衝撃波の腎に対する影響についての実験的研究

大阪市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 前川正信教授)

飯盛 宏記 千住 将明 杉本 俊門 杉村 一誠
山本 啓介 岸本 武利 前川 正信

SIDE EFFECTS OF EXTRACORPOREAL SHOCK-WAVE EXPOSURE ON THE KIDNEY OF DOGS

Hiroki Iimori, Masaaki Senjyu, Toshikado Sugimoto, Kazunobu Sugimura,
Keisuke Yamamoto, Taketoshi Kishimoto and Masanobu Maekawa

Department of Urology, Osaka City University Medical School

(Director: Prof. Masanobu Maekawa)

The effects of extracorporeal shock-wave (SW) exposure on the kidney were investigated in dogs using a Dornier kidney lithotripter HM3. The SW was generated by spark discharge at 20 KV and was focussed on the lower part of either kidney. Before and after the exposure of 500 and 1000 shots of SW, the renal blood flow of the affected and contralateral kidney was measured by the microsphere method. The blood flow of the affected kidney decreased, but was comparable to that of the contralateral kidney immediately after the 1000 shots of SW. Renal scintigraphy using ^{99m}Tc -DTPA was performed before the exposure of SW, and 30 minutes, 1 week, 2 weeks and 4 weeks after the exposure. The renograms were evaluated by the following parameters: $T_{\max}$ (time required to reach maximum radioactivity), $RA_{\max}$ ratio (maximum radioactivity of the affected kidney/that of the contralateral kidney) and $T_{1/2}$ (the half-life of elimination). $T_{\max}$ was significantly prolonged for the affected kidney 30 minutes after the exposure, while that for the contralateral kidney was shortened. The $RA_{\max}$ ratio was decreased 1 week after the exposure. $T_{1/2}$ was significantly prolonged 30 minutes after the exposure, which was observed till 2 weeks later. The scintigraphy also showed a slight enlargement of affected site. The histological study showed a hemorrhage in the peritubular space, indicating rupture of the peritubular capillaries. In conclusion, the main effect of SW exposure on the kidney was the rupture of the peritubular capillaries, resulting in temporary and reversible deterioration of renal function.

Key words: extracorporeal shock-wave, side effects, the kidney of a dog

要旨: ESWL は、広く臨床で用いられているが、衝撃波 (SW) の生体に対する影響は皆無ではない。著者らは、実験動物として犬を用いて、以下の実験を行った。実験 1. SW の腎血流動態におよぼす影響について—microsphere 法により、SW 照射前、一側腎に 500 回照射後、1,000 回照射後の 3 回、腎血流量を測定した。腎血流量は、両側とも SW 照射前に比べ 500 回照射後に増加傾向を示し、500 回照射後に比べ 1,000 回照射後に減少傾向を示したが、いずれも有意の変化ではなかった。実験 2. SW の腎機能におよぼす影響について— ^{99m}Tc -DTPA を用いたレノシンチグラフィを SW 照射前、一側腎に 1,000 回照射後 30 分、1 週間、2 週間、4 週間に行った。tracer 静注後より、放射活性が最高値に達するまでの時間は、30 分後照射側で有意に延長し、対側で有意に短縮した。放射活性の最高値の比 (照射側/対側) は 1 週後に有意に減少した。半減期は、30 分後照射側で有意に延長し、この変化は 2 週後まで続いた。シンチグラムでは、30 分後で照射側腎の拡大を認めた。実験 3. SW の腎組織におよぼす影響について—SW 500 回照射直後 (A 腎) および 1 週後 (B 腎)、SW 1,000 回照射直後 (C 腎) および 1 週後 (D 腎) について、光学顕微鏡による組織観察を行った。A 腎 C 腎とも尿細管周囲と腔内への出血を認めたが、B 腎 D 腎にはこれらの変化を認めなかった。以上より SW の腎におよぼす影響は、形態学的に出血・浮腫が考えられ、腎機能は一時的に低下するが可逆的なものであると考えられた。

キーワード: 体外衝撃波, 副作用, 犬腎

I. 結 言

Chaussy ら¹⁾の考案による体外式衝撃波尿路結石破壊術 (ESWL) は、最も生体侵襲の少ない上部尿路結石治療法として全世界に普及し、数多くの良好な成績が報告されている^{2)~6)}。しかし、ESWL 後には肉眼的血尿、衝撃波 (以下 SW と略す) 射入部および射出部の皮下出血がしばしば観察され、CPK, aldolase, LDH, GOT, GPT などの血中酵素の上昇、T-Bil, free hemoglobin の上昇などが報告されている^{6)~8)}。また、頻度は少ないが腎被膜下出血⁹⁾¹⁰⁾、腎囊腔内への出血¹¹⁾などの合併症の報告があり、SW の生体におよぼす影響は、全く無ではない。そこで、著者らは、SW の特に腎臓におよぼす影響、すなわち、1) 腎血流動態におよぼす影響、2) 腎機能におよぼす影響、3) 腎臓の組織におよぼす影響を知るため三つの実験を行った。

II. 実験方法

1. 実験動物ならびに方法

雑種成犬19頭 (体重 12.7 ± 0.32 kg) を上記3実験に用いた。Pentobarbital sodium (30mg/kg) の静脈内投与により麻酔を行い、気管内に気管カニューレを挿入し、レスピレーター (R-60, Aika 製) により呼吸管理を行った。右前肢の皮静脈に、薬剤投与用に血管内留置針 (NIC-20, ニプロ製) を留置し、生理食塩水を60ml/hr で点滴静注した。ついで、衝撃波破碎装置 (Kidney lithotripter type HM3, Dornier 製) の懸架台に、犬を背位に固定し浴槽の中に入れ、腎臓の呼吸性移動を軽減させ出来るだけ SW を腎臓の同一部位に照射させるため、レスピレーターを HFO jet ventilator (AE-20メラ製) に変え高頻度人工呼吸法¹²⁾ (駆動圧1kg/cm², 換気回数1秒間4回, 吸息相: 呼息相 = 1: 2) を行い、造影剤 (60% ウログラフィン, シェーリング製) 20ml を静脈内投与した後、SW を電圧20KV で一側腎下半部に照射した。

2. 腎血流動態におよぼす影響について—実験1—

6頭の犬を用いて、¹⁴¹Ce, ⁵¹Cr, ⁹⁵Nb でそれぞれ標識した carbonized microsphere ($\phi 15 \pm 3 \mu\text{m}$, New England Nuclear 製) を用いた microsphere method¹³⁾¹⁴⁾により、SW 照射前、SW 500回照射後、及び1,000回照射後の3回、心拍出量及び臓器血流量を測定した。3回目の測定終了後、臓器一部を摘出し臓器 sample とした。腎臓は両側全摘出し水平面で二等分した。各核種の microsphere の注入量を表すスタンダード、および各 sample の放射活性をガンマカウンター (Packard auto gamma scintillation spectrometer

Fig. 1 Formula for calculating cardiac output (ml/min) and blood flow per g of organ weight (ml/min · g)

Cardiac out put (CO) : $COa = A_1 \times Va / a_1$ (when ¹⁴¹ Ce is used)	
$COb = B_2 \times Vb / b_2$ (when ⁵¹ Cr is used)	
$COc = C_3 \times Vc / c_3$ (when ⁹⁵ Nb is used)	
Blood flow in organ (F) : $A_1x + B_1y + C_1z = t_1/w$	
$A_2x + B_2y + C_2z = t_2/w$	
$A_3x + B_3y + C_3z = t_3/w$	
From the solutions, x, y and z.	
$Fa = COa \times x$ (when ¹⁴¹ Ce is used)	
$Fb = COb \times y$ (when ⁵¹ Cr is used)	
$Fc = COc \times z$ (when ⁹⁵ Nb is used)	
Measurements measured at energy window width ranges of	
(1) 50—200 KeV, (2) 200—400 Kev and (3) 400—1000	
KeV are as follows	
epm of standard	: A_1, A_2, A_3 (¹⁴¹ Ce)
	B_1, B_2, B_3 (⁵¹ Cr)
	C_1, C_2, C_3 (⁹⁵ Nb)
cpm of reference blood sample :	a_1, a_2, a_3 (¹⁴¹ Ce)
	b_1, b_2, b_3 (⁵¹ Cr)
	c_1, c_2, c_3 (⁹⁵ Nb)
cpm of the organ sample	: t_1, t_2, t_3
Weight of the organ sample : W (g)	

5320) にて、測定エネルギー window width, 50~200 KeV (1), 200~400KeV (2), 400~1,000KeV (3) の設定下に同時に測定し、Fig. 1 に示した計算式により、心拍出量 (ml/min) および臓器1gあたりの血流量 (ml/min·g) を算出した。

3. レノシンチグラフィによる腎機能におよぼす影響について—実験2—

9頭の犬を用いて、^{99m}Tc-DTPA (diethylene triamine penta acetic acid)¹⁵⁾を用いたレノシンチグラフィを、同一犬について SW 照射前、前述と同様の方法で SW を20KV で1,000回左腎下半部に照射後30分、1週間、2週間、4週間に行った。腹位にて、低エネルギー、高分解能コリメーターを装着したシンチカメラ (シグマ410S, Technicare 製) を背面に置き、10mCi の^{99m}Tc-DTPA を bolus で静脈内投与した。投与と同時に、64×64の matrix で最初の1分間は1秒毎、その後20秒毎135フレームの、データをデータ処理装置 (Simis 4, Sopha medical 製) に収集、処理した。関心領域は、左右両腎全体および左右両腎のそれぞれ上半部と下半部の6領域とし、background は、右腎下方で膀胱にかからない部位とした。また、5分毎に、シンチグラムを撮像した。得られたレノグラムより、^{99m}Tc-DTPA 静注開始時点から放射活性が最高値に達するまでの時間 (Tmax), 放射活性の最高値

Fig. 2 A: Scintigram (^{99m}Tc -DTPA) 30 minutes after extracorporeal shock wave discharge. B: Renogram (^{99m}Tc -DTPA) 30 minutes after extracorporeal shock wave discharge.

4. 腎臓の組織におよぼす影響を知るための実験
—実験 3—

SW 照射直後, 1 週間の腎臓について, 光学顕微鏡による組織学的検討を行った. 前述と同様の方法で, SW を左腎下半部に電圧 20KV で 500 回または 1,000 回照射し, それぞれ照射直後あるいは照射 1 週後に腎臓を摘出した. ホルマリン固定の後, hematoxylin eosin 染色 (HE 染色) および periodic acid-Schiff 染色 (PAS 染色) による光学顕微鏡的観察を行った.

5. 統計処理
測定, 算出した数値は, 平均値 (mean) 及び標準誤差 (SE) で表した. 有意差検定は, paired t-test で, 危険率 (P) 0.05 以下を有意とした.

III. 実験成績

1. 実験 1
心拍出量, 血圧, 心拍数に関しては, 有意の変化は観察されなかった.

Table 1 に, 腎臓 1g あたりの血流量を示した. 血流量は, 照射前に比較してすべての部位で 500 回照射後に増加傾向を示し, 1,000 回照射後は 500 回照射後より減少傾向を示したが, いずれも有意の変化ではなく, また, 照射部位である左腎下半部においても, 他の部位と比較して特別の変化は観察されなかった.

他臓器 (肝, 脾, 筋, 結腸) の 100g あたりの血流量では, 左腎近接部の下行結腸以外の臓器においては, 有意の変化は観察されなかった. しかし, 左腎近接部の下行結腸においては, 照射前に比較して 500 回照射後に血流量は減少し, 1,000 回照射後は更に減少し, これは, 有意 ($p < 0.05$) の変化であった.

2. 実験 2
Fig. 2A に SW 照射 30 分後の腎シンチグラム, Fig.

Table 1 Change of renal blood flow (ml/g · min) pre- and postextracorporeal shock wave discharge. (n=6)

		pre	after 500 SW	after 1000 SW
involved	whole	4.62 ± 0.62	6.29 ± 0.32	4.99 ± 0.35
involved	upper half	4.7 ± 0.73	6.28 ± 0.33	5.07 ± 0.38
involved	lower half*	4.55 ± 0.51	6.31 ± 0.35	4.92 ± 0.36
contralateral	whole	5.54 ± 0.61	6.83 ± 0.35	5.34 ± 0.24
contralateral	upper half	5.59 ± 0.61	6.86 ± 0.37	5.34 ± 0.24
contralateral	lower half	5.49 ± 0.63	6.81 ± 0.34	5.34 ± 0.25

values are mean ± SE. SW : shock wave
* discharged portion

(Rmax) の比 (照射側/対側), 放射活性の半減期 (T1/2) を求めて, 比較検討した.

Table 2 Change of time to peak (sec) pre-and postextracorporeal shock wave discharge. (n=9)

			pre	30 min after	1 w after	2 w after	4 w after
raw data	Involved	whole	160±13	202±24	198±19	170±22	140±7
	Involved	upper half	154±13	204±24	167±20	168±22	140±7
	Involved	lower half*	163±14	222±23**	211±20	183±26	150±9
	contralateral	whole	151±15	122±13**	167±12	160±20	140±7
	contralateral	upper half	143±16	118±14**	156±10	158±19	140±14
	contralateral	lower half	157±14	124±13**	167±13	168±24	150±5
ratio		whole	1.07±0.03	1.9±0.35**	1.2±0.12	1.05±0.02	1±0
	(Involved/contralateral)	upper half	1.1±0.04	1.98±0.32**	1.08±0.11	1.06±0.03	1.02±0.06
		lower half	1.04±0.03	2.05±0.37**	1.34±0.2	1.09±0.04	1±0.1

Values are means±SE.

* discharged portion ** (p<0.05) significant difference from the pre value. (Paired-t-test)

2B にレノグラムの一例を示した。シンチグラムでは、照射側において、初期相で tracer の集積遅延を認め、排泄相では tracer の停滞を認める。また、腎の大きさも対側に比較して拡大している。レノグラムでは、照射側において、Tmax の延長、Rmax の低下、T1/2 の延長を認め、これらの変化は、照射部である左腎下半部において特に著しい。

Table 2 に、各関心領域における Tmax 及び、Tmax の比(照射側/対側)を示した。Tmax は、照射側の下半部で、照射30分後有意 (p<0.05) に延長し、1 週後、2 週後と時間経過とともに徐々に短縮し、4 週後にほぼ照射前値に復した。照射側上半部においても照射30分後に延長傾向を示したが、有意の変化ではなかった。対側においては、すべての関心領域において、照射30分後 Tmax は有意(p<0.05)に短縮したが、1 週後には、この変化は消失していた。各関心領域における Tmax の比は、照射30分後にすべての関心領域において、有意に (p<0.05) 増加した。

Table 3 に各関心領域における Rmax の比 (照射側/対側) を示した。

Rmax の比は、すべての関心領域において照射30分後に、照射前に比較して低下したが、有意の変化ではなかった。腎下半部の Rmax は、1 週後に、照射前に比較して有意に低値となった。腎上半部および腎全体の Rmax は、1 週後に、30分後に比較して増加し、2 週後に照射前値に復した。

Table 4 に各関心領域における T1/2 及び、T1/2 の比を示した。T1/2 は、照射側下半部で、照射前に比較して照射30分後に有意 (p<0.01) に延長し、この変化は、1 週後、2 週後にも認められ (p<0.05)、4 週後にほぼ照射前値に復した。照射側上半部では、T1/2 は、照射前に比較して照射30分後に有意 (p<0.05) に延長し、1 週後、2 週後と時間経過とともに徐々に短縮し、4 週後に照射前値に復した。

3. 実験 3

Fig. 3 に、SW 1,000回照射直後の腎臓の肉眼像を示した。被膜下血腫が観察され、水平剖面で SW 射入部及び射出部と思われる部位に微小出血巣が、また腎髄質層に放射状にならぶ出血巣が観察された。SW 500回照射直後の腎臓の光学顕微鏡像では、尿細管周囲の毛

Table 3 Change of ratio of maximum uptake (involved/contralateral) pre-and postextracorporeal shock wave discharge, (n=9)

	pre	30 min after	1 w after	2 w after	4 w after
whole	0.94±0.04	0.70±0.12	0.77±0.09	0.93±0.06	0.92±0.12
upper half	0.95±0.06	0.71±0.11	0.89±0.08	0.96±0.06	0.95±0.18
lower half*	0.95±0.03	0.71±0.13	0.67±0.07**	0.89±0.04	0.87±0.1

Values are mean±SE.

* lt. lower half kidney is discharged portion

** (p<0.01) significant difference from the pre value. (Paired-t-test)

Table 4 Change of time from peak to half-peak height (sec) pre-and postextracorporeal shock wave discharge. (n=9)

			pre	30 min after	1 w after	2 w after	4 w after
raw data	involved	whole	246±36	906±132***	723±117**	471±72**	240±51
	involved	upper half	242±34	694±140**	566±91	393±61	230±51
	involved	lower half*	232±35	1056±128***	834±112***	553±91**	285±42
	contralateral	whole	255±34	262±38	294±30	294±40	218±29
	contralateral	upper half	254±35	293±57	309±34	276±40	230±58
	contralateral	lower half	247±34	309±53	281±34	281±35	245±51
ratio (Involved/contralateral)		whole	0.99±0.08	3.64±0.38***	2.72±0.56	1.21±0.43	1.05±0.1
		upper half	1.0±0.11	2.79±0.52**	2.31±0.65	1.84±0.64	1.02±0.07
		lower half	0.94±0.03	4.09±0.7**	3.65±0.9**	2.26±0.56	1.27±0.17

Values are means±SE.

* discharged portion ** (p<0.05), *** (p<0.01) significant difference from the pre value. (Paired-t-test)

細血管よりの出血，尿細管腔内への出血が認められ，これは特に皮髄境界から髄質深部にかけての部位で顕著であった。一部，繊維素の析出も認められた。また，一部の尿細管主部上皮細胞に空胞変性が認められた。糸球体には構造上著変は認められなかった。

Fig. 4 に SW 1,000回照射直後の腎臓の光学顕微鏡像 (A: HE 染色, ×100, B: HE 染色, ×400) を示した。500回照射直後の腎臓に観察された所見 (上述) に加え，この際には小葉間静脈または弓状静脈からの出血も認められ，髄質深部のみならず皮質領域にも認められた。繊維素の析出，尿細管主部上皮細胞の空胞変性が認められ，500回照射直後の腎臓 (上述) に比較して顕著であった。糸球体には構造上著変は認められなかった。

尚，PAS 染色標本においては，500回照射直後および1,000回照射直後のいずれの腎臓にも，糸球体，尿細管の基底膜の破綻は，認められなかった。

SW 500回照射 1 週後の腎臓の光学顕微鏡像では，照射直後に認められた種々の所見は認められなかった。SW 1,000回照射 1 週後の腎臓の光学顕微鏡像においても同様の所見であった。

IV. 考 察

Chaussy ら²⁾¹⁶⁾は，実験的結石犬または無処置犬に SW を500回照射し，2 週後に腎及びその近接臓器の光学顕微鏡による組織学的検索を行い，異常所見を見いださなかったと報告したが，これ以外は，SW の生体に与える影響，特に腎臓に与える影響についての基礎的実験に関する報告は，少ない。そこで，著者らは，前述の方法を用い，SW の腎血流動態におよぼす影響，腎

機能におよぼす影響，腎臓の組織におよぼす影響を調べた。

実験 1 において，腎血流量は SW 照射により有意の変化ではないが増加傾向を示した。この変化の原因は，身体が温水につかったことにより全身循環動態が変化するのは明らかなことであり，また他に，痛み刺激による影響，換気方法による影響など，SW の影響以外にも種々の要因が考えられるので，必ずしも一元的には説明しえないが，腎臓が SW に照射されたことにより，①交感神経の緊張状態が惹起される，またその結果，②循環動態に影響をおよぼす何らかの体液因子の分泌が惹起される，などの SW の直接作用も否定できない。しかし，いずれにせよ，SW の腎血流動態におよ

Fig. 3 The kidney just after extracorporeal shock wave discharge. (1,000 shock waves) Subcapsular hemorrhage is seen on the left. On the right arrows show the direction of shock wave passage.

Fig. 4 The kidney just after extracorporeal shock wave discharge. (1,000 shock waves)
 A (HE×100): Interstitial hemorrhage and precipitation of fibrin are seen. B (HE×400):
 Peritubular hemorrhage and vacuolation of tubular epithelial cell are seen.

A

B

ばす影響は、少なくとも照射中および照射直後には殆どないと判断しえる。他臓器では、照射側近接部の下行結腸で、血流量が有意に減少したが、これは、管腔臓器であるが故に、生体と異なる音響学的インピーダンスを持った物質、例えば腸管ガスなどと接するため、SWのエネルギーが消費され、血流動態に影響を及ぼすなんらかの機序が働いたことを示唆する。事実、臨床においても、ESWLの術中や術後に心窩部痛や嘔気がしばしば観察される。これに関しては、Bomanjiら¹⁷⁾は、reflux autonomic responseの存在を推定している。

^{99m}mTc-DTPAは、体内で代謝を受けず、糸球体で濾過され、尿細管で再吸収を受けない物質で、腎での動態は、腎血流量、糸球体濾過値、尿排泄状態の3因子により決定され、これら3因子による総合的な腎機能が、レノグラム解析により推定しうる。そのためのレノグラム解析のparamaterは種々あるが、一般に広く用いられているのは、Tmax, Rmax, T1/2である¹⁸⁾。この中で、Tmaxは前述の3因子のうち腎血流量と糸球体濾過値を反映し、Rmaxは3因子すべてを反映し、T1/2は主に尿排泄状態を反映すると考えられる。即ち、Tmaxの延長は、腎血流量の低下或は糸球体濾過値の低下を意味すると考えられる。また、Rmaxの低下は、Tmaxの延長と同じ意味に加え、尿排泄状態の亢進も意味すると考えられる。また、T1/2の延長は、尿排泄状態の低下を意味すると考えられる。著者らの成績によると、Tmaxは、SW照射後30分のレノグラムで照射部の左腎下半部において有意に延長し左腎上半部においても延長傾向を示している。これは、①SW

照射側腎の血流量の低下、あるいは、②糸球体濾過値の低下、を示唆する所見である。①については実験1の成績により、腎血流量の低下はないことが示されているので、Tmaxの延長の原因には主に②が関与しているものと思われる。しかし、実験1は、照射直後に施行されたのに対し、レノシンチグラフィは、30分後に施行されたという時間的なずれがあり、この約30分の間に、腎血流量を低下させるようななんらかの機序が働いたという可能性も否定できない。特に、Rmaxが、SW照射後1週後に最も低下したことは、Tmaxの延長が、SW照射1週後も続いていたことは、この機序の存在を強く示唆するものである。T1/2は、一般にobstructed nephropathyで延長する。臨床においては、Kaudeら¹¹⁾が、41腎に対してESWLを施行しその前後で、¹³¹I-orthoiodohippurateを用いたレノシンチグラフィを施行し、閉塞の原因となるような結石の破砕片は存在しないにもかかわらず2腎にtotal parenchymal obstructionを認めたと報告している。この報告とは、用いた薬剤が異なるため、同一レベルでは論じ得ないが、著者らの実験犬においては結石はなく、したがって結石の破砕片による閉塞は起こり得ない。にもかかわらずT1/2は、SW照射側すべての関心領域で有意に延長し、しかもこの変化は、SW照射側全体および下半部において、SW照射1週後および2週後も存続していた。これは、腎虚血による尿細管の水・Naの再吸収の亢進¹⁷⁾、浮腫による尿細管圧迫による尿流通過障害などの、SWの直接作用の存在を示唆するものと考えられる。

実験3については、前述のChaussyら²¹⁶⁾の報告と

相違する結果が得られたが、これは Chaussy らが結石に焦点を合わせ、SW を500回照射し1週後に観察したのに対し、著者らは腎臓そのものに焦点を合わせ1,000回のSWを照射し、直後に観察したためと考えられる。即ち本実験においては、Chaussy らの実験と比較して、腎臓に照射されるエネルギー量が大きかったためと考えられる。黒須ら¹⁹⁾は、実験的結石犬と無処置犬にそれぞれ200回照射と500回照射の計4群に分け組織学的検討をし、4群ともに、尿管周囲毛細血管からの出血、糸球体周囲からボウマン嚢腔内への出血および尿管腔内への出血を認め、また、これらの変化は、1週後には認めなかったと報告している。この組織学的所見は、おおむね著者の成績と一致するところである。著者は、無処置犬に500回および1,000回のSWを照射したわけであり、黒須らの報告におけるSW数より多く、黒須らの得た所見以外に、間質のかなり広範囲にわたる出血巣を認めた。従って、SWの腎組織に与える影響の主たるものは出血であり、しかもその程度は、SW照射回数の増加に従い増大するものと思われる。また、1週後では異常所見を認めなかったことより、組織学見地からはSWの腎臓におよぼす影響は、さほど重大ではないと考えられる。

実験1において、SW 500回照射後に比較して1,000回照射後に腎血流量は減少傾向を示し、また、SW照射30分後に施行したレノグラムにおいては、腎血流量の減少が疑われたが、これらの所見と組織学的所見を総合的に考えると、SWの直接作用により、尿管周囲の毛細血管の破綻が惹起され、SWの照射回数が増すにつれ、小葉間静脈、弓状静脈など、毛細血管より太い静脈まで破綻をきたして出血し、この出血により、腎血流量を減少させるような機序が徐々に働いたと考えられる。また、腎血流量の減少により尿管吸収能が亢進した、あるいは、出血巣による尿管の圧迫や浮腫による尿管の圧迫により尿流停滞がもたらされ、T1/2が延長した。しかも、SW照射1週後には、組織像ではこれという異常を認めないのに尿流停滞は依然として存続したと考えられる。

我国においては、100人のうち約4人が一生の間に一度は尿路結石症に罹患するという報告²⁰⁾があり、再発率も高く、同一患者が繰り返し治療を受ける場合も稀ではない。尿路結石症の治療法は、初発例再発例を問わず、安全確実に治療操作が可能で、かつ反復施行のできる方法が望ましい。その意味からすれば、観血的手術は、可及的差し控えるべきであり、ESWLはこの

理想に近い治療法と言える。しかし、全く問題がないわけではなく、本実験で示されたように、SW照射により一時的に腎機能は低下する。従って、具体的な数字は言及しえないが、同一患者に繰り返しSWを照射する場合には、一回の治療に用いるSW数及び治療間隔に注意する必要がある。そして、腎機能低下の認められる患者には、一回の治療に用いるSW数を多少減量する必要があると考えられた。

V. 結 語

犬の腎臓にSWを照射し、腎血流量の測定、レノシンチグラフィならびに組織学的検討を行い、以下の結果を得た。

1. 心拍出量、血圧、心拍数に関しては、照射前後で有意の変化は観察されなかった。
2. 腎血流量は、SW照射側、対側とも500回照射後に上昇傾向を示し、1,000回照射後は500回照射後より減少傾向を示したが、いずれも有意の変化ではなかった。
3. SW照射30分後のシンチグラムでは、照射側腎におけるtracerの集積遅延と排泄遅延、および腎臓の拡大を認めた。
4. レノグラムの解析では、SW照射部位において、照射30分後のレノグラムで、Tmaxの延長、T1/2の延長、Rmaxの比(照射側/対側)の低下を認めた。T1/2の延長は、4週後には照射前値に回復し、Rmaxの比の低下は、1週後のレノグラムでもっとも低下した。
5. SW照射直後の腎臓の肉眼的組織所見は、腎被膜下出血と、腎実質内の微小出血であった。
6. SW照射直後の腎臓の組織の光学顕微鏡的所見は、間質及び尿管腔内への出血であり、その程度は500回照射された腎より1,000回照射された腎の方が大であった。しかし、この変化はともに1週後には認められなかった。糸球体および尿管の基底膜は、SW照射直後においても異常所見を示さなかった。

以上の結果より、SWの腎臓に与える影響は、組織学的には腎組織内の出血であり、これにより腎機能は一時的に低下するが、可逆的なものであると考えられた。

本論文の要旨は、第76回日本泌尿器科学会総会、第28回日本核医学会総会において発表した。

稿を終えるにあたり、懇切な御指導と御校閲を賜りました前川正信教授と本学医動物学教室高田季久教授、ならびに始終直接御指導頂きました岸本武利助教授、山本啓介講師、杉村一誠博士、本学RI研究室越智宏暢助教授に深甚なる謝意を表します。また、病理組織像についてあたたかい御助言をいただいた本学第一病理学教室藤本輝夫教授に深く

感謝致します。

文 献

- 1) Chaussy, C., Eisenberger, F., Wanner, K., Forssman, F., Hepp, W., Schmiedt, E. and Brendel, W.: The use of shock waves for the destruction of renal calculi without direct contact. *Urol. Res.*, 4, 181, 1976.
- 2) Chaussy, C., Brendel, W. and Schmiedt, E.: Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *Lancet*, 2, 1265—1268, 1980.
- 3) Chaussy, C., Schmiedt, E., Jocham, D., Brendel, W., Forssmann, B. and Walther, V.: First clinical experience with extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *J. Urol.*, 127, 417—420, 1982.
- 4) Lingeman, J.E., Newman, D., Mertz, J.H.O., Mosbaugh, P.G., Steele, R.E., Kahnoski, R.J., Coury, T.A. and Woods, J.R.: Extracorporeal shock wave lithotripsy: The Methodist hospital of indiana experience. *J. Urol.*, 135, 1134—1137, 1986.
- 5) Drach, G.W., Study Coordinator, Dretler, S., Fair, W., Finlayson, B., Gillenwater, J., Griffith, D. and Study Group.: Report of the United States cooperative study of extracorporeal shock wave lithotripsy. *J. Urol.*, 135, 1127—1133, 1986.
- 6) 新島端夫, 岩動孝一郎, 梅田 隆, 岸 洋一, 東原英二, 赤座英之, 富永登志, 藤目 真, 原 徹, 木村 明, 平野美和, 鈴木 明, 平澤 潔, 吉田雅彦, 徳田 拓, 柴本賢秀: ESWL (Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy)の臨床経験. *日泌尿会誌*, 76, 1460—1467, 1985.
- 7) Kishimoto, K., Yamamoto, K., Sugimoto, T., Yoshihara, H. and Maekawa, M.: Side effects of extracorporeal shock-wave exposure in patients treated by extracorporeal shock-wave lithotripsy for upper urinary tract stone. *Eur. Urol.*, 12, 308—313, 1986.
- 8) Ruiz Marcellan, F.J. and Ibalz Servio, L.: Evaluation of renal damage in extracorporeal lithotripsy by shock waves. *Eur. Urol.*, 12, 73—75, 1986.
- 9) Chaussy, C. and Schmidt, E.: Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) for kidney stones. An alternative to surgery? *Urol. Radiol.*, 6, 80—87, 1984.
- 10) Papanicolou, N., Stafford, S.A., Phister, R.C., Althausen, A.F. and Dretler, S.P.: Significant renal hemorrhage following extracorporeal shock wave lithotripsy: Imaging and clinical features. *Radiology*, 163, 661—664, 1987.
- 11) Kaude, J.V., Williams, C.M., Millner, M.R., Scott, K.N. and Finalayson, B.: Renal morphology and function immediately after extracorporeal shock-wave lithotripsy. *A.J.R.*, 145, 305—313, 1985.
- 12) Perel, A., Hoffman, B., Podeh, D. and Davidson, J.T.: High frequency positive pressure ventilation during general anesthesia for extracorporeal shock wave lithotripsy. *Anesth. Analg.*, 65, 1231—1234, 1986.
- 13) Ishise, S., Pegram, B.L., Yamamoto, J., Kimura, Y. and Frohlich, E.D.: Reference sample microsphere method: Cardiac output and blood flows in conscious rats. *Am. J. Physiol.*, 239, H443—H449, 1980.
- 14) Tsuchiya, M., Walsh, G.M. and Frohlich, E.D.: Systemic hemodynamic effects of microspheres in conscious rats. *Am. J. Physiol.*, 233, H617—H621, 1977.
- 15) Hauser, W., Atkins, H.L., Nelson, K.G. and Richards, P.: Technetium-99m DTPA: A new radiopharmaceutical for brain and kidney scanning. *Radiology*, 94, 679—684, 1970.
- 16) Chaussy, C., Schmiedt, E., Jocham, D., Walther, V., Brendel, W., Forssmann, B. and Hepp, W.: Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy. New Aspects in the Treatment of Kidney Stone Disease. 1st. ed. Karger, Basel, Munchen, Paris, London, New York, Tokyo, Sydney, 1982.
- 17) Bomanji, J., Boddy, S.A.M., Britton, K.E., Nimmon, C.C. and Whitfield, H.N.: Radionuclide evaluation pre- and post-extracorporeal shock wave lithotripsy for renal calculi. *J. Nucl. Med.*, 28, 1284—1289, 1987.
- 18) 安河内浩, 木下文雄: 核医学. 第5版, 190—211, 医学書院, 東京, 1967.
- 19) 黒須清一, 庵谷尚正, 神部広一, 景山鎮一, 桑原正明: 爆薬を用いた体外腎結石破碎水中衝撃波の生体に及ぼす影響. *日泌尿会誌*, 78, 1252—1259, 1987.
- 20) 吉田 修: 日本における尿路結石症の疫学. *日泌尿会誌*, 70, 975—983, 1979.

(1989年11月15日受理)