



Response of Renal Nerve Activity to High Nacl Food Intake in Dogs with Chronic Bile Duct Ligation

松田, 恒則

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1997-04-09

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙2132

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2002132>

※ 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)	まつ だ つね のり 松 田 恒 則	(奈良県)
博士の専攻分野の名称	博士(医学)	
学位記番号	博ろ第1577号	
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当	
学位授与の日付	平成9年4月9日	
学位論文題目	Response of Renal Nerve Activity to High NaCl Food Intake in Dogs with Chronic Bile Duct Ligation (慢性総胆管結紮犬における高食塩食摂取時の腎神経活動の応答)	

審査委員	主査 教授	岡 田 昌 義	
	教授	山 村 博 平	教授 前 田 盛

論文内容の要旨

緒言

我々は、肝臓内にはNaCl受容器が存在しこの領域のNaCl濃度が上昇すると求心路に肝神経、遠心路に腎神経を含む肝腎反射を介して腎神経活動が減少し、腎臓におけるNaClおよび水の排泄が調節されていること、さらに、この肝腎反射は食塩の経口摂取後のNaCl排泄増加に重要な役割を果たしていることを報告した。この肝臓を主たる病変の場とする肝硬変ではこの反射経路が傷害され、腎神経活動の調節異常が生じている可能性が示唆される。そこで本実験の目的は、肝硬変動物を用いて食塩経口摂取後の腎神経活動の応答がどの様に修飾されているかを調べることである。肝硬変は慢性総胆管結紮により作成した。

方法

体重6.5kgから24kgの雑種成犬(n=22)を用いて、総胆管結紮手術(CBDL群; n=10)あるいはsham手術(sham群; n=12)を行い、8週間後に腎神経活動測定用電極、血圧測定用動脈カテーテル、採血用静脈カテーテルを埋め込んだ。手術後2日以上回復期間をおき、実験を行った。意識下犬をパプロフスタンドに立て、高食塩食(0.4g/kg body weight NaCl+20 g/kg body weight Boiled rice)を経口負荷し、負荷後4時間にわたり動脈血圧、心拍数、腎神経活動、血中Na+及びCl濃度、尿量、尿中Na+及びCl排泄量を測定した。実験終了後、肝臓を取り出し、肝臓内カテコラミン含有量を測定した。CBDL群の肝臓組織は、組織学的に肝硬変が作成されていることを確認した。

結果

sham群では高食塩食摂取により血中Na+及びCl濃度は徐々に上昇し、摂取後4時間でそれぞれ 4.8 ± 0.8 , $6.6 \pm 2.0 \text{ mEq/L}$ 増加した。高食塩食摂取により平均血圧、心拍数は変化しなかったが、腎神経活動は徐々に減少し、摂取後100分で最低値($50 \pm 7\%$)に達し、摂取後4時間まで同じレベルを維持した。尿量、尿中Na+及びCl排泄量は高食塩食摂取により徐々に増加し、摂取後4時間で

負荷したNa⁺及びCl⁻のそれぞれ 27 ± 5 , 23 ± 6 %が排泄された。CBDL群では高食塩食摂取による血中Na⁺及びCl⁻濃度の増加は摂取後4時間でそれぞれ 8.3 ± 1.5 , 5.4 ± 2.6 mEq/Lで、血中Na⁺濃度の増加はsham群よりも有意に大であった。sham群と比較しCBDL群では高食塩食摂取前より平均血圧は有意に低く、心拍数は有意に高かったが、高食塩食摂取により変化しなかった。sham群でみられた腎神経活動の減少はCBDL群ではほぼ完全に抑制されていた。尿量、尿中Na⁺及びCl⁻排泄の増加は有意に抑制され、摂取後4時間で負荷したNa⁺およびCl⁻のそれぞれ 4 ± 1 , 2 ± 1 %しか排泄されなかった。肝臓組織エピネフリン含有量はsham群とCBDL群の間に有意な差はなかったが、ノルエピネフリン含有量はCBDL群で有意に低下し、sham群の21%しかなかった。CBDL群の肝臓組織は偽小葉形成傾向を伴った繊維組織の増生を認め、肝硬変の像を呈していた。

考察

肝硬変では腎神経活動の基礎値が上昇していること、それに加え、静脈内容量負荷に対する反射性の腎神経活動に減少が抑制されていることが知られている。静脈内容量負荷に対する腎神経活動の減少は頸動脈洞除神経+迷走神経切除により抑制されるが、食塩経口摂取に対する腎神経活動の減少と尿量、尿中NaCl排泄の増加は肝臓除神経によりほぼ完全に抑制される。したがって、生理的な摂食後の腎神経活動の調節及び利尿には静脈内容量負荷時とは異なる機構、すなわち肝内のNaCl受容器を介した肝腎反射が重要な役割を果たしている。本実験において、肝硬変ではこの肝腎反射が抑制されていることが分かった。

肝腎反射の抑制の原因の1つとして肝内の受容器あるいは求心路の障害、減少が考えられる。免疫組織学的検索により肝硬変における自律神経分布の減少が報告されており、本実験におけるノルエピネフリン含有量の低下の要因と推測される。肝内自律神経分布の減少は肝神経を介した肝臓の受容器としての機能を低下させると考えられる。また、腎神経活動の基礎値の上昇が食塩経口摂取に対する反応をマスクしている可能性も考えられる。この可能性を証明するには、腎神経活動の基礎値を上昇させていると考えられる心肺領域の圧受容器或いは肝内の圧受容器を介した反射系路とこの肝腎反射の相互作用を今後検討する必要がある。

結論

門脈肝臓領域は、経口摂取され腸管より吸収されたNaClが体循環に入る前に通過する領域であり、肝臓内のNaCl濃度に感受性のある肝腎反射は食後の適正な利尿に重要な役割を果たしていると考えられる。肝硬変ではこの反射が抑制されており、この抑制は肝硬変における体液恒常性調節異常に寄与しているものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

〔緒言〕

我々は、肝臓内にはNaCl受容器が存在しこの領域NaCl濃度が上昇すると求心路に肝神経、遠心路に腎神経を含む肝腎反射を介して腎神経活動が減少し、腎臓におけるNaClおよび水の排泄が調節されていること、さらに、この肝腎反射は食塩の経口摂取後のNaCl排泄増加に重要な役割を果たしていることを報告した。この肝臓を主たる病変の場とする肝硬変ではこの反射経路が傷害され、腎神経活動の調節異常が生じている可能性が示唆される。そこで本実験の目的は犬の、肝硬変を用いて食塩

経口摂取後の腎神経活動の応答がどの様に修飾されるかを検討することである。

[方法]

体重6.5kgから24kgの雑種成犬 (n=22) を用いて、総胆管結紮手術 (CBDL群; n=10) あるいは sham手術 (sham群; n=12) を行い、8週間後に腎神経活動測定用電極、血圧測定用動脈カテーテル、採血用静脈カテーテルを埋め込んだ。手術後2日以上以上の回復期間をおき、実験を行った。犬を意識下にパブロフスタンドに立て、高食塩食 (0.4g/kg body weight NaCl+20g/kg body weight Boiled rice) を経口負荷し、負荷後4時間にわたり動脈血圧、心拍数、腎神経活動、血中Na⁺及びCl⁻濃度、尿量、尿中Na⁺及びCl⁻排泄量を測定した。実験終了後、肝臓を取り出し、肝臓内カテラコラミン含有量を測定した。CBDL群の肝臓組織では、組織学的に肝硬変が作成されていることが確認された。

[結果]

Sham群では高食塩食摂取により血中Na⁺及びCl⁻濃度は徐々に上昇し、摂取後4時間でそれぞれ 4.8 ± 0.8 , $6.6 \pm 2.0 \text{ mEq/l}$ 増加した。高食塩食摂取により平均血圧、心拍数は変化しなかったが、腎神経活動は徐々に減少し、摂取後100分で最低値 ($50 \pm 7\%$) に達し、摂取後4時間まで同じレベルを維持した。尿量、尿中Na⁺及びCl⁻排泄量は高食塩食摂取により徐々に増加し、摂取後4時間で負荷したNa⁺及びCl⁻は各々 27 ± 5 , $23 \pm 6\%$ が排泄された。CBDL群では高食塩食摂取による血中Na⁺及びCl⁻濃度の増加は摂取後4時間でそれぞれ 8.3 ± 1.5 , $5.4 \pm 2.6 \text{ mEq/l}$ で、血中Na⁺濃度の増加はsham群よりも有意に大であった。Sham群と比較しCBDL群では高食塩食摂取前より平均血圧は有意に低く、心拍数は有意に高値示したが、高食塩食摂取による変化はみられなかった。

Sham群でみられた腎神経活動の減少はCBDL群ではほぼ完全に抑制されていた。尿量、尿中Na⁺及びCl⁻排泄の増加は有意に抑制され、摂取後4時間で負荷したNa⁺およびCl⁻はそれぞれ 4 ± 1 , $2 \pm 1\%$ しか排泄されなかった。肝臓組織のエピネフリン含有量はsham群とCBDL群との間に有意差はなかったが、ノルエピネフリン含有量はCBDL群で有意に低下したが、sham群の21%のみであった。CBDL群の肝臓組織は偽小葉形成の経口を有する繊維組織の増生が認められ、肝硬変の像を呈していた。

[考察]

肝硬変では腎神経活動の基礎値が上昇していること、静脈内容量負荷に対する反射性腎神経活動の抑制されていることが知られている。静脈内容量負荷に対する腎神経活動の減少は頸動脈洞徐神経+逃走神経切除により抑制されるが、食塩経口摂取に対する腎神経活動の減少と尿量、尿中NaCl排泄の増加は肝臓除神経によりほぼ完全に抑制される。したがって、生理的な摂取後の腎神経活動の調節及び利尿には静脈内容量負荷時とは異なる機構、すなわち肝内のNaCl受容器を介した肝腎反射が重要な役割を果たしている。本実験において、肝硬変ではこの肝腎反射が抑制されるという事実が立証された。

肝腎反射の抑制の原因の1つとして肝内の受容器あるいは求心路の障害や、減少が考えられる。免疫組織学的検索により肝硬変における自律神経分布の減少が報告されており、本実験におけるノルエピネフリン含有量の低下がその要因と推測される。肝内自律神経分布の減少は肝神経を介した肝臓の受容器として機能を低下させるものと考えられる。また、腎神経活動の基礎値の上昇が食塩経口摂取に

対する反応をマスクしている可能性も考えられる。この可能性を証明するには、腎神経活動の基礎値を上昇させていると考えられる心肺領域の圧受容器、あるいは肝内の圧受容器を介した反射系路とこの肝腎反射の相互作用を今後検討する必要がある。

[結論]

門脈肝臓領域は、経口摂取され腸管より吸収されたNaClが体循環に入る前に通過する領域であり、肝臓内のNaCl濃度に感受性のある肝腎反射は食後の適正な利尿に重要な役割を果たしていると考えられる。肝硬変ではこの反射が抑制されており、この抑制は肝硬変における体液恒常性調節異常に寄与しているものと考えられる。

以上の成果はこの領域において価値ある業績と考え、研究者の博士（医学）の資格をうるものと考ええる。