

## M-SHRSP の高血圧性血管病変に対する

### 各種降圧剤の影響について:

# とくに投与量と降圧効果, 脳病変および脳, 腎の小動脈にみられる血管壊死治癒効果との関係について

筑後孝章 太田善夫 岡本耕造

近畿大学医学部第1病理学教室

The effect of several anti-hypertensive drugs on hypertensive vascular lesions, especially the relationships among dosages, blood pressure levels, cerebral lesion and/or angioneclerosis healing effects in cerebral and renal arterioles in M-SHRSP

Taka-aki Chikugo, Yoshio Ohta and Kozo Okamoto

First Department of Pathology, Kinki University  
School of Medicine, Osaka, Japan

### ABSTRACT

After 11 weeks of age, all male M-SHRSP have obvious cerebrovascular lesions and angioneclerosis of the arterioles in the brain and/or the kidney. Eleven-week-old male M-SHRSP were given in their diet SQ 29,852 and captopril as angiotensin converting enzyme inhibitors and manidipine hydrochloride and AE0047 as calcium antagonists. They were also given hydralazine hydrochloride as a vascular smooth muscle relaxant in their drinking water in various doses to each treatment group.

Histopathologically, no cerebrovascular lesion and angioneclerosis of the brain and renal arterioles were detected in other treatments, except in the hydralazine treatment. Furthermore, the treatments were more effective when the doses were increased.

On administration of 10 mg/kg/day SQ 29,852 or manidipine, disappearance of arteriolar angioneclerosis was similar to other treatments except for the hydralazine treatment in spite of the mild anti-hypertensive effect from 280 mmHg to 260 mmHg.

The administration of anti-hypertensive drugs, which have quite different effects on the vasculature, indicated the following; 1) Disappearance of angioneclerosis (healing effects) does not always depend on anti-hypertensive effect alone. 2) The disappearance of angioneclerosis is related to some other factor besides lowering of the blood pressure and the function of these drugs.

**Key words :** M-SHRSP, captopril, SQ 29,852, manidipine, AE0047, hydralazine, healing of angioneclerosis

緒言

M-SHRSP は早期より血圧が著しく上昇し<sup>1</sup>, オスでは11週齢になると全例に明らかな脳卒中症状がみられ, 脳および/あるいは腎の小動脈に血管壊死がみられる<sup>2</sup>. 我々はこれまでSHR-SP および M-SHRSP にいくつかの降圧剤を投与し, 症状の変化や脳, 腎などの臓器を病理組織学的に検討してきた<sup>4,5,6</sup>. 今回は11週齢のオスの M-SHRSP を用いて, 各種降圧剤を投与量をかえて投与し, 脳, 腎を中心に病理組織学的に検討した.

材料および方法

11週齢のオス M-SHRSP を使用した. アンジオテンシン変換酵素阻害剤として captopril と SQ 29,852 (いずれも Bristol-Myers Squibb, K. K., 東京) を, カルシウム拮抗剤として manidipine hydrochloride (武田薬品工業株式会社, 大阪) と AE0047 (ミドリ十字, 大阪) をそれぞれ粉末飼料 (船橋 SP) に混ぜて連続して経口投与した. 血管平滑筋弛緩薬としては hydralazine hydrochloride (日本チバガ

イギー株式会社) を, 飲料水に混ぜて自由摂取させた. また, SQ 29,852 と manidipine は 10, 40および 80 mg/kg/day と, AE0047 は10 および 40 mg/kg/day と投与量をかえて投与し, captopril は 40 mg/kg/day の割合で, hydralazine は 15 mg/kg/day の割合で投与した. ラットは投与後2日~1ヶ月の間の適当な時期に屠殺し, 脳, 腎を中心に HE および/あるいは PAS 染色標本を作製し, 病理組織学的に検討した.

結果および考察

1カ月間の観察では, 対照群 (無治療) の体重は増加しないか, あるいはしだいに減少の傾向を示したのに対し, 投与群では, いずれも次第に体重が増加した. 投与直前には約 280 mmHg を示した血圧は, いずれの群でも投与開始2, 3日後に低下し, その後はその値を維持するか, あるいはわずかに上昇する傾向を示した. 投与後10日の血圧値を比較すると, 同一薬剤では投与量が多いものほど血圧の低下度は強く, また, 投与薬剤別では manidipine と AE0047 のカルシウム拮抗剤が最も血圧の低下

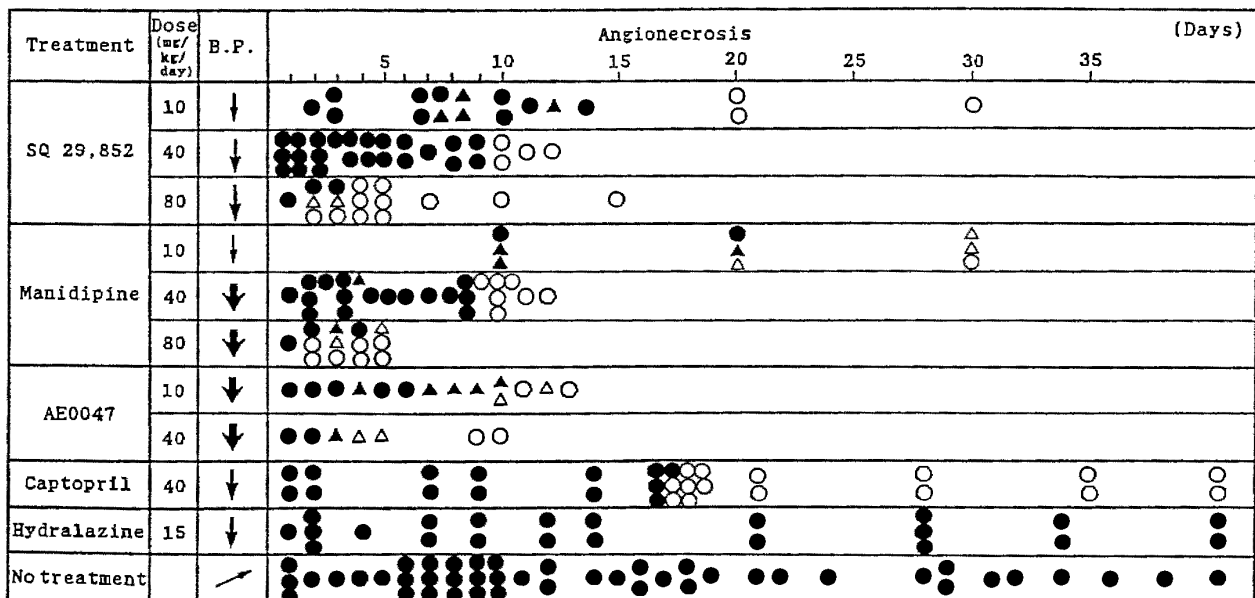
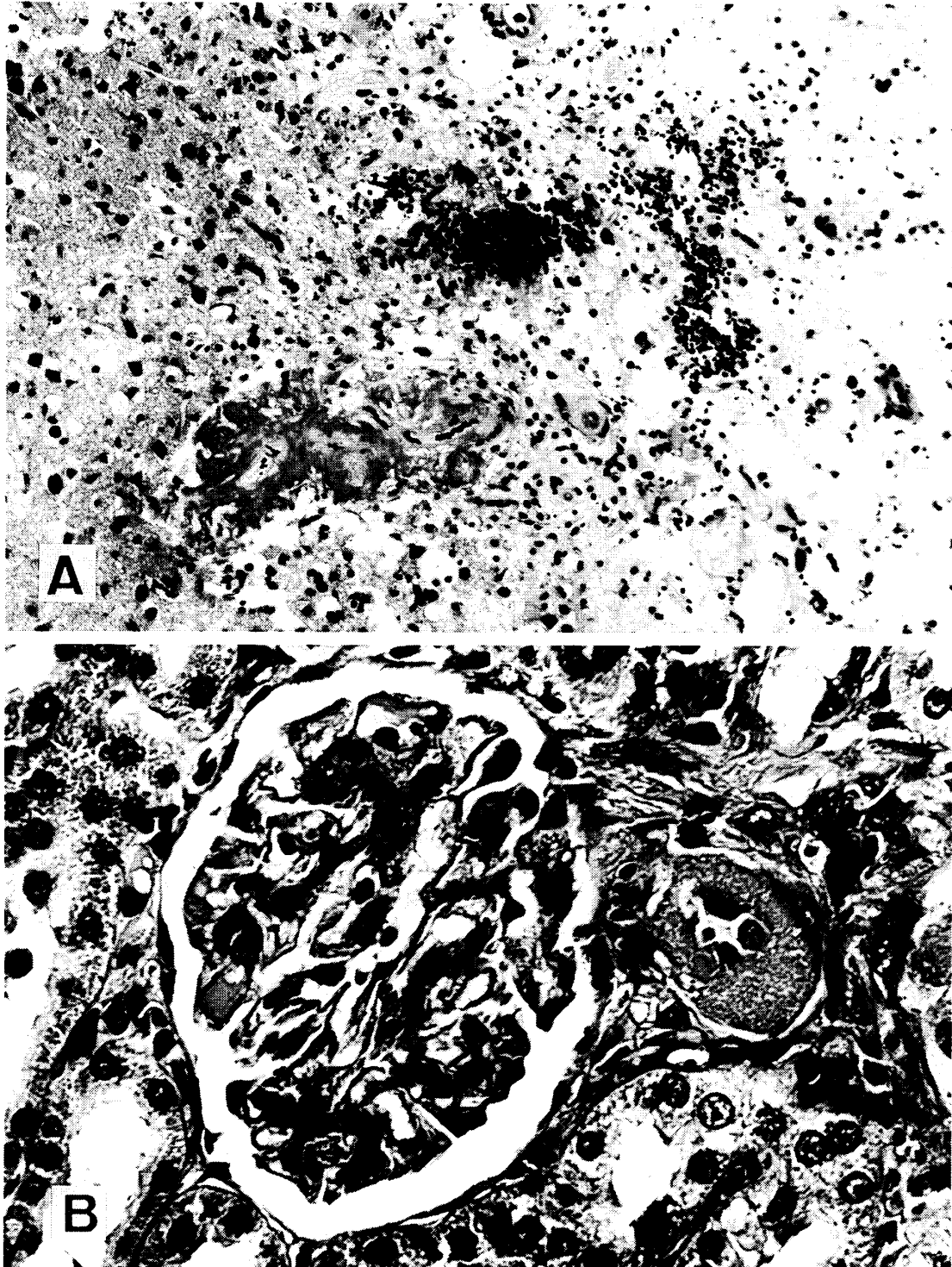


Fig. 1 Angioneclerosis time reference in male M-SHRSP kidney following treatment  
 B. P. : Blood pressure, ↗ : B. P. >270mmHg, ↓ : 270mmHg<B. P. <250mmHg,  
 ↓↓ : 250mmHg<B. P. <210mmHg, ↓ : B. P. <210mmHg at 10th day treatment.  
 ● : Angioneclerosis was significant, ▲ : Small angioneclerosis was found,  
 △ : Obscure angioneclerosis was detected, ○ : Angioneclerosis was not detected.

度が強かった (Fig. 1).

病理組織学的には、無治療群及び hydralazine 投与群では、いずれの時期に屠殺したものでも、脳に軟化、小動脈の血管壊死及び出血が

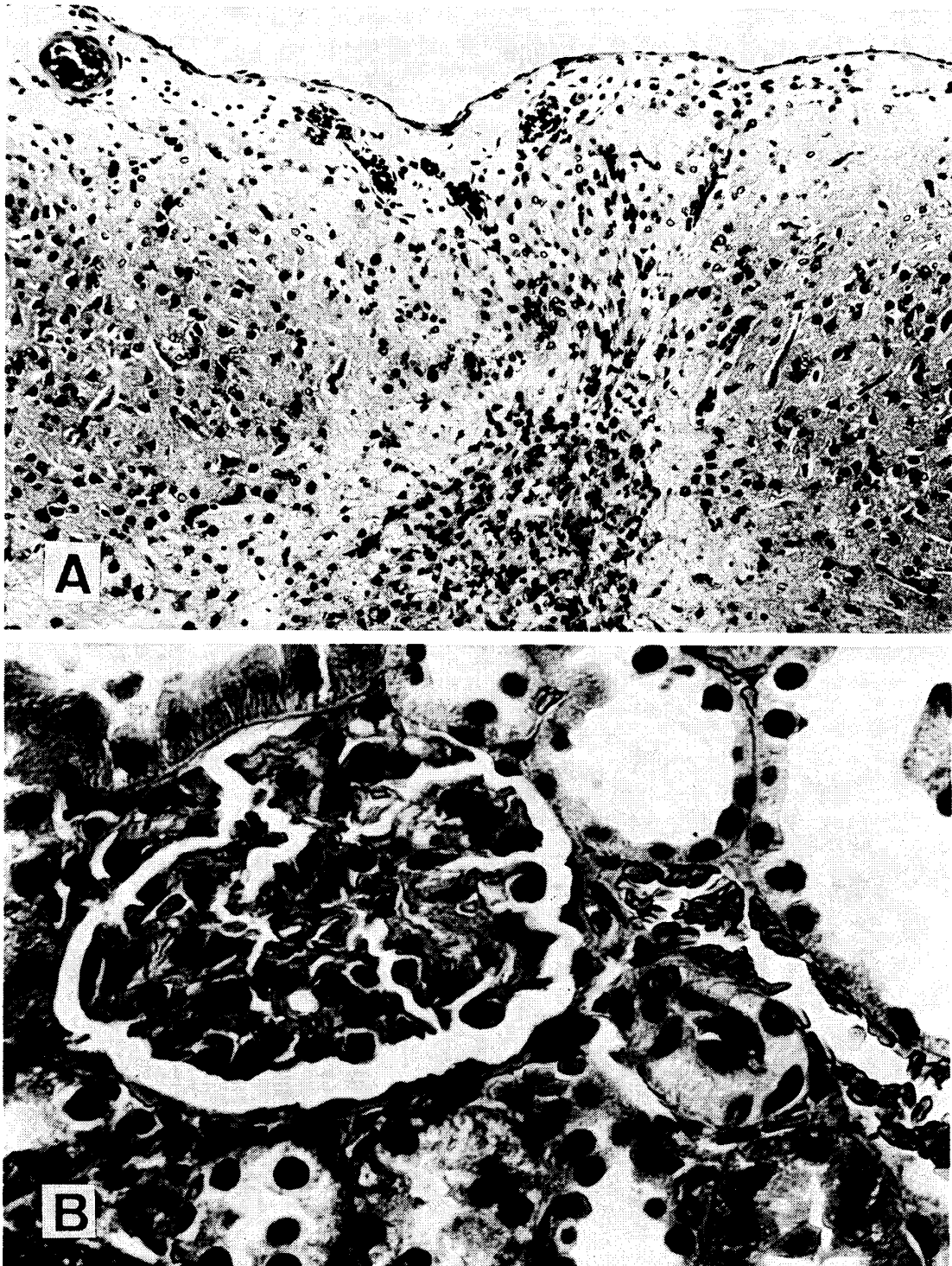
(Fig. 2A), 腎の輸入細動脈, 小葉間動脈に血管壊死がみられた (Fig. 2B). Captopril, SQ 29,852, manidipine, AE0047 の投与群では、いずれも、4日以上投与を続けたものの脳には



**Fig. 2** Microscopic findings of the brain and kidney of untreated male M-SHRSP (11 week-old) A : Softening, hemorrhage (central and right) and angioneurosis of arteriole (lower left) in the posterior region of brain (H. E., $\times 33$ ), B : Fibrinoid necrosis (angioneurosis) are detected in the afferent arteriole of kidney (H. E., $\times 132$ ).

軟化の跡と思われる癥痕巣 (gliosis) と古い出血の跡と思われるヘモジデリンの沈着がみられた (Fig. 3A). また, これらの変化は投与前に

四肢の運動障害や頭蓋骨突出などの症状のみられたものほど, また, 投与期間が短いものほど範囲が大きく, 多数の部位でみとめられた



**Fig. 3** Microscopic findings of the brain and kidney of 30 days treatment of SQ 29, 852 (40 mg/kg/day) of M-SHRSP

A : Gliosis and a few pigmented granular cells in which cytoplasm contains hemosiderin granules (center) in the posterior region of brain (H. E., $\times 33$ ), B : No fibrinoid necrosis (angioneurosis) are detected in the afferent arteriole of kidney (H.E., $\times 132$ ).

**Table 1** Histological findings of the brain treated with 40 mg/kg/day of SQ 29,852

Treatment period (days)	Head enlargement	Number of rats	Hemorrhage	Softening	Histology of brain		
					Gliosis	Cyst	Iron cell
(Control) <sub>0</sub>	N	5	L/Fr, Oc	L/Fr, Oc	S/Oc	L/Oc	L/Fr, Oc
4	N	2	S/Oc	L/Oc	S/Oc	L/Oc	S/Oc
7	N	2	—	L/Oc	S/Oc	—	S/Oc
15	N	3	—	S/Oc	S/Oc, Pa	—	L/Pa
30	N	5	—	—	S/Fr	S/Oc	S/Oc
2	E	1	L/Fr, Oc	L/Fr, Oc	—	—	L/Fr, Oc
5	E	2	L/Oc, S/In	L/Oc	L/Oc	L/Oc	L/Oc
7	E	2	—	L/Fr, Oc	L/Oc	L/Oc	L/Fr, S/Oc
18	E	2	—	L/Oc	L/Oc	L/Oc	L/Oc
30	E	5	—	—	S/Fr, Oc	S/Oc	S/Fr, Oc

Iron cell: iron granule cell aggregation, E: rats with head enlargement, N: rats without head enlargement, /: Lesion size / area of lesion in the brain, L: large lesion, S: small lesion, —: not recognized, Fr: frontal cortex, In: interbrain, Oc: occipital cortex, Pa: parietal cortex.

(Table 1). さらに、脳および腎小動脈の血管壊死像の消失 (Fig. 3B) が hydralazine 投与群を除く全ての群で認められた。その消失時期は、SQ 29,852 の10, 40, 80 mg/kg/day 投与ではそれぞれ20, 10, 2日目に、manidipine の10, 40, 80 mg/kg/day 投与では30, 9, 2日目に、AE0047 の10および 40 mg/kg/day 投与では11, 9日目にみられ、captopril 40 mg/kg/day 投与では16日目にみられたが、hydralazine 投与群では血管壊死像の消失は投与期間中全く認められなかった。このように同一薬剤の間では投与量が多いものほど血管壊死の消失時期がはやい傾向をしめした。このうち、SQ 29,852 あるいは manidipine 10 mg/kg/day 投与では、血圧の低下度が 280 mmHg→260 mmHg と、他の群に較べて軽度であったが、血管壊死像の消失がみとめられ、10 mg/kg/day 投与群では SQ 29,852 のほうが消失時期がはやかった (Fig. 1)。

これまでに SHR, SHRSP では血圧が約 210 mmHg を越えると小動脈に血管壊死がみられ<sup>3</sup>、また、M-SHRSP ではこの変化がさらに早期より認められると報告されている<sup>1</sup>。さらに M-

SHRSP にアンジオテンシン変換酵素阻害剤あるいはカルシウム拮抗剤を単独にあるいは併用して投与し、血圧を、210 mmHg 以下に下げると小動脈の血管壊死が消失し、血圧が 210 mmHg 以下にならないものでも同様の変化がみられることが明らかにされている<sup>4,5</sup>。今回、アンジオテンシン変換酵素阻害剤あるいはカルシウム拮抗剤の投与量をかえて実験したところ、210 mmHg 以上の場合でも、とくに 260 mmHg という著しい高値を示す場合でも、小動脈の血管壊死が消失することが認められた。血管に対する作用機序が全く異なる薬剤を用いて、このような結果が得られたことは、1) 血管壊死の消失 (治癒効果) は必ずしも降圧効果のみによるのではなく、2) 血管壊死の消失には血圧の低下や薬剤自体の作用以外の要素が関係していることが示唆された。

#### 文 献

1. Okamoto K, Yamamoto K, Morita N, Ohta Y, Chikugo T, Higashizawa T and Suzuki T. Establishment and use of M strain of stroke-prone Spontaneously Hypertensive Rats. *J Hypertension* 1986; 4 (suppl 3): S 21-S 24.

2. Chikugo T, Ohta Y, Suzuki T, Okamoto K. Findings in the blood vessels of the eyes, brains, kidneys and other organs of M-SHRSP. *Jpn Heart J* 1989 ; 30 : 606.
3. Okamoto K, Hazama Y, Yamori Y, Haebara, Nagaoka A. Pathogenesis and prevention of stroke in spontaneously hypertensive rats. *Sci Mol Med* 1975 ; 48 : 161s-163s.
4. Okamoto K, Ohta Y, Chikugo T, Shiokawa H, Morita N. Chronic treatment with captopril, SQ 29,852, hydralazine and a 33% fish meal diet in malignant stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Hypertension* 1991 ; 9 : 1105-1117.
5. Okamoto K, Ohta Y, Chikugo T. The therapeutic effects of SQ 29,852 and manidipine on M-SHRSP and SHRSP with vascular lesions of brains and kidneys and other organs. In: J Sassard eds. *Genetic Hypertension: France: Colloque INSERM/Johan Libbey Eurotext Ltd., 1992 ; 599-601.*
6. Ohta Y, Morita N, Yamamoto K, Shiokawa H and Okamoto K. Studies on plasma aldosterone in M-SHRSP and other SHR strains(1): relationships between blood pressure, plasma renin, plasma aldosterone and zona glomerulosa thickening. *Acta Med Kinki Univ* 1987 ; 12 : 67-84.