移植腎の髓質機能に関する臨床的観察

	津	川	龍	三
	沢	木		勝*
金沢医科大学泌尿器科学教室	鈴	木	孝	治
(主任: 津川龍三教授)	山	川	義	憲
	松	浦		一

A CLINICAL OBSERVATION OF RENAL MEDULLARY FUNCTION IN
RENAL ALLOTRANSPLANTATIONRyuzo Tsugawa, Masaru Sawaki, Koji Suzuki, Yoshinori Yamakawa and
Hajime Matsuura.Department of Urology, Kanazawa Medical University, Uchinada, Japan
(Director: Prof. R. Tsugawa)

Recently, to evaluate the transplanted renal function, creatinine clearance and serum creatinine, which show cortical function, have been preferred. But medullary function is also important for proper evaluation.

For this purpose, urinary concentration tests, response of urinary volume and osmolarity by pitressin loading under water diuresis were performed. Concerning with these tests, cystoscopic examinations for new ureteral orifice, excretory urography for the transplanted kidney and ureter, and voiding cystography for vesicoureteral reflux were also made.

Twenty-five patients had renal transplantation (living related) in Kanazawa Medical University Hospital during the period of March 1975 through December 1978. One of them died due to duodenal perforation and sepsis, and the graft of one patient was removed due to hyperacute rejection two days after the operation. Therefore, twenty-three cases were studied, but the same set of examinations could not be performed in all cases.

In donors, examinations were made before nephrectomy and two weeks after nephrectomy, and in recipients, 40-80 days after transplantation (discharged from the hospital), as well as one year, two years and three years thereafter. Concentration tests were made by the Fishberg's method and pitressin loading tests were done by a modification of Massry's method. About 500-600 ml of water was given orally, 5% glucose solution was infused intravenously, and urinary volume was stable at 10 ml per one minute. Then, as the first loading one miliunit of pitressin (water soluble) per 1 kg (body weight) was injected intravenously, urinary volume and osmolarity were measured four times every 15 minutes, and then 10.0 miliunits of pitressin was given as the second loading. In normal cases (such as donors), urinary volume decreased, and osmolarity increased more than 400 mOsm/kg by the first loading of pitressin. By the second loading, urinary volume decreased, and osmolarity was more than 600-700 mOsm/kg.

As for the results of examinations, concentration tests which were evaluated by specific gravity showed a few differences between before and after nephrectomy of donors. But, when they were evaluated by osmolarity, no statistic difference was noticed. In recipients, whose histocompatibility was HLA-identical and showed no rejection, specific gravity (osmolarity) of urine was normal. But, in recipients of HLA-haloidentical and showing rejection crisis, specific gravity (osmolarity) fixed in the lower border of the normal range or in the abnormal range.

Response for pitressin loading showed almost the same pattern in donors and recipients of HLA-

* 現金沢大学泌尿器科

identical. It is supposed that renal response has its individual character. When a removed kidney is transplanted to recipient's iliac fossa or, in other words, "new circumstance", its character is handed down. On the other hand, when the rejection crisis occurs, the pattern of response changes and the maximum point of osmolarity decreases. These data may mean that rejection crisis gives damages to the renal medulla which is also the target area of pitressin.

By calculation of osmolar clearance per GFR of the kidney, when rejection crisis occurs, it was higher than in normal cases. It means that the kidney is in an overworking state per nephron. In donors, who are over 50 years old, osmolar clearance has a tendency to show a higher increase than in preoperative condition.

By observing the appearance of the new ureteral orifice, the cases of HLA-identical showed a smooth extension of ureteral and vesical mucosa each other and a good normal vascularity. But the cases of HLA-haploidentical showed an edematous orifice and an unnatural state in recipient's vesical mucosa.

Excretory urography revealed a normal renal function and no dilatation of ureter. Voiding cystography revealed that vesicoureteral reflux did not exist in the transplanted ureter but in the bilateral own ureters of two cases.

In the urological field, urinary stasis caused by various factors is usually understood as the term "obstructive nephropathy". In order to explain the condition, evaluation of medullar function has a very important significance. Generally, it is considered that, for the purpose to diagnose renal functional failure of recipients, the following three possibilities must be checked: 1) prerenal, vascular complication, 2) renal, rejection and ATN, 3) post renal, trouble of the ureter and ureteral orifice. Among these three factors, the test of medullar function is closely related to 3) and 2). Therefore, routine evaluation of medullar function should be emphasized to have an important significance as that of cortical function.

緒 言

腎移植の進歩は近年著しく、慢性腎不全の治療法として今やその地位を確立したといえる。その成績の評価の基準は、生存率は当然ながら、移植腎機能がどの程度保たれているかがより本質的というべきであろう。

移植腎機能を評価するのに従来クレアチニンクリアランス、血清クレアチニン値で表示されているが、腎における水バランスの調節すなわち濃縮稀釈機構のチェックもまた重要な項目であろう。

著者らは従来から腎移植例に対しいわゆる濃縮試験、および水利尿下における水溶性ピトレスシン負荷テストを行ってきたのでその結果を報告し、これに関連すると思われる移植尿管口の内視鏡的所見、膀胱尿管逆流現象についても述べる。

対象と方法

当院腎移植チームによつて実施された腎移植は、1975年3月以来1978年12月末までに25例に対し25回でいずれも血縁者間生体腎移植である。このうち死亡例1、超急性拒絶反応によつて2日後に移植腎摘除を行つた1例を除き述べるが、検査項目によつて第1例から実施していないものもあるので症例数は異なる。

提供者については術前術後、受腎者に対しては退院前（術後40～80日目）、および術後一定期間を設けて検索した。濃縮能については成書¹⁾に記載されている方法で尿比重又は最高浸透圧をもつて判定した。稀釈能については次に述べるピトレスシン負荷テストにおける負荷直前の利尿時の尿をもつて測定した。ピトレスシン負荷テストについての著者らの方法は Fig. 1 のごとくである。本法は Massry²⁾ の述べた方法を改変したもので、水の飲用および5%ブドウ糖液の持続点滴により、1分に約10mlの利尿をみた時点で1.0mu/kgの水溶性ピトレスシンを回路内に注入し、15分ごとに4回採尿し尿量と浸透圧を測定する。次いで10.0mu/kgの負荷を行い、同様に4回採尿する。著者ら³⁾の成績によれば、ピトレスシン負荷によりその都度尿量は激減し、尿の浸透圧は上昇する。第1の負荷では400mOsm/kg以上に達する。第2の負荷では600～700mOsm/kgに達する。なお水分の負荷は検査終了まで続ける。また最近の症例についてはGFR当りの浸透圧クリアランスを検討した。すなわち第1のピトレスシン負荷前の15分間についてと第2の負荷後で尿が最も濃縮される時期、すなわち、16分目から30分目までの15分間についても尿および血清における

Fig. 1 Outline of pitressin loading test
(ピトレッシン負荷テストの概要)

実施方法

浸透圧, クレアチニン値, 尿量から計算した。

また受腎者については膀胱鏡検査による尿管の形態と, X線テレビおよび撮影による膀胱充満時および排尿時における膀胱尿管逆流現象の有無, および排泄性尿路造影による尿管拡張の有無について検討した⁴⁾。

成績

術後1年以上追求できた例の濃縮能は Fig. 2 のごとく, 提供者の術前後を最高比重でみると差はあるが, 最高浸透圧をもつての表現法で推計学的処理をすると有意差はみられない。受腎者についてみると, 拒絶反応を示さない群については退院時, 1年目, 2年目, 3年目(4例)を通じて正常値を示しているが, 拒絶反応を示した例は低下したところで固定している。2年目で最高浸透圧298を示した例は, 血清クレアチニンも10mg/dlに近づき, 移植腎摘除を行った。稀釈能については最近の症例を主体にして観察した結果では, 提供者術前を基準にすると, 提供者の術後, 受腎者退院時, 1年目の順にその能力は低下する傾向にある。

ピトレッシンに対する反応であるが, まず個々の例につき提示する。

Fig. 2 Concentration test.

第1例は30歳の姉を提供者として移植を実施した identical sibling のペアである。Fig. 3 の左側は提供者のもので第1の負荷によつて一旦上昇した浸透圧は第2負荷前には再び下降しており, 第2の負荷にあつたため反応する。同図の右側は受腎者の退院前のものであり, その反応様式はきわめて類似している。IVP, 核医学的所見などは全く正常である。

第2例は34歳の姉を提供者としたペアで, やはり identical sibling である。Fig. 4 の左側は提供者のもので第1の負荷によつて一旦上昇した浸透圧はこの間の水分負荷の継続があるにもかかわらず浸透圧はそのまま上昇して第2回目の負荷にさらに反応している。受腎者についてみると, 退院時のものは Fig. 4 の右側のごとく, この間経過順調で拒絶反応もなく, X線学的および核医学的検査には異常ない。すなわちこれら2例をみると, ピトレッシン負荷に対する尿量減少および浸透圧上昇の態度はきわめてよく類似している。次に拒絶反応

Fig. 3 Pitressin loading test, showed almost the same pattern in donor and recipient (HLA-identical).

Fig. 4 Pitressin loading test, showed almost the same pattern, sister to brother (HLA-identical).

Fig. 5 Pitressin loading test, showed decrease of response, mother to son (HLA-haploidentical), in whom acute rejection occurred twice.

を示した例の反応様式の変化をみると、まず腎提供者については Fig. 5 の左側のごとくである。本例は急性拒絶反応を2回発症し、メチルプレドニソン大量療法で対処したが、同図右側は退院時の状況である。この例は2年目ごろには、クレアチニンは9.8mg/dl、と上昇し、第1の負荷に対しては浸透圧は231、第2の負荷に対しては272の上昇をみるのみとなつた。この例はこの値を示したあと1カ月目に人工透析に戻り移植腎摘除を行った。

ピトレスシンに対する反応を全体的にみると Fig. 6のごとくまず1.0mu/kg 負荷後の尿浸透圧は提供者の術前術後では有意差はないが、受腎者については拒絶反応のみられなかつた群では3年目まで有意差なく経過したが、拒絶反応をみた群では有意差をもつて低下する。また10.0mu/kg 負荷時の反応についてみると、Fig. 7のように提供者については、1.0mu/kg 負荷時と同様に差

Fig. 6 Maximum of urine osmolarity by administration of pitressin (1.0mu/kg) showed low response in the group of rejection.

Fig. 7 Maximum of urine osmolarity by administration of pitressin (10.0mu/kg) showed low response in the group of rejection (HLA-haploidentical).

がなく、受腎者体内における運命としては、3年目までを追求しえた拒絶反応をみない群では全く安定しており、拒絶反応をみた例では提供者に比して有意な低下をみている。

次に GFR 当りの浸透圧クリアランスをみると Fig. 8のごとくで、まず提供者においてピトレスシン負荷前の利尿時においては、術前すなわち両腎の場合と術後すなわち単腎の場合を比較すると、大体において有意差はないが、一部上昇を示すものがあり、この傾向は50歳以上の例にみられた。受腎者においては拒絶反応なく2年、3年と経過した症例をみると、術前の提供者集団の値と同様のレベルとなつている。また拒絶反応をみた群をみると退院時、1年、2年目においては高値を示し、単位

Fig. 8 Osmolar clearance per GFR before administration of pitressin (state of water diuresis), tends to high level in the group of rejection.

Fig. 9 Osmolar clearance per GFR after administration of pitressin (10.0mu/kg) tends to high level in the group of rejection.

Fig. 11 Ureteral orifice shows unnatural appearance, edematous and poor vascularity (HLA-hapl-oidentical), LD 17.

膀胱鏡検査による尿管口の観察では、拒絶反応のない群では Fig. 10 のように新尿管口における翻転された尿管粘膜（われわれは cuff を形成している）に対し、周囲よりの血管の進入も認められ、膀胱粘膜—尿管粘膜の移行がスムーズである。一方、拒絶反応を認める例では Fig. 11 のように浮腫状で膀胱粘膜との移行性もスムーズではなく、「とつてつけた感じ」がする。

X線検査では膀胱尿管逆流現象は2例において両側固有尿管にみられたが、移植腎にはみられなかった。排泄性尿路造影では全例腎杯腎盂尿管像は正常であつた。

考 按

移植腎機能を評価するのに、従来血清クレアチニン、クレアチニンクリアランスで代表されていることは周知の事実で、この検査は腎の皮質機能を示すものである。Ogden⁹⁾ は提供者、受腎者の28例をペアで観察し、糸球体濾過値と有効腎血漿流量から提供者では術前の7割、受腎者は提供者の術後の9割弱としている。しかし全体の機能を推論するときは髄質の機能をも同時に評価する必要があるのではなかろうか。小川¹⁰⁾ は髄質機能障害の疑われる症例に対する検査法は次のようにすべきであるとし、1) 臨床徴候、2) 尿量、尿浸透圧（尿比重）、3) 血清尿素窒素、クレアチニンおよび血清電解質、著明な多尿の場合には、4) ADH 試験（または濃縮試

ネフロン当りの仕事の量が多いことがわかる。
次に体重 kg 当り、10.0mu のピトレッシンを負荷し、15分間採尿したあとの次の15分間、すなわち最も尿量が減少しその浸透圧が最も上昇する時期についてみると Fig. 9 のごとくで、まず拒絶反応をみなかつた群では提供者術前（両腎）、術後（単腎）と受腎者の退院時、1年後、2年後、3年後では差がなく、一方拒絶反応をみた群では提供者においては術前に比し術後でやや高く、これが2年までの追跡では上昇を示している。

Fig. 10 Ureteral orifice shows natural appearance and normal vascularity (HLA-identical), LD 1.

驗), 5) 尿中電解質, 遺伝性尿細管障害が疑われる場合は NH_4Cl 負荷試験その他としている. すなわち濃縮能, ピトレッシン負荷に対する反応を検討することが重要と思われる.

まず濃縮能についていえば, 腎提供者の両腎存在時に比して, 術後単腎となつても不変でそれをうけてスタートした受腎者は退院時においてやや低下し以後横ばい又は低下という状況である. このことは一般の腎不全患者と同様の経過を示すものと考えられる. しかし安東ら⁷⁾の述べるごとく, Fishberg 濃縮試験時の尿比重は腎髄質の機能ばかりではなく, 皮質機能その他の因子も関与するので, この点は念頭におく必要がある.

次にピトレッシン負荷に対する尿量および尿浸透圧の変動について述べてみたい. Massry は, 前立腺癌による尿閉患者に留置カテーテルを置き, 腎機能の回復状況をピトレッシン負荷に対する反応を示標として追跡し, 鈍い反応から漸次鋭敏になるとした. このような腎後性因子による障害は, obstructive nephropathy という概念で把握されて, 注目すべき領域となつてきている. しかもこの病態の解明には髄質機能の解析なくしては不可能である. 最もよく遭遇するのは子宮癌末期にみられる下部尿管の通過障害によるもので, 腎造瘻術を行つた症例の術前, 術後を比較すると明らかな差がみられる. 参考のために子宮癌末期において腎後性腎不全を来し, 腎造瘻術を行つた例の術前術後を Fig. 12 に示した. 左右を比較すれば反応性の回復を知ることができる.

腎移植という治療法をこの点からスポットを当ててみると, 移植腎は拒絶反応, 血管吻合部障害などの腎実質性, 腎前性因子による機能不全と同様, 尿管の栄養状態, 尿管膀胱新吻合術の結果如何によつては obstructive

nephropathy を惹起する条件も十分に持っているといえよう. またこの部は受腎者の膀胱と提供者由来の尿管の接点であることも忘れてはならない点である. 移植腎の尿管を膀胱に吻合する場合, 粘膜下トンネル法が広く行われている. しかしこの方法は, VUR を回避する一方では狭窄も起こしうる危険がある. 逆に手技が未熟で VUR が起これば腎盂への逆圧負荷を来して obstructive nephropathy と同様の影響がおよぶ.

以上のごとく, 移植例に対しこの検査を行うことは拒絶反応, 血行障害による障害を知ることと同等の価値をもつて, 腎機能検査の一環としての髄質機能の点検と, obstructive nephropathy が加わつたか否かの追求ということになる. そしてこれらにおける異常は新しく受腎者内に移植されて後の変化と考えてよいと思われる. その根拠は既に成績の項で, identical sibling の例で示したごとく, 腎提供者から受腎者に移植されたあとの移植腎のピトレッシンに対する反応は, 腎提供者の反応パターンときわめてよく類似している. このことはそれぞれの個体についていえば, 腎そのものがその個人について特有な反応, いわゆる個性を持つており, それが新しい環境, すなわち受腎者の体内にあつてもその個性的なパターンを伝承することを示している. 今回の成績はそのことを実際に観察できたことで意義が深い. またこのような伝承という事実は, 実際には他の機能検査にも存在すると思われるが, 数値で表現されてしまうものであれば, 結局把握できないものと思われる. その点本法はグラフで表現され, 長期追跡の際には提供者のパターンが常にいわゆる「手本」となることはいうまでもない. Fig. 13 にその 1 例を示す. 提供者の術後, 受腎者の退院時, 3 年目をまとめて示したが, 1 年目, 2 年目も同様のパターンを示した.

ピトレッシン負荷テストについては著者らの 1 人津

Fig. 12 Terminal stage of uterine cancer, pitressin loading test shows poor response before nephrostomy, but after nephrostomy, recovering response is noticed.

Fig. 13 Pitressin loading test, donor's pattern of response is handed down constantly to recipient for 3 years (HLA-identical)

川が当初子宮癌末期などのいわゆる obstructive nephropathy において変動することを報告してきた。そして、この変動が、クレアチニンの変動にさきがけてみられたことも興味ある点として強調した。

今回は、これを腎移植症例において実施したが、このことは、同一腎に対し、宿主を変え、同一条件下で検索し、そのパターンを比較するという特殊な設定下に行つたことになりしかも両者に高い相関、類似性を認めたことは、当初目的とした髓質機能、主として濃縮力をみるという目的もさることながら生体臓器のもつ個人差の存在を想像させ、きわめて興味深いことは前述した。さらには移植腎の状況を知るために行う腎生検においては恐らく到達しえない腎盂に接する部分である髓質の状況を本法で推定できることも有用と考えられる。また GFR 当りの Cosm についてはピトレッシンに対する反応は一見正常と思われる例でも、結局かなりの overwork を強いられていることが判明し、この検査法が腎機能の分析に有用であることを証明したことになる。Williams ら⁹⁾は最初の4ヵ月間での拒絶反応の状況とそれより18ヵ月後の予後を述べている。Group I としてよい適合性を有し、この期間中に急性拒絶反応なく、蛋白尿をみなかったものは100%、Group II として、1回のみの発症で30日以内に治療し、しかも透析不要であつたものは84%、Group III として、1回以上のものは50%、Group IV としては、拒絶反応が30日以上続いたもの、透析を要したものの、4ヵ月以後に起こつたもの、術後1週以内に起こつたものを含め、この予後は29%としている。このことは2回以上発症したものの予後は50%以下であることを示し、著者らの Cosm/GFR の成績からみてもその傾向をうかがわせる。

さて、一方において実施した尿管口の形態の観察、排泄性尿路造影、膀胱尿管逆流現象 (VUR) の検索では通過障害を証明する所見はなく、VUR は固有腎への2例をみたのみであつた。従つて前述の濃縮能、ピトレッシン負荷に対する反応の差異は通過障害によるものではなく、腎実質の障害によるものと思われる。すなわち拒絶反応が主体と思われる。この意味で濃縮試験は簡単な外来検査として、検体を持参させ、諸種の定期的採血と併施することも意義がある。

なお尿管機能については、一旦生体から遊離され、これで移植する場合、尿管への血流はやがて膀胱側からも行われるようになって考えられるが、イヌを用いた Texer⁹⁾ の実験では自家移植でも4週間を要するといわ

れ、術後の早い時期のものでは、もし変化があつても拒絶反応を含めての解釈は困難と思われる。

結 語

腎移植患者に対し、濃縮試験、ピトレッシン負荷テスト、Cosm/GFR、尿管口の観察を行い、膀胱尿管逆流現象の有無、排泄性尿路造影を行つた。濃縮能は、提供者の術前、術後は変らないが、受腎者では拒絶反応の有無によつて異なる値を示した。

ピトレッシンに対する反応パターンは、提供者によつて特徴を有し、これが受腎者に移植された場合は、特に拒絶反応、ATN などがなければ、特徴がそのまま伝承されている。拒絶反応をみた例では反応は鈍化する。GFR 当りの浸透圧クリアランスは、拒絶反応を示した群では上昇していた。また尿管口の観察では、膀胱粘膜との移行がスムーズにみられる例、不自然にみられる例があり、拒絶反応の有無が関係しているものと思われた。膀胱尿管逆流現象は移植腎へはみられず、排泄性尿路造影は全例正常であつた。著者らの成績は、臨床経過とよく相関しているところから、移植腎機能は皮質機能のみならず、髓質機能を代表する諸成績をもつて評価することも必要であることを強調したい。

(稿を終るにのぞみ、測定に協力された金沢医科大学泌尿器科三井智津枝、青地真知嬢および中央検査部諸氏に感謝いたします。)

本論文の要旨は、第64、65、67回日本泌尿器科学会総会、第290、294回北陸地方会、第12、14回日本移植学会総会、第4、9、10回中部臓器移植談話会において逐次発表した。

なお本研究の一部は文部省科学研究費補助金、昭和51年度167211号によつた、付記して感謝する)。

文 献

- 1) 金井 泉, 金井正光: 腎機能検査法, 臨床検査法提要, 第27版, XIV 30—31, 金原出版, 東京, 1975.
- 2) Massry, S.G., Schainuck, L.I., Goldsmith, C. and Schreiner, G.E.: Studies on the mechanism of diuresis after relief of urinary tract obstruction. *Ann. Int. Med.*, **66**, 149—158, 1967.
- 3) 津川龍三, 鈴木孝治, 山川義憲, 近沢秀幸, 松浦 一: 泌尿器科領域におけるピトレッシン負荷テストについて. *日泌尿会誌*, **67**, 729, 1976.
- 4) 田近栄司, 鈴木孝治, 山川義憲, 松浦 一, 津川龍三: 腎移植例における尿管膀胱新吻合について—その臨床的観察—. *移植*, **13**, 246—250, 1978.

- 5) Ogden, D.A.: Donor and recipient function 2—4 years after renal homotransplantation, Paired study of 28 cases. *Ann. Int. Med.*, **67**, 998—1006, 1967.
- 6) 小川秋実: 腎髄質検査の問題点. 池上奎一 編, 腎機能検査, 107—132, 南山堂, 東京, 1974.
- 7) 安東明夫, 井上 朗: 腎機能検査の精度, 評価, 判定. 尿比重, 尿量. *綜合臨床*, **24**, 566—571, 1975.
- 8) Williams, G.M., White, H.J.O. and Hume, D.M.: Factors influencing the long term functional success rate of human renal allografts. *Transplantation*, **5**, pt 2, 837—843, 1967.
- 9) Texter, J.H.: The isolated ureter, A model of ureteral rejection. *Urology*, **2**, 244—248, 1973.

(1979年4月7日受付)