

糸球体の半月体，癒着形成に関する形態学的考察

木原 達

新潟大学医学部 腎研究施設

1. 序 言

糸球体の癒着，硝子化は慢性に経過するヒトの糸球体腎炎全般に共通する形態像であり，その形態発生の解析は重要である。しかし，実験モデルの提出は乏しく，形態発生も知るところが少ない。ラットの慢性血清病型腎炎モデルを修飾し，高率に半月体，癒着を示しえたので，とくに癒着の成立と進展について述べる。

2. 方 法

5週令のSHRラット58匹（雌雄同数）をbovine serum albumin (BSA) 1mgとFreund's complete adjuvantで皮下に感作し，8週後，ラットを6群（G）に分けた¹⁾。各群ともBSA 2mgを週6回，尾静脈から，G1-5は4週間，G6は6週間静注した。G1は10週目に1側腎を摘出（Nx）し，12週目に屠殺（Sx）した。G2-4は4週間静注後にNx，以後BSA静注を中止し，2から8週の休止期（2, 4, 8週）をおいてSxした。G5は4週間静注後Nxを行わず，8週後にSxした。G6はBSA静注を6週間続けてSxした。従ってG5, 6はG2, 4のコントロールである。2週ごとに1日尿中蛋白排泄量をネフロメーターで定量した²⁾。

Nx, Sx時の腎組織は光顕用に10%ホルマリンで固定し，HE, PAS, PAM染色を施した。蛍光抗体法には組織を-70°C N-hexanで凍結し，4μの切片に抗BSA, 抗ラットIgG, 抗ラットC3, 抗ラットfibrinogen, 抗ラット基底膜抗体染色を直接法で行い，Zeiss落射型顕微鏡で観察した²⁾。

電顕は腎皮質を2.5%グルタルアルデヒドで固定，osmium 1%で後固定後，エポン812に包埋し，

薄切後，酢酸ウラン，クエン酸鉛の2重染色を行って，HS-9で観察した。G2-3のSx試料のうち各2例，8コの糸球体についてメッシュ30枚の半連続切片を作製し，所見の立体的把握につとめた。

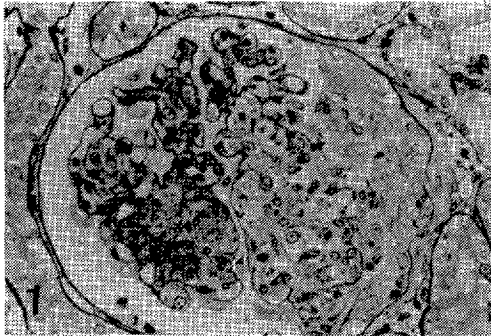
3. 成 績

蛋白尿：BSA静注4週間のうち最初の2週目，すなわち10週目では静注開始時の排泄量と変わらないが，4週間続けた時（12週時）には群間で異なるが80%以上のラットが著明な蛋白尿を呈した。G2-5のBSA静注最終時の尿中蛋白と休止期間のその排泄量の推移を平均値で述べると次のようになる。G2は262 mgから291 mg/日へ，G3は156から184, 125 mg/日，G4は135から167, 90, 105 mg/日へ，G5は121から119, 149 mg/日であった。G6は236 mg/日よりさらに560 mg/日へと上昇したがこの期間に例数1減し，7匹が死亡した。

光顕所見：

BSA静注4週の終了時の所見は管内性細胞増殖性糸球体腎炎である。症例によって富核の程度は異なるが，強い所見を呈する例について述べると，毛細血管腔は細胞増加のために細くなり，管腔として識別しにくくなる。同じくメサンギウム領域の区別も不明瞭となり，分葉型糸球体腎炎となる。さらに管内性増殖が強くなるとしばしば基底膜の断裂を伴って，フィブリン細胞がボーマン囊内に出ている糸球体が観察される（写真1）。また，細胞性半月形成を示す糸球体も少数認められるので，写真1にみるようなボーマン囊内への浸出機転について半月体が形成されるとみられる。このようなボーマ

ン囊内浸出をみる糸球体の全糸球体数に占める率を各ラットについてみると、大半のラットは0%であるが、各群とも数例づゝ管外性増殖性変化をみとめ、0.2%から5.6%の率を示した。例外的にG2の1例で11.8%のやゝ高い管外性変化をみるラットが存在した。



休止期間においてSxした各群のラットは管外性病変が高率にみられた。病変はボーマン囊上皮の2層以上の増加とエオジン好性の無定形浸出液が夫々別々にあるいは混合してみられた。休止期が2週間であるG2でも、半月体の構成細胞間に線維の存在が示された(写真2)。各群



ごとに写真2のような半月体の形成された率をみると休止期間の短い群は低く、長い群は高かった。しかしながら、各群には管外性病変を全く認めない例が少数ずつ存在した。

蛍光抗体法所見:

12週時の糸球体にはメサンギウムへの沈着に加えて毛細血管壁にBSA、IgG、C3の顆粒沈着が強くみられた^{1, 2)}。フィブリノーゲンの沈着は集

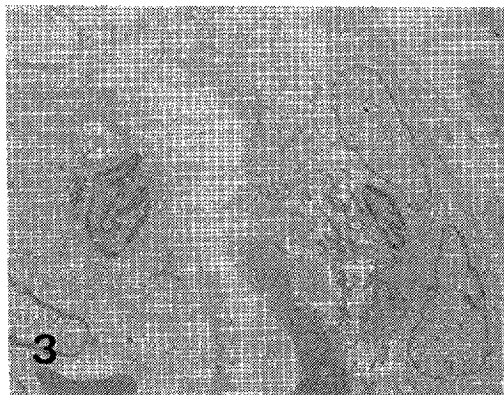
状、限局性に少量みられるか、あるいは全く沈着を認めない。休止期においてSxされた各群の蛍光抗体法所見は次のようにまとめる。休止2週間ではBSAの沈着程度に若干の蛍光強度減弱がみられたが、IgG、C3の沈着は12週時と同様に強くみられた。休止期間が4週、8週と長びくにつれて、BSA、IgGの蛍光強度は次第に減弱するが、なくなることはない。これに較べるとC3の蛍光は不変あるいは僅かな減弱にとどまる。BSAの静注を続けたG6はSx時でNxと同様か、あるいはどの要素も増強した。休止期をおいた腎組織のうち最も目立つ所見はフィブリノーゲンの沈着様式と分布であった。休止期間が短い、長いにかゝわらず、ボーマン囊内にフィブリノーゲン陽性物質が多量に証明され、半月形であった。その証明される頻度は光顕でボーマン腔内への管外性変化の出現頻度とほぼ平行した。赤色蛍光色素(TRITC)をラベルされた抗ラット基底膜抗体を用いて2重染色を行い、同一部位のフィブリノーゲンと抗基底膜抗原の関係を調べたところ、ボーマン腔に浸出したフィブリノーゲンの間に基底膜様物質が形成されており、休止期2週時の標本でもすでに明らかに存在していた。

電顕所見:

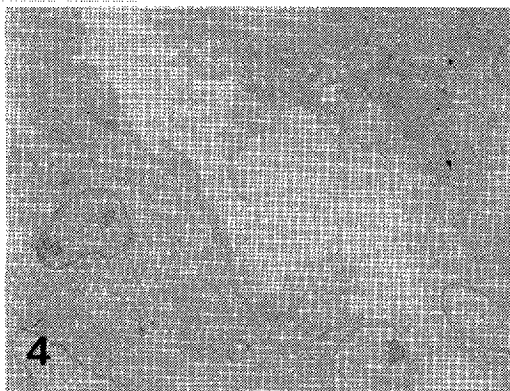
腎炎惹起期間の電顕所見の詳細は文献1に述べてある。主として休止後の所見のうち、管外性病変の成立と進展にかゝわる部分を連続切片の観察結果に基づいて述べる。

メサンギウム、基底膜内外の沈着物は次第に電子密度を失い、全体的にあるいは部分的に明るい部分が増す。上皮細胞は沈着物で肥厚している基底膜を広く覆うが、さまざまな変化を示す。足突起は広範囲に失われ、癒合しているばかりでなく、上皮細胞が大きい囊状に変化しているもの、あるいは大小、濃淡のある顆粒が細胞内に充満しているものなど、正常の上皮細胞は少なく、なんらかの変化がみられた。上皮細胞の部分的な基底膜よりの剥離があり、上皮細胞の一部が変性し、剥離個所に細胞変性物が混在する所見がしばしばみられた。

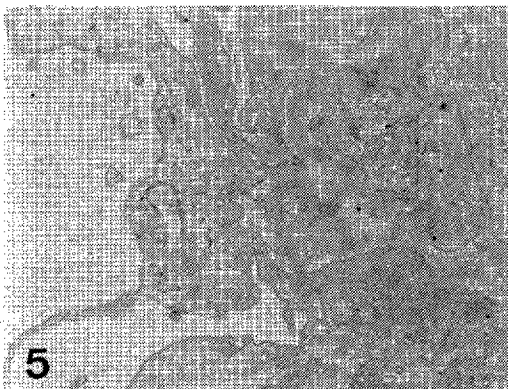
ボーマン腔内に大量のフィブリンが析出し、ボーマン囊上皮細胞が増加している所見はG2 にしばしば観察された(写真3)。ボーマン囊上



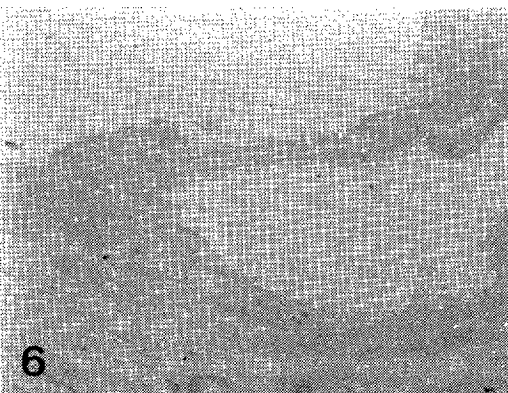
皮細胞は核、細胞質とも明るいものと、核のクロマチン濃縮しやゝ小形のものが含まれている。ボーマン腔内に多層に増加した細胞性半月体の細胞間にはボーマン囊に接続する細胞外物質の存在が認められた。かゝる半月体の表層を覆う細胞はお互に密着斑を形成していた。表層を覆う細胞はしばしば嚢状形成を示し、対側にある糸球体基底膜に近づくか、接している。写真4は、それらのうちの1つであり、嚢状に変化したボーマン囊上皮の一部が糸球体基底膜を覆っている。そして接着部位を拡大したものが写真5である。



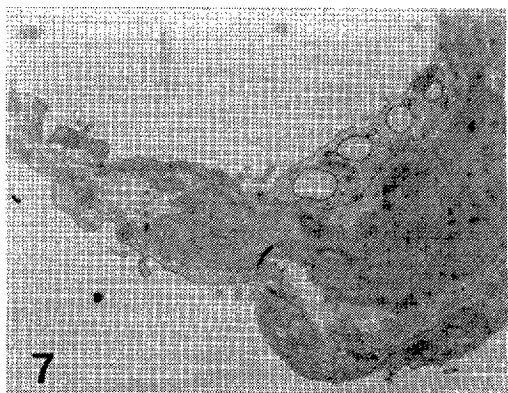
ボーマン囊上皮細胞は2ないし3の細胞で糸球体基底膜と接すると、細胞相互間に細胞外物質を容易に形成する。かつ、この物質はボーマン囊の基底膜に接続している。写真6はボーマ



ン囊上皮細胞が2つで糸球体基底膜を覆っているところである。



糸球体基底膜は蛇行し、血管腔を失しない、微小硬化におち入っているが、小さな基底膜上に沈着している電子密度の高い沈着をみることから、かつての糸球体基底膜と認めうる。さらにこれを接続する細胞外物質はボーマン囊上皮由来の細胞



によって作られたものと考えられる(写真7)。

管内性に増加している細胞はそれらの形態から細胞の種類を同定することが困難であった。しかし、時に多核性巨細胞をみるので、単球由来の細胞が含まれることを推測させる。休止期をおいた各群の管内性細胞増殖の程度は2-4週の休止期間程度では減少したとい、難い。血管腔はメサングウム領域から増加した細線維成分により、終局的には硬化へと進展する一方、血管腔の再編成、疎通化が起こり、8週間の休止後には再び血液を入れる毛細血管が部分的にできあがる。この過程で血管腔を埋める硝子様物質の存在が電顕上観察され、その上を覆う上皮細胞はしばしば変性、脱落を認めた。これらの巣状変化の周囲にはボーマン囊上皮の多層化増殖がみられることから、部分的癒着が起こりうる所見となる。

4. 考 察

ラットに抗原BSAを用いて起こした実験腎炎は免疫複合体型腎炎である。¹⁾惹起の手段からすれば慢性血清病型腎炎モデルといえる。生ずる糸球体腎炎は管内性増殖性糸球体腎炎の組織型を示すが、急性期病変について知られているのみで、果して慢性に経過する腎炎モデルであるかどうかは知られていない。本実験が示した如く、慢性に経過する腎炎モデルである。すなわち、BSAの投与を中止しても、尿中への蛋白排泄量はむしろ増加し、半月体形成、糸球体とボーマン囊との癒着など慢性腎炎の組織像が新たに生じ、かつ、週を追うごとに病的糸球体数が増している。かゝる慢性病変のなり立ちにはBSA静注中止時に惹起されていた病変の強弱に一次的に左右されると思われるが、むしろ中止以降にあらたに起るフィブリン等のボーマン腔内浸出、癒着の次から次へと起る機構が推測される。

非可逆性の糸球体変化は半月体形成、癒着である。本実験では大量のフィブリン浸出による半月形成、癒着が起こっている。とくに半月体の上を覆うボーマン囊上皮はしばしば囊状に変化し、

糸球体基底膜の上皮剥離部を覆う。これによりボーマン壁と糸球体の癒着は強固な非可逆性病変へと進展する。一方、管内性増殖の強い糸球体は毛細血管の硬化、硝子変性におち入り、上皮細胞の変性、ついでボーマン囊上皮との癒着のプロセスも起る。一たび癒着が起こるとさらに次々とその数を増やすことが考えられ、休止期の長いものほど多数みられるのはこれによる。また、巣状糸球体硬化症にみる癒着の成り立ちと共通する一面を有すると考えられる。

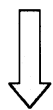
5. 結 語

半月体形成、癒着を高率に起こしうるラット実験的腎炎モデルを提出した。

癒着の成り立ちにはボーマン囊上皮細胞が糸球体基底膜の部分的上皮細胞の剥離したところを覆い、ボーマン囊基底膜に接続する細胞外成分を作る過程が重要である。糸球体の巣状硬化病変、硝子変性におち入った部位をボーマン上皮細胞が覆う所見は、ヒトの巣状硬化病変の形成過程と共通するものであり、慢性化の進展形態所見として注目すべきものである。

6. 文 献

1. Yamamoto, T., Kihara, I., Morita, T., and Oite, T.: Bovine serum albumin(BSA) nephritis in rats. I. Experimental model. *Acta Pathol Jpn* 28; 859-866, 1978
2. Miyazaki, S., Kawasaki, K., Yaoita, ., Yamamoto T., and Kihara, I.: Bovine serum albumin nephritis in rats. V. Kinetic studies in various organs and the phagocytic role of polymorphonuclear leukocytes. *Am J pathol* 119; 412-419, 1985



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. 結語

半月体形成,癒着を高率に起こしうるラット実験的腎炎モデルを提出した。

癒着の成り立ちにはボーマン囊上皮細胞が糸球体基底膜の部分的上皮細胞の剥離したところを覆い,ボーマン囊基底膜に接続する細胞外成分を作る過程が重要である。糸球体の巣状硬化病変,硝子変性におち入った部位をボーマン上皮細胞が覆う所見は,ヒトの巣状硬化病変の形成過程と共通するものであり,慢性化の進展形態所見として注目すべきものである。