原 著 各種高血圧症における angiotensin II 拮抗薬の 循環動態および腎機能に及ぼす作用

東京大学医学部第二内科

西山 敬介[◇] 石井 当男 武田 忠直 池田 寿雄
松岡 博昭 中村 雄二 後藤 淳郎 村尾 覚

EFFECTS OF AN ANGIOTENSIN II ANTAGONIST ON SYSTEMIC HEMODYNAMICS AND RENAL FUNCTIONS IN VARIOUS FORMS OF HYPERTENSION

Keisuke NISHIYAMA, MD, Masao ISHII, MD, Tadanao TAKEDA, MD,
Toshio IKEDA, MD, Hiroaki MATSUOKA, MD, Yuji NAKAMURA, MD,
Atsuo GOTO, MD and Satoru MURAO, MD

The Second Department of Internal Medicine, Tokyo University School of Medicine, Tokyo

概要 各種高血圧症患者（本態性高血圧症22例，腎血管性高血圧症9例，腎実質性高血圧症12例，原発性アルドステロン症3例，悪性高血圧3例）において，食塩摂取量8～10 g/日，2週以上降圧薬中止下にangiotensin II拮抗薬のひとつである1-Sar-8-Ile angiotensin II (ATA)を280ng/kg/min静注し，循環動態，腎機能，電解質排泄および血漿レニン活性（PRA）に及ぼす影響を検索した。ATAにより血圧は悪性高血圧患者のみで低下し，他の患者では上昇した。血圧上昇は総末梢抵抗増加に基づき，昇圧度は基礎PRAと有意な負の相関（ $r = -0.78$, $p < 0.001$ ）を有した。腎血管抵抗は悪性高血圧を含む全例で増加し，その増加の程度は総末梢抵抗のそれよりも有意に大であった（ $p < 0.001$ ）。尿中ナトリウム排泄量および排泄率は原発性アルドステロン症を除き，全高血圧症群で減少した。これに対し原発性アルドステロン症ではいずれも増加がみられた。本態性および腎血管性高血圧症群では，ATAによる腎血流量，腎血管抵抗および血漿レニン活性の変化はいずれも基礎PRAとの間に有意な相関を有したが，腎実質性高血圧症では，これら測定値の変化は基礎PRAと有意な相関を示さなかった。以上の成績はATAはかなり強いagonist作用を有し，その作用は臓器間で差異がみられること，および腎実質性高血圧症ではレニン分泌も含む諸腎機能になんらかの調節障害が存在する可能性があることを示した。

緒 言

近年種々のangiotensin II拮抗薬が開発されているが，これらの薬物はangiotensin IIの生物学的活性を競合的に遮断する作用を有し，動物およびヒトでの生理的および病的状態におけるrenin・angiotensin系の関与を確かめるための有効な手段と

なりうることが証明されている¹⁾²⁾。最近，高血圧患者において，ある種のangiotensin II拮抗薬静注に対する血圧の変化をみることで，成因的診断または治療方針の決定にとって，有用な情報を提供すると報告されている³⁾⁴⁾。angiotensin II拮抗薬は化学構造の違いにより薬理作用に差異がみられ，さらに各標的臓器に対する拮抗作用は必ずしも同一でないことが指摘されている⁵⁾⁶⁾。したがつ

〔昭和53年8月5日受稿〕

て、これらの薬物の血圧に対する作用の臨床的意義を論ずるためには、各拮抗薬の循環動態に及ぼす作用を十分に理解しておく必要があると考えられる。しかし、これに関する報告は少なく⁷⁾⁸⁾、しかも全身性および腎循環動態に及ぼす影響を同時に比較検討した報告は二、三にとどまっている⁹⁾。欧米においては、angiotensin II 拮抗薬の中、1-Sar-8-Ala angiotensin II (saralasin) が主に用いられているが^{1)~4)7)~9)}、本邦では1-Sar-8-Ile angiotensin II が多く用いられている¹⁰⁾、1-Sar-8-Ile angiotensin II は比較的強力なagonist作用を有するが、また最も強力なantagonist作用を有することが知られている⁹⁾。本研究は1-Sar-8-Ile angiotensin II を各種高血圧症患者に投与し、全身性および腎循環動態ならびに電解質排泄に及ぼす作用を調べる目的で行なわれた。さらに本薬の作用が基礎疾患や病態により影響されるかどうかあわせて検索することにした。

対象および方法

1) 対象

対象は当科入院患者のうち外来ないし入院時血圧が150/90mmHg以上を示した本態性ないし二次性高血圧症患者計49例である。

診断は病歴、理学的所見、一般検査ならびに尿中VMA、17KSおよび17 OHCS排泄量測定、血漿レニン活性(PRA)、血漿アルドステロン濃度、循環血液量測定、経静脈性腎盂撮影および放射性レノグラムに基づいて決定され、二次性高血圧症が疑われた際には必要に応じて、血管造影、分腎静脈血PRA測定、副腎シンチグラム、腎生検等が施行された。治療を必要とする糖尿病、高度腎不全(血清クレアチニン4mg/dl以上)、心不全(NYHA分類3度以上)あるいは脳血管障害の既往歴のある患者は対象から除外した。

基礎疾患別症例数、年齢および性については表1に示した。悪性高血圧の3症例はいずれも本態性高血圧症によるものであるが、これらは一括し別に示した。腎血管性高血圧症9例のうち4例が

表1. 対象患者の疾患別分類

疾 患	(略称)	例数(男:女)	年齢(才) 平均(範囲)
本態性高血圧症	(EH)	22 (17:5)	44 (17~66)
腎血管性高血圧症	(RVH)	9 (4:5)	34 (20~60)
腎実質性疾患(高血圧合併)	(RPD)	12 (6:6)	35 (14~60)
原発性アルドステロン症	(PA)	3 (2:1)	30 (21~41)
悪性高血圧	(MH)	3 (2:1)	39 (31~45)
総 計		49 (31:18)	39 (14~66)

両側腎動脈狭窄によるものであつた。腎実質性疾患12例については、全身性紅斑性狼瘡、多発性嚢胞腎によるものがそれぞれ1例のほかは、いずれも慢性糸球体腎炎によるものであつた。

2) 方法

入院後、食塩摂取量を1日8~10gに制限し、降圧薬などの検査の結果に影響を与えるおそれのある薬物は少なくとも検査2週間前に中止した。しかし悪性高血圧患者3例中1例は検査時未治療であつたが、残り2例はすでに降圧薬投与下にあり、1例は α -methyldopa 500mg/日のみ、他の1例はfurosemide 160mg、 α -methyldopa 750mg、reserpine 0.6mgおよびhydralazine 200mgを服用していた。

検査は早朝空腹時、臥位にて実施した。午前8時に水500mlを飲ませたあと、パラアミノ馬尿酸ソーダ (PAH) の5%ブドウ糖溶液 (20mg/ml) を約20ml急速静注し、その後血漿PAH濃度を1~4mg/dlに維持するよう持続注入した。20分経過後、標準クリアランス法検査を開始し、PAHクリアランスおよび内因性クレアチンクリアランスを求め、それぞれ腎血漿流量 (RPF) および糸球体濾過量 (GFR) とし、RPFのヘマトクリット値補正により腎血流量 (RBF) を求めた。血漿ならびに尿中のナトリウム (Na) およびカリウム (K) 濃度は炎光光度計にて測定し、分時尿中Na, K排泄量 ($U_{Na}V$, U_KV) および尿中Na, K排泄率 (fractional excretion of Na and K; FENa, FEK) を求めた。上記検査中、indocyanine green 5mgを肘静脈より急速静注し、その色素希釈曲線をear piece法にてdye densitometer(エルマ光学EN-900)を用いて描出し、終末濃度校正により心拍出量

(CO)を測定した。測定はいずれも2回行ない、その平均値を採用した。その後1-Sar-8-Ile angiotensin II (DD 3489, 第一製薬; 以下ATAと略す)の生理食塩水溶液を280ng/kg/minの速度で静脈内に注入開始し、20分後に上記の方法により腎クリアランス検査およびCO測定を行なった。ATA投与前および投与終了直前に採血した血液の一部はEDTA添加試験管に採り、4℃にて血漿を分離して-20℃に凍結保存し、放射免疫測定法によりPRAを測定した。血圧は上腕にて聴診法により5分間隔で測定した。

統計的有意性の判定にはstudentのt検定を用い、変化率に関しては対数変換を行なったのちt検定を適用した。

成 績

1) 全身性循環動態に及ぼす作用

ATA投与前の平均血圧 (MAP), 心拍数 (HR), 心係数 (CI) および総末梢抵抗 (TPR) とATA投与後の変化ないし変化率を表2に示した。ATA投与によりMAPは悪性高血圧を除く疾患群では、いずれも上昇を示した。本態性高血圧症, 腎血管性高血圧症および腎実質性疾患におけるMAPの上昇はいずれも有意であり ($p<0.001$), 原発性アルドステロン症の3例では、いずれも著明な昇圧を示した ($p<0.05$)。これに対し、悪性高血圧の3例では、全例が降圧を示した。全体としてはMAPの上昇は有意であつた。血圧の変化にもか

かわらずHRには有意の変化はみられなかつた。

CIは全体的には有意に減少 ($p<0.01$) したが、疾患別の検討では本態性高血圧症にのみ有意の減少が認められた ($p<0.01$)。

TPRは全体として、また本態性高血圧, 腎血管性高血圧および腎実質性疾患の各疾患群においても有意の増加を示した ($p<0.001$)。原発性アルドステロン症あるいは悪性高血圧では症例が少ないためか一定した傾向を示さなかつた。

2) 腎循環動態, 尿中電解質排泄およびPRAに及ぼす作用

ATA投与前のRBF, GFR, 濾過率 (FF), 腎血管抵抗 (RVR), $U_{Na}V$, U_KV , $FENa$, FEKおよびPRAと投与後の変化ないし変化率は表3に示した。RBFおよびGFRは悪性高血圧を含むすべての疾患で減少し、減少率は前者が後者に比べて大きいためFFに有意の増加がみられた ($p<0.001$)。RVRは降圧した悪性高血圧の3例を含め、全症例で増加がみられた。このRVRの増加の程度はTPRのそれに比べて有意に大であつた ($p<0.001$)。

$U_{Na}V$ および $FENa$ は原発性アルドステロン症以外の疾患群では減少し、その減少は本態性, 腎血管性高血圧症および腎実質性疾患ではいずれも有意であつた ($p<0.01$)。悪性高血圧の3例では、著明な減少が全例に認められたが、有意性は得られなかつた。一方、原発性アルドステロン症の3例では、反対に全例に著明な $U_{Na}V$ および $FENa$ の増加が認められた。K排泄については個々の症例をみるとNa排泄の変化に類似した変化を示すことが多かつたが、変化率は小さく、 U_KV の減少は全体的には有意であるが、疾患別判定では腎血管性高血圧症群を除いては有意性はみられなかつた。

各疾患のATA投与前PRA (基礎PRA) の平均値は悪性高血圧で最も高く、以下腎血管性高血圧症, 腎実質性疾患, 本態性高血圧症, 原発性アルドステロン症の順に低下した (表3)。PRAはATA投与により悪性高血圧では全例に増加がみられたが、他の疾患ではいずれも有意に減少した。なお

表2. 1-Sar-8-Ile angiotensin II 静注による全身性循環の変化。

	MAP (mmHg)			HR (beats/min)			CI (l/min/m ²)			TPR (dyne·sec/cm ⁵)		
	C	Δ	(n)	C	Δ		C	Δ	(n)	C	Δ	%
EH	124±3	15±2*	(22)	67±3	-0.7±0.7	3.1±0.2	-0.3±0.1*	(21)	2020±130	23±3	3	3
RVH	139±4	12±2*	(9)	66±3	-2.0±1.1	2.7±0.2	0.0±0.1	(9)	2740±230	9±4	4	4
RPD	118±3	10±2*	(12)	77±4	-1.3±1.2	3.4±0.3	-0.3±0.2	(9)	2050±250	18±7	7	7
PA	121±8	31±5*	(3)	56±4	-1.7±3.1	2.9±0.3	-0.1±0.3	(2)	2090±160	26±18		
MH	163±2	-14±7	(3)	81±9	1.3±0.9	3.4±0.6	-0.4±0	(2)	2600±600	10±9		
All	128±2	12±2*	(49)	69±2	-1.0±0.5	3.1±0.1	-0.2±0.06*	(48)	2210±110	18±3		

* $P<0.05$, * $P<0.01$, * $P<0.001$

(mean±SEM)

MAP 平均血圧, HR 心拍数, CI 心係数, TPR 総末梢抵抗, C 対照期, Δ 増加量, Δ %増加率, n 検査症例数。EH, RVH, RPD, PA, MHは各疾患 (表1を参照のこと)を表わし, Allは全症例を表わす。

表3. 1-Sar-8-Ile angiotensin II 静注による腎循環, 電解質排泄および血漿レニン活性の変化。

	RBF (ml/min)			GFR (ml/min)			FF			RVR (10 ³ dyne·sec/cm ⁵)			U _{Na} V (μEq/min)			U _K V (μEq/min)			FENA (%)			FEK (%)			PRA (ng/ml/h)		
	C	Δ%	(n)	C	Δ%		C	Δ%		C	Δ%		C	Δ%		C	Δ%		C	Δ%		C	Δ%		C	Δ	(n)
EH	754±58	-32±3*	(22)	102±4	-10±3*	0.25±0.01	0.08±0.01	15±1.1	74±9	119±11	-28±16*	40±4	-13±6	0.87±0.09	-23±15	11±1	-7±5	1.33±0.24	-0.56±0.10	(22)							
RVH	641±70	-33±4*	(9)	103±8	-8±4	0.25±0.01	0.09±0.02	19±2.4	69±13	100±24	-30±9*	42±8	-17±4*	0.77±0.18	-25±8*	12±1	-9±5	2.25±0.63	-0.84±0.27	(9)							
RPD	442±110	-22±5*	(11)	58±10	-8±3*	0.24±0.02	0.04±0.01	43±1.2	45±10	111±18	-36±14*	35±5	-14±8	1.99±0.42	-34±12*	21±4	-8±8	1.64±0.33	-0.37±0.12	(12)							
PA	835±97	-48±2*	(3)	108±13	-14±5	0.20±0.01	0.14±0.02	12±2.4	144±10	68±16	93±22	40±4	6±21	0.45±0.12	126±34	12±2	22±21	≤0.08	0	(3)							
MH	319±88	-40±17	(3)	63±16	-18±4	0.32±0.02	0.20±0.16	51±19	84±52	165±27	-86±6	42±1	-43±18	2.21±0.63	-64±13	32±14	-27±28	7.39±1.92	6.96±3.25	(3)							
All	639±45	-31±2*	(48)	90±4	-10±2	0.25±0.01	0.09±0.01	24±3.5	71±7	113±8	-26±9	40±3	-15±4*	1.17±0.14	-20±10	15±2	-7±4*	1.87±0.29	-0.07±0.32	(49)							

×P<0.05; *P<0.01; †P<0.001

(mean±SEM)

*P<0.05; +P<0.01; †P<0.001

(mean±SEM)

RBF 腎血流量, GFR 糸球体濾過量, FF 濾過率, RVR 腎血管抵抗, U_{Na}V, U_KV 尿中NaおよびK排泄量, FENa, FEK 尿中NaおよびK排泄率, PRA 血漿レニン活性

図1. 1-Sar-8-Ile angiotensin II 静注による平均血圧変化と基礎レニン活性との関係。回帰直線は $y = -17 \log x + 13$ である。全症例および各疾患別の相関係数および有意性については表4に示す。

図3. 1-Sar-8-Ile angiotensin II によるPRA変化と基礎PRAとの関係。表4を参照のこと。

図2. 1-Sar-8-Ile angiotensin II 静注による腎血流量変化率と基礎血漿レニン活性との関係。表4を参照のこと。

表4. 1-Sar-8-Ile angiotensin II 静注による各種測定値の変化と基礎PRAとの相関関係。

	EH	RVH	RPD	All
ΔMAP	-0.58*	-0.93†	-0.72*	-0.78†
Δ%TPR	-0.23	-0.53	-0.44	-0.43*
Δ%RBF	0.55*	0.75*	0.02	0.33*
Δ%RVR	-0.66†	-0.80†	-0.22	-0.50†
Δ%GFR	0.29	0.45	-0.30	0.11
Δ%U _{Na} V	0.23	-0.46	-0.17	-0.32*
Δ%U _K V	0.44*	0.18	0.18	-0.44*
Δ%FENa	0.21	-0.66	-0.07	-0.36*
Δ%FEK	0.39	-0.33	0.39	-0.09
ΔPRA	-0.82†	-0.92†	-0.52	0.26

*P<0.05; +P<0.01; †P<0.001

数字は相関係数, 数字の後の印は有意性を示す。

原発性アルドステロン症のPRAは全例測定値下限を示し、変化の有無を知ることが出来なかつた。

3) 基礎PRAとATAによる測定値変化の関係
ATAによる全身性循環、腎循環、尿中電解質排泄およびPRAの変化と基礎PRAとの間には以下のような関係が認められた(図1, 2, 3, 表4)。

図1は全症例につき基礎PRAとMAPとの関係を片対数グラフ上にプロットしたものである。全症例についてみると、両者の間には回帰直線 $y = -17\log x + 13$ の高い負の相関($r = -0.78$, $p < 0.001$)が認められた。各疾患別の相関関係をみると、本態性高血圧症、腎血管性高血圧症および腎実質性疾患ではいずれも有意な負の相関($r = -0.58$, $p < 0.01$; $r = -0.93$, $p < 0.001$; $r = -0.72$, $p < 0.01$)がみられた。

基礎PRAとTPRの変化率との間にも全体としては有意な負の相関($r = -0.43$, $p < 0.01$)がみられたが、疾患別ではいずれの群においても有意な相関はみられなかつた。

基礎PRAとATAによるRBFの変化率との間には全体としては有意な正の関係($r = 0.33$, $p < 0.05$)が認められるが、両者の関係は疾患により異なつた(図2)。本態性および腎血管性高血圧症ではいずれも有意な正の相関関係($r = 0.55$, $p < 0.01$; $r = 0.75$, $p < 0.05$)が認められたのに対し、腎実質性疾患および悪性高血圧では有意な相関は認められなかつた($r = 0.02$, $p > 0.9$; $r = -0.97$, $p > 0.1$)。

基礎PRAとRVR変化率との間にもRBF変化率の場合と同様な関係が認められた(表4)。

基礎PRAとPRA変化値との間の関係は悪性高血圧とそれ以外の疾患とでは相違を示した。悪性高血圧では基礎PRAの上昇によりPRAは増加する傾向($r = 0.81$, $p > 0.4$)を示したが、その他の疾患群ではPRAは減少し、その減少は基礎PRAが高いほど大となる傾向を示した(図3)。基礎PRAとPRAの変化値は本態性および腎血管性高血圧症では有意な負の相関($r = -0.82$, $p < 0.001$; $r = -0.92$, $p < 0.001$)を示し、腎実質性疾患にお

いては負の相関関係を示したが有意性は認められなかつた($r = -0.52$, $p > 0.05$)。表4に示すように $U_{Na}V$, $U_{K}V$ およびFENaの変化率は高血圧全群では基礎PRAとの間に低いながらも有意な負の相関を示したが、疾患別では明確な相関を示さなかつた。GFRおよびFEKについては変化率と基礎PRAの間には有意な相関関係は認められなかつた。

考 案

Angiotensin II拮抗薬の血圧および腎血流に対する作用はNaバランスの変化に影響されることが知られているため¹⁾²⁾⁴⁾⁸⁾⁹⁾、本研究では入院患者を対象にNa摂取量を一定(8~10 g/日)にした条件下でATAの循環動態、腎機能、電解質排泄およびPRAに及ぼす作用を調べた。本研究では投与するATAの量を280ng/kg/minと一定にしたが、これは外因性angiotensin IIの昇圧作用を遮断する十分量であり、しかも、これ以上の投与量では昇圧反応が著明となり、検査を中止せざるをえなくなる症例がみられるためである。

ATAの静注により、悪性高血圧を除く患者群では血圧は上昇したが、心拍出量是不変ないし減少を示し、この昇圧は総末梢抵抗増加に基づくものと考えられた。本薬による平均血圧の変化は基礎PRAと極めて高い負の相関関係を示し、基礎PRAの高さにより降圧、不変ないし昇圧と異なる血圧反応がATA投与にさいして見られることが示された。しかし、両者の回帰直線から示されるように、ATAにより降圧が生ずるのは基礎PRAが非常に高値を示す場合であり、正常範囲の基礎PRAでは血圧はむしろ上昇する。したがってATAは血管壁に対しかなり強いagonist作用を有していると考えられる。

本研究では腎血管性高血圧症患者9例中4例にPRAの亢進が認められ、そのうちの2例については基礎PRAは悪性高血圧のそれに匹敵する高さを示したが、ATAにより降圧反応がみられなかつた。従来、angiotensin II拮抗薬の血圧に及ぼす作用を規定する因子として、PRAの高さが重要であ

るとする報告が多いが¹⁾²⁾⁴⁾⁹⁾、本研究でみられたこれらの所見はPRA以外にも本薬の血圧に及ぼす作用に影響を与える因子が存在することを示唆している。

Angiotensin II 拮抗薬の血圧反応はナトリウムバランスの変化によつて影響をうける¹⁾²⁾⁴⁾⁹⁾。健康者あるいは本態性高血圧者において正常食塩摂取の状態ではangiotensin II 拮抗薬投与により降圧はみられず、むしろ血圧の上昇をみることが多いが、低食塩摂取あるいは利尿薬による脱塩操作後は血圧反応が変化し、血圧は不変ないし降下することが報告されている¹⁾⁹⁾。また腎血管性高血圧症においてもangiotensin II 拮抗薬に対し降圧反応を示さぬ症例がかなりみられ、種々の脱塩操作によつてはじめて本症の多くの症例が降圧反応を示すことが知られている⁴⁾。さらに本薬に対する降圧反応はNa負荷により消失することが確かめられている⁹⁾。したがつて、本薬が血圧に対し拮抗作用を示すためにはrenin・angiotensin系の亢進とともにNa喪失状態にあることも必要なのかもしれない。

悪性高血圧ではしばしばNa喪失の状態にあることが指摘されているが、これがrenin・angiotensin系の亢進とともに病態を悪化させる原因をなしているとの報告がある¹¹⁾。本研究では悪性高血圧3例のうち降圧反応が最も顕著であつた症例はfurosemideの投与を受けていた。これらの点より本研究での悪性高血圧のATAに対する降圧反応は一部、Na喪失状態に起因している可能性がある。

本研究ではATAの静脈内投与に対し、腎血流量は悪性高血圧を含むすべての高血圧症群で減少し、本薬の全身性と腎循環動態に与える作用は必ずしも同じでないことが示された。本薬による総末梢抵抗の増加は悪性高血圧を除く全高血圧症群にみられるが、腎血管抵抗の増加は例外なく全症例で認められ、その増加の程度は前者のそれに比べてはるかに大であることより、腎血管床のATAに対する感受性ないし反応性が他の血管床のそれと異なることが示された。腎血管床においても

renin・angiotensin系の亢進した状態ではangiotensin II 拮抗薬は腎血管拡張作用を示すことが実験的あるいは臨床的に証明されている⁸⁾¹²⁾。しかし、これらの研究では本薬に比べagonist作用の少ないl-Sar-8-Ala angiotensin II が用いられており、しかもその多くは腎動脈内に直接注入されていることから、腎血管抵抗を容易に低下させることができたと考えられる。しかし、l-Sar-8-Ala angiotensin II も他の血管床に比べ、腎血管床ではantagonist作用を発現しにくいことを示唆する報告が臨床面でなされている。Danker¹³⁾らは腎血管性高血圧症の2症例においてl-Sar-8-Ala angiotensin II の静注により血圧は降下したにもかかわらず、腎血流量は減少したと報告している。MacGregor¹⁴⁾らも低食塩食の健康者にl-Sar-8-Ala angiotensin II を投与し、ほぼ同様の所見を得ている。またHollenberg⁸⁾らは健康者にl-Sar-8-Ala angiotensin II を静注し血圧および腎血流量について用量反応曲線を求め、高食塩摂取下では同薬は血圧および腎血流のいずれに対してもagonist作用を示すが、低食塩摂取下では同薬は血圧に対しては降圧作用を示すにもかかわらず、腎血流量に関しては投与量に応じて、増加、不変ないし減少と相異なる反応を示すことを報告している。これらの報告は本研究と同様にangiotensin II 拮抗薬の血管平滑筋に及ぼす作用が腎と全身では異なることを示唆している。

ATAにより尿中Na排泄量($U_{Na}V$)ならびに排泄率($FENa$)は原発性アルドステロン症を除いてはいずれの高血圧症群においても減少した。これはGFRの減少、ならびにFF上昇から推察される近位尿細管でのNa再吸収増加によると考えられる。angiotensin II は尿細管に直接作用してNaの再吸収を促進することが知られているが¹⁵⁾ ATAも尿細管に直接的に作用しNaの再吸収を促進している可能性は否定できないと考えられる。原発性アルドステロン症および少数の本態性高血圧症および腎実質性疾患患者では $U_{Na}V$ および $FENa$ に増加がみられた。これらの症例はいずれもPRAが

低く、ATAにより著明な昇圧が認められた。したがって、 $U_{Na}V$ およびFENaの増加は圧利尿 (pressure natriuresis) によるものと考えられる。

$U_{K}V$ およびFEKは $U_{Na}V$ およびFENaと異なり明確な減少を示さなかつた。ATAはアルドステロン分泌を促進する場合があることが知られているが、 $U_{Na}V$ およびFENaの減少にも拘わらず $U_{K}V$ およびFEKに有意な変化がみられなかつたのは、ATAによるアルドステロン分泌増加に一部起因すると思われる¹⁶⁾。

傍糸球体装置からのレニン分泌は交感神経刺激、Macula densaに対するNa負荷、輸入細動脈の壁緊張およびアンジオテンシンII自体の直接作用の影響をうけると考えられている。本研究では悪性高血圧を除いては、基礎PRAが高いほどATA注入時のPRA減少は大となる関係が認められた (図3)。基礎PRAの高い症例では本薬の昇圧作用は弱く (図1)、 $U_{Na}V$ あるいはFENaは本薬により減少することから、このPRA減少には血圧を介する間接的効果とともに本薬の直接的レニン分泌抑制作用が関与していると考えられる。しかし悪性高血圧では他の高血圧症群と異なり、ATAによりPRAの増加が認められた。これについては、レニン分泌に関し血圧下降の影響がATAの直接的抑制作用のそれをうわまわつたためか、あるいは悪性高血圧患者では血圧に対すると同様に、レニン分泌に関してもATAがantagonist作用を示したかの二つの可能性が挙げられるが、この問題は今後なお検討を要すると思われる。

本研究では本態性および腎血管性高血圧症においては、ATAの平均血圧、腎血流量、腎血管抵抗およびPRAに及ぼす変化と基礎PRAとの間には有意な相関関係がみられたことは、本薬のこれらに及ぼす作用は両疾患では基礎PRAによつて規定されると考えられる。ところが、高血圧を伴う腎実質性疾患では、血圧を除いては各測定値の変化と基礎PRAとの間に統計的に有意な相関関係はみられなかつた (表4)。これは高血圧を有する腎実質性疾患患者ではrenin・angiotensin系に何らかの

調節障害が存在する可能性を示唆していると思われる。高血圧を合併する腎実質性疾患患者では腎機能障害を有することが多く、高血圧の原因として体液量の増加が指摘されてきたが、最近では体液量とrenin・angiotensin系の間の制御機構に障害があることが報告され、これが高血圧の原因をなしているとの考えが示されている¹⁷⁾¹⁸⁾。そして、このような体液量とrenin・angiotensin系の間にみられる調節障害は腎実質性疾患の比較的初期から存在し、本疾患の高血圧の原因をなしていると云われている¹⁸⁾。しかし、本研究において高血圧を有する腎実質性疾患群では症例数が少なく、そのため諸測定値とPRAとの間の関係について有意性が示されなかつた可能性も考えられ、なお検討が必要と思われる。

本研究においては、腎血管性高血圧症患者のATAに対する腎機能、尿中電解質排泄およびPRAの変化は、本態性高血圧症に類似した所見を示した。この際腎機能は“総腎機能”として測定されたため、狭窄側および非狭窄側の変化を分離して検討することはできなかつた。狭窄側と非狭窄側腎とではangiotensin IIに対するRBF、GFRあるいは $U_{Na}V$ の変化に差があることが指摘されており、McGiff¹⁹⁾らによると狭窄側は非狭窄側に比べてangiotensin IIに対しRBFの減少を生じにくく、GFRは非狭窄側では不変であるのに対して狭窄側では増加し、 $U_{Na}V$ は程度は少ないが、GFRの変化に応じた変化を示すと云われている。したがって、狭窄側と非狭窄側腎はATAに対しても異なつた反応を示すと考えられ、本研究で認められたRBF、GFR、 $U_{Na}V$ およびFENaの変化は主として非狭窄側あるいは腎動脈の狭窄性病変のより少ない方の腎の変化を反映している可能性がある。

また本症患者ではATAによりPRAの低下が認められた。武田²⁰⁾らは腎血管性高血圧症患者の狭窄側からの腎レニン分泌はATAにより抑制されることを報告したが、本研究の成績も彼等の所見に一致するものである。

結 論

1-Sar-8-Ile angiotensin II (ATA) を各種高血圧症患者に280ng/kg/min持続静注し、循環動態、尿中電解質排泄および血漿レニン活性(PRA)に及ぼす影響を観察し、以下の結論をえた。

1) 血圧は悪性高血圧患者でのみ低下し、他の高血圧症患者では上昇した。昇圧は総末梢抵抗の増加に基づき、その程度はPRAの低い症例ほど大となり、両者の間に有意な負の相関が認められた。ATAによる血圧変化はPRA値の指標になりうると考えられる。

2) 腎血管抵抗は悪性高血圧を含め、全高血圧症群で増加し、その増加の程度は総末梢抵抗のそれよりも有意に大であった。ATAの作用には臓器間で差があり、腎血管床は他の血管床に比べ、ATAのagonist作用に対し強い収縮反応を有すると考えられる。

3) 尿中Na排泄量および排泄率は原発性アルドステロン症を除く全高血圧症群で減少したが、原発性アルドステロン症では、反対に増加がみられた。

4) 高血圧を合併する腎実質性疾患では、本態性ないし腎血管性高血圧症群と異なり、ATAによる腎血流量、腎血管抵抗およびPRAの変化はいずれも基礎PRA値と有意の相関を示さなかつた。高血圧を有する腎実質性疾患ではレニン分泌を含む諸腎機能に何らかの調節障害が存在する可能性がある。

文 献

- Gavras H, et al: Reciprocal relation between renin dependency and sodium dependency in essential hypertension. *New Engl J Med* 295: 1278, 1976.
- Haber, E.: The role of renin in normal and pathological cardiovascular homeostasis. *Circulation* 54: 847, 1976.
- Streeten DH, et al: Use of angiotensin II antagonist (saralasin) in the recognition of angiotensinogenic hypertension. *New Engl J Med* 292: 657, 1975.
- Marks LS, et al: Renin, sodium, and vasodepressor response to saralasin in renovascular and essential hypertension. *Ann Intern Med* 87: 176, 1977.
- 福地総逸: アンジオテンシン. *総合臨床* 25: 2179, 1976.
- Taub KJ, et al: Angiotensin antagonist with increased specificity for the renal vasculature. *J Clin Invest* 59: 528, 1977.
- De Carvalho JGR, et al: Hemodynamic correlates of saralasin-induced arterial pressure changes. *Circulation* 57: 373, 1978.
- Hollenberg NH, et al: Renal vascular response to interruption of the renin-angiotensin system in normal man. *Kidney int* 11: 285, 1977.
- Posternak L, et al: Angiotensin II blockade in normal man: Interaction of renin and sodium in maintaining blood pressure. *Kidney int* 11: 197, 1977.
- 萩原俊男, 他: Angiotensin II analogue (1-Sar, 8-Ile angiotensin II) の臨床応用にかんする研究. *日内会誌* 63: 539, 1974.
- Barracloth MA: Sodium and water depletion with acute malignant hypertension. *Amer J Med* 40: 265, 1966.
- Kimbrough HM Jr, et al: Effect of intrarenal angiotensin II blockade on renal function in conscious dogs. *Circ Res* 40: 174, 1977.
- Danker AJM and Leenen FHH: Infusion of angiotensin II analogue in two patients with unilateral renovascular hypertension. *Lancet* 2: 1535, 1974.
- MacGregor GA and Dawes PM: Agonist and antagonist effects of Sar¹-ala⁸-angiotensin II in salt-loaded and salt-depleted normal man. *Br J Clin Pharmacol* 3: 483, 1976.
- Johnson MD and Malvin RL: Stimulation of renal sodium reabsorption by angiotensin II. *Amer J Physiol* 232: F298, 1977.
- 松岡博昭, 他: 1-Sar-8-Ile angiotensin II の血漿レニン活性および血漿アルドステロン濃度に及ぼす影響. *日腎誌*, 19: 511, 1977.
- Schalekamp MA, et al: Hypertension in chronic renal failure. *Amer J Med* 55: 379, 1973.
- Beretta-Piccoli C, et al: Hypertension associated with early stage kidney disease. *Amer J Med* 61: 739, 1976.
- McGiff JC, et al: Some determinants of the effects of Val-5 angiotensin II amide on glomerular filtration rate and sodium excretion in dogs. *J Clin Invest* 48: 146, 1969.
- 武田忠直, 他: 腎血管性高血圧症における分腎静脈血漿レニン活性に及ぼす 1-Sar-8-Ile angiotensin II の影響. *日腎誌*, 19: 1017, 1977.