— 原 著 —

アンギオテンシンIIアナログの臨床応用(第2報)各種疾患における
〔1-Sar, 8-Ile〕Angiotensin II投与時の血圧変化について

大阪府立成人病センター

山本 智英

大阪大学医学部中央臨床検査部

荻原 俊男 熊原 雄一[◇]

淀川キリスト教病院内科

波多 丈

CLINICAL APPLICATION OF AN ANGIOTENSIN II ANALOGUE [II]
BLOOD PRESSURE CHANGES FOLLOWING THE INFUSION OF 1-SARCOSINE,
8-ISOLEUCINE ANGIOTENSIN II IN VARIOUS HYPERTENSIVE
DISORDERS AND BODY FLUID ABNORMALITIES

Toshihide YAMAMOTO, M.D.

The Center for Adult Diseases, Osaka, Japan

Toshio OGIHARA, M.D., Yuichi KUMAHARA, M.D.

The Central Laboratory for Clinical Investigation, Osaka University Hospital, Osaka

Takeshi HATA, M.D.

Yodogawa Christ Hospital, Osaka

概要 アンギオテンシンII (A II) の特異的拮抗物質の臨床応用は、ヒトにおける各種疾患のレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系 (R-A-A系) の解明に、A II 依存性高血圧の診断に、あるいは治療面においても期待されている。欧米においては〔1-Sar, 8-Ala〕A II が試用段階にある。一方著者らは〔1-Sar, 8-Ile〕A II の人体応用を開始、予備的な成績を報告してきたが、さらに症例数、疾患の種類を追加、62例の高血圧性疾患または体液異常を特徴とした疾患において、本剤200ng/kg/min 30分間点滴静注を行ない、血圧変化の観察を行なった。血圧変化と本剤負荷前の血漿レニン活性(PRA)との関係はPRA低値のものでは多くの例で10~20mmHg以上の昇圧がみられ、降圧したものはなく、PRAの高いものでは降圧したものが20例中5例(25%)にみられた。しかし、昇圧例も認められ、PRAが正常範囲にあるものではその反応は様々であつた。本剤の特異的A II 拮抗作用は動物の大動脈片標本や、健常人において外因性に投与されたA II に対してその作用が証明されているが、生体内では内因性A II を欠く場合、明らかな昇圧作用を有すること、PRA高値例においてもその反応が様様であること、および褐色細胞腫、Cushing症候群などに著明な昇圧例がみられたこと等より、昇圧にかんするA II 以外の因子、体液過剰、末梢血管の感受性、交感神経系の関与等が示唆される。また正常圧である二次性アルドステロン症で降圧がみられたことから、この病態におけるA II の血圧維持に対する意義が示唆された。

〔昭和50年10月1日受稿〕

I. 緒 言

レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(R-A-A系)は各種の高血圧症および浮腫を伴う疾患において、その発症、維持機構における関与が論議されているが、不詳な点も少なくない。アンジオテンシンⅡ(AⅡ)作用を特異的に拮抗、抑制するAⅡ拮抗性のアナログ(AⅡアナログ)は、これらの病態において血圧がいかにAⅡ依存性であるかを解明する手段として有望視されている。AⅡアナログの臨床応用としては1973年Laragh一派が[1-Sar, 8-Ala] AⅡを報告¹⁾、現在欧米において試用されつつあるが、著者らはこれとは異なるAⅡアナログの一つである[1-Sar, 8-Ile] AⅡのヒトへの応用を開始し、本剤がヒトにおいてもAⅡの特異的拮抗物質であることをすでに報告した²⁾⁻⁵⁾。今回はさらに多数例の各種高血圧症、体液異常疾患における臨床応用を行ない、安静時血漿レニン活性(PRA)と本剤投与後の血圧変化につき成績を得、血圧変化に関与する因子につき考案を行なった。

II. 対象および方法

1) 対象

対象とした疾患ならびに症例数は、本態性高血圧(高レニン性2例、正レニン性9例、低レニン性7例)、原発性アルドステロン症7例、悪性高血圧5例、Cushing症候群2例、うつ血性心不全1例、慢性腎不全6例、腎血管性高血圧9例、高血圧を伴うネフローゼ症候群2例、腹水を伴う肝硬変4例、褐色細胞腫5例、Bartter症候群2例、腎尿管性アシドーシス1例の計62例である。各症例の診断は病歴、理学的所見、一般検査の他、腎機能検査、静脈性腎盂造影、レノグラム、腎および副腎シンチグラム、動静脈血管造影、血漿コルチゾール、尿中17-OHCS、VMA、メタネフリン、PRA、血漿アルドステロン含量等の組み合わせによりなされた。原発性アルドステロン症、褐色細胞腫、Cushing症候群の大部分は手術にて確認された。2例のBartter症候群は何れも、腎生検にて旁糸球体装置の肥大、過形成が確認された症例

である。

2) 方法

安静臥床1時間の後、30mlの生食水を30分間点滴静注、対照時血圧測定(5分間隔6回)、PRA、血漿アルドステロン測定用に5ml採血を行なった後、30mlの生食水に溶解した[1-Sar, 8-Ile] AⅡ 200ng/kg/minを30分間点滴静注した。ここで点滴後の採血を同様に行ない、引き続き生食水を30分間点滴した。血圧は全期間5分毎に水銀血圧計にて経時的に測定した。患者は本テスト施行時は非制限食下にあり、治療中の患者においては大部分投薬は最低1週間前に中止された。

[1-Sar, 8-Ile] AⅡは蛋白質研究奨励会榊原らにより合成され、第一製薬にて製剤化されたものを使用した。PRAの測定はダイナボット「レニンリアキット」を用いて測定した⁶⁾。

PRAの分類は、非制限食の場合、臥位0.1ng/ml/h以下を低レニン、0.1~3.0を正レニン、3.0以上を高レニン性とした。血圧は対照時、[1-Sar, 8-Ile] AⅡ投与中、投与後の各6回の測定値の算術平均により表現した。また本剤負荷による変化の示標として平均血圧つまり、拡張期血圧+ $\frac{1}{3}$ 脈圧、の算術平均を用い(負荷中および、負荷後30分間)、対照期のそれに対する変化率(%増加率または%減少率)で表現した。

III. 結 果

症例別の血圧変化を表1-a~1-hに示した。また疾患群に分類した結果を一括、表2に示した。血圧変化を疾患別に検討すると、本態性高血圧のうち高レニンおよび正レニン性群では12例中2例に平均血圧で10%以上の昇圧をみたほか、血圧は軽度上昇ないし不変であり、降圧を示したものはなかった。低レニン性の高血圧群では表1-b、表2にみるように、上昇例が多く、低レニン性本態性高血圧7例中5例(71%)に平均血圧で10%以上の昇圧をみとめ、原発性アルドステロン症およびCushing症候群計9例中5例(56%)に平均血圧10%以上の昇圧を認めた。とくにCushing症候群の1例では平均血圧の変化が+66%と著明な昇

圧がみられた。この群にも降圧した例はなかった。腎血管性高血圧群ではPRAは1例を除きすべて高値を示した。この群における血圧変化は9例中2例に平均血圧10%以上の降圧がみられ、1例に18%の昇圧をみたほか、他はほとんど不変であつた(表1-c, 表2)。悪性高血圧5例中PRA 8.0ng/ml/hと高値を示した1例で平均血

表1-a. Essential hypertension (normoreninemic and high reninemic).

CASE	AGE	SEX	DIAGNOSIS	DURATION YR.	PRA	DOSES mg/kg/d	MIN.	BLOOD PRESSURE BEFORE	AFTER	% MEAN BP CHANGE
1.	64	M	ESSENTIAL	10	0.6	1000	30	180/130 (166)	180/130 (166)	0%
2.	65	M	"	4	0.6	100	30	170/100 (122)	170/100 (122)	0%
3.	50	M	"	5	0.2	300	30	155/112 (126)	160/120 (133)	+5%
4.	43	M	"	7	5.0	200	30	159/93 (115)	173/100 (124)	+8%
5.	35	F	"	1	1.7	200	30	154/90 (111)	194/106 (134)	+20%
6.	34	F	"	1	2.5	200	30	151/102 (118)	151/109 (122)	+3%
7.	68	M	"	10	0.4	100	30	220/110 (147)	220/110 (147)	0%
8.	38	M	"	15	3.3	300	30	160/100 (120)	164/100 (121)	0%
9.	51	M	"		0.8	200	30	147/99 (115)	162/103 (122)	+6%
10.	36	M	"	4	2.7	200	30	115/87 (96)	115/82 (95)	0%
11.	47	F	"	5	2.0	200	30	178/114 (135)	201/128 (158)	+13%

1-b. Low renin hypertension, including primary aldosteronism and Cushing's syndrome.

CASE	AGE	SEX	DIAGNOSIS	DURATION YR.	PRA	DOSES mg/kg/d	MIN.	BLOOD PRESSURE BEFORE	AFTER	% MEAN BP CHANGE
1.	43	F	LOW RENIN	5	0	300	30	140/90 (107)	190/100 (130)	+21%
2.	48	F	"	11	0	200	30	158/89 (113)	186/102 (130)	+15%
3.	50	F	"	11	0.1	300	30	180/110 (133)	200/100 (133)	0%
4.	60	F	"	3	0.1	300	30	184/112 (135)	180/110 (133)	0%
5.	45	F	"		0	300	30	128/87 (101)	183/110 (134)	+34%
6.	40	M	"	5	0.1	200	30	152/104 (120)	181/118 (138)	+15%
7.	34	F	"	3	0.1	200	30	177/112 (133)	196/127 (149)	+12%
8.	48	M	PRIMARY ALDOSTERONISM	10	0	200	30	206/110 (142)	209/107 (142)	0%
9.	50	M	"	12	0	200	30	180/117 (138)	190/125 (147)	+7%
10.	49	M	"	7	0	200	30	164/102 (123)	182/116 (139)	+13%
11.	25	F	"	2	0	200	30	145/85 (112)	157/110 (126)	+12%
12.		M	"	1	0.4	200	30	169/91 (116)	177/95 (123)	+6%
13.	30	F	"	2	0	200	30	188/118 (141)	209/127 (152)	+9%
14.	42	F	"	20	0	200	30	171/108 (135)	200/132 (154)	+14%
15.	45	F	CUSHING	6	0	300	30	140/96 (107)	240/146 (178)	+66%
16.	47	F	"	2	0	200	30	176/113 (135)	202/127 (151)	+12%

1-c. Renovascular hypertension.

CASE	AGE	SEX	DIAGNOSIS	DURATION YR.	PRA	DOSES mg/kg/d	MIN.	BLOOD PRESSURE BEFORE	AFTER	% MEAN BP CHANGE
1.	25	M	STENOSIS, UNILATERAL	8	2.8	300	30	203/150 (168)	210/158 (176)	+5%
2.	44	F	"	12	5.0	300	30	230/120 (157)	230/110 (151)	-4%
3.	24	M	"	1	5.8	300	30	180/122 (142)	164/102 (123)	-13%
4.	62	M	"	7	6.2	300	30	230/110 (151)	220/110 (148)	-2%
5.	38	M	INFARCTION	7	10.0	300	30	168/118 (132)	164/100 (121)	-10%
6.	31	F	STENOSIS, UNILATERAL		4.0	300	30	184/129 (147)	193/131 (152)	+3%
7.	45	M	"		4.1	200	30	200/120 (146)	210/120 (150)	+2%
8.	38	M	"	3	7.3	200	30	155/120 (137)	140/120 (120)	-4%
9.	46	M	"	10	7.2	200	30	150/110 (124)	170/135 (147)	+18%

1-d. Malignant hypertension.

CASE	AGE	SEX	DIAGNOSIS	DURATION YR.	PRA	DOSES mg/kg/d	MIN.	BLOOD PRESSURE BEFORE	AFTER	% MEAN CHANGE
1.	45	M	MALIGNANT HYPERTENSION	10	0.6	300	30	245/148 (182)	240/140 (174)	- 5 %
2.	42	M	"		1.8	300	30	180/130 (146)	184/130 (147)	0 %
3.	25	F	"	0.5	8.0	300	30	154/110 (125)	126/ 88 (100)	- 20 %
4.	44	F	"	2	1.0	200	30	203/105 (138)	206/102 (137)	0 %
5.	61	M	"	3	17	200	30	248/130 (169)	245/130 (168)	0 %

1-e. Renal parenchymal hypertension (chronic renal failure).

CASE	AGE	SEX	DIAGNOSIS	DURATION YR.	PRA	DOSES mg/kg/d	MIN.	BLOOD PRESSURE BEFORE	AFTER	% MEAN BP CHANGE
1.	60	M	CHR. RENAL FAILURE	10	1.0	300	30	188/104 (133)	169/107 (128)	-4%
2.	60	M	"	10	0.5	300	30	150/90 (110)	174/94 (121)	+10%
3.	41	M	"	4	3.5	200	30	193/115 (140)	230/133 (165)	+17%
4.	74	M	"	20	0.4	200	30	193/97 (128)	216/97 (136)	+6%
5.	42	M	"			200	30	156/104 (121)	193/124 (147)	+21%
6.	33	F	"			200	30	160/100 (120)	183/114 (138)	+15%

1-f. Pheochromocytoma.

CASE	AGE	SEX	DIAGNOSIS	DURATION YR.	PRA	DOSES mg/kg/d	MIN.	BLOOD PRESSURE BEFORE	AFTER	% MEAN BP CHANGE
1.	47	F	PHEOCHROMO- CYTOMA	3	6.4	200	30	115/76 (90)	115/77 (90)	0%
2.	43	F	"		4.4	200	30	160/106 (123)	183/116 (139)	+13%
3.	35	F	"		0.9	200	30	173/116 (136)	190/127 (151)	+11%
4.	34	F	"	8	2.5	200	30	167/106 (126)	189/119 (145)	+11%
5.	34	M	"		3.6	200	30	124/71 (99)	127/74 (92)	-7%

1-g. Low cardiac output or normotensive secondary aldosteronism.

CASE	AGE	SEX	DIAGNOSIS	DURATION yr.	PRA	DOSE mg/kg/d	MIN.	BLOOD PRESSURE BEFORE	AFTER	% MEAN CHANGE
1.	55	M	CONJ. HEART FAILURE		0.6	200	30	107/ 42 (64)	125/ 69 (88)	+ 37 %
2.	66	M	CIRRHOSIS & ASCITES		0.3	200	30	124/ 74 (97)	132/ 50 (78)	- 20 %
3.	66	M	"		3.3	200	30	134/ 90 (105)	128/ 84 (99)	- 6 %
4.	42	M	"		11.0	100	30	132/ 60 (84)	100/ 34 (55)	- 34 %
5.	41	M	"		2.7	200	30	170/ 92 (118)	170/102 (125)	+ 6 %
6.	27	F	BARTTER'S		49	200	30	102/ 67 (78)	99/ 47 (65)	- 17 %
7.	50	F	"		4.8	200	30	103/ 75 (84)	106/ 72 (83)	0 %
8.	36	F	RENAL TUBULAR ACIDOSIS		20	200	30	94/ 58 (71)	82/ 43 (55)	- 22 %

1-h. Nephrotic syndrome & hypertension.

1.	70	F		1	2.8	200	30	160/ 87 (101)	181/ 98 (126)	+ 24 %
2.	43	M			2.0	200	30	160/110 (127)	199/129 (152)	+ 20 %

表 2. Summary of [1-Sar, 8-Ile] A II effects in various kinds of diseases.

	NUMBER OF CASES	PERCENT CHANGE OF MEAN B.P.	PERCENT CHANGE OF MEAN B.P.	PERCENT CHANGE OF MEAN B.P.	PERCENT CHANGE OF MEAN B.P.	PERCENT CHANGE OF MEAN B.P.
		~ 20 %	~ 10 %	+ 10 %	- 10 %	- 20 %
ESSENTIAL	2	0	0	2	0	0
HYPERTENSION	9	1	1	7	0	0
PRIMARY ALDOSTERONISM	7	2	3	2	0	0
CUSHING'S SYNDROME	7	0	4	3	0	0
RENOVASCULAR HYPERTENSION	2	1	1	0	0	0
CHRONIC RENAL FAILURE	9	0	1	6	2	0
MALIGNANT HYPERTENSION	6	1	3	2	0	0
CONGESTIVE HEART FAILURE	5	0	0	4	0	1
NEPHROTIC SYNDROME & HYPERTENSION	1	0	1	0	0	0
LIVER CIRRHOSIS & ASCITES	2	2	0	0	0	0
PHENOCROMOCYTOMA	4	0	0	2	0	2
BARTTER'S SYNDROME	5	0	3	2	0	0
RENAL TUBULAR ACIDOSIS	2	0	0	1	1	0
TOTAL	1	0	0	0	0	1
TOTAL	62	7	17	31	3	4

圧20%の降圧がみられたが、PRA 17.0ng/ml/hを示した1例では不変であり、他の3例はPRAは正常範囲にあり、また血圧変化もほとんどみられなかった(表1-d, 表2)。腎実質性高血圧群として慢性腎不全6例中4例(67%)に平均血圧10%以上の昇圧をみとめた。他の2例では血圧変化は軽度にとどまった。高血圧を伴ったネフローゼ症候群の2例とも平均血圧の20%以上の昇圧がみられた(表1-h, 表2)。褐色細胞腫の5例ではPRAは3例に高値であり、また血圧変化は3例に平均血圧10%以上の昇圧がみられた。しか

しこの群ではPRAと血圧変化の関係には一定したものはみられなかった(表1-f, 表2)。低心拍出量を伴う疾患または正常血圧性の二次性アルドステロン症として、うつ血性心不全の1例ではPRA 0.6ng/ml/hであり、平均血圧の変化+37%と昇圧した。腹水を伴う肝硬変の4例中2例に平均血圧20%以上の降圧がみられた。Bartter症候群2例中未治療の1例(例)ではPRA 49ng/ml/hときわめて高値であり、血圧変化は平均血圧で17%と降圧がみられた。他の1例はカリウム剤、スピロノラクトンで治療中であり、PRAも4.8ng/ml/hと低下しており、血圧の変化は認められなかった。腎尿細管性アシドーシスの1例ではPRA 20ng/ml/hと高値であり、平均血圧は22%の低下がみられた(表1-g)。

全例を通じ昇圧、降圧反応はいずれもほとんどの例で[1-Sar, 8-Ile] A II点滴開始後5分でみられた。血圧変化と性、病態の経過年数との関係には一定の傾向は見出せなかった。

次に血圧変化と本剤投与前のPRAとの関係をみるために図1は平均血圧の変化率(Δ BP)とPRAの関係を描いたものである。一般にPRAの低い群では昇圧反応が、PRAが高値の群では降圧する傾向がみられたが、PRAが正常な群では血圧変化は様々であつた。しかし全体としてみるとPRAと Δ BPの間には負の相関関係が成立し

図1. Relation between PRA and % mean BP change.

た。

IV. 考 案

ある種の高血圧、体液異常の状態においてR-A-A系が関与していることはそのPRA、AⅡ濃度の測定やアルドステロン分泌率の測定などから推定されている。また実験動物においては外因性に抗レニン抗体、抗AⅡ抗体の投与や抗原の投与により内因性に抗体を産生させることにより、R-A-A系のブロックを行ない、血圧に対する影響を観察することからR-A-A系の関与を推測することが試みられている。臨床例においては蛇毒より抽出、同定されたブラジキニン増強ペプチドすなわちアンギオテンシン変換酵素阻害ペプチドやAⅡ拮抗性のアナログ(AⅡ拮抗アナログ)などがR-A-A系のブロックとして試用されている。

このような目的のために用いられているAⅡ拮抗性アナログの条件としては、(1)毒性のないこと、(2) 充分なspecific activityがあること、(3) その作用の生物学的半減期が実用的なものであること、(4) その作用がAⅡに対する特異的な拮抗作用であることはすでに報告したが⁽²⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾、本剤がAⅡの種々の生理作用に対しどのように拮抗(Antagonise)、協働(agonise)し、血圧の維持に影響を与える種々の因子にどのように作用し、究極に血圧がどのように変化するものか、未だ十分なデータは得られていない。

[1-Sar,8-Ile] AⅡ投与時、PRAの低値例の多くで昇圧を認めた今回の成績は同じAⅡアナログを用いた保嶋ら⁷⁾によつても報告されている。大動脈片標本において認められた本剤のAⅡに対する特異拮抗作用に対し、内因性にAⅡの減少しているような生体では本来AⅡに拮抗作用を示す物質がAⅡに対し協働作用を示したと考えられ⁸⁾、つまりAⅡの減少しているような生体ではAⅡアナログが共通の受容体を占拠、AⅡ様作用を生じたと解釈される。

次にPRAの正常または軽度上昇した例において、AⅡアナログ投与により昇圧を示す例が若干存在した。またレニン分泌が上昇していると考

えられる腎血管性高血圧症の内、一部のPRAの高いものに降圧反応がみられたが、他の例では降圧をみていない。この点につき[1-Sar,8-Ala] AⅡを用いたLaraghら¹¹⁾、Streetenら⁹⁾のPRA高値の高血圧症の多くで降圧を認めた成績とは異なっている。われわれのデータとはアナログの種類、投与総量は異なるが、投与の持続については多くの場合 200ng/kg/min 30分間を行ない、その血圧に対する反応は5～15分後に起こっており、投与の持続が短かすぎたとは考えにくい。Streetenらは前処置として2～3日間の減塩食または40mgのフロセマイドの静注を行なっている。本剤の効果にかんし、食塩制限すなわち体液量減少の意義につきLaraghらの腎血管性高血圧におけるAⅡ過剰による血圧上昇とナトリウム排泄障害による循環血漿量増加による昇圧の二つのメカニズム¹⁰⁾を併せ考えるならば、われわれは食塩制限、フロセマイド投与の前処置を行なっておらず、一般に本邦人の食塩摂取が欧米人に比べ多いことから、体液過剰による昇圧の影響を除去し得なかつた可能性はある。また[1-Sar,8-Ile] AⅡが[1-Sar,8-Ala] AⅡに比べAⅡのagonistとしての性質が大である可能性も否定できない。

5例の褐色細胞腫のうち3例に著明な昇圧がみられたが、褐色細胞腫の少なくとも一部では体液量の減少が知られており¹¹⁾、またPRAも多くは高値である¹²⁾ことから、R-A-A系に対する作用からは説明し難い。AⅡの昇圧作用については中枢神経系を介したメカニズムや副腎髄質からのカテコールアミン分泌刺激作用などが知られており¹³⁾、Peachら¹⁴⁾、Senら¹⁵⁾はAⅡアナログの副腎髄質からのカテコールアミン分泌刺激作用を認めていることから考え、[1-Sar,8-Ile] AⅡによる副腎髄質からのカテコールアミン分泌により昇圧した可能性がある。

慢性腎不全の多くの例で昇圧がみられている。先述したように、これらでは体液過剰を伴っていることが多く、その高血圧はR-A-A系、体液過剰の両方の因子によるものと思われる。

症例は少ないがCushing症候群の2例ではいずれも著明な昇圧反応がみられている。Cushing症候群の高血圧の発症機序についてはコルチゾール、デオキシコルチコステロン、コルチコステロンなどの分泌過剰¹⁶⁾による体液の増加のため、R-A-A系は抑制されている¹⁷⁾とも、コルチゾールによるレニン基質の増加によりPRAは正常範囲にある¹⁸⁾とも、またAⅡに対する血管床の特異的な過敏性が存在する¹⁹⁾ともいわれており、体液増加とAⅡアナログに対して過敏となつたため、agonistとして作用したことにより著明な昇圧を示した可能性が強い。この場合も褐色細胞腫と同様、著明な昇圧の可能性があり、脳血管事故などの危険も考えられ、投与に際しては少量より開始するなど、慎重でなければならない。

最後に浮腫性疾患または体液、電解質異常を伴う正常血圧であるいわゆる二次性アルドステロン症において8例中4例に降圧がみられた事は、この種の病態における正常血圧の維持に対するAⅡの重要性を示唆するものである。これはJohnsonらのイヌにおける大静脈結紮による実験的二次性アルドステロン症における結果に一致するものである。しかしながら逆に昇圧した例もあり、病態が一樣でないことを物語っている。これらにかんしては病期、病態などに関連させさらに検討の予定である。

V. 結 論

1) AⅡアナログの一つである[1-Sar, 8-Ile]AⅡを62例の高血圧、体液異常などに応用の結果、高レニン性の疾患の一部に降圧を認め、逆に低レニン性の疾患では昇圧を認めた。本剤投与前のPRAの値と血圧変動との間に負の相関関係を認めた。

2) 高レニン性高血圧の中にも昇圧例が認められ、本症にはAⅡ依存型のものと、体液量過剰型のものが混在しているものと考えられ、本剤は両者の判別手段としての可能性が示唆される。

3) 褐色細胞腫5例中4例に昇圧が認められ、AⅡアナログの昇圧メカニズムのうち、カテコラ

ミン分泌亢進説と関連し、興味ある事実と考えられる。

4) 正常血圧性二次性アルドステロン症の多くで降圧がみられ、本病態におけるAⅡの血圧維持に対する重要性が示唆された。

本研究の一部は昭和50年度文部省科学研究費〔特定研究(心臓、血管系の基礎研究、課題番号011506)〕の援助を受けた。本研究に御協力いただいた大阪府立病院泌尿器科高杉豊先生、星ヶ丘厚生年金病院泌尿器科佐藤義基先生ならびに大阪府立成人病センター内分泌検査室上井啓技官に感謝いたします。

文 献

- 1) Brunner, H.R., Gavras, H., Laragh, J.H. and Keenan, R.: Angiotensin II blockade in man by Sar1-ala8-angiotensin II for understanding and treatment of high blood pressure. *Lancet* 2: 1045, 1973. —2) 荻原俊男, 山本智英, 熊原雄一, 榊原俊平: アンギオテンシンⅡアナログの臨床応用, *日本臨床*, 31: 3552, 1973. —3) Ogihara, T., Yamamoto, T. and Kumahara, Y.: Angiotensin II blockade. *Lancet* 1: 219, 1974. —4) 荻原俊男, 熊原雄一, 山本智英: アンギオテンシンⅡアナログ(1-Sar, 8-Ile-AngiotensinⅡ)の臨床応用に関する研究. *日内会誌*, 63: 539, 1974. —5) Ogihara, T., Yamamoto, T. and Kumahara, Y.: Clinical application of synthetic angiotensin II analogue. *Jap. Circ. J.* 38: 997, 1974. —6) 荻原俊男, 山本智英, 土井 啓, 大森清彦, 熊原雄一: Angiotensin I Radioimmunoassayを用いた血漿レニン活性測定の基礎的検討. *核医学*, 10: 555, 1973. —7) 保嶋 実, 阿部志志, 青柳春樹, 色川伸夫, 目々沢秀俊, 大塚庸一, 斉藤鉄男, 吉永馨: AngiotensinⅡ Analogue (1-Sarcosine, 8-Isoleucine-AngiotensinⅡ)の各種高血圧における効果. *ホルモンと臨床*, 23: 231, 1975. —8) Anderson, G.H., Freiberg, J.M., Dalakos, T.G., and Streeten, D.H.P.: Effect of angiotensin sensitivity on renin release. *The Endocrine Society Program, 57th Annual Meeting p. 139. (New York) 1975.* —9) Streeten, D.H.P., Anderson, G.H., Freiberg, J.M. and Dalakos, T.G.: Use of an angiotensin II antagonist (Saralasin) in the recognition of "angiotensinogenic" hypertension. *N. Engl. J. Med.* 292: 657, 1975. —10) Bruuner, H.R., Gavras, H. and Laragh, J.H.: Specific inhibition of the renin-angiotensin system: a key to understanding blood pressure regulation. *Prog. Cardiovascul. Dis.* 12: 87, 1974.

- 11) Tarazi, R.C., Dustan, H.P., Frohlich, E.D., Gifford, and Hoffman, G.C.: Plasma volume and chronic hypertension: Relationship to arterial pressure levels in different hypertensive diseases. *Arch. Int. Med.* 125: 835, 1970.
- 12) Maebahsi, M., Miura, Y. and Yoshinaga, K.: Plasma renin activity in pheochromocytoma. *Jap. Circ. J.* 32: 1427, 1968. —13) Lowe, R.D. and Scroop, G.C.: Effects of angiotensin on the autonomic nervous system. *Amer. Heart J.* 79: 562, 1970. —14) Peach, M.T.: Adrenal medullary stimulation induced by angiotensin I, angiotensin II and analogues. *Circ. Res.* 28: 107, 1971. —15) Sen, S., Smeby, R.R. and Bumpus, F.M.: Angiotensin antagonist and possible release of catecholamine. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 147: 847, 1974. —16) Kaplan, N.N.: Adrenal causes of hypertension. *Arch. Int. Med.* 133: 1001, 1975. —17) Weinberger, M.H., Dowry, A.J., Nokes, G.W. and Luetscher, J.A.: Plasma renin activity and aldosterone secretion in hypertensive patients during high and low sodium intake and administration of diuretic. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 28: 359, 1968. —18) Glaz, E. and Vescei, P. (Eds.): *Aldosterone*. Preganone Press, Oxford, 1971, p. 315. —19) Krakoff, L., Nicolis, G. and Amsel, B.: Pathogenesis of hypertension in Cushing's syndrome. *Amer. J. Med.* 58: 216, 1975.