原 著

若年および壮年の境界域高血圧における

血漿カテコールアミン

九州大学医学部第二内科

河野 雄平 柊山幸志郎[◇] 川崎 晃一

阿部 功 尾前 照雄

九州大学健康科学センター

武谷 溶

PLASMA CATECHOLAMINES IN YOUNG AND OLDER JAPANESE MEN WITH BORDERLINE HYPERTENSION

Yuhei KAWANO, MD, Koshiro FUKIYAMA, MD, Terukazu KAWASAKI, MD,

Isao ABE, MD and Teruo OMAE, MD

The Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University

Yo TAKEYA, MD

Institute of Health Science, Kyushu University

概要 境界域高血圧における交感神経系の関与が年齢によつて異なるか否かを調べるため、若年と壮年の境界域高血圧者(BHT)について血漿カテコールアミン(CA)を測定し、同年代の正常者(NT)と比較検討した。若年群44名のうちBHT29名(22±1才), NT15名(21±2才), 壮年群42名のうちBHT22名(50±2才), NT20名(51±2才)の計86名の男性を対象とした。安静臥床時の血圧, 心拍数, 血漿CA, 血漿レニン活性(PRA)および1日尿Na排泄量(UNaV)を測定した。若年群のBHTはNTに比し, 心拍数, 血漿ノルアドレナリン(NA), アドレナリン(Ad)の高値を示した($P<0.01$)。壮年群のBHT, NTの間にはこれらの値に差を認めなかった。BHTにおいては, 若年群が壮年群より血漿NA, Adの高値を示したが($P<0.01$), NTでは両群で差を認めなかった。若年群の全例について, 血漿NA又はAdと収縮期血圧($r=0.660$, $r=0.638$), 心拍数($r=0.584$, $r=0.611$)との間に正相関がみられた。壮年群の全例については, 血漿NA, Adと血圧には相関はなく, 心拍数との間にのみ弱い正相関($r=0.351$, $r=0.376$, $P<0.05$)があつた。これらの成績は境界域高血圧において交感神経-副腎系の機能亢進が若年者には存在するが, 壮年者には認められないことを示す。

緒 言

高血圧の成因に従来より交感神経系の関与が注目されている。血漿カテコールアミン(CA)は交感神経系の活動性のよい指標であるが¹⁾²⁾, 固定性高血圧への移行が高率に認められるとされる境界

域高血圧においては, 高値を示すとする報告^{3)~5)}と正常であるとするもの^{6)~8)}とがあり, 成績の一致をみていない。その原因の一つとして, 対象者の選択, とくに年齢構成が異なることが考えられる。境界域高血圧における交感神経系の関与が年齢によつて異なるか否かを調べるため, 若年と壮年の境界域高血圧者について血漿CAを測定し, 同

[昭和56年9月19日受稿]

年代の正常者を対照に比較検討した。

対象および方法

対象は86名の男性で、18～25才の若年群44名、45～55才の壮年群42名であつた。若年群は九州大学の学生、壮年群は某官庁の公務員で、それぞれ昭和54年度の春に施行された定期健康診断成績をもとに抽出された。

対象者は1ヵ月以上の期間に少なくとも3日間、午後に5分以上の安静ののち坐位で血圧が測定された。これら随時血圧値が少なくとも2回150/90mmHg以上を示し、少なくとも1回は150/90mmHg未満を示したものを境界域高血圧者(BHT)、常に140/90mmHg未満を示したものを正常者(NT)とした。

若年群はBHT29名(22±1才, mean±SD)とNT15名(21±2才)、壮年群はBHT22名(50±2才)とNT20名(51±2才)からなつた。若年群のBHTには一部、経静脈性腎盂造影を行ない異常なきことを認めた。

検査は午前中に行ない、当日は検査終了まで絶食、禁煙とした。少なくとも30分以上の臥床安静後、血圧、心拍数の測定に引続き、血漿CA、血漿レニン活性(PRA)のための採血を行なつた。血圧測定は水銀血圧計によつた。検査前24時間の採尿を行ない、尿Na排泄量(UNaV)を測定した。

同時に測定したクレアチニン排泄量から、採尿が正しく行なわれたか否かを判定した。

血漿CA濃度はradioenzymatic method⁹⁾により、freeのノルアドレナリン(NA)、アドレナリン(Ad)、ドーパミン(DA)をそれぞれ測定した。PRAはradioimmuno assay¹⁰⁾により測定した。数値はmean±SDで表わし、Student's t testにより統計的分析を行なつた。

結 果

若年、壮年各群の測定値を、NTとBHTそれぞれについて一括してTable 1に示した。臥床安静30分後においてもBHTの血圧は、NTに比し両群ともに収縮期圧(SBP)、拡張期圧(DBP)、平均血圧(MBP)のいずれも高値であつた。しかし、血圧が正常域(140/90mmHg未満)に低下していた例が若年群で13例(45%)、壮年群で11例(50%)に認められた。心拍数は若年群ではBHTはNTより有意に多く、壮年群では両者に差はなかつた。

血漿NAとAdは、若年群ではBHTがNTより有意に高値であつたが(いずれもP<0.01)、壮年群では両者に差がなかつた(Table 1, Fig 1)。

BHTの血漿NAについて各年代正常者の上限値(mean+2SD)を超える例は若年群の52%、壮年群の9%であつた。BHTの血漿Adは、若年群の62%、壮年群の14%で異常高値を示した。また、

Table 1. Blood pressure, heart rate, plasma catecholamines, plasma renin activity at rest and daily sodium excretion.

Variable	Young		Older	
	BHT (n=29)	NT (n=15)	BHT (n=22)	NT (n=20)
SBP (mmHg)	140 ± 11**, +	112 ± 7	130 ± 16**	110 ± 10
DBP (mmHg)	73 ± 12*, *	64 ± 10*	86 ± 6**	76 ± 8
MBP (mmHg)	95 ± 9**, +	80 ± 7 [†]	100 ± 7**	87 ± 8
HR (beats/min)	80 ± 7**, *	55 ± 8*	65 ± 9	64 ± 9
PNA (pg/ml)	307 ± 87**, *	214 ± 40	215 ± 65	208 ± 61
PAd (pg/ml)	104 ± 36**, *	43 ± 13	44 ± 33	46 ± 21
PRA (ng/ml/hr)	2.8 ± 2.3	2.5 ± 1.5	1.9 ± 1.8	1.8 ± 1.8
UNaV (mEq/day) [§]	180 ± 62*, *	229 ± 48*	137 ± 32	145 ± 32

BHT=borderline hypertensives, NT=normal subjects, SBP=systolic blood pressure, DBP=diastolic blood pressure, MBP=mean blood pressure, HR=heart rate, PNA=plasma noradrenaline, PAd=plasma adrenaline, PRA=plasma renin activity, UNaV=urinary sodium excretion. Values are given as mean±SD. *P<0.05, **P<0.01, when compared with NT. †P<0.05, ††P<0.01, when compared with older subjects. §n=22 in young BHT, n=11 in young NT, n=21 in older BHT.

Fig 1. Resting plasma catecholamines in borderline hypertensive and normotensive subjects.

PNA: plasma noradrenaline, PAd: plasma adrenaline, BHT: borderline hypertensives, NT: normal subjects. **: $P < 0.01$, between BHT and NT.

若年のBHTで検査時血圧が正常であつたものは、そうでなかつたものに比し、血漿NA, Adとも低値傾向にあつたが統計的有意差はなかつた。壮年者ではこれらの間に差はなかつた。若年群と壮年群を比較すると、NTの血漿NA, Adには両群間に差はなかつたが、BHTではNA, Adとも若年群が壮年群より高値を示した(いずれも $P < 0.01$)。血漿DAは全例で測定感度以下であつた。

PRAは若年、壮年群ともBHTとNTとの間に差を認めなかつた。UNaVは若年のBHTではNTより低値で($P < 0.05$)、壮年群では両者に差はなかつた。また、若年群のUNaVはBHT, NTいずれも壮年群より大であつた。

BHTとNTを合わせた全若年者について血漿NA, Adと血圧、心拍数との間に有意の正相関が認められた(Table 2, Fig 2)。全壮年者については、血漿NA, Adと血圧との間には相関はなく、心拍数との間には正相関がみられた(Table 2, Fig 3)。

Table 2. Correlation coefficient between plasma catecholamines and blood pressure or heart rate.

	Young n=44	Older n=42
PNA vs SBP	0.660**	-0.010
DBP	0.303*	0.070
MBP	0.537**	-0.010
HR	0.584**	0.351*
PAd vs SBP	0.638**	-0.017
DBP	-0.033	-0.049
MBP	0.294*	-0.050
HR	0.611**	0.376*

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Fig 2. Correlation between plasma noradrenaline and mean blood pressure (upper panel) or heart rate (lower panel) in young males.

(▲) indicates subjects with borderline hypertension and (△) normal subjects.

全若年者について、血漿NAと血漿Ad ($r = 0.539$, $P < 0.01$)およびPRA($r = 0.372$, $P < 0.05$)との間に正相関がみられた。血漿NAとUNaVとの間には相関は認められなかつた。血漿Adと

Fig 3. Correlation between plasma noradrenaline and mean blood pressure (upper panel) or heart rate (lower panel) in older males.

Symbols are same as Fig. 2.

PRAとの間には相関はなく、UNaVとの間には負の相関($r = -0.423$, $P < 0.01$)がみられた。PRAとUNaVとの間には有意の相関はなかった。

全壮年者については、血漿NAとAdおよびPRAとの間に正相関($r = 0.304$, $P < 0.05$ および $r = 0.400$, $P < 0.01$)があり、また血漿AdとPRAとの間にも相関($r = 0.408$, $P < 0.01$)がみられた。UNaVと血漿NA, Ad, PRAとの間には相関はなかった。

考 案

血漿CAは種々の刺激に鋭敏に反応することから、現在では交感神経活動性のすぐれた指標と考えられている¹²⁾。境界域高血圧の血漿CAは高値であるとするもの^{3)~5)}と正常とするもの^{6)~8)}がある。境界域高血圧への交感神経系の関与は年齢によつて異なる可能性があり、これが成績の不一致の原因の一つであるかも知れない。血漿CA濃度は加齢の影響をうけると言われている^{11)~13)}ので、本研究では、若年、および壮年について正常対照を別々に設け、さらに若年群と壮年群の対象者をそ

れぞれ同一の社会層から選び、境界域高血圧の血漿CAを調べた。

その結果、若年のBHTの血漿NA, Adの平均値は正常者より高く、対象の約50%の例が異常高値を示した。一方、壮年者においては血漿CAはBHTとNT間に有意の差はなく、異常高値を示した例は約10%であつた。また、心拍数についてもBHTはNTに比し若年群では高値であり、壮年群では差がなかった。

若年の境界域高血圧においては、心拍数、心拍出量が高値、末梢血管抵抗は正常ないし高値であるなどの血行動態的特徴が認められている¹⁴⁾。これらは自律神経の遮断により正常化されることから、自律神経の関与すなわち交感神経系の機能亢進と副交感神経系の抑制が重要と考えられている¹⁴⁾。本研究も若年の境界域高血圧において交感神経系の機能亢進が関与することを支持する。一方、壮年者においては血漿CAの増加は認められず、血圧上昇の機序は若年者におけるそれと異なることが考えられる。

対象者の平均年齢が30~40才である境界域高血圧者の血漿CAは、高値とする報告⁴⁾⁵⁾と正常と差がないとする報告⁷⁾⁸⁾がある。対象者の年代を限定して調べた研究は少ないが、Ibsenらは40才の境界域高血圧者の血漿NA, Adは同年令の正常血圧者と差がないと報告している⁶⁾。これに対し、Miuraらは15~49才を対象とし、10代から40代の各年代において、境界域高血圧者の30~50%に血漿NAの異常高値を認めた³⁾。一方彼らは、持続性高血圧では血漿NA高値例の頻度は10代の65%から年代と共に減少し、40代では23%であつたとしている。

これらの成績の間の、また我々の成績との不一致は、年齢を含めた対象者の選択によるところが大きであろう。我々の成績でも、BHTの血漿CAは若年者においても正常範囲にとどまる例も相当数あり、また壮年者の少数例では高値を示している。従つて、血圧が一様に高くとも、その原因は均一でないものの集団を境界域高血圧として取り扱っている可能性が高く、その中には交感神経系の活動性亢進を示すものがあり、それは若年者に

おいてより頻度がたかいといふことができる。

固定性高血圧者においても、血漿CAは高値であるとするものと、正常とするものとがあり、成績は一致していない。50才未満では本態性高血圧患者の血漿NAは正常血圧者より高値であり、50才以上では差がみられないとの報告があり¹³⁾、このことから本態性高血圧においても、より若年者では交感神経系の活動性亢進が存在し、高年者とは異なっていることが示唆される。しかし血漿CA高値を示す境界域高血圧者が固定性高血圧に進展した場合に、血漿CAは高いレベルにとどまるか否か未解決である。

塩分制限により血漿CAは高値になるといわれる⁵⁾⁶⁾。我々のBHTにおける血漿CA高値がNa排泄量、すなわち食塩摂取量の差による可能性を指摘されるかもしれない。しかし、この成績ではUNaVと血漿NAやPRAとの間に相関はなかつた。極端な塩分制限以外は食塩摂取量が血漿NAやPRAに及ぼす影響は少ないと言われ¹²⁾、BHTでの血漿CA高値は塩分摂取の差によるものとは考えにくい。

これら境界域高血圧者においては寒冷などの感覚刺激や種々の精神的刺激に対する反応性がたかく、よりつよく血圧上昇反応が起こることが知られている。血漿CAの高値は感覚神経-交感神経反射における視床下部あるいはより高位中枢の調節異常によつて過度の交感神経興奮がもたらされた結果であるかもしれない。あるいは、交感神経末端におけるNAの再吸収の抑制や¹⁷⁾、血中におけるNAの抱合化の障害¹⁸⁾に起因する可能性もある。

一方、境界域高血圧において血管の伸展性の低下を示した成績¹⁹⁾や、動脈のNA感受性亢進を示唆した成績⁷⁾が報告されている。しかし、我々の成績では、若年の境界域高血圧者の外因性NAに対する昇圧反応、isoproterenolに対する心拍数増加反応は正常者と異ならなかつた²⁰⁾。若年境界域高血圧では交感神経-副腎系の機能亢進が存在し、それが血圧上昇の機序の一役を荷つていると思われる。

壮年群の境界域高血圧において、循環血液量の増大やレニン、アンジオテンシン系の亢進を示した確実な成績は得られていない。本成績においても示されたように、境界域高血圧の大部分の症例は安静によつて血圧は低下するので、血圧上昇には交感神経機能の関与があると思われる。しかしながら壮年群の血漿CAは正常者と異ならないので、むしろ血管の構造的変化ないしは他の因子による血管感受性の亢進に血圧上昇の原因を求めるのが妥当であるように思われる。

正常血圧者では加齢と共に血漿NAは高くなるといわれる^{11)~13)}。また、高血圧者では年齢と血漿NAに相関はなく、それは若年者の血漿NAが高値のためとする報告がある¹³⁾。我々の成績では、血漿NA、AdはNTにおいては若年群と壮年群で差はなく、BHTでは若年群が高値を示した。対象に老年者を含んでいないことが、NTで年齢により血漿CAに差をみながつたことに関係しているかもしれない。

まとめ

若年および壮年のBHT (29名と22名) とそれぞれの同年代のNT (15名と20名) を対象に、安静臥床時の血圧、心拍数、血漿CA、PRAおよびUNaVを測定した。

1) 若年群のBHTはNTに比し、血圧、心拍数、血漿NA、Adの高値を示したが、壮年群では血圧をのぞくこれらの値に差はなかつた。PRAは若年、壮年群ともにBHTとNTとの間に差はなく、UNaVは若年群においてのみBHTがNTより低値を示した。

2) BHTでは若年群が壮年群より血漿NA、Adの高値を示したが、NTでは両群間に差はなかつた。

3) 若年群では血漿NAまたはAdと収縮期血圧および心拍数との間に正相関がみられたが、壮年群においては心拍数との間にのみ弱い正相関があつた。両群ともにUNaVと血漿NAとの間に相関が認められなかつた。

4) これらの成績は交感神経-副腎系の機能亢進が若年のBHTには存在するが、壮年のそれには

なく、血圧上昇の機序が異なる可能性を示唆する。

文 献

- 1) Lake CR, et al: Use of plasma norepinephrine for evaluation of sympathetic neuronal function in man. *Life Sci* 18: 1315, 1976.
- 2) Robertson D, et al: Comparative assessment of stimuli that release neuronal and adreno-medullary catecholamines in man. *Circulation* 59: 637, 1979.
- 3) Miura Y, et al: Plasma noradrenaline levels and haemodynamics in young patients with essential hypertension. *Jpn Circul J* 42: 609, 1978.
- 4) Cousineau D, et al: Circulating catecholamines and systolic time intervals in labile and sustained hypertension. *Clin Sci Mol Med* 55: 655, 1980.
- 5) Eide I, et al: Clinical assessment of sympathetic tone: Orthostatic blood pressure responses in borderline primary hypertension. *Clin Exp Hypertension* 1: 51, 1978.
- 6) Ibsen H, et al: Plasma noradrenaline concentration in hypertensive and normotensive forty-year-old individuals: Relationship to plasma renin concentration. *Scand J Clin Lab Invest* 40: 333, 1980.
- 7) Weidmann P, et al: Pathogenic and therapeutic significance of cardiovascular pressor reactivity as related to plasma catecholamines in borderline and established essential hypertension. *Clin Exp Hypertension* 2: 427, 1980.
- 8) Cuche JL, et al: Autonomic nervous system and benign essential hypertension in man. I. Usual blood pressure, catecholamines, renin and their interrelationships. *Circ Res* 35: 281, 1974.
- 9) Peuler JD and Johnson GA: Simultaneous single isotope radioenzymatic assay of plasma norepinephrine, epinephrine and dopamine. *Life Sci* 21: 625, 1977.
- 10) Haber E, et al: Application of a radioimmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurements of plasma renin activity in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 29: 1349, 1969.
- 11) Lake CR, et al: Use of plasma norepinephrine for evaluation of sympathetic neuronal function in man. *Life Sci* 18: 1315, 1976.
- 12) Weidmann P, et al: Age versus urinary sodium for judging renin, aldosterone, and catecholamine levels: Studies in normal subjects and patients with essential hypertension. *Kidney Int* 14: 619, 1978.
- 13) Sever PS, et al: Plasma noradrenaline in essential hypertension. *Lancet* 1: 1078, 1977.
- 14) Julius S and Esler M: Autonomic nervous cardiovascular regulation in borderline hypertension. *Amer J Cardiol* 36: 685, 1975.
- 15) Luft FC, et al: Plasma and urinary norepinephrine values at extremes of sodium intake in normal man. *Hypertension* 1: 261, 1979.
- 16) Wang MS, et al: Effect of sodium intake on plasma catecholamines in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 48: 26, 1979.
- 17) Esler M, et al: Norepinephrine kinetics in essential hypertension: Defective neuronal uptake of norepinephrine in some patients. *Hypertension* 3: 149, 1981.
- 18) Kuchel O, et al: Essential hypertension with low conjugated catecholamines imitates pheochromocytoma. *Hypertension* 3: 347, 1981.
- 19) Takeshita A, et al: Decreased vasodilator capacity of forearm resistance vessels in borderline hypertension. *Hypertension* 2: 610, 1981.
- 20) Kawano Y, et al: Elevated plasma catecholamines without alteration in cardiovascular responsiveness in young men with borderline hypertension. *Amer Heart J*: in press.