

Dahl 食塩感受性高血圧ラットを用いた慢性膵炎の成因と治療に関する研究

久保添 忠彦

Dahl 食塩感受性高血圧ラット (DS-S) に自然発症する慢性膵炎が降圧剤投与により抑制されるか否かを検討した。5週齢雄性 DS-S および Dahl 食塩抵抗性ラット (DS-R) に 8% 高食塩食の投与を開始し 11週齢の実験終了まで投与を続けた無治療群 (DS-S; n = 20, DS-R; n = 8) および同時に降圧剤を 11週齢の実験終了まで投与する Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) 阻害剤 (Trandolapril) 投与群 (DS-S; n = 20, DS-R; n = 8) と Calcium (Ca) 拮抗剤 (Verapamil) 投与群 (DS-S; n = 20, DS-R; n = 8) の 6 群 (DS-S; 60匹, DS-R; 24匹の計 84匹) をそれぞれ作製し経時的に体重, 血圧, 膵血流量測定, 膵病理組織学的検索およびアポトーシスの検索を行った。結果は 11週齢の DS-S において無治療群では著明な高血圧を認め, 病理組織学的に膵内血管の内膜肥厚による内腔狭小化と著明な膵実質の線維化と炎症性変化が観察された。しかし同週齢の ACE 阻害剤投与群では高血圧は発症せず膵実質病変の発症が抑制された。さらに同週齢の Ca 拮抗剤投与群でも高血圧は発症せず膵実質病変は観察されなかった。DS-S における膵血流量測定では 11週齢における ACE 阻害剤投与群は無治療群および Ca 拮抗剤投与群に比べて血流量の増加がみられた。また DS-S の 11週齢における無治療群では慢性膵炎の膵内線維化部分および線維化周辺に TUNEL 陽性細胞はみられず線維化の機序にアポトーシスは直接的な関与はしていないものと推測された。一方, 11週齢の DS-R における無治療群, ACE 阻害剤投与群および Ca 拮抗剤投与群の治療群ではいずれも高血圧は示さず, また膵内血管の肥厚や膵炎の発症などの病理組織学的変化は観察されなかった。DS-R における膵血流量測定では各群間でそれぞれ有意差はみられなかった。以上より降圧剤を投与した DS-S の治療群では高血圧の発症を認めず, また膵内血管および膵実質の病変が抑制されることが判明した。即ち高血圧を予防することにより膵炎の発症を抑制した事が示された。

(平成 13 年 12 月 18 日受理)

Preventive Effects of An Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor and A Calcium Antagonist on The Development of Spontaneous Pancreatitis in Salt-loaded Dahl Salt-sensitive and Salt-resistant Rats

Tadahiko KUBOZOE

Pancreatic lesions were examined histopathologically in Dahl salt-sensitive rats (DS-S) and Dahl salt-resistant rats (DS-R) fed a high-salt (8% NaCl) diet from the age of 5 weeks to 11

weeks. The DS-S rats were divided into three groups ; group 1 received drinking water throughout the experimental period, group 2 received 0.001%trandolapril (antihypertensive), and group 3 received 0.2% verapamil (antihypertensive). The DS-R rats were also divided into three groups ; group 4 received drinking water throughout the experimental period, group 5 received 0.001%trandolapril, and group 6 received 0.2% verapamil. Systolic blood pressure in group 1 was significantly higher than that in groups 2 and 3 throughout the experiment. The pancreatic blood flow of the 11-week-old DS-S in group 2 was significantly greater than that in groups 1 and 3. Acinar degeneration with inflammatory changes and stromal fibrosis were observed in the pancreas of group 1 animals at 11 weeks of age, together with periarteritis nodosa. These pancreatic pathological findings were not observed in groups 2 and 3 at 11 weeks of age. TUNEL positive cells were not observed in the pancreas of 6-11 week DS-S in groups 1, 2 and 3. The process of apoptosis appears to have no effect on the pathology of pancreatic fibrosis in chronic ischemic pancreatitis. The body weight, systolic blood pressure and pancreatic blood flow of the 11-week-old DS-R did not significantly differ among the three groups. Pancreatic pathological findings were not observed in groups 4, 5 and 6 throughout the experiment, nor were TUNEL positive cells noted in the pancreas of 6-11 week DS-R in these groups. In conclusion, the pancreatic ischemia caused by stenosis of the arteries was an important factor in the pathogenesis of the pancreatitis in DS-S. (Accepted on December 18, 2001) *Kawasaki Igakkaishi* 28(1) : 11-21, 2002

Key Words ① **Chronic ischemic pancreatitis** ② **Dahl salt-sensitiverat**
③ **Periarteritis nodosa** ④ **Apoptosis** ④ **Antihypertensive drug**

はじめに

本邦の全国集計における慢性膵炎の成因としては長期にわたる飲酒によるものが最も多く、ついで成因不明による特発性のものが第2位を占めている¹⁾。その中でも稀な成因である虚血性膵炎は約4.3%を占め、その大多数が60歳以上の高齢者である²⁾。また高齢者では高血圧、動脈硬化の併存が多く認められ、これらを基盤として膵を支配する動脈の血管炎や動脈硬化による慢性的な血管障害によって引き起こされる膵虚血が本症の発生に関与していることが示唆されている。今後、社会の高齢化が進むにつれて本症の増加が予想され、その病態の解明と対策の確立を早急に解決することが重要課題と思われる。

これまでに高血圧自然発症ラット (Spontaneously hypertensive rat : SHR), およびその垂系である脳卒中易発症 SHR (Stroke-prone SHR :

SHRSP) の膵が加齢に伴いヒト慢性膵炎様病変が自然発症し、その成因として交感神経系の機能亢進に基づく膵内動脈硬化による膵虚血が重要であると指摘され³⁾かつ降圧剤によりその病変が抑制されることが報告されている⁴⁾。

そこで今回、食塩負荷により著明な高血圧を発症する遺伝性高血圧モデルである Dahl 食塩感受性高血圧ラット (Dahl-salt-sensitive-rats : DS-S)⁵⁾を用いて、異なる作用機序を示す2種類の降圧剤を投与し自然発症膵炎に対する抑制効果について病理組織学的に検討を行った。また膵炎病変が膵腺房細胞の消失による線維化からの膵壊死による変化か、もしくはアポトーシスが関与した細胞処理機構の修復過程であるかを Hematoxylin & Eosin (H&E) 染色と TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP-biotin nick end labeling) 染色を用い検討した。

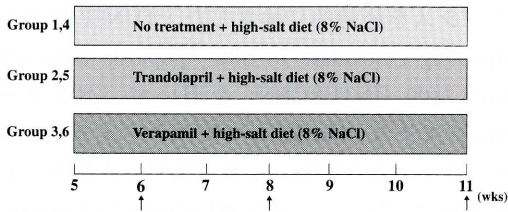


Fig. 1. Experimental protocol of the chronic pancreatitis in Dahl rats

Group 1, 2, 3; DS-S, Group 4, 5, 6; DS-R. Group 1 (No treatment + high salt diet in DS-S: DS-N), Group 2 (Treated with trandolapril + high salt diet in DS-S: DS-T), Group 3 (Treated with verapamil + high salt diet in DS-S: DS-V), Group 4 (No treatment + high salt diet in DS-R: DR-N), Group 5 (Treated with trandolapril + high salt diet in DS-R: DR-T), Group 6 (Treated with verapamil + high salt diet in DS-R: DR-V), ↑; Sacrifice, DS-S: Dahl Salt Sensitive rat, DS-R: Dahl Salt Resistant rat, N: No treatment, T: Trandolapril, V: Verapamil.

材料と方法

実験動物は5週齢雄性 Dahl 食塩感受性ラット(セアック吉富株式会社より購入)を用いた。全ての動物は室温 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ で、12時間の明-暗サイクルを調節した恒常的条件下の部屋において飼育した。

モデルの作成方法を Figure 1 に示す。

5週齢の DS-S ラットに6週間、8%高食塩食(日本クレア株式会社より購入)を投与し、降圧剤を投与しない無治療群(Group 1)と、高食塩食と同時に降圧剤である Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) 阻害薬投与群(Group 2)と Calcium(Ca)拮抗薬投与群(Group 3)である治療群の3群を作製した。降圧剤は蒸留水に溶解して自由摂取とした。DS-Sの各群それぞれ20匹、計60匹を作成した。さらに対照群として高食塩食を投与しても高血圧を発症しない Dahl 食塩抵抗性ラット(Dahl-salt-resistant-rats: DS-R)⁵⁾を用い、同様に無治療群(Group 4)及び、治療群である ACE 阻害薬投与群(Group 5)と Ca 拮抗薬投与群(Group 6)を各群8匹、計24匹を作成した。

DS-Sの各群は6, 8週齢において5匹ずつ

屠殺し、DS-Rの各群は6, 8週齢において2匹ずつ屠殺し、残りの動物はそれぞれ11週齢にて屠殺し実験を終了した。

ACE 阻害薬として Trandolapril (商品名: オドリック, Roussel Morishita Co., LTD) の0.001%水溶液を, Ca 拮抗薬として Verapamil (商品名: ワソラン, エーザイ株式会社) の0.2%水溶液をそれぞれ飲用水として使用した。この濃度は8%高食塩食投与時の DS-S の一日飲水摂取量(100 ml/day/匹)とヒト成人の各試薬の一日摂取量(Trandolapril; 1-2 mg/day, Verapamil; 120-240 mg/day)により換算して得られたものである。

経時的に動物の重量と血圧を測定した。

体重は各群それぞれ毎週1回測定し、その平均値を求めた(体重: Mean \pm SD)。

血圧は収縮期血圧を tail cuff 法で測定した。毎週一回、無麻酔下にラットをホルダーに固定した後、 37°C の加温器(DIGITAL THERMO E 5 LD, OMRON)で10分間加温した後、尾動脈収縮期血圧を非観血式血圧測定装置(BP MONITOR, MK-1030, MUROMACHIKIKAI Co., LTD)を用いて測定した。ラットが静止状態である時の血圧を3回繰り返し測定し、その平均値を収縮期血圧とした(収縮期血圧: Mean \pm SD)。

ラットを6, 8, 11週齢でネンブタール(50 mg/kg, 腹腔内投与)麻酔下にて開腹して膵血流量の測定、および膵病理組織学的検索とアポトーシスの検索を行った。膵血流量の測定には水素クリアランス式組織血流計(ユニーク・メディカル社: UH-METER (PHG-203))を用いた⁶⁾。ラットの腹部に正中切開を加え膵臓を露出し膵臓の脾葉部にてプラチナ針端子を膵実質内に穿刺し水素ガスを吸入させ適当な濃度に高めた後に水素ガスの供給を中止し、2回測定してその平均値を膵血流量とした(膵血流量; ml/min/100 g tissue: Mean \pm SD)。測定後、腹部大動脈において脱血屠殺し、膵臓を摘出した。膵臓はただちに10%中性緩衝ホルマリンにて 6°C 、overnight 固定を行った。膵臓を通常の方

法に従いパラフィン包埋後、 $4\mu\text{m}$ の薄切切片を作製しH&E染色後、病理組織学的に検索した。膵病変の程度は、膵線維化、炎症細胞浸潤、膵腺房細胞の変性、萎縮そして膵間質の浮腫、炎症細胞浸潤、さらに結節性動脈周囲炎の所見について、病変なし (none)、軽度 (mild)、中等度 (moderate)、高度 (severe) の4段階で評価した。さらに膵線維化の機序にアポトーシスが関与しているかどうかをシランコート処理を行った膵臓の薄切切片をTUNEL染色にてアポ

トーシスを経時的に検索した。TUNEL染色はApoptTag Peroxidase In Situ Apoptosis Detection Kit S 7100 (INTERGEN)を用いて、ペンタナNXシステム (NexES:ペンタナ・メディカル・システムズ・ジャパン株式会社)を使用し自動染色にて行った。測定項目の検定はStudent's t-testを用いて、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

本実験は、川崎医科大学動物実験委員会の承認を受け、川崎医科大学動物実験指針に基づき実施された。

結 果

実験期間中に Group 1 の1匹が10週齢で、Group 3 の6匹が6～8週齢でそれぞれ死亡した。

1. 体重

DS-SおよびDS-Rの各群の体重の経時変化をFigure 2に示す。DS-Sの5週齢での体重は $142 \pm 7\text{g}$ であり週齢を重ねるごとに増加し11週齢のGroup 1では $305 \pm 32\text{g}$ 、Group 2では $335 \pm 7\text{g}$ 、Group 3では $288 \pm 5\text{g}$ であった。Group 3での体重の増加が少なく、実験期間中においてGroup 2とGroup 3において有意差を認めた($p < 0.05$)。またDS-Rの5週齢での体重は $127 \pm 7\text{g}$ であり11週齢におけるGroup 4での体重は $275 \pm 9\text{g}$ 、Group 5では $299 \pm 1\text{g}$ 、Group 6では $278 \pm 16\text{g}$ であった。11週齢での各群間に有意差は認めなかった。

2. 血圧

DS-SおよびDS-Rの各群の収縮期血圧の経時変化をFigure 3に示す。

DS-Sの5週齢での収縮期血圧は $126 \pm 10\text{mmHg}$ であった。Group 1では週齢を重ねるごとに

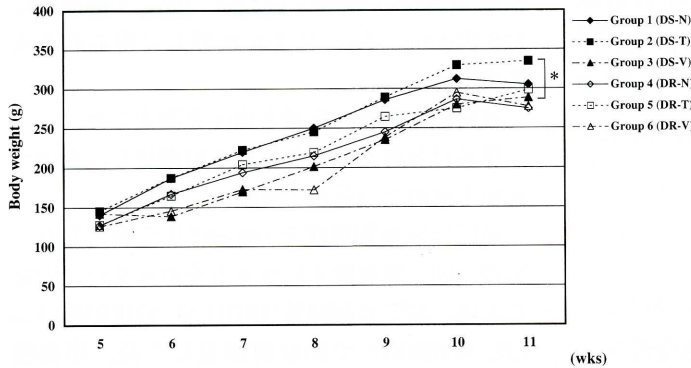


Fig. 2. Age-related change of average body weight in Dahl rats

Body weight of group 3 (DS-V) was significantly lower than that of group 2 (DS-T) throughout the experiment ($*p < 0.05$). Body weight of groups 4 (DR-N), 5 (DR-T) and 6 (DR-V) was no significant difference in 11 weeks old DS-R. DS: Dahl Salt Sensitive rat, DR: Dahl Salt Resistant rat, N: No treatment, T: administration of trandolapril, V: administration of verapamil

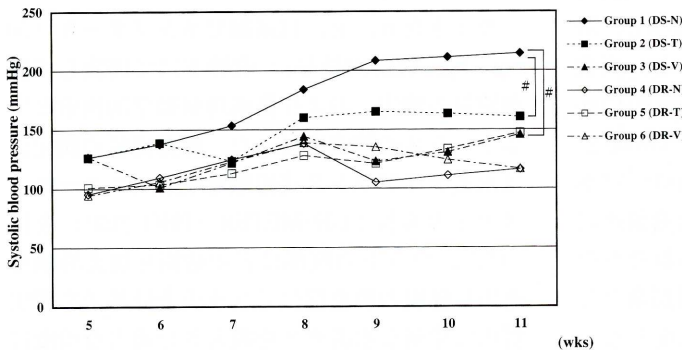


Fig. 3. Age-related change of average systolic blood pressure in Dahl rats

Systolic blood pressure of group 1 (DS-N) was significantly higher than that of group 2 (DS-T) and group 3 (DS-V) in 11 weeks old DS-S ($\#p < 0.001$). Systolic blood pressure of groups 4 (DR-N), 5 (DR-T) and 6 (DR-V) was no significant difference throughout the experiment in 11 weeks old DS-R. DS: Dahl Salt Sensitive rat, DR: Dahl Salt Resistant rat, N: No treatment, T: administration of trandolapril, V: administration of verapamil

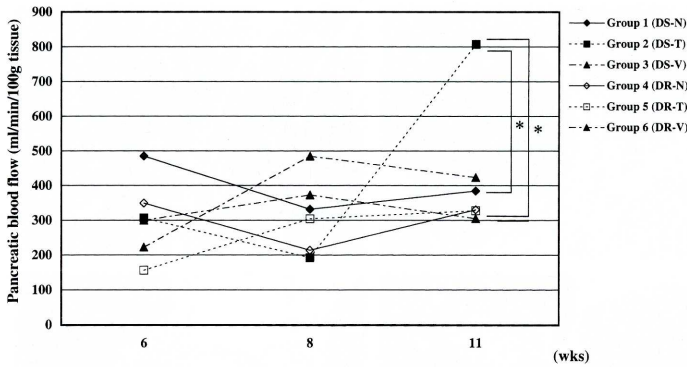


Fig. 4. Age-related change of average pancreatic blood flow in Dahl rats

Pancreatic blood flow of group 2 (DS-T) was significantly higher than that of group 1 (DS-N) and group 3 (DS-V) in 11 weeks old DS-S ($p < 0.05$). Pancreatic blood flow of groups 4 (DR-N), 5 (DR-T) and 6 (DR-V) was no significant difference in 11 weeks old DS-R. DS: Dahl Salt Sensitive rat, DR: Dahl Salt Resistant rat, N: No treatment, T: administration of trandolapril, V: administration of verapamil

血圧の上昇を認め、11週齢での収縮期血圧は 214 ± 32 mmHg と著明な高血圧を示した。治療群では週齢を重ねても収縮期血圧の上昇は認めず、11週齢での Group 2 では 160 ± 24 mmHg,

Group 3 では 145 ± 19 mmHg であり Group 1 は有意差をもって血圧が上昇した ($p < 0.001$)。DS-R の 5 週齢での収縮期血圧は 96 ± 11 mmHg であり, Group 4 の 11 週齢での収縮期血圧は 116 ± 19 mmHg と高血圧を示さず, Group 5 では 147 ± 12 mmHg, Group 6 では 116 ± 16 mmHg でありそれぞれ正常血圧範囲内であった。

3. 膵血流量

DS-S および DS-R の各群の膵血流量の経時的変化を **Figure 4** に示す。11週齢での DS-S における膵血流量は Group 1 では 384.75 ± 157.38 ml/min/100 g tissue,

Group 2 では 807 ± 233.35 ml/min/100 g tissue, Group 3 で 305 ± 142.69 ml/min/100 g tissue であり, Group 2 において他の群に比べ有意な増加を示した ($p < 0.05$)。DS-R における膵血

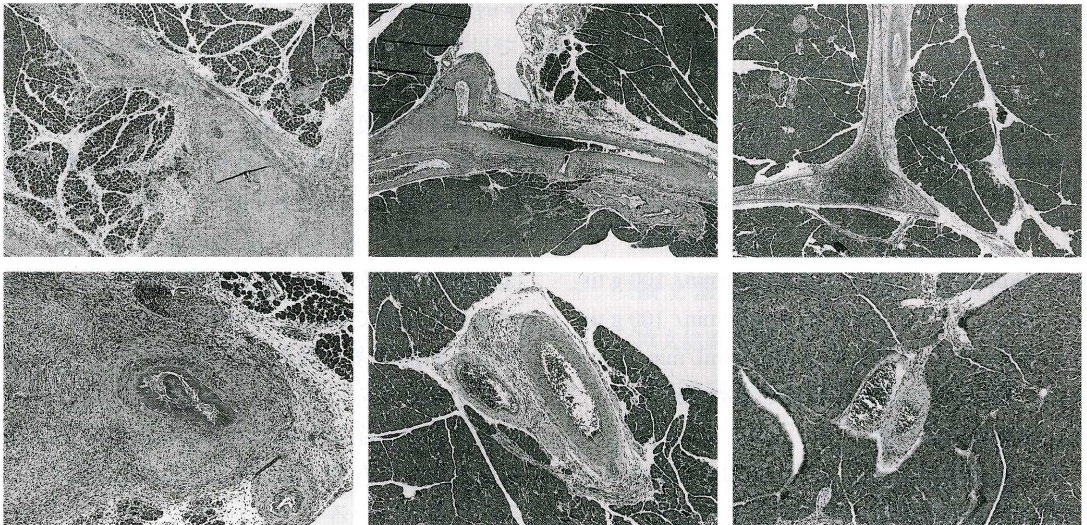


Fig. 5. Histopathological changes of the pancreatic arteries in 11-week-old DS-S

A; Marked thickening of the wall of the artery with inflammatory cells, fibrinoid necrosis and granulation changes in Group 1 (DS-N)

B; Acinar degeneration, stromal fibrosis and narrowing of the lumen of the artery due to periarteritis nodosa in Group 1 (DS-N)

C and **D**; No pathological change such as acinar degeneration, inflammatory cell infiltration or stromal fibrosis in Group 2 (DS-T)

E and **F**; No pathological change such as acinar degeneration, inflammatory cell infiltration or stromal fibrosis in Group 3 (DS-V)

(H&E staining, original magnification; **A** $\times 10$, **B** $\times 20$, **C** $\times 8$, **D** $\times 20$, **E** $\times 10$, **F** $\times 20$)

A	C	E
B	D	F

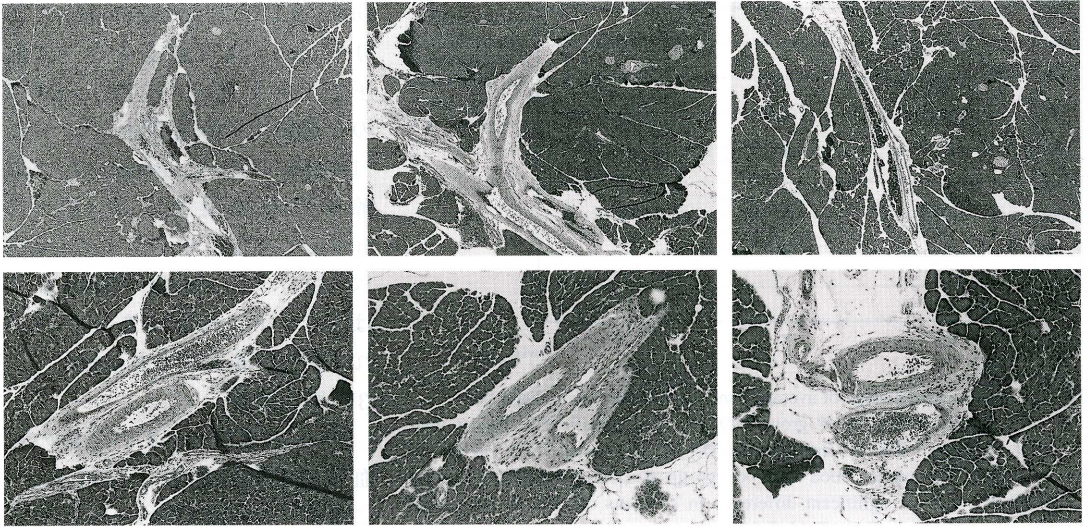


Fig. 6. Histopathological changes in 11-week-old DS-R
 No pathological changes in Group 4 (DR-N; **A, B**), 5 (DR-T; **C, D**) and 6 (DR-V; **E, F**).
 (H&E staining, original magnification; **A** × 10, **B** × 20, **C** × 8, **D** × 25, **E** × 10, **F** × 33)

A	C	E
B	D	F

Table 1. Degree of histopathological changes in Group 1 (DS-N), Group 2(DS-T) and Group 3 (DS-V)

Histopathological changes	Group 1 (n=9)	Group 2 (n=10)	Group 3 (n=4)
Pancreatic acinar degeneration /or atrophy	(+) ~ (++)	(-) ~ (+)	(-)
Edema	(++) ~ (+++)	(-) ~ (+)	(-) ~ (+)
Inflammatory cell infiltration	(+) ~ (++)	(-) ~ (+)	(-)
Periarteritis nodosa	(++) ~ (+++)	(-) ~ (+)	(-)

(-) : no (+) : mild (++) : moderate (+++) : severe

量は Group4では 331 ± 110.31 ml/min/ 100 g tissue, Group 5では 328 ± 21.92 ml/min/ 100 g tissue, Group 6では 423.67 ± 273.06ml/min/ 100 g tissue でありそれぞれ有意差は認めなかった。

4. 膵病理組織所見

6, 8 週齢で屠殺した DS-S および DS-R の各群の膵病理組織像に変化はみられなかった。11週齢における DS-S の膵病理組織像を **Figure 5** に示す。Group 1 (**Fig. 5A, 5B**) では膵腺房細胞変性, 萎縮, 間質の浮腫, 炎症細胞浸潤, 膵内血管の結節性多発動脈炎所見が認められた。Group 2 (**Fig. 5C, 5D**) と Group 3 (**Fig. 5E, 5F**) では膵炎もしくは結節性多発動脈炎所見は, ほとんど認めなかった。また11週齢における DS

-R の各 Group での膵病理組織学的検索では膵炎や血管炎の所見は認めなかった (**Fig. 6**)。

Group 1, 2, 3 の DS-S の11週齢での膵病理組織学的所見を数量化して **Table 1** に示す。Group1 では膵腺房細胞変性, 萎縮, 間質の浮腫, 炎症細胞浸潤, 結節性多発動脈炎の所見が軽度, もしくは中等度から高度に認められたが, 治療群の Group 2 では認められないものから軽度認められるのみ, また Group 3 でも認めないものがほとんどであった。まとめると Group 1 では膵炎の発症が78%, 結節性多発動脈炎の発症が78%と高率であった。治療群の Group 2 では, 膵炎と結節性多発動脈炎の発症は, それぞれ20%であり, さらに Group 3 では膵炎と結節性多発動脈炎の発症は認めず, これら治療群では膵病変の発症を有意に抑制した (**Table 2**)。

5. アポトーシス

アポトーシスの検索を経時的に行った。

DS-S の無治療群, 治療群の両者において6, 8 週齢での TUNEL 陽性細胞は膵小葉内にも数個認めるだけであり, また11週齢での検索でも同様に膵小葉内にも数個認めるだけであった。この TUNEL 陽性細胞は線維化した部分とは関係無いところであり, また線維化した所に

Table 2. Incidence of chronic pancreatitis and periarteritis nodosa in Group 1(DS-N), Group 2(DS-T) and Group 3(DS-V). * $p < 0.01$, ** $p < 0.05$

Histopathological changes	Group 1 (n=9)	Group 2 (n=10)	Group 3 (n=4)
Chronic pancreatitis	78%	20%	0
Periarteritis nodosa	78%	20%	0

も TUNEL 陽性細胞は認めなかった (Fig. 7A). また同様に DS-R に対しても同様の経時的な検討を行ったが, TUNEL 陽性細胞は膵小葉内でのみ数個認めるだけであった (Fig. 7B). DS-S, DS-R 共にラ氏島構成細胞や膵管細胞に TUNEL 陽性細胞は認めなかった.

考 察

膵臓は虚血性変化により容易に壊死に陥ることが知られており, 血管炎や動脈硬化などの慢性血管障害が慢性膵炎の成因として注目され, 虚血は膵炎の重要な因子の一つであると考えられている⁷⁾.

今回は, 高食塩食の投与にて著明な高血圧を発症する DS-S と対照群である高血圧を発症し

ない DS-R を用いて降圧剤投与による経時的な膵臓の病理組織学的変化を検討した.

DS-S における体重変化は Verapamil 投与群である Group 3 において有意な体重減少が認められた ($p < 0.05$). これは Verapamil 投与濃度が高かった事が関係しているものと考えられ Group 1, 2 に比して飲水摂取量が減少した事が原因と考えられ, これが原因で実験期間中に 6 匹死亡したものと考えられた. しかし DS-R においては Verapamil の摂取量は同様に減少したが体重変化に有意差は認めず, 死亡例も認めなかった. DS-S と DS-R において薬剤 (当実験における Verapamil) に対する感受性の差があるものと推測された. 血圧の経時的変化では DS-S の無治療群である Group 1 において著明な高血圧を示し, 治療群では有意差をもって血圧を低下させた ($p < 0.001$). また DS-R においては Group 5 では Group 4 および Group 6 に比べると血圧が上昇傾向を呈していたが正常血圧範囲内であり, DS-R においては高食塩食および降圧剤の影響は認められなかった. 膵血流量の変化は, DS-S の 11 週齢では Trandolapril 投与群である Group 2 において膵血流量の有意な増加を認めた ($p < 0.05$). Verapamil 投与群である Group 3 は無治療群である Group 1 に比して膵血流量が減少しており Group 3 では肉眼的, 病理組織学的に膵臓を栄養する動脈に血

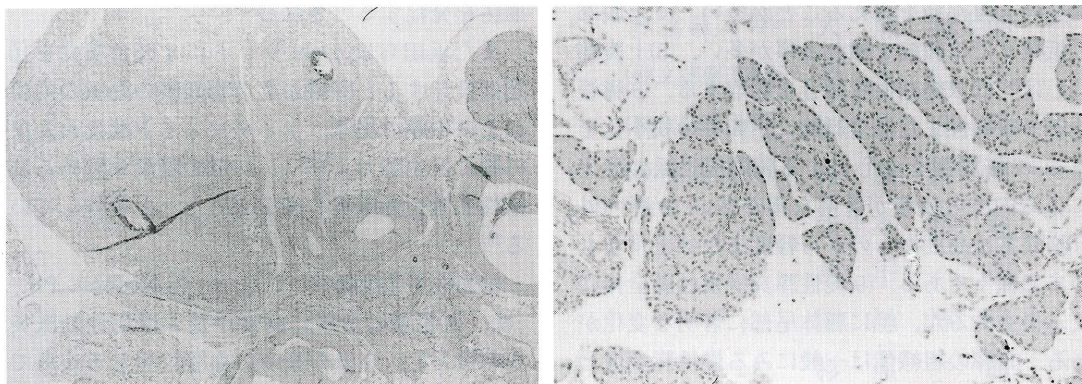


Fig. 7. A: TUNEL staining of the Group 1 in 11 weeks-old-DS-N. The apoptotic cells were not detected in the fibrotic area of the pancreas. A | B

B: TUNEL staining of the Group 6 in 11 weeks-old-DS-R. The apoptotic cells were detected in the acinar of the pancreas.

(original magnification; A $\times 6.6$, B $\times 40$)

管炎の発症を認めないため理論的には腓血流量の増加をきたすものと考えられたが、本結果が得られたことは手技的問題（プラチナ針の穿針部位の位置、深さなど）が関与した可能性が推測され測定方法の工夫の必要性が示唆された。

病理組織学的変化では Group 1 の11週齢で腓内動脈の炎症細胞浸潤を伴う著明な壁肥厚、内腔狭小化、中膜のフィブリノイド変性などの結節性多発動脈炎所見を認め、これらの結果により虚血性腓炎の発症をきたしているものと考えられた。そして降圧剤を投与した Group 2 および Group 3 では高血圧を抑制する事で血管炎の発症を抑制し、かつ腓炎の発症を低下せしめたことは高血圧が原因の血管炎による血管内腔狭小化が虚血性腓炎の発症に重要な役割を果たす因子と推測できた。

虚血性腓炎の臨床報告例は1900年 Chiari らが動脈硬化による腓梗塞の1症例を報告したのが最初とされており⁸⁾、その後 Hranilovich ら⁹⁾、McKay ら¹⁰⁾、Aach ら¹¹⁾、Amman ら¹²⁾、東ら¹³⁾により報告されている。本邦では1978年、安部ら¹⁴⁾が成因不明の慢性腓炎のうち高齢者で腓を支配する動脈の硬化による虚血性慢性腓炎の症例を初めて報告しており、虚血性慢性腓炎の特徴として以下の如く述べている。(1)アルコール過飲やその他の慢性腓炎に見られる成因を認めない。(2)高齢者に多く高血圧を伴いやすい。(3)軽度の上腹部痛を訴えることが多い。(4)上腹部に抵抗または腫瘤を触れる事が多い。(5)上腹部にしばしば収縮期血管雑音を聴取する。(6)腓管造影で限局性または全般的に主腓管の狭小化を見る。(7)腓動脈を中心とする腓周辺動脈の硬化による内腔の狭窄が著明な事が多い。(8)腓内外分泌異常は高度なものから軽度または正常なものまで種々である。(9)慢性腓炎病変は腓全体に及ぶ事もあるが、特に腓体尾部に著明な変化がある。(10)腓の組織像は一般にみる慢性腓炎像と変わらない、などの特徴をあげており腓炎発症に血管因子が関与していることを指摘している。

虚血性腓炎の実験モデルとしては腓血管虚血を目的として Smith ら¹⁵⁾、Pfeffer ら¹⁶⁾、黒田

ら¹⁷⁾がイヌの腓十二指腸動脈内に微細粒子を注入する方法を、Freiburghaus らは¹⁸⁾ラットの腓動脈の腓分枝へポリスチレン粒子を注入する方法を、土屋ら¹⁹⁾、内田ら²⁰⁾は家兎の上前十二指腸動脈の根部をシリコンチューブにて全周性に被覆する方法でヒト類似の慢性腓炎像が得られたと報告している。これらの動脈性循環障害モデルは、高齢者に見られる動脈硬化性の虚血性腓炎のモデルになるとされている¹⁹⁾。

慢性腓炎の疾患モデルとして全身もしくは局所的処置をほどこすモデルや自然発症モデルがあり²¹⁾、特にラットにおける自然発症腓炎モデルとしては Dahl ラットの他に、SHR、SHRSP ラット³⁾、WBN/Kob ラット²²⁾、OLETF ラット²³⁾等が知られている。

Dahl ラットは1960年代の初頭に Brookheven National Laboratory の Lewis K Dahl らが Sprague-Dawley ラットに8%高食塩食を摂取させ継交代配を重ね、遺伝的に食塩負荷によって血圧が上昇する DS-S 種と正常血圧にとどまる DS-R 種を開発した食塩感受性高血圧ラット⁵⁾であり、ヒト本態性高血圧症および食塩感受性高血圧の研究に頻用されている²⁴⁾。食塩感受性高血圧の発症機序として糸球体における濾過係数が低下した場合と、尿細管における Na 再吸収の亢進した場合が考えられるが Dahl ラットは糸球体基底膜の異常が推測され前者の機序によって高血圧を発症するとされる²⁵⁾。

また浜田らは、Dahl ラットに4%食塩食を10週間投与すると腎臓および腸間膜の動脈の内膜および中膜の肥厚、フィブリノイド壊死および外膜に好中球およびリンパ球の浸潤を認める結節性肥厚性動脈炎の像を認めた、と報告している²⁶⁾。

結節性多発動脈炎 (Polyarteritis Nodosa : PN) は、血管壁の全層に病変が及ぶ壊死性動脈炎を特徴とし、これが全身の血管に生じる疾患であり、高血圧の合併率が高く古典的 PN の診断基準の主要症候の一つである²⁷⁾。

PN は、ヒトでは腎臓に80%、心臓では70%、肝臓では65%、胃腸管では50%に好発し、また

膵臓でも25%に認めるとされている²⁸⁾。

膵炎とPNの関連した症例は、小島ら²⁹⁾、Traversら³⁰⁾、Thorneら³¹⁾、Flahertyら³²⁾により散発的に報告が見られる。

慢性膵炎におけるアポトーシスの関係はWalkerら³³⁾、本庄ら³⁴⁾、唐澤ら³⁵⁾、Hashimotoら³⁶⁾、Fujimotoら³⁷⁾により報告されておりいずれも膵腺房細胞に主に認められ、ラ氏島構成細胞や膵管細胞にはほとんど認めなかったとしている。さらに唐澤らは慢性膵炎では線維化を来していない部分の腺房細胞に散在性にアポトーシスを認めた³⁵⁾とし、さらに田中らも膵線維化とアポトーシスの直接的な関与はない³⁸⁾、としており膵線維化とアポトーシスの関係は明らかでない。

今回の実験でも慢性膵炎の線維化の機序に対するTUNEL法によるアポトーシスの検討を行ったが否定的であった。これによりDS-Sに発症する膵炎病変は膵腺房細胞の消失による線維化からの膵壊死による変化から起こったものと推察され直接的なアポトーシスの関連はないものと考えられた。

またDS-Sラットではカテコラミンのturnoverが亢進し、交感神経機能亢進状態が高血圧の発症に重要と考えられており³⁹⁾、DS-Sラットの膵炎病変発症についても交感神経が関与してい

る可能性が示唆されている。

現在のところ、虚血性慢性膵炎の臨床報告例は少なく慢性膵炎の原因としても数パーセントの割合しか占めないが、今後21世紀にむけて高齢化社会を迎えるにあたり高齢者における成因不明の慢性膵炎症例での高血圧や動脈硬化の有無、また画像診断のさらなる発展により膵を支配する動脈の石灰化などに対する観察が容易となれば、虚血性膵炎の頻度は増加するものと考えられ本症の予防および治療対策を確立する事が急務である。

謝 辞

稿を終えるにあたり、終始御指導、御校閲を賜りました川崎医科大学外科学（消化器）教室 角田 司教授に深甚なる謝意を表します。また、実験において御指導、御援助をいただきました外科学（消化器）教室員の方々および曳野美華研究補助員に深謝いたしますとともに、実験をサポートしていただいた動物実験センターの方々の御協力に感謝します。

本論文の一部は、第100回日本外科学会総会（2000年4月東京）において発表した。

さらに、本研究の一部は平成10年度大学院特別経費および川崎医科大学プロジェクト研究費（8-501）ならびに平成11年度科学研究費奨励研究（A）11770730の援助によって行われた事を付記し、感謝の意を表します。

文 献

- 1) 竹内 正, 佐藤寿雄, 本間達二, 斉藤洋一, 神津忠彦, 黒田 慧, 早川哲夫, 建部高明, 中村耕三, 松本道男, 宮崎逸夫, 水本龍二, 梅山 馨, 原田英雄, 古味信彦, 若杉英之, 土屋涼一, 村島義男, 小泉 勝, 大藤正雄, 阿部道夫, 吉田奎介, 細田四郎, 内田耕太郎, 香月武人: 慢性膵炎全国集計調査報告. 胆と膵 8: 359-387, 1987
- 2) 原田英雄, 本間達二, 建部高明, 古味信彦: 稀な成因による慢性膵炎の全国調査報告. 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班平成2年度研究報告書(班長 斉藤洋一): 13-22, 1991
- 3) Onizuka S, Ito M, Sekine I, Tsunoda T, Eto T: Spontaneous pancreatitis in spontaneously hypertensive rats. *Pancreas* 9: 54-61, 1994
- 4) 角田 司, 鬼塚伸也, 関根一郎: 虚血性膵炎の成立機序とその予防. *外科* 56: 725-728, 1994
- 5) Dahl LK, Heine M, Tassinari T: Effects of chronic excess salt ingestion. Evidence that genetic factors play an important role in susceptibility to experimental hypertension. *J Exp Med* 115: 1173-1180, 1962
- 6) 跡見 裕: 現代臨床機能検査. 膵血流測定法. *日本臨床* 37 (夏増刊): 1081-1082, 1979
- 7) 中江康之, 成瀬 達, 北川元二, 近藤孝晴, 早川哲夫: 慢性膵炎. *肝胆膵* 29: 1029-1035, 1994

- 8) 木村寿成, 名和田新: 虚血性膵炎. 「膵臓病学」(竹内 正 編集). 東京, 南江堂. 1993, pp 421-424
- 9) Hraniovich GT, Baggenstoss AM: Lesions of the pancreas in malignant hypertension. *AMA Arch Path* 55: 443-456, 1953
- 10) McKay JW, Baggenstoss AH, Wollaeger EE: Infarcts of the pancreas. *Gastroenterology* 35: 256-260, 1958
- 11) Aach R, Kissane J: Chronic relapsing pancreatitis with cardiac and renal disease (CPC). *Amer J Med* 53: 395-398, 1972
- 12) Ammann R, Sulser H: Die senile chronische pankreatitis-eine neue nosologische Einheit?. *Schweiz Med Wschr* 106: 429-437, 1976
- 13) 東 尚, 原田 昇, 山口 孝, 山内和雄, 富岡 勉, 内田隆寿, 前田治伸, 押淵徹, 土屋凉一: 虚血性要因が示唆された限局性慢性膵炎の1例. *日本臨床外科医学会雑誌* 45: 632-636, 1984
- 14) 安部宗顕, 原 泰寛, 瀬尾洋介, 大町彰二郎, 清成秀康, 野辺奉文, 田中 誠, 堀江昭夫: 虚血性慢性膵炎の存在について. *胆と膵* 3: 1305-1314, 1982
- 15) Smith CJ: Etiology of Acute Hemorrhagic Pancreatitis with Special Reference to Vascular Factors. *Arch Path* 30: 651-669, 1940
- 16) Pfeffer RB: Gradation of pancreatitis, edematous, through hemorrhagic, experimentally produced by controlled injection of microspheres into blood vessels in dogs. *Surgery* 51: 764-769, 1962
- 17) 黒田 慧, 石川 巧, 石崎正明, 赤尾周一, 窪田孝蔵, 森岡恭彦: 膵実質の障害・修復過程に関する実験的研究. 厚生省特定疾患難治性膵疾患調査研究班昭和57年度研究報告書 (班長 竹内 正). 1983, pp 75-83
- 18) Freiburghaus AU, Redha F, Ammann RW: Dose acute pancreatitis progress to chronic pancreatitis A microvascular pancreatitis model in the rat. *Pancreas* 11: 374-381, 1995
- 19) 土屋凉一, 内田隆寿, 押淵 徹, 前田治伸, 織部孝史, 山口 孝, 角田 司, 古川正人, 原田 昇, 伊藤俊哉: 虚血性膵炎の実験的研究. 厚生省難治性膵疾患調査研究班昭和57年度研究報告書 (班長 竹内 正). 1983, pp 39-47
- 20) 内田隆寿: 虚血性慢性膵障害の実験的研究. *膵臓* 2: 78-88, 1987
- 21) 新谷 寛, 奥村嘉章, 馬場忠雄, 細田四郎: 慢性膵炎の実験モデル. *胆と膵* 14: 1043-1050, 1993
- 22) Ohashi K, Kim JH, Hara H, Aso R, Akimoto T, Nakamura K: WBN/Kob rat. A new spontaneously occurring model of chronic pancreatitis. *Int J Pancreatol* 6: 231-247, 1990
- 23) Kawano K, Hirashima T, Mori S, Saitoh Y, Kurosumi M, Natori T: Spontaneous long-term hyperglycemic rat with diabetic complications. Otuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) Strain. *Diabetes* 41: 1422-1428, 1992
- 24) Tobian L: Salt and hypertension. *Hypertension* 17 (Suppl I): I-52-I-558, 1991
- 25) 木村玄次郎: 食塩感受性高血圧の基礎と臨床. 「別冊医学のあゆみ 循環器疾患 Ver. 2-state of arts」. 2001, pp 111-114
- 26) 浜田佑二, 金林輝彦: Dahl ラットの4%食塩食による血圧, 血液・生化学的検査値と腎臓の組織学的観察. *実験動物技術* 30: 15-22, 1995
- 27) 橋本博史, 矢野哲朗, 竹内 健, 小林茂人: 結節性動脈周囲炎 ウェゲナー肉芽腫症の診断基準の検討. 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班, 難治性血管炎分科会 平成9年度研究報告書 (分科会長 橋本博史). 1998, pp 152-160
- 28) 大根田玄寿: 結節性動脈周囲炎. 「臨床組織病理学 病理学各論」(宮地 徹 編). 改訂第12版. 東京, 杏林書院. 1975, pp 70-73
- 29) 小島国次: 膵炎の病理 - 原因不明例について -. *臨床成人病* 7: 151-157, 1977
- 30) Travers RL, Allison DJ, Brettle RP, Hughes GR: Polyarteritis nodosa: a clinical and angiographic analysis of 17 cases. *Semin Arthritis Rheum* 8: 184-199, 1979
- 31) Thorne JC, Bookman AAM, Stevens H: A case of polyarteritis presenting as abrupt onset of pancreatic insufficiency. *J Rheum* 7: 583-586, 1980
- 32) Flaherty J, Bradley EL III: Acute pancreatitis as a complication of polyarteritis nodosa. *Int J Pancreatol* 25: 53-57,

1999

- 33) Walker NI : Ultrastructure of the rat pancreas after experimental duct ligation. *Am J Pathol* 126 : 439 - 451, 1987
- 34) 本庄恭補, 上原総一郎, 大井雅夫, 辻 靖, 半田 洋, 泉山 滋, 平山亮夫, 高橋達郎 : 慢性膵炎とアポトーシス - Fas-Fas リガンドシステムの関与. *胆と膵* 18 : 53 - 57, 1997
- 35) 唐澤保之, 床尾万寿雄, 青木雄次, 川 茂幸 : 慢性膵炎とアポトーシス. *胆と膵* 18 : 59 - 61, 1997
- 36) Hashimoto T, Yamada T, Yokoi T, Sano H, Ando H, Nakazawa T, Ohara H, Nomura T, Joh T, Itoh M : Apoptosis of acinar cells is involved in chronic pancreatitis in WBN/Kob rats : Role of glucocorticoids. *Pancreas* 21 : 296 - 304, 2000
- 37) Fujimoto K, Hosotani R, Wada M, Lee JU, Koshiha T, Miyamoto Y, Doi R, Imamura M : Ischemia-Reperfusion injury on the pancreas in rats : Identification of acinar cell apoptosis. *Journal of Surgical Research* 71 : 127 - 136, 1997
- 38) 田中恒夫, 井藤久雄, 真次康弘, 藤井辰義, 古道勇介, 小出 圭, 三浦義夫, 土肥雪彦 : 慢性アルコール性膵炎におけるアポトーシスの発現とその意義. *膵臓* 13 : 403 - 409, 1998
- 39) Kunes L, Leontjeva G. R, Byskova E, Pohlova I, Govyrin V. A, Zicha J : Adrenargenic innervation of blood vessels in Dahl rats with salt hypertension. *Clin Exp Hypertens A* 13 : 1343 - 1355, 1991