



Title	各種高血圧症患者におけるアンジオテンシンⅡアナログ(1-sarcosine, 8-isoleucine-angiotensin Ⅱ)による血圧変動とナトリウムバランスとの関係について
Author(s)	波多, 丈
Citation	大阪大学, 1979, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/32403">https://hdl.handle.net/11094/32403</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	波多丈
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 4782 号
学位授与の日付	昭和 54 年 12 月 20 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	各種高血圧症患者におけるアンジオテンシンⅡアナログ (1-sarcosine, 8-isoleucine-angiotensin Ⅱ) による血圧 変動とナトリウムバランスとの関係について
論文審査委員	(主査) 教授 熊原 雄一 (副査) 教授 園田 孝夫 教授 宮井 潔

### 論文内容の要旨

#### [目的]

アンジオテンシンⅡ (AⅡ) の特異的競合性拮抗剤である AⅡ アナログ (AⅡA) の臨床応用は人における高血圧の病因究明や、血圧維持機構解明手段として有用である。現在 2 種の AⅡA が臨床応用されており、その一つは 1-sarcosine, 8-isoleucine AⅡ ([Sar<sup>1</sup>, Ile<sup>8</sup>] - AⅡ) であり、他の一つは 1-sarcosine, 8-alanine AⅡ ([Sar<sup>1</sup>, Ala<sup>8</sup>] - AⅡ) である。これらの基礎的検討、臨床応用の結果、両 AⅡA は内因活性による昇圧作用を有すること、この作用は減塩操作により減少すること、および AⅡ 拮抗作用が減塩状態で増強することなどが判明している。このように AⅡA 投与に先立ち減塩操作をすることは本剤の臨床応用上必須のものと考えられるが、どのような減塩状態が最適な条件であるかに関して一定した見解はない。この研究は [Sar<sup>1</sup>, Ile<sup>8</sup>] - AⅡ を用いて各種高血圧症患者の本剤投与による血圧変化とナトリウムバランスとの関連を検討し、人における高血圧症のレニン依存性を証明する手段として最も有効な方法を確立せんとしたものである。

#### [方法ならびに成績]

29 例中の各種高血圧症患者個々において、ⅰ) 非食塩制限食下でフロセマイド 40mg 静注 1 時間後さらに 1 時間安静臥床後 (Study 1)、および ⅱ) 食塩制限食 (NaCl 5g/日) + フロセマイド 80mg/日経口 3 日間投与後 (Study 2) に、[Sar<sup>1</sup>, Ile<sup>8</sup>] - AⅡ 600 ng/kg/min を 30 分間投与し、投与前の血漿レニン活性 (PRA)、投与前後の血圧を測定した。この患者群とは別に 48 例の各種高血圧患者を対照として用い、この群では減塩処置を全く行わず [Sar<sup>1</sup>, Ile<sup>8</sup>] - AⅡ を 300 ng/kg/min または 600 ng/kg/min 30 分間投与した。

A II A 投与による血圧の変化 ( $\Delta$ MBP) は投与前の PRA に対して、Study 1 で  $Y = -2.6X + 13.9$  ( $Y$  :  $\Delta$ MBP,  $X$  : 投与前 PRA),  $r = -0.61$ ,  $p < 0.01$ , Study 2 では  $Y = -2.2X + 9.9$ ,  $r = -0.69$ ,  $p < 0.001$  と有意な負の相関を示した。Study 1 における  $\Delta$ MBP ( $Y$ ) と Study 2 でのそれ ( $X$ ) の関係は  $Y = 0.86X + 7.5$ ,  $r = 0.85$ ,  $p < 0.001$  と両者は正の相関を示したが、 $Y$  切片は  $7.5 \text{ mmHg}$  であり Study 1 の  $\Delta$ MBP は全体に上方にプロットされた。

[Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>]—A II に対する  $\Delta$ MBP を 3 群に、即ち  $\Delta$ MBP が  $+10 \text{ mmHg}$  以上を昇圧群、 $+10 \sim -10 \text{ mmHg}$  を不变群、 $-10 \text{ mmHg}$  以下を降圧群と分類し、各症例で  $\Delta$ MBP が Study 1 から Study 2 への条件変化によりいかに変化したかをみれば、Study 1 で昇圧群 5 例、不变群 14 例、降圧群 4 例であったが、Study 2 ではこの Study 1 での昇圧群 5 例中 3 例が不变群となり、不变群 14 例中 3 例が降圧群に、降圧群 4 例は Study 2 でさらに著明な降圧を示した。これら 4 例はいずれも腎血管性高血圧または悪性高血圧であった。

対照の無処置群では本態性高血圧、腎実質性高血圧、原発性アルドステロン症の 34 例中 18 例 (53%) で  $+10 \text{ mmHg}$  以上の昇圧を示したが、Study 1 では 23 例中 7 例 (30%) が昇圧、Study 2 では 23 例中 3 例 (13%) で昇圧を示したにすぎず、これらは全て原発性アルドステロン症であった。一方腎血管性高血圧、悪性高血圧では無処置群で 14 例中 5 例 (36%) に降圧がみられたが、Study 1 では 6 例中 3 例 (50%) に、さらに Study 2 では 7 例中 7 例 (100%) で  $\Delta$ MBP で  $-10 \text{ mmHg}$  以下の降圧を示し、これは全例とも  $-15 \text{ mmHg}$  以下の降圧であった。

#### 〔総括〕

本研究の結果、各種高血圧症のレニン依存性の診断の際、[Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>]—A II 投与に先立ち減塩処置を必要とすることは明らかで、それは低レニン性高血圧患者にみられる昇圧反応による心血管系の事故を防ぐ意味からも重要であり、さらに各種病因による高血圧のレニン依存性をより正確に診断するためにも必須のことである。今回の検討での Study 1 で行った軽い脱塩操作は、以上の点から不充分な条件であり、5 g / 日の減塩食 + フロセマイド 80 mg / 日経口投与 3 日間後に本テストを施行した場合、非反応群と降圧群とで  $\Delta$ MBP の overlap は消失し、また昇圧の程度も著減し、この条件が最適な方法と考えられた。Marks らは Saralasin 投与に先立ち 1 mg / kg のフロセマイド投与が望ましいと報告しているが、我々の条件はこの Marks らのそれより強い減塩処置である。これは [Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>]—A II の方が [Sar<sup>1</sup>,Ala<sup>8</sup>]—A II より agonistic activity が強いこと、本邦における食塩摂取量が欧米人よりも多いことなどより説明されうるものであろう。Study 2 の条件下で原発性アルドステロン症は全例で昇圧を示した。このことは本テストによる昇圧反応も低レニン性高血圧の診断に有用であることを示唆している。このように A II A による診断はレニンスペクトラム両端、即ち高レニン、低レニン両方の発見に有用なものと考えられる。

## 論文の審査結果の要旨

高血圧のレニン依存性診断に有用なアンジオテンシンⅡ（AⅡ）の特異的競合性拮抗剤であるAⅡアナログ（AⅡA）は、現在1-sarcosine, 8-isoleucine AⅡ及び1-sarcosine, 8-alanine AⅡの2種のAⅡAが臨床応用されている。これらAⅡAはagonist作用による昇圧反応を呈すること、これは減塩処置により減少すること、及びantagonist作用が減塩状態で増強することを人に於いて確認した。従ってAⅡA投与に先立ち減塩操作を行うことは本剤の臨床応用上必須のことと考えられる。しかしそのような減塩状態が最適な条件であるかに関しては一定した見解はない。本研究は高血圧患者に1-sarcosine, 8-isoleucine AⅡ投与に際しての最適な条件を確立することを目的とした。その結果、5g/日の減塩食+フロセマイド80mg/日3日間投与後に本テストを施行した場合が、低レニン性高血圧患者にみられる昇圧反応による副作用を防ぐために、また各種高血圧症でのレニン依存性をより正確に診断するためにも、最適な条件であることが判明した。本剤の応用は、高レニン性高血圧のみならず、低レニン性高血圧の診断にも有用であることを見出した。