

## 特集

## VTR とコンピュータ連動による腎微小循環の評価

林 晃一\*, 松田洋人\*, 長浜貴彦\*  
小沢裕理\*, 猿田享男\*

## はじめに

腎臓の重要な機能である血液濾過は糸球体で営まれているが、その前後に存在し腎血管抵抗の中心的役割を果たしている輸入・輸出細動脈は、各々の血管抵抗を別個に調節することにより糸球体内圧のコントロールを行っている。すなわち、輸入細動脈と輸出細動脈とでは、血管作動物質あるいは刺激に対する反応が異なっており、これにより糸球体内圧の調節を行い、その結果として糸球体濾過量を微細にコントロールし、体液のバランスを図っている。したがって、輸入・輸出細動脈の特性を評価することは腎機能を調節するという観点からも重要な課題である。

従来腎循環の観察法として、腎全体としての機能評価により行われていた。しかしながら、糸球体の前後に存在する細動脈の反応性が、種々の血管刺激に対して異なる反応を示すことが推定されることより、輸入・輸出細動脈の反応を直接評価することが必要である。しかしながら、腎微小循環を直接観察することは、周囲に存在する尿細管により困難を極める。著者らは、ラットに水腎症を作成し尿細管を萎縮させることにより、直接的に腎微小循環を観察する方法を用いて、種々の血管刺激に対する腎微小循環の特性を評価してきた。本稿では輸入・輸出細動脈の特性を、形態ならびに機能面から考察を加える。

## 輸入・輸出細動脈の差異

腎血管系の中でも輸入細動脈は高い全身血圧にさらされており、約80-90 mmHgの灌流圧を受け

ている。一方、輸入細動脈の直後に位置する糸球体ではその内圧は約50 mmHg とほぼ一定に維持されており、糸球体の後に存在する輸出細動脈では、約50-20 mmHgの灌流圧を受けるにすぎない。さらに、本態性高血圧症でも糸球体内圧は正常血圧者とほぼ等しいことより、輸入細動脈は全身血圧に関連して糸球体内圧調節に重要な役割を果たしていることを示している。したがって、腎微小血行動態面から見ても、輸入細動脈の特性は糸球体後に存在する輸出細動脈とは異なる。

輸入細動脈の血管平滑筋を輸出細動脈のそれと組織学的に比較した検討では(表1)、輸入細動脈の平滑筋層が輸出細動脈より厚いことが示されている。このことは、輸入細動脈が全身血圧からの高圧系にさらされており、より強い収縮力が必要であることと矛盾しない。さらに、輸入細動脈

表1

## 輸入 vs. 輸出細動脈の差異

(1)組織学的見地から

	輸入	輸出
平滑筋細胞	Spindle-shaped	star-like
平滑筋層	thick	thin

## 輸入 vs. 輸出細動脈の差異

(2)マイクロ組織学的見地から

	AA	ILA	af	JG	Mesangial cells	ef
LM SM1	+	+	+	±	-	+
SM2	+	+	+	-	-	-
α-actin	+	+	+	+	-	+
thin filaments	++	++	++	+	+	+
thick filament	+	+	+	+	-	±

AA, 弓状動脈; ILA, 小葉間動脈; af, 輸入細動脈; JG, 傍糸球体細胞; ef, 輸出細動脈 (文献<sup>2)</sup>より引用)

\*慶應義塾大学医学部内科

の平滑筋細胞は紡錘形であるのに対して、輸出細動脈は星状型を呈する。興味あることに、輸入細動脈でも糸球体への移行部とそれ以外の部位の平滑筋の形態が異なることである。すなわち、起始部から中間部にかけての輸入細動脈平滑筋では小葉間動脈・弓状動脈と同様に紡錘形を呈するが、糸球体近傍の平滑筋では突起を認めるようになり、むしろ輸出細動脈に類似する<sup>1)</sup>。

腎輸入・輸出細動脈は血管平滑筋の微細構造面からも差異が認められる(表1)。Myosin Heavy ChainのアイソフォームであるSM1は平滑筋に特異的な構成蛋白であり、SM2は収縮性の高い平滑筋に出現するとされている。木村ら<sup>2)</sup>は、SM1は輸入細動脈および輸出細動脈の平滑筋で出現するが、SM2は輸入細動脈でのみで出現しており輸出細動脈には発現しないことを報告した。同様にSM2の分布は、糸球体前細動脈である小葉間動脈、弓状動脈でも発現していた。この結果は糸球体前細動脈が高圧系、糸球体後細動脈が低圧系の環境にさらされていることと一致している。

### 輸入・輸出細動脈の反応の差異

各種血管収縮刺激に対する輸入細動脈と輸出細動脈の反応は、その刺激物質の種類に左右される。生体内で重要な役割を果たしており、腎循環に

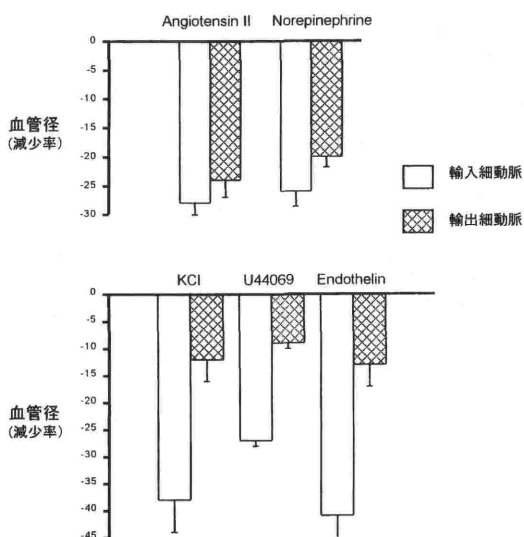


図1 各種血管作動刺激に対する腎微小血管の反応

大きな影響を与えるホルモンであるアンジオテンシンIIやノルエピネフリンはともに輸入・輸出細動脈を収縮させる(図1)。一方、高カリウム液により細胞膜を脱分極させ電位依存性カルシウムチャネルを活性化させた場合、トロンボキサン類似薬(U44069)、ならびにエンドセリンで刺激した場合には、主として輸入細動脈の収縮が起こる(図1)。さらに、血管内灌流圧の上昇により収縮する機序(筋原性収縮)は輸入細動脈でのみ起こる。腎血流はその灌流圧の変化にもかかわらず一定に保たれており、腎血流自動調節能により各臓器のホメオステシスが維持されているが、このホメオステシス機序に筋原性収縮反応が関与している。

### 輸入・輸出細動脈の収縮機序

一般に血管収縮は、細胞外カルシウムの流入・細胞内カルシウム遊離による収縮、ならびにプロテインキナーゼCの活性化等がアクチン-ミオシンフィラメントの相互作用に影響を与え収縮機序に関与するとされている。

近年、輸入細動脈の収縮機序がより詳細に解明されてきた。すなわち、アンジオテンシンIIによる輸入細動脈の収縮は、輸入細動脈の膜電位を上昇させることより、細胞外のカルシウム流入が重要な役割を果たしており、しかもその流入路は電位依存性カルシウムチャネルであると確認されている。アンジオテンシンIIがレセプター(主にAT1)に結合するとフォスホリパーゼCの活性化が起こり、イノシトール3リン酸(IP3)が産生される。遊離されたIP3は小胞体膜上のIP3レセプターに結合した後、カルシウムの遊離が起こり、細胞内カルシウムの上昇の結果、細胞膜に存在するカルシウム活性クロライドチャネルが開く。その結果、膜の脱分極による電位依存性カルシウムチャネルの活性化が起こり、細胞外カルシウムの流入により輸入細動脈が収縮する。したがって、カルシウム拮抗薬は、アンジオテンシンIIによる輸入細動脈の収縮を濃度依存性に抑制する<sup>3)</sup>。同様に、ノルエピネフリンによる収縮や筋原性収縮においても、腎血管の本幹では細胞内カルシウムやプロテインキナーゼCの関与が示唆されているが、すくなくとも輸入細動脈において、大部分は電位依存性カルシウムチャネルに依存している。

エンドセリンは強力な血管収縮作用を有するが、輸入細動脈においてもアンジオテンシンⅡと同等あるいはそれ以上の収縮作用を有する。しかしながら、その収縮機序は電位依存性カルシウムチャネルの関与以外に、一部にはプロテインキナーゼCによる調節を受けている。すなわち、エンドセリンによる輸入細動脈収縮はプロテインキナーゼC阻害薬の前処置で、カルシウム拮抗薬による拡張作用を増強させ、その程度は高カリウム収縮下におけるカルシウム拮抗薬の作用と同程度に回復する<sup>4)</sup>。

以上要約すると、輸入細動脈の収縮機序は使用する血管収縮物質により異なり、収縮における電位依存性カルシウムチャネルの役割の度合も、収縮物質の種類により影響を受ける。

一方、輸出細動脈における収縮機序は十分に解明されていない。しかし、輸出細動脈ではアンジオテンシンⅡやノルエピネフリンにより収縮するが、高カリウム液による収縮は軽微であることより、電位依存性カルシウムチャネルが輸出細動脈の収縮に機能的に関与する可能性は少ないと考えられる。さらに、最近著者らはアンジオテンシンⅡによる輸出細動脈の収縮にプロテインキナーゼCの経路が一部関与することを報告した。

## 輸入・輸出細動脈の拡張

### a) 液性因子による収縮に対する拡張作用

上記の収縮機序から考えると、輸入細動脈の収縮は電位依存性カルシウムチャネルの抑制薬であるカルシウム拮抗薬で抑制されることが理解される。一方輸出細動脈はカルシウム拮抗薬に抵抗性である(図2a)。したがって、アンジオテンシンⅡやノルエピネフリンによる収縮下でカルシウム拮抗薬を投与すると、輸入細動脈のみ拡張し輸出細動脈の収縮は残存するため、腎灌流圧の変化をきたさない状況下では糸球体内圧の上昇が観察される。

このような輸入・輸出細動脈における電位依存性カルシウムチャネルの機能的分布の差異が、生体内でカルシウム拮抗薬を投与した場合に特徴的な反応が腎機能に現れる。すなわち、カルシウム拮抗薬により糸球体内圧は、血圧の低下度と輸入細動脈の拡張とのバランスにより決定される。したがって血圧が十分に低下しなければ、糸球体内圧の上昇の可能性があるが、逆に糸球体内圧を低下させるためには血圧を十分に低下させる必要がある。この作用はアンジオテンシン変換酵素阻害薬が降圧とともに輸出細動脈を拡張させ、糸球体内圧を低下させることと対照的である。しかしなが

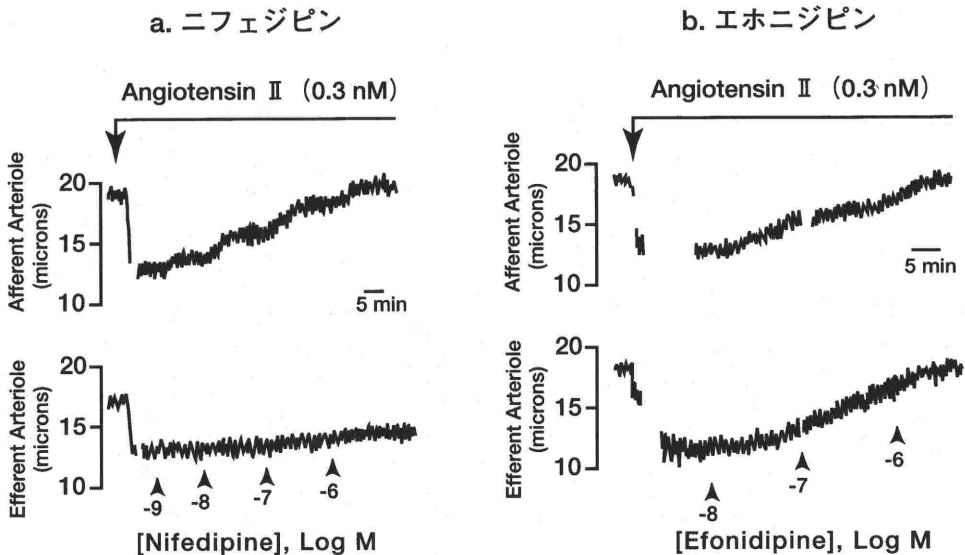


図2 カルシウム拮抗薬の腎輸入・輸出細動脈における拡張作用

ら、カルシウム拮抗薬の糸球体内圧への影響が、必ずしも腎障害促進的に働くとは限らず、カルシウム拮抗薬の持つ細胞保護作用が腎保護作用に大きく関与する場合がある。

近年の目覚ましい薬物の開発により、同系統のものでも作用が微妙に異なる薬物が開発されてきた。一連の研究により、従来のカルシウム拮抗薬は輸入細動脈を選択的に拡張させることが明らかとなった(図3)。一方、長時間作用型のものや、

$\alpha$ 遮断作用を併せ持つ薬物も開発されてきた。さらにカルシウム拮抗薬の中でも、輸入のみならず輸出細動脈も拡張させるエホニジピン、マニジピンが開発された(図2b, 図3)。したがって、両薬物は腎血行動態面においてアンジオテンシン変換酵素阻害薬と同様な影響を与えることが推察される。実際、ラットの腎臓における検討では、エホニジピンにより糸球体内圧低下作用が報告されている。この薬物の輸出細動脈拡張作用の詳細

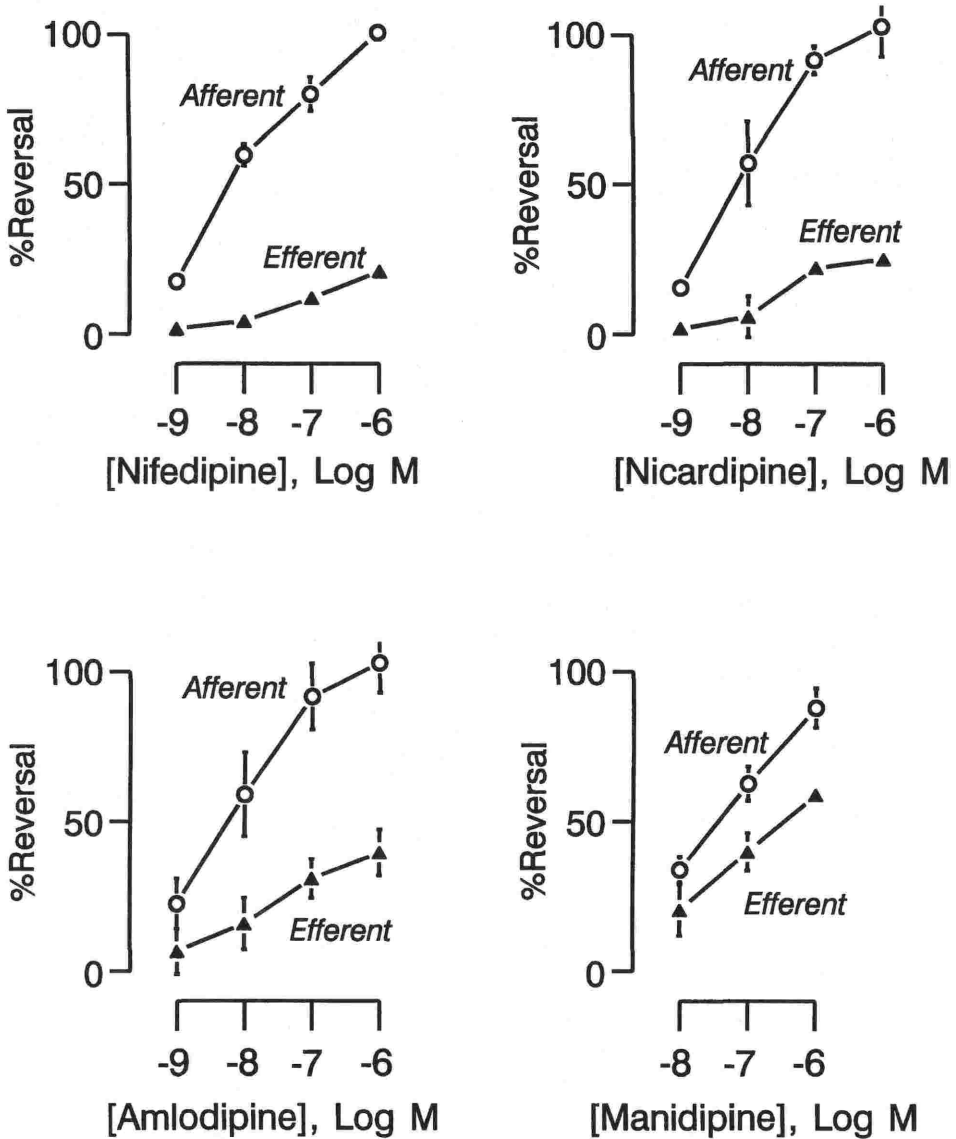


図3 アンジオテンシン収縮に対する各種カルシウム拮抗薬の腎微小血管拡張の比較

な機序は不明であるが、細胞内カルシウムに対する影響等、今後の研究を要する。

一般に、アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、輸出細動脈拡張作用が主な作用と考えられている。アンジオテンシンⅡは輸入・輸出細動脈ともに収縮させるが、血管抵抗の観点から見ると糸球体濾過の存在により、輸入・輸出細動脈が同程度に収縮すると濾過係数ならびに糸球体内圧は上昇する。逆に輸入細動脈と輸出細動脈が同程度に拡張すれば、濾過係数は低下し糸球体内圧も低下する。したがって、アンジオテンシン変換酵素阻害薬あるいは受容体拮抗薬によりアンジオテンシンⅡの作用を阻害すると、糸球体内圧の低下が観察されることになる(図4)。

#### b) 筋原性収縮に対する拡張作用

筋原性収縮反応は、輸入細動脈を始めとする糸球体前細動脈を収縮させる。この収縮機序に、細胞外カルシウムの流入が大きく関与する。実際に、この収縮反応は電位依存性カルシウムチャンネルの拮抗薬で抑制され、その濃度依存性はカリウム収縮を抑制する場合とほぼ同程度である。一方、筋原性収縮は心房性ナトリウム利尿ペプチド、ニトロプルシッド、一酸化窒素等のサイクリックGMPを介した拡張機序に対して抵抗性である<sup>5)</sup>。このことは、カリウム収縮が心房性ナトリウム利尿ペプチドによる拡張に対して抵抗性であることと類似しており、筋原性収縮とカリウム収縮の間には、共通する機序が収縮反応に重要な役割を果たしていることが推察される。さらに、生体内では常に一酸化窒素が遊離し、腎血管トーンを調節しているが、筋原性収縮は一酸化窒素の拡張作用に抵抗性である。筋原性収縮は腎の自動調節

能の重要な機序のひとつであるが、腎自動調節が生体内で保持されていることは一酸化窒素の拡張作用による影響をほとんど受けないことを示唆するものと考えられる。

#### 腎微小血管トーンスの意義

腎微小循環は種々の疾患で変化を受け、各々病態を修飾することが報告されている。

高血圧における腎微小循環の検討は、ヒトならびにヒトの本態性高血圧モデルである高血圧自然発症ラット(SHR)、食塩感受性モデルであるダール食塩感受性ラットにおいて検討されている。

SHRでは高血圧が持続するにもかかわらず、腎機能は比較的温存されている。これは、糸球体が高い腎灌流圧から保護されていることを示唆している。すなわち、糸球体前に存在する輸入細動脈の抵抗は、SHRで著明に上昇しており、糸球体内圧もほぼ正常に保たれている。この上昇した抵抗は、腎灌流圧を低下させると減少することより、圧上昇に対する機能的な適応と考えられる。さらに収縮反応曲線が正常血圧ラットに比較して右にシフトしているものの収縮の程度はほぼ同程度である<sup>6)</sup>。したがって、生体内での血圧を考慮すると、SHRでは高血圧に対して糸球体を圧障害から保護していると考えられる。すなわち、SHRの輸入細動脈の血管トーンスの調節は収縮反応の度合いを維持しながら、高血圧に対して適応している。

ヒトの本態性高血圧における検討でも、輸入細動脈抵抗の上昇が報告されている。すなわち木村ら<sup>7)</sup>は圧-利尿の原理を利用して、糸球体微小循環を評価している。これによると、高血圧患者では輸入細動脈の抵抗が著明に上昇しており、一方輸出細動脈の抵抗は正常とほとんど差異を認めないとしている。さらに彼らはカルシウム拮抗薬の投与により、輸入細動脈が選択的に拡張することを報告している。以上、ヒトならびに動物モデルの両者における検討でも、高血圧が腎微小循環に影響を及ぼし、カルシウム拮抗薬が選択的に輸入細動脈トーンスを変化させることが明らかとなった。

これとは対照的に、食塩感受性高血圧モデルのダール食塩感受性ラットでは、輸入細動脈の抵抗調節障害が認められる<sup>8)</sup>。食塩非感受性コントロー

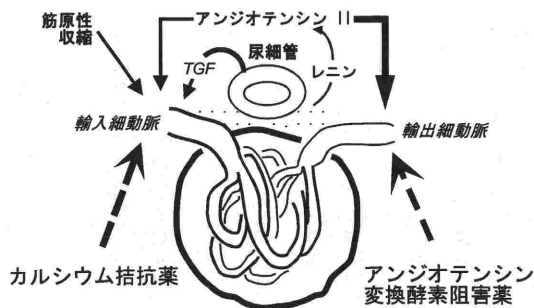


図4 腎微小血管における血管収縮刺激と拡張薬との関連

ラットでは、腎灌流圧上昇に伴う輸入細動脈抵抗の増加は食塩負荷でも同様に保持されるが、食塩感受性ラットでは食塩負荷によりこの増加反応が消失する。この機能的変化が、このラット種で腎障害が比較的早期に出現することと一部関連している可能性がある。

糖尿病では腎症の出現により腎機能障害が加わるとともに、患者の予後にも大きな影響を与える。糖尿病性腎症の初期には糸球体過剰濾過という現象が起こる。この現象の説明として、糖尿病では主として輸入細動脈の拡張がおこり全身血圧が糸球体に伝達される結果、糸球体内圧の上昇が起こり糸球体濾過率が増加することが原因とされている。しかしながら、輸入細動脈拡張の詳細な機序は十分に解明されていない。著者らはインシュリン依存性（ストレプトゾトシン誘発）<sup>9)</sup>ならびにインシュリン非依存性糖尿病腎（Wistar fatty ラット）の輸入細動脈の筋原性収縮が減弱していることを報告しているが、この機序が一部関与する可能性がある。

**腎微小血管トーンの意義**

カルシウム拮抗薬は輸入細動脈を選択的に拡張

させるため、糸球体内圧は上昇する可能性が示唆されている。一方アンジオテンシン変換酵素阻害薬では輸出細動脈抵抗を低下させ、糸球体内圧を減少する方向に働く。これらの腎微小循環作用が *in vivo* の腎においてどのような影響を与えているかは重要な問題である。

当研究室では5/6腎摘した高血圧自然発症ラットを用いて、ニホジピンに代表される輸入細動脈選択性、ならびにエホニジピンに代表される輸入・輸出細動脈拡張作用を有するカルシウム拮抗薬を、アンジオテンシン変換酵素阻害薬であるエナラプリルの血圧、尿蛋白排泄量および腎病理組織に与える影響を比較検討した<sup>10)</sup> (図5)。その結果、血圧は3者とも同様な降圧を示した。一方、エホニジピンではエナラプリルと同程度の尿蛋白排泄抑制効果を示したが、ニフェジピンでは無治療群と差を認めなかった。この結果は薬剤の輸出細動脈拡張作用の有無と平行しており、糸球体内圧の尿蛋白への影響が伺える。一般に、尿蛋白排泄量が多いほど腎障害の進展速度が速いとされているが、腎組織所見では、エホニジピン・エナラプリルと同様ニフェジピンでも改善効果が認められることより、必ずしもニフェジピンが腎障害を進行

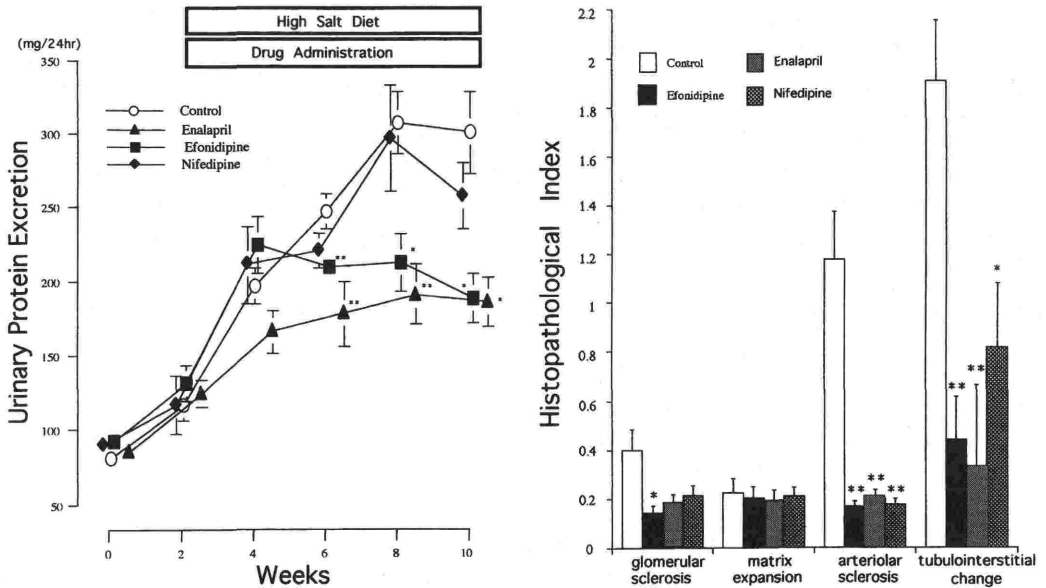


図5 5/6腎摘高血圧自然発症ラットにおける降圧薬の腎保護作用

させるとの根拠はない。より長期間の研究、あるいは他の実験モデルを用いた検討を重ねて、結論を引き出せるものと思われる。

### おわりに

腎臓の微小血管は糸球体という機能場所の前後に輸入・輸出細動脈を持つ、他の臓器にはない構造を有している。この特徴的な構造が腎機能を調節する中心であり、輸入・輸出細動脈の特性の解明が生理作用のみならず、病態での役割を解きほぐす糸口となる。今後腎障害の進展因子の検討ならびに病態機序の解明の上でも、さらなる研究成果が待たれる。

### 文 献

- 1) Gattone II VH, Luft FC, Evan AP : Renal afferent and efferent arterioles of the rabbit. *Am J Physiol* 247 : F219-F228, 1984
- 2) Kimura K, Nagai R, Sasaki T, et al : Diversity and variability of smooth muscle phenotypes of renal arterioles as revealed by myosin isoform expression. *Kidney Int* 48 : 372-382, 1995
- 3) Takenaka T, Kanno Y, Kitamura Y, et al : Role of chloride channels in afferent arteriolar constriction. *Kidney Int* 50 : 864-872, 1996
- 4) Takenaka T, Forster F, Epstein M : Protein kinase C and calcium channel activation as determinants of renal vasoconstriction by angiotensin II and endothelin. *Circ Res* 73 : 743-750, 1993
- 5) Hayashi K, Epstein M, Loutzenhiser R : Determinants of renal actions of atrial natriuretic peptide: lack of effect of atrial natriuretic peptide on pressure-induced vasoconstriction. *Circ Res* 67 : 1-10, 1990
- 6) Hayashi K, Epstein M, Loutzenhiser R : Pressure-induced vasoconstriction of renal microvessels in normotensive and hypertensive rats: studies in the isolated perfused hydronephrotic kidney. *Circ Res* 65 : 1475-1484, 1989
- 7) Kimura G, Imanishi M, Sanai T, et al : Intrarenal hemodynamics patients with essential hypertension. *Circ Res* 69 : 421-428, 1991
- 8) Takenaka T, Forster H, De Micheli A, et al : Impaired myogenic responsiveness of renal microvessels in Dahl salt-sensitive rats. *Circ Res* 71 : 471-480, 1992
- 9) Hayashi K, Epstein M, Loutzenhiser R, et al : Impaired myogenic responsiveness of the afferent arteriole in streptozotocin-induced diabetic rats: role of eicosanoid derangements. *J Am Soc Nephrol* 2 : 1578-1586, 1992
- 10) Fujiwara K, Kanno Y, Hayashi K, et al : Renal protective effects of efonidipine in partially nephrectomized spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 20 : 295-312, 1998