

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
各個研究報告書

「多発性嚢胞腎の貧血の検討」

研究協力者 花岡 一成

神奈川県衛生看護専門学校付属病院 内科医長

共同研究者 細谷 龍男

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 教授

研究要旨

常染色体優性多発性嚢胞腎（PKD）では腎障害の進行の程度に比較して貧血の進行が緩やかである。エリスロポエチン産生亢進がその原因と考えられていた。今回当院における保存期腎不全患者をPKD患者と非PKD患者に分けて評価を行ったところ、腎障害の低下に対してPKD群では貧血の程度は軽度で一方血中エリスロポエチン分泌に両群に違いはなかった。したがってPKD群ではエリスロポエチン産生過剰が貧血を抑制しているとはいえないことがわかった。

A. 研究目的

常染色体優性多発性嚢胞腎（PKD）では、腎障害の進行の程度に比較して貧血の進行が緩やかといわれているが、その機序のひとつとして、他の腎疾患の腎障害度に比較してエリスロポエチン（EPO）産生亢進が存在すると推測されていた。今回の検討では保存期PKD患者の血中エリスロポエチン濃度（EPO）を測定し、貧血との関連を検討する。

B. 研究方法

当院受診中の CCr 10ml/min 以上の PKD 患者（A 群）および同程度の腎機能を有する非 PKD 患者（B 群）を抽出し、血中 EPO 濃度（RIA 2 抗体法：SRL）、Hb 濃度、腎機能（血清 Cr 濃度、CCr）

の関連を検討した。

（研究の倫理面への配慮）

本研究で施行している検査は、腎不全診療の中で日常検査として施行されている項目のなかで、腎機能、貧血に関する項目を選択し検討した。個人のプライバシー保護については十分に留意し、検査項目については日常診療のなかで説明を行った。さらに、学会発表の際には、個人の情報は削除し、当院の倫理委員会での承認を得ている。

C. 結果

PKD 患者 21 名（M:F=11:10）A 群と nonPKD 患者 19 名（M:F=8:11）B 群を比較した。両群で、年齢；A:50.5±14.5

vs B:60.0±10.9 歳 (n. s.) : CC_r ; A:58.6±36.6 vs B:50.9±34.9ml/min (n. s.) : EPO; A: 23.9±15.1 vs B:23.5±16.8mU/ml (n. s.)と有意差を認めなかったが、貧血は Hb; A:12.3±1.4 vs B:10.9±2.1mg/dl (p<0.02) と A 群で有意に高かった。CC_r と EPO を比較すると両群でほぼ同様であったが、CC_r の低下に対して A 群の Hb の低下が軽度であり、EPO 濃度が同程度でも A 群の方が Hb が高かった。なお血清鉄 78.8±29.4 vs B:60.0 ± 10.9 μg/dl (n. s.)、総コレステロール値 189.2±28.4 vs B:213.1 ± 82.0 mg/dl (n. s.) には両群に差がなかったが、血清アルブミン値には 4.36±0.33 vs B:3.69 ± 0.69 μg/dl (p<0.05) と統計学的有意差を認めた。

D. 考察

PKD 患者においては、EPO 産生が亢進することにより造血亢進がみられると従来考えられていたが、今回の検討では 1) 腎機能低下と EPO 濃度の関係は PKD 群、非 PKD 群で違いがないこと、2) EPO 濃度が同じ場合 PKD 群で Hb 濃度が高いことがわかった。

今回対象とした保存期 PKD 患者においては、EPO 産生部位である腎臓の尿細管・間質病変が顕著であるが、EPO 産生機能が保たれていることと、EPO に対する造血反応が良好 (EPO 抵抗性が少ない) 事と解釈することができる。PKD 患者で造血反応が良好な理由とし

て、血清アルブミン濃度が PKD 患者で有意に高いこと、および以前 Ubara らの報告で透析中の PKD 患者に腎動脈塞栓術を施行すると腎サイズの減少とともに栄養状態と貧血が同時に改善することから、保存期腎不全期の PKD 患者での栄養状態が非 PKD 患者に比較し良好であることが推測された。

E. 結論

PKD 患者の貧血が軽度であるのは、血中エリスロポエチン濃度が相対的に高いためであるとは結論できない。

F. 健康危険情報

なし

G. 知的所有権の出現登録状況

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

準備中

2. 学会発表

花岡一成¹、小坂直之¹、岡田秀雄¹、丹野有道¹、山本泉¹、岡田和久¹、川口良人¹、細谷龍男² (神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科¹、東京慈恵会医科大学腎臓高血圧内科²): 多発性嚢胞腎の貧血の検討. 第 47 回日本腎臓学会学術総会: 2003 年 (宇都宮)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
各個研究報告書

「イコサペント酸による常染色体優性遺伝多発性嚢胞腎の治療」

研究協力者 浜崎 智仁
富山医科薬科大学 和漢薬研究所 臨床科学研究部門

研究要旨

常染色体優性遺伝多発性嚢胞腎の患者に対して、イコサペント酸を投与し、その効果を検討する。

A. 研究目的

常染色体優性遺伝多発性嚢胞腎（以下多発性嚢胞腎）は、腎臓をはじめとする臓器に嚢胞が多発する遺伝性疾患で、罹患率が約 1,000 人に 1 人と、遺伝性腎疾患の中で最も頻度が高い。多発性嚢胞腎の病態は一部の腎尿細管上皮細胞から嚢胞が発生し、増大する過程と、さらに嚢胞を形成しない尿細管の萎縮と、腎実質の炎症が起こり腎硬化症へと進展していくことにより機能ネフロンが減少する過程の 2 つの特徴を持つ。多発性嚢胞腎の動物モデルのひとつである Han:SPRD ラットや DBA/2FG-*pcy* マウスでは食餌に大豆を加えることにより嚢胞形成が抑制されたという報告が最近注目されている。大豆に含まれる ω 3 不飽和脂肪酸である α リノレン酸の抗炎症作用も由来すると考えられている。本研究では、 ω 3 不飽和脂肪酸であるイコサペント酸 (ethyl-icosapentate、商品名エパデール、持田製薬より発売) が現在高脂血症に対する医薬品とし

て認可され、かつ臨床上の副作用が少ないことから、イコサペント酸の多発性嚢胞腎の腎不全進行に対する薬効を検討するものである。

B. 研究方法

15 歳以上 70 歳未満の終末期腎不全に至っていない多発性嚢胞腎患者を対象とする。出血性消化性潰瘍などの出血性病変を有する患者、頭蓋内動脈瘤がある患者、妊娠予定患者・または妊婦は除外する。予定患者数は 40 名で、研究期間は、3 年間（2003 年 4 月 1 日-2006 年 3 月 31 日）とする。当研究所では、回収された検体の処理（赤血球・血漿の分離）を行い、脂肪酸の解析を行う。また、同時に食事調査（思い出し法）の解析を行う。

C. 結果

下記にエントリー時における血漿中総脂質脂肪酸組成および赤血球膜中リン脂質脂肪酸組成を示す。両群間（対照群 $n=20$ 人、EPA 服用群 $n=20$ 人）

において、特に有意差は認められなかった。また、EPA 内服群では、有意に EPA が上昇しており、血漿中では 4.0 ポイントの上昇(3.3 倍)が認められ、赤血球膜中では 3.6 ポイントの上昇(2.9 倍)が認められた。

D. 考察

エントリー時の血漿中総脂質脂肪酸組成および赤血球膜中リン脂質脂肪酸組成では、両群間で特に

有意差はなく振り分けに問題ないと考えられた。また、EPA 内服群での EPA の有意な上昇が認められ、被験者のコンプライアンスが高いと考えられた。

E. 健康危険情報

特になし。

F. 知的所有権の出願・登録状況

特になし。

表 1. エントリー時における血漿中総脂質脂肪酸組成 (mol%)

脂肪酸	化学式	Group	
		対照群 (n=20)	EPA服用群 (n=20)
ラウリン酸	C 12:0	0.25 ± 0.18	0.36 ± 0.42
ミリスチン酸	C 14:0	1.01 ± 0.35	1.05 ± 0.68
ミリストレイン酸	C 14:1 n-5	感度未満	感度未満
パルミチン酸	C 16:0	24.10 ± 1.53	24.19 ± 2.29
パルミトレイン酸	C 16:1 n-7	2.06 ± 0.57	2.04 ± 0.57
ステアリン酸	C 18:0	6.61 ± 0.41	6.44 ± 0.54
オレイン酸	C 18:1 n-9	19.49 ± 3.03	20.36 ± 3.45
リノール酸	C 18:2 n-6	30.95 ± 3.07	30.65 ± 4.56
γ-リノレン酸	C 18:3 n-6	0.28 ± 0.13	0.26 ± 0.13
α-リノレン酸	C 18:3 n-3	0.78 ± 0.28	0.83 ± 0.20
アラキジン酸	C 20:0	0.19 ± 0.03	0.18 ± 0.04
11-エイコセン酸	C 20:1 n-9	0.18 ± 0.04	0.21 ± 0.11
エイコサジエン酸	C 20:2 n-6	0.30 ± 0.05	0.30 ± 0.05
5,8,11-エイコサトリエン酸	C 20:3 n-9	0.19 ± 0.03	0.19 ± 0.04
ジホモγ-リノレン酸	C 20:3 n-6	0.84 ± 0.22	0.78 ± 0.20
アラキドン酸	C 20:4 n-6	4.74 ± 0.89	4.62 ± 1.38
エイコサペンタエン酸	C 20:5 n-3	1.86 ± 1.31	1.83 ± 1.42
ベヘン酸	C 22:0	0.48 ± 0.07	0.46 ± 0.12
エルシン酸	C 22:1 n-9	感度未満	感度未満
ドコサテトラエン酸	C 22:4 n-6	0.15 ± 0.03	0.14 ± 0.05
ドコサペンタエン酸	C 22:5 n-3	0.59 ± 0.17	0.59 ± 0.17
リグノセリン酸	C 24:0	0.40 ± 0.06	0.38 ± 0.10
ドコサヘキサエン酸	C 22:6 n-3	3.63 ± 1.11	3.56 ± 1.24
ネルボン酸	C 24:1	0.92 ± 0.20	0.88 ± 0.29

mean ± SD

表2. エントリー時における赤血球膜中リン脂質脂肪酸組成 (Area%)

脂肪酸	化学式	Group	
		対照群 (n=20)	EPA服用群 (n=20)
ラウリン酸	C 12:0	0.02 ± 0.04	0.06 ± 0.06
ミリスチン酸	C 14:0	0.30 ± 0.07	0.33 ± 0.09
ミリストレイン酸	C 14:1 n-5	感度未満	感度未満
パルミチン酸	C 16:0	24.66 ± 1.39	24.69 ± 1.18
パルミトレイン酸	C 16:1 n-7	0.32 ± 0.18	0.38 ± 0.20
ステアリン酸	C 18:0	14.62 ± 1.36	14.35 ± 1.84
オレイン酸	C 18:1 n-9	14.33 ± 0.63	14.25 ± 0.63
リノール酸	C 18:2 n-6	10.51 ± 0.91	10.46 ± 1.00
γ-リノレン酸	C 18:3 n-6	0.01 ± 0.02	0.01 ± 0.02
α-リノレン酸	C 18:3 n-3	0.19 ± 0.12	0.23 ± 0.27
アラキジン酸	C 20:0	0.40 ± 0.09	0.38 ± 0.15
11-エイコセン酸	C 20:1 n-9	0.19 ± 0.04	0.20 ± 0.06
エイコサジエン酸	C 20:2 n-6	0.28 ± 0.09	0.34 ± 0.15
5,8,11-エイコサトリエン酸	C 20:3 n-9	感度未満	感度未満
ジホモ-γ-リノレン酸	C 20:3 n-6	1.17 ± 0.30	1.22 ± 0.24
アラキドン酸	C 20:4 n-6	10.36 ± 1.22	10.19 ± 1.52
エイコサペンタエン酸	C 20:5 n-3	1.87 ± 0.81	1.85 ± 0.92
ベヘン酸	C 22:0	1.35 ± 0.19	1.28 ± 0.29
エルシン酸	C 22:1 n-9	0.05 ± 0.06	0.09 ± 0.12
ドコサテトラエン酸	C 22:4 n-6	1.31 ± 0.31	2.25 ± 3.92
ドコサペンタエン酸	C 22:5 n-3	1.88 ± 0.31	1.91 ± 0.29
リグノセリン酸	C 24:0	3.41 ± 0.36	3.24 ± 0.60
ドコサヘキサエン酸	C 22:6 n-3	7.20 ± 1.17	6.86 ± 1.20
ネルボン酸	C 24:1	4.02 ± 0.38	3.89 ± 0.54

mean ± SD

図1. 血漿総脂質中のEPAの変化

分散分析表：血漿中のEPAの変動

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
群	1	58.538	58.538	14.998	.0004	14.998	.978
対象(群)	36	140.508	3.903				
カテゴリー 血漿中のEPAの変動	1	80.340	80.340	48.901	<.0001	48.901	1.000
カテゴリー 血漿中のEPAの変動 * 群	1	71.741	71.741	43.667	<.0001	43.667	1.000
カテゴリー 血漿中のEPAの変動 * 対象(群)	36	59.145	1.643				

基本統計量：血漿中のEPAの変動

効果：カテゴリー 血漿中のEPAの変動 * 群

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
Cont, 血漿EPA 0ヶ月目	19	1.928	1.312	.301
Cont, 血漿EPA 6ヶ月目	19	2.042	1.693	.388
EPA, 血漿EPA 0ヶ月目	19	1.741	1.408	.323
EPA, 血漿EPA 6ヶ月目	19	5.740	2.127	.488

交互作用折れ線グラフ：血漿中のEPAの変動

効果：カテゴリー 血漿中のEPAの変動 * 群

エラーバー：±1標準偏差

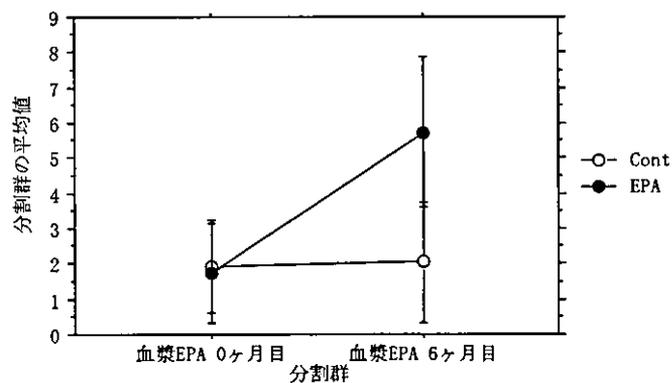


図2. 赤血球膜リン脂質中のEPAの変化

分散分析表：赤血球膜中のEPAの変動

群	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
対象 (群)	1	53.277	53.277	32.683	<.0001	32.683	1.000
対象 (群)	32	52.163	1.630				
カテゴリー 赤血球膜中のEPAの変動	1	54.351	54.351	50.526	<.0001	50.526	1.000
カテゴリー 赤血球膜中のEPAの変動 * 群	1	58.014	58.014	53.932	<.0001	53.932	1.000
カテゴリー 赤血球膜中のEPAの変動 * 対象 (群)	32	34.422	1.076				

基本統計量：赤血球膜中のEPAの変動

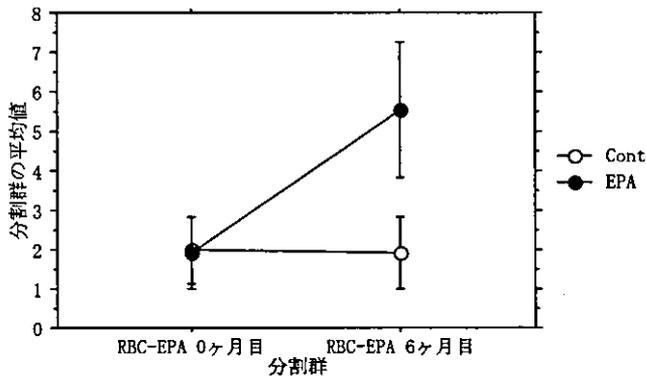
効果：カテゴリー 赤血球膜中のEPAの変動 * 群

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
Cont, RBC-EPA 0ヶ月目	16	1.979	.838	.210
Cont, RBC-EPA 6ヶ月目	16	1.920	.920	.230
EPA, RBC-EPA 0ヶ月目	18	1.902	.920	.217
EPA, RBC-EPA 6ヶ月目	18	5.544	1.697	.400

交互作用折れ線グラフ：赤血球膜中のEPAの変動

効果：カテゴリー 赤血球膜中のEPAの変動 * 群

エラーバー：±1標準偏差



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
各個研究報告書

「ADPKD における血管内皮と動脈硬化」

研究協力者 堀江 重郎
帝京大学医学部泌尿器科教授
共同研究者 丸山 修、武藤 智、岡田 弘
帝京大学医学部泌尿器科

研究要旨

【方法】ADPKD 患者 18 例（男性 9 例、女性 9 例、平均年齢 52.6 歳）に from PWV/ABI（日本コーリン社製）を用いて、四肢血圧、足関節／上腕血圧比（ankle brachial index：ABI）、空気容積脈波法により脈波伝播速度（pulse wave velocity：PWV=脈波伝播距離／脈波伝播時間）の測定を行い、Ccr、腎容積と比較した。

【結果】 ADPKD 患者の上腕に平均血圧は 100.7 ± 13.9 mmHg であった。ADPKD 患者の PWV は平均 1448.1 ± 280.9 cm/s であり、ABI は平均 1.19 ± 0.08 であった。PWV、ABI はクレアチンクリアランスと有意な逆相関を示した（PWV：相関係数 $r = -0.761$ 、 $P = 0.0006$ 、ABI：相関係数 $r = -0.559$ 、 $P = 0.0285$ ）。また腎容積は PWV とのみ有意に相関した（相関係数 $r = 0.733$ 、 $P = 0.0364$ ）。

【結語】 PWV は動脈硬化の評価法として有用とされ、動脈壁硬化、弾性低下に伴って上昇することが知られている。ADPKD 患者における PWV と Ccr、腎容積に相関が示されたことから、血管内皮機能と腎不全の進行との関連が示唆された。

A. 研究目的

血管内皮機能と ADPKD の臨床像を検討するために四肢血圧同時測定による脈波伝播速度測定法を用いて ADPKD 患者の末梢循環動態、末梢血管機能の評価を行った。

B. 研究方法

ADPKD 患者 18 例（男性 9 例、女性 9 例、平均年齢 52.6 歳）に from

PWV/ABI（日本コーリン社製）を用いて、四肢血圧、足関節／上腕血圧比（ankle brachial index：ABI）、空気容積脈波法により脈波伝播速度（pulse wave velocity：PWV=脈波伝播距離／脈波伝播時間）の測定を行い、クレアチンクリアランス（Ccr）、腎容積と比較した。

C. 結果

対象患者の年齢は 52.6 ± 13.5 歳、BUN 22.3 ± 11.4 mg/dl、Cr 1.3 ± 0.9 mg/dl、Ccr 74.3 ± 34.4 ml/min、上腕平均血圧は 100.7 ± 13.9 mmHg であった。ADPKD 患者の PWV は平均 1448.1 ± 280.9 cm/s であり、ABI は平均 1.19 ± 0.08 であった。PWV は年齢と有意な相関を示した（相関係数 $r=0.811$ 、 $P<0.0001$ ）。PWV、ABI は Ccr と有意な逆相関を示し（PWV：相関係数 $r=-0.761$ 、 $P=0.0006$ 、ABI：相関係数 $r=-0.559$ 、 $P=0.0285$ ）（Fig. 1）、また腎容積は PWV とのみ有意に相関した（相関係数 $r=0.733$ 、 $P=0.0364$ ）（Fig. 2）。

D. 考察

35歳以前に高血圧を指摘された ADPKD 患者は、正常血圧あるいは35歳以後に高血圧と診断された患者よりも腎機能の予後が悪い（Fig. 3: J Am Soc Nephrol. 1997;8:1560-7）。また ADPKD の患者の血管造影から、腎において異常血管新生がおこることも知られている（Fig. 4）。そして ADPKD 患

者では eNOS の多型により、末期腎不全にいたる予後が有意に異なることも報告されている（Fig. 5）。

われわれは昨年の本報告会で、*Pkd1* 遺伝子欠損マウスにおいては野生型と比べて腎の血管新生が亢進していること、アセチルコリンの応答性が悪化していることから大動脈血管内皮機能が低下していると考えられることを発表した。

今回の結果から ADPKD 患者においても血管内皮機能の低下が示され、腎機能低下との関連が示唆されたことから、ADPKD における腎機能低下に対する血管内皮機能異常の関与が考えられた。

E. 結論

PWV は動脈硬化の評価法として有用とされ、動脈壁硬化、弾性低下に伴って上昇することが知られている。ADPKD 患者における PWV と Ccr、腎容積に相関が示されたことから、血管内皮機能と腎不全の進行との関連が示唆された。

Fig.1

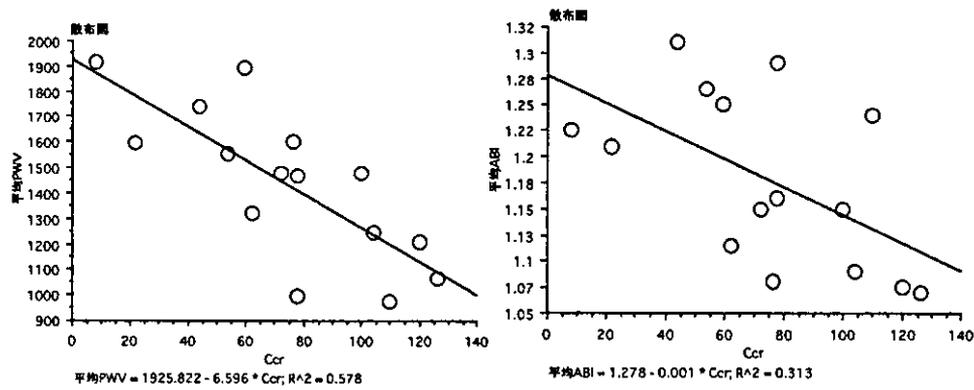


Fig.2

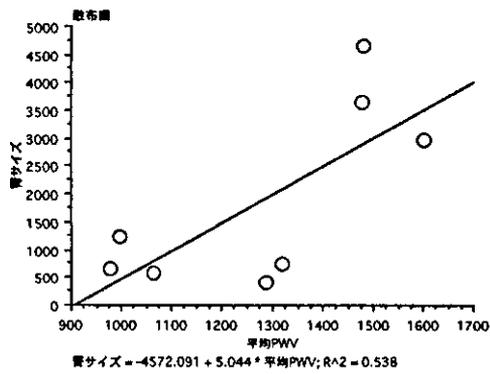


Fig.3

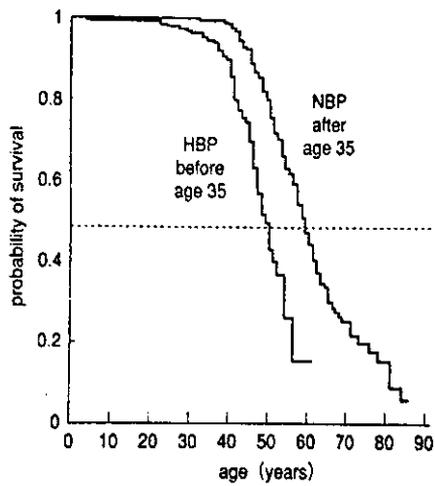


Fig.4

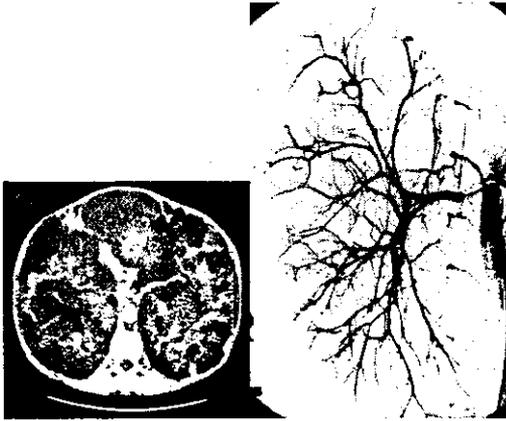
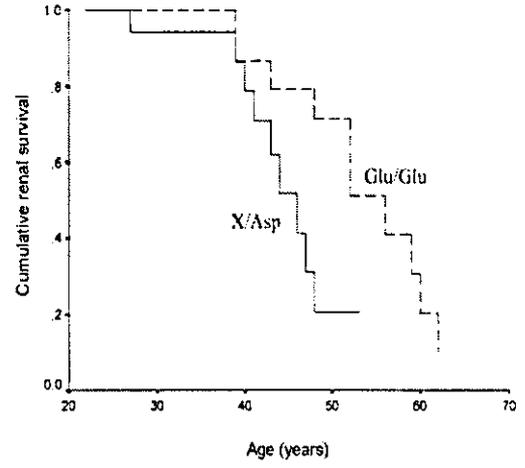


Fig.5



病理總括研究班
分担・各個研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

病理総括分科会分担研究報告書

「腎病理の記載の標準化への指針」

分担研究者 重松 秀一

信州大学医学部病理学教授

研究協力者 城 謙輔¹、田口 尚²、上田喜彦³、浜口欣一⁴、江原孝史⁵、洞 和彦⁶

¹ 国立病院機構千葉東病院免疫病理研究部部長、² 長崎大学医学部病理学教授、

³ 独協医科大学越谷病院病理部教授、⁴ ティーエスエル細胞病理研究所副所長、

⁵ 信州大学医学部病理学助教授、⁶ 信州大学医学部付属病院血液浄化療法部助教授

研究要旨

わが国の末期腎不全による透析患者数の増加に鑑み、腎疾患の腎生検による組織診断の必要性が強調されている。臨床と病理とのより密接な協力体制を作る上で、腎生検病理診断に関わる用語の定義、用語や組織分類の標準化が必要と考えられる。その目的に沿うため分担研究者らは腎生検組織について光顕、免疫組織、電顕の三者についてそれぞれチェック表をもうけ、情報の客観化をはかり、また報告書の記載の背景を明らかにすることを試みた。

A. 研究目的

わが国の末期腎不全による透析患者数の増加はゆゆしき問題であり、その原因の一つに原疾患の把握が充分になされていないことが挙げられる。腎疾患の診断には腎生検による病理診断が欠くべからざるものである。本研究は臨床医と病理医のコミュニケーションを一層高めるため、臨床用語の定義を明確にする一方で病理用語の意味、使い方さらには組織分類を標準化することが必要であるとの観点に立って企画された。

B. 研究方法

従来からなされてきた腎病理組織所見記載の2つのパターン、即ちその特徴別に、ある塊で亜分類する **lumped pathologic system (Haas)** と、組織障害をスリット状に細分化、スケルトン化して組織障害をスコア化する **split(slit) system (重松、城)** のそれぞれの特徴や、その長所と見える点を活かした折衷した形での記載が望ましいと考えられる。そのため糸球体、尿細管・間質、腎内血管のそれぞれについて、構成細胞の変化と細胞外基質の変化にわけ、また急性活性

度のある変化、慢性変化を主とした変化に整理して、チェック表を作ることにした。また免疫組織化学的検索、電顕検索についても同様のチェック表を作ること、腎生検標本から得られる情報をわかりやすいものにすることを目指した。

C. 結果

糸球体、尿細管・間質、血管でそれぞれそれを構成する細胞群と細胞外基質の障害が急性期、慢性期でどのように組織切片上に示されるかについて基本的病変群を説明しその用語を解説し、光顕所見について図1のようなチェック表を作成した。また免疫組織学的検索、電顕的検索についても図2、図3のようなチェック表を作成した。

D. 考察

腎生検の組織検査を依頼してくる臨床医は、その病理返書に病名診断にとどまらず、患者の診療治療に役立つ情報を期待している。その点で、組織障害の急性期、慢性期の障害がどのような比率、分布で表出されているかを記載しておくことは、重要なことと考えられる。このチェック表を参照することにより、診療上積極的な治療に踏み込むか、保守的治療のほうがよいのかを判断する一つの根拠が示されるであろう。

E. 結論

このチェック表を参照することに

よる病理所見の記載には客観性が増し、将来的には、電子カルテ化、キーワード化、スケルトン化にも対応可能になると考えられる。

H. 研究発表

1. 論文発表

重松秀一、田口尚、城謙輔：腎病理の記載の標準化への指針。日腎誌 46: 760-771, 2004

2. 学会発表

1) 重松秀一：糸球体疾患の見方。日本病理学会学術総会、2004

2) 田口 尚：FGS 様病変の病態と鑑別と診断。日本腎臓学会総会、2004

3) 城 謙輔：MPGN 様病変の病態との関係及びその鑑別診断。日本腎臓学会総会、2004

4) 重松秀一：MPGN 様病変の成り立ちと考え方。日本腎臓学会総会、2004

5) 重松秀一：メサンギウム病変の見方・考え方。日本腎臓学会東部部会、2004

6) 上田喜彦：膜性増殖性糸球体腎炎—病理所見の見方・考え方。日本腎臓学会東部部会、2004

7) 田口 尚：膜性腎症の組織診断上の問題点。日本腎臓学会東部部会、2004

8) 城 謙輔：免疫グロブリン関連蛋白糸球体沈着症の病理。日本腎臓学会東部部会、2004

図1

糸球体総数 ヶ、全節性硬化 ヶ、 微小糸球体変化 (ヶ)

主に細胞の変化		主に細胞外基質の変化	
糸球体管内性変化			
管内性細胞増殖 (<u> </u> ヶ)		メサンギウム基質沈着病変	
メサンギウム細胞増殖 (<u> </u> ヶ)		メサンギウム基質の増加(<u> </u> ヶ)	
傍糸球体細胞の変化 (<u> </u>)		基底膜障害:	
メサンギウム障害:		(二重化 <input type="checkbox"/> メサンギウム間入 <input type="checkbox"/> 肥厚 <input type="checkbox"/> 破綻 <input type="checkbox"/> 、	
(浮腫 <input type="checkbox"/> 融解ないし壊死 <input type="checkbox"/>)		沈着 <input type="checkbox"/> 点刻 <input type="checkbox"/> スパイク <input type="checkbox"/> spicule <input type="checkbox"/>)	
内皮下障害:		分節性硬化 (<u> </u> ヶ)	
(浮腫 <input type="checkbox"/> 沈着 <input type="checkbox"/> 細胞集積 <input type="checkbox"/>)		(泡沫細胞 <input type="checkbox"/> 硝子化 <input type="checkbox"/>)	
フィブリノイド壊死 (<u> </u>)		虚脱性硬化 (<u> </u> ヶ)	
血栓 (<u> </u>)		肥大糸球体 (<u> </u> ヶ)	
糸球体管外性変化			
管外性病変 (<u> </u> ヶ)		尿腔内線維化、硬化 (<u> </u> ヶ)	
係蹄破綻(程度 <u> </u>)		癒着 (<u> </u> ヶ)	
尿腔内出血、浸出(程度 <u> </u>)			
細胞性半月体 (<u> </u> ヶ)		線維性半月体 (<u> </u> ヶ)	
細胞線維性半月体 (<u> </u> ヶ)		偽尿管形成 (<u> </u> ヶ)	
壁側1層性上皮増殖 (<u> </u>)		ボウマン囊被膜内外の変化	
ボウマン囊内外肉芽腫形成 (<u> </u>)		(泡沫細胞 <input type="checkbox"/> 沈着物 <input type="checkbox"/> 線維化 <input type="checkbox"/> 断裂 <input type="checkbox"/> 、 capsular drop <input type="checkbox"/>)	
その他の糸球体の所見			
尿管・間質の変化			
尿管壊死(部位、程度 <u> </u>)		尿管萎縮(部位 <u> </u> 程度 <u> </u>)	
尿管炎(部位 <u> </u> 程度 <u> </u>)		尿管肥大(程度 <u> </u>)	
間質浮腫(広がり <u> </u>)		尿円柱(少 <u> </u> 多発 <u> </u>)	
間質細胞浸潤(広がり <u> </u>)		間質線維化(広がり <u> </u>)	
(lym <input type="checkbox"/> Pla <input type="checkbox"/> PMN <input type="checkbox"/> Eo <input type="checkbox"/> Mac <input type="checkbox"/> Foam <input type="checkbox"/>)			
肉芽腫形成(部位 <u> </u>)			
血管変化			
動脈炎(部位程度 <u> </u>)		動脈硬化(部位程度 <u> </u>)	
フィブリノイド壊死(部位 <u> </u>)		硝子化(部位程度 <u> </u>)	
血栓 <input type="checkbox"/> 塞栓 <input type="checkbox"/>		器質化(部位程度 <u> </u>)	
その他の糸球体以外の所見			

腎生検・免疫組織化学検索報告 (IF、PAP)

検査番号 _____ 患者番号 _____ 病院名 _____
 臨床医 _____ 生検日 _____ 臨床診断 _____
 患者名 _____ 年齢 _____ 歳, 男・女

抗体		IgG	IgA	IgM	C1q	C3	Fib	κ	λ			
陽性度	—											
	±											
	+											
	2+											
	3+											
パターン	linear											
	granular											
	fringe											
	massive(HN)											
存在部位	diffuse											
	focal											
	global											
	segmental											
	peripheral											
	mesangial											
	Bowman											
	血管壁											
	尿細管上皮											
	尿細管基底膜											
	円柱											
糸球体数												
陽性数												

陽性度表現 0 ↔ -, 1 ↔ ±, 2 ↔ +, 3 ↔ ++, 4 ↔ +++
 免疫診断とコメント

西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日 病理医 _____

図3 腎生検電顕検索チェックリスト

病理番号

患者登録番号

電顕番号

患者氏名

程度		—	±	+	++
上皮細胞	腫大				
	足突起癒合 %				
	足突起物質				
	微絨毛形成				
	脂肪滴				
	空泡化				
基底膜	菲薄				
	肥厚				
	断裂				
	融解状変化				
	wrinkling				
	scalloping				
	内皮下浮腫				
内腔側	内皮細胞腫大				
	遊走細胞の出現				

程度		—	±	+	++
メサンギウム	細胞増加				
	基質増生				
	膠原線維				
	間入				
	遊走細胞				
	浮腫—融解				
	フィブリイド壊死				
沈着物	hump				
	上皮下				
	膜内				
	内皮下				
	wire loop				
	DDD				
	メサンギウム				
	傍メサンギウム				
尿細管基底膜					

準超薄切片系球体形態像と数:

コメント:

光顕・免疫蛍光染色・電顕総合診断:

検査日:西暦 年 月 日

記載者

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
各個研究報告書

「係蹄血管構築の保持が糸球体硬化を左右する」

分担研究者 重松 秀一

信州大学医学部病理学教授

研究協力者 大谷 方子、張 連珊、チャウドリー・ローナック、江原 孝史

研究要旨

種々の急性糸球体障害で観察される α -smooth muscle actin(α -SMA)陽性メサンギウム細胞の出現が糸球体硬化への前駆病変か、あるいは糸球体構造の再生を意味しているかを実験腎炎を用いて検討してきた。さらに実験腎炎に α -SMA陽性メサンギウム細胞増殖の抑制及び血管増生を加えることによっておこる病変を解析し、 α -SMA陽性メサンギウム細胞増殖が必ずしも硬化への進行を意味しないことを示した。

A. 研究目的

糸球体硬化は様々な糸球体腎炎の終末像で、不可逆的な糸球体濾過機能の消失へと導く。メサンギウム基質の過剰産生ないし凝集は糸球体硬化の原因として考えられている。慢性腎不全の防止には糸球体の硬化を阻止する必要があり、硬化への進展をとめる一つの手立てとして糸球体毛細血管の再構築現象の応用が注目されている。この糸球体の再生ともいえるべき係蹄血管構造再生反応におけるメサンギウム細胞増殖と係蹄血管構造の構築反応の関連性を解明することを目的とする。

B. 研究方法

α -SMA 陽性の間葉系細胞は正常の

糸球体内部には認められないが、種々の糸球体病変でメサンギウム細胞の形質転換が起こり、 α -SMA 陽性となることが現在までに報告されている。このメサンギウム細胞の形質転換は種々のサイトカインの過剰産生を伴い、糸球体疾患の進行を示唆しているといわれている。我々は現在までにIgA腎症の組織障害度と α -SMAの関連性について、メサンギウム細胞の形質転換は炎症の活動性を示す指標であるが、必ずしも病態の進行を予測するものではないことを示した。さらに抗Thy-1抗体によるラットの実験腎炎（以下、Thy-1腎炎）では血管再構築が見事に完成するが、 α -SMA陽性細胞増殖が内皮細胞増殖よりも早期に出現し、この実験系で急性障害を繰り返す

と血管再構築が抑制され虚脱型の糸球体硬化を引き起こすことを知った。

そこで今回我々は、Thy-1 腎炎において血小板由来成長因子 (以下、PDGF) の発現抑制するチロシンキナーゼ阻害剤 (以下、STI571) を用いて、 α -SMA 陽性メサンギウム細胞の増生を抑制することによる糸球体血管再構築への影響、すなわち毛細血管再生と硬化の関連性を検討した。さらに、サリドマイドを投与することによる直接的な血管増生抑制との比較検討も行った。

(研究の倫理面への配慮)

実験は信州大学動物実験施設内で、全身麻酔下にて検体を採取し、倫理的配慮を行なった。

C. 結果

- (1) STI 投与群はコントロール群及びサリドマイド投与群に比べてメサンギウム融解が持続していた (Fig 1)。
- (2) メサンギウム細胞の増殖は STI 投与群において、他の 2 群に比べて遅延した (Fig 2)。
- (3) 基質の増生を伴うメサンギウム細胞の増殖は STI 投与群において他の 2 群に比べて有意に遅延していた (Fig 3)。
- (4) STI 投与群では他の 2 群に比べて α -SMA 陽性細胞の増殖が有意に遅延していたが、Thy-1 抗体投与から 84 日目には 3 群間に有意差はなくなっていた (Fig 4)。
- (5) ED1 陽性の単球・マクロファージ系

細胞の出現はサリドマイド投与群では Thy-1 抗体投与後、3 及び 84 日目に STI 投与群との間に有意差が認められた。STI 投与群は 28 日目にコントロール群と有意差をみとめた (Fig 5)。

(6) コントロール群ではすでに血管の再構築が完了していると考えられる Thy1 抗体投与後 84 日目に STI 投与群では癒着及び巣状硬化巣が有意に多く認められた (Fig 6a, b)。糸球体 1 個あたりの毛細血管数は有意差がなかったものの、コントロールに比べて、少なかった (Fig 7)。

(7) 尿中の蛋白量はサリドマイド投与群において Thy-1 抗体投与 3 日目にコントロール群に比べて有意に多かった。また、STI 投与群では 28 日目に他の 2 群に比べて有意に多くみられた (Fig 8)。

D. 考察

STI 投与群では α -SMA 陽性メサンギウム細胞の増殖が抑制されることにより、メサンギウム融解が遷延化し、血管再構築も遅延し、一方で末梢病変が進んで癒着が起こり、基質の増生が解除されなかったと思われる。従って、メサンギウム細胞の増殖は確かに基質の増加を招き、硬化へ結びつくと考えられるが、既存の血管構築が破壊された場合には、その再構築完成のためには糸球体の発生段階と同様に α -SMA 陽性のメサンギウム細胞の増殖が必要であると考えられた。サリドマイドは血管新生の抑制が知られているが、この実験では、メサンギウム融解

後の血管新生に影響が認められなかった。これは、STI の投与にあわせて短期間の投与であったことが影響している可能性がある。しかし、3 日目までに ED1 陽性細胞が多く、尿中蛋白量が有意に多かったことから、長期投与の場合にはその影響が否定できない。

E. 結論

今回の実験から過度のメサンギウム細胞増殖を押さえ、糸球体炎症にまつわる係蹄血管再構築の誘導を万能にして、炎症後糸球体硬化を回避できる薬剤として期待できると思われる。

F. 健康危険情報

腎臓に対するサリドマイドの影響。

H. 研究発表

1. 論文発表

1) Zhang L., Nakazawa K., Shigematsu H.: Participation of endothelial cells and transformed mesangial cells in remodeling of glomerular capillary loops in Thy-1 nephritis. *Pathol. Int.* 51: 227-239, 2001

2) Kaneko Y., Shiozawa S., Hora K., Nakazawa K.: Glomerulosclerosis develops in Thy-1 nephritis under persistent accumulation of macrophages. *Pathol Int.* 53: 503-517, 2003

3) Zhang L., Aoyagi D., Nakazawa K., Otanni M: Post-inflammatory glomerular remodeling is influenced by transformed mesangial cells. *Pathol. Int.* (in Press)