

氏 名 (本籍)	やす 保	じま 嶋	みのる 実
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	医	第	1041 号
学位授与年月日	昭和53年2月22日		
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当		
最終学歴	昭和46年3月 東北大学医学部医学科卒業		
学位論文題目	Angiotensin II Analogueによる高血圧の病態生理，診断ならびに治療に関する研究		

(主 査)

論文審査委員 教授 吉 永 馨 教授 板 原 克 哉
教授 滝 島 任

論文内容要旨

目 的

Renin-Angiotensin (RA) 系の高血圧維持機構に關与する役割を知ることは、高血圧の病態生理の解明や二次性高血圧の鑑別診断、有効な治療方法を選択する上で重要である。そこで RA 系の各因子を阻害することにより、本系の關与を知る試みがなされてきた。Angiotensin (Ang) I 変換酵素阻害剤、Ang II 拮抗剤がその代表的なものである。Ang II 拮抗剤としては各種の Ang II Analogue (AIIA) が用いられている。AIIA は RA 系の作用の中心をなす Ang II の受容器での競合的拮抗物質であるので、RA 系の生物学的活性を判定するのに最も適したものと考えることができる。欧米では 1-Sar-8-Ala-Ang II (Saralasin) を用いた研究が大部分であり、1-Sar-8-Ile-Ang II を用いた報告はわずかである。本研究では各種高血圧患者に AIIA として 1-Sar-8-Ile-Ang II を投与し、その前後で血圧、血漿 Renin 活性 (PRA)、血漿 Aldosterone 濃度 (PAC) および腎 Prostaglandin E (PGE) を測定することにより、高血圧の病態生理を検索し、これを診断ならびに治療に応用した。

対象ならびに方法

悪性高血圧 (MH) 23 例、腎血管性高血圧 (RVH) 24 例、本態性高血圧 (EH) 55 例、原発性アルドステロン症 (PA) 7 例および慢性糸球体腎炎 (CGN) 10 例の計 119 例を対象とした。9 例を正常対照 (NS) とした。AIIA 注入試験は全例正塩食下で施行した。(条件 I)。一部の症例では次の三条件下で注入試験を行った。すなわち、条件 II は正塩食摂取後に食塩 9 g 食さらに 2 g 食を 3 日間摂取した後、条件 III は正塩食摂取下に Furosemide を経口または静注した後、条件 IV は食塩 5 g 食摂取下に Furosemide 80 mg を 3 日間経口した後それぞれ注入試験を行った。生理食塩水の注入を行い、血圧の変動がないことを確認した後 1-Sar-8-Ile-Ang II の 100 ng/kg/min から 600 ng/kg/min を少なくとも 60 分間以上、constant infusion pump で注入した。血圧は 5 分毎に水銀血圧計で測定した。AIIA 注入による降圧効果の判定は注入前の血圧 3 回の平均値と、注入期間中最も低い血圧値を比較し、拡張期血圧が 10 mmHg 以上下降したものを反応群とし、それ以外のものを無反応群とした。本剤注入前後に採血、採尿を行い、PRA、PAC さらに腎 PGE 産生能を反映するとされている尿 PGE 排泄量を測定した。一部の EH 例では AIIA 注入前日、蓄尿を行い尿 PGE 排泄量を測定した。PRA は Haber 法を改良した Ang I の Radioimmunoassay (RIA) 法によった。PAC は CIS 社製 Kit により RIA 法で測定した。尿 PGE 排泄量は Zusman らの方法に従い、PGE を PGB に

変換後 PGB を珪酸カラムで分離し、PGB の RIA 法で測定した。

結果ならびに考察

① 1-Sar-8-Ile-Ang II を正塩食下で NS に注入すると全例血圧が上昇し、Ang II 類似作用を示した。② 高血圧例では PRA の抑制された例で本剤の注入により、血圧の上昇がみられた。特に PA で著明に血圧が上昇した。正塩食下で本剤注入による反応群は 119 例中 27 例で MH 13 例、RVH 9 例、EH 4 例そして CGN 1 例であった。本剤注入前の PRA と本剤注入による平均血圧変化度との間には有意の負の相関関係が認められた ($r = -0.69$, $P < 0.001$)。高血圧の基礎疾患にかかわらず PRA が高値を示すものが、降圧反応を示すと考えられた。また、本剤注入による血圧の変化により、本剤投与前の PRA 値を推定することが、ある程度可能と考えられた。③ 著明な臓器障害を伴った高血圧 34 例で、本剤注入による反応とその後の経過観察による Retrospective な検討では、本剤の反応例は予後の悪い例が多く、降圧療法に抵抗性であった。一方、無反応群は Furosemide を中心とした降圧剤に反応しやすく、予後は良好であった。本剤の注入により迅速に RA 系の関与を知り、その後の降圧療法に対する反応あるいは予後を知ることが可能であることが示された。④ RVH は正塩食下で本剤の注入により 24 例中 9 例がスクリーニングされたにすぎず、条件 II、条件 III での注入でも偽陰性を示した例があった。条件 IV における本剤の注入により 3 例中 3 例 (100%)、RVH をスクリーニングした。したがって、本条件下での注入により RVH を全例スクリーニングすることの可能性を示した。⑤ PRA は AIIA 注入により、血圧の下降した例では上昇、血圧の上昇した例では下降がみられた。しかし、PRA の変化度と平均血圧の変化度との間には相関関係はみられなかった。PAC は血圧の下降した例で、同時に下降した。⑥ AIIA に対する反応により EH を 3 群に分類した。正塩食下での本剤の注入により、血圧の下降したものを A 群、減塩食下で降圧のみられたものを B 群さらに減塩食下でも降圧のみられないものを C 群とした。C 群は A、B 群に比し、PRA、PAC は低値を示した。さらに尿中 PGE 排泄量も低値を示した。本群は食塩制限 (減塩操作) により血圧の下降が著明であった。

総括

AIIA は高血圧維持機構における RA 系の関与を従来の方法に比して、より迅速に、さらに適確に判定することを可能にし、高血圧の診断、治療さらに病態生理の研究の重要な手段となることが考えられる。

審 査 結 果 の 要 旨

Renin-angiotensin 系の生体内作用機序を解明し、その生理学的又は病態生理学的意義を探究するために、angiotensin II に対する specific antagonist の出現が望まれていた。1-sar-8-ileu-angiotensin II は天然 angiotensin II の analogue であるが、上記の specific antagonist として作用すると言われている。

本論文の著者保島は、この analogue を用いて、ヒトにおける renin-angiotensin 系の動態を分析し、本態性高血圧症を始めとする各種高血圧症の病態生理を研究した。

先づ著者は、本 analogue による血圧の降下度と血漿レニン活性とを対比し、血圧の降下は血漿レニン活性の高いものほど大であることを知り、本 analogue が正しく angiotensin II の antagonist であることを確認した。

次いで種々の病態を検討し、本 analogue による反応によって renovascular hypertension の診断がある程度可能なこと、悪性高血圧の治療および診断に本剤が有効なこと、および、如何にしても本剤に反応しない高血圧患者では尿中 prostaglandin 排泄量に低下があること、等々の知見を得た。

本研究は、angiotensin II の antagonist という新しい研究手段を用い、angiotensin の作用機序をかなり明らかにした点に新味がある。これによって renovascular hypertension や悪性高血圧の診断・治療に若干の進歩がもたらされたと言える。よって本研究は充分学位にあたいするものと考えらる。