

Title	片側慢性腎虚血における腎内血管作動性因子の動態とその役割
Sub Title	
Author	徳山, 博文(Tokuyama, Hirobumi)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2003
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.80, No.2 (2003. 6) ,p.36-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030602-0036

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

片側慢性腎虚血における腎内血管作動性因子の動態とその役割

徳山 博文

内容の要旨

片側腎動脈狭窄による慢性腎虚血は、腎血管性高血圧として認識される病態から、無症状の状態と、幅広い臨床様式を呈する。従来、片側腎動脈狭窄の病態の検討は、Goldblattによる2腎1クリップモデルを用いた研究以来、高血圧の成因に関する研究が中心であり、慢性腎虚血という観点から検討された研究は少ない。腎動脈狭窄による慢性腎虚血は、虚血側腎のみならず非虚血側腎において、アンジオテンシンⅡ（以下、AngⅡと略す）を中心とした血管作動性因子により影響を受けることが推測される。AngⅡ生成の観点からみると、アンジオテンシン変換酵素（以下、ACEと略す）経路および非ACE経路としてのキマーゼの動態の関与の詳細は不明である。一方、腎血行動態の障害に対し、プロスタグランジンE₂（以下、PGE₂と略す）およびプロスタグランジンI₂（以下、PGI₂と略す）などの血管作動性因子が腎機能保持に関与することが報告されている。虚血性腎において、PG産生経路としてのサイクロオキシゲナーゼ（以下、COXと略す）-1およびCOX-2が腎血行動態およびNa排泄において、それぞれどのような役割を果たしているのか不明である。本研究では慢性腎虚血における血管作動性因子の動態とその役割を検討することを目的とした。

（対象と方法）雄雑種犬を用い、一側腎虚血の程度が90%狭窄になるように電磁血流計を用い、定量的に慢性腎虚血モデルを作成し、虚血側腎、非虚血側腎におけるAngⅡの役割およびその産生経路を、腎血行動態ならびに生体内ニードル型charge-coupled device（以下、CCDと略す）カメラを用いた腎微小循環の観点から評価した。さらに、PGの腎血行動態に及ぼす役割を選択的COX-2阻害薬および非選択的COX阻害薬を用いて検討し、以下の結果を得た。

（結果と考察）

- 慢性腎虚血により、虚血側腎のみならず非虚血側腎においても、腎血行動態の障害ならびに尿中Na排泄の障害をもたらした。これらの変化と平行して、組織AngⅡが虚血側腎、非虚血側腎とともに増加を示した。
- 正常犬では影響しない量のAngⅡ受容体拮抗薬のオルメサルタンは、虚血側腎、非虚血側腎ともに腎血行動態ならびに尿中Na排泄を改善した。さらに、生体内CCDカメラを用いた腎輸入、輸出細動脈の直接的観察により、オルメサルタンによる両側腎の両細動脈の拡張が認められた。
- 慢性腎虚血により増加した腎組織AngⅡは、虚血側腎ではキマーゼ阻害薬のキモスタチンにより、非虚血側腎ではACE阻害薬のシラザプリラートにより減少した。さらに、キマーゼにより選択的にAngⅡに変換されるAngⅠ基質 [Pro¹¹-D-Ala¹²] AngⅠを腎動脈内に投与したところ、虚血側腎ではAngⅡ濃度の上昇と腎血行動態の低下が観察され、この変化はキモスタチンの前投与により著明に抑制された。
- 慢性腎虚血により腎PG産生が亢進し、COX-1由来のPGは腎血行動態の維持に関与し、COX-2由来のPGはNa排泄およびレニン生成に働くことが推定された。

以上の結果より、片側慢性腎虚血において、虚血側腎、非虚血側腎ともに腎組織レニン-アンジオテンシン系が異なった機序により活性化し、腎機能を障害することが示された。さらに、プロスタグランジン系が腎機能の低下を代償する方向に活性化されるが、一方では、虚血側腎でレニン-アンジオテンシン系の亢進にも関与することが示された。

論文審査の要旨

片側腎動脈狭窄による腎血管性高血圧において、狭窄腎および非狭窄腎の血行動態、腎機能、ナトリウム（Na）・水排泄機能およびアンジオテンシン（A）Ⅱやプロスタグランジン（PG）の変化を観察し、片側腎動脈狭窄による慢性虚血時の対側腎の代償的变化を明らかにすることを試みた。結果として片側腎動脈の90%狭窄の4週間後、狭窄した虚血腎のみならず他側腎の血流障害および尿中Na排泄も障害された。組織AⅡは、狭窄腎でも対側腎でもともに増加した。AⅡ受容体拮抗薬の投与により、狭窄腎および対側腎とも腎血流およびNa排泄障害は改善し、糸球体の輸入細動脈・輸出細動脈の直接観察で両腎とも拡張をきたすことが確認された。虚血により増加した狭窄腎の組織AⅡはキマーゼ阻害薬により、対側腎ではA変換酵素阻害薬により減少した。このほか慢性虚血により腎PG産生が亢進し、サイクロオキシゲナーゼ（COX）-1由来のPGは腎血行動態の維持に関与し、COX-2由来のPGはNa排泄およびレニン産生に働くことが推定された。

これらの結果から、片側腎動脈狭窄の90%狭窄で、対側腎の代償機構は働かず腎機能は腎組織AⅡの産生亢進により悪化すること、さらに狭窄腎と対側腎とでAⅡの産生機序が異なること、また腎PG系が腎機能の低下を代償する方向に作用すると結論した。

このような研究に対してまず犬を用いて研究した理由、さらに腎動脈狭窄を90%にして虚血の変化をみたこと、次に狭窄後4週間して実験を行ったことに関して質疑があった。犬を用いたのは、実験操作がしやすく、腎動脈に電磁血流計を装着することにより目的とする狭窄度を調節できること、血液・尿等の資料を採取しやすいこと、および犬にはヒトと同様に腎にAⅠからAⅡへの変換に働く酵素であるキマーゼが存在すること等によることとされた。狭窄度を90%としたことに関しては、予備実験で50%や70%の狭窄とした場合の検討、また観察期間に関して4、8、12週間までの検討を行い、50%や70%の狭窄では、他側の血流に全く変化がみられず、90%にした場合に変化を生じることから90%としたとされた。また観察期間では4、8、12週間で大差ないことから4週間を観察期間とし、この期間であると、腎には器質的变化を生じないとされた。ただし、本研究では90%狭窄で他側腎に代償機構がみられていないので、95~99%程度の狭窄実験をするべきであったと付言された。また4週間後の一時点での検討だけでなく、4週間までの経時的な観察もあればよかったと助言された。このほか組織AⅡの役割のほか、PGE₂とPGI₂の変化に差があったこと、組織AⅡの増加にも関わらず一酸化窒素の産生が低下するなど降圧系の動きに興味ある変化がみられ、今後一酸化炭素を含めた検討により、病態が解明される可能性があること示唆された。以上のほか、論文のまとめ方に関して検討の余地が残されたが、研究内容は新発見に富み、腎虚血の領域に貢献する優れた論文と高く評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 猿田 享男
泌尿器科学 村井 勝 医化学 末松 誠
薬理学 西本 征央 内科学 小川 聡
学力確認担当者：北島 政樹、村井 勝
審査委員長：村井 勝

試問日：平成15年3月18日