

高血圧の病理

—強制游泳による実験的高血圧動物の病理組織学的研究—

昭和34年10月20日 受付

信州大学医学部病理学教室

(石井善一郎教授, 矢川寛一助教授)

西村 東 一 郎

Pathology of Hypertension

— A Histopathological Study of Hypertension Experimentally
Produced by Forced Swimming —

Toichiro Nishimura

Department of Pathology, Faculty of Medicine, Shinshu University
(Director: Prof. Z. Ishii & Assist. Prof. K. Yagawa)

高血圧症の病理乃至成因に関する各種業績は極めて多数にのぼり、就中実験的高血圧症の分野に於ては幾多の研究成果が掲げられてきている。それにもかゝわらず今日なお高血圧症の大部分は所謂本態性高血圧症によつて占められている。

従来実験的高血圧症に際して用いられてきた高血圧生成操作の大部分が、例えば調圧神経除去 (Hering)、腎動脈狭窄、腎臓又は腎被包 (Goldblatt, Page)、副腎別 (Grollmann, Muirhead)、DCA 投与 (Selye, Masson) 或は食塩投与 (Sapierstein) 等によつて代表されるが如く特定臓器組織に手術的侵襲を加え、或は諸内分泌ホルモンをはじめ食塩其の他の既知物質の過剰負荷等によるものであつて、従つてそこに生成された実験的高血圧症が腎性、内分泌性、神経性 (失調性)、食塩性等と呼ばれるようないわば特定のある基本的概念にあてはめることの出来るものである。然し実際に人高血圧症の大部分は所謂本態性高血圧症であつて、その成因乃至本態に就て特殊概念を与え得ないものである。そこで著者は従来の実験的高血圧生成手段に比へるべく非特異的な侵襲として、ラットに水中游泳を強制して、この際起る血圧の変動及び組織学的変化に就て検討してみた。

実験材料及び実験方法

実験動物としては200g乃至250gの成熟ラットを用い、之を次に示す如く3実験群に分け、ほかに無処置健康ラットを対照群とした。

第1群 強制游泳群: 毎日5分宛、水温15°Cに調節した水中で游泳を強制した。餌料は小麦と若干の魚粉及び野菜を用いた。食塩は与えない。

第2群 食塩投与群: 餌料として小麦と若干の魚粉のほかに0.85%の食塩水を投与した。

第3群 食塩加強制游泳群: 第1群と同じく毎日5分宛水中游泳を強制するとともに、餌料としては第2群と同様小麦と若干の魚粉及び0.85%食塩水を投与した。

以上3群のラットを夫々1週間毎に血圧を測定するとともに、断頭屠殺して病理組織学的変化を検索し5週に及んだ。なお各群実験動物は夫々各週5匹宛、総数75匹を用いた。

血圧測定には股動脈でガラスカニューレを用い観血的直接法によつた。

組織標本は Formalin 固定, Paraffin 切片で Haematoxylin-Eosin 重染色, PAS 染色 (Lillie) Colloid 鉄染色, Colloid 鉄-PAS 重染色 (Ritter-Oleson), 弾力線維染色 (Weigert) 及び氷結切片で脂肪染色 (Sudan III) を併せ行つた。検索臓器は主として腎、副腎、唾腺、心、大動脈、肺、肝及び脾等である。

研究成績

A 血圧の変化 (表及び附図参照)

血圧は前記の如く股動脈で観血的直接法により測定した。対照正常ラットの血圧は90乃至100mmHgで平均92mmHgを示した。

実験群ラットでは各実験群とも実験開始第1週目に於て30乃至70mmHgの上昇を示した。即ち強制游泳群では平均120mmHg、食塩投与群では平均130mmHg、食塩加強制游泳群では平均160mmHgである。第2週目では第1週目よりやや下降し、強制游泳群は100mmHg、食塩投与群では127mmHg、食塩加強制游泳群では140mmHgを示した。第3週目では更に下降し強制游泳群は100mmHg、食塩投与群は102mmHg、食塩加強制游泳群は130mmHgであつ

表 各群実験動物の血圧 (mmHg)

実験群	日数		動物番号									
	動物番号		1 週	動物番号	2 週	動物番号	3 週	動物番号	4 週	動物番号	5 週	
対照群	1	90										
	2	90										
	3	90										
	4	100										
	平均	92.5										
強制游泳群	1	100	6	90	11	95	16	130	21	90		
	2	125	7	100	12	96	17	129	22	92		
	3	130	8	105	13	102	18	125	23	90		
	4	125	9	死亡	14	110	19	126	24	88		
	5	120	10	105	15	97	20	130	25	70		
	平均	120	平均	100	平均	100	平均	138	平均	86		
食塩投与群	1	130	6	128	11	100	16	110	21	死亡		
	2	128	7	126	12	108	17	124	22	132		
	3	129	8	130	13	死亡	18	130	23	128		
	4	133	9	130	14	98	19	122	24	130		
	5	死亡	10	121	15	102	20	114	25	130		
	平均	130	平均	127	平均	102	平均	120	平均	130		
食塩加強制游泳群	1	160	6	148	11	132	16	137	21	140		
	2	150	7	死亡	12	128	17	死亡	22	144		
	3	死亡	8	144	13	140	18	140	23	144		
	4	154	9	136	14	138	19	129	24	死亡		
	5	176	10	132	15	112	20	138	25	132		
	平均	160	平均	140	平均	130	平均	136	平均	140		

た。然し対照正常ラットの血圧より低値を示したものはなかった。第4週目になると再び血圧は上昇し、強制游泳群は 128mmHg、食塩投与群は 120mmHg、食塩加強制游泳群は 136mmHg を示し、第5週目では食塩投与群及び食塩加強制游泳群は更に上昇して夫々 130mmHg 及び 140mmHg を示した。然し強制游泳群だけは再び血圧は下降して 86mmHg となった。

B 病理組織学的所見

1. 副腎

a. 強制游泳群

1週目：皮質の主として束状帯細胞の腫大による部分的肥厚があり、その部に一致して副腎表面の膨隆を見ることがある。腫大細胞は明るい胞体と、寧ろ濃縮性の核を有し、Sudan III 染色では脂肪含有量がかえって減少している。

2週目：やはり皮質束状帯に腫大明細胞が時に結節状集団をなして出現している。球状帯は束状帯の肥大のために被膜下に圧縮されたという像である。

3週目：副腎は全体として腫大し、殊に束状帯が

厚くなり、細胞は殆んど瀰漫性に腫大明消化を示す。球状帯は萎縮性で束状帯との境界は不明瞭である。Sudan III 染色では脂肪分布や不齊で、球状帯には一様にかんりの量が存在しているが、束状帯腫大細胞では Sudan 好性が減少し、又比較的微細顆粒状である。

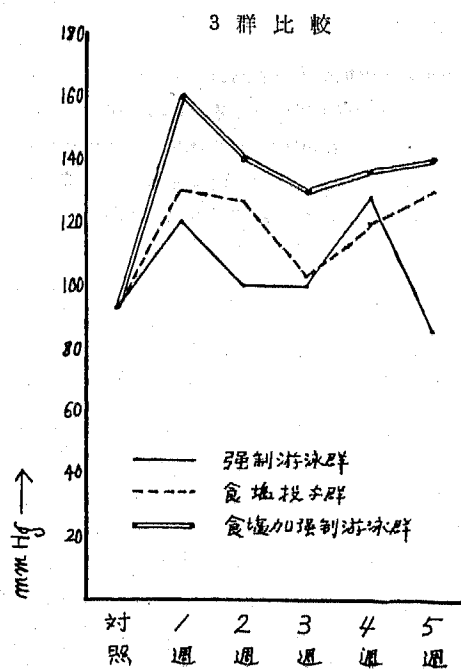
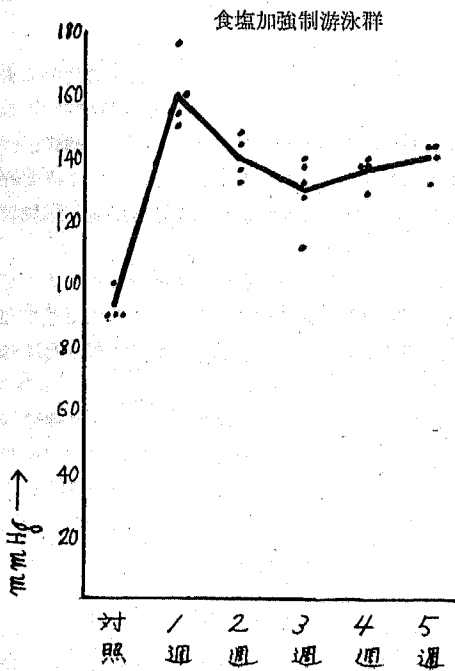
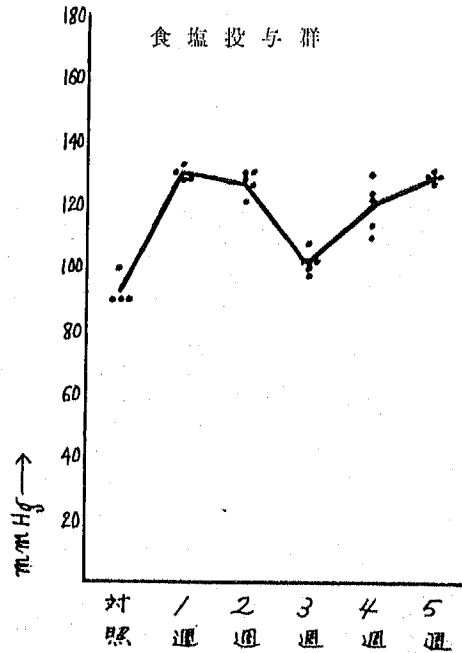
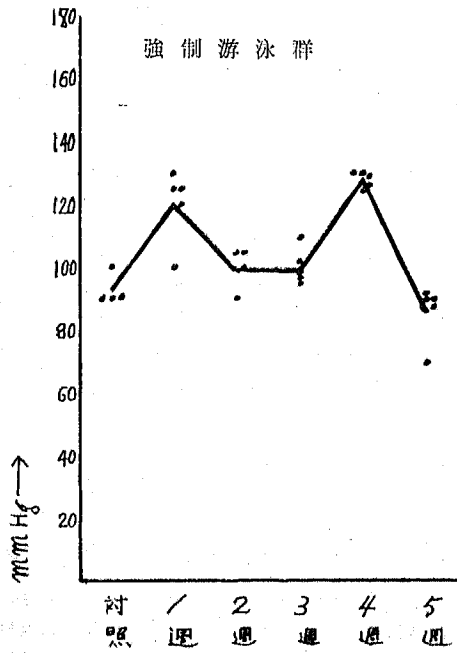
4週目：3週目に比べればその程度はやゝ劣るが、やはり副腎は腫大性で球状乃至結節状に束状帯細胞の腫大明消化乃至空泡化を見る。Sudan 好性物にはかなり富んでくる。

5週目：副腎の腫大はそれ程でなく、束状帯の細胞腫大、肥厚等もそう著しくはない。球状帯は対照動物のそれに比しかえって厚く見える。Sudan III 染色では網状帯乃至束状帯内層を除けばかんりの量の脂肪を認めることが出来る。

b. 食塩投与群

1週目：部分的に皮質束状帯細胞の腫大が認められる程度で著しい変化はない。Sudan III 染色でも球状帯束状帯とも殆んど一様にかんりの脂肪を含んでい

附圖 血 圧 の 変 動



て、所謂球状下 Sudan 嫌性層に相当するようなものも認められない。

2 週目：皮質束状帯の軽度の肥厚と、細胞腫大がある。球状帯は略々対照動物の厚さ、形態に等しい。

3 週目：やはり皮質束状帯の軽度の肥厚があり、球状帯には著変を認めない。Sudan III 染色では束状帯、球状帯とも陽性物の減少を見る。

4 週目：束状帯の肥厚は殆んどないが、腫大空泡状細胞を混える。又血管洞の充盈が目立つ。球状帯はかなりの厚さを示し、時には細胞の腫大空胞化による部分的肥厚を認める。Sudan III 染色では略々一様に中等度に陽性物が存在し、時に球状下 Sudan 嫌性層を見る。

5 週目：4 週目と殆んど同様所見である。

c. 食塩加強制游泳群

1 週目：副腎表面の部分的膨隆があり、それに一致して束状帯の肥厚、特に外層部細胞の腫大明滑化乃至空胞化があり、球状帯は斯る部で特に萎縮像を示す。Sudan 陽性物は殊に束状帯で減少している。

2 週目：1 週目と略々同様変化がある。束状帯の細胞腫大はかなり内層にまで及んでいる。

3 週目：やはり 2 週目と略々同様所見である。球状帯はかなりの厚さを示し、Sudan 陽性物に富む。

4 週目：皮質束状帯には特に腫大肥厚等はないが、球状帯細胞の腫大空胞化を伴った肥厚が目立つ。

5 週目：4 週目と略々同様所見であるが、束状帯はかえって萎縮性に見えるところもある。又特に束状帯内層に著しい血管洞の拡張充盈を見る。

2. 唾液腺（耳下腺）

a. 強制游泳群

対照ラットの耳下腺と比べ著しい変化はなく、又各実験日数によつても大差を認めないが、腺及び線条部細胞の腫大傾向を示す。即ち腺細胞の胞体、核ともに対照ラットのそれに比し腫大性で、特に核は明瞭な輪廓と淡明泡状を示し、屢々 1 乃至 2 個のはつきりした核小体を認める。線条部上皮細胞も胞体、核ともに腫大性で、胞体は明るく泡状空胞状で線条構造はかえつて不明瞭となつてくる。核は正球形にふくれ、輪廓は明瞭で淡明泡状をなし、多くは 1 個の核小体を明らかに認める。なお線条部管腔内には屢々 PAS 弱陽性のコロイド様乃至漿液性の物質を充満する。

b. 食塩投与群

本実験群でも正常対照群動物の耳下腺と比べ特に変化を認めることが出来なかつたが、やはり 4 乃至 5 週目では腺細胞及び線条部上皮細胞の腫大を認める。

c. 食塩加強制游泳群

1 週目：腺細胞の胞体及び核の腫大が認められ、胞体内 PAS 陽性物が増量し、その顆粒も粗大となる。又腺腔内にも PAS 陽性物を容れる。線条部上皮細胞も胞体、核ともに正球形にふくれあがり淡明となる。線条構造はむしろ不鮮明である。線条部上皮胞体内にも PAS 陽性物が増加し、管腔内にも充満している。又 Colloid 鉄陽性物が線条部上皮遊離縁近く之を縁とるように、又少量ながら腺細胞にも出現しているのが目立つ。

2 週目：やはり腺細胞、線条部上皮の腫大があるが、その程度、染色性等がかなり不齊である。又胞体内に Colloid 鉄陽性物を混えた PAS 陽性顆粒の増加も認められ、屢々管腔内にも充満している。

3 週目：腺細胞及び線条部上皮に空胞化が認められ、又特に線条部上皮は萎縮性となり管腔の拡張を伴う。PAS 陽性顆粒はやはりかなり多量に存在するが大小、染色性等が不規則不齊となる。

4 週目：腺細胞、線条部上皮とも形、染り具合等が不規則性となり、輪廓等も不鮮明なものを混える。PAS 陽性物は腺細胞、線条部上皮ともに減少する。

5 週目：4 週目と略々同様所見であるが、その程度が増し、屢々変性萎縮性の腺細胞及び線条部上皮を認める。細胞内 PAS 陽性物は著明に減少し、管腔内に散在性に存在するにすぎない。

顎下腺、舌下腺等には特に変化を認めなかつた。

3. 腎

a. 強制游泳群

1 週目：著しい変化はないが、尿細管では管腔の不規則性拡張と、近位尿細管上皮の軽度腫脹が認められる。又 PAS 染色で近位尿細管及び集合管終部上皮胞体内に陽性顆粒の増加を示す。糸球体には係蹄基底膜の軽度肥厚がある程度で著変はないが、輸入動脈壁細胞の肥大が屢々目につく。

2 週目：1 週目と殆んど同様所見であるが、時に糸球体の腫大、Bowmann 氏囊腔内への稀薄漿液様物の出現等を見、稀に小葉内小動脈の中膜肥厚を認める。

3 週目：血量に富み、尿細管上皮の腫大及び胞体遊離縁にかなりの Colloid 鉄陽性顆粒の増加を認める。殊に集合管終部上皮に著しい。なお間質小血管周囲の好酸球を混えた小円形細胞浸潤を伴うことがある。

4 週目：尿細管では好んで曲部上皮胞内に PAS 陽性顆粒の増加が目立ち、屢々 Colloid 鉄陽性物を混える。糸球体では係蹄壁の肥厚があり。輸入動脈筋上皮の腫大、壁肥厚を示し、稀に小動脈の硝子化を見る。

5 週目：4 週目と大体同じ像である。Sudan III 染色では強制游泳群全例を通じ、時に集合管上皮に微細

顆粒状陽性物の軽度増量を見た程度である。

b. 食塩投与群

1週目：尿細管では殊に主部上皮の腫脹が著しく、PAS 陽性粗大顆粒の増量を示す。なお一般に尿細管上皮内 PAS 陽性物の増量があるが、曲部尿細管上皮に高度で、直尿細管上皮にはその程度が軽く、特に管腔の拡張を伴う。糸球体には著変はないが、輸入動脈壁細胞（筋上皮）の肥大がある。

2週目：1週目と同じく尿細管上皮の腫大、PAS 陽性物の増量が目立つとともに、糸球体の腫大、係蹄壁の肥厚を伴い、やはり輸入動脈壁細胞の肥大、時に小動脈壁の肥厚をみる。

3週目、4週目：何れも2週目と略々似た所見を示し、尿細管、殊に主部上皮の腫脹、PAS 顆粒の増量、直尿細管腔の拡張等を認める。糸球体の変化は強制游泳群に比べ軽度であるが、係蹄壁の肥厚輸入動脈筋上皮の肥大等が目立つ。

5週目：尿細管上皮の PAS 陽性物はむしろ減少しているが、特に集合管々腔内には多数の Colloid 鉄陽性円柱を容れる。軽度ながら不規則性の脂肪沈着をみる。

c. 食塩加強制游泳群

1週目：尿細管には主部上皮の軽度の腫脹がある程度で著しい変化はない。糸球体でも係蹄には基底膜の軽い肥厚が認められる程度であるが、輸入動脈筋上皮の肥大が目立ち、屢々内腔の狭窄を伴う。

2週目：主として主部、曲部及び集合管終部尿細管上皮の腫脹と、PAS 陽性顆粒の増量が認められ、糸球体では時に Bowmann 嚢腔の拡張があり、又係蹄壁の硬化性肥厚を示し、虚血萎縮状で、係蹄全体が恰も枯枝状をなすものもある。又輸入動脈にはやはり入口部乃至係蹄起始部に限局して所謂筋上皮の肥大を伴った壁の肥厚、内腔の狭窄等の変化が特に目につく。たゞ糸球体の硬化萎縮性変化と輸入動脈の変化は必ずしも共存乃至並行するものでなく、著明な輸入動脈変化を示しても糸球体係蹄の比較的良好なもたれているものも多い。間質小動脈には軽い中膜の肥厚等が見当る程度で殆んど変化はない。静脈は一般に拡張性で、殊に糸球体近位静脈は著しく洞状に拡張し、壁の肥厚及び内腔の狭窄を示す輸入動脈と極めて対蹠的である。

3週目：大体2週目のものと同様所見で、小動脈中膜肥厚がやゝ目立つ。

4週目：尿細管ではやはり上皮の腫脹、PAS 陽性顆粒の増加が特に曲部尿細管に好んで認められる。稀に糸球体輸入動脈壁の硝子様肥厚が見当る。

5週目：4週目のものと略々同じ変化を示し、糸球

体係蹄壁の硬化性肥厚、輸入動脈壁の細胞肥大、肥厚、時に硝子化等が認められ、又 Sudan III 染色では一部のものに尿細管上皮内に不規則性の微細顆粒状脂肪の沈着を見る。

4. 心

a. 強制游泳群

心筋内動脈小枝乃至細小動脈壁の肥厚に屢々遭遇する。即ち肥厚した動脈壁は水腫状又は空胞状膨化の像で時々無構造の Colloid 鉄陽性物の出現を認める。又斯る血管の外膜乃至周囲組織も又水腫状乃至線維素様膨化の像を示し、やはり Colloid 鉄陽性物や、繊細な弾力線維の出現を伴うことがある。又特に内弾性板の肥厚、皺襞状化等を認める。然し弾性線維の増殖はない。なお静脈の拡張充盈が目立つ。冠動脈及び大動脈起始部には中膜弾性線維の肥大又は内膜の肥厚による不規則性の凸凹を見ることがある。なお心筋間質に小葉状の円形細胞浸潤を見るが、心筋には著しい変化は見当らず、時に肥大、或は萎縮性のものを混えて一様性に欠けてくる程度である。以上の変化は実験日数のすゝむにつれて軽度ながらその程度を増すように見える。

b. 食塩投与群

本実験群でも強制游泳群と全く同じような変化を見る。たゞその程度はやゝ軽い。

c. 食塩加強制游泳群

本実験群でも他実験群に見られたと同じような変化が認められたのであるが他群に比べ変化の程度、頻度がやゝ高い。稀に冠動脈の丘状肥厚があり、弾性線維の哆開、断裂、線維間質の空胞状膨化等を伴う。又心内膜下に小片状肥厚を示すことがある。

5. 大動脈

各実験群とも著しい変化は認められない。弾性線維の軽度の肥大と、比較的表在性(内膜下)の Colloid 鉄陽性物の出現、線維間質の膨化等がかろうじて変化と呼べる程度のものである。

6. 肺

a. 強制游泳群

各週を通じて屢々軽いカタル性気管支炎乃至気管支肺炎の像を伴う。血管では小乃至細動脈壁の浮腫状肥厚を示すものに遭遇するが、著しい変化は認められない。

b. 食塩投与群

はじめはやはり気管支炎乃至気管支肺炎の像が認められる程度で著しい変化はないが、4乃至5週目頃の肺では小乃至細動脈壁の肥厚が目立つてくる。内膜の不規則性丘状肥厚、内弾性板の肥大、皺襞化、中膜か

ら外膜にかけての膨化、血管周囲組織の浮腫状膨化等が認められる。

c. 食塩加強制游泳群

他実験群と同じく気管支炎乃至気管支肺炎の像が見られるほかに、主として気管支周囲性の円形細胞浸潤乃至肉芽様形成が屢々認められ、かなり瀰漫性にわたり、巨細胞を混えることもある。又動脈小枝乃至細動脈の壁肥厚がかなり目立ち、血管周囲の膨化、PAS陽性物の出現等を伴う。中等度以上の動脈には特に変化を認め得ない。

7. 肝

a. 強制游泳群

1週目、2週目：肝小葉周辺部に於ける肝細胞には著明な空胞化があり、PAS陽性物の減少消失を示す。なおKupffer氏星細胞腫大増殖があり、胞体内に多量のPAS陽性物を含み、肝細胞内PAS陽性物の減少消失した小葉周辺部に於て殊に対蹠的に目立つ。

3週目、4週目：洞腔の著明な拡張があり、肝細胞の萎縮、時に空胞化を示し、PAS陽性物は殆んど消失している。

5週目：血量に富むが肝細胞には著しい変化が認められず、PAS陽性物は小葉中心帯に於てかなりの量に存在する。Kupffer氏星細胞はやはり腫大増殖性で、殊に小葉周辺帯では肝細胞を遙に凌駕するPAS陽性物を含んでいる。

b. 食塩投与群

1週目、2週目：肝細胞は胞体、核ともに腫大性で、時に胞体の泡状化を混えるが著しい変化はない。PAS染色では不規則性の陽性物の減少又は消失を示す。

3週目：肝細胞核の濃縮、胞体の泡状化等が認められ、PAS陽性物の減少消失がある。

4週目、5週目：PAS陽性物は肝細胞には殆んど欠け、これにひきかえKupffer氏星細胞には多量の陽性物を含み、腫大増殖を示す。

c. 食塩加強制游泳群

1、2及び3週目：何れも同じ様な像で軽度の鬱血があり、肝細胞内PAS陽性物の急激な減少消失を示し、その程度は他の実験群より高度である。Kupffer氏星細胞の腫大増殖及び多量のPAS陽性物を含んでいることは爾余実験群と同じである。

4週目：1週目乃至3週目のものと大差ないが、肝細胞内PAS陽性物はかなり認められるようになる。

5週目：血管及洞腔の拡張充盈があり、肝細胞にはかなりのPAS陽性物が含まれ、Kupffer氏星細胞の腫大増殖の程度も軽くなり対照動物の肝の像に近く

なる。

8. 脾

無処置対照ラットの脾の髓索細胞には多数のPAS及びColloid鉄陽性物を含有するものが存在するが、実験群動物の脾髓に於ては斯るPAS及びColloid鉄陽性物の著明な減少乃至消失があり、一般に細胞成分も減り鬆粗となる。又屢々エオジンに淡染する所謂Russell氏小体に似た硝子様滴を含む細胞を認める。なお脾髓小動脈乃至瀾胞動脈壁の硝子様肥厚、弾性線維の哆開、断裂、内膜の不規則性肥厚等を認める。

総括考按

血圧の変化：ラットの正常血圧は鷹津等はPlethysmograph岡部変法で106.8mmHg、又渡辺等は氏等のCuff法改良血圧測定器で95乃至105mmHgと記載している。著者の行つた股動脈での直接測定では対照正常ラットの血圧は平均92mmHgを示した。

次に実験群ラットの血圧変化に就てみると、各実験群とも実験開始後1週目に於て30乃至70mmgの上昇を示し、2週目、3週目ではいちど昇つた血圧がやゝ下降する。然し4週目、5週目と再び血圧は上昇傾向を示す。たゞし強制游泳群のみが5週目に於て再び血圧の下降を示すのが注目される。なお血圧上昇値に於ては食塩加強制游泳群が最も著しく、食塩投与群が之に次ぎ、強制游泳のみの群が最も劣る。以上の成績から食塩負荷が、本実験血圧上昇機序に強く影響を及ぼしていることがわかる。吉村は健康無処置ラットに5% NaClを30日間注射し、又は1% NaClを自由に飲ませたが血圧に有意の変化を認めず、前川等も1%食塩投与ラットには昇圧がなく、大量長期間投与（1日量食塩200乃至300mgを6乃至9ヶ月投与）に際してのみ血圧上昇をみている。たゞし食塩単独投与動物では血圧上昇の不著明な場合でもDCA高血圧、或は腎又は副腎別高血圧等に際しNaClを附加することにより夫々単独操作の場合より著明な血圧上昇を来すことが知られている。著者の実験では0.85%食塩水投与群に於ても軽度ではあるが明らかに血圧の上昇をみ、又食塩加強制游泳群は、強制游泳単独群に比し血圧上昇の程度が著しい。Na/K平衡異常が血圧上昇に重要な因子をなし、食塩負荷がNa/K平衡に影響を及ぼすことは充分考えられることであり、又この点DCA高血圧と機序を同じくするものとも解されているが（前川）、何故単独投与では血圧上昇の著しくないNaClが、爾余昇圧操作にNaClを附加する場合著しい昇圧効果を表わすかは不明である。

副腎：副腎皮質が高血圧の成因に何等かの役割を演じていることは臨床的にも（例えばCushing氏病や

Addison 氏病に於て) 実験的高血圧症からも明白なところである。又実験的内分泌高血圧症といえは DCA 高血圧が之を代表し、又 Selye は高血圧症を下垂体-副腎軸反応を基調とした所謂適応疾患の一つとして論じていることも衆知のところである。

Page は腎性高血圧に際して副腎皮質球状帯の肥大を認め、所謂腎性高血圧も又レニン-副腎軸を介して副腎皮質球状帯がその成因の上に重要な役割を荷っているものとしている。然し前川は食塩長期投与、DCA 及び食塩加 DCA 投与の夫々実験的高血圧に際して何れも副腎皮質球状帯の高度萎縮、Lipoid 及び Ketosteroid 顆粒の完全消失(機能減退)を、束状帯は細胞の肥大、Ketosteroid 顆粒の微細化(機能亢進)を認め、本所見から球状帯が高血圧症の真の原因とはなり得ないと説き、又束状帯肥大は食塩負荷量の増加という Stress に際して尿中 Ketosteroid の増量を伴つてあらわれる一時的の反応像に過ぎず高血圧とは無関係であると述べ、Selye の適応疾患は高血圧症に適応出来ないとしている。

著者の実験に於ける副腎の変化は、先ず皮質球状帯では実験初期には強制游泳群及び食塩加強制游泳群に菲薄化があり、食塩投与群では殆んど変化を認めず本実験初期(1週目)の血圧上昇に球状帯が積極的に関与しているという所見には接しなかつた。然し一度下降した血圧が再び上昇を示した4週目の球状帯はかえつて肥大傾向を示した。しかもその肥大程度の最も劣る強制游泳群では血圧上昇の程度も最も軽く、かつ5週目にはこの群のみが再び血圧の下降を示している。以上のことから本実験後期(4週目)に於ける血圧の上昇には副腎皮質球状帯が関係しているように見える。

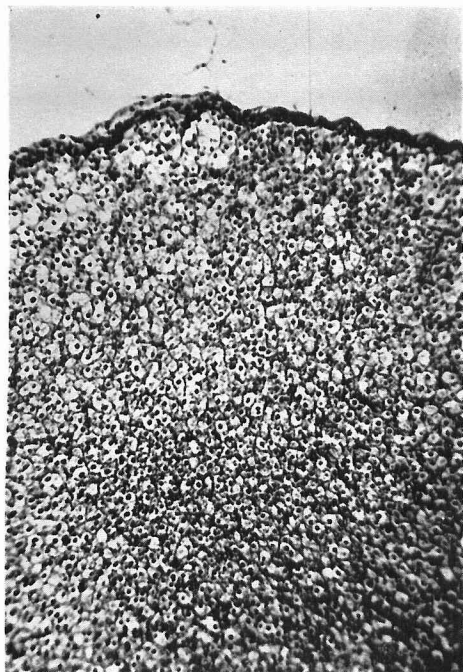
次に副腎皮質束状帯の主要変化は、実験初期に於ける肥厚であつて、強制游泳群、食塩加強制游泳群に著しく、食塩投与群に於て軽度のものが見られた。腫大細胞は胞体淡明で、核は濃縮状、Sudan 陽性物はむしろ減少乃至微細化し、笹野が機能亢進像として示しているものによく符号する。従つて若し本実験に於ける最初の(1週目)血圧上昇に副腎皮質が関与するとすれば束状帯を考えたい。たゞしこの束状帯腫大が強制游泳という Stress に対する反応像とも見做されるのであつて、前川の述べるように血圧上昇とは直接無関係のものかも知れない。なお強制游泳が副腎機能に影響を及ぼすだろうことは容易に想像されるところで、例えば平質は強制游泳ラットの疲労回復(Rotter 反応)と副腎皮質機能がよく平衡することを示している。

実験後期(4乃至5週目)に於ては各群とも束状帯の肥厚は軽度となり、時には萎縮像を混える。

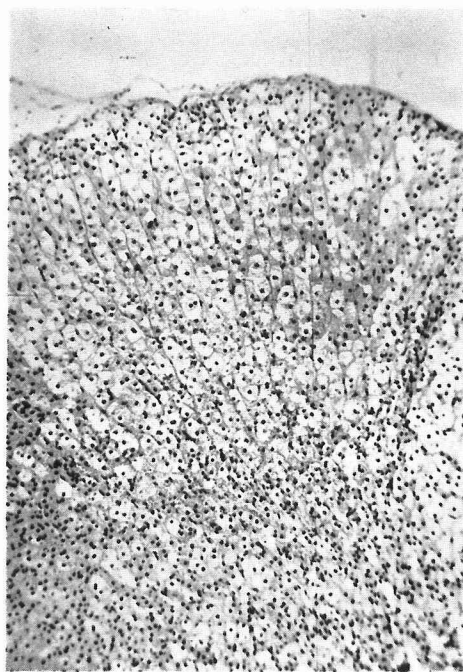
唾液腺(耳下腺): 唾液腺が正常血圧の保持に関係のあることはかつて滝沢が述べ、又緒方は唾液腺ホルモンの欠乏が尿管の老人性変化を惹起し、之は高血圧症の成立にも関係した問題であるとしているが、高血圧に際しての唾液腺の病理組織学的変化に就ての研究は少い。山元は腎性高血圧患者の耳下腺の変化として一部のものに腺細胞の萎縮及び間質の軽度の脂肪沈着があるが一般に充実性で、特に線条部上皮細胞はよく正常像を保つとしている。清水は Goldblatt 法腎性高血圧家兎の耳下腺に主として肥大及び増殖像を認め、斯る変化が血圧上昇の高度のもの程強く、血圧が上昇した後下降すると軽度となつて、正常像に近くなることを知り、本高血圧と唾液腺内分泌機能が密接な関係にあることを示すものと記載している。なお唾液腺ホルモンは高血圧症に際して、大動脈弾性線維の保持新生に関与するものと述べている。著者の実験でも又軽度とはいふながら各実験群に耳下腺の腫大、分泌亢進の傾向を認めることが出来、或は本高血圧と耳下腺内分泌との間に何等かの関係の存在することを示すものかも知れない。

腎: 多くの腎疾患が高血圧を伴い、又本態性高血圧症は多かれ少かれ腎の組織学的変化を示すものである。又実験的腎性高血圧症の領域に於て、就中腎内昇圧物質(レニン)をめぐつて高血圧症に於ける腎の研究は最も詳細にわたる業績と成果を挙げている。然し今日なお本態性高血圧症に於て果す腎の役割は明確でない。

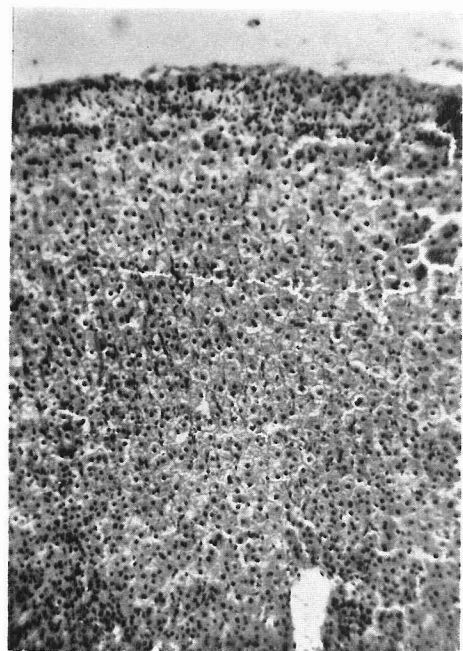
著者の実験に於ける腎では、尿細管の変化は強制游泳群には著しいものがなく、管腔の拡張と好んで曲部尿細管及び集合管上皮細胞に見られる Colloid 鉄陽性物を混えた PAS 陽性物の増量が認められる程度であつた。食塩投与群及び食塩加強制游泳群の尿細管にはかなりの変化が認められ、やはり管腔の拡張及び曲部尿細管、集合管上皮に著しい細胞内 PAS 陽性物の増量を示すほか、殊に主部尿細管上皮は腫脹空胞化と多量の粗大 PAS 陽性顆粒の出現を伴い、又軽度の不規則性脂肪化を示すこともある。このような主部尿細管上皮の変化が直に本実験高血圧と積極的因果関係を有するとはいふ難いが、上記の如く強制游泳群に比べ主部上皮の変化の強い食塩投与群及び食塩加強制游泳群の方が血圧の上昇も又高かつた。もつとも吉村は詳細な細胞学的見地から食塩高血圧動物の主部上皮に基底線条、糸粒体等の変性、PAS 陽性粗大顆粒(ヒアリソ小滴と見做す)等の出現を認め、主部尿細管上皮は



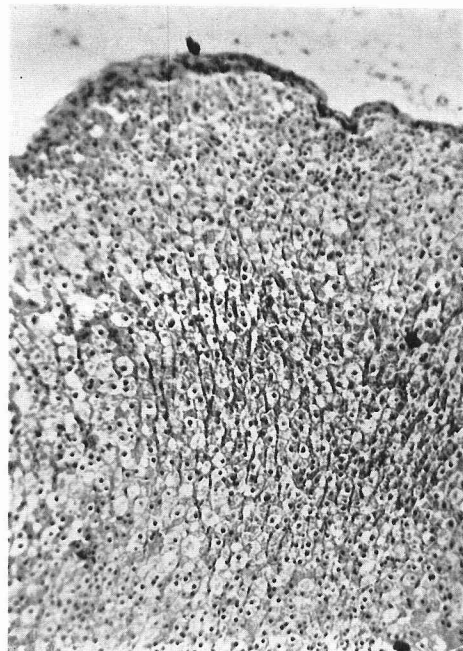
1. 副腎：強制游泳3週目（PAS）
束状帯細胞の腫大による皮質の肥厚と球状帯の圧縮



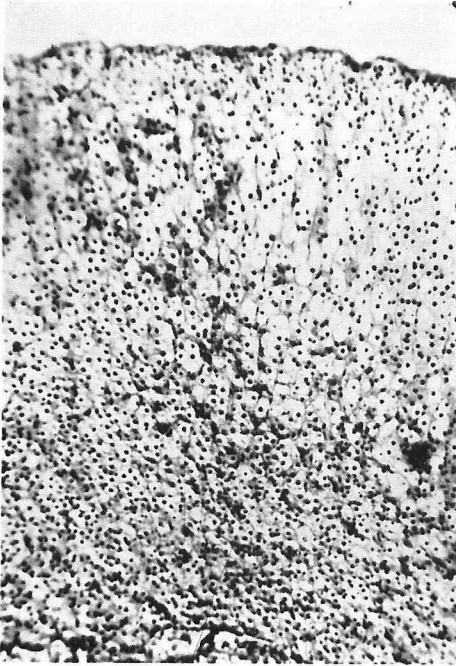
2. 副腎：強制游泳4週目（H-E）
束状帯細胞の腫大が部分的になり球状帯が出現



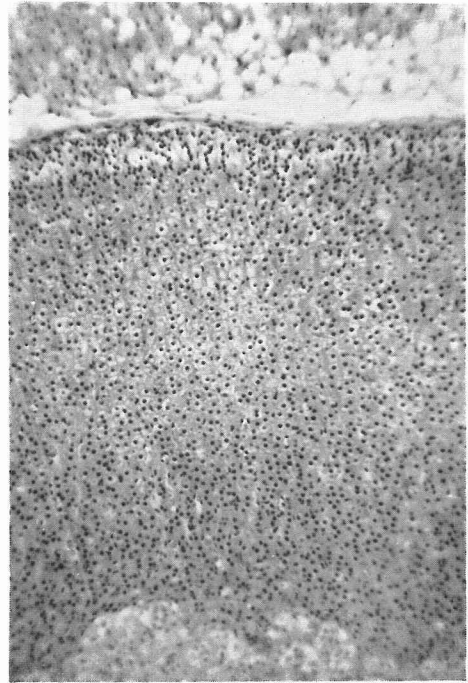
3. 副腎：食塩投与3週目（H-E）
束状帯の肥大は軽度で、球状帯には著変を認めない



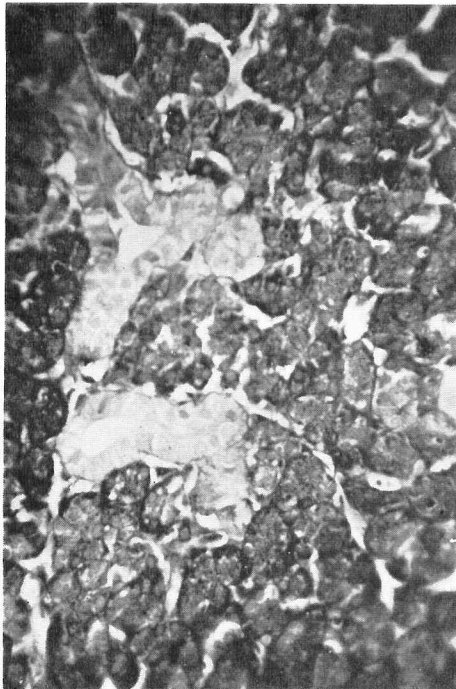
4. 副腎：食塩投与4週目（PAS）
球状帯は肥大性で、束状帯はむしろ萎縮性



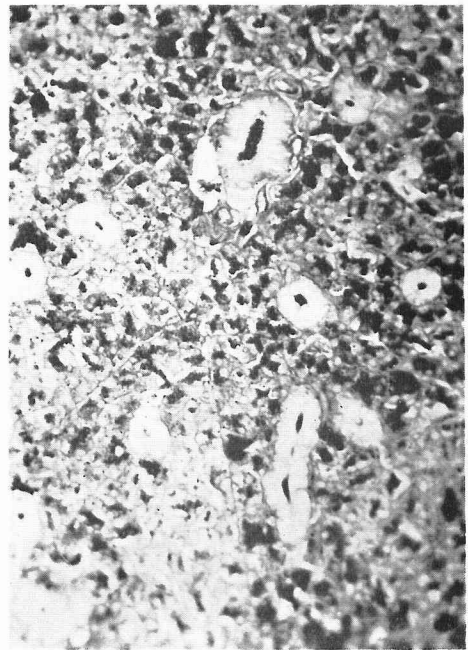
5. 副腎：食塩加游泳2週目（H-E）
皮質束状帯細胞の泡状腫大



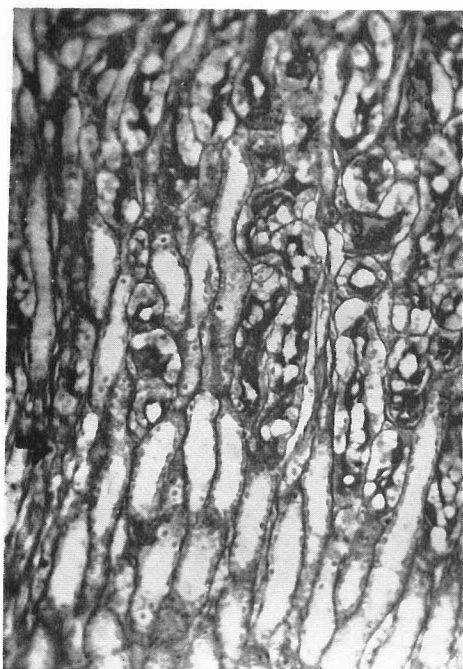
6. 副腎：食塩加游泳3週目（H-E）
球状帯は明瞭で腫大性



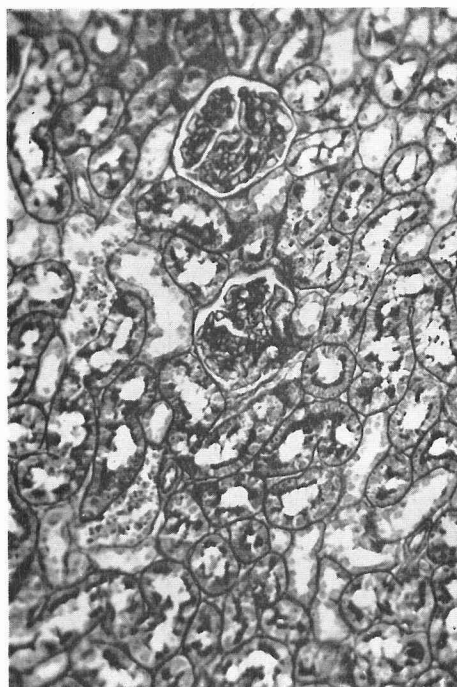
7. 耳下腺：強制游泳1週目（H-E）
腺細胞及び線条部上皮細胞の腫大



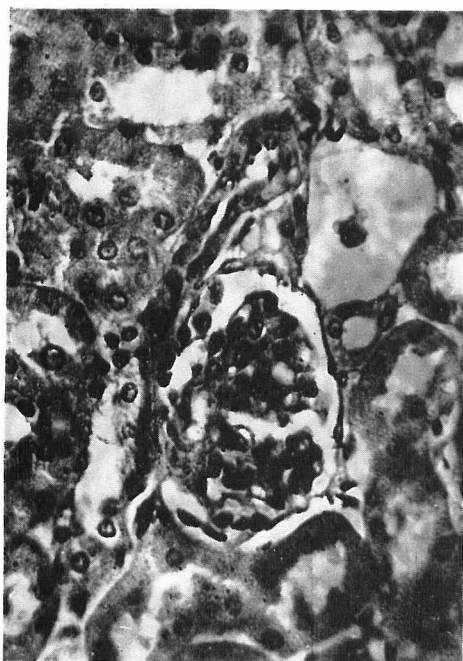
8. 耳下腺：食塩加游泳1週目（PAS, Coll-
oid 鉄）
腺細胞及び線条部上皮細胞の腫大とPAS陽
性物質の増加（管腔内にも充満）



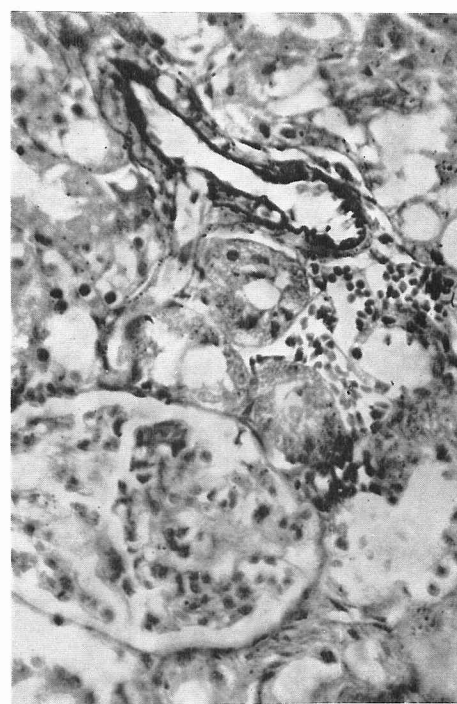
9. 腎：強制游泳2週目 (PAS, Colloid 鉄)
 曲部尿細管上皮に於けるPAS陽性顆粒の
 増量



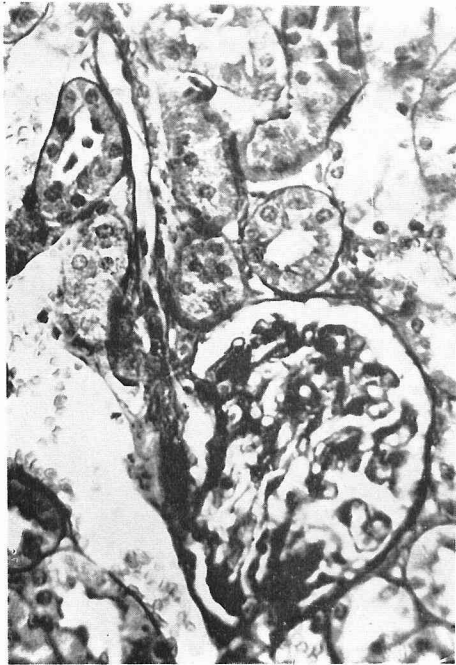
10. 腎：食塩投与2週目 (PAS, Colloid 鉄)
 尿細管主部上皮の腫張 (PAS顆粒増加) と
 糸球体係蹄壁の肥厚



11. 腎：食塩投与1週目 (Colloid 鉄)
 糸球体輸入動脈 (旁糸球体細胞=筋上皮) の
 肥厚



12. 腎：食塩加游泳5週目 (Elastica)
 糸球体輸入動脈 (内弾性板) の肥厚と輸出
 管の拡張



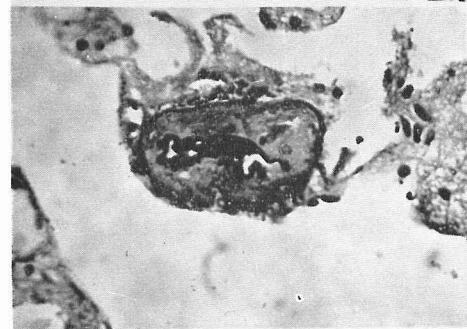
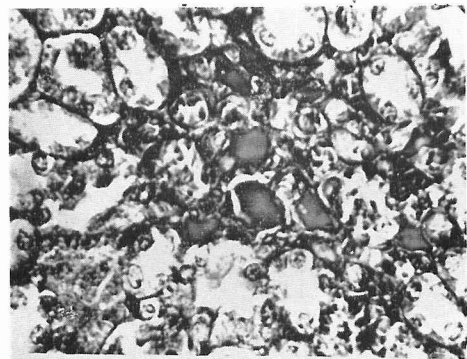
13. 腎：食塩加游泳 5 週目 (PAS)
糸球体輸入動脈 (旁糸球体) の肥厚



14. 腎：食塩加游泳 5 週目 (PAS)
糸球体輸入動脈, Bowman 氏囊の肥厚と係蹄の萎縮硬化



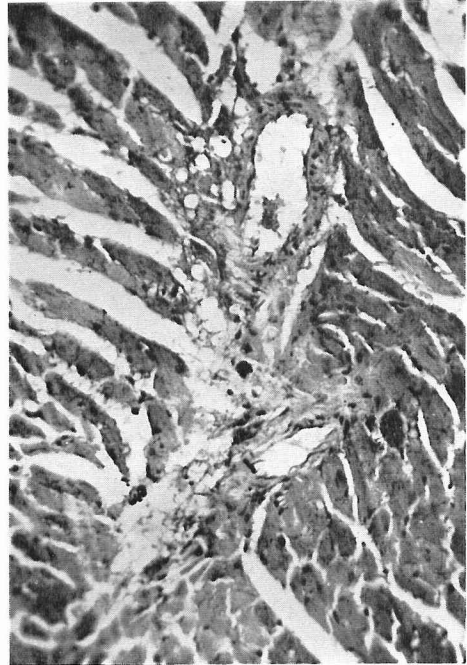
15. 腎：食塩加游泳 5 週目 (PAS)
細小動脈壁の硝子様肥厚



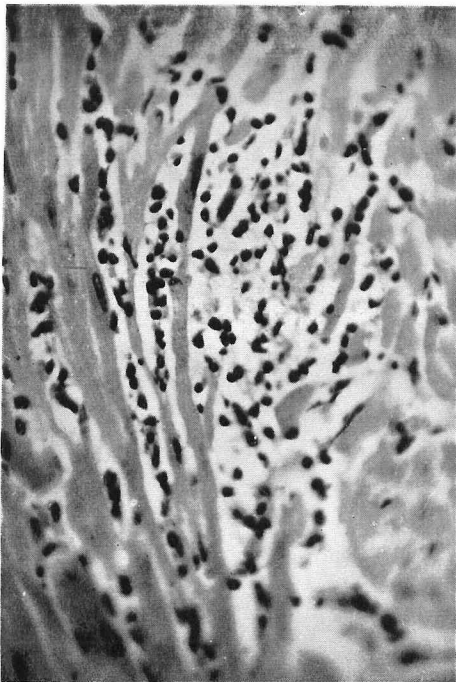
16. 腎：強制游泳 4 週目 (PAS)
小動脈の硝子様肥厚と内弾性板の皺襞状肥厚



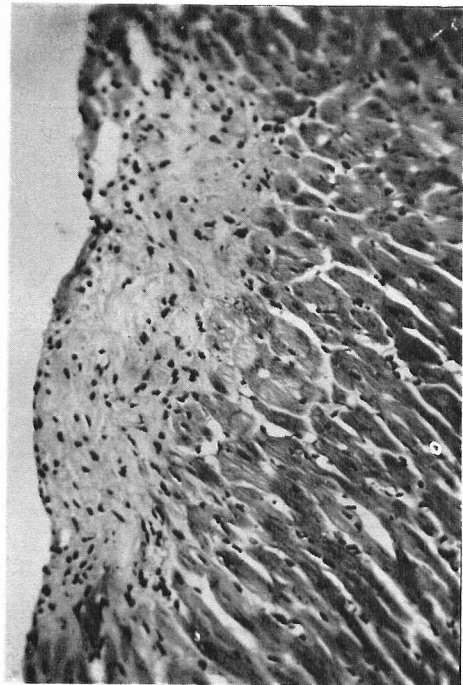
17. 心：強制游泳2週目 (Elastica)
小動脈壁及び周囲組織の膨化及び内弾性板の肥厚



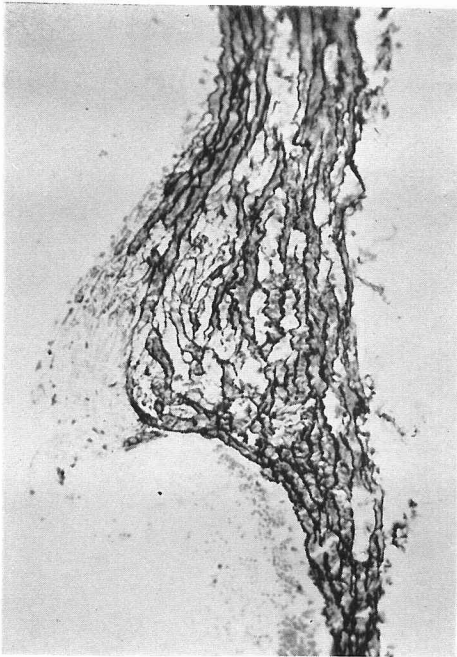
18. 心：食塩加游泳2週目 (Colloid 鉄)
小動脈壁及び周囲組織の水腫様膨化



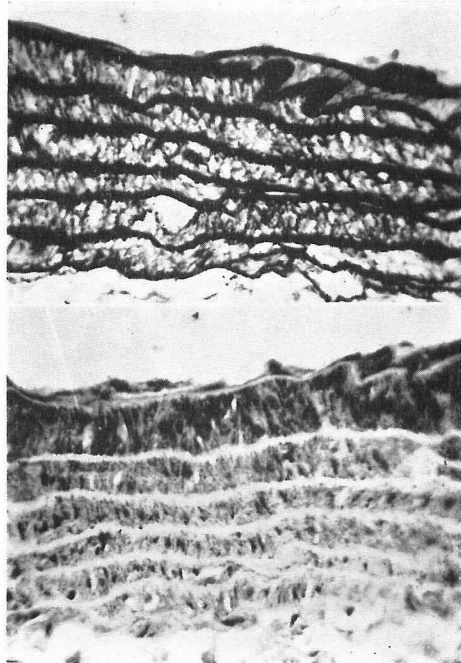
19. 心：強制游泳5週目 (H-E)
心筋の間質性円形細胞浸潤



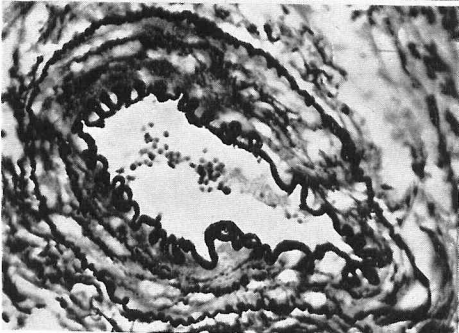
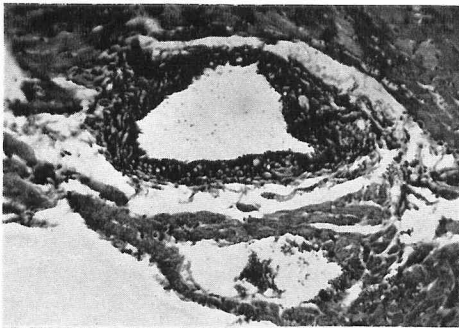
20. 心：食塩加游泳2週目 (H-E)
心内膜下の胼胝状形成



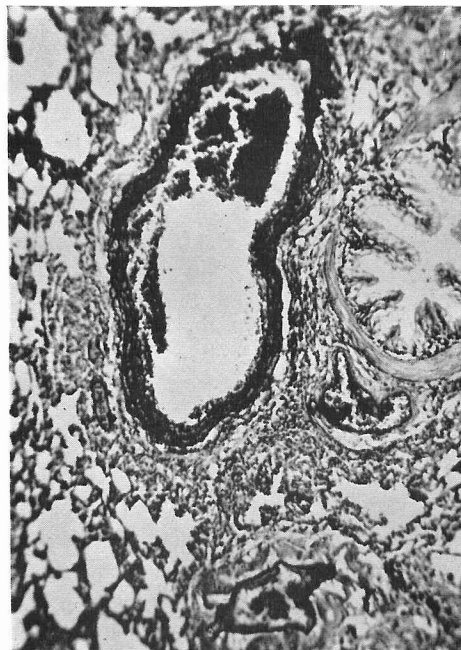
21. 心：食塩加游泳5週目 (Elastica)
冠動脈壁の丘状肥厚 (中膜の膨化) 弾性線維の皺襞, 断裂, 内膜肥厚



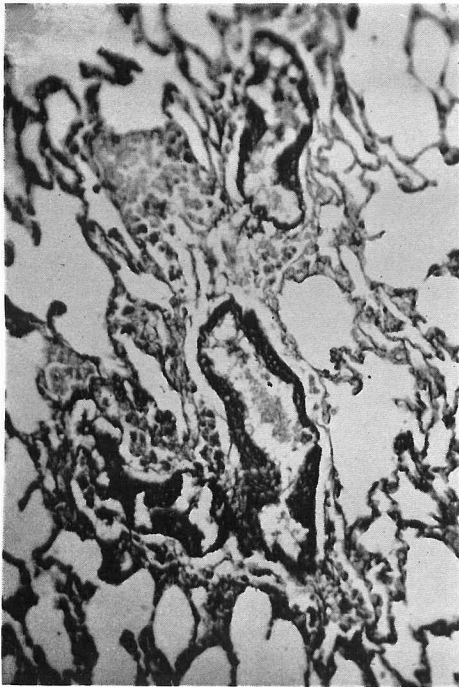
22. 大動脈：食塩投与5週目
(上) Elastica (下) Colloid 鉄
弾性線維の肥大と Colloid 鉄陽性物質の内膜下出現



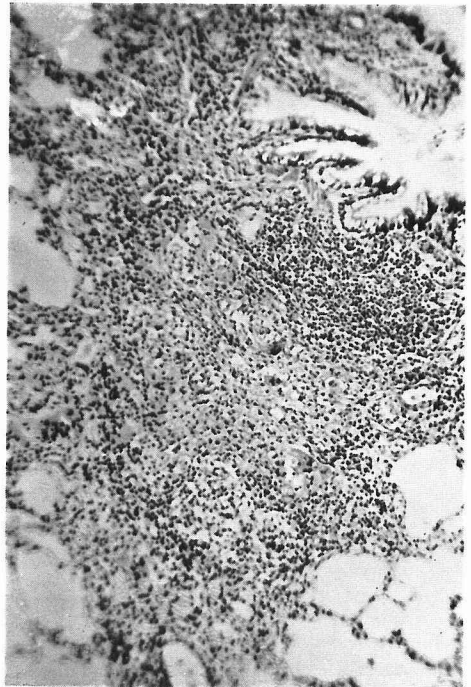
23. (上) 心：強制游泳2週目 (PAS)
(下) 腎周囲動脈：食塩投与1週目 (Elastica)
内弾性板の皺襞状肥厚, 壁及び周囲組織の浮腫状膨化, 小静脈の拡張充盈 (上)



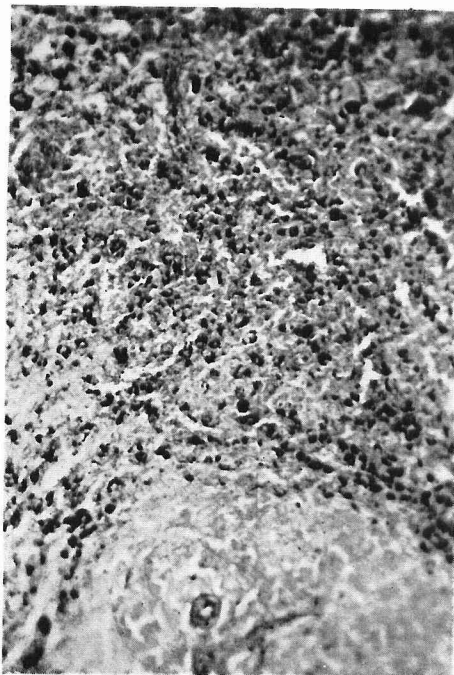
24. 肺：食塩投与5週目 (Elastica)
小動脈内弾性板及び内膜の肥厚と壁の膨化



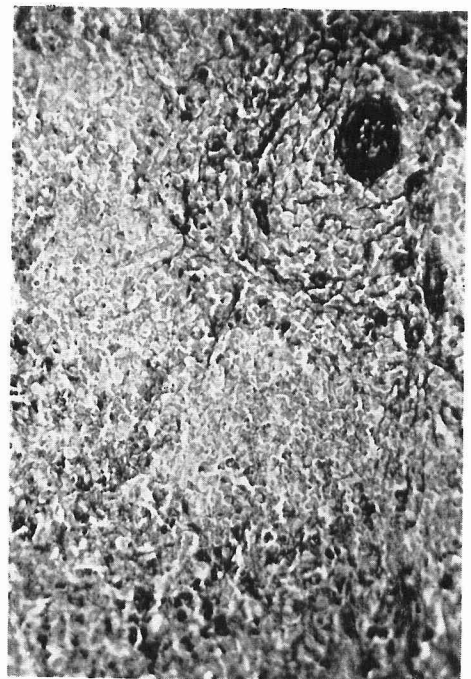
25. 肺: 食塩投与5週目 (PAS, Colloid 鉄)
小動脈壁の丘状肥厚膨化



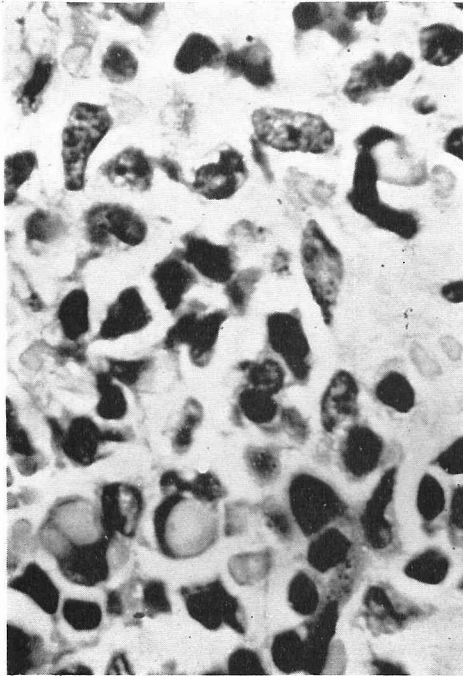
26. 肺: 食塩加游泳3週目 (H-E)
巣状(肉芽様)細胞浸潤



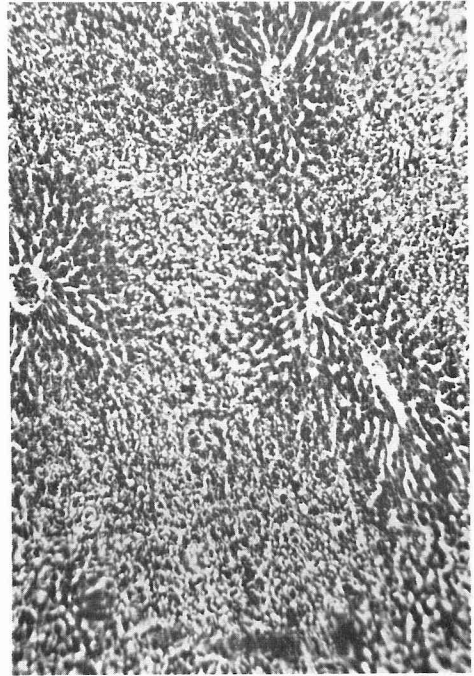
27. 脾: 対照 (PAS, Colloid 鉄)
脾髄にはPAS顆粒陽性細胞が平等に存在



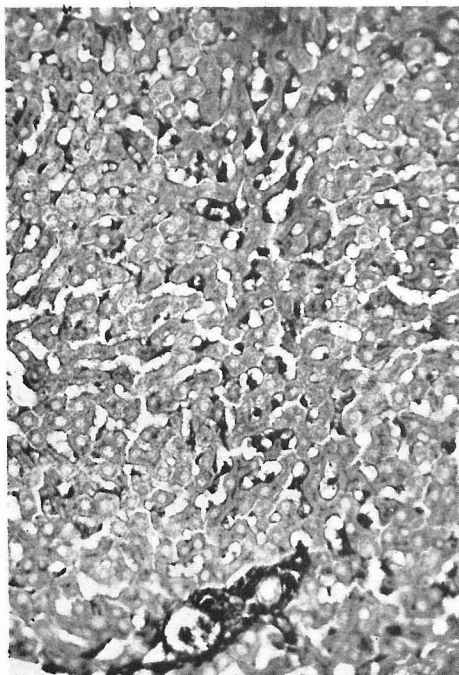
28. 脾: 食塩加游泳5週目 (PAS, Colloid 鉄)
濾細胞動脈の硝子様肥厚とPAS陽性顆粒の減少



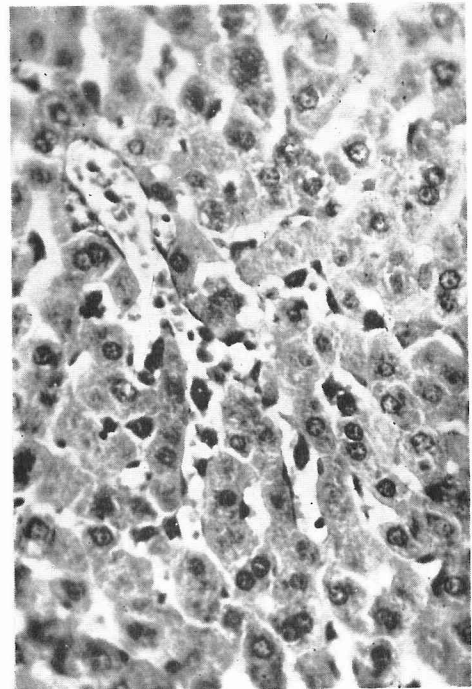
29. 脾：食塩投与5週目（H-E）
硝子様顆粒細胞の散在



30. 肝：強制游泳1週目（PAS）
小葉周辺部に於けるPAS陽性物の減少



31. 肝：食塩加游泳3週目（PAS）
星細胞のPAS陽性物含有（肝細胞には消失）小動脈の軽度肥厚



32. 肝：強制游泳2週目（PAS）
星細胞の腫大とPAS陽性物含有

あらゆる刺激に対し感受性が高く容易に変化を蒙り易いものであつて、血圧上昇値と平行せず、レニン生産部 (Friedmann, Kaplan) でもなく、又高血圧に対し抵抗がある (Selye) とも考えられないとしている。糸球体には各実験群とも実験初期には腫大、時には核増殖像が見当る程度で著しい変化はないが、係蹄壁の瀰蔓性肥厚が比較的初期より認められ、後には屢々之が著明となり硬化萎縮像を示し、又 Bowman 氏囊壁の肥厚を伴うこともある。実験初期より糸球体輸入動脈 (Juxta-glomerular Apparatus) に限局性の細胞肥大及び壁肥厚が特に注目される。この細動脈変化と前記糸球体係蹄肥厚とは必ずしも並行せず、殊に実験初期では細動脈壁肥厚のあるものでも糸球体係蹄には何等変化を見ないものもある。Goormaghtigh は Goldblatt 法高血圧動物に於て旁糸球体細胞に分泌像の出現することから本細胞がレニンを生産するものと主張した。之に対し吉村はレニン生産部位を尿管遠位の暗調細胞と推論し、旁糸球体細胞の変化と血圧高低の間に必ずしも一定の因果関係を認めず、Goormaghtigh の旁糸球体細胞レニン生産説を否定している。レニン生産機転等は別としても著者実験に於て見られた糸球体輸入動脈の細胞肥大及び壁肥厚が実験初期から、しかも特に目立つ変化の一つとして現われていることは、爾余諸臓器の細小動脈変化等とも考えあわせ本実験高血圧と何等かの因果関係の存在を暗示するものである。なお腎血管系では上記糸球体輸入動脈変化のほかそれにつらなる上流小動脈壁にも筋細胞の肥大等を見ることがあり、実験日数がすゝむと小葉間動脈壁に殊に内弾性板の肥厚皺裂化、中膜の膨化、更には硝子化を認める。然しその数は少数にしかすぎない。一般に中乃至大きな動脈には殆んど変化はない。静脈管は一般に拡張性で、特に糸球体輸血管は著しく洞状を示し、肥厚狭窄性の輸入動脈と極めて対蹠的である。

心臓：松岡 (研) は Goldblatt 法高血圧家兎の心臓で、心筋内小血管の単純性肥厚、Angioneurosis (松岡茂) Perivascularis Fibrinoid 及び心筋に限局性又は瀰蔓性の遊走細胞浸潤、間葉細胞増殖、多発性小肝臓、少数例に心筋の変性壊死を明かにし、之等の病変が腎乏血高血圧の結果であるといつている。著者の実験ではそれ程著明な変化はなかつたが、各群とも心臓の細乃至小動脈壁の浮腫状膨化肥厚と血管周囲組織のやはり浮腫状乃至線維素様膨化を示し、僅かな繊維彈性線維の新生、Colloid 鉄陽性物の出現等を伴う。なお稀に冠状動脈、大動脈起始部に小さな丘状肥厚を見ることがあり、弾性線維の肥大、断裂消失、線維間質

の浮腫空胞化及び Colloid 鉄陽性物の出現等を示す。又心内膜下に線維性肝臓形成や、心筋間質に小葉状の円形細胞浸潤等が存在したが、心筋には著しい変化を認めなかつた。

肺：肺では小動脈枝乃至細動脈壁の肥厚があり、内弾性板の肥厚、皺裂化、内膜の不規則性丘状肥厚、中膜から外膜にかけての膨化、殊に動脈周囲組織の水腫様膨化等が見られる。このような血管の変化は肺に特有のものでなく、そう著しいものではないが実験日数の進むにつれて、又他臓器末梢動脈の変化に比すればやゝ目立つものである。なお辻は高血圧患者の肺に静脈管壁の著明な硬変像を認め、大循環系静脈管が細小静脈を除けば、何等変化を示さないのに対する肺循環静脈の特徴であると述べている。著者の実験例でも時に肺小静脈管壁の膨化及び血液充盈をみる。

肝：各実験群とも血量に富んで中心静脈、洞腔の拡張充盈があり、肝小葉周辺からはじまる肝細胞内 PAS 陽性物の急激な減少、消失を示し、之と全く対蹠的に豊富な PAS 陽性物を含んだ Kupffer 氏星細胞の増殖腫大をみる。5 週目では各群とも一様性には欠けるが肝細胞内 PAS 陽性物がかかなり出現し、Kupffer 氏星細胞の腫大増殖も軽度となつて、対照正常動物のそれに近い像を示してくる。斯る変化は食塩強制游泳群に於て最も急性高度で、食塩接与のみの群が最も緩徐且軽度に見えた。肝細胞ははじめ胞体、核ともに肥大するが、2 週目頃からは胞体の空胞化、核の濃縮等を混え、又時に間質小動脈の軽度の肥厚を認めた。然し何れも著しい変化ではない。辻も高血圧患者の肝には病理組織学的に動脈及び細小動脈の硬化のほかには掲ぐべき変化は認められず、斯様に肝が高血圧性傷害を免れることは肝が他臓器と違つた終末血管構造をもつからであると記載している。

脾：脾の変化には著しいものはないが、脾組織は一般に粗鬆萎縮性で、PAS 及び Colloid 鉄陽性物の減少、濾胞境界の不明瞭化、軽度の線維症をみる。又濾胞動脈乃至小動脈壁の硬化膨化等が認められる。辻は高血圧症患者の脾も又肝と同様広汎な動脈硬化を呈するに拘わらず充血、脾洞の拡張以外には何等実質変化を呈しないが、これも脾終末血管構成が肝に似て広い領域と充分な収容能力を有し、且容易に流血を移動せしめ得るからであると述べている。

血管系では、中等度乃至大きな動脈には一般に認むべき変化はなく、大動脈には中膜弾性線維の軽度の肥大、線維間質の膨化、内膜下に少量の Colloid 鉄陽性物の出現をみる程度である。諸臓器末梢血管の変化は前述の如く主として細乃至小動脈にあり、壁の肥厚、

膨化, 内弾性板の肥厚皺襞化, 時に内膜の肥厚, 稀に壁全体の硝子化, 血管周囲組織の浮腫状膨化と PAS 及び Colloid 鉄陽性物の出現等が認められ, 一般に軽度ではあるが一連の変化として把握出来る。たゞし前記した腎糸球体輸入動脈壁の肥大, 壁肥厚及び糸球体係蹄壁の硬化萎縮性変化は, 上記諸臓器末梢血管の変化に先立ち特にこの部に限局して目立つ。高血圧に於ける特に末梢血管の病理に就てはさきに石井の記載があるが, 著者の実験成績では所謂細動脈硬化症 (Moritz, Oldt) の典型像といえるものや, 又 Muirhead の示すような著明な壊死や硬化, 硝子化等は見出し得なかつた。然し上記の如き諸臓器末梢動脈, 就中腎細動脈の変化が末梢血管抵抗増大の一部を表現しているものの如くみえる。

かくしてラツテ強制游泳実験に於て或程度の高血圧を得るとともに, 前述の如き組織学的諸変化を見出すことが出来た。そこで本高血圧の生成機序と諸変化の因果関係に就いてあるが, 腎性, 内分泌性, 神経性, 食餌性等と一定の基本的概念に含め得るような実験的高血圧症さえも, さてその血圧上昇にいたる機序は必ずしも明かでない。いわんや強制游泳というような非特異的操作による高血圧発生機序を明確に示すことは不可能といわざるを得ない。結核強制游泳という一種の侵襲が下垂体-副腎軸を介し, 或は下垂体-腎性因子 (例えば an-specific anterior renotropic hormone) を基調とし, 更に神経, 内分泌, 腎, 心血管等の諸因子と複雑に相関しあつて末梢動脈抵抗の増大を来して高血圧をもたらし, 又その結果として諸変化を示したものと説明するよりほかない。

結 論

1) 高血圧症の病理組織学的研究の一端として, ラツテに強制游泳, 食塩投与及び食塩加強制游泳の実験的操作を加え, 夫々に就て血圧の変動及び病理組織学的変化に就て検討した。

2) 血圧は各実験群とも 1 週目に 30 乃至 70 mmHg の上昇を示し, 2 週目, 3 週目では却つて下降して対照動物の血圧値に近ずいた。然し 4 週目では再び上昇し, 5 週目では食塩投与群及び食塩加強制游泳群は更に上昇を示したが, 強制游泳群のみは再び下降した。なお血圧上昇値は食塩加強制游泳群が最も高く, 食塩投与群が之に次ぎ, 強制游泳群が最も劣つた。以上の血圧変動から NaCl 負荷が本実験に於ける血圧上昇の重要因子をなすものと考えられる。

3) 副腎では実験初期に於ては強制游泳群及び食塩加強制游泳群は皮質束状帯の肥大と球状帯の菲薄化を, 食塩投与群では束状帯の軽度の肥大をみた程度で

顕著な変化はなかつた。然し各群とも 4 乃至 5 週目になると球状帯の肥大傾向をみた。即ち実験後期 (4 週目) の血圧上昇に副腎皮質球状帯が関与しているようにみえる。初期血圧上昇期 (1 週目) に一致する束状帯肥厚は Stress に対する非特異的反應とも見做される。

4) 耳下腺には軽度ながら腺及び線条部上皮細胞の腫大及び分泌亢進像をみた。

5) 腎では尿細管の拡張, 山部尿細管及び集合管上皮に著明な PAS 陽性物の増加等があり, 又食塩投与群及び食塩加強制游泳群では特に主部上皮の変性像が目立つた。又実験初期から特に糸球体輸入動脈壁に於ける細胞 (筋上皮) の肥大及び肥厚が目され, なお糸球体係蹄の硬化萎縮像を伴い, 時に小動脈中膜の肥厚, 稀に硝子化をみた。

6) 心, 肺, 脾等の諸臓器末梢小乃至細動脈には壁の浮腫状肥厚, 内弾性板の肥厚皺襞化, 及び血管周囲組織の浮腫状膨化等軽度ではあるが, 一連の末梢動脈変化を認め腎細動脈変化とともに末梢抵抗の増加を暗示する。なお中等度乃至大きな動脈には著変はなかつた。静脈系には一般に拡張充盈が目立つた。

7) 心には冠動脈及び大動脈起始部に丘状の内膜及び中膜の肥厚, 心内膜下の小肝脈状形成, 心筋間質の円形細胞浸潤を認めることがあつた。

8) 肝では肝細胞内 PAS 陽性物の急激な減少と, 之と対蹠的に Kupffer 氏星細胞の腫大増殖と PAS 陽性物の増加の認められた。然し肺, 脾等と同じく著しい変化は見出せなかつた。

9) 本実験高血圧の生成機序と組織学的諸変化の因果関係を明確にすることは不可能なことであるが, 強制游泳という一種の侵襲が下垂体-副腎軸又は下垂体腎性因子を基調として, 更に神経, 内分泌, 腎, 心血管等の諸因と相関しあつて高血圧をもたらしたものと考えられる。

稿を終るに当り, 懇切なる御指導と御校閲を賜つた信州大学医学部病理学教室石井善一郎教授に心より感謝し, 終始変らぬ御指導と御援助を頂いた矢川寛一助教授並に協力を惜しまなかつた病理学教室員諸兄に深謝の意を表すものである。

主要文献

- ① Goldblatt, H.: J. Exp. Med. 59: 34, 1934
- ② Goormaghtigh, N.: Am. J. Phth. 16: 409, 1940
- ③ Goormaghtigh, N.: Am. J. Path. 23: 513, 1947
- ④ 平賀・戸叶: 成医会雑誌 65, 原署名: 61, 1951
- ⑤ 石井: 基礎医学最近の進歩 341, 1956 (医歯薬出版)
- ⑥ 小山: 動物実験手技 39, 1955 (協同医書出版)

- ⑦Muirhead, E. E., F. Jones, P. Graham: Arch. 56:286, 1953 ⑧Muirhead, E. E., J. A. Stirman, et al.: Arch. Int. Med. 91: 250, 1953 ⑨松岡(研)・井手: 日病会誌 47: 425, 1958 ⑩前川: 最新医学 8-7: 127, 1953 ⑪前川: 最新医学 8-8: 63, 1953 ⑫緒方: 綜合医学 12-4: 205, 1955 ⑬大島: 日循学誌 16-6: 230, 1952 ⑭Page et. al.: J. A. M. A. 113: 2046, 1939 ⑮Sapierstein, M. et. al.: Circulation 5: 415, 1952 ⑯Selye, H. H. Store: J. Urol. 56: 339, 1946 ⑰Selye, H.: 適応症候群 (田多井訳): 1953 (医歯薬出版)
- ⑱清水: 日病会誌 45: 191, 1956 ⑲笹野: 最新医学 10-7: 39, 1955 ⑳齊藤: 日内学誌 40-510, 1951 ㉑滝沢: 日病会誌 42: 1, 1953 ㉒鷹津: 日循学誌 16-5: 158, 1952 ㉓辻: 高血圧症 1955 (金原出版) ㉔渡辺: 日循学誌 16-5: 135, 1652 ㉕吉村: 東京医学会誌 11-2, 3: 82, 1958 ㉖山元: 日病会誌 43: 143, 1954