

氏名(本籍)	さい 齋	とう 藤	てつ 鉄	お 男
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	医	第	905	号
学位授与年月日	昭和50年9月10日			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
最終学歴	昭和42年3月24日 東北大学医学部医学科卒業			
学位論文題目	各種高血圧症における血中Prostaglandin濃度に関する研究			

(主 査)

論文審査委員 教授 吉 永 馨 教授 板 原 克 哉
教授 平 則 夫

論文内容要旨

諸 言

Prostaglandin (以下PGと略す)は生体内に多数の類似体があり、微量で種々の生物学的活性を有している。1933年Goldblatt, 1934年Von Eulerにより発見されたが、現在では化学合成され、臨床応用がなされている。外因性PGの生体におよぼす作用については多くの詳しい報告がみられるが、内因性PGの血中ないし組織中の濃度は極めて低い為に満足すべき測定法が確立されておらず、その生体内における役割は充分解明されていない。一方にはrenin-angiotensin-aldosterone系の昇圧機構に対して抗昇圧、降圧作用のあることも古くから注目されており、その作用を司さどる降圧物質の中からPGA, PGEが分離されるに至りPGと血圧調節との関係が注目されるようになった。本研究はradioimmunoassay法により各種高血圧症の血中PGE濃度を測定して、その血圧調節に対する役割について検討を加えた。

方 法

Jaffeらの方法に従ってPGE抗血清を作製した。New England NuclearよりPGE_{1-5, 6}-³H(229 mCi/mg)を入手した。これらの抗血清、トリチウムラベルPGE₁と既知量のPGE₁とを37℃で1時間反応させた。反応終了後遊離型と結合型とをdextran coated charcoalで分離し、その比放射能の比よりdose response curveを得た。plasmaよりPGの抽出分離は稲川らの方法に従って行った。

対 象

血圧正常者(以下NCと略す)は収縮期血圧150mmHg, 拡張期血圧90mmHg以下の者で、20才より60才迄の34例で、男性27例、女性7例、平均年齢は36才であった。高血圧症は東北大学第二内科並びに関連病院の入院患者で、検査の結果診断の確定した本態性高血圧症(以下EH)16例、原発性アルドステロン症(以下PA)7例、腎血管性高血圧症(以下RVH)5例、および褐色細胞腫(以下Pheo)4例の合計32例である。血中PGE濃度とレニン活性との関係を見る為にEH8例、RVH3例にFurosemide 60mg静注し、2時間の立位負荷をしてその前後で採血し、血中PG濃度とレニン活性を同時に測定した。またRVH3例、EH4例で腎静脈血を採血してその血中PG濃度を測定した。全対象者について食塩の摂取は特に制限していない、EHに少数の降圧剤服用者が含まれているが、他の症候性高血圧症はいずれも治療前で降圧剤の使用はしていない。採血は安静を保ち午前7時より9時の間に行った。腎静脈血はSeldinger氏法によ

リカテーテルを挿入して採血した。この採血は午後1時に行った。

結 果

抗血清の抗体価は90倍、交叉率はPGF₁₂ 32%、A₁ 80%、B₁ 145%、E₂ 0.25%、B₂ 1.33%であり、F₁₂、A₁、B₁に対して強い交叉反応が認められた。しかしこれらは薄層クロマトグラフィーでPGE群より完全に分離することが出来た。plasma 1 mlにPGE純品を5.134 ng添加して求めた本法の回収率は48.7±4.0 SE%(n=6)であり、その定量的検出限界は40 pgであった。

NCの血中PGE濃度は年齢、性別による差はなく、平均で1.634±0.147 ng/mlであった。これに対してEHでは1.316±0.193 ng/mlであり、NCより低い傾向を示したがその差は統計学上有意ではなかった。PA 0.848±0.120、Pheo 7.497±3.837、RVH 1.497±0.388 ng/mlであった。EH 8例、RVH 3例にレニン分泌負荷試験を行いその前後における血中PGE濃度は各々1.304±0.162、1.645±0.320 ng/mlで後においてやゝ高い傾向を示したが統計学上は有意の差ではなかった。

考 察

NCとEHでは血中PGE濃度に明らかな差はみられなかった。しかしEH 16例を血圧、腎機能、眼底所見より2群に分けて其の中の血中PGE濃度を比較すると、血圧の高い症例、臓器障害の進行していると考えられる症例では有意に低い傾向が得られた。拡張期血圧104 mmHg以下の8例では1.682±0.327 ng/mlであるのに対して、105 mmHg以上の8例では0.950±0.123 ng/mlと血圧の高い群で血中PGE濃度は低く、この傾向は収縮期血圧、平均血圧でも同じようにみとめられた。GFR 69 ml/min以下の4例では0.570±0.06 ng/ml、70 ml/min以上の11例では1.399±0.147 ng/mlと両群との間に明らかな差がみられた。また眼底所見をKW I群以下とII群以上に分けて比較すると各々1.381±0.181 ng/ml、0.685±0.071 ng/mlと後者で明らかな低下がみられた。以上の成績からは血中PGE濃度は高血圧の臓器障害の程度と明らかな関係を有することが示唆される。PAではNC、EHより有意に低い傾向が得られた。またPheoでは高い傾向であったが各症例間の差が大きく症例数も少ないので断定するのはむずかしい結果であった。RVHでは報告されている動物実験の結果からは狭窄による腎虚圧が生じている側で増加しているのではないかと予想されたが、狭窄、非狭窄による差はみられなかった。レニン分泌負荷試験によるレニン活性値と血中PGE濃度との関係は、症例が低レニン、低反応を示すものであった為に検討出来なかった。負荷試験によりPGの反応は増加したものの8例、減少したものの4例で、安静時血中PGE濃度の高いものが刺激に対して増加する傾向を示し、反応値も大きかった。

審 査 結 果 の 要 旨

齊藤鉄男のこの論文は、高血圧と prostaglandin との関係を研究したものである。

Prostaglandin (以下PG)は1933年に初めて発見された物質であるが、最近、これが腎、とくに腎髄質に含まれていることが分り、腎と高血圧との関係において俄かに注目を浴びるに到った。

従来から、腎には血圧を上昇させる作用と下降させる作用とがあることが知られていた。血圧上昇因子としては renin-angiotensin 系が知られ、広く研究されている。しかし、これだけで腎性高血圧の機序を説明し切れない。腎性降圧機序の障害が高血圧の原因となるのではないかと、前から疑われていた。齊藤鉄男の研究はまさにこのような問題を追求したものである。

PGには種類が多いが、PGEはとり分け降圧作用が強力である。著者はここに着目し、PGEの測定を試みた。Radioimmunoassayによって測定するため、自ら抗体の作製に努力し、また、他の研究者の作製した抗体の分与も受けた。次いで流血中のPGを分離精製するため各種の方法を比較検討し、どうにか実用的な方法を発見している。この部分が本研究の中心をなし、最も独創性に富んだところである。

かくて著者は末梢血中PGEを測定した。その結果、高血圧患者でPGEが低い傾向がうかがわれた。特に、腎機能低下を示す症例では明らかに低値が得られた。これは、PGEの欠乏が高血圧の原因の一部をなしていると考えさせる成績である。しかし著者は、本研究はいまだ予備的なものであるから、これを結論とせず、更らに精細に研究をすすめたいと言っている。

以上、本研究はアイデアも斬新であり、方法、結果とも独創的である。よって充分学位に価するものと思考する。