結晶型超微粒子 silica の腎動脈内注入による 腎病変と血圧の関係

北海道大学医学部泌尿器科教室 佐 藤 昭 策
(主任: 辻一郎教授)

RENAL LESION AND BLOOD PRESSURE CHANGE BY INJECTION OF SUBMICRON CRYSTALLINE SILICA SUSPENSION INTO RENAL ARTERY

Shosaku Sato

From the Department of Urology, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo.

(Director: Prof. I. Tsuji)

Relationship between the renal lesion and the blood pressure change following the injection of sub-micron crystalline silica suspension (0.02—0.05 micron) into renal artery, was studied in rabbits.

1) In rabbits with injection of the suspension into unilateral renal artery, no hypertension was induced until 7 weeks after.

2) In 4 of the 6 rabbits in which one kidney was removed previously and the suspension was injected into contralateral renal artery, elevation of blood pressure occurred within 6 weeks and continued thereafter.

3) In all rabbits in which contralateral kidney was removed 7 weeks after silica injection into unilateral renal artery, continuous hypertension was induced within 3 days after the nephrectomy.

4) In all rabbits in which the suspension was injected into contralateral renal artery 6 weeks after unilateral renal artery injection, high blood pressure was developed within 3 days and continued permanently.

5) All rabbits with simultaneous bilateral renal artery injection died within several day.

6) Histological findings: In a few days after injection, the kidneys revealed remarkable congestion. Swelling and cell infiltration in glomeruli, and degeneration of tubules were observed, but no emboli by silica particles was found. About 1 week after injection, the arterioles began to show endothelial reactions which resembled endarteritis obliterans, and subsequently, 4 weeks after injection, multiple small infarcts were resulted by obliteration of small arteries. Furthermore these arteriolar reactions progressed and the infarcts increased in size with the proliferation of interstitial connective tissue, and then old infarcted areas were organized and scarred. One year after injection, the renal tissue lost its normal structures, showing typical scarred kidney.

In short, the main changes began in arterioles in the form of endarteritis obliterans, and progressively spread to larger arteries. The renal infarcts developed gradually by the disturbance of arterial blood flow in the kidney, and this seemed to play an important role in the development of hypertension.

I 緒 言

動物の腎に何等かの処置を施し高血圧症を発症させるいわゆる実験的腎性高血圧症に関する研究は既に数十年前より多数行われて来た。例えば腎動脈圧縮、腎実質圧迫、腎レ線照射、尿管結紮、腎部分切除等々であるが、これ等はいずれも長期にわたって持続する高血圧を常に

発症せしめるには至らなかった。持続性高血圧の発症に成功したのは1934年 Goldblatt の腎茎動脈不完全閉塞によるいわゆる阻血腎実験が最初であり、この方法はその後1939年の Page のセロファン腎周囲炎と共に現在まで広く利用されている。一方腎内血管の通過障害と血圧との関係を検討した実験も多数あり、その多くは腎内動

脈内に栓塞子となり得る種々な異物を注入するものがあり、使用された異物としては次の如きものがある。Müller 等の流動パラフィン, Senator の流動パラフィン及び加温軟性パラフィン, Cash の Berlin blue, Apfelbach 等の charcoal, Scarff 等の laked blood corpuscles debris 及び heat-killed haemolytic streptococci, Maegraith 等と Cressman 等の Kieselguhr White, 坂本の毛髪細片, Alexander 等の lobelia seeds, brine shrimp eggs, polystyrene 粒子, blood clots, pollen grains, lycopodium spores 及び magnetic iron oxide particles, 佐藤の石松子芽胞 (lycopodium clavatum) 等である。これ等腎動脈内異物注入実験で使用された動物も猫, 犬, 家兎と種々であるが, 高血圧発生の有無及びその経過過程等実験成績も後述の様に色々である。

以上は腎内血管で栓塞子腎梗塞を来す異物注入実験であるが, これに対し1954年 Moses は直接腎内血管栓塞を起さないと思われる超微粒子で粒度 $0.02\sim 0.05\mu$ の非晶型と考えられる white silica を犬の腎動脈内に注入して腎梗塞と異なる形式の高血圧症を高率に発症させることに成功したというがその後の追試は見られない様である。更に1966年 Lowman 等は血管壁に毒物として作用する一種のアミン allylamine を犬の腎動脈内に注入して高血圧症を発症せしめている。筆者は Moses と同様な $0.02\sim 0.05\mu$ の粒度で結晶型の高分子珪酸を家兎の腎動脈内に注入し腎内血管病変・血流障害と血圧との関係を検討しほぼ一定の成績を収めることが出来たので以下報告する。

II 実験材料及び実験方法

A 実験材料

1) 実験動物

体重 $2\sim 3\text{ kg}$ の成熟家兎を使用し, 燕麦, 浸軟ビートパルプ, 野菜をほぼ一定の割合に混じた飼料一定量を毎日定時に投与して飼育した。飼育室の室温は四季を通じてなるべく 20°C 前後を保つ様に心掛けた。また下痢その他の全身状態には十分注意した。

2) 使用 silica

使用した silica は労働衛生研究所において珪肺実験に使用している結晶型のものである。粒度は $0.02\sim 0.05\mu$ で, この粒度にするには長時間の磨砕を必要とする訳であるが, 磨砕時間を増すと粒子は表面平滑な球形となりその表面には更に微細な粒子が粘着してむしろ顆粒状となる。この状態のままのものがいわゆる非晶型の silica (silicon dioxide, 無水珪酸, SiO_2) である。このものを

10% 苛性ソーダで処理すると粘着していた微細粒子は消失して結晶型の polysilicic acid, 高分子珪酸, とな

り, 別名 crystalline quartz without modified surface layer, alkali leached quartz particles 等と呼ばれる。この結晶型 silica はその特性として非晶型のものと比較してより細胞毒性作用が強力であるとされている(坂部)。労働衛生研究所において作製してもらったこの結晶型 silica 懸濁液(原液)をよく振盪した後その一部をとって4,000回転60分遠沈して沈渣を乾固・秤量して含有 silica 濃度を測定しておく。以後必要に応じて原液を一定量の生食水でうすめて使用した。なお第1図は生食水1 ml 中に1 mgを含む懸濁液の電子顕微鏡像であり silica の粒度は $0.02\sim 0.05\mu$ 程度のもののみでなく一部は凝集して 0.1μ 程度の粒子も混在している様であるが, 0.2μ 以上の粒子は認められない。

B 実験方法

1) 血圧測定法

家兎血圧測定は川口法による。即ち実験家兎はあらかじめ偏側耳殻神経を切除(偏側上頸神経節剔出, 後耳殻神経切除, 大耳殻神経切除)して末梢血管神経の影響を除いたものについて, 耳殻中心動脈の圧迫による血流消失を目標に最高血圧を求めた。耳殻神経切除手術後2週間以上たつて, 手術の影響を認めなくなつてから血圧測定を始め, 原則として週2~3回一定時刻に測定した。この方法によれば正常家兎の血圧は70 mmHg程度であり, 以下の実験では神経切除後も血圧動揺の著明な家兎や異常血圧値と考えられるものは用いなかつた。

2) silica 注入法

家兎を腹臥位に固定し旁脊柱部を剃毛消毒し局所麻酔下に脊柱に平行に肋骨弓下より約4 cmの皮膚切開を加えて腎背面に達し, 腎基部が直視下に現れるまで腎を創外に引出した。腎血管の挛縮を防ぎ注入を容易にする目的で塩酸ババベリン(2.5%)数滴を腎茎血管部に滴下したのち, 予めツベルクルクリン注射筒に吸引しておいた silica 生食水懸濁液を#27注射針を用いて腎動脈内に注入した。この際注入圧で末梢血管壁を破損しない様に比較的緩徐に(1 ml—15~20秒)注入した。注入後の針あ

とからの出血は指間で数分間軽く圧迫して止血した。なお注入と共に腎は均一の濁った灰色を呈するが、1分位で正常色に戻る。腎を創内に戻し適当な感染予防剤を注入して筋肉皮膚を縫合した。

3) 実験群の種類

第1群：右腎別後1～3週で左単腎の腎動脈内 silica 懸濁液 1 mg/生食水 1 ml 注入。

第2群：同じく単腎の腎動脈内 silica 懸濁液 2 mg/生食水 1 ml 注入。

第3群：左腎動脈内 silica 懸濁液 2 mg/生食水 1 ml 注入、一定期間後対側右腎別出。

第4群：左腎動脈内 silica 懸濁液 2 mg/生食水 1 ml 注入、一定期間後対側右腎動脈内に同量注入。

第5群：両側腎動脈内 silica 懸濁液 2 mg/生食水 1 ml ずつ同時注入。

4) 剔出腎検査法

逐時屠殺し、腎は直に剔出切半し計量と共に肉眼的観察を行い、10%フォルマリン液で固定した後、型の如く組織切片を作り、ヘマトキシリン・エオジン、アザン、エラスチカ・ワン・ギーソン染色にて検鏡した。なお経過中斃死したものについては腎組織検査を行なわなかった。

5) その他

腎動脈内注入前と斃死時及び屠殺時の体重を計量した。また一部の例については逐時的に経静脈性腎盂撮影を行った。

III 実験成績

A：血圧の変動推移

1) 右腎別後1～3週で左単腎の腎動脈内 silica 懸濁

液 1 mg/生食水 1 ml 注入群。この群は silica 注入によって腎にどのような変化が生ずるかを知らるための予備実験として行つたものであり、動物の体重及び腎重量の計量は行わなかった。silica 注入後、12週目の腎は肉眼的に表面も断面も正常腎と大差を認めなかった。しかし組織学的には後述の如く腎間質線維の増生が明かに認められた(第2図)。腎動脈注入後2～3週内はかなり血圧の動揺を見るが特に上昇を来したものはなく、その後1～3ヵ月までの追求でも血圧の上昇は殆んど認められなかった(第3図)。

第3図 第1群血圧経過

2) 右腎別後1～3週で左単腎の腎動脈内 silica 懸濁液 2 mg/生食水 1 ml 注入群。12羽に行つたが6羽は3日から5週内に斃死するかまたは頻死の状態に陥つた。この時期を越した動物は長期間生存した。血圧の経過は第4図の如く1)群と同様2～3週内は動揺が著明であるが、6週目頃から明かな血圧上昇を示すものが現れ、一

第4図 第2群血圧総経過

度上昇したものは比較的安定した高血圧の状態を継続した。体重及び生存期間と血圧との間には特に相関を認めず、腎重量は計量した8羽すべて増加していた（第1表）。

第 1 表

動物 No.	注入後生 存期間	血圧mmHg			体重kg		腎重量g	
		注入 直前	死・ 屠殺 直前	最高 値	注入 直前	死・ 屠殺 時	剔出 腎 (右)	注入 腎 (左)
101	58日殺	70	104	116	2.4	2.0	7.0	9.0
102	377日殺	62	86	88	3.0	3.3	8.0	16.0
103	28日頻死	64	50	74	2.2	1.5	7.0	8.5
104	277日死	56	90	96	2.9	3.0	7.0	
105	32日死	54	70	70	2.0		7.0	
106	39日死	70	74	80	2.3	1.6	7.5	
107	3日死	56			2.2	2.2	5.5	
108	171日殺	76	68	80	2.3	2.2	6.5	7.5
109	180日殺	74	80	80	2.7	2.7	6.5	14.0
110	170日殺	74	80	90	2.1	2.4	5.0	10.0
111	6日頻死	72	78	78	2.0	2.0	5.0	6.5
112	6日頻死	70	74	74	2.7	2.4	7.0	14.0

3) 左腎動脈内 silica 懸濁液 2 mg/生食水 1 ml 注入後 52日目対側右腎剔出群。7羽に行つた。52日目の対側腎剔出時まで生存したものは5羽であり、これ等は対側腎剔出まで血圧の上昇は認めなかつた。この時の経静脈性腎盂撮影では造影剤排泄機能は両側なお良好であるが、腎影は注入側腎の萎縮または対側腎の代償性肥大を示しており（第5図）、1例で屠殺して両側腎を比較すると肉眼的にも明らかに注入腎は小さく、剖面でも対側腎と色調を異にして混濁を示していた（第6図）。この時期に

対側腎を剔出した4例ではいずれも速かに血圧の上昇が始まり、2週目前後で最高値に達し次いでやや下降するが対側腎剔以前よりは明らかに高い血圧状態が継続した（第7図）。その後7週目、腎動脈内 silica 注入後14週の経静脈性腎盂撮影では注入残腎の造影剤排泄機能はよく保たれていた。体重と血圧との間には相関を認めず、まづ両側腎の重量にも特別の傾向は認められなかつた（第2表）。

第 2 表

動物 No.	注入後生 存期間	血圧mmHg			体重kg		腎重量g	
		対側 剔出 前	死・ 屠殺 直前	最高 値	注入 直前	死・ 屠殺 時	52日目 対側剔 出腎 (右)	注入腎 (左)
201	210日死	76	86	96	2.6	2.7	7	
202	52日殺	74			2.0	1.9	7.5	6.5
203	40日死				2.1	2.0		
204	152日殺	72	92	106	2.2	2.7	10.0	12.0
205	2日死				2.3	2.0		
206	130日殺	74	92	96	2.2	3.0	10.0	9.0
207	140日死	76	88	100	2.0		9.0	

4) 左腎動脈内 silica 懸濁液 2 mg/生食水 1 ml 注入後42日目対側右腎動脈内に同量注入群。7羽に行つた。42日目の対側腎動脈内注入時まで生存したものは3羽である。この場合もやはり対側腎無処置の間は血圧上昇は起らないが、対側腎動脈内注入後間もなく血圧の上昇が始まり3週目前後で最高値に達し、その後軽度の下降を示すが、以後持続性高血圧に移行した（第8図）。血圧の最高値、体重の変化及び腎の重量等は第3表に示す如くである。

第 7 図 第 3 群血圧経過

第8図 第4群血圧経過

第3表

動物No.	偏側注入後生存期間	血圧mmHg			体重kg		腎重量g	
		対側注入前	死・屠殺直前	最高値	偏側注入直前	死・屠殺時	6週目対側注入腎(右)	偏側注入腎(左)
301	119日死	80	96	100	2.6	2.6		
302	130日殺	82	96	106	2.9	2.2	11	5
303	3日死				2.5	2.4		
304	3日死				2.4	2.1		
305	3日死				2.0	1.9		
306	11日死				2.0	1.7		
307	120日殺	74	96	102	2.5	2.7	7	6.5

第4表

動物No.	注入後生存期間	血圧mmHg			体重kg		腎重量g	
		注入直前	死・屠殺直前	最高値	注入直前	死・屠殺時	右腎	左腎
401	10日頻死	74	58	88	2.7	2.2	10	10
402	3日死	74	70	70	2.1	2.0		
403	3日死	80	72	82	2.6	2.4		

5) 両側腎動脈内 silica 懸濁液 2 mg/生食水 1 ml ずつ同時注入群。3羽に行つた。silica 注入後全身状態の急速な悪化、体重減少と共に、2羽が3日目で斃死し、1羽は10日目に頻死の状態となり屠殺した。血圧の経過過程は第9図に、体重、腎重量は第4表に示した。この

第9図 第5群血圧経過

群は長期生存し得ない様であり、これは手術侵襲が強い上に、両側腎動脈内注入による急性腎不全、更に過量の silica 注入による全身の中毒作用等のためと思われる。

なお以上各表から silica 注入後比較的短期間内に斃死するか頻死の状態に陥つた動物は殆どすべてにおいて体重の減少が認められている。

B: 腎の変化

i) silica 懸濁液 1 mg/生食水 1 ml 注入腎:

前述の如く12週目で肉眼的に表面も断面も正常腎と変わらないが、組織学的には腎間質の線維増生が著明である。即ち糸球体のあるものは膨化しまたあるものは萎縮しその周囲に線維細胞の増加が認められ、尿細管は多少の拡張は認められるが上皮はよく保たれており、間質は部分的に程度の差はあるが一般に増加している。また小・中血管の一部に内膜の肥厚を思わせる所見が認められるが著明ではなく、従つて梗塞性変化は認められない(第2図)。

ii) silica 懸濁液 2 mg/生食水 1 ml 注入腎:

肉眼的所見として注入後24時間乃至4日までの腎は表

第5表 組織学的所見

No.	期間	梗			塞		結合増生	硬化像	残余の腎実質					間質					血管系				
		大	中	小	5つ血膨化	系球体細化			細胞浸潤	混濁	尿脱膜	尿細管落壊	死尿管柱	5つ血	結合増生	浮腫	細胞浸潤	内皮増生	壁肥厚	弾力膜不正消失	狭窄	血栓形成	周囲硬化
1	1日	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)		(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	
2	4日	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)		(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	
3	1週	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	
4	10日	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	
5	10日	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	
6	4週	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	
7	7週	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	
8	12週	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	
9	20週	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	
10	22週	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	
11	24週	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	
12	25週	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	
13	25週	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	
14	1年	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	(一)	

面平滑で全体に幾分紫褐色調を帯び一見してうつ血を思わせるが梗塞腎初期に見られる如き斑紋様の変化は認められず、断面も全体的にうつ血を示している。しかし1週目になると表面的にもまた断面でもうつ血部と貧血部とが識別される様になるが斑紋様所見は見られない。10日目になると表面はなお平滑であるが全体として貧血状となり一部には軽度の陥凹を認めこの部は貧血が強く灰色に見える(第10図)。4週目では全体に貧血状であり表面は粗面を呈して来る。陥凹部はより明かな灰色を呈する斑紋部として認められる様になる(第11図)。7週目では腎全体の大きさが縮少し全体の色調も混濁して来る。断面でも明らかに不規則な、局在せる灰色斑紋部を認める(第6図)。以後12週、20週目では腎全体の縮少した感じに加うるに陥凹部が著明になつていく(第12、13図)。この時期が過ぎ24週以降1年では更に陥凹部は深くなり健康部はもり上つて代償性肥大を呈する(第14、15図)。

組織学的所見は第5表の如くである。即ち、注入後24時間例では糸球体は中等度のうつ血を来とし、蹄係の上皮は一般に腫大し、部分的には小出血を来す所も散見される。尿管管では上皮の混濁腫脹が中等度で、上皮脱落と並んで軽度ではあるが壊死性変化も見られ、これ等変化は特に上部ネフロンに強い。また尿管柱が中等度に認められる。血管系には著変はない。

4日例ではうつ血は更に強く、糸球体の一部にはリンパ球、あるいは好酸球の出現も見られる。尿管管の変化は上皮の空胞形成、脱落、核消失がより強く出現し、尿管柱も特に下部ネフロンに多量に認められる。間質ではうつ血が皮髄境界部に特に強く、リンパ球等の出現も見られ、中等大の動脈壁では内皮の膨化または不正配列が認められる。小動脈を含めて血栓形成、壊死等は認められない。

1週間例では上記変化は更に高度となり、特に血管系に変化を認める様になる。即ち、小動脈の内膜は著しく肥厚、内皮の増生が目立ち高度のものでは完全な閉塞を示すものもあつて、endarteritis obliterans を思ふ所見であり、血栓形成も認められる(第16図)。更に外膜を取り囲んでリンパ球の浸潤、結合組織線維の増生も認められる(第17図)。血管周囲には組織球、線維芽細胞等も加わつて小結節を形成する様な所見も散見され、この様な血管炎の発現は注入せる silica が血管壁より漏出したための組織変化と考えられる(第18図)。なお動物によつてはかなり大きい動脈の内膜と中膜の間にも上記結節の硝子化したと思われるものが出現し、これが血管内腔を塞

いでありかなり大きい貧血性梗塞を来した例もあった。

10日例では1週間例とほぼ同じ組織像を示し、特に尿細管上皮は上部ネフロン、下部ネフロン共に変性像が強く、間質では限局性の小出血巣を見るもの、あるいはリンパ球、好酸球の出現を来した例もある。血管系では小動脈に特に強く上記変化が見られる。

4週例では腎のいたる所に小動脈閉塞に由来する小・中型の梗塞像が出現し、これ等梗塞部では周囲より毛細血管の新生及び組織球、線維芽細胞等よりなる肉芽が出現し、梗塞部を吸収する像が示されている(第19図)。所によつて間質に結合組織が著しく増生し明かに梗化像を来した所も認められ、いわゆる癥痕腎の形態をとっている。残余の腎の組織像は上記例に準じた所見である。

7週例も所見は4週例とほぼ同様で、新旧の梗塞部が多数認められるが、梗塞部における結合組織増生がより著しく、硝子化を示すものもある。血管系では弾力線維は完全に消失し、壁の肥厚も著しく、細胞浸潤も目立ち、閉塞性動脈内膜炎(endarteritis obliterans)を来したものが多く(第20図)。残余の腎組織では糸球体はうつ血と並んでリンパ球、好酸球の出現が目立ち、萎縮像を見るものもある。間質では微細な線維の出現が目立つ(第21図)。

12週例では梗塞の数は比較的少ないが、この部分の結合組織化はかなり強い。血管系では特に中膜の肥厚が目立つ。

20週例では不規則な形の癥痕化した梗塞が中等度に腎の所々に散見され、ここでは結合組織の硝子化が著しい。間質にはリンパ球、線維細胞が多数出現し、血管系も壁の肥厚、高度の内膜増生、内腔閉塞、血管炎等が高度に認められ、糸球体、尿細管の変性像も腎全体にわたり強く、硬化像の形態を示す(第22, 23図)。

24, 25週例もほぼ同様の傾向を示している。

1年経過例では腎の組織像は正常の構造は殆ど失われ、円形細胞の出現を伴う大小無数の癥痕化した不規則な結合組織で置き換っている。比較的形態を保つ残余の腎組織も尿細管は著しく拡張し囊腫様となり(第24図)、上皮の変性像も著しく、糸球体も代償性肥大を見、腎は典型的癥痕腎の形態を示している。

以上動物により個体差があり、また腎病変の程度は必ずしも日数に比例しているとはいえないが、主病変は動脈の閉塞性変化であり、これは主として endarteritis obliterans の形で最初小動脈に強く起り、時と共に小・中動脈にも波及する傾向を示している。この動脈血流障

害により梗塞性変化が出現する訳である。

なお上記実験において、屠殺時全身各臓器を調べたが、少くとも心、肺、肝、脾等には肉眼的には明かな変化を認めなかつた。

IV 文献的考察

腎動脈内に異物または薬物を注入して腎実質に何等かの変化を生ぜしめ血圧変動との関係を論じたものには次の如きものがある。

1911年 Müller & Mass は使用動物は不明であるが腎動脈内に流動パラフィンを注入し腎内広範囲の血管に栓塞子をもたらししたが血圧の上昇を認めなかつたといわれている。同様に1911年 Senator は猫を用いて両側腎動脈内に流動パラフィン、または40°～45°Cに加温せる軟性パラフィンを1.5～2 ml 注入したが血圧の上昇を認めなかつた。次に1924年 Cash は多発性腎梗塞を作る目的で非溶解性の Berlin blue の生食水懸濁液1 ml を犬の偏側腎動脈内に注入したが血圧の上昇を認めなかつた。しかし対側腎の腎動脈を結紮すると直に著明な血圧の上昇を認めたと報告しており、この報告は腎動脈内異物注入による最初の高血圧発症実験と思われる。1931年 Apfelbach & Jensen は腎炎様の変化を生ぜしめる目的で次の様な実験を行つた。即ち糸球体毛細血管を塞ぐ程度の大きさに磨砕した charcoal 粒子を犬の腎動脈内に注入した。(注入量及び方法は明らかではないがその目的と結果から両側腎動脈内に注入したものと推察されるが)結果として全身的に腎機能不全を思ふ種々の症状が発現したが高血圧症は発症しなかつたという。1937年 Scarff & McGeorge は広範囲の腎梗塞を伴わない糸球体の機械的血行障害による腎機能不全と血圧との関係を検討する目的で家兎を用いて laked blood corpuscles debris 注入と、heat killed haemolytic streptococci 注入の二種類の実験を行つている。

laked blood corpuscles debris は Baker (1952) によれば、予め蔭酸を注射した家兎の血球沈渣に滅菌水を加えて膨化溶血させたもので、腎の動脈系を十分に通過し得る大きさであり、而もその粘性度と粘着傾向により糸球体毛細血管に附着する筈のものであるという。Scarff 等は予め偏側腎を剔出した単腎家兎の腎動脈内に laked blood corpuscles debris 0.5ml を1～3回に亘つて注入し、血中尿素窒素の上昇と軽度の腎機能不全が認められたが血圧の上昇は認めなかつた。次に heat killed haemolytic streptococci の濃厚懸濁液 0.5ml を感作家兎の偏側腎剔出と同時に残腎の腎動脈内に注入し

たところ糸球体に特殊の病変を発生し、多くの動物は注入後短期間のみ10~30mmHg程度血圧が上昇したが、これを血圧上昇とはいえないと記している。なお Maegraith & Mclean は1938年から1942年に亘つて家兎を用いて腎性高血圧に関する一連の動物実験を行つているが、彼等は Kieselguhr White (以下 K.W. と略す) の腎動脈内注入を行つており、おそらくこれが異物として珪藻土類を用いた最初の実験の様である。十分磨砕して糸球体毛細血管に引掛る程度の粒度とした K.W. 1 gm を生食水 100ml 中に分散しその上澄液 3~15ml を偏側腎動脈内に注入したところ対側腎は無処置のままで23例中19例に血圧の上昇を認めた。その経過過程は非常に特徴的で二相性を示し、注入後直ちに spike 状の急上昇を示し次いでそれよりやや低い永久的な高血圧に移行したという。彼等は一相目の spike 状の急上昇を注入時に腎動脈を牽引したため生じた一過性腎阻血に起因するものであり、二相目は K.W. 注入により部分的に阻血を生じたため腎血管が反射性収縮を起したためであろうと解釈している。また高血圧を来した動物の K.W. 注入腎を剔出すると徐々に血圧は正常に復した。なお K.W. 注入量によつて血圧経過に差を見なかつたが、全腎梗塞を起したものは血圧上昇を見なかつたという。組織学的に K.W. 注入腎の障害程度は色々で、強いものは腎の完全梗塞を示すが軽いものは皮質及び皮髄境界の中小動脈と毛細血管の変化によりその支配領域のみに軽度の線維増生を認めるものまで種々であつた。K.W. 注入量と腎組織変化との関係は記載されていない。この様な腎組織変化の発現に当然 K.W. の直接的障害作用も否定出来ないが、彼等は糸球体と尿細管の変化は主として血管の変化の結果二次的に生じたものであると考えている。またこの実験において腎実質の変化が非常に少ないにも拘らずかなりの血圧上昇を示すものもあつたので腎実質の障害程度は高血圧を進展せしめる決定的な因子とはなつていない。一方腎血管通過障害は常に高血圧を進展せしめるがしかし完全な通過障害で完全腎梗塞を来した例では血圧上昇を示さなかつたという。1939年・Cressman & Blalock は犬で Maegraith 等とほぼ同様の実験を行つている。彼等は1% K.W. 0.25ml~20ml を偏側腎動脈内に注入、また予め偏側腎を剔出せる単腎犬の腎動脈内に注入したが、いずれも血圧の上昇は認めなかつた。注入腎の組織学的所見は Maegraith 等のそれと大同小異であり、且つ注入量を増加すると腎障害も広範囲にわたつている様である。

1956年坂本は25~100 μ の毛髪細片を家兎の偏側腎動脈内に注入したところ血圧は殆んど全例において一度下降した後50日以後より大部分の例で上昇(10~30mmHg)を示した。また適当な時期に対側腎にも注入しているが血圧に著明に変動はなかつた様である。組織学的所見としては瀰漫性壊死型、限局性大梗塞型及び限局性小梗塞型の三型に大別され、これは注入毛髪細片の大きさの巾が広いためであるとしている。まつ梗塞の原因たる血流障害は注入された毛髪細片自体によつて起るのではなく血管内毛髪細片に対する血管壁の異物性増生変化が主因であるとし、且つ腎動脈はその大きさによつて異物に対する局所反応に相異があり、大中血管は限局性内膜肥厚を来すが小血管では増殖性変化を来さないという。更にこの場合の血管の変化即ち内膜肥厚、弾力膜変性、中膜壊死等の発生原因としては、異物性炎症及び収縮による機械的圧迫の他に血管内血流量の減少という要因も加わつているという。この実験で特に血圧の上昇を認めたものの組織像は限局性小梗塞型を示す様であり、腎実質が壊死に陥入り腎としての構造が消失した例よりも梗塞巣に結合織増生を伴つたものに血圧上昇著明であつたと報告している。

1961年 Alexander, Heptinstall & Pickering は、430 $\times$ 630 μ の lobelia seeds (Cambrige blue) 40~150個、180~220 μ の brine shrimp eggs (Artemia) 118~125個、100~300 μ の polystyrene 粒子(個数不詳)、1~3mmの blood clots 120~200個を家兎腎動脈内に注入した。前三者は予め偏側腎を剔出せる単腎家兎腎動脈内に注入したところ13例中9例に血圧の上昇を認めた。また偏側腎動脈内にのみ注入した群でも6例中4例に血圧の上昇を認めた。これ等の血圧上昇は注入後3日目頃より始まつて1週目頃に頂点に達し、次の2~3週にかけて次第に下降し始めるが注入前の血圧まで下降したものはなかつた様である。且つ単腎群と偏側のみ注入群との間には血圧の経過に差を認めなかつたという。次に blood clots を単腎家兎腎動脈内に注入したところ5例中4例に血圧の上昇を認めた。この場合は前三者よりも血圧の頂点に達するのがやや遅く2週目頃であつた。以上の他に彼等は pollen grains(20 μ)、lycopodium spores (40 μ) 及び magnetic iron oxide particles (30 μ) 等を単腎家兎腎動脈内に注入したところ5例中4例に血圧の上昇を認めている。この様な異物注入により血圧が上昇する理由は、腎の反射、腎容積の減少、そして自己融解産物の吸収または梗塞周辺部からの昇圧物質放

第1図 silica 懸濁液 1 mg/生食水 1 ml電顕像

第2図 1 mg, 12週; 腎間質線維增生著明 (アザン染色)

第5図 左腎動脈内注入52日目 IVP, 注入腎萎縮を認む

第6図 注入腎萎縮, 色調混濁

第10図 注入後10日目

第11図 注入後4週目, 組織切片

第12図 注入後12週目

第13図 注入後20週目

第14図 注入後24週目

第15図 注入後1年目

第16図 小動脈内膜肥厚, endarteritis obliterans 様所見

第17図 血管外膜を囲みリンパ球浸潤, 結合組織線維増生

第18図 血管周囲に組織球, 線維芽細胞が出現し小結節形成

第19図 梗塞部吸収像

第20図 動脈の弾力線維消失, 壁肥厚著明で閉塞性動脈内膜炎を示す。

第21図 間質に微細な線維の出現

第22図 尿細管の変性，高度の結合組織増生

第23図 腎硬化像

第24図 尿細管囊腫様拡張

出等が考えられると述べている。

1966年佐藤は腎梗塞を作る目的で犬の腎動脈内に石松子芽胞 *lycopodium clavatum* の 0.5% 稀釈液を 3～4 ml 注入している。このものは化学的に安定で刺激も少なく腎の細動脈に平等に分布するが毛細血管は通過しないものとされている。単腎犬腎動脈内への注入と偏側腎注入後 1 週目に対側腎を剔出したものとの二群を試みたがいずれも血圧は 1 週目前後で僅に上昇するが一過性であり、2 カ月後再び上昇傾向を示すがなお正常範囲であり、高血圧発生とは認められないという。

以上は腎動脈内に栓塞子となり得る大きさの異物を注入して血圧上昇の有無を検討した文献の主なものである。これ等に対して腎血管内栓塞子とはなり得ない微粒子の異物を注入する実験として、1954年 Moses は犬を用いて偏側腎の剔出と同時に対側腎動脈内に非晶型と考えられる超微粒子 ($0.02\sim0.05\mu$) silica 5 mg/生食水 2 ml を注入した。その結果 1～2 カ月後、4 例中 3 例に血圧の著明な上昇を認めた。また両側同時に注入した

場合にも 4 例中 3 例に間もなく血圧の急上昇を認めている。これ等の腎は 8～12 カ月後の肉眼的所見では、外見は正常に見えるが剖面は瀰慢性の線維増生が認められ、組織学的には糸球体に瀰慢性の線維性組織反応が認められたという。また 1966年 Lowman, Hipona & Vidone は血管壁に毒物として作用する一種の不飽和性脂肪族アミン allylamine $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ を選択的腎動脈カテーテル法に準じて犬の偏側腎動脈内に種々の量と濃度で 1 回及至 1 週おきに数回注入した。注入後 2～3 週で血圧の上昇を認め 4 週目では一度正常値に戻ったが以後再び次第に上昇した。腎動脈像、 I^{131} renogram, Hg^{203} renoscan 等の検査によりこの血圧上昇は腎血流量と密接な関係が認められたという。彼等によると、allylamine 注入による初期の血管硬化病変によりまず血圧が上昇し、やがて血管腔が完全に閉塞すると血圧は一度下降し、次の数カ月の間に再び次第に上昇してくるのだと説明している。そして allylamine による血管障害の最大限度は 2 週半目から 6 週目の間であり、その結果以後

腎に二次的に進行性的変化が生じて来るのであると報告している。組織学的には血管壁の最初の変化は動脈壁の内皮細胞に始まり、内膜及び中膜内層部の巣状壊死を伴っておりこの結果速かに弾性膜の小断裂が起つて来る。病変が進行すると内膜の線維性増生と共に中膜の線維性置換と弾性膜の消失が生じて来る。一方上記の如き内膜損障部に血栓が生ずると血管内腔は閉塞されて来る。頻回注入されたものは血管病変が強度で器質化した血栓とか増殖性の線維性結合織で血管内腔が完全に閉塞されてしまう。腎動脈主幹が閉塞された例では葉間動脈や弓状動脈も同様に閉塞されて来る。腎実質の変化は、allylamine の直接の影響というよりもむしろ腎血流量の減少による腎阻血の結果の様であり、血管障害の進行に伴って腎の大きさは減少し、末期には殆んど線維性の結合織によって置換されてしまうこともあるという。

なお silica の静脈内注射による全身各器官の変化については古くより検討されている。1922年 Gye 等は silica sol (orthosilicic acid, $\text{Si}(\text{OH})_4$) をマウス、家兎に静注し、早期の変化としては血管系が凝血塊で満されている事が多く、これは silica sol が時間の経過と共に silica gel (metasilicic acid, H_2SiO_3) に変化し、粒子のまわりに凝血が生じ始め、血管内に拡がるためだろうと述べている。各種臓器の変化は、腎に最も著明で、腎は萎縮し曲尿細管の壊死と結合織による置換等が認められた。その他肝の退行変性、腸粘膜の出血等が見られた。晩期でもやはり肝腎の退行変性が著明で、肝は多くの場合多数且つ広汎な壊死巣を示しており、また腎の最も著明な変化は糸球体で、糸球体毛細血管は異常に拡張しボーマン氏囊内に血清の浸出があり、ボーマン氏囊上皮細胞は特異的に腫脹または剥離していた。更に高度の例では糸球体が完全に壊死に陥入している所がありその凝血中に細菌集落を認めたものもある。時にはまた間質性腎炎の像を示すものもあつた。Gye はこれ等臓器の組織学的変化は末梢血管内皮細胞に対する silica sol の破壊的作用によるものであり、特に肝腎は排泄性の臓器であるのでこの様に著明に変化が現れるのであろうといひ、一方末期の体重減少は胃腸粘膜障害のための空膜と体液消失によると述べている。

1957年 Schepers 等は Degussa submicron amorphous silica dust (Dow Corning Silica) を家兎に反覆静注し各臓器の変化を詳細に検討しているが、やはり肝腎に著明な変化を認め、肝では細胞萎縮が著明であり、腎の変化は注射後間もなく死んだ動物では曲尿細管が混濁腫

脹と上皮細胞の壊死が認められ、糸球体は阻血の状態にあり軽度の腫脹を認め、同時に尿細管周囲の間質には充血、浮腫が見られている。長期間生存したものでは間質の進行性の線維増生と細胞浸潤によつて下部ネフロンに拡張が起つていたが、この間質の反応は膠原線維の浸潤と明かな細網系の過形成によるものでその所見は間質性腎硬化症の像であるという。その他肺、脾、リンパ腺にも線維増生を認めている。

V 総括並びに考按

筆者は腎動脈内に $0.02 \sim 0.05 \mu$ の超微粒子の結晶型 silica を注入して腎実質病変と血圧との関係を検討した。この粒子の大きさでは腎の毛細血管を通過する筈である。ほぼ同じ粒度の非結晶型 silica を用いた Moses の成績では腎は外見上正常であるが、その断面は瀰漫性の線維増生が認められ、組織学的には糸球体に瀰漫性の線維性組織反応が認められており、また尿細管にも所々に瀰漫性の線維増生による置換が認められ、このような慢性の腎障害の結果と思われる血圧上昇が見られた。但し Moses は silica 動脈内注入によるこの腎障害の発生機序については言及していない。

silica は天然のものと人工的のものとに大別される。天然 silica のうち結晶型 crystalline form としては石英 (quartz) を始め tridymite, cristobalite 等が存在し、潜晶型 cryptocrystalline form としては opal, chalcidney, flint 等が、また非晶型 amorphous form としては珪藻土 (diatomaceous earth) が存在している。一方人工的 silica としては、珪酸ソーダ, ethylsilicate, chlorsilan 等の非晶型の微粒子があり、欧州で Aerosil (the original German Degussa dust product), 米国で Dow Corning Silica 本邦で Carplex (塩野義製薬) の商品名で市販されている submicron amorphous silica はこれに属する。Moses の使用した white silica もその粒度 ($0.02 \sim 0.05 \mu$) から考えてこれ等と同種類に属するものと考えられる訳である。筆者の実験に使用した silica は Moses と同様の粒度であるが結晶型のものであり、その特性として非晶型のものよりも細胞毒性、特に線維増生作用が著しく強いとされている。坂部等によると生体内に入つた silica がまず単核球に摂取される事が生物反応を生ずる起点であるが、一方 silica の毒性は粒子の大きさに関係し普通 $1.5 \sim 3 \mu$ のものが最も毒性が強く、これより大きい粒子やより粒度を小さくするため磨砕せるものは毒性が弱くなる。しかし磨砕 silica をアルカリ処理すると実験材料の頂で述べた如く結晶型とな

り小粒子で而も尖鋭さをもつため、単核球に摂取されそれを破壊するという毒性はより強くなる。坂部等は種々の粒度の結晶型及び非晶型 silica を試験管内培養単核球に摂取させてその細胞破壊能力を比較してこの事を確認している。単核球に対する silica の毒性・障害程度は以後の膠原線維形成にいたる一連の組織反応をきびしく支配するものと思われる。筆者は坂部氏の教示により結晶型の超微粒子 silica を使用して実験を行つた訳である。

A : 結晶型超微粒子 silica の腎動脈内注入による腎変化。

腎動脈内 silica 注入後 1～4 日までの初期では腎全体にわたつてうつ血が著明であり、糸球体のうつ血・腫大・炎症細胞浸潤と尿細管の変性が見られるが、silica が栓塞子となつている様な所見は肉眼的にも組織学的にも見当らなかつた。しかしこの後生じて来る腎血管の進行性変化（細小血管から順次小・中血管に及ぶ endarteritis obliterans を思わす血管内皮細胞反応）は二次的变化として腎の梗塞瘢痕の形成をもたらして来る。即ち 1 週目頃から細小血管に endarteritis obliterans と血管炎様の変化が現れ、動物によっては貧血性梗塞を示すものもある。更に経過し 4 週目では腎のいたる所に小動脈閉塞に由来する多数の小・中梗塞を認め、所によつては間質に結合組織の増生とその硝子化像も認められる。残余の腎組織像はなお初期の変化に準じた糸球体のうつ血・蹄係上皮腫大、尿細管上皮混濁腫脹、脱落、壊死性変化が認められる。その後順次血管系の変化が進行して梗塞野が拡大すると共にその中に結合組織の増生と硝子化が起り、残余の腎部にも間質の線維出現・結合組織増生と細胞浸潤が現われ、実質の萎縮像も見られて来る。更に梗塞部位の瘢痕化が進み、一方残余の腎部分の糸球体、尿細管の変化も強くなつている。1 年を経過すると腎組織像は正常構造を殆ど失ひ瘢痕化した不規則な結合組織で置き換つて行き、定形的な瘢痕腎の形態を示す様になる。

以上筆者の使用した超微粒子 silica は腎内血管系に直接栓塞子とならないことは理論的にもまた組織学的にも明らかであるが、おそらく注入された silica が血管内皮細胞に摂取され、これを起点として内皮の増生、細胞増加等の内皮細胞反応が発生して endarteritis obliterans 様変化をもたらす、窮極の姿としては腎内血流障害が起つて腎梗塞を生じたものと解釈される。更に Lowman 等の行つた腎動脈内注入 allylamine の場合と同様に、超微粒子 silica が異物としてではなく通過血管壁に対していわば薬物的毒性作用を及ぼして血管障害をもたらした

た可能性も同時に考慮されねばならない。

B : 腎の変化と血圧との関係

一般に腎性高血圧の実験では対側腎の健否が問題とされている。Goldblatt の腎基動脈不完全閉塞阻血腎、Page のセロファン腎周囲炎いづれも偏側処理のみでは高血圧は一過性で、対側腎が健全な場合は持続性高血圧症は起りにくいことが知られている。

腎動脈内異物注入による実験的高血圧症の研究成績は研究者によりかなりの差がある。

Maegraith 等は Kieselguhr White (K.W.) を家兎の偏側腎動脈内に注入し多彩な梗塞性腎変化と共に高率に二相性の血圧上昇（注入直後の spike 状上昇に次で持続性高血圧）を認めたという。彼等は注入直後の spike 状血圧上昇は腎動脈牽引による一過性の阻血に起因すると述べているが、その腎組織変化から考えるとむしろ K.W. 注入細小血管の栓塞による急性血流障害に起因する血圧上昇と考えた方がよいのではあるまいか。なお筆者の実験で超微粒子 silica 注入直後血圧の上昇を見たものは 1 例もなかつた。また坂本の家兎偏側腎動脈内毛髪細片注入実験でも 50 日目頃から血圧上昇を認めている。Alexander 等も前述の如く色々な種類の大小様々の栓塞子を注入し腎梗塞による高血圧の研究を行つているが、彼等によると偏側腎のみ処置の場合も単腎の場合も高血圧の発症率及び経過に大差を見なかつたという。

Lowman 等も犬の偏側腎動脈内 Allylamine 注入実験で高血圧症を生じているのは前述の如くである。これに対して Cressman 等は Maegraith 等と全く同様な腎動脈内 K.W. 注入実験を犬を用いて行い、偏側処置群のみならず、単腎動脈注入群でも血圧上昇は認められなかつたといい、また佐藤も石松子芽胞注入実験で単腎群及び偏腎注入後対側腎別群共に持続的高血圧は起らなかつたと述べている。

一方 Cash は偏側腎処置のみでは高血圧は起らなかつたが、更に対側腎動脈を結紮すると直に著明な血圧上昇を認めたことと報告している。筆者の実験第 3、第 4 群でも対側腎が無処置の期間は血圧の上昇は認められなかつた。即ち、第 3 群では偏側腎処置のみの期間は約 7 週間であるが血圧上昇はもとより著明な血圧の変動も認められなかつたが、対側腎を剔除すると全例において 3 日以内に血圧急上昇を示した。また第 4 群でも対側腎動脈内に注入すると 2～3 日目から急上昇を示した。その後いづれも持続性高血圧に移行している。なお偏側腎剔除後の単腎例に腎動脈内 silica 注入実験では 6 例中 4 例が

第 6 表 腎動脈内異物注入実験

	実 験 者	年 代	動物	処 置 内 容	血圧上昇		注 入 異 物
					開始時期	持続性	
1	Müller等	1911	不明	不明	(－)	(－)	流動パラフィン
2	Senator	1911	猫	両側腎動脈内注入	(－)	(－)	流動パラフィン, 加温軟性パラフィン
3	Cash	1924	犬	偏側腎動脈内注入 偏側腎動脈内注入 十対側腎動脈結紮	(－) 直に(＋)	(－) (＋)	Berlin blue
4	Apfelbach	1931	犬	両側腎動脈内注入(?)	(－)	(－)	charcoal
5	Scarff等	1937	家兎	単腎動脈内注入	(－)	(－)	laked blood corpuscles debris
					短期間(±)		heat killed haemolytic streptococci
6	Maegraith等	1938 ～42	家兎	偏側腎動脈内注入	直に(＋)	(＋)	Kieselguhr white
7	Cressman等	1939	犬	偏側腎動脈内注入 単腎動脈内注入	(－) (－)	(－) (－)	Kieselguhr white
8	Moses	1954	犬	単腎動脈内注入	1～2ヶ月目 (＋)	(＋)	非晶型 silica
				両側腎動脈内注入	2～3週目 (＋)	(＋)	
9	坂 本	1956	家兎	偏側動脈内注入 偏側腎動脈内注入 十50日以後対側 腎動脈内注入	50日目(＋)	(＋)	毛髪細片
				不変			
10	Alexander 等	1961	犬	単腎動脈内注入	3日目(＋)	(＋)	lobelia seeds
				偏側腎動脈内注入	3日目(＋)	(＋)	brine shrimp eggs
				単腎動脈内注入	1週目(＋)	(＋)	polystyrene 粒子
11	佐 藤	1966	犬	単腎動脈内注入	?	(＋)	blood clots
				単腎動脈内注入	?	(＋)	pollen grains, lycopod- ium spores, magnetic- iron oxide particles
11	佐 藤	1966	犬	単腎動脈内注入 偏側腎動脈内注入 十1週後対側腎剔	(－) (－)	(－) (－)	石松子芽胞
12	Lowman 等	1966	犬	偏側腎動脈内注入	1週目(＋)	(＋)	Allylamine
13	本実験		家兎	単腎動脈内注入	6週目(＋)	(＋)	結晶型 silica
				側偏腎動脈内注入	(－)	(－)	
				偏側腎動脈内注入 十7週後対側腎剔 偏側腎動脈内注入 十6週後対側腎 動脈内注入	直に(＋) 直に(＋)	(＋) (＋)	

注入後6週目頃より血圧上昇を来たし、持続性高血圧に移行した。

各種腎動脈内異物注入実験による血圧上昇の成否、開始時期及び持続性等は第6表に一括して示す。

次に筆者の実験の腎変化は窮極として腎内血管の閉塞性変化に起因する梗塞様の変化であり、血圧の変動もこのためと思われる。

実験的腎梗塞の文献は既に記載したが、Cash は犬の偏

側腎動脈内に Berlin blue を注入して多発性腎梗塞で広汎な腎壊死を来した場合は血圧上昇を見ないといい、Maegraith, Alexander 等も全腎完全梗塞は高血圧を発症しないという。坂本も同様に全腎実質が壊死に陥入り腎としての構造を消失した例よりも、限局性小梗塞を示し、しかも梗塞巣に結合繊増生を伴つたものに血圧上昇が著明であると述べている。なお Howard (1954) は梗塞腎のすべてに高血圧が続発しない理由を検討し、梗塞

部が高血圧群では血流障害を示す尿細管萎縮局面によって囲まれているのに対し、正常血圧群では正常組織によって囲まれているのを認め、梗塞部周辺組織の阻血状態が高血圧発症上重大な意義を持つと論じ、Mogg (1957) も同様のことを述べている。また Alexander 等は梗塞の数・大小と血圧上昇との間に何等関係はないといい、腎梗塞による血圧上昇機序としては腎の反射、腎容積の減少、自己隔解産物の吸収の他に梗塞辺縁からの昇圧物質の放出が考えられると説いている。Moses の実験では血圧上昇は梗塞に起因するのではなく、糸球体、尿細管に見られる瀰漫性の線維増生を主徴とする慢性の腎障害が主因であるとしている。但し血圧上昇を認めなかった腎にも同様の变化が証明されたという。また Mae-graith 等は腎実質の障害の程度が高血圧を進展せしめる決定的な因子とはならないと述べており、Howard は腎動脈狭窄が尿細管の萎縮を来すに十分ではなかったにも拘らず高血圧症となつた臨床例を報告している。筆者の実験では腎全体の完全梗塞を来した例はなかったが、腎病変の程度と血圧上昇との間には必ずしも平行性はなかった。この場合動物の固体差の他に更に不明の因子が存在しているとも考えられる。これ等のことについてはなお検討の余地がある。

VI 結 語

家兎の腎動脈内に結晶型超微粒子 silica 懸濁液を注入し、腎病変と血圧の変動とを比較検討し大体次の如き結果を得た。

1) 偏側腎動脈にのみ注入した群では約7週まで血圧上昇を来したものはなかった。

2) 予め偏側腎を剔出せる単腎家兎群では注入後6羽中4羽において約6週後より血圧上昇を示し、以後持続性高血圧に移行した。

3) 偏側腎動脈内注入後約7週目で対側腎を剔出せる群では全例3日以内に著明な血圧上昇を来し、持続性高血圧に移行した。

4) 偏側腎動脈内注入後6週目で対側腎にも注入した群でも同様に全例3日以内に著明な血圧上昇を示し、持続性高血圧に移行した。

5) 両側同時に注入したものは長期間生存し得なかった。

6) 組織学的には、注入後数日間の初期変化として、腎全体にうつ血著明で、糸球体のうつ血・腫大・細胞浸潤と尿細管の変性が見られたが、silica の栓子様所見はなかった。1週目頃から細小動脈より endarteritis

obliterans 様の血管内皮細胞反応が始り、以後時と共に進行し4週目では小動脈閉塞に由来する多数の小中梗塞を認める様になる。更にその後血管系の変化は進行し、梗塞部の拡大と共に間質結合組織の増生が起る。古い梗塞部は癰痕化し、1年を経過すると腎組織は殆ど正常構造を失い、定型的な癰痕腎の形態を示した。

以上要するに主病変は主として endarteritis obliterans の形で細小動脈に始まり、以後順次小中動脈に波及する。斯る腎内動脈血流障害により徐々に腎の梗塞性変化が出現し、進行したもので、これが高血圧の発現に関与したものである。

稿を終るに当たり、終始御懇篤な御指導と御校閲を賜つた恩師辻一郎教授及び北大第2病理学教室恩村雄太教授に衷心より深謝の意を表します。

また silica の御教示を賜つた労働衛生研究所坂部弘之博士にあわせて深謝致します。

(本論文の要旨は第8回日本腎臓学会総会において発表した。なお本研究は昭和38~39年度文部省科学研究費総合研究「泌尿器科領域における高血圧症」の補助を受けた。)

文 献

- 1) Alexander, N., Heptinstall, R.H. and Pickering, G.W.: J. Path. Bact., 81, 225, 1961.
- 2) Apfelbach, C.W. and Jensen, C.R.: J. Clin. Invest., 10, 162, 1931.
- 3) Cash, J.R.: Johns Hopkins Hosp. Bull., 35, 168, 1924.
- 4) Cressman, R.D. and Blalock, A.: Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 40, 258, 1939.
- 5) Goldblatt, H.: The Renal Origin of Hypertension., Springfield 1948.
- 6) Gye, W.E. and Purdy, W.J.: Brit. J. Exp. Path., 3, 75, 1922.
- 7) Gye, W.E. and Purdy, W.J.: Brit. J. Exp. Path., 3, 86, 1922.
- 8) Howard, J.E., Berthrong, M., Gould, D.M. and Yendt, E.R.: Johns Hophins Hosp. Bull., 94, 51, 1954.
- 9) Howard, J.E.: Am. J. Obst. and Gyne., 68, 1212, 1954.
- 10) 川口浩: 千葉医学会雑誌, 9, 293, 1931.
- 11) Koshi, K., Hayashi, H., Hamada, A. and Sakabe, H.: Bull. Nat. Inst. Indust. Health, 6, 10, 1961.
- 12) Lowman, R.M., Hipona, F.A. and Vidone, R.A.: Radiology, 86, 1003, 1966.
- 13) Markland, C.: J. Urol., 91, 228, 1964.

- 14) Maegraith, B.G. and Maclean, F.J.: Brit. J. Exp. Path., 23, 239, 1942.
- 15) Mogg, R.A.: Brit. J. Urol., 29, 4, 1957.
- 16) Moses, C.: Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 85, 590, 1954.
- 17) Page, I.H.: Science, 89, 273, 1939.
- 18) Page, I.H.: J.A.M.A., 113, 2046, 1939.
- 19) Sakabe, H., Kawai, K., Soda, R., Hamada, A., Shimazu, M. and Hayashi, H.: Bull. Nat. Inst. Indust. Health, 4, 1, 1960.
- 20) Sakabe, H., Kajita, A. and Koshi, K.: Bull Nat. Inst, Indust Healh, 6, 28, 1961.
- 21) 坂本信明 : 長崎医学会雑誌, 31, 1044, 1956.
- 22) 佐藤強 : 日本腎臓学会誌, 8, 635, 1966.
- 23) Scarff, R.W. and McGeorge, M.: Brit. J. Exp. Path., 18, 59, 1937.
- 24) Senator, H.: Zeitschr, f. Klin. Med., 72, 189, 1911.
- 25) Schepers, G. W. H., Delahant, A.B., Bailey, D.A., Gocheler, E.A. and Gay, W.C.: A.M.A. Arch. Indust. Health., 16, 499, 1957.
- 26) 辻一郎 : 日本医師会医学講座 (腎性高血圧), 金原出版, 53, 1962.

(昭和42年7月17日受付)