腎臓の電子顕微鏡的研究

第3報 ネフローゼ症候群における糸球体変化について

新潟大学医学部桂内科教室

木下 康民, 広川 茂, 大沢 源吾, 小島 健一

ELECTRON MICROSCOPIC STUDIES OF THE KIDNEY
III. THE GLOMERULAR CHANGES IN NEPHROTIC SYNDROME

BY

Yasutami Kinoshita, Shigeru Hirokawa, Gengo Osawa
and Kenichi Kojima

Department of Medicine, Niigata University School of Medicine

梗概 ネフローゼ症候群の本態を究明する目的で、ネフローゼ加味腎炎、Kimmelstiel-Wilson氏症候群、妊娠腎及び急性エリテマトーデス計28例について、腎生検材料による電子顕微鏡的観察を行ない、糸球体微細構造の変化を各疾患別に述べると共に、ネフローゼ症候群に共通する電子顕微鏡的特徴を総括した。すなわち、① L. densa の構造上の変化 (density の低下、粗鬆化、肥厚、菲薄化など)。② 上皮細胞質の足突起の融合、消失及び絨毛様突起の出現。但し、この変化はある程度可逆性である。③ 膜様物質の蓄積。④ 時に好オスミウム物質の沈着。などがあげられるが、これらの所見がことごとく全例に認められるものではない。ネフローゼ症候群の本態、膜様物質及び好オスミウム物質の由来、性状などについては、なお、不明の点が多く、将来の検討を要する課題であろう。

緒 言

最近、腎生検材料による電子顕微鏡的 (以下電顯的) 研究は目ざましい発展をとげ、各種罹患腎における腎臓、殊に糸球体の微細構造の変化が明らかにされつつある。私共も昭和32年来、腎生検材料の光学顕微鏡的 (以下光顯的) 観察と平行して、電顯的観察を行なっており、症例は100例を超え、健康人糸球体、及び糸球体腎炎、糖尿病性腎症などにおける糸球体変化については既に発表した^{1)~5)}。本論文ではネフローゼ症候群の本態を解明する一環として、本症候群を示す若干の疾患について主に糸球体微細構造の変化を中心に考察を行なった。

被検材料及び方法

ネフローゼ加味腎炎23例、Kimmelstiel-Wilson氏症候群3例、妊娠腎及び急性エリテマトーデス各1例、計28例について、腎生検を行ない、従来、報告した方法⁵⁾により、電顯的観察を行なった。生検材料による電顯的観察は、必然的に観察し得る糸球体数及び視野に著しい制約をうけるだけでなく、同一糸球体内でも部位的に変化の差が見られ、従って電顯像で認められるごく一小部分の所見を以て直ちに全体の所見と判断することは誤謬をおかす恐れがあり、従って同一切片についての光顯的観察も同時に必要である。

なおネフローゼ加味腎炎とは、既に報告した如

く²⁾、私共は亜慢性腎炎とは別個に取り扱い、その診断は主に臨床的に、浮腫、高度の蛋白尿、低蛋白血症、血清蛋白像の変化及び高コレステロール血症などネフローゼ症候群の存在によつて決定した。又、臨床的にも組織学的にもいわゆるリポイドネフローゼに近いと思われた症例も、一応この中に含めた。

電顯的所見

(1) ネフローゼ加味腎炎

本症は従来、亜慢性腎炎とほぼ同義に用いられ、その発生機序並びに発生時期に関していろいろ論議があるが、私共の生検標本における観察では経過した急性腎炎から、亜慢性腎炎、慢性腎炎、続発性萎縮腎に至る各期にネフローゼ加味の像をみることが出来た。

① 経過した急性腎炎に加味した場合(6例)

臨床的には全く腎炎症状を欠如し、いわゆるリポイドネフローゼに属すべき症状を呈する例があるが、その光顯像では糸球体に著変のみられないものから、軽度の Mesangium 細胞の増殖、基底膜の肥厚を認めるものまでいろいろある。

電顯像では従来ネフローゼ症候群の特徴とされた L. densa 及び上皮細胞の足突起の変化は殆ど認められず、ネフローゼを加味しないで経過した急性腎炎に相当する所見がみられた。すなわち、Mesangium 細胞がかなり増殖し、その周囲に膜様物質の蓄積がみられ、中には屈曲した L. densa が幾重にも重なりあっている如き感を呈するものがある。L. densa に若干肥厚、density の低下を示す部分もあるが、著変なく、上皮細胞の足突起はよく保持されている。上皮細胞質には変性したミトコンドリア、空胞形成などがみられる。ボーマン氏嚢腔及び毛細血管の狭窄はなく、ときに毛細血管腔内に白血球を認めることがある(図1参照)。

② 亜慢性腎炎に加味した場合(10例)

ネフローゼ加味腎炎の中で、最も多くみられることは、教室の横山⁶⁾も指摘しているが、臨床的にその多くは慢性腎炎のネフローゼ型に一致し、

Fig. 1. A glomerulus from a 12 years old boy with the nephrotic syndrome in elapsed acute glomerulonephritis.

W: White blood cell ($\times 2,250$)

Fig. 2. Epithelial cells from a glomerulus of a 39 years old man with nephrotic syndrome in subchronic glomerulonephritis ($\times 6,000$)

光顯的には亜慢性腎炎にみられる糸球体変化の他、基底膜の著明な肥厚などが特徴である。

この場合には電顯的に2型の病変が認められ

Fig. 3. Several glomerular tufts from a 22 years old man with the nephrotic syndrome in subchronic glomerulonephritis, showing depositions of osmiophilic substances (O) ($\times 3,250$)

る。第1の型は、図2の如く、上皮細胞質に著明な空胞形成、変性したミトコンドリア、時に硝子滴などが認められるが、足突起は比較的保存されている。L. densa は軽度に肥厚し、density の低下を示し、迂曲蛇行を示す部分もある。Mesangium 細胞の増殖及び膜様物質の蓄積は著明でない。第2の型は、図3の如く、毛細血管軸に膜様物質が蓄積し、恰も曲折し、重なりあつた L. densa が集積している如き感を呈するものがあり、ときに L. densa の内側に沿って好オスミウム物質の沈着がみられる型である。Mesangium 細胞の増殖は軽度であり、図の如く、上皮細胞の足突起はよく保持されている。

③ 慢性腎炎に加味した場合 (5例)

臨床的には種々の程度の腎機能低下を示すものが多く、光顯的には多くの糸球体に細胞増加及び Mesangium 細胞の増殖の他、基底膜の著明な肥厚がみられ、リポイドの沈着も認められる。

電顯像ではネフローゼ症候群の特徴、すなわち、L.densa の変化、上皮細胞の足突起の融合、消失

Fig. 4. A glomerulus of a 17 years old boy with the nephrotic syndrome in chronic glomerulonephritis.

O: Osmiophilic material ($\times 3,750$)

Fig. 5. A glomerular capillary loop from a 42 years old patient with the nephrotic syndrome in chronic glomerulonephritis ($\times 4,500$)

及び膜様物質の蓄積などを認める (図4参照). L. densa は不規則な肥厚、菲薄、迂曲蛇行を示し、ときに断裂を思わせる部分もある。上皮細胞

の足突起は融合、消失し、又、多数の絨毛様突起が出現し、一部はボーマン氏嚢腔に散在している。亜慢性腎炎にネフローゼが加味した場合と異なり、**Mesangium** 細胞の増殖が著明であり、その周囲に膜様物質が集積し、それらの間、或は **L. densa** の内側に沿って好オスミウム物質の蓄積が認められる。ボーマン氏嚢腔及び毛細血管腔には種々の程度の狭窄がみられる。図4に示した例はデキサメサゾンを使用したか、これにより蛋白尿が軽度となり、血清蛋白像の所見が改善した時期では、多くの部分で上皮細胞の足突起がほぼ正常に復している所見がみられる。このことから足突起の病変はある程度、可逆性であることを示すものと思われる。更に進行した時期の例では、図5の如く、細胞質が萎縮、荒廃、脱落を示し、肥厚した **L. densa** が迂曲蛇行し、膜様物質の蓄積を残しているにすぎない。

④ いわゆるリポイドネフローゼに近いと思われる場合

リポイドネフローゼの存在をめぐって、今日、

Fig. 6. A glomerulus from a 14 years old girl with lipoid nephrosis, showing striking loss of the epithelial foot processes and alterations of **L. densa** ($\times 4,500$)

なお、多くの論議があるが、臨床的にも組織学的にも従来成書にリポイドネフローゼと記述されている像に近いと思われる2例を示すと、光顕像では糸球体に著変はみられなかったが、電顕像では糸球体にネフローゼ症候群の特徴が認められた。すなわち、**L. densa** は蛇行状に肥厚し、**density** の低下、粗鬆化を示し、一部に屈曲して重なりあっている部分、又、甚だ菲薄となり、断裂を示す部分などが認められ、**L. densa** はその構造に著しい変化を来しているものと推察される。上皮細胞の足突起は殆ど融合、消失を示し、上皮細胞質が足突起を形成することなく基底膜に付着し、残存の足突起に分裂の認められるものがある。又、多数の絨毛様突起の出現がみられる。前述のネフローゼ加味腎炎の場合と異なり、**Mesangium** 細胞の増殖がみられず、**Mesangium** 細胞周囲には膜様物質の蓄積が認められる(図6参照)。

(2) Kimmelstiel-Wilson 氏症候群

定型的な Kimmelstiel-Wilson 氏症候群を示した例の光顕像では、糸球体の硝子化、結節様硝子

Fig. 7. A glomerulus from a 30 years old man with Kimmelstiel-Wilson's syndrome, showing fibrosis in the epithelium of Bowman's Capsule (**BC**) ($\times 1,500$)

化, ボーマン氏嚢及び尿細管の基底膜の肥厚などが認められ, 電顯的には *L. densa* の肥厚, *density* の低下, 上皮細胞質の萎縮, 膜様物質の蓄積, 更にボーマン氏嚢基底膜の肥厚, 粗鬆化などをみるのが特徴である. 図7, 8は比較的稀な30才の若年者例であるが, ボーマン氏嚢基底膜の著明な肥厚, 層状構造の乱れ, 粗鬆化及び同氏嚢上皮細胞の線維化などがみられ, 一方, 毛細血管係蹄の荒廃が著明である. すなわち, *L. densa* が迂曲蛇行を示し, 内外両透明層は全く消失し, 各細胞質は著明に萎縮, 荒廃, 脱落などがみられ, 一部に線維化に陥っている像が認められる.

(3) 妊娠腎例

本例(35才)は分娩後も引き続き, ネフローゼ症候群を呈していた例であるが, その光顯像はBellのいわゆる *membranous glomerulonephritis* の所見を呈した. 電顯像(図9)では *L. densa* の肥厚及び *density* の低下, 膜様物質の蓄積などが認められるが, *Mesangium* 細胞の増殖はない. 上皮細胞の足突起は一部融合, 消失を示し, かゝる部分では *density* の増加がみられた.

(4) 急性エリテマトーデス例

Fig. 8. The same case as Fig. 7., showing lesions of glomerular capillary loops ($\times 4,500$)

本例(18才, 女)は生検約10カ月前から, 顔面及び四肢に紅斑が出現, ステロイドホルモン, 抗生物質などの使用により皮膚症状は軽快したが, な

Fig. 9. Portion of a glomerulus from a 35 years old woman with the nephrotic syndrome following the pregnancy ($\times 8,000$)

Fig. 10. Several glomerular capillary loops from a 17 years old girl with systemic lupus erythematosus ($\times 1,500$)

Fig. 11. The same case as Fig. 10., showing striking alteration of the mesangial stalk ($\times 3,000$)

Fig. 12. The same case as Fig. 10., showing deposits of osmiophilic materials (O) ($\times 3,000$)

お、蛋白尿及び血清蛋白像に変化を示した時期に生検を行なった。光顯的にはいわゆる wire loop lesion は認められず、只、軽度の Mesangium

細胞の増殖を認めたにすぎなかつた。

しかし、電顯像では L. densa の肥厚、毛細血管軸における線維化及び好オスミウム物質の沈着などが著明に認められる。すなわち、Mesangium 細胞は軽度に増殖しているが、特異なのは毛細血管軸に相当して L. densa が網目様構造を呈し、そのため係蹄壁が著しく厚く見え、一部に線維化のみられる部分があることである (図10, 11)。又、上皮細胞の足突起は殆ど融合、消失を示し、多数の絨毛様突起が散在している。図12では L. densa が肥厚し、density が低下して白く見え、L. densa の内側すなわち、内透明層に相当する部分及び Mesangium 細胞周囲に、好オスミウム物質(黒く見える部分)が沈着しているのが示される。しかし、膜様物質の増加は認められない。

総括並びに考案

従来、ネフローゼ症候群における糸球体微細構造の変化は、上皮細胞の足突起の融合、消失及び基底膜 (L. densa の部分) の変化が特徴であるとされて来た^{7)~10)}。しかし、私共の観察では経過した急性腎炎及び亜慢性腎炎にネフローゼが加味した場合には、必ずしも上皮細胞の足突起の変化を伴わない場合のあることを知った。このことは経過した急性腎炎に加味した場合、私共の例では臨床的にいわゆるリポイドネフローゼの症状を呈するものが多い。この事実は腎生検を急性極期に行なわないで、ACTH或はステロイドホルモンなどを長期間使用した後、臨床的にかなり改善された時期に行なつたことによる可能性もあるが、一方、図2に示した亜慢性腎炎に加味した例では、1日に7.5% (Esbach 氏法) という著明な蛋白尿を呈した時期における電顯像であつて、従つてこの例からみても、ネフローゼ症候群の電顯像は従来報告されて来た足突起の変化を伴う場合ばかりでなく、これを伴わない場合もあることを考えさせるものである。又、上皮細胞の足突起の融合、消失が可逆性の病変で、臨床症状の改善と共に正常に復することは、Vernier ら⁹⁾により明らかにされ、更に Folli ら¹⁰⁾もネフローゼ

症候群例の経時的腎生検電顕像で、osmiophilic bodies（私共の絨毛様突起に相当する）が病状の軽快と共に減少してゆくことを観察し、足突起の病変と同様、可逆性であることを示した。私共も臨床症状改善後の電顕像で、それ以前の電顕像と比べてかなりの程度迄、足突起が正常に復している所見を観察したことから、かゝる病変は可逆性であると考え、更には上皮細胞質が濾過液処理に際して活動的役割（足突起の運動を含めて）を果しているものと推察する。

Movat ら¹¹⁾は最近のネフローゼに関する論文で、同じ部位の光顕像、電顕像を比較検討し、基底膜と上皮細胞層との間に血管外に漏出した血漿蛋白質に由来すると思われる沈着像を呈示したが、このことは蛋白尿の機序を示唆するものとして興味深い。

従来、ネフローゼ加味腎炎といわゆるリポイドネフローゼにみられる糸球体微細構造上の差異としてあげられている点は、後者に膜内細胞、殊に Mesangium 細胞の増殖のみられないことであり⁵⁾⁸⁾、大島¹²⁾は慢性腎炎によるネフローゼ症候群では糸球体の炎症性変化が基底膜の破壊像をもたらすのに対し、真性ネフローゼでは細胞増殖や基底膜の破壊像はみられず、基底膜の変質ともいふべき変化がみられると述べている。すでに示したように、経過した急性腎炎及び亜慢性腎炎にネフローゼが加味した場合の電顕的所見が、ネフローゼを加味しない同期の所見と酷似している例のあることは興味ある点であり、ひいてはネフローゼ症候群の本態にも関連し、今後の検討を要する課題であろう。

エリテマトーデスにみられる糸球体病変については、電顕的に Farquhar ら⁸⁾¹³⁾、村上ら¹⁴⁾の報告をみるのみである。私共の例では L. densa は軽度の肥厚を認めるにすぎなかったが、正常の4ないし6倍、更にはそれ以上に肥厚する場合のあることが報告されている⁸⁾¹³⁾。私共の例で特徴的な所見は、L. densa が網目様構造を呈し、そのため係蹄壁が非常に厚くみえることで、今迄

これと同様な所見は他の腎疾患に認めなかった。

さて、ネフローゼ症候群の殆ど全例に膜様物質の蓄積がみられたが、L. densa が幾重にも折り重なった如き像を示すものがあり、これはネフローゼを加味しない腎炎にはみられない所見である。

次に好オスミウム物質（私共は L. densa と上皮細胞の間、及び Mesangium 細胞周囲にかけて沈着する density の大きい、従つて著しく暗く無構造にみえる物質をかく名づけた）が、亜急性腎炎にみられたことはすでに報告²⁾⁵⁾した。本論文で同様な所見が亜慢性腎炎及び慢性腎炎にネフローゼが加味した場合、及び急性エリテマトーデスの例にみられたことを示したが、その他、続発性萎縮腎例でも認めた。Farquhar ら⁸⁾¹³⁾はこれを fibrinoid material と呼び、亜急性腎炎、慢性腎炎、子癇前症、糖尿病性腎症でみられ、その性状、局在はすべて同一であり、重篤な糸球体傷害における非特異的な証左であると述べている。好オスミウム物質の本態については膜様物質の由来、性状と共に今後の検討にまたなければならない。

以上、ネフローゼ症候群に共通的にみられる糸球体微細構造変化の特徴を総括すると、

① L. densa の構造上の変化（density の低下、粗鬆化、肥厚、菲薄など）、

② 上皮細胞の足突起の融合、消失及び絨毛様突起の出現、

但し、これらの変化はある程度可逆性である。

③ 膜様物質の蓄積、

④ ときに好オスミウム物質の蓄積、
となるが、これらの所見がことごとく全例にみられるものではない。

今日、腎臓に関する電顕的研究の進展にはまことに注目すべきものがあり、動物に実験的腎炎やネフローゼを惹起せしめ、経時的に糸球体変化を追求した興味ある電顕的所見が続々報告されており、この方面の研究によりネフローゼ症候群の本態を解明する有力な手がかりがあたえられるものと考えている。

結 論

腎生検材料を電顯的に観察し、ネフローゼ加味腎炎、Kimmelstiel-Wilson 氏症候群、妊娠腎及びエリテマトーデスにおける糸球体微細構造の変化を明らかにすると共に、ネフローゼ症候群に共通する電顯的特徴をあげた。

(本論文の要旨は第 57 回日本内科学会 総会講演会において講演した)。

文 献

- 1) 木下康民, 広川茂: 日新医学, 46: 183, 1959.
- 2) 木下康民: 日本の医学の1959年, IV: 639, 1959. — 3) 木下康民, 葛西喜寿雄, 他: 糖尿病, 2:

- 113, 1959. — 4) 木下康民, 広川茂, 他: 第 2 回腎臓学会, 1959. — 5) 木下康民, 広川茂, 大沢源吾: 日新医学, 47: 1, 1960. — 6) 横山芳郎: 日腎学会誌 (掲載予定). — 7) 大島研三: 日内会誌, 46: 852, 1957. — 8) Farquhar, M.G., Vernier, R.L. & Good, R.A.: J. Exp. Med., 106: 649, 1957. — 9) Vernier, R.L., Farquhar, M.G., et al.: A.M.A. J. Dis. Child., 96: 306, 1958. — 10) Folli, G., Follak, V.E., et al.: Ann. Int. Med., 49: 775, 1958. — 11) Movat, H.Z., & McGregor, D.D.: Am. J. Clin. Path., 32: 109, 1959. — 12) 大島研三: 日本の医学の1959年, IV: 689, 1959. — 13) Farquhar, M.G., Hopper, J. & Moon, H.D.: Am. J. Path., 35: 721, 1959. — 14) 村上精次, 津田光蔵他: 日内会誌, 48: 334, 1959.