腎 移 植 の 研 究

IV 同種腎移植, 症例慢性糸球体腎炎に基づく腎不全症例

および各種尿路疾患における尿蛋白の変動

長崎大学医学部泌尿器科学教室 垣 本 滋
(主任: 近藤厚教授)THE CHANGES OF PROTEINURIA ORIGINATED FROM SERUM IN RENAL
HOMOTRANSPLANTATION, RENAL INSUFFICIENCY DUE TO
CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS AND OTHER
URINARY TRACT DISEASES

Shigeru Kakimoto

Department of Urology, Nagasaki University School of Medicine

(Director: Prof. A. Kondo)

The fractions of urinary protein originated from serum were studied in renal homotransplantation, renal insufficiency due to chronic glomerulonephritis and other urinary tract diseases. Among fractions of urinary protein, α_1 -Lp, α_2 -Lp, α_2 -M, $\beta_{1C/IA}$, Tr, Ig-M and Ig-G were investigated. The urine was dialyzed for 24 hrs. In visking tube and concentrated to 33 times with polyethylene glycol. The concentration of each fraction was determined by means of the antibody absorption method.

A patient who underwent renal homotransplantation from cadaver is still surviving 38 months after the operation. The rejection crisis was not apparent, however renal damage developed gradually later because of the chronic rejection. The changes of proteinuria with clinical course of this case were as follows: α_1 -Lp, Tr, Ig-G were increased significantly immediately after the transplantation and returned to normal after 3 weeks. The higher molecular weight fractions, α_2 -M and α_2 -Lp, did not appear in this period. It is considered that this proteinuria may be related with tubular proteinuria due to ischemia. From the 330th day after transplantation when chronic rejection developed, $\beta_{1C/IA}$ appeared continuously, which was never seen previously. The Ig-M was also increased but α_2 -Lp and α_2 -M was not seen. This proteinuria may be regarded as the intermediate type of proteinuria. In this period the BUN is correlative with Tr ($p < 0.05$) and Ig-G ($p < 0.001$), but not with α_1 -Lp ($p > 0.05$).

In 28 cases of renal insufficiency due to chronic glomerulonephritis, α_2 -Lp, α_2 -M and $\beta_{1C/IA}$ were noted in the urine. In 10 cases of chyluria, urinary protein was significantly increased and the pattern of protein fraction was the same as that of serum. In 36 cases of upper and lower urinary tract diseases the urinary protein level was very low and α_2 -Lp and $\beta_{1C/IA}$ did not appear. It is thought that the pattern of urinary protein fraction in chronic rejection may develop in to the non-selective proteinuria in chronic glomerulonephritis with the progress of rejection.

緒 言

同種腎移植に伴う拒否反応のうち initial rejection を臨床的に診断することは比較的容易であるが, late rejection, chronic rejection を確定することは非常に困難である。拒否反応の診断については多くの研究がなされているが, 決定的な判定規準がないのが現状である。何故

ならば同種腎移植の際には initial rejection は別として late rejection, chronic rejection では移植腎に発生する抗免疫療法に抵抗性の移植後腎炎と互いに複雑に修飾しあい, どこまで拒否反応が関与しているのか判然としなからである。

星野 (1970)¹⁾²⁾ は実験的および臨床的に拒否反応を血

清蛋白変動の面から追求し initial rejection, late rejection を問わず拒否反応においては, α_2 -lipoprotein が増加し, 他の血清蛋白亜分画が減少する傾向があり, 特に Ig-M の減少が特徴であることを認めた. そして前者は移植後の予後を推測するのに役立ち, 後者は拒否反応の早期診断に有用であることを指摘した.

今回著者は同種腎移植後の尿蛋白の変動から拒否反応の検討を試みた. 尿中の蛋白亜分画の定量法は, 星野の抗体吸収法 (A.A.M) にならい, 2 例の臨床例の経過を追って測定した. さらに慢性糸球体腎炎に基づく腎不全, 乳糜尿, 上部および下部尿路疾患における尿蛋白の測定を行ない, これらの成績と同種腎移植後の成績とを比較し, 特に拒否反応との関係について検討した結果を報告する.

測定材料

1. 同種腎移植例

当教室で同種腎移植をおこなった臨床例は昭和47年7月現在までに10例であり, 今回の検査の対象とした症例は第9例および第8例である.

第9例: F.H

23才の男性で慢性糸球体腎炎に基づく腎不全に対して死体腎移植を行なった症例である. 移植後3年の現在, 生存中である. 血液型は A(β)MNQ.

Donor は交通事故によって死亡した29才の男性で血液型は A(β)NQ. warm ischemic timeは25分, cold ischemic time は3時間58分であった.

移植後経過良好で, 移植後72日, 91日にそれぞれ左右の固有腎の摘出をおこなった. 現在に至るまで臨床症状としては拒否反応は, はつきりしないが, 移植後60日に拒否反応を疑わせる症状があった. すなわち BUN は 15~20mg/dl, Creatinin 1.0~2.0mg/dl, Creatinin Clearance 85.89~109.62となり, 尿量の減少, 尿浸透圧の軽度低下, 移植部の軽度圧痛, および微熱もみられた.

又 330日頃から腎機能は低下して BUN 30~40mg/dl, Creatinin 2.0~2.5mg/dl, Creatinin Clearance 44.65前後となり今日まで回復しない. すなわちchronic rejection と考えられる.

抗免疫療法として Imuran, Predonisolone の投与をおこなっている.

生検所見

1) 移植後 462日

糸球体: 正常に近いもの, 基底膜の肥厚はあるが機能があると思われるもの, 硝子化し機能がなと思われる

ものの比は43:14:3

間質: 浮腫を来し所々に円形細胞の浸潤をみる.

血管: 動脈内膜の肥厚があるも内膜の壊死やFibrinoid変化はない.

尿細管: 管腔は狭小化し基底膜は肥厚している. 上皮細胞は萎縮変性しているものと, 正常なものとの比率はほぼ1:1である. 萎縮変性しているものは管腔が小型化しているものが多い.

2) 移植後 484日

糸球体: 線維化及び硝子化したものがありその他の糸球体も基底膜の肥厚したものが殆んどで, わずかに正常であると思われるものが散見される.

間質: 浮腫を来し結合組織が増加している. 又円形細胞の浸潤をみる.

血管: 動脈内膜の肥厚は強度

尿細管: 上皮の変性萎縮は強度である.

第8例 S.J

36才の男性で原疾患は慢性糸球体腎炎に基づく腎不全, 血液型は B(α)MqRh(+)DCce. Donor は無血縁の living donor で血液型は B(α)MNqRh(+) DCe. total ischemic time は1時間46分. 移植後経過不良で術後23日, 気胸, 右肺下葉の感染症および移植腎の血管吻合部血栓で死亡した. 移植前に固有腎の剔出をおこなっているが, 臨床的に経過が短いために拒否反応は不明である.

抗免疫療法として Imuran, Predonisolone の投与をおこなった.

剖検所見

気胸および右肺下葉, 左腎剔出部, 脾剔出部に膿瘍を形成し, 十二指腸にカンジダ症, 骨髓は低形成であり, リンパ節は変性萎縮を来していた.

移植腎: 血管吻合部は血栓を来し, 腎被膜下には血腫が認められた. 従って血栓に基づく循環不全のために腎不全を来したと考えられた.

糸球体: 糸球体係蹄の中に PAS 染色陽性物質が散見される. focal thrombotic glomerulonephritis といつてよい所見である.

間質: かなり浮腫状で円形細胞浸潤は軽度認められる.

血管: 血管変化は全くといつてよい程みられない.

尿細管: 上皮細胞は変性萎縮し尿細管の管腔内に脱落したものが殆んどである. 白血球円柱および蛋白様の物質が認められる.

2. 腎不全症例

血液透析を実施中の慢性糸球体腎炎に基づく腎不全28例

3. 乳糜尿症例

治療前の乳糜尿10例

4. 上部尿路疾患症例

腎結核：3例，遊走腎：3例，腎盂腎炎：5例，腎結石：2例，水腎症：1例の計14例である。

5. 下部尿路疾患症例

前立腺肥大症：8例，膀胱炎：5例，前立腺炎：3例，膀胱腫瘍：3例，前立腺癌：1例，膀胱結石：1例，尿道狭窄：1例の計22例である。

測定方法

血清由来の尿蛋白亜分画の測定原理は星野¹⁾による抗体吸収 (A.A.M) に従った。

1. 標準尿の等価点の測定

Visking-tube $18/32$ に正常人の尿10ml を Behringwerke 社製の Standard Human Serum 0.1ml を入れ，4℃の低温室で純水で24時間透析，透析後 Polyethylene Glycol 4000 にて 0.3ml に濃縮 (33倍濃縮)。この濃縮した標準尿を抗体吸収法を用い稀釈率 $H=3/4$ とし血清蛋白の等価点を求めた。

すなわち，一連の小試験管に N-saline 0.1ml を入れ，最初の試験管に濃縮した標準尿 0.3ml を加え 0.4ml とし，これより 0.3ml をとり2本目の試験管に移す。次いでこれより 0.3ml を取り3本目の試験管に移す。

このような操作をくり返すことにより稀釈率 $H=3/4$ の系列が得られる。各試験管にヒト血清で免疫した自家製抗ヒト家兎血清をそれぞれ 0.1ml 添加後，37℃で1時間 incubate し 4℃で48時間保存して抗体の吸収をおこない，それぞれの上澄み液の系列を得た。

稀釈系列における標準尿中の血清蛋白の亜分画値が高い際には，抗血清中のそれに対応する抗体は完全に吸収されて上澄み液には抗体は存在しなくなるが，ある稀釈濃度以降では抗体が過剰となつて抗体が上澄み液に出現してくる。そこで最初に抗体過剰となる稀釈濃度を等価点とすると

等価点は，上澄み液と正常人のプール血清とで免疫電気泳動をおこない目的とする亜分画の沈降線が出現した点として求めることができる。

免疫電気泳動の際の緩衝液は Heremans 法により不連続緩衝系を用いた。Veroneal buffer (pH8.6, ionic strength 0.05) を純水で2倍に稀釈して Difco special noble agar

を 0.1% の割合で溶解し，slide glass 1 枚につき 2 ml 流した。電気泳動は1時間30分，200Vでおこない，上澄み液の 0.1ml を寒天板の溝に流し 4℃で湿潤箱に放置後，沈降線の出現具合を48時間後に観察し等価点を求めた。

2. 標準血清の等価点の測定

Behring-werke 社製の Standard Human Serum 0.3ml を標準尿と同様に N-Saline 0.1ml を加え，これを稀釈率 $H=3/4$ で一連の小試験管を用い稀釈系列を作り自家製抗ヒト家兎血清 0.1ml を添加し，得られた上澄み液の系列を正常人のプール血清と免疫電気泳動をおこない等価点を求めた。

3. 被検尿の等価点の測定

標準尿と全く同様な条件下で操作をおこない等価点を求めた。すなわち，Visking-tube $18/32$ に被検尿10ml を入れ，4℃の低温室で純水で24時間透析，透析後 Polyethylene Glycol 4000 にて 0.3ml に濃縮 (33倍濃縮) この濃縮した被検尿 0.3ml に N-Saline 0.1ml を加え，これを稀釈率 $H=3/4$ で一連の小試験管を用い稀釈系列を作り抗ヒト家兎血清 0.1ml を添加し，得られた上澄み液の系列を正常人のプール血清と免疫電気泳動をおこない等価点を求めた。

4. 標準尿の血清由来蛋白濃度の計算

標準尿より得られた等価点は， α_2 -macroglobulin (以後 α_2 -M と略) 6，Transferrin (以後 Tr と略) 11， $\beta_1\text{C}/\text{I}\text{A}$ globulin (以後 $\beta_1\text{C}/\text{I}\text{A}$ と略) 9，Ig-M. 6，Ig-G. 12，であつた。

標準血清より得られた等価点は， α_2 -M 10，Tr. 15， $\beta_1\text{C}/\text{I}\text{A}$. 13，Ig-M, 10，IgG, 15，であつた。

1，2の条件下では標準尿，標準血清の等価点濃度は等しくなければならない。従つて標準血清の蛋白濃度を a，等価点を n とし，標準尿中に含まれる標準血清の濃度を b とし等価点を m とすると

$aH^n = b \cdot 1/100 \cdot 33H^m$ が成立し， $a = b$ とならなければならない。

α_2 -M を例にとると

$$a \cdot (3/4)^{10} \rightarrow b \cdot 1/100 \cdot 33(3/4)^6$$

$$0.96 a \rightarrow b$$

$$\therefore a \rightleftharpoons b$$

Ig-G を例にとると

$$a \cdot (3/4)^{15} \rightarrow b \cdot 1/100 \cdot 33(3/4)^{12}$$

$$1.28 a \rightarrow b$$

$$\therefore a \rightleftharpoons b \quad \text{が成立する}$$

表1 第9例の経過におけるBUNと血清由来尿蛋白濃度

Date	BUN	α_1 -Lp %	Tr mg/dl	$\beta_{1C/1A}$ mg/dl	Ig-M mg/dl	Ig-G mg/dl
移植後 2	89.8	0.10	2.7	0.04 ↓	0.19	11.6
4	134.8	0.18	1.5	0.04 ↓	0.7	27.7
9	139.4	0.18	3.6	0.04 ↓	0.7	21.2
11	147.0	0.10	3.6	0.04 ↓	0.4	21.2
14	147.4	0.24	8.7	0.04 ↓	0.19	11.6
18	72.0	0.02	0.4	0.04 ↓	0.2	2.1
21	81.2	0.02	0.8	0.04 ↓	0.19	2.1
24	81.2	0.008	0.1	0.04 ↓	0.108 ↓	0.3
32	14.2	0.008	0.1	0.04 ↓	0.108 ↓	1.1
47	11.6	0.01	0.1	0.04 ↓	0.108 ↓	0.6
49	15.6	0.006	0.4	0.04 ↓	0.108 ↓	1.5
51	22.8	0.01	0.1	0.04 ↓	0.19	1.1
60	19.8	0.13	0.1	0.04 ↓	0.7	1.5
69	15.0	0.04	1.7	0.04 ↓	0.2	11.6
79	15.0	0.06	0.1	0.04 ↓	0.19	1.1
85	15.0	0.01	0.4	0.04 ↓	0.4	3.8
98	10.0	0.006	0.4	0.04 ↓	0.19	2.7
106	13.0	0.006	0.1	0.04 ↓	0.108 ↓	2.1
112	10.0	0.01	0.1	0.04 ↓	0.108 ↓	3.8
125	13.2	0.006	0.1	0.04 ↓	0.4	3.8
205	23.5	0.02	0.1	0.04 ↓	0.2	0.3
210	23.0	0.01	0.3	0.04 ↓	0.108 ↓	2.1
214	14.0	0.006	0.1	0.04 ↓	0.108 ↓	0.8
216	26.0	0.01	0.1	0.04 ↓	0.108 ↓	2.7
248	26.0	0.006	0.4	0.04 ↓	0.108 ↓	2.1
252	27.0	0.10	0.1	0.04 ↓	0.108 ↓	2.1
275	42.5	0.006	0.4	0.04 ↓	0.108 ↓	2.1
276	35.0	0.01	1.2	0.04 ↓	0.108 ↓	8.3
282	36.0	0.006	0.8	0.04 ↓	0.108 ↓	5.0
305	49.5	0.01	0.8	0.04 ↓	0.108 ↓	3.8
311	41.0	0.01	2.7	0.04 ↓	0.108 ↓	11.6
316	37.0	0.04	2.7	0.04 ↓	0.108 ↓	11.6
322	36.0	0.006	1.9	0.04 ↓	0.108 ↓	8.3
328	32.5	0.03	1.5	0.04 ↓	0.108 ↓	6.4
335	39.0	0.02	0.1	0.04 ↓	0.12	15.4
342	36.0	0.01	3.6	0.04 ↓	0.2	11.6
349	36.5	0.06	3.6	0.1	0.108 ↓	15.4
362	41.5	0.06	4.9	0.09	0.108 ↓	11.6
368	14.6	0.04	0.4	0.04	0.108 ↓	11.6
390	48.5	0.18	6.4	0.3	0.108 ↓	15.4
397	35.0	0.08	4.9	0.2	0.108 ↓	11.6
404	27.0	0.04	0.1	0.04	0.108 ↓	11.6
414	45.0	0.06	4.9	0.04	0.108 ↓	5.0
436	47.0	0.06	6.4	0.1	0.19	11.6
447	44.0	0.13	9.3	0.1	0.11	30.0
452	38.0	0.06	3.1	0.04	0.6	9.2
458	40.0	0.8	5.2	0.1	0.6	9.2
503	40.0	0.8	3.9	0.04	0.7	5.0
BUNとの 相関係数		$r = 0.21704$ $p > 0.05$	$r = 0.428$ $p < 0.05$		$r = 0.45676$ $p < 0.05$	$r = 0.55483$ $p < 0.001$

↓ : 以下を示す

他の蛋白についても $a \approx b$ が成立する.

5. 被検尿の血清由来蛋白の計算

標準血清の蛋白濃度を a , 等価点を n とし被検尿の濃度を x , 等価点を m とすると, 次の式から被検尿の蛋白濃度が求められる.

$$aH^n = x \cdot 33H^m$$
$$\therefore x = \frac{a \cdot H^n}{33 \cdot H^m}$$

6. 血清由来尿蛋白の最小測定濃度

抗体吸収法では最小測定濃度は等価点に依存している関係上, 等価点の大きい Albumin は33倍濃縮では等価点が測定できず, α_2 -lipoprotein (以後 α_2 -Lp と略) は等価点が小さいので最小測定濃度は高くなった.

α_1 -lipoprotein (以後 α_1 -Lp と略) と α_2 -Lp は標準血清中の濃度が不明な為に正常人のプール血清の等価点に対する被検尿の等価点の比率で表現した.

定量可能な最小濃度は次の通りであった.

α_1 -Lp	0.006%
α_2 -Lp	0.24%
α_2 -M	0.216mg/dl
Tr	0.08mg/dl
$\beta_1\gamma/1A$	0.04mg/dl
Ig-M	0.108mg/dl
Ig-G	0.2mg/dl

成 績

1 : 同種腎移植例における成績

第 9 例

i) 臨床経過と血清由来尿蛋白との関係

全経過を通じ血清由来尿蛋白の中で最も量が多かったものは Ig-G であり最高値は約30mg/dl, 次いで Tr で最高値は 9 mg/dlに達した. 一方Ig-M は 0.7mg/dl, $\beta_1\gamma/1A$ は 0.2mg/dlと Ig-G, Tr に比して微量であった. α_2 -Mは全経過を通じて 0.216mg/dl以下であり, α_2 -Lp は0.24%

図 1 第 9 例の血清由来尿蛋白の変動

↓以下表示

以下であつた。移植後全経過中の測定値は表 1，図 1 の通りである。

a. 移植後より 3 週間の変動

血清由来尿蛋白のうち、 α_1 -Lp, Tr, Ig-M, Ig-Gは移植直後より急激に増加した。それぞれのピークは、 α_1 -Lp, Trは移植後14日であり、Ig-Mは4日及び9日、Ig-Gは4日であり、その後は急激に減少し移植後3週間ではほぼ正常化した。 α_2 -Lp, α_2 -M, β_2 IC/IA はこの期間に全く出現しなかつた。

b. 移植後3週間より 200日の間の変動

移植後72日、91日にそれぞれ腎臓手術を施行した。移植後60日に拒否反応と考えられた時期があり、この時期に応じて α_1 -Lp, Tr, Ig-M, Ig-Gは増加したが、 α_2 -Lp, α_2 -M, β_2 IC/IA は出現しなかつた。移植後91日以降では Ig-G の軽度増加を認めるが、他の蛋白には変化を認めず移植後 146日に退院した。その後再入院の移植後 200日までは採尿していない関係から尿蛋白の変動は不明である。

c. 移植後 200より 300日の間の変動

α_1 -Lp, Tr, Ig-Gが 276日をピークとして増加したが、 α_2 -Lp, α_2 -M, β_2 IC/IA, Ig-Mはこの時期には出現していない。なおこの時期には臨床的に拒否反応は明瞭ではなかつた。

d. 移植後 330日より 480日の間の変動

α_1 -Lp, Tr, Ig-G は次第に増加し特に Ig-G は特徴的に増加してきた。これまで出現しなかつた β_2 IC/IA が持続的に出現し、この出現は臨床的に chronic rejection と考えられる時期に一致した。さらに 110日から 330日の間出現しなかつた Ig-M が持続的に出現してきた。しかし α_2 -Lp, α_2 -M は認められなかつた。

第 8 例

移植後23日に気胸及び右肺下葉の感染症で死亡したの

でその経過は短い。移植直後の尿蛋白の急激な増加は認められなかつた。生存期間中 α_2 -Lp は0.24%以下、 α_2 -M も 0.216mg/dl以下、 β_2 IC/IA も0.04mg/dl 以下であつた。 α_1 -Lp, Tr, Ig-M, Ig-G は死亡 5 日前に増加した。(表 2)

2. 各種疾患における成績

慢性糸球体腎炎に基づく腎不全28症例、乳糜尿10症例、上部尿路疾患14症例および下部尿路疾患22症例の成績は表 3 a.b.c.d, 図 2, 3 に示すごとくである。

図 2 腎不全と乳糜尿の血清由来尿蛋白

表 2 第 8 例の経過における BUN と血清由来尿蛋白濃度

Date	BUN	α_2 -M mg/dl	Tr mg/dl	β_2 IC/IA mg/dl	Ig-M mg/dl	Ig-G mg/dl	α_2 -Lp %
移植後 1	106.4	0.216 ↓	0.1	0.04 ↓	3.4	3.8	0.24 ↓
3	79.6	0.216 ↓	0.1	0.04 ↓	0.108 ↓	3.8	0.24 ↓
7	44.3	0.216 ↓	0.08 ↓	0.04 ↓	0.108 ↓	0.3	0.24 ↓
9	46.0	0.216 ↓	0.3	0.04 ↓	0.108 ↓	3.8	0.24 ↓
14	76.0	0.216 ↓	0.1	0.04 ↓	0.108 ↓	2.1	0.24 ↓
17	68.0	0.216 ↓	0.08 ↓	0.04 ↓	3.4	3.8	0.24 ↓
21	92.0	0.216 ↓	0.1	0.04 ↓	0.108 ↓	3.8	0.24 ↓

↓ : 以下を示す

表3 各種疾患における血清由来尿蛋白値

a. 慢性糸球体腎炎に基づく腎不全

Name	BUN	α_1 -Lp %	α_2 -Lp %	Tr mg/dl	$\beta_{1c}/1A$ mg/dl	Ig-M mg/dl	Ig-G mg/dl	α_2 -M mg/dl
F. S.	60.0	0.10	1.0		0.3		37.4	0.5
I. T.	65.5	0.18	0.59	15.6	0.1		37.4	0.38
H. G.	117.0	0.42	0.59	15.6	0.5	19.7	50.3	0.38
M. U.	73.5	0.10	0.59	27.7	0.09		27.7	0.5
M. T.	93.5	0.42	0.59	27.7	0.1		89.0	0.5
T. N.	92.5	0.10	0.24 ↓	4.9	0.3		8.3	0.38
K. T.	107.0	0.10	0.24 ↓	3.6	0.1	0.7	21.2	0.5
U. R.	81.7	0.33	0.24 ↓	15.6	0.07	0.12	15.4	0.216 ↓
O. K.	88.0	0.04	0.24 ↓	15.6	0.4	0.108 ↓	11.6	0.216 ↓
U. N.	59.0	0.10	0.24 ↓	27.7	0.04	0.108 ↓	67.0	0.216 ↓
J. N.	65.5	0.13	0.24 ↓	2.7	2.3	0.19	11.6	0.216 ↓
E. G.	66.5	0.006 ↓	0.24 ↓	0.4	0.1	0.2	3.8	0.216 ↓
M. M.	83.5	0.02	0.24 ↓	1.9	0.04	0.19	5.0	0.216 ↓
M. S.	66.5	0.06	0.24 ↓	2.7	0.07	0.7	8.3	0.216 ↓
T. S.	35.0	0.33	0.24 ↓	6.4	0.1	0.2	21.2	0.216 ↓
A. K.	133.0	0.59	0.24 ↓	20.7	1.3	0.6	89.0	0.5
H. M.	75.0	0.59	0.24 ↓	2.7	0.7	0.108 ↓	11.6	0.216 ↓
S. K.	82.0	0.59	0.24 ↓	6.4	0.09	0.108 ↓	27.7	0.216 ↓
N. K.	75.0	0.10	0.24 ↓	15.6	0.3	0.2	21.2	0.216 ↓
S. S.	76.5	0.10	0.24 ↓		0.07	0.108 ↓	27.7	0.216 ↓
W. T.	123.5	0.24	0.24 ↓	4.9	0.09	0.108 ↓	21.2	0.216 ↓
M. N.	115.0	0.13	0.24 ↓	4.9	0.1	0.19	27.7	0.216 ↓
H. G.	94.8	0.006 ↓	0.24 ↓	0.6	0.2	0.19	6.4	0.216 ↓
Y. M.	139.0	0.10	0.24 ↓	4.9	0.04	0.19	11.6	0.216 ↓
K. I.	35.0	0.006 ↓	0.24 ↓		0.09	0.12		0.216 ↓
Y. O.	72.0	0.24	0.24 ↓	2.7	0.09	0.108 ↓	11.6	0.216 ↓
M. M.	75.0	0.04	0.24 ↓	3.6	0.04	0.108 ↓	11.6	0.216 ↓
I. U.	57.5	0.33	0.24 ↓	4.1	0.04	0.108 ↓	15.4	0.216 ↓
平均値		0.18±0.14		9.78±8.78	0.25±0.46	0.18±0.19	42.89±27.67	
BUNとの 相関係数		r = 0.2128 p > 0.05		r = 0.0324 p > 0.05	r = -0.1805 p > 0.05	r = 0.2725 p > 0.05	r = 0.2323 p > 0.05	

↓ : 以下を示す

表3 b. 乳糜尿

Name	α_1 -Lp %	α_2 -Lp %	α_2 -M mg/dl	Tr mg/dl	$\beta_{1c}/1A$ mg/dl	Ig-M mg/dl	Ig-G mg/dl
I. M.	0.42	0.59	1.2	6.45	0.5	1.4	27.7
I. Z.	0.33	0.59	1.2	4.95	0.08	0.7	15.4
S. N.	0.59	1.0	1.5	15.6	0.5	4.6	67.0
I. U.	0.59	0.59	2.8	27.65	0.5	2.5	50.3
T. R.	0.33	0.42	0.94	4.95	0.04	0.7	15.4
K. Y.	3.3	0.59	1.4	50.0	3.1	6.2	89.0
Y. S.	0.42	0.59	0.78	11.7	0.04	1.4	50.3
K. W.	1.1	0.59	1.4	11.7	2.3	1.4	50.3
H. S.	0.79	1.8	0.78	15.6	1.8	2.5	67.0
U. H.	0.56	0.42	1.5	11.7	1.3	4.6	27.7
平均値	0.84±0.28	0.71±0.41	1.35±0.57	16.03± 14.07	1.01±1.06	2.60±1.90	46.0± 24.23

表 3 c. 上部尿路疾患

上部尿路疾患	Name	α_1 -Lp %	α_2 -Lp %	α_2 -M mg/dl	Tr mg/dl	$\beta_{1C/1A}$ mg/dl	Ig-M mg/dl	Ig-G mg/dl
腎 結 核	I. Z.	0.02	0.24 ↓	0.216 ↓	0.4	0.04 ↓	0.2	3.8
遊 走 腎	K. T.	0.01	0.24 ↓	0.216 ↓	1.5	0.04 ↓	0.108 ↓	1.5
腎 孟 炎	I. M.	0.06	0.24 ↓	0.216 ↓	1.9	0.04 ↓	0.2	5.0
遊 走 腎	H. M.	0.006 ↓	0.24 ↓	0.216 ↓	0.3	0.04 ↓	0.108 ↓	0.6
腎 結 核	T. G.	0.006 ↓	0.24 ↓	0.216 ↓	6.4	0.04 ↓	0.108 ↓	11.6
腎 孟 炎	N. T.	0.04	0.24 ↓	0.216 ↓	2.7	0.04 ↓	0.2	11.6
腎 孟 炎	B. E.	0.006	0.24 ↓	0.216 ↓	0.1	0.04 ↓	0.108 ↓	0.8
腎 孟 炎	K. M.	0.13	0.24 ↓	0.216 ↓	1.2	0.1	0.19	5.0
腎 結 石	K. T.	0.10	0.24 ↓	0.216 ↓	0.1	0.04 ↓	0.108 ↓	1.5
遊 走 腎	M. R.	0.006 ↓	0.24 ↓	0.216 ↓	1.2	0.04 ↓	0.108 ↓	0.8
腎 結 核	M. M.	0.02	0.24 ↓	0.216 ↓	0.8	0.04 ↓	1.4	37.4
腎 孟 炎	A. T.	0.13	0.24 ↓	0.216 ↓	0.4	0.04 ↓	0.4	6.4
水 腎 症	F. T.	0.06	0.24 ↓	0.216 ↓	0.4	0.04 ↓	0.108 ↓	1.1
腎 結 石	Y. C.	0.006 ↓	0.24 ↓	0.216 ↓	1.5	0.04 ↓	0.108 ↓	3.8
	平均値	0.04±0.04			1.35±1.66			6.49±9.62

表 3 d. 下部尿路疾患

下部尿路疾患	Name	α_1 -Lp %	α_2 -Lp %	α_2 -M mg/dl	Tr mg/dl	$\beta_{1C/1A}$ mg/dl	Ig-M mg/dl	Ig-G mg/dl
前立腺肥大症	N. D.	0.02	0.24 ↓	0.216 ↓	1.2	0.04 ↓	0.108 ↓	1.1
前立腺肥大症	J. P.	0.06	0.24 ↓	0.216 ↓	6.4	0.04 ↓	0.108 ↓	5.0
前立腺肥大症	M. K.	0.006 ↓	0.24 ↓	0.216 ↓	0.1	0.04 ↓	0.108 ↓	3.8
前立腺肥大症	I. D.	0.01	0.24 ↓	0.216 ↓	1.2	0.04 ↓	0.108 ↓	11.6
膀 胱 炎	F. M.	0.13	0.24 ↓	0.216 ↓	2.7	0.04 ↓	0.108 ↓	5.0
膀 胱 炎	K. W.	0.01	0.24 ↓	0.216 ↓	0.1	0.04 ↓	0.108 ↓	2.1
前 立 腺 炎	T. D.	0.01	0.24 ↓	0.216 ↓	3.6	0.04 ↓	0.108 ↓	15.4
前立腺肥大症	T. I.	0.02	0.24 ↓	0.216 ↓	0.1	0.04 ↓	0.108 ↓	3.8
前 立 腺 炎	E. C.	0.01	0.24 ↓	0.216 ↓	0.3	0.04 ↓	0.108 ↓	1.5
膀 胱 腫 瘍	H. M.	0.10	0.24 ↓	0.216 ↓	1.9	0.04 ↓	0.4	15.4
前立腺肥大症	H. D.	0.04	0.24 ↓	0.216 ↓	1.2	0.04 ↓	0.2	
前立腺肥大症	N. M.	0.42	0.24 ↓	0.216 ↓	2.7	0.1	0.7	
膀 胱 炎	I. D.	0.18	0.24 ↓	0.216 ↓	2.7	0.04 ↓	0.108 ↓	
膀 胱 炎	H. D.	0.006 ↓	0.24 ↓	0.216 ↓	1.5	0.04 ↓	0.108 ↓	
膀 胱 腫 瘍	M. O.	0.03	0.24 ↓	0.216 ↓	1.2	0.04 ↓	0.108 ↓	
膀 胱 腫 瘍	Y. D.	0.18	0.24 ↓	0.216 ↓	3.6	0.1	0.108 ↓	6.4
前 立 腺 炎	A. B.	0.01	0.24 ↓	0.216 ↓	3.6	0.04 ↓	0.108 ↓	2.1
前 立 腺 癌	H. B.	0.01	0.24 ↓	0.216 ↓	0.1	0.04 ↓	0.108 ↓	0.6
膀 胱 結 石	T. K.	0.01	0.24 ↓	0.216 ↓	8.7	0.04 ↓	0.108 ↓	11.6
尿 道 狹 窄	O. D.	0.006 ↓	0.24 ↓	0.216 ↓	0.1	0.04 ↓	0.108 ↓	2.7
前立腺肥大症	M. N.	0.02	0.24 ↓	0.216 ↓	0.1	0.04 ↓	0.2	0.8
膀 胱 炎	T. M.	0.006	0.24 ↓	0.216 ↓	2.7	0.04 ↓	0.108 ↓	3.8
	平均値	0.05±0.09			2.08±2.19			6.64±6.62

↓ : 以下を示す

図3 上部尿路疾患と下部尿路疾患の血清由来尿蛋白 (斜線部は最小測定値以下を示す)

慢性糸球体腎炎に基づく腎不全の特徴は血清由来尿蛋白の著明な増加であり、中でも次のような特徴があげられる。

- 1) α_2 -Lp の出現
- 2) α_2 -M の高値
- 3) $\beta_{1c}/1A$ の高値

乳糜尿の特徴は血清由来蛋白の異常な増加であり、次のような特徴がみられる。

- 1) α_2 -Lp の高値
- 2) Ig-M の高値

上部および下部尿路疾患の特徴は両者の間には全く差がなく血清由来尿蛋白が低値であり、次の点が特徴的である。

- 1) α_2 -Lp の出現しないこと
- 2) $\beta_{1c}/1A$ の出現しないこと
- 3) Ig-M の低値

総括および考案

1. 腎移植後の拒否反応と血清由来尿蛋白との関係
死体腎移植を行なった第9例では移植後臨床的に

acute rejection は判つきりせず現在にいたっている。しかし移植後60日に一応拒否反応が疑われたが、この後期には α_1 -Lp, Tr, Ig-M, Ig-G が増加した。

移植後 330日より臨床的に腎機能が不可逆性に低下し、chronic rejection と判断された時期には、 α_1 -Lp, Tr, Ig-M, Ig-Gが持続的に増加し、特に $\beta_{1c}/1A$ が持続的に認められるようになった。

従つて chronic rejection の特徴として次の2点があげられる。

- (1) α_1 -Lp, Tr, Ig-M, Ig-G の持続的な高値
- (2) $\beta_{1c}/1A$ の持続的な出現

2. 各種疾患における血清由来尿蛋白

慢性糸球体腎炎に基づく腎不全の場合の尿蛋白 pattern の特徴は第9例の chronic rejection の場合と非常によく似ている。乳糜尿における尿蛋白は同種腎移植、慢性糸球体腎炎に基づく腎不全や上部および下部尿路疾患の場合とは全く異なっており、血清蛋白がそのまま出現したものと考えられる。上部および下部尿路疾患の尿蛋白は同種腎移植、慢性糸球体腎炎に基づく腎不全の場合のそれとは明らかに pattern が異なっている。

3. Proteinuria の pattern について

腎臓由来の蛋白尿における蛋白分画の pattern については、Friberg (1950)³⁾, Kerwick (1955)⁴⁾が zone electrophoresis によつて glomerular proteinuria と tubular proteinuria とに区別した。前者は糸球体基底膜の透過性亢進によるものであり、Albumin 値が高く、総蛋白の50%以上を占めている。後者は尿細管における蛋白再吸収障害に基づくものであり、prealbumin, α_1 -acid-gp. が増加し、Albuminは減少し、fast α_2 -comp, β_2 -comp(β_m), Transferrin, α -R, post γ が出現することが特徴とされている。

glomerular proteinuria については、糸球体基底膜の選択的透過性をしらべるために Hardwicke (1959)⁵⁾等によつて導入された Selectivity の概念が用いられている。その方法は血清と尿中の各血清蛋白分画濃度の比率を算出して Selectivity slope を作図し、その勾配の $\tan \theta$ (Selectivity θ) を求める。 $\tan \theta$ の大きいものは Selectivity が良好であるとする。また尿中蛋白分画の分子量別にクリアランスを算出して、2種の蛋白分画の間の比率を求めて Selectivity index とする。通常 Transferrin と Ig-G との比率 (Trans R. Ig-G) をもつて示標とする。

Cameron (1966)⁶⁾, Manuel (1965)⁷⁾等は glomerular

proteinuria を Selectivity index により次の3型に分類している。

1) non selective proteinuria

Selectivity index (Trans R. Ig-G) > 0.50 のもので血清由来の蛋白が全て尿中に出現するもの。

2) Selective proteinuria

Selectivity index < 0.10 のもので分子量 10^5 以下の血清蛋白だけが尿中に出現するもの。

3) intermediate type proteinuria

Selectivity index $0.10 \sim 0.50$

同種腎移植後の尿蛋白の検討に Selectivity θ を最初に利用したのは Braun and Merrill (1968)⁹⁾ である。彼等は同種腎移植32症例について検討した結果、19例は移植後の腎機能は良好であったが、移植後より3週間にわたり Selectivity は低下し、その後8例は12週間以内に、7例は12週間後に Selectivity θ は旧に復した。そして13回の拒否反応の場合の Selectivity θ を検討するといずれも低下を認めたと報告している。一方尿蛋白の増減と Selectivity θ との間には有意の相関はなく、Donor 間の差異および ischemic time の長短とも関係がなかったと述べている。

Debray-Sachs (1966)⁹⁾, Hulme (1970)¹⁰⁾, Laterre (1970)¹¹⁾, Revillard (1965)¹²⁾ 等は尿蛋白の starch gel electrophoretic pattern の変化から同種腎移植直後には glomerulo-tubular pattern を示し、この tubular proteinuria は固有腎の病変や免疫現象に基づくものではなく、腎移植時の ischemia に基づく尿細管細胞の障害に関係し、glomerular proteinuria も同様に ischemia に基づく糸球体基底膜の透過性に関係があると報告している。tubular proteinuria が ischemia に起因することは McLean and Robson (1966)¹³⁾ が他の ischemic renal failure の場合にも同様の pattern を認めたという報告によつて裏付けられる。移植直後の tubular proteinuria の期間は平均6日 (3~11日) であり、pure tubular proteinuria の際には尿蛋白量は少なく $10 \sim 50 \text{ mg/dl}$ といわれている。一方 Revillard¹²⁾ は移植直後の Living donor と Cadaver donor の glomerular proteinuria の比較をおこない Cadaver の方がその頻度が高くその期間も長いと報告している。この移植直後の glomerulo-tubular proteinuria は次第に tubular type に移行する。このことは糸球体基底膜の改善の方が尿細管のそれより早いことによるとされている。Laterre¹¹⁾, Revillard¹²⁾ は同種腎移植直後に早期の拒否反応がおこると尿蛋白量が増加し、その pattern が

glomerular proteinuria の型に移行すると報告しているが、Cronsner (1967)¹⁴⁾ は移植直後の pattern と変らなかったといっている。

4. Proteinuria の分画について

著者は同種腎移植例において採尿と同時に採血をおこなっていないので Selectivity index を算定することができなかつた。よつて Cameron, Manuel の規準に準じて proteinuria の分画の面から考察を試みた。すなわち移植後尿中に出現する蛋白亜分画の種類とその分子量を示標として臨床経過との関係を追求した。ただし抗体吸収法では最小測定濃度は等価点に左右されるため、 α_2 -Lp は33倍濃縮の条件下ではその最小測定濃度は大きい価となつた。また Albumin は等価点が大きいので判定より除外した。

同種腎移植例、慢性糸球体腎炎に基づく腎不全、乳糜尿例、上部および下部尿路疾患例の血清由来尿蛋白の共通している特徴は、絶対量の最も多いのが分子量 $1.56 \times 10^5 \sim 1.61 \times 10^5$ の Ig-G であり、次いで分子量 0.9×10^5 の Tr であつたことである。高分子量の α_2 -Lp, $\beta_{1C}/1A$, α_2 -M は Ig-G, Ig-M に比較するとその量の微量であつた。従つて腎移植例および腎不全例における尿蛋白は糸球体基底膜での Selectivity に左右されているものと考えられる。IgG の量が Tr に比較して多いことはその理由が明確ではないが、血清蛋白中にそれらの占める比率、さらに γ -globulin 由来の Light chain との関係が考えられる。同種腎移植後の尿蛋白の変動を検討してみると、症例9では移植直後より4~14日をピークとする変動が認められる。この際には α_1 -Lp, Tr, Ig-G を主体とする比較的分子量の低い蛋白が出現しており、Selective proteinuria と考えられ、同時に tubular proteinuria も関与していると考えられる。この症例は早期の rejection episode を欠いているため拒否反応と血清由来尿蛋白との関係を十分に追求することができなかつたが、拒否反応がおこつた場合には glomerular proteinuria に移行するという報告を考慮すると、臨床的に拒否反応がはつきりしない場合でも高分子量の Ig-M, $\beta_{1C}/1A$, α_2 -M, α_2 -Lp の出現もしくは増加は rejection の示標となりうると考えられる。chronic rejection において $\beta_{1C}/1A$ が極めて微量であるが 0.1 mg/dl をこえて持続的に出現することから $\beta_{1C}/1A$ は chronic rejection の示標にも適していると考えられる。

chronic rejection では α_2 -Lp, α_2 -M が出現しないことから non selective proteinuria よりむしろ interme-

diate type proteinuria と考えてもさしつかえないであろう。

一方慢性糸球体腎炎に基づく腎不全の場合は non selective proteinuria であり、その pattern は同種腎移植後の chronic rejection の場合と多くの共通性がある。従って chronic rejection は進行すると共に慢性糸球体腎炎に基づく腎不全の pattern に移行するものと考えられる。

chronic rejection の pattern と上部および下部尿路疾患のそれを比較してみると明らかに異なっている。従って同種腎移植後に感染を合併したとしても尿蛋白の pattern からその鑑別は容易であろう。

Harlan (1967)¹⁵⁾ は強度の尿蛋白は glomerular origin であり、そのような症例では lobular membranous glomerulonephritis をおこしているものと考え、特にリンパ球型分類に適合しない際にはこのような糸球体の変化が強くおこると報告している。そしてこのような治療に強く抵抗する chronic rejection を防止する方法は目下のところ graft と recipient との組織適合性を合致させる以外にない。

血清由来尿蛋白を拒否反応の早期診断の面から追求することは測定に時間がかかるために有用とはいえないが、拒否反応の全体的把握、特に臨床症状のはつきりしない chronic rejection の診断とその予後を推定するためにはすぐれた方法であると考えられる。このためには高分子量の $\beta_1c/1A$, Ig-M を示標とすることが最も適している。

5. 腎機能と尿蛋白との関係

Debray-Sachs⁹⁾ は38症例中の同種腎移植を腎機能の良好な群と不良の群とに分け尿蛋白量と腎機能との関係をみているが、有意の相関はないと報告している。

著者も慢性糸球体腎炎に基づく腎不全28症例の血清由来尿蛋白亜分画と BUN の相関をみたが有意の相関は得られなかった。(表3a)

しかし同種腎移植後長期間生存した第9例の経過において48検体について尿蛋白と BUN の相関を検討して見たところ、表1の如く α_1 -Lp は $r = 0.217$, $p > 0.05$, Tr は $r = 0.428$, $p < 0.05$, Ig-G は $r = 0.554$, $p < 0.001$ であった。

すなわち α_1 -Lp は BUN と有意の相関は認められなかったが Tr, Ig-G は有意の相関を示した。 α_2 -Lp, α_2 -M は全経過を通じそれぞれ0.24%以下、0.216mg/dl以下であったので除き、 $\beta_1c/1A$ は chronic rejection の時期にかぎって出現した関係上検体が少ないので除外した。

Ig-M は 0.108mg/dl以下を0とみなし検体48で相関を求めると $r = 0.456$, $p < 0.05$ で有意の相関が認められた。

同種腎移植後の尿蛋白は感染および血管吻合部の血栓によるものを除外すれば、transplant crisis, glomerular damage に起因するはずであるから腎機能と血清由来尿蛋白は有意の相関を示すはずであり、この症例においても Tr, Ig-G および Ig-M は有意の相関を示した。しかし α_1 -Lp とは相関がなかった。その理由として分子量が Tr, Ig-G よりも大きいために拒否反応によって糸球体基底膜の透過性がある程度亢進しても、 α_1 -Lp を透過する程ではなかったものと考えられる。

結 語

同種腎移植2症例、慢性糸球体腎炎に基づく腎不全28症例、乳糜尿10症例、上部尿路疾患14症例および下部尿路疾患22症例について血清由来尿蛋白亜分画について検討した。

被検尿をVisking-tubeを用い24時間透析後Polyethylene Glycolにて33倍に濃縮し、この濃縮尿を抗体吸収法で定量した。対象とした蛋白亜分画は α_1 -Lp, α_2 -Lp, α_2 -M, $\beta_1c/1A$, Tr, Ig-M, Ig-G である。

同種腎移植の症例9は死体腎移植例で3年後の現在生存中であり、拒否反応の episode ははつきりせず次第に chronic rejection のため腎機能の低下を来している。症例9の臨床経過と血清由来尿蛋白の変動をみると

1) 移植後 α_1 -Lp, Tr, Ig-G は著明に増加したが3週間後で正常化した。 $\beta_1c/1A$, α_2 -M, α_2 -Lp 等の高分子量蛋白は出現しなかった。このことは ischemia に基づく selective glomerular proteinuria と tubular proteinuria とが重複したものと考えられる。

2) 移植後60日に拒否反応と考えられた時期に応じて α_1 -Lp, Tr, Ig-M, Ig-G は増加したが、 α_2 -Lp, α_2 -M, $\beta_1c/1A$ は出現しなかった。

3) 臨床的に chronic rejection と考えられる330日以後ではこれまで出現しなかった $\beta_1c/1A$ が持続的に出現し、Ig-M の値も増加してきた。このことより chronic rejection は intermediate type の glomerular proteinuria に一致するものと思われる。

4) 尿蛋白と BUN との相関をみると α_1 -Lp は有意の相関が認められなかったが、Tr, Ig-G は有意の相関が認められた。

慢性糸球体腎炎に基づく腎不全例と chronic rejection を比較すると両者の尿蛋白の pattern は良く類似していた。そして上部および下部尿路疾患の場合には、その

pattern は chronic rejection および慢性糸球体腎炎のそれと明らかに異なっていた。

乳糜尿症例では尿蛋白の異常な高値を示しそのpattern は血清と全く同じであつた。

稿を終るに臨みご指導とご校閲を賜わった恩師近藤厚教授に深謝し、実験についてご助言を賜わった星野知生博士に感謝いたします。またご協力をいただいた当泌尿器科教室各位に感謝いたします。なお本研究の一部は昭和45年度文部省科学研究費（総合研究）の補助を受けたことを附記する。

この論文の要旨は昭和46年4月4日第59回日本泌尿器科学会総会において発表した。

文 献

- 1) 星野知生：日泌尿会誌, **61**, 37, 1970.
- 2) 星野知生：臨床免疫, **2**, 171, 1970
- 3) Friberg, L.: Acta med. scand., **138**, Suppl., 240, 1, 1950.
- 4) Kerwick, R.A.: Brit. J. industr. Med., **12**, 196, 1955.
- 5) Hardwicke, J. and Soothill, J.F.: Lancet, **1**, 500, 1959.

- 6) Cameron, J.S.: Lancet., **2**, 242, 1966.; Proc. roy. soc. Med., **59**, 512, 1966.
- 7) Manuel, Y.: Les protéines du liquide céphalorachidien Sci. Diss. Lyon., 1965.
- 8) Braun, W.E. and Merrill, J.P.: Transplantation., **6**, 867, 1968.
- 9) Debray-Sachs, M. and Sachs, C.: Nature, Lond., **212**, 209, 1966.
- 10) Hulme, B. and Hardwicke, J.: Proteins in normal and pathological urine, p. 292 (Karger Basel/New York 1970).
- 11) Laterre, E.C.: Proteins in normal and pathological urine, p. 300 (Karger Basel/New York 1970).
- 12) Revillard, J.P. and Manuel, Y.: Les proteinuries, valeur sémiologique de leur étude électrophoretique, Camugli, Lyon., 1965.
- 13) McLean, P.R. and Robson, J.S.: Lancet., **1**, 539, 1967.
- 14) Cronsner, J., Antonine, B., Dormont, J., Debray-Sachs, M., Leski, M. and Bach, J.F.: J. Urol. Néphrol., **73**, 356, 1967.
- 15) Harlan, W.R.: New Engl. J. Med., **277**, 769, 1967.

(1972年9月4日受付)