実験的腎性高血圧の昇圧機序にかんする研究

大動脈条片の反応と腎旁糸球体細胞顆粒の 変化を中心として

昭和大学医学部第二内科学教室（主任 清水盈行教授）

村 田 正

STUDIES ON PATHOGENESIS OF EXPERIMENTAL RENAL HYPERTENSION VASCULAR REACTIVITY OF AORTIC STRIPS AND JUXTAGLOMERULAR GRANULARITY

Tadashi MURATA

The Second Department of Internal Medicine,
School of Medicine, University of Showa, Tokyo

(Director: Prof. Mitiyuki Shimizu)

概要 慢性腎性高血圧の高血圧維持機構に交感神経性体液性刺激による血管反応の増強が関与する程度をみるため、次の実験を行なった。白鼠大動脈条片を用い、実験的腎性高血圧白鼠とその対照群について、noradrenalinおよびangiotensinの大動脈平滑筋に及ぼす影響を比較した。慢性腎性高血圧に微量のangiotensinが昇圧機序に関与しているのではないかという可能性から、ごく微量のangiotensinがnoradrenalinの平滑筋に対する収縮に影響を与えるか否かを検討した。この際、renin産生部位と考えられている旁糸球体細胞顆粒の増減を調べ、腎性体液性因子の動きを観察して次の結果を得た。実験的慢性高血圧白鼠の大動脈条片平滑筋のnoradrenalinに対する収縮反応は対照群に比し有意の増強を示し、angiotensin連日皮下注射群では、その大動脈条片のnoradrenalinに対する収縮反応は比較的高い値を示すものが多かった。また腎旁糸球体細胞顆粒指数は急性高血圧群の狭窄側の腎にて高く、angiotensin連日皮下注射群では一般に有意の増加を示した。以上の結果より実験的慢性腎性高血圧では、血管平滑筋の交感神経性体液性因子に対する収縮反応は増強している。従つて、慢性高血圧においては、noradrenalinの関与とともにsub-pressor doseのangiotensinの持続的な増加がさらに関与する可能性が推定される結果を得た。

I. 序 言

本態性高血圧ならびに実験高血圧における高血圧は、終局的には細動脈の内径の減少による末梢抵抗の増加が主因となるものである。これをおこす原因としては、血管壁の肥厚腫脹による器質的な内腔の減少によるとするものと、血管平滑筋の収縮がより強くおこるための機能的な内腔の減少によるとするものがある。これまでの多くの実験成績では高血圧の末梢抵抗増加の成因が前者

のみでは十分説明できず、後者のしめる役割の大きいことを示している。この過剰の収縮をおこす原因については、昇圧物質の増加という側からの研究と、これに反応する血管の側からの研究とがある。

血管壁平滑筋が正常の神経性または体液性刺激に対して、より強く反応するとすれば、正常の神経体液性刺激として交感神経末梢にて分泌されるnoradrenalinに対する血管平滑筋の感受性の増

加hyperreactivityと、腎性体液性因子として現在比較的純粋なかたちでとりだされているangiotensinに対する反応とが問題となる。

Noradrenalinに対する昇圧反応の増強は本態性高血圧患者についても認められており¹⁾、実験高血圧にてもこれを認めるとする報告が多いが^{2)~5)18)}、一部には正常血圧群と差がないとするものがある⁶⁾⁷⁾。angiotensinについてはその成績はさらに一様でない。

これらは、用いた動物、高血圧をおこさせるために用いた術式、高血圧の持続期間、どの部位の血管についてみたか、どのような標本を用いたかなどの方法の差によつてかなり異なつた結果がえられているものと考えられる。

そこで比較的純粋なかたちで血管反応性をみるためには、体液性および神経性因子のとりぞかれた標本で検査することが望ましい。この意味で大動脈条片を用いての実験はこの二つの要素をみだしているといえる。

白鼠の大動脈条片を用いて実験高血圧の血管反応性をみたものは、Redleaf⁶⁾、Mallov⁷⁾、Gordon⁴⁾、Vick⁸⁾などの報告があるが、これらの成績は必ずしも一定した結果を示していない。たゞ、この標本でみられるのは大血管平滑筋の反応であり、この点、血圧上昇にもつとも関係のある細動脈の血管が同一の反応をとるかどうかに、やゝ疑問がもたれる。そこで著者は、まず以下にのべるごとく実験的腎性高血圧白鼠の大動脈条片のnoradrenalinおよびangiotensinに対する反応を対照群と比較し、同時に、同一個体の同一時期について共同研究者による細動脈血管床をふくむ白鼠後肢標本の成績とも対比しながらこの問題を考慮し、同一傾向を示すことを確かめた⁹⁾。ついで正常の神経体液性刺激に対する反応の増強が、実験慢性高血圧にてみられることと、慢性期にごく少量の腎性体液性因子が関与しているのではないかという可能性とから、ごく少量のangiotensinが持続的に作用することがnoradrenalinに対する反応に変化を及ぼさないか否かをみたいと考えた。

この可能性については、McCubbinが慢性腎性高血圧で、交感神経末梢刺激薬であるtyramineに対する反応増強があり、また少量のangiotensin静脈内注入がtyramineに対する反応のみ増強させることから、少量のangiotensinが内因性noradrenalinの作用を増強せしめるのではないかという可能性をのべている。そこで著者はangiotensin連日皮下注射白鼠大動脈条片のnoradrenalinおよびangiotensinに対する反応を調べた。

つぎに、今日、腎の糸球体輸入細動脈壁の旁糸球体細胞ないしmacula densaをふくめた旁糸球体装置はrenin産生の場所であろうということは、旁糸球体細胞顆粒の増減と腎のrenin含量の平行すること、microdissection法にて旁糸球体装置を含む部位にrenin含量の多いこと、蛍光抗体法によつてreninに対する抗体をこの部に認めること¹¹⁾のそれぞれ独立した3方向の研究から確かであろうと考えられるにいたつている¹¹⁾¹²⁾。そしてreninは α_2 -globulin分画のrenin-substrateをangiotensin Iとし、さらにこれが血漿中の転換酵素によつて昇圧作用の強いangiotensin IIとなると考えられている。

著者は腎性体液性因子の変動をみる意味から、この旁糸球体細胞の顆粒の増減を実験高血圧およびangiotensin連日皮下注射群と対照群について調べた。angiotensin連日皮下注射時の旁糸球体顆粒の変化についてはKatzの報告があるが¹³⁾、著者はangiotensin連日皮下注射が少量のangiotensin静脈内注入と同等の効果とみなしてよいか否かを確かめる意味で、この方法を応用した。血圧変化による機械的要因の影響をのぞくため、昇圧効果の上からangiotensin相当量とみなされる量のnoradrenalin連日皮下注射群を対照としてとり、この群についても旁糸球体細胞顆粒の変化とともにその大動脈条片のnoradrenalin, angiotensinに対する反応を同時に観察した。

II. 実験対象と実験方法

実験対象

体重 200 g 前後の雌白鼠を使用 2 週間以上、

一般用固形飼料(オリエンタル酵母工業K.K.製)にて飼育し, この間, 対照血圧値として無麻醉下または軽いエーテル麻醉下に, Garragher & Grimwoodの方法を改良した伊藤・天野らのマイクロフォンを用いた方法にて¹⁴⁾, 1週間々隔で2回以上血圧を測定したものを使用した. 手術群, 注射群, 対照群とも実験期間中は, 少なくとも週1回ずつ血圧を測定した. 高血圧手術群は一部1%食塩水を飲水としてあたえ, このさいは同数の対照群にも1%食塩水をあたえた.

1. 腎性高血圧群

10匹について一側腎動脈狭窄群と一側腎動脈狭窄対側腎摘群による腎性高血圧を作成した. すなわち, pentobarbital Na (3 mg/100 g 体重)の腹腔内注射, またはエーテル麻醉後, 左側背腰部切開または腹部中央切開を行ない, 左腎動脈をその大動脈起始部に近いところで狭窄した. 狭窄には7例に内径 400 μ の幅 1 mm程度の銀製クレメを用い, 動脈外径が 400 μ になるように狭窄を作成した. 3例は $\frac{1}{4}$ 皮下針(外径 400 μ)を腎動脈とともに固く絹糸で結び, のち針を抜去して皮下針の太さの狭窄を作成した. 10例中, 2週間以内に血圧上昇を来さない5例については, 1週間以上の間隔をおいて対側腎摘をなつた. 2週間以内に急激な血圧上昇を示したもの(30 mmHg以上の血圧上昇)を急性高血圧群とし, これ以上の期間後に血圧上昇をみ, その血圧値を維持したものを慢性高血圧群とした.

2. angiotensin注射群, noradrenalin注射群ならびに対照群

12匹について, 表2のごとく合成angiotensin II(valine-5-angiotensin II, hypertensin CIBA) 1日量 0.1~6.0 γ にて, 1~3回にわけて, 0.1 ccの蒸留水にとかして6~50日間連日皮下注射した.

5例にnoradrenalin (dl-noradrenalin, 三共)を1日量 1~30 γ にて1~3回にわけて同様 0.1 cc蒸留水に含むようにして, 24~76日間連日皮下注射した.

図1. Aortic spiral cut strips.

白鼠17匹を対照群として, うち3例に 0.9%生理的食塩水 0.1 ccを19~78日間皮下注射し, 残り13匹は注射せずそのままとした.

実験方法

1. noradrenalin, angiotensinに対する反応をみるための大動脈条片標本の作成法および測定方法(図1)

大動脈のspiral cut stripは, 白鼠を無麻醉下に頭部撲殺後, 開腹・開胸し, 大動脈弓から腎動脈分岐部よりやや上方にわたる部を切りとり, 直ちに37°CのTyrode液に入れ, 周囲の結合織を傷つけないよう注意してはがし, 主に胸部大動脈を使用した. この中に動脈針を通し, 一端を固定し他端より15°に固定した鉗で動脈針を一定速度で廻転しながらラセン状に幅2 mmのspiral cut stripをつくり, 長さ40 mmに切つて使用した. 操作中, 表面の乾燥を防ぐためにTyrode液で表面を頻回に, うるおした. その両端を絹糸で結び37°C, 10 ccのTyrode液を含むMagnus管中に吊し, 95%酸素・5%炭酸ガスの混合ガスで酸素補給を行なつた.

Leverの対側に1 gの錘を付け, 大動脈条片が充分に伸展するまで, 約1時間~1時間半放置し, その後使用した. この間, 10分毎にMagnus管中のTyrode液をかえた. leverの支点からleverの先端までの距離を, 支点と大動脈条片懸垂絹糸結目との距離の11.7倍とし, 描記拡大率を11.7倍となつてくymograph上に描記せしめた. kymographの廻転速度は毎分5 mmとし, leverの先端と

記録紙との間の抵抗はvibratorを用いてとりぞいた。

Noradrenalinは 0.01 ~ 1.0 γ , angiotensin は 0.01 ~ 0.5 γ を蒸留水の 0.1cc に含むごとくし, Magnus管のTyrode液10ccにくわえ, 大動脈条片の収縮が最大に達したのちkymographを止め新しいTyrode液で3回洗い, 条片が弛緩してleverの先端が完全に描記グラフの基線にもどるまで5 ~ 10分, ときにそれ以上まつて, つぎの試験液を加えた. 10分以上を要する場合は5分毎に新しいTyrode液で洗った. 最大収縮を示すには, 通常noradrenalinでは3 ~ 4分, angiotensinでは5 ~ 10分を要した. 収縮の最大値を基線よりの高さの実測値(mm)で示した.

2. 旁糸球体細胞顆粒染色法と顆粒指数 (Juxtaglomerular Index, J.G.I.) 算出法

上記のごとくして開胸・開腹し, 胸部大動脈を切除後, 速やかに両側腎を摘出し, 縦中央に割面をいれ, Bouin液にて24時間固定し, アルコールにて脱水, クロロホルムにて脱アルコール処置後, パラフィン包埋, 厚さ3 μ の組織標本を作成し,

稀釈Gentiana violet法の原田変法により¹⁵⁾旁糸球体細胞の顆粒染色を行なった. Gentiana violetはあらかじめ1,000倍溶液を作つておき, これを使用のつど1:250,000となるように稀釈した. この溶液中に12時間浸し, 乾燥後, 細胞顆粒をアニリン・キシロール(1:1)で分別染色し(約5秒間), ついでキシロールを3回処置を行ないアニリンをとりバルサムで封入する.

本法により, 顆粒は濃紫色に染めだされ, 他の部分はすべて一様に薄紫色に染まり, 核は染色されず旁糸球体顆粒を明確に染めだすことができる.

Juxtaglomerular index (J.G.I.) はHartroftの基準にしたがい¹⁶⁾, 顆粒の増減を半定量的に表現する方法を用いた. 油浸系(1,000 $\times$)にて糸球体100個を数え, 表1のごとく顆粒指数(J.G.I.)を判定した. すなわち, J.G.細胞の顆粒の程度により顆粒度(Grade)を(+) ~ (###)の4段階にわけ, それぞれ1, 2, 4, 8の点数(score)をあたえ, 100個の糸球体あたりの総点数を算出してJ.G.I.とした.

表1. Indices of granulation of the juxtaglomerular cells.

One plus. (+) Cells with only a few granules clustered around the nuclei.

Two plus. (++) A few cells (1 to 3) with a greater number of granules than the preceding classification, which are scattered throughout the cytoplasm, but do not completely fill the cells.

Three plus. (+++) A few cells (1 to 3) so densely packed with granules that the ground substance of the cytoplasm is obscured and the cells appear swollen.

Or a unit composed of many cells with degree of granulation corresponding to that described for "two plus."

Four plus. (####) More than three cells distended with densely packed granules.

The weighted totals were then expressed per 100 glomeruli to obtain the indices of granulation of juxtaglomerular cells.

III. 実験成績

実験対象白鼠の血圧変動：手術群10例のうち4例はいずれも術後2週間以内に35mmHgの血圧上昇を示し（急性高血圧群），うち1例は190mmHgに達した．術後7～38日の間に実験に使用した．術後2週以上の期間にて20mmHg以上の血圧上昇を維持した慢性高血圧群白鼠は，術後4週～7カ月の間に実験に供した．

Angiotensin注射群ではangiotensin 0.1 γ 皮下注射後10mmHg前後，0.5 γ で20mmHg，1.0～2.0 γ で30～40mmHgの血圧上昇が2時間内にみられ，4時間程度でもとの血圧値に復した．6～50日間の長期連日皮下注射時の血圧値は有意な変動を示さず，持続性高血圧はできなかった．noradrenalin注射後2時間以内は血圧上昇を来たさず，また持続性高血圧も作成しえなかった．

1. 大動脈条片のnoradrenalinおよびangiotensinに対する反応

一般に，大動脈条片に対する反応の上ではangiotensinはnoradrenalinの約1/10量でほぼ同一の反応を示し，白鼠大動脈条片のangiotensinに対する収縮はnoradrenalinの収縮に比し一般に小さい．

高血圧白鼠大動脈条片のnoradrenalinに対する反応は，これをdose-response curveとして示せば図2-aのごとくなり，慢性高血圧群では対照群に比し一般に高い反応を示し，これは推計学的にも有意であつた（ $P < 0.03$ ）．これに対し急性高血圧群は正常域附近に分布し，対照群との間に有意な差を示していない（ $P > 0.05$ ）．

高血圧群大動脈条片のangiotensinに対する反応は図2-bに示すごとく，noradrenalinに対する反応に比較して一般に小さい値を示し，急性高血圧群，慢性高血圧群，対照群の間に有意な差は認められなかった．図3は高血圧白鼠の大動脈条片でnoradrenalinおよびangiotensinに対する反応を記録したもの，1例を示したものである．

Angiotensin注射群白鼠大動脈条片ではnorad-

図2-a. Dose-response curves to noradrenalin (aortic strips).

図2-b. Dose-response curves to angiotensin (aortic strip).

図3. Response curves to noradrenalin and angiotensin (aortic spiral cut strips).

renalinに対する反応は図4-aに示すごとく，正常域をこえる大きな値を示すものがかなりあり，正常域を含む広範囲に分布し，ために推計学的に有意でないが（ $P > 0.05$ ），比較的大きい反応を示すものが多いことは注目すべき点と思われる．

図 4-a. Dose-response curves to noradrenalin (aortic strips), angiotensin group.

図 4-b. Dose-response curves to angiotensin (aortic strips), angiotensin group.

Angiotensin注射群白鼠大動脈条片のangiotensinに対する反応は図 4-bに示すごとく、大部分が正常域内に入り、対照群との間に有意な差異は認めなかつた ($P>0.05$).

Noradrenalin注射群白鼠大動脈条片では noradrenalineに対する反応は図 5-aに示すごとく、大部分が正常域内に入り、対照群との間に有意な差がみられない ($P>0.05$). また noradrenalin注射群のangiotensinに対する反応も図 5-bに示すごとく比較的低い値で、対照群との間に有意な差異を認められない。

以上、大動脈条片の反応でみた成績では、慢性高血圧群でnoradrenalinに対する反応は増強せられるが、急性高血圧群ではこれがみられない。またangiotensin長期連日皮下注射群では推計学的に有意ではないが、noradrenalinに比較的大き

図 5-a. Dose-response curves to noradrenalin (aortic strips), noradrenalin group.

図 5-b. Dose-response curves to angiotensin (aortic strips), noradrenalin group.

く反応する値を示すものがかなり多くみられる。一方、angiotensinに対する反応は、これらの各群にて差異がなく、noradrenaline連日皮下注射群ではangiotensin注射群にみられるとき傾向は認められなかつた。

2. 腎旁糸球体細胞顆粒指数 (Juxtaglomerular Index)

急性高血圧群、慢性高血圧群、angiotensin連日皮下注射群、noradrenalin連日皮下注射群および対照群について旁糸球体細胞顆粒指数(J.G.I.)をみた成績は表 2 および図 6 に示すごとくである。正常対照群は15~38.5 (平均26.3) に分布する。急性高血圧群では狭窄腎で非常に高い値を示すものがあり (平均44.2), 対照群と比較してかなり高く、対側非狭窄腎では逆に低い値をとっている (平均10.0). 慢性高血圧群でも、狭窄腎と対側

表 2

(1) control group		(2) acute hypertensive group				(4) Angiotensin injection group		
Rat No.	J. G. I.	Rat No.	J. G. I.		Kinds of operation	Days after the operation	Rat No.	J. G. I.
			Clamped kidney	Unclamped kidney				Doses (s.c.i.)
S-62	24						S-73	45
S-68-1	20	T-101	55	6	Constriction of l-renal artery (Contralateral nephrectomy)	38 days	S-74	35.5
S-68-2	38.5	T-102	73	8	Constriction of l-renal artery (Contralateral nephrectomy)	37 "	S-79	41
S-110	20.5	S-107	24	17	Constriction of l-renal artery (Contralateral nephrectomy)	7 "	S-80	24.5
S-112	27.5	T-110	25		Constriction of l-renal artery	22 "	S-83	36.5
S-113	26.5	Mean	44.2±19.7	10 ± 4.3			S-84	35
S-114	28	(3)	chronic hypertensive group				T-77	36
S-115	15						T-82	25
S-111	29.5	Rat No.	J. G. I.		Kinds of operation	Days after the operation	T-84	28.5
			Clamped kidney	Unclamped kidney			T-89	34
T-83	38.5	S-70	40	23	Constriction of l-renal artery (Contralateral nephrectomy)	63 days	T-91	16
T-75	24.5	S-72	40	14	Constriction of l-renal artery (Contralateral nephrectomy)	28 "	T-93	31
Mean	26.3±2.4	S-101	22		Constriction of l-renal artery (Contralateral nephrectomy)	14 "	Mean	31.5±6.5
		S-103	15		"	63 "	(5) Noradrenalin injection group	
		T-40	26	14	"	245 "	Rat No.	J. G. I.
		Mean	28.6±6.3	17.0 ± 4.0				Doses (s.c.i.)
							S-87	13
							S-88	36
							S-89	10
							T-86	20
							T-87	34
							Mean	24.6±8.5

図 6. J.G.I.

非狭窄腎との関係は急性高血圧群と同様であるが、急性群に比し著明でなく、有意な差異といえない。一方angiotensin注射群では対照群に比較し一般に高い値を示し(平均31.5), 推計学的に有意な増加を示している ($P < 0.005$)。ただし

1日使用量および注射の期間との間には相関関係はみられなかった。

Noradrenalin注射群においては対照群との間に差異が認められなかった。図7(a)(b)中の矢印は旁糸球体細胞顆粒を示したものである。

以上より旁糸球体細胞顆粒は急性高血圧の狭窄腎で著明に上昇し、対側非狭窄腎では減少している。慢性期高血圧群の腎では急性期ほど著明でない。またangiotensin連日皮下注射群ではJ.G.I.は対照群に比し明らかに増加している。なお、angiotensin注射群の組織像では、糸球体はやゝ腫大し、わずかに貧血様にして核の増加はなく、尿管には軽度の退行性変化がみられ、末梢尿管で粘液が増し、間質血管には定型的とはいえないが硬化性変化を認め、葉間動脈以下の部分は線維

図 7-a

図 7-b

の増殖がみられたが、輸入細動脈壁の変化はみられない。これに対しnoradrenalin注射群では糸球体は同様や、腫大があるが、間質血管、尿管の変化は殆ど認められなかった。

IV. 考 案

実験慢性腎性高血圧でnoradrenalinに対する感受性の増加のあることを、同高血圧白鼠の大動脈ラセン状条片を用いて確かめた。

著者の実験では急性高血圧群白鼠大動脈条片のnoradrenalinに対する反応は正常域内に入っているが、McQueenが一側腎摘他側腎動脈狭窄高血圧白鼠の後肢標本を用いて行なった実験では、すでに2日後にnoradrenalinに対する反応性の増加がみられている³⁾。

しかし、一般には急性期と慢性期の高血圧の成

因の作用機序については、Pickeringをはじめ、それが異なるという見解のものが多く、急性期には主として腎性体液性因子が関与し、慢性期には、それに神経性および他の腎外性因子が大きく関与してくると思われる。

高血圧患者および実験高血圧で、昇圧物質に対する反応増強を示す報告は多くみられるが、その作用機序にはいくつかのものが考えられる。Conwayも実験的慢性高血圧白鼠に十分の節遮断薬を用いて血圧調節機構をブロックしたあとでも、noradrenalinに対する血管反応は増加し、かつ、節遮断薬投与後の血圧も、なお高いことを示している²⁾。すなわち、noradrenalinに対する昇圧反応の増強をきたす因子として、①vasoconstrictor fiber (血管収縮神経線維) のactivityの増加、②流血中の昇圧物質の増加、③血管平滑筋線維の神経性ないし体液性影響に対する感受性の増加、④血管壁の構造上の変化などがあげられる。しかし、本標本を用いた実験では①、②の要素は殆ど完全に除外せられ、③、④の可能性が主として問題となる。

著者の用いた標本は大動脈の平滑筋条片であつて、これを直ちに細動脈の血管平滑筋の反応と同一とみてよいか否かにやゝ問題がある。同一のarterial treeの反応であることから、両者を同一視してよいと考えるものもあるが⁴⁾、各臓器によりかなり血管反応性に差のあることも考えれば、直ちに同一視することはできない。そこで著者は共同研究者による細動脈血管床を含む白鼠後肢標本での同じくnoradrenalin, angiotensinに対する反応性をなるべく同一個体にて同時に調べ、両者がほぼ平行的に変化することを確かめた⁵⁾⁹⁾。

また、McQueenは腎性高血圧白鼠後肢標本を用いて細動脈のnoradrenalinおよびangiotensinに対する感受性の増加を証明している³⁾。さらに、実験的腎性高血圧白鼠の非血管性平滑筋で同様の傾向のみられることも、これを支持する成績とみられる。

つぎに、えられた収縮反応の増加が血管壁の肥

厚腫脹によるものではないかとする考えは、かなり多くの研究者により考えられてきた²⁾³⁾。Nolla-Panades¹⁷⁾も腎上部の腹部大動脈狭窄群白鼠後肢標本で血管のnoradrenalinに対する反応性も大きいことから、血管壁の構造上の変化が反応性の増大を起しうるが、血管平滑筋の感受性の増加も否定できないとしている¹⁷⁾。

血管内腔の容積でなく切片としてみた場合には、血管壁の構造上の変化によるみかけ上の反応増加である可能性は少ないと思われるが、Gordonは実験のおわりにその厚さをはかり、正常血圧群と差異がなかったということからこれを除外している⁴⁾。著者の実験でも、大動脈条片を用いた実験では同じく平滑筋の収縮反応をおこさせるnoradrenalinおよびangiotensinのうちで、noradrenalinに対してのみ、その差がみられることより、これが血管壁の肥厚によるという可能性を考えにくくするものである。

同じく、大動脈切片を用いた成績のうち、Readleaf & Tobian⁶⁾、およびMallov⁷⁾のものは、高血圧群でとくに昇圧物質に対する差異を認めないとしているが、これに対しGordonは測定時のleverの錘を問題とし、高血圧群ではnoradrenalinに対し最大収縮を示す至適の錘は正常群より重くて、血管の反応性に变化を生じるとしている。

Mallovは腎の8字型結紮のDOCA-食塩負荷高血圧白鼠でadrenalinとnoradrenalinとに対する反応をみているが、むしろこれらの群で反応性の低下をみている。しかし、Goldblatt型以外の高血圧では腎性昇圧物質の増加がみられるという報告もあり¹⁹⁾、われわれの成績との相異の原因がこのあたりにあるのかもしれない。著者らの実験ではleverの錘りは1gに一定してあるが、種類の量のnoradrenalinに対する反応をみたこと、いろいろの時期に観察したことが異なる。

さらに、noradrenalinに対する感受性の増加は高血圧の成因の一つであるか、高血圧に附随しておきたものであるかの点が問題として残る。これはつぎにのべるangiotensin連日皮下注射群で

の反応の変化からも、高血圧による二次的なものとは考えにくい、Smirkの教室で行なわれた大動脈狭窄をおこさせた白鼠後肢標本についての成績は、全身的には高血圧があるが、用いた血管はむしろ狭窄による血流量の減少せる後肢のものであり、この際の反応増強が高血圧による機械的な二次的な肥厚によるものとは考えがたい¹⁶⁾。

なぜ、昇圧物質に対する感受性の増大が慢性高血圧でおこるかについて参考となる実験成績として、食塩摂取白鼠大動脈条片のadrenalinに対する感受性が上昇しているという報告がある⁸⁾。その説明として、細胞内Naの増量による膜電位の増加がおこるとする考えもあり、また、細胞内外の Na_o/Na_i 比 ($o=\text{outside}$, $i=\text{inside}$) がこれに関係するとするものもある²⁰⁾。これは慢性高血圧でも一部の因子となつてゐることは考えられるが、これらがそれほど大きな要因であるかどうかは、まだ明らかでない。

つぎに、昇圧物質に対する感受性の増加と腎性昇圧系との関連性が高血圧の成因を論議する上に問題点となる。angiotensinが高血圧のnoradrenalinやadrenalinに対する反応増加に関係するのではないかということは、Daly & Duff¹⁾がひとの手でplethysmographを用いてangiotensin注入の影響のある間にnoradrenalin, adrenalinを注射しても、むしろかえつて小さいことを報告し、慢性高血圧の上にしめるangiotensinの役割については、やゝ否定的見解を示した。しかし、これは20分程度のまだvasoconstrictor effectのつづいている時期に調べた急性実験であり、この結果をもつて直ちに慢性高血圧の場合を考えることはできない。増山らもangiotensin注入の間のnoradrenalin, angiotensin, pitressinの昇圧反応をみたことがあるが、急性実験では有意な変化を認めなかつた¹⁸⁾。

ごく少量のangiotensinが持続的に作用することが交感神経刺激による神経体液性効果を増強するのではないかということも問題となる。McCubbin¹⁰⁾は慢性高血圧犬を用いての実験で、交感神

經刺激薬であるDMPP, または, tyramineに対する昇圧反応が増強され, また, 正常犬に少量のangiotensin注入を行なった後にもtyramineに対する昇圧反応が増強せられることから, 内因性noradrenalinに対する反応にangiotensinが影響するという考えをのべている. しかし, 彼の成績では外因性のnoradrenalinに対してはそのような効果は認めていない. 内因性noradrenalinと外因性noradrenalinに対する反応が異なるという考えも不自然の如く思われる. 著者はangiotensin連日皮下注射群についてこの問題を検討し, angiotensinがnoradrenalinと昇圧機序の上に密接な関係があることを推定した.

旁糸球体装置は今日renin産生部位と一般に考えられている¹²⁾. これは前述のごとく, (1)色々の実験条件で旁糸球体細胞顆粒の増減と腎のrenin含量のそれとがよく平行すること, (2)micro-dissection法にてこの部のrenin含量が最も多く, その他の部位では殆ど認められないこと, (3)螢光抗体法にてこの部の局在を示したことによつて, ほぼ確かであると考えられている. そして, 旁糸球体細胞は糸球体輸入細動脈壁の中膜にあり, この部の伸展度によりrenin分泌を調節するstretch receptorないしvolume receptorであるとする見解もある. angiotensin連日皮下注射の際に, はたしてangiotensin静脈内注入と同等の効果が期待できるかに疑問をもたれたが, Katzは, さきにangiotensinの昇圧量2 γ を3回計6 γ 皮下注射し, その後14日間のJ.G.I.の変化をみているが, これは注射翌日に著明に上昇し, 14日後には正常値よりやや高い値となつており, その細胞数, 大きさ, 顆粒度もまし, angiotensin注射がrenin分泌をおこし, angiotensin生成を多くするという悪循環をおこすと考えている¹³⁾. そして, その組織像は, 一側腎動脈狭窄時の対側腎の血管障害に似ていることも, これを裏づけるとした. 著者はさらに昇圧量以下の少量から昇圧量の範囲でこれをみたが, やはりJ.G.I.の増加が認められた. したがつて少量のangiotensin静脈内注

入と同等の効果を期待してよいと考えられる結果をえた.

Angiotensin連日皮下注射時のnoradrenalinに対する反応は推計学的には有意ではなかつたが, 比較的大きい反応を示すものがかなり多くみられた. このことは慢性腎性高血圧における腎性体液性因子のわずかな増加(現在の測定法ではひつかかつてこない程度)が, 交感神経体液性刺激に対する感受性を増加せしめ, これが慢性期高血圧の昇圧機序ないしvascular responseに関与するという可能性が考えられる. すなわち, 慢性高血圧のnoradrenalinに対する反応増強の一部に, 慢性高血圧で想定せられるsub-pressor doseのangiotensinの持続的な増加が, これに関与する可能性を示唆すると考えられる.

V. 結 論

腎動脈狭窄および腎摘により実験的に腎性高血圧白鼠を作り, その大動脈条片のnoradrenalin, angiotensinに対する反応を調べた. そのうち慢性高血圧の像をとつた白鼠ではnoradrenalinに対する反応増強が強くみられることから, angiotensin, noradrenalin両者連日皮下注射群について大動脈条片を調べ, 高血圧生成の諸要因を検討した. またreninの産生部位である腎の旁糸球体細胞の変化をみることにより, angiotensinの昇圧反応増強に関与する可能性について検討し, つぎの結果を得た.

1) 実験的慢性高血圧白鼠大動脈条片のnoradrenalinに対する収縮反応は, 対照群に比し有意の増強を示す. しかし急性高血圧群大動脈条片では差異がみられない.

2) Angiotensinに対する大動脈条片の収縮反応は, 急性高血圧群, 慢性高血圧群とも対照群に比し差異が認められない.

3) Angiotensin連日皮下注射群白鼠大動脈条片はnoradrenalinに対し, 推計学的には有意な反応増強を示さないが, 比較的高い反応を示すものが多い. 一方, 昇圧反応の上から相当量のnor-

adrenalin 連日皮下注射群白鼠大動脈条片は、noradrenalinにもangiotensinにも有意の反応増強を示さない。

4) 腎旁糸球体細胞顆粒指数(J.G.I.)は、急性高血圧群では狭窄側腎で高く、非狭窄側腎では低い。慢性高血圧群でもこの傾向があるが、急性群ほど著明でない。angiotensin 連日皮下注射群ではJ.G.I.は一般に有意の増加を示し、noradrenalin注射群ではこのような変化は認められない。

文 献

- 1) Daly, S.S. & Duff, R.S.: Clin. Sci., 19: 457, 1960. — 2) Conway, J.: J. Physiol., 127: 69, 1955. — 3) McQueen, E.G.: Clin. Sci., 15: 523, 1956. — 4) Gordon, D.B. & Nogueira, B.: Circulation Res., 10: 267, 1962. — 5) 増山善明他: 最新医学, 18: 1254, 1963. — 6) Redleaf, P.D. & Tobian, L.: Circulation Res., 6 (2): 185, 1958. — 7) Mallov, S.: Circulation Res., 7 (2): 196, 1959. — 8) Vick, J. et al.: Proc. Soc. exp. Biol., 93: 536, 1956. — 9) 増山善明他: 第4回日本脈管学会総会講演, 1963 (11). — 10) McCubbin, J.W. & Page, I.H.: Circulation Res., 12: 553, 1963. — 11) Hartroft, P.M.: Circulation Res., 12: 525, 1963. — 12) Tobian, L.: Circulation., 25 (1): 189, 1962. — 13) Katz, Y.J. et al.: Circulation., Res., 11: 955, 1963. — 14) 伊藤宏他: 総合医学, 16: 1103, 1959. — 15) 原田澄: 総合医学, 11: 248, 1954. — 16) Hartroft, P.M. & Hartoft, W.S.: J. exptl. Med., 97: 415, 1953. — 17) Nolla-Panades, J.: Circulation Res., 12: 3, 1963. — 18) 増山善明: 日腎誌, 3: 23, 1961. — 19) Omae, T. et al.: Circulation Res., 9: 441, 1961. — 20) Friedman, S.M. et al.: Circulation., 7: 44, 1959.