

水素ガスクリアランス法による腎血流量の測定

市立貝塚病院泌尿器科（主任：井口正典博士）

辻 橋 宏 典
井 口 正 典

近畿大学医学部泌尿器科学教室（主任：栗田 孝教授）

国 方 聖 司
秋 山 隆 弘
栗 田 孝RENAL BLOOD FLOW IN RABBIT USING HYDROGEN
CLEARANCE METHOD

Hironori TSUJHASHI and Masanori IGUCHI

*From the Department of Urology, Kaizuka Municipal Hospital**(Director: M. Iguchi, M.D.)*

Seiji KUNIKATA, Takahiro AKIYAMA and Takashi KURITA

*From the Department of Urology, Kinki University Medical School**(Director: Prof. T. Kurita, M.D.)*

The local renal blood flow in rabbits was determined by means of hydrogen gas clearance. Simultaneously, to clarify intrarenal redistribution during ischemic renal failure, renal vessels were occluded for some period. Namely, the rabbits were divided into three groups according to the duration of warm ischemia, which was 30, 60 and 120 minutes.

The cortical and paramedullary blood flow were 215.0 ± 29.8 and 145.6 ± 26.3 ml/min/100 g, respectively, in the control group. In the three ischemic groups, each renal blood flow was only reduced by about 30% after 10 minutes following release of occlusion. In cases of ischemia of 30 or 60 minutes, no distinct intrarenal redistribution was seen. However, in 120 minute ischemia a slight decrement of cortical blood flow occurred after 40 minutes following release of clamp. Hydrogen gas clearance can be used to measure regional blood flow repeatedly. This method should be clinically applicable.

Key words: Renal blood flow, Hydrogen gas clearance, Renal ischemia, Intrarenal redistribution

結 言

泌尿器科領域においては、腎部分切除術や腎切石術のように腎血流を一時的に遮断する手術が多い。この阻血による腎障害の程度を知る指標として従来さまざまな方法で腎血流量測定の試みがなされてきた。今回われわれは gas washout 法のひとつである水素ガスクリアランス法を用い、腎局所血流量の測定をおこない、若干の知見を得たので報告する。

対象および実験方法

体重 2.5～3.5 kg の雌家兎を用い、ネブタール (2.5 mg/kg) 麻酔下に背面切開術により神経を損傷せぬように腎臓を剝離した。右腎動静脈を一塊として結紮後、左腎動静脈をブルドック鉗子にて阻血した。

局所腎血流量の測定はエムティ技研製 (PHG-300) の水素クリアランス式組織血流計を用い、記録計は日本光電のペン書きレコーダーを使用した。また血圧は

耳介動脈で日本光電のポリコーダーにて測定した。

Fig. 1 は実験模式図であるが、水素ガスは気管内挿管はせず自発呼吸の下で 300 ml/min の速度で吸入させた。腎組織内水素イオン濃度検出には直径 0.3 mm の白金関電極を用いた。これは白金線をエポキ

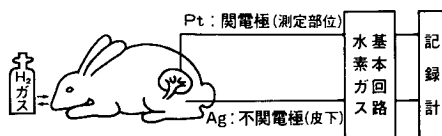


Fig. 1. Schematic diagram

シ樹脂またはポリウレタンでコーティングし先端 0.5 ~ 1 mm を露出し白金黒を附着させたものであり、不関電極としては銀塩化銀電極を切開創下に挿入した。腎の側面において腎被膜から 2 mm (皮質), 4 mm (傍髄質) の深さに関電極を刺入し、その局所腎血流量を測定した。

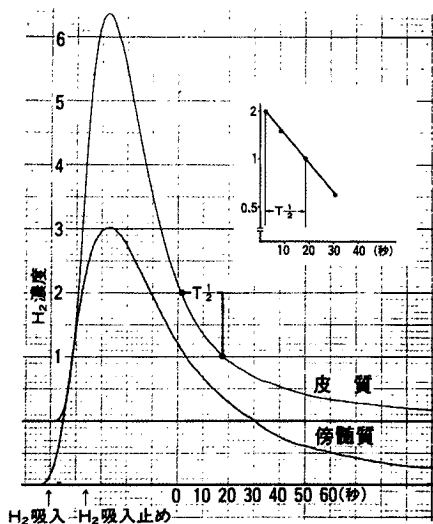


Fig. 2. $T_{1/2}$ can be obtained from the semilogarithmic plots of the desaturation curve

Fig. 2 は家兎腎臓のクリアランス曲線である。水素ガス吸入により腎組織内の水素ガス濃度は急速に上昇し、水素ガス吸入を停止することにより水素ガス濃度は急速に減少する。この際吸入停止後の数10秒間は大動脈での再循環が影響するため¹⁾、吸入停止40秒間は血流計測からは除外した。

腎切石術などでは腎動静脈を60分近く遮断することが多く、阻血後虚血性腎不全となり腎機能の低下を引き起こすことが多い。そこで阻血解除後の腎内血流動

態の推移を調べるため以下の検討をおこなった。1. 正常家兎の左腎の皮質および傍髄質の血流量を右腎無処置の状態で測定した。2. 右腎動静脈を結紮後、左腎に 30, 60, 120 分間の阻血状態を作成し阻血解除後腎血流量の推移を阻血解除後10分ごとに70分まで測定した。3. 左腎に 120 分間の阻血を加え、その際の右腎の血流量も阻血解除後40分まで同時測定した。

結 果

1 家兎11匹を用い右腎無処置の状態での左腎皮質、傍髄質の血流量を測定した。腎側面に数カ所関電極を刺入したが部位による差はほとんどなく、おのおの 215.0 ± 29.8 , 145.6 ± 26.3 (mean $\pm$ SD) ml/min/100 g であった。また傍髄質血流量は皮質血流量より有意 ($P < 0.05$) の低値を認めた (Fig. 3)。

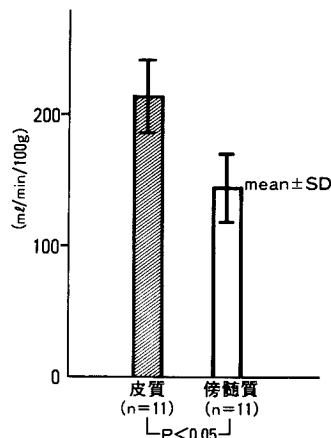


Fig. 3. Local renal blood flow by hydrogen gas clearance

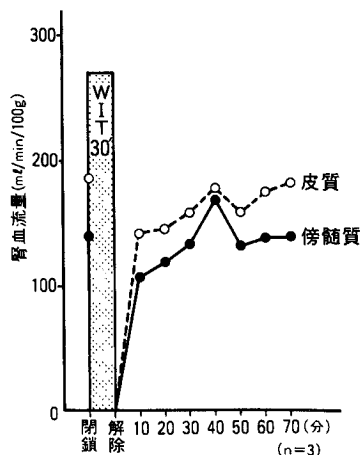


Fig. 4. Renal hemodynamics after warm ischemia of 30 minutes

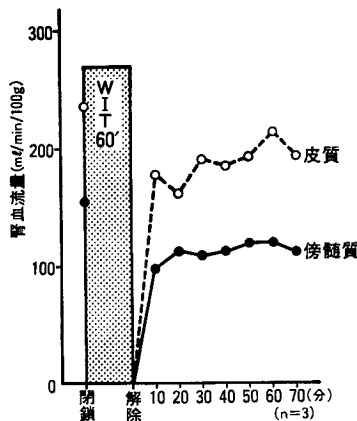


Fig. 5. Renal hemodynamics after warm ischemia of 60 minutes

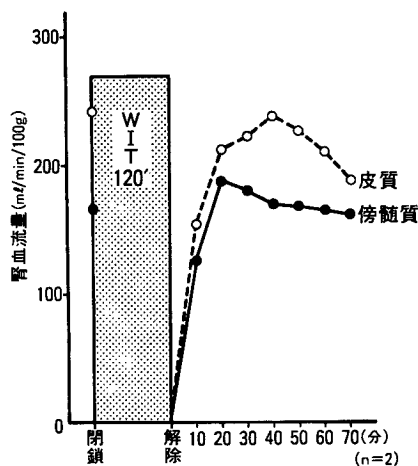


Fig. 6. Renal hemodynamics after warm ischemia of 120 minutes

2. 温阻血 30, 60, 120 分後の皮質, 傍髄質血流量および腎内血行動態の推移について検討した。阻血 30 分群の阻血解除 10 分後の皮質, 傍髄質血流量は阻血前値のおおの 76, 75% であり, 60 分群ではおの 76, 64%, 120 分群ではおの 63, 76% であった (Fig. 4 ~ 7)。続いて腎内血行動態について顧みると, 阻血 30 分群では 40 分後にほぼ阻血前値に回復しあきらかな腎内循環の変動はみられなかった (Fig. 4)。阻血 60 分群では 30 分群よりやや遅く 60 分後にほぼ阻血前値への回復をしめすが 30 分群と同じく腎内循環の変動はみられなかった (Fig. 5)。なお阻血施行時, 阻血前後で血圧を測定したが, 約 90 mmHg でほぼ一定していた。阻血 120 分群においては 60 分群より早く 40 分後に阻血前値への回復がみられた。阻血解除 40 分以降傍髄質血流量は不変であったが皮質血流量の低下を認め軽度の

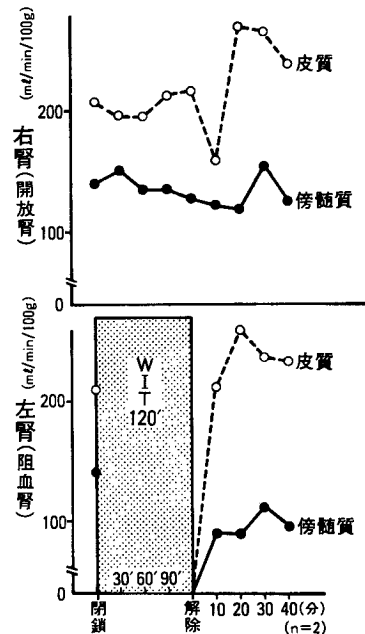


Fig. 7. Bilateral renal hemodynamics during ischemia of 120 minutes

腎内循環の推移がみられた (Fig. 6)。

3. 腎阻血時の対側腎血流量の変化を観察する目的で左腎阻血時および阻血解除後の右腎血流量を同時測定した。左腎阻血の間, 右腎皮質, 傍髄質血流量はほとんど変化を示さず, また阻血解除後の左腎血流量の回復は右腎動脈閉鎖群に比べて早かった (Fig. 7)。

考 察

水素ガスクリアランス法は gas washout 法のひとつで Aukland ら²⁾ (1964) が初めて報告した再現性の高い局所血流量測定法であり, 本邦でも腸管, 骨格筋などの臓器血流量の測定に用いられている³⁾。その精度に関してはすでに静脈還流直接法や³⁾, 電磁流量計を用いた実験⁴⁾で報告されている。下肢骨格筋や脳組織血流量測定においては数%に多相性の曲線が得られるといわれているが⁵⁾, 今回の腎血流量測定においてはすべて一相性の曲線が得られた。

ここで水素ガスクリアランス式組織血流測定の原理を簡単に述べる^{6,7)}。本法は不活性で拡散性の高い水素ガスを呼吸により血流を介し生体組織中に一定濃度で飽和させた後, 水素ガスの供給を止めて組織中に蓄積された水素ガスが血流によって洗い流される状態を連続して 1 つのクリアランス曲線として記録し, この

曲線を解折して組織血流量を ml/min/100 g の絶対値として求める方法である。その算出方法は Fick の原理を応用した Kety の理論式によるもので以下のごとくである。

$$(1) \quad C_i = C_{io} \cdot e^{-(F/\lambda W)t} = C_{io} \cdot e^{-Kt}$$

C_i : 組織中水素濃度

F : 組織への血流量 (ml/min)

W : 組織の重量

$K = \frac{F}{W}$: 単位組織当りの組織血流 (ml/mn/g)

C_{io} : クリア開始時の組織中水素濃度

λ : 血液の水素ガスの分配係数 (=1)

t : 時間 (min)

一般に K の値はクリアランス曲線で横軸を時間とし縦軸を水素ガス濃度とした片対数目盛にプロットして得られた直線の傾きとして求められる。これから得られた $T_{1/2}$ (C_i が C_{io} の 1/2 に減少する時間) を使って(1)式の両辺の自然対数をとると $K = \frac{0.693}{T_{1/2}}$ (ml/min/g), 単位組織100 g 当りの組織血流量は $K = \frac{69.3}{T_{1/2}}$ (ml/min/100 g) として求められる。

水素ガスクリアランス法による血流量測定の特徴としてはまず血流量を直接に絶対値で連続測定することができ、部位別による測定も可能であることであろう。部位別血流量の測定は radioactive microsphere 法の方がより正確ではあるが、本法は血流量の経時的变化をとらえることができ両腎2カ所の血流量を同時測定することも可能である。 ^{133}Xe や ^{85}Kr などの他の wash out 法と比べて簡便で危険も少なく、ラットなどの小動物にも応用できる利点もあるが欠点もないわけではない。まず水素ガスの生体におよぼす影響、とくに酸素分圧や pH の変動が問題となるが測定値への影響はほとんどないと考えられ^{2,8)}、古谷ら⁶⁾ (1981) は水素ガス吸入を数秒間に止める限り影響はなかったと述べている。また関電極の刺入による組織の出血や浮腫も問題となるが丸山⁷⁾ (1971) は慢性植込み実験にて血流値の差異はなかったと述べており、200~400 μ 径程度の電極使用では誤差は生じないと考えられる⁴⁾。われわれも関電極を埋込み1週間後に血流量を測定したが測定値は両時期においてはほぼ差はなく慢性実験への応用の可能性が示唆された。

虚血性腎不全はさまざまな病態後におこるが、その発症機序に関して従来病理、生理学的に多くの報告がなされてきた。泌尿器科領域においても腎切石術などの阻血後、虚血性腎不全に遭遇することは少なくない。このような状態の際生じる腎機能低下の原因のひとつとして腎内局所血流量の再分布が関与していると

いわれており⁹⁻¹²⁾、かかる点から gas washout 法、radioactive microsphere 法、microangiography 法¹³⁾などを用いて従来局所腎血流量の測定がなされてきた。今回われわれは家兎にて水素ガスクリアランス法を用い腎局所血流量の測定を施行した。まず最初に関電極の深さを一定にした後腎皮質、傍髄質の血流値を求めたが、Aukland ら²⁾ の報告とほぼ一致する値を得た。

つづいて家兎腎に阻血を加え腎内血行動態について検討した。従来阻血により引き起こされた虚血性腎不全における腎機能低下の発生機序に関しては多くの先達の報告があるが、いまだ明確な結論は見出されていないのが現状である。かかる虚血性腎不全時には、さまざまな方法での腎血流量測定により糸球体濾過量の低下に比べ腎血流量の低下は軽度であるといわれている^{10,14,15)}。今回の測定においても阻血による腎血流量の低下は皮質、傍髄質ともに著明ではなく30, 60, 120分間阻血において阻血解除後の血流量は阻血前値の約75%の値をしめた。

二瓶⁹⁾ (1973)、本田ら¹⁶⁾ (1972) は実験的に虚血性腎不全を作成し、腎機能低下の原因のひとつとして腎内血行動態の再分布の関与を示唆し、相澤ら¹²⁾ (1983) は皮質から髄質への血流再分布による髄質内浸透圧勾配の低下が関与していると報告した。われわれも阻血解除後の皮質、傍髄質における腎内血行動態について検討したが、阻血30, 60分群においてはあきらかな腎内循環動態の推移はみられなかった。120分群では阻血解除40分後より傍髄質血流量は変化ないが皮質血流量の低下を認め軽度の腎内血流の再分布を認めた。今回の測定では上記のごとくあきらかな腎内循環動態の推移はみられなかったが、二瓶⁹⁾ は radioactive microsphere 法により家兎に2時間の温阻血を加えあきらかな腎内血流再分布が生じたと述べている。いっぽう、鈴木¹⁷⁾ (1980) は酸素電極法により犬において温阻血60分後もあきらかな血流再分布は認められず Axelsen ら¹¹⁾ (1979) も同じ水素ガスクリアランス法をラットに応用し有意な変化は認められなかったと報告している。以上のように測定方法により異なった結果が生じているが、radioactive microsphere 法は糸球体で濾過されるのに対して、水素ガスクリアランス法はガス交換に行使される peritubular glomerular perfusion を反映しているという測定原理の差に基づくものではないかと考える¹⁸⁾。このように実験的に作成した虚血性腎不全の腎内循環動態に関しては血流測定法による差がいまだ多く今後の検討を要する。

今回測定に用いた水素ガスクリアランス法は今後検

討されるべき問題も数多く存在するが、簡便に血流量を絶対値で連続測定することが可能であり、今後も広く臨床応用が可能であると考えられる。

結 語

家兎にて水素ガスクリアランス法を用い腎血流量測定を施行し、次の結果を得た。

1) 腎皮質、傍髄質血流量はおのおの 215.0 ± 29.8 , 145.6 ± 26.3 ml/min/100 g であった。

2) 温阻血を加えた後、阻血解除 10 分後の血流量は皮質、傍髄質とも阻血 30 分群、60 分群、120 分群では阻血前値の約 70% の値をしめした。

3) 温阻血 30, 60, 120 分後の腎内血流再分布は 30, 60 分群では認められず、120 分群において軽度の皮質血流量の低下を認めた。

4) 水素ガスクリアランス法は臓器組織血流量を絶対値で連続測定することが可能であり、今後臨床応用されるものと考えられる。

文 献

- 1) Pasztor E, Symon L, Dorsch NW and Branstons NM: The hydrogen clearance method in assessment of blood in cortex, white matter and deep nuclei of baboons. *Stroke* 4: 556~567, 1973
- 2) Aukland K, Bower BF and Berliner RW: Measurement of local blood flow with hydrogen gas. *Circulation Research* 14: 164~187, 1964
- 3) Mishima Y, Shigematsu H, Horie Y and Satoh M: Measurement of local blood flow of the intestine by hydrogen clearance method. *Jpn J Surg* 9: 63~70, 1979
- 4) Myklebust JB, Cusick JF and Macur RA: A combination isothermal-hydrogen clearance system for the measurement of local tissue flow. *Ieee Trans Biomed Eng Bme-28*: 265~271, 1981
- 5) Haining JL, Turner MD and Pantall RM: Measurement of local cerebral blood flow in the unanesthetized rat using a hydrogen clearance method. *Circulation Research* 23: 313~324, 1968
- 6) 古谷幸雄・田中 聡・横山修子・長柄光子・大江容子・藤田昌雄: 虚血心の心筋組織血流量に及ぼすハロセン麻酔の影響. *麻酔* 30: 940~947, 1981
- 7) 丸山幸夫: 心筋局所血流量に関する研究. *東北医誌* 84: 217~252, 1971
- 8) Neely WA, Hardy JD and Godfrey WD: The use of the hydrogen electrode to measure tissue blood flow. *J Surg Res* 5: 363~369, 1965
- 9) 二瓶 宏: 急性腎不全の病態生理に関する研究. *日腎誌* 15: 915~933, 1973
- 10) 本田西男・須藤睦雄: 急性腎不全. *腎と透析* 1: 465~471, 1976
- 11) Axelsen RA and Cartwright VE: Renal function, cortical blood flow and morphometry in ischaemic acute renal failure in the rat. *Pathology* 11: 629~640, 1979
- 12) 相澤 力・鈴木慶二・上床 周: 腎循環動態と尿濃縮・希釈機能. *日本臨床* 41: 29~34, 1983
- 13) 井口正典・松浦 健・秋山隆弘・栗田 孝: 腎 contact microangiography-腎内血管床面積定量の試み. *日泌尿会誌* 70: 941~945, 1979
- 14) Hsu CH and Kurtz TW: Renal hemodynamics in experimental acute renal failure. *Nephron* 27: 204~208, 1981
- 15) Best J, Lavender JP and Sherwood T: Preservation of normal cortical vasculature in ischaemic renal failure in the dog. *Nephron* 16: 188~196, 1976
- 16) 本田西男・長瀬光昌・相沢 力・二瓶 宏: 急性腎障害, 実験的虚血性腎不全について. *日本臨床* 30: 293~296, 1972
- 17) 鈴木都美雄: 上部尿路機能に関する研究. *日泌尿会誌* 71: 391~405, 1980
- 18) Kirkebo A and Tysseboth I: Distribution of renal cortical blood flow during hemorrhagic hypotension in conscious dogs. *Acta Physiol Scand* 91: 22~31, 1974

(1984年1月5日受付)