腎炎の慢性（萎縮腎）化

柴 田 整 一*

On the Development-mechanism of chronic glomerulonephritis (the contracted kidney) Development-mechanism of chronic glomerulonephritis (the contracted kidney) was discussed in this paper, on the basis of both clinical observations which has recently been accumulated especially from comparative studies on (a) vascular and glomerular changes of chronic glomerulonephritis, lupus nephritis, diabetic nephropathy and so on and (b) a new experimental animal model of adult human chronic glomerulonephritis, which is induced in homologous animals by a single footpads injection of nephritogenoside.

Nephritogenoside was isolated and purified from the glomerular basement membrane of normal and healthy rats. Nephritogenoside has no antigenic activity but has biologic activity that induces, chemically, chronic glomerulonephritis (the contracted kidney). Chemical structure of the active portion of nephritogenoside (sugar portion) has already established as follows; Glc ($\alpha 1 \rightarrow 6$) Glc ($\beta 1 \rightarrow 6$) Glc ($\alpha 1 \rightarrow \text{NHCO-peptide}$) (a synthesized compound (Glc ($\alpha 1 \rightarrow 6$) Glc ($\beta 1 \rightarrow 6$) Glc ($\alpha 1 \rightarrow \text{NHCO-Asn}$ or Gln) showed the same ^{13}C NMR spectrum with the sugar portion of nephritogenoside)

Seiichi Shibata

Clinical Research institute National Medical Center

成人の腎炎は炎症といえるか？

糸球体腎炎とは、読んで字のごとくであって、当然腎臓という臓器の炎症である、とほとんどの方は答えるであろう。

しかし、実はそう考えることは必ずしもできないことに気づくはずである。

これが本稿での出発点となる。

急性腎炎像（富核）の取り扱い方の変化

“腎炎は溶連菌と関係している”あるいは“アレルギー機序で起こるものである”というような、いくつかの先入観があるために、一般にはアレルギー性炎症の代表のように考えられてしまいがちである。

しかし、溶連菌感染と関連しているのは小児型腎炎であり¹⁾、かつそれは96%以上の症例が治癒に至る²⁾ものであるため、これは炎症であり、アレルギー機序であろうということもよく了解できる。

ところが、腎炎の慢性化というテーマでわれわれの問題にしようとしている病気は、実はこれとは別の病気(different disorder)なのである。

この型の糸球体腎炎は、いつの間にか発症して、偶然的検尿などで発見されることが多く、急性炎症という時期が見いだせないものであり、しかも、そのまま着実に

表 1 改正エリス第Ⅰ型および第Ⅱ型腎炎
(two different disorders)(小林による)²⁾

出 現	先行感染の有無	好発年齢	回 復	螢光染色による分類
第Ⅰ型 突然であり、全身症状を伴う	84% (おもに溶連菌感染)	60%は20歳以下に発病	82%は全快(日本では94.8%回復)	Granularパターン immune complex disease (血清病型)
第Ⅱ型 潜行性であり、全身症状を伴わない	< 5 %	どの年齢層でも同様に発病	< 5 %	mesangialパターン ?

進行して慢性腎炎・萎縮腎に至るものである¹⁾。人工透析や臓器移植が問題になるのはこのタイプの腎炎である。

この事実は、Ellis¹⁾のタイプⅠ、タイプⅡとしてよく知られている事実であり、彼はこの2つのタイプの腎炎をまったく別の病気、すなわち two different disorders といっているわけである(表1)。

この考え方は昭和17年に提出された考え方であったが、戦争中の発表であったこともあり、一般に受け入れられるまでにはながい年月を必要とした。なぜなら、糸球体腎炎については Volhard と Fahr による考え方、す

* 国立病院医療センター臨床研究所

図1 糸球体蹄系の構造模型

この図は糸球体内にある蹄系の一部の横断面である。すなわち左右両側に見えている二つの蹄系を動かさないようにつなぎとめているものであり、ちょうど腸と腸をつなぎとめておく腸間膜 (meso-thelium) と同じような意味をもっている。

表 2-(1) 腎炎の慢性化

従来の考え:

急性腎炎→亜急性腎炎→慢性腎炎 (萎縮腎)

すなわち (a) stage の差で説明できる。

- (b) 急性腎炎の発症には感染 (細菌・ウイルス) が先行する。
- (c) immune complex 機序で発症する。
- (d) おそらく、進行機序も(c)で説明できるであろうと。
- (e) 糸球体基底膜が舞台であると考えられる。

表 2-(2) 腎炎の慢性化

現在の考え:

すなわち (a) 急性腎炎と慢性腎炎とは別の疾患である。

- (b) immune complex の繰り返しのによって腎炎は進展しない。
- (c) メサンギウムが舞台である。

なわち腎炎は急性腎炎から亜急性ないし亜慢性を経て慢性腎炎に至るという考え方が金科玉条のごとくに信じこまれており、その影響があまりにも強すぎたからである。

したがって、Ellis らの考え方が受け入れられるようになったのは、腎の生検が普及してからであった。すなわち、Ellis II 型の場合には、経時的に生検を実施した例で

の最初期の病変のなかに急性腎炎像を見いだすことができないということが、世界中の多数例での検討から明白に裏づけられるようになってきてからであった (表2)。

さて、このようにして人工透析や臓器移植などの問題を通して、国家的にも近年膨大な出費が深刻な状況になってきているこの成人型の腎炎を考える場合には、われわれのもっている幾多の先入観念にとらわれることなく、あらためてその現実をみつめ直すことこそ先決問題であるように思われる。

急性腎炎の時期をつかまえることができない以上、Volhard と Fahr の主張するようなステップでは、病気は慢性化へのプロセスをたどっているわけではないことになるからである。

急性期病変の強い細胞増殖、いわゆる富核という像とのつながりで腎炎の進展を考えるようにと、Volhard と Fahr によってわれわれは教えられていたからこそ、いかにも炎症像の続きとして亜急性、慢性などの像を読むということが可能であったことにあらためて気づくのである。

そして、急性腎炎の像をヌキにして、亜急性や慢性腎炎の像などをみるとときには、すなおに形態像をみる限り、とうてい炎症のイメージは浮かび上がってこないことになるのである。

mesangium 細胞の意義 (図1)

そもそも糸球体腎炎で増加して富核の像を形成するようになる。その細胞は、内皮細胞であるとずっと主張されつづけてきた^{3,4)}ことは、われわれの記憶に新しいところであろう。少なくとも米国においては、すなわち、

Farquhar による “The third cell” という題名の論文が昭和37年に発表⁵⁾されるまでは、腎炎で増殖する細胞は内皮細胞であると信じこまれていたのである。

もしそうであるならば、それはすでに炎症の定義にあてはまらないことになるはずである。したがって、腎炎アレルギー説のはなやかであったころにも、当然、これが問題になるところであったはずであるが、だれ一人としてこれを問題にしていなかったのである。

さて、Farquhar が上述のごとく the third cell とよんだのは、もちろん mesangium 細胞のことだったのである。内皮細胞、上皮細胞とは別にもう1種類の細胞が糸球体構成細胞として存在するという趣旨の論文であったが、それにはある事情が隠されていた。すなわち、米国を除く欧州および日本では、mesangium という言葉は昭和31年ごろからすでに用いられていて、明らかに米国のみ後発であったため、正面きって mesangium 細胞の存在を認めるには大きなためらいがあったのである。事実、彼女の論文が出て、1年もたたないうちに米国の論文はすべて mesangium 細胞という言葉を用いるように変わった。

さて mesangium 細胞は糸球体の中の糸球体階係血管同士をつないでいるもの (meso-angium) であり、したがって中胚葉性のものである。そのために、中胚葉の組織を場として、mesangium 細胞が mesangium マトリックスとともに増加している像が、光顕レベルでわれわれが腎炎とよんでいる組織像に一致することになり、かろうじて、これならば、炎症の定義を満足することになってくるわけである。

すなわち、なるほど、ようやく炎症のグループに入れられる疾患として合格といえる程度の疾患であるから、これに既成の炎症論をそっくりあてはめて考えることには当然無理のある疾患であるということをまず指摘しなければなるまい。

“抗炎症剤や抗アレルギー剤が腎炎の進展を阻止した”という成績を、われわれはまだ聞いたことがないが、それは上記の事実から考えれば、ある意味では、当然のことといえよう。

腎炎は腎臓という臓器の病気か？

これはいささか逆説的でない方であって、要は、腎炎は腎臓という特定の臓器単位の病気ではなくて全身の毛細管レベルの血管の病気（腎にとどまらずに）であるというとらえ方をしない限り理解の難しい疾患であるという意味である。

このようなとらえ方をあえてする必要がどうしてあるのか、といぶかしく思う方もあるかもしれない。

しかし実は、これは腎炎の慢性化を考える場合にもはなはだ大切なことなのである。

表3 馬杉腎炎を惹き起す共通抗原の多臓器内分布

注射する抗血清の種類	注射によってあらわれるおもな病変
抗腎血清 抗肺血清 抗大動脈血清 抗筋血清	糸球体腎炎 (GN)

近年、相互にまったく異質と考えられていたいろいろな病気の腎の組織病変が意外に相互に通じ合う病変として受けとめることが可能になってきたのである。そしてそれを通して糸球体腎炎という疾患についての考え方が近年大きく変わってきたのである。

簡単に述べると、systemic lupus erythematosus (SLE) の腎病変すなわち lupus nephritis や糖尿病の腎病変すなわち diabetic nephropathy の場合には、教科書的にはそれぞれ wire-loop 病変、Kimmelstiel-Wilson 病変が代表的所見として教えられているが、現実の症例においては原発性糸球体腎炎と区別の難しい組織所見を呈することが少なくないことが明らかになってきたのである。

それは、換言するならば、光顕所見の特徴に基づいて定義されている現在の腎炎の定義について、これら諸疾患ではいずれも条件を満足していることを意味しており、したがってこれら相互を区別するよりどころを失いつつあることになる。この事実は、よく考えてみると腎炎の病理解剖学的診断の根拠はすでに破壊されていることを意味するわけであり、あらためて“腎炎とは何ぞや”という問題になってしまうのだということを、ここで再確認することになるわけである。

この問題の理解のために少しく補足すると、有名な馬杉腎炎は、抗腎血清の注射によって腎炎が起こるので、臓器アレルギーによる病変のもっともよいモデルと理解されているようであるが、それはおかしいのであって、抗肺血清を注射しても抗大動脈血清を注射しても、さらにまた抗筋血清や抗心血清を注射しても、当該臓器の変化はほとんど起こらないで、いずれの場合にも腎炎が惹き起こされてしまうのである（表3）。

すなわち、これら各臓器のなかの共通因子が腎炎を引き起こすことになる⁶⁾。そして、それは GBM（糸球体基底膜）から抽出された糖蛋白（水溶性）であることをわれわれはすでに明らかにしている^{7,8)}。

この事実1つを考えてみても、腎炎の場合は臓器単位で病変の慢性進行化のメカニズムを考えるのは無理なことが明らかであろう。

前提として、念頭におかなければならない大切なポイントの1つといえよう。

図2 糸球体腎炎の概念の変貌

いわゆる典型例は別として、やや非典型例となると lupus 腎炎でも、結節性動脈周囲炎 (PN) の腎炎でも、そしてこの図にはないが糖尿病性腎症の場合でも、原発性腎炎と区別できない像を示す場合が少なくないことがわかってきた。

ホスト（生体）の側を加味した腎炎の受けとめ方

さて、以上のごとき問題点をふまえて、あらためて考え直してみようとするときに浮かび上がってくるのは Jones ら⁹⁾の考え方であろう。もちろん、この場合、“炎症”についての考え方は中胚葉（すなわちここでは mesangium）を場とする反応という定義に基づくことになる。

Jones は新しい染色法（PAM 法）を腎の組織学的検索へとうまく導入してみた。そして“ある injury（傷害）が組織に加えられた場合に、生体側がこれに対して repair する像のうちで、ある範囲内の所見を呈したものが、結果的には病理組織学に腎炎の定義を満足させるものである”という解釈を、腎炎という疾患に与えたのである⁹⁾。

この場合に、腎炎像が成立するための大切な条件としては、生体側からみた場合に、“repair する能力がある一定範囲内に残っている程度に injury が加えられたときという条件が満たされる必要があるということであろう¹⁰⁾。

そして、もしこの injury が強すぎた場合、生体側は repair する能力を残さないくらいに強く痛めつけられてしまうことになる。そして、生体のその組織は崩壊・壊死に陥ってしまう。

一方、もしこの injury がある限度以下に弱い場合には、生体側の repair は一過性であり、かつ軽度であって、とても病変として定義できるほどの像は惹き起こされないのである¹⁰⁾。

この記載からわかることは、injury を起こす原因は1

種類ではなくて複数が考えられるということである（図2参照）。

すなわち、いままでの医学では細菌学などからまず発達してきたために、どうしても injury を惹き起こす原因のほうばかりが研究されてきた。そして、その原因の側にまず立って病理形態像の成り立ちを考えるようになっていた。そのため、どうしても一対一の対応で原因と病変とを想定するという行き方がとられたわけである。そして、このような一対一の対応の条件内でとどまっている対象ばかりがつぎつぎに研究されていった。そのためその“一対一”という原則は大変重宝がられたし、また多くの成果をあげてきた。

しかし、腎炎のように、病理組織学的なレベルで診断のつけられる、しかも血管レベルの病気の場合には、臨床と形態とを対応させながらの実際の症例の検討・研究が進められるうちに、原因1つに対して1つの病気が対応するという条件から逸脱する場合がつぎつぎに見いだされるようになっていった¹⁰⁾。これは腎生検の普及がもたらしたもっとも大きなことかもしれない。たとえば、先の図2にみるように、SLE の腎病変が原発性の腎炎の場合の腎病変と区別できないことがよくみられるようになったのである¹¹⁾。もちろん、これは早期診断がどんどん行われるように進歩したという条件が加わったことも大きく作用している。すなわち、換言するならば、“腎炎”は臨床主導型の病気であるということができるかもしれない¹⁰⁾。

さて、このようにして、いままでのように injury を起こす原因のほうから病気を観るという行き方を、あらゆる疾患にあてはめることには無理が生じはじめたわけである。すなわち、糸球体腎炎という病気は、私どもに生体の側、すなわちホストの側から炎症を見直すべきキッカケを与えることになったわけである。そうならみると、いままではあまりにも片手落ちの炎症論が行われていたことに気づき、愕然とすることになる。

これは実は、糸球体腎炎ばかりでなく、膠原病の各疾患についても、また、最近のように血管病変が著しく前面に出てきている糖尿病についても同じようにいえるわけである。そして周知のように、これらの諸疾患では、治療が進歩し、長期生存例が増すにつれて、腎病変がしだいに目立つようになり、また、慢性化して、尿毒症で死亡するというようなことが起こってきたという共通の特徴をもっていることに気づくのである。

腎炎の発症因子と慢性化因子と

このように“長期生存例が増すにつれて腎病変（しかも慢性型）が目立つようになってきた”という角度から、“腎炎の慢性化”を新しく考え直さない限り、少なくともこの領域で新しい治療薬の生まれてくる可能性は

表 4 腎炎の慢性化

- 慢性化機序は発病機序とは別に考えるべきか？
- 慢性化には免疫機序が大きく関与するか？
- 慢性化の過程での、病像の修飾はどのように考えるか？
- 慢性化するタイプの腎炎は16～17歳以降に発病する事実をどう理解するか？
- 慢性化する腎炎は、蛍光抗体法的にみて、糸球体基底膜を舞台としないことをどう理解するか？

著しく少ないということに気づくことになるであろう。

一般には、アレルギーや免疫などの助けを借りて説明しない限り無理なのではないかと多くの方は考えるであろうが、少なくとも腎炎の慢性化を問題にする場合には、この考え方からの脱却が急務なのである。

さて、このような考え方を導入しようとするとき、重要なキーポイントになるであろうとみられるのは、腎炎の慢性化を考えるうえで、発現メカニズムと病変の慢性化のメカニズムとを別のものとして考えるか否か、という点であろう（もちろん、この場合に慢性腎炎の末期には病像を修飾する因子がつつぎに加わることはよく知られているが、それらとは別である）。

すなわち、普通の炎症では、生体側はいかに激しい症状を示しても、原因をさぐり、これをたたくことに成功すれば、症状はしだいに回復してまったく元の健康体へと戻る。たとえ原因となるものを抗生物質などでたたくことができなくても、生体側はこれに対する抗体を産生する。その産生に要する日数をもちこたえることのできた生体は、回復へと向かうことができる。これが、最初のほうで述べた一対一の対応で取り扱える炎症の場合である。この場合の特徴は原状復帰である¹²⁾。

腎炎の場合でも、小児型腎炎においては、まさにこの特徴が示されている。実際に治りやすい。

ところが一方の、そして本稿で問題にする成人型腎炎の場合には、病変は進展して慢性腎炎・萎縮腎にまで至る。すなわち終着点まで至ってしまう。

いままで小児型腎炎と成人型腎炎とは別の疾患であるという考えが確立する前には、当然のことながら、小児型腎炎はアレルギー機序で惹き起こされるのであるから、慢性化は、このアレルギー機序の繰り返しによって惹き起こされるのであろうと勝手に想定している人が多かった。しかし、実際にそのような考えで実験を行った Dixon らは、これらの作製に失敗しているのである¹³⁾。

すなわち immune complex の沈着により惹き起こされた腎炎において、彼らはその後毎日抗原注射を続けることによって慢性腎炎をつくりえたと言ったが、彼らの示したものは膜性腎炎の像にすぎなくて、慢性糸球体腎炎の像ではなかったのである。これは Heymann らに

A. 不溶性 GBM に対する抗血清注射の場合

B. 可溶性糖蛋白（不溶性 GBH から抽出）に対する抗血清注射の場合

図 3 不溶性および可溶性抗原を用いて作製した抗血清注射による臨床経過および形態学的変化の差異

より、するどく指摘されている。そして、なによりも、彼らの実験では毎日の注射を1日でも休むと病変はただちに快方に向かっていたのである（なお、周知のように、膜性腎炎は慢性腎炎・萎縮腎にまで進展することはまずない）。

すなわち、急性の病変（実は治癒しやすいものである）がさえつくりえたならば、当然、慢性の病変はこの繰り返しのよってつくりうるはずであるという医師全般の頭のなかで考える願望のようなものに支えられていた“アレルギー機序の繰り返し説”による腎炎慢性化の考え方は、まず“小児型の連続線のうに成人の慢性腎炎は位置しないものである”という純臨床上の事実が世界中の腎生検の積み重ねによって裏づけられ、支持されるようになって、そもそも根拠を失ったことになったのである。

したがって、少なくとも臨床に役立つものを追求したいという立場に立つ限り、いままでとは異なった角度から慢性化の機序は考えなければならないことになってきたわけである。

免疫学的な immune complex の沈着の繰り返しのよってという考えかたへの末練をキッパリと捨てるが必要になってくる。そして、そのことは、抗アレルギー剤や非ステロイド系の抗炎症剤による治療を真正面にすえて腎炎の治療を考えるというのは、あまりにも実りを期待できない考え方であるということの意味することに

4-1

図 4-1 抗可溶性糖蛋白血清注射後30分の糸球体所見

白血球が糸球体基底膜と内皮細胞との間に入り込んで、すでに糸球体基底膜はノード化している。白血球の右方には剥離された内皮の cytoplasm がみえている。この像が、注射後30分以内に起こってすでに完成していることは、注射直後から病変が開始されていることを意味する——抗血清は注射後18分以内に組織に固着し終わることが知られているからである——。なお、その後、病変は軽快する時期をはさむことなく進行して慢性腎炎（萎縮腎）に至る。

4-2

図 4-2 抗可溶性糖蛋白血清注射後1時間目の糸球体所見

白血球はすでにみられず、広範な糸球体基底膜のノード化がみられている。(×3000)

中央上方の糸球体蹄係では下約1/3, 右下の糸球体では蹄係の1/2以上が完全にノード化しているのがわかる。

〈正 常 腎〉

図 5 腎炎惹起物質の腎における存在位置

- * Spiro の提出した 2 種の糖ペプチドの存在位置：糸球体基底膜固有層に、コラーゲン（タイプ）と結合して存在する。
- ** nephritogenoside の存在位置：GBM の内皮側表面に coating-material として存在する。
- *** Con A receptor
- NG: nephritogenoside

なってくる。

慢性化のメカニズムをめぐって

腎炎の慢性化を考える場合に必要事項は表 4 にみるようにいろいろあるが、ここにおいて腎炎の慢性化の因子を、発症因子とは別のものとして考えるべきかどうか、さらに焦点を定めて論ずる必要がある。

ここで少しく実験的な研究に目を向けてみたい。まず先に論じた immune complex 腎炎とともに読者のよく知っている馬杉腎炎をとりあげてみると（図 3 上）、このモデルは 1 回のみ抗腎血清（たとえば抗ウサギ腎アヒル血清）（注：腎エマルジョン、糸球体基底膜のいずれも、この場合には水に不溶のものが用いられている）をウサギに注射すると馬杉腎炎という腎炎が発症するが、いかに強い蛋白尿が出現しても、だいたい 1 カ月後ぐらいには症状は軽快へと向かいはじめ、腎の組織病変も治癒へと向かってゆく。

1 回注射のみで慢性腎炎（萎縮腎）へと向かうことはまずないのである¹⁴⁾。この事実は、意外なほど知られていない（医師一般の願望とは一致しない知見であるからかもしれない）。

幾度も抗ウサギ腎アヒル血清の注射を繰り返す場合に

表 5 抗不溶性 GBM 血清と抗可溶性糖蛋白血清とそれぞれにより惹き起こされる糸球体腎炎とその初期像の比較

	抗不溶性 GBM 血清	抗可溶性糖 蛋白血清
潜伏期	7~8 days	
その免疫学的説明	①heterologous phase ②autologous phase	heterologous phase only
初期の形態学的変化		
①内皮細胞の剥離	2.5 h	10~15min
②多形核白血球の浸潤	2.5 h	2 h
③GBM 自体の変化	24~48 h	24~48 h

は、慢性へ進むことがあるのは事実である。そうすると、その場合、アレルギー機序の繰り返しの結果、そうなったと考えてしまう人が多いようである。しかしながら、それはおかしいのであって、2 回目、3 回目の抗腎血清の注射が毎回同じような抗原抗体反応の繰り返しを意味するとはいえないのである。それを裏づける知見を述べてみよう。

この事実は、追試実験によって完全に確認されている

図6 腎炎惹起物質の注射による慢性腎炎（実験方法）

表6 馬杉抗血清の有効抗原

馬杉腎炎の抗原は、糸球体基底膜の内皮側の表面に薄い層として存在している。

馬杉腎炎有効抗原－抗原活性部分＝nephritogenoside

馬杉腎炎の有効抗原は水に不溶性腎ホモジネート（あるいは糸球体基底膜）である。これを水溶性のものにするという試みは、古くから行われていたが、すべて失敗していた。ところが、われわれは、この試みにはじめて成功したため、早速その純化をすすめて、可溶性糖蛋白の形のものとして有効抗原を取り出した¹⁵⁻¹⁷⁾。

この糖蛋白に対する抗血清ははなはだ強力な力価を有していて、ただ1回注射するだけで4カ月後には慢性腎炎・萎縮腎にまで至ったのである^{17,18)}。この事実は、発症因子がそのままこの endless な慢性腎炎への process のすべてを規定するという考え方を強く支持することになる。

そして、ここであえて発症因子と書いたが、それは現象的には抗血清の注射によって惹き起こされる糸球体基底膜の内皮剥離とそれに基づく基底膜のヌード化として表現されるものである^{19,20)}（図4）。

抗腎血清は抗糸球体基底膜血清と同意語であるとされながら、現象的には抗血清の注射によって惹き起こされる病変が糸球体基底膜固有層の障害像でない点を奇異に感じられる人も多いと思う。これは大切なポイントであって、実は抗腎血清とは抗糸球体基底膜血清ではなくて、正確には図5の上段にみるように抗（糸球体基底膜の内皮側表面を覆う coating material）血清である。さらに図5の下段***にみるように、ここにある糖蛋白の非還元末端はCon A レセプターの働きを示すことが明らかになって²¹⁾きており、その事実を知ったうえで、前述のごとき現象（糸球体基底膜の内皮剥離とそれに基づく基底膜のヌード化）が抗腎血清の注射によってまず惹き起こされるという事実はよく理解できることになるのである。

この論議の詳細は興味深い、かつ本質的な問題であるが、本稿の主題と離れるので割愛する¹⁰⁾。

さて、われわれは、この内皮細胞の剥離と糸球体基底膜のヌード化という現象の出現からはじまって、病変が途切れることなく、進展して慢性腎炎に至る^{15,22)}ことを見だしている（表5）（図3下）。したがって、まず第一に、慢性化への process は、少なくとも馬杉腎炎型の腎炎では、最初の発症の時点で決まるものらしいことを知った。そして、第二に、その最初の侵襲の程度は、内皮細胞の剥離とそれに基づく糸球体基底膜のヌード化の程度により表現されてしまうものらしいことを知った。

そしてさらに、われわれは、われわれの開発した nephritogenoside 腎炎において、この問題点をいっそう明確にすることになった。

nephritogenoside 腎炎とは、正常動物の糸球体基底膜（正確には糸球体基底膜の内皮側表面を覆う coating material）から精製²³⁾した糖ペプチドを同種動物の足蹠内にただ1回注射すると腎炎が発症し、それはそのまま進展して慢性腎炎・萎縮腎に至るモデルである²⁴⁾（図6）。²⁵⁾ このモデルの成立するという事実自体が重要である。

さて、この nephritogenoside の化学構造はすでにつぎのように明らかにされている²⁶⁻²⁹⁾。

そして、本物質は抗体（抗腎抗体）を産生する能力は有していない^{30,31)}。活性部分の合成にも成功している³²⁻³⁴⁾。

したがって、化学構造既知の糖ペプチドをただ1回注射して腎炎が起こり、しかもそのまま進展して慢性腎炎・萎縮腎に至るというモデルであることになる³⁵⁾。なお、参考のためにこの nephritogenoside と馬杉抗血清をつくる有効抗原との相互関係についてのわれわれの考え方は、表6のごとく考えている。

これらの知見から考えて、糸球体腎炎の慢性化を考える場合には、慢性化因子の関与は積極的には考える必要はない、という基本方針で、慢性化機序の研究、ことにその防止に関する研究を進めるべきことであろうということになってくる。

慢性化の過程に関する新しい解釈

さて、前章で論じたように“慢性化因子の関与は積極的には考える必要はない”ということになると、つぎには当然、先に述べた“内皮細胞の剥離と糸球体基底膜のヌード化”に焦点を定めなければならなくなる。これがほとんどすべての方向を規定していると考えられるからである。

われわれの研究の目的は、あくまでも腎炎の慢性化の防止ないし治療という点にあるわけであるから、どのような対応をしていったらよいのかということになってく

る。

私がここで強調しておきたいのは、“内皮細胞の剝離”と“糸球体基底膜のヌード化”というものは、およそ抗腎血清の注射によって惹き起こされる病変の最初のものとして考えると、率直にいったとおよそ意外な所見とだれもが受けとめるはずであるという点である。なぜ糸球体基底膜自体の病変が最初でないのか？ この不思議な所見をどう解釈するのか、というところに、かなりの秘密が隠されているはずである。われわれは、これの受け止め方について、われわれなりの成績を得ているが、最終的な知見の整理についてはまだ発表できる段階ではない。しかし、ここの受けとめ方を誤りなく行い、その地盤のうえで Jones の考え方との調和をどこにおくか、というところに解決への道があるであろうことは、まず間違いないといえるであろう。

そして“狭い局所の糸球体蹄係とメサンギウムレベルの病変に焦点を合わせてみる”ときには、その病変は確実に線維化という過程を通して治癒へ向かうことは明らかに確認できる”ことであるのに、“もうすこし広い、糸球体1個としてのレベルに焦点を合わせてみると、上述の治癒過程は、線維化の結果として萎縮を当然よび起こす結果となり、局所の変形などを惹き起こす。それは active な病変ではないのにその蹄係における血流は妨げられることになり、しだいにその蹄係の荒廃をよび起こすことになる”ということになる。

腎の場合は、ホメオスタシスが極端なくらいに働いている臓器であるから、ある限度まではともかくとして、その限界を超すと、急速に、いわば雪だるま式に、その糸球体蹄係は荒廃へ進み、lobulation を引き起こす。それは、さらに糸球体全体としての荒廃から硝子球化への process をたどることになる。

その末期の進展の途中には血液凝固異常などの factor がいくつも関連してきて、ある時期から先の荒廃の過程はいちじるしく促進され、かつさまざまに修飾されることになってゆく。

“腎炎とは腎という臓器単位の病気ではなく細小血管単位の病気である”という考え方¹⁰⁾を基本に置く必要のあることをすでに述べたが、“SLE や糖尿病などの腎病変が原発性の糸球体腎炎と区別できない像を示す”という近年認められるようになってきた事実や、本章に記した諸事実などもまた、このような考えかたを導入しないかぎり理解の困難なものであることを、ここで強調しておきたい。

おわりに

そもそも endless に進展する“慢性炎症”は、先入観にとらわれずにもう一度まったく新しい角度から考え直すべきときにきているわけであるし、慢性腎炎はたんに

腎臓病という立場でとらえずに、多くの、いまだで手をつけられずに放置されている endless に進展する慢性“炎症”の諸疾患の一つという観点に立って 解決への努力をすべきであることを強調しておきたい。

なお、本稿は炎症学会の構成メンバーの特殊性を考慮して、医師以外のかたがたをも念頭において記述した。そのためやや説明的にすぎた嫌いがあるのではないかということをおそれている。

文 献

- 1) Ellis, A.: Natural history of Bright's disease. Clinical, histological and experimental observations. *Lancet* 1:1, 1942.
- 2) 小林 収: 小児腎炎の特性——糸球体腎炎の病型と予後 (シンポ). 第18回 日本医学会総会会誌, 1971, p 1153.
- 3) McGregor, L.: The cytological changes occurring in the glomerulus of clinical glomerulonephritis. *Am. J. Path.* 5:559, 1927.
- 4) Bell, E.T.: Renal diseases. Lea and Febiger, Philadelphia, 1946, p 141.
- 5) Farquhar, M. G., Palade, G. E.: Functional evidence for the existence of a third cell type in the renal glomerulus. *J. Cell Biol.* 13: 55, 1962.
- 6) Nagasawa, T., Shibata, S.: Immunofluorescence studies on the anatomic distribution of the soluble antigen responsible for the production of nephrotoxic serum nephritis. *J. Immunol.* 103: 736, 1969.
- 7) Shibata, S., Miyakawa, Y., Naruse, T.: A glycoprotein that induces nephrotoxic antibody: Its isolation and purification from rat glomerular basement membrane. *J. Immunol.* 102: 593, 1969.
- 8) Shibata, S., Naruse, T., Miyakawa, Y.: Further purification of the glyco protein that induces nephrotoxic antibody: Isolation of the active polysaccharide fraction mainly composed of glucose. *J. Immunol.* 104: 215, 1970.
- 9) Jones, D.B.: Inflammation and repair of the glomerulus. *Am. J. Path.* 27: 991, 1951.
- 10) 柴田 整一: 分子病理学——糸球体腎炎を中心として. 講談社サイエンティフィク, 東京, 1982.
- 11) Muehrcke, R.C., Kark, R.M., Pirani, C.L., Pollack, V.E.: Lupus nephritis: A clinical pathological study based on renal biopsy. *Medicine* 36: 1, 1957.
- 12) 柴田 整一: 抗生物質普及の果した意外な側面——内因性疾患時代の幕あけ. *日本医事新報* 2980: 13, 1981.
- 13) Dixon, F. J., Feldman, J. D., Vazquez, J. J.: Experimental glomerulonephritis. The pathogenesis of a laboratory model resembling the spectrum of human glomerulonephritis. *J. Exp. Med.* 113: 889, 1961.
- 14) 馬杉復三: 腎炎その他の研究. 寧楽書房, 1948.

- 15) Shibata, S., Nagasawa, T., Jakuma, T., Naruse, T., Miyakawa, T.: Isolation and properties of the soluble antigen specific for the production of nephrotoxic glomerulonephritides. I. Immunopathological demonstration of complete antigenicity of the soluble antigen. *Jap. J. Exp. Med.* 36: 143, 1966.
- 16) Shibata, S., Nagasawa, T., Takuma, T., Naruse, T., Miyakawa, Y.: Isolation and properties of the soluble antigen specific for the production of nephrotoxic glomerulonephritis. II. Purification of the active principle from the soluble antigen. *Jap. J. Exp. Med.* 36: 143, 1966.
- 17) Shibata, S., Naruse, T., Nagasawa, T., Takuma, T., Miyakawa, Y.: Purification by starch block electrophoresis of renal antigen that induces nephrotoxic antibody. *J. Immunol.* 99: 454, 1967.
- 18) Shibata, S., Nagasawa, T., Naruse, T., Miyakawa, Y.: Glomerulonephritis induced in rats by antiserum against a glycoprotein from rat kidney. *Jap. J. Exp. Med.* 37: 337, 1967.
- 19) Winemiller, R., Steblay, R.W., Spargo, B.: Electron microscopy of acute anti-basement membrane serum nephritis in rats. *Fed. Proc.* 20: 408, 1961.
- 20) Cochrane, C.G., Unanue, E.R., Dixon, F.J.: A role of polymorphonuclear leucocytes and complement in nephrotoxic nephritis. *J. Exp. Med.* 122: 99, 1965.
- 21) Shibata, S., Sakaguchi, H., Nagasawa, T.: Exfoliation of endothelial cytoplasm in nephrotoxic serum nephritis. A study using antiserum against water-soluble glycoprotein isolated from the glomerular basement membrane. *Lab. Invest.* 38: 201, 1978.
- 22) Shibata, S.: Chronic glomerulonephritis produced by a nephritogenic glycopeptide (nephritogenoside). *Proceedings of the First Asian Pacific Congress of Nephrology*, 1979.
- 23) Shibata, S., Nagasawa, T., Miura, K.: Nephritogenoside, the receptor glycoprotein for concanavalin A in rat glomerular basement membrane. Demonstration of α -D-glucopyranosyl unit at the non-reducing terminus. *Bioch. Biophys. Acta* 449: 392, 1977.
- 24) Shibata, S., Sakaguchi, H., Nagasawa, T.: Induction of chronic progressive glomerulonephritis with immunofluorescent "mesangial pattern" in rats. *Nephron* 16: 241, 1976.
- 25) Nishii, Y., Ono, M., Fukushima, M., Shimizu, T., Niki, R., Ohkawa, H., Jakagaki, Y., Okano, K., Suda, T.: Osseous changes and abnormalities of mineral metabolism in rats with glycopeptide-induced nephritis. *Endocrinology* 107: 319, 1980.
- 26) Shibata, S., Nakanishi, H.: Structure of the sugar moiety in the nephritogenic glycopeptide from rat glomerular basement membrane. *Carbohydrate Research* 81: 345, 1980.
- 27) Shibata, S., Nakanishi, H.: The α -D-configuration of the glycosyl-N linkage in the nephritogenic glycopeptide isolated from rat glomerular basement membrane. *Carbohydrate Research* 86: 316, 1980.
- 28) Shibata, S., Miura, K.: A third glycopeptide (nephritogenoside) isolated from the glomerular basement membrane. *J. Biochem.* 89: 1737, 1981.
- 29) 柴田整一：実験的糸球体腎炎について。医学最近のあゆみ。1巻 腎臓病学。1980, p 39.
- 30) Shibata, S.: Immunologic and non-immunologic aspects of experimental glomerulonephritis. *Biology and chemistry of basement membranes*. 1978, p 535.
- 31) Shibata, S., Sakaguchi, H., Nagasawa, T., Naruse, T.: Nephritogenic glycoprotein. II. Experimental production of membranous glomerulonephritis in rats by a single injection of homologous renal glycopeptide. *Lab. Invest.* 27: 457, 1972.
- 32) Ogawa, T., Nakabayashi, S., Shibata, S.: Synthetic studies on nephritogenic glycosides. Synthesis of α -Glc-(1 $\rightarrow$ 6)- β -Glc-(1 $\rightarrow$ 6)- α -Glc-(1 $\rightarrow$ Asn). *Carbohydrate Research* 86: C7, 1980.
- 33) Takeda, T., Sugiura, Y., Hamada, C., Fujii, R., Suzuki, K., Ogihara, Y., Shibata, S.: The nephritogenic glycopeptide from rat glomerular basement membrane. II. Synthesis of O-(α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 6)-O- β -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)-N-(L- β -aspartyl)- α -D-glucopyranosylamine (α -D-Glc-(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-Glc-(1 $\rightarrow$ 6)- α -D-Glc-(1 $\rightarrow$ Asn). *Chem. Pharm. Bull.* 29: 3196, 1981.
- 34) Takeda, T., Sugiura, Y., Ogihara, Y., Shibata, S.: Syntheses of N-(L-glutam-5-oyl)- α -D-glucopyranosylamine and O-(α -D-glucopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 6)-O- β -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)-N-(L-glutam-5-oyl)- α -D-glucopyranosylamine. *Carbohydrate Research* 105: 271, 1982.
- 35) 柴田整一：進展増要因子とその比重（ネフローゼを除く）。腎炎慢性化モデルとしての新しい実験的腎炎。日本臨床 32:3058, 1974.