



Effects of DOCA plus saline-drinking on gentamicin-mediated nephropathy in rats.

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: 山田, 雅仁 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/942

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 89号	学位授与年月日	平成 2年 3月 26日
氏名	山田雅仁		
論文題目	<p>Effects of DOCA plus saline-drinking on gentamicin-mediated nephropathy in rats. (ラットにおけるゲンタマイシン誘発腎症に対する DOCA および食塩水投与の影響)</p>		

医学博士 山田雅仁

論文題目

Effects of DOCA plus saline-drinking on gentamicin-mediated nephropathy in rats.

(ラットにおけるゲンタマイシン誘発腎症に対するDOCAおよび食塩水投与の影響)

論文の内容の要旨

〔はじめに〕ゲンタマイシン誘発急性腎不全の発症にレニン・アンギオテンシン系(R-A系)が関与するか否かについては一定の結論が得られていない。今回食塩水とdesoxycorticosterone acetate(DOCA)を投与してR-A系を抑制することによりゲンタマイシン(GM)誘発急性腎不全を予防できるか否かを検討した。

〔方法〕オスSDラット(体重150-160g)を、6群に分け5~7週間飼育した。〔水群(n=6)〕:飲料水として水を与えた;水+GM群(n=8)〕:水群と同様に飼育しGMを投与した;フロセミド(FU)+食塩水群(n=5)〕:0.45%食塩水を飲水とし同時にFU 2mgを12時間毎に腹腔内投与した;FU+食塩水+GM群(n=5)〕:前群と同様の処置を行いGMを投与した;DOCA+食塩水群(n=8)〕:飲料水として1%食塩水を与えると同時にDOCA 10mg/kgを週1回皮下投与した;DOCA+食塩水+GM群(n=8)〕:前群と同様の処置を行いGM投与を行った〕GMは1日1回40mg/kgを13日間皮下に注射した。ラットは代謝ケージに飼育して尿量を測定し、GM投与14日目に腎血流量〔麻酔下に左腎動脈を暴露し電磁流量計にて測定〕、イヌリンクリアランス(C_{in})〔 ^{14}C -イヌリン溶液を頸静脈から注入して平衡期間をおいた後、左尿管からの採尿および頸動脈からの採血を行い検体の放射能を液体シンチレーションカウンターにて計測して測定〕、血漿レニン活性(PRA)〔ラジオイムノアッセイにて測定〕、腎皮質内GM含有量〔サブストレートラベルドフルオレッセントイムノアッセイにて測定〕などを測定するとともに光学顕微鏡による組織学的検討を行った。

〔結果および考察〕水+GM群では水群に比し C_{in} 、腎血流量(RBF)の有意な低下(それぞれ 0.55 ± 0.07 , 1.05 ± 0.14 ml/分 $p < 0.01$; 4.7 ± 0.6 , 6.8 ± 0.8 ml/分 $p < 0.05$)とPRAの有意な増加をみとめた(11.8 ± 1.6 , 3.3 ± 0.64 ngAI/ml/時 $p < 0.01$)。またPRAと C_{in} との間に有意な負の相関が認められた。DOCA+食塩水+GM群では、DOCA+食塩水群に比し C_{in} 、RBFは有意な変化を示さず(それぞれ 0.92 ± 0.08 , 1.10 ± 0.12 ml/分; 7.9 ± 0.5 , 7.2 ± 0.5 ml/分)腎不全が予防されたが、PRAは両群でともに著明に抑制され、(0.9 ± 0.3 , 0.2 ± 0.1 ngAI/ml/時 $p < 0.01$)、尿量は増加した(53.3 ± 13.1 , 27.4 ± 5.6 ml/日 $p < 0.05$)。したがって、DOCA+食塩水投与による急性腎不全予防にはR-A系抑制または尿量増加が関与した可能性が考えられる。しかし、FU+食塩水+GM群では水+GM群に比しPRAが抑制されずに(15.2 ± 2.9 , 11.8 ± 1.6 ngAI/ml/時)尿量が多かった(33.4 ± 6.2 , 16.8 ± 2.8 ml/日 $p < 0.01$)が、この群での C_{in} 低下は軽減されなかった(FU+食塩水群 1.42 ± 0.16 に対し 0.52 ± 0.06 ml/分 $p < 0.01$)。組織学的検討では、DOCA+食塩水+GM群では水+GM群に比し皮質尿管内円柱数の有意な減少をみたほかは($p < 0.02$)、尿管障害に有意の差を認めなかった。腎組織内GM含有量は、上記GM投与の3群間で有意差は認められなかった。これらの所見はGM腎症の予防効果が、尿量増加またはそれに伴うGM排泄の増加、さらには腎内GM蓄積の抑制によらないことを示している。

〔結論〕食塩およびDOCAの投与はGMによる C_{in} の低下を予防した。この効果にはR-A系抑制が少なくとも一部関与している可能性がある。

論文審査の結果の要旨

ゲンタマイシン (GM) 投与による糸球体濾過値 (GFR) の低下にレニン・アンギオテンシン系の亢進が関与の有無については一定の結論が得られていない。そこで著者は食塩水と、deoxycorticosterone acetate (DOCA) を投与してレニン・アンギオテンシン系を抑制し、GFR の低下を予防できるか否かを検討した。

水を飲水させて飼育したラットに GM を投与することにより、血漿レニン活性は増加し、GFR は減少した。一方、GM 投与 5 週間前より 1% 食塩水を飲水させて飼育し、さらに DOCA を投与して、血漿レニン活性、腎皮質内レニン含有量を著明に低下させておくと、GM を同量投与しても GFR の低下は認められなかった。この時、腎皮質内 GM 含有量は水を飲水させて飼育した群と同程度であったため、この効果は腎皮質への GM の蓄積の差によるものではないと考えられた。またこの時、尿量の有意な増加が認められたため、レニン・アンギオテンシン系を抑制させずに尿量増加を介して予防効果が起こった可能性がある。しかし、フロセמיד投与により、著明な利尿を起こさせたラットに GM を投与しても予防効果は認められなかった。さらに血漿レニン活性と、GFR との間に有意な負の相関が認められた。これらのことより、レニン・アンギオテンシン系の亢進が GM 投与による、GFR の低下に関与する可能性が示唆された。

以上の発表に関連して審査委員会では次のような質問討論がなされた。

- 1) 食塩水と DOCA を投与した群でレニン・アンギオテンシン系を抑制したことが、GFR の低下を改善したとすれば、どのような機序を考えるのか。
- 2) 食塩水と DOCA を投与した群でゲンタマイシン投与による GFR 低下の改善と共に、腎血流量の低下も改善されているが、腎血流量の低下の改善が、GFR 低下の改善の主因と考えられるか。
- 3) 今回のゲンタマイシンの投与量はどの様にして決められたのか。また臨床の場で用いる常用量の何倍に相当するのか。
- 4) 組織学的検討での尿細管壊死数および尿細管内円柱数を定量化した方法では壊死尿細管や、尿細管内円柱を重複して数える可能性はないのか。
- 5) GFR の測定方法として、イヌリンクリアランスを用いているが、尿細管壊死などの変化があっても、正確に GFR を反映しうるのか。
- 6) 皮質と髄質における尿細管壊死数と尿細管内円柱数の算定方法、および両数値の間に相関関係はあるのかどうか。
- 7) 副腎皮質ステロイド剤により、ゲンタマイシン腎症が改善されたという報告はあるのか。
- 8) より多量のフロセמיד投与により、ゲンタマイシンによる腎症はどうなるのか。
- 9) ADH を投与して、体内に水を保持させてゲンタマイシンによる腎症へ影響を調べた報告はあるのか。

これらの質問に対し、申請者の回答は適切であり、かつ得られた結果はいま迄にみられない新しいものであるので、本論文は、医学博士の学位授与にふさわしいものである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	高田	明和	副査	教授	吉見輝也
	副査	助教授	田島	惇	副査	助教授	森田豊彦