

# 正常血圧者の尿中ドーパミン排泄の 高血圧素因による差

斉藤 郁夫\*  
竹下 栄子\*\*

近年、本態性高血圧の病態にドーパミン系の異常が関与していることが報告されている。Stumpe<sup>ら</sup>は血中プロラクチンが本態性高血圧で増加しており、ドーパミン作用薬であるプロモクリプテン投与で降圧および血中プロラクチンの低下がみられることから、本態性高血圧では中枢のドーパミン系の異常があると推論している。

また、選択的ドーパミン作用薬である fenoldopam<sup>2)</sup> や propylbutyldopamine<sup>3)</sup> 投与により血圧および腎血管抵抗が低下することも知られている。さらに本態性高血圧の一部では尿中ドーパミン排泄が低下していると報告されている<sup>4)</sup>。

今回の検討では、これら中枢および腎ドーパミン系の異常が本態性高血圧による二次的变化であるのか、あるいは高血圧発症以前から存在する異常であるかを検討することを目的として、正常血圧の若年男子で高血圧家族歴のあるものとないものを対象として、血漿プロラクチンと尿中ドーパミンを測定し、ドーパミン系の異常と高血圧素因との関係につ

いて検討した。

## 対象ならびに方法

対象は血圧正常の男子40名（平均年齢19±1才）で父母のどちらかが高血圧であるものは16名、高血圧のないものは24名であった。

午前中、安静臥位30分後に血圧、脈拍を測定し、採血を行い、血清電解質、血漿プロラクチン、血漿レニン活性の測定にあてた。さらに一日の蓄尿を行い尿中電解質、クレアチニン、カテコールアミンの測定にあてた。

血清電解質は炎光光度計で、クレアチニンは自動分析で測定した。血漿プロラクチン、レニン活性は放射免疫測定法で、尿中カテコールアミンは HPLC、THI 蛍光法により測定した<sup>5)</sup>。

結果は M±SEM で表し、検定は SDA の Mean test, Correlation を用いて行った。

\* 慶應義塾大学保健管理センター

\*\* 同大学病院中検内分泌

結 果

考 察

表1に血圧, 脈, 身長, 体重, 肥満度を示すが高血圧家族歴のある群とない群に差を認めない。

一日蓄尿中の電解質, クレアチニンも両群に差を認めない(表2)。

尿中ノルエピネフリン, エピネフリン排泄も両群に差を認めず, また尿中ドーパミン排泄も両群間に差はなかった(図1, 左)。しかし, 遊離/総ドーパミン比は高血圧家族歴のないもので $0.40 \pm 0.07$ , ないもので $0.34 \pm 0.08$ で有意の差を認めた(図1, 右)。

尿中遊離ドーパミンとナトリウム排泄の関係をみると高血圧家族歴のないものでは有意の正の相関を認めたが, 家族歴のあるものでは相関がみられなかった(図2)。尿中総ドーパミンとナトリウム排泄の関係も同様に家族歴のないものでは相関がみられたが, あるものでは相関がみられなかった。

血漿レニン活性は高血圧家族歴のないもので $0.4 \rightarrow 3.6 \text{ ng/ml/hr}$ , 家族歴のあるものでは $0.5 \rightarrow 3.5 \text{ ng/ml/hr}$ と分布し, プロラクチンは家族歴のないものでは $5 \rightarrow 20 \text{ ng/ml}$ , 家族歴のあるものでは $7 \rightarrow 18 \text{ ng/ml}$ と分布し, これらの平均には両群に差を認めず, 電解質にも両群間に差を認めなかった(表3)。血漿プロラクチンと血圧, 尿中ドーパミンとの間に有意の相関を認めず(表4), また血漿レニン活性と尿中ドーパミンの相関も有意ではなかった(図3)。

脳下垂体からのプロラクチンの分泌は視床下部のドーパミン活性により抑制的に調節されている<sup>9)7)</sup>。そのため血漿プロラクチンが中枢ドーパミン活性の指標として用いられており, 本態性高血圧ではその上昇(中枢ドーパミン活性の低下)があり, さらにドーパミン作用薬により降圧が得られることも知られており, この中枢ドーパミン活性の低下が本態性高血圧の病因と関係するともされている<sup>1)8)9)</sup>。しかしこれに対する反論もあり<sup>10)11)</sup>; 我々の若年者の動揺性高血圧を対象とした研究でも, 中枢ドーパミン活性の低下を否定する結果が得られた<sup>5)</sup>。今回の検討においても高血圧素因の有無によりプロラクチンに差はみられず, この結果からプロラクチンの低下は高血圧発症以後の変化である可能性が強く, 中枢ドーパミン系の異常が高血圧発症以前から存在し, これが発症要因となっているとは考えにくい。

一方, 本態性高血圧において選択的ドーパミン作用薬である fenoldopam<sup>2)</sup> や propylbutyldopamine<sup>3)</sup> を投与すると降圧, 腎血管抵抗の低下, 腎血流の増加がみとめられ, またドーパミンの投与により尿中ナトリウム排泄が増加すること<sup>12)</sup>, また本態性高血圧では尿中ドーパミン排泄が低下しており, フロセミド<sup>4)</sup> や食塩負荷<sup>13)14)</sup> に対する増加反応が悪いと報告されており, 腎ドーパミン活性の相対的低下があるとも考えられている。

今回の検討では尿中ドーパミン排泄の絶対量については高血圧素因の有無で差を認めな

表1 高血圧家族歴のない群(FH-)と家族歴のある群(FH+)の血圧, 脈拍, 身長, 体重, 肥満度

|                     | FH(-)<br>(n=24) | FH(+)<br>(n=16) |
|---------------------|-----------------|-----------------|
| Systolic BP (mmHg)  | 117±3           | 117±3           |
| Diastolic BP (mmHg) | 70±2            | 68±2            |
| Heart rate (bpm)    | 66±2            | 64±3            |
| Height (cm)         | 169±1           | 172±2           |
| Weight (kg)         | 65±2            | 71±4            |
| BMI                 | 23±1            | 24±1            |

表2 一日蓄尿中の尿量, ナトリウム, カリウム, クロライド, クレアチニン排泄量

|                         | FH(-)    | FH(+)    |
|-------------------------|----------|----------|
| Urinary Volume (ml/day) | 826±75   | 869±83   |
| Na (mEq/day)            | 170±17   | 181±17   |
| K (mEq/day)             | 36±3     | 44±5     |
| Cl (mEq/day)            | 166±17   | 179±17   |
| Creatinine (g/day)      | 1.6±0.04 | 1.7±0.08 |

表3 血漿レニン活性(PRA), プロラクチン, 血清電解質, クレアチニンの比較

|                    | FH(-)     | FH(+)     |
|--------------------|-----------|-----------|
| PRA (ng/ml/hr)     | 1.89±0.20 | 1.75±0.20 |
| Prolactin (ng/ml)  | 10.8±0.7  | 10.9±0.8  |
| Serum Na (mEq/l)   | 142.1±0.4 | 142.6±0.4 |
| K (mEq/l)          | 4.2±0.1   | 4.2±0.1   |
| Cl (mEq/l)         | 102.6±0.4 | 102.4±0.5 |
| Creatinine (mg/dl) | 1.12±0.03 | 1.11±0.03 |

表4 血漿プロラクチンと血圧, 尿中ドーパミンの関係

| Prolactin vs   | FH(-) | FH(+)  |
|----------------|-------|--------|
| Systolic BP    | 0.382 | 0.180  |
| Diastolic BP   | 0.211 | -0.011 |
| Total dopamine | 0.095 | 0.222  |
| Free dopamine  | 0.031 | -0.150 |

図1 高血圧の家族歴のない群(FH-)とある群(FH+)の尿中の総ドーパミンと遊離ドーパミン排泄量とその比

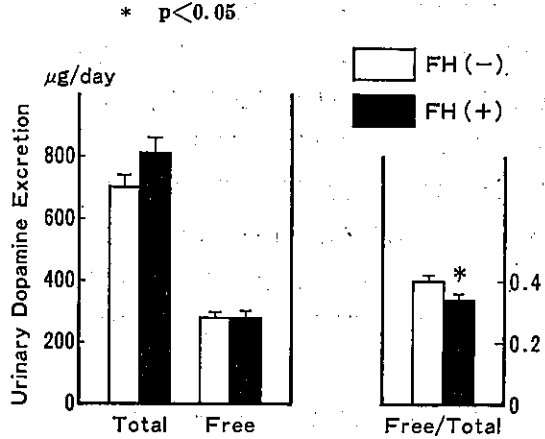


図2 尿中ナトリウム排泄量と尿中遊離ドーパミン排泄量の関係

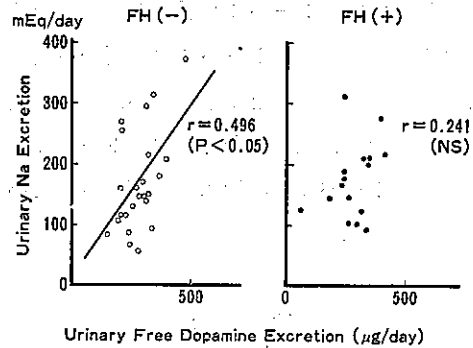
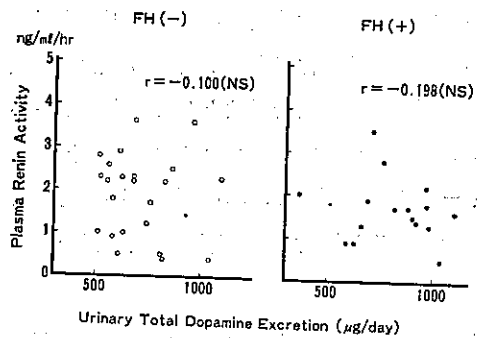


図3 血漿レニン活性と尿中総ドーパミン排泄量の相関



### 正常血圧者の尿中ドーパミン排泄の高血圧素因による差

かった。しかし、遊：総ドーパミン比には高血圧素因のある群での低下を認めた。また尿中ナトリウムとドーパミンの関係も、高血圧素因のない群ではこれまでの正常者を対象とした報告<sup>15)16)</sup>と一致して正の相関を認めたが、素因のある群では有意の相関がみられなかった。このような高血圧素因のある者とない者の間にみられる尿中ドーパミン排泄のパターンの相違の原因は不明であるが、高血圧の成因と何らかの関係があることは否定できない。

特に低レニンの高血圧で腎ドーパミン活性の低下が著しいとするものもあるが<sup>12)</sup>、今回の検討では血漿レニン活性と尿中ドーパミンの間には有意の相関はみられなかった。

これまで中枢ドーパミン活性の指標となるプロラクチンと尿中ドーパミンを同一被験者で測定した報告はほとんどないが、今回の成績ではその間に相関はなく、尿中ドーパミンが中枢のドーパミン活性により調節されているとは考えにくい。

### 結 論

高血圧患者で報告されている中枢ドーパミン活性の低下や尿中ドーパミン排泄の異常が高血圧による二次的変化か、高血圧発症以前から存在する変化であるかを知る目的で、正常血圧の男性40名を対象として、中枢ドーパミン活性の指標であるプロラクチンと尿中ドーパミンを測定し、高血圧の素因の有無で差を認めるか検討し、以下の結果を得た。

1 血漿プロラクチンには高血圧家族歴のあ

る群とない群で差を認めない。

2 尿中ドーパミン排泄量は両群間で差がなかったが、高血圧家族歴のある群では遊離：総ドーパミン比が低下していた。

3 高血圧家族歴のない群では尿中ナトリウムとドーパミン排泄の間に正の相関を認めたが、家族歴のある群では相関がみられなかった。

4 血漿プロラクチンと尿中ドーパミンの間には有意の相関はみられなかった。

この尿中ドーパミン排泄パターンの差は高血圧の病因となんらかの関係のある可能性がある。

本研究の一部は昭和59年度慶應義塾大学学事振興資金の研究補助によった。

本論文の要旨は第27回日本腎臓学会総会(東京)にて発表した。

### 文 献

- 1) Stumpe, K. O., Kolloch, R., Higuchi, M., et al.: Hyperprolactinaemia and antihypertensive effect of bromocriptine in essential hypertension. Identification of abnormal central dopamine control. *Lancet*, 2, 211-214, 1977.
- 2) Ventura, H. O., Messerli, F. H., Frohlich, E. D., et al.: Immediate hemodynamic effects of a dopamine-receptor agonist (fenoldopam) in patients with essential hypertension. *Circulation*, 69, 1142-1145, 1984.
- 3) Taylor, A. A., Fennell, W. H., Ruud, C. O., et al.: Propylbutyldopamine, Mechanism of blood pressure lowering in hypertensive patients. *Hypertension*, 6 (suppl 1), I-40-I-45, 1984.

- 4) Kuchel, O., Buu, N. T., Unger, T., et al. : Free and conjugated plasma and urinary dopamine in human hypertension. *J Clin Endocrinol Metab*, 48, 425-429, 1979.
- 5) Saito, I., Takeshita, E., Saruta, T., et al. : Plasma prolactin, renin and catecholamines in young normotensive and borderline hypertensive subjects. *J Hypertension*, 2, 61-64, 1984.
- 6) Shaar, C. J., Clemens, J. A. : The role of catecholamines in the release of anterior pituitary prolactin in vitro. *Endocrinology*, 95, 1202-1212, 1974.
- 7) Neil, J. D., Frawley, L. S., Plotsky, P. M., & Tindall, G. T. : Dopamine in hypophysial stalk blood of the rhesus monkey and its role in regulating prolactin secretion. *Endocrinology*, 108, 489-494, 1981.
- 8) Kolloch, R., Kobayashi, K., DeQuattro, V. : Dopaminergic control of sympathetic tone and blood pressure: Evidence of primary hypertension. *Hypertension*, 2, 340-394, 1980.
- 9) Sowers, J. R., Nyby, M., Jasberg, K. : Dopaminergic control of prolactin and blood pressure; Altered control in essential hypertension. *Hypertension*, 4, 431-438, 1982.
- 10) Ogihara, T., Maruyama, A., Naka, T., et al. : Is normoreninemic essential hypertension caused by disordered central dopaminergic regulation? *Clin Exp Hypertension*, 2, 89-97, 1980.
- 11) Lengyel, A. J., Vieira, J. G. H., Chaera, A. R., et al. : Dynamic evaluation of prolactin secretion in essential hypertension. *J Clin Endocrinol Metab*, 54, 849-853, 1982.
- 12) Kikuchi, K., Miyama, A., Nakao, T., et al. : Hemodynamic and natriuretic responses to intravenous infusion of dopamine in patients with essential hypertension. *Jpn Circ J*, 46, 486-493, 1982.
- 13) Weinberger, M. H., Luft, F. C., Henry, D. P. : The role of the sympathetic nervous system in the modulation of sodium excretion. *Clin Exp Hypertension*, A4, 719-735, 1982.
- 14) Harvey, J. N., Casson, I. F., Clayden, A. D., et al. : A paradoxical fall in urine dopamine output when patients with essential hypertension are given added dietary salt. *Clin Sci*, 67, 83-88, 1984.
- 15) Carey, R. M., Van Loon, G. R., Baines, A. D., et al. : Decreased plasma and urinary dopamine during dietary sodium depletion in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 52, 903-909, 1981.
- 16) Lee, M. R. : Dopamine and the kidney. *Clin Sci*, 62, 439-448, 1982.