実験的腎性高血圧における圧受容体の関与

東京大学医学部吉利内科教室（指導 吉利 和教授）

山 中 羊 吾

THE ROLE OF BARORECEPTORS IN EXPERIMENTAL RENAL HYPERTENSION

Yogo YAMANAKA

The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine University of Tokyo

(Director: Prof. Y. Yoshitoshi)

概要 実験的腎性高血圧における圧受容体の resetting の本態とその成立機序の究明の一助として、頸動脈洞の態度をなるべく単一な条件のもとで観察し、特に頸動脈洞の交感神経性支配の問題をえらび検討した。頸動脈洞分離灌流による実験では、実験的慢性腎性高血圧犬と正常血圧犬とで、一定の頸動脈内圧の変化に対する全身血圧の変化の割合は等しい。又おのものの頸動脈内圧におけるTEAに対する降圧の程度にも、平行関係がみられ、かつ頸動脈内圧と全身血圧とが等しい点では、TEAに対する反応の大きさは等しい。頸動脈洞の交感神経性支配については、頸部交感神経切断側の洞部局所外膜下に、少量のnoradrenaline注入した際の全身血圧の下降と頸動脈洞閉鎖反射抑制とから観察し、高血圧犬と正常血圧犬とで同程度の関与のあることを認めた。これらから、実験的腎性高血圧では圧受容体の感受自体には差異がなく、もとになる血圧レベルが上昇したにすぎないと結論される。

緒 言

腎と高血圧との関係については、Richard Brightの記載にはじまるが、この両者の関係に関する実験的試みは、前世紀末以後のことである。1898年、TigerstedtとBergmanが正常家兎腎抽出物を正常家兎に注射し、血圧の上昇することを認め、これをreninと名づけた。これは腎性昇圧物質にかんしての最初の記載であり、貴重な業績であつたが、1934年Goldblattによる実験的腎性高血圧作成の成功まで、一時かえりみられなかつた感がある。Fahr (1925) は、腎虚血そのものが高血圧の進展に重要な役割を演じていることを暗示し、この考えのもとにGoldblattら¹⁾は、クレンメで腎動脈を狭窄して種々の程度の持続性腎性高血圧犬の作成に成功し、ついで、これを広く腎の血行動態の変化によるものとする考えから、Page (1939)²⁾は、セロファンで腎をつつみ、腎周炎状

(cellophane perinephritis)をおこし、持続性高血圧をえた。その後Grollman(1944)も、白鼠の腎の8字型結紮により、腎性高血圧を実験的に作成した。

Goldblattは、腎動脈狭窄による実験的高血圧とreninとの関係に注目し、以後腎性昇圧物質を中心とした、高血圧の体液性メカニズムにかんする研究が、広く行なわれるようになった。特にBraun-Menendez, Pageによるangiotensinの発見は、その生化学的研究における重要な一階程となつた。

腎性高血圧の発生機序を考えるに当つては、一方に昇圧物質の側の問題と、他方生体側の反応性の問題を考えねばならない。著者は、後者の立場から主としてこの問題を考え、特に圧受容体のしめる役割を中心として検討した。

頸動脈洞にかんする研究の歴史をみると、1836年Cooperが、両側総頸動脈の圧迫によつて頭部の血圧の下降、心拍数の増加、全身血圧の上昇をみて以来、頸動脈洞の圧迫による影響、頸動脈洞

本論文の要旨は第25回日本循環器学会総会にて発表した。

の機能及び血圧調節ないしは高血圧の維持に対する役割にいたるまで、多くの業績がなされてきた。頸動脈内圧の変動によつて、全身血圧と心拍数の変化をきたすことは、最初に血流の変化による血管運動中枢への直接の影響と考えられていたが、その後、圧受容体の存在が明らかにされて、血圧は圧受容体に対する動脈圧そのものの作用によつて、反射的に調節されることが示された³⁾。

実験的腎性高血圧においては、初期の血圧上昇期、即ち急性期をへて、後の長期にわたる慢性期ができるが、従来この両時期の間には、一般に、その基礎的メカニズムに差があると考えられ、急性期には主として体液性機構が、後の慢性期の血圧の維持には主として神経性機構が関与すると考えられてきた。この神経性機構の関与については、上昇した血圧レベルに対して、なぜ圧受容体が反応しないかという問題が焦点となつてゐるが、実験的腎性高血圧における圧受容体の関与を検討する意味もここに存在する。

慢性腎性高血圧では、高血圧の過程において、圧受容体の反応するものとのレベルが高い血圧レベルに“set”される。即ち圧受容体のresettingがおこり、高血圧に対して減圧的に働かず、むしろ維持する傾向をもつとする考えが有力であり、多くの成績が示されている。

著者は、頸動脈洞の慢性腎性高血圧における反応の態度を、なるべく単一な条件のもとでみることに、及び頸動脈洞の交感神経性関与についてはさきに示された⁴⁾が、この交換神経支配の様相が、高血圧で変つていないかどうかをみることを主たる目的として検討した。

実験方法

1) 実験的腎性高血圧犬の作成

犬は体重10kg前後から15kgにいたる雑種成犬を用い、Goldblatt¹⁾法に準じた一側腎動脈のクレンメによる狭窄と、7～10日後の他側腎摘による方法およびPage²⁾のセロファン (Du Pont製) 包被による一側腎周膜炎と、7～10日後の他側腎摘による方法にて、実験的腎性高血圧を作成した。

第2回目の腎摘手術は腹部正中切開にて行ない、Goldblatt法では前回の腎動脈狭窄が適切であつたかどうか、肉眼および触診にて観察し、不十分の場合は再度狭窄を行なつたものが一部あつた。狭窄腎としては、7～10日後表面や、白っぽく、やゝ硬めで、大きさもごくわずかに小さくなつてゐる程度が適当であつた。Page法では、セロファンの脱落がないかどうか確かめた。著者の行なつた34例についてみると、Goldblatt法は狭窄をおこさせる程度が、個々の犬で、腎の大きさ、腎動脈の太さ等に応じて、適当に調節せねばならず、従つて、しめすぎやしめたりぬための不成功例がやゝ多く、この点Page法は技術的には容易であり、成功率が高い。即ち、Goldblatt法では14例中成功例5例に対し、Page法では17例中12例に20mmHg以上の血圧上昇をみている一方、高血圧に達するまでの期間は、Page法の方がやゝ長いように思われる。即ち、Goldblatt法で2～6週であるが、Page法では3～8週を要していた。

2) 犬の血圧測定法

くり返して犬の血圧を測定する場合必要なことは、正確で、犬を驚かしたりせず、疼痛をできるだけ少なくして、無麻酔で行なうことであろう。犬の大腿は円錐状なので、Riva-Rocci法で間接的に測定することは困難である。次に、carotid loopを用いる方法であるが、頸動脈洞神経を切除せねば意味がなく、著者の実験には適さない。最も満足すべき方法は、犬をよく馴らして、大腿動脈から直接法にて測定することで、著者もこの方法を用い、この際局所麻酔にしてもしなくても殆ど変りがなかつた。即ち、犬の体位は側臥位とし、よく馴らしておけば、大腿動脈穿刺であればれたり、驚いたりすることは殆どなかつた。血圧計は通常の水銀マンノメーターを使用した。

3) 頸動脈洞の分離灌流法

従来、犬の頸動脈洞の分離灌流には、種々の方法が試みられてきた。Moissejéff (1926) は、主として犬を用い、総頸動脈分岐部を広く露出して、総頸動脈からなるべく離れたところで内外頸

動脈を二重結紮し、頸動脈洞附近から出る分岐もことごとく結紮した。Mies(1932)は、頸動脈附近からでるごく細かい分岐を結紮しつづることが困難であるので、一応結紮した後、オリーブ油を強圧のもとに注入して細い血管を閉鎖した。HeringおよびKochの方法もMoissejéffの方法と大差がないが、頸動脈洞神経のみで体部と連絡し、循環的には全く分離した頸動脈洞を有する動物を、carotid sinus preparatと呼んだ。又Heymansは、舌動脈をあけておいて、総頸動脈から入れた灌流液を排出させたり、犬の両側総頸動脈を別の犬の両側総頸動脈と結び、両側外頸動脈をその別の犬の外頸静脈へ流すという方法で灌流を行なったり、更にはblind-sac preparationと称して、灌流ではなく、頸動脈洞を含む盲管として両側総頸動脈にカニューレを挿入、簡単な方法で頸動脈洞内圧を変化させている。灌流液を注入するには、静水力学的のみならず、ポンプを用い、灌流圧にいろいろの程度の拍動を与えることもできる。

著者はKezdiら⁵⁾の方法にならい、一側頸動脈洞部を切除し、他側の総頸動脈にカニューレを挿入し、Fig. 1に示すとき灌流装置を用いて、頸動脈洞内圧を全身血圧とは別個に変えうるようにした。分離頸動脈洞のスケッチをFig. 2に示す。

即ち、上甲状腺動脈分岐部より下で総頸動脈を結紮し、頸動脈洞を含む盲管となるように、比較的

大なる動脈よりはじめて小なる動脈もすべて結紮する。次いで総頸動脈と外頸動脈にカニューレを挿入し、手早く灌流を開始する。灌流液はRingerを用い、灌流温度は37°Cとする。灌流液の実際の温度が38°Cになると、圧受容体の感受性が低下するという報告がある。又図でみるごとき灌流装置によりpulsatileな圧がかかることになる。途中、回路は一部開放性のため、特に酸素供給は行なわなかつた。麻酔はpentobarbital 30mg/kgで施行し、人工呼吸器を使用する。頸動脈洞内圧は、総頸動脈へ挿入したカニューレの直前部より、又全身血圧は一側の大腿動脈より、水銀マンメーターにてキモグラフの煤紙上へ、又はink-writing法にて記録した。

4) 頸動脈洞の交感神経性関与をみる実験法

まず一側の頸部交感神経を切断する。下頸部に長さ2~3cm程の小皮切を行ない、vagosympathetic trunkの検索にて、迷走神経は傷つけることなく、比較的容易に交感神経のみを切断することができる。この神経の迂回経路の存在、走行の

Fig. 1. Apparatus for the isolated perfusion of carotid artery.

C.S. = carotid sinus; E.C. = external carotid
I.C. = internal carotid; OCC. = occipital artery
S.T.A. = superior thyroid artery. C.S.N. = carotid sinus nerve; C.C.N. = common carotid nerve; S.L.N. = superior laryngeal nerve

Fig. 2. Sketch of the isolated corotid sinus.

個体差等があるわけであるが、著者は上記の方法で、一回にて殆ど成功した。denervationの成果は、同側のHorner症候群、特に瞬膜の弛緩で証明される。かくして、頸部交感神経切断後2週間をへて、denervationによるsensitizationの発生したと思われる時に、pentobarbitalの麻酔下に頸部正中切開にて、両側頸動脈洞部を露出する。人工呼吸器を使用し、副交感神経の影響を除く意味で、両側迷走神経を切断する。全身血圧は一側大腿動脈より、水銀マンメーターを介して煤紙上に記録を開始しておく。そこで、5~10%のnoradrenalineをまず頸部交感神経切断側の頸動脈洞部外膜下に注入し、全身血圧の下降と頸動脈洞閉鎖反射抑制とを観察し、同様のことを反対側にも行なつて、その反応の相違から頸動脈洞の交感神経性関与の程度を知る。

実験成績

1) 頸動脈洞閉鎖反射について

1865年Czermakがvagusdruck-versuchをとたえ、これが後にWinterbergやHeringによつて、carotissinusdruck-versuchと改められ、臨床検

査に導入されて以来、頸動脈洞反射の存在は広く知られている。Hering⁶⁾は頸動脈洞そのものを加圧し、心拍数の減りと血圧下降をみて、これを第一点刺激といつた。これに対し、総頸動脈を加圧し、内腔を閉鎖すれば頸動脈洞内圧は下がり、圧受容体への刺激が減る故、逆に血圧の上昇と心拍数の増加をみる。これを第二点刺激と呼んだ。実験的に総頸動脈を閉鎖すれば、血圧は上昇し心拍数は増加する。そこで閉鎖を急にはずすと、総頸動脈血は一時に洞内へ流れ込み、洞壁の圧受容体を刺激する。それ故、血圧は以前のレベルよりもかえつて一時低下し、しかるのち以前の値にもどる。心拍数の変化も同様であり、この一過性ながらみられる血圧の低下、心拍数の減少はHeringの第一点刺激に相当すると考えられる。なお、一般に頸動脈洞内圧の変化に対する全身血圧の反応の現われには、数秒のおくれが認められる。頸動脈洞神経を除去すれば、頸動脈洞の圧迫による反射も、頸動脈洞閉鎖反射も殆どみられない。従つて、頸動脈洞閉鎖反射をみることによつて、圧受容体の働きをある程度まで知ることができる。

Fig. 3. Carotid occlusion reflex in course of experimental renal hypertension in dogs.

Fig. 4. The carotid occlusion reflexes in normotensive and acute hypertensive state.

因に、一側閉鎖反射に比して両側閉鎖反射では、倍以上の反応を示すのは当然である。

a) 慢性腎性高血圧犬の頸動脈洞閉鎖反射

頸動脈洞閉鎖反射は、慢性高血圧の発生に伴って増大することは既に認められている⁷⁾。著者は、高血圧手術後6週の高血圧犬において、既にこの反射の増大をみている (Fig. 3)。即ち、術前の全身血圧が 140mmHg、両側同時頸動脈洞閉鎖反射が 45mmHgであつたものが、術後6週間で全身血圧は 185mmHgと上昇、閉鎖反射は 65mmHgと増大している。同じく術後8週間の高血圧犬では、術前の全身血圧が 130mmHg、閉鎖反射が 70mmHgであつたのが、全身血圧 200mmHgと上昇するに伴ない、閉鎖反射も 100mmHgと増大している。なお、この際に注意すべきことは、閉鎖反射の大きさは個々の犬によつてかなり異なることであり、従つて閉鎖反射の増大を論じる場合には、同一犬にて観察せねばならないことである。

反射の増大にかんする、この実験の段階では、高血圧犬においては、閉鎖による頸動脈洞内圧の変化がより大であるためと、頸動脈洞の感受性の

Fig. 5. Influence of ganglion blocking agents on blood pressure and carotid occlusion reflex.

増大と、二つの可能性が考えられよう。

しかしながら、一過性に全身血圧を上昇せしめた際にも、この反射の増大はみられるであろうか。angiotensinを一定速度 (2.5 γ /min) で静注することによつて、血圧レベルを一過性に同程度まで、即ち 50mmHg 上昇せしめた際には、Fig. 4 にみる如く、むしろ反射の抑制傾向を示している。

従つて、慢性高血圧の発生に伴う反射の増大は、単に血圧レベルが上昇したことのみによるものではないことが示される。

b) 頸動脈洞閉鎖反射と節遮断剤の影響

腎性高血圧において、交感神経の興奮増加があるかという問題は、一般的に直接的な証拠に乏しく、否定的な意見が多いようである。交感神経緊張増加の問題と関連して、節遮断剤に対する降圧反応を、高血圧の発生前後について比較検討した著者ら⁸⁾の成績でも、pentolinium, hexamethonium, TEA, KK-25-S等の節遮断剤を静脈内投与した際の降圧反応は、必ずしも高血圧状態にて反応増強を示すとは限らなかつた。しかしこの

Fig. 6. Relationship between mean carotid sinus pressure and mean femoral artery pressure in normotensive and hypertensive dogs.

Fig. 7. Relationship between mean carotid sinus pressure and mean femoral artery pressure in normotensive and experimental renal hypertensive dogs.

際、高血圧作成後の期間の問題、遮断剤の量の問題等も多少影響があるようにも思われた。

そこで、このように節遮断剤を静脈内投与して降圧反応をおこさせた際に、両側頸動脈洞閉鎖反射との関係を観察してみると、一般に降圧反応と頸動脈洞閉鎖反射抑制とは、平行関係にないこと

が示される (Fig. 5). 即ちこれは慢性腎性高血圧犬での例であるが、降圧効果の割には反射の抑制が著しくはない。しかし、pentoliniumに対する降圧反応と反射抑制とは、かなり平行関係をもっていると思われる如く、節遮断剤の種類や使用量も影響するように思われる。いずれにしても、交感神経性の遠心路のより完全な遮断には、充分量の遮断剤が必要のように思われる。なお、以上の自律神経遮断剤と異なり、末梢の交換神経遮断剤として、近時臨床的に使用されている、bretylum や guanethidine では、頸動脈洞閉鎖反射を顕著に抑制するという報告のあるのは興味深い。しかしこれにも異論はあり、Bookerら⁹⁾は、両側頸動脈洞閉鎖反射時の血圧上昇と catecholamine release とは密接な相関をもつことを示し、reserpine は両者共抑制するが P-286 (alkyl urea の一種、catecholamine の分泌を抑えるとされている) では不十分であり、bretylum では抑制しないとしている。

2) 頸動脈洞分離灌流による実験

a) 頸動脈洞内圧と全身血圧との関係

まず、頸動脈内圧を変化させた時の全身血圧の

変動を観察した。正常血圧犬と慢性腎性高血圧犬について、既述の方法にて頸動脈洞を分離灌流し、頸動脈内圧を適宜に変化せしめ、同時に全身血圧の変動を煤紙上に記録した。その例を示せば Fig. 6 の如くである。

かくしてえられた頸動脈内圧と、その時の全身血圧の値を一点として、横軸に頸動脈内圧、縦軸に全身血圧をとったグラフ上に記入すると、Fig.

7 となり、高血圧群では正常血圧群を縦軸にかんして上方へ平行移動させた如くに表現される。即ち、頸動脈内圧に対する全身血圧の関係は、高血圧群と正常血圧群とで、ほぼ平行関係を示し、従って一定の頸動脈内圧の変化に対する全身血圧の変化の割合は等しい。いいかえれば、頸動脈洞の感度自体には、正常血圧犬と慢性腎性高血圧犬とで差異がないといえる。

Fig. 8. TEAB response before and after noradrenaline infusion.

Fig. 9. TEAB response at different intrasinus pressure levels.

b) 頸動脈洞内圧とT E Aの降圧効果

頸動脈洞内圧の変動により、その反射遠心路である交感神経興奮の程度が変化するわけであるが、この交感神経を通る興奮の程度をはかる手段として、十分な量の節遮断剤を用いた際に示される降圧の程度から、これを比較することができる。例えば、正常血圧犬で血圧レベルを一過性に上昇せしめると、圧受容体を介しての遠心路の交感神経興奮は減少し、従つて節遮断剤によつて抑制される部分は少なくなり、節遮断剤に対する降圧反応は減少することになる。

即ち、著者は正常血圧犬でnoradrenalineを15~20 γ /minで点滴静注することにより、血圧レベルを一過性に上昇せしめ、節遮断剤としてはT E A Bを5 mg/kg静注することにより、この反応を観察した (Fig. 8). 図に示されるごとく、正常時のT E Aに対する降圧反応にくらべ、一過性血圧上昇時のT E Aに対する降圧反応は減少し、遂には逆に昇圧反応を示す場合すらみられる。この昇圧反応は、副交感神経遮断作用が更に優位となる

に至るためと考えられる。

以上と同じ理由により、頸動脈洞を分離灌流した犬では、頸動脈内圧を下降せしめれば、T E Aに対する全身血圧の反応は大となる (Fig. 9).

そこで、頸動脈洞を介しての反射遠心路たる交感神経興奮の程度を、正常血圧犬と慢性腎性高血圧犬とで比較検討する目的で、同様の実験を両者について施行した。即ち、頸動脈内圧を変化せしめた際の、そのおのこの頸動脈内圧におけるT E Aによる降圧の程度をみると、両者共同様の傾向を示す (Fig. 10と11).

この両者の変化を一つの図に表わし、横軸に頸動脈洞内圧を、縦軸に全身血圧をとつて記入すると (Fig. 12), 次のことが示される。

即ち、第一は、T E Aによる降圧後の血圧値の間に、正常血圧犬と慢性高血圧犬とではほぼ平行関係が認められること。第二には、おのこのにおいて頸動脈洞内圧と全身血圧とが等しい点、即ちその個体の本来の血圧のところ (図では二重丸の点) では、両者のT E Aに対する反応の大きさが

№133 (9/24/60) DOG (№s-33, ♀, 11.1KG) NORMOTENSIVE DOG

Fig. 10. TEAB response at different intrasinusal pressure levels in normotensive dogs.

Fig. 11. TEAB response at different intrasinus pressure levels in hypertensive dogs.

Fig. 12. TEAB response at different intrasinus pressure levels in normotensive and hypertensive dogs.

ほぼ等しいことである。従つてこの2点からも、圧受容体の反応そのものには、両者間に本質的な差異がなく、慢性腎性高血圧犬では、ただもとなる血圧レベルが上昇したに過ぎないということがいえる。

3) 頸動脈洞の交感神経支配について

頸動脈洞の交感神経支配にかんしては、先に教室の増山⁴⁾が報告した。頸動脈洞の交感神経性影響についての、これまでの成績は必ずしも一定していない。即ち、Palme¹⁰⁾は、動物実験で頸部交感神経を電気刺激することによつて、全身血圧の下降することを示し、これは頸動脈洞の感受性への影響によるものと考えた。一方、FloydとNeil¹¹⁾は、頸動脈分岐部への交感神経分枝を刺激しても、頸動脈洞の圧受容体としてのactivityには変化を与えないことを示した。Kezdi¹²⁾は、頸動脈洞部へゆく交感神経枝を分離して、電気刺激を持続的に行ない、全身血圧の下降と頸動脈洞昇圧反射の減弱を観察した。増山は、犬で下頸部にて一側頸部交換神経切断後、2週間をへて、Canon & Rosenbluethのいうdenervation-sensitizationの発生したとみられる時期に、頸動脈洞の局所外膜下に、少量のnoradrenalineを注入して、えられた全身血圧の下降と、頸動脈洞閉鎖反射抑制とを対照側と比較し、血圧下降と反射抑制とが、交換神経切断側にてより著明にみられることより、頸動脈洞の交感神経性支配の関与することを

Fig. 13

示した(Fig. 13).

著者も同一の方法にて、慢性高血圧状態での、この頸動脈洞への交感神経性関与の程度の変化を知るため、実験を行なった。即ち、5~10γのnoradrenalineを頸動脈洞部の局所外膜下に注入した際の、全身血圧の下降と頸動脈洞閉鎖反射の抑制とを観察するのであるが、まず頸部交感神経切断側で行ない、全身血圧と頸動脈洞閉鎖反射の回復をまつて、次いで反対側にて同様なことを行ない、最後に反対側の頸動脈洞部を切除したのち、切断側にて行なった。この二つの反応は、正常血圧犬では、頸部交感神経切断側にて、ともに反対側で行なった場合より大きく、反対側頸動脈洞部切除後に切断側にて行なった場合には最も顕著となる(Fig. 14)。一回のnoradrenaline注入による反応は、その反応の大きさに従つて、30~60分にて全身血圧も頸動脈洞閉鎖反射も、もとの値に回復する。Fig. 15は、術後6週の腎性高血圧犬にて、10γのnoradrenalineを頸部交感神経切断側と反対側との頸動脈洞部外膜下に注入し、更に

は反対側頸動脈洞部を切除して同様の実験を行なったものであるが、その際の全身血圧の下降と頸動脈洞閉鎖反射抑制とをみると、正常血圧時と量的に殆ど同じ反応を示している。

更に判定し易いように、横軸にnoradrenaline注入後の時間、縦軸に全身血圧をとつて、正常血圧群と慢性高血圧群との全身血圧の変化をみると、降圧反応の大きさも時間的な経過も、両者で殆ど差異がないことが示される(Fig. 16)。頸動脈洞閉鎖反射の抑制とその回復は、全身血圧の変化とほぼ平行して観察され、ここでも両者に差異が認められない。即ち、頸動脈洞の交感神経性影響にかんしても、慢性高血圧状態にて、交感神経が正常血圧時と同様の関与をしていることが示された。

4) 神経性高血圧の作成にかんして

四つの調圧神経、即ち左右の頸動脈洞神経と大動脈神経を切除すれば、動物で実験的に高血圧症を作ることができる。Kremerらは家兎で行ない、Heymansは犬でこれを行なった。これはいわ

NO. 17. (9/9/60) DOG (NO. 34. ♂. 9.5KG)

BEFORE THE SECTION OF L.C.S.

NOR. 10 τ . R.C.S.

NOR. 10 τ . L.C.S.

AFTER THE SECTION OF L.C.S.

NOR. 10 τ . R.C.S.

Fig. 14. The influence of the sympathetic innervation on carotid sinus activity (normal control).

NO. 18 (9/13/60) DOG (NO. 16, ♀, 11.0KG) (8/30/60 R. CERVICAL SYMPATHECTOMY) 6 WEEKS POST-OP.

BEFORE THE SECTION OF L.C.S.

NOR. 10 τ . L.C.S.

NOR. 10 τ . R.C.S.

AFTER THE SECTION OF L.C.S.

NOR. 10 τ . R.C.S.

Fig. 15. The influence of the sympathetic innervation on carotid sinus activity in hypertensive dogs.

Before the Section of C.S. on the Other Side

After the Section of C.S. on the Other Side

Fig. 16. Blood pressure responses to noradrenaline applied subadventitiously into the carotid sinus area on the denervated side before and after the section of C.S. on the other side.

ゆる神経性高血圧であつて、細動脈変化の少ないことや心肥大の少ないことが、実験的腎性高血圧と異なるといわれていた。この高血圧では、興奮している時は血圧が高いレベルにあるが、眠つたり静かにしている時は血圧が正常に近いというよ

うに、不安定であるのが特徴である。しかし長時日の後には、腎の細動脈にも硬化が起こるといわれる。

櫻沢と斎藤¹³⁾は、神経性高血圧犬では2～6週で血圧レベルがもとに戻り、14週まで高血圧が持続したのは1例のみであつたと報告している。Fig. 17, 18は著者の行なつた神経性高血圧作成の過程を示したものである。

術中、大動脈神経の切断では殆ど血圧の変化はみられず、一側頸動脈洞神経の切断でやゝ上昇し、残れる頸動脈洞神経の切断で顕著に上昇している。Fig. 18例で術後ただちに血圧の下降傾向を示しているのは、手術がやゝ長びいたのと麻酔の影響がかなりでているためと思われる。というのは、この例では手術前麻酔下の血圧が140mmHg、手術終了時の血圧が135mmHgであるが、術後最高血圧が180mmHgに達し、術後6週目の軽度麻酔下の血圧がなお150mmHgであつたからである。しかし早晩、血圧がもとのレベルに戻るのには、切除した神経の再生、大動脈神経迂回経路の存在、その他の部位に存在する圧受容体の作用によるのであろう。なお、著者の経験では、神経性高血圧犬では麻酔に対して非常に弱いと認められ、Fig. 17例では、術後経過観察中に、pentobarbitalの通常の麻酔量(30mg/kg)の $\frac{2}{3}$ 量で死亡した。

Fig. 17. Blood pressure changes by the section of both carotid sinus nerves and aortic depressor nerves in a dog.

Fig. 18. Blood pressure changes by the section of both carotid sinus nerves and aortic depressor nerves in a dog.

考 案

まず、腎性高血圧の神経性調節にかんして考察を加えたい。renin-angiotensinを中心とした体液性機構は、Goldblattの実験的腎性高血圧でも、又ヒトの腎性高血圧症でも、初期のある限られた期間には主役を演じているが、慢性高血圧では次第に他の因子のしめる役割が増してくると、従来考えられている。Taquini¹⁴⁾によれば、犬でrenal ischemia後、腎のrenin含量は60分以内でpeakに達し、高血圧が進行するにつれて正常値に減少するという。一方、数カ月続いたGoldblatt高血圧が狭窄をといても、もとのレベルに戻らないという事実がある。家兎や犬では、一側の腎動脈を狭窄しても、血圧は間もなくほぼ尋常の値に戻るのが通例であるが、健常腎を摘出すれば血圧は戻らない。renin-angiotensin系にかんしては、今日その化学的及び生物学的研究がすすみ、特にその生化学的な面での進歩は顕著であるが、なおその測定法には幾つかの問題点が残されており、これが高血圧におけるR-A系の役割についての難点となつている。一方R-A系に対してこれを破壊ないし不活性化する酵素の存在や抗高血圧物質の存在が考えられており、従つて現在の段階では、腎のrenin含

量や血中のangiotensin量の消長から、すぐ慢性高血圧期の昇圧機構を腎外性の要因にもつてくることはできない。しかし、現在一般的には、実験的腎性高血圧の急性期には、主として体液性機構が、そして後の慢性期の血圧の維持には、神経性機構がかなり関与すると考えられている。

それでは、慢性腎性高血圧については、交換神経緊張増加があるかという点にては、犬で尿中カテコールアミンの増量は特に認められず⁸⁾、又著者らの成績でも述べたように、節遮断剤に対する反応についても常に交感神経緊張増加があるとは認めがたい。更に、一般的に慢性高血圧患者の尿中カテコールアミン量は、有意にかつ定常的に増してはいないし、流血中のカテコールアミン量も増加していないといわれる。一方、Page¹⁵⁾は、長期間たつたGoldblatt動物の脈管系が、脈管収縮物質に対して対照より敏感になつてゐることをみた。この点については最近も検討が続けられ、著者ら¹⁶⁾も報告した。

これらのことは、実験的腎性高血圧の発生にはR-A系が体液性因子の面からとりあげられているが、高血圧の維持には、神経性特に圧受容体の関与、あるいはR-A系以外の体液性変化や、血管の

感受性増加等が意味をもつことを示唆している。

そこで、実験的腎性高血圧における神経性因子については、特にHeymansらを中心とする圧受容体にかんする研究以来、圧受容体の関与について近年検討が続けられている。慢性腎性高血圧にて圧受容体の反応の変化が起こっていないかという問題にかんし、塚田¹⁷⁾は、犬の頸動脈洞標本について血圧特性曲線を作り、頸動脈洞反射が正常と同じか、又はそれ以上であり、調圧神経は尋常どおりあるいはそれ以上に働いているとした。Heymans¹⁸⁾は、犬の頸動脈洞局部所外膜下にadrenaline, noradrenaline等を注入することにより、動脈壁のtensionが増加して全身血圧の下降することを述べ、又Matton¹⁹⁾は、全く同様のことを腎性高血圧犬について行ない、血圧の下降が正常血圧犬と同様であることを観察した。更には、McCubbin, Green & Pageは、electroneurogramを用いて考察を行ない、各血圧レベルでのimpulseを記録せしめ、慢性腎性高血圧犬の頸動脈洞神経よりのFiringは、正常血圧犬のそれと同程度で増加していないことをみ、高血圧の経過において、圧受容体が“reset”され、圧受容体の機能が高血圧に対して減圧的には働かず、むしろ維持する傾向をもつという見解を発表するに及んで、腎性高血圧における圧受容体のresettingが、一般的に認められるところとなつている。

著者は、慢性腎性高血圧における圧受容体の反応を適確に知るため、頸動脈洞分離灌流による実験で考察をなし、又特に頸動脈洞の交感神経性支配の問題を中心に選んで検討したもの、腎性高血圧における頸動脈洞の、このいわゆるresettingの問題を解明せんとするにあつた。即ち、まず、腎性高血圧で圧受容体の感受性の変化があるか否かを、頸動脈洞内圧の変化に対する全身血圧の変動という、はつきりした形でとらえ、頸動脈洞内圧の一定の変化に対する全身血圧の変動の割合は、正常血圧犬と高血圧犬とで差がないことを確かめた。更には、頸動脈内圧とそのおのおのの内圧レベルにおけるTEAによる降圧の程度を、正常血

圧犬と腎性高血圧犬とで比較し、TEAによる降圧後の血圧値の間に、両者間にほぼ平行関係が認められ、かつ頸動脈内圧と全身血圧とが等しい点では、TEAによる降圧反応が等しいことを認めた。これらのことは圧受容体の感度そのものには、正常血圧犬と差異がなく、ただもとなる血圧レベルが上昇したに過ぎないことを示している。

なぜ、上昇した血圧レベルに対して圧受容体が反応しないかという問題は、かかる圧受容体のresettingによつて説明されるところとしても、このresettingの成立機序は、未だ不詳である。Heymansはこれを、動脈壁tensionの異常な低下による、圧受容体の被刺激性の減退によるものとした。しかし、圧受容体を含む動脈壁の変化の原因が、腎性高血圧の経過に生じた体液性因子によるのか、洞内圧の上昇による長期の壁伸展による機械的因子であるのか等、不明である。

著者は、この点について、頸動脈洞への交感神経支配の影響が異なるためではないかと考え、検討したが、その影響の程度は正常血圧時と同様であつて、結果的にはresettingの一面を意味づけることになつた。

Tobian & Redleaf (1958) が示した、電解質の変化及びwater lodgingは、圧受容体壁のdistensionを一部説明するかもしれない。Hilgenberg (1959) は、ヒトの高血圧で、圧受容体終末の変性破壊を報告している。又Bartterら (1960) は、上甲状腺動脈分岐部に存在する圧受容体は、aldosterone産生に影響をもつことを示唆したが、もし圧受容体がsympathetic outflowのみならず、aldosterone産生をも調節するとするなら、aldosteroneも圧受容体のresettingに関与する可能性も考えられる。

しかし、この方面の問題で注目すべきものに、Kezdi²⁰⁾の報告がある。彼は犬で総頸動脈を両側とも上甲状腺動脈より頭部で狭窄し、洞内圧が全身血圧以下になるようにしておいて、腎性高血圧犬を作成した。高血圧は充分成立されたが、腎動

脈神経からのFiringを記録してみると、減圧処置した洞と全身循環をつなげば増加し、全身側の血圧レベル以下でも、更には50mmHg位でもFiringが存在した。即ち、全身の高血圧成立にも拘らず、圧受容体のresettingは成立しないことになる。それ故彼は、もし体液性因子や電解質の変化がresettingの原因になるなら、頸動脈の狭窄にかかわりなく洞に影響するはずであると述べ、頸動脈洞のresettingは高血圧症そのものによると考えた。即ち、高血圧のもとに動脈の伸展が強く続き、受容体のある動脈壁に変化を与え、その結果、洞の被刺激性は減少してhigher setないしresettingが促されるとした。そうだとすれば、高血圧による二次的影響が、このresettingの現象の中に含まれることになる。

結 論

実験的腎性高血圧における神経性因子について、圧受容体の関与の問題を検討するため、正常血圧犬と実験的腎性高血圧犬とについて、以下のように実験し、考察を加えた。

1) 頸動脈洞閉鎖反射の増大は、術後6週の腎性高血圧犬にて既に認められるが、angiotensin点滴静注による一過性高血圧では、反射の抑制があり、この反射の増大は単なる血圧レベルの上昇のみによるものではない。

2) 頸動脈洞分離灌流による実験にて、頸動脈内圧と全身血圧との関係は、正常血圧犬と慢性腎性高血圧犬とで、ほぼ平行関係を示す。即ち、頸動脈内圧の一定の変化に対する全身血圧の変動の割合は等しい。

3) 頸動脈洞分離灌流による実験にて、頸動脈内圧と、そのおのおのの頸動脈内圧レベルにおけるTEAによる降圧の程度を、正常血圧犬と慢性腎性高血圧犬とで比較すると、両者とも同様の傾向を示す。この場合のTEAによる降圧後の血圧値の間にも、両者間にはほぼ平行関係が認められ、かつ頸動脈内圧と全身血圧の等しい点では、TEAに対する反応の大きさは等しい。

4) 頸動脈洞の交感神経性支配にかんしては、一側頸部交感神経切断後2週間をへて、sensi-

zatioの発生したと思われる時期に、頸動脈洞部局所外膜下に少量のnoradrenalineを注入してえられた、全身血圧の下降と頸動脈洞閉鎖反射抑制とが、対照側より交感神経切断側にて著明にみられることで示され、これを正常血圧犬と慢性腎性高血圧犬とで比較し、頸動脈洞の交感神経性影響にかんしても、両者で同様に関与していることが示される。

以上、2)3)4)より、慢性腎性高血圧犬では、圧受容体の感度ないし反応そのものには、正常血圧犬と本質的差異がなく、ただもとなる血圧レベルが上昇したにすぎないこと、及び頸動脈洞に対する交感神経性影響も同様であることが結論される。

文 献

- 1) Goldblatt, H., Lynch, J., Hanzel, R.F. & Summerville, W.W.: J. exp. Med., 59: 347, 1934.
- 2) Page, I.H.: J.A.M.A., 113: 2045, 1939.
- 3) Heymans, C. & Neil, E.: Reflexogenic Areas of the Cardiovascular System. Little, Brown & Co., Boston, 1958.
- 4) Masuyama, Y.: Jap. Heart J., 1: 169, 1960.
- 5) Kezdi, P. & Wennemark, J.R.: Circulation., 17: 785, 1958.
- 6) Hering, H.E.: Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., 35: 93, 1923.
- 7) McCubbin, J. W., Green, J.H. & Page, I.H.: Circulat. Res., 4: 205, 1956.
- 8) 増山善明, 山中羊吾, 大野由紀子, 井上昇, 杉山規矩雄, 村田正, 鈴木宏: 日本臨床, 19(5): 981, 1961.
- 9) Booker, W.M., Fisher, E., Coffey, W. & Linares, R.: Arch. int. Pharmacodyn., 139: 159, 1962.
- 10) Palme, F.: Exp. Med. Surgery, 9: 404, 1951.
- 11) Floyd, W.F. & Neil, E.: Arch. int. Pharmacodyn., 91: 230, 1952.
- 12) Kezdi, P.: Circulat. Res., 2: 367, 1954.
- 13) 桜沢富士雄, 齊藤十六: 日内会誌, 30: 249, 1942.
- 14) Taquini, A.C., Taquini, A.C. Jr. & Blaquier, P.: Circulati. 17: 672, 1958.
- 15) Page, I.H.: High Blood Pressure, London, 1955.
- 16) 増山善明, 佐藤利平, 山中羊吾, 大野由紀子, 杉山規矩雄, 村田正, 鈴木宏: 最新医学, 18(6): 1254, 1963.
- 17) 塚田英雄: 日大医学雑誌, 12(3): 191, 1953.
- 18) Heymans, C. & Van Den Heuvel, G.: Arch. int. Pharmacodyn., 83: 520, 1950.
- 19) Matton, G.: Arch. int. Pharmacodyn., 110: 472, 1957.
- 20) Kezdi, P.: Circulat. Res., 11: 145, 1962.