濃度ならびにそれに及ぼす長期降圧薬治療の影響

東京大学医学部第二内科（指導教官 村尾 寛教授）

平田 恭信

PLASMA CATECHOLAMINE CONCENTRATION IN PATIENTS WITH
ESSENTIAL HYPERTENSION AND ITS CHANGES BY LONG-TERM
ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT

Yasunobu HIRATA, MD

The Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo
(Director : Prof. Satoru Murao, MD)

概要 本態性高血圧症における交感神経機能およびその治療による影響を検討するために、非治療の固定性本態性高血圧症(EH)62例、境界型高血圧症(BHT)46例、正常血圧対照者(NT)67例および治療下の本症患者139例の坐位安静30分後の血漿ノルエピネフリン (NE) およびエピネフリン (E)濃度を測定した。EH群、BHT群およびNT群のいずれの群においても、血漿NE濃度は加齢と共に増加することが認められた。年齢を10才毎に区切り血漿NE濃度を比較した場合においても、各年代において3群間に差は認められず、30~59才の患者の平均値はEH 332 ± 18 (SE), BHT 326 ± 14 およびNT 303 ± 19 pg/mlであつた。これに対し、EHおよびBHT群の血漿E濃度はNT群より有意に高く(EH 44 ± 5 , BHT 40 ± 6 およびNT 25 ± 3 pg/ml), 前2群では血漿E濃度と心拍数との間に有意な正の相関関係が認められた。治療群ではrauwolfia薬の単独服用患者および利尿薬、血管拡張薬との併用服用患者の血漿NE濃度は、非治療EH群に比し等しく低値を示し、血圧に有意に正相関した。利尿薬、利尿薬・ β 遮断薬および利尿薬・ β 遮断薬・血管拡張薬服用患者の血漿NE濃度は有意に高値を示した。降圧薬治療の血漿NE濃度に及ぼす影響は降圧薬の種類により異なること、およびrauwolfia薬の血漿NE濃度に及ぼす影響は降圧効果に反映されることが注目される。

結 言

交感神経系が血圧調節に重要な役割を演じていることは、周知の事実である。また交感神経抑制薬は現在用いられている有力な降圧薬の一つであるが、本態性高血圧症患者の本薬に対する降圧反応は、正常血圧者におけるより大きいことが知られている。この所見は交感神経系の機能異常が、本態性高血圧症の成因あるいは血圧上昇の維持と何らかの関連性を有している可能性を示唆していると考えられる。しかし交感神経系の機能障害と

本態性高血圧症の関係につき、従来より自律神経機能検査、精神・神経機能の分析および尿中カテコールアミン排泄量の測定等が検討されてきたが、一定の結論は得られていない。

1968年Engelmanらによる血中カテコールアミンの微量測定法の成功を端緒として、血中カテコールアミンを指標として本態性高血圧症の交感神経機能を評価する試みが注目されるようになった。当初報告された成績の多くは本態性高血圧症患者では正常血圧者に比し、血漿カテコールアミン濃度が高いことを示した。しかし、その後、血漿カテコールアミン濃度には本症患者と正常血圧

者との間に差がみられないとの反論が示され、この問題に関して現在でも意見の一致をみていない。本症の血漿カテコールアミン濃度につき、異なる成績が示される理由として、対照者の選択、測定法および対象の年令の対応が不適切なことが挙げられている¹⁾。本研究では特にこれらの点に留意して、本態性高血圧症患者と、各種臨床検査により異常を認めない正常血圧対照者の年令を対応させて、血漿カテコールアミン濃度を対比、検討した。

また長期降圧薬投与は交感神経機能を修飾することが予想される。長期降圧薬投与の血漿カテコールアミン濃度に及ぼす影響についての報告は少ない。本研究では、長期降圧薬治療下にある本態性高血圧症患者の血漿カテコールアミン濃度も、あわせて検討した。

対象および方法

1) 対象

a) 非治療本態性高血圧症患者

対象は東大第二内科外来を受診した、未治療あるいは治療を2週間以上中止した本態性高血圧症患者108例である。この内62例(男55名、女7名；年令23～65才)は、最大および最小血圧のいずれかまたは両者が常に160/95mmHg以上であり、これを固定性本態性高血圧症(EH)とした。他の46例(男39名、女7名；年令20～63才)は、最大および最小血圧のいずれかまたは両者が、140～159/90～94mmHgの範囲にあり、これを境界型本態性

高血圧症(BHT)とした。診断は病歴、理学的所見、一般臨床検査所見、血漿レニン活性(PRA)、血漿アルドステロン濃度、血漿カテコールアミン(CA)濃度および排泄性腎盂造影などによつた。一部の症例では入院させ、大動脈造影、腎生検等を施行し、二次性高血圧症例を除外した。いずれも重篤な臓器障害を有せず、WHO分類でI～II期に属する例であつた。血圧が140/90mmHg未満の正常血圧健常者のvolunteer17例および健康診断のため当科外来を受診し、何らの疾患も見出されず、検査に協力が得られた例50例の計67例(男65名、女2名；20～72才)を正常血圧者とし、高血圧患者と同様の検査を行なつた。

b) 本態性高血圧症治療群

1ヵ月以上降圧薬を服用している本態性高血圧症139例(男126名、女13名)につき検査を行なつた。薬物の種類に従い、利尿薬群、*rauwolfia*薬群、 β 遮断薬群、利尿薬・*rauwolfia*薬群、利尿薬・ β 遮断薬群、利尿薬・*rauwolfia*薬・血管拡張薬群および利尿薬・ β 遮断薬・血管拡張薬群の7群に分類した。各群の症例数、性別、平均年令および薬物の投与法を表1に示した。

2) 検査方法

非治療群および治療群共に、午前中14時間以上の絶食下で検査を行なつた。治療群では当日朝の降圧薬は服用させた。30分以上の坐位安静後、血圧・心拍数を測定した。その後、肘静脈より血液10mlをEDTA・Na₂添加氷冷試験管に採取した。

表1. 治療群における降圧薬の種類、症例数、年令および投薬法

降圧薬の種類	症例数 (男:女)	年令(才) (平均値±SE)	投 薬 法
利尿薬*	32 (30:2)	50±2	2例はSLを併用
<i>Rauwolfia</i> 薬	7 (6:1)	49±3	RC 5例, RS 2例
β 遮断薬	32 (29:3)	43±2	PR 13例, PI 12例 その他 7例
利尿薬・ <i>Rauwolfia</i> 薬	16 (14:2)	52±2	RC 12例, RS 4例
利尿薬・ β 遮断薬	31 (30:1)	47±2	PR 3例, PI 6例 その他 22例
利尿薬・ <i>Rauwolfia</i> 薬・血管拡張薬	8 (5:3)	52±2	RC 4例, RS 4例 HL 7例, その他の血管拡張薬 1例
利尿薬・ β 遮断薬・血管拡張薬	13 (12:1)	44±2	PR 2例, PI 4例, その他の β 遮断薬 7例 HL 12例, その他の血管拡張薬 1例

* thiazide系利尿薬, SL: spironolactone, RC: rescinamine, RS: reserpine
PR: propranolol, PI: pindolol, HL: hydralazine

血漿を4℃下で遠心分離後、-70℃で保存し、血漿ノルエピネフリン(NE)、エピネフリン(E)濃度およびPRAの測定に用いた。血漿NEおよびE濃度は、血漿を0.4N過塩素酸で除蛋白し、pH 8.5でアルミナ吸着、0.25N酢酸により溶出後、高速液体クロマトグラフィーを用いNEとEを分離してTHI蛍光法により測定した。本法による検出限界はNEで10pg, Eは12pgであり、同時再現性はNEで5.0%, Eは6.0%, 異時再現性はNEで8.7%, Eは15.6%である。PRAは放射免疫法により測定した。

なお軽度血圧上昇を示す本症非治療患者15例につき、2～6週の間隔において血漿NEおよびE濃度を2回測定し、その日差変動について検討した。また非治療EHおよびBHT患者の33名については検査直前の24時間尿を採取し、24時間尿中Na排泄量と血漿NEおよびE濃度あるいはPRAとの関係についても検討を加えた。食塩摂取量については特に指示をしなかつた。

結 果

1) 正常血圧対照者および非治療本態性高血圧症患者における血漿CA濃度

正常血圧対照者における年令と血漿NE濃度との関係を調べると、両者の間には有意の正の相関関係が認められた(図1)。同様にEH群およびBHT群においても、血漿NE濃度は加齢と共に増加した(図2)。しかし表2に示すように、正常血圧群で30～39才、40～49才および50～59才の年代においては血漿NE濃度の平均値を比較すると、各年代間に有意な差がなかつた。30才から59才までの各年代に比べて、20才から29才では有意の低値を、60才以上では有意の高値を示した。同様の傾向はBHT群およびEH群においても認められ、またこれらの3群では、いずれも30才から59才までの患者において、年令と血漿NE濃度との間に一定の関係は認められなかつた。

血漿E濃度については、正常血圧群において年令との間に弱い負の相関関係が認められた($r = -0.29$, $P < 0.02$)。しかしBHT群およびEH群では、両者の間に一定の関係は認められなかつた(それぞれ $r = -0.08$, $P > 0.1$; $r = -0.20$, $P > 0.1$)。

図1. 正常血圧者の年令と血漿NE濃度の関係

図2. 固定性および境界型本態性高血圧症例の年令と血漿NE濃度の関係

従つて以下の血漿CA濃度の検討は年令の影響を除外するために、30才から59才までの症例に限つて行なつた。

非治療の正常血圧群、BHT群およびEH群における年令、平均血圧、心拍数、血漿NE、E濃度およびPRAの結果を表3に示した。年令は3群間で差が無かつたが、平均血圧は正常血圧群で他の2群より明らかに低く、心拍数はEH群で他の2群

表2. 正常血圧者, 境界型本態性高血圧症および固定性本態性高血圧症における年代別血漿NE濃度の比較

	20~29才	30~39才	40~49才	50~59才	60才以上
正常血圧者	206±26** n=8	295±20 n=27	317±37 n=18	289±96 n=9	558±87*** n=5
境界型本態性高血圧症	219±12** n=3	311±22 n=10	344±23 n=19	309±22 n=11	423±50** n=3
固定性本態性高血圧症	218±35* n=5	357±49 n=9	326±23 n=22	328±36 n=17	446±98* n=9

数値は平均値±SEを表す。

30~59才との比較: *p<0.1, **p<0.05, ***p<0.01

表3. 正常血圧者, 境界型本態性高血圧症および固定性本態性高血圧症における年齢, 平均血圧, 心拍数, 血漿NE, E濃度ならびにPRAの比較

	症例数	年齢 (才)	平均血圧 (mmHg)	心拍数 (拍/分)	血漿NE濃度 (pg/ml)	血漿E濃度 (pg/ml)	PRA (ng/ml/h)
正常血圧者	54	43±1	89±1	68±1	303±19	25±3	1.1±0.1
境界型本態性高血圧症	40	45±1	104±1***	69±2	326±14	40±6*	0.8±0.1
固定性本態性高血圧症	48	46±1	122±2*** ††	76±2** †	333±18	44±10*	0.9±0.1

数値は平均値±SEを表す。

正常血圧者との比較: *p<0.02, **p<0.01, ***p<0.001

境界型本態性高血圧症との比較: †p<0.01, ††p<0.001

より有意に多かつた。血漿NE濃度の平均値は3群間に差が無く, 正常血圧群の平均値+2SDから算出した579pg/mlを正常上限とすると, この値を越える例はEH群で6.3%, BHT群で2.3%にすぎなかつた。血漿E濃度の平均値は正常血圧群に比し, BHT群およびEH群で高値を示し, 正常血圧群の平均値+2SDから得られた71pg/mlを正常上限とすると, この値を越える例はEH群で18.8%, BHT群で17.5%であつた。PRAには3群間で差がなかつた。血漿NE濃度はいずれの群においても平均血圧と一定の関係はなかつた。血漿E濃度と心拍数との間には有意な正の相関関係がEH群(図3)およびBHT群($r=0.41$, $P<0.02$)において認められたが, 正常血圧群では一定の関係はなかつた。

2) 血漿CA濃度の日差変動

一部の症例については外来条件下における血漿CA濃度の日差変動について検討した。図4は血漿NEおよびE濃度を2~6週間の間隔をおいて2回測定した場合の関係を示すが, 血漿NE濃度は1回目測定値 372 ± 57 , 2回目測定値 373 ± 51 pg/mm, 血漿E濃度はそれぞれ 48 ± 8 および 43 ± 7 pg/mlであり, 血漿NEおよびE濃度については日差

図3. 本態性高血圧症患者の心拍数と血漿E濃度との関係

変動は少なかつた。特に血漿NE濃度については, 第1回と第2回測定値との間には高い正の相関関係が認められた。

3) 血漿CA濃度と尿中Na排泄量との関係

EH群およびBHT群の33名の検査直前の尿中

図4. 2ないし6週間の間隔において2回測定した場合の血漿NE濃度およびE濃度における第1回および第2回測定値の関係

表4. 非治療EHおよび治療群の治療期間, 平均血圧ならびに心拍数の比較

	治療期間(年)	平均血圧(mmHg)	心拍数(拍/分)
非治療EH	—	122±2	76±2
利尿薬	3.7±0.7	108±2 ⁺⁺	72±2
Rauwolfia薬	3.6±2.0	102±3 ⁺⁺	64±5 ^{**}
β遮断薬	0.4±0.1	110±2 ⁺⁺	65±2 ⁺⁺
利尿薬・Rauwolfia薬	6.7±2.6	101±4 ⁺⁺	69±2 ^{**}
利尿薬・β遮断薬	2.3±0.5	110±2 ⁺⁺	65±1 ⁺⁺
利尿薬・Rauwolfia薬・血管拡張薬	8.4±2.3	103±4 ⁺⁺	65±4 ⁺
利尿薬・β遮断薬・血管拡張薬	2.3±1.0	113±3 [*]	66±2 ⁺

数値は平均値±SEを表す。

非治療EHとの比較: * $p<0.05$, ** $p<0.02$, + $p<0.01$, ++ $p<0.001$

Na排泄量は100~497mEq/日の範囲にあり, 平均207±15mEq/日であった。これらの症例においては, 尿中Na排泄量と血漿NE, E濃度およびPRAとの間に一定の関係は認められなかった。

4) 降圧薬治療群における血漿CA濃度

表4には降圧薬治療下にあったEH患者7群の治療期間, 平均血圧および心拍数を示した。比較のため, 非治療EH患者(30~59才)の測定値も示した。治療期間の平均は3.3年で, 最長20年に及び10年以上の症例が10名含まれていた。平均血圧はいずれの治療群も非治療群に比し有意に低く, 心拍数も治療群では非治療群より少なかったが, この差は利尿薬群以外では有意であった。

表5に血漿NE, E濃度およびPRAを示した。血漿NE濃度は非治療EHに比し, 利尿薬, 利尿薬・β遮断薬および利尿薬・β遮断薬・血管拡張薬投与群で高く, rauwolfia薬, 利尿薬・rauwolfia薬およ

び利尿薬・rauwolfia薬・血管拡張薬投与群では低く, β遮断薬投与群では差がなかった。血漿E濃度にはいずれの群でも有意な差がなかった。PRAは利尿薬, 利尿薬・rauwolfia薬および利尿薬・rauwolfia薬・血管拡張薬投与群で高く, β遮断薬投与群で低く, rauwolfia薬, 利尿薬・β遮断薬および利尿薬・β遮断薬・血管拡張薬投与群では非治療EH群と差がなかった。またβ遮断薬群の内, 使用頻度の多いpropranolol投与例とpindolol投与例を比較すると, 前者では心拍数およびPRAが低値を示し, 血漿NE濃度が高値であった。これに対し, 後者では心拍数とPRAは非治療EH群と差がなく, 血漿NE濃度は低値を示した(表6)。

治療下の血漿NE濃度には, いずれの群においても年齢との間には一定の関係はなかった。治療下の血漿NE濃度と平均血圧との関連を検討すると, 利尿薬・rauwolfia薬投与群および利尿薬・

表5. 非治療EHと治療群の血漿NE, E濃度およびPRAの比較

	血漿NE濃度	血漿E濃度	PRA
非治療EH	332±18	44±5	0.9±0.1
利尿薬	467±38 ^{††}	33±7	1.4±0.3 ^{**}
Rauwolfia薬	168±30 ^{††}	41±17	0.7±0.2
β遮断薬	338±29	41±8	0.5±0.1 [†]
利尿薬・Rauwolfia薬	181±18 ^{††}	28±8	1.4±0.3 [*]
利尿薬・β遮断薬	424±36 [†]	46±8	1.0±0.2
利尿薬・Rauwolfia薬・血管拡張薬	178±19 ^{††}	25±4	1.9±0.7 [†]
利尿薬・β遮断薬・血管拡張薬	450±39 ^{††}	56±13	1.1±0.4

非治療EHとの比較：* $p<0.05$, ** $p<0.02$, † $p<0.01$, †† $p<0.001$

表6. Propranolol投与例およびpindolol投与例の比較

	症例数	年齢 (才)	平均血圧 (mmHg)	心拍数 (拍/分)	血漿NE濃度 (pg/ml)	血漿E濃度 (pg/ml)	PRA (ng/ml/h)
propranolol	13	48±4	113±5 [*]	61±3 ^{***}	569±70 ^{***}	57±18	0.2±0.1 ^{***}
pindolol	12	44±3	110±2 ^{**}	70±2 [†]	239±38 ^{††}	26±7	0.6±0.2

数値は平均値±SEを表す。

非治療EH群との比較：* $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$

propranolol投与例とpindolol投与例の比較：† $p<0.05$, †† $p<0.001$

rauwolfia薬・血管拡張薬投与群では、両測定値間にそれぞれ $r=0.67$ ($P<0.01$)および $r=0.77$ ($P<0.05$)の正の相関関係が認められた。またrauwolfia薬投与例全体においても、平均血圧と血漿NE濃度との間に有意な正の相関関係を認めた(図5)。その他の薬物の投与例においては両者の間に一定の関連はなかった。また薬物の投与量あるいは治療期間と血漿NE濃度との間には明らかな関係は認められなかった(図6)。

考 案

I. 非治療本態性高血圧症および正常血圧者における血漿CA濃度について

交感神経末端より分泌されたNEの大半は、再摂取、酵素による代謝および尿中排泄などにより、血中から消失し、血中に残存するNEは交感神経末端から放出された量の約数%にすぎないと推測されている。しかし最近交感神経の電気刺激時にみられる血漿NE濃度の増加度は、神経興奮の程度と有意に相関する事実より、血漿NE濃度は交感神経活性を反映する指標となり得ると考えられる。

血漿NE濃度測定値は、測定諸条件に容易に影

図5. Rauwolfia薬投与例における平均血圧と血漿NE濃度の関係

響されることが知られている。例えば、体位を臥位から坐位に変えた場合、血漿NE濃度は約65%増加するとされているが²⁾、この体位変換による血漿NE濃度の増加率は、正常血圧者と高血圧者とで差がないと報告されている³⁾⁴⁾。本研究においては非治療EH患者につき、外来診察条件下で30分以上の坐位安静後採血し、一定期間後検査を繰

図6. Rauwolfia薬投与例における治療期間と血漿NE濃度の関係。斜線部分は正常血圧群の平均値±SDを表わす

り返した場合、血漿NEおよびE濃度の日差変動は少ないことが確かめられた。従つて本研究では、30分以上坐位安静下で採取された静脈血の血漿CAについて検討した。

その際、従来より静脈穿刺後、約15分以上経過して採血することが勧められている²⁾。しかし一般には、穿刺による侵襲は軽度で、血漿CA濃度に及ぼす影響も軽微であるので⁵⁾、本研究では採血時に留置針は使用しなかつた。

また、食塩摂取量は血漿NE濃度に影響を与えることが知られている。本研究で対象としたEHおよびBHT群の一部の例につき24時間尿中Na排泄量を調べたところ、100～497mEq/日であつた。10mEq/日の厳重なNa制限下においては血漿NE濃度は増加するが、一般生活における食塩摂取下では、正常血圧者および高血圧者においてNa摂取量の血漿NE濃度への明らかな影響は認め難いとされている³⁾。従つて本研究では、EH群、BHT群および正常血圧群につき、血漿CA濃度の比較を行なう場合、Na摂取量の影響は考慮しなかつた。

30才未満から60才以上の症例について血漿NE濃度と年齢との関係を調べると、正常血圧群、BHT群およびEH群のいずれにおいても両者の間には有意の正の相関関係が認められ、回帰直線の勾配および測定値の分布に関し各群間に差は認められなかつた。年齢と血漿NE濃度との関係をさらに検討するため、年齢を10才ずつに区切り、

各年代間について血漿NE濃度を比較したところ、3群のいずれにおいても30～39才、40～49才および50～59才の血漿NE濃度には差がなく、かつ30～59才の症例においては年齢と血漿NE濃度間には有意な相関関係は認められなかつた。しかし正常血圧群およびBHT群においては、30～59才の年代に比べ、20～29才の症例では有意に低く、また60才以上の症例では有意に高値であつた。EH群においても推計学的に有意ではなかつたが、この傾向が認められた。3群の血漿NE濃度を各年代について比較したが、いずれの年代においても3群間に有意な差は認められなかつた。また、いずれの群においても血漿NE濃度と血圧との間に一定の関係は認められなかつた。以上の所見より、非治療EHあるいはBHT患者の血漿NE濃度は正常血圧者と差がないと結論される。

本症患者の血漿CA濃度については、現在まで多数の報告がみられるが、その1/3から1/2の報告においてはEH患者の血漿NE濃度は正常血圧者より有意に上昇しているとしている。例えばEngelman⁶⁾、DeQuattro⁷⁾、de Champlain⁸⁾および本邦では三浦ら⁴⁾によれば、EH患者における血漿NE濃度の平均値は正常血圧者に比し有意に高く、正常血圧者の平均値+2SDを越える症例はEHの15～65%存在することが示されている。これらの報告と本研究で得られた成績が異なる理由は明らかではないが、Engelman、DeQuattroおよびde Champlainらの報告ではEH患者と対照者について、正確な年齢の対応が示されていないこと、また三浦らの研究では、本研究に比し、より若年患者について検討を行なつていることを考慮すると、対象としたEH患者および対照例の年齢的要因が、研究成績の差異の理由の一つにあげられると思われる。また測定法による差異も考慮する必要がある。すなわち、radioenzymatic methodは蛍光法に比し、正常血圧対照群の測定値の分散が大きく、EH群との差を検出し難いことが指摘されている¹⁾。しかし、本研究では蛍光法により測定を行なつており、測定法が本研究においてEH群と正常血圧群との間で血漿NE濃度に差が認められなかつた原因とは考え難い。

正常血圧者においては血漿NE濃度が加齢と共に上昇することが、すでに多くの報告により指摘されている³⁾⁴⁾⁹⁾。しかし、EH患者においては、血漿NE濃度の加齢の上昇が認められるとする報告³⁾⁹⁾と、その所見はみられないとする報告⁴⁾¹⁰⁾があり、必ずしも意見が一致していない。本研究では30才未満の症例と60才以上の症例を加えて検討した場合にのみ、正常血圧群、BHT群およびEH群において血漿NE濃度と年齢との間に有意な正の相関関係がみられた。血漿NE濃度を評価するに際し、年齢を常に考慮することが大切であると考えられる。

本研究では、EHおよびBHT患者において交感神経系の機能亢進を示唆する所見は得られなかった。しかし交感神経系は重要な血圧調節機構の一つであり、両者の間にはnegative feedback機構が存在し、例えば食塩過剰摂取またはアンジオテンシンII持続静注により血圧を上昇させた場合、血漿NE濃度は減少することが知られている。従ってEHおよびBHT患者の血圧は正常血圧者に比べ、明らかに高値であるにもかかわらず、血漿NE濃度に差がみられなかったことは、このnegative feedback機構が適切に機能していないことを示唆し、これが本症の血圧維持に一部、関連している可能性がある。

本研究ではEH群およびBHT群の血漿E濃度は正常血圧群に比し、有意に増加しており、またこれらの患者では血漿E濃度と心拍数との間には有意の正の相関関係が認められた。EH患者と正常血圧者の血漿CA濃度を比較した場合、血漿NE濃度に差がなく血漿E濃度のみ増加しているという成績は、Franco Morselli¹¹⁾や、Bühler¹²⁾らによっても報告されている。Eの副腎髄質からの分泌は、交感神経の一分枝である内臓神経により支配されている。交感神経緊張に基づく血漿NE濃度とE濃度の増加反応は解離する場合があります、特に精神的緊張に対してはNEよりEの反応が大きいことが知られている⁵⁾。またBühlerらはEH患者の血漿NE濃度および交感神経 α 受容体の機能は、正常血圧者と差が無いが、前者では血漿E濃度が高く、 β 受容体機能の加齢による減弱が顕著であつ

たと述べている。そして本症における末梢血管抵抗の増加は、 β 受容体機能低下に関係があること、また血漿E濃度の増加は本症における血圧上昇の要因の一つであろうと考えている¹²⁾。1950年代には本症の治療に内臓神経切除が施行され、有効な降圧が認められたと報告されている。内臓神経切除術による降圧では、一部、血漿E濃度の低下に基づくことが考えられる。さらにVlachakisらによると、EHおよびBHT患者ではE投与あるいはmental testによる手指血管収縮反応が亢進しているという¹³⁾。

これらのことは、本症で認められた副腎髄質機能の亢進が、本症の病因的役割をはたしている可能性を示唆するが、その際、本疾患のEに対する心血管系の反応の特異性も考慮する必要があると思われる。

II. 治療下の本態性高血圧症における血漿CA濃度について

Rauwolfia薬は降圧薬としての歴史が古く、当科においても昭和30年代にはほとんど全例に投与された。現在でも主として軽度～中等度高血圧症の治療に頻繁に使用されている薬物の一つである。本薬は交感神経末端において、放出されたNEの貯蔵顆粒への取り込みを抑制して酵素的代謝を促進させるので、ひいては組織内のNE含量の減少をきたす。すでにヒトにおいて本薬により、尿中あるいは組織中のNE含量が減少することが知られている。しかし、高血圧者の血漿NE濃度に及ぼす本薬の影響を検討した報告は、僅かにDe Quattroら¹⁴⁾によつてなされたのみであり、reserpineにより血漿総CA濃度は36%低下したという。他の交感神経抑制薬については、pentolinium¹⁵⁾、debrisoquine¹⁶⁾¹⁷⁾、 α methyldopaおよびclonidine¹⁸⁾のいずれによつても血漿NE濃度は低下することが認められている。本研究においてもrauwolfia薬服用下の患者では未治療EH群に比し、血漿NE濃度は約40%低値であつた。しかし、rauwolfia薬服用者の血漿E濃度には非治療EH患者と差がなく、debrisoquine¹⁷⁾やclonidine¹⁸⁾投与の際と同様、rauwolfia薬も血漿E濃度には大きな影響を与えないと考えられる。rauwolfia薬の投与期

間と血漿NE濃度との間には一定の関係はなく、10年以上の長期に亘って*rauwolfia*薬を服用しても血漿NE濃度の低下が持続すると考えられる。このことは本薬の長期投与が安定した降圧作用を維持することに関連していると考えられる。

一方、利尿薬の投与によつて血漿NE濃度およびPRAは増加した。この所見は主として体液量減少に伴う交感神経の緊張を反映していると考えられる。利尿薬投与により初期には循環血液量が減少するが、慢性投与の場合は正常化すると報告もある。しかし血漿NE濃度およびPRAが長期利尿薬服用者で高値であつたことは、利尿薬の慢性投与下においても循環血液量は減少しているとのTaraziや、中村¹⁹⁾らの報告を支持する所見と考えられる。

β 遮断薬群では、*rauwolfia*薬と同様に心拍数は減少したが、血漿NE濃度は非治療EH群と差を認めず、PRAは有意に低値を示した。現在、多種類の β 遮断薬が臨床的に用いられている。これらの β 遮断薬は、血漿NE濃度に及ぼす影響は必ずしも同一ではないとされているので、本研究でもpropranololとpindolol投与例について比較した。propranolol群とpindolol群における血圧低下度はほぼ等しかつたにもかかわらず、心拍数とPRAの減少はpindolol群で小さかつた。血漿NE濃度は非治療EH患者に比べ、propranolol群で高値を、pindolol群で低値を示した。心拍数、PRAおよび血漿NE濃度に対する影響が、両薬剤で異なる理由は明らかでないが、内因性交感神経刺激作用の有無が一部関与する可能性がある。従つて β 遮断薬の血漿NE濃度に及ぼす影響は、その付随的薬理的特性によつて異なると思われる。

*Rauwolfia*薬の投与は本薬単独服用患者の血漿NE濃度および心拍数を有意に低下させたが、これらの所見は利尿薬あるいは血管拡張薬を併用している患者にも認められた。しかし利尿薬あるいは血管拡張薬を併用している患者のPRAは、非治療EH患者のそれより明らかに高値であつた。 β 遮断薬と利尿薬または利尿薬と血管拡張薬を服用している患者では、PRAは非治療EH患者のそれと差がなかつた。すでにBravoらによりpropranolol

のPRA抑制作用は利尿薬の併用により減弱することが報告されている。同様の所見はdebrisoquineなどの交感神経抑制薬でも認められている¹⁷⁾。従つて交感神経抑制薬あるいは β 遮断薬のPRA抑制作用は交感神経あるいは β 受容体を介さない刺激により、容易に相殺されると考えられる。

*Rauwolfia*薬服用患者において、血漿NE濃度と血圧との間には有意の正の相関関係が認められた。Louisらは本症患者にpentoliniumを投与した際、血圧低下と血漿NE濃度の減少は正相関したと報告している¹⁵⁾。また、Weidmannらは、debrisoquineにより血漿NE濃度は正常血圧者もEH患者も同様に低下したにも拘わらず、降圧は正常血圧群よりEH群の方が大きかつたことを報告している¹⁶⁾。最近Philippらは、正常血圧者のみならずEH患者において、外因性NEに対する昇圧反応性（平均血圧を20mmHg上昇させるに要するNE注入量の逆数）と運動後の血漿NE濃度との間には逆相関関係が存在するが、EH患者ではこの関係が相関図の右上方に移行し、NEに対する昇圧反応が明らかに亢進していることを報告している²⁰⁾。従つて交感神経抑制薬による血漿NE濃度の減少は、本症患者の血圧を下降させる重要な因子の一つであるが、同時にこの降圧は本症患者の心血管系の血漿NEに対する反応の特異性にも関連していると思われる。

結 論

1) 非治療本態性高血圧症患者、本症境界型高血圧患者および正常血圧対照者の血漿NE濃度は、いずれの群においても、加齢と共に増加し、年齢と血漿NE濃度との関係は3群で類似していた。年齢を10才毎に区切り、血漿NE濃度を比較した場合においても、各年代において、3群間に差は認められなかつた。本症患者における血漿NE濃度は、正常血圧対照者と差がないと考えられる。

2) 血漿E濃度は正常血圧者においてのみ、加齢と共に低下する傾向を示した。本態性高血圧症患者および境界型高血圧患者の血漿E濃度は正常血圧対照者より有意に高く、本症患者においては血漿E濃度と心拍数との間には有意な正の相関関係が認められた。

3) Rauwolfia薬の単独服用患者および利尿薬、あるいは利尿薬・血管拡張薬との併用服用患者の血漿NE濃度は、非治療本症患者のそれに比べ、等しく低値を示し、血圧との間に有意な正の相関関係を示した。

4) 利尿薬、利尿薬・ β 遮断薬および利尿薬・ β 遮断薬・血管拡張薬服用患者の血漿NE濃度は有意に上昇していた。

文 献

- 1) Goldstein DS: Plasma norepinephrine in essential hypertension. A study of the studies. *Hypertension* 3: 48, 1981.
- 2) Kopin IJ, et al: Plasma levels of norepinephrine. *Ann Inter Med* 88: 671, 1978.
- 3) Weidmann P, et al: Age versus urinary sodium for judging renin, aldosterone, and catecholamine levels: Studies in normal subjects and patients with essential hypertension. *Kid Inter* 14: 619, 1978.
- 4) Miura Y, et al: Plasma norepinephrine levels and hemodynamics in young patients with essential hypertension. *Jpn Circ J* 42: 609, 1978.
- 5) Robertson D, et al: Comparative assessment of stimuli that release neuronal and adrenomedullary catecholamines in man. *Circulation* 59: 637, 1979.
- 6) Engelman K, et al: Plasma catecholamine concentration in patients with hypertension. *Circ Res* 26, 27, (suppl. I): 141, 1970.
- 7) DeQuattro V, Chan S: Raised plasma-catecholamines in some patients with primary hypertension. *Lancet* 1: 806, 1972.
- 8) de Champlain J, et al: Circulating catecholamine levels in human and experimental hypertension. *Circ Res* 38: 109, 1976.
- 9) Pederson EB and Christensen NJ: Catecholamines in plasma and urine in patients with essential hypertension determined by double-isotope derivative techniques. *Acta Med Scand* 198: 373, 1975.
- 10) Sever PS, et al: Plasma-noradrenaline in essential hypertension. *Lancet* 1: 1078, 1977.
- 11) Franco-Morselli R, et al: Increased plasma adrenaline concentrations in benign essential hypertension. *Brit Med J* 2: 1251, 1977.
- 12) Bühler FR, et al: Plasma catecholamines and cardiac, renal and peripheral vascular adrenoceptor-mediated responses in different age groups of normal and hypertensive subjects. *Clin Exp Hypertension* 2: 409, 1980.
- 13) Vlachakis ND, et al: Hypertension and anxiety. *Amer Heart J* 87: 518, 1974.
- 14) DeQuattro V, et al: Catecholamine biosynthesis in man: Effects of hypertension and reserpine, in Milliez R, Safar M (eds): *Recent advances in hypertension*, Vol 1. Paris, Laboratories Boehringer Ingelheim, 1975, p13.
- 15) Louis WJ, et al: Plasma norepinephrine levels in essential hypertension. *New Engl J Med* 288: 599, 1973.
- 16) Weidmann P, et al: Increased ratio between changes in blood pressure and plasma norepinephrine in essential hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 48: 727, 1979.
- 17) Flammer J, et al: Cardiovascular and endocrine profile of adrenergic neurone blockade in normal and hypertensive man. *Amer J Med* 66: 34, 1979.
- 18) Wing LMH, et al: Effects of clonidine on biochemical indices of sympathetic function and plasma renin activity in normotensive man. *Clin Sci Mol Med* 53: 45, 1977.
- 19) 中村雄二: 本態性高血圧症患者における10年以上長期降圧薬治療の循環血液量、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—特に利尿薬長期投与の降圧機序の検討—. *日内会誌* 69: 714, 1980.
- 20) Philipp T, et al: Sympathetic nervous system and blood-pressure control in essential hypertension. *Lancet* 2: 959, 1978.