閉塞性腎症の基礎と臨床

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻泌尿生殖器学講座泌尿器科学分野

石戸谷 滋人 金藤 博行¹⁾ 福崎 篤²⁾ 竹田 篤史
尾形 幸彦 中川 晴夫 折笠 精一³⁾ 荒井 陽一

PATHOPHYSIOLOGY AND CLINICAL IMPLICATION OF OBSTRUCTIVE NEPHROPATHY

Shigeto Ishidoya, Hiroyuki Kaneto¹⁾, Atsushi Fukuzaki²⁾, Atsushi Takeda,
Yukihiko Ogata, Haruo Nakagawa, Seiichi Orikasa³⁾ and Yoichi Arai
Department of Urology, Tohoku University Graduate School of Medicine
KANETO Nephro-Urology Clinic¹⁾
Department of Urology, Tohoku-Koseinenkin Hospital²⁾
Sendai Shakaihoken Hospital³⁾

Obstructive nephropathy refers to the mechanical or functional changes in the urinary tract that interfere with normal urinary flow. Once obstruction is set, it leads to progressive renal damage that is mainly characterized with tubulointerstitial fibrosis. Here we reviewed the pathophysiology of urinary tract obstruction and indicated future therapeutic options.

Following complete unilateral ureteral obstruction, there is a progressive fall in renal blood flow and glomerular filtration rate, and is an increase in intratubular pressure. These events activate the plasma and tissue renin-angiotensin systems (RAS). It has been proved that upregulated angiotensin II is one of the crucial factors those are responsible for the subsequent deleterious process. Angiotensin II induces transforming growth factor- β , which causes overproduction of extracellular matrix (ECM) proteins like collagen, fibronectin, etc. The ECM proteins are dominantly accumulated in tubulointerstitium and result in deterioration of renal function. Along with the activation of the RAS, tissue ischemia and mononuclear leukocyte infiltration also modulate the fibrotic changes. The process from the RAS activation to renal fibrosis is observed not only in obstructive nephropathy but also in other renal diseases and is called the Final Common Pathway. Mechanical release of the obstruction is to perform in terms of the treatment, however, several promising pharmaceutical options are now under investigation.

Key words: obstructive nephropathy, tubulointerstitial fibrosis, angiotensin II

要旨: 泌尿器科における腎機能が廃絶していく疾患の中で、尿路の通過障害即ち閉塞性腎症は大きな比重を占めている。当教室では長年にわたりこの疾患の治療に携わると共に、その病態生理の解明に取り組んできた。現在までに明らかにされてきた事実と我々が得た最近の知見とを併せて、閉塞性腎症の進展のメカニズムと新たな治療の可能性について概説した。

尿管に急性の完全閉塞が生ずると、形態としてはまず水腎症を呈する。内部では尿細管内圧、組織内圧が上昇、これが引き金となって腎組織のレニン-アンジオテンシン系(RAS)の活性化と虚血が生ずる。

¹⁾現 かねとう腎泌尿器科クリニック

²⁾現 東北厚生年金病院泌尿器科

³⁾現 仙台社会保険病院

増加したアンジオテンシン II は transforming growth factor- β (TGF- β) の発現を亢進させ、この TGF- β が collagen や fibronectin 等の細胞外基質を蓄積させる。こうして進行した尿細管間質の線維化が虚血性変化と共に腎機能の低下を誘導していく。ヒトにおいては約 5 カ月の閉塞で機能はほぼ完全に喪失する。RAS の活性化以降のこの一連のプロセスは糖尿病性腎症や糸球体腎炎等の他の腎疾患においてもほぼ共通であることが判明、Final Common Pathway と称されるようになった。治療としては機械的な閉塞の解除が第一選択であるが、この Pathway をブロックする薬剤による種々の試みもなされ、期待されている。

キーワード：閉塞性腎症、尿細管間質線維化、アンジオテンシン II

はじめに

尿路の通過障害は先天奇形を初めとして、結石、尿管腫瘍による閉塞、前立腺肥大症の他、骨盤腔や後腹膜腔の腫瘍、子宮筋腫、胎児による圧排等によって生ずる、日常的に遭遇することの多い病態である。形態的には腎盂、腎杯の拡張として認められ、いわゆる水腎症と称される疾患である。水腎症を放置すれば徐々に腎実質が菲薄化していき、機能が廃絶していくことは周知の事実であり、このような尿路の通過障害（閉塞）に伴う腎障害を閉塞性腎症と定義している¹⁾。2001 年にはこの閉塞性腎症により 112 名が透析療法導入となっている²⁾。泌尿器科医はこの病態に対して腎盂形成術を施したり腎瘻や内ステントを留置したりして、外科的、機械的に対応してきた。当教室では閉塞性腎症の発症と進展の機序について研究を蓄積して^{3)~7)}、機会ある毎に発表報告してきた⁸⁾⁹⁾。しかし、最近の分子生物学的な研究法の進歩と相まって徐々にその微細な機序が解明され、それらの多くが他の腎疾患と共通の側面を有することも分かってきた。本総説では、閉塞性腎症に関する病態生理と、我々が最近得た知見とを併せて論述する。

臨床的側面

閉塞が一側性か両側性か、完全閉塞か不完全閉塞か、急性閉塞か慢性閉塞かによって病態は大きく異なる。ここでは急性の一側性完全閉塞について述べる。

一側尿路の完全閉塞の場合、どの程度の放置期間の後に腎が不可逆性の変化を来すのかははっきりとは分かっていない。動物実験でもヒト腎でもその病態、組織像は尿細管間質の線維化と萎縮が主体で、糸球体の構造は末期になるまで保たれていることが多い¹⁰⁾ (図 1)。ここで述べる間質の主たる構成成分は毛細血管と線維芽細胞である。組織変化には当初は不均一性が認められるが、閉塞が長期に渡って放置され不可逆的变化を来した腎では皮質が菲薄化し、その間質領域は collagen, laminin, fibronectin 等の細胞外基質蛋白で占

められ、線維化が著しい¹¹⁾。閉塞腎の組織障害の程度は一様でなく、個々のネフロン間での不均一性が存在する。その原因として、各々のネフロンの輸出入動脈—血流量がそもそも均一でなく、これに閉塞が加わることによって血流量の低下したネフロンと比較的良好に保たれたネフロンとの差異が顕在化してくるためと考えられている¹²⁾。ラットの片側尿管を結紮したモデル (unilateral ureteral obstruction: UUO) を用いて数多くの実験が成されてきたが、3 日間の完全閉塞の後に開放すると、濾過機能を有する機能的ネフロン数は 60% までしか回復しなかった¹³⁾。5 日間の完全閉塞の後に開放すると、線維化して拡張した間質領域が全尿細管間質領域に占める比率 (間質ボリューム) は開放後 4 週間でも完全には戻らない¹⁴⁾。ラットにおいては 3~5 日間の完全閉塞は腎実質に慢性的、不可逆的な障害を残すと思われる。Vaughan, Jr. と Gillenwater のイヌを用いての有名な実験では閉塞 40 日後の解除で機能は殆ど回復しなかった¹⁵⁾。ヒトでも臨床経験による実感としてはほぼ同様と考えられるが、他科の手術において誤って尿管を結紮した例が一つの参考となる。我々は 157 日後に結紮部を解除した例を報告したが、この症例は結紮後より高血圧を合併し、患側腎機能は殆ど回復しなかった¹⁶⁾。一方、片側完全閉塞 150 日、153 日後に解除手術を行い、経静脈性腎盂造影 (IVP) 上造影されるまでには回復した報告例もある¹⁷⁾¹⁸⁾。しかしこれらは後述する尿細管、腎盂等からの吸収の程度に関連する特殊な例と考えられる。これら全ての臨床報告例から考察すると、完全閉塞腎では早期から不可逆的障害が徐々に進行し、これを rescue する適応は 5 カ月が一つの目安となりそうである。

発症および進展機序

健常者の腎盂内圧は 10cmH₂O 以下である。急性の一側性完全尿路閉塞発生後の生理学的変化は三相に分けて説明される。まず第一相では腎血流量と尿管内圧は共に上昇、この第一相の変化は 1~1.5 時間続く¹⁹⁾。

図1 完全閉塞5カ月のCTと組織像

CT上皮質は造影されるものの非薄化し、分腎機能はほぼ喪失していた。腎皮質組織は、糸球体の構築は保たれているものの尿細管間質は萎縮し線維化が著しい (Azan-Mallory 染色 200 倍)。

次の第二相(～5時間)になると腎血流量は低下するが尿管内圧は引き続き上昇し 55cmH₂O 前後にまで達する。最後の第三相に至ると腎血流量はさらに低下し、尿管内圧も共に下降し始める²⁰⁾。第一相における一過性の腎血流量の上昇の原因は、腎組織内圧の上昇が血管抵抗の低下を招き一時的に輸出入細動脈が弛緩するためと言われている²¹⁾。その後の輸入細動脈の収縮による腎血流量の低下には血管作動性を有するエイコサノイド、特にトロンボキサン A₂ の産生亢進が強く関与している²²⁾²³⁾。この過程はアンジオテンシン II に依存性がある。閉塞性腎症の発症機序において最も重要な因子の一つが腎組織内圧の上昇に伴うレニン-アンジオテンシン系の活性化である(後述)。過剰に産生されたアンジオテンシン II の刺激がその 1 型受容体(AT1-R)と、それと共役する GTP 結合蛋白質(G 蛋白)とを介して糸球体細胞内シグナル伝達を開始、ホスホリパーゼの活性化を通じてアラキドン酸を遊離し、血管収縮作用を有するトロンボキサン A₂ の産生が亢進するとされている¹⁰⁾²⁴⁾。

第三相は我々が臨床的に観察する状態である。完全閉塞であっても暫くの間は腎血流量はある程度保たれ、糸球体濾過と尿産生は僅かながら継続している。IVP で淡いネフログラムが得られるのはこのためである。産生された尿は近位尿細管から再吸収され、一部は腎盂粘膜を通じて腎盂リンパ系や腎盂静脈系へ逆流していく。腎乳頭円蓋部が破壊されると¹⁾腎盂-集合管逆流も生ずる²⁵⁾。小児水腎症の場合、腎線維被膜に伸

展性を有するため巨大な水腎を呈することが多いが、その割に腎機能が比較的保持されている症例がよく観察される。伸展により腎組織内圧の上昇が緩和され、また拡張した腎外腎盂の粘膜からの逆流もあって腎血流量と糸球体濾過が保持されているためと思われる。

以上、糸球体レベルでの変化について述べたが、閉塞発症とともにまず尿細管間質に生ずる明らかな変化は尿細管内圧(組織内圧)の上昇とそれに引き続く尿細管周囲毛細血管への圧排、慢性的組織虚血状態である。この時期には尿細管-集合管内圧の上昇により集合管における水のチャンネル(アクアポリン)やヘンレ上行脚と集合管における Na 再吸収機構(Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter, Na⁺-K⁺ ATPase)が一時的に障害される²⁶⁾²⁷⁾。両側性の閉塞の場合これを解除すると、細胞外液の貯留とも相まって暫くの間大量の希釈尿が排泄され続けることになる。一般に一側性の閉塞の場合は対側腎による体液量の調節があるために著しい閉塞解除後利尿は見られないことが多いが、閉塞解除にともなう腎血流量の増加と尿細管内圧の低下が急激な糸球体濾過の増加をもたらし、それに見合った尿細管機能の回復が起こらない場合には低張性利尿となって現れる²⁸⁾²⁹⁾。再吸収機構が集中し、従って酸素消費量も多い近位尿細管は、最も虚血と酸化ストレスに弱くダメージを受けやすい部位である³⁰⁾。Yokoyama が述べているように閉塞腎における障害部位に不均一性が存在するものこの近位尿細管の脆弱性が一因と思われる³¹⁾。

Table 1 アンジオテンシンⅡ I型, II型受容体の局在と機能

I型受容体は成人のほぼ全身に分布しているのに対して, II型受容体は胎生期に限って発現しているものが殆どである. その作用は正反対で, 腎においてはI型は障害的に, II型は保護的に作用する.

	I型受容体	II型受容体
腎臓	Na, 水の再吸収促進 増殖促進 細胞外基質産生促進	腎血管拡張 増殖抑制
副腎	アルドステロン分泌促進 (皮質) カテコラミン遊離促進 (髄質)	—
循環器系	血管収縮増強 血圧上昇	血管収縮抑制 血圧低下
尿路	尿管平滑筋の誘導 (胎生期)	尿管芽の誘導 (胎生期)
中枢神経	交感神経活性化 抗利尿ホルモン分泌促進	神経細胞の分化 アポトーシス

閉塞腎における腎盂及び組織内圧の亢進, それに伴う腎内微小循環障害 (虚血) は組織中のレニン-アンジオテンシン系の活性化を来す. 循環血漿及び組織中のレニン活性, アンジオテンシンⅡ濃度が上昇, このアンジオテンシンⅡの活性亢進が閉塞性腎症における腎機能低下の一つの key factor である³²⁾³³⁾. アンジオテンシンⅡはその血管収縮による昇圧効果とアルドステロン産生刺激とが知られているが, 他にも腎に悪影響を及ぼす様々な作用を有している³⁴⁾. このホルモンは前述したトロンボキサン A_2 の産生刺激に加えて, それ自体が引き金となって, 細胞の増殖や分化を制御するサイトカインである transforming growth factor- β (TGF- β) の発現を亢進させる³⁵⁾. TGF- β は肝硬変や肺線維症といった代表的な臓器線維症と同様に³⁶⁾³⁷⁾, 腎においても尿細管間質線維化の構成因子である collagen 等の細胞外基質を蓄積増加させる主因子である³⁸⁾. このように我々が基礎実験データを基に提唱してきた, 閉塞性腎症においてレニン-アンジオテンシン系の活性化と TGF- β の増加が重要な役割を担うという知見はその後数多く追試され^{39)~41)}, 成書にも度々引用されている¹⁾⁴²⁾⁴³⁾. 我々は更に, これらの事実がヒト閉塞腎においても同様に生じていることを確認している¹⁶⁾⁴⁴⁾.

アンジオテンシンⅡの受容体にはI型受容体とII型受容体が知られており⁴⁵⁾, このような腎に悪影響を及ぼす作用はI型受容体を通じて発現される. アンジオテンシンⅡがII型受容体に結合すると全く正反対の, 血管拡張, 血圧低下, 細胞増殖抑制作用が生ずる

ことが明らかになってきたが⁴⁶⁾, このII型受容体の発現分布は胎生期に有意でその後減少してしまう⁴⁷⁾. Ichikawa らはI型, II型それぞれの受容体のノックアウトマウスを作成してその機能を解析している. アンジオテンシンⅡは胎生期にI型受容体を通じて尿路の平滑筋を誘導, このシグナルが欠如すると腎盂腎杯の発育不良と尿管蠕動の低下を来し, 水腎症様の形態をとる⁴⁸⁾⁴⁹⁾. またII型受容体をノックアウトすると腎盂尿管移行部狭窄, 低形成腎, 巨大尿管などの congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) を生じやすいことが判明した⁵⁰⁾⁵¹⁾. このようにアンジオテンシンⅡは胎生期には2種の受容体を通じて尿路の器官形成に貢献するが, 成熟するとI型受容体が有意に残存, そのシグナルが過剰になると様々な腎障害の key factor となる. Table 1 に現在までに判明しているI型, II型受容体の機能を示した.

レニン-アンジオテンシン系の亢進に加えて閉塞性腎症の進展に重要なのは炎症性細胞浸潤である. 動物実験においても⁵²⁾臨床検体においても⁵³⁾, 閉塞腎の腎実質には非感染性の炎症性細胞, 特に単核白血球の浸潤が顕著に認められる. この浸潤は閉塞発症から数時間後には確認されており, MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Peptide-1), RANTES (Regulated upon Activation, Normal T cell Expressed and Secreted), MIP-1 α (Macrophage Inflammatory Protein-1 α) 等のケモカインと ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1) に代表される接着因子の発現亢進とが誘引となっている⁵⁴⁾⁵⁵⁾. 単核白血球は自ら分泌したケモカインにより

図2 組織への白血球浸潤

腎の毛細血管内を循環する白血球,特に単球/マクロファージは走化性刺激により表面に接着因子 (Lymphocyte Function-Associated Antigen-1: LFA-1) を発現, 血管内皮細胞表面に発現した接着因子 (Intercellular Adhesion Molecule-1: ICAM-1) と呼応して内皮細胞表面にまず接着, 続いて回転しながら細胞間隙を通して間質領域へと漏出, 浸潤していく。

その表面に接着因子 integrin family に属する LFA-1 (Lymphocyte Function-associated Antigen-1), Mac-1 (Macrophage antigen-1) を発現するようになる⁵⁶⁾。閉塞発症とともに血管内の単球やマクロファージ, T-リンパ球が遊走しながら (rolling) その表面に発現した LFA-1, Mac-1 と血管内皮上に発現した ICAM-1 との接着 (adhesion) を介して血管外の間質へ漏出 (transmigration) していくことが判明している⁵⁷⁾ (図2)。閉塞—組織内圧の上昇がなぜ短時間のうちにケモカインを誘導するのかは詳しくは分かっていない。尿細管間質に浸潤した単核白血球の役割は何であろうか。単球/マクロファージは TGF- β をはじめ TNF α (Tumor Necrosis Factor α), IL-1, IL-6 等多様な炎症性サイトカインや活性酸素を大量に分泌する能力を有する。しかし, 閉塞腎におけるマクロファージと TGF- β による組織二重染色では TGF- β 産生細胞はマクロファージでなく尿細管等の腎本来の組織であった⁵⁸⁾。我々の実験でも, アンジオテンシン II 受容体拮抗剤投与によりラット閉塞性腎症は改善されたがマクロファージの浸潤は増強したままであった³²⁾。閉塞性腎症の発症, 進展, 維持のプロセスにおいて単核白血球浸潤は TGF- β 産生以外の役割を有しているものと思われる。

腎線維化が進行するにあたっては, 線維化促進に作用する因子 (TGF- β 等)に加えて, 逆の線維化組織を分解 (degrade) する因子も関与している。両者のバランスの変動によって線維組織が増減していると言える。分解する側の因子の代表例として matrix metalloproteinases (MMP) と総称される collagenase や gelatinase 等の他, 線維素溶解作用を有する plasmin 等が挙げられる⁵⁹⁾。これらの蛋白分解酵素は癌の生物学では浸潤を助長する悪玉であるが⁶⁰⁾, 臓器線維症においては蓄積された線維を分解してくれる善玉と言える。閉塞腎においてはこの蛋白分解酵素の作用が抑制されてしまう。閉塞に伴って MMP を抑制する tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1)⁶¹⁾ や plasmin を抑制する plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)⁶²⁾ の活性が増強することも我々の実験で確認されている。

一酸化窒素 (NO) の役割も重要である。強力な血管収縮, 弛緩作用を有する対極の未知の二つの物質の存在が以前から想定されていたが, 前者は 1988 年に Yanagisawa 等によってエンドセリンとして発見され⁶³⁾, 後者の正体は 1987 年に Moncada 等によって初めて NO であることが突き止められた⁶⁴⁾。NO は L-ア

図3 NOの腎保護作用

NO合成酵素(NOS)の働きによってL-アルギニンより生成されたNOは糸球体内の細胞外基質産生を抑制するだけでなく、グアニル酸サイクレースを活性化し、cGMPを上昇させて糸球体毛細血管や輸入細動脈の内皮細胞を弛緩させ、腎微小循環を改善する。

ルギニンを基質としてiNOS (inducible NO Synthase), cNOS (constitutive NO Synthase)等の作用により生ずるガスであり、受容体やチャンネルを介さずに組織に拡散していく。その血管弛緩作用は強力で、クエン酸シルデナフィルの作用機序もこのNOに因っている。NOは多彩な生理作用を有し、現在まで腎に対する作用は善玉、悪玉論が入り交じって多く議論されてきた。閉塞腎においてはL-アルギニンの投与が組織線維化を改善し⁶⁵⁾、iNOSノックアウトマウスではアポトーシスがいっそう増悪することから、NOが閉塞性腎症に対して腎保護的に作用することは確かなようである(図3)⁶⁶⁾。

閉塞腎においては尿細管細胞のアポトーシスが亢進することも分かっている⁶⁷⁾。このアポトーシスが誘因の一部となって尿細管萎縮や組織の喪失が進むとされている。このアポトーシスの際のDNA損傷に伴ってp53とp21が増強して細胞周期の進行を抑制、DNAの修復に一役買っているらしい⁶⁸⁾。

Final Common Pathway

以上述べてきたように、閉塞がいったん発生すると尿細管内圧が上昇し、その後のプロセスは1) 組織の

虚血、2) ケモカインの発現に始まる単核白血球浸潤、3) レニン-アンジオテンシン系の亢進、が誘導され、後はほぼ一直線に、TGF- β を介して細胞外基質が蓄積していくという大きな流れで説明され得ることが分かる。この流れ(pathway)はtriggerが高血糖や免疫複合体であればそれぞれ糖尿病性腎症や慢性糸球体腎炎の形をとるものの基本的には共通で、最近ではFinal Common Pathwayと称されることが多い⁶⁹⁾。ただ、閉塞性腎症では最初に尿細管間質からダメージが始まるが、糖尿病性腎症や慢性糸球体腎炎では糸球体から始まるという違いはある。Final Common Pathwayの概略を図4に示した。

治療の側面

1. 閉塞解除

閉塞性腎症の治療の第1は、当然のことながらinitial triggerである尿細管内圧上昇の解除、即ち閉塞の機械的解除である。臨床的には腎盂形成術や尿管膀胱新吻合術、内瘻や外瘻の留置が行われる。閉塞解除後の腎機能の回復プロセスは基礎実験によって様々なアプローチで探求が行われてきた。解除によりTGF- β が低下し尿細管間質線維化が改善するという報告があ

図4 Final Common Pathway

各々の腎疾患は途中から共通の経路をたどる。腎組織は最終的に線維化組織に置換され、その機能を喪失する。

図5 閉塞性腎症における薬物療法のターゲット

横軸に示す Final Common Pathway の種々の段階においてその Key Factor を阻害する試みがなされている。

る一方で¹⁴⁾、TGF-βは逆に上昇、アポトーシスも一段と増強、尿細管障害を惹起するとのデータもある⁷⁰⁾。興味深いのは幼弱ラットに実験的閉塞腎を作成し、その解除後の腎機能を検索したChevalierらのグループの成績である。これによると発育段階にある腎に閉塞が生ずると、これを解除してもその後の発育はある程度抑制され、その障害（糸球体硬化、尿細管間質線維化）は成熟期まで持続する⁷¹⁾⁷²⁾。この事実は腎盂形成術を施行された小児は成人になるまで腎機能の経過観察が必要であることを示唆している。

2. 薬物療法

レニン-アンジオテンシン系の抑制

閉塞性腎症の進行抑制に対するアンジオテンシン変換酵素阻害剤（ACE阻害剤）やアンジオテン

シン II 受容体拮抗剤の効果は我々の基礎実験で証明され、数多く追試されている⁴⁰⁾⁷³⁾⁷⁴⁾。興味深いのはこれらの薬剤による腎保護作用は血圧の変化とは独立した現象であること³²⁾、いったん形成された尿細管間質線維化に対して、遅延しての薬剤投与も有効であることである⁶¹⁾。ACE阻害剤はアンジオテンシン II から TGF-β への流れを抑制する以外にも種々の腎保護作用が知られている。アンジオテンシン II は輸出細動脈を収縮させるが、ACE阻害剤の投与はこの輸出細動脈の拡張により（全身血圧と関係なく）糸球体血圧を低下させて腎を保護する。また、ACE阻害剤は NO を増強させる作用もあり、この NO を通じて腎微小循環の改善の方向に働く。当然のことながら Final Common Pathway におけるレニン-アンジオテンシン系のプ

ロックは閉塞腎だけでなく他の多くの腎障害についても有効である。まず2001年に糖尿病性腎症に対してACE阻害剤イミダプリルが(高血圧合併の有無に関わらず)腎疾患治療薬として保険収載された。

TGF- β 抑制

Final Common PathwayにおけるTGF- β のポイントでの抑制も多方面からアプローチされている。Miyajima等はラット閉塞腎モデルにおいて抗TGF- β 抗体を投与し、尿細管間質線維化とアポトーシスが抑制されたと報告している⁷⁵⁾。大阪大学のグループはやはりラット閉塞腎モデルを用いてTGF- β に対するアンチセンスオリゴデオキシヌクレオチドを拡張腎盂に注入して逆行性に尿細管間質に取り込ませ、その線維化を抑制出来たと述べている⁷⁶⁾。このように基礎実験においては遺伝子レベル、蛋白レベルでTGF- β をブロックして閉塞性腎症を改善させ得ることが示されており、今後は他の多くの臓器線維症を含めて臨床応用へ通じていくものと期待される。

線維組織分解

いったん生成された線維組織を分解させる試みもなされている。閉塞性腎症においては蛋白分解酵素阻害剤であるTIMP-1⁶¹⁾やPAI-1⁶²⁾の発現が亢進するため、metalloproteinaseやplasminによる細胞外基質蛋白の分解が低下する。蛋白分解酵素の補充や活性増強が試行されている。また、最近注目されている物質にpirfenidoneがある。この物質は作用機序ははっきりしないものの、閉塞性腎症をはじめとする線維化組織を分解する作用があるとされ⁷⁷⁾、やはり今後の臨床応用が期待されている。

まとめ

尿路の通過障害を放置すると腎が菲薄化していき、機能が徐々に失われていく。この閉塞性腎症と称する病態は泌尿器科的腎疾患の代表的なものであり、当教室では長年にわたってその病因病態の解明と治療に取り組んできた。その結果、源流(initial trigger)は異なっても腎臓の荒廃の過程は途中から大河(Final Common Pathway)に注ぐが如く共通であること、閉塞性腎症の解明は即ち進行性腎不全の病態の解明であることが分かってきた。臨床的に腎機能の予後は糸球体機能よりもむしろ尿細管機能に依存することが共通認識となって以来、従来泌尿器科医の専売特許であった閉塞腎モデルが現在では基礎医学や内科の領域でも盛んに取り上げられるようになっている。しかし、これらの基礎実験で得られた多くの種子が臨床的に実を

結ぶまでには更なる研究の蓄積と進展が必要である。

稿を終えるに当たり、本テーマに取り組み続け指導して下さい下さった折笠精一名誉教授、荒井陽一教授をはじめ諸先輩方、後輩諸子、そしてワシントン大学医療センターのSauro Klahr教授、Jeremiah Morrissey教授に深甚なる謝意を表します。

文 献

- 1) Gulmi, F.A., Felsen, D. and Vaughan, E.D., Jr.: Pathophysiology of urinary tract obstruction. In Campbell's Urology, 7th ed., p342—385, Saunders Co., Philadelphia, 1998.
- 2) 日本透析医学会統計調査委員会 同小委員会: わが国の慢性透析療法の現況(2001年12月31日現在). 透析会誌, 36—1, 1—31, 2003.
- 3) 土田正義, 木村行雄, 菅原博厚, 柴野 敬, 加藤義朋: 上部尿路機能の研究—第9報 先天性水腎症における尿管機能. 日泌会誌, 57, 1064—1071, 1966.
- 4) 日時利林也: 実験的水腎の走査電子顕微鏡による観察. 日泌会誌, 71, 1489—1499, 1980.
- 5) 高橋 薫, 福崎 篤, 日時利林也, 西村洋介, 折笠精一: 上部尿路のPressure-Flow Study—第2報 先天性水腎症のPressure-Flow Study—. 日泌会誌, 78, 1559—1563, 1987.
- 6) 近田龍一郎, 折笠精一, 庵谷尚正, 坂井清英, 久慈了, 太田章三, 阿部優子, 池田成徳: 小児一側性先天性水腎症における腎機能の推移—DMSA腎摂取率による分腎機能の検討—. 日泌会誌, 82, 1576—1582, 1991.
- 7) Kaneto, H., Orikasa, S., Chiba, T. and Takahashi, T.: Three-D muscular arrangement at the ureteropelvic junction and its changes in congenital hydronephrosis: A stereo-morphometric study. J. Urol., 146, 909—914, 1991.
- 8) 折笠精一: 先天性水腎症の基礎と臨床. 日泌会誌, 80 (13), 1875—1877, 1990.
- 9) 折笠精一: 尿路通過障害. ベッドサイド泌尿器科学 診断治療編, 第2版, 569—572, 南山堂, 東京, 1991.
- 10) Klahr, S., Harris, K. and Purkerson, M.L.: Effects of obstruction on renal function. Pediatr. Nephrol., 2, 34—42, 1988.
- 11) Sharma, A.K., Mauer, M., Kim, Y. and Michael, A.: Interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. Kidney. Int., 44, 774—788, 1993.
- 12) 鈴木省司, 福崎 篤, 折笠精一, 斉藤禎隆, 西山明徳: リッサミングリーン注入法による一側完全尿管閉塞腎の単一ネフロン機能の評価. 日泌会誌, 78, 690—696, 1987.
- 13) 鈴木省司, 福崎 篤, 折笠精一, 斉藤禎隆, 西山明

- 徳：一側完全尿管閉塞腎の閉塞開放後の糸球体、近位尿細管機能。日泌会誌, **79**, 654—659, 1988.
- 14) Ogata, Y., Ishidoya, S., Fukuzaki, A., Kaneto, H., Takeda, A. and Orikasa, S.: Upregulated expression of TGF- β , type IV collagen, plasminogen activator inhibitor-1 mRNA are decreased after release of unilateral ureteral obstruction. *Tohoku J. Exp. Med.*, **197**, 159—168, 2002.
 - 15) Vaughan, E.D., Jr. and Gillenwater, J.Y.: Recovery following chronic unilateral ureteral occlusion: Functional, radiographic and pathologic alterations. *J. Urol.*, **106**, 27—35, 1971.
 - 16) Ishidoya, S., Fukuzaki, A., Kaneto, H., Takeda, A., Ogata, Y., Sasaki, T., Suzuki, K., Watanabe, R., Hoshi, S., Kikuya, H., Takeuchi, K., Ito, S. and Orikasa, S.: Chronic unilateral ureteral obstruction represented as renin-dependent hypertension. *Nephron*, **85**, 175—177, 2000.
 - 17) Shapiro, S.R. and Bennett, A.H.: Recovery of renal function after prolonged unilateral ureteral obstruction. *J. Urol.*, **115**, 136—140, 1975.
 - 18) Okubo, K., Suzuki, Y., Ishidoya, S. and Arai, Y.: Recovery of renal function after 153 days of complete unilateral ureteral obstruction. *J. Urol.*, **160**, 1422—1423, 1998.
 - 19) Wright, F.S.: Effects of urinary tract obstruction on glomerular filtration rate and renal blood flow. *Seminars in Nephrol.*, **2** (1), 5—16, 1982.
 - 20) Moody, T.E., Vaughan, E.D. Jr. and Gillenwater J. Y.: Relationship between renal blood flow and ureteral pressure 18 hours of total unilateral ureteral occlusion. *Invest. Urol.*, **13**, 246—251, 1975.
 - 21) Nash, F.D. and Selkurt, E.E.: Effects of elevated ureteral pressure on renal blood flow. *Circ. Res.*, **14** (15 suppl I), I142—I146, 1964.
 - 22) Fukuzaki, A., Morrissey, J. and Klahr, S.: Enhanced glomerular eicosanoid production in the obstructed kidney. *Int. Urol. Nephrol.*, **27**, 783—790, 1993.
 - 23) 畠山孝仁, 近田龍一郎, 太田章三, 久慈了, 坂井清英, 阿部優子, 千田尚毅, 折笠精一: 一側性尿管閉塞あるいは片腎摘出ラットにおける腎内 prostaglandin E_2 および thromboxane A_2 局在の変化。日泌会誌, **89**, 460—467, 1998.
 - 24) Klahr, S. and Purkerson, M.L.: The pathophysiology of obstructive nephropathy: the role of vasoactive compounds in the hemodynamic and structural abnormalities of the obstructed kidney. *Am.J. Kidney Dis.*, **23**, 219—223, 1994.
 - 25) Stenberg, A., Bohman, S.O. and Morsing, P.: Back-leak of pelvic urine to the bloodstream. *Acta. Physiol. Scand.*, **134**, 223—234, 1988.
 - 26) Frøkiaer, J., Christensen, B.M., Marples, D., Djurhuus, J.C., Jensen, U.B., Knepper, M.A. and Nielsen, S.: Downregulation of aquaporin-2 parallels changes in renal water excretion in unilateral ureteral obstruction. *Am.J. Physiol.*, **42**, F213—F223, 1997.
 - 27) Harris, R.H. and Yarger, W.E.: The pathogenesis of post-obstructive diuresis. *J. Clin. Invest.*, **56**, 56880—56887, 1975.
 - 28) 松下昌人: 水腎症の研究—水腎尿中成分変化と腎機能—。日泌会誌, **73**, 904—916, 1982.
 - 29) 福崎 篤, 鈴木省司, 金藤博行, 岡田康弘, 折笠精一: 偏側性水腎症に認められた閉塞解除後利尿。西日泌尿, **48**, 73—79, 1986.
 - 30) Kawada, N., Moriyama, T., Ando, A., Fukunaga, M., Miyata, T., Kurokawa, K., Imai, E. and Hori, M.: Increased oxidative stress in mouse kidneys with unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int.*, **56**, 1004—1013, 1999.
 - 31) Yokoyama, M., Seki, N., Oda, T., Takeuchi, M. and Tanada, S.: Recovery period from ureteral obstructions of different duration and severity in the rat kidney. *Int.J. Urol.*, **1**, 212—215, 1994.
 - 32) Ishidoya, S., Morrissey, J., McCracken, R., Reyes, A. and Klahr, S.: Angiotensin II receptor antagonist ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis caused by unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int.*, **47**, 1285—1294, 1995.
 - 33) Klahr, S., Ishidoya, S. and Morrissey, J.: Role of angiotensin II in the tubulointerstitial fibrosis of obstructive nephropathy. *Am.J. Kidney Dis.*, **26**, 141—146, 1995.
 - 34) Ichikawa, I. and Harris, R.C.: Angiotensin actions in the kidney: Renewed insight into the old hormone. *Kidney Int.*, **40**, 583—596, 1991.
 - 35) Kaneto, H., Morrissey, J. and Klahr, S.: Increased expression of TGF- β mRNA in the obstructed kidney of rats with unilateral ureteral ligation. *Kidney Int.*, **44**, 313—321, 1993.
 - 36) Gressner, A.M.: Transdifferentiation of hepatic stellate cells (Ito cells) to myofibroblasts: A key event in hepatic fibrogenesis. *Kidney Int.*, **49**, S39—S45, 1996.
 - 37) McAnulty, R.J. and Laurent, G.J.: Pathogenesis of lung fibrosis and potential new therapeutic strategies. *Exp. Nephrol.*, **3**, 96—107, 1995.
 - 38) Kaneto, H., Morrissey, J., McCracken, R., Reyes, A. and Klahr, S.: Enalapril reduces collagen type IV synthesis and expansion of the interstitium in the

- obstructed rat kidney. *Kidney Int.* **45**, 1637—1647, 1994.
- 39) Pimentel, Jr., J.L., Montero, A., Wang, S., Yosipiv, I., El-Dahr, S. and Martinez-Meldonado, M.: Sequential changes in renal expression of renin-angiotensin system genes in acute unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int.*, **48**, 1247—1253, 1995.
 - 40) Moriyama, T., Kawada, N., Akagi, Y., Ando, A., Horio, M., Yamauchi, A., Nagata, K., Imai, E. and Hori, M.: TCV-116 inhibits interstitial fibrosis and HSP47 mRNA in rat obstructive nephropathy. *Kidney Int., suppl.* **63**, s232—s235, 1997.
 - 41) Fern, R.J., Yesko, C.M., Thornhill, B.A., Kim, H-S., Smithies, O. and Chevalier, R.L.: Reduced angiotensinogen expression attenuates renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy in mice. *J. Clin. Invest.*, **103**, 39—46, 1999.
 - 42) Gulmi, F.A., Felsen, D. and Vaughan, E.D., Jr.: Pathophysiology of urinary tract obstruction. In Campbell's Urology, 8th ed., p411—456, Saunders Co., Philadelphia, 2002.
 - 43) Kelly, C.J. and Neilson, E.G.: Tubulointerstitial Diseases. In Brenner & Rector's The Kidney., 6th ed., p1509—1536, Saunders Co., Philadelphia, 2000.
 - 44) Kaneto, H., Ohtani, H., Fukuzaki, A., Ishidoya, S., Nagura, H. and Orikasa, S.: Increased expression of TGF- β but not its receptors is associated with interstitial changes of human kidney with ureteral obstruction. *Kidney Int.*, **56**, 2137—2146, 1999.
 - 45) Bernstein, K.E. and Berk, B.C.: The biology of angiotensin II receptors. *Am.J. Kidney Dis.*, **22**, 745—754, 1993.
 - 46) Nakajima, M., Hutchinson, H.G., Fujinaga, M., Hayashida, W., Morishita, R., Zhang, L., Horiuchi, M., Pratt, R.E. and Dzau, V.J.: The angiotensin II type 2 (AT₂) receptor antagonizes the growth effects of the AT₁ receptor: Gain-of-function study using gene transfer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **92**, 10663—10667, 1995.
 - 47) Sechi, L.A., Grady, E.F., Griffin, C.A., Kalinyak, J.E. and Schambelan, M.: Distribution of angiotensin II receptor subtypes in rat and human kidney. *Am.J. Physiol.*, **262**, F236—F240, 1992.
 - 48) Miyazaki, Y., Tsuchida, S., Nishimura, S., Pope, IV, J.C., Harris, R., McKanna, J. M., Inagami, T., Hogan, B.L.M., Fogo, A. and Ichikawa, I.: Angiotensin induces the urinary peristaltic machinery during the perinatal period. *J. Clin. Invest.*, **102**, 1489—1497, 1998.
 - 49) Miyazaki, Y., Tsuchida, S., Fogo, A. and Ichikawa, I.: The renal lesions that develop in neonatal mice during angiotensin inhibition mimic obstructive nephropathy. *Kidney Int.*, **55**, 1683—1695, 1999.
 - 50) Yerkes, E., Nishimura, S., Miyazaki, Y., Tsuchida, S., Brock, III, J.W. and Ichikawa, I.: Role of angiotensin in the congenital anomalies of the kidney and urinary tract in the mouse and the human. *Kidney Int.*, **54**, s75—s77, 1998.
 - 51) Nishimura, S., Yerkes, E., Hohenfellner, K., Miyazaki, Y., Ma, J., Hunley, T.E., Yoshida, H., Ichiki, T., Threadgill, D., Phillips, III, J.A., Hogan, B.M.L., Fogo, A., Brock, III, J.W., Inagami, T. and Ichikawa, I.: Role of angiotensin type 2 receptor gene in congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT, of mice and men. *Molecular Cell*, **3**, 1—10, 1999.
 - 52) Schreiner, G.F., Harris, K.P.G., Purkerson, M.L. and Klahr, S.: The immunological aspects of acute ureteral obstruction: immune cell infiltrate in the kidney. *Kidney Int.*, **34**, 487—493, 1988.
 - 53) Ishidoya, S., Takyu, S., Yoshikawa, K., Ogata, Y., Takeda, A., Sasaki, T., Yamada, S. and Fukuzaki, A.: Mononuclear leukocyte infiltration in human obstructive nephropathy. *J. Urol.*, **167** (4), 95, 2002.
 - 54) 金藤博行, 福崎 篤, 石戸谷滋人, 竹田篤史, 尾形幸彦, 佐々木亨, 山田成幸, 折笠精一: ラット尿管閉塞腎における chemokine の mRNA 発現. *日泌尿会誌*, **91** (2), 69—74, 2000.
 - 55) Ricardo, S.D., Levinson, M.E., DeJoseph, M.R. and Diamond, J.R.: Expression of adhesion molecules in rat renal cortex during experimental hydronephrosis. *Kidney Int.*, **50**, 2002—2010, 1996.
 - 56) Takeda, A., Fukuzaki, A., Kaneto, K., Ishidoya, S., Ogata, Y., Sasaki, T., Konda, R., Sakai, K. and Orikasa, S.: Role of leukocyte adhesion molecules in monocyte/macrophage infiltration in weanling rats with unilateral ureteral obstruction. *Int.J. Urol.*, **7**, 415—420, 2000.
 - 57) Brady, H.R.: Leukocyte adhesion molecules and kidney diseases. *Kidney Int.*, **45**, 1285—1300, 1994.
 - 58) Yamamoto, T., Noble, N.A., Miller, D.E. and Border, W.A.: Sustained expression of TGF- β 1 underlies development of progressive kidney fibrosis. *Kidney Int.*, **45**, 916—927, 1994.
 - 59) Mignatti, P.: Extracellular matrix remodeling by metalloproteinases and plasminogen activators. *Kidney Int.*, **47**, s12—s14, 1995.
 - 60) Itoh, Y., and Nagase, H.: Matrix metalloproteinases in cancer. *Essays Biochem.*, **38**, 21—36, 2002.
 - 61) Ishidoya, S., Morrissey, J., McCracken, R. and

- Klahr, S.: Delayed treatment with enalapril halts tubulointerstitial fibrosis in rats with obstructive nephropathy. *Kidney Int.*, **49**, 1110—1119, 1996.
- 62) Ishidoya, S., Ogata, Y., Fukuzaki, A., Kaneto, H., Takeda, A. and Orikasa, S.: Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and tissue-type plasminogen activator (t-PA) are upregulated during unilateral ureteral obstruction in adult rats. *J. Urol.*, **167** (3), 1503—1507, 2002.
- 63) Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura S., Tomobe, Y., Kobayashi, M., Mitsui, Y., Yazaki, Y., Goto, K. and Masaki, T.: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, **332** (6163), 411—415, 1988.
- 64) Palmer, R.M., Ferrige, A.G. and Moncada, S.: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*, **327** (6122), 524—526, 1987.
- 65) Morrissey, J., Ishidoya, S., McCracken, R. and Klahr, S.: Nitric oxide generation ameliorates the tubulointerstitial fibrosis of obstructive nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **7**, 2202—2212, 1996.
- 66) Miyajima, A., Chen, J., Poppas, D.P., Vaughan, Jr., D. and Felsen, D.: Role of nitric oxide in renal tubular apoptosis of unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int.*, **59**, 1290—1303, 2001.
- 67) Chevalier, R.L., Smith, C.D., Wolstenholme, J., Krejowski, S. and Reed, J.C.: Chronic ureteral obstruction in the rat suppresses renal tubular Bcl-2 and stimulates apoptosis. *Exp. Nephrol.*, **8** (2), 115—122, 2000.
- 68) Morrissey, J., Ishidoya, S., McCracken, R. and Klahr, S.: Control of p53 and p21 (WAF1) expression during unilateral ureteral obstruction. *Kidney int.*, **50** (Suppl 57), s84—s92, 1996.
- 69) Weber, K.T.: Fibrosis, a common pathway to organ failure: Angiotensin II and tissue repair. *Seminars Nephrol.*, **17** (5), 467—491, 1997.
- 70) Oka, A., Tanji, N., Toshino, A., Miyauchi, Y. and Yokoyama, M.: Expression of growth factors after release of ureteral obstruction in the rat kidney. *Int.J. Urol.*, **6**, 607—615, 1999.
- 71) Chevalier, R.L., Kim, A., Thornhill, B.A. and Wolstenholme, J.T.: Recovery following relief of unilateral ureteral obstruction in the neonatal rat. *Kidney Int.*, **55**, 793—807, 1999.
- 72) Chevalier, R.L., Thornhill, B.A., Chang, A.Y., Cachat, F. and Lackey, A.: Recovery following release of ureteral obstruction in the rat: relationship to nephrogenesis. *Kidney Int.*, **61**, 2033—2043, 2002.
- 73) Chevalier, R.L., Thornhill, B.A. and Wolstenholme, J.T.: Renal cellular response to ureteral obstruction: Role of maturation and angiotensin II. *Am.J. Physiol.*, **277**, F41—F47, 1999.
- 74) Jones, E.A., Shahed, A. and Shoskes, D.A.: Modulation of apoptotic and inflammatory genes by bioflavonoids and angiotensin II inhibition in ureteral obstruction. *Urology*, **56**, 346—351, 2000.
- 75) Miyajima, A., Chen, J., Lawrence, C., Ledbetter, S., Soslow, R.A., Stern, J., Jha, S., Pigat, J., Lemer, M. L., Poppas, D.P., Vaughan, Jr., D. and Felsen, D.: Antibody to transforming growth factor- β ameliorates tubular apoptosis in unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int.*, **58**, 2301—2313, 2000.
- 76) Isaka, Y., Tsujie, M., Ando, Y., Nakamura, H., Kaneda, Y., Imai, E. and Hori, M.: Transforming growth factor- β 1 antisense oligodeoxynucleotides block interstitial fibrosis in unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int.*, **58**, 1885—1892, 2000.
- 77) Shimizu, T., Kuroda, T., Hata, S., Fukagawa, M., Margolin, S.B. and Kurokawa, K.: Pirfenidone improves renal function and fibrosis in the post-obstructed kidney. *Kidney Int.*, **54**, 99—109, 1998.