



## The glomerular alterations in experimental oliguric and nonoliguric acute renal failure

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 加藤, 明彦 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/973">http://hdl.handle.net/10271/973</a>

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 120号	学位授与年月日	平成 4年 3月26日
氏名	加藤明彦		
論文題目	The glomerular alterations in experimental oliguric and nonoliguric acute renal failure (乏尿性および非乏尿性急性腎不全における糸球体系蹄壁超微細構造の差異)		

医学博士 加藤明彦  
論文題目

The glomerular alterations in experimental oliguric and nonoliguric acute renal failure

(乏尿性および非乏尿性急性腎不全における糸球体糸球壁超微細構造の差異)

論文の内容の要旨

(はじめに)

急性腎不全には乏尿を伴うものと伴わないものがあるが、両者の発症機序の差異は不明である。以前、我々は酢酸ウラニウムを静注して乏尿性および非乏尿性急性腎不全を惹起し、両者の差は腎血行動態の差で説明できないことを示した。今回、酢酸ウラニウム投与および腎動脈血流遮断によりおのおの乏尿性および非乏尿性急性腎不全を惹起し、糸球体糸球壁の超微細構造および尿細管の形態的变化が両者で異なるか否か検討した。

(方法)

(1)急性腎不全モデルの作製

a) 酢酸ウラニウム(UA)誘発急性腎不全

家兎(2.4-3.4kg)にUA 2mg/kgまたは0.9mg/kgを静注し、3日後クリアランス実験および形態学的検討をおこなった。対照群としてUA非投与の正常家兎を用いた。

b) 虚血性急性腎不全

雄SD rat (250-350g)に右腎摘または偽手術を行った直後に左腎動脈の60分間完全血流遮断を行い、48時間後にクリアランス実験および形態学的検討を行った。対照群として右腎摘および偽手術48時間後のラットを用いた。

(2)測定項目

a) クリアランス実験

ネブタール麻酔下、電磁流量計により左腎血流量(RBF)および<sup>14</sup>Cイヌリンを用いたイヌリンクリアランス(Cin)を測定した。

b) 糸球体の走査電顕による観察

灌流固定した左腎より糸球体を単離し、走査電顕(日立S-800)にて糸球体上皮側、内皮側を観察した。写真撮影後、画像解析装置にて、1)幅1μm以下の足突起占有面積(%CS, x4000)、2)終末足突起間隙占有面積(%IS, x60000)、3)内皮小孔密度(ED, x30000)、4)内皮小孔長径(ES)につき形態的定量的評価を行った。

c) 壊死尿細管数、円柱数の測定

左腎を灌流固定し、PAS染色標本にて光顕下400倍視野にてみられる壊死尿細管数および円柱数を計測した。

(結果)

(1)酢酸ウラニウム誘発急性腎不全

UA 2mg/kgおよび0.9mg/kg静注によりそれぞれ乏尿性および非乏尿性急性腎不全が惹起された。乏尿群は非乏尿群に比し有意にCinは低下し、光顕上も髄質外層の壊死尿細管数が多く認められた。走査電顕で観察した糸球体超微細構造の変化は、上皮側の幅1μm以下の足突起占有面積(%CS)が乏尿群、非乏尿群ともに対照群に比し減少し、乏尿群で減少度が大であった。しかし終末足突起占有面積、内皮小孔密度、長径の減少度は両腎不全群間で差はなかった。

(2)虚血性急性腎不全

左腎動脈血流の60分間完全遮断にて右腎摘ラットでは非乏尿性、偽手術ラットでは乏尿性の腎機能低下がみられ、右腎摘ラットはCin回復率が有意に大であった。乏尿群は壊死尿細管数、円柱数ともに有意に多かった。また幅1μm以下の足突起占有面積、終末足突起占有面積、内皮小孔長径は両腎不全群で

同程度の減少がみられたが、内皮小孔密度は乏尿群で対照群に対する減少度は大であった。

(考案)

急性腎不全の乏尿、高窒素血症の発現に、1) 腎血流量の低下、2) 糸球体濾過面積または濾過係数の低下、3) 尿細管円柱による閉塞、4) 壊死尿細管を介する逆拡散、などの因子が関与するといわれている。しかし乏尿性および非乏尿性急性腎不全の差にどの因子が重要な関与をしているかは不明である。今回、酢酸ウラニウム誘発および腎血流完全遮断による急性腎不全を用い、尿細管円柱、壊死数および糸球体超微細構造に両群で差があるか検討した。その結果、両モデルにおいて乏尿群で壊死尿細管数が有意に多くみられた。このことは、尿細管壊死部を介する逆拡散が乏尿群で多く、これが乏尿の原因になっている可能性があることを示している。一方、円柱数は虚血モデルで乏尿群で多くみられたが、酢酸ウラニウムモデルは両群で差はなかった。

糸球体の濾過は腎血流のみならず糸球体係蹄壁の濾過係数によっても影響される。今回、濾過係数、なかでも濾過面積の変化の指標として走査電顕による超微細構造の変化を検討した。その結果、酢酸ウラニウム投与および虚血により上皮細胞足突起の融合、扁平化や内皮小孔の長径、密度の減少がみられたが、これら変化は両群で著しい差を認めず、乏尿の主因となりにくいことを示している。

### 論文審査の結果の要旨

非乏尿性急性腎不全は本質的に乏尿性急性腎不全と差がないが高窒素血症やアシドーシスの程度は軽く予後はよい。この二つの型の腎不全の発症機序の差異は不明である。そこで申請者は酢酸ウラニウム投与と腎動脈血流遮断によってそれぞれ乏尿性及び非乏尿性腎不全をつくり、糸球体係蹄壁の超微細構造および尿細管を含む形態学的変化を調べ、両者に差があるかどうかを検討した。

家兎に酢酸ウラニウム(UA)投与0.9mg/kg, 2mg/kgでそれぞれ非乏尿性乏尿性急性腎不全が惹起された。非乏尿群は乏尿群に比し有意にイヌリンクリアランス(Cin)が高く、髄質外層の壊死尿細管数は少なかったが、腎血流量や円柱の数には差がなかった。幅1μm以下の足突起占有面積(%CS)の減少が少なかったが、終末足突起占有面積(%IS)、内皮小孔密度(ED)、内皮小孔長径(ES)の減少度には両群で差がなかった。

一方、左腎動脈血流を60分完全遮断し、右腎摘をすと非乏尿性、右腎をのこすと乏尿性腎機能低下がみられ非乏尿性ラットではCin回復率が有意に大であった。非乏尿群では乏尿群に比し、壊死尿細管数および円柱数も有意に少なかった。糸球体では、乏尿群はEDの減少度が大きであったが%CS、%IS、ESの減少度では両群に差を認めなかった。

以上の結果は、糸球体濾過面積の指標には両群で差がなく、壊死尿細管は乏尿群で多く認められることから、両群の尿量、及びCinの差は尿細管壊死部を介する逆拡散が主因になっていることを示唆するものである。

以上の論文の内容説明に対し、

- 1) 乏尿性および非乏尿性急性腎不全の発症機序の差に対する他の因子(活性酸素、髄質血流量、エンドセリンなどの血管作動性物質)の関与の可能性
- 2) 濾過面積のみならず、濾過係数の変化の影響の有無
- 3) 糸球体上皮および内皮細胞が形態的变化を起こす理由
- 4) 一側腎摘出が虚血障害を軽減する理由
- 5) ウラニウムの体内動態及び細胞毒性
- 6) 両モデルの経過と回復機構
- 7) 両モデルにおける動物の種差による再現性の有無
- 8) 尿細管壊死を直接証明したり軽減したりする方法
- 9) 他のモデルにおける非乏尿性急性腎不全の作製法

などについて質疑がおこなわれた。これらによって申請者は実験条件、その制約、導かれる結論に対し、よ

く理解していることが示された。

本研究は乏尿性、および非乏尿性腎不全の発生機序に対し、適当な実験モデルであるのみならず、その原因としては尿細管の壊死を想定できた点現時点でのトップレベルのデータを提供するもので、将来の発展も期待できる有力な研究であることが明らかになった。よって審査委員会は本論文が、博士（医学）の学位を授与するに十分な内容を有するものと、全員一致で判定した。

論文審査担当者	主査	教授	河	邊	香	月							
	副査	教授	金	子	榮	藏	副査	教授	白	澤	春	之	
	副査	教授	高	田	明	和	副査	教授	藤	井	喜	一	郎