◆原 著◆

異形成腎における尿路閉塞と嚢胞形成過程

柴田 佐和子^{*1}・長田 道夫^{*2}・重田 みどり^{*3}・渡邊 照男^{*4}

要 旨

胎生期に剖検され多嚢胞性異形成腎と診断された5例（在胎18週から32週）について各症例250枚の連続切片を作製し、三次元的観察を行うことにより、嚢胞形成過程、閉塞機転が働く部位を検討した。全嚢胞に占める糸球体嚢胞の割合は、在胎18週48.5%、19週28.4%と胎生早期程高かった。嚢胞形成を認めるネフロンを三次元的再構築した結果、異形成腎においても発生初期には傍糸球体装置を含むネフロンの基本的構築が形成されており、糸球体から集合管までに内腔の閉塞は認められなかった。この一連のネフロンのどの部位にも嚢胞は形成され得る。集合管以下の尿路閉塞により閉鎖空間となったネフロンが、初期糸球体濾過液（原尿）産生に伴い嚢胞化し、異形成腎を発症する可能性が示唆された。

序 言

1964年 Potter らが発表した microdissection に基づいた Polycystic kidney の分類において、多嚢胞性異形成腎は Type 2 に分類され、その原因は腎発生段階における尿管芽膨大部の異常により先端の膨大部が嚢胞化し、その後のネフロン発生に必要な上皮間葉誘導が障害されるためとされている¹⁾。临床上、異形成腎に何らかの尿路閉塞を伴うことは古くから指摘されており^{2)~4)}、Potter らの症例においても全腎が異形成となっているものは全て尿管の異常を伴っている。また、動物実験において胎生早期に尿路を閉塞することにより異形成腎が発症し、その閉塞を解除することにより異形成腎の進展が抑えられることが報告され^{5)~7)}、異形成腎の発症に尿路閉塞が関与することは疑いない。しかし、この尿路閉塞がいかにして異形成腎の発症を促すのかといった点について、実際の病理学的証拠は得られていない。

これら多くの臨床研究は胎生後期以降の剖検例や手術摘出腎をもとになされてきた。しかし、異形成腎の発症は胎生早期に始まり、出生までの間に胎内で既に進展、瘢痕化していくことを考えた場合、異形成腎の発症メカニズムを知るためには胎生早期の症例における検討が重要であると考えられる。

近年の胎生早期の異形成腎に関する研究では、異形成腎の一部に正常な nephrogenesis が認められること、嚢胞の由来は尿管芽のみならず、ボウマン嚢、尿細管、集合管等、種々であることが報告されている⁸⁾⁹⁾。また、高

*¹総合守谷第一病院 小児科

(〒302-0102 茨城県北相馬郡守谷町松前台1-17)

*²筑波大学臨床医学系病院 病理部*³つくば双愛病院 小児科*⁴筑波大学基礎医学系 病理

Cyst development of multicystic dysplastic kidneys associated with urinary tract obstruction

Sawako Shibata^{*1}, Michio Nagata^{*2}, Midori Shigeta^{*3}, Teruo Watanabe^{*4}*¹Department of Pediatrics, Moriya Daiichi General Hospital*²Department of Pathology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba*³Department of Pediatrics, Tsukuba Souai Hospital*⁴Department of Pathology, Institute of Basic Medicine, University of Tsukuba

Key words : 異形成腎

胎児

尿路閉塞

嚢胞

表1 対 象

症例	在胎週数	合併尿路奇形
1	18週	尿道形成不全
2	19週	膀胱尿管低形成
3	23週	膀胱尿管低形成
4	26週	膀胱尿管低形成
5	32週	尿管閉鎖

図2 三次元的観察による全嚢胞に占める糸球体嚢胞の頻度

度の尿路閉塞を伴い、異形成腎発症が予想される Prune-belly 症候群においても、在胎14週以前には異形成を認めず、正常腎組織であることが報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。これらは、異形成腎においても胎生早期にはネフロン誘導が正常に開始されることを示唆している。私達は胎児期剖検例の検討を行い、いったん誘導されたネフロンから、主として glomerular cyst が形成されることが異形成腎発症における早期の重要な因子であることを既に報告した¹²⁾。さらに今回は連続切片を作製し、ネフロンを三次元再構築することにより、閉塞機転が働く部位と嚢胞形成過程をより明らかにすることを目的とし検討した。

対 象

対象は、胎児期に剖検され、多嚢胞性異形成腎と診断された5例であり、表1に示す如く在胎18週から32週、全例尿道閉鎖、膀胱尿管低形成等の尿路閉塞を伴っていた。19週以降の4例には Potter sequence が認められた。

方 法

1. 各症例厚さ4mmで250枚の連続切片を作製し、各々2~3切片毎にHE染色を行い、必要に応じて糸球体上皮細胞のマーカーである PHM-5、原始尿管周囲の筋線維

図1 PHM-5免疫組織染色。嚢胞内に PHM-5 陽性の糸球体上皮細胞を認め、糸球体係蹄の痕跡と考えられる(矢印)。

細胞同定のために α -smooth muscle actin (α -SMA) の免疫組織染色を行った。

2. 各症例毎に厚さ計1mmの腎組織に含まれる全嚢胞数、嚢胞の内部に糸球体係蹄の痕跡を認め糸球体由来と考えられる嚢胞数を数え、全嚢胞に糸球体嚢胞が占める割合を算出した。嚢胞は、径1mm未満のものばかりではなく、径1mmを越え、一部しか観察できない嚢胞も含めて数えた。

3. 嚢胞形成のみられるいくつかのネフロンにおいて、嚢胞、周囲の尿細管を連続的に追跡観察することにより、三次元的再構築モデルを作製した。

結 果

1. 糸球体嚢胞の頻度

図1に示すような糸球体係蹄の痕跡がHE染色で形態的に確認される嚢胞を糸球体嚢胞とし、全嚢胞に占める割合を求めた。糸球体嚢胞の割合は、在胎18週48.5%、19週28.4%、23週27.1%、26週15.2%、32週6.4%であり、胎生早期ほど糸球体嚢胞の割合が高かった(図2)。

胎生後期になるほど糸球体嚢胞が減少しているのは、図3のPHM-5免疫染色が示すように、糸球体係蹄の構造が失われ、糸球体上皮細胞も嚢胞の一部になってしまう例があり、このような例では通常のHE染色で糸球体由来と確認できないことも一因であると考えられた。

2. ネフロンの三次元的再構築モデル

図4は在胎19週の症例にみられたネフロンの一つであり、嚢胞から出た尿細管が集合管まで連続することを示した組織連続写真である。嚢胞内には糸球体の痕跡がみられ、嚢胞から連続して尿細管が延びる様子がよくわかる。この尿細管は嚢胞に沿って腎外側へ向かった後折り

図3 PHM-5免疫組織染色。嚢胞上皮の一部にPHM-5陽性細胞を線状に認める(矢印)。

図4 嚢胞形成のみられたネフロン組織連続写真(HE染色。在胎19週)。

図5 三次元的再構築モデル

返し(図中の尿細管 a から b へ), 再び腎中心部へ向かった尿細管は, 周囲の他の尿細管と合流し, 集合管へと連なっていることが確認された。この集合管周囲には α -SMA の発現がみられた。以上の所見から三次元的再構築を行ったものが図 5-A である。嚢胞は孤立しているのではなく, 尿細管を経て集合管まで連続することが確認され, この間に内腔の閉塞は認められなかった。

同様の方法で他のネフロンの連続切片組織を観察し, 得られた三次元再構築モデルを図 5-B, C に示す。図 5-B では, 一見正常な糸球体に連続する尿細管が部分的に拡張, 嚢胞化し, 集合管まで連続していた。この集合管は筋線維細胞に取り囲まれ, 周囲に α -SMA の発現を強く認め, 形態的に原始尿管の様相を呈していた。図 5-C では, 糸球体の痕跡を有する嚢胞から比較的細胞質の明るい近位尿細管が連続して延び, 折り返した後, 遠位尿細管となって嚢胞と接する部位において尿細管上皮の丈は高くなり, 傍糸球体装置の形成が認められた。そ

の後この尿細管も集合管へと連続することが確認された。

これら三次元的再構築モデルから 1) 異形成腎においても糸球体から尿細管, 集合管まで連続するネフロンの基本構築はできており, この間に明らかな内腔閉塞部位は認められない, 2) 傍糸球体装置の分化が認められる, 3) 糸球体の痕跡を持つ嚢胞が多いが, それ以外にもネフロンのどの部位も嚢胞に成り得る, 4) 嚢胞形成を認めたネフロンの集合管周囲には筋線維細胞が取り囲み α -SMA の発現を認める, ことが確認された。

考 察

異形成腎は発生途上の腎に生じた異常であるが, 一枚の組織標本を見た場合, 嚢胞や軟骨, 原始尿管, 疎な結合組織から成る多量の間質等の異常成分ばかりが目につき, 殊に発生から時間が経ち, 瘢痕化した腎組織からその発症機序を解明するのは困難であると言わざるを得な

い。

異形成腎の発症機序についてこれまで広く説明されてきたのは、発生段階にある尿管芽膨大部に何らかの異常が生じたため膨大部は嚢胞化し、以後の上皮間葉誘導が起らず、異常分化するというものであった。これは Osathanondh と Potter らの microdissection 法による嚢胞性異形成腎の観察において、腎盂腎杯から延びた集合管の先端が嚢胞化していたという事実に基づいている¹⁾。しかし彼らの対象とした症例は最小でも出生体重 1,950g であり、おそらく在胎 30 週以降と推定される。臨床的に異形成腎は何らかの尿路異常を伴うことが古くから観察されているが^{2)~4)}、この尿路異常と異形成腎発症にどのような関連があるかについて、これまで病理組織学的な説明は充分なされていなかった。尿路閉塞による尿逆流圧が尿管芽膨大部に障害を及ぼし、その後のネフロン発生を阻害すること¹³⁾や、尿管芽の発生位置異常が尿路奇形と同時に異形成腎発症を引き起こすこと¹⁴⁾が考えられているが、実際の発生初期の異常は観察されおらず、生後の剖検や手術摘出腎の観察から推測されたものであった。

近年の胎児異形成腎の研究からは、異形成腎においても胎生早期にはネフロン誘導が正常に開始されていることが示唆され、また嚢胞の由来についても尿管芽膨大部の嚢胞化だけでなく、糸球体、尿細管、集合管と種々であることが報告されている⁸⁾⁹⁾。私達は、いったん誘導されたネフロンから主として糸球体嚢胞が形成されることを異形成腎発症における早期の重要な因子であることを既に報告した¹²⁾。

今回、連続切片組織で嚢胞の由来を検討した結果、在胎早期程、糸球体嚢胞が顕著であり、後期になるに従い減少することが明らかになった。後期に減少する理由として、図 3 の糸球体上皮細胞マーカーである PHM-5 免疫染色が示すように、嚢胞の拡大に伴い糸球体係蹄の構造は失われ、嚢胞上皮の一部にもなり、糸球体の痕跡を認めなくなることが大きな要因であると考えられた。これらの嚢胞は通常の HE 染色では糸球体嚢胞と認識されない。また、今回の検討では径 1 mm 以上の嚢胞も全嚢胞数に数え入れたが、これらの嚢胞は全容を観察することはできず、観察されない部分に糸球体係蹄が残っていた可能性もある。従って、実際の糸球体嚢胞の頻度は私達が図 2 に示したものより多いと推察される。

さらに、いくつかのネフロンについて嚢胞や周囲の尿細管を連続的に追跡し、三次元的再構築した結果、明らかになった共通点は以下の通りである。1) 異形成腎においても糸球体から尿細管、集合管まで連続するネフ

ロンの基本構築はできており、この間に明らかな内腔閉塞部位は認められない。2) 傍糸球体装置の分化が認められる。3) 一連のネフロンのどの部位も嚢胞に成りうる。これらの所見から、異形成腎においても胎生早期には正常なネフロン誘導が起きており、その誘導されたネフロンが嚢胞化することが、異形成腎における初期嚢胞形成のメカニズムであると考えられる。

ところで尿管の閉塞を伴う異形成腎では、腎盂腎杯の構造が明らかでないことが多い。腎盂腎杯は尿管芽の最初の数分岐が remodelling することにより在胎 12 週頃形成されるが¹⁵⁾、この頃すでにネフロンは機能を開始し糸球体濾過液（原尿）が産生されていることは興味深い。糸球体から尿細管、集合管までは一種の閉鎖空間となり、この時期に原尿産生が始まると、原尿貯留が driving force となって初期の嚢胞形成が起きることが推察される。初期にボウマン嚢が嚢胞化しやすい理由としては、ボウマン嚢上皮は薄くまた周囲の支持組織も弱いこと、尿細管は傍糸球体装置により固定され曲折があること等、ネフロンの構造的特徴によると考えられる。その後貯留した原尿の移動に伴い、嚢胞はネフロンのどの部位にも生じ得る。嚢胞の拡大に伴い糸球体係蹄の構造が失われると原尿産生は止まるため、やがては吸収される嚢胞もあると思われるが、さらに拡大する嚢胞については原尿貯留以外に、嚢胞化したネフロン同志の融合や嚢胞上皮の極性変化等が関与するものと思われる。

下部尿路閉塞を伴う異形成腎において閉塞機転が働く部位は、各々の症例における尿路閉塞部位であり、糸球体から集合管、尿管を経て閉塞部位までの閉鎖空間となったネフロンに尿が貯留することにより、尿管閉塞を伴う異形成腎と同様の機序で異形成腎が発症するものと考えられる。ネフロンに閉塞機転が働く時期は尿管閉塞を伴う例よりは遅れ、程度も軽くなると推察され、それが尿管閉塞を伴う異形成腎と下部尿路閉塞を伴う異形成腎の若干の組織学的差異につながるものと考えられた。これら閉塞機転が成熟した腎ではなく、発達途上の胎児腎に働くことにより嚢胞形成が起き、その嚢胞がそれ以降のネフロン発生を阻害することが、異形成腎発症につながるものと考えられた。

また原始尿管はこれまで尿管芽由来と考えられてきたが、今回の三次元再構築モデルにおいて、嚢胞と連続した集合管周囲には筋線維細胞の増殖や α -SMA の発現が観察された。即ち、原始尿管もいったん誘導された集合管から変化した可能性が示唆された。

結 論

異形成腎においても胎生初期にはネフロン誘導が起き、ネフロンの基本的構築はできている。尿路閉塞により、糸球体から集合管までの閉鎖空間となったネフロンが原尿産生に伴い嚢胞化し、多嚢胞性異形成腎が発症する機序が考えられた。

文 献

- 1) Osathanondh V., Potter E. L. : Pathogenesis of polycystic kidneys. *Arch Pathol.* 77 : 459—512, 1964.
- 2) Rubenstein M., Meyer R., Bernstein J. : Congenital abnormalities of the urinary system. I. A postmortem survey of developmental anomalies and acquired congenital lesions in a children's hospital. *J Pediatr.* 58 : 356—366, 1961.
- 3) Risdon R. A. : Renal dysplasia. *J Clin Path.* 57—71, 1971.
- 4) Bernstein J. : The morphogenesis of renal parenchymal maldevelopment (Renal dysplasia). 18(2) : 395—407, 1971.
- 5) Beck A. D. : The effect of intra-uterine urinary obstruction upon the development of the fetal kidney. 105 : 784—789, 1971.
- 6) Glick P. L., Harrison M. R., Villa R. L. : Correction of congenital hydronephrosis in utero. III. Early mid-trimester ureteral obstruction produces renal dysplasia. *J Pediatr Surg.* 18(6) : 681—687, 1983.
- 7) Glick P. L., Harrison M. R., Adzick N. S., Noall R. A., Villa R. L. : Correction of congenital hydronephrosis in utero. IV. In utero decompression prevents renal dysplasia. *J Pediatr Surg.* 19(6) : 649—657, 1984.
- 8) Matsell D. G., Bennett T., Goodyer P., Goodyer C., Han V. K. M. : The pathogenesis of multicystic dysplastic kidney disease. Insights from the study of fetal kidneys. *Lab Invest.* 74(5) : 883—893, 1996.
- 9) Daikha-Dahmane F., Dommergues M., Muller F., Narcy F., Lacoste m., Beziau A., Dumez Y., Gubler M. : Development of human fetal kidney in obstructive uropathy : Correlations with ultrasonography and urine biochemistry. *Kidney Int.* 52 : 21—32, 1997.
- 10) Mac Mahon R. A., Renou P. M., Shekleton P. A., Paterson P. J. : Severe urethral obstruction diagnosed at 14 weeks' gestation : Variability of outcome with and without drainage. *Fetal Diagn Ther.* 10 : 343—348, 1995.
- 11) Shigeta M., Nagata M., Shimoyamada H., Shibata S., Okuno S., Hamada H., Watanabe T. : Early fetal prune belly syndrome with severe urethral obstruction but normal nephrogenesis. *Pediatr Nephrol.* (in submission)
- 12) 柴田佐和子, 長田道夫, 重田みどり, 日下部守昭, 渡辺照男 : 異形成腎発症因子としての nephrogenic glomerular cysts. *日児腎誌* 10(2) : 117—121, 1997.
- 13) Bernstein J. : Congenital malformations of the kidney. in *Renal Pathology : with Clinical and Functional Correlations.* 2nd ed. edited by C. Tisher and B. M. Brenner, J. B. Lippincott Company. pp1355—1386, 1994.
- 14) Schwarz R. D., Stephens F. D., Cussen L. J. : The pathogenesis of renal dysplasia. *Invest Urol.* 19(2) : 94—103, 1981.
- 15) Osathanondh V., Potter E. L. : Development of human kidney as shown by microdissection. II. Renal pelvis, calyces, and papillae. *Arch Pathol.* 76 : 53—65, 1963.