

# 腎炎組織障害とステロイド

重松 秀一

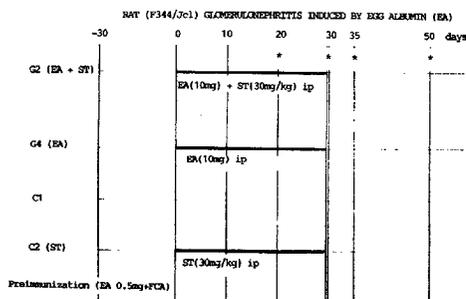
信州大学医学部病理学教室

**序言：**副腎皮質ステロイド剤は、腎炎治療上有力な薬剤として使用されている。実験的なうらづけとして半月体形成性馬杉腎炎で、その半月体形成抑制効果が抗体産生を背景に起こっていることが指摘されている。<sup>1)</sup>今回慢性経過をとるラットの血清病型腎炎において、ステロイド剤がその発症進展にどのような効果を及ぼすかを検討した。

**対象・方法：**血清病腎炎<sup>3)</sup>の惹起は山本らの方法を一部改変して行った。F 344/Jcl ラット(♂) 10週齢を用いまず 500  $\mu$ g の卵白アルブミン(EA)をフロイント完全アジュバントと共に足蹠に注射した。この前感作後4週放置後連日EAを30日にわたって腹腔内投与を行った。初日 1 mg, 2日 2 mg, 3日, 4日には 5 mg, 5日以降は 10 mg の投与を行った。<sup>(G 4)</sup> 図 1 に示すごとくステロイド投与は腹腔感作と同時にメチルプレドニソロン(ソル・メドロールアプジョン社) 30 mg/kg をEAに混じて投与した。<sup>(G 2)</sup>

前感作のみを行った群(C1)及びSTのみを腹腔内投与を行ったもの(C2)をコントロールとした。

(図 1)

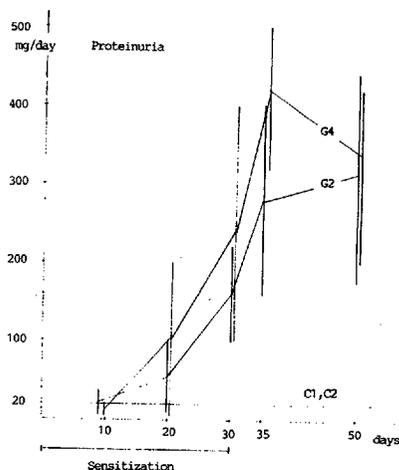


ールとした。腹腔内感作開始後20日, 30日 35日, 50日に屠殺し, 光顕, 免疫組織, 電顕的検索を行った。また各血清についてEA  $10^9$ /ml に対する沈降抗体価及び生化学的検査を施行した。既報<sup>3)</sup>にもとずき20日時点での腹腔内のIa抗原陽性マクロファージの検索もあわせ行った。

**成績：**

1. 腹腔内マクロファージについて腹腔感作20日の腹腔洗滌についてモノクロナル抗I-EK抗体による間接蛍光抗体法でIa抗原陽性細胞数の差異を調べたがG 4, G 2はほぼ同等の増多を認めた。
2. EAに対する沈降性抗体価について, 表 1 の如くG 2ではG 4に対し沈降性抗体産生が抑制される傾向が示唆された。

(図 2)



PRECIPITIN TITER  
( 20 to 60 days after the start of immunization )

G2 (n=9)	4x / 24x / 2x / 4x / 8x / 4x / 4x / - / 2x /	5.7 ± 6.8
G4 (n=10)	24x / 48x / 2x / 8x / 24x / 8x / 12x / 2x / 4x / 24x /	15.6 ± 13.7

p<0.10

(表1)

3. 蛋白尿の発現について。 図2の如く G 2, G 4 ともに20日前後より有意の蛋白尿の発現を見、両者に差はみられなかった。

4. 血清生化学検査について。表2の如く G 2, G 4 ともに低アルブミン血症を示した。クレアチニン値にはさ程の変動はなかったが G 4 ではBUNの上昇がみられた。

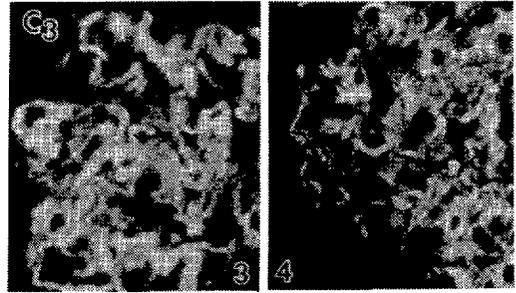
5. 免疫組織学的検索。腹腔内感作後20日より50日時点までいずれも抗原EA, ラット Ig G, 補体C 3の沈着が糸球体に認められた。G 4 では3成分とも軸部に高度に沈着がみられまた係蹄壁に粗大な沈着がみられたのに対しG 2 では係蹄壁への細顆粒状の沈着がめだつ傾向がみられた(図3-G4, 図4-G2)

6. 光顕的検索は糸球体障害の指標として以下の3点について行った。

ア. 細胞増生。この腎炎の糸球体富核は主として血行由来の単球系細胞によるものであるが、表3の如く G 2 で有意に細胞増生が抑制されていた。

(表2)

Serum Albumin, Urea N and Creatinine				
	20days	30days	35days	50days
G2 ALB	1.7 / 1.3	1.4 / 2.1	1.7 / 1.7	1.8 / 1.5 g/dl
UN	23.6/21.1	167/19.5	27.8/19.1	18.4/17.2 mg/dl
CR	0.6 / 0.5	1.4 / 0.5	0.6 / 0.5	0.4 / 0.4 mg/dl
G4 ALB	0.7 / 0.7	0.7 / 1.6	1.0 / 0.9	2.0 / 1.0
UN	43.1/35.9	207.5/54.3	91.4/89.0	31.3/68.2
CR	0.5/0.4	1.2/0.8	0.7/0.6	0.5/0.4
C1 ALB		2.3/2.7		2.6/2.6
UN		22.2/19.8		21.5/22.0
CR		0.5/0.5		0.5/0.5
C2 ALB		2.0	2.2/2.6	2.7/2.2
UN		38.4	19.4/22.8	24.7/24.8
CR		0.4	0.4/0.5	0.5/0.5



(図3-4)

イ. 管外性変化。免疫結合物の沈着にもとづく上皮障害, 基底膜障害の結果, 係蹄壁とポウマン囊との癒着, 半月体の形成をみるが、表4の如く G 2 でその出現頻度が抑制されていることが示された。(図5-G4)

ウ. 軸部の障害。軸部の透過性の亢進, 多量の免疫結合物の集積, 炎症細胞の浸入によるメサンギウム障害は軸部の拡張, メサンギウム基質の消失として認められるが、表5の如く G 2 でその出現頻度が抑制されている

Hypercellularity  
(20 - 50 days)

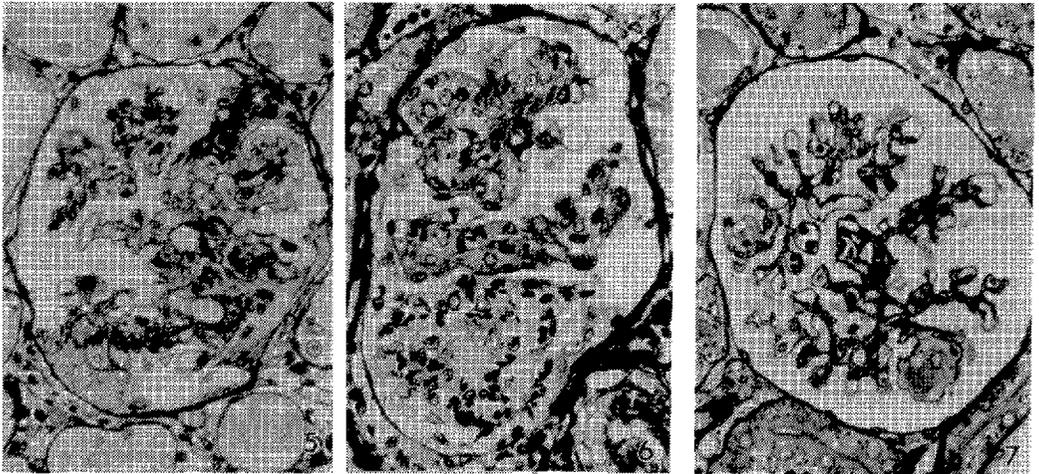
G 2 (n=6)	69.3 ± 13.4	
		p < 0.01
G 4 (n=8)	97.2 ± 15.8	

Extracapillary Change  
(20 - 50 days)

G 2 (n=6)	6.0 ± 4.1 / 50 gl.	
		p < 0.02
G 4 (n=8)	22.8 ± 13.2 / 50 gl.	

Mesangiopathy including  
Mesangiolysis (20 - 50days)

G 2 (n=6)	8.2 ± 4.9 / 50 gl.	
		p < 0.001
G 4 (n=8)	31.4 ± 7.5 / 50 gl.	



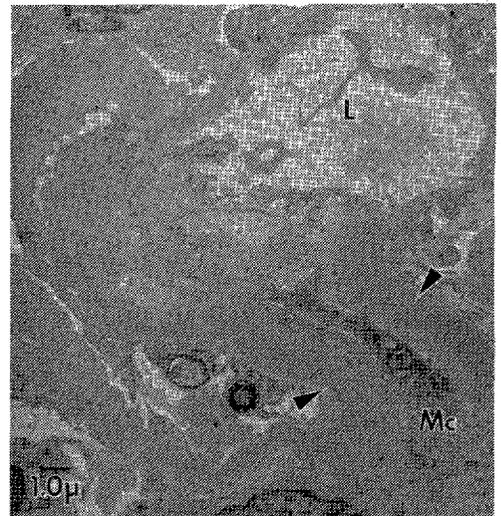
(図5-7)

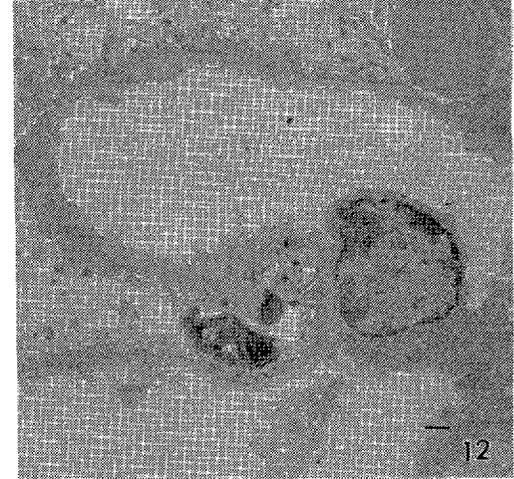
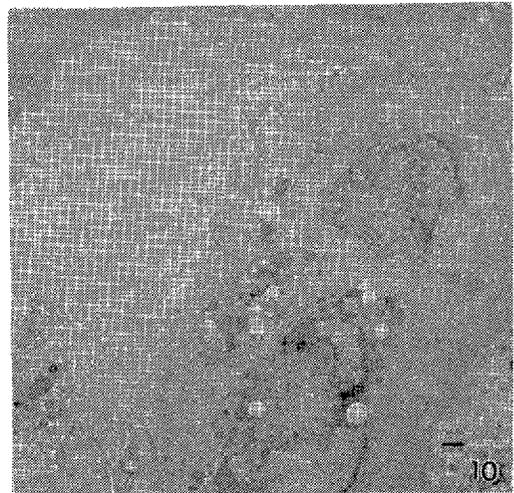
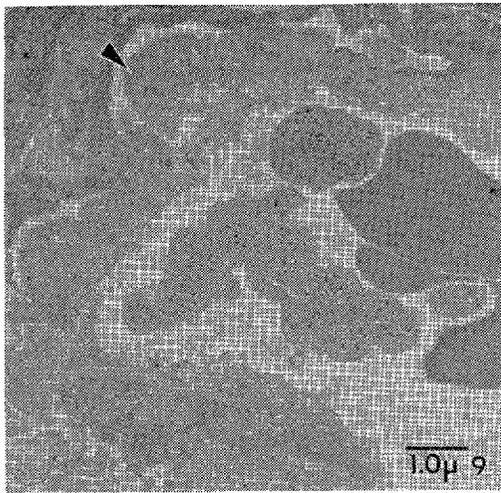
ことが示された。(図6-G4, 図7-G2)

7. 電子顕微鏡的検索。免疫組織学及び光顕検索で示唆された如くG4ではメサンギウム領域、特にパラメサンギウムに著明な高電子密度物質の沈着がみられた(図8)。この部ではしばしば上皮細胞が軸側よりうき上り変性を示し、軸側沈着物の電子密度の低下がみられた(図10)。またG4では係蹄壁への沈着物が大型でしばしば上皮細胞の変性、剥離が認められた(図9)。一方G2では軸部への沈着はみられるものの量的にはG4より軽度であった。係蹄壁には上皮、膜内に比較的小型の沈着物がめだった(図11)。メサンギウム領域の上皮細胞の変性剥離変化は乏しく、また係蹄においても上皮細胞の足突起の扁平化はめだつもののG4にみられたような上皮細胞の剥離、壊死性の変化はめだたなかった(図12)。

考察： $30^{mg}/kg$ のメチルプレドニソロンの連日投与の効果は抗原提示細胞への影響はみられず、沈降性抗体価の抑制が示唆された。しかし蛋白尿の発現は抑制しえず、糸球体腎炎の発生を阻止するには至らなかった。ステロイド剤の投与量が不充分であったとも考えられるが、ステロイド効果ともいべき変化が惹起された糸球体腎炎像に表れている。即ち

免疫結合物の沈着パターンがより係蹄末梢側にめだち、組織障害性変化が軽微化している。より膜性腎炎に近い像をとる傾向がみられたといえる。この背景には沈降性抗体価の低い(抗原結合力、親和性の低い)抗体産生があつて、形成された免疫結合物のサイズが小さく糸球体での沈着も末梢側に目立つことになったと考えられる。ウサギ馬杉腎炎でも半月体形成の抑制は抗体産生の抑制に基づくものであることが指摘されている<sup>1)</sup>。その半月体形成に関わる細胞が単球系細胞であることを考慮すると本実験での糸球体富核の抑制(図8)





(図9-12)

もその基礎には抗体産生抑制が重要な意義をもつと考えられる。ステロイド投与量の問題産生される抗体の性状などについて更に検討すべき問題が残っている。

**結論：** ラット血清病腎炎をモデルにステロイド効果を検討した。30mg/kgの連日腹腔投与では抗体産生はやや抑制されたが、腎炎の発生は阻止できなかった。しかしその糸球体組織障害には免疫結合物の沈着の係蹄壁への移行傾向と障害の軽微化がみられた。

**文献：**

1) Kobayashi, Y., Shigematsu, H., Masaki,

Y., Tateno, S., Hiki, Y.: Effect of methylprednisolone on progressive Masugi nephritis in the rabbit. I. Suppression of antibody production and crescent formation. *Virchows Arch. B. Cell Path.* 35:45-61, 1980  
 2) Yamamoto, T., Kihara, I., Morita, T.: Bovine serum albumin (BSA) nephritis in rats. I. Experimental model *Acta pathol. jap.* 28:859-866, 1978  
 3) Shigematsu, H., Yano, A.: Participation of antigen presenting cells in glomerulonephritis. *Acta pathol. jap.* (in press)



## 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:ラット血清病腎炎をモデルにステロイド効果を検討した。30 mm g/kg の連日腹腔投与では抗体産生はやや抑制されたが,腎炎の発生は阻止できなかった。しかしその糸球体組織障害には免疫結合物の沈着の係蹄壁への移行傾向と障害の軽微化がみられた。