

巢状分節状糸球体硬化症の進展に関する基礎的研究

飯 高 和 成, 溝 口 康 司, 平 林 か お る

獨協医科大学 第二病理学教室

1. 序 言

難治性ネフローゼ症候群の一つの代表的疾患とされる巢状糸球体硬化症 (FGS) については、種々議論の存するところであるが、特に本症の疾患概念としての独立性に関する問題、あるいは本症の診断基準の一つとされる傍髄部優位性の糸球体障害 (易障害性)¹⁾ についても否定的な見解もみられる。この特異的障害性の究明は、本症の病因、あるいはその他種々の異なった病因に基づく糸球体病変の増悪、進行機序などを解明する糸口となりうるものと考えられる。以上の観点より、実験的FGSより病因と糸球体の易障害性に関する検討、および障害糸球体の皮質内分布様相の究明の一環として、ヒト剖検材料より病理形態学的な基礎的検討を試みた。

2. 対象・方法

FGSおよびGBM荷電障害の検索については、実験モデルにより、また糸球体の形態学的検討は、ヒト剖検材料より光顕材料、ならびに血管鑄型標本による走査電顕的検索を行った。

I. FGS実験モデルは、Sprague-Dawley雄ラットを使用し、4系列の実験を企てた。すなわち、(1) 片腎摘出、2.5%グリシン負荷食 (NG群)、(2) 片腎摘出、標準食 (NC群)、(3) 非腎摘出、2.5%グリシン負荷食 (G群)、(4) 非腎摘出、標準食飼育 (C群)、の計94匹について、3カ月から17カ月に亘り経時的追求を行った。

光顕ならびに電顕的検索は、一般染色のほか糸球体基底膜および上皮細胞の荷電障害の検討を目的としてコロイド鉄染色を行い、さらに電顕的には、ルテニウム・レッドの灌流法とコロイド鉄浸透法による重染色により追求を試みた。

組織学的検索は糸球体硬化性病変の、皮質内分布の検索を目的として被膜下と傍髄部皮質の糸球体、各50個を無作為に選り観察した。

II. ヒト剖検腎の光顕的検討は死後1時間程度の比較的新鮮な4症例 (表-1) を対象として、剖検時に腎摘出後約100mmHg以下の圧のもとに、10%中性ホルマリンで灌流固定後、長軸に沿って切片を作り、Bertin柱部、およびBertin柱を含まない皮質部数箇所より切片を作成し、1mm分画内の糸球体数を白血球の算定のごとく2辺線上にあるものを含めて、髄質表層の皮質部では、被膜下 (SC)、中層 (MC)、傍髄部 (JM)、の3層より、またBertin部では、被膜下 (SCB)、中層部 (MCB)、深層部 (UB)、最深層部 (DB)、すなわち腎盂粘膜下の4層より無作為に各50分画内の糸球体数を計測した。

表 1 Autopsy cases I

Case	age	sex	basic disease	kidney	
				weight(g)	side
A	72	M	Dermatomyositis	190	lt.
B	71	M	Carcinoma of lung	190	lt.
C	37	M	Lymphoma	200	lt.
D	57	M	Paraquat poisoning	110	lt.

III. 血管鑄型標本による走査電子顕微鏡学的検索は、死後2~3時間以内で剖検され、腎臓障害を伴わない4症例 (表-2) を対象に、腎動脈よりメルコックスを注入し、腎血管鑄型標本を作成、1症例につき腎被膜下および傍髄部より各30個、計240個の糸球体を無作為に選り、

走査電子顕微鏡にて観察し、2方向より写真を
作り輸出入動脈の内径の計測、糸球体血管極部
に於ける輸入動脈の分岐、糸球体毛細管吻合様
相などについて検索した。

表 2 Autopsy cases II

Case	age	sex	basic disease	kidney	
				weight(s)	side
1	35	M	Carcinoma of lung	150	lt.
2	70	M	Carcinoma of colon	180	rt.
3	64	F	Panbronchiolitis	180	lt.
4	61	M	Carcinoma of esophagus	160	rt.

3. 成績

I. FGS実験モデル：尿蛋白は、NG群では、
5カ月令より増加を示し、17カ月令で、 $192.8 \pm 109.6 \text{ mg/day}$ と高度蛋白尿を、NC群もほ
ぼ同様に13カ月で、 $155.2 \pm 138.7 \text{ mg/day}$ と
高度の蛋白尿を示した。

病理組織学に、糸球体病変は、巣状の分節状
ないし全葉状硬化に代表され、一部の糸球体係
蹄内には硝子化、および泡沫細胞の出現をみ、ヒ
トFGS類似の病像を示した。すなわち巣状糸球
体硬化は、NG群では、3カ月令から少数の糸
球体のみに認め、17カ月令では、傍髄部糸球
体の50個中40%以上に見られた。NC群もほぼ同

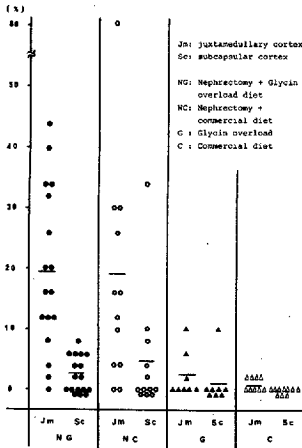


図 1 Development of glomerular sclerosis

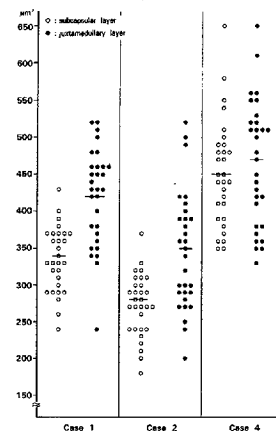
様、3カ月
より発症し、
9カ月では
傍髄部糸球
体の25~30
%に認めた。
13カ月令の
1例は、同部
位では、80
%以上の糸
球体にびまん
性障害を示
した。G,

およびC群はいずれも11カ月令に至り僅かの糸
球体に認めたに過ぎない(図-1)。硬化性病
変の出現頻度を、JMとSCに分けてみると、JM
は2300個中296糸球体、SCは55糸球体であり、
約5:1の割合で傍髄部糸球体障害の優位性が
みられた。

コロイド鉄染色の結果は、障害糸球体の病変
部では、すべて陰性であり、change barrierの
障害を示した。一方非硬化糸球体においても一
部毛細管係蹄に分節状の荷電消失がみられ、JM
では、2300個中143糸球体(6.2%)、SCでは
63糸球体(2.7%)にみられ、陰性荷電障害も
糸球体硬化と同様に傍髄部の糸球体に易障害性
が証明された。また電子顕微鏡学的には、発症
初期にルテニウム・レッドに先行してコロイド
鉄が陰性となることから、荷電障害は、上皮細
胞表面のsialoglyco proteinが障害され、次い
でGBMのproteoglycanが減少ないし消失する
ことが強く示唆された。

II. ヒト剖検腎の糸球体の皮質内局在性：1mm²
内の単位面積内の糸球体数について、皮質内の
局在部位を考慮のもとに検討した結果(図-2)、

図 2 Measurement of glomerular size in different layer of cortex



髄質表層部
の4症例の平
均は、SC;
3.2, MC;
2.6, JM;
2.0であり、
Wilcoxon
(W) 検
定による統計
学的検討の
結果、有意
水準5%で
被膜下に糸

球体数が多く、傍髄部に少ないことが証明され
た。また動脈硬化に基づく糸球体の全葉硬化も
同様の傾向を示した。一方、Bertin柱では、
SCB;3.0, MCB;2.3, UB;2.6, DB;2.3
であり、4症例中2例がW検定上、被皮膜下皮

質に優位性が証明された。

Ⅲ. 血管鋳型標本による走査電子顕微鏡学的検討：走査電顕写真により3症例について糸球体の最大面での面積測定、および4症例に輸出入動脈の内径計測を行った。

糸球体面積は、症例1では、SC； 342.0 ± 45.54 (μm^2), JM； 424.8 ± 65.04 , 症例2は、SC； 278.3 ± 40.11 , JM； 349.9 ± 79.25 でt検定の結果、傍髄部の糸球体面積は0.05の危険率で優位に大きいことが証明されたが、他の1例では差はみられなかった。

輸出入動脈に関して検索の結果は、輸入動脈より糸球体毛細管移行部の分岐は、いずれも約60%の糸球体で、3～4分岐を示し、細動脈分岐にSCとJM間に有意な差はみられなかった。糸球体毛細管間吻合についても両部位の間に差異はみられなかったが、輸入・輸出両動脈間の内径の平均値は、皮質表層と深層に明らかな差があり(図-3), 輸入動脈の4例の平均は、

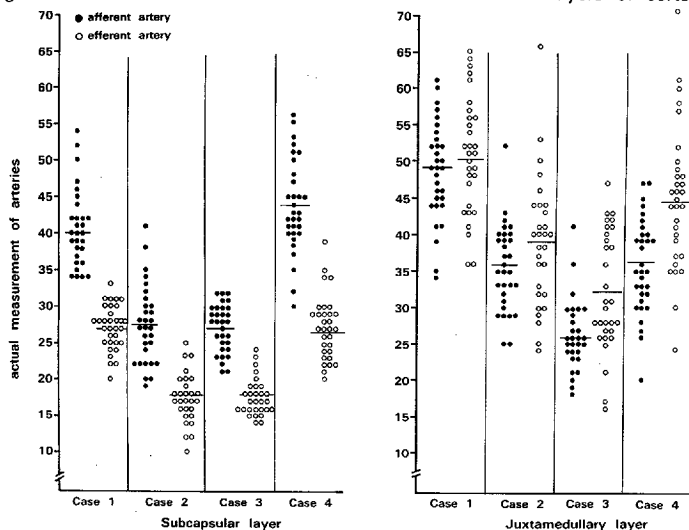
あり、全例とも被膜下糸球体では、輸入動脈が大、傍髄部糸球体は、輸出動脈が大きく、t検定による統計学的検討の結果、4例とも被膜下糸球体は、輸入動脈が輸出に比し大、傍髄部糸球体は、輸出動脈が大、あるいは両動脈間に差異は見られなかった。

4. 考 察

糸球体障害の皮質内分布様相に関する検討は、採取部位および糸球体数の限定された腎生検材料は不適當であり、FGSの剖検材料は症例も少なく、また多くは末期腎の像を呈すると考えられることから、実験モデルによることが適切と考えられ、種々のラットFGSの実験系による検討がなされた^{2,3,4)}。今回は片腎摘出による糸球体負荷とグリシン投与による実験を行った。グリシンは腎血流量を増加し、糸球体濾過能を亢進させる作用が知られている⁵⁾。その結果、片腎摘出群に高度のFGS病変の発症をみ、さらにグリシン負荷が対照群に比して優位であった。

しかし非片腎摘出、標準食飼育ラットにも硬化性病変の出現がみられたことは、単に加齢によっても発症するという過去の報告⁶⁾を支持する結果である。また今回の実験の結果、糸球体の易障害性が確認された。一般にFGS以外の疾患では傍髄部の糸球体障害の優位性はないと考えられているが、我々のアポフェリチン投与による実験腎炎での検討では、増殖性糸球体病変、あるいは半月体形成も傍髄

図3 Measurement of aff. and eff. arteries in the different layers of cortex



SC； $34.61 \mu\text{m}$, JM； 36.80 。輸出動脈は、SC； 22.15 , JM； 41.47 であり、また傍髄部の糸球体の輸出動脈の内径値の標準偏差値は大で

部に多く発症がみられた⁷⁾。また今回の実験では、毛細管係蹄壁の陰性荷電障害も同様に、しかも糸球体硬化に先行して出現することから、

本症の重要な発症要因と考えられた⁵⁾。この糸球体易障害性の基礎的形態学的研究の一環として、糸球体の皮質内局在を考慮のもとに、糸球体数、面積、輸出入動脈の内径を計測して糸球体機能と形態学的検討を行った結果、傍髄部糸球体は被膜下に比して数が少なく、糸球体面積は大であり、被膜下に比し輸出動脈が太く、内径値に標準偏差値が大であったことから、この部の糸球体個々の間に、機能上かなりの差異があると想定された。また輸出動脈には内皮細胞によると思われる圧痕が乏しく、この部で括約筋が存在し、血流調節がなされているという考え⁹⁾に一致する所見であった。一方単位面積内の糸球体数の分布については、被膜下部に多く、傍髄部の糸球体数は遥かに少なく、皮質全体の平均は、1mm²26個であり、角田の報告¹⁰⁾にほぼ一致する結果が得られた。したがって傍髄部に位置する糸球体は、過機能ないし過負荷の状態に導かれ易いことが想定され、糸球体硬化の要因と考えられる。

5. 結 論

I. FGS実験モデルによる糸球体障害の皮質内分布の検討の結果、蛋白尿の増加とともに硬化性糸球体、および陰性荷電障害が傍髄部より発症し、傍髄部糸球体の易障害性がみられた。

II. ヒト剖検腎の糸球体数は、Bertin柱を除く皮質では、傍髄部は被膜下に比して糸球体数が遥かに少ないことがW検定により証明された。

III. 血管鑄型標本による走査電子顕微鏡学的検索の結果、糸球体の面積は傍髄部が大であることが証明された。また輸出入動脈の内径値は被膜下糸球体は輸入動脈が大であるのに対し、傍髄部では両動脈に差がないか、あるいは輸出動脈が優位であることが t 検定の結果証明され、またこの部の輸出動脈の内径値は標準偏差値が大であり、糸球体個々に機能上の差があることが示唆された。

以上から傍髄部に局在する糸球体は過機能の状態に導かれ易く、糸球体硬化に進行する要因の一つと想定された。

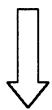
6. 参考文献

- 1) Rich, A. R. : A hitherto undescribed vulnerability of the juxtamedullary glomeruli in lipid nephrosis. Bull. Johns Hopkins Hosp., 100, 173-186, 1958.
- 2) 石飛文雄, 佐藤英章, 滝本寿郎: 巣状糸球体硬化症ラットの病理学的研究 —糸球体と尿細管・間質病変の統計学的解析—日腎誌, 24; 1089-1102, 1982.
- 3) 和久茂仁, 石飛文雄, 佐藤英章, 鈴木かおる: 糸球体 Mesangium 形態と機能—傍髄糸球体のVulnerabilityについて—日腎誌, 26; 139-149, 1984.
- 4) 佐藤英章, 石飛文雄, 溝口康司, 飯高和成: 日腎誌, 27; 221-234, 1985.
- 5) Johannsen, J., Lie, M & Kill, F. : Effect of glycine and glucagon on glomerular filtration and renal metabolic rates. Am. J. Physiol., 233, 6166, 1977.
- 6) 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.
- 7) 前田順子, 上田善彦, 溝口康司, 小野英彦, 飯高和成: Apoferritinによる実験的半月体形成性腎炎の病理学的研究, 日腎誌, 28巻4号, 1986, 掲載予定
- 8) 平林かおる, 石飛文雄, 滝本寿郎, 呉成哲, 飯高和成: アミノス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巻, 4号, 1986, 掲載予定
- 9) Steinhausen, M., Snoei, H., Parekh, N., Baker, R. & Johnson, P. C. : Hydro-nephrosis: A new method to visualize vas afferens, efferens, and glomerular network. Kid. Intern., 23, 794-806, 1983.
- 10) 角田担: 腎における加齢の形態学的研究, 第一報 糸球体, 尿細管および間質の変化, 日腎誌, 20: 47-65, 1978.



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



5. 結論

.FGS 実験モデルによる糸球体障害の皮質内分布の検討の結果,蛋白尿の増加とともに硬化性糸球体,および陰性荷電障害が傍髄部より発症し,傍髄部糸球体の易障害性がみられた。

.ヒト剖検腎の糸球体数は,Bertin 柱を除く皮質では,傍髄部は被膜下に比して糸球体数が遥かに少ないことがW検定により証明された。

.血管鑄型標本による走査電子顕微鏡学的検索の結果,糸球体の面積は傍髄部が大であることが証明された。また輸出入動脈の内径値は被膜下糸球体は輸入動脈が大であるのに対し,傍髄部では両動脈に差がないか,あるいは輸出動脈が優位であることがt検定の結果証明され,またこの部の輸出動脈の内径値は標準偏差値が大であり,糸球体個々に機能上の差があることが示唆された。

以上から傍髄部に局在する糸球体は過機能の状態に導かれ易く,糸球体硬化に進行する要因の一つと想定された。