

高原 晶 (長崎県) 昭和29年2月20日生  
 授与年月日 平成3年3月31日  
 主論文 2腎性1クリップ腎血管性高血圧ラットの慢性期高血圧維持における副腎皮質ステロイドの役割

#### 論文内容の要旨

##### 緒言

腎血管性高血圧症の高血圧維持にはレニン・アンジオテンシン系が重要な役割を果たすことが知られている。ヒト腎血管性高血圧症の実験モデルであるラット2腎性1クリップ腎血管性高血圧において、高血圧発症の急性期では、血漿レニン活性の増加に一致した血圧の上昇を認めるが、4週目以後の慢性期には血漿レニン活性は急性期と比較して低下しているにもかかわらず、高血圧が維持されている事が認められており、慢性期の昇圧維持にはレニン・アンジオテンシン系以外の因子の関与が考えられている。従来、交感神経系や体液性因子などの関与が検討されているが、一元的に説明しうる結果は得られていない。今回レニン・アンジオテンシン系とともに上昇するアルドステロンおよび他の副腎皮質ステロイドの、慢性期腎血管性高血圧症の高血圧維持への関与を検討するため、副腎皮質ステロイドの合成を $3\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenaseの部位で阻害するトリロスタンを用いて、慢性期2腎性1クリップ腎血管性高血圧ラットの血圧、レニン、アルドステロン、コルチコステロン、ACTHおよび尿中Na排泄量に及ぼす影響を検討した。

##### 対象および方法

12週齢のSprague Dawley 雄性ラットを用い、一側腎動脈狭窄を作成し他側腎は無処置で残した。その後8週目の慢性期に収縮期血圧が170mm Hg以上を示した12匹を2腎性1クリップ腎血管性高血圧ラットとし、無作為に6匹ずつの2群に分けた。トリロスタン群にはトリロスタン20mg/kg/dayをアラビアゴムに懸濁し、連続7日間投与した。対照群にはアラビアゴム溶液のみを投与した。投与前日、投与3日目および7日目にtail cuff法による収縮期血圧および体重を測定した。代謝ケージで24時間尿量および尿中Na排泄量を測定した。投与開始後8日目に断頭し、血漿レニン濃度、血漿アルドステロン濃度、血漿コルチコステロンおよびACTHをラジオイムノアッセイにて測定した。腎臓は重量を測定し腎重量比(腎動脈狭窄側/健側)を算

出した。

##### 結果

- ①体重は投与前日、投与3日目および7日目においてトリロスタン群と対照群に有意差は認めなかった。
- ②腎重量比はトリロスタン群と対照群に有意差を認めなかった。
- ③収縮期血圧は、トリロスタン群において投与前日の $216.5 \pm 8.1$  mm Hgと比較し、投与3日目で $191.1 \pm 4.6$  mm Hg、7日目で $193.2 \pm 9.1$  mm Hgと有意な降圧を認めた(それぞれ $P < 0.05$ )。対照群は投与前日 $211.0 \pm 8.4$  mm Hg、投与3日目 $213.3 \pm 4.1$  mm Hg、7日目 $228.0 \pm 4.9$  mm Hgと有意な降圧を認めなかった。
- ④尿量および尿中Na排泄量はいずれも投与前日はトリロスタン群と対照群間に有意差は認めなかったが、投与3日目にトリロスタン群で有意な増加を認めた( $P < 0.05$ )。投与7日目では両群に有意差を認めなかった。
- ⑤血漿レニン濃度はトリロスタン群は $236.8 \pm 66.2$  ngAI/ml/h、対照群は $195.0 \pm 39.4$  ngAI/ml/hと高値を示したが、両群間に有意差は認めなかった。血漿アルドステロン濃度は対照群 $18.0 \pm 3.0$  ng/dlに対しトリロスタン群で $8.5 \pm 0.8$  ng/dlと有意な低値を認めた( $P < 0.05$ )。血漿コルチコステロンも対照群 $40.3 \pm 4.3$  ng/dlに対し、トリロスタン群は $26.6 \pm 2.7$  ng/dlと有意な低値を認めた( $P < 0.05$ )。ACTHは対照群の $232.9 \pm 24.3$  pg/mlに対し、トリロスタン群で $487.8 \pm 87.4$  pg/mlと有意な高値を認めた( $P < 0.05$ )。

##### 考察

腎血管性高血圧症の慢性期の高血圧維持への副腎の関与の検討は、従来副腎摘出や抗アルドステロン剤の投与によるものが報告されているが、副腎皮質ステロイドの関与のみを検討した報告はない。本研究では、副腎皮質ステロイドの合成阻害剤であるトリロスタンを2腎性1クリップ腎血管性高血圧慢性期ラットに投与し、慢性期昇圧維持に対する副腎皮質ステロイドの関与を検討した。トリロスタン20mg/kg/dayの7日間投与によって、収縮期血圧は、開始前と比較して3日目に降圧を認めた。この時期に尿中Na排泄量の増加をとめない、降圧は7日目も持続した。血圧が低下したままの状態において測定したアルドステロンおよびコルチコステロンは、対照群と比較して有意に低値を示した。この降圧の機序は、トリロスタンが副腎でのアルドステロンおよびコルチコステロンの合成を減少させ、二次的な体液量の減少を来し血圧を低下させたためと考えられ、腎血管性高血圧症の慢性期高血圧維持に副腎皮質ステロイドが関与すると考えられた。しかし、その降圧は正常血圧まで低下していないことに

より慢性期の高血圧維持機構の全てを副腎皮質ステロイドで説明できるものではなく、高血圧を維持する多くの因子の1つとして考えられるべきものである。

以上、慢性期2腎性1クリップ腎血管性高血圧ラットに副腎皮質ステロイド合成阻害剤であるトリロスタンを投与し、尿中Na排泄の増加を伴った降圧を認めた事より、副腎皮質ステロイドが体液性因子を介して慢性期腎血管性高血圧ラットの高血圧維持に関与するという成績を得た。

#### 論文審査の結果の要旨

高原晶は、昭和54年3月関西医科大学を卒業し、同年5月医師国家試験に合格した。同年6月長崎大学医学部附属病院第三内科学教室に入局した。以後長崎大学附属病院研修医及び医員、長崎市立市民病院医員、国立療養所川棚病院医員、長崎労災病院内科副部長として勤務し、循環器科をはじめ内科全般にわたる研修を行った。平成1年4月より光晴会病院内科部長として勤務し現在に至っている。この間長崎大学第三内科学教室主任橋場邦武教授の指導の下に循環器病学、特に高血圧領域の研究に従事し成果を上げた。

平成3年1月、「2腎性1クリップ腎血管性高血圧ラットの慢性期高血圧維持における副腎皮質ステロイドの役割」を主論文とし、他5編を参考論文として、長崎大学医学研究科委員会に医学博士の学位を申請した。長崎大学医学研究科委員会は、論文内容の要旨および研究歴を検討して受理を決定後、上記の審査委員を決定した。委員は主査を中心に慎重に審査するとともに、平成3年3月6日の定例大学院医学研究科委員会で審査結果を報告した。

主論文は、腎血管性高血圧症の慢性期の高血圧維持における副腎皮質ステロイドの役割を検討したものである。ラットを用いて2腎性1クリップ腎血管性高血圧を作成し、8週間後の慢性期に2群に分けた。トリロスタン群には、副腎皮質ステロイド合成阻害剤であるトリロスタン20mg/kg/dayを7日間投与し、対照群にはアラビアゴム溶液を投与した。投与前日、投与3日目および7日目に収縮期血圧測定、体重測定および24時間採尿を行い、投与8日目に断頭し血液を採取した。収縮期血圧、尿中Na排泄量、血漿レニン濃度、血漿アルドステロン濃度、血漿コルチコステロンおよびACTHを測定し、トリロスタン群と対照群で比較検討した。その結果、1) 収縮期血圧は、トリロスタン群では投与前日と比較して投与3日目、7日目で有意な降圧を認めたが、対照群では有意な降圧を認めなかった。2) 尿中Na排泄量は、投与前日では両群に有意差を認めなかったが、投与3日目でトリロスタン群に有意な増加を認めた。投与7日目では両群に有意差を認めなかった。3) 血漿レニン濃度は有意差を認めな

かった。血漿アルドステロン濃度および血漿コルチコステロンはトリロスタン群で有意な低値を認めた。ACTHはトリロスタン群で有意な高値を認めた。これらの結果より、トリロスタンが副腎でのアルドステロンおよびコルチコステロンの分泌を減少させ、二次的な体液量の減少を来して血圧を低下させたと考えられ、腎血管性高血圧症の慢性期の高血圧維持における副腎皮質ステロイドの明瞭な関与を示した。

医学研究科委員会は審査委員の報告に基づき、これを討議に付し審議した結果、本論文は腎血管性高血圧症の解明に貢献するものであり、学位に値するものとして合格と判定した。

審査担当者	主査	教授	橋場邦武
	副査	教授	臼井敏明
	副査	教授	関根一郎