

氏 名	佐 藤 達
授 与 学 位	医 学 博 士
学位授与年月日	昭 和 35 年 3 月 25 日
学位授与の根拠法規	学位規則第 5 条第 1 項
研究科，専攻の名称	東北大学大学院医学研究科 内科学系

学 位 論 文 題 目 高血圧症における体水分量に関する研究

指 導 教 官	東北大学教授	鳥 飼 龍 生
論 文 審 査 委 員	東北大学教授	鳥 飼 龍 生
	東北大学教授	中 村 隆
	東北大学教授	菊 地 吾 郎

論文内容要旨

緒 言

高血圧の治療に低食塩食が有効であり、又鉍質代謝ホルモンの過剰分泌に基く原発性アルドステロン症では高血圧が必発の症状であることが一般に認められている。かゝる事実は、高血圧症に於て電解質及びそれに密接な関連のある水分代謝異常の存在を強く示唆するものである。

そこで私は臨床的には各種高血圧症につき全水分量と細胞外液量を測定し、心、腎障害の程度及び尿中アルドステロン排泄量と体水分量との相互関係を検討し、併せて一部のものでは食塩制限時に於ける体水分量の変動を追求した。又実験的には高血圧動物について細胞外液量と Total Exchangeable Sodium (Nae) を測定した。その結果高血圧と水分及び電解質の代謝との間に密接な関係があることを認め得たので、その成績を報告する。

実験対象並に実験方法

I 臨床実験

この臨床実験の対象とした高血圧者とは収縮期血圧 150mmHg, 又は拡張期血圧 90mmHg 以上を示すものとし、疾患別では本態性高血圧症 30 例、腎性高血圧症 5 例、Kimmelstiel-Wilson 氏症候群 2 例、原発性アルドステロン症 2 例及び Cushing 氏症候群 1 例であつた。対照群は高血圧を有せず、しかも心、腎に障害がなく電解質代謝にも異常がないと思われる患者 26 例を選んだ。

a) 体水分量測定法：全水分量はアンチピリン法により、細胞外液量はマニトール法により測定し、両者の差をもつて細胞内液量とした。

b) 腎クリアランス測定法：RPF はパラアミノ馬尿酸法により、GFR は内因性クリアチニン法によつた。

c) 尿中アルドステロン測定法：尿中アルドステロン排泄量の測定は Nowaczynski の変法に従つて 24 時間尿について測定した。

II 動物実験

成熟雄家兎 6 羽を用い、うち 2 羽に DOCA 高血圧を、他の 4 羽に Grollman 氏腎虚血性高血圧を起さしめ、その前後に於て、細胞外液量をロダンソーダ法により、Nae を Na^{24} により測定した。血圧は川口式非観血法により測定した。

実験成績

I 臨床実験の成績

高血圧群及び対照群の体水分量(第1図)：高血圧群に於ては全水分量は対照群のそれと略々等しかつたが、細胞外液量は絶対的にも、又体重比及び全水分量比とも約半数が対照群の上限值より高い値を示した。細胞内液量は対照群に比し減少傾向を示し、この傾向はその体重比及び全水分量比では更に著明であつた。その結果高血圧群の細胞外・内液量比は平均 64.1% を示し、対照群のその平均値 53.4% に比し明かに増加していた。

血圧と体重水分量(第2図)：体水分量を体重比で見ると、全水量と血圧は一定の関係を示さなかつたが、細胞外液量は血圧の上昇に従つて増加し、逆に細胞内液量は減少する傾向を示した。従つて第2図に示す如く、細胞外・内液量比と血圧とは明かに正の相関関係を示した。

腎機能と体水分量(第3図)：高血圧者 27 例の RPF 及び GFR と体水分量との関係を検索した結果では、これらクリアランス値と細胞外・内液量比との間には負の相関関係が見られ、GFR が 60 cc/min, 又は RPF が 300 cc/min 以下を示した 11 例中 10 例に細胞外・内液量比は 70% 以上の著明な増加を示した。

眼底所見と体水分量(第4図)：眼底所見を K, W 分類に従つて分ち、その各群と細胞外・内液量比との関係を高血圧者全例について見た結果では、眼底正常群及び K, W 第1度群では細胞外・内液量比は対照群に於ける値と略々同じであつた。併し K, W 第2度及びそれ以上の群ではその程度の進むに従つて増加する傾向を示した。

心電図所見と体水分量(第5図)：高血圧者全例を、心電図で左室肥大又は心筋傷害所見の認められないもの(A群)と、認められるもの(B群)との2群に分ち、これら各群の細胞外・内液量比を対照群のそれと比較した。A群では細胞外・内液量比は対照群に於ける値と大差なく、これに反しB群では平均 70.2% とA群に比し明かな増加を示した。

尿中アルドステロン排泄量と体水分量(第6図)：高血圧者 20 例と対照者 6 例につき、尿中アルドステロン排泄量と細胞外・内液量比との関係を見た結果では、これらの間には略々正の相関関係が存在することが認められ、細胞外・内液量比が対照群の上限值である 63.1% 以上を示す

例の大部分は尿中アルドステロン排泄量も対照群のそれに比し増加していた。

食塩制限による体水分量の変動： 高血圧者 8 例につき、食塩摂取量を 1 日 30 mEq 以下とし、これを 7~10 日継続し、なおこの間同時にナトリウムを 1 日 30 g 併用投与した。血圧は 8 例中 6 例に収縮期血圧で 10 mmHg 以上の低下を示した。全水分量及び細胞外液量は全例で減少し、その平均は夫々 -1.3 l 及び -1.0 l であった。細胞内液量も 6 例で減少を示したが、その変動は軽度で平均 -0.3 l であった。又 血圧の減少率と各体液量の減少率との間には比例的関係は見られなかった。

II 動物実験の成績

この成績は第 1 表に示す如く、血圧は DOCA 高血圧家兔の 2 羽及び腎性高血圧家兔の 4 羽計 6 羽中 5 羽に於て 100 mmHg 以上に上昇し、細胞外液量及び Nae の体重比も両群とも全例に於て高血圧発生後明かな増加を示した。

第 1 表 実験的高血圧家兔の細胞外液量及び Total Exchangeable Sodium (Nae) の変動

番 号	前						後						
	体 重 kg	血 圧 mmHg	細胞外液量		Nae		体 重 kg	血 圧 mmHg	細胞外液量		Nae		
			cc	細胞 外液量 体 重 %	mEq	mEq/kg			cc	細胞 外液量 体 重 %	mEq	mEq/kg	
腎高 虚血 性 血 圧	1	3.0	69	806	26.8	120.0	40.0	2.97	101	951	32.0	132.0	44.4
	2	3.08	55	881	28.6	130.8	42.2	2.65	105	790	29.3	121.4	45.8
	3	3.10	70	817	26.4	125.3	40.3	3.01	108	891	29.6	138.9	46.1
	4	3.22	63	926	27.5	139.8	43.4	3.10	110	954	29.8	143.7	46.3
	平均	3.10	64.0	858	27.3	129.0	41.5	2.93	106	896	30.3	134.0	45.6
D高 O血 C血 A血 圧	5	2.87	68	772	26.9	118.2	41.2	2.80	95	885	31.6	139.1	49.6
	6	2.67	71	779	29.2	114.0	42.6	2.70	112	888	32.9	131.6	50.3
	平均	2.77	70	776	28.5	116.2	41.9	2.75	104	887	32.3	135.4	49.9

考 按

Grollman 等は本態性高血圧症及び実験的高血圧犬の両者に於て、細胞外液量の増加を認めており、又板原も本態性高血圧症に於て Nae の増加を認め、更に重症例程その増加が著しいことを指摘している。私の成績でも高血圧者の細胞外液量は約半数に対照群の上限値より高い値を示し、又実験的高血圧家兔でも細胞外液量及び Nae の増加が認められた。更に高血圧者群に於て、血圧の上昇、心、腎障碍及び眼底所見の悪化と共に細胞外液量は増加する傾向を示した。かかる成績から、高血圧症の初期には細胞外液量の変動を起さしめる程の水分及び電解質の変化はないが、高血圧の進展に伴つてこれらの代謝異常が著明になり、遂には細胞外液量を増加せしめるものに到るものと思われる。

高血圧症に於ける細胞内液量に関する報告は少ない。私の成績では細胞内液量は減少傾向を示した。Teng 等は本態性高血圧症に於て、全水分量及び細胞外液量は共に増加するとし、従つて細胞内液量の増加を推定している。一方小川は本症では、細胞外液量は増加するが全水分量には一定の傾向を認めず細胞内液量は減少するとし、又 Eichelberger も実験的高血圧犬の筋分析から同様に、細胞内液量は減少することを認め、私の成績と一致している。私の高血圧者群に見られた細胞外・内液量比の増加は単に細胞外液量の増加によるばかりでなく、細胞内液量減少も加味されているものと考えられる。

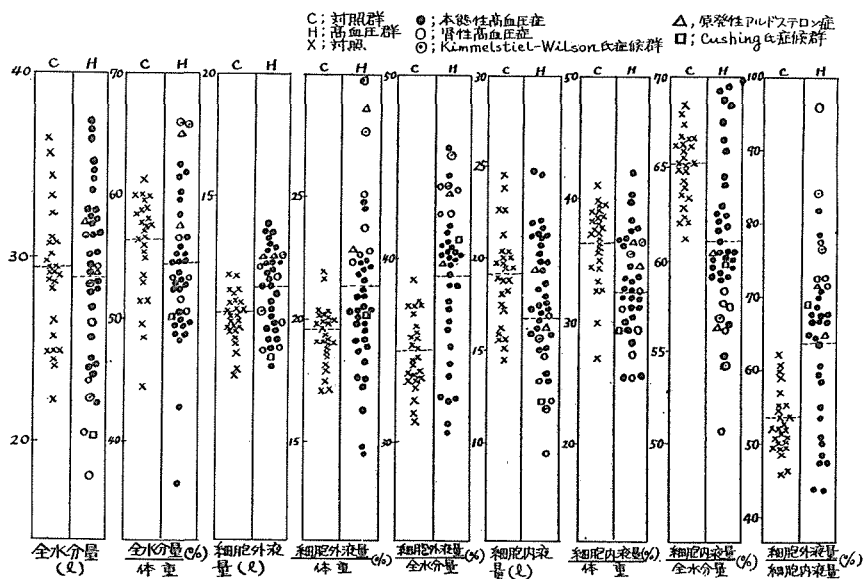
併し高血圧症に於てかかる体水分異常を来さしめる機構は現在の所明かでない。心、腎障碍時に屢々浮腫傾向のあることは知られており、私の例でも心電図で左室肥大又は心筋傷害を示した例及び腎機能の低下を示した例では細胞外液量は増加する傾向が見られた。この様な心、腎機能異常という因子も細胞外液量の増大をきたし、高血圧症に於ける体水分分布異常を増大せしめるものと考えられる。

一方高血圧とアルドステロンとの関係については、本態性高血圧症ばかりでなく腎性高血圧症に於ても経過の長い例では、鉦質ホルモン分泌層といわれる副腎皮質の球状帯に肥大増生を来すことが観察されており、又かかる例に於て尿中アルドステロン排泄量が増加することも報告されている。アルドステロンは DOCA に比べ電解質作用は遙かに強いが水貯溜作用はないとされていた。併し最近その水貯溜作用を認める報告が多い。私の原発性アルドステロン症の 2 例でも細胞外液量は増加しており、又他の高血圧症でも細胞外・内液量比の増加していた例の大部分では

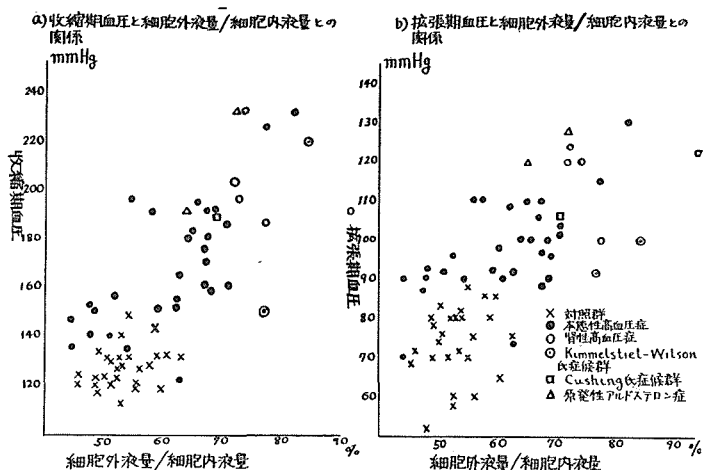
尿中アルドステロン排泄量の増加が認められた。従つてアルドステロンと高血圧症の体水分量の変動との間には密接な関連があるものと考えられる。

併し私の高血圧症に於ける成績では、細胞外液量には増加が認められたに反し、細胞内液量には減少の傾向が見られた。この説明は困難である。丸茂は慢性腎不全症に於て、細胞外液量は増加するにも拘らず細胞内液量の減少は著明であることを指摘している。私の例でも腎機能の低下の著しいものでは細胞内液量は減少し、細胞外・内液量比は著しく増加していた。従つて高血圧症に於ける腎機能の低下と細胞内液量の減少との間には何等かの関連があるものと思われる。Prunty はアルドステロン投与時に細胞内液相から細胞外液相へ水が移動することを認めている。併しこれは短期間の観察であり、私の原発性アルドステロン症の2例では細胞内液量は対照群と変りなかつたことから、現在の所アルドステロンが高血圧症に於ける細胞内液量の減少に如何程の役割を演じているかは不明である。

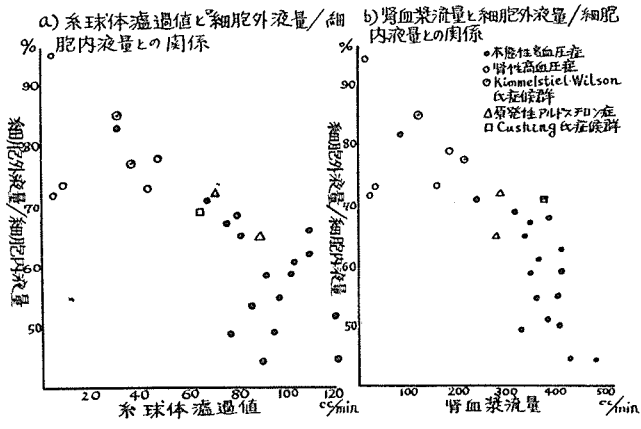
食塩厳重制限の際、血圧及び体水分量は共に減少傾向を示したが、両者の間には比例的関係は認められなかつた。Murphy も循環血液量の減少と血圧との間に単純な量的関係はないとしている。これは食塩制限時の血圧の低下は体水分量の変動のみでは説明出来ないことを示すものである。高血圧患者では食塩制限によつてノルアドレナリン感受性が低下することが知られている。この様な現象も高血圧に対する食塩制限の奏効機転の1因子となつているものと推定される。



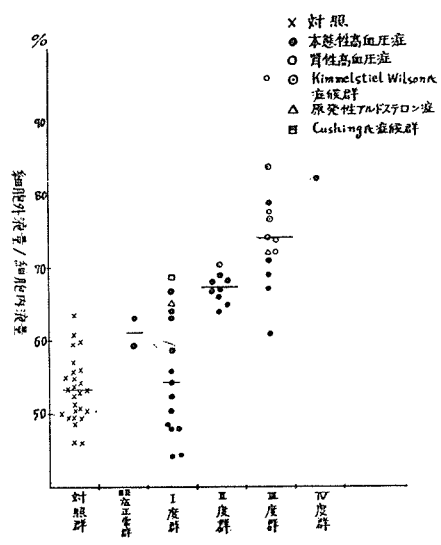
第1図 対照例及び高血圧例の各体水分量とその比



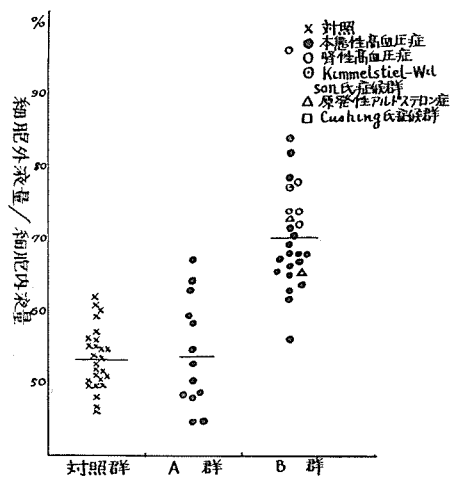
第2図 血圧と細胞外液量/細胞内液量との関係



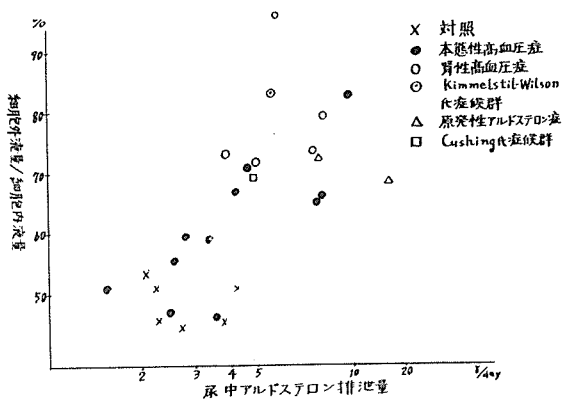
第 3 図 腎機能と細胞外液量 / 細胞内液量との関係



第 4 図 眼底所見 (K-W 分類) と細胞外液量 / 細胞内液量との関係



第 5 図 心電図所見と細胞外液量 / 細胞内液量との関係
A: 心電図で左室肥大又は心筋傷害所見のないもの
B: " " " " があるもの



第 6 図 尿中アルドステロン排泄量と細胞外液量 / 細胞内液量との関係

結 び

高血圧に於ける体水分量について臨床的並に実験的研究を行った結果、細胞外液量及び Nae は増加し、細胞内液量は減少傾向を示し、この傾向は重症例程著明であることが認められた。食塩厳重制限実験に於ては、血圧は低下し、体水分量も減少したが、両者間には比例血関係は認められなかつた。以上高血圧と Na 代謝及びそれに伴う水分代謝との間に密接な関係があることが推定された。

審 査 結 果 要 旨

高血圧の治療に低食塩食が有効であり、又鉍質代謝ホルモンであるアルドステロンの過剰分泌に基く原発性アルドステロン症では高血圧が必発の症状であることが一般に認められているが、かかる事実は、高血圧症に於て電解質及びそれに密接な関係のある水分の代謝異常の存在を強く示唆するものである。

そこで著者はまず高血圧症例 40 例及び対照例 26 につき、全水分量及び細胞外液量を夫々アンチピリン法及びマニト法により測定し、細胞内液量、細胞外内液量比を算出し、これらと血圧、腎機能、心電図所見、眼底所見及び尿中アルドステロン排泄量との関係を対比検討した。次いで実験的に DOCA 高血圧及び Grollman 氏腎虚血性高血圧を惹起せしめた家兎 6 羽について、細胞液量をロダンソーダ法により、又 Total Exchangeable Sodium を Na^{24} により測定した。更に高血圧者 8 例につき、食塩嚴重制限を 7~10 日間行つた際の血圧及び体水分量の変動をも検索した。得た結果は次の通りである。

高血圧者群で対照群に比し、全水分量は略々同値であつたが、細胞外液量は増加、細胞内液量は減少傾向を有し、従つて細胞外、内液量比は増加を示した。細胞外・内液量比は血圧の上昇、尿中アルドステロン排泄量の増加及び腎機能の低下と共に増加した。また心電図で左室肥大及び心筋傷害の認められた例では、これら所見の認められなかつた例に比し増加を示した。更に眼底所見との関係に於ても K.W 第 2 度以上のもものでは、その程度の進むに従つて増加する傾向を示した。

DOCA 投与及び Grollman 氏腎虚血法により実験的高血圧実兎でも、両群共に細胞外液量及び Total Exchangeable Na の増加が認められた。食塩嚴重制限を行つた高血圧者に於ては、全水分量及び細胞外液量は体重の減少に略々平行して減少したが、細胞内液量は 8 例中 6 例に於て軽度の減少を示したのみであつた。血圧は 6 例に於いて 10 mmHg 以上の降圧を示した。併し血圧の変動との間には比較的關係は認められなかつた。

以上の成績から著者は、高血圧症に於ける体水分量の変動と、心、腎機能及びアルドステロンとの間には密接な関連あるものと推論した。