<原 著>

老人性および若年性本態性高血圧症における 交感神経系機能の差異について

萬代 隆 萩原 俊男 波多 丈
岡田 義昭 小笠原三郎* 三上 洋
中丸 光昭 岩永 圭市** 熊原 雄一

<要 約> 本態性高血圧症，血圧維持機構における交感神経系の関与が注目されている．しかし，多種の要因が複雑に関与しているため現在のところ明確な結論は得られていない．今回，本態性高血圧症における加齢による交感神経系の関与の差異を検索するため，グルカゴン負荷時の尿中カテコールアミン反応性（尿中アドレナリンおよびノルアドレナリン排泄値）を指標とすることにより，老年性および若年性本態性高血圧症の交感神経系機能を比較検討した．その結果，1) 若年性本態性高血圧症患者において，交感神経系の反応性亢進をみたが，2) 老年性本態性高血圧症患者においては，交感神経系の反応性亢進は認められなかった．また，3) 若年性および老年性の正血圧者群においては，交感神経系反応性に有意な差異が認められず，今回の実験に関する限り，正血圧者群における加齢による交感神経系の反応性変化は認められなかった．以上の結果より，本態性高血圧症における病因としての交感神経系の関与は，若年性本態性高血圧症では強く疑われたが，老年性本態性高血圧症においては認める事ができなかった．

(Ⅰ) 緒 言

本態性高血圧症の病因の1つとして交感神経系の関与が注目されている．この点に関しては多くの報告があり，交感神経系機能の指標として血中・尿中のカテコールアミンおよびその代謝産物，血中ドーパミン-β-ヒドロキシラーゼ (DβH) 活性，カテコールアミン代謝速度およびカテコールアミンに対する血管反応性などの研究がある．しかし，現在のところまだ一定の結論を得るには至っていない．その理由として，カテコールアミン微量定量法の問題点や交感神経系の関与を研究するアプローチ手段の困難さなどとともに，年齢，重症度，病因等に種々の相違点を含む広範な概念である本態性高血圧症を一括して捉えてきた点にも問題点が残されていた．今回我々は重症度，病因等に充分検討を加えた上

で，本態性高血圧症の成因としての交感神経系機能を高齢者と老年者に分類し，年齢差による関与の差異について，グルカゴン負荷時における尿中カテコールアミン排泄の反応性から検討を加えた．

(Ⅱ) 対象と方法

正常血圧者16名と高血圧者16名の計32名を対象とした．正常血圧者群は8名の高齢者群（男女各4名，年齢は68～76歳）と8名の若年者群（男女各4名，年齢は25～34歳）の2群に分類した．また，高血圧者群も同様に8名の高齢者群（男女各4名，年齢は66～78歳）と8名の若年者群（男女各4名，年齢は28～46歳）に分類した．なお，高齢者高血圧群はいずれも180/80mmHg以上の血圧であり，若年者高血圧群は160/95mmHg以上である．正常血圧群は高齢者群では150/80mmHg以下の血圧であり，若年者群では140/80mmHg以下である．

患者及び対照群はすべて血液尿検査，心電図・胸部レントゲン検査・内分泌学検査等で二次性高血圧症，および合併症を有する重症高血圧症を除外した本態性高血圧症患者および正常血圧者群である．全員，検査5日前に入院し，普通食（食塩摂取量8～10g/日）を摂取してい

T. Mandai, T. Ogiwara, T. Hata, Y. Okada, H. Mikami, M. Nakamaru, Y. Kumahara: 大阪大学医学部老年病医学講座（第四内科）

* S. Ogasahara: 大阪大学医学部第二薬理学講座

** K. Iwanaga: 大阪血清微生物研究所

受付日1979. 9. 20

Table 1. Age, blood pressure, and plasma renin activity in each group (mean±SE)

	No. of Patients	Age (years. old)	Systolic B.P. (mmHg)	Diastolic B.P. (mmHg)	PRA (ng·/ml·h)
Young normotensive	8	30±1	112±2	75±1	2.0±0.1
Elderly normotensive	8	71±1**	130±5	79±3	0.7±0.1**
Young hypertensive	8	37±2	172±4**	101±2**	2.1±0.2
Elderly hypertensive	8	72±1**	187±4**	92±3*	0.6±0.1**

** p<0.001
* p<0.01 } compared to normal young normotensive controls

る。降圧剤等服用患者は検査3週間前に服用を中止した。検査は午前7時から午後1時までの6時間であり、各2時間ずつ3回にわけて蓄尿し、6N塩酸3mlを含む遮光容器に採尿して直ちに凍結保存後、測定時まで保存した。検査時は、安静臥床2時間を保った後午前9時に、生食水に1mg/mlの濃度に溶解したグルカゴン（児玉株式会社・東京）0.03mg/kg体重を筋注し、午前7時から同9時までの対照期におけるカテコールアミン排泄量と、午前9時から午前11時までおよび、午前11時から午後1時までの負荷後カテコールアミン排泄量の比較検討を行なった。対照実験として生理食塩水1mlを筋注投与した際の尿中カテコールアミン排泄量の変化を測定した。尿中AD、尿中NAは蛍光法¹⁶⁾にて定量し、血漿レニン活性はラジオイムノアッセイ法¹⁷⁾にて測定した。

統計学的検索は student's t-test にて行なった。

(III) 結 果

各群の年齢、収縮期血圧、拡張期血圧、血漿レニン活性を Table 1 に示す。高血圧の有無に関係なく、高齢者群は若年者群に比して血漿レニン活性は有意に低値を示した。Fig. 1 には、生食水投与前後における若年者対照群の尿中カテコールアミン排泄量変化を示した。AD

Fig. 1 Urinary catecholamine response to saline in young normotensive subjects.

Fig. 2 Urinary catecholamine responses in individual studied two hours before and two and four hours after glucagon injection. ●—●, urinary noradrenaline responses to glucagon. ○—○, urinary adrenaline responses to glucagon. For the control studies, young normotensive subject were given intramuscular saline injections.

および NA とも有意な尿中排泄量の増加は認められなかった。Fig. 2 には、各個人におけるグルカゴン負荷前 2 時間、負荷後 2 時間および 4 時間の 3 時期における尿中 AD, NA 排泄量を示した。若年者では、高血圧の有無にかかわらず、グルカゴン負荷 2 時間後に既に反応性がみられるのに対して、老年者では負荷後 4 時間後に排泄量増加の傾向を示した。また、若年性高血圧者群では負荷後 2 時間にて著明な排泄量増加がみられるが、4 時間後には更に高値を示した。この増加の程度は NA に大である傾向がみられた。Fig. 3 には、グルカゴン投与後の尿

Fig. 3 The maximal increments of urinary catecholamines from basal levels. Data are presented as means $\pm$ SE.

中 AD, NA の最大増加量を示した。最大増加量はグルカゴン投与前尿中カテコールアミン排泄量からの、グルカゴン投与後の前半 2 時間および後半 2 時間中の排泄量の増加量のうち、大きい方の値を用いた。Fig. 4 にはグルカゴン投与後の尿中 AD, NA の最大増加率を示した。最大増加率は、グルカゴン投与後最大増加量を示した排泄量のグルカゴン投与前値に対する比率にて算出した値である。統計学的検索においては、最大増加量 (Fig. 3) と最大増加率 (Fig. 4) の各群間の有意差検定結果は全く同一であった。Fig. 3 および 4 の結果を要約すると、1) 生食水投与の対照実験に比してグルカゴン投与の若年性正常血圧群、若年性および老年性高血圧群とも尿中 AD, NA 排泄量に有意な増加が認められた。但し、老年性正常血圧群では尿中 AD 排泄量のみに有意な増加が認められた。2) 若年性高血圧群の尿中 AD, NA 最大増加

Fig. 4 The ratios of maximal urinary catecholamine responses to basal levels. Data are presented as means $\pm$ SE.

量・率とも若年性正常血圧群および老年性高血圧群より高く、3) 若年性と老人性の正常血圧群には、尿中 AD, NA 最大排泄増加量、率とも有意な差はなかった。4) 老年性の正常血圧群と高血圧群の間では、尿中 AD, NA 最大増加量・率とも有意な差は認められなかった。

(IV) 考 按

高血圧の病因の 1 つとして交感神経系の関与に関する多くの研究報告がある。動物実験では、高血圧自然発症ラット (SHR) において血中カテコールアミン値や $D\beta H$ 活性の増加が報告され³³⁾³⁴⁾、また高血圧患者における尿中カテコールアミン値^{1)~5)13)}、血中カテコールアミン値^{3)~10)13)18)}、血中 $D\beta H$ 活性値¹¹⁾¹²⁾、カテコールアミン代謝回転²²⁾²³⁾、カテコールアミンに対する血管反応性²⁴⁾²⁵⁾、中枢神経系の血圧に対する関与¹⁹⁾²⁰⁾等に種々の報告がなされている。しかし、結果は一樣でなく、例えばカテコールアミン値自体についても本態性高血圧症患者において、尿中カテコールアミン排泄値の増加を報告したもの¹⁾²⁾、逆に低下⁴⁾⁵⁾、または変化なし³⁾¹³⁾とする報告がある。血中カテコールアミン値に関して、本態性高血圧症患者で増加を認めるもの⁶⁾⁷⁾¹⁰⁾、と増加を認めないもの⁸⁾⁹⁾¹³⁾¹⁸⁾とがある。これらの原因としては、1) カテコールアミン定量法自体に起因するもの、2) 用いた指標と刺激方法の相違、3) 対象高血圧患者群の選択が年齢、重症度等の点で一樣でない可能性、4) 実

験時の対象群の生活環境、食塩摂取量など実験条件を一定に保てたか否かの問題など、種々の原因が想定できる。今回の研究においては上記の各点に特に注意を払い、以下に述べる措置にて極力実験条件が一定となるよう留意の上検討を行なった。1)に対しては改良を加えた簡便測定法¹⁶⁾を用いてカテコールアミン定量を行い、2)に対しては刺激方法としてグルカゴン筋注法を用い、尿中カテコールアミン排泄量を交感神経系の指標として採用した。3)には、実験に先だち、血液、尿、内分泌検査、心電図、胸部レントゲン撮影等により二次性高血圧症や合併症を併う高血圧症、重症高血圧症等を除外した。また Pederson¹³⁾ らも報告している如く、正常血圧群で加齢とともに血中 NA の増加があり、Age matched の対照群との比較検討にて高血圧群に有意の血中 NA 増加をみなかったとの報告もある。若年者と高齢者に分類し年齢一致の上で比較検討を加え、更に高齢者と若年者の本態性高血圧症患者における交感神経系の関与の差異を求めた理由は、まさにこの点を解明するためでもあった。最後の4)に対しては、全例入院の上で実験を行ない食事、安静度、生活環境等の条件を一定化して検査を実施した。

以上、実験上の問題点を克服した上で交感神経系の関与を研究するアプローチの手段として薬物負荷によるストレス、即ちグルカゴン負荷に対する尿中カテコールアミン反応性により、交感神経系の機能を検索した。種々の負荷試験に対する交感神経系の反応性については種々の報告^{14) 28) ~ 32)}があり、動物実験においては SHR において、電気刺激に対する血中カテコールアミンの増加が対照群に比して有意に大であるとの報告³¹⁾や、Nestel^{14) 28)}、Sever²⁹⁾ らの様に精神的及び立位負荷等身体的負荷に対して、本態性高血圧症患者の尿中・血中カテコールアミンの増加は対照群に比して有意に高いとの報告がある。また逆に、handgrip や tilting によって高血圧患者の血中カテコールアミン値に有意な増加を見ないとする報告³⁰⁾や、Hedfors³²⁾ の様に老人では立位負荷で尿中 NA 排泄値の有意な増加がないとする報告もある。それ故、今回グルカゴン負荷に対する交感神経系の反応性を高血圧の有無と年齢により4群に分類し比較検討することは、非常に興味のあるところである。

グルカゴンは褐色細胞腫においてカテコールアミン分泌を刺激し、著明な昇圧作用と血中および尿中カテコールアミン値の増加をもたらすことが知られており¹⁵⁾、本態性高血圧症患者においてグルカゴン負荷により尿中カ

テコールアミン値の上昇を報告した論文もある¹⁵⁾、また Phillip²⁶⁾ らの報告にもある様に、血中尿中カテコールアミン値のみならず、NA に対する血管反応性も血圧決定因子として重要であり、交感神経系 Activity (血中 NA) と NA に対する昇圧反応性の2因子が平均血圧と相関が大であるとの報告もある。それ故、単に血中や尿中のカテコールアミン値を測定するのみならず、種々の負荷に対する交感神経系の反応性を検索することは高血圧の発症維持機構における交感神経系の関与を研究する手段として有益である。

今回の実験において生食水投与では尿中カテコールアミンの有意な排泄増加が認められなかったにもかかわらず、グルカゴン投与では有意な尿中カテコールアミン排泄増加が認められた。このことから、尿中カテコールアミン排泄増加は注射や実験法自体のストレスによるものではなく、グルカゴン自身の作用によるものと考えられる。他方、グルカゴン静注投与により有意な尿中カテコールアミン排泄値増加が認められなかったとの報告が Young²⁷⁾ らによりなされている。しかし、Sugase²¹⁾ らの報告によればグルカゴン静注投与により血中グルカゴン値は投与2分後に最大となるが以後急速に低下し、投与60分後には投与前値にもどるのに対して、皮下投与の場合は、投与15分後に血中グルカゴン値が最大となり以後ゆるやかに減少して投与3時間後に投与前値にもどるとしている。今回我々は筋肉内投与法を用いたため、経静脈投与に比してより持続的なカテコールアミン分泌刺激効果が得られ、有意なカテコールアミン排泄増加が認められたのではないかと考えられる。

また血圧に関係なく老年者群は若年者群に比して尿中カテコールアミン排泄値の増加反応が遅れる傾向があり、加齢とともに交感神経系の反応に遅延傾向が認められる。それに対して、若年性高血圧群ではグルカゴン投与2時間後に既に著明な尿中カテコールアミン排泄値の増加反応が認められるにもかかわらず、4時間後には更に増加が認められた。このことから、若年性高血圧症の交感神経反応性は、尿中カテコールアミン排泄量の増加のみならず反応時間の延長も認められ、交感神経系の反応量・時間ともに増加・延長が推定された。

次に、グルカゴン負荷試験による尿中カテコールアミン排泄増加量・率の比較から、若年性高血圧群は若年性正血圧群および老人性高血圧群に比較して、排泄増加量・率とも有意に高い結果が得られた。この事は、若年性高血圧群は同年齢の正血圧群に比して交感神経系の反

応性に亢進があり、高血圧の発症に関与していると推定できる。また、高血圧群の比較において、若年性高血圧群が老人性高血圧群に比して交感神経系の関与が大であり、老人性と若年性の高血圧の成因に差異があると考えられる。このことは、老人性本態性高血圧症患者に低レニン性の例が多く³⁵⁾³⁶⁾、若年性本態性高血圧症患者に比較的血漿レニン活性高値の例が多くみられるといった差異とも一致する。

次に、老人性高血圧群と老人性正血圧群においてグルカゴンに対するカテコールアミン反応性に差が認められなかったことから、老人性高血圧群は同年齢の正血圧群に比して病因としての交感神経系の関与は少ないと考えられる。

最後に、老年性正血圧群と若年性正血圧群にはグルカゴンに対するカテコールアミン反応性において、最大増加量、率とも有意な差が認められなかったことから、今回の実験に関する限り正血圧者群では加齢による交感神経系の反応性に変化は認められなかった。

(V) 結 語

老人性本態性高血圧症と若年性本態性高血圧症において、血圧維持機構における交感神経系の関与の差異について、グルカゴン負荷時尿中カテコールアミン反応性から検討を加えた。その結果、若年性高血圧群の尿中AD, NA 反応性は他のいずれの群よりも大であり、正常血圧群では老年者群と若年者群の間に反応性の差は認められなかった。また、老年者群においては高血圧群と正血圧群の間に反応性の差は認められなかった。それ故、若年性高血圧症の成因として交感神経系の反応性亢進は想定できたが、今回の実験からは、老人性高血圧症には交感神経系の亢進が認められず、また加齢による正常血圧者間の交感神経系反応性の差異も認められなかった。

本研究の一部は文部省科学研究費、同特定研究、臨床薬理研究財団助成金の援助を受けた。

文 献

- 1) Euler, U.S. et al.: Excretion of noradrenaline in urine in hypertension. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **6**: 54, 1954.
- 2) Goodall, M. and Bogdonoff, M.: Essential hypertension with an elevated noradrenaline excretion. *Am. Heart J.*, **61**: 640, 1961.
- 3) Bing, R.F. et al.: The urinary excretion of catecholamines and their derivatives in primary hypertension in man. *Clin. Sci. Mol. Med.*, **52**: 319, 1977.
- 4) Yoshinaga, K. et al.: Studies on the role of noradrenaline in the pathogenesis of hypertension. *Tohoku J. Exp. Med.*, **72**: 301, 1960.
- 5) Brunjes, S.: Catecholamine metabolism in essential hypertension. *N. Engl. J. Med.*, **271**: 120, 1964.
- 6) Engelman, K. et al.: Plasma catecholamine concentrations in patients with hypertension. *Circ. Res.*, 26-27 (Supple. 1): 141, 1970.
- 7) DeQuattro, V. and Chan, S.: Raised plasma catecholamines in some patients with primary hypertension. *Lancet*, **1**: 806, 1972.
- 8) Christensen, M.S. and Christensen, N.J.: Plasma catecholamines in hypertension. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **30**: 169, 1972.
- 9) Taylor, A.A. et al.: Plasma norepinephrine concentration. No differences among normal volunteers and low, high or normal renin hypertensive patients. *Life Sci.*, **22**: 1499, 1978.
- 10) DeQuattro, V., et al.: Increased plasma catecholamines in high renin hypertension. *Am. J. Cardiol.*, **38**: 801, 1976.
- 11) Geffen, L.B. et al.: Plasma dopamine- β -hydroxylase and noradrenaline amounts in essential hypertension. *Clin. Sci.*, **44**: 617, 1973.
- 12) Horwitz, D. et al.: Human serum dopamine- β -hydroxylase. Relationship to hypertension and sympathetic activity. *Circ. Res.*, **32**: 594, 1973.
- 13) Pedersen, E.B. and Christensen, N.J.: Catecholamines in plasma and urine in patients with essential hypertension determined by double isotope derivative techniques. *Acta Med. Scand.*, **198**: 373, 1975.
- 14) Nestel, P.J.: Blood pressure and catecholamine excretion after mental stress in labile hypertension. *Lancet*, **1**: 692, 1969.
- 15) Sebel, E.F. et al.: Responses to glucagon in hypertensive patients with and without pheochromocytoma. *Am. J. Med. Sci.*, **267**: 337,

- 1) Euler, U.S. et al.: Excretion of noradrenaline in urine in hypertension. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **6**: 54, 1954.
- 2) Goodall, M. and Bogdonoff, M.: Essential hypertension with an elevated noradrenaline excretion. *Am. Heart J.*, **61**: 640, 1961.
- 3) Bing, R.F. et al.: The urinary excretion of

- 1974.
- 16) Ogasahara, S. et al.: A simple method for simultaneous determination of noradrenaline, dopamine, and serotonin by stepwise elution from a short column of weak cation exchange resin. *J. Chromatography*, 1979, in press.
- 17) Ogiwara, T. et al.: Measurement of plasma renin activity by angiotensin I radioimmunoassay. *Jap. J. Nucl. Med.*, **10**: 555, 1973. (In Japanese)
- 18) Miura, Y. et al.: Plasma norepinephrine levels and hemodynamics in young patients with essential hypertension. *Jpn. Circ. J.* **42**: 609, 1978.
- 19) Snyder, D.W. et al.: Chronic lability of arterial pressure produced by selective destruction of the catecholamine innervation of the nucleus tractus solitarius in the rat. *Circ. Res.*, **43**: 662, 1978.
- 20) Nathan, M.A. et al.: Enhancement of conditioned arterial pressure responses in cats after brain stem lesions. *Science*, **201**: 71, 1978.
- 21) Sugase, T. et al.: Comparison of the changes in plasma human growth hormone (HGH) and immuno-reactive glucagon (IRG) after intravenous and subcutaneous injection of glucagon. *Endocrinol. Jap.*, **23**: 187, 1976.
- 22) Mendlowitz, M. and Vlachakis, N.D.: The catecholamines in essential hypertension. *Am. Heart J.*, **91**: 378, 1976.
- 23) DeQuattro, V. and Sjoerdsma, A.: Catecholamine turn over in normotensive and hypertensive man. Effects of adrenergic drugs. *J. Clin. Invest.*, **47**: 2359, 1968.
- 24) Mendlowitz, M. et al.: Vascular responsiveness in hypertensive and hypotensive states. *Geriatrics*, **20**: 797, 1965.
- 25) Doyle, A.E. and Franser, J.R.E.: Vascular reactivity in hypertension. *Circ. Res.*, **9**: 755, 1961.
- 26) Philipp, Th. et al.: Sympathetic nervous system and blood pressure control in essential hypertension. *Lancet*, **4**: 959, 1978.
- 27) Young, J.B. et al.: Effect of intravenous glucagon on urinary catecholamine excretion in normal man. *Metabolism*, **25**: 233, 1976.
- 28) Nestel, R.J. and Esler, M.D.: Patterns of catecholamine excretion in urine in hypertension. *Circ. Res. Suppl.* **II**: II-75, 1970.
- 29) Sever, P.S. et al.: Plasma noradrenaline in essential hypertension. *Lancet*, **1**: 1078, 1977.
- 30) Kopin, I.J., Lake, R.C. and Ziegler, M.: Plasma levels of norepinephrine. *Ann. Int. Med.*, **88**: 671, 1978.
- 31) McCarty, R. et al.: Stress and plasma catecholamines in SHR rats. *Pharmacologist*, **19**: 242, 1977.
- 32) Hedfors, E.: Urinary excretion of noradrenaline in response to tilting in Aged. *Acta Physiol. Scand.*, **88**: 528, 1973.
- 33) Roizen, M.F. et al.: Plasma catecholamine and dopamine- β -hydroxylase activity in spontaneously hypertensive rats. *Life Sci.*, **17**: 283, 1975.
- 34) Nagatsu, T. et al.: Serum dopamine β hydroxylase activity in developing hypertensive rats. *Nature*, **251**: 630, 1974.
- 35) Crane, M.G. and Harris, J.J.: Effect of aging on renin activity and aldosterone excretion. *J. Lab. Clin. Med.*, **87**: 947, 1976.
- 36) Noth, R.H. et al.: Age and the Renin-Aldosterone System. *Arch. Int. Med.*, **137**: 1414, 1977.

Abstract

Urinary Catecholamine Response to Glucagon in Young and Elderly Patients with Essential Hypertension

Takashi Mandai, M.D., Toshio Ogihara, M.D., Takeshi Hata, M.D., Yoshiaki Okada, M.D.,
Saburo Ogasahara, M.D.*, Hiroshi Mikami, M.D., Mitsuaki Nakamaru, M.D.,
Keiichi Iwanaga**, and Yuichi Kumahara, M.D.

SUMMARY The role of the sympathetic nervous system in essential hypertension was evaluated by examining the response of urinary catecholamines to intramuscular injection of glucagon in both young and elderly normal subjects and in patients with essential hypertension. Urine was collected for two hours before glucagon injection and two and four hours after injection for determination of adrenaline and noradrenaline. The increments of urinary adrenaline and noradrenaline after glucagon injection were significantly higher in young hypertensive subjects than in young

normotensive or in normotensive and hypertensive elderly subjects. But, there were not any significant differences in urinary catecholamine responses between in young and elderly normotensive subjects, also between in hypertensive and normotensive elderly subjects. Our observation that the reactivity of the sympathetic nervous system is increased in young patients with essential hypertension lends support to the hypothesis that the sympathetic nervous system is more important in the maintenance of hypertension in young individuals with essential hypertension than in elderly hypertensives. Whereas, we could not find out an overreactivity of sympathetic nervous system in elderly essential hypertension and the alteration of sympathetic nervous response due to ageing in normotensive subjects.

Department of Medicine and Geriatrics, Osaka University Medical School

* Department of pharmacology

** Osaka Kessei Laboratory Fukushima-ku, Osaka, 553, Japan