

プロトポルフィリンの抗炎症作用 (Ⅲ)

——馬杉腎炎におよぼす影響——

金沢大学医学部第二病理学教室 (主任 石川大刀雄教授)

須 山 忠 和
松 本 剛
佐 伯 良 昭

(昭和40年11月15日受付)

プロトポルフィリンが遷延卵黄感作による実験的肝硬変に対し著しい抑制効果を示し、また実験的肉芽腫や痘瘡ワクチンの発痘等に対しても抑制効果をもつことなどから、プロトポルフィリンに抗炎症作用のあることが明らかにされた¹⁾。その後、即時型および遅発型アレルギーに対してもかなりの抑制効果のあることが確認されたが、ここで注目されることはプロトポルフィリンが生体の感染防禦抗体の産生をおさえることなく、抗炎症作用を示すことである²⁾。たとえば *Salmonella enteritidis* (gaertneri) を用いてのマウス感染防禦実験において、対照として用いたプレドニソロンが著明に感染防禦能を抑制したのに反し、プロトポルフィリンはむしろそれを高めている。プロトポルフィリンのこのような作用は、その網内系賦活作用³⁾や *in vitro* における補体作用抑制効果⁴⁾等と関連して興味深いものがある。

最近、いわゆる“hepatic glomerulosclerosis”という名の下に、肝硬変や他の肝傷害に伴なう腎糸球体の変化が⁵⁾⁶⁾⁷⁾、電顕的にみとめられているが、プロトポルフィリンが肝硬変抑制効果や抗炎症作用・抗補体作用をもつ以上、この物質の糸球体病変におよぼす影響をしらべてみることは意義のあることと考えられたので、本報では、いわゆる馬杉腎炎をつくり、それに対するプロトポルフィリンの影響をコルチコステロイドとの対比において検索した。

実験材料および実験方法

実験的腎炎は家兎に対し抗家兎腎アヒル血清を注射する方法で作成した。

1. 家兎腎抗原:

体重 2~2.5 kg の家兎を頸動脈瀉血により殺し、胸部大動脈よりカニューレを挿入、生理食塩水 10ℓ で灌流後、腎を摘出し、腎皮質のみを細切、ホモジナイズし、ガーゼで濾過後生理食塩水で20%エマルジョンとした。これに1/5000の割合にマージニンを加え、抗原として使用に供した。

2. 抗家兎腎アヒル血清 (ネフロトキシン):

体重約 2.5 kg のアヒルの腹腔内に上述の20%腎皮質エマルジョンを 5 ml ずつ週 2 回の割合で 9 週間、計18回注射して免疫した。最終免疫後 8~9 日にアヒルを全採血して血清を分離し、56°C 30分非働化し、1/10,000 にマージニンを加えて使用まで 4°C に保存した。抗血清はアヒルの個体差により抗体価に変動があつたが、ネフロトキシンとして使用する場合、すべてをプールして使用した。プールしたネフロトキシンの家兎腎エマルジョンに対する抗体価は、重層沈降反応および寒天ゲル内二重拡散法により測定したが、その場合抗原は上記20%腎エマルジョンをさらに 5 倍に生食水で稀釈し、3000 r.p.m. 5 分間遠沈上清を用いた。寒天ゲル内二重拡散法では抗体稀釈で×8まで沈降線をみとめ、また重層法では上記遠沈上清をさらに16倍稀釈したものを抗原とし、抗体稀釈で×64まで陽性であつた。

3. ネフロトキシン注射法:

馬杉⁸⁾はネフロトキシン 5~6 ml を 2~4 回注射して腎炎を発生させている。一方 Spuhler et al⁹⁾ は 1 回注射で腎炎を発症させている。我々の予備実験でもそれを確認したので、体重 2.0 kg 前後の健康な家兎を用い、上記のプールしたネフロトキシン 3.0 ml/kg を 1 回静注する方法をとつた。

Anti-inflammatory Effects of Protoporphyrin (III). Effects on Experimental Immune Nephritis (Masugi), Tadakazu Suyama, Tsuyoshi Matsumoto & Yoshiaki Saheki, Department of Pathology (Director: Prof. T. Ishikawa), School of Medicine, Kanazawa University.

週に至る。

第3群・NAPP 2.5 mg/kg/日，連日静注，計1～2週に至る。

各群はそれぞれ7匹ずつの家兎を用いた。

なお、家兎の飼育は実中研兎用固形飼料を自由採餌せしめ、水分補給のためキャベツを毎日 350g ずつ与えた。

発症抑制実験および治療実験を通じて次の臨床的観察を行なった。

i) 体重: 最初の体重 2.0~2.2 kg の家兎を用い, 毎日一定時に測定した.

ii) 血圧: 川口氏法¹⁰⁾により耳中心動脈で非観血的に1週に2~3回測定した.

iii) 尿：採尿ビンにはトルエンを 1 ml ずつ予め加えておき、毎日尿量ををはかつた。尿蛋白は、採取した尿を 4 枚のガーゼで濾過後、Esbach 法により測定した。尿沈渣は尿 5 ml に酢酸約 0.2 ml を加え、1000 r. p. m. 5 分遠心した沈渣につき鏡検した。潜血反応はオルトリジン法または Hemastix 試験紙 (Ames Co. 製) によつた。

iv) 血中非蛋白性窒素および血清蛋白：耳より 1ml 採血し血清分離後 Rappaport の方法¹¹⁾により NPN (非蛋白性窒素) を測定した。血清蛋白は屈折蛋白計 (目立) によつた。

I. 腎炎発症抑制実験:

ネフロトキシン注射1週間前より薬物投与を開始しNAPP、プレドニソロンの効果を対照（腎炎無治療）群と比較した。

1. 臨床所見: i) 尿所見(図1, 2・表2). 対照腎炎群の尿蛋白はネフロトキシン注射後5日目で全例陰性, 7~8日で全例陽性となり, 10日目で最高(5匹の平均13.3%)に達してから次第に減少の傾向をたどつたが, 14日目の剖検時においてもエスバッハで5.3~10.8%の蛋白をみた。ただ家兎 No. 1 のみは13日目で痕跡程度, 14日目では陰性であつた。また家兎 No. 4 では10日目には最高25.0%にも達した。尿沈渣, 殊に赤血球, 潜血の変化もほぼ蛋白の変動と同様な経過をたどつた。尿量は特に減少の傾向は認められなかつた。

NAPP 2.5 mg/kg を毎日投与した群では、尿蛋白は、対照腎炎群同様7～8日目で出現し始めたが、10

処置		治療群前投 抑制群剖検				
ネフロトキシン 注射後日数		-7	0	7	14	21
発症抑制実験	対照 (ブドウ糖注)	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○			
	Pred 1mg/kg	△ △ △ △ △ △ △ △	△ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △			
	NAPP 2.5mg/kg	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ●			
	NAPP 5mg/kg	× × × × × × × ×	× × × × × × × × × × × × × × × ×			
治療実験	対照 (ブドウ糖注)			○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○		
	Pred 2mg/kg			△ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △ △		
	NAPP 1mg/kg			▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲ ▲		
	NAPP 2.5mg/kg			● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ●		

i) 抑制実験: ネフロトキシン注射1週間前よりNAPPおよびプレドニソロンの投与を始め、ネフロトキシン注射後も2週間引続き薬物投与を行ない、その間下記の臨床観察を行なった。結局薬物を3週間毎日計21回投与後、動物を空気栓塞で殺し、腎の肉眼的、組織学的検索を行なった。この実験では動物を予め次の4群に分けた。すなわち、

第1群・5%ブドウ糖投与（対照，腎炎無治療群）

第2群・NAPP 2.5 mg/kg/日，連日投与，計3週間

第3群・NAPP 5.0 mg/kg/日，連日投与，計3週間

第4群・プレドニソロン 1 mg/kg/日，連日投与，
計3週間

各群はそれぞれ 5 匹ずつの家兎を用いた.

ii) 治療実験: ネフロトキシン投与1週間後、腎炎の臨床症状の発現することを確認してから薬物投与を開始し、その後1～2週間、連日投与を続け、その間臨床観察を行なった。家兎は薬物投与の1週間の末から2週末にかけて剖検、腎の肉眼的所見、組織所見を検査した。この実験では家兎を予め次の4群に分けた。すなわち、

第1群・5%ブドウ糖投与（対照、腎炎無治療）

第2群・NAPP 1 mg/kg/日、連日静注、計1～2

日目で最高に達した時ですら平均7.2%であり、対照群に比して明らかに有意の減少を示した。沈渣所見でも家兎 No. 11 を除いては、赤血球はごくまれにしかみられなかった。尿量は全般に対照腎炎群よりも増加の傾向がある。ところが NAPP 5.0mg/kg 投与群では、尿蛋白はネフロトキシン注射後2～3日で、家兎 No. 16 以外は全例陽性となり、7日目で早くも最高(平均28.0%)に達しその後急速に減少した。沈渣所見、潜血反応もこれに平行した経過をたどった。

図1 尿蛋白 (Esbach) —発症抑制実験—
1群5匹の平均値を示す。

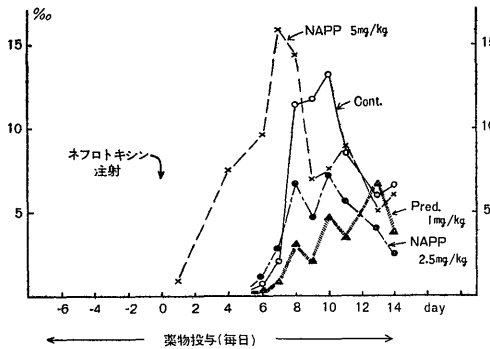


図2 尿量 —発症抑制実験—
1群5匹の平均値を示す。

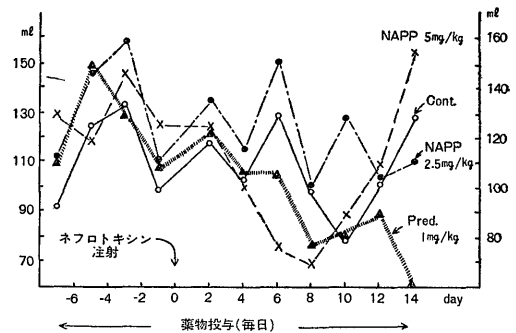


表2 尿沈渣所見 (発症抑制実験)

家兎 No.	所 見 ネフロトキシン投与後日数	赤 血 球			円 柱			白血球, 上 皮等			潜 血		
		6	10	14	6	10	14	6	10	14	6	10	14
1	対 照	+	+	—	—	++	—	++	++	+	—	+	—
2		+	+	—	++	++	++	++	++	++	++	+	—
3		+	+	+	—	++	++	+	+	++	+	+	+
4		—	+	++	+	++	++	+	++	+	—	+	++
5		+	++	+	+	++	++	++	+	++	++	+	+
6	プレドニソロン 1mg/kg	++	—	—	+	+	—	+	—	—	+	—	—
7		+	—	—	—	—	—	+	—	—	+	—	—
8		—	—	—	+	—	—	++	+	—	—	—	—
9		+	+	—	—	—	—	+	—	—	++	+	—
10		+	—	—	+	+	—	+	+	—	+	—	—
11	NAPP 2.5mg/kg	+	+	—	+	+	—	+	+	—	—	+	—
12		—	—	—	+	+	+	+	—	—	—	—	—
13		—	—	—	+	+	—	+	—	—	+	—	—
14		—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—
15		—	—	—	—	—	—	+	+	—	—	—	—
16	NAPP 5mg/kg	++	++	+	++	++	—	++	++	+	++	++	—
17		+	++	—	+	++	—	++	++	—	+	++	—
18		—	+	—	+	++	—	++	++	+	—	+	—
19		+	++	—	++	++	—	++	++	—	+	++	—
20		+	++	—	++	++	—	++	++	+	+	++	—

ものもあつた (家兎 No. 1)。

NAPP 2.5 mg/kg および 5 mg/kg 投与群では終始、血圧は正常範囲にとどまつた。プレドニソロン 1 mg/kg 投与群では 10~11 日目で正常域をこえる血圧上昇がみられ、剖検時には 105 mmHg を示したのもあり (家兎 No. 9)、対照腎炎群を上回る傾向すらみられた。

iii) 血中非蛋白性窒素 (NPN)。図 4 に示すように対照腎炎群では尿蛋白の出現、血圧の変化によりおこれて、10 日目頃より正常域の上限である 55 mg/dl をこえるわずかの上昇を示したが、家兎 No. 2 は 114 mg/dl まで上昇した。

NAPP 2.5 mg/kg 投与群でもやはり 10 日目頃より正常域上限をわずかにこえる上昇を示したが、最も上昇を示した家兎 No. 15 でも 78 mg/dl にとどまつた。ところが NAPP 5 mg/kg 投与群では 7~8 日目より上昇がみられ 135.0 mg/dl を示したもののすらあつた (家兎 No. 18)。プレドニソロン投与群は最後まで正常範囲にとどまつた。

iv) 血清蛋白。対照腎炎群; NAPP 投与群共に 8 日目より正常値の下限とみなされる 5.2% 以下に減少

したが、NAPP 2.5 mg/kg 投与群では急速に正常域に回復した。一方プレドニソロン 1 mg/kg 投与群では、ネフロトキシソ投与 5 日前すなわち薬物投与 2~3 日目より正常値の上限とみなされる 6.0% をこえ、特にネフロトキシソ注射後は急速に上昇傾向をたどつた (図 5)。

v) 体重。対照腎炎群にくらべ NAPP 投与群は特に有意の変動を示さなかつたが、プレドニソロン投与群においては体重の減少が著しかつた (図 6)。

2. 病理所見: i) 肉眼所見 (写真 1) では、対照腎炎群は一般に腎の腫大を示し、表面は蒼白、時にかなりの点状出血をみる。剖面はやや浮腫状、蒼白で貧血状を示し、皮質狭小となり。点状出血もみられた。NAPP 2.5 mg/kg 投与群では腎の腫大はほとんどみられず、色調の変化、剖面の状態もほぼ正常に近かつたが、1 例 (家兎 No. 14) のみが皮質狭小化を示した。NAPP 5 mg/kg 投与群では、色調の変化はみられなかつたが、剖面はやや浮腫状で、点状出血を示すものが 2 例あつた。プレドニソロン投与群では表面やや蒼白で腎腫大し、剖面で浮腫、点状出血等が軽度みられた。

図 3 血圧 (川口氏法) —発症抑制実験—
1 群 5 匹の平均値を示す。

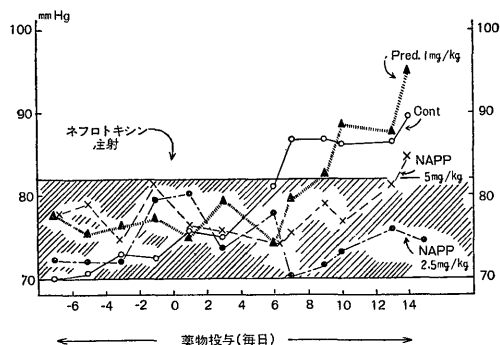


図 4 血中非蛋白性窒素 —発症抑制実験—
1 群 5 群の平均値を示す。

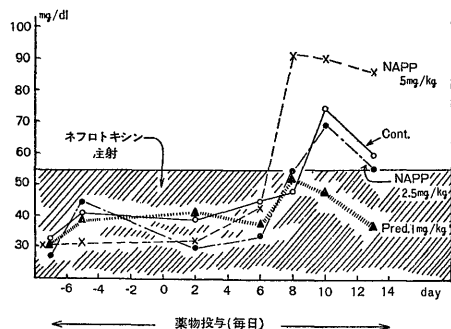


図 5 血清蛋白 —発症抑制実験—
1 群 5 匹の平均値を示す。

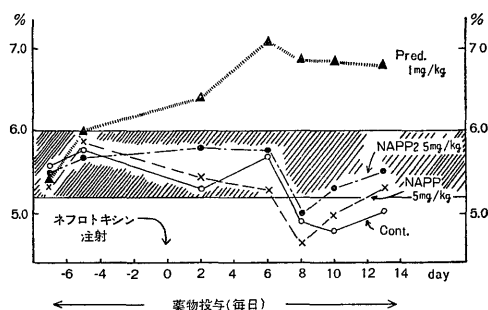
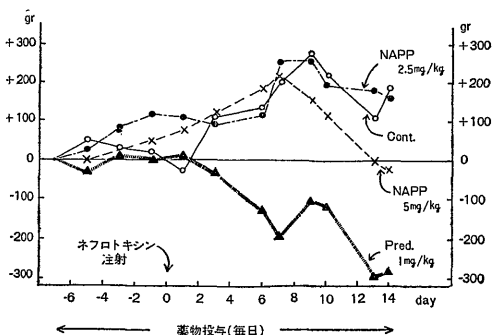


図 6 体重の変化 —発症抑制実験—
1 群 5 匹の平均値を示す。



ii) 組織学的所見では、対照腎炎群は糸球体血管貧血状でやや膨化し、ボウマン氏嚢腔に好エオジン性無構造の蛋白を入れるものが多かった。1例に定型的な増殖性糸球体炎像がみられ(写真2)、細尿管は上皮の硝子滴変性を示すものがあり、硝子円柱、赤血球円柱(写真3)の形成も一般に強かった。

NAPP 2.5 mg/kg 投与群ではボウマン氏嚢腔の滲出や蹄係細胞の増殖は一般に軽く、それをみとめる例でも、おかされた糸球体の数は少なかった(写真4)。なお円柱形成とくに赤血球円柱や細尿管上皮の変化もやや弱い、細尿管上皮が硝子滴変性を示す例でも、変性細尿管の分布が狭かった。NAPP 5 mg/kg 投与群では、ボウマン氏嚢腔への滲出がむしろ強く(写真5)、他に対照群とくらべて異なつた点はみ出せなかった。プレドニソロン 1 mg/kg 投与群では、糸球体の貧血が対照腎炎群にくらべてやや弱く、ボウマン氏嚢腔の蛋白滲出や糸球体細胞の増殖機能もやや弱かつ

た。以上の病理所見は総括して表3に示した。

II. 腎炎治療実験:

ネフロトキシン注射後7日目すなわち腎炎症状出現の頃より薬物投与を開始し、NAPP、プレドニソロンの効果を対照腎炎群の所見と比較した。

1. 臨床所見: i) 尿所見(7, 8図・表4)、対照腎炎群の蛋白は、ネフロトキシン注射後5日目まで全例陰性、7~8日で全例陽性となり、10日目では最高で、家兎 No. 1, No. 4 では35%以上に達した。その後全般に次第に減少の傾向をたどつたが、剖検時においても3.2~7.8%の蛋白をみた。しかし家兎 No. 5 では25日目の剖検時には陰性となつた。尿沈渣、潜血等は蛋白の変動と同様な経過を示したが尿量は3~10日でかなりの減少を示した。

NAPP 投与群では、1 mg/kg, 2.5 mg/kg 投与群共に尿所見において著しい改善所見がみられたが、とくに NAPP 2.5 mg/kg 投与群では投与開始後4~5

表3 腎の病理学所見 一発症抑制実験一

投 与 薬 物	家 兎 番 号	腎 重 量 (g)		肉 眼 所 見					組 織 学 的 所 見						
				腎 腫 大	割 面 浮 腫	点 状 出 血	皮 質 狭 小 化	貧 血	糸 球 体			細 尿 管			
									蹄 血 貧 血	ボウマン 囊腔蛋白 滲出	細 胞 増 殖	上 皮 変 性	硝 子 円 柱	赤 血 球 円 柱	間 質 毛 細 管 充 血
対 照 5%ブドウ糖	1	7.30	7.55	+	+	++	÷	+	÷	+	+	÷	÷	÷	÷
	2	11.55	11.20	++	+	+++	+	++	+	++	++	+	+	++	+
	3	8.45	7.75	+	÷	+	÷	+	+	+	÷	÷	+	÷	÷
	4	9.85	9.30	÷	÷	÷	÷	÷	÷	÷	÷	÷	÷	+	÷
	5	9.75	9.85	+	+	++	+	++	÷	+	++	+	+	+	÷
Pred. 1 mg/kg	6	8.25	8.40	÷	÷	+	÷	÷	÷	+	—	÷	+	+	÷
	8	9.60	9.45	÷	÷	+	÷	+	÷	÷	÷	÷	÷	+	÷
	9	10.50	10.75	+	+	+	÷	+	÷	÷	÷	+	++	++	÷
	10	8.30	8.25	÷	÷	÷	—	+	÷	+	—	+	+	+	÷
NAPP 2.5 mg/kg	11	10.65	10.95	—	—	—	—	—	÷	÷	÷	÷	÷	÷	÷
	13	9.25	9.40	—	—	—	—	—	÷	—	÷	÷	÷	÷	÷
	14	11.50	11.45	—	÷	—	÷	—	÷	÷	÷	÷	+	÷	÷
	15	6.65	6.65	÷	—	÷	—	—	÷	÷	÷	÷	+	—	÷
NAPP 5 mg/kg	16	11.90	11.58	÷	÷	+	++	—	+	++	÷	÷	+	—	÷
	17	8.95	8.80	÷	÷	÷	—	—	+	++	+	+	+	÷	÷
	18	11.0	10.85	÷	÷	÷	—	—	÷	+	÷	÷	÷	—	—
	19	9.25	9.40	+	÷	+	—	—	+	++	+	÷	++	+	÷

日目すなわちネフロトキシン注射後11~12日目で、尿蛋白の著明な減少、尿沈渣殊に赤血球、潜血の改善所見がみられた。尿量も11~12日目 NAPP 投与後4~

5日) で著しい増加傾向を示し、18~19日目では 170 ml に達し、家兎 No. 25, No. 29 では尿量 200 ml 以上を示した。

図7 尿蛋白 —治療実験—
1群7匹の平均値を示す。

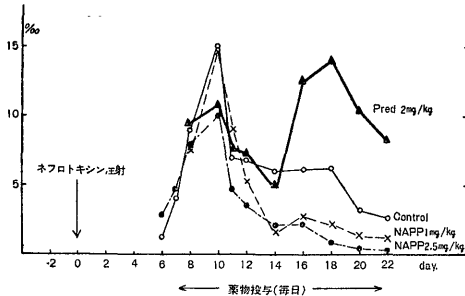


図8 尿量 —治療実験—
1群7匹の平均値を示す。

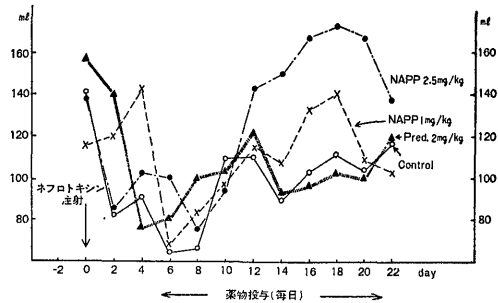


表4 尿沈渣所見 (治療実験)

家兎 No.	所 見 ネフロトキシン 投与後日数	赤 血 球				円 柱				白血球, 上皮等				潜 血			
		6	10	14	18	6	10	14	18	6	10	14	18	6	10	14	18
1	対 照	++	+++	++	+	+	++	++	-	++	+++	++	++	++	+	+	+
2		+	++	+	+	+	++	+	+	++	+++	++	++	+	+	+	+
3		-	+	+	-	+	+	+	+	++	+++	++	++	-	+	+	-
4		+	+++	++	+	++	+++	++	++	++	+++	++	+	++	++	+	+
5		+	++	+	+	++	++	++	+	+	++	++	++	+	+	+	+
6		+	+	+	-	+	++	++	++	++	+++	+	+	+	+	+	-
9	プレドニソロン 2 mg/kg	++	++	++	++	++	++	++	++	++	+++	+++	+++	+	++	+	++
10		+	+	++	++	-	+	++	+++	+	+++	+++	+	+	+	+	+
11		++	++	+	+	++	++	+++	++	+++	+	++	++	++	+	+	+
12		-	+	+	+	-	+	+++	+	+	+	+++	+	-	+	+	+
13		+	+	+	+	+	+	++	+	++	/	/	+	+	+	+	+
14		+	++	+	++	++	+	++	+++	++	++	+++	+++	+	++	+	++
16		+	+	++	+	+	-	++	++	+	+	++	+	+	+	+	+
17	NAPP 1 mg/kg	+	++	+	-	+	++	++	+	+	+++	++	++	+	++	+	-
18		+	++	+	+	+	+	++	+	+	+++	++	++	+	+	+	+
19		++	++	-	+	++	++	+	-	++	++	++	+	++	+	-	-
20		-	+	-	-	+	++	++	-	+	+++	+++	+	-	-	-	-
21		+	+	+	-	+	++	+++	-	-	+	++	+	+	+	+	-
22		+	+	+	-	+	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	-
23		+	++	+	-	+	++	+	-	++	++	+	+	+	+	+	-
24	NAPP 2.5 mg/kg	++	++	+	-	++	++	+	-	++	+	+	-	++	+	+	-
25		+	+	+	-	+	++	++	+	++	+	+	-	+	+	+	-
27		+	+	+	-	+	++	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-
28		-	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-	++	+	-	-
29		++	++	-	-	+	+	+	-	+	+	+	-	++	+	-	-
30		++	+	-	-	-	-	-	-	++	+	-	-	+	+	+	-

ネフロトキシン投与後7日目より薬物投与開始

プレドニソロン 2 mg/kg 投与群では、尿蛋白は15日頃まで有意の減少を示さず、16日をすぎた頃よりかえって増加の傾向をたどった。尿量は対照腎炎群とくらべて有意の増減は示さず、改善所見はとくにみとめられないようであった。

ii) 血圧 (図9). 対照腎炎群では尿所見と同様ネフロトキシン注射後7~8日で正常血圧の上限とみなされる 82 mmHg より高い値を示し、家兎 No. 4 では 100 mmHg を示した。しかし一般に期待したほどの著しい上昇は示さなかった。

NAPP 1 mg/kg 投与群では対照腎炎群とくらべて有意の差を示さなかった。しかし NAPP 2.5 mg/kg 投与にもいては7~8日目に血圧正常値をわずかに上回る傾向を示したが、その頃よりの NAPP 投与開始により急速に下降してその後、22日目の剖検時まで終始正常範囲の血圧を維持した。ただ家兎 No. 27 のみは最高 98 mmHg (18日目) の血圧上昇をみせたが全般的に治療効果を示唆する結果を得た。これに反し、プレドニソロン 2 mg/kg 投与群では対照腎炎群よりもさらに著しい血圧上昇を示し剖検時においてすら、86~96 mmHg で増悪の影響をみせていた。

iii) 血中非蛋白性窒素 (図10). 対照腎炎群では尿蛋白、血圧等の所見よりも1~2日おくれ、ネフロトキシン注射後8~10日目より正常上限値とみなされる 55 mg/dl をこえて増加し、12日目頃に最高に達した、とくに家兎 No. 1 では 150 mg/dl にも達したが、正常域をわずかにこえる値 68 mg/dl しか示さないものも1例あった (家兎 No. 3)。

NAPP 1 mg/kg 投与群では、NPN の増加は終始対照腎炎群を下回った。NAPP 2.5 mg/kg 投与群では NPN 値の上昇は全般に認められず正常範囲内にとどまってその治療効果を示した。一方、プレドニソロン 2 mg/kg 群では発症抑制実験の場合と異なり、対照腎炎群よりも増加の傾向を示したが、22日目の剖検時には対照腎炎群と同様に正常域の上限値にまで減少した。

iv) 血清蛋白 (図11). 対照腎炎群は正常範囲の下限より減少する傾向すら示したが、NAPP 投与では、1 mg/kg 群および 2.5 mg/kg 投与群共に終始正常値を維持して好ましい影響を与えていることを示唆した。なおプレドニソロン 2 mg/kg 投与群では、15~17日目より正常値の上限 6.0% をわずかにこえる上昇を示した。

v) 体重の変化 (図12). NAPP 1 mg/kg 投与群は対照腎炎群にくらべて有意の差を見出し得なかったが、NAPP 2.5 mg/kg 投与群において増加傾向を示

図9 血圧 (川口氏法) 一治療実験—
1群7匹の平均値を示す。

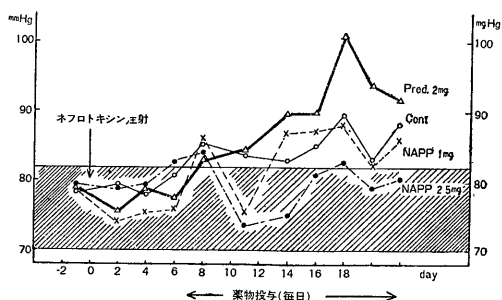


図10 血中非蛋白性窒素 一治療実験—
1群7匹の平均値を示す。

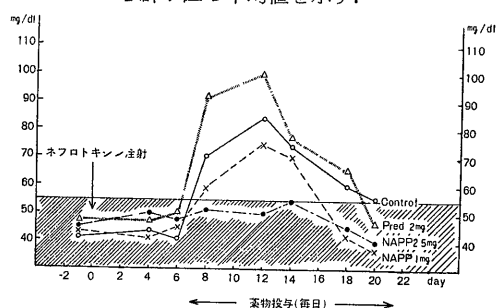


図11 血清蛋白 一治療実験—
1群7匹の平均値を示す。

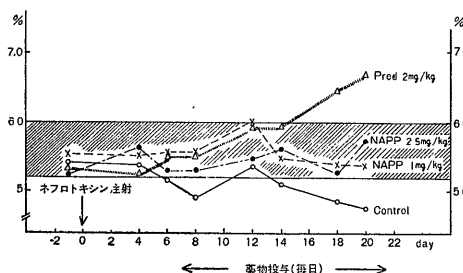
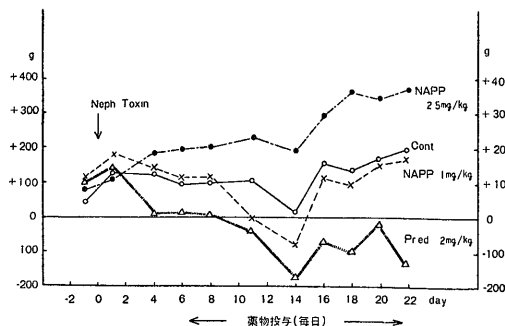


図12 体重の変化 一治療実験—
1群7匹の平均値を示す。



NAPP 投与群で目につくことは、1 mg/kg 群および 2.5 mg/kg 投与群共に、ボウマン氏嚢腔への蛋白滲出が一般に弱いことで (写真11)、糸球体の増殖性変化も対照腎炎群と比較して多少とも弱かった。間質

投 与 薬 物	家 兎 番 号	腎 重 量 (g)		肉 眼 所 見					組 織 学 的 所 見									
				腎 腫	割 面 浮 腫	点 状 出 血	皮 質 狭 小 化	貧 血	糸 球 体			細 尿 管						
									蹄 係 貧 血	ボウマン囊腔蛋白滲出	細 胞 増 殖	糸球体周囲炎	上 皮 変 性	管 腔 拡 張	硝 子 円 柱	赤 血 球 円 柱	細 尿 管 充 盈	
対 照 5%ブドウ糖	1	9.75	9.85	+	+	++	+	++	+	+	÷	÷	÷	+	++	++	+	
	2	8.25	7.85	+	÷	+	+	÷	÷	+	+	—	÷	+	÷	+	÷	
	3	8.45	7.75	+	+	+	÷	+	+	+	+	—	+	+	—	÷	÷	
	4	9.85	9.30	+	+	+++	+	++	+	÷	++	++	+	+	+	+	+	
	5	8.80	8.80	÷	+	+	+	+	÷	+	+	—	+	+	+	÷	÷	
	6	11.55	11.25	+	+	++	+	++	÷	+	+	÷	+	÷	÷	÷	÷	
Pred. 2mg/kg	9	8.30	8.25	++	++	+++	÷	++	+	++	—	—	++	÷	++	—	++	
	10	8.40	8.20	+	÷	+	+	+	+	÷	—	—	++	÷	÷	÷	+	
	12	8.25	8.40	+	+	+	—	+	+	÷	—	—	÷	+	+	+	+	
	13	10.55	10.85	+	+	+	—	+	+	+	+	—	÷	+	+	+	+	
	14	9.60	9.45	+	÷	+++	+	++	+	+	+	—	÷	++	+	++	+	
	15	8.30	8.25	+	÷	+	—	+	÷	+	+	—	÷	÷	+	÷	+	
	16	11.80	11.80	+	÷	++	÷	+	÷	+	+	—	+	+	++	+	+	
NAPP 2.5 mg/kg	24	11.00	10.85	—	—	—	—	—	÷	—	—	—	÷	—	÷	+	+	
	25	11.90	11.85	—	—	—	—	—	+	÷	—	—	—	+	÷	+	+	
	27	9.25	9.40	+	—	—	—	—	+	+	—	—	—	+	—	—	+	
	28	9.25	8.40	—	—	—	—	—	+	+	—	—	÷	+	÷	÷	+	
	29	6.45	6.45	÷	+	+	÷	—	÷	+	++	—	÷	+	+	+	+	
	30	7.95	7.55	—	—	—	—	—	+	—	—	—	+	+	+	+	+	

血管の充盈は一般にかなり著しいが、細尿管上皮の変性傾向はやや弱く、円柱形成も対照腎炎群にくらべて弱いものが多かった。

プレドニソロン 2 mg/kg 投与群では、ボウマン氏嚢腔への蛋白滲出の強い例(写真12)がやや多い点を除くと、糸球体変化は対照腎炎群と大差がなく、また間質細血管の充盈のやや弱いものが多かったが、硝子様円柱、赤血球円柱形成は対照腎炎群よりもむしろ強かった。なお細尿管上皮の空胞変性・解離・核破壊、石灰沈着を示すもの(写真13)、尿管拡張の強いもの(写真14)があつた。

以上の病理学的検索の結果は表5に総括して示した。

総 括

抗家兎腎抗体(ネフロトキシン)を1回注射して馬杉腎炎をおこさせた家兎に、NAPPを投与してその効果を検討し、臨床所見および病理学的所見から、NAPPが適量においてかなりの発症抑制および治療効果を示すことがわかつた。

まず腎炎発症抑制実験では、ネフロトキシン注射1週間前より薬物投与を開始し計3週間連日投与した。NAPP 2.5 mg/kg 投与群では投与総量 50 mg/kg に達したが、尿所見において尿量、尿蛋白、沈渣等すべてに NAPP のかなりの抑制または改善効果がみられ、また血圧の上昇も抑制された。しかし血中残余窒素の消長に関しては、対照腎炎群の NPN が定型的な上昇を示さなかつたこともあつて、有意の差異はみとめられなかつた。しかし腎の組織病理学的検索結果では、NAPP 2.5 mg/kg 投与群では対照腎炎群に比較

して全般に糸球体および細尿管の変化は軽いかまたは完全に抑制されており、NAPPがこの実験的腎炎に対し、臨床・病理の両面からかなりの発症抑制効果をもつことがわかつた。ところが NAPP 5 mg/kg 投与群では投与総量 100 mg/kg に達したが、臨床所見、病理所見共に必ずしも抑制効果を示したとはいひ難く、尿蛋白、沈渣および NPN においても、またボウマン氏嚢腔の蛋白滲出の程度においても、むしろ対照より悪い成績をすら思わせるものが時にみられた。このことは NAPP 投与量に最適値のあることを示唆している。プレドニソロン 1 mg/kg 投与群(投与総量 20 mg/kg)では、糸球体変化が最もよく抑制されており、また尿蛋白の出現も対照にくらべて軽度であつたが、尿量はむしろ減少の傾向を示した。

次に治療実験では、腎炎の臨床症状が現われたことを確認してから薬物投与を開始し、連日使用した。この場合、発症抑制実験の結果を考慮して、1回の NAPP 投与量を 1 mg/kg および 2.5 mg/kg の2群とした。NAPP 2.5 mg/kg 投与群では、投与総量 25 mg/kg~35 mg/kg であつたが、治療開始後3~5日で臨床症状は急速に回復に向つた。とくに尿所見、血圧および血中残余窒素等の諸症状がすべて平行して治癒の傾向を示したことはとくに興味深い。さらに剖検においても肉眼的、組織学的に腎の変化は対照腎炎群に比較して弱く、とくにボウマン氏嚢腔への蛋白滲出の弱いことが目立つた。投与量が 1 mg/kg (投与総量 10~14 mg/kg)ですら、尿所見の改善はかなりの程度に認められ、その他の点でも治癒傾向がうかがわれた。ところがプレドニソロン 2 mg/kg 投与群(総量 20 mg/kg~28 mg/kg)では、臨床所見はむしろ

表6 馬杉腎炎におよぼす NAPP の影響 (総括)

投 与 薬 物		投与量 mg/kg	尿			血 圧	血 液		体 重	病理所見	総括効果*
			量	蛋白	沈渣		NPN	血清 蛋白			
発症抑制実験	Pred.	1.0	—	++	+	0	+	—	(—)	++	+
	NAPP	1.0	/	/	/	/	/	/	/	/	/
		2.5	+	+	+	++	0	+	?	+	+
		5.0	÷	—	—	+	—	0	?	—	0
治 療 実 験	Pred.	1.0	0	—	—	—	—	—	(—)	—~0	—
	NAPP	1.0	0	+	÷	0	0	+	?	0	÷
		2.5	++	++	+	+	+	+	?	+	+
		5.0	/	/	/	/	/	/	/	/	/

++: 著効, +: 効果あり, ÷: やや効果あり, 0: 効果なし, —: 増悪効果

* 総括所見とは臨床および病理所見を参考として主観的に大凡の判定を下したものである。

る悪化の傾向を示し、組織学的にもボウマン氏嚢空への蛋白滲出が強い傾向にあり、細尿管の変化も著しかった。

馬杉腎炎に対して NAPP が発症抑制および治療効果を示すことを以上に述べたが、しかし1回投与量が 5 mg/kg 以上になると腎炎変化がむしろ悪化する傾向がうかがわれたことは、この薬物に最適有効量の存在することを示唆するものであろう。結局総投与量として 50 mg/kg と 100 mg/kg の間に、効果に関しての投与量の限界が考えられる。NAPP の腎炎抑制ないし治療機転に関してはまだ状态的なことを述べられない。しかし、NAPP が *in vitro* において抗補体作用を示して immune hemolysis を抑制することは知られており⁴⁾、我々もまたこれを確かめたが²⁾、もし馬杉腎炎における腎の組織傷害に補体の結合が関与しているならば¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾、NAPP のこの抗体作用は腎炎の治療機転にとって重要な意義をもつてであろう。最近、抗補体作用をもつ heparin も実験的免疫腎炎に対して抑制効果を示すことが報告されている¹⁸⁾。また NAPP の効果と NAPP の網内系機能亢進作用との関連は免疫病理学の立場から注目する必要がある。

結 論

プロトポルフィリン・ナトリウム塩 (NAPP) は家兎を用いての馬杉腎炎に対してかなりの発症抑制効果および治療効果を示す。

これらは尿所見、血圧、NPN 等の臨床所見および病理組織学的検索の結果より確かめられた。

とくに治療実験においては、腎炎の臨床症状が現われてから約1週間の投与で効果をみるが、これらの効果は 2.5 mg/kg/日またはそれ以下の投与量で著明であり、5 mg/kg/日以上では無効かあるいは時に悪化の傾向すら示す。

このことは、この薬物に至適有効量の存在することを示唆し、それは総投与量として 50 mg/kg と 100 mg/kg の間にある。

プレドニソロン (1 mg/kg/日) は腎炎の発症をよく抑制するが、治療実験 (投与量 2 mg/kg/日) においては、むしろ有害ですらある。

おわりに、石川大刀雄教授、倉田自章助教授および武川昭男講師に感謝致します。また神戸医大・辻内科、藤田嘉一講師、日和佐一良先生の御助言に対し厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) 須山忠和・松本 剛：十全医会誌，70，694 (1964).
- 2) 須山忠和・松本 剛・小黒義五郎：十全医会誌，投稿中。
- 3) 田上清寅・橘 和代：十全医会誌，69，(1963).
- 4) 進藤宙二：personal communication.
- 5) Sakaguchi, H., Dachs, S., Mautner, W., Grishman, E. & Churg, J. : Lab. Invest., 13, 1418 (1964).
- 6) Sakaguchi, H., Dachs, S. & Grishman, E. : Lab. Invest., 14, 533 (1965).
- 7) Salomon, M., Sakaguchi, H., Churg, J., Dachs, S., Grishman, E., Mautner, W., Raronetto, F. & Rosenthal, W. : Arch. Intern. Med., 115, 704 (1965).
- 8) Masugi, M. : Beitr. path. Anat. 92, 429 (1934).
- 9) Spuhler, O., Zollinger, H. U. & Enderlin, M. : Schw. Med. Wschr. 81., 904 (1954).
- 10) 川口 浩：千葉医学会誌，9，293 (1931).
- 11) Rappaport : J. Lab. & Clin. Med., 32, 1034 (1947).
- 12) Sarre, H. & Wirtz, H. : Klin. Wschr., 18, 1548 (1939).
- 13) Pressman, D., Eisen, H. N. & Fitzgerald, P. J. : J. Immunol., 64, 281 (1950).
- 14) Hill, A. G. S. & Cruickshank, B. : Brit. J. Exp. Path., 34, 27 (1953).
- 15) Barkholder, P. M. : J. Exp. Med., 114, 605 (1961).
- 16) Lachmann, P. J., Müller-Eberhard, H. J., Kunkel, H. T. & Paronetto, F. : J. Exp. Med., 115, 63 (1962).
- 17) Halpern, B., Milliez, P., Lagrue, G., Fray, A., & Morard, J. C. : Nature., 205, 257 (1965).
- 18) 西岡久寿弥：アレルギー，13, 285 (1964).

Abstract

The action of protoporphyrin on immune nephritis (Masugi), induced in rabbits by injection of duck anti-rabbit kidney serum (nephrotoxin), has been investigated. The results obtained from its clinical and pathological examinations indicate that protoporphyrin exerts a marked preventive and therapeutic effect on this experimental nephritis in a dose of 2.5 mg/kg/day, or less. In a larger dose of 5 mg/kg/day, however, neither clinical nor pathological findings are improved and sometimes even adverse effects are noted in the experimental condition reported here. There would be a limitation of effective dose somewhere between 50 mg/kg and 100 mg/kg of total administered protoporphyrin.

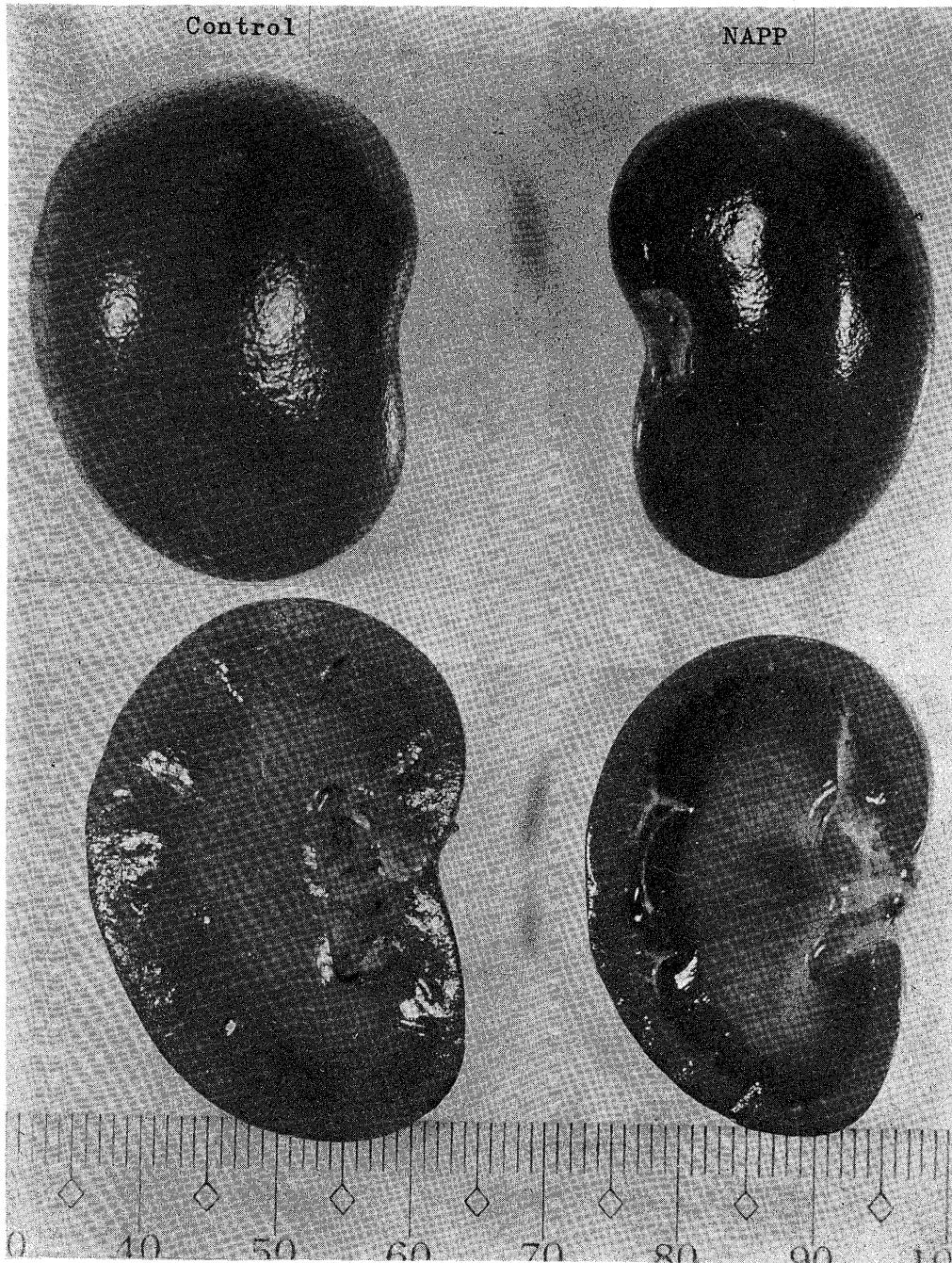


写真 1 抑制実験

左: 対照腎炎; 腎腫大, 色は蒼白, 点状出血斑出現, 皮髓界不鮮明化, 浮腫状.
 右: NAPP 2.5mg/kg 投与腎; 腫大なし, 色調や割面の状態は正常に近い.

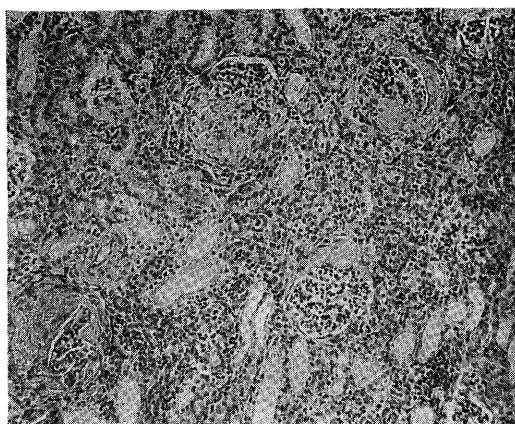


写真2 糸球体増殖性変化（抑制実験，対照）

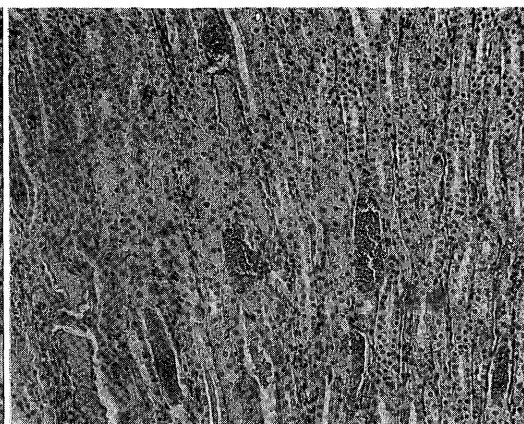


写真3 赤血球円柱（抑制実験，対照）

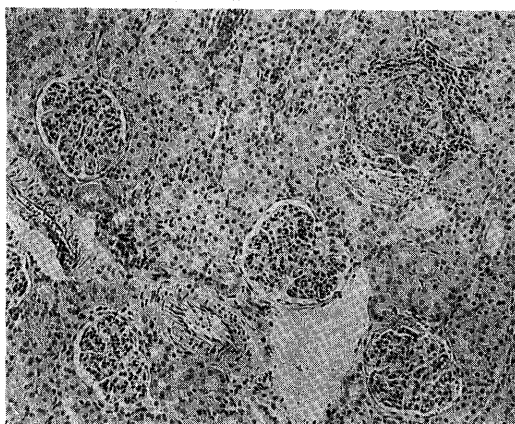


写真4 病変の最も強いものでも，増殖性変化を示す糸球体が稀に見いだされる程度（抑制実験，NAPP 2.5mg/kg 投与）

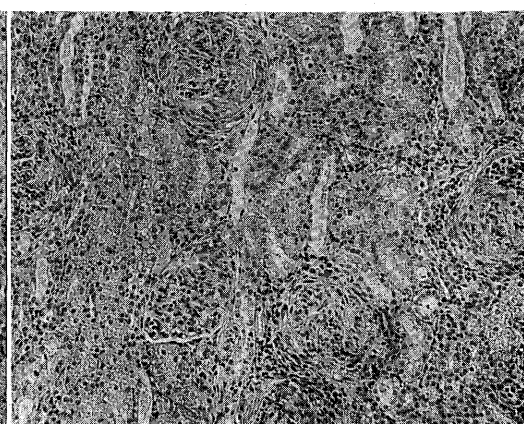


写真5 NAPP 5.0 mg/kg 投与群では糸球体変化の強い例がある．（抑制実験）



写真7 ボウマン腔への強い滲出（治療実験，対照）

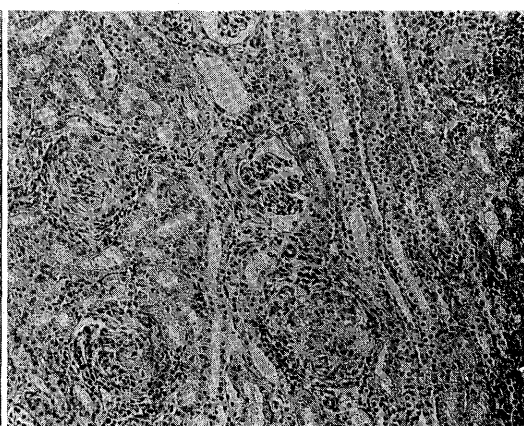


写真8 糸球体の増殖性変化（治療実験，対照）

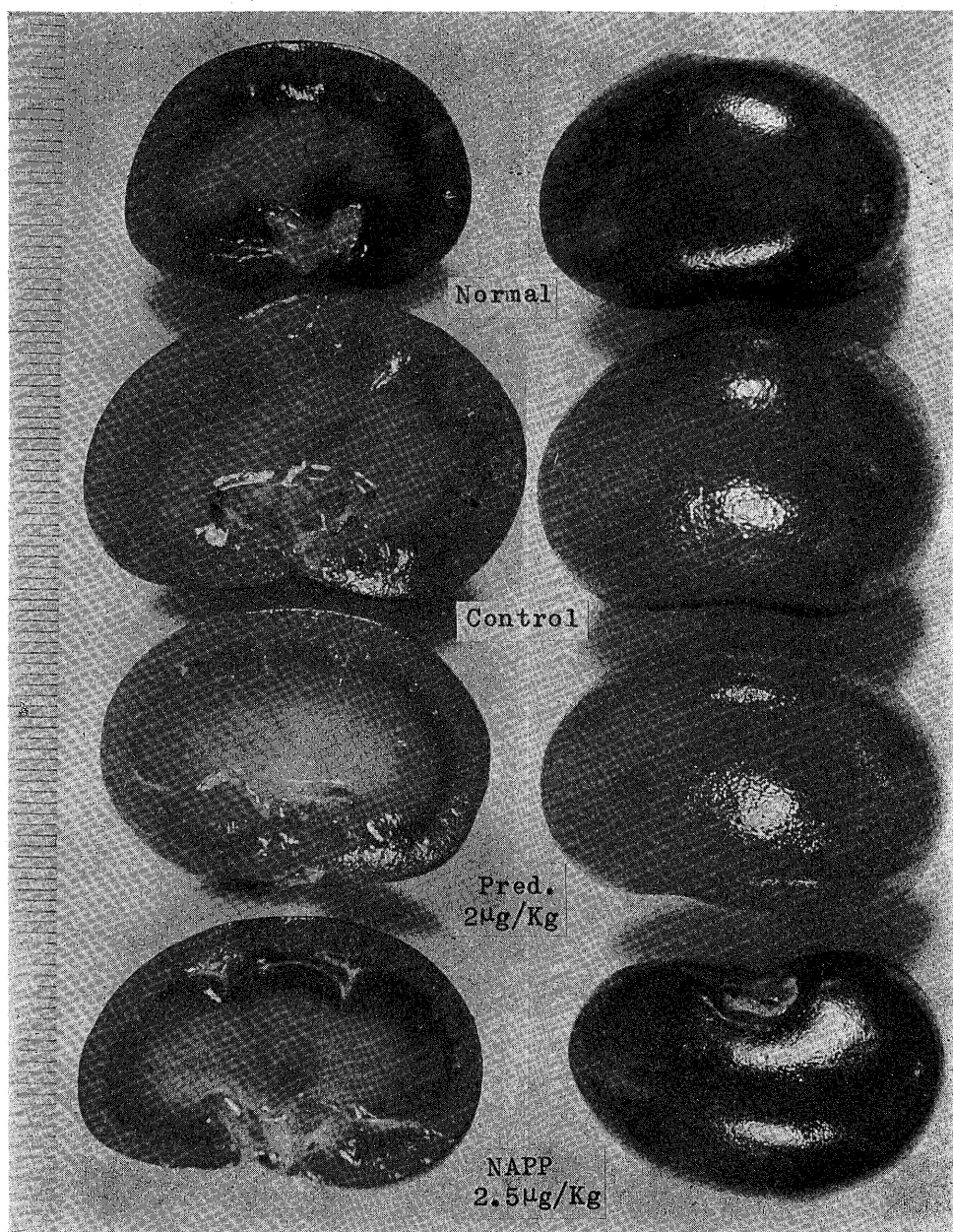


写真 6 治療実験

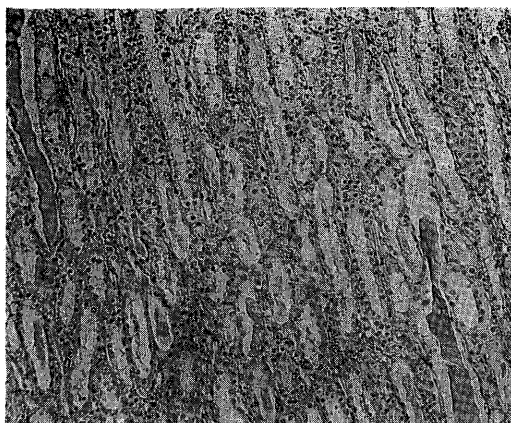


写真9 高度の硝子様円柱形成（治療実験，対照）

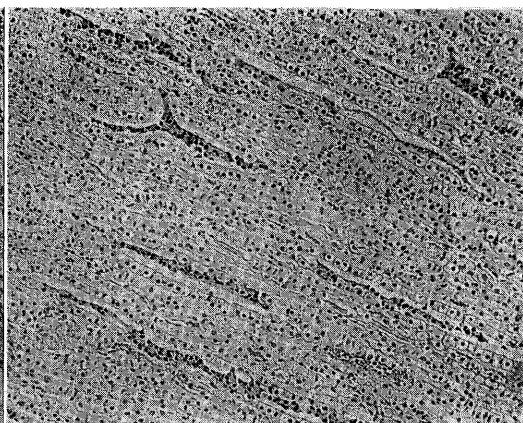


写真10 細胞円柱（治療実験，対照）

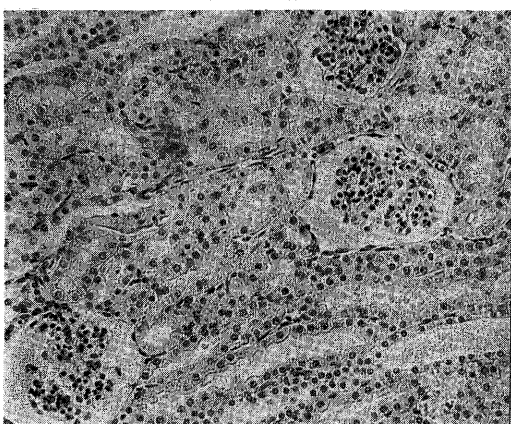


写真11 この群で最も強い糸球体滲出（治療実験，NAPP 2.5mg/kg 投与群）

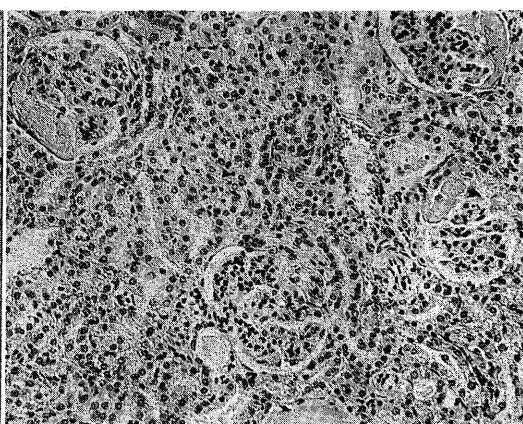


写真12 強い糸球体滲出（治療実験，Pred. 2mg/kg）

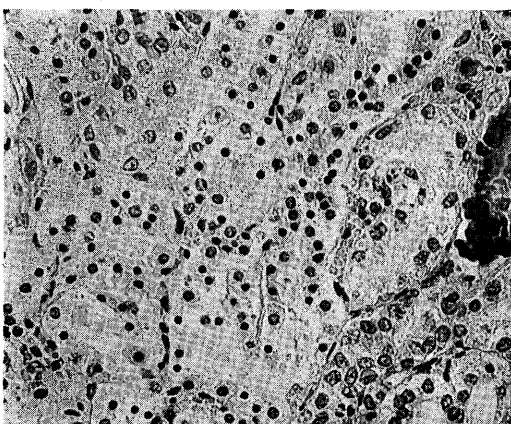


写真13 細尿管上皮の変性・解離・核変化・石灰沈着（治療実験，Pred. 2mg/kg）

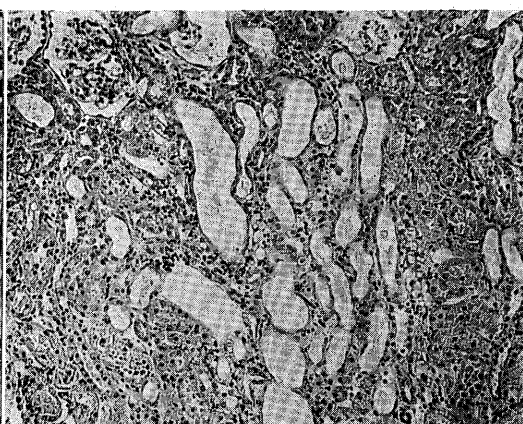


写真14 細尿管拡張（治療実験，Pred. 2mg/kg）