

腎障害の進展と尿中過酸化脂質の動態について

小児腎疾患の進行阻止に関する研究

逆流性腎症と慢性腎盂腎炎の進行阻止に関する研究

小林陽之助、青木孝夫、東野博彦、木野稔、小林立美

腎障害への過酸化脂質の関与を知るため、ラットの慢性腎不全実験モデルでの腎過酸化脂質量の測定、および臨床例における尿中過酸化脂質の測定を行った。5/6摘出腎では皮質優位に過酸化脂質の上昇をみた。急性腎炎、ネフローゼ症候群では症状にかかわらず一定であり、腎盂腎炎やシスプラチン投与例では病状と相関した。過酸化脂質の測定は、腎障害とくに尿細管障害の進展を知る指標となると考えられた。

過酸化脂質、腎不全、尿細管障害

【序言】

最近、腎障害の進展に活性酸素が関与しているとする知見が増している。我々は活性酸素の腎障害への関与を知るため、実験モデルとして5/6腎摘出ラットを作成し、一方臨床例として糸球体疾患および尿細管障害例について尿中過酸化脂質を経時的に測定した。

【対象および方法】

{研究1}

体重250gの雄性ウイスター系ラットを用い、ネフロン数を漸減することによって、残存ネフロンに負荷を与えたモデルを作成した。実験開始時に片腎の2/3を摘出、2週間後に他腎を摘出、4週間後に残存の1/6腎を摘出した。コントロール腎、2週間後、4週間後の摘出腎での組織像を検討した。2週間後の摘出腎をネフレクトミー1 (N1)、4週間後の摘出腎をネフレクトミー2 (N2) とした。

過酸化脂質の測定は大川のTBA法を用いた。組織の過酸化脂質は乾燥重量あたりの値を求めた。

実験開始時



片腎の2/3摘出

2週間後



ネフレクトミー1
(N1)

4週間後



ネフレクトミー2
(N2)

{研究2}

急性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、急性腎盂腎炎、シスプラチン投与例につき急性期から経時的に尿中過酸化脂質を測定した。尿検体は早朝尿とし、尿クレアチニン比で求めた。尿中過酸化脂質の測定は大川のTBA法により、malondialdehyde換算で求めた。グラフ中にてはTBAR/CRTNで表示し、単位はn mol/mg creatinineである。

TBAR: Thiobarbituric acid reactants

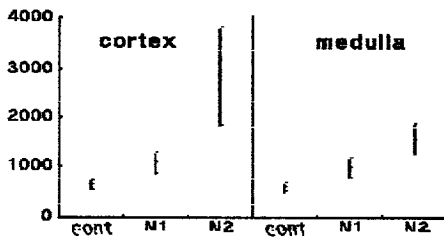
関西医科大学小児科学教室

Y. Kobayashi, T. Aoki, H. Higashino, M. Kino, T. Kobayashi
Department of Pediatrics, Kansai Medical University

【結果】

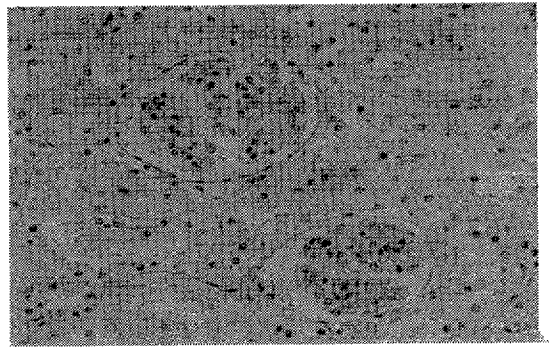
{研究1}

腎皮質および髄質の過酸化脂質量を測定したところ、皮質髄質ともにコントロールよりN1、N2の方が優位に増加していた。また、その増加は皮質において著明であった。



光顕像では、コントロールラットに比べN1で糸球体の腫大、軽度の間質浮腫を認めた。N2では、糸球体の腫大、尿細管細胞の腫大および間質浮腫を認めた。しかし、糸球体には光顕上硬化像は認めなかった。

コントロール (200×)

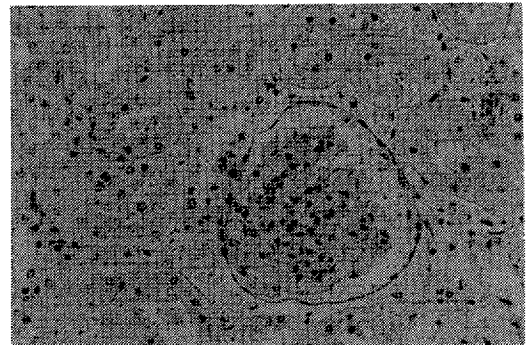


{研究2}

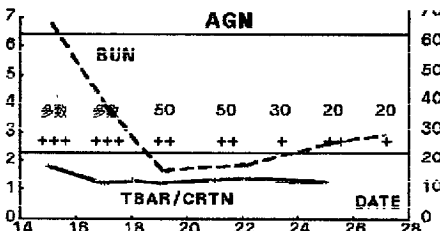
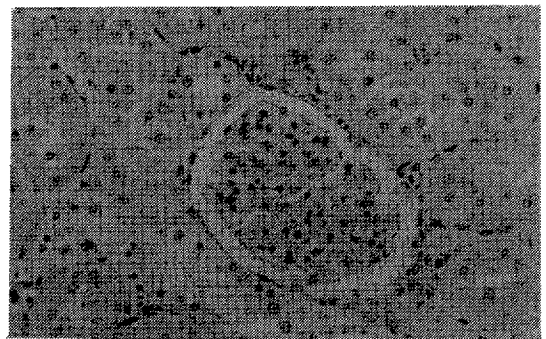
症例1

急性糸球体腎炎にて入院の7歳の女児。尿中過酸化脂質（実線）と血漿BUN（破線）の入院後2週間の変化を示した。グラフ中の2本の横線は患児と年齢相当の対象群での平均値±1SDを示している。横軸が日付で、左縦軸がTBAR/CRTN比、右縦軸が血漿BUN値である。図中の数値は尿沈渣視野あたりの赤血球数、+印がスルホサリチル酸法にてもとめた尿蛋白である。尿中過酸化脂質は症状の変化とは関係なくほぼ一定の値を示した。

N1 (200×)

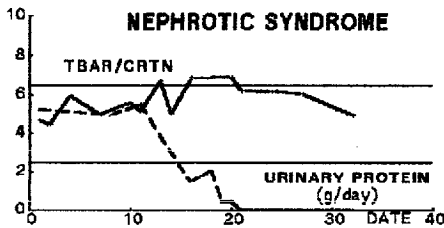


N2 (200×)



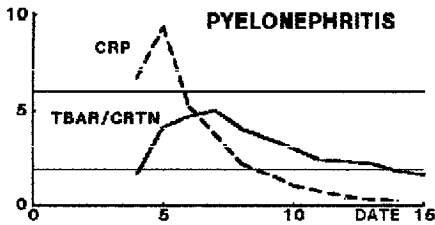
症例2

ネフローゼ症候群にて入院の7歳の女児。尿中過酸化脂質（実線）と1日尿蛋白量：g/day（破線）を示した。横軸が入院病日を、縦軸がTBAR/CRTNと尿蛋白量である。入院後約1か月の経過を示した。蛋白尿はステロイド療法により減少したが、尿中過酸化脂質は蛋白尿の改善とは関係なくほぼ一定の値を示した。



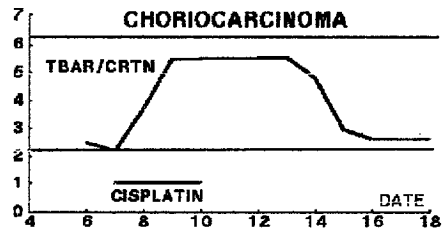
症例3

急性腎盂腎炎にて入院の7歳の女児。尿中過酸化脂質（実線）と血漿CRP（破線）の変化を示した。横軸が病日で、縦軸がTBAR/CRTNと血漿CRP値である。入院の第4病日から症状軽快の第15病日までを示した。抗生剤投与により検査所見および尿所見の改善をみた。尿中過酸化脂質はCRPの改善に続いて低下した。



症例4

絨毛癌治療のためにシスプラチンを投与した12歳の男児。シスプラチン投与と尿中過酸化脂質の変化を示した。7日から10日までの3日間シスプラチンを60mg/day投与した。尿中過酸化脂質はシスプラチン投与によって増加し、投与終了後減少した。尿中NAGの推移と並行した。



【考察】

5/6腎摘出ラットについては、コントロールに比してN1、N2とも過酸化脂質が増加し、N2では皮質に優位であった。N2において過酸化脂質の上昇が皮質優位にみられたことは、Hyperfiltrationが腎組織中の過酸化脂質上昇に関与していることが示唆された。一方、光顕像ではN2において糸球体の腫大とともに尿細管の膨化もみられこれらの変化と過酸化脂質の上昇との関連も考えられた。

臨床例において、急性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群では臨床経過と尿中過酸化脂質とは相関しなかった。一方、腎盂腎炎、シスプラチン投与例において、臨床経過や薬剤投与時期と尿中過酸化脂質とはほぼ並行して推移した。以上のことから、尿中過酸化脂質は糸球体障害よりは尿細管障害を反映するものと考えられた。

過酸化脂質の測定は腎障害の進展を知る上で一つの指標になると推察される。

[Abstract]

Significance of lipidperoxides determination in nephrectomized rats and patients with renal diseases.

Tissue lipidperoxides were measured in 5/6 nephrectomized rats to study the relationship between hyperfiltration and renal damage. Tissue lipidperoxides were elevated in the remaining kidney mainly in the cortical area. It was suggested that hyperfiltration to the residual kidney was associated with the elevation of lipidperoxides and progression of the tissue damage.

Urinary lipidperoxides were measured in various renal diseases. Urinary lipidperoxides changed reflecting with the clinical course in pyelonephritis and a Cisplatin-administered patient, while they remained constant in acute glomerulonephritis and nephrotic syndrome, unrelated with the clinical course. It was suggested that urinary lipidperoxides reflected the damage of renal tubules, not the glomerulus.



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



腎障害への過酸化脂質の関与を知るため、ラットの慢性腎不全実験モデルでの腎過酸化脂質量の測定、および臨床例における尿中過酸化脂質の測定を行った。5/6 摘出腎では皮質優位に過酸化脂質の上昇をみた。急性腎炎、ネフローゼ症候群では症状にかかわらず一定であり、腎盂腎炎やシスプラチン投与例では病状と相関した。過酸化脂質の測定は、腎障害とくに尿細管障害の進展を知る指標となると考えられた。