体外衝撃波のラット腎組織, 腎機能および 血圧におよぼす影響について

— 1年間のフォローアップ —

順天堂大学医学部泌尿器科学教室(主任: 北川龍一教授)

福島 岳 志

EFFECTS OF EXTRACORPOREAL SHOCK WAVES ON RENAL MORPHOLOGY, RENAL FUNCTION AND BLOOD PRESSURE IN RATS

—Follow-up for One Year—

Takashi Fukushima

Department of Urology, Juntendo University, School of Medicine

(Director: Prof. R. Kitagawa)

Effects of extracorporeal shock waves on renal tissue, renal function, and blood pressure were studied by applying 500 shock waves to both kidneys in 72 female Wistar rats. Six groups, 12 rats in each, were sacrificed on days 1, 7 and at months 1, 3, 6 and 12 after the procedure, when serum levels of BUN, creatinine, urine levels of β_2 -microglobulin (β_2 -MG), N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG), 28-kDa carbundin-D and creatinine clearance (Ccr) were determined. Findings were then compared with those from the control group. In each group, both kidneys were weighed and histologically evaluated. In the treatment group, systolic blood pressure was measured at post-irradiation months 1, 3, 6, 9, and 12; plasma renin activity was studied 6 and 12 months after irradiation to make evaluation in comparison with the control group. In the treatment group, histologically, coagulative necrosis associated with bleeding around the renal tubules and tubular epithelial cell degeneration were marked on day 1, but the glomerulus was kept in relatively good shape. Inflammatory cellular infiltration and interstitial fibrosis were noted on day 7 and the addition of scar formation 1 month after irradiation. Interstitial fibrosis, inflammatory cellular infiltration, scar formation, and tubular epithelial degeneration remained significant even after 12 months. In the treatment group, kidneys weighed significantly more than in the control group from day 1 through month 3, with edema likely accounting for this. However, weight then significantly declined 12 months after irradiation, owing to suspected scarring atrophy. Levels of serum creatinine, urinary β_2 -MG, and urinary NAG were all significantly elevated on days 1 and 7, and levels of BUN and 28-kDa carbundin-D were significantly elevated on days 1, 7, and month 1. Level of Ccr was significantly decreased on day 1 and 7. No significant differences between the treatment group and the controls were noted in serum creatinine, Ccr, urinary β_2 -MG, and urinary NAG at month 1 and thereafter or in BUN and urinary 28-kDa carbundin-D at month 3 and thereafter. Measurement of urinary concentration of 28-kDa carbundin-D showing high levels specific to the distal tubule cells in the kidneys was considered to be a reliable index for determining the presence or absence of a disorder affecting distal tubules due to ESWL. Year-long observation did not reveal significant changes in systolic blood pressure or plasma renin activity.

Key words: extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL), rat kidney, renal injury

要旨: 体外衝撃波の腎組織, 腎機能および血圧に及ぼす影響を, 雌 Wistar ラットの両腎に各500発ずつ体外衝撃波を照射して検討した。照射後1日目, 7日目, 1カ月目, 3カ月目, 6カ月目, 12カ月目に

各群12匹ずつ、血液生化学(BUN, クレアチニン), 尿生化学(NAG, β_2 -microglobulin, 28-kDa carbindin-D), クレアチニン・クリアランス (Ccr) を測定し各対照群と比較検討した。各群とも両側腎を摘出し、腎重量を測定するとともに組織学的にも検討した。また、1年間、収縮期血圧と血漿レニン活性を測定し、各対照群と比較検討した。組織学的には、1日目には尿細管を中心とした出血凝固壊死および尿細管上皮細胞の変性が著明であった。7日目には炎症細胞浸潤と間質の線維化がみられ、1カ月目には瘢痕形成の出現を認めた。間質の線維化、炎症細胞浸潤、瘢痕形成、尿細管上皮の変性は、12カ月を経ても観察することができた。腎重量は対照群と比べて、1日目から3カ月目までは浮腫によると思われる有意な高値を認め、12カ月目では逆に瘢痕性萎縮によると思われる有意な低値を認めた。BUN、血清クレアチニン、Ccr、尿中 β_2 -microglobulin、尿中NAG、尿中28-kDa carbindin-Dは、すべて1日目に有意な異常値を示したが、いずれも一過性で3カ月目では有意差を認めなくなった。1年間の観察期間において、収縮期血圧および血漿レニン活性値に有意な変化を認めなかった。

キーワード：体外衝撃波結石破碎術、ラット腎、腎損傷

緒 言

1980年に Chaussy ら¹⁾が ESWL (Extracorporeal shock wave lithotripsy) の臨床応用を開始してから、尿路結石の治療は、従来の観血的手術から非観血の治療へと大きく変遷し、現在では ESWL が尿路結石の治療の主流となっている。安全性の面でも重篤な副作用はあまりなく、安全な治療とされているが、最近では、術後画像診断にて腎周囲および腎被膜下に血腫の形成などを認めた^{2)~4)}とか、新たな高血圧の出現を認めた⁵⁾⁶⁾などの報告もあり、体外衝撃波(以下、S.W. と略す)による組織障害および高血圧との因果関係が問題となっている。今までに、動物実験による S.W. の腎組織および血圧におよぼす影響を報告した論文もいくつか見られるが、ある程度の母集団で1年間以上にわたり、組織障害、腎機能および血圧の変動を報告した論文は見あたらない。われわれもすでに S.W. の雄ラットの腎組織および血圧におよぼす影響についての報告をしたが⁷⁾、今回は実験の信頼性を高めるために、加齢変化の少ない雌ラットで母集団を多くし、1年間にわたりその影響を観察した。

対象および方法

対象は、8週齢の雌 Wistar ラット (高杉実験動物) を144匹用い、飼料は固形飼料 (船橋農場, MM-1) を使用した。S.W. 発生装置はテクノメッド社製 Sonolith 3000 (水中スパークギャップ方式)⁸⁾⁹⁾を用い、その衝撃波第2焦点にラット腎が一致するようにプラスチック製の架台を作製した(図1)。架台の中心には直径2cmの穴が開いており、この中心が Sonolith 3000 の焦点域16×16×25mm に一致しているため、焦点穴に固定したラット腎はその全体に S.W. があたることになる。S.W. 発生条件は、臨床とほぼ同じの出力電圧

図1 実験装置

15KV、電極間隔1mm、1Hz. にて行った。実験群として72匹のラットの両腎に、背部獣毛を剃毛後観血的に腎に露出することなく腎を用指的に焦点穴に固定し(麻酔下ではラット腎は容易に2指でつまめ、側腹部の皮下に固定できる)、S.W. を各500発ずつ(100発ずつ交互に5回)照射した。麻酔は pentobarbital 7.5mg の腹腔内注入により行った。また、対照群として、実験群と同時購入した72匹の雌 Wistar ラット(8週齢)をおき、これには S.W. を照射せず実験群と同様の飼育をした。S.W. 照射後1日目、7日目、1カ月目、3カ月目、6カ月目、12カ月目に実験群、対照群ともそれぞれ12匹ずつ24時間蓄尿した後、pentobarbital 腹腔内麻酔下を開腹し下大静脈より採血をした後、両側の腎を摘出した。この際に、体重および腎重量測定、1日尿量測定を行うとともに、血清中の BUN、クレアチニ

ンと尿中の β_2 -microglobulin (以下, β_2 -MG と略す), N-acetyl- β -D-glucosaminidase (以下, NAG と略す), 28-kDa carbindin-D, クレアチニンを測定した。尿中 β_2 -MG, NAG, 28-kDa carbindin-D は, 利尿状態による影響をより少なくするために, 尿中濃度を尿中クレアチニン濃度で除した index 値を用いて検討した。また, 尿中クレアチニン値は, 1 日尿量と血清クレアチニンを用いてクレアチニン・クリアランス (以下, Ccr と略す) に換算して検討した。28-kDa carbindin-D (以下, carbindin-D と略す) の測定法は, Kurobe ら¹⁰⁾の開発した高感度 enzyme immunoassay 法によった。また, S.W. 照射による高血圧の出現を観察する目的にて, 実験群, 対照群ともに 1 カ月目 (各群48匹ずつ), 3 カ月目 (各群36匹ずつ), 6 カ月目 (各群24匹ずつ), 9 カ月目 (各群24匹ずつ), 12 カ月目 (各群12匹ずつ) に血圧 (収縮期血圧) を測定した。血圧測定には tail-cuff 法 (KN-210, 夏目製作所) を用いた。6 カ月目と12 カ月目には血漿 (EDTA) レニン活性も測定し, 血圧との相関を観察した。統計学的有意差検定は, すべて実験群と対照群との比較で行い, Student の T test および Welch test を用いた。なお, 摘出したラット腎はすべて, 肉眼的に腎被膜下出血や血腫, 瘢痕形成の有無などを観察した後, 病理組織学的に検討した。また, 血尿の程度を判定する目的で, 蓄尿した尿は尿潜血定性テープ (エームス社, ヘマスティックス) で, 潜血反応を判定した。

結 果

1. 血尿 (表1)

S.W. 照射 1 日目には, 実験群全例に肉眼的血尿を認めた。7 日目以降の実験群では, 時間を経るにしたがい血尿 (尿潜血) の程度は徐々に軽減していった。

2. 体重および腎重量の変化 (図2)

体重は各観察時期において, 実験群と対照群との間に有意差は認めなかった。しかし, 腎重量は S.W. 照射 1 日目から 3 カ月目までは実験群は対照群と比べ有意な高値を示し, 6 カ月目でいったん有意差はなくなる

図2 腎重量の推移

ものの, 12 カ月目では逆に有意な低値を示した。

3. 病理組織学的検査

摘出した腎は各観察時期ごとに同様な変化を示しており, そのまとめを表2に示す。

1) 照射 1 日目

肉眼的には, 実験群で摘出した24腎のうち18腎 (75%) に腎被膜下出血を認めた。そのほとんどが軽度のものであったが, 1 例は後腹膜出血を伴っていた。腎は広範に傷害され腫大が目立ち, 皮髄境界は組織の破壊により不明瞭となり, 出血を伴っていた。組織学的には, 尿細管部を中心に出血凝固壊死が著しく, 尿細管上皮細胞の扁平化と尿細管内腔の拡張が見られた。炎症細胞の関与はほとんど見られなかった。糸球体は比較的良好に保たれていた (図3)。

2) 照射 7 日目

肉眼的には, 腎の腫大が目立つが, 腎被膜下出血や血腫は認められなかった。腎実質の出血もおさまっていた。組織学的には, 尿細管の構築は維持され上皮の再生が見られ, 間質の線維化と著明な炎症細胞浸潤の出現を認めた。また, 尿細管上皮細胞の扁平化とともに空胞変性も目立つようになった (図4)。

表1 血尿 (尿潜血) の程度の推移

尿潜血	1 日		7 日		1 カ月		3 カ月		6 カ月		12 カ月	
	実験群	対照群	実験群	対照群	実験群	対照群	実験群	対照群	実験群	対照群	実験群	対照群
卅	12	0	1	0	2	0	2	0	0	0	0	0
十〜卅	0	0	3	0	1	0	4	0	3	0	1	0
±	0	0	6	0	4	2	2	1	1	0	2	0
—	0	12	2	12	5	10	4	11	8	12	9	12

図3 照射1日目の腎組織像(左:ルーペ像, 右:検鏡像)。腎髄質部を中心に出血凝固壊死が見られ, 尿細管上皮細胞の扁平化と尿細管内腔の拡張が見られた。

図4 照射7日目の腎組織像(左:ルーペ像, 右:検鏡像)。腎実質部の出血は軽減し, 尿細管の再生が見られた。間質の線維化と炎症細胞浸潤が認められた。

表2 体外衝撃波照射後のラット腎の病理組織学的変化

	1 日	7 日	1 カ月	3 カ月	6 カ月	12 カ月
尿細管						
管腔の拡張	++	++	++	+	+	+
上皮の扁平化	++	++	++	+	+	+
上皮の空胞変性	±	+	+	+	+	+
管腔内出血	++	+	+	±	±	-
管腔内石灰沈着	-	-	-	-	-	±
間 質						
出 血	++	+	+	+	+	±
ヘモジデリン沈着	±	-	-	+	+	+
炎症細胞浸潤	-	++	++	+	+	+
線維化	-	+	++	++	++	++
ボーマン嚢周囲の線維性肥厚	-	-	+	+	+	+

(++)…著しく認められる。(+)…全標本に認められる。

(±)…一部に認められる。(-)…認められない。

3) 照射1カ月目

肉眼的には、腎の腫大はまだ見られるが、腎表面に瘢痕形成が見られるようになった。組織学的には、出血巣は大部分消失してきたが、間質および拡大変性した尿細管内にはまだ出血を多く認めた。間質にはまだリンパ球を主とした炎症細胞浸潤が著しく見られた。間質

の線維化も著明となり、腎皮質部を中心に不規則な瘢痕病変の出現を認めた。糸球体は保たれているも、ボーマン嚢周囲の線維性肥厚が見られるようになった。

4) 照射3カ月目

肉眼的には、腎の腫大はおさまってきたが、腎表面の瘢痕形成が著明となってきた。組織学的には、尿細管の変性はやや軽減し、尿細管腔内の出血もおさまってきた。間質には線維化とともにリンパ球や形質細胞の浸潤を認め、いわゆる間質性腎炎の像を示すが、急性期の炎症性変化はおさまってきている。また、間質にヘモジデリンの沈着が見られるようになった。

5) 照射6カ月目

肉眼的には、3カ月目と同様の所見で、瘢痕形成が著しく見られた。組織学的にも3カ月目とほぼ同様の所見であった。

6) 照射12カ月目

3カ月目とほぼ同様の所見で、肉眼的には瘢痕形成が著しく、対照群と比べると腎は小さく萎縮性であった。組織学的には、間質の線維化、ヘモジデリン沈着および炎症細胞浸潤、尿細管の変性は依然として見られた(図5)。

図5 照射12カ月目の腎組織像(左:ルーペ像, 右上:検鏡像, 皮質, 右下:検鏡像, 髄質)。皮質は、瘢痕形成が著しく、間質の線維化、炎症細胞浸潤、ボーマン嚢周囲の線維性肥厚が認められた。髄質には、尿細管の嚢胞状拡張や間質の線維化、炎症細胞浸潤を認めた。

4. 血液生化学検査 (BUN, クレアチニン)

BUN, 血清クレアチニンとも, 実験群はS.W.照射1日目では対照群と比較して明らかに有意な高値を認めた。BUN値はその後減少し, 1カ月目まで有意な高値を認めたが, 3カ月目以降は対照群と比較して有意差を認めなくなった(図6)。血清クレアチニン値も1日目以降は減少し, 7日目までは有意な高値を認めたが, 1カ月目以降は有意差を認めなくなった(図7)。

5. 尿生化学検査 (Ccr, β_2 -MG, NAG, carbindin-D)

CcrはS.W.照射後1日目では, 実験群は0.37ml/minと, 対照群(0.96ml/min)に比べ明らかな減少を示した。7日目までは有意な低値を認めたが, 1カ月目以降は有意差は認めなかった(図8)。 β_2 -MGおよびNAGのindex値も, S.W.照射1日目にはともに著しく上昇するも, その後減少し7日目にはまだ対照群と比較して有意差があるものの, 1カ月以降は有意差を

認めなかった(図9, 10)。carbindin-D index値も, S.W.照射1日目に著しく上昇し, その後減少し1カ月目まで対照群と比べ有意な高値を示すも, 3カ月目以降では有意差が見られなかった(図11)。

6. 血圧(収縮期血圧)および血漿レニン活性値(表3)

S.W.照射後1カ月から12カ月の期間で測定した収縮期血圧は, 観察期間中に対照群と比べて有意差を認めなかった。照射後6カ月目と12カ月目に測定した血漿レニン活性値も, 対照群との間に有意差を認めなかった。

考 察

ESWL開発当初, Chaussyら¹¹⁾は犬の腎に500発のS.W.を照射し14日後に組織学的検討をするに, S.W.による組織障害はなかったと報告した。しかし, 臨床的にはある程度の血尿や疼痛は必発であり, 臨床検査

図6 BUN値の推移

図7 血清クレアチニン値の推移

図8 クレアチニン・クリアランスの推移

図9 尿中 β_2 -microglobulin Index 値の推移

図10 尿中 NAG Index 値の推移

図11 尿中28-kDa carbindin-D Index 値の推移

値でも S.W. 照射後、溶血や筋の崩壊、肝障害を示唆する血中 CPK, LDH, GOT, GPT などの上昇が認められることより¹²⁾、なんらかの組織障害は起こっているものと考えられる。また、臨床応用が広まるにつれ、MRI を用いると ESWL 後には 63%²⁾や 74%³⁾に腎周囲および腎被膜下に出血や血腫の形成や皮髄境界の不

明瞭化などを認めたとか、X 線 CT でも 70%の症例で異常所見を認めた⁴⁾などの報告がなされるようになった。また、ESWL 後約 8%の患者に治療を要する新たな高血圧の出現を認めた⁵⁾⁶⁾などの報告がされるようになり、S.W. の生体に及ぼす影響が問題になってきている。動物実験でもその後、犬、豚、ラビット、ラットなどを用いていくつかの追試が行われ、S.W. によるなんらかの生体組織への障害はあったことが確認されるようになった。それらによると、S.W. 照射後の急性変化としては、腎実質内出血⁷⁾¹³⁾¹⁴⁾、尿細管上皮の変性⁷⁾¹⁴⁾などが見られ、慢性変化としては、線維化、瘢痕形成⁷⁾¹⁴⁾¹⁵⁾などが確認されている。

本実験の特色としては以下のことが挙げられる。① 今までの動物実験では犬、豚などの比較的大きな対象動物を用いている場合が多くその母集団が小さかったが、今回われわれはラットを用いることにより、比較的容易に大きな母集団での実験ができた。このことは、組織学的に障害を観察するのみならず、血液および尿生化学検査による腎機能障害や血圧の変動の有無を統計学的に判定するうえで重要であった。② 6 カ月以上のラットの長期飼育では自然発症性慢性腎症が問題となってくる。河合ら¹⁶⁾によれば、Wistar ラットの慢性腎症は一般に 6 カ月以降に発症し、その有症率は雌より雄のほうが高いとされている。すでに報告したわれわれの予備実験⁷⁾では雄の Wistar ラットを用いたが、今回の実験ではすべて雌の Wistar ラットを使用するとともに、実験群と同数の対照群をおいた。③ 長径 2cm 弱の小さな腎への focussing が問題であるが、われわれが作製した架台を用いることにより、小さな腎の全体にかなり selective に S.W. を照射することができた。このことは、各観察時期ごとのすべての腎に同様の組織学的変化が生じていることから確認できた。また、腎を露出するなどの手術的操作を加えていないことも実験の信頼性を高めている。④ S.W. の腎組織および腎機能に及ぼす影響を 4 カ月以上にわたり長期観察した動物実験はきわめて少ない¹⁵⁾。本実験では 12

表 3 収縮期血圧および血漿レニン活性値の推移

		(mean ± S.E.)				
収縮期血圧 (mmHg)	実験群	124 ± 1.0	126 ± 1.0	123 ± 1.8	123 ± 2.5	126 ± 2.2
	対照群	124 ± 1.0	124 ± 1.0	123 ± 1.1	123 ± 1.8	125 ± 2.4
血漿レニン活性 (ng/ml · hr)	実験群	—	—	13.1 ± 3.1	—	17.4 ± 1.4
	対照群	—	—	15.3 ± 1.8	—	19.4 ± 2.5

カ月まで観察した。⑤臨床的に ESWL 後の高血圧の出現が報告されるようになり⁵¹⁶⁾、その因果関係が問題となっているが、それを確認する目的で6カ月以上にわたり長期観察をした動物実験の報告はきわめて少ない⁷¹⁵⁾。本実験では12カ月間血圧を測定するとともに、6および12カ月目に血漿レニン活性を測定した。⑥左右両腎に S.W. 照射を行うことにより、血液および尿生化学値や血圧の変動が片腎照射に比べより顕著にあらわれると考えられた。⑦腎では遠位尿細管に特異的に高濃度で存在するとされる¹⁷¹⁸⁾28-kDa carbindin-D の尿中濃度を測定し、S.W. 照射による尿中濃度の変動と時間的推移を観察した。

I) 組織学的変化について

本実験の急性変化としては腎実質内出血、尿細管上皮の変性を認めるのみならず、尿細管を中心とした出血凝固壊死が著明であった。糸球体の障害は尿細管の障害に比べて比較的軽度であり、これは飯盛ら¹⁹⁾、斉藤ら²⁰⁾の報告と一致する。尿細管の再生は比較的早く、7日目には認められた。この頃より間質に炎症細胞浸潤と線維化が認められ、1カ月後には瘢痕形成が認められた。瘢痕形成と間質の炎症細胞浸潤は12カ月を経ても認められた。また、今回測定した腎重量が、対照群ではラットの週齢が進むにつれ増加するのにならべ、実験群では S.W. 照射後1日目から3カ月目までは対照群と比べ有意な高値がみられ、12カ月後では逆に有意な低値がみられたことは、急性期では一過性に浮腫がおこり腎重量が増加し、慢性期には瘢痕形成により腎の発育が抑制されることにより腎重量が増加しなかったと考えられる。S.W. による組織障害のメカニズムは、Coleman ら²¹⁾や Fischer ら²²⁾が S.W. による cavitation によるものであらうと報告しているが、依然明らかではない。また、腎実質の障害が腎血管障害に引き続いて生じる二次的变化とする報告²³⁾もあるが、斉藤ら²⁰⁾は S.W. の直接作用によっても組織障害が生じると報告している。われわれは、組織標本から、腎実質病変が明らかな腎血管障害に基づく根拠を認めなかった。

II) 腎機能について

ESWL 後の腎機能障害の報告は、臨床的にも実験的にも報告されており、いずれも一過性であるとの報告が多い。東原ら²⁴⁾は、臨床例で^{99m}Tc-DMSA 腎摂取率を測定したところ、ESWL 後1週目では有意に低下するも2カ月目では前値に復したと報告している。しかし、東原ら²⁴⁾も指摘するように、臨床例での腎機能の低

下は ESWL による碎石片が尿管を閉塞することにより生ずる可能性も否定できない。Gunasekaran ら¹⁴⁾は、ラビットで Ccr を測定したところ、ESWL 後4日間は Ccr は著明に低下し、21日後に術前値に復したと報告しており、われわれの結果とほぼ一致する。一般に、腎障害で尿中 β_2 -MG および NAG が上昇するのは主に近位尿細管障害によるものとされており²⁵⁾²⁶⁾、 β_2 -MG は近位尿細管での再吸収障害により上昇し²⁵⁾、尿中 NAG は近位尿細管のライソゾームから放出される²⁷⁾。今回われわれの結果では、尿中 β_2 -MG と NAG はいずれも ESWL 後に著しく上昇し、その後急速に低下して7日目まではまだ有意差を認めるものの、1カ月以降は対照群と有意差を認めなくなった。このことは、組織学的に ESWL 後著しく破壊された尿細管が急速に再生された所見と一致する。28-kDa carbindin-D は分子量28,000のビタミン D 依存性カルシウム結合蛋白質で、ヒト、ラットなどの哺乳動物において、主に中枢神経の神経細胞および腎遠位尿細管細胞に特異的に高濃度で存在する¹⁷¹⁸⁾。よって ESWL による尿中への carbindin-D の増加は遠位尿細管障害により、尿中へ逸脱するためと考えられる。長谷川ら²⁸⁾は、臨床例において ESWL 直後に尿中 carbindin-D/Cr は有意な上昇がみられ、24時間後には前値に復したと報告している。しかし、今回われわれの実験結果では、carbindin-D は S.W. 照射後1カ月目まで有意な高値を認めた。臨床での ESWL と今回われわれの実験での尿中 carbindin-D 排泄量および正常域への回復期間の違いは、動物実験で両腎の全体に S.W. を照射した場合と臨床の ESWL で腎の一部に照射した場合での腎障害の程度の違いによる尿中への逸脱量の違いと考えられる。

III) 高血圧について

ESWL により高血圧が出現するとの報告は、1987年に Lingeman ら⁵⁾が ESWL 治療を受けた295名のうち8.2%に新たな高血圧が発症したと報告し、同じ頃 Williams ら⁶⁾も91例中7例の約8%に高血圧の発症を認めたと報告したことにより始まる。しかし、高血圧は年齢とともに進行するものであり、1988年に Liedl ら²⁹⁾は ESWL 後平均3年後の血圧測定では3.1% (9/487) に高血圧の発症を認めたにすぎず、これは、加齢による期待値2.8%と差がないとした。また、Lingeman ら³⁰⁾もその後追跡調査をしたところ、ESWL 治療群の高血圧発症率は2.4%で ESWL 非治療群と比べて有意差はなく、高血圧発症の危険度は高

くないと論調を和らげてきている。もし ESWL により高血圧が発症するとその機序は Page 腎型³¹⁾や Goldblatt の実験³²⁾でも有名な腎動脈の閉塞によるものなど、いわゆる腎性高血圧が考えられる。動物実験では、ESWL 後にレニン産生が増加したとの報告³³⁾や拡張期血圧の上昇を認めたとの報告¹⁵⁾もある。拡張期血圧の上昇は臨床でも、Lingeman ら³⁰⁾が指摘している。いずれにしても、ESWL 後におこる線維性変化、瘢痕形成や血管障害が高血圧を来す可能性は十分にあり、今後、臨床的にも実験的にもさらに調査する必要がある。

IV) ヒトへの応用について

今回の実験で確認された S.W. による組織障害が、臨床直ちに問題となるかは疑問である。なぜなら、ヒト腎はラット腎に比べ百数十倍大きく、臨床の ESWL では腎の一部に S.W. を focussing して照射するため、今回の実験のように腎全体に、それも一度に両腎に S.W. を照射することはまず考えられないからである。また、今回の実験のように、組織学的に両腎に広範囲に組織障害が認められ、瘢痕形成などの不可逆的变化を生じたにもかかわらず、腎機能は一過性に悪化するものの可逆的であった。しかし逆に、臨床的に ESWL 後に腎機能や血圧に異常がないからといって、ESWL が全く安全であるとは言い切れない。多少なりとも組織障害がおこっていることを念頭において治療にあたるべきであろう。再発率の高い尿路結石の場合、繰り返しの ESWL 治療を必要とすることは十分に考えられ、今後とも腎機能の低下、高血圧の出現には十分に注意する必要があると考える。また、ESWL 装置にも多種多様あり、それぞれの機種の違いや衝撃波数の違いによる組織障害の程度の相違を検討することも今後の課題であると考ええる。

結 語

観血的に腎を露出することなくラットの両側腎に体外衝撃波を500発づつ照射し、腎組織障害、腎機能および血圧に及ぼす影響について1年間の検討を行い、以下の結論を得た。

1) 組織学的には、照射1日目には尿細管を中心とした出血凝固壊死および尿細管上皮細胞の変性が著明であったが、糸球体は比較的良好に保たれていた。7日目には炎症細胞浸潤と間質の線維化がみられ、1カ月目には瘢痕形成の出現を認めた。間質の線維化、炎症細胞浸潤、瘢痕形成、尿細管の変性は、12カ月を経ても観察することができた。

2) S.W. 照射群の腎重量は対照群と比べて、1日目

から3カ月目までは浮腫によると思われる有意な高値を認め、12カ月目では逆に瘢痕性萎縮によると思われる有意な低値を認めた。

3) 血清および尿生化学検査において、BUN、血清クレアチニン、Ccr、尿中 β_2 -MG、尿中 NAG、尿中28-kDa carbindin-D は、すべて1日目に有意な異常値を示した。血清クレアチニン、Ccr、尿中 β_2 -MG、尿中 NAG は1カ月目では有意差を認めなくなり、BUN、尿中28-kDa carbindin-D は3カ月目で有意差を認めなくなった。

4) 尿中28-kDa carbindin-D 測定は、ESWL による腎遠位尿細管障害の指標になると思われた。

5) 1年間の観察期間において、収縮期血圧の上昇は認めなかった。また、血漿レニン活性値も有意な変化を認めなかった。

稿を終えるにあたり、御指導御校閲を賜った順天堂大学医学部泌尿器学教室：北川龍一教授に深く感謝致します。また、直接御指導いただいた貴友会病院：大内達男院長、順天堂大学病理学教室：桑原紀之助教授、並びに愛知県コロニー研究所生化学部：加藤兼房部長に深謝致します。

本論文の要旨は第5回日本 ESWL・Endourology 学会総会において報告した。

文 献

- 1) Chaussy, C.H., Brendel, W. and Schmiedt, E.: Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *Lancet*, 2, 1265-1268, 1980.
- 2) Kaude, J.V., Williams, C.M., Millner, M.R., Scott, K.N. and Finlayson, B.: Renal morphology and function immediately after extracorporeal shock-wave lithotripsy. *A.J.R.*, 145, 305-313, 1985.
- 3) Baumgartner, B.R., Dickey, K.W., Ambrose, S. S., Walton, K.N., Nelson, R.C. and Bernardino, M.E.: Kidney changes after extracorporeal shock wave lithotripsy: Appearance on MR imaging. *Radiology*, 163, 531-534, 1987.
- 4) Rubin, J.I., Arger, P.H., Pollack, H.M., Banner, M.P., Coleman, B.G., Mintz, M.C. and Van Arsdalen, K.N.: Kidney changes after extracorporeal shock wave lithotripsy: CT evaluation. *Radiology*, 162, 21-24, 1987.
- 5) Lingeman, J.E. and Kulb, T.B.: Hypertension following extracorporeal shock wave lithotripsy. *J. Urol.*, 137, 142A, 1987.
- 6) Williams, C.M., Kaude, J.V., Newman, R.C., Peterson, J.C. and Thomas, W.C.: Extracorporeal shock-wave lithotripsy: Long-term complications. *A.J.R.*, 150, 311-315, 1988.
- 7) 福島岳志, 大内達男, 北川龍一, 桑原紀之: 体外衝撃波のラット腎に及ぼす影響について, 泌尿外科,

- 4, 581—584, 1991.
- 8) 福島岳志, 大内達男, 杉山義樹, 藤目 真, 北川龍一, 田中求平, 堀 夏樹, 近藤幸尋, 久保田正充, 小川秀彌, 山田伸一郎, 説田 修, 篠田 孝: Sonolith 2000 type B を用いた体外衝撃波による上部尿路結石碎石術の治療経験. 日泌尿会誌, 80, 1294—1301, 1989.
- 9) 藤田公生: 胆石と尿路結石兼用機としてのソノリス3000. 日本臨床, 47, 153—156, 1989.
- 10) Kurobe, N., Inaguma, Y., Shinohara, H., Semba, R., Inagaki, T. and Kato, K.: Developmental and age-dependent changes of 28-kDa carbindin-D in the central nervous tissue determined with a sensitive immunoassay method. J. Neurochem., 58, 128—134, 1992.
- 11) Chaussy, C.H., Schmiedt, E., Jocham, D., Brendel, W., Frossmann, B., Walther, V. and Hepp, W.: Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy. New Aspects in The Treatment of Kidney Stone Disease. p. 1—112, Kerger, Basel, 1982.
- 12) 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.
- 13) Newman, R., Hackett, R., Senior, D., Brock, K., Feldman, J., Sosnowski, J. and Finlayson, B.: Pathologic effects of ESWL on canine renal tissue. Urology, 29, 194—200, 1987.
- 14) Gunasekaran, S., Donovan, J.M., Chvapil, M. and Drach, G.: Effects of extracorporeal shock wave lithotripsy on the structure and function of rabbit kidney. J. Urol., 141, 1250—1254, 1989.
- 15) 馬場志郎, 畠 亮, 中野間隆, 増田 毅, 出口修宏, 田崎 寛: 体外衝撃波の片側腎摘ラットの腎組織ならびに血圧に及ぼす長期的影響について. 日泌尿会誌, 81, 1197—1204, 1990.
- 16) 河合清之: ラット長期飼育ワーキンググループ報告. Exp. Anim., 29, 181—231, 1980.
- 17) Taylor, A.N., McIntosh, J.E. and Bourdeau, J. E.: Immunocytochemical localization of vitamin D-dependent calcium-binding protein in renal tubules of rabbit, rat, chick. Kidney Int., 21, 765—773, 1982.
- 18) Roth, J., Brown, D., Norman, A.W. and Orci, L.: Localization of the vitamin D-dependent calcium-binding protein in mammalian kidney. Am. J. Physiol., 243, F243—F252, 1982.
- 19) 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: 衝撃波の腎に対する影響についての実験的研究. 日泌尿会誌, 81, 400—407, 1990.
- 20) 齊藤敏典, 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: 衝撃波照射による腎組織損傷—超微細構造からの観察—. 日泌尿会誌, 83, 23—32, 1992.
- 21) Coleman, A.J., Saunders, J.E., Crum, L.A. and Dyson, M.: Acoustic cavitation generated by an extracorporeal shockwave lithotripter. Ultrasound Med. Biol., 13, 69—76, 1987.
- 22) Fischer, 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.
- 23) 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.
- 24) 東原英二, 新島端夫: ESWL の腎機能に与える影響. 腎と透析, 臨増, 274—279, 1987.
- 25) 森三樹雄: β_2 -マイクログロブリン. 日本臨床, 47, 179—182, 1989.
- 26) 杉田 収, 屋形 稔: 尿中 β -N-アセチルグルコサミニダーゼ. 日本臨床, 47, 363—365, 1989.
- 27) Le Hir, M., Dubach, U.C. and Schmidt, U.: Quantitative distribution of lysosomal hydrolases in the rat nephron. Histochemistry, 63, 245—251, 1979.
- 28) 長谷川総一郎, 加藤兼房, 高士宗久, 朱 遠源, 横井圭介, 小林弘明, 安藤 正, 小幡浩司, 近藤厚生, 三宅弘治: 尿路結石に対する ESWL による腎組織障害. ESWL 前後の尿中 28kDa Carbindin D 濃度測定による検討. 第79回日本泌尿器科学会総会抄録集, p. 157, 1991.
- 29) Liedl, B., Jocham, D., Lunz, C., Schuster, C. and Schmiedt, E.: Five-year follow-up of urinary stone patients treated with extracorporeal shock wave lithotripsy. J. Endourol., 2, 157—162, 1988.
- 30) Lingeman, J.E., Woods, J.R. and Toth, P.D.: Blood pressure changes following extracorporeal: shock wave lithotripsy and other forms of treatment for nephrolithiasis. J.A.M.A., 263, 1789—1794, 1990.
- 31) Page, I.H.: The production of persistent arterial hypertension by cellophane perinephritis. J. A.M.A., 113, 2046—2048, 1939.
- 32) Goldblatt, H., Lynch, J., Hanzal, R.F. and Summerville, W.W.: Studies on experimental hypertension I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. J. Exp. Med., 59, 347—379, 1934.
- 33) Erturk, E., Stowe, N.T., Streem, S.B., Nally, J. V., Gephardt, G.N., Lorig, R. and Novick, A.C.: Renal function and systemic blood pressure alteration after extracorporeal shock wave lithotripsy in a canine model. Kidney Int., 35, 325, 1989.

(1992年6月1日受理, 特別掲載)