

特 集

虚血性腎傷害の発症と修復

金 卓 岸 本 武 利*

はじめに

腎血流量は心拍出量の約25%を占めており単位重量あたりの血流量も他の臓器血流量に比し最も多い。又、腎動静脈間の酸素濃度格差は極めて小さく、腎組織では O_2 供給量は需要量を大きく上回っているように見え、腎組織における hypoxia は腎血流量がかなり低下しない限り起こらないと考えられる。事実、単なる灌流圧の低下による乏血一虚血だけでは急性腎不全 (ARF) は起こり難く、ARF の多くは脱水・循環不全等の危険因子の存在下に何らかの誘因や侵襲的医療処置が加わることにより引き起こされ、多くの場合単なる虚血性 ARF だけでなく多臓器不全を示し、重症化し、その死亡率は依然として高いものとなっている。

虚血性腎傷害発症機序には腎血管構築の特異性と各尿管上皮細胞の仕事量の差、虚血に対する反応の違いが大きく関与しているが、腎血管構築の特異性については他稿にてくわしく述べられるのでここでは虚血性腎傷害の発症と修復について報告されている実験モデルの結果をふまえ病態生理を中心に概説する。

I) 虚血性腎傷害の発症について

①腎虚血時における腎循環の変化と細胞傷害の機序について

表1に虚血性腎傷害の原因を示す。いずれの原因にせよ腎血流量が減少すると皮質表層血流量は絶対的に減少し、全腎血流量に対する割合 (% flow) も減少する。一方、傍髄質部血流量は絶対量としては変わらないか、軽度の腎血流低下時に

はむしろ増加し、% flow は増加する。すなわち“腎内血流再分布”がおこる。腎血流低下が大きくなると傍髄質部血流量の絶対量も低下する。皮質血流量の減少に従い糸球体濾過値 (GRF) は低下するがさらに虚血がすすむと尿管上皮細胞の壊死 (ATN) がおこる。すなわち虚血におちいった細胞ではミトコンドリア呼吸の抑制 (mitochondrial clamp) がおこり ATP 産出が減少するが、ATP が減少すると Na^+-K^+ ATPase, Ca^{++} ATPase 活性低下がおこり、細胞内に Na^+ , Ca^{++} の流入がおこる。細胞内の Ca^{++} の増加は phospholipase 活性を亢進させ細胞膜の Ca^{++} 透過性はさらに亢進することとなり、又、血流再開に際しても後述するように活性酸素の産生増加により細胞膜が傷害をうけ、細胞内 Ca^{++} は増加し、最終的に細胞壊死に至る¹⁾ (図1)。尿管上皮細胞が壊死すると脱落・壊死細胞による尿管の閉塞、そして糸球体濾過液の管腔側よりの血液側へ

表1 虚血性腎傷害の原因

- A. 有効循環血漿量の減少
 - 体液量の絶対的減少：出血，脱水，嘔吐，下痢，火傷，利尿剤など
 - 体液量の分布異常：ネフローゼ症候群，肝硬変，急性膵炎など
- B. 心拍出量の減少
 - 心筋梗塞，心筋症などによる，うっ血性心不全，心タンポナーデ
- C. 末梢血管の拡張
 - 降圧剤，敗血症など
- D. 腎血管の収縮
 - 敗血症，肝腎症候群，交感神経の刺激など
- E. 腎血管の閉塞
 - 血栓性閉塞症，解離性大動脈瘤，腎動脈瘤など

*大阪市立大学医学部泌尿器科

の逆拡散, さらに tubuloglomerular feedback (TGF) により糸球体濾過機能はさらに低下, 又は停止することになり, ここに急性腎不全 (ARF) が確立する. 虚血性 ARF の病理所見としては①糸球体はほぼ正常, ②近位尿細管の拡張, 刷子縁の脱落と細胞の扁平化, ③遠位尿細管の拡張と円柱の形成, ④集合管における円柱による閉塞, ⑤間質の浮腫・細胞浸潤, ⑥小動脈の収縮や内皮細胞の腫大, があげられるが特徴的なのは傍髄質部近位直尿細管 (S₃) が最も強く傷害を受けていることと, 同一ネフロン内では傷害は断続的にみら

れることで, 近位尿細管全域が均等に傷害を受ける腎毒性 ARF とは形態的にも異なっている²⁾ (図2). S₃ がもっとも強く傷害を受ける理由として①髄質の外層部にあり腎血管構築上, 血流量が非常に少ない部であること, ② Na, Cl の再吸収が盛んであり, ATP を多く必要としていること, ③ O₂ が不足すると解糖系が刺激され ATP が産生されるが S₃ でのヘキソキナーゼ等の解糖系酵素活性は他の尿細管分節と比較して極めて低いこと³⁾ 等が挙げられている.

従って腎虚血時にみられる腎内血流の再分布は GFR を低下させ髄質血流量を保ち, 尿細管上皮における O₂ の需要/供給比を低下させ ATN を防ぐ一種の防御反応であるとも考えられる.

②血管作動因子の関与

上述の腎循環・尿細管上皮細胞の動態の変化には種々の血管作動因子が関与している.

1) 交感神経系, R-A系, PG系, ADH の関与

腎乏血-虚血条件, 特に出血性ショック, hypovolemic ショック下では体液を保つ体反応として交感神経系, レニン・アンギオテンシン系 (R-A 系) の強い刺激が起こり, 血中カテコールアミン, アンギオテンシン II ならびに ADH レベルの上昇がおこる. ノルアドレナリンは強い腎血管収縮作用をもつが, これは弓状動脈, 小葉間動脈, 輸入・輸出動脈, 直血管にまでおよび, GFR の低下と髄質血流量の低下をもたらす. アンギオテンシン II はノルアドレナリンとほぼ同じ血管床に対し収縮作用をもち, 互いの収縮作用を増強させるが, 糸球体に対してはメサンギウム細胞を収縮させ GFR の低下と輸出動脈血管抵抗を増加させる. 又, ADH は直血管の血流を低下させている. 血管内皮傷害や血小板凝集が起こると強い血管収縮物質であるトロンボキサン (TXA₂) が産生分泌され, さらに血管収縮は増強される. 一方, プロスタグランジン系 (PG 系) は血管収縮刺激により血管拡張性の PGI₂ および E₂ 産生が起こり髄質血流の確保に働き, アンギオテンシン II や ADH と拮抗的に作用していると考えられている. PG 系をインドメタシンにて抑制すると ARF が増悪することがよく知られているが, アンギオテンシン II に関してはその作用を ACE 阻害剤で抑制しても虚血性 ARF の進展

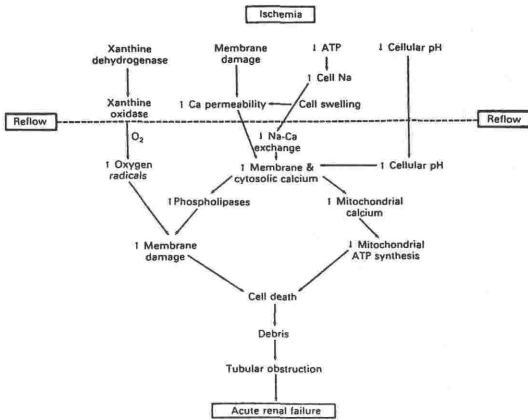


図1 尿細管上皮細胞における虚血/再灌流時の傷害発生の機序 (文献1) より引用)

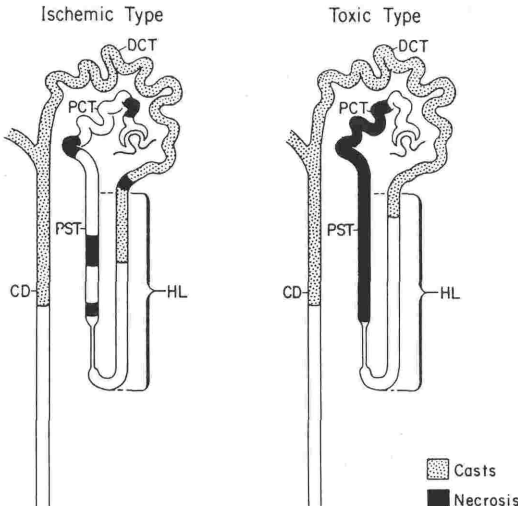


図2 ARF におけるネフロン内受傷部位 (文献2) より引用)

を予防できなかったという報告が多数みられ、虚血性 ARF の主要因ではないという意見が多い。

2) Adenosine

腎虚血中 ATP の分解がすすみ AMP より adenosine がつくられ組織中に増加する。Adenosine のレセプターには A_1 , A_2 の2種があり、 A_1 により輸入動脈の収縮が、 A_2 により輸出動脈の拡張がおこり、GFR が低下する。髄質血流量に対しては増加作用があり（これは A_1 を介してのレニン分泌抑制作用による？）、ヘレンの上行脚では A_1 を介して NaCl の輸送を抑制している。Adenosine のアンタゴニストの theophylline により虚血性 ARF⁴⁾ やグリセロール誘発 ARF の進展が抑制されるという報告があり、虚血性腎傷害の発生に関与していると考えられているが、上述のような adenosine 作用は腎虚血の間、尿細管上皮に対してその仕事量を減弱させ、 O_2 消費を抑制し ARF 進展に防御的な作用をしているとも考えられている。Adenosine には A_1 , A_2 という2種のレセプターがあること、虚血中に adenosine は adenosine deaminase の作用を受けると inosine となりさらに xanthine に変換されるが、この xanthine は活性酸素の源となり細胞傷害を起こすこと等、adenosine の腎作用はまことに複雑である。

3) Endothelin

Endothelin は血管内皮細胞より分泌される強力な平滑筋収縮ペプチドであり、腎血管に対しては輸入及び輸出動脈を収縮させ、腎血流量及び GFR を低下させる。ラット虚血性 ARF において血中及び腎内での上昇を認めた報告⁵⁾、人の ARF において血中 endothelin レベルの上昇を招くという報告⁶⁾ もあり、虚血性腎傷害においては損傷された内皮細胞より endothelin が多量に放出されるものと考えられている。そして endothelin 抗体の投与により虚血性 ARF の進展が抑制されたとの報告⁷⁾ がみられ、虚血性腎傷害における endothelin の役割は大きいものと思われる。又、GFR を減少しない量の endothelin には、尿量の増加と Na 排泄の増加が認められており、これは endothelin 刺激によりプロスタグランジン E_2

の産生増加がおこり、 Na^+-K^+ ATPase 活性を抑制する結果であると報告されている⁸⁾。このように endothelin には尿細管上皮に対しても作用を有しているようで、虚血性腎傷害における endothelin の役割は今後さらに検討されるものと思われる。

4) 血小板活性因子 (PAF)

PAF は血小板、単球、顆粒球、内皮細胞、メサンギウム細胞等により産生され、プロスタノイドの産出やメサンギウム細胞の収縮をおこす。PAF を腎動脈内に投与すると GFR の低下、尿量の減少が認められる。PAF 産生の亢進が認められるエンドトキシンによる ARF モデルや虚血性 ARF モデル⁹⁾ において、PAF アンタゴニストの前処置にて GFR の低下、尿量の減少が軽減されることにより、PAF は虚血性腎傷害の増悪因子であると思われる。

5) 心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)

ANP は平滑筋の C-GMP の増加を介し、血管拡張作用と、Na 利尿作用を有している。

腎血管に対しては弓状動脈、小葉間動脈、輸入動脈を拡張させるが、腎髄質の血流も増加させるとされている。GFR は糸球体濾過圧の増加と糸球体濾過係数 (Kf) の増加により増加する。動物実験において ANP の前投与により ARF が軽減されたとの報告が多数みられるが、実際のヒトの ARF においては ANP は多尿期に増加するようで虚血性腎傷害においては発症過程よりはむしろ、回復過程に関与しているのかも知れない。

6) 内皮細胞由来弛緩因子 (EDRF)

EDRF は血管内皮細胞がアセチルコリンやブラディキニンなどの刺激により産生、放出する平滑筋弛緩物質であり、L-アルギニンから産生される一酸化窒素 (NO) 又は NO 関連物質であるとされている。後述するように虚血性腎傷害ではスーパーオキシド (O_2^-) が産生されるが NO は O_2^- と反応すると消去されることにより、虚血性腎傷害での血管収縮は NO の消去も一因となっていると考えられる。EDRF と虚血性腎傷害との関連については今後の課題である。

③活性酸素の関与

Paller ら¹⁰⁾ が虚血性 ARF ラットにおいて O_2^-

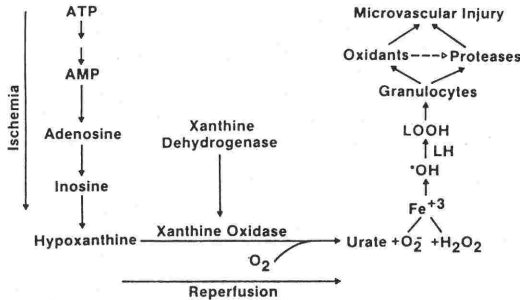


図3 虚血/再灌流に伴う活性酸素の産生と組織傷害の機序(文献11)より引用)

の scavenger である superoxide dismutase (SOD), $\text{HO}\cdot$ の scavenger である demethylthiourea (DMTU), xanthine oxidase の阻害剤である allopurinol を投与し ARF の進展の防止に成功して以来, 虚血性腎傷害における活性酸素の役割は大きな注目をあびてきた. 活性酸素の関与は血流再開後に起る. 血流再開後の活性酸素の役割について Granger らの仮説¹¹⁾ を中心に要約する(図3).

虚血がつづくとき組織の ATP は再生されず, $\text{ATP} \rightarrow \text{AMP} \rightarrow \text{adenosine} \rightarrow \text{inosine} \rightarrow \text{hypoxanthine}$ と分解がすすみ, hypoxanthine の蓄積がおこる. 一方, 組織には xanthine dehydrogenase が存在しており, 虚血に伴う組織傷害のため Ca^{++} と protease の活性化の下に xanthine oxidase への変換がおこる. 蓄積した hypoxanthine は血流が再開されると, xanthine oxidase と O_2 の存在下に尿酸塩に代謝され, この時に多量のスーパーオキシド (O_2^-) が産生される. さらに O_2^- は組織中の鉄の融媒作用により, 非常に反応性の強い水酸ラジカル ($\text{HO}\cdot$) に変換される. $\text{HO}\cdot$ は細胞膜の不飽和脂肪酸から電子をうばい, ペルオキシラジカル ($\text{LOO}\cdot$) などを発生させる. これらの活性酸素が組織傷害をおこすが, 中でも $\text{LOO}\cdot$ は反応性が強く, 寿命も長いので, 遠隔にある組織に対しても傷害を及ぼすこととなる. 又, 組織に流入してくる顆粒球も活性酸素により刺激を受け, 自らも活性酸素を放出し, 又, 種々の酵素を分泌して腎傷害を増悪させると考えられている.

Paller の報告以後, 虚血性腎傷害における各種抗酸化剤の有効性を示した報告は多くみられてお

り, 虚血性腎傷害の進展において, 活性酸素の役割は大きいと考えられる. 又, xanthine oxidase の酵素活性が遠位尿管よりも近位において高い¹²⁾ と報告されており, このことは S_3 の易傷害性の一因となっていると思われる.

④ サイトカインの関与

敗血症や DIC と関連した ARF では endotoxin 等の刺激により, 単球, macrophage より産生, 分泌される IL-1 や TNF 等のサイトカインが ARF 進展に大きく関与している. これらは好中球を刺激し, 活性酸素を放出させ, 又, 内皮細胞, macrophage, T 細胞等から, 種々の突症性サイトカイン, トロンボキサン, ロイコトリエン, PAF 等を放出させ, 組織傷害及び循環不全を誘導する. この様に敗血症, DIC 等において IL-1, TNF は全ての組織の傷害を招き MOF に至る. 特に, 肺ならびに腎が傷害されやすく, ARDS ならびに ARF に至る.

⑤ 肝の関与

肝と腎とのあいだには代謝および循環の上で密接な関係があり, 虚血性腎傷害の発症においても肝は重要な因子である. 肝硬変末期にみられる ARF は“肝腎症候群”として知られているが, これは肝で不活化されないで残っている endotoxin, VIP (vasoactive intestinal peptide), substance P 等の因子, 低アルブミン血症等による有効循環血漿流量の低下, 交感神経の刺激等による虚血が主要因であると考えられている. 又, アミノ酸や糖の門脈内投与により GFR が上昇するという事実より, 肝においては GFR を上昇させる体液因子 (glomerulopressin) が産生されており, 肝硬変末期ではこの因子の産生が減少し, 肝腎症候群が発症するという仮説¹³⁾ もある. 臨床的には虚血性腎傷害を招いている場合, 他の臓器も傷害をうけている場合が多く多臓器不全を呈していることが少なくない. 虚血性 ARF の1つであるグリセロール誘発 ARF モデルにおいても他臓器傷害, 特に肝傷害を伴っている. 本モデルにおいては ARF の進展が軽度であった群においては腎血流量の早期回復とともに肝血流量の早期回復¹⁴⁾ や肝のミクロゾーム分画の種々のチトクローム P 450分子種の活性の上昇がみとめられ¹⁵⁾ 肝での薬物代謝の亢進による腎毒性物質の除去能亢進や glomerulopressin 等の循環に影響する因

子の放出等による ARF 進展防止機序が示唆される。すなわち虚血性腎傷害時における肝の庇護は強調されることである。

II) 虚血性腎傷害の修復(回復)について

虚血性腎傷害の回復は傷害をうけた尿細管上皮細胞の回復によりもたらされる。尿細管上皮細胞の再生には基底膜が保存されていることが前提となるが、動物実験における中等度の虚血傷害腎では受傷24時間後よりおこっている。壊死した細胞群の両側から再生細胞がのびるが、通常は壊死部の遠位側からの再生が盛んである。この再生細胞は一樣に丈の低い立方形で、好塩基性を減じており核は大型、細胞小器管は未発達で刷子縁もまばらである。刷子縁の回復等、近位尿細管の形態がかなり回復した時点で機能も徐々に回復し、臨床的にはこの2-3日後に利尿期に入るようである。このような尿細管上皮の再生に epidermal growth factor (EGF) の関与が近年注目をあびている。EGF は1962年雄マウス顎下腺より分離、同定されたポリペプチドであり、細胞の増殖、分化に関与する重要な成長因子である。臨床的には ARF 患者において回復期に尿中 EGF 排出量の増加が認められている¹⁶⁾。マウス腎の遠位尿細管にも高濃度の prepro EGF mRNA が証明されており¹⁷⁾、ARF においては傷害をうけた近位尿細管上皮細胞の再生促進のため傷害が軽度である遠位尿細管から EGF が分泌されるのかもしれない。又、血小板内にも EGF は多く含まれており、局所における血小板活性化により EGF が遊離され、再生を促進する可能性も示唆される。いずれにせよ虚血性 ARF ラットにおいて ARF 発症後に外因性に EGF を投与したところ ³H-thymidine のとりこみが増加し尿細管上皮細胞の再生が促進され、ARF の回復が早められたという報告¹⁸⁾がみられ、EGF は ARF 治療の分野に新たな展開をもたらすものと思われ、期待されている。

おわりに

虚血性腎傷害の発症と修復の機序について病態生理を中心にして概説したが、非常に多くの因子が複雑にからみ合っており、理解しがたいものとなっている。未だ不明な点が多く今後さらなる研

究が必要とされているが、EGF と尿細管上皮の再生、修復の関係の解明は現時点において“予防以外に治療はない”といえるこの分野において新たなる光明を投げかけており期待されることである。

文 献

- 1) Schrier, R. W., Arnold, P. E., Van Putten, V. J., et al.: Cellular calcium in ischemic acute renal failure: role of calcium entry blockers. *Kidney Int.* 32:313~321, 1987.
- 2) Venkatachlam, M. A.: Pathology of acute renal failure, In: Brenner, B. M., Stein, J. H. (ed) *Acute renal failure*. Churchill Livingstone, New York, 79~107, 1980.
- 3) 鳥養省三: 腎臓における虚血傷害の成因. *臨床科学* 24: 888~895, 1988.
- 4) Lin, J. J., Churchill, P. C., Bidani, A. K.: Theophylline in rats during maintenance phase of post-ischemic acute renal failure. *Kidney Int.* 33: 24~28, 1988.
- 5) Shibouta, Y., Suzuki, N., Shino, A., et al.: Pathophysiological role of endothelin in acute renal failure. *Life Sci.* 46:1611~1618, 1990.
- 6) Tomita, K., Ujiie, K., Nakanishi, T., et al.: Plasma endothelin levels in patients with acute renal failure. *N. Engl. J. Med.* 321:1127, 1989.
- 7) Kon, V., Yoshioka, T., Fogo, A., et al.: Glomerular actions of endothelin in vivo. *J. Clin. Invest.* 86:1762~1767, 1989.
- 8) Zeidel, M. L., Brady, H. R., Kone, B. C., et al.: Endothelin, a peptide inhibitor of Na⁺-K⁺ATPase in intact renal tubular epithelial cells. *Am. J. Physiol.* 26:C1101~C1107, 1989.
- 9) Lopez-Farre, A., Bernabeu, F., Gomez-Garre, D., et al.: Platelet-activating factor antagonists treatment protects against postischemic acute renal failure in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 253: 328~333, 1990.
- 10) Paller, M. S., Hoidal, J. R., Ferris, T.F.: Oxygen free radicals in ischemic acute renal failure in the rat. *J. Clin. Invest.* 74:1156~1164, 1984.
- 11) Granger, D. N.: Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Physiol.* 24:H1269~H1275, 1988.
- 12) 山田秀生, 遠藤 仁, 相沢 力: Xanthine oxidase (XOD) と superoxide dismutase (SOD) のラットネフロン内分布. *日腎誌* 28: 187 (抄録), 1986.
- 13) Alvestrand, A., Bergstrom, J.: Glomerular hyperfiltration after protein ingestion, during glucagon infusion, and in insulin-dependent diabetes is induced by a liver hormone: Deficient production of this hormone in hepatic failure causes hepatorenal syndrome. *Lancet.* 8370:195~197, 1984.
- 14) Kishimoto, T., Nakatani, T., Kim, T., et al.: Cardiac output, renal blood flow and hepatic blood flow in rats with glycerol-induced acute renal

- failure. *Nephron*. 53:353~357, 1989.
- 15) 岩井謙仁, 仲谷達也, 岸本武利ほか: グリセロール再投与ラットにおける肝ミクロゾームのチトクローム P-450 の変動. *日腎誌* 30: 927~933, 1988.
 - 16) 平吉隆保, 吉村吾志夫, 岩崎滋樹ほか: 急性腎不全における尿中 epidermal growth factor (EGF) 測定の臨床的意義. *日腎誌* 32: 131 (抄録), 1990.
 - 17) Rall, L. B., Scott, J., Bell, G. I., et al.: Mouse Prepro-epidermal growth factor synthesis by the kidney and other tissues. *Nature*. 313:228~231, 1985.
 - 18) Norman, J., Tsau, Y. K., Bacay, A., et al.: Epidermal growth factor accelerates functional recovery from ischaemic acute tubular necrosis in the rat: role of the epidermal growth factor receptor. *Clin. Sci*. 78:445~450, 1990.