

高圧酸素の高血圧自然発症ラット、脳卒中易発症ラットの副腎カテコラミンに与える影響

中田 瑛浩* 齊藤 春雄** 太田 幸吉**
 千見寺 勝** 松下 徳良** 三枝 俊夫**
 樋口 通雄*** 古山 信明*** 野口 照義****

緒 言

高圧酸素 (OHP) の副腎皮質機能亢進作用についてはすでに報告されているが¹⁾, その髄質に与える影響についてはまったく知られていない。著者らは高血圧自然発症ラットに OHP を施行し副腎のカテコラミンを測定したので報告する。

実験対象および実験方法

4週分のウィスター京都ラット (WKY) 22匹, 高血圧自然発症ラット (SHR) 40匹, 脳卒中易発症ラット (SHRSP) 29匹を20~22℃にてラット固型飼料 (CE-II) にて飼育した。OHP 処置は6週令より13週令まで以下のごとくに施行した。すなわち第 I 群は何ら OHP 処置を加えず, 第 II 群は大気にて2ATA にて加圧した。第 III 群は O₂30~35% の環境下で2ATA で加圧した。第 IV 群は hydralazine 100mg/L を飲料水として投与した。週 1 回, 収縮期血圧を無麻酔にて pulse pick up 法にて測定した。実験最終日に, すべてのラットを可及的に無刺激状態としてギロチン法にて断頭屠殺した。ただちに両側副腎を剔除し寒冷下にて4.5ml の 0.4N HClO₄, 0.5ml の 0.01% cysteine 混合液中にてホモジェネートし, 高速液体クロマトグラフィー²⁾にてカテコラミンを測定した。

成 績

すべてのラットは実験期間中, 体重は増加し, 実験終了時に, 各群間に有意の体重差はなかった (表 1)。副腎重量は第 III 群で増加が見られた (表 1)。図 1 に示すごとく WKY の経時的血圧上昇は僅かであるが, SHR, SHRSP では血圧は著しく上昇する。13週令の SHR の血圧は第 I 群で 182±3, 第 II 群で 184±3, 第 III 群で 185±3, 第 IV 群で 151±5 各, mmHg (mean±S.E.) であった。同週令の SHRSP の血圧は第 I 群で 205±11, 第 II 群で 203±6, 第 III 群で 218±9 各, mmHg (mean±S.E.) であった。

スタンダードを用いたカテコラミンの回収率は 68% であり, 補正した値を図 2 に示す。すなわち副腎性エピネフリン (E) 濃度を mg/g で示すと第 II 群の SHR の E 濃度は第 I 群の SHR のそれより 49.5% (p<0.05) 高値で, 第 III 群の SHR の E 濃度は第 I 群の SHR のそれより 39.5% (p<0.01) 高い。第 I 群と第 IV 群では SHR の E 濃度に有意差はない。第 II 群の SHRSP の E 濃度は第 I 群の SHRSP のそれより 42.7% (p<0.05) 高く, 第 III 群の SHRSP の E 濃度は第 I 群の SHRSP のそれより 5.9% (p<0.05) 高い。WKY においては第 I 群の E 濃度と第 III 群のそれとに有意差はない。E 濃度を $\mu\text{g/a pair of adrenal glands}$ で示しても, ほぼ同様の傾向となる。

NE 濃度は図 3 に示すごとくで, SHR の第 II 群の NE 濃度は第 I 群の SHR のそれより 32.8% (p<0.05) 高い (NE 濃度を mg/g で換算)。第 III 群の SHR NE 濃度は第 I 群のそれより 22.1% (p<0.05) 高い。第 IV 群と第 I 群とではその NE 濃度に有意差はない。第 II 群の SHRSP の NE 濃度は第 I 群の SHRSP のそれより 41.3% (p<0.01) 高い。第 II 群の WKY の NE 濃度は第 I 群

*富山医科薬科大学医学部泌尿器科

**労働福祉衛生会高圧環境医学研究所
 齊藤 労災病院

***千葉大学医学部中央手術部

****千葉県救急医療センター

表1 Weight changes in total body and a pair of adrenal glands in rats received OHP treatment

Treatment	Rat strain	Body weight		A pair of adrenal glands	
		Initial	Final	Wet weight (mg)	Body wt. ratio (mg/100 g body wt)
Group I (control group)	WKY (10)	116±4	230±3	38±3	16±1
	SHR (9)	118±3	228±6	41±2	18±1
	SHRSP (7)	112±3	224±9	49±4	20±2
Group II (pressure-control group)	SHR (10)	116±2	229±5	48±4	22±3
	SHRSP (12)	118±4	226±5	50±3	24±3
Group III (high-oxygen pressure group)	WKY (12)	124±6	234±4	45±3	21±2*
	SHR (12)	116±5	230±2	52±3**	23±2*
	SHRSP (10)	118±2	220±6	63±4*	27±2*
Group IV (antihypertensive group)	SHR (9)	120±4	231±5	39±4	18±2

Each value is expressed as mean ± S.E.M. for each group. (): Number of animals.

Significance of differences from Group I rats in the same strain: *p<0.05, **p<0.01.

Significance of differences compared to paired comparisons: *p<0.05, **p<0.01.

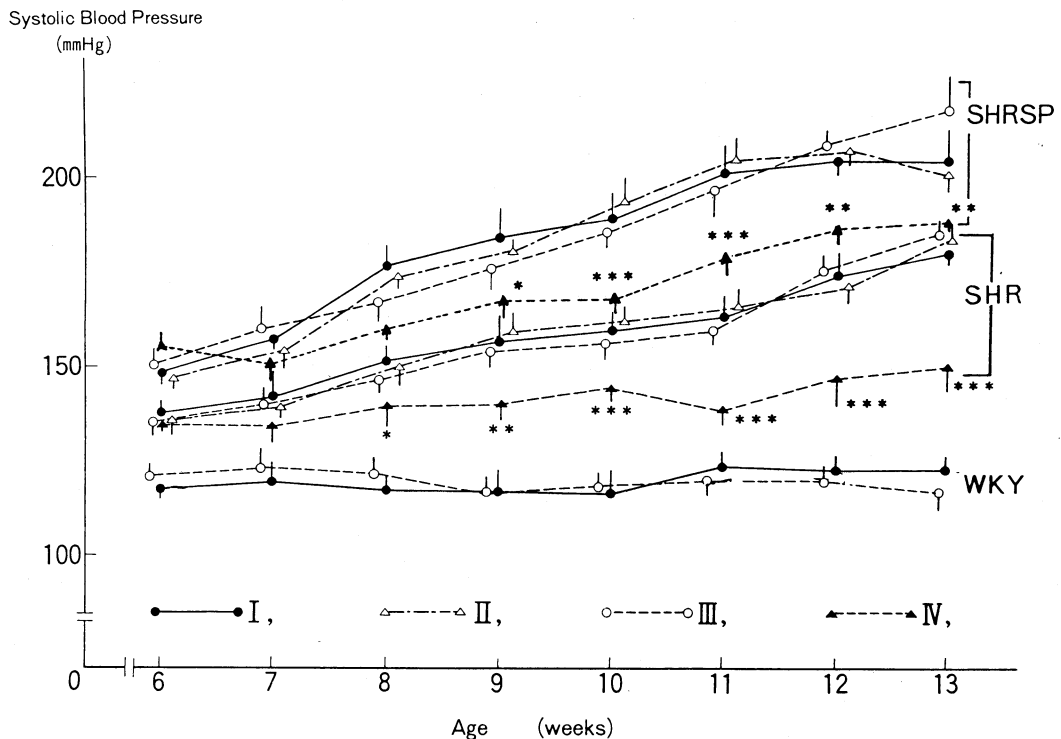


図1 Variation of blood pressure of experimental animals from 6 weeks of age to 13 weeks of age. Group No. as in Table I. Sss details in Materials and Methods. Each bar represents the S.E.M. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001; compared to age-matched Group I rats in each strain.

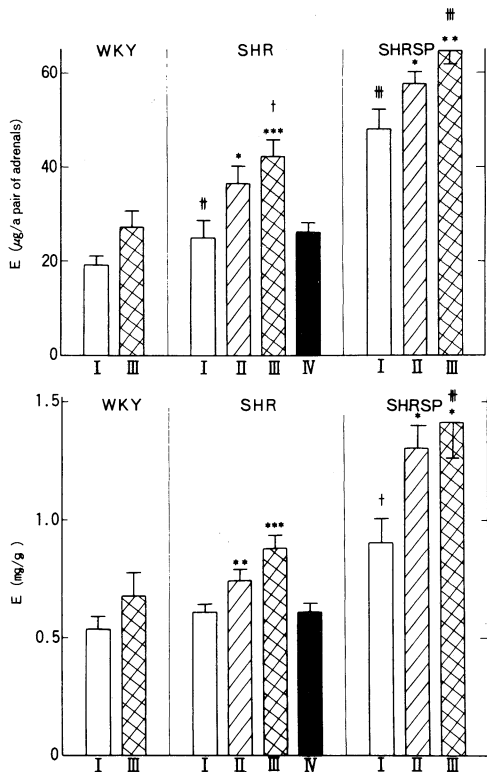


図2 Concentration of adrenal epinephrine in each rat strain at 13 weeks of age. Group No. as in Table 1. Each bar represents the S.E.M. Significance of differences from Group I rats in the same strain: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. Significance of differences from WKY received the same treatment: † $p < 0.05$, ‡ $p < 0.001$.

のWKYのそれと有意差はない。NE濃度をug/a pair of adrenal glandsで換算してもほぼ同様である。なお無処置群(第I群)のSHRSPのE濃度は同群のWKYのそれより68.4% ($p < 0.001$) 高く、無処置群のSHRのE濃度は同群のWKYのそれに比し29.7% ($p < 0.01$) 高い。無処置群のSHRSPのNE濃度は同群のWKYより38.6% ($p < 0.05$) 高い。無処置群のSHRのNE濃度は同群のWKYのそれに比し57.8% ($p < 0.001$) 高質を示した。

考 察

高血圧ラットの副腎内のE, NE濃度は正常血

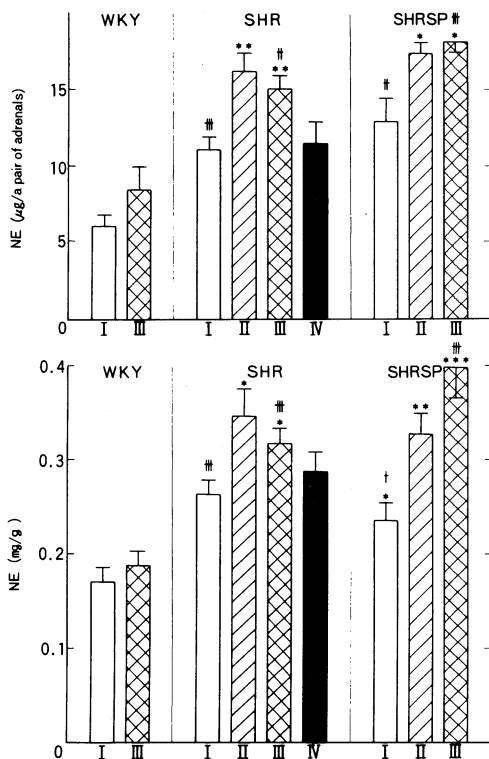


図3 Concentration of adrenal norepinephrine in each rat strain at 13 weeks of age. Schematic representations and treatment as in Fig. 2.

圧ラットの副腎内のカテコラミン濃度より高値を示した。前者に降圧剤を投与すると副腎内カテコラミン濃度を変えずに降圧が認められたことより、これらの高血圧ラットでは13週令という時期には副腎性のE, NEは昇圧に強い関与をしていないことが明白となった。16週令のSHRは同週令のWKYよりDBHやtyrosine hydroxylase活性は有意に高いが、3週令では両酵素活性に差がないことが報告されており³⁾、SHR, SHR-SPの高血圧の病因には副腎性カテコラミン以外の因子を追究すべきであろう。

本研究でOHP処置が高血圧ラットの副腎性カテコラミン濃度を上昇させることが判明した。その真の理由は不明であるが、下垂体除去はtyrosine hydroxylase, DBH, PNMTの活性を減少させ、これにACTHを投与するとこれらの酵素活性は元のレベルにもどることが知られている。ま

た偏側副腎剔除は、他側副腎の代償性肥大とともにその DBH 活性をも亢進させることが知られている。著者らはすでに OHP 処置が副腎皮質機能を亢進させることを報告したが¹⁾、下垂体・副腎皮質系が副腎髄質のカテコラミン代謝に影響する可能性も否定できない。本実験にて OHP 処置が副腎重量を増加させる傾向にあることも判明した。その原因として内分泌機能の亢進を考えるのが最も自然であるが、副腎の腫大に neural factor も考慮に入れると考える向きもあり⁴⁾、今後さらに検討されるべきである。

結 語

雄性 SHR, SHRSP に第 6 週令より第 13 週令まで OHP 療法を施行し、以下のごとき結論を得た。

- 1) OHP 処置はこれら動物の副腎髄質機能を亢進させる。
- 2) OHP 療法は副腎重量を増加させる傾向にある。
- 3) E, NE の増加は第 13 週令において、これら高血圧動物の高血圧の病因と見なしがたい。

〔参 考 文 献〕

- 1) Nakada, T., Tateno, Y., Hattori, Y., Momose, G., Saito, H., Ota, K. and Saegusa, T.: On release from steroid-dependency by hyperbaric oxygenation. *Chiba Med. J.*, 50:363-371, 1974
- 2) Hjemdahl, P., Daleskog, M. and Uahan, T.: Determination of plasma catecholamine by high performance liquid chromatography with electrochemical detection: comparison with a radioenzymatic method. *Life Sci.*, 25:131-138, 1979
- 3) Nagatsu, T., Kato, T., Numata, Y., Ikuta, K., Sano, M., Nagata, I., Umezawa, H., Matsuzaki, M. and Tabei, T.: Norepinephrine-synthesizing enzymes in brain, adrenals and peripheral sympathetic nerves of spontaneously hypertensive rats. *Jpn. J. Pharmacol.*, 27:531-535, 1977
- 4) Dallman, M.F., Engeland, W.C. and McBride M.H.: The neural regulation of compensatory adrenal growth. *Ann. N.Y. Academy Sci.*, 297:373-394, 1977