

若齢腎不全ラットに対する経口吸着剤 AST-120の影響に関する検討

小児慢性腎疾患の予防と管理に関する研究

小児慢性腎疾患の予防と管理基準に関する研究

酒井 糾, 熊野和雄, 高良聡子

保存期腎不全患者に対する治療法の一つである経口吸着剤AST-120について腎不全時の体成長阻害に対する影響を若齢ラットを使用した腎不全モデルにて検討しその有用性を確認した。

Chronic Renal Failure, Oral Adsorbent, Growth Failure

緒言

小児腎不全患者での成長障害は不可避の問題で長期化する程予後は深刻となる。今回我々は保存期腎不全患者に対する治療法の一つとして研究を進めている経口吸着剤 AST-120^{1,2,3,5,6)}について腎不全時の体成長阻害に対する影響を、若齢ラットを使用した腎不全モデルにて検討し、興味ある結果を得たので報告する。

方法

1. 腎不全ラットの作製

5週齢、体重約150gのSD系雄ラット雄ラット(日本クレア)の左腎動脈第二次分枝を部分結紮し、その7日後に右腎の腎門部を結紮して腎不全モデルを作製した。モデル作製の9日目に測定した血清クレアチニン、尿素窒素の値を基に、正常の約25%のクレアチニンクリアランスを有するラットのみを選別した後、群間で偏りのない様にAST-120投与群(A群)と対照群(C群)に仕分した。試験開始時のクレアチニンは平均0.8mg/dl(正常:0.2mg/dl)、尿素窒素は平均55mg/dl(正常:17mg/dl)であった。

2. 経口吸着剤(AST-120)の投与

A群にはAST-120を通常飼料のCE-2(日本クレア)に5%含有させた餌を、C群には

CE-2のみを摂取させた。

3. 検討

試験開始後、正常ラットで成長速度が鈍化する120日まで週1回以上体重を測定した。試験終了時及び死亡直前に血清クレアチニン、尿素窒素、1日蓄尿によるクレアチニンクリアランスを測定した後、左腎を摘出してホルマリン固定した。腎組織は常法によりHE染色、PAS染色し、鏡検用とした。

4. 検定方法

群間の検定にはStudent's t-testを、生存率の検定にはGeneralized Wilcoxon testを用いた。なお、Table中の値は平均値±標準偏差、Fig.中の値は平均値±標準誤差を示す。

結果

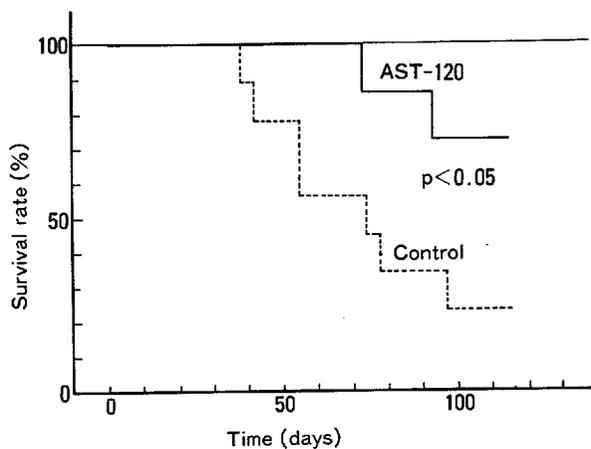
1. 生存率

Fig.1に生存率の推移を示した。C群では早期より死亡例が出現し、120日目で生存率は約20%となったが、A群は70%以上の高値を維持し、有意に生存率の改善を認めた。

北里大学医学部腎センター

Tadasu Sakai, Kazuo Kumano, Satoko Takara

Kidney Center Kitasato University



	number of rats	Cr	urea-N
Control	9	0.8 ± 0.2	51 ± 10
AST-120	7	0.8 ± 0.2	61 ± 11

Fig. 1

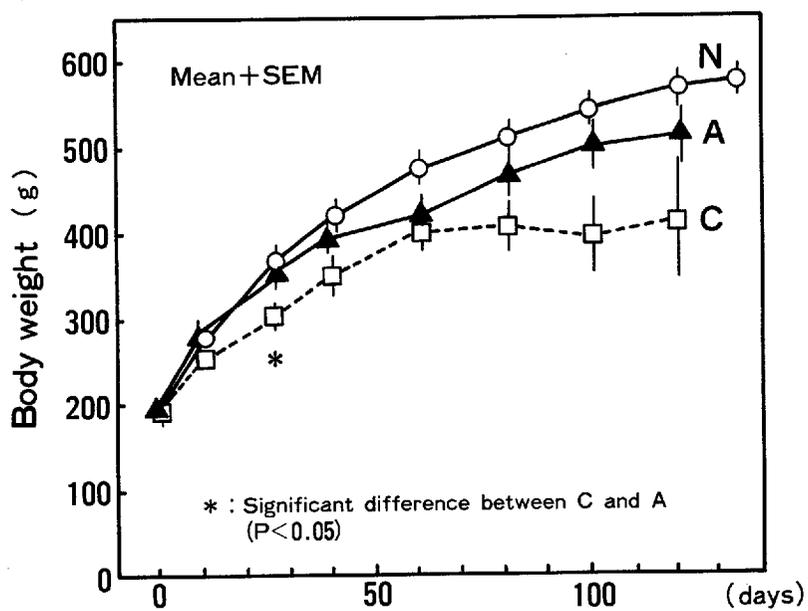


Fig. 2a

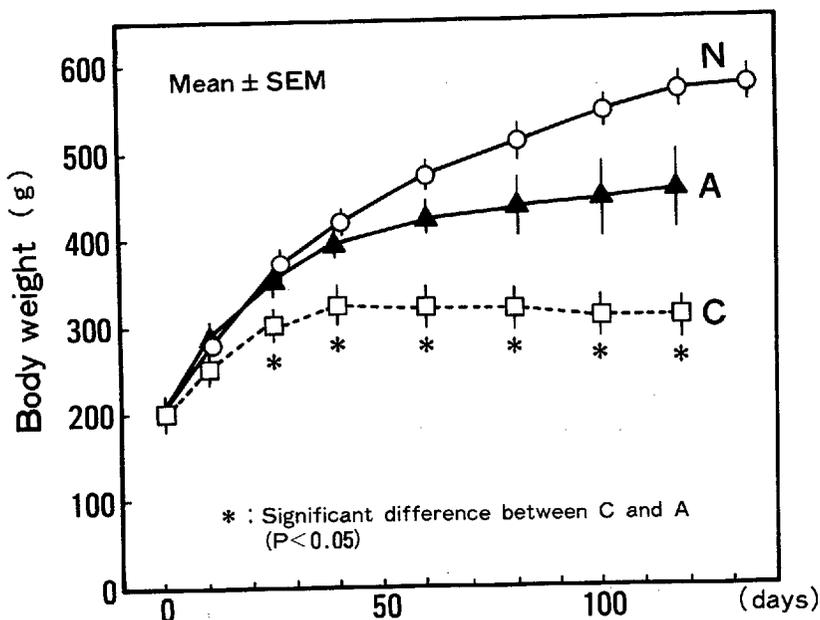


Fig. 2b

2. 体重

Fig.2-a, b に体重の経時変化を示した。時間の経過とともに死亡例が発現した為、Fig.2-a には途中死亡時の値をそれ以後も採用した全例

のケースを、Fig.2-b には各時期における生存例のみを対象としたケースを示した。各ケースの各時期においてA群がC群に比較して腎不全時の体重抑制の改善傾向が認められた。

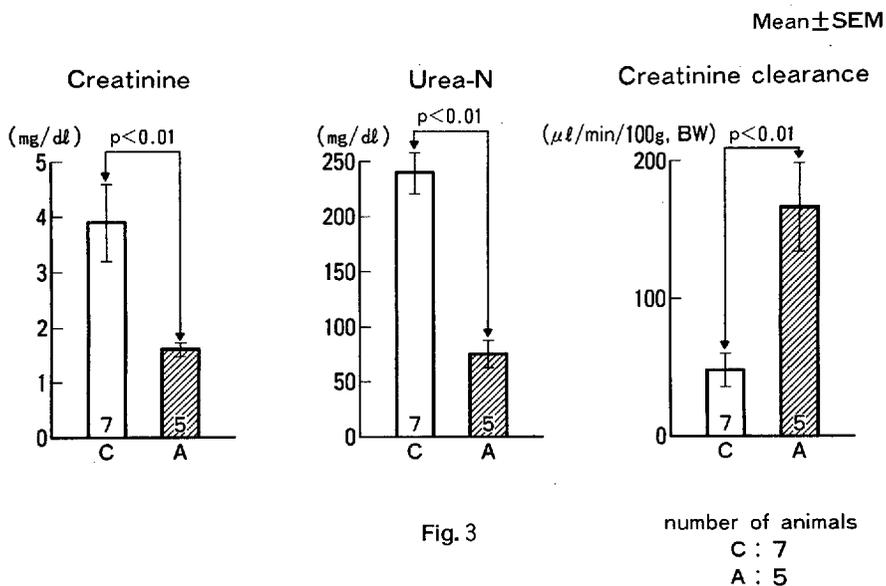


Fig. 3

3. 生化学的検査値

120日経過時の値に途中死亡時の値を含めた血清クレアチニン、尿素窒素、クレアチンクリアランスの結果を Fig.3に示した。C群ではクレアチニン、尿素窒素が $3.9 \pm 0.2 \text{mg/dl}$ 、 $239 \pm 101 \text{mg/dl}$ と著明に増加し、クレアチンクリアランスが $48 \pm 18 \mu\text{l}/\text{min}/100 \text{g BW}$ と減少したが、A群ではクレアチニン、尿素窒素、クレアチンクリアランスがそれぞれ $1.6 \pm 0.2 \text{mg/dl}$ 、 $76 \pm 30 \text{mg/dl}$ 、 $167 \pm 70 \mu\text{l}/\text{min}/100 \text{g BW}$ と諸検査値は良好に保たれた。なお各群2

例については死亡時のデータは採取できなかった。

4. 腎病理組織学的検討

肉眼的に観察した結果、C群では尿管の高度な拡張現象が8例中7例に認められたが、A群では1例のみであった。なお、各群1例は自己融解のため検討できなかった。顕微鏡所見の結果、C群では尿管の拡張、PAS陽性物質の蓄積、A群では糸球体は良く保たれPAS陽性物質も認めず尿管の拡張も軽度で全体的に病変は少なかった。(Fig.4. 5. 6)。

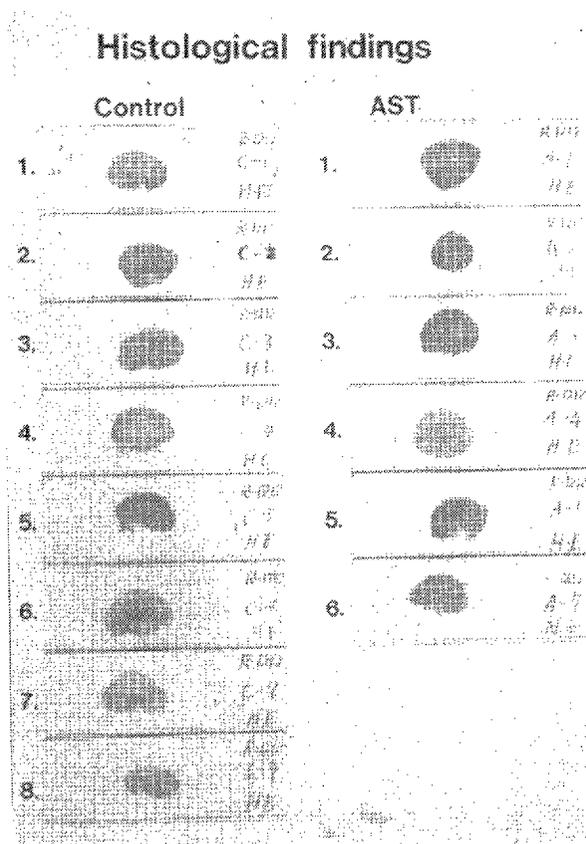


Fig. 4

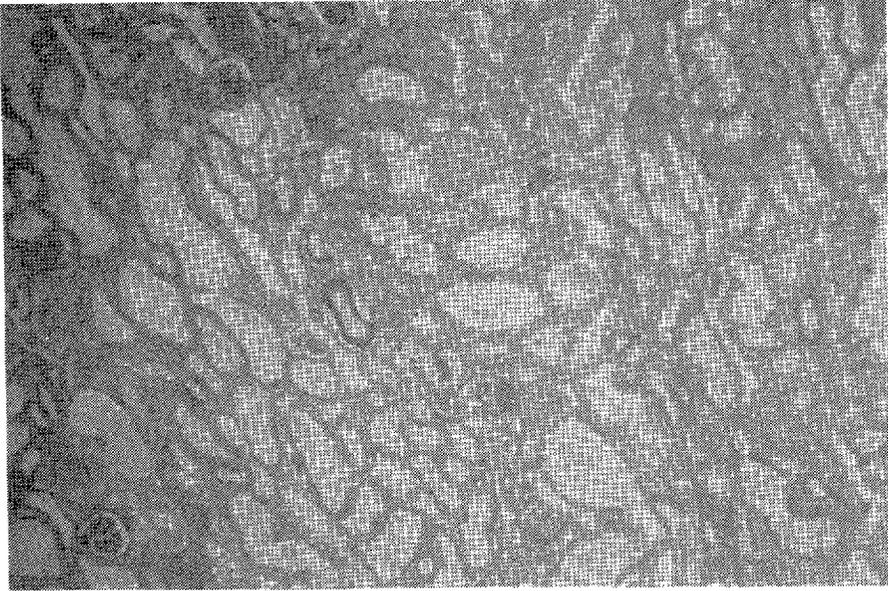


Fig. 5

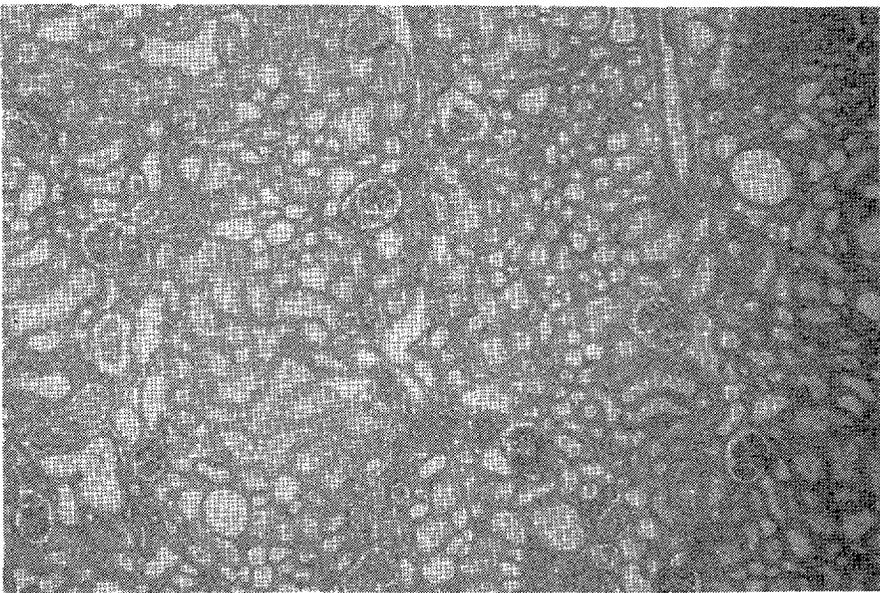


Fig. 6

考 察

小児腎不全期の対症療法は種々行われているが、腎不全の進行抑制に関する根本的治療法は少ない。そこで今回、経口吸着剤 AST-120 について腎不全時の体成長阻害に対する影響を検討するために、正常ラットの約25%の腎機能を有する腎不全ラットを作製し検討した。25%の設定根拠は25%以下の重篤なケースでは早期に多数死亡し成長過程の検討には不適当であり、極く軽度な場合は評価期間が非常に長くなる為である。本条件下において AST-120 を摂取させた場合、生存率の向上と共に体成長の指標の一つである体重の増加が認められ、クレアチニ

ンクリアランス、腎組織像等においても同様に改善が認められた。なお、餌の摂取量はA群がC群に比較し常に多目に推移していた。今回使用した飼料の CE-2 はラットの通常の飼育・繁殖用であり、従って慢性腎不全期に実施される謂る摂取蛋白や磷の制限は行われていない。斯かる条件下で改善傾向が諸現象において認められ、また摂取蛋白量を過剰に負荷したケースにおいても同様な傾向が認められた事等より、AST-120の服用は小児期の成長阻害を改善するとともに摂取蛋白の制限緩和に一助をなす可能性が示唆された。AST-120の薬理効果に関する研究は基礎および臨床研究を通じて行われてい

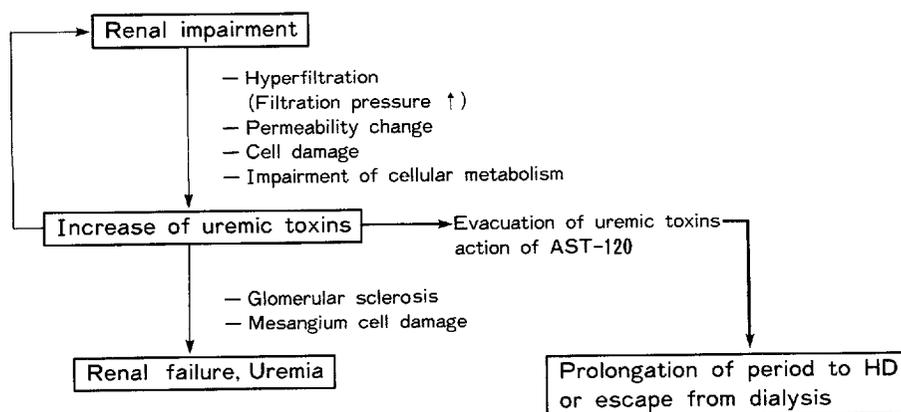


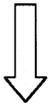
Fig. 7

るが、その機序の大略は Fig.7となる。即ち腎機能障害が招来すると、Uremic toxin が体内に貯溜増大するとともに悪循環系を形成して腎不全の病態を悪化させると考えられる。Uremic toxin の一部は胆管等を介して消化管内に出現するが、AST-120が消化管内において Uremic toxin を吸着除去し、さらに排泄された場合、Uremic toxin の貯溜増大は抑制される事が先ず

考えられる。さらに本研究における腎組織像、クレアチニンクリアランスの改善、延命等の効果をみると、AST-120による Toxin の吸着除去効果というよりも Toxin 除去に伴う生体防御機構の発現による腎機能の改善によるものと考えられる。なお、詳細は今後の課題であり、検討し明らかにして行きたいと考えている。

文献

- 1) 高良聰子, 他: 慢性腎不全期での経口吸着剤(AST-120)投与の試み、日腎誌 27: 1, 1985
- 2) 小出桂三, 他: 透析導入前の治療—経口吸着剤の使用を中心として、透析会誌 15: 89, 1982
- 3) Avioli, L. A., et al: Intestinal calcium adsorption: nature of defect in chronic renal disease. Science 166: 1154, 1969
- 4) 熊野和雄, 他: 慢性腎不全ラットにおける蛋白負荷及び経口吸着剤 AST-120 の及ぼす影響について、日腎誌 29: 1, 1987
- 5) 高良聰子, 他: 小児腎不全における保存的療法—経口吸着剤, 日本臨床 43: 特別号: 422, 1985



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



保存期腎不全患者に対する治療法の一つである経口吸着剤 AST-120 について腎不全時の体成長障害に対する影響を若齢ラットを使用した腎不全モデルにて検討しその有用性を確認した。