

尿酸素分圧と腎疾患との関係について

東京女子医科大学小児科学教室 (主任 磯田仙三郎教授)

東京女子医科大学第一生理学教室 (主任 養島 高教授)

大学院学生 山 崎 香 栄 子
ヤマザキ コノエ

(受付 昭和19年 8月7日)

I. 緒 言

近年酸素分圧測定技術の進歩によつて尿酸素分圧測定が動物実験のみならず人についても行なわれ、しかも臨床的立場から取扱われるようになった。尿酸素分圧が腎血液の酸素分圧の変動のみを反映しているのではなく、何らかの形で腎機能と結びついているであろう事は十分に推定されてきているところである。その機能との関連の解明を病態生理の立場から検討する試みもなされている¹⁾²⁾³⁾。尿酸素分圧値はこれまでの報告から明らかなように、測定法、採尿法、採尿条件で変動範囲の可成り大きいものであるため、同一個体での相対的な測定を行なう事は解釋上意義がある事と思われる。

本論文の目的は、腎疾患児を選び臨床所見の変動と共に尿酸素分圧を測定し、両者間の関連を検討する事により、腎機能と尿酸素分圧の関係を推定することにある。

II. 実験方法

1) 対象

対象とした患児は都立墨東病院入院中の患児の中、疾患別尿酸素分圧の検討に用いたものは急性糸球体腎炎 9名、ネフローゼ症候群 4例、紫斑病腎炎 2名、腎盂腎炎 2名、先天性心疾患 3名、後天性心疾患 3名、猩紅熱 3名、感冒 1名である。疾患経過との関係に用いたものは急性糸球体腎炎 6名、ネフローゼ症候群の 3名の計 9名 いずれも男児のみを用いた。

2) 採尿法

第一報に記した通りであるので省略する。GFRにはクレアチニンクリアランスを用い、酸素分圧測定用の採尿と同時に GFR 測定用 osmoclearance 測定用の尿を採尿したが、尿量は 1日量、比重は全尿の比重、尿所見は同日の早朝尿のものである。

3) 酸素分圧測定法

第一報に記した通りであるので省略する。

4) osmoclearance 測定法

第 2報に記した如く Advance-Osmometer を使用した。

5) 尿タンパク測定法

ズルフォサリチル酸法、定量は光電比色法による。

III. 実験結果

1) 疾患別尿酸素分圧

疾患別に尿酸素分圧の分布をみると Fig. 1 の如くなる。急性糸球体腎炎でタンパク尿の程度を 3段階に分類して比較した。タンパクがズルフォサリチル酸法にて (+) の場合、尿酸素分圧は 15.2~48.1mmHg の範囲にわたつて分布しており、平均尿酸素分圧は 37.7mmHg であつた。同様にタンパク (±) では尿酸素分圧は 23.7~47.5 mmHg の範囲に分布しており、平均尿酸素分圧は 37.1mmHg で、タンパク (+) の場合と大差が認められなかつた。次に急性糸球体腎炎の回復、あるいは寛解を示し、タンパク (-) となつ

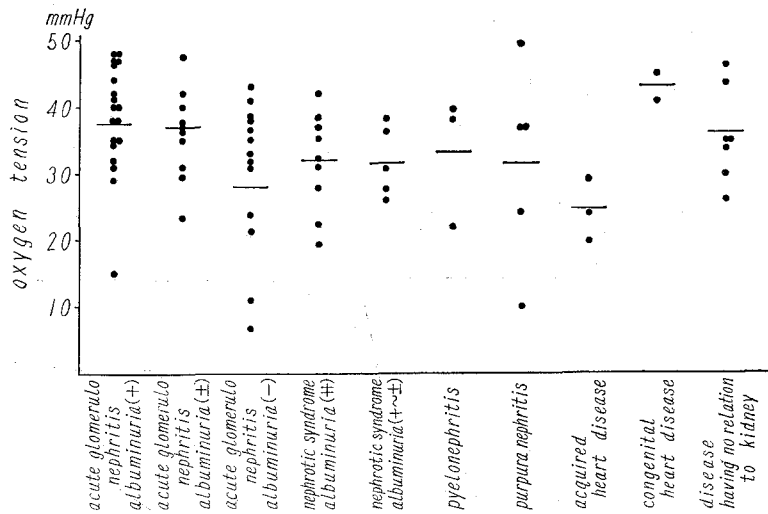


Fig. 1. urinary oxygen tension in various diseases

たものについてみると、尿酸素分圧は 6.8~43.6 mmHg の間に分布し、平均値 28.1mmHg で、前者のタンパク尿に比して低値を示した。次にネフローゼ症候群についても同様に、タンパク(++)で示したものは 10mg/dl 以上のものであるが、尿酸素分圧は 19.5~42.1mmHg の範囲に分布し、平均値は 32.0mg/dl を示した。

ネフローゼ症候群でタンパク量のやや少ないもの 10mg/dl 以下のものを (+~±) で記すと、5 例は 26.2~38.2mmHg の間に分布し、平値は 31.7mmHg を示し、タンパク多量の場合に比し大差をみなかった。次に腎盂腎炎については 3 例のみであるが、タンパクはいずれもズルフォ法にて (±) の程度である、それぞれ 39.5, 37.8, 21.9mmHg を示し、平均 33.3mmHg を示した。柴斑病腎炎も例数少なく 10~49mmHg 間にわたつていてタンパク(+)のもの、(-)のものが含まれている。平均尿酸素分圧は 31.7mmHg である。後天性心疾患はリウマチ熱後のものであるが 20.4, 24.1, 29.3mmHg を示し、平均 24.6mmHg である。先天性心疾患ではフェロ氏四徴症 1 例、45.1mmHg、心室中隔欠損症 40.8mmHg と比較的高値を示し、平均は 43.0mmHg となる。腎に無関係の疾患では猩紅熱、感冒、起立性調節障害等で、タンパク尿のないものばかりである、尿酸素分圧は 26.1~

46.4mmHg の間にあり、平均 31.4mmHg を示した。

2) 臨床経過と尿酸素分圧 (PO₂)

a) 急性糸球体腎炎

No.1. Fig. 2 に示した如く GFR と PO₂ はほぼ平行した動きを示している。経過中尿所見で血尿を見、タンパクが増加、BSG 促進した時期があるが、それに一致した時期に PO₂, GFR が減少しているのがみられる。

No.2. Fig. 3 に示した如く、尿所見の上からは 2 つの山をもっている。GFR は減少し反動的に増加し、第 2 の山の後に再び上昇している。この増加に PO₂ が一致している。

No.3. Fig. 4 に示した如く、赤血球だけに關して回復過程に 1 つの peak がある。これにややおくれて PO₂ の山がある。大体において尿所見の経過と BSG, GFR, PO₂ が対応しているように見える。

No.4. Fig. 5 に示す如く、尿所見をみると好転した後、一定の経過をとる。GFR, PO₂ 共にある高い値から一定値に近づく。しかし時期は尿所見推移の時期と一致しているわけではない。

No.5. Fig. 6 に示した如く、病状を尿所見のみから見るとタンパク尿は入院当初を含めて 3 つの peak をもっている。それに付随した形で沈渣

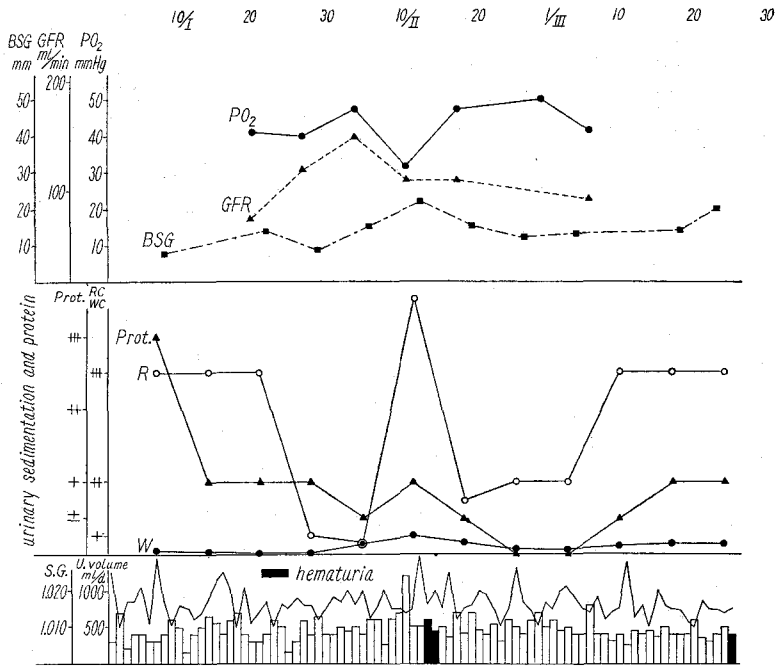


Fig. 2. No. 1 Y.I. 5y acute gl. nephritis (3/12 63. adm.)

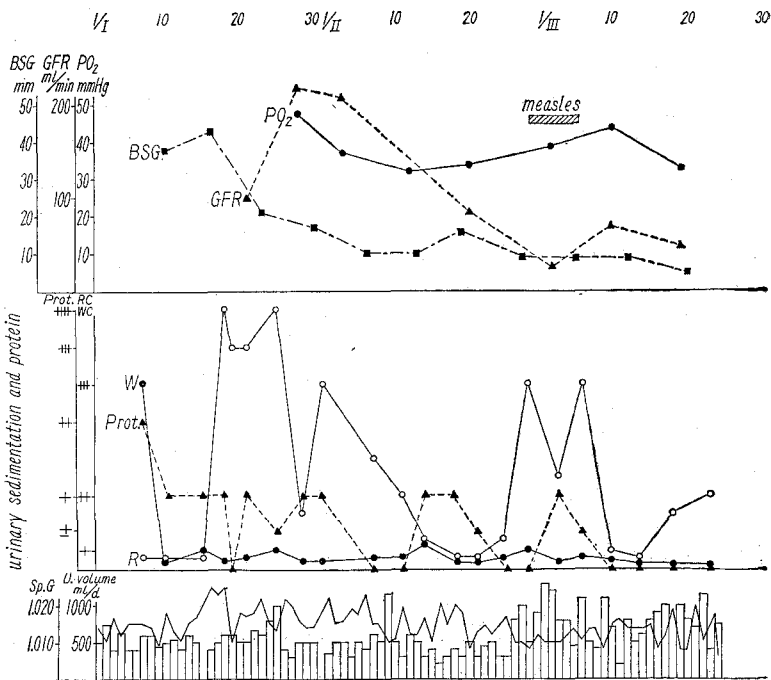


Fig. 3. No. 2. M.A. 5y. acute gl. nephritis (21/12 63. adm.).

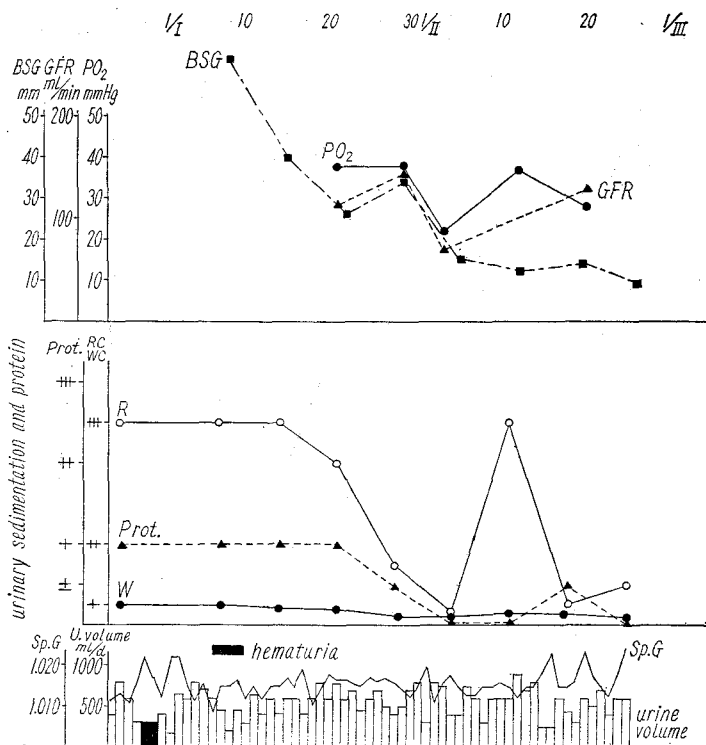


Fig. 4 No. 3. M.O. 5y. acute gl. nephritis (25/12 63. adm.)

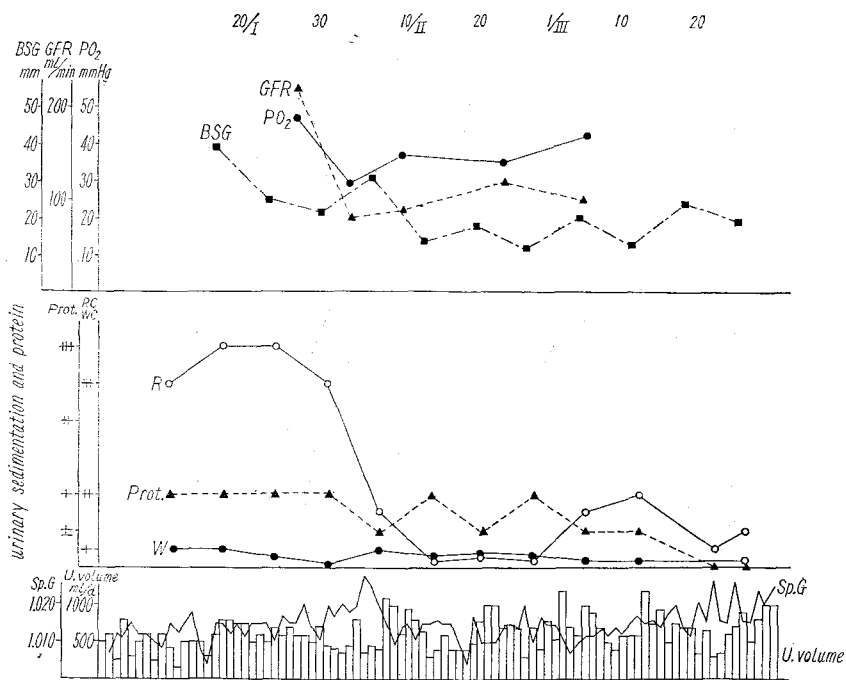


Fig. 5. No. 4 H.T. 5y. acute gl. nephritis (25/12 63. adm.)

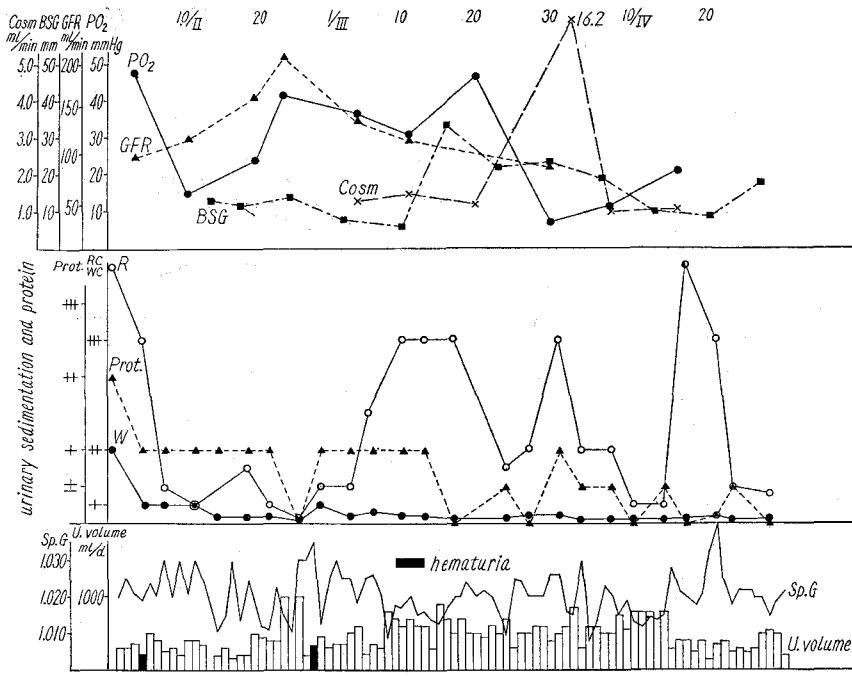


Fig. 6 No. 5 H.W. 13y. acute gl. nephritis(31/1 64. adm.)

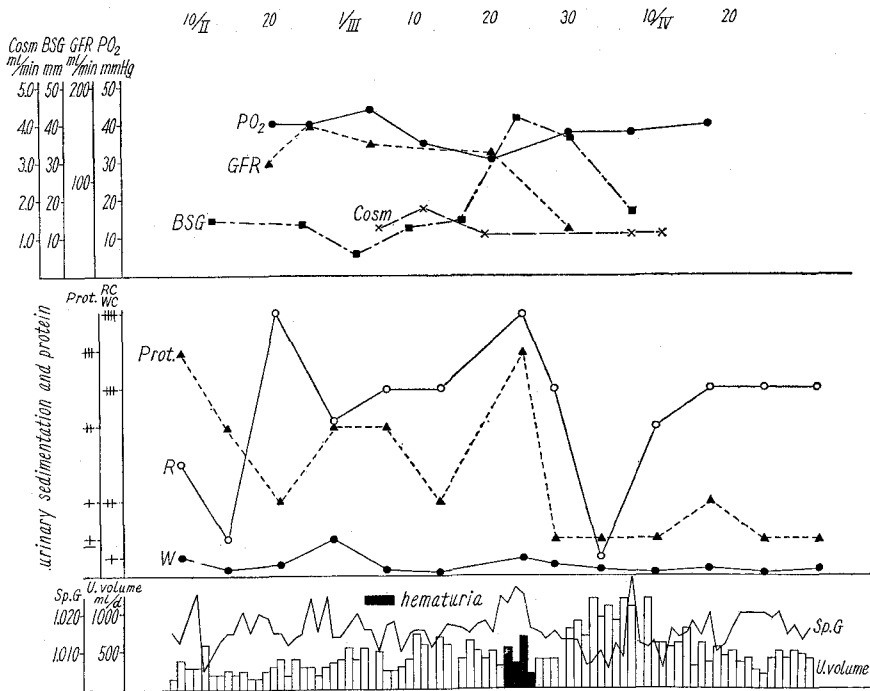


Fig. 7. No. 6. O.S. 13y acute gl. nephritis (7/1 64. adm.)

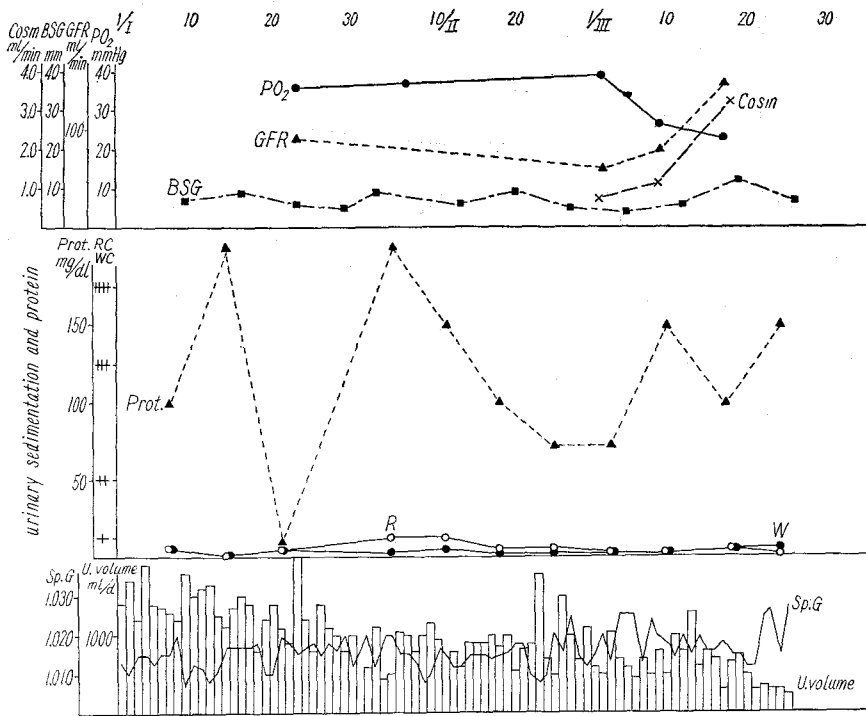


Fig. 8 No. 7 Y.S. 7y. nephrotic syndrome (24/7 53. adm.)

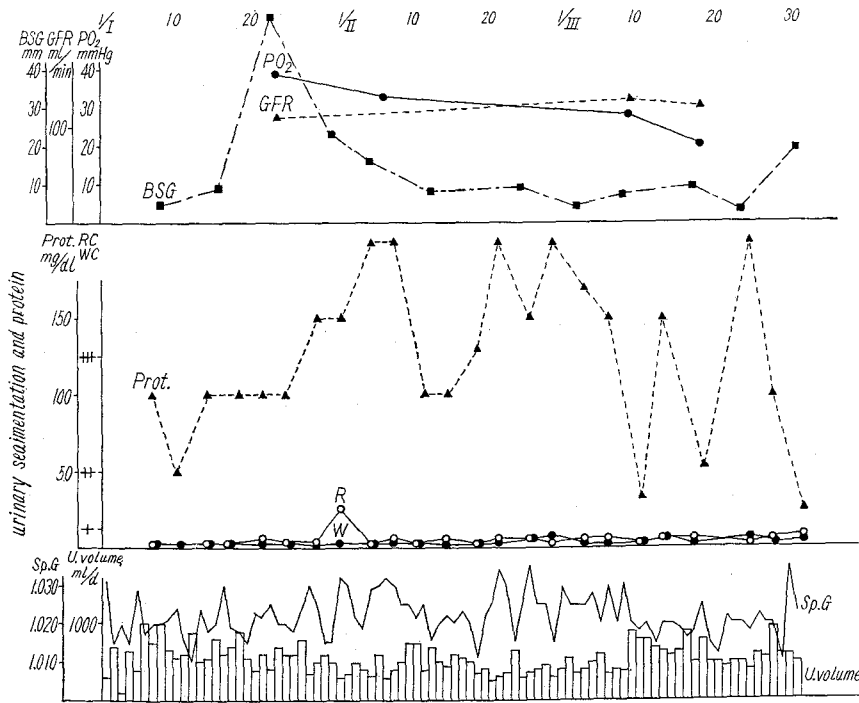


Fig. 9. No. 8 K.S. 8y. nephrotic syndrome (15/5 63. adm.)

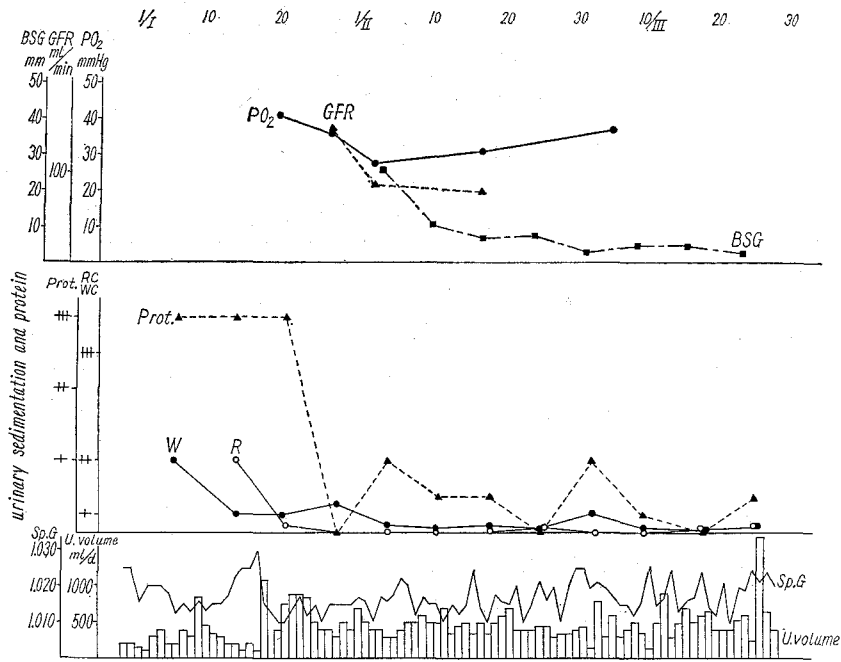


Fig. 10. No. 9 S.F. 5y. nephrotic syndrom (30/12 63. adm.)

中、赤血球も3~4のpeakをもっている。GFRもこれと関係なく低値より一旦高値を示し、徐々に下っていく。 PO_2 は病初を含めて3つのpeakをもっているが、尿所見のそれとは必ずしも一致しない。また本症例では途中よりCosmを測定しているが、常に PO_2 と逆の関係をもっているように見える。

No. 6. Fig. 7に示したように、この例では経過中の変動が極めて少ない。 PO_2 変動も僅かで10 mmHg内外である。沈渣所見で赤血球が増加する時期があるが、 PO_2 は対応を示さない。GFRも同様である。

b) ネフローゼ症候群

No. 7. Fig. 8に示した如く、沈渣において赤血球、白血球共に極めて僅かであり、変動も少ない。タンパク量は高度で変動が大である。タンパク増加の時期に PO_2 は減少し、GFRは上昇している。GFRと PO_2 は逆の動きを示しているようである。

No. 8. Fig. 9に示した如く、GFRと PO_2 の動きは別個で殆んど変動が見られない。尿タンパ

クの変動は前者に全く関係がない。

No. 9. Fig. 10に示した如く、尿所見からみて一旦好転を示し、その後変化のみられない過程にGFR, BSG, PO_2 がよく対応している。なお本症例は急性糸球体腎炎からネフローゼ症候群に移行したものである。

以上を綜括した結果では、糸球体腎炎ではGFR, BSG, PO_2 が対応して変動する時期がある。それはいずれも目立つた大きい変動のある時に限っている傾向がある。尿所見との関連は時期的なずれはあるが、尿所見上変動の大なる時にはGFR, PO_2 にも変動がある。

これに反しネフローゼ症候群では3例中2例ではGFR, PO_2 尿所見共に全く無関係のようであった。他の1例はこの2例とは違って、急性糸球体腎炎の変化に近い経過を示した。

VI. 考 按

1) 疾患別尿酸素分圧

本実験で示した分圧分布によると、急性糸球体腎炎で尿タンパク(+)のもの37.7 mmHg平均で、タンパクの程度が少なくなるに従って分圧も

低値を示している。ネフローゼ症候群ではタンパク(卅)のものでも平均32mmHgで前疾患に比し低値を示している。タンパク(十~士)のものでも31.7mmHgと大差を認めない。その他の腎疾患および腎疾患以外の疾患、先天性心疾患については例数少ないため論ずる事はできない。

伊村²⁾の報告によると、腎疾患25例中平均53mmHg(30~93)、心疾患25例については44mmHg(20~55)、其の他の疾患については同様25例中平均48mmHg(33.0~99)である。腎疾患はそのモードからみて2峰性であり、腎疾患における尿細管の変化の受け方に2通りある事を論じており、尿酸素分圧の疾患時上昇の原因を尿細管における酸素消費の低下を原因としている。

2) 臨床経過との関係

臨床症状又は検査所見が腎の機能的又は器質的变化といかなる関連をもっているかは電子顕微鏡像の研究等から明らかにされるようになったが、一般には未だ臨床検査所見に相当する腎の形態学的変化がおこっているものと見做して取り扱われている。しかし例えばタンパク尿を起こさした場合は、タンパク尿出現以前にタンパク再吸収上昇による腎機能亢進が認められており、こゝで腎疾患経過の病期解釋の仕方に問題を生じると思われる。

伊村³⁾は腎疾患につき、尿沈渣所見および酸素分圧の経過に伴う変化を報告しているが、急性糸球体腎炎において発病の初期における尿酸素分圧は高く、徐々に減少傾向を示し、それに伴ってタンパク、血球等も消失している。これについて腎機能が低下すると尿細管の酸素消費も低下し、尿酸素分圧は上昇するし、反対に腎機能が亢進すると腎における酸素消費が増し、尿酸素分圧は低下するものと解釋している。

一方、尿酸素分圧は腎の機能の面からは単一の因子のみによつて決定されるものではなく、少なくとも腎血流量、とり分け腎髓質血流量、腎酸素消費の2因子は、多くの研究者¹⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾によつてとり上げられている。最近病態時の血行動態は可成り関心がもたれ、腎についてはその特異的な血行動態に注目が向けられている。Vorhardt⁸⁾はある種の腎疾患、なかんずく糸球体腎炎の発生機序

を系統的血管れん縮による断管血性変化だと述べており、これがひき起す2次的腎内血流動態の変動が疾患腎の病態生理を説明する手掛りと思われる。

Trueta⁹⁾は *juxta medullary circulation* に注目し、薬物、神経的刺激がこの *non glomerular pass way* を經由する血流を増加させる事を見出したが、このいわゆる Trueta の *shunt* を介すると思われる腎内血流状態の調整は動物によつては裏付けが得られている。ウサギ腎に阻血を起こさせ、血流動態の変異を観察してみると、一定の時期を過ぎると被膜下循環は犠牲にされ、主として傍髓循環をとるに至るような一定の調節機構を辿り、その腎循環機能を可及的に維持するような反応態度を示す¹⁰⁾。また人体貧血腎について観察すると、貧血の強さに応じて腎血流の主流は主として傍髓循環路を通り、このため皮質表層ネフロンは乏酸素性変化にさらされる¹¹⁾。草地⁷⁾はウサギ腎に白金電極を挿入する事により、皮質および髓質の酸素分圧を測定した結果、酸素分圧増加が皮質において著明なときは髓質の変化は少なく、皮質の変化が抑制されるときは髓質における増加が大となる相反的傾向を認めている事、また種々の条件で髓質循環変動が容易に起こる事を示しているようである。

以上の事実から、*juxta glomerular circulation* が腎の乏血時に糸球体濾過値を維持せしめるように働くものである事は疑う余地がなく、急性糸球体腎炎の病態生理として腎の乏血からひき起こされた髓質循環の増加および変動を受けて、髓質内酸素分圧が規定され、それと平衡関係にある尿酸素分圧に影響を及ぼしている事が推定される。これを確認するためには腎髓質血流量と尿酸素分圧の関係を検討する事が必要であるが、現在のところ髓質循環を測定する方法はなく、高木¹²⁾によつて *Radioisotope* を使用しての試みがあるのみである。

一方、この腎疾患の断血性変化は、腎機能検査の面からは急性期に *GFR* の減少と濾過率の低下という事態をひき起すとしてされており、濾過値の減少程度は疾患の軽重にはほぼ比例し、この値の低

下の著しいもの程血行障害が強く、重症であるとされている。これに比し、尿細管機能は糸球体機能に比し侵され方が少なく、腎血流量の減少が長く続いた場合に尿細管機能が始めて侵される。

a) こゝで本実験の実験成績を振り返つてみると、糸球体腎炎の例について Fig. 2~7 をみると、こゝで GFR が通常の正常値以下に減少している病期は捕えられていないが、相対的に見て GFR はこの低下について反動的に上昇する時期があり、徐々に一定値に近づいていく傾向が認められる。この反動的に上昇する時期が尿所見好転の著しい時期と一致している。この GFR 上昇に伴つて PO_2 が上昇するのは髄質腎血流量増加によると考える事は可能である。急性糸球体腎炎で多くの例において RBF (腎血流量), および GFR が増加するといわれるのは、恐らくこの病期を捕えているのではないかと考えられる。肝¹³⁾においても急性肝炎では病状の極期に肝血量の減少があるが、正常に戻る回復期の或る一時期に血流はむしろ増加する事実が認められている。

b) 次にネフローゼ症候群であるが、伊村³⁾の報告では PO_2 は不規則に経過する、また白血球と平行関係にあるともいわれているが、本実験では認むべき変動は見出されなかつた。ネフローゼ症候群の病理に不明な点が多く、その方面からこの結果を解釋する事は避けたいが、前述の急性糸球体腎炎の場合と異なる結果を得たことについては次のような理由が考えられる。慢性疾患の1時期を撰んで測定を行なつていゝるため、変化のある時期を捕え得なかつた事、GFR に PO_2 の平行が認められない事から、 PO_2 には腎血流量以外の因子が関与しているであろうという事、いずれも副腎皮質ホルモンを使用しているために尿細管機能亢進のある事、またこれ迄明かになつていゝるネフローゼ症候群の病態生理、以上の事柄を考え合わせて、この疾患の最終的な尿酸素分圧決定には腎髄質血流に關したものに加えて尿細管機能によつて規定された酸素消費の因子が大きく関与してゐると思われた。

V. 総括

入院患者につき疾患別尿酸素分圧を測定した。

また腎疾患児につきその臨床経過と共に尿酸素分圧を測定した。

1) 急性糸球体腎炎でタンパク (+) のものは尿酸素分圧平均 37.7mmHg (15.2~48.1mmHg), タンパク (±) のものは平均 37.1mmHg (23.7~47.5mmHg), タンパク (-) のものは平均 28.1mmHg (6.8~43.6mmHg) であつた。ネフローゼ症候群でタンパク (++) 10mg/dl 以上のものは平均 32.0mmHg (19.5~42.1mmHg), タンパク 10mg/dl 以下のもの 31.7mmHg (26.2~38.2mmHg), 腎盂腎炎, 紫斑病腎炎, 後天性心疾患, 先天性心疾患, 腎以外の疾患ではそれぞれ 33.3, 31.7, 24.6, 43.0, 31.4mmHg であつた。

2) 急性糸球体腎炎の経過中、病状好転時に GFR の一次的な上昇に伴う PO_2 上昇が見られた。ネフローゼ症候群でかかる所見は認められなかつた。急性糸球体腎炎では尿酸素分圧は主として循環状態との関連を、ネフローゼ症候群では髄質細尿管の酸素消費が大きく関連し、両疾患の病態生理の差異を思わせた。

御懇篤なる御指導、御校閲を賜りました 恩師磯田教授、峯島教授、草地助教授に深謝致します。また被検者を提供して頂きますと共に種々御指導頂きました篠塚講師に深謝致します。

文 献

- 1) Leonhardt, K.O. and R.R. Landes: New England J Med 269 115 (1963)
- 2) 伊村和子: 東女医大誌 33 154 (1963)
- 3) 伊村和子: 東女医大誌 33 366 (1963)
- 4) 山崎香栄子: 本誌発表予定
- 5) Aukland, K. and J. Krog: Acta Physiol Scand 52 352 (1962)
- 6) Aukland, K.: Acta Physiol Scand 55 362 (1962)
- 7) 草地良作: 東女医大誌 34 191 (1964)
- 8) Vorhardt, F.: Handbuch d. inn. Med. von Bergmann u. Staehelin, Springer, 6 (1931)
- 9) Trueta, J., A.E. Barclay, P.M. Daniel, K.J. Franklin and M.M.L. Prichard: Blackwell Scientific publications, Oxford (1947) 文献 7 より引用
- 10) 内山憲正: 昭和医学会誌 20 1 (1960)
- 11) 斉藤 守: 日大医誌 19 3196 (1960)
- 12) 高木長二: (診療 16 1719より引用)
- 13) 三輪清三: 診療 17 4 (1964)