

# 高血圧素因のある正常血圧者に細胞内カルシウム異常はあるか？

齋藤 郁夫\*

竹下 栄子\*\*

Blaustein<sup>1)</sup>, de Wardener ら<sup>2)</sup>の本態性高血圧の成因についての仮説では、腎によるナトリウム (Na) 排泄能の低下がまずあり、これを代償するために脳内からの Na 利尿ホルモン分泌が増加する。Na 利尿ホルモンには Na, K, ATPase 阻害作用があり、腎尿細管において Na, K, ATPase (Naポンプ) を阻害することにより、Na 利尿を起し、体液量貯留を防ぐように作用する。しかし、同時に血管壁などの Na ポンプも抑制すると考えられ、そのために血管平滑筋内の Na が増加する。

すると細胞膜の Na, Ca 交換系の機能低下が生じ、細胞内 Ca が増加し、細動脈の tone が亢進し、末梢抵抗が増加し、血圧が上昇することになっている。

すでに高血圧患者において白血球などの細胞膜の Na 輸送に異常があることが知られており、また細胞内 Ca の異常を示唆する報告もなされている。すなわち、MacGregor ら<sup>3)</sup>, Hulthen ら<sup>4)</sup> は正常血圧者と高血圧者に Ca 拮抗剤である nifedipine や verapamil を投

与したところ、血圧あるいは前腕血管抵抗の変化が高血圧者でより著明であったとしている。また、血小板を用いて細胞内 Ca を測定したところ高血圧患者において高値であったと報告されている<sup>5)</sup>。

これらの変化が遺伝的に規定されているとすると同様の変化が高血圧の素因のある正常血圧者にもみられるとも考えられる。実際に高血圧の素因のある正常血圧者に細胞膜の Na 輸送に異常があることが認められており<sup>6)</sup>、細胞内 Ca の異常も存在している可能性はあるが、この点を検討した報告はまだない。そこで、本研究では若年の正常血圧者に nifedipine を投与し、高血圧の素因のあるものとならないもので血行動態、内分泌因子、交感神経系の反応を観察し、functional な面から細胞内 Ca に異常がみられるかを検討した。

## 対象ならびに方法

23歳以下の血圧140/90 mmHg 未満の男性21名を対象とした。家族歴については父母に直接、郵便でアンケートを行い確認した。父母のどちらか、あるいは両方が高血圧である

\* 慶應義塾大学保健管理センター

\*\* 慶應病院中検内分泌

高血圧素因のある正常血圧者に細胞内カルシウム異常はあるか？

もの (FH+) が7名, 父母のどちらも高血圧でないもの (FH-) が14名であった。検査前日24時間の蓄尿を施行し, 尿中電解質, クレアチニンの測定を行った。検査当日は, 最低30分間の臥位安静の後に, 血圧, 脈拍の測定, 超音波心臓検査を行い, その後に採血を行い, 血漿レニン活性 (PRA), アルドステロン (Ald), ノルエピネフリン (NE), エピネフリン (E), 血清電解質, クレアチニンの測定にあてた。

その後, nifedipine, 10 mg 舌下投与を行い, 5分毎に血圧, 脈拍を測定し, 30分後に再び投与前と同じ項目の検査を行った。PRA, Ald, NE, E用の検体はあらかじめ冷却しておいた EDTA 入りのスピッツにとり, 遠沈後, 測定までの約1週間は冷凍保存した。血圧, 脈拍は自動血圧計 (Parama UM-15P) により, 超音波心臓検査はフクダ電子のSSD-110Sを用いて行った。米国超音波心臓検査法協会の勧告に従い<sup>8)</sup>, 左室拡張終期径, 左室収縮終期径, 左室後壁壁厚, 中隔壁厚を測定し, 心係数はPomboの方法で算出した<sup>9)</sup>。平均血圧は脈圧 $\times 1/3$ +拡張期血圧で, 総末梢抵抗は平均血圧/心係数で算出した。

PRA, Aldは放射免疫測定法にて, NE, EはHPLC, THI蛍光法で測定した。血液生化学は自動分析で, 血清, 尿電解質は炎光光度計により測定した<sup>10)</sup>。

結果は  $M \pm SEM$  で表し, 群間の検定はSDAのMEAN-TESTによるT検定を行い, 群内のnifedipine前後の変化についてはNonPar-1によるWilcoxon matched-pairs signed-ranks testで行った。

結 果

表1に両群の年齢, 体重, 身長, 血圧を示すが両群に差はない。血清電解質, クレアチニン, 24時間蓄尿中の電解質, クレアチニンについて両群間に差を認めない(表2)。

前値の脈拍, 血行動態, NE, E, PRA,

表1 両群の年齢, 体重, 身長, 血圧

	FH (-)	FH (+)
Number	14	7
Age (years)	20 $\pm$ 0.3	20 $\pm$ 0.5
Weight (kg)	67 $\pm$ 2	62 $\pm$ 3
Height (cm)	172 $\pm$ 2	168 $\pm$ 2
Systolic BP (mmHg)	122 $\pm$ 3	122 $\pm$ 3
Diastolic BP (mmHg)	62 $\pm$ 2	65 $\pm$ 4

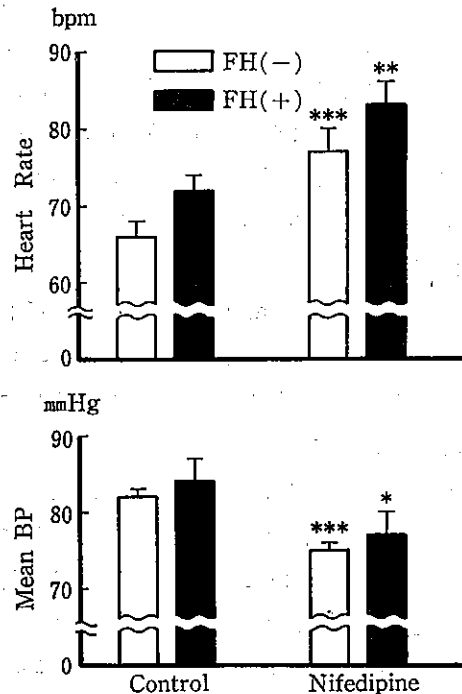


図1 平均血圧, 脈拍のnifedipine投与に対する変化

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$  vs. control

表 2 血清および尿中電解質, カルシウム, クレアチニン

	FH (-)	FH (+)
Serum		
Na (meq/l)	142.6±0.3	143.2±1.0
K (meq/l)	4.2±0.1	4.2±0.1
Cl (meq/l)	101.0±0.5	101.6±1.2
Ca (mg/dl)	9.0±0.1	9.0±0.1
Creatinine (mg/dl)	1.1±0.1	1.0±0.1
Urine		
Na (meq/day)	192±20	224±27
K (meq/day)	41±5	45±4
Cl (meq/day)	186±18	209±23
Ca (mg/day)	138±19	135±24
Creatinine (g/day)	1.6±0.1	1.5±0.1

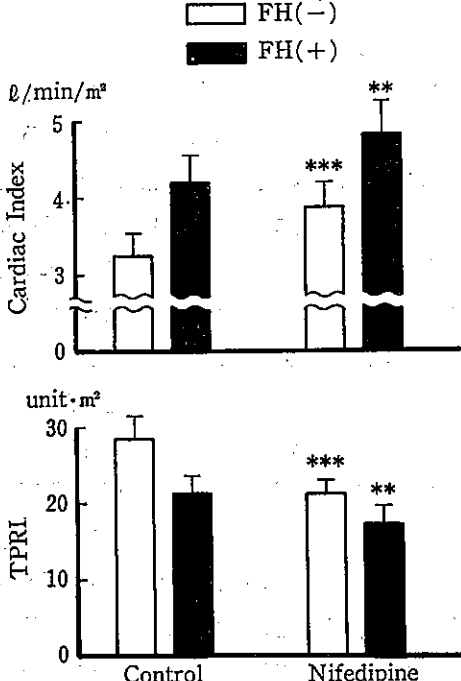


図 2 心係数 (cardiac index), 総末梢抵抗 (TPRI) の変化

\*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001 vs. control

Ald にも両群間に差はなかった (図 1, 2, 3, 4)。

Nifedipine 投与により FH (-) では血圧が 122±3/62±2mmHg から 115±3/54±2 mm

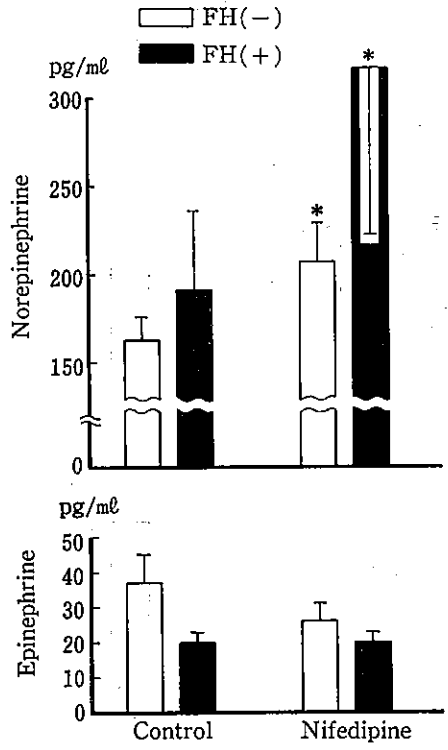


図 3 血漿ノルエピネフリン, エピネフリンの変化

\* p<0.05 vs. control

Hgへと, FH(+) で122±3/65±4mmHg から 117±3/58±4 mmHg へとそれぞれ低下したが, 平均血圧の低下度について両群に差を認めない(図 1)。脈拍は血圧低下に伴う圧受容体反射で両群とも増加したが, 増加度について両群に差を認めない。

血行動態的には総末梢抵抗の有意の低下, 心係数の増加がみられたが, その反応について両群に差はなかった(図 2)。

圧受容体反射の反映の1つとして交感神経活性の指標であるNEの上昇がみられたが, Eは有意には変化しなかった(図 3)。PRAも圧受容体反射で増加したが, 両群の反応に差はなかった。一方, AldはPRAの増加に

高血圧素因のある正常血圧者に細胞内カルシウム異常はあるか？

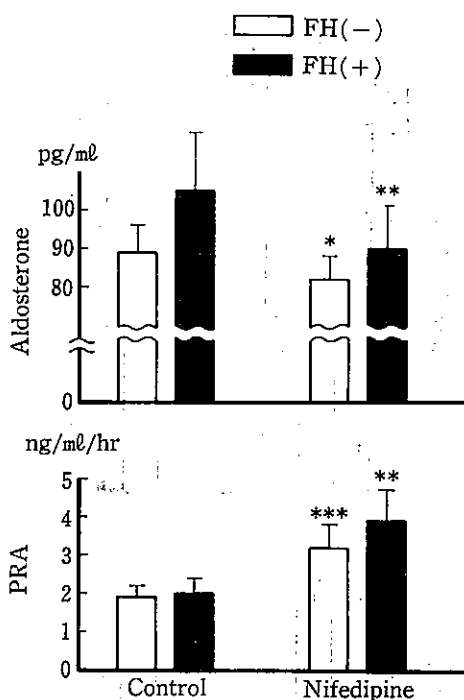


図4. 血漿レニン活性 (PRA), アルドステロンの変化  
\* p < 0.05, \*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.001 vs. control

もかわらず低下がみられた (図4)。

考 察

今回の研究では高血圧の素因のある正常血圧者に細胞内の functional なCaの異常がみられるかを検討したが、高血圧の素因のないものと比較して血行動態、内分泌因子、交感神経因子の反応に差を認めなかった。

本態性高血圧の成因についての Blanstain らの仮説によれば、なんらかの原因 (例えば腎ドーパミン活性の異常)<sup>11)</sup>により、腎からのNa排泄の低下が起り、Na貯留傾向となる。これを代償する機序の1つにNa利尿ホルモンの増加があり、細胞膜のNaポンプの

抑制により細胞内Naが増加し、細胞内Caも増加し、血圧が上昇するとされている。これらの変化が prehypertensive な時期にもみられるかは非常に興味を持たれており、Na輸送については既に報告されている。Milnerら<sup>7)</sup>は正常血圧ではあるが高血圧の素因のあるもの (FH+) とないもの (FH-) において、白血球のNa輸送について検討しているが、FH(+)において ouabain 感受性のNaの細胞外輸送が低下しており、さらに、これらにおいて1週間にわたり利尿剤を投与し、細胞外液量の減少を起こすと、FH(+)にみられた ouabain 感受性のNa輸送異常はみられなくなったとしている。これらの成績は prehypertensive の者においてもNaポンプの阻害物質が増加していることを示唆している。さらに、Na, Ca交換系の異常を介して細胞内Caの増加も起こっている可能性もあるが、prehypertensive の者において細胞内Caを実際に測定した成績はこれまでない。Caチャンネルを介するCaの細胞内流入が細胞内Caの濃度を決定する重要な因子とされており<sup>12)</sup>、細胞内Caの増加がみられる高血圧患者において、Ca拮抗剤により著明な降圧、血管拡張が起こることが報告されている<sup>3,4)</sup>。

今回の検討ではCa拮抗剤である nifedipine に対する反応についてはFH(+), FH(-)の間に有意な反応性の差がみられなかった。これは prehypertensive のものでは血管平滑筋細胞内においてCaのfunctionalな異常は未だ起こっていないことを示唆している。また、このために細胞内Na異常があっても正常血圧であるのかもしれない。FH(+)では prehypertensive の時期でも圧

受容体機能の低下がみられるとする報告もあるが<sup>13)</sup>, 今回の検討では降圧に伴う脈拍, NE, PRAの増加にFH(+)とFH(-)の間に差を認めなかった。

PRAはAldの主要な分泌調節因子であるが, nifedipine投与の際にはPRAの増加にもかかわらずAldの増加がみられなかった。

これは副腎皮質からのAld分泌に細胞内Caが重要な役割をはたしていることを示唆しており<sup>14)</sup>, また, in vitroの成績とも一致する<sup>15)</sup>。

### 結 論

高血圧の素因のある正常血圧者(FH+)と、ない正常血圧者(FH-)においてCa拮抗剤であるnifedipineを投与し、急性の血行動態、交感神経因子、内分泌因子の反応を検討し、以下の結果をえた。

1. FH(+)とFH(-)のいずれにおいてもnifedipineは降圧作用を示したが、両群の反応に差はなかった。
2. 降圧は総末梢抵抗の低下により、それに伴い心係数、脈拍の増加がみられた。
3. 血漿レニン活性、ノルエピネフリンが増加したが、両群間でそれらの反応に差はみられなかった。
4. 血漿レニン活性の増加にアルドステロンの増加は伴わなかった。

これらの結果は高血圧の素因のある正常血圧者に細胞内Caのfunctionalな異常があるという説を支持しない。

本研究の一部は昭和60年度慶應義塾大学学事振興資金研究補助によった。

本論文の要旨は第28回日本腎臓学会総会(東京)にて発表した。

### 文 献

- 1) Blaustein, M. P., & Hamlyn, J. M.: Sodium transport inhibition, cell calcium, and hypertension. *Am J Med*, 77(4A), 45-59, 1984.
- 2) de Wardener, H. E., & MacGregor, G. A.: Dahl's hypothesis that a saluretic substance may be responsible for a sustained rise in arterial pressure: Its possible role in essential hypertension. *Kidney Int*, 18, 1-9, 1980.
- 3) MacGregor, G. A., Rotellar, C., Markandu, N. D., et al.: Contrasting effects of nifedipine, captopril, and propranolol in normotensive and hypertensive subjects. *J Cardiovasc Pharmacol*, 4 (suppl 3), S358-S362, 1982.
- 4) Hulthen, U. L., Bolli, P., Amann, F. W., et al.: Verapamil-induced vasodilation is enhanced in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*, 4 (suppl 3), S313-S318, 1982.
- 5) Erne, P., Bolli, P., Burgisser, E., & Buhler, F. R.: Correlation of platelet calcium with blood pressure. Effect of antihypertensive therapy. *N Engl J Med*, 310, 1084-1088, 1984.
- 6) Woods, J. W., Pittman, A. V., Klemmer, P. J., et al.: Increased red cell sodium-lithium countertransport in normotensive sons of hypertensive parents. *N Engl J Med*, 306, 593-595, 1982.
- 7) Milner, M., Heagerty, A. M., Bing, R. F., et al.: Changes in leucocyte sodium transport in normotensive relatives of hypertensive subjects. Dissociation from blood pressure. *Hypertension*, 6, 369-

高血圧素因のある正常血圧者に細胞内カルシウム異常はあるか？

- 373, 1984.
- 8) Sahn, P. J., DeMaria, S., Kisslo, J. & Weyman, A. : Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*, 58, 1072-1083, 1978.
  - 9) Figenbaum, H. : Left ventricle. *Echocardiography*. (Ed) Figenbaum, H., Lea & Febiger, Philadelphia, pp297-340, 1976.
  - 10) 斎藤郁夫, 竹下栄子 : 高血圧の学生の管理と長期の観察. *慶應保健*, 3, 16-21, 1984.
  - 11) Saito, I., Takeshita, E., Saruta, T., et al. : Urinary dopamine excretion in normotensive subjects with or without family history of hypertension. *J Hypertens*, 4, 57~60, 1986.
  - 12) Bolten, T. B. : Mechanism of action of transmitters and other substances on smooth muscle. *Physiol Rev*, 59, 606-718, 1979.
  - 13) Iwase, N., Takata, S., Okuwa, H., et al. : Abnormal baroreflex control of heart rate in normotensive young subjects with a family history of essential hypertension. *J Hypertens*, 2 (suppl 3), 409-411, 1984.
  - 14) Miller, J. A., McLean, K. A., Summer, D. J., & Reid, J. L. : The effect of the calcium antagonist nifedipine on pressor and aldosterone response to angiotensin II in normal man. *Eur J Clin Pharmacol*, 24, 315-321, 1983.
  - 15) Fakunding, J. L., Chow, R., & Catt, K. J. : The role of calcium in the stimulation of aldosterone production by adrenocorticotropin, angiotensin II, and potassium in isolated glomerulosa cells. *Endocrinology*, 105, 327-333, 1979.