本態性高血圧症の臨床的研究

Regitine および Mecholy-test について

東京女子医科大学 三神内科教室

三 神 美 和, 小 山 千 代, 荒 木 伸
阿 久 津 初 枝, 小 林 成 子
八 木 下 富 子, 菅 野 照 子

CLINICAL STUDY ON ESSENTIAL HYPERTENSION WITH REGITINE AND MECHOLYL TEST

Miwa MIKAMI, Chiyo KOYAMA, Naka ARAKI, Hatsue AKUTSU,
Shigeko KOBAYASHI, Tomiko YAGISHITA & Teruko SUGANO

Mikami Clinic, Department of Internal Medicine,
Tokyo Women's Medical College

概要 本態性高血圧患者 120例に Regitine-test, うち27例に Mecholy-test を施行して, 主として薬物学的な面から本症の病因を観察した. その結果約13.3%に Regitine-test 陽性群を認めた. また Mecholy-test ではP型が大部分で, いわゆるS型は1例もみられず, P型のすべては Regitine-test 陽性群に属した. その他臨床的検査により動脈硬化の強いものが多かった. 本態性高血圧症の中にはいわばカテコールアミン型高血圧症と動脈硬化の存在により, Regitine-test の修飾されることのあることを知った. なお Mecholy-test の成績から本症においては交感神経血管緊張状態は増大していないのではないと思われる.

緒 言

本態性高血圧症は臨床上遭遇する高血圧症の中で最も頻度の高いものであるが, 高血圧症を惹起する直接の原因は全身細動脈平滑筋のトーンの増加, または攣縮による血管抵抗の増加によるものであることは疑いないとしても, この細動脈平滑筋のトーンの増加が, なぜおこるかという点は現在もなお解明されていない. 古くから腎性, 内分泌性, 神経性などの諸因子¹⁾²⁾の関与が考えられているが, 必ずしも一致した見解が得られていないようである. しかし種々の Adrenolytic および Sympatholytic Agent が降圧剤として

本症の治療に用いられている点からみても, 自律神経を中心とする神経性因子が関与していることは想像されるところである.

われわれは本態性高血圧症の患者に Adrenolytica としてクローム親和細胞腫³⁾⁴⁾の診断に用いられる Regitine^{5)~8)}と, 自律神経機能検査に使用される Mecholy⁹⁾¹⁰⁾を用いて, その血圧変動を観察し主として薬理学的面から本症の神経性因子の関与をうかがったので, その成績を報告し若干の考察を加える.

検査対象ならびに方法

I. 対象

当内科外来および入院患者の中から、40才以上の者で収縮期血圧 150mmHg, 拡張期血圧90mmHg以上の本態性高血圧症と診断したもの 120例（男子70例, 女子50例）に Regitine-test, うち 27 例に Mecholyt-test を施行し, 対照として正常血圧者 10例を選んだ。

II. 検査方法

(1) Regitine-test^{5)11)~13)}

各種の鎮静剤, 降圧剤を48時間前より中止し, 30分間安静仰臥させ血圧の安定したのちに（この値をもつて前値とする）Regitine 5 mg¹³⁾¹⁴⁾を静脈内に注入し, 血圧は30秒間隔で3分間, さらに1分間隔で7分間, 計10分間測定した。

(2) Mecholyt-test⁹⁾¹⁰⁾

あらかじめ自律神経剤, 鎮静剤などの投与を中止し, 心電図所見の異常のないものに実施した。血圧, 脈拍を反復測定し安定したのちに, Mecholyt 10mgを筋注し, 最初30秒ごとに5分, 次いで1分ごとに5分間, さらに2分おきに10分間と計20分間血圧, 脈拍を測定し, またそのさいに現われる副症状を観察した。

(3) 以上の試験のほかに全例に胸部 X 線撮影, 心電図, 眼底所見, 腎機能, 肝機能, 血清電解質などの検査を行なった。

検査成績

1. Regitine-test における成績

本態性高血圧症を Regitine に対する反応の仕方により, われわれは次のごとく, A,B,C の3群に分類した（第1図）。

イ) A群: Regitine-test 陽性のもの, すなわち静注後2分以内に収縮期圧 35mmHg 以上, 拡張期圧 25mmHg 以上の降下を示すもの (13.3%)。

ロ) B群: 収縮期圧のみ 35mmHg 以上降下せるもの (36.7%)。

ハ) C群: 収縮期, 拡張期圧ともに著変なく, その下降が以上の2群の範囲をこえないもの (50.0%)。

(1) 各群における収縮期圧および拡張期圧と

第1図. Regitine-test における血圧変動曲線

第2図.

各群と最高血圧との関係 各群と最低血圧との関係

の関係

第2図に示すごとく, 収縮期圧は, A, B 群はともに 190~199mmHg, C群は 160~169mmHg のものが多く, 230mmHg 以上のものは, A群では18.7%, B群では 2.3%, C群では1例もみられず, また 150~159mmHg のものは, これらとは反対にA群では 6.3%, B群では 9.1%, C群では18.3%である。次に拡張期についてみると, 89mmHg 以下のものは, A 群は1例もなく, B群は 13.7%, C群は 18.3%であり, 140mmHg 以上のものは, A群は 6.3%, B,C 群はともに1例もない。すなわちA群においては収縮期圧, 拡張期圧ともに他の群よりも高値をしめした。

(2) 各群と臨床諸検査成績

第3図. 各群における眼底所見 (KW)

イ) 眼底所見

第3図に示すごとく, Keith-Wagener (以下 KW と略す) Ⅲ度のものは, A群では12.5%, B群では4.5%, C群では5.0%であり, KW I度以下のものはA群では1例もみられず, B群では9.1%, C群では23.3%である. 眼底動脈硬化像はA群において特に著明であった.

ロ) 心電図所見

第1表に示すごとく, 正常のものはA群では43.7%, B群では59.0%, C群では60.0%であ

第1表. 各群における心電図所見

所見	群	A	B	C
正 常		7 (43.7%)	26 (59.0%)	36 (60.0%)
心筋障害		5 (31.2%)	5 (11.4%)	10 (16.7%)
左室肥大		2 (12.5%)	3 (6.8%)	2 (3.3%)
心室性期外収縮			4 (9.1%)	1 (1.7%)
u 波			2 (4.5%)	2 (3.3%)
心室内動脈硬化像				2 (3.3%)
不完全右脚ブロック			1 (2.3%)	
右室肥大				1 (1.7%)
左室肥大 + 心室内動脈硬化像			1 (2.3%)	2 (3.3%)
心筋障害 + 心室内動脈硬化像		1 (6.3%)		
其 の 他	低電位			2 (3.3%)
	洞速脈		1 (2.3%)	1 (1.7%)
	洞遅脈		1 (2.3%)	1 (1.7%)
	洞不整脈	1 (6.3%)		

第2表. 各群における胸部X線所見

所見	群	A	B	C
正 常		2 (12.5%)	10 (22.7%)	23 (19.2%)
大動脈硬化 及び心肥大		6 (37.5%)	17 (38.7%)	48 (40.0%)
心 肥 大		5 (31.2%)	11 (25.0%)	31 (25.8%)
大動脈硬化		3 (18.8%)	6 (13.6%)	18 (15.0%)

第3表. 各群における腎機能 (PSP試験による)

項目	群	A	B	C
正 常		10 (62.5%)	35 (79.5%)	44 (73.3%)
2時間値で 50%以下		6 (37.5%)	9 (20.5%)	6 (20.7%)

り, 異常所見を有するもののうちでは心筋障害が多く, A群では31.2%, B群では11.4%, C群では16.7%で, ついで左室肥大が多く, A群は12.5%, B群は6.8%, C群は3.3%である. A群はB, C群に比して異常所見を有するものが多く認められた.

ハ) 胸部X線所見

第2表に示すごとく, 大動脈硬化および心肥大をともに認めるものが, A群では37.5%, B群では38.7%, C群では40.0%, 心肥大のみを有するものはA群では31.2%, B群では25.0%, C群では25.8%, 大動脈硬化だけのものはA群では18.8%, B群では13.6%, C群では15.0%で特にA群において異常者が多いという成績は得られなかった.

ニ) 腎機能検査

PSP試験による腎機能検査の成績は第3表のごとくで, 2時間値50%以上の異常を示すものはA群では37.5%, B群では20.5%, C群では26.7%である. さらに眼底所見とPSPの成績との関係を見ると第4図のごとくで, 眼底所見KWⅡ度以上のもので, PSP試験50%以上の大部分のも

第4図. 本態性高血圧患者における Regitine-test, PSP test および眼底所見との関係

第4表. 各群における肝機能 (B S P試験による)

群	A	B	C
%			
0 ~ 5	13 (81.1%)	30 (68.2%)	42 (70.0%)
6 ~ 10	1 (6.3%)	12 (27.3%)	12 (20.0%)
11 ~ 15	1 (6.3%)	3 (18.9%)	2 (4.3%)
16 ~	1 (6.3%)	14 (31.8%)	4 (6.6%)
16 ~	1 (6.3%)	0	2 (3.4%)

のは Regitine により収縮期血圧 35mmHg 以上の下降を示すが, P S P が 50 % 以下になると 35 mmHg 以下を示すものの方が多い。

ホ) 肝機能検査

B S P試験による肝機能検査は, 第4表に示すとおりで, 45分値が 6 % 以上を示すものは A 群は 18.9%, B 群は 31.8%, C 群は 30.0% で B S P 試験異常者が A 群に特に多いという結果は得られなかった。

ヘ) 血清理学的所見

第5図. 血清理学的所見 (その1)

第6図. 血清理学的所見 (その2)

a. 総コレステロール

第5図に示すごとく, 正常範囲もしくはそれ以下のものが多く, 正常値をこえるものは A 群では 12.5 %, B 群では 4.5 %, C 群では 11.6 % であり, A 群が他群よりわずかに多くみられた。

b. 残余窒素

第5表. 各群における尿所見

項目	群	A	B	C
蛋白	正常	8 (50.0%)	40 (90.9%)	49 (81.7%)
	異常	8 (50.0%)	4 (9.1%)	11 (18.3%)
沈渣	正常	14 (87.5%)	43 (98.6%)	54 (90.0%)
	異常	2 (12.5%)	1 (1.4%)	6 (10.0%)

第5図のごとくで、31mg/dl以上を示すものはA群では43.7%，B群では15.9%，C群では16.7%であり，A群がB，C群に比し増加の傾向が多い。

c. 電解質 (第6図)

(a) Na: 正常範囲のものが大部分で，増加を示すものはA群では12.5%，B群では4.5%，C群では5.0%であり，A群に増加を示すものが多くみられた。

(b) K: 16mg/dl以下のものはA群では31.3%，B群では29.5%，C群では20.0%である。

(c) Cl: 増加を示したものはA,B群ともに50.0%で，C群では38.3%であり，約半数のものが異常値を示した。

ト) 尿所見

尿糖およびウロビリノーゲンは全例において正常であつた。尿蛋白，沈渣所見は第5表に示すとおりで，蛋白陽性のものは，A群では50.0%，B群では9.1%，C群では18.3%であり，沈渣に異常あるものは，A群では12.5%，B群では1.4%，C群では10.0%であり，A群においては他群より多くの異常者を認めた。

なお対照の正常人10例にRegitine-testを施行したが，全例意義のある血圧降下を示さなかつた。

II. Mecholyl-test における成績

Mecholyl-test による血圧反応型をGellhorn⁹⁾らはI, II, III群に，沖中¹⁰⁾らはS, N, P型

第7図. Mecholyl-test における血圧変動曲線

に分類し，S型 (I群) は sympathetic hyper-reactor, N型 (II) は intermediate group, P型 (III) は sympathetic hyporeactor としている。われわれもこれに従つて本態性高血圧反応患者の Mecholyl-test の成績を分類してみた結果は，次のごとくである。

Mecholyl 筋注後，いずれも30秒で著明な血圧降下がおこり，2分以内に最高に達し，その後徐々に約10分前後で基線に近づくものと (N型，8例，29.6%)，20分を経過しても基線にもどらぬもので (P型，19例，70.4%)，いわゆるS型は1例もみられなかつた (第7図)。

(1) Regitine-test と Mecholyl-test との関係

われわれの分類した Regitine-test の各群と Mecholyl-test の各型との関係をみると，第6表のごとくA群は全例P型であり，B群は87.5%，C群は56.3%がP型である。またN型はB群で12.5%，C群で43.7%にみられた。Mecholyl-test による血圧降下の程度と Regitine-test の各群との関係をみると，第8図のごとく Mecholylに

第6表. Regitine-test 各群と Mecholyl-test との関係

型 (Regitine-test) (Mecholyl-test)	A	B	C	計
S	0	0	0	0
N	0	1 (12.5%)	7 (43.7%)	8 (29.2%)
P	3 (100%)	7 (87.5%)	9 (56.3%)	19 (70.8%)
計	3 (100%)	8 (100%)	16 (100%)	27 (100%)

第 8 図. Regitine-test 各群と Mecholyl-test における血圧降下との関係

よる収縮期圧の下降が70mmHg以上の著明なものは、A群では66.6%、B群では37.5%、C群では6.3%であり、また拡張期圧の下降が40mmHg以上のものはA群では66.6%、B群では25.0%、C群では31.2%であり、収縮期、拡張期圧ともにA群において降下の程度が高度である。収縮期圧が著明な降下をしめたものは全例がP型であり、拡張期圧が著明に降下したものの9例中7例が

第 7 表. Mecholyl-test における副症状 (27例)

副症状	例数	副症状	例数
発汗	27	吐瀉	4
流唾	21	悪心	3
流涙	17	腹痛	2
熱感	16	尿意	2
顔面紅潮	14	頭重	1
動悸	8	不整脈	1
胸部圧迫感	8		

第 8 表. Regitine-test 各群と Mecholyl-test における副症状との関係

群	強度	中等度	軽度
N	0	0	0
P	2 (66.6%)	1 (33.4%)	0

P型で、N型は2例にすぎない。

(2) Mecholyl-test における副症状について
われわれが観察した Mecholyl-test のさいの副症状は第7表のごとくで、ほとんど全例に頻脈、発汗、熱感、紅潮、流涙、流唾等の症状が強く現われた。高令者で副症状強く途中で中止したものが1例みられた。これらの中で特に副症状の強いものはP型に多くみられた(第8表)。

対照の正常人8例に Mecholyl-test を施行したところS型4例、N型2例、P型2例であつた。

考 案

本態性高血圧症の昇圧因子¹⁾²⁾¹⁶⁾に関する問題は多数の研究によるにもかかわらず、まだ解明されない点があるが、われわれは特に神経性体液性因子の関与に興味をもち、その本態を知る手がかりの一端として本研究を行なつた。

I. Regitine-test について

さきにわれわれは¹⁷⁾クローム親和細胞腫を疑つた21才女子の高血圧者の1例に Regitine-test を施行したが、明らかに陽性を示した。血漿中の Adrenaline, Nor-adrenaline の軽度の増加をみるほか、尿所見、腎機能、肝機能、心電図、血清電解質、血糖などには異常を認めず、腎盂撮影法および気腎法によつてもクローム親和細胞腫としての明確な診断は得られなかつた。しかしこの患者はいかなる降圧剤を長期間使用しても降圧作用が認められず自覚症状が増悪し、ときには収縮期圧が230mmHg、拡張期圧が168mmHgにおよぶことがあつたので試験的開腹を行なつたが、クローム親和細胞腫の存在は全く否定し得、交感神経切断術を施行して本態性高血圧症としての診断を確認した。

本症の Regitine-test についてはすでに若干の報告があり^{3)~8), 11)~14)}, Emlet¹⁴⁾ らは10mgの静注ではしばしばクローム親和細胞腫以外の高血圧症患者においても著しく血圧を低下させることがあると述べている。Gifford およびその協同研究者たち¹²⁾は7例のクローム親和細胞腫をふくむ259例の患者に Regitine-test を施行し、5mg

静注のさいにはクローム親和細胞腫による高血圧症ではきわめて著明な血圧降下をみたが、本態性高血圧症の患者では、その $2/3$ にある程度の血圧降下作用をみとめたが、おおむねそれは収縮期圧35mmHg以下、拡張期圧25mmHg以下であつたとのべている。

ここでわれわれは本態性高血圧症の中にも Regitine に対して反応を示すもののあることを知り、本症における Regitine-test をさらに追求して、120例の患者に Regitine-test を行ない、血圧の変動を観察し、その結果16例(13.3%)に Regitine-test 陽性者のあることを見出した。Regitine には動物実験により著明な Adrenaline 分解作用のあることが知られており、それにより Adrenaline, Nor-adrenaline による昇圧作用を遮断するということが認められている。この作用が薬物試験の原理に用いられているのであるが、大量の Adrenaline および Nor-adrenaline を含有するといわれているクローム親和細胞腫の昇圧機転がカテコールアミンであることは今日疑いないことであるから⁴⁾、本剤の薬物テストとしての価値はかなり重要視されてもよいと考えられる。

本態性高血圧症の中で Regitine-test が陽性であつたA群についてわれわれは次のごとく解釈している。すなわち本態性高血圧症の一部には、その昇圧機序が循環カテコールアミンによるものであることが推定され、いわばカテコールアミン型本態性高血圧症とも称すべき少数群の存在が考えられる。この点については本症の尿中カテコールアミン定量の成績と合わせて発表する。

次に本症の Regitine-test 陽性群(A群)について種々の臨床的検査成績を他群と比較検討し、きわめて興味ある結果が得られた。すなわち、A群では、

1) 収縮期圧および拡張期圧ともに高いものが他群より多く存在する。

2) 胸部X線像、心電図においても大動脈硬化、心肥大、心筋障害、左室肥大などの変化が高

第9図. 本態性高血圧症における Regitine-test と眼底所見との関係

率である。

3) 血清残余窒素、尿所見(蛋白、沈渣)、血清コレステロール、血清Na, KもA群の方が異常のものが多い。

4) 特に著明なのは眼底所見とPSPによる腎機能検査の成績であり、眼底所見が正常のものは収縮期圧35mmHg以上下降するものは1例もなくKW I度のものはわずかに1例のみが38mmHgの下降を示した。これに反しKW II, III度のものは血圧下降が35mmHg以上のものが多く、特にIII度のものでは1例を除き、他は全部35mmHg以上でその中の1例は収縮期圧が74mmHgという高度の下降を示している(第9図)。

5) 眼底所見とPSP試験との関係は第4図のごとくで、これによると眼底所見KW II度以上のものでPSP試験50%以上の大部分のものはRegitineにより収縮期圧35mmHg以上の下降を示すが、PSP試験が50%以下になると35mmHg以下を示すものの方が多い。以上のことから、われわれは本態性高血圧症に動脈硬化および腎機能障害が加わると、Regitine-testの成績を修飾するのではないかと考えている。先にのべたカテコールアミン型本態性高血圧者群には眼底所見、腎機能のいずれに変化がなくても収縮期圧35mmHg、拡張期圧25mmHg以上の降下を示すものがふく

まれると推定している。

II. Mecholyl-test について

本態性高血圧症の神経性因子として、自律神経のアンバランスを主張する一派があるが²⁾¹⁶⁾、われわれは自律神経機能検査として用いられる Mecholyl-test を本症に施行して血圧の変動を観察した。Gellhorn⁹⁾¹⁵⁾、冲中氏¹⁰⁾らは Mecholyl に対する血圧反応曲線から自律神経機能状態を S, N, P 型あるいは I, II, III 群に分類し、S 型 (I) は sympathetic hyperreactor, N 型 (II) は intermediate group, P 型 (III) は sympathetic hyporeactor としている。これによる分類でわれわれの成績を総括すれば第 6 表のごとくである。すなわち S 型は 1 例もなく、N 型 8 例、P 型 19 例である。Nelson, Gellhorn¹⁵⁾ らは正常人について、年令と Mecholyl-test の型との関係についてのべているが、これによると 45 才以下には I 群 22%, II 群 56%, III 群 9%, 46 才以上では I 群 5%, II 群 67%, III 群 28% で比較的高令者に III 群が多いという成績を示している。われわれの 40 才以上の本態性高血圧者では P 型が 70.4% という高率を示した。Prinzmetal, Wilson¹⁸⁾ らが本態性高血圧症において、交感神経血管収縮神経の緊張は増大していないことを実験的にみとめ、Fishberg¹⁹⁾ もこの点を強調しているが、われわれもこの説に同意するものである。本症の中で交感神経切除術を行なつても、また交感神経遮断剤を投与しても血圧降下に効果のないものがあることはこのような見解をうらづけるものであろう。

次に Mecholyl 注射のさいの 30 秒後の血圧降下程度についてみると、P 型において収縮期、拡張期ともに著明な降下をしめした。すなわち下降程度のつよいものほど基線への復帰がおそいことがみとめられた。

III. Regitine-test と Mecholyl-test との関係

Regitine-test の A 群においては P 型のみであり、B 群では N 型 1 例、P 型 7 例、C 群では N 型 7 例、P 型 9 例であつた。また A 群では Mecholyl による血圧降下も著明なものが多くみられた。

以上のことから A 群に P 型が多いということは、年令的な関係のほかには動脈硬化が存在すると血管の弾力性が減少するために、Mecholyl の血管拡張作用によつて降下した血圧が、回復しにくいということも考えられる。

結 論

本態性高血圧症 120 例に Regitine-test, うち 27 例に Mecholyl-test を施行し、その成績から高血圧の成因について若干の考察を加えた。

文 献

- 1) 藤井潤：医学のあゆみ，27：270，1958。— 2) 武田忠直ほか：内科，2：813，1958。— 3) Goldenberg, M. et al.: J.A.M.A., 135：971，1947。— 4) 坂本秀夫ほか：綜合臨床，7：277，1958。— 5) Grimson, K.S. et al.: J.A.M.A., 140：1273，1949。— 6) Gross, F. et al.: Schweiz. med. Wschr., 81：352，1951。— 7) 久野脩三：日本医事新報，1576：2839，1954。— 8) 五島雄一郎：日本臨床，14：217，1956。— 9) Gellhorn, E.: Neurology, 6：335，1956。— 10) 冲中重雄ほか：最新医学，14：2833，1959。— 11) Longino, F.H. et al.: Surgery, 26：421，1949。— 12) Gifford Tr. R.W. et al.: J.A.M.A., 149：1628，1952。— 13) 山田律爾：医学のあゆみ，32：318，1960。— 14) Emlet, J.R. et al.: J.A.M.A., 146：1383，1951。— 15) Nelson, E. et al.: Neurology, 6：335，1956。— 16) Edgar, A. et al.: Circulation, 17：782，1958。— 17) 三神美和ほか：日本臨床，18：2166，1960。— 18) Prinzmetal, et al.: J. Clin. Invest., 15：63，1936。— 19) Fishberg, A. M.: Hypertension and Nephritis 5th ed. Lea & Febiger, 1954。