

巣状糸球体硬化症の病理学的研究

飯高和成, 上田善彦, 溝口康司, 平林かおる

獨協医科大学第二病理学教室

序言

FGSの発症と進展に関する基礎的研究の一環として, 片腎摘出¹⁾, グリシン負荷²⁾, アミノヌクレオシド投与³⁾など, FGSモデルによる検討によって巣状分布を示す糸球体の硬化性病変が, とくにその初期には傍髄部から発症するという本症に特徴的な進展様相 (vulnerability)⁴⁾ について, 一連の検討がなされてきた。これは傍髄部優位性障害に対する究明が本症の発症, 進展, あるいは増悪因子を解明する糸口になると考えるからである。しかしこのvulnerabilityについても, 必ずしも見解の一致はみられず, 異論の存するところである。この理由として, 1. 糸球体数並びに採取部位の限定された生検材料からFGSの診断は容易でなく, まして傍髄部優位性障害に対する究明は極めて困難である。また, 2. 剖検材料による検索では, 多くは進行した腎不全の状態で, 障害は, ほぼびまん性であり, 末期腎に近い像を呈すると考えられ, 障害糸球体の皮質内局在, ないし分布を追及することは不適當と考えられることによる。以上の観点から今回は, 比較的初期像に相当するFGS剖検腎を中心とし, さらに実験モデルによる検討の結果を加え報告する。

対象・方法

剖検例よりの検討: 腎以外の疾患で死亡し, 剖検により腎にFSHの病像を呈

した本学剖検例; および新潟大学医学部小児科学教室により検索の機会を与えられた剖検材料を対象とした。

本学例は, 74歳女性, 多発性骨髄腫にFSHS腎病変を合併した症例である。

本学例については, 錐体部表層の皮質と, Bertin柱部の皮質と部位別に分け, さらに錐体部皮質では, 被膜直下から約1mm以内の表層(SC), 被膜下から1~2mm以内の中間層(MC), 傍髄部から2mm以内の傍髄部皮質(JM)に分けて, 各層内に見られるobsolescence glomerulus(GO)とfocal segmental hyalinosis and / or sclerosis (FSHS)の発生頻度について, さらにFSHSについては, その程度より(-)から(4+)の5段階に分け(表-1), 障害糸球体の出現率を算定し, W-testにより統計学的処理を行った。Bertin柱部では同様の試みを, 被膜下皮質からBertin柱最深層のinner Bertinに至る4層に区分(被膜下より, 0~1mm, 1~4mm, Bertin柱最深部, すなわちrenal sinus直上部から0~1mm, 同1~4mmの4層)して検討した(表-3)。新潟症例については, 錐体部表層の皮質についてのみの検討を行った。

実験モデルによる検討: Sprague-Dawley雄ラットを使用して, アミノヌクレオシド(AN) 7mg/100g体重, 腹腔内, 一日, および硫酸プロタミン(PS) 4.5mg/100g体重を4日間投与後, ポリアク

リルアミド (PA) 0.5% / 100g 体重、
 静脈内の連日投与を行い、9、12、15日
 目に屠殺し、光顕、電顕、蛍光抗体法に
 よる検索を行った。

成績

新潟症例における皮質内硬化系球体の
 局在は、SCとMCとの間に優位差はなく、
 MCとJM, SCとJMとの間に優位差を
 認め、傍髄部系球体障害のvulnerability
 が認められた (p<0.01)(表-1)。系球

**Distribution of glomerular lesion in FGS
 (Ped. Dep., Niigata Univ.)**

different zones	width (mm)	total glo.	GO (%)	degree of FSHS (%)					W test to FSHS
				(-)	(1+)	(2+)	(3+)	(4+)	
subcapsular (SC)	C* 0~1	115	1 (0.9)	107 (93.0)	4 (3.9)	1 (0.9)	2 (1.7)	0	(x)
mid cortex (MC)	C* 1~2	113	1 (0.9)	103 (91.2)	1 (0.9)	2 (1.8)	5 (4.4)	1 (0.9)	(O)
juxta medullary (JM)	D**0~2	187	1 (0.6)	86 (46.0)	22 (11.8)	27 (14.4)	27 (14.4)	24 (12.8)	(O)

+: surface of cortex **: deep Bertin
 (-): minor change (1+): segmentally increased matrix
 (2+): definite sclerosis, partially (3+): less than 1/3 tufts
 (4+): more than 1/3 tufts GO: global obsolescence

(O): P<0.01

体硬化の程度が2+以上はいずれもFSHS
 の病変の明らかな系球体障害であり、単
 に一切片上で個々の系球体の分葉状障害
 の広がりによるものであって、2+
 ~4+は本質的に異なる変化ではないこ
 とから、これらを総合的に見ると、SC
 は115系球体の2.6%、JMは187系球
 体の41.6%にFSHSが見られ、SCと
 JMの両部位における系球体硬化度2+
 以上の障害は、SC部に比しJM部に約
 16倍の優位でFSHS障害がみられる。

本学例の検討の結果は、錐体部皮質に
 ついては、GOの系球体硬化は、JMに比
 しSC層に1.8倍程度に高率に見られたが、
 統計学的に優位差はない。またFSHSの
 5段階評価でみると、SCとMC, MCと
 JMの間に優位差は見られないが、SCと
 JMについては、やはりJM部の系球体に
 明らかに優位性を持って硬化病変が見ら

れた(p<0.01)(表-2)。2+以上の障害

**Distribution of glomerular lesion in multiple myeloma
 with FSHS (A-84-028)
 I. Pyramidal cortex**

different zones	width (mm)	total glo.	GO (%)	degree of FSHS (%)					W test to FSHS
				(-)	(1+)	(2+)	(3+)	(4+)	
subcapsular (SC)	C* 0~1	128	32 (25.0)	90 (70.3)	3 (2.3)	1 (0.78)	1 (0.78)	1 (0.78)	(x)
mid cortex (MC)	C* 1~2	117	15 (12.8)	85 (72.6)	7 (6.0)	2 (1.7)	2 (1.7)	6 (5.1)	(O)
juxta medullary (JM)	D**0~2	212	29 (13.7)	136 (64.2)	11 (5.2)	6 (2.8)	14 (6.6)	16 (7.5)	(x)

+: surface of cortex **: deep Bertin
 (-): minor change (1+): segmentally increased matrix
 (2+): definite sclerosis, partially (3+): less than 1/3 tufts
 (4+): more than 1/3 tufts GO: global obsolescence

(O): P<0.01

系球体は、SC、128系球体中の2.3%、
 JM、212系球体中の16.9%にFSHS
 の発生が見られ、JMに7.2倍の高頻度
 に存在した。

Bertin柱部で、2+以上のFSHS
 系球体の出現率について同様の観察を行
 うと、皮膜下、172系球体中5.7%、inner
 Bertin、121系球体中12.3%で、inner
 Bertinは2.2倍の高頻度に証明される
 が、統計学的には、4層間ともに優位差
 は見られない(表-3)。

**Distribution of glomerular sclerosis in multiple myeloma
 with FSHS (A-84-028)
 II. Septum of Bertin**

different zones	width (mm)	total glo.	GO (%)	degree of FSHS (%)					W test to FSHS
				(-)	(1+)	(2+)	(3+)	(4+)	
subcapsular	C* 0~1	172	71 (41.3)	82 (47.7)	9 (5.2)	3 (1.7)	4 (2.3)	3 (1.7)	(x)
mid cortex	C* 1~4	266	70 (26.3)	143 (53.9)	15 (5.6)	15 (5.6)	14 (5.3)	9 (3.4)	(x)
outer Bertin	D**1~4	130	26 (20.0)	82 (63.1)	6 (4.6)	3 (2.3)	4 (3.1)	9 (6.9)	(x)
inner Bertin	D**0~1	121	14 (11.6)	86 (71.1)	6 (5.0)	5 (4.1)	5 (4.1)	5 (4.1)	(x)

+: surface of cortex **: deep Bertin
 (-): minor change (1+): segmentally increased matrix
 (2+): definite sclerosis, partially (3+): less than 1/3 tufts
 (4+): more than 1/3 tufts GO: global obsolescence

(O): P<0.01

実験モデルによる検索の結果は、生食
 投与によるコントロール群に比し、AN
 +PS群のメサンギウムにPAのentrap
 が高度かつ高頻度に認められ (p<0.05)、
 このPAのentrapにも傍髄部優位性が見
 られた。(p<0.05)。また主として弓
 状動脈からの分岐部に位置してみられる
 arterial cushion部の内膜は、生理的に

陰性荷電状態にあることが確認された。

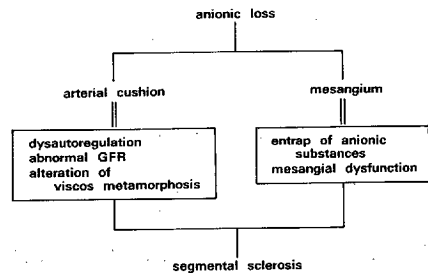
考察

以上錐体部皮質では、障害糸球体の皮質内局在性には傍髄部優位性、すなわち vulnerability を認めたが、Bertin 柱での表層から深層にかけて、各層間には vulnerability は統計学的に認めなかった。このことは錐体部皮質と Bertin 柱部皮質との血行動態、すなわち動脈の分布様相の差異に由来するものと思われる。この腎内の hemodynamics に関する形態計測学的検討は、溝口ら⁵⁾による、ヒト剖検材料、ならびにラット実験モデルによる血管鑄型標本を走査電子顕微鏡学的検索に依って示されるごとく、皮質表層と傍髄部糸球体の輸出動脈の内径値の差に由来するものと考えられ、この deep nephron の特異的な hemodynamic factor による、糸球体の内圧昂進、ないし過機能が FSHS の進行を促す要因と考えられる。一方生理的に腎内血流の自己調節は、輸出入動脈のみならず弓状動脈から小葉間動脈にかけて存在する。arterial cushion⁶⁾の組織構造が重要な因子として注目される。この弁状構造は生理的に糸球体と同様、陰性に charge されていることが今回の実験により実証された。FGS の発症機序には糸球体毛細管壁の荷電障害の関与が重大な要因として指摘される場所であるが、今回の FGS モデルによる追求の結果、糸球体と同様に arterial cushion の anionic loss も糸球体硬化の進行に大きく関与している可能性がある。

実験的にアミノヌクレオシド、および硫酸プロタミン投与を行い、糸球体係蹄ポリアニオン障害の状況のもとに、さらに陰性に荷電されていると考えられる、ポリアクリルアミドを投与すると、メサンギウム領域内に entrap され、この部に

メサンギウム基質の増加が起こることから、メサンギウムのポリアニオン障害が mesangial entrap を促進し、その結果浄化能のごとき機能障害すなわち mesangial dysfunction が惹起され、やがて sclerosis に進行すると考えられる。一方 arterial cushion の陰性荷電消失は、腎内循環の自己調節能の障害も加わり、循環血流量の増加、循環血液の viscous metamorphosis のごとき質的变化を伴い、相乗的に分節状硬化に発展すると考えられる(表一4)。この仮説をさらに明確にすることが、今後に残された課題の一つである。

Hypothesis of glomerular sclerosis



結論

FGS ヒト剖検腎の糸球障害には Bertin 柱を除き、明らかな傍髄部優位性が見られた。これは、腎内血行動態の差に由来するものと考えられた。

実験モデルによる検索から、糸球体硬化はメサンギウムのポリアニオン障害に基づく mesangial dysfunction と arterial cushion の機能異常による血流の自己調節能障害が示唆された。

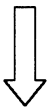
参考文献

- 1) 五月女茂, 石飛文雄, 和久茂仁, 溝口康司, 上田善彦: 巣状糸球体硬化症ラットの病理学的研究, 糸球体障害と腎皮質内分布様相, 日腎誌25;

- 363-373, 1983.
- 2) 佐藤英章, 石飛文雄, 溝口康司, 滝本寿郎, 飯高和成: 巣状糸球体硬化症ラットの病理学的研究, 糸球体の陰性荷電の障害を中心に, 日腎誌27; 221-234, 1985.
 - 3) 平林かおる, 石飛文雄, 滝本寿郎, 呉成哲, 飯高和成: アミノヌクレオシド腎症における糸球体病変の経時的追求, 日腎誌28; 387-400, 1986.
 - 4) Rich, A.R.: A hitherto undescribed vulnerability of the juxta-medullary glomeruli in lipid nephrosis. Bull. Johns Hopkins Hosp., 100; 173-186, 1957.
 - 5) 溝口康司, 石飛文雄, 小野英彦, 飯高和成: 糸球体血管系の鑄型標本による走査電顕学的検討, — 実験的FGSを中心に —, 日腎誌29巻8号掲載予定
 - 6) Fourman, J. and Moffat, D.B.: The blood vessels of the kidney, 94-95, Blackwell, 1971.



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



結論

FGS ヒト剖検腎の糸球障害には Bertin 柱を除き,明らかな傍髄部優位性が見られた。これは,腎内血行動態の差に由来するものと考えられた。

実験モデルによる検索から,糸球体硬化はメサンギウムのポリアニオン障害に基づく mesangial dysfunction と arterial cushion の機能異常による血流の自己調節能障害が示唆された。