



Glomerular alterations in uranyl acetate-induced acute renal failure in rabbits

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-23 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 小林, 修三 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/882

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	医博第 29号	学位授与年月日	昭和61年 3月26日
氏 名	小 林 修 三		
論文題目	Glomerular alterations in uranyl acetate-induced acute renal failure in rabbits (酢酸ウラニウム誘発急性腎不全家兎における糸球体変化)		

医学博士 小林 修三

論文題目

Glomerular alterations in uranyl acetate-induced acute renal failure in rabbits

(酢酸ウラニウム誘発急性腎不全家兎における糸球体変化)

論文の内容の要旨

急性腎不全の発症・維持機序に関しては、なお不明な点が多い。現在、その機序として、(1)腎血行動態の変化、(2)尿細管障害部位を介する濾過液の逆拡散、(3)円柱による尿細管閉塞のほか、最近(4)糸球体限外濾過係数(hydraulic conductivity×濾過面積)の減少による糸球体濾過値(GFR)の低下が考えられている。即ち、急性腎不全では、糸球体毛細血管濾過面積が減少し、GFRを低下させる可能性がある。しかし、従来急性腎不全時の糸球体変化についての検討は十分でなく、透過型電子顕微鏡下である程度の形態的变化が認められているものの、光学顕微鏡下では著変は認められていない。

本研究では、ウラニウム誘発急性腎不全家兎を用いて、腎不全時のGFRの低下と糸球体微細構造の変化の間に相関があるか否かについて、走査型電子顕微鏡を用いて検討した。

〔方法〕

体重約3 kgの家兎に酢酸ウラニウム2 mg/体重kgを静注して急性腎不全を誘発した。静注後15時間、5日、14日に下記の実験を行った。また、対照として無処置家兎を用いた：麻酔下で開腹後外因性クレアチニンクリアランス(Ccr)を施行した。ついで、左腎を灌流固定した後、腎を摘出し、表層部と深層部より別々に糸球体を単離し、走査型電子顕微鏡下にて、糸球体の形態変化を観察した。この際、糸球体濾過面積の変化を示す指標として、1)糸球体長径 2)幅1 μm以下の足突起部分により占められた糸球体表面積の割合 3)足突起間隙の糸球体表面積に占める割合 4)内皮小孔の密度および長径を画像解析装置を用いて計測した。

〔結果〕

対照群のCcrが 6.6 ± 0.5 ml/minであったのに対して、酢酸ウラニウム静注15時間後ではCcrは 3.6 ± 0.19 ml/minに半減した(腎不全発症期)。5日後、無尿のためCcrは測定不能となり、血清クレアチニンは 1.04 ± 0.85 mg/dlに上昇した(腎不全維持期)。しかし、14日後には、Ccrは 5.6 ± 0.11 ml/minに回復し、高窒素血症は消失した(腎不全回復期)。形態学的には、静注15時間後、局部的に糸球体上皮細胞の伸展・扁平化がみられ、幅1 μm以下の足突起部分で覆われた表面積および足突起間隙の減少がみられた。一方、毛細血管内腔側では、内皮小孔の密度および長径が減少した。またこれら形態的变化とCcrの低下の間には有意な相関が認められた。5日後、これら形態学的変化は一層著明となった。14日後には、Ccrとともにこれら形態学的変化は回復した。また上記変化は、時期の如何を問わず、表層部の糸球体と深層部の糸球体で差異を認めなかった。

〔考察および結論〕

走査型電子顕微鏡を用いた三次元的な観察により、ウラニウム誘発急性腎不全家兎の発症期、維持期において糸球体上皮細胞の伸展・扁平化、内皮小孔密度の減少など、糸球体濾過面積の減少を示唆する形態的变化を認めた。とくに、発症期において、Ccrの低下と形態的变化との間に有意な相関を得たことから、これら糸球体の形態変化が急性腎不全のGFRの低下に関与していることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

急性腎不全の発症・維持の機序として尿細管障害による糸球体濾液の逆拡散、円柱形成による通過障害、細動脈収縮による糸球体血流量の減少などが考えられてきた。しかし最近においては糸球体限外濾過係数(K_f)の減少による糸球体濾過値(GFR)の低下を主因の一つと考える傾向にある。 K_f は糸球体毛細血管壁のhydraulic conductivity(水圧伝導度)と糸球体濾過面積の積として与えられる。この濾過面積に相当すると考えられる糸球体内皮小孔あるいは上皮細胞足突起間隙の変化が注目されるようになってきたが、その実態についてはなお不明な部分が多い。

そこで申請者はGFRと濾過面積の関係を明らかにするためにウサギにおける酢酸ウラニウム誘発急性腎不全の糸球体を走査型電子顕微鏡で定量的に観察することを試みた。

その結果、腎不全発症期(注射後15時間)および腎不全維持期(注射後5日)では糸球体上皮細胞の伸展・扁平化、足突起により被覆された面積の減少、足突起間隙の減少、毛細血管内皮小孔の密度の明瞭な減少などがみられ、維持期においてより著明であった。これらの変化は回復期(注射後14日)には正常に復した。クレアチニンクリアランス(Ccr)の低下とこれら形態変化との間に発症期においては有意な相関が認められた。ちなみに対照群のCcrが 6.6 ± 0.5 ml/minであったのに対し、注射後15時間の実験群では 3.6 ± 0.19 ml/minと対照群の約55%であった。この時期に足突起間隙は正常の約70%($P < 0.001$)となりCcrの低下との相関係数は表層部で0.62($P < 0.05$)深層部で0.73($P < 0.01$)、皮質表層部および深層部における内皮小孔の密度はそれぞれ対照群の68%と73%、これらとCcrとの相関係数は0.80($P < 0.01$)と0.82($P < 0.01$)であった。維持期においては無尿のためにCcrは測定不能であり、血清クレアチニンは 10.4 ± 0.85 mg/dlに上昇した。血清クレアチニン値と形態変化との間に有意な相関は認められなかった。皮質表層部と深層部の糸球体の形態変化に推計学的有意差はなかった。

以上の観察によって、糸球体濾過面積の減少を意味すると考えられる形態変化が、ことに発症期において、Ccrの低下に関与している可能性が示された。

本研究の特徴および評価すべき点は次のごとくである。

1. 糸球体を上皮側および内皮側の両面から観察し、両面の形態変化を推計学的に吟味した研究は初めてである。
2. 酢酸ウラニウム誘発急性腎不全では皮質表層部および深層部の糸球体変化に形態学的には有意差のないことをしめした。
3. 単離糸球体を用いることにより糸球体径の正確な測定と同一糸球体における内外両面の観察を可能にした。
4. 立体的観察に要求される位置によるサイズ誤差に対する配慮が十分である。
5. このような観察方法により、従来の類似の研究に比べて推計学的に精度の高い数値をえた。

以上によって、本審査委員会は本論文が医学博士の学位授与に値するものと全員一致で判定、審査を終了した。

論文審査担当者	主査	教授	白 澤 春 之		
	副査	教授	阿 曾 佳 郎	副査	教授
				副査	教授
	副査	助教授	寺 尾 俊 彦	副査	助教授
					森 田 豊 彦