

腎不全におけるうっ血性循環不全の機序に関する研究

金沢大学医学部内科学第1講座 (主任：武内重五郎教授)

(指導：杉本恒明助教授)

浦 岡 忠 夫

(昭和48年8月7日受付)

本論文の要旨は1972年4月11日第36回日本循環器学会総会において発表した。

腎不全の末期には、しばしば、うっ血性循環不全がみられる。その発生機序は主として腎機能の低下にもとづく水・電解質の貯留によるといわれているが^{1)~5)}、これが唯一の機序であるのか、これに心機能の低下が関与している可能性はないか⁶⁾の点については大きな問題でありながら、まだ、明確な考えが与えられていない。また、たとえ、水・電解質の貯留が主な要因であるとしても、このこと自体が心機能にどのような影響を及ぼすものであるかも検討されるべきであると思われる。そこで、臨床的には腎不全患者について腹膜灌流法の施行前後で心・血行動態の変化を観察し、さらに、心機能の変化をより直接的に観察する目的で動物実験を行なうことにより、これらの点について検討した。

I. 臨床的研究

慢性腎不全患者における心・血行動態がうっ血性循環不全症状のある場合とない場合でどう異なるか、さらに、これが腹膜灌流法によりどう変化するかを観察した。

1. 対象と方法

対象は定期的腹膜灌流を行なっている慢性腎不全患者16例で、全例とも1日尿量は200ml以下であった。このうち男は15例、女は1例で、年齢は16才から42才(平均29才)であった。腎疾患はすべて慢性糸球体腎炎で、15例は腎生検または剖検で確認され、残りの1例は臨床的・生化学的に診断された。

16例の患者を、灌流前にうっ血症状を有する場合と有しない場合の2群に分けて、うっ血症状のある場合(うっ血群)に6回、ない場合(非うっ血群)に13回の計19回について観察した。うっ血症状の診断基準は del Greco ら⁷⁾のものに従った。すなわち、呼吸

困難・起坐呼吸・頸静脈怒張・奔馬調律・肺基部ラ音・胸部レ線写真における肺門部うっ血の諸所見のうち、少なくとも、4つの所見を有するものをうっ血群とした。

臨床的・生化学的および心・血行動態的観察は灌流の前24時間以内、後24時間以内に行なった。

灌流前に、体重の測定、胸部レ線写真の撮影、ヘマトクリット値・BUN値・血漿K値・血色素値(ザリー)の測定のための採血、心拍数・血圧の測定および静脈圧・循環血液量・心拍出量の測定を行なった。灌流後にも、血色素量の測定を除いて、同様の操作をくり返した。ヘマトクリット値は Wintrobe 法で、BUN値・血漿K値は autoanalyser で、静脈圧は肘静脈において右心房の高さを原点として測定した⁸⁾。循環血液量はRISA 5~10 μ Ciを使用して Volemetron[®] (Ames 社製)により測定した。心拍出量は indocyanine green 10mg を用いた earpiece 法による色素希釈法⁹⁾ (Densitometer : Waters 社製, MD-41型, Strip-chart recorder : Varian Aerograph 社製, G-2000型)にて求めた。心係数CI, 1回心仕事係数SWI, 末梢血管抵抗PVRは次のごとく求めた。

$$CI = CO / BSA \quad (\ell / \text{min} / M^2)$$

$$SWI = CI / HR \times MBP \times 13.6 \quad (g \cdot m / \text{beat} / M^2)$$

$$PVR = MBP / CO \times 1332 \quad (\text{dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5})$$

ただし、CO=心拍出量(ℓ / min), BSA=体表面積, MBP=平均血圧(mmHg)。

なお、腹膜灌流法は等張ないし高張の市販灌流液(清水製薬kk : Peri-solita, Peri-solita G)を用いて、その2 ℓ を腹腔内に45分間貯留させて排液することを1クールとして、15~25クールとした。

正常人11名(対照群)につき、ヘマトクリット値・

Studies on the genesis of circulatory congestion in renal failure **Tadao Uraoka**, Department of Internal Medicine (I), (Director : Prof. J. Takeuchi), School of Medicine, Kanazawa University.

静脈圧・心拍数・循環血液量・平均血圧・心拍出量・心係数・1回心仕事係数・末梢血管抵抗を腎不全例と同様に求めて対照値とした。この11名は男9名、女2名からなり、年齢は18才から43才(平均30才)であった。

なお、腎不全例については、腹膜灌流前後での体重の変動が大きいので、循環血液量・心拍出量についてはそのままの値の変動についても比較することを試みた。

2. 成績(表1, 図1)

臨床的・生化学的および心・血行動態的諸量の値は平均±標準偏差として表1に示した。したがって、本文中でこれらの値について論ずるときには平均値のみを示すことにする。

臨床的・生化学的所見:

体重はうつ血群と非うつ血群で透析前には差がなく、透析により、それぞれ、平均2.7, 平均2.0kg減少した。ヘマトクリット値は透析前には両者とも平均20%と著明に低下しており、透析後は平均23%であった。体重およびヘマトクリット値は、両群間において、透析前後で、さらに、透析による変化についても有意差がなかった。透析前の色素値は両群とも平均35%と著明に低かった。BUN値はうつ血群で平均124

mg/dl, 非うつ血群では平均125mg/dlとともに高値をしめし、透析により、前者は平均72mg/dlに、後者は平均82mg/dlに有意に(それぞれ、 $p < 0.001$)減少した。血漿K値はうつ血群では平均5.5mEq/L, 非うつ血群では平均6.0mEq/Lであり、両群間には有意差はなかった。透析により、両群ともに平均4.5mEq/Lと低下し、非うつ血群での変化は有意($p < 0.01$)であった。

血行動態所見:

透析前には、心拍数はうつ血群, 非うつ血群のいずれにおいても対照群より有意に(いずれも、 $P < 0.05$)多かったが、両群間では有意差はなかった。平均血圧は、腎不全群では対照群より有意に($p < 0.001$)高く著明な高血圧を示し、うつ血群では非うつ血群よりもやや高い傾向にあった。循環血液量は対照群では平均4.00lであるのに対し、うつ血群では平均4.87l, 非うつ血群では平均4.28lであった。すなわち、循環血液量は、腎不全群では対照群よりも増加の傾向を示し、うつ血群では非うつ血群よりも増加し、さらに対照群より有意に($p < 0.05$)増加していた。静脈圧はうつ血群では平均19.5cmH₂O, 非うつ血群では平均9.8cmH₂Oであり、前者では後者より有意に($p < 0.001$)上昇していた。心拍出量は対照群の平均4.80l

図1 腹膜灌流による循環血液量, 静脈圧および心拍出量の変化(臨床例)

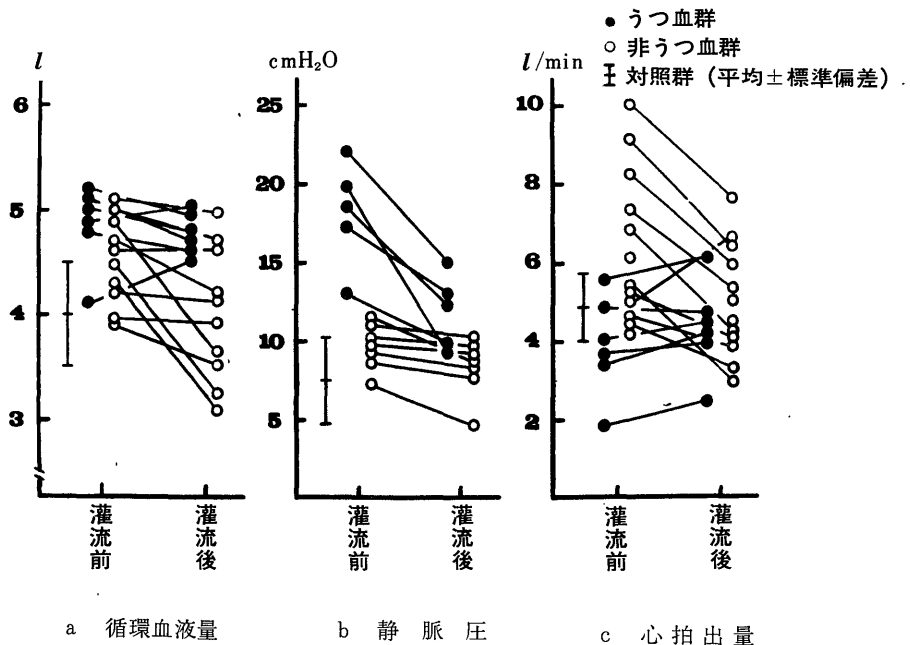


表 1. 対照群の心・血行動態的諸量および腎不全群(うっ血群, 非うっ血群)の生化学的, 心・血行動態的諸量の腹膜灌流による変化(臨床例)

対照群	心拍数 beats/min	循環血液量 l	静脈圧 cmH ₂ O	平均血圧 mmHg	心拍出量 l/min	心係数 l/min/M ²	I回心 仕事係数 g·m/M ²	末梢血管 抵抗 dynes·cm ⁻⁵	ヘマトク リット %	ヘモグロ ビン (ザリー) %	BUN mg/dl	血漿 K mEq/L	体 重 Kg
対 照 群	65±6	4.00±0.49	7.5±2.6	92±6	4.80±0.82	3.07±0.49	52.2±9.6	2170±260	41±1				
うっ血群 灌流前後 灌流前後での比較 P	84±8	4.87±0.47	19.5±2.5	140±14	3.80±1.14	2.80±1.14	45.9±23.2	3390±300	20±5	35±7	124±23	5.5±1.2	50.1±5.9
	87±16	4.60±0.26	12.3±3.1	134±19	4.44±1.08	3.47±0.76	60.1±21.2	2340±476	23±6		72±19	4.5±0.7	47.4±5.8
非うっ血群 灌流前後 灌流前後での比較 P	81±12	4.28±0.55	9.8±2.0	125±12	6.27±2.21	4.77±1.94	90.0±26.5	1930±1143	20±4	35±2	125±23	6.0±0.3	50.3±7.2
	86±12	3.90±0.61	8.2±1.6	119±10	5.24±1.41	3.96±1.25	79.3±28.3	1970±800	23±3		82±11	4.5±0.7	48.3±4.5
灌流前における各群間での比較 対照群と非うっ血群 P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.001	NS	NS	NS	NS	<0.001				
	<0.05	NS	NS	<0.001	NS	<0.05	<0.01	NS	<0.001				
うっ血群と非うっ血群 P	NS	NS	<0.001	NS	<0.05	NS	<0.02	<0.001	NS		NS	NS	NS
	NS	NS	<0.01	NS	<0.001	<0.001	<0.001	<0.01	NS		NS	NS	NS
灌流による変化の比較 うっ血群と非うっ血群 P	NS	NS	<0.01	NS	<0.001	<0.001	<0.001	<0.01	NS		NS	NS	NS

各数値は平均±標準偏差を示す。NSは推計学的に有意差のないことを, <0.05, <0.02, <0.001はそれぞれの危険率で推計学的に有意差のあることを示す。

表 2. 尿管結紮前後および腹膜灌流後の生化学的, 心・血行動態的諸量の変化(実験例)。

尿管結紮前後 尿管結紮前後 腹膜灌流前後 尿管結紮前後での比較 P	心拍数 beats/min	循環血液 量の%変 化	中心静脈圧 平均血圧 mmHg	心係数 ml/min	I回心 仕事係数 g·m/kg	末梢血管 抵抗係数 mmHg· min/ml/kg	左室拡張 終期圧 mmHg	左室max dp/dt mmHg· sec	dp/dt/IIT sec ⁻²	ヘマトク リット %	BUN mg/dl	血漿 K mEq/L	体 重 Kg
尿管結紮前	79±10	100±0	1.1±1.3	134±17	162±48	3.55±0.96	6.7±1.7	2370±592	560±179	33±7	12±4	3.5±0.7	11.9±1.2
尿管結紮後	73±11	120±6.5	6.9±3.1	140±32	200±103	5.42±2.97	15.9±7.9	1630±623	280±140	32±9	138±34	8.6±1.5	12.1±1.7
腹膜灌流後	75±8	101±4.7	1.4±2.1	117±28	167±71	3.60±1.62	9.8±3.5	1950±769	426±102	33±9	134±35	6.1±1.2	11.6±0.8
尿管結紮前後での比較 P	NS	<0.05	<0.001	NS	NS	<0.02	<0.001	<0.01	<0.001	NS	<0.001	<0.001	NS
腹膜灌流前後での比較 P	NS	NS	<0.001	NS	NS	<0.02	<0.001	NS	<0.001	NS	NS	<0.01	NS

各数値は平均±標準偏差を示す。NSは推計学的に有意差のないことを, <0.05, <0.02, <0.001はそれぞれの危険率で推計学的に有意差のあることを示す。

/minに比して、うっ血群では平均3.80l/minとやや減少し、非うっ血群では平均6.27l/minとやや増加していた。腎不全の両群と対照群との間には有意差はなかったが、うっ血群では非うっ血群に比べて有意に ($p < 0.05$) 減少していた。心係数・1回心仕事係数は、対照群では、それぞれ、平均3.07 l/min/M²・平均52.2 g・m/M²であったのに比して、うっ血群では、それぞれ、平均2.8l/min/M²・平均45.9g・m/M²とやや低く、非うっ血群では、それぞれ、平均4.77l/min/M²・平均90.0g・m/M²と有意に(それぞれ、 $p < 0.05$, $p < 0.01$) 増加していた。腎不全群においては、1回心仕事係数は非うっ血群ではうっ血群より有意に ($p < 0.02$) 増加していた。末梢血管抵抗は、対照群では平均2170 dynes・sec・cm⁻⁵であったのに対し、うっ血群では平均3900 dynes・sec・cm⁻⁵と増加し、非うっ血群では平均1930 dynes・sec・cm⁻⁵とやや低下しており、対照群と腎不全群との間には有意差はなかったが、うっ血群では非うっ血群より有意に ($p < 0.001$) 増加していた。

透析の効果については、循環血液量はうっ血群で平均0.27l、非うっ血群で0.38l、それぞれ、平均7%、平均8%と同程度に減少した(図1a)が、静脈圧はうっ血群では平均19.5cmH₂Oから12.3cmH₂Oと有意に ($p < 0.05$) 低下し、非うっ血群では不変であった(図1b)。心拍出量・心係数・1回心仕事係数はうっ血群では、それぞれ、平均17%・23%・32%と増加し、非うっ血群では、それぞれ、平均で、16%・17%・19%と減少し、これらの間での変化は有意(3者ともに、 $p < 0.001$)であった(図1c)。平均血圧は両群ともに軽度の低下をみたが有意な変化ではなかった。末梢血管抵抗はうっ血群でやや低下し、非うっ血群では不変であったが、いずれの変化も有意でなかった。

3. 小 括.

生化学的所見およびその透析前後の動きについては、うっ血群と非うっ血群との間には大きな差はなかった。透析前、循環血液量はうっ血群・非うっ血群のいずれにおいても増加傾向を示し、ことに、うっ血群では対照群よりも有意に増加していた。心拍出量はうっ血群では低値を示し、非うっ血群では高値を示し、この差は有意であった。静脈圧は前者で高く、後者で低く、その差は有意であった。透析により、循環血液量は両群で同程度に減少したが、非うっ血群では心拍出量、1回心仕事係数は低下し、静脈圧は不変であったのに対し、うっ血群では静脈圧の低下とともに心拍出量、1回心仕事係数の増加をみた。

II. 実験的研究

イヌに両側尿管を結紮して急性腎不全を作成し、その前後の心・血行動態の変化、さらに、それに対する透析の効果について観察した。

1. 方 法

体重9~14kgのイヌ(雄)24頭について、両側尿管結紮前・結紮48時間後さらに腹膜灌流施行後の3回にわたって、心・血行動態の変化を観察した。観察はすべて Sodium pentobarbital 25~35mg/Kgの麻酔下で行なわれた。なお、尿管の結紮は対照観察後直ちに行なった。

毎回の観察は次の順序で行なった。まず、ヘマトクリット値、BUN値、血漿K値の測定のために静脈血を採取し、中心静脈圧・循環血液量・心拍出量を測定した。大動脈圧曲線、左室内圧曲線、その1次微分曲線、心電図(第II誘導)の4者を同時記録して、左室内圧最大上昇速度 max dp/dt・dp/dt/IIT (Siegelら¹⁰)を求めた。ヘマトクリット値はWintrobe法で、BUN値・血漿K値は autoanalyser で測定した。循環血液量は RISA 3~5 μCiを用いた Volemetron[®] (Ames社製)で測定した。心拍出量は indocyanine green 5mgを右房内に注入し; 大動脈より持続吸引ポンプ (Harvard社製, 2201型)で吸引し、Densitometer (Waters社製, MD-41型)を通して Strip-chart Recorder (Varian-Aerograph社製, G-2000型)で希釈曲線を記録して測定した⁹。心係数CI、1回心仕事係数SWIは次のごとく求めた。

$$CI = CO/BW \quad (\text{ml/min/kg})$$

$$SWI = CI/HR \times (MAP - LVEDP) \times 0.0136 \quad (\text{g} \cdot \text{m}/\text{beat/kg})$$

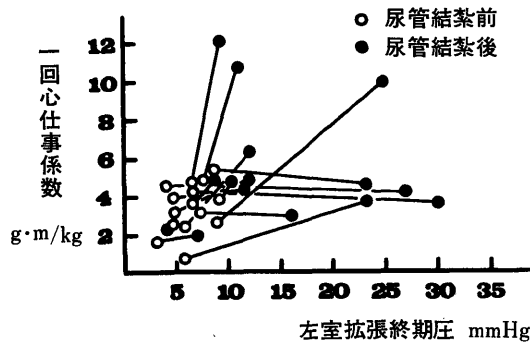
ここに、CO=心拍出量(ml/min)、BW=体重(kg)、HR=心拍数(beat/min)、MAP=平均大動脈圧(mmHg)、LVEDP=左室拡張終期圧(mmHg)。圧測定は電気血圧計(日本光電社製、MP-4T型)により、電気的微分は時定数5msecのRC回路を通して行ない、記録は Visigraph (三栄測器KK社製、RF301型)を用いて、紙送り速度20cm/secで行なった。中心静脈圧は右側臥位で右側頸静脈の位置を基準として測定した。

腹膜灌流は市販の等張灌流液(清水製薬KK: Perisolita) 1lを腹腔内に30分間貯留させて排液し、これを2回施行した。

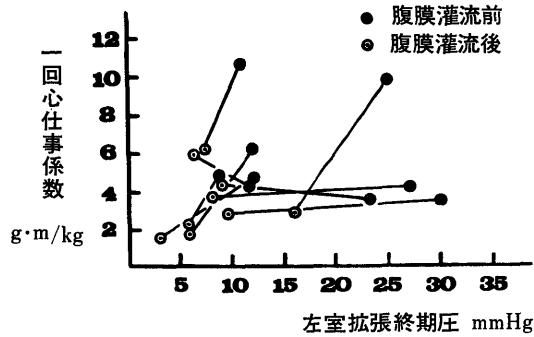
2. 成 績 (表2, 図2および3)

生化学的および心・血行動態的諸量の値は平均±標準偏差として表2に示した。したがって、本文中でこ

図2 尿管結紮および腹膜灌流による左室機能曲線の変化（実験例）



a. 尿管結紮による左室機能曲線の変化



b. 腹膜灌流による左室機能曲線の変化

これらの値について論ずるさいにはやはり平均値のみを示すこととする。

尿管結紮の効果：

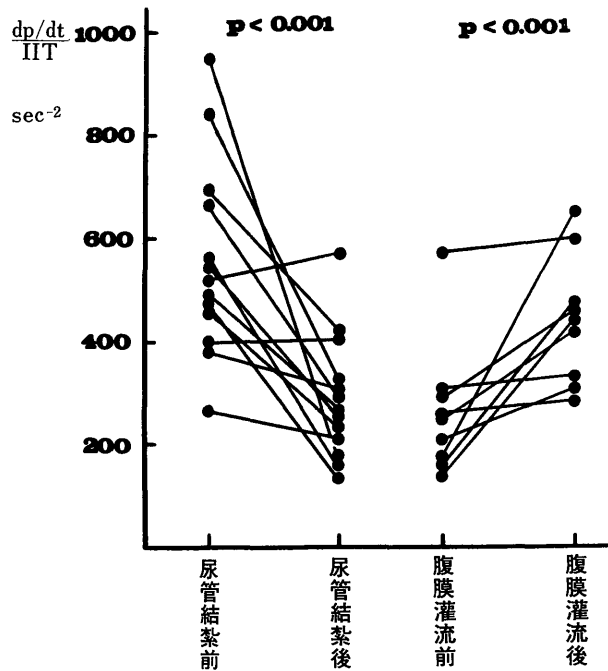
24頭のうち、尿管結紮前・後で観察しえたものは15頭であった。この15頭のうち7頭に伝導異常（PQの延長とQRS巾の増大）が出現し、このうちの2頭に心室調律、1頭に房室調律がみられた。BUN値・血漿K値は、それぞれ、平均12から138mg/dl、平均3.5から8.6mEq/Lと著明に上昇し（それぞれ、 $p < 0.001$ ）、体重はほとんど変化しなかったが、循環血液量は平均120%と有意に（ $p < 0.05$ ）増加し、静脈圧は有意に（ $p < 0.001$ ）上昇した。15例中4例の循環血液量はほとんど不変であった。心係数は11例で不変ないしは減少し、4例で増加して、平均としては162から200 ml/kgとなったが、この変化は有意なものではなかった。1回心仕事係数は平均3.55から5.42 g·m/kgと有意に（ $p < 0.02$ ）増大し、左室拡張終期圧も平均6.

7から15.9mmHgと有意に（ $p < 0.001$ ）上昇した。すなわち、左室拡張終期圧に対する1回心仕事係数の関係を左室機能曲線としてみると、あるものは、同一左室機能曲線上を上・右方へ移動し、あるものは、左室機能曲線が右・下方に偏位することがみられた（図2a）。平均大動脈圧は平均134から140mmHgとほぼ不変であったが、左室内圧 max dp/dtは平均2370から1630mmHg/cm、dp/dt/IITは平均560から280sec⁻²（図3）と有意に（それぞれ、 $p < 0.01$, $p < 0.001$ ）低下した。心係数の増大をみた4例でも、これらの指標は低下をみた。

腹膜灌流の効果：

腹膜灌流後も観察しえたのは9頭であった。透析により伝導異常、調律異常はすべて改善された。BUN値は不変であったが、血漿K値は平均8.6から6.1mEq/Lと有意に（ $p < 0.001$ ）低下した。循環血液量は平均120%から101%と対照レベルに近ずき、中心静脈

図3 尿管結紮および腹膜灌流による左室内圧 $\frac{dp/dt}{IIT}$ の変化(実験例)



圧は平均6.9から1.4cmH₂Oと有意に ($p < 0.001$) 下降した。心係数は平均200から167ml/kgと減少傾向を示し、1回心仕事係数は平均5.42から3.60g・m/kgと有意に ($p < 0.02$) 減少した。左室拡張終期圧も平均15.9から9.8mmHgと有意に ($p < 0.001$) 低下した。左室機能曲線については、同一左室機能曲線上を左・下方へ移動し、または、左室機能曲線が左・上方に偏位したと考えられた。平均大動脈圧は平均140から117mmHgと低下したが、有意な変化ではなく、末梢血管抵抗は不変であった。左室内圧max dp/dtは一定の傾向を示さなかったが、dp/dt/IITは平均280から420sec⁻²と有意に ($p < 0.001$) 増加した(図3)。

3. 小 括

尿管結紮により、循環血液量は増加し、中心静脈圧・左室拡張終期圧は上昇した。心係数・1回心仕事係数は、大半は不変ないしは低下、一部増加を示し、左室機能曲線の低下を示唆した。左室内圧max dp/dt・dp/dt/IITはいずれも低下した。腹膜灌流により、循環血液量は対照レベルにまで減少し、また中心静脈圧・左室拡張終期圧・心係数・1回心仕事係数も対照値にまで低下し、左室機能曲線の改善が示唆された。左室内圧max dp/dtは一定の傾向がなかったが、dp/dt

/IITでは著明な改善をみた。

Ⅲ. 考 察

1960年 Eichna¹⁾は急性糸球体腎炎にみられるうっ血性循環不全は心不全によるものではなくて、水・電解質の貯留による循環系のうっ血、すなわち、心外性うっ血性循環不全であることを強調した。急性糸球体腎炎でうっ血症状のある場合の心拍出量は正常範囲内にあり減少していないこと²⁾、急性糸球体腎炎の乏尿時には右房圧・肺毛細管圧の上昇を伴う心係数の25から95%の増加がみられること³⁾、うっ血症状を有する急性糸球体腎炎の症例に泻血・下肢の圧迫を行なってえた左・右の心機能曲線は正常曲線であったという観察⁴⁾、健康人に大量の食塩を投与すると体重増加・血液量の増加・静脈圧の上昇がみとめられ¹⁾、ACTH・cortisoneによっても同様に循環血液量の増加・静脈圧の上昇・心拡大・浮腫をみること¹²⁾、水・電解質の貯留のある3症例(急性腎不全の1例とcortisone負荷による2例)に運動負荷を行なったところ、心拍出量、動・静脈血酸素較差の変化が正常例と差がなく、静脈圧の上昇にもかかわらず心ポンプ能は正常であると考えられたこと⁵⁾、などの諸観察は、Eichna¹⁾

のいう心筋不全を伴わない循環うっ血、すなわち、心外性うっ血性循環不全なるものの存在を支持するものである。

慢性腎不全においては、心拍出量は正常であるとの報告¹³⁾もあるが、増加しているとの報告^{14)~16)}が多い。この場合の心拍出量を増加させる要因としては、貧血および水・電解質の貯留ないしは分布異常が考えられる。Gossら¹⁴⁾はうっ血症状を有しない定期的透析患者の血行動態を血液透析前後で観察して、透析前には心係数は24%増加し、貧血は著明で血液量は正常であったが、肺動脈圧・右房圧は上昇していたことをみて、心拍出量の増加には水・電解質の分布異常による中心血液量の増加も関与しているとしている。なお、この際、Valsalva手技により心不全型の反応は示されなかったという。透析により、心拍出量・循環血液量・肺動脈圧が低下したが、これは循環血液量および中心血液量の減少に起因するとしている。Del Grecoら⁷⁾は慢性腎不全患者において、透析前、心拍出量はうっ血症状を有する場合には19%の例で減少し、有しない場合には14%の例で減少しており、循環血液量・血圧には両者間には差がなかったが、透析後、前者では心拍出量は56%増加して正常化し、循環血液量・血圧は不変で末梢血管抵抗は42%の減少、後者では心拍出量は11%の減少を、循環血液量は10%の減少をみたと報告し、これは透析により、前者では心機能の低下が改善され、後者では循環血液量・中心血液量が減少したためであると述べている。この観察の結果は、慢性腎不全でうっ血症状を有する場合には心機能の低下が存在する可能性を示すものといえよう。

今回われわれの臨床的成績においては、透析前、慢性腎不全例では、うっ血症状の有無にかかわらず、循環血液量の増加があり、ことにうっ血群では対照群より有意に増加していた。心拍出量は非うっ血群では対照群に比して高値を示し、うっ血群ではやや低値を示した。腹膜灌流後、うっ血群の臨床症状は改善し静脈圧は低下したが、これに伴って循環血液量はうっ血群・非うっ血群で同程度に減少し、心拍出量は非うっ血群では減少し、うっ血群では増加した。これらの透析前・後における心・血行動態の動きを意味づけてみると、透析前に、非うっ血群における心拍出量が大きかったことは腎不全にもとづく水・電解質の貯留による循環血液量の増大によるものであり、うっ血群では心機能の低下が加わったために心拍出量が低下し循環血液量は一層増大したものと考えられる。そして、透析は水・電解質の貯留を改善して循環血液量を減少させ、静脈還流量を減少させるために、非うっ血群では

心拍出量は低下するが、うっ血群では低下していた心機能が改善されたために循環血液量の減少にもかかわらず心拍出量が増加し静脈圧が低下したと考えることができよう。なお、尿毒症患者の血清中には心毒性物質¹⁷⁾の存在することが推測されており、これによる心機能の抑制があるとすれば、透析はこの物質を除去して心機能の改善に関与する可能性も推測される。

腎不全時の心機能の変化をより直接的に知るためには動物による実験的検討が試みられる。これについては、PenpargkulとScheuer¹⁸⁾はラット腎の垂全摘2週間後の摘出心では、心拍出量・左室収縮圧・最大左室内圧上昇速度・外的仕事量が対照群より大きくなっていることにより、心機能の低下がみられないと述べている。しかし、この観察は摘出心を Krebs Henseleit液で灌流中に行なわれており、in situでない点に問題があると思われる。

われわれは実験的腎不全をイヌに作成し、尿管結紮後、循環血液量は増加し、心係数はときに増大し、心仕事係数は大きくなったが、左室拡張終期圧は著明に上昇して、左室機能曲線の低下を示唆する所見をえた。また、心筋収縮能の指標である左室内圧max dp/dt, dp/dt/IITは小さくなることをみた。透析により、循環血液量は対照値にまで減少し、心係数・心仕事係数も対照値にまで低下したが、左室拡張終期圧も低下し、左室機能曲線の改善が示唆された。左室内圧max dp/dtは一定した変化を示さなかったが、dp/dt/IITは明らかな回復を示した。これらの実験結果は、尿管結紮後、BUN値・血漿K値の上昇および循環血液量の増加とともに心筋機能が低下し、透析により、心筋機能不全が回復したことを示している。もちろん、今回の動物実験は、尿管結紮による急性腎不全であり、慢性腎不全である臨床例の場合と同一視することはできない。しかし、少なくとも、急性の腎不全に際しては可逆性の心筋機能不全が生じうることを示すものと考えられる。

以上の臨床的および実験的研究にもとずいて、われわれは腎不全におけるうっ血症状には、水・電解質の貯留のほか、心筋機能低下が関与していると考えた。

そこで次に問題となるのは、心筋不全の発生機序である。これについては、今回われわれは直接的に明らかにすることはできなかったが、臨床例および実験例の何れにおいても、透析によって、低下していた心機能が改善されたことを考慮したい。一般的に言って、透析による心機能の改善には、第1に、容量負荷の減少、第2に、心毒性物質の除去の2つの機序が考えら

れる。

まず、第1の機序として、容量負荷の軽減がうっ血性心不全症状の改善・心拍出量の増加をきたすことがよく知られている。このためには、腹膜灌流¹⁹⁾²⁰⁾・泻血²¹⁾²²⁾・下大静脈の結紮²³⁾²⁴⁾・下体を陰圧にすること²⁵⁾などが試みられている。RossとBraunwald²⁶⁾は左心不全の症例に下大静脈で Balloon を膨張させて静脈還流量を減少させることにより、心係数・1回心拍出量・心仕事量の増大はみとめられなかったが、心臓が縮小し、心室壁張力が減少して、心臓の酸素消費量が低下し、心効率の改善をもたらすとしている。すなわち、静脈還流量を減少して容量負荷を軽減すれば、一時的に心拍出量の減少することがあっても心効率の好転により、結局は心拍出量の増加をもたらすものと考えられる。さらに、Sonnenblick²⁷⁾は摘出心筋の静止筋長が極限を越えて延ばされると、外部仕事・心筋収縮力が容易に減少することをみている。これらの諸観察に従えば、容量負荷の増大が間断なく進行する腎不全時には、Eichna¹⁾のいう心外性循環うっ血に伴って心機能低下が出現し、このためにうっ血症状はさらに増強していく可能性があると考えられる。

第2の機序として尿毒症性心抑制物質¹⁷⁾の除去による心機能の改善が考えられる。しかしながら、尿毒症性心抑制物質なるものを直接的に証明したものはない¹⁴⁾。Hampersら²⁸⁾は血液透析後の体重および循環血液量が不変であるとき、心拍出量の増加がみられなかったことより、尿毒症性心抑制物質の存在を否定している。しかし、del Grecoら⁷⁾はうっ血症状のある尿毒症患者に血液透析を行なって、心拍出量の増加・末梢血管抵抗の減弱をみたが、循環血液量はほとんど不変であったことより、透析による心機能の改善は、透析による容量負荷の減少・末梢血管抵抗の減弱・尿毒症性心抑制物質の除去という3つの因子の組み合わせによると考えている。実験的腎不全において、尿管結紮後比較的短時間で心筋機能不全がおり、短時間の透析で回復したこと、尿管結紮後循環血液量の増加を伴わないで心機能の低下をみた実験例があったことは、尿毒症性心抑制物質の存在する可能性を推測させた。最近、尿毒症ラットの intrinsic な心機能は正常ないしはむしろ増大している¹⁸⁾という報告があるが、この観察は前述のごとく in situ でない点に問題があり、“circulating toxin” が除去された後の心機能を観察している可能性がある。

以上の2つの機序のほかに、腎不全に際してみられる持続する高血圧・尿毒症性貧血・電解質の異常・代

謝性アシドーシスなどが心機能に及ぼす影響も当然のことながら充分に考慮する必要がある。腎不全における高血圧は、心臓の機械的負荷の増大となり、心仕事量を増し、心臓の予備能を次第に減少して心不全につながる。われわれの臨床例においても、腎不全例では、著明な高血圧がみられ、うっ血群では非うっ血群よりやや高い傾向があった。さらに、高血圧の持続は冠動脈の硬化をも促進させるので、これによる心機能への影響も無視しえない。尿毒症性貧血は、心拍出量の増加、高血圧を伴って、腎不全の末期にはよくみられる。慢性貧血にもとづく心拡大ないしは心不全はHbが5g/dl以下のときに出現しうることが知られており²⁹⁾、実験的にはHct24%になると冠血流量はもはや増加しえなくなって、左室機能曲線の低下がみられるという³⁰⁾。これらのことは、貧血による心臓への前・後負荷の増大のほかに、直接的な心筋酸素供給不足によっても心機能低下がおりうることを示している。われわれの腎不全症例でも、うっ血群・非うっ血群はともに著明な貧血を有していた。アシドーシスについては、最近、Wildenthalら³¹⁾、RocamoraとDowing³²⁾は健常心について、pHを7.1ないし6.8に下げたとき、心収縮能は抑制または不変であるが、propranolol を予め投与しておくとき著しく抑制されることをみた。また、教室の粕野³³⁾は血漿Kの急速かつ著しい上昇は心機能の低下をきたしうるものであり、しかもこの影響は sodium pentobarbital による障害心では一層著明にみられることを観察した。代謝性アシドーシス・高K血症はいわゆる尿毒症性心毒性物質ともいえるものであるが、これらが健常心に対する影響は少ないとしても、上述の種々の原因のために病的な状態にある心臓に対しては無視できない抑制効果をもつことが推測される。

IV. 結 論

腎不全におけるうっ血性循環不全の発生機序を明らかにする目的で、臨床的、実験的研究を行なった。

臨床的には、慢性腎不全患者における腹膜灌流の施行前後で、心・血行動態の変化を血圧・循環血液量・心拍出量・静脈圧について観察した。腹膜灌流前には、うっ血症状をもたない例では心拍出量は大きく、うっ血症状をもつものでは低心拍出量性であった。腹膜灌流後には、うっ血症状のないものでは心拍出量が減少したのに対して、うっ血症状を有するものでは静脈圧の低下とともに心拍出量は増加した。

実験的には、イヌに急性腎不全を作成し、さらに腹膜灌流を施行して、腎不全の作成前後、および、腹膜

灌流後の心・血行動態の変化を観察した。腎不全状態では循環血液量・左室拡張終期圧・静脈圧が増加し、心拍出量は不変ないし増加した。左室内圧 $dp/dt/IIT$ は低下した。腹膜灌流後は左室拡張終期圧・静脈圧・心拍出量は低下し、左室内圧 $dp/dt/IIT$ は増加した。

以上の所見にもとずき、腎不全におけるうっ血性循環不全には、心筋不全が関与しうること、またこの心筋不全は可逆性であることが結論された。

稿を終るにあたりご校閲を賜った武内重五郎教授に対し衷心より深謝の意を表します。さらに、ご指導とご校閲を賜った杉本恒明助教授、ならびに終始ご協力とご援助を載いた武内内科循環器班の諸先生に深く感謝致します。

文 献

- 1) Eichna, L. W.: *Circulation*, **22**, 864 (1960).
- 2) Davies, C. E.: *Quart. J. Med.*, **20**, 864 (1951).
- 3) De Fazio, V., Christensen, R. C., Regan, T. J., Baer, L. J., Morita, Y. & Hellems, H. K.: *Circulation*, **20**, 190 (1959).
- 4) Bardley, R. D., Jenkins, B. S. & Branthwaite, M. A.: *Cardiovas. Res.*, **5**, 223 (1971).
- 5) Guz, A., Nobel, M. I. M., Trenchard, D., Garnett, E. S., Clarkson, E. M., McDonald, S. J. & Wardener, E. E.: *Clin. Sci.*, **30**, 295 (1966).
- 6) 杉本恒明: *日臨*, **28**, 337 (1970).
- 7) Del Greco, F., Simon, N. M., Roguska, J. & Walker, C.: *Circulation*, **40**, 87 (1969).
- 8) 上田英雄・武内重五郎・亀田治男: *臨床検査法*, 第5版, 430頁, 東京, 杏林書院, 1964.
- 9) 中村 隆・香取 瞭・渡辺哲也: *指示薬希釈法の臨床応用*, 70頁, 東京, 中山書店, 1966.
- 10) Siegel, J. H., Sonnenblick, E. H., Judge, R. D. & Wilson, W. S.: *Cardiologia*, **45**, 189 (1964).
- 11) Lyons, R. H., Lacobson, S. D. & Avery, N. L.: *Am. J. Med. Sci.*, **208**, 148 (1944).
- 12) Albert, R. E., Smith, W. W. & Eichna, L. W.: *Circulation*, **12**, 1047 (1955).
- 13) Anthonisen, P. & Holst, E.: *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **12**, 481 (1960).
- 14) Goss, J. E., Alfrey, A. C., Vogel, J. H. K. & Holmes, J. H.: *Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs*, **13**, 68 (1967).
- 15) Bower, J. D., & Coleman, T. G.: *Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs*, **15**, 373 (1969).
- 16) Kim, K. U., Onesti, C., Schwartz, A. B., Chinitz, J. L. & Swartz, C.: *Circulation*, **46**, 456 (1972).
- 17) Raab, W.: *J. Lab. Clin. Med.*, **28**, 715 (1944).
- 18) Penpargkul, S. & Scheuer, J.: *Cardiovas. Res.*, **6**, 702 (1972).
- 19) Mailloux, L. U., Swartz, C. D., Onesti, G., Heider, C., Ramirez, O. & Brest, A. N.: *J. A. M. A.*, **199**, 873 (1967).
- 20) Cairns, K. B., Porter, G. A., Kloster, F. E., Bristow, J. D. & Griswald, H. E.: *Am. Heart J.*, **76**, 227 (1968).
- 21) Eyster, J. A. E., & Middleton, W. S.: *Am. J. Med. Sic.*, **174**, 486 (1927).
- 22) Middleton, W. S.: *Am. Heart J.*, **4**, 641 (1929).
- 23) Cassio, P.: *Am. Heart J.*, **43**, 97 (1952).
- 24) Bernath, J., Guilemot, R., Samuel, P. & Heim-de Balsac, R.: *Am. Heart J.*, **50**, 112 (1955).
- 25) Murray, R. H. Thompson, L. J., Bowers, J. A., Steinmetz, E. F. & Albright, C. D.: *Circulation*, **39**, 55 (1969).
- 26) Ross, J. & Braunwald, E.: *Circulation*, **30**, 719 (1964).
- 27) Sonnenblick, E. H.: *Am. J. physiol.*, **202**, 931 (1962).
- 28) Hampers, C. J., Skillman, J. J., Lyons, J. J., Olsen, J. E. & Merrill, J. P.: *Circulation*, **35**, 272 (1967).
- 29) Fowler, O. B.: *The Heart*, P. 908, New York, Mac Craw-Hill Book Co., 1966.
- 30) Case, R. B., Bergland, E. & Sarnoff, S. J.: *Am. J. Med.*, **18**, 397 (1955).
- 31) Wildenthal, K., Micrzwiaek, D. S., Myers, R. W. & Mitchell, J. H.: *Am. J. Physiol.*, **214**, 352 (1968).
- 32) Rocamora, J. M. & Dowing, S. E.: *Circulation Res.*, **24**, 373 (1969).
- 33) 鮎野謙介: *十全医会誌*, **81**, 239 (1972).

Abstract

Clinical and experimental studies were carried out in order to evaluate the role of myocardial dysfunction in the genesis of circulatory congestion associated with renal failure.

Among the patients with chronic renal failure, those with circulatory congestion had greater blood volume and higher venous pressure while lower cardiac output and stroke work index than those without circulatory congestion. After peritoneal dialysis, although blood volume and venous pressure decreased in both groups, cardiac output increased in the former while decreased in the latter group.

The acute renal failure was produced by ligating both ureters of the dog. As uremia developed, blood volume increased and left ventricular end-diastolic pressure was elevated with or without an increase in cardiac output. The depression of ventricular function curve was evident in all the dogs. The peritoneal dialysis performed at this stage resulted in a prompt recovery of left ventricular end-diastolic pressure with a minimum of change in cardiac output. The measurement of $dp/dt/IT$ also indicated a depression of myocardial contractility at the uremic stage and its recovery after dialysis.

We conclude that the impairment of myocardial function must be included in the development of circulatory congestion in renal failure.
