

氏名(本籍)	三品美夏(福島県)
学位の種類	獣医学博士
学位記番号	甲第76号
学位授与の番号	学位規則第3号第2項該当
学位論文の要件	犬・猫の腎性高血圧に関する基礎的研究
論文審査委員	(主査) 高橋 貢 (副査) 鈴木立雄 若尾義人

論文内容の要旨

高血圧には本態性高血圧と二次性高血圧があり、本態性高血圧の原因は未だ不明であるが、二次性高血圧の原因として最も頻度が高いのは、腎疾患に起因する腎性高血圧である。

腎性高血圧の成因には、腎機能の低下に伴う体液貯留、心拍出量および末梢血管抵抗の増加、ならびにレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系などの昇圧因子の亢進、カリクレイン-キニン-プロスタグランジン系などの降圧因子の抑制などが関与していると考えられている。

獣医学領域、特に小動物臨床においては、近年、医学臨床と同様に慢性腎不全の症例が増加し、その診断・治療が検討されているが、腎性高血圧に関する詳細な報告はない。

その理由として、高血圧は明確な臨床症状を伴わないため、その診断には正確な血圧測定が必要であるが、血圧は生体に加わる様々な要因で変化するため、犬・猫では測定された血圧値を正しく評価し、高血圧を診断することが困難であることが挙げられる。

本研究では小動物、特に犬および猫における腎性高血圧の発現の有無ならびにその成因について検討することを目的とし、無麻酔、無拘束下で24時間連続的な観血的血圧を数カ月間にわたり測定が可能なテレメトリーシステムを用いて、正常な犬・猫の血圧を測定し、その日内変動ならびに正常値について検討を行った。

ついで、実験的に犬・猫の腎不全モデルを作成し、血圧およびレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の観点から、腎障害による腎性高血圧の発現について検討を行った。さらにアンジオテンシン変換酵素阻害薬が、腎不全モデルにより発現した腎性高血圧に及ぼす影響について検討を行った。

あわせて、犬・猫の慢性腎不全の症例で、オシロメトリック法を用いた血圧の測定ならびにレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の測定を行い、臨床例における腎性高血圧の発現についても検討を行った。

1. 無麻酔・無拘束下における犬・猫の正常血圧の検討

実験には、臨床検査によって異常が認められない雑種成犬5頭(雄2頭・雌3頭、体重7.0~13.0kg)および雑種成猫6頭(雌6頭、体重2.3~2.8kg)を使用し、血圧変動ならびに正常血圧について検討を行った。

テレメトリーシステムの血圧測定用送信器のカテーテルは、大腿動脈内に留置し、血圧測定用送信器本体は皮下に埋没固定した。血圧測定用送信器設置後、血圧は約1~2週間で安定した。

血圧測定用送信器設置後、血圧が安定した時点から24時間にわたり10日間連続して血圧を測定し、正常

な犬・猫における血圧の日内変動について検討を行った。その結果、テレメトリーシステムによって測定された収縮期血圧、平均血圧ならびに拡張期血圧を1時間毎の平均値でみると、8時と19時の時点でピークを示す日内変動が観察された。この日内変動は、ピークを示す約3~4時間前から徐々に上昇し、ピークを示した後は、1時間以内に下降して、安定する傾向を示した。

テレメトリーシステムによる24時間血圧については、日差変動は比較的小さく、正常犬5頭における平均値は、収縮期血圧 125.4 ± 7.4 mmHg、平均血圧 93.4 ± 3.7 mmHg、拡張期血圧 76.2 ± 3.4 mmHgであった。また、正常猫6頭における平均値は収縮期血圧 115.7 ± 14.6 mmHg、平均血圧 94.3 ± 13.2 mmHg、拡張期血圧 79.2 ± 12.7 mmHgであった。

これらのことから、テレメトリーシステムによって測定された犬・猫の血圧測定値の解釈には、日内変動を考慮して、24時間の血圧を平均した24時間血圧を用いて評価することが適当であると考えられた。

2. 腎不全モデルによる腎性高血圧の発現

実験には、臨床検査によって異常が認められない雑種成犬5頭（雄2頭・雌3頭、体重7.0~13.0kg）および雑種成猫4頭（雌4頭、体重2.3~2.8kg）を使用した。血圧の測定方法は前実験と同一とし、24時間血圧を用いて検討を行った。

腎不全モデルは、外科的に右腎を摘出した後、左腎に供給される血流量が1/4になるように、腎動脈背側枝および腹側枝の一部を結紮し、血流を遮断して作成した。腎不全作成前後における血圧およびBUN、Cr、CCrの変動を検討した結果、犬の腎不全モデルでは作成前のコントロールに比較して、BUN、Crの上昇およびCCrの低下と同時に血圧値が有意 ($p < 0.05$) に上昇した。また、猫の腎不全モデルではCrの上昇、CCrの低下と同時に血圧値が有意 ($p < 0.05$) に上昇した。

犬および猫の正常例と腎不全モデルにおいて血漿レニン活性、アンジオテンシン I 濃度、アンジオテンシン II 濃度、アルドステロン濃度を比較した結果、すべてにおいて、腎不全モデルでは正常例に比較して有意 ($p < 0.05$) に高値を示した。

このことから、犬および猫において腎障害によって腎性高血圧を発現することが明らかにされ、この発現機序にはレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系が関与しているものと考えられた。

3. 腎不全モデルに対するアンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与

この実験には、腎性高血圧を発現した腎不全モデルの犬4頭（雄1頭・雌3頭、体重7.5~13.0kg）および猫3頭（雌3頭、体重2.3~2.8kg）を使用した。血圧測定方法は前実験と同一とし、24時間血圧を用いて検討を行った。

腎不全モデルに対し、アンジオテンシン変換酵素阻害薬を投与し、血圧値および血漿レニン活性、アンジオテンシン I 濃度、アンジオテンシン II 濃度ならびにアルドステロン濃度を比較した。

その結果、腎不全モデルの犬・猫におけるすべての例で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬の投薬時における血圧値は有意 ($p < 0.05$) に低下した。

また、アンジオテンシン変換酵素阻害薬を投与した場合、血漿レニン活性ならびにアンジオテンシン I 濃度の変化は認められなかったが、アンジオテンシン II 濃度ならびにアルドステロン濃度は有意 ($p < 0.05$) に低下した。

これらのことから、犬・猫における腎性高血圧の発現機序にレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の亢進が関与しているものと考えられた。

4. 臨床例における慢性腎不全の高血圧に関する検討

対象とした症例は、麻布大学獣医学部附属動物病院に来院した犬115例（雄59例、雌65例）、猫97例（雄56例、雌41例）である。

これらを一般臨床検査、血液・血清生化学検査で異常が認められなかった犬102例（雄42例、雌60例）、猫61例（雄26例、雌35例）を正常群、Cr 2.0mg/dl以上ならびに臨床症状より慢性腎不全と診断された犬13例（雄8例、雌5例）、猫36例（雄30例、雌6例）を腎疾患群とした。

収縮期血圧、平均血圧、拡張期血圧ならびに心拍数の測定にはオシロメトリック法を用い、測定部位は前腕部または尾根部とした。測定に際しては症例に可能なかぎり、ストレスを与えないように注意して行った。

オシロメトリック法における正常群の犬における血圧測定値の平均値は、収縮期血圧 118.6 ± 18.7 mmHg、平均血圧 93.8 ± 15.8 mmHg、拡張期血圧 67.4 ± 14.4 mmHgであった。また、猫における平均値は、収縮期血圧 115.4 ± 18.8 mmHg、平均血圧 98.6 ± 19.2 mmHg、拡張期血圧 74.1 ± 18.8 mmHgであった。

犬・猫の正常群および腎疾患群の血圧を比較した結果、収縮期血圧、平均血圧ならびに拡張期血圧のすべてにおいて、正常群に比較して腎疾患群では有意な ($p < 0.05$) な高値を示した。

さらに、正常群に比較して腎疾患群においては血漿レニン活性、アンジオテンシン I 濃度、アンジオテンシン II 濃度ならびにアルドステロン濃度が有意 ($p < 0.05$) に高値を示した。

これらのことから、オシロメトリック法による血圧測定においても、腎疾患の症例では、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の亢進と同時に血圧の上昇が確認され、臨床例においても慢性腎不全の症例では腎性高血圧が存在することを確認した。

以上の実験成績より次のような結論が得られた。

- 1) テレメトリーシステムによって測定した犬・猫の血圧には、8時と9時をピークとする日内変動が認められた。また、24時間血圧の正常犬における平均値は収縮期血圧 125.4 ± 7.4 mmHg、平均血圧 93.4 ± 3.7 mmHg、拡張期血圧 76.2 ± 3.4 mmHgで、正常猫における平均値は収縮期血圧 115.7 ± 14.6 mmHg、平均血圧 94.3 ± 13.2 mmHg、拡張期血圧 79.2 ± 12.7 mmHgであり、日差変動は比較的小さいことから、テレメトリーシステムによる血圧を評価する際には、24時間血圧をもって個体の絶対値として評価すべきであると考えられた。
- 2) 犬・猫の実験的腎不全モデルでは、BUN、Crの上昇およびCCrの低下とともに、有意 ($p < 0.05$) に血圧が上昇し、腎性高血圧の発現が認められた。また、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の亢進が観察された。
- 3) 腎性高血圧を発症した腎不全モデルに対して、アンジオテンシン変換酵素阻害薬を投与すると、アンジオテンシン II 濃度、アルドステロン濃度および血圧の低下が認められたことから、犬・猫の腎性高血圧の発現機序にレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の亢進が関与しているものと考えられた。
- 4) オシロメトリック法による臨床例の血圧測定では、正常犬における平均値は、収縮期血圧 118.6 ± 18.7 mmHg、平均血圧 93.8 ± 15.8 mmHg、拡張期血圧 67.4 ± 14.4 mmHgで、正常猫における平均値は、収縮期血圧 115.4 ± 18.8 mmHg、平均血圧 98.6 ± 19.2 mmHg、拡張期血圧 74.1 ± 18.8 mmHgであった。ま

た、犬・猫における正常例に比較して、腎疾患例では血圧が有意 ($p < 0.05$) に高値を示し、さらにレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の亢進も認められたことから、臨床例における慢性腎不全の症例においても、腎性高血圧の存在が確認された。

論文審査の結果の要旨

高血圧 (hypertension) とは、一般に大循環系における動脈内圧が異常に上昇した状態を意味するものであり、慢性的に大循環系動脈内圧が異常に高値を示す状態を高血圧という。高血圧を呈する原因疾患は数多く知られており高血圧の状態が高血圧症といわれる疾患単位を構成するか否かについては異論が多く、一症候群に過ぎないとする考え方が多い。しかし、原因疾患のいかんを問わず心血管病変が進展し、脳、心、腎に重大な合併症を起すことが知られている。

原因疾患の明らかな高血圧を二次性または症候性高血圧といい、このなかに腎実質性疾患や腎動脈狭窄性病変によるものが含まれる。

著者は小動物臨床における慢性腎不全にみられると推察される犬・猫の高血圧に注目し、腎性高血圧の発現機序について実験的な研究を行った。

1. 無麻酔・無拘束下における犬・猫の正常血圧に関する検討

犬・猫における高血圧について検討する前提として、正常時における24時間の血圧変動を知る必要がある。著者は、テレメトリーシステムにより無麻酔・無拘束下で正常な犬5頭、猫6頭について5分間隔で10日間にわたり連続して血圧測定を行った。その結果、収縮期血圧、拡張期血圧ならびに平均血圧は24時間にわたって常に動揺した変動を示したが、午前8時と午後7時の時点をピークとする日内変動が観察された。また、この日内変動はピークを示す3~4時間前から徐々に血圧が上昇し、ピークを示したのちは、1時間以内に下降して安定するパターンを示した。さらに、テレメトリーシステムによる24時間血圧の日差変動は比較的小さく、正常犬5頭の平均値は収縮期血圧 125.4 ± 7.4 mmHg、平均血圧 93.4 ± 3.7 mmHg、拡張期血圧 76.2 ± 3.4 mmHgであり、猫6頭の平均値は収縮期血圧 115.7 ± 14.6 mmHg、平均血圧 94.3 ± 13.2 mmHg、拡張期血圧 79.2 ± 12.7 mmHgであった。このことから、テレメトリーシステムによる血圧変動の評価には、24時間血圧を平均した測定値を基準とすることが適当であると考えられた。

2. 腎不全モデルによる腎性高血圧の発現

臨床例において腎障害がみられる犬・猫においては高血圧が推察されるが、腎性高血圧の発現機序に関する報告はほとんどみられない。著者は実験的に犬・猫で腎不全モデルを作成し、その血圧変動をテレメトリーシステムで観察すると同時に、血液生化学的検査ならびにレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の変化を観察して、腎性高血圧の発現機序について考察を加えた。

腎不全モデルの作成は、健康な雑種成犬5頭、猫4頭を用い、全身麻酔下で右腎の全摘出を行ったのち、左腎に供給される血液量が1/4になるように、腎動脈背側枝および腹側枝の一部を結紮して血行を遮断し、腎不全モデルを作成した。この場合、血行遮断による阻血領域は直視下で肉眼的に観察した。血圧はテレメトリーシステムで5週間にわたり連続して収縮期血圧、拡張期血圧ならびに平均血圧を測定した。そして

術前7日間の24時間値をコントロールとし、術後5週目の7日間における24時間値と比較検討した結果、犬の5例と猫の4例ともに腎不全モデル作成前に比較して、モデル作成後5週目では有意 ($p < 0.05$) に高値を示した。このことから、実験的な腎不全モデルでは明らかな腎障害による腎性高血圧が観察された。

この場合、腎不全が確実に発現しているか否かについて、血液生化学的検査ならびにレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系について観察した結果、犬・猫ともにBUN、CrならびにCCrは有意 ($p < 0.05$) な変化を示し、確実な腎不全モデルが作成されたものと考えられた。また、血漿レニン活性、アンジオテンシン I・II濃度ならびにアルドステロン濃度が有意 ($p < 0.05$) な亢進を示したことから、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の亢進が腎性高血圧に関与しているものと推察された。

3. 腎不全モデルに対するアンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与

実験的腎不全モデルによって腎性高血圧を発現することが確認されたが、この場合の腎性高血圧に、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系がどのような関連性があるかについて、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (エナラプリル) を投与して、血圧ならびにレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の変化について観察した。

その結果、腎性高血圧を示している犬4頭、猫3頭の腎不全モデルで、血圧はいずれも有意 ($p < 0.05$) な低下を示した。また、血漿レニン活性ならびにアンジオテンシン I濃度は投薬前に比較して有意差が認められなかったが、アンジオテンシン II濃度とアルドステロン濃度は、投薬7日間でいずれの例においても投薬前値に比較して有意 ($p < 0.05$) な減少が認められた。このことから、腎性高血圧の発現にはアンジオテンシン IIならびにアルドステロンが関与しているものと考えられた。

4. 臨床例における慢性腎不全の高血圧に関する検討

犬・猫で実験的に作成した腎不全モデルで、腎性高血圧を発現することが確認されたことから、臨床例における慢性腎不全の症例で腎性高血圧が観察されるか否かについて検討した。すなわち、正常犬102例、猫61例、慢性腎不全 (Cr 2.0mg/dl以上) の犬13例、猫36例について、オシロメトリック法で血圧を測定し比較検討した。また、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系についても検討を加えた。

その結果、オシロメトリック法による正常犬102例の平均値は収縮期血圧 118.6 ± 18.7 mmHg、平均血圧 93.8 ± 15.8 mmHg、拡張期血圧 67.4 ± 14.4 mmHgであり、猫61例では収縮期血圧 115.4 ± 18.8 mmHg、平均血圧 98.6 ± 19.2 mmHg、拡張期血圧 74.1 ± 18.8 mmHgであった。慢性腎不全の症例犬13例の平均値は収縮期血圧 146.6 ± 35.3 mmHg、平均血圧 117.8 ± 27.4 mmHg、拡張期血圧 88.8 ± 25.6 mmHgであり、猫36例の平均値は収縮期血圧 126.7 ± 18.2 mmHg、平均血圧 105.9 ± 14.3 mmHg、拡張期血圧 82.0 ± 14.2 mmHgで、いずれも正常例に比較して有意 ($p < 0.05$) な高値を示した。また、血漿レニン活性、アンジオテンシン I・II濃度ならびにアルドステロン濃度は、犬・猫ともに正常例に比較して慢性腎不全の症例ではいずれも有意に ($p < 0.05$) な高値を示した。

これらの成績から、臨床例における慢性腎不全の症例においても正常例に比較して高い血圧を示し、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の亢進もみられたことから、慢性腎不全の症例においても、腎性高血圧の存在が確認された。

以上の成績から、本研究においては、テレメトリーシステムにより正常な犬・猫の無麻酔・無拘束下で24時間における正常血圧と日内変動を観察したこと、実験的な腎不全モデルを作成して腎性高血圧が発現し、

その発現機序にレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の亢進が関与していること、ならびに臨床例における慢性腎不全の症例においても、腎性高血圧が存在することを確認したことは、小動物臨床獣医学における腎疾患の診断・治療に関与するところが大きく、博士（獣医学）を授与することにふさわしい研究成果であると判定した。