

Correlation between histological features and glomerular permeability in membranous nephropathy and IgA nephropaty

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 池谷, 直樹 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1437

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 160号	学位授与年月日	平成 5年12月17日
氏名	池谷直樹		
論文題目	Correlation between histological features and glomerular permeability in membranous nephropathy and IgA nephropathy (膜性腎症とIgA腎症における組織学的特徴と糸球体透過性の相関)		

医学博士 池谷直樹

論文題目

Correlation between histological features and glomerular permeability in membranous nephropathy and IgA nephropathy.

(膜性腎症とIgA腎症における組織学的特徴と糸球体透過性の相関)

論文の内容の要旨

(目的)

膜性腎症とIgA腎症において、蛋白尿は臨床上みられる共通の所見である。蛋白尿出現の重要な機序の一つに、糸球体の size-selective barrier の障害による高分子物質の透過性の変化がある。糸球体の size-selectivity の検討は外因性に中性デキストランなどの中性荷電の物質を投与して、そのクリアランス値から求める方法がとられている。高分子物質の透過性が腎病変の種類によって異なるか否かについては、明かにされていない。本研究では、膜性腎症とIgA腎症において糸球体高分子物質の透過性を中性デキストランのクリアランス値から検討した。

(対象)

正常コントロール12例、膜性腎症18例、IgA腎症20例を対象とした。

(方法)

1. 腎生検標本を用い、糸球体硬化の程度と尿細管間質障害度を半定量的に評価した。さらに膜性腎症では糸球体毛細血管壁肥厚の程度を、IgA腎症では半月体形成率をそれぞれ半定量的に評価した。

2. size-selective barrier の評価として、イヌリンと各種サイズからなる中性デキストラン(Dex)を経静脈的に投与してクリアランスを施行した。得られた血清と尿についてセファクリル S-300を用い Dex をそのサイズ毎に分け、各分画毎のデキストランスクリアランス (CDex) とイヌリンクリアランス (CIn) との比より、fractional clearance (FC=CDex/CIn) を求めた。組織所見と、FC の値との相関を検討した。size-selective barrier の障害の指標としては検討した Dex のうち最大の有効分子半径である59Å前後の FC を用いた。

(結果)

膜性腎症、IgA腎症共に59Å前後の Dex の FC は、正常群に比べて上昇していた。膜性腎症の組織所見の中では、糸球体毛細血管壁の肥厚度のみが FC (59Å) と有意の相関を認めた($r=0.724, p=0.004$)。メサンギウム硬化度、尿細管間質障害度、尿蛋白は FC との有意な相関を認めなかった。

IgA腎症では FC (59Å) は、メサンギウム硬化度の強い群で有意の上昇を認めた。FC (59Å) と糸球体メサンギウム硬化度 ($r=0.573, p=0.050$) と尿細管間質障害度 ($r=0.707, p=0.003$) と有意の相関を認めた。糸球体濾過量で補正した尿蛋白量も FC (59Å) と有意に相関を認めた ($r=0.668, p=0.008$)。

(考察)

一般に尿蛋白は、size-selective barrier と charge-selective barrier の障害により生じる。今回の検討では、二つの腎症で size-selective barrier の障害が認められたが、膜性腎症とIgA腎症とは関連した組織病変が異なっていた。膜性腎症では、糸球体毛細血管壁の変化と size-selective barrier の障害との間に有意な相関があり、糸球体毛細血管の変化が蛋白尿出現の主因と考えられた。IgA腎症では、メサンギウム硬化度、また尿細管間質障害度の間に有意な相関があり、これがIgA腎症の

蛋白尿出現に関係することが示唆された。

(結語)

膜性腎症と IgA 腎症では、共に size-selective barrier の障害が蛋白尿出現の一因となるが、両者において size-selective barrier 障害の機序は異なることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

糸球体病変において蛋白尿の現れるのは、糸球体毛細血管壁の蛋白分子に対する透過性が亢進することによる。この透過性に対する barrier として毛細血管壁の高分子物質の大きさに対する選択性 (size selectivity) と糸球体毛細血管基底膜が陰性に荷電していることによる選択性 (charge selectivity) とがあることが知られている。しかしながら糸球体の高分子物質に対する透過性の変化と腎病変の種類との関係については未だ明らかでない。

本論文はこのような見地に立って、膜性腎症と IgA 腎症において糸球体の size-selective barrier の変化と糸球体および尿細管・間質の形態学的変化との相関を追求したものであり、この研究の特徴と主要な結果は以下の通りである。

1. 膜性腎症18例、IgA 腎症20例、正常対象12例において、イヌリンクリアランス (CIn) に並行して種々のサイズからなる中性デキストラン (Dex) を用いたクリアランスをおこない、血清及び尿中 Dex をセファクリルS-300によりサイズ別に分け、各分画のクリアランス (CDex) と CIn との比 (fractional clearance, FC) を求め、最大粒子 Dex (半径59Å前後) size-selective barrier 障害の指標とした。

2. 病理組織学的にメサンジウム硬化度、半月体形成頻度、尿細管間質障害度を数値化し、膜性腎症における糸球体毛細血管病変を程度別の型に分け、これら形態学的パラメーターと臨床的パラメーター (平均血圧、蛋白尿など) および腎機能パラメーター (FC値および glomerular filtration rate, GFR) との相関を検討した。

3. Dex の FC (59Å) は膜性腎症、IgA 腎症ともに上昇するが、膜性腎症では糸球体毛細血管壁の肥厚のみが、IgA 腎症では糸球体メサンジウム硬化度と尿細管間質障害度の両者が FC (59Å) と有意な相関を示した。尿蛋白量は GFR による補正值が IgA 腎症においてのみ FC と有意に相関した。

4. 申請者はこのような結果に基づき、糸球体の size-selective barrier の障害の主因が膜性腎症では糸球体毛細血管壁の病変にあるのに対し、IgA 腎症ではメサンジウムの硬化ないし尿細管間質障害にあり、両糸球体病変の size-selective barrier の障害は異なった機構によると考えた。

本論文の審査委員会では本論文に示された上記の内容は、腎糸球体病変の種類によって糸球体毛細血管壁の透過性亢進機構がことなる可能性と、糸球体の透過性異常が単に糸球体病変の存在を意味するだけでなく、病変の進行度との関連性をも示唆した点で、臨床的にも病理学的にも評価できるものであることを確認した。

なお、この論文の審査の過程において論文内容の以下のような事項につき質疑応答があった。

1. 対照として選択した症例は適当か
2. permeability と permselectivity の用語の使い分けについて
3. 症例の検討において発症から腎生検の行われるまでの経過を考慮したか
4. 膜性腎症の型分類と stage の関係
5. 膜性腎症の重症型 (IV型) の透過性亢進には IgA 腎症のようにメサンジウム硬化の関与はない

か

6. IgA 腎症で大粒子透過度が増す機転に毛細血管基底膜の変化の関与がないといえるか
7. IgA 腎症で IgA が糸球体毛細血管壁に沈着する場合はないか、あるとすれば通常型と透過性に差異はないか
8. IgA 腎症においてメサンギウム硬化が生ずる機構
9. IgA 腎症において尿細管間質障害と FC (59Å) とが相関する理由
10. 糸球体障害における size-selective barrier と charge-selective barrier の関係はどうか

以上に対する申請者の応答はおおむね的確であり、本論文は博士（医学）の学位授与に値する内容を備えているものと、全員一致で判定した。

論文審査担当者 主査 教授 白 澤 春 之
 副査 教授 瀧 川 雅 浩 副査 教授 森 田 之 大
 副査 助教授 小 林 明 副査 講師 山 本 龍 夫