ラット高血圧腎の排泄機能：とくに水, Na の排泄

村 山 猛 男
 東京大学泌尿器科学教室 河 辺 香 月
 (主任：新島端夫教授) 杉 本 健 藏
 新 島 端 夫

RENAL FUNCTION STUDIES UTILIZING KIDNEY PERFUSION IN POST-DOCA HYPERTENSIVE RATS AND SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RATS (SHR) WITH SPECIAL REFERENCE TO WATER AND SODIUM EXCRETION

Takeo Murayama, Kazuki Kawabe, Kenzo Sugimoto and Tadao Nijima
Department of Urology, Faculty of Medicine, The University of Tokyo

Inulin clearance (C_{in}), water and sodium excretion were determined in experimental hypertensive rats utilizing isolated renal perfusion. To determine the effect of perfusates on water and sodium excretion, various solutions such as lactated Ringer (L), 5% glucose in water, 0.9% saline with 4% bovine serum albumin (BSA), L plus 4% BSA and 0.9% saline were used. The results obtained with 0.9% saline were almost equal or superior to those with other solutions, 0.9% saline was therefore used for the following experiments.

In spontaneously hypertensive rats (SHR), C_{in}, water and sodium excretion were decreased markedly at and after 5 weeks of age.

C_{in} in post-DOCA hypertensive rats was identical to that in Wistar rats, but C_{in} per kidney weight, water and sodium excretion determined by perfusion study, were significantly decreased. When renal perfusion was performed extracorporeally, the excretion was significantly larger than that from *in situ* kidney, indicating that denervation increased the renal excretion of water and sodium in 13-week-old SHR.

In conclusion, hypertension in SHR and post-DOCA hypertension are considered at least partly due to the impairment of renal excretion of water and sodium, and the renal nerve participates in their excretion.

要旨：腎灌流による C_{in} と水, Na 排泄を実験的高血圧ラットで検討した。まず灌流液による差をみるために、生食水、ラクテック(ラクテート加リンゲル)、5%グルコース、牛血清アルブミン加の生食水およびラクテックで5分間灌流した結果、ラクテックと生食水にほぼ同程度の、水, Na 排泄が得られたので、一定灌流量(1ml/min/100g 体重)あるいは一定灌流圧(150cmH₂O と200cmH₂O)で SHR および post-DOCA 高血圧症ラットの腎を生食水で灌流した。SHR では、5, 7, 9, 13週齢で検討したが、5週齢よりすでに Wistar ラット腎に比して C_{in} は低下しており、水, Na 排泄では7週齢以後明らかな低下をみた。Post-DOCA 高血圧症ラットの whole body における C_{in} はコントロールの Wistar ラットと差がなかったが、CPAH は低下した。一方、腎重量あたりの C_{in} では明らかな低下をみた。Post-DOCA 高血圧腎では Wistar ラット腎に比して有意な水, Na 排泄低下がみられた。一定灌流量下の実験では、*in situ* の灌流のため腎神経のブロックは行われておらず、一方一定灌流圧実験では体外灌流のため除神経状態下にある。両群間での13週齢 SHR における水排泄をみると除神経群で明らかな増加が見られた。

以上の結果より post-DOCA 高血圧症ラットでは腎硬化性変化による水, Na 排泄障害のため高血圧が維持されており、SHR では高血圧形成あるいは維持に水, Na 排泄障害が関与し、高血圧維持期におい

ては腎神経が水、Na 排泄に関係している可能性が考えられる。

結 言

腎が高血圧の発症あるいは維持に関与しているとの報告は多くみられ^{1)~4)}、我々も post-DOCA 高血圧症ラットや自然発症高血圧ラット (SHR) と正常血圧ラット間で腎移植をおこない、腎が高血圧に深く関わっていることを明らかにしてきた⁵⁾⁶⁾。腎がいかなる機序で高血圧に関与しているかは十分な解明はなされていないが、ひとつの説明として Guyton 説がある⁷⁾。すなわち血圧は腎における水、電解質排泄と密接な関係にあり、腎に何らかの原因で排泄障害が生じると血圧が上昇して pressure diuresis と natriuresis を起こすことによって水、電解質排泄が正常に保たれるようになる。図 1 は Guyton 説における血圧と水、Na 排泄の関係を示すものであり、Goldblatt 高血圧腎³⁾、post-salt 高血圧腎⁸⁾、Dahl 高血圧腎⁹⁾では血圧と水、Na 排泄カーブの右方移動がみられ、Guyton 説を裏づける報告がなされている。今回我々は post-DOCA 高血圧症ラットと SHR の腎機能と腎灌流による水、Na 排泄を検討し、このカーブの右方移動を示唆する結果を得たので報告する。

実験方法

対象動物は星野実験動物飼育所より購入した Wistar 系ラット、自然発症高血圧ラット (SHR)、Wistar Kyoto ラット (WKY) を用いた。Post-DOCA 高血圧症ラット作成は既報⁵⁾に従い、無麻酔下 tail cuff 法にて尾動脈圧が 150mmHg 以上を post-DOCA 高血圧症ラットとし、150mmHg 未満を post-DOCA 正常血圧

ラットとした。

イヌリンおよび p-アミノ馬尿酸クリアランス (CIn, CPAH) の測定：エーテル麻酔下で左大腿部に皮切を加え、大腿動・静脈の各々にカテーテル (PE50) を挿入し、動脈は採血と血圧測定に用い、静脈はイヌリンおよび PAH の注入に用いた。膀胱へも PE50 を挿入し、採尿用とし、各々カテーテル挿入後、皮膚縫合を行ってからラットの上下肢を絹糸にて固定して麻酔からの覚醒を待つ。完全覚醒後 60 分経過した後、イヌリン (1 g/100ml 生食水) と PAH (400mg/60ml 生食水) を 1.2 ml/hr の速度で大腿静脈へ持続注入を開始した。注入開始後 60 分にヘマトクリット管で大腿動脈より採血してから集尿を始め、30 分経過後再び採血してクリアランス測定を終了した (30 分クリアランス法)。得られた動脈血中のイヌリンおよび PAH 濃度を測定し、また 30 分間の尿量および尿中イヌリン、PAH 濃度を測定し、CIn と CPAH を算出した。なおイヌリンは Anthron 法、PAH は津田試薬を用いて測定した。

腎灌流法：(1) 一定灌流量下腎灌流法 (*in situ*) (図 2)。ペントバルビタールの腹腔内 (ip) 麻酔下で開腹し、陰茎静脈より 50 単位ヘパリン (Takeda) を注入してヘパリン化した。ついで腹部大動脈にダブルルーメンカテーテル (DP4) を先端が右腎動脈分岐部に位置するように挿入し、その近位および遠位部大動脈を結紮

Fig. 1 Relationship between urinary excretion of water and sodium and arterial pressure.

Fig. 2 Schema of *in situ* renal perfusion.

し灌流液が右腎動脈のみを流入するようにした。また右尿管にカテーテル (PE10) を挿入し、予め重量を測定した試料ビンに接続し採尿した。腹部大動脈のダブルルーメンカテーテルの一方のルーメンで持続的に灌流圧をモニターし、他方のルーメンから毎分1ml/100g 体重で灌流液を注入した。5分間プライミングした後5分間灌流してその間の尿を採取した。(2) 一定灌流圧下腎灌流法 (*ex vivo*) (図3)。(1)と同じ操作で腹部大動脈と尿管にカテーテルを挿入するが、大動脈へはPE60を用いた。予め生食のボトルを150cmと200cmの高さにセットしておき速やかに腎を体外に取り出して、腎灌流を開始する。5分間のフラッシングで腎は白色を呈し、尿流出がほぼ一定となるが、これを確認してただちに5分間灌流を行って採尿した。灌流量は腎静脈からの流出量から算出したが灌流量が毎分1ml/100g 体重に近づくように調節した。

一定灌流量下あるいは一定灌流圧下での5分間灌流にて水、Na 排泄を検討したが、さらに一定灌流量下で生食500ml にイヌリン500mg を溶解し5分間灌流にてC_{in}も測定した。ラットの尾動脈圧と脈拍数は夏目製作所製NK209を用い血中および尿中Naは日本分光メディカルFLAME 30cで測定した。BUN、血清クレアチニン (Scr) は軽いエーテル麻酔下で開腹し大動脈血を採取し自動分析器で測定した。灌流液の浸透圧は、DigiMatic Osmometer、またpH、Po₂、Pco₂はILMeter 1303にて測定した。

検討事項

(1) 水、Na 排泄に対する灌流液組成の検討

Wistar ラットを用いて一定灌流量下で5分間腎灌

流を生食水、ラクテック (Lactated Ringer), 5%グルコースおよび生食水とラクテックに牛血清アルブミン (4g/dl) を加えた溶液で行った。灌流直前・直後のボトル内残液でOsm, pH, Po₂, Pco₂を測定した。灌流液組成は各々ボトルラベル表示の値とした。

(2) Post-DOCA 正常血圧ラットと post-DOCA 高血圧症ラットの腎機能の比較

対照として予め左腎摘を施行したWistarを用いた。

(3) SHR の週齢別の腎灌流におけるC_{in}

5, 7, 9, 13週齢のSHRの体重、尾動脈圧、脈拍数を測定した後、5分間腎灌流してC_{in}を測定したが、対照として同週齢のWistarを用いた。

(4) SHR の週齢別における一定灌流量下腎灌流による水、Na 排泄

5, 7, 9, 13週齢SHR腎および13週齢のWistarとWKY腎にて施行した。

(5) 一定灌流圧下腎灌流における水、Na 排泄

Wistar, post-DOCA 高血圧症ラット, SHRの各々体重、尾動脈圧、脈拍数を測定した後、腎灌流を行った。

(6) 水排泄における除神経の影響

一定灌流量下腎灌流は *in situ* の腎であり一応神経の支配下にある。一方、一定灌流圧下腎灌流では腎は体外に取り出されるために完全な除神経状態にある。そこで両実験群で灌流量と灌流圧がほぼ同程度の13週齢Wistarおよび13週齢SHRを選び各々の水排泄を比較検討した。

結 果

(1) 各種灌流液による水、Na 排泄の検討

生食水、ラクテック、5%グルコース、牛血清アルブミン加生食水、牛血清アルブミン加ラクテックの各々溶液組成は表1の如くである。浸透圧は5%グルコースと牛血清アルブミン加生食水で280, 282mOsm/lと高く、ラクテックが238mOsm/lと最も低値を示した。pHでは牛血清アルブミンを加えた溶液が共に5.6~5.7の強酸性であったが他の溶液は6.8~7.4と弱酸性を呈した。Po₂は牛血清アルブミン加溶液とラクテックで高値を示し、Pco₂は牛血清アルブミン加溶液で12, 13mmHgと高値を示した。

各溶液での腎灌流による水、Na 排泄をみると (図4), 水排泄では生食水、ラクテック、5%グルコースで有意差なく、牛血清アルブミン加溶液では著しい減少をみた。Na 排泄では生食水、ラクテックがほぼ同じ

Fig. 3 Schema of *ex vivo* renal perfusion.

Fig. 4 Effect of perfusates on water and sodium excretion from isolated perfused kidneys in Wistar rats.

S: Saline, L: Lactec, G: 5%Glucose, SB: S+BSA, LB: L+BSA

で、5%グルコースは著しく減少した。なお牛血清アルブミン加溶液では尿量が微量のためNa測定は不可能であった。また各灌流液での灌流圧は40~70mmHgの範囲で行われ各溶液間で有意差はみられなかった。

(2) Post-DOCA 正常血圧ラットと post-DOCA 高

血圧症ラットの腎機能の比較 (表 2, 3)

Post-DOCA 正常血圧ラットの BUN はコントロールの Wistar に比して上昇したが、post-DOCA 高血圧症ラットではさらに有意な高値を示した ($p < 0.01$). Scr は 3 群間に有意差はみられなかった。腎重量当りの C_{in} では Wistar に比してむしろ post-DOCA 正常血圧ラットで有意に高値を示し ($p < 0.05$), post-DOCA 高血圧症ラットでは他の 2 群に比して明らかな減少をみた ($p < 0.05$).

Whole body における C_{in} では post-DOCA 正常血圧ラットは Wistar および post-DOCA 高血圧症ラットに比してむしろ低値を示したが ($p < 0.05, p < 0.01$), Wistar と post-DOCA 高血圧症ラット間では有意差はみられなかった。

CPAH は post-DOCA 正常血圧ラット, post-DOCA 高血圧症ラット共に Wistar に比して有意に低値であった ($p < 0.01$).

(3) SHR の週齢別 C_{in} (図 5)

5 週齢 SHR ですでに体重は Wistar に比して低値であり、加齢と共に体重増加はみられるものの両群間の差が広がる傾向を示した。

血圧は 9 週齢で 5 週齢 SHR に比して明らかな上昇をみ、また同週齢 Wistar に比しても有意な高値となったが、脈拍数では週齢間および同週齢 Wistar とに有意差はみられなかった。

Table 1 Composition of the perfusates

perfusate	Na	K	Ca	Cl	Lactose	Glucose	BSA [§]	Osm	pH	PO ₂	Pco ₂
			mEq/l		W/V %		g/dl	mOsm/l		mmHg	
Saline	154			154				265	6.9	158	8
Lactec	130	4	3	109	28			238	6.8	173	7
5 % Glucose						5		280	7.4	151	7
Saline+BSA	154			154			4	282	5.6	185	12
Lactec+BSA	130	4	3	109	28		4	246	5.7	174	13

[§]BSA: Bovine Serum Albumin

Table 2 BUN, Scr and C_{in} in Wistar, post-DOCA normotensive and post-DOCA hypertensive rats.

	BP mmHg	BUN mg/dl	Scr mg/dl	C_{in} ml/min/g. Kid.
Wistar (n=5)	119±1	27±2	0.7±0.1	0.1112±0.0865
Post-DOCA normotension (n=5)	128±4	34±4	0.7±0.0	0.1649±0.0380*
Post-DOCA hypertension (n=6)	172±5**	48±6**	0.8±0.1	0.0632±0.0049*†

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$: vs Wistar

† $p < 0.05$: vs post-DOCA normotension

Table 3 Clearances of inulin and p-aminohippuric acid in Wistar, post-DOCA normotensive and post-DOCA hypertensive rats

	BW g	BP mmHg	HR	Cin ml/min	C _{PAH} ml/min
Wistar (n=4)	278±8	115±11	418±11	1.260±0.300	3.059±0.475
Post-DOCA normotension (n=4)	463±24**	128±8	398±16	0.797±0.154*	1.800±0.594**
Post-DOCA hypertension (n=5)	448±31**	168±5***††	430±31	1.719±0.365††	1.735±0.255**

*p<0.05, **p<0.01 : vs Wistar, ††p<0.01 : vs post-DOCA normotension

Fig. 5 Body weight, BP, heart rate and Cin at each age of Wistar rats and SHR.

*p<0.05, **p<0.01; vs Wistar rats. §p<0.05; vs 5wk SHR

腎灌流におけるC_{in}ではいずれの週齢でもSHRがWistarに比して低値であったが有意差は7週齢以後にみられた。

(4) SHRの週齢による水、Na排泄 (図6)

体重増加は実験3とほぼ同様であったが、13週齢においてコントロールのWistar, WKYとの間で明らかな体重差はみられなかった。血圧は第7週齢で明らかに上昇していた。13週齢WistarおよびWKYの血圧

Fig. 6 Body weight, BP, and water and sodium excretion from isolated perfused kidney of SHR, including 13wk-Wistar and 13wk-WKY rats.

*p<0.05, **p<0.01

は正常域にあった。体重当たりの尿量では血圧の上昇した7週齢で5週齢に比し明らかな減少が見られたが、この加齢に伴う尿量減少は、whole bodyでも同様の結果であった。Na排泄も尿量と同様の経過をとった。13週齢Wistar, WKY共に水、Na排泄量に有意差なく、また5週齢SHRとほぼ同じ値であった。

(5) 一定灌流圧下腎灌流における水、Na排泄 (表4)

水柱圧150cm, 200cm共に腎灌流量は150~160ml/minとほぼ一定であった。150cmH₂Oにおける水排泄はWistarに比してpost-DOCA高血圧群, SHR群共に明らかな減少を示し(p<0.01), このSHRの減少は

Table 4 Urinary excretion of water and sodium under 150cmH₂O and 200cmH₂O perfusion pressure in Wistar, post-DOCA hypertensive and SHR kidneys

	BP mmHg	Perfusion Vol. ml/min	Urine Vol. ml/min/100g Kid.	Urine Na μEq/min/100g Kid.
150cmH ₂ O (110.3mmHg)				
Wistar (n=8)	124±4	153.4± 7.6	9.73±1.52	1454.9±228.2
Post-DOCA				
hypertension (n=6)	164±4*	156.1± 3.4	3.90±0.64*	578.5± 89.7*
SHR (n=5)	182±8*	160.8±14.1	0.39±0.04*†	—
200cmH ₂ O (147.1mmHg)				
Wistar (n=10)	119±4	154.7± 5.7	10.16±1.64	1637.1±243.6 [‡]
Post-DOCA				
hypertension (n=7)	161±2*	154.7± 6.8	4.35±0.31*	608.9± 64.5*
SHR (n=5)	182±8*†	152.5±12.0	0.39±0.04*†	—

*p<0.01 : vs Wistar
†p<0.01 : vs Post-DOCA hypertension
‡p<0.01 : vs 150cmH₂O Wistar

Table 5 Denervation effect on water excretion in isolated perfused kidneys of Wistar rats and SHR.

	Wistar		SHR (13wk)	
	innervated (n=6)	denervated (n=5)	innervated (n=8)	denervated (n=6)
Pefusion Pressure (mmHg)	114.4± 9.6	110.3 [#]	95.0±9.6	110.3 [#]
Perfusion Volume (ml/min/100g BW)	1.0 [#]	1.14± 0.20	1.0 [#]	1.15±0.20
Urine Volume (μl/min/kg BW)	188.0±22.4	221.8 ±19.6	14.3±1.6	24.0 ±2.6*

*p<0.01 : innervated vs denervated group in SHR. [#]Pre-determined values

post-DOCA 高血圧群に比して著しかった (p<0.01). Na 排泄も Wistar に比して, post-DOCA 高血圧群で低値を示したが, SHR では尿量が不足で, Na 測定ができなかった.

200cmH₂O でも水, Na 排泄は150cmH₂O と同様の結果であった. 一方150cmH₂O と200cmH₂O では約 36.8mmHg の差があるが, 両灌流圧間で水, Na 排泄を比較検討すると, 水排泄では Wistar, post-DOCA 高血圧群, SHR いずれも両者間に差はみられなかったが, Na 排泄で Wistar において200cmH₂O で有意の増加をみた (p<0.01).

灌流量と水排泄量の相関を検討したが150cmH₂O で Wistar と post-DOCA 高血圧群でのおおの r=0.547, y=0.03x+6.39 (p<0.05), r=0.593, y=0.0157×10⁻³x+1.391 (p<0.05) の相関をみ, さらに水排泄量と Na 排泄量でも同様に正の相関をみた.

(6) 水排泄における除神経の影響 (表 5)
一定灌流量 (1ml/min/100gBW) 下での灌流圧は

Wistar : 114.4±9.6mmHg, SHR : 95.0±9.6mmHg と両群に差がなく, この灌流圧はまた一定灌流圧の150 cmH₂O (=110.3mmHg) とほぼ同じであり, 一方 150cmH₂O の一定灌流圧下での灌流量は Wistar : 1.14±0.20ml/min/100gBW, SHR : 1.15±0.20ml/min/100gBW と両群はほぼ一致し, これはまた一定灌流量の1ml/min/100gBW に近似している. これら灌流圧と灌流量がほぼ一致した Wistar および SHR 群で一定灌流量群 (非除神経群) と一定灌流圧群 (除神経群) の水排泄を比較すると Wistar, SHR 共に除神経群に水排泄増加がみられ, 特に SHR では有意であった (p<0.01).

考 察

腎生理や腎における物質代謝を研究するために汎用されている腎灌流法^{10)~12)}は高血圧の分野でもよく用いられているが, この場合の腎灌流はいずれも灌流液が循環する閉鎖式灌流で灌流液として血液あるいは血液成分の含まれた溶液がよく使われている. その理由

として一つの腎で灌流圧を変えて水、Na 排泄を検討するため少なくとも30分以上の腎灌流が安定状態で行われる必要から循環式で血液成分を有する灌流液が使われたものと思われる。血液以外の灌流液としては Krebs-Henseleit 溶液が良く用いられているが、この溶液に組成がより近いラクテックと、灌流液に必要といわれているグルコースを含む5%グルコース、また浸透圧等の問題から牛血清アルブミンを加えた生食水とラクテックで今回非循環方式を用いて、水、Na 排泄を検討してみた。その結果、生食水とラクテックで、水、Na 排泄は同程度にみられ、比較的安定した量が得られバラツキも小さい事が証明された。さらに組織所見でも生食水はラクテックと同様にほとんど腎に変化が見られなかった。以上のことから我々は今回生食水を用いて5分間のプライミング後5分間の非循環式腎灌流法にて post-DOCA 高血圧腎と SHR 腎の水、Na 排泄を検討した。なお一定灌流圧下腎灌流で腎を体外に取り出して行ったが、この際灌流液の温度を20~40℃で行い水、Na 排泄に温度による差がなかったことを予備実験で確認した。

Friedman ら¹³⁾は post-DOCA 正常血圧腎も post-DOCA 高血圧腎とほぼ同程度の腎硬化変性をみ、BUN、C_{in}も両群間に差がみられず高血圧への腎の関与をむしろ否定している。しかし今回の検討でも前回⁵⁾と同様コントロールの Wistar に比して血清クレアチニンでは各群間で差がなかったが BUN では post-DOCA 正常血圧ラットで軽度上昇し、post-DOCA 高血圧症ラットで明らかな上昇をみ、後者により強い排泄障害の存在が考えられた。Post-DOCA 正常血圧ラットでは whole body における C_{in}、CPAH 共にコントロールの Wistar よりも低下しており細動脈や糸球体の硬化変性の存在が示唆されたが、腎灌流における C_{in}は Wistar と差がなく、腎の排泄障害の程度は比較的軽度と思われる。そのため血圧は上昇せず正常血圧範囲内で水、Na 排泄は正常に保たれているといえよう。Whole body における C_{in}では post-DOCA 高血圧症ラットでコントロールの Wistar と有意差なく、正常に維持されているが、これは高血圧の状態にあるためであり、灌流圧が100mmHg 前後と低くなると C_{in}は明らかに低下し、さらに腎灌流における水、Na 排泄能も同様に落ちていることから、post-DOCA 高血圧症ラットは高血圧を維持することによって水、Na 排泄を正常に保っていると解釈できる。また CPAH すなわち腎血流量が低下していることは腎

の細動脈壁の著しい肥厚変性が腎の排泄障害に影響していると考えられる。Post-DOCA 高血圧腎での灌流における水、Na 排泄についての報告はいままでにないが、著者らは post-DOCA 高血圧症と post-salt hypertension はほぼ同じものと考えてきたが⁵⁾、両高血圧腎とも腎硬化性変化を伴う水、Na 排泄障害で一致する⁵⁾⁸⁾。

Arendshorst と Beierwaltes¹⁵⁾は12週齢 SHR の腎動脈分岐部近位の腹部大動脈縮窄を作成し、正常血圧の WKY の腎灌流圧までに下げた結果、WKY に比して明らかな水、Na 排泄低下がみられたと報告している。Nagaoka ら¹⁶⁾も9週齢と15週齢の SHR に同様の腹部大動脈縮窄を作成し水、Na 排泄低下を証明し、SHR の高血圧と腎の水、Na 排泄障害が関係あると述べている。しかし Mullins と Banks¹⁷⁾は高血圧前期(6~7週齢)、高血圧初期(12~13週齢)、高血圧持続期(16~17週齢)各々での SHR 腎機能を検討し、Na 負荷時の水、Na 排泄で6週齢では Wistar に比して低下がみられたが、正常血圧の WKY と同程度であり、12週齢では Wistar、および WKY と差がみられず、16週齢では SHR の2コロニー中1コロニーのみ Na 排泄増加をみたにすぎなかったので必ずしも SHR の高血圧形成あるいは維持に腎の排泄障害が関与していると言い切れないとしている。一般に5週齢 SHR を高血圧前期、7~9週齢を高血圧形成期、13週齢以後を高血圧維持期とみることができ、今回の腎灌流による検討では血圧が正常の5週齢ですでに同週齢 Wistar に比して C_{in}は低下傾向を示し血圧が上昇し始める7週齢以降その低下は著明となった。水、Na 排泄は7~9週齢以降で5週齢に比して明らかな低下を示し13週齢では同週齢 Wistar、WKY に比して著しい低下となった。以上の結果から5週齢ですでに腎の排泄障害が存在し、それが血圧上昇高血圧形成ならびに持続の一因となっている可能性が考えられた。

腎の水、Na 排泄に神経系が関与していることはよく知られている。腎神経を遮断すると水、Na 排泄増加がみられ、その機序として糸球体濾過の上昇¹⁸⁾や尿管における再吸収の減少が考えられている¹⁹⁾。今回の Wistar での除神経でも水排泄は増加傾向がみられ腎神経の水、Na 排泄への関与を示唆した。SHR 腎の除神経効果に関して多くの研究がなされているが Liard²⁰⁾、Kline ら²¹⁾、Winternitz ら²²⁾はいずれも5~8週齢の高血圧前期および高血圧形成期の除神経で高血圧形成が遅延したことから高血圧形成には腎の交

感神経系が重要な働きをしていると考えている。Winternitz²²⁾らはその一部はNa排泄促進を介しているとして報告しており、高血圧が形成され持続期に入ると除神経による血圧への影響はなくなり、水、Na排泄への効果もみられなかったと述べている。我々の実験では明らかに除神経の13週齢SHR腎の水排泄が増加し、Wistarに比してその増加が著明であった。Winternitzらの18週齢のSHRで除神経効果のみられなかったのは彼らが引用しているように、Folkowら²³⁾やWarshawら²⁴⁾の血管系構造変化が既にこの高血圧におこっているのかもしれない。しかしNormanとDzielak²⁵⁾は4週齢から16週齢にかけてSHR腎の除神経によって血圧上昇をおさえた。これらと我々の結果とを考え合わせると、高血圧持続期においても腎神経系が高血圧維持に関係している可能性を否定できない。

結 語

Post-DOCA高血圧腎およびSHR腎におけるイヌリンクリアランスC_{in}と水、Na排泄能をみる目的で両高血圧腎の*in situ*と*ex vivo*状態下の生食水による腎灌流をおこない以下の成績を得た。

(1) Post-DOCA高血圧腎のC_{in}および水、Na排泄の低下がみられた。

(2) SHRの週齢別の検討では5週齢の正常血圧時にすでにC_{in}は低下傾向がみられ、加齢とともにC_{in}、水、Na排泄能の低下が進行した。

(3) 13週齢におけるWistar正常血圧腎およびSHR腎の灌流にて除神経効果を検討し、両腎ともに水排泄の増加がみられSHR腎でその増加が著明であった。

文 献

- 1) Dahl, L.K., Heine, M. and Thompson, K.: Genetic influence of the kidneys on blood pressure. Evidence from chronic renal homografts in rats with opposite predispositions to hypertension. *Circ. Res.*, **40**, 94—101, 1974.
- 2) Bianchi, G., Fox, V., DiFrancesco, G.F., Giovanetti, A.M. and Pagetti, D.: Blood pressure changes produced by kidney cross-transplantation between spontaneously hypertensive rats (SHR) and normotensive rats (NR). *Clin. Sci. Molec. Med.*, **47**, 435—448, 1974.
- 3) Thompson, J.M.A. and Dickinson, C.J.: The relation between the excretion of sodium and water and the perfusion pressure in the isolated, blood-perfused, rabbit kidney, with special ref-

erence to changes occurring in clip-hypertension. *Clin. Sci. Molec. Med.*, **50**, 223—236, 1976.

- 4) Girardin, E., Caverzasio, J., Iwai, J., Bonjour, J. P., Muller, A.F. and Granschamp, A.: Pressure natriuresis in isolated kidneys from hypertension-prone and hypertension resistant rats (Dahl rats). *Kidney Int.*, **18**, 10—19, 1980.
- 5) 村山猛男: ラットの post-DCA 高血圧発生における腎の役割. *日泌尿会誌*, **71**, 687—703, 1980.
- 6) Kawabe, K., Watanabe, T.X., Shiono, K. and Sokabe, H.: Influence of blood pressure of renal isografts between spontaneously hypertensive and normotensive rats, utilizing the F₁ hybrids. *Jpn. Heart J.*, **19**, 886—894, 1978.
- 7) Guyton, A.C., Coleman, T.G., Cowley, A.W., Scheel, K.W., Manning, R.D. and Norman, R. A.: Arterial pressure regulation: Overriding dominance of the kidneys in long term regulation and in hypertension. *Am. J. Med.*, **52**, 584—594, 1972.
- 8) Tobian, L., Johnson, M.A., Lange, J. and Magraw, S.: Effect of varying perfusion pressures on the output of sodium and renin and the vascular resistance in kidneys of rats with “post-salt” hypertension and Kyoto spontaneous hypertension. *Circ. Res.*, **36**(Suppl. 1), I-162—I-170, 1975.
- 9) Tobian, L., Lange, J., Azar, S., Iwai, J., Koop, D., Coffee, K. and Johnson, M.A.: Reduction of natriuretic capacity and renin release in isolated, blood-perfused kidneys of Dahl hypertension-prone rats. *Circ. Res.*, **43**(Suppl. 1), I-92—I-98, 1-98, 1978.
- 10) Nizet, A.: The isolated perfused kidney: Possibilities, Limitations and results. *Kidney Int.*, **7**, 1—11, 1975.
- 11) Ross, B.D.: The isolated perfused rat kidney. *Clin. Sci. Molec. Med.*, **55**, 513—521, 1978.
- 12) Thomas, M.: Physiological evaluation of the isolated perfused rat kidney. *Am. J. Physiol.*, **238**, F71—F78, 1980.
- 13) Friedman, S.M., Nakashima, M. and Friedman, C.L.: Further observations on “sustained” hypertension in the rat. *Am. Heart J.*, **45**, 864—872, 1953.
- 14) 村山猛男: ラットの post-DCA hypertension における腎の役割—ラット腎移植による研究一. *日泌尿会誌*, **70**, 88—95, 1979.
- 15) Arendshorst, W.J. and Beierwaltes, W.H.: Renal tubular reabsorption in spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol.*, **237**, F38—F47, 1979.

- 16) Nagaoka, A., Kakihara, M., Suno, M. and Hamajo, K.: Renal hemodynamics and sodium excretion in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol.*, **241**, F244—F249, 1981.
- 17) Mullins, M.M. and Banks, R.O.: Age-related changes in Na^+ excretion in saline loaded spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol.*, **231**, 1364—1370, 1976.
- 18) Kamm, D.E. and Levinsky, N.G.: The mechanism of denervation natriuresis. *J. Clin. Invest.*, **44**, 93—102, 1965.
- 19) Bello-Reuss, E., Colindres, R.E., Pastoriza-Munoz, E., Mueller, R.A. and Gottshalk, C.W.: Effect of acute unilateral renal denervation. *J. Clin. Invest.*, **56**, 208—217, 1975.
- 20) Liard, J.F.: Renal denervation delays blood pressure increase in the spontaneously hypertensive rat. *Experientia*, **33**, 339—340, 1977.
- 21) Kline, R.L., Kelton, P.M. and Mercer, P.F.: Effect of renal denervation on the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.*, **56**, 818—822, 1978.
- 22) Winternitz, S.R., Katholi, R.E. and Oparil, S.: Role of the renal sympathetic nerves in the development and maintenance of hypertension in the spontaneously hypertensive rat. *J. Clin. Invest.*, **66**, 971—978, 1980.
- 23) Folkow, B.G., Hallback, M.I.L., Lundgren, Y. and Weiss, L.: Structurally based increase of flow resistance in spontaneously hypertensive rats. *Acta Physiol. Scand.*, **79**, 373—378, 1970.
- 24) Warshaw, D.M., Mulvany, M.J. and Halpern, W.: Mechanical and morphological properties of arterial resistance vessels in young and old spontaneously hypertensive rats. *Cir. Res.*, **45**, 250—259, 1979.
- 25) Norman, R.A. Jr. and Dzielak, D.J.: Role of renal nerves in onset and maintenance of spontaneous hypertension. *Am. J. Physiol.*, **243**, H284—H288, 1982.

(1986年4月26日受付)