老年者本態性高血圧症における食塩負荷時の 心拍出量及び末梢局所血流分布の解析

島本 順子* 島本 博幸** 中村 英雄*

〈要 約〉 老年者本態性高血圧症入院患者29名（男4，女25， 81.6 ± 6.7 歳）を対象とし，7g/日減塩食8週間後，20g/日増塩食1週間の各最終日に，超音波パルス・ドップラー法を用いて，心拍出量測定及び末梢局所血流分布を解析した。

1) 減塩期に比較して増塩期の平均血圧上昇10%以上を食塩感受性(SS)群24名，10%未満を食塩非感受性(NSS)群5名とし，更にSS群を心拍出量依存(SS(COdep))群9名と，総末梢血管抵抗依存(SS(TPRdep))群15名とに分類した。

2) 心拍出量は増塩によりSS(COdep)群，NSS群では有意に増加したが，SS(TPRdep)群では有意な変化を認めなかった。総頸動脈血流は食塩負荷により3群とも有意な変化を認めなかったが，上腸間膜動脈血流は3群とも有意に減少した。腹部大動脈末端血流はSS(COdep)群，NSS群とも増塩により有意に増加したが，SS(TPRdep)群では有意に減少した。

3) 総末梢血管抵抗は増塩時，SS(COdep)群で有意に減少，SS(TPRdep)群で有意に増加，NSS群で有意な変化を認めなかった。総頸動脈抵抗は食塩負荷により3群とも変化しなかった。上腸間膜動脈抵抗は食塩負荷により3群とも有意に増加したが，その増加度は3群間に有意差を認めなかった。腹部大動脈末端領域抵抗は増塩時にSS(COdep)群及びNSS群にて有意に減少，SS(TPRdep)群では有意に増加した。

4) 食塩負荷による末梢局所血流分布の変化は一様ではなく，SS(COdep)群及びNSS群では食塩負荷により上腸間膜動脈領域から腹部大動脈末端領域に末梢血流が再分配され，総末梢血管抵抗増加が抑制された。一方，SS(TPRdep)群では増塩時に腹部大動脈末端領域の抵抗減少がなく，これが総末梢血管抵抗増加の一原因と推測された。食塩負荷時，腹部大動脈末端領域の反応が総末梢血管抵抗増減に関与し，stigmatized vascular areaと考えられた。

Key words：本態性高血圧症，食塩負荷，超音波パルス・ドップラー法，心拍出量，末梢局所血流分布

はじめに

本態性高血圧症患者では食塩感受性の相違により，増塩時に血圧が上昇する食塩感受性群と，血圧がほぼ不変である食塩非感受性群に分けられ¹⁾，更に老年者では若年者に比して食塩感受性が大であることが知られている²⁾。しかし，食塩負荷に伴う心及び末梢血行動態変化について一定の見解は得られていない。今回，老年者本態性高血圧症患者を対象として，食塩負荷時の食塩感受性の有無による循環動態の相違を，左室流入血流動態ならびに末梢局所血流分布から解析した。

方 法

1) 対象

減塩7gにて血圧140/90mmHg以上のいずれかを満たす老年者本態性高血圧症入院患者29名（男4，女25，年齢 81.6 ± 6.7 歳）を対象とした。全例，WHO病期分類I～II期であった。

2) 方法

既治療例では4週間以上降圧薬を中止した。食塩摂取量7g/日8週間（減塩期）の後，20g/日1週間（増塩期）とし，各最終日に体重及び以下の検査を施行した。

(1) 血圧

血圧は早朝臥位安静時に3回測定し，各平均血圧の平均値を求めた。

* Y. Shimamoto, H. Nakamura：中村病院内科

** H. Shimamoto：広島大学医学部第一内科

受付日：1989. 5. 23 採用日：1989. 11. 21.

Mitral Flow Velocity Integral

Carotid Flow Velocity Integral

Sup Mes Flow Velocity Integral

Terminal Aortic Flow Velocity Integral

Fig. 1 Measurements of parameters from Doppler flow signals. Upper panel : mitral flow pattern. Upper middle panel : left common carotid flow pattern. Lower middle panel : superior mesenteric flow pattern. Lower panel : terminal aortic flow pattern. The dots of Doppler flow signal show instantaneous mean flow velocity. Flow velocity integrals were measured by using a planimeter. SV=sampling volume, LV=left ventricle, LA=left atrium, TOWARD=flow components toward the transducer, AWAY=flow components away from the transducer.

(2) 循環動態検査

超音波パルス・ドップラー法を用いて左室流入血流、左総頸動脈血流、上腸間膜動脈血流、腹部大動脈末端血流を記録した。使用装置は横河メディカル RT5000、発振周波数2.5MHz ないし3.5MHz、パルス繰り返し数1~20kHz、サンプル・ボリューム3mm 長ないし7mm 長を用いた。

心尖部長軸断層像より記録した左室流入血流波形から flow velocity integral を計測した (Fig. 1)。さらに、拡張期左室急速流入波形の頂点時相に設定した傍胸骨長軸断層像より、僧帽弁輪前後径を計測し (Fig. 2)、次式により心拍出量を算出した。

心拍出量 = π (僧帽弁輪前後径/2)² · Integral · 心拍数

本法による心拍出量算出の信頼性を確認するために、今回の対象症例とは別の29例を用いて、熱希釈法による心拍出量測定値と比較検討した。

総末梢血管抵抗を以下の式から算出した。

総末梢血管抵抗 = 平均血圧/心拍出量

各末梢局所血流波形の flow velocity integral を計測した (Fig. 1)。収縮期血流波形の最高流速時相に設

定した断層像より、各末梢血管の内径を計測し、各末梢局所血流及び抵抗を算出した。尚、総頸動脈血流は左総頸動脈血流の2倍として計算した。

総頸動脈血流 = $2\pi r_1^2 \cdot \text{Integral} \cdot \text{心拍数}$

総頸動脈抵抗 = 平均血圧/総頸動脈血流

上腸間膜動脈血流 = $\pi r_2^2 \cdot \text{Integral} \cdot \text{心拍数}$

上腸間膜動脈抵抗 = 平均血圧/上腸間膜動脈血流

腹部大動脈末端血流 = $\pi r_3^2 \cdot \text{Integral} \cdot \text{心拍数}$

腹部大動脈末端部抵抗 = 平均血圧/腹部大動脈末端血流

r_1 : 総頸動脈内腔半径

r_2 : 上腸間膜動脈内腔半径

r_3 : 腹部大動脈末端内腔半径

(3) 血液生化学検査

早期安静臥位での血漿 norepinephrine, epinephrine 濃度 (高速液体クロマトグラフィー法)、血漿 renin 活性 (RIA 固相法)、血漿 aldosterone 濃度 (RIA2抗体法)、血漿 arginine vasopressin 濃度 (RIA2抗体法) を測定した。

(4) 統計

増塩期の各指標を減塩期に比較して、その%変化を算出した。分散分析 (一元配置法)、Wilcoxon 符号化順位検定、Wilcoxon U 検定を用いた。

Fig. 2 Measurement of anterior-posterior diameter of the mitral valve annulus in the parasternal long-axis view.

LV=left ventricle, LA=left atrium, Ao=ascending aorta.

Fig. 3 Relationship between the thermodilution cardiac output (thermal CO) and Doppler cardiac output (Doppler CO) in 29 adult patients.

結 果

1) パルス・ドプラー法による心拍出量と熱希釈法

Fig. 4 Relationship between percent changes in total peripheral resistance(%) and those in cardiac output(%) from the low sodium regimen to high sodium regimen.
 SS(COdep): salt-sensitive group (dependent on cardiac output). SS(TPRdep): salt-sensitive group (dependent on total peripheral resistance). NSS: nonsalt-sensitive group.

により測定した心拍出量との間には密な正相関が認められた ($r=0.89$, Fig. 3).

2) 血圧

減塩期最終日の平均血圧を基準として、増塩期最終日における平均血圧上昇率10%以上を食塩感受性(SS)群、10%未満を食塩非感受性(NSS)群と定義した。

さらにSS群を、以下のごとく、心拍出量依存(SS(COdep))群と総末梢血管抵抗依存(SS(TPRdep))群の2群に分類した。

平均血圧(P)、心拍出量(Q)、総末梢血管抵抗(R)とし、圧と流れの間にPoiseuilleの法則のような比例関係 $P=QR$ が成り立つとする。平均血圧がPから $P+\Delta P$ に上昇したとき、心拍出量Qは $Q+\Delta Q$ 、総末梢血管抵抗Rは $R+\Delta R$ に変化したと仮定すると、

Table 1 Clinical characteristics. Results are means+SD.

	SS (COdep)	SS (TPRdep)	NSS
No	9	15	5
Sex (F : M)	5 : 4	15 : 0	5 : 0
Age (years)	80.1±7.3	83.3±5.1	79.2±8.2

Table 2 Central hemodynamic changes in both salt-sensitive groups and nonsalt-sensitive group. Results are means+SD. * $p<0.05$, ** $p<0.01$ versus before salt loading.

	SS (COdep)	SS (TPRdep)	NSS
Diameter of mitral valve annulus (cm)			
7 g	1.98±0.31	2.05±0.18	2.08±0.26
20 g	2.01±0.42	2.02±0.21	2.07±0.30
Heart Rate (bpm)			
7 g	65±8.0	67±13	69±11
20 g	69±8.9	62±14	68±7.8
Mean Arterial Pressure (mmHg)			
7 g	88±5.3	88±7.9	90±8.7
20 g	104±8.0**	108±9.7**	96±10*
% difference(%)	17.6±3.8	22.8±9.2	6.4±2.9
p<0.01			
Cardiac Output (ml/min)			
7 g	3150±1310	4090±980	3780±1000
20 g	3940±1660**	3760±1140	4230±1000*
% difference(%)	25.3±6.9	-8.6±15.8	13.8±11.4
p<0.01			
Total Peripheral Resistance (mmHg/l/min)			
7 g	33.8±14.5	23.1±7.2	25.9±7.8
20 g	31.8±13.6*	31.8±11.3**	24.2±6.3
% difference(%)	-5.8±6.3	37.9±22.9	-5.5±10.6
p<0.01			

$(P + \Delta P) = (Q + \Delta Q)(R + \Delta R)$ の状態となる。この場合、 ΔQ , ΔR は 0 でもよく、負の場合も有り得る。この式から得られる簡易式

$\Delta P/P = \Delta Q/Q + \Delta R/R$ は、平均血圧の%変化が心拍出量の%変化と総末梢血管抵抗の%変化の和であることを示す³⁾。SS 群において、昇圧に心拍出量変化と総末梢血管抵抗変化とのいずれが優位に作用しているかにより以下の如く 2 群に分類した。

$\Delta Q/Q > \Delta R/R$: 昇圧に心拍出量増加が主に関与する心拍出量依存 (SS (C0dep)) 群

$\Delta Q/Q < \Delta R/R$: 昇圧に総末梢血管抵抗増加が主に関与する総末梢血管抵抗依存 (SS (TPRdep)) 群

SS (C0dep) 群, SS (TPRdep) 群, NSS 群の特徴を Fig. 4 及び Table 1 に示す。

尚, 介助なくベッドより離床不能例を寝たきり (+), 介助なく立位・歩行可能例を寝たきり (-) と定義し

たところ, SS (C0dep) 群は寝たきり (+) 3 名, (-) 6 名, SS (TPRdep) 群は寝たきり (+) 5 名, (-) 10 名, NSS 群は寝たきり (+) 2 名, (-) 3 名であり, χ^2 検定にて 3 群と寝たきりの有無との間に有意な関連を認めなかった。

SS (C0dep) 群 9 例を, 女性 5 例, 男性 4 例の 2 群に分け男女間で比較したところ, 増塩による心及び末梢血行動態指標変化は両群間に有意差を認めなかった。更に, 食塩負荷による心・末梢血行動態指標変化率に関して, SS (C0dep) 群女性 5 例のみを SS (TPRdep) 群, NSS 群とを群間比較した結果は, SS (C0dep) 群男女 9 例と SS (TPRdep) 群, NSS 群との群間比較の結果と相違なく, 性差による血行動態の違いは認められなかった。

2) 循環動態変化

(1) 心血行動態変化 (Table 2)

Table 3 Regional hemodynamic changes in both salt-sensitive groups and nonsalt-sensitive group. Values are means $\pm$ SD. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ versus before salt loading.

		SS (C0dep)	SS (TPRdep)	NSS
Diameter of common carotid artery (cm)	7 g	0.52 $\pm$ 0.04	0.52 $\pm$ 0.03	0.54 $\pm$ 0.05
	20 g	0.51 $\pm$ 0.05	0.52 $\pm$ 0.03	0.53 $\pm$ 0.05
Diameter of superior mesenteric artery (cm)	7 g	0.59 $\pm$ 0.06	0.60 $\pm$ 0.05	0.60 $\pm$ 0.06
	20 g	0.59 $\pm$ 0.06	0.59 $\pm$ 0.06	0.61 $\pm$ 0.06
Diameter of terminal aorta (cm)	7 g	1.67 $\pm$ 0.27	1.60 $\pm$ 0.18	1.74 $\pm$ 0.14
	20 g	1.70 $\pm$ 0.30	1.62 $\pm$ 0.20	1.75 $\pm$ 0.12
Carotid flow (ml/min)	7 g	665 $\pm$ 133	744 $\pm$ 159	619 $\pm$ 269
	20 g	834 $\pm$ 279	827 $\pm$ 297	742 $\pm$ 166
Superior mesenteric flow (ml/min)	7 g	672 $\pm$ 232	1141 $\pm$ 894	872 $\pm$ 865
	20 g	448 $\pm$ 154**	834 $\pm$ 622**	430 $\pm$ 266*
Terminal aortic flow (ml/min)	7 g	785 $\pm$ 303	1288 $\pm$ 405	1011 $\pm$ 227
	20 g	1288 $\pm$ 430**	1096 $\pm$ 483*	1607 $\pm$ 907*
Carotid Resistance (mmHg/l/min)	7 g	137.5 $\pm$ 23.7	124.6 $\pm$ 31.1	172.2 $\pm$ 67.7
	20 g	139.4 $\pm$ 48.8	146.5 $\pm$ 55.0	134.1 $\pm$ 22.7
% difference (%)		0.7 $\pm$ 25.7	22.6 $\pm$ 47.9	0.7 $\pm$ 62.7
Superior Mesenteric Resistance (mmHg/l/min)	7 g	148.0 $\pm$ 49.4	109.8 $\pm$ 46.3	187.5 $\pm$ 100.9
	20 g	256.2 $\pm$ 75.2**	175.4 $\pm$ 69.5**	294.5 $\pm$ 136.0*
% difference (%)		82.1 $\pm$ 51.6	68.6 $\pm$ 42.4	82.5 $\pm$ 60.0
Terminal Aortic Resistance (mmHg/l/min)	7 g	134.2 $\pm$ 57.8	76.4 $\pm$ 28.6	96.9 $\pm$ 35.1
	20 g	91.9 $\pm$ 34.9*	120.0 $\pm$ 55.4**	76.9 $\pm$ 36.0*
% difference (%)		-27.3 $\pm$ 20.3	60.2 $\pm$ 56.4	-20.3 $\pm$ 25.1

—— $p < 0.01$ —— $p < 0.01$ ——

僧帽弁前後径及び心拍数は3群とも食塩負荷により有意な変化を認めなかった。

心拍出量は増塩時にSS(COdep)群、NSS群で共に有意に増加したが(SS(COdep)群、 $p<0.01$ ；NSS群、 $p<0.05$)、SS(TPRdep)群においては有意ではないが減少傾向が認められた。

総末梢血管抵抗は増塩時、SS(TPRdep)群で有意に増加し($p<0.01$)、反対にSS(COdep)群では有意に減少した($p<0.05$)、NSS群では食塩負荷により減少傾向が認められたが、有意ではなかった。

尚、心拍出量、総末梢血管抵抗は減塩期、ないし増塩期において3群間に有意差を認めなかった。

(2) 末梢血行動態変化 (Table 3, Fig. 5)

末梢局所血管半径は食塩負荷により3群とも有意な変化を認めなかった。

総頸動脈血流には3群とも増塩時に有意な変化を認めず、上腸間膜動脈血流は3群とも有意に減少した(SS(COdep)群及びSS(TPRdep)群、 $p<0.01$ ；NSS群、 $p<0.05$)。腹部大動脈末端血流はSS(COdep)群、NSS群で有意に増加したが(SS(COdep)群、 $p<0.01$ ；NSS群、 $p<0.05$)、反対にSS(TPRdep)群では有意に減少した($p<0.05$)。

Fig. 5 Percent changes in common carotid resistance, superior mesenteric resistance and terminal aortic resistance with salt loading.

Table 4 Body weight, plasma norepinephrine, epinephrine, plasma renin activity, plasma aldosterone and plasma arginine vasopressin in both salt-sensitive groups and nonsalt-sensitive patients. Values are means $\pm$ SD. * $p<0.05$, ** $p<0.01$ versus before salt loading.

		SS (TPRdep)	SS (COdep)	NSS
Body weight (kg)	7 g	38.1 $\pm$ 7.1	39.3 $\pm$ 6.4	38.4 $\pm$ 4.2
	20 g	39.3 $\pm$ 6.7	40.9 $\pm$ 6.1	39.8 $\pm$ 4.5
	difference (kg)	1.2 $\pm$ 0.9**	1.6 $\pm$ 1.1**	1.4 $\pm$ 1.0*
plasma norepinephrine (ng/ml)	7 g	0.19 $\pm$ 0.17	0.22 $\pm$ 0.14	0.21 $\pm$ 0.13
	20 g	0.14 $\pm$ 0.13	0.20 $\pm$ 0.13	0.22 $\pm$ 0.18
	difference (ng/ml)	-0.05 $\pm$ 0.08*	-0.02 $\pm$ 0.08	0.01 $\pm$ 0.06
plasma epinephrine (ng/ml)	7 g	0.014 $\pm$ 0.006	0.017 $\pm$ 0.012	0.018 $\pm$ 0.007
	20 g	0.014 $\pm$ 0.007	0.028 $\pm$ 0.030	0.022 $\pm$ 0.012
	difference (ng/ml)	0.000 $\pm$ 0.007	0.011 $\pm$ 0.023	0.004 $\pm$ 0.016
plasma renin activity (ng/ml/hr)	7 g	1.14 $\pm$ 1.31	0.83 $\pm$ 0.29	1.64 $\pm$ 1.42
	20 g	0.29 $\pm$ 0.11	0.35 $\pm$ 0.09	0.36 $\pm$ 0.05
	difference (ng/ml/hr)	-0.85 $\pm$ 1.26**	-0.48 $\pm$ 0.29**	-1.28 $\pm$ 1.43
plasma aldosterone (pg/ml)	7 g	25 $\pm$ 14	40 $\pm$ 22	37 $\pm$ 13
	20 g	15 $\pm$ 6.4	20 $\pm$ 17	18 $\pm$ 9.3
	difference (pg/ml)	-10 $\pm$ 11**	-19 $\pm$ 26	-19 $\pm$ 12*
plasma arginine vasopressin (pg/ml)	7 g	1.04 $\pm$ 0.29	0.94 $\pm$ 0.33	0.88 $\pm$ 0.21
	20 g	3.70 $\pm$ 3.20	3.71 $\pm$ 2.56	1.70 $\pm$ 0.58
	difference (pg/ml)	2.66 $\pm$ 3.13**	2.77 $\pm$ 2.46**	0.82 $\pm$ 0.48*

総頸動脈抵抗は食塩負荷により3群のいずれにおいても有意な変化は認められなかった。上腸間膜動脈抵抗は食塩負荷により3群とも有意に増加した(SS (COdep)群及びSS (TPRdep)群, $p < 0.01$; NSS群, $p < 0.05$)。しかし、その増加度については3群間に有意差は認められなかった。腹部大動脈末端抵抗は増塩期にSS (TPRdep)群で有意に増加したが($p < 0.01$)、SS (COdep)群及びNSS群では有意に減少した(共に $p < 0.05$)。

3) 体重, 血液生化学検査 (Table 4)

体重は食塩負荷により3群とも有意に増加した(SS (COdep)群及びSS (TPRdep)群, $p < 0.01$; NSS群, $p < 0.05$)。

血漿 norepinephrine 濃度はSS (TPRdep)群でのみ有意に減少したが($p < 0.05$)、血漿 epinephrine 濃度は3群とも有意な変化は認められなかった。血漿 renin 活性はSS (COdep)群, SS (TPRdep)群で減少し(共に $p < 0.01$)、NSS群でも有意ではないが減少傾向が認められた。血漿 aldosterone 濃度はSS (TPRdep)群, NSS群で有意に減少し(SS (TPRdep)群, $p < 0.01$; NSS群, $p < 0.05$)、SS (COdep)群でも有意ではないが減少傾向を示した。血漿 arginine vasopressin 濃度は3群とも有意に増加した(SS (COdep)群及びSS (TPRdep)群, $p < 0.01$; NSS群, $p < 0.05$)。

考 察

臓器循環の血流量測定には多くの困難な問題があり、それを同時に測定した報告は少ない⁴⁾。高血圧患者における末梢局所血流の測定は前腕、肝、腎に関するものが主であるが、対象や測定方法が一致していないためか、血圧正常者に比し血流分布異常があるとする報告⁵⁾⁶⁾、ないとする報告⁷⁾が混在している。

食塩負荷時の心行動態変化について、既にいくつかの報告があり、本態性高血圧患者に食塩負荷により、体液量増加に伴う心拍出量増加と総末梢血管抵抗増加の両方の報告がある⁸⁾⁹⁾。今回の研究により食塩感受性群には、主に心拍出量が増加する群と主に総末梢血管抵抗が増加する群の2群が存在することが明らかとなった。心拍出量、総末梢血管抵抗ともに平均値比較からは、減塩期に存在する両群間の差異が増塩期にはほぼ同様の値に収斂する傾向が窺える。しかし、統計学的には心拍出量、総末梢血管抵抗とも減塩期ないし増塩期において、両群間に有意差を認めなかったことより、減塩期の血行動態指標のみから食塩感受性の有無

を推定することは困難である。

食塩感受性群での、食塩負荷時の全身血行動態変化を末梢局所血流分布の変化から解析し、食塩感受性の原因領域の検索が行われている。すなわち、イヌにおいて食塩負荷1日目に血圧上昇と共に腎などの内臓諸臓器の血管収縮、骨格筋の血管拡張が報告され¹⁰⁾、ヒトにおいても食塩負荷による腎血管抵抗増大が観察されている¹¹⁾。今回の研究においては、食塩感受性の有無にかかわらず、食塩負荷時に局所血流分布変化が認められた。上腸間膜動脈血流は食塩負荷により3群とも有意に減少し、上腸間膜動脈抵抗は上昇した。すなわち上腸間膜動脈領域は食塩負荷に伴い3群共に均一に血管収縮を生じ、総末梢血管抵抗上昇に寄与する領域と考えられる。一方、主に下肢筋血流を代表する腹部大動脈末端血流は、NSS群及びSS (COdep)群では有意な増加を示した。すなわち上腸間膜動脈領域から腹部大動脈末端に局所血流の再配分を来すことにより、総末梢血管抵抗の増加を防ぐ代償機構として作用したと推定される。反面、SS (TPRdep)群では上腸間膜動脈血流のみならず腹部大動脈末端血流も有意に減少し、その結果、腹部大動脈末端抵抗が有意に増加し、総末梢血管抵抗増加をきたしたと考えられる。したがって、食塩負荷時の腹部大動脈末端領域の反応の相違により総末梢血管抵抗増減が決定される点からは、腹部大動脈末端領域は食塩負荷時の血行動態変化の鍵を握る stigmatized vascular area と考えられる。

これら食塩負荷時の局所血流分布変化発生に関与する要因については議論のあるところで、交感神経系調節や、renin-angiotensin-aldosterone系、arginine vasopressin、心房性ナトリウム利尿ホルモン等の体液性因子の関与が推測されている。しかし、今回、生化学的血液検査においてこの血管反応の相違を支持する結果は得られなかった。

一般に食塩負荷により交感神経系は抑制されるが、食塩感受性群では不適切な交感神経系の亢進があり⁸⁾¹²⁾¹³⁾、norepinephrine 遊離促進が示唆されている¹²⁾。今回、血漿 norepinephrine 濃度はSS (TPRdep)群のみで有意に減少したが、SS (COdep)群及びNSS群では有意な変化はなく、総末梢血管抵抗の値に血漿 norepinephrine 濃度が直接関与しているとは考えがたい。しかし、ナトリウムがadrenergic receptorに影響してreceptor数に変化をもたらし、増塩期にreceptor数が増加した可能性もある¹⁴⁾。すなわち血漿濃度のみからは交感神経活動の状況を把握するのは困難で

あり、上腸間膜動脈抵抗増加への関与の可能性は今後検討すべきと考えられる。一方、食塩負荷に対する下肢骨格筋の血管の反応は、上腸間膜動脈領域と異なり、3群間で有意差が認められた。無麻酔下でのイヌを用いた実験において食塩負荷早期に認められた一過性下肢骨格筋血流増加が baroreceptor 求心路破壊により消失したことより、この血管拡張に心血管反射が必須と考えられているが¹⁵⁾、骨格筋の血管拡張が交感神経緊張の選択的抑制効果であるか、または血管拡張機構の活性化によるのかは不明である。ラットでは特殊なストレス反応時に上腸間膜動脈血流減少、下肢骨格筋血流増加が生じ¹⁶⁾、この下肢骨格筋血管拡張に副腎由来の epinephrine が関与していることが報告されている¹⁷⁾。しかし、ヒトで存在する筋血管へのコリン作動性交感神経血管拡張線維がラットには欠如しているため、ラットでは血漿 epinephrine の効果が重要な働きをしている可能性がある。今回、食塩負荷前後で3群とも血漿 epinephrine 濃度に有意な変化を認めなかったことより、ヒトでは epinephrine が食塩負荷時の下肢骨格筋血流変化に関与している可能性は少ないと推定され、今回の検討からは下肢筋血流の増減を生じるメカニズムは不明である。

血漿 arginine vasopressin 濃度は食塩負荷により3群とも有意に増加を示した。ヒトにおいて昇圧作用を呈する血漿 arginine vasopressin 濃度は、正常血漿濃度の約10～100倍とされているが、血管収縮作用は正常血漿濃度でも既に発現しているとの報告もある¹⁸⁾。さらに、arginine vasopressin は上腸間膜動脈に対する収縮作用が強く、骨格筋の血管収縮作用が弱いことより¹⁹⁾、今回3群ともに認められた上腸間膜動脈領域局所抵抗増加には arginine vasopressin が有力な要因となったものと考えられる。

renin-aldosterone 系である angiotensin II の血管収縮作用は、arginine vasopressin と同様、腸管、腎の血管床で強く、骨格筋では弱い²⁰⁾。食塩負荷により血漿 renin 活性、血漿 aldosterone 濃度は3群とも減少傾向を示したことから、今回測定しなかったが、血漿 angiotensin II 濃度も減少傾向を示すと推測され、これはむしろ腸管、腎領域の血管拡張の方向に作用したものと考えられる。したがって、増塩による上腸間膜動脈抵抗増加に angiotensin II が関与した可能性は低い。しかし、SS 群では angiotensin II に対する腎血管反応性異常が存在し、増塩時の angiotensin II 減少による腎血管拡張程度が小であるために腎血流量が増加した

いと報告されており²¹⁾、同様の血管反応性異常が上腸間膜動脈領域に存在する可能性は否定し得ない。

今回は検討していないが、増塩により血漿心房性ナトリウム利尿ホルモン (atrial natriuretic polypeptide, 以下 ANP) 濃度は有意に増加するとの報告がある²²⁾。ANP は血管平滑筋弛緩作用を有するが、食塩負荷による血漿 ANP 濃度の変化は pg/ml のオーダーであり、これら生理的範囲内では末梢局所血流変化を生じ得ないと考えられる²³⁾。また、ANP に対する局所血管の感受性は未だ確立されていないが、ラットやイヌでは腎動脈に対する感受性が大きく、骨格筋血管床に対する弛緩作用は少ないと報告されており、本研究での NSS 群、SS (COdep) 群での下肢筋血流である腹部大動脈末端抵抗減少を引き起こす要因とは考えがたい²²⁾。

本研究の限界として、以下の4点が考えられる。第1の問題点は、今回、減塩期を食塩7g/日としたことで、これは欧米では常塩量に相当する。減塩期を食塩3g/日ないしそれ以下を1週間とした報告が多いが、Volpe らによると減塩期 Na 40mEq/日を60日間継続したところ、最初の7日目に一過性に交感神経活動亢進が認められたが、減塩が長期間にわたると多くのパラメータは減塩前に復しており²⁴⁾、食塩負荷時の影響を観察する際に、前値となる減塩期のパラメータを安定した状態で得るためにはかなり長期間の減塩期間が必要と考えられる。3g/日以下の減塩食が理想であるが、日本人、特に高齢者では食習慣上、食塩を多量に摂取してきており、長期間の食塩3g/日実施は困難である。そこで本研究では一般に1日食塩摂取量の目標とされている食塩7g/日、8週間を減塩期間と定めた。

第2の問題点は、食塩感受性高血圧症の定義に関して、食塩感受性群と食塩非感受性群には食塩感受性の程度に連続性が存在することである。両群を分ける目安として、食塩負荷時の平均血圧上昇率10%が用いられることが多いが、5%ないし15%を採用する報告もあり、必ずしも一定したものではない。本来、この10%という値も食塩感受性群と食塩非感受性群とを均等に分けるために便宜的に用いられたもので、今回の研究の如く高齢者を対象とすると8割以上が食塩感受性群となり、両群の比較が困難となる。高齢者では10%より高値の平均血圧上昇率を基準とすべきとも考えられるが、本研究では従来の報告と比較する目的もあり10%を基準として分類した。

第3にパルス・ドップラー法による血流記録から算

出された血流量の絶対値の信頼度に関する問題がある。左室流入血流量から算出される心拍出量は、熱希釈法による心拍出量と密に正相関し、絶対値として信頼可能と考えられる。一方、末梢局所血流である総頸動脈血流、上腸間膜動脈血流、腹部大動脈末端血流に関しては、管腔内血流の流速 profile が parabolic profile を呈するため、血管中心部流速を測定するパルス・ドップラー法では真の血流量よりも過大評価する結果となる。我々は、ドップラー計測血流量と真の血流量との相関についての研究をなし得なかったため、どの程度の過大評価となったか不明であるが、中村ら²⁵⁾のイヌを用いた実験によると、総頸動脈血流や上腸間膜動脈血流の真の血流量はパルス・ドップラー法計測の約60%と推定されている。今回の測定方法が中村ら²⁵⁾の報告の方法に準じたことより、同程度の比率ではないかと考えている。しかし、真の血流量とドップラー計測血流量との比は動脈硬化等の個体の血管の状態により左右されると予想され、絶対値を個体間で比較することは困難が伴う。したがって、今回の研究ではパルス・ドップラー計測より得られた各パラメータについて、食塩負荷により生じた%変化からの検討、考察を行った。尚、食塩負荷前後で血管の内径や特性が変化し、真の血流量とドップラー計測血流量比が変化する可能性も否定し得ないが、今回、食塩負荷前後で各末梢血管内径に有意な変化を認めなかったことより、その影響は少ないものと判断した。

一方、本法の再現性について結果には記載していないが、全例において減塩期に短い間隔をおいて計測した2回の値が近似し、更に増塩期終了後再び減塩期とし6~8週間後に測定した値が前回の減塩期に近似する値を示したことを確認している。これまでの上腸間膜動脈血流測定には spill-over 法²⁶⁾、色素希釈法²⁷⁾を用いた報告があるが、これらは血管造影が必要で生理的条件とはいえない。また上腸間膜動脈血流がストレスや体動により容易に変動し得ることを考え合わせると、本研究でのパルス・ドップラー法による末梢血流計測は、前述の如き問題点が未解決ではあるが、非侵襲的測定方法として優れた方法と考えられる。

第4の問題点として、今回の研究に腎動脈領域についての検討が含まれていないことである。腎動脈領域は心拍出量の約20%の血流配分を受け、その血管拡張ないし血管収縮により総末梢血管抵抗変化に寄与し得る領域であり、さらに食塩負荷時に腎血管抵抗が上昇するとの報告もあり、検討に値する領域である。しか

し、今回、血流測定に用いたパルス・ドップラー法では、腹部大動脈からの腎動脈分岐ではドップラー記録は全例には得られず、腎門部での腎動脈血流記録は得られたものの定量的評価が困難と判断したため今回の検討から除外した。しかしこの領域は今後、他の方法での検討が必要と考えられる。

本論文の要旨は第53回日本循環器学会学術集会(1989年、名古屋)にて発表した。

文 献

- 1) Kawasaki T, Delea CS, Bartter FC, Smith H: The effect of high-sodium and low-sodium intakes on blood pressure and other related variables in human subjects with idiopathic hypertension. *Am J Med* 64 : 193—198, 1978.
- 2) 藤田敏郎: Salt-responder と non-responder. *日本臨床* 42 : 447—454, 1984.
- 3) Iriuchijima J: Hemodynamics of hypertensive animals. In: *Cardiovascular Physiology IV, International Review of Physiology*, Vol 26. Guyton AC, Hall JE (ed), University Park Press, Baltimore, 1982, p51—86.
- 4) Leithe ME, Margorien RD, Hermiller JB, Unverferth DV, Leier CV: Relationship between central hemodynamics and regional blood flow in normal subjects and in patients with congestive heart failure. *Circulation* 69 : 57—64, 1984.
- 5) Clement DL, Duprez D: Circulatory changes in muscle and skin arteries in primary hypertension. *Hypertension* 6(Suppl III) : 122—127, 1984.
- 6) Brod J: Essential hypertension hemodynamic observations with a bearing on its pathogenesis. *Lancet* ii : 773—778, 1960.
- 7) Temmar MM, Safar ME, Levenson JA, Totomoukouo JM, Simon ACH: Regional blood flow in borderline and sustained essential hypertension. *Clin Sci* 60 : 653—658, 1981.
- 8) Fujita T, Henry WL, Bartter FC, Lake CR, Delea CS: Factors influencing blood pressure in salt-sensitive patients with hypertension. *Am J Med* 69 : 334—344, 1980.
- 9) Sullivan JM, Prewitt RL, Ratts TE, Josephs JA, Connor MJ: Hemodynamic characteristics of

- sodium-sensitive human subjects. *Hypertension* 9 : 398—406, 1987.
- 10) Liard JF : Regional blood flows in salt loading hypertension in the dog. *Am J Physiol* 240 : H361—H367, 1981.
- 11) Ando K, Fujita T : Abnormal renal hemodynamics in salt-sensitive patients with essential hypertension. *Jpn Circ J* 49 : 984—989, 1985.
- 12) Koolen MI, van Brummelen P : Adrenergic activity and peripheral hemodynamics in relation to sodium sensitivity in patients with essential hypertension. *Hypertension* 6 : 820—825, 1984.
- 13) Campese VM, Romoff MS, Levitan D, Saglikes Y, Friedler RM, Massry SG : Abnormal relationship between sodium intake and sympathetic nervous system activity in salt-sensitive patients with essential hypertension. *Kidney Int* 21 : 371—378, 1982.
- 14) Motuslky HJ, Insel PA : Adrenergic receptors in man. *N Engl J Med* 307 : 18—29, 1982.
- 15) Liard JF, Silenzio R : Baroreceptor reflex influence on peripheral circulations in salt-loading hypertension in dogs. *Hypertension* 4 : 597—603, 1982.
- 16) Iriuchijima J, Kawaue Y, Teranishi Y : Blood flow redistribution in the transposition response of the rat. *Jpn J Physiol* 32 : 807—816, 1982.
- 17) Sakata S, Iriuchijima J : Adrenomedullary origin of the hindquarter vasodilation during the transposition response of the rat. *Can J Physiol Pharmacol* 66 : 18—21, 1988.
- 18) Montani JP, Liard JF, Schoun J, Mohring J : Hemodynamic effects of exogenous and endogenous vasopressin at low plasma concentrations in conscious dogs. *Circ Res* 47 : 346—355, 1980.
- 19) Erwald R, Wiechel KL : Effect of vasopressin on central and splanchnic hemodynamics in awake man. *Acta Chir Scand* 144 : 347—358, 1978.
- 20) Mellander SF, Johansson B : Control of resistance, exchange and capacitance functions the peripheral circulation. *Pharmacol Rev* 20 : 117—196, 1968.
- 21) Shoback DM, Williams GH, Moore TJ : Defect in the sodium-modulated tissue responsiveness to angiotensin II in essential hypertension. *J Clin Invest* 72 : 2115—2124, 1983.
- 22) Ballerman BJ, Brenner BM : Role of atrial peptides in body fluid homeostasis. *Circ Res* 58 : 619—630, 1986.
- 23) Roy LF, Ogilvie RI, Larochelle P, Hamlet P, Leenen FHH : Cardiac and vascular effects of atrial natriuretic factor and sodium nitroprusside in healthy men. *Circulation* 79 : 383—392, 1989.
- 24) Volpe M, Müller FB, Trimarco B : Transient enhancement of sympathetic nervous system activity by long-term restriction of sodium intake. *Circulation* 72 : 47—52, 1985.
- 25) 中村武史, 森安史典, 伴 信之, 西田 修, 酒井正彦, 内野治人, 横野久春, 三宅健夫 : リニア電子スキャン・パルスドップラー複合法による腹部深部動脈血流の定量的測定に関する基礎的検討. *Jpn J Med Ultrasonics* 12 : 145—153, 1985.
- 26) Schröder J, Gerhardt P, Terwey B, Krastel A : Flußmessung an den großen Eingeweidearterien. *ROFO* 136 : 199—201, 1982.
- 27) Norrby C, Dencker H, Lunderquist A, Olin T : Superior mesenteric blood flow in man studied with a dye-dilution technique. *Acta Chir Scand* 141 : 109—118, 1974.

Abstract

Hemodynamic Changes During Dietary Salt Loading in Elderly Patients with Essential Hypertension

Yoriko Shimamoto, Hiroyuki Shimamoto* and Hideo Nakamura

Hemodynamic changes with dietary salt loading were assessed by Doppler echocardiography during different sodium intake (7 g/day for 8 weeks, 20 g/day for 1 week) in 29 elderly patients with essential hypertension (81.6 $\pm$ 6.7 years, 4 men, 25 women). With salt loading, 24 patients whose mean blood pressure (MBP) increased by 10% or more were defined as salt sensitive (SS) group, and 5 patients whose MBP did not change, or increased by less than 10% were defined as non-salt sensitive (NSS) group. Based on the mitral flow velocity integral, cardiac output (CO) was calculated, and total peripheral resistance (TPR) was calculated as MBP divided by CO. Nine of the 24 SS patients were termed "SS (COdep)" whose CO increased significantly with salt loading. In

the remaining 15 SS patients termed "SS (TPRdep)", TPR increased significantly with sodium repletion. Blood flow in the common carotid, superior mesenteric, or terminal aorta was calculated from each flow velocity integral. The percent change in peripheral resistance calculated by dividing MBP by each blood flow was obtained. There were no significant percent changes in the common carotid resistance in SS (COdep), SS (TPRdep) or NSS groups. The superior mesenteric resistance increased significantly in all three groups. The terminal aortic resistance increased in the SS (TPRdep) group, but decreased in the SS (COdep) or NSS group. These results indicate that salt sensitivity is ascribable to changes in regional vascular resistances.

key words: *essential hypertension, sodium, Doppler echocardiography, cardiac output, regional blood flows*
(Jpn J Geriat 27: 332—342, 1990)

Department of Internal Medicine, Nakamura Hospital

* First Department of Internal Medicine, Hiroshima University School of Medicine