



糸球体腎炎の発生機転に関する実験的研究

日和佐，一良

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

1970-03-11

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙0155

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2000155>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・(本籍)	日和佐 一 良 (香川県)
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博ろ 第 113 号
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位授与の日付	昭和 45 年 3 月 11 日
学位論文題目	「糸球体腎炎の発生機転に関する実験的研究」

審査委員 主査教授 辻 昇三 教授 家森 武夫
 授教 友松 達弥

論文内容の要旨

腎炎の発生機転に関して、Escherich が allergy 説を唱えて以来、人腎炎と同じ病像を動物に再現し、その本態を解明せんとする試みが数多く行なわれたが、大別すると Nephrotoxin Nephritis, 異種蛋白、および溶連菌によるものに分けられる。その中、最も人腎炎に近い病像を再現し得たのは馬杉腎炎をもって始めとするが、発生機転解明に大きく資したとはいえ、作製過程はあまりにも人工的で、人腎炎発生機転の模型とは見做し得ない。また、r-globulin 腎炎もその発生率が低い。

臨床的に急性腎炎が、主として溶連菌による上気道感染に続発する事実から発生機転解明に、溶連菌を用いた実験も数多く行なわれたが、大部分が不成功に終わっている。

辻は、橋本の連鎖球菌による皮膚反応の研究から、これら菌体成分中に催腎炎性抗血清と同じ二重性格をもった催腎炎性物質の存在を想定した。更に、即、石原、広瀬は溶連菌を種々の方法で破碎して菌体成分(本実験ではこれを滲液成分と称す)を作製し、これを用いて家兎に実験的腎炎を惹起せしめ、催腎炎性を証明したが、必ずしも満足すべき結果ではなかった。

これら一連の実験から帰納されることは、より有効な手段で催腎炎性物質の抽出を計ることで、これのためには、菌株選定、培養条件、および菌体破碎方法の改善が重要である。

従がって、菌株としては、細菌性心内膜炎患者より採取した 1 株をのぞきすべて腎炎患者咽頭より分離した溶連菌 9 株、緑連菌 4 株、計 13 株で、且抗生物質使用以前のものを用いた。

培養方法として、従来の 1% 葡萄糖加ブイヨンに、更に Todd-Hewitt の処方による培地および Difco の市販の Todd-Hewitt 培地を用いた。

次に方法論的に最も困難で、しかも抗原性に直接関係する菌体破碎方法の改善として、従来の硝子性ホ

モデナイザーによる機械的破碎方法に、新たに **Sonic Oscillator** による破碎を行ない、破碎方法による催腎炎性物質の抽出法の優劣を検討した。

かかる過程をふまえて、機械的破碎法による実験は、滲液単独注射群と、催腎炎性強化の目的で **Plasgen** を添加した群の2群につき、緑連菌、溶連菌夫々につき検討した。**Sonic Oscillator** については、滲液単独注射群、**Plasgen** 添加注射群、家兎腎皮質粥添加注射群、および **Trypsin** 処理家兎腎皮質粥添加群の計5群につき、臨床症状ならびに病理組織学的検索を加えるとともに、一部保存滲液の抗原性の消長、皮内反応を併せ検討した。

I) 滲液成分による実験

機械的破碎法による滲液注射群9例中6例に通常7日前後の潜状期で尿蛋白の出現を認めた。

Sonic Oscillator によるものは12例で、11例に2〜4日で尿蛋白の出現をみた。血圧は一部の症例をのぞき、大多数は尿蛋白出現とともに上昇した。残余窒素も腎炎発生とともに上昇、血中 **cl** は大半の症例で増加した。病理組織所見は、病変は概して糸球体に局限し、基底膜の膨化と肥厚、核の増加および腫大が共通する所見で、ボーマン氏嚢、尿細管では変化に乏しかった。

II) **Plasgen** 添加滲液による実験

機械的破碎法によるもの2例、**Sonic Oscillator** によるもの12例、計14例につき検討した。3群ともに1〜3日の潜状期で尿蛋白出現を認めた。菌株、破碎方法による相違は概して認められなかった。尿蛋白、尿沈渣所見は **Sonic Oscillator** によるものが強く表われた。

血圧、残余窒素、および血中電解質は滲液単独注射群と著しい差異は認められなかった。

病理組織所見は、滲液単独注射群が比較的糸球体に局限したに比して、本実験群ではボーマン氏嚢、尿細管病変を加味した結果を得た。

ともあれ、**Plasgen** を添加することで、尿蛋白を指標とすると、ある程度の目的は達したものと考えられる。

III) 家兎腎炎皮質添加滲液による実験

本群は **Sonic Oscillator** による滲液単独注射群と略一致した結果で十分な効果は得られなかった。

IV) **Trypsin** 処理家兎腎皮質粥添加滲液による実験

Cole の方法で処理した腎皮質粥を添加注射した群で、8例中の7例に4〜7日の潜状期中等度以上の尿蛋白の出現および尿沈渣所見をみた。血圧、残余窒素、および電解質は従来の滲液単独注射群の成績と略一致した。病理組織所見も同様傾向を示し、必ずしも満足すべき炎症像の強化を観察し得なかった。

V) その他の実験

保存滲液は破碎方法、菌株を問わず5日保存で催腎炎性激減した。皮膚反応は一次、二次ともにみられず、これは滲液成分の催腎炎性が短時日のうちに激減することを示している。

腎クリアランスは値は、蛋白出現例に **GFR**, **FF** に有意の変化を認めたものもあったが、対象が家兎であったため、全般的には有意の差はみられなかった。

なお、滲液成分の **N : P = 1 : 0.22** 核蛋白のそれと大略一致した結果をえた。

以上の実験より

(1) 腎炎患者より分離した連鎖球菌々体成分中には催腎炎性物質を含んでいる。これが全抗原であるか部分抗原であるかは不明である。

(2) この菌体成分中の催腎炎性物質は機械的破砕法による滲液成分ではあまり強力でなく、Sonic Oscillator による滲液成分では馬杉腎炎の抗腎、抗肺血清のそれと比すべくもないが、明らかに菌体中の催腎炎性物質の抽出にすぐれ、従って催腎炎性作用も強力であった。

(3) しかも、その催腎炎性は、PVP、或いは腎 Emulsion 添加によって高めえた。

(4) しかしながら、そこに得た実験的腎炎像をもってしては、人腎炎が微少な口狹炎から、全身感作を招来して全身性の細小血管炎を惹起するに至る過程を説明するに足るほど強烈でなかった。

論文審査の結果の要旨

腎炎の発生機転に関する実験は多いが、相変らず腎自己抗体、或いは異種蛋白抗原の大量を使用する実験が多く、実際に人の腎炎から分離された溶連菌を使用しての実験は少ない。

本実験は腎炎患者の咽頭から分離培養された溶連菌 9、緑連菌 4 の計 13 株の細菌の菌体中の催腎炎性物質、或いは催腎炎性抗原についての検討を行なったものである。

既にこの種の実験としては、石原、郡、広瀬等の実験があるが必ずしも馬杉腎炎に匹敵するような強い腎炎を起し得なかったので、今回は細菌の破砕方法を改良して、Todd-Hewitt の培地に大量培養した上記菌体を集め、これを Sonic Oscillator によって破砕した。これらの菌体成分をそのまま、或いは種々操作を加えて、これを健常家兎に静注して腎炎発生実験を行なった。

実験方法

菌体採取は大量培養菌体を遠心分離したもので、これを

1) 機械的破砕法：石原、広瀬等の方法

2) Sonic Oscillator による破砕法：菌体に $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$ 容の硝子粉と少量の生食水を加え、1 分間 2 ℓ の水で冷却しながら 45 分間破砕、これをザイツ EK 炉過板で炉過し、無菌試験を行なったものを動物に注射した。

電顕検査により破壊は 100 % に及ぶことを確認した。これを体重 2 kg 前後の雄性家兎に連続 2 日間静注、体重、尿量、尿蛋白、尿沈渣、血液検査、残余窒素、電解質 (Na, K, Cl)、血圧 (川口氏法) 腎臓の病理解剖的検査等の検査を行ない腎炎発生の有無を検した。

なお、菌体成分は Plasgen 添加 (P. V. P. 製剤)、家兎腎皮質添加、Trypsin 処理家兎腎皮質添加、炉液保存等の処置を行ない、実験的腎炎の発生実験を行なった。細菌の炉液成分については、窒素および燐量を測定した。

実験成績を要約すると

① 機械的破砕連鎖状球菌菌体成分を静注すると通常 7 日前後の潜伏期をおいて 9 例中 6 例に尿蛋白の出現があり、Sonic Oscillator 破砕菌体成分注射群では 12 例中 11 例に、2—4 日目尿蛋白が出現した。

血圧は大多数が尿蛋白出現とともに上昇、残余窒素も腎炎発生に呼応して上昇、血中 C1 も少しく上昇、病理組織学的所見では糸球体に限局した軽度の糸球体炎の所見を得ている。

- ② 機械的破砕炉液群 2 例, **Sonic Oscillator** 破砕群 12 例に **Plasgen** 加菌体成分注射を行なった。更に緑連菌, および溶連菌について夫々について, 腎炎発生の有無をみたところ, 1〜3 日の潜伏期で尿蛋白が出現したが, 蛋碎法による相異は大差なかったが, **Sonic Oscillator** によるものが, 尿所見が強かった。病理組織学的所見はややポーマン氏嚢, 尿細管変化を来す傾向がみられた。**Plasgen** 添加により催腎炎性の上昇をある程度果し得た印象を得た。

次に同様の目的で,

家兎腎皮質より調製したホモジネントの炉液と, 細菌菌体成分とを混合し, 更に 30 分間 incubate したものを家兎に静注して催腎炎性に対する影響を検討したが, 催腎炎性を特に向上せしめ得なかった。更に **Trypsin** 処理腎粥液を添加した菌体成分にて同様の腎炎発生実験を行なったが, この際には尿所見は軽度増強したが, 血圧, 残余窒素等の所見は従来の結果と略々一致した。病理組織学的所見では必ずしも明らかな催腎炎性の増強を果しえなかった。

その他に, 菌体成分炉液に対する保存の効果をみるために, 5 日間保存後の催腎炎性を検したところ, 5 日間の氷室保存で催腎炎性の消失をみた。

菌体成分炉液の N : P は 1 : 0.22 で大略核蛋白の夫と一致した結果をみている。

以上の所見から腎炎患者より分離した溶連菌および緑連菌の菌体成分中には催腎炎性物質が含まれてはいるが, これが全抗原か部分抗原であるかはなお不明であり, その催腎炎性はあまり強力でなく, 破砕方法を **Sonic Oscillator** 使用にかえても, 強い催腎炎性物質を得ることはできなかったが, 少しは強化しえた。かつ, **PVP** 或いは腎エムルジョン添加によってこれを高めえた。ただし, 馬杉腎炎の程度と比すればなおかなりの隔りがあり, 人類の腎炎を模した強い腎炎を発症せしめるまでには至っていない。

以上の研究結果は, 難解な腎炎発生機転の理解に対する進展を含むもので, 腎炎研究上有意義であり医学博士の学位を授与するに価するものと認めた。