

P. V. P. 投与及び CO 中毒による実験的腎尿細管硝子滴変性に関する細胞学的研究

昭和35年8月24日 受付

信州大学医学部 丸田外科教室
(指導: 丸田公雄教授)

信州大学医学部 病理学教室
(指導: 石井善一郎教授・矢川寛一助教授)

小 山 登

Cytological Studies of Experimental Hyaline Droplet Degeneration of Renal Tubule due to P. V. P. Inoculation and CO-Poisoning

Noboru KOYAMA

Department of Surgery, Faculty of Medicine, Shinshu University.
(Director: Prof. K. Maruta)

Department of Pathology, Faculty of Medicine, Shinshu University.
(Director: Prof. Z. Ishii and Assist. Prof. K. Yagawa)

緒 言

腎尿細管, 殊に主部上皮胞体内に Eosin で淡染し, Weigert 氏線維素染色で濃青紫色に染る滴状顆粒が出現し, 時には該胞体を殆んど充滿するが如き病変のあることは衆知のところであつて, 古くから硝子滴変性と称せられて来ている。

然し硝子滴変性の本態については, 種々相反する学説が唱えられてきていて, 今日と雖も尚從來硝子滴変性と呼ばれて来た変化のすべてを明確に説明することは不可能である。

尿細管上皮の所謂硝子滴変性における硝子滴物の出現機序に関しては, 変性なる用語が示す本来の意味である該細胞機能障害に由来する退行性病変と解して, 或は排泄説なる見解が示されて来たのに対し, 近時尿細管上皮の再吸収機序, 例えば Athrocytosis なる高分子蛋白の吸収機序及び排泄過程が解明されると共に硝子滴変性が蛋白再吸収像にほかならない, いわば尿細管上皮の機能像であるとする考え方が臨床及び諸蛋白投与実験成績から提唱されて来ている。

しかし硝子滴状物の発現機序と相待ち, 硝子滴の形成機序に関する見解もけつして単一ではなく, 就中, 糸粒体がその形成機序に直接関与するか否かにより論議は2分されている。

近時電子顕微鏡の登場は, 尿細管上皮の超微細構造を漸次明らかにすると共に, その機能との関連において長足の進歩を遂げ, ひいては硝子滴の出現機序及び

形成機序の解明に重要な役割を演じている。そこで余は家兎に W. Reppe により創製され代用血漿剤として用いられ, 非生物学的膠質として真性蛋白を凡ゆる点で代用する高分子膠質溶液 Polyvinylpyrrolidone を過剰投与し, 尿細管腔内に多量の蛋白を排泄せしめて尿細管上皮に所謂硝子滴変性を起し, 一方には家兎に CO 吸入を行つて組織細胞を乏酸素状態に陥らしめて, 全じく尿細管上皮に硝子滴変性を発生せしめこれを普通光学顕微鏡と, 電子顕微鏡を用い主として糸粒体の変化に注目して硝子滴の形成機序を検討し, 更に硝子滴変性の成因乃至発生機序について比較考察した。

実験動物及び実験方法

実験動物としては, 体重2kg 前後の雄成熟家兎を使用し, 食餌は主として卵の花を用い一定の檻に入れて約一週間飼育し, 周囲の環境に慣らした後実験に供した。実験は次の如く, I) 対照群, II) P. V. P. 投与群, III) CO 吸入群の群に分類して行つた。対照群としては無処置の家兎を用い, P. V. P. 投与群は臨床的に血漿代用剤として用いられる P. V. P. (Polyvinylpyrrolidone, 杏林製薬) を体重1kg あたり2.5g を1回耳静脈より注入し, 10日, 20日, 及び30日后に屠殺して実験に供した。本実験に用いた P. V. P. は分子量40000, 7%のもので日常臨床的に代用血漿剤として用いられているものである。CO 吸入群は本学衛生学教室の CO 吸入装置^①を使用し, 0.3% CO を毎日3時

間ずつ連続吸入せしめ10日, 20日, 及び30日后に屠殺し実験に供した。摘出した腎臓は速かに10% Formalin, Regaud 氏液等に固定し, 凍結切片及び Paraffin 包埋后 3 μ の連続切片を作り, Sudan III, Haematoxylin-Eosin, PAS (Lille) 染色, Heidenhain 氏鉄 Haematoxylin 染色, Weigert 氏線維素染色等を行った。電子顕微鏡材料は屠殺后直ちに大きさ1~2mm³の小組織片とし, これをPH 7.40に調製した2% OSO₄液(使用直前に2% OSO₄とAcetat-Veronal 緩衝液とを等量に混和)に投入し氷室内で2時間固定し, 水洗后漸次 Ethanol の濃度を高めて脱水し, Methacryl 樹脂(n-Butylmethacrylate: Methyl Methacrylate = 7:3)にて包埋した。薄切にはJUM-4型 ultra-microtome (glass knife 使用)にて30m μ 厚の切片とし, 日立H・U 9型電子顕微鏡で観察すると共に, 加速電圧75kvで写真撮影を行った。

実験成績

I) 対照群

H-E染色, PAS染色及びWeigert氏線維素染色では, 糸球体及び尿細管を通じて, 細胞構造は判然としており境界明瞭で, 膨化, 萎縮等は見られず, 脂肪, 糖原の沈着もなく, 硝子滴の存在も認めない。核にも病変は見られない。

Heidenhain 氏鉄 Haematoxylin 染色の尿細管上皮所見は, 糸球体はすべて繊細, 桿状で大きさは殆んど一定し, 細胞の基底部に並列して存在し, 恰かも細胞膜に向い垂直に生えている観を呈し, 変形, 腫大, 大小不同は認められない。

電子顕微鏡所見では写真1, 2に示す如く, 糸球体は細胞質内に豊富にあり, 紡錘状, 小球状を示しているが, 写真の如く明瞭に2重膜で囲まれ, その中に cristae mitochondriales と呼ぶ2重構造を示し, 異常構造は認められない。Pease⁽³⁾は尿細管細胞を apical cell zone, intramediate cell zone, basal cell zone の3つに区分しており, intramediate cell zone には通常糸球体は少いか又は殆んどないと述べているが, 余の対照群においてもその様な傾向が認められる。又 endoplasmic reticulum, Palade 顆粒もあまり著明には見られない。尿細管上皮細胞の基底部には糸球体を囲んでいる紐状の物が存在しているが, これをよく見ると2重膜を有しており, これはPease⁽³⁾, 高木⁽⁴⁾の呼ぶ基底細胞膜嵌入(basal intussusception)であつて糸球体と密接な関係にあり, これらを一緒にしたものが, 光学顕微鏡(Heidenhain 氏鉄 Haema-

toxylin 染色標本)で細胞に恰かも垂直に生えていた如くに見えたものと考えられる。この膜の間隙は10m μ を示し, 尿細管上皮細胞内に吸収された水溶性の物質はこの10m μ を有する2重膜の間に出され, これは更に尿細管基底膜を通過し, 間質にある毛細血管の方へ吸収されて行くものであり, この間のエネルギーは恐らく糸球体より供給されていると現在考えられている。

II) P.V.P. 投与群

1) P.V.P. 投与后10日群

尿細管主部の細胞構造は対照群に比し不整となり, 尿細管腔の不規則性拡張, 上皮の軽度の腫脹が見られる。核はやゝ大きさを増し暗調を示す。糸球体係蹄壁の浮腫状膨化, 細胞核の腫大, Bowman 氏囊壁も浮腫状を示している。尿細管殊に主部上皮遊離縁にあたかも口紅状にPAS陽性物の増加があり, 又胞体内にはEosinに淡染しWeigert氏線維素染色(写真13, 14)で濃青紫色をとる大きさ略々平等の滴状顆粒, 即ち硝子滴が見られる。これはよく見ると尿細管主部のしかも管腔寄りに出現して居り, 一つのネフロンをとつてみれば, 糸球体に近い部位ほど多数の硝子滴が認められるのであるが, それに隣接した他のネフロンの尿細管上皮には必ずしも硝子滴の出現を見ない場合もある。Sudan III 染色で脂肪は認められない。

Heidenhain 氏鉄 Haematoxylin 染色では(図1), 主部上皮細胞は部分的に容積を増し, 細胞質中に殆んど染色性を示さない淡明水様性部分の増加がある。糸球体は対照群に比し高度に腫大し, 数を増し短い棒状乃至橢円形を示し変形著しく, 且濃染している状態にある。

電子顕微鏡所見では(写真3, 4), 対照群に比し糸球体は全体的に数を増し不整形に腫大したり, 又屈曲したりしている。basal cell zone では糸球体は膨化腫大して互に密接に癒合して大きな塊状を示したり, 又分裂状を示す所もある。正常では殆んど糸球体の存在が少い intramediate cell zone にも糸球体は認められ, 胞体内に略々均等に存在する。糸球体の内部構造は写真の如く cristae mitochondriales を消失しているものが殆んどで, 糸球体基質の不均等淡明化が見られ, 又一つの糸球体において一部分が非常に電子密度の高い所があつて, 恰かも糸球体の内部に黒く見える物質が沈着しているが如き外観を示すものもあり, 更には糸球体全体が電子密度の高い黒い顆粒として見えるものもある。又この暗い無構造の糸球体と, 全く空胞状に変化している糸球体が混在又は移行しているのがわかる。これらの糸球体に出現乃至沈着した黒い

物質がWeigert氏線維素染色で陽性に見られた所謂硝子滴にあたるものとみなされる。これらの顆粒は位置的には主として intramediate cell zone より apical cell zone に渡り一部は basal cell zone に存在している。核は対照群に比し変形性で、核基質の微細顆粒状の変化が認められる。endoplasmic reticulum, Palade 顆粒も対照群に比し増加している。

2) P.V.P. 投与後20日群

対照群にくらべれば細胞構造は判然とせず不整であるが、全体的に見てP.V.P.投与後10日群に比しかえって変化は軽く、比較的対照群に近い組織像を呈する、即ち、尿管腔の拡張は比較的弱く、上皮細胞は高さ、大きさ等不整で特に主部尿管におけるその遊離縁は複雑な線を示しつゝ管腔内面を形成している。尿管上皮の核は一般に暗調を帯びる。Eosin に淡染、PAS 陽性、Weigert 氏線維素染色(写真15, 16)により濃青紫色を示す硝子滴の出現像は、P.V.P.投与後10日群に比し全体として少くなり、硝子滴を認めるネフロンは全ネフロンのおよそ $\frac{1}{2}$ 位であつて、また糸球体により近い主として主部尿管上皮にのみ認められ、上皮の管腔よりに位置する。なほ硝子滴はP.V.P.投与後10日群に比し数は少く球形を示しているが大きさがやゝ小型に見える。糸球体係蹄壁の膨化、細胞核の腫大、Bowman氏囊の浮腫等も比較的軽くなっている。

Heidenhain 氏鉄 Haematoxylin染色では(図2)、細胞容積は対照群にくらべればまだ増しているが、P.V.P.投与後10日群に比せばその程度は軽くなっている。糸球体の所見も所々に腫大、変形した像を示すものと、比較的正常に近い所見を示すものが混在しており、濃染している糸球体が多く又対照群に比しその長さが短く、桿棒状のことが多い。全体として胞体は暗調である。

尿管主部上皮の電子顕微鏡所見(写真5, 6)では、P.V.P.投与後10日群に比し糸球体の数が減少しており、形態的にも癒合像はなく不整膨化、腫大も軽度になつて来ている。糸球体の内部構造を見ると、基質全体が一様に高い電子密度を示すものは比較的少く、基質は平等に糸球体内を形成しており、P.V.P.投与後10日群に見られた如き、糸球体内の空胞状化は認められない。しかし電子密度の高い黒く見える物質の出現乃至沈着を示す糸球体は、なおかなり存在している。核はその基質が著しく粗粒化している。又endoplasmic reticulum, Palade 顆粒の増加も目立っている。

3) P.V.P. 投与後30日群

P.V.P.投与後10日群、20日群に比し変化は著しく軽くなる。即ち尿管上皮細胞構造は比較的判然として来て、腫張も少くなり境界も明瞭となつてくる。脂肪、糖原の沈着は認めない。核は明るく円形を示し変形等は見られなくなっている。硝子滴(写真17)は殆んど認められなくなり、僅かに2~3のネフロンにおける尿管主部上皮にしか存在せず、形態は著しく小さい球形で、胞体の比較的管腔よりに点々として存在しているにしか過ぎない。糸球体係蹄の膨化、細胞核の腫大、Bowman 氏囊壁の浮腫は減少している。

Heidenhain 氏鉄 Haematoxylin 染色(図3)では尿管上皮は殆んど対照群に比し変形を認めない程で規則正しく、糸球体も又腫大、変形、大小不同等が殆んどなく、正常に比較的近いものが認められる。唯特異的な事は著しく糸球体が数を増し、染色性が高度になつていてことであつて細胞基底膜にそつて密に並んでいる。

尿管主部上皮の電子顕微鏡所見(写真7)では、P.V.P.投与後20日群に比しendoplasmic reticulum, Palade 顆粒の著しい増加が特異的所見である。糸球体はP.V.P.投与後20日群に比しその数を増している。形態も不整化、腫大膨化も軽度となり、特にbasal cell zoneの糸球体は、やゝ腫大性に認められるが比較的所謂正常に近い形態を示す。apical cell zoneの糸球体はbasal cell zoneの糸球体に比し、腫大膨化不整が目立ち、類球形で電子密度の高く黒い物質沈着を示しているものも認められるが、その数はP.V.P.投与後20日群に比し遙かに少く、光学顕微鏡的に硝子滴が減少しているのと同く符号する。糸球体の内部構造は、電子密度の高い糸球体を除けば、基質は比較的均等になりつゝある如くで糸球体膜も判然としてきている。然しcristae mitochondrialesは不明瞭である。

Ⅲ) CO 吸入群

1) CO 吸入10日群

尿管上皮は対照群に比して、著しく腫大して殆んど管腔を失い特にPAS染色では全体暗調に見え所謂濁濁腫脹の像を示す。核はやゝ大きさを増し、明るいもの、暗いもの等が混在しているが、著変はない。糸球体はBowman氏囊には特に変化を認めない。硝子滴(写真18)の出現像は2, 3, のネフロンのもも比較的遠位尿管の方により多く見られ、又大きさは小さく数も少く、形も碎片状を示し、特に胞体の管腔よりに位置するとは限らず、不規則彌漫性に存在する。P.V.P.投与群における硝子滴が殆んど近位尿管に限局し、胞体管腔よりに位置して正球形を示し又実験

初期にすでに多量に出現し、実験日数のたつにつれて減少するのとなき趣を異にする。

Heidenhain 氏鉄 Haematoxylin 染色 (図4) では、尿細管上皮の糸粒体は配列がやゝ乱れ膨化して太くなれるもの、短い桿棒状のもの等が入り乱れて、変形、大小不同が著しい。数も対照群に比し減じ、全体的に見て濃染しているものが多い。

電子顕微鏡所見では (写真8)、対照群に比し尿細管上皮の糸粒体の増加は認められないが、腫大膨化は特徴的である。Palade 顆粒, endoplasmic reticulum は対照群に比し増加している。糸粒体の内部構造を見ると、cristae mitochondriales の配列は乱れ基質は粗縞の部分と電子密度の高い物質でもつて占めていることは少ない。そして光学顕微鏡的に認められた硝子滴が恐らく電子密度の高い糸粒体内顆粒状物質にあたる P.V.P. 投与群に比し、小さいのはこの為と考えられる。核は基質が粗縞の傾向を示す。

2) CO 吸入20日群

尿細管上皮細胞の腫脹、膨化は更に著明となり尿細管腔の凹凸不平が著しい。細胞核はやゝ大きくなり、明暗調が入り乱れている。糸球体係蹄は膨化して不整形となり赤血球に富む。硝子滴 (写真19) は CO 吸入10日群に比しより多く出現し、沢山のネフロンの主部尿細管に限らず、遠位尿細管上皮にも認められ、大きさも数も増し、球形を示し染色性も強度となつてゐる。

Heidenhain 氏鉄 Haematoxylin 染色 (図5) では、尿細管上皮の糸粒体の数は少くなつて来て、強く濃染し膨化の度合を増し球形、短桿棒状のものが多く、融合状のものもある。胞体は全体として暗調である。

電子顕微鏡所見 (写真9, 10) では、CO 吸入10日群に比し、尿細管上皮の糸粒体は減少し、Palade 顆粒 endoplasmic reticulum の増加が認められる。糸粒体の腫大膨化は更に増強し類球形、橢円形のものが多い。糸粒体の内部構造は cristae mitochondriales は全く認められず、電子密度の高い基質を有する糸粒体の増加が目立ち、これは明らかに CO 吸入10日群に比し多く、光学顕微鏡で硝子滴の増加と一致する。糸粒体膜は殆んどよく認められず、中には崩解しているものもある。核は基質の粗縞性が更に高度となつて来ている。

3) CO 吸入30日群

尿細管上皮の腫大は更に増強し、核も又濃縮を示し暗調で大小さまざまの配列が見られる。糸球体係蹄の膨化は強くなり不整形も高度となる。硝子滴 (写真

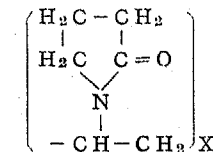
20) の出現は更に著しく認められるが、P.V.P. 投与后10日群に比せば数は少い。然し硝子滴は全ネフロンに見られ濃染し、球形、橢円形を示しつつ、むしろその出現部位が遠位尿細管に著しく、又細胞基底部に位置していることが P.V.P. 投与群に比し特徴的である。

Heidenhain 氏鉄 Haematoxylin 染色 (図6) では、細胞体は更に暗調となり、糸粒体は著しく数を減じ、変形強く、球形、橢円形の糸粒体の存在が著しい。

電子顕微鏡所見 (写真11, 12) では、糸粒体のより著しい減少と、CO 吸入20日群に比して糸粒体の萎縮を示すことが特徴的である。写真に示す如く糸粒体は細長く萎縮性で、屈曲を示すものもある。又糸粒体基質の均質濃縮性の即ち、電子密度の高い糸粒体も更に数を増し、光学顕微鏡的に硝子滴の増加とよく符合する。糸粒体の内部構造を見れば、基質は粗大顆粒多く cristae mitochondriales は勿論見られず、糸粒体膜は所々崩解したり断裂を示す。核は基質全体が顆粒状を示している。endoplasmic reticulum, Palade 顆粒の著しい増加も目立つ所見である。

考 按

Polyvinylpyrrolidone (P. V. P.) は1940年 W. Reppe により創製され G. Hesse, H. Hecht 等により代用血漿剤として使用され、次の構造を示す鎖状重合体であつて、非生物学的膠質として真性蛋白を凡ゆる点で代用する所の高分子膠質溶液である。P.V.P. 投与量は臨床的には7%、分子量は28000~40000のものを



1回 200~500cc を使用しているのであるが、日笠^④の家兎実験によれば 2g/kg を越えると過剰投与といつてよいと述べているが余の実験では分子量40000, 7%のものを2.5g/kg 投与したことになる。

今この P.V.P. を過剰に投与する時は余の実験に示された如く腎尿細管上皮胞体内に Weigert 氏線維素染色で濃青紫色に染る従来硝子滴と呼ばれている微細滴状物の出現をみる。

一方 CO 吸入に際しても又腎尿細管上皮胞体内にもやはり Weigert 氏線維素染色で濃青紫色に染る従来硝子滴と呼ばれて来たものと区別のつかない微細滴状物の出現をみることは余の実験成績の証明しているところである。

そこで P.V.P. 投与及び CO 吸入実験に際し尿細管

上皮に出現した硝子滴状物の成因についてであるが、従来腎尿細管上皮の所謂硝子滴変性と呼ばれて来たものの形成機転に関しては、種々論議があるが硝子滴が該細胞の糸粒体によつて形成されるという考えと、糸粒体は少くとも硝子滴形成に直接関与しないとする2つの説に大別出来る。

Hübner^⑥はP.V.P.投与実験において認められた腎尿細管上皮における硝子滴出現機転に対して、糸粒体の変化は充分に認めているが、これは投与されたP.V.P.を糸粒体が摂り入れた為に起つた変化ではなく、P.V.P.を細胞質内に入取れるべく働いた為に起つた変化と、又細胞内外の滲透圧の変化の為に生じたものであり、硝子滴は胞体内に摂り入れられた物質の集合体であると述べている。Allen^⑦も硝子滴変性は尿細管腔内の滲透圧の増加の結果発現するもので糸粒体は関与しないとしており Davies^⑦, Altman^⑧, Miller^⑨等はP.V.P.投与実験において、これが摂取に糸粒体は関係しないと結論している。以上要するに糸粒体が硝子滴形成に関与しないことを示している。

一方 Oliver^⑩は athrocytosis について糸粒体が重要な役割を果すものと考え、硝子滴が多くなればなる程糸粒体に変化が見られることから、糸粒体が硝子滴形成に関与することを述べており、Rhodin^⑪, Gansler^⑫は卵白アルブミンをマウス腹腔内に注射し、腎上皮細胞に現れた硝子滴は電子密度の高い均質な蛋白物質の糸粒体への沈着により起ると報告しており、Zollinger^⑬, Rüttiman^⑭, Tränker^⑮, 坂口等^⑯も全様に糸粒体が硝子滴形成に直接関与すると述べている。

余は光学顕微鏡所見に更に電子顕微鏡的観察を加えて、硝子滴物質の形成機転を検討した。そこで余のP.V.P.投与群における成績は、投与後10日群では光学顕微鏡的に著明な硝子滴の出現を認め、細胞は腫大して所謂蛋白様変性像を示し、Heidenhain氏鉄Haematoxylin染色で糸粒体は高度に腫大変形し、その発現位置、形、大きさ等からWeigert氏線維素染色で認められる硝子滴とよく一致するものゝあることがわかる。これを電子顕微鏡的に見れば、apical cell zoneより intramediate cell zoneに存在する糸粒体は腫大し osmophilic で電子密度の高く黒い物質乃至は該物質で全く充満されている。そしてこれ等は又Weigert氏線維素染色、Heidenhain氏鉄Haematoxylin染色にみられる硝子滴と同一物で、即ち硝子滴が糸粒体内に摂取乃至生成された osmophilic な物質から形成されていくものと考えたい。Pease^②は apical cell zone においては尿細管中の水、各種イオン、高分子物質は、Pynocytosis (水及び電解質摂

取現象)あるいわ、athrocytosisの形成で尿細管上皮内に摂取せられると述べているが、余の実験成績においても対照群では intramediate cell zone には糸粒体の存在は殆んどないが、P.V.P.投与後10日群をみると basal cell zone における糸粒体の増加と共に、intramediate cell zone, apical cell zone に硝子滴をもつた糸粒体が多数に見られ、Pease^②の報告と全様な傾向が認められる。又硝子滴を形成している糸粒体と空胞化した糸粒体と2種類が見られるが、これを Röscher^⑩は前者の糸粒体は吸収に直接関係ある糸粒体であり、後者は吸収に伴う糸粒体の二次的な変化であると述べている。糸粒体の内部に形成された硝子滴の変遷は Weigert氏線維素染色、Heidenhain氏鉄Haematoxylin染色によれば、P.V.P.投与後10日群、20日群、30日群と実験日数の経過に従い硝子滴の数が減少し微細化の傾向を示す。P.V.P.は投与後10日前後を境に漸進的に体外へ排泄されると日笠^④は述べているが、余の成績においても10日群を頂点として下り坂を示している。大島^⑤は成犬に自己血液から得たヘモグロビンを静注し、腎尿細管上皮における再吸収に関する実験において、糸粒体に関与すると述べその吸収機序に関して先ず投与物質が上皮胞体内に取り入れられ、Palade顆粒を径て endoplasmic reticulum に入りこれを径て糸粒体内に摂取され、osmophilic な物質の沈着として認められ、更にこの逆の経過を経て細胞質から細胞基底膜面の細胞質を通り排泄されると考察している。Palade顆粒はPalade^⑥により命名された細胞質の基質中に存する約200Å径の顆粒であつて、R.N.A.を高度に含み細胞質の塩基好性に直接関与すると言われており、又 endoplasmic reticulum は細胞質内の蛋白合成に密接な関係を有するものであるとされているが、余のP.V.P.投与実験群において、20日群、30日群と漸進的に硝子滴が減少するに従い Palade顆粒、endoplasmic reticulum はかえつて増加の傾向を示す。しかもP.V.P.は大島^⑤の報告と全様に、高分子膠質溶液であるので余の所見も硝子滴の糸粒体内よりの排泄に際し Palade顆粒、endoplasmic reticulum が関与していることを物語るものと思われる。又CO群においては実験日数のかきむにつれ硝子滴の増加を示すが、それと共にやはり Palade顆粒、endoplasmic reticulum の増加が見られるのであるが、この場合には、Palade顆粒、endoplasmic reticulum が硝子滴物質の糸粒体内摂取に一役を演じているように見える。

一方CO吸入によつても又腎尿細管上皮胞体内にやはり Weigert氏線維素染色で濃青紫色に染る従来硝子

Heidenhain 氏鉄 Haematoxylin 染色によれる腎尿管上皮細胞の図

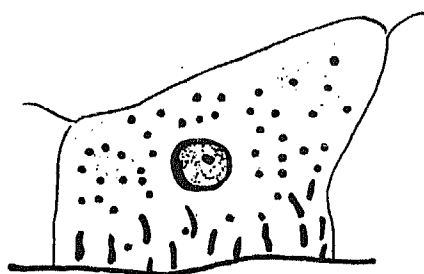


図 1. P. V. P. 投与后10日群

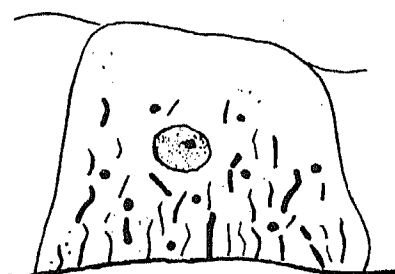


図 4. CO 吸入10日群

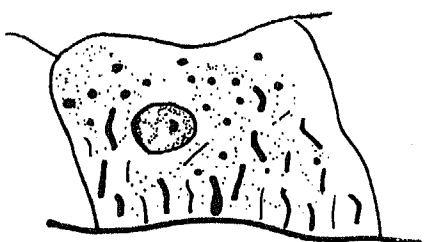


図 2. P. V. P. 投与后20日群

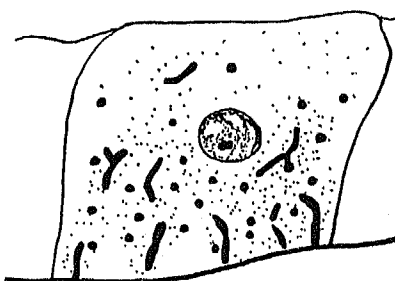


図 5. CO 吸入20日群

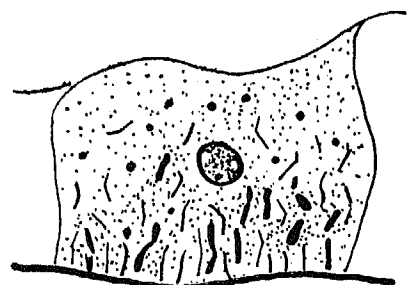


図 3. P. V. P. 投与后30日群

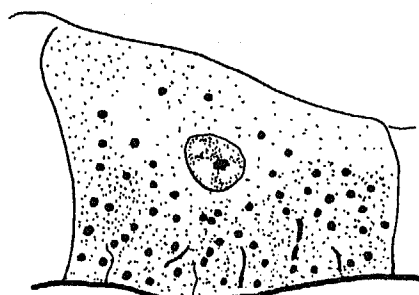


図 6. CO 吸入30日群



写真 1. $\times 5500$. 対 照 群

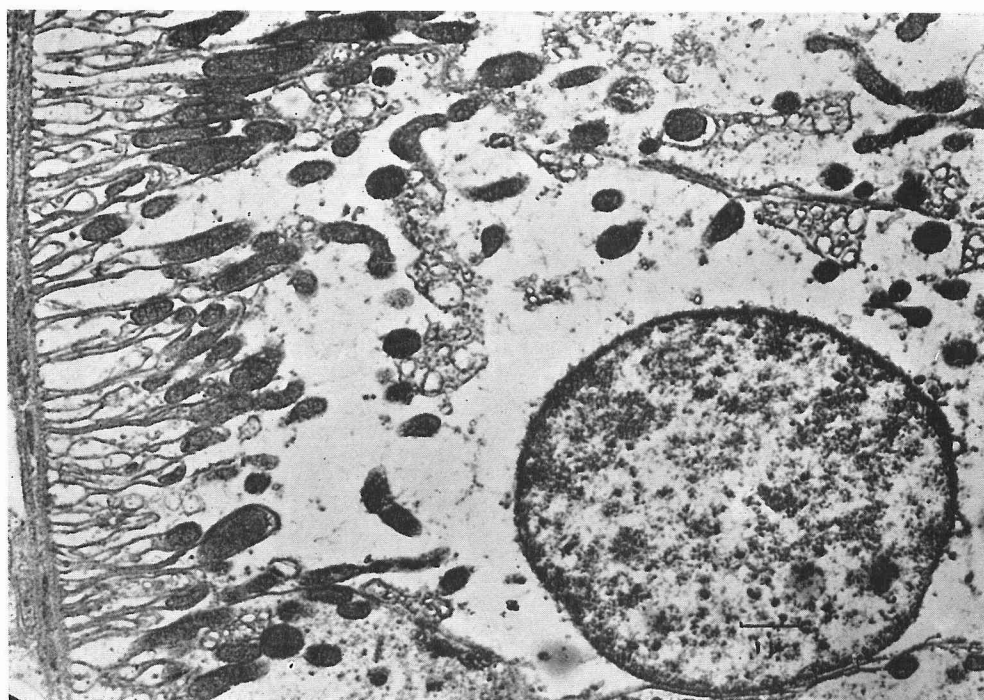


写真 2. $\times 5500$. 対 照 群

写真 1. 2. 説明 糸粒体は basal cell zone に豊富にあり, intramediate, apical cell zone には殆んどない。形は紡錘状, 小球状を示し, cristae mitochondriales, basal intussusception の発達もよい。Palade 顆粒, endoplasmic reticulum は著明でない。

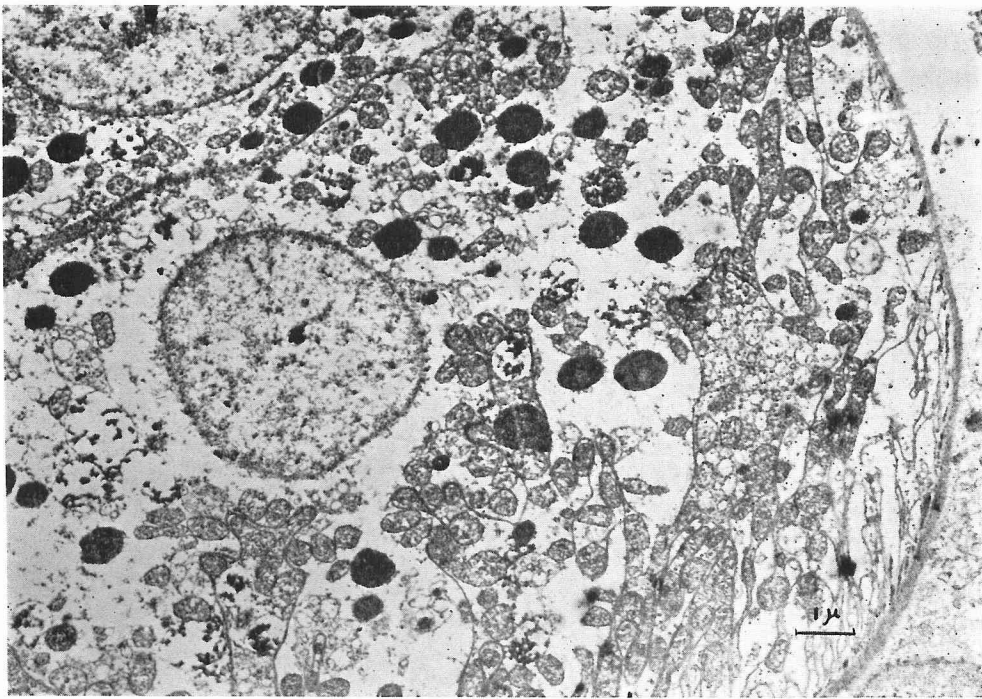


写真 3. ×2500 P.V.P. 投与后 10 日 群

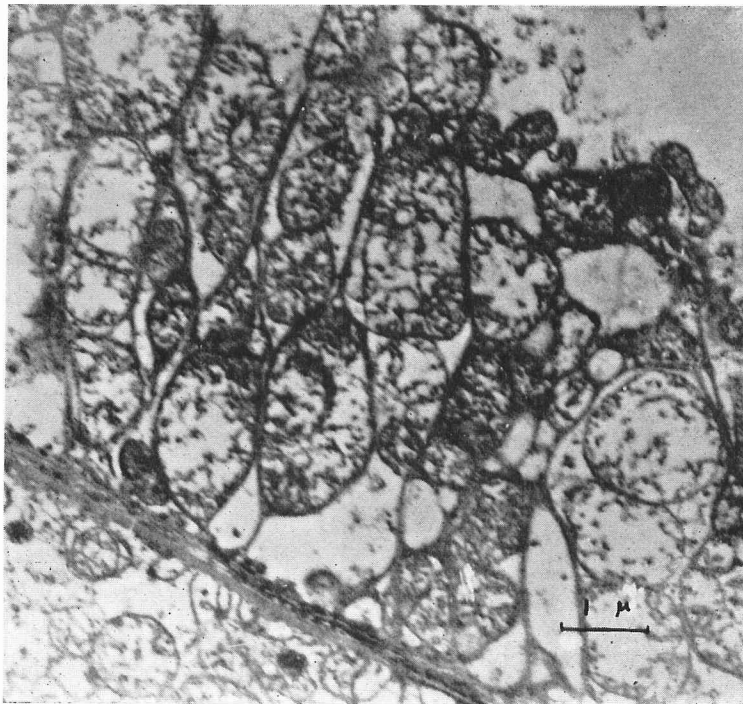


写真 4. ×6500 P.V.P. 投与后 10 日 群

写真 3. 4. 説明 糸粒体は数を増し, intramediate, apical cell zone に黒い物質(硝子滴)の沈着した糸粒体が沢山認められる。糸粒体は腫大, 膨化, 癒合しているものもあり, 又基質が空胞化しているものもある。Palade 顆粒, endoplasmic reticulum も増加している。

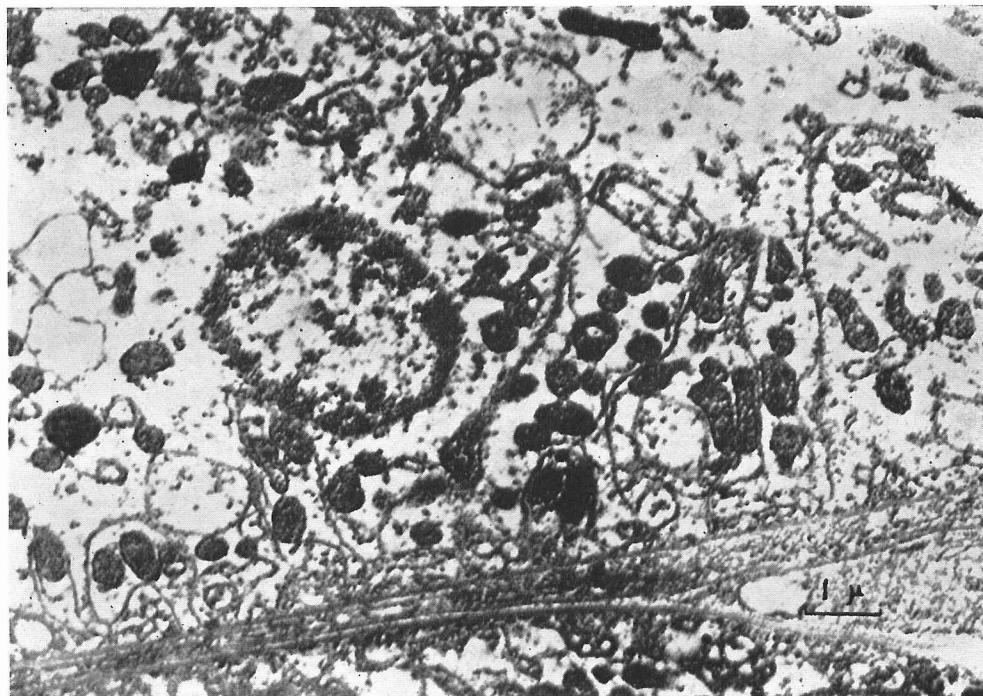


写真 5. $\times 2500$ P.V.P. 投与后 20 日 群

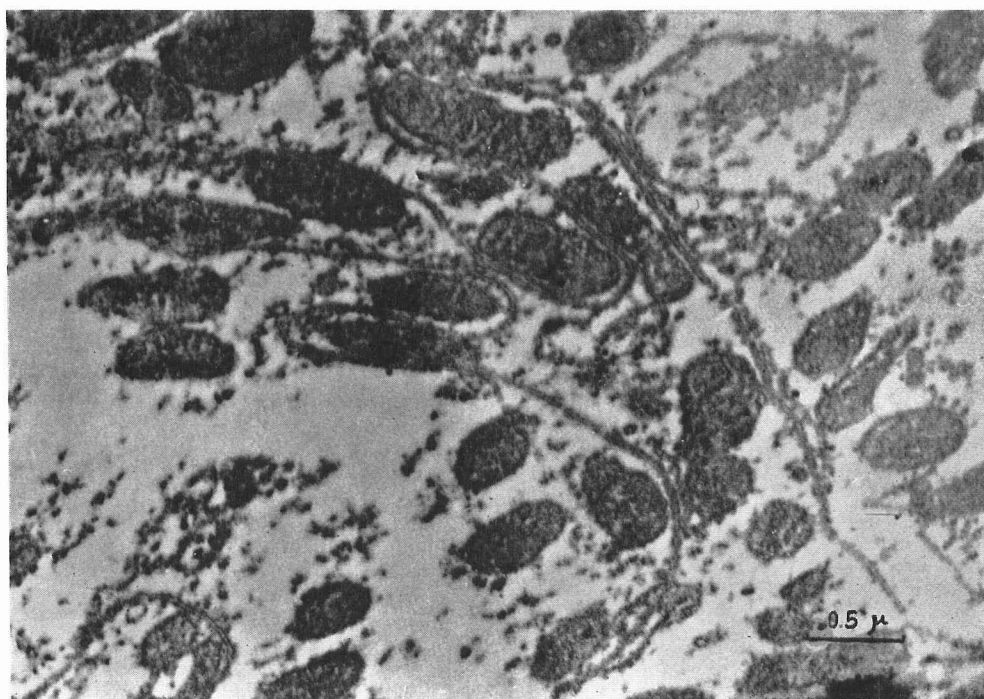


写真 6. $\times 6000$ P.V.P. 投与后 20 日 群

写真 5, 6. 説明 糸粒体の腫大膨化は軽度となる。電子密度の高く黒い物質（硝子滴）の沈着した糸粒体は尚存在する。Palade 顆粒, endoplasmic reticulum の増加も著明。

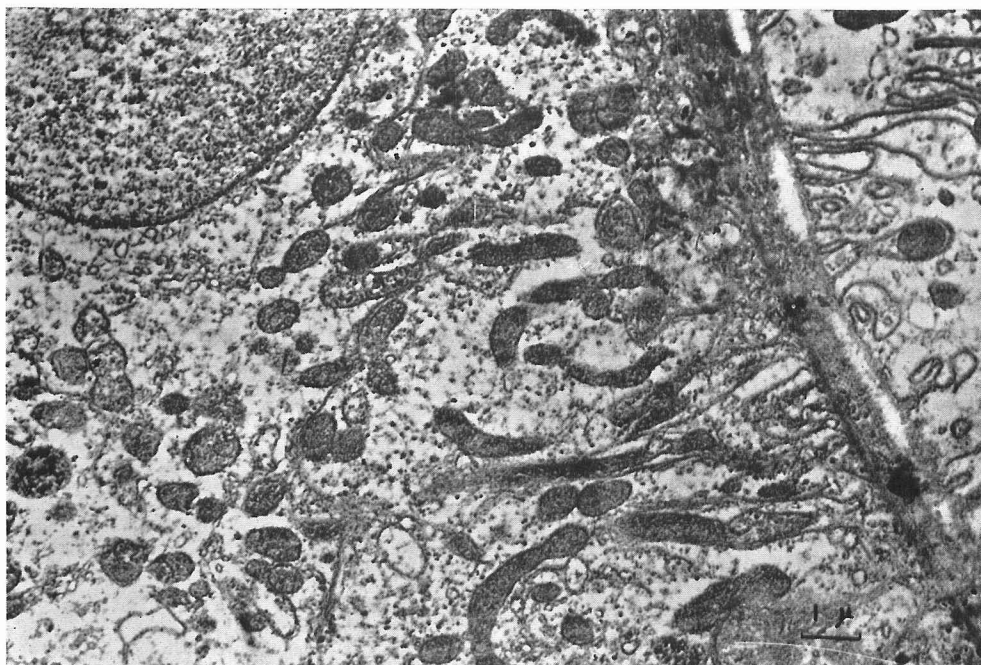


写真 7. $\times 2500$ P.V.P. 投与后 30 日 群

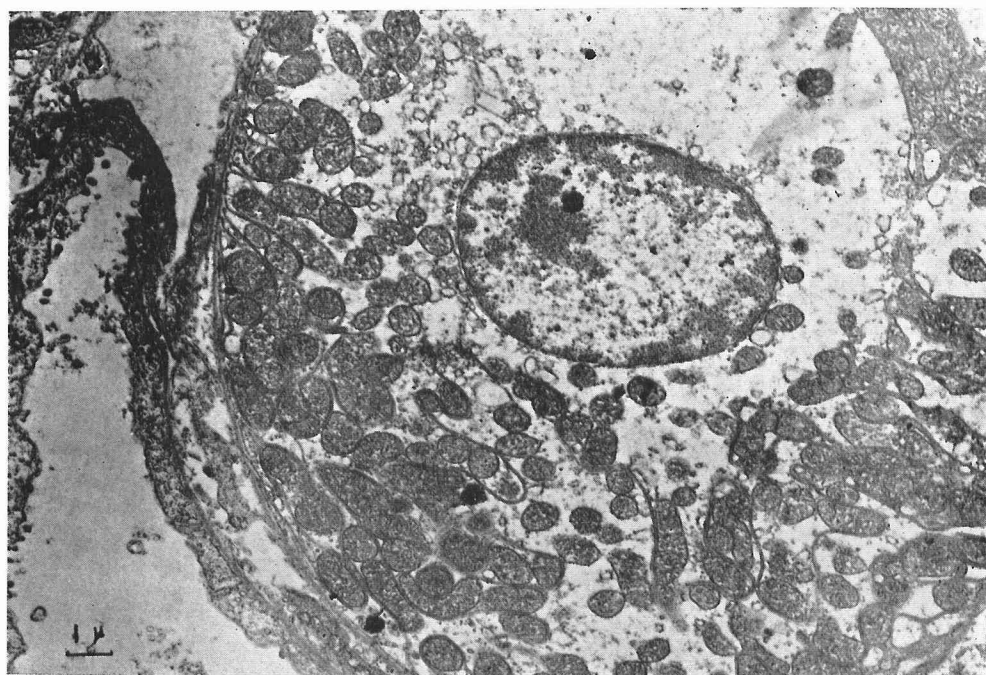


写真 8. $\times 2500$ CO 吸入 10 日 群

写真 7. 説明 Palade 顆粒, endoplasmic reticulum の増加が著明。糸粒体の形態は比較的正常に近くなっている。然し基質には黒い物質（硝子滴）の沈着を示す糸粒体も存在する。

写真 8. 説明 対照群に比し糸粒体の増加は認められないが、腫大、膨化が著しい。所々黒い物質（硝子滴）の糸粒体内沈着がみられるが数は少ない。

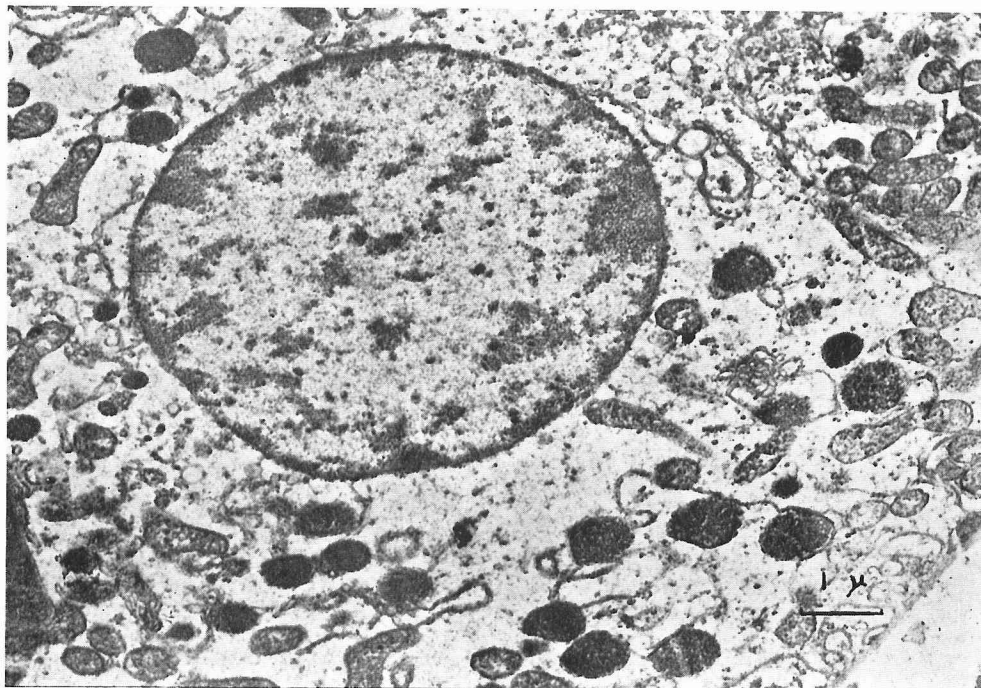


写真 9. ×2500 CO 吸 入 20 日 群

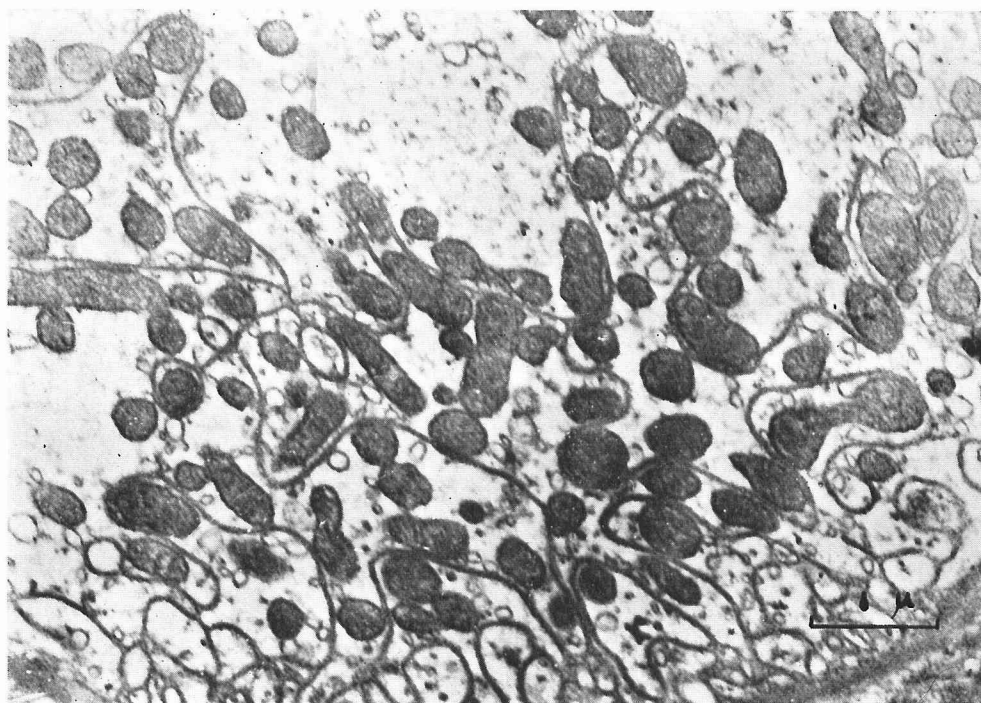


写真 10. ×5500 CO 吸 入 20 日 群

写真 9. 10. 説明 糸粒体は減少し、腫大、膨化が認められ、黒い物質（硝子滴）を体内に入れている糸粒体の増加が見られる。Palade 顆粒, endoplasmic reticulum の増加が見られる。

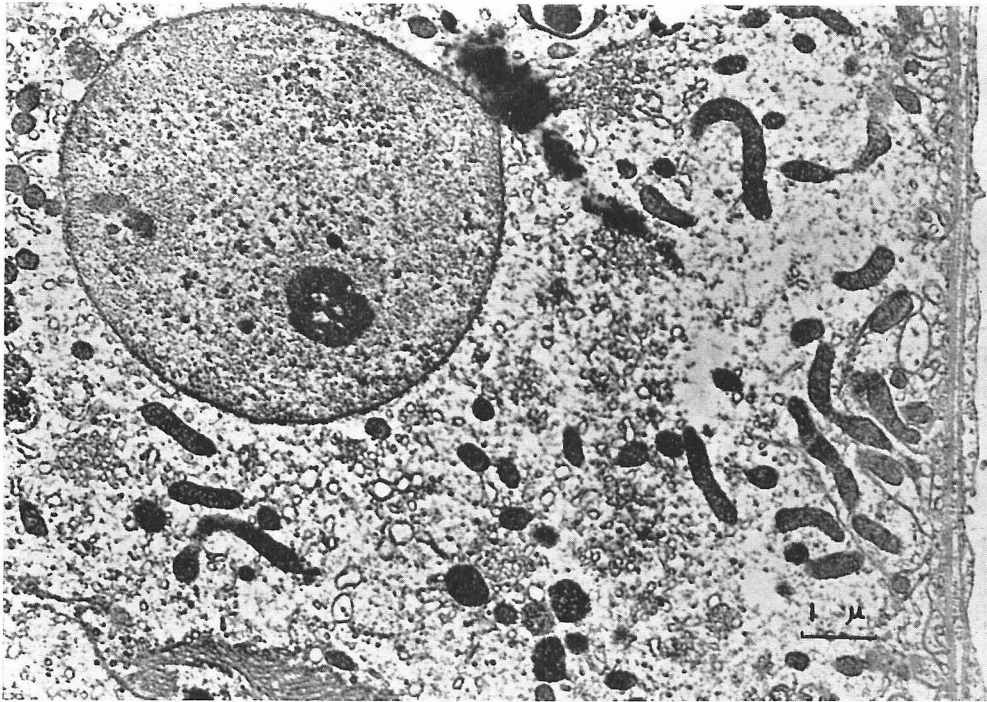


写真 11. $\times 2500$ CO 吸入 30 日 群

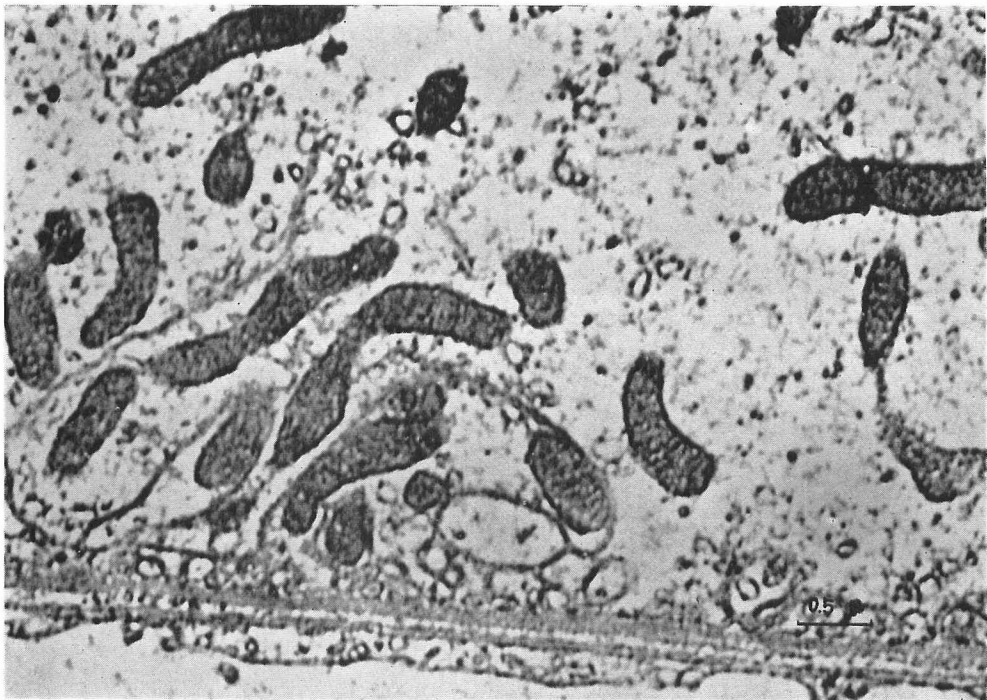


写真 12. $\times 5500$ CO 吸入 30 日 群

写真 11, 12. 説明 糸粒体の減少と, Palade 顆粒, endoplasmic reticulum の著しい増加が特徴的である。糸粒体は萎縮, 屈曲性で, 糸粒体膜の断裂崩解を示すものもある。小さい滴状の黒い物質(硝子滴)の糸粒体内沈着の増加も見られる。

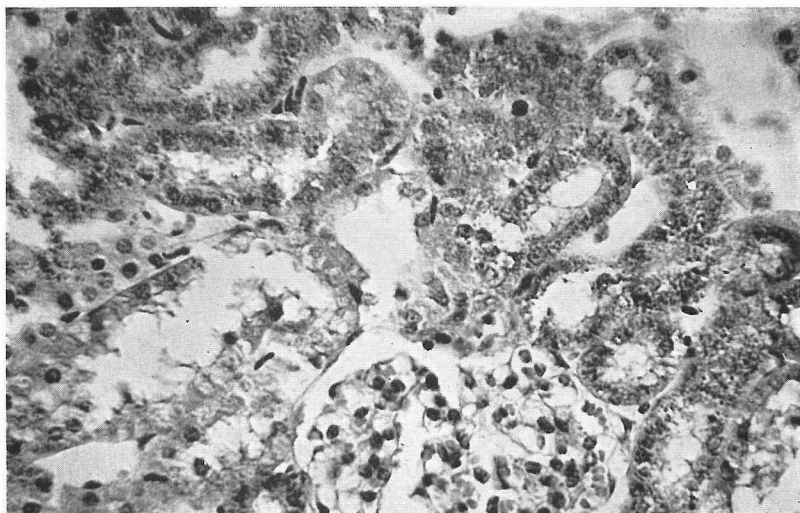


写真 13. 14. 説明
Weigert 氏線維素染色
近位尿細管管腔寄りに硝
子滴が多数認められる。

写真 13. ×400
P. V. P. 投与后10日群

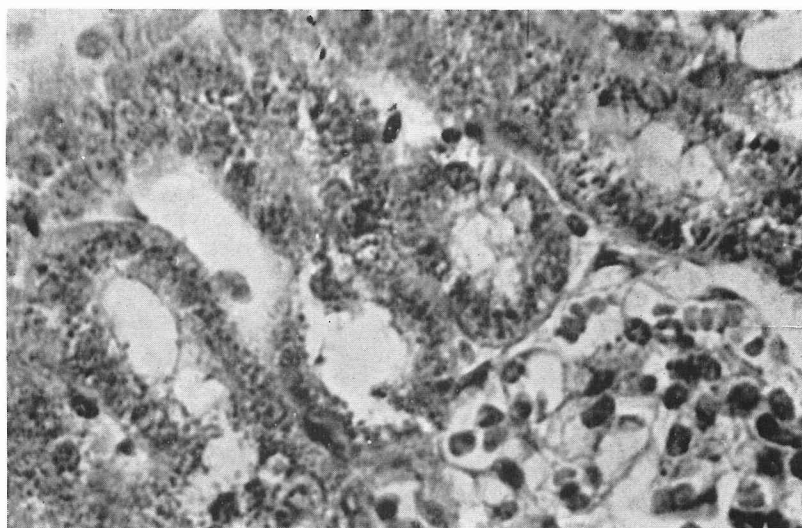


写真 14. (写真13の強拡大)
P. V. P. 投与后10日群

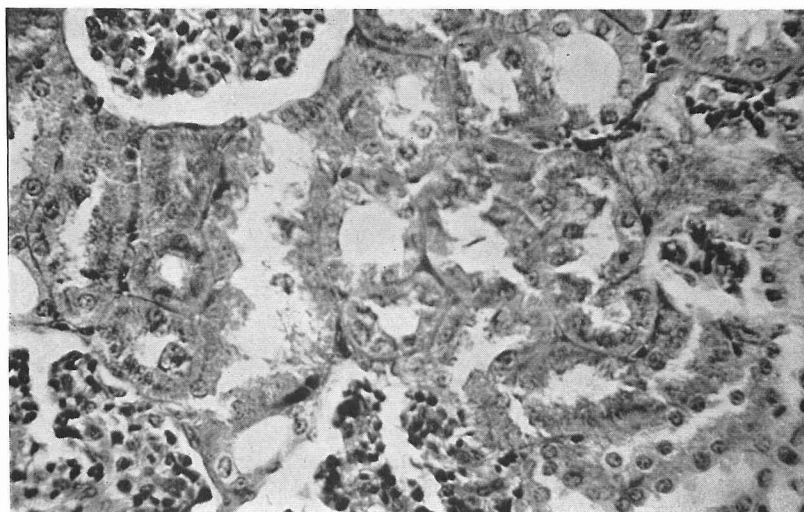


写真 15. 16. 説明
Weigert 氏線維素染色
硝子滴は減少している
が、尚管腔寄りに認めら
れる。

写真 15. ×400
P. V. P. 投与后20日群

写真 16. ×900
P.V.P.投与后20日群

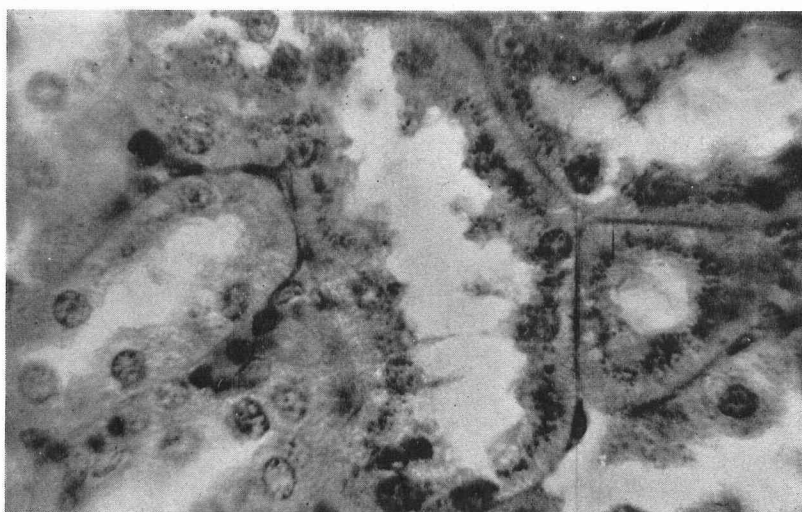


写真 17. 説明
Weigert 氏線維素染色
部分的に尚硝子滴の沈着
を認める。

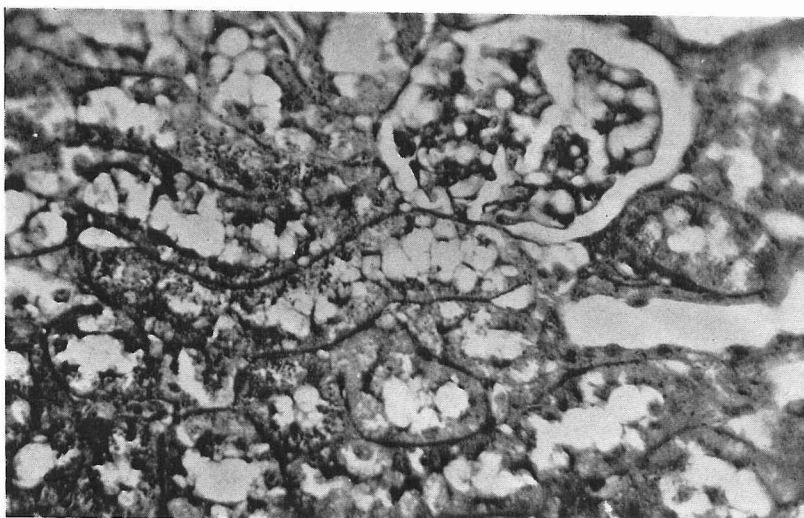


写真 17. ×400
P.V.P.投与后30日群

写真 18. 説明
Weigert 氏線維素染色
遠位尿細管基底膜寄りに、
少数ながら硝子滴を
みる。

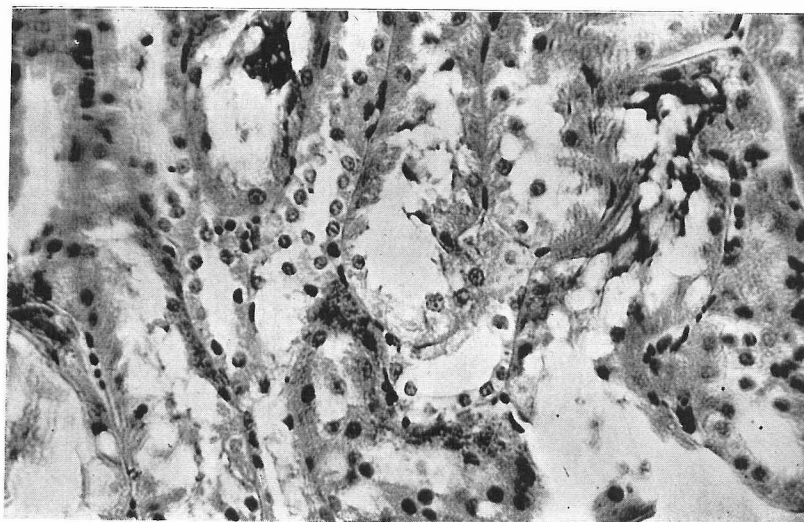


写真 18. ×400
CO 吸入 10 日 群

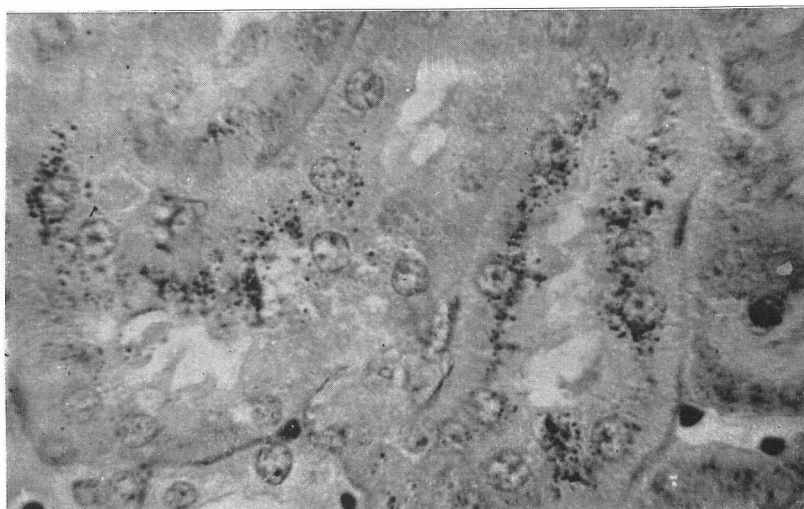


写真 19. 説明

Weigert 氏線維素染色
遠位尿細管の著明な腫脹
とそこに出現している硝
子滴の増加が著明で、し
かも基底膜寄りに位置し
ている。

写真 19. ×500

CO 吸入 20 日 群

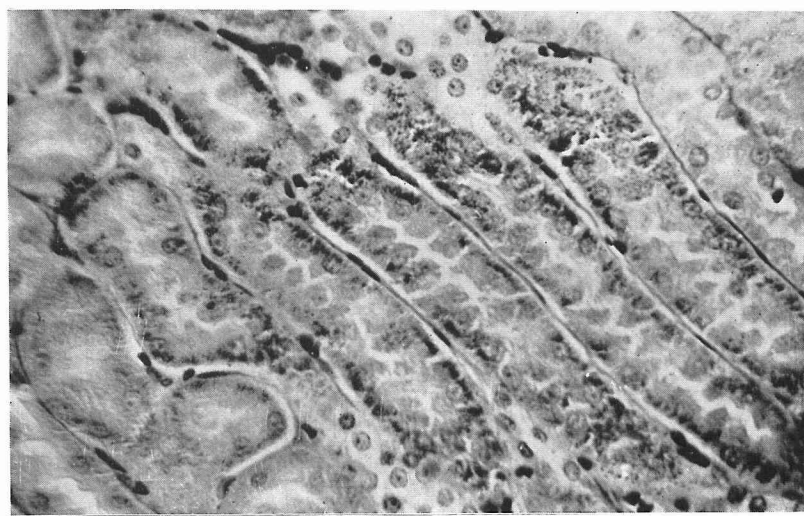


写真 20. 説明

Weigert 氏線維素染色
腫脹の更に増加した遠位
尿細管と、その基底膜寄
りに認められる硝子滴の
増加が見られる。

写真 20. ×400

CO 吸入 30 日 群

滴と呼ばれてきたものと区別のつかない微細滴状物の出現をみることは余の実験成績の証明しているところである。さて CO は Haemoglobin に対して O_2 の310倍の親和力を有し⁽²⁰⁾⁽²¹⁾例えば0.1%の吸入により Haemoglobin の65%は COHbに変化して組織に対し酸素伝達障害を起し、組織の乏酸素症を惹起せしむるものである。CO 吸入実験に際しての腎の形態的变化に関する研究は安保⁽²²⁾、中村⁽²³⁾、高見⁽²⁴⁾、佐野⁽²⁵⁾等が報告しているが、いずれも血管の充血、拡張殊にマルピギー小体の赤血球の充満出血、尿細管細胞の退行性変性が認められると述べている。最近高木⁽²⁶⁾は、電子顕微鏡を使用しての実験で、犬の冠状動脈を結紮し、心筋末梢領域に無酸素症を生ぜしめ、糸粒体の変化様相を報告しているが、それによると糸粒体の膨化、基質の淡明化、cristae mitochondriales の配列の乱れが起り、更に進むと糸粒体は漸次縮小し、酸素缺乏が更に進行すると糸粒体の萎縮、基質の濃縮が起り、電子密度の高い滴状小体、即ち硝子滴の発生することを報告している。又掛札⁽²⁷⁾も全様な報告をしているが、いずれにしても組織細胞の乏酸素性変化により糸粒体内に硝子滴の発現することを述べているのであつて、特に糸粒体が呼吸酵素たる Cytochrom C 酸化酵素量の含有量に富むことと考え合せると興味深い。余の CO 吸入実験群においては、CO 吸入10日、20日、30日の各群に硝子滴の発生を認め、しかも細胞障害の増悪するに従い著明となる。しかして電子顕微鏡像において、糸粒体内に電子密度の高い硝子滴物の出現を明らかにすることが出来る。又光学顕微鏡的に CO 吸入群における腎尿細管上皮内硝子滴が P.V.P. 群のそれに比し小さく見えるのは、電子顕微鏡像で認められる如く、電子密度の高い硝子滴物が、P.V.P. 投与群に見られたように糸粒体全体を占めることがすくなく、小滴として糸粒体内に存在するからであつて、これは高木⁽²⁶⁾、掛札⁽²⁷⁾の報告と全様である。

以上の如く P.V.P. 投与及び CO 吸入実験においても硝子滴物の出現を認めたのであるが、いずれも電子顕微鏡像において糸粒体内に硝子滴物の出現があり、更に糸粒体が硝子滴物で充たされてくること、又殊に P.V.P. 投与群では、正常尿細管上皮では糸粒体に殆んど欠けた apical cell zone, intramediate cell zone に硝子滴を形成した糸粒体が増加し、このことは光学顕微鏡所見からも明らかにされる。このような所見からして硝子滴物形成機転の上に糸粒体が直接関与しているものと考えられる。たゞ余の P.V.P. 投与及び CO 吸入実験群における硝子滴出現像には両者の間に多少の趣を異にするものがある。即ち P.V.P. 投

与群においては、硝子滴の発現は尿細管主部上皮の管腔寄りの部位に認められ、又一つのネフロンをとつてみると、糸球体に近い部分程強い硝子滴の出現をみると、又或る尿細管に著しい硝子滴が出現しても、それに隣接した他のネフロンに属する尿細管上皮には、必ずしも病変を伴はないこと等が特徴的である。一方 CO 吸入群では硝子滴の出現部位は P.V.P. 投与群と異り、比較的遠位尿細管のしかも細胞基底寄りの部位に認められ、硝子滴の大きさは P.V.P. 投与群に見られたものより小さい。

従来腎尿細管上皮の所謂硝子滴変性の成因に関しては種々の説がある⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾。腎尿細管は糸球体濾液中の水約80%を再吸収すると共に各種の電解質、アミノ酸、その他の物質をも再吸収することは衆知の事実であつて、正常状態において尿細管上皮が大分子物質を再吸収しうるとはすでに組織学的に認められている。例えばこの様な現象を Athrocytosis と命名されている。即ち尿細管腔内にある蛋白のコロイドが近位尿細管上皮において、胞体内に摂取され細胞質内に蛋白の小滴となり出現する。又 Gerad-cardier は分子量の大きさに従い尿細管の摂取部位が異り、分子量の小さいものほど中樞側で大きいものほど遠位側で摂取されることを発見している。しかして前述の如く高分子膠質液である P.V.P. を過量に投与した場合にも Hübner⁽⁸⁾の述べるが如く腎糸球体を介して尿細管腔内に出現した P.V.P. 成分を再吸収してその結果尿細管上皮胞体内に、前記のような硝子滴という形態的变化を示してくるものであつて、換言すれば P.V.P. 過剰投与に際しての腎尿細管硝子滴出現は上述の如き該上皮の再吸収機能の現れ即ち、機能亢進状態を示すものとみなすことも可能である。(Addis⁽²⁷⁾, Lippman⁽²⁸⁾, Rather⁽²⁹⁾, Randerath⁽³⁰⁾, Terbrüggen⁽³¹⁾) 余の P.V.P. 実験群における尿細管上皮の特に糸粒体の主変化は対照群に比し数の増加、腫大膨化などを示すものであつて、CO 吸入群の変化と対蹠的で、かゝる点からも機能亢進像を思ひしむる。

一方 CO 吸入実験に際しては、前述した如く腎尿細管上皮の乏酸素症状態を惹起せしめ、いわば該細胞の機能障害乃至低下の状態に陥入らしめ、かゝる状態において硝子滴物の出現を発生したのと考えられる訳である。(Baehr⁽³²⁾, Fahr⁽³³⁾) 余の CO 吸入実験群においては、吸入期間が長くなるにつれて尿細管上皮の特に糸粒体の変化は P.V.P. 投与群と対蹠的に萎縮、不規則変形が現れ、更には糸粒体の崩解が見られるようになり、高木⁽²⁶⁾の記載にあるが如く細胞機能の低下の状態を示すと考えたい。安保⁽²²⁾、中村⁽²³⁾、高見⁽²⁴⁾、

佐野^{②④}等も CO 吸入実験動物において腎尿細管上皮の機能低下の出現を報告している。

以上のことから腎尿細管上皮には、機能亢進と低下という相反する細胞機能状態において、従来硝子滴として取扱はれてきたものが発現しようということになる。かゝる硝子滴物の出現は、広い意味で硝子滴変性として取扱われている。元来変性とは生活体を構成している細胞の生理的物質代謝の障害が起り、その機能の減弱乃至消失と共に現れてきた形態的变化であつて所謂退行性病変の範疇に属さしむるものである。しかし硝子滴物の出現は上述の如く必ずしも機能低下に限らず、正常乃至機能亢進状態においても出現しようということになる。かゝる見地から矢島^{②⑤⑥}は硝子滴症なる用語を用いている。

結 論

家兎に P.V.P. 投与及び CO 吸入実験を行なつて、腎尿細管上皮に所謂硝子滴変性を生ぜしめ、硝子滴の形成機転について研究を行い、殊に該上皮糸粒体との関係について検討し次の如き成績を得た。

- 1) P.V.P. 投与及び CO 吸入家兎のいずれにも腎尿細管上皮に硝子滴の出現を認めた。
- 2) P.V.P. 投与群では好んで糸球体近位尿細管上皮の管腔寄りに出現し、投与後10日群を頂点として20日群、30日群と漸減した。
- 3) CO 吸入群では、硝子滴は比較的遠位尿細管上皮にも出現し、上皮基底部近くに位置し、P.V.P. 投与群に比し微細であつた。
- 4) Weigert 氏線維素染色で濃青紫色に染る硝子滴を、Heidenhain 氏鉄 Haematoxylin 染色及び電子顕微鏡標本所見から詳細に検討して、就中、電子顕微鏡像から糸粒体内に Osmophilic の硝子滴小体が出現し、更に糸粒体が該物質で充満されていくのを知り、本実験における硝子滴形成機転の上に糸粒体が直接関与しているものと考えた。
- 5) P.V.P. 投与群における硝子滴出現が、本来の該上皮機能による P.V.P. 再吸収に由来するものであり、他方 CO 吸入群におけるそれが該上皮の乏酸素症性機能障害によりもたらされたものとすれば、従来硝子滴変性と呼ばれて来たものの中には、該細胞の機能障害乃至は低下を示すほかに、本来の機能の亢進像とみなすべきものゝ存在が指摘される。

(稿を終るに臨み、御指導と御校閲を賜つた石井善一郎教授、並びに現岩手医科大学矢川寛一教授に深甚なる謝意を表する。又御協力を戴いた第一病理学教室諸兄に感謝申上げる。)

文 献

- ①Kamei, S.: Med. J. Shinshu Univ. 3; 179, 1958.
- ②Pease, D. C.: Am. J. Anat. 87; 349, 1950.
- ③高木.: 総合医学. 14; 7, 1957. ④日笠.: 最新医学. 6; 11, 1951. ⑤Hübner, G.: Beiter. Path. Anat. 122; 106, 1960. ⑥Allen, A. C.: Am. J. Med. 18; 277, 1955. ⑦Davies, J.: Am. J. Anat. 94; 45, 1954. ⑧Altman, H. W.: Hdb. Allg. Path. Bd. 11/I, 1955. ⑨Miller, F.: ⑩Hübner, G. より引用. ⑪Oliver, J.: J. Exp. Med. 93; 605, 1951. ⑫Rhodin, J.: ⑬Gansler, H. より引用. ⑭Gansler, H.: Schweiz. Zschr. Allg. Path. Bakt. 19; 217, 1956. ⑮Zollinger, H. U.: Schweiz. Zschr. Path. 14; 373, 1951. ⑯Rüttiman, A.: Schweiz. Zschr. Path. 13; 146, 1950. ⑰Tränckner, K.: Zschr. Exper. Med. 123; 101, 1954. ⑱坂口.: 総合医学. 16; 3, 1959. ⑲Röuiller, C.: ⑳大島より引用. ㉑大島.: 最新医学. 14; 1718, 1959. ㉒Palade, G. E.: J. Histochem. Cytochem. 1; 188, 1953. ㉓薄井.: 総合臨床. 8; 138, 1959. ㉔坂口.: 診断と治療. 39; 12, 1951. ㉕安部.: 日病会誌. 31; 108, 1941. ㉖中村.: 日病会誌. 31; 118, 1941. ㉗高見.: 日病会誌. 31; 123, 1941. ㉘高木.: 日病会誌. 45; 489, 1956. ㉙掛札.: 日病会誌. 46; 901, 1957. ㉚Addis, H.: Arch. Int. Med. 88; 336, 1951. ㉛Lippman, D.: J. Exp. Med. 93; 325, 1951. ㉜Rather, K.: J. Exp. Med. 87; 163, 1948. ㉝Randerath, E.: Beiter. Path. Anat. 95; 403, 1935. ㉞Terbrügen, A.: Beiter. Path. Anat. 86; 235, 1931. ㉟Baehr, G.: Baiter. Path. Anat. 56; 1, 1913. ㊱Fahr, T.: Handbuch. d. Spez. Path. Anat. Histol. von Henke-Lubarsch. 6/1, 1934. ㊲佐野.: 日病会誌. 31; 371, 1941. ㊳矢島.: 総合医学. 10; 65, 1953. ㊴矢島.: 日病会誌. 41; 258, 1953.