

## 総 説

## 腎循環と腎機能

落合陽治\* 阿部晋也\* 塩飽善友\*

## はじめに

腎臓の機能は、大きく二つの作用に分けられる。すなわち、生体の恒常性の維持と内分泌臓器としての作用である<sup>1,2)</sup>。腎循環の役割は、ともにこの二つの作用に関与しており、広い生体の恒常性維持のうちに含まれる全身循環の調節と、従来よりの尿生成、体液調節を主とする狭義の腎機能に関係しているため、腎循環と腎機能を別々に論ずることは困難である。なぜなら腎循環と腎機能はともに不可分な関係にあり、単なる一臓器としての役割というにはあまりにも全身状態に及ぼす影響が大きいからである。いわば腎循環と腎機能とは、全身の恒常性の調節に関与する臓器として、全身の循環と代謝を調節するものと換言してもさしつかえない。

しかし、腎臓はショックなどの循環不全において、容易に標的臓器 (target organ) になりうることや、各種薬剤や毒物などの代謝排泄臓器として腎毒性物質の直接の影響を受け易く、容易に不可逆的な変化を起し易い。これは、もともと腎臓が複雑な構造と機能を有することと相まって、より障害が増強され易いためでもある。

本稿では、腎循環と腎機能にかかわる特徴と特異性について解剖学的生理学的に言及し、ついで双方の相関する共通の因子について、とくに最近再認識されつつある尿細管-糸球体フィードバック機構<sup>3)</sup> (tubuloglomerular feedback mechanism: TGF) と reninangiotensin-aldosterone

系<sup>4)</sup> (RAA) および降圧系として注目されている prostaglandin 系<sup>5,6)</sup>, kallikrein-kinin 系<sup>6)</sup> (KK) などの各種の体液性因子について最近の知見を紹介するとともに、末梢循環不全および腎機能障害のひとつの極型である急性腎不全 (acute renal failure: ARF) について、その病態のうち腎循環動態<sup>7~9)</sup>と機能について考察する。

## 1. 腎の解剖学的生理学的特徴

## 1) 解剖と生理の面から

腎における解剖と生理について説明することは、腎循環の調節機構を理解する上からも重要である。腎機能が十分発揮されるために腎臓はいくつかの優れた構造上、機能上の特色を有している。

i) 腎はネフロンという最小の解剖学的、機能的単位より成りたっていることである。ネフロンは糸球体と尿細管よりなっており、その数はひとつの腎に約130万個存在している。したがって、機能を有するネフロンの数によって全体の機能が決定される。

ii) 腎血管系は、栄養血管としてよりも機能的血管としての血管構築を成している。腎血流量 (renal blood flow: RBF) は心拍出量の約25%に相当し、腎組織100gあたり約400~500ml/分の流量を保っているが、この多量な血流の腎臓への配分は、腎血流量が腎機能と密接に関係していることの証明であり、その理由としては、①体内代謝物を体外へ排泄するために糸球体濾過量 (glomerular filtration rate: GFR) を多量に必要とすること、②全身循環に対して体液性因子を介する影響力を保ち、たとえば出血性ショックのよう

\* 岡山大学医学部麻酔科

な緊急時に対応すること、③尿生成のために多くのエネルギーを必要とすることなどがあげられる<sup>10)</sup>。ちなみに腎酸素消費量は、正常人で全酸素消費量の8%程度で、そのほとんどが尿細管でのNa再吸収のために消費されるが、RBFと正相関し、RBFやGFRが増加すると腎酸素消費量も多くなる。機能的血管臓器としての腎では、RBFの約90%がネフロン分布の約85%を占める腎皮質を流れ、残りの10%前後が腎髄質を流れること、そして髄質循環を支える傍髄質糸球体の輸出細動脈から分岐した直血管(vasa recta)が、対向流交換系として作動することとともに、ひとつの腎循環の特徴といえる。

iii) 腎循環の調節因子のひとつに自己調節が認められることである<sup>10)</sup>。これは腎動脈圧が一定範囲内であれば、動脈圧の増減にかかわらず、RBFおよびGFRは変化せず一定レベルに維持されることである。この自己調節については、腎循環の項において詳しく述べる。

iv) 糸球体と尿細管は、glomerulotubular balanceやTGFを介して密接な機能的相関を有していることである。とくにTGFは、GFRの自己調節(auto-regulation)やARFの発生に役割をもつ可能性が示唆されており<sup>3)</sup>、体液量調節系として重要である。

v) 糸球体、尿細管とも機能的に不均一性(heterogeneity)<sup>11)</sup>が認められており、腎の多様な機能発現の上に重要な因子となっていることである。尿細管においては、形態学的、生理機能的、生化学的不均一性について少なくとも二つの観点があり、ネフロン間、ネフロン内、セグメント内不均一性について分別して論ずるべきであり、これについては項を改めて述べる。

vi) 腎髄質における対向流系(counter current systems)の存在があげられることである。すなわち、水バランスを維持して尿量調節にかかわる尿濃縮過程にとって腎髄質は、特殊な構築をしていることである。生体の浸透圧と体液量の調節を維持するためにHenle係蹄にみられる浸透圧勾配を作る原動力は、Naの能動輸送の増幅による対向流増幅系(counter-current amplifier system)と、直血管系のヘアピン状対向流系による対向流交換系(counter-current exchanger system)であ

る<sup>12)</sup>。この二つの対向流系の存在によって、尿濃縮能が維持される。

vii) TGFやprostaglandinなどの体液性因子と関係の深い傍糸球体装置(juxtaglomerular apparatus: JGA)が存在し、reninの分泌に関係していることである。JGAはrenin産生部位として知られ、輸出細動脈壁の内圧の変化に応じてreninを分泌するといわれている。RAA系および各種の体液性因子については後述する。

## 2) 尿細管機能の面から——とくに尿細管の不均一性<sup>11)</sup>について——

腎の最小機能単位であるネフロンは、その由来する糸球体の腎皮質内位置によって、表在性ネフロン(superficial nephron: SF)と傍髄質ネフロン(juxtamedullary nephron; JM)に大別できるが、これらのネフロンの相違も含め、尿細管には形態学的、機能的、生化学的に不均一性があり、尿細管のheterogeneityとして認識されている。一般的にSFとJMの二種類のネフロンの比較<sup>13)</sup>では、表1のような相違があり、同時にそれぞれのネフロンへの血流増加因子についても差がみられる。ネフロン不均一性については、次の三つの観点から尿細管機能に関係している<sup>11)</sup>。

i) **ネフロン間不均一性** 腎皮質内糸球体の存在部位によってSFとJMの差があることをネフロン間不均一性と呼んでいる。Krizら<sup>14)</sup>の形態学的検索によると、前者は約28%、後者は9%で、残りの63%は中間ネフロンであるとされているが、中間ネフロン以外の形態学的以外の証明はない。単一糸球体濾過率(single nephron GFR: SNGFR)はSFよりもJMが2倍以上多いが、逆にJGAに存在するreninの含有量はSFがJMの2倍以上である<sup>15)</sup>。これは糸球体で濾過された溶液の吸収に関して、ネフロン間で機能的に差があることを示しており、腎内血行動態とも関係が深い。一方、SFとJM間の生化学的差異の解明の手がかりのひとつとして、アミノ酸輸送のcarrier機序がその生理的役割であると考えられているγ-glutamyl transpeptidase(γ-GTP)の存在がある。γ-GTPの腎におけるもっとも活性の高い部位はネフロン内近位尿細管であり、局在はその刷子縁膜とされている<sup>11)</sup>。γ-GTPの生理機能に果たす役割が解明されるならば、SFとJMの違い

表 1. 二種類のネフロンと比較<sup>13)</sup>

		皮質表層ネフロン	傍髄質ネフロン
割	合	85%	15%
糸	球	小さい	大きい
Henle	係	短く、髄質外層までしか達しない	長く、髄質内層まで達する
傍糸球体	細胞	レニン顆粒に富む	レニン顆粒乏しい
傍糸球体	装置	必ず形成	必ずしも形成しない
輸出細動脈		そのネフロン自身の尿管周囲毛細血管になる	他のネフロンの近位尿管を支配
輸入・輸出		なし	あり
細動脈短絡			
水・NaCl	排泄	比較的排泄的	比較的貯留的
濃縮機構		貧弱	著しく発達
それぞれのネフロンへの血流を増加させる因子			
循環血液量		増加時	減少時
ホルモン		プロスタグランジン ブラディキニン アセチルコリン	抗利尿ホルモン アンジオテンシン カテコラミン
神経		副交感系	交感系
腎不全		慢性腎不全	急性腎不全 (特に腎前性)

の意義が一層明らかになると考えられる。

ii) **ネフロン内不均一性** 1個のネフロンは、始まりから終わりまでの長軸に沿った各部分が、少なくとも11の分節に分けられており、この各分節の違いをネフロン内不均一性と呼ぶ。これについては、以下列記してその要点をあげる。

① NaCl の能動輸送に関して、Henle 上行脚の太い部分の髄質部および皮質部における Na の輸送は、従来考えられていた Cl の能動輸送に伴う二次的能動輸送ではなく、 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  の存在<sup>16)</sup>によることが明らかにされた。

② 糖やアミノ酸の吸収に関して、両者はともに  $\text{Na}^+$  が必要であるが、やはり近位尿管で良好な吸収率を示し、とくに起始部では最大の吸収率である<sup>17)</sup>。

③ 尿管ホルモン作用部位の相違を、ホルモン依存性 adenylyl cyclase (AC) の局在により証明したことで、抗利尿ホルモン (ADH) は遠位尿管や集合尿管に、副甲状腺ホルモンは、近位および遠位尿管に、カルシトニンは太い Henle の上行脚の皮質部と髄質部においてそれぞれ AC の高活性を認める。

④ Aldosterone binding protein の同定と aldosterone induced protein へのアプローチをとおして、aldosterone の作用部位が皮質内では、

遠位尿管および接合尿管であること<sup>18)</sup>。

⑤ 活性型ビタミン  $\text{D}_3$  の生成に関する腎皮質ミトコンドリアに含まれる cytochrome P450 のネフロン分布の解折から、腎での  $1\alpha\text{-水酸化}$  反応の活性は近位尿管直部で最大であり、したがって、腎でのビタミン  $\text{D}_3$  の活性化は近位尿管である<sup>11)</sup>。

⑥ Kinin の遊離を促進したり、不活化 renin の活性化などの作用を有する腎の臓器特異性 kallikrein のネフロン内局性は、接合尿管である<sup>11)</sup>。

⑦ 解糖系酵素である乳酸脱水素酵素や hexokinase の活性は、皮質部太い Henle の上行脚、遠位尿管、接合尿管、皮質部集合尿管などの下部ネフロンで高いこと、反対に糖新生系の鍵酵素である phosphoenolpyruvate carboxykinase の局在は、近位尿管に高く、ピルビン酸からの糖新生は近位尿管にのみ認められる。

⑧ アンモニアの産生にあずかる酵素のうち phosphate independent glutaminase は近位尿管に、phosphate dependent glutaminase は遠位尿管にそれぞれ特異的に分布している<sup>11)</sup>。

以上羅列したネフロン性不均一性の研究は、腎機能の細胞レベルでの研究として重要視される。

iii) **セグメント内不均一性** これは解剖学的

に尿細管の細胞が同一セグメントを構成していても、機能的に異なる細胞が数種類存在することであり、尿細管分節内部での不均一性をいう。たとえば、 $K^+$  の分泌にあずかるのは下部ネフロンのうち principal cell のみであり、細胞レベルでの尿細管の特異機能の局在性を示している。

## 2. 腎の主要な機能

腎機能は、生体恒常性維持と内分泌学的作用の二つの作用に文別できる<sup>1)</sup>が、体全体に及ぼす循環への影響を考慮すると、細かく四つの機能に分けることができる<sup>2)</sup>。すなわち、1) 尿生成機能、2) 体液調節機能、3) 循環調節機能、4) 内分泌機能である。

### 1) 尿生成機能について

これは体内に産生した余剰の代謝産物を体外に排泄するための機能である。尿生成のメカニズムは、糸球体における血圧と血漿浸透圧および尿細管内圧の圧差による限外濾過と尿細管における水、電解質などの再吸収と分泌によって行われており、糸球体と尿細管が密接に機能している。

i) 糸球体機能の面から 糸球体の濾過作用は、糸球体の内皮細胞、三層の基底膜、上皮細胞を通じて行われる。現在、濾過の機序は、拡散によるという拡散説が支持されている<sup>2)</sup>。GFR と腎血漿流量 (renal plasma flow: RPF) との比で示される濾過率 (filtration fraction) は 15~20% である。また、成人1日の GFR は約150 l であり、RBF は1200ml/分である。そして糸球体の尿生成には、GFR の関与が重要で、GFR は、① 有効濾過圧、② RBF、③ 糸球体毛細血管の透過性の三つの因子により決まる。このうち有効濾過圧は、糸球体にかかる血管圧と Bowman 嚢内圧と血漿膠質浸透圧に関係し、通常約 45mmHg 前後の値に保たれている。とくに糸球体にかかる内圧と RBF は、正常の場合には自己調節によって一定に保たれているが、後述するように各種ホルモンによる体液性因子と神経性調節によって支配されている。

ii) 尿細管機能の面から 尿生成に関して尿細管では、再吸収と分泌に関する機能を営んでいるが、この再吸収と分泌を支配する因子としては、① ADH、② aldosterone、③ 第3因子群、

④ 利尿ホルモンなどの液性因子群と、⑤ 交感神経による尿細管の神経性調節とが考えられている<sup>10,12)</sup>。

まず、近位尿細管においては、約 80% の水と Na が再吸収され、すべてのブドウ糖、K、尿酸、アミノ酸なども再吸収される。ブドウ糖の再吸収は、Na に依存している。この部分では、水は自由に透過するので ADH は関与しない。Henle 係蹄においては、腎髄質の浸透圧勾配が存在し、前述の countercurrent systems によって尿濃縮の方向に作用する。下行脚では、髄質に近づくにつれて高浸透圧となり、水が再吸収される。一方、上行脚では水を伴わずに Na を再吸収し、これが反対方向に流れる下行脚に拡散するので、上行脚の尿は遠位尿細管に近づくにつれて低張となり、髄質尿細管の尿は乳頭に近づくほど高張となる。この Henle 上行脚で再吸収される Na は、尿濃縮機能に重要な役割を演じているが、このような Henle 下行脚と上行脚とで形成する Na の濃度勾配に逆らった能動輸送を対向流増幅系と呼ぶ。また、直血管系で構成するヘアピン状の対向流系では、毛細血管壁を介する水の受動的拡散によって余分の水を除去して溶質の流出を防ぐように作用し、対向流交換系と呼ばれている<sup>12)</sup>。

遠位尿細管においては、水と Na の再吸収および  $K^+$ 、 $H^+$ 、 $NH_3$  の分泌が主として行われる。遠位尿細管と集合管においては、ADH の血中濃度上昇は、水の膜透過性を亢進させ濃縮尿を生成するが、髄質の浸透圧勾配の機序とともに、ADH は尿濃縮機能に深く関与している。したがって、ADH が分泌されない状態、たとえば、下垂体切除後尿崩症などでは、尿の希釈が出現する。

### 2) 体液調節機能について

体液量の調節機構の上で重要なことは、Na の尿細管における調節系および ADH による浸透圧維持作用の二点があげられるが、前者の方がより主導的であり、浸透圧調節による水の調節は前者の補充的な意味合いが強い。

i) Na 調節系 Na の排泄を規定する因子としては、従来より GFR と aldosterone の二つの因子がいわれている<sup>12)</sup>。前者は第1因子と呼ばれているが、GFR の増加につれて糸球体から濾過

される Na 量が増加し、それに比例して尿細管からの Na 再吸収量も増加する。しかし、生理的条件下では、糸球体尿細管平衡 glomerulotubular balance によって Na 再吸収率は、GFR のいかににかかわらず、ほぼ一定に保たれている。一方、aldosterone は第 2 因子と呼ばれており、副腎皮質の球状層から分泌されるホルモンで、主として遠位尿細管と集合管に作用して Na の体内貯留、 $K^+$  と  $H^+$  の分泌、細胞外液の増加と GFR の増大をもたらす。しかし、aldosterone による Na 再吸収量は極めて少ない。この aldosterone 分泌に関与する因子としては、① renin-angiotensin 系、② 細胞外液の変動、③ 血中 K 濃度の変動、④ ACTH による分泌亢進、⑤ ADH による副腎への直接作用、⑥ 交感神経刺激などがあげられる (19, 22)。

この他 Na 排泄量を定めるものとしては、細胞外液量増加に伴って刺激される第 3 因子と呼ばれる因子群がある。たとえば、① 尿細管周囲の毛細血管に加わる静水圧と膠質浸透圧などの物理的因子による尿細管周囲の Starling 力によって変化を受けるものであり、たとえば、静水圧の上昇と膠質浸透圧の低下で Na 再吸収量が抑制される。② 腎内の間質液の量または圧が増大すると、Na、水の排泄が増加する。③ 腎内血流分布の変化として傍髄質部の血流が比較的増加すれば、Na 再吸収が増加し、これは salt-retaining ネフロンによる働きで食塩欠乏時などにみられる代償作用である。④ また、尿細管からの  $H^+$  分泌は、Na 再吸収と交換に行われるので、酸-塩基平衡も Na 再吸収に影響する。⑤ そして最後に交感神経機能があげられる。古くから尿細管における Na 輸送が神経性の調節を受けていることを示唆するものとして、腎神経の切除によって Na の尿中排泄が増加する除神経 Na 利尿<sup>20)</sup> (denervation natriuresis) という現象が知られていたが、その後、交感神経末端が尿細管に達していることが形態学的に証明された。そして交感神経の  $\alpha$  作用、 $\beta$  作用ともに Na 再吸収促進に働き、 $\alpha$  作用は近位曲尿細管、 $\beta$  作用は接合および集合尿細管に局在する可能性が考えられている<sup>21)</sup>。また、腎外性体液因子の中で natriuretic factor として作用しているドーパミンは、腎のドーパミン受容体に働いて

特異的な腎血管拡張作用を発揮し、腎内血行分布を変え、尿細管周囲の Starling 力を変えて著明な Na 利尿を起こすことが知られている。

ii) 水の調節系 これは主として血液の浸透圧を維持する ADH の作用に依存している。ADH の作用は、浸透圧維持の他に血管の緊張度による水分量調節や細胞外液量の部分的調節、副腎皮質の直接刺激、ACTH 分泌刺激、口渇感の抑制などがあげられる。また、ADH の分泌に関しては、間脳下部の osmoreceptor、左心房壁の stretch receptor、大動脈や頸動脈洞の baroreceptor などを介して行われ、疼痛や温度刺激、精神的因子などによっても左右される<sup>2, 8, 22)</sup>。

### 3) 循環調節機能について

腎循環の調節機構で全身循環に影響を及ぼすものとしては、全身の血圧調節に関与する RAS と prostaglandin などの体液性因子(後述)があげられる。

i) Renin-angiotensin 系 (RAS)<sup>4)</sup> Renin 分泌が亢進して血中 angiotensin 濃度が上昇する場合として、血圧低下、循環血液量の減少、カテコラミンの上昇、GFR の減少、macula densa への NaCl 負荷量の減少などがあげられる。いずれの場合も全身の血管収縮に働き、昇圧作用を発揮する。さらに renin は、aldosterone の分泌調節にも関係している。Aldosterone の分泌増加に伴って Na の体内貯留、GFR の増加、循環血液量の増加などが起こる。

Renin 分泌調節に関する説<sup>10)</sup>は、① JGA が圧受容器として働き、血圧下降によって renin を分泌するという baroreceptor 説、② macula densa 説、③ 交感神経の刺激によって renin 分泌されるという交感神経刺激説の三つの説に分けられる。以上の分泌刺激系に対する抑制系として、Thurau<sup>23)</sup>の主張した TGF があり、これについては後述する。

最近、基礎的研究や臨床研究が進むにつれて究明されてきたことのひとつとして、高分子型や不活性型 renin の発見<sup>4)</sup>があげられる。これらの新しい型は、腎のみならず血中や脳にも発見され、脳においても RAS が存在することが明らかとなった。そして不活性型と呼ばれるものには、少なくとも二種類あり、ひとつは、分子量が約 44,000

～50,000で生合成の前駆体であり、他は阻害蛋白との複合体である。これらのことから、従来、結合蛋白質と呼んでいたものは、分子量56,000で特異的に結合し、その活性を阻害する蛋白質であることが判明した。今後、腎の前駆体や結合蛋白、脳における RAS の意義などの究明につれて、RAS の循環調節に及ぼす全体的意義がより明らかになると考えられる。

ii) Prostaglandin 系 (PG)<sup>5,6)</sup> RAS に対して、全身の血圧上昇が起こった場合、腎髄質より PG が分泌され、腎を含めて全身的に血管を拡張し、降圧作用を発揮する。また、PG には Na 利尿を起こすことが認められており、ADH がホルモン受容体と結合して 2 adenylyl cyclase に coupling するのを遮断して抗 ADH 作用として働くので、Na 利尿を介して全身の循環血液量の増減に関係している。PG には、降圧作用、水と Na 排泄促進作用の他に著明な RBF の増加作用や RAS との拮抗作用、交感神経による腎 PG 合成刺激との相関や kallikrein-kinin との相関作用などがある。また、最近では、逆に抗 Na 利尿作用の存在が示唆されている<sup>5)</sup>。

PG の不活性化には、15-hydroxy prostaglandin dehydrogenase やβ酸化、ω酸化などが関係しており、ことに前者は、肺、脾、腎皮質の順に多いため、肺では PG のほとんどが不活性化される。たとえば、PGE および PGF は、肺循環を一回通過するあいだにそのうちの90～95%が不活性化される。PG の循環調節作用は、最近では、vasodilator therapy のために臨床使用されている。

#### 4) 内分泌機能について

腎から分泌されるホルモンとしては、前述の renin や PG があり、この他に腎由来の造血因子として erythropoietin (EP) が産生され、摂取されたビタミン D<sub>3</sub> を活性化する。まず、EP の産生機序としては、腎由来の核蛋白と血漿中のα-グロブリンの complex から作られるというもの、腎性造血因子が血漿中の基質に酵素的に作用して EP が作られるというもの、腎組織中で阻止因子と結合した不活性 EP が血漿中で活性型となるという三つの可能性が考えられている<sup>2,12)</sup>。そして、その産生部位としては傍糸球体細胞が考えられており、低酸素症によって産生が刺激される可能性があるが、まだ十分わかっていない。腎不全時の貧血には EP の減少が関与している。

摂取されたビタミン D<sub>3</sub> は活性化されて 1, -25, -(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> になるが、まず肝で25位が水酸化され、腎で1位が近位尿細管細胞のミトコンドリアに存在する 1-水酸化酵素によって水酸化されて、初めて活性化となる。この 1, -25, -(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> の増加は、副甲状腺ホルモンの増加を介して行われる。

### 3. 腎循環の調節機構

腎は生体にとって重要な機能を有しているが、その機能を正しく発揮しようとすれば、常に正常な循環動態を保つことが不可欠の条件である。そのために腎循環を維持するためのいくつかの調節機構が存在する。

#### 1) 自己調節 autoregulation

腎血流量は、腎動脈圧および腎血管抵抗により

表 2. 腎循環の調節機構<sup>13)</sup>

1. 自己調節 (autoregulation)	
2. 体液性調節	
腎内体液性因子	renin-angiotensin 系 prostaglandin 系 kallikrein-kinin 系
腎外体液性因子	アドレナリン・ノルアドレナリン ドーパミン アルドステロン ADH
3. 神経性調節	
交感神経	
迷走神経 (?)	

規定される。腎の自己調節とは、この腎動脈圧の変化に伴い腎血管抵抗を増加・減少させることにより RBF を一定に保とうとする作用である。

イヌの腎において血圧と GFR, RPF, 尿量との関係を図 1 に示す。

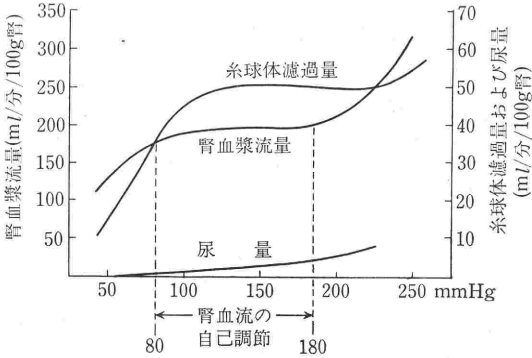


図 1. 腎血漿流量, 腎糸球体濾過量および尿量と血圧の関係<sup>10)</sup>

血圧80mmHg から180mmHg のあいだでは、腎血流は一定に保たれている。このような自己調節能

上昇に伴い RBF, GFR が増加すれば尿細管中への Na 排泄が増え、体液の恒常性を維持するための再吸収に必要なエネルギーも同時に増大せざるをえないからである。

このような自己調節の機序としては、腎血管壁の平滑筋が血管内圧の上昇により伸展されると、これに対して平滑筋が本来の性質として収縮性緊張を持って応ずるとする筋原説 (myogenic theory)<sup>24)</sup> や腎内体液性因子の関与が考えられている。

除神経腎を用い、山本、安部ら<sup>25)</sup>は腎動脈圧を変化させたときの腎内循環動態に検討を加えている。腎皮質を4層に分け、各層への血流分布(%)を图示した。

対照時の血流分布および血流量は、皮質内では均一でなく、腎動脈圧を100mmHg まで低下しても腎内血流量と分布に変化が認められなかった。しかし、75mmHg まで低下させると、皮質外層 (zone 1) への血流分布、血流量の低下、逆に皮質内層 (zone 3, 4) での増加が認められ、血流の

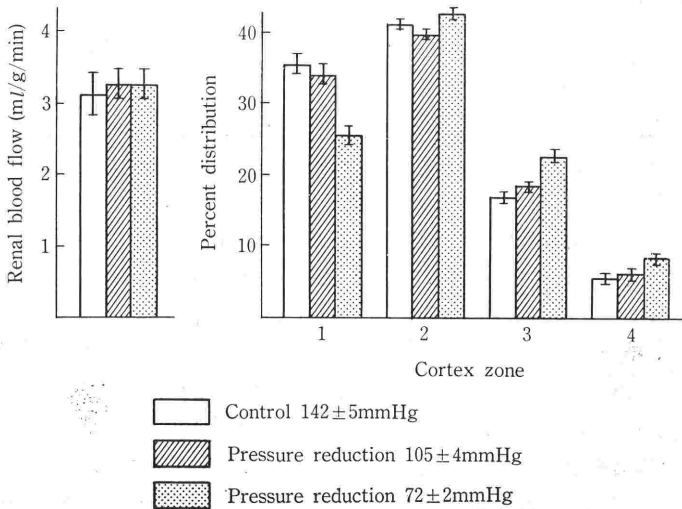


図 2. 腎動脈圧を段階的に低下させたときの全腎血流量および腎内血流分布<sup>25)</sup>

は、神経性、腎外体液性因子を除外してもみられるため、腎内性の機序によるものと考えられている。腎におけるエネルギー消費の大部分が尿細管中の NaCl の再吸収に費されることを考えれば、腎が自己調節能を有していることは、生体にとってきわめて合目的である。なぜならば、血圧の

再分布があった。また、全 RBF を指標にした場合、75mmHg までは autoregulation で代償されるが、腎内各層での血管の反応性は部位によって異なり、zone 1 では 100mmHg 前後、zone 2 は全腎の平均と同じく 75mmHg、逆に zone 3, 4 は 100mmHg 間で血流量の増加がみられて、むしろ

ろhyperregulationの状態にあり、その最低限界は50mmHg前後であると報告している。そして、腎皮質表層での自己調節能は小さく、逆に皮質内層では大きな自己調節能を有していると指摘している。

## 2) 体液性調節

腎内体液性因子として renin-angiotensin 系, prostaglandin 系, kallikrein-kinin 系の存在が確認されており、腎循環の調節機構としては、最近、もっとも研究の進んでいる分野と思われる。また、腎外体液性因子としてカテコラミン, ADH その他のホルモンが考えられるが、ここでは腎内体液性因子についてのみ概説する。

i) **Renin-angiotensin 系 (RAS)** Renin は腎に豊富に存在し、JGA の細胞より分泌されることは先に述べた。腎より分泌された renin は血漿中の angiotensin に作用し、angiotensin I (ATI) を遊離させ、さらにアンギオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme: ACE) により生理活性を持つ angiotensin II (AT II) になる。腎はレニン基質や ACE を有しているため腎内で AT II を産生させ、これが有する強い血管収縮作用で腎循環に影響を及ぼすことが考えられる。

RAS と腎循環との研究は、AT II 拮抗薬や ACE 阻害剤の登場によってさらに興味深いものとなった。

安部ら<sup>27,28)</sup>は、RAS が腎循環の調節にどの程度影響を与えているかを、無刺激状態と renin 分泌刺激を加えた状態とに分けて報告している。無刺激状態の場合に、AT II 拮抗薬の投与は、RBF および GFR に全く影響を与えず、また、腎内血流分布にも影響を与えなかった。これは、無刺激状態では RAS は腎血管の緊張度に影響を与えていないことを示している。さらに renin 分泌の典型的刺激である腎動脈圧低下時の renin 分泌量と輸入細動脈抵抗の変化を検討しているが、圧低下により renin 分泌量は約10~20倍増加するが、輸入細動脈では拡張が観察された。このことは、圧低下により血管抵抗を下げ、腎血流量を増やそうとする生体の合目的な反応と考えられるが、逆に、分泌された renin が腎内で AT I, AT II を産生し直ちに腎循環に影響を与えていないとい

うことをも示唆している。また、Bell と Navar<sup>28)</sup> は、renin 分泌亢進時に ACE 阻害剤を投与して RAS を抑制しても輸入・輸出細動脈両者が同程度拡張したと報告している。先に触れた腎の自己調節能に対する RAS の関与を調べた研究でも同様の結果がでていいる。つまり、AT 拮抗薬あるいは ACE 阻害剤を投与して RAS を抑制しても、腎の自己調節能に影響を与えなかった。以上のことは、RAS が腎循環の調節に関与していないことを推測させるが、以下のような反論もある。

Kaloyamides ら<sup>29)</sup>は Na 負荷を与え、腎内 renin 含量を低下させると、RBF の自己調節は消失したと報告している。このように RAS に関してはいまだに種々論議されており、未解決の問題が多く残されている。

ii) **Prostaglandin 系 (PG)** PG は、生体内ではリン脂質に phospholipase A が作用して遊離されたアラキドン酸は、律速段階で直ちに cyclo-oxygenase によって PG endoperoxides の PGG<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub> になった後、それぞれ生理作用の異なる代謝物が生成され、遊離される。PG は5環構造の差異により A 群, B 群, C 群, D 群, E 群, F 群, G 群, H 群に分けられ、他に thromboxane A<sub>2</sub> と動脈壁の合成酵素によって生成される prostacycline (PGI<sub>2</sub>) がある。これらのうち腎では PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, PGI<sub>2</sub> が産生されるとされている。PGE<sub>2</sub> と PGF<sub>2α</sub> は腎髄質<sup>30)</sup>で、PGI<sub>2</sub> は皮質の動脈壁や髄質で産生されると考えられている。PGE<sub>2</sub> と PGI<sub>2</sub> は共に強力な血管拡張作用を有しているが、腎循環に及ぼす影響は、おもにアラキドン酸の腎動脈注入や PG 合成阻害剤であるインドメサシン前処置時の腎血流の変化によって推測されてきた。

Chang や Larsson ら<sup>31,32)</sup>の実験によると、アラキドン酸の注入により RBF は増加をきたし、かつ、皮質外層よりも内層に強い血流再分布がみられた。また、このようなアラキドン酸の作用はインドメサシンの前投与により完全に消失しているため<sup>32)</sup>、RBF の増加は PG の合成によるかどうか不明である。このさい、腎血流の増加とともに、腎からの renin 分泌の増加も観察された。PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> をそれぞれ腎動脈内に注入すると、アラキドン酸とほぼ同様に RBF の増加、皮質外層より



内層への血流再分布, renin 分泌の増加が観察された<sup>33)</sup>.

Feigen ら<sup>34)</sup>は, 安静状態のイヌにインドメサシンを注入することにより PG の作用を検討している. その結果, 全身血圧の上昇, RBF の低下, 皮質内層部の著明な血流低下, 分泌の抑制がみられ, これは先のアラキドン酸注入時の腎循環の変化とは逆の結果である. つまり, PG の前駆物質であるアラキドン酸と, PG 合成阻害剤であるインドメサシンの実験結果が逆であるというこは, PG の腎循環調節に果たす役割を改めて示唆するものである.

以上のように, 腎の PG は腎血管系に強い影響を与え, 腎循環の調節に関与しているものと思われる.

**iii) Kallikrein-kinin 系 (KK)** Kallikrein は血漿中や生体の腺組織に存在し, 活性化されると基質である kininogen に作用して kinin を生成する. Kininogen は高分子と低分子の 2 種類があり, 血漿 kallikrein は高分子 kininogen より bradykinin を, 腺性 kallikrein は両 kininogen より kallidin を生成する. Kinin は血漿や組織中の kininase I, II により不活性化されるが, この kininase II は angiotensin I 変換酵素と同じであることが明らかにされている<sup>35)</sup>.

腎の kallikrein の生理的役割については, いまだ不明の点が多い. Bradykinin を腎動脈に注入して腎に対する作用を検討した実験では, bradykinin は RBF を増加させるが, GFR には有意の変化をきたさなかった<sup>36)</sup>.

Kinin の腎への作用を PG との関係で検討し

たイヌの実験では, インドメサシン投与により kinin の腎血管拡張作用は, 部分的に抑制された.

また, 無刺激状態での KK 系の腎循環調節に対する役割は, kallikrein 阻害剤であるアプロチニンの注入により検討された. 結果は, RBF には全く影響を与えず, このことから KK 系は, 無刺激状態では RAS と同様に腎循環調節としての作用を持たないものと考えられる. むしろ KK 系は, つぎに述べるように, 単独としてではなく, 他の体液性因子との相互作用により腎循環にかかわっていると考えられる.

**iv) Renin-angiotensin-aldosterone 系 (RAA) と PG および KK 系の相互作用** Angiotensin converting enzyme と kininase II が同一のものであることがわかり, RAA 系と KK 系との関係, また PG との腎内体液性因子間の複雑な相互作用が次第に解明されてきた. AT II は強い aldosterone 分泌作用を有し, aldosterone は腎での kallikrein の合成, 分泌を促進する. 腎動脈に AT II を注入すると RBF は減少し, その後 PGE の遊出が増加する. RBF の減少の程度は弱くなったが, インドメサシンを前投与すると RBF の減少は持続し, 腎 PGE は増加しなかった<sup>37)</sup>. このことは, 昇圧系の RAA 系と降圧系の PG との関係を物語っている.

Kinin は PG の強い合成促進作用を持ち, PG は renin 分泌を促進する. 以上のことをまとめて, 腎内体液性因子間の相互関係を図 3 に示した<sup>6)</sup>.

3) 神経性調節

腎血管は豊富な神経支配を受けており, 腎循環への神経性調節の関与が考えられるが, 一般的に

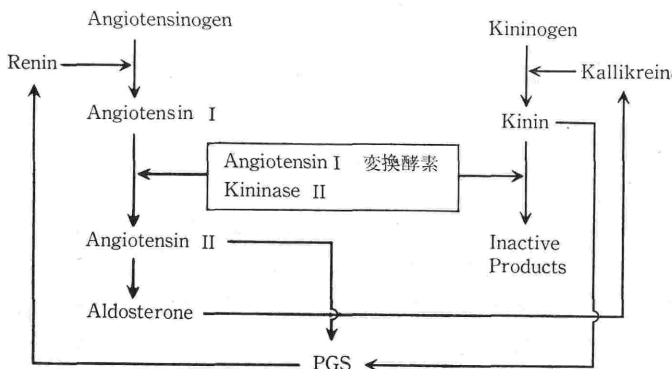


図 3. プロスタグランジン系, キニン系, レニン・アンジオテンジン・アルドステロン系の相互関係<sup>6)</sup>

は、安静状態では腎循環にほとんど影響せず、出血性ショック時などに sympathetic tone の上昇により、腎血流の減少をきたすといわれている。

#### 4. 腎循環と腎機能の相関

##### 1) 糸球体-尿細管平衡 glomerulotubular balance

糸球体からは1日約150 lの濾液が尿細管へ送られ、その約1%が尿として体外へ排泄される。このさい、尿細管での再吸収量が変化せず、GFRが1%増加したとすれば、3 lの尿が産生されて、生体は直ちに脱水をきたす。そのため腎はGFRのわずかな変動に対しても尿細管で再吸収量を調節しようとし、これを糸球体-尿細管平衡 glomerulotubular balance と呼んでいる。この機序についての詳細は、いまだ不明な点も多いが、糸球体濾液中の未知の物質、尿細管周囲毛細血管と間質の膠質浸透圧ならびに静水圧とのバランスによるとする考えが有力である<sup>38)</sup>。

##### 2) 尿細管-糸球体フィードバック機構<sup>3)</sup> tubuloglomerular feedback mechanism: TGF

Goormaghtigh<sup>39)</sup>は約50年前に急性腎不全患者のJGAを観察し、その構造から遠位尿細管の尿からある刺激が macula densa において感知され、糸球体血管の張力を変化させ、RBF, GFRが調節されていると考え、さらに crush syndrome の患者のJGAの過形成を認め、renin-angiotensin系が急性腎不全の発生に関与することを示唆した。その後 Thurau<sup>23)</sup>は、TGFつまり macula densa 説を提唱し、尿細管からの刺激が糸球体に伝わることを micropuncture 法によって確かめ、Goormaghtighの示唆の正しいことを実証した。すなわちTGFとは、遠位尿細管起始部の macula densa でのNa濃度またはNaCl再吸収量が増加すると、macula densaと接する傍糸球体細胞からの renin 分泌が亢進し、腎局所での AT I, II 生成が増し、その結果輸入細動脈の収縮とGFRの低下が起こるといふもので、この反応が強く起こることは、TGF反応の亢進として理解される。

腎における血管系と尿細管を結ぶフィードバック系としてのTGFは、macula densa部位の灌

流量の変化によって変わる単一ネフロンGFRの実験や近位尿細管内 stop-flow pressure 測定、尿細管灌流の条件を種々に変えたときのTGF反応などの実験を通して、現在、広く認められるようになった。そしてTGFの成立機序としては、Na濃度よりもClイオンがより重要であること<sup>40)</sup>や、TGFの mediator としてRASやPGが関与していること<sup>41,42)</sup>、GFRの自己調節やARFの発症になんらかの役割を有していること<sup>23,43)</sup>などが判明するに連れて、TGFが腎循環と腎機能の平衡を維持する機能を果たしていると考えられる。

i) TGFの成立機序 尿細管内の灌流速度的変化によってTGFは生じるが、直接 macula densa を刺激する物質として、尿細管内液中に含まれる溶質が想定され、尿細管内液中のどの物質がTGFに関連するかについて検討された結果、当初はNaイオン濃度もしくはNaClの再吸収量が刺激物質と考えられていたが、Schnermann<sup>40)</sup>は、Clイオンの存在しないNa塩溶液によるTGF反応が全く皆無であることからClイオンの重要性を強調した。またHenleの係蹄でCl再吸収を阻害する furosemide, triflocin, cyanide の投与によりTGFは消失すること<sup>40)</sup>から、TGF反応はClイオンの macula densa への濃度依存性の移送量増加によりひき起こされると考えられた。このように管腔からの直接刺激は、Clイオンの移送量であるとする説が強い。しかし、NaCl free にしたARF患者の血清を使って順行性に尿細管を灌流してもなお強いTGF反応があること<sup>43)</sup>から、今後さらに検討を要すると思われる。

ii) TGFとRAS, PGの関係 TGF反応は、腎内 renin 含量によって反応の程度が異なる。たとえば、腎内 renin 含量を増加させるように低NaCl食を投与するとTGFは増強し、反対に高NaCl食を投与して renin 含量を減少させるような操作を行うとTGFは減弱する。また renin 合成はJGA内で行われ、かつ、angiotensinの局在は輸入血管の血管内にあることが証明されていること、および単離糸球体の1個あたりの renin 活性とその糸球体の属するネフロンのTGF反応は相関することなど、これらのいく

つかの事実から、RAS が TGF 反応に深く関与していることが示唆される。この TGF 感受性はネフロン間において差があり、深部ネフロンでの TGF 反応が表在ネフロンのそれに比してはるかに強いといわれている<sup>44)</sup>ため、深部ネフロンでの TGF においては、RAS 以外の他の因子が関与しているかもしれない。

一方、PG 合成阻害薬を全身性に投与すると、TGF 反応は減弱するが、尿細管内投与ではそのような影響はみられない。このことから PG は RAS に関連して TGF に作用する可能性がある。しかし、PG は Henle 上行脚の Cl 再吸収を血管側より抑制するので、Cl イオン転送を介しての効果も否定できない。

このように RAS、PG ともに TGF の刺激の mediator として重要であるが、単なる修飾因子である可能性も残されている。

iii) TGF の生理学的意義 TGF の有する意義は、次の三点に集約される<sup>3)</sup>。① 腎循環の自己調節に果たす役割<sup>45)</sup>、② ARF の発症に関与する可能性<sup>41)</sup>、③ 体液量を調節する働き<sup>46)</sup>である。

RAS は TGF に重要な役割を果たしていることは前述したとおりであるが、whole kidney としての腎循環自己調節においても TGF および RAS の関与が考えられる。たとえば、最近の AT II の作用を特異的に遮断する薬物である [Sar<sup>1</sup>-Ile<sup>8</sup>]-AT II あるいは SQ20881 を投与しても RBF 自己調節能は全く影響されないが、GFR の自己調節は消失することから、RAS と GFR の自己調節との関連性の存在は明らかと考えられる。

つぎに ARF の発症に関して、Thurau<sup>23)</sup> は TGF が発症の trigger として重要であると述べた。つまり、TGF により ARF の発症が説明できるとして、RAS の関与、尿細管再吸収の減少、GFR の減少という三つの事実をあげている。

また、体液量の調節に関しては、血漿を急速に静注して容量負荷を行うと、TGF 反応が減弱して多量の負荷分を排泄するという実験結果より、内部循環維持に役立っているということがあげられる。この場合の TGF 反応には、当然 RAS が関与しているが、macula densa 部における Na 濃度の変化は知られていない。しかし、尿細管周

囲の毛細血管灌流実験<sup>47)</sup>では macula densa 周囲の毛細血管内膠質浸透圧の上昇が TGF 反応を弱くする可能性が示唆された。

## 5. 末梢循環不全時の腎循環・腎機能

末梢循環不全時の腎循環と腎機能は、日常、麻酔や ICU 業務に携わるわれわれには、とくに関心の深い問題である。腎循環の障害により腎機能低下をきたすことはいうまでもない。

### 1) 腎循環

末梢循環不全、とくにショック時(エンドトキシンショックを除く)、心拍出量(cardiac output: CO)の低下、末梢血管抵抗の上昇とともに、RBF の著明な低下が知られている。

出血性ショック時の腎循環動態を図4に示す<sup>48)</sup>。

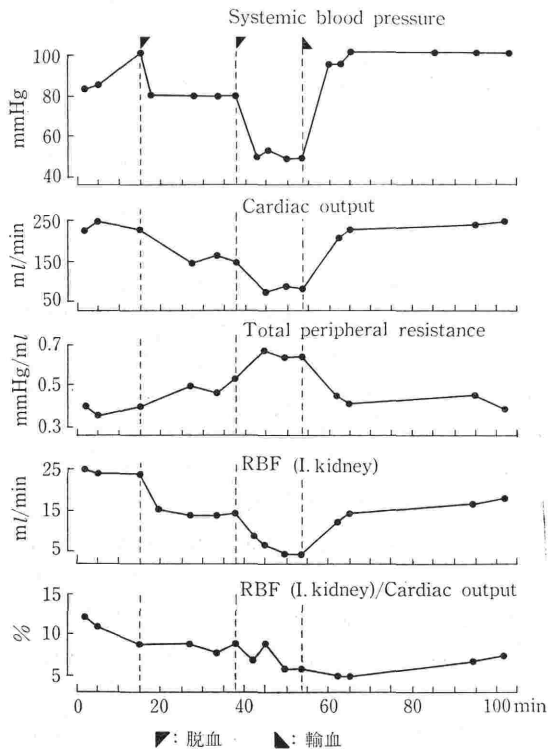


図4. ウサギのショック時の血行動態<sup>48)</sup>

脱血により CO は低下するが、大動脈圧 (BP) は末梢血管抵抗 (TPR) の上昇により、ある程度代償されている。RBF も BP とともに低下しているが、CO に対する 1 側 RBF の割合を示す腎

分画 (RBF/CO) は、あまり変化を示していない。さらに脱血を加え、BP を 50mmHg 前後にするとCO, RBF とともに低下するが、CO の減少よりRBF の減少が大きいため腎分画は低下し、TPR の上昇と逆相関を示していることは注目すべきである。また、輸血によりBP をもとのレベルにもどすとCO, TPR は回復するが、RBF の回復は悪く、当然、腎分画は低下する。つまり、50 mmHg 程度のショックでは、CO の低下にくらべRBF の低下が著しく、ショックからの回復時にはRBF の回復が悪く、腎血管抵抗の上昇が持続し、腎の自己調節能が失われていることを示している。この腎血管抵抗の持続には、交感神経の亢進、カテコラミン分泌の増加、RAS の関与などが考えられる。

腎内血流分布は前述したように皮質表層部から皮質内層部への血流再分布が起こる。

血圧の低下が強く、持続時間が長いほど腎血流の回復は困難となり、ARF の発症の危険が大きいため、ショックからの早期離脱を計るべきである。また、麻酔薬はほとんどが腎機能を抑制するため、麻酔中のショックについては、より注意が必要である。

## 2) 腎機能

図1で示したようにRBF とGFR の自己調節の範囲は異なり、血圧の低下に伴いGFRの方が先に低下し、その程度も著しい。また、血圧が50 mmHg になると尿排泄もみられない。

出血性ショックでは尿細管のNa再吸収が障害され、遠位尿細管でNaの濃度が上昇することから<sup>49)</sup>、TGF を介してGFR の低下をきたすことが考えられる。低血圧ないしショック時、RBF の低下以上にGFR が低下する機序に関しては、つぎのARF の項で述べるように多くの因子の関与が考えられる。

近位尿細管機能としてはBradleyらが、GFR が正常の約50%を境に再吸収、分泌能ともに低下することを報告している<sup>50)</sup>。GFR が50%というのは図1からも分かるように、中等度の低血圧であり、それ以上では近位尿細管機能は比較的維持されるものと思われる。

髄質浸透圧勾配の減少と集合管のADH反応性の低下のために尿濃縮能も障害される<sup>1)</sup>。

## 6. 急性腎不全時の腎循環・腎機能

末梢循環不全状態が持続するとついでには乏尿・無尿をきたし、腎はARFへと移行する。この項ではARFの場合における腎循環と腎機能との関係について述べる。

### 1) 腎循環

ARF時、以前のクリアランス法では尿量の減少、尿細管でのPAH分泌障害のために腎血漿流量を正確に測定することはできない。そのため尿量、尿細管機能に左右されない腎循環検査法、すなわち、krypton や xenon などを用いる不活性ガス wash out 法、dye dilution 法、thermal dilution 法、RI angiography, ultrasonic doppler 法などが開発されてきた。しかし、ヒトのARF時のRBFの測定に関する報告は少ない。一般にヒトのARFの時は、正常の30~60%に維持されているといわれている。また、腎内血流分布においても皮質血流の減少、傍髄質部、髄質外層血流の相対的増加がみられる。

腎動脈一時閉塞や腎動脈内ノルエピネフリン注入などによる実験的虚血性腎不全モデルでは、いずれも腎不全発症期にRBFの低下をみているが、腎不全維持期でのRBFは、一定の傾向を示していない。つまり、虚血性腎不全の発症には、当然のことながらRBFの低下がもっとも大きな要因であるが、腎不全の維持に果たすRBFの役割についてはさらに検討が必要である。

### 2) 腎機能

ARF時の腎機能で臨床的にもっとも前面に現われるのは、non-oliguric renal failureを除き、乏尿(無尿)である。RBFはある程度保持されているから、乏尿をきたすためには糸球体沝過、尿細管機能の障害が存在することは明らかである。

ARFの発症機序を腎機能の面からみると、

i) GFRの低下, ii) 円柱による尿細管閉塞(cast formation), iii) 尿細管壊死部を介しての尿細管液の(腎実質への)逆拡散(back diffusion)の三つの関与が考えられる。

i) GFRの低下 ARFでのGFR低下機序として、本田は以下の要因をあげている<sup>9)</sup>。

① RASの活性亢進 血漿renin活性は腎不全初期には上昇するが、腎不全の改善がみられな

いのに一両日で正常化する。この説に関しては反論も多い。

② 尿細管-糸球体フィードバック機構 (TGF) と腎不全の発症 これは前述の TGF により、輸入細動脈の収縮および GFR の低下をきたすために発症すると考えるものである。

③ 腎内血流再分布と (GFR) の低下 ARF で腎皮質表層から傍髄質部・髄質外層方向への血流再分布が起こるのは先に述べた。また、糸球体数は皮質表層にもっとも多いので、このような血流再分布が起これば RBF 以上に GFR が低下する可能性がある。

④ 腎神経活動の亢進

⑤ 輸入・輸出細動脈での血管の緊張不均衡による GFR の低下

⑥ 糸球体の有効濾過面積の減少

⑦ 腎 PG の役割

⑧ 内因性バゾプレッシンの役割

ii) 尿細管閉塞 尿細管内の円柱形成により尿細管内圧の上昇、糸球体濾過圧の低下をきたし GFR が低下するという考えである。これに対し、尿細管閉塞は GFR の低下、尿細管流量の減少による二次的現象であるとの反論もある。しかし、cast formation は剖検例でも多く確認されており、一次的、二次的にかかわらず、GFR 低下の一因と考えられる。

iii) 尿細管壊死部を介しての尿細管液の逆拡散 Cast formation や間質の浮腫により尿細管内圧が上昇すると、尿細管壊死部を介して尿細管液が腎実質へ逆拡散することが報告されてきた。これは、腎毒性腎不全や腎動脈一時閉塞による虚血性腎不全などの実験結果により支持をえているが、宮崎<sup>7)</sup>は、腎で消費される酸素の大部分は、尿細管での Na 再吸収に消費され、残りが腎実質で利用されること、RBF や GFR が減り、Na 再吸収に必要な酸素量が少なくてすむこと、腎実質の生存には正常の 5～10% 程度の腎血流があればよいことから、虚血性腎不全から尿細管壊死が起こり腎不全が発生するとは考えにくいとしている。また、急性腎不全時に尿細管壊死を認めることは少ないという報告<sup>5)</sup>もある一方、臨床的に腎生検で尿細管壊死を認めることもしばしばあり、虚血性腎不全の場合の尿細管壊死については、さらに

今後の研究が必要である。

## おわりに

腎循環と腎機能に関係する多くの報告のなかから、とくに腎循環を理解するうえで必要な解剖学的生理学的所見を示し、腎の役割を説明した。また、尿細管機能のうえから尿細管不均一性について論じ、さらに腎循環に関する重要な因子である尿細管-糸球体フィードバック機構や renin-angiotensin 系、prostaglandin, kallikrein-kinin 系などの体液性調節機構を中心に解説を加えた。同時に末梢循環不全や急性腎不全時における腎循環動態と機能についても述べた。

稿を終えるにあたり、終始、ご懇切なるご指導とご校閲を賜わった、岡山大学医学部麻酔学教室 小坂二度見教授に深謝致します。

## 文 献

- 1) 本田西男：急性循環不全と腎循環。最新医学 35: 1242～1248, 1980.
- 2) 小坂二度見：腎の解剖と生理 (II)——第 2 項 腎の生理——。麻酔 22:1493～1501, 1973.
- 3) 椎貝達夫：尿細管-糸球体フィードバック機構。医学のあゆみ 119:335～339, 1981.
- 4) 村上和雄, 広瀬茂久：高分子型レニンと不活性型レニンの生化学。医学のあゆみ 119:340～345, 1981.
- 5) 菊池英弥, 清水倉一：プロスタグランジン。日本臨床 37:297～303, 1979.
- 6) 阿部圭志：プロスタグランジン・カリクレイン・キニン系の臨床的意義。医学のあゆみ 119:419～426, 1981.
- 7) 宮崎正夫：急性腎不全の病態生理。救急医学 4:975～987, 1980.
- 8) 小坂二度見, 若林隆信：重症患者の急性腎不全発症の様相。ICU と CCU 5:855～864, 1981.
- 9) 本田西男：急性腎不全の発症機序に関する最近の知見。医学のあゆみ 119:445～451, 1981.
- 10) 小坂二度見：腎の解剖と生理 (IV)——第 2 項腎の生理——。麻酔 23:131～141, 1974.
- 11) 遠藤 仁：尿細管のヘテロジェニティ。医学のあゆみ 119:294～301, 1981.
- 12) 尾前照雄：尿の生成と腎機能。尾前照雄, 藤見惺：腎臓病学, 医学書院, 東京, p.1～14, 1981.
- 13) 本田西男, 折田義正, 木村玄次郎：腎循環・糸球体濾過。山村雄一監修：図説臨床内科講座——腎臓 [A]——。メジカルビュー社, 東京, p.8～17, 1980.

- 14) Kriz, W., Kaissling, B.: Anatomical and ultrastructural studies upon heterogeneity of nephrons in the rabbit kidney. S. Karger: In Proceedings VIIIth International Congress of Nephrology. Basel, p.217~223, 1978.
- 15) Buerkert, J., Martin, D., Head, M., Prasad, J., Klahr, S.: Deep nephron function after release of acute unilateral obstruction in the young rat. *J. Clin. Invest.* **62**:1228~1239, 1978.
- 16) Schmidt, U., Dubach, V. C.: Na, K stimulated adenosinetriphosphatase: Intracellular localization within the proximal tubule of the rat nephron. *Pflügers Arch.* **330**:265~275, 1971.
- 17) Eisenbach, G. M., Weise, M., Stolte, H.: Amino acid reabsorption in the rat nephron. Free flow micropuncture study. *Pflügers Arch.* **357**:63~76, 1975.
- 18) Vandewalle, A., Farman, N., Bencsath, P., Bonvalet, J. P.: Aldosterone binding along the rabbit nephron: An autoradiographic study on isolated tubules. *Am. J. Physiol.* **240**:F172~F179, 1981.
- 19) 長坂昌人: Na利尿, 抗 Na 利尿に関連する諸因子. 鉍質コルチコイド. *日本臨床* **37**:288~296, 1979.
- 20) DiBona, G. F.: Neurogenic regulation of renal tubular sodium reabsorption. *Am. J. Physiol.* **233**:F73~81, 1977.
- 21) 中村隆一, 今井 正: 尿管機能の神経性調節. *医学のあゆみ* **119**:302~308, 1981.
- 22) 小坂二度見: 腎の解剖と生理(Ⅲ)——第2項 腎の生理——. *麻酔* **23**:36~41, 1974.
- 23) Thureau, K., Schnermann, J.: Die natriumkonzentration an den macula densa-zellen als regulierender faktor für das glomerulum filtrat. *Klin. Wochenschr.* **43**:410~413, 1965.
- 24) Folkow, B.: Description of the myogenic hypotension. *Circ. Res.* **15**(Suppl. 1): 279~287, 1964.
- 25) 山本研二郎, 安部陽一: 腎内血流分布. *最新医学* **29**:2105~2113, 1974.
- 26) Abe, Y., Kishimoto, T., Yamamoto, K.: Effect of angiotensin II antagonist infusion on autoregulation of renal blood flow. *Am. J. Physiol.* **231**:1267~1271, 1976.
- 27) Abe, Y., Okahara, T., Kishimoto, T., Yamamoto, K., Ueda, J.: Relationship between intrarenal distribution of blood flow and renin secretion. *Am. J. Physiol.* **225**: 319~323, 1973.
- 28) Bell, P. D., Navar, L. G.: Stop-flow pressure feedback responses during reduced renal vascular resistance the dog. *Am. J. Physiol.* **237**:F204~209, 1979.
- 29) Kaloyamides, G. J., Bastron, R. D., DiBona, G. F.: Impaired autoregulation of blood flow and glomerular filtration rate in the isolated dog kidney depleted of renin. *Circ. Res.* **35**:400~406, 1974.
- 30) Larsson, C., Anggard, E.: Mass spectrometric determination of prostaglandin in regions of the rabbit kidney. B. Samuelson and R. Paloletlic: Advances in prostaglandin and thromboxane research. Raven Press, New York, p.953, 1976.
- 31) Chang, L. C., Splawinski, J. A., Oates, J. A., Nies, A. S.: Enhanced renal prostaglandin production in the dog. II. Effects on intrarenal hemodynamics. *Circ. Res.* **36**:204~207, 1975.
- 32) Larsson, C., Weber, P., Anggard, E.: Arachidonic acid increases and indomethacin decreases plasma renin activity in the rabbit. *Eur. J. Pharmacol.* **28**:391~394, 1974.
- 33) Gerber, J. G., Keller, R. T., Nies, A. S.: Prostaglandins and renin release. The effects of PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> and 13, 14-dihydro PGE<sub>2</sub> on the baroreceptor mechanism of renin release in the dog. *Circ. Res.* **44**:796~799, 1979.
- 34) Feigen, L. P., Klainer, E., Chapnick, B. M., Kadowitz, P. J.: The effects of indomethacin on renal function in pentobarbital-anesthetized dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **198**:457~463, 1976.
- 35) Erdős, E. G.: Angiotensin I converting enzyme. *Circ. Res.* **36**:247~255, 1975.
- 36) Willis, L. R., Ludens, J. H., Hook, J. B., Williamson, H. E.: Mechanism of natriuretic action of bradykinin. *Am. J. Physiol.* **217**:1~5, 1969.
- 37) McGiff, J. C., Crowshaw, K., Terragno, N. A., Lonigro, A. J.: Release of a prostaglandin-like substance into renal venous blood in response to angiotensin II. *Circ. Res.* **26**(Suppl. 1):121~130, 1970.
- 38) 本田西男: 腎血行力学. *日本臨床* **37**:50~55, 1979.
- 39) Goormaghtigh, N.: L'appareil neuro-myo-artériel juxtaglomérulaire du rein; ses réactions en pathologie et ses rapports avec le tube urinifère. *Compt. Rend. Soc. de Biol.* **124**:293~296, 1937.
- 40) Schnermann, J., Plath, D. W., Hermle, M.: Activation of tubuloglomerular feedback by chloride transport. *Pflügers Arch.* **362**:229~240, 1976.
- 41) Mason, J., Kain, H., Shiigai, T., Welsch, J.: The early phase of experimental acute renal failure. V. The influence of suppressing the renin-angiotensin system. *Pflügers Arch.* **330**:233~243, 1979.
- 42) Schnermann, J., Schubert, G., Hermle, M., Herbst, R., Stowe, N. T., Yarimizu, S., Weber, C.: The effect of inhibition of prostaglandin synthesis on tubuloglomerular feedback in the rat kidney. *Pflügers Arch.* **379**:269~279, 1979.
- 43) Wunderlich, P. F., Brunner, F. P., Davis, J. M., Häberle, D. A., Thölen, H., Thiel, G.: Feedback activation in rat nephrons by sera from patients with acute renal failure. *Kidney Int.* **17**:497~506, 1980.
- 44) Ulfendahl, H. R., Ericson, A. C., Göransson, A., Sjöquist, M.: The importance of the tubuloglomerular feedback for the regulation of deep cortical blood flow and glomerular filtration rate. In Proceedings VIIIth International Congress of Nephrol., University Studio, Thessaloniki, p.176, 1981.
- 45) Hall, J. E., Guyton, A. C., Jackson, T. E., Granger, J. P., Kastner, P. R.: Autoregulation

- of glomerular filtration: Role of renin-angiotensin system. In Proceedings VIIIth International Congress of Nephrol., University Studio, Thessaloniki, p. 63. 1981.
- 46) Ploth, D. W., Rudolph, J., Thomas, C., Navar, L. G. : Renal and tubuloglomerular feedback responses to plasma expansion in the rat. *Am. J. Physiol.* **235**:156~162, 1978.
- 47) Persson, A. E. G., Müller-Suur, R., Selén, G. : Capillary oncotic pressure as a modifier for tubuloglomerular feedback. *Am. J. Physiol.* **236**: 97~102, 1979.
- 48) 本田 西男 : ショックと腎機能. 臨床生理 **2**:179~185, 1972.
- 49) Schnermann, J., Nagel, W., Thureau, K. : Die frühdistale natriumkonzentration in rattenieren nach renaler ischämie und hämorrhagischer hypotension. Ein beitrage zur pathogenese der postishämischen und posthämorrhagischen filtraterniedrigung. *Pflügers Arch.* **287**:296~310, 1966.
- 50) Bradley, S. E. : Clearance studies of nephron dysfunction in shock. *Fed. Proc.* **23**:689~692, 1964.
- 51) Pasternack, A., Tallqvist, G., Kuhlback, B. : Occurrence of interstitial nephritis in acute renal failure. *Acta Med. Scand.* **187**:27~31, 1970.