

# 逆流性腎症に関する実験

## —病理学的検討—

### 小児腎疾患の進行阻止に関する研究 逆流性腎症と慢性腎盂腎炎の進行阻止に関する研究

飯高和成，岡 一雄

S-D雄ラットを用いて，その尿管・膀胱移行部の機能障害を惹起させることにより，逆流性腎症モデルの作製を試みた。その結果，腎臓にはTamm-Horsfall蛋白の間質への漏出を認め，一部の例では糸球体に軽度の巣状分節状硬化病変が認められた。

#### 逆流性腎症，FGS，Unilateral Agenesis

ヒト逆流性腎症ではFGSと同様の糸球体硬化病変が惹起されることが指摘されている<sup>1)</sup>。また，逆流性腎症の実験モデルはHodson<sup>2)</sup>，Ransleyら<sup>3)</sup>の豚を用いた実験，MendozaとRobertsら<sup>4)</sup>の猿を用いた実験などがあるが，これらは大型動物を用いていること，手技が煩雑であることなどから必ずしも再現性の高い実験モデルとはいえず，特に，糸球体硬化病変に注目して検索された動物実験はほとんど報告されていない。今回，われわれはSprague-Dawley雄ラットを用いた逆流性腎症モデルの作製を試みた。

#### [方法]

生後1か月齢のSprague-Dawley (S-D) 雄ラット80匹を用いて片側施行群32匹，両側施行群32匹，コントロール群としてsham operationを施した群16匹の3群に分けた。各群は手術後2週，1か月，2か月，6か月まで経時的に検索した。

尿管・膀胱移行部処置：VURを生じさせるための手術は片側あるいは両側の尿管・膀胱移行部を露出し，その周囲組織を剝離した後，同部に外科用接着剤を塗布した。これにより尿管・膀胱移行部の機能障害を起こさせた。また，尿管・膀胱移行部の観察を容易にするため，尾静

脈よりインジゴカルミンを静注した5分後に開腹し処置を行った。

尿および生化学的検索：尿量，尿蛋白の測定は2W毎，血清総蛋白 (T-P)，creatinine (Cr)，総コレステロール (T-chol)，BUNの測定は屠殺時に行った。

病理学的検索：光学顕微鏡学的には尿管・膀胱移行部および腎臓を観察した。糸球体障害は被膜下，傍髄部に分けて無作意に50個の糸球体を検索した。間質・尿細管病変は，間質障害では，TH蛋白の漏出，線維化，リンパ球浸潤を，尿細管は萎縮，上皮細胞の硝子滴変性，石灰化をその程度で(-): 0，(+): 5%未満，(++) : 5-10%，(+++) : 10-30%とスコア評価した。

免疫組織学的には蛍光抗体法直接法でIgM，IgG，C3を，酵素抗体法にてTamm-Horsfall蛋白を検索した。

#### [結果]

##### (1) 尿および生化学的検査

尿蛋白は，各群の平均値で比較すると片側群が，コントロール群および両側群に比し高い傾向があったが有意な差はなかった。その中で2例に高度の蛋白尿が認められた。1例は片側施行群で手術後2か月より尿蛋白が上昇し，4か月

獨協医科大学第二病理学教室

Kazunari Iidaka, Kazuo Oka

Dokkyo Univ. School of Medicine, Pathology II

で97.30mg/日の蛋白尿が認められた。また他の1例は実験群にみられた先天性片腎欠損ラットで、手術後1か月より蛋白尿が上昇し始め、4か月で、531.8mg/日の著明な蛋白尿が認められた。

血清生化学検査ではこの2例が他に比し、T-cholのみが高値をしめたがCre, BUN, 血清蛋白は著変なかった。

## (2) 光学顕微鏡所見

### 1. 尿管・膀胱移行部

膀胱および尿管の周囲には、施行例全例に異物肉芽腫の形成が認められた。同部には外科用接着剤に対する異物反応である多数のForeign body typeのgiant cellを含む組織球性細胞反応とリンパ球、形質細胞を主体とする炎症性細胞浸潤が認められた(図-1)。しかし、尿管への炎症の波及は軽微であった。

### 2. 糸球体病変

糸球体には1か月群より上皮細胞に軽度の硝子滴変性が認められたが、分節状糸球体硬化が認められたのは6か月片側群の1例(図-2)と先天性片腎欠損ラットのみであった。6か月群の1例に認められた分節状糸球体硬化は軽度で、施行側、非施行側の腎臓ともに認められ、特に、施行側に多い傾向は認められなかった。

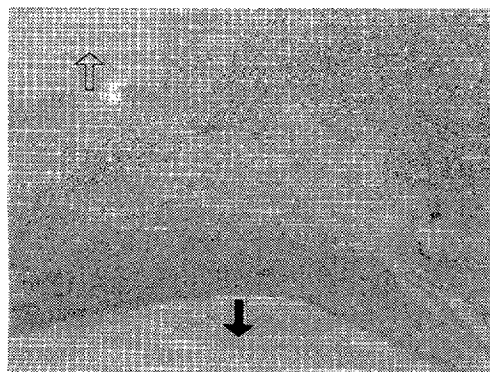


図-1 2週片側施行群(2W-6):尿管・膀胱移行部の異物肉芽腫, HE, X25

↑:膀胱腔 ↑:尿管腔

### 3. 間質・尿管病変

間質の変化では、両側群、片腎群ともに手術後2週日から、全例にTamm-Horsfall蛋白の間質への漏出が見られ(図-3)、その周囲にはリンパ球浸潤が認められた。それは特に弓状動脈周囲に多く認められた。それらのTamm-Horsfall蛋白の漏出は手術後2か月までは認められたが、3か月目以後は認められなかった。尿管には、一部に上皮細胞の軽度の萎縮と硝子滴変性が認められた(表)。

また、術後4か月片側群の1例にはその手術

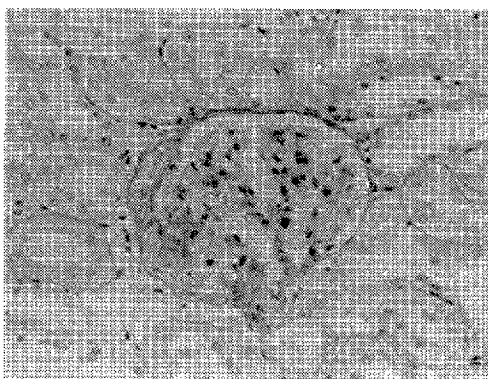


図-2 6か月片側施行群(6M-7):分節状糸球体硬化病変, PAS, X100

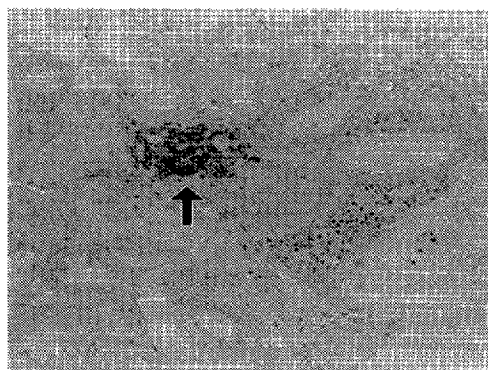


図-3 2週片側施行群(2W-1):T-H蛋白(↑)の間質への漏出とリンパ球浸潤, HE, X80

Histological features of tubulo-interstitial tissue

Period	Groups	Interstitialium			tubules		
		THP	Fib	Inf	Atr	HD	Calci
2 W	B	+	-	+	-	+	-
	U	+	-	+	+	+	-
2 M	S	-	-	-	-	-	-
3 M	B	-	-	+	-	+	-
	U	-	+	+	+	+	-
4 M	B	-	-	-	-	-	-
	S	-	-	-	-	-	-
5 M	B	-	+	+	+	+	-
	U	-	-	+	-	+	-
6 M	B	-	-	-	-	+	-
	UA	-	+	+	+	+	+

B: Bilateral treatment    Fib: Fibrosis    Inf: Lymphocytic infiltration  
 U: Unilateral treatment    Atr: Atrophy    HD: Hyaline droplet degeneration  
 S: Sham operation    Calci: Calcification    UA: Unilateral agenesis  
 Classification of intensity  
 -: 0    +: <5%    #: 5-10%    ##: 10-30%



図-5 先天性片腎欠損ラット：左の腎臓，腎動脈，尿管の欠損 ↑：右の腎臓

表 間質・尿管の組織所見

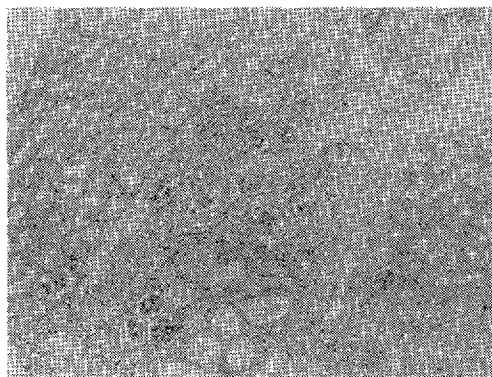


図-4 4か月片側施行群（4M-4）：巣状の癒痕形成，HE，X25

施行側にfocalな癒痕形成が認められ（図-4），この部ではリンパ球浸潤と間質の線維化，ネフロンの萎縮が見られたが，癒痕周囲の糸球体にはヒト逆流性腎症で観察されるような巣状分節状硬化病変は見られなかった。

4. 先天性片腎欠損ラット

実験群の1例に，先天性片腎欠損ラットがみられた。左の腎臓は欠損しており，右の腎臓は3.7gでコントロール群の腎重量平均値1.7gに比し，約2倍であった（図-5）。組織学的には糸球体の分節状硬化が認められ（図-6），被膜下，傍髄部に分けて無作意に50個の糸球体を

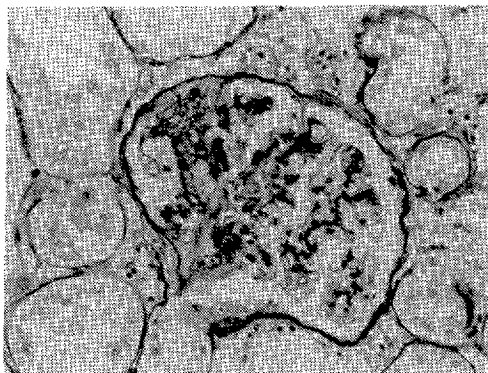


図-6 先天性片腎欠損ラット：糸球体の分節状硬化，PAS，X100

検索した所，被腹下2%，傍髄部18%の頻度で硬化糸球体が見られ傍髄部優位であった。間質には中程度のリンパ球浸潤と，一部の尿管に軽度から中程度の萎縮が認められた。

(3) 免疫組織学的所見

蛍光抗体法直接法ではIgMが，糸球体硬化部に一致して陽性像が認められたが，IgG，C3は陰性であった。

[考案]

今回試みた逆流性腎症モデルは施行例全例にTamm-Horsfall蛋白の間質への漏出が認めら

れ、腎内逆流の存在が示唆された。しかし、Tamm-Horsfall蛋白は術後3か月には消失していたため、糸球体の分節状硬化性病変との関連については明らかにし得なかった。

糸球体硬化病変は6か月までの検索では6か月片側群1例に軽度の巣状分節状病変が認められるのみであり、被膜下と傍髄部の障害糸球体の分布に差はなかった。しかし、当教室で検索したS-Dラットの加齢に伴う巣状分節状硬化病変は9か月より出現し始め、高度の尿蛋白は伴わないこと<sup>5)</sup>から、1例に過ぎないが、外科用接着剤による尿管・膀胱移行部処置による機能障害によって、分節状硬化の発生が早められたものと思われる。

また、先天性片腎欠損ラットは片腎摘出ラット<sup>6)</sup>と比較して早い時期から巣状分節状硬化病変が出現した。また、巣状分節状硬化糸球体は傍髄部に優位に認められ、RichらのヒトFGSでは障害糸球体が傍髄部より発症するとの考え<sup>7)</sup>に一致する。

#### [まとめ]

1. 尿管・膀胱移行部の機能障害を惹起した実験によってTamm-Horsfall蛋白の間質への漏出が施行群では全例に認められ、腎内逆流が示唆された。
2. 6か月片腎施行群の1例に軽度の巣状分節状糸球体硬化病変が認められ、逆流性腎症に伴う初期の糸球体病変と考えられた。
3. 先天性片腎欠損ラットの1例では巣状分節状糸球体硬化病変が傍髄部優位に認められた。

今後、糸球体面積の測定、anionic siteの検討などを行うとともに、処置法を改良することで、より再現性の高いモデルの作製に取り組む予定である。

#### [文献]

- 1) Zimmerman, S.W., Uehlig, D.T., Burkholder, P.M. : Vesicoureteral reflux nephropathy. Evidence for immunologically mediated glomerular injury. *Urology*, 2 ; 534-538, 1973.
- 2) Hodson, C.J., T.M.J., McManamon, P.J., et al. : The Pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). *Br. J. Radiol., Suppl.*, 13 ; 1-26, 1975.
- 3) Ransley, P.G & Risdon, R.A. : Reflux and renal scarring. *Br. J. Radiol. Suppl.*, 14 ; 1-34, 1978.
- 4) Mendoza, J.M., Roberts, J. : Effects of sterile high pressure vesicoureteral reflux on the monkey. *J. Urol.*, 130 ; 602-606, 1983
- 5) 石飛文雄, 佐藤英章, 滝本寿郎: 巣状糸球体硬化症ラットの病理学的研究—糸球体と尿管・間質病変の統計学的解析. *日腎会誌*, 24 : 1089-1102, 1982.
- 6) 五月女茂, 石飛文雄, 和久茂仁, 溝口康司, 上田善彦: 巣状糸球体硬化症ラットの病理学的研究—糸球体障害と腎皮質内分布様相. *日腎会誌*, 25 : 363-373, 1983.
- 7) Rich, A.R. : A hitherto undescribed vulnerability of the juxtamedullary glomeruli in lipoid nephrosis. *Bull Johns Hopkins Hosp.*, 100 : 173-186, 1957.



## 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



S-D 雄ラットを用いて、その尿管・膀胱移行部の機能障害を惹起させることにより、逆流性腎症モデルの作製を試みた。その結果、腎臓にはTamm-Horsfall 蛋白の間質への漏出を認め、一部の例では糸球体に軽度の巣状分節状硬化病変が認められた。