

代償性肥大腎における腎内血管の形態学的検討

山口大学医学部泌尿器科学教室（主任：酒徳治三郎教授）

小 金 丸 恒 夫

THE INTRARENAL ARTERIAL CHANGES IN COMPENSATORY
RENAL HYPERTROPHY: A MICROANGIOGRAPHIC
STUDY IN THE RABBITS

Tsuneo KOGANEMARU

*From the Department of Urology, Yamaguchi University School of Medicine, Ube, Japan
(Director: Prof. J. Sakatoku, M. D.)*

The factors involved in compensatory renal hypertrophy, which usually occurs following uninephrectomy, have not been satisfactorily identified.

The purpose of this experiment was to study the effect of uninephrectomy on renal hypertrophy and intrarenal arterial changes at different intervals for a period of 16 weeks in the rabbits.

The microangiographic technique was used in this investigation. The medium used was 23 % barium sulfate (Micropaque) with adding 4 % gelatin.

The removed kidney was washed-out with physiological saline solution with adding heparin. The medium was then injected into the renal arterial tree via the renal arterial trunk with 100 cm H₂O pressure, after which it was fixed in 10 % neutral formalin for 3~5 days. The microangiography was done for this specimens.

Considering the findings as a whole, the following conclusions were obtained.

- 1) The weight of the remaining kidney after uninephrectomy increased from 20 to 40 % in 2 to 16 weeks, with an average increase of 24.9 %.
- 2) The increasing rate in volume of the renal cortex was same as that of the medulla.
- 3) The intrarenal artery increased both in caliber and length, and the glomeruli increased in diameter.
- 4) The renal blood flow in the contralateral kidney, after an almost immediate sharp rise (20.2 %), settles down to about 7 %.

It will be assumed that the first response of the renoprival kidney is an increase of glomerular filtration rate, possibly as a result of an early increase of renal blood flow. This would then increase the work of the tubules, which in turn would result first in cellular hypertrophy followed by hyperplasia. The intrarenal arterial changes on this experiment would give an agreement with this Dicker's suggestion.

緒 言

偏腎摘除後に残腎に代償性肥大が現われる現象は、1880年代後半に Simon⁵⁹⁾, Ribbert⁵²⁾ らにより最初に唱えられていらい、多くの研究者

によって、機能的、形態学的な代償性肥大の事実が確かめられてきている。しかし、その成因にかんしては種々の説があり、いまだに意見の一致をみていない。

近年、外科手術の進歩に伴い、泌尿器科領域でも腎保存手術が多くおこなわれるようになったにもかかわらず、まだ偏腎摘除術を施行する例もけっして少なくない。また、生体腎移植の場合に、腎提供者の残腎が将来どのように機能を代償していくかを知ること重要である。したがって、代償性腎肥大は古くよりとり上げられていたが、現在においても未知の問題が多く、かつ臨床的にも重要な課題となっている。

著者はこの点に着目し、家兎を使用して、代償性腎肥大の起こる事実と、これまであまりおこなわれていない腎内血管の形態を microangiography の技術を応用して観察し、代償性腎肥大の起こる原因との関連性、とくに、その一因として考えられている偏腎摘除後の残腎の血管分布の変化を血流量増加との関連性について検討を加え、あわせて文献的考察をおこなった。

実験方法

I. 実験材料

体重 2.5~3.0 kg の雄性成熟家兎を使用した。

II. 実験方法

A. 予備実験

同一家兎での左右腎の大きさ、重さを比較するために4羽の雄性家兎に両腎摘除を施行し、これらを測定した。その結果ほとんど左右で差のないことが判明したので本実験においてもこのことを前提とした。なお摘出腎は microangiography の条件（造影剤の成分濃度、注入方法、撮影条件など）を検討するのに使用した。

B. 本実験

麻酔下に体重測定後、左腎摘除術を施行した。麻酔はすべてネブタール静脈麻酔でおこなった。摘出腎を肥大腎の対照として、まず、その大きさ（厚径、横径、長径）、重さを測定（このさい腎動静脈を結紮し、腎内血液が流出しない状態で測定）、その後、microangiography ならびに contact microradiography をおこない、いっぽう HE 染色で組織標本も作製した。これらを対照群とし、いご1週目より、16週目にいたるまでの残腎においても同様の操作をおこない、これらを肥大群として、その相違について観察した。

C. Microangiography の方法

1) 造影剤

生理的食塩水 100 ml, Micropaque 30 ml および

gelatin 5 g を約 50°C に加温混和した。

2) 注入方法

摘出腎の腎動脈内に 静脈用カテーテル (No. 17号) を挿入してこれを点滴用セットに連絡し、ヘパリン加生食水（生食 500 ml にヘパリン 1000 u を添加）にて腎洗浄を施行する。通常 3~5 分間で腎は脱血変色し、開放した腎静脈より透明な洗浄液が出てくる。つぎに、約 50°C に加温した造影剤を 2~3 枚のガーゼでこしながらイルリガートルに入れ、これを 100 cm の高さに設置し、その水柱圧で腎動脈より点滴注入する。実際、注入時の温度は室温下で 45°C ぐらいになっている。40°C 以下では gelatin が固まる。注入時間は 5~10 分間でじゅうぶんであり、造影剤注入後腎動静脈を結紮する。

3) 固定方法

10%中性ホルマリンに固定し、腎中心部までじゅうぶん固定されるように24時間後に腎被膜を剥離し、さらに3~5日間固定したのち、microangiography ならびに contact microradiography をおこなった。あまり長期間固定液につけておくと、切片を作るときに亀裂を生じやすい。

4) 撮影方法

日本 SOFTEX 社 CSM 型を使用した。

Microangiography: 使用フィルムは Fuji Softex Film FG で、現像液は Sofdol (Fuji)、定着液は Fujifix (Fuji) を使用した。撮影条件は材料の厚さにより Table 1 のごとくおこなった。切片はカミソリの刃を用い前額断方向に割面を加えた。

Table 1. Microangiography 撮影条件

	管電圧 (kV)	管電流 (mA)	曝射時 間(秒)	F F D (cm)	
全腎	40	3	50	45	小焦点
2等分割切片	30	3	50	45	小焦点
薄切片(1~2mm)	20	3	50	45	小焦点

Contact microradiography: フィルムは Eastman Kodak 社の Spectroscopic Safety Film Type 649-0 (日本 Softex 社取扱い) を使用した。切片は microtome を使用し、100 μ , 200 μ , 300 μ , 500 μ の厚さの切片を作り撮影したが、腎内血管の観察には 200 μ の厚さが適している。撮影条件は一次電圧 70V, 二次電圧 4600V, 電流 3 mA, 曝射時間 5 分間, 焦点フィルム間距離 6 cm で撮影した。現像液は D-19 (CMR) を使用, 定着, 水洗は microangiography と同様におこない, 乾燥後, バルサム封入をおこない, 光学顕微鏡にて検索した。

Table 2. 肥大腎重量増加率

偏腎摘除後日数(週)	実験動物数	肥 大 群			正 常 群			肥大腎重量増加率(%) $= \frac{X_R - X_L}{X_L} \times 100$
		体 重 (kg)	右腎重量 (g)	$\frac{\text{右腎重量}}{\text{体重}} \times 1000 = X_R$	体 重 (kg)	左腎重量 (g)	$\frac{\text{左腎重量}}{\text{体重}} \times 1000 = X_L$	
1	2	2.6	10.0	3.8	2.7	9.5	3.5	8.6
2	2	2.4	10.0	4.2	2.0	7.0	3.5	20.0
3	2	3.0	13.0	4.3	2.9	10.5	3.6	19.4
4	2	3.0	12.0	4.0	2.5	8.0	3.2	25.0
5	1	3.0	15.0	5.0	2.9	12.0	4.1	22.0
6	2	3.0	13.5	4.5	2.8	9.0	3.2	40.6
7	1	3.5	14.0	4.0	2.9	9.0	3.1	29.0
8	1	3.5	16.0	4.6	3.0	11.0	3.7	24.3
9	3	3.0	14.0	4.7	2.8	11.0	3.9	20.5
11	1	3.0	12.0	4.0	3.0	9.0	3.0	33.3
12	1	3.0	12.0	4.0	3.0	10.0	3.3	21.2
13	1	3.5	18.0	5.1	3.0	12.0	4.0	27.5
15	1	3.5	16.0	4.6	3.0	12.0	4.0	15.0
16	1	3.7	16.0	4.3	3.5	12.0	3.4	26.5

2週目以後16週目までの肥大腎重量増加率の平均は24.9%

実 験 成 績

1) 肥大腎重量の変化 (Table 2, Fig. 1)

正常家兎24羽において左腎摘除術を施行した。3羽は術後死亡したため、残りの21羽を肥大群として、1週目より16週目にいたるまで各週で1～3羽について右の残腎を摘出し、比較検討した。

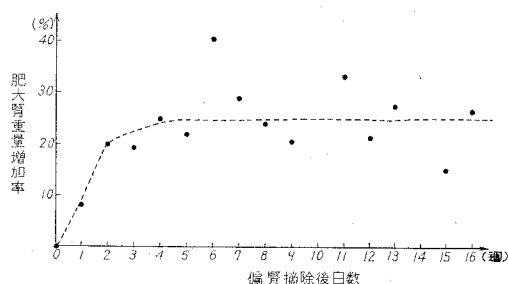


Fig. 1

腎重量と体重は一定の平行関係にあると考え、その比、すなわち腎重量/体重比 $= \frac{\text{腎重量(g)}}{\text{体重(g)}} \times 1000$ の値を求めた。同一家兎での対照左腎摘除時の X_L と、肥大時の右腎摘除時の X_R との間で、肥大腎の重量増加率 $= \frac{X_R - X_L}{X_L} \times 100$ (%) を計算した。

その成績は、1週目より肥大腎重量増加は認められ(8.6%)、2週目で20.0%となり、重量の面からみると2週間ではほぼ肥大は完成すると思われる。そのご6

週目の40.6%から、15週目の15.0%と、個々の家兎によって若干の変動はあるが、2週目から16週目までの平均増加率は24.9%となる。

2) 肥大腎の大きさの変化 (Table 3)

Table 3. 肥大腎の大きさ

偏腎摘除後日数(週)	厚径(mm)			横径(mm)			長径(mm)		
	正常時	肥大時	増加率%	正常時	肥大時	増加率%	正常時	肥大時	増加率%
1	20	21	5.0	25	26	4.0	35	36	2.9
	20	20	0	26	26	0	37	37	0
2	18	20	11.1	23	25	8.5	34	35	2.9
	20	24	20.0	25	29	16.0	35	40	14.3
3	21	23	9.5	27	31	14.8	38	44	15.8
	21	22	4.8	23	31	34.8	35	40	14.3
4	20	22	10.0	25	31	24.0	36	40	11.1
	20	21	5.0	25	29	16.0	35	39	11.4
5	21	21	0	26	30	15.4	37	42	13.5
6	20	23	15.0	26	33	26.9	35	43	22.9
	22	22	0	25	30	20.0	34	40	17.6
7	20	21	5.0	27	30	11.1	38	43	13.2
8	22	23	4.5	27	31	14.8	36	42	16.7
9	22	22	0	26	30	15.4	37	42	13.5
	22	22	0	26	30	15.4	38	42	10.5
	22	21	-4.5	25	29	16.0	37	40	8.1
11	20	23	15.0	26	31	19.2	36	42	16.7
12	21	20	-4.8	28	31	10.7	37	40	8.1
13	22	23	4.5	30	32	6.7	38	43	13.2
15	23	21	-8.7	28	30	7.1	37	45	21.6
16	22	23	4.5	29	32	10.9	37	43	16.2
平均			4.6			14.7			12.6

正常腎および肥大腎について、おのおのその厚径、横径、長径の増加率(%)を算出した。厚径は肥大腎においてもさほど増加せず、むしろ小さくなっているものもあり、平均4.6%の増加にとどまる。横径で14.7%、長径で12.6%増加する。

3) 腎皮質と髓質の肥大の比率 (Fig. 2)

正常腎(10腎)と肥大腎(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 13, 15, 16週目のもの各1腎, 合計13腎)の皮質と髓質の占有比をみるために、腎中心分割面のmicroangiographyの写真上より、方眼紙法によって皮髓の面積を測定し、その比率を算出した。

その成績では、皮質の占める割合は、正常腎で平均34.9%, 肥大腎で34.1%となり、この間にt検定により有意の差があるとは認められない。すなわち、皮質と髓質は同じ割合で肥大する。

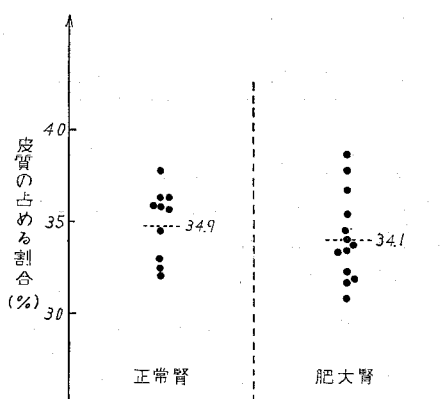


Fig. 2. 肥大腎皮髓の割合

4) Microangiography の所見 (Fig. 3~7)

全腎、2等分割切片、薄切片における対照、2週間後、7週間後および15週間後の像を示した。腎の肥大の進展と対応して、肥大腎の動脈系は、腎動脈主幹、葉間動脈、弓状動脈、小葉間動脈とも均等に径の拡張、長さの延長がみられる。

5) Contact microradiography の所見 (Fig. 8~12)

Contact microradiography では主として皮質血管の変化を観察した。肥大腎では小葉間動脈、輸入動脈の著明な拡大、延長、直線化を認め、糸球体の相互の間隔が開大している。そのため正常腎では400倍1視野に34~35コ数えられる糸球体数が、肥大腎では24~25コになっていて皮質の肥大を裏づけている。また、糸球体じたいも拡張したものが多くみられる。

6) 組織学的所見 (Fig. 13~16)

肥大腎において、糸球体径、尿細管および腎内血管径の増大を認める。

考 按

Hippocrates は、腎膿瘍や腎結石のときには手術をすべきであると唱えたが、9~11世紀でも反対され、ヒトで腎の外科的手術がなされたのは19世紀になってからである⁴⁸⁾。

動物では、1670年代に Roonhuyzen らにより腎摘がおこなわれているし、その結果より、かれらはヒトでも安全に腎摘ができると主張した。19世紀初めまでに実験的に偏腎摘除がおこなわれたが、おもに腎と心の機能の間に関係があるかどうかに興味をもたれていたにすぎない⁴⁹⁾。

麻酔と無菌的操作の開発にともない、安全にヒトで腎摘がおこなわれたのは、1869年に Simon⁵⁰⁾ によってであり、かれは20日後に残腎が1.5倍に大きくなったと述べ、hyperplasia によるといった。これが代償性肥大の最初の記載であろう。ついで Rosenstein (1871)⁵¹⁾ は、家兎で偏腎摘除後反対腎の重さが45日後に50%増加したと述べている。そしてこの重量増加は腎内の血液、リンパ液、尿の増加や、上皮と間質組織の軽度の増大のためであると述べている。Ribbert (1882)⁵²⁾ は、イヌで偏腎摘除後、反対腎の重さ、大きさの増加があり、皮質が50%増加し、糸球体は2/3増大し、尿細管の大きさの増大は、hypertrophy のみならず hyperplasia にもよると説明した。

Nothnagel (1886)⁴⁸⁾ は、当時の腎肥大にかんする明らかな事実としてつぎのようにまとめている。

- 1) 幼若、成熟動物とも、偏腎摘除後、反対腎に肥大を起こす。
- 2) 代償性変化は、主として皮質に起こる。
- 3) 成熟動物の肥大は曲尿細管の真の肥大であり、髓質の肥大は少ない。
- 4) ヘンレ係蹄の上行下行脚の管腔の直径は増大している。
- 5) 幼若動物での増加は、hypertrophy と hyperplasia による。

そのご数十年の間は、肥大の記載は重量測定などの肉眼形態学的なものがおもであったが、最近では生化学的な立場からの検索や、腎機能検査の進歩とあいまって、代償性肥大は注目をあつめるようになった。すなわち、DNA の測定により、mitotic proliferation や cellular enlargement の分析がおこなわれるようになってきて、肥大の起こる部位や時期などが詳しく調べられている。この点にかんしては、教室の大北が目下検討中であるが、文献上は、mitotic activity は皮質が主で、髓質では非常に少ない。とくに近位尿細管に最も著明で、24~48時間後に peak に達し、

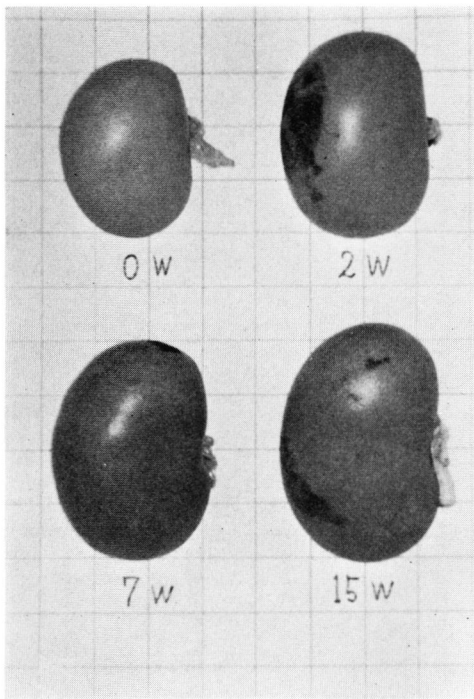


Fig. 3. 正常腎および肥大腎の肉眼標本

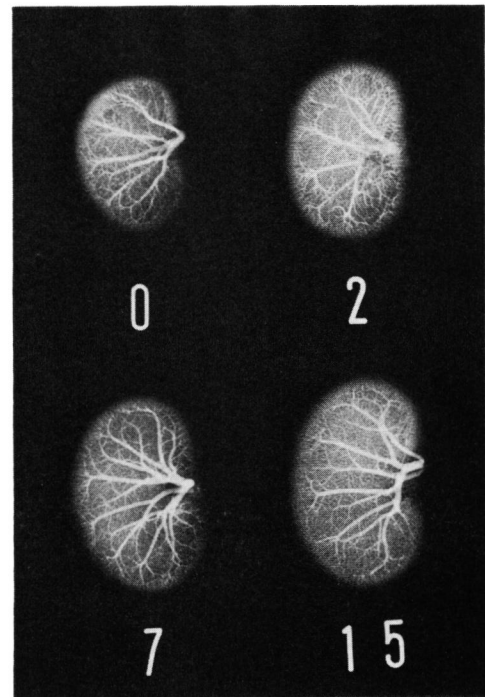


Fig. 4. Microangiography (全腎標本)
数字は偏腎摘除後の週を表わす

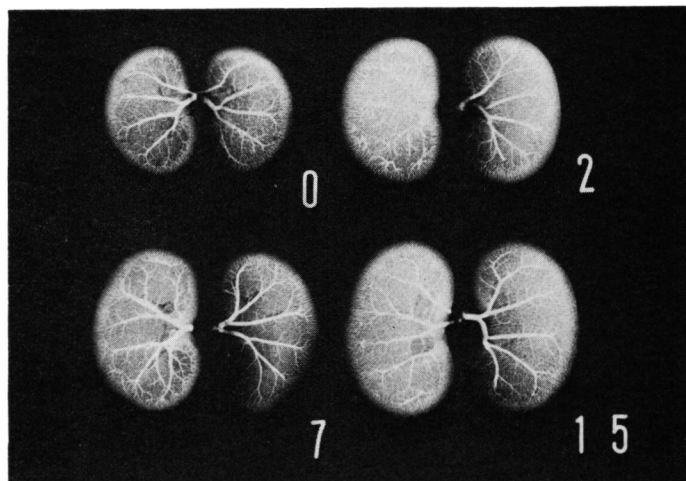


Fig. 5. Microangiography (2分割切片腎)

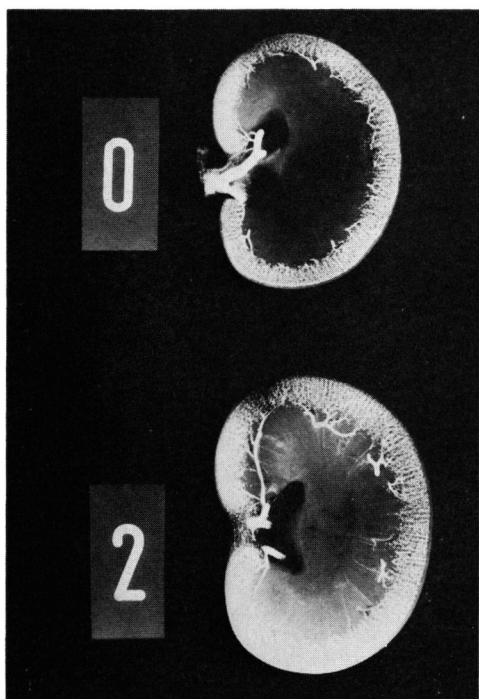


Fig. 6. Microangiography (薄切片)

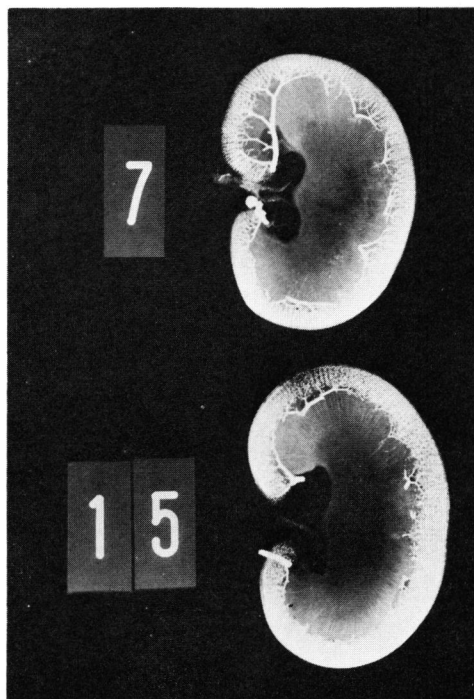


Fig. 7. Microangiography (薄切片)

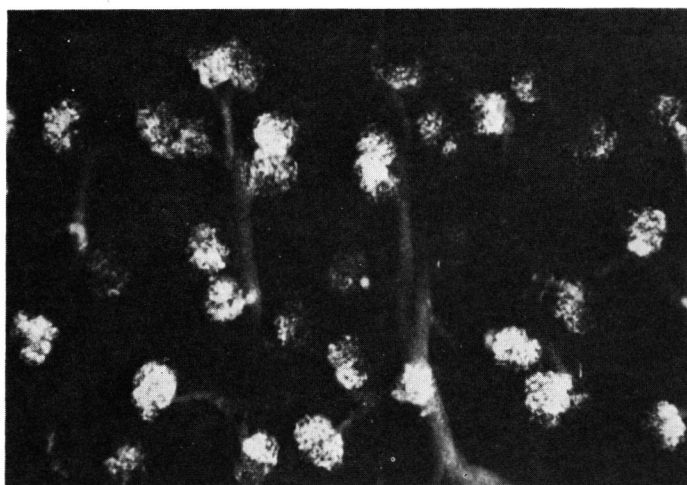


Fig. 8. Contact microradiography (正常腎)



Fig. 9. Contact microradiography (2週目)

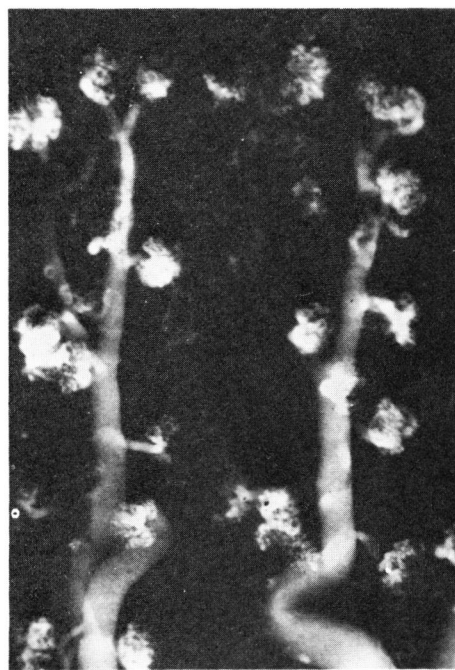


Fig. 10. Contact microradiography (7週目)

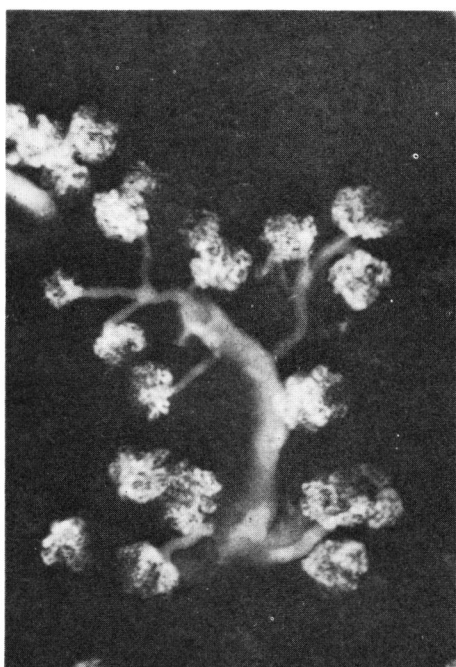


Fig. 11. Contact microradiography (11週目)



Fig. 12. Contact microradiography (15週目)

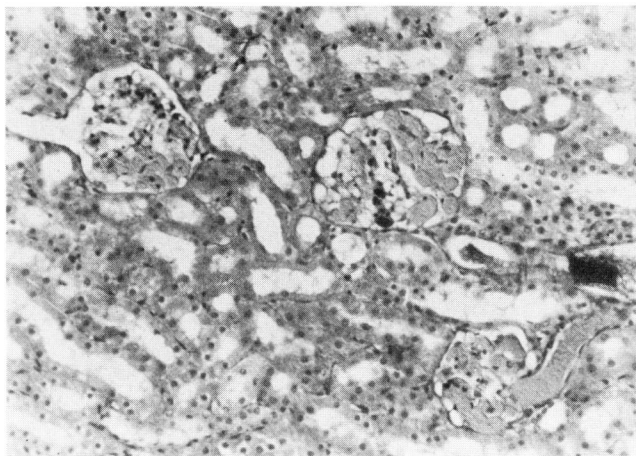


Fig. 13. 腎皮質の組織学的所見（正常腎）

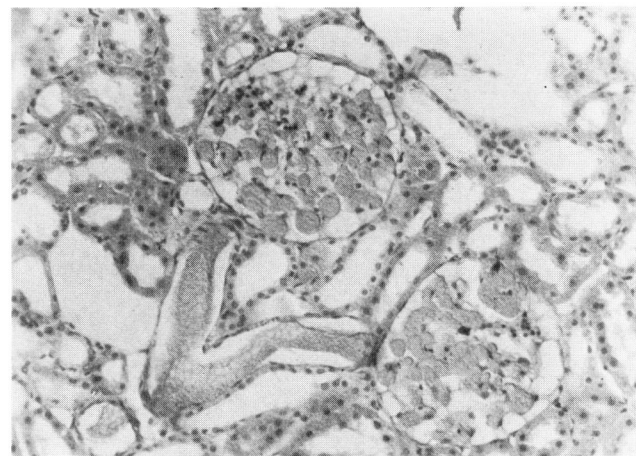


Fig. 14. 腎皮質の組織学的所見（16週目）

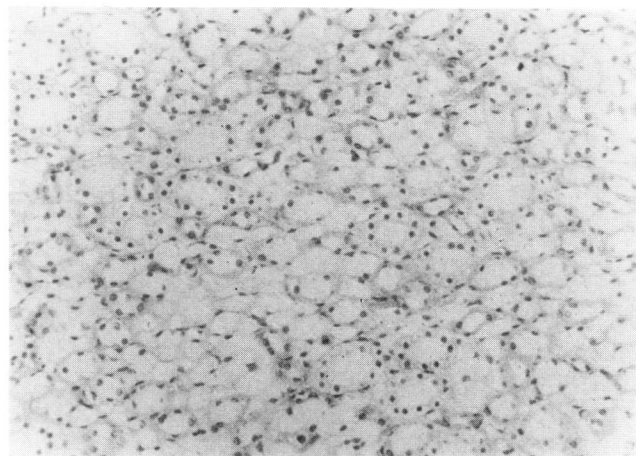


Fig. 15. 腎髄質の組織学的所見（正常腎）

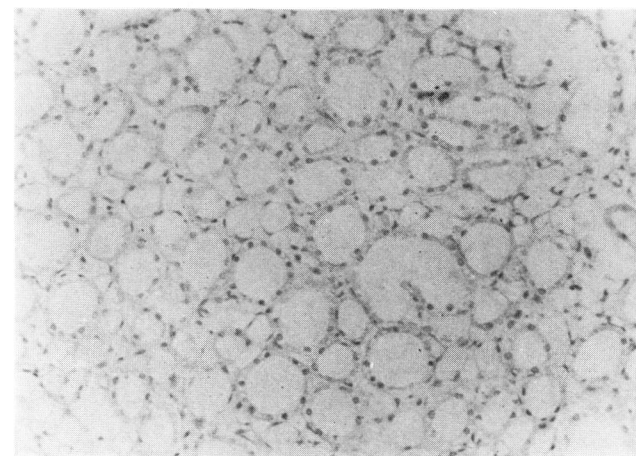


Fig. 16. 腎髄質の組織学的所見（16週目）

以後すこし下降し、3～4日目に2つ目の peak がある^{9,11,22,23,40,43}。

腎機能面での代償は、GFR, ERPF, 濃縮・希釈能などにおいても、2～3週間で術前の80～90%まで回復するし^{9,34,40,55}、ヒトの場合、病的腎を摘出してから、1カ月～21年（平均8.9年）の患者（年令9～63才、平均39.2才）で、尿濃縮・希釈能、pH, 酸排泄においては、まったく正常人と相違がなく代償されている⁴¹。また、全く健康な成人の腎を摘出した場合（腎移植の living donor 29人で調査）、術後早期（1～18日まで）の腎機能はどのように代償されているかについて、BUN, plasma creatinine, creatinine clearance (Ccr), para-aminohippurate clearance (CPAH) を測定している成績によると、平均、BUN 26%, Cr 33%増加し、Ccr は術前の70.5%, CPAH は70.2%になる。すなわち、残腎の機能としては、術後早期に40%増加したことになる。そして、この変化は患者の年令や術後日数には関係ないとしている³⁰。

代償性腎肥大の完成する時期にかんしては、動物の種類によっても差があるが、ラットでは術後20～40日、イヌでは20日～8カ月、ヒトでは1年～1年半といわれている^{34,39,43,47}。Nakamura ら（1964）⁴⁷は、ラットでの実験で、代償性肥大は、偏腎摘除後24時間目より始まり、20日後にはほぼ完成し、このとき、甲状腺と下垂体での DNA 合成と細胞増殖が増加していると述べている。また著者ら²⁰は、ラットにおける肥大腎の微細構造について観察し、近位尿管上皮細胞において、すでに腎摘除後8～72時間の短時間に cisternae of ER および Golgi membrane の拡張、free ribosome や ER の増加、16時間以降における mitochondria の膨大、減少などの変化をみており、肥大の機序はきわめて早期から開始されると述べた。

つぎに、代償性腎肥大は、胎内におるときや出生後の infant の時期には、どのような起こり方をするかという点、ラットでは、妊娠19日目に子宮内で偏腎摘除をおこなうと、2日目には残腎に肥大が起こっているが、出生後のラットに比べると小さい。これは、胎児腎の機能がまだ発達していないことに関係しているであろう¹³。また、infant rat では adult rat よりも顕著に肥大を起こす²⁵。

ヒトの場合でも、小児や若年者で偏側腎実質の機能のないような状態では他側に代償性肥大がおこるので⁴⁰、Laufer and Griscom (1971)³²は、この状態として multicystic kidney の40例に *in utero* での代償性腎肥大の有無を調べ、起こっていないなら、出生後いつどのように起こるかを調べた。multicystic

kidney の摘出前後の反対腎の長径を urography 上より測定し、Hodson ら（1962）¹⁶による正常小児の腎長径と比較検討している。その結果、代償性肥大は *in utero* では起こらず、出生後急速に起こり、1年半もすると完成する。そして、おそらく無機能腎を摘出しようとしまいと起こるであろうと述べている。

以上の文献からも明らかのように、また、著者の動物実験成績によって示されたように、偏腎摘除後に発生する代償性肥大は、動物においても、ヒトにおいても証明されている。しかし、この現象をひきおこす原因については、内外多くの学者によって、種々の学説が唱えられ、意見の一致をみていない。古く Beckmann (1857)²¹ は hypertrophy の起こる原因は increasing load にあると結論している。現在まで最も多くとり上げられているのは、体液性因子についてである。

Braun-Menéndez ら（1947）⁵¹は、renotrophin と呼ばれる nephron を刺激する物質があると仮定して説明しようと試み、これに賛成の意見もある⁴³。

Ogawa and Nowinski (1958)⁵⁰は、偏腎摘除ラットの血清に特殊な mitosis を刺激する物質があると報告した。Lowenstein (1963)³⁷も、偏腎摘除ラットの血清を正常ラットに注射すると、腎細胞において tritiated thymidine の結合が増加するが、肝細胞では増加しない。このことより、代償性肥大を起こす腎に特殊にはたらくある体液性物質 (humoral substance) の存在が考えられると述べている。

Thompson ら（1967）⁶²は、parabiotic rats (2匹のラットをおのおの体側部、片方の前後足を切開縫合し、一つの pair として結合させたラット) で、片方のラットの偏腎摘除をおこなっても、それと pair をくんでいるラットのほうの腎には全く影響を与えない。しかし、腎摘したほうのラットの反対腎には、代償性肥大が起こることより、偏腎摘除後、残腎に肥大を起こさせるような diffusible humoral substance はおそらく存在しないであろうと述べている。しかし、2年後にこれの共同研究者である Lytton らは³⁹、同様に parabiotic rats を使用して偏腎摘除した場合、それと pair をくんでいるほうのラットの腎の mitotic activity は平均71%増加するが、両腎摘除の場合には増加しない。また、肝部分切除をしても、腎の mitotic activity は増加しない。このことより、腎摘後、残腎に作用して compensatory cellular hyperplasia を刺激するような組織特有の serum factor が存在するであろうと述べている。

Saetren (1956)⁵⁶は、ラットでの実験より、ある

臓器の成長は、その臓器自身でつくられる臓器特有の inhibitor によって control されていると述べたが、Williams (1962)⁷¹⁾ は、この理論に反対の実験成績を出している。

内分泌腺との関係では、Goldstein (1960)¹²⁾ が、pituitary hormone, thyroxine, testosterone, progesterone, desoxycorticosterone acetate の投与で腎の大きさが増加すると述べている。Ross and Goldman (1970)⁵⁴⁾ は、下垂体摘出ラットでも代償性腎肥大は起こりうるし、成長ホルモン投与をおこなっても肥大の過程でとくに変りはないと述べている。

食餌との関係では、高蛋白食のほうで肥大を起こしやすい^{9,14,43)}。その他の成因として、folic acid の静注が renal hyperplasia を刺激する^{64,65)}。また、Reiter (1968)⁵¹⁾ によると、ハムスターを寒冷にさらすと腎肥大を促進さすという。

最近、新しい仮説が Burwell (1963)⁷⁾ によって提唱され、Burch and Burwell (1965)⁶⁾ によって詳細に述べられている。これによると lymphoid system が身体全体の組織の大きさを調節整合する役目をなしているということである。Wachtel (1965)⁶⁸⁾、Threlfall ら (1966)⁶⁹⁾ は、ラットやマウスで、致命に至らない程度の多量のレ線全身照射をおこなうと、代償性腎肥大が起こりにくいと報告している。代償性腎肥大にかんする lymphoid system の役割をみるために、Fox and Wahman (1968)¹¹⁾ は、マウスを使用して lymphoid depletion をつくるグループとしては、レ線全身照射をおこない、反対に lymphoid system を補充するグループとしては、正常のと肥大腎群の脾細胞を静注し、これらを比較検討した。その実験結果からして、代償性腎肥大の細胞増殖を調節する controlling cycle が存在し、これは、免疫反応と同じような方法で lymphoid system によって伝達されていると考えている。

以上、体液性因子およびこれに関連した原因説について述べたが、他方、腎血流、血管の役割を重視している学者も少なくない。かつて Arataki (1926)¹⁾ が腎血流量の増加説を唱えているが、Krohn ら (1970)³¹⁾ は、5頭の成犬での実験で、偏腎摘除直後より3時間までの反対腎の血流量の変化を、電磁波流量計を用いて測定している。その結果、腎摘直後より、平均27～33%増加しているし、結論として、機能的、解剖学的代償性腎肥大は、偏腎摘除直後より、残腎の血流量が増加するためであると述べている。

著者ら²⁹⁾の家兎での実験でも、電磁波流量計で測定すると、たしかに偏腎摘除直後から反対腎の血流量は

増加し、平均20分後には20.2%増となる。しかし、以後徐々に下降し平均7%増にとどまる。このことは、測定中の時間の経過とともに、不感蒸泄の増加、脱水による循環体液量の減少も推測され、また、腎動脈圧がある一定範囲（イヌでは70～200 mmHg）内にあると、動脈圧の増減にかかわらず腎血流量は一定に保たれるという現象、すなわち、腎循環の自己調節機構も関与しているものと思われる^{21,58,66,69,72,73)}。いずれにしろ、反対腎の血流量が直後より増加するのは確かな事実である。

偏側の尿管を腹腔内⁶⁰⁾や下大静脈へ移植した場合は偏腎摘除後よりも反対腎の肥大は少ない³⁾。また、尿管の結紮をした場合も mitotic activity の増加は少ない^{3,41)}。このことは、尿管を完全に閉塞しても腎血流はあるていど保たれているし、家兎での実験では、尿管結紮後、そのほうの腎血流量は、最初の1週間は急速に減少し、4週以後は一定となり40%までに減少する¹⁹⁾。それに、8～10週間閉塞のものでもこれを解除すると、腎機能も回復してくるという実験からも理解できる⁷⁴⁾。また、腎茎を結紮切断しても、腎摘をおこなわなければ肥大は2週間までは起こっていない³⁸⁾。これらのことより、摘出するということが機能を障害する以上に代償性腎肥大に対して、より大きな刺激を与えらると思われる。これに対し、Dicker ら (1972)¹⁰⁾ は、代償性腎肥大の程度は、尿管結紮の場合でも偏腎摘除の場合でも同じであるし、いずれの場合でも、反対腎の血流が増加し、GFRが増加して、肥大が起こると述べている。

代償性肥大腎の腎内血管の形態学的変化を angiography を応用して検討している文献は少なく、Cavina ら (1971)⁸⁾によると、イヌでの実験で、偏腎摘除前後における renal angiography 上より、血管径、腎の大きさ、腎内循環時間を測定している。その結論としてつぎのように述べている。

- 1) 腎血管径は明らかに増加し、偏腎摘除後17～28日の間に最も著明で平均40%増加した。
- 2) 同時期に kidney volume も平均30%増加した。
- 3) angiogram から推論した循環時間は、どれも短縮している。
- 4) 代償性肥大腎は、必ず血管径の増加と循環時間の短縮を伴っていることを確証した。

この実験では、主幹腎動脈とその最初の分枝においてとくに変化が著しいと述べているが、このことはもちろんのこと、著者は、microangiography を応用

して、腎内の細小動脈、小葉間動脈、輸入動脈、糸球体まで造影して、おのおのの動脈径の増加、動脈の拡大、延長、直線化を認めた。上述のごとく、偏腎摘除後、残腎動脈血流量が直ちに増加を示すことより、この動脈径の変化は、血流の変化を反映したものでらうということが推定され^{29,31,33)}、本実験の動脈の変化と腎血流量の増加とは密接に関連しているものと考えられる。さらに、この腎血流量の増加は、腎上皮の hyperplasia, hypertrophy に少なからぬ影響を与えるものと思われる。したがって、代償性腎肥大にかんしては、血管性因子もかなり重要な役割を演じているものと想定される。

最後に、腎の microangiography にかんして、いささかの考按を加える。microangiography の目的は、微細血管系の明細な分布状態とそれらの構造を明らかにすることである¹⁷⁾。すなわち、普通のレ線撮影法および angiography では明らかにしえない細動静脈ならびに毛細血管を造影して、それらの分布、走行、血管内腔の変化などにつき形態学的に検索することである。

Microangiography 作製方法についても種々報告されているが、それを左右する因子⁶⁷⁾としては、1) ヒト、動物などの種類、2) 臓器の種類、3) 造影剤の選択、4) 造影剤注入前の処置、5) 注入圧、6) 注入時間、7) 注入量、8) 注入後の臓器固定の問題、9) 切片の作り方と処理、10) 撮影方法、などである。

Ljungqvist (1963)^{35,36)}は、ヒトの腎の microangiography の方法について述べているが、これによると、造影剤としては、7.5% barium sulfate (Micropaque) の懸濁液を5時間静置後、その上清だけをさらに使用前に48時間静置してできあがった上清を使用している。

注入方法は、死体腎の場合や、成人か小児かによる血管の大きさの問題や、手術で摘出した腎かにより、腎動脈の大動脈開口部から注入したり、あるいは大動脈や、直接腎動脈に注入したりしている。

注入圧は、最初は低圧で始め、徐々に圧を高くすると vascular tree の良好な造影が得られ、圧が高過ぎると、血管の破裂をきたすと述べ、最良の注入圧を示している。これによると、胎児の腎では、初期圧 10~20 mmHg→終末圧 60~80 mmHg、同様に小児では 20~40 mmHg→80~120 mmHg、成人では 60~80 mmHg→150~200 mmHg が適当であると述べている。

注入時間と造影効果との関係についても検討しているが、20分間で注入を中止した場合には、造影剤は、

糸球体より先の血管には達せず、しかも、糸球体自身や、その前の血管の造影効果も悪い。2~3時間を経過して、ゆっくり休まずに注入すると、糸球体や、その先の血管まで満足すべき造影が得られる。6~8時間後まで注入しても、これ以上の良い造影は得られない。以上のことより、注入時間は2.5~3.5時間が最もよいと述べている。注入後、10%ホルマリンに4~6日間固定後、薄切し、管電圧 40 kV、管電流 8 mA、FFD 90 cm、露出時間 2.5 時間の条件で撮影している。

Klapproth (1959)²⁷⁾は、U.S.P. barium, gastro-paque, stabarium の粒子の大きさを赤血球と比較し、stabarium が赤血球よりやや大きくて、静脈系にはいらないので最も良い造影剤としている。中村 (1967)⁴⁶⁾も、イヌで腎移植のための腎洗浄直後の腎内末梢血行枝の状態を stabarium を使って microangiography で観察している。

亀田 (1968)²⁴⁾は、成犬腎で、ヘパリン加生理食塩水にて、腎血管内の血流をじゅうぶんに洗い出し、10% barium sulfate (Micropaque) を輸液用点滴静注用セットで、150 cm の高さから、15~20分間腎動脈内へ点滴注入する方法を用いている。そして、撮影条件は、管電圧 15 kVp、管電流 0.4 mA、撮影時間 3~4 分、FFD 60 cm、増感紙なしとしている。

microangiography は、実験的な移植腎の腎内血行動態についての観察や^{20,44,46)}、実験的腎盂腎炎²⁴⁾、糸球体腎炎⁵⁷⁾などに適用されている。ヒトの場合には^{15,18,61,67)}、腎腫瘍、腎結核、水腎症、腎盂腎炎、高血圧症例などの各種腎疾患での摘出腎の血管像を観察しているが、動物と違って造影剤の濃度もやや高く、30~50% Micropaque を使用している。著者²⁸⁾はヒトの摘出腎では 33% Micropaque を 100 cm の注入圧で使用し、良好な造影効果を得ている。

Microangiography の作製に当っては、動物の種類、ヒトの腎では年齢により、それぞれ造影剤の濃度や、注入圧、注入時間、撮影条件などは当然変わってくる。しかし、いずれの場合でも、良好な造影効果を得るための必要条件がある。南ら (1967)⁴²⁾はラットを用いてこの点を検討しているが、著者も同意見であり、家兎での条件を作製上の注意点も加えて列記するとつぎのようになる。

1) 造影剤注入前に、ヘパリン加生食水でじゅうぶんに腎洗浄をする。

2) 動脈側より造影剤を注入するが、静脈側は開放しておく。

3) 造影剤は barium sulfate (23% Micropaque)

がよい。

4) 注入圧は 100 cm, 注入時間は 5～10 分間でじゅうぶんである。

5) 気泡が混入しないように注意する。

6) 3～5 日間, 10%ホルマリンで固定する。

7) 切片の厚さは 200 μ が適当である。

8) 読影に当っては, 組織像の対比が必要で, 造影剤のはいついていない部位への過大評価は避けねばならない。

また, Moffat (1963)⁴⁵⁾ は, ラットの腎内血管系を double arterial injection's technique で明瞭に描き出している。本法は, 濃いまの indian ink を腎動脈より注入し, 腎が黒色になり, ink が静脈から出てきてから, 50% Neoprene 乳液 (赤色) を注入し, 組織学的に検索する方法で, 動脈 (赤色) と静脈 (黒色) が識別できるし, 非常に微細な血管でさえ鮮明に描き出されるという利点がある。

このように, microangiography などの発展により腎内血管の正常および病的状態での形態も解明されつつある。代償性腎肥大にかんする本実験では, 主幹腎動脈, 葉間動脈, 弓状動脈, 小葉間動脈, 輸入動脈の拡大, 延長, 直線化および糸球体の拡張を認め, 偏腎摘除直後における腎血流量の増加と密接に関連しているものと考ええる。

結 論

代償性腎肥大の原因にかんしては, 文献上, 種々のものがあげられており, それぞれの説はいずれも興味ぶかいものであるが, なお見解の一致には達していない。

著者は, ラットにおける代償性腎肥大の発現を観察するとともに, microangiography を応用し, 16週にいたるまでの腎内血管の形態を検討した。その成績の概要はつぎのごとくである。

1) 残腎の肥大は 1 週間よりみとめられ, 2～16週の間において, 20～40% (平均 24.9%) の重量増加をみとめた。

2) microangiography より肥大腎の皮髄比を測定したところ, 先人の多くの報告と異なり皮髄はほぼ均等な比率で肥大するとの成績を得た。この点にかんしては, 今後の検討をまたねばならない。

3) microangiography および contact mi-

croangiography により, 主幹腎動脈, 葉間動脈, 弓状動脈, 小葉間動脈, 輸入動脈, 糸球体係蹄のいずれにも径の拡張および長さの延長がみられた。代償性腎肥大の原動力となるものの一つは, 腎血流量の増加→GFR の増加→尿管の work load と考えられ, かかる腎内血管の形態からしても, このことを暗示しているものと思う。

稿を終るに当り, 終始ご懇篤なご指導ならびにご校閲を賜った恩師酒徳治三郎教授に深く感謝の意を表します。

本論文の要旨は, 1971年11月, 第14回日本腎臓学会総会において発表した。

文 献

- 1) Arataki, M.: *Am. J. Anat.*, **36**: 437, 1926. cited by 37).
- 2) Beckmann, O.: *Arch. Pathol. Anat. Physiol.*, **11**: 50 and 121, 1857. cited by 49).
- 3) Benitez, L. & Shaka, J. A.: Cell proliferation in experimental hydronephrosis and compensatory renal hyperplasia. *Amer. J. Pathol.*, **44**: 961, 1964.
- 4) Better, O. S. et al.: Urinary concentration, dilution and acid excretion in subjects with a single kidney. *J. Urol.*, **105**: 323, 1971.
- 5) Braun-Menéndez, E. & Chiodi, H.: *Rev. Soc. Arg. Biol.*, **23**: 21, 1947. cited by 11).
- 6) Burch, P. R. J. & Burwell, R. G.: Self and not-self. A clonal induction approach to immunology. *Quart. Rev. Biol.*, **40**: 252, 1965. cited by 11).
- 7) Burwell, R. G.: The role of lymphoid tissue in morphostasis. *Lancet*, **2**: 69, 1963.
- 8) Cavina, C. et al.: Arteriographic changes in compensatory renal hypertrophy. An experimental study in dogs. *Am. J. Roentgenol.*, **113**: 468, 1971.
- 9) Dicker, S. E. & Shirley, D. G.: Mechanism of compensatory renal hypertrophy. *J. Physiol.*, **219**: 507, 1971.
- 10) Dicker, S. E. & Shirley, D. G.: Compensatory hypertrophy of the contralateral kidney after unilateral ureteral ligation. *J. Physiol.*, **220**: 199, 1972.

- 11) Fox, M. & Wahman, G. E.: Etiology of the compensatory renal response. Observations on the role of the lymphoid system. *Invest. Urol.*, **5**: 521, 1968.
- 12) Goldstein, D. J.: *Leech*, **30**: 115, 1960. cited by 37).
- 13) Goss, R. J. & Walker, M. J.: Compensatory renal hypertrophy in fetal rats. *J. Urol.*, **106**: 360, 1971.
- 14) Halliburton, I. W. & Thomson, R. Y.: Chemical aspects of compensatory renal hypertrophy. *Cancer Res.*, **25**: 1882, 1965.
- 15) 広瀬欽次郎・ほか：腎疾患の血管像。第60回日本泌尿器科学会総会講演予稿集, 68, 1972.
- 16) Hodson, C. J. et al.: Renal size in normal children. Radiographic study during life. *Arch. Dis. Childhood*, **37**: 616, 1962.
- 17) 星野 孝・須賀昭一：顕微X線法。医学書院, 1970.
- 18) 一条貞敏：腎腺癌の血管構築と病態の解釈。血管造影所見の解釈を中心に。日泌尿会誌, **62**: 125, 1971.
- 19) Idbohrn, H. & Muren, A.: Renal blood flow in experimental hydronephrosis. *Acta Physiol. Scand.*, **38**: 200, 1956.
- 20) 岩佐嘉郎：腎移植に関する実験的研究。血管系の組織像を中心として。日泌尿会誌, **61**: 103, 1970.
- 21) Johnson, P. C.: Autoregulation of blood flow. *Circulation Res.*, **15**: Suppl. 1, 1964.
- 22) Johnson, H. A. & Vera Roman, J. M.: Compensatory renal enlargement. Hypertrophy versus hyperplasia. *Am. J. Pathol.*, **49**: 1, 1966.
- 23) Johnson, H. A. & Amendola, F.: Mitochondrial proliferation in compensatory growth of the kidney. *Am. J. Pathol.*, **54**: 35, 1969.
- 24) 亀田健一：実験的ならびに臨床的腎盂腎炎の腎動脈に関するX線学的研究。日泌尿会誌, **59**: 686, 1968.
- 25) Karp, R. et al.: Compensatory kidney growth after uninephrectomy in adult and infant rats. *Amer. J. Dis. Child.*, **121**: 186, 1971.
- 26) 桐山喬夫・小金丸恒夫・ほか：代償性腎肥大に関する研究。(第1報) 微細構造について。日泌尿会誌, **61**: 927, 1970.
- 27) Klapproth, H. J.: Distribution of renal arterial circulation in the dog. *J. Urol.*, **82**: 417, 1959.
- 28) 小金丸恒夫：未発表。
- 29) 小金丸恒夫・ほか：代償性腎肥大に関する研究(第3報)。第60回日本泌尿器科学会総会講演予稿集, 73, 1972.
- 30) Krohn, A. G. et al.: Renal function in 29 healthy adults before and after nephrectomy. *J. A. M. A.*, **196**: 110, 1966.
- 31) Krohn, A. G. et al.: Compensatory renal hypertrophy. The role of immediate vascular changes in its production. *J. Urol.*, **103**: 564, 1970.
- 32) Laufer, I. & Griscom, N. T.: Compensatory renal hypertrophy. Absence in utero and development in early life. *Am. J. Roentgenol.*, **113**: 464, 1971.
- 33) Lavender, J. P. & Sherwood, T.: The renal cortex angiogram and renal blood flow. Studies of renal cortical perfusion under differing functional states. *Brit. J. Radiol.*, **44**: 505, 1971.
- 34) Liu, C. & Overman, R. R.: Effect of uninephrectomy on kidney weight and renal function in the dog. *J. Urol.*, **100**: 215, 1968.
- 35) Ljungqvist, A.: The intrarenal arterial pattern in the normal and diseased human kidney. A microangiographic and histologic study. *Acta Med. Scand.*, Suppl., **401**: 1, 1963.
- 36) Ljungqvist, A.: Structure of the arteriole-glomerular units in different zones of the kidney. Microangiographic and histologic evidence of an extraglomerular medullary circulation. *Nephron*, **1**: 329, 1964.
- 37) Lowenstein, L. M. & Stern, A.: Serum factor in renal compensatory hyperplasia. *Science*, **142**: 1479, 1963.
- 38) Lytton, B. et al.: The effects of ischemic injury on compensatory renal growth. *J. Urol.*, **100**: 128, 1968.
- 39) Lytton, B. et al.: Compensatory renal growth: Evidence for tissue specific factor of renal origin. *J. Urol.*, **101**: 648, 1969.

- 40) Malt, R. A.: Compensatory growth of the kidney. *New England J. Med.*, **280**: 1446, 1969.
- 41) Mason, R. C. & Ewald, B. H.: Studies on compensatory renal hypertrophy. I. Effect of unilateral ureteral ligation and transection. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **120**: 210, 1965.
- 42) 南 武・ほか：腎の Microangiography 第1報. *日泌尿会誌*, **58**: 563, 1967.
- 43) Mitchell, A. D. & Valk, W. L.: Compensatory renal hypertrophy. *J. Urol.*, **88**: 11, 1962.
- 44) 宮城徹三郎：腎移植に関する実験的研究. 大動脈撮影による血行動態の観察. *日泌尿会誌*, **60**: 1053, 1969.
- 45) Moffat, D. B. & Fourman, J.: The vascular pattern of the rat kidney. *J. Anat. Lond.*, **97**: 543, 1963.
- 46) 中村麻瑛男：腎移植に関する研究. 移植に供すべく摘除された腎臓の洗浄に関する実験的観察. *日泌尿会誌*, **58**: 1223, 1967.
- 47) Nakamura, R. M. et al.: Thyroid and pituitary gland activity during compensatory renal hypertrophy. *Experientia*, **20**: 694, 1964.
- 48) Nothnagel, H.: *Z. Klin. Med.*, **11**: 217, 1886. cited by 49).
- 49) Nowinski, W. W. & Goss, R. J.: Compensatory renal hypertrophy. Academic Press, New York and London, 1969.
- 50) Ogawa, K. & Nowinski, W. W.: Mitosis stimulating factor in serum of unilaterally nephrectomized rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **99**: 350, 1958.
- 51) Reiter, R. J.: *Comp. Biochem. Physiol.*, **25**: 493, 1968. cited by 49).
- 52) Ribbert, H.: *Arch. Pathol. Anat. Physiol.*, **88**: 11, 1882. cited by 49).
- 53) Rosenstein, S.: *Arch. Pathol. Anat. Physiol.*, **53**: 141, 1871. cited by 49).
- 54) Ross, J. & Goldman, J. K.: Compensatory renal hypertrophy in hypophysectomized rats. *Endocrinol.*, **87**: 620, 1970.
- 55) Rous, S. N. & Wakim, K. G.: Kidney function before, during and after compensatory hypertrophy. *J. Urol.*, **98**: 30, 1967.
- 56) Saetren, H.: A principle of auto-regulation of growth. Production of organ specific mitose-inhibitors in kidney and liver. *Exp. Cell. Res.*, **11**: 229, 1956.
- 57) 沢武紀雄：糸球体腎炎における腎内血管構築の変化に関する実験的研究. Microangiography 応用による. *日腎誌*, **12**: 621, 1970.
- 58) Selkurt, E. E.: The renal circulation. *Handbook of Physiology*. 1457, Am. Physiol. Soc., Washington, D. C., 1964.
- 59) Simon, G.: *Chirurgie der Niere*, Part 1. Ferdinand Enke, Erlangen, 1871. cited by 49).
- 60) Simpson, D. P.: Hyperplasia after unilateral nephrectomy and role of excretory load in its production. *Am. J. Physiol.*, **201**: 517, 1961.
- 61) 高松忠二：腎動脈狭窄に関する臨床病理学的研究. 高血圧ならびに正常血圧剖検例における血管造影法による検討. *日泌尿会誌*, **59**: 1, 1968.
- 62) Thompson, J. W. & Lytton, B.: Compensatory renal hypertrophy in parabiotic rats. *J. Urol.*, **98**: 548, 1967.
- 63) Threlfall, G. et al.: Effect of whole-body x-irradiation on renal compensatory hypertrophy. *Radiat. Res.*, **27**: 559, 1966.
- 64) Threlfall, G. et al.: The effect of folic acid on growth and deoxyribonucleic acid synthesis in the rat kidney. *Lab. Invest.*, **15**: 1477, 1966.
- 65) Threlfall, G. et al.: Studies of the changes in growth and DNA synthesis in the rat kidney during experimentally induced renal hypertrophy. *Am. J. Pathol.*, **50**: 1, 1967.
- 66) Thureau, K.: Renal hemodynamics. *Am. J. Med.*, **36**: 698, 1964.
- 67) 富田 勝：腎内血管変化の Microangiography による研究. *日泌尿会誌*, **63**: 330, 1972.
- 68) Wachtel, L. W. & Cole, L. J.: Abscopal effects of whole body x-irradiation on compensatory hypertrophy of the rat kidney. *Radiat. Res.*, **25**: 78, 1965.
- 69) Waugh, W. H. & Shanks, R. G.: Cause of genuine autoregulation of the renal circulation. *Circulation Res.*, **8**: 871, 1960.
- 70) Williams, G. E. G.: Some aspects of compensatory hyperplasia of the kidney. *Brit.*

- J. Exp. Path., **42**: 386, 1961.
- 71) Williams, G. E. G.: Studies on the control of compensatory hyperplasia of the kidney in the rat. Lab. Invest., **11**: 1295, 1962.
- 72) 吉利 和・本田西男：末梢循環としての腎循環。特に 'Renal Autoregulation' について，日本臨床，**22**：1729, 1964.
- 73) 吉利 和・本田西男：腎循環の自己調節，呼吸と循環，**14**：487, 1966.
- 74) Zimskind, P. D. et al.: Recovery from prolonged experimental ureteral occlusion. A radiologic study. J. Urol., **88**: 731, 1962.
- (1972年8月10日特別掲載受付)