—Original—

From the Department of the First Internal Medicine, Osaka City University Medical School
(Director: Professor Toshio Oda)

An Electrophoretical Study in Masugi-nephritis

AN ELECTROPHORETICAL STUDY OF SERUM PROTEIN AND URINARY PROTEIN
IN VARIOUS KINDS OF MASUGI-NEPHRITIS

By

MICHIKO SUMIYOSHI

(Received for Publication, April. 27, 1957)

馬杉腎炎の血清蛋白像, 尿蛋白像の電気泳動的研究

住吉美智子

(大阪市立大學醫學部小田内科教室 (擔當 小田俊郎教授))

In Masugi-nephritis, mild Masugi-nephritis and anaphylaxis of Masugi-nephritis, a study was made of urinary protein and serum protein on electrophoresis as well as on histological aspect.

In serum protein of Masugi-nephritis, the following phenomena were observed: total protein showed an increase at the early stage and a remarkable decrease after the appearance of proteinuria; albumin fraction showed a decrease after sensitization and a more remarkable decrease after the appearance of proteinuria; globulin fraction showed an increase after sensitization and a more increase after the appearance of proteinuria;

α -globulin fraction showed the maximum before the appearance of proteinuria;

β -globulin showed the maximum after the appearance of proteinuria;

γ -globulin showed an increase after sensitization and a slight increase after the appearance of proteinuria.

In mild Masugi-nephritis, each fraction showed slight changes with the same tendency as in Masugi-nephritis.

In the control case of normal-duck-serum, there were observed a decrease in total protein and a decline of A/G, the latter being less in degree than that of Masugi-nephritis.

An increase of globulin fraction chiefly de-

pended upon that of γ -globulin fraction but not upon a slight increase of both α -globulin fraction and β -globulin fractions.

In anaphylaxis of Masugi-nephritis, a decrease of γ -globulin fraction was found after an hour. The result after 84 hours revealed that total protein and albumin fraction had decreased but α -globulin and β -globulin fraction had increased.

The above mentioned result showed some resemblance to the result obtained after the appearance of proteinuria in the case of Masugi-nephritis.

In Masugi-nephritis, the urinary protein is consisted of fractions excluding fibrinogen in plasma protein, that is, albumin fraction, α -globulin fraction, β -globulin fraction and γ -globulin fraction. Albumin fraction, however, occupies the majority of the components.

Proteinuria on the 9th day after sensitization, compared with that of the 14th day was generally low in albumin fraction and high in γ -globulin fraction.

Histologically, pathological changes of typical glomerulitis were found in Masugi-nephritis, while in slight Masugi-nephritis they were milder than in the common cases. In anaphylaxis of Masugi-nephritis there was also found a similar glomerulitis.

緒 言

糸球體腎炎の發生に關して、古くから數多くの論議が闘わされているが、Volhard¹⁾はその原因を末梢動脈の痙攣に歸し、又 Fahr^{2,3)}は全身性毛細血管の炎症説を唱え

ている。

然しながら人體の急性糸球體腎炎が、猩紅熱、扁桃腺炎等の經過後數週間で發症する例が多く、腎炎患者中、いわゆる病巣感染を有するものが少くない事實からみて

又チトキシシンによる實驗腎炎の研究展開の結果より、アレルギー説に左袒する數多くの研究者が認められるに至つた。

1932年、馬杉等^{4,5,6)}により抗家兎腎家鴨血清を使用する實驗腎炎、即ち馬杉腎炎が完成され、糸毬體腎炎のアレルギー發生説を一應完全に立證した。

その後、馬杉腎炎に関する數多くの研究が實施され、Kay⁷⁾、前川等⁸⁾は馬杉腎炎が單なる逆アレルギーによるものではないとし、辻⁹⁾はその皮膚反應より、馬杉腎炎の發生機序が二相性のものであると述べている。一方 Samadel¹⁰⁾ はネフロトキシシンの腎炎發生能力が血清グロブリン中にあると報告し、尾上¹²⁾は家兎を健常家鴨血清で感作し、抗腎血清注射により、腎炎アナフィラキシーを發現せしめた。又武田¹¹⁾は馬杉腎炎が逆アレルギーによるものでなく、腎組織に膠着した抗腎血清を抗原とする新抗體の發生を推理し、むしろ正のアレルギーと考えられると論述した。藤本¹³⁾は兎の馬杉腎炎に就いて、その全身像の形態學的追究から、兎における馬杉腎炎の發生にあたつては、逆アレルギーの外に正アレルギーの相乗的な關與が認められると述べている。

1937年 Tiselius¹⁴⁾ により電氣泳動法が確立されてから腎疾患の血清蛋白像、尿蛋白像に関する電氣泳動的研究は、1940年 Longswarth¹⁵⁾ が、Nephrose に就いて檢索を實施し、更に Luetscher^{16,17)}、Malmors 等¹⁹⁾、Lewis 等¹⁸⁾、Sellers 等²⁰⁾ の報告を始め數多くの研究がなされている。一方實驗的蛋白尿に關して、白鼠の Renin 蛋白尿の尿蛋白像の檢索を行つた Addis 等²¹⁾、Sellers 等²²⁾ の報告を始め、馬血清腎炎、ネフロトキシシン腎炎等の血清蛋白像、尿蛋白像に就いての電氣泳動の檢索は若干認められるけれども、馬杉腎炎の血清蛋白像、尿蛋白像に就いて系統的な檢索を實施した報告は見當らない。近時矢島は蛋白尿を形態學的な立場から理解しようとして、馬杉腎炎等に就いて腎變化の形態學的檢索と平行して蛋白尿の濾紙泳動法による追求を試みている。

私は抗驗價256~512倍、64倍の抗腎血清を使用して發現せしめた二種の馬杉腎炎に就いて、その経過に従い、血清蛋白像、尿蛋白像の檢索を行い、一方尾上の馬杉腎炎アナフィラキシーに就いて血清蛋白像の檢索を實施し若干の知見を得たので報告する。

實驗方法

A) 馬杉腎炎作製法^{4,5,23)}

1) 抗原作成法

家兎の頸動脈を切斷瀉血により屠殺した後、腹腔を開いて、肝、胃腸等の腹腔内臓を除去し、腎動脈からカニューレを挿入し、滅菌生理的食鹽水を注入、灌流を實施した。

灌流によつて血液を除去したのち、腎被膜を剝離した腎を細裁、粉碎して乳劑を作成し、これを二枚の滅菌ガーゼで濾過して後、滅菌生理的食鹽水で稀釋し、15%の

乳劑として實驗に使用した。

2) 抗家兎腎家鴨血清作製法

上記の如く作製した家兎腎の乳劑を7日目毎に約20ccを家鴨の腹腔内に續けて注入した。以上の感作を實施してより、第8回目頃より、感作回数3回に1回の割合で家鴨翼下靜脈より感作後6日目に採血を行い、抗驗價の測定を重層法により實施した。かくの如く抗驗價が約64倍を示した家鴨の血清を分離して、56°C、30分加熱して非動化し、輕症馬杉腎炎發現に使用した。

その他の家鴨については、更に感作を續行し、抗驗價が256~512倍に達した後、採血を實施、血清を分離し、同様に56°C、30分にて非動化し、一般の馬杉腎炎發現の目的に使用した。

3) 抗腎血清注射法

健康なる雄性家兎、體重2.3~2.5kgのもの10匹を2群に分け、1群を普通の馬杉腎炎群とし、他の1群を輕症馬杉腎炎群とした。即ち前者には256~512倍の抗驗價の血清を1回注射法を採用し、耳翼靜脈より8ccを靜注した。後者には抗驗價64倍の血清を同様1回注射法で7cc靜注した。

普通馬杉腎炎群

No. 1~No. 6. 256~512倍抗驗價血清8cc使用。

輕症馬杉腎炎群

No. 7~No. 10. 64倍抗驗價血清7cc使用。

B) 對照實驗作成法

馬杉腎炎の對照實驗として、健康な正常家鴨血液より血清を採取、56°C、30分にて非動化し、これを5匹の健康雄性家兎に馬杉腎炎發現實驗と同様、耳翼靜脈より注射した。

對照實驗は健康家兎を正常の家鴨血清で感作したと考えられるもので、これを2群に分ち、第1群は正常家鴨血清6ccを2回連日注射したもので、第2群は同様血清7ccを4回連日注射したものである。

No. 11~No. 12. 正常家鴨血清6cc連續2回使用。

No. 13~No. 15. 正常家鴨血清7cc連續4回使用。

尙 No. 13~No. 15 の3匹は後記の馬杉アナフィラキシー發現實驗に、正常鴨血清感作獸として使用した。

C) 馬杉アナフィラキシー發現實驗作成法

對照實驗群の No. 13~No. 15 について、正常家鴨血清連日4回感作後26日目に、前述の抗家兎腎家鴨血清、抗驗價256~512倍のものを7cc耳翼靜脈から靜注し、馬杉腎炎アナフィラキシーを發現せしめた。

D) 電氣泳動的檢索法

電氣泳動にあたり Schlieren-Diagonal^{24,25)}法の装置を用い、緩衝液にはペロナール—ペロナールソーダ緩衝液 pH 8.6、イオン強度0.1²⁶⁾を使用し、他は電氣泳動研究會規約に従つた。

尿蛋白に就いては、蛋白尿を6時間流水透析して後、凍結乾燥²⁷⁾を加え、粉末化した。これを上述のペロナール、ペロナールソーダ緩衝液で溶解、約2g/dlの蛋白溶

液とし、更に同一の緩衝液で 5°C, 24時間透析して電気泳動を行つた。

總蛋白量の測定は屈析法を用いた。

1) 血清蛋白の電気泳動に就いて

本實驗に使用しない15匹の健康雄性家兎の耳翼靜脈より 4cc の採血を行い、血清を分離し電気泳動を行つた。

本實驗に使用した15匹の家兎の處置前の數値とあわせて、健康な雄性家兎30匹の血清蛋白像の觀察を行つた。

實驗に際して採血は耳翼靜脈より 4cc の血液を空腹時に採取し、遠心沈澱により血清を分離した。血清蛋白像に関する檢索は次に示す病日に實施された。

普通馬杉腎炎。No. 1~No. 6.

處置前, 5 病日, 9 病日, 16 病日, 24 病日。

輕症馬杉腎炎。No. 7~No. 10.

處置前, 5 病日, 9 病日, 16 病日。

對照例。No. 11~No. 12.

處置前, 5 病日, 9 病日, 28 病日。

對照例。No. 13~No. 15.

處置前, 7 病日, 14 病日, 25 病日。

對照例 No. 13~No. 15 は25病日の採血後、馬杉腎炎アナフィラキシー發現實驗に使用され、抗家兎腎家鴨血清注射後、1時間、4時間、84時間の3回にわたり採血が實施された。

2) 尿蛋白の電気泳動に就いて

家兎飼育にあたり、箱の底部は上部が普通のすのことし、その下に細かい目の金網をはり、糞尿の混合せざるよう細工した箱で飼養した。普通馬杉腎炎では9病日、14病日に、輕症馬杉腎炎では10病日に、導尿を併用し24時間尿を採取、先に述べた方法により電気泳動を施行した。

E) その他の檢索

腎炎群、對照群を問わず毎日1回導尿により採尿し、ズルホサリチル酸を使用して、尿蛋白の有無を檢索し、アナフィラキシー例では1時間後、4時間後、12時間後、24時間後、48時間後、72時間後、84時間後に檢索した。

以上の實驗に使用した動物の一部は一定の時期に屠殺し、腎の組織學的檢索を行つた。檢索にあたっては、ホルマリン固定標本のパラフィン包埋切片を、ヘマトキシリン・エオジン染色並びに過沃素酸シッフ染色を用いた。

實驗成績

A) 血清蛋白像

1) 正常家兎血清蛋白像

30匹の健康と考えられる雄性家兎に就き、血清蛋白像の檢索を加えた結果は次の通りである。

Alb. 分畫 61.3~69.3%, α -Glob. 分畫 6.0~9.4%, β -Glob. 分畫 10.9~15.9%, γ -Glob. 分畫 10.6~19.3%の數値を示し、平均値は Alb. 分畫65.7%, α -Glob. 分畫 7.5%, β -Glob. 分畫 12.5%, γ -Glob. 分畫 14.3%であつた。

總蛋白量は 5.3~68. g/dl の數値を示し、平均値は 6.0 g/dl である。

2) 普通馬杉腎炎に於ける血清蛋白像の變動

抗驗價256~512倍の抗家兎腎家鴨血清を用いて發現せしめた腎炎の血清蛋白像の變動は表 1, 圖 1, 2, 3, 4, 5 に示した。

即ち第5病日に於ては、處置前と比較し、總蛋白量の

TABLE I. SERUM PROTEIN OF MASUGI-NEPHRITIS (TITER $\times$ 256~512)

	Days.	T.P	Alb	α -G	β -G	γ -G	A/G
No. 1	Vor	6.8%	62.7	6.6	11.4	19.3	1.68
	5	7.4	46.6	13.6	12.8	27.0	0.87
	9	6.4	43.5	11.4	16.2	28.9	0.77
	16	7.0	43.4	12.2	19.8	24.6	0.77
	24	6.9	51.0	7.8	16.6	24.6	1.04
No. 2	Vor	6.4	63.4	7.8	11.4	17.4	1.74
	5	7.2	48.6	14.0	13.4	24.0	0.95
	9	6.0	46.1	9.2	21.3	23.4	0.86
No. 3	Vor	5.9	67.7	7.0	11.8	13.5	2.10
	5	6.8	51.0	17.4	9.7	21.9	1.04
	9	5.7	57.6	16.1	10.9	15.4	1.36
	16	5.2	45.8	9.4	22.4	22.4	0.85
	24	5.8	54.8	7.2	15.4	22.6	1.20
No. 4	Vor	6.3	64.6	7.4	14.1	13.9	1.82
	5	6.7	57.0	14.5	12.5	16.0	1.33
	9	5.5	48.6	12.0	20.4	19.0	0.95
No. 5	Vor	6.2	69.3	8.3	11.8	10.6	2.22
	5	6.7	59.5	13.5	10.2	16.8	1.48
	9	5.8	51.0	11.1	20.6	17.3	1.04
	16	6.0	56.6	10.1	15.0	18.3	1.31
No. 6	Vor	6.4	66.7	8.0	11.8	13.5	2.00
	5	6.9	52.0	15.4	13.7	18.9	1.08
	9	5.8	47.2	11.0	24.3	17.5	0.89
	16	6.1	50.0	8.8	17.4	23.8	1.00

Fig. 1. Variation of Total protein

Fig. 2. Variation of A/G.

Fig. 3. Variation of α -Globulin

増加, Globulin の増加, 即ち α -Glob., β -Glob., γ -Glob. の各分畫の増加が認められるけれども, α -Glob. の増加は顯著である。

第9病日には總蛋白量が低下し, 處置前の數値より更に低い値を示した。第5病日で既に低下した A/G は第9病日で更に低値を示す例が大部分である。 α -Globulin は第5病日で高値を示したが, 第9病日には前値に比し, やや低下し, これに反して β -Globulin は第9病日で著明な増加が認められる。 γ -Globulin は第5病日に増加を示した數値より一部に軽度の増加をみた他は, 減少或いは不變の成績を示している。

第16病日の總蛋白量は第9病日に比し, やや恢復傾向が認められる。A/G は第9病日に比し著變を認めない。 α -Globulin は第9病日の數値に比し更に低値を示すけれども, 健康時と比較すれば尙高値を保っている。 β -

Fig. 4. Variation of β -Globulin Fig. 5. Variation of γ -Globulin

Globulin は第9病日と同様に, 依然として高値を示している。 γ -Globulin は第9病日とほぼ同様の數値である。

第24病日迄觀察を加えた例では, 總蛋白量, Albumin, α -Globulin, β -Globulin, A/G は處置前の數値に恢復する傾向があるが, γ -Globulin は第16病日と著變を認めない。

以上の成績の平均値は, 總蛋白量では處置前 6.3g/dl, 第5病日 6.9g/dl, 第9病日 5.8g/dl, 第16病日 6.0g/dl, 第24病日 6.3g/dl で, 増加の山は第5病日に, 減少の谷は第9病日に認められた。

A/G は處置前1.92, 第5病日1.12, 第9病日0.97, 第16病日0.98, 第24病日1.12となり, 低下の谷は第9~16病日に認められる。

Albumin は處置前65.7%, 第5病日52.4%, 第9病日49.0%, 第16病日49.2%, 第24病日52.9%の数値で, 減少の谷は第9~16病日にみられた。

α -Globulin は處置前7.5%, 第5病日14.7%, 第9病日11.8%, 第16病日10.1%, 第24病日7.5%となり, 増加の山は第5病日に認められた。

β -Globulin は處置前12.1%, 第5病日12.3%, 第9病日19.0%, 第16病日18.6%, 第24病日16.0%で, 増加の山は第9~16病日に認められた。

γ -Globulin は處置前14.7%, 第5病日20.8%, 第9病日20.2%, 第16病日22.3%, 第24病日23.6%であつた。

3) 輕症馬杉腎炎の血清蛋白像の變動

抗驗價64倍の抗家兔腎家鴨血清を使用して發現せしめた血清蛋白像の變動は表2及び圖1, 2, 3, 4, 5に示した。

TABLE II. SERUM PROTEIN OF MILD MASUGI-NEPHRITIS
(Titer $\times 64$)

	Days.	T.P.	Alb	α -G	β -G	γ -G	A/G
No. 7	Vor	6.1 ₃₄₁	64.3	6.3	13.4	16.0	1.80
	5	6.3	60.5	7.5	14.2	17.8	1.51
	9	6.0	50.8	7.6	15.2	26.4	1.03
No. 8	Vor	6.2	64.1	6.0	12.9	17.0	1.79
	5	6.4	56.0	7.9	14.3	21.8	1.29
	9	5.8	50.6	7.5	17.0	24.9	1.02
	16	6.0	55.2	8.3	14.7	21.8	1.23
No. 9	Vor	6.2	69.2	8.0	12.0	10.8	2.25
	5	6.4	52.5	10.0	14.8	22.7	1.11
	9	6.0	50.6	10.0	17.3	22.1	1.02
	16	6.2	55.7	7.7	12.2	24.4	1.26
No. 10	Vor	6.0	68.4	7.0	12.0	12.6	2.16
	5	6.3	55.2	10.5	14.3	20.0	1.22
	9	6.0	52.2	9.0	16.4	22.4	1.09
	16	6.1	57.0	8.0	14.0	21.0	1.33

即ち第5病日では, 處置前に比し總蛋白量, 各 Globulin 分畫の増加, A/G の低下が認められた。

第9病日では總蛋白量が低値を示し, β -Globulin, γ -Globulin は更に増加を示した。

第16病日では, 總蛋白量, α -Globulin, β -Globulin, A/G は處置前の數値への恢復傾向が認められている。

以上の成績の平均値を示せば, 總蛋白量は處置前 6.1 g/dl, 第5病日 6.3 g/dl, 第9病日 5.9 g/dl, 第16病日 6.1 g/dl で, 増加の山は第5病日, 減少の谷は第9病日に認められた。

A/G は處置前2.00, 第5病日1.28, 第9病日1.04, 第16病日1.27で, 低下の谷は第9病日に認められた。

Albumin に就いては, 處置前66.5%, 第5病日56.0% 第9病日51.1%, 第16病日56.0%で, 減少の谷は第9病日

である。

α -Globulin は處置前6.8%, 第5病日9.0%, 第9病日8.5%, 第16病日8.0%で, 増加の山は第5病日に認められた。

β -Globulin は處置前12.6%, 第5病日14.4%, 第9病日16.5%, 第16病日13.6%で, 増加の山は第9病日である。

γ -Globulin は處置前14.1%, 第5病日20.6%, 第9病日23.9%, 第16病日22.4%である。

以上の變化は256~512倍抗驗價の血清を使用した普通馬杉腎炎の血清蛋白像の變動とほぼ同一傾向を示すものであるが, 64倍抗驗價血清を使用した本群の變化は, 前者に比し程度が軽く, 恢復傾向を示す時期も前者では第24病日であつたが, 本群では既に第16病日にその傾向を認めている。

4) 對照群に於ける血清蛋白像の變動

正常家鴨血清で家兔に感作を行つた對照實驗の血清蛋白像の變動は表3並びに圖1, 2, 3, 4, 5に示した通りである。

TABLE III. SERUM PROTEIN OF CONTROL CASES
(SENSITIZATION OF NORMAL DACK.SERUM)

	Days.	T.P.	Alb	α -G	β -G	γ -G	A/G
No. 11	Vor	5.8 ₃₄₁	65.6	6.8	13.0	14.6	1.91
	5	5.9	63.4	6.5	14.5	15.6	1.72
	9	5.8	62.2	6.8	13.8	17.2	1.61
No. 12	28	6.0	56.8	7.0	12.5	23.7	1.31
	Vor	6.1	68.4	6.8	11.4	13.4	2.16
	5	6.0	64.2	7.4	13.2	15.2	1.90
	9	6.2	65.9	5.1	11.5	17.5	1.94
No. 13	28	6.1	54.8	6.8	14.2	24.2	1.22
	Vor	5.6	65.3	7.5	11.7	15.5	1.88
	7	5.8	53.9	8.4	14.6	23.1	1.17
	14	6.0	54.1	8.3	13.3	24.3	1.18
No. 14	25	6.2	52.9	8.6	13.2	25.3	1.12
	Vor	5.8	65.1	8.6	11.9	14.4	1.87
	7	6.0	55.9	9.6	14.9	19.6	1.27
	14	6.6	55.1	9.3	13.1	22.5	1.23
No. 15	25	6.7	54.3	8.4	12.6	24.7	1.19
	Vor	5.7	65.9	6.9	11.7	15.5	1.93
	7	6.0	53.9	8.8	14.2	23.1	1.17
	14	6.2	54.4	8.4	13.9	23.3	1.19
No. 15	25	6.4	55.5	7.5	12.8	24.2	1.24

即ち總蛋白量は感作後, 漸次日を追うに従い増加の傾向を示し, A/G は漸次低下の一途をたどつた。これは血中の Globulin 分畫の増加によるものである。第5~9病日頃, 輕度の β -Globulin 増加を認めるが, Globulin 分畫増加の主役は γ -Globulin 分畫にあり, 段階狀に上昇の一途をたどり, 第25~28病日では約23.0~25.0%に達する。以上の變化は感作回數の多少により異なり, 4回感作を加えた No. 13~15 の例と2回感作の No. 11, 12 と

比較すれば、前者の方が変化が強度である。

5) 馬杉腎炎アナフィラキシーの血清蛋白像の變動

正常家鴨血清で4回連続感作を実施した No. 13~15 の家鴨の第25病日に、抗価256~512倍の抗家鴨腎家鴨血清を使用した実験の血清蛋白像の變動は表4、圖6に示した通りである。處置前に比し、處置1時間後の血清蛋白像では、軽度の總蛋白量の増加、Albumin 分畫の増加、 γ -Globulin 分畫の減少が認められている。

TABLE IV. SERUM PROTEIN OF MASUGI-NEPHRITIS' ANAPHYLAXIS

	Hours.	T.P.	Alb.	α -G.	β -G.	γ -G.	A/G.
No. 13	S.Vor	6.2 ₃₀	52.9	8.6	13.2	25.3	1.12
	1°	6.5	55.5	8.4	12.1	24.0	1.24
	4°	6.3	53.2	8.9	13.0	24.9	1.14
	84°	5.2	48.1	11.9	18.1	21.9	0.92
No. 14	S.Vor	6.7	54.3	8.4	12.6	24.7	1.19
	1°	6.7	56.1	7.0	12.5	24.4	1.28
	4°	6.5	53.3	9.0	14.0	23.7	1.14
	84°	5.4	47.0	13.6	17.1	22.3	0.89
No. 15	S.Vor	6.4	55.5	7.5	12.8	24.2	1.24
	1°	6.5	58.4	8.1	13.0	20.5	1.40
	4°	6.6	54.3	9.5	14.2	22.0	1.18
	84°	4.9	45.1	12.0	16.9	26.0	0.82

Fig. 6. Variation of Serum protein in Masugi-nephritis' Anaphylaxis

處置後4時間目の成績では、1時間目に比し總蛋白量はやや減少の傾向を示し、Albumin 分畫はほぼ處置前の數値又はそれ以下に低下し、 α -Globulin 分畫、 β -Globulin 分畫の増加が認められた。

84時間後の成績では、Albumin 分畫は著明に減少し、 α -Globulin、 β -Globulin 分畫の増加が著明で、A/G は低下し、總蛋白量の著明な減少も認められている。以上の血清蛋白像は馬杉腎炎第9病日頃の血清蛋白像と近似している。

以上の成績の平均値は、總蛋白量に就いては、處置前 6.4g/dl、1時間後 6.6g/dl、4時間後 6.5g/dl、84時間後

5.2g/dl である。

Albumin は處置前54.2%，1時間後56.7%，4時間後53.3%，84時間後46.7%である。

α -Globulin は處置前8.2%，1時間後7.8%，4時間後9.4%，84時間後12.5%である。

β -Globulin は處置前12.9%，1時間後12.5%，4時間後13.7%，84時間後17.4%である。

γ -Globulin は處置前24.7%，1時間後23.0%，4時間後23.6%，84時間後23.4%である。

B) 尿蛋白像

馬杉腎炎の尿蛋白出現は、普通馬杉腎炎では第5~7病日に明らかな蛋白尿の出現を認めており、輕症馬杉腎炎ではやや遅れて第8~9病日に認められた。尿蛋白の變動に就いては、表6に示す如くである。又對照實驗の各例

TABLE V. URINARY PROTEIN FRACTION OF MASUGI-NEPHRITIS

	Days.	T.P.	Alb.	α -G.	β -G.	γ -G.
No. 1	9	10%	57.6	12.1	10.3	20.0
	14	4	67.3	12.8	7.9	12.0
No. 2	9	9	55.0	12.5	10.4	22.1
	14	4	57.1	13.2	8.4	21.3
No. 3	9	8	57.1	13.2	8.4	21.3
	14	4	66.3	14.8	10.1	8.8
No. 4	9	10	49.6	11.9	14.2	24.3
	14	3	50.1	15.1	14.8	20.0
No. 5	9	15	58.8	12.6	12.8	15.8
	14	2	57.8	13.4	10.0	18.8
No. 6	9	8	62.1	11.3	8.9	17.7
	14	2	65.7	12.0	14.5	7.8
No. 7	10	0.5	55.3	14.7	12.4	17.6
No. 8	10	0.5	64.2	11.2	8.1	16.5
No. 9	10	1	67.1	12.8	9.0	11.1

TABLE VI. PROTEINURIA OF MASUGI-NEPHRITIS

Case	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
No. 1	-	-	-	-	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
No. 2	-	-	-	-	-	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
No. 3	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
No. 4	-	-	-	-	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
No. 5	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
No. 6	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
No. 7	-	-	-	-	-	-	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+
No. 8	-	-	-	-	-	±	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+
No. 9	-	-	-	-	-	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
No. 10	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

TABLE VII. PROTEINURIA OF MASUGI-NEPHRITIS' ANAPHYLAXIS

Case	Vor	1°	4°	12°	24°	48°	72°	84°
No. 13	-	+	±	-	±	+	+	+
No. 14	-	+	±	-	±	+	+	+
No. 15	-	+	+	±	±	±	+	+

に就いても尿蛋白の有無を検索したが、明らかな蛋白尿の出現を見なかつた。

馬杉腎炎アナフィラキシー發現實驗後の尿蛋白の動きは表7に示す如くで、1時間後には明らかな蛋白尿の出現を認め、48時間以後は持続的に蛋白尿が陽性である。

Fig. 7. Electrophoretical pattern in Masugi-nephritis

表5は普通馬杉腎炎群の第9病日、第14病日の尿蛋白像、並びに輕症馬杉腎炎の第10病日の尿蛋白像を示したものである。

普通馬杉腎炎群の第9病日の尿蛋白分畫は、Alb. 分畫 49.6~57.8%, α -Glob. 分畫 11.9~15.1%, β -Glob. 分畫 8.4~14.8%, γ -Glob. 分畫 18.8~24.3%で、平均値は Alb. 分畫 54.3%, α -Glob. 分畫 13.0%, β -Glob. 分畫 11.4%, γ -Glob. 分畫 21.1%である。

第14病日には Alb. 分畫 58.8~67.3%, α -Glob. 分畫 11.3~14.8%, β -Glob. 分畫 7.9~12.8%, γ -Glob. 分畫 8.8~17.7%で、平均値は Alb. 分畫 63.6%, α -Glob. 分畫 12.9%, β -Glob. 分畫 9.9%, γ -Glob. 分畫 13.6%である。

輕症馬杉腎炎群の第10病日には、Alb. 分畫 55.3~67.1%, α -Glob. 分畫 11.2~14.7%, β -Glob. 分畫 8.1~14.5%, γ -Glob. 分畫 7.8~17.6%で、平均値では Alb. 分畫 63.1%, α -Glob. 分畫 12.7%, β -Glob. 分畫 11.0%, γ -Glob. 分畫 13.6%の結果を示している。

C) 病理組織學的所見

1) 普通馬杉腎炎群

No. 1, 2, 3, 6.: 糸球體炎は一般に輕微である。即ち糸球體は輕度に膨大しているが、核もあまり増加していない。又血量も著明に減少していない。係蹄の毛細血管はその管腔がよく保持され、係蹄壁には輕度の浮腫性の膨化過程が認められる。ボウマン囊及び尿細管の病變も著明でない。

No. 4: 殆んど總ての糸球體に典型的な糸球體炎の病變が認められ、所によつてはこれより輕微な炎症性病變が認められる。糸球體はおおむね強く腫大し、核が多くなり血液に乏しく、所謂係蹄の分葉像も認められる。糸球體係蹄の基底膜或いは毛細血管の間の結合組織は組織融解に陥り、毛細血管内外の區別がなくなり、主として内皮細胞が好鹽基性を増すと共に相互に細網狀に連なり合つて増殖しているもの(網胞構造化)³⁵⁾と、毛細血管の内皮細胞の腫脹が見られるけれども管腔がよく保たれ、係蹄壁に浮腫性の膨化³⁵⁾が見られるものがある。又係蹄の一部に類線維素血栓が強く形成せられている所もある。係蹄の上皮細胞が一般に好鹽基性に強く腫大している。所によつてボウマン囊の内腔中に濃厚な蛋白性物質の滲出貯溜或いはこれに赤血球、白血球が混入しているのが注意される。尿細管殊に主部の内腔には蛋白圓柱が停滯し上皮細胞中に所謂硝子滴變性が見られる所があり、かかる圓柱内に赤血球の混じている所もある。動靜脈には著しい變化を認めない。

Fig. 8 Kidney of Masugi-nephritis.
(No. 4)

No. 5: No. 4 に比し、その變化が時期的にやや進んでおり、網胞構造化に陥つた係蹄或いは浮腫性膨化を示す係蹄壁には既に細線維の形成が始まつている。換言すれば、糸球體係蹄の器質化或いは硬化の過程が認められる。毛細管内腔に於ける圓柱の停滯或いは上皮細胞の變性過程は No. 4 に較べて著しい差違は見られない。

2) 輕症馬杉腎炎群

No. 7,8,9,10: No. 1~3, 6 の病變に比して、腎炎變化は更に輕微である。

Fig. 9. Kidney of Masugi-nephritis.
(No. 5)

3) 馬杉アナフィラキシー群

No. 13: 糸球體はおしなべて膨大しており、核は多くなり貧血性で糸球體の分葉像も認められる。同一の糸球體に就いて見ると、糸球體に依りその變化が異つてゐるものもかなり多く見られる。これは凡そ二種類に大別されるように思われる。その一つは、糸球體の毛細血管が擴張し内皮細胞も好鹽基性に腫脹し軽度に増殖しているが、その管腔はよく保たれ内腔には赤血球も少量乍ら認められ、糸球體壁には浮腫性の膨化過程が示されているものである。他は、糸球體が前者より強く擴張し毛細血管とその間の結合織との境が不鮮明となり、ここでは毛細管内皮の好鹽基性腫脹、増殖も著明で、しかも増殖細胞がその胞體の突起が相互に合胞状或いは細網状につながつてゐるのが特徴である。この場合にはも早毛細血管の正常構造はなくなり殆んど赤血球は認められない。所によつてはこの網の目の間に類線維素血栓の形成が注意される所もある。一般に始めに述べた浮腫性膨化を示す糸球體が多く、所謂網胞構造化を示す糸球體は前者に比しては少いようである。何れの場合も糸球體の上皮細胞は好鹽基性を増すと共にかなり強く腫大している。ボウマン囊の内腔には濃厚な蛋白性の物質が停滯しているものもある。尿細管主部の上皮には軽度乍ら硝子滴變性が認められる所もあり、又尿細管の内腔には所々蛋白或いは硝子圓柱の停滯も見られる。

No. 14: No. 13 に較べるとやや軽度で、その糸球體の變化は前例に於て述べた糸球體壁の浮腫性膨化の過程を示すものが主體となつてゐる。

No. 15: No. 14 同様、糸球體壁の浮腫性膨化の過程が主病變であるが、同例に比しはるかに輕微である。

總括並びに考按

糸球體腎炎發生に關しては諸説があるが、アレルギー學説の有力な根據と考えられる實驗腎炎に就いては、1932年馬杉^{4,5,6)}により完成された抗家兔腎家鴨血清を使用する腎炎、即ち馬杉腎炎は、その發現にあたり一定の

潜伏期を有してゐて、人の糸球體腎炎とよく酷似する。その爲數多くの研究者から着目され、本態に關する研究、組織學的研究並びにその病態に關する研究が實施されて來た。

馬杉腎炎の病態研究で、血清蛋白像の檢索に就いては屈折法による泉の報告^{28,29)}、近光の報告等^{30,31)}が認められている。

私の馬杉腎炎の血清蛋白像に關する電氣泳動法による檢索の成績を總括すれば次の通りで、總蛋白量は初期即ち第5病日頃増加を示し、蛋白尿出現と共に低下して處置前の數値よりはるかに低い値となり、蛋白尿消失後は恢復に向つてゐる。

Alb. 分畫は處置後減少して、蛋白尿出現後は更に低値を示し、蛋白尿消失と共に恢復の傾向を示している。

Glob. 分畫は感作後増加し、蛋白尿出現後は後に高度となる。A/G はそれに伴つて減少の一途を辿り、蛋白尿消失後は恢復傾向を示している。

Globulin の各分畫に就いては感作後増加を示すが、 α -Glob. 分畫は初期(第5病日)に最高値を示し、 β -Glob. 分畫は蛋白尿出現後、即ち第9~16病日に増加の山が認められ、 γ -Glob. 分畫は感作後増加し、蛋白尿出現後はその増加の程度が輕度、或いは不變の傾向を示している。

以上の變化は256~512倍の抗腎血清を使用した例に高度で、64倍の抗腎血清を用いた例では輕度であつた。

總蛋白量の初期増加、蛋白尿出現後の減少は、泉^{28,29)}、近光^{30,31)}の蛋白計(Pulfrich)による測定成績とはほぼ同一傾向を示している。又白鼠のネフロトキシン腎炎に於ける Samadel 等³²⁾の報告も蛋白尿出現後の總蛋白量の低下を報じてゐる。

一方、人の腎疾患時に於ける Longswarth¹⁵⁾、Luet-scher^{16,17)}、Malmors¹⁹⁾、Lewis¹⁸⁾等の報告も總蛋白量の低下を報じてゐる。

これ等の變化は腎疾患時に於ける血清蛋白の尿中への脱失に起因するものであり、腎疾患の血清蛋白の變動に關して、蛋白尿の強度が重要な意味を持つことは異論のない處である。

Glob. 分畫は感作後増加を示す。これは前川等^{33,34)}のエリスロンアレルギーを始め、感作後の血清蛋白像の變動と軌を一にするものであるが、この成績では蛋白の尿中脱出の要素が加味され、はるかに高度の結果を示している。

即ち Alb. 分畫の減少、 α -Glob. 分畫、 β -Glob. 分畫の増加は、蛋白の尿中脱出が主要な役割を演じたものと考えられる。

Kay⁷⁾、前川等³⁾は馬杉腎炎の本態が單なる逆のアレルギーでないと論じ、辻⁹⁾は馬杉腎炎の皮膚反應に於て二相性の變化のある事を述べ、蛋白尿出現以前即ち初期に滲出性腫脹を主としたアルサス現象類似の反應を指摘している。

私の報告に於ける初期血清蛋白像で α -Glob. 分畫の著

増が認められる事は、辻の皮膚反應⁹⁾の第一相との間に充分な關聯性が認められるものと思われる。

Luetscher^{16, 17)}, Malmors¹⁹⁾等の報告に依れば、人の腎疾患のうち、ネフローゼ様症候を示さない腎炎例では血清蛋白像に Alb. 分畫の減少、 α -Glob. 分畫、 β -Glob. 分畫、 γ -Glob. 分畫の増加を認めており、この報告の蛋白尿出現後の成績、即ち第9病日、第16病日の結果と同一傾向を示すことが認められた。

正常家鴨血清で家兎を感作した對照實驗では、總蛋白量の増加、A/G の低下、Glob. 分畫の増加が認められた。然し乍ら、A/G の低下は馬杉腎炎例と比較すれば軽度で Glob. 分畫の増加は主として γ -Glob. 分畫であり、馬杉腎炎例のような α -Glob. 分畫、 β -Glob. 分畫の著明な増加が認められず、明らかな差違を示している。

尾上¹²⁾に依り實施された、所謂馬杉腎炎アナフィラキシーの血清蛋白像の成績では、抗腎血清注射後、1時間目の血清蛋白像では、總蛋白量の軽度増加、 γ -Glob. 分畫の減少が認められ、4時間目では、 α -Glob. β -Glob. 分畫の増加が認められた。84時間後の成績では Alb. 分畫の著減、 α -Glob. β -Glob. 分畫の増加、並びに總蛋白量の減少が認められている。

抗腎血清注射後の變動に就いて、1時間後に γ -Glob. 分畫の減少が認められている。抗體が血清蛋白分畫の主として γ -Globulin 中に含まれていることは Davis²⁶⁾, Cohn³⁷⁾, Deutsch³⁸⁾, Greenberg³⁹⁾等の諸家を始め幾多の研究者によつて認められている處で、この實驗に於ける1時間後の減少は抗元抗體反應に起因するものと推察される。

又84時間の成績は、馬杉腎炎例の第9病日頃の結果と近似する結果を示した。

尿蛋白像の電氣泳動的檢索の結果は、血漿蛋白質中の Fibrinogen を除く他のすべての成分、即ち Alb. 分畫、 α -Glob. 分畫、 β -Glob. 分畫、 γ -Glob. 分畫より構成されている事が認められた。しかも Alb. 分畫が構成の大きな部分を占めて、50~60%に達している。

Longswarth¹⁵⁾ がネフローゼ症候群の尿蛋白像の電氣泳動的檢索を實施して以來、人の腎疾患時の尿蛋白像の檢索は Luetscher^{16, 17)}, Lewis¹⁸⁾, Malmors¹⁹⁾, Blackmann⁴⁰⁾, Farnsworth⁴¹⁾, Sellers²⁰⁾等數多くの報告があり、又白鼠の正常時及び腎疾患時の尿蛋白の檢索に就いて Addis²¹⁾, Sellers²²⁾等の報告が認められている。私の馬杉腎炎の尿蛋白の電氣泳動的檢索の成績は、上述の研究者の人及び實驗動物に於ける腎障礙時の檢索成績と同一の傾向を示すものである。

私の檢索の結果では、馬杉腎炎初期(第9病日)の尿蛋白像は第14病日に比較して Alb. 分畫が低く、 γ -Glob. 分畫が高い數値を示すことが認められている。

結 語

實驗腎炎の病態研究の目的で、二種の抗驗價の異なる

抗腎血清を使用して、馬杉腎炎を作成し、血清蛋白像の變動、尿蛋白像の變動に就いて、電氣泳動的檢索を實施した。

以上の對照實驗として、家兎を正常家鴨血清で感作し血清蛋白像の變動及び蛋白尿の有無を檢索した。

次で對照實驗動物の一部に感作後一定時間を経たのち抗腎血清を注射して尾上の腎炎アナフィラキシーを發現せしめ、その血清蛋白像の變動並びに蛋白尿の經過を觀察した。

1) 256~512倍の抗腎血清を使用した馬杉腎炎例では總蛋白量は初期に増加し、蛋白尿出現後は著明に減少する。Alb. 分畫は減少を示すが蛋白尿出現後の減少は著明である。Glob. 分畫は感作後増加し、蛋白尿出現と共に高値を示した。Globulin の各分畫に就いては、 α -Glob. 分畫は蛋白尿出現前に最高値を示している。 β -Glob. 分畫は蛋白尿出現後に最高値が認められている。 γ -Glob. 分畫の増加は蛋白尿出現後は著明ではない。

2) 64倍の抗腎血清を使用した馬杉腎炎例では、256~512倍の抗腎血清に依る馬杉腎炎例と同一の傾向を示すが、變化の程度は少ない。

3) 對照實驗例では總蛋白量の増加、A/G の低下が認められるけれども、A/G の低下は馬杉腎炎に比し軽度で Glob. 分畫の増加は主として γ -Glob. 分畫である。馬杉腎炎のような α -Glob. 分畫、 β -Glob. 分畫の著明な増加は認められない。

4) 馬杉腎炎のアナフィラキシー實驗では、1時間後に γ -Glob. 分畫の減少が認められた。84時間後の成績は Alb. 分畫の減少、 α -Glob. β -Glob. 分畫の増加が認められた。又總蛋白量も處置前より減少を示しており、馬杉腎炎例の蛋白尿出現後の成績に近似する。

5) 尿蛋白像に就いては、馬杉腎炎の蛋白尿は血漿蛋白質中の Fibrinogen を除く他の分畫即ち Alb. 分畫、 α -Glob. 分畫、 β -Glob. 分畫、 γ -Glob. 分畫より構成されており、しかも Alb. 分畫が構成の大きな部分を占めていることが認められた。第9病日の尿蛋白像は第14病日に比較すると、Alb. 分畫が低く、 γ -Glob. 分畫が高値を示している。

稿を終るにあたり、御指導並びに御校閲を給つた小田俊郎教授、又病理學的檢索に關して御懇切なる教示を給つた大阪市立大學病理學教室(現千葉大學講師)藤本輝夫博士、實驗に際して種々御援助を給つた横山廣之學士を始め共同研究者に深謝致します。

(尙本論文の要旨は昭和31年4月、日本循環器學會に發表した。)

REFERENCES

- 1) Volhard, F.: *Krkh. Forsch. Bd.*, **1**, 343, 1925.
- 2) Fahr, Th.: *Klin. Wschr.*, **13**, J. 609, 1936.
- 3) Fahr, Th.: *Klin. Wschr.*, **15**, J. 505, 1936.
- 4) 馬杉復三他: 日本病理學會誌, **22**: 614, 1932.
- 5) Masugi, M.: *Beitr. Path. Anat. u. allg. Path.*, **92**, 429, 1933.
- 6) 馬杉復三: 腎炎その他の研究, 寧樂書房, 1948.
- 7) Kay, C. E.: *J. Exp. Med.*, **72**, 559, 1940.

- 8) 前川孫二郎: 醫學週報 **342**: 5, 1940.
- 9) 辻昇三: 急性腎炎, [醫學の進歩 II 輯] 1943.
- 10) Samadel, J. E.: *J. Exp. Med.*, **64**, 921, 1936.
- 11) 武田勝男: 日本アレルギー學會誌 **1**: 26, 1952.
- 12) 尾上正清: 日本循環器學會誌 **12**: 218, 1949.
- 13) 藤本輝夫: 日病會誌 **41**, (地方會號), 103, 1952.
- 14) Tiselius, A.: *Trans. Faraday Soc.*, **33**: 524, 1937.
- 15) Longsworth, L. G., MacInnes, D. A.: *J. Exp. Med.* **71**: 77, 1940.
- 16) Luetscher, J. A. Jr.: *J. clin. Invest.* **19**: 313, 1940.
- 17) Luetscher, J. A. Jr.: *J. clin. Invest.* **20**: 99, 1941.
- 18) Lewis, L. A., Page, I. H.: *J. Exp. Med.* **86**: 185, 1947.
- 19) Malmors, H., Blix, G.: *Acta Med. Scand. Suppl.* **170**: 1946.
- 20) Sellers, A. L., et al: *J. Lab. Clin. Med.* **47**: 248, 1956.
- 21) Addis, T., et al: *J. Exp. Med.* **89**: 131, 1949.
- 22) Sellers, A. L., et al: *J. Exp. Med.* **95**: 465, 1952.
- 23) 柴田整一, 栗栖明: 日本アレルギー學會誌 **3**: 197, 1954.
- 24) Svenson, H.: *Kolloid Z.*, **87**: 181, 1939.
- 25) Philpot, J. S. L.: *Nature* **141**: 283, 1938.
- 26) Moore, D. H.: *J. Biol. chem.* **161**: 21, 1945.
- 27) Folsdorf, E. W., Mudd, S.: *J. Immunol.*, **29**: 389, 1935.
- 28) 泉不可止: 日本内分泌學誌 **16**: 532, 1941.
- 29) 泉不可止: 日本内分泌學誌 **16**: 556, 1941.
- 30) 近光寛: 日本内分泌學誌 **16**: 833, 1941.
- 31) 近光寛: 日本内分泌學誌 **16**: 849, 1941.
- 32) Samadel, J. E.: *J. Exp. Med.* **65**: 527, 1937.
- 33) 前川孫二郎: 最新醫學 **7**: 10號, 37, 1952.
- 34) 大西多門: 日本アレルギー會誌 **1**: 67, 1952.
- 35) 藤本輝夫: 日本アレルギー會誌 **4**: 155, 1955.
- 36) Davis, B. D. et al: *J. Immunol.*, **50**: 1, 1945.
- 37) Cohn, E. J. et al: *J. Am. Chem. Soc.* **68**: 495, 1946.
- 38) Deutsch, H. F. et al: *J. Biol. Chem.* **165**: 21, 1946.
- 39) Greenberg, M. et al: *J. Am. Med. Ass.*, **126**: 944, 1944.
- 40) Blackman, S. S. Jr., Davis B. D.: *J. clin. Invest.*, **22**: 545, 1943.
- 41) Farnsworth, E. B., Ruppenthal, N. C.: *J. Lab. Clin. Med.* **38**: 407, 1951.