

若年境界域高血圧と正常血圧男子学生の尿中電解質, aldosterone, kallikrein排泄量, およびその circadian rhythm

川副, 信行
九州大学医学部第二内科

川崎, 晃一
九州大学医学部第二内科

上野, 道雄
九州大学医学部第二内科

河野, 雄平
九州大学医学部第二内科

他

<https://doi.org/10.15017/368>

出版情報 : 健康科学. 3, pp.121-126, 1981-03-30. 九州大学健康科学センター
バージョン :
権利関係 :



若年境界域高血圧と正常血圧男子学生の尿中電解質, aldosterone, kallikrein排泄量, およびそのcircadian rhythm

九州大学医学部第二内科

川 副 信 行, 川 崎 晃 一, 上 野 道 雄
河 野 雄 平, 上 園 慶 子, 阿 部 功
中 牟 田 澄 子, 尾 前 照 雄

九州大学健康科学センター

武 谷 溶*

Urinary excretions of electrolytes, aldosterone and kallikrein, and their circadian rhythms in juvenile borderline hypertensive and normotensive male students

Nobuyuki Kawazoe, Terukazu Kawasaki, Michio Ueno,
Yuhei Kawano, Keiko Uezono, Isao Abe,
Sumiko Nakamuta, Teruo Omae and Yo Takeya*

Abstract

Urinary excretions of sodium, potassium, chloride, creatinine, aldosterone and kallikrein, and their circadian rhythms were investigated in 14 male subjects with borderline essential hypertension (H-Group) and in 7 normal male subjects (N-Group). The averages of age, body height, body weight and body mass index in the two groups were similar.

Urine collections for circadian analysis of variables were made every 4 hours for 24 hours. The value for 24-hour urine was calculated using the values obtained from the total of 4-hour urine collections. Circadian rhythm was analyzed by multivariate statistical method (cosinor method).

H-Group excreted in urine an average of 208.6 mEq sodium and 208.3 mEq chloride per day, whereas the corresponding values determined for N-Group were 147.4 and 147.8 mEq/day, respectively. The differences in excretion between the two groups were statistically significant ($p < 0.01$). Other variables, however, showed no differences in excretion between the two groups.

Circadian rhythms were detected in all variables in H-Group and in all but kallikrein excretion in N-Group. The characteristics of the circadian rhythms in all variables but the

Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka 812, Japan

* Institute of Health Science, Kyushu University, Fukuoka 812, Japan

acrophase (phase of peak in circadian rhythm) in sodium excretion did not show the difference in the two groups. The acrophase of the circadian rhythm in sodium excretion in urine was detected 4 hours earlier in H-Group than in N-Group.

This phenomenon was consistent with that in established moderate essential hypertension in our previous studies.

(Journal of Health Science, Kyushu University, 3: 121~126, 1981)

緒言

境界域高血圧者は正常血圧者に比べ、本態性高血圧症へ移行する頻度が高い⁽¹⁾。これまで本態性高血圧症の病因解明の手段として、境界域高血圧は主に血行動態や交感神経機能を中心に多くの研究が行なわれてきたが⁽²⁾、未だに明らかな結論を得ていない。

われわれはこれまで電解質代謝や renin-angiotensin-aldosterone 系の circadian rhythm を多変量回帰分析 (cosinor 法) を用いて分析し、高血圧性疾患の病態を検討してきた^(3, 9, 13, 15)。

今回、若年境界域高血圧男子学生の尿中電解質・aldosterone・kallikrein の24時間排泄量、およびそれら諸変数の circadian rhythm を、年齢をマッチさせた正常血圧男子学生と比較検討した。

対象ならびに方法

九州大学教養部男子学生で定期健康診断において収縮期血圧が 140mmHg 以上、拡張期血圧が 90mmHg 以上の両者、もしくは一方を満たし、かつ異なる機会 (3 回以上) に測定した血圧がこの基準を満たしたものを若年境界域高血圧群 (以下H群) とした。一般検査により全員二次性高血圧は否定され、高血圧による

臓器障害も認められなかった。H群とほぼ同年令の九州大学医学部進学課程男子学生で収縮期血圧が 140 mmHg 未満、かつ拡張期血圧が 90mmHg 未満であったものを正常対照群 (以下N群) とした。

検査開始当日、全員を国立大学九重共同研修所に入所させ、正午から翌日同時刻までの24時間を6分割して4時間毎に蓄尿させた。食餌は正午、午後6時および午前8時頃に摂取させた。食餌内容は全員同一であったが、摂取量や調味料の添加などは個人の嗜好にゆだね、飲水も自由とした。就寝は午後10時、起床は午前7時とし、日中は過激な運動を控えさせた。尿は尿量測定後、一部を-20°Cにて冷凍保存した。Na およびKは炎光分析法、Clは電量滴定法、creatinineは百瀬法、aldosteroneはradioimmunoassay法⁽¹⁾、およびkallikreinはS-2266を基質とした化学的方法⁽¹⁾により測定した。

Circadian rhythmの分析はHalbergら^(4, 5)が開発し、土野ら⁽¹⁴⁾が改良したcosinor法によった。すなわちcircadian rhythmを視覚的に比較するのではなく、数理統計学的に分析するために余弦関数を回帰し、parameterとして頂点位相(acrophase)・振幅(amplitude)・同時信頼楕円(95% confidence ellipse)を求め、circadian rhythmの有意性の検定

Table 1. Subject profiles (Mean±SD)

	Borderline Hypertensives (H)	Normotensive Controls (N)
No. of subjects	14	7
Age (years)	19.5 ± 1.6	20.9 ± 2.1
Height (cm)	169.4 ± 4.0	166.6 ± 5.3
Weight (kg)	65.2 ± 14.3	60.4 ± 4.8
BMI (kg/m ²)	22.7 ± 4.6	21.8 ± 1.8
SBP (mmHg)	151 ± 12	114 ± 12**
DBP (mmHg)	79 ± 9	60 ± 10*
Pulse rate (/min)	79 ± 15	74 ± 5

* p<0.01 and ** p<0.001 between H and N by Student's t-test

BMI: Body mass index, SBP: Systolic blood pressure

DBP: Diastolic blood pressure

および両群の頂点位相と振幅の比較を行なった。各変数の24時間排泄量の有意差検定は Student's t-test により行なった。

結 果

両群の年齢・身長・体重・Body mass index (BMI)¹²⁾ および血圧と脈拍を Table 1. に示した。参加者数はH群14名，N群7名であった。年齢は両群ともに20歳前後で，身長・体重・BMIにも有意差は認められなかった。血圧はH群で有意に高く，ことに収縮期血圧の差が著しかった（収縮期血圧は $P < 0.001$ ，拡張期血圧は $P < 0.01$ ）が，脈拍は両群ともほぼ同程度であった。

両群の尿中諸変数の24時間排泄量を Table 2. に示

した。Na はH群 208.6mEq/24hr，N群 147.4mEq/24hr とH群で有意に高く（ $P < 0.01$ ），Cl もH群で高かった（ $P < 0.01$ ）。K，creatinine，aldosterone，kallikrein については両群間で有意差を認めなかった。

Cosinor 法で分析した両群の諸変数の circadian rhythm の parameter を Table 3. にまとめた。N群の尿中 kallikrein 以外，両群のすべての変数で統計学的に有意（ $P < 0.01$ ）の circadian rhythm を検出した。

Amplitude およびそれをリズム補正平均値（mesor）に対する百分率で表した % amplitude には，両群間ですべての変数について有意差を認めなかった。

Acrophase は Na についてののみ両群間で有意差を

Table 2. Twenty-four-hour excretion of urine variables in borderline hypertensives and normotensive controls (Mean \pm SD)

		Borderline Hypertensives (H)	Normotensive Controls (N)
Sodium	(mEq/24hr)	208.6 \pm 44.7	147.4 \pm 35.5*
Potassium	(mEq/24hr)	33.8 \pm 8.1	35.3 \pm 7.5
Chloride	(mEq/24hr)	208.3 \pm 35.3	147.8 \pm 41.3*
Creatinine	(mg/24hr)	1778 \pm 350	1581 \pm 143
Aldosterone	(μ g/24hr)	5.2 \pm 4.3	5.7 \pm 2.9
Kallikrein	(KU/24hr)	69.1 \pm 30.4	96.0 \pm 63.7

* $p < 0.01$ between borderline hypertensives and normotensive controls by Student's t-test

Table 3. Amplitude and acrophase of circadian rhythm for urine variables in borderline hypertensives (H) and normotensives (N).

Variables	Group	Amplitude	%Amplitude	Acrophase		P
				Degree	Clock Time	
Sodium	H	20.1	59.5	-216**	14:25	⊘
	N	14.2	57.0	-271	18:04	
Potassium	H	0.69	10.7	-267	17:48	⊘
	N	1.36	25.2	-257	17:08	
Chloride	H	18.1	53.6	-212	14:06	⊘
	N	12.4	51.3	-250	16:39	
Creatinine	H	50.2	18.1	-249	16:35	⊘
	N	46.4	17.8	-243	16:13	
Aldosterone	H	2.96	35.2	-160	10:41	⊘
	N	4.32	47.3	-171	11:25	
Kallikrein	H	9.5	78.5	-196	13:04	⊘
	N	5.6	52.3	-190	12:40	

⊘: $p < 0.01$ by zero amplitude test

** $p < 0.001$ between H and N by Student's t test

認めた。すなわちH群では -216° (14時25分), N群では -271° (18時04分) とH群の acrophase が有意 ($P < 0.001$) に早く出現していた。Na 排泄の circadian rhythm を Figure 1 に polar graph (極座標) で表した。Cl についてはH群で -212° (14時06分), N群で -250° (16時39分) と Na 同様H群で早期に出現する傾向がみられたが有意差はみられなかった。K, creatinine, aldosterone および kallikrein についても両群間に有意差はなかった。

考案

尿中電解質の24時間排泄量を両群で比較すると, Na および Cl の排泄量がH群で有意に多く, H 群の食塩摂取量が多いことが示唆された。一日の尿中排泄量のみから個人の真の食塩摂取量を推定することには問題がある。しかし境界域高血圧から本態性高血圧へ移行する頻度は, 正常血圧者の2倍から10倍であるといわれており¹⁰⁾, 高血圧の発症・進展に際して重要な役割を果たすとされている食塩を若年境界域高血圧患

者がより多く摂取していることを物語っている。

ソビエト連邦の Aslanian ら²⁾ は高血圧患者を重症度によって分類し, その尿中電解質の circadian rhythm を cosinor 法により分析した。その結果, 動揺性(境界域)高血圧患者では Na 排泄の circadian rhythm (rhythmostasis) が失なわれ, 高血圧が固定した段階になると再び有意の circadian rhythm が出現することを認めた。今回のわれわれの成績では若年境界域高血圧においても Na をはじめ尿中電解質の排泄に有意の circadian rhythm を検出しえた。Aslanian らとの結果の相違には年齢・人種・気候・日照時間の差なども関与していると考えられる。しかし日米両国の健康若年女性の尿中電解質の circadian rhythm を比較したわれわれの研究では, 両国ともに有意の circadian rhythm を認めており⁸⁾, 先に述べた因子のみでは説明できない。

Circadian rhythm の parameter のうち両群間で統計学的に有意差がみられたのは, 尿中 Na 排泄の acrophase のみで, H群で早期に出現していた。

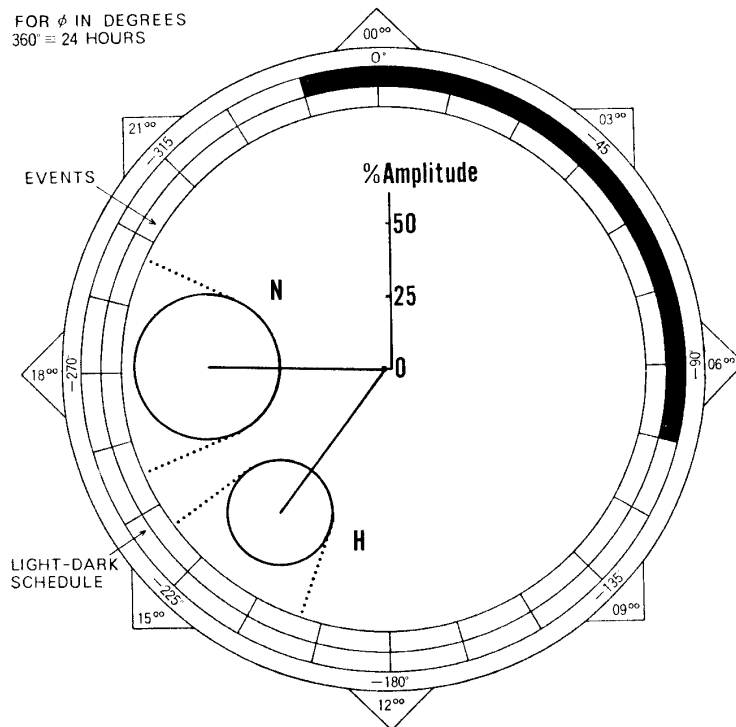


Figure 1. Circadian rhythm of urinary sodium excretion in borderline hypertensives (H) and normotensives (N).

Length of line originating at center of plot indicates per cent amplitude estimate for population mean circadian rhythm; direction of line in relation to circular scale indicates estimate of rhythm's acrophase; circle at end of each line portrays 95 per cent confidence region for true population values.

Aldosterone および kallikrein 排泄については両群間で位相差を認めず，これらによって Na排泄の位相差が生じた可能性は少ないと考える。われわれはWHO第1期に属する軽症本態性高血圧症患者の尿中電解質・aldosteroneのcircadian rhythmを正常血圧者と比較した¹⁵⁾。その結果，本態性高血圧症ではNa排泄のacrophaseが正常者に比べ約2時間早く出現すること，正常血圧者では食塩摂取量を変えてもacrophaseは変化しないことを見出した。一方原発性アルドステロン症では，本態性高血圧症とは対照的にNa排泄のacrophaseは約6時間遅れていた¹³⁾。したがって若年境界域高血圧患者において認められたacrophaseの早期出現は，たんに血圧や食塩摂取量の差というより，むしろ本態性高血圧症と共通するNa代謝の異常によってひきおこされた可能性を否定できない。本態性高血圧症のNa代謝異常あるいはNaに対する生体の感受性の異常⁷⁾，またそれらの異常が交感神経系との関連において論じられてきている³⁾が未だ明らかでなく，今後に残された課題である。

まとめ

境界域高血圧に属する若年男子学生14名における尿中Na・K・Cl・creatinine・aldosterone・kallikreinの24時間排泄量，および4時間毎に採取した分割尿からcosinor法を用いて分析したそれら諸変数のcircadian rhythmを同年令の健康男子学生(7名)と比較し，以下の結果を得た。

1. 若年境界域高血圧学生の24時間尿中Na・Cl排泄量は対照群に比べ有意に多く，過剰の食塩を摂取している可能性が示唆された。

2. 若年境界域高血圧ではすべての尿中変数について有意のcircadian rhythmを検出しえた。

3. Na排泄のacrophaseは若年境界域高血圧群において約4時間有意に早く出現した。この成績から本態性高血圧症と共通のNa代謝異常が存在する可能性が示唆された。

謝辞

尿中kallikreinは小野薬品工業株式会社中央研究所の御厚意により測定していただいた。

本研究に御協力いただいた徳永淳子，勝治玲子，古池知子の諸嬢に感謝いたします。

文献

1) Amundsen, E., Putter, J., Friberger, P.,

Knos, M., Larsbraten, M. and Glaesen, G.: Methods for the determination of glandular kallikrein by means of a chromogenic tripeptide substrate. *Advances in experimental medicine and biology* 120A: 83-95, 1979.

2) Aslanian, N. L., Assartrian, D. G., Bagdassarian, R. A., Kurginian, A. G. and Shukhian, V. M.: Circadian rhythms of electrolyte excretion in hypertensive patients and healthy subjects. *Chronobiologia* 5: 251-262, 1978.

3) Fujita, T., Henry, W.L., Bartter, F.C., Lake, C. R. and Delea, C. S.: Factors influencing blood pressure in salt-sensitive patients with hypertension. *Am. J. Med.* 69: 334-344, 1980.

4) Halberg, F., Johnson, E.A., Nelson, W., Ruge, W. and Sothorn, R.: Autorhythmometry procedures for physiologic self measurements and their analysis. *Physiology Teacher* 1: 1-11, 1972.

5) Halberg, F., Grandente, F., Cornelissen, G. and Katinas, G.S.: Glossary of chronobiology. *Chronobiologia* 4 (suppl.1): 1-189, 1977.

6) Julius, S.: Borderline hypertension: epidemiologic and clinical implications. in *Hypertension* ed. by Genest, J., Koiw, E. and Kuchel, O., McGraw-Hill Book Co. New York 1977, p 630-640.

7) Kawasaki, T., Delea, C., Bartter, F. C. and Smith, H.: The effect of high-sodium and low-sodium intakes on blood pressure and other variables in human subjects with idiopathic hypertension. *Am. J. Med.* 64: 193-198, 1978.

8) Kawasaki, T., Ueno, M., Uezono, K., Omae, T., Haus, E. and Halberg, F.: Plasma and urinary aldosterone and urinary electrolytes in healthy young women in Japan and USA. *Chronobiologia* 6: 116-117, 1979.

9) Kawasaki, T., Ueno, M., Uezono, K., Matsuoka, M., Omae, T., Halberg, F., Wendt, H., Taggett-Anderson, M. A. and

- Haus, E.: Differences and similarities among circadian characteristics of plasma renin activity in healthy young women in Japan and United States. *Am. J. Med.* 68 : 91 - 96, 1980.
- 10) 宮原光夫, 阿部久雄, 藤瀬幸保, 森田修身, 菊池健次郎, 花輪和夫: 高血圧と血行動態. *内科* 37 : 578-584, 1976.
- 11) 中牟田澄子, 川崎晃一, 隈本健司, 尾前照雄: 尿中アルドステロン排泄量測定法の基礎的検討ならびに血漿アルドステロン濃度との関係. *臨床と研究* 54 : 2236-2239, 1977.
- 12) Thomas, A.E., McKay, D.A., and Cutlip, M.B. : A nomograph method for assessing body weight. *Am. J. Clin. Nutr.* 29 : 302-304, 1976.
- 13) 上野道雄, 川崎晃一, 上園慶子, 阿部功, 尾前照雄, 梶山幸志郎: 原発性アルドステロン症における術前・術後における尿中電解質, アルドステロン排泄量, 17 OHCS の circadian rhythm の分析. *高血圧* 2 : 39, 1979.
- 14) 上野道雄, 川崎晃一, 上園慶子, 阿部功, 尾前照雄: 多変量回帰分析の臨床医学への応用 cosinor 法による rhythm 分析. *医学のあゆみ* 113 : 851-854, 1980.
- 15) 上野道雄, 川崎晃一, 上園慶子, 阿部功, 川副信行, 村谷博美, 尾前照雄: 本態性高血圧症における尿中変数の circadian rhythm. *高血圧* 3 : 75, 1980.