The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	アンジオテンシンII拮抗剤によるレニン-アンジオテンシン系解明に関する臨床的研究
Author(s)	圓山, アンナ
Citation	大阪大学, 1981, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33167
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【9】

氏名・(本籍)	圓山アンナ（まるやまあんな）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 5346 号
学位授与の日付	昭和56年5月7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	**アンジオテンシンⅡ拮抗剤によるレニン-アンジオテンシン系解明に関する臨床的研究**
論文審査委員	(主査) 教授 熊原 雄一 (副査) 教授 阿部 裕 教授 和田 博

論文内容の要旨

〔目　的〕

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，浮腫性疾患等において，その血圧維持機構における関与が論議されているが，最近R-A-A系抑制物質の一つであるアンジオテンシンⅡアナグロ（AⅡA）の臨床応用がなされつつある。AⅡ作用を特異的に拮抗，抑制するAⅡAは，生理的，病的状態にお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いる。本研究では最も強力かつ持続的なAⅡ拮抗物質として知られる〔Sar^1, Ile^8〕AⅡを用いてバーター症候群，腹水を伴う肝硬変症，アジソン病等体液電解質に異常がある疾患や，甲状腺機能亢進症，経口避妊薬の長期使用，末端肥大症等に合併する高血圧症及び老人高血圧症者等の高血圧症につき，これら疾患の血圧維持機構におけるR-A-A系の関与，特にAⅡの昇圧への関与の究明を行った。

〔方法ならびに成績〕

〔Sar^1, Ile^8〕AⅡを生食にて溶解し，漸増法により最終量60ng/kg・BW/minを30分間点滴静注し，5分毎に血圧を測定した。AⅡA投与に際し，疾患により減塩食あるいは利尿剤投与等の前処理を行った。テスト前後に採血し血漿レニン活性（PRA）及び血中アルドステロン濃度（PAC）を測定した。a）バーター症候群：正常血圧，レニン活性高値，低カリウム血症等の特徴を示す本症患者4名（男1名，女3名）につき，常食下において一律に有意な降圧を示し，そのうち2名について減塩食または食塩負荷を行い再検したが，減塩食下では降圧が更に増強され，食塩負荷では降圧を認めなかった。インドメサシン投与においても有意な血圧の変動を示さなかった。b）腹水を伴う肝硬変：正常血圧

肝硬変症患者15名に無投薬，常食下にてＡⅡＡテストを行った。腹水を伴う本症患者のＰＲＡは腹水のない者に比し，有意に高いが，血圧反応は降圧３名，可変２名，昇圧２名と一定傾向を示さず，腹水を伴わない本症患者群では全員昇圧を認めた。腹水形成初期にあり，ＰＲＡ高値の一例では特に降圧度が大であった。c）アジソン病（４例）：治療前ＰＲＡ高値9.3～15.0ng/mℓ.hrで，降圧反応を示し，ハイドロコーチゾン投与１ケ月後再検では軽度の昇圧反応を示した。d）甲状腺機能亢進症：正常血圧者17例中５例に有意に降圧がみられたが，残り12例及び高血圧者群（８人）では有意な血圧の変動はなかった。正常血圧で降圧を示した群は他の二群に比し有意にPRA（13.0±1.7ng/mℓ.hr）及びT^4（34.4±1.3μg/dl）が高値であった。e）経口避妊薬（OCP）による高血圧症：Ovulen（metranol 0.1mgとethynodiol diacetate/mg含有）使用中で正常血圧の女性(14人，Ⅱ群)，Ovulen使用中に高血圧（>140/90mmHg）発症したもの（６人，Ⅲ群），及びOCP使用しない正常血圧者（９人，Ⅰ群），計29人の女性を対象とした。Ⅰ，Ⅱ群では有意な血圧変動がなく，Ⅲ群では昇圧，降圧，不変など多様な反応を示した。f）末端肥大症（８人）：健常人では0.8mmHgのみの昇圧に比し，本症高血圧群，正血圧群共にそれぞれ平均血圧にて15，13mmHg昇圧した。健常人のPRA 3.6±６ng/mℓ.hr，PAC182±27pg/mℓに比べ，本症患者ではPRA1.4±0.3ng/mℓ.hr，PAC74±９pg/mℓと有意に低値であった。g）老年高血圧：中年高血圧者に比し，ＡⅡＡにより有意に昇圧，又PRA，PACは有意に抑制された。年令はPRA，PACの負の相関を示し，ＡⅡＡによる血圧の変化度と正相関した。（d, e, f, g, ４疾患について，ＡⅡＡ投与前に先立って，減塩処置を行った。）

〔総　　括〕

〔Sar^1, Ile^8〕ANGⅡは各種高血圧症，水電解質異常症におけるR-A-A系の状態，特に血圧維持機構におけるR-A-A系の意義検索に有用であり各種疾患に応用した結果，以下の結論を得た。a）バーター症候群ではＡⅡＡ投与により降圧がみられるこのことは亢進したR-A-A系が正常血圧維持に重要であることを意味し体液量増加後ＡⅡＡがアゴニストとして働いたことより本症の病因として提唱されてきたANGⅡに対する血管壁の不応性は否定的である。b）腹水を伴う肝硬変ではＡⅡＡによる反応は上昇，不変，降下例が存在しその血圧変化度は投与前PRAと逆相関した。即ち高PRAを伴う一部例では亢進したR-A-A系が血圧維持に関与しているといえる。R-A-A系の状態は腹水形成からの期間に関係しており慢性期ではR-A-A系はむしろ抑制され，ＡⅡＡはアゴニストとして作用した。c）アジソン病ではＡⅡＡにより血圧が低下し，ステロイド補償療法後は血圧低下がなく，本症においてもミネラルコルチコイド欠乏による脱水傾向のためR-A系は賦活され，本症患者の血圧維持に重要な役割を果している。d）甲状腺機能亢進症では一部重症例にＡⅡＡによる血圧降下例がみられ，本症で知られている高レニン活性は，血圧維持に関与している可能性が示唆された。また本症に伴う収縮期高血圧はレニン依存性ではないことが証明された。e経口避妊薬による高血圧例ではＡⅡＡ反応が様々であり，レニン依存性と考えられる例は少く，体液過剰型と考えられる例もある。f）末端肥大症に伴う高血圧では全例ＡⅡＡにより昇圧し本症高血圧にR-A-A系は関与せず，GH過剰に起因する体液過剰型高血圧と考えられる。g）老人性高血圧では全例ＡⅡＡにより昇圧を認めた。加令によるR-A-A系が抑制された結果と考えられる。

論文の審査結果の要旨

アンジオテンシンⅡ（AⅡ）の特異的競合性拮抗剤（AⅡA）の一種である1-sarcoine, 8-isoleucine AⅡを臨床的に応用し，AⅡA投与による血圧の変化より下記各種高血圧および水，電解質異常症等の血圧維持におけるrenin-angiotensin-aldosterone系（R-A-A）の意義の解明を行った。1．バーター症候群では治療前降圧，体液増加後昇圧したことより，亢進したR-A-A系は正常血圧維持に重要である。2．腹水を伴う肝硬変症では腹水形成の初期に降圧著しく，体液量減少の代償機転として，R-A系が亢進している。3．未治療アジソン病では，降圧反応を示し，ステロイド補償後不変。本症ではミネラルコルチコイド欠乏による脱水傾向の為R-A系が賦活され正常血圧維持の役割を果している。4．甲状腺機能亢進症の重症例において，R-A系が正常血圧維持に重要である。5．経口避妊薬による高血圧症ではAⅡA反応が様々であり，レニン依存性は少いと考えられる。6 6．末端肥大症に合併する高血圧症は，Growth Hormone増加による体液過剰型高血圧であり，R-A-A系の関与は少ない。7．老人性高血圧では，全例昇圧し，加令によるR-A-A系が抑制された結果と考えられる。以上の諸疾患におけるR-A系の血圧維持，構構を明確にしたものである。