原著 本態性高血圧症および脳血管障害患者における 髄液カテコールアミンと血圧との関係

横浜市立大学医学部第二内科（主任 金子好宏教授）

梅村 敏

CATECHOLAMINE CONCENTRATIONS IN THE CEREBROSPINAL FLUID OF PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND THOSE WITH CEREBRAL STROKE

Satoshi UMEMURA, MD

The Second Department of Internal Medicine, Yokohama City University School of Medicine

概要 血中catecholamine (CA)は血液・脳関門により髄液中には通常移行しにくく髄液CAが中枢神経系のCAの動きを反映する可能性がある。今回入院高血圧患者、正常血圧者、脳血管障害患者について髄液中CA濃度を測定した。1) 未治療本態性高血圧症と正常血圧者では髄液norepinephrine (NE)濃度は血圧値（収縮期 $r=0.56$ 拡張期 $r=0.58$ ）脈拍数（ $r=0.48$ ）血漿NE濃度（ $r=0.62$ ）との間に有意の正の相関を示した。2) 髄液NE濃度は本態性高血圧症（12例、 $106 \pm 12 \text{ pg/ml}$ ）脳硬塞（8例、 209 ± 58 ）脳出血（7例、 201 ± 54 ）各群で正常血圧者（11例、 69 ± 6 ）に比べ有意の上昇を認めた。一方髄液epinephrine濃度は全ての群で測定限界以下（ 25 pg/ml ）の低値を示す症例が多かった。3) 脳血管障害患者でも髄液NE濃度は血漿NE濃度と相関を示したが、血圧値とは相関を認めなかった。4) 褐色細胞腫患者の髄液NE濃度は血漿NE濃度高値にもかかわらず低値を示した。髄液CAの由来は明らかではないが、本態性高血圧症における髄液NE濃度の上昇は、中枢神経系におけるNEの放出増大と関連し、さらに末梢交感神経系のactivityの亢進ないし血圧上昇と関係している可能性がある。

緒 言

高血圧自然発症ラット（SHR）¹⁾、ラットの一腎性腎血管性高血圧²⁾、DOCA-食塩負荷高血圧³⁾等において脳内のcatecholamine (CA)代謝の異常が見出され、高血圧発症における中枢神経系の役割が問題となっているが、ヒトの本態性高血圧症における脳内のCAと血圧との関係についてはいまだ何も明らかとなっていない。

髄液中のCA濃度は、脳内におけるCAの動きを反映する重要な指標の可能性もある。現に、血中CAは血液・脳関門により髄液中には通常移行しにくくと考えられている⁴⁾。しかしヒト髄液中CAに

関する報告は少なく、高血圧症^{5)~7)}、脳血管障害患者⁸⁾では、髄液中norepinephrine (NE)濃度の上昇を認めたという報告があるが、いまだ一定した見解に到達するには到っていない。又髄液NEと血圧との関係では相関があるという報告もあるが、同時に血漿NEと髄液NEとで相関を認めるとする報告と認めないとする報告があり、髄液NEと血圧上昇との関係についての考えも一定していない。

今回、著者は、入院高血圧患者、正常血圧者、脳血管障害患者について髄液中CA濃度を測定、各群間の差異、末梢血CA、血圧値、髄液所見等との関係を検討した。

対象ならびに方法

1. 対象

〔昭和56年5月8日受稿〕

本論文の要旨は1979年9月29日、日本高血圧学会総会において発表した。

表1. 対 象

	例数 (男:女)	年齢(才)(範囲)
正常血圧者	11 (5:6)	42±4(25-73)
本態性高血圧症	12 (8:4)	46±4(30-72)
脳硬塞	8 (8:0)	59±4(42-72)
脳出血	7 (4:3)	59±5(40-77)

表1に示す通り入院患者計38例である。年齢は正常血圧者群に比べ本態性高血圧症群では有意差を認めず、脳硬塞、脳出血各群では高令であつた($P<0.05$)。正常血圧者は神経症、頭痛、四肢しびれ感めまいなどの精査のため入院し、精査後神経学的に正常と診断したもののうち、血圧、腎機能に異常のないものである。本態性高血圧症は、外来または入院時に血圧160/95mmHg以上を呈したもので、WHO I, II期の症例である。本症の診断は、病歴、一般検査所見、経静脈的腎盂撮影および各種ホルモン測定により、二次性高血圧症を除外した後決定した。脳硬塞、脳出血は、発作発生後2週間以内の症例であり、CTscanによる診断を行なっている。なお、検査は患者の同意を得た後施行した。又高血圧患者と正常血圧者のうち髄液一般検査で著しい異常所見を呈したものは除外した。

2. 方法

正常血圧者および本態性高血圧症では入院後、食塩摂取量を1日7~10gに制限し、血圧に影響を与える薬物を中止後2週間以上の期間をおいて検査を施行した。午前10時頂、安静臥床30分以上経過後、血圧と脈拍数を測定、肘静脈より採血し、次いで側臥位で腰椎穿刺法にて髄液3~6mlを採

取した。脳硬塞、脳出血患者では採液時間の異なる症例もあつた。髄液についてはCA濃度、髄液圧、蛋白、糖、電解質濃度を測定し、同時に血漿につきCA濃度、レニン活性等も測定した。

CA用に採取した血液および髄液は氷中のスピッツに移した後、血液は速やかに冷凍遠心後血漿分離、この血漿および髄液それぞれに1/10容量の1%Na₂S₂O₅を加え測定まで-20°C以下に保存した。血漿および髄液CA濃度は、Renzini-三浦変法⁹⁾により測定した。本法での測定限界は25pg/mlであり、1000pg/mlまでの直線性を確認している。intraassay, interassayのvariationは10%以内であつた。各測定値は平均値±標準誤差値で示し、推計学的検定法は、Studentのt検定によつた。

結 果

表2に各群間での血圧、脈拍数、血漿および髄液CA濃度を示してある。血圧値は正常血圧者に比べて全ての群で有意に高い。脈拍数は脳出血群だけで有意の高値を示した。

1) 各疾患における髄液CA、血漿CA (表2)

① 髄液CA

髄液NE(図1)は正常血圧者に比べ、本態性高血圧症、脳硬塞、脳出血各群ともに高値を示した($P<0.05$)。髄液NEはほとんどの症例で血漿NEより低値を示した。しかし、脳出血患者の中には髄液NEが血漿NEの約5倍の高値を示す症例も認められた(図中カッコで示してある)。

髄液epinephrine (E)濃度は各群とも低値を示す症例が多く、正常血圧者で全例、本態性高血圧症患者で12例中8例、脳硬塞8例中6例、脳出血7例中4例で測定限界(25pg/ml)以下であつた。

表2. 正常血圧者、本態性高血圧症、脳血管障害患者における血圧、脈拍数、血漿および髄液カテコールアミン濃度

	血圧(mmHg)		脈拍数 (/分)	血漿カテコールアミン濃度		髄液NE 濃度(pg/ml)
	収縮期	拡張期		NE(pg/ml)	E(pg/ml)	
正常血圧者	118±5	72±3	69±9	158±20	55±15	69±6
本態性高血圧症	165±6*	100±5*	74±7	290±38*	73±14	106±12*
脳硬塞	182±16*	112±10*	80±17	470±132*	112±37	209±58*
脳出血	190±19*	113±11*	88±13*	735±187*	256±67*	201±54*

* $P<0.05$

図1. 各群における髄液NE濃度

図2. 各群における血漿NE濃度

② 血漿CA

図2に示す通り、血漿NEも、髄液NE同様正常血圧者に比べ、本態性高血圧症、脳硬塞、脳出血各群ともに高値を示した ($P < 0.05$)。

血漿Eは、正常血圧者に比べ、脳出血群で有意に

表3. 髄液NEと各種検査所見との相関関係

(正常血圧者および本態性高血圧症)

	r	p		r	p
Age	0.136	n.s.	髄液 Na	0.276	n.s.
SBP	0.560	<0.01	髄液 K	-0.381	n.s.
DBP	0.577	<0.01	髄液 Cl	0.423	n.s.
mBP	0.594	<0.01	髄液 糖	0.092	n.s.
脈拍数	0.477	<0.05	髄液 蛋白	0.025	n.s.
血漿 NE	0.618	<0.01	髄液 圧	0.122	n.s.
PRA	-0.474 (n=9)	n.s.	尿 Na 排泄量	-0.414	n.s.

(n=23)

図3. 髄液NE濃度と平均血圧との関係 (正常血圧者および本態性高血圧症)

高かったが、本態性高血圧症および脳硬塞群では有意差を認めなかつた。これは脈拍数も同様に脳出血群だけで有意に高値であつた結果と一致した。

2) 髄液NEと各種臨床検査所見との関係

① 正常血圧者および本態性高血圧症 (表3)

髄液NEは収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧 (図3) それぞれとの間に正の相関関係を認めた。

髄液NEと脈拍数との間にも相関関係を認め (図4)、又血漿NEとの間にも同様正の相関関係を認めた (図5)。

髄液NEと年齢との間には相関を認めず、正常血圧者、本態性高血圧症それぞれ別個に相関を求めても、相関を認めなかつた。

血漿レニン活性、1日尿中Na排泄量、髄液各所見との間にも相関を認めなかつた。

図4. 髄液NE濃度と脈拍数との関係（正常血圧者および本態性高血圧症）

図5. 髄液NE濃度と血漿NE濃度との関係（正常血圧者および本態性高血圧症）

一方血漿NEと平均血圧値との間にも正の相関関係を認めたが、相関係数は低かった。（ $r=0.47$ $P<0.05$ ）

② 脳硬塞，脳出血群

脳硬塞，脳出血群における髄液NEと，血漿NEとの間にも正の相関関係が認められた（ $r=0.52$ ， $P<0.05$ ）。しかし髄液NEと血圧値，脈拍数等との間には相関は認められなかった。

考 案

1) 髄液CAの測定条件

Zieglerらによると，ヒトとmonkeyでは髄液NEには日内変動があり，夜間に低値を，昼間特に午後には高値を示すという¹⁰⁾。又腰椎穿刺法では8 ml以上採液すると髄液NEの増大傾向があるとい

う¹¹⁾。本研究では，この点を考慮し，採液時間はほぼ一定とし，又，採液部分も初めの6 ml前後までとした。今まで報告されている髄液NE濃度^{5)~7)11)}（100~200 pg/ml）に比べ，本研究の結果が低値を示す傾向にあつたのはこの点と関係があつた可能性がある。一般に髄液NEは血漿NEより低値を示すとされているが⁸⁾⁹⁾，そうでないという報告⁵⁾⁷⁾もあり，検索対象，採液条件，測定方法等の差異によつて，髄液NE値に測定者間で差が生じている可能性がある。

一方，正常血圧者の血漿NEは今までの報告⁵⁾⁷⁾とほぼ同様の結果を示した。又，同一人で日を変えて，同一時刻に採取した髄液NEは良い一致を認め，条件さえ一定にすれば，再現性が良い可能性が示唆された（16才，男，正常血圧者102 pg/ml，21日後105 pg/ml，42才，男，脳硬塞，253 pg/ml，2日後238 pg/ml）。

正常血圧者に認められる年齢と血漿NEとの正相関を考慮して，今回は正常血圧者と本態性高血圧症各群の年齢を一致させた。しかし，今回，髄液NEと年齢との間には相関を認めなかつた。又，男女間における髄液NEの差もPost¹⁷⁾らの報告同様認めなかつた。

2) 髄液NEの由来

通常，NEには血液・脳関門が存在するとされている。すなわち，褐色細胞腫では血漿NEが高値を示す症例でも髄液NEは正常であるという報告⁴⁾⁵⁾があり，著者も血漿NEが10100 pg/mlと高値にもかかわらず髄液NEが42 pg/mlと低値であつた褐色細胞腫を経験している。又¹⁴C NEを利用した報告も，NEについての血液・脳関門の存在を支持している⁴⁾。では髄液NEが血中からの移行でないとする，その由来はどこであろうか。NEは脳と脊髄灰白色層に存在し，特に血圧調節に関与する部位が含まれる脳幹部，視床下部等に多く¹²⁾，これら血圧調節に関する部位は解剖学上，髄液腔に近く接している。又，ネコでこの視床下部を刺激するとNE産生が増大し，同時に髄液NEも増大するという¹³⁾。tyrosine hydroxylaseやdopamine β hydroxylaseといったNE合成酵素のinhibitorを

ヒトで経口投与すると、NEの代謝産物である3-methoxy-4-hydroxyphenylethylene glycol (MHPG)の髄液内濃度が低下するという¹⁴⁾。又脳室内へ投与されたNEは急速にbrain areaにとりこまれる。これらの報告を考えあわせると、ヒト髄液NEは中枢神経系由来の可能性が強く示唆される。一方、脳室部分と脊髄くも膜下腔部分(腰椎穿刺部を含む)との間で、NEに差があるかどうかの問題がある。MHPGは脳室でも脊髄くも膜下腔部分でも差がないが、homovanillic acid (HVA)や5-hydroxyindole acetic acid(5-HIAA)は脳室部分で有意に高いとされている¹⁴⁾。しかしNEに関しては不明である。いずれにせよ、髄液NE濃度には、血圧調節部位も含む脳室周囲組織および脊髄の影響が大きいことが予想される。

3) 本態性高血圧症における髄液CA

以上述べてきた諸点をふまえて考えると、髄液NEが本態性高血圧症で正常血圧者より高値を示し、血圧値、脈拍数、血漿NEとの間に正の相関を認めた今回の結果は、本態性高血圧における血圧上昇および本症の一部に関与すると言われている末梢交感神経活動の亢進に中枢神経系関与の可能性を示唆するものと思われる。一方、著者は症例数は少ないが、二次性高血圧症で髄液NEが高値でないことを認めており(①上述の褐色細胞腫、血圧156/125, ②Cushing症候群25才女、血圧153/110, 髄液NE35pg/ml, 血漿NE50pg/ml, ③腎血管性高血圧症59才女、血圧260/156, 髄液NE69pg/ml血漿NE338pg/ml), Eide⁶⁾らの結果と一致した。このことより、血圧の高値が髄液NE上昇を導いたと考えるよりも、髄液NE上昇が血圧上昇と関係していたと考えることが自然であろうと思われる。すなわち、髄液NEは延髄孤束核を中心とした圧受容体反射系の反映というよりは、昇圧中枢系の反映が大きい可能性がある。ヒトにクロニジンを投与すると、髄液NEは血圧とともに低下するという報告⁷⁾は、この可能性を支持するものであろう。

ラットでは、脳幹、視床下部でのNE turnoverの低下やNEの減少がSHR¹⁾、一腎性腎血管性高血

圧²⁾、DOCA-食塩高血圧³⁾等で報告され、中枢NE neuronの機能低下とそれに基づく末梢交感神経活動の亢進が血圧上昇の引き金となっている可能性が示唆されている。しかし、SHRでは脳幹部のA₂やlocus coeruleusにおいてNE合成酵素のDBHの活性亢進を認め、NE neuronの選択的活性の亢進を認めるとする報告¹⁵⁾もあり、各種実験高血圧動物における中枢神経系の関与の詳細はいまだ一定した結論に達していない。さらにヒト本態性高血圧症における中枢神経系の関与については全く不明であつた。しかるに、ヒト本態性高血圧症で今回認められた結果は中枢神経系におけるNE放出増大が末梢交感神経系のactivityの亢進ないし血圧上昇と関係している可能性を示唆するものとして、興味ある所見であると思われる。なお髄液MHPGが本態性高血圧症で上昇し、高血圧の重症度が増すとともに上昇することより、本態性高血圧症での中枢NEのturnover増大の可能性も指摘されており¹⁶⁾、今回本態性高血圧症で認められた髄液NEの上昇および血圧との相関関係を考えあわせると、血圧上昇への中枢神経系関与の可能性がより強く示唆されると思われる。しかし、髄液へのNE放出が脳幹、視床下部、脊髄等のどのレベル、どの部位での出来事を大きく反映しているのか、その詳細については今後の究明をまたなければならぬ。

髄液NEと年齢との間に今回は相関を認めなかったが、Eide⁶⁾らは本態性高血圧症で逆相関を認め、その成因上、中枢神経系の役割を強調している。しかし、髄液NEは年齢とともに上昇するとの報告⁶⁾⁷⁾¹⁷⁾もあり、いまだ一定した結論は出せないと思われる。

SHRでは脳幹部のE合成酵素PNMTの活性亢進を認めるという報告¹⁾もあり、中枢神経系のepinephrine neuronについても興味をもたれつつある。しかし、ヒト髄液Eは、今回の結果の通り、NEに比べ絶対値が低いいため、その検討にはさらに高感度のE測定法が必要であると思われる。

4) 脳血管障害患者の髄液および血漿CA

脳梗塞、脳出血での髄液NEも正常血圧者に比

べ上昇しており、血圧、脈拍数との間には相関は認められないが、血漿NEとの間には相関を認めた。Păulescuらによるとanoxia後に脳組織CA濃度は増大し、これがmonoamine oxidaseにより抑制されると言い¹⁸⁾、脳硬塞では血液・脳関門のpermeabilityの変化があるとの報告¹⁹⁾も考えると脳血管障害時の髄液NE上昇の原因にもこれらいくつかの因子が関与している可能性がある。又、脳血管障害患者ではすでに発症以前より、高血圧症に罹患している症例も多く、これが髄液NE高値と関連があつた可能性もある。

今回、脳出血例で髄液NEが血漿NEよりきわめて高い症例を認めたが、他にもすでに同様の報告⁹⁾があり、これは脳からのNE放出増大か、血中から移行したNEのuptakeの減少と関係がある可能性がある。又、脳硬塞では髄液へのfree fatty acidやcyclic AMPの放出、および髄液NEレベルと硬塞半球O₂消費量との相関の報告²⁰⁾もあり、これら髄液内物質の高値が、脳細胞ミトコンドリアでの酸化的リン酸化の異常と関連がある可能性もあると思われるが詳細は不明である。

脳血管障害患者での血漿CAの増大、特に血漿Eの増大は脳出血群のみに有意であつた。これは、副腎髄質からのEの放出刺激に脳血流量減少が大きく関与していること、かつ、くも膜下腔の血液の存在が視床下部を刺激し、さらにこれが副腎髄質を刺激した可能性⁹⁾もあると考えられる。

以上、脳血管障害患者での髄液NEの上昇には脳虚血、血液脳関門のpermeabilityの変化、NEの中枢でのuptakeの異常等が関与している可能性もあるが、その詳細は不明である。さらに髄液NEと血漿NEが相関したことより、本態性高血圧症の時と同様に中枢神経系のNE放出増大が末梢交感神経のactivityの亢進と関係している可能性も否定しえないと思われた。

結 論

入院高血圧患者、正常血圧者、脳血管障害患者について髄液中CA濃度を測定した。

1) 未治療本態性高血圧症と正常血圧者では、髄液NEは体血圧値、脈拍数、血漿NEとの間に有意

の相関を示した。

2) 髄液NEは本態性高血圧症、脳硬塞、脳出血各群で正常血圧者に比べ有意の上昇を認めた。一方髄液Eは全ての群で測定限界以下の低値を示す症例が多かつた。

3) 脳血管障害患者でも髄液NEは血漿NEと相関を示したが、血圧値とは相関を認めなかつた。

以上、髄液CAは中枢神経系のCAの動きを反映する可能性があり、今回認められた、髄液NEの結果より考え、中枢神経系におけるNE放出の増大が末梢交感神経系のactivityの亢進ないし血圧上昇と関係している可能性が示唆された。

文 献

- 1) Saavedra JM, et al: Changes in central catecholaminergic neurons in the spontaneously (genetic) hypertensive rat. *Circ Res* 42: 529, 1978
- 2) Petty MA, et al: Change in noradrenaline concentration in brainstem and hypothalamic nuclei during the development of renovascular hypertension. *Brain Res* 136: 376, 1977
- 3) Takeda K, et al: Augmented sympathetic nerve activity and pressor responsiveness in DOCA hypertensive rats. *Hypertension* 2: 97, 1980
- 4) Ziegler MG, et al: Relationship between norepinephrine in blood and cerebrospinal fluid in the presence of a blood-cerebrospinal fluid barrier for norepinephrine. *J Neurochem* 28: 677, 1977
- 5) Eide I, et al: Raised cerebrospinal fluid norepinephrine in some patients with primary hypertension. *Hypertension* 1: 255, 1979
- 6) Ziegler MG, et al: Relationship between cerebrospinal fluid norepinephrine and blood pressure in neurologic patients. *Clin Exp Hypertens* 2: 995, 1980
- 7) Lake CR, et al: Essential hypertension: Central and peripheral norepinephrine. *Science* 211: 955, 1981
- 8) Meyer JS, et al: Catecholamine concentrations in CSF and plasma of patients with cerebral infarction and hemorrhage. *Brain* 96: 277, 1973
- 9) Miura Y, et al: Plasma catecholamines via an improved fluorimetric assay: Comparison with an enzymatic method. *J Lab Clin Med* 89:

- 421, 1977
- 10) Ziegler MG, et al: Circadian rhythm in cerebrospinal fluid noradrenaline of man and monkey. *Nature* 264: 656, 1976
 - 11) Ziegler MG, et al: Norepinephrine in cerebrospinal fluid. *Brain Res* 108: 436, 1976
 - 12) Reis DJ, et al: Diurnal changes in brain noradrenaline. *Life Sci* 7: 91, 1968
 - 13) Sweet R, et al: Collection of [^3H] norepinephrine in ventriculo-cisternal perfusate during hypothalamic stimulation in cat. *Brain Res* 33: 384, 1971
 - 14) Chase TN, et al: Norepinephrine metabolism in the central nervous system of man: studies using 3-methoxy-4-Hydroxyphenylethylene glycol levels in cerebrospinal fluid. *J Neurochem* 21: 581, 1973
 - 15) Nakamura K and Nakamura K: Role of brainstem and spinal noradrenergic neurons in the development and maintenance of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 305: 127, 1978
 - 16) Saran RK, et al: 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglycol in cerebrospinal fluid and vanillylmandelic acid in urine of humans with hypertension. *Science* 200: 317, 1978.
 - 17) Post RM, et al: Cerebrospinal fluid norepinephrine in affective illness. *Amer J Psychiatry* 135: 907, 1978
 - 18) Páusescu E, et al: Cerebral catecholamine and serotonin metabolism in post-hypothermic brain edema. *Brain* 93: 31, 1970
 - 19) Bakay L: Studies on blood-brain barrier with radioactive phosphorus. V, Effect of cerebral injuries and infarction on the barrier, *Archs Neurol Psychiatry* 73: 2, 1955
 - 20) Meyer JS, et al: Disordered neurotransmitter function-Demonstration by measurement of norepinephrine and 5-hydroxytryptamine in CSF of patients with recent cerebral infarction. *Brain* 97: 655, 1974