

閉塞性黄疸症例における血漿レニン活性と 有効腎血漿流量の変動

新潟大学医学部外科学教室第1講座 (指導: 武藤輝一教授)

金 沢 信 三

PLASMA RENIN ACTIVITY AND RENAL PLASMA FLOW IN THE PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Shinzo KANAZAWA

Department of Surgery Niigata University School of Medicine

(Director: Prof. Terukazu MUTO)

閉塞性黄疸時の肝腎相関を検討するため腎から分泌され、主に肝で代謝性除去されるレニンが最適な指標因子と考え、閉塞性黄疸症例において血漿レニン活性を中心に有効腎血漿流量および体液量の測定を行った。

血漿レニン活性は閉塞性黄疸症例で有意に高値を示し、胆管炎合併の有無により有意差が認められた。肝におけるレニン不活性化能は肝硬変症例ほど著しい低下はみられないが、閉塞性黄疸症例でも有意に低下が認められた。有効腎血漿流量についても胆管炎合併の有無により有意差が認められた。

このように胆道感染の有無により閉塞性黄疸時の肝腎相関の病態は異なることが示唆された。

索引用語 閉塞性黄疸, 胆道感染, 血漿レニン活性, 有効腎血漿流量, 肝腎相関

I. 緒 言

麻酔や術前術後管理の進歩にもかかわらず、閉塞性黄疸症例には手術侵襲により消化管出血、腎不全などの重篤な合併症を併発し、悲惨な結果に陥るものが少なくない。このため高度黄疸例では根治的手術に先立ちまず侵襲の少ない黄疸軽減手術により減黄を計ることが一般的な治療方針とされている。この急性腎不全発生の理由として従来より黄疸腎の血流減少、低酸素症に対する抵抗低下¹⁾、阻血後血流回復遅延²⁾など黄疸腎自体の特徴のほか、少量の出血により容易に低血圧、循環不全に陥³⁾り、不可逆性ショックに移行しやすい⁴⁾などの黄疸生体自体の特徴が考えられている。さらに急性閉塞性化膿性胆管炎に急性腎不全が発生しやすいことよりエンドトキシンによる腎血行障害⁵⁾も考えられている。

一方、水戸ら⁶⁾は肝腎症候群は腎血流量減少のみで発来するのではなく、腎内血流分布異常の両因子により発来すると述べ、この腎内血流分布異常は Epstein⁷⁾, Kew

ら⁸⁾により肝硬変症において証明されている。さらにこの腎内血流分布に関与する因子として腎交感神経⁹⁾およびレニン-アンギオテンシン系¹⁰⁾¹¹⁾が考えられている。

そこで著者はレニンが腎から分泌され、主に肝にて代謝性除去される¹²⁾ため、血漿レニン活性の変動を測定することが肝腎相関の病態を検討する上に最適な指標因子と考え、閉塞性黄疸症例で血漿レニン活性を中心に有効腎血漿流量の測定を行い、閉塞性黄疸(とくに胆道感染を合併する)の腎は手術侵襲を加える前よりすでに腎不全準備状態にあるとの興味ある知見を認めたので報告する。

II. 対象方法

1. 対象症例

新潟大学医学部附属病院外科に入院した閉塞性黄疸46例(胆管癌17例, 胆嚢癌10例, 膵頭部癌6例, 乳頭部癌5例, 胃癌および結腸癌の肝門部転移2例, 総胆管結石

症および術後胆道狭窄症6例)を対象とした(以下黄疸群)。対照として肝硬変症30例(有腹水肝硬変症8例,無腹水肝硬変症22例,以下無腹水肝硬変症のみを肝硬変群と記す),正常の肝,腎機能を有し,全身状態良好な胃潰瘍および胆石症20例(以下正常群),正常の肝,腎機能を有し,心不全症状を伴わない疾患疑い患者および肺疾患疑い患者11例(以下胸部疾患群)を選んだ。各群の年齢,性別は黄疸群30~76歳,平均年齢60.8±10.6歳,男23例,女23例,肝硬変群37~70歳,平均年齢52.5±8.8歳,男16例,女6例,正常群44~64,平均年齢52.6±9.5歳,男15例,女5例,胸部疾患群16~68歳,平均年齢31.7±18.2歳,男5例,女6例である。

次に黄疸群を菅原¹³⁾の診断基準にしたがって胆管炎合併の有無に区分すると,黄疸群46例中胆管炎を合併する黄疸群(以下感染群)は24例で平均年齢62.1±10.8歳,男13例,女11例,胆管炎を合併しない黄疸群(以下非感染群)は22例で平均年齢59.3±10.0歳,男10例,女12例であった(表1)。

表1 閉塞性黄疸症例

| | | 感染群 (24例) | 非感染群 (22例) |
|--------|------|--------------|---------------|
| 悪 性 | 胆管癌 | 13 | 4 |
| | 胆嚢癌 | 4 | 6 |
| | 乳頭部癌 | 2 | 3 |
| | 膵頭部癌 | 2 | 4 |
| | その他* | | 2 |
| 良 性** | | 3 | 3 |

* 胃癌および結腸癌の肝門部転移

** 総胆管結石症および術後胆道狭窄症

2. 測定項目

- 1) 有効腎血漿流量
- 2) 循環血液量
- 3) 細胞外液量
- 4) 血漿レニン活性
- 5) 血漿アルドステロン値

3. 測定方法

有効腎血漿流量は朝食前安静時にパラアミノ馬尿酸ナトリウムを使用し標準法¹⁴⁾にて測定した。循環血液量は¹³⁾エヒト血清アルブミンを使用しボルメトロン¹⁵⁾にて測定した。細胞外液量は³⁵S 硫酸ナトリウムを使用し液体シンチレーションカウンター¹⁵⁾にて測定した。血漿レニン活性は早朝空腹時1時間の安静臥床を保った後に採

血し, CAE-IRE-SORIN 社製の Radioimmunoassay Kit¹⁶⁾にて測定した。血漿アルドステロン値も同様に CAE-IRE-SORIN 社製の Radioimmunoassay Kit¹⁷⁾にて測定した。黄疸群,肝硬変群では肝静脈カテーテルを施行し,胸部疾患群では右心カテーテル,肺動脈造影時にカテーテルを肝静脈に挿入し肝静脈血を採取した。なお肝硬変群では同時に Indscyanine Green を使用して有効肝血漿流量を算出した。黄疸群では黄疸軽減手術後2週から6週間後(平均血清総ビリルビン値は約5mg/dl前後であった)。に有効腎血漿流量および血漿レニン活性を測定した。

III. 成 績

1. 有効腎血漿流量(以下 RPF)

黄疸群34例の RPF の平均値は311.2±178.9ml/minであり,350ml/min以下の値¹⁴⁾を示した症例は34例中23例,67.6%であった。肝硬変群18例の RPF の平均値は399.7±171.7ml/minであり,350ml/min以下の値を示した症例は18例中6例,33.3%であった。有腹水肝硬変症2例はそれぞれ545.2,462.1ml/minを示し,いずれも350ml/min以上の値を示した。

黄疸群34例で胆管炎合併の有無と RPF との関係を検討すると,感染群17例の RPF の平均値は195.5±98.4ml/minであり,350ml/min以下の値を示した症例は15例,88.2%であった。非感染群17例の平均値は372.7±184.4ml/minであり,350ml/min以下の値を示した症例は8例47.1%であった。両群の RPF の平均値には有意差が認められた(p<0.005)(図1)。

なお加齢により RPF は減少する¹⁴⁾ため感染群,非感染群の年齢分布を検討したが,感染群17例の平均年齢は63.2±9.3歳,非感染群17例は57.4±10.1歳であり,有意差は認められなかった。さらに,感染群,非感染群をそれぞれ60歳以下と以上で区分し RPF を検討すると,感染群60歳以下5例の平均値は242.5±149.4ml/min,60歳以上12例の平均値は228.8±109.4ml/minであり,両者には有意差は認められなかった。非感染群60歳以下7例の平均値は441.1±174.9ml/min,60歳以上10例の平均値は328.7±140.3ml/minであり,両者にも有意差は認められなかった。

性別により RPF を検討すると,感染群男10例の平均値は261.8±132.4ml/min,女7例の平均値は191.5±93.3ml/minであり,両者には有意差は認められなかった。非感染群男9例の平均値は440.0±131.9ml/min,女8例の平均値は302.4±168.7ml/minであり,有意差は

図1 有効腎血漿流量

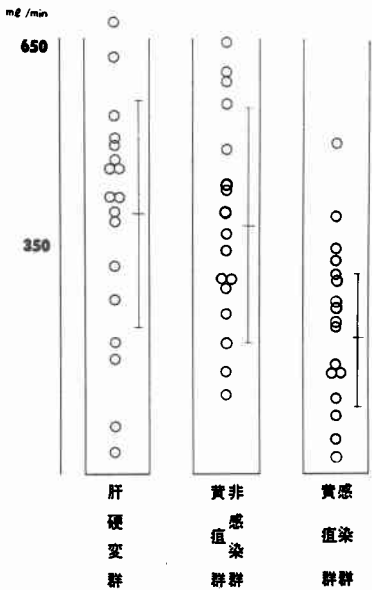


図3 有効腎血漿流量と黄疸持続期間との関係

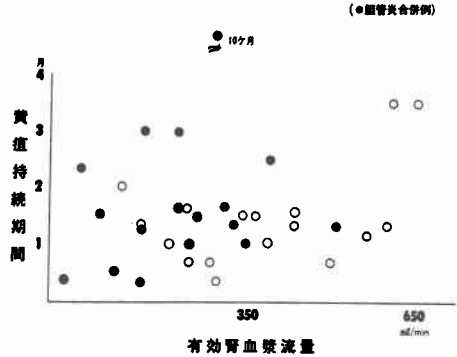


図2 有効腎血漿流と血清総ビリルビン値との関係

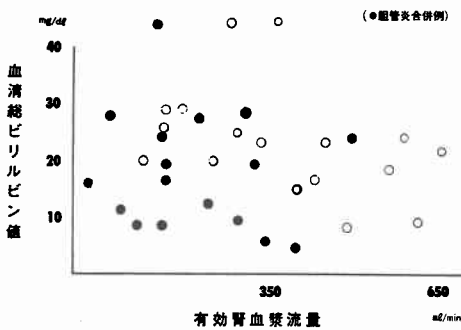
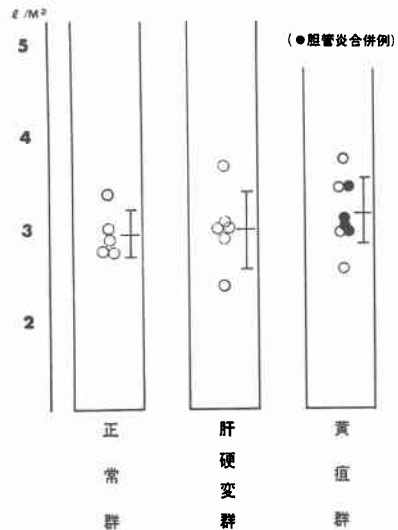


図4 循環血液量



認めなかったが、女性の方が低値を示す傾向がみられた (0.1>P>0.05)。

RPF と血清総ビリルビン値とは相関々係を示さず (図2), RPF と黄疸持続期間との間にも相関々係は認められなかった (図3)。

以上、黄疸群にみられる RPF の減少には年齢、性別を多少加味しても、胆道感染の合併が大きな影響を与えることが示唆された。

2. 循環血液量

測定時の体表面積あたりの循環血液量は黄疸群8例の平均値 3.16±0.38 l/M², 肝硬変群6例の平均値 2.98±0.438 l/M², 正常群5例の平均値 2.93±0.29 l/M² であり、三群には有意差は認められなかった (図4)。

3. 細胞外液量

測定時の体表面積あたりの細胞外液量は黄疸群7例の平均値 7.14±0.97 l/M², 肝硬変群6例の平均値 7.49±0.58 l/M², 正常群6例の平均値 7.20±0.70 l/M² であり、三群には有意差は認められなかった (図5)。

4. 血漿レニン活性 (以下 PRA)

肝硬変症例で無腹水症例15例の PPA の平均値は 2.37±0.95ng/ml/h, 有腹水症例6例の平均値は 5.28±1.28 ng/ml/h であり、両者ともに正常群14例の平均値 0.80±0.54ng/ml/h に比べ有意の高値を示した (それぞれ p<0.005, p<0.005)。さらに両者の間にも有意差が認められた (p<0.005) (図6)。

黄疸群については感染群16例の平均値は 3.78±1.38

図5、細胞外液量

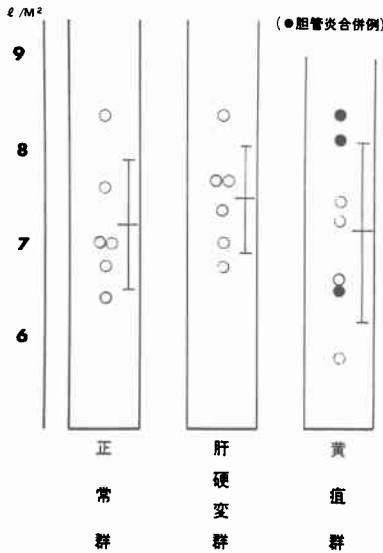
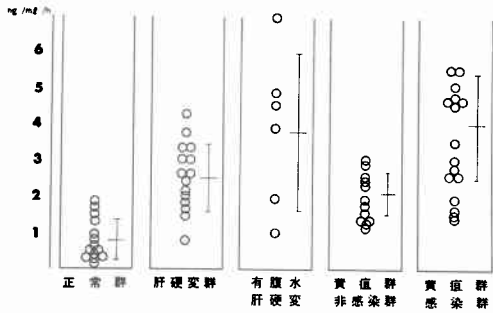


図6 末梢血血漿レニン活性



ng/ml/h, 非感染群12例の平均値は 2.06 ± 0.54 ng/ml/h であり, 両群ともに正常群に比べ有意の高値を示した (それぞれ $p < 0.005$, $p < 0.005$). さらに感染群は非感染群に比べ有意の高値を示した ($p < 0.005$) (図6).

PRA は加齢により低下する¹⁸⁾ことが指摘されているため, 感染群, 非感染群の年齢分布を検討したが, 感染群16例の平均年齢は 61.5 ± 12.0 歳, 非感染群12例は 63.4 ± 5.4 歳であり, 有意差は認められなかった. さらに両群をそれぞれ60歳以下と以上に区分し PRA を検討した. 感染群60歳以下6例の PRA の平均値は 4.21 ± 1.18 ng/ml/h, 60歳以上10例の平均値は 3.03 ± 1.18 ng/ml/h であり両者には有意差が認められなかった. 非感染群60歳以下2例の平均値は 2.73 ± 0.24 ng/ml/h, 60歳以上10例の平均値は 1.73 ± 0.46 ng/ml/h であり, 両者には有意差が認められた ($p < 0.025$).

図7 血漿レニン活性と血清総ビリルビン値との関係

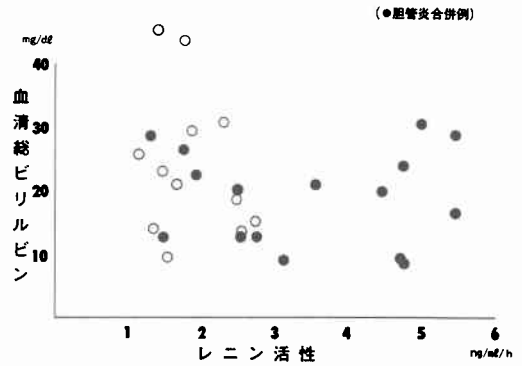
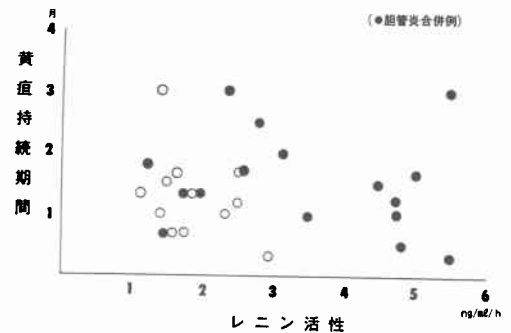


図8 血漿レニン活性と黄疸持続期間との関係



黄疸群で PRA と血清総ビリルビン値, 黄疸持続期間との相関を検討したが, いずれも相関関係は認められなかった (図7, 図8).

5. PRA と RPF および有効肝血流量との関係

末梢血 PRA は腎からのレニン分泌と肝での代謝性除去により規定される. 腎血流量は腎でのレニン分泌に関与する一因子¹⁹⁾であるため PRA と RPF との関係を検討したが, 黄疸群, 肝硬変群ともに相関関係を示さなかった (図9, 図10).

つぎに肝硬変群で PRA と有効肝血流量との関係を検討したところ, 負の相関関係を示した ($r = 0.77$, $p < 0.01$) (図11).

このことより肝硬変群にみられる PRA の高値は肝でのレニンの代謝性除去能の低下が主に関与していることが示唆された.

6. 肝でのレニン不活性化

肝障害時どの程度のレニンの代謝性除去障害が存在するか, (末梢血 PRA-肝静脈血 PRA)/(末梢血 PRA) × 100%値をレニン不活性化率と定め検討した. 黄疸群8

図9 閉塞性黄疸症例における血漿レニン活性と有効腎血漿流量との関係

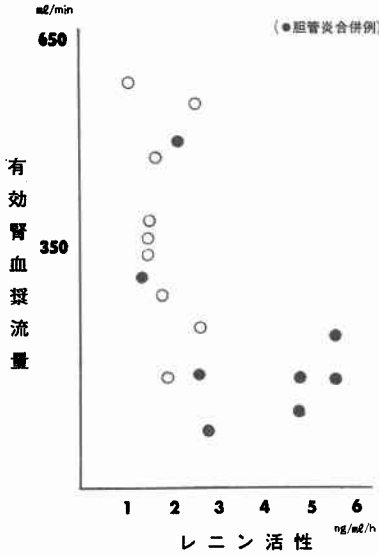


図10 肝硬変症例における血漿レニン活性と有効腎血漿流量との関係

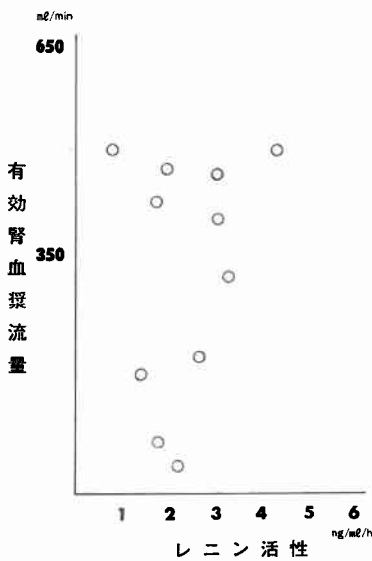


図11 肝硬変症例における血漿レニン活性と有効肝血漿流量との関係

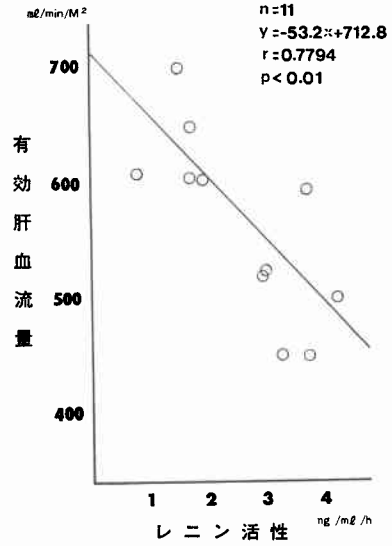
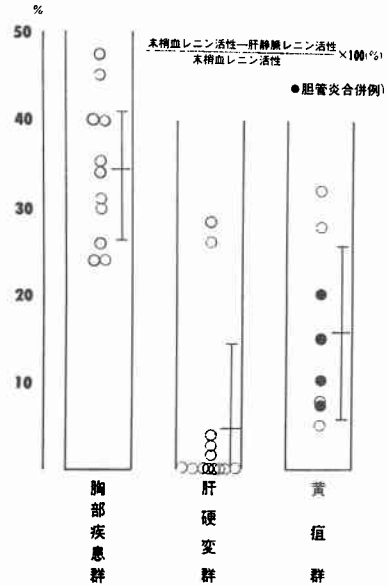


図12 肝におけるレニン不活性化能の比較



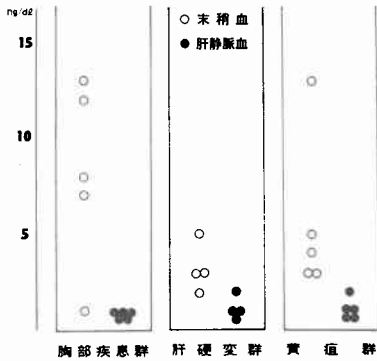
例の平均値は $15.8 \pm 10.1\%$ 、肝硬変群13例の平均値は $4.9 \pm 10.2\%$ であり、胸部疾患群11例の平均値 $34.4 \pm 8.1\%$ に比べ両群ともに有意の低下を示した（それぞれ $p < 0.005$, $p < 0.005$ ）。不活性化能は黄疸群では肝硬変群より有意の差で保たれていた ($p < 0.025$) (図12)。

また症例数は少ないが黄疸群で感染群と非感染群には不活性化能に差はないようであった。

7. 血漿アルドステロン値 (以下 PA)

黄疸群5例、肝硬変群4例ともに末梢血 PA、肝静脈血 PA については胸部疾患群5例と差は認められず、肝

図13 末梢血および肝静脈血の血漿アルドステロン値

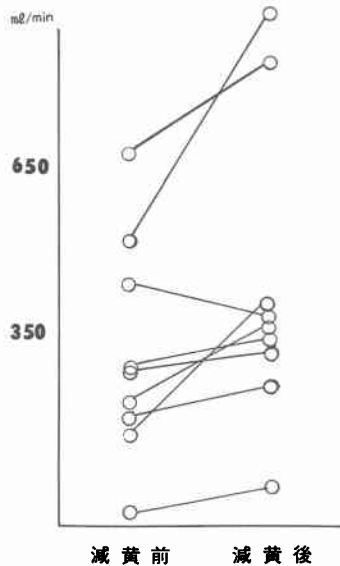


におけるアルドステロンの代謝は障害されていないと推定され、二次性の高アルドステロン血症を示す症例は認められなかった(図13)。

8. 黄疸軽減手術の RPF への影響

RPF の測定は減黄術後2週から6週間後に行い、この時点の血清総ビリルビン値は約5mg/dl 前後であった。減黄術有効例9例中8例に RPF の増加がみられた

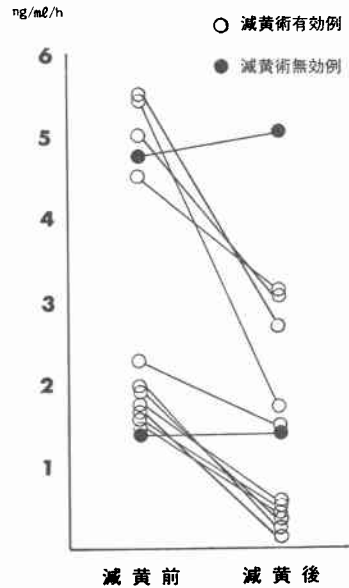
図14 減黄前後の有効腎血漿流量の変動



が、8例中6例では減黄後も350ml/min 以下であった。減黄前の RPF の平均値は315.2±204.3ml/min, 減黄後の RPF の平均値は428.3±282.8ml/min であり、統計学的には増加の傾向を示した (0.1>p>0.05) (図14)。

9. 黄疸軽減手術の PRA への影響

図15 減黄前後の血漿レニン活性の変動



減黄術有効例11例はいずれも PRA の低下を示し、減黄前の PRA の平均値は3.00±1.73ng/ml/h, 減黄後の平均値は1.31±1.15ng/ml/h であり、両者には有意差が認められた (p<0.005)。減黄術無効例の2例はともに PRA の低下を示さなかった(図15)。

10. 術後合併症

減黄処置後一カ月以内の合併症は非感染群では22例中1例に発生したにすぎず、それに比べ感染群では24例中5例に多彩な合併症が発生した。非感染群の1例は胆汁性腹膜炎であり、感染群の5例はそれぞれ、腎不全単独2例、腎不全と消化管出血合併1例、消化管出血と胆汁性腹膜炎合併1例、腹腔内出血1例であった。減黄処置後一カ月以内の死亡例は非感染群で2例あり、上記の胆汁性腹膜炎の1例と癌腫による1例であった。感染群では3例あり、腎不全と消化管出血合併の1例、腎不全単

表2 術後合併症

| | 感染群 (34例) | 非感染群 (32例) |
|----------|-----------|------------|
| 腎不全 | 3 | |
| 消化管出血 | 2 | |
| 胆汁性腹膜炎 | 1 | 1 |
| 腹腔内出血 | 1 | |
| 30日以内の死亡 | 3 | 2 |

独の1例，消化管出血と胆汁性腹膜炎合併の1例であった(表2)。

以上，胆道感染を合併する症例には術後合併症が発生しやすく，腎不全に陥った症例はいずれも胆道感染を合併していた。

IV. 考 察

閉塞性黄疸症例は手術侵襲および術後合併症により急性腎不全に陥りやすいことが知られている。この理由として従来より黄疸腎の腎血流低下や低酸素症に対する抵抗低下¹⁾，阻血後血流回復遅延を示す黄疸腎の血管反応の特異性²⁾など黄疸腎自体の特徴のほか，全身的な特徴として，少量の出血で低血圧，循環不全をきたしやすい³⁾ことや，低血圧状態が遷延すると血管収縮という代償作用が崩壊しやすいこと⁴⁾などが考えられている。さらに，高ビリルビン血症では近位尿管の水分，電解質再吸収が阻害され，Na 排泄増加と多尿によって細胞外液が喪失し，hypovolemia をきたす⁷⁾とされている。

一方手術侵襲を加える前の腎機能状態については，とくに著しい障害は認められない²¹⁾との発表もあるが，Birstingl²²⁾は腎血流量の減少を報告し，増本²³⁾は術後急性腎不全に陥った症例は術前に腎血流量の減少が認められたと報告している。著者は手術侵襲を加える前の閉塞性黄疸症例の腎血行状態の検討を試みた。臨床的に測定しやすいパラアミノ馬尿酸クリアランス法による有効腎血漿流量を指標とした場合，黄疸例でも胆管炎を合併しない症例の腎血流量の減少は著しくないが，胆管炎を合併する症例では著しい減少がみられた。また術後急性腎不全に陥った症例はいずれも胆管炎を合併した症例であり，胆管炎を合併しない症例には術後急性腎不全は認められなかった。このように閉塞性黄疸症例，特に胆管炎を合併する症例は術前すでに腎血行障害状態にあり，侵襲を契機に容易に腎不全に陥るものと考えられる。

この腎血流量減少の成因として，前述した高ビリルビン血症による細胞外液量，循環血液量減少の結果生ずる二次的变化であるかどうかを検討した。測定症例は少数であるが，閉塞性黄疸症例で特に対照に比して細胞外液量，循環血液量の減少傾向は証明されず，胆管炎合併の有無によっても相違は認められなかった。このような成績から，閉塞性黄疸症例，とくに胆管炎合併例にみられる腎血流量の減少は少なくとも単に体液量の不足を反映する所見ではないと考えられる。他に腎血流量に影響を与える因子としては，血清総ビリルビン濃度や黄疸持続期間と相関が認められず，胆管炎合併の有無によって明

らかな差違が認められることから，随伴する肝障害の程度よりもむしろ胆管炎そのものがより直接的な役割を果しているのではないかと推定された。

閉塞性黄疸の胆道感染(胆管炎)はグラム陰性桿菌によることが多く，三樹ら⁹⁾は急性閉塞性化膿性胆管炎症例に急性腎不全が発生しやすいことに注目し，総胆管結紮にて胆道閉塞したウサギ，イヌの胆道内にエンドトキシンの注入実験成績から，胆道内のエンドトキシンが胆道内圧の亢進の結果生ずる毛細胆管と Disse 腔との交通により血中に流出するとし，この流出は正常肝でも異常な胆道内圧の上昇により起こりうるが，胆道閉塞が持続し，肝障害を伴った場合には容易に起こりうると述べている。同時に腎循環動態について検討し，腎動脈血流量の減少を認めている。

グラム陰性桿菌の細胞壁成分であるリポ多糖体のいわゆるエンドトキシンの腎血流量に対する作用については Hinshow²⁴⁾，Cavanagh ら²⁵⁾により実験的成績が報告されている。Hinshow はエンドトキシンショック時の腎機能の検討により，エンドトキシンは腎血管収縮により直接に，また大動脈圧低下により間接的にそれぞれ腎血流量の減少を生ずることを認めた。Cavanagh らはエンドトキシンショック時，血圧や心拍出量のあまり低下しない時期から，腎血流量が激減することに注目し，腎はエンドトキシンショックの target organ であることを認めている。

血中のエンドトキシンは血液成分と結合し，血管作動物質と遊離し，血管拡張をおこし，血液の鬱滞がおきて心拍出量が減少する一方，血管収縮をおこし，全身の血液分布異常により，腎への血流の相対的減少²⁶⁾も考えられる。

エンドトキシンは健康者においても腸管から門脈循環にとりこまれ，肝の Kupffer 細胞で除去される²⁷⁾ため，多羅尾ら²⁸⁾は肝が重篤に障害されるか，門脈圧亢進が存在する場合には，感染がなくてもエンドトキシンが腹水や全身循環に出現する可能性があるとして，肝硬変症におけるエンドトキシンの測定を行い，有腹水肝硬変症に腹水および血中ともに高率にエンドトキシンが検出されたと述べている。一方，Greisman ら²⁹⁾は人間においてエンドトキシンの長期投与後にエンドトキシンの発熱作用に対する耐性が出現したと述べ，この理由としての肝の Kupffer 細胞の内因性発熱因子の放出が低下したためと考えている。このようにエンドトキシン血症に陥っている肝硬変患者で，血圧低下，発熱等のエンドト

キシンによる生物学的作用が発現することの少ないことは、長期間持続するエンドトキシン血症のために、エンドトキシンに対する耐性が出現することによると推測している。

閉塞性黄疸、とくに最も重篤である急性閉塞性化膿性胆管炎症例における血中のエンドトキシン検出の報告⁵⁾はあるが、閉塞性黄疸におけるこの方面の一連の検討はなされていない。しかしながら、閉塞性黄疸は肝硬変症ほど病型が長期間ではなく、比較的急速であることより、エンドトキシンに対する耐性は出現しにくく、血圧低下、発熱などのエンドトキシンによる生物学的作用が発現しやすいものと考えられる。

一方、Fischer ら³⁰⁾は肝硬変症において false neurochemical transmitters 説を提唱し、肝腎症候群の病態を解明している。すなわち、肝障害が存在すると、phenylalanin, tyrosin およびその芳香族アミンが分解されず血中に出現し、神経末端に達し、刺激伝達作用の弱い β -hydroxylate されたアミノ誘導体となって、noradrenalin のごとき正常な神経化学伝達物質と置換され、その結果、末梢血管の収縮は減少し、末梢血流量が増加するため、全身の血液分布異常をきたし、腎血流量は低下するというものである。閉塞性黄疸時の血中アミノ酸組成は肝硬変症と異なり、健康人のそれと大差ない³¹⁾とされている。しかしながら、閉塞性黄疸でも長期にわたり胆道閉塞が持続する症例や胆管炎を合併する症例においては、この偽性伝達物質の関与について今後の検討が必要と思われる。

以上のように、閉塞性黄疸（特に胆管炎を合併する）では、エンドトキシンの血中への流出の結果生ずる全身の血液分布異常により、またエンドトキシンの腎血管への直接作用により腎への血流は減少するものと考えられる。すなわち、閉塞性黄疸（特に胆管炎を合併する）は手術侵襲を加える前より、すでに腎不全準備状態にあるものと考えられる。

しかし、全身の循環異常による腎血流量減少のみで腎不全の病態が惹起されるとは考えられず、同時に腎局所の反応、すなわち、腎内循環動態の変化も重要な役割をなしている⁹⁾³²⁾と考えられている。

Epstein⁷⁾, Kew ら⁸⁾は肝硬変患者に ¹³³Xe washout technique を用いて腎内血流動態の検索を行い、皮質血流を現わすと解されている washout curve の rapid flow component が消失あるいは減少していることより、肝硬変患者では皮質血流の選択的減少を推論している。さ

らに、その減少の程度と糸球体濾過値の低下が明らかに相関すると述べている。さらに、Epstein ら⁷⁾は腎動脈撮影でも皮質の血流減少を示す所見を得たと述べている。

この腎内血流分布異常を起こす機序として、腎交感神経は主に腎皮質に分布し、腎皮質血流の減少は交感神経の刺激により起る¹⁰⁾³³⁾ことが考えられている。肝硬変症にみられる腎皮質血流減少は交感神経の hypertonus により起るとの考えで、Balduz⁹⁾は α -blocker のクリアランスにおよぼす影響を検討し、クリアランスの改善を得たと報告している。一方、Epstein⁷⁾は効果はまられなかったと述べている。

もう一つの機序として腎内のレニン—アンギオテンシン系の関与¹⁰⁾¹¹⁾が考えられている。皮質と傍髄質とはネフロン数が約7:1の割合で存在し、皮質ネフロンは傍髄質ネフロンに比べレニン含量が多い³⁴⁾ことが知られており、さらに、輸入血管内で局所のアンギオテンシンIよりアンギオテンシンIIへの転換が証明されている¹¹⁾。すなわち、傍糸球体細胞より分泌されたレニンが腎局所にて、アンギオテンシンI、IIを生成し、このアンギオテンシンIIが直ちに腎内血管収縮作用を発揮するというものである。Schroeder ら³⁵⁾は肝硬変患者の検討で、レニンの過剰状態をみだし、このレニンが局所反応として腎内血流を減少させることを指摘している。

以上、肝障害時の腎内循環動態の変化に関する検討がなされている訳であるが、これらはいずれも肝硬変症についてであり、閉塞性黄疸についてのこの方面の研究は遅れている。そこで著者はいまだ報告のみられない閉塞性黄疸時の血漿レニン活性の変動を測定することにより、腎より分泌され、主に肝で代謝され、さらに、腎内循環動態の変化に関与すると考えられるレニンを中心に肝腎相関の病態の検討を試みた。

レニンは腎の傍糸球体細胞で作られ、細胞の中に顆粒として認められる。圧受容体、macula densa、腎交感神経および体液性物質を介する各種の刺激をうけるとレニンは血中に分泌される¹⁹⁾。循環血中でレニンは血漿の α_2 グロブリン分画の一部であるレニン基質に作用し、これらを分解してアンギオテンシンIを作る。アンギオテンシンIは主に肺循環中で転換酵素の作用によりアンギオテンシンIIに変る。アンギオテンシンIIは循環血中より末梢組織に取りこまれ、angiotensinase の作用により分解非動化される¹²⁾。

レニン—アンギオテンシン系の役割は血圧の調節、ア

ルドステロンを介しての Na 平衡の維持と体液量の調節であり、生体の Homeostasis に重要な役割を果たしている¹²⁾。一方、何らかの原因でレニンの過剰が起こると、高血圧症¹²⁾や二次性の高アルドステロン血症³⁶⁾という病態を引き起こす可能性がある。アンギオテンシンⅡの作用は上記のように主に全身作用とみられるが、前述したように少量のアンギオテンシンⅡは腎でも生成され、局所の腎循環に影響を与えるため、レニンの過剰な腎循環に悪影響を及ぼす可能性がある。

循環血中に分泌されたレニンの一部は血中でも不活性化されるが、主に肝細胞に取りこまれ肝で不活性化される。レニンは腎循環によって約30%が除かれる¹²⁾と考えられている。このように末梢血の血漿レニン活性は腎からの分泌と肝での不活性化によって規定される。肝硬変症における血漿レニン活性の測定成績については Schroeder³⁵⁾、Rosoff ら³⁷⁾をはじめとして多数の報告があり、高レニン血症が証明されている。著者も同様の成績を得た。この肝硬変症にみられる高レニン血症の成因として、Schroeder³⁵⁾、Barnardo ら³⁸⁾は肝でのレニン不活性化能の低下の関与も考えられるとしながらも、主たる成因は肝硬変症に伴う腎血行動態の変化、すなわち、腎血流量減少による腎灌流圧の低下に起因する腎でのレニン産生亢進であると述べている。近藤³⁹⁾は肝硬変症例で腎の傍糸球体装置の観察を行い、傍糸球体細胞の増生と細胞内顆粒の増加を認め、高レニン血症は腎でのレニン産生亢進が主因であるとし、この産生亢進には Schroeder らと同様に腎血行動態の変化が関与すると推論している。

しかし、著者の成績では肝硬変患者でそれほど著しい腎血漿流量低下がみられないこと、腎血漿流量と血漿レニン活性の相関関係はなく、肝血流量と血漿レニン活性との間に負の相関関係がみられること、さらに、肝でのレニン不活性化能の著しい低下がみられることにより、著者は肝硬変症にみられる高レニン血症はむしろ肝での不活性化能の低下が主因と考えている。

閉塞性黄疸患者での血漿レニン活性測定成績ははまだ報告はないが、著者の成績では閉塞性黄疸においても肝硬変症と同様に血漿レニン活性は高値を示した。特に胆管炎を合併する症例は合併しない症例に比べ有意差をもって高値を示した。肝でのレニン不活性化能には肝硬変症ほど著しくはないが、明らかに低下が認められた。さらに、腎血漿流量と血漿レニン活性との間に明らかな相関関係は認められなかった。

閉塞性黄疸にみられる血漿レニン活性の上昇にも肝でのレニン不活性化能の低下の関与が推測される。しかし胆管炎合併の有無で不活性化能に明らかな相違がないこと、胆管炎を合併する症例の末梢血の血漿レニン活性は、無腹水肝硬変症ほど不活性化能に低下がみられないにもかかわらず、無腹水肝硬変症のそれより高値を示すことより、胆管炎を合併する閉塞性黄疸では腎血流量減少に起因する腎でのレニン産生亢進の関与も存在するものと考えられる。事実、早坂²⁹⁾はエンドトキシンショック時には、血管作動物質としてヒスタミン、セロトニンが遊離し低血圧に陥り、この結果血圧を回復するためレニン—アンギオテンシン系が働くと考えられるとし、家兎にエンドトキシンを投与し、血漿レニン活性の上昇を認めている。

このように、閉塞性黄疸時の高レニン血症は肝でのレニン不活性化能低下の関与が考えられるが、胆管炎を合併する場合には、同時に腎でのレニン産生亢進も関与するものと考えられる。

以上、閉塞性黄疸時の腎の病態はエンドトキシン、あるいは今後検討の余地のある偽性伝達物質等による全身の血液分布異常の結果生ずる腎血流量減少という病態である。もう一つの病態は、この腎血流量減少に基づく腎局所反応としてのレニン分泌亢進、加えるに肝でのレニン不活性化能の低下により、高レニン血症に陥り、このレニンが腎局所でアンギオテンシンⅠ、Ⅱを生成し、直ちに腎内血管収縮作用を發揮し、腎内血流短絡の形成により腎内血液分布異常を生ずるといふ病態である。この二つ病態の存在により、腎不全準備状態にあるものと考えられる。

次に、レニン—アンギオテンシン系の亢進状態は副腎皮質に作用しアルドステロンの分泌を亢進させ、二次性の高アルドステロン血症を惹起する。Rosoff ら³⁷⁾は非代償性肝硬変症で血漿レニン活性と血清アルドステロン値の上昇を報告している。近藤³⁹⁾は肝硬変にみられる高アルドステロン血症はレニン—アンギオテンシン系の亢進によるのみではなく、アルドステロンの代謝部位である肝に病変があるため、肝での代謝性クリアランス低下の関与も考えられると述べている。Peterson³⁹⁾は代謝性クリアランスの低下よりむしろ分泌亢進が主因であると報告している。著者の成績では少数例ではあるが、無腹水肝硬変、閉塞性黄疸ともに肝での代謝性クリアランスの低下、末梢血の血清アルドステロン値の上昇は示されなかった。閉塞性黄疸では非代償性肝硬変症は

ど肝のアルドステロン代謝機能は障害されていないと考えられる。

V. 結 論

1. 胆道感染を伴う閉塞性黄疸では術前よりすでに腎血流量の減少がみられた ($p < 0.005$).

2. 閉塞性黄疸においては循環血液量, 細胞外液量, すなわち, 体液量の変化は認められなかった。

3. 血漿レニン活性は閉塞性黄疸で高値を示し ($p < 0.005$), 胆道感染の有無により有意差を示した ($p < 0.005$).

4. 肝でのレニン不活性化能は肝硬変症ほど低下を示さないが ($p < 0.025$), 明らかに低下を示した ($p < 0.025$).

5. この血漿レニン活性の高値の原因として, 胆管炎を合併しない閉塞性黄疸では肝でのレニン不活性化能低下の関与が考えられる。胆管炎を合併する閉塞性黄疸では不活性化能低下と腎血流量減少に伴う腎でのレニン産生亢進の両方の関与が考えられる。

閉塞性黄疸における腎の病態は全身の循環動態異常の結果として生ずる腎血流量の減少と, レニン-アンギオテンシン系の亢進の結果として生ずる腎内血行動態の異常である。この両因子により閉塞性黄疸時の腎機能障害が発生してゆくものと考えられる。

以上のように, 閉塞性黄疸時の高レニン血症は急性腎不全の発現に重要な役割を持つ可能性が示唆される。

本論文の要旨は第7回日本消化器外科学会大会(1977 鹿児島), 第77回日本外科学会総会(1977, 東京), 第13回日本肝臓学会総会(1977, 東京)にて発表した。

稿を終えるに臨み, ご指導, ご校閲を賜わった新潟大学医学部第一内科浜斎先生に深謝致します。

参考文献

- 1) Dawson, J.L.: Jaundice and anoxic renal damage. Protective effect of mannitol. *Brit. Med. J.*, **1**: 810—811, 1964.
- 2) 荷見秋彦: 肝腎症候群に関する臨床的検討と実験的検討。日外会誌, **70**: 1561—1574, 1969.
- 3) Williams, R.D., et al.: The effect of hypotension in obstructive jaundice. *Arch. Surg.*, **81**: 334—340, 1960.
- 4) 玉熊正悦ほか: 閉塞性黄疸と術後合併症。臨外, **24**: 81—89, 1969.
- 5) 三樹 勝ほか: 黄疸を伴った胆道系疾患手術後の急性腎不全。臨外, **31**: 1569—1580, 1976.
- 6) 水戸迪郎ほか: 閉塞性黄疸, 肝腎症候群。359—366, 医歯薬出版, 東京, 1977.

- 7) Epstein, M., et al.: Renal failure in the patient with cirrhosis. *Amer. J. Med.*, **49**: 175—185, 1970.
- 8) Kew, M.C., et al.: Renal and intrarenal blood flow in cirrhosis of the liver. *Lancet*, **2**: 504—509, 1971.
- 9) Baldus, W.P.: Etiology and management of renal failure in cirrhosis and portal hypertension. *Ann. New York Acad. Science*, **170**: 267—279, 1970.
- 10) Barger, A.C., et al.: The renal circulation. *New Engl. J. Med.*, **284**: 482—490, 1971.
- 11) Thurán, K.: Micropuncture evaluation of local control of arterial resistance of kidney and brain. *Circ. Res.*, **28**(suppl. 1): 106—114, 1971.
- 12) 金子好宏: 腎とレニン, アンギオテンシン系。日内会誌, **63**: 342—352, 1974.
- 13) 菅原克彦ほか: 胆管炎の臨床。臨外, **27**: 1061—1070, 1972.
- 14) 金井 泉ほか: 臨床検査法提要。金原出版, 東京, 京都, 1968.
- 15) Albert, S.N. (藤田達士訳): 循環血液量と細胞外液量。真興交易医書出版部, 東京, 1973.
- 16) 奈良芳嗣ほか: Angiotensin I radioimmunoassay kit による血漿レニン活性の測定。Medical Postgraduates, **10**: 234—241, 1972.
- 17) 寺山有合子ほか: Sephadex LH-20 reversed-phase partition chromatography による血中アルドステロン-RIA の信頼性と利点。ホルモンと臨床, **23**: 731—737, 1975.
- 18) 宮原光夫ほか: 血漿レニン活性の測定について。最新医学, **31**: 524—526, 1976.
- 19) 金子好宏ほか: 腎臓, レニン遊出の機序。p. 51—74, 中山書店, 東京, 1973.
- 20) Topuzlu, C., et al.: Effect of bile infusion on the dog kidney. *New Engl. J. Med.*, **274**: 760—763, 1966.
- 21) 中野春雄: 閉塞性黄疸患者の腎障害に関する臨床並びに基礎的研究。日外会誌, **72**: 904—920, 1971.
- 22) Birnstingl, M.: The biliary system renal function during obstructive jaundice. p. 655—662, Blackwell scientific publications, Oxford, England, 1965.
- 23) 増本鉄郎ほか: 閉塞性黄疸症例の術後合併症。日消外会誌, 第7回鹿児島大会抄録集, 56—56, 1977.
- 24) Hinshaw, L.B., et al.: Comparison of canine Blackwell scientific publications, Oxford, England, 1965.
- 25) Cavanagh, D., et al.: Endotoxin shock in the subhuman primate. *Arch. Surg.*, **99**:

- 107—112, 1969.
- 26) 早坂 澁: エンドトキシンショックとその治療. 日臨外, **38**: 148—152, 1977.
- 27) Ravin, H., et al.: On the absorption of bacterial endotoxin from the gastrointestinal tract of the normal and shocked animal. *J. Exp. Med.*, **112**: 783—792, 1960.
- 28) 多羅尾和郎ほか: 肝硬変症におけるエンドトキシンの研究. 日消誌, **73**: 1366—1371, 1976.
- 29) Greisman, S.E., et al.: Mechanismus of endotoxin tolerance with special reference to man. *J. Infect. Dis.*, **128**(suppl): 265—275, 1973.
- 30) Fisher, J.E., et al.: False neurotransmitters and hepatic failure. *Lancet*, **2**: 75—79, 1971.
- 31) 島園順雄ほか: タンパク質・アミノ酸の栄養学. 日本必須アミノ酸協会, 東京, 1964.
- 32) Conn, H.O.: A rational approach to the hepatorenal syndrome. *Gastroenterology*, **65**: 321—340, 1973.
- 33) Pomeranz, B.M., et al.: Neural control of intrarenal blood flow. *Amer. J. Physiol.*, **251**: 1067—1081, 1968.
- 34) Cook, W.F., et al.: The location of renin in the rabbit kidney. *J. Physiol.*, **149**: 526—536, 1956.
- 35) Schroeder, E.T., et al.: Plasma renin level in hepatic cirrhosis. *Amer. J. Med.*, **49**: 186—191, 1970.
- 36) 近藤和興: 二次性アルドステロン症におけるレニン・アンギオテンシン系の役割. 日内会誌, **64**: 23—32, 1975.
- 37) Rosoff, L. Jr., et al.: Studies of renin and aldosterone in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology*, **69**: 689—705, 1975.
- 38) Barnardo, D.E., et al.: Elevated hepatic venous renin activity in cirrhosis. *Ann. Intern. Med.*, **70**(abstract): 1065—1065, 1969.
- 39) Peterson, R.E.: Adrenocortical steroid metabolism and adrenal cortical function in liver disease. *J. Clin. Invest.*, **39**: 320—331, 1960.