

# 肝不全自然発症 Long Evance Cinnamon (LEC)

## ラットにおける肝腎症候群

### 厚生省心身障害研究

### 小児腎疾患の進行阻止と長期管理のシステム化に関する研究

武越靖郎、横丸博幸、飽津泰史、武市紀年\*

北大実験生物センターにて樹立されたLECラットは約4ヶ月令で肝不全を高率に発症し、その経過中に急性腎不全を併発する。この腎不全の成因につき肝病変との関連で検索した。黄疸を呈し高度の肝障害が認められた群では、尿細管壊死が腎不全の成因と考えられた。尿中Na排泄低下を伴っており、組織学的にも Solez らのヒト肝腎症候群における所見と酷似していた。以上のことからLECラットは肝腎症候群の自然発症モデル動物となると考えられた。

#### LECラット、尿細管壊死、肝腎症候群

##### 序 言

北海道大学実験生物センターにおいて Long Evance ラットより毛色の違いにより2系(LEC: Long Evance Cinnamon, LEA: Long Evance Agouti)のラットが分離された。それぞれの系において弟妹交配を行なったところ、24世代以降のLECラットにおいては生後4-5ヶ月頃になるとその80-90%に重症の肝障害を発症した。この重症肝障害発症ラットのうち約80%は発症後2週間以内に死亡する。生存群や非発症群においては生後12ヶ月頃より肝細胞癌あるいは胆管細胞癌を自然発症する<sup>1</sup>。

激症の肝障害を発症したラットにおいては、黄疸が著明に認められ、また乏尿を呈することより腎不全を合併していることが考えられた。今回、この腎不全の成因について肝病変との関連で検討した。

##### 対象・方法

黄疸が認められた4-5ヶ月令のLECラット7匹(A群)および黄疸が認められなかった7ヶ月令のLECラット2匹(B群)を対象とした。血清および尿の生化学検査、肝および腎の組織学的検討を行なった。

##### 成 績

1) 臨床検査成績(表1); A群では T. Bil. は最高39.4mg/dl, GOTは最高2000 K. U/1, GPTは最高925 K. U/1, LDHは最高8980 Wrob. U/1と高度の肝障害が認められた。また、BUNは最高187.9mg/dl、血清 Creatinineは最高2.3mg/dlと高値で、さらに尿蛋白は平均200.5mg/dlと増加しており、尿中Na排泄の低下(最低4mEq/1)、尿中NAG(最高42.6 U/1)の高値も認められ、高度な腎機能低下が認められた。B群では肝障害はA群より軽度でGOTは最高269 K. U/1、GPTは最高167 K. U/1、LDHは最高2408 Wrob. U/1であった。BUNの軽度の上昇(最高27.1mg/dl)が認められたが、血清 Creatinineや、尿中Na、尿中NAGなどは正常で尿蛋白も平均106.5mg/dlと軽度であった。

##### 2) 病理組織所見;

A群においては、肝細胞の脂肪変性および壊死が広汎に認められた。炎症性細胞浸潤はほとんど認められなかった。(図1) 電顕では比較的小型の脂肪滴が細胞質および核に多数認められた。(図2) 腎では尿細管壊死が広汎に認められた。糸球体の所見は minor glomerular abnormalities であった。

北海道大学医学部小児科、癌研病理\*

Hiroyuki Tochimarū, Yasushi Akutsu, Yasuo Takekoshi, Noritoshi Takeichi  
Department of Pediatrics, Laboratory of Pathology, Cancer Institute\*,  
Hokkaido University School of medicine

( 図 3 )

電顕では尿細管上皮細胞は高度に障害されており、胞体内に segresome が認められた他、尿細管基底膜よりの剝離も認められた。この他、肝細胞におけるのと同様な脂肪変性も認められた。( 図 4 ) B 群では肝細胞に極く軽度の脂肪変性を認めるのみで、腎には特記すべき異常所見は認められなかった。

### 考 察

ヒトにおいては肝障害の患者に腎障害を合併することが少なくない。肝障害に腎不全を合併した病態のうちで、腎不全を惹起する他の原因(敗血症など)を除外できる場合肝腎症候群と呼ばれている<sup>2</sup>。肝腎症候群の患者では腎生検を施行することが困難であることが多いことや、動物モデルに乏しいことなどにより、その病理組織学的検討は不充分であった。今回の成績から LEC ラットにおいては重症の肝障害を呈した群に尿細管壊死による高度の腎不全の発症が明らかとなった。従来ヒト肝腎症候群の腎では形態学的異常よりも、機能的異常が強調されてきた<sup>3</sup>。最近 Solez らは、尿細管壊死がむしろ主病変であることを報告しており、その所見は今回観察された LEC ラットにおける尿細管壊死の所見に酷似していた<sup>4</sup>。また尿中 Na 排泄の低下を始めとする、血液および尿の検査成績もヒト肝腎症候群において報告されているものと同様であると考えられた<sup>2</sup>。以上のことから、肝不全を発症した LEC ラットは肝腎症候群の自然発症モデルとなるものと考えられる。

LEC ラットにおける肝障害の成因は不明であるが、組織学的あるいは免疫学的検討などからはウィルス感染は否定的である。

肝および腎において認められた脂肪変性は、LEC ラットにおける肝障害の成因と密接に関連している所見であると考えられるが、ヒトにおいて肝および腎が同時に侵されかつこの

ような脂肪変性を認める代謝性疾患には遺伝性果糖不耐症<sup>5</sup>、高チロジン血症 I 型<sup>6</sup>、LC AT 欠損症<sup>7</sup> などがあり、LEC ラットはこのような代謝異常症のモデル動物となる可能性も考えられる。事実、他の系統のラットとの交配実験により、肝障害の発症は単一の遺伝子に支配され、常染色体劣性遺伝形式に従うことが明らかにされており、この遺伝子に支配された何らかの酵素異常による可能性が示唆されている<sup>8</sup>。今後この視点よりの解析が LEC ラットの病態の解明に重要と考えられる。

### 結 論

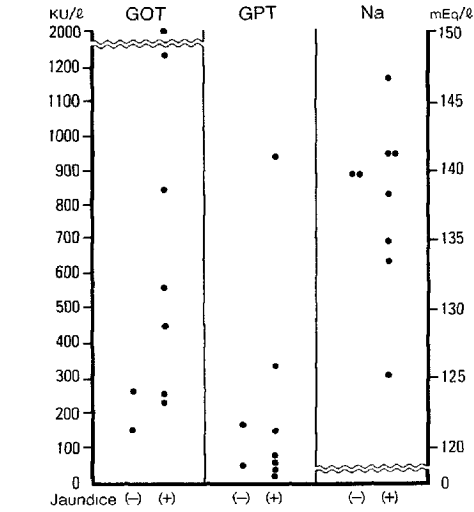
急性の肝細胞壊死を呈した LEC ラットでは、尿細管壊死による腎不全が認められた。ヒトにおける肝腎症候群においても最近腎不全の成因として尿細管壊死が注目されており、LEC ラットは肝癌自然発症の動物モデルであるばかりでなく、肝腎症候群の動物モデルともなると考えられる。

### 参 考 文 献

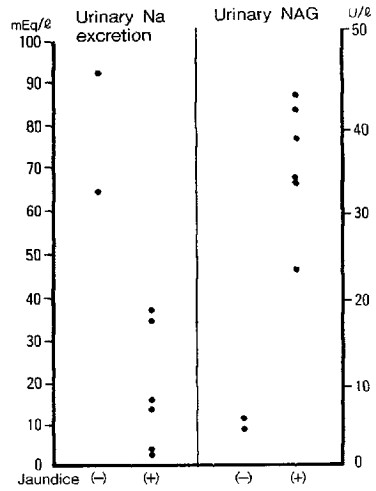
- 1、波江野力、武市紀年、伝法公磨、森道夫、内野純一、佐々木本道、小林博：肝炎自然発症 LEC ( Long Evance Cinnamon ) ラットの樹立、日外誌、90 : 573、1989。
- 2、Epstein M : Hepatorenal syndrome, in "The kidney in liver disease", ed. by Epstein M, Williams & Wilkins, 89, 1988。
- 3、Baldus W. P., Feichter R. N., Summerskill W. H. : The kidney in cirrhosis : II Disorders in renal function. Ann. Inter. Med., 60 : 366, 1964。
- 4、Solez K, Racusen L. C. Jewell L. D. : Pathology of acute renal failure occurring in liver disease, in "The kidney in liver disease", ed. by Epstein M, Williams & Wilkins, 182,

1988.

- 5、鈴木晟時：果糖尿症、日本臨床、45：806、1987.
- 6、松田一郎：アミノ酸代謝異常症、腎と透析、25：265、1988.
- 7、渡辺毅、野坂和男、寺本民生：脂質代謝異常（先天性）における腎疾患、腎と透析、25：260、1988.
- 8、佐々木本道、（私信）



The relationship between liver function, sodium concentration and jaundice in LEC rats



The relationship between urinary Na, NAG and jaundice in LEC rats

表 1

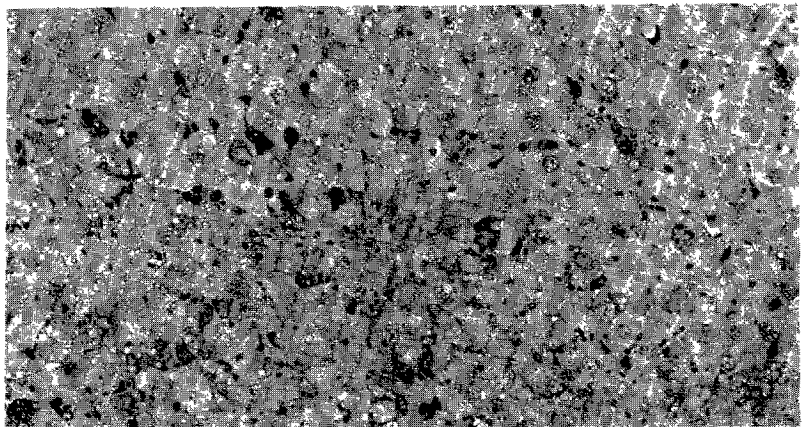


図 1

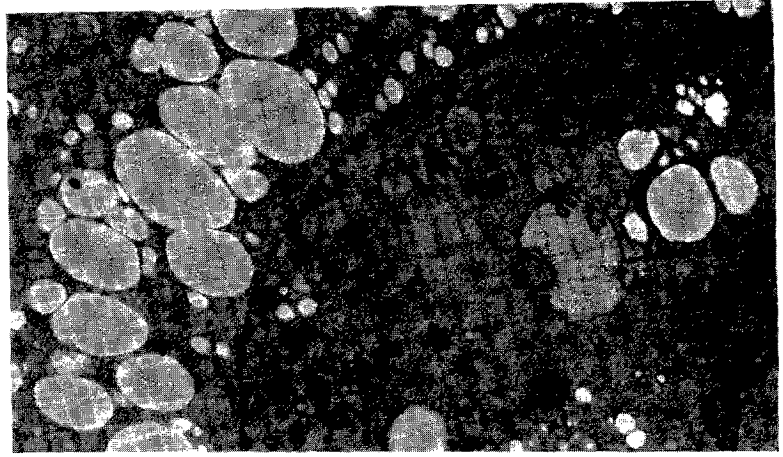


图 2

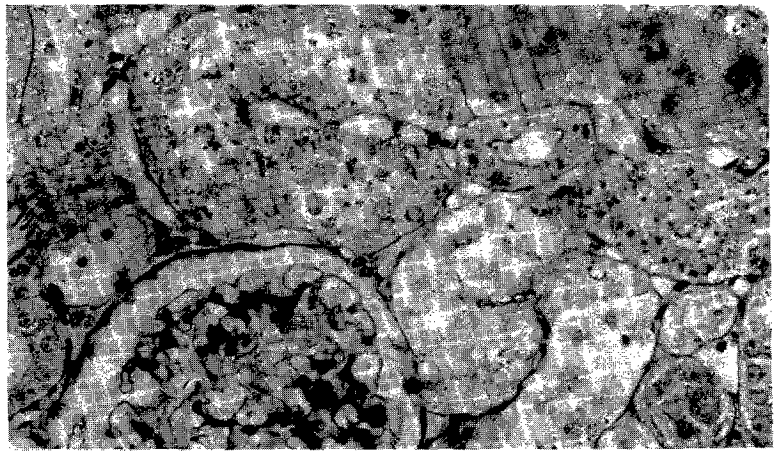


图 3

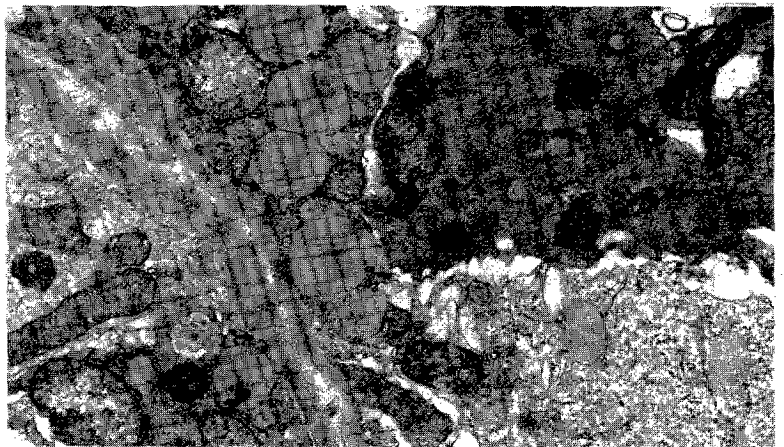
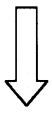
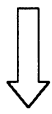


图 4



## 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



北大実験生物センターにて樹立された LEC ラットは約 4 ヶ月令で肝不全を高率に発症し、その経過中に急性腎不全を併発する。この腎不全の成因につき肝病変との関連で検索した。黄疸を呈し高度の肝障害が認められた群では、尿細管壊死が腎不全の成因と考えられた。尿中 Na 排泄低下を伴っており、組織学的にも Solez らのヒト肝腎症候群における所見と酷似していた。以上のことから LEC ラットは肝腎症候群の自然発症モデル動物となると考えられた。