



Acquired resistance to acute renal failure in ischemic and uranium-induced renal failure of rabbits

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 米村, 克彦 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1360

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 83号	学位授与年月日	平成 2年 2月 9日
氏 名	米 村 克 彦		
論文題目	Acquired resistance to acute renal failure in ischemic and uranium-induced renal failure of rabbits (虚血性腎不全及びウラニウム惹起腎不全家兎における急性腎不全耐性獲得について)		

医学博士 米村克彦
論文題目

Acquired resistance to acute renal failure in ischemic and
uranium-induced renal failure of rabbits

(虚血性腎不全及びウラニウム惹起腎不全家兎における急性腎不全耐性獲得について)

論文の内容の要旨

〔目的〕

临床上急性腎不全の再発は少ないとされ、実験的にも急性腎不全回復期には新たな侵襲に対する耐性が発生することが示唆されている。こうした耐性発生については、現在までほとんど検討がなされていない。その検討は急性腎不全発症の解明及び予防法の開発に寄与するものと考えられる。申請者は、虚血性及び腎毒性急性腎不全家兎を用い急性腎不全に対する耐性の発生に関して、1) 腎不全惹起性侵襲の種類により耐性発生に差異があるか否か、2) 耐性発生に腎血行動態の変化が関与するか否かを検討し、耐性発生機序の一端を明らかにしようとした。

〔方法〕

右腎摘出家兎を用い、左腎動脈2時間閉塞(AO群)または酢酸ウラニール(UA) 0.8mg/kg体重の静注(UA群)により急性腎不全を惹起し、以下の実験を行った。対照としては、偽手術のみを行った右腎摘出家兎(SO群)を用いた。

実験1: 初回侵襲14日後、急性腎不全からの回復の程度をみる目的で、血清クレアチニン(Ser)、平均血圧、腎血流量(RBF)、⁸⁵Sr microsphere法を用いた腎皮質内血流分布、¹⁴C-イヌリン・クリアランス(Cin)、fractional Na excretion(FENa)を測定した。また尿細管障害の程度をみる目的で、光顕的に腎組織の壊死尿細管数、円柱数を測定した。

実験2: 初回侵襲14日後AO, UA及びSO群にUA 1mg/kg体重を静注し、5日後(ウラニウムモデルで腎障害が最も強い時期)に実験1と同様の項目について検討した(それぞれAO-UA, UA-UA, SO-UA群とする)。

実験3: 初回侵襲14日後AO, UAおよびSO群に左腎動脈2時間閉塞を行い、3日後(虚血性モデルで腎障害が最も強い時期)に実験1と同様の検討を行った(それぞれAO-AO, UA-AO及びSO-AO群とする)。

〔結果〕

実験1: UA, AO群とも侵襲14日後にはSer及びCinの回復と尿細管上皮の再生像をみとめ、壊死尿細管数・円柱数も少なく、機能的にも組織的にも回復期にあった。

実験2: 3群間で血圧、RBF、腎皮質内血流分布に有意差を認めなかったにもかかわらず、AO-UA及びUA-UA群は共にSO-UA群に比し、Serが有意に低く、Cinが高値であり、組織的にも尿細管上皮障害は軽度であり、初回侵襲の種類によらず、程度の差こそあれ、UAに対する耐性が認められた。AO-UA群とUA-UA群を比較すると、UA-UA群の方でSerは有意に低く、Cinは高く、FENaは低かったが、組織の変化には有意差は認められなかった。

実験3: AO-AO, UA-AO, SO-AO群の3群とも、血圧、RBF、腎皮質内血流分布は対照群とほとんど差がみられなかったにもかかわらず、Serの著明な上昇、Cinの低下、高度の尿細管障害が認められ、腎虚血に対する耐性はみられなかった。

〔考察及び結論〕

ウラニウム惹起性急性腎不全の回復期には再度のウラニウム投与に対する耐性が機能的にも組織学的にも

認められたのに対し、虚血性腎不全動物のウラニウムに対する耐性は小さかった。一方、虚血性侵襲に対しては、虚血性、ウラニウム惹起腎不全動物とも耐性を示さなかった。このことは、腎毒性腎不全モデルに反して虚血性モデルでは、急性腎不全に対する耐性が発生しにくいこと、また腎毒性腎不全と虚血性腎不全の交差耐性も弱いことを示している。一方、血圧・腎血流量・腎皮質内血流分布は耐性発生群、非発生群、対照群の間に差がなく腎血行動態の変化が耐性発生に関与している可能性は少ないと考えられる。

論文審査の結果の要旨

急性腎不全回復期には新たな侵襲に対する耐性が発生することが実験的に多く報告されているが、耐性発生機序については明らかにされていない。耐性発生機序を明らかにすることは急性腎不全発生機序の解明及び予防法の開発に寄与するものと考えられる。虚血性及び腎毒性急性腎不全家兎を用い、急性腎不全に対する耐性発生に関して、1) 腎不全惹起性侵襲の種類により耐性発生に差異があるか否か、2) 耐性発生に腎血行動態の変化が関与するか否かを検討し、耐性発生機序の一端を明らかにしようとした。

ウラニウム惹起性急性腎不全の回復期での再度の酢酸ウラニール投与では、血清クレアチニン (Ser) の上昇やイヌリン・クリアランス (Cin) の低下はみられず、組織学的にも壊死尿細管数や円柱数は極端に少なく機能的にも組織学的にも耐性が認められた。左腎動脈2時間閉塞による虚血性急性腎不全からの回復期の酢酸ウラニール投与では、軽度のSer上昇とCinの低下がみられ、対照群への酢酸ウラニール投与と比較すると機能的にも組織学的にも一部分耐性が認められた。ところがウラニウム惹起性及び虚血性急性腎不全からの回復期に、左腎動脈2時間閉塞を行った場合には機能的にも組織学的にも耐性は認められなかった。耐性発生群、非発生群には腎血行動態には差がなく、腎血行動態の変化が耐性発生に関与している可能性は少ないと考えられた。

以上の発表に関連して、審査委員会では次のような討論がなされた。

- 1) 虚血性急性腎不全とウラニウム惹起性急性腎不全では障害される尿細管の部位が違うのではないか。
- 2) 急性腎不全からの回復期に虚血操作を行うと耐性を獲得しないが、虚血時間が長すぎるのではないか。
- 3) ウラニウム惹起性急性腎不全では酢酸ウラニール投与で耐性を獲得したが、虚血性急性腎不全では一部分しか耐性を獲得しなかった。その違いの原因はどう考えるか。
- 4) ウラニウム惹起性急性腎不全の回復期であれば、いつでも再度の酢酸ウラニールの投与に対し、耐性が認められるのか。
- 5) 耐性発生群と非発生群での糸球体組織所見に相違はあるのか。
- 6) ウラニウム惹起性急性腎不全と虚血性腎不全の病態生理について
- 7) 臨床の場合において、抗癌剤のシスプラチンでこのような耐性は認められるのか。
- 8) 腎以外の組織でのウラニウムによる変化がウラニウムの耐性獲得に関係していないか。
- 9) ウラニウムによる尿細管障害は、細胞膜に作用するのか、それとも細胞内に取り込まれて作用するのか。

以上の問題に対して、申請者の解答、知識及び討論は適確であり、現時点において明らかにされているものと、明らかにされていないものの限界を明確にした。従って、本論文は医学博士の学位授与にふさわしいものと全審査員が判定した。

論文審査担当者	主査	教授	河 邊 香 月		
	副査	教授	白 澤 春 之	副査	教授 原 田 幸 雄
	副査	助教授	太 田 英 彦	副査	講師 菱 田 明