衝撃波照射による腎組織損傷

—超微細構造からの観察—

東北大学医学部泌尿器科学教室（主任：折笠精一教授）

斎藤 敏典 折笠 精一 庵谷 尚正 神部 廣一
桑原 正明 田口 勝行 白井 修一 目時利林也

ULTRASTRUCTURAL RENAL DAMAGE AFTER SHOCK WAVE EXPOSURE

Toshinori Saitoh, Seiichi, Orikasa, Naomasa Ioritani, Kouichi Kambe,
Masa-aki Kuwahara, Katsuyuki Taguchi, Shuichi Shirai
and Rikiya Metoki

Department of Urology, Tohoku University School of Medicine
(Director: Prof. S. Orikasa)

This report clarified the direct damage to renal cell ultrastructure on shock wave exposure. The renal cortex of the rabbit was exposed to the shock waves (1200 bar) generated by the piezo-ceramics. The change was examined by electron microscopy immediately after 20 shots exposure and 500 shots exposure as well as one week after 500 shots exposure. In all groups, the most critical damage was observed in the proximal tubule. Immediately after 20 shots exposure, large vacuoles were found to be enclosed by infoldings in the proximal tubular cell. The damaged cell lost its brush border and jutted out into the lumen. The ruins of organelles (nuclei, mitochondria, etc.) were seen in the lumina of proximal and distal tubules. The damage progressed, in the 500 shots exposure group, to include the distal tubular cytoplasm. One week after the 500 shots exposure, a few of atrophic tubular cells were found in wide scars. The tubular cell which contained a deformed nucleus and destroyed organelles was desquamated from the basement membrane. The change in the tubular cell after shock wave exposure was apparently different from that after such intervention as one hour ischemia. It was concluded that the direct damage to renal cells by underwater shock wave exposure was really present.

Key words: extracorporeal shock wave lithotripsy, underwater shock wave, cell damage

要旨：水中衝撃波の腎組織細胞への直接作用を細胞の超微細構造から検討した。ピエゾ素子より発生させた衝撃波（1,200bar）を、家兎腎皮質に照射した。20回照射後、500回照射直後、500回照射1週間後に電子顕微鏡で観察した。いずれの条件でも、細胞障害は近位尿細管において最も変化が著しかった。20回照射では infolding に囲まれた大きな空胞が観察され、刷子縁の脱落、細胞の膨化・管腔内への突出がみられた。近位・遠位尿細管腔内に、核やミトコンドリア等破壊された細胞小器官の流出が認められた。500照射群では上記の変化は顕著となり、遠位尿細管でも細胞小器官の破壊がより高度になって認められた。照射1週間後では主に瘢痕組織が観察され、その中に萎縮した尿細管が、わずかに認められた。細胞は基底膜から剝離し、変形した核、破壊されたままの細胞小器官が認められた。これらの変化は、コントロールとして行った1時間阻血腎の尿細管障害とは明らかに異なったものであり、水中衝撃波の腎細胞への直接作用と考えられた。

キーワード：体外衝撃波碎石術、水中衝撃波、細胞障害

緒 言

体外衝撃波碎石術（Extracorporeal Shock Wave

Lithotripsy）は体外に発生させた水中衝撃波を、体内の結石に収束させ破碎するもので、1980年に西ドイツ

において最初に臨床応用された¹⁾。その後、様々な衝撃波発生装置が開発され、現在では泌尿器科領域の結石治療の第一選択となりつつある²⁾。当教室では新しい体外衝撃波碎石装置の開発と、その臨床応用を1985年より行っており^{3)~5)}、これまで衝撃波の生体に及ぼす影響について基礎的な検討を行ってきた⁶⁾。臨床応用された当初、衝撃波は腎に障害を与えないと一般にいわれていた。しかし、実際の治療においてほぼ全例に肉眼的血尿を認め、ときには腎被膜下血腫の発生さえも報告されている。従って、今日では衝撃波の腎組織に対する障害は皆無でないと考えられている。当教室の庵谷らはピエゾ素子により発生させた衝撃波を用い、雑種成犬による実験を行ってきた⁷⁾。この結果では、衝撃波照射腎の弓状動脈壁や小葉間動脈壁の破綻が観察され、衝撃波障害の主要原因が血管障害、血流障害であることが明らかにされた。しかし衝撃波照射による腎障害が、血流障害を介してのみ発生するのか、あるいは細胞レベルでの直接的な障害も発生しているのかについての詳細は現在でも不明である。そこで腎組織障害の発生機序について、おもに超微細構造の面から血流障害と比較して検討した。

対象と方法

実験は衝撃波照射群と血流障害群の2つにわけを行った。

1. 衝撃波照射による腎障害の観察

1) 実験装置(図1)

衝撃波の発生源にはピエゾ素子を用いた。装置には直径33cmの半球面に扇型凹面状の24枚のピエゾ素子面が緻密に貼られ、中央部には超音波診断装置のプロープがとりつけてある。半球面の曲率半径は26cm

であり、このピエゾ素子に高電圧駆動回路から高電圧 pulse 波が印加されることにより衝撃波が発生する。ここで得られる衝撃波の焦点部における peak pressure は0~1,200bar までの範囲であるが、本実験では最高圧力(1,200bar)、衝撃波の照射 rate は2shots/sec に固定して行った。最高圧力領域の半値幅は1×1×20 mm と小さく、これが本装置の特徴の一つである。衝撃波照射の照準は3.75MHzの電子セクタ型超音波プロープにて行った。さらに衝撃波発生装置の焦点方向前方には半球状の膜型アプリーケーターが取り付けられており、その内部には脱気水が満たしてある。すなわちピエゾ素子より発生した衝撃波は、アプリーケーター内の脱気水、アプリーケーター膜、生体と伝播し、焦点に収束する。

2) 実験動物

2.5~2.9kgの日本家兎を用い下記の4グループにわけて実験を行った。

コントロール群：衝撃波を照射せず観察(3羽)

A群：衝撃波20回照射直後の観察(3羽)

B群：衝撃波500回照射直後の観察(3羽)

C群：衝撃波500回照射1週間後の観察(3羽)

3) 実験方法

麻酔はペントバルビタール(15~30mg/kg)による静脈麻酔で行い、エーテル吸入麻酔も適宜併用した。左季肋部を中心に半径10cmの範囲を脱毛剤を用いて十分に脱毛した。家兎を右側臥位に固定後、リアルタイム超音波画像により衝撃波の照準を左腎下極近くの皮質に固定した。照射条件は1,200bar, 2shots/secとし、衝撃波を左腎皮質に照射した。衝撃波照射回数及び腎摘出までの時間は各群毎に異なるので後に別記する。

腎の摘出直後、腎動脈にカニューレージョンを行い、そこより80~100mmHgの圧で乳酸リンゲル液(液温約20度)を40cc、さらに固定液を40cc注入した。固定液は2.5%グルタルアルデヒド加0.1M カコジル酸ナトリウム(いずれもTAAB社製)を用いた。なおカコジル酸ナトリウムはpH 7.2に調整した。次に摘出腎の被膜を取り除いた後、同液で48時間浸透固定し、1mm³以下に細切、1%オスミウム酸(TAAB社製)で2時間、後固定した。この際、固定の状態を考えて、肉眼的にびまん性出血がみられた部位の被膜直下の皮質のみを細切、観察することにした。その後アルコール系で12時間かけて脱水を行い、エポンに包埋した。これを50nmの超薄切片とし、ウラン鉛染色を行い透

図1 衝撃波発生装置：オーバーヘッド膜型アプリーケーターの断面図

過型電子顕微鏡日立 H600にて観察した。衝撃波照射から腎の摘出までは各群毎に次のように行った。

コントロール群：家兎3羽を用いて衝撃波を照射せずヘパリン1,500単位を静脈内注射,その10分後左腎を摘出し屠殺した。

A 群：衝撃波20回照射直後20分以内にヘパリン1,500単位を静脈内注射,その10分後左腎を摘出し屠殺した。

B 群：衝撃波500回照射直後20分以内にヘパリン1,500単位を静脈内注射,その10分後左腎を摘出し屠殺した。

C 群：衝撃波500回照射し, 1週間後ヘパリン1,500単位を静脈内注入,その10分後左腎を摘出し屠殺した。

2. 血流障害腎の観察

2.6kgの家兎に対してペントバルビタール静脈麻酔とエーテル吸入麻酔下に実験を行った。1,500単位のヘパリンを静脈内注射し,その10分後に左腎動脈を結紮し,1時間後に左腎を摘出した。摘出腎は衝撃波照射実験群と同じように固定し観察した。

結 果

1. 衝撃波照射による腎障害の観察

A 群：衝撃波20回照射直後の観察

肉眼による観察

衝撃波が照射された部位には髄質から被膜直下までの皮質に,びまん性の点状あるいは線状の出血を全例に認めた。断面によっては線状の出血巣が楔状となっているものも1例あったが,他の2例では1~2mmの出血点が10個程の集簇として観察された。

光学顕微鏡による観察

衝撃波照射部位の出血は間質性出血であり,周囲の腎実質を押し広げるように存在していた。出血巣近くの一部の尿細管は融解壊死に陥っており(図2),尿管管腔内に赤血球が入り込んである様子も観察された。また一部の近位尿細管では管腔内に細胞質が突出しているものも観察された。観察した範囲では糸球体に異常はみられなかった。

電子顕微鏡による観察

1) 近位尿細管

同じ固定法で作製したコントロール群の近位尿細管と比較して観察した。今回の固定法ではミトコンドリアの基質が比較的濃く観察されたが,他に問題点はみられなかった。さて,A群の近位尿細管細胞は著しく膨化し,尿管管腔へ突出していた。この所見は光学顕微鏡の所見と一致している。また細胞表面の刷子縁は

脱落しており,コントロールと比較して細胞質内のミトコンドリアにも腫脹が認められた。そのほかに細胞の噛み合いに囲まれた大きな空胞が,核より基底膜側にみられた。この内容は均一で electron lucent に観察され,水分ないしは,それに近いもののようであった(図3, 4, 5)。

2) 遠位尿細管

コントロール群の尿細管細胞と比較しても,観察した範囲では細胞質内に変化がみられなかった。しかしその管腔内には光学顕微鏡でも観察されたように赤血球,ヒアリン様物質が認められた。また細胞小器官が管腔内に散在している様子も観察された。

3) 糸球体

観察した範囲ではほとんど変化がみられなかった。

4) 血管系および間質

小葉内動脈より毛細血管にかけて,周囲の間質が浮腫に陥っていた。しかし観察した範囲では,動脈壁の細胞に変化は認められなかった。

B 群：衝撃波500回照射直後

肉眼による観察

大きな被膜下血腫が全例に観察された。またその断面でも全例に楔状の大きな血腫が確認された。

光学顕微鏡による観察

皮質の血腫が大きく,実質を強く押し広げるように観察された。血腫の近くの尿細管ではA群と同じように細胞が管腔内に突出してみられるものと,細胞が融解壊死に陥っているものが観察された。ほとんどの糸球体に変化はみられなかったが,ボーマン嚢内に赤血球が入り込んである様子が観察されたものもあり,A群とは異なった変化を示していた。さらに血管系では弓状動脈,小葉内動脈の壁が融解壊死に陥っている様子が観察された(図6)。

電子顕微鏡による観察

1) 近位尿細管

A群と同じように,細胞の噛み合いにより囲まれた大きな空胞が細胞内にみられた。これらの細胞は光学顕微鏡による観察と同じように,管腔内に細胞全体が管腔側に突出して観察された。また管腔内には核や,クリスタの破壊されたミトコンドリア等細胞小器官の流出も認められた(図7)。細胞は一つ一つ障害の程度が異なり,図8のように一つの細胞が脱落している様子も観察された。さらに障害の程度が激しい細胞では,細胞電子透過性の著しい亢進と刷子縁の破壊,細胞内小器官の破壊が観察された(図9)。細胞の電子透過性

図2 ×200, H & E, A 群. 間質の出血を認める.
尿細管の管腔は閉塞し, 尿細管細胞は融解壊死に
陥っている.

図3 ×2,160, A 群. 近位尿細管. 細胞の管腔内突出
(矢印1), 刷子縁の脱落(矢印2), 細胞の噛み合い
に囲まれた空胞(矢印3)がみられる.

図6 ×400, H & E, B 群. 動脈壁は融解壊死に陥っ
ており, 尿細管の管腔内には赤血球が観察される.
灌流固定のために, 動脈内に赤血球は認められない.

図4 ×1,950, A 群. 近位尿細管. 細胞が管腔内に脱
落し, その細胞質内には大きな空胞(矢印)がみら
れる.

図5 ×5,340, A 群. 近位尿細管. 大きな空胞は細胞
の噛み合いにかこまれている(矢印).

が隣接する細胞で異なっているものもみられ, 1つの
尿細管を構成している細胞でも細胞毎に障害の程度が
異なっていた.

2) 遠位尿細管

近位尿細管と同様に, ミトコンドリアをはじめとし

図7 ×2,100, B群, 近位尿細管, 核(矢印), 細胞小器官が破壊され管腔内にみられる。また尿細管細胞も管腔内に突出してみられる。

図8 ×1,890, B群, 近位尿細管, 矢印で囲まれた部分の細胞が少しの細胞小器官を残して, 基底膜(2)より管腔内に脱落している。また(1)の細胞も基底膜から離れようとしている。

図9 ×4,700, B群, 近位尿細管, 刷子縁の著しい破壊(矢印1)と細胞内小器官の破壊(矢印2)が観察される。細胞の電子透過性は亢進し, 細胞内小器官の判別も困難となっている。

図10 ×3,240, B群, 遠位尿細管, 核(矢印)をはじめとして, 管腔内に破壊された細胞小器官がみられる。

た細胞小器官の破壊がみられ, 細胞質の電子透過性の亢進もみられた。障害の程度は細胞毎に異なっており, 管腔内には核や細胞内小器官, ヒアリン様物質がみられた(図10)。

3) 糸球体

内皮細胞と足細胞ではクリスタが破壊されたミトコンドリアがみられた。しかし近接する尿細管と比較すると, 一部のミトコンドリアの破壊のみであり, 障害

の程度は軽微であった。

4) 血管系および間質

毛細血管壁の断裂とそこよりの出血が確認された(図11, 12)。

C群: 衝撃波500回照射1週間後

肉眼による観察

衝撃波照射部の表面は小さな陥没(scarring depression)となっており, 血腫は観察されなかった。割面で

図11 ×2,440, B群, 毛細血管, 血管壁が破れ(矢印), そこより出血している。

図12 ×3,050, B群, 毛細血管, 血管壁の断裂(矢印)と間質への出血。

は実質は薄く, 少量のヘモジデリンの沈着が放射状に観察された。

光学顕微鏡による観察

図13 ×1,875, C群, 近位尿細管, 細胞質は基底膜(矢印1)と遊離し, 萎縮している。刷子縁の一部(矢印2)は再生してきているようにもみられる。

衝撃波照射部位は楔状の瘢痕組織となり, 間質には著明な線維化を伴っていた。尿細管は著しい萎縮を示すものと軽度の萎縮のものが混在していた。また壊死に陥った尿細管細胞の管腔内には円柱が観察された。一方, 糸球体は, ほぼその構造を保っているように観察された。また血管系では弓状あるいは小葉内動脈の外膜が肥厚しているものも観察された。

電子顕微鏡による観察

1) 近位尿細管

尿細管の数は著減し, 周囲には線維組織の増生が多くみられた。細胞質内には遺残小体が認められ, 一部のミトコンドリアはクリスタが打ち抜かれたように破壊されたまま観察された。さらに核の変形, 基底膜と細胞の離解, 細胞の萎縮等の所見もみられた(図13)。管腔が閉塞し, 細胞の変形が著しいために, 近位尿細管か遠位尿細管かの判断が困難なものもみられた。

2) 遠位尿細管

一般には近位尿細管と同じ所見であった。尿細管数は減少し, 残存した尿細管も萎縮して観察された。

3) 糸球体

ここでも足細胞のミトコンドリアのクリスタは, 破壊されて観察された(図14)。また毛細血管の内腔は狭

図14 ×9,600. B群. 糸球体, 足細胞, ミトコンドリアのクリスタが破壊されている(矢印).

くなっていた。糸球体の係蹄構造そのものは比較的よく保たれていた。

4) 血管系および間質

小葉内動脈の周囲には結合組織の増生がみられ、平滑筋細胞の中に大きな空胞が形成されていた。

2. 血流障害腎の観察

肉眼による観察

腎は少し貧血状である以外、剖面でも大きな変化はみられなかった。

光学顕微鏡による観察

一部の尿細管では一つの細胞毎に一つの大きな空胞を認めた。これらの尿細管は正常と思われる尿細管の中に混在していた。それ以外の尿細管、糸球体等には変化はみられなかった。

電子顕微鏡による観察

1) 近位尿細管

光学顕微鏡で変化があったとみられる尿細管の細胞では刷子縁の著しい破壊と細胞質の電子透過性の亢進がみられ、細胞小器官が多数管腔内に流出して観察された(図15)。

2) 遠位尿細管

観察した範囲では管腔内に円柱を伴った尿細管が認められたのみであった。

図15 ×4,900. 血流障害腎. 近位尿細管. 管腔内に細胞内小器官を認める(矢印1). 刷子縁の損傷も著しい(矢印2).

3) 糸球体

観察した範囲では毛細血管内に debris がみられたのみであった。またコントロールと比較して、軽度のミトコンドリアの腫脹を伴う足細胞、内皮細胞が観察された。

4) 血管系および間質

観察した範囲では間質に軽度の浮腫がみられたのみであった。

考 察

体外衝撃波碎石術に血尿が合併することは臨床応用された当初から知られており、衝撃波が腎に何らかの組織障害を惹起することは予想されていた。こうした組織学的変化について、光学顕微鏡レベルでは種々の報告がなされている。すなわち急性期においては腎被膜下血腫、びまん性の間質性出血、尿細管の拡張、静脈内血栓、等である^{8)~10)}。これらの報告の多くは衝撃波の発生源として電気スパークを用いている。この装置は衝撃波の発生源のエネルギー量が大きく収束領域も広いことが知られている。一方、今回実験に用いた

衝撃波発生装置はピエゾ素子を用いており、衝撃波の発生源のエネルギー量が小さく収束領域も狭くなっている。また、これまでの報告に用いられた機種が多くは照準装置にX線を用いているが、今回はオーバーヘッド膜型アプリケーション内に設置された超音波プローブを用いて、超音波による照準を行った。このため腎実質内の照射領域をリアルタイム画像下に腎実質内に設定することが可能となった。すなわち、これまでのX線診断装置や電気スパークを搭載した装置より、目標領域に対して小さなフォーカスで、かつ正確に衝撃波を照射できることがこの装置の特徴である。

当教室の庵谷らは成犬を用い、ピエゾ素子衝撃波による腎障害の発生機序について報告している⁷⁾。この中で最も注目されてきたのは動脈壁の損傷、動静脈瘻の形成であった。こうした変化は弓状動静脈、小葉間動静脈のレベルでおこり、これによりその支配領域の血流障害が引き起こされると考えている。この研究は光学顕微鏡レベルでの観察であるため、さらに詳細に検討することを目的に、その超微細構造の変化について観察した。

今回の実験の照射条件については、超微細構造より観察するため、最小の照射回数で、確実に家兎腎に出血を引き起こす照射条件としてA群、20shots (1,200 bar, 2shots/sec)を作製した。また1週間後の状態を観察するため、その照射部位が1週間でも肉眼で確認できるようにC群、500shots (1,200bar, 2shots/sec)を作製した。さらにC群の照射直後の状態を観察するためにB群を作製した。最後に、これら衝撃波照射群と比較するために血流障害群を作製し観察した。またこれらを透過型電子顕微鏡で観察する際の標本の固定の状態を確かめるために、いかなる障害も与えない腎(コントロール群)も作製し観察した。

ところで近位尿細管のミトコンドリアの固定法はしばしば問題となるところであるが、今回の実験では腎摘出直後から灌流固定を行っており、さらに浸透固定を行った後、固定の状態の良い被膜直下の皮質のみを観察した。またいずれの障害群の所見も、同じ固定法によるコントロール群のミトコンドリアと比較観察したものである。

動物実験による衝撃波の腎障害を透過型電子顕微鏡により観察した報告は、我々が調べた限りでは非常に少ないと思われた。以下、尿細管、糸球体、血管系の順にその変化について述べる。但し尿細管の変化は近位の方が激しかったため、主に近位尿細管について述

べる。

近位尿細管ではA群、B群とも大きな空胞が細胞内に観察され、細胞が管腔内に突出してみられる尿細管細胞が観察された。コントロール群でも飲み込み小胞がみられたが、これは管腔内の糸球体濾液の再吸収されたものであり、管腔側に位置しサイズも小さい。これに対して、衝撃波照射後の大きな空胞は主に核より基底膜側にあり、細胞の噛み合い(光学顕微鏡レベルという基底陥入)に囲まれて存在していた。このことは再吸収した糸球体濾液の基底膜側への排出が困難となり、大きな空胞が形成されたのではないかと類推された。このような空胞は他の障害ではあまり観察されず、衝撃波障害腎に特異性の高い所見ではないかと考えられた。Reckerらは走査型電子顕微鏡による観察で刷子縁の破壊を報告しているが¹¹⁾、透過型電子顕微鏡による観察でも今回、確認された。この刷子縁の破壊は血流障害群と異なり、1本1本脱落していくように観察された。刷子縁の脱落による細胞膜の透過性の亢進と、大きな空胞形成のため、細胞内圧が高くなり、またさらに細胞質内の電解質濃度変化の影響も加わったため、A群とB群の近位尿細管細胞は管腔内に突出して観察されたのではないかと考えられた。しかし詳細については今なお不明であり、今後の検討を待たねばならない。

B群の近位尿細管では、A群に比べさらに激しい細胞障害が観察された。細胞質に細胞の噛み合いに囲まれていない、小さな空胞が多数存在していた。この空胞はその形態からミトコンドリア、あるいは粗面小胞体から生じたものと考えられた。刷子縁も破壊され、ミトコンドリア、核なども管腔内に流出しているのが観察された。これらの変化は一般に多くの腎障害でも観察され、衝撃波障害に必ずしも特異的なものではないと思われた。ここでは刷子縁の破壊も著しく、尿細管細胞は非可逆的な障害を受けていると考えられる。

Bräunerらは、衝撃波照射培養腫瘍細胞の電子顕微鏡による観察で、微絨毛の消失、細胞質内の空胞、ミトコンドリアの腫脹、核の変形と核周囲槽の破壊、細胞質の電子透過性の亢進などを報告している¹²⁾。B群の近位尿細管細胞に認められた変化には、これと合致する所見が多くみられた。血流が関与していない培養腫瘍細胞と同じような障害がみられたことは、衝撃波照射による障害が血流障害を介しての二次的な障害だけでなく、衝撃波の直接的な障害の存在も示唆しているものである。

C群で間質の線維性変化がひろく観察されたことより、衝撃波による腎障害はほぼ非可逆性とも考えられ、庵谷らの報告と矛盾しないものであった⁷⁾。すなわち衝撃波照射領域では、線維組織の著しい増生がみられ、尿細管数は著明に減少する。残存尿細管の細胞質内には、多数の遺残小体が認められ、細胞小器官の破壊が激しかったことが示唆された。また核の変形、細胞と基底膜の離解、さらに細胞自体の萎縮も観察された。しかし一部では図13のように刷子縁の再生と思われる像もあり、極めて少ない一部の尿細管は残存していくものと考えられた。

さて糸球体の変化はB群とC群で観察されたが、足細胞と内皮細胞のミトコンドリアの破壊が特徴的であった。他の細胞小器官があまり障害を受けず、主にミトコンドリアが破壊された原因としてはその構造上の問題にあると思われる。ミトコンドリアは他の細胞内小器官と異なり、2重膜構造であり、かつクリスタをもっている。この構造上の特徴のため、衝撃波が通過する際にミトコンドリア内でなんらかの破壊的な力が加わっている可能性がある。その結果ミトコンドリア内のクリスタが打ち抜かれたように破壊されたのではないだろうか。但し、ミトコンドリアは種々の障害に最も弱い細胞小器官であるといわれており、この破壊の原因についてはさらに検討する必要があると思われる。

C群の糸球体内毛細血管では、内腔の狭窄化や閉塞が観察され、これらのことより糸球体血流の減少が窺われた。残存尿細管でも管腔の閉塞がみられているが、これらは同じように灌流固定を行っている衝撃波非照射領域では観察されない所見であった。このことは衝撃波照射領域の血流障害が1週間後も存在していることを示している。

糸球体の変化についてA群とB群を比較すると、足細胞と内皮細胞のミトコンドリアの変化はA群ではみられず、また尿細管の変化もB群で激しかった。庵谷らやDeliusらが衝撃波腎障害はdose dependentであると報告しているが⁷⁾⁸⁾、今回の結果はこれらの報告と矛盾しなかった。また今回の予備実験として行った家兎による動物実験の中で、衝撃波の照射回数以外の照射条件 (peak pressure, shot rate) が同じであれば、10shotsと20shotsほどの差であっても、肉眼的にも明らかに20shotsの障害の方で、損傷が著しかった。血管系への影響について、光学顕微鏡レベルで観察された小葉内動脈あるいはその遠位の動脈の損傷は、

今回の実験では確認が困難であった。しかし静脈について、小葉内静脈壁の断裂については確認できた。さらに末梢の毛細血管では壁がひき裂かれたような所見もみられ、そこよりの出血が確認された。衝撃波は毛細血管壁にも影響を与えることが確認された。

次に血流障害群と衝撃波障害群の変化について比較してみた。両者の間で著しい差異は、衝撃波障害群では細胞の噛み合いに囲まれた水分、ないしはそれに近いものを内容とする大きな空泡が現れることである。また刷子縁の障害も、1本1本が脱落するように観察され血流障害群と異なっていた。さらに衝撃波障害群は血流障害群より障害の発現が速やかであった。血流障害による腎の組織学的変化は、一般に血流遮断後45分以降明らかになるとされている。一方、今回の衝撃波照射群は500shotsでも4分10秒ほどで終了しており、腎を摘出する時間を考慮しても衝撃波照射開始から40分以内の腎組織障害を観察している。それにも関わらず、様々な形態異常が認められ、衝撃波照射は血流障害に比べ、かなり早期に細胞障害を引き起こすことが示された。

では衝撃波の影響は、一般にいわれているようにcavitation現象と関係があるのであろうか¹⁴⁾。このcavitation現象には圧力、温度、化学変化などの様々な要素が関与するといわれている。これらの説のなかでBräunerらはcavitation bubbleの関与が最も可能性が高いと述べている¹²⁾¹⁵⁾。彼らはcavitation bubbleが流れを作って細胞を障害すると述べているが、今回の実験では流れのできない組織内でも細胞障害が観察された。このことから、cavitation bubbleによる流れのみに組織障害の原因を求めるのは困難のように思われた。今回の刷子縁やミトコンドリアの変化からはやはり力学的な障害の関与が窺われたが、その詳しいメカニズムの解明は今後の研究を待たねばならない。

稿を終えるにあたり、病理組織学的に御教授戴いた、東北大学医学部付属医療技術短期大学部教授丹羽 隆先生に感謝いたします。また東北大学臨床電子顕微鏡室の飯塚敦子嬢、小野泰子嬢、野崎由紀嬢に感謝いたします。

なおこの研究は文部省重点領域研究科学研究費補助金03238102、科学研究費一般研究B03454382の援助を受けた。

文 献

- 1) Chaussy, C., Brendel, W. and Schmiedt, E.: Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *Lancet*, 2, 1265—1268, 1980.
- 2) Chaussy, C.G. and Fuchs, G.J.: Current state

- and future developments of noninvasive treatment of human urinary stones with extracorporeal shock wave lithotripsy. *J. Urol.*, 141, 782—789, 1989.
- 3) 桑原正明, 黒須清一, 神部廣一, 景山鎮一, 折笠精一, 高山和喜: 水中衝撃波のフォーカシングに関する研究. 体外からの腎, 尿管結石破碎を目的として. *日泌尿会誌*, 76, 174—182, 1985.
 - 4) Kuwahara, M., Kambe, K., Kurosu, S., Orikasa S. and Takayama, K.: Clinical application of extracorporeal shock wave lithotripsy using microexplosions. *J. Urol.*, 137, 837—840, 1987.
 - 5) 神部廣一, 桑原正明, 景山鎮一, 黒須清一, 庵谷尚正, 田口勝行, 斎藤敏典, 折笠精一, 伊勢和久, 光川史郎: 爆薬による体外腎結石破碎. *日泌尿会誌*, 79, 1011—1018, 1988.
 - 6) 黒須清一, 庵谷尚正, 神部廣一, 景山鎮一, 桑原正明: 爆薬を用いた体外腎結石破碎. *日泌尿会誌*, 78, 1252—1259, 1987.
 - 7) Ioritani, N., Kuwahara, M., Kambe, K., Taguchi, K., Saitoh, T., Shirai, S., Orikasa, S., Takayama, K. and Lush, P.A.: Renal tissue damage induced by focused shock waves. *Am. Inst. Phys. Conf. Proc.*, 208, 185—190, 1989.
 - 8) Delius, M., Wnders, G., Xuan, Z., Liebich, H. and Brendel, W.: Biological effects of shock waves: Kidney damage by shock waves in dogs“dose dependence. *Ultrasound Med. Biol.*, 14, 117—122, 1988.
 - 9) Newmann, R., Feldman, J., Hackett, R., Sonsnowski, J., Senior, D., Finlayson, B. and Brock, K.: Pathological effects of ESWL on canine renal tissue. *Urology*, 29, 194—200, 1987.
 - 10) Jaeger, P., Redha, F., Uhlschmid, G. and Hauri, D.: Morphologic changes in canine kidneys following extracorporeal shock wave treatment. *J. Endourology*, 2, 205—213, 1988.
 - 11) Recker, F., Rübber, H., Bex, A. and Constantinides, C.: Morphological changes following ESWL in the rat kidney. *Urol. Res.*, 17, 229—233, 1989.
 - 12) Bräuner, T., Brümmer, F. and Hülser, D.F.: Histopathology of shock wave treated tumor cell suspensions and multicell tumor spheroids. *Ultrasound Med. Biol.*, 15, 451—460, 1989.
 - 13) Kohri, K., Uemura, T., Iguchi, M. and Kurita, T.: Effect of high energy shock waves on tumor cells. *Urol. Res.*, 18, 101—105, 1990.
 - 14) Kambe, K., Kuwahara, M., Orikasa, S. and Takayama, K.: Mechanism of fragmentation of urinary stones by underwater shock wave. *Urol. Int.*, 43, 275—281, 1988.
 - 15) Fisher, N., Muller, H.M., Gulhan, A., Sohn, M., Deutz, F.-J., Rubben, H. and Lutzeyer, W.: Cavitation effects: Possible cause of tissue injury during extracorporeal shock wave lithotripsy. *J. Endourology*, 2, 215—220, 1988.

(1991年10月8日受理, 特別掲載)