

学位申請論文

犬・猫の腎性高血圧に関する基礎的研究

[要 旨]

1 9 9 7

三品 美夏

(外科学第一講座)

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ヵ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時間の血圧を平均化した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50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、Cr2.0mg/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 ($p < 0.05$) 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19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・猫における正常例と比較して、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。