

## 総 説

### 加齢と腎循環

玉置俊晃

徳島大学医学部薬理学教室

#### *Effect of aging on the renal hemodynamics*

Toshiaki Tamaki

*Department of pharmacology, school of medicine, The University of Tokushima, Tokushima*

#### はじめに

21世紀を目前にして、日本では未曾有の高齢化社会へと社会構造が変化し始めている。このために、これまでに大きな問題にされていなかった加齢による生理的機能の変化にも多くの注目が集められるようになった。本総説では、はじめに、腎循環の特徴を概説し、加齢による腎循環の変化および臨床上での問題点について述べる。

#### 1) 腎循環の特徴

腎臓は、糸球体にて血液を濾過して尿の元“原尿”を作る。糸球体では、毎分約120mlもの血漿が限外濾過されており、一日量にすると $120 \times 60 \times 24$ mlとなり172.8Lにもなる。このような、膨大な濾過を行うために、腎臓は他の臓器に比べて、特異な血管構築を持っている。腎臓の血管は、腎動脈より始まり葉間動脈を経て皮質と髄質の境界を弓状に曲走する弓状動脈となる。弓状動脈から皮質表面に向かいほぼ直角に小葉間動脈が分岐する。1本の小葉間動脈は、70~100本の糸球体輸入細動脈を分岐し、糸球体毛細血管へと続く。糸球体毛細血管は集まって輸出細動脈となり、その後再び毛細血管となり尿細管周囲毛細血管網を形成する。他の臓器では大血管から徐々に内径を減少させて、主な抵抗血管である細動脈になりつづいて毛細血管網を形成すると、その後は静脈系に移行していく。しかし、腎臓では糸球体の前後に2つの抵抗血管が存在することが、他の臓器には見られない腎臓での血管構築の特徴の一つである。糸球体と尿細管周囲の2カ所で、毛細血管網を形成することも、腎臓での血管構築の特徴である。糸球体の毛細血管網は一般の毛細血管網に比べて圧が高く、糸球体内での静水圧は40-60mmHgの圧がある。人の骨格筋では、毛細血管

の静水圧は17mmHg程度であると報告されているので、糸球体毛細血管での静水圧は、一般の毛細血管の2倍近い圧が加わっていることになる。尿細管周囲毛細血管網は一般の毛細血管網に比べて圧が低い。糸球体の圧が、一般の毛細血管網に比べて圧が高いということは、血液を濾過するために都合が良く、周囲毛細血管網の圧が一般の毛細血管網に比べて圧が低いということは、尿細管での再吸収に好都合である。第3の特徴は、糸球体に近い輸入細動脈壁にレニン分泌顆粒を持つ傍糸球体細胞(juxtaglomerular cell: JG細胞)が存在し、遠位尿細管に存在する緻密斑(macula densa)と接していることである。この特異的構造が、尿細管・糸球体フィードバック(tubuloglomerular feedback: TGフィードバック)機構の根拠となっている。傍髄質部の輸出細動脈は、尿細管周囲毛細血管と直血管に分岐する。直血管は、ヘアピンループを形成してHenle係蹄・集合管とともに対向流系を形成し、髄質の高浸透圧勾配の形成・維持に寄与している。これが第4の特徴である。以上のような、形態的な特徴が腎血管系に存在する。

#### 2) 腎循環調節

腎臓は、心拍出量の約20%もの血液の供給を受けており、他の臓器と比較して重量あたりの血液量が多い。腎重量1gあたりの平均血流量は、3~5ml/minである。この値は、大部分皮質血流量を示しており、髄質内層・乳頭部の血流量はその1/10程度である。しかし、この絶対値は極端に少なくなく、脳実質の血流量と比較しても大差ない。腎臓に多量の血液が供給されることにより、尿生成過程を維持するために必要な水分や溶質を十分に供給できる。

腎臓には、先に述べたように糸球体の前後に位置する

2つの抵抗血管が存在し、この2つの細動脈により腎循環の調節が主に行われている。腎循環は、他の臓器と同様に腎神経および体液因子などの腎外因子により調節を受ける。腎循環に特徴的な事象として、腎血管自体によるものと考えられる自動調節機構がある。段階的に腎灌流圧を低下させても、約75mmHgまでは、腎血流量はほぼ一定に保たれる。このような現象が腎血流量の自動調節 (autoregulation) と呼ばれている。自動調節が、腎血流量のみならず糸球体濾過量にも存在することより、輸入細動脈の選択的な拡張により調節されていると考えられている。自動調節は、輸入細動脈の収縮・拡張により、血圧の変動に対して糸球体内圧を一定に保つ役割を持っている。すなわち、血圧が異常に上昇しても糸球体内への過度の圧負荷が起これないように防衛的に働き、血圧の低下に対しては輸入細動脈の拡張により、糸球体内圧が低下しないようにして糸球体濾過量を保つ。腎血流量の自動調節は、加齢により傷害されると考えられている。

このほかに、腎臓の循環は、腎内で産生するレニン・アンジオテンシン系、カリクレイン・キニン系、プロスタグランジン (PG), L-アルギニン・一酸化窒素系等の液性因子の影響も強く受ける (玉置ら, 1993; Tamaki and Abe, 1994)。

### 3) 加齢と腎重量

加齢により、体内組成の重量比が変化することが知られている。加齢により、体内水分量、特に細胞内液が減少し、脂肪量の増加が起こる。また、加齢により各臓器の共通した変化は萎縮であり、心臓を除いた諸臓器は、10~20代で最も重くなり以後は加齢と共に萎縮する。このため、組織重量は加齢と共に減少する。この中でも、腎臓は加齢により萎縮が著明な臓器である。生前に腎機能異常が明らかでない剖検例の、各年代層別に、腎臓の組織変化を検討した名古屋大学の病理学教室のデータがある (Tauchiら, 1971)。39歳以下の年代では、両腎の重量は321gであるが、加齢と共に重量が低下して80歳以上では184gにも低下する。このように、腎臓は多くの臓器のなかでも、加齢に従って著明に重量が減少する臓器である。特に、腎の皮質部の萎縮が加齢と共に著明におこる。

### 4) 加齢と腎血流量

加齢にともなって腎重量が低下するが、腎臓の血流量

も加齢によって変化がおきる (Levi and Rowe, 1992; Palmer and Levi, 1996)。Hollenbergら (1974) は生体腎臓移植の donor に対して、術前の腎動脈造影時に Xnone washout 法を用いて腎血流量を測定して、各年代層別にわけて加齢に伴う腎血流量の変化を報告している。腎障害がない健康成人でも、加齢と共に明らかに腎血流量は減少する。彼らは、加齢による各種血管作動物質の反応性の変化についても検討している。アンジオテンシン II の腎血管収縮作用は、加齢により大きな変化はないが、血管拡張薬のアセチルコリンに対する反応は、加齢と共に悪くなると報告している。

食後に、腎血流量が増加する現象が知られているが (Boschら, 1983; Hostetter, 1986; Vibertiら, 1987)、アミノ酸の混合液を静脈内投与しても腎血流量が増加することが知られている (Grafら, 1983; Premen and Dobbins, 1990)。アミノ酸の混合液を静脈内投与による腎血流量の増加作用は、障害腎では消失する (Ter Weeら, 1986)。このため、アミノ酸混合液の静脈内投与による腎血流量の変化をもって、腎臓の予備能を推測しようとする試みがある。平均年齢26.6歳の若者と、平均年齢70.6歳の高齢者にアミノ酸を静脈内投与すると、若者では腎臓の抵抗血管が拡張して腎臓の血管抵抗値が低下するが、高齢者ではアミノ酸を静脈内投与しても、腎臓の抵抗血管は拡張しないため血管抵抗値は変化しない (Fliserら, 1993)。加齢による血管作動物質に対する変化の特徴は、血管収縮物質に対する反応には大きな変化はないが、血管拡張物質に対する反応が低下することである。

腎障害のない高齢者の腎臓の血管の組織学的な特徴としては、腎臓内での大動脈の動脈硬化病変が最も一般に観察される変化である。細動脈レベルでの変化の特徴は、皮質部では輸入細動脈の内径が減少したり閉塞している事であり、傍髄質部では輸入細動脈と輸出細動脈がシャントを形成していることである (Palmer and Levi, 1996)。

高血圧による良性的腎硬化症の病変が、小葉間動脈から輸入細動脈に限局して起こると報告されており、加齢による輸入細動脈の変化は高血圧症の合併で加速することが知られている (竹林ら, 1995)。高血圧動物では、高血圧発症の初期から腎血流量の自動調節が障害されていることが報告されている (Plathら, 1981; Roman, 1986; Arendshorst and Beierwaltes, 1979)。腎血流量の自動調節が輸入細動脈の選択的な拡張により起こる現象であり、加齢に伴い皮質部の輸入細動脈の形態的变化が起

こり又血管拡張物質に対する反応が低下することから、おおくの高齢者において自動調節が障害されると考えられている。組織学的には、動脈硬化病変が一般に観察されており、加齢に伴う内皮機能の低下が推測される。内皮由来血管弛緩因子の本体と考えられている一酸化窒素 (NO) の合成酵素阻害薬である,  $N^G$ -nitro-L-arginine を前処置することにより腎循環におこる変化が広く検討されている。単離した輸入細動脈に  $N^G$ -nitro-L-arginine を作用させると輸入細動脈は収縮して内径が減少する。NO の合成基質である L-arginine を過剰に添加することにより輸入細動脈の内径は control 状態に回復する (Tamaki ら, 1993)。また、実験動物に  $N^G$ -nitro-L-arginine を作用させておくと、腎血流量の自動調節が傷害される (Kiyomoto ら, 1992)。このことは、加齢により内皮機能が低下したときに、腎血流量の自動調節が消失する可能性を示している。NO は、腎臓に特徴的な現象である、TG フィードバック機構にも影響を与える (Wilcox ら, 1992; Thorup and Persson, 1994)。Micropuncture 法を用いた検討では、 $N^G$ -nitro-L-arginine を灌流液に添加することにより、尿細管内灌流速度を 40nL per minute に増加したときの、輸入細動脈の収縮が強くなることが報告されている。このことは、腎臓での NO 産生が低下すると TG フィードバック機構が異常に働いて体液の調節が障害され、高血圧が発生する可能性を示している。

高齢者は、腎血流量が低下して、血管拡張反応が低下するだけでなく、腎臓障害に対する回復が悪いことも報告されている (Miura ら, 1987)。若いラットの腎血流量を遮断した後腎血流量を再開すると、一過性に BUN は増加するが、48時間後にはほぼ虚血前値に戻る。ところが、高齢ラットでは、虚血回復後96時間後においても尚 BUN が高値を示し、虚血 attack からの回復が悪いことが示されている。このように、腎臓の障害に対して高齢者の腎臓が弱いことは、厚生省から報告された '老人の薬物性腎障害' 報告書にも明記されている (酒井, 1996)。すなわち、薬物性腎障害では、薬物使用前の腎機能より年齢が予後悪化因子となること、さらに高齢者では薬物性腎障害がおこると治療への反応が悪いことが報告されている。

#### 4) 高血圧治療薬と腎循環

加齢に伴い多くの疾患が増加してくるが、高血圧症は最も一般に高齢者で観察される疾患の一つである。これまで述べてきたように加齢に伴い腎循環に変化が起こる

ことを考えると、高血圧の治療薬が腎循環に及ぼす影響を考慮して、高齢者に対する高血圧の薬物療法を行う必要がある。

動物実験で、カルシウム拮抗薬を前処置しておくとも腎血流量の自動調節が消失することが知られている (Navar ら, 1986)。この現象は、加齢により自動調節がすでに障害されている患者に、高血圧や狭心症の治療のためにカルシウム拮抗薬を使用した場合、血圧の低下と共に急速に腎血流量が低下して糸球体濾過量も急速に低下する可能性を示している。高齢者に、カルシウム拮抗薬を使用する場合には降圧が過度にならないように注意が必要である。一方、生理的な濃度の内因性アンジオテンシン II は主に輸出細動脈を収縮させると考えられており (Hall, 1986)、ACE 阻害薬は自動調節に影響を与えないと報告されている。しかし、ACE 阻害薬は糸球体の出口にある輸出細動脈を選択的に拡張するため (Hall, 1989)、腎障害があり血中のレニン活性値の高い患者さんに ACE 阻害薬を使用すると、急激な糸球体内圧の低下がおこり、腎不全に陥ることがあるので注意が必要である。高齢者では筋肉量の低下のため、測定されたクレアチニン値は正常値を示しているにもかかわらず、腎機能が低下している場合があるので、レニン活性値の高い高齢者に対しては ACE 阻害薬は慎重な投与が必要である。

#### 5) おわりに

加齢に伴う腎循環の変化について概説した。日本では高齢化社会が確実に進むなか、高齢者の医療に取り組む際には加齢に伴う腎機能の変化を常に考慮しておく必要がある。

#### 文 献

1. Arendshorst, W. and Beierwaltes, W. (1979): Renal and nephron hemodynamics in spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol.*, 236, F246-F251
2. Bosch, J., Saccaggi, A., Lauer, C., Belledonne, M., and Glabman, S. (1983): Renal functional reserve in humans. ; Effect of protein intake on glomerular filtration rate. *Am. J. Med.*, 75, 943-950
3. Fliser, D., and Zeier, M., Nowack, R. and Ritz, E. (1993): Renal function reserve in healthy elderly subjects. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 3, 1371-1377
4. Graf, H., Stummvoll, H., Luger, A. and Prager, R. (1983): Effect of amino acid infusion on glomeru-

- lar filtration rate. *New Engl. J. Med.*, 308, 159-160
5. Hall, J. E. (1986): Regulation of glomerular filtration rate and sodium excretion by angiotensin II. *FASEB. J.*, 45, 1431-1437
  6. Hall, J. E. (1989): Intrarenal actions of converting enzyme inhibitors. *Am. J. Hypertens.*, 2, 875-884
  7. Hollenberg, N., Adama, D.A., Solomon, H.S. Rashid, A., Abrams, H.L. and Merrill, J.P. (1974): Senescence and the renal vasculature in normal man. *Circ. Res.*, 34, 309-316
  8. Hostetter, T. (1986): Human renal response to a meat meal. *Am. J. Physiol.*, 250, F613-F618
  9. Kiyomoto, H., Matsuo, H., Tamaki, T., Aki, Y., He, H., Iwao, H., and Abe, Y. (1992): Effect of L-N<sup>g</sup>-nitro-arginine, inhibitor of nitric oxide synthesis, on autoregulation of renal blood flow in dogs. *Jpn. J. Pharmacol.*, 58, 147-155
  10. Levi, M., and Rowe, J. (1992) Renal function and dysfunction in aging. In: *The Kidney*. : D. Seldin and G. Giebisch(Eds.), Physiology and pathophysiology. 2nd ed., Raven Press, New York, pp. 3433-3456
  11. Miura, K., Goldstein, R.S., Morgan, D.G., Pasino, D.A., Hewitt, W.R. and Hook, J.B. (1987): Age-related differences in susceptibility to renal ischemia in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 87, 284-296
  12. Navar, L. G., Champion, W. J., and Thomas, C. E. (1986): Effects of calcium channel blockade on renal vascular resistance responses to changes in perfusion pressure and angiotensin-converting enzyme inhibition in dogs. *Circ. Res.*, 58, 874-881
  13. Palmer, B., and Levi, M. (1996) Effect of aging on renal function and disease. In : *The Kidney*. B. Brenner and F. Rector (Eds.), Saunders, Philadelphia, pp. 2274-2296.
  14. Ploth, D., Roy, R., Huang, W., and Navar, L. (1981): Impaired renal blood flow and cortical pressure autoregulation in Goldblatt hypertensive rats. *Hypertension*, 3, 67-74
  15. Roman, R. (1986) : Abnormal renal hemodynamics and pressure-natriuresis in Dahl salt-sensitive rats. *Am. J. Physiol.*, 251, F57-F65
  16. 酒井紀 (1996) 老人の薬物性腎障害, 厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班, 平成7年度研究業績集, 63-67
  17. 竹林茂夫・上杉憲子・自見至郎 (1995) :血管傷害と高血圧性腎症, 腎と透析, 39(臨時増刊号), 56-61
  18. 玉置俊晃・安部陽一 (1993) :腎循環, 腎と透析, 35(臨時増刊号), 55-59
  19. Tamaki, T. and Abe, Y. (1994): Control of renal circulation - with special reference on nitric oxide. *Asia Pacific J. Pharmacol.*, 9, 97-112
  20. Tamaki, T., Hasui, K., Aki, Y., Kimura, S., and Abe, Y. (1993): Effects of N<sup>g</sup>-nitro-L-arginine on isolated afferent arterioles. *Jap. J. Pharmacol.*, 62, 231-237
  21. Tauchi, H., Tsuboi, K. and Okutomi, J. (1971): Age changes in the human kidney of the different races. *Gerontologia*, 17, 87-97
  22. Ter Wee, P., Rosman, J., Van Der Geest, S., Sluiter, W. and Donker, A. (1986): Renal hemodynamics during separate and combined infusion of amino acids and dopamine. *Kidney Inter.*, 29, 870-874
  23. Thorup, C., and Persson, E. (1994): Inhibition of locally produced nitric oxide resets tubuloglomerular feedback mechanism. *Am. J. Physiol.*, 267, F606-F611
  24. Viberti, G., Bognetti, E., Wiseman, M., Dodds, R., Gross, J. and Keen, H. (1987): Effect of protein-restricted diet on renal response to a meat meal in humans. *Am. J. Physiol.*, 253, F388-F393
  25. Wilcox, C., Welch, W., Murad, F., Gross, S., Taylor, G., Levi, R., and Schmidt, H. (1992): Nitric oxide synthase in macula densa regulate glomerular capillary pressure. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 89, 11993-11997