-b Correlation between pressor responsiveness to angiotensin II and plasma ATase before and during sodium restriction.

と年齢との間に有意の負の相関を認めている。加齢によって PRA が低下する理由は明らかにされていないが、高血圧症患者を、後に述べる様に、高、正常、低 Renin に群別するにあたって、年齢を考慮することは極めて重要であろう。

2: 本態性高血圧症における PRA

本症における PRA は正常者に比べ幅広い分布を示し、平均値では低値を示すと報告されてきた<sup>34~38)</sup>。著者らの成績でも同様に、本症患者の PRA は常食下及び食塩制限後の臥位、立位時ともに正常対照より幅広い分布を示し、平均値では正常対照の 51~79% の低値を示した。

本症患者の一部では、原発性アルドステロン症に似て Renin 分泌の抑制を示す症例があり、この低 Renin 性高

血圧は、その成因、病態などの面から正常又は高 Renin 性高血圧と区別される趨勢にある<sup>1,30,39~42)</sup>。しかし、低 Renin 性高血圧の頻度は、第一に Renin 分泌刺激試験や測定方法の違いによって異なる。Brunner ら<sup>32)</sup>は正常対照の PRA が Na 平衡の変化に伴い幅広く変動する事実から、PRA の正常域の決定には特に尿中 Na 排泄量との関係を重視すべきであることを強調した。又、彼等は尿中 Na 排泄量が 200 mEq/日以上の状態では nomogram 上に正常域の下限を設定することは困難であり、尿中 Na 排泄量を減少させる刺激試験により各 Renin 群を群別すべきであるとしている。これに対して、色川ら<sup>22)</sup>は尿中 Na 排泄量が 180 mEq/日以上の状態では、同一患者の臥位時 PRA は尿中 Na 排泄量の影響を殆んど受けないことを指摘し、この条件下で PRA の正常域は尿中 Na 排泄量を考慮しなくてもよいとしている。著者らの成績では、常食下の尿中 Na 排泄量は 100~400 mEq/日の範囲に分布し、対照 PRA との間で一定の相関を示さなかった。従って、著者らは尿中 Na 排泄量とは無関係に、常食下の PRA をもって正常域を決定した。それによると、低 Renin 群の頻度は 26.1% (Table 1) であり、安静時 PRA で分類した色川ら<sup>28)</sup> (23.5%)、金子<sup>43)</sup> (27.1%) などの本邦の報告例にはほぼ一致する。ただし、同一患者に異なった刺激試験を行なうと PRA の反応は必ずしも同一でないことや<sup>44)</sup>、同一患者でも時期を異にして測定すると、低 Renin であった症例のうちおよそ 25% が正常 Renin になることなどが指摘されており<sup>23)</sup>、判定基準については今後こうした面からの検討が必要と考えられる。

一方、PRA の正常域上限は年齢で異なる為、著者らは若、中、高年群それぞれに高 Renin の基準を設定したところ、全体での頻度は 4.9% となり、従来 4~16% とされた報告<sup>24,32,43,45)</sup>のうちでは Tuck ら<sup>24)</sup>のそれ (4.0%) と同程度の低頻度を示した。正常血圧者の PRA の上限は年齢によって異なるにかかわらず、高 Renin の頻度を年代別に検討した報告は、現在の所みられない。その頻度が報告によって異なるのは、一つには対象患者群の年齢構成の差異に基づくものと推定される。

本症患者の PRA と血圧については、高 Renin 群の拡張期血圧が正常及び低 Renin 群のそれに比し高値を示し<sup>32,43)</sup>、正常 Renin 群と低 Renin 群の間には差がないとする報告がある<sup>32,43,46,47)</sup>。しかし、低 Renin 群の血圧が収縮期血圧、拡張期血圧ともに正常 Renin 群のそれに比して高値を示すとの成績もみられている<sup>48)</sup>。著者らの検討では、正常—低 Renin 群間には明らかな差がなく、高 Renin 群の血圧は収縮期血圧、拡張期血圧ともに他群に比して高く、収縮期血圧は正常 Renin 群との間に有意差を認めた。こうした成績の

違いは、対象患者の年齢構成と共にその高血圧重症度の相違などが関係しているものと考えられる。

### 3: 長期食塩制限とその効果

厳重な食塩制限によって血圧が下降することは古くから知られている。しかし、これに関する諸報告では、降圧を得る為の制限はかなり厳しい。例えば、Corcoran ら<sup>49)</sup>は 300~400 mg の Na 摂取量 (食塩 0.8~1.0 g) では降圧例は少ないが、200 mg (食塩 0.5 g) 以下では多くなると述べ、又、Watkin ら<sup>50)</sup>は、50 例の本症患者に 1 日平均 100 mg (食塩 0.25 g) の Na 制限を行い、平均 10 週での降圧値が収縮期血圧 29 mmHg、拡張期血圧 16 mmHg であるとしている。著者らの Na 量は約 800 mg (食塩 2.0 g) で、上述の報告よりはるかに多いにもかかわらず、制限後 4 週の平均降圧値は収縮期血圧 30 mmHg、拡張期血圧 12 mmHg で、Watkin ら<sup>50)</sup>の成績にほぼ匹敵する。この様に、Na 摂取量が多いにもかかわらず大多数の例で有効な降圧を示した理由としては、本邦人の食塩摂取量は 1 日 12~25 g と、欧米人の 1 日 8~16 g に比してかなり多いことが知られており、その為はこの程度の Na 制限でも十分な降圧をみたと考えられる。

この Na 制限による降圧機序としては、従来体液量の減少<sup>3~6)</sup> 或いは昇圧物質に対する血管反応性の低下<sup>13~17,51~57)</sup> が指摘されている。そこで、本研究成績をもとにこれらの点について考察を加えたい。

#### i) 食塩制限による降圧と PRA の関係

食塩制限前さらには制限後 1 週の PRA は、1 週での降圧群が非降圧群に比して低値であり、又、4 週の降圧値は制限前の PRA 及び PRA 反応性と負の相関を示している。本研究とは別に、著者ら<sup>58)</sup>は食塩制限後の血圧下降が、血漿量及び総交換性 Na の大なるものにおいて強いことを観察している。すなわち、水、Na 量が多く、PRA の低い程、食塩制限による降圧が著しいと結論される。食塩制限前及び後各週の平均血圧値とその時点の PRA との負の相関は、降圧と PRA 上昇とは密接な関係にあることを示唆している。しかし、降圧値と PRA 変化量との間に相関はなく、PRA 上昇の程度は血圧下降の程度と直接的な関係にないことを示している。すなわち、制限前 PRA が低く、制限による降圧が大なるものでは、制限後の PRA も低く、制限後の血圧下降は PRA 上昇の要因ではないといえよう。

ところで、Dustan ら<sup>18)</sup>は本態性高血圧症及び原発性アルドステロン症に 4 日間の食塩制限を行い、降圧群では制限前の PRA が低く、かつ循環血漿量の増大が認められることから、こうした症例を容量依存性高血圧と定義している。又、Luetscher ら<sup>2)</sup>は 150 例の高血圧症患者に 1 週間

の食塩制限を行い、その結果、原発性アルドステロン症、低 Renin 性高血圧、腎不全患者で著明な降圧が認められ、正常 Renin 性高血圧では有意の低下がないと述べている。ただ、最近、低 Renin 性高血圧では循環血漿量、細胞外液量、総交換性 Na の増加がみられないとの報告もあり<sup>59-61)</sup>、容量依存性高血圧の概念は必ずしも一致していない。しかし、それはともかく、著者らの成績は Dustan ら<sup>18)</sup> のそれと軌を一にし、PRA が低値を示し、血漿量の大なる患者において食塩制限による降圧が顕著であることを示している。

#### ii) 食塩制限後の血清 Na, K 濃度及び尿中 Na 排泄量の変化

厳重な食塩制限によって、悪性高血圧や高窒素血症のある腎性高血圧では低 Na 血症が出現し、脱塩症状を示すが<sup>62,63)</sup>、腎機能の正常な本態性高血圧症では血清 Na 濃度の変化は認められないとされている<sup>50)</sup>。本研究でも、対象とした患者はすべて腎機能がほぼ正常であり、血清 Na 濃度は変化していない。これは、腎機能が正常な場合には、食塩制限によって生ずる腎内血流分布の変化<sup>64)</sup>を介する腎の自動調節系や、R-AT 系を介するアルドステロン分泌の亢進などが、Na 保持能を正常に発揮する為と考えられる。

一方、血清 K 濃度は制限後上昇傾向をきたし、3 週後の変化は推計学的に有意であった。従来報告では、食塩制限後の血清 K 濃度は有意でないが上昇を示すとされている<sup>50,65,66)</sup>。制限後の K 出納を検討した報告によると、これが正となるとされており、その機序として、食塩制限による尿細管 Na 濃度の低下、或いは尿細管周囲血流量の低下を介する腎の K 排泄能の低下が挙げられている<sup>67,68)</sup>。なお、食塩制限は水、Na の減少によって降圧を来す点、利尿剤と全く類似の効果を示すが、K 排泄が低下する点は、多くの利尿剤と異なり spironolactone や triamterene に類似した効果がみられるといえる。

#### iii) 血漿 ATase 活性

実験的、臨床的に PRA の上昇している場合に血漿 ATase 活性の上昇していることが多く、これは酵素適応の機序によるところが大きいと考えられるが<sup>21)</sup>、教室で既に報告した如く<sup>69)</sup>、制限後の PRA の変化量と血漿 ATase 活性の変化量とは相関を認めず、制限後に起る血漿 ATase 活性の上昇は酵素適応のみでは、説明出来ないかもしれない。

食塩制限前及び後の血漿 ATase 活性とその時点の平均血圧値との間に有意の負の相関を認めたが、これは食塩制限による血圧低下が、血漿 ATase 活性の上昇と、次に述べる様な因果関係の有無はともかく、何等かの関係にある

ことを示すものである。

#### iv) 食塩制限による AT-II 昇圧反応性の変化

食塩制限により AT-II 昇圧反応性の低下がみられるというが<sup>14,17,53-57)</sup>、高血圧症患者で制限後のそれを 1 週以上にわたって検討した報告はない。長期間の観察としては、正常血圧ラットに 8 週間の食塩制限を行った Reid ら<sup>17)</sup>の成績をみるのみである。本研究において、AT-II 昇圧反応性は制限後 1, 4 週のいずれもが、制限前のそれに比し有意の低下を示した。この AT-II 昇圧反応性は PRA と負の相関を示すと報告されており<sup>70-72)</sup>、我々の成績もこれを支持している。

ところで、降圧と AT-II 昇圧反応性の低下との関係であるが、食塩制限後の降圧値と AT-II 昇圧度の変化値との間には明らかな関係はみられない。しかし、制限前及び後 1, 4 週の平均血圧値はその時点の AT-II 昇圧反応度との間には有意の正相関がみられる故、血圧の下降は AT-II 昇圧反応性の低下に直接基づくものではないとしても、一部関与することは否定出来ない。

他方、血漿 ATase 活性は必ずしも局所の ATase 含量を反映するものではないが、本研究では、制限前後の血漿 ATase 活性と AT-II 昇圧反応性との間に負の相関を認め、制限後の反応性の低下が血漿 ATase 活性増加による AT-II の不活化に起因する可能性を示している。

## 結 語

1) 正常対照 (78 例) の常食下臥位及び立位時 PRA を若年 (30 歳未満)、中年 (30~59 歳)、高年 (60 歳以上) の 3 群に分けると、若年 (34 例) では臥位  $1.54 \pm 0.12$  (M $\pm$ SE)、立位  $4.24 \pm 0.59$ 、中年 (35 例) では  $1.17 \pm 0.13$ ,  $2.88 \pm 0.36$ 、高年 (9 例) では  $0.52 \pm 0.08$ ,  $1.46 \pm 0.25$  ng/ml/hr であり、PRA は加齢により低下し、年齢と有意の負の相関を示した。

2) PRA は以上の如く、加齢により低下するので、その正常域は年齢別に定める必要がある。それによると、臥位及び立位時 PRA は若年では  $0.30 \sim 2.80$ ,  $0.60 \sim 10.50$ 、中年では  $0.30 \sim 2.50$ ,  $0.60 \sim 6.00$ 、高年では  $0.30 \sim 1.00$ ,  $0.60 \sim 2.70$  ng/ml/hr であった。

3) 本態性高血圧症患者 (142 例) の臥位及び立位時 PRA は、若年 (18 例) では  $1.69 \pm 0.22$ ,  $3.99 \pm 0.51$ 、中年 (102 例) では  $0.84 \pm 0.14$ ,  $1.77 \pm 0.23$ 、高年 (22 例) では  $0.47 \pm 0.11$ ,  $0.86 \pm 0.19$  ng/ml/hr であり、正常対照と同様加齢により低下し、常食臥位を除き年齢と有意の負の相関を示した。

4) 本態性高血圧症患者の高、正常、低 Renin 群を上記の年代群別正常域を参考にして分類すると、その頻度は高 Renin 4.9%、正常 Renin 63.4%、低 Renin 26.1% で

あり、残り5.6%を判定保留とした。

5) 本態性高血圧症の長期食塩制限

a) PRA は制限後1週で有意の上昇を示し、以後ほぼ同値を示す。

b) 制限後1週の降圧群(平均血圧10 mmHg以上の降圧例)のPRAは非降圧例のそれに比し、制限前も後もいづれも有意の低値を示す。

c) 制限後4週の降圧値は、制限前の臥位、立位時PRA及びPRA反応性と有意の負の相関を示した。

d) 制限後の血清Na濃度は不変、血清K濃度は3週で有意の上昇を示した。

e) 制限後のAT-II昇圧反応性は1,4週ともに有意の低下を示した。制限後の降圧値とAT-II昇圧度の変化値との間に一定の関係をみないが、制限前及び後の平均血圧値とその時点のAT-II昇圧度との間に有意の正相関を認めた。制限前及び後の臥位、立位時PRAとAT-II昇圧度との間に負の相関傾向を認めた。

f) 血漿ATase活性は有意の上昇を示し、AT-II昇圧度と負の相関を示すことから、制限後のAT-II昇圧反応性の低下に一部関係している可能性が考えられる。

稿を終えるにあたり、ご協力をいただいた菊池健次郎、花輪和夫両医学士ならびに教職員各位に深謝いたします。

なお、本研究の一部は文部省昭和49年度科学研究費ならびに厚生省特定疾患「若年性高血圧症」研究費(昭和50年度)により行った。

(昭和51.10.9受理)

## 文 献

- Laragh, J. H.: Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension: The use of renin and aldosterone profiles. *Am. J. Med.* **55**, 261-274 (1974).
- Luetscher, J. A., Boyer, D. G., Guthbertson, J. G. and Mc Mahon, D. F.: A model of the human circulation. *Circulat. Res.* **32** and **33** (Suppl. I), 84-98 (1973).
- Dole, V. P., Dahl, L. K., Cotzias, G. C., Dziewiatkowski, D. D. and Harris, C.: Dietary treatment of hypertension. II Sodium depletion as related to the therapeutic effect. *J. Clin. Invest.* **30**, 584-595 (1951).
- Dahl, L. K., Stall, B. G. and Cotzias, G. C.: Metabolic effects of marked sodium restriction in hypertensive patients; Changes in total exchangeable sodium and potassium. *J. Clin. Invest.* **33**, 1397-1406 (1954).
- Murphy, R. J. F.: The effect of "rice diet" on plasma volume and extracellular fluid space in hypertensive subjects. *J. Clin. Invest.* **29**, 912-917 (1950).
- Grollman, A. and Shapiro, A. P.: The volume of the extracellular fluid in experimental and human hypertension. *J. Clin. Invest.* **32**, 312-316 (1953).
- Goldenberg, M., Pines, K. L., Baldwin, E. DeF., 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.* **5**, 792-806 (1948).
- Doyle, A. and Black, H.: Reactivity to pressor agents in hypertension. *Circulation* **12**, 974-980 (1955).
- Moulton, R., Spencer, A. G. and Willoughby, D. A.: Noradrenaline sensitivity in hypertension measured with a radioactive sodium technique. *Brit. Heart. J.* **20**, 224-228 (1958).
- Mendlowitz, M. and Naftchi, N.: Work of digital vasoconstriction produced by infused norepinephrine in primary hypertension. *J. Appl. Physiol.* **13**, 247-251 (1958).
- Barany, F. L.: Reactivity of the skin vessels to noradrenaline and angiotensin in arterial hypertension. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **15**, 317-322 (1963).
- Dern, P. L. and Leaverton, P.: The effect of angiotensin-II on the "clearance" of radiiodine from the skin in hypertension. *J. Lab. Clin. Med.* **67**, 265-272 (1966).
- 宮原光夫, 横山 稔, 上田 侃, 長崎幸雄, 飯村 攻, 伊藤武時, 金城幸善, 七戸満雄, 杉田順一, 森山 浩, 森 併三: 高血圧における Noradrenaline 反応性について. *最新医学* **18**, 813-823 (1963).
- Kaplan, N. M. and Silah, J. G.: The effect of angiotensin II on the blood pressure in humans with hypertensive disease. *J. Clin. Invest.* **43**, 659-669 (1964).
- Raab, W., Humphreys, R. J., Makous, N., De Grandpré, R. and Giggie, W.: Pressor effects of epinephrine, norepinephrine and desoxycorticosterone acetate (DCA) weakened by sodium withdrawal. *Circulation* **6**, 373-377 (1952).
- Mendlowitz, M., Naftchi, N., Gitlow, S. E., Weinreb, H. L. and Wolf, R. L.: The effect of chlorothiazide and its congeners on the digital circulation in normotensive subjects and in patients with essential hypertension. *Ann. NY.*

- Acad. Sci. 88, 964-974 (1960).
- 17) Reid, W. D. and Laragh, J. H.: Sodium and potassium intake, blood pressure and pressor response to angiotensin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **120**, 26-29 (1965).
  - 18) Dustan, H. P., Bravo, E. L. and Tarazi, R. C.: Volume-dependent essential and steroid hypertension. *Am. J. Cardiol.* **31**, 606-615 (1973).
  - 19) 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).
  - 20) Tarazi, R. C., Dustan, H. P. and Frohlich, E. D.: Long-term thiazide therapy in essential hypertension: Evidence for persistent alteration in plasma volume and renin activity. *Circulation.* **41**, 709-717 (1970).
  - 21) 藤瀬幸保: 血漿 Angiotensinase に関する研究—高血圧症と血漿 Angiotensinase. *札幌医誌.* **32**, 279-295 (1967).
  - 22) 色川伸夫, 阿部圭志, 青柳春樹, 目々沢秀俊, 保嶋 実, 大塚庸一, 齋藤鉄男, 宮崎青爾, 青野正英, 日下 隆, 吉永 馨: 尿中 Na 排泄量と血漿レニン活性. 第 17 回日本腎臓学会総会予稿集.
  - 23) Crane, M. G., Harris, J. J. and Varner, J. J.: Hyporeninemic hypertension. *Am. J. Med.* **52**, 457-466 (1972).
  - 24) Tuck, M. L., Williams, G. H., Cain, J. P., Sullivan, J. M. and Dluhy, R. G.: Relation of age, diastolic pressure and known duration of hypertension to presence of low renin essential hypertension. *Am. J. Cardiol.* **32**, 637-642 (1973).
  - 25) Schalekamp, M. A. D. H., Krauss, X. H., Schalekamp-Kuyken, M. P. A., Kolsters, G. and Birkenhäger, W. H.: Studies on the mechanism of hypernatremia in essential hypertension in relation to measurements of plasma renin concentration, body fluid compartments and renal function. *Clin. Sci.* **41**, 219-231 (1971).
  - 26) Birkenhäger, W. H., Schalekamp, M. A. D. H., Krauss, X. H., Kolsters, G., Schalekamp-Kuyken, M. P. A., Kroon, B. J. M. and Teulings, F. A. G.: Systemic and renal hemodynamics, body fluids and renin in benign essential hypertension with special reference to natural history. *Europ. J. Clin. Invest.* **2**, 115-122 (1972).
  - 27) Crane, M. G.: Essential hypertension: New concepts about mechanisms. In discussion. *Ann. Int. Med.* **79**, 411-424 (1973).
  - 28) 色川伸夫, 阿部圭志, 青柳春樹, 保嶋 実, 目々沢秀俊, 宮崎青爾, 清野正英, 日下 隆, 伊藤 徹, 伊藤幸子, 小野磐夫, 齋藤鉄男, 大塚庸一, 吉永 馨: 本態性高血圧症の血漿 Renin 活性について. *日腎誌* **15**: 949-959 (1973).
  - 29) Hayduck, K., Krause, D. K., Kaufmann, W., Huenges, R., Schillmöller, U. and Unbehaun, V.: Age-dependent changes of plasma renin concentration in humans. *Clin. Sci.* **45** (Suppl. I), 273s-278s (1973).
  - 30) Jose, A., Craut, J. R. and Kaplan, N. M.: Suppressed plasma renin activity in essential hypertension. Roles of plasma volume, blood, pressure, and sympathetic nervous system. *Ann. Int. Med.* **72**, 9-16 (1970).
  - 31) Wisenbaugh, P. E., Garst, J. B. and Hull, C.: Renin, aldosterone, sodium and hypertension. *Am. J. Med.* **52**, 175-186 (1972).
  - 32) Brunner, H. R., Laragh, J. H., Baer, L., Newton, M. A., Goodwin, F. T., Krakoff, L. R., Bard, R. H. and Bühler, F. R.: Essential hypertension: Renin and aldosterone, heart attack and stroke. *New. Engl. J. Med.* **286**, 441-449 (1972).
  - 33) Bloomfield, D. K., Gould, A. B., Cangianos, J. L. and Vertes, A. V.: The relationship of blood pressure to hospitalization, dietary sodium and serum renin in essential hypertension. *Angiology* **21**, 75-82 (1970).
  - 34) de Champlain, J., Genest, J., Veyratt, R. and Boucher, R.: Factors controlling renin in man. *Arch. Int. Med.* **117**, 355-363 (1966).
  - 35) Laragh, J. H., Cannon, P. J., Meltzer, J. I. and Stason, W. B.: Recent advances in hypertension. *Am. J. Med.* **39**, 616-644 (1965).
  - 36) Helmer, O. M.: Renin-angiotensin system and its relation to hypertension. *Progr. Cardiovasc. Dis.* **8**, 117-128 (1965).
  - 37) Channick, B. J., Adlin, E. V. and Marks, A. D.: Suppressed plasma renin activity in hypertension. *Arch. Int. Med.* **123**, 131-140 (1969).
  - 38) Creditor, M. C. and Loschky, U. K.: Plasma renin activity in hypertension. *Am. J. Med.* **43**, 371-382 (1967).
  - 39) Woods, J. W., Liddle, G. W., Staut, E. G., Michelakis, A. M. and Brill, A. B.: Effect of an adrenal inhibitor in hypertensive patients with suppressed renin. *Arch. Int. Med.* **123**, 366-370 (1969).
  - 40) Adlin, E. V., Channick, B. J., Marks, A. D.:

- Salivary sodium-potassium ratio and plasma renin activity in hypertension. *Circulation* **39**, 685-692 (1969).
- 41) Melby, J. C., Dale, S. L. and Wilson, T. E.: 18 hydroxy-deoxycorticosterone in human hypertension. *Circulat. Res.* **28** and **29** (Suppl. II), 143-152 (1971).
- 42) 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 mineralcorticoid excess syndrome. *Lancet* **1**, 243-247 (1972).
- 43) 金子好宏: 内科学の展望 (第1回) 腎疾患を中心として (5) 腎とレニン・アンギオテンシン系. *日内会誌* **63**, 342-352 (1974).
- 44) Drayer, J. I. M., Kloppenborg, P. W. C. and Benraad, T. J.: Detection of low-renin hypertension: evaluation of out-patient renin-stimulating method. *Clin. Sci.* **48**, 91-96 (1975).
- 45) Ledingham, J. G. G., Bull, M. B. and Laragh, J. H.: The meaning of aldosteronism in hypertensive disease. *Circulat. Res.* **21** (Suppl II), 177-186 (1967).
- 46) Kumamoto, K., Yamamoto, Y., Kawasaki, T., Omae, T. and Tanaka, K.: Effect of acute volume depletion on blood pressure, plasma renin activity and plasma aldosterone concentration in hypertensive subjects. *Jap. Circul. J.* **39**, 545-549 (1975).
- 47) Jørgensen, H. and Sundsfjord, J. A.: The relation of plasma renin activity to left ventricular hypertrophy and retinopathy in patients with arterial hypertension. *Acta. Med. Scand.* **196**, 307-313 (1974).
- 48) Messerli, F. H., Kuchel, O., Nowaczynski, W., Seth, K., Honda, M., Kubo, S., Boucher, R., Tolis, G. and Genest, J.: Mineralcorticoid secretion in essential hypertension with normal and low plasma renin activity. *Circulation* **53**, 406-410 (1976).
- 49) Corcoran, A. C., Taylor, R. D. and Page, I. H.: Controlled observations on the effect of low sodium dietotherapy in essential hypertension. *Circulation* **3**, 1-16 (1951).
- 50) Watkin, D. M., Froeb, H. F., Hatch, F. T. and Gutman, A. B.: Effects of diet in essential hypertension. II Results with unmodified Kemper rice diet in fifty hospitalized patients. *Am. J. Med.* **9**, 441-493 (1950).
- 51) Davis, J. O., Hartroft, P. M., Titus, E. O., Carpenter, C. C. J., Ayers, C. R. and Spiegel, H. E.: The role of the renin-angiotensin system in the control of aldosterone secretion. *J. Clin. Invest.* **41**, 378-389 (1962).
- 52) Barraclough, M. A., Jones, N. F., Marsden, C. D. and Bradford, B. C.: Renal and pressor actions of angiotensin in salt loaded and depleted rabbits. *Experientia* **23**, 553-555 (1967).
- 53) Bing, J., Poulsen, K.: The renin system in mice. Effects of removal of kidneys or (and) submaxillary glands in different strains. *Acta. Path. Microbiol. Scand., Sect. A* **79**, 134-138 (1971).
- 54) Gross, F., Brunner, H., Ziegler, M.: Renin-angiotensin system, aldosterone and sodium balance. *Recent Progr. Hormone Res.* **21**, 119-177 (1965).
- 55) Strewler, G. J., Hinrichs, K. J., Guiod, L. R. and Hollenberg, N. K.: Sodium intake and vascular smooth muscle responsiveness to norepinephrine and angiotensin in the rabbit. *Circulat. Res.* **31**, 758-766 (1972).
- 56) Heistad, D. D., Abboud, F. M. and Ballard, D. R.: Relationship between plasma sodium concentration and vascular reactivity in man. *J. Clin. Invest.* **50**, 2022-2032 (1971).
- 57) Hollenberg, N. K., Chenitz, W. R., Adams, D. F. and Williams, G. H.: Reciprocal influence of salt intake on adrenal glomerulosa and renal vascular response to angiotensin II in normal man. *J. Clin. Invest.* **54**, 34-42 (1974).
- 58) 菊池健次郎, 花輪和夫, 森口修身, 藤瀬幸保, 宮原光夫: 本態性高血圧症における長期食塩制限の影響. 一液体平衡, 電解質代謝の面から. *日老医誌* **11**, 114 (1974).
- 59) Lebel, M., Schalekamp, M. A., 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 mineralcorticoid excess. *Lancet* **2**, 308-309 (1974).
- 60) Schalekamp, M. A., Lebel, M., Beevers, D. G., Fraser, R., Kolsters, G. and Birkenhäger, W. H.: Body-fluid volume in low-renin hypertension. *Lancet* **2**, 310-311 (1974).
- 61) Distler, A., Keim, J. H., Philipp, Th., Phillippi, A., Walter, V., Werner, E.: Austauschbares, Natrium, Gesamtkörperkalium, Plasmavolumen und blutdrucksenkende Wirkung verschiedener Diuretika bei Patienten mit essentieller Hypertonie und niedrigem Plasmarenin. *Dtsch. Med.*



- Wochenschr. **99**, 864-869 (1974).
- 62) Perea, G. A.: Failure of salt restriction to modify blood pressure in the accelerated phase of primary hypertension. *Ann. Int. Med.* **43**, 1195-1198 (1955).
- 63) Dole, V. P., Dahl, L. K., Cotzias, G. C., Eder, H. A. and Krebs, M. E.: Dietary treatment of hypertension. Clinical and metabolic studies of patients on the rice fluit diet. *J. Clin. Invest.* **29**, 1189-1206 (1950).
- 64) Hollenberg, N. K., Epstein, M., Guttman, R. D., Conroy, M., Basch, R. I. and Merrill, J. P.: Effect of sodium balance on intrarenal distribution of blood flow in normal man. *J. Appl. Physiol.* **28**, 312-317 (1970).
- 65) Romero, J. C., Staneloni, R. J., Dufau, M. L., Dohmen, R., Binia, A., Kliman, B. and Fasciolo, J. C.: Changes in fluid compartments, renal hemodynamics, plasma renin and aldosterone secretion induced by low sodium intake. *Metabolism*. **17**, 10-19 (1968).
- 66) Kirkendall, W. M., Connor, W. E., Abboud, F., Rastogi, S. P., Anderson, T. A. and Fry, M.: The effect of dietary sodium on the blood pressure of normotensive man.: in *Hypertension '72*, edited by J. Genest and E. Koiv. Berlin, Springer-Verlag, 1972, pp 360-374.
- 67) Howell, D. S., and Davis, J. O.: Relationship of sodium retention to potassium excretion by the kidney during administration of desoxycorticosterone acetate to dogs. *Am. J. Physiol.* **179**, 359-363 (1954).
- 68) Anderson, H. M. and Laragh, J. H.: Renal excretion of potassium in normal and sodium depleted dogs. *J. Clin. Invest.* **37**, 323-331 (1958).
- 69) 藤瀬幸保, 宮原光夫, 飯村 攻, 星川弘紀, 向 幸恵: 本態性高血圧症における長期食塩制限の影響 (I) —血漿 Renin, 血漿 Angiotensinase 活性の変動—. *日老医誌* **7**, 56 (1970).
- 70) Silah, J. G., Strong, C. G., Nowaczynski, W. and Genest, J.: The angiotensin infusion test and peripheral venous renin activity. *Can. Med. Assoc. J.* **96**, 1397-1400 (1967).
- 71) Samwer, K. F., Schreiber, M., Molzahn, M. and Oelkers, W.: Pressor effect of angiotension II in sodium replete and deplete rats. *Pflugers. Arch.* **346**, 307-318 (1974).
- 72) Chinn, R. H. and Dusterdieck, G.: The response of blood pressure to infusion of angiotensin II: Relation to plasma concentrations of renin and angiotensin II. *Clin. Sci.* **42**, 489-504 (1972).