

急性腎不全の腎組織病変に関する研究

第 II 編

実験的虚血腎の経日的組織細胞学的変化とその病態病理について —光顕および電顕における観察—

岡山大学医学部麻酔学教室（指導：小坂二度見教授）

古 谷 生

（昭和59年5月24日受稿）

Key words: Acute Renal Failure
Electron microscopy
Disseminated Intravascular Coagulation.

緒 言

第 I 編で、急性腎不全 (Acute Renal Failure, ARF) の生検腎組織病変について検討し、従来、主体とされていた尿管病変に加えて糸球体にも病変が認められることを報告し、ARF の発症が虚血を前駆病態とし DIC を誘発、これが ARF 発症機序の要因となることを示唆した¹⁾。

虚血腎組織形態学的変化については、光顕的には、1941年 Kolestky と Gustufson²⁾ が、透過型電顕 (Transmission Electron Microscope, TEM) 的には、1967年 Cuppage ら³⁾ が尿管病変を中心に観察、走査型電顕 (Scanning Electron Microscope, SEM) 的には、1974年 Cox ら⁴⁾ が糸球体を中心に観察している。

今日にいたる虚血性 ARF の電顕的研究は、一定時間の腎虚血後に腎を経時的に観察したものが多⁵⁻⁸⁾。しかし、いずれも 1 週間以内の短期であり、TEM による観察である。Cuppage ら³⁾ は 56 日間にわたり観察しているが、やはり TEM であり、SEM を用いての長期的、経日的に観察した報告はみあたらない、SEM は腎糸球体の立体的構築をより明確に把握できる利点があるにも拘らず、上述のごとく、長期的、経日的に追究した研究は皆無に等しい現状である。

著者は、第 I 編の生検腎組織の観察から、腎虚血を前駆病態とした ARF の発症を想定し、

その機序を究明する目的で動物実験を行った。実験は家兎を用い 90 分間完全虚血とし、虚血による腎組織障害と、障害された腎の回復過程を経日的に観察し、形態学的に ARF の病態病理を把握しようと試みたものである。

実験方法

ARF モデルの虚血時間の設定は、著者らが報告したごとく⁹⁾、60 分虚血で既に腎組織に変化が認められたことから 90 分とした。

実験は、家兎 25 羽 (体重 2.5~3.0 kg) を用い、3 羽を無処置対照群とし、22 羽を実験群とした。実験群家兎は、pentobarbital (15 mg/kg i.m.) 麻酔下に、両側腹側切開し両腎被膜 (腹膜) を剥離後、腎動静脈と尿管を別個に結紮し完全な虚血状態とした。虚血 90 分後、両側腎の結紮を解除し、腎血流が再開するのを確認した上で、腎を腹側腔へ戻し閉腹した。

22 羽中 5 羽は観察中に死亡 (死亡群)、残る 17 羽 (生存群) を、再血流直後 (3 羽)、1 日後 (3 羽)、2 日後 (3 羽)、4 日後 (2 羽)、10 日後 (2 羽)、20 日後 (2 羽)、30 日後 (2 羽) に再開腹し腎摘、検体とした。採取腎組織については光顕、TEM、SEM の標本を作製し観察に供した。死亡群については光顕標本のみ作製し観察した。

1) 光顕用組織標本の作製：採取した腎組織の一部を中性ホルマリンで固定、パラフィン包埋

後、切片標本を作製し、H・E、PAS、PTAH などの染色をほどこし観察した。

- 2) TEM 用試料：採取した腎の皮質部を約0.8 mm³に細切し、氷冷2.5%グルタルアルデヒド-0.1M カコジル酸緩衝液(pH 7.4)で固定後、氷冷1.0%オスミウム酸-0.1Mカコジル酸緩衝液(pH 7.4)で重固定、エタノールで段階脱水後、エポキシ樹脂(812)に包埋した。エポキシ樹脂包埋組織は Sorvall Ultramicrotome を用いて超薄切片とし、Raynolds法にて二重染色をほどこし、TEM (日立 HU-11 型) を用い75KV の加速電圧下に観察した。
- 3) SEM 用試料：腎組織は重回定まで TEM と同様の方法で行ない、アセトンで段階脱水後凍結切断、臨界点乾燥し金を表面にイオンコーティングして SEM (日本電子 JSM U-3型) を用い25KV の加速電圧下に観察した。

実験結果

90分虚血後、再血流した腎組織の経日的な光頭的、電頭の変化は下記の通りである。

A) 光頭による観察

1) 死亡群：実験経過中死亡した動物は5羽(1日目、1羽、2日目、3羽、3日目、1羽)であり、いずれも腎皮質境界部を中心に著明な出血性壊死がみられた(図1)。1日目の死亡動物腎は糸球体(GI)毛細血管内に多数のPTAH陽性物質(線維素)が認められた(図2, 3)。2日目の死亡動物腎はうっ血が著明で、少数のGI毛細血管内の一部にPTAH陽性物質を認めた。3日目の死亡動物腎のGIは、貧血様または虚脱様で、PTAH陽性物質は極めて少数のGI毛細血管内に認められるのみであった。なお、この時点で死亡した動物の腎壊死部には著明な好中球とマクロファージの浸潤がみられた。

PTAH陽性物質は、膠様、線維状または顆粒状で、死亡群全例の尿管にも認められた。尿管壊死は、一般的に近位ほど強く、日時を経たものほど強く、範囲も広がっていた。

2) 生存群：図4, 5は健常動物腎組織である。

生存群では再血流直後より、GI毛細血管はうっ血性であるにもかかわらず、管腔は狭小化しており、一部ボーマン氏嚢内に血球の漏出が認

められた(図6)。近位尿管細胞(PTc)は、全体的に浮腫様に膨化しており、一部でPTcの脱落が認められた。部分的に近位から遠位にいたる尿管は軽度に拡張しており、間質は軽度のうっ血と浮腫像を呈していた(図7)。

1日目の腎では、GIを構築するすべての細胞に浮腫様膨化が目立ち、毛細管腔が不分明であった。また、PTcの細胞質の好酸性も増加し、空胞変性像も認められた(図8)。遠位尿管では、円柱形成と管腔の拡張が著しく、間質は強度に浮腫性であった(図9)。

2日目の腎では、GIの変化は略1日目のものと同様であったが、尿管の変化は全般的に軽度増強する傾向にあった。

4日目の腎では、全般的にうっ血が減弱し、GIでは浮腫が減退、毛細管腔が比較的明瞭に観察されるようになる。特徴的な所見はPTcの空胞変性像である。PTcの脱落・壊死は依然として認められた(図10)。

10日目の腎では、円柱は著明に減少し、GI、PTc共に健常動物腎の形態に近づくが、PTcの空胞変性像は残存していた(図11)。

20日目の腎では、GIに変化は認められず一部のPTcに軽度の膨化と空胞が存在し、少数の遠位尿管に円柱を散見するのみとなった。このような変化は、30日目でもわずかながら残存していた。

表1は、以上の光頭的所見をまとめたものである。

表1. 90分虚血後、腎の光頭による経日的変化

腎の変化	再血流後の経日的変化							
	対照	直後	1日	2日	4日	10日	20日	30日
糸球体(含メサンジウム)の変化	-	+	+	+	±*	-	-	-
近位尿管	膨化変性	-	+	+	+	+	+	+
	空胞変性	-	±	+	+	+	+	±
遠位尿管	細胞の壊死・脱落	-	+	+	+	+	+	±
	細胞核の扁平化	-	+	+	+	+	±	±
	管腔拡大	-	+	+	+	+	±	±
	円柱形成	-	+	+	+	+	+	±
間質の浮腫	-	+	+	+	+	+	±	±

- : 変化なし, ± : 微小変化, + : 軽度変化,
 + : 中等度変化, ++ : 著明変化
 ★回復した糸球体と未回復の糸球体があるが、
 回復するものが多い傾向にある。

B) TEM, SEMによる観察

虚血腎の細胞組織障害の形態学的所見は、ネ

フロンを構成する細胞の浮腫と変性および間質の浮腫に象徴される。

再血流直後より、Gl, PTcに変化がみられ、特に、PTcの刷子縁 (Brush border, Bb), ミトコンドリア (Mt) の変化が著しい。他の変化については、総じて1日目・2日目最大であった。これらの変化は10日目までに減弱し、ほぼ完全に回復するのは20日目以後である。

以下、健常動物腎の電顕的組織細胞像と、その経日的変化の詳細について述べる(表2, 3)。

表2. 90分虚血後、腎糸球体の電顕による経日的変化

糸球体の変化	検索方法	再血流後の経日的変化							
		対照	直後	1日	2日	4日	10日	20日	30日
電子透過性の低下	TEM	-	+	+	+	+	-	-	-
足細胞の浮腫	TEM	-	+	+	+	+	±	-	-
	SEM	-	+	+	+	±	±	-	-
内皮細胞窓孔の変化	TEM	-	+	+	+	+	±	-	-
	SEM	-	+	+	+	+	±	±	-
基底膜の浮腫	TEM	-	+	+	+	+	±	-	-
メサンギウムの膨化	TEM	-	+	+	+	+	-	-	-

- : 変化なし, ± : 微小変化, + : 軽度変化, #: 中等度変化, ++ : 著明変化

表3. 90分虚血後、近位尿管の電顕による経日的変化

近位尿管の変化	検索方法	再血流後の経日的変化							
		対照	直後	1日	2日	4日	10日	20日	30日
電子透過性の低下	TEM	-	+	+	+	+	±	±	-
基底膜の浮腫	TEM	-	+	+	+	+	±	±	-
膜の複雑化	TEM	-	+	+	+	+	±	±	-
ミトコンドリアの膨化	TEM	-	+	+	+	+	±	-	-
空胞・小胞	TEM	+	+	+	+	+	+	+	+
刷子縁	TEM	-	+	+	+	+	-	-	-
	SEM	-	+	+	+	+	±	-	-

- : 変化なし, ± : 微小変化, + : 軽度変化, #: 中等度変化, ++ : 著明変化
★通常認められるものである。

1) 糸球体

a) 健常動物の組織細胞構造: 組織解剖学的には、Glは周囲内側に内皮細胞を持つ毛細血管網とこれを相互に係蹄するメサンギウム細胞および毛細血管基底膜 (Bm) 周囲を完全に包む、一次突起 (Podocyte process, Pp) および二次突起 (Foot process, Fp) を出す上皮細胞 (Podocyte, P) より構成されている (図12, 13, 14)。

TEMでは、毛細血管内皮細胞 (En) は菲薄

な細胞質で毛細血管内周を被うが、この細胞質は不連続性で規則正しい細胞質内窓を形成 (窓孔) しており、このEnの外層はBmで被われている。毛細血管外側に位置するPは、Ppを出し、Ppはさらに繊細で無数のFpを進展し、Bmに整然と規則正しく密着している(図12)。

SEMでは、Bmの外層には、Pが多数の偽足Ppを出し、さらにFpを進展、Fpは整然と交互嵌合をし合う。P, Pp, FpはGlの毛細血管外周を完全に被っている(図13)。Enでは、ほぼ等大の窓孔が規則正しく整然と配置しているのが特徴的である(図14)。

b) 生存群糸球体の経日的変化: TEMでは、再血流直後のGlは電子密度の低下がみられ、P, Bm, Enには水腫様膨化像が認められた。血管内側では、Enの菲薄細胞質の不同と走行の不規則性が目立った。1日目・2日目では、電子の透過性はさらに低下し、再血流後にみられた所見が一層著明となり、Fpの膨化と相互癒合が認められた(写真15)。4日目では電子透過性の改善がみられ、細胞およびBmの膨化の退縮傾向が明らかとなった。10日目では、電子透過性は健常動物に近づくが、細胞およびBmにわずかながら浮腫が残存する。しかし、20日目には浮腫は消退し、健常動物とほとんど変わらない所見であった(写真16)。

SEMでは、再血流直後よりEn窓孔の開大と配列の不整が認められ、Pにおいては、PとPpの膜表面の粗糙化、Fpの嵌合の不整が認められる。1日目・2日目では、Enの窓孔縁はさらに不整となり、窓孔の大小不同が一段と強調される(図17)。PとPpの膜表面の粗糙化は増強し、Fpの相互嵌合は不規則となり、間隙も粗になる(図18)。4日目では、Enの窓孔は全般的に縮小し規則正しく配列するが、部分的には開大した窓孔が認められた。また、部位により依然として変化が著しいものも認められた。P, Pp, Fpの変化は著しく改善しているものと、比較的相互嵌合不整を示すものがみられた。10日目、20日目、30日目では、Enはやや開大した窓孔を小数散見する以外に変化を認めない(図19)。P, Pp, Fpも健常動物のそれに類似する(図20)。

2) 近位尿細管

a) 健常動物の近位尿細管細胞構造: TEM では, PTc は Bm に沿って無数の複雑ながらも整然とした嵌入 (cytoplasmic infoldings, Ci) を持ち, それぞれの Ci には大型でかつ細長い Mt がみられる. また細胞表層部には, 無数の線維状等大の Bb が緻密に配列している. 細胞質内に小胞 vesicle が散見される (図21).

SEM では, 等大性の無数の Bb が管腔内へ突出し整然と配列している (図22).

b) 生存群腎近位尿細管細胞の経日的変化: TEM では, 再血流直後より電子透過性が著しく低下しており, 細胞質内に電子密度の異なる小胞または囊胞 vesicula が散見される. Mt は著明に膨化し, cristae が極めて不鮮明となる. Ci は嵌入が乱れ, Mt 膨化のため間隙が狭小化し, その嵌入構造が不鮮明であった. また, Bb は間隙の不同が目立った (図23). 1日目・2日目では, 再血流直後にみられた所見は増強し, 細胞質内の大型 vesicula が増加していた. 1日目では Bb は不整不同であったが, 2日目ではこの変化は減退していた. 4日目では, Bb はその構造を還元していた. Ci の嵌入は依然として乱れているものの, その相互間隙が判然としてくる (図24). 10日目では, 電子密度は略健常動物のそれに近づく, しかし Ci の不整, 細胞質内の vesicula は残存しており Bm はなお浮腫状であった. 20日目には, 少数の vesicula を認めるのみで, 30日目には健常動物と何ら異なる所見を見い出せなかった.

SEM では, 再血流直後の Bb の配列, 走行が乱れ, 先端が互に接着集合する傾向を示す (図25). 1日目では, Bb の乱雑な配列走行は回復していたが, 先端部の接着傾向は増強し, 接着点を中心に集束する傾向を認めた. 4日目では, ほぼ正常に近いものと, 円錐状集束を増強するものを認めた (図26). 10日目では, これらの変化は著しく改善し, 20日目, 30日目の形態はほぼ健常動物のそれに等しい.

図27, 28はほぼ回復した TEM および SEM の PTc 像である.

考 案

虚血による ARF の研究は古い. 1947年 Kolesky と Gustafson²⁾ 以来, 病理組織学的研究は多いが⁵⁻¹³⁾, ARF 病態の複雑なことから, 発症要因およびその機序については異論も多く定説はない¹⁾.

本著における実験は, 90分間の腎虚血後, 再血流し30日間にわたり, 虚血による腎組織の障害とその回復過程を, 光顕および電顕を用いて観察し, 形態学的に ARF の病態病理を把握しようと試みたものである.

本実験の死亡群 (5羽) のうち, 1日目に死亡した動物では, GI に血管内凝固症候群 (Disseminated Intravascular Coagulation, DIC)¹⁴⁾ を示唆する所見 (図1, 2, 3) がみられ, 2日目のものでは micro DIC が示唆され, 3日目のものでは, PTc 壊死後の反応と考えられる著明な好中球とマクロファージの浸潤が認められた. 死亡群での, これらの組織学的所見は, 再血流後, 早期に DIC が発症し, 皮質凝固壊死にいたる一連の組織細胞反応と理解される. この観察結果は, 第I編で報告した ARF の病像と相同で¹⁾, その病態病理を適切に解説しているものと考えてよい.

生存群腎組織の光顕像も, 第I編で報告した ARF 患者の組織学的病変と類似しており, 再血流直後 (図6, 7) より PTc の膨化, 遠位尿細管における管腔拡大と円柱形成および細胞の扁平化を認めた. これらの形態学的変化は, 1日目 (図8, 9) で増強し4日目 (図10) には減弱傾向を示すが, PTc の空胞変性像は10日目 (図11) でも残存し, ほぼ健常動物の組織に回復するのに30日を要した. 表1に示した30日目の土は少数の尿細管に空胞変性と円柱を認めたということである. このことは腎虚血を病因とした腎組織障害の完全回復には相当長期間を要することを意味している.

GI の変化については, TEM で再血流直後から電子透過性の低下と GI 全体の浮腫がみられた. SEM で特徴的なことは, En 窓孔と Fp の変化^{15,16)} であり, これらは1日目で再大となる (図17, 18). En の性状変化¹⁷⁾ は, 血流の緩除化を助長すると共に, 血漿線維素の En 付着, 栓球の補

捉と破壊に伴う凝固・線溶因子の活性化を促し、DIC発症の因になることを示唆する。また、Enに多量の線維素が付着すれば、当然GFRの低下および尿細管色素円柱の成分となる赤血球破碎¹⁸⁾の病態も考えられる。

Fpの変化はEnの変化と併せて、ARF時の蛋白尿と血尿の成因として非常に重要な所見である。Fpの相互嵌入間隙(slit membrane)^{19,20)}は虚血後に明らかに変化している(図18)。このことは通常、slit membraneを通過不能とされている35~40 Å(アルブミン35 Å)より大型の高分子蛋白、ひいては赤血球をも通過させ、Bmの固有電位の変化による透過性亢進¹⁹⁾と共に、種々尿細管円柱形成の要因になるものと考えられる。ちなみに上述の変化は、Solez²¹⁾が指摘するごとく、TEMよりSEMが、その構造と機能の関連を追求できる点で優れている。

PTcの変化について²²⁻²⁴⁾、TEMで見られた再血流直後からの電子透過性の低下は、虚血による細胞組織学的な浮腫または変性を示唆するものである(図23, 24)。PTcの変化はMtとBbが主体で再血流直後に最も著明で(図23)、以後漸減する(図24)。この変化はMtとBbが虚血に対し非常に弱いためと考えられる。

Bbの変化は、再血流直後で最も著明であったが、TEMでは他の変化に先だって2日目までにその形態を復元する(図24)。Bbの回復が速いという点について、Venkatachalamら²³⁾はSEMの観察から、25分虚血直後に見られるBbの著明な変性は4時間で復元すると報告しており、虚血時間の差異に基づく回復速度の遅延があるにしても、Bbが早期に回復する点では本実験も同様であった。図26でみられたBbの円錐形集束像という特異的な像は、糸球体より漏出した血漿が流出障害のため高濃度蛋白となり、尿細管内の壊死物質と共に膠の役をなし、Bbの先端部を相互に接着さすことによって形成されたものと考えられる。従って、2日目で見られたTEMにおけるBb所見を形態学的回復と考えたい。

PTcの細胞質内にみられた小胞 vesicleは4日目まで再大となり(図24)、20日以後もわずかながら残存する。これらの小胞は、空胞状のもの

から電子密度の高い顆粒状のものまであり、変性したMt以外は、pinocytosisの結果生じ、電子密度の高いものはlysosomeやpinocyte vesicleを包涵したphagosome¹⁹⁾と考えられる。

次にARFの成因について考察する。本研究で実験群とした動物の70%は生存可能であり、光顕的にも電顕的にも、虚血障害による組織細胞変性は回復することが確認できた。このことは90分虚血によるGlやPTcの変化は可逆的ということである。

一方、死亡群(30%)においては、同一刺激に対する固体の反応性の差異や他の要因が加った可能性が考えられる。すなわち、虚血病態が個体に対し、一次的に急性腎皮質壊死という不可逆的病態を誘発し致死的に作用したか、或いは他の要因が加わり、二次的に病変を不可逆性のものでしたかである。臨床的にも、ショックに陥った患者のすべてがARFを発症するわけでもない。また、ショックの既応なしにARFを発症する患者もいる。故に、ARFの発症には腎の低酸素病態を前提とし、これに加え個体差や原疾患を背景とした付加的要因をも考慮する必要性があるものとする。

1966年Hardaway²⁵⁾はDICがARF発症に関与していると記載し、1970年Clarksonら²⁶⁾も同様の報告をしている。実験的には、1967年Cuppigeら³⁾ら、1973年川村²⁷⁾は組織学的に腎血管内に線維素を認めている。これらの報告はARFの発症要因としてDICの関与を示唆したものであった。著者が第I編¹⁾で報告したごとく、臨床的にDIC病態を呈さなかった症例において、病理組織学的にDICが確認されたこと、また本実験で死亡群にみられたDICの存在をうらづける組織病変を確認したことなどから、確かにDICがARF発症の一つの要因になっているといえる。

ARFの病態病理について、解剖学的に比較的太い栄養血管が障害されるか、或いはGlに高度で広汎な細維素の沈着が生じ、かつ間質の小血管にも線維素塞栓が形成されれば、本実験にみられたような広汎な皮質壊死(図1)をきたすことは当然と考えられる。しかし、臨床的にDICを伴うARF患者で組織学的に皮質壊死や

Glの著変を認めることはまれである。このことは、micro DICの概念または凝固・線溶の病態を考えれば理解できる。すなわち、多量の血栓を生じて線溶系の亢進により線維素が溶解されてしまい、残ったとしても少数あるいは小領域のGlが障害されるのみかである。臨床例および実験動物死亡群で認められたmicro DIC(図2, 3)は、DICにより生じた多量の線維素が、線溶により溶解したか、或いはGlから尿管へ漏出し減少した結果と考える。

以上のごとく、ARFの発症にDICが関与していることは確かであるが、ARF病態の維持においては、DICのみでは説明できず、やはりrenin-angiotensin系およびprostaglandin-thromboxane系の持続的な関与を必要とするものであろう²⁸⁻³³⁾。

DICを伴ったARFにおけるPTc病変について、PTcはその代謝機能が活発であるため、Glよりも虚血状態に弱いという組織細胞学的特性に基づく強度の障害、すなわち変性・壊死という病理組織像を呈するにいたると考えられる。

以上、虚血腎の観察結果と文献的考察からARFの発症病理は、虚血を前駆病態とし、程度

の差こそあれDIC病態が誘導されARFに進展するものと結論した。

結 語

急性腎不全の発症要因とその機序の詳細については不明な点が多い。

急性腎不全の発症要因および機序を解明する目的で、虚血を前駆病態とするARFの実験を行った。

その結果、急性腎不全の発症は、虚血を前駆病態としDICが発症しARFに進展する可能性が示唆され、DICの程度が腎機能障害の予後を左右しているものと結論した。

稿を終るにあたり御指導と御校閲を賜った小坂二度見教授に深甚の謝意を表します。また御校閲ならびに腎組織の光顕および電顕所見に関し御指導をいただいた、第1病理学教室栗井通泰教授ならびに林肇輝助教授に深謝を表します。さらに本研究に終始御援助をいただいた麻酔学教室山田輝夫助手をはじめ教職員各位に感謝いたします。

本論文の一部は、第17回日本腎臓学会総会、第12回日本臨床電子顕微鏡学会総会で発表した。

文 献

1. 古谷 生：急性腎不全の腎組織病変に関する研究：第I編。急性腎不全患者の腎組織について。岡山医学会雑誌, 96, 779—790, 1984.
2. Kolestky, S. and Gustafson, G.E.: The effects of temporary cessation of renal blood flow in rats. *J. Clin. Invest.* 26, 1072—1078, 1947.
3. Cuppage, F.E., Neagoy, D.R. and Tate, A.: Repair of the nephron following temporary occlusion of the renal pedicle. *Lab. Invest.* 17, 660—674, 1967.
4. Cox, J.W., Baehler, R.W., Sharma, H., O'Dorisio, T., Osgood, R.W., Stein, J.H. and Ferris, T.F.: Studies on the mechanism of oliguria in a model of unilateral acute renal failure. *J. Clin. Invest.* 53, 1546—1558, 1974.
5. Reimer, K.A., Gonate, C.E. and Jennings, R.B.: Alterations in renal cortex following ischemic injury. III. Ultrastructure of proximal tubules after ischemic or autolysis. *Lab. Invest.* 26, 347—363, 1972.
6. Mergner, W.J., Chang, S.H. and Trump, B.F.: Studies on the pathogenesis of ischemic cell injury. (V) Morphologic changes of the pars convoluta P₁ and P₂ of the proximal tubule of rat kidney made ischemic in vitro. *Virchows Arch. B Cell Pathol.* 21, 211—228, 1976.
7. 鈴木唯司, 常松定夫, 成瀬克邦, 白岩康夫, 舟生富寿：実験的阻血腎における腎尿管細胞の微細構造の研究。日腎誌. 15, 49—58, 1973.

8. 森田一喜郎, 平田耕造: 阻血腎における近位尿細管上皮の微細構造と組織化学. 日腎誌. 17, 299—306, 1975.
9. 小林尚日出, 山田輝夫, 古谷 生, 小坂二度見: 実験的虚血性急性腎不全家兎の腎組織像. 第17回日本腎臓学会総会 予稿集. pp.71, 1974.
10. Oliver, J., MacDowell. and Tracy, A.: The pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injury: Renal ischemia nephrotoxic damage and the ischemic episode. *J. Clin. Invest.* 30, 1307—1351, 1951.
11. Richards, C.T. and DiBona, G.F.: Acute renal failure: Structural-functional correlation. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 146, 880—884, 1974.
12. Glaumann, B., Glaumann, H., Berezsky, I.K. and Trump, B.F.: Studies on the pathogenesis of ischemic cell injury. (II) Morphological changes of the pars convoluta (P₁ and P₂) of the proximal tubule of the rat kidney made ischemic in vivo. *Virchows. Arch. B Cell pathol.* 19, 281—302, 1975.
13. Glaumann, B. and Trump, B.F.: Studies on the pathogenesis of ischemic cell injury. (III) Morphological changes of the proximal pars recta tubules (P₃) of the rat kidney made ischemic in vivo. *Virchows. Arch. B Cell Pathol.* 19, 303—323, 1975.
14. 青木延雄, 松田 保, 森 亘, 玉熊正悦: DIC とその周辺. 医歯薬出版, 東京, pp.1—66, 1979.
15. Barnes, J.L., Osgood, R.W., Reineck, H.J. and Stein, J.H.: Glomerular alterations in an ischemic model of acute renal failure. *Lab. Invest.* 45, 378—386, 1981.
16. Jones, D.B.: Correlative scanning and transmission electron microscopy of glomeruli. *Lab. Invest.* 37, 569—578, 1977.
17. Avasthi, P.S., Evan, A.P. and Hay, D.: Glomerular endothelial cells in uranyl nitrate-induced acute renal failure in rats. *J. Clin. Invest.* 65, 121—127, 1980.
18. Wintrobe, N.N.: The red cell fragmentation syndromes. *Clin. Hematol.* 934—953, 1974.
19. Shaper, R.K. and Yonkman, F.F.: The CIBA correction of medical illustrations. Vol. 6. In *Kidneys, Ureters, and Urinary Bladder*, CIBA Pharma. company. New-York, pp.9—11, 1973.
20. Berne, R.M. and Levy, M.N.: *Physiology*. Mosby. St. Louis, pp.823—835, 1983.
21. Solez, K., Racusen, L.C. and Whelton, A.: Glomerular epithelial cell changes in early postischemic acute renal failure in rabbits and man. *Am. J. Pathol.* 103, 163—173, 1981.
22. Paddock, J.K., Lada, W. and Lowenstein.: Regeneration of the renal brush border after renal ischemia in rats. *Am. J. Physiol.* 241, 28—33, 1981.
23. Venkatachalam, M., Jones, D.B., Rennk, H.G., Sandstrom, D. and Patel, Y.: Mechanism of proximal tubule brush border loss and degeneration following mild renal ischemia. *Lab. Invest.* 45, 355—365, 1981.
24. Finn, W.F. and Chevalier, R.L.: Recovery from postischemic acute renal failure in the rat. *Kidney Int.* 16, 113—123, 1979.
25. Hardaway, R.M.: *Syndromes of Disseminated Intravascular Coagulation*. Springfield, Illinois, pp. 273, 1966.
26. Clarkson, A.R., MacDonald, M.K., Fuster, V., Cash, J.D. and Robson, J.S.: Glomerular coagulation in acute ischemic renal failure. *Quart. J. Med.* 39, 585—599, 1970.
27. Kawamura, S. and Mostofi, F.K.: Analysis of histogenesis of experimental acute tubular necrosis: an electron microscopic study. *J. Med. Soc. Toho, Jpn.* 20, 681—717, 1973.
28. 現代医病編集委員会編: プロスタグランディンとその周辺. 現代医療社, 137—149, 1980.
29. Solez, K., Idewa, T. and Saito, H.: Role of thromboxane and outer medullary microvascular injury

- in post ischemic acute renal failure. *Clin Res.* **28**, pp. 461A, 1980.
30. Ideura, T., Solez, K. and Heptinstall, R.H.: The effect of clonidine on tubular obstruction in postischemic acute renal failure in the rabbit demonstrated by microradiography and microdissection. *Am. J. Pathol.* **98**, 123—139, 1980.
 31. Sraer, J.D., Ardaillou, R. and Mimoune, O.: Evidence for renal glomerular receptors for angiotensin II. *Kidney Int.* **6**, 241—246, 1974.
 32. Venkatachalam, M.A., Rennke H.G. and Sandstrom, D.J.: The vascular basis for acute renal failure in the rats. Proglomerular and postglomerular vasoconstriction. *Circ. Res.* **38**, 267—279, 1976.
 33. Morrison, A.A., Nishikawa, K. and Needleman, P.: Unmasking of thromboxane A₂ synthesis by ureteral obstruction in the rabbit kidney. *Nature* **267**, 259, 1977.

古谷 生論文附図

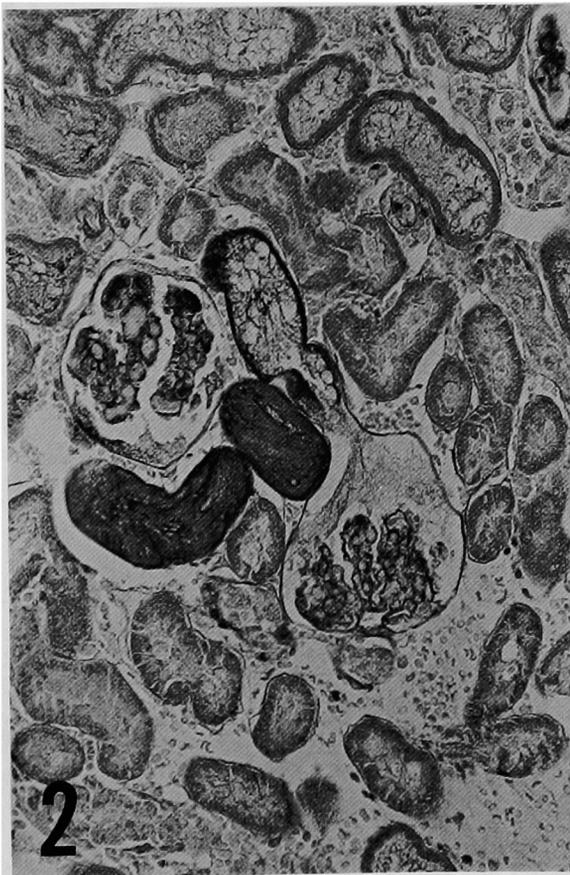
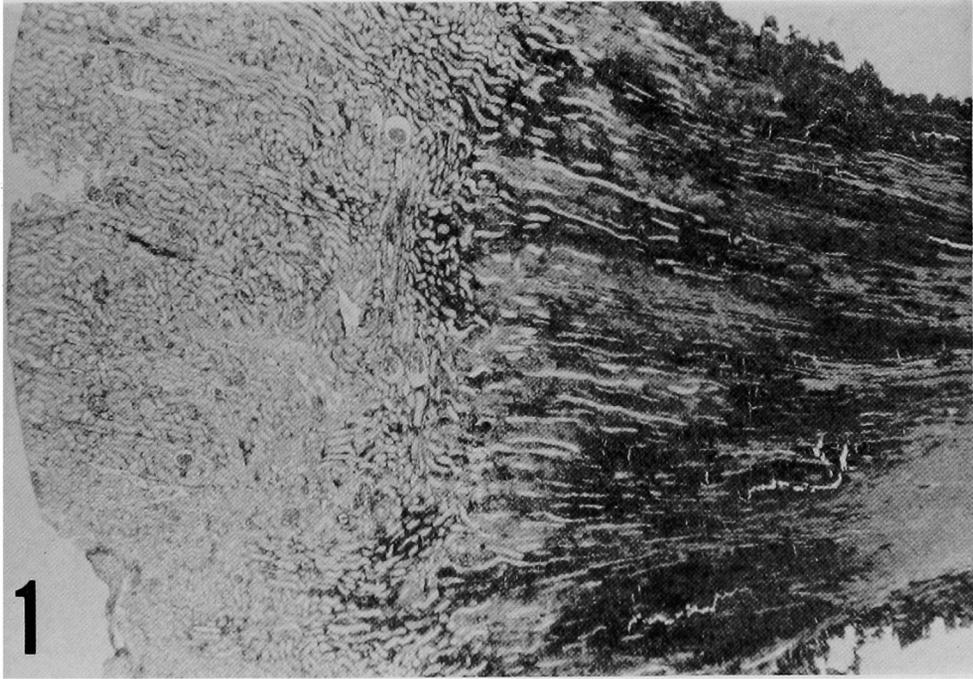


図1-3

古 谷 生 論 文 附 図

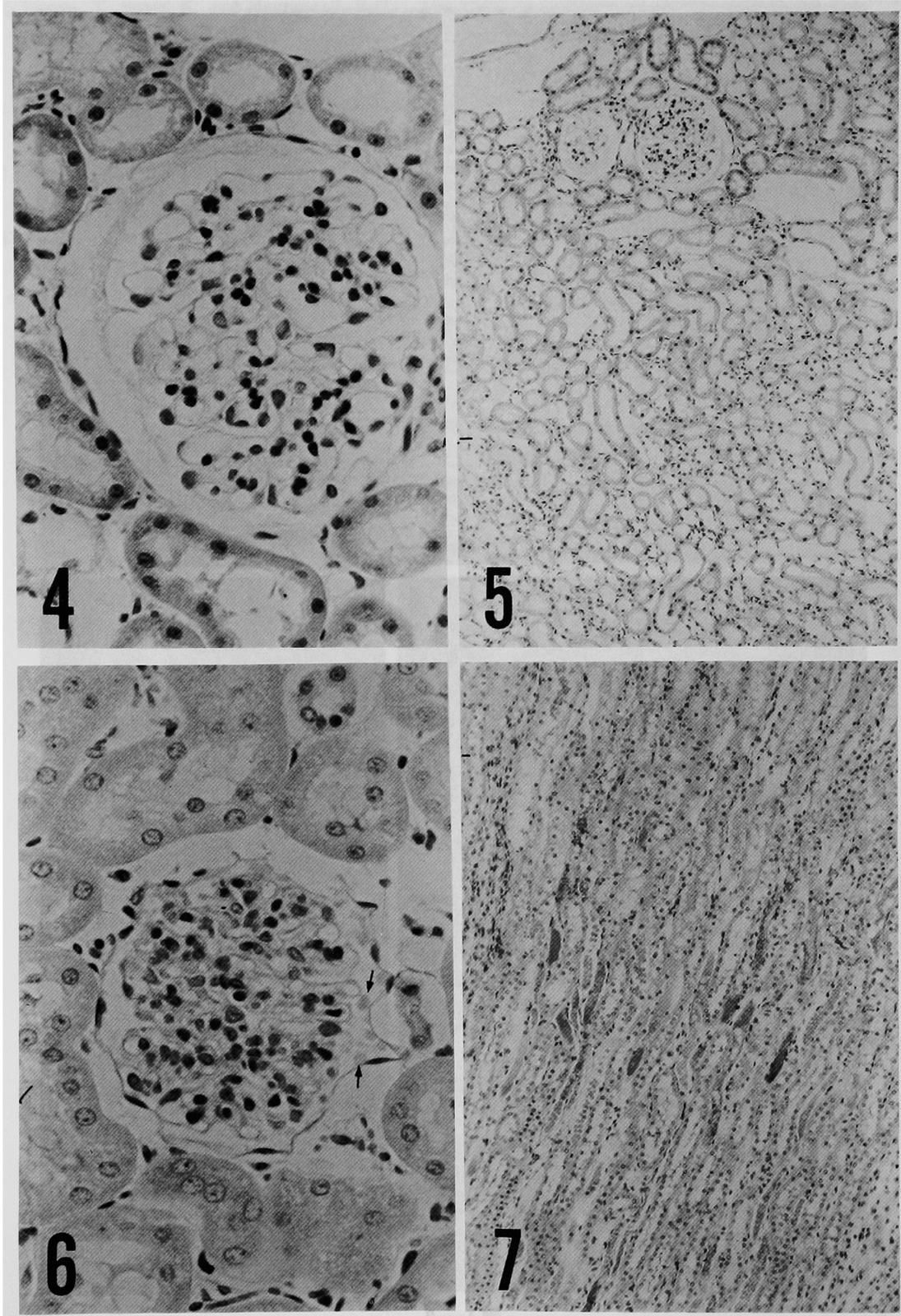


图 4-7

古谷 生論文附図

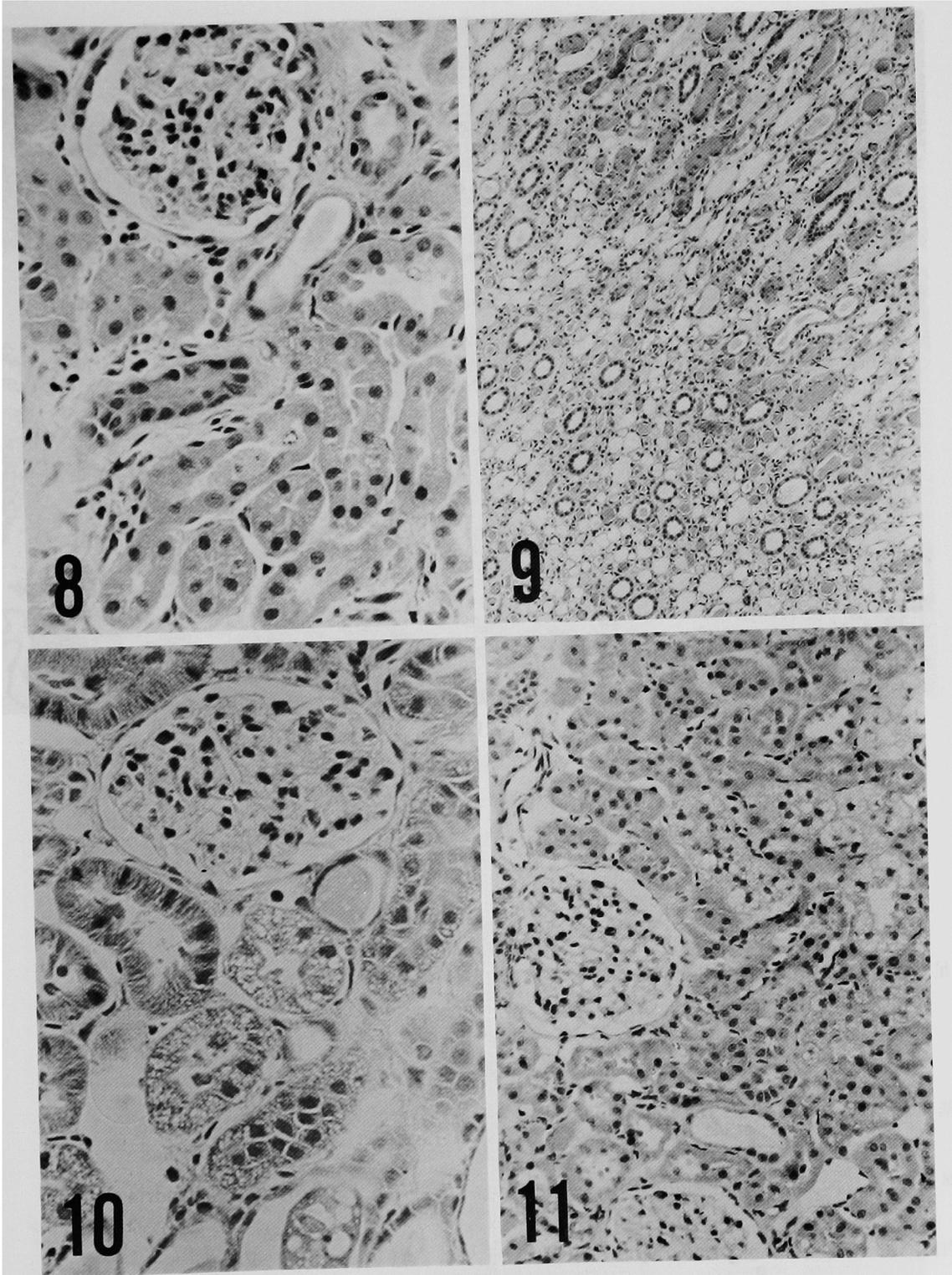


図 8-11

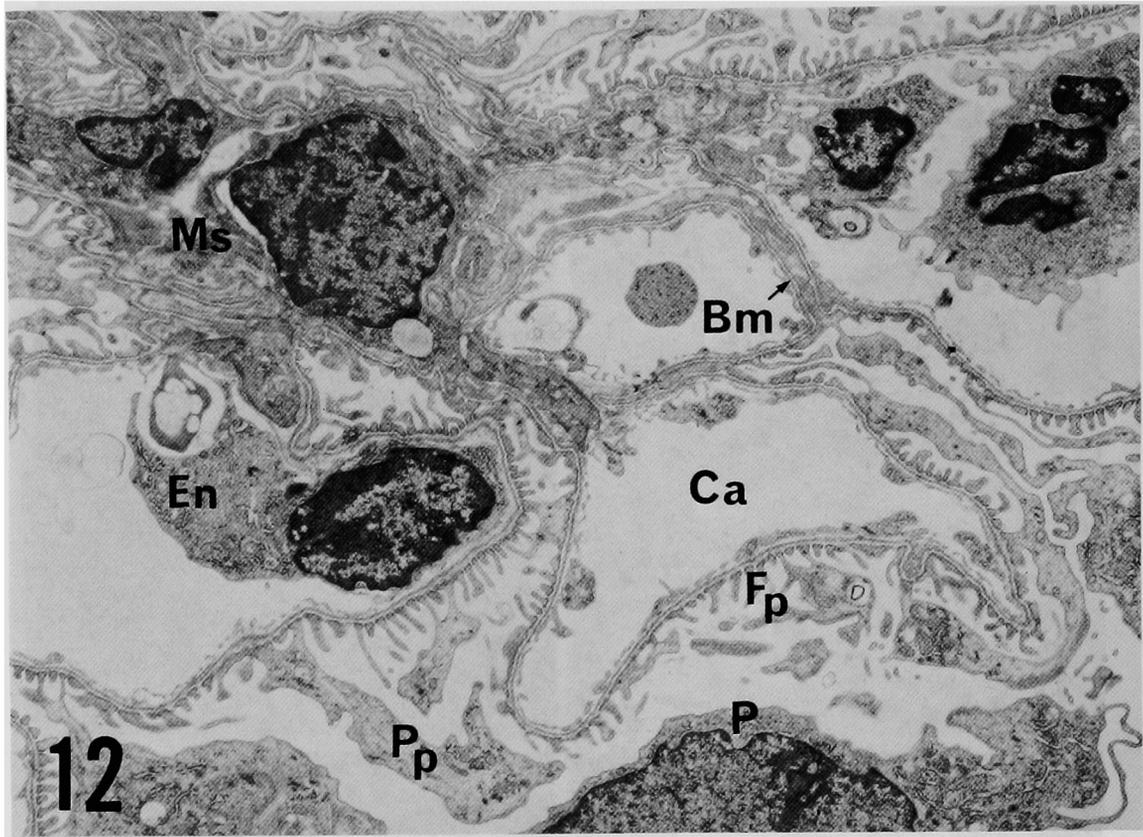


図12

附 図 略 称 説 明

<u>糸 球 体</u>		<u>近位尿細管</u>	
足 細 胞	P : Podocyte	血 管 腔	Ca
一 次 突 起	Pp : Podocyte process	基 底 膜	Bm
二 次 突 起	Fp : Foot process	細 胞 質 嵌 入	Ci : Cytoplasmic infoldings
基 底 膜	Bm : Basement membrane	ミ ト コ ン ド リ ア	Mt : Mitochondria
血 管 腔	Ca : Capillary	小 胞	Ve : Vesicle
内 皮 細 胞	En : Endothelial cell	刷 子 縁	Bb : Brush border
メ サ ン ギ ウ ム 細 胞	Ms : Mesangial cell		

古谷 生論文附図

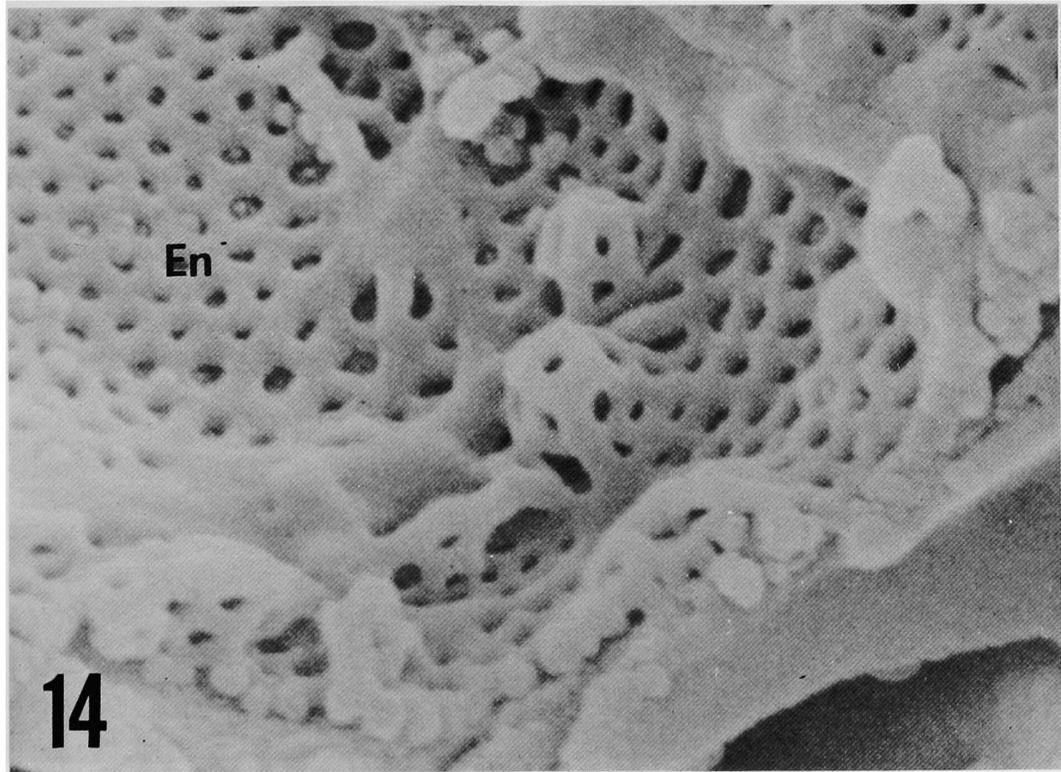
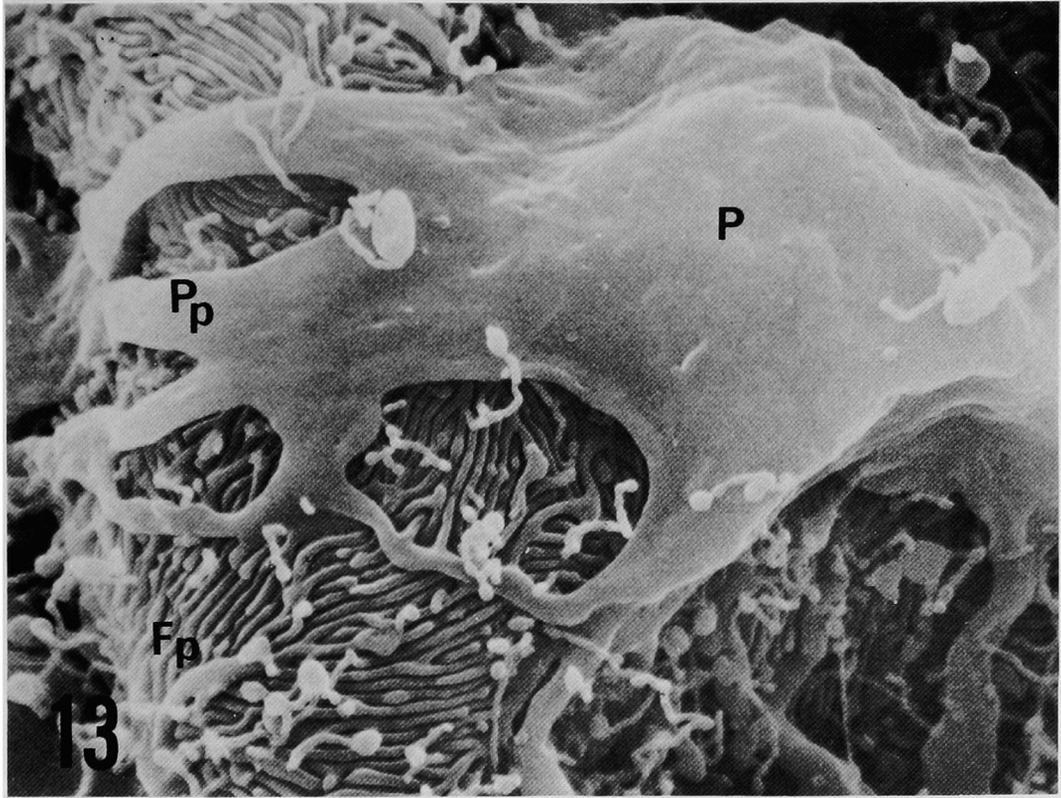


図13-14

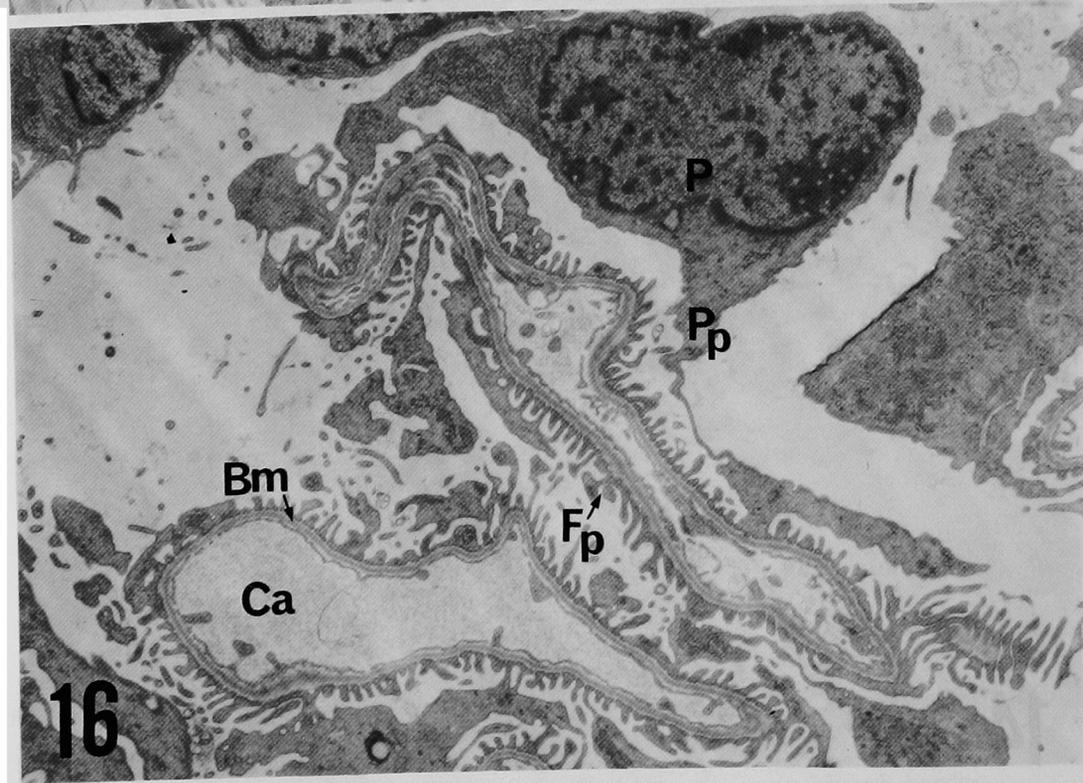
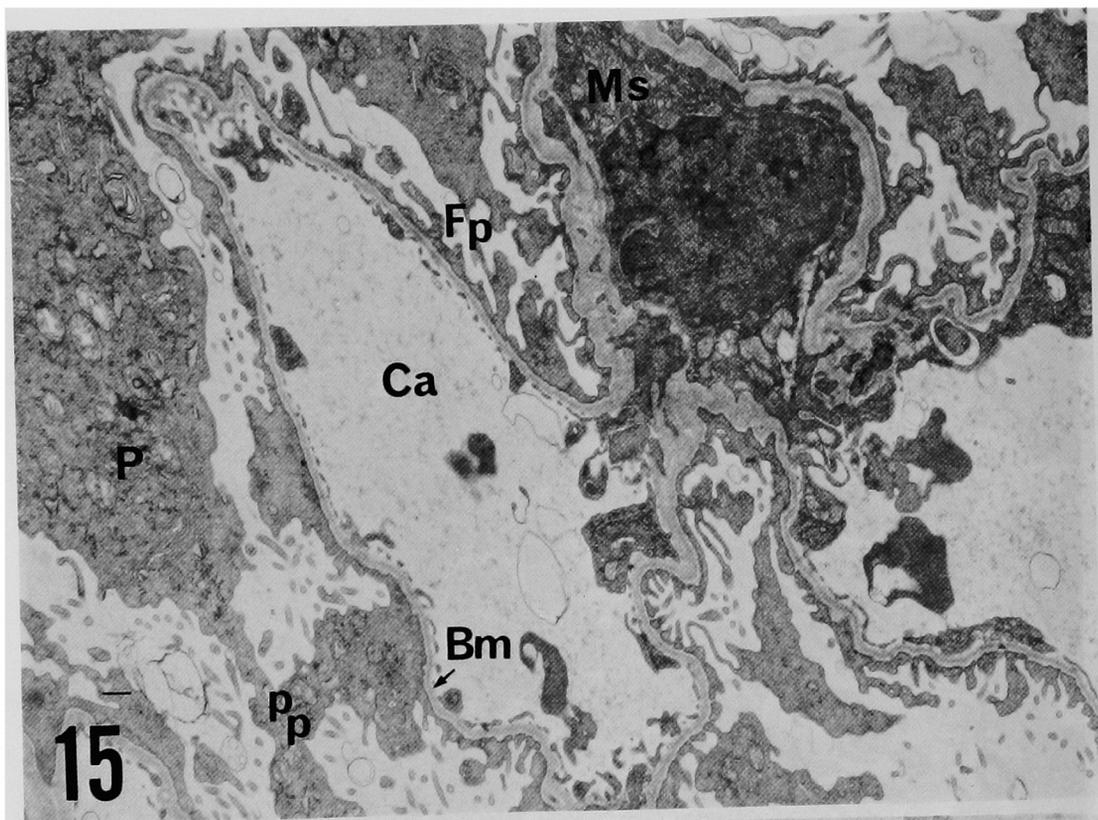


图15-16

古谷 生論文附図

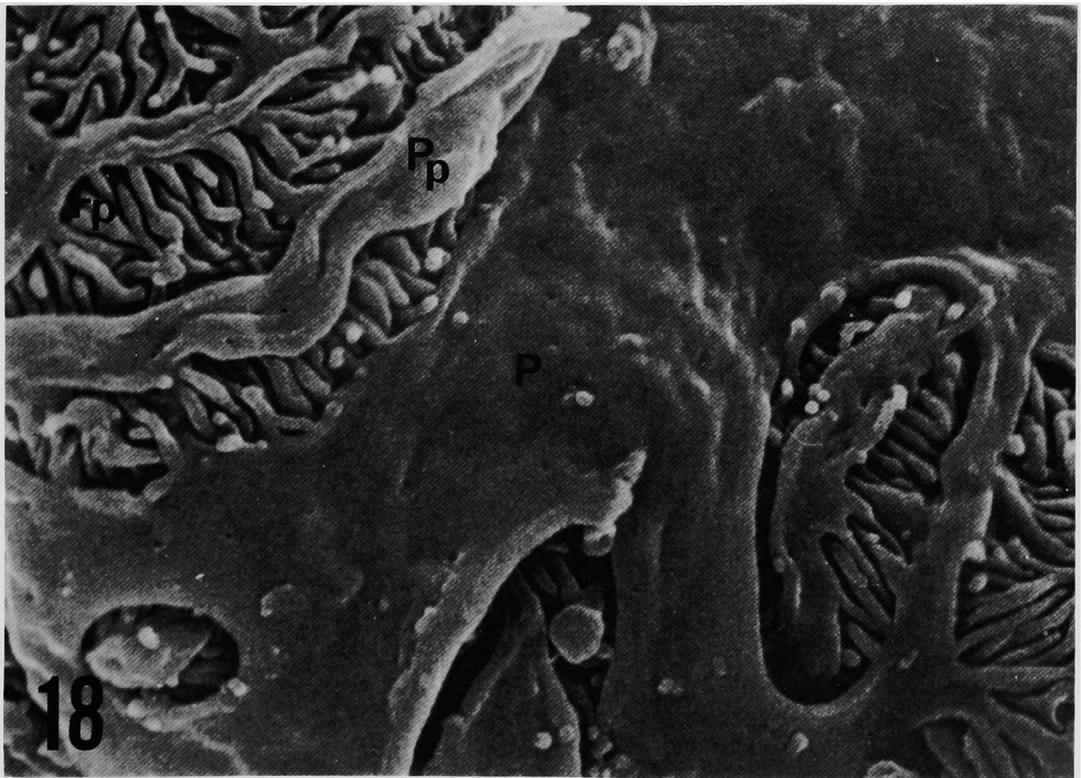
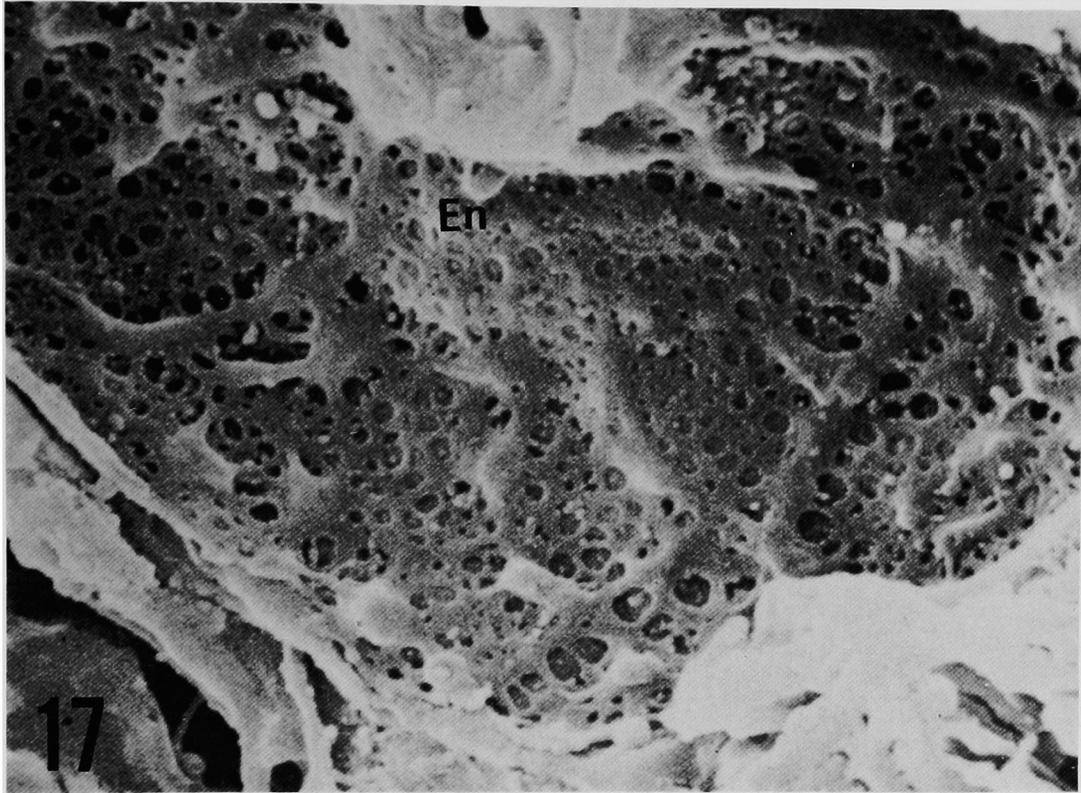


図17-18

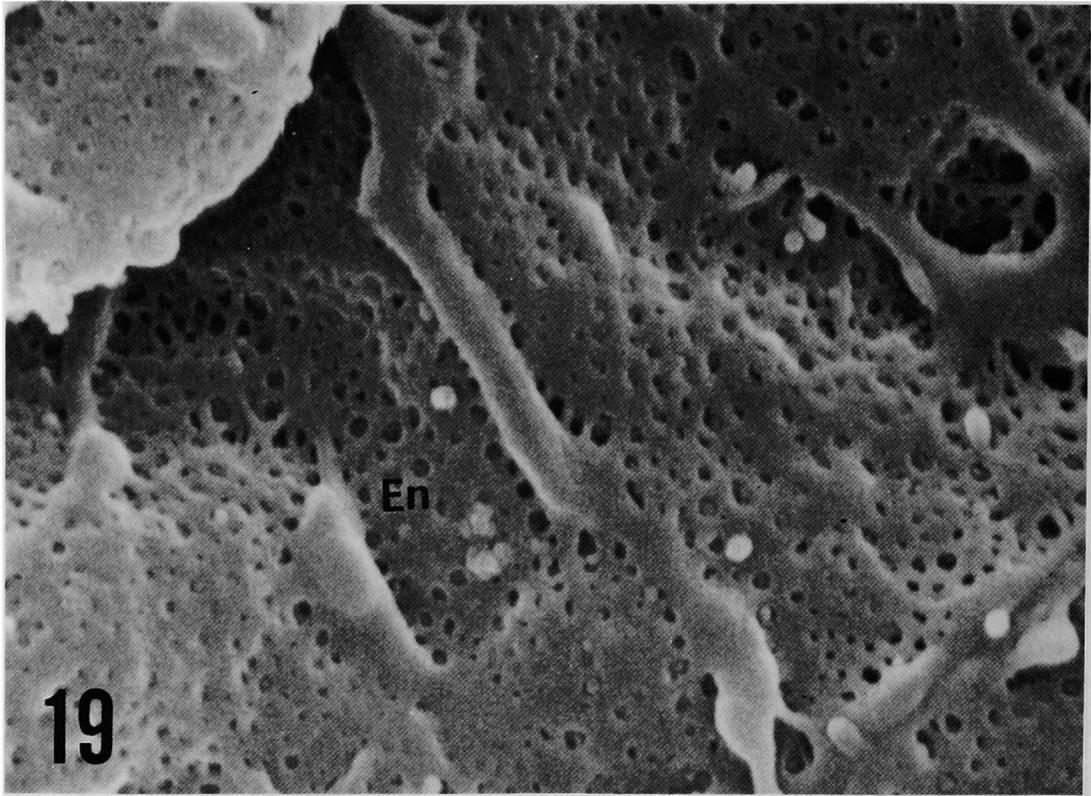


图19—20

古谷 生論文附図

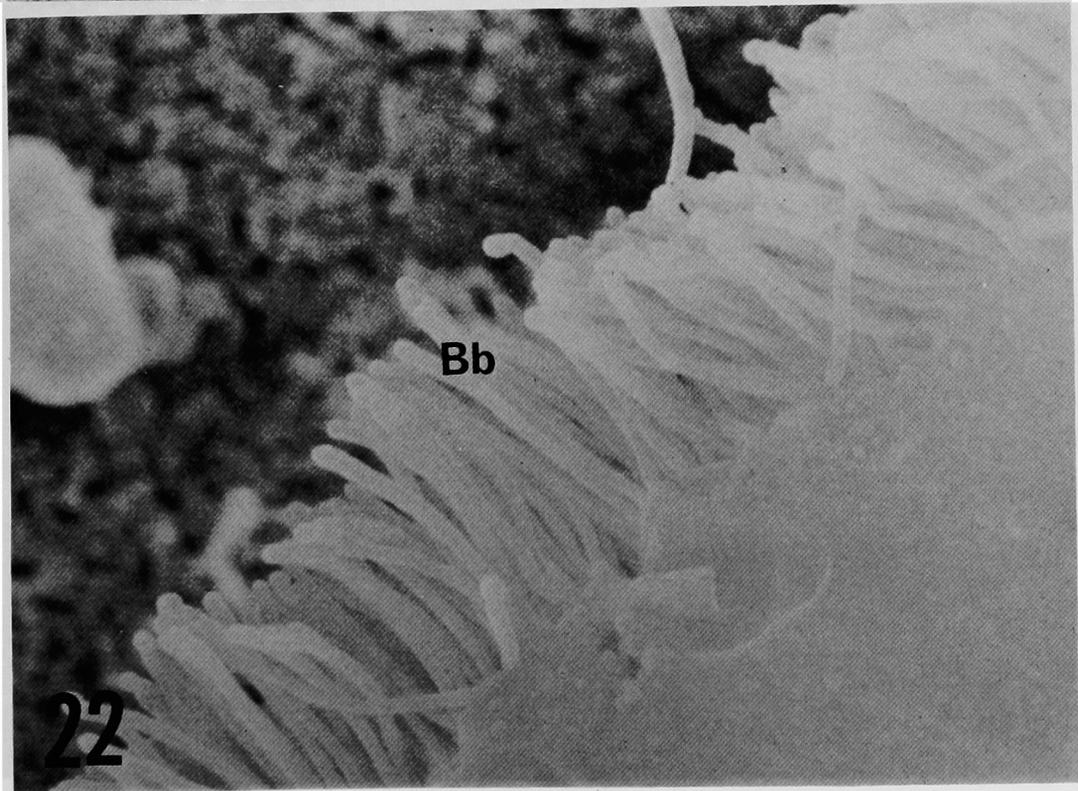
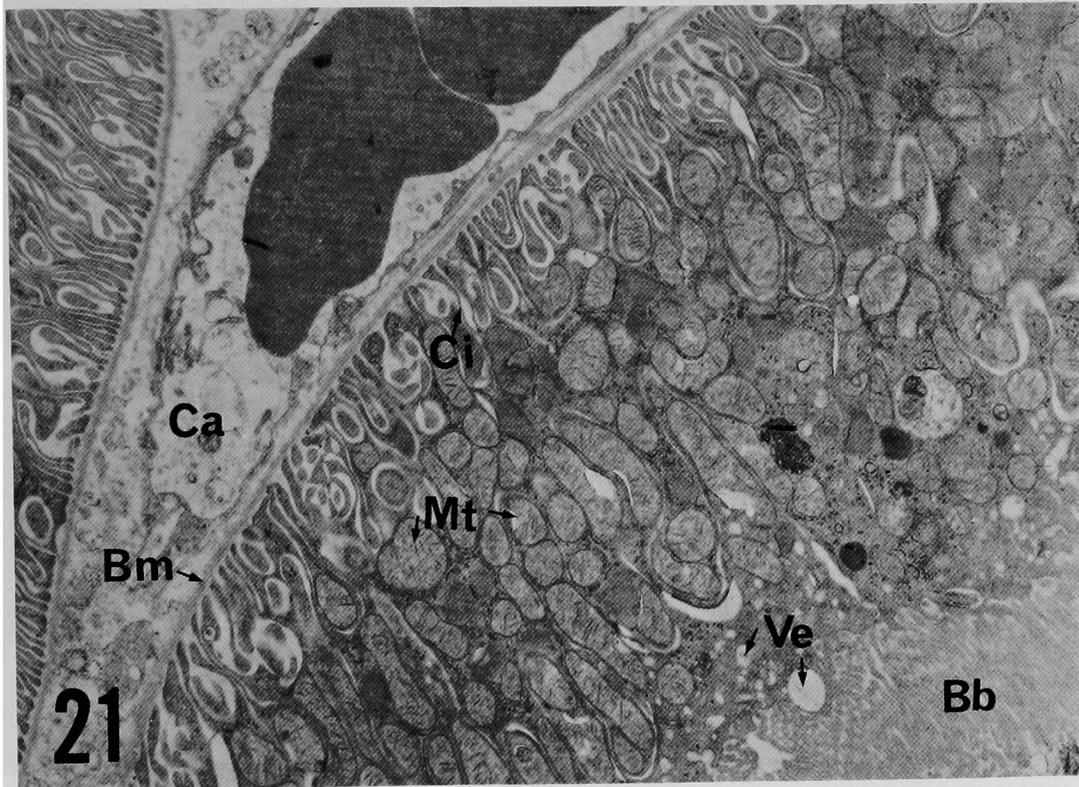


図21-22

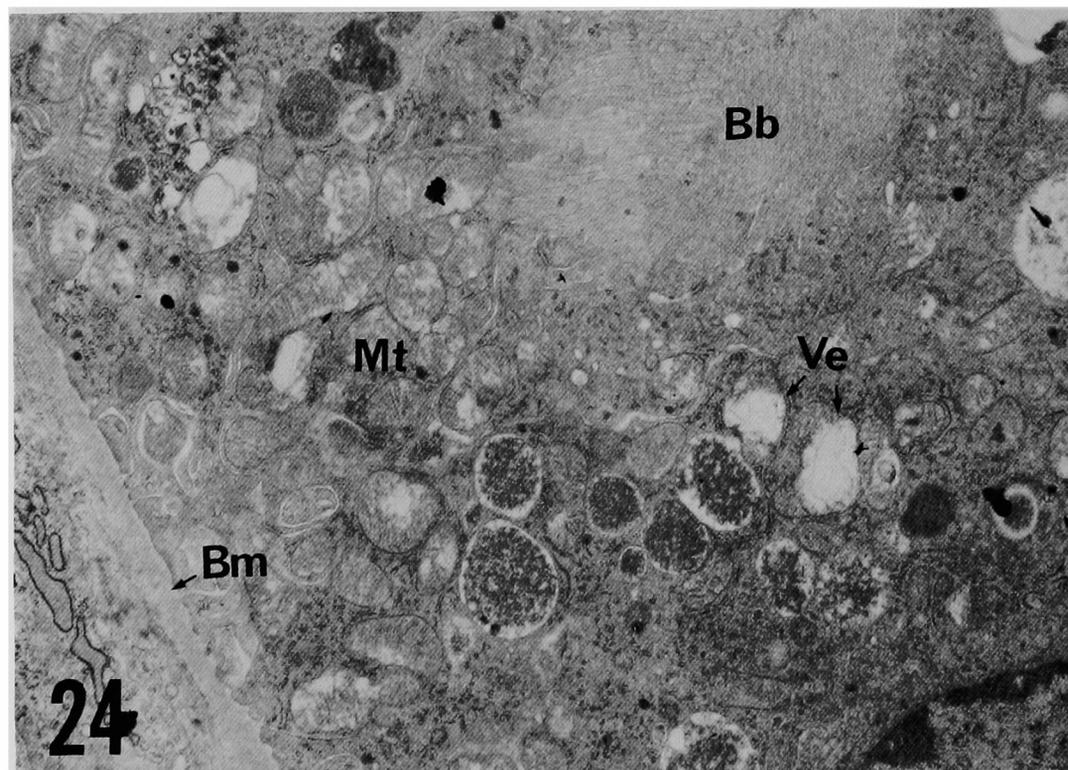
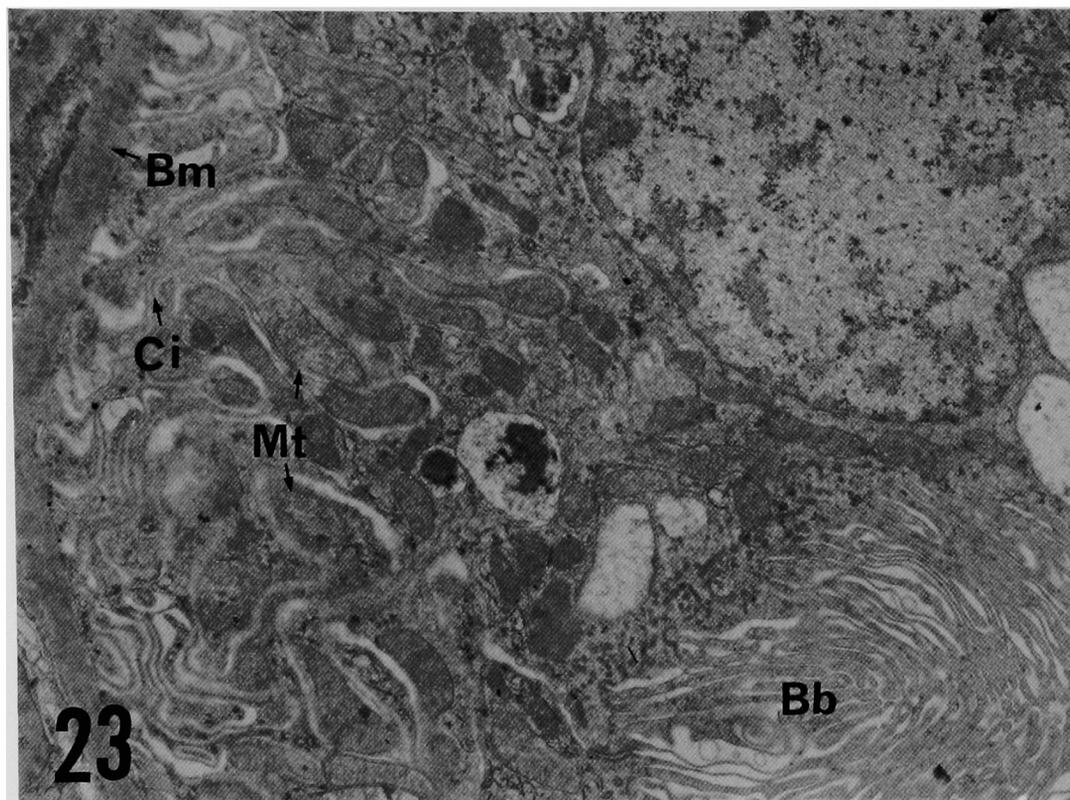


图23—24

古谷 生論文附図

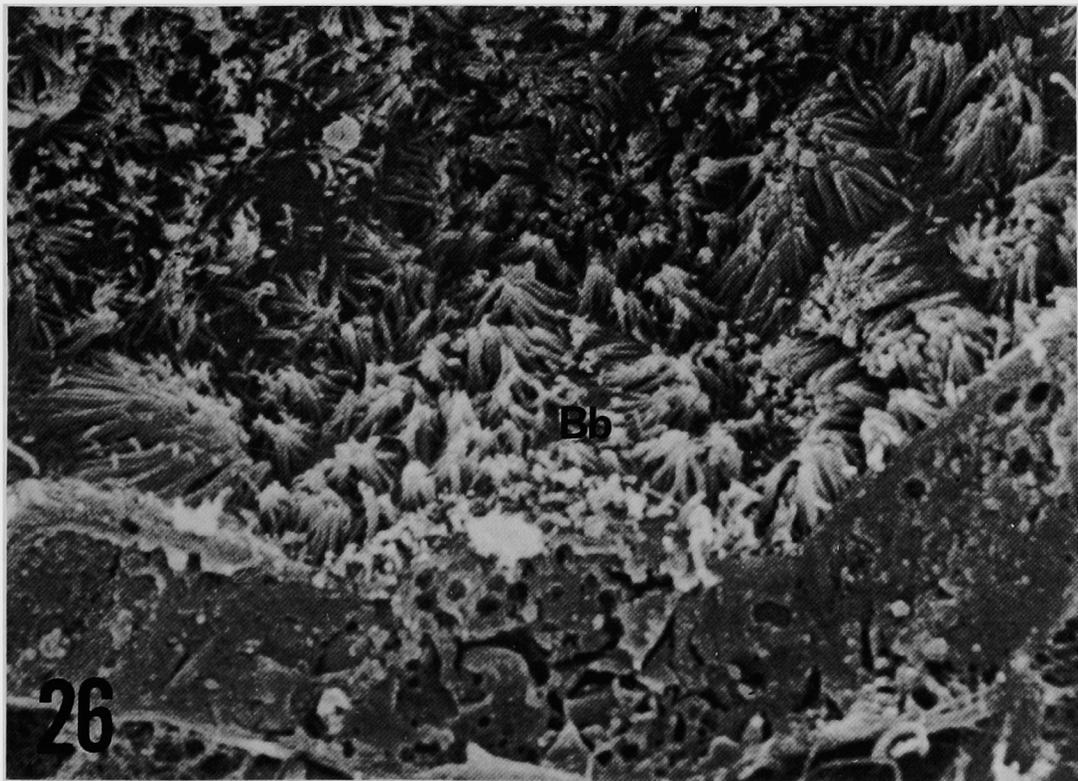
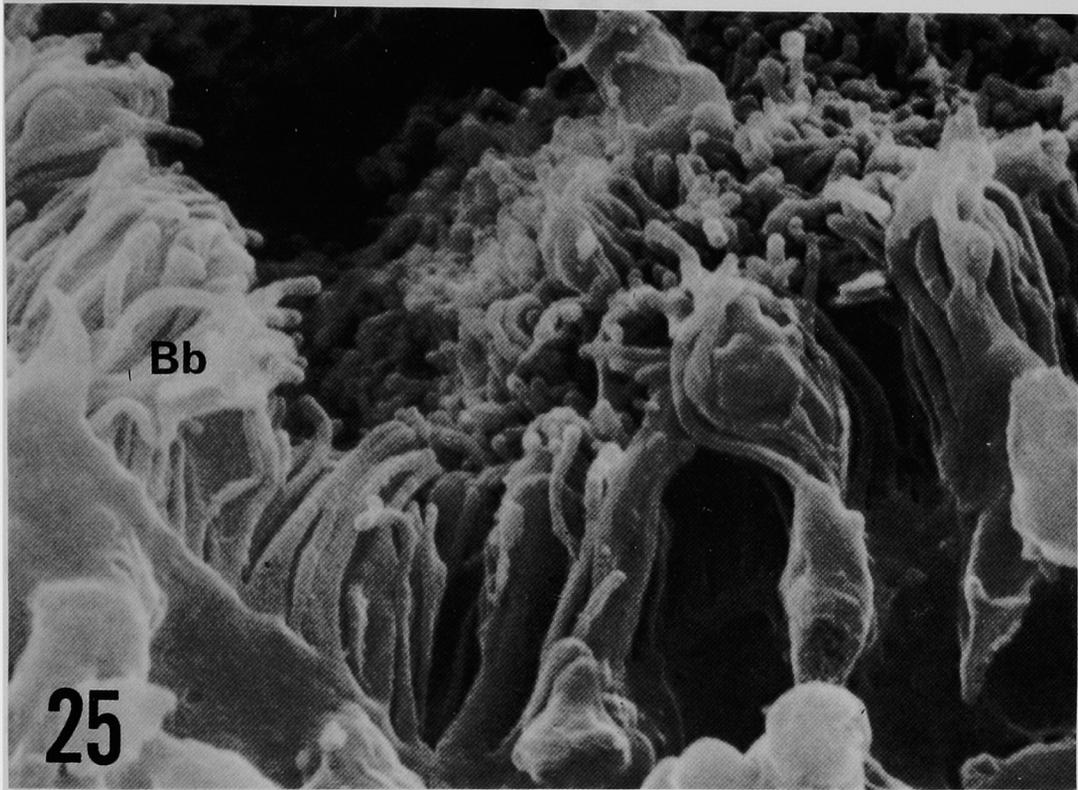


図25-26

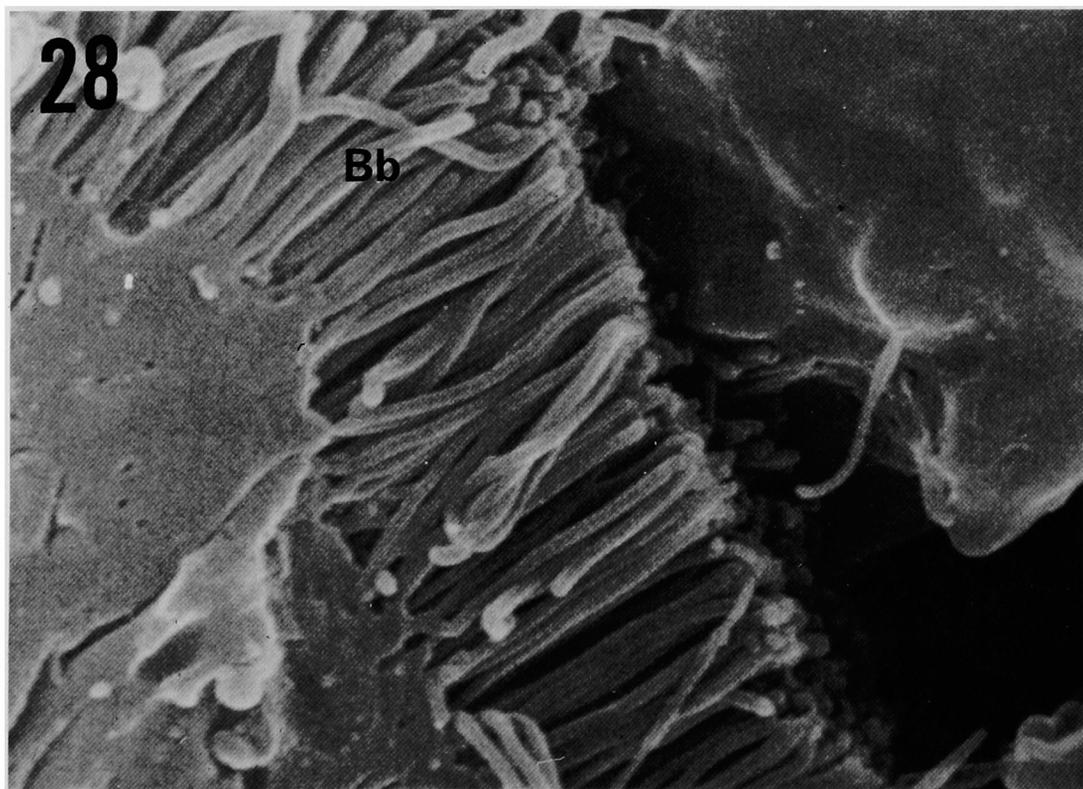
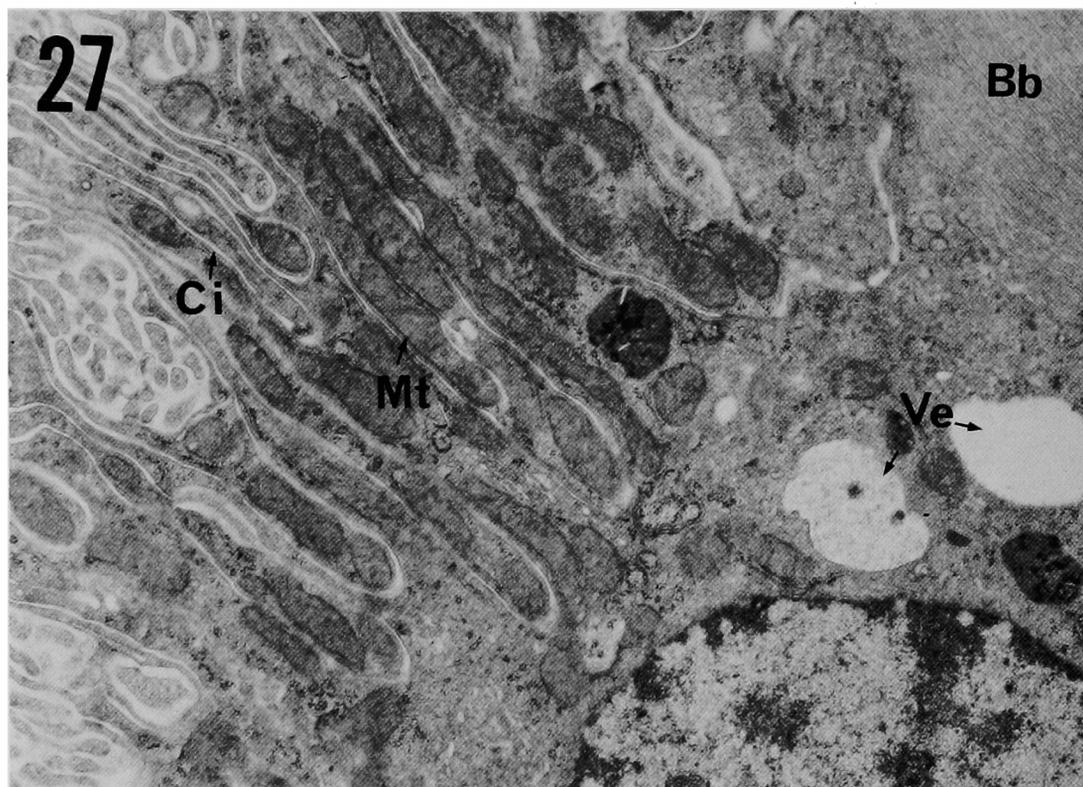


图27—28

附 図 説 明

- 図1：死亡群(1日目), 典型的な皮質壊死で, 皮髓境界部を中心に糸球体, 尿細管共に変性・壊死に陥っている壊死部境界および髓質にも強い間質出血が認められる。(H・E染色標本, 4×10)
- 図2：死亡群(1日目), 糸球体毛細血管内に, 膠様・均一性のPTAH陽性物質が認められる。近位尿細管にも, ポーマン氏囊より直接流出したPTAH陽性の膠様, 線維状または顆粒状の物質が認められる。尿細管変性・壊死に陥っており核が消失している。(PTAH染色標本, 10×20)
- 図3：死亡群(1日目), micro DICを示す。糸球体毛細血管内に膠様・均一性のPTAH陽性物質を認める(矢印)。(PTAH染色標本, 10×40)
- 図4：健常動物腎組織, 糸球体毛細血管腔は明瞭である。(H・E染色標本, 10×40)
- 図5：健常動物腎組織, 円柱, 浮腫などを認めず, 尿細管を明確に識別できる。(H・E染色標本, 10×10)
- 図6：生存群(再血流直後), 糸球体を構成する細胞は全て膨化し, 毛細血管腔が不分明である。遠位尿細管は浮腫様に膨化している。一部ポーマン氏囊に出血が認められた(矢印)。(H・E染色標本, 10×40)
- 図7：生存群(再血流直後), 全体的に浮腫様で遠位尿細管には染色濃度を異にする円柱多数が認められる。(H・E染色標本, 10×10)
- 図8：生存群(1日目), 糸球体細胞は膨化し, 毛細血管腔は不分明で, 近位尿細管細胞に小空胞が散見される。(H・E染色標本, 10×40)
- 図9：生存群(1日目), 遠位尿細管に染色濃度を異にする円柱多数が認められる。間質は強度に浮腫性である。(H・E染色, 10×10)
- 図10：生存群(4日目), 糸球体線胞の浮腫が消退し毛細血管腔が見えるようになる。尿細管細胞に多数の大型空胞がみられる。(H・E染色標本, 10×40)
- 図11：生存群(10日目), 糸球体毛細血管腔は明瞭となる。一部尿細管に大型の空胞が認められる。(H・E染色標本, 10×20)
- 以下, 電顕の略称については図12下段参照
- 図12：TEM, 健常糸球体を示す。説明は本文参照(×7000)
- 図13：SEM, 健常糸球体足細胞を示す。説明は本文参照(×16000)
- 図14：SEM, 健常糸球体内皮細胞を示す。説明は本文参照(×42000)
- 図15：TEM, 2日目の糸球体を示す。説明は本文参照(×10000)
- 図16：TEM, 20日目の糸球体を示す。説明は本文参照(×7000)
- 図17：SEM, 1日目の糸球体内皮細胞を示す。膜表面の粗糙化と窓孔縁の不整, 窓孔の大小不同が顕著である。(×30000)
- 図18：SEM, 1日目の糸球体足細胞を示す。Pの細胞膜表面の粗糙化, Fpの嵌入不整が目立つ。(×10000)
- 図19：SEM, 20日目の糸球体内皮細胞を示す。やや開大した窓孔を散見する以外変化を認めない。(×30000)
- 図20：SEM, 20日目の糸球体足細胞を示す。膜表面は滑沢となり, Fpの相互嵌入は規則的で健常動物に類似している。(×10000)
- 図21：TEM, 健常近位尿細管細胞を示す。説明は本文参照。(×7000)
- 図22：SEM, 健常近位尿細管細胞を示す。説明は本文参照。(×20000)
- 図23：TEM, 再血流直後の近位尿細管細胞を示す。説明は本文参照(×10000)
- 図24：TEM, 4日目の近位尿細管細胞を示す。Mtのcristaeの回復, Ci境界もやや鮮明になる。小胞が多く認められる。(×10000)
- 図25：SEM, 再血流直後の刷子縁を示す。Bbは走行配列が乱れ, 先端が互に接着集合する傾向にある(×20000)
- 図26：SEM, 4日目の刷子縁を示す。Bbは先端部を接着し, それを中心に円錐状集束をなす。説明は本文参

照. ($\times 5000$)

図27: TEM, 10日目の近位尿細管細胞を示す. Ciは明瞭となり, Mtの膨化も消退している. Bbは整然と配列が認められる. 小胞は小数ながら依然として認められる. ($\times 10000$)

図28: SEM, 30日目の刷子縁を示す. Bbは整然と配列し, 健常動物類似の形態となる. ($\times 20000$)

Histopathological Study of Acute Renal Failure (ARF):

**II. Course of histocytopathologic changes in
experimental ischemic kidney**

Sei FURUTANI

Department of Anesthesiology, Okayama University Medical School

(Director: Prof. F. Kosaka)

Much is yet to be understood about symptom development in acute renal failure (ARF). The author designed an animal experiment to investigate the factors involved in the progress of renal ischemia to ARF. The course of tissue damage and subsequent repair of kidney tissue of domestic rabbits following 90 minutes of induced ischemia was observed light and electron microscopically. The results suggested that ischemia is followed by DIC which then progresses to ARF. The degree of DIC seemed to affect the severity of renal dysfunction.