実験的腎動脈狭窄腎における組織学的研究

— 旁糸球体装置を中心として —

金沢大学医学部泌尿器科学教室 岡 野 慎 一*
(主任: 黒田恭一教授)

A HISTOLOGIC STUDY OF THE KIDNEY WITH EXPERIMENTAL RENAL ARTERY STENOSIS: WITH SPECIAL REFERENCE TO THE JUXTAGLOMERULAR APPARATUS

Shinichi Okano

From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

(Director: Prof. K. Kuroda)

1) A histologic study of the kidney, especially the juxtaglomerular apparatus (J.G.A.), was made in 47 rabbits with unilateral stenosis of the renal artery and in 13 control rabbits. Relationship between the degree of constriction and the time relation of histologic changes was investigated.

2) Hypertension was produced in 64% of moderately, 38% of lightly, and 24% of highly constricted groups. Namely moderate constriction produced hypertension on the highest percentage.

3) The injury of tissues increased in proportion to the degree of constriction. It first manifested itself in renal tubules and then glomeruli and interstitial tissues. Changes in the vascular system appeared later. No significant relationship was observed between the development of hypertension and the histologic changes except J.G.A.

4) J.G.A. itself suffered injury by high constriction and lost its function.

5) It was observed how J.G.A. respond following the constriction and concluded that J.G.A. respond in a manner expected of a secretory gland. In addition it was made clear that J.G.A. is able to be applied after one week.

6) The author devised an index of juxtaglomerular apparatus (I.J.G.A.) in order to evaluate hypertrophy and hyperplasia of J.G. cells and demonstrated its usefulness.

I. 緒 言

腎と高血圧との関連は、古くから注目されていたが、1934年 Goldblatt et al¹⁾ が犬で腎動脈狭窄により実験的高血圧を作成することに初めて成功して以来、かかる面での研究は飛躍的な発展を遂げ、多種類の方法で高血圧が作成され、その成因に関しても種々の方面から研究がなされてきているが、特に renin-angiotensin 系昇圧機構を中心とする、腎性昇圧因子についての業績が多い。

renin が腎のどの部分で産生されるかという点に関しては Goormaghtigh²⁾ (1939) の報告以来、旁糸球体装

置 juxtaglomerular apparatus (以下 JGA と略す) が殊に関心の的となり、組織学的あるいは組織化学的研究により、その昇圧機構への関与はかなり確からしいと信じられるようになってきている。

著者は家兎を用い実験的腎血管性高血圧を作成し、狭窄の程度、血圧、JGA の変化を中心とする組織学的変化の相互の関係について観察し、若干の知見を得たので報告する。

II. 文献的考察

高血圧の成因には古くから種々の説が唱えられていたが、中でも腎との関連については1898年 Tigerstedt and Bergman³⁾ が家兎腎の食塩抽出液を他の家兎に注射すると持続的血圧上昇が起こることを観察し、これをrenin

* 大学院学生

と名付けて以来、腎性昇圧因子が注目を集めるようになった。1909年 Janeway⁴⁾ は犬で一侧腎の摘除と他側腎動脈の1本の枝の結紮により高血圧を産生し、Cash⁵⁾ (1924) も腎部分切除と腎動脈の結紮により収縮期血も拡張期血も上昇することを認めたが、まだ多くの注目を惹くに至らず、1934年 Goldblatt et al.¹⁾ が犬の両側腎動脈を銀製クリップで狭窄し部分的血行障害を起こさせ、一様にしかも簡単に持続的高血圧を作成する実験に成功するに及んで、腎性高血圧症の研究は飛躍的發展を遂げるに至った。

実験的腎性高血圧の作成方法についての主なものを列挙すると、上記の腎動脈を狭窄したり、腎実質を部分的に切除する方法の他に、腎をセロファンで包んだり⁶⁾、テープを8字型に巻きつけたり⁷⁾して腎実質を圧迫する方法、一側あるいは両側尿管を結紮する法^{8)~11)}、腎静脈を圧縮し腎うつ血を起こす方法^{12)~14)}、腎にレ線照射する方法¹⁵⁾、腎動脈内へ流動パラフィン¹⁶⁾、ベルリン青¹⁷⁾、毛髪片¹⁸⁾などの異物を注入し栓塞を起こさせる方法、DOCA や desoxycorticosterone 加食塩水投与による法¹⁹⁾²⁰⁾、副腎再生高血圧²¹⁾などが考案されている。Goldblatt et al.²²⁾ (1936) は更に、内臓神経を切断しても腎虚血による高血圧を防止できず、また実験的腎性高血圧犬の血圧を下降させないことを立証したが、それにより体液性因子としての腎性昇圧物質 renin が再認識されるに至った。その後1940年 Braun-Menéndez et al.²³⁾、Page et al.²⁴⁾ がほぼ同時に renin 自体には昇圧作用がなく、血漿蛋白に働いて初めて昇圧物質が産生されることを証明し、この物質が今日 angiotensin と呼ばれ、renin-angiotensin 系昇圧機構は、現在高血圧成因についての研究の主流となっている。

renin が腎のどの部位で分泌されるかは誰しもが興味を持つ問題であるが、初めて腎の JGA と結びつけたのは Goormaghtigh²⁾ であり、実験的高血圧を起こした犬と家兎及び人の Comprésions Syndrome 例で旁糸球体細胞（以下 JG 細胞と略す）が肥大することを発見し、JG 細胞が renin 分泌という内分泌機能を有しているのではないかと推測した。

JGA の最初の発見者は杉山²⁵⁾ (1924) で、マウス腎の中性赤超生体染色で尿細管の間に特殊な細胞群を発見し腎小島と命名した。Ruyter²⁶⁾ はやはりマウス腎で糸球体輸入血管壁に豊富な顆粒を有する類上皮細胞の存在を記載し、Oberling²⁷⁾ (1927) が人と家兎、Okkels²⁸⁾ (1929) が蛙でも発見した。更にその構造の詳細を明ら

かにしたうえ機能面に関して血管収縮物質すなわち renin の内分泌を示唆したのは上記のごとく Goormaghtigh²⁾²⁹⁾ であり、彼は類上皮細胞の他に輸入血管と輸出血管の隅角部に Meissner 小体に類似した細胞群を発見し Goormaghtigh 細胞群と命名している。また Zimmermann³⁰⁾ (1933) は種々の動物でかかる類上皮細胞を認め Polkissen と呼んだうえ、遠位尿管が輸入血管に接する部位の尿管上皮細胞が密となり細胞の高さも増して円柱状となつていゝることを見出し、Macula densa と呼ぶ両者の機能的関連を暗示しているが、Polkissen や Becher³¹⁾ の記載した Paravaskuläre Zellen、更に Oberling and Hatt³²⁾ の言う lacis cell はすべて同種異名と解される。本邦でも並木ら³³⁾ (1943) が稀釈ゲンチアナ法による顆粒染色法を報告した後、原田^{34)~39)} (1952) は Masson 氏 Trichrome 染色 Goldner 氏変法で顆粒を選択的に染色して JGA の構造を詳しく調べている。

JGA を構成する主要要素は類上皮細胞すなわち JG 細胞、Goormaghtigh 細胞及び Macula densa である。JG 細胞は糸球体輸入血管、多くはその糸球体への入口部付近で血管壁中層にあり、円形ないし卵円形の細胞ではほぼ円形に近い大きな核を有し、顆粒は有している場合とない場合がある。顆粒が少ない場合には核周囲に分布するが、多い時は細胞質全体を占める。その発生起源は輸入血管中膜の平滑筋細胞がその筋線維を失い上皮細胞様に変化したものと考えられている^{40)~42)}。顆粒は種々の染色法で染まるが、現在のところは Bowie 染色⁴³⁾ が最も優れた染色法と見なされている⁴⁴⁾。動物の種により顆粒の染まり方に非常な差異があり、マウス及びラットが最も容易に染色され、家兎や豚も良く染まるが、犬や人ではきわめて染色されにくい⁴⁵⁾。江口⁴⁶⁾ (1960) は直達血管の発生頻度と比較し、直達血管の発達に少ないマウスやラットで JGA が発達し、直達血管の多く見られる人、牛、馬、鳥や腎門脈や腎動脈副行路のある両棲類の腎では、証明は不定か困難であると述べている。電子顕微鏡的にはこの顆粒は他の内分泌器官、たとえば Langerhans 島のβ細胞や下垂体前葉の細胞と類似の構造を示し、単なる均一な構造体ではなく顆粒の中に更に内部構造があり小顆粒がしばしば見られる⁴²⁾⁴⁷⁾。ついでに JG 細胞についての電子顕微鏡的形態を要約すると、細胞はしばしば細長い突起を有し、細胞内には豊富な RNA 顆粒を有する著明な細胞内網様構造の存在が特徴的で、核は光学顕微鏡で見ると同様に大きく円形な

いし卵円形であり、顆粒は限界膜に包まれ均等性の内容を有する場合と非均等性の内容を有する場合とがあるが、そのいずれにも上記のごとく小顆粒が見られることがある^{32) 42) 47) 48)}。特に細胞が増生した時に顆粒内の顆粒が見られる⁴⁷⁾ことが多い点が興味深い。

Goormaghtigh 細胞は類上皮細胞の形態に類似している。Goormaghtigh は神経成分と考えたが、電子顕微鏡的に神経構造に類似していないことが明らかにされており⁴⁷⁾、また類上皮細胞に見られると同様な細かい fibril の束が細胞質内に時々存在し、概して無顆粒であるが僅かに顆粒を有する場合もあることから、JG 細胞と同様に平滑筋由来と見なされ^{42) 47) 49)}、JG 細胞の活潑な分泌活動を必要とする場合にはこの細胞が JG 細胞に転化する、すなわち JG 細胞の前駆体であると考えられている^{32) 42) 50)}。

Macula densa は前述のごとく遠位尿細管が糸球体へ最も近接する部位にあり、輸出入血管に接する側の尿細管上皮細胞が幅が狭くなり丈が著明に増し密に連なるために光学顕微鏡的に容易に識別されるが、最近の電子顕微鏡的研究により興味深い所見が得られている。すなわち Macula densa が他の尿細管細胞と異なる点は、細胞の基底膜の数が少なく、隣接する JG 細胞や Goormaghtigh 細胞と指状の突起を出しあつて接触しており、ゴルジ系も核より基底側に位置していることなどである^{32) 42) 47) 51) 52)}。

JG 細胞の顆粒化の度合が Hartroft and Hartroft⁵³⁾ (1953) の考案した旁糸球体顆粒化指数 (Juxtaglomerular Granulation Index, 以下 JGI と略す) という半定量的単位を用いて表わすことが可能になつてから JGA の研究は格段の進歩を遂げた。JG 細胞と renin との関連を推測した Goormaghtigh の観察は続いて Dunihue and Candon⁵⁴⁾ (1940) が家兎を使用した実験的高血圧症で、Graef⁵⁵⁾ (1943) が人の腎性高血圧症で確認しているが、renin が JGA で産生されたとする証明は間接的方法によるものが多く、Tobian^{56) 57)} (1959) は Goldblatt 型高血圧ラットで腎抽出液の昇圧活性を測定、renin と JGI の変化が比例することを見出し、Pitcock et al^{58) 59)} (1959)、Janacek⁶⁰⁾ (1960)、Fisher et al⁶¹⁾ (1965) は、低食塩食や高食塩食摂取ラットで、Newmark⁶²⁾ (1959)、Kuhn et al⁶³⁾ (1961) は低食塩食を与えた犬でそれぞれ JGI と renin との相関を明らかにしている。また Cook et al^{64) 65)} (1957) は鉄を含む懸濁液を腎血管系へ注入した後電磁石で糸球体と尿細管を分離

し renin を抽出するとそのほとんどが旁糸球体部を含む糸球体にあることを見出し、更に進んで JGA への局在を証明している⁶⁶⁾。Bing et al^{67) 70)} (1958) も腎の種々の部の renin 量を分析、renin は旁糸球体部にのみ局在していると報告しているが、血管部分には 10~50% 以下しかなく、残りは Macula densa を含む遠位尿細管部にあつたという。

また Brown et al⁷¹⁾ (1965) は、正常家兎腎における renin の分布を数百枚の連続切片を作つて調べ、JGI と renin 量は顕著な相関を示すことを認めている。

一方 JGA 内の renin の局在を否定する説もあり、Friedman and Kaplan^{72) 73)} (1942) は JGA が未発達の子豚の mesonephros と metanephros に renin が存在していることや、酒石酸ソーダを投与して近位尿細管の壊死を起こした腎で急激な renin 活性の低下を見出したことにより、renin は尿細管で産生されると主張したが、Yoshimura and Negishi⁷⁴⁾ (1954)、Dempoulos et al⁷⁵⁾ (1960) によると酒石酸ソーダで近位尿細管を破壊しても JGI や renin は正常であり、Vikherst and Serebrovskaya⁷⁶⁾ (1964) も人、家兎、猫などの腎で腎皮質の表層及び深層のいずれの尿細管にも renin を証明しえず、renin の局在は局所解剖学的に JG 細胞と一致していたと述べている。

renin が JG 細胞に局在することを初めて直接的に証明したのは Edelman and Hartroft⁷⁷⁾ (1961) である。彼等は蛍光抗体法を使用し、家兎と豚の renin に対する犬の抗血清を蛍光色素で標識し正常及び Na 欠乏の家兎と犬、Na 欠乏のラットの腎の凍結切片を反応させたところ、家兎と犬の JG 細胞内に強い蛍光を発することを認め、Hartroft and Hartroft⁷⁸⁾ (1964) も蛍光抗体法で renin が Macula densa よりも JG 細胞内に局在していることを示した。以上より JGA が renin の産生及び分泌の部位であることは確実で、JGA のどの部位が主役を演ずるかについては、前記の Bing et al. 以外に Hess et al.^{79) 81)} (1959) Fisher⁸²⁾ (1961) が酵素活性の面から Macula densa を重視しているが、JG 細胞で産生、分泌されたとする説が一般的である。

JG 細胞顆粒は種々の因子で増減するが、その主なものは血圧と Na 及び副腎である。

Dunihue⁸³⁾ (1947) は家兎に出血性ショックを起こすと軽度の場合は顆粒増加は明らかでないが、高度のショックでは顆粒の増加が著明なことを認め、Hartroft and Hartroft⁸⁴⁾ (1955) はラットに Naphazolin を注

射し一時的に高血圧を生じさせると JGI が減少, Hydralazine を注射し低血圧を起こすと JGI が増加することを観察し, 血圧の変化が直接の腎への処置なしに JGI の変化をもたらすことを明らかにした. Tobian et al.⁸⁵⁾ (1959) は, 腎虚血を起こさぬよう注意しながらラットの一侧腎を遊離し種々の圧で腎動脈注入実験を行なったところ高圧では JGI は減少, 低圧では JGI が増加することをみ, 他方高 Na 濃度の血液を正常血圧で注入しても JGI には変化が見られなかつた. 人でも Gormaghtigh⁸⁶⁾ (1947), Des Prez⁴⁰⁾ が腎血管性高血圧症, 急性糸球体腎炎, 子癇, 悪性高血圧症などで JG 細胞顆粒を認めたのをはじめ, 多くの報告がある.

Dunihue and Robertson⁸⁷⁾ は1949年副腎を摘除した猫で JG 細胞が肥大増生し顆粒も増加していることを発見し, その原因を血圧下降に帰したが, Hartroft and Hartroft⁵⁹⁾ は尿中の Na 濃度低下が原因ではないかと考え, ラットにそれぞれ, 高, 正常, 低 Na 食の投与実験を行なったところ, 予想通り血圧に著明な変化がなくても Na 過剰で JGI が減少, Na 制限で JGI が増加した. JGI と Na の深い関係はその他の研究者の実験成績からも明らかである^{88)~91)}. また Pitcock and Hartroft⁹²⁾ (1958) は 200例の剖検例で疾患の如何を問わず, 生前に低 Na 血症を有した例では JG 細胞の増生と高顆粒化を伴い両者間に有意義な関係を認めている.

副腎との関連については Hartroft⁸⁴⁾⁹³⁾ らは JGI と副腎皮質球状帯の log 値が高度に有意義な比例関係を有することを発見し, 血清 Na と JGI と球状帯間の関係を明らかにし, 続いて Fisher and Klein⁹⁴⁾ (1963) もその実験成績を支持している. Torikai⁹⁵⁾ (1964) は続発性アルドステロン症や腎動脈狭窄による高血圧患者の腎生検標本で JGI と患者の尿中 aldosterone 量との正の相関関係を明らかにしている. その他 Marks et al.⁹⁶⁾ (1960) は下垂体摘除術後に JG 細胞の顆粒度が減少したとしているが, JG 細胞は下垂体の影響をこうむらないとする説が一般的である.

JGA を刺激する因子として血圧と Na のいずれの方を重視するかは, JGA を圧受容体とみるか化学受容体として考えるかに結びつく. Tobian^{85)97)~99)} は彼の実験成績から JG 細胞がその位置的関係により輸入血管の伸展刺激に応ずるとし圧受容体説を強く主張し, Skinner et al.¹⁰⁰⁾¹⁰¹⁾ (1963) は血流の性質を変えないような軽微な圧の下降でも renin 遊離が起こること, Shipley and Study¹⁰²⁾ (1951), Stuhl¹⁰³⁾ (1964) は輸入小動脈壁の

緊張の変化に影響される腎内自律調節機構の証明, Tribe and Heptinstall¹⁰⁴⁾ (1965) はラットで尿管の萎縮を起こすか, 糸球体と尿管の連絡を絶つた上で両側副腎摘除術を施行すると, 正常組織でも傷つけられた組織でも JGI の著明な増加が見られたことから圧受容体説を支持している. 一方 Hartroft and Hathway⁹³⁾ は Na 欠乏食と正常 Na 食ラットにそれぞれピーナツ油と pitressin のピーナツ油溶液を注射したところ, Na 欠乏ラットと正常 Na 食ラットとの間に JGI の有意義な差異を見たが, pitressin 注射群とピーナツ油注射群にはほとんど差異が見られなかつたことから Na が圧よりも重要な因子であるとし, Fisher et al.⁶¹⁾ も JGI や renin は正常 Na 食の一侧腎摘他側腎動脈狭窄による高血圧ラットでは正常, Na 欠乏食ラットでは増加, 高 Na 食ラットでは減少したことから Na の方を重視している.

以上のごとく実験的腎性高血圧症における JG 細胞顆粒の変化は多くの研究者によつて報告されているが, 特に一侧腎動脈狭窄で両側腎の JGI を比較研究した実験としては, 下記のものがよく知られている. すなわち Hartroft¹⁰⁵⁾ (1957) はラットの一侧腎動脈を狭窄して高血圧を作成し, 狭窄腎では顆粒が多いものから正常程度に存在するものまで種々見られるが, 高血圧の程度とは関係なく, 無処置腎では減少し血圧が高い例ほど JGI の減少度が強く, 両者間に逆比例関係が存在することを認め, また腎の8字型結紮による高血圧ラットでは虚血による変化が強い部に JG 細胞の増生と顆粒増加が, 比較的正常な部位では顆粒減少が見られたと報告している. Tobian¹⁰⁶⁾ (1958) はやはり一侧腎動脈狭窄による高血圧ラットで JGI を調べ, 狭窄腎では約2倍に増加し, 無処置腎では事実上顆粒が消失するが, 7週後に狭窄腎を摘除すると無処置腎の顆粒は再び出現, 血圧も正常化することを認めた. また一侧腎動脈狭窄によつて顆粒が消失した無処置腎の腎動脈をも狭窄すると再び顆粒が出現すること, 及び一侧腎動脈狭窄より6ヵ月後に狭窄腎を摘除すると血圧が正常化した例では無処置腎の JGI は幾分正常値に近づくが, 高血圧が治癒しない例では回復をみないことも報告している⁸⁸⁾.

JG 細胞の機能, JGA の機能の亢進や低下を形態学的に表現しようとする試みは色々となされている. 大城^{107)~111)} (1943) は腎小島に関する研究と題する一連の論文で, ラットやマウスの実験的糸球体腎炎や饑餓時において腎小島のこうむる影響を報告しているが, その際 JG

細胞数を表わす方法として50個の糸球体を計上、その中に出現する全 JG 細胞数の算術平均値を求めた。細胞数の増減から JGA の活動を知らうとする方法は他に Turgeon and Sommers¹¹²⁾¹¹³⁾ (1960) の Juxtaglomerular Cell Count (JGCC) なる単位がある。彼等は Bowie 染色を用いて25個の糸球体の全 JG 細胞数を測定し JGCC としたが、Goldblatt 型腎で JGCC の著明な増加を認め、しかも術前的高血圧の期間の長さとも JGCC とは逆比例の関係が成立することを発見し、偏腎性高血圧症では JGCC の増加せる例はど腎摘による治癒率が高く、また糸球体腎炎の初期、本態性高血圧、褐色細胞腫では軽度の増加を見たが、悪性高血圧や慢性糸球体腎炎では JGCC の増加が見られなかつたとしている。

Crocker et al.¹¹⁴⁾ (1962), Boughton and Sommers¹¹⁵⁾ (1963) もそれぞれ25例及び10例の腎摘除術を施行した偏腎性高血圧例で JGCC を調べ、外科的に治癒する腎性高血圧例に JGCC の有意義な増加が認められることから、高血圧患者のうち外科手術の適応となる例を選択するのに有意義な方法であると結論している。

JG 細胞の顆粒の増減より JGA の活動を推測する方法には前述の JGI があり、顆粒化の程度を4段階に分け JGI を算出するが、その方法の詳細については実験方法の項に記述する。織田¹¹⁶⁾ (1955) はゲンチアナ紫染色で JGI を求めているが、一般に JGI は Bowie 染色によるものを意味し、前述のごとく JGI を用いて多くの研究報告がなされている。一方 Itskovitz et al.¹¹⁷⁾ (1963) は腎生検で得られた40例の高血圧患者の組織の Bowie 染色を行ない、JG 細胞に顆粒を有していない糸球体には0、顆粒の存在が疑わしい場合は0.5、明らかであるが少ない場合は1、明らかに顆粒を有する時は5、非常に著明な時には10を乗じて算定した全糸球体についての平均値を求め、juxtaglomerular activity という単位で表わし、高値を示す例はど手術による治癒の可能性が高いと述べている。

以上特に JGA についての文献的考察を行なつたが、JGA 以外の腎組織についても高血圧との関連において種々の検索がなされている。Goldblatt¹¹⁸⁾ (1938) は腎動脈狭窄犬で諸臓器の血管病変を中心に検索し胃、腸、脾、胆嚢、膀胱などに細動脈壁の壊死性病変を見たが腎には見られなかつたとし、Wilson and Pickering¹¹⁹⁾ (1937) は腎動脈狭窄家兎で血圧上昇の著明な例に胃腸の他、副腎、肝、心、網膜にも細動脈壊死と内膜肥厚を認めたが、細小血管の壊死については桂¹²⁰⁾ (1957) も実

験例 110例中30例に脳の血管壊死を発見し、腎では 143 例中僅かに3例にのみ認めたにすぎないと述べている。また亀山¹²¹⁾ (1958) も、血管系にはうつ血と小出血を見るのみで細小動脈の壊死はきわめてまれであつたとしている。Goldblatt 型高血圧腎の組織学的変化についてはその後も報告がなされているが^{122)~126)}、腎実質の変化を系統的に観察した報告が行なわれるようになったのは最近になつてからである^{127)~133)}。大島、栗本¹²⁵⁾は特に尿細管の変化に注目しているが、血圧上昇度と細尿管の形態学的変化との間には関連性を認めなかつたと述べており、前川¹³⁰⁾は犬で種々の方法によつて高血圧を作成、Goldblatt 型腎では糸球体の肥大または萎縮や核の濃縮、Bowman 嚢の肥厚や hyalin 沈着、糸球体周囲の細胞浸潤、尿細管における種々の程度の変性、血管系には細小動脈の内膜肥厚や内腔の閉塞、ある例では細小動脈中膜の細胞増殖、間質では細胞浸潤や結合織の増殖を見出し、腎、心、血管、とりわけ腎の変化は高血圧と密接な関係を有するが、血圧上昇と腎組織障害の程度には平行関係は見られず、腎の組織学的変化は高血圧の原因としては考えられないと結論している。彼等はまた Page 型高血圧腎でもほぼ同様の組織学的所見を得たと述べている。他方松永¹³¹⁾は家兎で Goldblatt 型高血圧を作成し、腎実質特に尿細管上皮の壊死、結合織増殖及びそれに伴う実質組織の消失の程度や拡がりによつて荒廃度を4段階に分けて観察しているが、荒廃度と血圧上昇度に著明な相関を見出し、また腎細小動脈の肥厚と血圧上昇との間にも密接な関係があつたと報告し、池上¹³²⁾は処置腎の変化が高度な場合は実質はほとんど壊死ないし瘢痕化し、随所に萎縮した尿細管の遺残が見られ、糸球体も貧血性萎縮に陥り間質性細胞浸潤が明白で、軽度な場合には糸球体の貧血、萎縮、尿細管の萎縮は見られるが軽度で間質の細胞浸潤も少なく、瘢痕化は見られないとしたうえ、血圧亢進の程度は腎病変の程度と比例しないと報告している。また最近宍戸¹³³⁾らは成犬に実験的腎動脈狭窄を施行して観察したところ、処置後6~7週では糸球体には内皮と mesangium 核増加及び肥厚、硝子様変化ないし荒廃、Bowman 嚢には著明な線維性肥厚と軽い半月体形成、尿細管には管腔拡大や上皮細胞の変性脱落を、間質では細胞浸潤と線維性肥厚とを認め、中小血管には内中膜の肥厚や軽度の硝子様変化、殊に輸入動脈壁の肥厚を見、腎内小動脈の病変が高血圧の成因になると考えている。かように腎組織、なかんづく細小動脈を中心とする腎内血管系の病変と高血圧

の成因に関して種々論じられているが、高血圧の病因となるとする研究者も否定の立場をとる研究者も関心を寄せているのは事実である。Moritz and Oldt¹³⁴⁾ (1935) は剖検例で腎細小動脈の変化を内膜の増生、中膜の増生や変性に分類しているが、これらの変化は高血圧例で97%に認められたのに比し非高血圧例では12%にしか認められなかつたと述べ、また西森¹³⁶⁾ (1963) は副腎再生高血圧と抗腎血清腎炎に由来する高血圧の実験で、いまだ高血圧が発現せず他の臓器血管にも器質的変化の出現していない時期に、既に腎の小動脈に血管病変のえられることを根拠として、腎小動脈の中膜変性を主体とする病変が高血圧発生にははなはだ重要な意味を有していると考えている。

III. 実験材料及び方法

1. 予備実験

家兎の血圧の測定法には観血的方法と非観血的方法とがある。観血的方法は頸動脈や大腿動脈を使用するが長期にわたり何回も測定できない欠点があるので、非観血的方法を採用した。最初は無処置家兎の血圧測定を試みたが、耳殻中心動脈が収縮し血圧計で拍動を観察できない家兎が多く、外的刺激をなるべく少なくするよう努めても22羽中6羽のみ測定しえなすぎなかつた。可能であつた6例の中でもその後繰り返して測定してみると血圧の動揺が著しく、差が60 mmHg 以上になるまで出現した。

そこで血管神経切断法¹³⁷⁾を採用した。血管神経切断後直ちに耳殻中心動脈は拡張し血圧測定可能となつた。計95羽に施行し翌日より少なくとも2週間以上にわたり連日血圧測定を行なつた。切断後の血圧の変化は次の4型に分けられた。すなわち第1は血圧の動揺が少なく10 mmHg以内のもので大部分の68羽が該当し、第2は変動が激しく10mmHg以上になるもので11羽が該当、第3は次第に血圧が下降するもので12羽が該当し、うち4羽は測定不能に陥つた。第4は血圧の漸増を示すもので4羽が該当した。腎動脈狭窄実験には以上のうち第1の型、すなわち血圧の高低差が10mmHg以内の家兎のみを使用した。

2. 実験材料

体重 2.4~ 2.8kgの成熟家兎60羽を使用した。そのうち13羽は対照とした。

3. 実験方法

1) 前処置及び麻酔

前処置として手術当日は絶食させ、麻酔はエーテル吸入麻酔によつた。

2) 手術法

左腰部斜切開にて腹膜と仙棘筋を分けるようにして後腹膜腔に入り、腹膜を破らぬよう注意しながら腎門部に達し、左腎動脈を剝離後ほぼ中間の位置で狭窄を作成した。狭窄方法は高度狭窄群は25ゲージ、中等度及び軽度狭窄群はそれぞれ21, 19ゲージ注射針を腎動脈にそわせてワイヤーロープで結紮した後注射針を抜去した。テラマイシン50mgを術野に撒布、50mg筋注後狭窄腎を元の位置に整復し筋膜及び皮膚を縫合した。

3) 血圧測定法

福田・川口氏家兎用血圧計¹³⁷⁾を使用した。

4) 大動脈撮影法

エーテル麻酔下に30番ポリエチレンチューブを右大腿動脈より挿入、腎動脈分岐部よりやや上に至らしめ、80w/v %アンギオコンレイ 4 ml を手圧で急速に注入し連続撮影した。

5) 組織学的検査方法

逐時の変化を観察する目的で、処置後24時間、3日、1週、2週、1ヵ月、更に高度狭窄群では3ヵ月で屠殺し直ちに両側腎を摘出した。

(i) Bowie 氏染色法

Helly 氏液に12時間固定後、10分間水洗、以後型通りの手順でパラフィンに包埋、4 μ に薄切し脱パラフィン後水洗せずにヨードアルコールに10分、水洗10分、次いで0.25%ハイポ水に10分、水洗30分行なう。続いて Bowie 氏染色液に24時間入れアセトンを通しキシロール・クロップ油同比率混合液で切片が薄い青紫色を呈するまで分別し、キシロールを経てキシロールバルサムに封入する。Bowie 氏染色法により腎実質は淡青色、赤血球は赤紫色、JG 細胞顆粒は濃青色に染まる。

(ii) JGI の算定

Hartroft and Hartroft⁹³⁾ の方法に準じ JGA 100個を数え、有する顆粒の程度によつて、Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ度に分類し、Ⅰ度には1、Ⅱ度には2、Ⅲ度には4を乗じてその総計を JGI とした。

Ⅰ度：核の周囲に顆粒がわずかに散在しているもの

Ⅱ度：細胞内にかなり顆粒を有しているもの。

Ⅲ度：細胞内に多数の顆粒を有しているもの。

JG 細胞顆粒を上記のごとく分類する際に、Ⅰ度にするかⅡ度にするか、またはⅡ度にすべきかⅢ度にすべきか判定に迷う場合があるが、長崎大学原医研病理部門西森教授に教示された基準に従つた。

(iii) IJGA の算定

100個の糸球体を数える間に出現する JGA 数で表わした。顆粒がなくとも空胞化ないし分泌細胞様の形態を示した輸入血管も数えた。

(iv) その他の染色法

ヘマトキシリンエオジン染色, PAS 染色, Masson 氏 Trichrome 染色をホルマリン固定の全標本について施行した。

IV. 実験成績

1. 正常及び血管神経切断家兎の組織学的所見.

血管神経切断による腎組織, 殊に JGA への影響を調べるために無処置家兎 3 羽, 血管神経切断後 3 週間の家兎 5 羽について組織学的検索を行なった。まず JGA については, 無処置家兎群の JGI は各 26, 17, 20 で平均 21.0, IJGA は各 30, 23, 23 で平均 25.3 であった。神経切断家兎群では JGI が最低 17, 最高 29 で平均 22.3, IJGA は最低 20, 最高 29 で平均 25.2 であり, 両群の間に全く差異を認めなかった。その他, 糸球体, 尿管, 間質, 血管などにも血管神経切断による影響を全く認めなかった。以上の成績から本実験においては正常家兎の JGI は 15 以上 30 以下, IJGA は 20 以上 30 以下とする。

2. 血圧の変化

狭窄処置施行前 3 日間の血圧を平均し小数点以下を四捨五入した数値をもつて正常血圧とした。予備実験第 4 群の正常血圧は最低が No. 72 の 63 で, 最高が No. 23 の 94 であり大多数は 65~85 の範囲内にあり平均は 77.8 であった。狭窄処置によつて血圧がどの程度上昇すれば高血圧と認めるかは問題であるが, 20mmHg 以上上昇した場合に高血圧例とした。以下に各群の血圧変動を記載する。

1) 短時間群

24 時間では前日の手術や麻酔による血圧への影響が考えられるので, 高血圧となつたか否かの判定は避けるが, 3 例のうち 2 例はほとんど変化せず, No. 89 のみ 26 mmHg の上昇を示した。3 日群では 3 例のうち血圧上昇した No. 93 は術翌日より血圧が上昇した。

2) 軽度狭窄群

この群の狭窄程度を示すために写真 18 に No. 75 の腎動脈撮影像を示す。13 例のうち高血圧となつたのは No. 76, 74, 75, 66, 53 の 5 例で, そのうち 2 例は翌日, 2 例は 2 日後, 1 例は 4 日後から血圧上昇が著明となつた。昇圧程度は第 2 表のごとく最高が No. 66 の 33mmHg であった。血圧上昇は持続的で激しい変動は示さなかった。No. 72 は術翌日から 15mmHg 程度の上昇を約 2 週間にわたつて持続した。

第 1 表 正常対照群

番号	処置	JGI	0 度	I 度	II 度	III 度	IJGA
3	無処置	26	18	7	4	1	30
7	無処置	20	11	8	2	2	23
8	無処置	17	13	7	1	2	23
10	神経切断	28	10	4	4	4	22
12	"	29	13	5	8	2	28
14	"	26	18	2	4	4	28
15	"	17	18	1	3	2	24
19	"	25	12	5	2	4	23
20	"	19	12	2	6	3	23
30	"	20	15	6	5	1	27
40	"	24	18	2	5	3	28
81	"	23	16	5	3	3	29
96	"	22	12	2	2	4	20

3) 中等度狭窄群

中等度狭窄では写真 19 に示す程度の狭窄となつた。14 例のうち 1 週間群の 2 例, 2 週間群の 3 例, 1 カ月群の 3 例が高血圧となつた。8 例とも術翌日から第 4 日の間に血圧が上昇しはじめ, 多少の動揺はあつても持続的に高血圧が保持された。非高血圧例とした中で, No. 80 は動揺しながらも約 10mmHg の血圧上昇を見ており, また No. 92 は術後 3 日間は 30mmHg 以上血圧が上昇したが, 第 4 日より次第に下降し第 9 日より術前の血圧へ戻つた。No. 82 は術後急に血圧が下降, 第 5 日以降測定不能となつた。

4) 高度狭窄群

この群の狭窄程度も写真 20 に示す。

No. 34, 39, 45 の 3 例だけ高血圧となつたが, 2 例は翌日から 1 例は第 5 日から血圧上昇が起こつている。この群の非高血圧例には中等度狭窄群の No. 92 のような一時的に 20mmHg 以上の血圧上昇をみた例はないが, No. 21 は約 10 日間 10mmHg 程度の上昇をみている。

以上各群の成績をまとめてみると, 軽度狭窄群では 13 例中 5 例, 中等度狭窄群では No. 92 も一応高血圧例に入れると 14 例中 9 例, 高度狭窄群では 13 例中 3 例が高血圧となつた。

しかし血圧の上昇幅は各群で著明の差異が見られず, 一側腎動脈の狭窄では 20~30mmHg 程度のことが多い。最高は No. 75 の 42mmHg であった。血圧上昇の開始は術翌日より始まつたものが 6 例, 第 2 日 4 例, 第 3 日 3 例, 第 5 日 1 例で血圧上昇する場合は術後第 1~5 日で上昇がみられた。従つて高血圧となつたか否かの判定は術後 1

第2表 狭窄群（腎重量以降の各項上段は無処置側，下段は狭窄側を示す）

番号	狭窄度	期 間	正常血 圧mmHg	最終血圧 mmHg	上昇幅 mmHg	腎重量g	J	G	I	0度	I度	Ⅱ度	Ⅲ度	I J G A
84	中等度	24時間	90	90	0	7.4	0	22	0	0	0	0	22	
						6.5	11	20	1	1	2	24		
89	"	"	74	100	26	5.4	6	19	2	0	1	22		
						5.9	14	23	0	1	3	27		
91	"	"	82	88	6	7.5	3	21	1	1	1	23		
						7.8	14	19	4	1	2	26		
96	高 度	"	83	86	3	6.7	11	21	1	1	2	25		
						6.9	12	18	2	1	2	23		
87	中等度	3 日	72	60	-12	6.5	8	21	0	2	1	24		
						5.8	16	15	2	1	3	21		
90	"	"	81	83	2	6.4	6	24	2	2	0	28		
						6.4	15	20	3	2	2	27		
93	高 度	"	78	105	27	7.0	0	20	0	0	0	20		
						6.7	18	20	2	4	2	28		
65	軽 度	1 週	70	76	6	6.7	12	16	2	1	2	21		
						6.6	10	26	4	1	1	32		
69	"	"	86	88	2	8.6	23	21	3	3	3	30		
						10.8	15	19	3	2	2	26		
74	"	"	71	101	30	6.6	13	16	3	1	2	22		
						7.0	42	18	4	11	4	37		
76	"	"	74	99	26	9.0	17	15	1	2	3	21		
						8.5	31	23	1	3	6	33		
56	"	2 週	80	83	3	7.1	5	24	1	2	0	27		
						6.8	19	18	1	3	3	25		
58	"	"	90	67	-23	6.6	7	23	1	1	1	26		
						6.2	17	19	3	3	2	27		
75	"	"	84	126	38	6.4	0	19	0	0	0	19		
						6.3	86	20	2	6	18	46		
53	"	1ヵ月	71	98	27	7.6	0	24	0	0	0	24		
						7.4	41	20	5	2	8	45		
61	"	"	66	73	7	7.3	1	25	1	0	0	26		
						7.2	17	21	1	4	2	28		
64	"	"	92	82	-10	6.3	11	17	3	2	1	23		
						6.3	30	17	2	6	4	29		
66	"	"	77	110	33	5.7	0	19	0	0	0	19		
						5.7	25	23	3	1	5	32		
72	"	"	73	84	11	6.7	0	17	0	0	0	17		
						6.4	15	19	3	2	2	26		
78	"	"	65	74	9	7.5	13	17	3	1	2	23		
						7.7	9	18	5	2	0	25		
54	中等度	1 週	68	90	22	7.5	0	26	0	0	0	26		
						7.5	59	12	9	7	9	37		
55	"	"	84	118	34	7.8	9	19	1	2	1	23		
						8.2	67	18	5	7	12	42		

67	"	"	95	98	3	7.2	33	12	3	3	6	24
						7.1	44	8	10	3	7	28
88	"	"	72	80	8	6.5	13	16	5	2	1	24
						5.8	18	21	3	1	4	29
82	"	2 週	68	?	?	6.6	7	20	1	1	1	23
						6.4	30	15	6	4	4	29
83	"	"	72	98	26	7.7	0	23	0	0	0	23
						7.6	57	15	3	7	10	35
85	"	"	79	106	27	5.9	0	18	0	0	0	18
						5.9	62	16	4	5	12	37
86	"	"	72	93	21	7.0	0	20	0	0	0	20
						7.0	20	24	2	3	3	32
92	"	"	84	86	2	6.3	0	24	0	0	0	24
						6.3	26	16	4	3	4	27
63	"	1ヵ月	67	97	30	6.7	0	28	0	0	0	28
						6.5	48	18	9	6	4	37
68	"	"	73	95	22	7.3	0	20	0	0	0	20
						7.1	51	13	9	5	8	35
80	"	"	101	113	12	7.5	0	23	0	0	0	23
						7.0	16	19	8	2	1	30
94	"	"	75	84	9	7.2	20	12	4	4	2	22
						6.9	22	19	6	2	3	30
95	"	"	74	94	20	6.0	0	28	0	0	0	28
						5.9	18	25	10	2	1	35
34	高 度	1 週	68	90	22	7.8	68	13	6	3	14	36
						7.0	21	21	5	4	2	32
38	"	"	76	81	5	6.9	26	12	6	4	3	25
						6.7	15	15	3	2	2	22
39	"	"	72	93	21	6.5	31	13	7	5	4	29
						6.5	27	16	3	6	3	28
23	"	2 週	85	88	3	6.4	10	21	0	5	0	24
						5.7	0	11	0	0	0	11
45	"	"	74	94	20	8.2	25	13	7	5	2	27
						7.8	0	23	0	0	0	23
46	"	"	70	78	8	6.4	40	10	6	7	5	28
						6.6	0	14	0	0	0	14
21	"	1ヵ月	84	76	- 8	6.5	19	14	1	5	2	23
						4.4	0	20	0	0	0	20
24	"	"	90	93	3	6.8	15	20	1	1	3	25
						5.0	0	13	0	0	0	13
29	"	"	82	77	- 5	6.7	27	19	1	3	5	28
						6.0	0	18	0	0	0	18
31	"	"	74	79	5	5.9	36	20	2	3	7	32
						4.7	0	15	0	0	0	15
32	"	3ヵ月	90	76	-14	6.6	11	20	1	3	2	26
						2.8	0	0	0	0	0	0
33	"	"	88	94	6	6.2	19	20	3	3	1	27
						0.9	0	0	0	0	0	0
35	"	"	86	90	4	7.7	46	13	4	3	9	29
						3.9	0	9	0	0	0	9

第5表 中等度狭窄群組織像

番号	糸球体							尿管				間質				血管			
	充血	出血	細胞増	細胞加	萎縮	壊死	囊細胞増	円柱	管腔拡大	上皮偏平化	変性	壊死	水腫	細胞浸	線維化	大血管壁膨化	中小血管		
																	膨化	肥厚	壊死
54	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	—	—	—	—	—
55	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
67	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—
88	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
82	—	—	—	±	—	—	—	+	—	+	—	—	—	—	—	—	±	+	—
83	±	—	±	—	—	—	—	±	±	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—
85	±	+	±	—	—	—	±	—	±	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
86	—	—	—	±	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	±	±	—
92	±	±	±	—	—	—	—	±	±	±	—	—	±	—	—	—	—	—	—
63	—	+	±	±	—	—	—	±	+	+	—	—	±	±	—	—	—	—	—
68	+	±	+	±	—	—	—	+	+	+	—	—	±	+	±	—	+	±	—
80	—	—	—	—	—	—	—	±	±	+	—	—	±	+	+	—	±	—	—
94	—	—	—	—	—	—	—	±	—	+	—	—	—	—	—	—	±	—	—
95	—	±	±	—	—	—	±	—	—	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—

第6表 高度狭窄群組織像

番号	糸球体							尿管				間質				血管			
	充血	出血	細胞増	細胞加	萎縮	壊死	囊細胞増	円柱	管腔拡大	上皮偏平化	変性	壊死	水腫	細胞浸	線維化	大血管壁膨化	中小血管		
																	膨化	肥厚	壊死
34	±	+	—	+	+	—	—	+	+	+	+	+	±	+	+	±	±	±	—
38*	—	±	—	+	±	—	—	+	+	±	±	—	—	+	±	—	±	—	—
39	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
23*	±	+	—	±	—	—	—	+	+	+	±	—	+	±	+	—	—	—	—
45*	—	±	±	±	±	±	±	±	+	+	+	—	—	+	+	—	±	±	—
46	±	—	+	+	+	—	—	+	+	+	+	—	—	+	+	±	±	±	—
21*	—	—	—	±	±	±	±	±	+	±	±	—	+	+	±	+	+	+	±
24	±	—	+	+	—	—	—	+	+	+	+	—	+	+	+	—	±	+	—
29*	—	±	+	+	+	±	±	±	+	±	+	—	+	+	±	—	—	+	—
31	—	—	±	+	±	—	—	+	+	+	±	—	—	+	+	±	±	+	—
32	±	—	+	+	±	+	+	—	—	—	—	—	+	+	±	+	—	+	+
33	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	±	+	+	+	+
35	—	—	—	±	+	+	+	±	±	±	±	—	—	±	+	—	±	±	—

* 印を付した例は変化の強い部分以外にほぼ正常に近い部分もみられるものを示す。

狭窄群に比べ上皮細胞の変性はかなり強いが、壊死に陥った例はない。間質にはほとんど変化なく、2例に小葉間動脈の軽微な壁の膨化ないし肥厚を認めた。

1カ月群も糸球体、尿管には2週間群とほぼ同様の組織学的所見を呈したが、間質殊に血管周囲の部分に浮

腫、細胞浸潤、線維化などの出現を見た。

4) 高度狭窄群

1週間で既に器質的変化の出現を見た。すなわち糸球体には3例中2例に血管腔拡張、出血、萎縮、壊死が見られ、尿管も変性のみならず、部分的な強い壊死を来

写真1 正常腎構造 (No. 20) H-E 染色×40

写真2 糸球体萎縮，尿管変性，壊死，間質細胞浸潤，線維化 (No. 24) H-E 染色×40

写真3 被膜下部の強い壊死 (No. 46) H-E 染色×40

写真4 腎構造ほとんど消失 (No. 33) H-E 染色×40

写真5 尿管の混濁腫脹 (No. 53) H-E 染色×400

写真6 糸球体の出血 (No. 68) H-E 染色 × 100

写真7 糸球体細胞増加 (No. 66) H-E 染色 × 400

写真8 間質性細胞浸潤 (No. 68) P A S 染色 × 200

写真9 Bowman 嚢細胞増加 (No. 85) P A S 染色 × 400

写真10 小葉間動脈内膜膨化, 外中膜肥厚 (No. 45) M-T 染色 × 600

写真11 J G I の I 度 (No. 74狭窄側) Bowie 染色 × 600

写真12 J G I のⅠ度 (No. 34無処置側) Bowie 染色
× 600

写真13 J G I のⅡ度 (No. 67狭窄側) Bowie 染色
× 600

写真14 J G I のⅢ度 (No. 75狭窄側) Bowie 染色
× 600

写真15 J G I のⅢ度 (No. 55狭窄側) Bowie 染色
× 600

写真16 J G 細胞増生, J G I 0度 (No. 76狭窄側)
Bowie 染色 × 600

写真17 J G Aのみあり所属する糸球体不明 (No. 27狭窄側) Bowie 染色 × 600

写真18 軽度狭窄の腎動脈像 (No. 75)

写真19 中等度狭窄の腎動脈像 (No. 86)

たし、間質にも線維化、細胞浸潤を主体とする強い変化を生じた。

中小血管にも内、中膜の肥厚、外膜の膨化を認める例があった。

2週間群は1週間群に比べ糸球体、尿細管、間質、中小血管のいずれにも強い組織学的所見を呈した。

1カ月群では2例が腎全体が梗塞状態となつたが、巣状に正常組織が残存し、全例に中小血管壁の肥厚を見た。

写真20 高度狭窄の腎動脈像 (No. 46)

3カ月群は腎全体が著明に萎縮し、変化が高度な例では腎構造がほとんど消失し、壊死組織と線維性結合組織のみを示した。

腎動脈狭窄による組織学的変化は腎全体に一樣に起こるのではなく、初めは正常腎組織の中に巣状に変性や壊死が出現し、後になると壊死組織の所所に巣状に正常に近い組織が残存していた。

4. JGA の変化

前述のごとく JGA の機能を組織学的に表現する index には種々の方法があるが、著者は JGI と IJGA でその変化を追求した。なお前述のごとく正常の JGI は15~30, IJGA は20~30とし、それ以上の場合は増加、以下の場合は減少と見なした。

1) 短時間群

第2表で見られるごとく、24時間では JGI は狭窄腎でも無処置腎でも減少したが、その平均は狭窄腎13.0, 無処置腎 3.0で無処置腎の方が著減を示した。IJGA はやや狭窄側の方が高いがその差は大きくない。

3日では JGI は No. 90のみ両側とも減少しているが、他の2例の狭窄側は正常化している。IJGA は血圧上昇した No. 93に左右差がうかがえる。

2) 軽度狭窄群

まず1週間では、高血圧となつた2例は狭窄側の JGI は増加しているが、血圧の上昇しない2例はかえって無処置側の JGI の方が高値を示した。IJGA は高血圧では無処置側は正常であるが、狭窄側での増加が強いため両側間の差が大きくなっている。

一方血圧の上昇しない2例はその差が小さいか、逆に無処置側の方が高値を示している。2週間群においても JGI と IJGA は1週間とほぼ同様の成績が得られた。

No. 75の狭窄側 IGI 86, IJGA 46という値は、全症例中最高であり、この例は血圧上昇度も最高であつた。

1 カ月では高血圧2例のうち1例はやはり狭窄側の IGI と IJGA は増加しているが、1例の JGI は正常である。

3) 中等度狭窄群

1 週間群のうち高血圧2例と非高血圧2例は明確な相違を示した。高血圧例では2例とも狭窄側の JGI は著増し、同時に IJGA も増加して無処置側と大きな差を生じた。

これに対し非高血圧例では無処置側の JGI は軽度に減少あるいは増加し、狭窄側との差が小で、IJGA の差も小さい。

2 週間では高血圧例3例のうち2例は JGI は無処置側0, 狭窄側著増という定型的所見を示し、IJGA は3例とも狭窄側で増加していた。

1 カ月群でもほぼ同様の成績を示した。

4) 高度狭窄群

高度狭窄では軽度あるいは中等度狭窄群とは全く異なる成績が得られた。この群では全例を通じ2週間以後では狭窄側の JGA に全く顆粒を認めなかつたが、これは後で述べるようにこの群の組織学的変化が特に2週以後に著明であることと関係があるのではないと思われる。

まず1週間群では高血圧例2例の JGI は無処置側の方が増加していた。非高血圧例は両側とも正常で明らかな差は見られなかつた。

2 週間では無処置側の JGI はまちまちであり、IJGA は非高血圧例の2例で狭窄側の減少が明らかであつた。

1 カ月では無処置側の JGI は正常あるいは軽度の増加を示し、IJGA は無処置側ではほぼ正常、狭窄側ではやはり減少していた。3 カ月では No. 32及び33のごとく、狭窄側の IJGA が0という例すら見られた。

V. 総括並びに考按

1. 血圧の変化

先人の報告によると、確実に持続的高血圧を作成するには、一側腎摘除十他側腎動脈狭窄を行なうか、両腎動脈狭窄を行なう方がよく、一側腎動脈狭窄だけでは血圧は上昇しても軽度で一時的であるとされている。

著者は短期間群の7例を除いて40例中17例に高血圧発生を見たが、その中5例は1カ月群である。Bounous and Schumacker¹³⁹⁾ (1962) も一側腎動脈のみの狭窄で犬90頭中65頭に中等度の持続的高血圧が得られたと述べ

ており、両腎動脈狭窄や単腎の腎動脈狭窄が一側腎動脈狭窄に比較し臨床で経験する頻度が少ないことも考慮に入れると、高度の高血圧は得られぬが、組織学的研究を目的とした研究で採用するのに好ましい方法であると思われる。

高血圧の発生は全例が5日以内であり、一般に考えられているよりも早く血圧上昇が始まることは明らかである。高血圧の発生は狭窄の程度によつて異なり、中等度群の約64%、軽度群の約38%、高度群の約24%に発生し、中等度狭窄の場合に最も高血圧が発生しやすいという結果を得たが、血圧の上昇幅には各群で著明な差異は見られなかつた。

高度狭窄¹³⁰⁾や軽度狭窄¹³⁹⁾で血圧上昇が著明とする説もあるが、Bounous and Schumacker は腎動脈の狭窄の程度により完全に閉塞したものを第1群、以後最小の狭窄までを6群に分けると、血圧の平均はそれぞれ 145, 159, 167, 170, 158, 136となり、中等度狭窄群の血圧上昇が最も著明であつたと報告し、また亀山¹²¹⁾は Goldblatt 変法による実験的家兎脳出血の研究で、最も高率に脳実質大出血を起こしうる腎動脈狭窄度は中等度であることを知つたと述べている。著者の得た、中等度狭窄の場合に高血圧を生ずる割合が最も高いという結果に加えて、著者の実験では見られなかつたが、中等度狭窄で最も著明な血圧増加を得る^{132) 138)}というこれらの報告から、腎動脈の狭窄の程度が高血圧の産生に決定的な役割を演ずることが明らかであり、高血圧が血流障害すなわち腎虚血の程度と単に比例しないことが判明し、高血圧発生機序の一端をうかがわせ興味深い。

2. 組織学的変化について

JGA の変化は後述するので、ここでの腎組織には JGA を含まず、従つて中小血管という場合にも旁糸球体部の糸球体輸入血管は含まれていない。

腎動脈狭窄処置後の腎組織の変化についての報告はかなりあるが、如何程の狭窄により腎の各組織に如何程の日時で変化が起こるかを系統的に観察し、それと血圧との関係を考察した報告はいまだ少なく^{130) 132)}、しかも各人によつてその成績が非常に異なる。例を Bowman 嚢の変化にとつてみると戸戸、夏目¹³³⁾は処置後2週間で Bowman 嚢の浮腫を認めているのに対し、Goldman¹²⁷⁾は6~12カ月でようやく変化を見出している。この原因としては次の2つの因子が考えられる。1つは一側のみの処置かあるいは他側にも何らかの処置を加えたかが問題であり、両側を処置した場合には当然変化の出現が

早くかつ強くなる。他の1つは狭窄の程度であり、狭窄が強いと組織障害も著明であろうことは容易に推測できる。

著者は前述のごとく全例を一側腎動脈狭窄術に統一したうえ、狭窄程度を3段階に分けて各組織変化を経時的に観察することができた。その結果は第3～6表に示すごとくで狭窄の程度の弱いものと強いもので非常に大きな差異があらわれた。

すなわち処置後24時間では組織学的変化は認めず、3日でも高度狭窄側にわずかに糸球体の充血、尿管上皮細胞の混濁腫脹を認めるのみであるが、1週間では軽度狭窄群及び中等度狭窄群のいずれにもほとんど変化は見られないのに比し、高度狭窄群では1週間で既にかなり強い組織学的変化を示し、処置後2週間では軽度狭窄群については尿管に軽度の変化を見る例があるがほとんどの例に変化なく、中等度狭窄群では糸球体に出血、萎縮、細胞増加などの器質的变化を見る例が出現するが、間質や血管にはほとんど変化を生じないのに比し、高度狭窄群では変化が一層高度になつた。処置後1ヵ月ではどの狭窄群でも、2週間で見られた組織学的変化を一層著明にした所見が得られた。

以上の著者の成績から判明したことは、まず狭窄の程度如何が組織学的変化の出現する速さ及び変化の程度に想像以上の差異を生じさせることである。すなわち腎の各組織が一様に变化するのではなく、尿管に最も早く変化が出現し、次いで糸球体にも変化が現われるが、間質と中小血管の変化はかなり遅れ、各組織間に大きな相違が見られることが明瞭となつた。

著者の成績を、同様に腎動脈狭窄後各週毎に腎組織の変化を観察した宍戸・夏目¹³⁹⁾の報告と比べると、変化の出現速度はかなり遅れているが、他側腎を摘除したか否かによる差異と思われる。動脈狭窄実験ではないが一時的腎動脈阻血実験を行なつた石沢¹⁴⁰⁾(1960)、池上¹³²⁾(1961)、太田¹⁴¹⁾(1964)らの成績をみても、組織学的変化は尿管が主で糸球体、Bowman 嚢、間質などには変化が少ない。

腎組織とりわけ血管系の組織学的変化と血圧とに何らかの関係を見出すことを期待したが、明確な関係は得られなかつた。すなわち中小血管壁の膨化、肥厚、壊死などの変化は軽度狭窄群の1例、中等度狭窄群の5例及び高度狭窄群の11例、合計17例に認めているが、そのうち高血圧例はわずかに中等度及び高度狭窄群に各2例見られるにすぎず、残りの15例には全く中小血管の変化を認

めていない。糸球体、尿管、間質などについても血圧との関係は証明されなかつた。西森¹³⁵⁾は腎小動脈の中膜変性を主とする血管病変が高血圧の発生病因的な意義があると主張しているが著者は後述するJGAの変化を除いては第2,4,5,6表から明らかなごとく、糸球体、尿管、間質などと同様に狭窄の程度と深い関連を有するが、血圧の上昇如何とは無関係に近く、高血圧の成因としては考えられないとの結論を得た。

3. JGA の変化について

著者の実験は一側腎動脈のみの処置で他側腎には処置を加えず、しかも生検による腎組織への影響を避けるために、術後一定期間で各群に分けて屠殺しているため、無処置腎のJGAの変化も重視されている¹⁰⁵⁾現在、両腎の変化を比較するのに好都合である。

著者は 1) JGA の変化が狭窄の程度によつて如何に相違するか、2) JGA の変化が時間的に如何に推移するか、を組織学的に究明し高血圧発生に関与すると思われるJGAの変化をいくらかでも明らかにし、その意義について考察すると同時に、3) JGA の新しいindexとして著者の考案したIJGAが用いるに足るindexであることを立証せんとした。

1) 狭窄の程度による影響

前述のごとく腎動脈狭窄術後のJGAの変化について記載した文献は多数あるが、狭窄の程度によつて如何なる相違が生ずるかを観察した報告は見当たらない。著者はJGAが血圧のみならず狭窄の程度、ひいては組織障害の程度とも何らかの関連を有するのではないかと考えたが、その結果は前記のごとくである。

すなわちJGIで比較すると、軽度狭窄群では両側とも正常範囲内にあるもの1例、両側とも減少せるもの1例、無処置側は減少するが狭窄側が増加せるもの3例、無処置側は減少し狭窄側正常のもの6例、無処置側正常で狭窄側が増加せるもの1例であつた。

中等度狭窄群では両側とも正常のもの1例、無処置側で減少するが狭窄側は正常のもの6例、無処置側で減少し狭窄側で増加せるもの6例、両側とも増加しているもの2例であり、高度狭窄群では両側とも正常のもの1例、両側とも減少せるもの2例、無処置側で増加するが狭窄側正常のもの2例、無処置側正常狭窄側減少4例、無処置側で増加し狭窄側減少せるもの4例であつた。

以上の成績より狭窄の程度によつてJGIの変化が異なることが明らかであり、両側のJGIの変化を比較図示した第1,2,3図に見られるごとく、軽度狭窄群と中等

第1図 軽度狭窄群両側腎のJGIの比較

第2図 中等度狭窄群両側腎JGIの比較

度狭窄群との相違はまだまだしも、高度狭窄群に至つては他の2群と全く正反対と言つてもよい程の変化を示している。すなわち軽度狭窄群と中等度狭窄群はほぼ類似しているが、第1, 2図を比較すると中等度群の方が両側間の差が大となつてゐる。しかし高度狭窄群では軽度及び中等度狭窄群とは逆に、狭窄側の減少が著明で13例中10例までも JGI は0であつた。

第3図 高度狭窄群両側腎JGIの比較

従つて予想したとおり、JG細胞は狭窄の程度如何によつても非常な影響をうけることが判明したが、特に興味深いのは第1に腎の糸球体、尿細管、血管などの組織が前述のごとくほぼ狭窄の程度に比例した影響をこうむっているのに対し、JG細胞は狭窄に比例した変化を示さないことと、第2に狭窄が強いために狭窄側のJGIが0となつてしまつた13例のうち、1例の例外を除いて高血圧例が見られぬことである。

以上より JG細胞は狭窄に対する抵抗性は比較的強く、その機能を維持するが、あまり狭窄が強くなると JG細胞自体も虚血による障害をこうむり、JG細胞としての機能を営みえず、従つて JGI などの index も適用できないことが明らかとなつた。

また中等度狭窄が最も高血圧を生じやすく、高度狭窄では最も生じにくく、JG細胞は中等度の狭窄までは機能を維持するが、高度になるとその機能が障害されるといふ著者の実験成績を総合すると、高血圧発生機序に JG細胞が如何に深い関連を有しているかが明白であり、軽度狭窄より中等度狭窄の方が高血圧となりやすいのは、JG細胞がその機能を果たしている為であり、高度狭窄の場合に高血圧を生じにくいのは JG細胞がその機能を失つたためであるとして理解できる。

2) JGA の変化の時間的推移

文献的にみて renin が JG細胞顆粒に含まれているのはほぼ確実であることは前述したが、JG細胞がはたして内分泌腺として期待される反応に適合した変化を示す

かどうかについて経時的に詳しく観察した報告は少ない。わずかに Miller and Hartroft¹⁴²⁾ (1961) はラットに Na 欠乏食を与えると数時間で JG 細胞顆粒が減少し、その後も Na 欠乏食を与え続けると顆粒が次第に増加することを発見、刺激による顆粒の初期放出とそれに続く顆粒の加速度的生産という内分泌腺特有の変化に一致するとし、Hirashima and Takaku¹⁴³⁾ (1962) はラットに出血を起こすと JGI は出血後約20時間で急激に増加しはじめ、4日後に最大に達し、以後急激に減少したとし、顆粒化度は erythropoietin の生産と並行すると述べている。

著者は腎動脈狭窄の場合でもやはり内分泌腺に適した変化を JG 細胞が示すことを期待し、また同時に JGI が狭窄後如何程の日時で分泌の指標となりうるかについても本実験で明らかにしたいと考え、前記の所見を得た。

すなわち狭窄後24時間では顆粒は狭窄側、無処置側のいずれでも減少するが無処置側の減少の方が著明で、3日になると無処置側の減少は続くが、狭窄側では正常に戻った。1週間以後は軽、中等度狭窄と高度狭窄では異なり、前者の場合には狭窄側の顆粒は1週間で正常以上に増加している例が多く、2週間及び1カ月後でも同様の傾向が続いた。高度狭窄の場合、1週間以後では無処置側の方が狭窄側より顆粒が多く、2週間以後では狭窄側の顆粒は全く消失した。

以上の所見より腎動脈狭窄の場合でも、少なくとも狭窄が高度のため JG 細胞自体も障害される場合以外は、狭窄側の JG 細胞は狭窄後数日間の顆粒減少、1週間以後における増加という反応を示すことが明らかで、後述する IJGA の変化とも合わせ、内分泌腺としての反応に適した所見が得られた。また JG 細胞顆粒の初期放出と見なされる期間はかように処置後数日間にすぎないので、少なくとも1週間以後では顆粒の増加すなわち JGI の増加は分泌の増加を表わすとしてさしつかえないと考えられる。

3) IJGA について

組織学的に JG 細胞の機能を半定量的に表わそうとして種々の方法が試みられていることは前述したが^{107)~117)}、そのいずれにも一長一短がある。JGI は顆粒の増減を表わすのには非常に優れた方法であり、JGI の考案により JGA の研究が飛躍的に発展したほどであるが、残念ながら顆粒の増減以外の変化を表現できない。一方 JGCC は細胞数の増減を表わし偏腎性高血圧の手

術適応決定に役立つとされているが、対象とする糸球体が25個でははたしてその腎全体の変化を表わしうるかどうか疑問であり、また細胞の増生を表現できても肥大は表現できない。最近 Rapp¹⁴⁴⁾ (1964) は JG 細胞の増生と共に肥大の指標として Index of hyperplasia and Hypertrophy なる index を考案したが、副腎再生高血圧ラットでは有意義な変化を認めなかつたと述べている。Rapp の方法は標本の全視野に数える JGA の数を全糸球体数に対する百分率で示すものであるが、標本の全視野の JGA 数を数えるのはラットのような小動物の腎標本の場合にはまだしも、他の動物では実際には非常に困難である。以上の現状にかんがみ、著者は前述の IJGA なる単位を考案したが、IJGA は1) Bowie 染色により同時に顆粒の如何も観察できる、2) 増生と同時に肥大の index となりうる、3) 対象とする糸球体が100個であり、対象が多すぎるために起こる実際的な困難性もなく、対象が少ないために起こる誤りも少ない、以上3つの利点から優れた index となるのではないかと期待した。

その結果は予期したとおり、1) IJGA は JG 細胞の増生や肥大に対する有意義な index となり、2) JGI と対比すると JG 細胞の変化が一層明確に理解できることが明らかになると同時に、3) 最も優れた点として、JGI と同等あるいはそれ以上に血圧との関連が深いことが判明した。

すなわち IJGA は処置後数日間は変化しないが、軽・中等度狭窄では1週間以後、血圧上昇例のみ狭窄側の IJGA が増加する。狭窄が高度の場合には狭窄側の IJGA は1週間以後次第に減少するが無処置側は変化しない。JGI 及び血圧の変化と照合すると、狭窄後24時間以内に JG 細胞の顆粒が狭窄側でも無処置側でも放出され、その結果数日以内に血圧上昇が起こり、無処置側ではもはや顆粒産生は行なわれないが、狭窄側では1週間後までに顆粒の産生、そしておそらく放出も増加すると同時に、JG 細胞の増生や肥大が起こるという一連の経過を辿ることが高度狭窄以外の血圧上昇例について明らかである。

血圧との関連については第4図に見られるごとく、高血圧時には狭窄側の IJGA が著増するために非狭窄側との開きが大きくなるが、非高血圧群ではかかる変化は見られない。狭窄側の IJGA と血圧上昇幅との関係を図示した第5図でも血圧上昇との平行関係がうかがえるが、狭窄側と非狭窄側との IJGA の差を一方の軸にあ

第4図 軽及び中等度狭窄群の両側腎I JGA

第5図 軽及び中等度狭窄群の狭窄腎I JGAと血圧との関係

第6図 軽及び中等度狭窄群両側腎I JGAと血圧との関係

第7図 軽及び中等度狭窄群狭窄腎JGIと血圧との関係

第8図 軽及び中等度狭窄群両側腎JGI

第9図 高度狭窄群両側腎JGI

らわしても、第6図に見るごとく血圧上昇との間に非常に有意義な比例関係が成立した。難点は JGI と同様、高度狭窄の場合には指標となりえない点であるが、少なくとも狭窄側の IJGA が30以上で、無処置側との差が10以上ある場合には全例が高血圧を生じており、高血圧例で血圧の上昇が偏腎性であるか否かを判定する方法として、JGI や JGCC とならんで採用しうるのではないかと考えられる。

VI. 結 語

1. 60羽の成熟家兎を用い、一側腎動脈狭窄手術を施行し、狭窄度と狭窄後経過日数との実験条件を組合せて、各実験条件下における腎組織、なかんづく JGA の態度を組織学的に研究した。

2. 腎動脈狭窄度の血圧に及ぼす影響に関しては、中等度狭窄の場合高血圧発生例は64%で最も高く、次いで軽度狭窄群の38%で、高度狭窄群ではわずかに24%にしき認められなかった。

3. JGA 以外の腎組織の変化については、狭窄による組織の障害は狭窄の程度に比例し、また障害は尿細管に最も早く出現し、次いで糸球体、間質にも変化が及ぶが、血管系の変化は最も遅れた。中小血管も含めて腎組織の組織学的変化と高血圧発生との間に有意義な関係は見られなかった。

4. JGA は狭窄の程度による影響もうけることを明らかにした。すなわち狭窄が高度になると JG 細胞自体も障害をこうむって本来の機能を発揮しなくなり、従って JGI などの index は適用できない。

5. JGA の狭窄処置後における逐時の変化を観察し、JGA が内分泌腺として期待される反応に適合した変化を示すことを認めると同時に、JGI は狭窄後1週間より内分泌の指標となりうることを明らかにした。

6. JG 細胞の増生や肥大の程度を表すために著者の考案した IJGA は、偏腎動脈狭窄による高血圧を判定する指標として有用であることを証明した。

稿を終るに当たり、終始御懇篤な御指導並びに御校閲を賜わった恩師黒田恭一教授に衷心より感謝の意を表わします。また御助言及び御協力を与えられた久住助教、津川講師及び教室員各位に深く感謝します。なお組織学的所見に関して御教示を戴いた第2病理学教室倉田助教、及び JG 細胞顆粒の判定基準について御指導戴いた長崎大学原子医学研究所西森教授に謝意を表します。

本論文の要旨は第54回日本泌尿器科学会総会及び第9回日本腎臓学会総会において発表した。

(本論文は金沢大学審査学位論文であることを付記する。)

文 献

- 1) Goldblatt, H. et al.: J. Exp. Med., 59, 347, 1934.
- 2) Goormaghtigh, N.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 42, 688, 1939.
- 3) Tigerstedt, R. and Bergman, P.G.: Skand. Arch. f. Physiol., 8, 223, 1898.
- 4) Janeway, T.C.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 6, 109, 1909.
- 5) Cash, J.R.: Bull. Johns Hopkins Hosp., 35, 168, 1924.
- 6) Page, I.H.: Science, 89, 273, 1939.
- 7) Grollman, A.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 57, 102, 1944.
- 8) Hartwich, A.: Ztschr. f. ges. exp. Med., 69, 462, 1930.
- 9) Harrison, T.R. et al.: Trans. Assn. Am. Physiol., 51, 280, 1936.
- 10) Blalock, A. and Levy, S.E.: Ann. Surg., 106, 826, 1937.
- 11) Goldblatt, H. and Kahn, J.R.: J.A.M.A., 116, 2428, 1941.
- 12) Pedersen, A.H.: Arch. Path., 3, 912, 1927.
- 13) Bell, E.T. and Pedersen, A.H.: Ann. Int. Med., 4, 227, 1930.
- 14) 後藤有司ら: 皮と泌, 24, 145, 昭37.
- 15) Hartman, F.W. et al.: Am. J. Med. Sci., 172, 487, 1926.
- 16) Senator, H.: Z. Klin. Med. Berlin., 74, 297, 1912.
- 17) Cash, J.R.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 23, 609, 1926.
- 18) 坂本信有: 長崎医誌, 31, 1044, 昭31.
- 19) 渡辺昌平ら: 日循誌, 16, 157, 昭27.
- 20) Masson, G.M.C. et al.: Arch. Path., 53, 217, 1952.
- 21) Skelton, F.R.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 90, 342, 1955.
- 22) Goldblatt, H. et al.: Am. J. Path., 12, 760, 1936.
- 23) Braun-Menéndez, E. et al.: J. Physiol., 98, 283, 1940.
- 24) Page, I.H. et al.: Am. Heart J., 1940.
- 25) 杉山繁輝: 日微会誌, 18, 527, 大13.
- 26) Ruyter, J.H.C.: Ztschr. f. Zellforsch. u. mikr. Anat., 2, 242, 1925.
- 27) Oberling, C.: Compt. rend. Acad. Sci., 187, 1200, 1927.
- 28) Okkels, H.: Bull. Histol. Techn. Micr., 6, 113, 1929.

- 29) Goormaghtigh, N.: Arch. de. biol. Paris., 43, 575, 1932.
- 30) Zimmermann, K.W.: Ztschr. f. mikr. anat. Forsch., 32, 176, 1933.
- 31) Becher, H.: Ztschr. f. wissenschaft. Mikr., 53, 205, 1936.
- 32) Oberling, C. and Hatt, P.Y.: Circulation Res., 12, 525, 1963. より引用
- 33) 並木重郎ら: 日泌尿会誌, 36, 27, 昭18.
- 34) 原田澄: 日泌尿会誌, 43, 236, 昭27.
- 35) 原田澄: 日泌尿会誌, 43, 245, 昭27.
- 36) 原田澄: 日泌尿会誌, 43, 301, 昭27.
- 37) 原田澄: 日泌尿会誌, 43, 348, 昭27.
- 38) 原田澄: 日泌尿会誌, 43, 421, 昭27.
- 39) 原田澄: 日泌尿会誌, 44, 26, 昭28.
- 40) Desprez, J.: Am. J. Clin. Path., 18, 953, 1948.
- 41) Kaufman, W.: Am. J. Path., 18, 783, 1942.
- 42) Latta, H. and Maunsbach, A.B.: J. Ultrast. Res., 6, 547, 1962.
- 43) Bowie, D.J. and Vineberg, A.M.: Quart. J. Exp. Physiol., 25, 247, 1935.
- 44) Hartroft, W.S. and Hartroft, P.M.: Fed. Proc., 20, 845, 1961.
- 45) 原田澄: 腎臓と旁糸球体装置 (泌尿器科新書), 87, 南江堂, 東京, 昭38.
- 46) 江口季雄: 日本臨牀, 18, 459, 昭35.
- 47) Hartroft, P.M. and Newmark, L.N.: Anat. Record., 139, 185, 1961.
- 48) Hartroft, P.M.: Circulation Res., 12, 525, 1963.
- 49) Barajas, L. and Latta, H.: Lab. Invest., 12: 257, 1963.
- 50) Kroon, D.B.: Acta Anat., 41, 138, 1960.
- 51) Stone, R.S. et al.: Arch. Path., 71, 160, 1961.
- 52) Bucher, O. and Reale, E.: Ztschr. f. Zellforsch u. mikr. Anat., 54, 167, 1961.
- 53) Hartroft, P.M. and Hartroft, W.S.: J. Exp. Med., 97, 415, 1953.
- 54) Dunihue, F.W. and Candon, B.H.: Arch. Path., 29, 777, 1940.
- 55) Graef, I.: Am. J. Path., 19, 121, 1943.
- 56) Tobian, L. et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 100, 94, 1959.
- 57) Tobian, L.: J. Lab. & Clin. Med., 54, 951, 1959.
- 58) Pitcock, J.A. et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 100, 868, 1959.
- 59) Pitcock, J.A. and Hartroft, P.M.: Fed. Proc., 18, 500, 1959.
- 60) Janacek, J. et al.: Fed. Proc., 19, 100, 1960.
- 61) Fisher, E.R. et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 118, 1191, 1965.
- 62) Newmark, L.N. et al.: Anat. Record., 133, 316, 1959.
- 63) Kuhn, C. et al.: Fed. Proc., 20, 404, 1961.
- 64) Cook, W.F. and Pickering, G.W.: J. Physiol., 143, 78, 1958.
- 65) Cook, W.F. and Pickering, G.W.: J. Physiol., 149, 526, 1959.
- 66) Cook, W.F.: J. Physiol., 152, 27, 1960.
- 67) Bing, J. and Wiberg, B.: Acta Path. et Microbiol. Scand., 44, 138, 1958.
- 68) Bing, J. and Kazimierczak, J.: Acta Path. et Microbiol. Scand., 47, 105, 1959.
- 69) Bing, J. and Kazimierczak, J.: Acta Path. et Microbiol. Scand., 50, 1, 1960.
- 70) Bing, J. and Kazimierczak, J.: Acta Path. et Microbiol. Scand., 54, 80, 1962.
- 71) Brown, J.J. et al.: J. Physiol., 176, 418, 1965.
- 72) Friedman, M. and Kaplan, A.: J. Exp. Med., 76, 307, 1942.
- 73) Friedman, M. and Kaplan, A.: J. Exp. Med., 77, 65, 1943.
- 74) Yoshimura, F. and Negishi, A.: Am. J. Physiol., 178, 251, 1954.
- 75) Dempoulos, H. et al.: Am. J. Path., 37, 443, 1960.
- 76) Vihert, A.M. and Serebrovskaya, Y.A.: Fed. Proc., 23, 178, 1964.
- 77) Edelman, R. and Hartroft, P.M.: Circulation Res., 9, 1069, 1961.
- 78) Hartroft, P.M. and Hartroft, W.S.: Canad. Med. Ass. J., 90, 163, 1961.
- 79) Hess, R. and Pearse, A.G.E.: Brit. J. Exp. Path., 40, 243, 1959.
- 80) Hess, R. and Gross, F.: Am. J. Physiol., 197, 869, 1959.
- 81) Hess, R. and Regoli, D.: Brit. J. Exp. Path., 45, 6, 1964.
- 82) Fisher, E.R.: Fed. Proc., 20, 404, 1961.
- 83) Dunihue, F.W.: Am. J. Path., 23, 906, 1947.
- 84) Hartroft, P.M. and Hartroft, W.S.: J. Exp. Med., 102, 205, 1955.
- 85) Tobian, L. et al.: J. Clin. Invest., 38, 605, 1959.
- 86) Goormaghtigh, N.: Am. J. Path., 23, 513, 1947.
- 87) Dunihue, F.W. and Robertson, W.V.: Endocrinology, 61, 293, 1957.
- 88) Tobian, L. et al.: J. Lab. & Clin. Med., 53, 842, 1959.
- 89) 西森一正ら: 日病会誌, 50, 258, 昭36.
- 90) 小林快三ら: 日循誌, 25, 664, 昭36.
- 91) 賀来文雄: 長崎医誌, 38, 287, 昭38.
- 92) Pitcock, A.J. and Hartroft, P.M.: Am. J.

- Path., 34, 863, 1958.
- 93) Hartroft, P.M. and Hathway, S.D.: Fed. Proc., 23, 445, 1964.
 - 94) Fisher, E.R. and Klein, H.Z.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 113, 317, 1963.
 - 95) Torikai, T.: Tohoku J. Exp. Med., 82, 74, 1964.
 - 96) Marks, B.H. et al: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 105, 593, 1960.
 - 97) Tobian, L.: Ann. Int. Med., 52, 395, 1960.
 - 98) Tobian, L. et al: Ann. Int. Med., 57, 382, 1962.
 - 99) Tobian, L.: Canad. Med. Ass. J., 90, 160, 1964.
 - 100) Skinner, S.L. et al: Science, 140, 30, 1963.
 - 101) Skinner, S.L. et al: Science, 141, 814, 1963.
 - 102) Shipley, R.E. and Study, R.S.: Am. J. Physiol., 167, 676, 1951.
 - 103) Stahl, W.H.: Ann. Surg., 160, 958, 1964.
 - 104) Tribe, C.R. and Heptinstall, R.H.: Brit. J. Exp. Path., 46, 339, 1965.
 - 105) Hartroft, P.M.: J. Exp. Med., 105, 501, 1957.
 - 106) Tobian, L. et al: J. Clin. Invest., 37, 660, 1958.
 - 107) 大城浩: 京都医誌, 40, 1541, 昭18.
 - 108) 大城浩: 京都医誌, 40, 1551, 昭18.
 - 109) 大城浩: 京都医誌, 40, 1637, 昭18.
 - 110) 大城浩: 京都医誌, 40, 1643, 昭18.
 - 111) 大城浩: 京都医誌, 40, 1651, 昭18.
 - 112) Turgeon, C. and Sommers, S.C.: Fed. Proc., 19, 361, 1961.
 - 113) Turgeon, C. and Sommers, S.C.: Am. J. Path., 38, 227, 1961.
 - 114) Crocker, D.W. et al; New Eng. J. Med., 267, 794, 1962.
 - 115) Boughton, R.M. and Sommers, S.C.: J. Urol., 89, 133, 1963.
 - 116) 織田春一: 十全会誌, 57, 1900, 昭30.
 - 117) Itskovitz, H.D. et al.: Ann. Int. Med., 59, 8, 1963.
 - 118) Goldblatt, H.: J. Exp. Med., 67, 309, 1938.
 - 119) Wilson, C. and Pickering, G.W.: Clin. Sci., 3, 343, 1937.
 - 120) 桂栄孝: 長崎医誌, 32, 1138, 昭32.
 - 121) 亀山正邦: 日循誌, 21, 641, 昭33.
 - 112) Child, G.: J. Exp. Med., 67, 521, 1938.
 - 123) Wilson, C. and Byrom, R.B.: Lancet, 1, 136, 1939.
 - 124) Wilson, C. and Byrom, R.B.: Quart. J. Med., 10, 65, 1941.
 - 125) 大島研三, 栗本東一: 日循誌, 12, 74, 昭23.
 - 126) 鎌先行二ら: 長崎医誌, 42, 461, 昭28.
 - 127) Goldman, M.L. et al.: Am. J. Path., 28, 528, 1952.
 - 128) Dammin, G.J. et al.: Am. J. Path., 31, 587, 1955.
 - 129) Maier, N. et al.: Arch. Surg., 88, 113, 1964.
 - 130) 前川孫二郎: 日循誌, 17, 153, 昭28.
 - 131) 松永春二: 長崎医誌, 35, 1139, 昭35.
 - 132) 池上奎一ら: 皮と泌, 23, 3, 昭36.
 - 133) 矢戸仙太郎, 夏目修: 腎性高血圧症 (新臨床医学文庫), 金原出版, 東京, 昭40, p. 105.
 - 134) Molitz, A.R. and Oldt, M.R.: Am. J. Path., 11, 885, 1935.
 - 135) Molitz, A.R. and Oldt, M.R.: Am. J. Path., 13, 679, 1937.
 - 136) 西森一正: 最新医学, 18, 1281, 昭38.
 - 137) 川口浩: 千葉医誌, 9, 293, 昭6.
 - 138) Bounous, G. and Schumacker, H.B.: Surgery, 52, 458, 1962.
 - 139) 池田正男: 最新医学, 18, 1270, 昭38.
 - 140) 石沢靖之: 皮と泌, 22, 413, 昭35.
 - 141) 太田康弘: 皮と泌, 26, 970, 昭39.
 - 142) Miller, G. and Hartroft, P.M.: Fed. Proc., 20, 404, 1961.
 - 143) Hirashima, K. and Takaku, F.: Blood, 20, 1, 1962.
 - 144) Rapp, J.P.: Circulation, 206, 93, 1964.
(昭和41年11月19日受付, 特別掲載)