シンポジウム 高血圧の成因と治療

追加発言 食塩依存性本態性高血圧症の成因

筑波大学臨床医学系内科

藤田 敏郎

SYMPOSIUM ON THE ETIOLOGY AND TREATMENT OF HYPERTENSION (SUPPLEMENTARY) THE EFFECT OF HIGH-SODIUM INTAKE AND FUROSEMIDE ON BLOOD PRESSURE AND OTHER RELATED VARIABLES IN SALT-SENSITIVE HYPERTENSION

Toshiro FUJITA, MD

Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, Niihari-gun, Ibaraki

目的 本態性高血圧症の成因は不明であるが、Guytonらは、細胞外液量の増加が高血圧の発症、維持に重要な要因であることを提唱した。実際、本症患者の一部では減塩食または利尿薬の投与により容易に血圧を低下することができる。しかし、利尿薬による水、Naの喪失のみでは血圧を正常化することのできない本症患者もみられる。われわれは、本症患者に食塩を投与した時の血圧と尿中Na排泄の反応態度より、血圧が食塩摂取量の影響を強くうける患者 (salt-sensitive (S-S)) と食塩の影響をうけにくい患者 (non-salt-sensitive (N-S-S)) に分類した。

近時、昇圧因子としてrenin-angiotensin系と交感神経系、降圧因子としてprostaglandine系が注目されている。これらの血圧調節因子は、直接血管壁に働き血圧を調節するだけでなく、腎臓におけるNa排泄にも影響を与える。本研究は、S-S患者において食塩負荷時の血圧上昇の原因を明らかにするために、各種血圧調節因子の役割を検討した。

対象と方法 18名の本態性高血圧患者に、Na 9 mEq, K 70mEq食を7日間投与し (“低塩食”), 続いてNa 249mEq, K 70mEq食を7日間投与を行ない (“高塩食”), 15日目にfurosemide 120mgを

投与し、再び減塩食を4日間与えた (“フロセミド”)。血圧測定は4時間毎6回/日行なった。“高塩食”7日目の平均血圧が“低塩食”7日目の平均血圧の10%以上の増加がみられた患者をS-S群、10%以下の増加を示した患者をN-S-S群と定義した。血漿レニン活性(PRA)、血漿アルドステロン濃度(PAC)、尿中プロスタグランディン(PGE₂とPGF₂α)を放射免疫法にて、血漿ノルアドレナリン(NE)を放射酵素法にて測定した。心拍出量(CO)はechocardiographyによりもとめられた。

結果 1) 患者18名中17名が“正レニン”, 1名が“低レニン”であつた。食塩負荷に対する昇圧反応は-2~25mmHgの広い範囲に分布したが、前述の定義に従うと9例がS-S群で、残り9例がN-S-S群となつた。両群間では年齢、性、血圧の程度、眼底所見、心電図所見、血清電解質、クレアチニンに差は認められなかつた。2) 全経過の平均血圧は、S-S群では、“低塩”で低下し“高塩”で上昇、“フロセミド”で再び低下がみられたのに対して、N-S-S群では血圧の変動は軽微であつた。食塩負荷時の血圧の上昇率とフロセミドによる降圧率の間には有意な相関($r=0.89$, $P<0.01$)がみられた。3) 食塩負荷時の尿中Na排泄は、N-S-S群では3

日目にすでに“escape”がおこったが、S-S群では“escape”の遅延(5日目)がみられた。N-S-S群に比し、S-S群では食塩負荷によりNaの貯留がおこり、体重の増加が有意であつた(SS: $+1.0 \pm 0.2$ kg, NSS: $+0.2 \pm 0.1$, $P < 0.01$)。食塩負荷7日間のNaバランスは、N-S-S群では188mEq, S-S群では410mEq ($P < 0.01$)の正バランスであつた。4) S-S群では食塩負荷によるCOの増加の程度がN-S-S群より有意に大きかつた(SS: $+1.34 \pm 0.45$ l/min, NSS: $+0.22 \pm 0.08$, $P < 0.05$)。フロセミド投与時のCOの減少もS-S群で有意に($P < 0.01$)大きかつた。食塩負荷時のCOの増加と貯留したNa量($r = 0.64$, $P < 0.01$)および血圧の上昇率($r = 0.47$, $P < 0.05$)との間には有意な相関がみられた。5) 両群において血圧の変化および尿中Na排泄に最も差がみられた食塩負荷3日目から、4日目の血漿NE濃度の変化は、N-S-S群では変化しないか低下傾向にあるのに対して、S-S群では有意な増加を認めた(198.4 ± 32.1 pg/ml $\rightarrow$ 258.8 ± 38.3 , $P < 0.01$)。6) PRAとPACは、ともに減塩およびfurosemide刺激に対して、N-S-S群では健常人と同程度の反応を示したが、S-S群では反応の低下がみられた。さらにR-A系抑制薬のcaptopril 100mg経口投与により、N-S-S群ではS-S群に比し、有意に著明な血圧の低下がみられた(Fujita, et al, Amer Heart J 101: 259, 1981)。7) 尿PGF₂ α の排泄は両群間で差は認められなかつた。尿PGE₂排泄は減塩時とfurosemide投与時にはN-S-S群ではS-S群より有意に大きかつたが、食塩負荷時には両群で差がなかつた。PGE₂の変動はPRA ($r = 0.34$, $P < 0.05$)、PAC ($r = 0.51$, $P < 0.01$)の変動と有意な相関がみられた。

考案 一般に正レニン性高血圧ではhomogeneousなホルモンパターンを示すことが知られているが、食塩に対する反応の差により容易に2群に分けることができた。本態性高血圧患者には血圧が食塩摂取量の影響を強くうけるS-S患者と、影響をうけにくいN-S-S患者がある。S-S患者で

は、食塩負荷に対してNa排泄能の低下のためNa貯留を生じるのに対して、N-S-S患者では負荷されたNaはすみやかに排泄される。hemodynamic studyの結果、食塩負荷時のCOの増加が血圧上昇およびNa貯留の程度とおのおの相関がみられたことから、Na貯留がplasma volumeの増加を介してCOの増大をきたし、血圧上昇をもたらしていることが考えられた。S-S患者のNa排泄能の低下の原因は、GFRおよび血圧の程度にN-S-S患者と差がみられず、高血圧による二次的な腎機能障害以外の要因を考えなければならない。一般に交感神経系は腎のNa排泄に重要な役割をしていることが知られており、食塩負荷により交感神経は抑制され、その結果Na排泄を助長する。N-S-S患者では食塩負荷により血中NE濃度が低下したのに対して、S-S患者では血圧上昇に一致してNEの増加がみられたことから、S-S患者における食塩排泄能の低下に食塩負荷時の交感神経系の緊張(NEのoverflow)が関与している可能性が考えられた。一方renin系とPG系は食塩負荷時の血圧の変化に直接の影響はなかつたものと思われるが、S-S群では減塩、利尿薬に対してrenin-aldosterone系、PG系が共に低反応を呈したことから、PG系とrenin系の相互関係が示唆され、“low-renin” hypertensionとの関連性が考えられた。さらにR-A系抑制薬のcaptoprilによる降圧効果がN-S-S群において著明に認められたことから、N-S-S群では減塩時および利尿薬投与時の血圧維持にR-A系の関与が考えられた。

以上、Na排泄は腎性因子、内分泌因子、交感神経系、等によつて調節されており、食塩依存性高血圧患者ではこれら諸因子の異常により、Na排泄能の低下が存在する。摂取食塩量がこれら諸因子によつて決められたNa排泄閾値を越えるならば、Naの貯留がおこり、体液量が増加し、心拍出量の増大により血圧が上昇する(Fujita, et al: Amer J Med 69: 334, 1980)。