

氏名(本籍) さ 佐 藤 博

学位の種類 医 学 博 士

学位記番号 医 第 2201 号

学位授与年月日 平 成 2 年 2 月 28 日

学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当

最終学歴 昭 和 54 年 3 月
東北大学医学部医学科卒業

学位論文題目 膜性増殖性糸球体腎炎の電子顕微鏡による組織学的研究
—とくに上皮下depositの意義について—

(主 査)
論文審査委員 教授 吉 永 馨 教授 京 極 方 久
教授 折 笠 精 一

論 文 内 容 要 旨

膜性増殖性糸球体腎炎 (Membranoproliferative glomerulonephritis, 以下MPGN)は,メサンギウムの著しい増殖と糸球体毛細血管係蹄の不規則な肥厚,基底膜の二重化を組織学的特徴とする糸球体疾患であり,電顕上の所見により三つの亜型に分類されている。Type Iは,electron dense depositが糸球体基底膜(GBM)内皮側やメサンギウムに認められ,GBMのlamina densaが明瞭に観察できるもので,MPGNの大半はこの型に属する。Type IIは,depositがGBMのlamina densaと一体化して帯状に認められるもので,一見lamina densaが不規則に肥厚したように見える。Type III MPGNには定義上多少の混乱があり,1970年,BurkholderらがGBM上皮側に多数のdepositが存在するものを特殊なMPGNととらえ,Type III MPGNとしているのに対し,1977年,Strifeらは,lamina densaが著しく破壊されて新たなGBM様物質が層状に認められるような状態のMPGNを記載し,これをType III MPGNとしている。このどちらの定義をもってType III MPGNとするかについては,ほぼ10年を経過した現在でも,いまだ一定の見解はなく,現実には双方の定義が混乱したまま使用されている。このType III MPGNの定義の混乱にみられるように,電顕的にみたelectron dense depositの分布やその消長については,臨床像との関連を含め,いまだ不明の点が多い。

本研究では,MPGN 34症例(41生検標本)を対象とし,electron dense deposit,とくにこれまであまり重要視されていなかった上皮down depositについて,その形態・分布および経時的变化を調べ,Type III MPGNの位置づけについて検討を加えた。また,従来,急性糸球体腎炎に特徴的所見と考えられていたHumpが,MPGNにも少なからず認められることに着目し,その組織学的・臨床的意義の解明を試みた。

その結果,(1)メサンギウム領域および係蹄内皮下のdepositはほぼすべての症例に認められたが,上皮downのdepositも34例中26例(76.5%)に認められた。すなわち,上皮down depositは,MPGNにおいては,ごく普通にみられる所見と考えられた。(2)従って,上皮down depositの存在の有無やその程度による型分類(Burkholder分類)は適当とはいえず,Type III MPGNは,Strifeの提唱のごとく,lamina densaが著しく破壊され,新たな基底膜様物質が層状に認められるような状態と定義するのが妥当と考えられた。このような場合,depositはこの基底膜様物質の断片の間に存在していた。(3)経時生検を施行した症例をみると,細胞の増殖性変化は軽減しているものが多かった。これはステロイド剤などによる積極的治療の効果と考えられたが,electron dense depositは必ずしも減少せず,上皮down depositはむしろ増加する傾向が認められた。(4)Humpは,41生検中14生検例において認められ,このうち5生検例は病状の安定し

た慢性期のものであった。従来、Hump は腎炎の急性期にのみ出現すると考えられていたが、今回の検討で、MPGN においてはその慢性期にも Hump が出現しうることが示された。

(5) Hump の出現は血清補体価と関連があり、補体正常期に施行された 13 生検中 Hump を認めるものは 2 生検のみであったのに対し、低補体期に施行された 28 生検では、12 生検に Hump が認められた。

以上、電顕観察による今回の研究において従来の報告では不明の所見がいくつか明らかになった。すなわち、MPGN における上皮下の deposit は、従来の概念よりは普遍的な所見であり、しかも、経過とともに増加する傾向がみられることから、MPGN の組織学的進展と深くかかわっていることが示唆された。また、Hump については、慢性期の生検標本でも血清補体価の低下を示す多くの症例に認められたことより、単に急性腎炎を示すだけの所見ではなく、慢性期でも活動性を示す一つの指標になることが示唆された。これらの結果は、MPGN の発症・進展機序を考慮する上で重要であり、また、病型分類や、臨床的な経過の解明にも寄与すると考えられる。

審 査 結 果 の 要 旨

近年、腎臓病学の分野に電顕、酵素抗体法、補体解析法、その他の新技術が導入され、腎臓病の診断・治療が格段に進歩・向上しつつある。これらの手法を駆使することによって、病因の究明にも著しい進歩が見られた。佐藤 博は、これらの進歩を推進する者の一人として以下の研究を行った。

膜性増殖性糸球体腎炎 (membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN) はメサンギウム細胞の著しい増殖と糸球体係蹄の不規則な肥厚、基底膜の二重化を特徴とする糸球体疾患であるが、従来、電顕所見から3型に分類されてきた。このうち第Ⅲ型は、研究者によって呼称や解釈に相違があり、臨床像との関連も含めて、不明の点が多いものであった。佐藤 博は、電顕上のelectrondense depositを詳細に分析し、この不明の分野を解明しようとした。研究対象としてはMPGN34症例 (41生検標本) を選んだ。

その結果、メサンギウム領域および係蹄内皮下のdepositはすべての症例に認められてた。上皮下のdepositは34例中26例 (76.5%) に認められた。上皮下のdepositは第Ⅲ型に特有な所見とは言え難かった。Lamina densaの著しく破壊された例を第Ⅲ型とするのが妥当と考えられた。この型では、depositは、基底膜様物質の断片の間に存在していた。経時生検を施行した例で検討すると、細胞の増殖性変化は次第に軽減していくことが分かった。Dense depositは減少する傾向を示さず、上皮下のdepositはむしろ増加する傾向を示した。Humpは41生検中14生検に認められた。従来humpは、腎炎の急性期にのみ認められるとされていたが、慢性期にも見られることが確認された。Humpは低補体価を示す例に認められることが多く、humpと補体との間に密接な関係があることが分かった。

以上、佐藤 博のこの研究は、従来不明であったMPGNの所見を明瞭なものとし、depositやhumpの出現とその意義に関して新しい知見を加えたものである。これによってMPGNの発症、進展機序を考察し、病型分類や臨床経過の解明に寄与するところが大である。よってこの研究は、医学博士の学位に相当するものと認められる。