慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

| | |
|---|---|
| Title | 糖質コルチコイド投与時の腎血行動態および脈管作動物質の変化 |
| Sub Title | |
| Author | 久保田, 英司 |
| Publisher | 慶應医学会 |
| Publication year | 2003 |
| Jtitle | 慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.80, No.2 (2003. 6) ,p.42- |
| JaLC DOI | |
| Abstract | |
| Notes | 号外 |
| Genre | Journal Article |
| URL | https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030602-0042 |

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# 糖質コルチコイド投与時の腎血行動態および脈管作動物質の変化

久保田　英司

## 内容の要旨

糖質コルチコイドは生体内において循環、代謝ならびに免疫などの内部環境の維持に必須のホルモンである。とくに、循環器系の面では、その増加が血圧上昇に働き、逆にその欠乏が血圧低下や昇圧薬に対する反応性低下を生じることが知られている。これまでに、糖質コルチコイドによる全身血管抵抗亢進に関して多くの研究がなされてきたが、腎臓では糖質コルチコイドは血管拡張に作用し、腎血流の増加を起こすことが明らかにされているが、その機序の詳細は明らかでない。このような腎血行動態の変化と関連して、腎機能の低下を認めた症例や動物モデルにおいて、糖質コルチコイドは腎微小循環を介して腎糸球体硬化を進展させ、さらなる腎機能の低下をきたすことも示唆されている。したがって、糖質コルチコイドの腎微小循環に及ぼす作用機構を明らかにすることは、腎血行動態面のみならず腎障害の進展機構の解明にも重要と考えられる。

本研究では雑種オス成犬を用いて、デキサメサゾン（以下、DEX）（0.5mg/kg/日）を7日間投与しその前後（対照期および投与期）で腎血行動態ならびに血中・尿中脈管作動物質の変化を検討した。その結果、血圧の上昇と濾過係数の低下を伴う腎血漿流量および糸球体濾過量の増加を認めた。その際、尿中Na排泄の増加・尿中カテコラミン排泄の減少・血漿ANPの増加を認めたが、血漿レニン活性・血漿アンジオテンシン（以下Ang）Ⅱ濃度およびNOx・サイクリックGMP・カリクレインの尿中排泄には変化を認めず、DEXによる腎血行動態の変化への関与は少ないと考えられた。内因性アデノシンA2受容体の関与を検討するために、各期において同受容体拮抗薬を投与したが、いずれにおいても有意な変化を認めなかった。

次に内因性レニン－Ang系の関与を検討するために、各期においてAngⅡ受容体拮抗薬を投与した。その結果、DEXはAngⅡ受容体拮抗薬の全身血圧の降下作用を増強させたが、腎血流増加作用を減弱させ、DEXが腎内AngⅡ作用を抑制することが示唆された。次に腎内レニン・Ang系の抑制がAngⅡ受容体あるいはそれ以後のレベルでの変化に基づくものであるのかを検討するために、外因性AngⅡに対する反応性を評価したところ、腎血管床における外因性AngⅡに対する感受性はむしろ亢進していた。さらに、各期において腎組織内のレニン・Ang系の構成因子を測定したが、DEXは腎組織内Ang変換酵素活性の低下ならびにAngⅡ濃度の低下をもたらした。

以上の結果より、糖質コルチコイドは腎局所でのAng変換酵素活性を抑制する結果、腎組織内AngⅡの産生を低下させ、腎血管拡張をもたらすものと考えられた。この腎局所におけるレニン－Ang系への作用は、従来から報告されている全身循環器系への作用とは異なり、腎局所でのレニン－Ang系が全身循環器系とは別に糖質コルチコイドにより調節を受けていると考えられた。

## 論文審査の要旨

糖質コルチコイドの過剰産生時あるいは過剰投与時には血圧が上昇し、利尿作用が生じることが明らかにされている。その際、全身の末梢血管抵抗は増加しているが、腎臓では糖質コルチコイドが血管拡張に働くと考えられている。しかしその詳細は明らかでないため糖質コルチコイドとしてデキサメタゾン（DX）を正常のオス成犬に投与し、血圧、腎血行動態および諸種脈管作動物質の変化を検討し、利尿促進機序を明らかにすることを試みた。

DX（0.5mg/kg/日）の正常成犬への投与は全身血圧を有意に上昇させ、尿中Na排泄を増加させた。その際腎血漿流量と糸球体濾過率（GFR）は増加し、濾過係数は低下した。諸種脈管作動物質の検討では、尿中カテコールアミンの排泄減少と血漿心房性Na利尿ペプチド（ANP）の増加が生じたが、レニン活性（PRA）とアンジオテンシン（A）Ⅱ濃度の変化は有意ではなかった。尿中カリクレイン排泄や一酸化窒素（NO）の代謝物のNOxの排泄およびサイクリックGMPの排泄は有意な変化がみられなかった。しかし、腎組織中のA変換酵素活性は低下し、AⅡ濃度は低下していた。この状態でAⅡ受容体拮抗薬を投与すると、全身血圧は低下し、Na利尿は減少した。

以上の結果から、DXの投与効果は全身循環系と腎臓とで異なり、腎臓では組織中のAⅡ低下と交感神経活性の低下とで腎血管が拡張し、その影響が主となってNa利尿をきたし、ANPの増量に基づく影響は少ないと考えた。

このような研究に対し、まず研究方法で犬の腎臓を表在化して実験を行ったことの影響が懸念された。実験は手術の4週間後に腎機能等が安定していることを確認して行っており問題ないとされた。次に腎血流および腎血管抵抗の測定に関して、本研究では内腸骨動脈内カテーテルで平均血圧を測定し、腎血漿流量とGFRをパラアミノ馬尿酸およびイヌリンクリアランスで求め、総血管抵抗を平均血圧／腎血流量から求めた。この方法による測定と血流計等による直接法による測定値との差が問題とされた。当研究者は、予備実験で両者の比較を行って測定法の信頼性を確認した上、腎血流量とともにGFRおよび濾過係数を測定することも考え、クリアランス法を用いて実験したと説明された。

Na利尿の機序に関して、DXの投与に伴って尿中カテコールアミンの排泄が低下したことと、腎組織中のAⅡ濃度が低下していること、さらにAⅡ受容体拮抗薬の投与でNa利尿に変化をきたさないことから、交感神経活性の低下とAⅡの低下に基づく腎血管の拡張によるものと考え、ANPの増量があっても尿中サイクリックGMPの増量がないことや、NOxの排泄が増量していないので、ANPやNOの関与は少ないとしたが、なお検討の余地が残された。

以上のほか統計処理法に関して再検討する必要があるとされたが、犬を用いてDXによるNa利尿機序をかなり明瞭にしたことで、腎循環の領域への貢献が大きい論文と高く評価された。

論文審査担当者　主査　内科学　猿田　享男
泌尿器科学　村井　勝　　内科学　小川　聡
医化学　末松　誠　臨床麻酔学　武田　純三
学力確認担当者：北島　政樹、村井　勝
審査委員長：村井　勝

試問日：平成15年4月15日