

氏名(本籍)	川 ^{かわ} 上 ^{かみ} 一 ^{かず} 恵 ^え (長野県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博甲第1,267号		
学位授与年月日	平成6年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当		
審査研究科	医学研究科		
学位論文題目	ネフローゼ症候群における脂質代謝異常とその臨床的意義に関する研究		
主査	筑波大学教授	医学博士	土屋 滋
副査	筑波大学教授	医学博士	小山 哲夫
副査	筑波大学教授	医学博士	山下 亀次郎
副査	筑波大学教授	医学博士	渡邊 照男
副査	筑波大学助教授	医学博士	山根 一秀

論文の要旨

〈目的〉

小児ネフローゼ症候群患者の約10%を占める単状分節性糸球体硬化症では、高脂血症が疾患の進行に関与する可能性が高い。高脂血症が、本疾患の進行及び身体発育にどのような影響を及ぼすかを実験モデルを用いて検討するために、ピューロマイシンを用いて作成したネフローゼラットで、長期間に亘る経時的推移を観察した。同時に作用機序の異なる高脂血症治療薬を与え、その効果を検討し、高脂血症による腎組織障害の発生機構を検討することを目的とした。

〈材料と方法〉

実験には4週齢のWistar系雄ラットを用いた。

- (1) ピューロマイシンによる実験的ネフローゼラットを作成し、尿及び血清蛋白、血清コレステロールの経時変化と腎組織所見を検討した。ピューロマイシンは腹腔内注射し、100日間飼育した。腎組織はホルマリン固定後パラフィン包埋し、PAS及びPAM染色をし、糸球体係蹄の癒着、硬化病変の有無を観察した。
- (2) 高脂血症治療薬による本症に与える影響を検討した。前項と同様に実験的ネフローゼを作成し、作用機序の異なる3種の高脂血症治療薬(Pravastatin, Probucol, Bezafibrate)を経口的に投与した。定期的に尿蛋白、血清蛋白、血清脂質を測定し、第7及び11週に腎組織を採取し、糸球体係蹄の癒着、硬化病変、脂肪沈着の出現率及びglomerular sclerosis injury scoreを検討した。

〈結果及び考察〉

- (1) ネフローゼラットは健康ラットに比較して体重増加が不良であった。高脂血症治療群と未治療群との間には差が認められなかった。
- (2) 治療群は未治療群に比し、有意に尿蛋白量及び血清脂質が低値を示したが、健康ラットと比較するといずれも高値であった。
- (3) 治療群と未治療群の血清リポ蛋白の組成には、有意な差は認められなかった。
- (4) 治療群は未治療群に比較し、糸球体の癒着及び硬化病変の出現率が低く、glomerular sclerosis injury score も低値であった。中でも、ProbucoI を投与した群で癒着及び硬化病変の出現率、glomerular sclerosis injury score が有意に低値であった。糸球体病変を評価する場合、その出現率だけでなく重症度を客観的に示すことが要求される。糸球体病変の客観的評価にはいくつかの方法が考案されているが、Glomerular sclerosis injury score は、単に病変の出現率を反映するのではなく、病変の程度を反映し数値化して表現することができるという特徴を有する。治療群はいずれも未治療群に比し糸球体病変の出現率及びその程度が軽減したといえる。中でも、ProbucoI 投与群では病態の改善が顕著であったと評価される。
- (5) 本研究では、作用機序の異なる3種の高脂血症治療薬を用いて、いずれにおいても病態の改善が認められたことから、血清コレステロールの低下が最も影響を及ぼしていると考えられた。ProbucoI 投与群の改善度が最もすぐれていたことは、ProbucoI による抗酸化作用が認められることと関連づけられると考えられた。この点について、近年、糸球体硬化の進展を動脈硬化の場合と同様にマクロファージの作用で説明しようとする報告に照らすと、ProbucoI の抗酸化作用により酸化LDLの産生が低下し糸球体内マクロファージの活性化が抑制された可能性が考えられた。

本論文では、小児科領域でステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の一つとして今なお有効な治療法がなく、患者の長期予後はいたって不良である巣状分節性糸球体硬化症を対象としている。近年の各種高脂血症治療薬の急速な進歩に鑑み、本症の実験モデルを作成し、高脂血症の是正が本症の症状、検査所見や身体発育に及ぼす影響について検討している。実験モデル作成にあたりピューロマイシンを反復的に注射する方法を用いた点と本症の実験的ラットの厳密な長期経過観察を行って、加齢の影響を加味させた実験モデルを作成し組織学的に観察している。このネフローゼラットに作用機序の異なる3種の高脂血症治療薬の投与を行い、糸球体硬化病変をスコア化し、腎組織障害の発生の経時的変化と検査所見を比較した結果、ピューロマイシンによる実験的ネフローゼ症候群ラットにおいて高脂血症治療薬は、病態の改善に有効に作用することを示唆した。また、3種の作用機序の異なる薬剤投与の比較検討から血清コレステロール値の低下の有効性と共に腎での薬剤の効果発現機序の解明に新しい方向性をもたらしている。

以上本研究は、今後、小児のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の高脂血症治療薬の臨床的効果を示唆すると共に、本症におけるその効果発現機序を解明する上でその意義は大きく、十分に評価され

る。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。