

氏 名 福 地 総 逸

授 与 学 位 医 学 博 士

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 3 6 年 3 月 8 日

学 位 授 与 の 根 拠 法 規 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項

最 終 学 歴 昭 和 2 9 年 3 月 東 北 大 学 医 学 部 卒 業

学 位 論 文 題 目 高 血 圧 と ア ル ド ス テ ロ ン と の 関 係 に 関 す る 研 究

論 文 審 査 委 員 東 北 大 学 教 授 鳥 飼 竜 生

東 北 大 学 教 授 中 村 隆

東 北 大 学 教 授 山 形 徹 一

論 文 内 容 要 旨

發

緒 言

高血圧症の成因については古くから研究され、漸次その生成機転が解明されているが、高血圧症の95%を占めるといわれる本態性高血圧症の病因については未だ不明の点が少なくない。最近内分泌学の進歩に伴い、副腎皮質から分泌される強力な電解質代謝ホルモンであるアルドステロンと高血圧との関係が注目されて来た。又食塩制限は高血圧患者の血圧を低下させると同時に、尿中アルドステロン排泄量を増加させるが、原発性アルドステロン症では、その腫瘍からのアルドステロン分泌が自律的であるために、食塩制限を行つても尿中アルドステロン排泄量は増加しないといわれている。従つて高血圧症の種類とか、その病状の程度によつては、食塩制限の際のアルドステロン分泌状態に差があるものと考えられる。

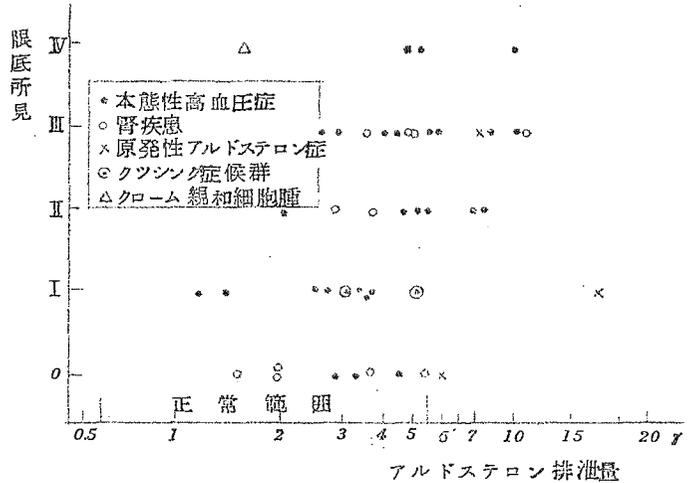
そこで私は正常者並びに高血圧患者の尿中アルドステロン排泄量を測定し、更に食塩制限を施行した場合の血圧、尿中アルドステロン排泄量、血清及び尿中電解質の変化を追究し、次の結果を得た。

第1章 高血圧患者の尿中アルドステロン排泄量

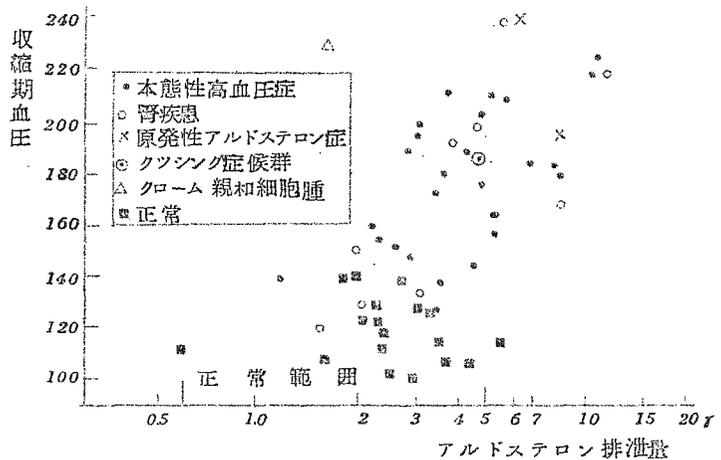
[被検者並びに実験方法]

被検者としては当科入院中の患者を用いた。その内訳は本態性高血圧症27例、腎疾患11例、

第1図 眼底所見と24時間尿中アルドステロン排泄量



第2図 収縮期血圧と24時間尿中アルドステロン排泄量



原発性アルドステロン症3例、クッシング症候群2例、クローム親和細胞腫1例で、その他に对照として正常血圧者20例を用いた。これらの患者はいずれも浮腫を伴わなかつた例で、検査期間中の電解質摂取量はほぼ一定とした。尿中アルドステロン排泄量は既に発表した方法に従い、細胞外液はマンニトール法により、全体水分量はアンチピリン法によつて測定した。

〔実験成績〕

高血圧症の病状の程度を示すと思われる眼底所見と尿中アルドステロン排泄量との関係は、第1図に示す如く、クローム親和細胞腫を除けば、眼底所見の高度のもの程尿中アルドステロン排泄量も多い傾向を示した。更に高血圧の経過年数及び血圧の高さとの間にも、経過の長い例及び血圧の高い例では、尿中アルドステロン排泄量が増加することが認められた(第2図)。この場合注目すべき事は、慢性腎炎でも、クッシング症候群でも、又原発性アルドステロン症においても、血圧と尿中アルドステロン排泄量との関係に関する限り、本態性高血圧症と全く同様の態度を示した事である。血清及び尿中電解質と尿中アルドステロン排泄量との間には、いずれも有意の関係はなかつたが、細胞外液量との間では外液量の多い例程尿中アルドステロン排泄量も多い傾向が認められた。

〔考 按〕

高血圧症と尿中アルドステロン排泄量との間の関係については、既にGenest等の系統的研究があり、重症高血圧症あるいは悪性高血圧症では尿中アルドステロン排泄量が高い事が報告されている。たゞし彼等はこの所見を以つてしてもアルドステロンが高血圧症の病因に如何なる役割を演じているのかは不明であるとのべている。しかし原発性アルドステロン症ではすべての例で持続的の高血圧があり、副腎腫瘍を摘出した後に血圧が正常化する場合の多い事も確実である。従つてアルドステロンが本態性高血圧症においても何等かの原因的意義を有するという可能性も否定出来ない。

又、高血圧者及び糖尿病患者では二次的に屢々副腎皮質の外層部又は被膜の結節性肥大を来とし、大きな結節では腺腫との区別が困難なものもあるといわれる。同様な副腎の肥大は実験的に高血圧を作製した場合にも認められ、更にこの肥大した副腎を摘出すると血圧が低下する事が観察されている。Connはアルドステロンが高血圧症に二次的な要素をもつているとのべており、私の成績でも、高血圧の持続と共に尿中アルドステロン排泄量が増加することが窺われた。従つて高血圧症においてアルドステロン分泌過剰が高血圧の成因となるという可能性も完全には否定出来ないが、高血圧の持続と共に二次的に副腎皮質の組織学的変化を来とし、アルドステロン分泌が亢進し、細胞外液量の増大と細胞内外の電解質の変動を生じ、血管の反応性を昂進させ、末梢抵抗を昂め、高血圧を悪化させるという悪循環を形成することも考えられる。

第2章 尿中アルドステロン排泄量に及ぼす食塩制限の影響

〔被検者並びに実験方法〕

被検者は本態性高血圧症16例、腎疾患7例、原発性アルドステロン症2例及びクッシング症候群1例で、他に正常对照4例を用いた。被検者はすべて浮腫腹水を伴わないもので、食塩ははじめ1日100mEq以上を与え、次いで30mEq以下に制限した。

〔実験成績〕

食塩制限によつて尿中アルドステロン排泄量は、一度増加した後、再び低下して前値に戻る傾向を示した。この場合の尿中アルドステロン排泄量の増加率には、原発性アルドステロン症、クッシ

食塩制限の際の尿中アルドステロン排泄量の増加率に個体差がある事は、他の人によつても報告されている。Bartter は食塩制限の際のアルドステロン増加は細胞外液量の減少によるものであつて、この減少度と尿中アルドステロン排泄量の増加度とは平行するとのべている。しかし私の成績ではこの様な所見は見出されなかつた。アルドステロン増加率の個体差には、この他にアルドステロンの Target Organ である腎尿細管の感受性如何によつて、生体のアルドステロン分泌量が増加するということも考慮されるべきである。しかし私の成績によれば、はじめからアルドステロン排泄量の高値を示した原発性アルドステロン症及び重症高血圧症では、食塩制限によつても Na 喪失傾向は見られず、尿中 Na 排泄量は他の例よりも著明に減少した。

従つて食塩制限による尿中アルドステロン排泄量の増加率に差があるのは、むしろアルドステロンを分泌する副腎皮質それ自体に原因があると思われる。即ち原発性アルドステロン症の如く副腎腫瘍の存在する場合には、腫瘍からのアルドステロン分泌が自律的なために、尿中アルドステロン排泄量は食塩制限によつても更に増加することはないといわれている。他方高血圧症の経過と共に副腎皮質に組織学的変化を来たし、腺腫との区別が困難となる場合もあることが知られている。副腎皮質にこの様な変化を来たしたものでは、アルドステロン分泌は多いが、食塩制限に対する感受性が低下し、食塩制限によつてアルドステロン分泌が更に亢進することが少いと考えられる。これに反し、高血圧の経過が短く、副腎皮質にまた組織学的変化の殆んどないと思われ軽症高血圧症では、尿中アルドステロン排泄量の前値は低く、食塩制限によく反応して血圧の下降を来たし、尿中アルドステロン排泄量も増加を来たすものと思われる。

アルドステロンは血圧と密接な関連があり、従つて食塩制限の際のアルドステロンの増加が、体内の Na 保持を介して血圧を維持する様に作用する事は明らかである。そして血圧の正常な例では、食塩制限の際に、高血圧例よりもアルドステロンが多量に分泌されて、血圧が異常に低下する事を防いでいるものと考えられる。又原発性アルドステロン症や重症高血圧症では、食塩制限後にも尿中アルドステロン排泄量はあまり増加せず、他方血圧は著明に低下した。これも上記の考えを裏付けする所見である。

食塩制限による水電解質の変動：原発性アルドステロン症及びクッシング症候群等の如く尿中アルドステロン排泄量の高値と低 K 血を来たしている例では、食塩制限により尿中 K 排泄量の著減と血清 K の上昇が観察された。これらの例では食塩制限の際には尿中 Na 排泄量も著明に減少している点から考へて、遠位尿細管における $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 交換に必要な Na が、それよりも近位の部分で殆んど再吸収されてしまう結果、K 排泄量も著減するものと考えられる。

なお食塩制限は全体水分量の減少を来たすばかりでなく、細胞外相より内相への水分の移動を起し、血管壁の平滑筋細胞の水電解質分布の改善によつて血管の興奮性を低下させる。私の成績でも食塩制限によつて血清 Na は著変を示さなかつたが、細胞外液量は減少した所から、total exchangeable sodium は減少したものと推測される。

結 び

1. 諸種高血圧症 4 4 例について測定した尿中アルドステロン排泄量は、クローム親和細胞腫を除けば、眼底変化の高度のもの程、血圧の高いもの程、又経過の長いもの程高い傾向を示した。

2. 諸種高血圧症 2 6 例及び正常対照 4 例に対し嚴重食塩制限を施行した所、尿中アルドステロン排泄量は制限後一時上昇し、その後漸次前値に低下した。このアルドステロン増加は細胞外液量の減少によるものと推測した。又この場合のアルドステロンの増加率は眼底変化の高度のもの程低く、又この様な例では血圧低下も著明であつた。反対に眼底変化の少ない高血圧者及び正常者では尿中アルドステロンの増加率高く、血圧低下も軽度であつた。この様なアルドステロン増加率の差は、副腎皮質の組織学的所見の差及びそれに関連する反応能力の差によると思われた。またアルドステロンが血圧の維持に密接な関連を有する事が推定された。

3. 副腎皮質からのアルドステロン分泌は、高血圧の経過と共に亢進し、この亢進が細胞外液量の増大と、細胞内外の電解質分布の異常を伴つて、血管の反応性を昂め、更に高血圧を悪化させるものと推測される。

食塩制限は高血圧の血圧を低下させると共に、細胞外液量及び全体 Na を減少させ、水電解質分布を改善することによつて、高血圧に対し良好な影響を及ぼすものと考えられる。

審 査 結 果 要 旨

最近、内分泌学の進歩に伴い、副腎皮質から分泌される強力な電解質代謝ホルモンであるアルドステロンと高血圧との関連が注目されている。食塩制限が高血圧の治療に有効であり、又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症が必発の症状であることが一般に認められており、かかる事実は高血圧症においてアルドステロン分泌異常及びそれと密接な関係のある水・電解質代謝異常の存在を強く示唆するものである。

そこで著者はまず諸種高血圧症例44例及び対照例20例につき尿中アルドステロン排泄量を測定し、全水分量、細胞外液量及び血清並びに尿中電解質との関係を対比検討している。次いで諸種高血圧症例26例及び対照例4例に対し食塩制限を行い、その場合の尿中アルドステロン排泄量の増減と血圧、血清並びに尿中電解質、全水分量及び細胞外液量の推移とを比較検討している。

諸種高血圧症44例の尿中アルドステロン排泄量は、クローム親和細胞腫を除き、眼底変化の高度のもの程、血圧の高いもの程、又経過の長いもの程高い傾向を示した。

諸種高血圧症26例及び正常対照4例に対し嚴重食塩制限を施行した所、尿中アルドステロン排泄量は制限後一時上昇し、その後漸次前値に低下した。このアルドステロンの増加は細胞外液量の減少によるものと推測している。又アルドステロンの増加率は眼底変化の高度のもの程低く、この様な例では血圧の低下も著明である事を認めた。反対に眼底変化の少ない高血圧例及び正常例ではその増加率高く、血圧低下も軽度であつた。この様なアルドステロン増加率の差は副腎皮質の組織学的所見の差によると考えている。そしてアルドステロンが血圧の維持に密接な関連を有する事を推定している。又低K血及びアルドステロンの高値を示した例では、食塩制限によつて尿中K排泄量の減少と血清Kの上昇を認めた。

以上の成績から著者は、高血圧の経過と共にアルドステロン分泌が亢進し、この亢進が細胞外液量の増大と細胞内外の電解質分布の異常を伴つて、血管の反応性を昂め、更に高血圧症を悪化させるものと主張している。食塩制限は高血圧症の血圧を低下させるのみでなく、細胞外液量及び全Na量を減少させ、水電解質分布を改善して、高血圧に対し、良好な予後を与えるものと推定している。