

本態性高血圧症におけるナトリウム代謝に関する研究

体液量, 体内Na量, Na利尿反応の検討

金沢大学医学部第2内科講座(主任 竹田亮祐教授)

能 登 稔

(昭和48年10月8日受付)

本論文の要旨は第2回日本核医学会北陸地方会, 第10, 12, 13回日本腎臓学会総会において発表した。

本態性高血圧症とナトリウム(Na)との関連は古くから関心を集めた課題であるが, 本症に特異なNa代謝異常が存在するかどうかは明らかにされていない。

食塩制限や降圧利尿剤により高血圧の改善がみられ,^{1)~3)} 食塩の過剰摂取で高血圧の増悪がみられること, 疫学的調査上, 食塩の消費量と高血圧症の頻度との間に有意な相関がみられること^{4)~6)} など, Naと本態性高血圧症との密接な関連を示唆する事実はいくつかあげられている。

しかし, 正常者や正常実験動物では単に食塩を過剰に摂取させても, 本態性高血圧症に類似した病態が必ずしも発生するとは限らない^{7)~9)}。また, Na代謝についての研究でも否定的な見解も少なくなく^{8)10)~12)}, Naと高血圧の関連は単純ではないと考えられる。現在のところでは, 腎不全時の高血圧^{13)~15)}, 原発性アルドステロン症(PA)¹⁶⁾¹⁷⁾⁵⁴⁾⁶³⁾, 腎血管性高血圧症(RVH)¹⁸⁾¹⁹⁾⁶⁴⁾など, 二次性高血圧症に関してNa代謝異常の一部が明らかにされているにすぎない。

高血圧症におけるNa代謝異常を示唆する比較的普遍性のある病態の一つとして, いわゆる "exaggerated natriuresis" と呼ばれる現象が考えられる^{20)~34)}。これは高血圧症例に食塩水の静脈内負荷を急速に行なうと, 迅速かつ顕著なNa排泄反応が起る現象で "hypernatruiuretic response" と呼ばれ, 特に近年, Na再吸収調節に関与するいわゆる"第3の因子"^{35)~39)}との関連からも腎臓生理学上, 興味深い課題の一つとなっている。

ところで, Na再吸収調節機構には糸球体濾過値(GFR), アルドステロン(aldo)以外に, 細胞外液量

(ECF)などの体液量, 体内Na量, 腎血行動態, 腎内局所循環の調節など多くの因子が関与するとされている。そこで著者は本態性高血圧症のNa利尿とこれらの要因との関連について検討を行った結果, Na代謝に関し, 本態性高血圧症は必ずしも均一な一群ではない可能性を示唆する成績をえたので報告する。

方 法

I. 観察対象:

未治療の本態性高血圧症58例, 降圧利尿剤により治療中の本態性高血圧症13例, 正常血圧者25例を観察の中心とし, PA(原発性アルドステロン症)4例, RVH(腎血管性高血圧症)の2例についても比較検討した。

高血圧症の基準は安静臥位で右上肢のマンシェット法による血圧が収縮期圧150mmHg以上, 拡張期圧90mmHg以上のいずれか一方, または, 双方を満たすことに置いた。

正常血圧群は平均年齢 38.4 ± 11.9 才(21~56才)で, 腎, 心, 肺, 内分泌機能, 電解質などに異常を認めないものを選んだ。

高血圧未治療群は平均年齢 41.4 ± 15.0 才(14~70才)で, 高血圧の精査のため金沢大学医学部第2内科に入院した患者で, 全て, IVP, レノグラム, 腎スキャン更に腎動脈写で異常所見を認めず, 内分学的異常, 浮腫, 心, 腎の合併症のない事が確認された症例である。NaCl 12g(Na 200mEq/日)の食餌で特に治療を行わない期間, 1週間の平均の血圧を求めた。

本態性高血圧症治療群は, 未治療群と同じ高血圧判定基準を満たす患者で, すでにサイアザイド剤を中心

Studies on Sodium Metabolism in Essential Hypertension, with special reference to Body Fluids, Total Exchangeable Sodium, Plasma Renin Activity and Sodium Excretion during Salt Load. **Minoru Noto**, Department of Internal Medicine (II) (Director: Prof. R. Takeda), School of Medicine, Kanazawa University.

に2週間以上加療した症例である。平均年齢は37.2±9.1才(23~55才)であった。

PAの4例はいずれも手術により副腎腫瘍が確認された症例である。腎血管性高血圧症の2例は腎血管写により腎動脈主幹部の狭窄が認められ、手術により血圧の正常化を認めた症例である。

高血圧例の家族歴に関しては、両親、兄弟、子供のうちに高血圧症を2人以上認める場合を(+), 1人の場合(±), 全く認められない場合を(-)とした。

眼底所見は当院眼科の診断によるもので分類はKeith-Wagenerに従った。

GFR, RPFは、夫々チオ硫酸ソーダ, PAHクリアランスより標準的方法で求めた。

II. 体液量及び体内Na量:

循環血漿量(PV), 細胞外液量(ECF), 体内総水分量(TBW), total exchangeable sodium (TENa)は、夫々、 ^{131}I -Albumin, ^{51}Cr -EDTA (ethylendiamin-tetraacetate), $^3\text{T}_2\text{O}$, $^{24}\text{NaCl}$ を用い、希釈法の原理^{40)~42)}に従って測定した。

まず、 $^{24}\text{NaCl}$ 200~500 μCi , $^3\text{T}_2\text{O}$ 500 μCi の混合液10mlを正確に肘静脈より静注し、24時間後対側より採血、また、注射と同時に開始した24時間蓄尿を、夫々、 ^{24}Na , ^3T の血漿レベル及び尿中排泄量測定に供した。

その後直ちに ^{51}Cr -EDTA 200 μCi を静注、60分後に対側より採血し、この間の蓄尿の一部を、夫々、 ^{51}Cr の放射活性の測定に供した。引き続き ^{131}I -Albumin 10 μCi を静注し、10分後に採血し、 ^{131}I の放射活性の測定に供した。

^{24}Na , ^{51}Cr , ^{131}I の放射活性の測定は井戸型シンチレーションカウンターで、5%以内の測定誤差で測定した。

^{24}Na の放射活性は有効カウント数をそのまま使用したが、 ^{51}Cr の放射活性は総カウント数から ^{24}Na のカウント数を、 ^{131}I の放射活性は ^{24}Na と ^{51}Cr のカウント数を差し引いて求めた。 $^3\text{T}_2\text{O}$ の測定はnaphthalen-dioxan 親水性シンチレーター⁴²⁾を使用し、Beckman液体シンチレーションカウンターで測定した。

PV, ECF, TBW, TENa, Lean Body Mass (LBM), Nonplasma Exchangeable Sodium (NPENa)は下記の計算式より求めた。

$$\text{PV} = \frac{\text{投与}^{131}\text{I総 Count}}{\text{投与10分後血漿}^{131}\text{I Count}}$$

$$\text{ECF} = \frac{\text{投与}^{51}\text{Cr総 Count} - 60分間尿中排泄^{51}\text{Cr Count}}{\text{投与60分後血漿}^{51}\text{Cr Count}}$$

$$\text{TBW} = \frac{\text{投与}^{3}\text{T総 Count}}{\text{投与24時間後の尿中}^{3}\text{T Count}}$$

$$\text{TENa} = \frac{\text{投与}^{24}\text{Na総 Count} - 24時間尿中排泄^{24}\text{Na Count}}{\text{投与24時間後血漿}^{24}\text{Na Count/血漿Na値}}$$

$$\text{NPENa} = \text{TENa} - \text{血漿Na値} \times \text{PV}$$

$$\text{LBM} = 1/0.732 \times \text{TBW}$$

ECFの測定には、Downes ら⁴³⁾に従い作製した ^{51}Cr -EDTAを使用した⁴³⁾⁴⁴⁾。著者の検討では ^{51}Cr -EDTAによるECFの測定はGarnett ら⁴⁵⁾も示唆している如くNa-spaceに比して経時的拡大が少なく、尿中排泄量で補正すれば常に一定値をとりECFの測定に相当といえる成績をえている。(図1)⁴²⁾⁴⁴⁾⁴⁶⁾

III. 高張食塩水負荷試験:

食餌NaClを12g (Na量200mEq/日)とし、2週間以上を経過した時点でPV, ECF, TBWなどの体液量, TENa量を測定し、続いて可及的接近した時期に高張食塩水負荷試験を行った。

試験前日の夕食は余分な水分の摂取を避け、午後9時より試験当日午前10時25分までを観察期間とし、禁飲禁食とした。試験前日の午後9時から当日の午前9時までの12時間蓄尿を試験前の対照とした。

午前9時静臥状態で5%食塩水を体表面積1 m^2 当り100mlの割合で静脈内投与した。点滴速度は25分で完了する様に調節した。点滴開始よりストップウォッチで正確に点滴時間及び点滴終了後60分を測定し、この間の尿を全部採取した。ストップウォッチで測定した時間でこの尿量を除し分時尿量を求め、この際血漿及び尿中のNa, K, クレアチニンを測定した。Na, Kは焰光法、クレアチニンは燐タングステン酸法でオートアナライザーによった。

Na排泄量(UNa V)は、単位時間、単位ネフロン当りに換算して表わした($\mu\text{Eq}/\text{min}/100\text{GFR}$)。K排泄量(Uk V)に関しても同様に表わした。腎血管抵抗(RVR)は次式より求めた。

$$\text{RVR} = \frac{\text{Pa} - \text{Pv}}{\text{ERBF}} \times 1328$$

Pa: 中間血圧,

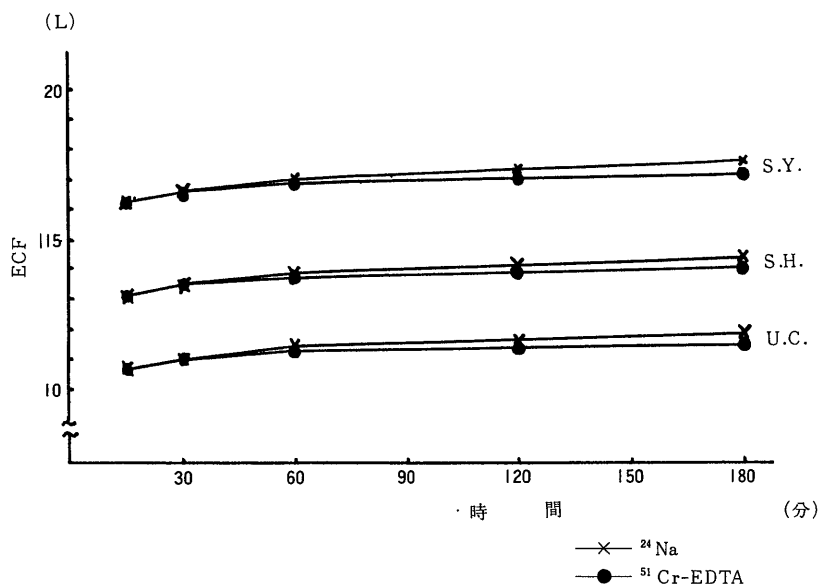
Pv: 静脈圧($\approx 10\text{mmHg}$)

ERBF: 有効腎血流量

IV. Furosemide 負荷によるPRA反応試験⁴⁷⁾⁴⁸⁾:

原則として上の試験終了2~3日後、被検者の状態に変化のない事を確かめて次の試験を行った。

試験前日は午後9時より禁飲禁食とし、当日午前5時静臥の状態に採血、続いてFurosemide 80mgを経口投与し4時間立位又は坐位を保たせ、午前9時採

図1: ^{51}Cr -EDTAと ^{24}Na による細胞外液 (ECF) 測定値の比較。

血, 夫々PRA測定に供した. レニン活性の測定はSkinner 改良法⁴⁹⁾によった.

成績

I. 体液区分および体内Na量

正常群, 高血圧未治療群および同治療群について測定したPVのBWに占める百分率を図2に示した. 図中●印は男性, ▲印は女性を表わした. 正常群の平均値±標準偏差 (SD) は $5.25 \pm 0.86\%$ であった. 斜線は正常群の平均値±2SDを示す. 高血圧未治療群の平均値は $4.94 \pm 0.76\%$ 同治療群は $4.45 \pm 0.89\%$ であり, 3群間に有意差は認められなかった.

図3にPVとECFとの比を百分率で同様に3群について示した. 正常群の平均値は $21.9 \pm 2.89\%$ で, 正常群の平均値±2SDは同様斜線で示した. 高血圧未治療群の平均値は $21.4 \pm 3.09\%$, 同治療群は $19.6 \pm 3.01\%$ であり, 治療群の平均値がやや小さい傾向にあったが, 各群間に有意な差は認められなかった. また, 各群とも男女間に有意差はなかった.

図4にECFとTBW比の百分率を同様3群につき示した. 正常群の平均値は $40.6 \pm 5.10\%$, 高血圧未治療群は $40.3 \pm 4.55\%$, 同治療群は $42.2 \pm 7.21\%$ であり, 各群の間に有意差は認められなかった. 男女間に関しても有意な差はみられなかった.

図5に3群の血漿Na値を示したが, 正常群, 高血

圧未治療群, 同治療群の平均値±SDはそれぞれ $141.7 \pm 5.14\text{mEq/L}$, $142.2 \pm 3.93\text{mEq/L}$, $143.2 \pm 4.10\text{mEq/L}$ で, 各群の間に有意差は認められなかった.

図6に3群のTENaをLBM当りで示した. 正常群の平均値は $51.8 \pm 6.14\text{mEq/kg}$ で, 高血圧未治療群及び同治療群の平均値は, 夫々, $54.4 \pm 6.17\text{mEq/kg}$, $57.6 \pm 9.32\text{mEq/kg}$ であった. 高血圧群でやや高い傾向がみられたが, 有意な差ではなかった. ただし, 高血圧未治療群では58例中10例 (17.2%) が正常群の正常範囲を越えていたが, 同治療群では正常域をこえるものは13例中2例 (15.4%) のみであった.

図7は循環血液以外に分布するTENa, すなわち, TENaからPV×PNaを差し引いた量, nonplasma exchangeable sodium (NPENa) について検討した成績を示す. 正常群の平均値は $42.6 \pm 5.6\text{mEq/kgLBM}$ で, 未治療, 治療の高血圧群の平均値は, 夫々, 46.3 ± 6.8 , $49.7 \pm 7.8\text{mEq/kgLBM}$ で, とともに正常群に比して有意に高い ($P < 0.05$). 高血圧未治療群の36.3%, 治療群の30.0%が正常域以上の値を示した.

次にECF量とTENaとの関係をみたのが図8である. 図7で観察したNPENaの増加が, ECFの増加によるものか, NPENaのより優位な増加によるものかを検討するため, 両者の比を求めた. 正常群の平均は $169.8 \pm 10.0\text{mEq/L}$ で, 高血圧未治療群では $187.6 \pm 20.9\text{mEq/L}$ と正常群に比し有意に高く ($P < 0.01$), 正常範

図2：循環血漿量(PV)と体重(BW)．PVのBWに対する百分率。

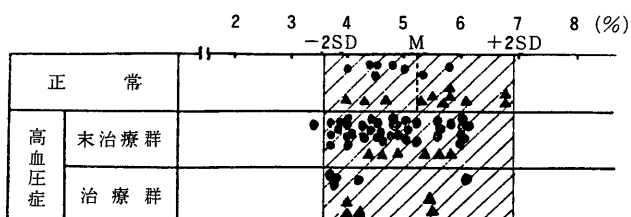


図3：循環血漿量(PV)と細胞外液量(ECF)．PVのECFに対する百分率。

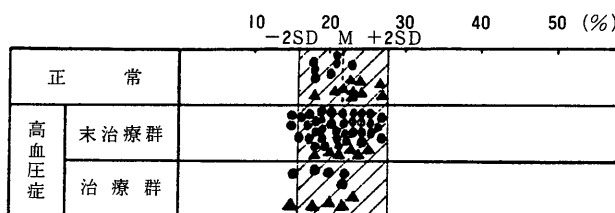


図4：細胞外液量(ECF)と総体内水分量(TBW) ECFのTBWに対する百分率。

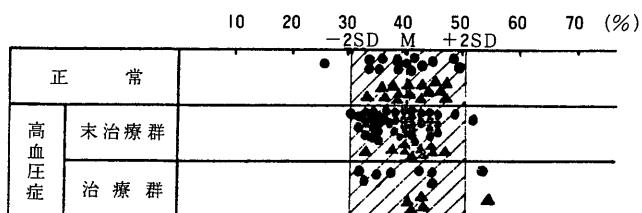


図5：血清Na値。

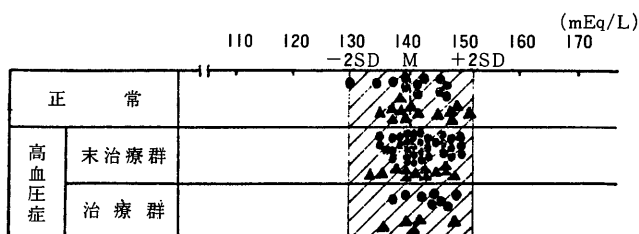


図6：Lean Body Mass(LBM)を基準としたTENa値 (Total Exchangeable Sodium)。斜線正常域。

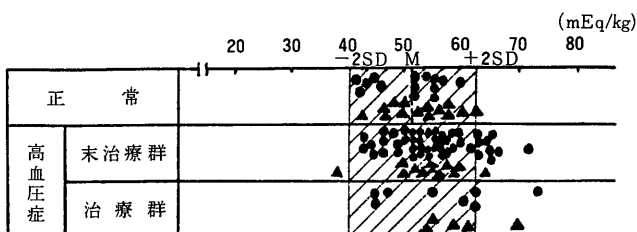


図7：循環血液外分画のTENa(Nonplasma Exchangeable Sodium, NPENa).
LBMを基準とした比較、斜線正常域。

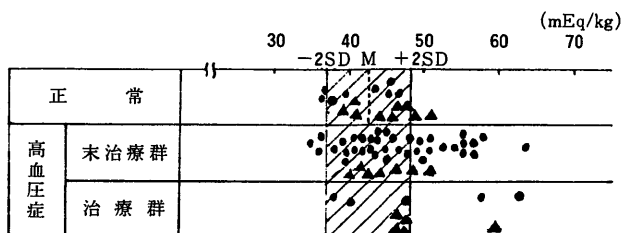


図8：TENa (Total Exchangeable Sodium)と ECF (Extracellular Fluid).
ECFに対するTENa値の比較、斜線正常域。

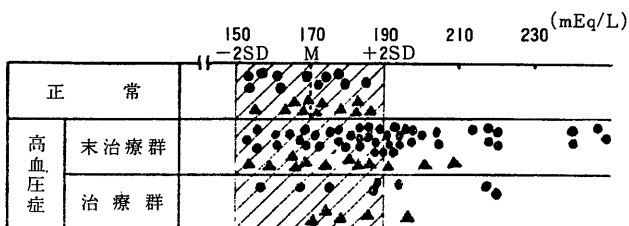
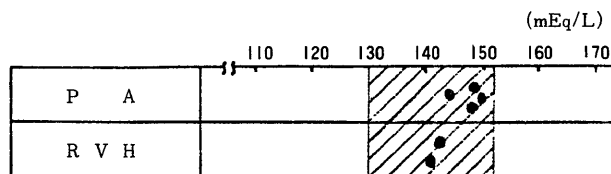
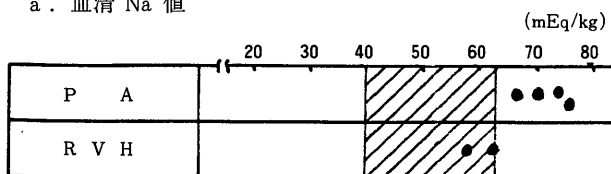


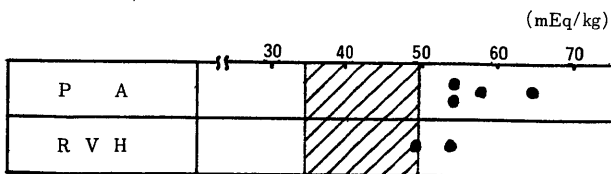
図9：原発性「ア」症、腎血管性高血圧症例のTENa値。



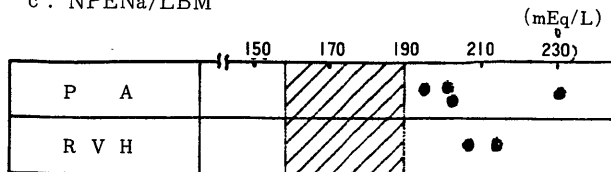
a. 血清 Na 値



b. TENa/LBM



c. NPENa/LBM



d. TENa/ECF

PA：原発性アルドステロン症
RVH：腎血管性高血圧症。

囲 ($M \pm 2SD$) の上限 189.8 mEq/L をこえるものは、58例中24例、41.4%であった。高血圧治療群では平均値は $186.5 \pm 18.6 \text{ mEq/L}$ で、未治療と大差をみないが、正常範囲以上のものは13例中4例、30.8%で、その率は未治療群よりやや低かった (正常と $P < 0.01$)。

図9a, b, c, dはPA及びRVHにつき、それぞれPNa, TENa/LBM, NPENa/LBM, TENa/ECFの関係を同様に観察した成績で、各図の斜線部分は正常群の $M \pm 2SD$ を示す。PNaは両群ともに正常範囲内にあり、TENa/LBMはPAの4例全例で増加をみた。RVHでは2例とも正常範囲内にあった。NPENa/LBMはPAの4例全例で増加し、RVHは2例中1例で増加をみた。TENa/ECFはPA4例、RVH2例とも全て正常範囲以上の値を示した。

II. TENa/ECFよりみた本態性高血圧症の臨床像

TENa対ECF比の正常域上限 (平均値 + $2SD$)、 190 mEq/L を境界として、本態性高血圧例を正常域内のもの (I群) と正常域以上のもの (II群) の2群に分け、両群の臨床的特徴につき比較検討した。

1. 男女比；高血圧I群とII群の男女比はそれぞれ25：9、22：2であった。

2. 年齢；高血圧I群の年齢 ($M \pm SD$) は 45.0 ± 15.5 才、II群は 42.2 ± 13.6 才で、I群でやや年齢が大であったが推計学的に有意でなかった。

3. 家族歴；図10の如く両群の家族歴を比較すると、II群では23例中48%とII群にやや遺伝関係の濃い傾向が認められたが、 χ^2 テストでは有意差は認められなかった。

4. 体重；I群およびII群の $M \pm SD$ はそれぞれ $62.8 \pm 10.1 \text{ kg}$ 、 $62.8 \pm 11.9 \text{ kg}$ であり、両群での差は認め

られなかった。

5. 血圧；図11a, bに示す如く、収縮期血圧ではI群の $M \pm SD$ $153.2 \pm 11.7 \text{ mmHg}$ に対しII群では $163.5 \pm 20.1 \text{ mmHg}$ と高値を示した。後者のばらつきがやや大きかったが両群の差は有意 ($P < 0.05$) であった。拡張期血圧に関してもI群およびII群の平均値はそれぞれ $91.6 \pm 10.1 \text{ mmHg}$ 、 $100.9 \pm 10.9 \text{ mmHg}$ で、II群において高血圧の程度が有意 ($P < 0.01$) に大であった。

6. 腎機能；糸球体濾過値 (GFR) 及び腎血漿流量 (RPF) を両群で比較すると、GFRはI群および

図10：高血圧の家族歴

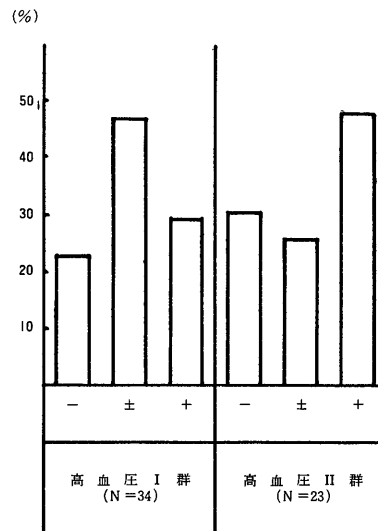
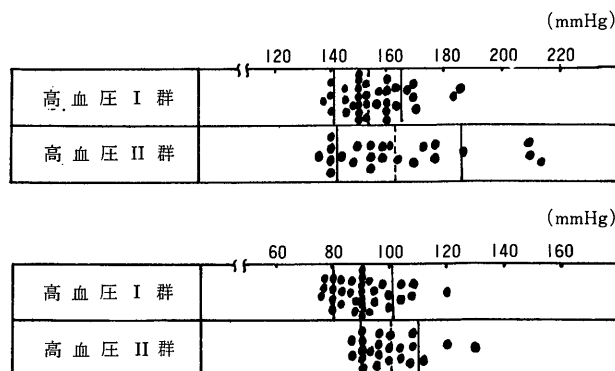


図11：高血圧 I群、II群の血圧。

(上) 収縮期血圧、(I、II群の平均値は $P < 0.05$ で有意)

(下) 拡張期血圧、(I、II群の平均値は $P < 0.01$ で有意)



Ⅱ群でそれぞれ 103.0 ± 23.9 ml/min, 101.3 ± 30.5 ml/minで有意な差は認められなかった。またRPFに關してもⅠ群およびⅡ群でそれぞれ 400 ± 139.6 ml/min, 350 ± 111.8 ml/minでⅡ群でやゝ低い傾向にあったが有意な差ではなかった。

7. 眼底所見；図12に示した如く、K-W分類により両群の眼底所見を検討すると、K-WⅡ以上の所見を有する割合はⅠ群およびⅡ群でそれぞれ34例中47.1%、23例中43.5%で有意な差は認められなかった。

8. 血漿レニン活性(PAR)；早朝安静臥時の正常群、高血圧Ⅰ群、Ⅱ群のPRAの $M \pm SD$ はそれぞれ 1.04 ± 0.29 , 1.96 ± 1.50 , 1.16 ± 0.50 ng/ml/hであった。Furosemide 80mg 経口投与、4時間起立刺激によるPRA反応は正常群、高血圧Ⅰ群、Ⅱ群でそれぞれ 3.50 ± 1.25 , 4.21 ± 2.19 , 2.56 ± 1.19 ng/ml/hであった。早朝安静臥時のPRAに關しては高血圧Ⅰ群が正常群、高血圧Ⅱ群に比しやゝ高い傾向にあった。高血圧Ⅱ群のFurosemide 起立刺激によるPRA反応は高血圧Ⅰ群と異なり有意($P < 0.05$)に低く、また正常群に比しても低い傾向にあった。しかし内田らの“PRA無反応者”の基準⁴⁸⁾、前値 0.7 ± 0.3 以下、刺激後値 1.0 ± 0.4 mg/ml/h以下に匹敵する程の抑制はみとめられなかった。

Ⅲ. 食塩水負荷とNa排泄

PV, ECF, TBW, TENaなどを測定し、本章Ⅰ、Ⅱの検討対象のうち、高張食塩水負荷試験を施行しえた症例について、体液量、体内Na量と腎のNa排泄態度

との關係を検討した成績を表1に示した。すなわち、TENaとECFとの關係を示す指標としてTENa/ECFを用い、3群について食塩水負荷時のNa排泄態度の特長を検討した。

1. 正常血圧群；正常血圧群は8例で、年齢は21~28才、平均 23.9 ± 2.7 、体重は $43 \sim 63$ kg, 平均 52.6 ± 7.0 kgであった。血圧は収縮期 122.0 ± 6.59 mmHg, 拡張期 76.5 ± 7.00 mmHg, GFRは 100 ± 21.3 ml/min, RPF 454 ± 66.7 ml/min, FFは 0.220 ± 0.030 でいずれも正常範囲内にあった。計算式から求めた腎血管抵抗は 9590 ± 1510 dynes \cdot sec \cdot cm⁻⁵であった。PRAはFurosemide 負荷試験で、前 1.04 ± 0.29 , 後 3.44 ± 1.25 mg/ml/hで、いずれも正常範囲にあった。

5%食塩水負荷量は平均 154 ± 14.0 mlで、観察時間中の投与量に対するNa排泄量の割合は $16.2 \pm 4.03\%$ であった。この際の分時尿量(UV)は食塩水投与前 0.70 ± 0.18 ml/minから投与後 1.05 ± 0.26 ml/minに増加した。Na排泄量(UNaV)は食塩水投与前 125 ± 65.0 μ Eq/min/100GFRから 245 ± 48.0 μ Eq/min/100GFRと約2倍の有意($P < 0.01$)な増加を認めた。K排泄量(UkV)も 29.1 ± 13.8 μ Eq/min/100GFRから 61.8 ± 19.8 μ Eq/min/100GFRと有意($P < 0.01$)に増加した。

2. 高血圧Ⅰ群；対象は本章Ⅰ、Ⅱで観察した高血圧Ⅰ群中の16例で、年齢は21~68才、平均 45.4 ± 14.0 才で正常群に比しやゝ高かった。体重は 59.2 ± 9.6 kg, 血圧は収縮期 153.8 ± 7.58 mmHg, 拡張期 90.4 ± 7.87 mmHgで、概して軽症の高血圧であったが、正常群に比し有意($P < 0.001$)に高かった。GFR, RPF, FFの平均値はそれぞれ 95.2 ± 21.4 ml/min, 365.3 ± 21.4 ml/min, 0.272 ± 0.053 で、GFRは正常群との有意差を認めなかったが、RPFは低く($P < 0.01$)、FFは高い傾向($P < 0.01$)にあった。

RVRは 16390 ± 5849 dynes \cdot sec \cdot cm⁻⁵ ($8605 \sim 28908$)と正常群に比し有意($P < 0.001$)に高い値を示した。Furosemide 負荷試験のPRAは前 2.07 ± 1.50 mg/ml/h, 後 4.21 ± 2.19 mg/ml/hを示し2例を除き概して良好な反応を認めた(図13)。TENaは体重を基準としてみると 41.2 ± 4.56 mEq/kgであり、正常群との差はほとんど認めなかった。TENa/ECF, ECF/BWはそれぞれ 169.1 ± 11.6 mEq/L, $24.6 \pm 3.20\%$ で、正常群との差を認めない症例であった。

5%食塩水負荷量は平均 161 ± 16.8 mlで、投与量に対するNa排泄量の百分率は $19.2 \pm 5.38\%$ と正常群に比しやゝ多かったが、有意な差でなかった。また、UVは食塩水負荷前 0.74 ± 0.21 ml/minで、負荷後 1.36

図12：Keith-Wagener 分類による眼底所見。

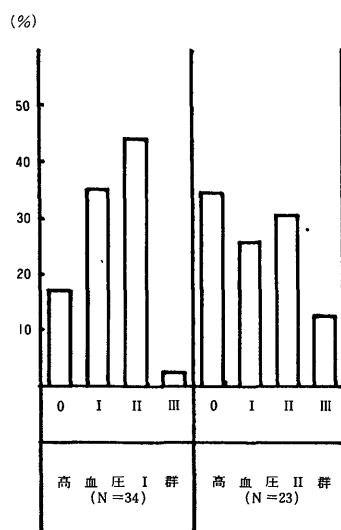


表1: Body Composition, PRA,
腎血管抵抗と5%食塩水負荷試験

例	年 令	体 重	ECF/ BW %	TENa ECF/ BW mEq/kg	TENa ECF/ L	血 圧 収縮期/ 拡張期 mmHg	GFR ml/ min	RPF ml/ min	FF	RVR dynes sec/cm ⁵	PRA ng/ml/h		投与量 ml	排泄量 %	% NaCl 負 荷		UV ml/min	UNaV μEq/ min/ 100GFR	UKV μEq/ min/ 100GFR
											前	後			前	後			
例	才	kg	%	mEq/kg	mEq/L	mmHg	ml/min	ml/min		dynes/sec/cm ⁵	前	後	ml	%	前	後	ml/min	μEq/min/100GFR	μEq/min/100GFR
8	23.9 ± 2.75	52.6 ± 7.03	23.8 ± 0.01	41.1 ± 2.97	173 ± 9.30	122/76.5 ± 6.58/7.00	100 ± 21.3	454 ± 66.7	0.220 ± 0.030	9590 ± 1510	1.04 ± 0.29	3.44 ± 1.25	154 ± 14.0	16.2 ± 4.03	0.70 ± 0.18	1.05 ± 0.26	125 ± 65.0	245 ± 48.0	29.1 ± 13.8
16	45.3 ± 15.5	59.2 ± 9.68	24.6 ± 3.20	41.2 ± 4.56	169.1 ± 11.6	153.8/90.4 ± 7.58/7.87	95.2 ± 21.4	365.3 ± 21.4	0.272 ± 0.053	16390 ± 5849	2.07 ± 1.50	4.21 ± 2.19	161 ± 16.8	19.2 ± 5.38	0.74 ± 0.21	1.36 ± 0.37	170 ± 89.0	356 ± 143	38.0 ± 16.3
11	42.5 ± 15.1	58.8 ± 10.8	22.7 ± 2.20	47.7 ± 5.90	207 ± 20.7	172/105 ± 29.4/13.3	87.6 ± 15.6	330 ± 68.9	0.272 ± 0.039	19246 ± 4691	1.16 ± 0.50	2.56 ± 1.19	161 ± 16.2	15.5 ± 5.42	0.71 ± 0.41	1.35 ± 0.40	116 ± 50.7	222 ± 83.1	31.9 ± 7.13

* 正常群に対し $P < 0.01$ で有意
 * 正常群及び高血圧 I 群に対し
 $P < 0.01$ で有意
 * 前値及び他の群に比し
 $P < 0.01$ で有意
 ▲ 高血圧 II 群に対し $P < 0.05$ で有意

±0.37ml/minと約2倍の増加を認めたが、正常群とは有意な差を認めなかった。しかしUNaVは170±89.0μEq/min/100GFRから356±143.0(138~552)μEq/min/100GFRと著増した(図14)。負荷後のUNaVは正常群に比し有意($P < 0.01$)に高い値であった。UkVも食塩水負荷前38.0±16.3μEq/min/100GFRから87.3±31.3μEq/min/100GFRに増加したが、正常群との有意差は認められなかった。

3. 高血圧 II 群; 高血圧 II 群中の例を対象とした。年令は16~60才、平均42.5±15.1才で、正常群に比し高かったが、高血圧 I 群とは有意な差は認めなかった。体重は45~86kg、平均58.8±10.8kgで差を認めなかった。血圧は収縮期172±29.4mmHg(134~212)、拡張期105±13.3mmHg(90~130)と他の2群に比し平均値では高かった。GFRは87.6±15.6ml/min, RPFは330±68.9ml/min, FFは0.272±0.039で、高血圧 I 群に比しいずれも有意差を認めなかった。しかし、RPFは正常群に比し有意($P < 0.01$)に低く、FFは有意($P < 0.01$)に高い症例であった。RVRは19246±4691 dynes・sec・cm⁻⁵(13182~27034)と高い傾向にあったが、高血圧 I 群と平均値での有意差は認めなかった。TENaを体重を基準としてみると47.7±5.9μEq/kgで、正常血圧群に比し有意($P < 0.01$)に高かった。また、高血圧 I 群に比してもやや高い傾向を認めたが、有意な差ではなかった。ECF/BWは22.7±2.22%で正常血圧群、高血圧 I 群との間に有意な差を認めなかった。TENa/ECFは207±20.7mEq/Lと他の2群に比し著るしく大であった($P < 0.01$)。以上の結果、高血圧 II 群の特長であるTENa/ECFの増加は、ECFの相対的な減少ではなく、TENaの相対的な増加によると、推定された。PRAは基礎レベル1.16±0.50μg/ml/hと低く、Furosemide 負荷後も2.56±1.19μg/ml/hと反応性に乏しかった。(図13)

5%食塩水負荷量は平均161±96.2mlで、他の2群と有意差を認めなかった。尿中Na排泄量の投与量に対する百分率は15.5±5.42%で、他の2群との間も有意の差は認められなかった。UVは負荷前0.71±0.41ml/min、負荷後1.35±0.40ml/minで、他の2群と差を認めなかった。UNaVは負荷前116±50.7μEq/min/100GFRで、他の2群と有意の差はなかったが、食塩水負荷後の値は222±83.1μEq/min/100GFRと高血圧 I 群に比し有意($P < 0.01$)に低値で、むしろ正常血圧群の値に近かった。(図14) UkVは負荷前31.9±7.13μEq/ml/100GFRから66.4±38.3μEq/ml/100GFRに増加し、他の2群との間に有意な差はなかった。

図13：Furosemide 80mg. 起立4時間のPRA反応 (Δ — Δ \blacktriangle — \blacktriangle 各部の平均値)

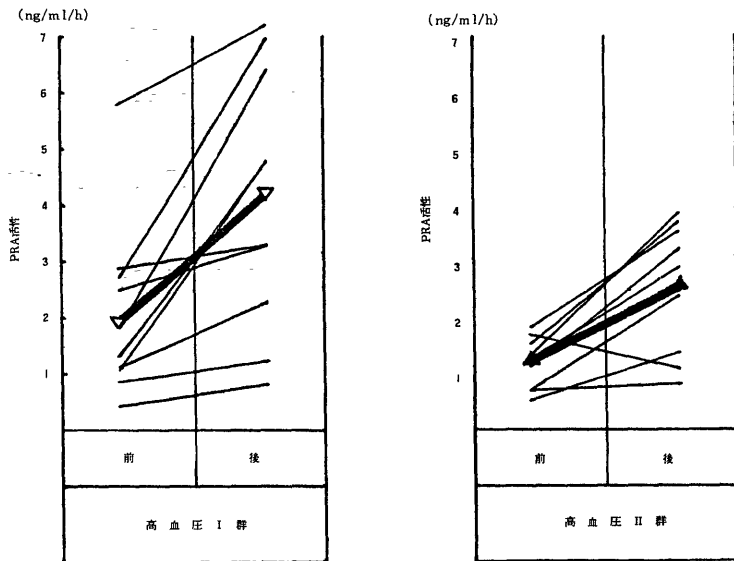


図14：5%食塩水負荷試験と尿中Na排泄量 (—各対象の前後値、●—●各群の平均の前後値)

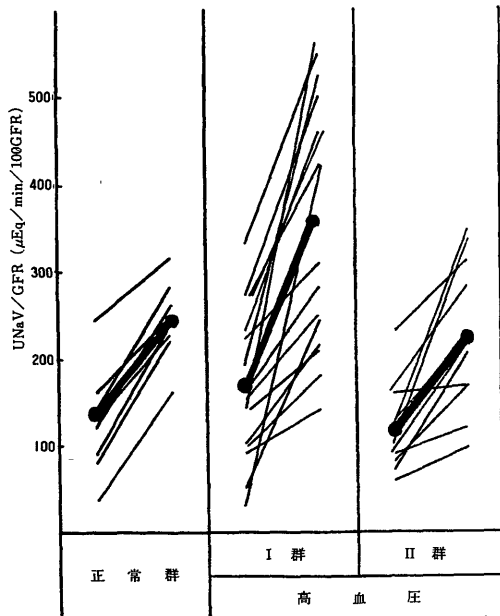
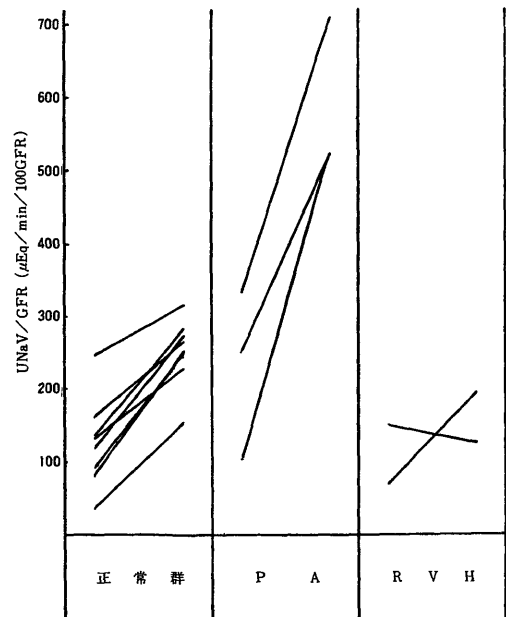


図15：5%食塩水負荷試験と尿中Na排泄量 (—各対象の前及び後の排泄量)



PA：原発性アルドステロン症
RVH：腎血管性高血圧症

4. UNaVと平均血圧, RVR及び体液区分との関係;
高張食塩水負荷時のUNaVに関係すると思われる2
~3の要因について検討してみた.

図16は平均血圧 (mean blood pressure, MBP)
とUNaV/GFRとの関係をみた成績で, 全対象につい
ても, また, 高血圧 I, II 群に分けてみても殆んど一

定の関係は認められなかった.

次にRVRとUNaV/GFRとの関係をみると図17, 18
の如く, 正常血圧群, 高血圧 II 群に関しては一定の関
係を認めなかったが (図18), 高血圧 I 群ではRVR
とUNaV/GFRとの間に $\gamma=0.5562$ ($P<0.05$) で有意
な相関が認められた (図17). すなわち, RVRが9

図16: 平均血圧と尿中Na排泄量

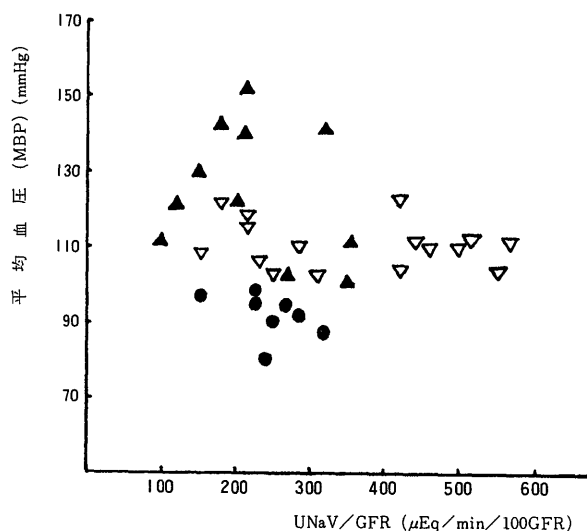


図17: 高血圧 I 群における腎血管抵抗と尿中Na排泄量の関係

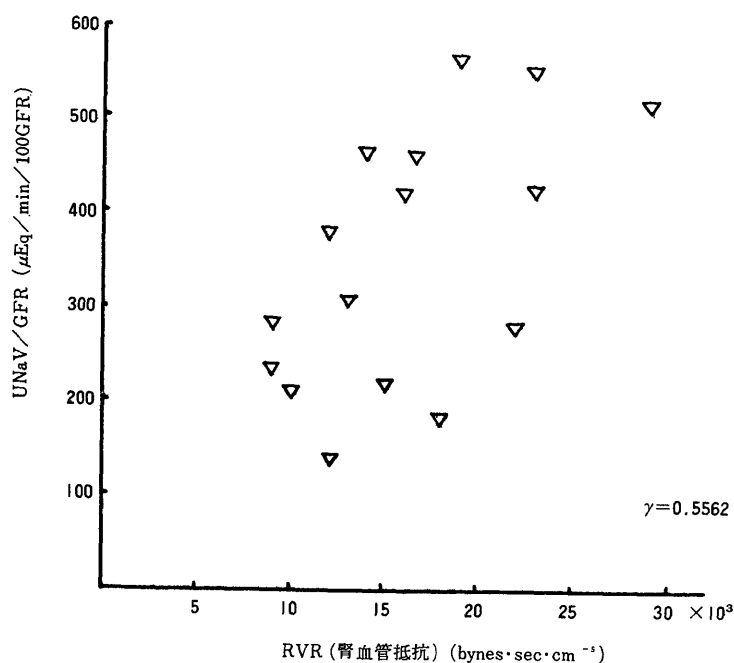
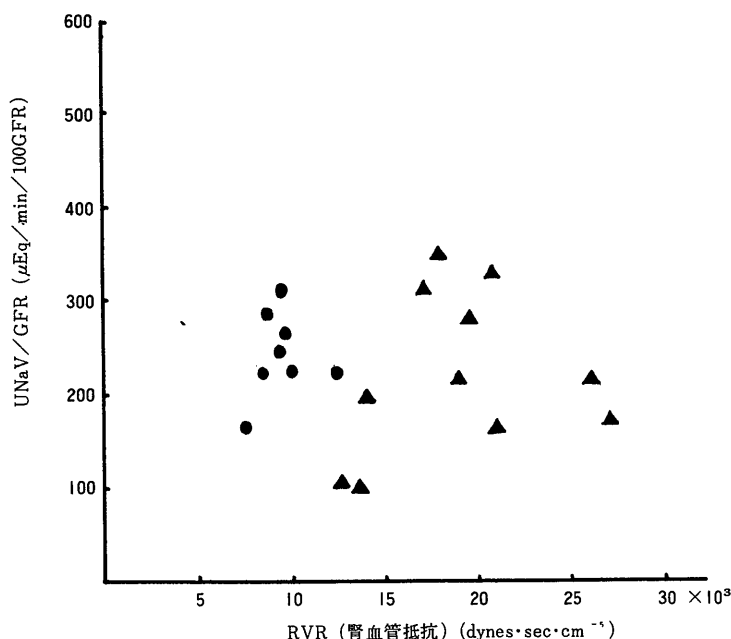


図18：高血圧Ⅱ群及び正常血圧群における腎血管抵抗と尿中Na排泄量
(▲高血圧Ⅱ群 ●正常血圧群)



$\times 10^3$ から 30×10^3 dynes \cdot sec \cdot cm $^{-5}$ の範囲ではRV-Rの増 加に比例してUNaVの増加が認められる傾向にあるといえる。

ECF/BW, TENa/BW, TENa/ECFとUNaVとの間もは、いずれも一定の関係を認めなかった。

考 按

本態性高血圧症(以下EHと略)とNa代謝の関係は、肯定的な事実も多いが、否定的ないし消極的な関係を示唆する事実も少なくない。

これらの矛盾は、Na代謝に関し必ずしも均一でない集団^{12)31)53)77)~79)81)83)}をそれぞれの側面から観察したためではないかと考えられる。

著者が本実験で、EHの体液量(PV, ECF, TBW)、体内Na量、PRA及び食塩水負荷時のNa利尿反応を中心に観察を行った主な理由は、これらの因子が相互に関連性があり、EHにおいてNa代謝に関する異常な病態があるとすれば、その幾つかに同時に異常が認められる可能性を考えたからである。

その結果、EHはNa代謝の面から、少なくとも2群、即ち、TENaとECFとの比を指標として、正常域内のもの(高血圧Ⅰ群)と、正常域以上のもの(高血圧Ⅱ群)、に分類して理解することが出来るのではな

いかとの成績をえた。

EHの血清Na値には一般に異常が認められないので、TENaについて検討した研究は少なくないが^{14)50)~5}一定の結論はえられていない。この不一致の原因の一つはTENaを比較する基準の取り方にあるといえる。TENaは身長・体重により著しく相違するので、単位体重、単位身長、単位体表面積などが基準として用いられる。しかし体重を基準とした際、肥満の影響を最も受け易い。著者はLBMを基準としてTENaの評価を試みたが、高血圧群全体を一群とした平均値では、正常群の平均値とほとんど有意な差を認めなかった。しかし、高血圧58例中17.8%が正常域以上であり、この際、正常域は $M \pm 2SD$ としたので、危険率は5%以内であり、単なる測定値のバラツキにしてはその頻度が大であること、しかも、1例を除き高値に偏していること(図6)など、若干問題が残った。これに対し少数例とはいえ、PA(図9)ではTENa/LBMは大体均一な分布で高値を示した。この事は、PAの病態が単一である結果とも理解され、EH例における結果と対比して興味深い成績といえる。

次いで、TENaの循環血漿外分画⁵³⁾NPENa/LBM(図7)についてみると、EHでのバラツキが大で、しかも、高値に偏する傾向がより顕著となった。Na

はその大部分が細胞外液相に存在し、一般に等張性の分布を呈する⁵⁶⁾とされているが、EHにおけるNa分布に何らかの特徴が見出せないかという可能性を考え、ECFとTENaとの関係を検討した。その結果TENa/ECFは、高血圧未治療群の58例中41.4%が正常域以上であり、同治療群では13例中30.8%と少なくなり、上記の推定に矛盾しない成績であった(図8)。但し、TE Na/ECFの単位は“mEq/L”で、正常群でも平均値 169.8 ± 10.0 となり、このすべてがイオン化Naとすると現実には考えられぬ著しい高滲透圧となる。すなわち、この高値には細胞内交換性Naの関与⁵⁶⁾を考慮する必要がある。特にEHでこの種のNa増加を呈するものが存在する可能性が考えられる。

EHにおけるTENa/ECFの値は、心不全、浮腫などを全く認めない集団のバラッキとしては、その分布が対照群に比し著しく大で、しかも、一方向に偏している結果にもとづいて、EHをTENa/ECF正常域内(I群)と正常域以上(II群)の2群に分類して、それぞれの臨床像、RPA、Na排泄反応などを対比して検討した。

まず、高血圧I群は、体液量²³⁵⁷⁾、TENa⁵⁰⁵¹⁵⁴⁾ともに正常群との間に差が認められず、また、Furosemide試験に対するRPA反応性⁴⁸⁾、高張性食塩水負荷に対するNa利尿反応など^{20)~34)}、従来からEHで一般に観察されている定型的なパターンといえる群である。

これに対し、高血圧II群は：1) TENaの増大傾向を認めるが、2) PV、ECF、TBWなど体液量は正常であり、3) 血圧、特に拡張期血圧がI群より高く、4) Furosemide負荷試験でのPRA反応に乏しく、5) 高張食塩水負荷時のNa利尿反応低下などの特徴が認められ、6) 更に有意ではないが、高血圧の家族歴がより多い傾向にあったことなど、I群とはかなり相違した病態が潜む可能性が推定された。

高血圧II群でTENa/ECFが高い要因としてECFの相対的な減少を否定しておく必要がある。高張食塩水負荷時のNa利尿反応の低下は、ECFの減少によると³⁹⁾考えることも出来るが、ECF量、PV量およびECF/TBWなどの諸測定値はI群と相違せず、また、PRAの成績もこの点に関してむしろ相反する成績で⁴⁷⁾、TENaの相対的な増加を考えざるをえない。

高血圧群II群の血圧がより高い点も、直接的な証明はないが、血管壁のNa量が増加し、昇圧物質に対する感受性が亢進している^{58)~61)}と考えれば矛盾しない成績である。

高血圧II群では安静臥時のPRAが低く、Furosemide試験でも反応性が乏しい傾向にあり、いわゆる

“PRA抑制を呈する高血圧群”³¹⁾⁷⁷⁾⁷⁹⁾⁸³⁾⁸⁴⁾との類似性が考えられるが、PRAの反応性は、教室内田⁴⁸⁾の“suppressed PRA”の基準を満足する程の強力な抑制傾向ではなかった。従って、II群におけるPRAの反応性低下に鉱質ステロイドが関与しているとしてもaldoとは相違した物質と想像される。

EHの中にTENaの増大、PRA抑制を呈しaldo以外の鉱質ステロイドが関与している一群が存在する可能性については、Woodsら⁸⁰⁾Laraghら³¹⁾、その他⁷⁸⁾⁸³⁾多くの観察がある。Laraghら³¹⁾はかような高血圧を対象に食塩水負荷試験について検討を行っているが、著者の高血圧II群とむしろ相反する成績であった。この点、対象の相違も否定しえないが、観察方法の相違も考慮しなければならない。すなわち、Laraghら³¹⁾は等張食塩水を大量に負荷しているが、著者は5%食塩水を体表面積当り100mlの割で投与し、負荷食塩水の濃度や量は、研究者により一定していないが、Hansensonら²⁵⁾Ulrychら²⁶⁾Loweら⁶⁴⁾なども同じ投与方法であり、著者の方法が特殊であったとはいえない。Baldwinら³⁰⁾は一定量のNa負荷でNa利尿反応が乏しかった症例で更に食塩水を追加投与すると、Na利尿が顕著に出現する事実を観察しているが、今回の観察では特に追加的な負荷は行わなかった。今回の観察の重点の一つが、一定量のNa負荷に対するNa利尿反応性を比較することにあったからである。PAでは、一般にEHより更に顕著なNa利尿が認められ⁶²⁾⁶³⁾、著者の観察でも図15の如くNa利尿反応を認めた。この点もaldoが関与した病態とは異なるようである。

Cottierら²³⁾はすでに1958年、EHでは食塩水負荷試験に対する反応性が相違している事を観察し、“high salt-excreter”とnormal salt-excreter”の存在に気付いている。その後の報告²⁶⁾³⁰⁾³³⁾³⁴⁾でも個々のデーターにはNa利尿反応の乏しい症例が観察されているが、その反応性の相違を特に取りあげて検討した成績はない。Loweら⁶⁴⁾はRVHではNa利尿反応性が乏しいことを報告しているが、著者の観察例にはRVHは含まれていない。また、Dahlら⁶⁵⁾は“salt-hypertensive rat”では食塩水負荷時のNa利尿が乏しいことを観察しているが、著者の高血圧II群も、この種の動物と類似したNa代謝の異常があるのではないかと考えられる。

高血圧症で一般に見られる“exaggerated natriuresis”の機序については、なお十分明らかにされていないが^{23)~34)}、現在比較的説得性のあるものとして、次のような説明がなされている²³⁾²⁶⁾²⁸⁾³⁰⁾³²⁾。

高血圧例では、高い血圧と関係して腎内圧が高い状態にあり、これに食塩水負荷を行うと、尿細管機能と密接な関係にある post-glomerular vessel に高い血圧が伝達され、尿細管周囲の物理的因子が大きく変動し、その結果Na再吸収を抑制し、顕著なNa利尿が起る³⁰⁾。著者の高血圧Ⅰ群ではRVRとUNaVとの間には有意な相関が認められ、上述の機序でNa利尿を理解しようようである²³⁾。しかし、高血圧Ⅱ群では、血圧はⅠ群に比してむしろ高く、RVRも低い傾向にあったが、RVRとUNaVとの間にⅠ群で観察されたような関連は全くみられなかった。従って、高血圧Ⅱ群のNa代謝にはⅠ群とかなり異った病態が潜むものと推定される。これについてはⅡ群における腎血管反応性の異常、Na-receptorの異常(間脳²⁹⁾⁶⁶⁾⁶⁷⁾、macula densa^{68)~72)}、その他^{73)~76)82)}も想像されるが、今後更に検討を要する点である。

高血圧Ⅱ群でTENaが相対的増加を示している原因は不明である。また、高血圧Ⅱ群と "syndrome of essential hypertension and suppressed PRA"⁸⁴⁾と呼ばれるものが同一である証拠はないが、このタイプのEHに黒人の占める割合が高い点は興味深い。高血圧Ⅱ群の成立に、日本人に特異な人種因子の関与している可能性も考えられる。また、高血圧Ⅱ群の頻度はかなり高い成績であったが、無作為抽出群ではないので疫学的頻度とはその意義が異なり、この点も、今後の検討が必要と思われる。

結 論

本態性高血圧症(EH)の体液量(PV, ECF, TBW)、体内Na量(TENa)、Furosemide 起立刺激時のPRA反応と高張食塩水負荷時のNa利尿反応を対比検討し、次の如き成績をえた。

1. PV, ECF, TBWに関しては、EHに特徴的と思われる成績はえられなかった。

2. TENaについて、体重、LBMを基準として比較すると、PAでは有意な増大を認めたが、EHと正常群では有意な差は認められなかった。

3. しかし、TENaの循環血漿外分画(NPENa)について検討すると、高血圧群では有意($P<0.05$)な増大傾向が認められた。

4. EHにおけるNPENaの増大傾向は、TENa/ECFを以て表わすと一層顕著となった。この際、EHにおける標準偏差が著しく大で、しかも、高値へ偏する傾向がみとめられたので、Na代謝に関し異質なものも混在する可能性を考え、EHをTENa/ECFの正常範囲内のもの(高血圧Ⅰ群)、正常範囲以上のもの(高血

圧Ⅱ群)の2群に分け比較検討した。

5. 両群で年齢、性別、体重の差は認められなかった。高血圧の家族歴はⅡ群でやや多い傾向にあったが、有意ではなかった。Ⅱ群の血圧はⅠ群に比し拡張期($P<0.01$)、収縮期($P<0.05$)とも有意に高かったが、腎機能、眼底所見では有意な差を認めなかった。

6. Furosemide 起立負荷試験によるPRA反応は、Ⅰ群で正常であったが、Ⅱ群では、概して、静臥時の値も低く、反応性も乏しい傾向にあった。しかし、"suppressed PRA"の基準に相等する程の強い抑制ではなかった。

7. 高張食塩水負荷時のNa利尿反応は、Ⅰ群ではUNaVが $356 \pm 143 \mu\text{Eq}/\text{min}/100\text{GFR}$ と著増を認めた。これに反し、Ⅱ群では $222.1 \pm 83.1 \mu\text{Eq}/\text{min}/100\text{GFR}$ で、Ⅰ群に比し有意($P<0.01$)に低く、また、正常群に比しても有意ではないが低い傾向にあった。

8. 高張食塩水負荷時のNa利尿に関係すると思われる要因について若干検討したところ、血圧、ECF、TENaとUNaVの間にはいずれも一定の関係を認めなかった。一方、腎血管抵抗(RVR)とUNaVに関しては、Ⅰ群で $r=0.5562$ ($P<0.05$)で有意な正の相関が認められたが、高血圧Ⅱ群では一定の関係が認められなかった。

以上の成績から、EHはNa代謝に関し、必ずしも均一な疾患ではないことが示唆された。すなわち、高血圧Ⅱ群はNa代謝異常が推定される群であり、TENa増加、PRA反応性低下などから"PRA抑制を呈する高血圧"との類似性が推定される。しかし、食塩水負荷時のNa利尿反応の点で相違し、むしろ、Dahlらのsalt-hypertensive ratに類似した。

高血圧Ⅱ群の成因については、鉱質ステロイド、腎血管反応性の異常、Na-receptorの異常などが想像されるが、今後の検討が必要と考えられる。

謝辞 稿を終るに臨み御懇篤なる御指導を賜りました村上元孝前教授、御指導と御校閲を賜りました竹田亮祐教授に深甚なる謝意を表します。また御教示を賜りました森本真平助教授、直接の御指導と御教示を賜りました黒田満彦講師に深甚なる謝意を表わします。また日夜御協力下さいました東福要平博士、内田健三博士、井沢宏夫学士、井村優学士および研究室諸先生に感謝いたします。

文 献

- 1) Dole, V. P., Dahl, L. K., Coyzias, G. C., Dziewiatkowski, D. D. & Harris, C. : J. Clin. Invest. 30, 584 (1951).

- 2) Hansen, J. : Acta Med. Scand., 183, 317 (1968).
- 3) Parijia, J., Joossens, J. V., Linden, L. V., Verstrecken, G. & Amery Amery A. K. P. C. : Amer. Heart J., 85, 22 (1973).
- 4) Dahl, L. K. & Love, R. A. : Amer. J. Med. Ass., 164, 397 (1957).
- 5) Prior, I. A. M., Evans, J. G. & Harvey, H. P. B., New Eng. J. Med., 279, 515 (1968).
- 6) 佐々木直亮 : 最新医学, 26, 2270 (1971).
- 7) Gros, G., Weller, J. M. & Hoobler, S. W. : Amer. J. Clin. Nutr., 24, 605 (1971).
- 8) Swaye, P. S., Gifford, R. W., Jr. & Bernettoni, J. N. : Amer. J. Cardiol., 29, 33 (1972).
- 9) Kirkendall, W. M., Connor, W. E., Abboud, F., Rustogi, S. P., Anderson, T. A. & Fry, M. : In Genes, J. & Koiw, E. (Eds.) "Hypertension '72 " P. 360, New York, Heidelberg 1972
- 10) Dahl, L. K., Lax, L. C., Young, C. R., - Schackow, E. & Knudsen, K. D. : Circulation, 19, 750 (1966).
- 11) Hollander, W., Chobanish, A. V. & Burrows, B. A. : J. Clin. Invest., 40, 408 (1961).
- 12) Louis, W. J., Tabei, R. & Spector, S. : Lancet, II, 1283 (1971).
- 13) Blumberg., Nelp, B., Hegstrom, R. M. & Scribner, B. H. : Lancet, II, 69 (1967).
- 14) Friis, T., Nielsen, B. & Willumsen, J. : Acta Med. Scand., 988, 65 (1970).
- 15) Dathan, J. R. E., Johnson, D. B. & Goodwin, F. J. : Clin. Sci., 45, 77 (1973).
- 16) Chobanian, A. V., Burrows, B. A. & Hollander, W. : J. Clin. Invest., 40, 416 (1961).
- 17) Bigleri, E. G. & Forsham, P. H. : Amer. J. Med., 30, 564 (1961).
- 18) Mueller, C. B., Surtshin, A., Carlin, M. R. & White, H. L. : Amer. J. Physiol., 165, 411 (1951).
- 19) Howard, J. E., Berthrong, M., Gould, D. M. & Yedt, E. R. : Bull. Johns. Hopk. Hosp. 94, 51 (1954).
- 20) Farnsworth, E. B., & Barker, H. H. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 52, 74 (1943).
- 21) Green, D. M., Wedell, H. G., Wald, M. H. & Learned, B. : Circulation, 6, 919 (1952).
- 22) Birchall, R., Tuthill, S. W., Jacobs, W. S., Trautman, W. J., Jr., & Findley, T. : Circulation, 7, 258 (1953).
- 23) Cottier, P. T., Weller, J. J. & Hoobler, S. W. : Circulation, 17, 750 (1958).
- 24) Baldwin, D. S., Biggs, A. W., Godring, W., Hulet, W. H. & Chasis, H. : Amer. J. Med., 24, 893 (1958).
- 25) Hansenson, B., Taussky, H., Polasky, N., Radoshoff, W. & Miller, B. F. : Circulation, 20, 498 (1959).
- 26) Ulrych, M., Hofman, J. & Hejl, L. : Amer. Heart J., 68, 193 (1964).
- 27) Aviran, A., Czaczkes, W. J. & Ullman, T. D. : Nephron, 2, 82 (1965).
- 28) Buckalew, V. M., Jr., Puschett, J. B., Kintzel, J. E. & Goldberg, M. : J. Clin. Invest., 48, 1007 (1969).
- 29) Rado, J. P., Szende, L., Borbely, L., Banos, C., Tako, J. & Fischer, J. : Clin. Sci., 39, 833 (1970).
- 30) Lowenstein, J., Beranbaum, E. R., Chasis, H. & Baldwin, D. S. : Clin. Sci., 38, 359 (1970).
- 31) Krakoff, L. R., Goodwin, F. J., Baer, L., Torres, M. & Laragh, J. H. : Circulation, 42, 335 (1970).
- 32) Schalekamp, M. A. D. H., Krauss, X. H., Schalekamp-Kuyken, M. P. A., Kolstars, G. & Birkenhager, W. H. : Clin. Sci., 41, 219 (1971).
- 33) Cannon, P. J. : Circulation, 37, 832 (1968).
- 34) Cannon, P. J., Svahn, D. S. & Demartini, F. E. : Circulation, 41, 97 (1970).
- 35) de Wardener, L. E., Mills, I. H., Clapham, W. F. & Hayter, C. J. : Clin. Sci., 21, 249 (1961).
- 36) Early, L. E. & Daugharty, T. M. : New Eng. J. Med., 281, 72 (1969).
- 38) Orloff, J. & Burg, M. : Ann. Rev. Physiol., 33, 83 (1971).
- 39) Schrier, R. W. & de Wardener, H. E. : New Eng. J. Med., 285, 1231 (1971).
- 40) McMurrey, T. D., Boling, E. A., Davis, J. M., Parker, H. V., Magnus, I. C., Ball, M. R. & Moore, F. D. : Metabolism, 7, 651 (1958).
- 41) 村上元孝・黒田満彦・能登 稔・東福要平 : 核

医学, 5, 30 (1968).

42) 能登 稔・東福要平・黒田満彦 : 核医学, 4, 183 (1967).

43) Downes, A. M. & McDonald, I. W. : Brit. J. Nutr., 18, 153 (1964).

44) 村上元孝・黒田満彦・能登 稔・東福要平・越村康明 : 日腎会誌, 10, 127 (1967).

45) Garnett, E. S., Parsons, V. & Veall, M. : Lancet, I, 818 (1967).

46) Kragelund, E. & Dyrbye, M. O. : Scand. J. Clin. Lab. Invest., 19, 319 (1967).

47) Channick, B. J., Adlin, E. V. & Marks, A. D. : Arch. Int. Med., 123, 131 (1969).

48) 内田健三 : 日内分泌会誌, 48, 674 (1972).

49) Skinner, S. L. : Circulation Res., 20, 39 (1967).

50) Ross, E. J. : Clin. Sci., 15, 81 (1956).

51) Hollander, W., Chonaian, A. V. & Burrows, B. A. : J. Clin. Invest., 40, 408 (1961).

52) Hansen, J. : Acta Med. Scand., 184, 517 (1968).

53) Brown, W. J., Jr., Brown, F. K. & Krishan, I. : Circulation, 43, 508 (1971).

54) Novak, L. P., Strong, C. G. & Hunt, J. C. : In : Genes, J. & Koiw, E. (Eds.) "Hypertension '72" P. 444, Berlin-Heidelberg-New York, Springer-Verlag, 1972.

55) 家永忠弘 : 日内会誌, 50, 560 (1961).

56) Edelman, I. S. & Leibman, J. : Amer. J. Med., 27, 256 (1959).

57) Sederberg-Olsen, Z. & Ibven, H. : Clin. Sci., 43, 165 (1972).

58) Tobian, L. : Circulation Res., 66, 671 (1956).

59) Beilin, L. J., Wade, D. N., Honour, U. J. & Cole, T. J. : Clin. Sci., 39, 793 (1970).

60) Strewler, G. J., Hinrichs, K. J., Guidi, L. R. & Hollenberg, N. K. : Circulation Res., 29, 758 (1972).

61) Hollenberg, N. K., Solomon, H. S., Adams, D. F., Abrams, H. R. & Merrill, J. P. : ibid., 29, 750 (1972).

62) Espiner, E. A., Tucci, J. R., Jagger, P. I. & Lauler, D. P. : New Eng. J. Med., 277, 1 (1967).

63) Christlieb, A. R., Espiner, E. A., Amster-

dam, E. A., Jagger, P. I., Dobrzinsky, S. J., Lauler, D. P. & Hickler, R. B. : Amer. J. Cardiol., 27, 5975 (1971).

64) Lowe, H. M. & Singelyn, M. : Circulation, 32, 888 (1965).

65) Ben-Ishay, D. & Dahl, L. K. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 123, 304 (1966).

66) Andersson, B., Dallman, M. F. & Olsson, K. : J. Physiol. (London), 187, 489 (1966).

67) Dron, J. B., Levine, N. & Kaley, G. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 131, 240 (1969).

68) Vander, A. J. : Physiol. Rev., 47, 359 (1967).

69) Vander, A. J. & Carlson, J. : Circulation Res., 25, 145 (1969).

70) Guyton, A. C., Langston, J. B. & Navar, G. : Circulation Res., 15, 187 (1964).

71) Thureau, K. & Levine, D. Z. : In : Rouiller, C. & Muller, A. F. (Eds.) "The Kidney" Vol. III, P.12, New York-London, Academic Press, 1971.

73) Krauss, X. H., Schalekamp, M. A. D. H., Kolsters, G., Zaal, G. A. & Birkenhager, W. H. : Clin. Sci., 43, 385 (1972).

74) Assaykeen, T. A. & Ganong, W. F. : In : Martini, L. & Ganong, W. F. (Eds.) "Frontiers in Neuroendocrinology", P. 67, New York, Oxford Press, 1971.

75) Meurer, K. A. : Klin. Wschr., 49, 1001 (1971).

76) Stein, J. H. & Ferris, T. F. : Arch. Int. Med., 131, 860 (1973).

77) Jose, A., Crout, J. R. & Kaplan, A. M. : Ann. Int. Med., 72, 9 (1970).

78) Helmer, O. M. & Judson, W. E. : Circulation, 38, 965 (1968).

79) Channick, B. J., Adlin, E. V. & Marks, A. D. : Arch. Int. Med., 123, 131 (1969).

80) Woods, J. W., Hill, C., Liddle, W., Stant, E. G., Jo., & Michelakis, A. M. : Arch. Int. Med., 123, 366 (1969).

81) Dahl, L. K., Kundsén, K. D., Iwai, J., Rapp, J. P. & Jaffe, D. : In : Genes, J. & Koiw, E. (Eds.) "Hypertension '72" P. 335, Berlin-Heidelberg-New York, Springer-Verlag, 1972.

82) Reid, I. A., Schrier, R. W. & Early, L.

- E. : In : Assaykeen, T. A. (Eds.) "Control of Renin Secretion" P. 49, New York-London, - Plenum 1972.
- 83) Weinberger, M. H., Dawdy, A. J., Nokes, G. W. & Luetscher, J. A. : J. Clin. Endocr., 28, 359 (1968).
- 84) Carey, R. M., D. J. G., Schweikert, J. R. & Liddle, G. W. : Arch. Int. Med., 130, 849 (1972).

Abstract

In order to clarify the pathophysiological significance of sodium metabolism in essential hypertension (EH), the possible relationship among body fluids, total exchangeable sodium (TENa), plasma renin activity (PRA) and natriuretic response to hypertonic saline load was investigated in fifty-eight cases of EH in comparison with the results obtained from twenty-five normotensive controls and six cases of secondary hypertension (4 primary aldosteronism and 2 renovascular hypertension). The results were as follows,

1) There were no significant changes in plasma volume, extracellular fluid (ECF) and total body water in EH.

2) TENa was not increased in EH, when expressed as the ratio to body weight or lean body mass. However, non-plasma fraction of TENa was above the normal range in 36.4% of the untreated patients with EH, and therefore the mean of non-plasma fraction of TENa was significantly increased in EH ($P<0.05$) compared with normal control.

The increase of non-plasma fraction of TENa was much more evident ($P<0.01$), when expressed as the ratio to ECF. Based on the above result indicating heterogeneity of sodium distribution in EH, the author divided these patients into two groups; EH-I having normal value of TENa/ECF and EH-II having significantly higher value of TENa/ECF.

3) EH-II had significantly higher diastolic blood pressure. There was no significant difference between the two groups with respect to age, sex, body weight, renal function and retinal findings, though family incidence of hypertension was slightly higher in EH-II.

4) The response of PRA to furosemide test combined with upright posture was normal in EH-I, whereas it was low in EH-II.

5) Natriuretic response to hypertonic saline load was remarkably lower in EH-II, compared with EH-I. The means \pm SD of sodium excretion during 85 minutes after saline load were $356 \pm 145 \mu\text{Eq}/\text{min}/100\text{GFR}$ and $222 \pm 83 \mu\text{Eq}/\text{min}/100\text{GFR}$ in EH-I and EH-II, respectively. The difference between the two groups was highly significant ($P<0.01$).

6) Among several factors which have an effect on sodium excretion after saline load, renal vascular resistance was found to have a significant relation to sodium excretion in EH-I.

From the above observations, it was concluded that EH can be classified into two groups with regard to sodium metabolism. One group was normal in sodium metabolism and another one was characterized by high TENa/ECF, low PRA and diminished natriuretic response to hypertonic saline load.