

—— 最 終 講 義 ——

2001 年 2 月 23 日：臨床大講堂

閉塞性腎症・逆流性腎症

東 北 大 学 教 授

折 笠 精 一

閉塞性腎症・逆流性腎症

Obstructive Nephropathy and Reflux Nephropathy

折 笠 精 一

東北大学大学院医学系研究科 医科学専攻 泌尿・生殖器学講座 泌尿器科学分野

はじめに

我々には臨床、研究、教育の3つの義務がある。その中で、研究には色々なやり方があるが、臨床の教室独特のものとして、患者データを一長年に亘って丹念に集め、ある疾患に対する一つの答えを見出して行く臨床研究がある。その際生じた疑問は、その都度動物実験や細胞を使った *in vitro* の実験などで確認して行くことになる。このような臨床研究には、何十年、時には100年単位の年月が必要であるが、その成果は臨床医学の進歩にとっては極めて大切であり、決して動物実験では得られない。今回取り上げたテーマ『閉塞性腎症・逆流性腎症』は、未だ未だ未完成で完全に解明出来た訳ではないが、教室員が20年以上に亘り丹念に追跡して得られた結果である。

I. 閉塞性腎症

閉塞性腎症とは

尿管閉塞により尿流が障害された場合に起こる腎臓の障害を、広く閉塞性腎症と言う。小児の先天性水腎症がその典型であるが、閉塞している腎盂尿管移行部を切除する形成手術により奇麗に治るので、見た目は誠に単純な疾患であり、従来その基礎的研究はあまり行われていなかった。しかし、実は腎臓内での変化は大変複雑である。

水腎症の臨床的な問題点

水腎症は時間と共に腎機能が障害され、最後には完全に廃絶する。ところが腎盂腎杯が拡張しているものすべてに腎機能障害が起こるとは限らず、同じ程度の拡張でも10年、20年の経過で腎機能が低下するものと不変のものがいる。すなわち、治療を要するものかどうかの診断が意外と難しいが、その診断法について今回は触れない。

次に問題となるのは、術後の腎機能の回復性である。

これには年齢が重要で、幼小児期に手術をすると腎臓機能は大変よく回復するが、年長児ではその回復性は劣る。腎機能の障害の程度と回復性は、主として腎尿細管間質の障害の程度によるが、その程度は患児の年齢の他に閉塞の程度と持続期間に大きく依存する。

水腎の間質変化

腎疾患に広く言われている final common pathway で、水腎の間質変化は進行する。すなわち、水腎の継続とともに間質の細胞浸潤と線維化、尿細管の萎縮、糸球体硬化が進行し腎機能は低下する。その際、高度線維化腎でもほぼ正常の糸球体が散見されるが、これは尿細管に連続しない atubular glomerulus である一方で、所属傍糸球体装置で盛んなレニン産生がみられる。このような瘢痕腎でのレニン産生は、間質の線維化の強さに相関して増加する。すなわち、間質の線維化の強いものほどレニン産生が盛んである。レニン・アンギオテンシン系は間質の細胞浸潤と線維化に極めて重要であり、水腎症や逆流性腎症で見られる高血圧の発生に関与してくるものと考えられる。

実験的にラット尿管を完全に閉塞すると、まず腎実質の組織内圧と腎盂内圧が上昇して腎の血行動態が変化するが、これらの内圧の上昇と血行動態の変化は数時間でほぼ正常に復する。しかし一方では、macrophage を主とした細胞浸潤と種々の eicosanoid が出現し、extra-cellular matrix (ECM) protein (主として collagen I, II, IV) と fibroblast の増加により線維化と間質容積の増大が起こりネフロン障害が進行する。その際、閉塞後早期の細胞浸潤に関与する MCP-1 mRNA, TNF- α mRNA, ICAM-1, Mac-1, 主として ECM protein の産生と沈着に関与する TGF- β 1 mRNA, collagen IV mRNA, PCNA 陽性細胞, TIMP-1 mRNA, TXB₂, PGE₂, apoptosis と cell cycle に関与する P⁵³, P²¹ mRNA が増加する。これらの変化の多くは、ACE inhibitor あるいは Ang II receptor antagonist により抑制され、間質の線維化に最も

重要な TGF- β 1 の増加は、angiotensin II の刺激によると考えられる。

一方、ACE inhibitor はキニンを増加させ NO 産生を促進するが、L-NAME (arginin analogue) と L-arginine を用いた実験から、NO は上記の間質の線維化に関与する細胞浸潤と種々の物質の出現を抑制あるいは改善する。

閉塞性腎症に対する治療

以上の成績から、ACE inhibitor は水腎治療への応用が期待され臨床に試みられている。その他 TGF- β 1 をターゲットにした遺伝子治療として TGF- β 1 に対するアンチセンス・オリゴを導入する方法や、TGF- β 1 受容体キメラ分子発現ベクターを導入する方法などが既に動物実験されている。しかし、TIMP-1 の欠損マウスの使った文献によれば、TIMP-1 の欠損のみでは蛋白尿に伴う間質の線維化を抑制できない。

II. 逆流性腎症

逆流性腎症とは

膀胱尿管逆流に伴う腎臓障害、すなわち腎機能障害や蛋白尿、高血圧などを広く逆流性腎症と言い、中でも腎機能障害が重大である。

逆流腎の腎機能

DMSA の腎摂取率で見ると、初診時既に小児全体の約 20% で逆流腎の腎機能が低下しており、加えて経過中に腎機能が低下して来るものがある。腎機能低下には、腎盂腎炎と腎の形成異常が主として関係するが、加えて尿中 β 2-MG や NAG, α 1-MG、尿中蛋白は、術後ほとんどの症例で正常化することから、逆流そのものが腎臓へ何らかの影響を与えていると考えられる。

642 例の逆流症のうち 43 例 6.7% が、最長 20 年の経過中に総腎機能が低下した。その中には、幼小児期から既に低下していた群と、幼小児期にほぼ正常範囲にあったが、4, 5 歳頃をピークに低下し始め 10 歳頃から思春期にかけて正常以下となったものがある。これらは、手術により逆流が消失したにもかかわらず、機能障害が進行したものである。

将来の腎機能低下を予想することは大切であるが、ほとんど全ての症例で幼小児期には尿蛋白は正常であること、さらに総腎機能低下に陥っても尿蛋白の排泄量が正常範囲にあるものがほぼ半数見られ、尿蛋白増加例でもそのほとんどの例が 10 歳頃から思春期に初めて増加してくることから、従来重要視されていた尿

蛋白のみでは将来の腎機能低下を予想することはできない。一方、尿中の尿細管性蛋白や逸脱酵素に関しては、その多くが術後正常化するのに反して、術後経過中 α 1-MG が高値のものの大部分が腎機能低下を来したことから、 α 1-MG が腎機能低下の予想に有用である。

逆流腎の腎組織

総機能低下を示した症例の全てで糸球体肥大がみられ、従来逆流性腎症に特徴的とされた糸球体硬化は、糸球体肥大が顕著なものに限りみられた。すなわち、逆流症で見られる糸球体硬化は、ネフロン減少に伴う糸球体肥大に引き続いておこる普遍的な変化と考えられる。

糸球体肥大と糸球体硬化に関するラットの実験で、一侧の腎臓を摘出すると、残った腎臓に 28 週目急に 50% 以上の糸球体に硬化が認められ、この糸球体硬化は enalapril で著明に抑制される。一方、一侧の腎臓に水腎を作成すると、対側腎に 20 週と言う早い時期から糸球体硬化が始まり、24 週にはほぼピークの 40% に達するが、enalapril で著明に抑制される。その他のこれまでの実験から、水腎など色々な病的腎臓が一側にあると、病的腎臓から様々な cytokine や growth factor が出て、対側腎に糸球体硬化や糸球体肥大を起こすのみならず、対側腎の血流動態を変化させ、さらに細胞増殖や腎成長の抑制など、対側の腎臓に様々な影響を与えていることを示唆する結果が得られている。

臨床例の検討では、線維化が進行した腎には多数の白血球浸潤、とくに T cell がみられ、ラットの急性実験と異なり macrophage は少ない。これら macrophage や T cell あるいは尿細管からは、様々な cytokine, growth factor 等が産生される。例えば、IL-6 は瘢痕部では萎縮尿細管を含めて尿細管と浸潤細胞が強く染色され、尿中 IL-6 も両側腎機能低下を示す逆流例が高値を示した。IL-6 は尿細管間質障害をよく現すと一般に言われているので、先に述べた α 1-MG と共に逆流性腎症の進展を示す指標になる可能性がある。

逆流性腎症に対する薬物療法

現在腎盂腎炎予防を目的に抗菌薬の少量継続投与が行われているが、逆流性腎症に対しても ACE 阻害剤が試みられており、短期間の成績では尿蛋白は著明に改善する。しかし、GFR に対する効果は一定の見解が得られていないので、今後 GFR に対する効果も含めてさらに検討する必要がある。

おわりに

水腎症（閉塞性腎症）と膀胱尿管逆流症（逆流性腎症）は、一見外科的な単純な疾患に見えるが、腎臓では予想以上に複雑な変化が進行しており、最終目的である腎機能保持を日常の診療の一部として確実なものにするためには、今後の更なる研究が望まれる。

閉塞性腎症と逆流性腎症について極めて簡単に教室の研究成果を基に述べたが、これらのデータは多くの教室員が症例一例一例を10年あるいは20年と長い期間詳細に観察して初めて得られた貴重なデータである。20年と言うと大変長いように聞こえるが、一つの疾患を臨床から究明するにはあまりにも短い。したがって、これまで得られた成果の上に今後の教室の歴史の中で更にデータを積み重ねていただきたい。

文 献

- 1) Wang J., Konda R., Sakai H., et al. Clinical significance of urinary Interleukin-6 in children with reflux nephropathy. *J. Urol.*, **165**, 210-214, 2001.
- 2) Takeda A., Fukuzaki A., Kanetoh H., et al. Role of leukocyte adhesion molecules in monocyte/macrophage infiltration in weanling rats with unilateral ureteral obstruction. *Int. J. Urol.*, **7**, 415-420, 2000.
- 3) Ishidoya S., Fukuzaki A., Kanetoh H., et al. Chronic unilateral ureteral obstruction represented as renin-dependent hypertension. *Nephron*, **85**, 175-177, 2000.
- 4) 金藤博行, 福崎 篤, 石戸谷滋人, 他. ラット尿管閉塞腎における chemokine の mRNA 発現. *日泌尿会誌*, **91**, 69-74, 2000.
- 5) Eddy AA., Kim H., Lopez-Guisa J., et al. Interstitial fibrosis in mice with overload proteinuria: deficiency of TIMP-1 is not protective. *Kidney International*, **58**, 618-628, 2000.
- 6) 坂井清英, 近田龍一郎, 折笠精一. 逆流防止術後の長期経過観察の重要性. *小児外科*, **31**, 87-94, 1999.
- 7) Konda R., Sato H., Sakai K., et al. Expression of platelet-derived endothelial cell growth factor and its potential role in up-regulation of angiogenesis in scarred kidneys secondary to urinary tract diseases. *Ame. J. Pathology*, **155**, 1587-1597, 1999.
- 8) Kaneto H., Ohtani H., Fukuzaki A., et al. Increased expression of TGF- β 1 but not of its receptors contributes to human obstructive nephropathy. *Kidney International*, **56**, 2137-2146, 1999.
- 9) 坂井清英, 近田龍一郎, 太田章三, 他. 腎機能障害をきたした VUR 症例の臨床的検討—DMSA renal scan, 尿蛋白, 腎組織所見による腎障害進展の予測. *日本小児泌尿会誌*, **8**, 167-177, 1999.
- 10) 近田龍一郎, 坂井清英, 太田章三, 他. 小児逆流性腎症における尿 VEGF の検討. *日本小児泌尿会誌*, **8**(2), 116-121, 1999.
- 11) Konda R., Sakai K., Ota S., et al. Soluble interleukin-2 receptor in children with reflux nephropathy. *J. Urol*, **159**, 535, 1998.
- 12) 畠山孝仁, 近田龍一郎, 太田章三, 他. 一側尿管閉塞あるいは片腎摘出ラットにおける腎内 prostaglandin E2 および thromboxane A2 局在の変化. *日泌尿会誌*, **89**, 460, 1998.
- 13) Kaneto H., Morrissey J., Mc. Cracken R., et al. Osteopontin expression in the kidney during unilateral ureteral obstruction. *Miner. Electrolyte. Metab*, **24**, 227, 1998.
- 14) Konda R., Sakai K., Ota S., et al. Followup study of renal function in children with reflux nephropathy after resolution of vesicoureteral reflux. *J. Urol*, **157**, 975, 1997.
- 15) Konda R., Sakai K., Ota S., et al. Urinary excretion of epidermal growth factor in children with reflux nephropathy. *J. Urol*, **157**, 2282, 1997.
- 16) 坂井清英, 近田龍一郎, 太田章三, 他. 総腎機能低下を認めた膀胱尿管逆流症の検討. *日本小児腎不全学会誌*, **17**, 207, 1997.
- 17) Kaneto H., Morrissey J., Mc. Cracken R., et al. The expression of mRNA for tumour necrosis factor- α increases in the obstructed kidney of rats soon after unilateral ureteral ligation. *Nephrology*, **2**, 161, 1996.
- 18) Fukuzaki A., Kaneto H., Ishidoya S., et al. Characterization of G proteins in obstructed kidneys. *Int. J. Urol*, **3**, 386, 1996.
- 19) 太田章三, 近田龍一郎, 坂井清英, 他. 逆流消失後10年以上観察しえた小児 VUR 症例の腎機能評価 特に逆流性腎症進展早期指標としての α 1-microglobulin の有用性. *日泌尿会誌*, **87**, 1236, 1996.
- 20) Morrissey J., Ishidoya S., Mc. Cracken R., et al. Control of p53 and p21 (WAF1) expression during unilateral ureteral obstruction. *Kidney International*, **49**, S83-87, 1996.
- 21) Morrissey J., Ishidoya S., Mc. Cracken R. Nitric Oxide generation ameliorates the tubulointerstitial fibrosis of obstructive nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol*, **7**, 2202, 1996.
- 22) Konda R., Orikasa S., Sakai K., et al. The distribution of renin containing cells in scarred kidneys. *J. Urol*, **156**, 1450, 1996.