総説

糸球体機能と腎予備能

山梨医科大学泌尿器科学教室 (主任: 上野 精教授)

上野 精 多 胡 紀一郎

GLOMERULAR FUNCTION AND RENAL FUNCTIONAL RESERVE

Akira Ueno and Kiichiro Tago

Department of Urology, Yamanashi Medical College, Yamanashi Japan

(Director: Prof. Akira Ueno)

Protein intake has been shown to raise glomerular filtration rate (GFR). The difference between peak and baseline GFR following acute protein load indicates renal functional reserve (RFR). In this paper, we review 1) normal glomerular function and its regulating factors, 2) the concept of RFR and the mechanism by which the acute protein load induces hyperfiltration response in healthy subjects and 3) the RFR in patients with renal disease.

Key words: acute protein load, renal functional reserve, glomerular hyperfiltration

I. はじめに

毎日体内に取り入れられる水や電解質は、通常まず細胞外液に入り、細胞外液の量やそのイオン組成に影響を及ぼす。しかし、その変動の範囲は狭く、体液量やイオン組成はほぼ一定している。汗や呼吸などの不感蒸泄による排出は、定常状態では限られているので、腎臓は水やイオンの排出経路の調節系として、体内の恒常性を保持する上で重要である。腎臓の機能は水、電解質調節から酸-塩基平衡、ホルモン産生まで多岐にわたり、他の器官と協同して、時には腎臓単独で、休むことなく働いている。この腎臓の機能は、主として糸球体と尿細管とによって維持されているわけだが、糸球体機能に関しては、泌尿器科医は一般に敬遠しがちである。しかしながら、臨床の場で、慢性・急性腎不全の病態を正しく把握するためには、他でもない糸球体機能を理解する必要がある。特に今日、血液透析や腎移植が泌尿器科学の重要な課題のひとつになりつつあり、今後、泌尿器科医のこの領域に対する関心も強まるものと思われる。さらに、ネフロンを河の流れと仮定すると、糸球体はその源流を意味し、その下流である尿細管など遠位部は糸球体機能に大きく影響を受け、その機能も大きく修飾されることから、腎機能を正しく理解する上に重要である。

従来の腎機能検査は、既に起った腎機能障害の程度を評価する際には有用であった。もし、潜在的な腎臓

の予備能力をあらかじめ、容易に測定する方法があれば、その臨床的応用価値は、極めて高いものがある。そこで腎予備能 renal functional reserve という魅力的な概念が、新たに登場してきたわけだが、腎臓の複雑な機能のすべてをカバーする予備能力を指しているのではなく、その解釈にも多くの異論がある。ここでは、腎予備能の概念を紹介し、臨床における最近の知見を含めて概説する。

II. 糸球体濾過とその調節

腎臓への血流量は豊富で、心拍出量の約20%にあたる1,000~1,200ml/minが流入し、臓器重量あたりの血流量からすると、肝臓の4倍、心冠血流量の約8倍にも相当する¹⁾²⁾。腎臓への血流は、腎動脈より葉間動脈・弓状動脈へと分岐し、輸入細動脈 afferent arteriole をへて糸球体 glomerulus に至る³⁾。糸球体係蹄 glomerular capillary で流量約600~700ml/minの血漿から、約120ml/minが限外濾過 ultrafiltration される²⁾。この限外濾過液 ultrafiltrate には、蛋白が殆ど含まれず、電解質成分は、血漿成分とほぼ同一である。限外濾過液が全く再吸収を受けないとすれば、1日に約170lの尿が排泄され、これは総体液量をはるかに上回ってしまう。実際の1日尿量は1~2lであるから、限外濾過液の99%が何らかの方法で、尿細管より再吸収されなくてはならない。濾過を受けなかった血漿は、輸出細動脈を経て、皮質部では尿細管周囲を通り、髓

質部では、直血管 vasa recta となった後、静脈系へと流入する³⁾⁴⁾。

腎臓の機能的単位であるネフロン nephron には、その存在する位置により、浅在性ネフロン superficial nephron と深在性ネフロン deep nephron の2種類がある³⁾。前者は、短いヘンレ脚 Henle's loop を持ち、皮質部ネフロン cortical nephron とも呼ばれ、後者は長いヘンレ脚を有し、傍髄質ネフロン juxtamedullary nephron とも呼ばれる。ラットでは、ネフロンの25%が長いヘンレ脚を持つネフロンであるが、ヒトでは、浅在性ネフロンが7倍多いとされている^{3)~5)}。当然ネフロンを構成する糸球体にも、その存在する位置により、機能に差があることが想像できるが、腎生理学上得られる情報の多くは、浅在性ネフロンの糸球体からである。これは微小穿刺法 micropuncture によって到達できるのが浅在性の糸球体に限られるためである。最近、尿細管のみならず糸球体についても、微小単離 microdissection により、微小灌流法 microperfusion が可能となり、糸球体機能研究の進展が期待されている。

1) 糸球体限外濾過 glomerular ultrafiltration

尿産生の第1段階は、血漿から糸球体係蹄壁を通し、限外濾過液の生成にある。この過程は、他の毛細血管と同様に、スターリングの法則 Starling's law に従う。つまり、水圧較差 hydraulic pressure gradient (ΔP) と膠質浸透圧較差 colloid osmotic pressure gradient ($\Delta \Pi$) により決定される (図1)⁶⁾。

糸球体係蹄における液量フラックス fluid flux (J_v) をスターリングの法則により表現すると、

$$J_v = K \cdot (\Delta P - \Delta \Pi) \\ = K \cdot \{(P_{GC} - P_T) - (\Pi_{GC} - \Pi_T)\} \quad \cdots \cdots (1)$$

となる。定数 K は、糸球体係蹄壁の親和係数 permeability coefficient であり、 P , Π はそれぞれ、糸球体係蹄内 (GC) とボウマン腔 Bowman's space 内 (T) の水圧と膠質浸透圧とを示す。ここでボウマン腔での蛋白濃度は、非常に低いので、 Π_T は無視できる。したがって、膠質浸透圧較差 ($\Delta \Pi$) は糸球体係蹄内膠質浸透圧 (Π_{GC}) と等しくなり、(1)式は、

$$J_v = K \cdot (P_{GC} - P_T - \Pi_{GC}) \quad \cdots \cdots (2)$$

と書き換えることができる。これを単一ネフロンあたりの糸球体濾過量 (single nephron glomerular filtration rate, SNGFR) として考えると、

$$SNGFR = K_f \cdot (\Delta P - \Delta \Pi) \\ = K_f \cdot P_{UF} \quad \cdots \cdots (3)$$

図1 糸球体濾過に影響を及ぼす因子 (記号については本文参照)

$$J_v = K \cdot \{(P_{GC} - P_T) - (\Pi_{GC} - \Pi_T)\}$$

と表せる。SNGFR は限外濾過係数 (ultrafiltration coefficient, K_f) と真の限外濾過圧 (net ultrafiltration pressure, P_{UF}) との積に等しい。限外濾過係数 (K_f) は糸球体係蹄壁の水透過性 (k) と有効濾過面積 (s) との積として表せるので ($K_f = k \cdot s$)、(3)式は、

$$SNGFR = k \cdot s (\Delta P - \Delta \Pi) \\ = k \cdot s (P_{GC} - P_T - \Pi_{GC}) \quad \cdots \cdots (4)$$

となる。SNGFR は(4)式に含まれた因子により変化する。

正常ヒトの SNGFR は、60nl/min 程であるが、総腎の糸球体濾過量 (GFR) は、95~120ml/min で、これは筋肉毛細血管での濾過量の1,000倍にあたる。この大容量の濾過能力は、 K_f の値が50~100倍高く、かつ糸球体限外濾過圧 (P_{UF}) がより大きいためである¹⁾。

K_f を規定する因子については、良く理解されていないが、正常では一定とされる。最近、 K_f は個体の持つ糸球体の大きさに比例し、例えば、イヌはラットに比べて K_f 値が高いとの報告がある⁷⁾。糸球体係蹄壁の水透過性 (k) は種により一定であるから、 K_f の変化は主として濾過面積 (s) の変化による。糸球体係蹄の間にあるメサンギウム細胞は、収縮線維を有し、いろいろな血管収縮因子に反応して、 s を低下させる²⁾。

Münich-Wistar rat での微小穿刺法により直接測定した P_{GC} は45~50mmHg で、ボウマン腔内 P_T は平均13mmHg 以下であるから、水圧較差 (ΔP) は約35mmHg となる^{8)~10)}。糸球体の輸入及び輸出細動脈側での水圧の低下は小さく、糸球体係蹄に沿って、 ΔP はほぼ一定と考えられる (図2)。これに対し、膠質浸透圧較差 ($\Delta \Pi$) は、輸入細動脈側から、輸出細動脈に向かって上昇する。限外濾過には蛋白が含まれず糸球体係蹄沿いに血漿蛋白濃度が徐々に増加するためである。ラットでの測定では、輸入細動脈側での蛋白濃度は5

図2 糸球体係蹄における水圧較差と膠質浸透圧較差

～6g/dlであるのに比し、輸出細動脈側で、8～9g/dlであり、この値から計算された輸入細動脈側での $\Delta\Pi$ は、20mmHg、輸出細動脈側では、35mmHgとなる⁶⁾¹¹⁾。従って ΔP と $\Delta\Pi$ の差として求められる真の限外濾過圧差 P_{UF} は、図2の斜線の面積として求められる。 ΔP と $\Delta\Pi$ の交点では、真の限外濾過は0となり、濾過圧平衡 filtration pressure equilibrium に達する。血清蛋白濃度が増加するような病態、高グロブリン血症、多発性骨髄腫では $\Delta\Pi$ が増加し、 P_{UF} が低下するため、SNGFRは減少する²⁾。

一方、 Π の増加は、濾過比(filtration fraction, FF)に比例する。単一ネフロン濾過比(SNFF)は次の式で表せる。

$$SNFF = \frac{NSGFR}{Q_A}$$

糸球体血漿流量(Q_A)の増加はSNFFの低下をもたらす。糸球体係蹄内での $\Delta\Pi$ の増加の程度が減少する。従って P_{UF} は増加し、SNGFR上昇の方向に働く。腎摘後の単腎¹²⁾¹³⁾、あるいは糖尿病にみられるSNGFRの上昇(糸球体過剰濾過 glomerular hyperfiltration)は、 Q_A 、 P_{UF} の増加による¹⁴⁾。また、 Q_A の増加は、輸出入細動脈における血管抵抗の低下に起因する¹³⁾¹⁴⁾。

2) 糸球体濾過の自己調節 (autoregulation)

GFRの決定因子の一つとして、 P_{GC} が重要であることは、前項で述べた。腎動脈圧の小さな変化がGFRの大きな変化をもたらすはずであるが、実際には、GFRの変化も小さい。腎動脈圧の変化にかかわらずGFRとRPFを一定に保つ働きが認められる。除神経腎や、単離灌流腎でも同様の現象が観察できることから、この調節系は、腎内部に存在すると考えられるので、“自己調節 autoregulation”と呼ばれる。輸入細動脈の血

管抵抗の変化が自己調節系では最も重要な役割を果たしている¹⁵⁾¹⁶⁾。

全身の血圧が上昇した時には、輸入細動脈が収縮することにより P_{GC} の上昇が押さえられ、SNGFRの上昇を抑制する。逆に血圧が下がった時には輸入細動脈は拡張して、GFR、RPFの低下を防止する。しかしながら血圧が70～80mmHg以下になると自己調節系は機能せず、さらに40～50mmHg以下ではGFRはほぼ0になる¹⁶⁾。

自己調節系の機序について最も単純な考え方は筋原説¹⁷⁾で、輸入細動脈壁内の伸展受容体が腎灌流圧上昇時に、伸展されると、平滑筋が収縮して P_{GC} の上昇を抑制し、腎灌流圧が低下すると、平滑筋緊張が弛緩する。しかし、この筋原説のみで腎の複雑な自己調節機能を全て説明することはできない。レニン・アンギオテンシン系を含めた、尿細管・糸球体フィードバック(tubuloglomerular feed back)機構が関与しているものと考えられている。

3) 尿細管・糸球体フィードバック (tubuloglomerular feed back)

ヘンレ上行脚の終末部(緻密斑, macula densa)は糸球体及び、輸入・輸出細動脈に近接し、尿細管レベルでの出来事を糸球体に伝達するネフロン内フィードバックにふさわしい解剖学的位置関係にある。実際ラット in vivo での微小穿刺法による尿細管微小灌流法により、緻密斑への容量負荷が同一ネフロンのSNGFRを低下させたことから、尿細管・糸球体フィードバック機構の存在が提唱された¹⁸⁾¹⁹⁾。緻密斑によって関知されるシグナルの因子としては、尿細管内圧・尿細管液内浸透圧・ナトリウム濃度等が候補とされた。中でも尿細管内灌流液のNa濃度とSNGFRが負の相関を示すことから、尿細管内Na濃度の変化が、最初のシグナルであると考えられた¹⁹⁾。つまり、Na濃度の上昇を緻密斑で関知し、傍糸球体装置(juxtaglomerular apparatus, JGA)よりのレニン産生分泌が増加し、アンギオテンシンが腎血管収縮に働いてGFRを低下させると説明したわけである。その後Schnermannらが、Na濃度、浸透圧とも同一であるが、組成の違う灌流液を用いて、ヘンレ脚を灌流し、負のフィードバックは、灌流液中にClを含むときのみに生じ、Na濃度、浸透圧には関係しないことを明らかにした²⁰⁾²¹⁾。利尿剤によりClイオンの輸送をブロックすると、フィードバック系が阻害されること²²⁾からも、緻密斑における尿細管細胞でのCl再吸収の増加が重要なシ

図3 尿管・糸球体フィードバック現象

グナルであると考えられる。

フィードバック機構の糸球体への作用機序の解明は、Ichikawaらの研究に負うところが多い²³⁾。微小灌流法により遠位尿管への流速を0から40nl/minまで増加させるとSNGFRは、35%減少した。このSNGFRの低下は、メサンギウム細胞の収縮による濾過面積(s)の減少と細動脈血管抵抗の増大による Q_A の減少が主因であり、この際、 Q_A の低下に比べると、 P_{GC} は一定していた(図3)。更に最近では、両生類の一種であるアンヒューマ *Amphiuma* を使用した実験から、JGA 間質のイオン構成が重要であること²⁴⁾²⁵⁾、間質でのNaCl濃度が増加すると、Goodmaghtigh細胞に感知され、細胞間にあるgap junctionにcouplingが生ずることにより、細動脈及びメサンギウム細胞の収縮に働いているとの報告もある^{26)~28)}。

4) 神経性及びホルモンによる糸球体濾過の調節

メサンギウム細胞や、輸出、輸入細動脈にアドレナリン作動性の神経終末が存在することは電顕的にも証明されている²⁹⁾³⁰⁾。正常あるいは病的状態における、腎の神経支配の意義はいまだ不明である。腎神経への電氣的刺激は、腎血管収縮をもたらす、SNGFRと Q_A は並行して15~50%低下する。作用機序としては輸出、輸入細動脈血管抵抗の増加に加えて、メサンギウム細胞の収縮による濾過面積(s)の縮小に起因する K_f の低下が考えられている⁶⁾。

糸球体には、アンジオテンシンII、インスリン、ADH、PTH、プロスタグランジン、ヒスタミン、セロトニン、ドパミン、ノルエピネフリン、デキサメサゾンなど、多くのホルモン受容体が存在する⁶⁾³¹⁾。アンジオテンシンIIやADHは、培養メサンギウム細胞の収

縮に働くが、PTHや PGE_2 にはこの作用が見られない³²⁾。PTH、ADH、 PGE_2 、セロトニン、ヒスタミン、ドパミン、ノルエピネフリンは、糸球体でのcAMP産生を調節することにより、機能を発現している可能性がある。cAMPは同時に、レニン産生を促進させるので、これらのホルモンは、間接的に局所アンジオテンシンIIレベルを上昇させる作用もある。アンジオテンシンII、ノルエピネフリン、cAMP、ADH、PTH、 PGE_2 は主として血管収縮に働き、 PGE_1 、ヒスタミン、デキサメサゾン、ブラジキニン、血管拡張に働くと言われている。

III. 腎予備能

1) 概念

健康人での糸球体濾過量GFRは、水の摂取量、運動量により、また昼間と夜間とでは、ごく僅かに変動が見られるものの、ほぼ一定している。言い換えれば、GFRを一定に保つことを目的として、今まで述べて来た様々な生理的機構が働いていると言える。

従来から、蛋白摂取がヒトでもイヌ、ラット、アザラシなどの動物でも、GFRと腎血漿流量RPFを増加させることが認識されていた。Wisemannらは、肉食主義者と普通食摂取者としてGFRを比較し、蛋白摂取量の極端に少ない、厳格な肉食主義者では、確かにGFRが低下していることを証明した³³⁾。

Boschらは、蛋白摂取とそれに反応してのGFRの増加という現象に注目して、腎予備能“renal functional reserve”なる新しい概念を1983年に初めて記載した³⁴⁾。彼らは、通常一定しているGFRを増加させる負荷手段の1つとして、蛋白摂取を利用したわけである。従って、腎予備能は“The capacity of the kidney to increase its level of operation under certain demands”と定義されている。つまり、心臓が生理的要求に応じて、心拍出量を増加させるように、腎臓もネフロンの総てが最大限の機能を発揮したポイントを以て、腎予備能と想定したわけである(図4)。

彼らがこのような概念を提唱した背景には、腎不全を進行させる機序の有力な仮説となっている過剰濾過説hyperfiltration theoryの存在を無視することはできない^{14)35)~37)}。過剰濾過説とは、要約すると、最初何らかの原因で一部のネフロンが障害を受けると、比較的健全な他のネフロンの機能を代償性に亢進させる。IIで述べたSNGFR増加、特に P_{GC} が亢進し、過剰濾過の状態になるわけである。この現象自体が糸球体を障害し、悪循環となって、腎機能廃絶に至る。高蛋白

図4 腎予備能の概念

図5 急速蛋白負荷（牛肉）のGFRに及ぼす影響

●牛肉摂取時, ○対照日, * $p < 0.05$ (文献41より引用)

食は過剰濾過に促進的に働き、低蛋白食は抑制的に働くことが報告されている³⁸⁾³⁹⁾。そこで、高蛋白食を与え、人為的に過剰濾過の状態をつくりだすことにより、その程度が潜在的に残された濾過機能を反映すると想定したのである。

しかしながら、過剰濾過説に対する反論も最近出されてきている⁴⁰⁾。急速蛋白負荷に対する腎血行動態の変化と、過剰濾過説との直接的な因果関係は、証明されていず、むしろここでは、長期間高蛋白投与の腎機能への影響とは区別して考えることにする。

2) 健康者での腎予備能

図5に Hostetter らにより報告された、調理牛肉を摂取させた後の、健康者でのGFRの推移を代表的な例として示す⁴¹⁾。対象と比較して、蛋白摂取の2時間後にイヌリンクリアランス (C_{IN})より求められたGFRは約20%増加している。急速蛋白負荷による腎予備能の評価方法については、いまだ定まった方法はない。

表1に、健康対照者数、負荷方法が明記され、base-line GFRの差を無くするために、GFRの絶対値ではなく、GFRの増加を%上昇率として計算できる報告をまとめた^{34)41)~49)}。全くGFRの上昇の見られないものから、60%近く増加するものまで幅広い。しかも同一グループからの報告を見ても³⁴⁾⁴²⁾⁴⁵⁾、24%~58%と幅があり、腎予備能の正常域を果してどこまでとすべきか、困惑する結果である。これは、負荷する蛋白の種類・量の違い、負荷試験前の蛋白摂取習慣の違い^{50)~52)}、腸管での吸収率の個体差、水利尿の程度などにより、影響されるためと思われる。また、GFRの測定法から生ずる相違である可能性もある。

表1からも分かるように、調理牛肉蛋白を摂取した時のGFRの上昇率は、一般的に高い傾向にある。同一対象者に同一重量ではあるが、異なる種類の蛋白を摂取させ、GFR上昇率の違いを検討した報告によれば、牛乳蛋白摂取時は、殆ど上昇しなかったとする結果と⁴³⁾、牛肉摂取時に比べて低い上昇が見られたとする報告がある⁴⁶⁾⁴⁹⁾。Jones らが“Casilan”と呼ばれる牛乳蛋白では、GFRは上昇しないと報告したこと⁴³⁾を受けて、Manssy らは、アミノ酸組成が殆ど同じで、リン酸含量だけが異なる“Maxipro”で追試したところ、 C_{IN} 、 C_{Cr} の同程度の増加を認めた。この結果から、彼らは以前の Jones らの成績が理解できないとしながらも、アミノ酸組成の差によるものか、消化管での消化・吸収過程に差があると、推察している⁵³⁾。

腎予備能の測定に関するもう一つの問題としては、GFRの測定方法が重要である。 C_{IN} ・ C_{Cr} を同時に測定し比較した報告では、両者とも同程度に増加している³⁴⁾⁴⁸⁾。しかし、 C_{Cr} の最高値に達するまでの時間が、 C_{IN} に比べて、2時間程遅れること、又、時間経過とともに、血中Cr濃度・尿中Cr排泄が優位に増加することを指摘した⁴⁸⁾。特に、調理牛肉を蛋白負荷源とした場合には、1.5mg/g重量の外因性クレアチニン負荷を行ったと同じことになり⁵⁴⁾、近位尿管よりクレアチニン分泌を増加させる結果となる⁵⁵⁾。

実際、蛋白負荷後90分までは、尿管よりクレアチニン分泌は0であったが、90分以後には、15.7%にまで増加したとの実験結果があり⁴⁸⁾、腎予備能を C_{Cr} のみで測定すると、過剰評価してしまう危険性がある。

3) 急速蛋白負荷による過剰濾過 hyperfiltration の機序

急速蛋白負荷に対するSNGFRの変化について検討した報告は殆ど無い。IIで述べたように、SNGFR

表1 急速蛋白負荷による GFR の上昇

報 告 者	対象人数	蛋白の種類	GFR 測定法	GFR 上昇率	報告年
1) Bosch et al ³⁴⁾	4	調理牛肉 80 g	C _{IN} C _{Cr}	58% 52%	1983
2) Bosch et al ⁴²⁾	16	調理牛肉 70~80 g	C _{IN}	28%	1984
3) Jones et al ⁴³⁾	10	調理牛肉 90 g 牛乳蛋白 90 g	C _{Cr} C _{Cr}	18% None	1985
4) Rodriguez- Iturbe et al ⁴⁴⁾	44	調理牛肉 100~150 g	C _{Cr}	49%	1985
5) Bosch et al ⁴⁵⁾	7	調理牛肉 70~80 g	C _{IN}	24%	1986
6) Hostetter et al ⁴¹⁾	10	調理牛肉 4 g/BWkg	C _{IN}	18%	1986
7) Dhaene et al ⁴⁶⁾	6	調理牛肉 牛乳蛋白 2 g/BWkg	C _{Cr}	28% 8%	1987
8) Mizuiri et al ⁴⁷⁾	12	調理鶏肉 50 g	^{99m} Tc- DTPA	14%	1988
9) Laville et al ⁴⁸⁾	9	調理牛肉 90 g	C _{IN} C _{Cr}	26% 26%	1989
10) Bilo et al ⁴⁹⁾	6	大豆蛋白 牛乳蛋白 牛肉蛋白 80 g	¹²⁵ I- iothalamate	11% 14% 19%	1989

は、① ΔP 、② K_f 、③ $\Delta \Pi$ 、④ Q_A により決定される。長期蛋白負荷による SNGFR の増加は、まず④ Q_A の増加で一部説明できるという。Ichikawa らは長期間の高蛋白摂取は、② K_f が高くなることを示し⁵⁶⁾、又、Hostetter らは、① ΔP を重視した¹⁴⁾。このような長期間での成績を、そのまま急速負荷でも同様であるとは解釈できないが、急速負荷でも ΔP が増加するとの報告が最近ある⁵⁷⁾。しかしながら糸球体レベルでの機序については、まだなお不明と言わざるを得ない。

ヒトでは、急速蛋白負荷後に有意の腎血管抵抗の減少があることから⁴¹⁾⁵¹⁾、蛋白負荷が輸入細動脈の拡張に作用している可能性が推察されている。この作用は、蛋白が分解されたアミノ酸の直接作用であるのか、腎内の電解質、エネルギー代謝を変化させることにより、二次的に働いているのか⁵⁸⁾、あるいは血管作動性のホルモンを仲介として、作用を発現するのか、現在議論の焦点になっている。

a) 蛋白・アミノ酸と過剰濾過

アミノ酸の経静脈投与は、イヌ⁵⁹⁾⁶⁰⁾、ヒト^{61)~68)}で GFR を増加させることが知られている。多くは、混合アミノ酸溶液の点滴静注を行いその作用を見ている^{61)~66)}。単一種類のアミノ酸投与の実験では、プロリ

ン⁵⁹⁾、アラニン⁶⁰⁾がイヌで、ヒトではアルギニンが GFR を上昇させたとの報告がある⁶⁷⁾⁶⁸⁾。いずれの実験でも、負荷されるアミノ酸の量は、中心静脈栄養患者に与えられる量の1.5~2 倍に達し⁶³⁾⁶⁹⁾、200g の蛋白食を与えられたのと、同程度量と換算される。アミノ酸が直接作用して、血管拡張に働くという報告もあるが⁷⁰⁾、血漿中のアミノ酸レベルが負荷前に戻ってからもなお GFR・RPF の上昇は続いているので、主因とは考えにくい⁶⁴⁾⁶⁹⁾。一方、アミノ酸は、近位尿細管で Na 依存性共輸送により再吸収される。アミノ酸負荷を行うと近位尿細管での Na 再吸収が増加し、遠位への溶質負荷が相対的に減少することにより、尿細管・糸球体フィードバック系が働いて、GFR が増加するという考え方もあるが⁶⁷⁾、逆にこのフィードバック系への抑制が低下しているために、GFR が上昇するとの実験結果もあり⁷¹⁾、結論は出ていない。

b) 蛋白・アミノ酸・ホルモンと過剰濾過

前述したように(II-4)、糸球体には多くのホルモン受容体が存在する。アミノ酸あるいは急速蛋白負荷による過剰濾過の機序としては、ホルモンの役割が現在最も注目されている。中でもグルカゴンは、アミノ酸あるいは蛋白負荷の際、血漿中濃度が上昇するこ

と^{63)64)66)~68)72)73)}, グルカゴン投与により過剰濾過反応が出現することから^{52)74)~76)}, 中心的ホルモンと推察されてきた。ところが, グルカゴンが過剰濾過を促すためには, 薬理学的用量が必要で, アミノ酸・蛋白負荷によって増加する生理的なグルカゴンの血漿レベルでは, GFR・RPF に影響しないことが分かってきた⁷⁷⁾, さらに, 肝機能の低下している肝硬変患者では, 急速蛋白負荷による増加が見られないこと⁷⁸⁾, 生理的レベルのグルカゴン (3ng/kg/min) をイヌの門脈に投与したところ, GFR・RPF の増加が観察されたことから⁷²⁾, 肝臓を介する調節系の存在が示唆されている。以前から, 肝臓で産生され腎に作用して GFR を増加させる, 未知の物質“glomerulopressin”が想定されているが⁷⁹⁾⁸⁰⁾, いまだ同定, 分離, 生成されておらず, はっきりしない。成長ホルモンにも, GFR・RPF を増加させる作用があり⁶⁷⁾⁸¹⁾⁸²⁾, その作用はアンジオテンシン系を介していないとされている⁸²⁾, 蛋白・アミノ酸を負荷すると一過性に血漿中成長ホルモンのレベルが上昇する。また, ヒトで数日間成長ホルモンを投与すると, GFR・RPF の増加が見られる。巨人症では GFR・RPF が体表面積に比べ高く, 逆に成長ホルモン欠乏による小人症では, 蛋白負荷による過剰濾過反応が起こらないことが報告されている。以上が成長ホルモンが mediator の一つとして考えられる根拠とされて来たわけである。Hirschberg らは, 成長ホルモンの存在が, アミノ酸投与により誘導される過剰濾過の過程に必須であるかどうかを再検討したが, 成長ホルモン欠乏症の方が, 対照者に比べ, RPF と GFR の増加率が高いという結果を得た⁶⁷⁾, このことから成長ホルモンが過剰濾過の mediator の主役とは考えにくい。

その他, 議論の対象となっているホルモン因子としては, プロスタグランジン系がある。高蛋白質の摂取は腎での PGE₂, PGF_{2α}, TXB₂, 6-keto PGF_{1α} の産生を増加し, GFR 上昇に作用するとの実験結果が報告されている⁷³⁾⁸³⁾⁸⁴⁾, 更に, アンジオテンシン系⁶⁵⁾, あるいはカリクレイン-キニン系⁸⁶⁾が部分的に関与していると主張するグループもある。以上のごとく, どのホルモンの実験結果を見ても mediator の主役とするには不足している。mediator として単一ホルモンが働いているのではなく, いくつかのホルモン系が複雑に腎での代謝, 輸送系と関連して働き, 過剰濾過という現象に結びついているものと思われる (図 6)。

c) ドパミンと腎予備能

蛋白負荷による腎予備能評価の最大の欠点は, 蛋白

図 6 蛋白負荷が過剰濾過を引き起こす機序

の種類や量を一定にできず, そのうえ消化・吸収に個体差があるため, 比較検討が困難なことである。これに対し, アミノ酸投与, あるいは, グルカゴン投与は, より客観的な評価を持ち得る。ter Wee らは, ドパミン, アミノ酸の単独投与では GFR の上昇率が, それぞれ 12%, 10% と低かった反応が, アミノ酸とドパミンを同時に投与することにより GFR の上昇率が 22% まで増加することを示し, 腎予備能の検討には, 両者併用が良いと主張している⁶²⁾, 全身の循環系(血圧, 脈拍)を変化させない低濃度のドパミンを単独に投与し, GFR・RPF の変化量により腎予備能を評価しようとする試みも最近行われている^{87)~89)}, しかしドパミンによる腎血液流量の上昇が, 必ずしも GFR を増加させないことから, 蛋白負荷や, アミノ酸投与と同質の刺激を与えていることになるかどうかについては, 明確な説明が与えられていない。

IV. 腎予備能と臨床

1) 移植腎

移植腎について, 腎予備能を検討した臨床報告は少ない^{90)~92)}, Dhane らは, 7 例の腎移植後患者に調理牛肉負荷による腎予備能の測定を行い, 3 例に 20% 前後の GFR の増加を認めたが, 4 例は GFR が上昇しなかった⁹⁰⁾, 服部らは, 小児腎移植患者を腎機能良好群と, 腎機能低下群とに分けて, ドパミン負荷試験を行い, 腎機能の予後を知るうえで, 有用な検査になり得ることを示唆した⁹¹⁾。

我々は, ①蛋白負荷による移植腎の腎血行動態の変化, ②免疫抑制療法の違いにより差があるか, ③移植腎機能の予後を推測するうえで有用かという観点から

表2 急速蛋白負荷の対象群

Group	No.	Months after Operation	baseline GFR (ml/min・1.73 m ²)
Control	5	15.0±13.0	60.7±3.2
Azathioprine	8	50.5± 6.8	41.9±3.8*
Cyclosporine A	8	9.1± 4.0	41.3±3.6*

*p<0.05

図7 腎予備能（RFR）とGFRの%上昇率
Aza: Azathioprine 群, CsA: Cyclosporine 群

腎移植患者について調べた。対象とした患者は、表2に示す様に、腎ドナー5人を対照とし、イムラン、プレドニンによる従来からの免疫抑制療法を受けていたもの8人、シクロスポリンを加えた3者併用療法を行っていた8人の合計21人で、死体腎移植患者は2例のみで、他は全て生体腎移植患者であった。魚肉蛋白2.0g/BW kgを摂取させ、イヌリン・PAHクリアランスにより、負荷前後のGFR, RPFを測定し、腎予備能を評価した。

結果は図7に示した通り、腎予備能は対照群、イムラン群がそれぞれ21ml/min・1.73m²、16ml/min・1.73m²と高くシクロスポリン使用群では4ml/min・1.73m²と明かに低下していた。これをGFRの%上昇率として比較してみても、対照群、イムラン群が各々35%、37%であったのに対し、シクロスポリン群では、9%にすぎなかった。同時に行った血圧測定の結果から、腎血管抵抗を計算し比較してみると（図8）シクロスポリン群では、蛋白負荷の際に腎血管抵抗減少の程度が他の群に比較して、極めて少なかったことが分かった。

この実験結果から、移植された腎臓でも、過剰濾過反応が起こることが確認された。又、イムラン、プレ

図8 蛋白負荷後の腎血管抵抗の減少
Aza: Azathioprine 群, CsA: Cyclosporine 群

ドニン、シクロスポリンの免疫抑制療法の違いにより、腎予備能に差があることも明らかとなった。しかしシクロスポリン群で腎予備能が低下していた原因の解釈は難しい。1つの可能性としてはシクロスポリン群では、既に糸球体への負荷が過剰になっていて、濾過容量が最大限の状態にあるためかも知れない。もう1つの解釈としては、シクロスポリンの作用により輸入細動脈のtonusが高まっているため、蛋白負荷の刺激では、血管拡張が充分に行われず、GFRが上昇しなかった可能性が考えられる。腎機能障害促進因子として過剰濾過説が正しいと仮定するなら、前者の解釈では、シクロスポリン群の腎機能はよりすみやかに低下する可能性があり、後者の解釈をとるならば、シクロスポリンは、腎臓を過剰濾過から防ぐ作用を有することになる。最近、アミノ酸負荷により同様の結果が報告されている⁹²⁾。

2) 糸球体疾患

各種腎疾患の、腎予備能について調べた報告を表3にまとめた。健常者と比較して低下しているとする結果と、変わらないとする報告がある。Boschらは、base-line GFRの程度によって腎疾患患者を4群に分け、GFRの上昇率を調べた。GFRが130ml/min・1.73m²以上の患者でも腎予備能は低下しており、base-line GFRのレベルとは関係しないとした⁴²⁾。しかしながら、蛋白負荷後GFRが47%も上昇したとの報告もあり⁹³⁾、又低蛋白摂取時でも高蛋白摂取時でも、GFRの上昇率には関係なく、健常者と差がないという成績もあり⁴⁹⁾、一定の見解が得られていない。腎糸球体疾患の中でも、糖尿病性腎症は特異で、蛋白負荷を行っても全く、GFRは上昇しない⁴²⁾。これは、糖尿病による代

表3 腎疾患と腎予備能

報告者	対象疾患	人数	負荷方法	GFR 上昇率	健常者との比較
Bosch ら ⁴²⁾ (1984)	腎疾患 GFR $\geq$ 130 ml/min GFR $\geq$ 102 ml/min GFR $\geq$ 70 ml/min GFR $\geq$ 20 ml/min	31	調理牛肉 70~80 g	11% 14% 15% 9%	低下
		4			
		13			
		9			
		5			
Rodriguez-Iturbe ら ⁴⁴⁾ (1985)	急性腎炎後	35	調理牛肉 100 g	10%	低下
Bosch ら ⁴⁵⁾ (1986)	糸球体疾患 糖尿病性腎症	10	調理牛肉 70~80 g	21%	低下
		18		-12%	
服部ら ⁸⁹⁾ (1987)	小児腎炎	16	Dopamine 1-3 μ g/kg/min	24%	(-)
Mizui ら ⁴⁷⁾ (1988)	ネフローゼ症候群	12	調理鶏肉 50 g	9%	低下
Zuccala ら ⁹³⁾ (1989)	糸球体腎炎	20	調理牛肉 1.2 g/kg	47%	不変
Bilo ら ⁴⁹⁾ (1989)	慢性腎機能障害	9	調理牛肉 80 g	20% (低蛋白食時) 16% (高蛋白食時)	不変

謝レベルでの変化が、腎での低酸素に加え、高血糖、成長ホルモン、グルカゴンが関与し、既に過剰濾過の状態にあるためと言われている⁹⁴⁾。

腎予備能によって腎機能の予後を推測し、なおかつ実際の腎機能を系統的に追跡して比較した報告は無い。base-line の GFR と腎予備能とが正の相関を示すならば、腎予備能の少ない症例は腎機能低下の速度が早く、腎予備能が多い症例は、腎機能低下の速度が遅いと、ある程度推測できるが必ずしも、相関しない。今後腎疾患における腎予備能が意義をもつためには、経時的な腎予備能と腎機能の観察が必要である。

V. おわりに

糸球体の機能に関する現在の知識をまとめ、腎予備能の概念と実際を述べた。腎予備能の評価方法が、本来の意味での“reserve”を測定する検査方法として将来にわたって生き残る方法であるか否かに関しては、今のところ、全く答えることが出来ない。良い検査方法である条件としては、一定の操作方法が確立されていること、検査によってどこかの場所の、何の現象を見ているかが明確であること、それらの結果として、個体間、群間の比較・検討が容易であることが挙げられる。残念ながら、腎予備能に関しては、現在のところいずれの条件も満たしていない。

蛋白・アミノ酸の負荷により糸球体に過剰濾過がおきるという現象は、以前から指摘はされていたものの、

1980年代に入ってから再び注目を集めて来ているわけであり、疾患との関係づけに至っては、1980年代後半からであり、極めて新しい概念と言える。この過剰濾過が、糸球体レベルでのどのような機序により生じ、調整されているのかを解明すると同時に、我々臨床医としては、模索しながらも臨床応用をいかに進めていくかが課題になると思われる。

文 献

- 1) Rose, B.D.: Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, 2nd. ed., p. 54, McGraw-Hill Book Company, New York, 1984.
- 2) 高島利一, 潮木保幸: 糸球体濾過機序とその調節. 臨床生理学シリーズ, 4, 腎臓, 南江堂, 東京, 1989.
- 3) Tisher, C.C. and Madsen, K.M.: Anatomy of the Kidney, The Kidney 3rd ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1986.
- 4) Brenner, B.M., Zatz, R. and Ichikawa, I.: The Renal Circulations, The Kidney, 3rd ed., W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1986.
- 5) Schmidt-Nielsen, B. and O'Dell, R.: Structure and concentrating mechanism in the mammalian kidney. Am. J. Physiol., 200, 1119-1124, 1961.
- 6) Brenner, B.M., Dworkin, L.D. and Ichikawa, I.: Glomerular Filtration, The Kidney, 3rd ed., W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1986.
- 7) Savin, V.J. and Terreros, D.A.: Filtration in single isolated mammalian glomeruli. Kidney

- Int., 20, 188–197, 1981.
- 8) Steinhausen, M., Zinnerhackl, B., Thederan, H., Dussel, R., Parekh, N., Eblinger, H., von Hagens, C., Konitowski, D. and Dallenbach, F. D.: Intraglomerular microcirculation: Measurements of single glomerular loop flow in rats. *Kidney Int.*, 20, 230–239, 1981.
  - 9) Brenner, B.M., Troy, J.L. and Daugharty, T.M.: The dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. *J. Clin. Invest.*, 50, 1776–1780, 1971.
  - 10) Brenner, B.M., Ueki, I.F. and Daugharty, T.M.: On estimating colloid osmotic pressure in pre- and postglomerular plasma in the rat. *Kidney Int.*, 2, 51–53, 1972.
  - 11) Pelayo, J.C., Ziegler, M.G., Jose, P.A. and Blantz, R.C.: Renal denervation in the rat: Analysis of glomerular and proximal tubular function. *Am. J. Physiol.*, 244, F70–77, 1983.
  - 12) Odgen, D.A.: Donor and recipient function 2 to 4 years after renal homotoransplantation. *Ann. Int. Med.*, 67, 998–1005, 1967.
  - 13) Deen, W.M., Maddox, D.A., Robertson, C.R. and Brenner, M.B.: Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. VII. Response to reduced renal mass. *Am. J. Physiol.*, 277, 556–562, 1974.
  - 14) Hostetter, T.H., Olson, J.L., Rennke, H.G., Venkatachalam, M.A. and Brenner, B.M.: Hyperfiltration in remnant nephrons: A potentially adverse response to renal ablation. *Am. J. Physiol.*, 241, F85–F93, 1981.
  - 15) Murray, B.M. and Brown, G.P.: Effect of protein intake on the autoregulation of renal blood flow. *Am. J. Physiol.*, 258, F168–F174, 1990.
  - 16) Ofstad, J. and Aukland, K.: *Renal Circulation, The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, Seldin and Giebiseh ed., Raven Press, New York, 1985.
  - 17) Thureau, K.: Renal hemodynamics. *Am. J. Med.*, 36, 698–719, 1964.
  - 18) Thureau, K. und Schnermann, J.: Die Natriumkonzentration an den Maculadensa-Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat (Mikropunktions versuche). *Klin. Wschr.*, 43, 410–416, 1965.
  - 19) Schnermann, J., Wright, F.S., Davis, J.M., Stockelberg, W. and Grill, G.: Regulation of superficial nephron filtration rate by tubulo-glomerular feedback. *Pflügers Arch.*, 318, 147–175, 1970.
  - 20) Schnermann, J., Plath, P.W. and Hermle, M.: Activation of tubulo-glomerular feedback by chloride transport. *Pflügers Arch.*, 362, 229–240, 1976.
  - 21) Briggs, J.P., Schnermann, J. and Wright, F.: Failure of tubule fluid osmolarity to affect feedback regulation of glomerular filtration. *Am. J. Physiol.*, 239, F427–F432, 1980.
  - 22) Wright, F.S. and Schnermann, J.: Interference with feedback control of glomerular filtration rate by furosemide, triflocin and cyanide. *J. Clin. Invest.*, 53, 1695–1706, 1974.
  - 23) Ichikawa, I.: Direct analysis of the effector mechanism of the tubuloglomerular feedback system. *Am. J. Physiol.*, 243, F447–F455, 1982.
  - 24) Persson, B.E. and Marsh, D.E.: GFR regulation and flow dependent electrophysiology of early distal tubule in *Amphiuma*. *Am. J. Physiol.*, 253, F263–F268, 1987.
  - 25) Persson, B.E., Sakai, T. and Marsh, D.J.: Juxtamedullary interstitial hypertonicity in *Amphiuma*. *Am. J. Physiol.*, 254, F455–F450, 1988.
  - 26) Schnermann, J. and Briggs, J.: Concentration dependent sodium chloride transport as the signal in feed back control of glomerular filtration. *Kidney Int.*, 22, S82–S89, 1982.
  - 27) Taugner, R., Schiller, A., Kaissling, B. and Kritz, W.: Gap junctional coupling between the JGA and the glomerular tuft. *Cell Tissue Res.*, 186, 279–285, 1978.
  - 28) Rich, A. and Moor, L.C.: Transport-coupling hypothesis of tubuloglomerular signal transmission. *Am. J. Physiol.*, 257, F882–F892, 1989.
  - 29) Barajas, L. and Muller, J.: The innervation of the juxtaglomerular apparatus and surrounding tubules. A quantitative analysis of serial section electron microscopy. *J. Ultrastruct. Res.*, 43, 107–132, 1973.
  - 30) Muller, J. and Barajas, L.: Electron microscopic and histochemical evidence for tubular innervation in the renal cortex of the monkey. *J. Ultrastruct. Res.*, 41, 533–549, 1972.
  - 31) Dworkin, L.D. and Brenner, B.M.: Biophysical basis of glomerular filtration. *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, Seldin, D.W. and Giebisch, G., ed., Raven Press, New Yoek, 1985.
  - 32) Ausiello, D.A., Kreisbergs, J., Roy, C. and Karnovsky, M.J.: Contraction of cultured rat glomerular mesangial cells after stimulation with angiotensin II and arginine vasopressin. *J. Clin. Invest.*, 65, 754–760, 1980.
  - 33) Wiseman, M.J., Hunt, R., Goodwin, A., Gross, J.

- L., Keen, H. and Viberti, G.: Dietary composition and renal function in healthy subjects. *Nephron*, 46, 37–42, 1987.
- 34) Bosch, J.P., Saccaggi, A., Lauer, A., Ronco, C., Belledonne, M. and Glabman, S.: Renal functional reserve in humans: Effect of protein intake on glomerular filtration rate. *Am. J. Med.*, 75, 943–950, 1983.
  - 35) Brenner, B.M., Meyer, T.W. and Hostetter, T. H.: Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease. The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N. Engl. J. Med.*, 307, 652–659, 1982.
  - 36) Brenner, B.M.: Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am. J. Physiol.*, 249, F324–F337, 1985.
  - 37) Brenner, B.M.: Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int.*, 23, 647–655, 1983.
  - 38) Ihle, B.U., Becker, G.J., Whitworth, J.A., Charlwood, R.A. and Kincaid-Smith, P.S.: The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N. Engl. J. Med.*, 321, 1773–1774, 1989.
  - 39) Nath, K.A., Kren, S.M. and Hostetter, T.H.: Dietary protein restriction in established renal injury in the rat. Selective role of glomerular capillary pressure in progressive glomerular dysfunction. *J. Clin. Invest.*, 78, 1199–1205, 1986.
  - 40) Yoshida, Y., Fogo, A., Shiraga, H., Glick, A.D., and Ichikawa, I.: Serial micropuncture analysis of single nephron function in subtotal renal ablation. *Kidney Int.*, 33, 855–867, 1988.
  - 41) Hostetter, T.H.: Human renal response to a meat meal. *Am. J. Physiol.*, 250, F613–F618, 1986.
  - 42) Bosch, J.P., Lauer, A. and Glabman, S.: Short-term protein loading in assessment of patients with renal disease. *Am. J. Med.*, 77, 873–879, 1984.
  - 43) Jones, G., Lee, K. and Swaminathan, R.: Glomerular filtration response to acute protein load. *Lancet* ii, 838, 1985.
  - 44) Rodriguez-Iturbe, B., Herrena, J. and Garcia, R.: Response to acute protein load in kidney donors and in apparently normal postacute glomerulonephritis patients: Evidence for glomerular hyperfiltration. *Lancet*, ii, 461–464, 1985.
  - 45) Bosch, J.P., Lews, S., Glabman, S. and Lauer, A.: Renal hemodynamic changes in humans. Response to protein loading in normal and diseased kidneys. *Am. J. Med.*, 81, 809–815, 1986.
  - 46) Dhaene, M., Sabot, J., Philippart, Y., Doutrelepont, J. and Vanherweghem, J.: Effects of acute protein loads of different sources on glomerular filtration. *Kidney Int.*, 32, S25–S28, 1987.
  - 47) Mizuiri, S., Hayashi, I., Ozawa, T., Hirata, K., Takano, M. and Sasaki, Y.: Effects of an oral protein load on glomerular filtration rate in healthy controls and nephrotic patients. *Nephron*, 48, 101–106, 1988.
  - 48) Laville, M., Hadi-Aissa, A., Pozet, N., LeBras, J., Labeeuw, M. and Zech, P.: Restrictions on use of creatinine clearance for measurement of renal functional reserve. *Nephron*, 51, 233–236, 1989.
  - 49) Bilo, H.J.G., Schaap, G.H., Blaak, E., Gans, R.O. B., Oe, P.L. and Donker, A.J.M.: Effects of chronic and acute protein administration on renal function in patients with chronic renal insufficiency. *Nephron*, 53, 181–187, 1989.
  - 50) Wetzels, J.F.M., Hoitsma, A.J., Berden, J.H.M. and Koene, R.A.P.: Renal hemodynamic effects of a short-term high protein and low protein diet in patients with renal disease. *Clin. Nephrol.*, 30, 42–47, 1988.
  - 51) Viberti, G., Boggetti, E., Wiseman, M.J., Dodds, R., Gross, J.L. and Keen, H.: Effect of protein-restricted diet on renal response to a meat meal in humans. *Am. J. Physiol.*, 253, F388–F393, 1987.
  - 52) Bergstrom, J., Ahlberg, M. and Alvestrand, A.: Influence of protein intake on renal hemodynamics and plasma hormone concentrations in normal subjects. *Acta. Med. Scand.*, 217, 189–196, 1985.
  - 53) Mansy, H., Tapson, J.S., Fernandez, J., Tapster, S. and Wilkinson, R.: Glomerular filtration response to acute protein load. *Lancet*, ii, 1360, 1985.
  - 54) Mayersohn, M., Conrad, K.A. and Achari, R.: The influence of a cooked meat meal on creatinine plasma concentration and creatinine clearance. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 15, 227–230, 1983.
  - 55) Schuster, V.L. and Seldin, D.W.: Renal Clearance. *The Kidney: Physiology and Patho-*

- physiology. Seldin, D.W., and Giebisch, G., ed., Raven Press, New York, 1985.
- 56) Ichikawa, I., Purkerson, M.L., Klahr, S., Troy, J.L., Martinez-Maldonado, M. and Brenner, B. M.: Mechanism of reduced glomerular filtration rate in chronic malnutrition. *J. Clin. Invest.*, 65, 982—988, 1980.
  - 57) Chan, A.Y.M., Cheng, M.L., Keil, L.C. and Meyers, B.D.: Functional response of healthy and diseased glomeruli to a large, protein-rich meal. *J. Clin. Invest.*, 81, 245—254, 1988.
  - 58) Baines, A.D., Ho, P. and James, H.: Metabolic control of renal vascular resistance and glomerulotubular balance. *Kidney Int.*, 27, 848—854, 1985.
  - 59) Lee, K.E. and Summerill, R.A.: Glomerular filtration rate following administration of individual amino acids in conscious dogs. *Q.J. Exp. Physiol.*, 67, 459—465, 1982.
  - 60) Palmore, W.P.: Glucagon and alanine-induced increases of the canine renal glomerular filtration rate. *Q.J. Exp. Physiol.*, 68, 319—327, 1983.
  - 61) Graf, H., Stummvoll, H.K., Luger, A. and Proger, R.: Effect of amino acid infusion on glomerular filtration rate. *N. Engl. J. Med.*, 308, 159—160, 1983.
  - 62) ter Wee, P.M., Rosman, J.B., van der Geest, S., Sluiter, W.J. and Donker, J.M.: Renal hemodynamics during separate and combined infusion of amino acids and dopamine. *Kidney Int.*, 29, 870—874, 1986.
  - 63) Castellino, P., Coda, B. and De Fronzo, R.: Effect of amino acid infusion on renal hemodynamics in humans. *Am. J. Physiol.*, 251, F132—F140, 1986.
  - 64) Castellino, P., Hunt, W. and De Fronzo, R.A.: Regulation of renal hemodynamics by plasma amino acid and hormone concentrations. *Kidney Int.*, 32, S15—S20, 1987.
  - 65) Ruilope, L.M., Rodicio, J., Robles, R.G., Sancho, J., Miranda, B., Granger, J.P. and Romero, J.C.: Influence of a low sodium diet on the renal response to amino acid infusions in humans. *Kidney Int.*, 31, 992—999, 1987.
  - 66) Castellino, P., Giordano, C., Perna, A. and De Fronzo, R.A.: Effects of plasma amino acid and hormone levels on renal hemodynamics in humans. *Am. J. Physiol.*, 255, F444—F449, 1988.
  - 67) Hirschberg, R. and Kopple, J.D.: Role of growth hormone in the amino acid-induced acute rise in renal function in man. *Kidney Int.*, 32, 382—387, 1987.
  - 68) Hirschberg, R., Zipser, R.D., Solomowitz, L.A. and Kopple, J.O.: Glucagon and prostaglandins are mediators of amino acid-induced rise in renal hemodynamics. *Kidney Int.*, 33, 1147—1155, 1988.
  - 69) Waterhouse, C., Clarke, E.F., Heining, R.E., Lewis, A.M. and Jeanpreter, N.: Free amino acid levels in the blood of patients undergoing parenteral alimentation. *Am. J. Clin. Nutr.*, 32, 2423—2429, 1979.
  - 70) Breizis, M., Silvia, P. and Epstein, F.: Amino acid (AA) induce renal vasodilatation in the isolated perfused kidney: Coupling oxidative metabolism (Abstract). *Kidney Int.*, 25, 286a, 1984.
  - 71) Seney, F.D. and Wright, F.S.: Dietary protein suppresses feedback control of glomerular filtration in rats. *J. Clin. Invest.*, 75, 558—568, 1985.
  - 72) Premen, A.J.: Importance of the liver during glucagon-mediated increases in canine renal hemodynamics. *Am. J. Physiol.*, 249, F319—F322, 1985.
  - 73) Fioretto, P., Trevisan, R., Valerio, A., Avogaro, A., Borsato, M., Doria, A., Semplicini, A., Sacerdoti, D., Jones, S., Boggetti, E., Viberti, G.C. and Nosadini, R.: Impaired renal response to a meat meal in insulin-dependent diabetes: Role of glucagon and prostaglandins. *Am. J. Physiol.*, 258, F675—F683, 1990.
  - 74) Pullman, R.N., Havender, A.R. and Aho, I.: Direct effects of glucagon on renal hemodynamics and excretion of inorganic ions. *Metabolism*, 16, 358—373, 1967.
  - 75) Levy, M.: The effect of glucagon on glomerular filtration rate in dogs during reduction of renal blood flow. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 53, 660—665, 1975.
  - 76) Parving, H., Noer, J., Kehlet, H., Mogensen, C. E., Sevensen, P.A. and Heding, L.: The effect of short-term glucagon infusion on kidney function in normal man. *Diabetologia*, 13, 323—325, 1977.
  - 77) Premen, A.J., Hall, J.E. and Smith, M.J.: Postprandial regulation of renal hemodynamics: Role of pancreatic glucagon. *Am. J. Physiol.*, 248, F656—F662, 1985.
  - 78) Dratwa, M., Burette, A., van Gossum, M., Collart, F., Wens, R., Charier, L., Tielsmans, C. and Peltenre, M.: No rise in glomerular filtration rate after protein loading in cirrhotics. *Kidney Int.*, 32, S32—S34, 1987.

- 79) Uranga, J.: Some characteristics of hepatic glomerular pressure substance. *Am. J. Physiol.*, 220, 1617—1620, 1971.
- 80) Uranga, J., Fuenzalida, R., Rapoport, A.L. and Castillo, E.: Effect of glucagon and glomerulopressin on the renal function of the dog. *Horm. Metab. Res.*, 11, 275—279, 1979.
- 81) Corvilain, J. and Abramow, M.: Some effects of human growth hormone on renal hemodynamics and on tubular phosphate transport in man. *J. Clin. Invest.*, 41, 1230—1235, 1962.
- 82) Haffner, D., Ritz, E., Mehls, O., Rosman, J., Blum, W., Heinrich, U. and Hubinger, A.: Growth hormone induced rise in glomerular filtration rate is not obliterated by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Nephron*, 55, 63—68, 1990.
- 83) Stahl, R.A.K., Kudelka, S. and Helmchen, U.: High protein intake stimulates glomerular prostaglandin formation in remnant kidneys. *Am. J. Physiol.*, 252, F1083—F1094, 1987.
- 84) Vanrenterghem, Y.F.C., Verbercknoes, R.K.A., Roels, L.M. and Michielsen, P.J.: Role of prostaglandins in protein-induced glomerular hyperfiltration in normal humans. *Am. J. Physiol.*, 254, F463—F469, 1988.
- 85) Paller, M.S. and Hostetter, T.H.: Dietary protein increases plasma renin and reduces pressor reactivity to angiotensin II. *Am. J. Physiol.*, 251, F34—F39, 1986.
- 86) Bolin, P., Jaffa, A.A., Rust, P.F. and Mayfield, R.K.: Acute and chronic responses of human renal kallikrein and kinins to dietary protein. *Am. J. Physiol.*, 257, F718—F723, 1989.
- 87) Beukhof, H.R., ter Wee, P.M., Sluiter, W.J. and Donker, A.T.M.: Effect of low-dose dopamine on effective renal plasma flow and glomerular filtration rate in 32 patients with IgA glomerulopathy. *Am. J. Nephrol.*, 5, 267—270, 1985.
- 88) ter Wee, P.M., Smit, A.J., Rosman, J.B., Sluiter, W.J. and Donker, A.J.M.: Effect of intravenous infusion of low-dose dopamine on renal function in normal individuals and in patients with renal disease. *Am. J. Nephrol.*, 6, 42—46, 1986.
- 89) 服部元史, 川口 洋, 甲斐深雪, 永田道子, 長田道夫, 伊藤克己: 小児各種腎炎患者における dopamine 負荷試験による腎予備能の検討. *日児誌*, 91, 3017—3023, 1987.
- 90) Dhane, M., Sabot, J., Philippart, Y., Doutrelepont, J., Vanherweghem, J. and Toussaint, C.: Renal functional reserve of transplanted kidneys. *Nephron*, 44, 157—158, 1986.
- 91) 服部元史, 伊藤克己, 甲斐深雪, 川口 洋, 山口裕, 長右道夫, 永田道子, 小松康宏, 武田優美子, 高橋公太, 寺岡 慧, 東間 紘, 太田和夫: 小児腎移植患者における dopamine 負荷試験による移植腎機能評価について. *移植*, 23, 253—258, 1988.
- 92) Cairns, H.S., Raval, U. and Neild, G.H.: Failure of cyclosporine-treated renal allograft recipients to increase glomerular filtration rate following an amino acid infusion. *Transplantation*, 46, 79—82, 1988.
- 93) Zuccala, A., Zucchelli, G.A. and Zucchelli, P.: Renal functional reserve in patients with a reduced number of functioning glomeruli. *Clin. Nephrol.*, 32, 229—234, 1989.
- 94) Castiglioni, A. and Savazzi, G.M.: Physiology and clinical aspects of diabetic nephropathy. *Nephron*, 50, 151—163, 1983.