

異型大動脈縮窄症における高血圧の発生機構 に関する実験的研究

九州大学医学部泌尿器科学教室（主任：百瀬俊郎教授）

大学院学生 永 芳 弘 之

AN EXPERIMENTAL STUDY ON ATYPICAL COARCTATION OF THE AORTA WITH SPECIAL REFERENCE TO PRESSURE MECHANISM IN HYPERTENSION

Hiroyuki NAGAYOSHI

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan

(Director : Prof. S. Momose)

Unlike renovascular hypertension, in which the cause of elevated blood pressure can be simply referred to disturbance of renal hemodynamics, the problem on the mechanism of hypertension in aortic coarctation seems to be somewhat complicated.

It is assumed that, in addition to renal factor, a mechanical factor presented by the aortic stricture itself may play a part in the production of hypertension in coarctation of the aorta above the origin of the renal arteries.

To investigate the possible influence of mechanical factor on the hypertension in this type of disorder, the following experimental study was planned.

Methods

Mongrel female dogs were divided into two groups (Group A and B).

Constriction of the aorta was made just above the origin of the right renal artery in Group A, and 2cm below the origin of the left renal artery in Group B.

The degree of constriction was properly controlled so that the postoperative femoral mean pressure might be 20 to 30 per cent of the preoperative value.

Blood pressure was measured directly using a catheter connected with an electric manometer, and changes in mean arterial pressure both in proximal and distal parts of the coarctation were recorded just after completion of the constriction and at one week interval thereafter.

Changes in kidney function (PSP, GFR, RPF and FF), serum electrolytes and BUN were also examined at the same interval.

Angiotensin infusion test was carried out in both groups.

Results

1) Mechanical constriction of the aorta itself resulted in an immediate development of a difference of 20 to 25 mmHg in mean pressure between proximal and distal part of the constriction in both groups.

2) In Group A, a generalized hypertension was noticed already one week after the

operation, and this persisted at least for 4 weeks thereafter.

In Group B, however, there was only a slight increase in mean pressure but hypertension did not develop.

3) Serum electrolytes and BUN did not show any remarkable changes throughout the period of observation in both groups.

4) In Group A, there was a significant decrease in RPF, GFR and PSP values, and a slight increase in FF, while no significant change was observed in any of these tests in Group B.

5) Angiotensin infusion test was positive only in the acute phase of hypertension in Group A.

Conclusions

The above mentioned results lead to the following conclusions :

1) Hypertension in atypical coarctation of the aorta above the origin of the renal arteries is purely due to the renal factor.

2) Mechanical resistance to blood flow itself which is presented by the constriction of the aorta does not cause hypertension, although it gives rise to a slight increase in mean arterial pressure in the proximal part of the constriction.

緒 言

特異な病像と高血圧を伴う異型大動脈縮窄症は本邦における特有な疾患として最近ことに関心が寄せられている現状であるが、本症の昇圧機構に関してはいまだ定説はなく、またその検索は充分とはいえ非常に興味ある問題と考えられる。

欧米においては大動脈縮窄症は先天性心血管疾患の8%を占めるといわれ、病態、診断および治療上からみてすでに多くの研究がなされているが、その大多数は大動脈峡部にみられるいわゆる定型の大動脈縮窄症であり、これに対し本邦では奈良³⁾の集計でも56例中31例が峡部以外の大動脈、すなわち胸部、腹部などにみられる異型大動脈縮窄症例で、欧米に比べてむしろ異型例の多いことが指摘されている。

われわれも最近腎血管性高血圧症の検索中に、相次いで胸部大動脈に高度の縮窄を有する高血圧症例および胸部大動脈縮窄に両側腎動脈狭窄を合併せる高血圧症例を経験し、これに血管外科的操作を加えて高血圧を治癒せしめえた¹⁾²⁾。しかし本症では、単なる腎血管性高血圧症と異り、直接大動脈の縮窄による機械的因子が関与して来るため、その昇圧機構に関して

はいささか問題を複雑にしている。これに関しては、臨床および動物実験の結果から大きく大動脈縮窄ならびに副血行路での機械的抵抗の増大によるとする考察と⁹⁾¹⁰⁾²²⁾²⁴⁾。腎の阻血に基づく腎性因子の関与²⁰⁾³⁹⁾⁴³⁾⁴⁴⁾⁵⁴⁾によるとする2つの見解が従来なされている。わたくしはこの機械的因子および腎性因子の関与がどの程度に中枢側および末梢側血圧に影響をおよぼし、高血圧の発生にいかなる役割を演じているかを知るために、腎を中心とする大動脈縮窄犬を作成し血圧の変動、腎機能、血中尿素窒素および血清電解質の測定を行ない、あわせてAngiotensin infusion test²⁶⁾²⁷⁾を施行して2、3の知見を得たので報告する。

I 腎動脈上、腎動脈下縮窄犬の血圧、腎機能、血中尿素窒素および血清電解質の変動について

実験方法

1. 実験動物

10~25 kg の雑種雌犬を使用した。これは後述する腎機能の検査にあたり、膀胱へのカテーテル挿入が容易であり、尿採取にあたって完全採尿が雌犬に比較し正確なためである。

2. 麻酔方法

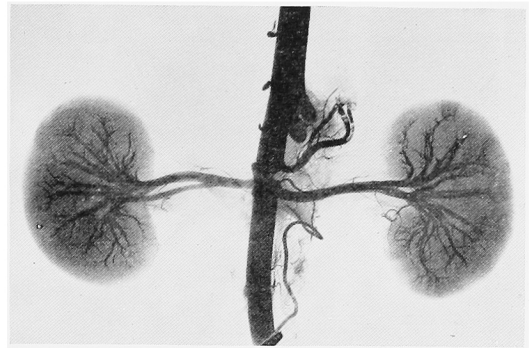
実験当日は絶食せしめ、前投薬なく pentobarbital sodium 30 mg/kg による静脈麻酔を施行した。

3. 大動脈縮窄法ならびに縮窄程度

犬では両腎動脈起始部の高さに差がみられ、やや右腎動脈が高位を占めるために、両腎動脈上縮窄犬（以下腎上縮窄犬と略す）作成にあたっては右側腹部横切開により、また両腎動脈下縮窄犬（以下腎下縮窄犬と略す）作成にあたっては左側腹部横切開により大動脈に達し、8号絹糸で大動脈の縮窄を作成した。その際腎上縮窄犬では右腎動脈に絹糸が直接かからないように充分注意し、腎下縮窄犬では左腎動脈下平均 2 cm の位置で大動脈の縮窄を行なった。縮窄の程度は予備実験から、大動脈の縮窄により、股動脈圧が50%に低下する程度に縮窄したもので、慢性期になっても高血圧を発生し得ず、また10%以下に低下する高度の縮窄を行なったものでは中枢側に著明な血圧上昇をみ、脳溢血様症状を呈するとともに、末梢側には極度の低血圧を招来して後下肢麻痺を起して死亡するため、股動脈圧が20~30%に低下する程度の縮窄を目標とした。また実験終了後、両腎および大動脈を摘出し、これに生前における同圧をもって大動脈断端からバリウム注入を行ない、そのレ線像から大動脈の直径比を測定してあわせて記載した（第1図、第1、2表）。

4. 血圧測定法

ヘパリン加生食水をポリエチレンカテーテルに満してこれを股動脈に挿入し、直接法による中枢側および末梢側の血圧測定を原則としたが、縮窄上部へのカテーテル挿入不能なものは鎖骨下動脈にカテーテル挿



第1図 腎上縮窄犬

入を行ない、それぞれ電気血圧計（日本光電 RM-20、多用途2素子記録装置）に連結してキモグラフ上に記録した。

5. PSP ならびに腎クリアランス測定法

尿の採取にあたっては全て雌犬を使用し、カテーテル採尿によった。PSP 試験は15分値のみについて Clett 光電光度計により測定した。腎血漿流量 (RPF) は10%パラアミノ馬尿酸ソーダ (PAH) 0.5ml/kg を、また糸球体濾過値 (GFR) は10%チオ硫酸ソーダ 2~3 ml/kg を使用し、簡易法により施行した。PAH およびチオ硫酸ソーダの定量はそれぞれ Naphthyl-ethylendiamine 法、Claus Brun 法によった。

6. 血中尿素窒素 (BUN)、血清電解質測定法

BUN は Diacetyl-monoxime 法により定量、また Na, K は Coleman の焰光光度計、Cl は Schales-Schales 法、Cr は Folin & Wu 法で測定した。

第1表 腎上縮窄群の検査成績

検査項目		犬番号		No. 1		No. 2		No. 3		No. 4		No. 5		No. 6	
				術前	術後	術前	術後	術前	術後	術前	術後	術前	術後	術前	術後
血圧 (平均 mmHg)	中 枢 側			100	140		165		175		165		145		155
	末 梢 側			100	130	138	155	130	165	120	150	100	135	125	145
BUN mg/dl				10.2	11.4	10.0	10.4	10.4	16.0	10.4	8.8	7.8	10.2	10.0	10.8
血清電解質	Na mEq/l			142	145	140	142	142	160	141	143	145	149	140	143
	K "			4.6	5.2	4.2	4.6	4.0	4.6	4.7	5.1	4.6	5.1	4.2	5.1
	Cl "			108	110	103	106	103	121	105	103	106	97	110	100
	Cr mg/dl			0.8	1.2	1.5	1.6	1.2	1.5	0.9	0.8	0.7	1.2	0.8	1.2
腎機能検査	PSP %			32	26	34	24	14	12	24	21	28	22	22	21
	GFR ml/min			66.2	54.0	102.6	82.1	67.2	58.3	88.2	64.2	62.1	46.6	62.2	56.2
	RPF "			210.6	173.6	322.3	268	210.0	178.0	262	196.8	190.0	119.5	172.4	154.0
	FF			0.31	0.32	0.32	0.30	0.32	0.33	0.34	0.33	0.33	0.39	0.36	0.37
縮窄程度直径比 cm				0.3/0.75		0.25/0.8		0.3/0.6		0.15/0.5		0.2/0.7		1.7/2.3	

第2表 腎下縮窄群の検査成績

検査項目	犬番号	No. 1		No. 2		No. 3		No. 4		No. 5	
		術前	術後	術前	術後	術前	術後	術前	術後	術前	術後
血圧(平均) mmHg	中 枢 側 末 梢 側	100	100 90	118	125 105	120	125 105	128	135 115	105	115 100
BUN mg/dl		10.2	7.0	12.0	15.6	7.0	8.0	12.6	11.2	10.2	9.8
血清電解質	Na mEq/l	146	147	140	142	150	150	141	154	150	140
	K "	4.2	5.0	4.3	4.6	4.2	5.5	4.8	6.0	4.7	4.7
	Cl "	108	106	104	107	112	110	110	113	106	114
	Cr mg/dl	0.5	1.3	0.8	1.4	0.8	1.3	1.1	1.3	1.4	1.3
腎機能検査	PSP %	15	14	22	28	32	36	24	23	28	26
	GFRml/min	74.2	65.1	72.6	77.7	61.4	63.2	54.2	46.7	62.4	58.2
	RPF "	271	238	210.4	193.0	294.7	290.0	194.2	173.0	196.0	190.4
	FF	0.38	0.27	0.35	0.40	0.24	0.22	0.28	0.27	0.32	0.31
縮窄程度直径比 cm		0.2/0.7		0.4/0.8		0.2/0.6		0.3/0.7		0.15/0.5	

実験成績

全経過について観察した腎上縮窄犬の6頭、腎下縮窄犬の5頭の成績について述べる(第1, 2表)。

〔1〕血圧の変動について

1. 縮窄時の平均血圧(mean pressure)

11頭の股動脈圧を電気血圧計により測定した結果は、U字型水銀柱により測定した値よりも幾分高値を示す傾向にあったが、平均血圧についてみると最低は100mmHg, 最高は138mmHgを示し、平均117mmHgであった。

2. 縮窄作成直後の変動

大動脈縮窄作成直後における中枢側、末梢側血圧の変動は、縮窄部位、縮窄の程度により差がみられるが、わたくしが行なった股動脈圧の20~30%程度の縮窄では、中枢側、末梢側血圧の同時記録の結果、縮窄作成直後においては縮窄と同時に中枢側血圧は収縮期血圧で平均10mmHgいったん上昇したのち、10~15秒後には再び低下して縮窄前値より2~5mmHg高い値に安定するのがみられた。

一方末梢側血圧は縮窄作成直後、急激な血圧下降、すなわち縮窄前股動脈圧値の20~30%に低下し、脈圧は5~10mmHgに減少したが、これも漸次血圧、脈圧とともに回復上昇して、少くとも2~3分後には平均血圧で縮窄前値の75~80%に安定するのがみられた。そしてこの縮窄作成直後血圧安定時においては、中枢側と末梢側血圧との間に単に大動脈の機械的狭窄のみにより、平均血圧で20~25mmHgの圧差を生じ

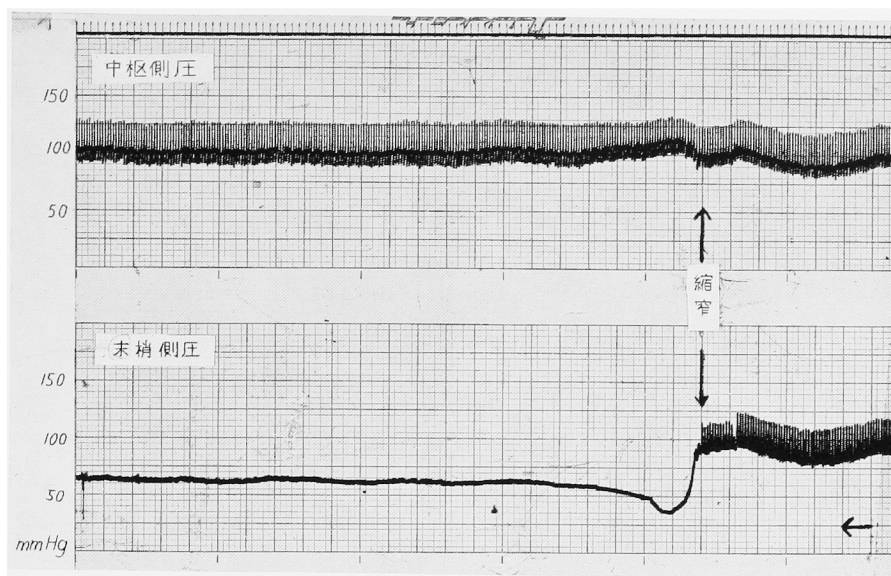
ているのが確認された。なお股動脈圧が20~30%に低下するように大動脈の縮窄を行なった際には、腎上、腎下縮窄群いずれの群においても、前述の変化と同様の変動を示した(第2, 3図)。

3. 縮窄作成1週後の変動

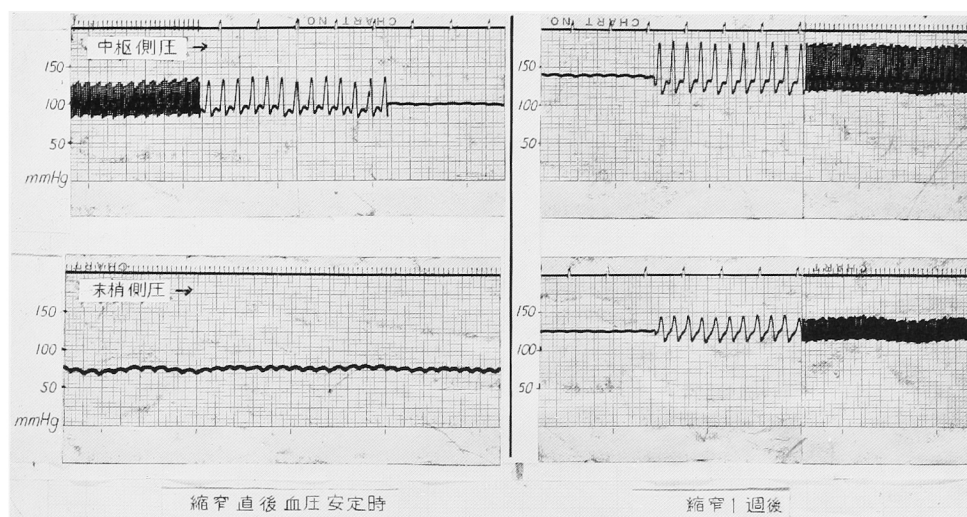
この時期における血圧の変動は両群において大きな差がみられる。すなわち腎上縮窄群では中枢側、末梢側ともに収縮期血圧、平均血圧の明らかな上昇を認め、また拡張期血圧も5mmHg前後の差をみるものの、ともに著明な上昇を示した。これらの変動を中枢側および末梢側について同時に記録した腎上縮窄犬の1例が第3図である。縮窄直後血圧安定時の血圧変動に比して、中枢側、末梢側の平均血圧はそれぞれ40mmHg, 50mmHgの上昇を示し、拡張期血圧は115mmHg, 110mmHgを呈して、すでに1週後において全身性の高血圧が発生しているのが認められる。これに反して腎下縮窄犬では中枢側血圧は縮窄作成直後と同様の経過を示し、末梢側の脈圧のみが50%前後に回復しているのがみられた。

4. 縮窄作成4週後の変動

4週後における血圧の変動を両群についてみると、第1, 2表ならびに第4, 5図のごとくである。腎上縮窄群では中枢側血圧は縮窄作成直後に比し、平均血圧で最低25mmHgから最高45mmHgの昇圧を示し、これは平均32.5%の昇圧にあたる。また末梢側血圧は40~55mmHgの昇圧を示し、縮窄直後の機械的狭窄により生じた圧差、すなわち20~25mmHgの圧差を打消す方向に末梢側血圧が中枢側血圧の上昇に比



第2図 縮窄直後の血圧変動



第3図 腎上縮窄犬の血圧変動

して一層著明な上昇を示し、かつ縮窄前の股動脈圧以上に昇圧しているのが特徴的であった。一方腎下縮窄群における変化は縮窄作成直後、縮窄1週後の血圧変動に較べて中枢側、末梢側血圧ともに平均血圧でそれぞれ約6%、11%の上昇ないしは回復を認め、機械的因子の関与を思わせる結果をみたが、末梢側血圧が縮窄前股動脈圧に達する変動はみられず、明らかな全身性高血圧の発生はみられなかった。

以上の両群にみられた血脈変動を模式化したのが第6図である。

〔2〕BUN、血清電解質、腎機能の検査成績

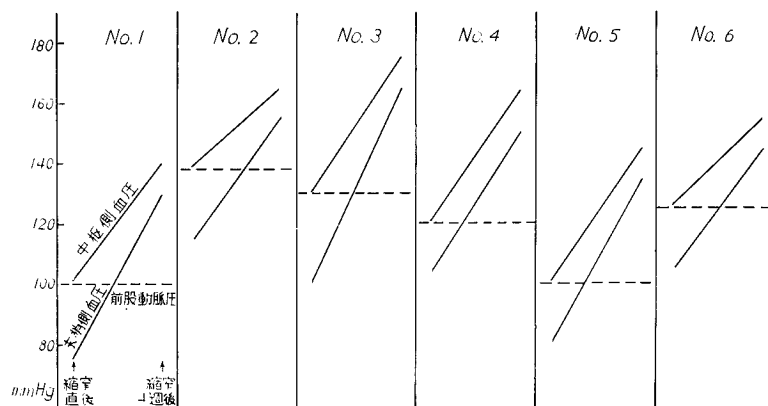
血圧の変動と同様、全経過について観察測定しえた腎上縮窄犬の6頭、腎下縮窄犬5頭の縮窄前および縮窄3週後の成績を示す

1. BUN について

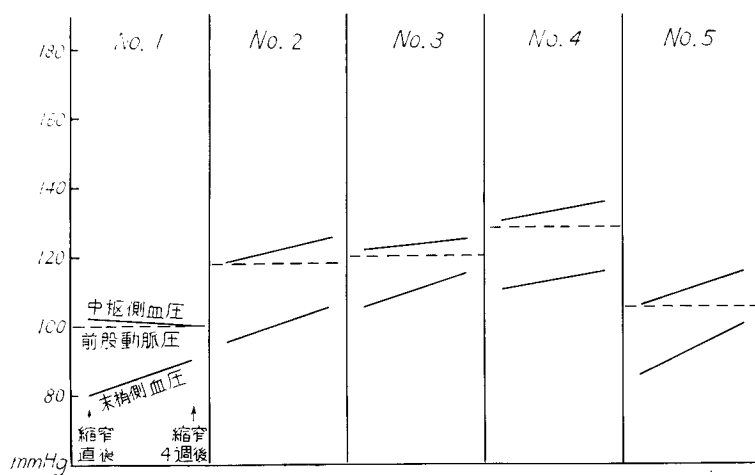
縮窄前の正常犬11頭についてみると BUN は7.0～12.6 mg/dl の範囲内にあり、これを正常範囲とすれば腎上縮窄群の No. 3、腎下縮窄群の No. 2 を除いて他は全て正常範囲内にあり、腎上縮窄群ではやや術後増加の傾向をみている（第1、2表、第7図）。

2. 血清電解質について

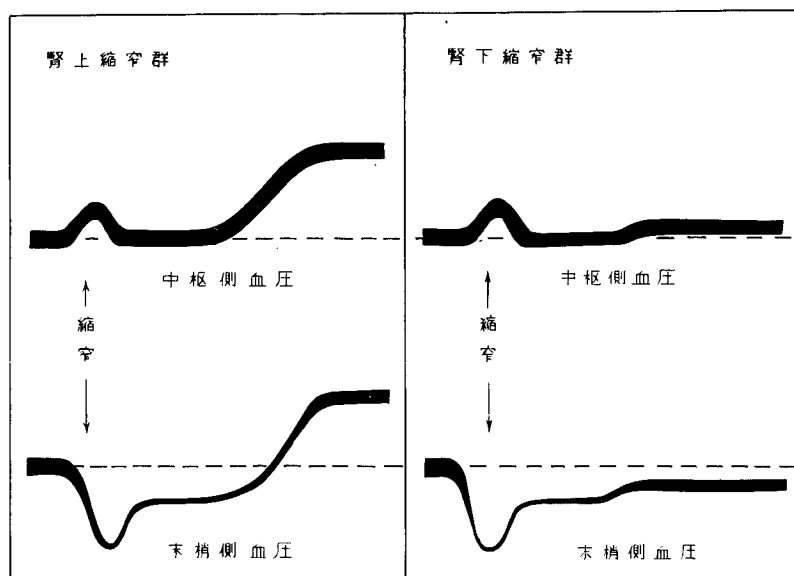
i 血清 Na 値



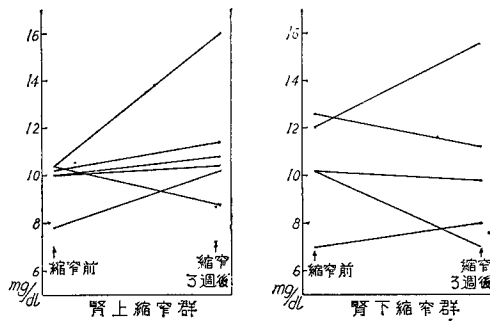
第4図 腎上縮窄群の血圧変動(平均血圧)



第5図 腎下縮窄群の血圧変動(平均血圧)

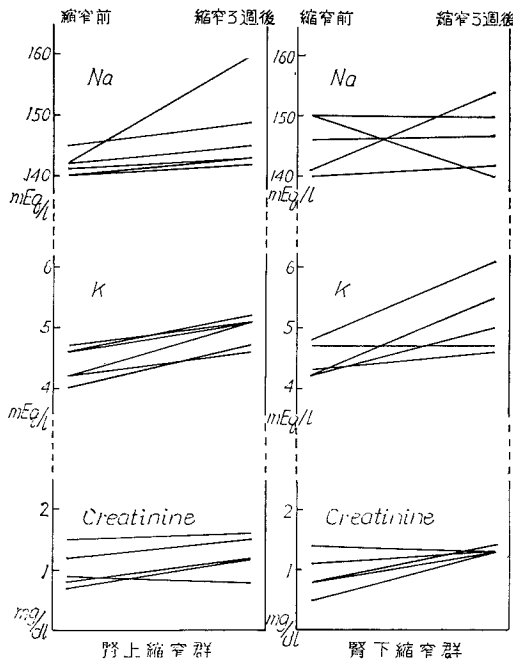


第6図 両群の血圧変動模式図



第7図 BUN の変化

正常犬11頭の Na 値は 140~150 mEq/l と平均して一定の値を示したが、縮窄後においては腎上縮窄群では最高 160mEq/l の高値を示した No. 3 を含めて平均3.6%の軽度上昇を認めた。腎下縮窄群では上昇、低下を示した各1頭をみるが、他の3頭にはほとんど変化はみられなかった(第1, 2表, 第8図)。


第8図 血清電解質値
Na, K, Cr の変動

ii 血清K値

正常犬の血清K値は 4.0~4.8mEq/l の範囲内にあり、縮窄後においては両群ともに軽度上昇の傾向をみた。すなわち腎上縮窄群では個々の例についてみると、最高 0.9 mEq/l (No. 6) から最低 0.4 mEq/l (No. 4), 平均 0.5mEq/l の上昇をみている。また腎

下縮窄群でも最高 6.1 mEq/l (No. 4) を示した例もあり、No. 5 のごとく不変例もみられるが、全体として軽度上昇する結果をえている(第1, 2表, 第8図)。

iii 血清 Cl, Cr 値

血清 Cl 値は両群ともに一定の傾向を認めず、Cr 値は第8図のごとく、両群においてそれぞれ低下を示した各1頭を除くと他は全て軽度増加の傾向を示した。しかし著明な上昇を示した例はみられず、術前後を通じた両群の間に特徴ある変化はみられなかった(第1, 2表, 第8図)。

3. 腎機能について

i PSP

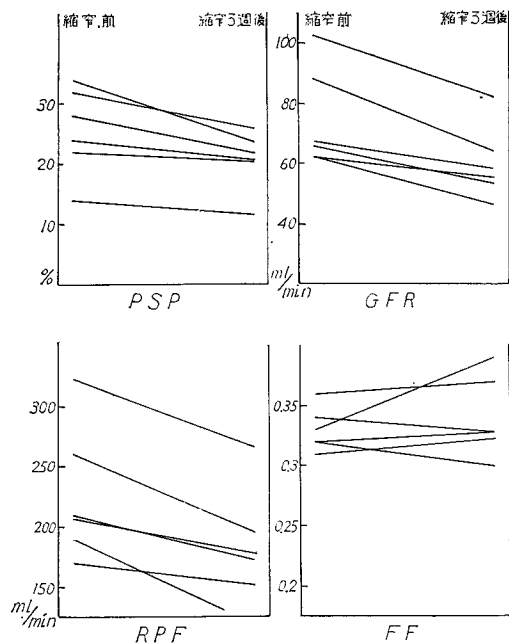
正常犬11頭の15分値の平均は26%であり、腎上縮窄群では縮窄後全例に低下を認め、最高29%, 平均16%の低下をみている。腎下縮窄群では No. 2 および No. 3 では上昇、他の3頭は低下しているが、その変動範囲はせまく一定の傾向を認めなかった(第1, 2表, 第9, 10図)。

ii RPF

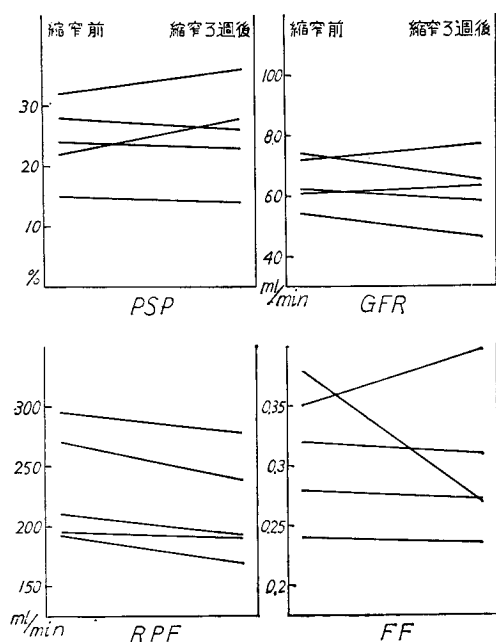
腎上縮窄群では全例に減少を認め、最低11%から最高37%, 平均21%の減少をみている。腎下縮窄群でも同様に軽度低下の傾向をみているが、不変例もあり著しい変化をみていない(第1, 2表, 第9, 10図)。

iii GFR

正常犬の GFR は 54.2~102.6ml/min の範囲内に



第9図 腎上縮窄群の腎機能の変化



第10図 腎下縮窄群の腎機能の変化

あり、腎上縮窄群では10~28%の低下を認めている。これに比して腎下縮窄群ではRPFと同様に軽度の上昇および低下例を認めたが、その変化は軽度であった(第1, 2表, 第9, 10図)。

iv FF

正常犬11頭のFFは0.24~0.38の値を示し、腎上縮窄群で軽度低下した2頭以外は上昇し、No. 5においては19%の上昇を示した。腎下縮窄群では上昇を示したNo. 2, 低下をみたNo. 1の他は著しい変化はみられなかった(第1, 2表, 第9, 10図)。

小 括

腎を中心とする腎上縮窄犬および腎下縮窄犬を作成し、両群について血圧の変動、腎機能、電解質、BUNの測定を行ない比較検討したがこれを要約すると

1. 大動脈の縮窄により股動脈圧が20~30%に低下する程度の縮窄を行なった直後においては、腎上、腎下縮窄群ともに単に大動脈の機械的狭窄により、中枢側と末梢側血圧に平均血圧で約20~25mmHgの圧差を生じた。

2. 1週後においてはすでに腎上縮窄群では中枢側、末梢側の血圧は上昇し、両側の拡張期血圧に5mm-Hg前後の差をみるものの、ともに著明な上昇を認め全身性の高血圧発生をみた。腎下縮窄群ではこれらの変化はみられず、末梢側血圧の回復をみるが、縮窄作成直後血圧安定時の変動と同様の経過をたどった。

3. 4週後においては腎上縮窄群では持続性高血圧の発生を認めるが、ことに末梢側血圧が縮窄作成直後、大動脈の機械的狭窄により生じた20~25mmHgの圧差を打消して、中枢側血圧より高度の昇圧を示し、かつ縮窄前股動脈圧以上に上昇しているのが特徴的であった。腎下縮窄群では中枢側、末梢側血圧ともに縮窄作成直後ならびに1週後の血圧変動に比し、軽度上昇あるいは回復の傾向も認めたが、末梢側血圧が縮窄前股動脈圧に達する変動はみられなかった。

4. 腎上縮窄群ではPSP, RPF, GFRともに低下し、FFは平均して上昇の傾向を示した。これに比して腎下縮窄群ではいずれも上昇を示すもの、低下をみるものと相反する成績をえたが、その値の変化は少く一定の傾向をみなかった。

5. BUNは腎上縮窄群で軽度上昇、腎下縮窄群では腎機能と同様に一定の傾向をみていないが、平均してともに正常範囲内の変化を示した。

6. 血清電解質ではNa値が腎上縮窄群で軽度上昇、K値は両群ともに上昇する成績をみているが、他の電解質と同じく両群の間に特徴ある変化はみられなかった。

以上の両群にみられた血圧の変動ならびに腎機能の成績から、わたくしは腎上縮窄犬の昇圧機構はGoldblatt犬における同様、腎乏血に基づくRenin-Angiotensin系の関与が主因をなしているものと考え、これらの両群ならびに正常犬に次のAngiotensin infusion test^{26) 27)}を施行した。

II 腎上、腎下縮窄犬ならびに正常犬における Angiotensin infusion test について

実験方法

1. 実験動物

10~25kgの雑種成犬を使用した。

2. 麻酔方法

pentobarbital sodium 30 mg/kgの静脈麻酔を行った。

3. 血圧測定法

股動脈に直接ヘパリン加生食水を満したポリエチレンカテーテルを挿入し、前記の電気血圧計により連続描記した。

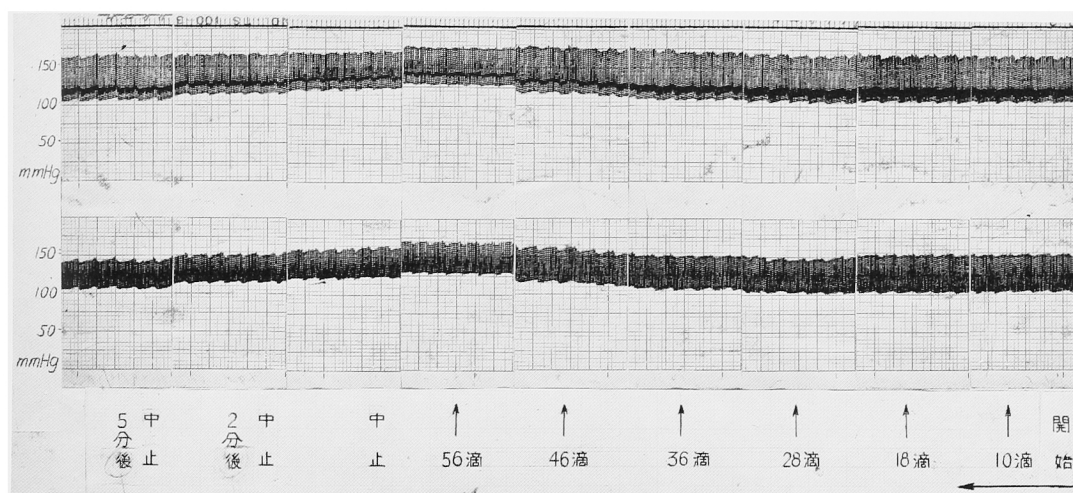
4. Test 方法

股静脈より合成 Angiotensin (以下合成「A」と略す)の点滴を行なったが、点滴にあたっては1mlが60滴となるように調製した点滴セットを使用した。

方法は Kaplan²⁶⁾27) の原法に従ったが、滴数増加時間の間隔を5分間とした。これは麻酔の影響を考慮し、安定した麻酔時間内に Test を終了するためである。

方法を詳述すると上記麻酔後、仰臥位に犬の四肢を固定して股動静脈を露出して、血圧測定のために股動脈にカテーテルを挿入したのち、股静脈には5%ブドウ糖を点滴しつつ血圧の安定をまって5%ブドウ糖を合成「A」に切り換え、Testを開始した。合成「A」は0.3 μ g/mlに活性定量されたものを使用した。先ず合成「A」の注入は8~10滴より開始し、5分毎に

8~10滴の滴数増加をはかり、拡張期血圧20 mmHg上昇時における1分間の滴数より、Angiotensinのpressor doseを $m\mu$ g/kg/minに換算した。なお40 $m\mu$ g/kg/minの滴数増加によっても拡張期血圧が20 mmHg上昇しないものはno pressor responseとした。また合成「A」の点滴中止により漸次血圧は下降し、平均3~5分後にはTest開始前の血圧に復帰したが、10分経過しても前値に戻らない例はこの実験成績から除外した。第11図はそのTest経過を示した1例である。



第11図 Angiotensin infusion test 経過

実験成績

Testを施行した正常犬17頭、腎上縮窄犬急性期(5~7日)の6頭、慢性期群(4週)の9頭、および腎下縮窄群の5頭のTest成績について述べる。Test成績は第12図の通りであるが、正常犬では拡張期血圧を20 mmHg上昇させるに要した合成「A」の量は最低9.8 $m\mu$ g、最高23.3 $m\mu$ g、平均17.8 $m\mu$ g/kg/minであった。これに対して腎上縮窄犬急性期群ではno pressor responseを示したものが2頭あり、他の4頭も18.8~33.0 $m\mu$ g/kg/minの範囲内にあって全体的に感受性の低下を示す結果がみられた。次に腎上縮窄犬の慢性期群9頭についてみると、9.83~38.4 $m\mu$ g/kg/minの広範囲に分布する成績を得た。腎下縮窄群5頭では1頭はno pressor responseを示したが、他の4頭は正常犬と類似の感受性を示す成績をみている。

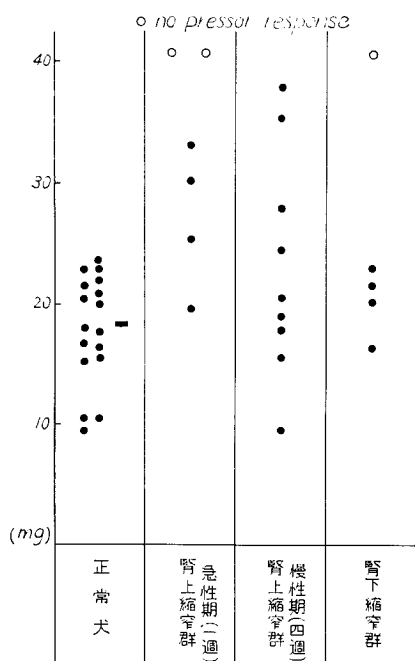
小括

正常犬、腎上縮窄犬の急性期群、慢性期群ならびに

腎下縮窄犬にAngiotensin infusion testを施行したが、ことに腎上縮窄犬の急性期群では感受性の低下を示す成績をえた。慢性期群ではその値が広範囲に分布し、一定の感受性を示す傾向はみられなかった。腎下縮窄犬では1頭を除き他の4頭は正常犬と類似の感受性を示す成績をえた。

総括ならびに考按

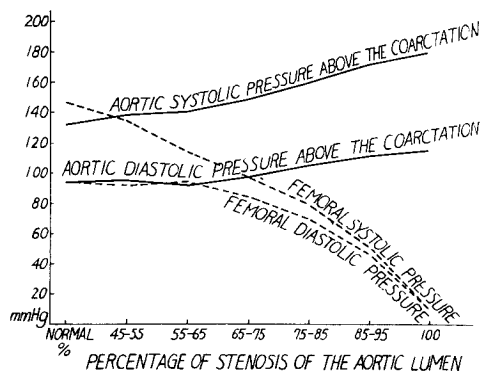
異型大動脈縮窄症の昇圧機構の解明のため腎を中心とする腎上、腎下縮窄犬の2群を作成し、血圧、腎機能、電解質、BUNの測定、Angiotensin infusion testなどを施行し比較検討を行なったが、その大動脈縮窄および遮断法としては古くから金属螺糸やアルミニウムバンドおよびゴムバンドなどによる大動脈外よりの圧迫法などがあり、最近ではカフ付きバッグカテーテルによる内部からの遮断ないしは縮窄実験も行なわれている¹⁷⁾²⁰⁾³²⁾³⁴⁾⁵¹⁾。わたくしの



第12図 Angiotensin infusion test 成績

実験ではレ線像から縮窄程度を測定せんとしたため、8号絹糸による縮窄法を選んだ。次にまず大動脈縮窄実験にあたって考慮されることは、大動脈の縮窄部位ならびに大動脈の管腔の縮窄程度が中枢側および末梢側血圧におよぼす影響である。この点を確認するため、わたくしはあらかじめ横隔膜直上ならびに腎動脈下の部位で大動脈の完全遮断実験を行なってみたが、それによると前者では遮断と同時に収縮期血圧で平均 50mmHg の中枢側血圧の上昇を認め、この昇圧はおよそ 2～3 分後には平均 5～10 mmHg の下降を示して遮断前より 40～45mmHg 高い値に安定するのがみられた。末梢側血圧は遮断直後 10mmHg 前後に急速に下降し、遮断中もこの状態が維持される。一方腎下縮窄群では中枢側血圧の著明な上昇はみられず、10 mmHg の昇圧を認めるに過ぎない。また末梢側血圧は 5～10mmHg に維持される結果がみられ、確かに心から縮窄部までの距離の長短により中枢側、末梢側血圧におよぼす機械的因子の影響が変化することを認めた。

また大動脈管腔の縮窄程度が中枢側、末梢側血圧におよぼす影響については容易に想像出来

第13図 大動脈の縮窄程度と血圧の変動 (GUPTA, 1951 年より)²²⁾

るが、この縮窄程度と血圧の変動についてはすでに Gupta²²⁾ の報告がみられる (第13図)。しかしこれは縮窄作成直後における血圧の変動を示したものであり、実際にはどの程度の縮窄を行なえば持続性高血圧を発生しうるかの問題が残る。この意味からわたくしは腎上縮窄犬において、股動脈圧が縮窄前の50%に低下する程度の縮窄を行ない経過観察を行なったが、この程度の縮窄では慢性期なつても高血圧の発生はみられず、また股動脈圧が10%以下に低下する高度の縮窄を行なったものでは、中枢側血圧の著明な上昇から脳溢血様症状を呈するとともに、末梢側に極度の血圧下降を招来し、胸髄下部および腰髄の血行障害のため両下肢の麻痺を起して死亡する。それで20～30%程度の縮窄を目標とした。

さて縮窄後股動脈圧が縮窄前値の20～30%になるように腎動脈直上ならびに腎動脈下 2 cm の部位で縮窄した直後の血圧変動については前述したごとくであるが、両群ともに中枢側血圧は収縮期血圧で 2～5mmHg の上昇を示すに過ぎず、中枢側、末梢側血圧の間には平均血圧で 20～25mmHg の圧差を生じた。完全遮断実験の際にみられた縮窄部位による血圧への影響は、少なくともわたくしの行なった程度の縮窄作成直後においては認められなかった。次に縮窄作成後における血圧の変動については、Goldblatt²⁰⁾ の犬での実験をはじめとして Steele⁵³⁾, Page³⁶⁾ らの実験, Rytand³⁹⁾, Beznak⁸⁾, Nolla-Panades³⁴⁾ の Rat および Sealy

et al.⁴⁵⁾⁴⁶⁾ の Rabbit での実験結果と大体同様の経過をとったが、Goldblatt は腎上縮窄犬では縮窄作成後24時間目頃より血圧の上昇がみられるとし、Nalla-Panades³⁴⁾ は縮窄10日目には高血圧の発生を認めたと報告しており、また Ogden et al.³⁵⁾ はその高血圧発生の経時的変化は腎動脈狭窄犬に類似した経過をたどることを指摘し、誠に興味深いと述べている。わたくしの実験からも腎上縮窄犬では第3図に示したごとく、すでに1週間後には高血圧の発生をみており、末梢側血圧も平均血圧の上昇とともに著明な拡張期血圧の上昇を認めている。そして慢性期においては Goldblatt, Nolla-Panades とも末梢側血圧は縮窄前股動脈の高さに回復するか、またはそれ以上に昇圧する変動を認めているが、わたくしの実験では全例に縮窄前股動脈圧以上に昇圧する結果をみ、かつ縮窄作成直後両側血圧の間に機械的狭窄により生じた20~25 mmHg の圧差を打消す方向に、中枢側血圧より末梢側血圧の方が高度の上昇を示す変動をみている。

以上の腎上縮窄群の血圧の変動、とりわけ末梢側血圧にみられる拡張期血圧の著明な上昇から、Rytand³⁹⁾ らは腎虚血による腎性因子の関与を主張しているが、事実 Prinzmetal³⁸⁾ および Pickering³⁷⁾ は大動脈縮窄症患者で上肢の血流に対する抵抗増大と全身における末梢血管抵抗増大を認めている。さらに一方では、もし腎上縮窄群の昇圧因子が腎の乏血によるとするなら、腎への血流増加をはかることにより降圧がみられるのではないかという観点から、腎上縮窄犬作成後、高血圧の発生をみながら一側腎の摘出を行ない、残存腎を縮窄部より中枢側へ移植する実験が試みられており、Scott⁴³⁾⁴⁴⁾ らは頸部への移植例では高血圧が治癒し、大腿部への移植例では降圧がみられなかった事実を示して機械的因子の関与を否定している。また勝村ら²⁸⁾ も腎性高血圧における神経因子の関与を否定する意味から同様の実験を行ない、頸部への移植例では血圧の下降を認めた成績を報告している。

わたくしも井口式血管吻合器を使用して11頭

に脾腎動脈吻合術を施行して腎への血流増大をはかり、血圧の変動を追求せんとしたが、十分に長期間の観察をなし得る血行再建成績が得られず失敗に終わった。

しかし反面では Blumgart¹⁰⁾ らは大動脈縮窄症における高血圧は、縮窄そのものおよび二次的に形成された副血行路がもたらす血管抵抗によるとして機械的因子の関与を主張しており、Bing⁹⁾ らもこれを支持している。わたくしが行なった腎下縮窄群についても1ヵ月後には中枢側血圧は平均6%，末梢側血圧は11%の昇圧ないしは回復を示して機械的因子の関与をおもわせたが、これだけでは明らかな高血圧発生はみられず、やはり腎上縮窄群にみたごとく腎が関与して始めて高度の全身性持続性高血圧が発生するものと考えられる。

次に高血圧と腎機能との間に密接な関係が存在することは数多くの研究により古くから知られているが、Stamler⁵²⁾ らは6例の両側腎動脈狭窄犬で腎クリアランスの変動を120週にわたり観察し、1) RPF, GFR が正常値で変化を認めないもの、2) RPF, GFR が軽度低下するが正常範囲内にあるもの、3) RPF, GFR が著明に下降し、FF の上昇がみられるもの、の3群に分類し、このうち3)の経過を示すものに血圧の上昇をみる例が多いとしている。また高木⁶⁾ も血圧と腎血流障害の関係についてはほぼ同様の報告をしているが、この様な Goldblatt 型高血圧においては腎血流量あるいは血圧の変動が長く持続するにつれ、その経過においてRPFの減少および回復を繰返しながら腎障害が漸次出現し、血圧の上昇をみ、さらには固定化へ進展するものと思われる。大動脈縮窄症ではFriedmann¹⁸⁾ らが Diodrast, Inulin を用いて9例の患者の腎循環諸量を測定し、RPFの減少、GFRの正常、FFの上昇をあげており、他にも明らかに腎血流量の減少を認めたとするものと⁵⁶⁾ Harris らのごとく renal hemodynamic status は通常著変を認めないとの報告もみられる²³⁾²⁹⁾。そしてこの際における高血圧の発生は、腎動脈の脈圧の変化が昇圧の原因をなしているものと Timmis⁵⁵⁾ らは推察してい

る。これは腎血管性高血圧症において、血圧の上昇にともない RPF, GFR は下降を示し, RBF の低下が高血圧の原因と考える諸家⁴⁾の報告があるのに反し, Corcoran や Stahl¹²⁾ らのごとく各クリアランスは著変を認めないことから高血圧の原因は腎動脈の脈圧の減少によるとする意見に類似する。しかし Schlegel⁴¹⁾ は偏腎性高血圧作成後、1/4 の腎部分切除を行なって血圧の下降を認め、腎性高血圧の原因は脈圧の減少ではなく、残存腎の代償性肥大に対する腎血流量の不足による比較的乏血状態が高血圧の原因であると述べている。わたくしの実験でも腎上縮窄群においては、RPF, GFR, PSP の低下を認めており、かつ臨床例¹⁾でも術前に比し、大動脈の Patch 施行後かなりの腎機能の改善を認めた点などからみて、腎上縮窄犬における高血圧の発生原因は腎血流量の絶対的減少による腎乏血が昇圧の主因をなしているものと考えられる。

また電解質代謝異常と高血圧については、Sapirstein の Salt hypertension⁴⁰⁾, DOCA 高血圧⁴⁷⁾および副腎再生高血圧⁵⁰⁾などの実験的高血圧の発生には食塩投与は必須条件とされ、最近では Renin-Angiotensin 系が Aldosterone を介して水、電解質代謝に影響をおよぼすことが明らかにされ、新たな見地から高血圧における電解質の変動についての追求が行なわれている³¹⁾。わたくしの実験でも縮窄作成前後における血清電解質および尿中電解質の測定を行ない、比較検討を試みた。その結果、腎上縮窄群では血清 Na 値は縮窄作成後軽度上昇の傾向を認め、血清 K, Cr 値は両群ともに軽度増加の結果をみたものの、他の電解質と同様に両群の間に血圧との関係で特徴ある変化は認められなかった。Carpenter¹¹⁾ は良性、悪性の実験的高血圧で血清 Na, K 値に著変のないことを認め、大島⁴⁾らは Goldblatt 型高血圧犬で急性期、慢性期を通じて一定の異常傾向はみられなかったとし、Green²¹⁾は腎性高血圧ラットで血清Naの増加のみを認めている。また尿中電解質についてはその変動が大きく、食餌、環境などの因子に影響され易く、また高血圧の時期、種類によ

ってもかなり異なった像を呈することが指摘されている。わたくしの成績でも測定値の動揺がみられ、縮窄前後における測定値から個々の例についての比較検討、ならびに Na/K, Na/Cr 比についても検索してみたが、一定の傾向はみられず、今後なお一層の検討を要するものと考えられる。

以上述べたごとく、腎上縮窄群では縮窄作成1週後にはすでに全身性的高血圧発生を認め、3週後に施行した腎機能検査では RPF, GFR, PSP の低下ならびに FF の上昇をみる成績を得た。一方腎下縮窄群では慢性期においても中枢側血圧は6%程度の上昇を示すに過ぎず、腎機能も術前後を通じてさして変動を認めない点からみて、わたくしは実験的大動脈縮窄犬における昇圧機構は腎乏血に基づく Renin-Angiotensin 系の関与が昇圧機構の主因をなしているものと考え、これらの両群ならびに正常犬に Angiotensin infusion test²⁶⁾²⁷⁾を施行した。腎乏血のみられる高血圧では腎虚血のため Renin-Angiotensin 系を介して内因性の Angiotensin II の増量がみられ、このため外因性の Angiotensin に対して血圧を一定以上に上昇させるのに合成「A」の大量を要することが考えられる。逆に本態性高血圧では Angiotensin II に対する血管反応性の増強がみられるために少量の注入で昇圧することが推定出来る。実際に本態性高血圧患者では正常者に比して寒冷に対する血管反応性が増大していることは寒冷昇圧試験として早くから知られた事実である。Catecholamine や Angiotensin などの昇圧物質に対しても血管収縮反応が増強して、その結果末梢血管の抵抗増大をきたすことも当然本態性高血圧の一因として考えられることであり、実際に Doyle および Fraser¹⁵⁾¹⁶⁾は前腕血流量を Norepinephrine, Angiotensin を注入してその変化を測定し、高血圧者での血管過敏性を証明している。Mendlowitz²³⁾らは Angiotensin の単位あたりの血管収縮作用から、Wood⁵⁷⁾は血液の Angiotensin の中和能の研究から本態性高血圧では Angiotensin II に対して感受性が亢進していることを認め、また Davis¹³⁾, Laragh³⁰⁾

らは浮腫性疾患例ではAngiotensin IIの昇圧効果の減弱がみられたと報告している。Kaplan²⁶⁾らは悪性高血圧および腎血管性高血圧症ではAngiotensinに対する感受性が低下し、本態性高血圧症および原発性Aldosterone症では感受性が亢進すると述べている。彼らは原発性Aldosterone症や急速な食塩水注入は有効循環血漿量を増し、その結果内因性Angiotensinの低下を来すので血圧を上昇させるのに僅かのAngiotensinを要するに過ぎないと考えた。その後、Dérot¹⁴⁾やSimmons⁷⁾らも本Testの有効性を報じている。わたくしの成績では腎上縮窄犬急性期群では明らかな感受性の低下を示し、内因性Angiotensinの増量を推定させる結果をえた。腎下縮窄群では1頭を除いて他は正常犬と類似する感受性がみられ、腎上縮窄群の昇圧には、やはり腎の阻血に基づくRenin-Angiotensin系の関与が主因をなすことを証査する成績をみた。しかし乍ら、腎上縮窄犬慢性期において持続性高血圧を呈しながらも感受性の亢進を示す例がみられ、果してこの成績が単に内因性Angiotensinの量に対応しての反応結果であるかどうかの疑問が残る。

すなわち高血圧者および実験的高血圧動物の血中Angiotensin量の測定についてみると、SkeggsおよびKahn²⁵⁾⁴⁹⁾は良性高血圧者18例と悪性高血圧者10例について検討した結果では、血中Angiotensin量は正常者に比して上昇していることを認めている。すなわち前者では正常者の2倍、後者では約20倍のAngiotensin量をみている。また大島⁵⁾らも本態性高血圧者で $0.011\sim 0.075\mu\text{g}/200\text{ml}$ 、腎性高血圧者では $0.020\sim 0.062\mu\text{g}/200\text{ml}$ のAngiotensin量を証明し、高血圧者では正常者におけるより著明に上昇しているのをみている。なお彼らはGoldblatt犬においてもヒトの場合と同様正常犬のその約3倍の増量を認めている。つまりSkeggs⁴⁹⁾らはGoldblatt犬作成後48~72時間後には $0.1\sim 0.16\mu\text{u}/\text{l}$ 、大島⁵⁾らは急性期には $0.027\sim 0.066\mu\text{g}/200\text{ml}$ 、慢性期には $0.020\sim 0.065\mu\text{g}/200\text{ml}$ の値を計測しており、慢性期を含めて高血圧におけるAngiotensin系の重

要性を強調している。しかし一方、Scornik⁴²⁾らはAngiotensin定量のため大量の採血により血圧の下降を来し、腎よりReninが遊離するおそれがあるとの意見から50mlの比較的少量の血液を用いてReninおよびAngiotensin量を測定し、この二者の間には相関がみられるが、腎性高血圧犬においては悪性期といえどもAngiotensin量は正常かあるいは証明されない例もあり、血圧を上昇させる一因としてAngiotensinの意義を認めるものの、慢性あるいは悪性の時期での腎性高血圧症の血圧上昇に関しては疑いがあると述べている。このことはわたくしの腎上縮窄犬慢性期群において高血圧を持続しながらも感受性の亢進を示す例がみられた成績からすれば後者に符合する結果である。しかしこの慢性期における成績が単に内因性Angiotensin量の消長を間接的に示しているものか、あるいは血管壁の電解質濃度の変化に伴う感受性の影響によるものか、この点慢性期における昇圧機構に関しては他の諸因子を含めて現在なお論議の余地の多いところであるが、少なくとも腎上縮窄犬急性期群においては外因性Angiotensinに対する感受性の低下を認めており、腎上縮窄群の昇圧は血圧の変動ならびに腎機能の変化と考え合せるとき、腎性体液性因子の関与、すなわち腎乏血に基づくRenin-Angiotensin系が異型大動脈縮窄症の昇圧機構の主たる役割を演じているものと結論しえると思う

結 語

異型大動脈縮窄症の昇圧機構の解明のため、実験的に腎を中心とする腎動脈上および腎動脈下縮窄犬の2群を作成し、両群の血圧、腎機能、血清電解質、BUNの測定ならびにAngiotensin infusion testを施行して次の結果を得た。

1. 腎動脈直上および左腎動脈下2cmの部位で大動脈の縮窄により股動脈圧が縮窄前の20~30%に低下する縮窄作成直後においては、単に大動脈の機械的狭窄のみにより、中枢側と末梢側血圧との間に平均血圧で20~25mmHgの圧差を生じる変動を両群に認めた。

2. 腎上縮窄群ではすでに縮窄作成1週後において中枢側，末梢側の平均血圧，拡張期血圧はともに上昇し，ことに末梢側血圧が縮窄前股動脈圧以上に上昇する変動を示して全身性の持続性高血圧の発生をみた。腎下縮窄群では縮窄直後の血圧変動と同様の経過をとり，4週後において中枢側血圧は約6%，末梢側血圧は11%の血圧の上昇ないしは回復を示したが，末梢側血圧が縮窄前股動脈圧に達する変動はみられず，明らかな高血圧発生は認められなかった。

3. 血清電解質は術前後を通じて両群の間に特徴ある変化はみられなかった。

4. BUN は腎上縮窄群では軽度増加の傾向をみたが，平均して両群ともに正常範囲内の変化を示した。

5. RPF, GFR, PSP は腎上縮窄群で全例に明らかな低下を認め，FF は平均して軽度の上昇を示した。腎下縮窄群ではいずれも一定の傾向はみられず，その変化は軽度であった。

6. Angiotensin infusion test で腎上縮窄犬急性期群は感受性の低下を示した。慢性期群はその値が広範囲に分布し，一定の傾向はみられなかった。腎下縮窄群は正常犬と類似の感受性を示した。

以上の成績から腎下縮窄群において4週後に軽度の血圧上昇ないしは回復を認めた点よりみて，機械的因子の関与がうかがわれたが，これだけでは明らかな高血圧の発生はみられず，やはり腎上縮窄群にみた血圧の変動，腎機能および急性期にみられた Angiotensin に対する感受性の低下からして，実験的異型大動脈縮窄犬における高血圧発生機構は，腎性因子の関与すなわち腎乏血に基づく Renin-Angiotensin 系が主因をなしているものと考えられる。

(本論文の旨要は，昭和40年9月，第8回日本腎臓病学会総会で報告した。

稿を終るにあたり，御指導，御校閲を賜った恩師百瀬俊郎教授に深謝するとともに，直接御指導戴いた中山講師および Angiotensin の活性定量および供与を受けた本学循環器内科荒川規矩男助教授に深謝する。

なお皆見梅毒血清研究所の援助を受けたので付記して謝意を表する。)

文 献

- 1) 百瀬他：泌尿紀要，**11**：784，昭40.
- 2) 百瀬他：日泌尿会誌，**56**：879，昭40.
- 3) 奈良他：胸部外科，**16**：375，昭38.
- 4) 大島他：最新医学，**18**：1229，昭38.
- 5) 大島他：日内会誌，**52**：425，昭38.
- 6) 高木：日循誌，**21**：567，昭33.
- 7) 友吉：泌尿紀要，**11**：817，昭40.
- 8) Beznak, M. : *Cand. J. Biochem. & Physiol.*, **33** : 995, 1955.
- 9) Bing, R. J. et al. : *Ann. Surg.*, **128** : 803, 1948.
- 10) Blumgart, H. L. et al. : *Arch. Int. Med.*, **47** : 806, 1931.
- 11) Carpenter, C. J. et al. : *J. Clin. Invest.*, **40** : 2026, 1961.
- 12) Corcoran, A. C. et al. : *Am. J. Physiol.*, **135** : 361, 1942.
- 13) Davis, J. O. et al. : *Circulation*, **25** : 1002, 1962.
- 14) Dérot, M. et al. : *J. Urol. et Nephrol.*, **70** : 723, 1964.
- 15) Doyle, A. E. et al. : *Clin. Sci.*, **18** : 441, 1959.
- 16) Doyle, A. E. et al. : *Circul. Res.*, **9** : 755, 1961.
- 17) Fineberg, M. E. et al. : *Am. Heart J.*, **11** : 255, 1936.
- 18) Friedmann, M. et al. : *J. Clin. Invest.*, **20** : 107, 1941.
- 19) Genest, J. et al. : *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, **83** : 429, 1948.
- 20) Goldblatt, H. et al. : *J. Exper. Med.*, **69** : 649, 1939.
- 21) Greene, R. W. et al. : *Am. J. Physiol.*, **169** : 343, 1952.
- 22) Gupta, T. C. et al. : *Circulation*, **3** : 17, 1951.
- 23) Harris, J. S. et al. : *Am. J. Med.*, **9** : 734, 1950.
- 24) Hull, E. : *Am. Heart J.*, **35** : 980, 1948.
- 25) Kahn, J. R. : *J. Exp. Med.*, **95** : 523, 1952.
- 26) Kaplan, N. M. et al. : *J. Clin. Invest.*, **43** : 659, 1964.
- 27) Kaplan, N. M. et al. : *New Engl. J.*

- Med., **271** : 536, 1964.
- 28) Katumura, T. : Circulation, **28** : 748, 1963.
- 29) Kirkendall, W. M. et al. : J. Lab. & Clin. Med., **53** : 6, 1959.
- 30) Laragh, J. H. : Circulation, **25** : 1015, 1962.
- 31) Laragh, J. H. : Circulation, **25** : 203, 1962.
- 32) Neffe, J. M. : J. A. M. A., **57** : 700, 1911.
- 33) Mendlowitz, M. et al. : Circul. Res., **11** : 195, 1962.
- 34) Nolla-Panades, J. : Circul. Res., **12** : 3, 1963.
- 35) Ogden, E. et al. : Fed. Proc., **1** : 63, 1942.
- 36) Page, I. H. : Am. Heart J., **19** : 218, 1940.
- 37) Pickering, G. W. : Clin. Sci., **2** : 209, 1935.
- 38) Prinzmetal, M. : J. Clin. Invest., **15** : 63, 1936.
- 39) Rytand, D. : J. Clin. Invest., **17** : 391, 1938.
- 40) Sapirstein, L. A. et al. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **73** : 82, 1950.
- 41) Schlegel, J. U. et al. : J. Urol., **86** : 27, 1961.
- 42) Scornik, O. A. et al. : Am. J. Physiol., **201** : 526, 1961.
- 43) Scott, H. W. et al. : Surgery, **30** : 206, 1951.
- 44) Scott, H. W. et al. : Surgery, **36** : 445, 1954.
- 45) Sealy, W. C. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **71** : 174, 1949.
- 46) Sealy, W. C. et al. : Surg. Gynec. & Obst., **90** : 193, 1950.
- 47) Selye, H. et al. : Am. Heart J., **37** : 1009, 1949.
- 48) Skeggs, L. T. et al. : J. Exp. Med., **95** : 241, 1952.
- 49) Skeggs, L. T. et al. : Circulation, **17** : 658, 1958.
- 50) Skelton, F. R. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **90** : 342, 1955.
- 51) Smith, R. G. : Amer. Surgeon, **19** : 1096, 1953.
- 52) Stamler, J. et al. : J. Exp. Med., **90** : 511, 1949.
- 53) Steele, J. M. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **41** : 86, 1939.
- 54) Steele, J. M. : J. Clin. Invest., **20** : 473, 1941.
- 55) Timmis, G. C. : New Engl. J. Med., **270** : 814, 1964.
- 56) Werkö, L. et al. : J. Clin. & Lab. Invest., **20** : 107, 1941.
- 57) Wood, J. E. : Circulation, **25** : 225, 1962.

(1966年5月30日受付)