両側副腎摘出の際における昇圧物質に関する実験的研究

Experimental Studies on the Influence of Hypertensive Substances in the Cases of Adrenalectomized Animals.

鈴木 舜 郎*

Syunro SUZUKI

緒 言

既知の昇圧物質について

本態性高血圧症の病因に関して今日迄生体に証明されたと報告されている所謂、昇圧物質の数は枚挙に遑がない。

抑々、この疾患は Bright (1836) が浮腫、蛋白尿と心肥大を伴う一連の疾患群中に、腎障害を伴うものが多いことを報告した¹⁾事に始まり、次いで Frank によつて所謂、本態性高血圧症と命名されるまで、arteriolar fibrosis (Gull & Sutton), Hyperpiesia (Albutte), Latente arteriosclerosis (von Basch), Prasklerose (Huchard) 等、色々な名称で呼ばれてきたが、病態生理については、今日もなお解明されていない問題点が少くない。既に Bright は蛋白尿を来すことから、体液性の原因を考えていたが、多数の学者達によつて、こゝ20年来これに関する多くの問題が飛躍的な発展をとげた。

それ等の中でも Adrenalin, Noradrenalin, Serotonin, aliphatic amine²⁾, 更に, Lockett によつて記載された Nicotin base³⁾ 等のアミン類が詳細に亘り研究されるに至つた。

これ等の物質は本態性高血圧症、乃至、実験的高血圧症に於て明らかに増量していることは未だ明確に証明されていないが、Adrenalin や Noradrenalin, Serotonin に対する感受性がたかまつていることは先ず確かなものである。⁴⁾

Tyrosinase が血圧を降下させることから、これの基質に関係する化合物も、また高血圧の原因として考えられた。

Schroeder が高血圧患者乃至は動物で証明した Pherentasin⁵⁾ については、その詳細は未だ明らかでないが、その抽出法などからみると Enger 等⁶⁾のいう Nephrene と似た物質のようにも考えられるが、おそらくこれもアミンの一種であろうと思惟される。

更に構造の複雑な、ポリペプチド乃至蛋白質中にも昇

圧物質があると報告されている。脳下垂体後葉に含まれる抗利尿ホルモン所謂、Vasopressin もその一つである。その他 Cerobrotonin⁷⁾, Hanaler & Pernheim 物質⁸⁾, Shorr 等によつて記載された V.E.M 等がある。

1934年に Golabblatt, Lynch, Hanzal, Summerville 等は腎動脈をクレンメを使用して狭搾し、本態性高血圧症に極めて類似する実験的高血圧症をつくることに成功し、やがてその病因がまったく体液性のものであることが判明するとともに、この昇圧物質が究明された。而してそれは腎の中に含まれる昇圧物質として、Tiegersteat と Bergman¹⁰⁾ が、1918年に記載した蛋白分解酵素の一種である Renin であることが判明し、更にこの Renin が α_2 グロブリンに含まれる Hypertensinogen に作用して昇圧物質である Hypertensin なるポリペプチドを遊離して血圧を上昇せしめるのだということが明らかになった。この Hypertensin なるポリペプチドは今日ではアミノ酸の数により I と II に分けられ、更に Schwyzer¹¹⁾ により合成されるまでに至つた、

所謂、昇圧維持因子について
(Helmer & Shipley)

1914年 Sapirstein¹²⁾¹³⁾ は、失血によつて起こつた低血圧の際に、Renin 様物質が過剰に血中に現われてくることを認めた。彼はこの物質を Renin であると想像し、失血により非可逆的な低血圧状態が進行するのは、血中の Hypertensin が次第に消失していくためであると述べている。更に Hamilton¹⁴⁾, Braun-menendez¹⁵⁾ も、ショック或いは他の低血圧状態に於いて腎から昇圧物質が発生することを認めている。

Helmer & Shipley¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾ は DDT 中毒、出血または、後肢を挫滅する等の操作を行つて、ショックに陥り瀕死状態にある猫の血漿を、予め1~2日前に両側腎を摘出した猫に注射すると、著しい血圧の上昇が起り、且つ長時間持続することを知り、この際血中に現われる昇圧物質を昇圧維持因子 Sustained pressor Principle と命名した。更に彼等はこの物質が、予め両側腎を摘出してからショックを起させた時には発生しないことを確めている。この物質が腎から出る昇圧物であるということ

* 国立東京第一病院内科

1960年12月17日受付

になると、当然 Renin と同一物質ではないかという疑問が起ってくる。そこで彼等はこの物質が Renin とはまったく異なる物質であることを次のようにして証明した。

即ち粗製の Renin の大量を両側腎を摘出した猫に静脈注射して長時間後にその猫の血漿を採取する。そしてこの血漿中の Renin の含量を、Renin と Hypertensinogen を 37°C 孵卵器中に入れ Hypertensin をつくる方法で定量的に測定して見た処が、この血漿中には Renin がごく僅かしか含まれていないことが判明した。それにも拘らずこの血漿を腎摘出猫に注射すると、大量の Renin に匹敵する持続性の昇圧作用を呈した。この昇圧作用は、少量の Renin によつては起り得ないから、主として昇圧維持因子によるものであると主張した。従つて腎臓には、Renin の他に昇圧維持因子が含まれる、というのが彼等の説明である。

この物質の発生機序については、彼等¹⁹⁾は、この物質が腎の血圧下降乃至血流の減少という条件の下に、血中に放出されると云っている。然しこの条件は、Renin が放出されるとき条件と全く同一である。Helmer は、この昇圧維持因子について行つた実験を、学会報告している。それによると、Goldblatt 型高血圧鼠の腎静脈からとつた血液中でも、この物質と思われるものを含んでいるという。

腎の抽出液を、食塩水ではなくて蒸留水でつくつてみると、Renin と昇圧維持因子の両者が含まれている。これを室温で、Toluen の下で自己融解させると、昇圧維持因子を含まない Renin のみが得られると説明しているが、腎から Renin を破壊して、昇圧維持因子のみを取り出す方法は未だ解決されていない。

腎の抽出液を、人または動物に注射すると、Antiserum が出来る。

豚の腎の抽出液を犬に注射する時に得られる Antiserum は、犬や豚の昇圧維持因子の作用を中和する事が出来る。またこの現象は、in Vivo でも in Vitro でも見られると述べている。¹⁹⁾

この昇圧維持因子の問題は、我が国に於ても研究されている。

藤岡²⁰⁾は、家兎を使用して、瀉血による低血圧の際に、Helmer & Shipley の昇圧維持因子の発生を追試した。更に藤岡は、低血圧をもたらす方法として、家兎の両側副腎を摘出する方法を用いたところ、副腎摘出後 2~3.5 時間放置しておくと、血圧は次第に下降して、術前平均 109mmHg を示したものが、57mmHg 迄下降

することを認めた。この際の血漿の昇圧作用を術前のものと比較してみると、明らかに昇圧維持因子が証明された。しかし、血圧下降の程度と、昇圧作用の強さとの間には、相関々係は認められなかつた。家兎に於ては、副腎を摘出して 3.5 時間以上経過すると死亡してしまうために、それ以上の長時間に亘る実験は行っていない。更にこの操作を、予め腎を摘出した家兎で行つた際には、この昇圧因子は認められなかつた。以上は、昇圧維持因子の発生を、Shipley 等とは異なる方法で証明したわけであるが、更にこの発生機転を妨げるために、副腎摘出後、Adrenalin を注射して血圧の低下を防止しておく、昇圧作用は証明されなかつたと述べている。

加藤は、藤岡の研究に引継いで、更に詳細にこの物質につき追究した。彼の報告の要点を以下に述べる。

Renin 及び Hypertensin は温度に対しては全く異つた態度を示す。即ち、Renin は 56°C までの加温では全く変化しないが、57°C 以上に加温すると、5 分間で全く昇圧作用を失つてしまう。これに対して、ポリペプチドである Hypertensin は、100°C の加温にも耐えて、昇圧作用を失わない²²⁾。

副腎摘出家兎の血漿は、60°C、10 分以上の加温によつて、全く昇圧作用を失つてしまう。これに反して 50°C 以下では、20 分加温した場合にも昇圧作用は全く失われない。処が 50°C と 60°C の中間の温度では、実験 3 例のうち 1 例は、54°C 20 分で昇圧作用を失つたのに反し、他の 2 例は、56°C 20 分で昇圧作用を保持していた。

更に、動物を低血圧にする方法として、内臓神経の切除を行つた。この方法で、術前血圧が、100~130mmHg であつたものが、術後 2 時間では 30~40mmHg に低下した。かくの如く、血圧の低下した家兎群の血漿中には、やはり、昇圧維持因子が認められたという。そこでこの因子の発生には、低血圧が最も重大な原因であるという結論に達している。

更に、昇圧維持因子の腎に於ける発生部位を追究するために、Underhill²³⁾ 法にしたがつて、酒石酸ソーダの中性液を 1.5g/kg、皮下に注射した。この操作により、腎の第一迂曲部に壊死が起るのであるが、(所謂—Tartaric Nephrose—この方法は、かつて Katz が Renin の発生場所が、細尿管であることを証明する際に使用した方法である。)

この方法を Katz と同様に行つたところ、低血圧家兎群でも、細尿管が破壊されていると、昇圧維持因子が発生しないことが判明した。この実験から Renin と

同様に、昇圧維持因子もその発生場所は細尿管であろうと推論している。

更にこの物質を、Hypertensinogen や、Hypertensin-破壊酵素と共に、37°C 孵卵器中においてみたが、昇圧作用には変化が認められなかつた。

またこの物質の発生状態に於ける腎の血流量を、パラアミノ馬尿酸法を用いて測定したところ、術前の1/2~1/3に減少していることをみている。

要約及び実験目的

これ等の成績を要約すると、昇圧維持因子の発生場所は Renin 同様、細尿管第1迂曲部であり、発生条件は、腎の血流量の減少であり、昇圧物質自体の温度に対する性質は、Renin と区別し得ぬが、Renin-Hypertensin 系物質ではないという事になる。

著者はこれ等の物質が鼠のように、副腎脱落症状を起しにくい動物にも同様に発生するかどうかということに、興味を抱いたので、白鼠を使用して実験を行つた。

今日迄副腎摘出自鼠について、血圧の低下する過程を詳細に調べた実験が少い。そこで白鼠に於いて副腎を摘出して、その後の体重、血圧に及ぼす変化を観察し、次のその血漿と腎抽出液（所謂 Renin）の消長との間の関係を調べた。更に副腎を摘出した白鼠に、DOCA を補うことにより、この物質の発生状況を調べた。

また Renin には、同一対象に注射を繰り返すと次第に血圧の上昇率が悪くなり、逐には全然血圧の上昇が認められなくなる特徴があり、これを Renin Tachyphylaxis といっているが、この物質に、果してそういう現象が認められるかどうか、この物質が Renin と同一物質であるか否かの、一つの重大な手がかりになると考えた。

更に、Adrenalin との異同を見る一つの方法として、この物質の注射の際に於ける、血糖値の変化を追求した。

又この物質の Renin との異同を調べるために、腸管に作用させる実験を行うこととした。

これ等の実験により、興味ある2~3の事実を認めたのでここにその実験成績を報告する。

実験方法並びに対象

A 生活環境・飼料

副腎摘出物質は、ことに外界の温度に対する影響が著しいので、室温を 24°C~25°C に調節した動物飼育室においた。

また食物も一定にすることが重要であると考えたの

で、飼料としては、オリエンタル・イースト固形飼料のみを使用した。

対象動物は健康な白鼠を使用した。

B 血圧測定法

股動脈を露出し、カニユーレを挿入して、観血的に血圧を測定した。

水銀マンノメーターは、鼠用の内径 3mm のガラス管を使用した。

附記：正常白鼠の血圧・体重

白鼠の正常血圧については、何れの測定者の報告を見ても巾があり、また生後の日数によつても異なるものである。

測定法も種々あるが、大別して直接法と間接法に分けることが出来る。

直接法は、著者等が行なつた如く、注射針またはカニユーレを血管に挿入して行なうものと Cut tail 法といつて、剃刀で尾を切断して、マンシエツトを尾の根本につけて出血のとまる圧を読む方法とがある。間接法には下図の如き方法がある。

方 法	測定場所	著 者
Plethysmograph	尾	Harrison ²⁴⁾ 等
Photoelectric tensometer	尾 足	Borsman ²⁵⁾ Kersten, Brosene ²⁶⁾
Microphonic manometer	尾	Friedman ²⁷⁾
Graphic methode	尾	Del Greco ²⁸⁾
Manchette 法	尾	Chittum ²⁹⁾

鼠の正常血圧についても報告者によつて可成りの差がある。これは一つには、体重（これは間接には生後日数をあらわす）を考慮した研究者と、しからざる場合のあることが重要な因子となるものと考えられる。また動物の種の違いにも関係するものと思われる。

今、主な実験者による正常白鼠の血圧・体重を、表に示すと次の如くである。

著 者	血圧 mmHg	体 重 g
Sobin ³⁰⁾	88 ~ 160	40 ~ 400
Borsman	70 ~ 100	
Alexander ³¹⁾	62 ~ 122	200 ~ 475
Chittum	70 ~ 104	

（測定は直接法による）

著者の例では後述する如く、血圧は平均最高値 107 ± 9 mmHg, 体重は平均 215 ± 30 g であった。

著者はこの中を正常血圧として、以下実験に際して基準とした。

C 各種条件の動物群の作成

1 正常群 (A 群)

何等操作を加えない動物群を正常群とする。(以下A群と略す)

2 副腎摘出群 (B 群と略す)

エーテル麻酔の下に正中線で皮膚切開を加え、皮膚を剝離し側腹部から腹腔に入つて、腎を損傷しないようにして副腎を求め、トラホームピンセットで副腎を挟み、その周囲を先の尖がつたピンセットで切りとつて、副腎を摘出した。

次の化膿を防ぐために、ペニシリンを注入してから、筋、皮膚を縫合した。

而して、摘出後の経過時間により、次の3群に分けた。

即ち、第1群 (以下BⅠ群) は副腎摘出後50分~3時間経過したもの、第2群 (以下BⅡ群) は1日経過したもの、第3群 (以下BⅢ群) は3~7日経過したものである。

3 DOCA 注射群 (C 群と略す)

これを更に2群に分け、Ⅰ群は正常な白鼠を使用し (以下CⅠ群)、他のⅠ群は上記の方法で副腎を摘出したもの (以下CⅡ)、それらにDOCAを2mg/animal宛注射した。

D 血漿及び腎抽出液の作製

1. 血 漿

上記A, B, C各群につきそれぞれの日時の経過後に、ヘパリンを0.2~0.3cc 静注し、一部は血圧を測定し、他は直ちに瀉血して遠心し、血漿を分離した。

2. 腎 抽 出 液

死亡後直ちに両側の腎の重量 (mg 単位) を測定し、10倍の生理的食塩水を加えて、ホモゲナイザーで組織を摺りつぶして後、遠沈して腎の抽出液を作製した。

E 被注射白鼠の作成

24時間以上前に、副腎摘出法と殆ど同一の操作により、両側腎を摘出した。

F 血漿及び腎抽出液注射の際の注意事項

血漿及び腎抽出液注射前、体重100g 当り0.2cc の、1.5%ラボナールを注射して麻酔した。

これは血圧の動揺を最小限度に止める目的である。次

に背位に固定して一側の頸動脈を露出して、カニューレを挿入し、血圧を、マンメーターからキモグラフィオンに描記した。

被注射白鼠中、注射前の血圧が異常に低いものは、何らかの障害があることが考えられるので、血圧の測定には不適当として除外した。

Tachyphylaxis は、後に述べる様に血漿には認められないが、腎抽出液にあるので、最初に必ず血漿を注射し、第2回目に腎抽出液を注射するようにした。また一匹の被注射白鼠は、特別の場合を除き、血漿及び腎抽出液の注射を、各々1回づつにとどめた。之は血圧の上昇率を正しく知るために必要である。

また、血漿注射をしてから、腎抽出液を注射する迄の時間は、原則として、血圧が血漿注射前の値にかえるまで待ったが、血漿の昇圧作用は長く持続するので、45分以上たつても注射前の血圧にかえらぬ時は、やむを得ず腎抽出液の注射を行なつた例もある。

腎を摘出した白鼠は、抵抗力が弱まり、多くの場合、2~4日で死亡した。

従つて、実験に使用した白鼠は、術後第1日目のものを使用し、やむを得ない場合のみ第2日目のものも使用したが、その際は、血圧が90mmHg 以下のものは使用を避けた。

麻酔も上述の量を限度とし、麻酔が不足して血圧の動揺がはげしい場合にのみ、極く少量を追加した。麻酔の量が少しでも多すぎたり、実験室内の温度が、あまり高すぎたりすると、鼠は注射を行なう前に死亡することがある。

G 血糖値測定法

血糖値の定量には、G. Athdnail & P.G.Cabaud²²⁾の方法を用いた。

試 薬 i 10%タングステン酸ソーダ液

ii 9/10N 硫酸

iii 2-アミノピフェニール 8g を氷錯21に溶かし暗室中に2~3日放置しておいたもの

操 作

体重250~309gの白鼠を背位に固定し、頸動脈に、ビニール製カニューレを挿入固定する。

先ず対照として、血漿0.5ccを採取後、A群並びにB群の血漿を0.5cc/animal 静注し、30分、1時間、2時間後に採血し、下記の方法により血糖値を測り、その影響を探究した。

血液0.5ccに水3.5ccを加え完全に溶血せしめる。この液に0.5ccの試薬i及びiiを加え、振盪攪拌し、

10分間放置後遠心分離する。この上清を1ccとり、これに試薬iiiを5cc加え、水浴上で、100°C 45分間加熱反応せしめる。冷却後、AKA光電光度計により、506m μ の波長で吸光度を測定し、Glucose標準液による標準直線より、血糖値を算出した。

H 摘出腸管に与える影響を知る実験法

Magnus法により、家兎の摘出腸管を用いて、腸運動に与える影響を調べた。

即ち、家兎の摘出腸管を、37°C Tyrode液中に懸垂し、自動運動をキモグラフ上に描記し、血漿及び腎抽出液を灌流液に加えて、腸管の緊張及び律動に与える効果を調べた。

実験成績

A 副腎摘出が白鼠の血圧・体重に及ぼす影響

1. 血圧に及ぼす影響

a 手術直後の血圧の推移

我々は始めに、藤岡、加藤の実験の如く、術後、手術台に固定したままの血圧の推移を観察した。尙この際は血圧を連続描記する関係で背位に固定した。

実験方法 DF に示した如く、ヘパリン注射、及び、

ラボナール麻酔を行つた。

図1はその1例であるが典型的な血圧の推移を示している。即ち、手術開始後腹膜を開くと血圧は一時急激に下降したが、約2分後にはもとに歸つている。左右の副腎を除去した瞬間も同様に、相当程度の下降があつたが、すぐもとに復している。縫合を終つた時は殆ど術前の血圧に復しているが、その後次第に下降し、約1時間後には、最初84mmHg（股動脈にて）だつたものが、42mmHgに迄下降した。この例は、手術開始後3時間で死亡している。

手術後直ちに固定台から解き放つて自由にしておくと、白鼠は手術のショックから恢復する。

これ等を、60~180分（平均116.6分）後に、股動脈に於て血圧を測定してみると、術前血圧平均110.2mmHgであつたものが、術後平均血圧110.3mmHgを示した。即ち、この両者の間には統計上有為な差が認められない。この結果は表1に示してある通りである。

体重と血圧の恢復度、または手術してから第2回目の血圧測定を行なう時間と、術後の血圧の間の相関々係の有無を調べたが、何にれも相関々係は認められなかつた。

註 白鼠を麻酔下に手術し固定台に放置したままでは死亡してしまう。

図1に使用した白鼠はたまたま比較的低い血圧の例であつたが他の白鼠についても現われた現象であるが、副腎を摘出する等の手術操作で血圧が下降し、又すぐ元の血圧に復するが時間の経過と共に血圧は下降しついに死亡してしまう図の例では約1時間後に術前血圧の半分となり3時間後に死亡した術後固定台から直ちに解放するとこの現象はおきない。

表 1

(下段は平均値)

体重 g	術後血圧測定迄の時間 min	術前血圧 mmHg	術後血圧 mmHg	差 mmHg
196	100	100	95	-5
207	135	112	104	-8
208	115	105	95	-10
222	77	110	125	+15
226	60	112	112	0
226	130	112	114	+2
232	130	116	114	-2
233	180	115	114	-1
254	150	110	108	-2
275	89	110	122	+12
227.9	116.6	110.2	110.3	+0.1

註 白鼠の副腎を摘出して直ちに解放すると白鼠は再び恢復して図 1 に示した如き経過をとる事なく術前の血圧に变りない値を示した。体重・測定時間と術後血圧の変化の度合には相関々係が認められない。

しかし 1 例 (222g) を除いては、体重の多いものが術前の血圧に近い傾向にあることがみられる。

背側から腹腔をあけて副腎を求める方法は、やゝ熟練を要し、手術時間が長短まちまちであり、中には腎を障害したゝめの軽度に出血したものもあり、また鼠の股動脈にカニユーレを入れる操作もやゝ困難なときがあり、術後の測定時間もまちまちであつたゝめに、血圧値にバラツキが多かつたものと思われる。

b 血圧の経日変化

副腎摘出後 1 日を経過した白鼠 (B I 群) の血圧を表 2 に示す。

即ち術前血圧が平均 106.4mmHg であつたものが、1 日後には平均 106.5mmHg となり、殆ど術前の値に恢復していた。この場合にも B I 群同様、体重と血圧の間に相関々係はみられなかつた。

次いで副腎摘出後 3~7 日を経過した白鼠 (B II 群) の血圧を表 3 に示す。

この場合は術前にくらべて、相当の降下がみられる。即ち、術前平均 102.8mmHg であつたものが、術後平均 63.2mmHg と、平均 39.6mmHg 下降している。この場合は日数の経過とゝもに、血圧の下降も激しい。即ち、副腎摘出後 3 日の 5 例の平均血圧下降は、30mmHg であり、術後 7 日の 5 例では、平均 49mmHg の下降をみた。

表 2

(下段は平均値)

体重 g	術後日数	術前血圧 mmHg	術後血圧 mmHg	差 mmHg
165	1	95	94	0
170	1	96	93	-2
172	1	103	115	+13
172	1	98	103	+6
178	1	102	94	-7
182	1	104	97	-6
186	1	116	119	+4
187	1	116	114	-1
202	1	120	115	-4
210	1	114	121	+8
182.4	1	106.4	106.5	+1.1

註 副腎摘出後手術台から直ちに解放すると術後 1 日たつても血圧が下降しない。この場合も術直後の場合 (表 1) と同様血圧の変化と体重との間に相関々係は認められない。

表 3

体 重 g	術後日数	術前血圧 mmHg	術後血圧 mmHg	差 mmHg
184	3	90	42	-48
192	3	107	96	-11
202	3	96	82	-14
216	3	118	88	-30
274	3	101	54	-47
230	7	105	84	-21
235	7	96	62	-34
235	7	120	30	-90
240	7	92	54	-38
245	7	103	40	-63
222.3		102.8	63.2	-39.6

註 術後、手術台から直ちに解放された白鼠に於て 3 日後 30mmHg 7 日後は、約 50mmHg の平均血圧下降を示して来た。

即ち、白鼠では 3~7 日で始めて家兎に於ける 2~3.5 時間に相当する血圧の降下が認められるのである。しかし、7 日目の白鼠もよく運動し、食慾も旺盛であつて、副腎不全の徴候は著明にあらわれていない。

両側の腎を摘出した白鼠 (被注射白鼠) は、術後 2 日目で死亡するものが多いが、副腎摘出白鼠では、7 日たつても自然に死亡した例は、1 例もなかつた。

両側副腎摘出白鼠が、両側副腎摘出という操作を加えた

場合よりも生命が短いということは、白鼠と他の動物との、全く異つた点であると思う。

c DOCA 注射白鼠の血圧の推移

著者は、副腎をとり除くとともに、DOCA を補うことによって、どの程度、副腎作用を補充しうるかどうかをみるために、先ず対照として、副腎を摘出して DOCA を注射した場合と同様に、2mg/animal の DOCA を、正常白鼠に注射した。その場合の血圧の推移は、表4に示す通りである。

表 4

(下段は平均値)

体 重	注射日数 日	注射前血圧 mmHg	注射後血圧 mmHg	差 mmHg
226	7	120	110	-10
232	7	108	110	+2
186	7	100	104	+4
273	7	129	128	-1
246	7	112	120	+8
232.6		111.8	114.4	+0.6

註 正常白鼠に DOCA を 2mg/animal/day 注射し7日たつと、幾分か血圧上昇の傾向がうかがわれた。

正常白鼠に DOCA を注射し食塩水を与えると血圧が上昇して、所謂、高血圧を惹起することは、Sapirstein¹³⁾ ら多くの報告がある。著者の実験は、僅

表 5

体 重 g	注射日数 日	注射前血圧 mmHg	注射後血圧 mmHg	差 mmHg
273	7	112	86	-26
206	7	102	58	-44
186	7	112	52	-60
224	7	96	66	-30
236	7	90	58	-32
245	7	102	90	-12
255	7	96	48	-48
255	7	128	94	-34
262	7	100	56	-44
270	7	124	84	-40
241.2		106.2	69.2	-37

註 副腎摘出白鼠に DOCA を 2mg/animal/day 7日注射すると7日目の白鼠の血圧は平均 37 mmHg 下降した。しかし之は表3の DOCA を与えない群よりは、下降度が低い。

かに 2mg/animal の1週間投与であるが、その傾向が認められるが著しいものではない。

次いで、両側副腎摘出白鼠に DOCA を注射 (C II 群) した際の血圧の推移を表5に示す。

即ち、平均血圧 106.2mmHg のものが、69.2mmHg と、37mmHg の下降を示す結果となつた。

これを DOCA を与えなかつた B III 群中の術後7日例の平均血圧下降、49mmHg と比較すると、DOCA のために相当程度血圧下降が妨げられていることがみられる。しかし、DOCA 投与によつても、2mg/animal の量では、完全に血圧を正常値に保ち得ないことを知つた。

たゞ注目すべきことは、DOCA の注射中に、死亡する例が多かつたことである。副腎摘出のみの操作では1例も死亡しなかつたのに、これに DOCA を補うと、かえつて14例中に4例の死亡をみたことは、興味ある結果である。

小 括

両側副腎を摘出した白鼠は、固定台に放置しておくとして1時間で術前血圧の1/2の最高血圧となり間もなく死亡してしまう。然し、術後直ちに自由にすると、間もなく術前血圧に恢復し、其の後1日経つても変わらないが、3日たつと平均 30mmHg、7日で平均 49mmHg 下降してくる。DOCA 注射で副腎不全を補うと7日で 37mmHg の、平均下降に止められた。但し、副腎抽出7日でも元気であるが、これに DOCA を与えると死亡例が多かつた。

2 体重に及ぼす影響

a 副腎摘出が白鼠の体重に及ぼす影響

副腎摘出後の白鼠の体重の減少については多くの報告がある。著者の実験の結果を表6に示す。

即ち、最初平均 225.5g であつた B III 群は、7日後には 203.6g と、8.3%の減少を示した。即ち、血圧の下降とあわせて、7日後には相当な障害を与えているものと考ええる。

b DOCA 注射白鼠の体重の変化

正常白鼠に DOCA (2mg/animal) を注射した際の体重の変化を表7に示す。平均体重 232.6g のものが、7日後には平均 257.4g と、9.3%の増加をみている。

この結果に対して、副腎摘出白鼠に同じく DOCA (2mg/animal) を注射した群 (C II 群) での体重の変化は、表8に示す如くになつた。

表 6

(下段は平均値)

術前 体重 g	術 後 体 重					
	2日目 g	3日目 g	4日目 g	5日目 g	6日目 g	7日目 g
184	164	170	172	178	166	168
192	190	181	170	168	167	162
202	192	178	162	162	160	167
216	218	220	224	225	224	225
274	266	258	262	258	259	250
230	224	208	212	213.2	215	208
235	230	232	227	225	224	215
235	240	242	244	250	257	253
240	232	220	216	221	213	209
245	216	216	215	218	217	209
225.3	217.2	212.5	210.4	211.8	210.2	203.6

註 副腎摘出により白鼠は7日目には術前より8.3%体重が減少した。

表 7

(下段は平均値)

第1日 g	第2日 g	第4日 g	第5日 g	第6日 g	第7日 g
168	201	220	236	240	234
226	236	240	240	246	242
232	240	250	248	253	260
246	250	258	260	261	262
273	273	278	284	290	289
232.6	240	249.2	253.6	258	257.4

註 DOCA を 2mg/animal 注射する事7日目で正常白鼠は注射前体重より9.3%増加した。

第1日目には体重平均 240.2g であったものが、7日後には 255.8g と、6.5%の増加を示した。この増加率は正常白鼠 (9.3%増) と較べてやや低い。血圧は下降しているに拘らず、体重はかえって増加している結果となった。しかし表にも示したように、その中4例は死亡している。副腎摘出白鼠の死亡率については、Sisson³³⁾ が体重減少の激しいものに高いと云っているが、Kroc³⁴⁾ は、これを否定している。著者の例は DOCA を投与しているものに、急激な体重減少が死亡例に於て認められた。

小 括

副腎摘出の白鼠に於ては、7日後8.3%の体重減少を、

表 8

第1日 g	第2日 g	第4日 g	第5日 g	第6日 g	第7日 g
220	204	177 (死)			
243	240	240	220 (死)		
218	210	164 (死)			
216	208	172 (死)			
206	212	222	222	221	225
236	234	234	243	245	257
245	249	234	237	248	250
273	278	282	273	279	292
186	196	184	188	192	200
224	230	244	240	235	239
255	256	264	268	267	274
255	256	258	260	264	271
262	268	260	264	267	272
270	272	272	272	274	278
240.2	245.1	245.4	246.7	249.2	255.8

下段は死亡例を除いた平均値

註 副腎摘出白鼠に DOCA を 2mg/animal/day 7日間注射した場合の体重の変化を示しているが、-----線以下のものでは6.5%体重が増加した。死亡例(線-----以上)では体重が減少している。

これに DOCA を注射した群では7日後6.5%の体重増加を示した。一方正常白鼠に DOCA を注射した群は7日後9.3%の体重増加を示した。尙、副腎摘出 DOCA 注射群中急激な体重減少をとまう死亡例を見た。

B 両側腎摘出白鼠に副腎摘出白鼠の血漿及び腎抽出液を注射した場合の血圧の変化

この昇圧因子 (S.P.P.) は、Helmer & Shipley の報告にもある如く、正常動物に注射した際には、特長ある持続性の昇圧作用は認められない。この性質は、Renin についてもまったく同様であつて、この両者は、健康動物に注射すると、注射量にもよるが、10~20分しか持続しない。昇圧曲線は、この両者とも形はほぼ同様である。注射の際には、あまり急激にすると、一時に下降することがある。著者は、血清 0.5cc を、約40秒~1分間に亘つて静注した。注射開始後約20秒~2分で、血圧は徐々に上昇する。多くの場合、最高値に達するのは2~5分を要する。その後極めてゆるやかに下降するから、そのまま放置すると、30分以上たつても注射前の値に復さない。その曲線は、この系のものに極めて特徴

的である。

対照に用いた腎抽出液は 0.3cc を同様に静注した。

白鼠の両側腎を摘出すると、手術が極めて手際よくいった際にも、長く生きない。2日目になると、浮腫が相当程度認められることがあつた。白鼠では両側腎を摘出すると血圧が上昇し、残余窒素を種々の減少低下法を講じて長く生かすと、高血圧を呈して来る²⁰⁾。著者の実験に於いても、摘出後1日目であるが、既に血圧は上昇傾

向にあり、平均正常白鼠の 107mmHg にくらべ、124mmHg と、明らかに上昇した。

1 正常白鼠(A群)の血漿及び腎抽出液を使用した場合

今、これ等の白鼠にA群の血漿及び腎抽出液を静注した際にみられる血圧の変化を図2に示した。Chronometer は総て10秒である。この例では、注射前血圧は 141mmHg であつて、血漿注射により僅かに上昇したが、

図 2

表 9

(下段は平均値を示す)

被注射 白鼠体重 g	血 漿				腎 抽 出 液		
	注 射 前 血 圧 mmHg	注 射 後 血 圧 mmHg	差 mmHg	持続時間 min	注 射 前 血 圧 mmHg	注 射 後 血 圧 mmHg	差 mmHg
184	130	140	10	2	130	170	40
196	130	138	8	6	120	140	20
134	144	147	3	4	138	160	22
206	142	142	0	—	148	170	22
269	140	140	0	—	166	194	28
211	136	137	1	1	140	155	15
155	96	112	16	4	100	120	20
149	90	100	10	10	90	120	30
154	142	142	0	3	140	185	45
188	140	142	2	7	146	180	34
184.6	129	134	5	3.7	131.8	159.4	27.6

註 正常白鼠の血漿及び腎抽出液を両腎摘出白鼠に注射すると、血漿には僅かに血圧上昇作用あるが持続は極めて短かく抽出液では血圧の上昇と持続がみられた。

約3分で注射前の値にかえつている。そこで4分後に同じ注射を再びしたところ、152mmHg にまで上昇したが、約4分間持続して再び注射前の値にかえつてしまった。ついで第2回目の血漿注射から約10分後に、腎の抽出液を注射した。この際にみられる曲線は、Renin に特異的であつて、約2分後に最高値に達し、更に次の2分で154mmHg に達し、次後長く持続している。

Sulser 等によると、Renin の濃度がこすぎると、図2のように一過性の山と、次の持続性の平坦部がみられ、適当なこさの時には、漸次上昇する曲線（図4）を示すという。

正常白鼠の10例の結果を一括して表9に示した。

血漿に於ては注射前血圧 90~144mmHg, 平均 129mmHg であつたものが、注射後最高値で、100~147mmHg 平均 134mmHg, であり、平均 5.0mmHg の上昇をみたが、その作用時間は短かく、0~10分、平均 3.75分であつた。そのうち1例は、10mmHg の上昇をみたが、4分しか持続しなかつた。また、持続時間の最長は、6mmHg の上昇を示した1例であるが、これは約10分持続した。

しかし、これ等の曲線は、何れも後述するような、昇圧維持因子による曲線とは異なつており、白鼠に於ても、家兎・猫と同様に、正常には血漿中に、昇圧維持因子は含まれないという結果を得た。

一方腎抽出液の注射の際には、注射前血圧 90~148mmHg, 平均血圧、131.8mmHg のものが、注射後は、120~194mmHg, 平均 159.4mmHg と、平均して 27.6mm

図 3

註 図は正常白鼠の血漿及び腎抽出液を両腎摘出白鼠に注射した際の血圧の変化をグラフにしたものである。

Hg の上昇をみた。この際の持続時間は非常に長いために、最後まで追求しなかつたが、何れも30分以上は持続することが確実である。

今この10例の、血漿及び腎抽出液による、血圧の上昇度を、注射前、注射後最高値血圧により、グラフにして図示したものが図3である。

2 副腎摘出直後の白鼠（BⅠ群）の血漿及び腎抽出液を使用した場合

BⅠ群の場合はA群と血圧曲線が大分異なってくる。その1例を、図4に示した。

即ち、注射後約30秒で血圧が次第に上つて、10mmHg の上昇を示している。そして正常時とは全く異な

図 4

左図 血漿注射

右図 腎抽出液注射

註 両側腎摘出白鼠に副腎摘出後3時間の白鼠の血漿及び腎抽出液を注射した際の血圧曲線である、血漿注射による血圧上昇は持続しているこの時は45分持続した抽出液による曲線はP40に記述したRenin曲線の典型的なものである。抽出液注射後幾かに上昇する山がある。

表 10

(下段は平均値)

B I 群 採血時血圧	体 重	血 漿			腎 抽 出 液		
		注 射 前 血 圧	注 射 後 血 圧	差	注 射 前 血 圧	注 射 後 血 圧	差
50	191	143	165	22	135	165	30
205	160	84	92	8	65	90	25
180	196	135	145	10	135	160	25
160	195	158	180	22	150	180	30
93	217	120	140	20	125	196	41
82	184	125	145	20	160	200	40
105	185	135	150	15	148	180	32
100	181	124	142	18	80	134	54
105	211	92	120	28	150	175	25
89	196	120	130	10	120	145	25
117	191.6	123.6	140.9	16.3	126.8	162.5	32.7

注 副腎摘出直後の白鼠の血漿及び腎抽出液を 両腎摘出白鼠に注射すると、副腎摘出白鼠は 平均して 血圧低下していなかったがその血漿抽出液両者に昇圧持続作用があつた。

り、長時間持続して下らない。

この例では、約 40 分程持続して後、やつと注射前の値にかえつてゐる。

一方腎抽出液は、典型的な所謂 Renin 曲線を描いているのみがみられる。

B I 群の血漿及び腎抽出液の注射による、血圧上昇の結果を表 10 に示した。

この時の B I 群の採血時の血圧は、50~205mmHg で、平均 117mmHg であつて、血圧は下降しているが、何れも正常血圧の範囲内であつて、低血圧とはいへない。

注射の結果は、注射前血圧が 84~158mmHg、平均 123.6mmHg のものが、92~180 mmHg、平均 140.9 mmHg に上昇した。その差は、8~28mmHg、平均 16.3 mmHg であつた。持続時間はいずれも、少くも 30 分以上経過しても注射前の血圧にかえらず、110 分以上追求した例がある。

また腎抽出液では、注射前血圧 65~160mmHg、平均 126.8mmHg から、注射後は、90~200mmHg、平均 162.5mmHg となり、25~54mmHg、平均 32.7mmHg の上昇を示した。即ちこの場合には、副腎摘出白鼠の血圧は著しく下降していないが、すでに血中に昇圧物質を認めた。

血圧の低下の度合と、血漿又は腎抽出液の血圧上昇度の間には、相関々係は認められない。

注射前血圧と、注射後の最高血圧を、血漿及び腎抽出液について図 5 にグラフで示した。グラフは、注射前血圧と、注射後の最高血圧を示す。

図 5

3 副腎摘出後第1日の白鼠(B II 群)の血漿及び腎抽出液を使用した場合

III Ab に示したように、副腎摘出後1日を経過した白鼠の血圧は、平均 106.5mmHg であつた。即ちこの場合に於ても血圧の下降は認められない。この群の血漿及び腎抽出液注射による血圧曲線の1例を図6に示す。

この例では、血漿注射後約5分で、最高値に達している。その後著明に持続して、キモグラフィオン(1廻転35分とした)が1廻転を終つても、まだ 150~155mm

図 6

註 図は副腎摘出後1日の白鼠の血漿及び腎抽出液を注射した際のものである。血漿注射により両側腎摘出白鼠の血圧は上昇し描記中引続いて血圧上昇が持続した。

表 11

(下段は平均値)

B II 群		被 注 射 白 鼠						
体 重 g	採 血 時 血 圧 mmHg	体 重 g	血 漿			腎 抽 出 液		
			注 射 前 血 圧 mmHg	注 射 後 血 圧 mmHg	差 mmHg	注 射 前 血 圧 mmHg	注 射 後 血 圧 mmHg	差 mmHg
165	94	246	122	136	14	132	168	36
170	93	225	130	150	20	158	195	37
172	115	192	140	158	18	130	178	48
172	103	217	138	152	14	152	200	48
178	94	155	120	145	25	120	170	50
182	97	149	160	175	15	155	186	31
186	119	181	105	125	20	108	135	30
187	114	154	145	160	14	155	185	30
202	115	193	124	134	10	116	140	24
210	121	187	146	170	24	155	195	40
182.4	106.5	208.7	133	150.5	17.4	138.1	175.2	37.4

註 表は副腎摘出後第1日の白鼠の血漿及び腎抽出液を両側腎摘出白鼠に注射した際の血圧の推移を示している。副腎摘出白鼠の血圧は低血圧といふ難いが血漿に昇圧作用を有している。

Hg と、注射前の血圧にかえらぬので、やむを得ず、155mmHg で、腎抽出液を、矢印の処で注射している。腎抽出液も、注射後8分で最高値に達している。

この群の結果は表11に示した。

即ち、血漿は、注射前 122~160mmHg、平均 133mmHg であったものが、注射後には、134~175mmHg 平均 150.5mmHg となり、10~25mmHg、平均 17.4mmHg の上昇を示した。

一方、腎抽出液を用いた際は、注射前血圧 108~158mmHg、平均 138.1mmHg のものが、注射後には、135~200mmHg、平均 175.2mmHg を示し、24~50mmHg 平均 37.4mmHg の上昇を示した。

即ち、BⅠ群と同様に、術後1日経過して、未だ副腎不全のために、血圧が下降し始めない時期に於ても、血漿中には明らかに、昇圧物質が認められる。

図 7

図 8

註 副腎摘出後3~7日の白鼠の血漿及び腎抽出液を両側腎摘出白鼠に注射した際血漿及び腎抽出液ともに強い血圧上昇とその持続作用を認めた。図はその1例であり左図は血漿の場合右図は腎抽出液の場合を示している。

また、上昇度を比較してみると、BⅠ群では血漿で平均 16.3mmHg、BⅡ群で 17.4mmHg と、殆ど増加が認められないが、腎抽出液では、BⅠ群 32.7mmHg が、BⅡ群で、37.4mmHg と僅かに増加の傾向が認められた。

BⅡ群の注射前血圧及び注射後の最高血圧を図7に示した。

4 副腎摘出後第3~7日の白鼠 (BⅢ群) の血漿及び腎抽出液を使用した場合

副腎摘出後の3~7日になると、血圧の下降は著明になつた。ⅢA/bにも示したように平均血圧は、102.8mmHg が7日後には、63.2mmHg に下降している。

この群の昇圧曲線は、図8に示した。この図では、キモグラフィオンの廻転速度が落としてあるが、時間の間隔は、やはり一区劃 10秒である。

注射前 80mmHg であったものが、注射後1分40秒で上昇を開始して、最高 124mmHg に達している。この例では、その後40分たつても 116mmHg に下降したに止まつた。そこで 116mmHg で腎抽出液を注射してある。注射後一過性にやゝ血圧が下り、約40秒後に上昇をはじめ、最高 164mmHg に達した。

BⅢ群の結果は、表12に示す。

即ち、注射前血圧 80~165mmHg、平均 126.1mmHg であったものが、注射後には 最高血圧 124~190 mmHg、平均 153.7mmHg となつた。即ち 17~44 mmHg、平均 27.8mmHg の上昇である。

また腎抽出液では、注射前血圧 70~162mmHg、平均 128.6mmHg であったものが、注射後最高血圧は 130~162mmHg、平均 175.3mmHg に上昇した。即ち、18~63mmHg、平均 46.7mmHg の上昇であつた。この上昇度を、前の実験結果と一括して示すと表13の如くなる。

血漿による上昇度の増加は、BⅠ群と、BⅡ群の間には大差はないが、BⅢ群では急に増加している。

一方、腎抽出液は、BⅠ、BⅡ、BⅢの順に次第に増加している。

注射前の血圧と、注射後の最高血圧を、血漿及び腎抽出液について、図9に示した。

又表13の結果をまとめて図10に示した。

表 12.

(下段は平均値)

B III 群		被 注 射 前 白 鼠						
体 重 g	採 血 時 血 圧 mmHg	体 重 g	血 漿			腎 抽 出 液		
			注 射 前 血 圧 mmHg	注 射 後 血 圧 mmHg	差 mmHg	注 射 前 血 圧 mmHg	注 射 後 血 圧 mmHg	差 mmHg
184	42	202	145	164	21	158	202	44
192	96	190	102	134	32	132	197	65
202	82	210	142	168	26	162	180	18
216	88	174	155	175	20	118	162	44
274	54	154	125	142	17	135	188	53
230	84	159	122	152	30	125	165	40
235	62	164	80	124	44	116	184	68
235	30	175	95	130	35	115	150	35
240	54	202	130	158	28	70	130	60
245	40	240	165	190	25	155	195	40
225.3	63.2	178.9	126.1	153.7	27.8	128.6	175.3	46.7

註 表は副腎摘出後3〜7日の血漿及び腎抽出液を両側腎摘出白鼠に注射した場合の血圧の推移を示すこの場合血漿抽出液共に強い血圧の上昇を起している。

表 13

(下段は平均値)

B I 群			B II 群			B III 群		
注射前血 圧 mmHg	血漿注射 による上 昇差 mmHg	腎抽出液 注射によ る上昇差 mmHg	注射前血 圧 mmHg	血漿注射 による上 昇差 mmHg	腎抽出液 注射によ る上昇差 mmHg	注射前血 圧 mmHg	血漿注射 による上 昇差 mmHg	腎抽出液 注射によ る上昇差 mmHg
143	22	30	122	14	36	202	21	44
84	8	25	130	20	37	102	32	65
135	10	25	140	18	48	142	26	18
158	22	30	138	14	48	155	20	14
120	20	41	120	25	50	125	17	53
125	20	40	160	15	31	122	30	40
135	15	32	105	20	30	80	44	68
124	18	54	145	14	30	95	35	35
92	28	25	124	10	24	130	28	60
120	10	25	146	24	40	165	25	40
123.6	16.3	32.7	133	174	37.4	126.1	27.8	46.7

註 表はB I, II, III, 各群血漿腎抽出液の昇圧作用を比較したものである。

図 9

左図は副腎摘出後3~7日の白鼠の血漿及び腎抽出液を両側腎摘出白鼠に注射した際の血圧の上昇度を示している。

C 両側腎摘出白鼠に DOCA を注射白鼠 (C I・C II 群) の血漿及び腎抽出液を注射した際の血圧の変化

1 正常白鼠に DOCA を注射し (C I 群) その血漿及び腎抽出液を使用した場合

図 10

注射前血圧と注射後最高血圧の平均値を示す

右図は表13の結果即ち、B I, II, III 群の血漿及び腎抽出液注射による両側腎摘出白鼠の血圧上昇度の平均値により昇圧作用の具合を示したものである (注射後のものは最高となつた血圧の平均値である)

正常白鼠に DOCA を連続7日注射した際の、血漿及び腎抽出液を注射した際の、血圧曲線の例を、図11に示した。

図 11

註 図は正常白鼠に DOCA を 2mg/animal/day 7日注射しその血漿及び腎抽出液を両側腎摘出白鼠に注射した際の血圧の変化の1例である血漿による血圧は 8mmHg であるが持続しなかつた腎抽出液では血圧の上昇と持続がみられた。

この白鼠では注射前血圧が、118mmHg であつたものが、血漿注射後は、最高 126mmHg と、8mmHg の上昇を示した。しかし図の如く、持続時間が短かく8分にすぎない。これは昇圧維持因子によるのではない。

腎抽出液では、注射前血圧が 135mmHg のものが、

注射後最高血圧 152mmHg まで上昇している。

正常白鼠に DOCA を注射した C I 群の血漿及び腎抽出液では表14の如き結果を得た。

血漿の注射によつては、注射前血圧 70~138mmHg, 平均 118mmHg のものが、最高値に於て 72~148mm

表 14

(下段は平均値)

血 漿				腎 抽 出 液		
注射前血圧 mmHg	注射後血圧 mmHg	差 mmHg	持 続 時 間 min	注射前血圧 mmHg	注射後血圧 mmHg	差 mmHg
138	145	7	4	145	172	27
70	72	2	1	72	88	16
138	148	10	3	148	172	25
126	132	6	1	130	148	18
118	126	8	2	135	152	25
118	124.6	6.6	6.6	126	146.2	20.2

註 正常白鼠に DOCA 2mg/animal/day 7日注射しその血漿及び腎抽出液を、
両腎摘両腎摘出白鼠に注射した際の血圧の変化を示している血漿では持続時
間が短かった。

Hg となつたが、持続時間が短かく、昇圧維持因子は認
められなかつた。

腎抽出液では、注射前血圧が 72~148mmHg、平均
126 mmHg であつたものが、88~172 mmHg 平均、
146.2mmHg と、16~27mmHg 平均 20.2mmHg の上
昇を示した。

2 副腎摘出白鼠に DOCA を注射し (C II 群) その血
漿及び腎抽出液を使用した場合

両側副腎を摘出して、以後 7 日に亘つて DOCA を注
射した C II 群の、血漿及び腎抽出液による昇圧曲線の 1
例を図 12 に示した。

図 12

註 副腎摘出白鼠に DOCA を mg/animal/day 7日注射し血漿、腎抽出液を両
腎摘出白鼠に注射した 1 例である血漿ではその昇圧時間が短い。

この場合は、採血時の血圧は、術前が、平均 106.2
mmHg であり、7 日後には、69.2mmHg と低下してい
た。

それにも拘らず、この動物の血漿中には、昇圧維持因

子が含まれていない。即ち、[注射前血圧が 104mmHg
であつたものが、注射後最高血圧は 122mmHg を記録
している。持続時間も 6 分にすぎない。即ち、昇圧維持
因子による、昇圧作用は認められなかつた。

これ等CⅡ群の血漿及び腎抽出液による、昇圧作用を、表15に示した。

即ち、注射前血圧 101~134mmHg, 平均 112.9mmHg, であつたものが、注射後の最高血圧は、107~141mmHg, 平均 120.1mmHg となり、2~18mmHg, 平均 7.2mmHg の血圧上昇をみたが、持続時間は、何れ

も短かく、1~8分、平均 3.9分にすぎなかつた。これは DOCA を注射しなかつたBⅢ群と比較すると、非常な相違が認められる。

即ち、DOCA の注射によつて、昇圧物質の発生を、抑えることが出来るという結果になつた。これは特に興味ある事実である。

表 15

(下段は平均値)

体 重 g	血 漿				腎 抽 出 液		
	注射前血圧 mmHg	注射後血圧 mmHg	差 mmHg	持 続 時 間 min	注射前血圧 mmHg	注射後血圧 mmHg	差 mmHg
216	130	138	8	6	136	154	26
270	134	141	7	2	122	158	36
242	121	132	11	3	106	154	48
194	104	122	18	6	80	118	38
186	101	107	6	2	114	144	30
222	111	113	2	3	140	176	36
196	100	103	3	6	112	126	14
179	106	112	6	1	110	134	24
240	105	107	2	8	103	134	31
246	117	126	9	2	108	143	35
219.1	112.9	120.1	7.2	3.9		144.1	31.8

註 副腎摘出白鼠に DOCA を 2mg/animal/day 7日注射しその血漿及び腎抽出液を両腎摘出白鼠に注射した際の血圧の変化をこの表に示す。

D 血漿の Tachyphylaxis

昇圧維持因子と、Renin とは、その性質が極めて類似しているために、その両者の 区別が極めて困難であ

り、同一物視している研究者のあることは、前も述べたとおりである。

著者は実験中、この昇圧維持因子には、まったく

図 13

註 図は正常白鼠に副腎摘出白鼠の血漿を注射し Tachyphylaxis が無いのを確めた実験である。血漿注射では第2回の注射でも昇圧作用が弱まっていが腎抽出液の第2回目注射では昇圧作用が弱まっていることが分る。

Tachyphylaxis が見出されないことを認めた。図 13 はその 1 例であるが、この実験に限り、腎を摘出しない正常白鼠を使用したのは、時間の節約をはかるためである。

図に示す通り、血漿では第 1 回目には、注射前血圧 165mmHg から、最高血圧 190mmHg まで上り、約 10 分持続していた。第 2 回目の注射では、162mmHg から、186mmHg まで上昇して 8 分持続した。

一方、腎抽出液第 1 回注射で、最高 30mmHg の上昇差、持続 2 分、第 2 回注射で、最高 12mmHg の上昇差、持続約 1 分をしるした。

このことから、血漿中の昇圧物質には著しい Tachyphylaxis はなく、また昇圧維持因子と、Renin との間にも Tachyphylaxis が認められないことがわかる。

昇圧維持因子に Tachypnylaxis が認められず、その点からも Renin と明瞭に区別し得ることは、今日迄誰も報告していないが、血圧上昇曲線は極めて類似しているが、この両者は別種の物質であることが、これによって証明し得るものと考ええる。

E 血糖に関する実験

昇圧物質の腎からの放出が、副腎ホルモンの欠乏によるものであると仮定すれば、この昇圧維持因子が、血圧の上昇と同時に、血糖値にも変化を与えるのではあるまいかという想像のもとに、副腎摘出白鼠の血漿を、健康正常な白鼠に注射して、血糖値の変化を調べた。この際、1 標本当り 3 頭の白鼠に、0.5cc 宛を注射して、その平均値を求めて血糖曲線とした。

被注射白鼠は注射前 1 日間食餌を与えなかつた。

1 正常白鼠 (A 群) の血漿を健常白鼠に注射した際の血糖値の変化

A 群白鼠の血漿を、健常白鼠に注射した際の血糖曲線を、表 16 に示す。

表 16

(数字は mg%) (下段は平均値)

	注 射 前 血 糖 値	注 射 後 3 0 分	注 射 後 6 0 分	注 射 後 1 2 0 分
例 1	137	162	129	137
例 2	130	146	156	160
例 3	136	150	162	166
例 4	149	153	140	147
例 5	141	157	148	153
	134.3	153.3	147.5	152.3

注 表は正常白鼠の血漿を健常白鼠に注射したときの血糖値の変化を示す。

この場合、表の如く、注射前血糖値、平均 134.3mg% のものが、30 分、60 分、120 分の値は、153.3mg%、147.5mg% 152.3% となり、著しい血糖上昇作用は認められなかつた。

2 副腎摘出直後の白鼠 (B I 群) の血漿を健常白鼠に注射した際の血糖値の変化

B I 群の血漿による血糖値の変化を、表 17 に示す。

この血漿に於て最高値を示す時間は、例によつてさまざまであるが、何れも著明な血糖値の上昇をみている。即ち、平均で 30 分後が最高を示し、注射前 157.6mg% が、217.2mg% と上昇し、2 時間後も、注射前値にかえつていなかつた。

表 17

(下段は平均値)

注 射 前 血 糖 値	注 射 後 3 0 分	注 射 後 6 0 分	注 射 後 1 2 0 分
165	232	219	170
100	145	150	110
160	248	230	216
162	152	168	172
201	209	230	295
157.6	217.2	201.4	192.6

注 表は副腎摘出白鼠の血漿を健常白鼠に注射し、血糖変化を検べたもの。(B I 群)

3 B II 群の血漿を健常白鼠に注射した際の血糖値の変化

B II 群の血漿注射の際には、全く血糖上昇作用は認められなかつた。即ち、注射前血糖値 187.8mg% のものが、30 分後には 182.8mg%、1 時間後には 168.8mg%、2 時間後には 144.3mg%、と、全然血糖の上昇がみられ

表 18

(数字は mg%) (下段は平均値)

副 腎 摘 出 後 日 数	注 射 前 血 糖 値	注 射 後 3 0 分	注 射 後 6 0 分	注 射 後 1 2 0 分
3	179	171	116	125
3	249	249	261	—
5	204	210	179	—
5	141	137	139	134
5	166	147	149	174
	187.8	182.8	168.8	144.3

注 表は副腎摘出後 3~5 日の白鼠の血漿を健常白鼠に注射して血糖値の変化を調べたものである。

なく却つて低下している。即ち副腎摘出直後に血中に存した血糖上昇物値は3~5日後にはまったく消失してしまっている。如上の変化を表18に示す。

F 副腎摘出白鼠の血漿の家兎摘出腸管に及ぼす影響

血糖を検査した資料を用いて、摘出腸管に対する作用をみた。結果は図14に示す通りである。

図 14

註 図は家兎摘出腸管を Tyrode 液中に灌流し各群の血漿を 0.2cc 宛注入した際の収縮曲線である。左から c で正常, S_1 で B I 群, S_2 で B II 群, c でまた正常各血漿を注入した。各収縮曲線に有為の差がない。

家兎の摘出腸管を, Tyrode 液で灌流しつつ, 灌流液に C の矢印の処で, A 群の血漿 0.2cc を注入した。注入時に僅かに収縮の巾が小さくなるのがみられる。 S_1 で, B I 群の血漿 0.2cc を注入したが, その作用は, 対照の A 群とまったく差がみられない。次に S_2 では B II 群の血漿を注入したが, これでも A 群と全く同様である。最後に再び C で A 群の血漿 0.2cc を注入したが, 腸管の疲労が見られず, 第 1 回と同様な収縮状態を示している。

即ち対照と較べて, B I 群も B II 群も全く 差異はなく, 従つて昇圧維持因子は, 腸管には直接作用しないことが明らかとなつた。

実験総括

副腎を摘出した白鼠は, 術後直ちに自由にすると, 速やかに恢復し, 術後 1 日に於ても血圧は略々正常であり, 術後 7 日に至つて平均 40mmHg の血圧下降を示し, 8% の体重減少を來たした。しかし, 未だ著しい副腎不全の徴候は出現しなかつた。

正常白鼠に DOCA を注射すると, 7 日後には平均 10% の体重増加を來たしたが, 血圧の変化はみられなかつた。

副腎摘出白鼠に DOCA を注射すると, 血圧の下降は平均 30mmHg に留まつた。この際, 体重は平均 6.5%

増加した。

正常白鼠, 副腎摘出白鼠, DOCA 注射, 正常及び副腎摘出白鼠の血漿を, 両側腎摘出白鼠に注射して, 上記各血漿中の昇圧維持因子の有無を調べたところ, DOCA を注射しない, 副腎摘出白鼠血漿中にのみ, この因子の作用があることを認めた。尙, この際, 副腎摘出直後と 1 日後の白鼠の血漿の昇圧作用は 同程度であつたが, 術後 3~7 日のものでは作用が増強していたことを認めた。

対照として正常白鼠, 副腎摘出白鼠, DOCA 注射, 正常及び副腎摘出白鼠の腎抽出液 (Renin) を, それぞれ両側腎摘出白鼠に注射して, その昇圧作用の消長を調べたところ, 正常白鼠, DOCA 注射, 正常及び副腎摘出白鼠の各腎抽出液は, 血漿注射の場合と異なつて, 既に特異的な昇圧作用を呈しており, また DOCA を与えていない白鼠の副腎摘出直後, 1 日, 3~7 日後の腎抽出液では, 次第に昇圧作用が強くなつていた。

正常白鼠に副腎摘出白鼠の血漿を続けて注射し, Renin Tachyphylaxis の有無を調べたところ, かかる現象は見出だされなかつた。

副腎摘出直後, 及び 3~7 日の白鼠の血漿を, 正常白鼠に注射し, 血糖値の変化の有無を調べたところ, 摘出直後の白鼠の血漿にのみ, 血糖上昇作用が認められた。

また, 副腎摘出白鼠の血漿の, 家兎摘出腸管に対する収縮作用を調べたが, 対照とした正常白鼠血漿との間に

有為の差を認めなかつた。

考 按

副腎摘出という操作は、動物にとつては極めて大きな侵襲障害であるということは明らかで、さらに時間の経過とともに、各種ホルモンの平衡関係の破綻がくる事が考えられる。副腎摘出によつて動物に起る変化は、手術のための直接のショックと、ホルモンのアンバランスの二つに分けて考えねばならぬ。

藤岡の腎摘出によるショックは、同時に動物の固定による不自然な束縛が大きな要素となつたことが、著者の実験Ⅲ A/a によつて明らかである。家兎では内臓神経切断によつて同様に低血圧を起したが、これも同一の機転によるものと考えられる。これ等の実験は、動物が術後固定台につけられたまゝでいるための障害を、考慮しなかつた事に原因するものである。そのため動物は2～3時間という極めて短い時間に死亡したために、ショックと昇圧維持物質との関係を、詳細に検討することが出来なかつた。そこで著者は、副腎不全症状の起りにくい白鼠を選び、さらに手術後直ちに自然の体位にもどした。そのために動物は手術のショックから早く回復し、副腎摘出のための影響と、副腎不全のための影響とをはずきり区別することが出来た。換言すれば他の研究者等が、猫・家兎等に行なつた急速な実験を、白鼠を使用して副腎摘出のための影響を時間の経過とともに観察し得たものである。その結果動物は、術後1日迄は未だ著明な低血圧に陥つてないにもかゝらず、昇圧維持因子が、血漿中に増量していることを明らかに証明することが出来た。即ち、少くとも白鼠においては、副腎を摘出すれば血圧の降下と無関係に、昇圧物質が腎から放出されているのである。藤岡は家兎の血圧の度合と、血漿中の昇圧維持因子との間には、相関関係がなかつたと報告しているが、このことも著者の実験によつて、よく理解される。

血圧の下降を伴つても、未だ低血圧が起つてない期間に、既に昇圧物質が証明されることは、低血圧のみに発生原因を求めて来た。藤岡・加藤の実験とは一致しない。これは一つには動物の種による相違も考慮されるが、この昇圧物質の腎からの放出には、副腎の制御が重要な因子となることが想像される。血圧の下降はこの因子の発生に必要な条件ではなくて、たゞ偶然の現象にすぎないと思われる。

副腎摘出直後と1日後の、血漿中の、昇圧物質の量の間には大差のないことは、この物質の放出時期が、血圧

の低下の著しくない時期には、それ程大量でないことを示している。3～7日になつて血圧の低下が著しくなるとともに、血漿中の昇圧物質の量が明らかに増量するのが認められた。

しかし副腎を除去してこれに DOCA を注射する実験では、その血漿中には昇圧物質は認められなかつた。この際に動物は平均血圧 69.2mmHg と著しく低下していた。血圧の低下のみがこの物質の発生条件であると考えては、この事実は説明出来ない。

著者は副腎のホルモンには、腎の昇圧物質の放出を抑制する機序があると考え、そのため副腎が健全な時には、昇圧維持因子が放出されないものと考えられる。

DDT 中毒・大出血・下肢の挫滅・内臓神経の切断等の操作は、大きなストレスとなつて副腎の機能を障害するに至る。そのために腎から昇圧物質が出ることになる。このことが昇圧維持因子の発生の、大きな要素であると推定される。

Gross³⁷⁾等は、副腎を取り除いた後、漸時副腎不全が著しくなるとともに、腎中の Renin が増量すると述べている。このことは著者の実験結果と一致する。しかし腎中の昇圧物質は Renin のみならず、昇圧維持因子もその一つである。

著者はこの実験から、副腎不全が甚だしくなつた際の、腎抽出物の昇圧作用はおそらく昇圧維持因子の増量のためであると考え、

Gross 等は、更に食塩水を与えずに DOCA を投与すると、白鼠の血圧は上昇せず、また、その腎抽出液の Renin 含有量も、正常とあまり変わらないといつている。

このことも著者の実験と一致し、また著者の仮説によつてもよく説明される。

血漿注射による血糖の上昇も、不可解な事実であるが、この作用は、昇圧維持因子をもつてしては説明出来ない。副腎摘出手術のために、何か別の機構、おそらくは脳下垂体の作用が起きて、血糖を上昇させる物質が出るものと思われるが、昇圧維持因子と直接関係がないために、後日の研究にまつことにした。

摘出腸管に対する作用は、全くなかつたことは、予想外の事実であつた。著者はこの物質が、直接平滑筋に作用するものと考えていたが、このことは証明されなかつた。

従つてこの物質の血圧上昇の機序についても、後日の研究にまつことにした。

結 論

① 両側の副腎を除去し、各々50分～3時間25分後、

1日後、及び3~7日後の白鼠の血漿及び腎抽出液を、予め両側の腎を摘出して1日以上経過した白鼠に注射して、血圧の上昇を観察し、正常と比較した。

② (1)' 正常群では血漿注射により平均 5mmHg の上昇を示したが持続を見ず、注射前の血圧にかえる迄の時間は平均3.7分にすぎなかった。

(2)' 副腎摘出群は、それぞれ摘出後の生存時間によつて上昇度は異なるが、BⅠ群(術直後)では 16.3 mmHg, BⅡ群(術後1日)では 17.4mmHg, BⅢ群(術後3~7日)では 27.8mmHg と上昇した。また腎抽出液では、各々、32.7mmHg, 37.4mmHg, 46.7mmHg と上昇し、次第に増加することを認めた。

③ DOCA を注射した群では、副腎摘出群にも、また摘出しない群にも、昇圧維持因子は認められなかった。

即ち、DOCA の補給は、昇圧維持因子の発生を妨げていると解される。

④ 血糖値は、副腎摘出直後の血漿では、著しく上昇したが、3日及び7日のものでは上昇しなかった。

⑤ 家兎の摘出腸管に作用させた結果は、血漿による腸管の収縮は認められなかった。

終りにあたり終始この研究を指導助言して下さい、塚田三史海将補、数度に亘り原稿を校閲して下さい、村上精次教授、並びに実験に協力して下さい、研究室一同に深く感謝の意を表します。

なお本研究に当り御好意を賜つた、小山善之医長、安倍雄吉海将補、鈴木哲哉博士に深謝します。

文 献

- 1) Bright: Guy's Hosp. Rep., 1:338, 1836.
- 2) Schroeder: Advanc. Chem., 2: 32, 1950.
- 3) Lockett: J. Physiol., 103: 185, 1944.
- 4) Roab et al.: J. clin. Invest., 29: 365, 1950.
- 5) Schroeder et al.: Hypertensive disease
- 6) Enger: Arch. exp. Path. Pharmac., 204: 217, 1947.
- 7) Page: Hypertension
- 8) Handler et al.: J. Geront., 6: 98, 1951.
- 9) Shorr et al.: Amer. J. Med., 4: 120, 1948.
- 10) Tiegerstedt et al.: Skand. Arch. Physiol., 8: 123, 1898.
- 11) Schwyzer: Helv. chem. acta, 14: 134, 1957.
- 12) Sapirstein: Proc. Soc. exp. Biol., N. Y., 48: 505, 1941.
- 13) Sapirstein: Ibid, 50: 320, 1942.
- 14) Hamilton: Amer. J. med. Sci., 202: 914, 1941.
- 15) Braun-Menendez: Amer. J. Physiol., 137: 47, 1942.
- 16) Helmer & Shipley: Amer. J. Physiol., 149: 708, 1947.
- 17) Helmer & Shipley: Ibid, 150: 353, 1947.
- 18) Helmer & Shipley: Ibid, 153: 341, 1948.
- 19) Helmer et al.: J. Geront., 6: 101, 1951.
- 20) 藤岡: 日進医学, 38: 29, 1951.
- 21) 加藤: 日進医学, 38: 302, 1951.
- 22) Braun-Menendez & Fasciolo: J. Physiol., 98: 283, 1940.
- 23) Underhill: J. exp. Med., 59: 347, 1934.
- 24) Harrison et al.: J. clin. Invest., 18: 373, 1939.
- 25) Borsman: Arch. exp. Path. Pharmac., 176: 460, 1934.
- 26) Kersten et al.: J. Lab. clin. Med., 32: 1090, 1947.
- 27) Friedman: Proc. Soc. exp. Biol., N. Y., 70: 670, 1949.
- 28) DEL Gfeco: J. Lab. clin. Med., 41: 729, 1953.
- 29) Cittum: Proc. Soc. Biol., N.Y., 66: 486, 1947.
- 30) Sobin: Amer. J. Physiol., 146: 179, 1946.
- 31) Alexander: Proc. Soc. exp. Biol., N.Y. 94: 368, 1957.
- 32) G. Athanail et al.: J. Lab. clin. Med., 51: 321, 1953.
- 33) Sisson: Endokrinologie, 19: 389, 1935.
- 34) Kroc: Amer. J. Physiol., 105: 71, 1933.
- 35) Sapirstein et al.: Proc. Soc. exp. Biol., N.Y.. 73: 83, 1950.
- 36) Sulser et al.: Arch. exp. Path. Pharmac., 229: 341, 1956.
- 37) Gross et al.: Arch. exp. Path. Pharmac., 230: 283, 1957.

Summary

Since the work of Helmer in 1947, many studies concerning the sustained pressor principle have been made in Japan. As well as renin, this substance has a hypertensive effect and up to date, it is believed to be produced by the convolution tubular of an ischemic kidney caused by the hypotension.

However, investigations in recent years have cast some doubt upon the hypothesis that the sustained pressor principle is an end product of the ischemic kidney of hypotension.

An attempt was made, therefore, to evaluate, the mechanism of its production in adrenalectomized rats with or without DOCA, and observed the blood sugar level, contractibility of the extirpated intestine and the effect of tachyphylaxis.

Contrary to the present hypothesis, it was found that the blood samples obtained from the adrenalectomized rats without DOCA before the appearance of the hypotension contained the Sustained Pressor Principle.

From the results in the Present study, it may be concluded that the sustained pressor principle is not necessarily produced under an ischemic kidney caused by the hypotension but is present in non-hypotensive kidney. Furthermore, the administration of DOCA will inhibit the production of this substance in adrenalectomized rats and this, may be postulated that some adrenal hormone plays an important role in the production of the Sustained Pressor Principle.

Department of Internal Medicine, 1st National Hospital, Tokyo,