

(78)

氏名(生年月日)	樋口千恵子
本籍	
学位の種類	医学博士
学位授与の番号	乙第1004号
学位授与の日付	平成元年3月17日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	阻血性急性腎不全における発症ならびに進展因子の各種阻害性薬剤を用いた研究
論文審査委員	(主査) 教授 杉野 信博 (副査) 教授 太田 和夫, 教授 藤田 昌雄

### 論文内容の要旨

#### 目的

急性腎不全の発症進展において、虚血による細胞内 ATP 濃度の低下、細胞内への Ca 流入、活性酸素の発生あるいは蛋白分解酵素の逸脱による細胞内代謝障害が推察されている。これらの因子の関与を明らかにするために上記因子の各阻害剤として Coenzyme Q10 (CoQ10), Diltiazem, Superoxide dismutase (SOD), Urinastatin を用いて検討を行った。

#### 対象ならびに方法

雄性 Sprague-Dawley ラットを用い、右腎摘出、左腎動静脈を45分阻血後血液再灌流を行い、阻血性急性腎不全を作製した。Sham ope 群、薬剤非投与群、CoQ10投与群、Diltiazem 投与群、SOD 投与群、Urinastatin 投与群の6群に分けた。薬剤は阻血30分前、阻血直前及び再灌流直後に静脈投与とした。再灌流24時間後における各群の腎機能(SUN, Cr, FENa)、腎内 ATP 濃度の測定を行い、組織変化を光学及び電子顕微鏡にて観察した。

#### 結果および考察

1. 再灌流24時間後の SUN, Cr, FENa は薬剤非投与群に比べ、各薬剤投与群はいずれも低値に抑えられていた。特に Diltiazem 投与群が最も低値を示した。

2. 腎内 ATP 濃度は阻血により急速に著明な低下を示し阻血中変化をみなかったが、再灌流に伴い改善した。しかし薬剤非投与群は再灌流24時間後の値は Sham ope 群の約50%にとどまった。

3. 各薬剤投与群では阻血中の ATP 濃度は薬剤非投与群と同様低値を示したが、再灌流24時間の値は高い傾向を示した。

4. 薬剤非投与群では近位尿管の S3 segment の上皮細胞障害が著明に認められたが、各薬剤投与群ではそれらの変化は軽度に抑えられていた。特に Diltiazem 投与群ではその効果が最も著しかった。

#### 結論

細胞内エネルギー代謝障害、細胞内 Ca 代謝障害、活性酸素の発生及び蛋白分解酵素の逸脱は阻血性急性腎不全の発症、進展に密接な関連性をもち、特に細胞内 Ca の代謝障害は最も重要な因子と思われる。

### 論文審査の要旨

本研究は急性腎不全の進展因子とその防止策を明らかにするため SD ラットを用いて阻血性腎不全を作成し、急性腎不全のモデルとして腎障害の発生と経過を観察した。その結果、細胞内カルシウム代謝異常が大きな役割をもつことが明らかになったもので、学術上価値あるものと思われる。

**主論文公表誌**

阻血性急性腎不全における発症ならびに進展因子の  
各種阻害性薬剤を用いた研究

日本腎臓学会誌 第31巻 第1号

15頁～24頁（1989年1月発行）

**副論文公表誌**

- 1) 細胞内エネルギー代謝ならびに形態からみた阻  
血性急性腎不全の進展機序  
基礎と臨床 20 (11) 5935～5940 (1986)
- 2) 阻血性急性腎不全に対するウリナスタチンの効  
果  
腎と透析 24 (1) 119～122 (1988)

- 3) 急性腎不全と活性酸素  
腎と透析 24 (5) 767～770 (1988)
- 4) ネフローゼ症候群の免疫治療  
免疫と疾患 8 (5) 711～717 (1984)
- 5) 腎疾患と抗凝固療法  
診断と治療 72 (11) 2228～2236 (1984)
- 6) 急性腎不全  
総合臨床 33 (5) 968～971 (1984)
- 7) 難治性ネフローゼ症候群に対する Mizoribine  
の臨床効果  
腎と透析 24 (2) 299～302 (1988)