

氏 名（本籍）	ち ば じゅん 千 葉 淳
学位の種類	博 士（医 学）
学位記番号	医 第 2 8 2 3 号
学位授与年月日	平 成 7 年 9 月 13 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当
最 終 学 歴	昭 和 61 年 3 月 20 日 秋田大学医学部医学科卒業
学位論文題目	リボ蛋白糸球体症のリボ蛋白血栓形成，進展過程 に関する電子顕微鏡的検討

（主 査）

論文審査委員 教授 阿 部 圭 志 教授 佐 藤 徳太郎

教授 折 笠 精 一

# 論文内容要旨

**研究目的** リポ蛋白糸球体症の腎病変形成には、アポEを含むリポ蛋白の本質的な異常と、腎における in situ の機序が考えられており、特に、後者に関しては電子顕微鏡による観察が重要とされている。しかし、その機序は未だ明らかにされていない。今回、リポ蛋白糸球体症の組織学的な診断根拠とされるリポ蛋白血栓の形成、進展過程を明らかにする目的で、本症の患者から得られた腎組織標本を電子顕微鏡にて詳細に検討した。

## 研究結果

### I 典型的なリポ蛋白血栓とその周囲の組織像

#### I-1 典型的なリポ蛋白血栓の組織像

観察したすべての例でリポ蛋白血栓を確認した。典型的なリポ蛋白血栓は、著しく拡張した係蹄腔内に粗大顆粒状物質や微細顆粒状物質などが層状、同心円状に配列した像として観察された。症例によっては囊状物質や針状のコレステロール結晶も認められた。リポ蛋白血栓と係蹄壁との間には、圧排され扁平化した内皮細胞や赤血球も観察された。また、種々の程度のメサンギウム陥入像や上皮細胞足突起の癒合も観察された。以上の所見は、基本的には各症例に共通しており、これまでの報告とも同様のものではあったが、リポ蛋白血栓を構成する物質の種類や各物質の電子密度、粒子の大きさなどには、症例間で多少の違いが認められた。

#### I-2 典型的なリポ蛋白血栓周囲の組織像

典型的なリポ蛋白血栓周囲のメサンギウム領域では、loosening を伴う著明な硬化、拡大が観察された。また、係蹄の傍メサンギウム部や、隣接する係蹄を支持しているメサンギウムの loosening により生じたスペースを通じて、リポ蛋白血栓を構成する各物質が、係蹄から係蹄へ、あるいは、係蹄からメサンギウムへと進展していく像が観察された。

### II リポ蛋白血栓形成の初期病変の検討

今回の検討では、リポ蛋白血栓から離れた領域も詳細に観察し、リポ蛋白血栓形成の初期過程に関与すると考えられるいくつかの所見を初めて明らかにした。

#### II-1 内皮下、メサンギウム領域の変化

係蹄の内皮下やメサンギウム領域に osmiophilic な顆粒状物質や脂肪滴様物質の蓄積が観察された。これらは、同部位で小結節を形成し、内皮下に嵌頓するような形で係蹄腔へと進展、リポ蛋白血栓を形成すると考えられた。

## II-2 メサングウムの大型脂肪滴様物質

メサングウム領域に、大型脂肪滴様物質の沈着が観察された。係蹄腔に面したこの物質の一部は、分割され、リポ蛋白血栓の粗大顆粒状物質類似の顆粒として係蹄腔へ流出していた。この所見も、リポ蛋白血栓形成過程に関与するものと考えられた。

## II-3 単球/マクロファージ系細胞の関与

単球/マクロファージ系細胞が、多量の脂肪滴様物質を貪食、細胞質内に蓄積している像が観察された。これらの細胞もまた異常かつ多量の脂肪蓄積を介してリポ蛋白血栓形成過程に関与する可能性が示唆された。

以上の観察より、リポ蛋白血栓形成の初期変化は、係蹄腔内で diffuse に起こるのではなく、メサングウムや内皮下の小結節、あるいは、大型の一塊となった脂質の蓄積であり、これらが、内皮下に嵌頓するような形で、あるいは、係蹄腔に撒布されるような形で進展し、リポ蛋白血栓を形成していくと考えられた。また、その過程には、単球/マクロファージ系細胞の関与も推測された。

**研究の意義・独創的な点** 今回の検討により、これまで明らかにされていなかったリポ蛋白血栓形成の初期過程に関する腎局所の変化が初めて連続的に観察された。本症は、脂質代謝異常に伴う腎症としては特異な組織像を呈するが、その初期像として腎に起こった *in situ* の変化を明らかにできたことは、今後、他の脂質代謝異常と糸球体障害の関係を検討する上で非常に興味ある所見であると考えられた。

## 審査結果の要旨

リポ蛋白糸球体症 (lipoprotein glomerulopathy) は、1987 年東北大学第二内科から報告された新しい疾患であるが、その後国内で 20 数例、海外でも数例が報告され、WHO 腎疾患分類にも掲載されている。最近、脂質と腎疾患の関連が重要視されているが、本症は腎組織像が特異的であり、その発症機序が他とは全く異なると考えられる点から、その中でも特に注目されている。本症では、脂質と共にリポ蛋白を形成するアポ蛋白 E に何らかの異常が推測される一方で、脂質異常に特有の全身的所見に乏しく脂質代謝にもっと重要な場である肝臓に障害が認められない点から腎における局所的な要因の関与が考えられる。しかし、最近症例が増加しつつあるとはいえ多くの研究は症例報告の域を出ていないのが現状であり、病態に対するまとまった研究は今後の課題と考えられる。

本研究では、当科で経験したりポ蛋白糸球体症の症例について組織学的な診断根拠とされるリポ蛋白血栓の形成、進展過程を明らかにする目的で、本症の患者から得られた腎組織標本を電子顕微鏡にて詳細に検討した。その結果、リポ蛋白血栓形成の初期変化は、係蹄腔内で diffuse に起こるのではなく、メサンギウムや内皮下の小結節、あるいは大型の一塊となった脂質の蓄積であり、これらが内皮下に嵌頓するような形で、あるいは係蹄腔に撒布されるような形で進展し、リポ蛋白血栓を形成していくと考えられた。また、その過程には、単球/マクロファージ系細胞の関与も推測された。

本研究はこれまで明らかにされていなかったリポ蛋白血栓形成の初期過程に関する腎局所の変化が初めて連続的に観察した貴重なもので学位授与に価するものと考えられた。