実験的慢性片側性完全尿管閉塞腎における クレアチニークリアランス測定を試み

山形県立中央病院泌尿器科

政 木 貴 則

AN EXPERIMENT TO ESTIMATE CREATININE CLEARANCE OF CHRONIC UNILATERAL AND COMPLETELY OBSTRUCTED KIDNEY

Takanori Masaki

Yamagata Prefectural Central Hospital

The following experiment was performed to estimate the kinetics of renal pelvic creatinine in chronic unilateral and completely obstructed kidney and values of creatinine clearance.

Hydronephrosis was prepared in 20 mongrel dogs up to 5—40 days in a period during when a unilateral ureter was obstructed by complete ligation and the renal pelvic urine was replaced with physiological saline to measure the change in renal pelvic creatinine with time. Further, creatinine clearance was estimated from renal pelvic capacity and serum creatinine concentration.

Creatinine was excreted into the renal pelvis even in the completely obstructed kidney.

Values of creatinine clearance were 0.36 ± 0.09 , 0.19 ± 0.08 , 0.09 ± 0.05 and 0.09 ± 0.05 and 0.09 ± 0.05 ml/min/10 kg body weight (mean S.D., n=5) in 5, 10, 20 and 40 days, respectively, during the period of obstruction.

The amount of hydronephrotic creatinine in 40 days during the period of obstruction was less than the estimated creatinine amount, suggesting that the creatinine once excreted was absorbed again in the chronic completely obstructed kidney.

This experimental method was considered adequate for estimating the renal function in chronic complete obstruction of the ureter.

要旨：慢性片側性完全尿管閉塞腎における腎盂内クレアチニンの動態さらに閉塞腎における、クレアチニークリアランス値を推定するために、以下の実験を行った。

実験方法：雑種成犬20頭を用いて一側尿管を完全結紮して閉塞期間5日より40日までの水腎症を作成し、腎盂内尿を生理的食塩水に置き換え、腎盂内クレアチニンの経時的変動を測定した。さらに腎盂容量、血清クレアチニン濃度より、クレアチニークリアランス値を推定した。

結果：(1) 完全尿管閉塞腎においても、クレアチニンは腎盂内に排出されていた。

(2) クレアチニークリアランス値は閉塞期間5日、10日、20日、40日でそれぞれ 0.36 ± 0.09 , 0.19 ± 0.08 , 0.09 ± 0.05 , 0.09 ± 0.05 ml/min/10 kg of body weight (mean $\pm$ S.D., n=5)であった。

(3) 閉塞期間40日の水腎内クレアチニン量は、予測されるクレアチニン量より少なく慢性完全尿管閉塞腎では、クレアチニンは、排出されるとともに、再吸収されていることを示唆していた。

(4) 本実験方法は、慢性完全尿管閉塞時の腎機能推定に適していると思われた。

結 言

尿管閉塞には不完全尿管閉塞と完全尿管閉塞があり前者では、尿採取が可能であるためさまざまな病態生理が明らかにされている¹⁾²⁾。後者では、尿採取を必要

とする、クレアチニークリアランス法等の腎機能検査は施行不可能であるため、完全尿管閉塞時の腎機能を推定する種々の方法が考案されている⁹⁾¹¹⁾。しかし現在のところ急性期においてのみ応用可能な方法が報告

されているにすぎず、慢性期では腎盂内に排出されるGFR物質が微量であることから、腎機能を推測することは不可能とされている。したがって、完全尿管閉塞における慢性期の腎機能に関する病態生理はほとんど解明されていないのが現状である。また完全尿管閉塞腎においては、水腎症が亢進すること、さらに、閉塞解除後の腎機能の回復程度が閉塞期間により異なることが、臨床的ならびに実験的に示されており、慢性完全尿管閉塞腎においても、何らかの病態生理学的変化が、経時的におきていることが推測される。そこで著者は、慢性完全尿管閉塞腎において、クレアチニンクリアランスの推定値を求める実験系を作製し、それより得られる値が、閉塞期間によりどのような変動を示すかを究明するため研究を行なった。

実験方法

I. 尿管閉塞作製

10kg前後の雑種雄成犬20頭を用い、閉塞期間5日、10日、20日、40日の4グループに分けた。各群ともペントバルビタール30mg/kg静注にて麻酔した後に採血し、下腹部正中切開にて、膀胱、両側尿管に達し、尿管を穿針して尿量を測定した。次に穿針部より腎臓側で左尿管を絹糸にて完全結紮した。また、同時に採血して血清クレアチニン、BUN、電解質が正常であることを確認し、さらに尿量、尿中成分より両側腎機能がほぼ正常であることを確認した。

II. 腎瘻作製

ペントバルビタール麻酔下に左腰部斜切開にて左尿管上部に達し、尿管を切開して、9号シリコン尿管カテーテルを、尿管より腎盂内に挿入し、カテーテルを腎盂尿管移行部において絹糸で固定した。カテーテルの他端は皮膚に出し絹糸にて結紮し閉塞した。体外部カテーテルは損傷を防ぐため布にて覆い布を皮膚に縫合し固定した。上記を図1に示す。

III. 腎盂内尿置き換え実験

各閉塞期間終了時点で、先に留置したカテーテルをポリグラフに接続し、腎盂内圧を測定しながら、無麻酔下で、尿を採取、さらに腎盂内尿をすべて生理的食塩水と置き換えた。なお置き換え前後の腎盂内圧は同じになるようにした。置き換え後、3、6、9、12時間後に腎盂内生食を注射器にて出し入れし、かくはんした後、腎盂内生食を約1ml採取しクレアチニン濃度を測定した。この操作中腎盂内圧の変動は最小となるようにコントロールした。この実験終了時に、ペントバルビタール麻酔下に、両側腎を摘出し、腎重量を測定すると共に左腎盂容量も測定した。本実験の方法を図2に示す。

IV. クレアチニンクリアランスの推定

クレアチニンクリアランスは、

$$Ccr = (U-Cr \times U-V) / S-Cr$$

U-Cr = 尿中クレアチニン濃度

U-V = 単位時間当たりの尿量

S-Cr = 血清クレアチニン濃度

によって求められる。ここで $(U-Cr \times U-V)$ は、単位時間当たりに抽出されたクレアチニン量である。完全尿管閉塞では、 $(U-Cr \times U-V)$ を直接求める事は不可能であるが、腎盂容量が一定しているので、摘出時腎盂容量と、単位時間当たりの腎盂内クレアチニン濃度の増加量の積により、腎盂内に単位時間当たりに排出されたクレアチニン量を求めることができる。この値をS-Crで割ることにより、クレアチニンクリアランス値を求めることが可能であると著者は考えた。単位は、単位時間当りに増加するクレアチニン濃度が (mg/dl)/min、腎盂容量は ml、S-Cr は mg/dl 以上より $Ccr = ((\text{mg/dl})/\text{min}) \times \text{ml} \div (\text{mg/dl}) = \text{ml/min}$ となる。

結 果

I: 各閉塞期間ごとの、体重10kgあたりの正常対側腎重量、閉塞腎の腎重量、腎盂容量、腎盂内圧、腎盂

図1 水腎、尿管皮膚瘻の作製

表1 各閉塞期間毎の腎重量、腎盂容量、内圧、腎盂内クレアチニン濃度、
クレアチニン量

	5日間	10日間	20日間	40日間
対側腎重量 (g)	29±25	27±5.1	34±4.3	32±4.6
閉塞腎の重量 (g)	39±4.5	34±7.0	35±4.8	34±9.0
腎盂容量 (ml)	13.6±2.6	34.3±6.4	75±30	81±23
腎盂内圧 (mmHg)	40.6±2.7	23.5±1.26	19.4±3.3	17.6±1.0
クレアチニン濃度 (mg/dl)	64.8±24.4	57.2±17.1	33.1±9.0	20±9.9
クレアチニン量 (mg)	9.2±4.0	19.0±4.9	21.0±13.3	14.6±6.2

(mean±S.D., n=5)

図2 置き換え実験

図3 10日間完全尿管閉塞腎の腎盂内クレアチニンの
経時の変化

内クレアチニン濃度を、表1に示す。腎盂容量は、閉塞20日目まで増加傾向を示すが、20日と40日では、有意の変化を示さない、腎盂内圧、腎盂内クレアチニン濃度は閉塞期間とともに減少する傾向が認められた。

II: 10日間完全尿管閉塞腎の腎盂内尿を生理的食塩水に置き換えてからの腎盂内クレアチニン濃度の経時の変化を図3に示す。各例ともに、経時的にクレアチニン濃度が増加しており、その増加率は平均0.42mg/dl・hourであり、完全尿管閉塞腎においても腎盂内に

図4 各閉塞期間毎のクレアチニン濃度の増加率

クレアチニンが排出されていることが確認できる。他の各閉塞期間群でも経時的にクレアチニン濃度が増加しており、腎盂内にクレアチニンが排出されていることが確認できた。

III: 表2に各イヌごとのCcr及びそれを導き出すデータを示す。

図4に各閉塞期間ごとの腎盂内のクレアチニン濃度の増加率を示す。閉塞20日目までは、閉塞期間とともに、増加率の有意な減少を認める。また、クレアチニン濃度の増加率と腎盂容量の積より求めるクレアチニン量の増加率も、同様の傾向を示した。

各閉塞期間ごとの体重10kgあたりのクレアチニンクリアランス値を図5に示す。閉塞期間5日、10日、20日、40日のクレアチニンクリアランス値は、それぞれ平均0.36ml/min, 0.19ml/min, 0.095ml/min, 0.094ml/minである。閉塞期間20日までは、有意に減少傾向を示すが、閉塞期間20日、40日では、ほぼ同値であった。腎重量1gあたりのクレアチニンクリアランス値を図6に示す閉塞期間5日、10日、20日、40日のクレア

表2 各イヌごとのCcr及びそれを導き出すデータ

		体重 (kg)	血清クレアチニン (mg/dl)	腎盂容量 (ml)	クレアチニン増加率 (mg/dl・hour)	クレアチニンクリアランス (ml/min/BW/10kg)
閉塞 5 日	イヌ1	9.4	1.3	12	2.5	0.404
	イヌ2	11.2	1.5	17	1.41	0.238
	イヌ3	11.4	1.5	16	1.81	0.281
	イヌ4	10.8	0.9	10	2.43	0.417
	イヌ5	9.4	1.1	13	2.33	0.488
閉塞 10 日	イヌ6	10.8	1.1	36.4	0.425	0.217
	イヌ7	11	1.2	34	0.341	0.146
	イヌ8	10.8	1.1	24	0.55	0.185
	イヌ9	10.4	1.3	44	0.58	0.316
	イヌ10	9.4	1.3	33	0.19	0.086
閉塞 20 日	イヌ11	9.6	1.1	80	0.091	0.118
	イヌ12	10.6	1.0	127	0.05	0.01
	イヌ13	10.5	0.9	40	0.244	0.17
	イヌ14	7.1	0.9	80	0.025	0.052
	イヌ15	8.8	1.0	50	0.033	0.03
閉塞 40 日	イヌ16	9.6	0.9	86	0.058	0.096
	イヌ17	8	1.2	50	0.067	0.048
	イヌ18	14.6	1.4	70	0.064	0.022
	イヌ19	8.3	0.7	80	0.066	0.15
	イヌ20	9.4	1.5	120	0.108	0.15

図5 各閉塞期間毎のクレアチニンクリアランス値

チニンクリアランス値は、それぞれ平均 9.1×10^{-3} ml/min, 5.3×10^{-3} ml/min, 2.8×10^{-3} ml/min, 2.8×10^{-3} ml/minであり、単位腎重量あたりのクレアチニンクリアランス値も、閉塞期間20日までは、有意に減少傾向を示すが、閉塞期間20日、40日で、ほぼ同値であった。

図6 各閉塞期間毎の単位腎重量当りのクレアチニンクリアランス値

尿管閉塞の腎機能に対する影響は、閉塞が完全尿管閉塞であるか不完全尿管閉塞かにより、また急性期であるか、慢性期であるかにより大きく異なる。不完全尿管閉塞では尿採取が可能なため、種々の腎機能に対す

考 案

る影響が報告されている¹⁾²⁾。しかし完全尿管閉塞では経時的な尿採取が不可能であるため、閉塞解除後の腎機能、またその回復能等より推測した報告が多い³⁾⁷⁾。Walter らの実験によると、尿管閉塞解除直後に、クリアランスを測定できたのは、完全尿管閉塞期間が、1週間と2週間までであった。それ以降では、解除直後の測定は尿量が十分得られず不可能であったと述べている³⁾。また Walter らは閉塞期間2週間目の GFR 値は、2ml/min/1m² of body surface area であったと報告している³⁾。今回の著者の成績においても、閉塞20日以降のクレアチンクリアランス値は、5日、10日に比し低値ではほぼ一定した値を示し、Walter らの実験結果とはほぼ同様な傾向を示した。しかし Walter らの方法は、あくまでも尿管閉塞解除後の測定であるため、尿管閉塞時の腎機能をどの程度反映しているか不明である。また閉塞期間中の腎機能に関する報告は、わずかしがなく、特に糸球体濾過に関する報告は、閉塞開始後数分から、24時間までの報告を認めるのみである⁸⁾¹¹⁾。完全尿管閉塞において糸球体濾過が行われていることを推定する方法として stop-flow technique を応用した Taylor らの実験⁸⁾、イヌリン静注後の腎動静脈間のイヌリン濃度差を、測定した Salomon らの実験¹⁰⁾、³H-inulin を one-shot 静注し一定時間後閉塞腎を摘出し、³H-inulin を測定する、Robert らの方法¹¹⁾等が報告されている stop-flow technique を用いた方法は、マンニトールまたは、高張食塩水負荷の状態で閉塞開始後数分間の GFR を推定したもので⁸⁾、その値は厳密性がない。イヌリンを用いた方法は、閉塞6時間まで糸球体濾過が行われている事を示したが、GFR の定量化は不可能であった¹⁰⁾。³H-inulin を静注し閉塞腎を摘出し、³H-inulin を測定する方法では、ラットにおいて、24時間完全尿管閉塞腎の GFR が、正常腎の約1/3であることを示した¹¹⁾。この方法では腎間質に含まれる³H-inulin の GFR 値に対する影響が不明であり、GFR 値の信頼性は高くないと思われる。

著者の方法ではクレアチンが閉塞40日まで腎盂内に排出されていることが確認された。さらに、内因性のクレアチンにてクレアチンクリアランスを測定するため腎間質、尿細管等に含まれるクレアチンは、クレアチンクリアランス測定前後で一定と思われ、クレアチンクリアランス値に影響しないと考えられる。また、腎盂内クレアチンを直接測定するため、本実験より得られるクレアチンクリアランス値の信頼性は高いと思われる。また得られたクレアチンク

リアランス値は、尿管閉塞期間5日、10日、20日、40日で、それぞれ体重10kg 当り、平均0.36, 0.19, 0.09, 0.09ml/min であった。すなわち、このような結果を報告した文献は現在までに見当たらない。また、この値は、当教室の斎藤らが、ペントバルビタール麻酔下に測定した、犬の健常腎の体重10kg 当りのクレアチンクリアランス値21.2±2.6ml/min (mean±S.D.) と比較すると、それぞれ、約1.7%, 0.9%, 0.44%, 0.44%であり、20日までは減少傾向が認められた。20日と40日では、その値が非常に低値であり、また、ほぼ同値である事より、閉塞20日以降は、クレアチニンの動態は非常に少ないものでありクレアチンクリアランス値に関しては、安定した状態が続くと思われる。

本実験では、クレアチニン測定のため、腎盂内尿を少量(1ml 以下)採取し、そのときの腎盂内圧の低下を、生理的食塩水注入にて補ったため、腎盂内尿採取ごとに腎盂内クレアチニン濃度を減少させると考えられるが、そのためのクレアチンクリアランス値に対する影響は、閉塞5日で腎盂容量が、平均13ml であるので、7%程過小評価していると思われる。閉塞期間10日、20日、40日ではその率はそれぞれ3%, 1.3%, 1.2%と思われる。閉塞期間とともに腎盂容量が増加するため、クレアチンクリアランス値に対する影響は、減少していると思われる。

Holmes らの実験では、慢性尿管閉塞腎において、腎被膜のリンパ流が増加している事が確認され、さらに、腎内静脈のうっ血による毛細血管の透過性亢進が、腎被膜リンパ流の増加に影響していることが、推測された¹²⁾。また Holmes らは、いわゆる腎盂からの pyelolymphatic backflow は腎被膜リンパ流の増加にほとんど関与していないと報告している¹²⁾。この事より慢性尿管閉塞腎においてはクレアチンは、糸球体で濾過されているが毛細血管をかいして、リンパ管に流出し、腎盂には少量しか排出されていないと推測されていた。著者の実験では、尿管閉塞時において腎盂内にクレアチンが、少量ではあるが排出されている事が確認され、閉塞40日目における腎盂内クレアチン量は14±6mg (mean±S.D., n=5) であった。この値は、閉塞開始より40日目までに、腎盂内に排出されるクレアチニンの予想される総排出量に比較すると低値である。このことより、慢性完全尿管閉塞腎においては、クレアチンは排出されるが、同時に腎盂粘膜また一部は尿管粘膜より再吸収されていることが考えられた。その再吸収の機序と程度は不明である。

また、閉塞時には pyelo-tubular backflow が存在すると思われ、それが Ccr 値を低くさせると思われるが、その程度は、不明である。一方、完全尿管閉塞腎では、腎盂内クレアチニン濃度が、血清クレアチニン濃度に比し高値であることより、尿管閉塞腎の腎盂はクレアチニンを高濃度に保持する能力は高いと思われた。また本実験において、閉塞腎盂内尿を生食と置き換えた後、経時的に腎盂内生食を採取し、クレアチニン濃度を測定したが、その値は、置き換え前の腎盂内クレアチニン濃度に比し非常に低値であるため、クレアチニンクリアランスに対する腎盂粘膜よりのクレアチニン再吸収の影響は、少ないと思われた。

以上より、本実験方法は経時的に尿を採取できない完全尿管閉塞時の腎機能を推定でき、さらに非常に低値なクレアチニンクリアランス値も測定できたことより、慢性完全尿管閉塞時の腎機能推定に適した方法と思われた。さらに、本実験より得られた結果は、水腎症の発生機序並びに病態生理の究明に有用と思われた。

なお当教室の斎藤らの実験によると、閉塞解除後、対側尿管を結紮し、生命維持可能なレベルまで腎機能が回復するのは、閉塞35日までの水腎までであった⁷⁾。今回の実験における尿管閉塞時のクレアチニンクリアランス値は、閉塞20日と40日で、ほぼ同値である。この事より、生命維持可能なレベルまで腎機能が回復するかどうかを推測するための因子としては、尿管閉塞時のクレアチニンクリアランス値は重要でないと思われた。

結 語

(1) 慢性完全尿管閉塞腎の機能をクリアランス法で測定する実験方法を考案した。それは犬を用いて一側尿管を完全結紮し、慢性完全尿管閉塞腎を作製し、腎盂内尿を生理的食塩水と置き換え、腎盂内生食を採取し、クレアチニンクリアランス値を測定した。

(2) 慢性完全尿管閉塞腎においても、クレアチニンは排出されていた。各閉塞期間毎のクレアチニン排出率は閉塞期間5日、10日、20日、40日でそれぞれ平均2.1, 0.42, 0.09, 0.07mg/dl・hourであった。

(3) 各閉塞期間毎のクレアチニンクリアランス値の推定値は、閉塞期間5日、10日、20日、40日でそれぞれ平均0.37, 0.19, 0.094, 0.093ml/min/10kg of body weightであり、20日までは減少傾向にあり、以降はほぼ一定値となる傾向が認められた。

(4) 慢性完全尿管閉塞腎においてクレアチニンは排

出されるとともに再吸収されていると思われたが、クレアチニンクリアランス測定に対する影響は小さいと推測された。

(5) 本実験方法は、慢性完全尿管閉塞時の腎機能推定に適していると思われた。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました山形大学鈴木麒一教授、御指導を賜りました斎藤雅昭助手に深謝致します。なお本論文の要旨は、第73回日本泌尿器科学会総会に発表しました。

文 献

- 1) Stecker, J.F. Jr., Gillenwater, J.Y.: Experimental partial ureteral obstruction. Invest. Urol., 8, 377—385, 1971.
- 2) Aperia, A., Herin, P., Josephson, S. and Lannergren, K.: Renal function in dogs with chronic moderate unilateral ureteral obstruction. Scand. J. Clin. lab. Invest., 42, 1—8, 1982.
- 3) Keer, W.S. Jr.: Effect of complete ureteral obstruction in dogs on kidney function. Am. J. Physiol., 184, 521—526, 0000.
- 4) Gillenwater, J.Y., Westervelt, F.B. Jr., Vaughan, E.D. Jr. and Howards, S.S.: Renal function after release of chronic unilateral hydronephrosis in man. Kid. Int., 7, 179—186, 1975.
- 5) Buerkert, J., Alexander, E., Purkerson, M.L. and Klahr, S.: On the site of decreased fluid reabsorption after release of ureteral obstruction in the rat. J. lab. Clin. Med., 87, 397—410, 1976.
- 6) Vaughan, E.D. and Gillenwater, J.Y. Jr.: Recovery following complete chronic unilateral ureteral occlusion. J. Urol., 106, 27—35, 1971.
- 7) 斎藤雅昭: 水腎症に関する実験的研究 (水腎尿中成分と水腎の機能回復について). 日泌尿会誌, 76, 575—587, 1985.
- 8) Taylor, M.G. and Ullman, E.: Glomerular filtration after obstruction of the ureter. J. Physiol. London, 157, 38—63, 1961.
- 9) Selkurt, E.E., Deetjen, P. and Brechtelsbauer, H.: Tubular pressure gradients and filtration dynamics during urinary stop flow in the rat. Pfluegers Arch., 286, 19—35, 1965.
- 10) Salomon, L.L. and Lanza, F.L.: Glomerular filtration in the rat after ureteral ligation. Am. J. Physiol., 202, 559—564, 1962.
- 11) Harris, R.H. and Gill, J.M.: Changes in glomerular filtration rate during complete ureteral obstruction in rats. Kid. Int., 19, 603—608, 1982.
- 12) Holmes, M.J., O'Morchoe, P.J. and Morchoe, C. C.: The role of lymph in hydronephrosis. Invest. Urol., 15, 215—219, 1977.

(1988年4月8日受理, 特別掲載)