<原 著>

健常人ならびに本態性高血圧症における血中活性型及び 不活性型レニンの分泌動態に及ぼす加齢の影響

中丸 光昭* 荻原 俊男* 波多 丈* 中 透*
三上 洋* 圓山アンナ* 熊原 雄一* 岩永 圭市**

<要 約> 活性型及び不活性型レニンの血中レベルに及ぼす加齢の影響を検討することを目的とし、健常人若年者群22例（15～35歳）、中年者群17例（36～60歳）、高年者群19例（62～84歳）ならびに本態性高血圧症の若年者群9例（11～35歳）、中年者群17例（38～59歳）、高年者群32例（61～81歳）において、安静臥床1時間後及びフロセマイド静時立位1時間後に、血漿レニン活性（PRA）及び Sealey らの cryoactivation によって総レニン活性を測定し、不活性型レニン活性を算出した。

安静時 PRA は健常人、高血圧症患者とも加齢により低下した。不活性型レニン活性は健常人においては、加齢による有意の変化はなく、高血圧症患者では加齢により低下した。

フロセマイド負荷後では、PRA は健常人、高血圧症患者とも増加したが、その反応性は加齢により低下した。一方不活性型レニン活性はフロセマイド負荷では有意の変化は示さなかった。

以上の成績により、健常人の加齢による PRA の低下の原因の一つとして、不活性型レニンから活性型レニンへの転換障害の可能性が考えられた。フロセマイドによる急性刺激では主として活性型レニンのみが増加した。

緒 言

ヒト血漿中には、通常の活性型レニンの他に、酸処理、冷却処理あるいは各種プロテアーゼによって活性化される不活性化型レニンが存在することが知られている。血漿以外では腎、羊水あるいはブタ、ウサギ、ラットの腎などでの報告もみられる¹⁾。現在不活性型レニンは完全な形では単離されておらず、その生化学的性質、病態生理的意義は不明である。また活性化の機構や高分子型レニン（いわゆるビッグレニン）との関連などもいまだ解明されていない²⁾。しかしこの不活性型レニンは恐らく活性型レニンの前駆体として、レニン-アンジオテンシン系に何らかの役割を演じていると考えられ、その血中レベルさらには種々のレニン分泌刺激下での血中動態を観察することは、レニン-アンジオテンシン系の

解明、高血圧等の病態を知るうえで有意義なことと思われる。

一般に血漿レニン活性（以下 PRA と略す）は、高齢者では低下し、レニン分泌刺激に対する反応性も低下すると言われているが³⁾、不活性型レニンの加齢による影響に関しては、殆んど報告をみない。本研究は健常人ならびに本態性高血圧症患者において、フロセマイド負荷前後で血中活性型レニン（PRA）、及び cryoactivation による総レニン活性を測定し、不活性型レニン活性を算出、それらの分泌動態に及ぼす加齢の影響を検討することを目的とした。

対象と方法

対象は表1の如く、健常人の35歳以下の若年者群（以下Y群と略す）22例、36歳以上60歳以下の中年者群（以下M群と略す）17例、61歳以上の高年者群（以下O群と略す）19例、及び本態性高血圧症（以下EHと略す）のY群9例、M群17例、O群32例である。高血圧症患者は無治療観察期間中、少なくとも3回以上収縮期血圧150mmHg以上、拡張期血圧90mmHg以上のいずれか、

* M. Nakamaru, T. Ogihara, T. Hata, T. Naka,
H. Mikami, A. Maruyama, Y. Kumahara : 大阪
大学第四内科（老人科）

** K. Iwanaga : 大阪血清微生物研究所
受付日1980. 2. 14

Table 1 Age and blood pressure responses to furosemide injection in normal subjects and hypertensive patients

	Number (Male, Female)	Age (years)	Systolic B.P. (mmHg)		Diastolic B.P. (mmHg)	
			Before	After	Before	After
Normal subjects						
Young	22 (14, 8)	26.3±1.3	113±4	109±3	64±2	71±2
Middle-aged	17 (10, 7)	47.0±2.0	123±5	120±6	76±3*	82±5*
Old	19 (6, 3)	72.7±1.7	130±4‡	126±9‡	72±3	78±5
Hypertensive patients						
Young	9 (6, 3)	26.8±2.5	152±6	142±4	94±4	95±4
Middle-aged	17 (7, 10)	48.6±1.4	166±5*	153±3	104±3	102±3
Old	32 (20, 12)	71.3±1.2	171±4‡	164±4‡	88±2†	88±2†

Values are expressed as mean±SEM.
*: Significant difference between young and middle-aged ($p<0.05$)
†: Significant difference between middle-aged and old ($p<0.01$)
‡: Significant difference between young and old ($p<0.01$)

または両方を示した症例であり、一般検査及び特殊検査において二次性高血圧症、あるいは合併症を有する重症高血圧症は除外し、また降圧剤服用中の患者においては最低3週間投薬を休止した。これらの対象において常食下 (Na 摂取量150~200mEq/日) 早朝空腹時1時間安静臥床後ならびにフロセマイド40mg 静注立位1時間後に肘静脈より採血し、PRA と総レニン活性を測定した。採血は EDTA・2Na (5mg) 入り冷却採血管 (5ml) に行ない、直ちに冷却遠沈し、測定時まで-20℃で保存した。PRA の測定はダイナボット社 レニンリアキットを用い⁴⁾、不活性型レニン活性は、血漿を-5℃で4日間冷却処理した後の総レニン活性より PRA を減じて算出する Sealey らの方法⁵⁾により測定した。統計処理はpaired ならびに unpaired Student's t 法で行なった。

結 果

安静時及びフロセマイド負荷後の血圧は、表1に示した如くであり、負荷前後で健常人、EH の各群とも有意の血圧の変化は認めなかった。

図1は健常人3群の安静時における PRA、不活性型レニン活性、総レニン活性及び総レニン活性に対する不活性型レニン活性の占める割合 (以下不活性型レニン比と略す) を示したものである。PRA と年齢との間には負の相関関係を認め ($r=-0.59$, $p<0.001$), Y 群 2.24 ± 0.17 (mean±SEM) ng/ml/hr, M群 1.63 ± 0.16 , O群 1.04 ± 0.09 と加齢により低下した。一方不活性型レニン活性は Y 群 2.01 ± 0.26 ng/ml/hr, M群 2.14 ± 0.25 , O群

Fig. 1 Active, inactive, total renin activity and the ratio of inactive to total renin activity in young, middle-aged and old normal subjects

2.58 ± 0.22 であり、総レニン活性も Y 群 4.25 ± 0.27 ng/ml/hr, M群 3.77 ± 0.31 , O群 3.62 ± 0.26 と各々年齢による有意の変化は認めなかった。不活性型レニン比は年齢との間に正の相関関係を認め ($r=0.51$, $p<0.001$), Y 群 $45.2\pm3.9\%$, M群 54.7 ± 3.8 , O群 70.3 ± 2.0 と加齢

Fig. 2 Active, inactive, total renin activity and the ratio of inactive to total renin activity in young, middle-aged and old hypertensive patients

とともに増加した。

図2はEH 3群の安静時におけるPRA, 不活性型レニン活性, 総レニン活性及び不活性型レニン比を示したものである。PRAは健康人と同様年齢との間に負の相関関係を認め ($r = -0.35, p < 0.01$), Y群 1.93 ± 0.34 ng/ml/hr, M群 1.58 ± 0.26 , O群 1.26 ± 0.08 と加齢により低下した。一方不活性型レニン活性も年齢との間に負の相関関係を認め ($r = -0.27, p < 0.05$), Y群 3.31 ± 0.25 ng/ml/hr, M群 1.58 ± 0.22 , O群 1.98 ± 0.19 であり, 総レニン活性も年齢との間に負の相関関係を認め ($r = -0.40, p < 0.005$), Y群 5.24 ± 0.53 ng/ml/hr, M群 3.16 ± 0.35 , O群 3.24 ± 0.21 であった。不活性型レニン比は年齢との間に有意の相関はなく, Y群 $64.7 \pm 3.1\%$, M群 49.6 ± 5.2 , O群 60.0 ± 2.7 であった。

フロセマイド負荷後は, 健康人においては図3に示す如く, PRAはY群で 2.24 ± 0.17 ng/ml/hr から 4.88 ± 0.44 ($p < 0.001$), M群で 1.63 ± 0.16 ng/ml/hr から 2.65 ± 0.33 ($p < 0.005$), O群で 1.04 ± 0.09 ng/ml/hr から 1.62 ± 0.17 ($p < 0.05$) と各群とも安静時に比し有意に増加した。しかしその反応性 (以下 Δ PRA と略す) と年齢との間には負の相関関係を認め ($r = -0.68, p < 0.001$), Δ PRA

Fig. 3 Active, inactive, and total renin activity before and after furosemide injection in young, middle-aged and old normal subjects

は加齢により低下した。一方不活性型レニン活性は, Y群で安静時の 2.01 ± 0.26 ng/ml/hr から 2.28 ± 0.34 , M群で 2.14 ± 0.25 ng/ml/hr から 1.75 ± 0.20 , O群で 2.58 ± 0.22 ng/ml/hr から 2.58 ± 0.39 と負荷後は有意の変化を示さなかった。総レニン活性は, Y群では安静時の 4.25 ± 0.27 ng/ml/hr から 7.15 ± 0.58 と有意に増加したが ($p < 0.005$), M群は 3.77 ± 0.31 ng/ml/hr から 4.40 ± 0.47 , O群は 3.62 ± 0.26 ng/ml/hr から 4.19 ± 0.48 といずれも有意の変化は認められなかった。不活性型レニン比はY群で安静時の $45.2 \pm 3.9\%$ から 31.6 ± 4.2 ($p < 0.05$), M群で $54.7 \pm 3.8\%$ から 40.3 ± 3.2 ($p < 0.05$), O群で $70.3 \pm 2.0\%$ から 59.1 ± 4.0 ($p < 0.05$) と各群で有意に低下した (図5)。

EH では図4に示すように, 負荷後のPRAはY群では, 安静時の 1.93 ± 0.34 ng/ml/hr から 5.00 ± 0.41 ($p < 0.001$), M群で 1.58 ± 0.26 ng/ml/hr から 2.21 ± 0.37 ($p < 0.05$), O群で 1.26 ± 0.08 ng/ml/hr から 1.64 ± 0.16 (p

Fig. 4 Active, inactive and total renin activity before and after furosemide injection in young, middle-aged and old hypertensive patients

Fig. 5 The ratio of inactive to total renin activity before and after furosemide injection in normal subjects and hypertensive patients

<0.05) と各群とも有意に増加したが、 Δ PRA と年齢との間には負の相関関係を認め ($r = -0.70$, $p < 0.001$), Δ PRA は加齢とともに低下した。不活性型レニン活性は負荷後 Y 群では、安静時の $3.31 \pm 0.25 \text{ ng/ml/hr}$ から 3.30 ± 0.73 , M 群では $1.58 \pm 0.22 \text{ ng/ml/hr}$ から 1.44 ± 0.21 , O 群では $1.98 \pm 0.19 \text{ ng/ml/hr}$ から 1.63 ± 0.20 と有意の変化はなく、総レニン活性は、Y 群で安静時の $5.24 \pm 0.53 \text{ ng/ml/hr}$ から 8.30 ± 0.91 と負荷後有意に増加したが ($p < 0.01$), M 群は $3.16 \pm 0.35 \text{ ng/ml/hr}$ から 3.66 ± 0.46 , O 群は $3.24 \pm 0.21 \text{ ng/ml/hr}$ から 3.27 ± 0.24 と有意の変化は認めなかった。不活性型レニン比は (図 5) Y 群で安静時の $64.7 \pm 3.1\%$ から 36.3 ± 6.4 ($p < 0.01$), M 群で $49.6 \pm 5.2\%$ から 41.3 ± 4.8 ($p < 0.05$), O 群で $60.0 \pm 2.7\%$ から 46.9 ± 3.7 ($p < 0.01$) と各群とも有意に低下した。

健常人と EH とを比較すると、EH の Y 群が安静時不活性型レニン活性及び不活性型レニン比において健常

人 Y 群よりも高値を示し、($p < 0.01$, $p < 0.005$), EH の O 群が安静時不活性型レニン比において健常人 O 群より低値を示した ($p < 0.01$) 以外有意を認めなかった。

考 按

1971年 Lumbers⁶⁾によって初めてその存在が示唆された不活性型レニンは、in vitro では酸処理、冷却処理あるいはペプシン、トリプシン、カリクレイン、カタプシン D などの各種プロテアーゼによって活性化される¹⁾²⁾。

冷却処理法に関しては、1973年 Osmond らはヒト血漿を 4°C で 3 日間保存するとレニン活性が 600% 増大したとし、冷却処理による活性化 (cryoactivation) を報告した⁷⁾。1976年 Sealey らは、ヒト血漿を -5°C 4 日間処理し、健常人において不活性型レニン (最初レニンの前駆物質という意味でプロレニンと呼んだ) を測定している⁵⁾。Cryoactivation に関する我々の基礎検討でも、温度は -5°C が適当であり、保存期間は 4 日間ではほぼ平

衡に達するという結果を得ている⁸⁾。

不活性型レニンの活性化の機構は明らかではないが *in vivo* では腎カリクレインが関与しているのではないかとこの仮説が最近相次いで報告されている²⁾⁹⁾。事実 *in vitro* においてカリクレインは他のプロテアーゼより強力に活性化をおこし¹⁰⁾、また腎カリクレインを反映する尿中カリクレインの排泄量と血中の総レニンに対する活性型レニンの占める割合が相関するという報告もある¹⁰⁾。さらに腎カリクレインが傍糸球体装置付近に存在する可能性があり¹¹⁾、この仮説を裏づけている。

不活性型レニンの生理的意義は不明であるが、その血中レベルに関しては、健常人は勿論、各種高血圧患者さらには無腎患者などで数多くの報告がある¹²⁾¹³⁾。測定法がそれぞれ異なるため一概には言えないが、健常人では総レニンの約2/3が不活性型レニンであるとするものが多い。その年齢変化については今まで殆んど論じられないが、今回の検討では、健常人については、安静時 PRA は加齢により低下したが、不活性型レニン活性は各群間で有意差はなく、加齢による変化は認めなかった。不活性型レニン比は従って加齢とともに増加した。

高齢者では PRA は低値を示し、レニン分泌刺激に対する反応性も低下するといわれているが⁹⁾、本研究においても同様の結果を得た。その原因については明解な説明がなされていないが、傍糸球体装置の加齢による組織的障害に起因するレニン分泌の減少、ネフロン数の減少、交感神経機能の低下、あるいは加齢に伴う血圧の上昇によるレニン分泌の抑制などが考えられている¹⁴⁾。今回の結果からさらに不活性型レニンから活性型レニンへの転換障害の可能性も考えられる。これについて Sealey らの仮説である腎カリクレインが不活性型レニンの活性化に関与していると考え、高齢者では尿中カリクレイン排泄量が低下していることより¹⁵⁾、この現象は説明され得る。

EH において安静時 PRA は、健常人と同様加齢とともに低下した。EH では PRA は同年齢の健常人と比較するとより低いとの報告もあるが¹⁶⁾、今回の検討では有意の差は認めなかった。一方不活性型レニン活性は健常人とは異なり、加齢とともに低下し、不活性型レニン比は加齢による有意の変化は認めなかった。この解離の説明は本研究の結果からは不可能であるが、EH の高齢者では、高血圧の長期持続による腎障害のための不活性型レニンの産生あるいは分泌能の低下をきたしていることも考えられる。転換障害の可能性に関しては、EH では

尿カリクレインは健常人に比して低下しているといわれているが¹⁷⁾、年齢変化に関しては報告はなく、今後さらに検討を要するものと思われる。

フロセמיד 40mg 静注立位 1 時間後の活性型、不活性型レニンの分泌動態の検討で、PRA は健常人、EH の各々 3 群とも有意に増加したが、 Δ PRA は加齢により低下した。一方不活性型レニンの分泌動態に関する報告は少なく、またその見解は一定していない。Derckx らは健常人及び EH において、tilting やイソプロテレノールによる急性刺激では、活性型レニンが増加し、不活性型レニンは減少、逆にプロプラノロール投与では活性型が減少、不活性型が増加したと報告¹⁸⁾。Baillie らは最近、ブタにおけるイソプロテレノールとフロセמיד投与では、活性型も不活性型も並行して増加、プロプラノロールでは両者が並行して減少するとし、活性型レニンと不活性型レニンは同一の機序で分泌が調節されていると報告している¹⁹⁾。一方青井はフロセמיד負荷では、健常人、EH とも活性型レニン、総レニンは増加、不活性型レニンは有意の変化を示さなかったとしている¹³⁾。今回の検討においても、健常人、EH の各 3 群ともフロセמיד静注立位 1 時間後、PRA は有意に増加したが、不活性型レニン活性は有意の変化を示さなかった。従ってフロセמידによる急性刺激下では主として活性型レニンが分泌されると考えられた。しかし減塩操作のような慢性刺激では、不活性型レニンも増加するという報告もある¹²⁾。従って不活性型レニンの分泌動態は急性刺激と慢性刺激とは異なる可能性もあり、今後さらに検討されねばならない。

結 語

健常人、EH とも安静時 PRA は加齢とともに低下した。安静時不活性型レニン活性は健常人では加齢による有意の変化は認めなかったが、EH では加齢とともに低下した。

健常人の加齢による PRA 低下の原因の一つとして、不活性型レニンから活性型レニンへの転換障害が考えられた。

フロセמיד静注立位負荷後は、健常人、EH とも PRA は有意に増加したが、その反応性は加齢とともに低下した。一方不活性型レニン活性は負荷後有意の変化は認めなかった。

本研究は文部省科学研究費、同特定研究、病態代謝研究会研究奨励金の援助を受けた。

文 献

- 1) Overturf, M.L., Druilhet, R.E. and Kirkendall, W.M.: Renin: Multiple forms and prohormones. *Life Sci.*, **24**: 1913, 1979.
- 2) 村上和雄, 稲上 正: レニンをめぐる最近の展開. *臨床科学*, **15**: 307, 1979.
- 3) Tuck, M.L., Williams, G.H., Cain, J.P. et al.: Relation of age, diastolic pressure and known duration of hypertension to presence of low renin essential hypertension. *Am. J. Cardiol.*, **32**: 627, 1973.
- 4) 荻原俊男, 山本智英, 土井 啓ほか: Angiotensin I radioimmunoassay を用いた血漿レニン活性の基本的検討. *核医学*, **10**: 555, 1973.
- 5) Sealey, J.E., Moon, C., Laragh, J.H. et al.: Plasma prorenin: Cryoactivation and relationship to renin substrate in normal subjects. *Am. J. Med.*, **61**: 731, 1976.
- 6) Lumbers, E.R.: Activation of renin in human amniotic fluid by low pH. *Enzymologia*, **40**: 329, 1971.
- 7) Osmond, D.H., Ross, L.J. and Scaiff, K.D.: Increased renin activity after cold storage of human plasma. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **51**: 705, 1973.
- 8) 岩永圭市, 中丸光昭, 荻原俊男ほか: Cryoactivation による不活性型レニン測定の基礎的検討と臨床応用について, *臨床病理*, **28**: 575, 1980.
- 9) Sealey, J.E., Atlas, S.A. and Laragh, J.H.: Linking the kallikrein and renin systems via activation of inactive renin. *Am. J. Med.*, **65**: 994, 1978.
- 10) Sealey, J.E., Atlas, S.A., Laragh, J.H. et al.: Activation of a prorenin-like substance in human plasma by trypsin and by urinary kallikrein. *Hypertension*, **1**: 179, 1979.
- 11) Scicli, A.G., Carretero, O.A., Hampton, A. et al.: Site of kininogenase secretion in the dog nephron. *Am. J. Physiol.*, **230**: 533, 1976.
- 12) Sealey, J.E., Moon, C., Laragh, J.H. et al.: Plasma prorenin in normal, hypertensive and anephric subjects and its effect on renin measurements. *Circ. Res.*, **40** (Suppl. 1): 41, 1977.
- 13) 青井 渉: 不活性型レニンと高血圧, *最新医学*, **24**: 2285, 1979.
- 14) Noth, R.H., Lassman, N., Tan, S.Y. et al.: Age and renin-aldosterone system. *Arch. Intern. Med.*, **137**: 1414, 1977.
- 15) 中 透, 荻原俊男 日腎誌 (印刷中)
- 16) Thomas, G.W., Ledingham, J.G.G., Beilin, L.J. et al.: Reduced plasma renin activity in essential hypertension: Effects of blood pressure, age and sodium. *Clin. Sci. Mol. Med.*, **51**: 185s, 1976.
- 17) Margolius, H.S., Geller, R., Pisano, J.J. et al.: Altered urinary kallikrein excretion in human hypertension. *Lancet*, **ii**: 1063, 1971.
- 18) Derkx, F.H.M., Gool, J.M.G.V., Wenting, G.J. et al.: Inactive renin in human plasma. *Lancet*, **ii**: 496, 1976.
- 19) Bailie, M.D., Derkx, F.H.M. and Schalekamp, M.A.D.H.: Release of active and inactive renin by the porcine kidney. *Circ. Res.*, **44**: 32, 1979.

Abstract

**Effect of Age on Active and Inactive Plasma Renin Levels in
Normal Subjects and in Patients with Essential
Hypertension**

Mitsuaki Nakamaru*, Toshio Ogihara*, Takeshi Hata*, Toru Naka*,
Hiroshi Mikami*, Anna Maruyama*, Yuichi Kumahara* and
Keiichi Iwanaga**

The purpose of this study is to examine the effect of age on active and inactive plasma renin levels. Twenty-two young (15 to 35 years), 17 middle-aged (36 to 60 years) and 19 old (62 to 84 years) normal subjects and 9 young (16 to 35 years), 17 middle-aged (38 to 59 years) and 32 old (61 to 81 years) patients with essential hypertension were studied.

Blood samples were collected after 1 hour of recumbency and after hour of upright standing with 40 mg of intravenous furosemide injection for the measurement of plasma renin activity (PRA) and total renin activity. Total renin activity was measured by the cryoactivation method of Sealey et al. Inactive renin

activity was calculated as the difference between total renin activity and PRA.

PRA levels in supine position declined with age in both normal subjects and hypertensive patients. Inactive renin activity levels did not change with age in normal subjects, while in hypertensive patients those decreased with age.

Following stimulation of furosemide and standing, PRA levels increased but its responsiveness to the stimuli decreased with age in both groups. In contrast, inactive renin activity levels were not significantly influenced.

These data suggest that a disturbance in the conversion of inactive to active renin may contribute to the low PRA levels in normal elderly subjects and that acute stimulation by furosemide and standing affects mainly active renin.

* Department of Medicine and Geriatrics, Osaka University Medical School, Osaka

** Osaka Kessei Research Laboratory, Osaka