内科学の展望 (第1回)

腎疾患を中心として

(3) 糸球体腎炎の考え方

東京大学医学部第三内科

柴田 整一

REVIEW ON INTERNAL MEDICINE, 1973

—NEPHROLOGY—

(3) A NEW CONCEPT OF HUMAN GLOMERULONEPHRITIS

Seiichi SHIBATA, M.D.

The Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo

糸球体腎炎概念の変遷

糸球体腎炎はいわば腎臓病学の歴史そのものであるという感が強い。第二次大戦までは殆ど糸球体腎炎はVolhard-Fahrの教え通りに考えられて来た。そして1950年代の初頭からneedle biopsy, 電顕, 蛍光抗体法等新しい手技の導入が次々と始まり, それと共に概念は目まぐるしく変つていった。一方Jones¹⁾が, ヒト剖検材料だけの精細な分析から, inflammation and repairなる考え方を導入し, これによつてmesangial cell, mesangial matrixの意義が強く指摘された。そしてmesangial cellの存在について最後まで抵抗していた米国が1962年Fahrquar²⁾の有名なthe third cellという表現でこれを受けとめてから今日まで僅か11年であるが, その間のmesangiumの重要性の認識は驚くべきものがある。またSLEのlupus nephritis³⁾などの研究が糸球体腎炎の考え方に影響を及ぼしたことは, はかり知れないものがある。lupus nephritisはイコールwire-loopであると考えられ, 糸球体腎炎とははつきり別のものであるとされていたが, その後10年以上の激論を経て次第に両者の間に本質的な区別をつけることが難しくなつて来ているのが現状である。腎biopsyを行なつてさえも, そのclinicalなデータを知らない限り, SLEとBright

病との区別の出来ない例の方が多くなつて来ている (…勿論蛍光抗体法はこの両者の鑑別に偉力を発揮することが多いが…)。そしてこの事実は, 少なくとも成人の腎炎においては, 腎炎と扁桃炎, 腎炎と先行感染後の潜伏期等といういわば桎梏の如き先入観念からの解放を意味する。臨床知見の地味な積み重ねがこのような考え方の転換を生んだことは重要な点といえよう。

一方, かなりの蛋白尿がいつまでも続くが, 腎機能を調べてみると全く正常かやや低下かという程度に止まるという症例は, 実際の診療では案外少なくなく, それをどう判断し対処するかに悩まされることが多い。これはとりもなおさず腎の機能と形態とが必ずしも平行しないことが明らかになつたからであつて, 表1⁴⁾のAのように機能が

表1 慢性糸球体腎炎の分類
蛋白尿陽性であるが腎機能はほぼ正常な症例の取り扱い方

		腎機能	蛋白尿	腎生検	予後
A群		低下	不定		不良
B群	B ₁ 群	正常 ↓ 軽度低下	100 mg/dl 以上	Mesangium の“読み”に よつて 分類する	不良
	B ₂ 群	低下			良
C群		正常	50 mg/dl 前後 或は以下	ほぼ 正常	良

B₂+C: 進行しない慢性腎炎

すでに著しく低下している場合にはほぼ形態もこれに平行して動いているが、機能の正常な場合はB₁のように予後が明らかに不良のものとB₂のように良好のものとの2群に分かれることが、腎生検を行なった時点でmesangiumの所見如何で殆ど確実に決ってしまう。そして機能と形態とを対比・検討し乍らの15年以上のfollow upによつて、このことは次々に裏付けられて来ている。この予後の明るいB₂の方と下段のC群とを合わせて、われわれは“進行しないいわゆる慢性腎炎”と呼んで区別している⁹⁾。これらの症例は今まで、尿毒症へと進行する症例との鑑別が臨床的に出来ないまま一括して慢性腎炎として扱われ、休学、休職等不当な扱いに甘んじなければならなかつたのである。

これらが新しいsub-groupとして扱われるようになつたことは、戦後の臨床上の最も大きな収護の一つであらう。

糸球体腎炎と免疫

一その考え方の根拠の再検討一

糸球体腎炎は現在のところ一般に免疫学的機序で起こる代表的な疾患と考えられているようであるが、実はかなり問題がある。ここでその考え方の成り立つて来たプロセスをたどつてみよう。

1. 腎生検標本に蛍光抗体法を応用してみるとgranular pattern(P.)やlinear P.が見出される。

しかも生検の電顕的検査でも、例えばimmune depositに相当する所見が見出される。

2. この1)にみるのとよく似た、いわば対応する蛍光所見と電顕所見とを血清病腎炎や馬杉腎炎など既成の動物実験モデルの中に見出さる。

腎炎が免疫学的疾患であるという現在の考え方はこの二つに負っている。しかしよく考えてみるとこれでは直接証明にはなっていないのである。事実対応する抗原は殆どみつからない。マラリヤ、梅毒、溶連菌感染後腎炎などでは抗原がみつかったとされているが、これら疾患の場合も、それらが病変を惹き起すという積極的な証明はいまだ一つもなされていないのである。

具体的に、溶連菌感染後の腎炎、いわゆるpost-

streptococcal nephritisを例にとつて考えてみよう。この疾患の場合蛍光抗体法でgranular P.であり、電顕ではimmune depositが見出される。そして一方これらとよく似た像が動物実験では血清病型腎炎(Serum sickness nephritis)に見出される。この型の腎炎の場合大切なことは、抗原抗体反応の結果抗体が消費されてしまえば病変は直ちに軽快に向つてゆくという事実である¹⁰⁾。

確かに溶連菌感染後の小児の急性腎炎では94%以上の治癒率で軽快している¹¹⁾。そして成人の場合でも溶連菌感染後引き続き発現してくる腎炎は数は多くないが確かに存在するし、これらは事実よく治つてゆくのである。しかし乍ら直接に溶連菌を用いて血清病実験の代りをすると思つても、これを作る試みは成功していない、という事実は重要である。

しかも一方、溶連菌の中でnephritogenic strainとしてRammelkamp¹²⁾以来12型、3型、6型などが注目されているが、これらの菌を直接に感染させて腎炎を起こす実験もかなり古くから繰り返しまつて試みられているものの何れも軽度のものであり、かつ発現頻度が大変に低い。即ち溶連菌を用いての実験でなく、ワンクッションおいて血清病腎炎との対比で論議が進められているところに充分注意する必要があるわけである。

ところで蛍光抗体法所見によつては、ヒトの糸球体病変は現在次の二つに分類されている。

1) Granularに光るのはimmune complexメカニズムによる。

2) linearに光るものは抗糸球体基底膜(GBM)抗体による。

そして糸球体腎炎の大部分は前者であり、後者はまれであるとかかなり割りきつた考え方が行なわれている¹³⁾。すなわち、腎生検の蛍光染色パターンからいわば機械的にその発症機転を推測するという行き方である。ところが実際に、多数の成人の慢性に経過する腎炎症例の生検を行なつてみると、これら二種の蛍光染色像以外の第三のパターンともいふべきmesangial P.の存在が目さ

れるのである¹⁰⁾。

しかし乍ら、1) これに見合う実験モデルがないこと、2) 腎炎はすべて免疫機序でおこると頭から信じこまされるようになっていたこと、との二つから、この第三のパターンの存在は完全に無視され続けたのである。

ところでこのような二つのパターンしかないという余りにも割り切った考え方が一方的におし進められた結果として、大変大きな考え方のひずみが起こってきたのである。すなわちlinear P.の馬杉腎炎は実験モデルとしては40年前からすでに存在するのであるが、この型に相当するヒトの病氣としては僅かにGoodpasture症候群が知られているのみである。

この症候群はいわゆる elution studyで抗G BM 抗体の存在を確認されている唯一のものであるが、その存在例が世界中であまりにも少ないことが分かってきた。そして、このことはとりも直さずlinear P.の馬杉腎炎に対する価値観を不当に大きく低下させることになったのである。そして腎炎は免疫機序によつて起こるという強い先入観に支えられて（皮肉なことに、この先入観は馬杉腎炎に対する強い半ば盲目的な信頼感に裏打ちされているのであるが）しかもパターンが前述の二つしかないという前提により、残りの一つすなわちimmune complex mechanismで腎炎の殆ど全部が起こるのであるというように過大評価されることになったのである。これが現在の姿である。

成人腎炎と小児腎炎

—two different disorders—

ところでここで目を転じて糸球体腎炎を純臨床

表2. 改正エリス第Ⅰ型および第Ⅱ型腎炎(two different disorders)

	出 現	先行感染の有無	好発年齢	回 復	蛍光染色による分類
第Ⅰ型	突然であり全身症状を伴う	84% (主に溶連菌感染による)	60%は 20歳以下に 発病する	82%は全快する (日本では 94.8%回復する)	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 発病する	< 5%	mesangial パターン ?

的にnatural historyの面から眺めてみると次の二つに分類される(表2)¹¹⁾。タイプⅠは今まで論じてきた溶連菌感染後腎炎(post-streptococcal G.N.)で代表されるものであり、まさにimmune complex diseaseである。これはその原則通り治りやすいし、まず問題はないのである。一方、タイプⅡは先行感染がなく、急性腎炎の時期が臨床的にも病理学的にもはつきりしない、そして予後が大変悪い…と本質的なところで上の群とかなり異なっている。われわれ内科医が困っているのはこのタイプⅡの腎炎であつて、しかも大部分の症例がこれである。この分類は1942年Ellis¹¹⁾により、Volhard-Fahrの考え方全盛の時期に提出されたもので、その後既に31年経過している今日では勿論多くの修正は必要である(ことに、“進行しないいわゆる慢性腎炎”のグループが新たにこれらの中から分離されたことは、その後の大きな進歩の一つであろう)。しかし特筆すべきことは、その後多くの輝かしい腎臓病学の進歩を経た現在でも、このnatural historyについての彼の根本的な考え方(20年以上にわたる臨床経験の結晶)はかえつて大きな価値を新たにしているという点である。

わたくしの最も注目したいのは彼がこのタイプⅠとタイプⅡとをtwo different disordersとして述べているという点である。なぜかという、先に述べたように大変ひずんだ免疫学説全盛のこの現時点で成人腎炎の発生機序を追求してゆこうと志さず時、この“二つの異なつた病氣”という観点にしっかりと立ちうるかどうかは実は大きなポイントとなるからである。タイプⅠの“溶連菌感染後腎炎が既述のように94%以上の治癒率を誇る”¹²⁾ということはとりも直さず、治癒率の低い成人腎炎の大部分は溶連菌感染後の小児腎炎の連続としては考え難いことを事実で示しているといえるであろう。しかもこの不連続性が、その後の30年の全世界での生検・電顕的 pursuitの積み重ねによつて裏付けされて来ているという地味な事実が重要なのである。

こう考えてくると、表2下段の第Ⅱ型成人の腎

炎を考えるには、これらが萎縮腎にまでゆきつくものであるから、発生機序と慢性化機序との二つを合わせて追求せねばならないということになる。換言するならば、慢性萎縮腎にまでゆきつく実験モデルを作りえた時にこそ、はじめてそのモデルの発現メカニズムを考察することが可能となるわけであり、ともかく萎縮腎へゆきつくモデルを作ることが先決問題でなければならないということになる。ところがDixonら¹²⁾は「Ag・Ab interactionの起こったあとですぐに病変が軽快する血清病腎炎のモデル」を用いて無理やりに慢性腎炎を作る試みにattackしようとしたわけである。そして彼らはantigen excessでなくて、抗原と抗体のequivalentに存在する場合に一部症例が慢性化するとreportしている。有名な仕事であるが、実はこれには大前提があつて、daily repeated injectionsを続ける場合に限るわけであり、これを中止すると慢性化へは向わずに回復してしまうことを述べている。ところが、大多数の人はこの前提を無視して結論だけを安易にうのみにして、言い伝えているらしいが強いのである。すなわちこのデータをもつてヒトにあてはめて、ヒト慢性腎炎もimmune complex mechanismによつて起こると結論しようとする。しかも注意深く読んでみると、Dixonらが慢性腎炎といっているのは、蛋白尿が慢性に強く出ているもの(臨床)という意味であり、また彼らの示している形態は膜性腎炎(membranous G.N.)の形のもののみであり、普通のBright病のパターンとは異なっている。この膜性腎炎タイプならば蛍光所見は当然granular P.である。またこのようなメカニズムで起こつても無理はない。ところが実際の成人の慢性腎炎では大部分の症例はmesangial P.を呈するのである¹⁰⁾。

ここに臨床からみて痛烈な反対、疑問が起こつてくるわけである。ことに最近典型的な膜性腎炎が多数経験されるようになってから、この疑問は強くなつて来た。ところが不幸にしてこの慢性Bright病グループに対する実験モデルは未だ知られていなかったため、正面からの反撥が今までな

されなかつたのである。

成人腎炎に対する実験モデルの提出

—glycoprotein腎炎—

こうみえてくと、成人の普通のBright病—すなわちEllis type II腎炎に対する実験モデルの必要性がことに臨床の側から当然痛感されることになる。そしてわれわれはこれらの問題に対する新しい解答を与えうる実験モデルを最近ようやく提供することが出来るようになった。それが皮肉なことに、われわれはDixonらの血清病型腎炎とは正反対の馬杉腎炎¹³⁾の改良から出発して、しかも全く新たなモデルに到達したのである。これの詳しいことをここで述べるのは今日の主題とははずれるので、かいつまんで述べると、われわれは化学物質(すなわちglycopeptide)の直接1回注射のみで腎炎が発現してそのまま自動的に進行して萎縮腎に至るモデルをみい出し、ほぼそのシステムを完成しえたのである¹⁴⁾。これの蛍光染色パターンはmesangial P.であり、組織像は増殖性腎炎に始まつてextra-capillary form(すなわち半月体形成)やヒトの慢性腎炎の組織像に酷似した組織像をもつ典型的な慢性腎炎(萎縮腎)が6~8カ月後に完成してくるモデルである。このモデルの大きな特色は、1) 注射すべき物質(腎炎惹起能力をもつnephritogenic substance)が同種の動物腎から抽出された化学物質であつて、それを同じ種族の足蹠内に只1回incomplete adjuvantと共に注射するのみで全過程が進行するものであること、2) 更に化学的に構造がほぼ明らかにされたglycopeptideであつて、構造の僅かな差異が組織像の差として直接反影してくるのをキャッチ出来るという特色を持つている(後述)。3) しかも同種の動物に直接注射して起こす腎炎ではあるが、auto-immune processで起こるという証拠は何ら見出されないの、発現機序は先入観にとらわれずに全く新たな角度から考え直してゆかねばならない、などであらう。

馬杉腎炎とglycoprotein腎炎との関係

さて、ここでこの新しい実験モデルglycopeptide

腎炎の完成までの作製過程を大略述べることは、とりもなおさず馬杉腎炎についての現在一般の考え方の批判およびこれに対する新たな角度からの approach になると考える。

図1にみるように馬杉腎炎¹⁸⁾とは周知のように

図1. 馬杉腎炎と糖蛋白質腎炎

水に不溶性の腎粥をもつて他種族を免疫して抗血清を作り、これをもとの種族の動物に注射するとき起こる腎炎である。なおこの場合種族A→Aへ腎粥を注射しても腎炎は起こらない(たゞ数カ月以上に亘り繰り返し腹腔内に注射するとき、高度の蛋白尿は現れるが増殖性腎炎は起こらない¹⁵⁾。この腎粥は仲々水溶性になし難いが、酵素消化とSephadexカラム、Zone電気泳動などの組合わせによつて、これからわれわれが作り出したglycoproteinは水溶性であり、これで馬杉腎炎の時と同じようにして作製した抗血清を注射すると大変強い腎炎が起こり3~4カ月後には萎縮腎にまでゆく¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。蛍光抗体法ではlinear P.を呈する。ところでこのサンプルの場合に注目される

のは、他種動物を通さずに直接同種(即ちA→A)に注射するときにも増殖性腎炎が起こってくることである¹⁹⁾。その場合の蛍光パターンはmesangial P.である。ただし萎縮腎にまではゆかない。次にこのglycoproteinをさらに徹底的に蛋白消化した上で、純化したglycopeptide²⁰⁾を用いて作った抗血清には既に腎炎を作る力は失われている。ところがこのglycopeptideを直接に同種に注射した場合には力価ははるかに強くなつており、1回注射のみで半数以上が典型的な萎縮腎に至る。その蛍光染色パターンはmesangial P.である。

すなわちそれぞれの図表の右側、すなわち抗血清を作る方が馬杉腎炎およびその改良型であり、常にlinear P.を呈する。一方それぞれの図表の左側すなわち1回同種注射による腎炎がわれわれの作り出した新しい実験モデルであり、常にmesangial P.であるという事になる。

馬杉腎炎の新たな解釈

こゝで馬杉腎炎およびその改良型(抗glycoprotein血清による)について考えてみよう。図2に見るように馬杉腎炎の場合(上)と改良馬杉腎炎の場合(下)とでは抗血清注射後の経過の上で大

図2. 馬杉腎炎と改良型馬杉腎炎

きな差が現れてくる²¹⁾。上の馬杉腎炎の場合、第一相、第二相それぞれ次のように解釈されている。第一相は注射されたNTと抗原たるGBMとのGBMを場とする直接反応による病変、これは一旦おさまって第二相はNTを注射するときcarrierとして既に入っていた異種血清(すなわち抗ラットGBMウサギ血清)に対する抗血清が産生され、これがGBM中に止まっているcarrier(異種蛋白)と反応して病変をmanifestにさせるという考え方である。大変理屈に合っているように見えるがこの場合第二相で、たとえGBMが舞台にしても異種血清に対するAg・Ab反応であるからgranular P.が加わってくるはずであるが、これが立証できていないことは甚だ問題である。また、腎臓は水に不溶性であるし、GBMばかりでなく、細尿管、血管、間質などをも含み当然これらに対する抗体をも生じている。したがってこのパターンの解釈にはこれらの面も考慮に入れねばならないはずである。

一方、下段の改良馬杉腎炎の場合、病変は完全に一相性に進展して、しかも萎縮腎にまでゆく。萎縮腎にまで至る以上、この改良型の方が病変は成人腎炎のモデルとして本質的と考えるべきであろう、しかもこの下の場合重要なことは、注射後僅か10分の時点で、すなわち注射直後から既にGBMのヌード化が始まっているという点である(これは上の古典馬杉の場合、注射後2時間以上たつてから始まる²²⁾のときわだつて異なる)。したがって病変は注射直後から始まり完全に連続性に進んでいることが分かる。しかもここでもう一つ注目すべきことは、注射というprocessによつて最初にGBMを舞台として、directにAg・Ab結合が行なわれたはずであるのに、当のGBMの構造自体にはこの早い時期に何らみるべき顕著な変化は起こっていないという点である。抗原の存在するGBMで結合が行なわれており乍ら何ら破壊も大きなGBM内沈着も現れてこないわけである。また、このヌード化には白血球の関与が大きいことをCochraneらは強調しているが²³⁾、萎縮腎に至りう

る下のグループでは経時的な電顕的検索でかえつて白血球動員が大変に少なくかつ極く短時間で終わっている。したがってCochraneらの主張するようなここからのmediatorの動員に重きをおいて考えるのは難しい。このようないくつかの新たな事実から馬杉腎炎を振り返る時、このはじめの抗GBM抗体固着によつて生ずるinjuryの強さ、しかもrepair出来るだけのゆとりを残した強さ、の程度如何で、それからあとの病変の自動的な進展(萎縮腎にまでゆくか否かの)は決つてくると考える²⁴⁾。すなわちヒトの糸球体腎炎剖検材料の研究から導き出されたJonesのinflammation and repairの原則²⁵⁾がここで初めて実験材料に生かされてくるわけである。われわれは、馬杉腎炎でのAg・Ab反応というものはこの目的達成のための多くの手段、例えば化学物質やaggregated γ -globulin²⁶⁾などと並んだ中のほんの一つであることをはずきり認めることが、その解釈の基礎になるべきであろうと考えている。たゞしこのことは馬杉腎炎の価値を決して落すものではない。なぜなら馬杉腎炎の場合、このAg・Ab反応が今述べたinjuryを強からず弱からず大変適度の強さに、しかも腎に集中的に能率よく100%の確率で起こすというすぐれた特性を持つからである。したがってこの場合「抗GBM抗体とGBMとの直接反応」で腎炎が起こつたわけではないという認識が必要であろう。この点、血清病腎炎の場合とは全く話が違ふわけである。

馬杉腎炎はあまりにも有名すぎるために、抗GBM抗体とGBMとが抗原の存在場所たるGBMで反応して→腎炎がおこるという風に半ば盲目的に公式的に理解され、これを土台にしてヒトの場合に当てはめて色々と新たな解釈などが積み重ねられていつたわけである。しかし馬杉腎炎の抗原はなにもGBMからばかり抽出されるわけではなく、肺、大動脈、肝、心等多くの臓器に強弱の差こそあれ分布しており、解剖学的に基底膜の含量とは必ずしも関連しない²⁵⁾。そして興味深いのは、例えば抗肺・抗大動脈血清などを注射した場合に抗原存在場所たる肺や、大動脈にはあまり強

い変化が起こらずに、腎炎が起こるのである。従つて有効抗原はGBM自体ではなく、これとも共通性を有する物質というに止まるはずであろう。また、上に述べたように馬杉腎炎の有効抗原はglycoproteinであるが、この糖の含量は各臓器から抽出精製した有効抗原glycoproteinの抗原力価ときれいに平行することをわれわれは既に見出している²⁵⁾。したがつていわゆる抗GBM抗体とGBMとの反応という血清学的processと、腎炎という病理組織学的processとを直接に結びつけることは早計であつて、実はその証明は未だなされていないのである。ことに注射直後にGBM上の内皮細胞の破壊(すなわちGBMヌード化)は起こるが、GBM自体の破壊、或いはこれへの沈着などが証明出来ないことは抗GBM抗体(すなわちlinearに光る蛍光抗体所見)にGBMに対するspecificな意味を持たせることが大変難しい²⁶⁾ことを端的に示していると考えるのである。馬杉腎炎は、抗GBM抗体の面のみで、すなわち免疫学の立場のみでとらえ評価するのはかなり危険であつて、もつともつと複雑な底深い面を持つものであると考える。そしてこれらの観方を軌道修正することが、とりも直さず“腎炎の免疫説”すなわち腎炎は免疫機序のみで起こるという現在世界を支配している極端な考え方に対する過信から立ち直るためには、急務であると考えらる。

少しく冷静に考えれば、免疫学一般の領域では、はじめ馬血清を用いて行なわれていた諸実験の成績(結果)は、その後に結晶性の卵白アルブミン或は血清アルブミンや γ -グロブリンを用いての実験系におきかえられてから数多くの概念の修正が行なわれて来ていることは周知の事実である。馬杉腎炎の場合には、しかもwater-insolubleのもので出発して組立てられた概念であるから、water-solubleのものに変つて後は、当然大きく修正されたところが出てくるはずである。この辺の考え方の変換が、われわれの“直接注射によるglycopeptide腎炎”の考え方の出発点となつたわけである。

図3. Glycopeptide腎炎

成人腎炎におけるimmune complex mechanismの位置付け

次にわれわれの実験モデルglycopeptide腎炎について少しく考えてみたい。この実験モデル¹⁴⁾は既に述べたようにヒトの慢性腎炎の組織像に酷似した典型的萎縮腎がglycopeptideの直接・1回の注射のみで6~8カ月後に現れてくるものであるが、ここに至るまでには当然数多くのtry and errorがあつた。図3の下段が先に記述したtypicalな経過をとるglycopeptide注射の場合であるが、これの作製段階で一つ手続きを省略した場合²⁰⁾が上の図である。この場合、注射の3~4カ月目に判で押したように蛋白尿が急増して、典型的な膜性腎炎(Membranous G.N.)がこの時期を境にして出現することが光顕・電顕で確かめられた。ヒトの膜性腎炎の組織像に大変酷似した像である。蛍光染色所見もこの時期から急にmesangial P.→granular P.へと転換してゆく。そして一部症例は萎縮・荒廃腎へと移行する。たゞしこの場合は、ヒトの慢性糸球体腎炎の萎縮腎とは異なつて、ヒト膜性腎炎の

終末像に近い²⁷⁾。正に全経過を通じて膜性腎炎の実験モデルである。下の図と比較してみると、3～4カ月目までは蛍光染色所見も、蛋白尿の動きも両者全く同一である。ところがその後の動きは図上の膜性型の場合はどうしてもimmune complexメカニズムが考えられることになるわけであるが、下の群はmesangial P.でその後も終始している。ここで両群の差が注射する物質の精製上の僅かな差のみということは、実験手続きからみて明瞭であろう。直接注射で惹き起こす実験だからである。精製手続の差は何かというと、ごく小さいfree peptideを除去するprocess²⁸⁾²⁹⁾を上膜性腎炎型は省いているという点のみである。したがって上の場合には注射されたサンプルにごく小さいfree peptideがnephritogenicなglycopeptideと共に存在し、この前者に対する抗体がごくゆつくり産生されて3～4カ月目にfree peptideと抗free peptide血清との間でimmune complex mechanismが働いたと考えることが出来る。一方、下段の方はこのようなprocessが加わらないという理解が可能となろう。すなわち下段の方がbasicなprocessで、上の方はこのbasicなものにimmune complex mechanismが加わったという解釈をすることが出来る。しかもここで大切な点は、上の膜性腎炎の群が1回注射のみでそのまま進行して萎縮・荒廃腎に至るということであろう。immune complex mechanismのみならば、Dixon¹²⁾のいうとおりdaily repeated injectionsを行わなければ進まないし、しかも中止すれば回復してしまう。したがって成人腎炎の進行する型ではimmune complex mechanismは臨床像や組織像を大きく修飾することはあつても最初からこのメカニズムのみで慢性腎炎(萎縮腎)にゆくということは大変考えにくいことになる。すなわち、成人Ellis II型腎炎でのimmune complex mechanismの占める位置、これに対する現今の考え方に対して深刻な疑問を提出していることになる。また、これらの実験を通して、少なくとも成人の膜性腎炎とBright病やSLE初期病変との関係がかなり明らかにされて来たと考

える。また、DNA, 抗DNA immune complex³⁰⁾のlupus nephritisにおいて占める位置も自ら理解できるように思う。

糸球体腎炎慢性化の基本を流れるもの —nephritogenic substanceなる考え方の導入—

さて、ここで慢性糸球体腎炎を実験的に作るモデルとしては次の三つがあげられよう(表3)。

これらの三つを比較してみると、蛍光パター

表3. 実験的慢性腎炎

ンがそれぞれ全く異なっていることが注目される。したがって腎炎の進行→萎縮腎完成の基本的processは、(C) linear P. の抗glycoprotein血清注射の場合ですらも、免疫mechanismが本質のものではない可能性は大きいと考える。(A)の場合は連日注射を中止すれば回復してしまう。こう考えてくると(B)の同種glycopeptideの直接(1回)注射で萎縮腎まで惹き起こしうるglycopeptide腎炎が¹⁴⁾、他種動物を通すというヒトの場合にはありえないprocessを通すものよりも、よりnaturalなモデルであると考えられることになる。

さて、この(B)の場合に萎縮腎完成までの全経過を通して(短期間の場合とはともかく)続くmesangial P. が免疫の一型を意味するものであるかどうかは今後の大きな問題であろうが³¹⁾³²⁾、何れにしてもrenal glycopeptideの1回直接注射のみで萎縮腎にまでゆくという事実はnephritogenic substanceという考え方を、nephritogenic strainなどという言葉よりもずっと強い意味で、腎炎の発現、進展機序を考える場合に概念として導入することになるわけである。われわれはこのnephrito-

genic substance(glycoprotein, glycopeptide)を他臓器⁸¹⁾からも、力価はやや弱いながら、抽出しえたし、最近はさらに各種疾患の尿⁸³⁾⁸⁴⁾からも全く同じglycopeptideとして抽出することに成功している。

まとめ

糸球体腎炎の考え方について概説した。

1) あくまでも臨床の実際に立脚しながら、2) しかも蛋白尿を示す数多くの諸疾患の中における糸球体腎炎という観点を明確に保持しながら、3) 血管疾患の代表ともいうべき、糸球体腎炎の考え方を追究することが現在最も必要であるように思われる。このような姿勢を堅持する限り、臨床家は免疫理論に振り廻されずにすむであろう。

様々な免疫理論は勿論大変必要なものではあるが、発現機序、慢性化機序を追求する場合に、これら基礎理論の占める位置、役割とその限界とを臨床の側から明確に洞察する努力が、抜本的治療法を見出してゆくためにも、強く望まれるわけである。

文 献

- 1) Jones, D.B.: Amer. J. Path. 27: 991, 1951.
- 2) Fahrquar, M.: J. Cell Biol. 34: 158, 1962.
- 3) Muehrche, R.C., et al.: Medicine 36: 1, 1957. —4) 柴田整一: 臨床病理, 15: 196, 1967, 第18回日本医学会総会誌, p.1161, 1971. —5) 柴田整一, 三村信英: 日本腎臓学会雑誌, 4: 31, 1962; 内科 9: 1020, 1962. —6) Dixon, F.J., Vazquez, J.J., Weigle, W.O. and Cochrane, C.G.: Arch. Path. 65: 18, 1958. —7) 小林 収: 第18回日本医学会総会誌, p.1153, 1971. —8) Rammelkamp, C.H. Jr.: J. Chronic Dis. 5: 28, 1957. —9) Dixon, F.J.: Abstract of IV International Congress of Nephrology. (Symposia) p. 59, 1966. —10) 柴田整一, 長沢俊彦: 日内会誌, 56: 1379, 1967. —11) Ellis, A.: Lancet. 1: 1, 1942. —12) Dixon, F.J., Feldman, J.D. and Vazquez, J.J.: J. exp. Med. 113: 889, 1961. —13) Masugi, M.: Tr. Jap. Path. Soc. 19: 132, 1929. —14) Shibata, S.: Proceedings, VIII International Congress of Allergy. (Symposia) in press. —15) Heyman, W., Haeckel, D.B., Harwood, S., Wilson, S.G. and Hunter, J.L.P.: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 100: 660, 1959. —16) Shibata, S.: Naruse, T., Nagasawa, T., Takuma, T. and Miyakawa, Y.: J. Immunol. 99: 454, 1967. —17) Shibata, S., Miyakawa, Y., Naruse, T., Nagasawa, T. and Takuma, Y.: J. Immunol. 102: 593, 1969. —18) Shibata, S., Naruse, T., Miyakawa, Y. and Nagasawa, T.: J. Immunol.: 104: 215, 1970. —19) Shibata, S., Nagasawa, T., Miyakawa, Y. and Naruse, T.: J. Immunol. 106: 1284, 1971. —20) Shibata, S., Sakaguchi, H., Nagasawa, T. and Naruse, T.: Lab. Invest. 27: 457, 1972. —21) 柴田整一: 日本病理学会雑誌, 57: 175, 1968. —22) Cochrane, C.G., Unanue, E.R. and Dixon, F.G.: J. exp. Med. 122: 99, 1965. —23) 柴田整一: 最新医学, 15: 580, 1960. —24) Ishizaka, T. and Ishizaka, K.: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 101: 845, 1959. —25) Shibata, S., Nagasawa, T., Takuma, T., Naruse, T. and Miyakawa, Y.: Jap. J. Exp. Med. 36: 143, 1966. —26) Gallo, G.R.: Amer. J. Path. 61: 377, 1970. —27) Ehrenreich, T. and Churg, T.: Pathology Annual 3: 145, 1968. —28) Rosevear, J.W. and Smith, E.L.: J. biol. Chem. 236: 425, 1961. —29) Winzler, R.J., Harris, E.D., Pekas, D.J., Johnson, C.A. and Weber, P.: Biochemistry 6: 2195, 1967. —30) Tan, E.M., Schur, P.H., Carr, R.I. and Kunkel, H.G.: J. clin. Invest. 45: 1732, 1966. —31) Shibata, S. and Nagasawa, T.: Immunology 26: 217, 1974. —32) Shibata, S. and Nagasawa, T.: Immunology in press. —33) 柴田整一, 成清卓二, 宮川脩三, 北村潔: 日内会誌, 62: 1240, 1972. —34) 柴田整一: 最新医学, 27: 2030, 1972.

(3) 糸球体腎炎の考え方 討論要旨

会長(武内): 只今柴田先生から糸球体腎炎をどういうふうに考えるべきか、ということについて、先生の多年の独創的な御研究に基いたお考え

を述べていただいたのでございます。そこで前と同様にこれから少しいろいろ質疑に入りたいと思います。

池田(関東通信病院)： 進行しない腎炎ということで、ちよつとお聞きしたいのでございますけれども、先生のglycopeptide腎炎で進行しない腎炎というものが出ることがあるのでございましょうか。

柴田： いまの場合、いちばんきれいにいたしましたglycopeptideを注射すると、全部進行してしまいます。

ですからその意味では進行しない腎炎というもののは入つて参りませんけれども、少しcrudeな段階のものと、先程申しましたように例えばglycoproteinの段階ですと、ある程度以上には進行いたしません。

池田： それで進行しない腎炎と、それから進行する腎炎というものがですね。本質的に違うものであるのか、あるいは進行しないというもののじやなくて、非常に緩慢な進行であるので、死ぬまで尿毒症で死なない形をとるのか。

柴田： それは2種類あるのではないかと思います。例えば先程お示ししましたC群の方は、例えば糸球体蹄係のごく一部にいわゆるDefectheilungのようなものを残した場合に、蛋白尿だけ残して進行しない場合がある。そのかわり50mg/dlくらいしか蛋白が出ない。しかしB₂群としてわたくしがお示ししましたような例は、非常に緩慢な進行であるという可能性が大きいと考えます。

この問題の解明は実際的にも甚だ大切なことですが、その最終的な解決は現段階ではまだとても無理で、実験モデルと実際の臨床との両面から、今後追求してゆかねばならないとわたくしは考えております。

会長(武内)： 柴田先生、ちよつとお教えいただきたいのですが、Germuthの最近の本を読んでみますと、いわゆるgranular patternを呈するのはimmune complexのsolubilityの高いものがsubepithelialに沈着する。もう少しsolubilityの低いcom-

plexはsubendothelからmesangiumに沈着する。

柴田： そう言っておりますね。

会長(武内)： でgranular patternを呈するか、mesangialおよびsubendothelの沈着をきたすかの相違をすべてcomplexの大きさと云いますか、solubilityの差で説明しようとしています。これはちよつと面白い考え方と思うのですが、先生のさつきのmesangial typeですね。これはGermuthらの考えと、どういうふうに結びつくのか、このような考えで説明できる可能性はないか、そういう点いかがでございましょうか。

柴田： Germuthが今度出しました本の内容は、皆様御承知のように、Dixonがああいう説を出すかなり前から、ジョンソホブキンスのBullteinにずっと発表して来たことでございますが、結論を先に申し上げますと、わたくしどものとGermuthとの間は、現在のところまだ直接的には結びついて参りません。

なぜかと申しますと、わたくしは今迄のところは先ず完全な萎縮腎にまで行くモデルを作ることが先で、これがようやく一段落いたしましたのでこれからやつと本格的に発生メカニズムの検討に入ることが可能となつた段階でございます。従つてわたくしどものモデルがimmune complex mechanismで起こっているのかどうかという点について現在のところまだ結論が出ていないからであります。

そしてどちらかと申しますと、わたくしどもの考え方は、これに対してむしろ否定的な方へと傾いて来つつあります。わたくしどものモデルの病変は蛍光抗体所見でmesangial patternを呈するのが基本パターンであることは確かでございますが、この像をGermuthらのような考え方で説明出来る可能性はいまのところはあまり大きくはないと申し上げざるをえません。

会長(武内)： どうも有難うございました。