高血圧に関する實驗的並びに臨床的研究

- 1) 實驗的腎性高血圧犬に於ける腎血流量と血圧との關係
- 2) 本態性高血圧患者腎靜脈血よりの昇圧物質の証明

東京大學醫學部美甘内科

加 藤 健 三

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON HYPERTENSION

By Kenzo Kato

II Med. Clinic of Prof. Mikamo, Tokyo University Medical School.

I. Relationship between RBF and Blood Pressure in Experimental Renal Hypertension:

In order to clarify the significance of renal ischemia in experimental renal hypertension, 11 dogs subjected to the Goldblatt's operation were followed for about 6 months, during which blood pressure and RBF were measured simultaneously, and then the following conclusions were obtained:

1. To produce the sustained elevation of blood pressure in dogs subjected to the Goldblatt's operation, it is necessary PBF to be reduced less than at least 80% compared to the preoperative levels.

2. In the course of time, there was a certain tendency for RBF to approach the initial level, but the elevated blood pressure continued approximately its high levels.

II. Demonstration of Pressor Substances from Renal Venous Blood in Essential Hypertension.

To Know whether or not pressor substances are present in the blood of the patient of essential hypertension is of the utmost importance. A series of experiments was undertaken, therefore, in an attempt to demonstrate their presence, and the following results were obtained:

1. In the extracts from 8 of 19 hypertensive patients, pressor effects were found. Their RBF showed reduction under 50% compared to normal ones.

2. In the extracts from 5 normal individuals these pressor effects were absent.

III. In conclusion, although depression of RBF under certain level is necessary, for the production of experimental renal hypertension the way in which essential hypertension is initiated in man may not involve the kidney. It is suggested that some factors other than the kidney probably participate in early essential hypertension and late stage of experimental renal hypertension. Following the reduction of RBF in essential hypertension, however, the ischemic kidneys liberate pressor substances into the circulation, and the kidney may play a role as one mediator of hypertension.

I. 實驗的腎性高血圧犬に於ける 腎血流量と血圧との關係

緒 言

高血圧發生病理に關與する諸因子を系統的に検討するために、久しい間動物實驗で恒久的な血圧上昇を惹起させようとする試みが繰返し行われてきた。しかもその多くは Bright の臨床觀察以來腎が注目されて、これに對して諸種の操作が加えられたが何れも満足すべきものはなかつた。しかるに1934年 Goldblatt, Lunch 等¹⁾は腎えの血行を阻害させることにより初めて恒久的な高血圧を發生せしめうることを示してこの研究領域に所謂“Goldblatt 時代”を現出させるまでに至つた。今日 Goldblatt 實驗の機序の説明として一般に容れられているものは、腎血行の變化により Renin が分泌され、これが血漿の α_2 -Globulin と反應して小分子量の昇圧性ポリペプチッド Hypertensin が遊離されてこれが腎を初め全身の血管攣縮を來たすとする所謂 Renin-Hypertensin 説である。しかしこの Renin 分泌を促す機序として果して腎虚血が必要であるか云う根本の点で尚見解の一致を欠いている。この問題の解決にはこの種高血圧動物について血圧上昇と腎血流量との關係を可及的長期に亘り経過を追つて觀察する必要があると思われるが、從來の文献には此の点に觸れた研究はみられない。他方本態性高血圧症において、その多數に腎血流量の減少が証明されることは既に萩野の報告によつても明かである。本症の發生病理を解明する上に、血圧上昇と腎血流量との關係を實驗的腎性高血圧の面から追究することが極めて意義深いことは言をまたない。既に教室の河崎が實驗的高血圧の初期に腎内 Renin 量増加をみると、高血圧は腎の血行障害による虚血の状態が Renin の過剰分泌を促進するためであると報告しているので、著者は以下の實驗では血圧上昇と腎血流量との關係をのみ追究した。

實驗方法

(i) 實驗動物：馴致した体重 8 乃至 12kg の健康雄犬 12 頭（うち 1 頭は對照）を使用した。

(ii) 血圧測定：動物を背位に固定し無麻酔下に直接法により、水銀マノメーターを用い股動脈で測定した。

(iii) 手術：Goldblatt 法の變法 (Fasciolo 1938) によつた。即ち本手術に先立ち豫め一側腎（腎動脈の形態を考慮してすべて右腎）を剔出し、回復安定するのを待つて残存する左腎の腎動脈に Goldblatt 法に準じクランプを裝置する。クランプは大島により Goldblatt の原法のもを簡略にした Fig. 1 の如きを用いた。これを左腎動脈に裝用し、C のネジを締め所望の虚血の程度に従い動脈を狹窄した。術中虚血の程度を量的に表現することは動物各個により腎動脈幹乃至副行枝の大きさを異にするため困難で、場合により再手術により狹窄の度を強めたものがある。犬では短い本幹が數本の枝に岐れる場合があり、また大動脈から獨立に發する 2～3 本の腎動脈が存在することがあるので、腎動脈の數の確認に特に考慮を拂つた。虚血の程度を推定するには狹窄の數及び腎の視診、クランプ兩側の拍動の觸診、更には術後の腎血流量計測により確めた。クランプ材料には洋銀を用いて組織の壊死を招くことなく充分に用を果し得た。

Fig. 1

(iv) 腎血流量 (RBF) 測定：一側腎を摘出した場合、RBF は一過性に減少するが残存腎の代償的肥大により腎摘出前値の約 80 乃至 85% にまで回復する。そこで一側腎摘出後 2 乃至 3 回 RBF を計測し、固定するのを待つてこの値を對照値とした。他側腎にクランプを裝用後、一週間々隔で、背位固定の同一條件下に血圧測定と同時に P AH の一同注射、尿道カテーテル採尿法により P AH クを計測³⁾、これを腎血漿流量と見なし、次式より腎血流量を求めた。即ち

Fig. 2 Successful Case Developing Moderately Elevated Pressure.

Fig. 3 Successful Case Developing Marked Elevation.

Fig. 4 Unsuccessful Case.

$$RPF = CPAH = \frac{PV}{U}$$

$$RBF = RPF \times \frac{100}{100 - Hct}$$

茲に CPAH: PAH クリアランス (cc/min)

P 血漿中濃度 (mg%)

U 尿中濃度 (mg%)

V 1 分間尿量 (cc/min)

Hct ヘマトクリット (%)

成績

成績を一括表示し、代表的な實驗例を Fig. 2, 3, 及び 4 に圖示する。

クランプ装用前値を通覧してみると。

(1) 血圧は最低 115mmHg. 最高 152mmHg であるが大部分は 120乃至 140 mmHg である。

(2) 腎血流量は 170cc/min から最高 270cc/min まで種々であるが平均約 200cc/minである。

術後の全例を血圧値からみると次の 4 群に大別出来る。

(1) 血圧軽度上昇 (No. 7): 軽度の腎動脈狭窄に伴ない RBF が術前値の約 20% 減少するとともに短期間ではあつたが血圧は最高 176 mmHg に達し、その後 RBF が徐々に回復するに従い血圧も下降し略々術前値にかへつた。この間約 4 週であつた。

(2) 血圧中等度上昇 (No. 2, 3, 10 及び 11): 4 例共通して RBF が 30~40% 減少すると、血圧は當初 170~180mmHg に、その後多少の動揺を示しつつ、180~190mmHg に及び、経過中 RBF は徐々に術前値に向い増加の傾向を示すが血圧は高血圧レベルを維持した。

(3) 血圧高度上昇 (No. 1, 4, 8 及び 9): 犬 No. 1 は初回クランピングは失敗したため約 4 週後に再度クランプを装用したが、他はそれぞれ初回強度のクランピング直後より 40乃至 50% に及ぶ著明な RBF の減少を来すとともに血圧も 200~210mmHg と高度の上昇をみた。その後の経過は (2) の場合と同傾向であつた。

(4) 不成功例 (No. 6): RBF 約 10% 減少するも血圧値は全く術前コントロール値の域を出ず、RBF もまた暫時にして術前値に復した。

對照として右腎剔除のみを行い経過を追つた犬 No. 12 の成績は表中に示す通りである。

考 按

従來實驗的腎性高血圧をつくるに用いられてい

Table 1. Relationship between Blood Pressure and Renal Blood

		Before the Operation			After									
		days			days Weeks									
		10-7	7-3	3-0	0-3	1	2	3	4	5	6	7	8	
Dog No. 1	Blood	138-	140-	120	130-	160-	145-	138-	142	165	180-	187	190-	
10.2kg	Pressure	135	145	130	135	164	148	140	145	170	185		200	
⁶ / ₆ 1951	R B F	271.5	266.8	265.5	219.0	211.5	212.0	210.5	211.0	110.0	96.0	89	82	
No. 2	Blood	140-	144-		165-	170	170-	180	185-	185-	180-	185-	185-	
10.0kg	Pressure	138	152		168	175	175		190	190	186	190	190	
⁸ / ₆ 1951	R B F	241.8	240.0		165.0	160	161	157	161	170	182	178	182	
No. 3	Blood	122-	128-	130-	160-	160-	165-	162-	175	176-		175	176-	
11.5kg	Pressure	126	130	134	165	165	170	170		180			180	
⁸ / ₆ 1951	R B F	230	235	228	175	160	161	160	165	195		181	178	
No. 4	Blood	120	130	128	155	170-	170-	165-	175-	185-	205-	205-	200-	
12.0kg	Pressure	124	132	122	160	175	175	170	180	190	210	210	205	
¹⁴ / ₆ 1951	R B F	270	262	258	165	150	105	108	110	115	130	155	155	
No. 5	Blood	130-	130-		150-	160-								
13.0kg	Pressure	135	132		155	170 + died								
²⁰ / ₆ 1951	R B F	270	265		200	185								
No. 6	Blood	120-	115-	125	130-	130-	120-		120-	126-		125-	120-	
8.0kg	Pressure	125	118		132	135	125		125	132		130	125	
²⁷ / ₆ 1951	R B F	185	182	180	170	172	165		170	172		178	180	
No. 7	Blood	142-	145-	142-	156	168-	170-	170-	152-			140-	150-	
9.0kg	Pressure	144	148	146	160	172	174	176	150			144	152	
¹ / ₇ 1951	R B F	190	187	192	170	158	155	172	180			182	178	
No. 8	Blood	120		130-	192-	195-								
10.5kg	Pressure	125		134	200	202 + died								
⁵ / ₇ 1951	R B F	190		186	82	60								
No. 9	Blood	120-	122-	120-	160-	172-	175	200-		200-	198-			
9.0kg	Pressure	124	128	125	166	178	182	204		205	202			
⁷ / ₇ 1951	R B F	197	188	192	160	122	81	95		102	118			
No. 10	Blood	122-	120-	124-	174-	178-	182-	178-	180-			182-		
10.0kg	Pressure	126	125	128	180	182	186	184	186			186		
¹¹ / ₇ 1951	R B F	191	187	190	129	107	105	112	120			132		
No. 11	Blood	127-		125-	170-	176-	172-		172-	182-		178-		
9.5kg	Pressure	131		128	174	180	178		180	184		182		
¹⁷ / ₇ 1951	R B F	174		172	135	131	125		138	141		145		
No. 12	Blood	122-	121-	118-	125-	121-	117-			120-	122-		120-	
8.0kg	Pressure	128	127	125	129	127	122			124	126		124	
Control	R B F	181	177	180	182	177	180			178	180		180	
¹² / ₆ 1951														

る主要な方法は次の如きものである。

① Goldblatt 法 (1934)

② Page 法 (1939) 両側腎をセロファン膜で被覆し腎周囲炎を発生させる。

③ Drury 法 (1938) 幼若動物の腎動脈に軽い結紮を施しておくとし生長とともに血圧上昇を来す。

④ Greenwood 等の方法 (1939) 一侧腎剔後、残存腎をガーゼ、コロジオンで被覆する。

⑤ Grollmann 法 (1944) 両側腎にテープを巻きつける。

⑥ Rau 法 (1950) Page 法のセロファン膜の代りにプラスチック膜を用う。

又單に両側腎の血行を6乃至7時間杜絶させても血行回復後かなり長時間血圧上昇をみる。これらに共通する点は腎實質に對して血液供給の障害をおこさせると血圧上昇をみることである。著者の實驗をも含め上記諸法は何れも實驗手技自体が主要腎動脈を狭窄するか、腎を外方より圧迫するもの故、R B F が減少し腎實質に乏血の存在することは否定し得ないと思われる。しかしその後の研究で R B F の減少は極めて一過性でありしかも

Flow in Dog made hypertensive with Goldblatt's Procedure.

the Operation														weeks	
9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
202- 204	210- 212	205- 210	200- 205	200- 202	198- 202	200- 204			200- 206	208- 206	198- 204		198- 206	202- 204	
118	182	191	200	198	214				225	219	221.0		218.5	216.0	
176	172- 178			176- 180		175- 180	174- 178		172- 180						
185	205			211		215	220		220						
	200- 210			200- 208	200- 210		202- 208			200- 205	202- 208			200- 205	202- 210
	170			192	205		210			232	240			238	242
		125- 132	130- 132			125- 128		132- 134		125- 130		122- 126			
		178	182			180		176		180		128			
		142- 146		146- 148	140- 144		138- 142				145- 145				
		180		194	180		186	—			184				
		200- 204	198- 202		198- 200	200- 204		—		198- 202		200- 204			
		124	130		138	150		—		172		178			
180- 185	182- 188				180- 184		178- 184		180- 182		180- 184	178- 182		180- 184	
140	151				159		162		164		170	172		173	
178- 184	180- 184		178- 182	180- 184		178- 182		176- 182	180- 184	180- 182				176- 180	
147	151		151	149		152		151	153	152				152	
	120- 125	118- 122			120- 124		119- 125	120- 124		119- 125	122- 126		120- 124	119- 124	
	179	181			176		180	181		178	182		178	181	

血圧は長期亢進するとの報告があり, Corcoran & Page⁵⁾も腎クリアランスの變化を示すことなく高血圧の存するものゝあることをみとめ, 血圧上昇にRBF減少以外の因子關與を示唆した. Goldblatt は今日尚腎乏血が Renin 分泌を促す原因と考えているが, Page 等は脈圧減少を主張し腎乏血は Renin 分泌の結果としている. 要するに腎臓内血行の何らかの障害により昇圧物質が遊離されるとみる点では一致するが, その機序の説明に對しては見解は區々である.

以上に對し河崎³⁾は實驗的高血圧の初期におい

て明かに腎内 Renin 量増加の事實を報告しており, 又著者は本實驗で血圧を上昇させるためには少なくともRBFが術前對照値の80%以下(減少度の20%)に減少することが必要であり, 40~50%にまで減少(減少度60~50%)すれば極めて高度の血圧上昇を來たし, 一般にRBF減少度の強い程度血圧上昇度が高度である傾向をみとめた. 更に經過中RBFは平均2~3カ月を経て術前の70%内外に回復し以後この値を持続する一方, 血圧はRBFの減少甚しい時は上昇曲線を描き, RBFの回復に伴ないやゝ下降するがその後は一定の高値

を保つことも知り得た。経過中 RBF が術前値に近づく傾向は既に大島の報告にもみられる所であるが、著者も剖検により手術腎が周囲組織と癒着、皮膜より多数の副行枝の入っている事実をみとめた。しかし一部は血圧上昇によつても補償されるものであろう。Dexter⁵⁾によれば実験的腎性高血圧で腎静脈血中に昇圧物質の証明されるのは術後数日に過ぎないと報告しているが、これを前記河崎及び著者の成績と對比してみると、血圧が上昇曲線を描いている時期には明かに Renin 増量がみられるが、その後の上昇血圧持続期には血圧の上昇により虚血腎の循環が改善されて Renin の分泌増加がとまり、これが証明し得なくなるものと云える。此の時期には既に Braun-menendez も示唆している如く RBF の減少と上昇血圧値との間に一つの平衡状態が形成されたものとも考えられ、血圧維持には腎以外の因子關與が問題になると思われる。

總括及び結論

実験的腎性高血圧の發生及び維持に腎乏血を必要とするや否やの問題を解明するため犬12頭につき、豫め一側腎を剔出、一定期間後他側腎動脈に Goldblatt 法に準じクランプを装用し、半年に亘り動脈血圧と RBF を同時測定して次の成績を得た。

(1) RBF が術前の80%以上に保たれている場合には血圧亢進は極めて一過性にすぎないか、或いは血圧の上昇を来ささない。RBF が70%以下に減少した場合は全例血圧上昇を来し、この場合 RBF 減少度の強いほど血圧上昇度が高度である傾向をみとめた。

(2) 経過中 RBF は術前値に向い増加回復の傾向を示すが、上昇した血圧はこれに關係なく高値を持続する。

以上より Goldblatt 氏法による実験的腎性高血圧の發生には RBF の一定度以下の減少を必要とするが、高血圧の維持には RBF の減少は必ずしも必要であるとはいえないと結論される。

II. 本態性高血圧患者腎静脈血 よりの昇圧物質の証明

緒 言

高血圧發症の体液性機序を解明するために、本症患者血中に血管收縮性物質乃至昇圧物質を証明せんとする試みは従来繰りかえし行われてきた。1911年 Bröking & Trendelenburg¹⁾は蛙血管系に對する血管收縮作用が高血圧症例血液と正常人のそれとで大差なきことをみとめ、次いで Hülse はこれを確認した。Stewart²⁾は本症患者血清の少量を犬に注射して昇圧作用を検討したがこれを証明し得なかつた。同様な陰性成績は被檢動物として猫又は犬を用いて報告されている。一方 Danzer は血液を猫に注射し1~2分に亘り血圧上昇を来たす高血圧症例のあること及び正常人の血液では全く認められぬことを報じ、Volhard は所謂蒼白高血圧が昇圧物質の血中遊離によるものと考えて本症發生病理の体液性機序に支持を與えた。Marx & Hefke は無麻酔犬に血液80~100cc相當量のアルコール抽出物を注射する際昇圧効果のみられることを報じ、Westphal & Sievert も本態性高血圧患者血液の超濾液に昇圧効果をみとめた。勿論その存在に對して否定的な報告も多いが、Bohn & Schlapp²⁾は悪性高血圧症で昇圧物質の存在を証明し、従来の陰性成績はその檢出手技の欠陥によるものと斷じた。本邦でもつとに美甘・宮尾氏等³⁾は各型高血圧症例の血液超濾液に家兎で昇圧物質の存在を証明している他、本篇の報告が散見される。その他輸血を介してこれが存在を証明せんとするなどひろく興味の對象となつてきたが、通覽するにその成績は區々であり未だに確認されたものはない。しかし本態性高血圧症において血中昇圧物質の存否を知ることは明かに重要な意義を有する故、著者はかかる物質は恐らく微量で強力なものであり、且つ腎静脈血中に高濃度に存するものであろうとの想定の下に檢出操作を考察した結果、抽出過程での破壊の可能性を考慮して可及的手を加えない状態で昇圧物質を檢出せんとし腎静脈カテーテル法を用いて腎静脈血を採取、右心房血を對照として兩者について濾液乃至超濾液を作製しその昇圧度を家兎を用いて比較検討し

た。

實驗方法

(i) 症例：既往に腎炎を経過せず本態性高血圧症と診断された19例，正常者對照5例。高血圧症例は佐々美甘内科及び東京都養育院附屬病院に入院せるものである。

(ii) 腎静脈カテーテル法：使用したカテーテルは U.S. Catheter & Instrument Co. 製のもので，7 F 若しくは 8 F である。右腕の V. basilica. 時に V. mediana 乃至 V. cephalica よりトロアカールを介してカテーテルを挿入，X線透視下に右房を通し下大静脈に入れ，こゝでカテーテル先端を右又は左に向け下大静脈側壁をなでつゝ上下すると腎陰影の中央に入る。正確に腎静脈に入っているか否かはX線像及びPAH除去率により確めた。

(iii) 採血：濾液及び超濾液作製：カテーテルが腎静脈に確實に入つた後，用意の乾滅注射器により腎静脈血約40ccを採り，直ちにクエン酸ソーダ又はヘパリンを用い血漿を分離，此の際溶血を來たしたものは用に供しない。カテーテル抜去時對照として右心房血を同量採血，血漿を分離する。血漿は一夜 0℃に放置し翌日 5℃以下の低温下に氷醋酸コロジオン膜を透し真空ポンプにて吸引濾過する。濾過器は大島の改良した Chamberland

濾過器で5圖の如きものである。この装置全体を食塩加水水中に浸し吸引ポンプで濾過する。此の際コロジオン膜の乾燥如何により得られる濾液に二種あり，一は血漿自体ではないが淡黄色透明で蛋白反應陽性であり，他は無色透明，蛋白反應陰性である

(附) 氷醋酸コロジオン膜の製法。局法コロジオンを大型ビーカーにとりエーテルを蒸發させ，得たる残渣を10%の割に氷醋酸にとかす。用意せる濾過器を水中に浸し陰圧下に吸引し10～20分充分に洗滌，更に水流ポンプにて吸引し水分をきる。乾燥後10%氷醋酸コロジオン液中に頸部まで浸し水流ポンプで30秒～40秒吸引後コロジオン液中よりとり出し，廻轉しながら過剰のコロジオンを振りきり，乾燥をまつて水中に保存する。

(iv) 昇圧効果判定：体重2kg前後の家兎を用い豫め24～48時間前に兩側腎を剔出しておき，その耳殻静脈より濾液を体重毎kg當り2ccを注射して血圧變動を觀察する。濾液は使用直前まで可及的低温に保つ。血圧測定は直接法によりカニユーレを股動脈に挿入し，これを水銀マンオメーターを介してキモグラフィオンにて描記させた。判定は注射前値より10mmHg以上上昇せるものを昇圧効果ありとみとめ，それ以下はすべて陰性とし，かゝる方法で右心房血と腎静脈血との間に明かな差の認められた場合，その差は腎性昇圧物質によるものと判定した。

成績

高血圧症例19例：正常者5例についての成績を腎機能並びに眼底變化 (Keith-Wagener の分類による) と對比して一括表示した (表2)。正常者5例では腎静脈血々漿，對照血漿共に昇圧作用をみとめなかつた。然るに高血圧患者19例中8例には腎静脈血々漿に 14mmHg～28mmHg の昇圧作用を証明し，更に昇圧作用をみとめた8例のうち7例の對照血漿には昇圧効果が証し得なかつた。この成績をRBFと對比してみると，RBFが 500 cc/min～73.5cc/min を示した12例中8例に昇圧効果を証明し得たことになり，500cc/min.以上の7例にはこれがみとめられなかつた。正常日本人のRBF平均値は大島・金子¹²⁾によれば男子1130

Fig. 5

Table 2. Pressor Activity of Renal Venous Blood from Hypertensive and Normotensive Subjects.

Patient No.	Name	Sex	Age	Blood Pressure mmHg	R B F cc/min	G F R cc/min	Pressor Activity			fundi Optic
							Renal Plasma	Control Plasma	Ditte-rence	
Hypertensive Subjects										
1		♂	56	200~110	1,210	108	0	0	0	I
2		♀	51	208~135	874	103	6	5	1	II
3		♂	59	216~122	771	93	0	0	0	II
4		♂	48	212~104	546	76	0	0	0	III
5		♂	48	192~122	493	73	18	0	18	II
6		♂	68	185~110	479	71	3	4	-1	II
7		♂	47	210~120	435	75	28	0	28	II
8		♂	67	210~110	431	58	22	0	22	II
9		♀	46	248~140	180	39	21	16	5	IV
10		♂	58	196~122	179	25	16	2	14	III
11		♂	51	228~102	144	36	2	0	2	III
12		♂	56	190~132	340	70	14	3	11	III
13		♀	57	202~120	537	75	8	6	2	II
14		♀	50	190~125	73.5	8.1	21	2	19	III
15		♂	45	210~105	343	55.2	2	2	0	II
16		♂	51	198~105	570	77	6	5	1	II
17		♀	60	200~120	113	23	0	0	0	III
18		♂	32	202~124	794	74	3	2	1	II
19		♂	48	214~138	428	42	18	2	16	
Normotensive Subjects										
1		♂	34	120~56	972	127	0	0	0	
2		♂	28	124~76	988	119	0	4	-4	
3		♂	22	120~56	1065	144	2	2	0	
4		♂	33	118~74	1250	114	4	4	0	
5		♂	27	120~70	1120	121	2	1	1	

cc/min. 女子 911cc/min. 平均約1000cc/min. であるから、RBFが正常の50%以下に減少した場合には腎静脈血々漿中に昇圧物質が証明されることが極めて高率であるといえる。しかもこの場合前記の如く8例中7例では混合静脈血々漿に昇圧作用が証明されていない。高血圧者群での上記結論を推計學的に検討してみると1.3%の危険率で有意となる。尚昇圧作用を腎静脈血にみとめた症例の眼底所見はⅡ度よりⅣ度に亘り兩者の間に相關はみられなく、又最高及び最低血圧の高さと昇圧作用との間にも有意の關係はみられない。その昇圧曲線は Fig. 6 にみる通り Renin 又は持續昇

圧因子の場合に似て、一過性の高い山に續いて低い山が長期持續し、75分に亘る觀察時間中曲線は殆ど下降の傾向を示さない。更に超濾液と單なる血漿濾過液との曲線を比較してみると Fig. 7 の如く、超濾液注射時には1分内外の潜伏期を経て上昇を始め、暫時にしてやゝ下降しこの高さを持続、他方血漿濾液では殆ど注射直後から緩かな上昇を始め暫時“Plateau”を描いた後緩徐な下降を示した。

考 按

内外文献を通じ高血圧患者血中に昇圧物質を証明せんとした試みは枚舉に遑ないが、確認された

Fig. 6. Typical Response of Rabbits' Blood Pressure to Injections of Extracts of Blood Patient.

No. 8. I.I. ♂ 67yr Bp. $210/110$ mmHg RBF: 431cc/min.

Fig. 7. Comparison of Pressor response to injections of filtrate and ultrafiltrate of Blood.

Patient No. 12. G.U. ♂ 56yr. Bp $190/130$ mmHg RBF: 340cc/min.

Fig. 8 No. Pressor activity of extracts of Blood from normotensive individuals

Patient 1, G.H. ♂ 34yr. Bp $120/56$ mmHg, RBF: 972cc/min.

ものは未だにない。血中昇圧物質の存否如何の問題は今日なお相當多くの論点を有するものであり、從來本態性高血圧症に對し腎が昇圧機序に關與するや否やにつき最も大きな疑問を抱かせた点は、如何に敏感な方法によるも本症患者腎静脈血中に昇圧物質を檢出できぬこと⁴⁾であつた。しかし著者の成績よりすれば、本態性高血圧患者ではRBFが正常の50%以下に減少した場合腎性昇圧物質が遊離され、高血圧の維持に關與することが示唆される。たゞしこゝにいうRBFはその絶對量ではなく腎の單位容積に對する血流量が問題なのであり、當然長年月を経て腎萎縮を來たしてい

る場合と、然らざる場合とではRBFの減少値が同じでも單位容積當りの血流量は相違することに注意すべきである。しかし本物質は温度の影響を受け易く前述の通り全操作を低温下に行わねばならぬが、この條件は屢々困難であり、ために症例によつては當然その存在が豫想されながら必ずしも確實に証明出来なかつたと思われるものがある(症例, 11, 15)。Fig. 7にみる通り超濾液での圧曲線はHypertensinのそれに似るが潜伏期がやゝ長く且つその持続も遙かに長時間に及び、血漿濾液による曲線は凡そ持続昇圧因子の曲線に似る。又Adrenalin含有如何の疑問に對してはFig. 6, 7

に示す血圧曲線が Adrenalin のそれと全く異なる点、及び健康者の腎静脈血には全く証明されなかった(Fig. 8) ことから否定しうるものとする。この腎性昇圧物質はその圧曲線から推して、既に動物実験乃至一部は人で臨床的に認められている Renin 乃至持続昇圧因子のそれに似ており、単一の物質とは考え難い。本実験で強調すべき点は従来の方法とは全く趣を異にしてカテーテルにより直接腎静脈血を採取せる点、及び従来の報告の多くが大量の血液を要し且つ注射量も大であるに對し著者の場合には40ccの血液より作った少量のサンプル(家兎体重 pro kg 2 cc)で強力な昇圧効果をみた点である。

しかし Grollman⁵⁾ 等も指摘する通り腎は只一種のみならず、數種の降圧物質を産生することも豫想される所であり、従つて腎が体液性に血圧に關與する方途は數種化學物質の作用の綜合であろう。これ等個々の物質の役割の解明には今後更に充分な検討を要するが今日臨床的觀點から云いうことは、一定程度以上に RBF 減少せる高血圧症例の多くの場合に腎がその体液性機序により血圧亢進の役を演じている事實である。他方上述の成績によれば RBF 減少の認められない初期本態性高血圧においては、既述の方法によつても腎性昇圧物質が証明されない。この結果は本態性高血圧症の起始原因として、また初期高血圧の維持に關しても腎が關與するとはいへないことを示している。

總括及び結論

高血圧發症の体液性機序解明の一助として、本態性高血圧患者の血中に昇圧物質を証明する目的で高血圧症例19例につき腎静脈カテーテル法により腎静脈血約40ccをとり、右心房血を對照として、それぞれその濾液を作製し、これにつき昇圧物質を検索した結果次の成績を得た。

① 高血圧患者19例中8例に腎静脈血より昇圧物質の存在を認めた。

② 上記成績を RBF と對比すると、RBF が正常の50%以下に減少している12例中8例に昇圧物質を証明したが、50%以上のもの及び正常對照

では全く証明出来なかつた。この成績の差異は推計學的に有意である ($P=0.0136$)。

③ 此の腎静脈血漿にみられた昇圧効果は腎性昇圧物質に由来すると考えたが、本物質はその昇圧曲線より推して單一物質とは斷じ難い。

以上の成績より本態性高血圧症ではその疾病過程の進行に伴ない RBF が正常の50%以下に減少した場合には、腎性昇圧物質が遊出されて腎が体液性機序を介して血圧亢進の役を演じている場合が多いと結論される。

III. 結 び

以上の I 及び II の研究結果を總括して考察すれば、實驗的腎性高血圧の發生には一定程度以上の腎血流量減少が必要であるが、本態性高血圧の起始原因には腎が關與するとはいえない。腎血流量減少を認めない初期本態性高血圧及び驗實的腎性高血圧の維持には腎以外の因子がその役割を果すことが考えられる。しかし本態性高血圧症において、その進行に伴ない腎血流量が一定程度以下に減少するようになれば虚血腎から腎性昇圧物質が血中に遊出し、その血圧亢進に腎が關與するに至るものと思われる。

(本論文の要旨は、昭和27年3月30日、第16回日本循環器學會總會に於いて宿題報告の一部として大島教授により報告された)。

文 献

(I)

- 1) Goldblatt, H., Lynch, J. et al. J. Exp. Med. 59:347, 1934. — 2) 河崎直久: 日新醫學, 38 卷, 170頁, 昭和26年. — 3) Goldring, W. & Chasis. H: Hypertension & Hypertensive Disease. 1944. — 4) Corcoran, A.C. & Page, I.H.: Am. J. Physiol. 133:249, 1941. ibid. 135:361, 1942. — 5) Dexter, L. & Haynes, F.W.: Am. J. physiol. 150: 198, 1947.

(II)

- 1) Bröking, E. & Trendelenburg, P.: Deut. Archiv f. Klin. Med. 103:168, 1911. — 2) Bohn, H. & Schlapp, W.: Zentralbl. f. inn. Med, 53:571, 1932. — 3) 美甘義夫, 他: 熊本醫誌, 18:265, 日内 30:248, 1942. 日循誌, 11:135, 1947. — 4) Dexter, L. & Haynes, F.W.: Am. J. Physiol. 150: 198, 1947. — 5) Grollman, A., Harrison, T.R. et al.: Am. J. Physiol. 139:293, 1943.

[受稿・昭和30年8月13日]