偏側尿路閉塞性障害腎の酸排泄機能

酸排泄機能の研究, 第3報

中 嶋 久 雄
札幌医科大学泌尿器科学教室 熊 本 悦 明
古 屋 聖 児

URINARY ACIDIFICATION IN UNILATERAL OBSTRUCTIVE UROPATHY
—Studies on Urinary Acidification III—

Hisao Nakajima, Yoshiaki Kumamoto and Seiji Furuya
Department of Urology, Sapporo Medical College
(Director: Prof. Y. Kumamoto)

In unilateral hydronephrosis, GFR and urinary concentration ability are significantly decreased in hydronephrotic kidney than normal kidney. To investigate the degree of defect of urinary acidifying function in hydronephrotic kidney of unilateral hydronephrosis, urinary weak acids are examined by urinary titration curve analysis after the load of oral ammonium chloride.

The results are as follows:

- 1) The urinary TA, NH_4^+ , and net H^+ were significantly decreased in hydronephrotic kidney compared to normal kidney in acid load test.
- 2) However, comparing the acid excretion per nephron which was obtained from the value of the acid excretion divided by GFR, no significant difference was observed between the hydronephrotic kidney and normal kidney. But in severe hydronephrosis such as those of grade D and E, the acid excretion per nephron was decreased than others.
- 3) In normal kidney, urinary acid excretion was much increased in compensation.

要旨: 偏側性水腎症の水腎では健腎に比較し, GFR, 腎濃縮能は著しく低下している. 腎濃縮能と同様, 腎髄質機能の1つである酸排泄能が水腎でどの程度低下しているかを, 自動滴定装置を用いて検討し, 次の結果を得た.

- 1) 酸負荷試験時, 水腎では健腎に比較し, 尿中滴定酸排泄量, NH_4^+ 排泄量, 総酸排泄量は有意に低下していた.
- 2) この尿中滴定酸排泄量, NH_4^+ 排泄量をそれぞれのGFRで除し, 機能nephronあたりの排泄量(TA/GFR , NH_4^+/GFR)として比較すると水腎と健腎で有意差は認めないが, 腎機能が著明に低下している水腎では低下している事がわかった.
- 3) 健腎が代償的に多量の酸排泄を行うことにより, 生体の酸塩基平衡は正常に維持される.

結 言

第2報に述べたように, 両側尿路閉塞性疾患に対し酸負荷試験を行った所, 腎機能がGFR 80l/day以下と低下している症例では, 機能nephronあたりの酸排泄量はGFRの低下に比例して, より多量に排泄されている事が認められた. これはGFRが上記限界以上に低下している症例では, 酸負荷時に酸排泄が遅延す

るため, 正常人における同一酸負荷時より血中acidosisがより強く, かつそれが長びくことになる. その様にして作られた高度acidosisという条件下では, 機能nephronでの酸排泄が亢進し, nephronあたりの酸排泄が上昇するためと考えられる.

所で, 同じ様な酸負荷を一側腎正常の偏側性水腎症に行つた場合, 腎機能低下腎の酸排泄はどの様になつ

ているのであろうか、それら症例の総腎機能としては、一側が健常腎であるため、24hrCcr. は80l/day 以上と正常の値を保持している。そのため偏側性水腎症では、正常人に酸負荷を行つたと同じ程度の血液 acidosis の状態にしかない。すなわち偏側性水腎症の場合は、健腎の働きで、水腎にかかる血液 acidosis の刺激は正常人と同程度、同一パターンのもと考えられる。

そこで、その場合正常人と同じ血液 acidosis の刺激のもとでの機能低下水腎がどのような酸排泄能を示すかを検討し両側尿路閉塞性疾患の様な過剰 acidosis 負荷の場合の反応との相違点を分析した。

対象および方法

I. 対象

10例の偏側性水腎症について検討したが、症例の内容は Table 1 にまとめてある。それらの水腎の程度は、岡分類の A が1例、B が5例、C が2例、D が1例、E が1例となつていた。この10例中7例は水腎の尿は腎盂形成術時に留置した腎瘻カテーテルより採取した。また他の2例は膀胱尿管新吻合時、尿管スプリントカテーテルを留置し、それにより水腎の尿を採取した。その水腎からの尿の drainage はほぼ完全で、膀胱内流出の無い事を確認している。また残りの1例は両

Table 1 Clinical information concerning patients

Patient No.	Age	Sex	Severity	Site of obstruction	Cause	Duration of symptoms	History of pyelonephritis
1	27	M	A	U-P junction	Congenital	10yrs	—
2	20	M	B	U-P junction	Congenital	1yr	—
3	45	F	B	Lower ureter	Adhesion	1month	1
4	51	M	B	U-P junction	Congenital	3months	—
5	29	M	B	U-P junction	Congenital	3months	—
6	52	M	B	U-P junction	Adhesion	1yr	—
7	51	M	C	U-P junction	Congenital	8yrs	—
8	60	F	C	Lower ureter	Adhesion	1month	—
9	62	F	D	Lower ureter	Tumor	3months	—
10	21	M	E	U-P junction	Congenital	3yrs	—

Table 2 Acid base status and renal function in each kidney of patients with unilateral hydronephrosis.

patient No.	24hr Ccr. (l/day)		max. U. Osm. (mOsm/kgH ₂ O)		urine pH		TA (mEq/day)		NH ₄ ⁺ (mEq/day)		TA/GFR		NH ₄ ⁺ /GFR	
	N	O	N	O	N	O	N	O	N	O	N	O	N	O
1	64	54	991	778	5.1	5.3	22.9	20.1	72.7	70.4	0.36	0.37	1.14	1.30
2	79	54	1034	510	5.6	5.5	16.4	15.9	63.3	52.0	0.21	0.29	0.80	0.96
3	72	23	830	430	4.8	4.8	19.5	9.2	86.7	36.8	0.27	0.39	1.20	1.57
4	65	54	1020	461	5.2	5.1	30.3	13.6	90.9	50.9	0.47	0.28	1.40	0.94
5	65	47	836	765	5.0	4.9	21.5	13.8	68.7	48.8	0.33	0.29	1.06	1.04
6	86	42	913	470	5.3	5.7	23.1	7.9	78.5	47.0	0.27	0.19	0.91	1.12
7	66	58	698	609	5.3	5.4	24.4	20.3	78.6	62.7	0.37	0.35	1.18	1.09
8	77	28	844	479	5.1	5.9	32.9	6.8	90.5	30.7	0.43	0.25	1.18	1.10
9	112	6	856	371	5.0	5.8	29.5	1.2	104.0	4.1	0.26	0.19	0.93	0.66
10	118	11	779	270	5.3	6.3	33.9	1.1	93.7	4.9	0.29	0.10	0.79	0.45
mean	80.4	37.7	880	514	5.2	5.5	25.0	11.0	82.8	40.8	0.33	0.27	1.06	1.02
S.E.	6.22	6.09	34.4	51.1	0.07	0.15	1.86	2.19	3.98	7.02	0.026	0.029	0.062	0.098
P value	0.01		0.001		ND		0.01		0.01		ND		ND	

側腎瘻術を行つた症例で、水腎、健腎共に腎瘻カテテルにより尿を採取した。

II. 方法

1. 検体尿

水腎および健腎からのカテテル尿は、それぞれ別々にトルエンを重層した集尿器に24時間尿を集め、その一部を採取しそれぞれについて検討した。

2. 尿中酸定量分析法

第1報に記載した方法に従い、自動滴定装置によって滴定曲線およびその微分曲線を作成し、尿 pH、滴定酸、 NH_4^+ 、 HCO_3^- の測定を行つた。 HCO_3^- は pH が 7.0 以上の検体についてのみ測定を行つた。

3. 酸負荷試験

第2報に記載した方法に従い、塩化アンモニウム 0.1 g/kg/day を 4 日間経口投与した。投与前日から 4 日間投与終了までの計 5 日間の 24 時間蓄尿について、尿 pH、滴定酸、 NH_4^+ 、 HCO_3^- の測定を行い、尿中酸排泄量を算出し、それを体表面積を補正した。

以下、腎機能検査のデータは総腎機能の場合は(総)を、偏腎機能の場合は(偏)を附記した。

結 果

I. 酸を負荷しない時の尿中酸排泄

Fig. 1 に総酸排泄量と GFR、腎濃縮能との関係を示した。白丸は健腎、黒丸は水腎の成績である。当然の事ながら、水腎では健腎に比較して GFR および腎濃縮能は全体に低下している。

しかし総酸排泄量に関しては、水腎の程度が著しいものにおいてのみ低下が認められた。すなわち、24

hrCcr (偏) が 30 l/day 以下、腎濃縮能が 400 mOsm/kgH₂O 以下の水腎で初めて総酸排泄量の低下が認められている。

所が同じ水腎でも 24hrCcr (偏) が軽度低下している程度のもものでは、酸排泄量は健腎と差が無い。しかしそれらの酸排泄能が全く正常であるか否かを検討する必要がある。その様な意味で、以下の酸負荷試験を行い、検討をした。

II. 酸負荷時の尿中酸排泄

1. 尿 pH

Fig. 2 に示すように、酸負荷時には GFR (偏) が著明に低下している水腎では尿 pH が高くなっている。そして 24hrCcr が 30 l/day 以上、max.U.Osm. は 400 mOsm/kgH₂O 以上の症例では、尿 pH はほぼ plateau となつている。

2. 滴定酸排泄量

尿中滴定酸排泄量は Fig. 3 に示すように、上述の尿 pH とは異なり、健腎、水腎を含めて直線的に分布し、24hrCcr (偏) とは $r=0.88$ 、腎濃縮能とは $r=0.77$ と、きれいな正の直線相関を示した。しかし、その相関直線の傾きはゆるく、腎機能の違いによる尿中酸排泄量の差はそれ程大きなものではないことがわかる。

3. NH_4^+ 排泄量

尿中 NH_4^+ 排泄量は Fig. 4 に示すように、24hrCcr (偏) と $r=0.91$ 、腎濃縮能とは $r=0.81$ と、きれいな正の直線相関を示している。また、腎機能の違いによる NH_4^+ 排泄量の差は、滴定酸排泄量のそれに比較するとはるかに大きい事が明らかにされた。しかし、24

Fig. 1 Comparison of urinary net acid excretion with GFR and concentration ability in each kidney of patients with unilateral hydronephrosis under the ordinary diet

Fig. 2 Comparison of urinary pH with GFR and concentration ability in each kidney of patients with unilateral hydronephrosis after the load of ammonium chloride

Fig. 3 Comparison of urinary titratable acid excretion with GFR and concentration ability in each kidney of patients with unilateral hydronephrosis after the load of ammonium chloride

hrCcr (偏)と腎濃縮能が著しく低下している2水腎では、NH₄⁺排泄量は、この直線相関を外れて更に低下が著しいことがわかった。これら2水腎はいずれも岡分類のD、Eと高度な水腎であった。

4. 総酸排泄量 (net H⁺)

滴定酸とNH₄⁺の両者を合わせた尿中総酸排泄量はFig.5に示すように、24hrCcrとは $r = 0.91$ 、腎濃縮能とは $r = 0.80$ ときれいな正の直線相関を示した。この総酸排泄量もNH₄⁺と同様に、腎機能の高度に障害されている2水腎において、低下が著しい。

5. TA/GFR, NH₄⁺/GFR

そこでそれらの酸排泄量をGFR (偏)で除し、機能

nephronあたりの滴定酸、NH₄⁺排泄量に換算して検討してみた。このTA/GFR, NH₄⁺/GFRと24hrCcrとの相関を見たのがFig. 6である。両者共24hrCcr (偏)とは相関を示さない。ところが、腎機能が高度に障害されている2水腎ではTA/GFR, NH₄⁺/GFRが著明に低下しているのが認められた。

このdataは、腎機能が低下し、全体としての酸排泄量が低下しても、残存しているnephronは一応正常近い酸排泄能を持っている事を示唆していると考えられる。しかし、水腎の程度が岡分類のD、Eで、24hrCcr (偏)が15l/day程度と高度の腎機能障害のある水腎においては残存nephronはもはや正常近い機能は保ち

Fig. 4 Comparison of urinary ammonium ion excretion with GFR and concentration ability in each kidney of patients with unilateral hydronephrosis after the load of ammonium chloride

Fig. 5 Comparison of urinary net acid excretion with GFR and concentration ability in each kidney of patients with unilateral hydronephrosis after the load of ammonium chloride

得ず酸排泄量の低下を起こすと考えられる。

6. 健腎側の代償機能

Fig. 7 に健側腎の GFR (偏) および酸負荷時の尿中総酸排泄量を示した。これを正常人の一侧の腎機能と比較するため、第 2 報で報告した 10 例の正常対照における 24hrCcr (総) および酸負荷時尿中総酸排泄量の 1/2 量を算定し、それを図中に示した。 24hrCcr (偏) と尿中総酸排泄量のいずれもが、偏側性水腎症の健側腎では、正常対照の一侧腎と比較して著明に高値であるのが認められた。すなわち、偏側性水腎症においては、 24hrCcr と同様に尿中総酸排泄量も、水腎側における機能低下が健腎側で十分代償され得る事は明らかであ

る。

7. 尿 pH と尿中酸排泄量の関係

尿 pH は尿中酸排泄量に大きな影響を与えるとされている。すなわち pH が下がることにより $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ の比が低下し、そのため NaH_2PO_4 すなわち滴定酸の排泄量が増加する。また尿 pH が低いと尿管で生成したアンモニアが NH_4^+ になる率が高くなる。これを実際に確かめるべく、尿 pH と尿中滴定酸および NH_4^+ との関係を検討したものが Fig. 8 である。やはり尿 pH は滴定酸とは $r = -0.56$ 、 NH_4^+ とは $r = -0.63$ と、負の相関が認められた。

Fig. 6 Comparison of H^+/GFR with GFR and concentration ability in each kidney of patients with unilateral hydronephrosis after the load of ammonium chloride

Fig. 7 Comparison of urinary acid excretion in normal unit of unilateral hydronephrosis with the half value of normal subjects

考 按

偏側性水腎症における水腎側ではGFRおよび腎濃縮能が健腎側に比較して著明に低下している事はよく知られている所である。ところが、この腎濃縮能と同様に遠位尿細管機能のindexの1つと考えられる酸排泄能が、どの程度水腎側において低下しているかを詳細に検討した報告は少ない。そこで我々は偏側性水腎症に対し酸負荷試験を行い、酸排泄能を中心に腎機能の検討を行った。

一方が健腎である偏側性水腎症においては、酸負荷によって生ずる acidosis パターンはその健腎の代償

機能によつて、両側正常腎症例とはほぼ同じ条件下で、酸排泄能を比較できるという。両側尿路閉塞性疾患での検討の場合とは異なつた特色がある。

偏側性水腎症に対して酸負荷試験を行い、患側腎では健側腎に比較して酸排泄量が著明に低下するという実験および臨床報告は多い^{1)~7)}。我々の成績でも患側腎における酸排泄量は、健側腎に比較して有意に低下している。しかし、この酸排泄量をGFRで除し、nephronあたりの酸排泄量(H^+/GFR)として健側腎と患側腎を比較した成績は、報告によつて異なつている。Morrinら²⁾、Olsenら³⁾、Gillenwaterら⁴⁾らは健側腎と

Fig. 8 Comparison of urinary acid excretion with urinary pH

患側腎で H^+/GFR は有意差を認めず, nephron あたりで見ると水腎においても酸排泄能は低下していないと考えている。

これに対し, Better ら⁵⁾は H^+/GFR は患側腎では健側腎に比較し明らかに低下していると報告している。また小川⁶⁾も左右の水腎の程度の異なる症例を比較すると, H^+/GFR は水腎の高度の側で有意の低下が見られると報告している。

所で, 我々の成績では H^+/GFR は全体としては健腎と患腎で有意差を認めず, 前者と同様の成績となっている。しかし高度の水腎の場合には H^+/GFR は低下しており, むしろ後者を支持する結果となつた。すなわち軽度～中等度の水腎の場合は nephron あたりの酸排泄量は低下を示さないが, 高度水腎の場合には低下すると言える。両側尿路閉塞性疾患で GFR の低下が著しい場合には, 酸負荷時その排泄遅延が顕著なため plasma CO_2 content の低下が著しくなる。そのためこの状況に反応して H^+/GFR が上昇する事が認められている。しかし偏側性水腎症の場合には一側に健腎をもち, その代償的な機能亢進により酸負荷時正常人とほぼ同程度の血液 acidosis しか起きない。すなわち acidosis 負荷が軽度で同等という条件下で H^+/GFR を比較すると, 軽度の機能不全は健腎との間に有意な差が無いという結果になっていた。しかし高度の水腎 (岡分類 D, E で $24hCcr$ 15 l/day 以下) で, 機能 nephron の数の減少ばかりでなく, 残存 nephron の尿細管機能の障害も見られる程のものでは H^+/GFR は低下している事が認められた。

結 語

偏側性水腎症に対し, 酸負荷試験を行い, 水腎側に

おける酸排泄能を健腎側と比較した。

1) 水腎側では健腎側に比較し, 酸排泄能は有意に低下している。

2) 機能 nephron あたりの酸排泄能は全体としては水腎側と健腎側で有意差を認めないが, 高度の腎機能の低下のある水腎では, 低下しているのが認められた。

文 献

- 1) Platts, M.M. and Williams, J.L.: Renal function in patients with unilateral hydronephrosis. Brit. Med. J., 16, 1243—1247, 1963.
- 2) Morrin, P.A.F., Bricker, N.S. and Kime, S.W. Jr.: An evaluation of the acidifying capacity of the chronically diseased kidney in the experimental animal. J. Clin. Invest., 39, 1013—1014, 1960.
- 3) Olsen, L. and Bäcklund L.: Renal function in experimental chronic hydronephrosis. Scand. J. Urol. Nephrol., 32, 25—32, 1976.
- 4) Gillenwarer, J.R., Westervelt, F.B. Jr., Vaughan, E.D. Jr. and Howard, S.S.: Renal function after release of chronic unilateral hydronephrosis in man. Kidney Int., 7, 179—186, 1975.
- 5) Better, O.S., Arief, A.I., Massry, S.G., Kleeman, C.R. and Maxwell, M.H.: Studies on renal function after relief of complete unilateral ureteral obstruction of three months duration in man. Am. J. Med., 54, 234—240, 1973.
- 6) 小川秋実: 尿路閉塞による腎機能障害. 日泌尿, 66, 549—555, 1975.
- 7) Walls, J., Buerkert, J.E., Purkerson, M.L. and Klahr, S.: Nature of the acidifying defect after the relief of ureteral obstruction. Kidney Int., 7, 304—316, 1975.

(1981年12月6日受付, 特別掲載)