

# 本態性高血圧症患者の血行動態に及ぼす〔Sar1,Ile8〕 Angiotensin 2の影響

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8855">http://hdl.handle.net/2297/8855</a>

## 本態性高血圧症患者の血行動態に及ぼす

### [Sar<sup>1</sup>, Ile<sup>8</sup>] Angiotensin II の影響

金沢大学医学部第二内科 (主任: 竹田亮祐教授)

山 本 郁 夫

(昭和55年8月22日受付)

本論文の要旨は第20回 (1977年) および第21回 (1978年) 日本腎臓学会総会において発表した。

近年, アンジオテンシン II (A II) の特異的拮抗剤として開発された A II アナログは, 生体におけるレニン・アンジオテンシン系の生理的および病態生理学的役割を解明する一手段として脚光を浴びている。すなわち, A II アナログを用いた実験的研究によって血管壁と副腎レセプターの性状の相違, A II によるレニン分泌調節 (negative feedback) 機構, A II によるアルドステロン分泌調節などに関し, より精細な知見が得られつつある。一方, 臨床的にも A II アナログとして, 欧米では [Sar<sup>1</sup>, Ala<sup>8</sup>] A II および本邦では [Sar<sup>1</sup>, Ile<sup>8</sup>] A II の形が用いられ, 各種高血圧の成因究明, 診断および治療に広く応用されている<sup>1)~7)</sup>。

ところで, 高血圧症は, 血漿レニン活性 (PRA) の基礎値およびレニン分泌刺激に対する PRA 反応態度より, 高レニン, 正レニンおよび低レニン高血圧症に分類されているが, A II アナログを静脈内に注入すると, 腎血管性高血圧症, 悪性高血圧症および高レニン本態性高血圧症などの高レニン群では降圧効果が認められ, この高血圧はアンジオテンシン依存性であることが明らかにされている。これに反し, 正レニン群ではアナログによって降圧はみられず, 低レニン群ではアナログの intrinsic activity (agonistic action) によってむしろ昇圧を示す。血行動態の面からみると, [Sar<sup>1</sup>, Ala<sup>8</sup>] A II の高レニン高血圧症の降圧効果は主として心拍出量低下, 低レニンおよび正レニン高血圧症の昇圧反応は末梢血管抵抗増大によるものであるといわれている<sup>8)9)</sup>。しかし, [Sar<sup>1</sup>, Ile<sup>8</sup>] A II 投与に際しての血行動態におよぼす影響については, まだ報告はない。[Sar<sup>1</sup>, Ala<sup>8</sup>] A II と [Sar<sup>1</sup>, Ile<sup>8</sup>] A II との間に

は, intrinsic activity やステロイド生成能に明らかな相違があることが知られているので<sup>10)11)</sup>, 血行動態についてもまた異なっている可能性があり得る。そこで, 著者は, 低レニン, 正レニンおよび高レニン本態性高血圧症患者における血行動態を測定し, [Sar<sup>1</sup>, Ile<sup>8</sup>] A II 注入時の血行動態の変化を検討したので報告する。

#### 対象および方法

金沢大学第2内科に入院した本態性高血圧症患者 30例 (男 19例, 女 11例) を対象とした。

平均年齢は 49 ± 10 才 (30 ~ 61 才) である。本態性高血圧症の診断は, 病歴, 身体所見と心・腎に関する日常臨床検査のほか, 必要に応じ, 腹部大動脈撮影および副腎機能検査により原発性アルドステロン症, Cushing 症候群, 褐色細胞腫, 腎血管性高血圧症および腎実質性疾患などの二次性高血圧症を除外したうえ行った。これら本態性高血圧症患者の罹病期間は 2 ~ 23 年であった。高血圧症の重症度を WHO の基準によって分類すると, 第 1 期の高血圧は 11 名, 第 2 期高血圧は 11 名であった。残りの 8 名は第 3 期に属するもので, 脳血管障害の経過をもつもの 6 例, Keith-Wagener-Barker III 度の眼底所見をもつもの 4 例であった。また, これらの高血圧症患者を既報の基準<sup>12)</sup>に従い, PRA の基礎レベルおよびフロセミドおよび減塩に対する PRA 反応の態度より, 低レニン群, 正レニン群および高レニン群の 3 群に分類した。低レニン群は PRA 基礎値が低値 (0.6 ng/ml/h 以下) で刺激後の PRA も低値 (1.8 ng/ml/h 以下) のものと定義した。

Effect of [Sar<sup>1</sup>, Ile<sup>8</sup>] Angiotensin II on Hemodynamics in Essential Hypertension.  
Ikuro Yamamoto, The Department of Internal Medicine (II) (Director: Prof. R. Takeda), School of Medicine, Kanazawa University.

正レニン群はPRA基礎値が正常 $1.2 \pm 0.6 \text{ ng/ml/h}$ あるいは刺激後のPRAが正常 $4.6 \pm 2.2 \text{ ng/ml/h}$ のもの、高レニン群はPRA基礎値および刺激後の値が正常以上を示すものとした。この基準に従うと、30例中11例(第1期および第2期)が低レニン、10例(第1期および第2期)が正レニン、および9例(第2期および第3期)が高レニン群に属した。

腎血漿流量(RPF)はHippuran I<sup>131</sup>クリアランスで評価し、BlaucoxおよびMerrillの方法<sup>13)</sup>にて測定した。糸球体濾過量(GFR)は内因性クレアチンクリアランスを用いて測定した。尿中および血中クレアチンはautoanalyzerにて測定した。これらの値は体表面積 $1.48 \text{ m}^2$ にて補正した。濾過率(FF)は糸球体濾過量/腎血漿流量の比で計算した。

入院中の食事の食塩含有量は $200 \text{ mEq/日}$ 、K摂取量は約 $60 \text{ mEq/日}$ とし、降圧剤および利尿剤は原則として検査2週間前より中止した。[Sar<sup>1</sup>, Ile<sup>8</sup>]Angiotensin IIは榊原らの合成による製剤(第一製薬K.K.)を使用した。

被験者を早朝安静臥位とし、血圧の安定するのを待ち、第1回目の心拍出量測定を行った。ついで生理食塩水に溶解した[Sar<sup>1</sup>, Ile<sup>8</sup>]A II  $600 \text{ ng/kg/min}$ を持続注入ポンプ(ツルースA II型)を用い、30分間静注した。血圧は上腕動脈にて直接測定し、心拍出量は静注後10, 20, 30分後および静注中止30分後に測定した。

心拍出量の測定はICGを指示薬とした色素稀釈法で行い、cuvette法を用いた。色素は、あらかじめ、肘静脈に挿入した長さ300mmのポリエチレンチューブより注入し、生理食塩水10mlにてフラッシュした。色素濃度計はWaters社製D-400を用い、記録にはNational penrecorder VP-651Aを使用した。また較正はendtail法で行い、Stewart-Hamilton法により心拍出量を求めたうえ、血行動態因子を次の如き計算式を用いて算出した。

#### 1) Cardiac index (CI)

= Cardiac output/Body surface area (BSA)

#### 2) Stroke index (SI)

= CI/heart rate

#### 3) Total peripheral resistance index (TPRI)

= mean blood pressure  $\times$  1332  $\times$  60/CI

PRAおよび血漿アルドステロン(PA)測定用採血はA IIアナログ注入前および後30分に臥位にて行った。

PRAは既報の如くSkinner法によるbioassay<sup>14)</sup>にて測定した。プール血漿について求めた測定値の変

動系数は10.9%であった<sup>15)</sup>。PAはCIS社の抗アルドステロン抗体を用い、radioimmunoassay (RIA)キットにて測定した<sup>16)</sup>。PAの測定感度、within assayおよびbetween assayの変動系数はそれぞれ $3.0 \text{ pg}$ , 9.7%および13.8%であった<sup>15)</sup>。

測定値は平均値 $\pm$ 標準偏差にて表わし、有意差検定にはStudents' t test (pairedおよびunpaired)を用いて行った。また、相関は最小二乗法により回帰直線を求め、相関係数を検定した。

## 成 績

### 1. 本態性高血圧症患者のレニン・アルドステロン系と血行動態の特徴 (Table1, Table2)

高レニン群の基礎PRAおよび刺激後のPRAは、 $5.7 \pm 3.2 \text{ ng/ml/h}$ ,  $12.8 \pm 4.8 \text{ ng/ml/h}$ であり、正レニン群ではそれぞれ $1.1 \pm 0.4 \text{ ng/ml/h}$ および $4.4 \pm 0.6 \text{ ng/ml/h}$ 、または低レニン群では $0.3 \pm 0.1 \text{ ng/ml/h}$ および $0.6 \pm 0.2 \text{ ng/ml/h}$ であった。高レニン群の基礎および刺激後のPRAは、正レニン群および低レニン群のそれらに比し、有意に高値であった( $p < 0.001$ )。また正レニン群の基礎および刺激後のPRAも低レニン群に比し有意に高値であった( $p < 0.001$ )。またPAは高レニン群では正および低レニン群に比し有意に高かったが( $p < 0.001$ )、正および低レニン群間ではPAに有意差はなかった。

収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、心拍数、心数および1回心拍出量系数については3群間で有意差を認めなかった。一方、全末梢血管抵抗系数は低レニン群 $3805 \pm 418 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$ 、正レニン群 $3735 \pm 1173 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$ および高レニン群 $4921 \pm 1756 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$ で、高レニン群は他の2群に比し、有意に高値を示した( $p < 0.05$ )。しかし、低および正レニン群間では有意差を認めなかった。

RPFおよびGFRは高レニン群では正および低レニン群に比し有意に低値を示し(RPF: $p < 0.05$ , GFR: $p < 0.01$ )、FFは高レニン群は他の群より高値を示したが( $p < 0.05$ )、正および低レニン群間では、RPF, GFRおよびFFともに有意差を認めなかった。

24時間尿中Na排泄には3群間で有意差を認めなかった。

### 2. 本態性高血圧症患者における(Sar<sup>1</sup>, Ile<sup>8</sup>)A IIの血行動態におよぼす影響 (Table2)

#### 1) 平均血圧 (MBP)

低レニン群では、血圧はA IIアナログ注入直後より急速に上昇し、11例中7例では拡張期血圧に $20 \text{ mm}$

Table 1. Renin-aldosterone system and hemodynamic characteristics in three subgroups of essential hypertension. (Mean  $\pm$  S.D.)

Subgroups Number of patients Age (yr) Sex (male/female)	Low renin 11 54 $\pm$ 6 6/5	Normal renin 10 44 $\pm$ 10 5/5	High renin 9 48 $\pm$ 11 8/1
PRA (ng/ml/h)	0.3 $\pm$ 0.1 <sup>c</sup>	1.1 $\pm$ 0.4	5.7 $\pm$ 3.2 <sup>c</sup>
After oral ingestion of 80mg of furosemide and 4 h of ambulation	0.6 $\pm$ 0.2 <sup>c</sup>	4.4 $\pm$ 0.6	12.8 $\pm$ 4.8 <sup>b</sup>
Plasma aldosterone (ng/dl)	6.0 $\pm$ 2.3	6.9 $\pm$ 3.4	19.3 $\pm$ 3.4 <sup>c</sup>
Arterial blood pressure (mmHg)			
Systolic	196 $\pm$ 10	175 $\pm$ 20	207 $\pm$ 20
Diastolic	101 $\pm$ 9	99 $\pm$ 7	116 $\pm$ 10
Mean	132 $\pm$ 7	122 $\pm$ 9	145 $\pm$ 13
Heart rate (beats/min)	66 $\pm$ 11	71 $\pm$ 7	74 $\pm$ 15
Cardiac index (L/min/m <sup>2</sup> )	2.79 $\pm$ 0.25	3.00 $\pm$ 0.52	2.91 $\pm$ 0.37
TPRI (dyn $\cdot$ sec $\cdot$ cm <sup>-5</sup> $\cdot$ m <sup>2</sup> )	3805 $\pm$ 418	3735 $\pm$ 1173	4921 $\pm$ 1756 <sup>a</sup>
Stroke index (ml/beat/m <sup>2</sup> )	43 $\pm$ 8	39 $\pm$ 10	34 $\pm$ 9
Renal plasma flow (ml/min/m <sup>2</sup> )	374 $\pm$ 48	367 $\pm$ 37	301 $\pm$ 55 <sup>b</sup>
Glomerular filtration rate (ml/min/m <sup>2</sup> )	91 $\pm$ 11	90 $\pm$ 7	79 $\pm$ 10
Filtration fraction	0.24 $\pm$ 0.02	0.24 $\pm$ 0.01	0.27 $\pm$ 0.02 <sup>a</sup>
Urinary sodium excretion (mEq/24 h)	178 $\pm$ 15	164 $\pm$ 18	158 $\pm$ 19

PRA=Plasma renin activity. TPRI=Total peripheral resistance index.

a:  $p < 0.05$  vs. normal renin hypertensive group.

b:  $p < 0.01$  vs. normal renin hypertensive group.

c:  $p < 0.001$  vs. normal renin hypertensive group.

Hg 以上の上昇が認められたため、10分で注入を中止した。注入10分後の平均血圧は158  $\pm$  9 mm Hgで、注入前132  $\pm$  7 mm Hgに比し有意に増加した ( $p < 0.001$ )。4例についての注入30分後の血圧も前値に比し有意に高かった ( $p < 0.01$ )。正レニン群では、血圧はやはりA IIアナログ注入後より上昇した。注入30分後の平均血圧は133  $\pm$  10 mm Hgで注入前に比し有意に増加した ( $p < 0.01$ )。この血圧上昇は注入中止30分後でも持続して認められた。また、高レニン群では、血圧はA IIアナログ注入により漸減性に下降し、注入30分後の平均血圧は130  $\pm$  12 mm Hgとなり、注入前値145  $\pm$  13 mm Hgに比し、有意の低下を示した ( $p < 0.05$ )。

A IIアナログ注入30分後の平均血圧の変化度 ( $\Delta$ MBP) と基礎PRAとの関係を見ると、両者の間には有意な相関関係が成立した ( $r = -0.84, p < 0.001$ )。 (Fig. 1)

基礎PRAが3.5 ng/ml/h以上の例ではA IIアナログ注入により降圧反応を、3.4 ng/ml/h以下の例では昇圧反応を示した。

## 2) 心拍数 (HR)

低レニン群、正レニン群および高レニン群ともA IIアナログ注入に対し、心拍数は有意の変動を示さなかった。

## 3) 心系数 (CI)

CIもA IIアナログ注入に対し、各群とも一定の変化を示さず、注入30分後のCIも前値に比し、有意な変動を示さなかった。

## 4) 一回心拍出量系数 (SI)

SIはA IIアナログ注入により各群とも有意な変化を示さなかった。

## 5) 全末梢血管抵抗系数 (TPRI)

TPRIは低レニン群A IIアナログ注入により著明に増加、注入10分後4930  $\pm$  1087 dyn $\cdot$ sec $\cdot$ cm<sup>-5</sup> $\cdot$ m<sup>2</sup>

Table 2. Individual responses to [Sar<sup>1</sup>, Ile<sup>8</sup>] AII infusion in three subgroups of essential hypertension.

Age(yrs)/Sex	MBP (mmHg)		HR (beats/min)		CI (L/min/m <sup>2</sup> )		P-I		TPRI (dyn·sec·cm <sup>-5</sup> ·m <sup>2</sup> )		SI (ml/beat/m <sup>2</sup> )								
	C	10'	20'	30'	C	10'	20'	30'	C	10'	20'	30'	P-I						
<b>High renin group</b>																			
K.T. 60 M	163	161	154	155	157	2.56	2.45	2.65	2.64	8334	8892	7491	6805	7875	24	23	28	29	26
K.S. 39 M	156	156	146	125	136	3.17	3.10	2.99	2.98	3935	3508	3352	3350	—	44	47	43	44	—
K.M. 61 F	159	167	151	144	155	2.74	3.16	2.90	2.69	7303	6167	6366	6810	6993	24	28	28	28	26
A.Y. 47 M	143	132	116	123	133	2.51	2.48	2.71	2.47	4553	4396	3421	3991	—	24	26	26	24	—
S.T. 44 M	134	133	128	119	127	2.95	2.92	3.13	2.99	5495	4553	4805	4768	5359	37	34	38	23	34
H.T. 49 M	141	139	124	123	127	2.39	2.95	2.66	1.87	4798	3759	3727	3481	5245	29	35	33	24	37
T.S. 30 M	119	128	125	123	119	3.60	3.66	3.84	3.61	2523	2855	2596	2313	2703	47	41	40	45	32
K.W. 59 M	136	137	131	121	135	3.25	2.85	3.00	3.12	3344	3842	3440	3099	3269	45	38	42	43	46
T.Y. 39 M	155	152	145	139	144	3.04	3.10	3.23	3.25	4075	3918	3587	3418	3689	36	35	38	39	35
Mean ±SD	145 ±13	145 ±13	136 ±13	130 ±12	137 ±12	2.91 ±0.39	2.96 ±0.35	3.01 ±0.35	2.85 ±0.47	4765 ±1756	4309 ±1756	4229 ±1512	5019 ±1789	—	34 ±9	34 ±7	35 ±6	33 ±9	34 ±6
<b>Normal renin group</b>																			
T.O. 54 F	128	157	140	131	127	2.51	2.43	2.45	2.94	5778	6518	6390	5386	5221	24	25	34	27	27
H.K. 60 F	128	154	147	151	147	2.73	2.25	2.30	2.28	3752	5472	5122	5284	3782	32	30	29	30	30
Y.H. 30 M	114	127	123	123	123	3.56	3.48	3.92	4.84	2547	3423	3298	3272	3015	46	62	59	71	69
S.M. 32 F	111	135	129	134	127	3.27	3.02	2.93	2.99	2706	3360	3511	3683	3757	41	47	41	41	39
M.I. 49 M	125	146	140	141	135	2.45	2.39	2.42	2.25	4090	4503	4442	5023	4941	41	46	45	40	39
I.N. 48 M	120	127	125	117	117	2.44	2.33	2.14	1.66	3938	4143	4271	4923	—	32	35	30	29	—
K.Y. 40 F	127	151	141	139	140	3.03	3.13	3.51	3.45	3350	3632	3218	3228	3381	47	52	52	51	50
M.M. 57 M	141	151	143	143	144	2.96	2.78	2.82	2.63	5763	6765	6265	6539	—	29	26	27	24	—
M.K. 32 M	113	123	119	121	106	4.18	4.50	3.84	3.64	2161	2184	2503	2664	2659	58	63	53	53	64
S.N. 42 F	117	121	121	122	118	2.86	2.52	2.39	2.31	3269	3837	4013	4220	3979	42	37	37	36	34
Mean ±SD	122 ±9	139 ±13	133 ±10	133 ±10	129 ±12	3.00 ±0.52	2.88 ±0.66	2.87 ±0.63	2.90 ±0.86	4584 ±1173	4363 ±1384	4322 ±1226	3829 ±843	—	39 ±10	42 ±13	41 ±11	40 ±14	44 ±14
<b>Low renin group</b>																			
T.H. 61 M	157	151	150	155	155	2.34	2.29	1.49	1.78	4374	5470	8121	6738	7634	42	41	27	32	25
M.M. 46 M	135	143	144	144	145	2.70	3.02	3.97	3.05	4008	3151	2887	3755	3201	40	57	58	45	48
I.K. 58 M	146	170	—	—	—	2.67	2.68	—	2.88	4370	5008	—	—	—	29	31	—	29	—
S.T. 40 F	132	176	—	—	164	2.75	2.34	—	2.20	3850	6011	—	—	—	40	34	—	—	34
H.K. 52 M	132	156	—	—	151	2.49	2.07	—	2.12	4927	5856	—	—	—	37	29	—	—	30
M.T. 61 F	129	150	—	—	141	2.65	2.07	—	1.93	3880	5791	—	—	—	39	29	—	—	34
J.M. 53 F	137	163	—	—	155	3.19	1.93	—	—	3440	6736	—	—	—	44	26	—	—	—
S.Y. 59 F	121	151	—	—	142	3.08	3.11	—	—	3150	3891	—	—	—	55	49	—	—	—
K.M. 56 M	135	163	160	155	134	2.82	2.82	2.87	2.92	3826	4619	4455	4242	3693	54	47	52	52	52
C.N. 52 F	121	151	—	—	142	3.08	3.11	—	3.01	3150	3891	—	—	—	55	49	—	—	42
T.Y. 54 M	131	155	149	145	143	2.93	3.25	3.21	3.16	3573	3812	3710	3667	3784	43	48	45	48	44
Mean ±SD	132 ±7	158 ±9	151 ±6	149 ±4	149 ±10	2.79 ±0.25	2.67 ±0.45	2.89 ±0.90	2.72 ±0.55	4930 ±418	4793 ±1087	4600 ±2000	4931 ±1253	1388	43 ±8	40 ±10	46 ±12	44 ±7	38 ±9

C: Control, P-I: Post infusion  
\* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001 when compared with control values

となり、前値  $3805 \pm 418 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$  に比し有意の増加を示した ( $p < 0.01$ )。正レニン群でも A II アナログ注入で増加し、10 分後、20 分後および 30 分後いずれの時点でも前値に比し有意な増加を示した ( $p < 0.05$ )。一方、高レニン群では注入後減少し、30 分後、 $4226 \pm 1512 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$  で、注入前  $4921 \pm 1756 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$  に比し、有意に低下した ( $p < 0.05$ )。

#### 6) 血圧の変化度と血行動態因子との関係

本態性高血圧症の 3 群について A II アナログ注入 30 分後の平均血圧の変化度 ( $\Delta \text{MBP}$ ) と CI および TPRI の変化度との関係を検討した。 $\Delta \text{MBP}$  と CI の

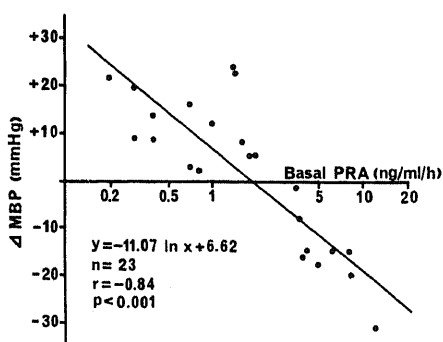


Fig.1. Relationship between change in mean blood pressure ( $\Delta \text{MBP}$ ) at 30 min of  $[\text{Sar}^1, \text{Ile}^8]$  A II infusion and basal PRA (natural logarithm) in 23 hypertensive patients, who completed the 30 min infusion.

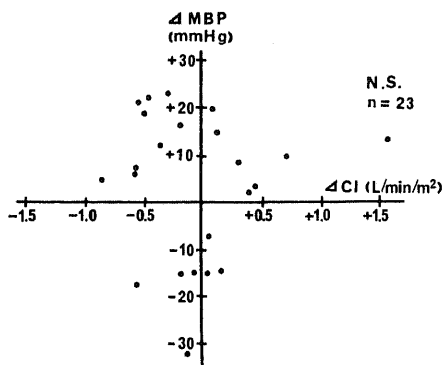


Fig.2. Relationship between change in mean blood pressure ( $\Delta \text{MBP}$ ) and alteration in cardiac index ( $\Delta \text{CI}$ ) at 30 min of  $[\text{Sar}^1, \text{Ile}^8]$  A II infusion in 23 hypertensive patients, who completed the 30 min infusion.

変化度 ( $\Delta \text{CI}$ ) については有意の相関関係は認められなかった (Fig. 2)。また、 $\Delta \text{MBP}$  と TPRI の変化度 ( $\Delta \text{TPRI}$ ) についてみると、降圧の程度の高いもの程 TPRI の減少が大きく、昇圧するもの程 TPRI は増加し、両者の間には有意の正の相関関係が認められた ( $r = 0.74, p < 0.001$ ) (Fig. 3)。

#### 7) PRA と血行動態因子との関係

A II アナログ注入 30 分後の  $\Delta \text{CI}$ 、 $\Delta \text{TPRI}$ 、SI の変化度 ( $\Delta \text{SI}$ ) および HR の変化度 ( $\Delta \text{HR}$ ) と基礎 PRA との関係につき検討した。

基礎 PRA と  $\Delta \text{CI}$  については有意な相関関係は認められなかった (Fig. 4)。また  $\Delta \text{SI}$ 、 $\Delta \text{HR}$  との間にも有

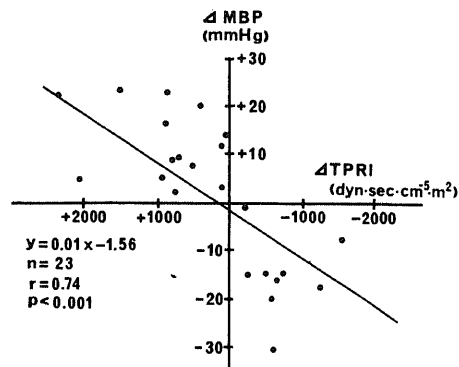


Fig.3. Relationship between change in mean blood pressure ( $\Delta \text{MBP}$ ) and alteration in total peripheral resistance index ( $\Delta \text{TPRI}$ ) at 30 min of  $[\text{Sar}^1, \text{Ile}^8]$  A II infusion in 23 hypertensive patients, who completed the 30 min infusion.

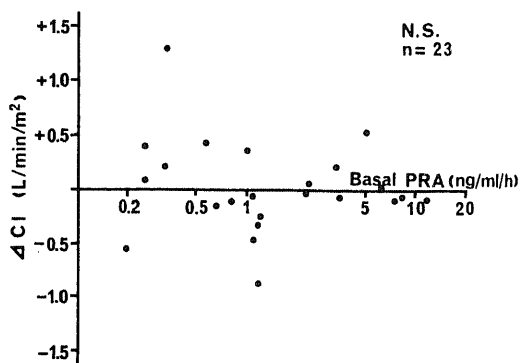


Fig.4. Relationship between change in cardiac index ( $\Delta \text{CI}$ ) at 30 min of  $[\text{Sar}^1, \text{Ile}^8]$  A II infusion and basal PRA (natural logarithm) in 23 hypertensive patients, who completed the 30 min infusion.

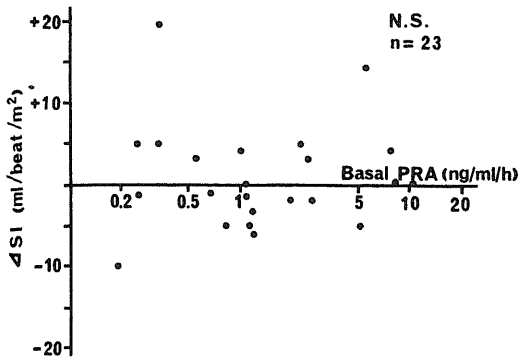


Fig.5. Relationship between change in stroke index ( $\Delta SI$ ) at 30 min of  $[Sar^1, Ile^8]$  AII infusion and basal PRA (natural logarithm) in 23 hypertensive patients, who completed the 30 min infusion.

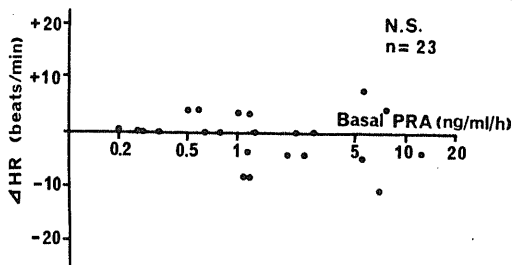


Fig.6. Relationship between change in heart rate ( $\Delta HR$ ) at 30 min of  $[Sar^1, Ile^8]$  AII infusion and basal PRA (natural logarithm) in 23 hypertensive patients, who completed the 30 min infusion.

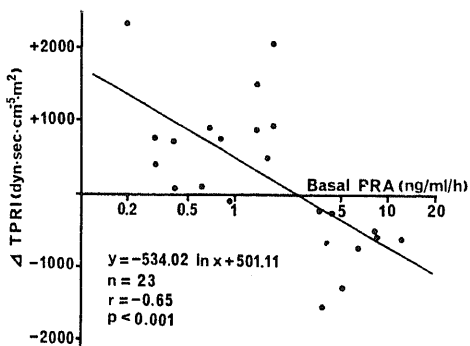


Fig.7. Relationship between change in total peripheral resistance index ( $\Delta TPRI$ ) at 30 min of  $[Sar^1, Ile^8]$  AII infusion and basal PRA (natural logarithm) in 23 hypertensive patients, who completed the 30 min infusion.

意な相関は認めなかった (Fig.5, Fig.6). 一方, 基礎 PRA と  $\Delta TPRI$  については, 基礎 PRA の高値のものほど TPRI は低下, 基礎 PRA の低値例では逆に TPRI は増加し, 両者の間には負の相関関係が成立した ( $r = -0.65, p < 0.001$ ) (Fig.7).

考 察

1. 本態性高血圧症の renin subgroup 別にみた血行動態の特徴

本態性高血圧症の病因究明の一手段として, 近年, 種々の体液性因子の変動に特徴を見出し, タイプ分けしようとする試みがなされている. 血漿レニン活性による高血圧の分類もその一つである. 本態性高血圧症の血漿レニン活性を多数例について測定すると, その基礎レベルが正常値で, レニン分泌刺激に対し, 正反応を示す正レニン群は約 65% を占め, それぞれ低値, 低反応を示すいわゆる低レニン群が約 25% および血漿レニン活性が高値を示す高レニン群が約 10% に存在するといわれている<sup>17)18)</sup>. Laragh は<sup>19)</sup>本態性高血圧症の renin subgroup について血管収縮-体液量分析を行い, 興味ある仮説を提唱している. すなわち, 本態性高血圧症の高レニン群では, 血圧上昇は血管収縮によって惹起され, 腎血管性高血圧症の昇圧機構に類似しており, 低レニン群では, 血圧上昇は体液量増大によって惹起され, 原発性アルドステロン症の昇圧機構に類似していると述べている. しかし, 血行動態の面から, この仮説を検討した報告は少なく, まだ一定の見解は得られていない. そこで, 著者は, 固定期にある本態性高血圧症の renin subgroup について血行動態を検討した. その結果, 高レニン本態性高血圧症では, 正レニンおよび低レニン本態性高血圧症に比し, 平均血圧には有意差がみられなかったが, 全末梢血管抵抗は有意に増大していた. 一般にヒトでは, 全末梢血管抵抗は心拍出量と平均血圧により間接的に算定されているが, 心拍出量および平均血圧測定はいずれも短時間に行なわれている. そのため, たとえ一定の条件下で測定しても, これらの値が変動するので, ある時点での全末梢血管抵抗値を表わしているにすぎない可能性がある. そこで, 腎クリアランス (より長時間をかけて測定する) を調べたところ, 高レニン本態性高血圧症では, 正レニン本態性高血圧症に比し, 腎血流量が有意に低下し, FF の上昇がみられ, 腎血管抵抗の増大が示唆された. したがって, 高レニン本態性高血圧症にみられた全末梢血管抵抗増大は真の抵抗増大を意味しており, 血行動態についての成績は, 固定期における高レニン本態性高血圧症では血圧上昇が

血管収縮により惹起されているという Laragh の仮説<sup>19)</sup>を裏づける所見と考えられた。

一方、低レニン本態性高血圧症では、全末梢血管抵抗および心拍出量とも正レニン本態性高血圧症との間に有意差は認められなかった。腎クリアランスの成績も検討したが腎血流量およびFFとも両者で有意差は認められなかった。これに反し、Schalekamp ら<sup>20)</sup>は低レニン本態性高血圧では全末梢血管抵抗および腎血管抵抗の著明な増加があり、心拍出量および腎血流量は低下していると報告している。著者と Schalekamp ら<sup>20)</sup>の成績の相違は「低レニン」の定義や患者の選択などの差によると考えられるが、その詳細については明らかでない。低レニン本態性高血圧症ではアルドステロンが正常であるにもかかわらず、一般に利尿剤、ステロイド合成阻害剤あるいは鉍質コルチコイド作用阻止剤が有効であることから、原発性アルドステロン症に類似した体液量依存機構がはたらいていると考えられており、この高血圧の成因としてアルドステロン以外の鉍質コルチコイド過剰が関与している可能性が推測されている<sup>21,22)</sup>。原発性アルドステロン症では、アルドステロン分泌過剰によるNa貯留の結果、血漿量は増大し、血行動態上は高心拍出量、低末梢血管抵抗の型を呈すると推測される。しかし、実際には Tarazi ら<sup>23,24)</sup>により報告された如く、原発性アルドステロン症において必ずしも血漿量増大はみられず、むしろ正常血漿量を示すものが多く、正レニン本態性高血圧症と同様に正心拍出量、高末梢血管抵抗の型をとるともいわれている。これは、原発性アルドステロン症が慢性的アルドステロン過剰状態を呈する疾患である以上、代償機転が働き、末梢血管抵抗は細動脈の自己調節によって増大し、血漿量増大は pressure natriuresis によって解消されるためと解釈されている。したがって、たとえ鉍質コルチコイド過剰が低レニン本態性高血圧症の成因に関与していたとしても、慢性期には代償機転が働き、血行動態上は低レニン本態性高血圧症でも正レニン本態性高血圧症と類似の所見を示すこともあり得よう。

## 2. Angiotensin II analog 投与の本態性高血圧症患者 (renin subgroup) の血行動態におよぼす影響

[Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>] A II が angiotensin II の拮抗剤であることは、Türcker ら<sup>25)</sup>によって家兎大動脈ストリップを用いた in vitro の実験で初めて証明され、in vivo 実験ではレニン依存性の腎性高血圧に著効を示すことが Bumpus ら<sup>26)</sup>によって確認された。一方、臨床的には、Brunner ら<sup>27)</sup>が高血圧症における

[Sar<sup>1</sup>,Ala<sup>8</sup>] A II による降圧効果を報告して以来、このペプチドは各種高血圧症の成因究明、診断および治療に広く応用されている<sup>1)-5)</sup>。著者の成績でも高レニン本態性高血圧症では [Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>] A II 投与により、降圧効果が認められた。これは諸家の報告と一致しており、この群の高血圧の成立には renin-angiotensin 系が主たる役割を演じていると考えられた。一方、正レニンおよび低レニン本態性高血圧症では、[Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>] A II 注入により昇圧を認めた。この血圧上昇は [Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>] A II の intrinsic activity (agonistic action) によると考えられている<sup>12)</sup>。さて、低レニン、正レニンおよび高レニン本態性高血圧症について、[Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>] A II の注入の血行動態におよぼす影響を PRA 基礎値との関連において検討すると、[Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>] A II 注入 30 分後の血圧の変化度は PRA 基礎値と負の相関関係を示し、PRA 3.5ng/ml/h 以上のものでは降圧を、それ以下のものでは昇圧を認めた。この際、高レニン本態性高血圧症では、[Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>] A II 注入による血圧降下は TPRI の低下を伴っていた。しかし、心拍出量には有意の変動は認められなかった。心拍出量の変化を伴わず、血圧および全末梢血管抵抗の低下する病的状態としては、心不全があるが<sup>28)</sup>、著者の被験症例では心不全徴候を示したものは1例もなく、高レニン本態性高血圧症での [Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>] A II 注入中の血行動態の変化は心不全によるとは考えられなかった。したがって、高レニン本態性高血圧症にみられた [Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>] A II 注入中の降圧効果は主として全末梢血管抵抗の減弱によるものと考えられた。これは  $\Delta$ TPRI と PRA 基礎値の間に負の相関関係が認められたという事実からも示唆される。一方、正レニンおよび低レニン本態性高血圧症では、[Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>] A II 注入中、急速な血圧上昇と全末梢血管抵抗の増大が認められたが、心拍出量は不変であった。したがって、正レニンおよび低レニン本態性高血圧症で [Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>] A II 注入中にみられた血圧上昇は主として全末梢血管抵抗増大により生じたと考えられた。

低レニン、正レニンおよび高レニン本態性高血圧症にみられた [Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>] A II 注入中の血行動態の変化は、また、正常人あるいは高血圧症患者に angiotensin II<sup>29)</sup> および angiotensin I 変換酵素阻害剤である SQ 14225 を投与した時<sup>30)</sup>の血行動態の変化に極めて類似していた。すなわち angiotensin II 注入では血圧上昇は末梢血管抵抗の増加を伴っており、心拍出量は不変ないし軽度低下するにとどまる<sup>29)</sup>。一方、高レニン高血圧症患者に SQ 14225 を投与すると降圧がみられ、この際、末梢血管抵抗の低下が認められるが、心



拍出量の有意な変化は認められないという<sup>30)</sup>。したがって正レニンおよび低レニン本態性高血圧症にみられた〔Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>〕A II注入中の昇圧反応は内因性angiotensin IIが少なく動脈壁angiotensin II受容体がangiotensin IIに対し、比較的無結合の状態になっていたところへ、弱いながらagonistic actionをもつ〔Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>〕A IIが結合し、動脈壁angiotensin II受容体を占拠して、angiotensin II注入時と類似の血管収縮が惹起されたことによると考えられる。一方、高レニン本態性高血圧症にみられた降圧効果は、内因性angiotensin IIにより占められていた動脈壁angiotensin II受容体を、弱いagonistic actionをもつ〔Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>〕A IIが占拠したため、SQ 14225投与で内因性angiotensin II生成を抑制したときと同様に血管収縮が緩和された結果と考えられる。

一般に血圧の急激な変動に際しては、圧受容体反射が作動し、代償性に心拍出量を変化させて血圧の恒常性を保つことが知られている。すなわち、もし〔Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>〕A II注入によって血圧が急速に下降すれば代償性に頻脈を伴って心拍出量が増大し、一方〔Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>〕A II注入によって血圧が上昇すれば徐脈を伴って心拍出量は低下することが期待される。本態性高血圧症に〔Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>〕A IIを注入した場合には、高レニン群では急速に血圧下降、正レニン群および低レニン群では急速に血圧上昇がおこったが、いずれの場合にも心拍数および心拍出量に有意の変動は認められなかった。〔Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>〕A II注入時の血圧変動如何を問わず、心拍出量が不変であったという事実は、〔Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>〕A IIには血圧変動中も心拍出量を一定に保とうとする直接的あるいは間接的な向心臓作用があることを示唆している。

〔Sar<sup>1</sup>,Ala<sup>8</sup>〕A IIおよび〔Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>〕A IIは臨床的にangiotensin II依存性高血圧症をスクリーニングするため広く用いられている。しかし、これらの薬剤にはagonistic activity、ステロイド生成能に明らかな相違があることが示されている<sup>10)11)</sup>。今回の成績のうち〔Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>〕A II注入中の血行動態の変化は高レニン本態性高血圧症の降圧症例における〔Sar<sup>1</sup>,Ala<sup>8</sup>〕A IIのそれと明らかに異っていた。高レニン本態性高血圧症例において、〔Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>〕A II注入中の降圧効果は主として全末梢血管抵抗の低下によるものであった。この結果は、最近Codyら<sup>31)</sup>が発表した新しい合成A IIアナログである〔Sar<sup>1</sup>,Thr<sup>8</sup>〕A IIについての成績と一致した。〔Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>〕A II注入中に、血圧、全末梢血管抵抗は低下したが、心拍出量の代償性増大は認

められなかった。この事実は、この際に細動脈拡張とともに細静脈拡張が生じたことを示唆している。一方、〔Sar<sup>1</sup>,Ala<sup>8</sup>〕A II注入中の降圧効果は主として心拍出量の低下によるものと推測されている。この心拍出量の低下は副交感神経緊張、静脈圧低下あるいは心収縮力抑制の結果と考えられている<sup>8)9)2)3)3)</sup>。このように〔Sar<sup>1</sup>,Ala<sup>8</sup>〕A IIと〔Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>〕A IIとでは心および末梢血管に対する作用に明らかな相違があると考えられた。一方、〔Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>〕A II注入中に血圧の急速な低下がみられたにもかかわらず、反射性の頻脈が認められなかった。〔Sar<sup>1</sup>,Ala<sup>8</sup>〕A II<sup>32)33)</sup>やSQ 14225投与時<sup>30)</sup>にも同様の観察がなされている。反射性頻脈が生じなかった理由については、圧受容体反射の障害や副交感神経系の亢進などの因子が関与している可能性が考えられるが、今回の研究からはこの可能性を明確にすることはできなかった。

## 結 論

1) 30名の本態性高血圧症患者を、フロセミド80mg経口投与および4時間立位による血漿レニン活性(PRA)の反応態度により、低レニン群(11例)、正レニン群(10例)および高レニン群(9例)に分類し、angiotensin IIアナログの一種である〔Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>〕A II 600ng/kg/minを持続注入し、血行動態におよぼす影響につき検討した。

2) 平均血圧(MBP)、心拍数(HR)、心系数(CI)および一回心拍出量系数(SI)には各群間で有意差はみられなかったが、全末梢血管抵抗系数(TPRI)については高レニン群が正レニン群および低レニン群に比し、有意に高かった(p<0.05)。

3) 〔Sar<sup>1</sup>,Ile<sup>8</sup>〕A II注入により低レニン群(基礎PRA:0.3±0.1ng/ml/h)では、MBP前値132±8mmHgより注入10分後158±9mmHgへと著明な昇圧を認めた(p<0.001)。正レニン群(基礎PRA:1.1±0.4ng/ml/h)では、122±9mmHgより注入30分後133±10mmHgへと有意に上昇(p<0.01)。高レニン群(基礎PRA:5.7±3.2ng/ml/h)では、前値145±13mmHgより注入30分後130±12mmHgへと有意に低下した(p<0.05)。TPRIは低レニン群では前値3805±418dyn·sec·cm<sup>-5</sup>·m<sup>2</sup>より注入10分後4930±1087dyn·sec·cm<sup>-5</sup>·m<sup>2</sup>へと増加し(p<0.01)。正レニン群でも3735±1173dyn·sec·cm<sup>-5</sup>·m<sup>2</sup>より注入30分後4322±1247dyn·sec·cm<sup>-5</sup>·m<sup>2</sup>へと有意に増加した(p<0.05)。一方、高レニン群では4921±1756dyn·sec·cm<sup>-5</sup>·m<sup>2</sup>より4226±1517dyn·sec·cm<sup>-5</sup>·m<sup>2</sup>より

$m^2$ へと有意に低下した( $p < 0.05$ ). CI, SI および HR については3群とも有意な変化を示さなかった.

4) [Sar<sup>1</sup>, Ile<sup>8</sup>] A II を30分間注入した23例について、基礎PRAと30分後の血行動態各因子の変化度を検討すると、基礎PRAとMBPおよびTPRIの変化度との間には有意な負の相関関係が認められた(MBP:  $r = -0.84$ ,  $p < 0.001$ , TPR:  $r = -0.65$ ,  $p < 0.001$ ). また、MBPの変化度とTPRIの変化度との間にも有意な正の相関関係が認められた( $r = -0.74$ ,  $p < 0.001$ ).

5) 以上の結果より、本態性高血圧症患者に[Sar<sup>1</sup>, Ile<sup>8</sup>] A II を注入すると、高レニン群では末梢血管抵抗減弱に伴い、血圧下降がみられ、正および低レニン群では末梢血管抵抗増加を伴い血圧上昇がみられ、血圧の変動は主として、A II アナログのantagonistic および agonistic 作用に依存した末梢血管抵抗減弱、あるいは増加に左右されることが示唆された。

稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜った恩師竹田亮祐教授に深甚の謝意を表します。また終始、御指導御教示を頂いた森本真平助教授に深く感謝致します。また多大な御協力、御助言をいただいた元田憲講師、内田健三博士、舟津敏朗博士および研究室諸先生に感謝致します。

#### 文 献

- 1) Brunner, H. R., Gavras, H., Laragh, J. H. & Keenan, R. : Hypertension in man : exposure of the renin and sodium components using angiotensin II blockade. *Circulation Res.*, **35** (Suppl. 1), 35-43 (1974).
- 2) Case, D. B., Wallace, J. M., Keim, H. J., Sealey, J. E. & Laragh, J. H. : Usefulness and limitation of saralasin, a partial competitive agonist of angiotensin II, or evaluating the renin and sodium factors in hypertensive patients. *Am. J. Med.*, **60**, 825-835 (1976).
- 3) Marks, L. S., Maxwell, M. H. & Kaufman, J. J. : Renin, Sodium and vasodepressor response to saralasin in renovascular and essential hypertension. *Ann. Intern. Med.*, **87**, 176-182 (1977).
- 4) Streeten, D. P. H., Anderson, G. H. Freiberg, J. M. & Dalakos, T. G. : Use of angiotensin II antagonist (saralasin) in the recognition of "angiotensinogenic" hypertension. *New Engl. J. med.*, **392**, 657-662 (1975).
- 5) Ogihara, T., Yamamoto, T. & Kumahara, Y. : Clinical applications of synthetic angiotensin II analogue. *Jpn. Circulation J.*, **38**, 997-1003 (1974).
- 6) Yamamoto, I., Kim, K. S., Miyamori, I., Uchida, K., Morimoto, S. & Takada, R. : Effects of an analogue of angiotensin II [Sar<sup>1</sup>, Ile<sup>8</sup>]AT II, on blood pressure, plasma renin activity and plasma aldosterone in various form of hypertension. *Folia Endocrinol. Jpn.*, **53**, 910-920 (1977).
- 7) Yasujima, M., Abe, K., Aoyagi, H., Irokawa, N., Memezawa, H., Otsuka, Y., Saito, T., Miura, Y. & Yoshinaga, K. : Effects of 1-Sarcosin-8-Isoleucine angiotensin II on blood pressure and plasma renin activity in various types of hypertension. *Tohoku J. Expl. Med.*, 277-283 (1975).
- 8) DeCarvalho, J. G. R., Dunn, F. G., Kem, D. C., Chrysan, S. G. & Frohlich, E. D. : Hemodynamic correlates of saralasin induced arterial pressure change. *Circulation*, **57**, 373-378 (1978).
- 9) Wallace, J. M., Keim, H. J., Case, D. B., Lopez, J. & Laragh, J. H. : Reduction of cardiac output with angiotensin blockade in hypertension. *Clin. Res.*, **24**, 244 A (1976).
- 10) Hata, T., Ogihara, T., Mikami, H., Nakamura, M., Maruyama, A., Mandai, T. & Kumahara, Y. : Comparison of two angiotensin II analogues in normal subjects and hypertensive patients. *Endocrinol. Jpn.*, **25**, 447-452 (1978).
- 11) Bravo, E. L., Khosla, M. C. & Bumpus, F. M. : Comparative studies of the humoral and arterial pressure responses to [Sar<sup>1</sup>-Ala<sup>8</sup>], [Sar<sup>1</sup>-Ile<sup>8</sup>] and [Sar<sup>1</sup>-Thr<sup>8</sup>]-angiotensin II in the trained unanesthetized dog. *Prog. Biochem. Pharmacol.*, **12**, 33-19 (1976).
- 12) Uchida, K., Morimoto, S., Takada, R. & Murakami, M. : Studies on essential hypertension with suppressed plasma renin activity. ; Sodium excretion pattern on salt restriction and effects of spironolactone on blood pressure and plasma renin activity. *Jpn. Circulation J.*, **36**, 130-1311 (1972).

- 13) **Blaufox, M. D. & Merrill, J. P.** : Simplified hippuran clearance. Measurement of renal function in man with simplified hippuran clearance. *Nephron* **3**, 274-281 (1966).
- 14) **Skinner, S. L.** : Improved assay methods for renin "concentration" and "activity" in human plasma. Methods using selective denaturation of renin substrate. *Circulation Res.*, **20**, 391-402 (1967).
- 15) **Takeda, R., Morimoto, S., Uchida, K. & Miyamori, I.** : Changes in plasma renin activity and plasma aldosterone in the induced paralytic attack of thyrotoxic periodic paralysis. *Acta Endocrinol. (Kbn)*, **82**, 715-727 (1976).
- 16) **Bayard, F., Beitins, I. Z., Kowalski, A. & Migeon, C. J.** : Measurement of Plasma aldosterone by radioimmunoassay. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **31**, 1-6 (1970).
- 17) **Jose, A. & Kaplan, N. M.** : Plasma renin activity" in the diagnosis of primary aldosteronism. *Arch. Intern. Med.*, **123**, 141-146 (1969).
- 18) **Brunner, H. R., Laragh, J. H., Baer, L., Newman, E. L., Goodwin, F. T., Krakoff, L. R., Bard, R. H. & Buhler, F. R.** : Essential hypertension ; Renin and aldosterone, heart attack and stroke., *New Engl. J. Med.*, **286**, 441-449 (1972).
- 19) **Laragh, J. H.** : Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension ; The use of renin and aldosterone profiles. *Am. J. Med.*, **55**, 261-274 (1973).
- 20) **Shalekamp, M. A. D. H., Birkenhanger, W. H., Zaai G. A. & Kolster, S. G.** : Hemodynamic characteristics of low renin hypertension. *Clin. Sci. Mol. Med.*, **52**, 405-412 (1977).
- 21) **Crane, M. G. & Harris, J. J.** : Effect of spironolactone in hypertensive patients. *Am. J. Med. Sci.*, **260**, 311-330 (1970).
- 22) **Slaton, P. E. & Biglieri, E. G.** : Hypertension and hyperaldosteronism of renal and adrenal origin. *Am. J. Med.*, **38**, 324-336 (1965).
- 23) **Tarazi, R. C., Ibrahim, M. M., Bravo, E. L. & Dustan, H. P.** : Hemodynamic characteristics of primary aldosteronism. *New Engl. J. Med.*, **289**, 1330-1335 (1973).
- 24) **Tarazi, R. C., Dustan, H. P., Frohlich, E. D., Gifford, R. W. & Hoffman, G. C.** : Plasma volume and chronic hypertension. ; Relationship to arterial pressure levels in different hypertensive disease. *Arch. Intern. Med.*, **125**, 835-842 (1970).
- 25) **Türcker, R. K., Hall, M. M., Yamamoto, M., Sweet, C. S. & Bumpus, F. M.** : A new, long-lasting competitive inhibitor of angiotensin. *Science*, **177**, 1203-1206 (1972).
- 26) **Bumpus, F. M., Sen, S., Smeby, R. R., Sweet, C., Ferrario, C. M. & Khosla, M. C.** : Use of angiotensin II antagonists in experimental hypertension. *Circ. Res.*, **32** (Suppl. I), 150-158 (1973).
- 27) **Brunner, H. R., Gavras, H., Laragh, J. H. & Keenan, R.** : Angiotensin II blockade in man by (Sar<sup>1</sup>, Ala<sup>3</sup>)angiotensin II for understanding and treatment of high blood pressure. *Lancet* **II**, 1045-1048 (1973).
- 28) **Turini, G. A., Brunner, H. R., Ferguson, R. K., Revier, J. L. & Gavras, H.** : Congestive heart failure in normotensive man. Hemodynamics, renin and angiotensin II blockade. *Brit. Heart J.*, **40**, 1134-1142 (1978).
- 29) **Peart, W. S.** : The renin-angiotensin system. *Pharmacol. Rev.*, **17**, 143-182 (1965).
- 30) **Cody, R. J. Jr., Tarazi, R. C., Bravo, E. L. & Fouad, F. L.** : Hemodynamics of orally-active converting enzyme inhibitor (SQ 14225) in hypertensive patients. *Clin. Sci. Mol. Med.*, **55**, 453-459 (1978).
- 31) **Cody, R. J. Jr., Tarazi, R. C., Fouad, F. M. & Bravo, E. L.** : Hemodynamics of a new angiotensin antagonist, (Sar<sup>1</sup>, Thr<sup>8</sup>)A II, in hypertensive man. *Circulation*, **61**, 338-344 (1980).
- 32) **Mookherjee, S., Obeid, A., Warner, R., Anderson, G., Eich, R. & Smulyan, H.** : Systemic and pulmonary hemodynamic effects of saralasin infusion in hypertension. Predictability of plasma renin status from hemodynamic changes. *Am. J. Cardiol.*, **42**, 987-992 (1978).
- 33) **Kem, D. C., Frohlich, E. D., DeCarvalho, J. G. R., Dunn, F. G., Chrysan, S. G., Danisa, K. &**

**Wambach, G.** : Hemodynamic Correlates of saralasin ; responsiveness in hypertension.

Kidney Int., 15, S-68 - S-74 (1979).

**Effect of [Sar<sup>1</sup>, Ile<sup>8</sup>]-Angiotensin II on Hemodynamics in Essential Hypertension** Ikuo Yamamoto, the Department of Internal Medicine (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920, Japan. *J. Juzen Med. Soc.*, 89, 576–587 (1980).

**Abstract** 1) Hemodynamic effects of [Sar<sup>1</sup>, Ile<sup>8</sup>]AII, an angiotensin II antagonists, were studied in 30 patients with essential hypertension, who were subdivided into 11 low renin, 10 normal renin and 9 high renin groups according to low, normal and high values of plasma renin activity (PRA) both before and after furosemide administration (80 mg, orally) plus 4 h of ambulation, respectively.

2) In the hemodynamic studies before [Sar<sup>1</sup>, Ile<sup>8</sup>]AII infusion, mean blood pressure (MBP), cardiac index (CI), heart rate (HR) and stroke index (SI) were not significantly different among the three groups. Calculated total peripheral resistance index (TPRI) was not significantly different in the low renin group but significantly high in the high renin group as compared with that in the normal renin group.

3) [Sar<sup>1</sup>, Ile<sup>8</sup>]AII infusion (600 ng/kg/min) produced significant increases in MBP and TPRI in the normal renin and low renin groups and significant decreases in MBP and TPRI in the high renin group, while CI and HR remained unchanged during the infusion in these three groups. Change in MBP at 30 min of [Sar<sup>1</sup>, Ile<sup>8</sup>]AII infusion correlated significantly with alteration in TPRI in 23 patients with essential hypertension, who completed the 30 min infusion. The response of both MBP and TPRI to [Sar<sup>1</sup>, Ile<sup>8</sup>]AII also correlated significantly with basal PRA.

4) These results suggest that blood pressure response to [Sar<sup>1</sup>, Ile<sup>8</sup>]AII in essential hypertension is primarily due to alteration in total peripheral resistance and that direction and amplitude of the response of both MBP and TPRI are practically dependent on basal PRA.