

## 尿細管のナトリウム転送に対する腎神経の役割

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8908">http://hdl.handle.net/2297/8908</a>

## 尿細管のナトリウム転送に対する腎神経の役割

金沢大学医学部内科学第一講座 (主任: 服部 信教授)

荒 井 志 郎

(昭和56年3月26日受付)

**Key words** denervation natriuresis and diuresis; proximal tubule; chlorothiazide and etacrinic acid; hypophysectomy

腎神経を除去するとナトリウム (Na) 利尿が生ずることは、いわゆる denervation natriuresis and diuresis として古くから知られている。この事実は腎の Na 転送において腎神経の役割が重要であることを示唆する。その発現機序としては腎神経機能の脱落により 1) 糸球体濾過量が増加し、このため Na 利尿を生ずる<sup>1)~3)</sup>、2) 腎内の血流の再分布を生じ、傍髄皮質部より皮質表層への血流増加により Na 利尿がおこる<sup>4)5)</sup>、3) 直接尿細管に影響し Na と水の再吸収を抑制する<sup>6)~10)</sup>、などの諸説があり必ずしも一致した見解はえられていない。著者らは<sup>133</sup>Xe-washout 法、radioactive microsphere 法、PAH・外因性 creatinine clearance 法を用いた実験で、神経除去腎の Na 利尿は糸球体濾過量や腎内血流動態、尿細管周囲血管の物理的因子の変化なしにおこること、そして尿細管への神経支配の脱落による尿細管の機能的変化に基づく可能性が大きいことを報告した<sup>11)12)</sup>。

今回は、除神経のさいどの部位の尿細管の機能的変化が Na 利尿に関係するかを明らかにする目的で以下の実験を行った。

### 対象および方法

I 遠位尿細管の薬理的ブロックによる検討(実験1)  
体重 8~24 kg の雑種成熟イヌ 12 頭を用いた。イヌは塩酸ケタミン(ケタラル®) 5 mg/kg 皮下注で前処置ののち、ペントバルビタールナトリウム(ネンブタール®) 30 mg/kg 静注により麻酔した。なお実験中はネンブタール®の追加静注を適宜行い、麻酔深度を一定に保つようにした。実験に先立ち水道水 10~20 ml/kg

を胃ゾンデより注入してイヌを利尿状態においた。側腹切開により両側の腎動脈および尿管を露出し、腎動脈には電磁流量計(日本光電製 MF-2)を装着した。両側尿管にカテーテルを挿入し、採尿用とした。右大腿動脈および静脈にカテーテルを挿入し、血圧・採血および補液用とした。腎血流量(RBF)は電磁流量計により連続記録し、血圧は電気血圧計(日本光電製 MP-4)にて測定した。平均血圧(meanBP)は拡張期血圧+脈圧/3で、腎血管抵抗(RVR)は meanBP/RBF でそれぞれ算出した。

### 1 糸球体濾過量(GFR)、尿中ナトリウム(Na)およびカリウム(K)、浸透圧の測定

GFR は外因性 creatinine clearance 法により測定した。すなわち creatinine 30 mg/kg を初回投与量として静注後さらに creatinine を生理食塩水(以下生食水と略す)に溶解し 0.57 mg/min・kg の速度(生食水注入量 1.5 ml/min)で持続点滴静注を行い、creatinine の血中濃度が 5 mg/dl 前後となるようにした。Na・K 濃度は炎光度計を用い測定した。

Na 再吸収率 (fractional reabsorption of Na: FR<sub>Na</sub>) は 
$$\frac{\text{Filtered Na} - (\text{Excreted Na} + \text{Excreted K})}{\text{Filtered Na}}$$

により算出した。<sup>13)</sup> 浸透圧は FISKE® 製 Model 330 の浸透圧計により測定した。

### 2 除神経

除神経は左腎動脈主幹部に沿った可視神経線維をできるだけ切断除去し、さらに同部に 1% 塩酸リドカインを塗布することにより行った。

### 3 遠位尿細管ブロック

Role of Renal Nerves on Tubular Sodium Transport in the Dog. Shirō Arai, Department of Internal Medicine (I), (Director: Prof. N. Hattori), School of Medicine, Kanazawa University.

遠位尿細管ブロックを行うため、前肢静脈よりエタクリン酸とクロロサイアザイドを初回それぞれ 50 mg および 250 mg 注入し、その後毎時それぞれ 40 mg および 200 mg の速度で Truth<sup>®</sup> 万能注入器 B-1 を用いて持続注入を行った。

エタクリン酸とクロロサイアザイド注入後尿量が一定となり、また尿浸透圧と血漿浸透圧の比がほぼ 1 となったのち、上記諸量の測定を 10 分間ずつ 2 回行い、ついで両側頸動脈閉塞を行い、同様の測定を 10 分間 1 回行った。採血はおのおの中間点で行った。

## II 遠位尿細管の薬理的ブロックおよび大動脈狭窄による検討 (実験 2)

実験 1 で用いられたエタクリン酸によって起る腎内血流再分布の程度が、腎神経の有無により異なり、両側腎の GFR に差がみられる可能性が考えられた。そこで大動脈狭窄を行い、両側の GFR の差を小さくした条件下で、FR<sub>Na</sub> について検討した。

体重 8 ~ 20 kg の雑種成熟イヌ 8 頭を用いた。実験 1 と同様の麻酔、手術処置ののち、両側腎動脈分岐部より中枢側の腹部大動脈で、臍帯テープを用いて大動脈狭窄を行った。狭窄前後でクリアランスを行い、狭窄前あるいは後の GFR が除神経側と健側と同じ程度の 5 ml/min 以内のものを選んで検討した。

## III 水利尿による遠位尿細管ブロックによる検討 (実験 3)

体重 7 ~ 16 kg の雑種成熟イヌ 6 頭を用い、実験 1 と同様の麻酔を行った。歯科用電気ドリル (FOREDOM<sup>®</sup>) を用いて経口腔的に下垂体を切除し、切除後コーチゾン (サクシゾン<sup>®</sup>) を 1 時間毎に 1 mg 経静脈的に投与した。側腹切開により左側の腎動脈および両側の尿管を露出し、実験 1 と同様の方法で左腎の除神経を行った。両側尿管にカテーテルを挿入し採尿用とした。右大腿動脈および大腿静脈にカテーテルを挿入し、血圧・採血および補液用とした。右大腿静脈より 2.5% ブドウ糖液を 0.43 ml/min · kg の速度で注入した。血圧、GFR、尿中 Na · K、血漿・尿浸透圧は実験 1 と同様の方法で測定した。腎血漿流量 (RPF) はパラアミノ馬尿酸 (PAH) clearance 法により測定した。すなわち PAH 8 mg/kg を初回投与量として静注後、さらに生食水に溶解した PAH を 0.25 mg/min · kg の速度 (生食水注入量 1.5 ml/min) で持続点滴注を行い、PAH の血中濃度が 1 mg/dl 前後となるようにした。

浸透圧クリアランス ( $C_{osm}$ ) は  $U_{osm} \cdot V / P_{osm}$  で算出した。ここで  $U_{osm}$  および  $P_{osm}$  は尿・血漿浸透圧、 $V$  は尿量 (ml/min) を表す。自由水クリアランス ( $C_{H_2O}$ ) は  $V - C_{osm}$  で算出した。また Na クリアランス ( $C_{Na}$ )

は  $U_{Na} \cdot V / P_{Na}$  で算出した。ここで  $U_{Na}$  および  $P_{Na}$  は尿・血清 Na をあらわす。近位尿細管より遠位尿細管の diluting segment への溶質負荷量の指標として  $C_{Na} + C_{H_2O}$  を、diluting segment での Na 再吸収量の指標として  $C_{H_2O}$  を、また diluting segment での Na 再吸収率の指標として  $C_{H_2O} / (C_{Na} + C_{H_2O})$  を用いた。動物個々の差を少なくするため、 $C_{Na} + C_{H_2O}$  と  $C_{H_2O}$  は GFR100 ml あたりに補正した値で検討した。

尿浸透圧が 70 mosm/kg H<sub>2</sub>O 以下となったのち上記諸量の測定を 10 分間ずつ 2 回行い、ついで両側の頸動脈を閉塞し、同様の測定を 10 分間 1 回行った。なお各クリアランスの中間点で採血した。

得られたすべての測定値は左右腎を対とした t 検定によりその有意性を検討した。

## 成 績

### I 遠位尿細管の薬理的ブロックによる検討 (実験 1)

#### 1 RBF

RBF は健側  $150.1 \pm 19.2$  (SEM) ml/min、除神経側  $152.7 \pm 19.6$  ml/min で有意差はみられなかった (図 1)。

#### 2 RVR

RVR は健側  $0.945 \pm 0.154$  mm Hg · min/ml、除神経側  $0.919 \pm 0.137$  mm Hg · min/ml で有意差はみられなかった (図 1)。

#### 3 GFR

GFR は健側  $23.8 \pm 2.3$  ml/min、除神経側  $30.8 \pm 3.4$  ml/min と除神経側で明らかに高値をしめした (図 2:  $p < 0.025$ )。

#### 4 尿量

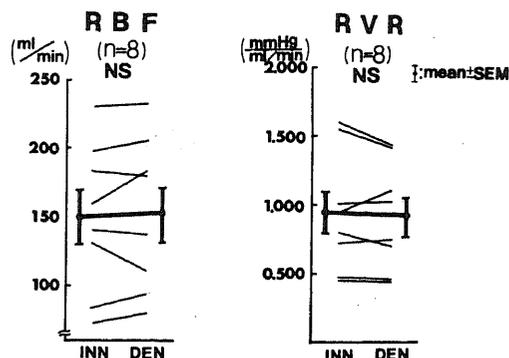


Fig. 1. Renal blood flow (RBF) and renal vascular resistance (RVR) in innervated (INN) and denervated (DEN) kidneys during administration of chlorothiazide and etacrinic acid (Exp. 1.)

尿量は健側  $7.8 \pm 0.8$  ml/min, 除神経側  $11.9 \pm 1.5$  ml/min と除神経側で明らかに高値をしめた (図2:  $p < 0.025$ ).

5 尿中ナトリウム排泄量 ( $U_{Na} \cdot V$ )

$U_{Na} \cdot V$  は健側  $980.7 \pm 106.8 \mu\text{Eq}/\text{min}$ , 除神経側  $1489.4 \pm 187.4 \mu\text{Eq}/\text{min}$  と除神経側で明らかに高値をしめた (図3:  $p < 0.01$ ).

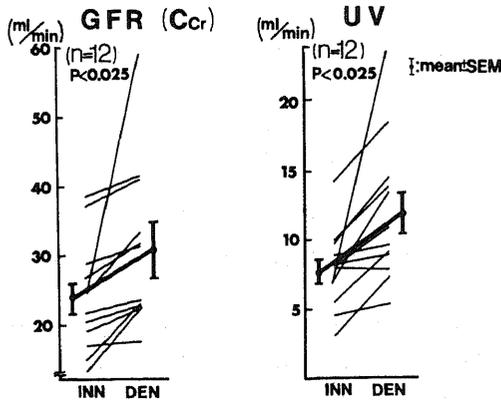


Fig. 2. Glomerular filtration rate (GFR) and urine volume (UV) in innervated (INN) and denervated (DEN) kidneys during administration of chlorothiazide and etacrinic acid (Exp. 1.)

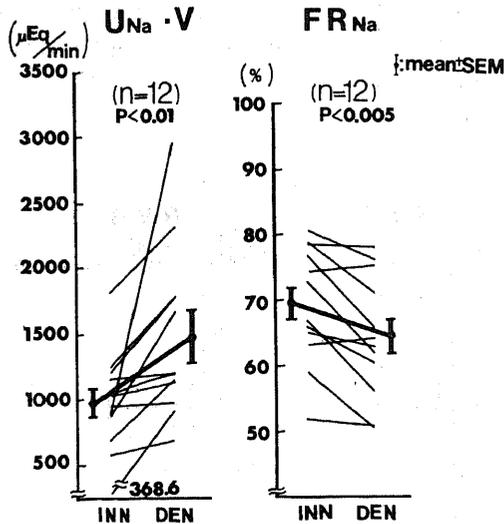


Fig. 3. Urinary sodium excretion ( $U_{Na} \cdot V$ ) and fractional reabsorption of sodium ( $FR_{Na}$ ) in innervated (INN) and denervated (DEN) kidneys during administration of chlorothiazide and etacrinic acid (Exp. 1.)

6  $FR_{Na}$

$FR_{Na}$  は健側  $69.6 \pm 2.6\%$ , 除神経側  $64.5 \pm 2.7\%$  と除神経側で明らかに低値をしめた (図3:  $p < 0.005$ ).

7  $FR_{Na}$  と GFR との関係 (図4)

健側と除神経側の GFR の差が  $5 \text{ ml}/\text{min}$  以内の群と以上の群に分け検討した. GFR の差が  $5 \text{ ml}/\text{min}$  以内の群は図4左のごとく8頭で, うち4頭は健側と除神経側の  $FR_{Na}$  に明らかな差はなかった. しかし他の4頭では  $FR_{Na}$  は除神経側で低値をしめた. 健側と除神経側の GFR の差が  $5 \text{ ml}/\text{min}$  以上の群は図4右のご

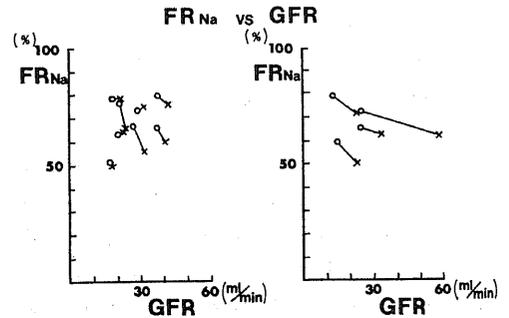


Fig. 4. Relationship between fractional reabsorption of sodium ( $FR_{Na}$ ) and glomerular filtration rate (GFR) in innervated (O) and denervated (X) kidneys (Exp. 1.)

Lines connect measurements made in the same animals. Data are presented on the left when the differences in GFR between the two kidneys were less than  $5 \text{ ml}/\text{min}$  and on the right when they were more than  $5 \text{ ml}/\text{min}$ .

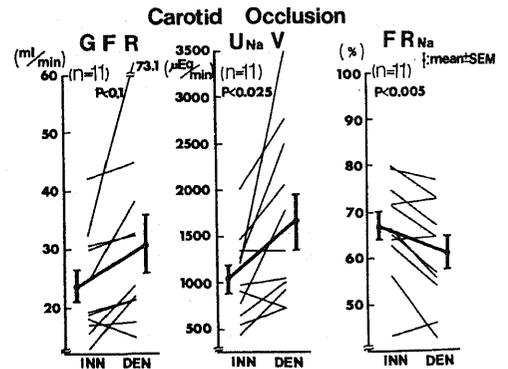


Fig. 5. Effect of carotid occlusion on glomerular filtration rate (GFR), urinary sodium excretion ( $U_{Na} \cdot V$ ) and fractional reabsorption of sodium ( $FR_{Na}$ ) in innervated (INN) and denervated (DEN) kidneys (Exp. 1.)

とく4頭で、除神経側でGFRは高値をしめし、それに伴ってFR<sub>Na</sub>は低値をしめす傾向がみられた。

8 頸動脈閉塞 (図5)

腎神経の緊張を高める目的で両側の頸動脈閉塞を行ったところ、平均血圧は119.5 ± 5.0 mm Hgから143.0 ± 7.0 mm Hgと上昇した。そのさい健側のGFRは閉塞前23.8 ± 2.3 ml/min, 閉塞後23.7 ± 2.7 ml/minと変化せず(図2と5), U<sub>Na</sub>・Vは閉塞前980.7 ± 106.8 μEq/min, 閉塞後1055.6 ± 139.6 μEq/minと僅かに上昇したが、その差は有意ではなかった(図3と5)。またFR<sub>Na</sub>は閉塞前69.6 ± 2.6%, 閉塞後66.9 ± 3.2%と変化しなかった(図3と5)。除神経側のGFRは閉塞前30.8 ± 3.4 ml/min, 閉塞後31.0 ± 5.0 ml/minと変化せず(図2と5), U<sub>Na</sub>・Vは閉塞前1489.4 ± 187.4 μEq/min, 閉塞後1657.2 ± 279.8 μEq/minと上昇傾向をしめしたが、その差は有意ではなかった(図3と5)。またFR<sub>Na</sub>は閉塞前64.5 ± 2.7%, 閉塞後61.3 ± 3.4%と低下する傾向がみられた(図3と5)。また健側および除神経側のGFR, U<sub>Na</sub>・V, FR<sub>Na</sub>の差は頸動脈閉塞により、それぞれわずかながら大きくなる傾向が認められたが推計学上有意ではなかった。

II 遠位尿細管の薬理的ブロックおよび大動脈狭窄による検討 (実験2)

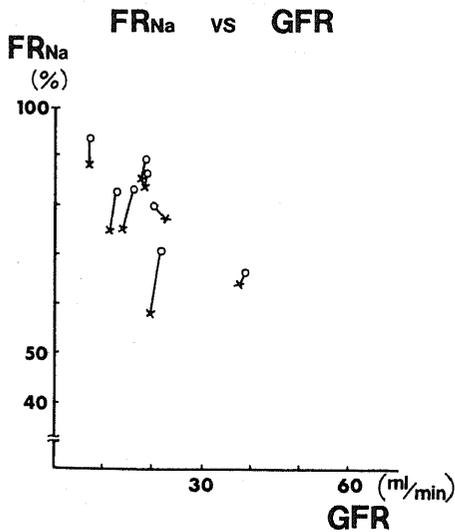


Fig. 6. Relationship between fractional reabsorption of sodium (FR<sub>Na</sub>) and glomerular filtration rate (GFR) in innervated (O) and denervated (X) kidneys during aortic occlusion (Exp. 2.) Lines connect measurements made in the same animals.

1 FR<sub>Na</sub> と GFR の関係 (図6)

大動脈狭窄による健側と除神経側のGFRの差が5 ml/min以内の例について図6にしめた。図のごとく両側のGFRがほぼ同じ値の時には、除神経側のFR<sub>Na</sub>はいずれも低値をしめた。FR<sub>Na</sub>は除神経側で75.8 ± 4.0%で健側の81.7 ± 3.4%に比して両者の間に有意の差がみられた (p < 0.005)。

III 水利尿による遠位尿細管ブロックによる検討 (実験3)

1 GFR

GFRは健側21.8 ± 3.2 ml/min, 除神経側23.3 ± 3.2 ml/minで、両者間に有意差はみられなかった(図7)。

2 RPF

RPFは健側59.7 ± 13.8 ml/min, 除神経側65.0 ± 16.7 ml/minで、両者間に有意差はみられなかった(図7)。

3 尿量

尿量は健側1.8 ± 0.2 ml/min, 除神経側2.6 ± 0.4 ml/minと除神経側で明らかに高値をしめた(図8: p < 0.025)

4 尿中ナトリウム排泄量 (U<sub>Na</sub>・V)

U<sub>Na</sub>・Vは健側8.3 ± 2.6 μEq/min, 除神経側22.2 ± 4.5 μEq/minと除神経側で明らかに高値をしめし、除神経によりNa利尿が起っていることが確認された(図8: p < 0.01)。

5 尿中カリウム排泄量 (U<sub>K</sub>・V)

U<sub>K</sub>・Vは健側8.7 ± 1.5 μEq/min, 除神経側12.2 ± 2.5 μEq/minと除神経側で多かった(図8: p < 0.05)

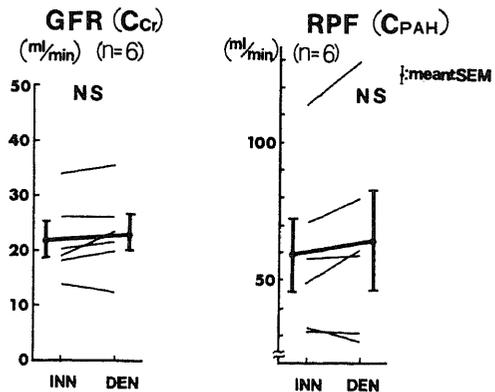


Fig. 7. Glomerular filtration rate (GFR) and renal plasma flow (RPF) in innervated (INN) and denervated (DEN) kidneys of the hypophysectomized dogs (Exp. 3.)

0.025).

6  $(C_{Na} + C_{H_2O}) / 100 \text{ ml GFR}$

$(C_{Na} + C_{H_2O}) / 100 \text{ ml GFR}$  は健側  $6.7 \pm 0.9 \text{ ml/min}$ , 除神経側  $9.6 \pm 1.2 \text{ ml/min}$  と除神経側で明らかに高値をしめた (図9:  $p < 0.001$ ).

7  $C_{H_2O} / 100 \text{ ml GFR}$

$C_{H_2O} / 100 \text{ ml GFR}$  は健側  $6.5 \pm 0.8 \text{ ml/min}$ , 除神経側  $8.8 \pm 1.2 \text{ ml/min}$  と除神経側で明らかに高値をしめた (図9:  $p < 0.005$ ).

8  $C_{H_2O} / (C_{Na} + C_{H_2O})$

$C_{H_2O} / (C_{Na} + C_{H_2O})$  は健側  $96.7 \pm 1.4\%$ , 除神経側

$92.6 \pm 1.5\%$  と除神経側でやや低値をしめたが, 推計学上両側間に有意差はみられなかった. (図9).

9  $C_{H_2O} / 100 \text{ ml GFR}$  と  $(C_{Na} + C_{H_2O}) / 100 \text{ ml GFR}$  の関係 (図10)

両者間には図10のごとく健側, 除神経側ともにおいて  $r = 0.988$  の有意の正相関がみられた.

### 10 頸動脈閉塞

頸動脈閉塞により平均血圧は  $110.1 \pm 8.4 \text{ mm Hg}$  から  $146.1 \pm 8.3 \text{ mm Hg}$  と上昇した. 頸動脈閉塞により健側では尿量は閉塞前  $1.8 \pm 0.2 \text{ ml/min}$ , 閉塞後  $1.8 \pm 0.3 \text{ ml/min}$  と変化せず, また  $U_{Na} \cdot V$  は閉塞

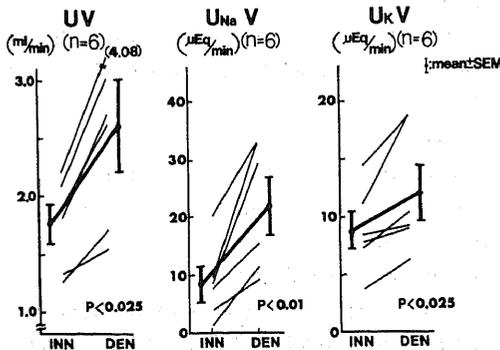


Fig. 8. Urinary volume (UV), urinary sodium excretion ( $U_{Na}V$ ) and urinary potassium excretion ( $U_{K}V$ ) in innervated (INN) and denervated (DEN) kidneys of the hypophysectomized dogs (Exp. 3).

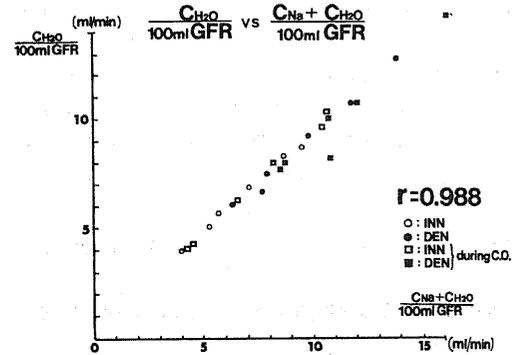


Fig. 10. Relationship between distal sodium reabsorption ( $C_{H_2O}$ ) and distal sodium load ( $C_{Na} + C_{H_2O}$ ) in innervated (INN) and denervated (DEN) kidneys (Exp. 3).  
c.o.: carotid occlusion

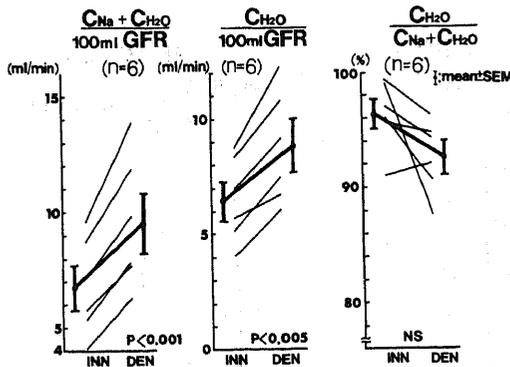


Fig. 9. Distal sodium load ( $C_{Na} + C_{H_2O}$ ), distal sodium reabsorption ( $C_{H_2O}$ ) and percent distal tubular sodium reabsorption [ $C_{H_2O} / (C_{Na} + C_{H_2O})$ ] in innervated (INN) and denervated (DEN) kidneys of the hypophysectomized dogs (Exp. 3).

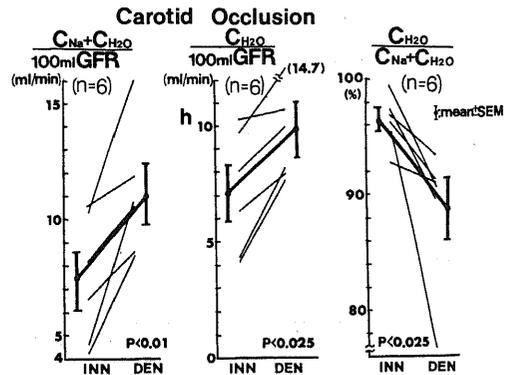


Fig. 11. Effect of carotid occlusion on distal sodium load ( $C_{Na} + C_{H_2O}$ ), distal sodium reabsorption ( $C_{H_2O}$ ) and percent distal tubular sodium reabsorption [ $C_{H_2O} / (C_{Na} + C_{H_2O})$ ] in innervated (INN) and denervated (DEN) kidneys (Exp. 3).

前  $8.3 \pm 2.6 \mu\text{Eq}/\text{min}$  から閉塞後  $7.2 \pm 2.5 \mu\text{Eq}/\text{min}$ ,  $U_K \cdot V$  は閉塞前  $8.7 \pm 1.5 \mu\text{Eq}/\text{min}$  から閉塞後  $8.5 \pm 2.0 \mu\text{Eq}/\text{min}$  と変化しなかった。除神経側では尿量は  $2.6 \pm 0.4 \text{ ml}/\text{min}$  から  $2.9 \pm 0.4 \text{ ml}/\text{min}$ ,  $U_{Na} \cdot V$  は  $22.2 \pm 4.5 \mu\text{Eq}/\text{min}$  から  $37.6 \pm 8.5 \mu\text{Eq}/\text{min}$ ,  $U_K \cdot V$  は  $12.2 \pm 2.5 \mu\text{Eq}/\text{min}$  から  $16.9 \pm 2.9 \mu\text{Eq}/\text{min}$  と頸動脈閉塞前と比して増加傾向をしめたが、推計学上有意差はみられなかった。また  $(C_{Na} + C_{H_2O})/100 \text{ ml}$  GFR は健側で、閉塞前  $6.7 \pm 0.9 \text{ ml}/\text{min}$  から閉塞後  $7.4 \pm 1.3 \text{ ml}/\text{min}$  と変化せず、除神経側では閉塞前  $9.6 \pm 1.2 \text{ ml}/\text{min}$  から閉塞後  $11.1 \pm 1.3 \text{ ml}/\text{min}$  (図9と11) と増加した ( $p < 0.025$ )。  $C_{H_2O}/100 \text{ ml}$  GFR は健側で閉塞前  $6.5 \pm 0.8 \text{ ml}/\text{min}$  から閉塞後  $7.1 \pm 1.2 \text{ ml}/\text{min}$ , 除神経側で閉塞前  $8.8 \pm 1.2 \text{ ml}/\text{min}$  から閉塞後  $9.9 \pm 1.2 \text{ ml}/\text{min}$  (図9と11) と両側とも増加傾向をしめたが、その差は推計学上有意ではなかった。また  $C_{H_2O}/(C_{Na} + C_{H_2O})$  は健側では閉塞前  $96.7 \pm 1.4\%$  から閉塞後  $96.4 \pm 1.0\%$  と変化せず、除神経側では閉塞前  $92.6 \pm 1.5\%$  から閉塞後  $88.7 \pm 2.7\%$  と低下傾向をしめた (図9と11)。しかし健側および除神経側の尿量,  $U_{Na} \cdot V, U_K \cdot V, (C_{Na} + C_{H_2O})/100 \text{ ml}$  GFR,  $C_{H_2O}/100 \text{ ml}$  GFR,  $C_{H_2O}/(C_{Na} + C_{H_2O})$  の差は頸動脈閉塞により、それぞれさらに大きくなる傾向が認められた。

## 考 察

近年腎移植が広範に行われるようになり、あらためて腎神経の機能的役割について関心がはられるようになった。腎神経の除去後にみられる Na 利尿は、いわゆる denervation natriuresis and diuresis として古くから知られた事実であり、その発現機序について種々の報告がなされている。著者らは以前にイヌを用いた実験成績より、神経除去腎の Na 利尿が、糸球体濾過量、腎血漿流量や腎内血流動態の変動なしにおこり、その発現機序として腎神経の尿細管への直接作用の脱落によると報告した<sup>11,12)</sup>。今回エタクリン酸とクロサイアザイドを用いた遠位尿細管をブロックし、下垂体切除により抗利尿ホルモン (ADH) の関与を除外し、さらに水負荷を加え、遠位尿細管の末梢部および集合管の水再吸収を十分に阻止した状態で近位尿細管ならびに遠位尿細管の diluting segment へおよび腎神経の影響について検討した。

除神経利尿の発現機序について Surtshin<sup>1)</sup>, Berne<sup>2)</sup>, Kamm<sup>3)</sup> は除神経による GFR の増加のためとする説を述べている。しかしながら Bello-Reuss

ら<sup>7)</sup>, Bencsáth<sup>14)</sup>, Blake<sup>15)</sup>, Bonjour<sup>16)</sup> は腎神経除去によっても GFR は変化しないと報告している。今回著者の行った実験1において除神経側で有意の GFR の増加がみられた。この成績は一見 Surtshin らの説を支持する成績のようにもみえるが、実験1においては RBF には有意な差がないので、腎神経の有無によってエタクリン酸による腎内血流動態の変動の程度が異なるため GFR の増加が観察された可能性が考えられる。実験1において健側と除神経側の GFR の差が  $5 \text{ ml}/\text{min}$  以内の群は8頭で、うち4頭では健側と除神経側の  $FR_{Na}$  に明らかな差はなく、これらのイヌでは腎神経の近位尿細管への影響は明らかではなかった。しかし残り4頭では除神経側で  $FR_{Na}$  は低値をしめし、神経機能脱落による Na 再吸収低下をしめしているものと考えられる。健側と除神経側の GFR の差が  $5 \text{ ml}/\text{min}$  以上の群は4頭で、いずれも除神経側で GFR は高値をしめし、それに伴って  $FR_{Na}$  は低値をしめす傾向がみられた。これは近位尿細管への神経機能脱落による Na 再吸収率低下である可能性とともに、一方 GFR が増加したため glomerulotubular balance により尿細管における Na 再吸収量は亢進したが、なおかつ Na 再吸収率は低下していることも考えられる。そこで実験1での GFR の増加を打ち消すため大動脈狭窄を組み合せた補足実験 (実験2) を行い、健側と除神経側の GFR の差が  $5 \text{ ml}/\text{min}$  以内の例について検討すると、いずれも除神経側で  $FR_{Na}$  が低値をしめした (図6)。この成績は腎神経の近位尿細管支配の脱落による Na 再吸収の低下をつよく示唆する成績と考えられる。

下垂体切除イヌを用いた実験3では、GFR は健側と除神経側の間に差がみられないのに、除神経側では遠位尿細管への溶質負荷量が大いことから、除神経側では近位尿細管における Na 再吸収が低下していることがしめされた。除神経側で尿中カリウム排泄量が多いことも近位尿細管における Na 再吸収低下を反映しているものと考えられる。しかし diluting segment よりさらに末梢側の遠位尿細管や、集合管に対する腎神経の働きについては本実験からは明らかにできない。Bello-Reuss<sup>7)</sup> Bencsáth<sup>8)</sup> はラットの micro-puncture 実験で、除神経 Na 利尿の原因は近位尿細管の Na 再吸収抑制によることをしめしており、著者の成績はイヌにおいても同様に近位尿細管に対する腎神経支配の脱落が Na 利尿の原因の主たるものであることをしめしている。

頸動脈閉塞により交感神経発射を増強させ、腎神経の有無による Na 利尿の差をみようとしたが、この場

合同時に血圧上昇が起こり、圧利尿状態 (pressure diuresis) となるためか、腎神経の有無による差は予期した程明らかとはならなかった。しかし実験 1, 3 のいずれにおいても、頸動脈閉塞後の健側と除神経側の各パラメーターの差は、いずれも僅かながら大きくなる傾向がみられ、Na 転送にはたず腎神経の影響の重要性が示唆された。

遠位尿細管の diluting segment における Na 再吸収量は除神経側で多かった。一方、同部における Na 再吸収率は頸動脈閉塞前は健側と除神経側の間に有意差がなく、頸動脈閉塞後は除神経側で低率であった (図 9 と 11)。また同部における Na 再吸収量と同部への溶質負荷量との間には正の相関がみられ、これは頸動脈閉塞の有無にかかわらず同様に認められた (図 10)。したがって同部における Na 再吸収量は主として同部への溶質負荷量によって決定され、同部での腎神経による Na 再吸収の調節は常に明らかであるとはいえない。しかし頸動脈閉塞後に除神経側の Na 再吸収率が低値をしめすことから、遠位尿細管に対する腎神経脱落の影響は否定しえない。また頸動脈閉塞による血圧上昇の影響が除神経側に強く出るという可能性も考えられる。要するに遠位尿細管の diluting segment での Na 転送にはたず腎神経支配の関与は否定はできないが、少なくとも近位尿細管におけるほど著明かつ重要なものとはいいがたいように思われる。

## 結 論

麻酔イヌについて、エタクリン酸とクロロサイアザイドによる遠位尿細管ブロック法 (20 頭)、下垂体切除後の水利尿によるブロック法 (6 頭) を用い、近位尿細管におけるナトリウム転送に対する腎神経の役割を検討し、以下の結論をえた。

1) 薬理的ブロック法のさいには除神経側で GFR が増加したが、GFR が同程度のものについて検討すると、除神経側でナトリウム再吸収率 ( $FR_{Na}$ ) が低値をしめすものが多かった。

2) 下垂体切除後の水利尿によるブロック法のさいには、健側と除神経側の GFR に差はなく、除神経側では遠位尿細管への溶質負荷量が増加し、近位尿細管におけるナトリウム再吸収が低下していることがしめされた。また遠位尿細管の diluting segment におけるナトリウム・水再吸収率は健側も除神経側も差がなく、同部への溶質負荷量と正相関関係をしめた。しかし頸動脈閉塞により同部におけるナトリウム・水再吸収率は健側よりも除神経側が低値をしめた。

3) 頸動脈閉塞により交感神経発射を増加させた

状態における、健側と除神経側のナトリウム利尿状態の差は同時に生ずる圧利尿のためか予期した程ではなく、僅かに増大するに過ぎなかった。

4) 以上の成績から、腎神経は近位尿細管におけるナトリウム転送に重要な役割をはたしていることが示唆された。また遠位尿細管の diluting segment に対する腎神経の役割は、あるとしても軽度であると考えられた。

稿を終るにあたり、御指導と御校閲を賜った恩師服部信教授、武内重五郎前教授 (現東京医科歯科大学教授) ならびに野村岳而前助教授 (現久留米大学教授) に深謝いたします。終始御指導御助言をいただいた第 1 内科腎・高血圧班諸兄に深謝いたします。

なお本論文の要旨は第 18, 19 回日本腎臓学会総会において発表した。

## 文 献

- 1) Surtshin, A., Mueller, C. B. & White, H. L. : Effect of acute changes in glomerular filtration rate on water and electrolyte excretion. *Am. J. Physiol.*, **169**, 159-172(1952).
- 2) Berne, R. M. : Hemodynamics and sodium excretion of denervated kidney in anesthetized and unanesthetized dog. *Am. J. Physiol.*, **171**, 148-158(1952).
- 3) Kamm, D. E. & Levinsky, N. G. : The mechanism of denervation natriuresis. *J. Clin. Invest.*, **44**, 93-102(1965).
- 4) Blake, W. D. & Jurf, A. N. : Renal sodium reabsorption after acute renal denervation in the rabbit. *J. Physiol.*, **196**, 65-73(1968).
- 5) Lackner, L. H. & McKay, M. : Observation into the mechanism of denervation natriuresis. *Invest. Urol.*, **9**, 44-46(1971).
- 6) Bonjour, J. P., Churchill, P. C. & Malvin, R. L. : Change of tubular reabsorption of sodium and water after denervation in the dog. *J. Physiol.*, **204**, 571-582(1969).
- 7) Bello-Reuss, E., Colindress, R. E., Pastoriza-Munoz, E., Mueller, R. A. & Gottschalk, C. W. : Effects of acute unilateral renal denervation in the rat. *J. Clin. Invest.*, **56**, 208-217(1975).
- 8) Bencsath, P., Bonvalet, J. - P. & de Rouffignac, C. : Tubular factors in denervation diuresis and natriuresis, p96-106. In *Recent advances in renal physiology. International symposium on renal handling of sodium.*

Karger, Basel, 1972.

9) Gill, J. R., jr. & Casper, A. G. T. : Role of the sympathetic nervous system in the renal response to hemorrhage. *J. Clin. Invest.*, **48**, 915 - 922(1969).

10) Slick, G. L., DiBona, G. F. & Kaloyanides, G. J. : Renal sympathetic nerve activity in sodium retention of acute caval constriction. *Am. J. Physiol.*, **226**, 925 - 932(1974).

11) Nomura, G., Kibe, Y., Arai, S., Uno, D. & Takeuchi, J. : Distribution of intrarenal blood flow after renal denervation in the dog. *Nephron*, **16**, 126 - 133(1976).

12) 木部佳紀: 神経除去腎の塩類利尿について. *日腎誌*, **16**, 705 - 713(1974).

13) Garella, S., Chazan, J. A. & Cohen, J. J. : Factors responsible for proximal sodium conservation as assessed by distal tubular blockade. *Clin. Sci.*, **37**, 775 - 787(1969).

14) Bencsáth, P. & Takacs, L. : Intrarenal distribution of blood flow and cortico-medullary sodium gradient after unilateral splanchnicotomy in the dog. *J. Physiol.*, **212**, 629 - 640(1971).

15) Blake, W. D. & Jurf, A. N. : Renal sodium reabsorption after acute renal denervation in the rabbit. *J. Physiol.*, **196**, 65 - 73(1968).

16) Bonjour, J. -P., Churchill, P. C. & Malvin, R. L. : Change of tubular reabsorption of sodium and water after renal denervation in the dog. *J. Physiol.*, **204**, 571 - 582(1969).

**Role of Renal Nerves on Tubular Sodium Transport in the Dog** Shirō Arai, Department of Internal Medicine (I), School of Medicine, Kanazawa University (Director: Prof. N. Hattori), Kanazawa, 920 — J. Jusen Med. Soc., 90, 364—372 (1981)

**Key words:** denervation natriuresis and diuresis; proximal tubule; chlorothiazide and etacrinic acid; hypophysectomy

#### Abstract

Effects of acute unilateral renal denervation on tubular sodium transport were studied in two groups of anesthetized dogs. The first group of twenty animals was inhibited from reabsorbing distal tubular sodium by infusing chlorothiazide and etacrinic acid. In twelve of these dogs, glomerular filtration rate (GFR) and fractional reabsorption of sodium ( $FR_{Na}$ ) were measured before and after bilateral carotid occlusion. In eight other dogs, GFR and  $FR_{Na}$  were measured after aortic occlusion. The second group of six animals was hypophysectomized and infused with 2.5% dextrose in order to induce stable water diuresis and clearance studies were carried out before and after bilateral carotid occlusion.

The following results were obtained:

- 1) Denervation natriuresis and diuresis were consistently observed with a slight increase in GFR during pharmacological blockade of distal tubular sodium reabsorption. Sympathetic activation by bilateral carotid occlusion increased the difference in sodium excretion between denervated and innervated kidneys slightly without further changes in GFR.
- 2)  $FR_{Na}$  was significantly reduced in the denervated kidney when distal tubular reabsorption was blocked and GFRs on both sides were made similar with aortic occlusion.
- 3) Natriuresis and diuresis were consistently observed in denervated kidneys of the hypophysectomized animals without any increase in GFR. Distal sodium load and reabsorption were significantly increased in the denervated kidney and were positively correlated with each other. Percent distal tubular sodium reabsorption tended to decrease in the denervated kidney. This decrease became significant after bilateral carotid occlusion.

We suggest that renal denervation primarily affects the proximal tubule as manifested by decrease in the reabsorption of sodium and water. A small effect of denervation on the distal nephron is not completely ruled out.