標準クリアランス法による高血圧患者 腎機能の臨床的研究

日本医科大学附属内科学教室 (主任 木村栄一教授)

日本医科大学附属第二医院内科教室 (指導 岩瀬滋講師)

高 鳥 格

Itaru Takatori

I. 緒 言

高血圧には腎性、神経性、内分泌性、本態性などいろいろの種類があるが、何れの場合にも腎機能障害を伴う可能性があり、殊に、腎性高血圧においては、腎虚血が血圧上昇の原因とされる。その他の高血圧においても、高血圧の結果として発生せる腎障害は、再び高血圧の原因となり、高血圧と腎機能はきわめて密接な関係を有する。従つて高血圧患者の診療に際して腎機能の状態を把握することは、きわめて重要である。

今日腎機能検査法として最も信頼されているのは腎クリアランスの測定である。この方法は 1928 年 Van Slyke¹⁾ により創始されたが、その後 Smith²⁾ により発展せられ、現在では糸球体や尿細管の各機能、並びに腎全体としての血行動態を、それぞれ個別的に測定し得るに至つた。

高血圧における腎機能を本法により研究せる報告³⁾~⁶⁾は、多数みられる。

しかし、その多くは簡易法を用いての検索であり、批判の余地なしとしない。よつて著者は、手技は複雑であるが、最も正確とされる標準法をあえて採用し、本態性高血圧症及び腎性高血圧における腎クリアランス値を中心として若干の検索を行つたので、ここに報告する。

II. 高血圧の腎クリアランス値

A. 研究目的

本態性ならびに腎性高血圧症例における腎クリアランス値と各種臨床所見との対比については、すでにおびただしい報告があるが、その大多数はやはり簡易法による測定値を用いての観察であり、標準法を用いたものは比較的少ない。その意味において著者はまず、標準法により測定したクリアランス値と臨床所見との対比を行つた。

B. 対象並びに研究方法

日本医科大学第二病院内科の入院及び外来患者を対

象とし、本態性高血圧症 103 例及び腎性高血圧 18 例につき、各年令層、各病期にわたり、腎クリアランスを測定した。

腎クリアランス測定には標準法と簡易法があるが、本研究においてはすべて標準法を採用した。

患者は前日より一切の投薬を中止し、当日の朝は絶食、約 1 時間の安静後に、水 500~600 cc を飲ませ、仰臥位において試薬の持続点滴静注を行つた。糸球体濾過量 (以下 GFR と略す) は 10% Thio 硫酸 Na により、有効腎血漿流量 (以下 RPF と略す) は 10% p-amino 馬尿酸 Na により測定した。

Thio 硫酸 Na の定量は Claus Brun 法により、p-amino 馬尿酸 Na は Naphthylethylenediamine 法 (Blatton-Marshall 法) によつた。

約 20 分間に 2 回の測定を施行し、その平均値を求めた。腎血流量 (以下 RBF と略す) はヘマトクリット値より、濾過率 (以下 FF と略す) は GFR/RPF より、いずれも計算により求めた。それらの値は、すべて日本人平均体表面積 1.48 m² にて補正した。採尿は全例ともカテーテルにより行つた。

血圧の測定は Riva-Rocci 型血圧計により行い、拡張期血圧は Swann 第 5 点を目標とした。

C. 検査成績

1. 健常対照例における検査成績

腎疾患、心疾患、高血圧の既往歴のない健常男女 10 名を対照にえらび、その測定値を表 1 に示した。之等の値は諸家^{7), 8)} の報告とほぼ一致する。

表 1 健常対照における腎クリアランス値

	GFR cc/min	RPF cc/min	RBF cc/min	FF
測定範囲	72.0 141.0	327 748	747 1346	0.18 0.24
平均値	104.2	492	946	0.21
標準偏差	±22.0	±122	±119	±0.04

以下この平均値
及び標準偏差を正
常範囲として比較
検討を行った。

2. 高血圧症例
における検査成績
検査対象とせる
本態性高血圧症
103例、腎性高血
圧18例の年齢分
布及び性別は表2

表2 研究対象例の年齢分布

年齢	本態性		腎性	
性別	♂	♀	♂	♀
21~30	0	0	1	3
31~40	3	3	2	3
41~50	11	15	2	3
51~60	26	14	1	1
61~70	16	15	0	2
計	56	47	6	12
	103		18	

の如くである。

a) 全般的所見

各症例及び検査成績を一括して表3, 表4に示した。

本態性高血圧症例のうち、正常範囲以下の値を示したものは、RBFについて85例(82.5%), GFRについて39例(37.9%)であつた。このことは、本態性高血圧症においては、腎血流量の低下の割合に糸球体濾過値は正常に保たれている事を示す。従つて、FFは上昇を示す例が多かつた。

これに対し、腎性高血圧においては、RBFは16例(88.9%), GFRは14例(77.8%), FFは15例

表3 本態性高血圧における腎クリアランス値

症例	性別	年齢	血圧 mmHg	GFR cc/min	RPF cc/min	RBF cc/min	FF	眼底 KW	尿蛋白	E.C.G ST-T 異常	PSP 15分 値%	症例	性別	年齢	血圧 mmHg	GFR cc/min	RPF cc/min	RBF cc/min	FF	眼底 KW	尿蛋白	E.C.G ST-T 異常	PSP 15分 値%
1	♀	69	190/90	140.4	425	731.0	33	II	(-)	(+)	15	38	♂	50	196/106	89.2	228	506	0.39	N	(-)	(+)	25
2	♂	53	190/96	52.4	226	374.0	23	N	(+)			39	♀	64	180/60	98.2	289	535	0.33	III	(+)		
3	♀	44	176/96	121.5	432	704.0	28	N	(-)			40	♀	56	184/84	97.8	392	709	0.24	N	(+)	(+)	
4	♀	48	180/100	133.9	251	472.0	53	II	(-)			41	♂	58	190/95	83.0	309	592	0.26	I	(-)		
5	♂	62	180/110	66.7	180	361.0	37	I	(+)	(+)		42	♂	51	174/100	102.7	441	882	0.23	N	(-)	(+)	
6	♀	69	210/86	102.8	296	509.0	34	II	(+)	(+)	15	43	♂	50	174/100	83.3	299	663	0.27	N	(-)	(+)	25
7	♀	48	188/98	73.5	344	554.0	21	III	(+)	(+)		44	♂	45	176/86	64.6	549	1070	0.11	N	(-)		
8	♀	65	200/88	114.0	295	517.0	38	N	(-)			45	♀	56	178/86	131.7	599	1031	0.22	N	(-)	(+)	35
9	♀	61	180/100	90.0	443	735.0	20	III	(-)	(+)	25	46	♂	54	196/110	113.6	380	653	0.29	N	(-)	(+)	
10	♂	64	186/95	84.4	330	611.0	25	I	(-)	(+)		47	♀	39	214/118	80.7	365	649	0.22	II	(-)	(-)	
11	♂	68	210/100	47.3	333	543.0	14	III	(+)	(+)	25	48	♀	39	186/100	111.6	452	791	0.24	N	(-)		
12	♂	48	184/96	79.9	490	872.0	16	N	(-)	(-)		49	♂	55	176/96	98.7	382	679	0.26	N	(-)	(+)	
13	♂	64	180/108	124.0	328	554.0	37	I	(+)	(+)		50	♂	40	220/130	9.5	11	15	0.86	IV	(+)	(+)	2.5
14	♀	50	190/110	78.9	323	619.0	24	III	(+)	(+)		51	♂	53	190/100	83.8	362	696	0.23	II	(-)	(+)	35
15	♂	52	220/126	120.0	280	571.0	43	I	(-)	(+)		52	♂	33	166/92	92.0	426	686	0.21	N	(-)	(-)	
16	♀	62	210/110	62.9	251	424.0	25	I	(+)	(+)	25	53	♀	48	180/110	113.7	426	732	0.26	N	(-)	(+)	
17	♂	47	176/94	60.7	374	778.0	16	I	(-)	(-)	25	54	♂	63	198/110	75.7	318	649	0.23	N	(-)	(+)	
18	♀	63	200/90	83.1	331	550.0	25	II	(-)			55	♀	41	194/110	106.1	410	669	0.25	II	(-)	(-)	
19	♂	63	182/100	75.3	271	379.0	27	III	(+)	(+)	15	56	♂	47	180/100	84.1	290	581	0.29	I	(-)	(-)	
20	♂	47	170/90	48.6	260	507.0	18	I	(-)	(-)	15	57	♀	54	180/90	108.9	455	782	0.23	II	(-)	(-)	
21	♂	53	186/60	82.8	456	771.0	18	N	(-)	(+)	10	58	♀	55	194/140	49.5	116	223	0.42	IV	(+)	(+)	10
22	♀	46	188/100	91.0	447	827.0	20	II	(-)	(-)		59	♂	54	170/100	86.1	303	487	0.28	N	(+)	(+)	
23	♀	52	198/110	54.9	340	514.0	16	III	(+)	(-)	30	60	♂	59	220/86	86.3	221	490	0.39	II	(+)	(+)	
24	♀	69	250/110	93.2	241	408.0	38	I	(+)	(+)	18	61	♂	67	206/100	80.2	477	834	0.16	I	(-)	(-)	
25	♀	39	208/110	61.7	260	419.0	23	I	(-)	(+)	20	62	♀	70	204/80	83.4	264	487	0.31	N	(-)	(+)	
26	♂	52	170/78	102.4	458	802.0	22	N	(-)	(-)		63	♂	70	210/110	108.2	370	637	0.29	III	(-)	(-)	
27	♀	69	210/100	109.7	356	593.0	38	I	(+)	(+)	18	64	♂	64	174/90	62.0	380	729	0.16	N	(+)		
28	♂	58	236/96	50.0	236	413.0	21	III	(+)	(-)	20	65	♂	60	180/80	117.6	356	624	0.33	II	(+)	(+)	
29	♂	44	168/120	69.6	230	547.0	30	N	(-)			66	♀	60	206/120	101.2	335	556	0.30	III	(+)		
30	♂	56	194/100	119.9	464	890.0	25	I	(-)	(+)	20	67	♂	57	184/100	132.9	428	778	0.31	N	(-)	(-)	
31	♀	61	180/94	59.3	249	479.0	23	I	(+)	(+)	15	68	♂	51	164/110	113.3	448	784	0.25	N	(-)	(-)	
32	♀	58	228/120	87.7	191	334.0	45	III	(+)	(-)		69	♂	56	174/110	62.9	355	710	0.17	N	(-)	(-)	
33	♀	48	188/110	93.6	339	627.0	27	II	(-)	(+)		70	♂	31	186/110	140.7	480	979	0.29	N	(-)	(-)	20
34	♂	51	174/90	69.2	309	618.0	22	I	(-)	(-)		71	♂	64	174/86	92.7	593	985	0.15	II	(-)	(-)	
35	♀	41	162/92	110.1	308	698.0	35	N	(-)			72	♀	68	190/94	67.2	291	440	0.23	III	(-)	(+)	
36	♀	43	164/94	134.0	595	1,099.0	22	N	(-)	(-)		73	♂	65	212/80	100.5	233	380	0.43	II	(+)	(+)	
37	♂	56	164/94	104.0	297	537.0	35	I	(-)	(+)	35	74	♀	69	174/82	53.3	291	517	0.18	I	(-)	(-)	

75	♀	58	210/110	112.7	356	668	0.31	II	(-)	(+)	90	♂	68	194/100	124.7	448	860	0.27	N	(-)	(-)
76	♂	54	180/ 90	68.9	253	563	0.27	II	(+)	(+)	91	♀	56	180/100	59.0	241	462	0.24	I	(+)	(+)
77	♂	41	160/ 90	103.7	578	1,254	0.18	N	(-)	(-)	92	♀	41	162/ 92	113.5	297	674	0.38	N	(-)	
78	♂	62	194/110	61.0	260	520	0.20	I	(+)	(-)	93	♀	56	170/ 92	118.9	492	891	0.24	N	(-)	(-)
79	♀	51	200/120	55.3	243	391	0.22	III	(+)	(+)	94	♂	58	160/ 64	85.4	271	520	0.31	I	(+)	(+)
80	♂	48	180/ 94	91.7	563	1,001	0.16	N	(-)	(-)	95	♂	51	174/100	96.1	429	859	0.22	N	(-)	(-)
81	♂	63	180/ 92	76.3	296	501	0.25	I	(+)		96	♀	41	214/118	85.7	282	501	0.32	I	(-)	(-)
82	♂	55	190/110	81.4	420	875	0.19	N	(-)	(-)	97	♂	63	198/110	66.2	239	488	0.27	II	(+)	(+)
83	♀	60	200/ 90	66.7	306	508	0.21	I	(-)	(-)	98	♀	41	194/110	96.7	392	639	0.24	N	(-)	
84	♂	53	180/ 60	69.0	308	521	0.21	N	(-)		99	♀	55	194/140	44.2	108	208	0.40	III	(+)	
85	♀	46	178/100	108.1	553	1,024	0.19	N	(-)		100	♀	70	204/ 80	89.3	403	745	0.22	I	(-)	(-)
86	♀	42	198/110	54.2	346	522	0.12	N	(+)		101	♂	57	184/100	114.2	402	728	0.28	N	(-)	(-)
87	♀	61	190/110	105.1	326	551	0.32	N	(-)	(+)	102	♂	65	214/ 80	124.5	314	511	0.39	II	(+)	
88	♀	52	180/100	105.9	492	860	0.21	N	(-)	(-)	103	♂	47	184/106	75.3	360	720	0.20	I	(+)	
89	♂	53	190/110	47.5	213	372	0.22	II	(+)	(+)											

表 4 腎性高血圧における腎クリアランス値

症例	性	年令	血 圧 mmHg	GFR cc/ min	RPF cc/ min	RBF cc/ min	FF	眼底 KW	尿 蛋白	E.C.G ST-T 異常	PSP 15分 値%	症例	性	年令	血 圧 mmHg	GFR cc/ min	RPF cc/ min	RBF cc/ min	FF	眼底 KW	尿 蛋白	E.C.G ST-T 異常	PSP 15分 値%
1	♂	45	220/120	7.5	68	109	0.11	IV	(H)	(+)	5	10	♀	43	144/ 92	66.7	330	461	0.20	II	(+)	(+)	10
2	♀	25	156/ 84	60.4	591	1,094	0.10	N	(+)	(-)	40	11	♀	44	164/104	89.4	359	549	0.24	N	(+)	(+)	10
3	♀	23	148/ 94	70.5	400	645	0.17	N	(+)	(-)	40	12	♀	37	210/140	17.2	84	148	0.20	II	(H)	(+)	10
4	♀	22	152/ 90	100.7	693	1,254	0.14	N	(H)	(-)	45	13	♂	50	200/120	117.8	174	369	0.67	I	(H)	(+)	18
5	♀	65	192/130	6.7	43	69	0.15	IV	(H)	(+)	5	14	♂	24	168/ 70	90.9	382	764	0.23	N	(+)	(-)	
6	♂	59	180/ 94	30.0	266	407	0.11	I	(H)	(-)	10	15	♀	55	168/ 92	26.4	270	412	0.09	III	(+)	(+)	
7	♀	65	192/110	4.3	41	59	0.10	IV	(H)	(+)	5	16	♂	36	160/100	49.5	169	317	0.29	III	(H)		
8	♀	37	176/110	12.5	50	74	0.21	IV	(H)	(+)	5	17	♀	43	164/104	79.2	353	540	0.20	N	(+)		
9	♂	36	160/100	43.2	164	308	0.26	I	(H)	(-)	15	18	♀	38	190/110	45.1	224	448	0.20	II	(+)		

(83.3%) が、正常範囲以下の値を示した。症例 13 の如く、FF の高度上昇を示した 1 例もあつたが、一般に高血圧においては、RBF, GFR, FF いずれも減少傾向を呈した。

図 1 本態性高血圧における腎クリアランス値の年令別観察

図 2 腎性高血圧における腎クリアランス値の年令別観察

b) 年令と腎クリアランス

本態性高血圧症における各測定値を年令別に観察した成績を図 1a, b, c に示す。

RBF に関しては、40 才以上では年令と共に減少する傾向が、有意の差をもつて認められた。31~40 才における RBF 値は、40 才以上より小なる如くみられるが、これには RBF の高度減少を示す悪性高血圧の 1 例が含まれていることも関係している。これを除外すれば、31~40 才と 41~50 才の間には、推計学上有意の差を認めることができなかった。

図 1b は年令別にみた GFR を示すが、推計学的に年令による差を認めず、FF では図 1c に示す如く、悪性高血圧症の 1 例を除外するときは、31~40 才と 41~50 才の間には差がなく、51~60 才、61~70 才では上昇を示した。

即ち本態性高血圧症においては 51 才以后になると、GFR にはそれ程の変化がなく、主として RBF の減少がみられた。従つて FF は上昇した。

腎性高血圧においては、図 2a, b, c の如く、20 才台を除き、31 才以上では RBF の著明な減少がみられた。これに対し、GFR の変化には、年令と

の関係が著明でなかつた。FF は 21~30 才では 31~40 才より低値を示し、41 才以上になるとまた漸次減少傾向を示した。21~30 才における低値の理由は、急性腎炎例が含まれているためと解される。

c) 血圧と RBF

本態性高血圧症においては、図 3 に示す如く、収縮期血圧値と RBF の値の間には、1%以下の危険率をもつて有意の逆相関が証明された。収縮期血圧 200 mmHg 以上の例は、殆んどすべて (95.8%) が 700 cc/min 以下の RBF を示した。しかし、収縮期血圧 200 mmHg 以下でも、RBF の低値を示すものが相当あつた。

図 3 本態性高血圧症における収縮期血圧と RBF

図 4 本態性高血圧症における拡張期血圧と RBF

拡張期血圧と RBF の間にも、図 4 に示す如く有意の逆相関がみられ、拡張期血圧 110 mmHg 以上では殆んど全例に減少を認めた。しかし、110 mmHg 以下にても 500 cc/min 前後の RBF 値を示すものが相当あつた。

腎性高血圧においては、図 5 に示す如く、収縮期血圧と RBF との間には逆相関がみられたが、拡張期血圧との間の逆相関は有意でなかつた。

図 5 腎性高血圧における収縮期拡張期血圧と RBF

● 収縮期血圧
○ 拡張期血圧

d) 血圧と GFR

本態性高血圧症における収縮期血圧と GFR の間には、図 6 に示す如く、一定の関係は見出されず、比較的広い分布を示し、有意の相関をみながつた。収縮期血圧 200 mmHg 以上を示す 26 例中、GFR 減少例は 9 例 (35%) であつた。

図 6 本態性高血圧症における収縮期血圧と GFR

図 7 本態性高血圧における拡張期血圧と GFR

拡張期血圧においても図 7 に示す如く、有意の相関

を見出し得なかつた。しかし、収縮期血圧 200 mmHg, 拡張期血圧 130 mmHg を示した悪性高血圧症 1 例は, GFR の極度の減少を示した。

本態性高血圧と腎性高血圧の間における, かかる差は, 前者においては腎は虚血状態にあるが, GFR は保たれているのに対し, 後者は腎虚血と共に糸球体の障害が加わっているためと考えられる。勿論, 本態性高血圧症でも RBF が著明に減少すると, GFR も強く減少する傾向が存在した。

e) 血圧と FF

図 9 に示す如く, 本態性高血圧症においては, 収縮期血圧と FF との間に有意の正相関がみられ, 収縮期血圧 210 mmHg 以上を示す 16 例中, 13 例に FF の上昇がみられた。

図 9 本態性高血圧症における収縮期血圧と FF

これに対し, 腎性高血圧症例においては, 図 10 に示す如く, 有意の相関関係は見られなかつた。

f) 眼底所見と腎クリアランス

本態性高血圧症 103 例の眼底所見を Keith-wagener に従つて分類し, それ

と RBF, GFR 及び FF との関係を調べた。その成績は, 図 11 a, b, c の如くである。即ち, 本態性高血圧症においては, 眼底所見の高度になるに従い, RBF, GFR は減少し, FF は上昇する傾向が有意性をもつて認められた。特に, K-W IV 度群では, RBF, GFR 共に強度の減少を示し, FF の高度上昇がみられた。ただし, 眼底所見正常群, 並びに K-W I 群にても, RBF のかなり低下せるものがあり, 反対に K-W II 群以上に正常値を示す GFR がかなり多い事よ

収縮期血圧 拡張期血圧
 $r = 0.09$ $r = 0.15$
 $\alpha > 0.05$ $\alpha > 0.05$

図 10 腎性高血圧における収縮期, 拡張期血圧と FF

図 11 本態性高血圧症における腎クリアランスと眼底所見

図 12 腎性高血圧における腎クリアランスと眼底所見

りみれば、眼底所見のみより高血圧症の腎機能を推定することは適当でないといわなければならない。

腎性高血圧症例における眼底所見と RBF, GFR, FF との関係は、図 12 a, b, c の如くで、やはり有意の差をもつて、眼底所見の進むにつれ減少傾向がみられたが、FF には一定の傾向はみられなかつた。ただし、K-WI 群にて FF 0.67 を示す 1 例があつた。

g) 尿蛋白と腎クリアランス

本態性高血圧症につき、Sulfosalicyl 酸法による尿蛋白定性反応の有無と、RBF, GFR, FF との関係を図 13 に示した。

図 13 本態性高血圧症における腎クリアランスと尿蛋白

蛋白尿陽性群は陰性群に比し、RBF, GFR いずれも有意の差をもつて減少を示した。しかし、FF については推計学的に差を認めなかつた。

h) 心電図所見と RBF

対象とせる症例のうち、心電図を撮影しえた本態性高血圧 81 例、腎性高血圧 15 例につき、心電図所見と RBF との関係を図 14 に示した。

心電図上 ST・T に異常所見を有したものは、然らざるものに比し、有意の差をもつて RBF の減少を示した。

i) PSP 15 分値と RBF

本態性高血圧 24 例、腎性高血圧 13 例、計 37 例において PSP を調べた。その 15 分値と RBF との関係を図 15 に示したが、1% 以下の危険率にて有意の相関が認められた。

D. 考 案

図 15 PSP 値 (15 分) と RBF

・ 本態性
・ 腎性

1) 年令と腎クリアランス

Corcoran⁹⁾によれば、本態性高血圧症の初期には腎機能はおかされておらず、進行すると RBF も GFR も減少するという。そのいみで著者は、本症の進行度の指標の 1 つとして年令を選び、これと腎機能検査所見とを比較した。その成績は図 1, 2 に示す如くで、GFR 値に年令別による差をみなかつたのに対し、RBF は、50 才を過ぎれば漸次減少傾向を示した。同時に FF は上昇を示した。

大島¹⁰⁾は、本症ではまず RBF の減少と FF の上昇がおこり、次いで GFR が減少すると述べているが、著者の成績はおおむね一致した。しかし、GFR の著減をみるに至つたものは少なかつた。

著者の腎性高血圧症例でも、やはり RBF の減少傾向がみられた。GFR に関しては年令による一定傾向はみられなかつたが、50 才をすぎれば著明な減少を示した。FF は本態性高血圧症例におけると反対に、40 才以上では減少傾向を示した。

FF が 21~30 才において、31~40 才より低値を示したのは、症例のうちに急性腎炎を含む故と解される。急性腎炎において FF の低下することは、既に Corcoran⁹⁾、上田¹¹⁾、三輪¹²⁾、大島¹³⁾等の指摘せるところだからである。

慢性腎炎末期に腎クリアランス値が減少することは Corcoran⁹⁾の述べているところであり、FF は高低種々の変動を示すとされ、上田¹¹⁾、三輪¹²⁾、大島¹³⁾等も慢性腎炎のうち高血圧を有するものでは減少を示し、殊にその末期には著減を示すといっている。著者の成績もそれに一致する。

本態性高血圧、腎性高血圧の両者における年令的推移を比較するに、最も著明な差は、FF の態度に差の

図 14 E.C.G 所見と RBF

・ 腎性
・ 本態性

あつたこと、50才以上の腎性高血圧におけるGFRの減少が、本態性よりはるかに高度であつたことである。

2) 血圧と腎クリアランス

堀井¹⁴⁾、高木⁴⁾、大島⁶⁾、Goldring¹⁵⁾等は本態性高血圧症においては、血圧と腎クリアランス値殊にRBFが逆相関を示すと報告している。著者の症例においても収縮期血圧の上昇に伴つてRBFが減少するという有意の逆相関がみられた。拡張期血圧についても同様の逆相関があつた。殊に、収縮期血圧200mmHg以上では殆んどすべての例がRBFの減少を示し、拡張期血圧120mmHg以上では全例にRBFの減少をみた。しかし、収縮期血圧200mmHg以下においても、RBFの減少を示すものが相当にみられた事は、血圧値のみによつてRBFを推定することの危険性を示す。

一方、血圧とGFRの間には一定の関係はみられず、拡張期血圧についても同様であつた。収縮期血圧が高くなる程、GFR減少例が多いという報告¹⁴⁾もあるが、著者の成績はそれを支持しない。

腎性高血圧においては、やはり収縮期血圧とRBFの間に有意の逆相関がみられたが、本態性高血圧症におけるとは異なり、GFRとの間にも有意の逆相関がみられた。

又拡張期血圧はGFRと有意の逆相関を示したが、RBFとは有意の逆相関を示さなかつた。

即ち、本態性高血圧では、血圧とRBFの間に相関が見出されたのに対し、腎性高血圧では、GFRのほうが血圧とより密接な関係を有した。

3) 眼底所見と腎クリアランス

本態性高血圧症の眼底所見と腎クリアランス値がほぼ平行関係にあることは周知の事実である^{4), 6), 14)}。著者の成績においても、K-W度の進行に伴つて、腎クリアランス値が低下するのがみられた。K-WⅠ度とⅡ度ではそれ程の差は見られなかつたが、Ⅲ度になると、RBF、GFR共に目立って減少した。しかし、眼底所見が正常でもRBF減少を示すものも多い故、眼底所見のみから腎機能障害の程度の推測を行うのには、十分な注意を要する。

腎性高血圧においてもK-W度の進行と共に、RBF、GFRの減少がみられ、FFも低下傾向を示した。

4) 尿蛋白と腎クリアランス

尿蛋白陽性群は、全例においてRBFの減少を示した。GFRについても、有意の差をもつて陽性群が減

少を示し、FFの上昇傾向がみられた。これらの成績は堀井¹⁴⁾、大島他¹⁶⁾の報告とほぼ一致した。

5) 心電図とRBF

心電図にST・Tの異常を認めた例では、正常群に比し、有意の差をもつてRBFの減少傾向が認められた。特にRBFの高度減少例のうちには、正常心電図を示すものはみられなかつた。然し心電図正常であっても、RBFの軽度、中等度減少を示す例が39例中25例に認められたことは、注目に値する。

III. 諸種降圧剤、殊にChlorothiazide系薬剤の腎機能に及ぼす影響

A. 研究目的

血圧下降は腎流血量の減少を來すが、各種降圧剤の腎流血量に対する影響は必ずしも一樣でなく、薬剤による差がある^{17)~20)}。C₆、C₇その他の節遮断剤が腎流血量を減少せしめる傾向のあること、1-Hydrazinophthalazineはこれを増加せしめること、Veratrum viride 或いは Reserpine ではそれほど著明な影響はないこと、などはすでに確認されており、ごく最近登場したChlorothiazide系薬剤は、腎流血量に対する影響を特に有しないとされている^{17), 21), 22)}。

しかし、Chlorothiazide系薬剤に関する研究の多くは、数日乃至数週にわたる治療の投与の前後の測定値を比較して、かゝる結論を下したものである。従つて、投与直後の腎機能について観察を行う必要があると考えられるが、急性降圧実験時における研究は主として動物実験もしくは正常人についてなされ、高血圧患者について調べた報告は見当らない。

よつて著者は、各種Chlorothiazide系薬剤を静注し、その直接効果を観察すると共に、他剤と併用した場合についても検索を行つた。

B. 研究方法及び対象

前節に述べた研究方法に従い、各クリアランス値を測定したほか、次に述べる諸値についても測定乃至計算を行つた。Na、Kの測定は日立製EPU2型焰光分光光度計H-2型焰光装置によつた。

$$\text{腎血管抵抗値 RVR} = \frac{\text{MBP}}{\text{RBF}} \times 10^3$$

$$\text{細尿管水分再吸収率 TRR} = \frac{\text{GFR} - \text{V}}{\text{GFR}} \times 100\%$$

$$\text{Na クリアランス } C_{\text{Na}} = \frac{U_{\text{Na}} \times V}{P_{\text{Na}}} (\text{cc/min})$$

$$\text{K クリアランス } C_{\text{K}} = \frac{U_{\text{K}} \times V}{P_{\text{K}}} (\text{cc/min})$$

$$\text{Na 再吸収率 } R_{\text{Na}} = \left(1 - \frac{U_{\text{Na}} \times V}{P_{\text{Na}} \times \text{GFR}} \right) \times 100\%$$

$$K\text{再吸収率} \quad R_K = \left(1 - \frac{U_K \times V}{P_K \times GFR}\right) \times 100\%$$

なお、

V ……… 1 分間尿量 (cc/min)

MBP ……平均血圧 $\left(\text{最小血圧} + \frac{\text{脈圧}}{3}\right)$

P_{Na} ………血清 Na 濃度 (mEq/l)

P_K ……血清 K 濃度 (mEq/l)

U_{Na} ……尿中 Na 濃度 (mEq/l)

U_K ………尿中 K 濃度 (mEq/l)

である。

まず降圧剤投与前のクリアランス値を測定したのち、降圧剤を投与し、約 5 分おきに血圧を測定しつゝ、明瞭な血圧下降を生じた時間に、再びクリアランスの測定を行つた。2 回にわたり測定せる例もあつた。ただし、Chlorothiazide 系薬剤投与后には、直后より尿量増加をみるがあるので、クリアランスの測定も直后より開始した。詳細については表 6~12 を参照されたい。

使用薬剤、対象症例数、投与量、投与経路を表 5 に

示す。患者の年齢は 24 才~70 才であつた。

表 5 使用薬剤、対象例数、使用量、使用法

使用薬剤名	本態性 高血圧	腎性 高血圧	使用量、使用法
R_s	3	2	0.8~1.0 mg 静脈内
Hy	2	1	20 mg 静脈内
C_6	5	0	25~35 mg 筋肉内
CT	4	0	500 mg 静脈内
HCT	1	1	50 mg 静脈内
$CT+R_s$	3	0	500 mg+1.0 mg 静脈内
$HCT+C_6$	3	0	50 mg 静脈内+25 mg 筋肉内
計	21	4	

R_s : Reserpine: Apoplon (第一製薬)

Hy : 1-Hydrazinophthalazine: Apresoline (Ciba)

C_6 : Hexamethonium: Methobromin (山之内)

CT : Chlorothiazide: Chlotride (Merck)

HCT : Hydrochlorothiazide: Dichlotride (Merck)

C. 検査成績

1) Reserpine

表 6 に示した如く、全例において収縮期血圧 24~34 mmHg の下降を認めた。拡張期血圧の下降は 4~

表 6 Reserpine (Apoplon) 静注前後の腎機能所見

症例	氏名	性 年齢	診 断	使用量、方法	時 間	脈拍	血 圧 mmHg	V cc/min	GFR cc/min	RBF cc/min	FF	RVR
1		♀ 41	腎性高血圧 慢性腎炎	Apoplon 1 mg 静脈内	前	68	164/104	7.73	67.2	443	0.21	270
					後 16'—38'	68	136/ 84	9.51	66.7	461	0.20	260
2		♀ 70	本 態 性 高 血 圧	"	前	72	204/ 80	13.14	83.4	730	0.21	160
					後 21'—42'	76	170/ 76	11.77	89.3	745	0.22	140
3		♂ 70	本 態 性 高 血 圧	"	前	66	190/ 90	7.15	108.2	646	0.28	200
					後 30'—50'	68	160/ 90	4.22	116.5	643	0.30	190
4		♂ 50	腎性高血圧 慢性腎炎	"	前	60	210/120	15.13	113.9	851	0.28	170
					後 22'—49'	68	180/110	7.04	117.8	769	0.30	170
5		♂ 64	本 態 性 高 血 圧	Apoplon 0.8 mg 静脈内	前	70	174/ 90	9.06	69.7	820	0.16	140
					後 25'—42'	74	150/ 70	3.22	111.7	749	0.28	120

表 7 1-Hydrazinophthalazine (Apresoline) 静注前後の腎機能所見

症例	氏名	性 年齢	診 断	使用量、 方法	時 間	脈拍	血 圧 mmHg	V cc/min	GFR cc/min	RBF cc/min	FF	RVR	TRR %	C_{Na} cc/min	C_K cc/min	R_{Na} %	R_K %
1		♂ 67	本 態 性 高 血 圧	Apresolin 20 mg 静脈内	前	72	206/100	10.25	85.8	554	0.27	240	88				
					後 4'—24'	88	170/ 80	3.16	80.2	834	0.16	130	96				
2		♀ 37	腎性高血圧 慢性腎炎	"	前	80	210/140	2.95	17.2	148	0.20	1100	83				
					後 10'—30'	100	166/110	3.73	21.6	227	0.17	581	83				
3		♂ 64	本 態 性 高 血 圧	"	前	64	172/ 90	7.44	89.1	737	0.20	150	91	5.44	23.93	94	74
					後 11'—32'	76	136/ 76	8.91	92.7	985	0.15	90	88	6.64	26.44	93	72

20 mmHg で収縮期血圧の下降に大体平行した。脈拍数には殆んど変化を認めなかつた。2例(症例 4, 症例 5)において RBF の減少傾向がみられ, 1例(症例 5)において GFR の 60.3% の増加をみたが, 他は殆んど不変であつた。しかし RVR は, 不変1例(症例 4)を除いて, 全例に軽度の低下を示した。

2) 1-Hydrazinophthalazine

表 7 に示す如く, Apresoline 20 mg 静注により, 3例共に収縮期血圧 36 mmHg~44 mmHg の下降と, 脈拍数の増加がみられた。RBF は全例増加を示し, RVR は全例著明に低下した。GFR には殆んど影響をみず, FF は 0.03~0.11 に及ぶ低下を示した。1例において C_{Na} , C_K , R_{Na} , R_K を測定したが, 変化をみなかつた。

3) Hexamethonium

表 8 に示す如く C_0 25 mg の筋肉内注射により, 全例に 16~36 mmHg に及ぶ収縮期血圧の下降を生じたが, 脈拍数には影響はなかつた。RBF は1例を除いて減少を示し, GFR は増加1例, 減少2例(1例は 40% に及ぶ著明な減少), 他は不変であつた。RVR は3例において下降を示した。 C_{Na} , C_K は共に減少した。

4) Chlorothiazide

本剤の静注は表 9 に示す如く, 収縮期, 拡張期血圧共に変化を示さず, 脈拍数にも変化はみられなかつた。RBF は1例で減少をみた他は, 一定の変化をみず, GFR については, 25.2% の減少を示した1例は 20~42分に回復を示し, 25% の増加を示した他の1例は, やはり 20~40 分には回復の傾向を示した。RVR

には殆んど変化はなかつた。

血中 Na , K の変化はみられず, C_{Na} , C_K は1例を除いて増加を示し, 20~43分后にも増加傾向を呈した例(症例 1, 2, 4)があつた。 R_{Na} , R_K には共に減少傾向を認めた。TRR は 1~5% の減少を示し, 同時に尿量の著明な増加(2.64~5.84 cc/min)がみられた。尿中への Na , K の排泄も増加した。しかし TRR の減少, 尿量の増加を示さなかつた1例(症例 2)もあつた。

5) Hydrochlorothiazide

静注用製剤の入手が困難であつたため, 2例につき検索したのみであるが, 表 10 に示す如く, 50 mg の静注にて血圧は殆んど変化を示さず, 脈拍数も不変であり, Chlorothiazide とほぼ同様の成績であつた。RBF にも著明な影響はみられず, RVR も変化がなかつた。GFR は1例において減少を示したが, 22分~42分にて原値への回復がみられた。

電解質の面では, 2例共に C_{Na} , C_K の増加を示し, TRR の減少とともに尿量の増加を示し, R_{Na} , R_K の減少並びに尿中への Na , K の排泄増加がみられた。しかし血中 Na , K には変動はみられなかつた。

6) Chlorothiazide と Reserpine の併用

その成績は表 11 に示す如く, 3例ともに収縮期血圧, 拡張期血圧の下降を示した。脈拍数には軽度の変動はあつたが, 一定の傾向はみられなかつた。RBF は1例増加, 2例不変であつたが, その1例の増加量は 203 cc/min (30.5%)であつた。RVR は3例とも低下を示した。GFR は殆んど変動を示さなかつた。

C_{Na} , C_K はやはり著明な増加を示し, R_{Na} , R_K は

表 8 Hexamethonium (methobromie) 静注前後の腎機能所見

症例	氏名	性 年 令	診断	使用量, 方法	時 間	脈 拍	血 圧 mmHg	V cc/min	GFR cc/min	RBF cc/min	FF	RVR	TRR %	C_{Na} cc/min	C_K cc/min	R_{Na} %	R_K %
1		♂ 61	本態性 高血圧	Methobromin 25 mg 筋肉内注	前	60	170/ 90	9.24	96.7	614	0.27	190	92	5.03	12.06	95	88
					後 15'—35'	60	142/ 74	2.34	82.0	578	0.24	160	97	2.76	8.70	97	90
2		♀ 61	"	"	前	70	204/110	8.92	76.0	531	0.23	260	88	6.28	13.42	92	83
					後 25'—45'	68	168/ 68	3.09	80.1	497	0.29	240	96	3.01	7.61	97	91
3		♂ 57	"	"	前	56	186/100	12.53	101.5	728	0.25	170	87	9.07	23.32	92	78
					後 30'—52'	58	160/ 98	7.10	114.2	515	0.39	220	93	7.59	23.15	94	80
4		♂ 52	"	"	前	52	170/110	12.70	113.3	913	0.21	140	88	2.65	17.80	98	85
					後 22'—42'	56	154/100	3.63	144.0	784	0.32	150	90	1.43	14.51	99	90
5		♂ 56	"	Methobromin 35 mg 筋肉内注	前	64	174/110	7.77	104.9	697	0.30	180	92	1.63	11.16	99	90
					後 16'—37'	66	146/ 90	2.67	62.9	710	0.17	150	95	1.60	6.67	98	90

表 9 Chlorothiazide (Chlotride) 静注前後の腎機能所見

症例	氏名	性 年令	診断	使用量, 方法	時 間	脈 拍	血 圧 mmHg	V cc/ min	GFR cc/ min	RBF cc/ min	RVR	TRR %	P _{Na} mEq /l	U _{Na} mEq /l	P _K mEq /l	U _K mEq /l	C _{Na} cc/ min	C _K cc/ min	R _{Na} %	R _K %
1		♂	本態性 高血圧 動脈硬 化症	Chlotride 500 mg 静脈内	前	58	210/ 80	6.88	124.5	852	144	94	145.0	102.0	4.9	13.4	4.83	17.90	97	86
					後 0'—20'	60	200/ 78	9.52	9.3	835	140	89	145.0	108.0	4.9	13.8	7.09	26.82	93	72
					20'—40'	68	200/ 80	9.70	100.5	860	130	90	145.0	114.0	4.9	14.1	7.62	27.95	93	72
2		♀	本態性 高血圧	"	前	62	164/ 82	5.75	53.3	517	210	89	141.4	94.5	4.6	14.1	3.86	17.46	93	68
					後 0'—22'	60	158/ 80	5.42	46.4	478	220	88	141.4	106.5	4.7	16.6	4.08	19.14	92	59
					22'—43'	60	160/ 80	4.74	47.4	492	210	90	141.4	124.5	4.7	20.9	4.17	21.16	92	56
3		♀	本態性 高血圧	"	前	72	208/110	9.82	114.5	858	160	91	139.6	112.5	4.8	9.5	7.90	19.56	94	83
					後 0'—22'	72	200/102	15.66	112.7	768	170	86	139.6	112.5	4.7	15.8	12.61	52.87	89	54
					22'—42'	70	196/104	13.45	96.3	789	170	85	141.4	112.5	4.8	9.5	10.70	26.66	89	73
4		♂	本態性 高血圧 糖尿病	"	前	60	160/ 80	1.21	68.9	563	190	98	141.4	165.0	4.6	40.4	1.41	10.73	98	85
					後 0'—20'	60	164/ 78	5.75	91.5	588	180	93	143.1	150.0	4.7	26.9	6.02	33.01	94	64
					20'—40'	60	156/ 76	5.85	78.6	601	160	92	141.4	156.0	3.7	23.4	6.45	37.06	92	53

表 11 Hydrochlorothiazide (Dichlotride) 静注前後の腎機能所見

症例	氏名	性 年令	診断	使用量, 方法	時 間	脈 拍	血 圧 mmHg	V cc/ min	GFR cc/ min	RBF cc/ min	RVR	TRR %	P _{Na} mEq /l	U _{Na} mEq /l	P _K mEq /l	U _K mEq /l	C _{Na} cc/ min	C _K cc/ min	R _{Na} %	R _K %
1		♂	本態性 高血圧	Dichlot- ride 50 mg 静脈内	前	68	180/ 90	3.02	113.6	778	194	97	139.6	142.5	4.7	25.0	3.08	16.13	98	86
					後 0'—20'	64	180/ 90	11.55	118.9	721	180	90	141.4	105.0	4.7	11.9	8.57	29.29	93	96
					20'—40'	68	186/ 94	9.34	103.7	629	180	90	141.4	112.5	4.8	11.9	7.43	23.33	93	78
2		♂	本態性 高血圧	"	前	96	168/ 70	3.64	130.0	987	100	97	139.6	124.5	4.0	15.0	3.24	13.65	98	90
					後 0'—22'	100	162/ 68	10.36	90.8	964	100	88	140.5	120.0	4.0	7.5	8.77	19.42	91	79
					22'—42'	100	150/ 50	8.57	133.0	980	80	93	140.5	129.0	3.9	8.1	7.91	17.88	95	87

表 11 Chlotride, Apoplon 併用静注前後の腎機能所見

症例	氏名	性 年令	診断	使用量, 方法	時 間	脈 拍	血 圧 mmHg	V cc/min	GFR cc/min	RBF cc/min	FF	RVR	TRR %	C _{Na} cc/min	C _K cc/min	R _{Na} %	R _K %
1		♂	本態性 高血圧	Chlotride 500 mg Apoplon 1 mg 静脈内	前	74	118/110	4.12	93.4	666	0.29	192	96	4.15	26.2	96	72
					後 23'—45'	76	156/ 96	10.44	102.7	869	0.25	133	89	7.94	34.8	94	67
					45'—62'	74	162/ 96	12.14	112.6	761	0.31	155	89	9.80	44.5	92	61
2		♂	本態性 高血圧	Chlotride 500 mg Apoplon 1 mg 静脈内	前	68	196/118	3.12	112.6	1153	0.20	133	97	3.32	16.1	97	86
					後 24'—44'	72	168/112	10.30	94.3	1130	0.17	115	89	6.25	26.2	94	73
					44'—65'	72	162/110	6.13	94.1	830	0.22	154	93	5.71	19.3	94	76
3		♀	本態性 高血圧	Chlotride 500 mg Apoplon 1 mg 静脈内	前	70	190/ 90	3.62	115.0	1101	0.20	115	96	2.92	13.4	98	89
					後 13'—30'	68	162/ 84	9.35	113.5	1039	0.21	105	91	6.12	17.7	96	85

ともに減少, TRR も 5~8%の減少を示し, 尿量は増加し, 尿中への Na, K の排泄も増加した。1例においては 25~42 分においてもまだ増加傾向がみられた。

7) Hydrochlorothiazide と Hexamethonium の併用

3例につき検索し, その成績を表 12 に示した。収縮期血圧は C₀ 単独投与群と同様に 22~48 mmHg の下降を示したが, 脈拍数には僅かに増加がみられ, RVR は減少を示し, RBF は 1例にて増加, GFR は軽度の増加傾向を示した。

表 12 Dichlotride 静注, Methobromin 筋注, 併用前後の腎機能所見

症例	氏名	性 年令	診断	使用量, 方法	時 間	脈拍	血 圧 mmHg	V cc/min	GFR cc/min	RBF cc/min	FF	RVR	TRR %	C _{Na} cc/min	C _K cc/min	R _{Na} %	R _K %
1		♂ 57	本態性 高血圧	Methobromin 25 mg 筋肉内 15' 後	前	74	184/ 98	1.21	70.0	850	0.16	149	98	1.41	10.73	98	85
				Dichlotride 50 mg 静脈内	15'—35'	76	162/ 84	7.44	89.2	928	0.19	117	91	5.44	23.93	94	74
2		♀ 61	"	Methobromin 25 mg 筋肉内 19' 後	前	96	210/110	1.78	85.9	571	0.30	267	98	2.09	13.60	98	84
				Dichlotride 50 mg 静脈内	19'—38' 38'—53'	100 94	174/ 90 162/ 86	7.50 7.10	94.1 96.6	558 578	0.30 0.27	211 192	92 92	6.63 5.03	38.74 12.06	93 95	59 88
3		♀ 58	"	Methobromin 25 mg 筋肉内 25' 後	前	71	190/114	3.57	68.1	502	0.27	277	95	3.28	21.23	95	69
				Dichlotride 50 mg 静脈内	25'—42' 42'—62'	77 80	162/100 156/ 98	10.44 8.92	77.3 76.0	498 517	0.31 0.29	243 227	86 88	7.58 6.28	32.68 26.74	90 92	58 65

表 13 各種降圧剤静(筋)注後の腎機能所見の変化

薬 剤 名	脈拍数	血 圧	V	RBF	GFR	RVR	TRR	C _{Na}	C _K	R _{Na}	R _K
Rs	→	↓	不定	不定	→	↓	→	→	→	→	→
Hy	↑	↓	不定	↑	→	↓	→	→	→	→	→
C ₀	→	↓	↓	↓	不定	不定	↑	↓	↓	↓	↓
CT	→	→	↑	→	不定	→	↓	↓	↓	↓	↓
HCT	→	→	↑	→	→	→	↓	↓	↓	↓	↓
CT+Rs	→	↓	↑	→	→	↓	↓	↓	↓	↓	↓
HCT+C ₀	↑	↓	↑	→	↑	↓	↓	↓	↓	↓	↓

電解質の面では、やはり C_{Na}, C_K の著増とともに、R_{Na}, R_K いずれも減少を認め、尿量も増加し、TRR は 6~9% の減少を示した。

これらの変化を C₀ 単独投与群と比較すると、RBF の減少傾向がみられず、GFR はかえって増加傾向を示した。又 HCT 単独群と比較すると、血圧下降、RVR の低下などの変化が認められたが、これは C₀ を併用する以上、当然といつてよからう。

D. 考 案

降圧剤投与直後の腎クリアランスの変動を総括すると、表 13 の如くなる。

1) R_s 投与後の腎クリアランスの変動

R_s による血圧下降時には、RBF, GFR に一定の変化をみない^{18)~20), 23)}とされており、著者の成績もほぼこれに一致する。従つて RVR の軽度低下がみられた。なお興味あることには、投与前の RBF が正常範囲にあつた例(症例 4, 5)においては、投与後 RBF がやや減少を示したのに対し、投与前 RBF の減少を示した例(症例 1, 2, 3)では、RBF の変動は殆んどみられなかつた。この点よりみると、投与前 RBF

の減少を示す例の方が、血圧の急激なる下降に対する反応が小さいように思われる。

2) Hy 投与後の腎クリアランスの変動

Hy 降圧時には RBF 増加、心拍出量増加、脈拍数増加を来すとされる^{24)~26)}。著者の症例においても RBF の増加がみられ、血圧の下降とともに、RVR の低下が著明であつた。GFR には殆んど変化がなかつた。特に症例 2 において、投与前における RBF の高度減少が、著明に増加し、かつ RVR も著明に低下を示した事は注目に値する。

3) C₀ 投与後の腎クリアランスの変動

C₀ については従來の報告^{23), 27), 28)}と同じく、RBF, GFR の減少傾向を示した。

4) CT 投与後の腎クリアランスの変動

CT 系薬剤の降圧作用の発現は一般に遅いとされるが、著者が CT の静注(500 mg を 5 分)を試みたところでも、血圧の降下はおこらず、脈拍にも変化はなかつた。腎臓に対する作用としては、RBF には著明な影響はなく、GFR は各 1 例において多少の増減をみたが、一定の傾向はなく、変化例においても時間と

ともに恢復に向う傾向をみた。従つて RVR にも影響がなかつた。

しかし TRR の低下と共に尿量の増加, C_{Na} , C_K の増加, R_{Na} , R_K の減少, 尿中 Na 及び K の排泄増加がみられた。Moyer²⁹⁾, Ford³⁰⁾, が犬における静脈内投与実験において, 水, Na, K, Cl の尿中排泄増加をみるも, GFR, RBF には変化を認めないことから, 水及び電解質の細尿管における再吸収阻止が, 本剤の利尿作用の本態であると主張しているのと一致する。

本剤の降圧作用については Wilkins³¹⁾ 以来多くの検討が加えられているが, Freis³²⁾ は Na 利尿にもとづく二次的なものと述べ, Hollander³³⁾ は本剤には特異的血圧降下作用があるとし, Wilkins³¹⁾ は Na 利尿の他に特異的降圧作用があると推測しているが, 著者の実験において, 500 mg 1 回静注後 2 時間血圧値を追求せるに, 全く変動をみなかつた点より, やはり Freis のいう様に, 本剤の降圧機序は Na 排泄の増加にもとづく二次的作用であると考えるのが, 妥当かもしれない。しかし, もつと大量を静注すれば速効的な血圧降下がみられる可能性もあるから, 著者の考えは憶測に過ぎない。

CT 系薬剤の 1 つである HCT については, Moyer 等³⁴⁾ が犬に静脈注射し, 血圧の降下と電解質特に塩排泄量の増加をみている。しかし著者が本態性高血圧 1 例, 腎性高血圧 1 例に 50 mg 静注投与を行つたところでは, 血圧値の変動は注射後 3 時間迄みられなかつた。

HCT の腎臓に対する作用としては, RBF は変化を示さなかつたが, GFR は 1 例において 43.2% の減少を示した。かつ尿量の著明な増加とともに, C_{Na} , C_K の増加, TRR, R_{Na} , R_K の低下をみた。速効的な降圧作用は 50 mg の静注においては全くみられず, やはり Na 排泄増加による二次的な降圧効果となす考えを支持出来る所見であつた。

5) 降圧剤併用投与後の腎クリアランスの変動

高血圧の治療に際して, 初期軽症の場合を除いては, 2 剤或いは 3 剤の併用療法が行われているのが現状である。

よつて著者は R_S と CT 500 mg を静脈内に併用投与し, 腎機能に及ぼす影響を調べた。

その成績は収縮期血圧の降下とともに RVR の低下がみられたが, 脈拍は不変, RBF 増加 1 例, 他はほぼ不変, GFR は全例不変, 尿量, C_{Na} , C_K の増加, TRR, R_{Na} , R_K の低下を示した。CT と R_S それぞ

れの単独投与では各測定値に一定の影響をみないのだから, 両者の併用投与が一定の変化を示さないのは, 当然といつて良いかもしれない。ただし, RBF が 30.5% 増加を示した 1 例があつたが, R_S もしくは CT の単独投与では, かなりの著明な増加はみられないのであるから, 注目に値する。

なお, 両者併用により相乗的な降圧作用がえられるかを一応期待したが, R_S 単独使用時とほぼ同程度にすぎなかつた。

HCT と C_0 の併用について注目に値するのは, RBF の減少をみなかつた事である。 C_0 単独投与の際には全例 RBF の減少がみられた。従つて HCT の併用は C_0 の RBF 減少作用を抑制するものということが出来る。

Tapia³⁵⁾ 等及び Freis³²⁾ は CT 投与後, 節遮断剤の投与量を節約できることを指摘しており, Harington³⁶⁾ は Mecamylamin の尿中排泄を抑制し, 降圧作用を強めることを認めている。これらの実験は CT 系薬剤と節遮断剤の併用療法の有用性を示すものであり, 著者が観察せる RBF 減少抑制作用もその一根據とみなすことが出来る。

しかし著者の実験では, HCT + C_0 による降圧効果の相乗作用はやはり見出されなかつた。尚 C_{Na} , C_K については, C_0 は減少, HCT は増加を生ずるが, 両者併用時には増加を示した。この事は Na 排泄増加を意味するから, 高血圧に對し好結果をもたらすものとみなして良からう。

IV 本態性高血圧症における電解質クリアランス, 特に Na, K クリアランスについて

A. 研究目的

高血圧の治療として食塩制限が最も高く評価されていることは衆知の事実であるが, 食塩制限の高血圧に對する作用機序はまだ未解決である。しかるに近年 Chlorothiazide 系薬剤の降圧作用が知られるに至り, その Na 排泄増加が, 血圧降下機序の本態であると見なす説³⁷⁾ が注目をひくに至つた。これらの事より考え, 本態性高血圧症において水及び電解質代謝の異常, 特に電解質クリアランスが重大な意義を有するものと推測せざるを得ない。

著者はこの見地に立ち, 高血圧症例の電解質クリアランスを検索しようと試み, 次の実験を行つた。

B. 対象及び実験方法

入院及び外来の本態性高血圧患者 22 例 (男子 17 例, 女子 5 例) を対象とした。年齢は 31 才より 70 才であ

表 14 健常対照における Na, K クリアランス諸値

	GFR cc/min	RBF cc/min	P _{Na} mEq/l	U _{Na} mEq/l	U _{Na} V mEq/ l min	P _K mEq/l	U _K mEq/l	U _K V mEq/l min	C _{Na} cc/min	C _K cc/min	R _{Na} %	R _K %	TRR %	
正常者	上限	140.5	1,168	150.1	150.0	956.76	5.0	26.9	154.68	7.90	33.01	98	93	96
	下限	84.4	870	139.6	60.8	364.19	4.2	5.0	35.45	2.50	8.24	94	88	88
平 均 值	109.0	899	143.8	98.6	721.65	4.7	11.2	81.98	4.97	16.14	96	86	93	
標 準 偏 差			±1.2	±25.9	±121.04	±0.1	±6.0	±11.79	±1.75	±6.57	±1	±5	±2	

表 15 本態性高血圧症における Na, K クリアランス諸値

症例	氏名	性 年齢	血 圧 mmHg	GFR cc/min	RBF cc/min	P _{Na} mEq/l	U _{Na} mEq/l	U _{Na} V mEq/l min	P _K mEq/l	U _K mEq/l	U _K V mEq/l min	C _{Na} cc/min	C _K cc/min	R _{Na} %	R _K %	TRR %
1		♂ 41	200/120	146.7	921	146.7	76.6	705.86	4.4	6.25	57.59	4.80	13.00	97	92	94
2		♂ 50	186/110	68.9	563	141.4	165.0	199.65	4.6	40.4	48.84	1.41	10.73	98	85	98
3		♂ 30	160/ 90	113.6	806	139.6	142.5	430.35	4.7	25.0	75.50	3.08	16.13	98	86	97
4		♀ 48	210/110	114.5	858	139.6	112.5	552.37	4.8	9.5	46.44	3.95	9.78	97	92	95
5		♀ 69	174/ 82	53.3	517	141.4	94.5	543.37	4.6	14.1	80.84	3.84	17.46	93	68	89
6		♀ 68	190/ 94	67.2	440	146.7	99.0	587.07	4.7	23.1	137.16	4.00	29.24	95	71	91
7		♀ 64	174/ 86	84.3	709	146.7	77.9	424.55	4.9	15.0	81.75	3.00	16.78	97	81	93
8		♂ 60	180/ 80	117.5	625	141.0	22.5	207.90	3.8	3.0	27.00	1.46	7.36	99	94	92
9		♂ 60	206/120	101.2	556	143.1	84.0	478.38	5.0	5.0	28.48	3.34	5.71	97	95	94
10		♂ 54	176/110	62.9	710	141.5	85.0	226.95	4.0	10.0	26.70	1.60	6.67	98	90	95
11		♂ 62	194/110	61.0	520	141.4	109.5	199.29	4.7	25.6	46.64	1.30	0.94	98	84	97
12		♂ 64	184/ 90	111.7	749	140.3	156.0	502.32	4.6	10.6	34.13	3.01	16.16	97	86	97
13		♂ 51	166/110	144.0	913	139.0	55.0	199.65	3.6	14.4	52.27	1.43	14.41	99	90	97
14		♂ 48	180/112	82.0	614	139.6	165.0	386.10	3.6	13.3	31.00	2.76	8.70	97	90	97
15		♂ 64	190/ 92	69.7	820	141.4	87.0	394.11	4.4	11.3	60.96	2.79	11.58	96	84	93
16		♂ 70	210/110	117.6	624	141.4	22.5	207.90	3.8	3.0	27.99	1.46	7.36	99	94	92
17		♂ 47	180/100	108.2	637	145.0	82.6	590.59	4.6	5.8	41.11	4.07	8.93	97	92	92
18		♂ 59	220/ 86	115.0	794	145.0	117.0	423.54	4.5	16.7	60.45	2.92	13.40	98	89	96
19		♂ 54	170/100	112.6	810	139.9	149.2	465.50	4.6	24.0	74.88	3.32	16.10	97	86	97
20		♂ 44	168/ 70	68.9	563	137.8	25.0	236.00	3.8	5.0	47.20	1.71	12.42	98	82	86
21		♀ 69	204/ 80	94.7	619	143.1	35.5	215.13	3.9	7.5	45.45	1.50	11.66	99	88	93
22		♂ 54	180/ 90	86.4	661	145.0	34.3	350.08	4.0	4.3	43.03	2.42	11.00	98	90	88

つた。

各症例の腎クリアランス値は GFR 53.3 cc/min～146.7 cc/min (平均 95 cc/min), RBF 440 cc/min～921 cc/min (平均 687 cc/min) で、軽度、中等度障碍例が

多い。

前夜より水分摂取を制限気味とし、実験当日は絶食として、水 600 cc を与えた。腎クリアランス標準法に従つて検査を施行し、GFR, RBF を計算により求

めた。第Ⅲ節で述べたと同様に Na, K を測定し, C_{Na} , C_K , R_{Na} , R_K を算出した。

健常対照として、既往及び現症に心、腎、肝疾患の認められないもの 10 例を選び、上記測定を行い、その成績を表 14 に示した。

以下この平均値及び標準偏差を正常範囲と見なして、本態性高血圧症例と比較した。

C. 検査成績

本態性高血圧症における各成績を一括して表 15 に示した。即ち P_{Na} は $137.8 \sim 146.7$ mEq/l (平均 141.8 mEq/l) でほぼ正常範囲にあつたが、 U_{Na} は $22.5 \sim 165.0$ mEq/l (平均 90.8 mEq/l), $U_{Na}V$ は $199.29 \sim 705.86$ mEq/l (平均 387.6 mEq/l) と低値を示した。即ち 22 例中、正常範囲下限以下のもの 19 例、86.3% であつた。 C_{Na} も $1.30 \sim 4.8$ cc/min (平均 2.68 cc/min) と低値を示し、正常範囲以下のもの 22 例中 15 例であり、その内 8 例は 2 cc/min 以下の値を示した。 R_{Na} は $93 \sim 99\%$ (平均 97%) であり、22 例中 11 例が正常範囲以上の値を示し、他は 1 例を除いて正常範囲にあつた。

K については、 P_K $3.56 \sim 4.98$ mEq/l (平均 4.3 mEq/l) でやや低めであり、 U_K は $3.03 \sim 40.37$ mEq/l (平均 13.3 mEq/l) とやや高い値を示したが、 U_KV は $27.00 \sim 137.16$ mEq/l (平均 50.96 mEq/l) と正常範囲に比してやや低値を示した。 C_K は $5.71 \sim 29.24$ cc/min (平均 12.48 cc/min) と広い値を示した。又 R_K は $68 \sim 94\%$ (平均 86%) で正常例との差はなく、 TRR $86 \sim 98\%$ (平均 94%) であつて正常群と差はなかつた。

D. 考 案

本態性高血圧において、その電解質代謝の異常を追求めた報告^{37)~40)}は近年多くみられているが、本症においては Na 排泄異常、特にその減少による体内保留傾向が多くの人によつて示摘されている。著者が本態性高血圧症 22 例について調べた成績では、 P_{Na} は $137.8 \sim 146.7$ mEq/l と正常範囲にあつたが、尿 Na 排泄量は平均 387.6 mEq/min と低下を示し、 C_{Na} も平均 2.68 cc/min と減少し、22 例中 15 例において正常範囲下限以下の値を示し、その内 2 cc/min 以下の特に低値を示すものが、8 例あつた。図 16 はこれを示すもので、健常対照との間に有意の差をもつて $U_{Na}V$ 並びに C_{Na} の低下がみられた。なお念のため R_{Na} についても検討したが、有意の差はみられなかつた。

図 16 健常対照と本態性高血圧症例における Na 値の比較

以上の所見は高血圧症例において Na の排泄異常のあることを示すもので、近年における報告^{37)~40)}と一致する。

V. 結 論

1. 本態性高血圧 103 例、腎性高血圧 18 例に標準法により腎クリアランス測定を施行し、その成績を各種臨床所見と対比した。
2. 本態性高血圧における腎クリアランス値を健常対照に比較するに、37.9%において GFR の減少を、82.5%において RBF の減少を認めた。
3. 本態性高血圧において、年齢の増加とともに、RBF の減少傾向がみられたが、GFR の減少傾向は軽度であつた。FF は上昇傾向を示した。
4. 本態性高血圧においては、収縮期並びに拡張期血圧と RBF の間に有意の逆相関がみられたが、GFR との間には相関を認めなかつた。
5. 腎性高血圧における腎クリアランス値を健常対照に比較するに、77.8%に GFR 減少を、88.9%に RBF 減少を認めた。
6. 腎性高血圧においては、GFR は収縮期と拡張期血圧の双方に、RBF は収縮期血圧のみに有意の逆相関を示した。
7. 本態性高血圧と腎性高血圧の差について考察するに、前者ではまず RBF が減少し、GFR は比較的のちまで保たれるのに対し、後者では RBF, GFR ともにおかされると推論された。
8. 本態性・腎性高血圧ともに、K-W 度の進行とともに、RBF 及び GFR の有意の減少をみた。
9. 本態性高血圧における尿蛋白陽性群は陰性群に比し、有意の差をもつて、RBF, GFR の減少を示した。
10. 両高血圧ともに、ST-T 異常所見を有するもの

は、有しないものに比し、有意の差をもつて RBF の減少を示した。

11. 高血圧患者につき、Reserpine, 1-Hydrazinophthalazine, Hexamethonium 投与直後の腎機能所見を調べた。その成績は従来報告されたものとおおむね一致した。

12. Chlorothiazide 静注直後の腎機能所見を調べるに、1 分間尿量、 C_{Na} , C_K は増加、TRR, R_{Na} , R_K は減少、RBF, GFR, RVR は不変乃至不定であつた。血圧、脈拍数には変化がなかつた。

13. Hydrochlorothiazide 静注直後の腎機能所見は、Chlorothiazide におけると殆んど同じであつた。

14. Chlorothiazide と Reserpine 併用静注直後の所見は、それぞれの単独投与時と殆んど差がなかつた。

15. Hydrochlorothiazide と Hexamethonium 併用注射後の所見は、Hydrochlorothiazide 単独投与時とほぼ同様であり、Hexamethonium による RBF の減少は抑制され、RVR の低下を示した。

16. 本態性高血圧 22 例につき Na 及び K クリアランスを調べた。正常対照に比し有意の差をもつて、尿中 Na 1 分間排泄量並びに C_{Na} の減少がみられた。 R_{Na} には有意の差を認めなかつた。

17. このことは、本態性高血圧の病因に Na が役割を演じていることを示唆する。

稿を終るに当り、御指導、御校閲を賜つた木村栄一教授に感謝し、種々御指導を頂いた岩瀬滋講師に感謝致します。

文 献

- 1) Van Slyke D.D. : J. Clin. Invest., **6**, 427 (1928)
- 2) Smith H.W. : Am. J. Phys., **98**, 572 (1931)
- 3) 大島研三他 : 最新医学, **10**, 1786 (1955)
- 4) 高木秀夫 : 日循誌, **22**, 605 (1958)
- 5) Chesely C.L. : J. Clin. Invest., **19**, 475 (1946)
- 6) Goldring W et al : Hypertension and Hypertensive Disease N.Y. Common Wealth Fund, (1944)
- 7) 大島研三他 : 日本臨牀, **9**, 535 (1951)
- 8) 小林快三他 : 日循誌, **16**, 149 (1952)
- 9) Corcoran A.C. et al : Ann. Int. Med., **28**, 560 (1948)
- 10) 大島研三他 : 日本臨牀, **8**, 1069 (1950)
- 11) 上田泰他 : 日本臨牀, **14**, 1646 (1956)
- 12) 三輪清三他 : 日本臨牀, **16**, 1389 (1958)
- 13) 大島研三 : 綜合臨牀, **4**, 71 (1955)
- 14) 堀井 徹 : 日内誌, **46**, 150 (1957)
- 15) Goldring W. et al : J. Clin. Invest., **20**, 637 (1941)
- 16) 大島研三他 : 最新医学, **14**, 1316 (1956)
- 17) 上田 泰 : 実験治療, 320 号 270 (1958)
- 18) 村瀬哲郎 : 福岡医学, **50**, 2322 (1959)
- 19) Moyer J.H. et al : Am. J. Med. Sci., **227**, 640 (1954)
- 20) Wilkins R.W. et al : New. Engl. J. Med., **241**, 48 (1953)
- 21) Laragh J.H. et al : J.A.M.A., **166**, 145 (1958)
- 22) Castle C.H. et al : Clin. Res., **6**, 107 (1958)
- 23) 高木秀夫 : 日循誌, **22**, 414 (1958)
- 24) Moyer J.H. et al : J. Clin. Invest., **32**, 172 (1953)
- 25) 大島研三 : チバ高血圧治療文献チバ製薬 (1954)
- 26) 相沢豊三 : 日内誌, **42**, 920 (1954)
- 27) Freis E.D. et al : J. Clin. Invest., **32**, 1285 (1953)
- 28) 川本譲次 : 日内誌, **46**, 981 (1957)
- 29) Moyer J.H. et al : Proc. Soc. exp. Biol., **95**, 529 (1957)
- 30) Ford R.V. et al : Med. Record & Annals, **11**, 376 (1957)
- 31) Wilkins R.W. : New. Engl. J. Med. **257**, 1026 (1957)
- 32) Freis E.D. et al : J.A.M.A., **166**, 137 (1958)
- 33) Hollander W. et al : The Boston Med. Quarterly, **8**, 69 (1957)
- 34) Moyer J.H. et al : Am. J. Cardiol., **3**, 113 (1959)
- 35) Tapia F.A. et al : Clin. Res. Proc., **5**, 293 (1957)
- 36) Harington M. et al : Lancet, **7017**, 403 (1958)
- 37) 前川孫二郎他 : 日循誌, **23**, 453 (1959)
- 38) 相坂正夫他 : 内科, **5**, 136 (1960)
- 39) Hollander W. : Clin. Res. Proc., **3**, 117 (1955)
- 40) 瀬戸岡進他 : 最新医学, **11**, 2535 (1956)