

腎内逆流と腎病変

分担研究：小児腎疾患の進行阻止に関する研究

分担課題：進行阻止に関する免疫・遺伝・病態生化学的研究

重松秀一¹⁾，村上信乃²⁾

腎内逆流と腎病変について抗 Tamm-Horsfall 蛋白 (THP) を用い、泌尿器科手術摘出腎 (水腎症等) のパラフィン切片について免疫組織化学的に検索を行った。腎内逆流は 2 方向にみとめられ尿細管より間質への逆流では THP に対する単なる異物反応に止らず、リンパ球浸潤の著明な間質炎へと進展がみられ細胞免疫関与による発症が示唆された。一方逆流はボウマン嚢内まで至ることが認められたが、逆流のみによっては糸球体に癒着、硬化等の病変は惹起されることが判明した。

逆流腎症，Tamm-Horsfall 蛋白，間質性腎炎，ボウマン嚢逆流，糸球体硬化

小児の尿路感染例の 3～5 割は膀胱尿管逆流を伴っているといわれており¹⁾，また急速に進行する腎実質の瘢痕反応をひきおこす atrophic pyelonephritis の原因としても注目されている²⁾。

一方尿成分の逆流現象は膀胱尿管逆流現象の有無にかかわらず腎内にもおこることが知られるようになり³⁾，さらに無菌尿成分さえ腎実質病変をひきおこしうるということが実験的にも明らかにされている⁴⁾。尿中には遠位尿細管より分泌される Tamm-Horsfall 蛋白 (THP) が含まれており⁵⁾，腎内逆流にともなっておこる変化はこの THP をひとつのマーカーにして形態学的に把握することができる。本研究では抗 THP 抗体を用いた免疫組織化学的手法で腎内逆流と腎病変との相関を解析した。

【研究方法】 水腎症，結石症等のため泌尿器科的手術でえられた腎組織 36 例についてパラフィン切片を作製し通常の光顕用の染色 (HE, PAS, マッソン, 鍍銀染色) の他，ペルオキシダーゼ・アンチペルオキシダーゼ (PAP) 法による免疫組織化学的染色を行った。第一次抗体は抗

ヒト THP ポリクロナルうさぎ抗体 (ヘキストジャパン)，抗ヒト-T 細胞，-B 細胞，-IgG，-IgA，-IgM モノクロナル抗体 (ダコ社) を用いた。

【成績】 抗 THP 抗体による PAP 染色は対照として用いた明らかな腎病変をみとめない切片での観察では図 1 の如く糸球体に接する macula densa 部も含め遠位尿細管，ヘンレ上行脚上皮細胞をびまん性にそめた。集合管や近位尿細管は陰性であった。切片に表れた腎乳頭の形状によって水腎症の程度を，乳頭保持-0 度，乳頭扁平化-I 度，乳頭凹化-II 度，乳頭消失-III 度として THP の尿細管上皮での産生～保持率をみると，0 度では皮質 83% 髄質 66%，I 度で 60% 60%，II 度で 14% 14%，III 度で 0% 0% と低下傾向をみた。THP 産生低下の進行はびまん性の陽性パターンからしばしば顆粒状不均等な陽性パターンをとる傾向がみられた。

尿細管内にみられる尿円柱は THP 陽性で尿細管上皮での THP 産生が消失し甲状腺様のネフロン萎縮をきたした時点でも抗原性を保有してい

1) 信州大学医学部病理学， 2) 旭中央病院泌尿器科
Hidekazu Shigematsu¹⁾， Shino Murakami²⁾

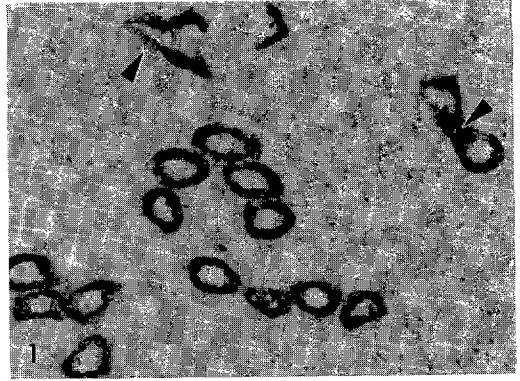
1) Shinshu University School of Medicine， 2) Asahi Central Hospital

た。

間質への尿細管内容の逆流は既報のごとく間質の種々の沈着パターンをとって認められる(図2)他、動静脈に介在しているリンパ路をへて被膜下や腎盂側に認められたり、また毛細血管内流入をへて細静脈、静脈内にポリープ状に認められる場合もあった。この間質内への沈着持続の型で存在する THP に対して異物反応とみえるマクロファージの集積そして沈着物の細片化、糸状化といった異物処理がみられる一方、その周囲には著明なリンパ球を主とする単核細胞浸潤さらには線維化がみられた。このような炎症巣で免疫グロブリンを染めてみると IgG (図4)、IgA (図5)、IgM いずれも THP 沈着部をとりかこむ有意の存在をみとめなかった。しかし、IgG、IgA 産生形質細胞はある程度の集積がみられた。一方 B 細胞、T 細胞の存在をみると B 細胞(図6)、T 細胞(図7)ともに THP の周囲に特異な集積パターンはとらないが有意の存在がみとめられた。

間質へのこのような細胞浸潤は逆流のみられる程度が高い程著明であった。とくに水腎程度Ⅱ度のものでは腎内逆流は64%で間質細胞浸潤は100%にみられた。一方Ⅲ度のような水腎症高度進行例ではもはや明らかな逆流現象を見出すことは困難であった。

THPは時に近位尿細管内を逆流してボウマン嚢内にまで及ぶ(図8)ことが判明した。その病変糸球体の多寡を問わねば陽性例は全症例の39%に及ぶが、頻度の高いものでも一切片中の糸球体の60%以下であり、そのような症例は4例(11%)であった。糸球体係蹄にからみつくように THP は存在していた(図9)が糸球体自体には硬化や細胞増殖、ボウマン嚢との癒着も明らかではなかった。時にボウマン嚢上皮の増殖がみられたが係蹄側に変化をもたらず程度のものではなかった。IgG、A、M いずれも糸球体に有意の沈着を認めなかった。水腎症の進行とともに全節性糸球体硬化巣が増加したが巣状糸球体硬化巣といえるような局所病変を示す症例は



【写真の説明】

(図1) THPの分布をコントロール切片でみたもの。遠位尿細管の胞体がびまん性に陽性。矢頭部はmacula densaに相当。抗THP・PAP染色。

(図2) THP(T)の尿細管外逆流。間質に逆流して沈着するばかりでなく組織間隙にひろがっている。抗THP・PAP染色。

(図3)沈着したTHPは抗原性が沈着物の周辺で保持されている。抗THP・PAP染色。

(図4)図3のstep section, 抗IgG染色。有意の陽性部位は間質に散在した形質細胞やマクロファージにみとめられTHP沈着物周囲には認められない。

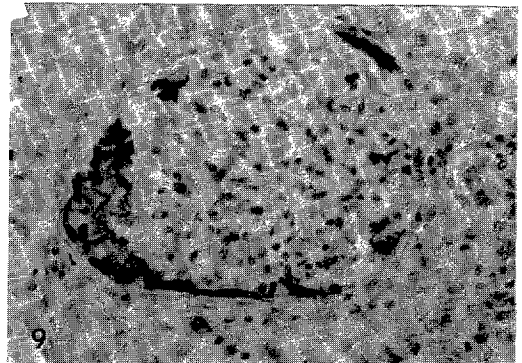
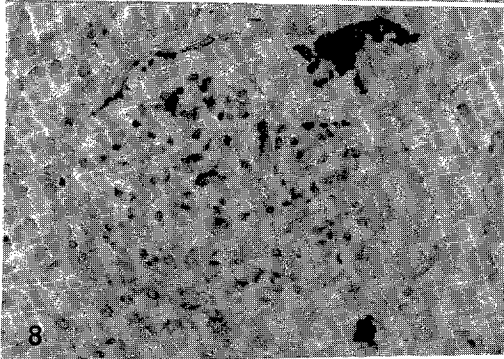
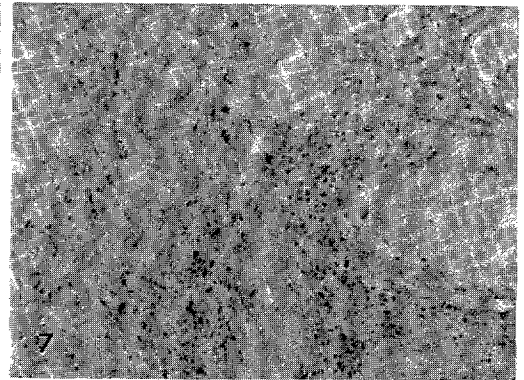
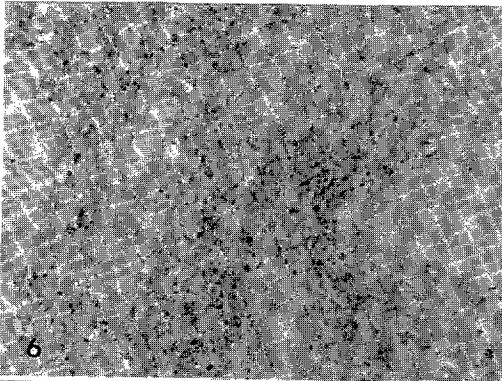
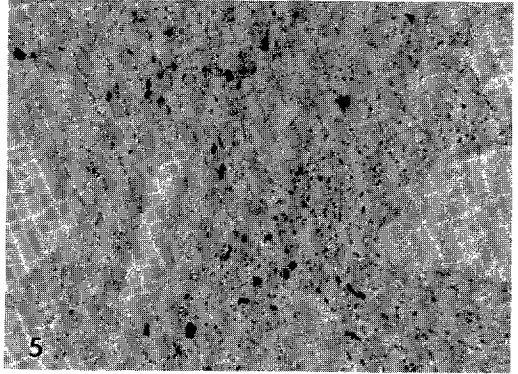
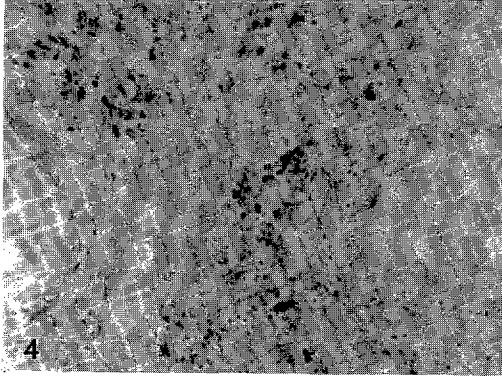
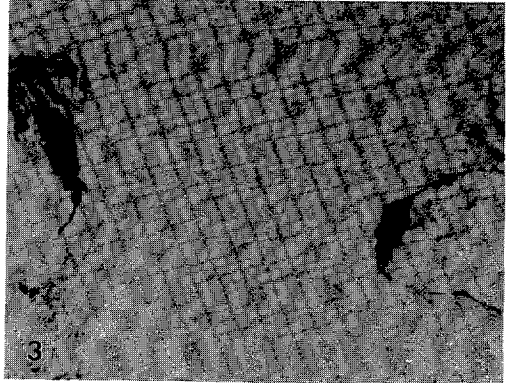
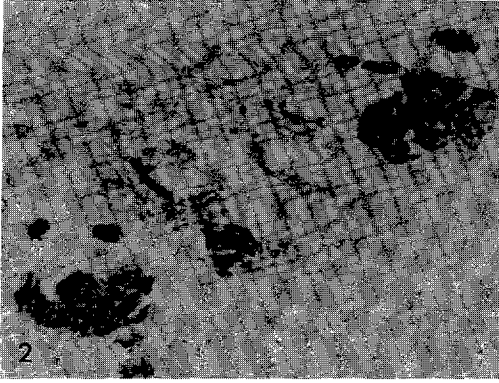
(図5)図3のstep sectionを抗IgAで染めたもの。有意のIgAはTHPの沈着物周囲にはみられない。

(図6)図3のstep sectionを抗B細胞で染色。間質にびまん性にBリンパ球が集積している。

(図7)図3のstep sectionを抗T細胞で染色。びまん性のTリンパ球浸潤。

(図8)糸球体内へのTHPの逆流。尿細管極から陽性物質がボウマン嚢内に流入している。抗THP・PAP染色。

(図9)ボウマン嚢内に貯留したTHP物質。糸球体係蹄にはしかし明らかな病変は認められない。抗THP・PAP沈色。



5%程度であった。

【考察】 小児においては膀胱尿管逆流現象によって急速進行性の腎盂腎炎により腎癥痕硬化がおこることが注目され手術適応を含め議論が多い。まして細菌感染がなくとも腎障害がおこる⁴⁾となれば逆流腎症の発症機転の解明が急がれるのももっともなことである。

今回の水腎症を中心とした検討では腎間質あるいは腎糸球体内への逆流が観察された。腎盂一腎逆流には乳頭開口部の形状の異常(弁機能の喪失)が関与している⁶⁾とも考えられるが、腎乳頭が凹化した症例に逆流現象が顕著であった。間質に逆流したTHPに対し反応は単なる異物反応に止らず、リンパ球浸潤のめだつ間質炎として認められた。THPの腎内逆流では血行やリンパ行にTHPが流入することからも生体が感作される可能性は充分にあると考えられる。間質炎病巣では液性抗体の関与よりもT、Bそれぞれのリンパ球集積すなわち細胞性免疫の関与が本研究から示唆された。実験的にもウサギの尿成分の感作でウサギのリンパ球が尿成分の存在下で芽球化をおこし、cytotoxicになることが知られている⁷⁾。

本腎症のような腎盂内圧の高い症例ではこの間質炎が腎の荒廃化をより一層促進することは想像にかたたくなく実際高度進展例ではTHPの産生分泌もなくなり間質炎もないという末期腎に陥っている。

一方最近腎内逆流と巣状糸球体硬化症との関連について議論が盛んである⁸⁾。本実験では糸球体に及ぶ尿腔内への逆流が認められた。しかし糸球体係蹄に密着してTHPはみとめられてもそれが係蹄の硬化性変化に至る像は認めることはできなかった。逆流腎症で蛋白尿を呈する症例は病変の進行した例にみられるようであり⁹⁾、今回の成績からも糸球体病変は逆流腎症の早期からみられるのではなく間質の硬化、糸球体数の減少などによる二次的な要因がもっと解明されねばならないと考えられる。

【文献】

1. Smellie, J., Edwards, D et al: Vesico-ureteric reflux and renal scarring Kid. Int. 8:65s-72s, 1975
2. Kincaid-Smith, P: Glomerular lesions in atrophic pyelonephritis and reflux nephropathy. Kid. Int. 8:81s-83s, 1975
3. Shigematsu, H., Murakami, S, et al.: Extratubular efflux and nephropathy. Acta Pathol Jpn. 34:715-726, 1984
4. Hodson, C.J., Maling, T. M. et al.: The pathogenesis of reflux nephropathy. Br.J. Radiol. suppl. 13:1-26, 1975
5. Wenk, P. E., Bhagavan, B. S. et al.: Tamm-Horsfall uromucoprotein and the pathogenesis of casts, reflux nephropathy and nephritides. In: Iochim, H. L. (Ed.): Pathobiology Annual 1981, p229, Raven Press, N. Y. 1981
6. Ransley, P. G. and Risdon, R. A.: Renal papillary morphology and intrarenal reflux in the young pig. Urol. Res. 3:105-109, 1975
7. Mayrer, A. R., Kashgarian, M. et al.: Tubulointerstitial nephritis and immunologic responses to THP in rabbits challenged with homologous urine or THP. J. Immun. 128:2634-2642, 1982
8. Cotran, R. S.: Pathogenetic mechanisms in the progression of reflux nephropathy: The roles of glomerular sclerosis and extravasation of THP. Proc. 8th Int. Congr. Nephrol. Athens 374-381, 1981
9. Senekjian, H. O., and Suki, W. N.: Vesicoureteral reflux and reflux nephropathy. Am. J. Nephrol., 2:245-250, 1982



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



腎内逆流と腎病変について抗 Tamm-Horsfall 蛋白(THP)を用い,泌尿器科手術摘出腎(水腎症等)のパラフィン切片について免疫組織化学的に検索を行った。腎内逆流は2方向にみとめられ尿細管より間質への逆流では THP に対する単なる異物反応に止らず,リンパ球浸潤の著明な間質炎へと進展がみられ細胞免疫関与による発症が示唆された。一方逆流はボウマン嚢内まで至ることが認められたが,逆流のみによっては糸球体に癒着,硬化等の病変は惹起されないことが判明した。