

実験的低血圧と腎機能に関する研究

第I編 出血性低血圧と腎機能について

広島大学医学部泌尿器科学教室

(主任：仁平寛巳教授)

(指導：加藤篤二前教授*)

平 川 十 春

STUDIES ON EXPERIMENTAL HYPOTENSION
AND FUNCTIONS OF THE KIDNEYPART I HEMORRHAGIC HYPOTENSION
AND FUNCTIONS OF THE KIDNEY

Toharu HIRAKAWA

*From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine**(Chairman: Prof. H. Nihira, M. D.)**(Also Instructed by Former Prof. T. Katō, M. D.)*

In order to investigate the renal circulation under hemorrhagic hypotension, renal blood flow was determined by direct and indirect method on adult dogs in which hypotension was created by blood loss technique. Serum and urinary electrolytes, specific gravity and pH of urine were also measured. After hypotension was achieved, same volume of autoblood, low molecular dextran, mannitol, or erythrocytic suspension as blood loss was administered, and their effects on renal function and diuresis were comparatively studied.

1)

	Blood pressure			
	Normal	Low (value in mean pressure, mmHg)		
		80	60	40
Renal blood flow (ml/kg/min)	7.8~26.4 (14.8 in average)	7.7	4.2	1.8
Percentage as normal to be 100	100%	65%	43%	18%
Renal plasma flow (ml/kg/min)	60~70% of RBF	60~70% of RBF	impossible to measure	impossible to measure
Glomerular filtration rate (ml/kg/min)	1.8~3.5 (2.8 in average)	1.8	impossible to measure	impossible to measure

Recovery rate of renal blood flow sixty minutes after a fluid administration on the hypotensive dogs was 62 % in the autoblood group, 80 % in low molecular dextran, 57 % in mannitol,

* 現京都大学教授

and 34 % in erythrocytes suspension.

2) Total serum protein, hematocrit, and serum pH were lowered in all the dogs of blood loss hypotension.

3) Of the serum and urinary electrolytes under hemorrhagic hypotension, serum sodium showed little change or slight increase, serum potassium decrease, urinary sodium slight decrease, and urinary potassium slight increase.

4) Urinary pH, specific gravity and out-put were all lowered under hemorrhagic hypotension. Diuretic effect of the mannitol infusion was most striking, followed by low molecular dextran, autoblood and erythrocytes suspension in order.

I 緒 言

生理的狀態では腎血流量は心送血量の約20%にあたるが、腎循環は体循環において特殊な関係にあって、ショック、出血、脱水などにより体循環血液量の減少があれば腎の血管収縮により腎血流量は著明に減少する。腎血流量の減少は糸球体濾過を低下せしめ、糸球体濾液が尿細管腔をきわめて徐々に通過するときは、尿細管における再吸収が増加してさらに尿量は減少する。このような状態が腎前性原因による乏尿であるが、適当な補給療法によって循環血液量が増加し腎循環が改善されれば腎実質傷害をきたすことなく回復する。しかし腎循環障害が長く持続すると酸素欠乏のために腎実質傷害をきたすもので、これがショック、大出血あるいは手術に続発する急性腎不全である。したがって術後急性腎不全を予防するために適切な輸液、血圧の維持は必要である。

Boda (1962)^{1,2)}によれば手術侵襲による血圧低下時に発生する乏尿はまだ機能的なもので、この時期に充分の輸血および輸液、特に高張マンニトール溶液の静脈内注射をおこなえば器質的变化を伴った乏尿、すなわち術後の急性腎不全は予防できると述べている。また最近では出血性低血圧に対する低分子デキストラン投与により血行改善の種々の報告がある³⁻⁶⁾。

実験的に低血圧、およびショックを招く出血量は出血方法、研究者により差異があり、また同じ程度の出血量でもその影響は個体によって異なる。脱水、栄養低下、疲労、心衰弱、酸素欠乏、肝、腎、副腎機能障害などの素因、準備状態はこのようなショックに至る出血量、循環変化に差を生じせしめるが、健康体においても

出血に対する代償機序には差があることも広く認められている。出血の循環への影響はその量にもよるが血圧下降の程度がさらに大きいといわれる⁷⁾。腎循環は出血による低血圧に対しては腎動脈の収縮で血圧を回復しようとするが、さらに出血を増すと腎血管収縮のみでは血圧を保持できなくなり、一定血圧以下に下降すると腎血流量は急激に減少する。このような圧-流量関係は赤血球成分や腎外からの神経性体液性の影響と関係ない調節機構が腎自体に内在していると考えられる。また調節機構がなくなった腎循環は血圧下降とともに腎血流量は減少する。出血性低血圧における腎機能は種々の報告があるが未解決の点が少なくない。これは尿量が減少すれば従来のクリアランス法による腎機能の測定は不正確な値しか得られず、極端な乏尿の状態ではこれらの測定は不可能だからである。そこで著者は実験的に成犬を用いて低血圧時における腎血流量の直接的測定を行なって腎循環を追求し、あわせて水分、電解質代謝に対する腎の態度と輸血、輸液などのこれらに対する影響を検討したのでその成績を報告する。

II 実験方法

1) 使用動物

体重 8~15kg の健康な雑種成犬を左側腎摘除後 1 週間して実験に供した。なお実験日前夜より絶食せしめて使用した。

2) 麻酔方法

前投薬なく直ちにペントバルビタールを体重当り 30~40mg/kg 静注し、必要に応じてさらに少量を適宜追加して静脈麻酔を行なった。

3) 出血方法

イヌの一侧股動脈にT字型カニューレを挿入し、この一端から毎分 30~50ml の割合で平均血圧 80mmHg

に下降するまで瀉血して20分間維持, ついで 60mmHg に20分間, 40mmHg に20分間保ち, その瀉血血液と同量の輸血, 同量のマンニトール, 低分子デキストラン, 赤血球浮遊液の輸液などを行なった. この場合一定の低血圧を維持するためには少量の輸血, 瀉血のくりかえしを必要とした.

4) 測定器具の装着 (Fig. 1)

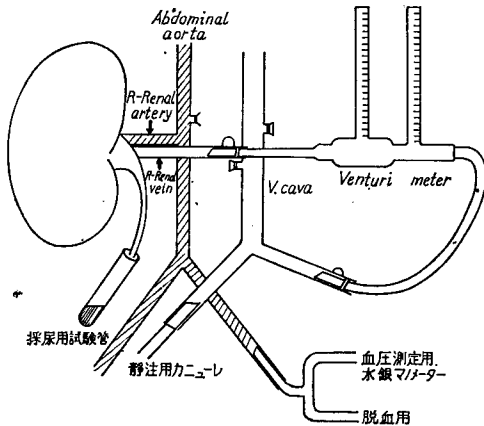


Fig. 1 測定装置略図

まず一側大腿動静脈を露出し, 前者に血圧測定用水銀マンモーターに連絡するT字型カニューレを挿入, 後者には点滴用静注針を挿入, 固定して 1mg/100ml の割合にヘパリンを加えた 5%ブドウ糖液を点滴静注する. 次に腹部正中切開で経腹膜に右側腎基部に達し, 可及的無用の侵襲をさけて腎静脈を剥離露出し, 中極端より血流量測定用 Venturi meter の流入側カニューレを腎静脈内に挿入, 固定し, 流出側カニューレは大腿静脈に固定して腎静脈→Venturi meter→大腿静脈の体外循環路を作成した (Venturi meter 内にはあらかじめヘパリン加ブドウ糖液を満たしておく). さらに尿管を露出してこれにポリエチレンの tube を挿入, 固定し, 採尿に便ならしめた.

5) 実験および測定方法

すべての装置を作動してから, 実験動物の一般状態が安定するのを待って行なった. 腎に対する手術的操作の影響はイヌで実験開始時に無尿の場合が多く, 5%ブドウ糖液を点滴静注すると尿排泄が始まり, その尿流量も一定となり, 血圧も一定となったところで記録を開始する. 10~20分間は正常血圧時の測定を行ない, ついで瀉血の方法により平均血圧を 80mmHg に20分間, 60mmHg 20分間, 40mmHg 20分間と低血圧状態にして測定を行なった. 40mmHg 20分後, Table 1 のごとき各種輸液による腎循環への影響について比較検討した. 測定間隔は30分間とした. 血清総蛋白,

Table 1 輸血または輸液の組成

- | | |
|-----------------|------|
| 1) 全血 | 自家血液 |
| 2) 6%低分子デキストラン液 | |
| 3) 5%マンニトール液 | |
| 4) 赤血球浮遊液 | |

瀉血した血液をただちに遠心沈澱して得られた沈澱を生理的食塩水で2回洗浄し, 捨てた血漿と大略同量の Pereston-N (平均分子量 12,600) 浮遊媒を加えて瀉血した自家血液による赤血球浮遊液を作成した.

血清電解質, 血清 pH は腎静脈血を試料とし, ヘマトクリット (以下 Ht と略記) は大腿動脈より採取した. 尿は尿管尿を試料とした. 測定の項目と方法は次のごとくである.

a) 血圧 (BP): 水銀マンモーターで大腿動脈圧を測定した.

b) 尿量 (UV): 一分間尿量で表わした.

c) Ht 値: Wintrobe 管で測定した.

d) 血清総蛋白 (TP): Erma 製 Clinical Refractometer で測定した.

e) 血清, 尿 pH: Beckman Zeromatic pH meter を使用した. 一部東洋濾紙による測定を併用した.

f) 血清, 尿の Na, K: 炎光光度計により測定.

g) 尿比重: Erma 製 Clinical Refractometer を使用した.

h) 糸球体濾過値 (GFR): 10%チオ硫酸ソーダを使用して測定した.

i) 有効腎血漿流量 (ERPF): 10%パラアミノ酸ソーダを使用して測定し, 血中濃度は 2~5mg% となるように調節した. naphthylethylendiamin 法で定量し, Ht で補正した.

j) 全腎血流量 (TRBF)

中山⁸⁾の考案した Venturi meter で直接測定を行なった. なお calibration はグリセリンと水で粘度度

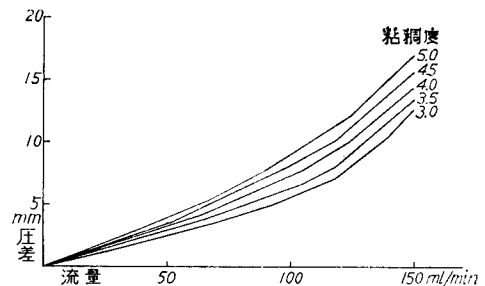


Fig. 2 Venturi meter における圧差, 流量, 粘度度の関係

が血液に近似した 3.0~5.0 の液体を作成し、これを Venturi meter を装着した回路に流し、流量、圧差、粘稠度の関係をしらべグラフに表わした (Fig. 2).

Venturi meter を含む体外循環路を開き、血流によって生ずる圧差を記録し、同時に回路内の血液の粘稠度を測定して上述のグラフから血流量を算定した。

III 実験成績

1) 血圧と腎血流量の関係

Table 2 は正常血圧時、出血性低血圧時、瀉血後、各種輸液投与後の血圧と TRBF, ERBF, GFR の変

動を示したもので、使用頭数は12例である。正常時の平均血圧は 116~132mmHg に分布し、正常血圧時の TRBF は 7.8~26.4ml/kg/min, ERBF は 5.4~16.6 ml/kg/min, GFR は 1.8~3.5ml/kg/min に分布している。そのおのおのの平均値は TRBF 14.8ml/kg/min, ERBF 10.1ml/kg/min, GFR 2.8ml/kg/min となる。ERBF と TRBF の関係では ERBF は TRBF の60~70%の間にあり、かなり低い値となっている。平均血圧 80mmHg では TRBF, ERBF, GFR ともに減少しており、TRBF に関しては各症例により減少率は種々で12例の平均値では 9.7ml/kg/min とな

Table 2 血圧と腎血流量の変化

No.	体重 (kg)		正常血圧	出血性低血圧			総出血量 (ml/kg)	輸液の 種類	輸液後			
				20分	40分	60分			90分	120分	150分	180分
1	8.5	血圧(平均)	126	80	60	40	36	自家血	116	112	116	108
		TRBF	26.4	16.5	7.3	2.5			10.6	13.8	12.0	9.8
		ERBF	16.6	8.2					10.1	7.8	6.5	
		GFR	2.8	1.6							1.8	
2	9.3	血圧(平均)	130	80	60	40	12	自家血	108	120	120	126
		TRBF	18.2	12.1	5.2	1.2			7.6	8.5	10.3	9.2
		ERBF	13.2	7.1							9.4	6.5
		GFR	2.4	1.1							1.6	1.2
3	11.5	血圧(平均)	118	80	60	40	22	自家血	96	110	116	112
		TRBF	12.7	9.2	3.6	2.0			7.4	8.6	7.8	6.5
		ERBF	8.3	9.1							6.3	3.1
		GFR	1.8	0.7								1.3
4	10.2	血圧(平均)	124	80	60	40	24	低分子 デキス トラン	110	106	98	102
		TRBF	9.5	6.4	2.4	1.1			7.0	7.2	6.8	6.7
		ERBF	6.6	4.2								3.1
		GFR	3.1	2.1								1.8
5	8.0	血圧(平均)	116	80	60	40	32	低分子 デキス トラン	98	100	106	102
		TRBF	12.0	7.8	1.2	0.6			8.3	9.8	9.0	8.6
		ERBF	8.2	6.5							6.2	5.8
		GFR	2.6	2.0								2.2
6	9.0	血圧(平均)	122	80	60	40	28	低分子 デキス トラン	106	110	107	104
		TRBF	16.3	11.8	5.6	3.2			10.2	14.5	13.2	10.8
		ERBF	13.0	6.8							9.6	7.0
		GFR	3.2	2.2								2.6
7	12.5	血圧(平均)	132	80	60	40	29	5% マンニ トール	96	98	92	80
		TRBF	7.8	5.6	2.6	1.3			4.8	4.7	4.7	4.2
		ERBF	6.7	4.1						5.8	4.2	3.4
		GFR	2.8	2.1							2.6	2.3

8	9.4	血圧(平均)	120	80	60	40	18	5% マンニ ットー ル	102	106	96	92
		TRBF	13.5	7.1	4.6	1.8			6.3	6.6	6.0	5.6
		ERBF	9.2	5.4					10.2	8.2	5.6	4.8
		GFR	3.5	2.0						4.2	2.7	2.3
9	9.0	血圧(平均)	114	80	60	40	20	5% マンニ ットー ル	96	98	96	93
		TRBF	17.5	11.7	6.3	2.8			10.6	9.7	9.7	9.2
		ERBF	10.6	7.3						9.0	8.2	7.8
		GFR	3.2	2.3						3.1	2.4	2.1
10	15.0	血圧(平均)	120	80	60	40	38	赤血球 浮遊液	116	118	116	114
		TRBF	8.2	6.2	1.3	0.3			4.8	4.6	4.3	4.1
		ERBF	5.4	3.8								4.2
		GFR	2.8	1.2								2.2
11	11.0	血圧(平均)	118	80	60	40	22	赤血球 浮遊液	100	106	104	102
		TRBF	20.7	12.3	4.5	3.7			7.3	7.3	7.0	6.8
		ERBF	13.5	10.2								8.2
		GFR	3.1	2.3								1.6
12	10.5	血圧(平均)	124	80	60	40	18	赤血球 浮遊液	108	112	112	110
		TRBF	14.4	9.7	4.2	2.3			4.8	4.6	4.6	4.0
		ERBF	8.7	4.4								3.9
		GFR	2.5	1.8								1.5

(単位) 血圧 : mmHg, TRBF } : ml/kg/min
ERBF
GFR }

り、正常血圧時の約65%に相当する。ERBF は平均血圧 80mmHg では12例平均値が 6.4ml/kg/min となり、ERBF と大略同様の減少率を示している。GFR は全症例とも著しい減少が見られ、1.8ml/kg/min で正常血圧時の 63%となっている。平均血圧 60mmHg 時の TRBF の平均値は 4.2ml/kg/min、正常血圧時と比較すると正常時の43%と減少している。低血圧時にはほとんどの症例が尿量が極度に少なくなつて 0 となる症例が見られ、ERBF、GFR の測定は不能であった。平均血圧 40mmHg では TRBF の平均値は 1.8ml/kg/min、正常血圧時の18%の値を示した。平均血圧を 40mmHg に維持し持続さすに要した出血量は 12~38ml/kg で個体差があり、平均出血量は 24.8ml/kg であった。

Fig. 3 は症例 1, 2, 3 で瀉血後それぞれ自家血を輸血したもので血圧は出血前の値までに完全に回復せず、輸血 1 時間後では正常血圧時より約 10mmHg 下まわった血圧に達するがその後は漸次下降を示した。血圧下降後輸血による TRBF の回復は 60 分後に最高を示し、以後時間の経過とともに減少している。そして最高に達した輸血後 60 分の値でも平均血圧 80mmHg

のときより低い値を示している。

Fig. 4 は症例 4, 5, 6 で瀉血後それぞれ 6% 低分子デキストランを輸液したものである。いずれの症例も血圧上昇効果は認めるが、自家血輸血例に比較すると低値となっている。TRBF は No. 4~6 とともに正常血圧時の値までに回復しないが輸液後 60 分で最高の値を示しており、正常血圧時の約 80% の TRBF を示す。No. 6 では約 90% の回復が見られたが、時間の経過とともに下降を示している。

Fig. 5 はマンニトール輸液群を示したものである。No. 7~9 とともに血圧上昇効果は認めるが、平均血圧は 100mmHg 前後に回復するのみで正常血圧の時より約 20mmHg 低い血圧となっている。輸液による昇圧効果は 60 分まで認められ、以後は減少を示す。一方 TRBF は輸液投与後 30 分で高い値を示し、マンニトールの利尿と腎血流改善に対する効果は比較的早期に認められた。しかし瀉血前の値にまでは回復せず、正常血圧時に比較して輸液後の TRBF の回復は 55~60% 前後である。

Fig. 6 は赤血球浮遊液投与の場合で、血圧上昇効果は高く自家血輸血のときと同様の値を示し、正常

血圧時より約 10mmHg 低い程度に回復してその後はだいたいこの値を持続しており、血圧上昇効果は低分子デキストランやマンニトール輸液の場合に比較して大となっている。一方 TRBF は No. 10~12 とともに輸液後30分では正常血圧時の30~35%の値で、時間の経過とともに減少を示した。

2) 血圧と GFR の関係

Table 2 および Fig. 7 は GFR の変動を示したもので正常血圧時の GFR は 1.8~3.5ml/kg/min に分布し、平均 2.8ml/kg/min である。平均血圧 80mmHg では平均 1.8ml/kg/min で、輸液による GFR の回復は自家血、低分子デキストラン、マンニトール投与群ではある程度の回復は認められるが、赤血球浮遊液では 3 例中 2 例に減少傾向を認めた。

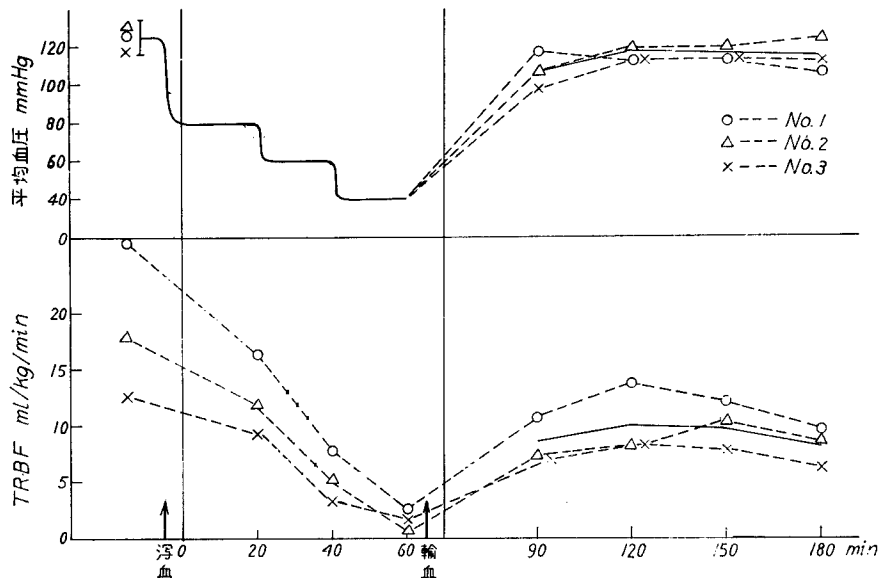


Fig. 3 瀉血による低血圧および輸血と TRBF の関係 (輸血：自家血)

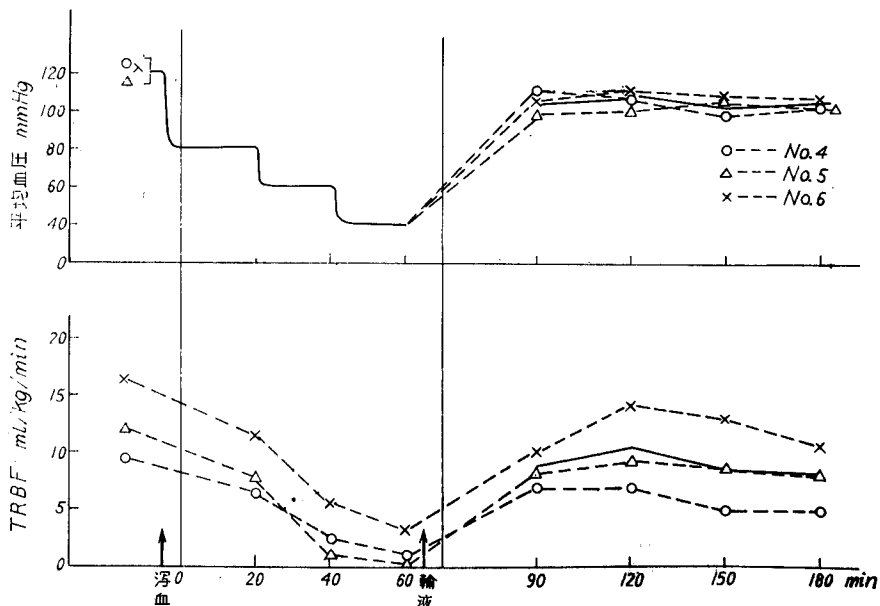


Fig. 4 瀉血による低血圧および輸液と TRBF の関係 (輸液：6%低分子デキストラン液)

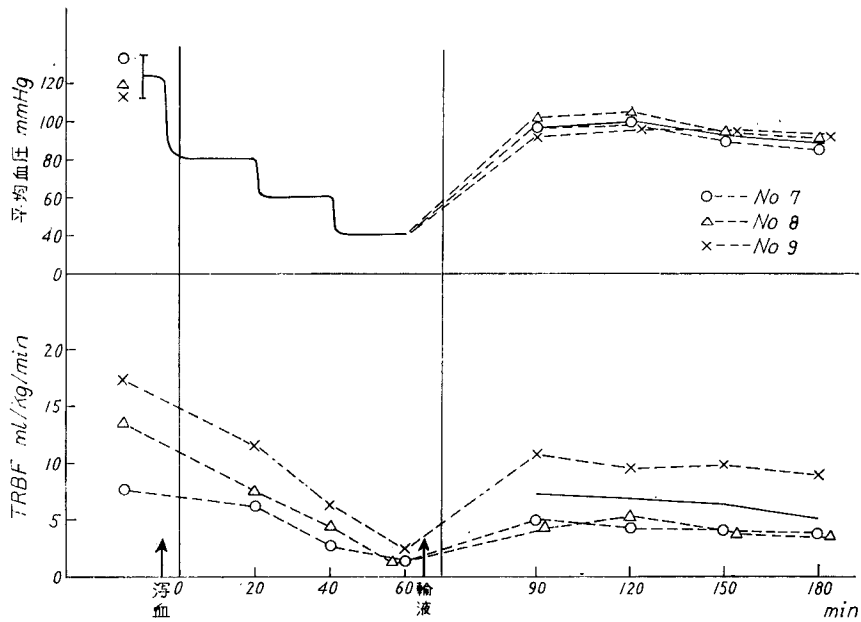


Fig. 5 瀉血による低血圧および輸液と TRBF の関係 (輸液: 5%マンニトール液)

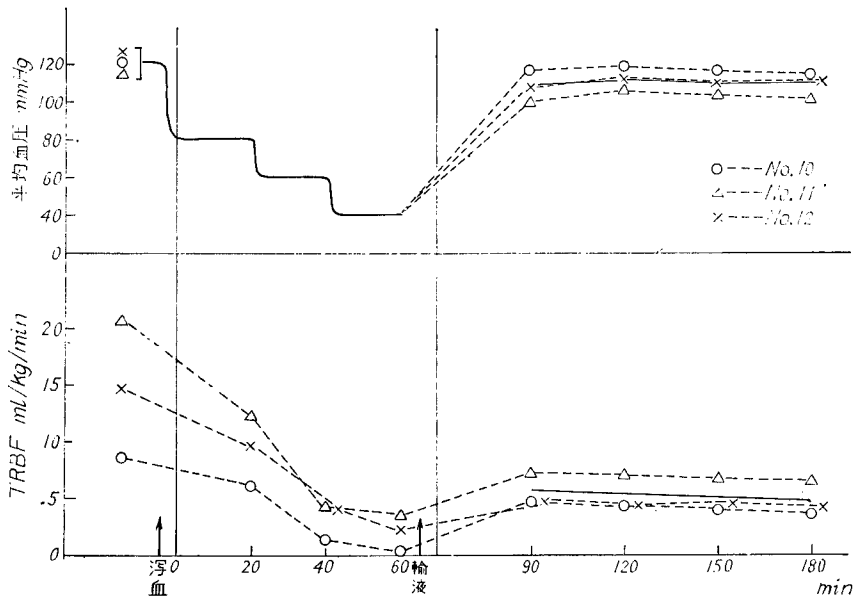


Fig. 6 瀉血による低血圧および輸液と TRBF の関係 (輸液: 赤血球浮遊液)

3) 血清総蛋白, ヘマトクリットおよび血清 pH の変動

血清総蛋白はイヌの個体差にもよるが 6.0~6.7mg/dl の範囲内において平均 6.38mg/dl であり, 平均血圧 40mmHg では 5.0mg/dl 前後となって (Table 3, Fig. 8), 血清総蛋白の下降は瀉血量と大略平行して減少していた。輸液の影響では自家血輸血の場合は

正常に復する。しかし低分子デキストラン, 赤血球浮遊液の場合はやや上昇するが対照値には復さなかった。マンニトール投与の場合はなお下降し, 4.0mg/dl を示す例も認められた。

Ht は瀉血前の値が40~47%で平均血圧 40mmHg, 総瀉血量平均 24.8ml/kg では34~42 %とやや減少している, これに対して自家血輸血は正常値に近い値に

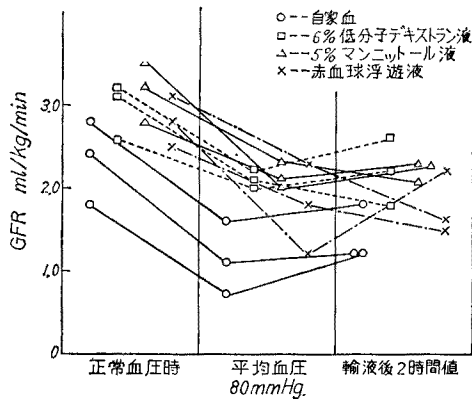


Fig. 7 瀉血による低血圧および輸血、輸液と GFR の変動

復するが、赤血球浮遊液では軽度の回復、低分子デキストランでは変動が少なく平均血圧 40mmHg 時の値よりやや上回る程度で、マンニトールでは輸液を行なっても漸次下降を示した (Fig. 8).

血清 pH は 6.4~6.9 の値を示し、血圧下降とともに減少して全症例とも上昇例なく、平均血圧40mmHgでは 6.0~6.5 の値を示した。輸血、輸液に関しては全例とも正常に復さず、自家血および赤血球浮遊液では瀉血前の値に近いところまで回復するのが見られたが、低分子デキストランの投与ではほとんど影響なくやがて時間の経過とともに減少し、マンニトールは漸次下降を示した (Fig. 8).

4) 血清および尿中電解質の変動

出血性低血圧時の血清および尿中の電解質の変化を

Table 3 血清総蛋白 (mg/dl) の変動

No.	正常血圧	出血性低血圧			輸液後			
		80mmHg 20分	60mmHg 40分	40mmHg 60分	90分	120分	150分	180分
1	6.5	5.6	5.1	4.6	6.2	6.3	6.2	6.1
2	6.3	5.9	5.7	5.6	6.1	6.0	6.0	5.9
3	6.1	5.8	5.5	5.4	5.8	6.0	6.0	5.9
4	6.4	5.6	5.3	5.1	4.3	4.1	4.2	4.2
5	6.0	5.2	4.9	4.7	4.1	4.2	4.1	4.0
6	6.6	5.6	5.4	5.3	4.7	4.8	4.6	4.6
7	6.2	5.7	5.2	4.9	4.2	4.0	4.1	4.2
8	6.5	5.8	5.4	5.2	4.9	4.8	4.8	4.7
9	6.7	6.1	5.6	5.4	4.6	4.5	4.5	4.4
10	6.5	5.2	4.8	4.5	4.9	5.1	5.1	5.2
11	6.4	5.5	5.0	4.7	5.4	5.6	5.5	5.4
12	6.3	5.8	5.6	5.5	5.6	5.5	5.6	5.6

Fig. 9~12 に示したが、輸血、輸液を開始するまでの変動はいずれの場合も同様で、血清 Na の軽度増加と K の減少、尿中 Na の軽度減少と K の軽度増加を認めた。Fig. 9 は自家血輸血例で血圧は回復に向かうとともに血清 Na は軽度減少かまたはほとんど変化なく、血清 K は 120 分までは減少が持続し、以後は増加傾向を示した。尿中 Na は輸血後は瀉血前とほぼ同じ値にかえり、時間の経過とともにふたたび下降した。尿中 K は瀉血後は軽度の増加、輸血後は軽度の減少を示した。Fig. 10 は輸液に 6% 低分子デキストラン液を使用した例で、輸液後血清 Na は軽度に減少し、血清 K は 120 分後まで減少、150 分では増加を示している。尿中 Na は減少が持続しており、尿中 K は増加傾向を示した。マンニトール輸液後の血清 Na は一時減少するがやがて時間の経過とともに増加を示し、血清 K は輸液後 30 分では減少するがその後は増加を示した。

尿中 Na は軽度増加かあるいはほとんど変化なく、尿中 K は著減している (Fig. 11)。赤血球浮遊液投与では血清 Na は軽度減少、血清 K は低血圧時に引き続いて減少を続けた。尿中 Na は増加、尿中 K は減少を示した (Fig. 12)。

5) 尿 pH, 尿比重および尿量の変動

Fig. 13 は尿 pH, 尿比重および尿量の変動を示したもので、中央の線は平均値を表わす。瀉血前の尿 pH は 6.4~7.4 に分布しているが血圧下降とともに減少し、輸液による変動は自家血では回復傾向を示すが瀉血前の値まではかえらず、低分子デキストラン、赤血球浮遊液では軽度減少を、マンニトールではかなりの減少を示した。

尿比重は血圧下降とともに減少し、比重差は瀉血前 (正常血圧時) と瀉血後 60 分 (平均血圧 40mmHg) では平均 0.0045 前後であった。輸液ではマンニトール

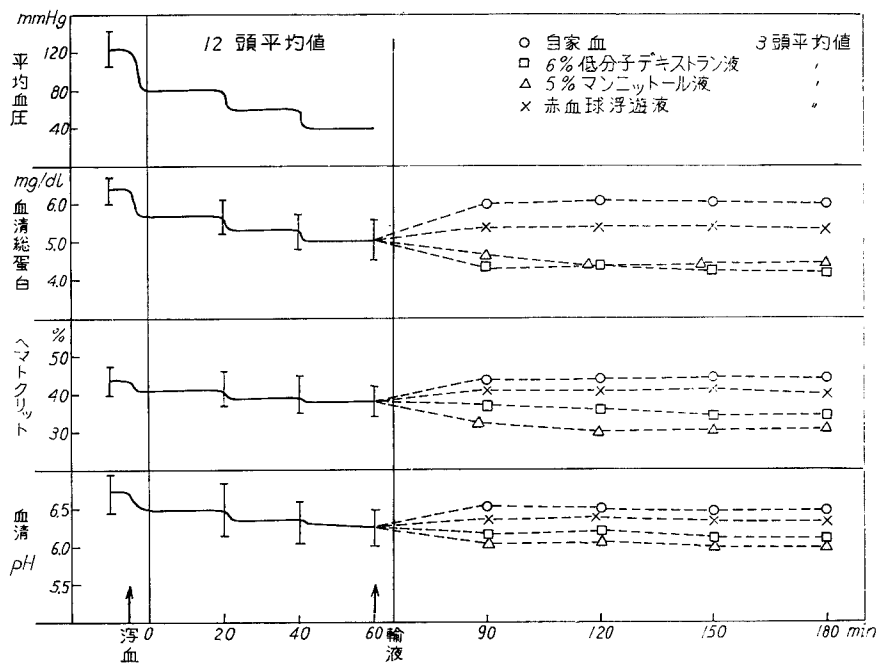


Fig. 8 瀉血による低血圧および輸血，輸液と血清総蛋白，ヘマトクリットおよび血清 pH の変化

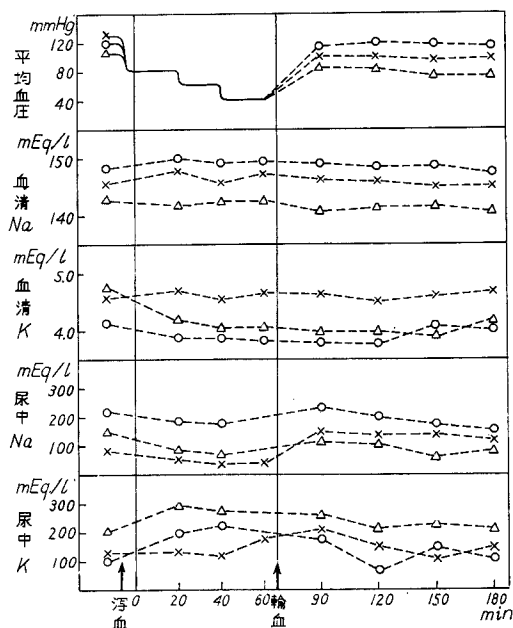


Fig. 9 瀉血による低血圧および輸血と血清および尿中電解質の変動（自家血輸血群）

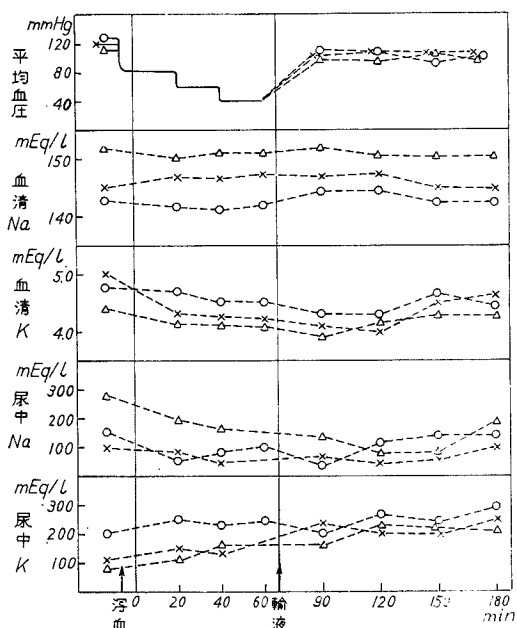


Fig. 10 瀉血による低血圧および輸液と血清および尿中電解質の変動（6%低分子デキストラン液群）

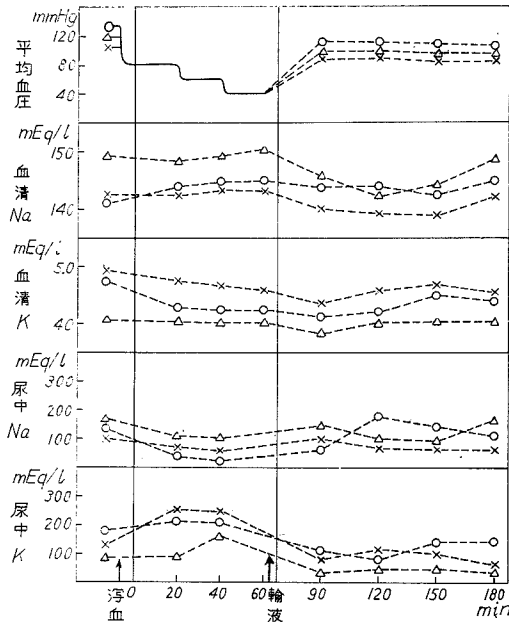


Fig. 11 瀉血による低血圧および輸液と血清および尿中電解質の変動 (5%マンニトール液群)

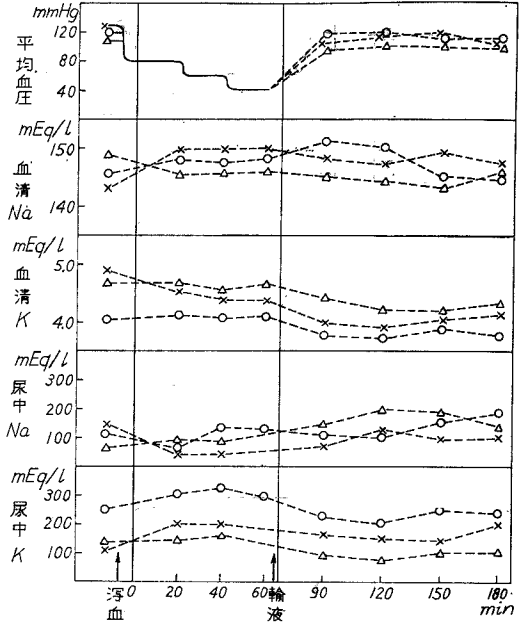


Fig. 12 瀉血による低血圧および輸液と血清および尿中電解質の変動 (赤血球浮遊液群)

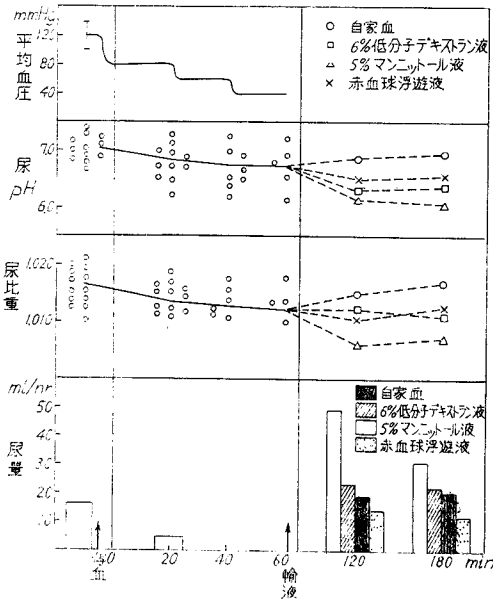


Fig. 13 尿 pH, 尿比重および尿量の変動

ルのみ減少を認めたが自家血では増加傾向を示し、低分子デキストラン、赤血球浮遊液では一般にあまり変動はみられなかった。

尿量は正常血圧時平均 16.2ml/hr で平均血圧 80 mmHg では 4.6ml/hr, 平均血圧 60mmHg および 40mmHg ではそれぞれほとんどの症例が 0 となった。

輸液を投与するとマンニトール、低分子デキストラン、自家血、赤血球浮遊液の順に利尿効果が認められた。

IV 考 按

出血が循環に及ぼす影響は出血量とその速度の他にも全身状態、心、肝、腎、副腎などの機能の状態によって差がある。健康な個体でも出血に対する代償能にはかなりの差があり、大量出血では死亡、少量出血ではショックは起こらない。多くの研究者は出血で直ちにショックのすべての症候を現わすとは限らず、出血後の低血圧がある時間持続するときに現われてくる事実注目し、強い出血性低血圧の持続はショックを招くことを実験的に証明した^{7,9,10}。1949年 Selkurt¹¹⁾ が PAH クリアランス法で出血性低血圧時における腎血流量を測定しているが、血圧下降の際は尿量が非常に減少するので測定不能かあるいは測定できてもその値は不正確となることは免れない。Gomori¹²⁾ も乏尿時の PAH クリアランスは信頼できないと述べている。著者の実験においても平均血圧 80mmHg では半数の症例は尿量が 0 に近くてクリアラン

ス法の測定値は不正確となり、60mmHg ではほとんど測定不能である。腎の排泄機能が著しく障害された状態での C_{PAH} の値は信頼性が低く、腎血流量測定は意味がないといわれている。近年、間接法として K^{42} , Rb^{86} などの放射性同位元素を用いて血流量を測定する試みがなされ¹³⁻¹⁵⁾、また I^{131} によるラジオアイソトープ・レノグラムにより腎血流量の解析も行なわれている¹⁶⁾。生体のある部分の血流量を流量計を用いて測定する方法は、1924年 Wagner らが Venturi meter を用いて家兎腎の血流量測定を試みている^{17,18)}。現在では種々の流量計や測定方法が考案されているが、広く利用されているのは電磁流量計である。しかしながら実際の応用についてはいろいろと問題がある。今回、Venturi meter を使用した理由としては、中山⁸⁾の報告のごとく構造が簡単で故障がなく、流量の変化を鋭敏に反映してしかもこれを連続的に知ることができ、かつ廉価である点で使用した。欠点としては測定部位の血管の切断を要することで、この点で人体への応用は不可能であり、また抗凝固剤を必要とすること、流体の粘稠度の変化によって圧差と流量の関係が変化するのでそれに対する calibration curve をあらかじめ作る必要があることなどである。出血性低血圧と腎血流量に関しては1943年から1946年頃まで Selkurt を中心として研究が行なわれていたがその後しばらくの間報告がなく、最近になって滲透圧利尿剤、代用血漿などに対する関心が高まるとともにこれらの腎機能に及ぼす影響についての研究が盛んになってきた¹⁻⁶⁾。代用血漿は単に血圧や循環血液量を維持しうるのみでは充分でなく、腎に何らかの好影響を及ぼすものが望ましい。

そこで今回出血性低血圧時および各種輸液投与後の腎機能の変動について、著者の実験成績に基づいて多少の考察を加えたい。腎不全の予防のためには、まず第一に循環血液量および血圧の維持が必要である。plasma expander として血圧回復に関する実験成績では、低分子デキストランおよび赤血球浮遊液は一時的には血液（自家血）と同様の昇圧効果を認めた。しか

し1時間後には低分子デキストランでは血圧の下降が起こってくるし、マンニトールは前三者に比し血圧上昇効果は劣る。一般に輸液の場合には、一時的には血圧上昇効果が見られるが時間の経過とともに血圧下降をきたす。Gelin¹⁹⁾ および Moore²⁰⁾ は低分子デキストランでは plasma expander effect に関しては一時的には充分効果があるが持続時間が短いと述べ、この理由として低分子デキストランのクリアランス値が高いので腎よりすみやかに排泄されるためといっており、マンニトールもその点に関して同様であり、したがって plasma expander としては優れていないといえる。赤血球浮遊液は瀉血後の血圧を大略血液と同程度に回復せしめ、輸液後血圧は長時間にわたって維持されている。土屋²¹⁾によるとイヌおよび家兎で Pereston N, デキストランおよびラーメルを浮遊媒とする赤血球浮遊液は脱血後の血圧をほぼ正常に回復すると述べている。

Lepley ら³⁾ は出血性ショックにおける低分子デキストラン投与は高分子デキストランより血圧の回復を促進し、動脈血 PO_2 の測定からみて強度の出血に対するイヌの抵抗を強めることを観察し、Greenfield²²⁾ も少なくとも動脈血圧を回復し、ショック死を予防する効果は血液と同様であると述べている。血液粘稠度が変化してうっ帯が起こるような障害があるときは低分子デキストランは血流改善に効果的であるが、出血性ショックでは血液量と血球成分、血流能の回復にあるため早期に血液の補充を行なわねばならない。Judd ら²³⁾ は非出血犬に低分子デキストランを点滴静注して血液やマンニトールよりも腎血流量の著明な増加を認め、その優秀性を報告している。しかし血圧の上昇は血液投与群に軽度認められるのみで、低分子デキストランでは認められなかった。低血圧における腎血流量の変動に関しては、ERBF は平均血圧 60mmHg では尿量の極度の減少のために大部分が測定不能である。したがって瀉血前と、輸液後尿量増加をみて測定しているが、PAH クリアランス法で測定した値は瀉血前に比較すると輸液後では ERBF は約 1/2 に低下してい

る。Gerald ら²⁵⁾は PAH 除去率の測定から、低血圧による無尿の際には renal tubules は PAH で飽和され、luminal fluid flow または infusion の減少した状態では排泄過程も成立し得ないので浸透圧利尿による洗い出しによって ERBF の値に変動をもたらすと述べ、輸血よりマンニトールのほうが回復率が高いといっても浸透圧利尿による洗い出しの結果による点が多いことと推論している。著者の実験成績では TRBF は ERBF に比べて回復率が高い値を示している。Atik ら²⁴⁾は TRBF が低血圧の際にもある程度は存在するのに、ERBF は乏尿、無尿状態のため 0 となっており、これは macro-renal circulation は正常でも micro-renal circulation が障害されて腎内に shunt mechanism が存在すると推論している。GFR は本実験において正常血圧および平均血圧が 80mmHg の時にのみ測定可能であった。

Pertes²⁶⁾はイヌの実験で血圧 60mmHg では C_{In} は停止するが、50mmHg 以下になってもマンニトール静注で C_{In} が回復することを認め、この効果はブドウ糖および水利尿では認められないことからマンニトールが特に vasoconstriction を予防して afferent arteriole を拡大させ、したがって RBF および GFR を維持すると述べている。一般に GFR は糸球体における濾過圧が関与し、この濾過圧は糸球体毛細管圧から血漿膠質浸透圧と Bowman 嚢内圧を引いたものであらわされて、GFR に影響を与える因子として腎血流量、全循環血液量、糸球体毛細管血圧、膠質浸透圧、腎組織圧、尿管管内および Bowman 嚢内圧などが考えられる。Barry²⁷⁾、Braun²⁸⁾、Conte²⁹⁾などは出血による低血圧においても高張マンニトール液静注によって C_{In} が増大することを認め、Doberneck³⁰⁾は正常血圧時にはマンニトール投与を行なっても C_{In} に変化なく、Lillienfeld³¹⁾、Goldberg³²⁾はマンニトール投与は出血による低血圧時には C_{In} は増大するが、正常血圧時には減少するという。従来より腎の血流自己調節として、動脈圧 90~200mmHg の範囲で RBF、GFR の恒常性が知られているが、近時、

髄質循環系はかかる機構を欠き³³⁾皮質循環系に特異なものであることが明らかにされた。自己調節の機構として、post glomerular pressure が血圧と関係なく一定であり³⁴⁾、また papaverine などにより一過性に自己調節が消失し、GFR が増加する点から^{35~38)}、myogenic theory として輸入管の筋性収縮によるという説が有力である。しかし本実験では全症例とも平均血圧 80mmHg 以下に動脈圧の変動を示しており、RBF、GFR の恒常性はなく、RBF、GFR とも著減を示して自己調節の限界を越えている。出血による平均血圧 80mmHg では腎の血流自己調節は存在しないといえる。平均血圧 60mmHg および 40mmHg では尿量はほとんど 0 に近づくので ERBF は測定不能であるが、TRBF は認められこの TRBF は排泄のない循環かあるいは髄質短路循環によるものと考えられる。

血清総蛋白は瀉血による血漿蛋白の消失により瀉血量と比例して下降しており、全血、赤血球浮遊液投与の場合は正常に復するが他の輸液では全症例とも減少している。成犬のヘマトクリットについては中西³⁹⁾は 29.9~67.2%、千葉⁴⁰⁾は 30~65%でほとんどは 40~50%の間にあると報告しているが、著者の成績は 40~47%の範囲にあることを認めた。ショックにおけるヘマトクリットの変動はショックの原因によって異なり、腹膜炎、熱傷では血液濃縮による Ht の増加が、外傷性ショックでは血液希釈による Ht 減少が起こるという。しかし Wigger⁷⁾は出血性低血圧と出血性ショックとは血液動態上から差がないと結論している。本実験においても出血性低血圧時にはヘマトクリットは減少しており、全血投与により正常に回復する傾向を認めるが低分子デキストラン、マンニトールでは減少、赤血球浮遊液では軽度回復を認めている。DeWall⁴¹⁾はヘマトクリットの低下は一時的なものですみやかに回復すると述べ、Lillien⁴²⁾は正常犬にマンニトールを静注するとヘマトクリットが減少するのを認め、これは細胞内から細胞外相に水の移行がおこるため plasma volume の増大をきたし、これが血液粘稠度を下げる原因となったり、または血球成分からの

脱水により赤血球容積が減少することも Ht が低下する一因という。しかし血球分離説を発表した Pappenheimer⁴³⁾ はヘマトクリットが非常に低下すれば別であるが、20~55%の間であれば Ht が変化しても RBF の変化は起こらないと述べている。

血漿の pH が常に一定の範囲内に保たれているのは血漿中にある緩衝系の物理化学的作用とともに呼吸、排泄という生理学的な作用によって酸塩基平衡が調節されているからである。呼吸による pH 調節は揮発性 CO_2 を通じて行なわれるのに対し、腎は不揮発性の陰、陽イオンの調節により pH 維持に重大な役割を演ずる。血漿の構成イオンの主なるものは陰イオンとしては HCO_3^- 、 HPO_4^- 、 SO_4^{--} および蛋白であり、陽イオンとしては Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{++} および Mg^{++} などである。本実験では pH のみで Pco_2 、 HCO_3^- の測定を行っていないから酸塩基平衡異常の詳細な分析はできない。血液 pH は酸塩基平衡の総合的な指標と考えられ、この値から一次性平衡異常が acidosis であるか alkalosis であるかは推定できても、呼吸性のものであるか代謝性の因子によるかという平衡異常の型を決定することは不可能である。本実験における出血性低血圧では全症例とも血液 pH が減少して acidosis を示しており、その原因としては主として瀉血による血液量の減少に基づくものと考えられる。すなわち出血による循環血液量減少のために組織の無酸素症が増強され、その結果 anaerobic metabolism が発生して metabolic acidosis となるものであろう。輸液による影響としては自家血輸血の場合は減少した血液 pH の回復傾向を認めるが、出血前の値にまでは戻らない。赤血球浮遊液投与でも軽度の回復は認められるが、この場合も出血前の値に戻らない。これらの成績は出血により発生した metabolic acidosis が、輸血や赤血球浮遊液投与を行なっても直ちに改善されないことを示している。また低分子デキストラン、マンニトール投与群では pH の増加傾向は認められずにそのまま下降を示している。これは循環血液量の不足に対する補給はある程度できても赤血球の

不足のために組織の CO_2 運搬が阻害され、 Pco_2 の上昇が pH の低下をもたらすものと推定される。したがって出血性低血圧における acidosis の発生は、出血による循環血液量の減少が最大の因子と考えられ、この acidosis の回復には CO_2 運搬の赤血球の存在が必要であらう。

血清および尿中電解質の変動は個々の実験動物により多少異なる。瀉血により血清 Na は上昇例、下降例と一定しないが平均して軽度上昇かあるいはほとんど変動を認めなかった。血清 K は軽度上昇をみた 2 例以外はすべて下降例で、平均すると減少を示している。

Rabelo⁴⁴⁾ は出血時の血清 Na, K の変動は上昇、下降が症例により異なるが、一般に血清 K は減少、血清 Na は軽度上昇の傾向にあると報告している。一方山村⁴⁵⁾ は血清 Na, Cl には変動はないが、血清 K のみが軽度増加と報告し、この血清 K の増加は出血による catecholamine release の結果と考えられている^{46,47)}。体内全水分量はイオンの体内総保有量の関数であり、細胞内、細胞外液間の水分分布はイオンの分布と関係している。結局 Na は細胞外液の主なイオンであり、一方の K は細胞内液の主なイオンであるから、水分分布は究極的にはこれら両種のイオンが身体内に含まれる量によって規定される。体内の全 Na 量の約 50% が細胞外液中にあって残りの 40% は骨と結合し、10% もしくはそれ以下が細胞内液中に存在する。そして体内 Na は交換性および非交換性の 2 分画に分けられ、交換性 Na は血漿 Na と拡散平衡関係を保っている。一方体内 K 量のほとんどが細胞内にあって、わずかに約 2% が細胞外液相に分布している。したがって瀉血による低血圧時には血清 Na は交換性 Na により短時間に拡散平衡が行なわれるが、K は細胞外への拡散はゆるやかなため、かような血清 Na, K の変動が認められるものと考えられる。

尿中 Na, K 濃度は本実験では出血性低血圧時には Na は減少、K は上昇を示した。このような変動、すなわち尿中 Na 排泄の減少とこれに伴う K 排泄の著しい増加は mineral corticoids 投与により生じた変動と類似している。Farrell

ら⁴⁸⁾は有効循環血液量の減少が aldosterone の分泌を強く刺激するとし、Ganong⁴⁹⁾ は正常犬の腎動脈へ直接に aldosterone を注入すると注射後 5~30分で Na 排泄の減少、K排泄の増加が見られ、50~100分後に peak に達すると述べている。本実験においては出血後60分して輸液を行なっているが、輸液後も全血、低分子デキストラン投与例では Na 排泄の減少と K排泄の増加が持続している。これは瀉血により循環血液量の減少が aldosterone の分泌を刺激し、輸液後も分泌された aldosterone が尿細管における Na, K の代謝に関与したものと思われる。

尿量に関しては、瀉血による血圧下降の結果尿量は減少し、平均血圧 60mmHg ではほとんどの例で尿量 0 となる。血圧下降につれて腎血流量も減少するが、平均血圧 40mmHg となっても TRBF はなお 0.6~3.7ml/kg/min の値を維持している。それにもかかわらず尿生成が全く認められないことは、ERBF は 0 に近づいているものかあるいは尿生成に関与しない短路が腎循環系に生じていることが考えられ、髄質短路循環の存在が推定される。輸液による利尿効果はマンニトールが最も大で低分子デキストランがこれにつぎ、以下全血、赤血球浮遊液の順となった。マンニトールの利尿作用は浸透圧利尿で、マンニトールが静脈内に注射されるとこれは直ちに糸球体から濾過されるが、尿細管では再吸収を受けないのでネフロンを流れる糸球体濾液中のマンニトールは比較的に高い濃度を維持し、この浸透圧作用により尿細管腔内の水分を保持して利尿が起これと考えられている。

尿の濃縮・希釈のメカニズムに関しては1951年 Basel (スイス) の物理学者 Hagitay と Kuhn⁵⁰⁾ はヘンレ氏係蹄の hair pin 構造と、熱工学で使われる counter current 装置の構造が似ている点に着目し、理論的に尿の濃縮機構を counter current 系で説明せんとした。そして Wirz^{51,52)} とともに golden hamster の腎で 30 μ 位の厚さの凍結切片を作り、顕微鏡下でとかしながら氷点降下度を測定し、皮質と髄質に

著明な浸透圧勾配のあることを証明した。1959年 Gottshalk と Mylle⁵³⁾ がラット腎を用いて微小穿刺技術を適用し、腎の counter current 説の実験的根拠を提出した。その後 Ullrich⁵⁴⁾, Berliner ら⁵⁵⁾ などによりこの考えを支持する成績が発表され、現在では尿濃縮の原理としてひろく認められている。たとえば主として尿の濃縮機転を行なうところの腎髄質の counter current 系については2種の counter current 系が応用されている。増幅系にはヘンレ氏係蹄、交換系には直血管をとる。なぜならばヘンレ氏係蹄の上行脚の太い部は水は不透性であり、かつ Na pump が絶えず働き、内腔の Na を能動的に汲み上げているから増幅系としてふさわしい。一方、直血管は上行、下行脚ともに水分および塩分に関して血管内外で自由に拡散平衡を行ない得るので交換系として役立つ。Gottshalk ら⁵³⁾ の実験成績により counter current 系を説明すると、ヘンレ氏係蹄上行脚および集合管において Na が能動的に再吸収され、しかも上行脚上皮は水を通さないとする。この Na の再吸収によって腎髄質間質内の Na 濃度を積極的に高める。そのときの上行脚の細胞は 200 mEq/l の濃度勾配に逆らっているものとする。この髄質間質内に入った Na はヘンレ氏係蹄下行脚から水を浸透圧作用によって回収し、また Na が下行脚の中に拡散して入っていく。下行脚はその細胞がうすく、容易に周囲組織と拡散ないし浸透圧平衡を保たんとするからである。糸球体濾液がヘンレ氏係蹄下行脚を徐々に下行し、係蹄の先端に近づくにつれ、その周囲の組織内の Na 濃度に平衡してくるから、先端においてその最大濃度に達することとなる。したがって近位曲尿細管付近と乳頭部を比較すると大きな浸透圧勾配が成立することとなる。管腔内液は徐々に末梢の方に動いていくとともに上行脚細胞の Na 再吸収によって上行脚ではふたたび管腔内 Na 濃度が薄くなり、遠位部に入るときには血液よりはるかに低張性である。この部が低張であることは高張尿、低張尿に関係なく常にみられる。ADH が作用すればその低張状態が皮質遠位曲尿細管でふたたび等浸透圧

状態にもどる。液が集合管の中を通過して髓質に至ると高張性の管腔周囲組織と滲透圧平衡を維持し、管腔内液の濃縮が始まってくる。Hilger⁵⁶⁾は集合管微小カテーテル法の実験成績から次のごとく推論している。すなわち管腔内液が乳頭管から腎杯に至る間に ADH の作用下では(脱水時)尿滲透圧は乳頭部滲透圧のレベルと同じ程度にまで濃縮をうけ、ADH の作用がない場合(水利尿時)は遠位尿管および集合管が水に不透性となる。一方、Na pump は ADH 欠乏の影響をうけにくいのでそのまま働きつづけ、Na は集合管で能動的に再吸収されて尿は希釈されるという。尿の濃縮 希釈を決定する因子、とくに生理的因子としてはおもに 1) 個体差、2) 腎性因子、3) 内分泌因子、および 4) 体液諸成分のバランスの 4 者に分けることができる。本実験においては成犬を使用した。尿濃縮の程度が動物の種類により異なることは広く知られている。すなわち O'Dell と Schmidt-Nielsen⁵⁷⁾は種々の動物の腎髓質内層の厚さと皮質の厚さの比に対する尿最大濃縮時の滲透圧を測定して、尿の最大滲透圧はヒトで血液滲透圧の 4 倍、イヌでは 5 倍、ネズミは 9 倍も尿を濃縮できると述べている。腎性因子では尿最大濃縮限界は GFR によって変化することが知られている(Leaf⁵⁸⁾, 1954; Thompson と Barret⁵⁹⁾, 1954)。GFR が正常値よりやや低下するとそれにつれて尿量も減少し、最大尿濃縮度は増加する。これはネフロンを通過する糸球体濾液が髓質と接触する時間が長くなるためである(Berliner と Davidson⁶⁰⁾, 1957)。しかし GFR が極端に低下する条件下ではおそらく counter current 系のメカニズムも低下して皮質と髓質の滲透圧勾配が少なくなり、GFR の低下とともに尿の濃縮能も減じてくる⁶¹⁾。Bricker⁶²⁾によれば GFR が 5ml/min 以下ではほとんど濃縮も希釈もなくなり、等張性尿のみが排泄されると報告している。内分泌因子では抗利尿ホルモン (ADH) が体液の水分量を調節する物質として尿の濃縮に関与する。脱水状態では視床下部脳下垂体系から ADH が分泌され、これが直接に腎に作用して尿の濃縮

をきたす。一方、水分過剰状態では逆に ADH 分泌が停止して尿の希釈をおこすように働く。また副腎摘出動物や Addison 氏病の患者で尿濃縮能力が強く障害されることや、spiro lactone を投与した患者に aldosterone を与えると尿濃縮度が改善することはよく知られている(Morel & Guiniebault⁶³⁾, 1961; Robson⁶⁴⁾, 1961; Crabbé⁶⁵⁾, 1962)。このことから aldosterone が counter current 系における Na 再吸収をも促進すると考えられる。体液組成では特にイオン(水⁶⁶⁾、 $\text{Na}^{+67)}$ $\text{K}^{+68,69)}$ 、 Ca^{++} 、 Mg^{++} など)が適当なバランスを保たないと、尿濃縮力が正常に保たれないと報告されている。さて本実験において尿比重は出血性低血圧時には低下を示した。瀉血による出血性低血圧は体液においては脱水条件となり、ADH が下垂体から分泌されてこれが腎に作用し、尿の濃縮をきたすものと考えられるが、また出血性低血圧による aldosterone の分泌亢進の関与も考慮しなければならない。しかし本実験による瀉血量は平均血圧 80mmHg においてもかなり大量であり、尿量も 0 に近づいて GFR の著しい減少を示している。したがって瀉血による GFR の極端な減少およびイオン(水、 Na^{+} 、 K^{+} 、 Ca^{++} 、 Mg^{++} など)のアンバランスが強く作用して尿比重の低下をもたらしたのと考えられる。そして全血、低分子デキストラン、赤血球浮遊液などの同量輸液を行なった場合、GFR の増加につれて ADH の作用が現われ尿濃縮が見られるものと考えられ、マンニトール投与の場合は滲透圧利尿作用が発揮されて尿比重の低下をきたしたのと考えられる。

体液の pH は常に一定値に保たれ、正常人では血液の pH は 7.4 ± 0.1 という狭い水素イオン濃度の変動範囲に調節されている。一方、尿の pH は最大酸性尿で pH 4.4~4.5、最大アルカリ性尿では pH 8.4 とされている。代謝によって組織に発生する多量の揮発性の酸は、血色素緩衝系の作用で血液の pH に変化を与えることなく肺に運搬され、呼吸によって排泄される。しかし硫酸、磷酸、乳酸、焦性ブドウ酸などの酸性の代謝産物はすべて不揮発性の酸とし

て腎から排泄される。腎は尿の pH を極端に低下さずことなく、しかも Na や K を失わないためには 緩衝系 を利用しての 滴定酸 の排泄と、 NH_3 を利用しての アンモニウム塩 の排泄という 2 つの機構によって酸を有効に排泄しているのである。かようなわけで通常的身體条件では滴定酸として 1 日 20~30mEq, アンモニウム塩として 40~60mEq が尿に排泄されている。尿酸性化の機転に関しては、現在まで大体 4 つの学説が提出されている。

a) $\text{Na}^+\text{-H}^+$ イオン交換説 (ion exchange theory) : 尿細管によって Na^+ が能動的に再吸収される際、細胞内の H^+ イオンが Na^+ イオンと交換されて尿細管腔液が酸性化されると考えるものである⁷⁰⁻⁷²⁾。

b) 分子状酸分泌説 (molecular acid secretion theory) : この説はイオン交換機序によらないで、尿細管細胞によって分子状酸が分泌されると説くものである。Brodsky ら⁷³⁾ は酸性磷酸塩が分泌されることを主張している。

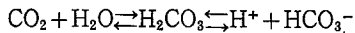
c) 重炭酸塩再吸収説 (bicarbonate reabsorption theory) : これは最初 Van Slyke ら (1934)⁷⁴⁾ によって唱えられた考え方で、尿細管細胞によって管腔内に存する重炭酸塩がごとく再吸収され、尿細管細胞が炭酸を全く通さないものと考え、尿細管液中の塩基性 (第 2) 磷酸塩のときアルカリ性緩衝物質と炭酸が反応して酸性 (第 1) 磷酸塩をつくり、これが滴定酸として排泄されてくると考えるものである。

d) 磷酸塩再吸収説 (phosphate reabsorption theory) : これは糸球体濾液中の第 2 磷酸塩だけが尿細管細胞から特別に再吸収され、第 1 磷酸塩のみ尿中に排泄され、尿中に現われた酸性磷酸塩が滴定酸となるというのである。4 つの学説のいずれが正しいかという問題は最終的結論は得られていないが、強いアシドーシスの条件では a) の説が有力である。Pitts と Alexander (1945)⁷⁵⁾ はイヌに塩酸を毎日飲ませて急性のアシドーシスを起こし、さらに実験当日には大量の磷酸塩を静脈内に投与して尿の滴定酸度を増加せしめた。そしてこの滴定酸を量

的に説明するには、どうしても c) や d) のとき再吸収説では十分に説明されないことを立証し、結局 a) のイオン交換説を主張している。尿酸性化の部位がネフロン の遠位部にあることは Pitts ら⁷⁵⁾ や Malvin ら⁷⁶⁾ の stop flow study によってはっきり証明されており、Gottschalk ら⁷⁷⁾ は近位尿細管液が血漿より酸性であることを確かめた。酸性尿生成には炭酸脱水酵素の活性が重要な役割を占める。この酵素の作用は腎の細胞内において CO_2 に基づく H^+ イオンの供給をすみやかにし、かくして酸性尿生成を容易にするわけである。しかし吉村 ら⁷⁸⁾ は acidosis の場合には尿の酸性度が増加してくるが、イヌやカエルの腎炭酸脱水酵素含有量は腎 glutaminase と異なって acidosis でもその活性増加を起こしていないと報告している。

ホルモンによって体液の酸塩基平衡および腎の酸塩基の排泄が調節されていることは明らかである。藤本⁷⁹⁾ はイヌの両側副腎を摘出してから 4 日目に塩酸を静脈内に注入して急性アシドーシスに陥らしめ、血液 pH が低いほど多くの滴定酸が尿中に排泄されているが、同じ程度のアシドーシスでは正常犬の方が副腎摘出犬よりも滴定酸の排泄が多いという。臨床的にも副腎皮質機能不全の Addison 病では尿の酸性化が低下し、酸を負荷しても酸排泄が起こらず、特に NH_4 排泄の障害が著しい。副腎皮質ホルモンの低下が glutaminase 活性を低下させるために NH_4 生成が障害されるという説、あるいは副腎皮質ホルモン低下による Na 再吸収の減少が Na-H 交換により分泌される H^+ 分泌を減少させるなどという説が酸排泄の障害を説明しているが、まだ十分に解明されていない。また原発性 hyperaldosteronism に alkalosis を伴うことはよく知られているが、この成因についても aldosterone の直接作用によるのか、あるいは電解質異常のための二次的変化であるのかは不明である。腎における H^+ イオン分泌に影響を与える因子として K があげられている。すなわち K 欠乏時には H^+ イオン分泌が多く、K 過剰の場合は H^+ イオン分泌が少ない。これは distal

の尿細管における Na 再吸収のさいに H と K の分泌が競合関係にあるためであって、K 欠乏のために Na と交換する K が少なくなればこれに伴って H イオンの分泌が増加することは当然考えられる。また、炭酸ガス分圧 P_{CO_2} の上昇は呼吸性 acidosis を示すものであるが、これは腎における H^+ の分泌と HCO_3^- の再吸収を促進する。すなわち HCO_3^- の再吸収は尿細管細胞内で下式のごとく



H^+ と HCO_3^- が生じてこの H^+ が尿細管腔に分泌し、 HCO_3^- は血液中へかえされて HCO_3^- の再吸収が行なわれたことになる。ここで P_{CO_2} の上昇により CO_2 の量が増加するために、上式の反応は右に進行して H^+ の分泌と HCO_3^- の再吸収が増加し、 P_{CO_2} の低下の場合は逆の方向に進行する。本実験において出血性低血圧により血液 pH が減少して acidosis を示しており、その原因として瀉血による血液量の減少に基づく組織の低酸素状態が増強され、anaerobic metabolism が発生して metabolic acidosis となったものと考えられる。血清 Na の変動は少ないが血清 K は減少の傾向にあって、これが上述のごとく腎における H イオン分泌と HCO_3^- の再吸収を促進して尿 pH の低下をもたらしたものと考えられる。

V 結 語

著者は成犬を用い、出血性低血圧時の腎血行動態を直接法および間接法による腎血流量測定と血清、尿中の電解質、pH、尿比重の測定を行なった。また瀉血後自家血、低分子デキストラン、マンニトール、赤血球浮遊液の同量輸液交換を行ない、腎機能および利尿効果について比較検討した。

1) TRBF は正常血圧時 7.8~26.4ml/kg/min、平均 14.8ml/kg/min である。平均血圧 80mmHg では平均 9.7ml/kg/min で正常血圧時の 65%、平均血圧 60mmHg では平均 4.2ml/kg/min で正常血圧時の 43%、平均血圧 40mmHg では平均 1.8ml/kg/min で正常血圧時の 18% の値を示した。

ERBF は TRBF の 60~70% の間にあり、正常血圧時 5.4~16.6ml/kg/min、平均 10.1ml/kg/min、平均血圧 80mmHg では平均 6.4ml/kg/min、平均血圧 60mmHg 以下では測定不能であった。

GFR は正常血圧時 1.2~3.5ml/kg/min、平均 2.8ml/kg/min で平均血圧 80mmHg で平均 1.8ml/kg/min、平均血圧 60mmHg 以下は測定不能であった。平均血圧 40mmHg に維持持続さすに要した出血量は 12~38ml/kg で平均出血量は 24.8ml/kg であった。

輸液による血圧回復は自家血、赤血球浮遊液、低分子デキストラン、マンニトールの順を示した。TRBF の回復率は輸液後 60 分の値と比較すると自家血 62%、低分子デキストラン 80%、マンニトール 57%、赤血球浮遊液 34% であった。

2) 血清総蛋白、ヘマトクリット、血清 pH は瀉血により全例低下を示した。血清総蛋白は 6.0~6.7mg/dl で瀉血量と大略平行して減少した。輸液の効果では自家血のときは正常に回復、低分子デキストラン、赤血球浮遊液は軽度回復、マンニトールは下降を示した。

血清 pH は 6.4~6.9 の値を示し、平均血圧 40mmHg では 6.0~6.5 の値を示した。輸液では自家血、赤血球浮遊液軽度回復、マンニトールは下降を示した。

ヘマトクリットは 40~47% で平均血圧 40mmHg、総瀉血量平均 24.8ml/kg では 34~42% を示した。輸液では自家血は正常に回復するが、赤血球浮遊液は軽度回復、低分子デキストラン、マンニトールは低下した状態が持続しないしはさらに低下を示した。

3) 血清および尿中電解質では、出血性低血圧時血清 Na は変動がないかもしくは軽度増加、血清 K の減少、尿中の Na は軽度減少、尿中 K は軽度増加を示した。輸液では血清 Na が自家血、赤血球浮遊液、低分子デキストランでは変動がないかまたは軽度減少、マンニトールは減少を示した。血清 K は軽度上昇を認めた。尿中 Na は自家血、赤血球浮遊液、マンニトールでは減少、低分子デキストランは変動

を認めなかった。

4) 尿 pH, 尿比重および尿量では瀉血前の尿 pH は 6.7~7.4 に分布し, 血圧下降とともに尿 pH の低下を示した。自家血で軽度回復, マンニトールは pH の低下を示した。尿比重は血圧下降とともに低下, 比重差は瀉血前 (正常血圧時) と瀉血後 60 分 (平均血圧 40mmHg) では平均 0.0045 前後であった。輸液ではマンニトールは低下, 自家血では増加傾向を示した。尿量は正常血圧時平均 16.2ml/hr で, 平均血圧 60mmHg 以下では尿量の極度の減少または 0 となっている。輸液による利尿効果はマンニトール, 低分子デキストラン, 自家血, 赤血球浮遊液の順に認められた。

本論文の要旨は第 54 回 (1966 年) 日本泌尿器科学会総会において発表した。

執筆するに際し恩師加藤篤二前教授ならびに仁平寛已現教授の御指導, 御校閲に深謝致すとともに御協力いただいた教員各位に感謝いたします。

文 献

- 1) Boda, A. et al. : Surgery, **51** : 188, 1962.
- 2) Boda, A. : 麻酔, **12** : 561, 1963.
- 3) Lepley, D. et al. : Surgery, **54** : 93, 1963.
- 4) Atik, M. : Am. J. Surg., **108** : 384, 1964.
- 5) Judd, D. et al. : Surgery, **56** : 529, 1964.
- 6) Greenfield, L. & Blalock, A. : Surgery, **55** : 684, 1964.
- 7) Wiggers, C. T. : Physiology of shock. Common Wealth Fund., New York, 1950.
- 8) 中山 宏 : 皮と泌, **24** : 529, 1962.
- 9) Blalock, A. : Surg., Gynec. & Obst., **58** : 551, 1934.
- 10) Werle, J. M. et al. : Am. J. Physiol., **136** : 401, 1942.
- 11) Selkurt, E. E. : Am. J. Physiol., **145** : 699, 1946.
- 12) Gomori, P. et al. : Acta Physiol. Acad. Sci. Hung., **19** : 79, 1961.
- 13) Sabiston, D. C. Jr. et al. : Surgery, **38** : 498, 1955.
- 14) Sapirstein, L. A. : Am. J. Physiol., **193** : 161, 1958.
- 15) Takács, L. et al. : Acta Med. Hung., **14** : 457, 1959.
- 16) James, M., Stokes, M. D. & Michel, M. : J. A. M. A., **187** : 120, 1964.
- 17) Wagner, G. W. et al. : J. Pharmacol. & Exper. Therap., **32** : 171, 1928.
- 18) Westin, B. et al. : Am. J. Physiol., **201** : 485, 1961.
- 19) Gelin, L. E. : Acta Chir. Scand., **122** : 287, 1961.
- 20) Moore, F. D. : Surg. Clin. North. Amer., **43** : 577, 1963.
- 21) 土屋立一 : 熊本医学会誌, **36** : 62, 1963.
- 22) Greenfield, L. & Blalock, A. : Surgery, **55** : 684, 1964.
- 23) Judd, D., Herendeen, T & Schmacker, H. B. Jr. : Surgery, **56** : 529, 1964.
- 24) Atik, M., Manele, B. & Pearson, J. : J. A. M. A., **183** : 455, 1963.
- 25) Gerald, P. et al. : J. Urol., **90** : 133, 1963.
- 26) Peters, G. et al. : Am. J. Physiol., **204** : 555, 1963.
- 27) Barry, K. G. et al. : Clin. Res., **10** : 245, 1962.
- 28) Braun, W. E. et al. : Clin. Res., **10** : 67, 1962.
- 29) Conte, N. F. et al. : Clin. Res., **10** : 247, 1962.
- 30) Doberneck, R. C. et al. : J. Urol., **91** : 123, 1964.
- 31) Lillienfield, L. S. et al. : Clin. Res., **10** : 67, 1962.
- 32) Goldberg, A. H. et al. : Clin. Res., **11** : 242, 1963.
- 33) Thureau, K., Deetjen, P. & Kramer, K. : Arch. Ges. Physiol., **270** : 270, 1960.
- 34) Thureau, K. & Wober, E. : Arch. Ges. Physiol., **274** : 553, 1962.
- 35) Ochwaldt, B. : Arch. Ges. Physiol., **262** : 207, 1956.
- 36) Thureau, K. & Kramer, K. : Arch. Ges. Physiol., **269** : 77, 1959.
- 37) Waugh, W. H. & Shanks, R. G. : Circulation Res., **8** : 871, 1960.
- 38) Thureau, K. & Wober, E. : Arch. Ges. Physiol., **285** : 430, 1965.
- 39) 中西淳雄 : 日本循環器学誌, **15** : 19, 1951.

- 40) 千葉敬七郎：日外会誌，65：284，1964.
- 41) DeWail, R. A. : New Eng. J. Med., 266 : 1078, 1962.
- 42) Lillien, O. M. et al. : Surg., Gynec. & Obst., 117 : 222, 1963.
- 43) Pappenheimer, J. R. et al. : Am. J. Physiol., 185 : 377, 1956.
- 44) Rabelo, A., Litwin, M. S., Brady, M. P. & Moore, F. D. : Surg., Gynec. & Obst., 115 : 657, 1962.
- 45) 山村秀夫：酸塩基平衡の臨床。P.85, 朝倉書店，東京，1966.
- 46) Darly, T. D. & Watls, D. T. : Am. J. Physiol., 206 : 1281, 1964.
- 47) Chain, S. : Am. J. Physiol., 206 : 21, 1964.
- 48) Farrell, G. L., Rosangle, R. S. & Rausch-Kolb, E. W. : Circulation Res., 4 : 606, 1956.
- 49) Ganong, W. F., Mulrow, P. S. & Hollinger, G. W. : Fed. Proc. Balt., 16 : 44, 1957.
- 50) Hagitay, B. & Kuhn, W. : Zschr. Elektrochem., 55 : 539, 1951.
- 51) Wirz, H., Hagitay, B. & Kuhn, W. : Helvet. Physiol. et Pharmacol. Acta, 9 : 196, 1951.
- 52) Wirz, H. : Helvet. Physiol. et Pharmacol. Acta, 11 : 20, 1953.
- 53) Gottschalk, C. W. & Mylle, M. : Am. J. Physiol., 196 : 927, 1959.
- 54) Ullrich, K. J. : Dtsch. Med. Wschr., 84 : 1197, 1959.
- 55) Berliner, R. W. et al. : Am. J. Med., 24 : 230, 1958.
- 56) Hilger, H. H. et al. : Pflügers Arch. Ges. Physiol., 267 : 218, 1958.
- 57) O'Dell, R. & Schmidt-Nielsen, B. : Fed. Proc., 19 : 366, 1960.
- 58) Leaf, A. et al. : Am. J. Physiol., 179 : 191, 1954.
- 59) Thompson, D. D. & Barret, M. J. : Am. J. Physiol., 175 : 33, 1954.
- 60) Berliner, R. W. & Davidson, D. G. : J. Clin. Invest., 36 : 14, 1957.
- 61) Levinsky, N. G. et al. : J. Clin. Invest., 38 : 730, 1959.
- 62) Bricker, N. S. et al. : J. Clin. Invest., 38 : 516, 1959.
- 63) Morel, F. & Guiniebault, M. M. : J. Physiol. (Paris), 53 : 75, 1961.
- 64) Robson, J. S. : In water and electrolyte metabolism. Elsevier, 1961.
- 65) Crabbé, J. : Clin. Sci., 23 : 39, 1962.
- 66) De Wadener, H. E. & Herxheimer, A. : J. Physiol., 139 : 42, 1957.
- 67) Baker, G. P. et al. : J. Clin. Invest., 40 : 867, 1961.
- 68) Hollander, W. Jr. et al. : Am. J. Physiol., 189 : 557, 1957.
- 69) Relman, A. S. & Schwartz, W. B. : Am. J. Med., 24 : 764, 1958.
- 70) Pitts, R. F. & Alexander, R. S. : Am. J. Physiol., 144 : 239, 1945.
- 71) Pitts, R. F. : Fed. Proc., 7 : 418, 1948.
- 72) Berliner, R. W. et al. : Am. J. Med., 11 : 274, 1951.
- 73) Brodsky, W. A. & Carrasquer, G. : Am. J. Physiol., 199 : 1232, 1960.
- 74) Sendroy, J., Seelig, S. & Van Slyke, D. D. : J. Biol. Chem., 106 : 479, 1934.
- 75) Pitts, R. F. et al. : Am. J. Physiol., 194 : 125, 1958.
- 76) Malvin, R. L. & Wilde, W. S. : Circulation, 21 : 902, 1960.
- 77) Gottschalk, C. W., Lassiter, W. E. & Mylle, M. : Am. J. Physiol., 198 : 581, 1960.
- 78) 吉村寿人・ほか：日本生理誌., 26 : 378, 1964.
- 79) 藤本 守：日本生理誌., 23 : 293, 1961.

(1968年10月29日受付)