



The gain of the hepatorenal reflex in anesthetized dogs

杉本, 庸

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1998-03-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲1751

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1001751>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・（本籍） すぎもと いさお 杉 本 庸 （兵庫県）

博士の専攻分野の名称 博士（医学）

学位記番号 博い第1146号

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位授与の日付 平成10年3月31日

学位論文題目 The gain of the hepatorenal reflex in anesthetized dogs
（麻酔下雑種犬における肝腎反射のゲイン）

審査委員 主査 教授 岡田 昌義
教授 守殿 貞夫 教授 岡田 安弘

論文内容の要旨

I. 序 文

門脈－肝臓領域には Na^+ 受容器が存在しており、高張 NaCl 溶液を門脈内に投与すると下大静脈内に投与した場合と比較して、尿中の Na^+ 排泄が増加する事が報告されている。つまり Na^+ の増大を受して、肝臓求心神経活動の興奮が起こり中枢を介して腎交感神経活動が抑制される事により尿中の Na^+ 排泄が増加すると考えられている。門脈－肝臓領域は、経口摂取された物質が体循環に回る前に最初に通過する場所であり、この領域に Na^+ 感受性機構が存在することは、一種の予測制御的体液恒常性維持機構として意義があると考えられる。今回、この Na^+ 感受性機構のgainがどれくらいであるかを調べるために、門脈－肝臓領域に種々な濃度の高張 NaCl 溶液を門脈－肝臓領域に投与した際の腎交感神経活動についても測定を行った。

II. 方 法

1) 尿中 Na^+ の測定

64例の雑種成犬をネンブタール麻酔(25ml/kgi.v.)下に人工呼吸管理を行い、大腿動静脈より腹部大動脈（動脈圧定用）および下大静脈（高張 NaCl 溶液投与用）にカテーテルを留置した。腹部正中切開を行い、尿管（採尿用）、門脈（高張 NaCl 溶液投与用）に、それぞれカテーテルを挿入した。門脈内には2本のカテーテルを挿入し、中枢側のカテーテルを門脈内血中 Na^+ 濃度測定用に、末梢側は高張 NaCl 溶液投与用とした。2.25%, 4.5%, 9%, 13.5%の高張 NaCl 溶液を、門脈あるいは下大静脈に0.01ml/kgの速度で30分間投与した(各8例)。高張 NaCl 溶液投与前後30分ごとに採尿し、投与後2時間に渡り尿量および尿中 Na^+ 濃度を測定し、 Na^+ 排泄量を計算にて求めた。血中および尿中 Na^+ 濃度は炎光光度計(Hitachi No.750)にて測定した。高張 NaCl 溶液投与前（コントロール期）の30分 Na^+ 排泄量と投与後の30分 Na^+ 排泄量の差を溶液投与による Na^+ 排泄量の増加分（ ΔUNa ）とした。今回、門脈－肝臓領域 Na^+ 感受性機構のgainは高張 NaCl 溶液投与後2時間までの Na^+ 排泄について計算した。

2) 9%高張NaCl 溶液投与時の腎交感神経活動の測定

雑種成犬（6例）をネンブータル麻酔下に人工呼吸管理を行い、門脈にカテーテルを挿入し、腎神経に電極をかけた。腎神経からの活動電位を 50Hz から 1 kHzのbandpass filter を用いて増幅し、Maclab（model 8, Apple Computer）用いて信号を100Hz にてサンプリングを行った。9 %高張NaCl 溶液を門脈内に0.01ml/kgの速度で30分間投与し、腎交感神経活動を測定した。

表の値は平均±標準誤差で表した。統計学的処理は、コントロール期と投与期間および投与後の期間での値の比較には、one-way ANOVA を、門脈投与群と下大静脈投与群間にはtwo-way ANOVA を、 Δ UNaの累積値の比較にはunpairedt-testを、血中Na⁺濃度のコントロール期と投与期の比較にはpairedt-testをそれぞれ用い、 $p<0.05$ をもって有意差とした。

III. 結果

1) 門脈投与群は下大静脈投与群に比べ、いずれの高血様NaCl 溶液でも投与期間中、門脈での血中Na⁺濃度は有意に上昇していた。動脈圧、心拍数は、いずれの群においても、コントロール、投与期間中、投与後2時間いずれの時間でも差を認めなかった。尿量はいずれの投与群においてもぞかを認めなかった。

2.25%高張NaCl 溶液投与群では、門脈投与群および下大静脈投与群ともに Δ UNaの増加を認めなかった。

4.5%および9 %高張NaCl 溶液投与群では、門脈投与群と下大静脈投与群の結果に有意差が認められた。即ち、門脈投与群ではNa⁺投与開始より2.5時間で 120 ± 47 および $180 \pm 65 \mu\text{eq/kg/30min}$ と Δ UNaの増加を認めなかった。

13.5%高張NaCl 溶液投与群では、門脈投与群で Δ UNaの増加を認めたが、と下大静脈投与群での増加分との間に有意差を認めなかった。

2) 9 %高張NaCl 溶液を門脈に投与すると投与後1時間に渡り腎交感神経活動が抑制され、投与後1時間の時点でコントロールと比較して $19.1 \pm 4.6\%$ 抑制された。

IV. 考 察

4.5%および9 %高張NaCl 溶液投与群では、下大静脈投与群で Δ UNaの上昇がみられなかったことから、門脈投与群によるNa⁺排泄の増加は門脈－肝臓領域のNa⁺感受性機構、即ちNa⁺受容体の刺激により起こったと考えられる。門脈－肝臓領域Na⁺感受性機構はopen-loopと考えられ、open-loopのgainは、システムの出力/システムの入力により求められる。今回、システムの出力を Δ UNaの累積値、システムの入力をNa⁺投与量とし、gainを Δ UNaの累積値/Na投与量により求めた。投与開始より2時間でのgainは4.5%高張NaCl 溶液投与時で 0.38 ± 0.15 、9 %高張NaCl 溶液投与時で、 0.34 ± 0.14 となった。

9 %高張NaCl 溶液投与群では投与開始より1.5時間まで腎交感神経活動が抑制されているため、投与開始より2時間は腎交感神経の抑制によりNa⁺排泄の増加が起こったと考えられた。しかしながら、投与開始より2.5時間までNa⁺排泄の増加がみられており、この30分のNa⁺排泄の増加は腎交感神経抑制以外の要因が関与している可能性がある。犬で高食塩の経口摂取1時間および4時間後に血中レニン活性の低下を認めた報告もあり、これがNa⁺排泄の増加に関与した可能性も示唆される。また、Na⁺投与後1時間も腎交感神経活動の抑制が続いた理由は明確ではないが、このNa⁺感受性機構が孤

束核、最後野などの中枢を介して起こっていることから中枢による制御によって引き起こされたと憶測される。

V. 結 論

高張NaCl 溶液を投与し、投与開始より2.5時間にわたって尿中Na⁺排泄量を測定し、肝腎反射のgainを求めた。肝腎反射の2時間でのgainは4.5%高張NaCl 溶液投与時で 0.38 ± 0.15 、9%高張NaCl 溶液投与時で 0.34 ± 0.14 となった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

門脈－肝臓領域にはNa⁺受容器があり、高張NaCl 液を門脈内に投与すると下大静脈内に投与した場合と比較して、尿中のNa⁺排泄が増加することが知られている。今回、このNa⁺感受性機構のgainがどの位存在するかを検討するために、門脈－肝臓領域に種々の濃度の高張NaCl 液を投与し、尿中のNa⁺排泄量を測定してgainを求めた。一方、9%高張NaCl 液を門脈－肝臓領域に投与した際の腎交感神経の活動についても測定を行い、検討を加えた。

【方 法】

1) 尿中Na⁺の測定

64例の雑種成犬をネンブタール麻酔(25ml/kg, i. v.)下に人工呼吸管理を行い、大腿動・静脈より腹部大動脈(動脈圧側定用)および下大静脈(高張NaCl 液投与用)にカテーテルを留置した。ついで腹部正中切開を行い、尿管(採尿用)、門脈(高張NaCl 液投与用)に、それぞれカテーテルを挿入した。門脈内には2本のカテーテルを挿入し、中枢側のカテーテルを門脈内血中Na⁺濃度側定用に、末梢側は高張NaCl 液投与前後30分ごとに採尿し、投与後2時間にわたり尿量および尿中Na⁺濃度を測定し、Na⁺排泄量を算出した。血中および尿中Na⁺濃度は蛍光光度計(Hitachi No.750)で測定した。高張NaCl 液投与前(コントロール期)の30分Na⁺排泄量と投与後の30分Na⁺排泄量の差を、溶液投与によるNa⁺感受性機構のgainは高張NaCl 液投与後2時間までのNa⁺排泄量について算出した。

2) 9%高張NaCl 液投与時の腎交感神経活動の測定

雑種成犬(6例)をネンブタール麻酔下に人工呼吸で管理し、門脈にカテーテルを挿入して、腎神経に電極をかけた。腎神経からの活動電位を50Hzから1kHzのbandpass filter を用いて増幅し、MacLab(model 8, Apple Computer)を用いて信号を100Hzでサンプリングした。9%高張NaCl 液を門脈内に0.01ml/kg の速度で30分間投与し、腎交感神経活動を測定した。

統計学的処理は、平均±標準誤差で表したコントロール期と投与期間および投与後の期間での値の比較には、one-way ANOVEを、門脈投与群と下大静脈投与群間にはtwo-way ANOVE を、△UNaの累積値の比較にはunpaired t-testを、血中Na⁺濃度のコントロール期と投与の比較にはpaired t-test をそれぞれ用い、 $P < 0.05$ をもって有意差とした。

【結 果】

1) 門脈投与群は下大静脈投与群と対比し、いずれの高張NaCl 液でも投与期間中、門脈での血中Na⁺濃度は有意に上昇した。動脈圧、心拍数は、いずれの群でも、コントロール、投与期間中、投与

後2時間いずれの時間でも差は認められず、一方尿量もいずれの投与群でも増加は認められなかった。

また、2.25%高張NaCl液投与群でも、門脈投与群および下大静脈投与群ともに ΔUNa の増加は認められなかった。

さらに、4.5%および9%高張NaCl液投与群では、門脈並びに下大静脈投与群の結果に有意差が認められた。すなわち、門脈投与群では Na^+ 投与開始より2.5時間で 120 ± 47 および $180 \pm 65 \mu\text{eq/kg}/30\text{min}$ と ΔUNa が有意に増加したが、下大静脈投与群では ΔUNa に増加はみられなかった。

なお、13.5%高張NaCl液投与群では、門脈投与群で ΔUNa に増加を認めたが、下大静脈投与群での増加分との間に有意差は認められなかった。

2) 9%高張NaCl液を門脈に投与すると、投与後1時間にわたり腎交感神経の活動は制御されたが、投与後1時間の時点でコントロール値と対比して $19.1 \pm 4.6\%$ 抑制された。

【考 察】

4.5%および9%高張NaCl液投与群では、下大静脈投与群で ΔUNa に上昇がみられなかった事実から、門脈投与群による Na^+ 排泄の増加は、門脈-肝臓領域の Na^+ の感受性機構、すなわち Na^+ の受容器の刺激により起こったと考えられる。門脈-肝臓領域の Na^+ の感受性機構はopen-loopと考えられ、このgainは、システムの出力/システムの入力により求められる。今回、システムの出力を ΔUNa 累積値、システムの入力 Na^+ 投与量として、gainを ΔUNa の累積値/ Na 投与量により算出した。その結果、投与開始より2時間でのgainは4.5%、高張NaCl液投与時では 0.38 ± 0.15 、9%高張NaCl液投与時では 0.34 ± 0.14 という値がえられた。

9%高張NaCl液投与群では、投与開始より1.5時間まで腎交感神経の活動が抑制されているため、投与開始より2時間は腎交感神経の抑制により Na^+ 排泄の増加が生じるものと考えられた。しかし、投与開始より2.5時間までは Na^+ 排泄は増加しており、この30分間の Na^+ 排泄の増加は腎交感神経の抑制以外の要因が関与している可能性がある。犬でも高食塩食を経口的に摂取した1時間および4時間後に血中レニン活性の低下を認めたという報告もみられ、これが Na^+ 排泄の増加に関与した可能性が大きく提示された。また、 Na^+ 感受性機構が弧束核、最後野などの中枢を介して生じている事実から、中枢神経による制御によって引き起こされたものと推測された。

【結 論】

1) 至適濃度の高張NaClの門脈投与では、門脈-肝臓領域に存在する Na^+ 受容器のみ刺激を受けて、肝腎反射を介し尿中 Na^+ 排泄量が増加することが確認された。

2) 一方、 Na^+ 排泄の増加のメカニズムとしては、腎交感神経の活動抑制による事実が明白に提示された。

以上の所見は、現在までに不明であった問題点を解明したものであり、その貢献度は大である。よって、本研究者は、博士(医学)をうける資格があるものと認める。