興味ある腎性高血圧症の2例

	百	瀬	剛	一
	片	山		喬
千葉大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 百瀬剛一教授)	北	原	敬	二
	中	田	瑛	浩
	吉	田	豊	彦
千葉大学医学部小児科教室 (主任: 久保政次教授)	中	島	博	徳
	松	本		生

TWO INTERESTING CASES OF RENAL HYPERTENSION

Goichi Momose, Takashi Katayama, Keiji Kitahara, Teruhiro Nakada and Toyohiko Yoshida

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

(Director: Prof. Goichi Momose)

Hironobu Nakajima and Sei Matsumoto

From the Department of Pediatrics, School of Medicine, Chiba University,

(Director: Prof. Masaji Kubo)

Remarkable progress in diagnostic technique has made it possible to detect not a few renovascular hypertensive patients. This diastolic hypertensive disorder has been much attracted and many articles on the subject have been published because of its effectiveness by surgical treatment and its suggestive association with the renin-angiotension-aldosterone system. The etiology of this disease has been obscure, and the causative as well as maintaining mechanism is no more than speculation. Recently, two interesting cases of renal hypertension were experienced in our clinic and articles of renovascular involvements have been discussed.

I. 緒 言

近年診断技術の進歩とともに拡張期性高血圧を呈する腎血管性高血圧が高血圧中にかなりの頻度を占める事が判明してきた。本疾患は、外科的処置により高血圧を治癒しうる点、及び renin-angiotensin-aldosterone 系と関連を有する事が推定され、昨今注目を浴びている。しかし高血圧の発症及びその維持のメカニズムは依然推測の域を出ない。われわれは最近、興味ある病態を呈した腎血管性高血圧症の2例を経験したので若干の考察を加え報告する。

II. 臨床例

症例 1

患者 T.K., 38才男子, 米穀商。

主訴 心悸亢進

家族歴 父, 67才で脳溢血にて死亡。母, 高血圧症に

て治療中。

既往歴 特記すべき事なし。

現病歴 20才頃より肩こり, 心悸亢進が出現し, 昭和37年春より上記症状が増強し仕事に根気がなく倦怠感も自覚する様になった。某医を受診, 高血圧(収縮期圧160台, 拡張期圧不明)を指摘されたがそのまま放置していた。昭和40年12月初旬, 作業中に眩暈, 頭痛, 悪心, 嘔吐, 上腹部灼熱感が突発し, 立位を保つ事が出来ぬほどであり某医の往診を受け, 高血圧症といわれ安静横臥を命ぜられた。翌日上記症状軽減し, 1週間後には仕事に従事できる様になったが, 以後高血圧は1年3か月に及ぶ薬物療法に抗し, 心悸亢進は増強し四肢のしびれも時々出現する様になったので昭和42年4月当科を紹介され外科的高血圧症の疑いで入院した。

全身所見: 顔貌正常。体格中等大。脈搏は緊張硬, 左

右不同を認めず。表在リンパ腺は触知せず。腹部は平坦で柔軟。肝、脾、腎をふれず。四肢に異常なく、浮腫も認めない。

循環器理学的所見：チアノーゼ，呼吸困難，起坐呼吸などを認めず。胸部に静脈拡張，心尖拍動を見ず。心音清純なるも心尖第Ⅰ音，第Ⅱ大動脈音の亢進を聴音す。臍直上7 cm部位より左右それぞれ3 cm横の点に腎脈管系雑音を聴かず。

臨床検査成績：

赤血球数 396×10^4 ，白血球数 5,800，血色素量76%。

赤沈値 1，2，6（30分，60分，120分）。

尿所見 沈渣に2～3個の上皮細胞を見るのみでほぼ正常。

血液化学所見 血清蛋白 7.2 g/dl，BUN 18.0 mg/dl，血清 Na 145.0 mEq/l，血清 K 3.5 mEq/l，血清 Cl 97.2 mEq/l。

肝機能検査 黄疸指数 11.0 M.G.，硫酸亜鉛 3.1 Kunkel 単位，CCLF，（-），SGOT 19.0 Karmen 単位，SGPT 18.0 Karmen 単位。

血清梅毒反応 陰性。

心電図所見 前洞調律尋常位。Goldberger 垂直位。移行帯 V₄。

眼底所見 KW II a。

胸部単純撮影 肺野に異常ないが陰影は左第1弓及び左第4弓やや突出。

膀胱部単純撮影 正常。

後腹膜気体撮影兼副腎部断層撮影 両側腎，副腎形態正常。nephrogram の大きさに左右差なし。

逆行性腎盂撮影 左側腎盂尿管移行部に波状の圧迫像を認める（図1）。

総腎機能検査成績

濃縮ならびに稀機能 正常

PSP 25%（15'），20%（30'），15%（60'），10%（120'）total 70%

分腎機能検査成績

青排泄試験

	淡染時間	濃染時間
右側	3'05''	4'00''
左側	3'10''	4'02''

IVP 両側腎機能良好なるも左側腎盂尿管移行部に波状の圧迫像を認める。

rapid-IVP 及び wash out-IVP 造影剤の出現，貯留，

消失の時期に左右差なし。

Renogram 両側腎機能に有意の差なく良好，尿路に Stase なし。

Renoscintigram 両腎の scanning 像に形態的異常を認めず。neohydrin uptake は両腎とも良好。

分腎クリアランス

	γ	ℓ
尿量（20分，ml）	31	25
尿中 creatinine（mg/dl）	22.4	39.2
尿 Na（mEq/l）	67.8	78.3
尿 K（mEq/l）	4.7	7.8
尿 Cl（mEq/l）	65.4	81.3
尿 Osm.（mOsm/kg H ₂ O）	215.0	290.5
GFR（ml/min.）	59.7	66.4
RPF（ml/min.）	331.2	389.0
RBF（ml/min.）	602.2	707.3
FF	0.18	0.17
血中 creatine（mg/dl）	1.03	

Howard test（-）

血管系検査成績

四肢動脈圧

	上肢	下肢
右側	208～108 mmHg	190～120 mmHg
左側	204～96 mmHg	210～140 mmHg

脈波検査 中央および末梢脈波波形（A. car.，A. fem.，A. dor. ped.，A. rad.）にて著しい左右差なし。

Seldinger 式大動脈連続撮影 大動脈は腎動脈分岐部より下方約5 cm長は狭窄像を呈す。右腎動脈は1本で，分岐部より2/3長の部位に狭窄像を見る。左腎動脈は明確でなく5～6本の細い動脈が左腎部に群集するのが認められる（図2）。

大動脈内圧 狭窄部の上下で内圧値に有意の差なし。

尿中 aldosterone 排泄量 22.9 μg/day。

以上の検査成績より大動脈狭窄を伴う両側腎血管性高血圧症と診断し，昭和42年6月14日低体温麻酔下に開腹手術を行なった。

手術所見 腹部大動脈は腎動脈分岐部 0.5 cm上部より下方に約5 cm長に及び可成り細くなっている。左腎は腎門部に小血管が多数入りこみ，搏動を触知しうるのはその中の細い1本にすぎず，ここに血管外科的操作を加えるのを断念し，右腎動脈狭窄部を右伏在静脈を autograft とし拡大し，左腎，副腎に biopsy を行ない手術を終った。

病理組織検査 腎動脈狭窄部位の内膜が線維性に極めて高度に肥厚し、jungな結合組織が増殖している(図3). 左腎は小血管内膜の肥厚、硬化、糸球体ボーマン嚢基底膜の肥厚、尿細管上部上皮細胞の腫張、管腔拡大及びその内に蛋白質の貯留が認められる(図4). 副腎は球状層及び束状層はリポイドに富み、球状層はやや肥厚し、肥大した核を混じている(図5).

術後経過 腎動脈狭窄部位はレ線的に拡大したが(図6), 分腎機能検査で腎機能に有意の差なく、血圧も低下せず、左腎剔除も考慮したが患者の希望により一時退院した.

症例 2

患者 Y.Y., 8才男子.

主訴 痙攣発作, 頭痛.

家族歴 母は出産時に微弱陣痛のため陣痛促進剤の使用を受けた.

既往歴 1才未満より5才迄に発熱を伴う両側中耳炎に反復罹患.

現病歴 昭和42年5月初旬より何ら誘因なく強度の頭痛が間歇的に起る様になった. 同年5月9日某病院を受診し、脳波の異常を指摘された. その帰途突然に痙攣発作(tonic-klonic)が出現し、そのまま入院した. 以後、意識消失を伴う同様の痙攣発作を4~5日毎にくりかえし、複視、眩暈を訴え、時に悪心に嘔吐も併発する様になったので、5月下旬本学神経科に入院し脳室ドレーナジを受け、6月初旬に小児科転科. 8月29日外科の高血圧症の疑いでさらに当科に転科した.

現症

精神症状 傾眠状態なるも時に発揚性変調を示す.

全身所見 皮膚乾燥し、体格は年令に比し小(身長117cm, 体重21kg). 脈拍緊張良好. 表在リンパ腺を触知せず.

顔面 やや浮腫状. 時に左側への共同偏視、眼球振盪症を認める.

胸部 理学的に異常なく、心雑音を聴取せず.

腹部 平坦で柔軟. 肝、脾、腎を触れず. 上腹部左右にて腎脈管系雑音を聴かず.

四肢 異常なく浮腫も認めず.

臨床検査成績:

血圧 204/130

赤血球数 324×10^4 , 白血球数 15,600, 血色素量74%.

尿所見 軽度に混濁し、蛋白(卅), 糖(-), ウロビリノーゲン(+). 沈渣に赤血球(-), 白血球2~3/F.

血液化学所見 血清蛋白 5.0 g/dl, BUN 15mg/dl, 血清Na 125mEq/l, 血清K 3.1mEq/l, 血清Cl 76.9mEq/l, 血清Ca 8.8mg/dl, 総コレステロール 165mg/dl.

肝機能検査 黄疸指数 2.5M.G., 硫酸亜鉛1.2Kunkel単位, CCLF(-), SGOT 3.4Karmen単位, SGPT 18Karmen単位.

酸塩基平衡 Actual PH 7.489, Actual P_{CO_2} 34.1, Base Excess +355, Buffer Base 54.8, Standard HCO_3^- 26.9.

Regitin test (-).

renin-angiotensin-aldosteroner系検査 血漿renin活性 2,000ng %, 尿中aldosterone 排泄量 20.2 μ g/day.

心電図所見 QTの著明な延長が認められる.

脳波所見 basic wave はほとんど slowwave でしめられている. 2c/s前後の wave は右側に著明であり, slow spike and wave complex は左側に優勢に認められる.

PSP 25% (15'), 20% (30'), 18% (60'), 17% (120').

胸部単純撮影 正常.

腎、膀胱部単純撮影 正常.

後腹膜気体撮影兼副腎部層撮影 右ネフログラム正常. 左腎形態不明. 両側副腎部に異常陰影を認めず.

renoscintigram 左腎部に neohydrin の uptake なし(図7).

IVP 及び dripping infusion IVP 右腎は形態正常. 機能良好なるも、左腎は全く造影されない.

大動脈撮影 左腎動脈は右腎動脈に比し全体に細く、分岐部に狭窄像を見る(図8).

以上の検査成績より、左腎動脈狭窄にもとづく高血圧及び意識障害と診断し、昭和42年10月18日開腹した.

手術所見 上腹部正中切開にて左腎に達す. 左腎は極めて小さく腎動脈分岐部に狭窄が認められる. 左腎剔除後、左副腎に biopsy を加え、右腎、右副腎が正常である事を確認してから創を閉じた.

病理組織検査 左腎は肉眼的に $7 \times 5 \times 4$ cm, 45g と小さく(図9), 被膜は容易に剝離し得るが皮質模様は明瞭でない. 組織学的に間質結合組織の増殖が強く、糸球体の萎縮、尿細管管腔の拡大も伴った間質性腎炎の所見であり(図10), 動脈は中膜肥厚し、血管周囲の fibrosis も顕著であつた(図11). なお、同時に試験切除した副腎は正常であつた.

術後経過 術後2日目から血圧は下降しはじめ、入院当初見られた高血圧(204/130)は、11月末の退院時に

表 1. Comparison of Arterial Caliber Change Between Acute & Convalescent Stage

			Acute Stage	Convalescent St.	Decreased Rate
Internal Carotid	Extracranial Segment		4.00mm	6.45mm	40%
	Intracranial Segment	C ₅	2.55	4.95	50
		C ₄	3.00	5.25	40
		C ₃	2.45	4.50	50
		C ₂	3.20	4.60	30
		C ₁	3.55	4.10	10
Middle Cerebral	Main Branch	D	1.10	2.50	36
		E	1.10	1.55	29
	Secondary Branch		1.00	1.60	38
			0.90	1.25	28
Anterior Cerebral	Main Branch	B	1.20	2.00	40
		C	0.75	1.85	59
	Secondary Branch		1.15	1.45	21
			0.90	1.10	18
External Carotid	Maxillary Superf. temp. Middle Mening.		1.75	2.35	26
			1.20	1.55	23
	not visualized			0.75	100

図12. 症例 2 の経過

図15. 症例 2 の脳動脈像

表 2

はほぼ正常化し (122/78) (図12), 痙攣発作も術後1回
起しただけであつた. なお, 術前, 術後の脳動脈撮影像
を比較するとそれぞれ図13, 図14のごとくであり, 術前
に見られた arterial narrowing (図15, 表 1) の改善と
脳血管循環時間の正常化を見た (表 2).

III. 考 按

高血圧を呈する腎動脈狭窄症例に腎切除又は血管外科
的操作を加える事により血圧の下降を見, 動物実験でも
腎動脈狭窄作成により持続性高血圧を惹起させる事か
ら腎血管性高血圧の存在は確実とされている. しかし臨
床的に高血圧と腎血管性病態との相関関係を確認するの
は容易でなく, 本病態の定義はかなり難しい. Winter¹⁾
は腹部大動脈及び両側腎動脈から腎内分岐に至るあらゆる

る部位に腎内虚血を来すと考えられる狭窄があり、高血圧を呈しているものと定義しているが、一応、この定義は一般的に受け入れられている様である。

i) 発生頻度

高血圧患者における本症の発生頻度は、かつては比較的低いと思なされ、Smith et al. (1956)²⁾ は 2% 以下と報告した。その後、腎動脈造影法を含む泌尿器科的検査法の進歩とともに症例報告も増加してきた。しかし高血圧患者中における本症の発生頻度は報告者によりかなりの相違がある(表3)。これは現在もなお腎血管の変化と血圧との因果関係が詳に解明されたわけではなく、又検査法の相異なるためでもあろう。ちなみに Sutton³⁾ のときは10%が腎血管性高血圧症であつたと述べており、腎血管性高血圧を疑われた症例に動脈撮影を施行した Poutasse⁴⁾、Perloff⁵⁾ の報告ではそれと確診されたものをそれぞれ30.7%、63.6%という数値をあげている。また高血圧症例剖検時にみられた腎動脈狭窄の頻度を Lisa⁶⁾ は 3.6%、Holley⁷⁾ は56%と述べており、逆に腎血管性病変時における高血圧の発症率をOppenheimer⁸⁾ は83.3%と剖検の結果より報告している。

ii) 血管病変の態度

本疾患は表4のごとく分類されているが、欧米と本邦を含むアジア地域とでは各血管病変が異なる点で興味深い。すなわち欧米では粥状硬化症が最も多く、線維筋性過形成がこれに小差でつづくのに対し、本邦では線維筋

表3. 高血圧患者に於ける腎血管性高血圧症の発生頻度

Blackman	1939	22.0—32%
Lisa et al.	1943	3.6%
Page et al.	1959	5—25%
Smith	1956	2%以下
Poutasse	1959	25.8%
Poutasse	1961	30.7%
Perloff et al.	1961	63.6%
Sutton et al.	1961	10.0%
Morris et al.	1962	20.0%
Maxwell & Prozan	1962	5—10%
Maxwell	1962	5—15%以上
Geyer & Poutasse	1962	28.4%
Robertson et al.	1962	75.0%
Holley	1964	56.0%
上田	1966	4.2%
Hocken	1966	38.0%
Brest & Bower	1966	1—25%(約 3%)
Maxwell	1967	5—15%以上
高松	1968	20—26%

表4. 腎動脈狭窄性病変の種類

Brest & Bower の分類

A. Congenital

1. fibromuscular hyperplasia
2. abdominal aortic coarctation
3. renal artery aneurysm
4. renal arteriovenous fistula

B. Acquired

1. atherosclerosis
 - a. involving renal artery
 - b. involving aorta (with ascending thrombotic occlusion)
2. renal arteritis
3. thrombosis or embolism of renal artery (with or without infarction)
4. trauma to renal artery (with thrombosis, perirenal hematoma, arteriovenous fistula, foreign body occlusion)
5. tumor or fibrous bands involving renal artery

Kincaid-Smith の分類

A. Intrinsic lesions

1. atherosclerosis
2. fibromuscular hyperplasia
3. embolus
4. thrombosis
5. aneurysm
6. arteritis
7. congenital stenosis or coarctation

B. Extrinsic lesions

1. intra abdominal tumor or cyst
2. aortic aneurysm
3. hepatoma
4. twisting of renal pedicle

性過形成の報告は少く、粥状硬化症ないし動脈炎症候群が多いのが目立つ¹⁰⁾。しかし大動脈炎症候群ないし脈なし病が腎動脈に波及し狭窄ないし閉塞を起す頻度は諸家により一致を見ておらず¹¹⁾¹²⁾、また線維筋性過形成においても線維性狭窄及び内膜肥厚をも加えればこの病型の増加もあり得るとの報告¹³⁾もあり、将来その病理学的診断基準が統一されれば、これら病型の地域別発生頻度差の消失する可能性も否定できず、本血管病態に対する病理学的見解の統一が期待される。ここで血管に見られる主要病変につき概説する。

a) 粥状硬化症

血管の粥状硬化斑の隆起による狭窄症の発生頻度は最も高く、De Bakey¹⁴⁾ 83%、Deshmukh²⁰⁾ 62%、Kennedy¹⁵⁾ 70%、Poutasse¹⁶⁾ 63%、Spencer⁹⁾ 44.4%と報告している。

本病変は40才以上の男子に多く¹⁷⁾、その進行は概して緩徐で、腎動脈の分岐部に好発するとされており、De Bakey¹⁴⁾によればアテローム性狭窄は、腎動脈起始部74%、中央部21%、分枝部5%であるという。しかし大動脈に粥状硬化が存すれば、この病変は腎動脈分岐部のみならず、時に腎実質内分岐にまで及び多発性に狭窄をつくるといわれ、又腎動脈のみならず他の動脈系にも動脈硬化を伴う事が多く、しかも両側腎動脈に本病変が見出される事も稀でない (Spencer⁹⁾ 33%)とされており、したがって本症が疑われるものには腎動脈のみならず、他側腎血管及び全身の動脈系の検索が必要であろう。ちなみに、自験症例1に見られた右腎動脈狭窄は病理学的に内膜の線維性肥厚であり、アテローム形成には至っていないにもかかわらず、大動脈狭窄がレ線的、手術的に確認された。

b) 線維筋性過形成

この病型の発生頻度が欧米と本邦とで異なる事は既述したが、英では22% (Kennedy¹⁵⁾)、米では36% (Kaufman¹⁸⁾)と比較的高率を示すのに反し、本邦では18% (上田¹⁹⁾)、インドでは3% (Deshmukh²⁰⁾)と低値を示す。また上田²¹⁾は7例中6例が30才未満の女子であつたと述べており、Harrison²²⁾も66例の本病変を検討した結果、性別では女子3、男子1の割合であり、年齢分布は6才~72才、平均38才であつたと報じている。

これらの観察は、地域差による性別、年齢分布にはそれほど差異なく、若年婦女子に好発する様である。なお、本病型の好発部位は腎動脈中央部より遠位とされているが近位に発現する事もある。患側は右腎に多いと報告されている。その理由として、Kaufman²³⁾は腎下垂等による腎動脈の伸展を強調しているが、明瞭ではない。自験症例2に見られた腎動脈狭窄は病理学的に本型と考えられるが、幼少男子の左腎動脈起始部に発現した点で、その特異な臨床症状とともに、本邦例では稀な症例といえよう。

本病型の原因を、Winter¹⁾は先天性素因の他、弾性組織の内因性欠陥、中膜壊死、大動脈炎による癒痕、外傷、出血、血栓、妊娠時の動脈の過伸展等にあるとしているが、Wyllie²⁴⁾は中膜の分節状の神経支配、あるいは筋収縮その他の活動にその原因をもとめており、一方Hansen²⁵⁾は遺伝的素因を重視している等未だ定説はないようである。ともあれ、従来は病理学的に動脈の内、中膜が多発性に筋性線維性に肥厚し動脈内面に輪状の皺をつくって狭窄を来すと単純に考えられてきた本病変が、近年 McCormack²⁶⁾により intimal fibroplasia,

medial fibroplasia, subadventitial fibroplasia, fibromuscular hyperplasia の4型に分けて検索され、ついでHarrison²²⁾らのごとき中膜の弾力線維、筋組織、結合織の変化を重視する研究者により medial thickening, perimural fibrosis, dissecting aneurysm の3型に分類し検討されるようになる等、病理学的にも本病変の研究は進展しつつあるといえよう。しかし前病型の場合と異り、同様な病変が腎動脈以外の動脈にみられる事はほとんどないとされていた本病型が、自験症例2ではレ線的に脳動脈にarterial narrowing が認められた事は注目したい。

c) 動脈炎

本邦を含む東洋諸国では大動脈炎症候群に伴う腎動脈炎が多く、本邦では32% (上田¹⁹⁾)、インドでは33% (Deshmukh²⁰⁾)であるのに反し、米では0% (De Bakey, Kaufman, Poutasse) 英では4% (Kennedy¹⁵⁾)と低率を示す。これは若年女子に好発し、病変は動脈の全層に及び、内膜は肥厚し、中膜及び外膜に炎症性変化と癒痕形成をきたし、動脈の内腔狭窄をきたすとされている。これは腎動脈起始部に局限することが多いが、しばしば広範囲にわたり、時に大動脈縮窄を伴う。この病型中には大動脈縮窄に脳動脈狭窄を伴う高安動脈炎のごとき脳血流減少による中枢性高血圧²⁷⁾の存在も考慮する必要がある。

iii) 臨床像及び診断

Maxwell²⁸⁾は本態性高血圧症69例、腎血管性高血圧症111例の臨床症状を比較し、両者を明らかに区別するのはなかつたと述べており、又両者の病歴を比較し同様の結論を得た者は少くない²⁹⁾³⁰⁾。しかしBrest & Bowerは、1) 拡張期性高血圧が急に起り進行する場合、2) 悪性高血圧が急進する場合、3) 他に原因のない若年者の拡張期性高血圧の場合、4) 年齢をとわず既存の高血圧が突然増悪する場合、5) 高血圧者で腎梗塞を推測させる病歴がある場合には腎血管性高血圧症が疑われると述べており、その他臨床症状にも若干の差を指摘するむきも多い。腹部血管雑音は身体所見中最も診断的意義があるとされ、本症の50~80%に聴取されるという²⁹⁾³²⁾³³⁾³⁴⁾³⁵⁾。聴取部位は臍より7 cm上方で、正中線上又は左右2.5~3.5 cmの部位及び背部肋骨脊椎角部³⁶⁾とされている。しかし本態性高血圧者でも腹部雑音をきく場合もあり³⁵⁾、40才以上では狭窄がなくても聴取される事もあり³²⁾、しかも正常血圧者の15.9%に聴取されたとの報告³⁵⁾もあつて、この所見を過大視する事は差控えるべきであろう。自験例では何れも腹部血管雑音は聴取出来なかつた。

腎血管性高血圧症においてrenin-angiotensin系が亢進し、副腎皮質よりaldosteroneの分泌が増加しsecondary aldosteronismとして低カリウム血症、アルカローシス、筋力減退等の症状が発現する場合があるとされており³⁷⁾³⁸⁾³⁹⁾、血清K濃度は時に3.5mEq/l以下の低値を呈す事もあり³⁸⁾⁴⁰⁾、原因不明の低カリウム血症には本症をも疑う必要がある。しかしこれに対しては反論もあり、本症ではaldosteroneの分泌、排泄量ともに増加を見ず⁴¹⁾、血清K濃度も本態性高血圧症と大差なく、高血圧の上昇度と相関するにすぎないとの見解もある²⁸⁾。これらの臨床像から本症の存在が疑われれば積極的に検査を進める必要がある。screening testとして、Hocken

表5. 静脈性腎盂撮影の判定基準(Meltzerによる)

I. 解剖学的変化

- i) 腎臓の長軸の長さ—左右差1.0cm以上
- ii) 局所的腎実質の萎縮
- iii) 尿管または腎盂縁の切込み—副行路による
- iv) 腎動脈の硬化

II. 機能的変化

- i) 尿量減少
 - a. 腎杯、腎盂の造影遅延—左右差1分以上
 - b. 腎盂、尿管の大きさの減少
- ii) 造影濃度の左右不同。

はdehydrated IVPを、Brest & BowerはIVPとrenogramを、武内⁴²⁾はIVPとrenogramとrenoscintigram及び末梢血renin活性の測定をあげ、これらの結果に異常があればさらに他の検査を実施すべき事を強調している。IVPが本症の診断にすぐれているとみなす人は多く²⁸⁾²⁹⁾³²⁾⁴³⁾、その判定基準もMeltzer⁴⁴⁾によりすぐれたものが紹介されている(表5)。また、狭窄側腎で減少した尿中に高濃度で排泄される造影剤をより明確に描出するためにrapid IVP⁴⁵⁾⁴⁶⁾及びdehydrated IVP⁴⁶⁾⁴⁷⁾⁸⁴⁾⁴⁹⁾施行される様になった。患腎の造影剤出現の遅れはrapid IVPで、造影剤の停滞はdehydrated IVPで観察するのが理想とされ、Maxwell⁴⁵⁾、Schreiber⁵⁰⁾らもdehydrated IVPの信憑性を高く評価している。しか病変が両側性であつた自験症例1では両IVPにて有意の差が認められず、閉塞の高度であつた症例2ではdripping IVPにても罹患腎が造影されず、本造影法の優秀性は認めるにしても、これら造影法のみには依存するには一抹の不安がある。renogramは患者への負担は少く、安全、簡便で、且つ反復検査できるという長所があり、しかも異常発現率は高く(Stewart 75%, Maxwell 86%)、本症の診断に有用とされている。その所見はB点、C点の低

下、D点に達するまでの時間の延長とであるが⁵¹⁾⁵¹⁾⁵²⁾、これらの所見は必ずしも腎血管性高血圧症にのみ特有とされるものでなく、本態性高血圧症でもfalse positiveを示す事もあり²⁸⁾、やはりrenogramのみではscreening不能といえよう。

したがって、本症の診断、特にその病変部位を知る唯一の方法として大動脈撮影が、病変の程度を推定するものとして分腎機能検査がある。大動脈撮影は病変部位のみならずその程度を、時にはその病型も類推可能の事もあり²⁸⁾⁵³⁾、治療方針決定上には必須のものであろう。事実多くの研究者により必ず試みるべきものとされており²⁸⁾⁴⁷⁾⁵⁴⁾、当教室においても高血圧患者には必ず施行している。

また造影動脈の狭窄の程度と高血圧との関係についてはAmplatz⁵⁵⁾の血流量の面から、Selkurt⁵⁶⁾は腎機能と圧差より、金子、武田⁵⁷⁾、Michelakis⁵⁸⁾は血漿レニン活性より、両者がほぼ平行関係にある事を報告している。しかし、高度の狭窄が存在しても正常血圧を示す臨床例もある。⁷⁾⁵⁹⁾

分腎機能検査法については、腎動脈の狭窄ないし閉塞を腎内虚血程度より推定するもので、腎血流量の減少、糸球体濾過量の減少、水、Naの過剰再吸収、それに伴う尿量・Na排泄量の減少及びクレアチニン・PAH濃度上昇²¹⁾等の測定がHoward test, Rapoport test, Stamey testとして行なわれている。

このほか2本のカテーテルをレ線透視下に動脈内に送し、1本を腎動脈起始部に、他の1本を狭窄部位より遠位に挿入、両者の圧差を測定し、圧勾配により本症を診断するものもあるが⁵⁵⁾⁶⁰⁾、本法の意義を疑問視するむきもあり⁶¹⁾、且つ本法の手技は難しく、狭窄部位を損傷するおそれもあり、今日ではむしろ血管形成術前後に圧差を直視下に測定し、手術の成否を術中に判定するのに用いられる事が多いようである。

一方、本症の診断法として、従来腎生検の所見が重視されてきた⁶²⁾⁶³⁾⁶⁵⁾。しかし狭窄側腎が非狭窄腎より病理組織学的変化が少いとの知見⁶⁴⁾もあり、juxtaglomerular cell count及びjuxtaglomerular granularityも狭窄側腎で上昇しているとはかぎらない。又従来健側腎にbiopsyを施行し細動脈硬化が著明であれば、狭窄側に手術を加えても充分な降圧効果が期待できないといわれてきたが⁶⁶⁾⁶⁷⁾、今日ではこの場合でも降圧効果を見るとの報告も²⁹⁾⁶⁸⁾⁶⁹⁾⁷⁰⁾少くない。すなわち本法の診断的並びに治療方針決定上の価値は、現在それほど高く評価し得ないと思えるが、われわれは、術後の予後を知るため

図1. 症例1の逆行性腎盂撮影像

図2. 症例1の大動脈撮影

図3. 症例1の腎動脈狭窄部組織像

図4. 症例1の左腎組織像

図5. 症例1の副腎皮質組織像

図6. 症例1の術後大動脈撮影

図7. 症例2の Renoscintigram

図8. 症例2の大動脈撮影

図9. 症例2の剔出腎

図10. 症例2の左腎組織像

図13. 症例2の術前脳動脈撮影

図11. 症例2の腎動脈組織像

図14. 症例2の術後脳動脈撮影像

手術術式の選択には一応われわれの開放性腎生検を施行しておく事が有利と考える。

腎血管性高血圧症の昇圧機序は不明であるが renin がその trigger になる事は広く推測され、血漿 renin 活性の測定が本症の診断に直接的意味をもつものとして近年注目される様になった。現在、renin 測定は bioassay が行われているが、食塩制限、立位等の条件下に行なってもその正確性は期しがたいとされている。しかし臨床的に本症では末梢静脈血 renin 活性が上昇しているとの報告は多く⁷¹⁾⁷²⁾⁷³⁾⁷⁴⁾、末梢血で正常者と差が出なかつたと述べている Meyer⁷⁵⁾ も腎静脈中の renin 活性が上昇している事は認めている等、腎静脈血中の renin 活性測定は、狭窄が両側性であつて分腎機能検査では有意の差がない症例でもその診断に1つの手掛りを与えるものと考えられ⁵⁸⁾、今後の開発が期待されるものである。

iv) 治療

内科的治療を重視するものもあるが⁷⁶⁾、昇圧の原因を除去すべく外科的治療を行なうのが根本である。この際、既述の検査法を駆使し動脈狭窄の程度、患側腎機能をはじめ非狭窄側腎の性状を調べる事は当然として、患者の年齢、高血圧の持続期間、全身所見等にも考慮を払う必要がある。手術術式には種々な方法が紹介されているが、可能な限り腎を温存しようとするのが現今の趨勢である。

治療術式としては、nephrectomy の他に、患側動脈の endarterectomy, patch graft angioplasty, aorto-renal bypass graft, spleno-renal shunt, end-to-end anasto-

mosis, graft replacement 等が施行されている。腎切除に際しては、高血圧が既存し、後に腎動脈狭窄が生じたために腎血管性高血圧を思わせる症例や、狭窄が証明されても腎機能の低下しないものに腎切除を行なう事は療法の原則に相反するのみならず、所期の目的を達し得ぬものである。また腎動脈狭窄症においては renovascularisation により bypass 作成と同じ降圧効果が期待できる事もあり、腎切除には慎重な態度でのぞむべき事が望ましい。

v) 昇圧機序

腎疾患と高血圧との関係は、Bright が既に 130 余年前に指摘していたが、1898 年 Tigerstedt, Bergmann⁷⁷⁾ が家兎腎抽出物より熱不安定、非透析性の昇圧物質を発見、これを renin と命名した事が本症研究の端緒となつた。1934 年には Goldblatt⁷⁸⁾ の腎動脈狭窄による高血圧犬の作成、1939 年には Braun, Menendez が動物での angiotensin の昇圧性に関する発表がなされるおよんで腎血管性高血圧症における renin-angiotensin 系の昇圧への関与が重視される様になり、renin-angiotensin 系の亢進が高血圧の成因になると考えられるに至つた。その後、Simpson⁷⁹⁾、Reichstein(1953)が aldosterone を結晶として単離し、1955 年 Conn⁸⁰⁾ が原発性 aldosterone 症の存在を発表するに及んで aldosterone の電解質代謝、循環血漿量への影響と血圧の結びつきが注目を浴びはじめ、今日では renin-angiotensin 系の亢進のみで高血圧が起るという単純な mechanism をそのまま信じる向きは少く、むしろそれらは aldosterone stimulating factor と見做す傾向にある。しかし本症の昇圧機序は議論の多いところであり、腎の動脈圧低下ないし酸素欠乏が昇圧物質を産生するとの考えもいぜん根強いものがある⁸¹⁾⁸²⁾。しかし、腎動脈狭窄による腎虚血により輸入動脈内圧が下降し、その伸展性が減じて juxtaglomerular apparatus より renin が多量に分泌され、血中 angiotensin の増加を招き、angiotensin I は 2 つの amino 酸を分離し angiotensin II となり強力な昇圧作用を示すとともに、副腎皮質球状層を刺激し aldosterone 分泌を高め、水及び電解質代謝に異常をおこし、Na 貯留とともに血管壁の圧感受性を高め、両者相まつて昇圧に関与すると一応説明されている(図16)。自験症例1は副腎皮質球状層の肥厚と尿中 aldosterone 排泄量の増加、自験症例2は plasma renin activity の著増、尿中 aldosterone 排泄量の増加を示した。これら症例では過分泌の aldosterone は腎遠位尿細管に働き K 排泄を促進したためか、血漿 K

図 16

が症例1では3.5mEq/l, 症例2では3.1mEq/lと低値であり, 且又症例2では抗aldosterone剤 (aldacton A) の連続投与により血漿K値が4.0mEq/lと改善されている。

Marx⁸³⁾, McCubbin⁸⁴⁾らはangiotensinの連続投与により高血圧を惹起させ, Masson⁸⁵⁾もendocrine kidneyの抽出液で高血圧の作成に成功したと報告している。しかし本症においてreninあるいはangiotensinの増量が認められなかったとの報告⁸⁶⁾や, 実験的にその増量は狭窄作成後の高血圧初期にのみ認められるとの否定的見解も少なくなく, しかも臨床面でもBarter症候群, ネフローゼ症候群, 腹水を伴う肝硬変症のごとく血中renin活性の上昇, aldosterone分泌の増加があつても高血圧を起さぬ疾患もあり, 本症の昇圧及びその維持機構には未だ定説がない。

さて高血圧患者の血管は正常血圧者のそれに比し各種の刺激によく反応することが知られている⁸⁷⁾のでこの面から本症にみる血管壁の態度について考察して見よう。

近年reninの増加が見られない本態性高血圧症でも腎臓又はanti-renin投与により時に降圧する事実⁸⁸⁾が見出され, これは微量のreninに対する血管壁の感受性の高まりであると説明された。また現在では測定不能のsuppressor dosisのangiotensinの長期連続投与で同様の昇圧効果が得られる事⁸⁴⁾が知られている。一方, 尾前⁸⁸⁾等はrenin含量の少ないGoldblatt型高血圧の非狭窄腎において血管透過性作用が正常腎に比し亢進している事を報告している。これらはrenin又はangiotensinが心血管系になんらかの影響を与えると同時に血管壁に対する感受性亢進作用をもたらす事を示すものではなからうか。事実これをうらづける実験的data⁸⁴⁾⁹⁰⁾も少くない。なお, 組織学的に見ても腎動脈狭窄を作成した高血圧犬に, 腎以外の臓器の細小血管にfibrinoid necrosisが見

られた事⁹¹⁾が述べられており, 本症の昇圧機序に血管の関与が大きい事が推測される。

つぎに副腎の問題に一言するが, angiotensinが従来知られているmineralcorticoid作用のほか, 中枢, 交感神経末端, さらには副腎髄質に作用しcatecholamineの解離を促す事が述べられており⁹²⁾, このネコの実験に用いたangiotensin量は非生理的なほど大量であり, 高血圧との結びつきは明瞭ではないものの興味深い。またMassonらは副腎剔除ratにreninを投与し, これにcortisol連日投与する事により高血圧を得たと報告しており, Barterらのglucocorticoidsの分泌刺激が昇圧に関与するとの見解と対比して興味深い。

偏側腎動脈狭窄ratの実験において, その50%に球状層の肥厚を認め, その平均収縮圧が非肥厚ratのそれより大巾に高かつた事⁹⁴⁾, 及び偏側腎動脈狭窄の臨床例においても, その多くに球状層の肥厚と尿中aldosterone排泄量の増加を見た事⁹⁴⁾等から本症に副腎の役割の大きい事が推測され, 従来のrenin-angiotensin系の腎性因子を重視した考察のみで腎血管性高血圧症の解明は困難であり, 著者はそれら血管系の追究とともに副腎病態の検討の必要性を強調したい。

最後に, 本症においては血漿renin活性の高いものと低いものとが存在する事よりrenin-angiotensin-aldosterone系は高血圧に重要な役割りを果していないと見做すものもあるが⁹⁵⁾, これに関しては動脈狭窄の程度, 高血圧の持続時間, 患者の年齢のほか, 今日行なわれているヒト血中renin又はangiotensinの測定法にも問題があると考える。後者については, 第1にbioassayに合成ワリン・アンギオテンシンII・アスパラギン酸βアミド (Hypertensin Ciba®) が標準合成アンギオテンシンとして用いられているが, ヒトangiotensinとRfが異なる点⁹⁶⁾, 第2にrenin同位酵素で, しかもactivityもkidney reninに匹敵し, 昇圧ペプチドもangiotensinと同じものが白マウス顎下腺に存在することが知られているが (white mouse substance), これと同様なものがbioassayに用いる動物にその存在を否定し得ない所等に問題があり, 化学的定量法及びradioimmunoassayの開発発展が待たれる理由である。

vi) 自験例の検討

症例1は, 生来血管異常はあつたが正常血圧のまま青年期をすぎ, その後高血圧が生じ薬剤抵抗性を示したので, たまたま施行した大動脈撮影で血管走行の異常が発見された本態性高血圧症の症例で, vascular surgeryでも降圧しなかつたものとも見做し得る。しかしrenin-an-

表6 Classification of angiographical arterial narrowing

Reversible narrowing

1. technical failure
 - i. intramural or periarterial injection
 - ii. intermittent or discontinuous injection
 2. proximal spasm due to obstruction of supraclinoic portion of ICA
 3. bleeding of aneurysm
 4. infection
 - i. arteritis
 - ii. acute stage of cereberitis
 - iii. infectious meningitis
 5. diffuse carcinomatosis of the meninges
 6. hypertensive encephalopathy
 - i. aldosteronism
 - ii. glomerulonephritis
 - iii. pheochromocytoma
 - iv. eclampsia
 7. stretching
 8. extrinsic pressure due to mass lesion
- irreversible narrowing
1. malformation
 2. arteriosclerosis
 3. chiri-chiri disease
 - obstructive disease with extensive abnormal vascular network

giotensin-aldosterone 系の亢進とその特異な動脈像，すなわち，腹部大動脈狭窄とともに右腎動脈に狭窄を見，反対側では細い動脈が腎門部に群集する像を示し，しかも両側腎の分腎機能には有意の差を見ない所から両側性腎血管性高血圧症と考えた方が自然であろう。症例2においては脳圧亢進症状を伴う高血圧が腎切除により正常化し，しかも脳動脈撮影にて術前に存在した arterial narrowing の消失，脳血管系循環時間の正常化が立証された。脳動脈の reversible narrowing は，文献上表6のごとく分類されているが，外科的高血圧症では1961年 Frederick⁹⁸⁾が40才男子の pheochromocytoma の1例で脳動脈の vasoconstriction の報告があるのみで，これも術後の検討は患者の拒否で施行されておらず，われわれの調べ得た範囲では術後にその改善を線的に立証した報告はない。この病態が脳血管壁の器質的変化に由来するものか，vasospasms だけのものかは今後の検討にま

IV. 結 語

1. 血管の異常走行を示した両側腎血管性高血圧症の1例，及び多彩な臨床症状を示し脳動脈にarterial narrowing を見た偏腎性高血圧症の1例とを報告した。

2. 腎血管性高血圧症について概説し，その昇圧機序の解明に副腎及び血管系の追究も必要である事を強調した。

本論文の要旨は第307回日本泌尿器科学会東京地方会及び昭和43年2月日本内分泌学会東部部会にて述べた。

文 献

- 1) Winter, C.C.: Correctable Renal Hypertension, Lea & Feliger, Philadelphia, 1964.
- 2) Smith, H.W.: J. Urol., 76, 685, 1956.
- 3) Sutton, D. et al.: Clin. 12, 80, 1961.
- 4) Poutasse, E.F. et al.: Med. Clin. North Am., 45, 479, 1961.
- 5) Perloff, D. et al.: Circulat. 24, 1286, 1961.
- 6) Lisa, J.R. et al.: Am. J. Med. Sci., 205, 701, 1943.
- 7) Holley, K.E. et al.: Am. J. Med., 37, 14, 1964.
- 8) Oppenheimer, B.S. et al.: Trans. Ass. Am. Phys., 54, 69, 1939.
- 9) Spencer, F.C. et al.: Ann. Surg., 154, 674, 1961.
- 10) 上田英雄, ほか: 内科, 12, 1049, 1963.
- 11) 上田英雄, ほか: 内科, 15, 239, 1965.
- 12) Nakao, K. et al.: Circulat., 35, 1141, 1967.
- 13) 日台英雄: 日泌尿会誌, 57, 525, 1966.
- 14) DeBaKey, M.E. et al.: Am. J. Surg., 107, 84, 1964.
- 15) Kennedy, A.C. et al.: Lancet, 2, 963, 1965.
- 16) Poutasse, E.F.: Am. J. Surg., 107, 97, 1964.
- 17) 池田正男, ほか: 最新医学, 22, 1209, 1967.
- 18) Kaufman, J.J.: J. Urol., 94, 211, 1965.
- 19) Ueda, H. et al.: Jap. Heart J., 8, 209, 1967.
- 20) Deshmukh, M.M. et al.: Angiol., 17, 9, 1966.
- 21) 上田英雄: 現代内科学大系, 年刊追補 1967—a, II, 269.
- 22) Harrison, E.G. et al.: Am. J. Med., 43, 97, 1967.
- 23) Kaufman, J.J. et al.: Radiol., 79, 1017, 1962.
- 24) Wylie, et al.: Ann. Surg., 156, 592, 1962.
- 25) Hansen, J.H. et al.: Acta Med. Scandinav., 178, 461, 1965.
- 26) Mc Cormack, L.J.: Med. Clin. North Am., 45, 247, 1961.
- 27) Ask-Upmark, E.: Acta Med. Scandinav., 169, 467, 1961.
- 28) Maxwell, M.H. et al.: Circulat. Res., 21 (Suppl. 2), 201, 1967.
- 29) Foster, J.H. et al.: Surg., 60, 240, 1966.
- 30) 原田, ほか: 臨床皮泌, 21, 9, 1967.
- 31) Brest, A.N. & Bower, R.: Am. J. Cardiol., 17, 612, 1966.
- 32) Hocken, A.G.: Arch. Int. Med., 117, 364,

- 1966.
- 33) Hunt, J.C. et al.: *Circulat. Res.*, **21** (Suppl. 2), 211, 1967.
- 34) Moser, R.J. et al.: *Ann. Int. Med.*, **56**, 471, 1962.
- 35) Julius, S. et al.: *New Eng. J. Med.* **276**, 1175, 1967.
- 36) 上田, ほか: *内科*, **12**, 1049, 1963.
- 37) Goldberg, M. et al.: *Ann. Int. Med.*, **59**, 24, 1967.
- 38) Slaton, P.E. et al.: *Am. J. Med.*, **38**, 324, 1965.
- 39) Laidlaw, J.C. et al.: *Metabolism*, **9**, 612, 1960.
- 40) Scharpe, A.R. et al.: *Arch. Int. Med.*, **118**, 546, 1966.
- 41) Sambhi, M.P., et al.: *Metabolism*, **12**, 493, 1963.
- 42) 武内, ほか: *診断と治療*, **56**, 205, 1968.
- 43) Fleming, R.J., et al.: *Circulat.*, **32**, 682, 1965.
- 44) Meltzer, J.I.: *Am. J. Med.*, **39**, 616, 1965.
- 45) Maxwell, M.H. et al.: *New Eng. J. Med.*, **270**, 213, 1964.
- 46) Martin, J.F. et al.: *Am. J. Roentgenol.*, **90**, 55, 1963.
- 47) Amplatz, K.: *Radiol.*, **79**, 807, 1962.
- 48) Deyton, W.E. et al.: *J. Urol.*, **90**, 611, 1963.
- 49) Shapiro, R. et al.: *Am. J. Roentgenol.*, **95**, 389, 1965.
- 50) Schreiber, M.H., et al.: *New Eng. J. Med.*, **270**, 1223, 1964.
- 51) Wax, S.H. et al.: *J.A.M.A.*, **179**, 140, 1962.
- 52) 吉利和, ほか: *最新医学*, **18**, 2146, 1963.
- 53) 上田英雄, ほか: *内科*, **17**, 660, 1966.
- 54) Engel, W.J.: *West J. Surg.*, **66**, 210, 1958.
- 55) Amplatz, K.: *Radiol.*, **83**, 816, 1964.
- 56) Selkurt, E.E.: *Circulat.*, **4**, 541, 1951.
- 57) 金子好宏, ほか: *日腎会誌*, **8**, 17, 1966.
- 58) Michelakis, A.M. et al.: *Arch. Int. Med.*, **120**, 444, 1967.
- 59) Eyler, K.E. et al.: *Radiol.*, **78**, 879, 1962.
- 60) Stewart, B.H., et al.: *Arch. Surg.*, **85**, 617, 1962.
- 61) McPhaul, J.J. et al.: *Arch. Int. Med.*, **115**, 644, 1965.
- 62) Crocker, D.W. et al.: *New Engl. Med.*, **267**, 794, 1962.
- 63) Morgan, J.M. et al.: *Am. J. Cardiol.*, **9**, 760, 1962.
- 64) 穴戸仙太郎, ほか: *治療*, **46**, 2196, 1964.
- 65) Baker, G.P.: *New Eng. J. Med.*, **267**, 1325, 1962.
- 66) Thal, A.R., et al.: *Circulat.*, **27**, 36, 1963.
- 67) Vertes, V., et al.: *New Eng. J. Med.*, **272**, 186, 1965.
- 68) Strickler, W.L.: *JAMA*, **194**, 119, 1965.
- 69) Ueda, H. et al.: *Jap. Heart J.*, **7**, 308, 1966.
- 70) Barajas, L. et al.: *Nephron*, **4**, 231, 1967.
- 71) Cohen, E.L. et al.: *Clin. Res.*, **13**, 424, 1965.
- 72) Ueda, H. et al.: *Jap. Circ. J.* **30**, 167, 1965.
- 73) Helmer, O.M.: *Canad. Med. Ass. J.*, **90**, 221, 1964.
- 74) Gunnells, J.C. Jr., et al.: *Arch. Int. Med.*, **119**, 232, 1967.
- 75) Meyer, P. et al.: *Lancet*, **1**, 1429, 1966.
- 76) Dustan, H.P. et al.: *Circulat.*, **27**, 1018, 1963.
- 77) Tigerstedt, R. & Bergmann, P.G.: *Skandin-av, f. Physiol.*, **8**, 223, 1898.
- 78) Goldblatt, H. et al.: *J. Exp. Med.*, **59**, 347, 1934.
- 79) Simpson, S.A. et al.: *Endocrin.*, **50**, 150, 1952.
- 80) Conn, G.W.: *J. Lab. and Clin. Med.*, **45**, 661, 1955.
- 81) Howthorone, E.W. et al.: *Am. J. Physiol.*, **174**, 393, 1953.
- 82) Schulthesis, Th.: *J. Urol.*, **77**, 358, 1957.
- 83) Marx, A.J. et al.: *Endocrinol.*, **73**, 329, 1963.
- 84) McCubbin, J.W. et al.: *Science*, **149**, 1394, 1965.
- 85) Masson, G.M.C., et al.: *Science*, **145**, 178, 1964.
- 86) Laragh, J.H. et al.: *Circul. Res.*, **18**(Suppl. 1), 158, 1966.
- 87) Barnett, P.H. et al.: *J.A.M.A.*, **183**, 845, 1963.
- 88) Semby, R.R. et al.: *Circulat. Res.*, **21** (Suppl. 2), 129, 1967.
- 89) 尾前照雄, ほか: *最新医学*, **22**, 906, 1967.
- 90) Kaneko, Y. et al.: *Circulat. Res.*, **14**, 673, 1966.
- 91) Goldblatt, H.: *J. Exp. Med.*, **67**, 809, 1938.
- 92) Feldberg, W. et al.: *J. Physiol.*, **171**, 98, 1964.
- 93) Masson, G.M.C. et al.: *Lab. Invest.*, **15**, 449, 1966.
- 94) 百瀬剛一, ほか: *第15回日内分泌東部部会総会報告*.
- 95) Alexandre, J.M. et al.: *Press. Méd.*, **74**, 1577, 1966.
- 96) 荒川規矩男: *最新医学*, **22**, 858, 1967.
- 97) Werle, E.: *Ann. New York Acad. Sci.*, **10**, 127, 1963.
- 98) Frederick, C. et al.: *J. Neurosurg.*, **11**, 843, 1961.

(昭和44年1月6日受付)