Cyclosporine 投与ラットの腎毒性の電顕的観察

木村 茂三*

慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室
(主任: 田崎 寛教授)

長谷川 親太郎

中 蘭 昌 明

田 崎 寛

ELECTRON MICROSCOPIC OBSERVATION OF THE NEPHROTOXICITY
IN RATS RECEIVING CYCLOSPORINE

Shigezo Kimura, Shintaro Hasegawa, Masaaki Nakazono and Hiroshi Tazaki

Department of Urology, School of Medicine, Keio University Hospital

(Director: Prof. Hiroshi Tazaki)

The objective of this study is to elucidate the mechanism of cyclosporine (CsA) nephrotoxicity based on patho-morphological observations. Six weeks old male Sprague-Dawley rats were used. The animals were divided into 4 groups according to the dose of CsA administered. Group A or B: 100 mg or 300 mg/kg/day of CsA was given orally for consecutive 3 weeks. group C: 500 mg/kg/day was given for consecutive 2 weeks. Group D: no treatment. The animals in group A and B were sacrificed 1, 2 and 3 weeks after the initial administration. To evaluate the recovery process, they were sacrificed 1 and 2 weeks after cessation of the administration. In group D animals were sacrificed 1 and 2 weeks after the initiation. Renal function was evaluated by biochemical parameters, namely, BUN and creatinine. Pathomorphological observations were performed by microscopy, electron microscopy, and electron microscopic histochemistry (ALPase, ATPase). The microscopic observation disclosed focal vacuolation of the epithelium confined to the proximal tubuli but it was rather mild in its severity and the renal function was not impaired significantly. Electron microscopic study showed a possibility that administered CsA was transferred to epithelial cells of the proximal tubuli through two different pathways in the kidney: one was direct absorption from the tubular lumen and the other was transfer from the circulating blood in the interstitial vessels via the basement membrane. As for the organella, vacuolar changes in the intracellular membrane system, mainly endoplasmic reticulum and increased lysosome were considered to have some relationships to the renal dysfunction induced by the agent.

要旨: Cyclosporine (CsA) 投与による腎毒性の解明のため, 雄6週齢の Sprague-Dawley ラットを用い病理形態学の面から検討したので報告する。

実験はラットを100mg/kg, 300mg/kg 連日3週間経口投与群と500mg/kg 連日2週間経口投与群の4群に分け, 100mg/kg, 300mg/kg 群は投与開始後1, 2, 3週, 中止後1, 2週目, 500mg/kg 群は投与開始後1, 2週目に屠殺して, BUN, creatinine の測定をした。また光顕, 電顕, 電顕組織化学(ALPase, ATPase) の手法を用いて病理組織学的検討を行った。

光顕的には近位尿細管上皮の局所的な空胞変性が主で比較的軽度の変化であり, 腎機能障害も軽度であった。

電顕的には近位尿細管上皮の管腔側からの再吸収および間質の周囲血管から基底膜を通して上皮細胞内へ移行する二つの経路があると考えられた。また細胞内小器官では小胞体を主とする細胞内膜成分の空胞変性とライソゾームの増加が腎機能障害と何らかの関係があると考えられた。

* 済生会神奈川県病院

I. 緒 言

Cyclosporine (以下 CsA と略記) は1978年に Calne ら¹⁾により臓器移植の免疫抑制剤として欧米にて使用され、その著明な拒絶反応抑制効果が認められている。

一方、臨床上也もっとも問題となる副作用は腎および肝毒性である。特に腎毒性については移植腎の拒絶反応と CsA 投与による腎毒性との鑑別診断が必要となる。しかし CsA 投与の腎毒性の発生機序については、まだ不明な点が多い。

今回 CsA 投与の腎毒性の発生機序について主に病理形態学的な面から検討した。すなわち CsA を Sprague-Dawley rat (以下 SD 系ラットと略記) に 100, 300, 500mg/kg, 2～3 週間大量、長期経口投与を行い、現在まで 100mg/kg 投与群までの報告しかないので従来の報告ではみられなかった病理形態学的な面を中心にして報告する。また、著者らがすでに報告してきた各種の薬剤による腎毒性の発生機序についての病理形態学的研究^{2)～8)}と比較検討した。

II. 材料および方法

1. 実験動物および使用薬剤

動物実験には雄 6 週齢体重 200g 前後の SD 系ラット約 70 匹を用い、適宜に飲料水 (水道水) を補給した。食飼制限などは行わなかった。CsA は粉末であり常温にて無水エタノールに溶解し、olive oil にて希釈した。投与量は 100mg/kg, 300mg/kg, 500mg/kg とし、1 日 1 回胃管にて経口投与した。コントロール群は溶媒のみを同様に投与した。

2. 実験方法

実験方法は CsA を 100mg/kg, 300mg/kg 投与群と 500mg/kg 投与群に分け、前者は 3 週間連日投与し、その間 7, 14, 21 日目に屠殺し、投与中止後 7, 14 日と 2 週間にわたり観察、後者は大量投与のため投与中の死亡率が高く、2 週間のみ投与、その間 7, 14 日目に屠殺した。実験動物は 100mg/kg 群 20 匹, 300mg/kg 群 21 匹, 500mg/kg 群 10 匹, control 群 20 匹にて実験を行った。

3. 検査項目

1) 腎機能検査

腎機能検査の指標として血清尿素窒素 (BUN) と血清クレアチニン値 (creatinine) を測定、測定には日立オートアナライザー H736 を使用した。

2) 光学顕微鏡検査

実験動物は屠殺後直ちに摘出した腎組織を切り出し、10%ホルマリン固定を行い、型のごとく H-E 染色、

PAS 染色を行い光学顕微鏡 (以下光顕と略記) にて観察した。

3) 電子顕微鏡検査

腎皮質を髄質に近い部、表層に近い部より 2 つの小片をとり、2.5% グルタルアルデヒド (pH 7.4 磷酸緩衝液) で 24 時間固定、同緩衝液で洗浄後 1% 4 酸化オスミウムで 1 時間固定、後処理は通常の方法で行った。髄質に近い皮質の部を主として超薄切片を作り JEM-100B 型電子顕微鏡 (以下電顕と略記) で観察した。

4) 電顕組織化学検査

電顕組織化学検査では alkaline phosphatase (以下 ALP ase と略記) および adenosine triphosphatase (以下 ATP ase と略記) について検討した。方法は腎皮質部分を電顕固定試料よりやや大きく細切して 4% パラホルムと 3% グルタルアルデヒドを混合した固定液で 24 時間固定、50～100 μ m に薄切して ALP ase はクエン酸鉛法⁹⁾、ATP ase は Wachstein and Meisel 法⁹⁾により行った。反応は室温で 30 分、その後、緩衝液で洗浄して 4 酸化オスミウムで後固定、以下通常の方法で処理した。

III. 所 見

1. BUN, creatinine の変動

BUN, creatinine の変動について調べ、その結果は表 1、表 2 のとおりであった。

100mg/kg 群では 21 日目までに 20 匹中 8 匹 (死亡率 40%)、300mg/kg 群では 21 日目までに 21 匹中 9 匹 (死亡率 43%) 死亡した。両群とも投与中止後の死亡はみられなかった。500mg/kg 群では 14 日目までに 10 匹中 6 匹 (死亡率 60%) 死亡して実験の継続が出来なくなり投与開始 2 週間にて実験を中止した。全般に死亡率が高く正確な統計処理は出来なかった。

BUN, creatinine は表 1、表 2 のように投与開始後

表 1

表 2

1 週間目より計測した。表 1 のように BUN の上昇の方が creatinine の上昇よりも強く、BUN は 500mg/kg 群投与 2 週間目に正常上限値を若干越えていると考えられる変動がみられたが、creatinine は 500mg/kg 群でも正常上限値は越えていなかった。BUN, creatinine の変化も dose dependent の変化と考えられた。

2. 光顕所見

腎では糸球体および間質、血管系にはいずれの時点でも特記する変化はなく、変化がみられたのは近位尿細管上皮、特にその直部であった。

主病変は近位尿細管上皮の局所的な空胞変性であり、さまざまな程度の空胞変性が混合してみられたが一般的には比較的軽度の尿細管上皮の形態学的変化と考えられた。なお光顕所見では実験動物の個体差も強く、同一投与量でも変化の強弱の差はかなり強くみられた。しかし一般的には CsA の投与量、日数の増加とともに、その変化はやや強くなる傾向がみられた。

空胞変性は主に皮髄境界にみられ、軽度の場合は細胞質の好酸性の低下や膨化を伴っており、高度になると写真 1 のように尿細管上皮が明調化して、核が空胞変性に圧迫されて偏在したり、核の萎縮や脱落がみられ上皮細胞の polarity がなくなり局所的な細胞壊死を呈する部位もみられた。一般的には focal cytoplasmic degradation の変化と考えられた。

空胞変性がもっとも強く出現したのは 300mg/kg 3 週間群であり、ついで 500mg/kg 2 週間群、300mg/kg 2 週間群であった。これより軽度のものが 500mg/kg 1 週間、300mg/kg 1 週間、100mg/kg 3 週間の順であり、もっとも軽度のものは 100mg/kg 1, 2 週間群であった。しかし投与総量の大小ほど組織像に変化は強く出現しなかった。全例で円柱形成やリポフスチン

写真 1 CsA 300mg/kg 投与 14 日の光顕像 (H-E 染色)

尿細管上皮の空胞変性が著明で核の偏在、萎縮、脱落があり局所的な細胞壊死がみられる。

顆粒はみられず 300mg/kg 3 週間群および 500mg/kg 2 週間群では集合管腔内に石灰沈着がみられた。

回復過程では 100mg/kg 1 週間群、300mg/kg 1 週間群ではまだ空胞変性がみられたが両群とも 2 週間ではほとんど空胞変性はみられず回復していた。300mg/kg 群では 2 週間後も石灰沈着がみられた。以上のような経過より、全体的には reversible な変性像として理解された。

3. 電顕所見

光顕的变化がみられた近位尿細管上皮特にその直部を中心に電顕的観察を行った。光顕でみられた変化は主に局所的な近位尿細管上皮の空胞変性であり、この変化の成り立ちの微細構造的変化を中心に検討した。そして近位尿細管上皮の変化を刷子縁側、細胞内小器官、基底側の三つの部分における変化として検討した。

電顕所見は CsA 100mg/kg 群と大量投与である 300mg/kg 群、500mg/kg 群と二つに分けて観察した。

1) 近位尿細管、特にその直部の変化

① 刷子縁側の変化：

刷子縁側では投与量の大小にかかわらず、ほとんど変化はみられなかった。ただ、投与量と関係なく、ごく少数の実験動物で写真 2 のように刷子縁基底部に棍棒状の拡張像がみられた。また全投与群にしばしば写真 3 のように apical vesicle の増加がみられた。

② 細胞内小器官の変化：

投与初期より滑面小胞体の増加および塊状の凝集が投与量にかかわらず少数の近位尿細管上皮にみられ

写真2 CsA 100mg/kg 投与14日の近位尿細管上皮の電顕像
矢印は刷子縁(Bb) 基底部の棍棒状の拡張像を示す(×15,000).

写真3 CsA 300mg/kg 投与14日の近位尿細管上皮の電顕像
矢印は apical vesicle の増加を示す(×11,000).

写真4 CsA 300mg/kg 投与14日の近位尿細管上皮の電顕像

矢印(1本)はライソゾーム(Ly)の増加を示し、矢印(2本)は少数のミエリン様小体(My)の出現を示す(×6,000).

た、また dose dependent な変化であるが全投与群において写真4のようにライソゾームの増加、少数のミエリン様小体(myeloid body)の出現がみられた。ミトコンドリアの変化は主に300mg/kg 群、500mg/kg 2週間以上の投与群でみられ円形化、基質の濃染化がみられた。もっとも投与量の多い500mg/kg 2週間投与群でのみ写真5のように giant mitochondria がみられた。

また写真6にみられるように小胞体を中心とする局所的な細胞内膜成分の空胞変性が共通の所見としてみられた。この変化は全投与群でみられ基本的には dose dependent な変化である。この所見が光顕の空胞変性に対応するものである。この変化は滑面小胞体、粗面小胞体および細胞内小胞などの空胞化によるものであり、さまざまな大きさの空胞がみられ、変化の強い場所では写真6のように近位尿細管上皮全体を占めるほどになる。また、これらの空胞は写真7でみられるように表面にリボゾームのみられる粗面小胞体とみられない滑面小胞体より成り立っていて、これら小胞体が近位尿細管上皮の空胞変性の主体をなすものと考えられる。

③ 基底側の変化

基底側では一般に刷子縁側よりも変化が強くみられる。

基底側では basal lipid droplet が投与量に関係なく、しばしばみられた。さらに基底側では300mg/kg、500mg/kg 2週間以上の投与群では写真8のように基

写真5 CsA 500mg/kg 投与14日の近位尿細管上皮の電顕像
矢印はGM (giant mitochondria) を示す (×20,000).

写真6 CsA 300mg/kg 投与14日の近位尿細管上皮の電顕像
近位尿細管上皮に著明な空胞変性がみられる (×2,400).

底部陥凹 (basal folding) の配列の乱れや拡大, ミトコンドリアの膜構造からの遊離などの全般的に細胞小器官の基底膜からの遊離傾向がみられ, 特に著明な変化は500mg/kg 2週間群でみられた.そして500mg/kg 2週間群では2匹ともに興味ある所見として写真8の

写真7 CsA 300mg/kg 投与21日の近位尿細管上皮の電顕像
矢印 (1本) は粗面小胞体 (rER), 矢印 (2本) は滑面小胞体 (sER) を示す (×18,000).

写真8 CsA 500mg/kg 投与14日の近位尿細管上皮の電顕像
基底部陥凹の拡張, 配列の乱れ, 基底膜 (Bm) からの遊離傾向を示し, 矢印 (1本) は高電子密度の顆粒を示し, 矢印 (2本) のように限界膜にかこまれている場所もある (×8,000).

矢印 (1本) で示されるように小型の電子密度の高い顆粒がみられ, 場所により矢印 (2本) のように限界膜にかこまれている所見がみられた.

写真9, 写真10 CsA 300mg/kg 投与14日の近位尿管上皮および対照群の電顕像 (ALPase)

写真9は対照群, 刷子縁 (Bb) に黒色の酵素活性がみられる。写真10は投与群, 矢印のように酵素活性が低下している ($\times 12,000$)。

2) その他の変化

小胞体を主とする空胞変性は近位尿管上皮に局限していたが遠位尿管上皮には光顕では空胞変性がみられなかったが, 電顕ではライソゾームの増加およびミエリン様小体がしばしばみられた。糸球体, 間質, 血管系には変化がみられなかった。

4. 電顕組織化学および酵素組織化学所見

1) ALP ase

ALP ase 電顕レベルでの酵素活性は正常では写真9のように近位尿管刷子縁に黒色の酵素反応産物としてみられる。前述したように本実験では刷子縁には電顕所見がほとんどみられない。しかし酵素活性では写真10のように部分的には酵素活性が低下している部位もあり, 局所的には酵素活性の変動していることも考えられる。

2) ATP ase

ATP ase の酵素活性は通常, 遠位尿管の基底部陥凹, 基底部および細胞間に活性がある。本実験でも写真11のように近位尿管上皮には著明な空胞変性がみられるが酵素活性は全くなく, 遠位尿管上皮の基底部陥凹, 細胞間に酵素活性がみられた。

IV. 考 按

1. CsA 投与と腎機能の変動

実験群では投与量の大小にもかかわらず, 一般に投与初期には著明な食欲低下によると思われる体重減少がみられた。

腎機能の指標としてはBUN, creatinineを測定し

写真11 CsA 300mg/kg 投与14日の尿管上皮の電顕像 (ATPase)

矢印のように遠位尿管 (DT) の基底部陥凹 (BF) および細胞間に黒色の酵素活性がみられる。近位尿管 (PT) では空胞変性は著明であるが酵素活性はみられない ($\times 4,000$)。

た。これらは表1, 表2のように投与総量とほぼ比例して増加したが, creatinineは正常上限値は越えずBUNは500mg/kg 2週間群のみ若干越えていた。腎機能障害はごく軽度であった。また表1, 表2にみられるようにcreatinineに比べ, BUNの上昇が著明であるが, これは投与初期にみられた食欲不振とも関係してRyffel¹⁰⁾の指摘するように catabolism の亢進による可能性も考えられた。

2. CsA 投与ヒト移植腎と動物実験の腎の病理組織像

CsA 投与ヒト移植腎の病理組織像はかなり数多く報告されている¹¹⁾。

一方CsA投与による動物実験の病理組織像の研究は比較的少ない^{12)~16)}。

CsA 投与ヒト移植腎の病理組織像はすでに1985年 international workshop にて Bergstrand ら¹¹⁾により表3に示すように詳細な報告がなされており, 今回のCsA投与動物実験の腎は表3のType Bの2, toxic tubulopathy の変化がみられるのみであり, 間質, 血管

表 3

Type A: Lesions unrelated to CsA

1. Classical rejection
2. Other lesions, e.g. ATN, infarction, and recurrent glomerulonephritis, viral infection

Type B: Lesions possibly related to CsA

1. Diffuse interstitial fibrosis
2. Toxic tubulopathy
3. Peritubular capillary congestion
4. CYA-associated arteriolopathy
5. Interstitial fibrosis, striped form, with tubular atrophy

系には変化がみられなかった。これは移植腎と比較して CsA 投与期間が短期間であることにもよるが、間質線維化の初期像の間質の浮腫も認められなかった。

Bergstrand らは表 3 にみられる toxic tubulopathy の特徴像として主に近位尿細管上皮における phagolysosome, giant mitochondria, isometric vacuolization の出現と各部位における microcalcification の出現を指摘している。本実験は動物実験であるが所見の項目で前述したように集合管腔内の石灰沈着, lysosome の増加 (写真 4), giant mitochondria (写真 5), isometric vacuolization (写真 6) の出現のようにほぼ同様の所見がみられた。その他、本実験では basal lipid droplet, 写真 8 の基底膜からの遊離傾向や高電子密度の顆粒の存在などがみられた。

従来の CsA 投与動物実験では全く報告されておらず、本実験で始めてみられた変化は giant mitochondria および基底側の高電子密度の顆粒の存在であり、これらの 2 つの変化はいずれも 500mg/kg 2 週間群の大量投与でのみ、みられた変化であり、その電顕像の解析は困難であるが、将来、検討しなければならない問題である。

3. CsA の腎近位尿細管上皮内への輸送経路

多くの薬物性腎症の際には薬物は尿管管腔内より上皮細胞内に達すると考えられている。しかし今回の実験の結果より CsA が尿管管上皮細胞内に達する経路としては管腔側からと間質毛細血管から尿管管基底膜を通過して入る二つの経路が存在するものと考えられる。

管腔側から入るものとしては著者らがすでに報告したように低分子デキストラン²³⁾、アミノ配糖体抗生物質⁷⁾、CDDP 投与⁸⁾の動物実験でみられた。この点を本

実験と比較すると、本実験では写真 2、写真 3 にみられるように CsA が管腔側より pinocytosis の形式で取り込まれる所見もみられるが、この変化はところどころの尿管管上皮にみられるのみで、この点、管腔側からの再吸収は少量であるように考えられた。

これに対して基底側にはより強い変化がみられた。すなわち、基底側では 300mg/kg 群、500mg/kg 群の大量投与群ではしばしば写真 8 のように基底部陥凹の配列の乱れおよび拡大、ミトコンドリアの膜構造からの遊離傾向などの基底膜からの分離傾向がみられる。さらに、500mg/kg 2 週間投与群では写真 8 でみられるように小型の高電子密度の顆粒が基底側に存在し、これが刷子縁側では限界膜にかこまれていた。また文献上からも基底部陥凹の減少¹⁶⁾、膨化および拡大¹⁷⁾、基底部細胞小器官の基底膜からの剥離傾向¹²⁾など基底部の多彩な変化が報告されており、これらの点から CsA は間質毛細血管から基底側を通過する経路も存在すると考えられ、本実験の電顕所見より基底膜輸送系が主であり、刷子縁側からの再吸収は従であると考えられた。

CDDP および CsA 投与による尿管管上皮の基底膜輸送系の存在について、鈴木¹⁸⁾は CDDP 投与動物における過酸化脂質 (LPO), cyclic AMP の検討により生化学的観点より報告しており、著者らも電顕所見よりその可能性を報告した⁸⁾。また阿曾ら¹⁹⁾は CsA 投与ラットの電顕所見より近位尿管管上皮の刷子縁に変化がなく、過酸化脂質が上昇することより主として基底膜輸送系により流血中から吸収されて直接、近位尿管管細胞を障害する機序を考察している。本実験でも電顕所見より阿曾らの説とほぼ同様の機序が考えられた。

本実験では近位尿管管刷子縁の酵素活性を観察するため ALP ase を行ったが、通常電顕写真 (写真 2、写真 3) とは異なり、写真 10 のように局所的には刷子縁の酵素活性が低下している部位もみられた。このことは刷子縁の形態と酵素活性が細部では異なる可能性も考えられた。つぎに尿管管基底部の酵素活性を観察するため ATP ase を施行したが、写真 11 のように遠位尿管管基底部の変化しか解明出来ず、今後、近位尿管管基底部の解明には形態学的には電顕像のみの検討では不十分であり、電顕オートラジオグラフィなどの新しい方法論も必要になると考えられる。

4. CsA 投与による近位尿管管障害と腎障害および文献的考察

CsA 投与による腎毒性は dose dependent で可逆性

の変化である²⁰⁾²¹⁾とされている。形態学的には近位尿細管障害であるとされている。現在までのCsA投与動物実験の形態学的所見の報告では、本実験でもみられたように近位尿細管上皮、とくにその直部を中心とする小胞体の空胞変性、ライソゾームの増加、少数のミエリン様小体の出現を伴ったfocal cytoplasmic degradationとしてみられる^{12)~15)}。しかしミトコンドリアの変化¹⁰⁾¹²⁾¹⁶⁾、basal lipid droplet¹³⁾¹⁴⁾²²⁾や石灰沈着¹³⁾の報告は比較的少ない。

CsA投与による腎障害について文献的に考察すると形態学のほか生理学、生化学などの面からも広く検討されているが、まだはっきりとした結論はついていない。

腎障害について細胞内小器官を検討すると小胞体での滑面小胞体の塊状の凝集があり、この変化はCDDPでも報告⁹⁾したが、これは毒性薬物に対する生体側の初期の細胞反応あるいは解毒機能と考えられる。滑面および粗面小胞体は細胞内で蛋白合成、転送、濃縮などの役割をしており、空胞化により、この経路が障害されると思われる。文献上でも小胞体のリボゾーム合成障害が細胞機能障害と関係があるのではないかと考察している¹⁵⁾²³⁾。ライソゾームでは動物実験でも尿中NAG活性の上昇が指摘され¹²⁾¹³⁾¹⁵⁾、本実験でも写真4のようにライソゾームの増加がみられる。しかしライソゾームは異物処理機能としての他の薬剤投与²⁾⁷⁾⁸⁾でもその増加がみられ、CsA投与の特異的な変化ではない。ミトコンドリアではその多彩な変化は本実験以外でも2, 3の論文で指摘されている¹²⁾¹⁶⁾が文献上腎障害との関連について肯定する考え方²⁴⁾と否定する考え方²⁵⁾があり未解決である。

腎の機能面の考察ではcatabolicな状態を重視する説¹⁰⁾、尿細管機能よりも糸球体機能を重視する説¹⁷⁾、血中プロスタサイクリンの合成阻害を重視する説²⁶⁾、交感神経を刺激することによるレニン-アンジオテンシン系の影響を重視する説²⁷⁾などがみられる。

一方、腎とくに尿細管の形態学的変化を重視する考え方では前述したように近位尿細管上皮の局所的な変化があり、そのため近位尿細管の再吸収能に障害がおこり尿細管腔の内圧の上昇および尿中のNaCl量の増加によるmacula densaのfeed back機構によりレニンの分泌増加、アンジオテンシン産生増加による糸球体濾過の低下により腎障害をおこしてのではないかとしている¹⁴⁾¹⁵⁾。一般的にはこの説が有力であり、著者らはこれらの変化に前述した細胞小器官、とくに小

胞体の機能障害が加わって腎障害がおこってくるものと考えている。しかし本実験を含めてこれらの実験にはいわゆるtubuloglomerular feed back機構についての明確な根拠がなく、これらの点については将来、十分な検討が必要であろう。

V. 結 語

SD系ラットを使用して従来報告されていないCsA大量投与の実験を行い、主に病理形態学的検討を行った。

腎機能検査ではごく軽度のBUNの上昇しかみられなかった。光顕的には局所的な近位尿細管上皮の空胞変性がみられ電顕的には小胞体を主とする細胞内膜成分の空胞変性、ライソゾームの増加、少数のミエリン様小体の出現、多彩なミトコンドリアの変化、basal lipid dropletの出現などがみられた。きわめて特徴的な所見としては、動物実験で始めてgiant mitochondriaおよび主に基底部に高電子密度の小さな顆粒がみられたことである。

稿を終るに臨み、本論文の御校閲を賜りました慶應大学病理学教室坂口弘教授に心から感謝の意を表します。また終始技術的御援助を頂いた病理学教室榎本康弘先生に感謝致します。

本論文の要旨は第18回日本臨床電子顕微鏡学会、第74回日本泌尿器科学会総会に於いて報告をした。

文 献

- 1) Calne, R.Y., White, D.J.G., Thiru, S., Evans, D. B., McMaster, P., Dunn, D.C., Craddock, G.N., Pentlow, B.D. and Rolles, K.: Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet*, 2, 1323—1327, 1978.
- 2) 木村茂三: 低分子デキストランによる浸透圧性腎症の臨床病理学的研究。日腎会誌, 11, 605—627, 1969.
- 3) 木村茂三: 低分子デキストランによる浸透圧腎症回復期の病理学的研究。日腎会誌, 12, 669—681, 1970.
- 4) 木村茂三, 田崎 寛: 薬剤による尿細管障害。細胞, 15, 450—456, 1983.
- 5) Kimura, S.: Electron microscopic observation on various drug-induced tubule cell alterations. *J. Clin. Electron Microscopy*, 16, 443—444, 1983.
- 6) Kimura, S. and Tazaki, H.: Electron microscopic observation on nephrotoxicity of cisplatin. *J. Clin. Electron Microscopy*, 16, 704—705, 1983.
- 7) 木村茂三, 中園昌明, 田崎 寛: アミノ配糖体抗生物質投与の腎毒性の電顕的観察。日泌尿会誌, 75, 181—196, 1984.

- 8) 木村茂三, 中園昌明, 田崎 寛: Cis-Diamminedichloroplatinum(II)投与の腎毒性の電顕的観察. 日泌尿会誌, 76, 1439—1453, 1985.
- 9) 斉藤多久馬: Phosphatase と esterase. 組織細胞化学の基礎技術と応用, 第1版, 22—26, 日本組織細胞化学会, 日本メディカルセンター, 1978.
- 10) Ryffel, B.: Experimental toxicological studies with cyclosporin A. White, D.J.G. ed., 45—75, Elsevier Biomedical, 1982.
- 11) Bergstrand, A., Bohman, S.O., Farnsworth, A., Gokel, J.M., Krause, P.H., Lang, W., Hihatsch, M.J., Oppedal, B., Sibley, R.K., Thiru, S., Verni, R., Wallace, A.C., Zollinger, H.U., Ryffel, B., Thiel, G. and Wonigeit, K.: Renal histopathology in kidney transplant recipients immunosuppressed with cyclosporin A: Result of an international work shop. Clinical Nephrology, 24, 107—119, 1985.
- 12) 新村育夫, 両角国男, 吉田篤博, 及川 理, 藤浪隆夫, 打田和治, 高木 弘: シクロスポリンの腎毒性に関する実験的検討. 移植, 20(Suppl.): 530—539, 1985.
- 13) Thomson, A.W., Whiting, P.H. and Simpson, J.G.: Pathology of cyclosporin A in experimental animals. Cyclosporin A. White, D.J.G. ed. 177—190, Elsevier Biomedical, 1982.
- 14) Whiting, P.H., Thomson, A.W., Blair, J.T. and Simpson, J.G.: Experimental cyclosporin A nephrotoxicity. Br. J. Exp. Path., 63, 88—94, 1982.
- 15) Blair, J.T., Thomson, A.W., Whiting, P.H., Davidson, R.J.R. and Simpson, J.G.: Toxicity of the immune suppressant cyclosporin A in the rat. J. Pathology, 138, 163—178, 1982.
- 16) Simonton, S.C., Rynasiewicz, J. and Sibley, R.K.: Light microscopic and electron microscopic features of experimental cyclosporin A nephrotoxicity, lab. Invest., 48, 78A—79A, 1983.
- 17) Dieperink, H., Starklint, H. and Leyssac, P.P.: Nephrotoxicity of cyclosporine—An animal model: Study of the nephrotoxic effect of cyclosporine on overall renal and tubular function in conscious rats. Transplant. Proc., 15(4) (Suppl. 1): 520—525, 1983.
- 18) 鈴木和雄: 薬剤腎毒性の予知に関する研究—特に CDDP 腎毒性について—. 日泌尿会誌, 76, 1795—1806, 1985.
- 19) 阿曾佳郎, 田島 惇, 鈴木和雄, 大田原佳久, 太田信隆, 畑 昌宏, 塚田 隆: サイクロスポリン投与ラットにおける腎毒性—生化学的, 形態学的検討—. 日泌尿会誌, 76, 1454—1459, 1985.
- 20) Sibley, R.K., Ferguson, R.M., Sutherland, D.E. R., Simmons, R.L. and Najarian, J.S.: Morphology of cyclosporine nephrotoxicity and of acute rejection in cyclosporine-prednisone immunosuppressed renal allograft recipients. Transplant. Proc., 15(4) (suppl. 1): 2836—2841, 1983.
- 21) Sweny, P., Hopper, J., Gross, M. and Varghese, Z.: Nephrotoxicity of cyclosporin A. Lancet, i, 663, 1981.
- 22) Simms, M.H., Cruickshank, J.K., Blainey, J.D., Cameron, A.H. and Barnes, A.D.: Effect of cyclosporin A in rat kidney grafts, Transplant. Proc., 12, 256—260, 1980.
- 23) Thomson, A.W., Whittings, P.H., Blair, J.T., Davidson, R.J.L. and Simpson, J.G.: Pathological changes developing in the rat during a three week course of high dosage cyclosporin A and their reversal following drug withdrawal. Transplantation, 32, 271—277, 1981.
- 24) Mihatsch, M.J., Olivieri, W., Marbet, U., Thieel, G., Harder, F. and Zollinger, H.U.: Giant mitochondria in renal tubular cells and cyclosporin A. Lancet, i, 1162—1163, 1981.
- 25) Kirwan, P.D., Baxter, C.R., Druggin, G.G., Hall, B.M., Horvath, J.S., Sheil, A.G.R. and Tiller, D. J.: Giant mitochondria, renal transplant biopsy, and cyclosporin A. Lancet, ii, 146, 1981.
- 26) Neild, G.H., Rocchi, G., Lnberti, L., Fumagalli, F., Brown, Z., Remuzzi, G. and Williams, D.G.: Effect of cyclosporine on prostacyclin synthesis by vascular tissue in rabbits. Transplant. Proc., 15(Suppl. 1 and 2): 2398—2400, 1983.
- 27) Siegl, H., Ryffel, B., Petric, R., Shoemaker, P., Muller, A., Donatsch, P. and Mihatsch, M.: Cyclosporin, and rein-angiotensin-aldosterone system, and renal adverse reactions, Transplant. Proc., 15(4) (Suppl. 1 and 2): 503—509, 1983.

(1986年7月15日受付, 特別掲載)