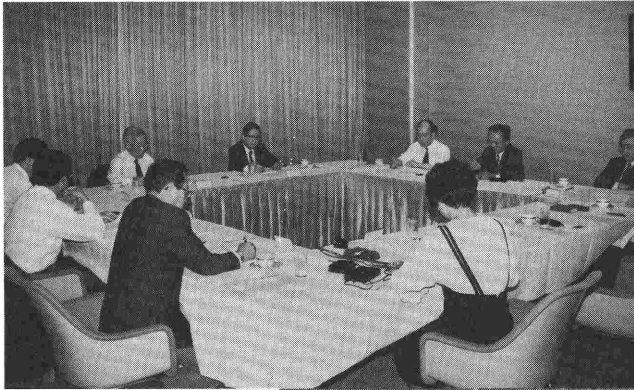


討 論

「循環制御」誌上シンポジウム

＝ 臓器虚血の特異性（腎虚血） ＝

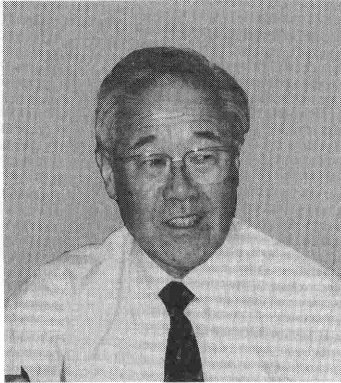
討 論 風 景



シンポジスト	坂	井	建	雄	先
	玉	置	俊	晃	生
	出	浦	照	國	生
	岸	本	武	利	生
モデレータ	石	川	兵	衛	生
	遠	藤		仁	生
オブザーバ	谷	口	興	一	生
	平	澤	博	之	生

日 時：平成4年10月17日（土）

場 所：経 団 連 会 館



石川 兵衛 先生

石川 (奈良医科大学・内科) 本日は、「臓器虚血の特異性」(腎虚血)というテーマで先生方にご討議をいただきたいと存じます。大変お忙しいところをお集まりいただきまして、ありがとうございます。

モデレータは、東京大学薬理学の遠藤先生と、私、奈良医大内科の石川がさせていただきます。またオブザーバーとして、群馬県立前橋病院の谷口院長先生が参加してくださいませ。「循環制御」の編集委員をしておいでですので、よろしく願います。

まず、演者の先生方に自己紹介をしていただきたいと思ひます。坂井先生から順次願ひます。

坂井 (順天堂大学医学部・解剖学) 私は、腎臓の血管構築の特異性を主にご紹介いたします。順天堂大学の解剖学の坂井でございます。

玉置 (香川医科大学・薬理学) 香川医大・薬理学の玉置と申します。

主に腎循環調節の液性因子について発表させていただきます。

出浦 (昭和大学藤が丘病院・内科) 昭和大学藤が丘病院腎臓内科の出浦です。どうぞよろしく願ひます。

私は、腎阻血における epidermal growth factor の関与について、主として私自身と共同研究者によるデータを中心にお話しさせていただこうと思ひます。

岸本 (大阪市立大学医学部・泌尿器科) 大阪市立大学の泌尿器科の岸本と申します。

本日は、虚血性腎障害 (acute renal failure) を中心に ARF をレビューさせていただきます、お隣の平澤先生とともに日ごろ ARF 患者さんの

治療に当たっている者の1人としても発言させていただきたい、と思っております。

平澤 (千葉大学医学部・救急部) 千葉大の救急部及び集中治療部をやっております平澤と申します。

まず最初におわびしたいんですが、私の原稿が先生方の手元に届きませんで、まことに申しわけございませんでした。いろいろなことが交錯してしまいまして、ついおくれてしまいました。きょう、骨子だけ書いたものを持参させていただきました。

私は、救急部や ICA で仕事をしているものですから、急性腎不全というのは日常茶飯事に遭遇するわけでありまして、そういう立場から、我々が診る急性腎不全は必ずしも虚血性ということではないかもしれませんが、それも含めまして、その予防とか、治療ということでディスカッションに参加をさせていただければと思っております。どうかよろしく願ひいたします。

石川 どうもありがとうございます。

先生方の研究内容の詳細は誌上に発表されますので、ここでは腎虚血に関連した重要な話題について、一つの流れに従って話を進め、その中に先生方のご研究の内容を盛り込んでいただくというふうにしたいと思ひます。

その流れといいますのは、(1)腎血管系の構造と正常時の循環制御はどのように行われているのか。(2)腎虚血の成因、あるいは原因疾患としてどのようなものがあるのか。(3)腎虚血の場合には循環制御がどのように変わってくるのか。これは腎臓の中の問題と、体循環系との相互作用についてお話をいただきたいと思ひます。(4)臨床においては、腎虚血の診断をどのようにするか。原因疾患の診断なり、腎虚血があるかどうかという病態の診断については、どのようにしたらよいかというお話。(5)それから腎虚血に対する対策であります。腎虚血で起こってくる病態といたしましては、急性腎不全が一番多からうかと思ひますが、虚血にかかわる臨床全般にわたる問題を取り上げていただければと思ひます。

最初の方は遠藤先生にご司会をいただきます。どうぞよろしく願ひいたします。

遠藤 (東京大学医学部・薬理学) それでは、第1のトピックスについて、先生方の活発なご意

見を伺いたいと思います。

腎血管系の構造と正常時の循環制御という観点から、まず最初に形態的な側面で、神経の分布も含めて腎臓の特徴を坂井先生にお話したいと思っています。

坂井 人間の体の中に各種臓器がございますけれども、腎臓は中でもとりわけ重量当たりの血流量が非常に大きな臓器であります。左右合わせて200グラムほどの臓器であるにもかかわらず、心拍出量の20%もが腎臓の中に入っています。言いかえれば、これは通常の栄養血管と、尿生成という腎臓の機能を行うための機能血管が、腎動脈という1本の形に合わさっているわけです。

腎臓の機能を考えますと、この大きな血流量の意味がよく理解できます。腎臓の尿生成過程は、第1に非常に大きな量の糸球体ろ過を行う。そしてろ過された大量の量のうちの99%までを再吸収することによって、最終的な尿をつくるわけです。

ですから、腎臓の血管の構築の特異性といえますのは、この膨大な糸球体ろ過量を維持するために専らあると考えても差し支えありません。糸球体ろ過のためには、膨大な血流量と、通常の毛細血管よりもはるかに高い血圧が糸球体にかかる必要があります。これを維持するために、腎臓に入ってきた血液は、事実上、ことごとくが一たん糸球体の毛細血管を通過して、その後尿細管周囲の毛細血管を通過します。つまり二重の毛細血管を通るという配置になっております。

腎臓の機能の肝心な点は糸球体のろ過にあるわけですが、その糸球体でのろ過を調節するために、糸球体の上流側の血管抵抗、及び糸球体の下流側の血管抵抗、これをともかく精密に、しかも、状況に合わせて調節していかなければならない。そういう観点で見ますと、腎臓の血管構築が非常によく理解できます。

ご承知のように、腎臓に入ってきた動脈は、規則正しく分岐、配置されています。弓状動脈は腎臓の皮質と髄質の境界部を走る動脈として認められますけれども、そこから皮質の表面に向かう小葉間動脈となり、そこからさらに最終的に糸球体に行く輸入細動脈が分かれてきます。

動脈一般の構造という観点から考えますと、糸球体の中の組織の動脈も基本的には通常の動脈と



坂井建雄先生

同様の壁の構造を持っております。順番に血管の内腔側から申しますと、内皮細胞、そして内弾性板という弾性線維でできた層を介して、その外側に1ないし数層の平滑筋細胞が輪状に取り巻いております。そしてその外側にしばしば弾性線維が密に集まっておりまして、外弾性板。そしてこれはしばしば忘れられがちなんですけれども、動脈の周囲にさらに動脈周囲の結合組織というやや特殊な構造があります。動脈の平滑筋にかなり密接して膠原線維が集まっておりまして、その外側はかなり空虚な空間となっております。この動脈周囲の結合組織のルーズなところを通してリンパ管や自律神経が走っているという構造をとっております。

動脈というのは、かなり圧の高い血液を流してしおります血管ですので、その圧に抵抗していか壁の構造を維持するかというのが動脈にとっての主要な眼目になってまいります。

腎臓の中の動脈は、細い糸球体の直前に至るまで、通常の組織の動脈に比べてかなり圧が高いという特徴がありますので、その観点で見ますと、ほかの例えば消化管などの小動脈に比べまして、やや径が細いというような傾向がうかがわれます。

遠藤 ありがとうございました。

血管の構築という基本的なユニットは、腎臓のみに特異的な構造はありますか。

坂井 動脈の壁の構造を要素に分けて見ますと、腎臓に特異的というものは特にあるわけではありません。内皮細胞、そして細胞外基質そのものに特異的なものはみつかりません。しかし、これらの要素が組みあわさってできた配置や割合が、異なる特徴的なものになっています。この血



玉置俊晃先生

管構造の臓器特異性というのは、実はまだよく解明されていない分野なのです。

遠藤 糸球体という毛細血管網は、腎の他には見られない特異性があり、これ以外はほとんど他の臓器の血管と変わりがないということです。

坂井 構造から見れば、糸球体というのは、血管の常識を越えた血管です。ただ1つ述べておきますと、糸球体毛細血管の内皮は有窓性で、しかもその窓に膜がはっていない、極めて透過性の高いものなのです。

遠藤 成書に、記されている構造では、腎臓の神経系、リンパ系が十分に展開されているものがないんですが、この後の玉置先生にもお話しにも関係して、神経系の因子の関与というものを理解するために、腎臓の神経の分布についてお話しただけませんか。

坂井 腎臓は交感神経の支配を非常によく受けております。腎臓に入った交感神経は専ら動脈の壁沿いに入ってきました、先ほど述べました、動脈の分岐に沿って進んでいきます。そして糸球体の近傍、傍糸球体装置や輸出細動脈の周辺にまで確実に神経支配を伸ばしております。

腎臓の中の分節でどの部位が特に神経支配が多いかという所見はつかまっております。少なくとも動脈全般には非常に密な神経支配があることはわかっております。

それから腎臓の神経支配につきましては、尿細管の周囲に神経終末があるという報告が一部の研究者からあります。しかし、実際これについては異論が多々ありまして、コンセンサスを得るまでには至っておりません。

遠藤 ありがとうございます。

神経については、各種病態、あるいは虚血時の液性因子の変化と関連して後の方でまた追加ご発言いただきたいと思います。

谷口 (群馬県立前橋病院・内科) 一つ、ご質問させていただいてよろしいですか。

先ほど、先生は、他の臓器、たとえば消化管なんか比べて小動脈の径が細い、その理由は圧が高いためとおっしゃったんですが、圧が高いとどうして細くなるのでしょうか。

坂井 動脈の内圧は、壁を膨張させようとしています。その膨張力に抵抗して壁は張力を発生して壁の構造を維持します。その張力の大きさは内外の圧力差と半径の積に一致いたします。したがって、同じ内径でありましても、腎臓内の動脈のように圧が高いとより大きな張力が生じます。そういう動脈の場合には壁を厚くするか、内腔を細くしておいて、壁の張力を低下させることがリーズナブルな配置だと思われま。

谷口 Laplace の法則に適合するということですね。

遠藤 正常時の循環制御の形態的な側面に加えまして、今度はひとつ液性因子、特にモジュレーターとしての役割、これは玉置先生が総説の中でたくさんの因子を書かれておりますが、正常時にはどういう因子が循環を維持するのに、腎臓の中で必要とされているかという点についてお話しただきたいと思います。

玉置 先ほど坂井先生からもお話があったんですけども、腎臓は臓器の大きさの割合に血流量が大きい。言いかえますと、腎臓の血管というのはかなり拡張した状態で維持されているということでもあります。神経性因子と液性因子により調節されているだろうと考えられています。

腎臓を単離してきて、神経性因子の関与をなくした単離灌流腎のような形にしましても、腎臓の腎血流量の自動調節能が保たれているということが知られています。神経性因子の役割は、いろいろな作用はあるんだろうと思いますけれども、神経性因子をのぞいた状態でも腎臓には腎血流量の調節を行うための腎固有の調節能を持っているということが、一つ大きな特徴かと思えます。

初めに申しましたように、腎臓の血管はどちらかという、拡張しているような状態にあるということで、では、交感神経系の β 受容体による

拡張は何かやっているのかと思ひまして、一度以前 β -ブロッカーによる腎臓血流量の変化を見たことがあります。ノンセレクトィブなプロパロールを、犬の実験ではございますが、腎動脈内に直接注入してみますと、若干血流量が落ちてきます。ただども、そう強い影響は持っていないというデータを得ております。

液性因子に関しましてはいろいろなものがありまして、今回の論文の中にも幾らか挙げさせていただきましたが、このほかにもたくさんあると思ひます。

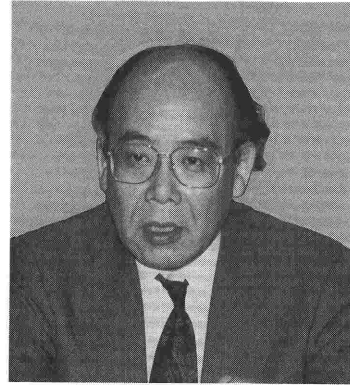
その中でもいろいろ問題になってくるものとして、腎臓はレニンの分泌を行っているということで、どうしてもレニン-アンジオテンシン系が最も注目されると思ひます。今までレニン-アンジオテンシン系を薬理的にブロックしてやろうとすると、サララシンに代表されるようなペプチド性アンジオテンシン II (Ang II) antagonist とか、angiotensin converting enzyme inhibitor とかいうものがありまして、いろいろのデータが出されております。

しかしながら、ペプチド性のアンジオテンシン II antagonist は、アゴニスティックな作用もありまして、なかなかデータの解釈がむづかしい。

それから angiotensin converting enzyme inhibitor に関しましては、キニンの増強作用があって、これもちょっとアンジオテンシン II の抑制作用だけを見ていないという問題があります。最近になりまして、非ペプチド性のアンジオテンシン II の antagonist が各種出てまいりました。先ほど言いましたような、アゴニスティックな作用やキニンの増強作用を持っていないという物質が出てきました。我々の教室でもこのような物質を腎臓に作用させたときに、腎循環にどのような影響を与えているかというのを調べております。

アンジオテンシン II の非ペプチド性の antagonist を投与しますと、腎血流量がふえてまいります。だから、多分正常な腎循環に、アンジオテンシン II は収縮の方向に働いているだろうと考えております。

それからプロスタグランジン (Prostaglandins) ですけれども、腎臓はかなり豊富にプロスタグランジンを産生する能力を持っているというのは、もう皆さんいろんな方がおっしゃっていますし、



出 浦 照 國 先生

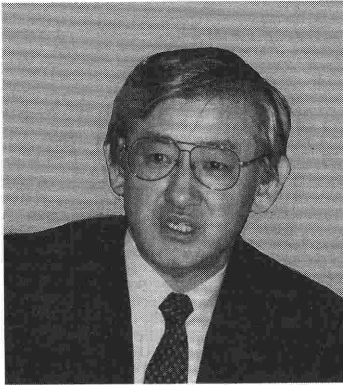
明らかだと思ひます。ただども、正常な状態の腎臓にプロスタグランジンの産生を抑制するようなインドメタシンに代表されるようなシクロオキシゲナーゼ阻害薬を投与しましても、腎血流量に変化は起こりません。

そういうことで、プロスタグランジンというのは、どうも阻血性変化なり、いろいろな何か腎臓に障害が加わったときに産生されて、腎循環調整を行っているのではないかという気がしております。

次に10年ほど前に発見されました血管内皮由来弛緩因子 (EDRF)、本体が一酸化窒素 (NO) ではないかということを言われていますが、このような一酸化窒素 (NO) が腎循環にどのように作用しているかが最近注目されています。我々も、興味を持ちまして、最近、in vivo, in vitro, 両方の系で実験をおこなっています。一酸化窒素の合成阻害剤でありますL-ニトロアルギニンのようなものを実験動物に注射してやりますと、明らかに腎血流量が減ってまいります。さらにL-ニトロアルギニンで減少した腎血流量は、一酸化窒素の合成基質のL-アルギニンを併用投与すると、もとに回復します。

EDRF の本体と考えられている一酸化窒素は、内皮だけでなく神経終末からも出ているという報告もありますし、また血管平滑筋にも産生能力があります。必ずしも内皮依存とは言えませんが、一酸化窒素 (NO) をブロックしてやりますと、先ほどのプロスタグランジンとは違い量は明らかに減少してまいります。

私個人としましては、今、単離した輸入細動脈を使った実験をしております。輸入細動脈を単離



平澤博之先生

した1本の輸入細動脈に対して、一酸化窒素合成阻害剤を作用させますと、明らかに収縮してまいります。

そういうことで、EDRFは一酸化窒素(NO)だけではないかわかりませんが、一酸化(NO)だけを見てまいりますと、正常な腎循環にかなり影響を持っているように思っております。

遠藤 昔から神経性の調節を腎臓で見ると、除神経(denervation)するという方法があります。腎臓に入っていく神経を切断してどうすることが起こるか。これによって神経性の調節はどのようになっているかを推測します。神経を切断しますと、利尿(diuresis)が起こるといふ、実験事実があります。先生の今述べられた液性因子なども含めて、交感神経を切断したときに、diuresisが起こるといふのは、一体どういうメカニズムであるというふうに考えたらよろしいでしょうか。

玉置 腎臓の交感神経系が刺激されたときには、近位尿細管にて、水、ナトリウムの再吸収が起こるだろうということが言われております。除神経後には近位尿細管での交感神経の作用が消失するため、除神経後のナトリウム排泄が起こっているだろうと一般には考えられているようです。

遠藤 先程形態のところ、尿細管の周囲に神経終末が分布しているということに対して、まだコンセンサスは得られていないけれども、それを示唆するデータがあるという坂井先生のお話と、今の玉置先生のdenervation diuresisの話とは一つ通じるような感じがいたしますけれども、そういうふうに坂井先生のお話をとらえてよろし

んでしょうか。

坂井 結構だと思います。

石川 ここで腎臓における血管の構造上の一番の得異性というのは、renal artery から入って、arteriole まできて、vas afferens, capillary, vas efferens になる。つまり、動脈系の中に capillary が入っているということですね。capillary からは、普通は静脈になるのもう一回動脈に戻るわけです。それで交感神経が vas afferens から glomerulus の血管極を越えて、vas efferens の方にまでいって、capillary を飛び越えて。このことが腎臓の特異性の一つであると思います。

それともう一つは、先生のペーパーに書いてあることですが、capillary 中のプレッシャーが大体45ないし50 mmHG で、ほかの組織の capillary のプレッシャーと違ってとても高いんです。これは腹部大動脈から glomerulus までの距離が短いため、filtration をしやすいようになっている。これが血管系の構造上のもう一つの特徴です。

それから、今の神経調節と液性調節の件ですが、神経支配はどちらかといえば vas afferens の方に強く、輸出の方が弱い。それから、液性調節では vas afferens の方はカテコラミンで収縮が強く起こりますが、アンジオテンシンIIによる収縮はほとんどが efferens で、afferens の方には今おっしゃたようないろいろな問題があるということですね。

玉置 先ほど余り触れませんでしたけれども、今まで多くの実験がなされた中で、どうも輸入細動脈にはアンジオテンシンIIの作用があっても弱いのではないかと、輸出細動脈は強いんじゃないかと。それで生理的な状態では、どうも出ていく方の輸出細動脈を主に収縮させているのではないかという論文がたくさん出てきていました。ここ数年ぐらいになりまして、先ほど言いましたように、私もやっておりますけれども、輸入細動脈や輸出細動脈を単離しまして、その一つずつを見て、アンジオテンシンIIの作用が本当に輸出細動脈に強く、輸入細動脈に余りないのかというのを世界じゅうでいろいろなグループにより研究されております。

輸出細動脈に強い収縮を起こすというのは、みんな大体意見は一致しております。輸入細動脈に

関しましては、ネズミを使ったグループは、輸入細動脈は輸出細動脈より収縮は弱いけれども、収縮はあると言っております。私の実験から申しますと、私はウサギを使って実験をしていますが、普通の正常な状態、内皮が保たれている正常な状態では、やはり余り強い収縮は見られません。けれども、プロスタグランジンの産生をとめてやったり、それから先ほど申しましたような、EDRF、一酸化窒素 (NO) の産生をとめてやったりしますと、収縮はかなり強く出てまいります。

だから、アンジオテンシンⅡは正常では輸入細動脈に作用は少ないだろう。輸出細動脈の収縮が強いだろうというのが大体の考えではないかと思っております。

石川 そのあたりが腎循環の得異性ではないかと思うんです。今のアンジオテンシンの場合、レニンが JGC で出ますね。それがレニンサブストレートに働いて、glomerular capillary の中でアンジオテンシンⅡまでいってしまっただけで出口の vas efferens に働くのか。あるいは converting enzyme の多い肺までいってから変化するのか。その辺はどうでしょう。

玉置 いろいろ議論のあるところで、まだ十分に解決されていない問題だと思えます。

それで、確かに先生の言われるような、人によれば、レニンが分泌されたときに、糸球体の中から輸出細動脈に出ていくまでに、もうアンジオテンシンⅡが産生されている。そのために出ていく輸出細動脈でよく働いたという先生もいらっしゃいますけれども、本当にレニンが血管の中だけに分泌されているのかというと、これはちょっと疑問でして、間質にアンジオテンシンⅡはかなり多いとか、リンパ液の中に血中よりアンジオテンシンⅡが高いという報告もあります。

それともう一つは、いろいろ組織内に内皮とか血管にローカルなオートクリンとか、パラクリンとかいう形でのアンジオテンシンⅡの作用があるのではないかという議論もたくさんありますので、まだはっきりとしたお答えができるほどの情報が出そろっていないというような状況だと思います。

遠藤 せっかく今アンジオテンシンⅡのお話が出ましたので、坂井先生の最初のお話の糸口を、糸球体の中に戻ってみますと、腎臓の血管の特徴



岸本 武利 先生

というのは、石川先生もご指摘なさいましたが、輸入細動脈が capillary network を形成した後輸出細動脈に連なる。その部位で非常に重要な役割を果たしているのが、血管ではないんですが、メサンギウム細胞というのがありますね。そのメサンギウム細胞というのは非常に特徴のある細胞で、アンジオテンシンⅡによって強く収縮する。

今の玉置先生のお話では、アンジオテンシンⅡがレニンにより産生放出されて、腎機能を調節している実体が良く分かりました。ともあれアンジオテンシンⅡに対して、腎臓の中でよく反応するのはメサンギウム細胞であり、このメサンギウム細胞が糸球体の中の循環を大きく調節しているということにもなります。坂井先生の総説にもメサンギウム細胞のことが書かれておりましたが、メサンギウム細胞が実際糸球体の中でどのような役割を担っているのかということ、特に 45 mmHg という高い capillary 圧をどのようにして維持するのかという点について坂井先生に補足していただきたいと思えます。

坂井 糸球体はかなり特殊な血管であるというのは、形を見ただけでもおわかりいただけると思います。

力学的な視点から見ても、糸球体は風変わりな特殊な構造であります。通常の動脈でしたら、血管壁の透過性の一番大きなバリアは内皮細胞でありまして、そのバリアのさらに外側に平滑筋細胞があって張力を発生し構造を維持しています。

ところが、糸球体の場合には、主要なる障壁となりますのは糸球体基底膜です。これは私と Kriz の仕事のポイントなのですが、糸球体基底膜は 1 本 1 本の毛細血管を個別にとりまくるのでは



遠藤 仁 先生

なく、毛細血管とメサンギウムをあわせた糸球体係蹄の全体を外側から覆っているのです。

奇妙なことなんですけれども、糸球体のメサンギウム細胞は、ろ過障壁に当たる糸球体基底膜の内側に位置して、基底膜を内側から引っ張っているのです。毛細血管とメサンギウムの間には明瞭な障壁がありません。つまり、糸球体では、普通の血管と違って、障壁の外側ではなく内側に、収縮装置を備えた細胞があって、アクティブに張力を発生しているんです。糸球体がこういう配置をとるのは、非常に大きなろ過の表面積を確保する、すなわち内皮と糸球体基底膜と足細胞という、この3層でできたろ過障壁の面積を非常に大きく保つための仕組みだと思われま。

糸球体の形を機能的、力学的に説明すれば、大きなろ過の表面積を確保し、内側からメサンギウム細胞が糸球体基底膜を引っ張って、複雑な形に折りたたみ、その内部に網目のような毛細血管網を作っている、ということになります。

遠藤 前半のお二人のお話をまとめますと、玉置先生のお話では、腎臓では血管拡張的にトーンが維持されている。ところが、糸球体の中の、特に capillary の内圧が高いところでは、坂井先生のお話では、メサンギウム細胞というのはある程度基底膜を牽引していなければいけない。ということは、どちらかという、収縮を余儀なくされている。そういう意味では収縮を維持するためには何らかの刺激がなければいけない。その刺激の一因子としてアンジオテンシンⅡは重要ではないか。つまり、basal にはある濃度のアンジオテンシンⅡが局所になれば、腎臓の中の、特に糸球体の中の循環は維持されないのではないかとい

うふうに理解してよろしいでしょうか。

坂井 輸出細動脈についてちょっと補足させていただきますと思います。糸球体の血圧は、上流と下流の血管抵抗によって決まります。一般に輸出細動脈の血管抵抗と言いますと、恐らく平滑筋の収縮状態によって決まるとだれしもが考えるでしょう。しかし、糸球体の構造をよく観察しますと、糸球体の血管極で、輸出細胞脈が糸球体から出るあたりで、内皮細胞が内腔に突出している像がしばしば観察されます。

水腎症のラットの腎臓を vivo で観察するという実験をドイツのシュタインハウゼンらのグループがやっておりますけれども、輸出細動脈が糸球体から出るあたりに必ず狭窄部位があるということも彼らも観察しております。その狭窄部位を彼らはアウトフローセグメントと呼んでいます。この狭窄部位が輸出細動脈の抵抗のかかなりの部分をつくっている可能性があります。

電子顕微鏡で観察しますと、この内皮が飛び出ている狭窄部位の直下で特に平滑筋が肥厚しているわけではありません。むしろ内皮直下の基底膜がかなり拡張して浮腫を起こしたような状態を呈しております。ですから、いろんな液性因子によって輸出細動脈の血管抵抗は変わるという観察は、一部は平滑筋細胞の収縮状態を変えるものもあるでしょうけれども、このアウトフローセグメントの抵抗を変えるものがあるのではないのでしょうか。

玉置 ちょっと質問させていただいてよろしいですか。

今、輸出細動脈にシュタインハウゼンのグループも言っていますように、アウトフローセグメントというものもあると。それでは、輸入細動脈の方には糸球体に入っていき直前のところにはそういうものはないのでしょうか。といいますのは、私、先ほど言いましたように、単離した輸入細動脈、糸球体というふうな形で、一つの細動脈で実験する系で今実験をやっているんですけれども、どうも血管作動物質によっては、輸入細動脈全体を縮めるもの。それと輸入細動脈でも糸球体の入り口に近い部分をかなり特異的に収縮させるもの、アンジオテンシンⅡやバソプレシン、があります。観察しててかなり違うんですけれども、何かそこに特殊な解剖学的な違いが、輸入細動脈

のプロキシマールからジスタールにかけて大きな違いがあるのか、教えていただけたら。

坂井 輸出細動脈のアウトフローセグメントに対応するような形の内皮の突出は輸入細動脈にはまずありません。ただし、形態学で十把ひとからげに平滑筋細胞と言っていますが、実はいろんな性質のものがまざっているはずなのです。極端な例としては、糸球体に入る直前ではレンニ顆粒を持つ細胞になっています。ですから、そのような平滑筋細胞の多様性というのは当然あります。そうすると、薬剤に対する感受性が動脈のセグメントによって違っていてもいいはずなんです。実は残念ながら、これは形態学ではつかまらない。

遠藤 ありがとうございます。

腎臓の血管構築というのは大変複雑であるということが、今のお話でおわかりいただけたと思います。腎臓は心臓以外では組織重量当たり一番血流の多い臓器として知られております。私もはいつも腎臓の研究に心臓のパイオニア的な研究のストラテジーを移入させていただいております。今のお話を伺って、谷口先生に心臓の研究者の立場から腎臓の研究に対してコメントがございましたら、お願いいたします。

谷口 心臓と腎臓では非常に違う点があると思います。なぜかと言いますと、例えばこの前の号において心筋虚血と冠盗流というシンポジウムが行われましたけれども、この場合の虚血というのは栄養血管としての冠動脈の灌流障害による心筋虚血ということでありまして。ところが、先生方の原稿を読ませていただくと、先ほど先生がおっしゃったように、腎臓は、栄養血管と機能血管が一緒になっている。したがって、栄養血管の障害というように、それに基づく灌流障害で虚血をきたすということは話の中に出てこないんですね。

その辺をもう少し知りたいのです。正常な腎臓の場合に、腎血流の何%が栄養血管として働き、そして実際の機能的な血流は何%だということが、おわかりだったら教えていただきたい。

遠藤 定量化は大変に難しいと思います。坂井先生は、世界でもまれな機能形態学を専門にしておられる研究者で、単に静止時の形態だけを追っているわけではないものですから、恐らく常に頭の中は谷口先生のご指摘のような、栄養的な側



谷口 興一先生

面と機能的な側面の問題を考慮されていると思います。坂井先生、このパーセンテージについてお答えいただけますか。

坂井 非常にお答えしにくい質問なんです。実際には腎臓の構造というのは自転車操業的にやっています。例えば尿細管の細胞1個とりますと、毛細血管側には血流が内腔側には糸球体からろ過されてきた尿が絶えず流れています。尿細管細胞は、この尿を再吸収して血液の方に回収するという仕事をやり続けているおかげで、かろうじて構造が保たれているのです。強いて言えば機能血管100%、栄養血管100%ということになってしまいます。

谷口 そこが非常に違うところですね。今まで臓器虚血の特異性というテーマで、脳から始まって肝臓まで行われましたけれども、今のようなお答えがないわけですよ。とにかく栄養がなくなってくるから、そのための障害ということになるんですね。そこが他の臓器と非常に違う点だと思います。拝聴してました。

石川 心臓は大体体重の0.4%ですね。腎臓も両側合わせますと、体重の0.4%ぐらいなんです。ところが、心臓の冠循環の方は安静時ですと、毎分200ml くらいの血流量でしょう。腎臓の方は安静時でも1.2リッターぐらい流れているんですから、腎臓ではいかに大量の血流が必要かということですね。その理由はもちろん、血液の限外ろ過を行うためですが、そのさい糸球体ろ過量の99%が再吸収されていて、水以外のほとんどがアクティブトランスポートによりますし、分泌も行われるわけですから、かなりの酸素が要るわけです。因みに、安静時の酸素消費について言います

と、報告者によって違うんですが、前身 (60 kg) で 210 ml/分、心筋ではおよそ 18 ml/分 で全身の10%弱にあたり、両腎では全身の10%くらいにあたるとされています。

遠藤 岸本先生も総説の中で、今問題とされており腎臓の中の O₂ 消費や基質除去に触れておられますが、御意見ありませんか。

岸本 腎臓は栄養血管か機能血管か、それはどちらも100%であるということに私も全く同意します。一つ、今までの experimentally にも、あるいは clinically にも、いろいろな物質の腎での除去 extraction を調べますと、例えば パラアミノ馬尿酸 (PHA) の extraction は0.9~0.95くらいである。プラスマフローの90%から95%は機能的に働いている血流であって、残り10%~5%が仕事に関係していない血流だろうと昔は言われていたように思うんです。

また、腎臓は確かに大量の血液を受けて多くの仕事をしているわけなんですけれども、かなり余裕を持った血流量である。それが証拠に O₂ の動静脈格差というのは他の臓器に比べて極めて小さく、仕事をしている割に非常に小さいと云えるのじゃないでしょうか。だから、非常に予備能力を持った血流が流れているんであろう。虚血に対してもかなり抵抗を持っているのではないかと私は思うんです。

遠藤 ありがとうございます。

これまでのすべてのお話はこれからの病態の理解にとって基本ですので、少し時間を長くとりました。その次の第2のトピックスに移りたいと思いますが宜しいでしょうか。

谷口 もう一つおうかがいしたいのですが。この腎臓における血管の構築と機能ということに関してみますと、胎児は別としまして、生後どのくらいから成人と同じだと考えてよろしいのでしょうか。

遠藤 機能的な面の発達の問題ですね。

谷口 胎児の発生段階ではなくて、生後の幼小児についてです。

遠藤 生後の発達の一つの目安は、尿の濃縮力です。これは乳児、幼児、学童までは尿は非常に稀釈されています。尿が確実に濃縮されて大人のようになるのは思春期あたりからです。

このような機能を指標にしたのはあい、谷口先生

のご質問に対しては、恐らく腎臓は出生後も発達し続けて、それが成人型になるのは思春期前後ではないかと、私は思っております。臨床の先生で石川先生は、この谷口先生のご質問に対して如何でしょうか。

石川 いや、よくわかりません。

遠藤 まだまだたくさんお話しいただかなければいけないことが多いと思いますが、時間に限りがありますので、次の腎虚血の問題について石川先生に司会をお願いいたします。

石川 それでは次に、腎虚血の成因、原因の問題に話をすすめたいと思います。腎虚血の成因について、腎臓への酸素の供給が減るという立場から言いますと、例えば呼吸器疾患における低酸素血症のようなものも問題にしないといけなと思いますが、今回は、血流の減少を中心に考えてみたいと思います。

腎血流の減少には、腎血管のいろいろの部位での障害が関係してまいります。臨床的にはどういふ場合に腎虚血が起こるのか、どのような疾患といたしますか。病態があるのか、について述べていただきたいと思います。まず内科側から出浦先生にお願いいたします。

出浦 腎の虚血の臨床を「虚血」という観点だけから考えますと、臨床医学といいますか、患者さんを目の前にして物を考えるとき、基礎医学的に、病院論的に虚血を考えると随分考える基盤が変わってしまうんですね。ですから、非常に系統的に述べにくいんですが一般に私供が腎前性と急性腎不全とよんでいるグループがこれに相当すると思います。

臨床では一般に、急性腎不全を腎性と、腎前性と、腎後性の3つのカテゴリーに分けて考えます。腎後性は岸本先生の領域で、全く基準が異なるんですが、腎性と腎前性というのは、両方とも何らかの形で虚血が絡みます。まず一番多いのは腎前性の脱水ではないかと思えます。特にお年寄りの脱水、小児の脱水。内科ではお年寄りの脱水が圧倒的に多いですね。

次に心疾患、主として心不全ですね。これが腎の血流量を大幅に減らす。やはり腎臓に何の責任もない。ただ、血液が流れてこないから腎の機能がシャットダウンしてしまうということです。心不全を介して起るものではタンポナーデもかなり

頻度が高い。外傷であるとか、あるいは心嚢炎であるとか、特に我々腎臓専門の領域では慢性腎不全における末期、尿毒症性の心嚢炎、あるいは心嚢の癒着による contraction が起こってタンポナーデと同じ現象が起こる。その結果急性腎不全を起こすという場合もあります。

あとは、今度は平澤先生の領域かもしれませんが、外傷、あるいは手術後によく起こるショックですね。出血を初めとするショックによる血流障害、これも腎への血流を著しく低下させて、そのために腎不全が起こる。

もう一つ、これも腎前性に属するか、腎性に属するかわかりませんが、動脈狭窄によるものですね。これはお年寄りであるとか、あるいは前からある両側性の腎血管性高血圧の患者さんに最近よく使われますアンジオテンシン変換酵素阻害薬を使ったときに急性腎不全を引き起こす。これもやはりある意味では腎前性の阻血による急性腎不全ということですね。

あとは直接腎そのものの疾患かと思うんですが、今まで私が述べたものはすべて腎の前に問題があるものでしたけれども、今度は腎の虚血そのもので、cortical necrosis (皮質壊死)があります。これはまさに虚血です。といっても腎の前にあるのではなく、腎の中の細い動脈に血栓を生ずる。あるいはその前駆の現象として攣縮がひどく起こるわけですが、一番多い原因疾患としてはDICですね。これが大半を占めているわけですが、具体的な疾患としては産婦人科領域における産科的事故です。重症妊娠中毒症であるとか、前置胎盤早期剥離であるとか、あるいは死産、いわゆる死亡した胎児の経留とか、そういったようなことから起こってくる頻度が高いものです。

そのほか虚血そのものが原因ではないんですが、腎性の急性腎不全として急性腎炎であるとか、あるいは膠原病、主としてルーブス腎炎のような腎炎が非常に激しく起こった場合、あるいは急速に進展した場合に、疾患そのものは糸球体の病気なんですけど、それを背景にして腎の血流が著しく低下するというので、両者相まって急性腎不全を進展させる。こういうこともしばしば経験されます。

今のは主として糸球体ですが、やや太い血管に起こる疾患としては、PN ですね。periarteritis

nodosa などが細小動脈の血管炎を引き起こして、diffuse に阻血を引き起こして急性腎不全を起こします。

さらに太いところに行きますと、同じ膠原病では東洋人の若い女性に多い aortitis syndrome (高安病) ですね。こういったものが比較的太い動脈に起こって、先ほどの腎血管性高血圧とよく似ているんです。高血圧自体は腎血管性高血圧ですが、これは diffuse に起こってきますから、両側に起こって高度な場合に急性腎不全を引き起こすことがあります。

もう一つ注目しなくてはいけないのは、最近、薬剤による間質性腎炎が非常に多くなってきています。この薬剤による腎障害、急性腎不全は ethiological に2つに分けて考えることができるんです。

一つは容量依存性で、まさに腎毒性ということですね。尿細管を薬剤そのものが容量依存性に傷めていく。これはまさに腎毒性で細胞そのものを障害するんですが、部分的に虚血が関与します。もう一つは容量と無関係に allergic な病変を引き起こす間質性腎炎ですね。これは少量であっても、その患者がその薬剤に対してアラジックな変化を引き起こせば激しい間質性腎炎を起こすんです。これも病変の場は間質ですが、著しい血流障害を引き起こして、虚血そのものが急性腎不全を引き起こしているわけではないんですが、やはり両者相まって腎障害を進めるという意味では、これも虚血が絡んでいるだろうと思われまます。

石川 ありがとうございます。

急性の虚血ということで、急性腎不全を念頭に置いてお話いただきました。重要な疾患をほとんど挙げていただいたと思いますが、それでは今のお話の中の post renal というところを、岸本先生の方から。

岸本 今の急性腎不全の成因については出浦先生が述べられたとおりですが、やはり臨床で経験する急性腎不全というのは、確かに腎障害を起こすのは虚血あるいは酸欠の結果であると、全くアグリーします。どうタイプであろうと。たとえば腎毒性の物質による ARF は最終的には mitochondrial における呼吸がとまるために起こる尿細管障害のパターンが多いと思います。

ある意味において、尿細管細胞が hypoxia な

状態になって細胞機能を維持することができないというのが急性腎不全の細胞レベルの話だろうと思います。臨床的に単に腎虚血というか、血圧低下だけで起こる ARF は極めて少ないと思います。特に外科サイドで見られるような昔で言うクラッシュシンドロームだとか、あるいは rhabdomyolysis による急性腎不全とか、術後の急性腎不全というのは、systematic な disease の一つ臓器障害としての急性腎不全という病態である。systemic disease の一つとして腎虚血障害というのが起こってきている場合が多いと思われま

す。特に急性腎不全、虚血障害を起こす臨床的なリスクファクターとしては、先ほどご指摘のあった脱水は非常に大きなリスクファクターであるだろうし、clinical に問題になるのは、prexisted renal impairment であると言われています。もともとあった腎臓の機能がかなり低下しているときにより障害が起こりやすい。

その次は年齢がやはり大ききいてくるだろう。

このような risk factors があるところに刺激、誘因が加わりますと、いろいろな全身反応を起こしてそれが非常に腎臓に強くあらわれるというのが急性腎不全の発症であろうと思います。

腎後性に関しましては、これは機械的な、物理的な要因による尿路の圧迫閉塞によるもので、その ischemic な影響は少い。だから、少々のがあってもなかなか急性腎不全には至らないと思います。従って閉塞を解除してやるとすぐ回復します。どのくらい長い間尿管を閉塞しておくことができるかということ、まず実験的には完全に尿管をくくっておいても、2週間ぐらいまではほどいてやれば必ずもとに戻ると言われている。臨床的に多いのは例えば単腎者で、前に腎臓が外科的にとられた単腎者とか、あるいは片一方が hypofunction であるとか、いろいろな原因があって、片側に結石であるとか、腫瘍侵潤であるとか、いろいろな形で急性に尿路閉塞がおきた場合に多く、その場合は閉塞を解除すればよい。慢性になるとわからないから透析を受けている方がおられるんですね。そういう方でも3カ月ぐらいたってから気がついて、それを取り除いてやると、また障害から回復することもあります。

虚血障害と回復過程ということで、回復ということも入っていますけれども、血管系に比べて尿

路系の閉塞はかなり時間的余裕があると私は思っています。

石川 余り急性には起こらないでしょうね。

岸本 そうですね。

石川 私の経験では、一度、原因がわからないのですが腎静脈栓ができて、ネフローゼ症候群として発症し非常に急速に進行した例がありました。

これは生前に臨床診断がつかず、剖検で腎静脈に大きな血栓のあることがわかりました。

岸本 我々、腎移植をやっていますが、めったに血栓症ということで起こりませんが、やはり先生がおっしゃいましたように、何らかの理由で、静脈側の抵抗が上がりますと、強いネフロティックシンドロームを起こしますね。余り血尿が起こらず、たんぱく尿が非常に強い。

石川 tumor が腎門部を圧迫しますと、動脈より静脈の方が先に圧迫されてネフローゼ症候群が起こってくる。そういうことはあまり自在には起こりませんか。

岸本 どうですかね。臨床的に動脈がインタクトで、静脈だけが圧迫されているような症状は非常に珍しいと思います。

石川 いえいえ、腎動脈が圧迫されれば当然虚血が起こるでしょうが、tumor で外側から動脈と静脈が圧迫されると、内圧の低い静脈の方が先につぶれて、後から動脈が圧迫されてくるだろうと思うんです。そう理屈どおりにはいきませんか。

平澤 普通静脈が圧迫される、その速度によると思うんですけれども、徐々にしたら、大抵 collateral で逃げていってしまっていると思うんです。過大大静脈の血栓なんていうときには、collateral で逃げていますし、それから血管を再検するときも静脈系は collateral ができていれば、もう気にしないで、そのまま吻合しないでおくこともありますから。

石川 そうすると、tumor による圧迫は一般には考えなくてもよからうということですね。

平澤 速度によると思いますが。

岸本 先生、臨床的にどういうふうにして証明するかがものすごく難しいんですね。静脈、動脈、どちらが主である。仮にあったとしても非常に証明がしにくい。

平澤 虚血の原因のことでちょっとお話しさ

せていただきたいと思うんですが、どういう原因で腎虚血になるかということは、その医者がどういう医療施設で働いているかということに随分左右されると思うんです。

例えば心臓の手術をどんどんやっているようなところで働いていれば、もう第一の原因は何といっても LOS (ローアウトプットシンドローム) というものに代表されるようなものだと思います。私のように一般病院の救急集中治療部で働いていると、腎虚血の最大の原因は敗血症であります。敗血症性ショックであります。

それで、救急でやっている、先生ほどおっしゃいましたように、ちょっと考えると trauma とか、hemorrhagic ショックによって腎虚血が起こるというふうに考えがちですが、hemorrhagic ショックというようなものは、今リサージョンが進んでいますから、すぐ補整できまして、腎虚血が長時間続くというような状態にはなかなか難しく思いますし、外傷の後、急性腎不全がくる場合でも、感染症を全然巻き込まないで、ピュアな形の post traumatic acute renal failure というのは、ラウドミウリス以外には余りございませんので、私は、一般の救急集中治療施設というところである腎虚血の最大の理由は septic ショックだと思います。

それと、それに関連して、先ほど酸素代謝の腎臓の中での問題がありましたけれども、今、我々の領域で問題になっていますのは、全身的なことですけれども、敗血症になった場合に、血流量は一応保たても、oxygen delivery は保たれているけれども、全身的に、あるいは特定の臓器で oxygen を consumption できないために、結局は虚血と同じようなことが起こってしまうという、その delivery と consumption のミスマッチといいますか、そういうことが問題になっておりますので、septic のときにも実際には renal artery から血流が入ってくれていても、それが本来のエネルギーと酸素をちゃんと細胞まで運んで、しかも、腎の細胞がそれを取り込んでくれているかどうかということは、また別問題であるという考えが今次第に集中治療領域では持ち上がってきていて、それをどうすればいいかというのが問題になっていると思います。

石川 今、ラウドミウリスのお話がありま

したし、またゼプシスが非常に重要である。施設の専門領域によって起こってくる腎虚血の成因に特色があるということですね。かなり偏ってくる。大変いいご意見をありがとうございました。

ほかに何かご意見ございますでしょうか。成因について。

谷口 いわゆる血栓、あるいは塞栓による腎梗塞の場合ですけれども、これはほかの、例えば心筋梗塞なんかは完全な血栓を生じますが、それと同じようなメカニズムで腎組織の壊死が起こると考えてよろしいんですか。

石川 腎動脈の主幹部で起こってくる場合があります。そこで起こりますと腎全体がやられてしまいますが、分枝してからですと、その動脈の支配域の梗塞になります。

谷口 それは単に血流が途絶して酸素が足りないということですか。例えば肺の場合には、塞栓をつくっても、肺組織の中で出血が起きないと梗塞は起きないですね。すなわち肺で実験を行いますと、肺循環のある部分が途絶しただけでは簡単に起きないですよ。

石川 それは栄養血管と機能血管の両方がありますからね。

谷口 機能血管としての肺循環と栄養血管としての気管支動脈の両方があるからです。そこでちょっとお聞きしているのですが。

石川 腎臓の場合は、機能と栄養を兼ねた血管で、collateral がありませんから、閉塞すると虚血性の壊死、つまり梗塞になります。ただし閉塞の原因といいますか、進みかたによって虚血の起こりかたは違ってまいります。

谷口 側副循環は絶対に存在しないと考えてよろしいんですね。

石川 はい。

谷口 もう一つ、先生は先ほど腎動脈枝が糸球体に血液を送った後にもう一度動脈になるといわれましたが、次に静脈に流れるときにもう一回毛細血管を通るんですか。つまり、2回毛細血管を通るわけですね。毛細血管を2回通すためにはやはり糸球体の部分の圧が高くないと流れないというわけですね。そういうところが非常にほかの臓器と違うと思うのですね。

石川 そうです。最初の capillary は糸球体の中であって、次の capillary は peritubular に

なるわけです。

それでは、今ちょうど臨床の話になりましたので、引き続いてそれをどういうふうに診断するか、原因疾患の診断と、病態の診断について、これは出浦先生にお願いします。

出浦 これも先ほどのケースと同じで、私たちが日常臨床で考えているのと、学問的に虚血を考えるのと、考える筋道が違うものですから、最終的には同じことですが、まとめにくいんですが、極めて臨床的な筋道でちょっと話させていただきます。

要するに虚血があるかないかという診断よりも、まず今起こっている腎不全が先ほどの三つのカテゴリーのどれに属するかということですね。これを診断することがまず先決ですね。

要するに腎前性か、腎性かです。腎後性の場合には、泌尿器科的疾患が多い。これは比較的診断が容易ですし、全く異なった機序でできていますので、先ほどの岸本先生のお話であったように、もしこれが診断がおくれてしばらくほっておいても、それを除いてやると治ることが多いので問題ありません。しかし、問題は腎前性ですね。腎前性は腎後性と違って手をこまねいていると、一兩日中に腎性になってしまう。necrosis に陥ってしまうということで、虚血があるかないかの診断は非常に重要です。ですからまずそこで腎性なのか、腎前性なのかという鑑別診断をします。

鑑別診断なんですけど、これは比較的容易な場合が多いんですが、今この目の前の患者は恐らく原因は腎前性であろう、脱水であろうと思っても、まだ腎前性のままでいるのか、腎性まで進展しているのかを診断することも大切です。

まずやることは、病歴や身体所見で十分に見当をつけた上で尿中のナトリウム濃度、それから浸透圧をみます。まず急性腎不全の患者を診たら、まずやることはこれです。さらに尿中の Na 濃度と Cr 濃度から FENa (fractional sodium excretion) を計算します。ろ過されたナトリウムのうちの排泄されたナトリウムのパーセンテージを調べて、正常な尿細管であるならば、つまり、腎前性であるならば、いかに腎不全になっていても尿中に排泄されるナトリウムはまず 1% 以下であろう (尿細管が正常であれば確実に 99% 以上再吸収しますから) と判断するわけです。これは病歴が

不明でも診断できるので好都合です。

これがすぐできなくても尿中のナトリウムの濃度を測定するだけでも、大体見当がつかます。大体尿中 Na 濃度が 40 mEq/l 以上であれば、これはどうやら再吸収が十分に行われていない、つまり腎性急性腎不全だろうということになります。逆に尿中 Na 濃度が 20mEq/l 以下だと、十分に再吸収されているので、まだ腎前性だと判断できます。

これが一般的な診断の手順です。

そこで、腎前性が腎性かということが判断されたところで、では、その原因は何かということになるわけです。これはもう先ほど挙げましたように、種々雑多な疾患がありますので、病歴を詳細にとる。身体所見を詳細に調べるといことになると思います。

石川 やはり腎前性か、腎性かを最初に見当をつける。そのためにはまずはヒストリーとか、身体所見も重要だけれども、とにかく尿中のナトリウム濃度ををはかってみる。あるいは FENa を測定してみる。それでもって尿細管障害があるかどうかということをもまず判断をして、それがあつたならば、次に原因疾患を診断するために、さらにヒストリーとか身体所見を明らかにしていく。そうやって臨床的に先ほど挙げられたような原因疾患の鑑別を行っていくということですね。

岸本先生、何か。

岸本 私の方の領域としては、先ほどの post renal が原因による乏尿であり、あるいは無尿であると思います。無尿の患者さんを診たときに、これが果たして本当に腎不全なのか、あるいは尿が出ないのか。これがまず鑑別されなければならないと思います。

尿が膀胱にたまっていて、そしてそこへカテーテルを入れてやってみてたまっている。そして 1 時間に約 50 ml/h 以上の尿量があれば、まず腎後性の乏尿、無尿ではない。膀胱の中に尿がたまっていない状態で尿も出てこない。なおかつ先ほどあった腎前性、腎性のファクターがないときに初めて腎後性の無尿だろうと診断がつくわけです。

一番簡単な検査方法は、尿がありませんから尿からの情報は無い。したがって、最近では腹部超音波エコー像ですね。これによって腎臓の形態を見る。尿路の閉塞による無尿であれば、必ず上部

尿路すなわち尿管腎盂の拡張が確実に描出されます。そういう疾患というのは案外少ない。人間では両側に腎臓がありますから、両方同時に機械的な閉塞が起こることはまずないですね。必ず片一方が以前に何らかの理由でやられてしまって全く無機能腎になっている。そしてそれと同じような病変が他側に及ぶか、また別な原因で閉塞が起こることが多い。したがって、そういうふうなことを起こすような病歴を持っておられますから、病歴を十分に聞くことによって大体見当がつく。一番多いのはやはり骨盤腔内臓器の悪性腫瘍によるものが一番多いので、診断しやすいのではないかと思います。

またそれを助ける手だても非常に簡単である。尿路を確保してやれば必ず腎機能はセーブできます。

石川 泌尿科の側から見ると、乏尿・無尿がきた場合に問題になる。まず尿閉との鑑別が必要であって、その際エコーが簡単な臨床的検査法として役立つ。腎形態を見ることによって腎内のものか、あるいは尿管病変によるものかということ推測できる。さらに病歴その他で、あるいはそのほかの臨床検査で悪性腫瘍などとの鑑別を進めていくということですね。

何か救急科の方から。

平澤 私どもの方でも尿が出なくなった患者さんがいた場合に、出浦先生がおっしゃったこととちょっと似ていると思うんですが、腎前性のもを検討する目的で、循環動態の評価ということが大切だと思います。

石川 全身の。

平澤 そうです。ICU ですから、Swan Ganz カテーテルを割合気安く入れますので、それでは hypolemic であるかどうかということもわかりますし、それから先ほど申し上げた septic のときには、SVR (systemic vascular resistance) がすごく下がっている。それでしまりがなくてかえって尿が出ないということもございますので、それをまずはかることによって腎を含めた循環動態の評価をすることが大切だと思います。

それから FEna に関しましては、出浦先生と私は若干意見を異にしているのですが、どういう状態で腎不全の患者さんを手渡されるかということ

にもよりますけれども、少なくとも我々のところに尿が出ないということで相談された時点では、ほとんどの場合にループ利尿剤が入っている人が多うございまして、そういう人で FEna を検討してみたんですけれども、それはもう値はそのときの病態をよくあらわしませんので、テラベティックインターベーションが加わっているときに、どうやってその人本来の腎機能を評価するのかというのは非常に難しいと思います。

石川 これも専門施設だからということになるかもしれませんが、救急科ですと簡単にカテを入れられるので、尿閉の患者さんが来たらずぐにカテを入れて全身の血行状態なり、あるいは腎循環動態を直接に見てみる。その方が正確に診断がつく。

平澤 あとは画像診断というのがひどく大切だと思います。先ほど岸本先生がハイドロネフロシスの有無ということをおっしゃって、もちろんそれもわかりますし、今ドップラーで血流がある程度どうかということもわかりますので。

石川 そうですね、画像診断ですね。

平澤 それはかなり有力な武器であると思います。

石川 ありがとうございます。そのほかに何か。

谷口先生、先生の立場から何かご意見はございませんか。急性腎不全を起こす疾患の臨床診断について、今、救急の方では尿閉の患者さんが来たらずぐにカテーテルを入れて循環動態を直接法で見ると。あるいは画像診断が有用であるということですね。そのほかに何か。

谷口 私たちが一番多く経験するのは、心不全に伴う腎不全です。先ほど述べられた腎前性が心臓病の場合に一番多いと思います。心不全に急性腎不全を伴っているときに、どういう治療をするかということが、循環器の場合に一番の大きな問題ですね。

石川 よくありますね。

谷口 これは非常に多いと思います。

石川 心不全例の場合には、腎不全を伴ってくるのが非常に多い。

それでは腎虚血の診断については一応終わります。また遠藤先生の方へ司会をお戻しします。

遠藤 それでは、次に腎虚血時の循環制御に

ついて、循環に限らず虚血時にどうということが腎臓の中で起こるかについてお話しをいただきます。

まず最初に循環ということに限って考えてみますと、病態時には何とかして腎循環を正常化しようとする働きが形態にも、機能にも変化をもたらすと思います。

こういう意味でまず最初に、液性因子の中で大事なものはどんなものがあるかについて玉置先生にお話ししたいと思っています。

玉置 腎虚血時の循環制御という、そういうふうなモデルをつくってやったこともないのでよくわかりませんが、虚血といって一番最初体液因子で問題になってくるのはアデノシンでなからうかと思うんです。腎臓もほんのわずかな時間虚血するだけで腎内のアデノシン含量は数倍から10倍ぐらいまで増加するということが報告されていますし、いろいろな臓器で虚血時にアデノシンがふえて、何らかの作用を持っているということが明らかであると思います。

それでは、腎臓ではアデノシンがふえたときにどういうふうなことをやっているのだろうということで、我々も興味を持ちまして、アデノシンを虚血でふやすというわけではなくて、外因性に投与してみたときにどうなるかということをやってみました。腎臓では、アデノシンはほかの臓器みたいに単純に血流量をふやすだけではないようです。アデノシンを外因性に投与しますと、一過性の収縮が起こる。その後が続いて腎血流の増加が起こるということがわかっております。

それをほかのグループのデータなんかと一緒にして考えてみますと、その収縮というのは輸入細動脈がどうも収縮している。そして輸出細動脈は拡張しているという状況が一般に考えられております。それを合目的に考えてみますと、腎虚血時にアデノシンが増加しますと、入口が収縮して出口が広がるということで、糸球体内圧を少し下げ、GFR を減らして腎臓の仕事量が減少すると考えられます。腎臓の仕事量というのは先ほどお話がありましたように、尿細管の再吸収でほとんどのエネルギーを使うと考えられておりますので、要するに腎臓の仕事を少し減らしてやろうというふうにどうもアデノシンは働いているのではないかというふうに考えております。

その中で一つ問題になってくるのは、先ほど岸

本先生もちょっと触れられましたけれども、腎臓が何か障害を受けるときに、以前に何か障害があったような腎臓では障害が強くなるということがあります。先ほど少しお話ししましたけれども、内皮ないし血管平滑筋は一酸化窒素 (NO) という血管拡張物質を出しています。動脈硬化とか、加齢によって内皮が傷んでいるとか、そういう患者さんのモデルの1つとして、NO を薬理的に阻害してやることができます。そういうふうなものでアデノシンの作用を見ますと、輸入細動脈の収縮がものすごく強く出てくる。それで GFR の低下の仕方が強くなるという報告があります。

それから次に、もう一つの腎の虚血ということで問題になってくるのは、レニン-アンジオテンシン系だろうと思います。

腎血流量が低下しますと、腎管流圧が低下する。そういうふうな状況になりますと、レニン分泌がものすごくふえまして、アンジオテンシン II は合成が高まっているだろうというのは容易に想像されます。

私は、輸入細動脈をとって、それだけの反応を見るという実験をやっておりますけれども、その輸入細動脈だけにアンジオテンシン II を作用させると、容量依存的にプロスタグランジンが産生されるというのはわかっております。

私の実験では、プロスタグランジンを抑制してやると、アンジオテンシン II で輸入細動脈に強い一過性の収縮が起こる。そしてさらにプロスタグランジンと一酸化窒素 (NO), 両方を薬理的にとめてやると、かなり強烈な、それも長い時間続く収縮が起こります。そういうふうに動脈硬化ないしいろいろなもので内皮障害や血管の平滑筋の障害が起こっているような方に対しては、阻血時にアンジオテンシン II による腎血流量の低下というのが相当強くあらわれてくるのではないかということを感じております。

遠藤 まず最初に、アデノシンの関与ですが、代謝学的に言いますと、アデノシンは細胞の中の ATP の分解でふえますが、今のように血流を調節するためのアデノシンというのは、どこから由来するものが今のお話のような機能を維持するのでしょうか。細胞内 ATP 分解に続くアデノシンとして理解してよろしいでしょうか。

玉置 私はアデノシンの産生については詳し

いことは、よくわかりませんが、そういうふうな形で出てくるものが循環にも作用しているだろうと想像しております。

遠 藤 次に、アンジオテンシンⅡによってプロスタグランジンが動きますが、腎臓の中で特に変動するプロスタグランジンは、今の話ですと、拡張性のものが多いと思います。主にプロスタグランジン E_2 でしょうか。

玉 置 全部を同定したわけではないですけども、私どものグループの先生が腎臓ではなかった場合、やはり I_2 , E_2 が主に拡張性に作用しているのではないかと考えています。それと、収縮系の方に働くトロンボキサンも出血性ショックのような阻血時には作用があるようです。

遠 藤 薬理的な検討からは一応の結論が得られている訳ですね。

玉 置 腎循環を保つ意味からは、PG の E_2 と I_2 が主に働いているだろう。PGF $_{2\alpha}$ は外因性に与えてやっても余り腎循環に変化はないようです。

遠 藤 循環という点では、とにかく腎の機能を長期にわたって維持するためにはアデノシンに代表されるように輸入細動脈、(afferent arteriole) を収縮し、輸出細動脈 (efferent) を拡張して、GFR を下げて、腎虚血時には何とか腎臓の代謝も抑えておく。そういう自動作用セルフサポートシステムが働くというように理解してよろしいでしょうか。

玉 置 はい。

石 川 腎虚血のときにはレニンの分泌は減るんですか、ふえるんですか。

玉 置 ふえるんです。虚血といいますか、虚血という意味はいろいろな意味があると思うんですけども、腎臓の灌流圧が減るとか、腎血流量が減った場合にはレニンの分泌はふえています。

石 川 確かに血圧が下がったり、血流が減ったりするとレニンの分泌はふえますね。しかし、低酸素血症、つまり腎臓がハイポキシアになった場合にも、レニン分泌はふえるのかということですか。

岸 本 コンプリートに切断されたときにはどうなるかということですか。

石 川 いや、例えば腎臓の灌流を血液から代用血液のような酸素含量の少ないものに変える。

灌流圧は正常に保って、血液のかわりに代用血液を流すという場合です。そのときでもレニンの分泌はやはりふえますかね。というのは、レニンの産生には酸素が要るんじゃないかと思うんです。灌流圧は一定のままで、低酸素血で灌流したら、つまり JGC がハイポキシックになった状態では、レニンは出てこないんじゃないかという気がするんです。

坂 井 ご参考までに、レニン分泌細胞からのレニンの分泌機構はかなり変わっています。通常の分泌細胞は、細胞内カルシウムが上がったときに分泌をするんですけども、レニン分泌細胞だけはそれが逆になっていまして、細胞内カルシウムが下がったときにレニンを分泌することが知られています。

石 川 酸素は関係しない。

坂 井 分泌刺激として、直接の関係はないと思います。

石 川 今虚血のときに輸出血管の方は開いてる過圧が減るということでしたが、レニンの分泌がふえたらアンジオテンシンⅡがふえて、輸出細動脈が収縮することにならないんですか。

遠 藤 一つ一つ考えればそういうことは成り立ちますが、今、玉置先生がおっしゃった、例えば心臓でもそうですが、虚血時の最初の evidence は、細胞内 ATP が急激に低下し、それに呼応して細胞中のアデノシンが急増します。恐らくふえたアデノシンは細胞の外に遊離されて、今、先生がおっしゃったように、PGF $_{2\alpha}$ を下げるような方向に血管に対しては働くと思います。結果的には腎臓の危急な状態から逃れようとするメカニズムが働くと考えられます。

レニン分泌の場合は、坂井先生がおっしゃったように、一般の外分泌機構は、逆ですので、そういう点では状況によって、分泌が亢進も抑制もあると思います。もしレニンが分泌された場合には、先生がおっしゃったように、アンジオテンシンⅡが局所で産生されて、血管、特に efferent が収縮するということが起こってもいいのではないかと思います。即ち、アデノシンとは逆になります。

石 川 今レニンが猛烈にふえると言われたような気がしたものですから。

玉 置 それはちよっと言い方が悪かったかもわかりませんが、ある程度の腎灌流圧を下

げてまいりましても、実験動物の話ですけれども、100 mmHg まで下がっても、そんなにレニンを出しませんね。

それから autoregulation の範囲の下限、75 mmHg ないし 80 mmHg ぐらいまで下がってきますと、猛烈にレニンが出てまいります。坂井先生が言われましたように、圧が一時的な刺激になっていると思います。だから、それ以上下がってきてひどくなると、今度はアンジオテンシンⅡの作用が、先生が言われるように、輸出細動脈に働いて、それ以上下がってきたために今度は GFR を保とうというような方向でアンジオテンシンⅡが働いているのではないかと考えております。

岸本 虚血に対して一番障害が出やすいのは juxtamedullary なんです。これは坂井先生にお聞きしないといけないのですけれども、非常にネフロンへのトラジナイトと関係もあるんだろうと思います。また、腎の自序作用として虚血あるいは血流に対して、腎内血流分布の再分布というような形で、あるいは灌流圧の低下に対してもかなり protective な機構を持っておる。

それはどのような機序でコントロールされているんですかね。

玉置 難しいですね。

遠藤 香川医大の安倍先生が microsphere を用いていろいろな病態のときに、どのように腎臓の血流が変わるかを、皮質の中を4層に分けて測定しておられます。コンセンサスが得られているデータは、先生がおっしゃったように、髄質に近い方の皮質の深いところに血流が再分布することです。

私の考えでは、今の岸本先生のご質問に対しては、恐らく今問題になりましたレニン含有量の違いが丁度反映していると思います。と申しますのは、ネフロンというよりは、むしろ血管系の不均一性 (heterogeneity) から言いますと、レニン顆粒は juxtamedullary の方の輸入細動脈壁の方が少ないんですね。そういう意味で石川先生のアンジオテンシンⅡの問題と非常によく関係するんですが、腎臓の虚血に対する反応性というのは、レニン含量の多い皮質の浅いところの方が強いわけです。深い方はどちらかというところ passive になり、緊急時には循環を引き受けるという形で対応して

いるものと考えられるわけです。

ですから、こういう点からレニン-アンジオテンシン系は随分重要であって、juxtamedullary の方に血流が再分布するというのは、そこにレニンが少ないことが、原因ではないかと思っております。

岸本 そのときのプロスタグランジン E_2 , I_2 の増加というのは、レニン-アンジオテンシン系の刺激の結果と考えていられるわけですか。

遠藤 そういうことですね。

玉置 それだけかどうかというのはなかなか判断しにくいと思いますけれども、アンジオテンシンⅡにかなり強烈な拡張性のプロスタグランジンの産生、刺激作用があるというのも間違いないと思っております。

それで、髄質の方に産生能力が強いということとはよく言われていることだと思います。

遠藤 それはいわゆる皮質、髄質全体を見た場合ですね。今、皮質の中で糸球体がある場所だけで言いますと、髄質に近い方にアンジオテンシン系は低いということを示したわけですね。

平澤 今のお話は腎虚血のときは、腎の血流をどうやって、腎臓の中の循環をどうやって保つかという、その機序についてのお話しなんですけれども、私は先ほどの腎虚血の一番の原因は少なくとも、私どもの医療施設では敗血症であるということを示しましたけれども、それとの関連で、腎虚血になってしまう、その液性因子として一番関係があるのは、サイトカインではないかと思っております。というのは、今、臨床で例えば monolonal anti body が手に入りますので、septic で尿が出ない人にそういうのを打ってやるんですね。そうすると、しばらくして尿が出るという患者さん、みんながみんなではありませんけれども、たまにおりますし、それとサイトカインと関係が深いエンドトキシンをポリミキシンピコテイファイバーというようなもので吸着除去してやるとか、それからアンタイエンドトキシンを今 monolonal anti body が手に入りますから打ってやると、間もなくして尿が出るというような現象が実際に臨床でありますので、私は先生方のお話とは若干観点が違うことは重々承知しておりますけれども、腎虚血に関係のある液性因子としてはサイトカインというのは結構重要な役をしてい

るのではないかと考えているんですが。

遠藤 ありがとうございます。

確かに全身の循環から影響を受ける腎臓の反応というのは、エンドトキシンなどの関与は大きいと思います。

これは後で全身循環と、腎虚血というところでもう一度話を戻したいと思います。ここでもう一度腎臓の中に戻ってみますと、虚血時には腎内循環と、岸本先生がお話しされました尿細管の方の動きという二つが問題となります。即ち、血管の反応とネフロンへの反応です。ネフロンへの反応が急性腎不全をひき起す可能性があります。そういう意味ではちょうど心臓での ischemia reflow モデルという、一つの疾患モデルが腎臓でも非常に重要になってきています。これは、血管の問題よりは、尿細管の方が非常に関与が大きいということになります。ここで ischemia-reflow model により腎臓の組織がどのように変化を受けるのかについて、話を戻してみたいと思います。

この話のきっかけとして、まず岸本先生の総説にもラジカルの問題などが展開されております。先ほどの juxtamedullary の部分のネフロンは疲弊しやすいというお話、これはフリーラジカルとの関係が重要と考えられています。まずこの点に先立ちまして、虚血時にどのような腎臓の組織障害が起こるかということについて、岸本先生、概略をご説明いただけますか。

岸本 虚血障害、腎臓の虚血障害のモデルはたくさんあるんです。一番簡単なモデルは、先ほど遠藤先生がおっしゃったような、何分間か腎基部をクランプして、その後血流を再開させるというモデルが一番わかりやすいかもしれません。そのほかに morepinephrine infusion であるとか、あるいは hypovolemic ショック等、いろいろなものがございませうか、一番わかりやすいのは単純なクランプモデルです。

そうしますと、腎臓の障害を見ていきますと、やはり腎臓組織の heterogeneity があるのと同じように、障害も heterogenous に起こってくる。先ほどから話題になっていますように、juxtamedullary cortex のゾーンが一番よくやられる。それもネフロンで見ても、S₃ あるいはヘンレの ascending limb が非常にやられやすい。それもパッチーでやられている。

それはなぜだろうかということになるわけなんですけれども、このことについては遠藤先生がいろいろなお仕事をされておられますので、遠藤先生からご説明を聞く方がいいと思います。一つは、腎臓の血流の問題で juxtamedullary region は非常に血流が少ない。恐らく outer cortex の5分の1以下だろうと思うんです。

その上に腎臓には非常におもしろいことには、皮質から髄質にかけて sodium の gradient ならびに oxygen gradient があると言われている。だから、内側になればなるほど oxygen が非常に少ない状況になっているから、もし虚血障害が起こるようなことがくれば、まず皮質外層が反応して、すなわち皮質外層が犠牲になって、medula の方の血流を保つ、それ以上下ると、まず非常に active transport を行っている部分が一番先にやられる。

それを説明するのに、例えばいろいろなエビデンスがあるんですね。anoxia になれば、グルコース解糖系が優位になり、ATP の産生をしますが、S₃ 部分には hexokinase が少ない。他に比べたら少ないと言われてますし、そのため代償できず非常にやられやすいと思います。

それから血流再開の話が出てきたので、虚血時に非常に障害されたところではアデノシンがたくさんふえている。血流再開により oxygen がそこにサプライされますと、何が起こってくるかといいますと、アデノシンからの代謝が進行して、hypoxanthine, xanthine となり xanthineoxidase により superoxide, あるいは oxygen radicals が出てきて、さらに細胞の障害を増悪する。遠藤先生は、たしか xanthine oxidase の局在がああ辺に多いという論文を出しておられると思うんですけれども、やはり腎臓組織の heterogeneity は、anoxia に対する resistance あるいは susceptibility がかなり違うんだらうと思います。

遠藤 ありがとうございます。

腎虚血で血管以外の腎臓組織がどういった変化を受けるか。その受けた変化がどのように腎臓の不全につながっていくか。それがいずれはまた多臓器不全にもつながっていくんですが、腎臓の中だけで話をまとめてみますと、ischemia 自身は、実はそれ自体が長く続いても腎臓の組織には余りダメージを与えないという幾つかのモデル実験があ

ります。リフローで酸素がきた場合、それが引き金になって組織が崩壊する。つまり、酸素ラジカルというのが専らの定説となっております。

この酸素ラジカルの発生源というのは、岸本先生のご原稿にもありますけれども、恐らくこれは ATP 分解から xanthine ができ、それに xanthine oxidase が作用してラジカルができる訳です。この反応が起こりやすいところが早く組織障害が起こるといふのを、幾つかの生化学的なデータは裏づけてはおりますが、それが恐らく S₃ のあたりが一番 ATP 分解が早く xanthine, hypoxanthine ができてしまうと考えられます。

司会しながら私自身のデータを述べるのは、おこがましいかもしれませんが、ご勘弁いただきます。上に示しました ATP 分解—活性酸素産生について、腎臓の組織を詳細に検討しますと、S₃ のところが一番過酸化皮質ができやすいことが分かりました。その理由は、恐らく ATP 代謝回転が問題になってきて、これは岸本先生の原稿にもありますように、ATP がたくさん使われるということとは、私は少し違う意見を持っております。S₃ のところは ATP プールが極めて少なく、あっという間に ATP は枯渇して ATP はアデノシンになって、それから hypoxanthine になるときに xanthine oxidase がラジカルをつくる。それが自殺行為となり、自分の細胞膜の皮質を過酸化して、それで機能不全を引き起こすものと考えております。

ただ、問題は、縞状に組織変化が起ることが非常に重要だと私は思うんですね。なぜパッチーか。これは恐らく血管の走行と関連する問題じゃないかと推察しております。そこで坂井先生、何か形態面からご意見ありますでしょうか。

坂井 S₃ が広く分布しておりますのは、腎臓の中の外帯 outer stripe の領域ですけれども、皮質の juxtamedullary glomerulus から髄質へ向かう血流というのは、この髄質の外帯あたりを均一に通るのではなくて、血管束 vascular bundle をつくって、そこを主に通過します。

ですから、外帯と内帯あたりが血管束が非常に顕著な領域ですけれども、その血管束のところは局所的に血流量が多いわけです。ですから、血管束の周辺で hypoxanthine, そしてリフローの影響が一番多いということが考えられます。パツ

チーの部分は、おそらく血管束に一致しているでしょう。

遠藤 非常にクリアカットなご説明だと思います。これに対しまして、薬剤性、例えば抗生物質とか、あるいは免疫抑制剤などが S₁, S₂ を障害するときには均一なパターンをとる点が違うところです。坂井先生の血管の走行との関係においては虚血再灌流モデルの障害は説明できたと思います。

次に、これは岸本先生、出浦先生が epidermal growth factor などの活性物質と腎障害、腎虚血との関係についてたくさん実験をおやりになっておられますので、その組織障害という観点から、出浦先生に epidermal growth factor (EGF) の関与についてお話しいただきたいと思っております。

出浦 この EGF の関与は、まだ詳細がわかっていないものですから、私もこれは3人ほどの若い先生と一緒にやったデータを集積して、きょうお持ちしたわけなんですけど、まだわかっていないところもあるし、これをごらんになっておわかるように、突っ込みがまだ足りないものですから、断定的にはお話できないんですが、障害されやすい部位が、近位尿細管の S₃ が主であるというようなことから EGF がかなりこれと絡んでいると考えられます。

epidermal growth factor は細胞の mitosis を促進する。あるいは肥大を促進するということはもうわかっているわけです。ということからすると、虚血なり、あるいは腎毒性物質なりに対して EGF を介して、尿細管細胞が防衛的に反応するであろうということは当然考えられるわけですね。またそういった事実も幾つか、この両方の急性腎不全のモデルで報告されております。今回の私がお持ちしたこのデータも同一の成績です。

いわゆる EGF の存在部位ですね、尿細管の、これはほとんど一致して、多少報告によってずれはありますが、ほとんど一致しているのはヘンレの上行脚、それから convoluted の遠位尿細管です。ここにほとんど集中しているわけです。私どもの成績でもそうです。

一方、正常な腎では EGF は近位尿細管には全く見られないわけです。ところが、阻血を起こしますと、redistribution が起こってきまして、近位尿細管にも見られるようになってくる。しかも、

たまたまきのう、これは虚血のモデルじゃないんですが、塩化水銀モデルでのうちの吉村先生が実験していたんですが、やはり S_3 領域に EGF がかなりはっきり出てきているんですね。というようにことで、EGF は阻血の際の尿細管細胞の障害に相当絡んでいるであろうと思われます。 S_3 がやられやすいというのは、そこに防御機構がないからやられるのではないか。そして遠位尿細管、ヘンレループは比較的正常時からあるので阻血時もやられないのではないかという可能性も十分に考えられます。

EGF が近位尿細管に後から出てくる機序は不明です。障害させまいとして何らかの機序で出現するのでしょうか。transepithelial movement が起こり得るんだというような説明が、肝臓なんかの実験であります。余りにも transepithelial movement が行われるにしては、遠位と近位では離れ過ぎているし、こういうことが本当に起こり得るのかどうか疑問です。

遠藤 ありがとうございます。

epidermal growth factor はペプチドでして、名前のおり上皮成長を促す因子ですけれども、腎臓ではヘンレの上行脚の内腔側に高濃度認められ、管腔側にあるということでは、恐らく尿中に分泌するものであるだろうと考えられております。

事実、尿中には 50 nM ぐらいの濃度で検出され、これは全部腎臓由来であります。それに対して血中には pM オーダーであり、尿中の1,000分の1ぐらい少ないわけです。そういう意味では今の出浦先生の成長因子 (EGF) は腎臓の中でつくられて、腎臓の中で作用して、尿中に出ていくという、いわゆる専ら腎臓の中での出来事と考えられております。すなわち、急性腎不全の進行とか、修復過程に非常によく働いており、一つの良いパラメーターになるというお話だったと思います。

EGF はサイトカインか、サイトカインじゃないかということで、石川先生とお話したんですが、血中の EGF はほとんど血小板由来なんです。そういう意味では多くのサイトカインが、血球由来とか、いろいろなものがありますが、EGF はサイトカインと申していいかどうかは議論のあるところ。ところで、EGF が近位尿細管の S_3 に虚血時に移行するのはなぜかということについて、何か形態学に良い解釈ありますでしょうか。

か。

私はヘンレの上行脚と S_3 は非常に隣接しているので、分泌の方向さえ問題にしなければ容易に移行できる可能性があると思いますが、形態的観点から坂井先生いかがでしょうか。

坂井 いや、何とも言えませんね。尿細管の上皮には基底膜がありますし、さらに間質を介して、お隣の尿細管と接しています。上行脚の上皮が基底側に何かを出しても、そこから S_3 までの間には相当の構造がはさまっています。むしろ S_3 の細胞が独自で何とかやっているのではないのでしょうか。

岸本 EGF が関係しているかどうかわからないが、実験モデルでは障害された尿細管は大体遠位側から再生してくるように思います。

遠藤 パラクラインとして岸本先生はお考えになられて、その重要性を総説の中でも説いております。

そうしますと、病態時には正常時にないような細胞機能が発現してくるというように今のところ考えた方がよろしいだろうというご意見だったわけですね。

そこで、腎臓の中ではたくさんの種類の活性物質がつくられたり、作用したりするわけですが、先ほど平澤先生がエンドトキシンのお話になりましたので、腎臓が全身に、全身が腎臓にという、全身の循環と腎臓の虚血という問題について、話題を移してみたいと思います。

そこで、エンドトキシンについて、先ほど途中でお話をストップいたしましたので、平澤先生のご経験についてお話いただけますでしょうか。

平澤 順序がちょっと交錯してしまって、大変申しわけございませんでした。

先ほど申し上げましたように、腎の虚血がどういう理由でくるのかということにもよりますけれども、我々のところでは septic ショックに続発して腎の虚血がくる症例が、急性腎不全の75%ぐらいを占めておりますので、我々は敗血症のときの mediator、全身的に産生される mediator が腎臓の虚血にも大きく関与していると思っているわけで、その mediator をとってやれば、腎の虚血がある程度改善されて、尿の生成が起るのではないかということで、特異的な mediator をとる方法を幾つかやってみますと、実際に尿が産生さ

れることがございますので、大きく関与していると思いますし、それから対策ということにもなってしまうかもしれませんが、今、血液浄化法でそういうものをどんどん抜いてやると尿が出るということもございますので、全身的にどこにフォーカスがあっても、例えば腹膜炎であっても、あるいは肺炎みたいなものでも、胆嚢炎であっても、胆管炎であっても、そういうものから出た mediator が腎臓の血流を悪くしているということはあると思います。

それで、そのあまたある mediator の中で何が主役かということは、これはなかなか難しい問題で、まだこれが主役であるということはないと思いますし、今のところはいろんな mediator のネットワークがお互いに影響を与え合いながら悪さをしているのだろうというふうにとどめる方が安全じゃないかと思っております。

遠藤 ありがとうございます。岸本先生も、肝臓と腎臓との関係について触れられておられるんですが、今のエンドトキシンとか、あるいは過酸化脂質とか、あるいは肝臓の、あるいは腎臓もそうなんですが、ライゾソームの崩壊によって、血中に enzyme が放出されて、それにより multiorgan failure を起こすと言われております。岸本先生、肝臓の問題が腎臓に、あるいは腎臓が肝臓にという肝・腎関係についてお話いただけますでしょうか。

岸本 肝・腎関係は肝心なところだと思います。肝臓が悪ければ一般に腎臓が悪くなると昔からよく言われていますし、事実、肝硬変の末期になりますと、腎機能障害は必ず認められるわけです。それは急性的にも認められますし、あるいは実験モデルで、特に我々がよく使っております glycerol-induced acuterenal failure model, 臨床的な labdomyolysis による急性腎不全とは非常によく似た、いい実験モデルだと思うんです。

このモデルにおいて、肝臓の機能の維持が非常に重要であると、私は常々言ってきたわけですが、といいますのは、glycerol induced ARF は、ischemic model であると言われていたのですが、これは実は multi organ failure model です。必ず肝臓も腎臓もやられてしまっている。ひどい場合には肺もやられています。

このラットを詳細に観察してみますと、生存す

る群と死んでいく群と、二つに分けて検討しますと、おもしろいことがわかります。

一つは、全身循環動態がかなり二つの間で違うこと。

両群の循環動態変動は最初是一緒なんですけれども、生存群では非常に早い時点から肝臓と腎臓の血流量がちゃんと保たれておる。死んでいくラットの方は、肝障害が非常にシビアになって死んでいってしまう。そのときの血流動態は肝臓への血流量が非常に減っている。

肝臓の機能を温存してやると、いろいろな全身性の刺激によって引き起こされる ARF, あるいは multi organ failure が非常に軽減される。これが先ほど遠藤先生がおっしゃいましたように、肝臓でのエンドトキシンのクリアランス、あるいは chemical mediator の肝クリアランス、あるいは腎毒性物質の肝クリアランス。こういう機能がよく保たれて、体液の恒常性を非常にうまくやっているのではないだろうか。それが障害されると腎の障害がひどくなる。また回復も遅くなる。

その中には EGF も関与している可能性がある。例えば肝障害も起こりますから、肝臓でも猛烈に EGF がつくられるはずでしょうし、それが他の部位の障害された細胞の recovery を早めるというようなことも考えていいのではないかと。

遠藤 全身の循環機序、つまり、multiorgan failure を起こす、glycerol model みたいなものが、実は腎臓に障害を起こしたのを見て腎臓のモデルとして使っているという話をいただいたわけですが、ここで全身が腎臓へ及ぼす問題についてはよく理解できたんですけれども、腎臓が虚血に陥ったために、それによって全身の循環動態が変わるというようなことは考えられますでしょうか。

平澤 臨床の場合においては、腎臓が虚血に陥ったために全身に与える一番悪いことというのは、治療のための水を入れられないという具体的なことにある面尽きると思うんです。ですから、考えてみれば、今、重症の患者さんへの薬剤の投与というものは、ありとあらゆるものを水溶液の形で、IV で行いますから、それが大きく影を落として治療ができないから、例えば hyperglycemia になってしまうとか、必要な薬が入れないとか、それに尽きると思います。

ですから、治療しないでいて、腎臓が悪さをしたために何か腎臓から特別なものが出て、生理的な状態下といえますか、病態生理的な状態下で悪さをするというは臨床的には余り思いつかないんです。治療が窮屈になるという面が主だと思います。

岸 本 全身循環コントロールということで、レニン-アンジオテンシン系が重要です。anephric にいたしますと、血圧のコントロールが非常に難しいわけです。臨床的にも無腎患者さんは、そんなに少なくないわけです。かなり結構おられます。

この方たちの一番の大きな問題は、低血圧であり、あるいは貧血なんです。この意味での腎臓の全身循環への影響は、貧血のコントロールも含めて、臨床的にも大きな意義があると思います。

マイルドな形になりますと、先ほどの腎梗塞による hypertension というのは本当にあるのかどうかというのは、私もちょっと疑問視するところがあります。

遠 藤 まとめてみますと、腎臓の虚血という、不全とは申さなくて虚血という状態で全身に及ぼすようなことは余り見当たらない。しかし、腎臓の虚血が進んで腎不全になった場合に、例えば anephric という腎臓を除去してしまった状態に類似して、レニンが分泌されないとか、あるいはエリスロポイエチンができないとか、あるいは、ビタミン D₃ が活性化されないとか、そういうことは全身に非常に重篤な影響を及ぼすけれども、今ここで話題になっている虚血という、部分的な腎臓の不全というものに対しては、それほど全身に対しては余り影響がないのではないかというお話だったと思います。

私どもは最初にお話ししましたように、腎循環の追求に当たり、多くを心臓から学んでいるのですが、今の虚血腎の問題で、最後に心臓の専門家であります谷口先生、何かコメントがございませうでしょうか。

谷 口 私自身、内科一般も診ておりますが、今までお話があったような、急性の腎虚血というものが心臓に、何らかの影響を及ぼしたというような例はほとんど見たことはありません。その逆はありますけれど。すなわち、心臓に起因する何かの原因で心拍出量が低下し、それが腎臓に虚血

を招来して、心不全と腎不全が共存するという形になる症例が一番多いので、それをどうするかということが臨床では一番重要と思います。著しい重傷症例では手の打ちようがないというのが現状です。

坂 井 腎臓と全身の絡みということで、腎臓を含め全身の血管系は、内皮と平滑筋という構造を共通に持っています。内皮が血管抵抗を調節しているということは、先ほど玉置先生もご紹介くださいましたし、内皮細胞障害が循環全般に大きな影響を与えるということはよく知られていることだと思います。

これに関しまして、腎臓の中の動脈系について、内皮細胞と平滑筋の関係、および動脈の部位による内皮細胞の heterogeneity についての所見が若干ありますのでご紹介しておきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

遠 藤 どうぞ。

坂 井 内皮細胞と一般に言いますが、動脈、毛細血管、静脈と形が違うのはよく知られています。しかし、さらに動脈の中でも太い方から細い方に変わっていくにつれて細胞骨格の様子が変化するということが最近知られてきております。

細胞骨格の中でもアクチン・フィラメントという収縮性たんぱくがありますけれども、これは太い動脈ですと、内皮細胞の周辺を取り巻くような peripheral band という構造をとります。それは細い動脈になってきますと、stress fiber という内皮細胞の長軸に並行する構造をとっています。内皮細胞が培養下で収縮するという最近の見も考え合わせますと、stress fiber を持っているような細い動脈では、内皮細胞が血管を縦方向に収縮させるような力を発揮してもいいのではないかと考えられます。

これまでの研究では、太い動脈では peripheral band, 細い動脈で stress fiber という大まかなことがわかっていたんですけれども、動脈がどの程度に分岐した、どのくらいの太さのところまで両者が移行するかということは、全くデータがありませんでした。幸い腎臓というのは組織切片上で動脈の分岐が追えますし、分岐パターンが規則的です。この関係を調べることができました。弓状動脈までは専ら peripheral band, 小葉間動脈の近位部あたりでは peripheral band と stress

fiber が混在していました。そして小葉間動脈の遠位部からあと下流側では専ら stress fiber になる知見を得ました。

腎臓の中の動脈の血圧についての生理学的なデータが乏しいので、ちょっと推測が困難なところがあるんですけども、この stress fiber がある部分というのが、どうも血管抵抗が一番大きな部分であって、かつ内皮に、かかるずり応力の一番大きな部分であるらしい。そういう腎臓の中の血流を一番よく調節していると思われる部位で内皮細胞が stress fiber を持っているというのは、非常に興味ある知見です。それがご紹介しておきたい1点であります。

内皮由来の物質が平滑筋に何か影響を与えるだろうということはよく言われていますけれども、その内皮と平滑筋の間にある内弾性板という構造がご紹介しておきたいもう一つの点です。この内弾性板の弾性繊維というのは、実は意外に大きな障壁の diffusion barrier だと考えられます。顕微鏡で見ましても非常に continuous で、とても水を通しそうにない。実際に電子顕微鏡で見ても網目は見えません。

その内弾性板は、弓状動脈から小葉間動脈の、近位部あたりまでは、ほとんど continuous でところどころに窓があいている。だから、こういった太目の動脈で、内皮から平滑筋への拡散はかなり悪いでしょう。

小葉間動脈遠位部では、内弾性板は meshwork 状になって、物質が通りやすくなってきます。

さらに輸入細動脈になると、内皮と平滑筋の間はほとんど基底膜だけになって、事実上のバリアではないでしょう。

こういう形態学の所見を考えますと、内皮由来の血管作動物質が積極的に平滑筋に大きな影響を与えるのが、そういう末梢の細い動脈の方がより効率的であると考えられます。

内皮のアクチン・フィラメントと内弾性板についての以上の知見は腎臓の血管系で初めてわかったことではありますけれども、ほかの臓器でも太い動脈から細動脈に向かって同様な形態変化があり、機能分化があるだろうと推測されます。

遠藤 非常にクリアカットなお話をありがとうございました。

腎臓は構造が複雑で、機能も大変とらえにくい

んですが、反面、その構造が整然と秩序立っている。そういう意味では今のような坂井先生の ultrastructural なリサーチは非常にやりやすい。逆に肝臓とか、別の臓器、組織の場合には、ある基準点がないというところで堂々めぐりするんじゃないか。そういうお話だったと思います。

こういう意味で腎臓の循環というものを、形態、機能で見た場合に、全身の別の臓器に対してのインフォーションもかなり与えることができるのではないか。そういうお話だったと思います。

谷口 一つ質問ですが、「血管抵抗」という言葉を私達は日常臨床で使うわけなんですけど、例えば腎臓で意味する血管抵抗というのはどういうことなんでしょうか。

ちょっと質問の仕方が悪いかも知れませんが、物理学で流体が円管を流れるときに、「管抵抗」という言葉は使わないわけですよ。流れやすいとか、流れにくいとかということの尺度として、物理学で使っているのは「圧力損失係数」といわれるものです。圧力損失係数というのはA点からB点までの距離 l を円管流体が流れるとき、どれだけ圧力が下がるか。すなわち圧力降下 ΔP と長さの比 $\Delta P/l$ で示します。

ところが、これが1本の円管だったら確かにそれでいいんですけど、生体の場合は毛細血管に至るまで血管網が多数ありますから、それを総合的に考えているということで、私はいつも物理の人に言われるわけですよ。「何で医者は意味のわからない言葉を使うんだ」と。それで彼らが言うには、1歳の子供だって大体血圧は大人の若い健康成人と余り変わらない。そうしますと、血流は大体5分の1ですね。それで血圧を割りますと、血管抵抗が5倍になるわけですよ。だから、血管抵抗は健康人においては年をとるほど低くなって、若いほど高くなるということになるというわけですよ。

坂井 全身の体重がふえますから、毛細血管の数、そして分布する細動脈の数がパラレルにふえるんでしょうね。1本1本の抵抗血管については、物理の言葉で対応できるのでしょうか。人体の血管系全体を考えたときにはどうか。「血管抵抗」という言葉を使っていいかどうかかわかりませんが、パラレルな血管の本数がふえれば、全体としては抵抗が減るとしか言い

ようがないように思いますか。

谷 口 私が今お聞きしたことは、「血管抵抗」という概念は血液が流れにくいということをあらわそうとしているのか、流れやすいという意味で使うのかということですか。例えば腎臓だったらどういうふうにお考えですかという質問です。

坂 井 血管抵抗に関して私が考えております要点が2つあります。一つは、大動脈の血圧と糸球体の血圧の差がほぼ決まっていますが、その圧格差が動脈のどこで大きいのか、どこが圧を減弱させる部分かということと、あともう一つは、血管の内表面の内皮細胞にかかるずり応力の大きさがどの部分で大きいかという、その2点です。

おっしゃるとおり、「血管抵抗」という表現は非常にあいまいで、ややまずい表現なんですけれども、腎臓内の動脈系において、小葉間動脈遠位部、輸入細動脈の領域は、圧の降下においても、内皮面のずり応力においても、ほかの動脈セグメントよりも大きな部分であるということは言えると思います。

谷 口 そうすると、ある血液が正常範囲内のレオロジー特性を持っているという場合とレオロジー特性が異常である場合とでは、ずり応力はまるっきり変わってしまうということになります。

坂 井 粘性係数もたしか変わるということですね。

谷 口 そうです。

坂 井 そのファクターを考慮に入れましても、我々のところで計算しましたところでは、小葉間動脈の遠位部では、太いところよりも1けたぐらいずり応力が大きいだろうと予測しております。

谷 口 そうすると、先ほどの虚血によって液性因子が変わるということになり、レオロジー特性が変わると考えてよろしいわけですね。

そうすると、「血管抵抗」という言葉はちょっとあいまいといえます。流れやすいということであらわそうとするのか、流れにくいというのをあらわそうとするのか。先生はどちらをお考えになりますか。あるいは両方ですか。

坂 井 「血管抵抗」というよりも、内皮の性質を考えておりましたので、ずり応力を考えておりました。

谷 口 ずり応力ですね。そうすると、やっぱ

りレオロジー的な考えで力学的な粘性抵抗ということになりますか。

岸 本 機能的に考えますと、例えば腎臓血管の圧損というんですか、「血管抵抗」と腎機能はある程度パラレルに動くと、特に我々移植をやっておりますと、移植腎の評価をする場合、動脈脈圧差と血流の相関を見ます。血流の低下とともに抵抗が上がっています。私は「抵抗」と言います。流れにくくなっている。だから、腎臓の場合は単に……。

谷 口 つまり、私がお聞きしたのは、圧軟差と、血流量との比ですね。どっちが減るのでしょうか。流量が減るから圧軟差が大きくなるんですか。それとも圧軟差が大きくなるから血流量が減るのですか。どちらでしょうか。

岸 本 インフローの圧は大体一定と考えていいわけです。そうすると、流れにくくなっている。

谷 口 血流が減っているわけですね。

岸 本 減っているわけですね。

谷 口 わかりました。

遠 藤 よろしいでしょうか。どっちが先かというのは、確かに断定が困難ですね。

谷 口 だから、結局は、私は流れにくさをあらわしていると物理系統の専門家には答えるんです。そうすると、先ほどの反論がいつも返ってくるのです。

遠 藤 今の問題に対する決着は、ずり応力が強い腎臓で、病態のときにどのような structural な変化が起こるかということ、坂井先生にでも計測していただければ、通りにくさを言っているのか、通りやすさを言っているのかということについては、おのずと結論が出るかも知れません。

谷 口 私が今それを質問したもとは、血管の抵抗という言葉を一応そのまま使わせていただくと、それを調節することができるということ、すなわち、自己調節できるということが生体の唯一の特徴といえるわけです。調整できるということは、むしろ流れを制御しているということですから、流れやすいかどうかということを見ているということにもつながってくる。血管の配列が末梢にいくにしたがって、構築が変わっていくというところに腎臓のおもしろさがあります。それはレオロジー的に見ても、あるいは血行力学的に見ても非常におもしろいと思います。このような血管

の配列を見れば、「血管抵抗」という概念は、何かもっとはっきり出してもいいんじゃないかという印象を受けるのです。

石川 先生がおっしゃったのは、あれは全身、どこの血管でも同じですか。太いところと細いところの違いであって。

坂井 太いところと細いところに違いがあるというのはわかっていますが、全身の循環経路の検索は全くないんです。

遠藤 だから、いい見本を出して下さったら。

谷口 私はそういう話を聞いたものですが、ちょっと質問をしたわけです。これは物理学者の質問に対して答えるべき一番いい材料というように思います。

遠藤 ということで、虚血腎の循環制御というところをひとまずここで終わりにいたしました。最後のトピックスを石川先生、お願いいたします。

石川 実はきょうのこのシンポジウムの中のハイライトのお話であったわけです。これで山は過ぎましたが、臨床では、対策と治療が重要ですので、これは臨床の先生にご意見をちょうだいしたいと思います。腎虚血なり、急性腎不全に対して、どのような対策があるか。最近の知見や今後の展望について、内科の出浦先生からお話しただけですでしょうか。

出浦 EGF については、臨床に結びつく具体的な成績はまだほとんどないので、何とも申し上げられませんが、今回私がお出したペーパーの成績にもありますように、尿中 EGF 濃度が腎不全の重症度や回復過程を敏感に反映しているんですね。

先ほど私が FENa が非常に敏感な、信頼性のおける指標であるということをお話したんですが、そのときに例えばラシックスが使われていたら信用できなくなるというお話が先ほどありました。そのとおりで、実際のところ多少の問題があるんです。それに対してこの EGF というのは見事にこの急性腎不全の状態をとらえていますね。まだ臨床的にほとんど利用されておられませんけれども、これが早く、容易に測定できたら、急性腎不全が起こっているのか、起こっていないのか、それからどの程度にまでなっているのかと

いう、重症度や回復の程度も非常に見事に教えてくれます。FENa のレベル、クレアチニクリアランス、あるいは血清クレアチニンなどときれいな相関性を示しています。これが日常の臨床に応用できるようになったら、とりあえず今のところ、最も信頼性のおける指標の一つになり得るんじゃないかと思います。

石川 測定上の再現性は高いですか。

出浦 高いです。

それも必ずしも虚血だけとは限りません。腎毒性物質による腎不全の場合も同様です。臨床的には非常に大きな意味があると思います。

それから経過を追って回復の状態がどうなっているかを正確に知るためにも、なかなかきれいな指標がないわけですね。それに対して EGF の尿中排泄の程度は、急性腎不全の回復状態を非常によく反映しています。ですから経過観察の上での測定は大きな意味があるであろうと私は思います。

石川 この物質を外因性に投与して、急性腎不全への進展を阻止したり、回復を早めるというような、治療への応用の可能性はどうでしょうか。

出浦 そうですね。それは言えるだろうと思います。ですから、こういったことの知見をもとにして、そういう薬剤の開発がきっかけになればすばらしいことだと思いますね。

石川 ぜひお願いをしたいと思います。

それでは岸本先生から。

岸本 我々、臨床家は、腎虚血の対策というのは本当にあるのかどうかというのは問題であると考えています。腎臓というのは、尿細管機能は血流量に左右されるという論点であったのですが、尿細管というのは与えられた仕事があれば昼夜分かたず働く。それも精いっぱい働いている。そういう細胞だと思ふんです。

だから、栄養補給がなくなる即ち経済封鎖されると簡単にへばってしまう。だから、一番大きな問題は、仕事量をどうやって減らしてやるか。腎単位で考えますとね。それがまず虚血時の一つの対策だろうと思いますし、もう一つは、遠藤先生が強調されましたように、虚血の障害はひよっとしたら、むしろ虚血からの回復過程、いわゆるリフローのときの方が非常に障害が強いのではないかと。これに対する対策は oxygen scavenger であ

るとか、あるいは xanthine oxidase の inhibitor であるとか、あるいは Ca^{+1} antagonist とかにより、薬理的にある程度 modify することができるだろうし、事実虚血性モデルの急性腎不全が、complete ではなくても partial に block することが可能である。だから、この二つの点を考えて care をすればいいんじゃないかと思えます。

臨床的に言いますと、そういう虚血を起こさない予防というのが非常に大事であって、一つは、risk factor がわかっているわけですから、その risk factor を少なくするような方策を、例えば医療をするにおいて急性腎不全を起こすような侵襲が加わる場合には、リスクファクターをできるだけ少なくしておく。特に老人、子供は脱水に対して非常に弱いと指摘があったように、hydration を十分しておく。

あと臨床的には、平澤先生がしょっちゅう強調されておりますように単純な虚血だけではない。むしろ心不全であろうと、cardiac output の減少であろうと、これは単に血流だけでは説明しがたい部分が非常に多い。平澤先生の強調される点はその点だと思えますね。

虚血障害の増悪因子として敗血症なり、菌血症、あるいは内毒素血症等がある。そういうふうなものに対する対策がある程度成功するということは平澤先生が一番よくご存じだと思います。後でお話しいただけたらと思えますが？

だから、臨床における、我々、実際医家が急性腎不全を診た場合には、これは単に腎臓だけだということでは絶対ないと思えます。全身的な管理をやって、そして腎臓に対しては仕事を余りさせないように、回復するまではそっとしておいてやる。そしてまた、障害されて回復するようになるときに、できるだけサポートしてやるように持っていけばいいのではないのでしょうか。

薬として唯一望みがあるのは、今、サイトカイン阻害剤かもしれないと言われている、サイトカイン拮抗剤は期待出来、治療手段になるんじゃないかと思えます。

あとは細胞をどうして再生させてやるかというのが大事です。これにはどんなものがあるかということで考えられるのは EGF だろうと、私は思っています。

平澤 私は、まず最初に強調しておきたいの

は、単純な虚血性腎不全では患者さんはまずほとんど死なないですね。今のレベルですと。

腎臓だけ悪い人は、その腎臓が治るかどうかということは別にしまして、まず助かると思えます。ですから、多臓器不全の一分症としての急性腎不全と、単純な急性腎不全とは明らかに分けて考えなくてはいけないということだと思えます。

そして単純な急性腎不全だけでしたら、我々の経験では五十何例のうち、後まで腎障害が残って慢性腎不全に移行したというのは、もう10%も満たない。大体治ると思えます。

それで問題は、MOF の一分症としての急性腎不全なんです、それにはいわゆるしゅがくの的な治療が必要で、いろいろなことがあると思うんですが、話が大きくなってしまいますので、腎の虚血に対してどういうことをやるかということに限定してお話をさせていただきますと、岸本先生もおっしゃいましたけれども、まず一つは、腎虚血にしないように、できるだけ早くフリードリサーチテーションをするということと、sepsis やなんかで腎虚血が起こっているようなときに、今、非常に試みられていて割合効果が上がっているのは、norepinephrine の再評価といいえますか、norepinephrine だと思えます。それで昔、norepinephrine は腎虚血性腎臓障害をつくるモデルとされておりましたけれども、今、反省してみますと、あれは投与の方法が悪かったということ、ボラスでボンとやっていたから。今はシリンジポンプが普及してきて、例えば 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minute}$ というようなオーダーで持続的に投与できるようになりましたので、dopamine と norepinephrine、あるいは dobutamine と norepinephrine、そして最近では dopexamine と norepinephrine というような組み合わせが非常によくて、それで尿が出てきたというような症例を私どもは何例も経験しております。

それからもう一つは、腎の虚血の原因がさっき申しましたように、mediator である場合が多いので、やっぱり mediator 対策というのはぜひ考えなければいけないということで、コーザティブな mediator ですね。それはさっき言いました、monoclonal 抗体もありますし、最近ではインターロイキン receptor antagonist, IL-1ra というものも手に入るようになりますので、それを使うとい

うことがあると思います。

それで実際に急性腎不全の治療で、ここ三、四年の中で一番大きく変化をしたものは何かというと、私は、持続的血液浄化法の導入だと思います。今までは例えば尿が出ない人の1日分の水分のバランスと、溶質の除去というのを2日に1回のたかだか4時間ぐらいの簡潔的な血液透析でやっていたわけです。そうすると、そのたびにたまっている水を引きますから、hypovolemic ショックに患者さんを2日に1回置いていたということで、そうじゃなくて、より生理的な腎臓に近い状態でやるということで、ICに入室しているような患者さんは今ほとんど持続的血液ろ過、あるいは持続的血液ろ過透析というものを24時間休みなくやりますので、これだと腎臓に与える負担がほとんどございませんので、我々のところでは、集中治療部という名のとおり、余り原因も考えないで、とにかく尿が出ない患者さんが来たら、まずCHDFにポンと乗せてしまって、それからゆっくりいろいろな検索をするということをやっておりますけれども、少なくとも患者さんを失うことはまずほとんど、腎臓で失うことはなくなったというふうに思っております。

大体以上です。

石川 ありがとうございます。

何かご意見はございますか。

腎仕事量を抑制するというのは、ACE inhibitorのようなものが一番手っ取り早いですか。

玉置 先ほどお話ししましたように、薬理学に考えると、輸入細動脈、輸出細動脈に対するアンジオテンシンⅡの作用が若干違います。臨床の先生方もご経験すると思いますけれども、アンジオテンシンⅡの血中濃度がものすごく上がったような状況、腎動脈の狭窄なんかがあるときに、アンジオテンシンⅡのinhibitorを使うと、かえって腎機能が悪くなってしまうことがありますので、その病態により考える必要があると思います。

そしてカルシウム拮抗剤はどちらかというと、入っていく方の輸入細動脈を拡張するというのが一般的な考えになっています。その病態に応じて腎血管を拡張して、腎血流量を保とうと思うときに、そこらをちょっと考えて使わなければならないと思っています。

石川 ほかにご意見はございませんか。

岸本 仕事量を減らすのは、仕事をさせないということで、例えばループ利尿剤ティナーネの侵出、あれは一つは仕事をさせないんだと私は思いますし、マニトールにつきましては、いろいろな薬剤的作用があると言われているんですけども、スカベンジャーの性格も持っておるし、また、ある意味においては尿細管に仕事を無理にさせないというふうな。

石川 ループ利尿薬。

岸本 ループ利尿剤、それからマニトールもそうですね。

平澤 ただ、腎臓に仕事をさせないということになりますと、生命維持に不可欠なものですから、代用腎臓ということは絶対必要になるわけですね。その機能の障害の程度によりますけれども。

遠藤 恐らく今腎臓に仕事をさせないというのは、ある条件付きの状態、これは例えば腎虚血再灌流というときに、これは恐らく腎臓の移植やなんかで、腎臓を保存するにはどのようにしたらいいか。あるいはそれを移植する前にどのような処理をしたらいいかというような、そういう条件付きのときに仕事をさせないということが必要になってくるのではないかと思います。

生体が機能している状態で腎臓を働かせないようにするということは、恐らくないものと考えます。

石川 腎虚血、あるいは急性腎不全の治療としては、その成因に対する原因療法が最も重要であり、同時に全身的管理を十分に行っていく。

心臓を保護するという意味で、持続的ろ過透析といったようなことも考えるべきである。薬剤については、その病態に応じて選択する。なお、虚血からの、回復期の対策が重要であるということですね。

岸本 腎を回復させるのに仕事をさせないことが必要であるというのは、一番よくわかるのは移植なんですね。先生がおっしゃったように、今までよく使われたのはユーロコリンズという液で、最近ではUW液を使っています。血流再開の際に仕事をさせない。そして血流再開による障害をいかに抑えるかという薬理的なコンセプトからは開発された灌流液でありまして、臨床的に非常に有効です。

石川 それと、平澤先生のご発言にあったよ

うに、実際に急性腎不全だけが単純に起こってくることは少なく、ほとんどが多臓器障害の形でくるためにかなり危険な状態であるということ、十分慎重に扱わなければいけないということですか。

以上で、臨床的な腎虚血対策については終わらせていただきます。ちょうど時間ですね。では、遠藤先生、まとめをお願いします。

遠藤 それでは、本日のシンポジウムをまとめてみたいと思います。今日は、「循環制御」というシリーズの中に「臓器虚血の特異性」の一つとして腎虚血を取り上げていただきまして、私ども腎臓の研究者にとってはまたとないいい機会を与えていただきました谷口先生にまずは感謝申し上げます。

今日は、この企画に腎臓研究者の中から5人の先生方をお招き致しました。実は腎臓の研究者は日本ではすごく多く、特に認定専門医制が導入されてから、6,000人という数に達したと聞いております。そういう大世帯の中できょうのようなテーマを与えられたときに、どういう先生方に来ていただくのが最も適当であるかと人選をいたすときに、いかに腎循環の研究者が多くないかということが明らかになりました。

腎臓の循環の研究は、大変困難な仕事でありまして、その割には恵まれなく、別の表現をすれば、意味のあるデータを出すのが大変難しいフィールドです。若い先生方はますます *in vitro*、つまり、試験管内の研究の方にたくさん参入して、循環というのはどうしても敬遠されがちです。丸ごとの動物とか、あるいは臓器丸ごとというふうなものを扱わない限りはなかなか物は言えないという分野であります。

ところが、そういう難しい中でも、やはりアイデアを駆使して、少しずつ解析的な研究が行われてきてまして、本日もたくさんのいろいろな話題が提供されました。その中で腎が虚血に陥ったときにどういうことが起こるのか。それが全身に対してどんなふうな影響を与えるかということについては、かなりクリアになったと思います。

それに加えて、研究の成果は *in vivo* の実験から、玉置先生のように、*in vitro* の実験に至るまで腎循環を中心にした研究が非常に発展してまいりました。

腎臓の研究は大変難しいといわれております。その理由の一つは、腎臓の構造と、機能が複雑であるということです。ところが、ひとたび研究が始まりますと、坂井先生のお話のように、非常に整然としていることを逆に利用して、生体の中でのかけがえのない材料として、少しずつ新しい研究技術が生まれました。これらの研究方法は腎臓にとどまらず、いろいろな臓器や血管の研究に大きく寄与しております。そういう意味では難しいものを一つ克服すると、その先にはいろいろないいデータが得られるようになって来ています。

臨床的な観点からのお話は、石川先生がおまとめになりましたが、腎臓の虚血に対する対策というのは、一つには、血管それ自身に対する対策、それから腎臓の組織に対する対策。それらが重要になってくると思います。

そういう対策が理にかなっているかどうかということは、問題となる点がどういうふうなプロセスで起こってくるかということをおぼろげにわかっていけばいい。つまり、発症病理 (pathogenesis) の解明であります。これは月並みな結論なんですが、一口に申しましてこれらの解析的な研究の将来は非常に明るいというふうに思われます。

今日は予定されていた話題も非常に多岐にわたり、長時間に及んだディスカッションにもかかわらず時間的な制約で、十分に展開されたとは言えませんが、例えて申しますと、虚血におけるいろいろな変化の中で内因性の種々の活性物質やサイトカインが大きく動くことによって腎臓が逆に自殺行為に陥るということを防止するような物質をつくり出して対処することが大事になってくると思います。

事実いろいろなペプチド性の活性物質例えばアンジオテンシンⅡ、バソプレシン、あるいはきょうは話題に出なかったんですが、エンドセリン、などの体内変動に対しては、その拮抗作用を有する非ペプチド性のものがぼちぼち開発されてきております。恐らく近い将来には腎臓虚血に対する対策がきちんと立てられるようになってくるだろうと思っております。

私どもの知り得る範囲では、日本の腎臓学会のメンバーが参加して、こういう話題を取り上げて討論したのは今回が初めてじゃないかと私は思います。従いまして難解な腎臓の循環に関するテー

マを真正面から取り上げた今回のシンポは絶好のチャンスと考え、改めてこの企画に御礼申し上げます。

最後に、御出席下さいました先生方の研究が今

後ますます発展されて、また次の機会にはより productive な結論が出来ますよう祈念・期待したいと思います。

どうもありがとうございました。