青年期女子における血圧の遺伝—環境医学的検討

—「高血圧ファミリスコア」と

赤血球膜 Na-K ATPase 活性を中心に—

Studies on the Interaction of Genetic and Environmental Factors

Associated with Blood Pressure in Female Adolescents

— Family score for hypertension and erythrocyte membrane Na-K ATPase activity —

富山医科薬科大学保健医学教室

成瀬 優知・黒沢 豊・鏡 森 定 信

金沢医科大学公衆衛生学教室

中 川 秀 昭・河 野 俊 一

Yuchi Naruse, Yutaka Kurosawa and Sadanobu Kagamimori

Department of Community Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama

Hideaki Nakagawa and Shunichi Kawano

Department of Public Health, Kanazawa Medical University, Kanazawa

In order to investigate the predisposition for essential hypertension, a population-based study was carried out in 63 female adolescents. In 35 adolescents with a positive family history of hypertension (the FH(+) group) defined by Williams's family scoring method, both urinary creatinine adjusted sodium concentration and sodium-potassium ratio (Na/K) were significantly lower ($p < 0.05$), and serum total cholesterol was significantly higher ($p < 0.05$) than the values of the FH(-) group. Furthermore, a significant positive correlation was recognized between urinary Na/K and Na-K ATPase activity of the erythrocyte membrane ($p < 0.05$), and between the body mass index and blood pressure ($p < 0.05$ for systolic blood pressure and $p < 0.01$ for diastolic blood pressure), were observed in the FH(+) group, but not in the FH(-) group.

The authors discuss these significant correlations in terms of family scores for hypertension.

Key words: Female adolescent, Family score for hypertension, Erythrocyte membrane Na-K ATPase activity, Obesity, Urinary Na/K

青年期女子, 高血圧ファミリスコア, 赤血球膜 Na-K ATPase, 肥満度, 尿中 Na/K

緒 言

最近, 本態性高血圧の予防に関する研究対象は, 成人期から, 身長が増加という成熟過程にともなう血圧の上

昇が一段落する青年期に移ってきている。この時期では, 本態性高血圧の発症がまだほとんどなく, そのため血圧値も正規分布している。しかし, これまでの主に小児期を対象とした研究¹⁾からは, 正常範囲の血圧値といえど

も、この時期のそれには遺伝および環境要因がすでに影響していることが推測される。

本態性高血圧の発症には、遺伝的要因と環境要因が相互に作用するが、環境要因として食塩の過剰摂取が今日の課題として取りあげられている。また、それにともない、ヒトの電解質代謝の制御に関連する遺伝的要因の研究もよくなされている^{2,3)}。本研究では、電解質代謝に大きく関与する Na-K 交換移送のひとつの指標として、赤血球膜 Na-K ATPase 活性を取りあげ、青年期の者を対象に、これを高血圧の家族歴と関連させて検討を加えた。一般に、これまでのこの種の研究では、家族歴の有無により単に 2 群にわけて検討する方法が取られている。本研究では Williams⁹⁾ らの提唱する「高血圧ファミリスコア」を導入し、高血圧の家族歴をその遺伝的負荷の程度を表示する量的な変数として取り扱う試みを行った。

対象と方法

富山県内の T 女子短期大学家政学部食物栄養科 1 年生 (71 人) を対象に健康診断をおこなった。健診項目は身体計測 (塚本ら⁶⁾ の明治生命標準体重表より肥満度算出)、血圧測定、血清総コレステロール (酵素法)、血清 HDL-コレステロール (デキストラン硫酸法)、早朝 1 回尿中 Na および K (炎光光度法) とクレアチニン (Jaffe 法)、赤血球膜 Na-K ATPase 活性 (Swarts ら⁷⁾ の方法の赤血球膜調整法および反応液を使用し、luciferin-luciferase 法⁸⁾ による ATP 減少量の測定) であった。なお採血は午前中空腹時におこない、その日のうちに赤血球膜を回収調整後、測定まで -80°C で凍結保存した。ATP 減少量は既述の Swarts らの反応液中での 37°C、20 分間における添加 ATP 量の変化より求め、これとウワバイン (0.1 mM) を含んだ反応液中での ATP 減少量との差を Na-K ATPase 活性の算出に使用した。Na-K ATPase 活性は 1 時間、赤血球膜蛋白 1 mg 当たり (hr. mg protein) の ATP 減少量 (μ mol) として表示した。赤血球膜蛋白質は色素結合法キット (BIO-RAD Laboratory) によった。また、健診と同時に国民栄養調査の方法により食塩摂取量の調査もおこなった。

「高血圧ファミリスコア」は、対象女子学生の両親および祖父母について年齢 (死亡している場合は死亡時の年齢) とその年齢時点での高血圧の有無 (脳卒中や心筋梗塞など高血圧関連疾患があっただけでは「有」としない。) を調査し、 $|O-E| > \frac{1}{2}$ の場合には $\left\{ \left(|O-E| - \frac{1}{2} \right) / \right.$

$\left. \sqrt{E} \right\} \left\{ |O-E| / (O-E) \right\}$, $|O-E| \leq \frac{1}{2}$ の場合には 0 とする

Williams ら⁹⁾ の方法により算出した。ここでの O は高血圧の有無により 1 または 0 となり、E は各年齢における期待高血圧有症率である。本研究では昭和 55 年の循環器疾患基礎調査報告¹⁰⁾ に掲載されている性、年齢階級別高血圧有症率の東海北陸地区のものを期待有症率として用いた。以上、「高血圧ファミリスコア」の算出式を要約すれば、本式は実際の高血圧者の頻度と標準値である期待有症率の差を標準値で除し、それに正、負の符号で方向づけをしたものといえよう。なお、 $|O-E| > \frac{1}{2}$ の場合、すなわち実際に観察された高血圧者の頻度と期待値の差が $\frac{1}{2}$ より大きい場合に、「高血圧ファミリスコア」の算

出式の一項目の分子が $\left(|O-E| - \frac{1}{2} \right)$ となっているのは、

この $\frac{1}{2}$ を引くことにより観察数が少ない場合に著しく

大きくなることのあるスコアを適当な大きさにするためと説明されている。本研究では、高血圧の既往歴の不詳の家族は除外してスコアを算出したが、その結果高血圧の既往歴のわかる家族が 1 人のみとなってしまった 8 人については、算出したスコアの誤差が大きいたことが推測されるため使用しなかった。

今回のスコア算出で、「高血圧ファミリスコア」が 0 となった例では、いずれも高血圧者が家族に実際いたので、「高血圧ファミリスコア」が正であった場合とこの 0 となった場合をあわせて高血圧ファミリスコア (+) 群、それが負の場合を高血圧ファミリスコア (-) 群と区分して各変数の検討をおこなった。

成 績

高血圧ファミリスコア別にみた各変数の平均値と標準偏差を Table 1 に、そして赤血球膜 Na-K ATPase 活性および高血圧ファミリスコアの分布を Fig. 1 および Fig. 2 に示した。高血圧ファミリスコア (+) 群と高血圧ファミリスコア (-) 群で 9 変数を比較すると、血清総コレステロールでは前者でその平均値が後者より統計的に有意に高く ($p < 0.05$)、尿中 Na/Cr および尿中 Na/K は前者でその平均値が後者より統計的に有意に低かった (いずれも $p < 0.05$)。その他の 6 変数では両群の平均値の間に統計的に有意な差異はみられなかった。なお、対数変換した赤血球膜 Na-K ATPase 活性は最頻値を 0.75 ~ 1.17 μ mol/hr.mg protein に有する正規型に分布し、「高

表1 高血圧ファミリスコア別にみた各変数の平均値と標準偏差

	高血圧ファミリスコア(+)群 (n=35)	高血圧ファミリスコア(-)群 (n=28)	t 検定
肥満度 (%)	-4.16 ± 9.2	-4.68 ± 10.3	ns
血清総コレステロール (mg/dl)	193.0 ± 39.3	171.8 ± 24.6	<0.05
血清 HDL-コレステロール (mg/dl)	59.6 ± 11.5	60.9 ± 12.9	ns
尿中 Na/Cr (mEq/g)	153.6 ± 61.7	188.6 ± 70.6	<0.05
尿中 K/Cr (mEq/g)	46.5 ± 17.0	47.4 ± 16.8	ns
尿中 Na/K	3.47 ± 1.29	4.19 ± 1.52	<0.05
赤血球膜 Na-K ATPase 活性 (μ mol/hr.mg protein)*	0.789 ± 0.01	0.769 ± 0.01	ns
収縮期血圧 (mmHg)	110.2 ± 8.1	110.0 ± 11.3	ns
拡張期血圧 (mmHg)	65.4 ± 7.0	64.7 ± 9.0	ns
高血圧ファミリスコア	0.28 ± 0.43	-0.49 ± 0.28	

*：対数変換により平均値を算出

図1 赤血球膜 Na-K ATPase 活性の分布

図2 高血圧ファミリスコアの分布

血圧ファミリスコア」の最頻値は 0 ~ 0.29 であった。

全対象女子学生を高血圧ファミリスコア(+)群と高血圧ファミリスコア(-)群に 2 区分し、それぞれについて変数間の相関係数を算出し、Table 2 に示した。高血圧ファミリスコア(+)群では肥満度と血清 HDL-コレステロール ($p < 0.1$)、尿中 Na/Cr と尿中 K/Cr ($p < 0.001$) および尿中 Na/K ($p < 0.05$)、尿中 K/Cr と尿中 Na/K ($p < 0.05$)、尿中 Na/K と赤血球膜 Na-K ATPase 活性 ($p < 0.05$)、そして収縮期血圧と拡張期血圧 ($p < 0.001$) にそれぞれ統計的に有意な相関がみられた。また血圧と

他の 7 変数との間では収縮期血圧、拡張期血圧のいずれもが肥満度と統計的に有意な正の相関 (それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.01$)、拡張期血圧が血清 HDL-コレステロールと統計的に有意な負の相関を示した ($p < 0.05$)。高血圧ファミリスコア(-)群では、肥満度と血清 HDL-コレステロール ($p < 0.01$)、尿中 Na/Cr と尿中 K/Cr ($p < 0.01$) および尿中 Na/K ($p < 0.01$)、尿中 K/Cr と尿中 Na/K ($p < 0.01$)、収縮期血圧と拡張期血圧 ($p < 0.001$) にそれぞれ統計的に有意な相関がみられた。また、血圧と他の 7 変数との間には統計的に有意な相関はなかった。

表2 高血圧ファミリスコア別にみた各変数の相関マトリックス

	高血圧ファミリスコア(-)群								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1 肥満度		0.23	-0.47**	-0.03	0.05	-0.03	-0.27	0.26	0.20
2 血清総コレステロール	0.24		0.22	-0.03	0.05	-0.05	-0.20	0.06	-0.01
3 血清 HDL-コレステロール	-0.29*	0.03		-0.03	0.11	-0.25	0.05	0.10	0.01
4 尿中 Na/Cr	-0.26	0.06	-0.26		0.49**	0.51**	-0.09	0.07	0.07
5 尿中 K/Cr	0.21	0.12	-0.07	0.68***		-0.44**	-0.03	0.16	0.13
6 尿中 Na/K	-0.00	-0.16	-0.26	0.42*	-0.35*		0.09	-0.05	-0.01
7 赤血球膜 Na-K ATPase 活性	0.04	-0.06	0.01	0.19	-0.06	0.37*		-0.17	-0.09
8 収縮期血圧	0.42*	-0.08	-0.23	0.23	0.07	0.10	-0.10		0.78**
9 拡張期血圧	0.43**	-0.09	-0.34*	0.18	0.12	0.05	0.09	0.70***	
高血圧ファミリスコア(+)群									

* : $0.05 < p < 0.10$, * : $0.01 < p < 0.05$, ** : $0.001 < p < 0.01$, *** : $p < 0.001$

□ 高血圧ファミリスコア(+)群のみにみられた有意な相関係数

以上、高血圧ファミリスコア(+)群と高血圧ファミリスコア(-)群における変数間の相関について比較すると、前者では後者にみられない、(1)尿中 Na/K と赤血球膜 Na-K ATPase 活性、(2)収縮期血圧および拡張期血圧と肥満度、(3)拡張期血圧の血清 HDL-コレステロールの間に統計的に有意な相関がみられた。

なお栄養調査によれば、高血圧ファミリスコア(+)群と高血圧ファミリスコア(-)群の食塩摂取量 (g/日) の平均値 (標準偏差) はそれぞれ9.4 (2.3), 9.6 (2.6) であり、前者が低値を示したが、統計検定により有意な差異とはいえなかった。

考 察

最近、高血圧の遺伝-環境医学的アプローチとして、食塩の過剰摂取と高血圧発症との関連についての研究結果があいついで報告されている。すなわち、高血圧の家族歴を有するが、まだ血圧が正常である青年期の者を対象とした、電解質代謝の異常についての研究である。そしてこのような研究を通して、本態性高血圧の発症年齢にまだ達していない時点から、その発症予防を目的に、高血圧の遺伝的負荷の指標となる高血圧の遺伝マーカー (genetic marker)^{10,11)} を活用しようとの考えが出てきている。しかしながら、これらの研究は臨床の場でおこなわれるという制約から、高血圧、非高血圧を問わず、

患者の家族を対象としておこなわれていることが多い。これについては Stamler らの循環器の疫学研究者のグループ¹²⁾ は、受療中の高血圧患者の家族で正常血圧の者を対象にした場合、相対的に重症な高血圧患者の家族についての検討に偏ること、また非高血圧の患者あるいはその家族を対照にすることからくる selection bias などが誤った結論を引き出す可能性を指摘している。本研究では、これらの指摘をふまえて、少なくとも高血圧あるいはその関連疾患や健康状態が一般集団と大きく異なるとは考えられない、女子短大生の一学年全員を対象として検討をおこなった。

ところで、高血圧の遺伝-環境医学的アプローチの分野において、それがただちに遺伝的要因とはいえないものの、環境よりは遺伝の方の要因をみるものとして家族歴が取りあげられている。このような場合、それらは特定の親等を決めて、その中高血圧者の有無により対象を2区分し、検討するといったものがほとんどである。しかしながら、少なくとも相関から因果へと推論を深めるには、単なる家族歴の有無による高血圧の遺伝的負荷の表示でなく、家族に高血圧者が多い場合にはそれが反映されるように、その程度を量的に表示するなどして、疫学研究におけるいわゆる量-反応関係の分析まで検討を進める必要があるものと思われる。本研究では、この目的にあうものとして Williams ら⁵⁾ のスコア (以下「高

血圧ファミリスコア」という。)を高血圧の家族歴を量的に示す指標として採用した。この指標については、あらかじめこの「高血圧ファミリスコア」の大きさに区分された各群の追跡調査により、高血圧の発症がそのスコアの大きい群ほど高かったこと等がすでに確認されており、また、このスコアの分布や量的指標としての各種の検討¹⁹⁾もなされている。

本研究では、血圧の関連要因として、肥満度、血清脂質、尿中電解質など従来からよく取りあげられている変数に加えて、赤血球膜の Na-K ATPase 活性を取りあげた。Na, K 依存性 ATPase はいわゆる Na ポンプの酵素で、高血圧との関連では、この酵素の抑制因子が本態性高血圧患者の血漿中にみられることから¹⁴⁾、Na ポンプ動態には高血圧による 2 次的影響があるとする報告がある。また、一方では、そのような影響を認めなかったとする報告¹⁵⁾もある。しかし、最近、高血圧の家族歴を有するものの、血圧がまだ正常範囲内の青年で、すでにこの酵素活性に影響する因子のみみられることから、高血圧の遺伝マーカーのひとつとして、この Na ポンプ動態の異常も検討されてきている^{21,22)}。著者ら¹⁷⁾は、赤血球の Na ポンプの動態が遺伝と環境要因の両者から影響をうけていることをすでに明らかにしているので、今回の対象女子学生の血圧の遺伝—環境医学的検討も、Na-K ATPase を加えておこなった。

高血圧ファミリスコア(+)群と高血圧ファミリスコア(-)群において、本研究で取りあげた変数の平均値を比較したところ、「高血圧ファミリスコア」は当然後者より前者で高かったが、その他にも血清総コレステロールが後者より前者で高く、尿中 Na/Cr および尿中 Na/K が後者より前者で低いといった差異がみられた。血清総コレステロールになぜ差異がみられたかについて、今回はこの背景を考察するための情報を有していない。ところで、尿中電解質については、早朝 1 回尿中の Na/Cr や Na/K が随時尿とはいえ、食塩摂取量を比較的良好に反映する指標としてその妥当性が支持されており、また著者ら自身も、北陸地方の女子においてそれを確認している^{18,19)}。さらに、著者らはこれら尿の食塩摂取量を反映する指標を使用して、本研究が実施された同じ地域において、食生活改善推進員(女)や脳卒中の家族(女)など食生活に対する意識の高い人達や高血圧関連疾患患者の家族では食塩摂取量の少ないことをすでに報告している²⁰⁾。したがって、減塩についての知識を有する食物栄養学科の学生において、高血圧ファミリスコア(+)群が、高血圧ファミリスコア(-)群より統計的に有意に小さい尿中 Na/

K を示したのは、高血圧ファミリスコア(+)群における減塩の傾向を示唆するものと考えている。実際、統計検定では有意ではなかったが、栄養調査による食塩摂取量の両群の平均値の差異もこの推測の線に沿うものであった。

変数間の関連を高血圧ファミリスコア(+)群と高血圧ファミリスコア(-)群にわけて検討したところ、高血圧ファミリスコア(+)群でのみ、肥満度と血圧の正の相関が確認された。この肥満度と血圧の正の相関は、成人期を対象にした分析で一般に確認されている。しかし、肥満度の平均値がまだ負の青年期女子の集団で、このような正の相関がみられたことは、高血圧ファミリスコア(+)群では血圧上昇と関連する要因がより早い時期から作用していることを示唆しているのかもしれない。なお血清 HDL-コレステロールが拡張期血圧と負の相関を示していた。血清 HDL-コレステロールと肥満度には負の相関があることから²¹⁾、これは本質的には肥満度のみみられたものと同じ現象と考えられよう。また尿中電解質濃度や比においては、高血圧ファミリスコア(+)群のみに尿中 Na/K と赤血球膜 Na-K ATPase 活性に正の相関がみられた。これについては、高血圧の家族歴を有する正常血圧者では、膜の Na イオン移送の異常により、赤血球でも Na イオンが蓄積する傾向にあること^{22,23)}、そしてこのことが、2 次的に Na-K ATPase 活性を亢進すること²⁴⁾がすでに報告されている。

したがって、このような膜のイオン移送動態に偏位が存在する高血圧ファミリスコア(+)群でのみ、尿中 Na/K の上昇、すなわち K よりも Na (食塩)の摂取が大きくなることによる Na-K ATPase 活性の上昇(正の相関)が、観察されたものと推測される。しかしながら、このような推測とは別に、高血圧ファミリスコア(-)群に比較して、尿中 Na/K の分布が低値に偏位していた高血圧ファミリスコア(+)群のみで、尿中 Na/K と赤血球膜 Na-K ATPase の間に正の相関がみられたのには、この尿中 Na/K の分布の偏位が関係していることも考えられる。すなわち、尿中 Na/K が比較的低値のところでは、この上昇が赤血球膜 Na-K ATPase 活性の上昇とよく対応するものの、その高値のところでは、赤血球膜 Na-K ATPase 活性が上限あたりに達してしまう可能性である。

これらのことを確かめる方法のひとつとして、高血圧ファミリスコア(-)群において減塩を実施した場合の検討が考えられるので、今後実行したい。

以上、青年期女子において「高血圧ファミリスコア」なる量的指標を導入し、血圧の遺伝—環境医学的検討を

おこなった。肥満度と血圧の正の相関は、高血圧ファミリスコア(+)群でのみ観察され、またこの群においては陽イオン移送に重要な役割を果たすNa-K ATPase活性に食塩摂取状況が関連していることがわかるなど、高血圧とその関連要因の検討においても、この「高血圧ファミリスコア」により対象集団を区分することの有用性が明らかとなった。しかし、血圧では、高血圧ファミリスコア(+)群とその(-)群に、その平均値に差異がなく、このスコアが有用との結果を得ることができなかった。Huntら¹³⁾はある一時点での血圧値との関連でなく、一定期間における血圧の上昇度と「高血圧ファミリスコア」との間に相関を認めているので、今後は追跡調査により経年推移などの面からさらにこのスコアの有用性について検討を加えたい。

結 論

女子短大生について、高血圧の家族歴を量的に示す「高血圧ファミリスコア」を算出し、それに基づいて対象を高血圧ファミリスコア(+)群と高血圧ファミリスコア(-)群に2区分し、血圧およびそれに関連する変数の比較検討をおこなった。成績は以下に示す通りであった。

1. 高血圧ファミリスコア(+)群の早朝1回尿Na/CrおよびNa/Kは高血圧ファミリスコア(+)群で統計的に有意に低い値であった。一方、血清総コレステロールは前者が後者より統計的に有意に高い値を示していた。

2. 高血圧ファミリスコア(+)群でみられた肥満度と収縮期血圧および拡張期血圧(正の相関)、血清HDL-コレステロールと拡張期血圧(負の相関)、尿中Na/Kと赤血球膜Na-K ATPase活性(正の相関)といった間の統計的に有意な相関は高血圧ファミリスコア(-)群ではいずれもみられなかった。

以上、今回、高血圧の遺伝的負荷の程度の指標として、家族歴を量的に示す変数のひとつである「高血圧ファミリスコア」を導入し、青年期における血圧に関する遺伝と環境の相互作用の一端を明らかにすることができた。疫学研究における遺伝-環境医学的アプローチを量-反応関係の検討まで進めるためには家族歴に関するこのような量的変数の導入が必要と考えられる。

文 献

- 1) Berenson, G.S.: Blood pressure in children-An overview, In "Cardiovascular risk factors in children" (Editor: G.S. Berenson), p 217-229, Oxford University Press, New York and Oxford (1980).
- 2) de The', H., Devynck, M.A., Rosenfeld, J., Pernollet, M.G., Elghozi, J.L. and Meyer, P.: Plasma sodium pump inhibitor in essential hypertension and normotensive subjects with hypertensive subjects with hypertensive heredity, *J. Cardiovascular Pharmacol.*, **6**, S49-S54 (1984).
- 3) Cusi, D., Barlassina, C., Ferrandi, M., Lupi, P., Ferrari, P. and Bianchi, G.: Familial aggregation of cation transport abnormalities and essential hypertension, *Clin. Exp. Hypertension*, **3**, 871-884 (1981).
- 4) 鏡森定信: 本態性高血圧の遺伝マーカーとされる赤血球Na⁺, K⁺およびLi⁺移送の遺伝力, 病態生理, **2**, 1262-1263 (1983).
- 5) Williams, R.R., Dadone, M.M., Hunt, S.C., Jorde, L.B., Hopkins, P.N., Smith, J.B., Ash, K.O. and Kuida, H.: The genetic epidemiology of hypertension: A review of past studies and current results for 948 persons in 48 Utah pedigrees, In "Genetic epidemiology of coronary heart disease: Past, present, and future" (Editor: D.C. Rao, R.C. Elston, L.H. Kuller, M. Feinleib, C. Carter and R. Havlik), p419-442, Alan R. Liss, Inc., New York (1983).
- 6) 塚本 宏: 保険医学からみた体格の諸問題, 保険医学雑誌, **83**, 36-64 (1985).
- 7) Swarts, H.G.P., Bonting, S.L., Pont, J.L.H.H.M., Skekhoren, F.M.A.H.S., Thien, T.S. and Laar, A. V.L.: Cation fluxes and Na-K-activated ATPase activity in erythrocytes of patients with essential hypertension, *Hypertension*, **3**, 641-649 (1981).
- 8) Lundin, A. and Baltscheffsky, M.: Measurement of photophosphorylation and ATPase using purified firefly luciferase, In "Methods in enzymology Voll LVII" (Editor: M.A. Deluca) p50-57, Academic press, New York (1978).
- 9) 厚生省公衆衛生局: 昭和55年循環器疾患基礎調査報告, 財団法人日本心臓財団, 東京 (1983).
- 10) 鏡森定信: 遺伝的マーカーとしての尿中カリクレイン, 治療学, **14**, 315-318 (1985).
- 11) Grim, C.E., Luft, F.C., Miller, J.E., Rose, R.J., Christian, J.C. and Weinberger, M.H.: An approach to the evaluation of genetic influences

- on factors that regulate arterial blood pressure in man, *Hypertension*, **2**, 134-142 (1980).
- 12) Sempos, C., Cooper, R., Trevisan, M., Ostrow, D. and Stamler, J.: Family history of hypertension and rates of sodium transport: Absence of an association in population-based studies, *Clin. Exp. Hypertension*, **A6**, 1379-1393 (1984).
- 13) Hunt, S.C., Williams, R.R. and Barlow, G.K.: A comparison of positive family history definitions for defining risk of future diseases (in press).
- 14) Hamlyn, J.M., Ringel, R., Schaeffer, J., Levinson, P.D., Hamilton, B.P., Kowarski, A.A. and Blaustein, M.P.: A circulating inhibitor of (Na-K) ATPase associated with essential hypertension, *Nature*, **300**, 650-652 (1982).
- 15) Cusi, D., Barlassina, C., Ferrandi, M., Lupi, P., Ferrari, P. and Bianchi, G.: Familial aggregation of cation transport abnormalities and essential hypertension, *Clin. Exp. Hypertension*, **3**, 871-884 (1981).
- 16) Tobian, L., Lange, J., Azar, S., Iwai, J., Koop, D., Coffee, K. and Johanson, M.A.: Reduction of natriuretic capacity and renin release in isolated blood-perfused kidneys by Dahl hypertension-prone rats, *Circ. Res.*, **43**, 192-198 (1978).
- 17) Kagamimori, S., Naruse, Y., Takata, M., Fujita, T. and Watanabe, M.: Familial aggregation of red blood cell cation transport systems in Japanese families, *Am.J. Epidemiol.*, **122**, 386-390 (1985).
- 18) Report of a WHO scientific group: In primary prevention of essential hypertension, Technical Report Series 686, p18-19, WHO, Geneva (1986).
- 19) 吉居富美子, 小谷悦子, 成瀬優知, 鏡森定信: 随時尿による一日尿中食塩排泄量の推測に関する検討, *北陸公衛誌*, **9**, 44-49 (1982).
- 20) 作田順子, 安川ふず子, 三浦綾子, 前田由美子, 村本玲子, 安田淳子, 松本トシ子, 高島明子, 中川茂, 中川秀昭, 成瀬優知, 鏡森定信: 脳卒中登録患者を有する家族の尿分析による食塩摂取状況の検討, *北陸公衛誌*, **9**, 50-56 (1982).
- 21) Tyroler, H.A.: Epidemiology of plasma high-density lipoprotein cholesterol levels: The lipid Research Clinics Program Prevalence Study, *Circulation*, **62** (Suppl 4), 1-36 (1980).
- 22) Henningson, N.C., Mattson, S., Nosslin, B., Nelson, D. and Ohlsson, O.: Abnormal whole-body and cellular (erythrocytes) turnover of Na in normotensive relatives of probands with established essential hypertension, *Clin.Sci.*, **57**, 321S-324S (1979).
- 23) Garay R.P., Dagher, G., Pernollet, M.G., Devynck, M.A. and Meyer, P.: Inherited defect in a Na, K co-transport system in erythrocytes from essential hypertensive patients, *Nature*, **284**, 281-283 (1980).
- 24) Garay, R.P. and Garrahan, P.J.: The interaction of sodium and potassium with the sodium pump in red cells, *J. Physiol*, **231**, 297-324 (1973).
- (受付 1986年9月1日 受理 1987年1月22日)