慢性片側性完全尿管閉塞腎における PAH

クリアランスに関する実験的研究

山形大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 中田英浩教授)

恩 村 芳 樹

AN EXPERIMENTAL STUDY OF PAH CLEARANCE IN CHRONIC UNILATERAL AND COMPLETELY OBSTRUCTED KIDNEY

Yoshiki Onmura

Department of Urology, Yamagata University School of Medicine

(Director: Prof. Hidehiro Nakata)

The following experiment was performed to estimate PAH clearance of chronic unilateral and completely obstructed kidney and to explore its change during obstruction period. Thirty adult male mongrel dogs were used. Unilateral complete ureteral obstruction was made by ligation of the left ureter proximal to the bladder. After 3, 5, 10, 20 and 40 days of obstruction, an experiment was performed. Under laparotomy, the left kidney was exposed and polyethylene catheter was inserted into the renal pelvis. Intrapelvic pressure was monitored by pressure transducer. In a condition that PAH (p-aminohippurate) was constantly infused intravenously, intrapelvic urine of the obstructed kidney was exchanged for physiological saline. After the exchange, intrapelvic PAH concentration was measured at hourly intervals for 4 hours. At each midpoint of the measurements, plasma PAH concentration was measured. At the end of the experiment, the obstructed kidney was resected and pelvic capacity was measured.

PAH of the obstructed pelvis increased at hourly intervals after the exchange. The result showed that the clearance ability was maintained in the completely obstructed kidney. PAH clearance values were 16.3, 13.6, 1.0, 0.9, 0.9 ml/hr/kg b.w. at 3, 5, 10, 20 and 40 days obstruction respectively. PAH clearance decreased sharply during early stage of obstruction and tended to reach a fixed low value at over 10 days of obstruction. Our experimental method seemed to be available to estimate the clearance ability of chronically, unilaterally and completely obstructed kidney.

Key words: chronic unilateral and completely obstructed kidney, PAH clearance

要旨: 慢性片側性完全尿管閉塞腎における PAH クリアランスを測定し, さらに閉塞期間による PAH クリアランスの推移を究明するため, 以下の実験を行った。

実験方法: 雑種成犬30頭を用いて左側尿管を膀胱近位で完全結紮して閉塞期間3, 5, 10, 20, 40日の水腎症を作成した。各閉塞期間終了後, 腎盂内尿を生理食塩水に置き換えた状態で PAH (p-amino hippurate, 以下 PAH と略す) を一定速度で持続静脈内投与し, 腎盂内に排泄される PAH を経時的に測定した。さらに腎盂容量, 血漿 PAH 濃度を測定し PAH クリアランス値を推定した。

結果: 1) 慢性完全尿管閉塞腎においても PAH 排泄能の存在することが確認された。2) PAH クリアランス値は閉塞3, 5, 10, 20, 40日でそれぞれ26.3, 13.6, 1.0, 0.9, 0.9ml/hr/kg b.w. であった。3) PAH クリアランスは閉塞10日まで急激に減少し, 以後一定化する傾向が認められた。4) 本実験に応用した PAH クリアランス測定法は, 慢性完全尿管閉塞時の腎クリアランス能を評価するのに適していると思われた。

キーワード: 慢性片側性完全尿管閉塞群, PAH クリアランス

緒 言

慢性完全尿管閉塞腎の腎機能については、尿採取による通常のクリアランス測定法を適用できないため、評価は困難とされている。政木¹⁾は、犬を用いた実験で、慢性完全尿管閉塞腎の腎盂尿を生理食塩水に置き換えた状態で腎盂内に排泄される内因性クレアチニンの一定時間における変動を測定することにより、完全尿管閉塞腎のクレアチニンクリアランスを推定した。著者は、慢性完全尿管閉塞腎の腎クリアランス能をさらに究明するため政木の実験系を応用して PAH クリアランスを測定し、閉塞期間による変化を検討した。

実験方法

1) 完全尿管閉塞の作成

10kg 前後の雑種成犬30頭を用い、尿管閉塞期間により5群に分けて実験を施行した。尿管閉塞期間は、3日 (n=5)、5日 (n=6)、10日 (n=6)、20日 (n=7)、40日 (n=6) とした。

pentobarbital 25mg/kg 静注にて麻酔した後に、下腹部正中切開にて経腹的に膀胱に達し、左側尿管を膀胱入口部近位で2カ所、絹糸にて完全結紮した。

2) 本実験

各閉塞期間終了後、本実験を施行した。実験は、全身麻酔導入後、ヴェンチレーターによる調節呼吸下で行った。麻酔導入は pentobarbital 25mg/kg 静注で行い、麻酔維持は麻酔深度により pentobarbital 5~10 mg/kg を適宜追加することにより行った。血圧モニターは、右大腿動脈より血管造影用カテーテルを腹部大動脈に挿入し、圧トランスデューサーに接続して行った。腹部正中切開で経腹的に閉塞腎に到達し、腎盂内にポリエチレンカテーテルを挿入、圧トランスデューサー (Gould Statham 社, P231D) に接続して腎盂内圧をモニターした。カテーテルの途中に三方活栓をおき5ml のシリンジを接続、腎盂尿を置き換えるためのシリンジとした。また、対側腎尿採取のため膀胱内にポリエチレンカテーテルを挿入した (Fig. 1)。

PAH 25mg/kg を静脈路より初期投与した後0.2 mg/kg/min を持続投与し、1時間後閉塞腎の腎盂尿を生理食塩水に置き換えた。置き換えは腎盂内圧の変化を最小限にするため、少量の腎盂尿と生理食塩水を繰り返し交換する方法で行った。置き換え終了時、1、2、3、4時間後に閉塞腎の腎盂内溶液が1ml を採取、この際、採取前後の腎盂内圧が一定に保たれるように、採取した量と同量の生理食塩水を補充した。閉塞腎腎盂内溶液採取と同時に、対側腎尿についても尿量を測

Fig. 1 実験の概略図。左側尿管を膀胱近位で結紮し水腎症を作成した。閉塞腎の腎盂内にポリエチレンカテーテルを挿入し、腎盂内圧のモニター、腎盂尿の置き換えを行った。

定、尿の一部を検体として採取した。また、腎盂内溶液採取の中間時に採血を行った。実験終了後、閉塞腎を摘出し腎盂容量を測定した。採取した腎盂内溶液、対側腎尿および血漿の PAH 濃度を測定した。なお、対照群として、尿管閉塞を施さない5頭についても、PAH クリアランスを測定した。

3) 閉塞腎 PAH クリアランスの推定

通常、PAH クリアランスは尿中 PAH 濃度と尿量の積を血漿 PAH 濃度で除すことにより求められる。ここで、尿中 PAH 濃度と尿量の積は尿中に排泄された PAH の量を表す。本実験においては、腎盂尿置き換え後に腎盂内に排泄された PAH の量は、腎盂内 PAH 濃度と腎盂容量の積で求められる。完全尿管閉塞腎の慢性期においては、クリアランス測定に要する時間内で腎盂容量はほぼ一定であると考えられるので、次式より PAH クリアランス値が算出される。

$$C_{PAH} = \Delta U_{PAH} \cdot V / F_{PAH}$$

$$C_{PAH} = \text{PAH クリアランス (ml/hr)}$$

$$\Delta U_{PAH} = \text{単位時間当りの腎盂内 PAH 濃度の増加量 (mg/dl/hr)}$$

$$V = \text{腎盂容量 (ml)}$$

$$P_{PAH} = \text{血漿 PAH 濃度 (mg/dl)}$$

なお、PAH クリアランスはクリアランス測定時間、即ち1時間毎に算出し、最大値をもって測定値とした。統計学的検討は Student の t 検定により行った。

結 果

腎盂容量は、閉塞期間の延長と共に増加し、閉塞40

Fig. 2 腎盂容量は閉塞期間と共に増加し、閉塞40日で146.8mlに達した。

Fig. 3 腎盂内圧は閉塞3日で39.6mmHg、その後次第に減少し、閉塞40日で13.0mmHgとなった。

日で 146.8 ± 35.1 ml (mean $\pm$ SE, 以下略す)に達した (Fig. 2)。腎盂内圧は、閉塞3日で 39.6 ± 4.7 mmHg、その後、次第に減少し、閉塞40日で 13.0 ± 1.9 mmHgとなった (Fig. 3)。

閉塞腎の腎盂内 PAH は、腎盂尿置き換え後、各閉塞群で1時間毎に増加した。3日閉塞群では、置き換え後1時間で 7.1 ± 0.6 mg、その後増加速度は漸減し、4時間で 22.2 ± 4.0 mg に達した。5日閉塞群でも同様の傾向がみられた。即ち、腎盂内 PAH は置き換え後1時間で 7.5 ± 3.4 mg、その後増加速度を減じ、4時間で 16.5 ± 4.4 mg となった。これに対し、10、20、40日閉塞群では増加の割合は著しく小さく、置き換え後1時間で $0.4 \sim 0.6$ mg、4時間でも $1.6 \sim 1.7$ mg であった (Table 1, Fig. 4)。

閉塞腎 PAH クリアランスは、閉塞3、5、10、20、40日でそれぞれ 26.3 ± 5.8 、 13.6 ± 4.6 、 41.0 ± 0.3 、 0.9 ± 0.2 、 0.9 ± 0.2 ml/hr/kg b.w. であり、閉塞3、5日と閉塞10、20、40日との間に有意の減少が認めら

Table 1 腎盂尿置き換え後の腎盂内 PAH (mg)

Hours Days of Obstruction	0	1	2	3	4
3	0.4±0.1	7.1±0.6	13.5±2.5	19.0±3.3	22.2±4.0
5	0.6±0.3	7.5±3.4	11.0±4.0	15.0±4.4	16.5±4.4
10	0.3±0.2	0.6±0.3	0.9±0.4	1.2±0.5	1.6±0.7
20	0.1±0.1	0.4±0.1	0.9±0.3	1.2±0.4	1.6±0.5
40	0.1±0.1	0.5±0.3	0.8±0.4	1.3±0.5	1.7±0.7

Values are means±SE.

Fig. 4 腎盂尿置き換え後、各閉塞群で腎盂内に PAH の排泄が認められた。PAH の増加速度は3、5日閉塞群で顕著であった。

Table 2 完全尿管閉塞腎の PAH クリアランス

Obstruction (Days)	PAH clearance (ml/hr/kgb.w.)	
	Obstructed Kidney	Contralatal Kidney
0		211.8±9.3
3	26.3±5.8	219.5±21.9
5	13.6±4.6	186.1±29.3
10	1.0±0.3 ^{a,b}	213.0±23.9
20	0.9±0.2 ^{a,b}	209.6±23.7
40	0.9±0.2 ^{a,b}	252.0±35.8

Values are means±SE.
a p<0.05 compared to 3days obstruction
b p<0.05 compared to 5days obstruction

れた(p<0.05)。対側腎 PAH クリアランスは、閉塞3、5、10、20、40日でそれぞれ平均219.5、186.1、213.0、

Fig. 5 PAH クリアランスは閉塞 3, 5, 10, 20, 40 日でそれぞれ 26.3, 13.6, 1.0, 0.9, 0.9 ml/hr/kg b. w. であった。閉塞 3, 5 日と閉塞 10, 20, 40 日の間に有意の減少が認められた。

Table 3 完全尿管閉塞腎の PAH クリアランス (% of contralateral value)

Obstruction (Days)	PAH clearance(%)
0	100.0
3	11.3±2.3
5	7.9±2.2
10	0.4±0.1 ^{a,b}
20	0.4±0.1 ^{a,b}
40	0.3±0.1 ^{a,b}

Values are means±SE.

^a p<0.05 compared to 3days obstruction

^b p<0.05 compared to 5days obstruction

209.6, 252.0 ml/hr/kg b.w. であり、閉塞期間による有意差を認めなかった (Table 2, Fig. 5)。

閉塞腎 PAH クリアランスの対側腎に対する比率は、3 日閉塞群で 11.3%, 5 日閉塞群で 7.9% であった。これに対し、10, 20, 40 日閉塞群ではそれぞれ 0.4, 0.4, 0.3% であり、3, 5 日閉塞群と比較し有意に低率であることが示された (Table 3, Fig. 6)。

考 察

完全尿管閉塞腎では、尿採取による通常のクリアランス法を適用できないため、腎クリアランス能を測定することは困難とされていたが、政木¹⁾は、完全尿管閉

Fig. 6 対側腎 PAH クリアランスに対する比率は 3 日閉塞群で 11.3%, 5 日閉塞群で 7.9% であった。10, 20, 40 日閉塞群ではそれぞれ 0.4, 0.4, 0.3% と低率であった。

塞腎における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成した。その方法は、腎盂尿を生理食塩水に置き換え、腎盂内溶液を経時的に採取し、内因性クレアチニンが増加することを確認し、クレアチニンクリアランスを推定するものであるが、本実験では、PAH を持続静脈内投与し、腎盂内に排泄されることを確認した上で PAH クリアランスを推定した。

本実験は、完全尿管閉塞腎のクリアランス能を測定するという点において政木の実験と同様であるが、外因性に PAH を投与し一定時間内のクリアランス物質の腎盂内への排泄量を増加させることによりクリアランス測定時間の短縮が可能となった。さらに、測定時間内の腎盂内圧を持続的にモニターし、腎盂尿置き換え前後の腎盂内圧が一定であることを確認することにより、より精度の高い実験系を確立していると考えられる。但し、本実験におけるクリアランス測定は麻酔下で行われており、麻酔の影響の可能性を否定できないことが政木の実験と比較しての短所と思われる。

完全尿管閉塞腎における腎クリアランス能を推定する方法としては、³H-inulin を oneshot 静注し、一定時間後に閉塞腎を摘出し、³H-inulin を測定する Harris ら²⁾の方法が報告されている。しかし、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、腎盂内に排泄された PAH を直接測定した本実験と比べ、信頼性に疑問が残る。

完全尿管閉塞腎においては、腎盂尿が静脈系あるいはリンパ系を介して再吸収されていることが知られて

おり³⁴⁾、本実験において腎盂内に排泄された PAH の一部が腎盂から再吸収されていることが予測される。したがって厳密には、本実験で測定した PAH クリアランスが閉塞腎のクリアランス能を正確に表しているとは言えない。しかし、慢性完全尿管閉塞腎における腎盂からの PAH 再吸収の turnover rate は、1 分間当り腎盂内 PAH 量の 0.05~1.26% と報告されており³⁾、本実験で腎盂から再吸収されていると予想される PAH 量は腎盂内に排泄される PAH 量に比べ十分に小さいと考えられる。したがって、本実験で測定した PAH クリアランスは、閉塞腎クリアランス能を十分に反映しており、腎機能評価の指標になり得るものと考えられる。

片側性完全尿管閉塞腎のクレアチニンクリアランスは、政木¹⁾の報告によると、閉塞 5, 10, 20, 40 日でそれぞれ平均 2.16, 1.14, 0.54, 0.54 ml/hr/kg b.w. であった。これに対し、本実験で測定した PAH クリアランスは、閉塞 5, 10, 20, 40 日でそれぞれ平均 13.6, 1.0, 1.0, 0.9 ml/hr/kg b.w. であり、閉塞 10 日を除き、政木の報告によるクレアチニンクリアランス値より高値を示した。PAH がクレアチニンと異なり糸球体のほか尿細管からも排泄されるということからすると、PAH クリアランスがクレアチニンクリアランスより高値を示したことは、慢性完全尿管閉塞腎においても尿細管が機能していることを表していると考えられる。また、本実験における閉塞 5 日の PAH クリアランス値と政木の報告による閉塞 5 日のクレアチニンクリアランス値の間には著しい差が認められる。尿管閉塞後の比較的早期は腎クリアランス能に急激な変化が起こっていると考えられる時期であり、そのことがクリアランス値に影響し差を生じた可能性が推察される。

片側性完全尿管閉塞腎の ERPF については、既に Naber ら³⁾の報告がある。Naber らは、犬に o-iodohippurate を静脈内投与し、一定時間後の腎門部および腎被膜リンパにおける hippurate 濃度より、腎盂からの尿再吸収量を求め、ERPF を推定している。Naber らは、閉塞 6 日 (n=2), 7 日 (n=1), 8 日 (n=1), 34 日 (n=2) の ERPF を測定している。閉塞腎 ERPF の対側腎に対する割合は、閉塞 7 日の 1 例で 21.7% であった以外は、0.7~2.4% という値を示している。本実験の測定では、閉塞腎 PAH クリアランスは、閉塞 3, 5, 10, 20, 40 日でそれぞれ対側腎の 11.3, 7.9, 0.4, 0.4, 0.3% であり、対側腎と比較して著しく少ないという点において Naber らの報告と一致し

ている。Naber らの報告は ERPF の閉塞期間による変化という問題には言及していないが、本実験では閉塞 3, 5 日と閉塞 10, 20, 40 日との間で PAH クリアランスに有意の減少を認めており、完全尿管閉塞腎において閉塞 10 日以前にクリアランス能に急激な変化が生じていることが示された。

Kerr⁵⁾は、犬による動物実験で、完全尿管閉塞後 1 週から非可逆的な腎機能消失が始まり、その程度は閉塞期間の延長と共に増加する、と述べている。また、Huland ら⁶⁾は、完全尿管閉塞腎において、腎皮質の萎縮により判断される非可逆的な腎実質障害は、閉塞 1~2 週で始まり、6~8 週で完成する、と述べている。完全尿管閉塞腎において非可逆的な機能消失が始まる時期と、本実験で PAH クリアランスに急激な変化が生じていると推測される時期は一致しており、完全尿管閉塞腎におけるクリアランス能の変化が、閉塞性腎機能障害の機序に関連していることが推察される。

完全尿管閉塞腎の閉塞解除後の回復能について、斎藤⁹⁾は犬を用いた動物実験で、生命維持可能なレベルまで腎機能が回復するのは閉塞 5 週までの水腎であったと報告している。本実験で閉塞 40 日の完全尿管閉塞腎において PAH の腎盂内への排泄が確認されたことは、この時期に腎クリアランス能が保持されていることを示しており、回復の可能性を示唆していると推論することは可能であろう。

泌尿器科領域において、臨床上、結石あるいは腫瘍による尿管完全閉塞という病態は決して稀なものではなく、また近年、経皮的腎瘻造設等の手技が一般化しており、本実験に用いたクリアランス測定法を完全尿管閉塞時の腎機能測定に応用することは可能かつ有用と思われる。

結 語

慢性完全尿管閉塞腎における腎クリアランス能を究明するため、腎盂尿置き換え法を用いて PAH クリアランスを測定し、さらに、閉塞基間に伴う PAH クリアランスの変化を検討し、以下の結論を得た。

1) 各閉塞群で腎盂尿置き換え後の腎盂内に PAH の排泄が確認された。このことより、慢性完全尿管閉塞腎においてもクリアランス能の機能していることが推察された。

2) PAH クリアランスは閉塞 3, 5, 10, 20, 40 日でそれぞれ 26.3, 13.6, 1.0, 0.9, 0.9 ml/hr/kg b.w. という値を示した。

3) PAH クリアランスは閉塞 10 日までに急激に低

下しており、この時期に腎クリアランス能の急激な減少が起っていると推察された。

4) 本実験に応用した PAH クリアランス測定法は、慢性完全尿管閉塞時の腎クリアランス能を評価するのに適していると思われた。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った中田英浩教授、御指導を賜った鈴木騏一前教授、斎藤雅昭講師、政木貴則助手に深謝の意を表す。なお、本論文の要旨は、第76回日本泌尿器科学会総会において報告した。

文 献

- 1) 政木貴則：実験的慢性片側性完全尿管閉塞腎におけるクレアチニンクリアランス測定の試み，日泌尿会誌，79，1019—1024，1988。
- 2) Harris, R.H. and Gill, J.M.: Changes in glomerular filtration rate during complete ureteral obstruction in rats. *Kid. Int.*, 19, 603—608, 1982.
- 3) Naber, K.G. and Madsen, P.O.: Renal function in chronic hydronephrosis with and without infection and the role of lymphatics: An experimental study in dogs. *Urol. Res.*, 2, 1—9, 1974.
- 4) Naber, K.G. and Madsen, P.O.: The reabsorption mechanism of substances of various molecular weights from the totally occluded renal pelvis: An experimental study in dogs. *Urol. Int.*, 28, 256—264, 1973b.
- 5) Kerr, W.S. Jr.: Effects of complete ureteral obstruction in dogs on kidney function. *Am. J. Physiol.*, 184, 521—526, 1956.
- 6) Huland, H., Leichtweiss, H.P. and Augustin, H. J.: Changes in renal hemodynamics in experimental hydronephrosis. *Invest. Urol.*, 18, 274—277, 1980.
- 7) Huland, H., Leichtweiss, H.P., Gonnermann, D. and Dietrich-Hennings, R.: Reversibility of preglomerular active vasoconstriction in the first weeks after complete unilateral ureteral obstruction by inhibition of prostaglandin synthesis. *J. Urol.*, 130, 820—824, 1983.
- 8) 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。

（1992年，10月16日受理）