瀰慢性糸球体腎炎の臨床病理学的研究

福島県立医科大学楠内科教室

楠 信男, 土信田宏治, 棚木 智男, 尾形 茂夫
 山形 陽, 高木善三郎, 本宿 尚, 鈴木 ヒサ
 猪狩 咲子, 佐々木とし子, 安居千賀子, 斎藤 春子
 佐野 和市, 井上 達也, 末永 守, 高橋 一彦
 市村 恕, 柿本 サチ, 鈴木 邦夫, 井口 勝男

A CLINICAL AND PATHOLOGICAL STUDY ON
DIFFUSE GLOMERULONEPHRITIS

BY

Nobuo Kusunoki, Kōji Toshida, Tomoo Maseki, Shigeo Ogata, Yō Yamagata
 Zenzaburō Takagi, Takashi Honshuku, Hisa Suzuki, Sakiko Igari
 Toshiko Sasaki, Chikako Yasui, Haruko Saitō, Waici Sano
 Tatsuya Inoue, Mamoru Suenaga, Kazuhiko Takahashi
 Hiroshi Ichimura, Sachi Kakinomoto
 Kunio Suzuki and Katsuo Iguchi

The Third Department of Internal Medicine, Fukushima Medical College
 (Prof.: N. Kusunoki)

梗概 瀰慢性糸球体腎炎の臨床像, 経過, 予後と腎の組織学的病変との関係を知る目的で, 53名の本症患者について, 腎生検, 腎機能検査, 抗ストレプトリジン-O価その他の諸検査をおこないつゝ, 可及的長期間にわたり追求観察をおこなった。考察を進めるに当つては年令, 先行感染の有無, 初発なりや再発なりやの諸因子を考慮し, 組織学的に糸球体腎炎の最も單純な基本型は, 若年者における先行感染の明らかに認められる初発腎炎例に見出されるとし, その基本型を時間的に順に経過する四つの組織学的型に分け, その特徴を述べ, この基本型の上に他の群の組織像を解釋した。組織像と腎機能その他の臨床像との関係, 抗ストレプトリジン-Oの消長, 予後の問題等を分析検討し, 本症が主として溶連菌感染に関連して成立することを証し, 初発腎炎の経過および轉帰, 再発ないし再燃による悪化を論じ, 本症の發生と進展に関して若干の考察を加えた。

汎發性腎疾患に関する知見は Volhard および Fahr の卓見以来, しばらくはいちじるしい進歩を來たさなかつたが, 近年病態生理学的研究が大いに進み, 次いで腎穿刺による生検法が導入されて以来, この方面の知見の躍進は, まことにめざましいものがある。ことに最近生検材料の電顕

的研究が進み, 腎疾患あるいは腎機能と腎の微細構造との関連等に関する問題は日ましに解明されつゝある。腎生検による糸球体腎炎に関する観察は, 今日すでに少なからぬ数に達するが, ことに本邦において盛んなる感がある (Parrish¹⁾, Grishman²⁾ ら, 木下³⁾4), 大島⁵⁾6), 上田ほか⁷⁾,

坂口ほか⁸⁾, Vernier⁹⁾ら. 著者らも本問題に関し数次の報告^{10)~13)}をしてきたが, 本論文においては腎生検像を基盤とする臨床病理学的な観察を述べ, あわせて本症の発生と進展について若干の考察を試みた.

被検材料および検査方法

本論文において材料としたものは瀰慢性糸球体腎炎の入院患者53名で, すべて腎生検もしくは剖検によつて病理組織学的診断を確定したものであり, その観察期間は最も長いものでは入院外来を通じやく5年に達する. これらの症例中にはネフローゼ症候群の例はひとまず含ませないこととした. GFRはマニトールをもつて, RPFはPAHをもつて測定し, PSP排泄試験は30分値をとつた. Antistreptolysin-O 価は自家製および北研

製 Streptolysin-O を使用, Rantz-Randall の方法に従つて測定した.

腎生検は Vim-Silverman 針を用い, 初期には腰掛位でおこなつたが, その後はすべて腹臥位で腹部に枕をあてゝおこなつた. 得られた腎切片は直ちに Susa 液にて固定し, H.E., Azan, PAS, Elastica-Van Gieson などの染色を施した. 腎生検は可及的経過を追つておこなう如く努めた. 得られた切片の中に糸球体数口以上を含み診断に役立つものを成功した腎生検とすると, 53名中成功した腎生検1回の例は34名, 2回は14名, 3回は3名であつた. 剖検2名である.

実験成績

53症例の主なる所見を一括表示すると第1表を得る. 表中, 組織学的所見は第1回生検時または

Table 1. Clinical and Pathological Findings of the Patients

	Serial No.	Subjects	Histological Pictures of Kidney	Interval between Onset of Disease and Biopsy	Blood Pressure	Albuminuria	Blood Sedimentation Rate	NPN ^{mg/dl}	GFR	RPF	FF	PSP %	Retinal Findings	E C G	Streptococci from Pharynx	Prognosis
I-a Incipient Cases with Known Preceding Infection of Young Persons	1	20♀	Exud.-prol., III*	3.5 ^a	170/82→120/60	++±	27	38.9	118.6	724.1	.16	65	0	—	—	Clinically healed
	2	24♂	" III	4 ^d	174/110→130/86	++±	18	35.3	109.7	594.5	.18	33	0	—	—	
	3	14♂	" II	7 ^d	172/26→116/64	++±	14	54.8	124.1	135.4	.92	29	0	—	—	
	4	14♂	" II	10 ^d	140/102→128/70	++±	12	91.5 (16.6)	131.3	658.3	.20	45	0	—	—	
	5	8♂	" II	20 ^d	118/48→122/60	++±	52	45.6 (27.0)	82.8	1222.5	.07	9	0	—	V	Clinically healed
	6	7♂	" II	27 ^d	134/60→122/68	—	15	34.7	122.0	576.2	.21	48	0	—	V	
	7	13♂	" II	14 ^d	140/50→132/60	++±	90	42.1 (19.0)	126.1	789.9	.16	56	0	—	V	
	8	9♀	Prod.-prol., II	13 ^d	164/116→122/70	++±	34	40.5	122.4	997.6	.12	41	0	—	—	
	9	21♀	" I	23 ^d	126/84→120/76	++±	5	28.9	130.0	777.5	.17	47	0	—	H	Died of uremia 1 y 11 m after biopsy
	10	20♀	Prod.-prod., III	2 ^m	123/65→148/102	++±	42	32.3	115.0	679.7	.17	22	0	+	—	
	11	14♀	" II	40 ^d	158/108→122/74	++±	15	58.3 (24.6)	125.6	831.2	.15	50	1	—	V	
	12	23♂	" II	25 ^m	146/100→136/80	++±	25	28.0	82.3	505.2	.16	0	0	—	—	
	13	22♀	" I	5 ^m	136/114→132/70	++±	3	28.9	113.3	539.5	.21	39	0	—	—	Clinically healed
	14	24♀	" I	3 ^m	136/76→130/88	++±	10	23.6	121.8	522.8	.23	38	0	—	—	
	15	19♀	Productive, II	4 ^m	108/64→128/66	++±	9	65.0 (31.6)	117.3	815.1	.14	1	0	—	—	
	16	20♂	" II	3 ^y	142/76→126/70	++±	2	39.6	121.9	559.6	.22	0	0	—	—	
	17	22♀	" I	15 ^y	116/64→109/74	++±	5	45.6 (36.5)	116.7	539.4	.22	28	0	—	H	Died of heart failure 5 m after biopsy
I-b Incipient Cases with Known Preceding Infection of Adults	18	34♂	Exud.-prol., II with old lesions	17 ^d	156/90→128/70	++±	7	62.8 (23.1)	14.5	213	.68 (1.10)	3	0	—	—	
	19	35♂	" II with old lesions	20 ^d	154/88→130/70	++±	35	93.3 (51.5)	50.1	157.6	.32	2	0	—	—	
	20	70♀	" II with arteriosclerosis	40 ^d	184/102→132/74	++±	69	102.8 (80.4)	30.5	102.5	.29	05	II	+	—	
	21	57♀	Prod.-prod., III with old lesions	46 ^d	250/134→200/90	++±	86	39.2	97.7	322.6	.30	17	0	—	H	
	22	29♂	" III	81 ^d	202/136→114/64	++±	24	53.5	177.4	874.1	.20	37	0	—	—	
	23	31♂	" II	2 ^m	164/90→130/70	++±	37	36.5	117.0	803.0	.15	38	0	—	H	
	24	30♂	" II with old lesions	40 ^d	148/78→120/64	++±	7	47.5	134.4	534.0	.25	59	I	+	—	
	25	50♂	Productive, II	1 ^y 3 ^m	160/74→140/90	++±	25	33.2	164.4	646.8	.25	23	0	—	—	
	26	33♂	" I	5 ^m	134/76→136/86	++±	7									

Exud., exudative; prol., proliferative; prod., productive.

* Grade of histological changes. ** According to Keith-Wagener's classification.

*** H, Streptococcus hemolyticus; V, Streptococcus viridans.

生検をおこない得なかつた重症2例については剖検時の所見を記載し、諸検査の結果のうち最初の数字は腎生検時に最も近いものを取り、次の数字はその後の経過を示した。しかし血圧および蛋白の項以外については、1回のみ記載にとどめたものが多い。尿蛋白は1日尿について濃度が1000mg/dlを越すものを(卅), 500~1000mg/dlを(卅), 100~500mg/dlを(卅), 100mg/dl以内を(+), 定量不能、もしくは、ある日は(-), ある日は(+)というごときものを(±)とした。眼底所見は、かりにKeith-Wagenerに従い、心電図については軽度以上の心筋障害の見出されるものをすべて(+)として表現した。

これらの症例の既往歴、臨床所見、および経過と腎の病理組織学的所見とを併せ考えた結果、慢性糸球体腎炎を次のごとく分類して考察を進め

た。すなわち、

I. 初発群 (症状初発のもの)

1. 先行感染明らかなもの

a. 若年群 (25才以下)

b. 壯高年群

2. 先行感染不明なもの

II. 再発群 (腎炎の既往歴あるもの)

このうち再発とは初発に対する症状の再発の意味であつて、病変の本態からいえば再燃が大部分であろうが、たとえば腸チフスにおける再発と再燃のごとき明らかな区別を付し得ないので便宜的に再発と称した。以後もその意味において再発の語を用いる。

I. 性および年齢

上述の分類にしたがつて年齢、性を表示すると第2表に示すとおりである。総数53名中25才以下

Table 1 continued

	Serial No.	Subjects	Histological Pictures of Kidney	Interval between Onset of Disease and Biopsy	Blood Pressure	Albuminuria	Blood Sedimentation Rate	NPN	GFR	RPF	FF	PSP	%	Retinal Findings	ECG	Streptococci from Pharynx	Prognosis
I-2 Incipient Cases without Known Preceding Infection	27	12♂	Prol.-prod. I	3 m	120/60-130/70	++	27	36.5	126.6	845.6	.15	25	25	0	-	VH	Died of uremia 4.5 m after biopsy Died of uremia 5 m after biopsy Died of uremia (autopsy) Died of uremia (autopsy)
	28	18♀	" I	1 m	154/80-125/75	±	3	36.0	74.1	219.9	.34	3	3	0	-	-	
	29	14♀	Productive, IV	40 d	178/110-150/100	+++	110	86.1 (14.4)	34.9 (18.3)	51.1 (16.6)	.68 (1.10)	8	8	0	+	+	
	30	50♀	" IV	5 Y	220/160-150/88	++	95	151.1 (12.8)	9.1 (6.1)	1.50 (1.50)	.14	14	14	0	+	+	
	31	33♂	" IV	10 m	160/80-138/66	++	17	97.8 (82.2)	25.2 (12.8)	31.2 (12.8)	.81	0	0	0	+	+	
	32	21♂	" IV with old lesions	1 Y	200/120-156/118	++	95	71.3 (61.4)	105.8 (105.8)	756.9 (756.9)	.14	34	34	0	-	-	
	33	21♀	" IV	1 Y	184/92-194/90	++	25	54.2 (40.3)	99.4 (104.6)	190.3 (203.5)	.52 (1.24)	30	30	0	-	-	
	34	18♂	" III	8 m	140/60-130/80	++	13	73.7 (23.8)	103.4 (103.4)	766.8 (766.8)	.13	43	43	0	-	H	
	35	19♂	" II	8 m	126/68-120/75	++	16	50.6 (24.3)	124.8 (124.8)	742.7 (742.7)	.17	79	79	0	-	-	
	36	18♂	" II with old lesions	1 Y	144/68-136/86	++	8	19.8	75.9	551.5	.14	51	51	0	-	-	
	37	18♂	" II	8 m	150/60-148/65	++	1	20.3	108.8	822.0	.13	23	23	0	-	V	
	38	25♂	" I	5 m	134/76-138/80	++	20	21.1	111.4	588.3	.19	49	49	0	-	-	
	39	15♀	" I	?	118/62-146/80	++	19	52.3	107.3	525.2	.20	38	38	1	+	-	
	40	16♂	" I	1 Y	140/68-134/70	++	7	33.1	130.4	911.4	.14	79	79	0	-	-	
II Recurrent Cases	41	18♂	Prol.-Prod. I	13 Y	160/44-120/80	±	17	65.0	25.5	79.2	.33	10	10	0	+	V	Clinically healed
	42	11♀	" I	4 Y	96/50-112/58	++	64	79.5 (58.5)	21.0 (38.0)	71.2 (85.6)	.30 (1.24)	9	9	0	+	-	
	43	28♂	Productive, IV	10 Y	166/100-112/76	++	19	58.6 (40.3)	42.5 (112.2)	361.0 (659.2)	.12 (1.17)	17	17	0	+	H	
	44	46♀	" IV	7 Y	180/120-172/100	++	90	55.9 (35.2)	121.4 (121.4)	586.5 (586.5)	.21	37	37	0	-	-	
	45	52♀	" IV with old lesions	22 Y	152/96-150/90	++	35	42.1	101.4	639.3	.16	43	43	0	-	-	
	46	37♂	" IV with old lesions	35 Y	180/100-128/88	++	33	19.8	99.1	584.1	.17	34	34	0	-	-	
	47	33♂	" III with old lesions	17 Y	120/64-114/70	±	75	33.1	130.5	1145.5	.11	57	57	0	-	-	
	48	21♂	" III with old lesions	15 Y	142/70-120/60	++	2	110.1	616.7		.18	69	69				
	49	18♀	" III with old lesions	45 Y	128/88-110/76	++	7										
	50	41♀	" II	21 Y	188/102-142/82	++	11										
	51	23♀	" I	11 Y	110/75-110/62	±	1										
	52	24♂	" I	11 Y	135/90-132/90	++	3										
	53	23♂	" I	8 Y	160/100-140/80	++	1										

Table 2. Age and Sex

Classification of the Subjects		Age and Sex																Total
		6	11	16	21	26	31	41	51	61	10	15	20	25	30	40	50	
1. Incipient group	1. Preceding infection known	a. Young persons..... (under 25 years of age)																8
		2 3 1 2																9 } 17
	2. Preceding infection unknown	b. Adults.....																7
		1 1 3 4																2 } 9
1. Recurrent group	1. Preceding infection known	2 4 1																7
		1 1																2 } 9
	2. Preceding infection unknown	1 5 2 1																9
		2 1 1 1																5 } 14
1. Recurrent group	1. Preceding infection known	1 3 1 2																7
		1 1 1 2 1																6 } 13
	2. Preceding infection unknown	2 4 7 7 3 7 1 0 0																31
		1 4 5 6 0 0 3 2 1																22 } 53
Total																		

Numbers in upper rows, male; those in under rows, female.

は36名, 68%あるが, これを先行感染ある症状初発例, すなわち (I-1-a) + (I-1-b) 群に限れば26名中17名, 65%であり, 再発群 (II) では13名中7名, 54%であつて両者間に大差なく,

(I-2) 群すなわち先行感染不明にして初発の群では最も高く, 14名中12名86%を占めていた. 小児の患者は内科においては少ないから実態としてはさらに若年者が多いはずであるが, いずれにしても若年者に多かつたことは一般のとおりである. 男女の比はほぼ3:2であつてこれも一般的である.

II. 先行感染と発病時の症状

先行感染の有無および種類, 感染から症状発現までの日数, 初発または再発時の主症状を表示すると第3表に示すごとくである. このうち発症時主症状としては, 浮腫のないものではなるべく主

Table 3. Preceding Infections and Cardinal Symptoms at the Onset

Preceding infection	I			II	
	a	b	2	Preceding Infection at the Recurrence Known	Unknown
Tonsillitis, sore throat	13	6		4	17
Cold, bronchitis	2	3		1	
Suppuration	2	-		-	
Others	-	-		2	1
Unknown	-	-		-	5
Incubation period after infection	0-27 ^d mean 7.4 ^d	1-27 ^d mean 9.7 ^d		2-23 ^d mean 8.8 ^d	
Cardinal symptoms at the onset					
With edema	17	9	8	3	2
Without edema	-	-	2	-	2
Lassitude	-	-	1	1	-
Headache, dizziness, palpitation	-	-	1	-	1
Visual disorder	-	-	1	-	-
Anemia	-	-	1	-	-
Hypertension, albuminuria	-	-	1	1	-

たる自覚症をとつた. 本表から明らかなように, 初発群の先行感染の大部分は気道ことに上気道の炎症であり, 再発群でも再発の動機となつたと推定できるものでは気道の炎症が多い. 感染から発症までの日数は, どの群でも1, 2日ないし3, 4週で平均7~10日であつた. 発症時主症状については, 先行感染明らかなものゝ全例が浮腫をもつて始まつているに対し, 先行感染不明群, 再発群では浮腫以外の自覚症状をもつて受診したものが半数ぐらいある.

III. 腎の病理組織学的所見

腎の組織所見を見ると, 臨床的には同じく急性期あるいは慢性期の腎炎であると思う場合にも, その組織学的変化は質的, 量的に多種多様であつて, 單に急性, 亜急性, 慢性, 慢性糸球体腎炎というように分類するのみにては多形的でありすぎて理解が困難である. 著者らは, 腎炎が初発なりや否や, 先行感染の有無, 年令を考慮に入れて前記のごとく4群に分類するとき, 腎病変もまた比較的無理がなく系統化し説明し得ると考えた. そのうちで初発の先行感染の認められる若年群は発病の様式, 経過が明瞭であつて, 組織学的にも臨床的にも理解しやすい一連の組織像を呈することから, 著者らはこの群の糸球体腎炎を最も純粹な本症の基本型とみなした. 他の群の変化は, おゝむねこれに準拠して説明することができる. これらの組織像についての詳細は別紙に報告する予定であるから, こゝではその概略をのべる.

1. 先行感染明らかな初発若年群の組織像

組織学的所見の特徴上から本群の糸球体腎炎を急性期, 亜急性期, 慢性期の三つに分け, 急性期をさらに前期および後期に分けることができる. 糸球体の変化が主であるから, まずその大略の特徴をのべる.

急性期前期: メサングウム細胞および一部内皮ならびに上皮細胞の増殖, および白血球, 特に好中球の出現に由来する富核があり, メサングウムは浮腫状となる. このために毛細管腔は狭くなつて, いわゆる虚血の状態となり, 糸球体は腫大

Fig. 1. Case No. 2. Former phase of acute stage. Exudative-proliferative glomerulonephritis, Grade III.

Glomerulus is markedly enlarged. Mesangial cells are swollen and proliferated. Moderate number of leukocytes are present in the lumina of capillaries and edematously swollen mesangial tissue.

する。この所見、特に白血球の存在から、この変化を滲出富核型（富核を主、滲出を従とす）と名づけた。第1表中では症例No. 1～7がこれに相当し、発病より腎生検までの日数は3.5日～27日であつた。時日の経過とともに毛細血管の再疏通がおこる。これは割合に早くおこるもので1週以後の症例では、膨大したメサンギウムの外側からの圧迫による管腔の狭小化はあるが、細胞成分による内腔の閉塞はきわめて軽度になる（第1図）。

急性期後期：白血球は消失し、メサンギウムの浮腫も軽減し、滲出性変化は軽度となり、一方メサンギウム線維の増殖が始まる。しかし組織像を支配するものは依然としてメサンギウムの富核である。この所見からこの時期の像を増殖富核型と名づけた。第1表中ではNo. 8, 9がこれにぞくし発病後13日、23日目である。このほかに症例No. 4の第2回目生検（発病後34日目）の像がこれに入る（第2図）。

亜急性期：メサンギウム線維の形成が進み、基底膜の肥厚が種々の程度にみられる。富核は前の時期よりは減少しているがなおあり、核の大小不同もまだ認められる。組織学的にはこれを富核増殖型と名づけた。症例No. 10～14がこれにぞく

Fig. 2. Case No. 8. Latter phase of acute stage. Productive-proliferative glomerulonephritis, Grade II.

Mesangial cells are swollen and proliferated as in the former phase, while the leukocytes have disappeared and the lumina of capillaries are already nearly free from obliterative changes. Mesangial fibers begin to increase.

Fig. 3. Case No. 2. The third biopsy. Subacute stage. Proliferative productive glomerulonephritis, Grade I.

Mesangium is slightly widened in the stalk-like pattern. Mesangial cells became fairly small and are reduced in number. Mesangial fibers are increased in number and density.

し、発病後40日ないし5カ月である（第3図）。

慢性期：富核は著明に消退して、メサンギウム線維の増殖が主役を演ずる。基底膜は病変のいちじるしい例では、ますます肥厚するが、軽症のものではほとんど正常に近い。この所見を組織学的には増殖型といふ得る。症例No. 15～17がこれにぞくし、発病後4カ月ないし3年であつた（第4図）。

Fig. 4. Case No. 15. Chronic stage. Productive glomerulonephritis, Grade II.

Mesangial fibers are more and more produced and the lobules of glomeruli are adherent to each other. Proliferation of mesangial cells is not prominent.

Table 4. Histo-pathological Classification of Incipient Glomerulonephritis of Young Persons

Histo-pathological Classification	Histological Changes in Glomeruli			Time Length after the Onset of the Disease	Clinical Stage
	Leukocytes	Mesangial Cells	Mesangial Fibers		
1. Exudative proliferative form	+++ +	+++ +	- ±	35 ~ 27 ^d	Former Acute stage
2. Productive proliferative form	-	+++	+	13 ~ 34 ^d	Latter
3. Proliferative-productive form	-	++	++	40 ^d ~ 5 ^m	Subacute stage
4. Productive form	-	++ ~ +++	+++	4 ^m ~ 3 ^y	Chronic stage

この群の組織学的特徴と臨床的経過との関係を表示すると第4表のとおりである。

以上の各型の変化それぞれに軽重があり、糸球体の変化を主眼として病変の重いものをⅢ度、中等度のものをⅡ度、軽度のものをⅠ度とした。ただし慢性期（増殖型）においては軽重の差がいちじるしいので4度に分けた。本群の亜急性期および慢性期の症例中病変高度のものは症例 No. 10の1例だけであつた。

糸球体の上述の変化に対して、糸球体以外の部分、すなわち、Bowman 氏嚢、尿細管、皮質間質の変化は大略糸球体の病変に質的にも量的にも平行するといつてよく、血管の変化はほとんど問

題とならない。

2. 先行感染明らかな初発壮高年群の組織像

No. 18~26の9例が本群にぞくする。この群の組織像は前群に比し一般に複雑であつて、皮質間質、尿細管、血管の変化も種々の程度に加わつてくる。しかしよく観察すると、古い糸球体腎炎の上に重なつた新しい、または、比較的新しい腎炎が認められる場合（症例 No. 18, 19, 24, 25）と、細動脈硬化が下地にあると考えられる場合（症例 No. 20, 21）とがある。この古い腎炎と細動脈硬化とから、ひとまず目をそらして、新しい変化のみに着目するとき、その変化は若年初発群と同様な型に分けることができ、その型と発症からの経過日数との関係は前群と同様に成立つ。第1表の組織所見は新しい変化を中心として分類したものである。これから考えると、本群には眞の初発腎炎もあるが（症例 No. 22, 23, 26）、既往のしかし病覚がなく経過した腎炎の上におこつた新しい腎炎、換言すれば実質的には再発群に入れるべきものが少なくなく、さらに高年群なるゆえに細動脈硬化を伴うものも多くなると思われる。

3. 先行感染不明な初発群および再発群の組織像

先行感染不明な初発群は14名、再発群は13名ある。この両群の組織変化は、表に見るように、基本的にはこれまでの群と同様な型に分類できると思われるが、実際は高度、陳旧のものが多く、いずれにも急性期にぞくする組織像すなわち滲出富核型、増殖富核型を呈するものがなく、ともに大部分の例は慢性の増殖型であつて、しばしば硝子化した糸球体を有し、亜急性像である富核増殖型も、おのおのに2例あるにすぎない。糸球体のみならず、尿細管や皮質間質の病変も著明なものが多くなり、慢性の続発性萎縮腎に至る像が見られ、また血管変化も加わつて来、ことに高年者の病変は高度である。また新旧病変の混在の認められる例（No. 32, 37, および No. 45, 46, 48, 49）がある。このさい新旧病変の混在と解した場合は、糸球体によつて慢性期あるいは亜急性期の

病変を示したり (No. 48, 49), あるいはすべての糸球体がいちじるしく慢性期病変を呈しながらも, その一部に明らかに, より古い病変たとえば完全に硝子化, 縮小し, 周囲からの吸収像の認められるいわゆる癥痕様硝子小球 (No. 32, 45, 46) や, Bowman 氏囊の基底膜が, はかと較べていちじるしく肥厚し, 毛細血管締係も萎縮性硬化に陥っているような糸球体 (No. 37) が存在する場合である。これは再発群においては当然だが, 初発群においては症状初発ながら実体は再発なることを想定せしめるものと解した。

なお半月体については典型的なものは症例 No. 21 (初発壮高年群, 富核増殖型Ⅲ度+細動脈硬化) にみられ, 典型的ではないが半月体と稱すべきものは No. 3 (初発若年群, 滲出富核型Ⅲ度), No. 30 (先行感染不明群, 増殖型Ⅳ度), No. 46および49 (再発群, 増殖型Ⅳ度およびⅢ度) にみら

れた。これらの例に共通して, 尿蛋白濃度は高かった。

Ⅳ. 組織像の推移

2回以上腎組織像を検索し得た17例について, その推移を表示すると, 第5表に示すとおりである。軽快とともに滲出富核型→増殖富核型→富核増殖型→増殖型と動き病変の度は軽減する。すなわち増殖型が修復, 軽快の姿であることを知る。しかしそのような軽快は急性型, 亜急性型の例の多い初発若年群に認められるのが大部分であつて, 慢性型の多い先行感染不明群や再発群においては, ほとんど動きの認められなかつたのは当然の結果であろう。

Ⅴ. 予 後

少なくとも2カ月の観察において, 常に血圧正常, 尿蛋白陰性で腎機能正常, 自覚症なきものを臨床的治癒とみなすとき, それに相当する例は初発若年群において4例 (No. 4, 6, 11, 16), 再発群において1例あるのみである (前者の群中なお1, 2の治癒例を加え得るかとも思われるが, 追求期間が不十分なので除外した)。前者の群にぞくする治癒例の組織学的変化は各型にわたるが高度のものではなく, 再発群の1例は13年前の古い腎炎の痕跡の上におきたⅠ度の再発であつた。すなわち軽度の急性病変にのみ臨床的治癒を期待し得るものなることを知る。

一方, 死亡例についてみると, 最も著明な事実6例中4例 (No. 29, 31, 32, 33) が先行感染不明初発群にぞくし, しかも4例とも比較的短期間の経過 (発病後やく6カ月, 1年3カ月, 1年9カ月, 1年) をもつて尿毒症により死亡し, 年齢は比較的若く, 組織像は高度の増殖型 (萎縮腎) を呈したことであつた。これに対し再発群にはふしぎにも1例の死亡もなく, 中には典型的萎縮腎の組織像と浮腫を呈しながら, すでに5年にわたり生存しつづけている例もある。他の死亡2例中1例は初発壮高年群の57才の例 (No. 21) であり, この死因の主たるものは心不全であつた。他の1例は初発若年群中にあり (No. 10), 本例の

Table 5. Changes of Histological Pictures during the Course of the Disease

Groups	Cases	Histological Pictures			
		Exudative proliferative form	Productive proliferative form	Proliferative productive form	Productive form
I.	a.	No. 1	$\xrightarrow{11d}$		
		No. 2	$\xrightarrow{29d}$	$\xrightarrow{42d}$	
		No. 4	$\xrightarrow{10d}$	$\xrightarrow{14, 75m}$	
		No. 9		$\xrightarrow{4m}$	
		No. 10		$\xrightarrow{60d}$	
		No. 11		$\xrightarrow{54d}$	
		No. 12		$\xrightarrow{83d}$	
		b.	No. 18	$\xrightarrow{34d}$	
			No. 26		$\xrightarrow{2m}$
	2.	No. 31			IV $\xrightarrow{3m}$ IV
		No. 34			$\xrightarrow{2m}$
		No. 35			$\xrightarrow{2m}$
		No. 36			$\xrightarrow{10m}$
II.		No. 43			IV $\xrightarrow{48d}$ IV
		No. 44			IV $\xrightarrow{1y}$ IV
		No. 47			$\xrightarrow{2y}$
		No. 48			$\xrightarrow{6m}$

Numbers on the arrows are the intervals between biopsies. d, days; m, months; y, years.

病変は高度で、全経過2年1カ月で尿毒症により死亡している。なお死亡例はすべて尿蛋白著明であり、大部分血圧も高く、赤沈も促進している。

Ⅶ. 腎機能その他の臨床所見

腎クリアランス値については初発若年群において急性期および亜急性期にGFRが多少低下している例があつたが、いちじるしい障害のある例はみられず、慢性期にぞくする4例はすべて正常値を示した。これに対して初発壮老年群では急性期、亜急性期においても腎クリアランス不良の例があり、そのような例の多くには既経の腎炎の跡(No. 19)や、細動脈硬化(No. 20, 21)が認められた。先行感染不明群および再発群については、病変の重いものにおいて腎機能はいちじるしく不良であつた。

PSPについては全体としてみると、GFRおよびRPFと同様な傾向を示すが、初発若年群の急性期、亜急性期の症例においても治療初期には低値を示すものがある。

NPNについてはいずれの群、いずれの期においても治療の初期には正常値より高い例がみられるが、ことに先行感染不明群、再発群の病変高度の例および初発壮老年群中細動脈硬化の下地がある例に、高値を示すものが多いことは当然であろう。

収縮期血圧は若年初発群では急性期最も高く、亜急性期がこれに次ぎ、慢性期ではほとんど正常化するが、なお少し高目の例がみられる。この群に比すれば壮老年群は一般に血圧や、高く、先行感染不明群および再発群中の腎病変の高度のものは最も高い。治療によつて血圧の改善がいちじるしくないものは当然病変の高度なるものに多い。

赤沈についてもほぼ同様な傾向が認められ、急性期に高く、慢性期に向つて低くなり、また軽快に伴なつて低下するが、病変高度のもの、予後不良のものにおいて促進例がみられる。赤沈の促進に関する因子は、感染、貧血、血漿蛋白があり、簡単ではないが、一般に腎炎にさいし、赤沈の高低はいずれの期、群にあつても疾病の重さがある

程度示すようである。

眼底および心電図所見については、初発若年群の変化が最も軽度、少数であり、初発壮老年群これに次ぎ、先行感染不明群および再発群において最も著明かつ多数である。

Ⅶ. Antistreptolysin-O 価の推移および咽頭培養

第1表所載の症例中ASLOを測定し得た37例について、その推移を図示すると第5図を得る。図の横軸は日数を対数的に表現したものであり、

Fig. 5. Antistreptolysin-O Titer and the Oldness of the Disease

先行感染明らかなものでは、感染の初日から起算し、先行感染の不明な例と再発例では最初の症状発現のときから計算した。しかるときは図から明らかなように興味ある所見を示す。すなわち先行感染ある初発例についてみるに、ASLO価は病初より高く、各群中最高を占めており、3カ月前後から低下しはじめ、4~6カ月ごろに正常範囲に低下する。これに対し再発群は低値を示すものが最も多いが、そのうちで再発時先行感染の認められる例では高値を示すものがある。先行感染不明群のASLO価は一般にこれらの中間にあり、本群中に見出される死亡例のASLO価は、各時点にあたる症例中では、それぞれ最低位を示し

た。なお先行感染の明らかな初発例の急性期には8例について測定してあるが、そのいずれも333単位以上の高いASLO価を示した。

咽頭からの培養をおこなったものは26例あり、種々の菌が検出されているが、そのうち *Streptococcus hemolyticus* と *viridans* のみをとると *hemolyticus* のみを検出したもの8例、*viridans* のみを検出したもの5例、両者を検出したもの1例であつた。これらは各群各期に散乱しているが、*hemolyticus* を証明した9例中5例は166単位以上のASLO価を示した。

考 案

著者らは瀰慢性糸球体腎炎を、症状初発にして先行感染の見出される若年群および壮老年群、先行感染不明ではあるが症状初発の群、再発群の4群に分け、各群につき原則的には組織学的、臨床的に急性期、亜急性期、慢性期を區別し得るものとし(たゞし、たとえば再発例の亜急性期とは新しい腎炎の変化が亜急性期に属する意味である)、このうち先行感染が明かであつて初発の若年例に見られる組織像が本症の最も単純な基本型であると考えた。この基本型においてはきわめて初期には、糸球体に白血球の出現を伴うところの滲出と富核の機転があり、まもなく白血球は消失し、修復機序が始まり、一方富核の状態は徐々に消退するという、炎症から修復への一連の過程として容易に受けとられる像が認められる。しかし著者らはこの過程の最も早い時期に程度の差はあれ白血球が必ず見出されることを重視し、これを組織学的には滲出富核型、時期的には急性前期と名づけた。従来の剖検材料を基礎とする病理学においては初期の白血球出現については、Gräff¹⁴⁾ はこれを重視したがその後は必ずしも重要視されておらず、たとえば Bell¹⁵⁾ は *acute proliferative glomerulonephritis* の $\frac{2}{3}$ 以上の例に種々なる程度の多形核白血球がみられるといふ、Bellのいう *exudative type* は葡萄菌感染の特別な場合をさしておるようであるし、Fishberg¹⁶⁾ は単に *proliferation* とともに多形核白血球の集積

がみられると述べ、Andersonの著 *Pathology* (1957) においては白血球はときに多数とし、Kaufmann-Staemmlerの著 (1957) には白血球は富核の一部をなし、血管内に認められると記載されており、矢島¹⁷⁾ は、白血球浸潤は急性型の一部で認められるのみで糸球体炎の一次的必発的变化とはみなしがたいとしている。しかし我々の発病3.5日~27日の7例の急性例においてはすべて白血球が認められ、13日、23日の2例においてのみ認められなかつた。けだし剖検材料と生検材料との違いによるであろう。我々は早期の白血球出現は必発と考えている。この点において *exudative form* と *proliferative form* とは時期的な違いを示すにすぎないとする Grishman and Churg²⁾ の報告と軌を一にするものである。

白血球消失のころからメサンギウムの浮腫、メサンギウム細胞の膨化は消退し、一方メサンギウム内の線維増殖が始まる。著者らのいう増殖富核型であり、急性後期である。つゞいて富核は徐々に減少し、線維増殖は徐々に増加し、修復が進み、亜急性期から慢性期へ、著者らのいう富核増殖型から増殖型へと移行してゆく。糸球体のこれらの変化に対して尿細管、皮質間質、Bowman氏嚢等の変化は、おゝむね質的にも量的にも糸球体のそれに比例している。すなわちこれらの病変型は時間的順に経過しゆくものであり、これが糸球体腎炎の基本の形であると考えられる。もし病変が重篤であれば急性期の虚血、炎症の激しい時期において、あるいは修復の過程における糸球体の荒廃によつて、腎不全がおこり不幸の転帰をとり得るであろうし(症例 No. 10)、もし軽症であれば糸球体蹄係にわずかの線維化を残すのみとなつて(症例 No. 4 第3回生検像)、治癒像を示すことになるであろう。矢島¹⁸⁾ は急性糸球体腎炎を繁殖-変質性、増殖性、滲出-繁殖-変質性、変質-増殖性の膜内型および膜外型を示す変質性の5型に分け、同じく急性瀰慢性糸球体腎炎とはいつてもその像にはかなりの相違があると述べている

が、生検材料とは違つて、剖検された重症例の組織像が複雑多彩なことは容易に想像される。

この基本型の上に立つて観察すると、他の群の腎炎も多くは説明し得ることは既述した。なお亜急性腎炎のさいに多く見られるという半月体についてはその存在が重視されて膜内型、膜外型の區別がなされておる場合もあるが、著者らの症例においては、急性期に1例、亜急性期に1例、あまり古くない再発群に3例見られ、いずれも病変は高度であり、蛋白尿著明であつたことから考えるに、半月体は蛋白尿著明で炎症が激しいときに生ずるものであつて、必ずしも一次的な意義を附し得ないのではあるまいと思われる。

観察を総括するに最初に分類した4群は次のように整理し直される。すなわち、(α)多くは若年に見出される初発の基本型腎炎、その多くは先行感染が認められ浮腫をもつて始まる。完治はあまり多くないが(たゞし著者らの小児の少ない材料において)当面の予後は良好。(β)再発腎炎。各年齢層にある。慢性腎炎としてすでに知ら

をみると富核増殖型(亜急性期)の2例では軽度であつたが、増殖型(慢性期)の例では1例(No. 36)を徐き最高度(Ⅳ度)の病変を示していた。この点から考えると、徐々に発病する場合には浮腫を来たすことは少なく、もし徐々の発病ながら浮腫がある場合には、病変は高度であると推察される。死亡例は4例あり、すべての群の中で最も多い。全例とも最高度の増殖型病変を呈し、腎機能はいちじるしく不良であり、一路悪化するが、臨床的にはいつたん改善されても、まもなく破綻を来たして死の転帰をとつたものであり、全経過は6カ月～1年9カ月であつた。一部の例(No. 29, 33)は Volhard, Fahr らのいう亜急性腎炎に当るべく、他の2例も経過は少し長いが同じ範疇に入れ得るものと思われる。また本群の例ではないが、先行感染の明らかな初発の若年例 No. 10が亜急性期に観察された後、全経過やく2年で死亡しているが、この例も本群の死亡例と形式を同じくするものではなからうか。かく考えるとこれらの死亡例は初回の attack が激しい病変を規定し、組織変化は修復に向つたが、ついに腎不全をおこさざるを得なかつたものと解される。このような形の腎炎が慢性的のいわゆる続発性萎縮腎として存続する可能性は考えにくいから、この意味において「重篤な瀰漫性糸球体腎炎からは続発性萎縮腎の発来ということは考えられない」とする岡林¹⁹⁾の意見に賛意を表する。たゞし必ず初回の attack のみが重要であるというには多少の保留を要する。なんとすれば No. 32の死亡例において、再発としても考えられる組織像が認められているからである。

本群の発病がいかなる機序によるかを明らかにすることはむずかしい。多くの場合、現われたとおり初発の腎炎と考えたいが、ときには再発と考えられる例もある。徐々の発病に対しては、たとえば感染とアレルギーの特殊なあり方を仮定し、死亡例については ASLO価が前記のごとく各時点においては最も低位にあつたことから、陰性アレルギーもしくは体内抗原過剰の状態

Table 6. Details of the Cases of Group I-2

Case	Histological Findings	Outcome (Duration)	Onset	Edema At the Onset	ASLO	Streptococcal
No. 27, 12 ♂	Prod. prod. I		Abrupt	+		
28, 18 ♀	- I		Insidious	+	100-50	+
29, 14 ♀	Prod. IV	Death (6 m)	Abrupt ?	+	166	
30, 50 ♀	- IV		Insidious	+	166-100	
31, 33 ♂	- IV	Death (17 mo)	Insidious	+	125-50	
32, 21 ♂	- IV with old lesions	Death (17 mo)	Abrupt	+++	50-50	
33, 21 ♀	- IV	Death (17 mo)	Insidious	++	+	
34, 18 ♂	- III		Insidious	±	166-50	-
35, 19 ♂	- II		Insidious	-	250-125	
36, 18 ♂	- II		Abrupt	+		+
37, 18 ♂	- II with old lesions		Insidious	-	333-125	-
38, 25 ♂	- I		Insidious	-	166-100	-
39, 15 ♀	- I		Insidious	-	50	-
40, 16 ♂	- I		Insidious	-	166-125	-

れている場合と、初発の仮面を被る場合とがある。後者は壯高年群に多い。(γ)先行感染不明の初発群。年令的には若年者が多い。この群には最も問題があるので別に表示すると第6表のごとくである。特異な事実は死亡例の多いこと、発病が徐々潜行的な例の多いことである。浮腫のない例も少なからず、あつてもいつ発生したか定かでないものが少なくない。また浮腫例の組織変化

などを仮定することができるが、その検討は今後にもたねばならない。

著者らの分析は Ellis²⁰⁾ のそれと若干の共通点を有するのでこれと対比してみる必要がある。

Ellis は1942年多数の材料の臨床病理学的観察から腎炎を Type 1 と Type 2 に分けた。Type 1 は発病急激なるものと定義され、これにぞくするものは一般症状著明で多くは先行感染が見出され、浮腫は短期間であり、若年者に多い。その予後は (1) 回復82%, (2) 急性期における死亡4%, (3) Volhard のいわゆる亜急性腎炎4%, (4) 急性症状は消失するがきわめて慢性の経過をとるもの10%と述べた。(1) は著者らの (α) 中の多くの部分に当り、(2) は著者ら経験せず、(3) は (γ) 中の死亡例の一部に、(4) は (α) 中の完治せぬものおよび (β) に大略相当するであろう。Ellis の Type 2 は発病潜行的と規定され、先行感染の認められること少なく、浮腫は持続的で、治癒ははなはだ少ない。これにはネフローゼ症候群も含まれる。著者らの場合ネフローゼ症候群を除外してあるので、Ellis の分類によく相当するものははなはだ少ないが、発病の様式からいえば (β) の一部および (γ) の大部がこれに当るであろう。

慢性糸球体腎炎の成因に溶連菌が重要な役割を果たしていることは定説であるが、著者らの成績においても初発の急性期に測定し得た全例が高い ASLO 価を示したこと、再発時にも高まっている例のある事実からみると、溶連菌感染と本症との関係はきわめて密接なものといわざるを得ない。また ASLO 価が正常範囲に低下するには4~6カ月以上を要するし、本論文ではふれなかつたが血清シアリン酸値が正常化するにも同様な期間を要することから、急性糸球体腎炎は少なくとも半年間活動性であるとみて安静加療をおこなうべきものと考え、病理組織学的にも組織が落ち着きを見せて富核増殖型から増殖型に移行するのは大体半年以後のことである。

以上を総括考察するに、糸球体腎炎は主として

溶連菌感染に関連して若年者におこる疾患であり、そのときの病変は恐らく感染のあり方と素質(アレルギーを主とするところの)のいかんによつて、きわめて軽度のものから最も高度のものにわたる。最も軽度のものは全く subclinical に経過して腎組織にはわずかの証拠を残すか(これが非常に多いらしいことは成人についての腎炎以外の腎生検像から想像される)あるいは残さないのであろうし、最も重症のものは急性期において死亡し、中等度のものは一応の安定を得て欠損治癒の形をとり、臨床的には腎炎は慢性化(latent chronic)するであろう。再発、再燃は感染などを動機としておこり、腎炎を悪化させる理由となる。しかし病変の重さを支配するのは初回の侵襲にあるように思う。数カ月ないし1年数カ月の時日で死に至る例は、急性期はもちこたえたが修復の過程において破綻を来したものと解されるが、その背景にアレルギーの特殊な場合を想像し得るかもしれない。

このように考えて来ると、本症は結核の初感染の転帰に比喩を求めることができそうである。すなわち結核初感染の大部分は若年におこり subclinical に終始し、一部は発病するが跡を残して治癒し、一部は肺癆に発展して軽快しあるいは死亡する。悪化は結核においては主に再燃によつて進められる。経過を支配するものはやはり感染とアレルギーを含むところの素質の相関である。両者の重大な相違は結核において肺機能不全は容易におこらないが、本症では慢性になるがゆえに、急性期の炎症または欠損治癒によつて容易に腎不全がおこり得ることにある。この比喩をもつてすれば多くは若年者におこる真の初発の糸球体腎炎は childhood type であり、そのほかは adult type ということができよう。

総 括

慢性糸球体腎炎の臨床像、経過、予後と腎病変との関係を知る目的で、ネフローゼ症候群を除外した53名の本症患者について、腎生検、腎機能検査、antistreptolysin-O 値測定、そのほかの

諸検査をおこない最長5年にわたり追求観察した。

年齢、先行感染の有無および症状初発なりや再発なりやを考慮して、先行感染明らかな初発若年群(25才以下)、先行感染明らかな初発壮老年群、先行感染不明の初発群、および再発群の四つに症例を分けるとき、先行感染明らかな初発若年群に見られる組織像は本症の基本型とみなされる。

この基本型は糸球体の病変を主として滲出富核型、増殖富核型、富核増殖型、増殖型と称し得る時間的順に経過する4型に分類し得、初期には白血球出現の認められるのが特徴的である。臨床的な時期と対比するとそれぞれ急性前期、急性後期、亜急性期、慢性期にほぼ相当する。尿細管、Bowman氏囊、皮質、間質などの変化は質的にも量的にも糸球体病変におもむね追従するといつてよい。血管の変化ははなはだ少ない。

ほかの群の組織像もおもむねこれに準じて表現できるが、増殖型(慢性期)が多く、病変も高度の例が多くなり、それに従つて血管の変化も加わり、ことに年長者にいちじるしく、組織像は複雑になる。壮年以上の例では腎炎初発とみえて実質的には再発が少なくなかつた。

先行感染の認められる例のすべては浮腫をもつて急激に発病しているのに、その認められない例ではやく半数が浮腫を伴ない、大部分が徐々に発病している。この場合発病徐々ながら浮腫の出現した例の腎変化は多くは重篤であつた。再発のさいに先行する感染が認められる場合が少なくない。

腎機能は一般的にいえば急性期に軽度障害されるが間もなく回復し、慢性期の病変高度の例ではいちじるしく障害されている。赤沈はどの時期においても疾病の重さのかなりの目安になる。

Antistreptolysin-O 値の消長からみると、溶連菌が本症の成因に果たす役割はきわめて大きいと思われる。またその推移から察すると、急性腎炎は短くとも半年間活動性であるとみなして、治療すべきであると考えられる。このことは組織所

見からも裏づけられる。

死亡6例中4例は若年者であり、4例では先行感染不明であつた。死因は高年の1例では主として心不全にあつたが、他の5例は腎不全であり、この5例の全経過は半年ないし2年1カ月であつた。

以上の観察から糸球体腎炎の起始と進展を次のように考えてみたい。すなわち本症は主として溶連菌感染に関連して若年者におこる疾患であつて、そのときの病変は最軽度から最高度まであらゆる段階があり、最軽度のものは subclinical に終始し、中等度のものは急性期を過ぎて安定し欠損治癒の結果として latent chronic の状態となり、高度のものは急性期は通過し得ても修復の過程において破綻を来し、最高度のものは急性期の腎不全によつて死の転帰をとるというように考え得よう。再発、再燃は腎炎を悪化せしめるが、病変の大勢を支配するものは初回の侵襲にあるごとく思われる。

(本論文の一部の要旨は第56回日本内科学会総会及び第48回日本病理学会総会で発表した)。

文 献

- 1) Parrish, A.E., et al.: Amer. J. Med. Sci., 229: 632, 1955. — 2) Grishman, E., et al.: Amer. J. Pathol., 33: 993, 1957. — 3) 木下康民: 最新医学, 11: 3023, 昭31. — 4) 木下康民他: 最新医学, 14: 1778, 昭34. — 5) 大島研三: 日内会誌, 46: 852, 昭32. — 6) 大島研三他: 日本臨床, 16: 1401, 昭33. — 7) 上田泰他: 臨床病理, 6: 13, 昭33. — 8) 坂口弘他: 綜合医学, 15: 870, 昭33. — 9) Vernier, R.L. et al.: A.M.A.J. Dis. Child., 96: 306, 1958. — 10) 土信田宏治他: 日内会誌, 45: 1283, 昭32. — 11) 土信田宏治他: 日循会誌, 21: 194, 昭32. — 12) 佐々木とし子他: 日循会誌, 22: 956, 昭34. — 13) 楠信男他: 日循会誌, 23: 110, 昭34. — 14) Bell, E.T.: Amer. J. Pathol., 12: 801, 1936より引用. — 15) Bell, E.T.: Renal Diseases, Lea & Febiger, Philadelphia, 1950. — 16) Fishberg, A.M.: Hypertension and Nephritis, Lea & Febiger, Philadelphia, 1954. — 17) 矢島権八: 臨床病態生理学大系, 補遺, 中山書房, 東京, 1958. — 18) 矢島権八: 腎臓病学, 医学書院, 東京一大阪, 昭34. — 19) 岡林篤: 日本臨床, 14: 1618, 昭31. — 20) Ellis, A.: Lancet, 242: 1, 1942.