



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	<a href="https://hdl.handle.net/11094/32025">https://hdl.handle.net/11094/32025</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

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くるが、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<sup>1)</sup>。一方これに対し、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ってきた。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<sup>2)</sup>。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か 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くる。

AIIアナログは Bumpus 一派の精力的な開発により、多数報告されているが、1972年 Khosla ら<sup>3)</sup>に合成された [1-Sarcosine, 8-Isoleucine] Angiotensin II (以下 [1-Sar, 8-Ile] AII と略す) は Türker ら<sup>4)</sup>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いる。本研究は [1-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い血圧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圧維持機構における 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った。

## Ⅱ. 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、亜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名において〔1-Sar, 8-Ile〕AII (Sar-Arg-Val-Tyr-Ileu-His-Pro-Ileu) 0.25mgを静脈内投与し、前後の血液像、肝機能、血清電解質、尿検査等に著変なきことを確認した後、以下の如く、健常人および患者に本剤の投与を行なった。被験者にはあらかじめ実験の性格を説明、了解を得た後に、次の諸実験を施行した。

(1) 健常人3名において〔1-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) 健常人5名において動物実験から拮抗量と考えられる〔1-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  $[1\text{-Sar}, 8\text{-Ile}] \text{AII}$   $200 \text{ ng/kg/min.}$  を次の 3 種類の  $\text{Na}^+$  バランスにおいて 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 時間前にフロセマイド  $40 \text{ mg}$  を経口投与, (iii) 高塩食時 (常食 +  $6.6 \text{ g/日}$  の食塩負荷)。

(4) 健常者 5 名において合成 AII (Hypertensin<sup>®</sup>, Ciba) を  $8 \text{ ng/kg/min.}$  から  $80 \text{ ng/kg/min.}$  まで段階的に増量し, その際の昇圧の程度を,  $[1\text{-Sar}, 8\text{-Ile}] \text{AII}$   $50 \text{ ng/kg/min.}$  および  $150 \text{ ng/kg/min.}$  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。 $[1\text{-Sar}, 8\text{-Ile}] \text{AII}$  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  $20 \text{ ng/kg/min.}$ ) 投与し, 平均血圧 ( $= \frac{1}{3} \times \text{収縮圧} + \text{拡張期圧}$ ) で  $30 \text{ mmHg}$  の昇圧を保った状態で, 10 分後より  $[1\text{-Sar}, 8\text{-Ile}] \text{AII}$  を同時に点滴した。 $[1\text{-Sar}, 8\text{-Ile}] \text{AII}$  の量は  $100 \text{ ng/kg/min.}$  より  $2400 \text{ ng/kg/min.}$  まで 10 分間ず

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：対象とした疾患と症例数は、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，バートー症候群2例，腎尿細管性アシドーシス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/の生食水を点滴，対照時血圧測定を行なった。[1-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い，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部例では、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。

[1-Sar, 8-Ile] AIIは蛋白質研究奨励会、榊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  $0.3 \text{ ng/ml/hr.}$  以下を低レニン性、 $0.3 \sim 3.0 \text{ ng/ml/hr.}$  を正レニン性、 $3.0 \text{ ng/ml/hr.}$  以上を高レニン性とした。

### Ⅲ 結 果

(1) 健常者 3 名において  $[1\text{-Sar, } \delta\text{-Ile}] \text{AII}$   $1000 \text{ ng/kg/min.}$  (大量) を 5 分間で静注した場合、直後に収縮期  $34 \pm 5 \text{ mmHg}$  (mean  $\pm$  S.D.) 拡張期  $15 \pm 4 \text{ mmHg}$  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  $[1\text{-Sar, } \delta\text{-Ile}] \text{AII}$   $100 \text{ ng/kg/min.}$  を 60 分間点滴した場合、点滴中、点滴後 1 時間まで観察した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  $[1\text{-Sar, } \delta\text{-Ile}] \text{AII}$   $300 \text{ ng/kg/min.}$  を 30 分間点滴した場合、血圧は軽度の上昇 (平均血圧  $+5 \sim +10 \text{ mmHg}$ ) の傾向を示した。3 日間の高塩食後、再検したところ、この昇圧はさらに増強 (平均血圧  $+10 \sim +15 \text{ mmHg}$ ) した。同一被験者にフロセマイド  $40 \text{ mg}$  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  $0 \sim +5 \text{ mmHg}$  の昇圧に留まった (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  $[1\text{-Sar}, 8\text{-Ile}] \text{AII}$  の影響は Fig 2 に示す如く  $[1\text{-Sar}, 8\text{-Ile}] \text{AII}$  により有意に抑制され (各濃度間で  $P < 0.01$ )、 $\text{AII}$  濃度を横軸に対数で表わし、昇圧変化 ( $\Delta \text{BP}$ ) 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た。

(5) 健常者 5 例に  $\text{AII}$  を平均  $20 \text{ ng/kg/min.}$  の一定量を投与し、平均血圧でほぼ  $30 \text{ mmHg}$  の昇圧を保った後、10 分後より  $[1\text{-Sar}, 8\text{-Ile}] \text{AII}$  を  $120 \text{ ng/kg/min.}$  より  $2400 \text{ ng/kg/min.}$  まで段階的に同時投与すると Fig 3 に示す如く、 $\text{AII}$  による昇圧は  $[1\text{-Sar}, 8\text{-Ile}] \text{AII}$  の増量と共に段階的に抑制された。 $[1\text{-Sar}, 8\text{-Ile}] \text{AII}$  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、前値に復した。

#### (6) 臨床応用の結果

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

一般に PRA の低いものでは、本剤投与によ

り昇圧反応がみられ、PRAが高値のものでは、降圧の傾向がみられた。PRAが正常範囲内のものでは、その反応は昇圧、降圧、不変、様々であった。本剤投与による血圧変化( $\Delta$ BP)と、投与前のPRA値との関係を全症例についてみると、Fig 4に示した如く、統計学的に有意な逆相関を示した。

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た。特にクッシング症候群の2例では著しい昇圧がみられた。慢性腎不全ではPRAは正常ないし軽度高値であったが、6例中4例で昇圧を認めた。褐色細胞腫5例でもPRAは正常ないし軽度高値であったが、3例に急速な上昇が認められた。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例に降圧を認めた。高PRAを示し、本剤により無反応であった腎血管性高血圧の1例において、トリクロルメサイアガイドクフ

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 に示すように、有意な降圧を示した。

正血圧性の二次性アルドステロン症では、  
腹水を伴った肝硬変 8 例中 2 例、Bartter 症候  
群の 1 例、Pseudo Bartter 症候群の 1 例、腎細  
尿管性アシドーシスの 1 例で降圧反応がみら  
れた。特発性浮腫の 1 例では不変であった。

#### 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  
 わせによると想像されるが、それらの要因の  
 組合わせ、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 Laragh<sup>5)</sup> は新たに、  
 vasoconstrictor および volume factor なる二因  
 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 の相互関係によるものの  
 いずれかによりなっているとこのように考  
 える。もちろんカテコラミン等の因子がこ  
 れに付随していることはいうまでもない。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

来より用いられている。その他 AII 抗体による中和からみようとする方法が試みられているが、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り<sup>6)</sup>、理想的な方法とはいえない。一方、近年 R-A-A 系の抑制物質として、蛇毒より抽出、合成された変換酵素抑制ペプチド、及び AII アナログが注目されるにいたり<sup>7)</sup>。変換酵素の抑制剤は BPP<sub>9a</sub> (SQ 20881) が Collier ら<sup>7)</sup> により人体応用が報告され、さらに Gavras ら<sup>8)</sup> により高血圧症例における応用が最近発表されるにいたり<sup>9)</sup> いる。

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<sup>9)</sup>、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鎖で置換すること重要(例外もあるが)とされ、さらに Pals ら<sup>10)</sup> により第 1 位を sarcosine に置換することによりアギノペプチナ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 ら<sup>10)</sup>の紹介した[1-Sar, 8-Ala] AII の人体応用は最近 Brunner ら<sup>11)</sup>により報告され、さらには Streeten ら<sup>12)</sup>により多数例の高血圧症例への応用が発表されるにいたつてゐる。[1-Sar, 8-Ile] AII は 1972 年 Khosla ら<sup>3)</sup>により合成され、Türker ら<sup>4)</sup>により回腸まげは大動脈片において、さらにイヌ、ネコにおける動物実験で AII に拮抗することを確認され、現在最も強力、持続的なものと考えられてゐる。本剤が変換酵素や angiotensinase に影響していないことは著者らが、in vitro のラジオイムノアッセイを用いた実験で確認した<sup>13)</sup>。

AII 拮抗性アナログを人に応用し、R-A-A 系の解明に用ゐる為には(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 が最少限であることなどが必要である<sup>14)</sup>。

[1-Sar, 8-Ile] AII は  $1000 \text{ ng/kg/min.}$  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<sup>15)</sup> によるウットの実験結果  
 と一致している。しかし  $100 \text{ ng/kg/min.}$  では、  
 健常者においては血圧に影響を与えず  $200 \text{ ng/kg/min.}$  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  
 用はなく、実験(4)、(5)における降圧作用は、  
 AII に拮抗した結果であり、かつ実験(4)にみ  
 る如く、 $\log \text{dosis}$  によりプロットした AII 量  
 により昇圧反応はほぼ直線を示し [1-Sar, 8-Ile] AII  
 により右方に平行移動されたことから Gaddum<sup>16)</sup>  
 および Schild<sup>17)</sup> により定義された complete  
 competition と考えられ、Türker ら<sup>4)</sup> 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分間持続することを確認  
 された。以上により [1-Sar, 8-Ile] AII が人にお  
 いても外因性の AII に対し拮抗作用を示す

ことが確認された。

AII アナログを人に用いることにより、AII の各種疾患に対する役割りを検討することが出来る。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いる<sup>18)</sup>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。すなわち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。

[1-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 が欠乏した状態で上昇が著しく、昇圧または降圧 $\alpha$ 方向がPRA の値と有意な負の相関関係を認めたことから、本剤の昇圧または降圧 $\alpha$ 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 が欠乏してゐるよう  
な状態では血管壁の AII に対する感受性は増  
強しており<sup>19)</sup>、このような状態では [1-Sar,  
8-Ile] AII が agonist として働くものと考え  
られる。これは Streeten ら<sup>20)</sup> による食塩摂取  
量を変動させに際し [1-Sar, 8-Ala] AII に対  
する血圧の反応と一致するものである。

次に正レニン性また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  
てゐると考えられる腎血管性高血圧、悪性高  
血圧等においても一部の 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  
れず逆に昇圧例も存在してゐる。この結果に  
ついては、[1-Sar, 8-Ala] AII を用いて Brunner  
ら<sup>11)</sup> や Streeten ら<sup>12)</sup> 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 [1-Sar, 8-Ile] AII が

[1-Sar, 8-Ala] AII に比し agonistic effect が強い可能性もある。さらに Streeten ら<sup>12)</sup> 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、体液量を減じた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 ら<sup>13)</sup> の行なった one kidney type の腎血管性高血圧における実験にみる如く、減塩前は [1-Sar, 8-Ala] AII に反応しなかつたものが減塩一ヵ月後に [1-Sar, 8-Ala] AII を投与したところ、著明な降圧をみたことから、このモデルにおける vasoconstrictor factor となつた AII および volume factor となつた Na 貯溜の 2 因子による昇圧メカニズムを提唱した。従つて我々の非反応例では Na 排泄障害を伴っている為かまたは、一般に本邦人では食塩摂取量が過剰であることから、体液過剰型のタイプが多い可能性もある。少数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、減塩食または利尿剤投与等による体液量を減じた状態で a 反応をみる

ことは、AII依存性高血圧の発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るに昇圧も体液過剰による為と考えられるが、この点については透析前後での反応をみる事により確認できるものと思われる。

Cushing 症候群にみられるに昇圧に関してはこの2例のPRAが低値であったことから先述の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<sup>22)</sup>、この両者により昇圧が起るといえる可能性がある。褐色細胞腫でみられるに昇圧については、本症においては体液量は減少しているといわれ、さら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濃度から規定されるに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<sup>23)</sup>、Senら<sup>24)</sup>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ことから  
腺腫からカテコラミンが放出される可能性が  
ある。その他、カテコラミンが血管の AII 感  
受性を亢進する作用があることから、AII ア  
ナログが agonist として働いた可能性もある。

次に、浮腫疾患または体液、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  
いて8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 AII の重要性を示唆するものである。  
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  
AII 血症は AII 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いるとの実験的  
臨床的成績に基づく報告があるが、最近、  
Johnson ら<sup>25)</sup> はイヌの実験で大静脈結紮によ  
る low cardiac output 時に [1-Sar, 8-Ala] AII  
を投与した実験から、この際の血圧維持に AII  
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果たしている

報告してゐる。しかしながら非反応者、逆に  
昇圧例もあり、病期の違いはもうろん、病態  
が一樣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 [1-Sar,8-Ile] AII をヒトに適用し、健常人において外因性 AII に対して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かった。

2) 本剤を高血圧症患者、体液異常患者等に適用し、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向は、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 依存性が高いものと、体液量過剰型のものも混在していることがわかれる。さらに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) クッシング症候群、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

が認められる。

5) 正血圧性二次性アルドステロン症の多くで降圧がみられ、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る。

6) 本剤は、高血圧症の病因診断上、特にレニン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わった恩師、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, 第 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) Ogiwara, 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.

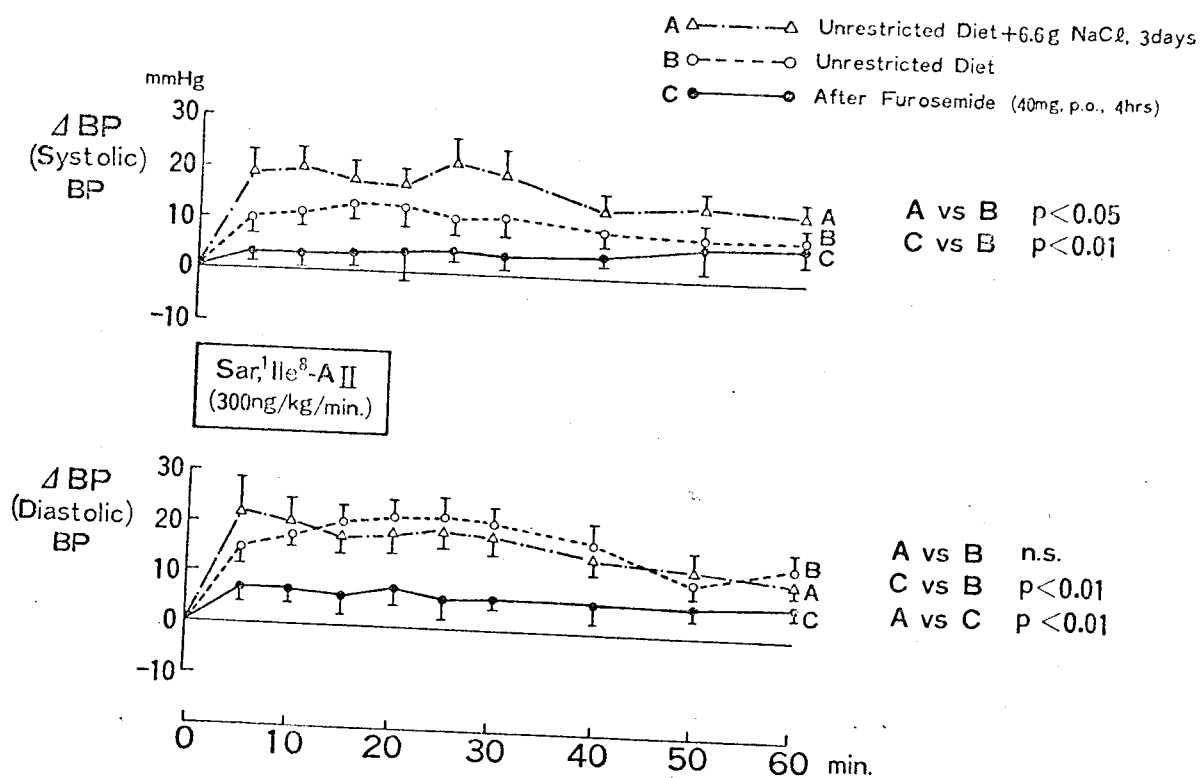


Fig. 1. Effect of various sodium balances on intrinsic pressor action of (1-Sar<sup>8</sup>-Ile)A II in 5 normal men.

Fig. 2.

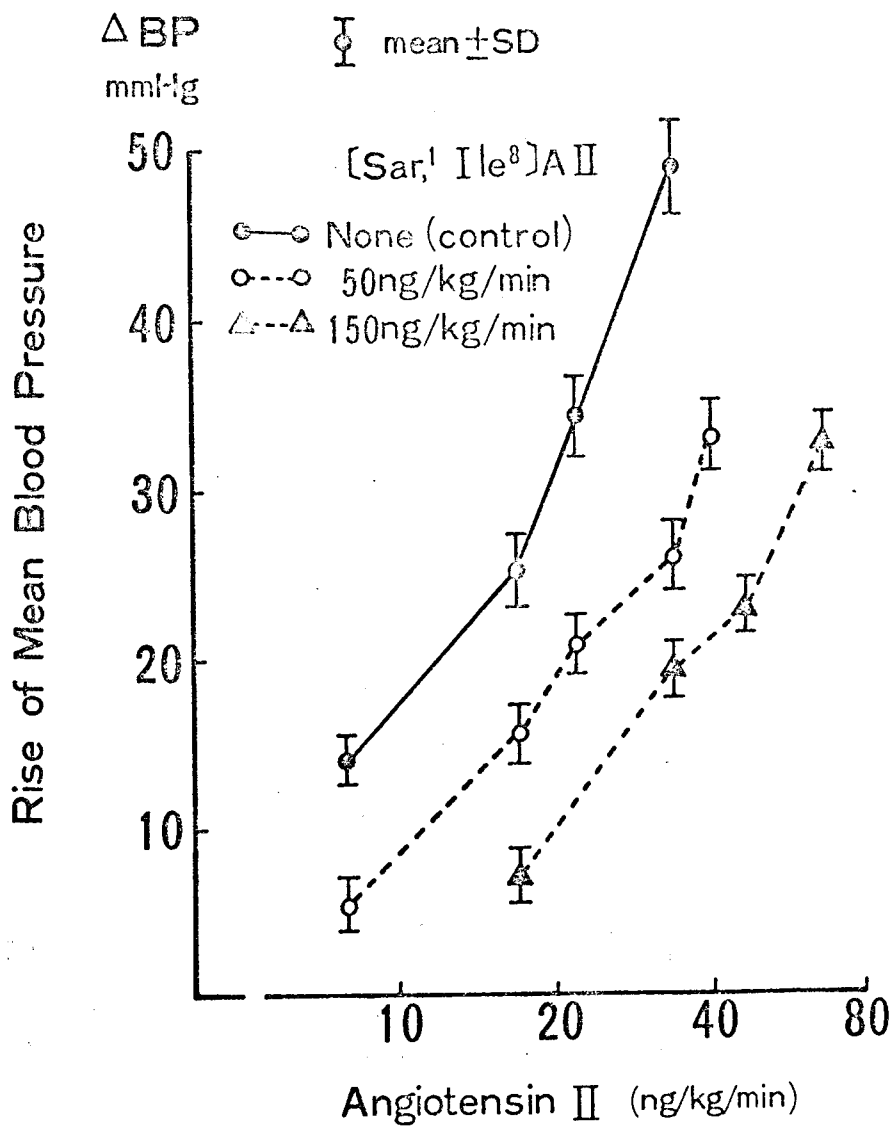


Fig. 2. Log dose-pressor response curve of angiotensin II infusion on blood pressure with or without concomitant administration of (1-Sar,8-Ile)A II in 5 normal men.

Fig. 3.

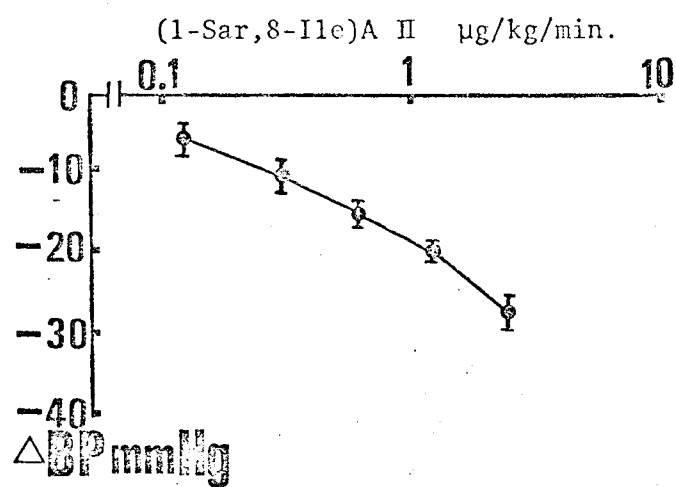


Fig. 3. Antagonistic effect of (1-Sar,8-Ile)A II to exogenous angiotensin II in 5 normal men.

Fig. 4.

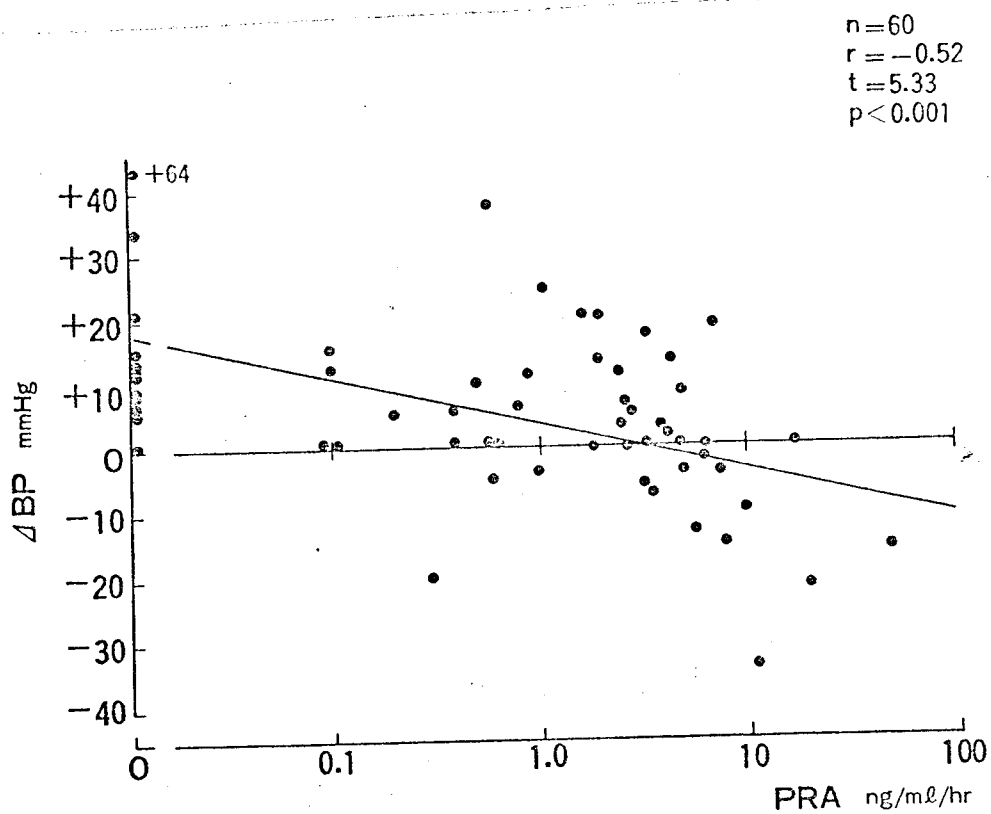


Fig. 4. Relation between pre-infusion PRA value and % mean blood pressure change following to infusion of (1-Sar,8-Ile)A II in patients with hypertension or electrolyte disorder.

Fig. 5.

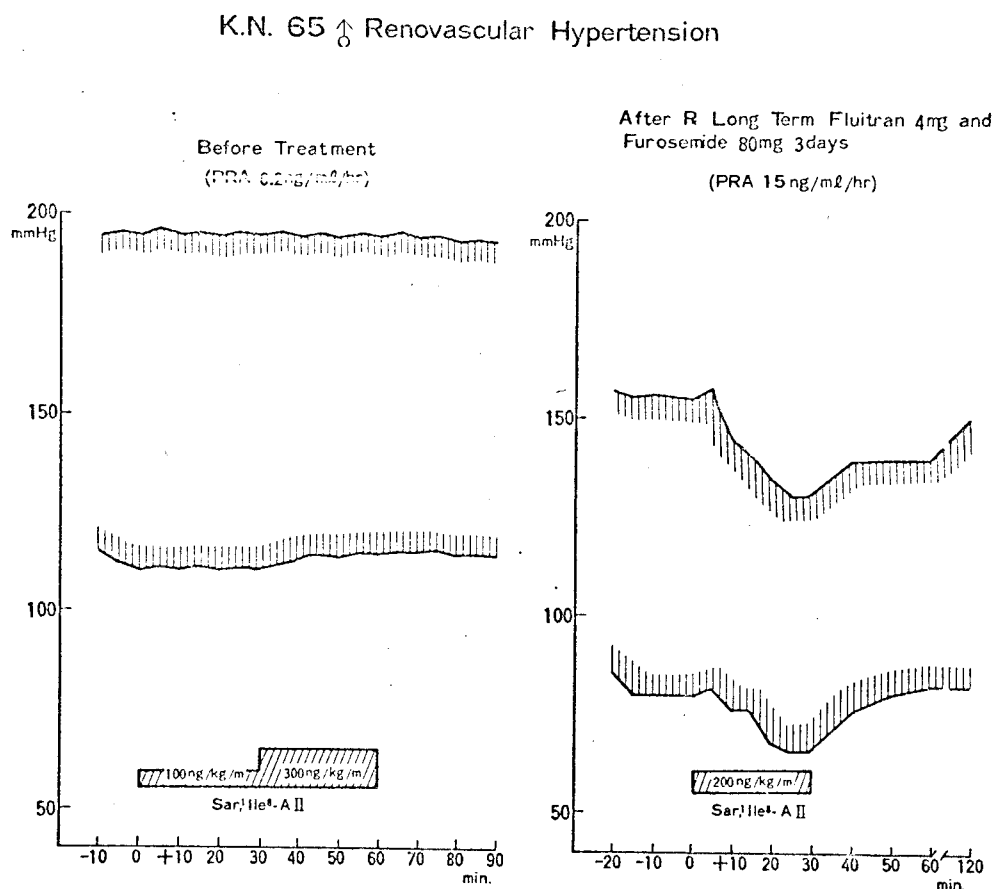


Fig. 5. Blood pressure response to (1-Sar,8-Ile)A II in a patient with renovascular hypertension before and after treatment of sodium and water depletion.

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	0
Essential hypertension normal PRA	9	1	1	7	0	0
Essential hypertension low PRA	7	2	3	2	0	0
Primary aldosteronism	7	0	1	3	0	0
Cushing's syndrome	2	1	1	0	0	0
Renovascular hypertension	9	0	1	6	2	0
Chronic renal failure	6	1	3	2	0	0
Malignant hypertension	6	0	0	4	0	2
Pheochromocytoma hypertensive phase	3	3	0	0	0	0
Pheochromocytoma normotensive phase	2	0	0	2	0	0
Nephrotic syndrome with hypertension	2	2	0	0	0	0
Acromegaly	2	0	1	1	0	0
Hypertension due to oral contraceptives	2	0	1	1	0	0
Coarctation of the aorta	1	0	0	1	0	0
(B) Normotensive group						
Liver cirrhosis with ascites	8	0	0	6	0	2
Bartter's syndrome	2	0	0	1*	1	0
Pseudo Bartter's syndrome	1	0	0	0	1	0
Renal tubular acidosis	1	0	0	0	0	1
Congestive heart failure	1	0	1	0	0	0
Idiopathic edema	1	0	0	1	0	0
Total	74	10	16	39	4	5

\*after treatment

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