

Title	高張食塩水(7% NaCl)の局所動注(TAI)直後の腎組織変化-動物実験による検討-
Author(s)	岡内, 研三; 石坂, 浩; 白石, 明久 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2005, 65(1), p. 37-40
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18812
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

高張食塩水(7% NaCl)の局所動注(TAI)直後の腎組織変化 —動物実験による検討—

岡内 研三¹⁾ 石坂 浩²⁾ 白石 明久³⁾
広瀬 隆則⁴⁾ 平敷 淳子¹⁾

1)埼玉医科大学放射線医学教室 2)前橋赤十字病院放射線科
3)群馬県立医療短期大学 4)埼玉医科大学病理学教室

Histological Changes in the Rabbit Kidney Induced by Transarterial Injection of a Hypertonic Sodium Chloride Solution

Kenzo Okauchi¹⁾, Hiroshi Ishizaka²⁾,
Akihisa Shiraishi³⁾, Takanori Hirose⁴⁾,
and Atsuko Heshiki¹⁾

Purpose: To evaluate histological changes in normal renal tissue induced by the injection of a hypertonic liquid.

Materials and Methods: Transarterial injection was performed in 17 healthy rabbits at various rates of infusion and amounts of isotonic and hypertonic (7%) sodium chloride solutions. In group 1, 10 cc of isotonic sodium chloride solution was injected. In groups 2 and 3, 1-10 cc of hypertonic solution was injected at rates of 1.0 cc/sec and 0.05 cc/sec, respectively. After 20 minutes of hemostasis, renal weight measurements and histological examinations were performed. In three rabbits that received 10 cc of 7% sodium chloride, lung samples were also obtained, and histological changes were reviewed.

Results: There was no tissue injury in group 1, and in groups 2 and 3 the histological changes for infusions of 4-10 cc were greater than those of 1-3 cc. There was no vascular endothelial cell damage in any case. None of the histological changes were dose dependent, and the lungs showed no clear histological alterations.

Conclusion: Higher doses of a hypertonic sodium chloride solution cause irreversible histological changes in the rabbit kidney.

Research Code No.: 518.9

Key words: Renal TAI, Hypertonic sodium chloride solution, Rabbit experiment

Received Aug. 6, 2004; revision accepted Dec. 4, 2004

- 1) Department of Radiology, Saitama Medical School
- 2) Department of Radiology, Maebashi Red Cross Hospital
- 3) Gunma Prefectural Medical Technology Junior College
- 4) Department of Pathology, Saitama Medical School

別刷請求先

〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町大字毛呂本郷38
埼玉医科大学附属病院放射線医学教室
岡内 研三

はじめに

悪性腫瘍に対する治療法の一つとして経動脈的化学塞栓療法(TAI, TAE)が広く行われている。一般にこれらの治療法には高価な薬物や異物が使用されている。もし高張食塩水を用いて同等の効果が得られるとするならば、きわめて安価かつ簡便であると考えられる。

生体の細胞は高張液に対して強い抵抗性を持つが、細胞内液の65~75%を失うような高張液にさらされた場合には不可逆的ダメージが起こるといわれている¹⁻³⁾。

しかしこのような方法で用いる高張食塩水の至適濃度、量および正常組織に与える障害についての *in vivo* における検討はない。

今回われわれは、標的臓器として腎臓を選び、腎動脈から高張食塩水を注入し、正常腎に生じる組織学的変化を動物実験にて検討した。同時に高張食塩水が腎静脈から流出後に最初に到達する臓器である肺についてもその影響についてあわせ検討した。

この実験は埼玉医科大学動物倫理委員会の承認を得て行われた。

対象と方法

対象は体重約 3kg の正常ウサギ日本白色種17羽である。

麻酔はペントバルビタールナトリウム 1cc を静脈内投与し、以後持続点滴静注より必要に応じて0.3ccずつ追加注入した。0.5%の塩酸クロルプロマジン25ml/kg筋注後、右鼠径部からセルジンガー法あるいはcut downにて5Fのballoon catheterを腎動脈本幹に留置した。Balloon拡張下にて2倍に希釈したイオパミドール(520mosm/kg H₂O:ヨード濃度300mg/ml)を注入して、血流遮断を確認した。血流遮断下にて7%高張食塩水を手圧にて注入し、注入量に応じて3群に分類した。1群2羽4腎はcontrolとして生理食塩水10ccを毎秒1cc/secで持続注入。2群10羽20腎は、各グループ2羽ずつ5グループに分けた。各グループの7%高張食塩水の注入速度は1cc/secで、注入総量は、グループ1は、右腎1cc、左腎2cc、グループ2は右腎3cc、左腎4cc、グルー

Table 1 Histological findings

	Group 1	Group 2 (1-3 cc)	Group 2 (4-10 cc)	Group 3 (1-3 cc)	Group 3 (4-10 cc)
percent of histological change	normal	less than 30%	more than 65-70%	less than 30%	more than 65-70%
degree of acidophilic stain	normal	mild depression	depression	mild depression	depression
degeneration of glomerulus	normal	mild alteration	alteration	mild alteration	alteration
degeneration of proximal renal tubule	normal	mild alteration	alteration	mild alteration	alteration
degeneration of distal renal tubule	normal	normal	mild alteration	normal	mild alteration
aggregation of nucleus	-	+	+	+	+
degeneration of nucleus	-	±	+	±	+
arterio-venous wall	-	-	-	-	-
intravascular thrombus	-	-	-	-	-

Parenthesis: total amount of injection

ブ3は左腎5cc, 右腎6cc, グループ4は右腎7cc, 左腎8cc, グループ5は左腎9cc, 右腎10ccとした。3群5羽10腎は、注入量は2群と同量で注入速度のみ毎秒0.05cc/secに可変した。

7%高張食塩水注入後20分間放置後、balloonを解除した。血流再開を確認後、catheterを体外へ抜去した。

実験終了後、ペントバルビタールナトリウムと高KCl溶液(15w/M%, 2mol)を20cc静注し、心停止を確認後、両腎を摘出した。腎の上極、腎門部、下極から平均5gのサンプルを採取し、HE染色による組織学的変化を病理医と共に評価検討した。

評価項目は、断面全体の組織学的変化の割合、糸球体、遠位尿細管、近位尿細管の各部位における動脈壁の変性、好酸性、核の脱落、核濃縮、細胞質の萎縮、核の縮小、核の極性の消失、壁構造、血管内血栓である。2群のうち両腎に総量19cc注入した3例においては肺を摘出し、HE染色による肺胞壁の破壊の有無、核の変化の程度、血液の鬱滞の有無を評価した。

7%高張食塩水注入直前、直後の動脈血を耳介動脈より採血し、ALP, LDH, Na, K, Cl, BUN, Crを測定した。

結 果

各群における検討項目の要約をTable 1に示す。

1群のcontrol群では腎に組織学的変化は認められなかった(Fig. 1)。

2群では7%高張食塩水注入量が多いものほど組織学的変化の認められた範囲の割合や程度が強く、1-3ccの注入では、その変化の割合は30%以下であった(Fig. 2A)のに対し、4cc以上の注入で65-70%以上の範囲で近位尿細管を中心に組織学的変化を認めた(Fig. 2B)。4cc以上の注入例では、断面全体においてHE染色の染色性が悪く、糸球体、遠位尿細管、近位尿細管の核の脱落が認められた。糸球体は、分葉構造が破壊され、内部に多数の赤血球が認められた。壊死巣と健常部の境界部は、赤血球の貯留を認め、鬱血所見を認めた。壊死巣と健常部の分布には規則性が認め

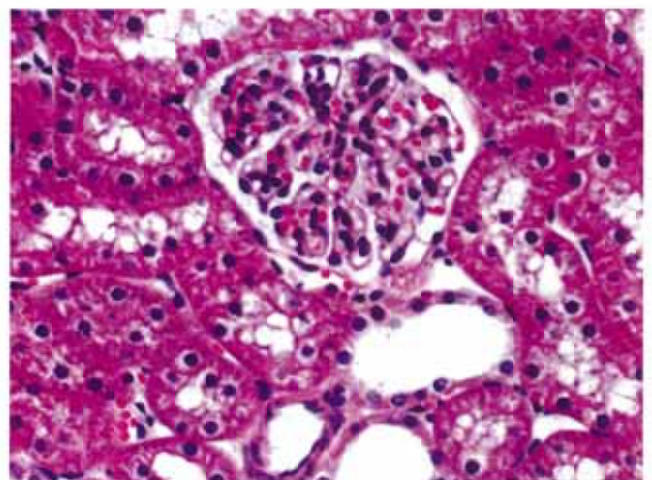


Fig. 1 Renal specimen of rabbit injected with 10 cc of isotonic sodium chloride shows no abnormal change.

られなかった。壊死巣においては近位尿細管を中心に細胞破壊、核の脱落、核濃縮、細胞質の萎縮、核の縮小、核の極性の消失が認められたが、動脈壁の内皮細胞、壁構造は保たれていた。また血管内血栓は認められなかった。

3群と2群との間には、明らかな組織学的差異は認められなかった。

肺は明らかな組織学的変化を示したものはなかった(Fig. 3)。

7%高張食塩水注入直前、直後における動脈血の生化学値には明らかな変化を認めなかった(Table 2)。

考 察

Griffithらはヒトのdiploid cell line(MRC-5)とChinese hamster ovary cell line(CHO)を高張食塩水に20分間さらし、生理食塩水に戻す実験を行い、3.4%のNaCl(1088mosm/kg)では細胞障害は認められなかったが、4%のNaCl(1276mosm/kg)では、全ての細胞において強い障害が認められることを報告している⁴⁾。

Lewistonらは、ウサギのmacrophageをマンニトールの高

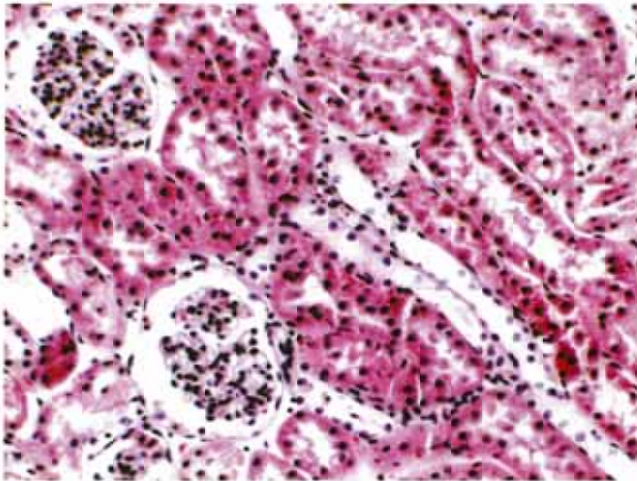


Fig. 2A Rabbit injected with hypertonic sodium chloride solution of 1-3 cc. The histological change is mild.

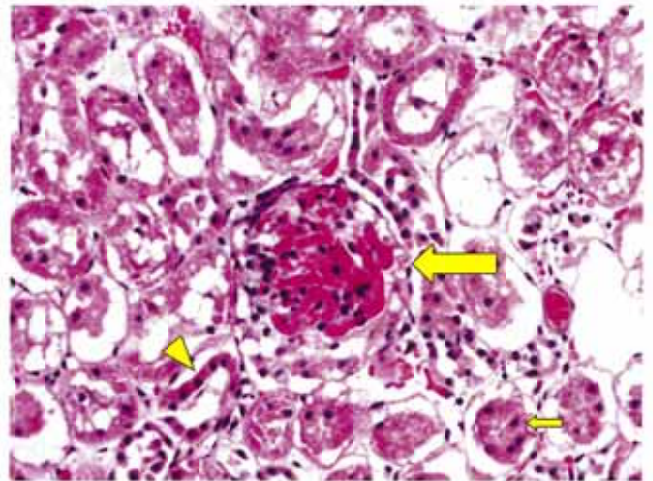


Fig. 2B Rabbit injected with hypertonic sodium chloride solution of 4-10 cc. The histological change is more severe than in Fig. 2A. Glomerulus (large arrow) and proximal renal tubule (small arrow) are degenerated. Distal renal tubule (arrowhead) is mildly degenerated.

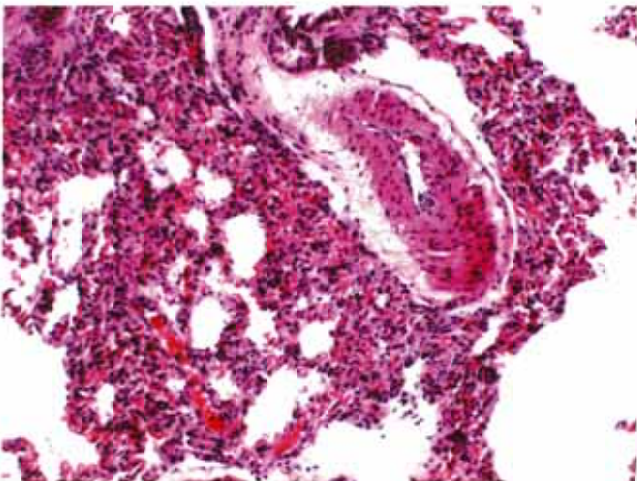


Fig. 3 Lungs do not show clear histological alteration.

張液に5分間さらしている間と正常浸透圧に戻した後との、細胞の酸素消費量を測定している。700mosm/kgでは、何ら変化を認めなかったが、1000mosm/kgでは酸素消費量が急激に低下し、正常浸透圧に戻しても回復が認められなかった⁵⁾。

正常細胞は、高浸透圧に対して抵抗を示すが、同時に正常機能への可逆性が失われるminimal critical volumeが認められた¹⁾。

以上のような実験より細胞は高浸透圧液に暴露された場合、浸透圧の平衡状態への移行により細胞内脱水が引き起こされ、細胞内に不可逆的のダメージが起こると考えられている。

希釈された食塩水は人体にとっては有害なものではなく、かつ悪性腫瘍の血管では高張液に対する抵抗性が低いことが予想される。したがって適切な浸透圧の高張食塩水が選択されれば、安価かつ簡便に腫瘍の局所動注療法に応用できる可能性がある。この際に注入された高張食塩水濃度と正常組織の障害の程度を知っておくことが重要となる。

Table 2 Results of serum blood tests before and after TAI

		mean	range
LDH (IU/l)	pre	460.3	182-800
	post	426.2	182-893
ALP (IU/l)	pre	249.9	134-362
	post	240.4	134-383
Na (mEq/l)	pre	145.1	127-188
	post	147.6	133-164
K (mEq/l)	pre	3.3	2.5-4.1
	post	3	2.0-4.3
Cl (mEq/l)	pre	104.5	86-150
	post	109.9	96-128
BUN (mg/dl)	pre	22.4	17-31
	post	21.4	17-28
Cr	pre	0.61	0.53-0.74
	post	0.61	0.51-0.70

これらにもとづき今回われわれは、経皮的にカテーテルを腎動脈本幹に留置し、血流遮断下で7%高張食塩水を腎に局所注入し検討を行った。

腎の容積は平均約10~12mlであった。4ml以上の高張食塩水を注入することにより組織学的変化が引き起こされ、それ以下の注入量においては、組織学的変化は軽微であり(Fig. 4)、この付近に閾値が存在することが考えられた。

組織学的変化が、血流遮断による虚血性変化により生ずる可能性を否定するために、ウサギ2羽で1群と同様の方法で両側腎に生理食塩水20ccを用いて血流遮断を行ったが、組織学的変化は認めなかった。

以上より高張食塩水による組織学的変化は、細胞内脱水を引き起こし、腎細胞に高度のダメージを与えていると推測した。

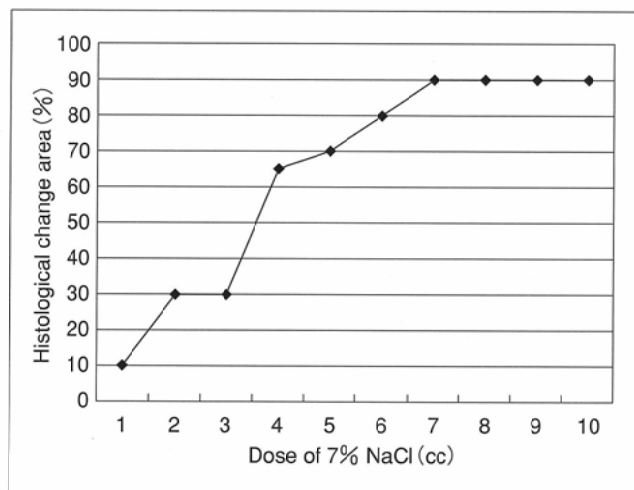


Fig. 4 Ratio of histological change of the whole cut specimen with injection of 7% hypertonic sodium chloride solution. There is a significant difference in histological change between specimens injected with 3 cc and 4 cc.

今回の検討では体重を 3kg に統一したウサギを対象としたので対象臓器である腎臓の容積もほぼ一定であった。今後異なる重量、容積の腎臓に対しても同様の検討を行い、注入量と組織学的変化の関係を検討する必要がある。

また、腎臓の損傷の程度と予後との関係を知るうえでは注入早期の組織所見のみでは不十分である。今回は、鼠径部を cut down して行ったために術後の長期生存が困難であり、かつ両腎に高張液を注入したため、高張食塩水注入後

早期の組織学的変化の検討に留まった。今後は経皮的なカテーテル挿入と留置によりより長期にわたる組織変化像の検討が必要と考えられる。

結 論

7% 高張食塩水局所注入による、腎臓の組織学的変化は高張食塩水の注入量に依存していると考えた。

文 献

- 1) Mansell JL and Clegg JS: Cellular and molecular consequences of reduced cell water content. *Cryobiology* 20: 591-612, 1983
- 2) Clegg JS, Seits P, Seits W, et al: Cellular responses to extreme water loss; the water-replacement hypothesis. *Cryobiology* 19: 306-316, 1982
- 3) Mironescu S: Hyperosmotic injury in mammalian cells; Survival of CHO cells in unprotected and DMSO-Treated cultures. *Cryobiology* 14: 451-465, 1997
- 4) Griffiths JB: Effect of hypertonic stress on mammalian cell lines and its relevance to freeze-thaw injury. *Cryobiology* 15: 517-529, 1978
- 5) Lewiston NJ, Theodor J, and Robin ED: Intracellular edema and dehydration; Effects on energy metabolism in alveolar macrophages. *Science* 191 (January): 403-404, 1976