

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

田中 邦英

専攻分野：外科学

コース：小児外科

指導教授：北川 博昭

主論文の題目：Can a Pressure-limited V-A Shunt for Obstructive Uropathy Really Protect the Kidney?

(先天性尿路閉塞疾患に対する圧調整膀胱羊水腔シャントは腎臓を守ることが出来るのか)

共著者：Shutaro Manabe, Kei Ooyama, Yasuji Seki, Hideki Nagae, Masayuki Takagi, Junki Koike, Jane Zuccollo, Kevin C. Pringle, Hiroaki Kitagawa

緒言

先天性の下部尿路閉塞を有する胎児に対する膀胱羊水腔シャント (V-A shunt) 治療が下部尿路閉塞の唯一の治療として長い間おこなわれてきた。しかし、腎や膀胱機能の長期予後は芳しくなく、出生後に排尿障害や腎不全となる症例が存在した。原因としてシャントによる持続的な尿排泄により、膀胱の尿貯蓄と排泄の生理的サイクルが失われ、膀胱が廃用することが考えられた。そこで羊胎仔の尿路閉塞モデルを作成し、現在臨床で利用されている shunt tube とは異なり、膀胱内に一定の圧がかかる pressure limited shunt tube (圧調整シャントチューブ) を V-A shunt に用いることで、膀胱容量が維持され、圧による排尿サ

イクルが発生し、膀胱平滑筋の肥大と繊維化が抑制されることを明らかにしてきた。本研究は pressure limited shunt tube を用いた V-A shunt の腎への影響の評価および pressure limited shunt tube の適切な圧設定を検証することを目的とし、羊胎仔の尿路閉塞モデルに対して 2 種類の圧の異なる pressure limited shunt tube を挿入して V-A shunt を行い、腎、尿路にどのような影響があるか形態学的に評価を行った。

## 方法・対象

胎生 60 日の羊胎仔 32 匹のうち 26 匹に対して、尿膜管と膀胱頸部(雌)または尿道(雄)を結紮して羊胎仔尿路閉塞モデルを作成した。尿路閉塞モデルの 13 匹は治療を行わずに尿路閉塞群 (A 群) とし、残りの 13 匹は 3 週間後に 2 種類の pressure limited shunt tube を分けて留置して治療を行い、low pressure (15-54mmH<sub>2</sub>O) 設定を 6 匹 (B 群)、high pressure (95-150mmH<sub>2</sub>O) 設定を 7 匹 (C 群) とした。また尿路閉塞を施さなかった羊胎仔 6 匹を control (D 群) とした。全ての胎仔は妊娠満期に帝王切開で出産させた。各群の胎仔について、肉眼的な尿路の形態異常、腎組織における顕微鏡的な変化、透過型電子顕微鏡による尿細管上皮細胞の変化を評価した。

なお、本動物実験は New Zealand の Otago 大学の The Wellington School of Medicine and Health Sciences Animal Ethics Committee の承認を得たものである。

## 結果

評価対象とした羊胎仔は A 群 8 例、B 群 5 例、C 群 5 例、D 群 6 例であった。死亡例は A 群 4 例、B 群 1 例、C 群 2 例であり、shunt tube のトラブルで満期まで維持できなかった A 群の 1 例を除外した。

肉眼的に尿路を観察すると A 群 7 例、C 群 5 例に尿膜管の拡張や尿管の破綻により生じた尿腹水、腎被膜下に尿が貯留する尿嚢腫など尿路閉

塞により生じた尿路の形態異常を認めたが、B、D群には認めなかった。

顕微鏡的に腎組織を観察すると、尿細管の拡張をA群7例、B群2例、C群2例に認めた。強拡大では、尿細管上皮細胞の空胞変性をA群7例、B群4例、C群4例に認めた。

空胞変性を有する近位尿細管上皮を透過型電子顕微鏡で観察し、細胞質が空胞で満たされていることを明らかにした。これらの空胞は細胞膜を有し、細胞質辺縁で小胞同士がより小さな小胞や同程度の大きさの小胞との間に連続性を認め、小胞体に由来する変化であった。

## 考察

Pressure limited shunt tube による治療の腎への影響は、腎組織においてB群とC群ともに軽度の尿細管の拡張を残存させたが、異形成腎などへの発生異常を防いだ。圧の異なる設定については、B群とC群の腎組織所見において尿細管拡張の発症率に差を認めなかったが、尿路の形態異常の有無に差を認めたことから、既に報告している膀胱組織への影響と合わせ、低い圧設定がより胎児期のV-A shunt に適していると考えられた。

また本研究によりV-A shunt 後に近位尿細管上皮細胞に残存する小胞体由来の細胞傷害の存在を明らかにした。一部の近位尿細管上皮細胞にみられた空胞変性について尿路閉塞との因果関係や、どのような臨床的意義を持ちうるかは今後の研究の課題である。小胞体の変化に由来するこの空胞変性は、神経変性疾患などとの関連が示唆されている小胞体ストレスと関係している可能性が推測され、今後検証をしていく。

## 結論

先天性尿路閉塞に対するV-A shunt 治療において従来のshunt tube から我々の提唱するpressure limited shunt tube へ置き換わる可能性を示し、胎児期における腎、膀胱の機能を温存しうるpressure

limited shunt tube の適切な圧を初めて提示した。