From the Third Medical Clinic of Tokyo University School of Medicine (Director: Professor S. Okinaka, M. D.) & Social Welfare Corporation, Yokufukai Asylum for the Aged. (Medical Chief: F. Amako, M. D.)

Effects of Hepatic Injury on Blood Pressure, Fibrinoid Necrosis and Cerebral Hemorrhage, in Experimental Renal Hypertension

By

YOSHIYUKI TAKEDA

(Received for Publication, November 15, 1957)

実験的高血圧症における血圧、血管壊死及び脳出血に及ぼす肝障害の影響

竹 田 義 之

東京大学医学部内科学第3講座 (担当 冲中重雄教授)
社会福祉法人 浴風会 (医長 尼子富士郎博士)

Experimental renal hypertension was produced by the application of a Goldblatt clamp of 0.7 cm on the right renal artery and two weeks later placing a clamp of 0.9 cm on the left artery.

Then tetrachloromethane was injected to this hypertensive rabbits, and experimental hepatic injury was produced. According to the time of injection, this hypertensive rabbits were divided into two groups.

A-group.: Tetrachloromethane was injected between the operations on the right side and on the left side.

B-group.: Tetrachloromethane was injected after the operation on both sides. Those rabbits received only Goldblatt operation served as control.

The effect of hepatic injury on the blood pressure, vascular fibrinoid necrosis and cerebral hemorrhage by the experimental rabbits was ob-

served.

Results were as follows:

1) By the hepatic injury, rise of the blood pressure was inhibited in A-group, and the blood pressure decreased in B-group. A-group kept low blood pressure longer time than B-group.

2) By the hepatic injury, the appearance of vascular fibrinoid necrosis was inhibited. In A- and B-group, the acute form of vascular fibrinoid necrosis was observed only in a few cases.

3) By the hepatic injury, the occurrence of the cerebral hemorrhage was decreased. A location of the cerebral hemorrhage was more frequent in the cerebral meninx in A- and B-group.

4) The stronger the hepatic injury, a rise of the blood pressure was more inhibited, and the appearance of vascular fibrinoid necrosis and cerebral hemorrhage was more decreased.

I 緒 言

近來肝臓が、血圧の調節に際し大きな役割を演じている事が注目されて来た。

臨床的には、既に1892年, *Chauffard*¹⁾ が黄疸患者の血圧の低い事を指摘して以来, *Gilbert and Garnier*²⁾ (1900) *Loeper*³⁾ (1939), *Spatt and Rosenblatt*⁴⁾ (1949) 等は肝硬変症では血圧の低い事を報告している。一方 *Gelil*⁵⁾ (1930) *Meakins*⁶⁾ (1932), *Selander*⁷⁾ (1939) 等は流行性肝炎に罹患すると、血圧が下降する事を相次いで発表した。最近では *Raaschou*⁸⁾ (1954) も他疾患に比し、肝疾患患者に高血圧の発生頻度の低い事を報じている。

吾々も⁹⁾ (1955) 臨床的に肝疾患群 257 例と対照として他疾患 752 例について、高血圧 (最高血圧及び最低血圧) 發現頻度を比較検討したところ、高血圧發現頻度は、肝疾患の方が他疾患に比し明かに低い事を認めた。更に

各種肝疾患別では、膽道疾患及び肝炎に於いて、最高血圧及び最低血圧ともに、高血圧發現頻度が最も低く、肝腫瘍及び肝硬度症が順次それについていることを報告した。

著者は此の問題の解明に寄與せんとし *Goldblatt* 變法により実験的腎性高血圧症をつくり、血圧、血管壊死を中心とする血管障害及び脳出血に及ぼす肝臓の影響を検討した。

II 實驗 (I) 正常家兎に四鹽化炭素を注射した場合の検討

正常家兎に四鹽化炭素を注射し、肝障害の程度を時間的に追求した。四鹽化炭素の投與法は *Robert*¹⁰⁾ 等によつたが、彼等は筋注の場合には肝臓以外の障害は少いと報じている。

1) 方法. 體重 2 kg 前後の正常家兎に四鹽化炭素を

0.1~0.2cc/kg 筋注し2日目, 5日目, 17日目, 25日目に殺し, 組織學的檢索を行つた. 尙染色法としては, 主として Hematoxylin-Eosin 染色, Azan 染色及び脂肪染色を施行した.

2) 結 果

i) 血壓. 注射前 70~90 mmHg の血壓であつたが, 四鹽化炭素注射後も著明な變動を示さなかつた.

ii) 肝機能檢査. 肝機能檢査法として, 血清 Cholesterol 値, 血清 Lipoprotein β/α 値, B. S. P 30 分値 (B. S. P 0.2cc/kg 靜注) を測定した. 血清總 Cholesterol 値は正常家兎では 20~50 mg/dl であるが, 四鹽化炭素注射後は 100 mg/dl 以上となり, 15日目位で下降して 50~100 mg/dl となつた. 血清 Lipoprotein β/α 値も正常家兎では 0.8~1.6 であるが, 肝障害後は直ちに 3.0 以上に上昇し, Cholesterol 値の恢復と共に下降を示すが 2.0 前後に止まつた. B. S. P 値も全く同様の経過を示し, 正常家兎では 0% であるが, 肝障害後 3~10 日の間は 30% 前後を示し後に恢復して 5% 前後の値を示した.

iii) 組織學的檢索

a) 肝臓. 2 日目の家兎では肝小葉に中心性の, 強い肝細胞核の障害があり, 殆ど壊死に近い全く壊死の状

Fig. 1. Extensive central necrosis can be seen. Photomicrograph of liver taken at autopsy. Death occurred two days after injection of 0.2cc of Tetrachloromethane. Hematoxylin-eosin stain.

Fig. 2. Appearance of fat can be seen. Photomicrograph of liver taken at autopsy. Death occurred two days after injection of 0.2cc of tetrachloromethane. Fat stain.

態である (Fig. 1). 脂肪の出現も強いが (Fig. 2), 循環障害の像は著明でなく, ウッ血像も少い. 5 日目の家兎では肝小葉の中心部の壊死はあるが, 壊死に陥つた細胞は一部清掃され, その範囲も前者に比べて狭い (Fig. 3).

Fig. 3. Limited central necrosis can be seen. Photomicrograph of liver taken at autopsy. Death occurred five days after injection of 0.2cc of tetrachloromethane. Hematoxylin-eosin stain.

17 日目の家兎では, 殆ど壊死像を認めない程度に恢復し中心靜脈のウッ血像が強く, そのまわりに小葉周邊部より肝細胞が再生して來て, 殆ど正常の構造に復している. しかし, この部の肝細胞の細胞質は濃染するものが多く僅かに脂肪を證明し, 白血球の増加が Sinusoid 部に目立つていた. 25 日目の家兎では, 肝細胞の排列は整然としているが, 肝小葉中心部に壊死の痕跡ともいえる肝細胞排列の亂れが多少見られ, 17 日目の像と殆ど變りなく更に改善されたと思われる所はなかつた.

b) 腎臓. 2 日目, 5 日目の家兎に於いて糸球體の腫脹及び毛細血管係蹄の上皮細胞が僅かにふえており, 細尿管には全く變化がなかつた.

c) 心臓. いづれの時期の家兎にもすべて心筋内細血管壁に浮腫があり, 軽い心筋變性の像が見られた.

d) 腦. いづれの時期の家兎にもすべて Purkinje 細胞が, 所により障害され, 染色性に著明な不整を認め, 核が淡染され又縮小されているのを認めた.

e) その他副腎等. 著明な變化を認めなかつた.

iv) 小 括

正常家兎に 0.1~0.2cc/kg の四鹽化炭素を筋注した場合, 著明な障害部位は肝臓のみで, それも小葉中心部が主である. しかもその變化は再生可能であり, 大體 15 日位で僅かな障害は殘存するが, ほぼ恢復して來るものと考えられる.

尙四鹽化炭素注射により, 家兎は特に著明な衰弱を示さず, 食欲も普通であり體重の減少も見られなかつた.

III 實驗 (II) Goldblatt 手術家兎に四鹽化炭素を注射した場合の檢討

1) 方法. 體重 2kg 前後の成熟家兎に Goldblatt 變法手術によつて, 實驗的腎性高血壓症を作つた. すなわ

ち、龜山¹¹⁾が既に最適狭窄度として検討した如く、始め右腎動脈に内径 0.7 cm のクランプをかけ、2 週間後左腎動脈に 0.9 cm のクランプをかけた。この Goldblatt 手術家兎に四鹽化炭素を注射して實驗的肝肝障害を起させた。四鹽化炭素注射の時期により、次の 2 群に分けた。

A: Goldblatt 群手術の右側及び左側手術の中間に四鹽化炭素を注射して早期に肝障害を起させたもの。

B: Goldblatt 群手術を上述の順序で両側に行つた後、一週間に内に血圧が 140 mmHg 以上に上昇した時に四鹽化炭素を注射したもの。

對照としては Goldblatt 手術のみを施行した家兎を使用した。

四鹽化炭素の量は、0.1~0.2 cc/kg ですべて筋注法によつた。血圧は耳翼中心動脈において、非觀血的に測定し

TABLE I. A GROUP.*

No.	Survival time. (After 1-Gb.**)	Elevation of blood pressure above 120mmHg within after 2 weeks 2 weeks	Appearance of hemorrhage. (): Appearance of vascular fibrinoid necrosis.							Urinary bladder.	Intensity of liver injury.
			Brain.	Cerebral meninx.	Stomach.	Intestine.	Lung.	Heart.	Liver.		
333.	2	/	+	(+)	-	(+)	+	(+)	+	(+)	+
454.	2	/	-	(-)	-	(-)	-	(-)	-	(-)	+
270.	4	-	-	(-)	-	(-)	-	(-)	-	(-)	+
415.	4	+	+	(+)	+	(+)	+	(+)	+	(+)	-
262.	5	-	-	(-)	-	(-)	-	(-)	-	(-)	+
305.	5	/	-	(-)	-	(-)	-	(-)	-	(-)	+
324.	5	-	-	(-)	-	(-)	-	(-)	-	(-)	+
247.	7	-	-	(-)	-	(-)	+	(+)	-	(+)	+
302.	7	/	-	(-)	+	(+)	-	(+)	-	(+)	+
336.	7	+	+	(+)	+	(+)	+	(+)	-	(+)	+
439.	7	-	-	(-)	-	(-)	-	(-)	-	(-)	+
306.	10	-	-	(-)	-	(-)	-	(-)	-	(-)	+
375.	11	-	-	(-)	-	(-)	+	(+)	-	(+)	+
374.	15	-	-	(-)	-	(-)	+	(+)	-	(+)	+
281.	20	-	-	(-)	-	(-)	-	(-)	-	(-)	+
288.	21	-	-	(-)	-	(-)	-	(-)	-	(-)	+
432.	21	-	+	(+)	+	(+)	+	(+)	+	(+)	+
418.	22	-	-	(-)	-	(-)	-	(-)	-	(-)	+
263.	30	-	-	(-)	-	(-)	-	(-)	-	(-)	+
301.	45	-	+	(+)	+	(+)	-	(+)	-	(+)	+
261.	90	-	-	(-)	-	(-)	-	(-)	-	(-)	+
413.	180	+	+	(+)	+	(+)	+	(+)	+	(+)	+
417.		+	+	(+)	+	(+)	+	(+)	+	(+)	+
455.		+	+	(+)	+	(+)	+	(+)	+	(+)	+
513.		-	-	(-)	-	(-)	-	(-)	-	(-)	+

* A Group: Tetrachloromethane was injected between the operations on the right and on the left side.

** 1-Gb: Goldblatt operation on the left side.

TABLE II. B GROUP.*

No.	Survival time. (After 1-Gb.)	Change of blood pressure within after 2 weeks 2 weeks	Appearance of hemorrhage. (): Appearance of vascular fibrinoid necrosis.							Urinary bladder.	Intensity of liver injury.
			Brain.	Cerebral meninx.	Stomach.	Intestine.	Lung.	Heart.	Liver.		
327.	4 (2)**	/	-	(-)	-	(-)	-	(-)	-	(-)	+
359.	4 (2)	down	-	(-)	-	(-)	+	(+)	-	(+)	+
343.	6 (3)	down	-	(-)	-	(-)	-	(-)	-	(-)	+
342.	8 (3)	down	-	(-)	-	(-)	-	(-)	-	(-)	+
326.	8 (4)	down	-	(-)	-	(-)	-	(-)	-	(-)	+
419.	10 (3)	down	-	(-)	-	(-)	+	(+)	-	(+)	+
316.	10 (3)	/	-	(+)	-	(+)	+	(+)	-	(+)	+
412.	18 (16)	up	+	(+)	+	(+)	+	(+)	-	(+)	+
399.	20 (13)	down	+	(+)	+	(+)	+	(+)	-	(+)	+
400.	21 (12)	up	-	(-)	-	(-)	-	(-)	-	(-)	+
325.	22 (20)	down	-	(+)	-	(+)	-	(-)	-	(-)	+
332.	21 (13)	up	-	(-)	+	(-)	+	(+)	-	(+)	+
331.	28 (23)	up	-	(-)	+	(-)	+	(+)	-	(+)	+
440.	31 (28)	down	-	(-)	-	(-)	-	(-)	-	(-)	+
317.	31 (24)	down	-	(-)	-	(-)	+	(+)	-	(+)	+
396.	37 (30)	down	-	(+)	+	(+)	-	(-)	-	(-)	+
397.	90 (83)	up	+	(+)	-	(+)	+	(+)	-	(+)	+
398.		down	+	(+)	-	(+)	+	(+)	-	(+)	+

* B Group: Tetrachloromethane was injected after the operation on both sides.

** (): After tetrachloromethane injection.

1-Gb: Goldblatt operation on the left side.

た。血圧測定は始めは一週間おきに、両側の Goldblatt 手術後は殆ど毎日測定した。死後は組織學的に、血管壊死を中心として全身重要臓器を検索した。染色法は、主として Hematoxylin-Eosin 染色、Azan 染色及び脂肪染色である。

尙肝障害度は組織學的所見より次の如く分類した。

肝障害度の強いもの：小葉中心部壊死の廣範のもの(+)。或いは脂肪が僅かに出現し、小葉中心部小出血及びウツ血像のあるもの(+)。

肝障害度の弱いもの：肝障害が殆ど見られないもの。

Table 1. 2. 3 はこれら家兎の一覽表である。

2) 結果。血圧、血管壊死及び腦出血の3方面より検討した。

A) 血圧に関する検討。

a) “A,, 群の血圧の動き。

“A,, 群では Goldblatt 両側手術後、2 週間以内に血圧が 120 mmHg 以上の上昇を示したものは 21 例中 5 例 (23.8%) で、對照群は 14 例中 10 例 (71.4%) であつた (Tab. 4)。すなわち “A,, 群の大部分は Fig. 4 に示す如く、兩

Fig. 4. Change of blood pressure in A-group.

*r-Gb: right Goldblatt operation.

l-Gb: left Goldblatt operation.

A-group: CCl₄ was injected between the operations on the right side and on the left side.

側 Goldblatt 手術後も血圧が 120 mmHg 以上に上昇せず、一方對照群の大部分では Fig. 5 に示す如く、兩側 Goldblatt 手術後血圧は上昇を示した。

b) “B,, 群の血圧の動き。

“B,, 群では、四鹽化炭素を注射後、血圧が下降し、その下降した状態が 2 週間以上続いたものは 16 例中 11 例 (68.7%) で、2/3 以上を占めていた (Tab. 5)。すなわち

TABLE III. CONTROL GROUP.

No.	Survival time. (After 1-Gb.)	Elevation of blood pressure above 120 mmHg		Appearance of hemorrhage. (): Appearance of vascular fibrinoid necrosis.								Urinary bladder.			
		within 2 weeks	after 2 weeks	Brain.	Cerebral meninx.	Stomach.	Inte- stine.	Lung.	Heart.	Liver.					
271.	2	✓		+	(-)	-	(-)	+	(+)	+	(-)	-	(+)	-	(-)
77.	2	✓		-	(-)	-	(-)	-	(-)	-	(-)	-	(-)	-	(-)
156.	2	✓		-	(-)	-	(-)	-	(-)	-	(-)	-	(-)	-	(-)
157.	3	✓		-	(-)	-	(-)	+	(-)	+	(-)	-	(-)	-	(-)
178.	3	✓		+	(+)	-	(+)	+	(+)	+	(-)	-	(+)	-	(-)
171.	3	✓		+	(+)	-	(+)	+	(+)	+	(-)	-	(+)	-	(-)
158.	3	✓		+	(+)	-	(+)	+	(+)	+	(-)	-	(+)	+	(+)
339.	3	✓		-	(+)	-	(+)	+	(+)	+	(-)	-	(+)	-	(-)
318.	3	✓		-	(-)	-	(-)	+	(-)	+	(-)	-	(-)	-	(-)
78.	3	✓		-	(-)	-	(-)	-	(-)	-	(-)	-	(-)	-	(-)
113.	3	✓		+	(+)	-	(+)	+	(+)	+	(-)	-	(+)	+	(+)
313.	4	✓		-	(+)	-	(+)	+	(+)	+	(-)	-	(+)	-	(-)
219.	5	✓		-	(-)	-	(-)	+	(-)	+	(-)	-	(-)	-	(-)
220.	5	✓		-	(-)	-	(-)	+	(-)	+	(-)	-	(-)	-	(-)
117.	6	-		+	(-)	+	(+)	+	(+)	+	(-)	-	(+)	+	(+)
115.	7	-		+	(+)	+	(+)	+	(+)	+	(-)	-	(+)	-	(-)
338.	7	✓		+	(+)	+	(+)	+	(+)	+	(-)	-	(+)	+	(+)
177.	7	✓		-	(+)	-	(+)	+	(+)	+	(-)	-	(+)	-	(-)
179.	7	✓		-	(+)	-	(+)	+	(+)	+	(-)	-	(+)	-	(-)
272.	8	+	+	-	(-)	-	(-)	+	(-)	+	(-)	-	(-)	-	(-)
337.	11	+	+	+	(+)	+	(+)	+	(+)	+	(-)	-	(+)	-	(-)
297.	28	+	+	+	(-)	-	(-)	+	(-)	+	(-)	-	(-)	-	(-)
293.	25	-	-	+	(+)	+	(+)	+	(+)	+	(-)	-	(+)	+	(+)
173.	25	+	+	+	(+)	-	(-)	+	(+)	+	(-)	-	(+)	-	(-)
174.	26	+	+	+	(-)	-	(-)	+	(-)	+	(-)	-	(-)	-	(-)
314.	28	+	+	+	(+)	+	(+)	+	(+)	+	(-)	-	(+)	-	(-)
299.	43	+	+	+	(+)	+	(+)	+	(+)	+	(-)	-	(-)	+	(-)

* Those rabbits received only Goldblatt operation served as control.

** 1-Gb: Goldblatt operation on the left side.

TABLE IV. CHANGE OF BLOOD PRESSURE IN A-GROUP AND CONTROL GROUP.

	No. of total cases.	No. of cases with elevated blood pressure above 120mm Hg during 2-weeks after left Goldblatt operation.
A-group.	21.	5. (23.8%)
control group.	14.	10. (71.4%)

Fig. 5. Change of blood pressure in Control group.
*r-Gb: right Goldblatt operation.
l-Gb: left Goldblatt operation.

Fig. 6. Change of blood pressure in B-group.
r-Gb: right Goldblatt operation.
l-Gb: left Goldblatt operation.
B-group: CCl₄ was injected after operation on both sides.

TABLE V. CHANGE OF BLOOD PRESSURE IN B-GROUP.

	No. of total cases.	No. of cases with decreased blood pressure under 120 mmHg during 2-weeks after tetrachloromethane injection.
B-group	16.	11. (68.7%)

Fig. 6 は, “B,, 群”の代表的な 1 例で, 始め対照群の経過と同様に血圧は上昇し, 140 mmHg 以上に達した時に四鹽化炭素を注射すると, 直ちに下降傾向を示し, 注射後略々 2 週間以上血圧は低値を示し, 其の後再び上昇し始める。

c) “A,, 群”及び “B,, 群”の長期生存観察例の血圧の動き。

“A,, 群”で血圧上昇を示さなかつた例, 及び “B,, 群”で血圧下降を示した症例中, 長期 (左側 Goldblatt 手術後 2 週間以上) 生存して高血圧を招来したものは, Tab. 6 に示す如く, “A,, 群”では 9 例中 3 例 (33.3%), “B,, 群”では 6 例中 5 例 (83.3%) で, “B,, 群”の方に遙かに高率である。

d) 肝障害度と血圧。

“A,, 群”, “B,, 群”共に既述の肝障害度によつて分類し血圧との関係について考察すると, 死亡前血圧の高いものでは, 12 例中 9 例 (75.0%) が肝障害度 (±) であつた。それに反して血圧の低いものでは 18 例中 15 例 (83.3%) が肝障害度 (+) ~ (++) を示していた。すなわち肝障害の高度のものでは, 高血圧の発現が少い事を示している (Tab. 7)。

e) 小 括

Goldblatt 手術を施して家兎に腎性高血圧を作る際, 四鹽化炭素によつて肝障害を起させると, 血圧は上昇せず, 或いは下降傾向を示す。

この所見は肝障害度の強いもの程著明である。

又四鹽化炭素による肝障害は, 前述の如く可逆性であり, これに應じて血圧も後になり次第に上昇し始める。

TABLE VI. CHANGE OF BLOOD PRESSURE IN A- AND B-GROUP FOR A LONG TIME.

(EXCEPT RABBITS WITH ELEVATED BLOOD PRESSURE ABOVE 120 mmHg DURING 2-WEEKS AFTER LEFT GOLDBLATT OPERATION.)

	No. of total cases.	No. of cases with elevated blood pressure above 120 mmHg.	No. of cases in that condition.
A-group.	9.	3. (33.3%)	6. (66.7%)
B-group.	6.	5. (83.3%)	1. (16.7%)

TABLE VII. INTENSITY OF LIVER INJURY AND BLOOD PRESSURE IN A- AND B-GROUP.

	No. of total cases.	No. of cases with sever intensity of liver injury.	No. of cases with mild intensity of liver injury.
Cases with blood pressure above 120 mmHg.	12.	3. (25.0%)	9. (75.0%)
Cases with blood pressure under 120 mmHg.	18.	15. (83.3%)	3. (16.7%)

この傾向は“*A*”群よりも“*B*”群において著明であり早期に肝障害を起させた“*A*”群の方が、より持続的に血圧の上昇を抑制する如く思われる。

B) 組織學的検索(特に血管壊死を中心として)

a) 肝障害群と対照群の血管壊死発生頻度の比較.

Goldblatt 變法による實驗的高血圧家兎の全身諸臓器に血管壊死を中心とする血管障害の認められる事は、すでに龜山¹¹⁾、藤井¹²⁾が発表した。この血管壊死の発生頻度が、四鹽化炭素肝障害家兎で如何に變化するかを検した。

全身諸臓器を組織學的に検索し、血管壊死の變化が、一つの臓器にでも認められたものを血管壊死(+)とした。

Tab. 8 に示す如く、Goldblatt 手術のみの対照群では21例中18例(85.7%)に血管壊死(+)であるのに反し、肝障害を加えた“*A*”、“*B*”兩群では37例中21例(56.7%)で、血管壊死発生頻度は肝障害群に低率である。

この血管壊死を各臓器について見ると、Tab. 9 の如くである。すなわち脳では対照群 71.4%、肝障害群 37.8%に血管壊死(+)で、その發現頻度は約半となつてゐる。胃腸においても同様に、血管壊死發現頻度は肝障害群において低率であつたが、心、肝、膀胱においては対照群とその發生率に差を認めなかつた。

b) “*A*”群と“*B*”群との比較.

Tab. 8 に示す如く、血管壊死(+)は“*A*”群で18例中9例(50.0%)、“*B*”群で19例中12例(63.1%)に認められ“*B*”群の方がやや多い。

c) 肝障害度と血管壊死.

“*A*”、“*B*”兩群について、肝障害度と血管壊死との關係を見ると Tab. 10 に示す如く、肝障害度の弱い群では

12例中10例(83.3%)に血管壊死(+)であるが、肝障害度の強い群では25例中11例(44.0%)に血管壊死(+)で、その發生率は前者の半に過ぎない。すなわち肝障害度の強い群では血管壊死発生頻度が少い。

d) 肝障害群における血管壊死像.

Fig. 7 (兎 No. 432) は“*A*”群に屬し、Goldblatt 手術後21日目、四鹽化炭素注射後28日目の脳組織像である。髓膜部に中膜全層にわたる急性血管壊死像を認める。かかる急性血管壊死像は Goldblatt 手術のみの対照群には多く見られたが、肝障害を起させた“*A*”、“*B*”兩群には極めてまれであつた。

Fig. 7. Photomicrograph of cerebral meninx. Acute vascular fibrinoid necrosis can be seen. Rabbit No. 432. (*A*-group) Death occurred 21-days after left Goldblatt operation. Azan-stain.

Fig. 8 は同じ例の肝臓組織像で、肝細胞の障害は殆ど認められない程度に恢復し、一部に壊死に陥つた血管が認められる。なおこの家兎の血圧は始め低値を示したが後に上昇している。

Fig. 9 は同じ例の腸の組織像で、急性の血管壊死像と

TABLE VIII. APPEARANCE-RATE OF VASCULAR FIBRINOID NECROSIS.

	No. of total cases.	No. of cases with vascular fibrinoid necrosis.
<i>A</i> -group.	18.	9. (50.0%)
<i>B</i> -group.	19.	12. (63.1%)
<i>A</i> - and <i>B</i> -group.	37.	21. (56.7%)
control group.	21.	18. (85.7%)

TABLE IX. APPEARANCE-RATE OF VASCULAR FIBRINOID NECROSIS IN VARIOUS ORGANS.

	Brain.	Stomach and Intestin.	Heart.	Liver.	Urinary bladder.
<i>A</i> - and <i>B</i> -group.	14/37 (37.8%)	19/37 (51.3%)	11/37 (29.7%)	12/37 (32.4%)	14/34 (41.1%)
Control group.	15/21 (71.4%)	17/21 (80.9%)	8/21 (38.0%)	7/21 (33.3%)	7/18 (38.8%)

TABLE X. INTENSITY OF LIVER INJURY AND VASCULAR FIBRINOID NECROSIS IN *A*- AND *B*-GROUP.

	No. of total cases.	No. of cases with vascular fibrinoid necrosis.
Cases with severe intensity of liver injury.	25.	11. (44.0%)
Cases with mild intensity of liver injury.	12.	10. (83.3%)

Fig. 8. Photomicrograph of liver. There is few hepatic injury. Vascular fibrinoid necrosis can be seen. Rabbit No. 432. (A-group.) Azan-stain.

Fig. 10. Photomicrograph of brain. Vascular fibrinoid necrosis can be seen. Rabbit No. 281. (A-group) Azan-stain.

Fig. 9. Photomicrograph of intestine. Acute and chronic vascular fibrinoid necrosis can be seen. Rabbit No. 432. (A-group) Azan-stain.

線維性増殖を伴い、内腔の狭くなつた慢性の血管壊死像が見られる。Goldblatt 手術のみの対照群では、腸や膀胱に於いて急性の血管壊死像が1視野に多数認められることが屢々であつたが、肝障害群では殆ど認められなかつた。

Fig. 10 は (兎 No. 281) A 群に属し、Goldblatt 左手術後20日目、四鹽化炭素注射後27日目の脳組織像である。ここに見られる血管壊死像は、赤血球の血管壁内浸潤を伴い、かつ中膜の一部に壊死が見られ、線維性増殖も認められている。かかる形の血管壊死像が肝障害群には多

く見られている。

e) 小括

Goldblatt 家兎に四鹽化炭素で肝障害を加えると、血圧の上昇が抑制されるのみならず、血管壊死の発生も抑制される。之等はいづれも5%の危険率をもつて推計學的に有意である。

“A.”群と“B.”群の比較では、血管壊死は血圧において見られた如き著しい差はないが、“B.”群に血管壊死(+)例がやや多く、“A.”群の方が血管壊死の抑制に関してもより強い事を示している。

この血管壊死發現の抑制は肝障害の強いもの程顯著であつた。

“A.”“B.”兩群とも急性血管壊死像は少く、1視野に多数血管壊死の認められることは稀であつた。

C) 脳出血に関する検討。

a) 肝障害群と対照群。

髄膜の大出血及び脳室の出血並びに脳實質の大きい出血(以下脳大出血と呼稱する)は Tab. 11 に示す如く、“A.”“B.”兩群を合わせた肝障害群では40例中12例(30.0%)に認められ、Goldblatt 手術のみの対照群では27例中15例(55.5%)で、脳大出血の發生頻度は肝障害群に低率であつた。他の臓器における出血の發生頻度の比較においても、Tab. 12 に示す如く、膀胱を除いて大出血の發生頻

TABLE XI. APPEARANCE-RATE OF CEREBRAL HEMORRHAGE.

	No. of total cases.	No. of cases with cerebral hemorrhage.
A-group.	21.	6. (28.5%)
B-group.	19.	6. (31.5%)
A- and B-group.	40.	12. (30.0%)
Control group.	27.	15. (55.5%)

TABLE XII. APPEARANCE-RATE OF HEMORRHAGE AT THE OTHER ORGANS.

	Stomach and intestine.	Heart.	Lung.	Urinary bladder.
A- and B-group.	17/40 (42.5%)	0/40 (0%)	2/40 (5.0%)	7/40 (17.5%)
Control group.	23/27 (85.1%)	2/27 (7.4%)	19/27 (70.3%)	5/27 (18.5%)

度は肝障害群に極めて低率で、特に肺において顯著である。

b) “A.”群と“B.”群の比較。

“A.”群と“B.”群とでは脳大出血の發生頻度に、殆ど差が認められなかつた (Tab. 11).

c) 肝障害度と脳大出血。

Tab. 13 に示す如く, “A.”, “B.”, 兩群を合わせた肝障害群では肝障害度の強いものでは、25 例中 4 例 (16.0%) 弱いものでは 12 例中 8 例 (66.6%) に脳大出血を認め、脳大出血の發生頻度は肝障害の強いものに著しく低い。

d) 脳大出血の部位。

Tab. 14 に示す如く、腦の大出血部位を見ると、Goldblatt 手術のみの對照群には髓膜のみの大出血はなく、“A.”, “B.”, 兩群を合わせた肝障害群には髓膜のみの大出血が 4 例あり、逆に對照群には腦實質のみの大出血が 5 例もあるが、肝障害群には僅かに 2 例しか認められなかつた。すなわち肝障害群には髓膜の大出血が多く、對照群には腦實質の大出血が多い傾向がある。

e) 小 括。

Goldblatt 手術家兎に四鹽化炭素で肝障害を起させると、脳大出血の頻度は著しく低率となり、このことは 5 % の危険率をもつて推計學的に有意である。

しかも Goldblatt 手術のみの對照群では、腦實質の大出血が多いが、肝障害を起させた群で大出血を來した場合は髓膜出血が多い點で注目される。

IV) 總括並びに考案

著者は臨床的に肝疾患患者に高血壓の發生頻度の低い事を確め、更に Goldblatt 變法による腎性高血壓家兎に四鹽化炭素で肝障害を起させることにより、高血壓の發現が少くなると同時に、血管障害、脳大出血の發生頻度も低くなることを實驗的に確めた。

肝臓と高血壓との因果關係に就いては Renin 昇壓系に関する Munoz and Braun-Menendez¹³⁾ (1940) の業績がある。すなわち、Hypertensinogen は肝臓で作られ、四鹽化炭素或はエチルアルコールで肝臓を障害させると、血壓が下降し、血中の Hypertensinogen が減少或は消失することを見ている。Page¹⁴⁾ (1941) 等も實驗的腎性高

血壓犬の肝臓を剔出した場合、又は四鹽化炭素を與えて肝障害を起した場合、血壓が下降する事を報告し、肝障害時に血中の Hypertensinogen が減少することを認めている。VDM (Vasodepressor Material)-VEM (Vasodilator Material) 系については、Shorr¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾ (1945~1949) が實驗的に肝硬變を作ると、血中及び肝臓組織内の VDM が増加し、血壓が下降し、又臨床的にも肝硬變患者の血中 VDM の増加を認めている。

この Renin 昇壓系並びに VDM による説明は一應見事な理論的解明を與えているかの如く見えるが、近來高血壓の發現並びに持續の機構を Renin 昇壓系のみですべてを説明することは困難とされており、VDM-VEM 系による因子も未だ高血壓發現の原因として全面的に認められていない現状である。

一方、門脈壓の上昇により、體液反射性に血壓の下降することが知られており、肝臓、膽嚢、膽道、門脈を含む一連の器官からの神経體液性反射の存在も否定し得ない所である。Davis¹⁸⁾¹⁹⁾ 等 (1949, 1951) は門脈乃至肝動脈の狭窄、或は閉塞によつて、すべての場合に血壓が下降するのを認め、門脈狭窄の場合は肝動脈閉鎖よりも血壓下降が著明であるとしている。Berman²⁰⁾ (1952) は下空靜脈を不完全閉鎖して、受動的にウツ血性肝硬變症を起させた犬においてのみ血壓下降を認めている。彼は肝硬變による腹水の貯溜というプラスマフェレーシスの現象が、全身血液容量を減少させること、及び肝臓が血液のプールとして血壓調節機構に参加する事實に注目している。門脈壓と全身血壓との直接的關係については、Peck and Grover²¹⁾ の研究がある。すなわち肝門脈床反射が存在し、門脈壓が上昇すると 30 秒以内に血壓は急激に下降し、この血壓下降は徐々に下降の度を加え、動物が死亡する迄続く。従つてこの反射は體液性反射であろうと結論している。

なお著者の臨床的觀察では肝疾患中膽道疾患に高血壓發生頻度が最も低率であつた。此の場合黄疸の存在が血壓下降の一因をなしているものと考えられる。著者は正常家兎の膽汁稀釋液を正常家兎に靜注することにより、その家兎の血壓が下降するのを見ており、此のことは膽汁中に降壓作用を有する物質が含まれていることを示唆

TABLE XIII. INTENSITY OF LIVER INJURY AND CEREBRAL HEMORRHAGE IN A- AND B-GROUP.

	No. of total cases.	No. of cases with cerebral hemorrhage.
Cases with severe intensity of liver injury.	25.	4. (16.0%)
Cases with mild intensity of liver injury.	12.	8. (66.6%)

TABLE XIV. LOCATION OF CEREBRAL HEMORRHAGE.

	No. of total cases with cerebral hemorrhage.	No. of cases with cerebral meninx hemorrhage.	No. of cases with cerebral substance hemorrhage.
A- and B-group.	12.	4. (33.3%)	2. (16.6%)
Control group.	15.	0. (0.0%)	5. (33.3%)

TABLE XV. BLOOD PRESSURE AND VASCULAR FIBRINOID NECROSIS.

	No. of total cases.	No. of cases with vascular fibrinoid necrosis.
Cases with blood pressure above 120 mmHg.	12.	11. (91.6%)
Cases with blood pressure under 120 mmHg.	11.	5. (45.4%)

するものである。

次に肝障害により全身的衰弱を來たすことが、血圧下降の原因ではないかということである。Hubert, F. 及び Loyke, M. D.²²⁾ (1955) も肝硬變患者の血圧の低い事をのべ、衰弱という因子を問題にしているが、同じ程度の衰弱に陥つた心疾患及び腎疾患の患者には血圧下降が殆ど見られないと述べている。著者の實論にて四鹽化炭素を注射して肝障害を起した場合家兎の全身状態は良好であつた。かつ生存期間を比較して見ると、衰弱が重要な原因であるならば、肝障害群の方が短いはずであるが、對照群は兩側 Goldblatt 手術後 2 週間以内に 30 例中 23 例 (76.6%) 死亡しているに反し、肝障害群は同期間中に 44 例中 13 例 (29.5%) 死亡したに過ぎず、かえつて脳出血等の事故が防がれて生存していることを物語っている。著者は臨床例にて肝疾患群中、肝腫瘍、肝硬變の患者は肝炎に比し、高血圧の發現頻度が高いと云う成績を得ているが、肝炎が比較的若年者に多いのに對し、肝腫瘍、肝硬變は比較的高年者に見られることを考えると、之は丁度家兎の四鹽化炭素注射時期による“A., 群,” “B., 群”との關係に似ており、すでにある程度出來上がつてしまつた細動脈硬化に對しては、肝障害による血圧抑制作用が働き難いのではないかと推定されるのである。

肝障害と高血圧性血管障害との關係についての業績は殆ど見られない。Byron and Dodson, 及び Pickering²³⁾ は血圧亢進のみを血管壊死の原因としている。しかし Tab. 15 に示す如く、血圧上昇を示した 12 例中 11 例に血管壊死が認められているが、血圧上昇を示さなかつた 11 例中 5 例にも血管壊死が確認されている。この事實は、單に血圧上昇のみが血管壊死の原因となるものでなく、別の因子の存在を暗示するものである。Muinhead 一派も、兩側腎別出犬による實驗的高血圧症の場合に見られる血管壊死は、血圧とは無關係であると云つている。

V) 結 論

家兎に Goldblatt 變法による實驗的高血圧症をつくりこれに四鹽化炭素を筋注射して、肝障害を起させ、血圧の變動、血管壊死を中心とする血管障害及び脳出血に關して觀察した。

1) 肝障害により、Goldblatt 手術家兎の血圧上昇は抑制され、或いは逆に下降の傾向を示した。特に早期に肝障害を起させた場合に血圧上昇抑制作用が長く持続する。

2) Goldblatt 手術家兎に見られる血管壊死は肝障害

により抑制せられる。しかもこの際の血管壊死像は、Goldblatt 手術のみの對照群に見られる血管壊死像の如く、急性の、著しい變化のあるものは少かつた。

3) Goldblatt 手術家兎の脳大出血發生頻度は、肝障害を加えることにより著しく低率となつた。しかも肝障害群に見られる脳大出血は髄膜出血によることが多い。

4) 肝障害度の強いもの程、血圧の上昇抑制効果が強く、かつ血管壊死及び脳大出血の發生頻度も低くなる傾向を認めた。

檢筆に臨み御懇篤なる御指導と御校閲を蒙うした恩師沖中教授及び浴風會尼子博士に深甚なる謝意を表し、終始御指導御鞭撻を賜つた群大村上教授、沖中内科池田博士に敬意を捧げ、多大な御助力を下さつた東大分院大津助教授、沖中内科服部博士、松尾博士に深謝します。又日夜研究を共にした沖中内科龜山、橋場、塚越、藤井、辻及び東大分院所澤、諸學士に感謝致します。尙本研究の實驗は牛尼技官のすぐれた技術によつて完成されたものでありここに敬意を表します。

本論文の要旨は、昭和 32 年 4 月、第 21 回日本循環器學會總會にて發表した。

REFERENCES

- 1) Chauffard, M., Traite de medicine. 111. Maradies du foie et des voies biliaires. Paris, 1892. p. 691.
- 2) Gilbert and Garnier., Les Hepatitis. Paris, Masson et Cie, 1937 p. 200.
- 3) Löper, M., Les Hepatitis. Paris, Masson et Cie, 1937, p. 200.
- 4) Spatt, S. D. & Rosenblatt, P., Ann. Int. Med. **31**: 487, 1949.
- 5) Geill, T., Hospitalstidende **73**: 749, 761, 1930.
- 6) Meakins, J. C., M. Clin. North. America. **16**: 715, 1932.
- 7) Selander, P., Acta. Paediat. Suppl. **4**: 23, 1939.
- 8) Raaschou, M. D., Circulation. **10** (4): 511, 1954.
- 9) M. Ikeda. M. Kameyama. J. Hujii. H. Tukagosi. Y. Takeda. M. Tuji., Sindan to Chiryo. **43** (9): 878, 1955.
- 10) Robert, B., Jemings, M. D. & Walter, M., Kearns, Jr. M. D., A. M. A. Arch. of Pathology **1348**, 1951.
- 11) M. Kameyama., Japanese Circulation Journal. **21** (12): 641, 1958.
- 12) J. Fujii., Japanese Circulation Journal. **21** (12): 653, 1958.
- 13) Munoz, J. M., Braun-Menendez, E., Fasciolo, J. C. & Leloir, L. F., Am. J. M. Sc. **200**: 608, 1940.
- 14) Page, I. H., Mc-Swain, B., Knapp, G. M. &

- Andrus, W. D., *Am. J. Physiol.* **135**: 214, 1941.
- 15) Shorr, E., Zweifach, B. W. & Furchgott, R. F., *Science*. **102**: 489, 1945.
- 16) Shorr, E., Liver injury transactions of the sixth conference, 1947. New York, Josiah Marcy, Jr., Foundation, 1948.
- 17) Shorr, E., Zweifach, B. W., Furchgott, R. F. & Baez, S. First to third conference 1947-1949. New York, Josiah, Marcy, Jr., Foundation, 1949.
- 18) Davis, L., Tanturi, C. A., *Arch. Surg.* **62**: 325, 1951.
- 19) Davis, L., Tanturi, C. A. & Tarkington, J., *Surg. Gynec. & Obst.* **89**: 360, 1949.
- 20) Berman, J. K., Hull, J. E., *Arch. Surg.* **65**: 430, 1952.
- 21) Peck, M. & Grover, R., Cited by Berman, J. K. & Hull, J. E., *Arch. Surg.* **65**: 434, 1952.
- 22) Hubert, F., Loyke, M. D., *Am. J. M. Sc.* **230**: 627, 1955.
- 23) Pickering, G. W., Experimental hypertension in the rabbit. p. 42.