

9248 腎交感神経活動が腎ナトリウム排泄量調節に果たす役割

助成研究者:三木 健寿(産業医科大学 医学部)

共同研究者:中光 紳一(産業医科大学)

(研究目的) 心臓肺の圧受容器は、体液量調節に重要な役割を果たすと考えられている。心臓肺圧受容器-抗利尿ホルモン系は、Henryら (Circ. Res. 4:85-90, 1956) によって提唱され、多くの研究がなされてきた。一方、心臓肺圧受容器は腎交感神経活動を変化させることが報告されている。また、腎交感神経活動が腎ナトリウム排泄量調節に重要な役割を果たしていることが示されている (DiBona ら、Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 94:75-181, 1982)これは、心臓肺圧受容器と腎交感神経系との神経反射が腎臓からのナトリウム排泄量調節に重要な役割をしている可能性を示す。しかし、この神経反射の役割については、詳しく研究されていない。

本研究の目的は、1) 心臓肺圧受容器が腎交感神経活動に及ぼす影響を明らかにし、2) 心臓肺圧受容器-腎交感神経活動反射がナトリウム排泄量調節に果たす役割を明らかにすることにある。

(方法) 実験には、意識下の犬を用いた。昨年度は、1) 犬を対照群 (n=8) および2) 腎交感神経切除群 (n=8) について実験を行なった。本年度は、Randall (J. Surg. Res. 29:101-109, 1980)の方法により心臓神経を切除した群 (n=6) について実験を行なった。昨年と同じく、左心房にバルーンカテーテルを慢性留置し僧帽弁狭窄により左心房圧を上昇させ、選択的に心房圧受容器を刺激した。腎交感神経活動、動脈圧、中心静脈圧、左心房圧、心拍数を連続測定した。尿および血液を20分毎に採取し、浸透圧、ナトリウム、カリウム濃度を測定した。データは、分散分析の後FisherのLSD法で平均値の比較をした。

(結果 考察) 心臓神経を切除した犬では、左心房圧上昇に伴う腎交感神経活動、尿量、ナトリウム排泄量に変化は観察されなかった。対照群では、バルーンインフレーションによる左心房圧の上昇は、腎交感神経活動の67%の低下、尿量は441%増加、ナトリウム排泄量は300%増加を引き起こしている。また、腎神経を切除した犬では、左心房圧上昇に伴う尿量、ナトリウム排泄量に変化は観察されなかった。これらの結果より、心臓-腎の神経反射は、中心血液量の変化に応じてナトリウム排泄量を調節する主要なフィードバック機構であると推察される。

(\*三木健寿、1993年4月1日より 奈良女子大学 栄養生理学講座)



## 9248 腎交感神経活動が腎ナトリウム排泄量調節に果たす役割

助成研究者:三木 健寿(産業医科大学 医学部)

共同研究者:中光 紳一(産業医科大学)

## 研究目的

腎臓からのナトリウム排泄量調節は、体液量調節に重要な役割を果たす。Henryらは、心臓肺の圧受容器(容量受容器)が体液量の変化を圧変化として感知し中枢に伝え、抗利尿ホルモンを介し腎臓からの水分電解質排泄量調節を行なうという仮説を提唱した(4)。しかし後、下垂体を除去したモデルでも利尿が生じる事などより、液性因子以外の因子の関与示唆されてきた(5,6,7)。一方、腎交感神経活動が腎ナトリウム排泄量調節に重要な役割を果たしていることはDiBonaら(2)によって報告されてきた。これは、心臓肺の圧受容器(容量受容器)が腎交感神経活動を介しナトリウム排泄量調節を行なっている可能性を示唆する。しかし、心臓肺圧受容器刺激に伴う腎交感神経活動の変化を測定し、ナトリウム利尿との因果関係について検討した報告はない。

本実験の目的は、心臓肺圧受容器刺激時の遠心性腎交感神経活動と尿ナトリウム排泄量の因果関係を明らかにすることである。この目的を達するため、昨年度は1)意識下の犬を使い、左心房にバルーンカテーテルを慢性留置し、僧帽弁狭窄により選択的に心房圧受容器を刺激した。同時に腎交感神経活動と腎機能の経時変化を観察した。2)また腎神経を切除した犬で同様の実験を行ない腎機能を観察した。本年度は上記の2つシリーズの実験に加え、3)心臓肺圧受容器からの求心性情報を切断したもの、すなわち心臓神経を切除したもので同様の実験をおこない、腎交感神経活動と腎機能の経時変化を観察した。

麻酔薬は自律神経系および腎機能に対する影響を及ぼすため(1,13)実験は、意識下の犬を用いて行なった。

## 研究方法

雑種成犬を用いて実験を行なった。実験を、昨年度行なった下記の2群に加え、

1) 対照群 (体重8-12kg、8頭)

2) 腎神経切除群 (体重8-14kg、8頭)

本年度は

### 3) 心臓神経切除群 (体重9-14Kg、6頭)

について実験を行なった

実験の4週間前に、犬をペントバルビタール(25-30mg/kg)で麻酔し左側第4肋間より開胸した。Randallの方法に従い心臓神経を切除した(15)。左心耳より左心房内に左心房圧測定用のカテーテルと左心房圧を上昇させるためのバルーンカテーテルを留置した。閉胸後、カテーテルは皮下を通し肩胛骨間より露出させた。犬にジャケットを着せカテーテルを収納した。術後、抗生物質(ペニシリン 50000u)投与し感染を防いだ。

2週間の回復を待った後、大腿動静脈より、腹部大動脈および下大静脈にカテーテルを留置した。

実験の少なくとも2日前に再度麻酔し、腎交感神経活動測定のための電極を装着した(10,12)。電極はステンレス製のワイヤーを使用し、電極と神経は、シリコン樹脂にて固定した。神経活動はVC-11(日本光電)にて増幅しブラウン管表示した。

測定項目：動脈圧、中心静脈圧、左心房圧を圧トランスデューサ(ステッサムP23ID)にて測定した。心拍数を動脈圧波型より求めた。腎交感神経活動は1秒のリセッティング時間で積分した。すべてのアナログデータは1ミリ秒の間隔にてデジタル化し30秒の平均値を求めコンピュータディスプレイ上に表示した値をフロッピーディスクに記録した。

尿をフォーリーカテーテルにより20分毎に採取した。血液を20分毎に採取した。尿中および血漿中のナトリウムおよびカリウム濃度を炎光光度計(IL943)にて測定した。浸透圧を氷点降下法(Herman Roebing, Berlin)にて測定した。組織のカテコールアミンを高速液体クロマトグラフィー法にて測定した(14)。

実験プロトコール：犬は意識下の状態で行ない、朝8時40分より実験準備を始めた。フォーリーカテーテルを膀胱内に留置した後、圧トランスデューサを装着した。約1時間犬を安静状態に放置した後、実験を開始した。実験は1時間の対照期、1時間の左心房圧上昇期および1時間の回復期からなる。左心房圧はバルーンカテーテルにより、僧帽弁狭窄を起こし約8mmHg上昇させた。

統計：データは、平均と標準誤差で示した。各実験群、実験期間内の差は、分散分析の後、平均値の差をFisherのLSD法で検定した。

### 研究結果

表-1に循環動態の変化を示した。心臓神経切除群では、左心房圧は、対照期の $6.5 \pm 1.0$ mmHgからバルーンインフレーションにより、 $14.5 \pm 0.9$ mmHgに上昇した。動脈圧は対照期の $90.5 \pm 3.1$ mmHgから $84.6 \pm 2.7$ mmHgに低下傾向を示した。中心静脈圧は対照期の $2.9 \pm 0.4$ mmHgから、バルーンインフレーションにより $3.6 \pm 0.5$ mmHg

に増加傾向を示した。心拍数は、対照期は $117 \pm 3$ 拍/分でありバルーンインフレーション期間中は $119 \pm 3$ 拍/分と変化を示さなかった。対照群のデータは昨年度の結果を示した。

図-1に腎交感神経活動（Renal sympathetic nerve activity）の経時変化を示した。心臓神経切除群は、腎交感神経活動は、左心房圧上昇に伴い $7 \pm 6\%$ の上昇傾向を示した。一方対照群では腎交感神経活動は、左心房圧上昇に伴い $67 \pm 6\%$ 低下した。1時間の左心房圧上昇期間中腎交感神経活動は持続的な低下を示した。

図-2にバルーンインフレーションによる左心房圧上昇に伴う腎機能の変化を示した。心臓神経切除群では、バルーンインフレーションによ腎機能の変化は観察されなかった。一方対照群では、尿量は、左心房圧上昇に伴い $0.17 \pm 0.02$ から $0.9 \pm 0.2$ ml/minに441%上昇した。浸透圧活性物質の排泄量は、 $183 \pm 21$ から $282 \pm 24$ mOsmol/minに上昇した。ナトリウム排泄量は、同様に $15.5 \pm 3.1$ から $45.3 \pm 8.5$ meq/minに上昇した。自由水クリアランスは左心房圧上昇に伴い増加傾向を示した。

心臓神経切除群の心房および心室のノルエピネフリン含量は $24.1 \pm 10.0$ および $0.4 \pm 0.1$ ng/gであった。一方、対照群では心房および心室のノルエピネフリン含量は $1128.0 \pm 204.0$ および $679.7 \pm 135.3$  ng/gであった。これは、心臓神経の切除が有効に行なわれていることを示す。

## 考察

昨年度は、対照群と腎神経切除群について実験を行なった。意識下の犬を用い、左心房内に留置したバルーンカテーテルを用い左心房を約8 mmHg 1時間上昇させた。対照群の腎交感神経活動は、左心房圧上昇期間中持続的に67%低下し、同時にナトリウム利尿が生じた。慢性的に腎神経を切除した犬では、利尿およびナトリウム利尿は観察されなかった。本年度は、心臓神経を切除した犬で同様の実験を行なった。結果、左心房圧上昇期間中、腎交感神経活動および腎機能に有意な変化は観察されなかった。以上の結果は、心臓肺圧受容器刺激による腎交感神経活動の低下は、腎ナトリウム排泄量調節に重要な役割を果たしていることを示す。

心臓神経切除群では、バルーンインフレーション中に腎交感神経活動は統計的に有意な変化を示さず、やや増加傾向を示した。この神経活動の増加傾向は、動脈圧が低下傾向を示しており、高圧系の圧受容器反射と考えられる。すなわち、対照群でみられたバルーンインフレーション中の腎交感神経活動の低下は、心臓肺圧受容器の求心性情報に依存することを示す。

昨年度の報告でも強調したが、対照群では1時間の左心房圧上昇中、腎交感神経活動は67%持続的に低下した。これは、心臓肺の圧受容器の神経情報が中枢を介し、腎交感神経活動を持続的に抑制していることを示す。即ち、心臓肺圧受容器-腎交感

神経活動反射経路が” Slow adaptive ” な系であることを意味する。我々は既に、左心房圧と腎交感神経活動の間には定量的な因果関係が有ることを示した(11)。心臓肺の圧受容器は、心房圧の変化即ち心臓肺の血液量の変化を定量的に中枢に伝え、腎交換神経を介し定量的な心房圧の変化情報を腎臓に提供していると考えられる。言い換えると、腎臓は腎交感神経を介し、心臓肺の血液量の変化を定量的にかつ経時的にモニターすることが可能であると推察される。

心臓神経をを切除した群では、左心房圧上昇時に腎交感神経活動に有意な変化は無くまた利尿あるいはナトリウム利尿は観察されなかった。昨年度の実験では、腎臓神経を切除した群では、左心房圧上昇時に腎機能に変化は観察されなかった。DiBona (2) は、一連の研究で腎交感神経は尿細管でのナトリウムの再吸収を調節していることを示した。本実験結果は、DiBonaの結論とよく一致する。即ち、腎神経切除あるいは心臓神経切除により腎交感神経活動が低下し無い場合は、腎機能に変化を生じない。バルーンインフレーションによる利尿あるいはナトリウム利尿は腎交感神経活動の低下が必須であると考えられる。

以上要約すると、バルーンインフレーションによる心臓肺圧受容器刺激は持続的な腎交感神経低下を引き起こす。持続的な神経活動の低下は、ナトリウム利尿を引き起こす主要因であると推察される。心臓-腎の神経反射は、体液量の変化に応じてナトリウム排泄量を調節する主要なフィードバック機構であると考えられる。

#### 謝辞

本研究に助成を頂いたソルトサイエンス研究財団に深謝致します。

三木健寿； 1993年4月1日より 奈良女子大学 栄養生理学講座

#### 参考文献

1. Bristow, J. D., Prys-Roberts, C., Fisher, A., Pickering, T. G., & Sleight, P. (1969). Effects of anesthesia on baroreflex control of heart rate in man. *Anesthesiology*, 31, 422-428.
2. DiBona, G. F. (1982). The function of the renal nerves. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 94, 75-181.
3. Goetz, K. L., Wang, B. C., Geer, P. G., Leadley, R. J., & Reinhardt, H. W. (1986). Atrial stretch increase sodium excretion independently of release of atrial peptide. *American Journal of Physiology*, 250, R946-R950.
4. Henry, J. P., Gauer, O. H., & Reeves, J. L. (1956). Evidence of the Atrial Location of Receptors Influencing Urine Flow. *Circulation Research*, 4, 85-90.

5. Kappagoda, C. T., Linden, R. J., Snow, H. M., & Whitaker, E. M. (1975). Effect of destruction of the posterior pituitary on the diuresis from left atrial receptors. *Journal of Physiology*, 244, 757-770.
6. Kaufman, S., & Stelfox, J. (1987). Atrial stretch-induced diuresis in Brattleboro rats. *American Journal of Physiology*, 252, R503-R506.
7. Ledsoe, J. R., & Mason, J. M. (1972). The effects of vasopressin on the diuretic response to left atrial distension. *Journal of Physiology*, 221, 427-440.
8. Ledsoe, J. R., Ngsee, J., & Wilson, N. (1983). Plasma vasopressin concentration in the anaesthetized dog before, during and after atrial distension. *Journal of Physiology*, 338, 413-421.
10. Miki, K., Hayashida, Y., Sagawa, S., & Shiraki, K. (1989). Renal sympathetic nerve activity and natriuresis during water immersion in conscious dogs. *American Journal of Physiology*, 256, R299-R305.
11. Miki, K., Hayashida, Y., & Shiraki, K. (1991). Quantitative and sustained suppression of renal sympathetic nerve activity by left atrial distension in conscious dogs. *Pflugers Arch*, 419, 610-615.
12. Miki, K., Hayashida, Y., Tajima, F., Iwamoto, J., & Shiraki, K. (1989). Renal sympathetic nerve activity and renal responses during head-up tilt in conscious dogs. *American Journal of Physiology*, 257, R337-R343.
13. Morita, H., Nishida, Y., Uemura, N., & Hosomi, H. (1987). Effect of pentobarbital anesthesia on renal sympathetic nerve activity in the rabbit. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 20, 57-64.
14. Nagatu, T. (Ed.). (1973). *Methods for the estimation of catecholamines and related compounds*. Tokyo: Univ. of Tokyo Press.
15. Randall, W. C., Kaye, M. P., Thomas, J. X., and Barber, M. J. (1980) Intrapericardial denervation of the heart. *Journal of Surgical Research*, 29:101-109

Table-1 Hemodynamic responses to left atrial balloon inflation

	Control period	Balloon inflation	Recovery period
<b>Intact dogs (n=8)</b>			
Systemic arterial pressure (mmHg)	98.8±1.9	101.6±2.9	105.3±2.4
Central venous pressure (mmHg)	1.3±0.6	0.3±0.6	0.3±0.6
Left atrial pressure (mmHg)	5.7±0.4	13.4±1.6*	3.5±0.7
Heart rate (beats/min)	109.6±8.2	158.7±8.3*	132.4±8.2
<b>Cardiac denervated dogs (n=6)</b>			
Systemic arterial pressure (mmHg)	90.5±3.1	84.6±2.7	86.7±2.5
Central venous pressure (mmHg)	2.9±0.4	3.6±0.5	2.9±0.5
Left atrial pressure (mmHg)	6.5±1.0	14.5±0.9	5.8±0.6
Heart rate (beats/min)	111.7±3.2	118.7±2.9	115.3±3.7

Values are means±SE; Statistical significance compared with control period: \*<0.05.

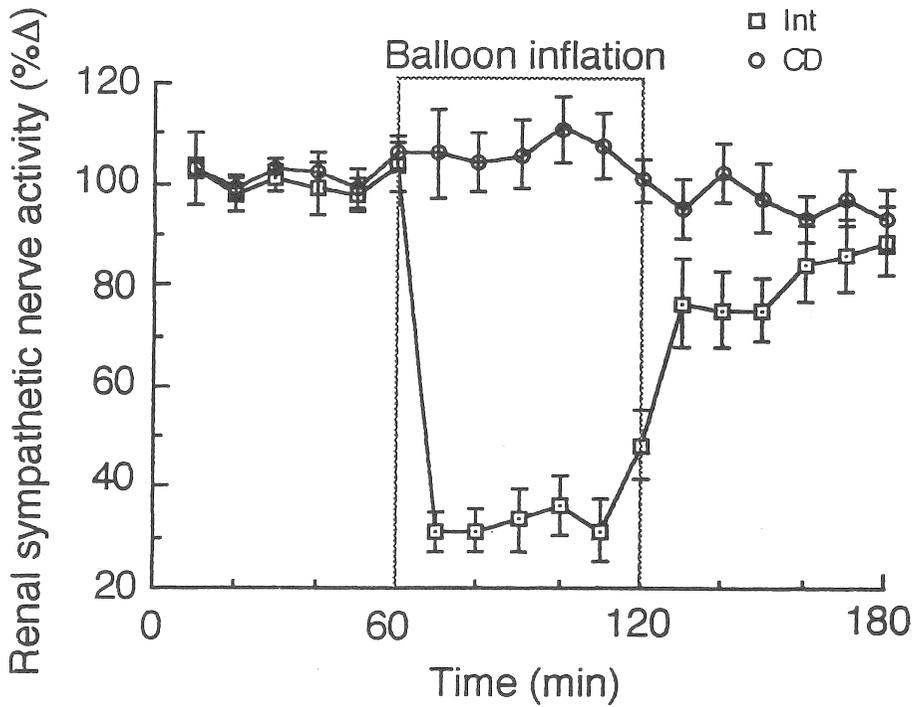


Fig. -1 Changes in renal sympathetic nerve activity in percent relative to control level in response to the left atrial balloon inflation in conscious dogs. Int, intact dogs; CD, cardiac-denervated dogs.

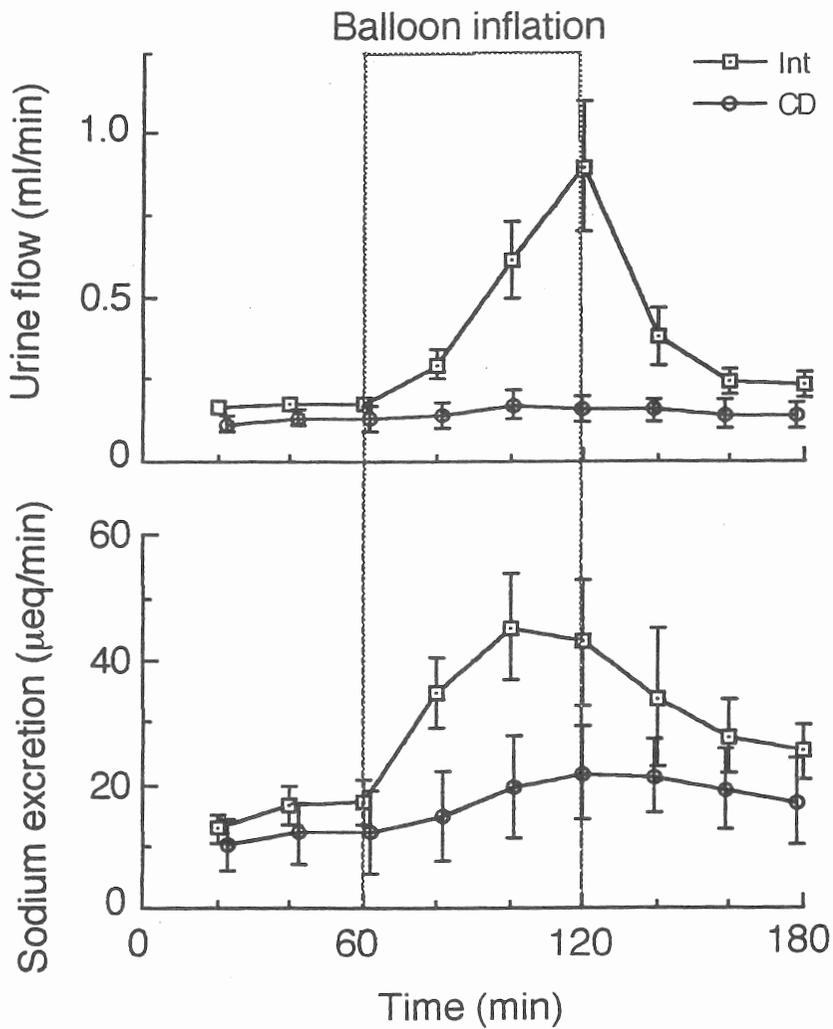


Fig. 2 Renal responses elicited by inflation of the balloon in the left atrium  
Int, intact dogs; CD, cardiac-denervated dogs.

# THE CARDIAC-RENAL-NEURAL REFLEX PLAYS A MAJOR ROLE IN NATRIURESIS INDUCED BY LEFT ATRIAL DISTENSION IN CONSCIOUS DOGS

KENJU MIKI\*, AND SHINICHI NAKAMITU

Department of Physiology, School of Medicine  
University of Occupational and Environmental Health  
1-1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807

## Summary

The role of cardiac-renal-neural reflex in the natriuresis induced by left atrial balloon inflation was investigated in conscious dogs. Female mongrel dogs were assigned randomly to 1) sham-operated (n=8), 2) cardiac-denervated (n=6), and 3) renal-denervated (n=8) dogs. The dogs were chronically instrumented with a bipolar stainless steel wire electrode for measurement of renal sympathetic nerve activity (RSNA). Balloon inflation induced a step increase in left atrial pressure (Pla) by  $7.7 \pm 1.7$  mmHg, a step decrease in RSNA ( $-66.6 \pm 5.5\%$ ) and concomitant increases in urine flow ( $441 \pm 142\%$ ), osmolal excretion ( $60 \pm 12\%$ ) and sodium excretion ( $300 \pm 69\%$ ) in sham-operated dogs. Renal-denervation abolished the diuresis and natriuresis during balloon inflation. Chronic cardiac-denervation abolished also the diuresis and natriuresis in the face of a similar increase in Pla. RSNA did not change significantly throughout the experimental period in cardiac-denervated dogs. It is concluded that a sustained reduction of RSNA originating from left atrial mechanoreceptors plays a major role in the natriuresis during left atrial distension in conscious dogs.

\*Present address: Nara Women's University Nara 630