本態性高血圧症の成因における 副腎皮質ステロイドの関与について

—Angiotensin III 投与による検討—

福島県立医科大学内科学第三講座

伊 藤 信 雄

(指導：福地総逸教授)

Studies on Abnormalities of Adrenal Steroidogenesis
in Essential Hypertension, Primary Aldosteronism and Renovascular
Hypertension: Responses of Plasma Steroids to Angiotensin III

Nobuo ITOH

The Third Department of Internal Medicine,
Fukushima Medical College,
Fukushima 960, Japan
(Director: Prof. Soitsu Fukuchi)

In the present study, effects of angiotensin on the adrenal steroidogenesis were studied in essential hypertension, primary aldosteronism and renovascular hypertension (RVH). Angiotensin III(A III), an analogue of angiotensin II, was administered to 17 normal volunteers (9 male and 8 female), 44 patients with essential hypertension(EH) (15 with high renin; HREH, 15 with normal renin; NREH and 14 with low renin; LREH), 8 patients with primary aldosteronism (5 with adrenal adenoma; APA and 3 with bilateral adrenocortical hyperplasia; IHA) and 5 patients with renovascular hypertension. In all the patients with hypertension and normal subjects, blood pressure(BP) and plasma concentrations of progesterone(P), corticosterone(B), aldosterone(Aldo), 17 α -hydroxyprogesterone(17-OHP) and cortisol(F) were measured before and after intravenous administration of A III (0.1, 0.5, 1.0, 10, 20 and 40ng/kg/min, for 15 min, respectively).

1) BP rose from $164 \pm 19/98 \pm 8$ to $180 \pm 19/112 \pm 10$ mmHg [systolic BP(SBP); $P < 0.01$, diastolic BP(DBP); $P < 0.01$] in HREH, from $162 \pm 12/96 \pm 7$ to $186 \pm 11/118 \pm 8$ mmHg in NREH(SBP; $P < 0.01$, DBP; $P < 0.01$), $165 \pm 12/94 \pm 8$ to $202 \pm 12/126 \pm 9$ mmHg in LREH(SBP; $P < 0.001$, $P < 0.001$) and $118 \pm 8/72 \pm 7$ mmHg to $136 \pm 11/88 \pm 8$ mmHg in controls(SBP; $P < 0.01$, DBP; $P < 0.01$). The elevation in NREH and LREH was greater than that in HREH and controls. The elevations of BP both in APA and IHA were remarkably greater than that in controls and as similar as LREH(APA; $174 \pm 21/103 \pm 12$ to $204 \pm 18/136 \pm 8$ mmHg, IHA; $176 \pm 10/104 \pm 4$ to $206 \pm 17/138 \pm 10$ mmHg). The elevation in RVH

was similar to that in NREH($173 \pm 9/108 \pm 8$ to $194 \pm 13/132 \pm 10$ mmHg).

2) Plasma P increased from 25.5 ± 7.5 to 39.5 ± 13.8 ng/100ml($P<0.001$) in HREH, from 28.0 ± 7.7 to 45.3 ± 12.7 ng/100ml($P<0.001$) in NREH, from 23.8 ± 8.2 to 47.2 ± 19.4 ng/100ml($P<0.001$) in LREH and 26.6 ± 11.0 to 43.4 ± 14.6 ng/100ml in controls. The increment in HREH or NREH was similar to that in controls($P<0.1$, respectively), whereas greater than controls in LREH($P<0.05$). Plasma P increased from 24.8 ± 6.6 to 37.5 ± 5.8 ng/100ml($P<0.001$) in APA, from 46.3 ± 11.5 to 55.8 ± 18.6 ng/100ml($P<0.2$) in IHA and from 26.4 ± 3.8 to 39.7 ± 8.1 ng/100ml($P<0.05$) in RVH. The increment of P in APA was similar to that in controls, whereas smaller than controls in IHA and RVH. In one of 3 patients with IHA the increment was remarkably greater than that of controls(41.5 to 78.0 ng/100ml).

3) Plasma B decreased in all groups of EH similarly in controls(HREH; from 290 ± 90 to 230 ± 100 ng/100ml, NREH; 350 ± 110 to 250 ± 90 ng/100ml, LREH; 290 ± 90 to 230 ± 100 ng/100ml, normal; 340 ± 80 to 240 ± 80 ng/100ml).

4) Plasma Aldo increased from 6.2 ± 2.0 to 8.2 ± 2.4 ng/100ml($P<0.001$) in HREH, from 6.1 ± 2.0 to 9.7 ± 4.1 ng/100ml($P<0.001$) in NREH, from 7.3 ± 1.9 to 15.9 ± 6.4 ng/100ml($P<0.001$) in LREH and from 6.4 ± 2.1 to 10.4 ± 2.7 ng/100ml($P<0.001$) in controls. The increment was smaller in HREH and greater in LREH than that in controls, whereas similar to that in NREH($P<0.05$, $P<0.02$, $P<0.1$, respectively). Plasma Aldo did not increase in APA(28.0 ± 26.2 to 29.4 ± 25.7 ng/100ml) and IHA (14.2 ± 3.3 to 27.4 ± 6.6 ng/100ml) ($P>0.1$) whereas increased from 10.7 ± 5.4 to 24.9 ± 13.6 ng/100ml in RVH, significantly ($P<0.05$). The increment in RVH was similar to that in LREH.

5) Plasma 17-OHP in all the hypertensive patients decreased from 101.2 ± 21.1 to 74.1 ± 8.9 ng/100ml($P<0.001$) in male($n=22$) and from 34.0 ± 9.5 to 24.7 ± 6.3 ng/100ml($P<0.01$) in female($n=35$), similarly in controls (male; 118.9 ± 18.9 to 89.1 ± 15.6 ng/100ml, female; 38.4 ± 10.4 to 25.1 ± 7.9 ng/100ml). Plasma F in all the hypertensive subjects($n=57$), similarly in controls(8.2 ± 2.1 to 5.2 ± 1.1 μg/100ml).

In conclusion, these findings suggest that adrenal response to A III in patients with LREH was greater than normal, which may be one of the cause of hypertension in LREH. Whereas adrenal response to A III in patients with HREH was lower than normal and that of NREH was normal, which indicate that the responsibility of arteriole to angiotensin plays an important role in causes of hypertension in HREH and NREH. In our experiment, increment of plasma Aldo after A III administration may be valuable for the differentiation of IHA from APA.

緒 言

本態性高血圧症の成因については、種々の検討がなされたが、一つの因子の異常では説明できず、現在でもなお多因子説が有力である。近年、本態性高血圧症がレニン・アンジオテンシン系の面から分類されるようになった。すなわち、本症では、血漿レニン活性(PRA)が正常値を示すものが

55～70%と最も多いが、20%は低値を示し、高値を示すものは10～15%と最も少ない³⁾⁷⁾。本態性高血圧症のうちPRAの低下を伴う症例では、循環血漿量の増加¹⁹⁾と、angiotensin II (AII) 投与による血漿aldosteroneの著明な上昇¹⁶⁾²⁵⁾およびステロイド合成阻害剤であるaminoglutethimide投与時に血圧の下降²¹⁾がみられ、その一部には副腎皮質球状層に過形成や結節が認められ、副腎摘出により血圧が下降する¹⁵⁾。また、本症のうちPRAが正常または高値の例では、食塩負荷によってもレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系が抑制されないためにナトリウム (Na) が体内に貯留しやすく、これが高血圧症の成因の一つと考えられている¹¹⁾²⁴⁾。以上のように、本態性高血圧症では、レニン活性の高低を問わず、その成因に副腎皮質ステロイドの分泌あるいは代謝の異常が関与する可能性がある。

そこで、各種高血圧症において、AIIアナログ製剤であるdes-aspartyl¹-angiotensin II (angiotensin III; AIII) に対する各種副腎皮質ステロイドの分泌反応を検討することにより、本態性高血圧症の成因における副腎皮質の役割を検討した。また、この成績を電解質ステロイド過剰による高血圧症の代表である原発性あるいは続発性アルドステロン症における成績と対比した。

対象および方法

I) 対象例：まず対照例として、23～53 (平均 28.3 ± 10.6) 才 (mean $\pm$ SD) の健常男子8例および20～43 (平均 22.8 ± 7.6) 才の健常女子9例の計17例を選んだ。これら17例の食塩摂取量はad libitumとした。安静臥床時の血圧は $118 \pm 8 / 72 \pm 7$ mmHg, 血清カリウム (K) は 4.1 ± 0.2 mEq/Lであった。

対象とした本態性高血圧症患者は福島医大第三内科の入院患者であって、肝・腎機能障害がなく、一般検査ならびに内分泌学的検査により二次性高血圧症を否定された44例である。内訳は男子20例、女子24例であり、年齢は21～72 (平均 46.4 ± 13.3) 才であった (Table 1)。これら本態高血圧症患者については、入院後、食塩摂取量を119～153 mEq/日とした上、二者負荷試験 (フロセミド 1 mg/kg 静注後二時間立位) を行い、負荷後のPRAにより、6.0 ng/ml/hr以上を高レニン群 (HREH) (男子12例、女子3例)、1.0～6.0 ng/ml/hrを正常レニン群 (NREH) (男子5例、女子10例)、1.0 ng/ml/hr以下を低レニン群 (LREH) (男子3例、女子11例) に分類した (福島医大第三内科の診断基準⁷⁾による)。各群の年齢は、HREH 21～72 (平均 35.9 ± 11.6) 才、NREH 33～62 (平均 47.3 ± 11.5) 才、LREH 43～68 (平均 56.6 ± 7.7) 才であった。

原発性アルドステロン症8例 (女子のみ、23～71才) のうち副腎腺腫によるもの (APA) は5例 (33～71才)、両側副腎過形成によるもの (IHA) は3例 (23～53才) であった。このうち、APA 5例中4例 (症例1～4) については副腎腫瘍を摘出し、組織学的に腺腫を確認した (Table 2)。

続発性アルドステロン症としては、腎血管性高血圧症を選んだ。本症5例 (男子2例、女子3例、18～48才) 中3例 (症例1～3) では血管再建術、症例4では患側腎摘出術後に血圧はいずれも正常化した。症例5では、選択的腎動脈造影により、左腎動脈主幹部に2/3の狭窄を見い出したが、153 mEq/日の食塩制限により血圧が正常化したので、手術を施行しなかった (Table 3)。

なお、本態性高血圧症例については、二次性高血圧症および健常対照例とage matchingをしなかった。

II) 実験方法：入院後、前述のように食塩摂取量を119～153 mEq/日とし、朝絶食のうえ1時間安静臥床させた後、午前8時に採血し、AIII (ペプチド研) を5%ブドウ糖溶液に溶解し、0.1, 0.5, 1.0, 10, 20, 40 ng/kg/minの割合で各々15分間ずつ点滴静注した。対象例全例におけるブドウ糖

Table 1. Laboratory data of 44 patients with essential hypertension.

Case No.	Age (yrs)	Sex ⁴⁾	duration ⁵⁾ (yrs)	B.P. ⁶⁾ (mmHg)	Retinopathy ⁷⁾		s-Na ⁸⁾ s-K ⁹⁾ (mEq/L)	PRA ¹⁰⁾ (ng/ml/hr)		p-Ald ¹¹⁾ (ng/100ml)	
					KW	S		before	after ¹¹⁾	before	after ¹¹⁾
HREH ¹⁾	1	26	M	11	150/100	1	1	145	4.7	14.0	43.0
	2	28	M	8	192/130	0	1	145	4.9	9.2	25.0
	3	31	M	5	152/110	1	1	140	4.3	3.4	21.0
	4	31	M	13	138/100	0	0	146	4.3	1.5	6.1
	5	32	M	10	194/118	1	1	143	4.3	1.5	6.6
	6	33	M	2	142/ 96	0	0	145	4.0	0.8	8.1
	7	33	M	3	158/104	1	1	141	4.1	4.0	15.0
	8	35	M	19	160/ 90	0	1	145	3.8	0.3	6.3
	9	36	M	18	158/ 92	1	1	141	4.4	2.1	8.8
	10	39	M	3	162/110	1	1	143	4.3	2.2	15.0
	11	39	M	22	160/100	1	1	142	3.9	2.4	6.7
	12	72	M	9	180/ 92	2a	1	139	4.7	2.0	10.1
	13	21	F	0.1	180/110	1	1	140	3.6	1.3	6.0
	14	38	F	17	174/104	1	0	143	4.6	1.1	8.7
	15	45	F	0.1	162/100	0	0	144	3.6	2.5	14.0
NREH ²⁾	16	33	M	3	142/ 96	0	1	141	4.2	0.3	1.5
	17	34	M	1	158/ 98	1	1	142	4.4	1.2	3.6
	18	39	M	8	184/112	1	1	142	4.3	1.2	3.4
	19	42	M	1	190/120	0	0	146	3.9	0.1	2.7
	20	44	M	5	208/124	2a	2	144	4.4	0.7	4.6
	21	28	F	5	158/100	1	1	143	3.7	2.4	5.3
	22	38	F	13	180/100	1	1	145	3.8	1.6	5.6
	23	47	F	6	174/104	1	1	142	5.0	0.7	3.4
	24	50	F	13	198/120	1	2	143	4.5	0.5	2.3
	25	55	F	10	186/102	1	1	145	4.4	0.8	5.9
	26	56	F	2	166/104	0	0	146	4.7	3.1	5.8
	27	60	F	10	180/ 98	1	1	145	3.8	0.5	1.2
	28	60	F	6	174/ 90	1	1	142	4.3	0.3	2.8
	29	62	F	9	160/ 90	2a	2	146	4.3	0.4	2.9
	30	62	F	0.2	190/ 96	2b	2	143	4.5	0.6	3.6
LREH ³⁾	31	48	M	3	154/100	1	1	142	3.9	0.2	0.4
	32	51	M	9	190/136	2a	2	142	4.2	0.5	0.9
	33	55	M	5	154/104	1	1	147	3.7	0.1	0.2
	34	43	F	14	180/ 80	1	1	143	3.9	0.2	0.4
	35	50	F	6	220/110	1	1	143	4.6	0.4	0.9
	36	51	F	10	150/104	0	0	143	3.7	0.1	0.5
	37	55	F	6	148/ 88	1	1	146	3.6	0.2	0.5
	38	55	F	17	162/ 96	2a	2	144	4.1	0.1	0.1
	39	59	F	11	160/110	1	1	145	4.5	0.1	0.2
	40	63	F	8	168/ 90	2a	2	144	4.6	0.2	0.8
	41	63	F	16	172/108	2b	2	143	3.7	0.1	0.4
	42	64	F	0.5	206/106	2a	2	142	4.9	0.1	0.1
	43	68	F	10	152/108	2a	1	142	4.4	0.2	0.7
	44	68	F	27	204/106	0	1	143	4.3	0.1	0.4

1) HREH; high renin essential hypertension

2) NREH; normal renin essential hypertension

3) LREH; low renin essential hypertension

4) M; male, F; female

5) Duration; years(yrs) after diagnosis of hypertension

6) B.P.; blood pressure

7) Retinopathy; hypertensive retinopathy; classified according to Keith-Wagener(KW) and Scheie(S)

8) s-Na; serum sodium

9) s-K; serum potassium

10) PRA; plasma renin activity

11) before and after; before and 120 min after furosemide administration and upright posture

12) p-Ald; plasma aldosterone concentration

溶液点滴静注総量は、90分間に212.5ml、AIII総量は1.074 μ g/kgであった。各容量点滴終了時に、血圧を測定後、対側肘静脈より採血した。なお、正常対照例17例中8例ではAIII非投与時にも午前8時から9時半まで15分毎に採血し、各種ステロイドの日内変動を検討した。採血後氷冷し、冷却遠心して血漿を分離し、測定まで-20°Cに冷凍保存した。対象例中、月経周期のみられた女子では卵胞期に採血した。

Table 2. Laboratory data of 8 patients with primary aldosteronism.

Case No.	Age (yrs)	Sex ¹⁾	s-K ²⁾ (mEq/L)	PRA ³⁾ (ng/ml/hr)		p-Ald ⁵⁾ (ng/100ml)		Adrenal scinti scan ⁶⁾	Adrenal CT-scan ⁷⁾	Tumor size (mm)
				before	after ⁴⁾	before	after ⁴⁾			
1	33	F	3.6	0.2	0.2	39.0	47.0	L	normal	8
2	38	F	1.7	0.2	0.2	56.0	31.4	R	R	28
3	50	F	3.6	0.5	0.9	21.0	27.0	R	normal	not ope ⁸⁾
4	53	F	2.8	0.2	0.2	10.0	13.0	R	normal	7
5	71	F	3.1	0.2	0.6	19.0	17.0	L	normal	7
6	23	F	3.1	0.3	0.7	18.5	21.5	Equal	normal	not ope
7	41	F	3.8	0.4	4.1	18.0	49.0	Equal	BH	not ope
8	53	F	3.6	0.2	0.4	8.9	37.1	Equal	BH	not ope

case 1~5; with adrenal adenoma, case 6~8; with bilateral hyperplasia

1) M: male, F: Female

2) s-K: serum potassium

3) PRA: plasma renin activity

4) before and after; before and 120 min after furosemide administration and upright posture

5) p-Ald: plasma aldosterone concentration

6) side of increased uptake

R: right, L: left

7) normal: normal size of bilateral adrenal glands, R: right adrenal tumor,

BH: bilateral adrenal hypertrophy

Table 3. Laboratory data of 5 patients with renovascular hypertension.

Case No.	Age (yrs)	Sex ¹⁾	B.P. ²⁾ (mmHg)	s-K ³⁾ (mEq/L)	PRA ⁴⁾ (ng/ml/hr)		p-Ald ⁵⁾ (ng/100ml)		Angio-graphy ⁶⁾	Surgery ⁸⁾
					before	after ⁵⁾	before	after ⁵⁾		
1	24	M	200/110	4.4	3.4	12.0	12.0	37.0	R	reconst.
2	47	M	156/98	3.7	2.0	6.0	8.2	28.3	L	reconst.
3	18	F	198/138	4.3	5.1	22.8	20.4	122.0	R	reconst.
4	20	F	202/122	3.7	8.3	28.1	49.6	88.4	R	reconst.
5	48	F	190/98	3.8	1.0	6.0	4.6	13.0	L	not operated

1) M: male, F: Female

2) B.P.: blood pressure

3) s-K: serum potassium

4) PRA: plasma renin activity

5) before and after; before and 120 min after furosemide administration and upright posture

6) p-Ald: plasma aldosterone concentration

7) angiography; angiography of the renal artery

R: right renal arterial sclerosis, L: left renal arterial sclerosis

8) reconst.: renal artery was reconstructed, neph.: nephrectomized

血漿progesterone (P) および17 α -hydroxyprogesterone (17-OHP) の測定には、小島ら¹⁷⁾の方法を用いた。すなわち、血漿0.5mlより10倍容量のdichloromethaneで抽出した後、Sephadex LH-20のcolumn chromatographyによりPおよび17-OHPを分離し、各ステロイドをradioimmunoassay (RIA) により測定した。血漿corticosterone (B) は血漿0.1mlより30倍容量のdichloromethaneにて抽出後、直ちにRIAによって測定した。血漿aldosterone (Aldo) の測定にはダイナボット社製のRIA kitを、血漿cortisol (F) の測定にはLe Commissariat L'énergie Atomique社製のRIA Kit (発売元: ミドリ十字社) を用いた。なお、血漿P、17-OH-PおよびAldoは対象例全例において測定

したが、血漿Bは健常者17例中8例および本態性高血圧症44例中18例においてのみ測定した。

AIII投与前の血圧とAIII点滴静注後の血圧の差の絶対値を血圧の上昇量とした。また、AIII投与前の各ステロイドの血中濃度とAIII点滴静注後の血中濃度の差の絶対値を各ステロイドの増加量および減少量とした。

各群における各負荷試験前後の測定値の変動の検定にはStudent's paired t-testを、各群間における測定値の差の検定にはStudent's unpaired t-testを用いた。

成 績

I) 血漿ステロイド含量ならびにその生理的変動：健常者および本態性高血圧症の午前8時のP, B, AldoおよびFはTable 4に示すごとく、男女間に差がなかった(いずれも $p > 0.20$) が、17-OHPは女子より男子で高値であった($p < 0.001$)。

Table 4. Plasma levels of progesterone(P), corticosterone(B), aldosterone(Aldo), 17 α -hydroxyprogesterone(17-OHP) and cortisol(F) in 17 normal subjects and 44 patients with essential hypertension.

	Normal subjects				Essential hypertension			
Steroids	Sex ¹⁾	No. ²⁾	Plasma levels (mean $\pm$ SD)		No. ²⁾	Plasma levels (mean $\pm$ SD)		
P	M	8	15.7 ~ 54.8 (36.6 $\pm$ 16.0)		20	16.4 ~ 42.5 (26.8 $\pm$ 8.1)		
(ng/100ml)	F	9	18.3 ~ 40.8 (32.6 $\pm$ 8.3)		24	12.9 ~ 49.5 (31.2 $\pm$ 11.0)		
B	M	8	230 ~ 620 (370 $\pm$ 110)		9	170 ~ 580 (340 $\pm$ 120)		
(ng/100ml)	F	7	220 ~ 480 (310 $\pm$ 80)		9	180 ~ 420 (290 $\pm$ 70)		
Aldo	M	8	5.9 ~ 10.8 (7.8 $\pm$ 1.7)		20	4.2 ~ 11.0 (7.0 $\pm$ 2.0)		
(ng/100ml)	F	9	4.4 ~ 8.7 (7.2 $\pm$ 1.3)		24	3.6 ~ 10.0 (7.3 $\pm$ 2.0)		
17-OH-P	M	8	79.3 ~ 136.6 (118.9 $\pm$ 20.2)		20	64.2 ~ 128.9 (104.1 $\pm$ 16.8)		
(ng/100ml)	F	9	25.4 ~ 55.2 (39.2 $\pm$ 11.6)		24	16.9 ~ 48.8 (31.6 $\pm$ 9.9)		
F	M	8	6.6 ~ 11.9 (8.5 $\pm$ 2.4)		20	4.2 ~ 11.5 (8.2 $\pm$ 2.1)		
(μ g/100ml)	F	9	5.5 ~ 10.7 (8.7 $\pm$ 2.0)		24	5.3 ~ 11.5 (8.1 $\pm$ 1.7)		

1) M: male, F: female

2) No.: number of cases

健常者17例中8例において、午前8時から9時半まで安静臥床させ5%ブドウ糖のみを点滴静注時の血漿各種副腎皮質ステロイド含量の変化について検討したところ、全例において、Pは 32.5 ± 8.5 ng/100mlから 19.4 ± 4.2 ng/100mlに($p < 0.001$)、Bは 350 ± 120 ng/100mlから 270 ± 100 ng/100mlに($p < 0.01$)、Aldoは 8.0 ± 1.6 ng/100mlから 5.1 ± 1.5 ng/100mlに($p < 0.001$)、Fは 8.6 ± 1.9 μ g/100mlから 5.1 ± 1.6 μ g/100mlに($p < 0.001$)いずれも低下した。また、性差のあるステロイドのうち、17-OHPは男子では 108.2 ± 13.4 ng/100mlから 78.8 ± 9.2 ng/100mlに($p < 0.001$)、女子では 32.4 ± 5.9 ng/100mlから 24.2 ± 2.7 ng/100mlに($p < 0.01$)低下した(Fig. 1)。

II) 二者負荷後の変動：健常者20例のAldoは、 6.8 ± 2.5 ng/100mlから二者負荷後 14.0 ± 6.0 ng/100mlに上昇した²⁷⁾。本態性高血圧症44例のAldoは、 7.8 ± 2.9 ng/100mlから二者負荷後 17.6 ± 6.8 ng/100mlに上昇した($p < 0.01$)。うち、HREHのAldoは 8.2 ± 2.9 ng/100mlから二者負荷後 19.6 ± 7.4 ng/100mlに($p < 0.001$)、NREHでは 7.5 ± 2.5 ng/100mlから 15.8 ± 6.3 ng/100mlに($p < 0.001$)、LREHでは 7.9 ± 3.2 ng/100mlから 18.1 ± 6.5 ng/100mlに($p < 0.001$)いずれも上昇した。APA 5例のAldoは、 29.0 ± 16.5 ng/100mlから二者負荷後 27.1 ± 12.0 ng/100mlとほとんど変化しなかったが、IHAでは 15.1 ± 4.4 ng/100mlから 35.9 ± 10.0 ng/100mlに、腎血管性高血圧症では 14.0 ± 16.2 ng/100mlから 57.7 ± 40.9 ng/100mlに上昇した。

Fig. 1. Diurnal rhythm of plasma progesterone(P), corticosterone(B), aldosterone (Aldo), 17α-hydroxyprogesterone(17-OHP) and cortisol(F) in 8 normal subjects.

*; $P < 0.05$

**; $P < 0.01$

n.s.; not significant

; Mean $\pm$ SD

III) AIII点滴静注後の変動:

I) 血圧 (Fig. 2): 健常者17例の対照時の血圧は $118 \pm 8 / 72 \pm 7$ mmHgであり, AIII0.1~1.0ng/kg/min投与によっては変化しなかったが, 10ng/kg/min投与後 $124 \pm 8 / 78 \pm 7$ mmHgに有意に [収縮期血圧 (SBP); $p < 0.02$, 拡張期血圧 (DBP); $p < 0.02$] 上昇し, 40ng/kg/min投与後 $136 \pm 11 / 88 \pm 8$ mmHgに上昇した (Fig. 2)。

HREH15例の対照時の血圧は $164 \pm 19 / 98 \pm 8$ mmHgであり, AIII0.1~1.0ng/kg/min投与後変化しなかったが, 10ng/kg/min投与後 $167 \pm 17 / 101 \pm 9$ mmHgに有意に (SBP; $p < 0.02$, DBP; $p < 0.01$) 上昇し, 40ng/kg/min投与後 $180 \pm 19 / 112 \pm 10$ mmHgに上昇した (SBP; $p < 0.01$, DBP; $p < 0.01$)。NREH15例の対照時の血圧は $162 \pm 12 / 96 \pm 7$ mmHgであり, AIII0.1~1.0ng/kg/min投与後変化しなかったが, 40ng/kg/min投与後 $186 \pm 11 / 118 \pm 8$ mmHgに上昇した (SBP; $p < 0.01$, DBP; $p < 0.01$)。LREH14例の対照時の血圧は $165 \pm 12 / 94 \pm 8$ mmHgであり, AIII0.1~0.5ng/kg/min投与後変化しなかったが, 1.0ng/kg/min投与後 $172 \pm 12 / 102 \pm 9$ mmHgに (SBP; $p < 0.05$, DBP; $p < 0.05$), 40ng/kg/min投与後 $202 \pm 12 / 126 \pm 9$ mmHgに (SBP; $p < 0.001$, DBP; $p < 0.001$) 上昇した (Fig. 2)。すなわち, LREHのAIIIによる血圧上昇が最も著明で, PRAの高値群では血圧上昇量が小であった。

APA 5 例の対照時の血圧は $174 \pm 21 / 103 \pm 12$ mmHgであり, AIII10ng/kg/min投与後 $189 \pm 16 / 116 \pm 10$ mmHgに上昇し (SBP; $p < 0.05$, DBP; $p < 0.05$), AIII40ng/kg/min投与後 $204 \pm 18 / 136 \pm$

Fig. 2. Effects of angiotensin III (AIII) on blood pressure in normal subjects and the patients with essential hypertension, primary aldosteronism and renovascular hypertension.

—○—○; systolic pressure
(Mean $\pm$ SD)
- - -○- - -; diastolic pressure
(Mean $\pm$ SD)
○—○; normal subjects

primary aldosteronism
★—★; aldosterone producing adenoma
⊙—⊙; adrenocortical hyperplasia
□—□; renovascular hypertension

essential hypertension (EH)
▲—▲; high renin
●—●; normal renin
■—■; low renin

*; $P < 0.05$
**; $P < 0.02$
***; $P < 0.01$
****; $P < 0.001$

8 mmHgに上昇した (SBP ; $p < 0.001$, DBP ; $p < 0.001$) (Fig. 2)。IHA 3 例の対照時の血圧は $176 \pm 10/104 \pm 4$ mmHgであり, AIII10ng/kg/min投与後 $192 \pm 15/115 \pm 3$ mmHgに (SBP ; $p < 0.05$, DBP ; $p < 0.05$) 上昇し, 40ng/kg/min投与後 $206 \pm 17/138 \pm 10$ mmHgに上昇した (SBP ; $p < 0.05$, DBP ; $p < 0.05$) (Fig. 2)。すなわち, APAおよびIHAの血圧上昇量は大であった。

腎血管性高血圧症 5 例の対照時の血圧は $173 \pm 9/108 \pm 8$ mmHgであり, AIII10ng/kg/min投与後 $182 \pm 13/117 \pm 13$ mmHgに (SBP ; $p < 0.05$, DBP ; $p < 0.05$) 上昇し, 40ng/kg/min投与後 $194 \pm 13/132 \pm 10$ mmHgに上昇した (SBP ; $p < 0.01$, DBP ; $p < 0.01$) (Fig. 2)。すなわちAPAおよびIHAに比べると血圧上昇量は小であった。

2) 血漿ステロイド含量 : ①P (Fig. 3) : 健常者およびIHAを除く各種高血圧症のPは, AIII0.1~1.0ng/kg/min投与後, 健常者におけるAIII非投与群と同様, 日内リズムにより低下した。従っ

Fig. 3. Changes of plasma progesterone(P) after angiotensin III(AIII) infusion in normal subjects and the patients with essential hypertension, primary aldosteronism and renovascular hypertension.

HREH; high renin essential hypertension, NREH; normal renin essential hypertension, LREH; low renin essential hypertension

primary aldosteronism

★—★; aldosterone producing adenoma

⊙—⊙; adrenocortical hyperplasia

The shaded area in (1) means diurnal rhythm of plasma P in normal subjects. The shaded areas in (2)~(6) mean normal ranges of plasma P before and after A III administration.

て、AIII10~40ng/kg/min投与によるPの増加量を算出する際の基礎値をAIII1.0ng/kg/min投与時の値とした。

健常者17例の対照時のPは 34.1 ± 12.3 ng/100mlであり、AIII1.0ng/kg/min投与後 26.6 ± 11.0 ng/100mlに低下し ($p < 0.001$)、AIII10ng/kg/min投与後 35.5 ± 12.2 ng/100mlに ($p < 0.001$)、20ng/kg/min投与後 40.5 ± 14.7 ng/100mlに ($p < 0.001$)、40ng/kg/min投与後 43.4 ± 14.6 ng/100mlに ($p < 0.001$)、いずれもAIII1.0ng/kg/min投与後の値に比し、有意に上昇した。健常者17例中1例のPは、 34.1 ng/100mlから、AIII40ng/kg/min投与後 21.2 ng/100mlに低下した。

HREH15例の対照時のPは 28.3 ± 8.7 ng/100mlであり、AIII1.0ng/kg/min投与後 25.5 ± 7.5 ng/100mlに低下し ($p < 0.05$)、AIII10ng/kg/min投与後 28.9 ± 10.3 ng/100mlに ($p < 0.05$)、20ng/kg/min投与後 32.9 ± 12.4 ng/100mlに ($p < 0.01$)、AIII40ng/kg/min投与後 39.5 ± 13.8 ng/100mlに ($p < 0.01$)、いずれもAIII1.0ng/kg/min投与後の値に比し、有意に上昇し、AIII40ng/kg/min投与後の増加量は健常者とほぼ同様であった。うち3例のPは、19.3、16.8および 42.4 ng/100mlから、AIII投与後いずれもほとんど変化しなかった。他の1例のPは、 27.6 ng/100mlから、AIII40ng/kg/min投与後 18.2 ng/100mlに低下した。NREH15例の対照時のPは 33.9 ± 11.1 ng/100mlであり、AIII1.0ng/kg/min投与後 28.0 ± 7.7 ng/100mlに低下し ($p < 0.05$)、AIII10ng/kg/min投与後 32.7 ± 11.7 ng/100mlに、AIII1.0ng/kg/min投与後の値に比し、わずかに上昇したが、有意ではなかった ($p > 0.1$)。しかし、AIII20ng/kg/min投与後 39.0 ± 11.7 ng/100mlに ($p < 0.01$)、40ng/kg/min投与後 45.3 ± 12.7 ng/100mlに ($p < 0.001$)、いずれも1.0ng/kg/min投与後の値に比し、有意に上昇し、AIII40ng/kg/min投与後の増加量は健常者と同様であった。うち1例のPは、 20.4 ng/100mlから、AIII投与後ほとんど変化しなかった。LREH14例の対照時のPは 25.8 ± 8.1 ng/100mlであり、AIII1.0ng/kg/min投与後 23.8 ± 8.2 ng/100mlとほとんど変化しなかったが、AIII10ng/kg/min投与後 32.1 ± 9.1 ng/100mlに ($p < 0.02$)、20ng/kg/min投与後 41.4 ± 16.7 ng/100mlに ($p < 0.01$)、AIII40ng/kg/min投与後 47.2 ± 19.4 ng/100mlに ($p < 0.001$)、いずれもAIII1.0ng/kg/min投与後の値に比し有意に上昇し、AIII40ng/kg/min投与後の増加量は健常者よりやや大であった。

APA 5例の対照時のPは、 29.4 ± 6.3 ng/100mlであり、AIII1.0ng/kg/min投与後 24.8 ± 6.6 ng/100mlに低下し ($p < 0.01$)、AIII10ng/kg/min投与後 27.2 ± 7.8 ng/100mlに、AIII1.0ng/kg/min投与後の値に比し、わずかに上昇したが、有意ではなかった ($p > 0.5$)。しかし、AIII20ng/kg/min投与後 31.6 ± 7.5 ng/100mlに ($p < 0.05$)、40ng/kg/min投与後 37.5 ± 5.8 ng/100mlに ($p < 0.01$)、いずれもAIII1.0ng/kg/min投与後の値に比し、有意に上昇し、AIII40ng/kg/min投与後の増加量は健常者とほぼ同様であった。IHA 3例のうち2例の対照時のPは、それぞれ55.2および 41.5 ng/100mlであり、前者ではAIII10ng/kg/min投与後までは変化がなく、AIII20ng/kg/min投与後 60.2 ng/100ml、40ng/kg/min投与後 62.5 ng/100mlに上昇し、後者では低濃度のAIII1.0ng/kg/min投与後 53.2 ng/100mlに上昇し、10ng/kg/min投与後最大値 79.1 ng/100mlを示し、40ng/kg/min投与後 74.5 ng/100mlにわずかに低下した。他の1例のPは、 34.2 ng/100mlから、AIII投与後ほとんど変化しなかった。

腎血管高血圧症 5例の対照時のPは 36.9 ± 4.1 ng/100mlであり、AIII1.0ng/kg/min投与後 26.4 ± 3.8 ng/100mlに低下し ($p < 0.02$)、AIII10ng/kg/min投与後 31.8 ± 8.6 ng/100mlに ($p < 0.05$)、20ng/kg/min投与後 33.9 ± 8.1 ng/100mlに ($p < 0.02$)、AIII40ng/kg/min投与後 36.7 ± 8.1 ng/100mlに ($p < 0.01$)、いずれもAIII1.0ng/kg/min投与後の値に比し、有意に上昇した。その増加量は健常者より小であった ($p < 0.05$)。うち1例のPは、 36.4 ng/100mlから、AIII40ng/kg/min投与後 23.5 ng/100mlに低下した。

②B (Fig. 4) : 健常者17例中 8 例の対照時のBは $340 \pm 80 \text{ ng}/100 \text{ ml}$ であり, AIII $40 \text{ ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後 $240 \pm 80 \text{ ng}/100 \text{ ml}$ に, AIII非投与群と同様低下した ($p < 0.01$)。

HREH15例中 6 例の対照時のBは, $300 \pm 80 \text{ ng}/100 \text{ ml}$ であり, AIII $40 \text{ ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後 $250 \pm 90 \text{ ng}/100 \text{ ml}$ に健常者と同様低下した ($p < 0.01$)。NREH15例中 6 例の対照時のBは $350 \pm 110 \text{ ng}/100 \text{ ml}$ であり, AIII $40 \text{ ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後 $270 \pm 90 \text{ ng}/100 \text{ ml}$ に低下した ($p < 0.01$)。LREH14例中 6 例の対照時のBは $290 \pm 90 \text{ ng}/100 \text{ ml}$ であり, AIII $40 \text{ ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後 $230 \pm 100 \text{ ng}/100 \text{ ml}$ に低下した ($p < 0.01$)。HREH, NREHおよびLREHにおけるBの低下度には差がなかった (いずれも $p > 0.1$)。

③Aldo (Fig. 5) : 健常者および低レニン群を除く本態性高血圧症のAldoは, AIII $0.1 \sim 1.0 \text{ ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後AIII非投与群と同様日内リズムにより低下した。従って, AIII $10 \sim 40 \text{ ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与によるAldoの増加量を算出する際の基礎値をAIII $1.0 \text{ ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与時の値とした。

Fig. 4. Changes of plasma corticosterone(B) after angiotensin III(AIII) infusion in normal subjects and patients with essential hypertension.

HREH; high renin essential hypertension, NREH; normal renin essential hypertension, LREH; low renin essential hypertension
The shaded area in (1) means diurnal rhythm of plasma B in normal subjects. The shaded areas in (2)~(4) mean normal ranges of plasma B before and after A III administration.

Fig. 5. Changes of plasma aldosterone (Aldo) after angiotensin III (AIII) infusion in normal subjects and the patients with essential hypertension. HREH; high renin essential hypertension, NREH; normal renin essential hypertension, LREH; low renin essential hypertension primary aldosteronism
 ★—★; aldosterone producing adenoma
 ◎—◎; adrenocortical hyperplasia
 The shaded area in (1) means diurnal rhythm of plasma Aldo in normal subjects The shaded areas in (2)~(6) mean normal ranges of plasma Aldo before and after A III administration.

健常者17例の対照時のAldoは 7.7 ± 2.0 ng/100mlであり, AIII1.0ng/kg/min投与後, 6.4 ± 2.1 ng/100mlに低下し, AIII10ng/kg/min投与後 7.2 ± 2.4 ng/100mlに ($p < 0.01$), 20ng/kg/min投与後 8.3 ± 2.3 ng/100mlに ($p < 0.001$), 40ng/kg/min投与後 10.4 ± 2.7 ng/100mlに ($p < 0.001$), いずれもAIII1.0ng/kg/min投与後の値に比し, 有意に上昇した。うち, AIII投与後Pが低下した1例のAldoは, 9.8ng/100mlからAIII40ng/kg/min投与後7.5ng/100mlに低下した。

HREH15例の対照時のAldoは 6.9 ± 1.9 ng/100mlであり, AIII1.0ng/kg/min投与後 6.2 ± 2.0 ng/100mlに低下し ($p < 0.05$), AIII10ng/kg/min投与後 7.1 ± 2.4 ng/100mlに ($p < 0.001$), 20ng/kg/min投与後 7.6 ± 2.4 ng/100mlに ($p < 0.02$), 40ng/kg/min投与後 8.3 ± 3.2 ng/100mlに ($p < 0.001$), いずれもAIII1.0ng/kg/min投与後の値に比し, 有意に上昇した。うちAIII投与後Pが不変で

あった3例中1例のAldoは、 $4.6\text{ng}/100\text{ml}$ からAIII投与後ほとんど変化しなかった。AIII投与後Pが低下した1例のAldoは、 $4.2\text{ng}/100\text{ml}$ からAIII $40\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後 $2.6\text{ng}/100\text{ml}$ に低下した。すなわちHREHのAldoの増加量は健常者より小であった ($p<0.05$)。NREH15例の対照時のAldoは $7.0\pm 1.9\text{ng}/100\text{ml}$ であり、AIII $1.0\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後 $6.1\pm 2.0\text{ng}/100\text{ml}$ に低下し ($p<0.05$)、AIII $10\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後 $7.5\pm 2.9\text{ng}/100\text{ml}$ に ($p<0.001$)、 $20\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後 $8.8\pm 3.2\text{ng}/100\text{ml}$ に ($p<0.001$)、 $40\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後 $9.7\pm 4.1\text{ng}/100\text{ml}$ に ($p<0.001$)、いずれもAIII $1.0\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後の値に比し、有意に上昇した。その増加量は健常者と同様であった。LREH14例の対照時のAldoは、 $7.3\pm 1.9\text{ng}/100\text{ml}$ であり、AIII $1.0\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後まで $7.7\pm 2.6\text{ng}/100\text{ml}$ とほとんど変化しなかったが、AIII $10\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後 $10.1\pm 6.2\text{ng}/100\text{ml}$ に ($p<0.05$)、 $20\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後 $13.7\pm 7.7\text{ng}/100\text{ml}$ に ($p<0.001$)、 $40\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後 $15.9\pm 6.4\text{ng}/100\text{ml}$ に ($p<0.001$)、いずれもAIII $1.0\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後の値に比し、有意に上昇した。その増加量は、健常者ならびにHREHに比べ明らかに大であった。

APA 5例中4例の対照時のAldoは $15.0\pm 3.8\text{ng}/100\text{ml}$ であり、AIII $40\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後 $16.7\pm 4.0\text{ng}/100\text{ml}$ とほとんど変化しなかった。他の1例の対照時のAldoは $80.0\text{ng}/100\text{ml}$ であり、AIII $1.0\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後 $61.6\text{ng}/100\text{ml}$ に低下したが、AIII $10\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後 $68.0\text{ng}/100\text{ml}$ 、 $20\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後 $73.6\text{ng}/100\text{ml}$ 、 $40\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後 $80.4\text{ng}/100\text{ml}$ に、いずれもAIII $1.0\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後の値に比し、有意に上昇した。IHA 3例のうち、AIII投与によるPの増加量が大きであった1例の対照時のAldoは $15.8\text{ng}/100\text{ml}$ であり、AIII $0.5\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後まで $16.6\text{ng}/100\text{ml}$ とほとんど変化しなかったが、AIII $1.0\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後 $20.0\text{ng}/100\text{ml}$ 、 $40\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後 $36.5\text{ng}/100\text{ml}$ に上昇した。残りのPの増加量が小であった1例およびAIII投与後Pが変化しなかった1例の対照時のAldoは、それぞれ 17.2 および $9.5\text{ng}/100\text{ml}$ であり、前者ではAIII $20\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後、後者ではAIII $1.0\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後、漸次上昇し、 $40\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後にはそれぞれ 21.0 および $24.8\text{ng}/100\text{ml}$ に上昇した。

腎血管性高血圧症 5例の対照時のAldoは $12.4\pm 6.0\text{ng}/100\text{ml}$ であり、AIII $1.0\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後 $10.7\pm 5.4\text{ng}/100\text{ml}$ に低下し ($p<0.05$)、 $10\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後 $17.8\pm 9.9\text{ng}/100\text{ml}$ に ($p<0.05$)、 $20\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後 $22.8\pm 15.5\text{ng}/100\text{ml}$ に ($p<0.01$)、 $40\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後 $24.9\pm 13.6\text{ng}/100\text{ml}$ に ($p<0.05$)、いずれもAIII $1.0\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後の値に比し、有意に上昇した。うち、AIII投与後Pが低下した1例のAldoは、 $9.2\text{ng}/100\text{ml}$ からAIII $40\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後 $7.4\text{ng}/100\text{ml}$ に低下した。

④17-OHP (Fig. 6) : 健常男子8例の対照時の17-OHPは $118.9\pm 18.9\text{ng}/100\text{ml}$ であり、A III $40\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後 $89.1\pm 15.6\text{ng}/100\text{ml}$ に低下した ($p<0.001$)。健常女子9例の対照時の17-OHPは $38.4\pm 10.4\text{ng}/100\text{ml}$ であり、A III $40\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後 $25.1\pm 7.9\text{ng}/100\text{ml}$ に低下した ($p<0.001$)。

HREH男子12例の対照時の17-OHPは $93.0\pm 27.8\text{ng}/100\text{ml}$ であり、AIII $40\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後 $71.8\pm 7.5\text{ng}/100\text{ml}$ に低下した ($p<0.001$)。うち1例の17-OHPは、 $64.2\text{ng}/100\text{ml}$ からAIII $10\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後 $52.4\text{ng}/100\text{ml}$ に低下したが、 $40\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後 $62.5\text{ng}/100\text{ml}$ に上昇した。本例におけるA III $40\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与によるPおよびAldoの増加量は、ともに小であった。

HREH女子3例の対照時の17-OHPは $34.5\pm 7.4\text{ng}/100\text{ml}$ であり、AIII $40\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後 $26.0\pm 2.8\text{ng}/100\text{ml}$ に低下した ($p<0.05$)。NREH男子5例の対照時の17-OHPは $114.6\pm 12.0\text{ng}/100\text{ml}$ であり、AIII $40\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後 $76.7\pm 7.8\text{ng}/100\text{ml}$ に低下した ($p<0.01$)。NREH女子10例の対照時の17-OHPは $31.2\pm 12.2\text{ng}/100\text{ml}$ であり、AIII $40\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 投与後 $26.3\pm 9.0\text{ng}/100\text{ml}$ に低

Fig. 6. Changes of plasma 17 α -hydroxyprogesterone (17-OHP) after angiotensin III (AIII) infusion in normal subjects and the patients with essential hypertension, primary aldosteronism and renovascular hypertension (RVH).

HREH; high renin essential hypertension, NREH; normal renin essential hypertension, LREH; low renin essential hypertension, RVH; renovascular hypertension.

primary aldosteronism

★—★; aldosterone producing adenoma

⊙—⊙; adrenocortical hyperplasia

The shaded area in (1) means diurnal rhythm of plasma 17-OHP in normal subjects. The shaded areas in (2)~(6) mean normal ranges of plasma 17-OHP before and after A III administration.

下した。いずれも健常者と同様であった。うち1例の17-OHPは、21.3ng/100mlからAIII40ng/kg/min投与後37.3ng/100mlに上昇した。本例のPおよびAldoの増加量は、いずれも小であった。LREH男子3例の対照時の17-OHPは 111.6 ± 21.7 ng/100mlであり、AIII40ng/kg/min投与後 77.1 ± 20.6 ng/100mlに低下した ($p < 0.01$)。LREH女子11例の対照時の17-OHPは 31.1 ± 7.8 ng/100mlであり、40ng/kg/min投与後 24.5 ± 5.5 ng/100mlに低下した ($p < 0.01$)。男子の17-OHPの減少量は健常者に比し、高レニン群で小、低レニン群で大の傾向を示したが、有意ではなかった (いずれも $p > 0.1$)。

APA 5例の対照時の17-OHPは 37.7 ± 8.4 ng/100mlであり、AIII40ng/kg/min投与後 23.8 ± 3.5

ng/100mlに低下した ($p<0.01$)。IHA 3 例の対照時の17-OHPは 38.4 ± 10.8 ng/100mlであり, AIII 40ng/kg/min投与後 26.2 ± 8.1 ng/100mlに低下した ($p<0.05$)。

腎血管性高血圧症男子 2 例中 1 例の対照時の17-OHPは99.3ng/100mlであり, AIII40ng/kg/min投与後72.9ng/100mlに低下した。他の 1 例の対照時の17-OHPは104.0ng/100mlであり, AIII1.0ng/kg/min投与後80.0ng/100mlに低下したが, 40ng/kg/min投与後90.4ng/100mlに上昇した。本例のAIII40ng/kg/min投与によるPの増加量は正常でAldoの増加量は大であった。腎血管性高血圧症女子 3 例の対照時の17-OHPは 42.4 ng/100mlであり, AIII40ng/kg/min投与後 31.0 ± 9.3 ng/100mlに低下した ($p<0.05$)。

⑤F (Fig. 7) : 健常者17例の対照時のFは $8.2\pm 2.1\mu\text{g}/100\text{ml}$ であり, AIII40ng/kg/min投与後 $5.2\pm 1.1\mu\text{g}/100\text{ml}$ に低下した ($p<0.001$)。

Fig. 7. Changes of plasma cortisol(F) after angiotensin III(AIII) infusion in normal subjects and the patients with essential hypertension, primary aldosteronism and renovascular hypertension.

HREH; high renin essential hypertension, NREH; normal renin essential hypertension, LREH; low renin essential hypertension.

primary aldosteronism

★—★; aldosterone producing adenoma

⊙—⊙; adrenocortical hyperplasia

The shaded area in (1) means diurnal rhythm of plasma F in normal subjects.

The shaded areas in (2)~(6) mean normal ranges of plasma F before and after A III administration.

HREH 15例の対照時のFは、 $8.5 \pm 2.0 \mu\text{g}/100\text{ml}$ であり、AIII40ng/kg/min投与後 $5.8 \pm 1.6 \mu\text{g}/100\text{ml}$ に低下した ($p < 0.001$)。うち、AIII投与後17-OHPが上昇した1例のFは、 $5.7 \mu\text{g}/100\text{ml}$ からAIII1.0ng/kg/min投与後 $4.5 \mu\text{g}/100\text{ml}$ に低下したが、40ng/kg/min投与後 $6.0 \mu\text{g}/100\text{ml}$ に上昇した。NREH15例の対照時のFは $8.5 \pm 1.6 \mu\text{g}/100\text{ml}$ であり、AIII40ng/kg/min投与後 $6.2 \pm 1.6 \mu\text{g}/100\text{ml}$ に低下した ($p < 0.001$)。うち、AIII投与後17-OHPが上昇した女子1例のFは、 $6.7 \mu\text{g}/100\text{ml}$ からAIII1.0ng/kg/min投与後 $3.4 \mu\text{g}/100\text{ml}$ に低下したが、40ng/kg/min投与後 $6.4 \mu\text{g}/100\text{ml}$ に上昇した。LREH14例の対照時のFは $7.7 \pm 1.7 \mu\text{g}/100\text{ml}$ であり、AIII40ng/kg/min投与後 $5.4 \pm 1.3 \mu\text{g}/100\text{ml}$ に低下した ($p < 0.001$)。

APA 5例の対照時のFは $7.3 \pm 1.1 \mu\text{g}/100\text{ml}$ であり、AIII40ng/kg/min投与後 $5.2 \pm 1.0 \mu\text{g}/100\text{ml}$ に低下した ($p < 0.001$)。IHA 3例の対照時のFは $7.4 \pm 2.1 \mu\text{g}/100\text{ml}$ であり、AIII40ng/kg/min投与後 $5.0 \pm 1.3 \mu\text{g}/100\text{ml}$ に低下した。

腎血管性高血圧症 5例の対照時のFは $9.3 \pm 2.1 \mu\text{g}/100\text{ml}$ であり、AIII40ng/kg/min投与後 $7.5 \pm 1.7 \mu\text{g}/100\text{ml}$ に低下した ($p < 0.02$)。うち、AIII投与後17-OHPが低下した男子1例のFは、 $7.0 \mu\text{g}/100\text{ml}$ からAIII10ng/kg/min投与後 $5.9 \mu\text{g}/100\text{ml}$ に低下したが、40ng/kg/min投与後 $8.6 \mu\text{g}/100\text{ml}$ に上昇した。本態性高血圧症ならびに二次性高血圧症のFの減少量は、いずれも健常者と同程度であった。

考 察

本態性高血圧症におけるAldo分泌は、レニン・アンジオテンシン (RA) 系の亢進が存在する症例 (高レニン群) でも、抑制されている症例 (低レニン群) でも、正常レニン群と同様ほぼ正常値を示す¹⁰⁾。本症において、血漿レニン活性の亢進あるいは抑制にかかわらずAldoが正常値を示す原因を究明するためには、RA系の変動をきたす各種の刺激に対するAldoの反応を検討することが必要である。

本研究では本態性高血圧症に対し、副腎皮質刺激作用がAIIと等しい¹²⁾¹³⁾AIIIを投与したところ、(1) Aldoの増加量は、高レニン群で低値、正常レニン群で正常値、低レニン群で高値である、(2) 二者負荷によるAldoの増加量もPRAの増加量に比べ高レニン群で低値、正常レニン群で正常値、低レニン群で高値である、という2つの成績を得た。この成績は、内因性AIIのAldo生合成促進作用は、高レニン群で減弱、正常レニン群では正常および低レニン群では亢進していることを示唆する。すなわち、副腎皮質のAldo分泌の感受性は、高レニン群ではRA系の亢進にかかわらず低下しており、低レニン群ではRA系の抑制にかかわらず亢進しているため、Aldo分泌はいずれの群でもほぼ正常値を示し、正常レニン群と有意差を生じないものと思われる。

更に、高レニン群では特に副腎皮質細胞のangiotensin receptor以降のAldo生合成過程に異常が存在するため、内因性アンジオテンシンが高いにもかかわらずAldoが正常値を示す可能性がある。そこで、本態性高血圧症において、AIII投与時のAldoの前駆ステロイドの反応に異常があるか否かを検討した。本研究の結果、高レニン群ではAIIIに対するPおよびBの反応は正常であったことから、本群ではAldo生合成のearly step¹⁴⁾には異常がないと考えられる。すなわち、本症において内因性アンジオテンシン上昇に伴うAldoの上昇が認められない原因は、late step¹⁾のステロイド生合成酵素、すなわち18-hydroxylase (いわゆるcorticosterone methyloxidase type I²³⁾) および18-hydroxysteroid dehydrogenase (いわゆるcorticosterone methyloxidase type II²³⁾) の酵素活性が低下していると思われる。この両酵素はAIIにより刺激される⁶⁾ことが明らかにされており、著

者の成績を支持する。

一方、本態性高血圧症のうち正常レニン群では、AIII投与によるAldoおよびその前駆ステロイドの反応は正常であったので、Aldo合成酵素異常はないと考えられる。

Fraserら⁹⁾は、本態性高血圧症のうち低レニン群ではAII投与により血漿18-OH-BおよびAldoが高反応を示すと報告している。彼らは、本群で内因性のアンジオテンシンが抑制されているにもかかわらず外因性アンジオテンシンに反応することから、副腎皮質球状層のAII receptor数の増加²²⁾があると推測している。今回の著者の検討では、低レニン群ではAIII投与によりPとAldoが健常者より高反応を、Bは正常反応を示したので、本群ではAIIIに対するAldo生合成系のlate stepのみならず、early stepに働く 3β -hydroxysteroid dehydrogenaseあるいはcholesterol側鎖切断酵素の活性が亢進することを明らかにした。

ここで、本態性高血圧症のうち低レニン群において、なぜ血漿レニン活性が抑制されるかが問題となる。そこで、本群における水・電解質バランスについて考察する。今回、低レニン群においてAIIIに対するPおよびAldoの反応が過大であった。これにもかかわらず血清NaおよびKが正常値を示したのは、低レニン群においてPが腎遠位尿管の標的細胞においてAldo receptorに結合することにより、Aldoの貯留作用⁸⁾に拮抗する²⁰⁾ことによると思われる。

次に、本態性高血圧症における外因性AIIIに対する血圧の変動の点から、高血圧の成因を検討した。高レニン群では、内因性アンジオテンシンが高いにもかかわらず副腎からの電解質ステロイドの分泌は正常であることから、何らかの原因によるレニンの分泌亢進に続発したアンジオテンシンの分泌亢進による細動脈の収縮が高血圧症の一因である可能性がある。正常レニン群では、AIII投与による各種副腎皮質ステロイドの反応は正常であったが、AIII投与時の血圧の上昇量は健常者に比し大であったので、AIIIに対する細動脈平滑筋の感受性が亢進していると考えられる。更に、低レニン群では内因性および外因性のangiotensinに対する副腎皮質の感受性の亢進のほか、細動脈平滑筋のAII感受性の亢進⁴⁹⁾が高血圧の発症と関連している可能性が示唆される。

今回対象とした原発性アルドステロン症では、AIII投与によりPは正常反応を示したが、Aldoはほとんど変化しなかった。この場合のPの上昇が腺腫に由来したのか、あるいは腺腫以外の副腎皮質に由来したのかについて、本研究の成績からは明らかにし得ないが、小島ら¹⁸⁾は、原発性アルドステロン症の副腎腺腫内P含量が、腺腫以外の副腎皮質に比し高値であることを指摘しており、本研究におけるAIII投与によるPの上昇は、主に腫瘍がAIIIに反応した結果と考えられる。一方、AldoがAIIIにより変化しなかったのは、副腎腺腫におけるAII receptorの結合性が低下するため²⁾と思われる。

特発性アルドステロン症の一部では、AIII投与によりAldoのみならずPも過大に上昇したことから、原発性アルドステロン症とは異なり、AIIIに対するAldo生合成系のlate stepのみならずearly stepの感受性も亢進していることが明らかである。これらは、本態性高血圧症のうち低レニン群における反応と極めて類似しているが、低レニン群にはAldoの過剰がない¹⁰⁾という点で大きな差異がある。しかし、特発性アルドステロン症と低レニン群では共にAIIに対するAldo生合成系のlate stepの感受性が亢進している²⁵⁾⁽²⁶⁾ほか、組織学的には特発性アルドステロンのみならず低レニン群においても92%の例に微小結節ないし球状層の過形成がみられ¹⁵⁾、特発性アルドステロン症と低レニン群の一部では、本研究と同様類似点が多いことが指摘されている。

腎血管性高血圧症において、AIII投与による血漿Pの増加量は小さく、Aldoの増加量は明らかに大であったので、本症ではAIIIに対するAldo生合成系のlate stepの感受性が亢進していると言える。すなわち、腎血管性高血圧症では高レニン性本態性高血圧症と異なり、高レニンに続発したAldo過

剰が高血圧の発症に重要な役割を果たしていると思われる。著者の成績と同様、腎血管性高血圧症では、AII投与による血漿Aldoの増加量が健常者に比し大であったとの報告⁹⁾もある。

以上、本態性高血圧症のうち高レニン群ではangiotensinに対する副腎皮質の感受性が低下しているかあるいはAldo合成のlate stepに働く18-hydroxylaseあるいは18-hydroxysteroid dehydrogenaseの活性が低下しており、低レニン群ではangiotensinに対する副腎皮質の感受性が亢進しているため、いずれの群のAldo分泌もほぼ正常値を示すと考えられる。腎血管性高血圧症では、本態性高血圧症のうち高レニン群とは異なり、レニン分泌に続発したAldoの分泌過剰が高血圧の成因に関与している。更に、AIII投与によりAldoは、原発性アルドステロン症では不変であったが、特発性アルドステロン症では過大に上昇したので、AIII投与前後の血漿Aldo含量の測定がこれら両疾患の鑑別診断に有用であると言える。

総括ならびに結語

高血圧症の成因における副腎皮質の役割を明らかにするために、本態性高血圧症44例(高レニン群15例, 正常レニン群15例, 低レニン群14例), 原発性アルドステロン症[腺腫によるもの(APA)5例, 両側副腎皮質過形成によるもの(IHA)3例]および腎血管性高血圧症5例に, angiotensinIII(AIII)を点滴静注後, 血圧ならびに血漿progesterone(P), 血漿corticosterone(B), 血漿aldosterone(Aldo), 血漿17 α -hydroxyprogesterone(17-OHP)および血漿cortisol(F)を測定し, 以下の成績を得た。

- 1) AIII投与後のPの増加量は, 高レニン群および正常レニン群では正常, 低レニン群では大, APAでは正常, IHA3例中1例では大, 他の2例では小で, 腎血管性高血圧症では小であった。
- 2) AIII投与後, Bは, 健常者, 高レニン群, 正常レニン群および低レニン群でいずれも日内変動による低下を示し, 各群間の低下量の間に有意差がなかった。
- 3) AIIIによるAldoの増加量は, 高レニン群では小, 正常レニン群では正常, 低レニン群では大で, APAでは小, IHAでは3例中2例で大, 他の1例では小, 腎血管性高血圧症では大であった。
- 4) 17-OHPおよびFはAIII投与により健常者, 高レニン群, 正常レニン群, 低レニン群, APA, IHAおよび腎血管性高血圧症のいずれにおいても健常者と同様日内リズムにより低下した。

以上の成績より, 本態性高血圧症のうち高レニン群では, angiotensinに対する副腎皮質の感受性が低下, 低レニン群では亢進しており, 後者ではこのために, 内因性のレニン-アンジオテンシン系が健常者より軽度刺激された状態でも電解質ステロイドの過剰がおこり, 高血圧の発症に関与していると思われる。更に, 今回の検討でAPAとIHAの鑑別診断に, AIII投与前後の血漿Aldo含量の測定が有用であると言える。

稿を終えるに臨み, 御指導と御校閲を賜りました福地総逸教授に深謝致します。併せて終始直接御指導頂きました小島元子助教授に感謝致します。また, 御協力頂きました福島医大第三内科の諸先生に感謝致します。

なお本論文の要旨の一部は第59回日本内分泌学会総会(昭和61年5月, 仙台)において報告した。

文 献

- 1) Aguilera, G. and Catt, K.J.: Loci of action of regulators of aldosterone biosynthesis in isolated glomerulosa cells. *Endocrinology*, 104: 1046-1052, 1979.
- 2) Brown,

- G., Douglas, J. and Bravo, E.: Angiotensin II receptors and in vitro aldosterone responses of aldosterone producing adenoma, adjacent nontumorous tissue, and normal human adrenal glomerulosa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 51: 718–723, 1980.
- 3) Brunner, H.R., Largh, G.H., Baer, L., Newton, M.A., Goodwin, F.T., Krakoff, L.R., Bard, R.H. and Buhler, F.R.: Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke. *N. Engl. J. Med.*, 286: 441–449, 1972.
- 4) Deheneffe, J. and Bernard, A.: The pressor response to intravenously infused angiotensin II: correlation with plasma renin activity. *Clin. Sci. Mol. Med.*, 46: 149–161, 1974.
- 5) Dluchy, R.G., Balvi, S.Z., Leung, F.K., Solomon, H.S., Moore, T.J., Hollenberg, N.K. and Williams, G.H.: Abnormal adrenal responsiveness and angiotensin II dependency in high renin essential hypertension. *Clinical Invest.*, 64: 1270–1276, 1979.
- 6) Fraser, R., Beretta-Piccoli, C., Brown, J.J., Cumming, A.M.M., Lever, A.F., Mason, P.A., Morton, J.J. and Robertson, J.I.: Response of aldosterone and 18-hydroxycorticosterone to angiotensin II in normal subjects and patients with essential hypertension, Conn's syndrome, and nontumorous hyperaldosteronism. *Hypertension*, 3(Supple. I): I–87–92, 1981.
- 7) 福地総逸: レニン分泌試験。臨床検査。25: 780–785, 1981.
- 8) Gross, J.B.: A functional comparison of the distal convoluted tube in the cortical collecting tube. *J. Clin. Invest.*, 55: 1284–1294, 1975.
- 9) Gunther, S., Grimbrone, M.A. and Alexander, R.W.: Regulation by angiotensin II of its receptors in resistance blood vessels. *Nature*, 287: 230–232, 1980.
- 10) 春山和見, 重富秀一, 山崎正明, 土岐高久, 柳沼健之, 福地総逸: 低レニン性本態性高血圧症のアルドステロン代謝異常。日腎誌。24: 101–107, 1982.
- 11) Hollenberg, N.K., Moore, T., Shoback, D., Redgrave, J., Rabinow, S. and Williams, G.H.: Abnormal renal sodium handling in essential hypertension. *Am. J. Med.*, 81: 412–418, 1986.
- 12) Kono, T., Oseko, F., Shimpō, S., Nanno, M. and Endo, J.: Biological activity of des-asp¹-angiotensin II (angiotensin III) in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 41: 1174–1177, 1975.
- 13) Kono, T., Ikeda, F., Oseko, F., Nanno, M., Imura, H. and Endo, J.: Inhibition of angiotensin III action by des-asp¹-, Ileu⁸-angiotensin II in man. *Acta Endocrinol.*, 37: 359–366, 1978.
- 14) Kramer, R.E., Gallant, S. and Brownie, A.C.: Action of angiotensin II on aldosterone biosynthesis in the rat adrenal cortex. *J. Biol. Chem.*, 255: 3442–3447, 1980.
- 15) Longo, D.L., Esterly, J.A., Grim, C.E. and Keizer, W.F.: Pathology of the adrenal gland in refractory low renin essential hypertension. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 102: 322–327, 1978.
- 16) Marks, A.D., Marks, D.B., Kanefsky, T.M., Adlin, V.E. and Channic, B.J.: Enhanced adrenal responsiveness to angiotensin II in patients with low renin essential hypertension. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 48: 266–270, 1979.
- 17) 小島元子, 李 錫昌, 三浦清, 神戸川 明: 血漿 progesterone と 17-hydroxyprogesterone の同時測定法とその臨床応用。ホと臨床。23: 823–830, 1975.
- 18) 小島元子, 福地総逸: 副腎皮質における腫瘍と過形成。内分泌外科。4: 29–39, 1987.
- 19) 尾前照雄: 低レニン性本態性高血圧症の成因と病態に関する研究。昭和55年度厚生省循環器病研究報告集。1: 335–337, 1980.
- 20) Robert, W.S. and Alexander, L.: Effect of hormones on water, sodium, chloride and potassium, 1042.

- Ed, by Williams, R.H., Textbook of endocrinology, Saunders company, Philadelphia, 1981.
- 21) Taylor, A.T., Mitchell, J.R., Bartter, F.C., Snodgrass, W.R., McMurty, R.J., Gill, J.R. and Franklin, R.B.: Effect of aminoglutethimide on blood pressure and steroid secretion in patients with low renin essential hypertension. *J. Clin. Invest.*, 62: 162–168, 1978.
- 22) Thurston, H. and Largh, G.H.: Prior receptor occupancy as a determinant of the pressor activity of infused angiotensin II in the rat. *Circ. Res.*, 36: 113–117, 1975.
- 23) Ulic, S.: Diagnosis and nomenclature of the disorders of the terminal portion of the aldosterone biosynthetic pathway. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 43: 92–96, 1976.
- 24) Williams, G.H. and Hollenberg, N.K.: Are non-modulating patients with essential hypertension a distinct subgroup? *Am. J. Med.*, 79(Suppl. 3c): 3–9, 1985.
- 25) Wisgerhof, M. and Brown, R.D.: Increased adrenal sensitivity to angiotensin II in low-renin essential hypertension. *J. Clin. Invest.*, 61: 1456–1462, 1978.
- 26) Wisgerhof, M., Brown, R.D., Hogan, M.J., Carpenter, P.C. and Edis, A.J.: The plasma aldosterone response to angiotensin II infusion in aldosterone-producing adenoma and idiopathic hyperaldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 52: 195–198, 1981.
- 27) 横川俊博, 重富秀一, 後藤光弘, 福地総逸: 糖尿病におけるレニン分泌抑制の機序に関する研究。日腎誌。23: 1405–1412, 1981. (受付日: '88. 1. 18)