

# AN腎症の進行阻止に関する病理学的検討 —間質・尿細管障害を中心に—

飯高和成, 平林かおる

Kazunari Iidaka, Kaoru Hirabayashi

巣状糸球体硬化症のモデルとされるアミノヌクレオシド (AN) 腎症に対して, エラスターゼが糸球体のコラーゲンや酸性ムコ多糖の代謝を活性化し, 硬化性病変を抑制した可能性が想定されたが, 今回はとくに間質, 尿細管への影響を検討した。その結果, AN単独投与群 (AN群) とエラスターゼ併用投与群 (ANE群) との間に明らかな有意差は認められなかった。従来, 間質・尿細管障害は糸球体障害の進行度に相関するとされているが, これに加えて間質・尿細管に対するANの直接的障害の関与が示唆された。

アミノヌクレオシド腎症, 間質・尿細管障害, エラスターゼ

## 「研究方法」

生後一ヶ月齢のSprague-Dawley雄ラットを使用しANE群 (AN+elastase群), AN群 (AN単独投与群), C群 (control群) の3群を作製, ANは10mg/100g体重を腹腔内に1回投与, エラスターゼは5mg/kg体重を5日/週腹腔内に投与して, 30日目に屠殺したものを1クールとし, 以下同様に投与して60日目に屠殺したものを2クール, 90日目に屠殺したものを3クールとして検索した。

尿および生化学的検索: 尿量, 尿中蛋白量は毎週, 血清総蛋白 (T.P), creatinine (Cr.), BUN, 総コレステロール (T.cho.) については屠殺時と, その中間に1回測定した。

エラスターゼ活性: 実験開始前と屠殺時に測定した。

病理学的検索: 糸球体の硬化性病変の評価はその程度により, 1/3係蹄以内を1+, 1/3-2/3係蹄を2+, それ以上を3+として被膜下, 傍髓部より100個の糸球体を検索した。

電顕では糸球体の陰性荷電の変化を検索する

ためにPEIを静注して検索した。

間質・尿細管については, 間質障害の指標として, リンパ球浸潤, 線維化, 浮腫の3項目, また, 尿細管障害は萎縮, 拡張, 円柱の3項目に着目し, それぞれ障害の程度を, (-): 0, 腎全体のほぼ5%未満: 1, 5%-10%: 2, 10-30%: 3とスコア評価してその群の平均値を求め比較した。

## 「結果」

尿および生化学的検索: 蛋白尿は3クールで最高となり, ANE群はAN群より低値を示した。T.P, Cr, BUN, T.cho. については3クールのANE群とAN群はいずれもAN投与後の測定で腎機能不全の状態であり, BUN, T.cho. 値はANE群はAN群に比し低値を示した。

エラスターゼ活性は, ANE群, AN群でクールの経過と共に低値を示す傾向がみられ, 2, 3クールではANE群はAN群に比し高値を示した。

組織学的所見: 糸球体の硬化性病変の出現はAN群ANE群間に1, 2クールでは差がみられないが, 3クールでANE群はAN群に比し出現は軽度であり, 統計学的に有意差を認めた ( $p < 0.01$ )<sup>1)</sup>。

獨協医科大学第二病理学教室

Dokkyo Univ. School of Medicine, Pathology II

また糸球体では上皮細胞の空胞変性や硝子滴変性、癒着、foam cellの出現などに対してもANE群はAN群に比し軽度であった。

電顕学的にPEI粒子により荷電障害について検討した結果ANE群、AN群はC群に比しPEI粒子の減少を認めたが、ANE群の方が減少の程度は軽度で、これらの顆粒の個数を単位長さ当りで測定すると3クールのlamina rara internaでは有意差を認めた<sup>1)</sup>。

以上、糸球体では陰性荷電の減少や糸球体病変に対してエラストラーゼの有効性が示唆された。

間質障害は、とくに3クールではANE、AN群ともに高度のリンパ球浸潤、線維化、浮腫を認め

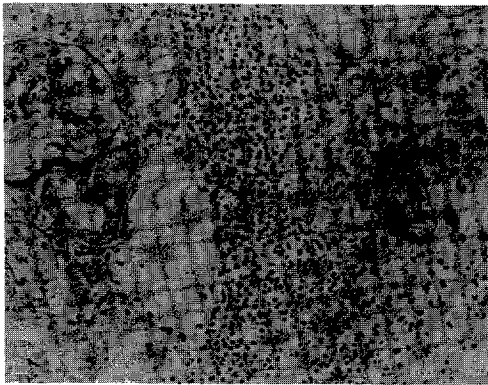


図-1 AN群 (No.59) : 間質の細胞浸潤と線維化, PAS, ×150

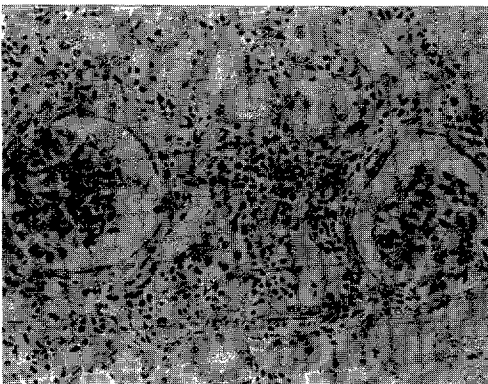


図-2 ANE群 (No.14) : 糸球体周囲のリンパ球浸潤と尿細管萎縮, HE, ×150

た(図-1)。主にリンパ球浸潤は血管周囲や障害糸球体周囲に強く認められ(図-2)、線維化は障害のある尿細管周囲に、浮腫は血管や尿細管周囲に認めた。

これらの変化をスコア評価した結果、3項目ともクールを追うごとに障害が高度となり、C群との間に有意差を認めた(表-1)。また、糸球体障害の程度が高度になるのに伴って障害が強くなる傾向を認めた。リンパ球浸潤はANE群でやや

kur	(n)	lymphocytic infiltration	fibrosis	edema
1	ANE (7)	1±0	0.86±0.38	0
	AN (7)	1.28±0.76	1±0	0
	C (3)	0.33±0.56	0.33±0.58	0
2	ANE (7)	2.29±0.49	1±0	1±0
	AN (7)	2±0	1±0	1±0
	C (3)	0.33±0.58	0	0
3	ANE (7)	2.86±0.38	1.57±0.53	1±0
	AN (7)	2.71±0.49	1.71±0.49	1.29±0.49
	C (3)	0.33±0.58	0	0.33±0.58

表-1 間質障害: 各群の障害度スコア平均値

強い傾向がみられたが、統計的に有意差は認めず、線維化や浮腫についてはAN群でより強い障害を認めるが、有意差は得られなかった。

尿細管障害は、ANE群、AN群共に障害の程度はクールを追うごとに強くなり、C群との間に明らかな差を認めた。3クールでの変化は、いずれも主として近位尿細管において高度の内腔の拡張と(図-3)、これに隣接する如く尿細管基底膜の肥厚を伴った萎縮が認められ、しばしば拡張した尿細管内には無構造な円柱を認めた(図-4)。尿細管上皮は扁平化し、また一部では不規則な増殖を認め、とくにAN群においては近位尿細管上皮細胞がボーマン嚢腔内に向かう増殖を示し、半月体とは異なった擬尿細管構造(pseudo tubular structure)の形成が特徴的所見として注目された(図-5)。

尿細管障害の程度をスコア評価すると、間質と同様にクールが進み、糸球体障害の程度が強くな

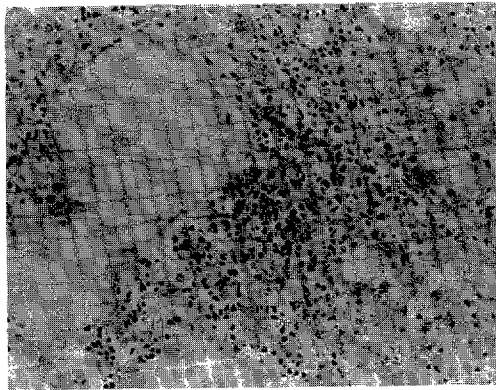


図-3 AN群 (No.57) : 尿細管の嚢胞状拡張と萎縮, HE, ×150

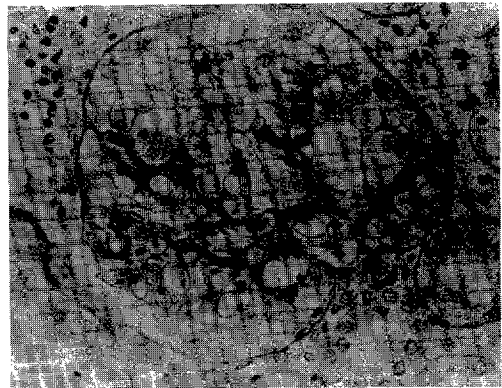


図-5 AN群 (No.58) ポーマン嚢内上皮細胞増殖, PAS, ×300

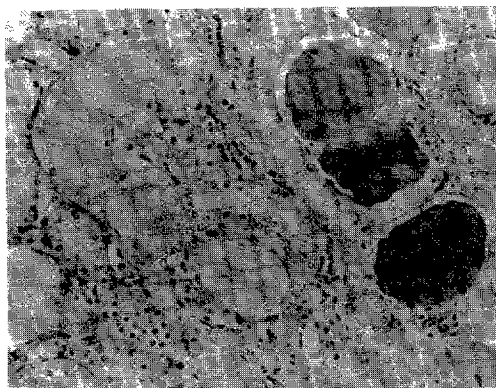


図-4 AN群 (No.57) : 尿細管内円柱, HE, ×150

るのに伴って尿細管障害も高度になる傾向がみられた。萎縮や円柱はANE群に比しAN群ではほぼ同等か、またはより強い障害を認め、拡張については2クールを除きAN群により強い障害を認めるが、統計処理の結果、とくに有意差は認められなかった(表-2)(表-3)。

「考案」

エラストラーゼはBaloら<sup>2)</sup>がエラスチンに特異的に作用する酵素として発見して以来、主として動脈硬化の治療薬として、その血管代謝改善作用や脂質代謝改善作用に着目されているが、同時に酸性ムコ多糖の代謝を改善することも知られてい

る。今回の実験で、糸球体においてはエラストラーゼ投与により、陰性荷電減少の軽減や硬化性病変の出現が抑制され、これらはエラストラーゼの持つ酸性ムコ多糖やコラーゲン代謝の活性化の結果であると想定された。しかし間質、および尿細管障害については明らかな統計学的差がみられなかったことは、これらの障害は糸球体障害の進行度に伴って認めるが、Eddyら<sup>3)</sup>はこれらの障害、とくに尿細管に関しては、ANが尿細管上皮細胞に対して糸球体と同様に直接的に作用し障害する可能性を述べており、このような機序で障害されたのであれば、糸球体に関してはエラストラーゼは有効であったが間質・尿細管に対するANの変化に

kur	(n)	atrophy	dilatation	cast
1	ANE (7)	1±0	0	1±0
	AN (7)	1.43±0.53	0.29±0.49	0.71±0.49
	C (3)	0.33±0.58	0	0
2	ANE (7)	1.29±0.49	1.71±0.76	1±0
	AN (7)	1.57±0.53	1.29±0.49	1±0
	C (3)	0.33±0.58	0	0
3	ANE (7)	1.57±0.53	1.29±0.76	1.29±0.49
	AN (7)	1.86±0.38	1.86±0.69	1.29±0.49
	C (3)	0	0	0

表-2 尿細管障害: 各群の障害度スコア平均値

については糸球体に対するほど有効ではなかったと考えられ、この問題は今後の課題と考えられた。

kur	(n)	interstitium	tubulus
1	ANE (7)	0.62±0.50	0.67±0.48
	AN (7)	0.76±0.70	0.81±0.68
	C (3)	0.22±0.44	0.11±0.33
2	ANE (7)	1.43±0.68	1.33±0.58
	AN (7)	1.33±0.48	1.29±0.46
	C (3)	0.11±0.33	0.11±0.33
3	ANE (7)	1.80±0.87	1.38±0.59
	AN (7)	1.90±0.77	1.67±0.58
	C (3)	0.22±0.44	0

表-3 間質・尿細管障害：各群の障害度スコア  
 平均値

「結語」

1.糸球体の巣状分節状硬化出現や陰性荷電障害に関してANE群はAN群に比し軽度であり、エラスターゼがコラーゲンや酸性ムコ多糖代謝を活性化した可能性が示唆された。

2.間質・尿細管については明らかな差がみられず、糸球体病変に伴う変化と同時にANの直接的な障害も示唆され、尿細管上皮細胞障害が糸球体障害を進行する要因の一つと考えられた。

「文献」

1) 平林かおる, 上田善彦, 滝本寿郎, 溝口康司, 呉成哲, 小野英彦, 飯高和成: AN腎症におけるエラスターゼの影響について, 第30回日本腎臓学会総会, 発表, 1989. (日腎誌投稿予定)

2) Balo J, Banga I: Die Zerstörung der elastischen Fasern der Gefasswand, Schweiz Z Pathol Bacteriol, 12, 350-362, 1949.

3) Eddy AA, Michael AF: Acute tubulo-interstitial nephritis associated with amino-nucleoside nephrosis, Kidney Int, 33, 14-23, 1988.



## 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



巣状糸球体硬化症のモデルとされるアミノヌクレオシド(AN)腎症に対して,エラスターゼが糸球体のコラーゲンや酸性ムコ多糖の代謝を活性化し,硬化性病変を抑制した可能性が想定されたが,今回はとくに間質,尿細管への影響を検討した。その結果,AN 単独投与群(AN 群)とエラスターゼ併用投与群(ANE 群)との間に明らかな有意差は認められなかった。従来,間質・尿細管障害は糸球体障害の進行度に相関するとされているが,これに加えて間質・尿細管に対する AN の直接的障害の関与が示唆された。