

食塩摂取量のクロニジン負荷試験に対する影響

齋藤 郁夫* 竹下 栄子**

クロニジンは α_2 交感神経受容体作用薬であり、中枢性の降圧薬の1つとして臨床に用いられている。この降圧作用は延髄の孤束核(Nucleus Tractus Solitarius, NTS)の α_2 受容体を介する交感神経活性の低下によるとされている¹⁾。

食塩摂取の過剰は血圧を上昇させ、減塩により血圧の低下する高血圧があることが知られている。この食塩による血圧の変化の機序には腎を介する体液量やレニン、アンジオテンシン系の変化に加え、交感神経系の変化が関係することが知られている²⁾⁻⁴⁾。中枢作用薬であるクロニジンの作用も食塩摂取量に影響される可能性があるが、この点はよく知られていない。

本研究では、若年の本態性高血圧者を対象として、食塩摂取量の指標として一日尿中ナトリウム排泄量を測定し、クロニジン負荷による血行動態、血漿ノルエピネフリンの変化を観察した。

対象・方法

座位安静血圧が140 and/or 90mmHg以上の高血圧の男性26名を対象とした。平均年齢は 21 ± 1 歳 ($M \pm SD$)であり、二次性高血圧は除外した。

検査前日午前9時から24時間の蓄尿を行った。負荷試験は午前中に行った。安静座位15分後、血圧、脈拍の測定を行い、その後採血を行った。次いでプラセボあるいはクロニジン(カタプレス)0.15mgをsingle blindで投与した。

投与90分後に再び血圧、脈拍の測定を行い、さらに採血を行った。

血圧、脈拍は自動血圧計(日本コーリン, BP 103N)により3回測定し、その平均を用いた。血漿カテコールアミンはHPLC, THI蛍光法により、血漿レニン活性、アルドステロンは放射免疫測定法により測定した^{5,6)}。血清、尿中電解質は炎光光度計にて測定した。

統計は $M \pm SEM$ で表わし、日吉の計算センターのコンピューターを用いてStudent

* 慶應義塾大学保健管理センター

** 慶應病院中検内分泌

表1 クロニジンに対する血行動態, 交感神経系の反応

	Placebo (n=9)		Clonidine (n=17)	
	Pre	90 min	Pre	90 min
Systolic Blood Pressure (mmHg)	151±3	145±6	151±2	131±3***
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	85±4	82±4	92±2	83±1***
Heart Rate (beats/min)	93±6	87±5*	108±5	92±4***
Plasma Norepinephrine (pg/ml)	387±34	356±33	247±20	200±23**
Plasma Epinephrine (pg/ml)	85±11	76±11	46±7	37±5**

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 vs Pre

表2 低塩群, 高塩群のクロニジン負荷前の状態

	Low Urine Na	High Urine Na
	Excretion (n=6)	Excretion (n=11)
Systolic Blood Pressure (mmHg)	156 ± 5	149 ± 3
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	87 ± 4	95 ± 3
Heart Rate (beats/min)	124 ± 9	100 ± 5*
Urine Na Excretion (meq/day)	100 ± 13	191 ± 14**
Urine K Excretion (meq/day)	33 ± 6	43 ± 7
Serum Na (meq/l)	140.7 ± 0.4	141.4 ± 0.2
Serum K (meq/l)	3.9 ± 0.2	4.2 ± 0.2
Plasma Renin Activity (ng/ml/h)	4.3 ± 0.8	2.1 ± 0.5*
Plasma Aldosterone (pg/ml)	203 ± 22	145 ± 19
Plasma Norepinephrine (pg/ml)	228 ± 29	238 ± 26
Plasma Epinephrine (pg/ml)	54 ± 13	40 ± 8

*p<0.05, **p<0.01 vs low urine Na excretion

の t-test, Wilcoxon matched-pairs signed ranks test, correlation を算出し, P<0.05 を有意差ありとした。

結 果

プラセーボ投与対クロニジン投与 (表1)

プラセーボ投与群 (n=9) では血圧に変化なく, 血漿ノルエピネフリン, エピネフリンにも変化はみられなかった。

一方, クロニジン投与群 (n=17) では血圧, 脈拍, 血漿ノルエピネフリン, エピネフ

リンのいずれも有意に低下した。

低尿中ナトリウム群 (低塩群) と高尿中ナトリウム群 (高塩群) のクロニジンに対する反応 (表2)。

一日尿中ナトリウム排泄量 130 meq/日以上, 未満でクロニジン投与群を低塩群 (n=6) と高塩群 (n=11) の2群に分けた (表2)。

両群間で血圧には差がなく, 尿中ナトリウム排泄量は低塩群で 100±13 meq/日, 高塩群では 191±14 meq/日 で有意の差をみとめ

食塩摂取量のクロニジン負荷試験に対する影響

た。

血漿レニン活性は高塩群で有意に低値であったが、アルドステロン、ノルエピネフリン、

エピネフリンについては、両群間で有意の差はみられなかった。

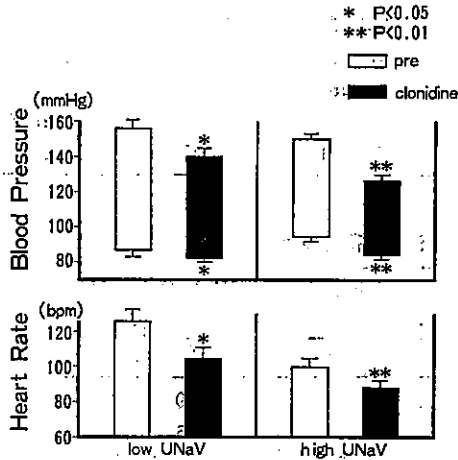


図1 クロニジンに対する血圧・脈拍の反応
low UNaV=低塩群
high UNaV=高塩群

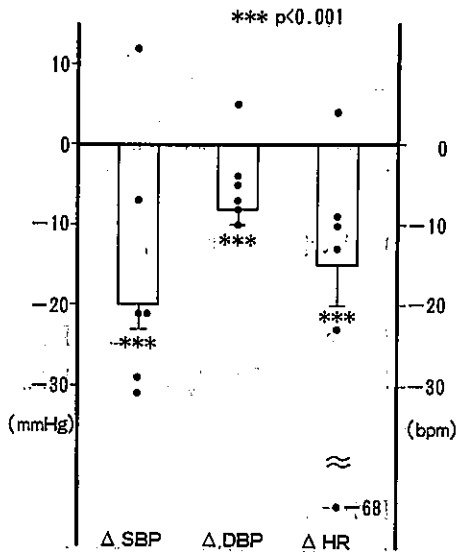


図2 クロニジンによる収縮期血圧の変化(ΔSBP)、拡張期血圧の変化(ΔDBP)、脈拍の変化(ΔHR)
棒グラフは高塩群のM±SEMを示し、黒丸は低塩群の個々の変化を示す。

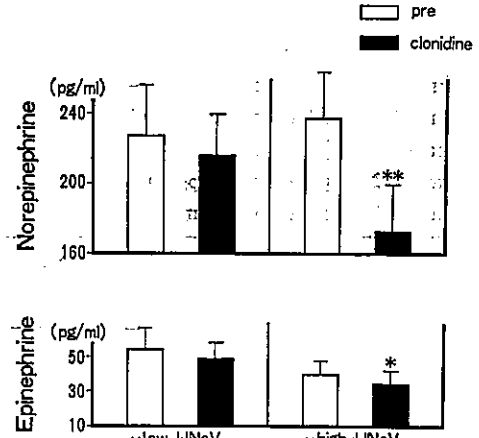


図3 クロニジンに対する血漿ノルエピネフリン、エピネフリンの反応
low UNaV=低塩群
high UNaV=高塩群

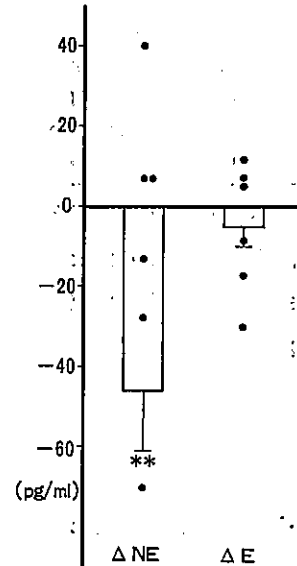


図4 クロニジンによる血漿ノルエピネフリンの変化(ΔNE)、およびエピネフリンの変化(ΔE)
棒グラフは高塩群のM±SEMを示し、黒丸は低塩群の個々の変化を示す。

クロニジン投与により両群で血圧、脈拍の低下がみられた(図1)。しかし、個々の変化をみると低塩群では降圧の悪いものもみられた(図2)。

一方、血漿ノルエピネフリンは高塩群でのみ有意の変化がみられ、 238 ± 26 pg/mlから 173 ± 27 pg/mlへと低下した。またエピネフリンも高塩群でのみ低下した(図3)。低塩群の個々の血漿ノルエピネフリンの変化をみると、増加3名、低下3名であった(図4)。

クロニジン群全体で一日尿中ナトリウム排泄量と血漿ノルエピネフリンの変化の間には $r = -0.460$ ($p < 0.05$)の相関をみとめた(図5)。また、平均血圧の変化度と血漿ノルエピネフリンの変化度には $r = 0.489$ ($p < 0.05$)の相関をみとめたが、平均血圧の変化と一日尿中ナトリウム排泄量の間は $r = -0.332$ で有意ではなかった。

考 察

α_2 作用薬であるクロニジンにより降圧が起る機序には延髄のNTSへの刺激が重要な

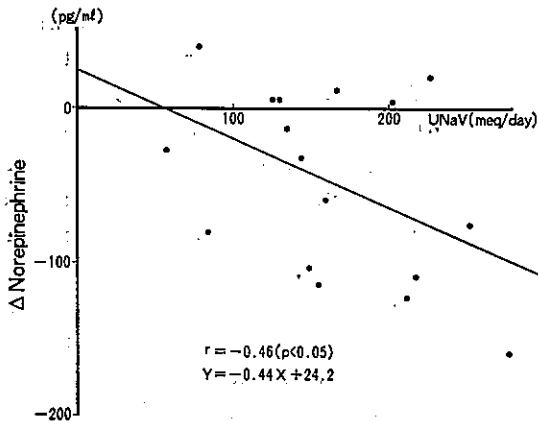


図5 一日尿中ナトリウム排泄量(UNaV)と血漿ノルエピネフリンの変化の関係

役割をはたしている。NTSは圧受容体反射弓の延髄中枢であり、圧受容体からの求心神経の中継センターとして機能している。

NTSにはカテコロールアミンが豊富にあり、同部を実験動物で破壊すると高血圧が起り^{8,9)}、また、NTSにノルエピネフリンを注入すると α_2 受容体を介して、末梢の交感神経活性の低下、血圧の低下が起こることが報告されている¹⁰⁾。

今回の検討でもプラセボ投与群と比較してクロニジン投与群では有意な血圧、脈拍の低下、交感神経活性の生化学的指標である血漿ノルエピネフリンの低下が起こり、平均血圧の低下度と血漿ノルエピネフリンの低下との間に有意な相関がみられたことから、クロニジンによるNTS刺激の結果起こる交感神経活性の低下が血圧の低下と密接に関係していることが臨床的にも確認された。

富岡らはクロニジン0.15mgを本態性高血圧患者に投与し反応をみており、平均血圧の変化と血漿ノルエピネフリンの変化の間に相関をみとめている¹¹⁾。

Goldsteinらもクロニジン0.3mgを本態性高血圧患者と正常血圧者に投与して反応をみているが、本態性高血圧患者において平均血圧の変化と血漿ノルエピネフリンの変化の間に相関があったとしている¹²⁾。

富岡らはクロニジンによる血圧の変化は一様でなく、平均血圧が7mmHg以上低下する反応群と、7mmHg未満の無反応群があることを認めているが、両群の間で血漿ノルエピネフリンの反応には差はなく、この反応の差の原因は不明であった。今回の検討では血漿ノルエピネフリンの反

応は一様でなく、食塩摂取量の指標となる一日尿中ナトリウム排泄量により異なることが明らかとなった。

ヒトにおいて中枢の血圧調節機構とナトリウムの関係はあまり知られていない。しかし、実験的に脳室内あるいは NTS の部分に高張食塩水を投与すると血圧が上昇することが知られている¹³⁾。ヒトにおいては食塩摂取量の変化と多少異なるが、Hui¹⁴⁾は本態性高血圧患者においてクロニジンの作用に対する利尿薬の影響を検討しているが、利尿薬の投与はクロニジンによる血漿ノルエピネフリンの低下を抑制すると報告している。

利尿薬の投与も、今回の検討のように低塩食の摂取も体液量の減少、血漿レニン活性の増加という点では似ており¹⁵⁾、クロニジンの交感神経活性に対する作用に与える影響も同様であった。

総 括

1. 若年の本態性高血圧者において α_2 作用薬であるクロニジン投与により血圧、血漿ノルエピネフリンの低下がみられた。
2. クロニジンによる血圧の低下度と血漿ノルエピネフリンの低下度の間には有意の相関がみられた。
3. クロニジンによる血漿ノルエピネフリンの変化は一日尿中ナトリウム排泄量と負の相関を示した。すなわち尿中ナトリウム排泄量の少ないものでは血漿ノルエピネフリンは低下せず、尿中ナトリウム排泄量の多いもので低下する傾向があった。
4. 以上の結果は食塩摂取量の変化により、

クロニジンの作用部位である弧束核の機能が変化しクロニジンに対する反応も変化することを示唆した。

本研究の要旨は、第29回日本腎臓学会総会(1986年11月、東京)において発表した。

文 献

- 1) Houston, M. C. : Clonidine hydrochloride: Review of pharmacologic and clinical aspects. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 23 : 337~350, 1981
- 2) Romoff, M. S., et al. : Effect of sodium intake on plasma catecholamines in normal subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 48 : 26~31, 1978
- 3) Campese, V. M., et al. : Abnormal relationship between sodium intake and sympathetic nervous system activity in salt-sensitive patients with essential hypertension. *Kidney Int.*, 21 : 371~378, 1982
- 4) Skrabal, F. K., et al. : Salt sensitivity in humans is linked to enhanced sympathetic responsiveness and to enhanced proximal tubular reabsorption. *Hypertension*, 6:152~158, 1984
- 5) Saito, I., et al. : Urinary dopamine excretion in normotensive subjects with or without family history of hypertension. *J Hypertens.*, 4:57~60, 1986
- 6) Saito, I., et al. : Effect of a calcium entry blocker on blood pressure, plasma renin activity, aldosterone and catecholamines in normotensive subjects. *Clin. Endocrinol.*, 24 : 565~570, 1986
- 7) Chalmers, J. P. : Brain amines and models of experimental hypertension. *Circ. Res.*, 36 : 469~480, 1975
- 8) Nathan, M. A., Reis, D. J. : Chronic labile hypertension produced by lesion of the nucleus tractus solitarii in the cat.

- Circ. Res., 40: 72~81, 1977
- 9) Carey, R. M., et al. : Production of sustained hypertension by lesions of the nucleus tractus solitarii of the American foxhound. *Hypertension*, 1: 246~254, 1979
- 10) DeJong, W. : Noradrenaline: central inhibitory control of pressure and heart rate. *Eur. J. Pharmacol.*, 172: 174~178, 1974
- 11) 富岡洋ら: 本態性高血圧における交感神経活性の意義 特に中枢性交感神経抑制薬による血漿ノルエピネフリン濃度および循環諸量に対する影響。日内会誌, 71: 1103~1113, 1981
- 12) Goldstein, D. S., et al. : Clonidine sup-
- pression testing in essential hypertension. *Ann. Intern. Med.*, 102: 42~48, 1985
- 13) Glossman, H., et al. : Ionic modulation of α -adrenoceptors. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 4: 551~557, 1982
- 14) Hui, T. P., et al. : Diuretic treatment alters clonidine suppression of plasma norepinephrine. *Hypertension*, 8: 272~276, 1986
- 15) Saito, I., et al. : Effects of furosemide and chlorothiazide on blood pressure and plasma renin activity. *Cardiovasc. Res.*, 10: 149~152, 1976