高血圧症と副腎皮質機能

第2篇 実験高血圧症における副腎皮質機能

千葉大学泌尿器科学教室 中 田 瑛 浩
(主任: 百瀬剛一教授)

HYPERTENSION AND ADRENOCORTICAL FUNCTION

REPORT II. ADRENOCORTICAL FUNCTION IN EXPERIMENTAL HYPERTENSION

Teruhiro Nakada

Department of Urology, School of Medicine, Chiba University

(Director: Prof. G. Momose)

It has been shown by Kumar and his associates that infusion of aldosterone (0.5 g/48 hr. or 1.0 g/24 hr.) elevates blood pressure in rats. By Gornall (1960), similar increases of blood pressure in responses to aldosterone (0.4~0.5 g/100 g body weight) were reported in the same animal. It was opposed, however, by Gaint and Gross, who failed to induce experimental hypertension in rats in spite of long-term administration of aldosterone. At that period, numerous attempts were made to elucidate the mechanisms responsible for this experimental hypertension. However, thus far, direct evidence concerning the role of aldosterone in controlling blood pressure remained obscure. But a few groups, such as Gross and his collaborators, led to the same conclusion that, with the very small dosage of aldosterone, there was no increase in mean arterial pressure, although further progressive rise could be maintained by administration of a large amount of aldosterone (0.2 mg/day). Besides, it was demonstrated that the hypertensogenic action of aldosterone in large doses was not so remarkable as that induced by infusion of deoxycorticosterone. On the other hand, persistent hypertension has been produced in animals by constricting the main renal arteries. This experimental hypertension, produced by Goldblatt (1934), reduces the blood flow to the functioning components of the kidneys. The nature of the effective substances responsible for inducing the hypertension has been studied and has subsequently been ascribed primarily to humoral factors from the affected kidneys. But recent observations suggested that the Goldblatt's hypertension might be associated with disturbances of adrenals. From the experiments of several reserchers, such as Page and associates and Freed and collaborators, an adrenal mechanism was involved in the experimental hypertension at least under certain circumstances. For instance, definite elevation of blood pressure due to renal ischemia was never occurred in the bilaterally adrenalectomized animal without substitution treatment. But if these animals had been administered adrenocortical extracts or predonisolone, arterial pressure levels were strikingly elevated in the majority of the animals. The results of these experiments did indicate that adrenocortical function might, in some way, play an important part in initiating some degree of hypertension. Another approach that might offer means of diagnosing functionally significant hypertensive disorders was the assay of angiotensin in blood, and the attempt by Skeggs to extract the pressor substance was successfully done in horses. The mechanisms controlling the secretion of aldosterone have been incompletely understood, although the immediate stimulus to the adrenal gland was probably angiotension II, at least in certain circumstances. Whatever the possible stimuli for aldosterone secretion might be, the experimental results indicate that renin-angiotensin-aldosterone system seems to play an important role in the maintenance of a certain type of hypertensive disorders. During a study of the effect of adrenal treatment, Skelton (1955) presented a simple technic for the production of the adrenal regeneration hypertension, which could be produced by unilateral adrenalectomy with contralateral adrenal enucleation, unilateral nephrectomy and salt loading. The regenerating adrenal cortices were suggested to be the predominant

place of mineral corticoid secretion. Especially, endogenous aldosterone has been suspected of playing a role in the genesis of hypertension. But the possibility that aldosterone fully sustains hypertension has not been proved yet. As for the adrenal, there have been many morphological researches previously described. However, there appeared to be only fragmentary observations on the adrenocortical function. Therefore, studies about the adrenocortical functions of hypertensive rats have been made and the results have been discussed.

緒 言

1955年, Kumar¹³⁹⁾ 一派は少量の aldosterone (0.5 g/48hr または 1.0g/24hr) を繰返し rat に投与することにより高血圧症惹起に成功した. Gornall (1960)¹⁴⁰⁾ らも rat で1週6日間 0.4~0.5g/100gr 体重の aldosterone が高血圧症を生ぜしめ得たと報告した. これに対して Gaint, Gross らは aldosterone の長期間投与によつても高血圧は生じなかつたと述べ, aldosterone 投与による高血圧動物作成の問題は一時混乱した. その後, Gross¹⁴¹⁾ 1派, Masson¹⁴²⁾ 1派らはそれぞれ独自に少量の aldosterone 投与では血圧に変化を与えず, 大量投与 (0.2mg/day) によりはじめて高血圧が生じることを確認し, その hypertensogenic action は deoxycorticosterone 程強力でないことをも合せて発見した. この外因性副腎皮質 steroid 投与による実験高血圧症に対し, 昇圧機序に内因性因子の関与が推測され, しかもより強力な hypertensogenic action を示すものとして腎動脈狭窄作成による高血圧症がある. 本症は従来, 腎との関連につき種々議論されてきたが, 近年, 副腎皮質と結びつけ考察されるようになった. すなわち, Goldblatt (1934)²⁾ は腎動脈狭窄犬の高血圧作成に成功したが, あらかじめ両側副腎切除術を施行しておく, 腎動脈狭窄をつくつても高血圧の発症を見ないことを認め (1937)¹⁴⁴⁾, 腎の他に副腎も血圧に関与することを最初に推測した. Page (1951)¹⁴⁵⁾ は実験的腎動脈狭窄動物に対し副腎切除術を施行し高血圧の発症を阻止し, Goldblatt²⁾ の実験を再確認するとともに, この動物に副腎抽出物を投与すると高血圧がおこつてくることを発見し, 高血圧症における腎と副腎との密接な関係を推定したが, その後, Freed¹⁴⁶⁾ は副腎摘除 Goldblatt rat に prednisolone を投与し同様の結果を得たと報告している.

Skeggs (1954~1956)¹⁴⁷⁾¹⁴⁸⁾¹⁴⁹⁾ は, ウマで angiotensin I および II を発見, 単離し, 動物においても angiotensin II が血管受容体に向かつて平滑筋収縮作用を伝達させる一方, 副腎皮質球状層に作用して aldosterone 分泌を刺激した後 angiotensinase により分解され活性を

失うという renin-angiotensin-aldosterone 系体が確立されてきた¹⁵⁰⁾.

F.R. Skelton (1955)¹⁵¹⁾¹⁵²⁾ は1%食塩水投与の幼若 rat の1側腎と副腎とを摘出し, 他側副腎 enucleation を施行し, 副腎の再生と高血圧症とを得, これを副腎再生性高血圧 (adrenal regeneration hypertension) と呼んだことは有名である. これは, その高血圧発生の病因に aldosterone の関与が推測¹⁵³⁾されているものの未だ結論は出ていない. 以来, 腎と副腎とが昇圧に関与するという多くの実験が重ねられてきたが, これらの研究において, 副腎に関しては形態的な追究が多く行なわれ, その機能に関しては未解決のところが少なくない. 著者は腎血管性高血圧 rat を作成し, 特にその副腎皮質に若干の検討を加えたので報告する.

実験対象及び実験方法

(1) 実験動物

体重 140gr 前後の Wistar 純系雌 rat を使用し, 実験操作に耐え生き残つた24匹につき観察した.

(2) 実験動物食

rat 普通食 (ゼネラル固型飼料 MR-1) を与え, 飲料水は水道水を使用し, Na, 食塩等の負荷, 制限等は一切行なわなかつた.

(3) 麻酔法

体重を測定し10% urethane, chloralose の混合液6ml/1000/gr の割合で腹腔内に注射する全身麻酔法を採用した. なお実験当日の食事制限は行なわなかつた.

(4) 血圧測定法

尾動脈起始部で収縮期圧を非観血的に測定した. 測定方法は, 腹腔内麻酔薬注入20分後の rat を supine position に置き図40の如く cuff および plethysmograph を装着し¹⁵⁴⁾, 送気球によつて加えられる圧により変化する血流を増幅記録する方法である.

(5) 実験操作

血圧測定後, rat に腹部正中切開を加え, 経腹膜的に左腎に達し, 左腎動脈を剝離後, 次の如き方法で偏腎性動脈狭窄を作成した. すなわち, 左腎動脈に沿い先端を鈍円化した21 gauge 注射針を並置し動脈とともに結紮

Fig. 40.

した後、注射針を抜去し、腎、腸管を整復後、腹膜、皮膚を縫合した。これらの rat は実験操作後2週間にて撲殺し、副腎ならびに腎を諸種検索に供した。

(6) 副腎の組織学的検査

切除新鮮標本はホルマリン固定し、一部サルト固定を施行した後、ヘマトキシリンエオジン染色、アザンマローリー染色、弾力線維染色を行なった。

(7) 副腎の脂肪染色検査

切除新鮮標本に sudan III による脂肪染色を行なったが、その詳細は第1篇の人の場合に準じた。

(8) 副腎の組織化学的検査

切除新鮮標本に、第1篇の人の場合と同様に処置し、G-6-P DH 活性、DHA を基質とする 3 β -HSD 活性、pregnenolone を基質とする 3 β -HSD 活性につき追索した。反応液の組成、組織標本の作成は人の場合に準じた。

(9) 腎の組織学的検査

ヘマトキシリンエオジン染色、弾力線維染色、PAS 染色、Broster-Vinés Fuchsiniphilia 染色を施行し、人の場合と同様、腎血管系を中心に観察した。

実験成績

(1) 血圧の変動

先述の如き方法で偏側腎に腎動脈狭窄を作成すると、処置前の収縮期血圧が 75 ± 2 mmHg (mean $\pm$ S.E.), 64~85 mmHg (range) であったのが、処置後2週間で全例昇圧し、その収縮期血圧は 127 ± 7 mmHg (mean $\pm$ S.E.), 84~190 mmHg (range) を示した。これに対し対照 rat の初期血圧は 74 ± 0 mmHg (mean $\pm$ S.E.), 68~86 mmHg (range) であったのが、2週間後には 78 ± 3 mmHg (mean $\pm$ S.E.), 72~76 mmHg (range) を示し、その血圧上昇度は 4 ± 3 mmHg (mean $\pm$ S.E.) にすぎず、意義をみとめないよう

Fig. 41. Blood pressure variation of treated rats. The systolic pressure became significantly elevated following the constriction of unilateral renal artery.

である (図42)。

(2) 副腎の組織学的検査

副腎皮質球状層を形成する細胞層の厚さを観察したが、球状層の大部分が3層以上を占めるものを球状層の Fig. 42. The outer part of the adrenal cortex showed its distinction in arrangement of hypertrophic cells. (H.E. $\times 100$).

肥厚 (図42) とし、ほぼ1~2層の構造を保つものを正常とみなした (図43)。これに従うと、対照群では全例球状層正常であるのに対し、腎動脈狭窄群では50%に球状層の肥厚を認めた。球状層肥厚 rat の収縮期血圧は 136 ± 2 mmHg (mean $\pm$ S.E.), 84~190 mmHg (range) で非肥厚 rat のそれは 119 ± 8 mmHg (mean $\pm$ S.E.), 85~152 mmHg (range) であった (図44)。

Fig. 43. The glomerulosa was atrophied in the adrenal section of the treated rats. (H.E. $\times 100$).

(3) 副腎の組織化学的検査

rat 副腎皮質球状層の酵素活性をヒト副腎の場合に準じ、酵素活性亢進、酵素活性正常、酵素活性陰性と分類し、それぞれ (++)、(+), (−) で表記した。

Fig. 44. Comparison of systolic blood pressure & thickness of zona glomerulosa of treated rats. (H.E. $\times 100$).

(i) DHA を基質とする 3β -HSD 活性

対照群の酵素活性には亢進例は1例もないが、腎動脈狭窄処置 rat では、酵素活性亢進群35%、正常群 (図45) 55%、陰性群10%であった。また本酵素活性と収縮期圧との関係を見るに、酵素活性亢進群で 145 ± 12 mmHg (mean $\pm$ S.E.), 正常群で 114 ± 7 mmHg (mean $\pm$ S.E.), 陰性群で 137 ± 9 mmHg (mean $\pm$ S.E.) を示し、本酵素活性と血圧との間に一定の関係は認められなかった (図46)。

(ii) pregnenolone を基質とする 3β -HSD 活性

Fig. 45. The staining activity of 3β -HSD in zona glomerulosa was normally reactive. (substrate, D.H.A. $\times 100$).

対照群の酵素活性は亢進例がなく血圧も低い。一方、腎動脈狭窄 rat 群では酵素活性亢進群 (図47) 20%、正常群50%、陰性群30%であった収縮期圧との関係を見ると、図48に示す通りで、酵素活性亢進群の血圧は $159 \pm$

Fig. 46. Comparison of systolic blood pressure & 3β -HSD activity in zona glomerulosa.

12 mmHg (mean $\pm$ S.E.) と高値を示し、正常群のそれは 118 ± 8 mmHg (mean $\pm$ S.E.), 陰性群では 122 ± 10 mmHg (mean $\pm$ S.E.) であった。

(iii) G-6-P DH 活性

本酵素活性は鋭敏で、対照群においては酵素活性全例正常であり、腎動脈狭窄 rat 群でも陰性例はなく、酵素活性亢進 (図49) 55%、正常 (図50) 45%であり、前者の収縮期圧は 137 ± 9 mmHg (mean $\pm$ S.E.), 後者のそれ

Fig. 47. Prominence of zona glomerulosa due to intense staining for activity of 3β -HSD. (substrate pregnenolone, $\times 100$).

は 116 ± 8 mmHg (mean $\pm$ S.E.) であった。すなわち本酵素活性は非常に鋭敏で収縮期圧ともよく並行関係を示した (図51)。

(4) 副腎の脂肪染色検査

Fig. 48. Comparison of systolic blood pressure & 3β -HSD activity in zona glomerulosa.

対照群では本染色陽性は1例もなかった。一方、腎動脈狭窄 rat 群の副腎皮質球状層における sudan III 染色は、陽性群10%, 正常群 (図52) 40%, 陰性群50%で、その収縮期圧はそれぞれ 143 ± 5 mmHg (mean $\pm$ S.E.), 119 ± 8 mmHg (mean $\pm$ S.E.), 131 ± 11 mmHg (mean $\pm$ S.E.) を示し、sudan III 染色と収縮期との間に一定の関係は認められなかった (図53)。

(5) 腎の組織学的検査

Fig. 49. Intense staining of zona glomerulosa was remarkably observed in the frozen section of the adrenal. (G-6-P DH, $\times 100$).

Fig. 50. Moderate enzymatic activity in the adrenal cortex. (G-6-P DH, $\times 100$).

Fig. 51. Comparison of systolic blood pressure & G-6-P DH activity in zona glomerulosa.

腎血管系の組織変化を臨床例に準じてそれぞれ (-), (+), (++) で表示した。これに従うと、対照例の腎血

Fig. 52. Adrenal section: fat staining normally reactive. (sudan III stain, $\times 100$).

Fig. 53. Comparison of the fat staining affinity in zona glomerulosa & systolic blood pressure of treated rats.

Fig. 54. Hypertensive vascular lesions were severe and involved glomeruli, with attendant tubular loss could be observed. (H.E. $\times 40$).

Fig. 55. Section from a kidney: hypertensive vascular lesion was observed in the small artery. (H.E. $\times 100$).

管の病理学的変化は全例(一)であるのに対し、腎動脈狭窄rat群では(一)群は1例もなく、(十)(図54)群55%、(十)群(図55)45%が見られた。その収縮期圧はそれぞれ 144 ± 8 mmHg(mean $\pm$ S.E.), 107 ± 6 mmHg(mean $\pm$ S.E.)であつた(図56)。

Fig. 56. Comparison of hypertensive vascular lesions in kidneys & systolic blood pressure of treated rats.

小 括

副腎および腎の高血圧への関与を検討する目的で rat に偏側腎動脈狭窄を作成し、収縮期圧と対比しながら、その副腎、腎について若干の検討を行ない以下の如き結果を得た。

すなわち, rat においては2週間で収縮期圧が有意に上昇し, その副腎皮質球状層も実験例の50%に肥厚を認めた. 副腎皮質機能を類推させる組織化学的变化は, その病理形態的变化より高率に認められ, 特に glucose-6-phosphate dehydrogenase 活性では収縮期圧とはほぼ平行関係を示した. なお, 腎血管の病理学的変化は, 血圧と関係があるように見受けられた.

考 按

持続的高血圧症や急激な昇圧を得るには, 古くから腎動脈両側狭窄¹⁵⁵⁾, または一側腎動脈狭窄と他側の腎切除の必要なが多くの研究者により述べられ¹⁵⁶⁾¹⁵⁷⁾¹⁵⁸⁾¹⁵⁹⁾, 近年に至るまで研究されてきた. また, 臨床的にも両側腎動脈狭窄は血圧上昇も高いことが知られている¹⁶⁰⁾.

しかし偏側腎動脈狭窄でも同様な効果を認めるという報告もある¹⁶¹⁾¹⁶²⁾¹⁶³⁾¹⁶⁴⁾. これは偏側腎動脈狭窄では renin 分泌顆粒といわれる傍糸球体細胞顆粒が狭窄腎で初期には増加し, 高血圧も惹起されるが¹⁶³⁾¹⁶⁵⁾, 期日の経過とともに, 傍糸球体細胞顆粒は減少しはじめる. これは, 対側腎の顆粒が増加し高血圧の持続に関与するためと一応説明されているが¹⁶³⁾ 多くの反論のあることも言を待たない¹⁶⁶⁾¹⁶⁷⁾¹⁶⁸⁾. 例えば健側腎の JGCC は減少しているが, 狭窄腎のそれは終始増加しており, その結果, 血漿 renin 濃度が著明に増加し高血圧を呈するとの報告もある¹⁶³⁾¹⁶⁸⁾¹⁶⁹⁾. いずれにせよ, 臨床的にも実験的にも偏側腎動脈狭窄に起因する高血圧症は実在しており¹⁶¹⁾¹⁷¹⁾, 著者の実験も rat に偏側腎動脈狭窄を作成し高血圧を惹起せしめたものである.

さて偏側腎動脈狭窄処置による血圧上昇の程度は当然狭窄度¹⁷²⁾¹⁷⁵⁾, 狭窄期間により異なるが, 後藤¹⁷⁴⁾は狭窄処置後1週間で20mmHg, 塩¹⁷³⁾は10~40mmHg と報告している. 著者の実験では, 2週間経過した対照 rat 群の血圧上昇は 4 ± 3 mmHg (mean $\pm$ S.E.) であったのに比し, 同期間経過した偏側腎動脈狭窄処置 rat 群のそれは 52 ± 5 mmHg (mean $\pm$ S.E.) を示した. 著者の実験で血圧上昇度が他の報告例に比し比較的高いのは実験動物の撰択, 狭窄の期間, 狭窄の程度などが関与したものとも思われるが明白でない.

Hartroft (1961)¹⁷⁵⁾¹⁷⁶⁾が傍糸球体細胞が renin の産生部位であることを証明して以来, 腎血管性高血圧動物の昇圧機序は, 腎動脈狭窄による腎虚血により輸入動脈の内圧が下降し, その伸展性が減じて juxtaglomerular apparatus より renin が多量に分泌され (stretch the-

ory)¹⁷⁷⁾, 増加した renin が血中 angiotensin の増加を招き, angiotensin I が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, 電解質代謝の異常をおこし¹⁷⁸⁾¹⁷⁹⁾, Na 貯留とともに血管壁の圧感受性を高め, 両者相まって昇圧に関与すると説明されている⁶⁶⁾⁸⁰⁾. しかし実験的に renin の増量は腎動脈狭窄により生じる高血圧症の発症期にのみ増量するにすぎず高血圧の維持機序には必ずしも関与しないと考える向きもあり¹⁸¹⁾, 仮にこの際 renin の血中濃度が高まっていることは一応認めるとしても¹⁸²⁾, renin 分泌に関しては, 腎動脈圧により支配されるとの説¹⁸³⁾, macula densa を介して intratubular fluid により規定されるとの説¹⁸⁸⁾ など種々な見解¹⁸⁴⁾が述べられており未だ定説はない. 今日, この腎血管性高血圧症の成因に関する推移を考える際, renin と血管障害因子⁸⁶⁾⁸⁷⁾¹⁸⁵⁾¹⁸⁶⁾, 血管透過性因子⁸⁷⁾⁸⁸⁾の因果関係解明が重視されているが, 近年, angiotensin には, 副腎髄質または交感神経末端に働き¹⁴⁾¹⁸⁷⁾ catecholamine の解離を促す作用のあることが Peach¹⁸⁷⁾ や Mc Cubbin¹⁴⁾¹⁸⁸⁾ により報告され, Renson¹⁸⁹⁾ のネコでの実験が再確認される一方, glucocorticoids の分泌刺激が昇圧に関与するとの Barter¹⁸⁰⁾ らの見解もあつて, 従来の renin-angiotensin 系の腎性因子を重視した考察のみでは腎血管性高血圧症の解明は困難であり, 著者は副腎病態の重要性を推測するものである.

さて, 人の高血圧症の場合と異り, 動物における昇圧実験では, 動物の種類, 実験操作の方法およびその実験期間, さらに血圧測定法等により血圧値は種々多様であり, 高血圧と明確に規定する血圧値はいまだ定められておらず, 研究者が血圧上昇度などによりそれぞれ規定している現状である¹⁷²⁾¹⁷³⁾. 著者は高血圧という表現をさけ, 便宜上腎動脈狭窄 rat の平均血圧 127mmHg をその指標として検討を加えた. これらに従うと, 偏側腎動脈狭窄 rat の50%に球状層の肥厚を認め, その平均収縮期圧 136 ± 2 mmHg (mean $\pm$ S.E.) は, 非肥厚 rat のそれ 119 ± 8 mmHg (mean $\pm$ S.E.) より高値であり, さらに, 球状層肥厚 rat の平均収縮期圧は対照 rat のそれ 78 ± 3 mmHg (mean $\pm$ S.E.) より大巾に高かつた. なお, 収縮期圧 127mmHg 以上の血圧値を示すものは, 腎動脈狭窄群において球状層肥厚 rat 85%, 非肥厚 rat の50%であることが判明した.

Deane & Masson (1951)¹⁹⁰⁾ は実験的腎性高血圧症

での副腎皮質球状層の肥大を報告し、Masson (1964)¹⁹¹⁾らは rat に renin を投与して球状層肥大を報告している。また Marx¹⁹²⁾ 1 派に rat に angiotensin II-amide 0.4mg/100gr を 2 週間投与することにより JGI が著明に減少し、皮質球状層の容積が $14.3 \times 10^8 \mu^3$ (対照 rat のそれは $5 \times 10^8 \mu^3$) にも増加することを発見し、さらに同量の angiotensin II-amide の 4 週間連続投与により zona glomerulosa の巾も 2 倍に肥厚し、in vitro で aldosterone synthesis も増加していると報告した。これらの実験は、いずれも renin-angiotensin 系の刺激が aldosterone 分泌を促すことを示唆するもので、著者の成績と一致するものであろう。

また本邦においても、吉田¹⁹³⁾は Goldblatt rat 10 週間後の副腎に球状層の肥厚を認め、大島⁹⁴⁾も腎動脈狭窄に Na 制限を行なうことにより juxtaglomerular granulation index および zona glomerular index ともに増加し、逆に aldosterone, DOC 負荷で球状層の巾が狭小化したと報告していることを附加しておく。

著者は第 1 編の人副腎の場合に準じて hormone の合成に直接関与する 3β -HSD 活性¹¹³⁾¹¹⁴⁾(基質は DHA と pregnenolone の 2 種) および間接的に steroid の hydroxylation に関与する G-6-P DH 活性¹¹⁵⁾¹¹⁶⁾¹¹⁷⁾¹¹⁸⁾につき検討したが、腎動脈狭窄 rat で皮質球状層の酵素活性が陰性を示したものは、G-6-P DH においては 1 例もなく、DHA を基質とする 3β HSD 活性で 10%, pregnenolone を基質とする同酵素活性で 30% を占めるにすぎなかった。これに対して酵素活性亢進は G-6-P DH 55%, DHA を基質とする 3β -HSD 35% pregnenolone を基質とする同酵素活性 20% とかなり高い。

酵素活性と収縮期圧を対比すると、DHA を基質とする 3β -HSD 活性および pregnenolone を基質とする同酵素活性は、酵素活性亢進群でその平均収縮期圧は有意に高値を示したが、酵素活性陰性群と酵素活性正常群とではむしろ前者の平均収縮期圧が後者のそれを上まわった。一方、G-6-P DH 活性はきわめて鋭敏であり、収縮期圧ともよく平行関係を示した。また人球状層の酵素活性をよく表現し、尿中 aldosterone 排泄量とも関連を示した DHA を基質とする 3β HSD が rat では収縮期圧と密接な関連を持たなかったことが注目された。この特徴的な酵素が反応液の pH などの改変により他の酵素活性と同様の反応が期待できるか、あるいは人と rat の相異によるものかは全く不明であるが、ただ人では副腎切除後 cortisol が生命維持に必要であるが、rat

では corticosterone で生命維持が可能であるという相異による可能性も否定し得ず、いずれにしても今後の検討を要するものと思われる。

著者は副腎皮質 steroid hormone と脂肪代謝との関連性を予想してこの検討を行なつたが、これに関しては賛否両論があり、大島¹⁹⁴⁾は実験的腎性高血圧症で副腎皮質各層に lipid 含量の増加を見、これをその機能亢進を考えさせる所見であると述べ、一戸は¹⁹⁵⁾ Goldblatt rat の副腎脂肪染色による球状層、束状層の所見を I ~ III 型に分け、狭窄作成後数日には、雄 rat の球状層、束状層に均等に見られた lipid が、術後、長期間経過し血圧が上昇すると球状層の lipid が減少すると述べている。また sudan 顆粒の性状と細胞形態とを副腎皮質に結びつける Seley¹²⁷⁾らの試みについては、既に第 1 篇で述べたが、脂肪染色をそのまま副腎皮質機能の表現と見ることは多くの疑問が持たれている。著者の成績では腎動脈狭窄 rat で sudan III 染色陽性 10%, 同染色正常 40%, 陰性 50% であり、これは対照群と大差なく、しかも陽性群と陰性群の収縮期圧の平均値は者の方がわずかに高かったが、有意の差とはいえず、現在では酵素活性の検索に比し有意義な検査法とは認め得なかつた。

著者は高血圧と副腎および腎との関連において、腎血管の病理学的変化を追究した。この観察において、輸入動脈の変化を重視するもの¹⁷²⁾、腎内小血管の病変に関心をもつものなど¹⁵⁹⁾¹⁹⁶⁾、いずれもが小血管系と血圧上昇とを関連づけようとしているが、塩¹⁷³⁾の経日的観察において、偏腎性腎動脈狭窄動物では、腎動脈処置後 1 週間目から細小血管に硬化性病変が現われると述べている。岡野¹⁷²⁾は家兎における腎血管性高血圧の実験で、腎動脈狭窄度と血圧とは比例せず、高血圧の発生頻度は、中等度狭窄で 64% と最も高く、次いで軽度狭窄の 38%, 高度狭窄は 24% と報告している。さらに実験的高血圧動物では、未だ高血圧が出現せず、他の臓器血管にも器質的病変を認めぬ時期に、既に腎小動脈に中膜変性を主体とした病変が出現することより¹⁹⁷⁾、腎血管の病理学的変化は高血圧の発生に何らかの意味を持つことは認められよう。

著者の観察では、程度の差はあるが、腎動脈処置 rat 全例に腎血管に異常を認め、その硬化性変化と収縮期圧とに平行関係を認めた。なお、これら病変の強い rat 球状層は肥厚傾向にあつた。

結 語

(1) 腎動脈狭窄実験で得られた腎血管性高血圧 rat

は副腎皮質球状層の酵素活性亢進を示し、酵素活性亢進度、球状層肥厚度、腎小血管硬化性病変度は収縮期圧との間に有意の関係を認めた。

(2) 先の第1篇の臨床的観察および動物実験から、副腎性高血圧症の一部と腎性高血圧症では aldosterone を中心とする副腎皮質機能亢進を示し、これらの昇圧機序に renin-angiotensin-aldosterone 系の関与が推測された。

稿を終るに当たり、終始御懇篤な御教示と御校閲を賜わった恩師百瀬剛一教授に衷心より感謝の誠を捧げると共に、直接御指導下さった片山喬講師に厚く御礼申し上げます。なお高血圧動物に於ける実験で、終始御懇篤な御指導を賜わった本学麻酔科学教室米沢利英教授に衷心より感謝の意を捧げます。また、御協力頂いた教室員各位ならびに伊藤やす文部技官、佐藤良子文部技官に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Tigerstedt, R. & Bergman, P.G.: Arch. f. Physiol., **8**, 223, 1898.
- 2) Goldblatt, H., Lynch, J., Hansal, R.F., Summerlille, W.V.: J. Exp. Med. **59**, 347, 1934.
- 3) I.H. Page, O.M. Helmer: Proc. Central Soc. Clin. Invest., **12**, 17, 1939.
- 4) E. Braun-Menéndez, J.C. Fasciolo, L.F. Leloir, J.M. Munoz: Rev. Soc. Arg. Biol., **15**, 420, 1939.
- 5) Simpson, S.A. and Tait, J.F.: Endocrin., **50**, 150, 1952.
- 6) Simpson, S.A. and Tait, J.F.: Experimentia, **99**, 333, 1953.
- 7) Simpson, S.A. and Tait, J.F.: Helv. Chim. Acta, **37**, 1200, 1954.
- 8) Conn, G.W.: J. Lab. and Clin. Med., **45**, 1955.
- 9) Fraser, R., James, V.H.T., Brown, J.J., Davies, D.L., Lever, A.F. and Robertson, J.I.S.: J. Endocr. **35**, 311, 1966.
- 10) Davis, J.O.: Recent Prog. Hormone Res., **17**, 293, 1961.
- 11) Laragh, J.H.: Circ., **25**, 203, 1962.
- 12) Biron, P., Koiw, E., Nowaczynski, W., Brouillet, O. and Genest, J.: J. Clin. Invest., **40**, 338, 1961.
- 13) Marx, A.J., Deane, H.W., Mowles, T.F., Shepard, H.: Endocr. **73**, 329, 1963.
- 14) Mc Cubbin, J.W., de Moura, P.S., Page, I.H. and Olmsted, F.: Science, **149**, 1394, 1965.
- 15) Volhard, F.: Deutsch. Med. Wschr., **44**, 393, 1918.
- 16) Conn, J.W., Rovner, D.R. and Cohen, E.L.: Ann. Int. Med., **63**, 266, 1965.
- 17) Laragh, J.H., Sealey, J.G. and Sommers, S.C.: Circul. Res., **18**, Suppl. **1**, 158, 1966.
- 18) De Champlain, J., Genest, Veyratt, R. and Boucher, R.: Arch. Int. Med., **117**, 355, 1966.
- 19) Carpenter, C.C., Davis, J.O. and Ayres, C.R.: J. Clin. Invest., **40**, 2026, 1961.
- 20) Veyrat, R., Champlain, J., Boucher, R., and Genest, J.: Canad. Med. Ass. J., **90**, 215, 1964.
- 21) 尾前照雄, 田中謙次郎, 柊山幸志郎, 川崎晃一, 東泰宏, 服部憲明, 武藤虎信: 最新医学, **22**, 906, 1967.
- 22) Laragh, J.H.: Circ. Res., **9**, 792, 1961.
- 23) Benford, D.H.: Am. Heart J., **63**, 433, 1962.
- 24) Winter, C.C.: Correctable renal hypertension, Lea & Febiger, Philadelphia, 1964.
- 25) Mattox, V.R. & Lewbart, M.L.: J. Clin. Endocr. & Metab., **19**, 1151, 1959.
- 26) 吉見輝也: 日内分泌誌, **41**, 51, 1965.
- 27) Bayliss, R.I. and Steinbeck, A.W.: Biochem. J., **54**, 523, 1953.
- 28) Eik-Nes, K., Nelson, D.H. and Samuels, L.T.: J. Clin. Endocr. & Metab., **13**, 1280, 1953.
- 29) Burton, R.B., Zafforni, A. and Keutman, E.H.: J. Biol. Chem., **188**, 763, 1951.
- 30) 柴田村治: ペーパークロマトグラフ法の実際, **2**, 2・3, 18.
- 31) Mattox, V.R., & Lewbart, M.L.: Arch. Biochem. & Biophys., **76**, 362, 1958.
- 32) Nowaczynski, W.E., Koiw, E. and Genest, J.: Can. J. Biochem. Biophys., **35**, 425, 1957.
- 33) Nowaczynski, W.E., Goldner, M. and Genest, J.: J. Lab. & Clin. Med., **45**, 818, 1955.
- 34) 福地総逸: 日内分泌誌, **36**, 798, 1960.
- 35) 緒方知三郎: 病理組織顕微鏡標本の作り方手ほどき, p. 16, 1959.
- 36) Daddi, L.: Arch. Itali. Biol., **26**, 143, 1896.
- 37) Wattenberg, L.M.: J. Histochem. Cytochem. **6**, 225, 1958.
- 38) 原田澄: 泌尿器科新書(腎臓と傍糸球体装置), p. 272, 1957.
- 39) World Health Organization: technical report series, No. 231, Arterial hypertension and ischemic heart disease, Preventive Aspects, Genova, 1962.
- 40) Meyer, P., Milliez, P., Alexandre, J.M., and Devaux, C.: Lancet **1**, (7452), 1429, 1966.
- 41) Aida, M., Maebashi, M., Yoshinaga, K. and Ichinoe, F.: Tohoku J. Exp. Med., **87**, 35, 1965.
- 42) 河辺香月, 曾我部博文: 最新医学, **22**, 879, 1967.

- 43) Murakami, M., Takeda, R., Miyabo, S., Morimoto, S., Hasui, K. Kaneda, M. and Nagano, T.: Jap. Heart J., **5**, 1962.
- 44) 福地総逸, 花田貢, 高橋秀典, 出村博: 内分泌と代謝, p. 18, 1963.
- 45) Neher, R. and Wettstein, A.: J. Clin. Invest., **35**, 800, 1956.
- 46) Hernando, L., Cralbe, J., Ross, E., Reddy, J., Renold, A.E. and Nelson, D.H.: Metabolism, Clin. and Exptl. **6**, 518, 1957.
- 47) Venning, E.H., Dyrenfurth, I., Dossetor, J.B. and Beck, J.C.: Circulation, **23**, 168, 1961.
- 48) Mattox, V.R. and Lewbart, M.L.: Arch. of Biochem. and Biophys., **76**, 362, 1958.
- 49) Bush, I.E.: Biochem. J., **50**, 370, 1952.
- 50) Flood, C., Layne, D.S., Rumcharan, S., Rosipal, E., Tait, J.F. & Tait, S.A.S.: Acta Endocr., **36**, 237, 1961.
- 51) Kliman, B. and Peterson, R.E.: J. Biol., Chem., **235**, 1639, 1960.
- 52) Siegenthaler, W.E., Dowdy, A. and Leutscher, J.A.: J. Clin. Endocr. and Metab., **22**, 172, 1962.
- 53) Wettstein, A.: Ueber Aldosterone, in Lettre-Inhoffen-Tsche s handbook, Vol. 2, Enke Stuttgart, 1956, in press.
- 54) Wolf, H.P., Koczorek, K.R., Jesch, W., and Buchborn, E.: Klin. Wchnschr., **34**, 366, 1956.
- 55) Venning, E.H., Dyrenfurth, I., Girond, C.J.P. and Beck, J.C.: Mont. Physiolog. Soc. Proc., **17**, 1955.
- 56) Axelrad, B.J., Cates, J.E., Johnson, B.B. & Luetscher, J.A.: Brit. Med. J. 196, 1955.
- 57) 小田立男, 石井昭郎, 桜沢和彦, 村井隆三, 菅沼勲: 日大医誌, **17**, 421, 1958.
- 58) 村上元孝, 竹田亮祐, 村上暎二, 中野石男, 倉金丘一, 宮保進, 森本真平: 日内分泌誌, **35**, 147, 1959.
- 59) 古田浩二: 和歌山医学, **11**, 1129, 1960.
- 60) 渡辺勝己, 竹内正幸, 黒川恒男: 日内分泌誌, **38**, 161, 1962.
- 61) 沢崎千秋: 産科と婦人科, **26**, 315, 1959.
- 62) 仲本将人: 日内分泌誌, **43**, 770, 1967.
- 63) 久田昇一, 河野剛: 日内分泌誌, **34**, 316, 1958.
- 64) 福地総逸: 日内分泌誌, **36**, 798, 1960.
- 65) 沢崎千秋: 内分泌と代謝, **4**, 2, 1963.
- 66) Wolf, H.P.: Acta Endocr., Suppl. **124**, 65, 1967.
- 67) Gray, M.J.: J. Clin. Endocr., **28**, 1269, 1968.
- 68) 勝島一郎: 日本臨床, **27**, 152, 1969.
- 69) Cope, C.L., Harwood, M. and Pearson, J.: British Med. J., **660**, 10, 1962.
- 70) 村上元幸: 尿管学, **3**, 1, 1963.
- 71) 福地総逸, 矢尾板宏, 佐藤達, 塩治隆治: 日循誌, **24**, 566, 1960.
- 72) Genest, J.: Canad. Med. Assn., **73**, 876, 1955.
- 73) Genest, J.: Dis. Chest., **45**, 351, 1965.
- 74) 大島研三, 小田立男, 杉野信博, 石井昭郎, 桜沢和彦, 村井隆三, 菅沼勲, 吉沢甚一郎, 横田陸雄, 山崎栄一, 中島鈔造: 日循誌, **22**, 704, 1958.
- 75) 村井隆三: 日循誌, **23**, 447, 1959.
- 76) 村井隆三, 大島研三, 小田立男, 杉野信博, 石井昭郎, 桜沢和彦, 菅沼勲, 吉沢甚一郎, 横田陸雄, 鈴木敏弘, 磯貝勝, 窪田英雄, 高橋毅, 山崎栄一, 中島鈔造: 日大医誌, **19**, 513, 1960.
- 77) 福地総逸: 日内分泌誌, **36**, 1371, 1960.
- 78) 大島研三: 日大医誌, **18**, 13, 1959.
- 79) Page, I.H. & Bumps, F.M.: Physiol. Rev., **41**, 31, 1961.
- 80) Dickinson, C.J. & Lawrence, J.R.: Lancet, **1**, 1354, 1963.
- 81) Conn, J.W., Cohen, E.L., Rovner, D.R. and Nesbit, R.M.: J. Amer. Med. Ass., **193**, 200, 1965.
- 82) Biglieri, E.G., Hane, S., Slaton, P.E. and Forsham, P.H.: J. Clin. Invest., **42**, 516, 1963.
- 83) Grollman, A.: Circul., **17**, 714, 1958.
- 84) 島山一平: 最新医学, **22**, 1116, 1967.
- 85) 佐藤利平, 増山善明: 最新医学, **22**, 1125, 1967.
- 86) Winternitz, M.C., Mylon, E., Waters, L.L. and Katzenstein, R.: Yale J. Biol. Med., **12**, 623, 1940.
- 87) Masson, G.M.C., Kashii, C., Matsunaga, M. and Page, I.H.: Circul. Res., **18**, 219, 1966.
- 88) Cuthbert, M.F., Asscher, A.W. and Jones, J.H.: Clin. Sci. **31**, 325, 1966.
- 89) Nakao, K., Ikeda, M.: Jap. Circul. J. **30**, 539, 1966.
- 90) 藤井潤, 池田正男: 最新医学, **22**, 936, 1967.
- 91) Brown, J.J., Davies, D.L., Lever, A.F. and Robertson, J.I.: Brit. Med. J., **2**(508), 268, 1966.
- 92) Kokko, J.P. and Brown, T.C.: Lancet, **1**, 468, 1967.
- 93) Nishi, K.: Nagoya, J. Med., **27**, 2, 1964.
- 94) 大島研三, 小田立男, 石井昭郎, 磯貝勝, 窪田英雄, 栗山宏一郎, 宮沢武雄, 関継夫, 鈴木英生, 谷口光, 陸忠博, 窪田欣一郎, 大野専一: 日内分泌誌, **40**, 504, 1964.
- 95) Nichols, J.: J. Am. Med. Associat., **194**, 893, 1965.
- 96) Sasano, N.: Tohoku, J. Exper. Med., **73**, 363, 1961.
- 97) 高安久雄: 日泌誌, **58**, 899, 1967.
- 98) Ames, R.P., Bowkowski, A.J., Sincinski, A.M., Laraga, J.H.: J. Clin., Invest., **44**, 1171, 1965.

- 99) 笹野伸昭, 北川郁夫, 出村博, 近藤庸男, 大山茂, 山内祐一, 一戸文雄: 最新医学, **18**, 1728, 1963.
- 100) Kaplan, N.M.: Ann. Intern. Med., **66**, 1079, 1967.
- 101) Kaplan, N.M.: J. Clin. Invest., **46**, 728, 1967.
- 102) Neville, A.M. and Symington, T.: Cancer, **12**, 1854, 1966.
- 103) Tsuchiyama, H.: Acta Path. Jap., **15**, 11, 1965.
- 104) Davis, W.W., Newsome, H.H., Wright, L.D., Hammond, W.G., and Barter, F.C.: Amer. J. Med., **42**, 642, 1967.
- 105) Symington, T. & Jeffries, R.: The Adrenal Cortex, p. 345, Livingstone Edinburgh & London, 1962.
- 106) Sterling, G.M.: Brit. Med. J., **1**, 839, 1965.
- 107) Fraser, R., James, V., Landon, J., Peart, J., Rawson, W., Giles, A. and McKay, A.: Lancet, **2**, 1116, 1968.
- 108) 河野剛: 日本臨床, **27**, 186, 1969.
- 109) Shamma, A.H., Goddard, J.W. and Sommers, S.C.: J. Chron. Dis., **8**, 587, 1958.
- 110) 土山秀夫, 武藤良弘, 徳永毅, 吉田茂幸, 荒牧貴久: 最新医学, **26**, 175, 1968.
- 111) 笹野伸昭: 臨床皮膚泌尿, **19**, 1057, 1965.
- 112) 高須秀彦, 黒淵純治, 近藤元彦, 木根淵清志: 日泌誌, **57**, 1966.
- 113) Wattenberg, L.W.: J. Histochem Cytochem, **6**, 225, 1958.
- 114) Bloch, E., Benirschke, K., Symington, A.R.T. and Grant, J.K.: The Human Adrenal Cortex, Williams Wilkins Co., Baltimore, 1962, p. 589.
- 115) Fuhrmann, K.: Arch. Gynaek., **197**, 583, 1963.
- 116) Lipsett, M.B. Hertz, R. and Ross, G.T.: Am. J. Med., **35**, 374, 1963.
- 117) Nicander, L.: Acta Anat. (Basel), **14**, Suppl. 16, 1952.
- 118) 森昌彦: 腫瘍酵素組織化学, **18**, 200, 1966.
- 119) Rubin, B.L. and Dorjman, R.I.: Endocr. **61**, 601, 1957.
- 120) Rubin, B.L.: Endocr., **71**, 692, 1962.
- 121) Rubin, B.L., Deane, H.W. and Hamilton, J.A.: Endocr., **73**, 748, 1963.
- 122) 島本暉郎, 藤原元始: 日内分泌誌, **44**, 611, 1968.
- 123) Okano, K., Matsumoto, K., Koizumi, I., Mizushima, T. and Mori, S.: Histochemie, **4**, 494, 1965.
- 124) Goldman, A.S., Bongiovanni, A.M., Yakovac, W.C., and Prader, A.: J. Clin. Endocr. and Metab., **24**, 894, 1964.
- 125) Edelman, I.S., Bogoroch, R. and Porter, G.A.: Proc. Nat. Acad. Sci., **50**, 1169, 1963.
- 126) 岡崎錦弥: ホルモンと臨床, **59**, 419, 1964.
- 127) Selye, H. & Stone, H.: Experimental Morphology of the Adrenal Cortex. Charles C. Thomas., Springfield, 1950.
- 128) 吉村不二夫: 日内分泌誌, **37**, 495, 1961.
- 129) 前田隆英: 最新医学, **17**, 323, 1962.
- 130) 松岡茂: 臨床と研究, **32**, 20, 1955.
- 131) 松岡茂: 脈管学, **3**, 25, 1963.
- 132) 松岡茂: 最新医学, **18**, 1696, 1963.
- 133) Scorbis, K.: Virch. Arch., **301**, 321, 1938.
- 134) Wiggers, C.J.: Circulatory Dynamics. Physiologic Studies, Grune & Stratton, New York.
- 135) Campbell, W.G. & Santos-Buch, C.A.: Am. J. Path., **35**, 769, 1959.
- 136) 前川孫二郎: 日循誌, **17**, 1953.
- 137) 前川孫二郎: 医学シンポジウム第5輯高血圧(診断と治療社), 191, 1962.
- 138) Kaplan, N.M.: New Engl. J. Med., **269**, 1282, 1964.
- 139) Kumar, D., Hall, A.E.D., Nakashima, R. and Gornall, A.G.: Can. J. Biochem. Physiol. **35**, 113, 1957.
- 140) Gornall, A.G., Grundy, H.M. and Koladich.: Canad. J. Biochem. Physiol., **38**, 43, 1960.
- 141) Gross, F., Loustalot, P. and Meier, R.: Exper., **11**, 67, 1955.
- 142) Masson, G.M., Mikasa, A. and Yasuda, H.: Endocr., **71**, 505, 1962.
- 143) Conn, J.W., Knopf, R.F. and Nesbit, R.M.: Am. J. Surg., **107**, 159, 1964.
- 144) Goldblatt, H.: Ann. Int. Med., **11**, 69, 1937.
- 145) Page, I.H.: Am. J. Physiol., **164**, 61, 1951.
- 146) Freed, S.C., & St. George, S.: Endocr., **71**, 422, 1962.
- 147) Skeggs, L.T.: Exptl. Med., **100**, 363, 1954.
- 148) Skeggs, L.T., Jr. Kahn, J.R. and Shumway: J. Exp. Med., **103**, 295, 1956.
- 149) Skeggs, L.T., Jr. Kahn, J.R., Jr. Lentz, K.E., Shumway, N.P. and Woods, K.R.: J. Exp. Med., **104**, 193, 1956.
- 150) Davis, J.O., Hartroft, P.M., Titus, E.O., Carpenter, C.C.J., Ayres, C.R. and Spiegel, H.E.: J. Clin. Invest. **41**, 378, 1962.
- 151) Skelton, F.R.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **90**, 342, 1955.
- 152) Skelton, F.R.: Circul., **7**, 107, 1959.
- 153) Hall, C.E., Holland, O.B. and Hall, O.: Exptl. Biol. Medic., **125**, 1075, 1967.
- 154) Byrom, F.B. and Wilson, C.: J. Physiol., **93**, 301, 1938.
- 155) Wood, J.F.: J. Clin. Invest., **15**, 543, 1936.

- 156) Schlegel, J.U. and Okamoto, S.: J. Urol., **86**, 27, 1961.
- 157) Schlegel, J.U.: J. Amer. Med. Ass., **183**, 92, 1963.
- 158) Brown, T.C., Davis, J.O., Olichney, M.J. and Johnston, C.I.: Circul. Res., **18**, 475, 1966.
- 159) 穴戸仙太郎, 夏目修, 塩暢夫, 川村俊三, : 治療, **46**, 2196, 1964.
- 160) Schultheis, Th.: J. Urol., **86**, 27, 1961.
- 161) 百瀬剛一, 片山喬, 北原敬二, 中田英浩, 吉田豊彦, 中島博徳, 松本生: 日泌誌, **60**, 516, 1969.
- 162) 茶幡隆之, 石部知行, 加藤篤二, 久賀暢: 泌要紀要, **13**, 525, 1967.
- 163) Tobian, L., Thompson, J., Twedt, R. and Janecek, J.: J. Clin. Invest., **37**, 660, 1958.
- 164) 井上彦八郎, 生駒文彦, 中新井邦夫, 磯部泰行, 桜井昂, 中村麻差夫: 日泌誌, **57**, 646, 1966.
- 165) Goldberg, M. and McCurdy, D.K.: Ann. Int. Med., **59**, 24, 1963.
- 166) Kihara, I.: Acta Path. Jap., **18**, 23, 1968.
- 167) Turgeon, C. and Sommers, S.C.: Am. J. Path., **38**, 227, 1961.
- 168) Pitcock, J.A. and Hartroft, P.M.: Am. J. Path., **34**, 863, 1958.
- 169) Tobian, L., Janecek, J. and Tomboulion, A.: Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., **100**, 94, 1959.
- 170) 福地総逸, 出村博, 後藤興治: 代謝, **2**, 277, 1965.
- 171) 上田泰, 岡林昭雄, 大脇裕彦, 山本寛八郎, 山蔦賢二, 宇都宮光明: 診断と法治療: **57**, 25, 1969.
- 172) 岡野慎一: 日泌誌, **58**, 64, 1967.
- 173) 塩暢夫: 日泌誌, **58**, 386, 1967.
- 174) 後藤有志, 古野干城, 栗林忠央, 飯田収, 大熊謙彰, 上野陽右, 村田純治: 皮と泌, **24**, 145, 1962.
- 175) Hartroft, P.M. and Hartroft, W.S.: J. Exp. Med., **97**, 415, 1953.
- 176) Hartroft, P.M.: Circ. Res., **9**, 1069, 1961.
- 177) Schmidt, H.E. and Graham, L.A.: Circ. Res., **11**, 853, 1962.
- 178) Conn, J.W.: New Engl. J. Med., **273**, 1135, 1965.
- 179) Muller, J.: Acta Endocr., **59**, 27, 1968.
- 180) Barter, F.C., Barbour, B.H., Carr, A.A., Delea, C.S., and Slater, D.H.: Canad. Med., Ass. J. **25**, 90, 1964.
- 181) Laragh, J.H.: JAMA **174**, 293, 1960.
- 182) Heinz, R. und Lotz, W.: Deutsch. Med. Wschr., **91**, 1074, 1966.
- 183) Page, I.H.: Cir. Res., **12**, 553, 1963.
- 184) Davis, J.O.: Recent Prog. Horm. Res., **17**, 293, 1967.
- 185) Nakao, K., Ikeda, M.: Jap. Cir. J., **30**, 539, 1966.
- 186) 山口洋: 実験的高血圧症における腎性血管障害因子, 日循誌, **30**, 1623, 1966.
- 187) Peach, M.J., Cline, W.H. and Watts, D.T.: Circ. Res., **19**, 571, 1966.
- 188) Mc Cubbin, J. and Page, I.: Circ. Res., **12**, 553, 1963.
- 189) Renson, J., Brace, G. and Bacq, Z.M.: Soc. Biol. **153**, 1621, 1959.
- 190) Deane, H.W. and Masson, G.M.: J. Clin. Endocr., **11**, 193, 1951.
- 191) Masson, G.M.C., Kashii, C., Matsunaga, M. and Page, I.H.: Science, **145**, 178, 1964.
- 192) Marx, A.J., Deane, H.W., Mowels, T.F. and Sheppard, H.: Endocr., **73**, 329, 1963.
- 193) 吉田秀雄, 横尾定美, 青地脩, 内藤三樹郎, 木村敬, 新井正道, 木村浩久:
- 194) 大島研三: 最新医学, **7**, 1028, 1952.
- 195) 一戸文雄: 東北医学誌, **69**, 218, 1964.
- 196) Davis, S., Latts, R.G. and Wiener, J.: J. Am. Path., **47**, 19, 1965.
- 197) 西森一正: 最新医学, **18**, 1281, 1963.

(1970年4月22日受付)