食塩過剰摂取の白鼠における血圧および 血管反応性におよぼす影響について

岩手医科大学木村内科（指導 木村 武教授）

小 笠 原 寿

THE EFFECT OF EXCESSIVE SALT INGESTION ON THE BLOOD PRESSURE AND THE VASCULAR REACTIVITY IN RAT

Hisashi OGASAWARA

The Second Department of Internal Medicine School of Medicine,

Iwate Medical University, Morioka, Japan

(Director: Prof. Takeshi Kimura, M.D.)

概要 高血圧の成因解明の目的で食塩の高血圧発現におよぼす影響について研究した。その結果、高食塩飼料（10% NaCl 含有）を幼若白鼠に投与後約16週目で持続性高血圧が78%発生したが、生後19週目の成熟白鼠に高食塩飼料を投与開始した際には持続性高血圧の発生はなかつた。食塩投与による高血圧白鼠は多飲で多尿であつた。また後肢標本による灌流実験の結果、高血圧白鼠においては正常血圧白鼠に比較して noradrenaline に対する血管反応性の亢進が認められた。さらに、食塩投与による高血圧白鼠の心臓、大動脈および腎臓を組織学的に検索すると、腎の動脈および細動脈の肥厚と硝子様化ならびに冠状動脈の肥厚を多数例に認めたが、大動脈は特異的变化を示さなかつた。したがつて、長期間にわたる食塩過剰投与によつて発生した白鼠の高血圧は、腎の血管障害と、noradrenaline に対する末梢血管の反応性の亢進によるものと思惟された。

緒 言

高血圧の成因の一つとして食塩過剰摂取の問題が、疫学的¹⁾にも動物実験^{2)~5)}でも研究されてきたが、高血圧発現機序にかんして食塩がいかなる影響を及ぼすかについては、いまだ一定の見解がえられていない。近年開発されたthiazide系降圧薬は、高血圧患者の塩類利尿と血圧下降を示すが、これらは細胞外液量と循環血漿流量の減少が一過性におこり、その後も続く降圧効果は塩類喪失の結果、昇圧物質に対する血管反応性の減弱によるものと想定され⁶⁾、このことから食塩と血管反応性との関連において食塩と高血圧との関係が再び注目されてきた。従来高血圧患者および実験

〔昭和43年10月21日受稿〕

高血圧動物で昇圧物質に対する血管反応性が亢進しているとの報告⁷⁾⁸⁾⁹⁾は多いが、否定的報告¹⁰⁾もある。著者は同一白鼠で高食塩飼料長期投与を行ない、高血圧発現までの期間、食塩が幼若白鼠と成熟白鼠に及ぼす影響、および血管反応性について検討し、さらに血管病変の検索をも行なつた。

実験方法

1. 実験動物および飼育法

生後約4週目の雄のWistar系白鼠91匹をおおの個室の飼育箱で餌育した。対照群には表1に示す基準飼料に水分を加えて丸めたのを、高食塩群には高食塩飼料（基準飼料に10%NaCl含有）をそれぞれ飽食させた。飲水は、水道水と吸水瓶から自由に飲ませた。

2. 実験区分と飼育期間

a. 高食塩飼育白鼠の血圧と体重

生後8週目から対照群9匹, 高食塩群18匹に区分し, 16週間にわたって体重, 血圧, 摂水量を測定した. 実験16週目に採尿cageを用い尿量, 摂水量, 尿所見を検査した.

b. 食塩負荷・noradrenaline (以下NAと略記) 負荷飼育による血圧と血管反応性

生後7週目で体重 102~148 g の白鼠を5匹ずつ次の6群に区分し, 約10カ月間経過観察した.

I 群 対照群

II 群 高食塩飼料投与群

III 群 NA連日皮下注射群

IV 群 高食塩飼料投与群に実験4カ月目からさらにNA連日皮下注射を追加した群

V 群 NA連日皮下注射群に実験4カ月目からさらに高食塩飼料投与を追加した群

VI 群 実験4カ月目から高食塩飼料投与とNA連日皮下注射を併用開始した群

NAは $10\mu\text{g}/\text{kg}$ を1日1回連日白鼠の背部皮下に注射した. 体重は毎週, 血圧は毎月それぞれ測定した. 実験10カ月目に後肢灌流を行ない, NAに対する血管反応性を観察した.

3. 血圧測定法および検尿

血圧測定には中尾式電氣的血圧測定装置¹¹⁾を用い, 無麻酔, 非観血的に白鼠の尾動脈の収縮期血圧を測定した. 尿蛋白はズルホサリチル酸法, 煮沸法, Esbach氏法で, 尿糖はTes-Tapeを用いて, また尿沈渣は400倍で検鏡した.

4. 後肢灌流による血管反応性

後肢灌流はFastier and Smirkの方法¹²⁾に準じて行なつた. すなわち白鼠をエーテル麻酔下に開腹し, 腹部臓器を結紮除去後, 腎動脈起始部直下の腹部大動脈にヘパリンを注入して末梢血の凝血を防止した後, 同部位の腹部大動脈にカニユーレを挿入, 固定し, 白鼠の上半身を切断除去して後肢標本作製し, 灌流した. 灌流液としてTyrode氏液を用い, カニユーレ直前の温度および圧はそれ

図1. 実験白鼠における後肢標本の灌流装置

表1. 基準飼料 100 g 中の配合および組成

精製白米	81g
高野豆腐	15g
*混合塩類	4g
混合ビタミン添加量 (上記飼料100g当り)	
V. B ₁	0.3mg
V. B ₂	0.3mg
V. B ₆	0.3mg
パントテン酸カルシウム	1.5mg
なお白鼠1匹当り毎週1回 Vitamin A 2000IUとVitamin D 200IUを飼料に添加した。	
*混合塩類100g中の組成 (単位はg)	
CaCO ₃	30.125
CaHPO ₄ ·2H ₂ O	7.531
KH ₂ PO ₄	32.381
MgSO ₄ ·7H ₂ O	10.243
NaCl	16.770
FeC ₆ H ₅ O ₇ ·XH ₂ O	2.762
KI	0.080
ZnCl ₂	0.025
MnSO ₄ ·4H ₂ O	0.050
CuSO ₄ ·5H ₂ O	0.030

ぞれ35°C, 30mmHg(定圧灌流法)に調節した. 後肢標本の静脈側から滴下する流量変化はマレーのタンブールを用いてキモグラフで記録した(図1). 灌流開始後, 流量が安定したことを確かめてから, NAの注入は挿入カニユーレの連結ゴム管(図1の注射部位)を経てマントーの注射器で急速に行なつた. 注入用のNAは0.1mlのTyrode氏液に1 μg を含有するように, 使用直前に稀釈したものを用いた.

5. 血管病変の病理組織学的検索

血管病変の組織学的検索のため, 実験白鼠は剖検し, とくに心, 大動脈, 腎は10%中性ホルマリン

液に固定し, hematoxyline-eosin染色, van Gieson 染色, Weigert染色, azan Mallory染色, sudan 染色を行ない検索した.

実験成績

1. 恒温箱内における白鼠の血圧

32°Cに保たれた中尾式血圧測定装置の恒温箱内における無麻酔白鼠の血圧は, 15~20分間にわたり安定した値を示した(図2).

2. 成長にともなう正常白鼠の血圧と体重の推移

成長期の正常白鼠では生後6, 7, 9週目における体重はそれぞれ平均 107.1 ± 12.96 g, 126.0 ± 12.76 g, 182.5 ± 11.02 gであり, 血圧はそれぞれ平均 100.9 ± 8.56 mmHg, 115.3 ± 5.41 mmHg, 120.6 ± 6.95 mmHgであった(表2). 成長期にあつては体重の増加にともない収縮期血圧は軽度の上昇傾向を示した. しかし各同一期間内の体重と血圧には一定の相関を認めなかつた(図3). なおNo.29の血圧は 142 mmHgで高値を示し, 自然発生的の高血圧白鼠であつた.

3. 高食塩飼育による白鼠の体重と血圧

a. 体重の推移

対照群9匹の実験開始前の体重は平均 153.0 ± 22.7 gで, 実験16週目には 313.1 ± 35.4 gと約2倍に増加した. 高食塩飼料投与群8匹の実験開始前の体重は平均 129.7 ± 28.8 gで, 16週目には平均 265.5 ± 38.3 gとなり, 対照群と同様約2倍に増加した. したがって, 両群の体重増加率には差が認められなかつた(表3).

b. 血圧の推移

図2. 恒温箱内の正常白鼠の血圧の経時的変化.

表2. 成長期における正常白鼠(♂)の収縮期血圧および体重.

生後6週目			生後7週目			生後9週目		
番号	体重(g)	血圧(mmHg)	番号	体重(g)	血圧(mmHg)	番号	体重(g)	血圧(mmHg)
31	106	106	71	126	118	1	195	112
32	112	104	72	115	121	2	195	126
33	112	98	73	131	118	3	154	126
34	118	98	74	137	128	4	184	118
35	92	96	75	130	118	5	178	114
36	93	100	76	117	116	6	203	118
37	114	106	77	109	114	7	181	126
38	105	108	78	113	118	8	196	112
39	114	108	79	144	122	9	190	120
40	114	102	80	110	110	10	175	106
41	120	100	81	103	118	11	187	114
42	113	90	82	119	120	12	195	118
43	105	104	83	148	114	13	177	116
44	90	88	84	132	108	14	187	126
45	97	90	85	118	118	15	194	128
46	111	104	86	126	114	16	188	122
47	123	120	87	128	108	17	167	112
48	71	106	88	114	114	18	186	124
49	128	120	89	122	124	19	189	126
50	117	106	90	120	114	20	165	120
51	98	92	91	136	102	21	189	126
52	95	88	92	124	110	22	184	126
53	119	96	93	145	114	23	173	126
54	100	100	94	132	120	24	174	116
55	117	108	95	162	110	25	175	112
56	90	84	96	113	120	26	173	124
57	118	100	97	120	116	27	176	124
58	88	92	98	128	108	28	181	118
59	118	100	99	136	112	29	168	142
60	94	100	100	122	112	30	196	122
61	128	114						
平均値	107.1	100.9		126.0	115.3		182.5	120.6
標準偏差	± 12.96	± 8.56		± 12.76	± 5.41		± 11.02	± 6.95
例数	31		30			30		

対照群9匹の実験前と実験16週目における血圧はそれぞれ 110.6 ± 7.21 mmHg, 119.8 ± 16.75 mmHgであり, 正常成熟白鼠の正常値内にあつたが, これに対し, 高食塩飼料投与群18匹のそれぞれ

図3. 成長期における正常白鼠の血圧と体重との関係.

表3. 高食塩飼料を長期投与した白鼠の血圧および体重.

実験群	番 号	性	収縮期血圧 (mmHg)		体 重 (g)	
			前	16 週 目	前	16 週 目
対 照 群	31	♂	120	130	150	278
	32	♂	106	102	149	271
	33	♂	100	146	150	304
	34	♂	118	100	149	360
	35	♂	104	—	150	—
	36	♂	108	106	150	280
	37	♂	110	126	210	350
	39	♂	120	134	151	302
	40	♂	110	114	118	360
	例 数 (N)		9	8	9	8
	平均値 ($\bar{x}$)		110.6	119.8	153.0	313.1
	標準偏差 (S)		± 7.21	± 16.75	± 22.7	± 35.4
高 食 塩 群	41	♂	100	182	150	355
	42	♂	96	144	100	195
	43	♂	118	162	130	288
	45	♂	110	142	100	262
	46	♂	120	164	180	294
	47	♂	120	142	145	310
	49	♂	114	134	135	270
	50	♂	108	146	130	270
	51	♂	112	142	145	269
	52	♂	110	138	100	254
	53	♂	116	160	125	240
	54	♂	110	132	115	239
	55	♂	110	154	120	282
	57	♂	118	132	200	269
	58	♂	100	142	90	190
	59	♂	120	144	140	274
	60	♂	110	142	100	236
	61	♂	120	150	130	282
	例 数 (N)		18	18	18	18
	平均値 ($\bar{x}$)		111.8	147.3	129.7	265.5
	標準偏差 (S)		± 7.39	± 12.85	± 28.8	± 38.3
検 定	t_0		0.400	2.353		
	有 意 性		$0.70 < P < 0.60$	$P < 0.05$		

の血圧は $111.8 \pm 7.39 \text{ mmHg}$, $147.3 \pm 12.85 \text{ mmHg}$ で, 実験16週目の血圧は対照群のそれより遙かに上昇していた. すなわち, 両群の血圧上昇には有意の差 ($P < 0.05$) を認めた. 高食塩飼料を投与して16週目に血圧が 140 mmHg 以上に上昇した白鼠は18匹中14匹であり, 高血圧出現頻度は78%であった. なお対照群のNo. 33の白鼠は, 実験16週目に 146 mmHg で, 高血圧の自然発生を来した (表3).

c. 血圧と体重との関係

実験16週目における血圧と体重との間には, 両群とも一定の相関がなかった (図4).

図4. 高食塩飼料を長期投与した白鼠の血圧および体重との関係.

d. 尿所見と摂水量

摂水量は対照群1匹あたり $28 \sim 39 \text{ ml/日}$ であつたのに対し, 高食塩飼料投与群では $100 \sim 170 \text{ ml/日}$ と約3倍も多かつた. 尿量は対照群が $12 \sim 22 \text{ ml/日}$ であつたのに対し, 高食塩飼料投与群では $54 \sim 116 \text{ ml/日}$ で, 著明な多尿を示した. 蛋白尿は両群とも2~3匹ずつに微量に認められ, その差はなかつた. 尿糖は両群とも全例陰性であつた. 尿沈渣も両群とも軽微の所見を示したが, 両群間に差はなかつた (表4).

4. 高食塩飼料長期投与とNA連日長期皮下注射を, それぞれ幼若期, または成熟期から開始した場合の体重, 血圧, 血管反応性および血管病変について実験した結果は下記の通りであつた.

a. 体重の推移

各群とも実験3カ月までは順調な体重増加を示した. 実験4カ月におけるI群5匹の体重は $287.6 \pm 2.36 \text{ g}$ であつたのに対し, VI群5匹の体重は $254.4 \pm 6.69 \text{ g}$ で, VI群はI群より体重が少なく, 両群間に有意差 ($P < 0.05$) が認められた. しかし, I群とVI群以外の群との間には有意差がなかつた. 実験5カ月においては, 各群の体重間に有意差はなく, 実験7カ月にはI群に比較しII群とVI群はそれぞれ体重増加が少なく ($P < 0.05$), II群はその後とも体重増加はなく, 実験8カ月には体重減少を示し, I群の $301.0 \pm 67.75 \text{ g}$ に対し $247.0 \pm 29.92 \text{ g}$ で, 有意の差 ($P < 0.001$) を示した. なおII群をのぞき各群間では, 実験8

表4. 高食塩飼料を長期投与した白鼠の尿所見(実験16週目)

群	番号	水分摂取量 ml/日	尿量 ml/日	尿蛋白			尿糖	尿沈澱				
				S	K	Es		赤血球	白血球	扁平上皮	腎上皮	円柱
対照群	31	30	14	-	-	0	-	0	1 数視野	0	0	0
	32	32	15	+	±	0.1% 以下	-	1~2 数視野	2~3 数視野	1~2 数視野	1~2 全視野	0
	34	28	12	+	±	0.1% 以下	-	1~2 各視野	2 各視野	1~2 各視野	1~2 数視野	1 数視野
	36	38	17	±	±	0	-	1~2 数視野	2~3 数視野	1 数視野	0	0
	37	39	22	-	-	0	-	0	0	0	0	0
平均		33.4	16									
高食塩群	41	146	94	+	+	0.1% 以下	-	1~2 数視野	1~2 各視野	1 各視野	0	0
	43	150	108	+	±	0.1% 以下	-	1 各視野	1~2 各視野	2~3 数視野	1 数視野	1 数視野
	45	140	116	+	±	0	-	0	1 数視野	5 全視野	0	0
	49	170	76	-	-	0	-	0	1~2 数視野	1 数視野	0	0
	57	100	54	-	-	0	-	0	0	0	0	0
平均		141.2	89.6									

S: ゼルフォサリチル酸法, K: 煮沸法, Es: Esbach氏法

カ月では有意差はなかつた(図5, 表5).

b. 血圧の推移

I 群5匹は実験開始前 120.6±4.34mmHgであり, 以後実験月数に応じ多少の変動はあつたが, 常に正常値内にあつた.

II 群5匹は実験開始前 115.6±4.78mmHgであつたが, 実験2カ月から血圧は徐々に上昇し始め, 4カ月の値は 145.2±5.22mmHgで, 同時期のI群の値 131.8±10.26mmHgに比較して高く, しかもこれら両群の間には有意の差 ($P<0.05$) が認められた. さらに, 以後5, 7, 8カ月まで持続性高血圧を呈した. 8カ月ではI群の値が 123.6±

表5. 実験白鼠の体重(g)

実験月数	群	N 例数	$\bar{x}$ 平均値	S 標準偏差	検定			
					t_0	t_s	F_0	有意性
実験開始前	I	5	127.8	8.71	IとII	0.453		0.60<P<0.70
	II	5	124.0	16.90	IとIII	1.611		0.10<P<0.20
	III	5	139.8	14.53	IとIV	1.321		0.20<P<0.30
	IV	5	122.0	5.48	IとV	0.752		0.40<P<0.50
	V	5	123.8	8.67	IとVI	1.235		0.20<P<0.30
	VI	5	118.6	14.54				
4	I	5	287.6	2.36	IとII		2.670	-
	II	5	269.2	8.67	IとIII	1.611		0.10<P<0.20
	III	5	266.0	18.49	IとIV	1.853		0.10<P<0.20
	IV	5	261.6	20.66	IとV	1.949		0.05<P<0.10
	V	5	260.0	21.12	IとVI		9.131	P<0.05
	VI	5	254.4	6.69				
5	I	5	281.8	15.93	IとII	0.777		0.40<P<0.50
	II	5	275.4	9.26	IとIII	0.711		0.40<P<0.50
	III	5	287.4	7.54	IとIV	0.668		0.50<P<0.60
	IV	5	272.4	27.18	IとV	1.682		0.10<P<0.20
	V	5	253.2	34.54	IとVI	2.117		0.05<P<0.10
	VI	5	263.0	11.87				
7	I	5	321.0	2.79	IとII	2.817		P<0.05
	II	5	281.0	15.17	IとIII	0.354		0.70<P<0.80
	III	5	326.0	14.75	IとIV	1.996		0.05<P<0.10
	IV	5	282.0	33.65	IとV	1.774		0.10<P<0.20
	V	5	292.0	23.61	IとVI	2.424		P<0.05
	VI	5	277.0	29.50				
8	I	5	301.0	67.75	IとII	7.838		P<0.001
	II	5	247.0	29.92	IとIII		$F_0<1$	-
	III	5	308.0	20.93	IとIV		0.639	0.50<P<0.60
	IV	4	280.3	23.10	IとV		1.455	0.10<P<0.20
	V	3	256.7	5.77	IとVI		0.602	0.50<P<0.60
	VI	4	281.3	24.96

図5. 実験白鼠の体重の推移.

8.41mmHgに対し、Ⅱ群の値は 166.8 ± 9.01 mmHg で、有意 ($P < 0.001$) の血圧上昇を示した、

Ⅲ群5匹は実験開始前 111.2 ± 6.57 mmHgであり、以後4カ月までは徐々に血圧上昇の傾向を示したが、5カ月以後はそれ以上に血圧は上昇せず、結局正常値内にとどまった。

Ⅳ群5匹は実験開始前 114.0 ± 5.76 mmHgであったが、実験2カ月から血圧は徐々に上昇し始め、4カ月では 151.2 ± 6.72 mmHgとなり、Ⅰ群に比較し有意 ($P < 0.01$) の上昇を示した。以後5, 7, 8カ月まで高血圧は持続し、その経過はⅡ群に類似していた。

Ⅴ群5匹の実験開始前における血圧値は 113.6 ± 4.56 mmHgであり、実験3カ月まで正常値を示していたが、4カ月には 154.0 ± 6.78 mmHgに上昇し、Ⅰ群との間に有意の差 ($P < 0.01$) を認めた。しかし、5カ月以後、血圧はおおよそ正常値にもどり (131.6 ± 4.78 mmHg)、これは一過性の血圧上昇であつて、持続性高血圧にはならなかった。

Ⅵ群5匹の経過は、実験開始前 116.0 ± 4.47 mmHgで、実験3カ月までは正常値を示していたが、4カ月には 141.6 ± 17.80 mmHgとなり、この中には血圧の極めて上昇した白鼠もあつた。しかし、同時期におけるⅠ群との間に有意差はなかった。さらに、5カ月から正常範囲にもどつた (表6, 図6)。

c. 後肢灌流による血管反応性

灌流量は後肢標本の静脈側から流出する1分間

図6. 実験白鼠の血圧の推移。

表6. 実験白鼠の収縮期血圧 (mmHg)

実験 月数	群	N 例数	x̄ 平均値	S 標準偏差	検 定			
					t ₀	t _s	F ₀	有 意 性
実験 開始 前	I	5	120.6	4.34	IとII	1.731		0.10 < P < 0.20
	II	5	115.6	4.78	IとIII	2.670		P < 0.05
	III	5	111.2	6.57	IとIV	1.800		0.10 < P < 0.20
	IV	5	114.8	5.76	IとV	2.489		P < 0.05
	V	5	113.6	4.56	IとVI	1.651		0.10 < P < 0.20
	VI	5	116.0	4.47				
4	I	5	131.8	10.26	IとII	2.605		P < 0.05
	II	5	145.2	5.22	IとIII	0.878		0.40 < P < 0.50
	III	5	136.8	7.56	IとIV	3.541		P < 0.01
	IV	5	151.2	6.72	IとV	4.038		P < 0.01
	V	5	154.0	6.78	IとVI	1.067		0.30 < P < 0.40
	VI	5	141.6	17.80				
5	I	5	127.0	12.45	IとII	3.691		P < 0.01
	II	5	159.4	15.19	IとIII	0.413		0.60 < P < 0.70
	III	5	129.6	6.54	IとIV	4.193		P < 0.01
	IV	5	154.8	8.08	IとV		F ₀ < 1	—
	V	5	131.6	4.78	IとVI	0.226		0.80 < P < 0.90
	VI	5	125.2	12.77				
7	I	5	126.0	14.35	IとII	4.729		P < 0.01
	II	5	162.4	9.53	IとIII		F ₀ < 1	—
	III	5	130.0	3.74	IとIV		29.470	P < 0.01
	IV	5	162.4	4.34	IとV			0.20 < P < 0.30
	V	4	136.0	6.24	IとVI	1.328	1.401	0.20 < P < 0.30
	VI	5	138.4	11.52				
8	I	5	123.6	8.41	IとII	7.839		P < 0.001
	II	5	166.8	9.01	IとIII		4.124	—
	III	5	131.6	2.61	IとIV	4.509		P < 0.01
	IV	4	156.0	13.17	IとV	1.121		0.30 < P < 0.40
	V	3	130.7	9.24	IとVI	2.144		0.05 < P < 0.10
	VI	4	139.5	13.80				

の流量を、白鼠の体重1kg当りに換算し、ml/kg/minで現わした。一般に後肢灌流の開始後15~20分には、灌流量が一定する。この時の流量を初灌流量とした。初灌流量を100とし、NA注入後の流量を%で示し、これを灌流量指数とした。

i) 正常白鼠の後肢灌流

マリOTTの瓶を上下することにより灌流圧を変え、圧を増すと灌流量は増加し、逆に圧を減ざると灌流量は減少し、いわゆる圧—流量曲線が得られた (図7)。しかも、低圧より徐々に圧を増した時の曲線 (×) と、ついで徐々に圧を減じた時の曲線 (○) とはhysteresisをつくつた。この圧—流量曲線からみると、流量の変化は圧が50~55 cmH₂Oの附近で最も感度が高いことになる。多数の後肢灌流予備実験にこの圧を用いたが、標本が浮腫を来し、再現性が悪いので、経験的に適当な灌流圧40.8cmH₂O (30mmHg)を用いた。

図7. 正常白鼠の後肢灌流における圧-流量曲線.

ii) 初灌流量と血圧との関係

初灌流量は 5.8~27.1ml/kg/min であった. 後肢標本作成直前に測定された尾動脈血圧と初灌流量との間には, 一定の相関関係は認められなかった (図8, 表7).

iii) NAに対する血管反応性

初灌流量を測定した後NA 1 μ g を後肢標本に注入すると, 急速に灌流量は減少した. しかし, 約20~30分位経過すると, 再び初灌流量に近い値に復帰した. この際, 最高度に灌流量が減少した時の値を灌流量指数で示すと, この値は14~82%であった. この灌流量指数の低いことはNAに対する後肢血管の反応性の強いことを意味し, 逆に高いことは弱いことを意味する. 後肢標本作成直前に測定された血圧と灌流量指数との間には, 有意の逆相関 ($P < 0.01$, $r = -0.675$) が認めら

図8. 後肢灌流における初灌流量と血圧との相関図.

表7. 実験白鼠の後肢灌流における noradrenaline に対する血管反応性表

群	番号	体重g	血圧 mmHg	灌流量 ml/kg/min		灌流量指数 %
				初灌流量	NA注入後 ⁺	
I	71	365	118	17.6	9.3	53
	72	405	156	6.2	1.2	19
	73	380	124	13.1	5.3	40
	74	310	120	13.2	5.5	42
	75	295	110	23.7	20.4	86
II	83	375	162	10.6	3.5	33
	84	380	168	16.6	6.1	37
III	92	310	120	7.4	4.5	61
	94	333	138	8.7	3.9	45
	95	390	130	11.3	3.3	29
IV	88	280	146	6.8	3.6	53
	90	395	136	8.6	4.0	47
V	97	380	162	5.8	0.8	14
	98	360	128	27.1	16.5	61
VI	80	320	140	13.1	2.5	19

* 灌流前非観血的収縮期血圧

+ Noradrenaline 1 μ g/0.1ml Saline 注入後の灌流量

+ 初灌流量を100とした時のNA注入後の灌流量を%で示したものである

れた. このことは高血圧白鼠がNAに対する血管反応性の高いことを示唆するものであろう (図9, 表7).

d. 組織学的所見

剖検白鼠の腎臓, 心臓および大動脈 (大動脈弓部) について, 主として血管病変を組織学的に検索した.

腎実質の動脈内膜および細動脈の硝子様化および肥厚は, I 群とIII 群ではともに認められなかったが, II 群とIV 群ではそれぞれ5匹中3匹と4匹中2匹に, V 群とVI 群ではともに3匹中1匹ずつ

図9. 後肢灌流における灌流量指数と血圧との相関図.

に認められた。結局、これらの変化を認めた白鼠 7 匹中 6 匹は高血圧であつた。

心臓では冠状動脈中膜の線維性肥厚がⅡ群に 5 匹中 1 匹、Ⅳ群に 4 匹中 3 匹、Ⅰ群にも 4 匹中 1 匹に認められたが、Ⅲ群とⅤ群とⅥ群では全く全例に認められなかつた。なおこの変化を認めた白鼠は血圧が高い傾向を示した。心筋層における間質の結合組織増殖を示すものがⅡ群とⅢ群とⅣ群のそれぞれ 1 匹ずつに認め、いずれの白鼠も血圧が高いものばかりであつた。

大動脈の変化は中膜の線維性肥厚と中膜のムコイド膨化であつた。中膜の線維性肥厚はⅢ群に 1 匹認めたにすぎず、中膜のムコイド膨化はⅡ群に 2 匹、Ⅴ群に 1 匹ずつ認めた。

考 案

高血圧の成因探求には、腎性因子に重きをおく研究が多く、実験的食塩過剰摂取により発生した高血圧の成因も腎の障害にあるとする報告が多かつたが、近年、thiazideが開発されて以来、再度食塩と高血圧との関係が観点を新たにして研究されて来た。

Meneely ら³⁾は食塩中毒とも言うべき食塩高血圧白鼠の腎障害を報告し、また Koletsky ら¹³⁾は、食塩高血圧白鼠の腎所見はヒトの悪性高血圧症の際の悪性腎硬化に類似していることを認め、これが高血圧の原因であると報告した。Dahl¹⁴⁾は疫学的調査にもとづいて高血圧発現頻度の高い地域においては食塩摂取量が多く、これらの間には有意の相関があることを指摘した。さらに Dahl¹⁵⁾は白鼠に食塩高血圧を惹起せしめ、高血圧の有力な原因の要素として食塩を考えた。

1. 正常白鼠の成長期血圧と体重との関係

白鼠の血圧測定法には非観血的方法と観血的方法とがある。前者は長期間にわたり反復して測定出来る利点がある。著者は中尾式方法¹¹⁾を用いたが、この方法は恒温箱に無麻酔下で白鼠を固定するため、常にほぼ同一条件で非観血的測定が出来る。正常白鼠の成長期血圧は生後 6 週目で平均 100mmHg、生後 7 週目で平均 115mmHg、生後 9 週

目で平均 120mmHgであつたが、同じ成長期においても、これらの血圧と体重との間には相関関係がなかつた。

2. 食塩高血圧の発生および高血圧素因

食塩高血圧動物の実験は白鼠²⁾³⁾⁵⁾、鶏⁴⁾でなされてきたが、最近、イヌ¹⁴⁾でもなされた。白鼠の食塩高血圧は 1～2%NaCl 水投与²⁾、9.8, NaCl 飼料投与³⁾、8%NaCl 飼料投与⁵⁾などにより惹起された。著者は白鼠に 10%NaCl 飼料を長期間投与し、4 カ月目に対照群と比較して有意の血圧上昇を認め、以後実験の終り (10 カ月目) まで高血圧が持続することを観察した。高食塩飼料投与による高血圧の発現には長期間に及ぶ飼育が必要であり、その期間は Dahl¹⁵⁾は 12 カ月ないし 16 カ月といい、Meneely³⁾は 9 カ月ないし 12 カ月と報告している。少なくとも高食塩飼料投与により白鼠に持続性高血圧を 4 カ月以内に発生させることは困難であつた。さらに、幼若白鼠を用いたかあるいは成熟白鼠を用いたかにより、その成績は異なる。著者の成績は、幼若期から 10%NaCl 飼料を投与した場合のみ持続性高血圧を発生させえた。成熟白鼠に 10%NaCl 飼料を投与すると、1 カ月後には血圧が 140mmHg 前後まで上昇し、対照群との間に有意差を認めたが、この現象は一過性であつて、その後は正常値にもどり、持続性高血圧にはならなかつた。Dahl¹⁵⁾も、白鼠の食塩高血圧の発生は幼若期に高食塩飼料を投与するものでなければ充分でないことを示唆している。食塩の過剰投与により白鼠に高血圧を発生させている多くの研究者達²⁾³⁾⁵⁾も幼若期に食塩負荷を開始している。

白鼠に高食塩飼料を長期間にわたつて投与した場合、高血圧発現頻度は著者の場合約 78%であり、Dahl¹⁵⁾の約 75%とほぼ合致した。残りの 22%は高血圧にならなかつたが、このことは同一誘因を与えても、白鼠の素因により高血圧になり易いものと、なりにくいものがあることを示唆するものと考えられた。Dahl¹⁶⁾は白鼠の高血圧になり易い素因を有する系統を“sensitive strain”と

呼び、なりにくい素因を有するものを“resistant strain”と呼んで両系統を分離することに成功した。さらに“sensitive strain”では食塩の過剰投与、あるいはdesoxycorticosterone acetateと食塩併用投与などによつて殆ど全例に高血圧白鼠を作製したと報告している。また著者の実験で、対照群でもNo. 29, 33, 72は自然発生的高血圧であろう。岡本ら¹⁷⁾はWistar系白鼠に自然発生的に高血圧を示すものがあり、この白鼠を自家交配し、F₂以後の世代においては生後数か月で多数の白鼠が150mmHg以上の高血圧となつたことから、この系統の白鼠に対して“spontaneously hypertensive rat”と名づけている。

3. 食塩高血圧白鼠の尿所見

高食塩飼料を長期間にわたつて投与すると、その間白鼠の摂水量は対照群の白鼠に比較して3～5倍にもなり、また多量の排尿を来した。このことは、高食塩飼料摂取によるNa利尿のためと思われた。しかし尿所見では、正常血圧白鼠と高血圧白鼠との間に殆ど差異は認められず、すなわち尿蛋白も陰性か軽度陽性で、また尿糖は全例に陰性であり、沈渣にも正常と差はなかつた。このことは強い腎障害がないことを示すものである。

4. 血管反応性におよぼす食塩の影響

高血圧白鼠と正常血圧白鼠とについて後肢灌流を行ない、NAに対する血管反応性を観察したが、初灌流量には両者間に差異が認められず、NAに対する血管反応性は高血圧白鼠が正常白鼠より高く、高血圧白鼠の中でも血圧が高いほど血管反応性が高かつた。このことは、高血圧白鼠では血管の膨化などによる血管内腔の狭小化がおこつたためではなく、昇圧物質であるNAに対する血管の収縮反応性が増強していることを示すものであり、高血圧発生の有力な因子であろうと考えられた。高血圧動物および高血圧患者は昇圧アミンに対する血管反応性が増強しているという報告が多いが⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁸⁾、一方、実験高血圧動物の大動脈切条片はNAに対する反応性が増強していないとの報告もある¹⁰⁾。また高血圧白鼠の血管は、Naと

含水量が増加して膨化をおこし、血管内腔が狭小化するため末梢血管抵抗が高くなつて高血圧を来すとの報告もある¹⁹⁾。なお、自然発生的高血圧白鼠と考えられたNo. 72白鼠のNAに対する血管反応性が大であつたことは、岡本らの“spontaneously hypertensive rat”の高血圧維持に神経性因子が関与しているとの報告¹⁸⁾と合せ考えると、ヒトにおける本態性高血圧症の成因に重要な示唆を与えるように思われる。

5. 高食塩飼料投与による血管病変

実験高血圧白鼠の血管病変はフィブリノイド壊死を示すことが多いと云われている²⁰⁾が、Koletskyらは食塩過剰摂取により生じた高血圧白鼠の血管病変はpolyarteritisに似た変化を示したと報告¹⁸⁾し、Katzは鶏で食塩過剰投与により生じた高血圧の血管は粥状硬化にはなつていなかったと報告⁴⁾している。著者の成績では、高食塩飼料投与により発生した持続性高血圧白鼠の血管病変としては、腎の動脈・細動脈の硝子様化と肥厚、さらに冠状動脈中膜の線維性肥厚を認めたが、これは食塩の影響により腎の動脈・細動脈に直接的変化がもたらされるものか、あるいは食塩のため末梢血管反応性の亢進がおこつて高血圧となり、動脈の挛縮の積み重ねの結果二次的に上記の変化が生じたものかは、決定しかねる。

結 論

1) 生後8週目の幼若白鼠に10% NaCl飼料を4カ月以上の長期間投与した結果、18匹中14匹(78%)に持続性高血圧の発生を認めた。この際の体重と血圧との間には相関関係がなかつた。

2) 生後19週目の成熟白鼠に10% NaCl飼料を5～7カ月にわたつて長期間投与を行なつても持続性高血圧は殆ど惹起しえなかつた。

3) NA連日皮下注射を生後8週目の白鼠に8カ月以上の長期間行なつても高血圧は発生しなかつた。

4) 高食塩飼料投与により発生した高血圧白鼠は、対照群に比較して著しく多飲、多尿であつた。しかし尿蛋白、尿糖、尿沈渣には異常が認め

られなかった。

5) 実験白鼠の後肢標本で灌流を行ない、NAに対する血管反応性を観察すると、高血圧白鼠は正常血圧白鼠に比較して有意に血管反応性が亢進していた。しかし、初灌流量には両者間に差を認めなかった。

6) 剖検白鼠の腎臓、心臓、大動脈における血管病変を組織学的に検索した。腎の動脈・細動脈の肥厚あるいは硝子様化は、幼若期から高食塩飼料を長期投与した群に多数認められたが、これに反し成熟期から高食塩飼料を長期間投与した群では上記変化は少なかった。またこれらの変化は血圧の高い白鼠ほど著明であった。食塩高血圧白鼠には冠状動脈の中膜の線維性肥厚と心筋の間質の結合組織増強を示すものが多く認められたが、大動脈には特異的变化はなかった。

文 献

- 1) Dahl, L.K.: Possible role of chronic excess salt consumption in the pathogenesis of essential hypertension. *Amer. J. Cardiol.*, 8: 571, 1961. —
- 2) Sapirstein, L.A., Brandt, W. L. and Drury, D.R.: Production of hypertension in the rat by substituting hypertonic sodium chloride solution for drinking water. *Proc. Soc. exp. Biol.*, 73: 82, 1950. —
- 3) Meneely, G.R., Tucker, R.G., Darby, W. J. and Auerbach, S. H.: Chronic sodium chloride toxicity in the albino rat; II occurrence of hypertension and of a syndrome of edema and renal failure. *J. exp. Med.*, 98: 71, 1953. —
- 4) Katz, L. N.: Experimental atherosclerosis. *Circulation*, 5: 101, 1952. —
- 5) Dahl, L. K.: Effects of chronic excess salt feeding; Induction of self-sustaining hypertension in rats. *J. exp. Med.*, 114: 231, 1961. —
- 6) Freis, E.D.: Acute antihypertensive effects of chlorothiazide. *Amer. J. Cardiol.*, 8: 880, 1961. —
- 7) Yoshinaga, K., Sato, T. and Ishida, N.: Studies on the role of noradrenaline in the pathogenesis of hypertension. *Tohoku J. exp. Med.*, 72: 301, 1960. —
- 8) Gordon, D. B. and Nogueira, A.: Increased vascular reactivity in experimental hypertension. *Circulat. Res.*, 10: 269, 1962. —
- 9) 大野由紀子: 実験高血圧における血管反応性: 実験高血圧白鼠後肢標本による成績を中心として. *日循会誌*, 30: 267, 1966. —
- 10) Mallov, S.: Comparative reactivities of aortic strips from hypertensive and normotensive rats to epinephrine and levarterenol. *Circulat. Res.*, 7: 196, 1959. —
- 11) 中尾健, 平賀興吾, 柳田知司: 無麻酔ラットの電気的血圧測定装置に就て, *生体の科学*, 6: 181, 1955. —
- 12) Fastier, F. N. and Smirk, F. H.: Circulatory properties of isothiourreas, guanidines, iso-ureas and amidines. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 89: 256, 1947. —
- 13) Koletsky, S.: Pathogenesis of experimental hypertension induced by salt. *Amer. J. Cardiol.*, 8: 576, 1961. —
- 14) Vogel, J.A.: Salt-induced hypertension in the dog. *Amer. J. Physiol.*, 210: 186, 1966. —
- 15) Dahl, L.K.: Metabolic aspects of hypertension. *And. Rev. Med.*, 14: 81, 1963. —
- 16) Dahl, L.K., Heine, M. and Tassinari, L.: Effects of chronic excess salt ingestion; Further demonstration that genetic factors influence the development of hypertension: Evidence from experimental hypertension due to cortisone and to adrenal regeneration. *J. exp. Med.*, 122: 533, 1965. —
- 17) Okamoto, K. and Aoki, K.: Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jap. Circulat. J. (En.)*, 27: 282, 1963. —
- 18) Okamoto, K., Hazama, F., Takeda, T. et al.: Pharmacodynamic studies on the cardiovascular system of spontaneously hypertensive rats. *Jap. Circulat. J.*, 30: 987, 1966. —
- 19) Tobian, L. and Binion, J.T.: Tissue cations and water in arterial hypertension. *Circulation*, 5: 754, 1952. —
- 20) 池田正男, 藤井潤: 実験的高血圧症における血管障害, 一特に Fibrinoid necrosis について. *最新医学*, 18: 1270, 1963.