



Title	アンジオテンシンⅡ拮抗性アナログの臨床応用による高血圧ならびに血圧維持機構解明に関する研究
Author(s)	荻原, 俊男
Citation	大阪大学, 1977, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/32025
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

主論文

アンジオテンシンⅡ拮抗性アナログ
の臨床応用による高血圧ならびに
血圧維持機構解明に関する研究

大阪大学医学部
老年病医学講座
(主任 熊原雄一教授)

荻原 俊男

(Toshio Ogihara)

I. 緒言

レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（以下 R-A-A 系）は各種高血圧症ならびに体液・電解質異常を伴う疾患、浮腫性疾患等に於いて、その発症機転、維持機構における関与が論議されていりるが、R-A-A 系の解明は主として血漿レニン活性（PRA）、アンジオテンシンⅡ（AⅡ）濃度、アルドステロン含量の測定等によりなされてきたり¹⁾。一方二人に對し、最近 RAA 系の各ステップの抑制作用物質が応用されるようになつて、すなわちレニン分泌抑制物質、レニン作動抑制物質、アンジオテンシン変換酵素抑制ペプチド、AⅡ抗体、AⅡ拮抗性アナログ（AⅡアナログ）、アルドステロン拮抗性ステロイド等である²⁾。これらのうち AⅡ作用を特異的に拮抗、抑制する AⅡアナログは、生理的、病的状態に於いて血圧の維持又は上昇がいかに AⅡ依存性であるかを直接的に解明する手段として有望視されてゐる。

AIIアナログは Bumpus 一派の精力的な開発により、多數報告されてゐるが、1972年 Khosla ³⁾ に合成されば [I-Sarcosine, 8-Isoleucine] Angiotensin II (以下 [I-Sar, 8-Ile] AII と略す) は Türkerら ⁴⁾ により in vivo, in vitro における動物実験で現在のところ最も強力かつ持続的な AII 拮抗物質として知られてゐる。本研究は [I-Sar, 8-Ile] AII の臨床応用を確立し、本剤が人の生体においても外因性 AII の特異的拮抗物質であることを初めて確認、各種高血圧疾患ならびに水・電解質異常疾患に本剤の投与を行なう血压変動を観察することにより、本剤の特質を解明するとともに、人における高血圧ならびに血压維持機構における R-A-A 系の関与、とくに AII そのものの昇圧への関与の究明を行なつて。

正. 方法および対象

ラットおよびマウスの2種動物実験による急性、亞急性毒性試験を施行 (LD_{50} 5mg/kg以上) 後、製剤化し発熱試験、無菌試験施行後、著者を含む5名におい [I-Sar, 8-Ile] AII (Sar-Arg-Val-Tyr-Ileu-His-Pro-Ileu) 0.25 mg を静脈内投与し、前後の血液像、肝機能、血清電解質、尿検査等に著変なしことを確認した後、以下の如く、健常人および患者に本剤の投与を行なつた。被験者にはあらかじめ実験の性格を説明、了解を得た後へ、次の諸実験を施行した。

(1) 健常者3名におい [I-Sar, 8-Ile] AII 0.25mg を20mlの生食水に溶解し、5分間で静注(約1000ng/kg/min.)し、前後の血圧の変動を経時的に観察した。

(2) 健常者5名におい 動物実験から拮抗量と考えられる [I-Sar, 8-Ile] AII 100ng/kg/min. を60分間点滴静注し、血圧の変動を経時的に観察した。

(3) 健常者 5名において [*I*-*Sar*, *8*-*Ile*] AII 200 ng/kg/min. を次の3種類の Na⁺バランスにおける 30分間点滴静注し血圧の変動を観察した。
 (i) 常食時（非食塩制限食時）, (ii) 実験施行4時間前ハフロセマトイド40mgを経口投与, (iii) 高塩食時（常食 + 6.6g/日の食塩負荷）。

(4) 健常者 5名において合成 AII (Hypertensin[®], Ciba) を 8ng/kg/min. から 80ng/kg/min. まで段階的に增量し、その際の昇圧の程度を、 [*I*-*Sar*, *8*-*Ile*] AII 50ng/kg/min. より 150ng/kg/min. の同時点滴時と比較した。AII の昇圧は 5分間点滴後 2 回血圧を測定し、その平均値を採用した。 [*I*-*Sar*, *8*-*Ile*] AII は各濃度の AII 点滴開始 10 分前より点滴した。

(5) 健常者 5例において AII をあらかじめ一定量（平均 20ng/kg/min.）投与し、平均血圧 (= $\frac{1}{2} \times$ 脈圧 + 扩張期圧) で 30mmHg の昇圧を保った状態で、10 分後より [*I*-*Sar*, *8*-*Ile*] AII を同時に点滴した。 [*I*-*Sar*, *8*-*Ile*] AII の量は 100 ng/kg/min. より 2400 ng/kg/min. まで 10 分間

つ段階的に増量し、その際の血圧の変動を観察した。

(6) 臨床応用：対象として疾患と症例数は、本態性高血圧（高レニン性2例、正レニン性9例、低レニン性7例）、悪性高血圧5例、腎血管性高血圧9例、原発性アルドステロン症7例、クッシング症候群3例、褐色細胞腫5例、高血圧を伴う末端肥大症2例、慢性腎不全による高血圧5例、経口避妊薬服用による高血圧2例、大動脈狭窄症1例、腹水を伴う肝硬変8例、パーキンソン症候群2例、腎尿細管性アシトニシス1例、特発性浮腫1例である。

方法は安静臥床1時間後、30分間30mlの生食水点滴、対照時血圧測定を行なった。[I-Sar, 8-Ile]AIIは200ng/kg/min.（一部例で300ng/kg/min.）を30分間点滴静注した。血圧測定は点滴後30分まで5分毎に行ない、投与中および投与後計12回の平均血圧の平均値を対照期の平均血圧の平均値に対する%変化率で表現した。本テストは食塩非制限食下で行なう。腎血管性高

血圧の一部例では減塩処置後、バーター症候群の一例では、増塩食ならびに生食水点滴(3日間)処置後、本テストを再検した。

[I-Sar, 8-Ile]AIIは蛋白質研究奨励会、榎原らにより合成され、第一製薬株式会社にて製剤化されたものを使用した。PRAの測定はダイナボット「レニンリアキット」を用いて測定した。PRAの分類は、非制限食の場合、臥位0.3ng/ml/hr.以下を低レニン性、0.3~3.0ng/ml/hr.を正レニン性、3.0ng/ml/hr.以上を高レニン性としている。

III 結 果

(1) 健常者 3 名における [*I-Sar, 8-Ile*] AII 1,000 ng/kg/min. (大量) を 5 分間で 静注した場合は、直後に収縮期 34 ± 5 mmHg (mean \pm S.D.) 拡張期 15 ± 4 mmHg の一過性の昇圧がみられ、20 分後には前値に復した。

(2) 健常者 5 名における [*I-Sar, 8-Ile*] AII 100 ng/kg/min. を 60 分間点滴した場合は、点滴中、点滴後 1 時間まで観察して範囲で有意な血圧変化はみられなかった。

(3) 常食(非制限食)下の健常人 5 名における [*I-Sar, 8-Ile*] AII 300 ng/kg/min. を 30 分間点滴した場合は、血圧は軽度に上昇(平均血圧 $+5 \sim +10$ mmHg)の傾向を示した。3 日間の高塩食後、再検してみると、この昇圧はよりに増強(平均血圧 $+10 \sim +15$ mmHg)した。同一被験者にフロセマイド 40 mg をあらかじめ投与した場合、この昇圧の程度は抑制され、平均血圧で $0 \sim +5$ mmHg の昇圧に留ま、た(Fig 1)。

(4) 健常者 5 例における AII の各濃度による

昇圧反応に対する [*I*-*Sar*, 8-*Ile*] AII の影響は Fig 2 に示す如く [*I*-*Sar*, 8-*Ile*] AII により有意に抑制され(各濃度間で $P < 0.01$)、AII 濃度を横軸に対数で表わし、昇圧変化 (Δ BP) を縦軸に表わした場合、昇圧反応はほぼ直線状で、右方への平行移動を示して。

(5) 健常者 5 例に AII を平均 20 ng/kg/min. a 一定量を投与し、平均血圧でほぼ 30 mmHg の昇圧を得、以後、10 分後より [*I*-*Sar*, 8-*Ile*] AII を 120 ng/kg/min. より 2400 ng/kg/min. まで段階的に同時投与すると Fig 3 に示す如く、AII による昇圧は [*I*-*Sar*, 8-*Ile*] AII の增量と共に段階的に抑制された。 [*I*-*Sar*, 8-*Ile*] AII による降圧効果は、投与中止後、約 60 分間程持続した後、漸次前値に復して。

(6) 臨床応用の結果

疾患群別に血圧変化 (% 变化率) を分類した結果を Table 1. に、血圧変化と本剤投与前の PRA との関係を Fig 4 に示して。

一般に PRA の低いものは、本剤投与によ

↑昇圧反応がみられ、PRA が高値のものは、降圧の傾向がみられて。PRA が正常範囲内のものは、その反応は昇圧、降圧、不変、様々である。本剤投与による血圧変化(△BP)と、投与前のPRA値との関係を全症例でみると、Fig. 4 に示して如く、推計学的に有意な逆相関を示して。

疾患別に血圧変化を検討すると、低レニン性の疾患、特に原発性アルドステロン症、低レニン性本態性高血圧では多くの例で昇圧を示して。特にクッシング症候群の2例では著しい昇圧がみられて。慢性腎不全ではPRAは正常ないし軽度高値であるが、6例中4例で昇圧を認められる。褐色細胞腫5例でもPRAは正常ないし軽度高値であるが、3例で急速な上昇が認められる。高PRAを示す高血圧では腎血管性高血圧9例中2例、悪性高血圧5例中1例で降圧を認め、高PRAを示し、本剤により無反応である腎血管性高血圧の1例における、トリクロルメタサイド(フ

ルイトラン[®])治療およびフロセマイド40mg
3日間投与後、本テストを再検したところ、
Fig 5に示す如く、有意な降圧を示して。
正血圧性の二次性アルドステロン症では、
腹水を伴う肝硬変8例中2例、Bartter症候群の1例、
PseudoBartter症候群の1例、腎細
尿管性アシドーシスの1例で降圧反応があり
れた。特発性浮腫の1例では不適である。

IV. 考 按

高血圧の発症と維持のメカニズムは Page のモザイク説の如く種々の要因の複雑な組合せによると想像されるが、それらの要因の組合せ、どの要因が優位であるかについては、疾患ごとに異なると考えられる未知の点が少なくない。近年 Laragh⁵⁾ は新たに、 vasoconstrictor および volume factor による二因子による血圧の維持に関する仮説を提唱している。すなわち正常血圧はもとより多くの高血圧が、① AII 依存型 vasoconstrictor mechanism, ② Sodium 及び volume dependent component. 又は③ AII と Sodium との相互関係によるもののものである。これらは AII によるものである。これらに付随して AII にはいうまでもない。このように高血圧ならびに血圧維持機構における R-A-A 系の重要性がうかがわれるが、R-A-A 系追求手段としては PRA, AII, アルドステロン各濃度又は分泌量を測定する方法が従

来より用いられてゐる。その他 AII 抗体による中和法もようとする方法が試みられてゐるが、これは動物実験に限られ、また方法としても中和は不完全である⁶⁾、理想的な方法とはいい難い。一方、近年 R-A-A 系の抑制物質として、蛇毒より抽出、合成され変換酵素抑制ペプチド、及び AII アナログが注目されるに至る。変換酵素の抑制剤は BPP9a (SQ 20881) が Collier ら⁷⁾により人体応用が報告され、さらに Gavras ら⁸⁾により高血圧症例における応用が最近発表されるに至る、である。

AII アナログは Bumpus 一派により、AII の構造と生物活性解明の研究の目的で多数合成され⁹⁾、AII アナログが AII 作用に拮抗する為には、第 8 位のフェニル核を脂肪族鎮ぐ置換することが重要（例外もあるが）とされ、さらに Pals ら¹⁰⁾により第 1 位を sarcosine へ置換することによりアボノペプチダーゼの作用を受けにくくし、作用が持続化することが見

出された。Pals ⁵⁾ の紹介して [I-Sar, 8-Ala] AII の人体応用は最近 Brunner ⁶⁾ により報告され、さらには Streeten ⁷⁾ により多數例の高血圧症例への応用が登載されるにいたる。[I-Sar, 8-Ile] AII は 1972 年 Khosla ⁸⁾ により合成され、Türker ⁹⁾ により回腸までは大動脈片において、さらにイス、ネコにおける動物実験で AII に拮抗することが確認され、現在最も強力、持続的なものと考えられてる。本剤が変換酵素や angiotensinase に影響しないことは著者らが、*in vitro* のラジオイノニアッセイを用いて実験で確認して ¹³⁾。

AII 拮抗性アナログを人に応用し、R-A-A 系の解明に用ひうる為には(1)毒性がないこと、(2)充分な specific activity があること、(3)その作用の生物学的半減期が実用的なものであること、(4)その作用が AII に対する特異的な拮抗作用であること、(5) AII アナログにみられる agonistic effect が最少限であるなどが必要である ¹⁴⁾。

[I-Sar, 8-Ile] AII は 1000 ng/kg/min の大量を静注した際は、一過性の昇圧がみられ、この現象は Bumpus ら¹⁵⁾によるラットの実験結果と一致してい。しかし 100 ng/kg/min では、健常者においては血圧に影響を与える 200 ng/kg/min では軽度の昇圧を認めた。従って本剤は、大量では agonist としての性質を有していると考えられる。しかし、本剤自身に降圧作用はない、実験(4), (5)における降圧作用は、AII に拮抗して結果であり、かつ実験(4)にみる如く、log dosis によりプロットして AII 量により昇圧反応はほぼ直線を示し [I-Sar, 8-Ile] AII により右方に平行移動されたことから Gaddum¹⁶⁾ および Schild¹⁷⁾ により定義された complete competition と考えられ、Türker ら⁴⁾ により報告されたネコにおける実験とほぼ同様効果が認められた。拮抗作用は 5 例の健常人により 5 分以内に出現し、60 分間持続することより確認された。以上により [I-Sar, 8-Ile] AII が人ににおいても外因性の AII に対する拮抗作用を示す

ことか認められて。

AIIアナログを人に用ひることにより、AIIの各種疾患に対する役割を検討することができる。AIIの昇圧作用は、1)直接的な血管収縮作用、2)アルドステロン分泌刺激を介し、さらには3)中枢交感神経系を介し間接的に血管収縮作用により昇圧作用を示すと考えられて¹⁸⁾が、一般にAIIアナログによる降圧効果はその作用出現時間から、理論的にアルドステロン分泌抑制を介するものではなく、直接血管収縮作用に対する拮抗と考えられる。すなはち AIIアナログにより AII そのものの昇圧への関与をうかがうことができる。

[I-Sar, 8-Ile]AII を高血圧症患者に投与した場合、PRA の低値例では昇圧を認め、特に原発性アルドステロン症、低レニン性本態性高血圧症等、内因性 AII が欠乏して状態で上昇が著しく、昇圧までは降圧の方向が PRA の値と有意な負の相関関係を認めたことから、本剤の昇圧までは降圧の方向を決める因子と

して内因性の AII 濃度が重要な要因の一つと思われる。すなわち AII が欠乏していようが状態では血管壁の AII に対する感受性は増強しており¹⁹⁾、このような状態では [I-Sar, 8-Ile] AII が agonist として働くものと考えられる。これは Streeten ら²⁰⁾による食塩摂取量を変動させた際の [I-Sar, 8-Ala] AII に対する血圧の反応と一致するものである。

次に正レニン性までは高レニン性本態性高血圧群に於いても本剤投与により昇圧を示す例が存在しており、またレニン分泌が上昇していると考えられる腎血管性高血圧、悪性高血圧等においでも一部の PRA の高いもののみに降圧反応がみられ、他の例では降圧はみられない逆に昇圧例も存在している。この結果については、[I-Sar, 8-Ala] AII を用いた Brunner ら¹¹⁾ や Streeten ら¹²⁾ の結果のように高 PRA を伴う高血圧ではすべて降圧をみたという成績とは異なるものである。しかしながら、AII アナログの種類が異なり [I-Sar, 8-Ile] AII が

[I-Sar, 8-Ala]AII に比し agonistic effect が強くなる可能性もある。さうして Streeten &⁽¹²⁾ は前処置として 2-3 日の減塩食又は 40mg のフロセマイド投与を行なっており、体液量を減じて状態で本テストを施行している。体液量を減ずる意義については Laragh &⁽²¹⁾ の行なった one kidney type の腎血管性高血圧における実験による如く、減塩前は [I-Sar, 8-Ala]AII に反応しないが、その後のが減塩一ヶ月後に [I-Sar, 8-Ala]AII を投与しても、著明な降圧をみたことから、このモデルにおける vasoconstrictor factor または AII および volume factor がなんら Na 貯溜の 2 因子による昇圧メカニズムを提唱した。従って我々の非反応例では Na 排泄障害を伴つてゐる為かまでは、一般に本邦人では食塩摂取量が過剰であることが、体液過剰型のタイプが多くなる可能性もある。少數例ながら減塩処置後に降圧を示した例も確認されたことから、減塩食等には利尿剤投与等による体液量を減じて状態での反応を見る

ことは、AII 依存性高血圧の鑑見にさらにすぐれた方法と考えられる。

慢性腎不全にみられた昇圧も体液過剰によるものと考えられるが、この点については透析前後の反応をみると事により確認できるものと思われる。

Cushing 症候群にみられた昇圧に関してはこの2例の PRA が低値であることでから先述の AII への感受性亢進の他、本症では高コルチゾール血症が、血管壁の AII 感受性を過敏にしているとの説もあり²²⁾、この両者により昇圧が起つた可能性がある。褐色細胞腫でみられた昇圧については、本症においては体液量は減少しているといわれ、さうにこの例および過去の報告にみる如く、PRA はやや高値であり、従って先述の AII 濃度から規定された昇圧とは無関係であり、別のメカニズムと考えるべきである。その可能性としては AII アナログは Peach ら²³⁾、Sen ら²⁴⁾の報告にみる如く、副腎髓質を刺激し、カテコラミ

ン分泌を促す作用があるといわれるところから、腺腫からカテコラミンが放出され得る可能性がある。その他、カテコラミンが血管の A_{II} 受容性を亢進する作用があるところから、A_{II} アナログが agonist として働く可能性もある。

次に、浮腫疾患までは体液、電解質異常を伴う正血圧性の二次性アルドステロン症における例中 4 例と高頻度に降圧がみられる事実は、この種の病態における正常血圧の維持に対する A_{II} の重要な役割を唆すものである。このことはすでに Davis らにより浮腫性疾患における二次性アルドステロン症における高 A_{II} 血症は A_{II} およびアルドステロンを介し血圧維持に重要な働きをしてゐるとの実験的、臨床的成績に基づく報告があるが、最近、Johnson ら²⁵⁾ はイヌの実験で大静脉結紮による low cardiac output 時に [I-Sar, 8-Ala] A_{II} を投与して実験から、この際の血圧維持に A_{II} が血管収縮、副腎刺激によるアルドステロン分泌を介して重要な役割りをはなしてゐるこ

報告しえる。しかしながら非反応者、並に昇圧例もあり、病期の違ひはもうろん、病態が一様でないことは明らかである。

V. 総括

- 1) 合成 AII 拮抗性アナログである [*I-Sar₈-IIe*] AII をヒトに応用し、健常人における外因性 AII に対する競合的拮抗性を確認した。大量に用いた場合の血圧上昇以外特記すべき副作用はない。
- 2) 本剤を高血圧症患者、体液異常患者等に応用し、血圧変動を観察した結果、高 PRA 性の患者の一部に降圧を認め、低 PRA 性の患者では昇圧を認めた。本剤による血圧変動の方々と、患者の PRA の値は、負の相関関係を認めた。
- 3) 高 PRA 性の患者の一部にも昇圧例があり、本症には、AII 依存性が高るものと、体液量過剰型のものが混在していることがわかった。さらには非反応例においても減塩処置後、降圧する例があることから、両因子の相互作用による高血圧例もあることが確認された。
- 4) ツッシング症候群、原発性アルドステロン症、褐色細胞腫においては著明な昇圧反応

が認められて。

5) 正血圧性二次性アルドステロン症の多く
が降圧され、本病態における AII の血圧
維持に対する重要性が示唆されて。

6) 本剤は、高血圧症の病因診断上、特にレ
ニニ依存性高血圧の診断に有用な手段と考え
られる。

本研究の一部は、文部省、科学研究費
「特定研究、心臓血管系の基礎研究」の援助
を受けた。稿を終るにあたり、終始ご指導と
ご校閲を賜り、「恩師、第4内科 熊原雄一
教授、中央臨床検査部 宮井潔教授、大阪成
人病センター、山本智英博士」に深く感謝いた
します。

文献

- 1) Ross, E.D.(Ed.), Aldosterone and aldosteronism, Lloyd-Luke (Medical Books) Ltd., London, 1975.
- 2) 熊原雄一, 萩原俊男, 山本智英, 日本医事新報, 2701号, 3, 1976.
- 3) Khosla, M.C., Leese, R.A., Maloy, W.L., Ferreira, A.T., Smeby, R.R. and Bumpus, F.M., J. Med. Chem., 15:792, 1972.
- 4) Türker, R.K., Hall, M.M., Yamamoto, M., Sweet, C.S. and Bumpus, F.M., Science, 177:1203, 1972.
- 5) Brunner, H.R., Gavras, H. and Laragh, J.H., Prog. Cardiovascul. Dis., 12:87, 1974.
- 6) Oster, P., Bauknecht, H. and Hackenthal, E., Circul. Res., 37: 607, 1975.
- 7) Collier, J.G., Robinson, B.F. and Vane, J.R., Lancet, i:72, 1973.
- 8) Gavras, H., Brunner, H.R., Laragh, J.H., Sealey, J.E., Gavras, I. and Vukovich, R.A., New Engl. J. Med., 291:817, 1974.
- 9) Page, I.H., Bumpus, F.M. (Eds.), Angiotensin, Springer-Verlag, New York, 1974.
- 10) Pals, D.T., Masucci, F.D., Sipos, F. and Denning, G.S., Circul. Res., 29:664, 1971.
- 11) Brunner, H.R., Gavras, H., Laragh, J.H. and Keenan, R., Lancet, ii:1045, 1973.
- 12) Streeten, D.H.P., Anderson, G.H., Freiberg, J.M. and Dalakos, T.G., New Engl. J. Med., 292:657, 1975.
- 13) Ogihara, T., Yamamoto, T., Doi, K., Kumahara, Y., Kimura, T. and Sakakibara, S., Clin. Chim. Acta, 52:287, 1974.
- 14) Davis, J.O., Freeman, R.H., Johnson, J.A. and Spielman, W.S., Circul. Res., 34:279, 1974.
- 15) Bumpus, F.M., Sen, S., Smeby, R.R., Sweet, C., Ferrario, C.M. and Khosla, M.C., Circul. Res. Suppl. I, 32 & 34:150, 1972.
- 16) Gaddum, J.H., Pharmacol. Rev., 9:211, 1975.
- 17) Schild, H.Q., Brit. J. Pharmacol., 2:189, 1947.
- 18) Oparil, S. and Haber, E., New Engl. J. Med., 291:389, 1974.
- 19) Brunner, H.R., Chang, P., Waslach, R., Sealey, J.E., Laragh, J.H., J. Clin. Invest., 51:58, 1972.
- 20) Anderson, G.H., Freiberg, J.M., Dalakos, T.G. and Streeten, D.H.P., The Endocrine Society Program, 57th Annual Meeting, p139. (New York) 1975.

- 21) Gavras, H., Brunner, H.R., Vaughan, E.D.Jr. and Laragh, J.H.,
Science, 180:1369, 1973.
- 22) Krakoff, L., Nicolis, G. and Amsel, B., Am. J. Med., 58:216,
1976.
- 23) Peach, M.T., Circul. Res., 28:107, 1971.
- 24) Sen, S., Smeby, R.R. and Bumpus, F.M., Proc. Soc. Exper.
Biol. and Med., 147:847, 1974.
- 25) Johnson, J.A. and Davis, J.O., Circul. Res. Suppl. I, 32 & 33:
159, 1973.

Fig. 1.

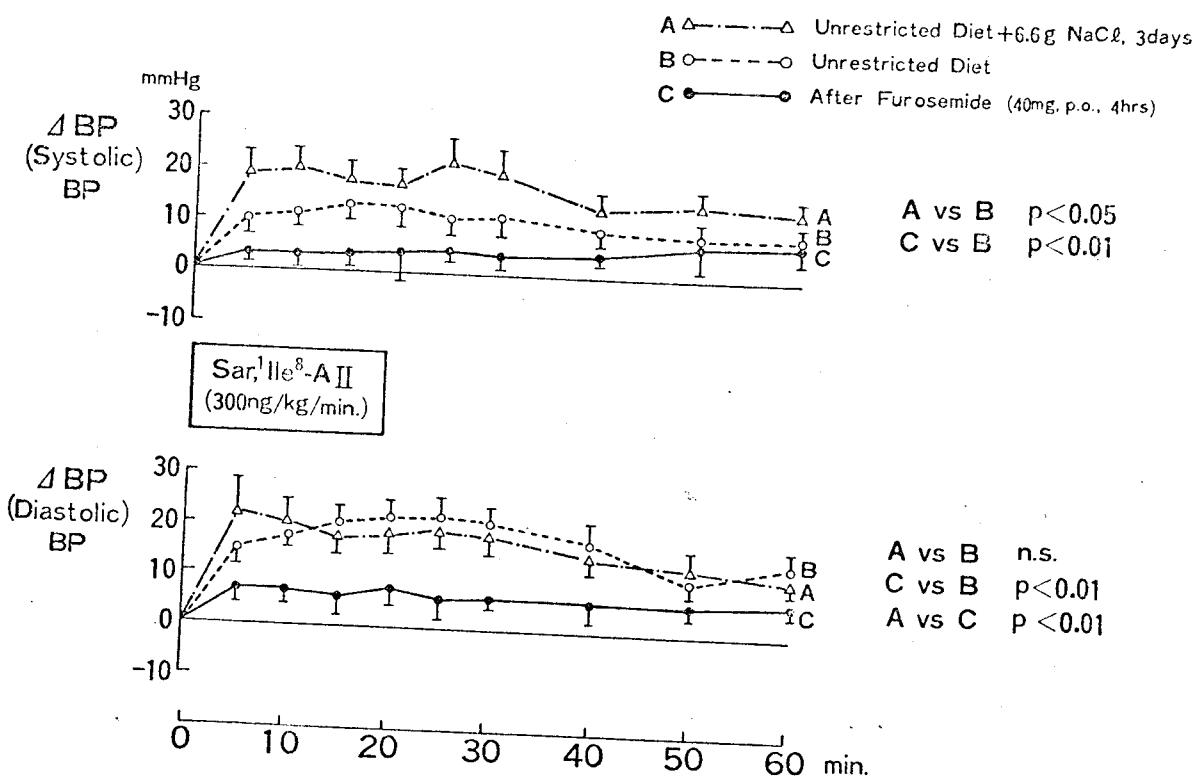


Fig. 1. Effect of various sodium balances on intrinsic pressor action of (1-Sar, Ile⁸)-A II in 5 normal men.

Fig. 2.

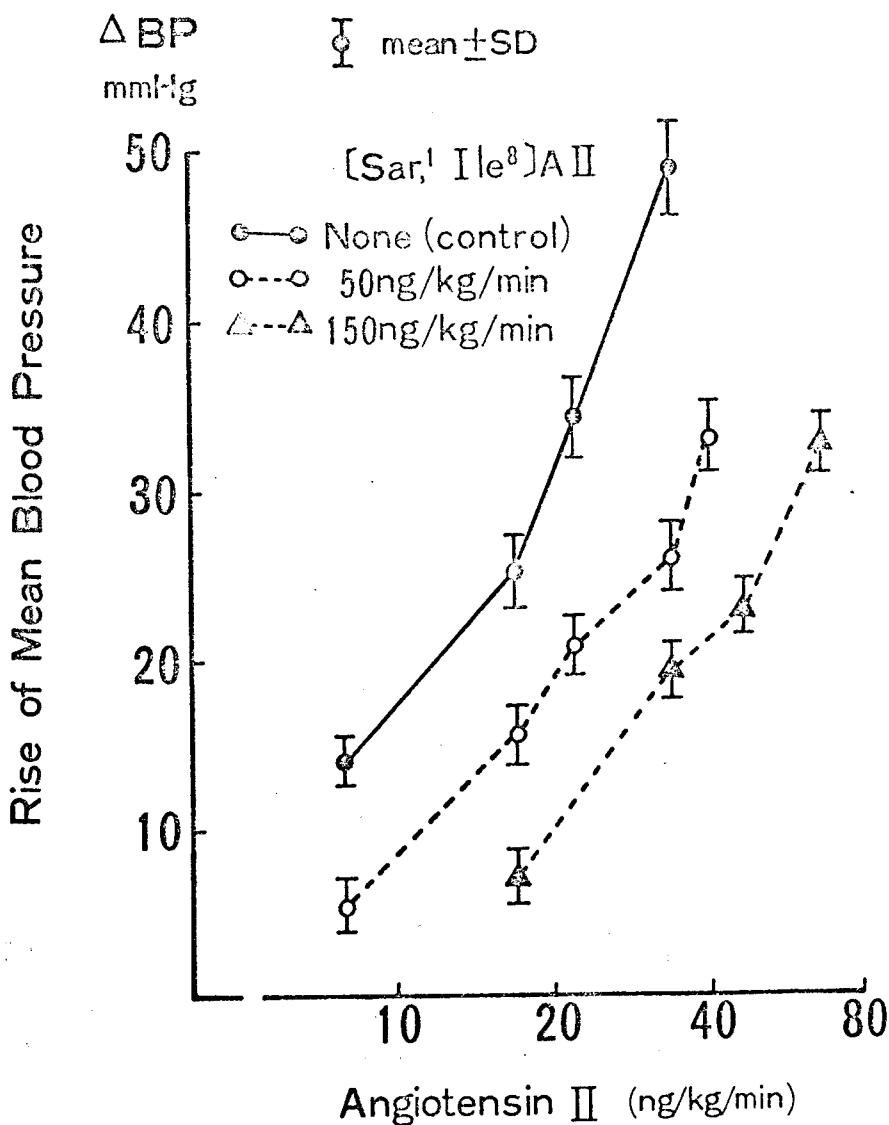


Fig. 2. Log dose-pressor response curve of angiotensin II infusion on blood pressure with or without concomitant administration of (1-Sar,8-Ile)A II in 5 normal men.

Fig. 3.

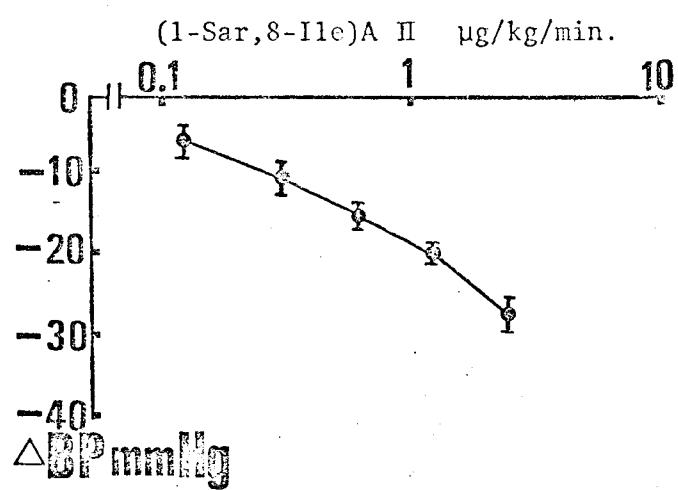


Fig. 3. Antagonistic effect of (1-Sar,8-Ile)A II to exogenous angiotensin II in 5 normal men.

Fig. 4.

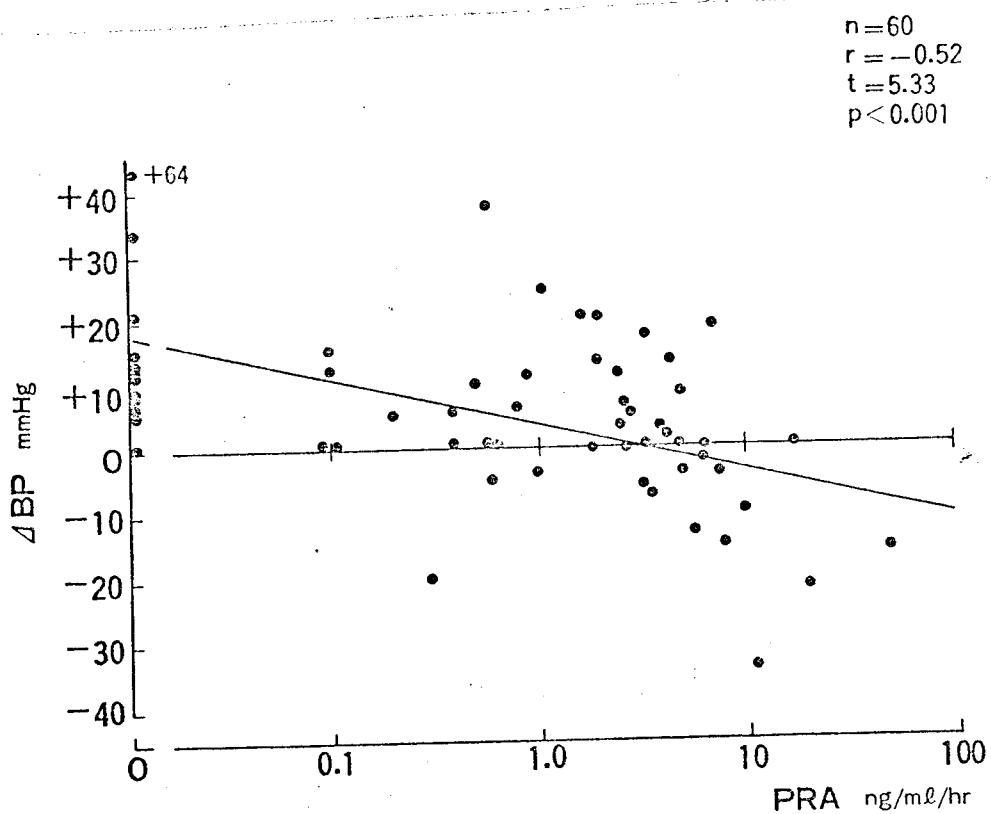


Fig. 4. Relation between pre-infusion PRA value and % mean blood pressure change following to infusion of (1-Sar,8-Ile)A II in patients with hypertension or electrolyte disorder.

Fig. 5.

K.N. 65 ♂ Renovascular Hypertension

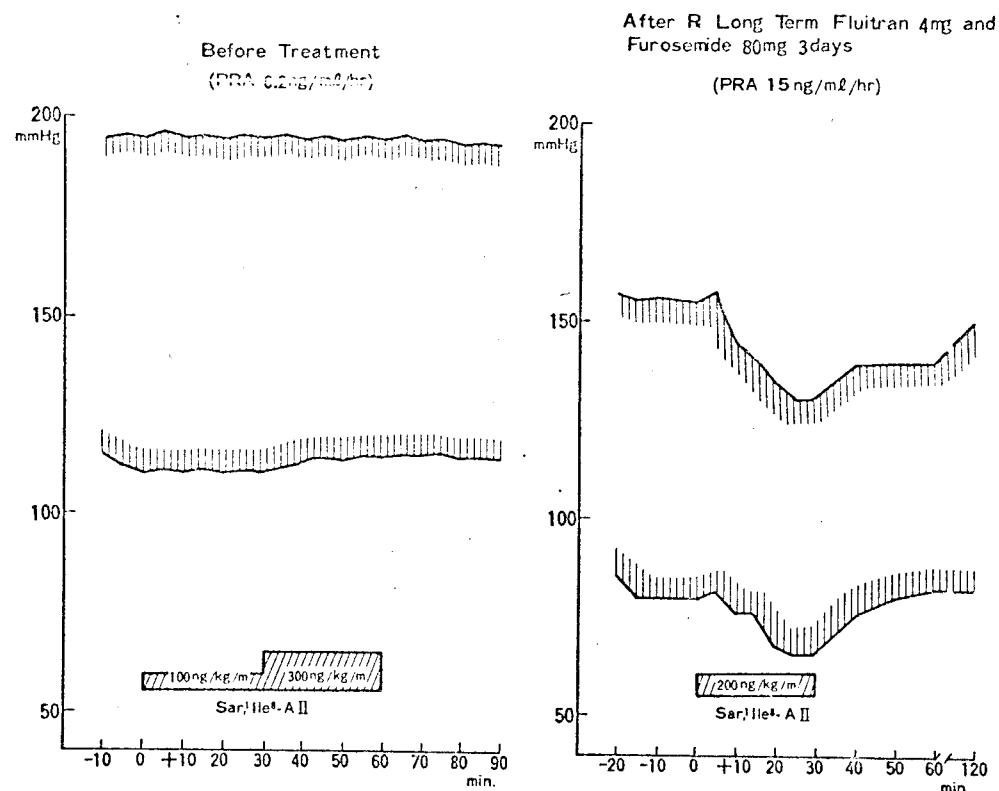


Fig. 5. Blood pressure response to (1-Sar,8-Ile)A II in a patient with renovascular hypertension before and after treatment of sodium and water depletion.

Table 1.

Subject	Number of cases	Percent change of mean BP				
		~+20%	~+10%	+10% ~ -10%	-10% ~	-20% ~
(A) Hypertensive group						
Essential hypertension	high PRA	2	0	0	2	0
	normal PRA	9	1	1	7	0
	low PRA	7	2	3	2	0
Primary aldosteronism		7	0	1	3	0
Cushing's syndrome		2	1	1	0	0
Renovascular hypertension		9	0	1	6	2
Chronic renal failure		6	1	3	2	0
Malignant hypertension		6	0	0	4	0
Pheochromocytoma	hypertensive phase	3	3	0	0	0
	normotensive phase	2	0	0	2	0
Nephrotic syndrome with hypertension		2	2	0	0	0
Acromegaly		2	0	1	1	0
Hypertension due to oral contraceptives		2	0	1	1	0
Coarctation of the aorta		1	0	0	1	0
(B) Normotensive group						
Liver cirrhosis with ascites		8	0	0	6	0
Bartter's syndrome		2	0	0	1*	1
Pseudo Bartter's syndrome		1	0	0	0	1
Renal tubular acidosis		1	0	0	0	1
Congestive heart failure		1	0	1	0	0
Idiopathic edema		1	0	0	1	0
Total		74	10	16	39	4
*after treatment						

Table 1. Summary of blood pressure response to (1-Sar,8-Ile)A II in various kinds of diseases.