

無尿症の研究

第2編 肝障害性無尿の実験的研究補遺

日本大学医学部泌尿器科教室（主任 永田 正夫教授）

水 本 龍 助
河 西 理
平 義 博

Studies on Anuria

Part II. Experimental Studies on Anuria in Liver Impairment

Ryusuke MIZUMOTO, M. D., Tadashi KASAI, M. D.
and Yoshihiro TAIRA, M. D.*Department of Urology, Nihon University School of Medicine*
(Director : Prof. Dr. Masao Nagata)

BAL administration cured anuria occurring in a 66-year-old man who was diagnosed as hepatorenal syndrome.

After the removal of a kidney, liver impairment similar to this clinical case was caused in rabbits by the same method as used by Imai and BAL was given to rabbits for diuresis which developed anuria. Patho-histological examination of the kidney was conducted with the following results:

1. In rabbits in which liver impairment was induced by removal of a kidney, chief lesions in the remaining kidney occurred in the approximate renal tubule and the distal renal tubule was filled with PAS-positive cylinders.
2. In rabbits where diuresis was produced by BAL administration, infarction occurred and PAS-positive cylinders disappeared from the distal renal tubule.

緒 言

先に我々は、25年以前に腎結石のため左腎摘出をされた66才男子の肝腎症候群と考えられる無尿症患者に BAL を使用して、救急効果を挙げ得た症例を報告した¹⁾

この臨床例をもとにして教室の今井²⁾は、実験的に偏腎イエウサギに肝障害を惹起せしめて、臨床例に類似した無尿状態を招来した。

我々は、今井と同様な操作により招来した肝障害性片腎イエウサギの無尿例に対し、BAL を投与し、尿量の改善をみたイエウサギの腎を病理組織学的に検索し、興味ある所見を得たのでこれを追加報告する。

実 験

実験動物: 成熟白色イエウサギ、体重2.5kg 前後のものを、一定の食飼で1ヶ月以上飼育した後、実験に供した。

実験方法:

1. 1). 腹位に固定したイエウサギの左側背部を剃毛、消毒後、第2腰椎の高さで、脊柱に平行して約2cm 縦に皮切を加え、筋層を開いて、腹膜外に腎に到達し、周囲から剥離、腎基部及び尿管を切断、腎を摘出した。

2). 左腎摘出後、4週間を経過したイエウサギを臥位に固定し、腹部を剃毛し、消毒後、胸骨下端から正中線上約4cm の縦切開で皮膚及び腹膜を開き、肝を露出し、肝の各葉に6%石松子浮游生食水 10cc を数

ヶ所に分割注射した。6日後より BAL を 20mg/kg 1日1回、7日間に亘り注射した。

Ⅱ. 対 照

A). 正常イエウサギ

B). 左腎摘出後、4週間を経過したイエウサギの肝各葉に、6%石松子浮游生食水を注射したもの

C). 左腎摘出後、4週間を経過したイエウサギに、BAL を 20mg/kg 1日1回、7日間に亘り注射したもの

上記4種のイエウサギの尿量を逐日的に測定し、実験終了後、剖検、腎、肝の重量、大きさの測定をした後、病理組織学的検索を、hematoxylineosin, elastica van gieson, azan, sudan III 及び PAS 染色で行った。

実験成績：

1. 尿 量

a. 正常イエウサギ10匹について、尿量を4週間測定した所、1日の総排尿量の最高 310cc, 最低 90cc, 平均 185~130cc であつた。

b. イエウサギ10匹の左腎を摘出した後、尿量を4週間測定した所、1日の総排尿量の最高 295cc, 最低 0cc, 平均 165~110cc であり、左腎摘出の影響により 90cc 以下の尿量を示したのは、術後3日目迄であつた。

c. 左腎摘出後、肝に6%石松子浮游生食水を注射したもの3匹の排尿量を表1に示した。No. 1 は7日目乏尿に引きつづき死亡し、No. 2, 3 もそれぞれ7

表 1
石松子浮游生食水注射後の排尿量 cc

イエウサギ 日 数	番 号	1	2	3
1		0	0	25
2		130	80	40
3		30	60	90
4		70	40	60
5		40	60	35
6		30	20	90
7		死	0	35
8			剖 検	40
9				25
10				剖 検

日及び9日間に亘る無、乏尿がみられたが、それぞれ8日及び10日目に屠殺して、病理組織学的検索を行った。

d. 左腎摘出後、BAL 投与を行つた5匹の排尿量を表2に示した。左腎摘出後6日間に於ける尿量の最高 260cc, 最低 0cc, 平均 160~135cc で、90cc 以下の尿量を示したのは、術後1日のみであつた。また BAL 投与後の最高 280cc, 最低 95cc, 平均 205~163cc であり、術後31日目に屠殺して、病理組織学的検索を行つた。

表 2
左腎摘出後の排尿量cc

イエウサギ 日 数	番 号	4	5	6	7	8
1		140	0	180	0	210
2		200	220	145	150	145
3		120	95	210	110	260
4		250	205	140	240	120
5		140	130	150	105	130
6		190	180	130	210	230

BAL 注射開始

7	170	200	250	150	170
8	200	130	230	210	150
9	170	170	280	150	270
10	280	255		180	190
11	250		150		170
15	110	110		230	
20	120	95	150	180	170
30	290	180	170	205	200

e. 左腎摘出後、肝に6%石松子浮游生食水を注射したものに更に BAL 投与を行つたもの5匹の排尿量を表3に示した。肝え石松子浮游生食水注射後6日間に於ける尿量の最高130cc, 最低 0cc, 平均 62~40cc, 全例に6日間に亘る乏、無尿を認めた。また BAL 投与後の最高 280cc, 最低 0cc, 平均 143~104cc で、BAL 投与により著明な尿量の増加を示している。31日目屠殺して、病理組織学的検索を行つた。

2. 実験イエウサギの腎、肝の重量、大きさ：

左腎摘出後、肝に石松子浮游生食水を注射したイエ

表 3
石松子浮游生食水注射後の排尿量cc

日数	イエウサギ番号				
	9	10	11	12	13
1	20	0	70	0	60
2	80	55	130	25	40
3	30	55	20	75	90
4	70	100	50	45	55
5	0	40	65	60	30
6	50	0	40	35	60

BAL 注射開始					
日数	9	10	11	12	13
7	0	30	90	0	45
9	60	80	150	30	65
9	70	10	85	120	
10	70	150	210	40	135
11	120	280	180	185	125
15	110	90	155	130	170
20	150	230	205	175	110
30	250	210	170	190	180

ウサギ No. 1, 2, 3, 左腎摘出後, BAL 投与を行った No. 4, 5, 6, 7, 8 及び左腎摘出後, 石松子浮游生食水を肝に注射更に BAL 投与を行った No. 9, 10, 11, 12, 13 の計13匹の左腎, 右腎及び肝の重量, 大きさを測定して表4に示した。

無尿乃至乏尿を来したイエウサギ No. 1, 2, 3 では, 実験のために摘出した左腎と実験後に摘出した右腎とについて, 重量, 大きさをそれぞれ比較すると, 両者ともに左腎が勝つて居り, 尿量に著変のなかつた No. 4, 5, 6, 7, 8 では, 逆に右腎が勝っていた。また始め無尿乃至乏尿を来し, BAL 投与により尿量の改善をみた No. 9, 10, 11, 12, 13 では右腎が勝っていた。

肝の重量に於ては, それぞれの実験例について有意の差はなかつた。

3. 病理組織学的所見

1) 左腎摘出後, 6%石松子浮游生食水を肝に注射したもの。

a 肝: 少量の石松子沈着部周囲には, 円形細胞浸潤を認め, 多量の石松子沈着部では, 著明な凝固壊死巣となっている。これらの病変部と周囲のはば健康な肝細胞との境界は明瞭で, 炎症性反応は殆んどみられ

表4 肝, 腎の重量, 大きさ

イ エ ウ サ ギ 番 号	1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13	
	左	腎	右	腎	肝	腎	右	腎	肝	腎	右	腎	肝	腎	右	腎	肝	腎	右	腎	肝	腎	右	腎	肝	腎
	重量	g	7.3	8.35	8.4	9.0	9.0	10.5	7.2	5.5	8.2	8.2	7.1	7.1	7.7	8.2	8.3	7.1	7.1	5.8	6.1	7.4	6.9	6.8		
	大	さ	cm	3.4×2.3	3.5×2.5	3.5×2.6	3.7×2.5	3.7×2.5	3.1×2.0	3.1×2.0	3.5×2.5	3.5×2.5	3.5×2.1	3.5×2.1	3.5×2.3	3.5×2.5	3.5×2.5	3.4×2.2	3.4×2.2	3.2×2.1	3.5×2.0	3.5×2.0	3.5×2.0	3.5×2.0	3.5×2.0	3.5×2.0
	大	さ	cm	×1.7	×1.5	×1.5	×1.7	×1.7	×1.5	×1.5	×1.4	×1.4	×1.7	×1.7	×1.7	×1.4	×1.4	×1.7	×1.7	×1.5	×1.7	×1.7	×1.7	×1.7	×1.7	×1.7
	重量	g	6.8	7.8	8.0	10.5	10.5	7.2	5.5	8.2	8.2	7.1	7.1	7.7	8.2	8.3	7.1	7.1	5.8	6.1	7.4	6.9	6.8			
	大	さ	cm	3.4×2.3	3.5×2.4	3.5×2.4	3.8×2.6	3.8×2.6	3.4×2.3	3.4×2.3	3.5×2.6	3.5×2.6	3.5×2.6	3.5×2.6	3.5×2.6	3.7×2.5	3.5×2.5	3.7×2.5	3.7×2.5	3.4×2.1	3.4×2.1	3.4×2.3	3.4×2.3	3.4×2.3	3.4×2.3	3.4×2.3
	大	さ	cm	×1.6	×1.5	×1.5	×1.7	×1.7	×1.7	×1.7	×1.6	×1.6	×1.6	×1.6	×1.6	×1.5	×1.5	×1.7	×1.7	×1.7	×1.7	×1.7	×1.8	×1.7	×1.7	×1.7
	肝	重量	g	47.5	49	55	52.5	49.2	49.2	48.5	48.5	51	53.5	49.5	47	50.5	54	52.5	54	50.5	54	52.5	54	52.5	54	52.5

ず、近接しているグリソン氏鞘に細尿管の増生を伴つた少数の円形細胞浸潤を認める(図1) 脂肪変性を示す部はなかつた。

b 右腎：糸球体、ボウマン氏嚢には著変は見られず、近位尿細管上皮の腫脹、変性像あり、一部は殆んど内腔の閉塞している部も認められる。皮質と髄質の境いは充血が強く、乳頭部は貧血状である。遠位尿細管では、硝子様円柱が充満している(図2, 3) これらの円柱は PAS 陽性である(図4)

ii) 左腎摘出後、BAL 投与を行つたもの。

a 肝：殆んど正常であるが、一部に軽度の出血とヘモデリンの沈着を認める。脂肪及び空胞変性等は認めなかつた。

b. 右腎：糸球体の軽度の腫大と鬱血及び近位尿細管上皮に軽度の腫脹と混濁、ならびに一部に僅かの脂肪沈着を認めた。

iii) 左腎摘出後、肝に6%石松子浮游生食水を注射し、更に BAL 投与を行つたもの。

a. 肝：i). a. とほぼ同様な所見を呈しているが、一部には軽度の脂肪変性をみる。

b. 右腎：肉眼的にも腎表面に10数個の粟粒大の小隔凹あり(図5)、これに一致して諸所に著明な梗塞がみられる(図6) 即ち、この部では、糸球体及び近位尿細管ともに著明な萎縮を示し、この周囲に出血と好酸球の浸潤が目立つている。また血管の栓塞及びこれに類似した所見をみる。一部ではネフロン構造が保たれたまま、核の不染色性、ボウマン氏嚢内の出血、糸球体の充血、尿細管上皮の腫脹が存在する。一般に皮質では充血が強い。これらの梗塞部と正常組織との境界は、可成り明瞭である。

その他の部では、近位尿細管の変化は、腫脹を伴う変性像がみられるが、一般に軽度であつた。ただ遠位尿細管では、内腔が拡大して上皮に殆んど変化なく、また円柱もみられなかつた(図7)

総括並びに考按

無尿症の原因と分類、並びに肝腎症候群の治療、BAL の効果に就ては、既に論じた¹⁾。

従来、肝腎症候群の腎の病理組織学的所見として報告されているものは一定していない

本症の同義語として、acute toxic nephrosis, toxic nephritis, nephrosis, clinically acute nephritis, acute hematogenous interstitialnephritis, extrarenal azotemia,

acute interstitial nephritis, crush syndrome, crush anuria, traumatic anuria, compression syndrome, lower nephron nephrosis, hemoglobinuric nephrosis 等が使用される所以である。

Herbut²⁾ は本症を、末梢血管の collapse を明らかに伴つた或は伴わない、突然の或は多く潜行性に進んだ腎機能の障碍により特徴づけられる臨床像と尿細管上皮の壊死に至る迄の段階の病変像と定義している。

今回の実験成績について顧ると、無尿乃至乏尿を招来したイエウサギに於ては、左腎の重量、大きさが共に右腎に勝つているのに反して、これに BAL を投与し尿量の改善をみたものでは、右腎の重量、大きさが共に左腎に勝つという反対の数値が得られた。このことは、無尿乃至乏尿を来した原因に対し、これを緩寛するような働きを BAL が行つたものと考えられる。

この間の事情を明らかにするために行つた病理組織学的所見では、肝に於ては、無尿乃至乏尿を来したイエウサギと BAL 投与により尿量の改善をみたものとの間には、殆んど有意の差がなかつた。

一方、腎の所見は、著しくその様相を異にしている。先づ無尿乃至乏尿を来した例では、糸球体、近位尿細管の変化は、今井³⁾ の記載とほぼ一致するが、遠位尿細管では、PAS 陽性円柱が充満していることが特異であつた。これに反して、無尿乃至乏尿例に BAL を投与したものでは、近位尿細管の変化は前者とほぼ類似しているが、多数の梗塞の出現と遠位尿細管に於ける円柱の消失が特異であつた。即ち、BAL の投与により、梗塞の出現及び遠位尿細管に存在していた円柱の消失を来したものである。

円柱の消失は、尿量の改善に関連すると思われるが、梗塞の発生については明らかでない。加納⁴⁾ は、イエウサギに BAL, Salvarsan, BAL+Salvarsan の3群を投与し、その変化は、BAL のみのものは肝に強くして、腎に軽度であり、砒素のみのものは肝、腎共に中等度、BAL+砒素のものは腎に高度で、肝に軽度であつたという。そして BAL と砒素の結合

したものは、腎障害を起すものと考えている。このように考えられるとすれば BAL 投与は無尿乃至乏尿を来たす原因と関連して、梗塞を起したのではないだろうか。

ここで我々の経験した臨床例に就て再び考察すると、BAL を投与することにより、利尿及び NPN の正常値への復帰をみたが、BAL 投与を中止すると4日目から尿量の減少、NPN の上昇を来たした。そこで BAL 投与を再開すると翌日から尿量の改善を得たが、この頃から全身状態の悪化、血圧の下降、心音微弱、嗜眠状態があらわれてきた。この時、再び NPN の上昇をみたが、尿量の減少はなかつた。ここで BAL 投与を中止し、強力な肝、心保護療法を行い、一般状態を回復せしめた。

この経過からみると、BAL 投与により一時腎機能の改善をみ、これを中止すると、再度腎機能不全の兆があらわれてきたので BAL 投与を再開した所、肝機能は著しく阻害されたが、一時的にしる腎機能に好影響を与えたものと考えられ、実験例の無尿乃至乏尿群及びこれに BAL を投与したものの、この両者の病理組織像と併せ考えると、BAL 投与は、一方では腎の病変に好影響を与えたが、他方あらたに腎に器質的障害を与えたものである。

今回の実験結果からみて肝には器質的变化を与えているから、これは論外におくと、腎の変化は梗塞を除けば、機能の回復を暗示している。ただ梗塞を起した理由が、当然 BAL 投与によると思われるから、より以上の BAL 投与は、腎機能の本質的な障害をこの面から来たすものと思われる。

従来から腎、肝両機能の密接な関係は、松尾⁵⁾、水田⁶⁾の報告を始め、沢山ある。肝腎症候群に対する BAL 投与の影響を充分熟知し、肝、腎機能に対する嚴重な観察のもとに加療すれば、重篤な本症に対する一療法たり得るものと推論したい。

実験イエウサギの無尿乃至乏尿例では、近位尿細管の変化が強く、遠位尿細管の変化は円柱のみであつた。

これは土屋等⁷⁾が、異型輸血腎の生検像と剖

検像を比較して、Lucké⁸⁾の lower nephron nephrosis は剖検所見からはいえるが、最初からの変化は主部で、lower nephron の変化はヘモグロビン柱による二次的变化と思うという意見と併せ考えると、我々の実験例も、主病変は今井⁹⁾の記載の如く、近位尿細管であると思う。また BAL 投与により円柱の消失したことは、これにより尿量の改善が得られた証拠であると考えられるが、近位尿細管の変化は、無尿乃至乏尿時と殆んど変らないことから、治癒の一機転かも知れない。

今井⁹⁾は、Farman 等⁹⁾の無尿及び乏尿の pathogenesis の分類をあげて、近位尿細管の機能の変更によるものに賛成している。Herbut⁹⁾もまた近位尿細管障害をあげている。Oliver¹⁰⁾は、近位尿細管の機能に影響するような毒物による nephrotoxic necrosis と局所性貧血による細尿管の瓦解を数えている。ただ高井等¹¹⁾は、急性腎不全の自験例の組織像が、近位尿細管、糸球体にも変性像が認められるが、遠隔部にも強いことから Lucké⁸⁾のいうごとき所見ではないが、lower nephron nephrosis としている。渋沢等¹²⁾も、肝腎症候群では、腎の変化は lower nephron nephrosis のそれと同一のことが多いとし、Soyka の11例中、4例に lower nephron nephrosis のあつた報告を引用している。

結 論

実験的肝障害性片腎イエウサギの無尿乃至乏尿例に BAL を投与して、尿量の改善をはかり、その腎の病理組織学的検索を行つて次のような結果を得た。

1. 実験的肝障害性片腎イエウサギの、残腎の主要病変は近位尿細管にあり、遠位尿細管には PAS 陽性円柱が充満していた。

2. BAL 投与により尿量の改善を得たイエウサギでは、梗塞形成と遠位尿細管の PAS 陽性円柱の消失をみた。

(恩師永田正夫教授の御指導と御校閲を感謝します。本論文の要旨は第49回日本泌尿器科学会総会で発表した)

文 献

- 1) 水本龍助他：泌尿紀要，**6**：442，昭35.
- 2) 今井勲：日腎誌，**2**：575，昭35.
- 3) Herbut, P. A. : Urological Pathology, Lea & Febiger, Philadelphia, p. 548, 1952.
- 4) 加納魁一郎：日皮会誌，**63**：322，昭28.
- 5) 松尾 巖：臨牀の進歩，**3**：1，昭25；日本内科全書，7卷1冊，P. 82；日本医書出版，東京・京都，昭28.
- 6) 水田信夫：日内会誌，**21**：129，昭8～9.
- 7) 土屋文雄他：日泌尿会誌，**42**，337，昭26.
- 8) Lucké, C. B. : Milit. Surg., **99**, 371, 1946.
- 9) Farman, F. et al : J. Urol., **65**, 177, 1951.
- 10) Oliver, J. et al : J. Clin. Invest., **30**, 1307, 1951.
- 11) 高井修道他：札幌医誌，**17**，278，昭35.
- 12) 沢沢喜守雄他：無尿と乏尿，医学書院，東京・大阪，1959.

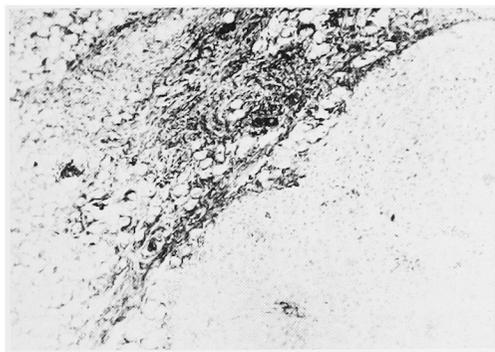


図 1

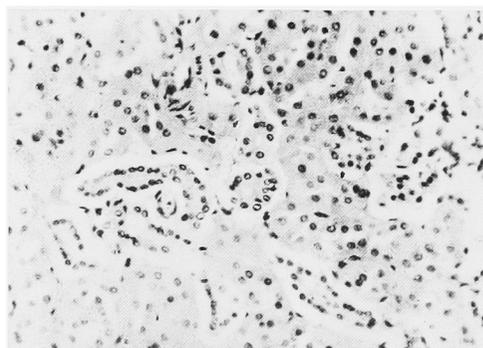


図 2

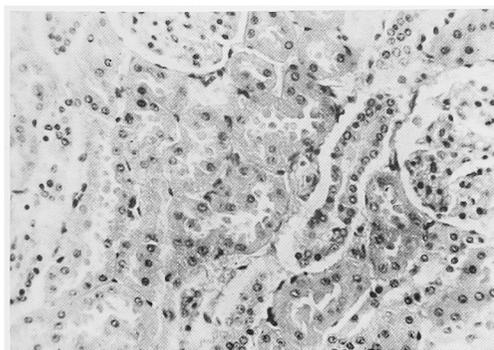


図 3

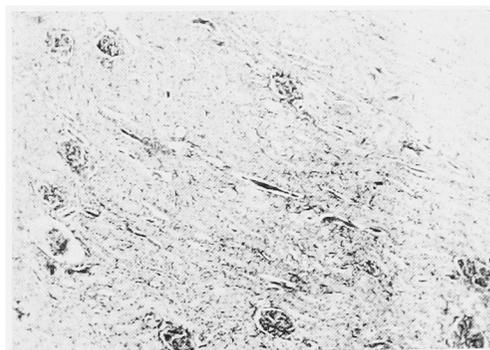


図 4



図 5

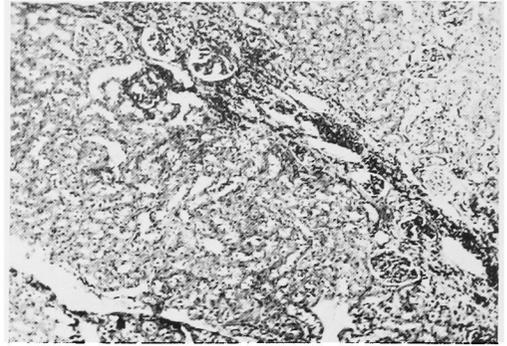


図 6

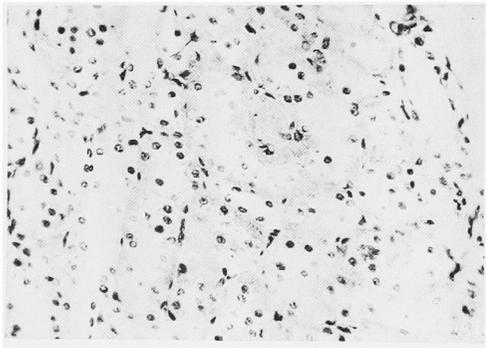


図 7