

# 慢性糸球体腎炎における腎機能と形態的評価の関連

中内みゆき 波多野道康 土谷 健 若井幸子  
二瓶 宏

Relationship between renal function and morphometric assessment in chronic glomerulonephritis

Miyuki NAKAUCHI, Michiyasu HATANO, Ken TSUCHIYA, Sachiko WAKAI, and Hiroshi NIHEI

Department of Medicine IV, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

In an attempt to reveal a correlation between the degree of glomerular hypertrophy, interstitial damage, and hemodynamic parameters in chronic nephritis, the glomerular area (GA) and proportion of interstitial area (IA %) were determined quantitatively with an image analyzer, and the effective renal plasma flow (ERPF) and filtration fraction (FF) were determined simultaneously. The subjects were 12 patients with focal glomerulosclerosis (FGS) and 12 patients with IgA nephropathy (IgAN), all of whom had a similar glomerular filtration rate (GFR). The GFR was  $58.6 \pm 11.4$  ml/min/1.48 m<sup>2</sup> in the FGS group and  $53.9 \pm 13.1$  ml/min/1.48 m<sup>2</sup> in the IgAN group, and the difference between the two groups was not significant. On the other hand, ERPF was significantly lower and FF was significantly higher in the FGS group than in the IgAN group. GA was significantly higher in the FGS group than in the control group (10 kidney donors), and GA in the IgAN group was equivalent to that in the control group. IA % was almost equal in the FGS and IgAN groups, and significantly higher in both groups than in the control group. Although GA was not correlated with GFR in the two groups, it tended to be positively correlated with FF in the FGS group, and the correlation between GA and FF reached statistical significance when the IgAN group was combined with the FGS group. The above findings suggest that the pattern of progression of the glomeruli and interstitial lesions and of the intrarenal hemodynamics involved in them may differ in the FGS and IgAN groups. However, since ERPF significantly decreased in the FGS group, even though IA % was the same in both groups, the possibility that ERPF was functionally decreased in the FGS group cannot be ruled out.

Jpn J Nephrol 1999 ; 41 ; 737-746.

**Key words** : focal glomerulosclerosis, IgA nephropathy, glomerular hypertrophy, effective renal plasma flow, filtration fraction

## 緒 言

様々な慢性腎疾患によるネフロン障害は均一ではなく、障害から免れた残存ネフロンに幾つかの代償作用が生じるが、これらの代償作用のある要因は、さらに残存ネフロンに障害を及ぼし、腎機能障害を進展させると考えられている。この代償作用に関して、これまでの renal ablation を主体とした一連の実験からは、形態的には糸球体肥大が<sup>1,2)</sup>、機能的には糸球体過剰濾過<sup>3)</sup>や糸球体高血圧<sup>4,5)</sup>

が糸球体障害を進める因子として注目されている。また、腎内血行動態と糸球体肥大との相互の因果関係についても多くの研究がなされているが、詳細は不明な点も多い<sup>6)</sup>。一方、臨床例における慢性腎炎の進展には残存ネフロンに対して代償作用のほかに原疾患本来の障害も加わり、糸球体過剰濾過、糸球体高血圧や糸球体肥大の関与は一樣でないと思われる。近年の画像解析装置を用いた腎生検標本の検討では若年性糖尿病<sup>7,8)</sup>や巣状糸球体硬化症 (FGS)<sup>9-11)</sup>における糸球体肥大が示されている。しかし、糖尿病性腎

症<sup>12)</sup>を除いては、糸球体肥大と腎内血行動態との関連について定量的評価を行った報告は少ない。

そのためわれわれは、糸球体病変の特徴の異なる2種の腎炎として、FGSとIgA腎症(IgAN)を選び、これらのなかでも糸球体濾過値(GFR)が軽度ないし中等度低下した症例に関し、有効腎血漿流量(ERPF)、糸球体濾過率(FF)、糸球体面積(GA)および間質面積率(IA%)を計測し相互の比較を行い、また、それぞれの疾患群における形態と機能の関連についても検討した。

## 対象と方法

### 1. 対象

対象は東京女子医科大学病院に入院し、臨床的所見および経皮的腎生検で診断されたFGS群12例、IgAN群12例の計24例である。腎生検と腎機能検査は、患者にその意義と施行法を説明し同意を得て実施した。この対照群中には糖尿病や心疾患、高度の肥満を有する症例は含まれていない。ほぼ同程度の腎機能の症例を比較するために、対象症例のGFRは30 ml/min/1.48 m<sup>2</sup>以上かつ80 ml/min/1.48 m<sup>2</sup>未満とした。年齢はFGS群で36.8±10.4歳(平均値±標準偏差)、IgAN群で36.8±10.3歳、男女比はFGS群で10:2、IgAN群で8:4であった。また体表面積はFGS群で1.80±0.20 m<sup>2</sup>、IgAN群で1.74±0.21 m<sup>2</sup>であり、有意差はなかった。利尿薬、降圧薬を内服していた症例は、腎機能検査施行の2週間前より内服を中止した。

画像解析の対照群として、血尿、蛋白尿および高血圧を認めなかった移植腎提供者10例から同意を得て採取した腎組織を用いた。対照群の年齢は34.8±8.1歳で、男女比は5:5であった。

### 2. 形態学的方法

腎組織は経皮的に14GのTru-Cut針で採取し、10%のホルマリン-リン酸緩衝液で固定し、アルコール、ベンゼンにて脱水、脱脂後パラフィンに包埋した。マイクロームにより、2 μmの薄切片を作製し、periodic acid-Schiff(PAS)染色を10切片、periodic acid-silver methenamine(PAM)染色を5切片に施し、光学顕微鏡で観察した。

糸球体肥大の指標としてのGAの計測は、PAS染色標本を使用し、ボウマン囊の最外周を完全に追えて、なおかつ完全硝子化していない糸球体断面のすべてを対象とした。Danilewiczら<sup>13)</sup>と同様に画像取り込み装置(COLOR CHILED 3CCD CAMERA C5810-01, 浜松ホトニクス社)と画像解析ソフト(Mac ASPECT version 2.33, 三谷商

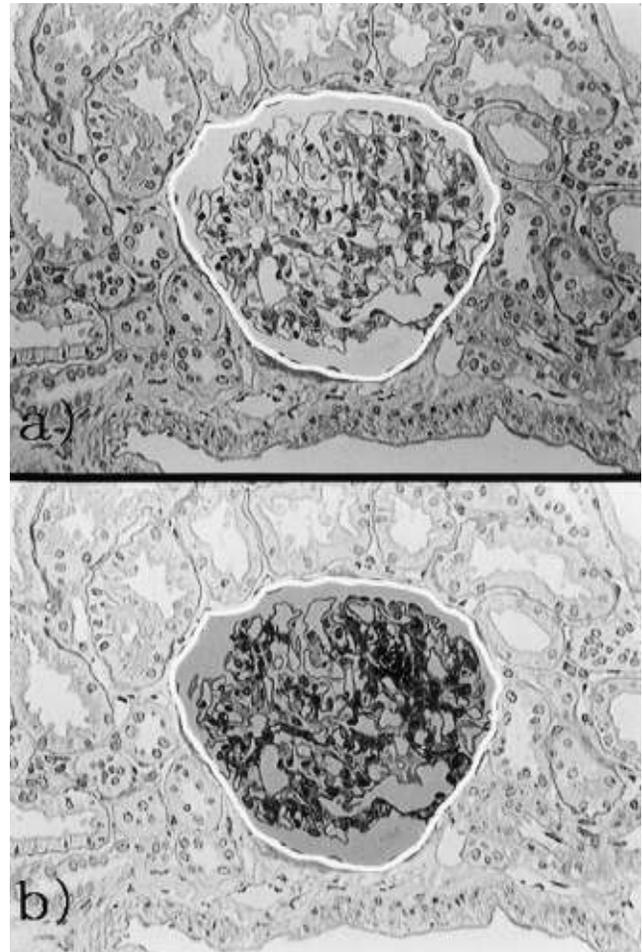


Fig. 1.

- a : The inner limit of Bowman's capsule was traced.  
b : The encircled area was defined as glomerular area.

事)を用いてボウマン囊の最内周を囲み(Fig. 1a)、その内側の面積(Fig. 1b)をGAとして算出した。ただし最大糸球体断面からかけ離れた断面のGAを除外するために、各症例ごとに最大糸球体断面積の40%以下のGAは解析に加えなかった。この結果、実際に解析の対象となった各症例の糸球体数は5個から27個で平均11個であった。各群間のGAの比較は、解析に加えたすべてのGAを群ごとに合計し求めた平均値により行った。また、完全に硝子化した糸球体数を全糸球体数で除し、症例ごとに完全硝子化糸球体率を求めた。

間質障害の程度を定量化するため、間質面積率(IA%)を計測した。Fujiiら<sup>14)</sup>の方法に準じ、PAM染色標本上の皮質領域(Fig. 2a)から画像解析装置により求めた糸球体、尿細管、脈管を除外した面積(Fig. 2b)を、全皮質領域の面積で除し、百分率で求めた値をIA%と定めた。

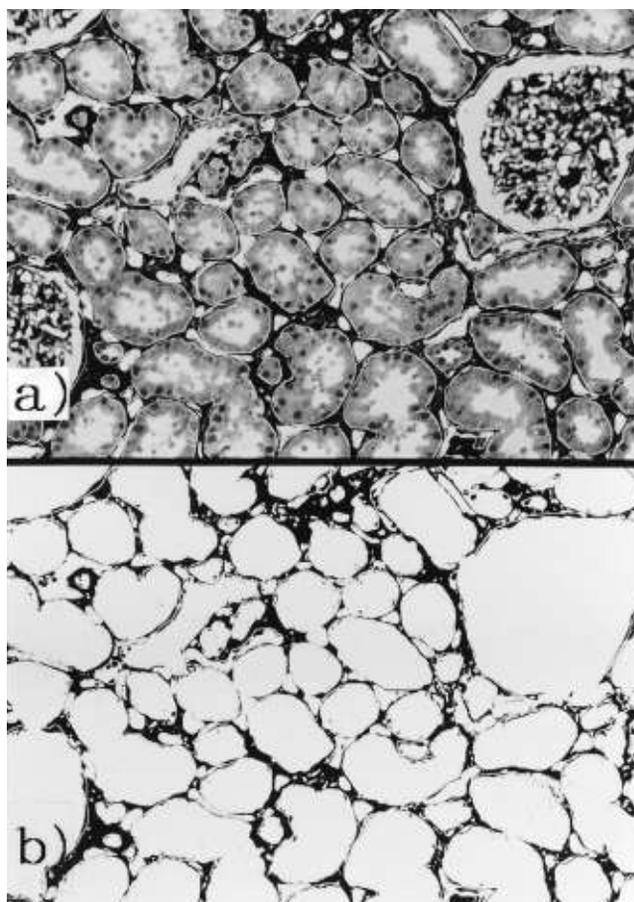


Fig. 2.

- a : The outline of glomeruli, blood vessels and tubules were traced.
- b : Interstitial area was calculated by subtracting the total area of glomeruli, vessels and tubules from the area of the cortex.

### 3. 腎機能測定法

腎機能の測定は、腎生検施行時より前後1週間以内に行った。GFRはpolyfructosan (INUTEST, Laevosan-Gesellschaft, Linz, Austria)によるイヌリンクリアランス(Cin), ERPFはパラアミノ馬尿酸(パラアミノ馬尿酸ソーダ, 第一製薬)クリアランス(C<sub>PHA</sub>)により計測した。クリアランス施行法は既報<sup>15)</sup>に基づき、それぞれの物質のクリアランスをC, 尿中濃度をU, 血清濃度をS, 1分間尿量をVmlとした場合, 下記の式により計算した。

$$C(\text{ml}/\text{min}/1.48\text{m}^2) = (U \times V / S) \times 1.48 / \text{SA}$$

$$[\text{SA}(\text{m}^2) = W^{0.425} \times H^{0.725} \times 0.007184 \quad W: \text{体重}(\text{kg})$$

$$H: \text{身長}(\text{cm})]$$

糸球体濾過率(FF)は, GFRをERPFで除し求めた。

採取された尿, 血清のpolyfructosan濃度はAnthrone法, PAH濃度はBrunらの変法により測定した。また血

Table 1. Clinical and laboratory data in 12 patients with focal glomerulosclerosis and 12 patients with IgA nephropathy

	FGS (n=12)	IgAN (n=12)
Age(years old)	36.8±10.4	36.8±10.3
Duration from onset to renal biopsy(months)	105.4±111.1	37.9±37.7
MAP(mmHg)	93.6±9.9	93.4±14.7
GFR(ml/min/1.48 m <sup>2</sup> )	58.6±11.4	53.9±13.1
ERPF(ml/min/1.48 m <sup>2</sup> )	328±71	417±90
		└── * ──┘
FF	0.180±0.022	0.129±0.018
		└── ** ──┘
Serum creatinine(mg/dl)	1.08±0.23	1.17±0.27
Serum total protein(g/dl)	6.17±1.08	6.01±0.60
Serum albumin(g/dl)	3.51±0.69	3.39±0.47
Urinary protein(g/day)	2.72±2.04	2.25±1.89

\* p<0.05    \*\* p<0.01, mean±SD

Table 2. Morphometric data in 10 control cases and 12 patients with focal glomerulosclerosis and 12 patients with IgA nephropathy

	FGS (n=12)	IgAN (n=12)	control (n=10)
Glomerular area(GA) (×10 <sup>4</sup> μm <sup>2</sup> )	2.82±0.69	2.17±0.49	2.10±0.67
			└── ** ──┘
Interstitial area(IA) (%)	25±7	26±7	12±6
			└── ** ──┘
Glomerular obsolescence rate(%)	16±17	27±21	0

\*\* p<0.01, mean±SD

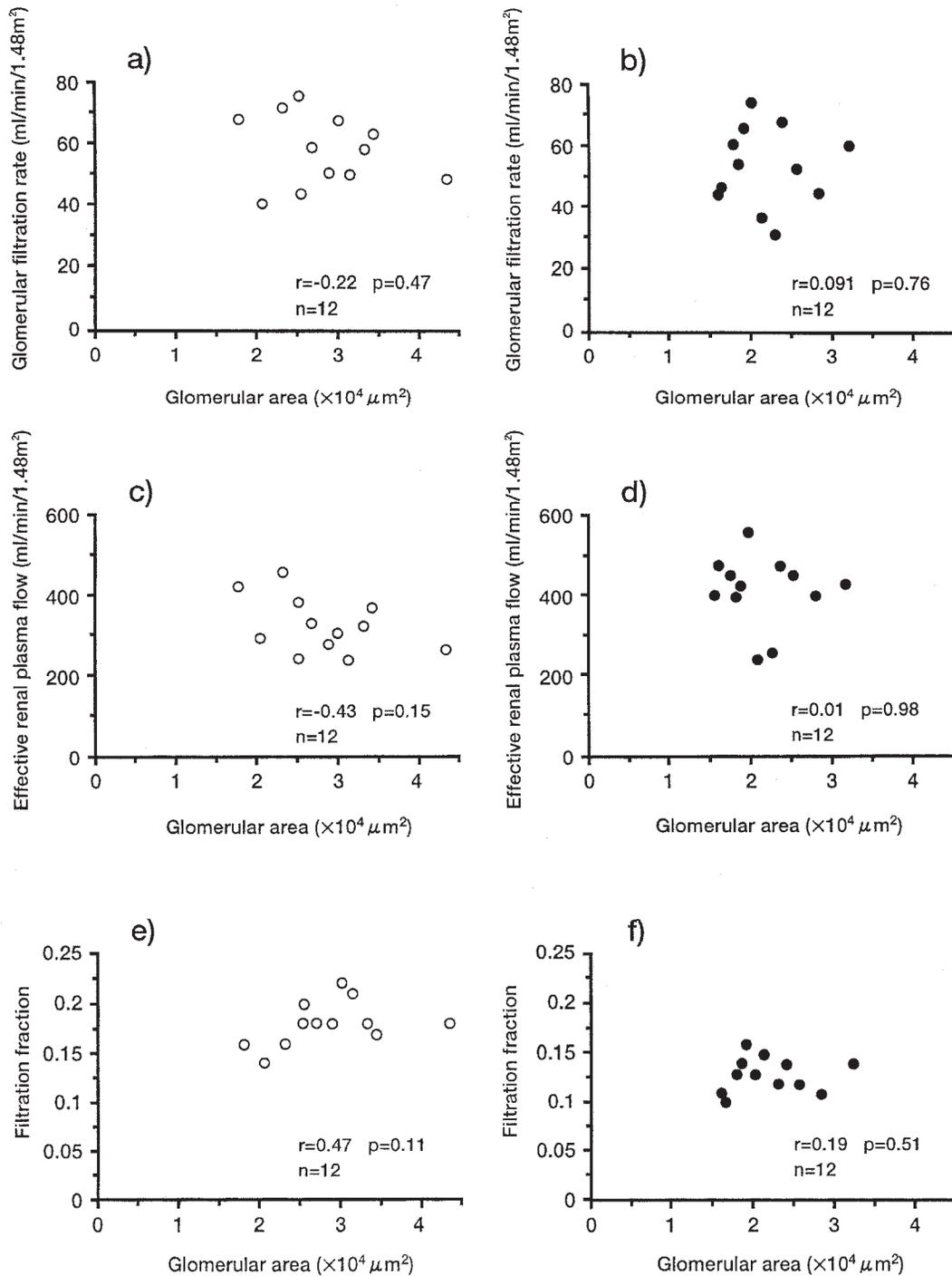
清クレアチニン濃度はJaffé法, 血清蛋白濃度はBiuret法, 血清アルブミン濃度はBCG法, 尿中蛋白濃度はpyrogallol red-molybdate complex法により定量した。

各症例の平均血圧(MAP)は, クリアランス施行前に臥位にて測定し,

MAP(収縮期血圧-拡張期血圧)/3+拡張期血圧より算出した。

### 4. 統計処理

測定値はすべて平均値±標準偏差で表示した。2群間の統計学的有意差はMann-WhitneyのU検定により, 2変数の相関はSpearmanの相関係数により検定し, 有意水準は0.05とした。



**Fig. 3.** Relationship between glomerular area and glomerular filtration rate in focal glomerulosclerosis (a) and in IgA nephropathy (b). Relationship between glomerular area and effective renal plasma flow in focal glomerulosclerosis (c) and in IgA nephropathy (d). Relationship between glomerular area and filtration fraction in focal glomerulosclerosis (e) and in IgA nephropathy (f).

## 結 果

検査施行時の対象の平均蛋白摂取量と平均塩分摂取量

は、FGS群でそれぞれ  $0.98 \pm 0.21$  g/kg/day と  $7.7 \pm 1.7$  g/day, IgAN群で  $1.02 \pm 0.17$  g/kg/day と  $7.1 \pm 1.1$  g/day であり、どちらも両群間に有意差は認めなかった。FGS群と

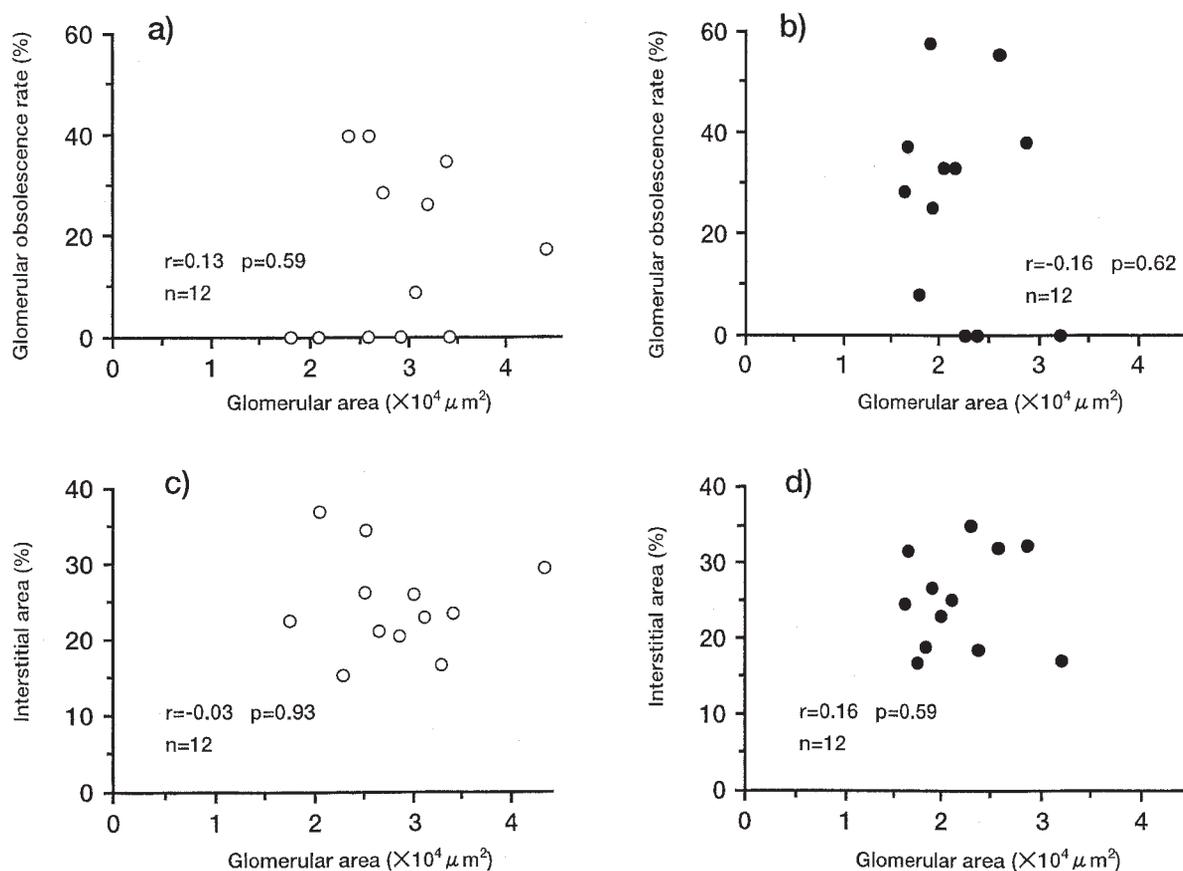


Fig. 4. Relationship between glomerular area and glomerular obsolescence rate in focal glomerulosclerosis (a) and in IgA nephropathy (b). Relationship between glomerular area and interstitial area in focal glomerulosclerosis (c) and in IgA nephropathy (d).

IgAN 群の年齢，罹病期間，平均血圧と腎機能検査所見を Table 1 に示した。両群間で年齢に有意差はなく，平均値では FGS 群で長い傾向にある罹病期間も統計学的有意差は生じなかった。GFR は FGS 群で  $58.6 \pm 11.4 \text{ ml/min/1.48 m}^2$ ，IgAN 群で  $53.9 \pm 13.1 \text{ ml/min/1.48 m}^2$  であり，両群間に有意差は認めなかった。しかし ERPF は FGS 群で  $328 \pm 71 \text{ ml/min/1.48 m}^2$ ，IgAN 群で  $417 \pm 90 \text{ ml/min/1.48 m}^2$  であり，FGS 群で有意に低値を示した。そのため FF は IgAN 群の  $0.129 \pm 0.018$  に対し，FGS 群では  $0.180 \pm 0.022$  を示し，FGS 群の FF は IgAN 群に比べ有意に高値となった。血清クレアチニン値，血清総蛋白濃度，血清アルブミン濃度および 1 日尿蛋白量には両群間に有意差はなかった。

Table 2 は FGS 群，IgAN 群に対照群を加えた画像解析の結果である。対照群の GA は  $2.10 \pm 0.67 \times 10^4 \mu\text{m}^2$  であり，これに対し FGS 群と IgAN 群の GA はそれぞれ  $2.82 \pm 0.69 \times 10^4 \mu\text{m}^2$ ， $2.17 \pm 0.49 \times 10^4 \mu\text{m}^2$  であった。FGS 群の GA は対照群より有意に高値であり，FGS 群におけ

る糸球体肥大の傾向が示された。IgAN 群の GA は対照群と同等であり，FGS 群の GA は IgAN 群に対しても有意に高値を示した。一方，IA % は対照群で  $12 \pm 6\%$  であり，FGS 群では  $25 \pm 7\%$ ，IgAN 群では  $26 \pm 7\%$  であった。IA % に関しては FGS 群と IgAN 群はほぼ等しく，どちらも対照群と比べ有意に高値を示した。また，完全硝子化糸球体率は FGS 群で  $16 \pm 17\%$ ，IgAN 群で  $27 \pm 21\%$  であった。FGS 群に比べ IgAN 群でやや多い傾向を示したが，有意差は認められなかった。対照群では完全に硝子化した糸球体は観察されなかった。

次に FGS，IgAN 各群において GA と腎機能，完全硝子化糸球体率，IA % との関連について検討した。Fig. 3a~f はそれぞれの GA と GFR，ERPF，FF との関係である。両群とも GA と GFR には相関は認められなかった (Fig. 3a, b)。IgAN 群では GA と ERPF (Fig. 3d)，GA と FF (Fig. 3f) の関係にも明らかな相関は見いだせなかった。FGS 群においては統計学的に有意ではないが，GA と ERPF (Fig. 3c)，GA と FF (Fig. 3e) の関係に IgAN 群より

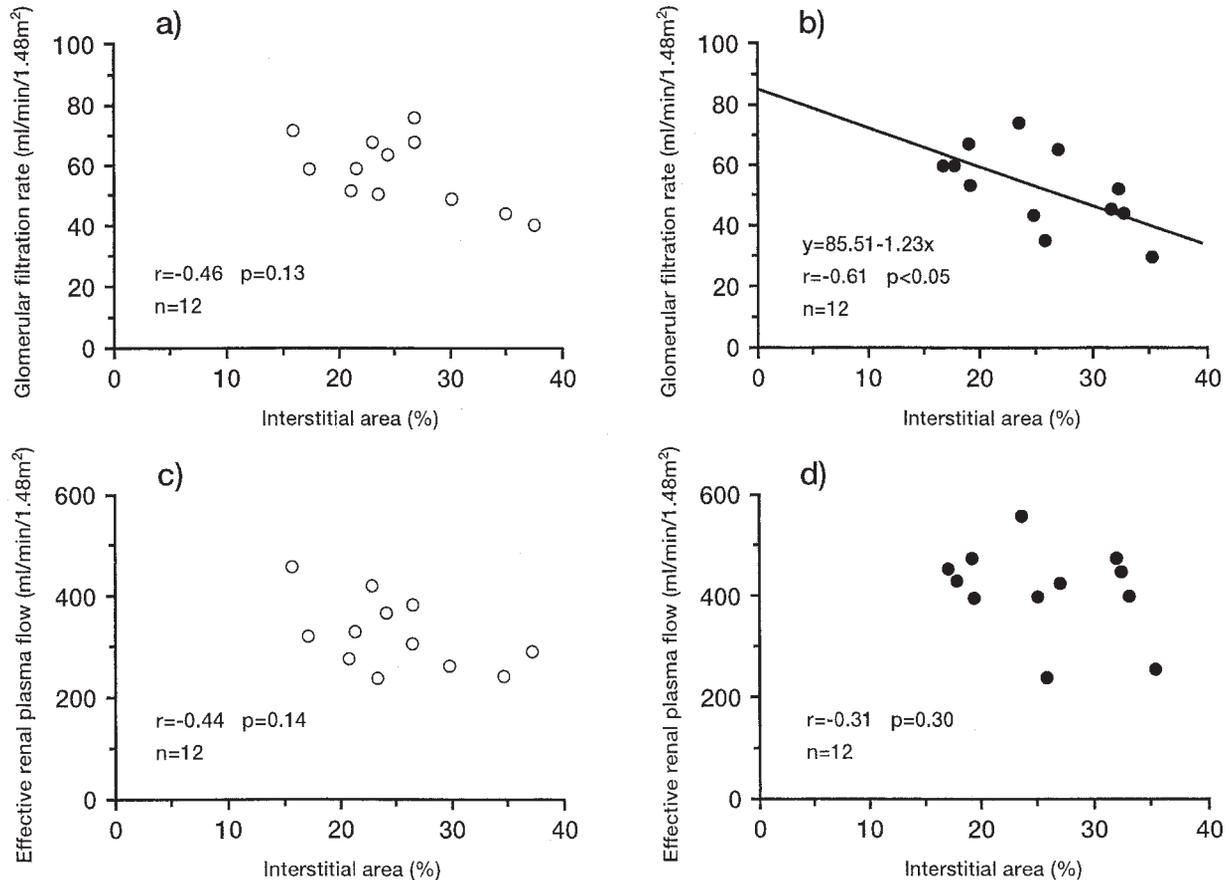


Fig. 5. Relationship between the percentage of interstitial area and glomerular filtration rate in focal glomerulosclerosis (a) and in IgA nephropathy (b). Relationship between the percentage of interstitial area and effective renal plasma flow in focal glomerulosclerosis (c) and in IgA nephropathy (d).

は明らかな負と正の相関を示す傾向があった。GA と完全硝子化糸球体率 (Fig. 4a, b), GA と IA % (Fig. 4c, d) との間には相関は認められなかった。

IA % と腎機能との関連は Fig. 5a~d に示した。IA % の増加に伴い GFR は低下する傾向にあり、FGS 群ではわずかに有意な相関には至らなかったが、IgAN 群では有意な負相関を示した (Fig. 5a, b)。IA % と ERPF にもある程度の負相関が示唆されたが、両群とも統計学的な有意水準には至らなかった (Fig. 5c, d)。

GA のサイズの異なる FGS 群と IgAN 群の両者を併せ、検討範囲を広げて FF との相関を評価すると、Fig. 6 に示すように GA と FF とは有意な相関関係を示した ( $p < 0.01$ )。

## 考 察

動物に高度な腎摘を施した実験では、残存ネフロンに糸球体過剰濾過あるいは糸球体高血圧が認められ、最終的に

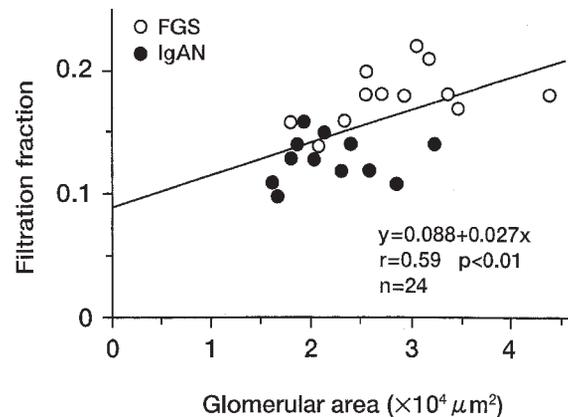


Fig. 6. Relationship between glomerular area and filtration fraction in focal glomerulosclerosis and IgA nephropathy.

は糸球体は傷害され硬化するため、これらが糸球体障害を進展させる因子と考えられた<sup>3-5)</sup>。しかしその一方で、糸球体肥大が糸球体硬化の直接の原因であり、これに対しての糸球体過剰濾過や糸球体高血圧の関与は少ないとする報

告も多い<sup>1,2,16</sup>。臨床例においても、画像解析により客観的に糸球体肥大を捉え、予後との関連を主題とした研究がある<sup>10,17,18</sup>。また間質病変に対し、従来はその半定性的評価法と血清クレアチニン値やクレアチニンクリアランス(Ccr)との相関の検証にとどまっていたが、画像解析による定量が行われ、糸球体硬化率やメサンジウム増殖の程度との関連が検討されるようになった<sup>13,19,20</sup>。一方、慢性腎炎の機能的な側面からの研究は、angiotensin 変換酵素阻害剤(ACEI)による尿蛋白抑制効果に関したものが多く、この中で Remuzzi ら<sup>21</sup>は ACEI により尿蛋白の減少した IgAN 症例で、分子量の異なる uncharged dextran のクリアランスを測定し、ACEI による基底膜の size-selectivity の改善を示している。しかし、Remuzzi らも含めた多くの研究で ACEI 投与による GFR や FF の低下が認められ、臨床例においても糸球体高血圧や過剰濾過は無視しえない重要な腎障害の因子と考えられる。臨床例で糸球体過剰濾過と糸球体肥大の関連を直接証明することは不可能であるが、慢性腎炎症例に GFR, ERPF, FF の計測と画像解析による形態の定量的評価を同時に行い、これらの関連について言及した報告は乏しい。また、FGS と IgAN のように疾患の基本的特徴として糸球体の硬化病変の進展様式が異なれば、糸球体肥大や硬化と腎内血行動態との関係が一樣でないことも予想しうる。したがってわれわれは、GFR と ERPF を計測した FGS と IgAN において、画像解析により定量した GA と IA % とを比較し、相互の相関についても検討した。

腎血流量の測定に用いられるパラアミノ馬尿酸の1回の腎循環での抽出率( $E_{PAH}$ )は健康人では平均 90% であり<sup>22</sup>、このため  $C_{PAH}$  は、カテーテル挿入により実測した腎血流量より 10% 程度低い。また  $E_{PAH}$  は腎疾患の進行により低下し、末期腎不全では症例によっては 30% 程度まで落ち込み、実測した腎血流量との間に較差を生じるが<sup>22</sup>、特異的な尿管障害がなければ、 $C_{PAH}$  は機能するネフロンを灌流する血流量の良い指標とされている<sup>23</sup>。今回のわれわれの検討では、FGS 群、IgAN 群とも腎機能が軽度ないし中等度低下した症例を対象とし、その腎機能の基準を GFR に求めた。しかし Table 1 に示したように、GFR はほぼ同等にもかかわらず FGS 群では IgAN 群に比べ ERPF は有意に低値を示し、FF は有意に高値となり、両者の腎内血行動態の間に明らかな差異を認めた。これまでに  $C_{PAH}$  を評価する際の問題点として、血清アルブミン濃度に関連した  $E_{PAH}$  の変化があげられている<sup>24</sup>。しかし、今回の検討では FGS 群と IgAN 群の間には血清アルブミ

ン値に有意差はなく、この影響は考えにくい。われわれの検索した限りでは、慢性腎炎における FF の差を検証した報告は乏しく、わずかに Reubi が腎疾患 309 例の腎機能検査の結果として、糸球体腎炎症例の 75% は FF が健常者より低下しているが、focal glomerulonephritis と lipid nephrosis にのみ FF が正常域を示す症例があったと述べている<sup>23</sup>。

GA の比較においては、FGS 症例の明らかな糸球体肥大が示された。FGS 症例の糸球体を画像解析により微小変化群症例や健常者と比較して、その肥大を指摘した報告は多い<sup>9~11,19,25</sup>。IgAN 症例の糸球体サイズに関しては、Danilewicz らが外傷による腎摘出症例などの対照群と比較した結果、IgAN の糸球体面積は  $24,707.6 \pm 3,862.3 \mu\text{m}^2$ 、対照群は  $22,196.2 \pm 3,180.9 \mu\text{m}^2$  であり、有意差はないとしている<sup>13</sup>。われわれも Danilewicz らと同様な計測法を行っており、彼らとほぼ同等な結果が得られた。これに対し、Tóth らは小児期の IgAN を腎生検後の臨床経過により群分けし、良性血尿の対照群を含め一元配置分散分析により糸球体サイズの有意な増大を認めている<sup>17</sup>。これによると、慢性腎不全に至った群は慢性腎不全に至らなかった群より糸球体は大きく、腎生検時の血清クレアチニン値も高い傾向にある。また Daimon らの IgAN を主体としたメサンジウム増殖性腎炎症例の糸球体の経時的変化を調べた報告では、glomerular tuft volume とこれに対するメサンジウム容積率の両方が増大する症例と、メサンジウム容積率は増大するが毛細血管腔は減少し、glomerular tuft volume としては減少する症例が存在することが認められている<sup>18</sup>。したがって発症早期から一様に糸球体肥大の認められる FGS とは異なり、IgAN では疾患の進行過程により個々の糸球体肥大の程度や肥大した糸球体の全体に占める割合が異なることも考えられる。

糸球体肥大が糸球体硬化の重要な要因となりうることは動物実験で示され<sup>12</sup>、臨床例では Tóth ら<sup>17</sup>が IgAN に関し、Matsumae ら<sup>11</sup>と Lee ら<sup>19</sup>が FGS に関し、糸球体サイズと硬化糸球体率との相関を示している。また石原ら<sup>26</sup>は、IgAN では糸球体サイズと硝子化糸球体率に関連を認めしたが、FGS では両者の関連はなかったとしている。しかしわれわれの今回の検討では、GA と完全硝子化糸球体率との相関は FGS 群にも IgAN 群にも認められなかった。前述の Daimon らの結果では、個々の症例の 1 時点における糸球体サイズと硬化糸球体率の直接の相関には触れていないが、経時的に glomerular tuft volume が増大する群と減少する群のどちらにおいても硬化糸球体率の増加

が認められており<sup>18)</sup>、糸球体のサイズと糸球体硬化率の関係が一樣でないことがうかがえる。renal ablationを主体とした動物実験における単純な functioning nephron の喪失とは異なり、慢性腎炎では疾患の本態としてのメサンジウムの増殖も糸球体肥大や硬化に影響を及ぼす。そのため、完全硝子化糸球体のみを対象としたわれわれの検討法でも結論を導くのに不十分であるが、臨床例においては糸球体サイズと糸球体硬化に常に相関が認められるとは限らないと思われる。また Lee ら<sup>19)</sup>は、糸球体容積、糸球体硬化率、皮質の間質容積率の3者が互いに相関を示したことから、FGSにおける糸球体肥大は糸球体硬化に至る前駆病変ではなく、むしろ糸球体硬化によるネフロン喪失の結果として生じた可能性を述べている。しかしわれわれの結果では、IA%とGFRはある程度の相関を示しているが、GAとIA%に相関は認められず、この点からはネフロンの減少に伴う併存病変としての糸球体肥大の存在は考えにくい。慢性腎炎における糸球体肥大と糸球体硬化の関連については、対象症例の糸球体原病変の特徴のみならず、腎機能、罹病期間、さらには進行速度を考慮に入れた縦断的検討が必要と思われる。

腎機能とGAとの関連では、FGS群においてFFとGAは正相関を示す傾向にあった。電顕による糸球体内構築の観察から、FGSでは毛細血管腔容積とメサンジウム容積の拡大により糸球体肥大を生じ、糸球体あたりの濾過面積の増加が認められている<sup>11)</sup>。これに対しIgANでは、糸球体に占めるメサンジウム容積の比率が増加し<sup>13,17)</sup>、メサンジウム面積率とCcrが負の相関を示す<sup>20)</sup>ことから糸球体あたりの濾過面積の減少が予想される。そのためTable 1に示された両群のFFの有意な差は、両群の糸球体あたりの濾過面積の違いを反映している可能性もある。FGS群とIgAN群の両者を併せて改めてGAとFFの相関を調べると、Fig. 6に示したようにGAとFFは有意な相関を示す。もし上記の仮定が成り立つなら、GAとFFの関係は糸球体肥大の程度と濾過面積の関係を示唆するものと考えうる。すなわち、FGS群のGAとFFの相関がIgAN群より強かった理由として、FGSにおいてはGAにある程度濾過面積が比例するが、IgANにおいては症例によりメサンジウムの増殖の程度が異なり、糸球体あたりの濾過面積が症例により一樣でないためとの推測が成り立つ。しかしながら、発症初期のインスリン依存性糖尿病(IDDM)においては糸球体濾過面積とGFRとの相関が示されているが<sup>12)</sup>、FFと糸球体濾過面積との関連についてはIDDMについても慢性腎炎に関しても、われわれの

検索した限りこの関係を直接示した報告はなく、この件に関しては電顕による糸球体内構築の詳細な観察と同時に、GFR、ERPFの測定により検討を加える必要があると思われる。

両群のERPFあるいはFFの差は、糸球体内の構造変化による血行動態の差だけではなく、間質障害との関連からも検討しなければならない。FGS群とIgAN群のERPFには有意差を生じたにもかかわらず、両群のGFRおよびIA%はほぼ同等であった。従来より間質病変の程度は、血清クレアチニン値やCcr、GFR、C<sub>PAH</sub>にある程度は相関するといわれている<sup>27)</sup>。Bohleらは間質容積の増加は尿細管周囲の毛細血管の減少を伴っており、輸出細動脈抵抗の増加がERPFの減少を引き起こし、GFRを減少させると推察している<sup>28)</sup>。しかし、間質容積の増加がERPF減少の主因であるとしても、進行した慢性腎炎に共通して認められる間質容積の増加のみでこの両群に認められたERPFの差を説明するのは困難である。FGSでは糸球体の硬化病変の発現や進展に脂質代謝産物の関与が示唆されている<sup>29)</sup>。さらに脂質の腎機能に及ぼす影響として、ラットに高cholesterol食を負荷した実験からは、腎血流量の低下がglomerular capillary pressureやsingle nephron filtration fractionの増加、すなわち輸出細動脈抵抗の増加を伴って観察されている<sup>30)</sup>。これらは血管に病理学的変化を生じない短期間で認められる機能的な異常であり、原因として酸化LDLの関与が推察されている。FGS症例の微小循環にも脂質代謝や血管作動物質が影響しているか否かは今後の検討を待たねばならない。原因は明らかにされていないが、他の慢性腎炎に比しFGSには尿細管機能障害の合併も多い<sup>29)</sup>。これもFGSにおけるERPFの相対的低下と関連がある可能性がある。

上記のように、FGSとIgANでは糸球体および間質病変の進展様式や腎内血行動態は異なる。今回の検討は光顕のみによる画像解析であり、糸球体内の構築の観察は行っておらず、上記の差を十分に説明するには不十分であった。しかしながら、ACEIや低蛋白食などで試みられている慢性腎炎に対しての蛋白尿抑制や腎機能保護作用の検討においても、糸球体の画像解析と同時にGFR、ERPFの測定を行うことにより、さらに有用な情報を得られる可能性があると思われた。

## 結 論

GFRが軽度から中等度低下したFGS症例とIgAN症

例に関し、腎機能測定と組織標本の画像解析を行い、次の結論を得た。

1) FGS群ではIgAN群に比して有意にGAが大きくFFが高値であった。

2) 両群の間質面積率は同等であったが、ERPFはFGSにおいて有意に低値を示し、FGSにおける機能的なERPF低下も否定できない。

#### 謝 辞

本稿を終えるにあたり、ご助言を頂きました新田孝作先生ならびに教室員諸兄に深謝いたします。また、技術的協力を頂いた内科研究室黒川尚子研究員に感謝いたします。

なお、本論文の要旨は第41回日本腎臓学会学術総会(1998年、東京)において発表した。

#### 文 献

1. Yoshida Y, Fogo A, Ichikawa I. Glomerular hemodynamic changes vs. hypertrophy in experimental glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1989 ; 35 : 654-60.
2. Fries JW, Sandstrom DJ, Meyer TW, Rennke HG. Glomerular hypertrophy and epithelial cell injury modulate progressive glomerulosclerosis in the rat. *Lab Invest* 1989 ; 60 : 205-18.
3. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons : a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981 ; 241 : F85-93.
4. Dworkin LD, Feiner HD. Glomerular injury in uninephrectomized spontaneously hypertensive rats. A consequence of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 1986 ; 77 : 797-809.
5. Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Reversing glomerular hypertension stabilizes established glomerular injury. *Kidney Int* 1987 ; 31 : 752-9.
6. Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I. The progression of renal disease. *N Engl J Med* 1988 ; 318 : 1657-66.
7. Østerby R, Gundersen HJG. Glomerular size and structure in diabetes mellitus. I. Early abnormalities. *Diabetologia* 1975 ; 11 : 225-9.
8. Kroustrup JP, Gundersen HJG, Østerby R. Glomerular size and structure in diabetes mellitus. III. Early enlargement of the capillary surface. *Diabetologia* 1977 ; 13 : 207-10.
9. Fogo A, Hawkins EP, Berry PL, Glick AD, Chiang ML, MacDonell RC Jr, Ichikawa I. Glomerular hypertrophy in minimal change disease predicts subsequent progression to focal glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1990 ; 38 : 115-23.
10. 島田敏樹. 巣状糸球体硬化症にみられる糸球体肥大の臨床的ならびに病理学的意義に関する研究. *慈恵医大誌* 1994 ; 109 : 1149-62.
11. Matsumae T, Fukuzaki M, Takebayashi S, Naito S. Two different pathways of glomerular enlargement in adults with focal and segmental glomerulosclerosis : A morphometric study. *Am J Nephrol* 1998 ; 18 : 21-7.
12. Hirose K, Tsuchida H, Østerby R, Gundersen HJG. A strong correlation between glomerular filtration rate and filtration surface in diabetic kidney hyperfunction. *Lab Invest* 1980 ; 43 : 434-7.
13. Danilewicz M, Wagrowska-Danilewicz M. Diffuse form of idiopathic IgA nephropathy(IgAN) A quantitative study. *Gen Diagn Pathol* 1995/96 ; 141 : 209-13.
14. Fujii K, Kobayashi Y. Quantitative analysis of interstitial alterations in lupus nephritis. *Virchows Arch[A]* 1988 ; 414 : 45-52.
15. 波多野道康. 腎障害時の尿細管における creatinine 分泌に関する臨床的検討. *日腎会誌* 1991 ; 33 : 1097-104.
16. Yoshida Y, Kawamura T, Ikoma M, Fogo A, Ichikawa I. Effects of antihypertensive drugs on glomerular morphology. *Kidney Int* 1989 ; 36 : 626-35.
17. Tóth T, Takebayashi S. Glomerular hypertrophy as a prognostic marker in childhood IgA nephropathy. *Nephron* 1998 ; 80 : 285-91.
18. Daimon S, Koni I. Glomerular enlargement in the progression of mesangial proliferative glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1998 ; 49 : 145-52.
19. Lee HS, Lim SD. The significance of glomerular hypertrophy in focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1995 ; 44 : 349-55.
20. Vleming LJ, De Fijter JW, Westendorp RGJ, Daha MR, Buijck JA, Es LA. Histomorphometric correlates of renal failure in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1998 ; 49 : 337-44.
21. Remuzzi A, Peticucci E, Ruggenti P, Mosconi L, Limonta M, Remuzzi G. Angiotensin converting enzyme inhibition improves glomerular size-selectivity in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1991 ; 39 : 1267-73.
22. Bergström J, Bucht H, Ek J, Josephson B, Sundell H, Werkö L. The renal extraction of para-aminohippurate in normal persons and in patients with diseased kidneys. *Scand J Clin Lab Invest* 1959 ; 11 : 361-75.
23. Reubi FC. Interpretation of clearance results. In : Reubi FC.(eds) *Clearance tests in clinical medicine*. Springfield : Charles C Thomas Publisher, 1963 : 49-68.
24. Battilana C, Zhang H, Olshen RA, Wexler L, Myers BD. PAH extraction and estimation of plasma flow in diseased human kidneys. *Am J Physiol* 1991 ; 261 : F726-33.
25. Nishimoto K, Shiiki H, Nishino T, Uyama H, Iwano M, Dohi K. Reversible glomerular hypertrophy in adult patients with primary focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 1997 ; 8 : 1668-78.
26. 石原俊二, 稲場 進, 岡田敏夫. 各種腎疾患における糸球体肥大に関する検討. *日腎会誌* 1994 ; 36 : 1123-29.

27. Bohle A, Mackensen-Haen S, Gise H. Significance of tubulointerstitial changes in the renal cortex for the excretory function and concentration ability of the kidney : A morphometric contribution. *Am J Nephrol* 1987 ; 7 : 421-33.
28. Bohle A, Gise H, Mackensen-Haen S, Stark-Jakob B. The obliteration of the postglomerular capillaries and its influence upon the function of both glomeruli and tubuli. *Klin Wochenschr* 1981 ; 59 : 1043-51.
29. Schnaper HW, Robson AM. Nephrotic syndrome : Minimal change disease, focal glomerulosclerosis, and related disorders. In Schrier RW, Gottschalk CW (eds) *Diseases of the kidney*. Boston : Little Brown and Company. 1997 : 1725-80.
30. Kaplan R, Aynedjian HS, Schlondorff D, Bank N. Renal vasoconstriction caused by short-term cholesterol feeding is corrected by thromboxane antagonist or probucol. *J Clin Invest* 1990 ; 86 : 1707-14.