腎疾患診療を顧みて**

Retrospect of Out Nephrology Clinic

大 野 丞 二*
JOJI OHNO, M. D.

1951年 Iversen & Brun により腎生検法が導入されて以来、20世紀後半の腎臓病学の進歩は誠に目覚ましく括目に値する。著者は正にこの時期に一致して腎臓病学の領域で幾多の貴重な経験を重ねる幸運に恵まれた。ここに過ぎにし30年間の腎疾患診療を回顧し、著者が最も精力的に行った原発性糸球体疾患の臨床病理に関する研究と、順天堂大学における人工腎臓による血液透析療法の実態につきその概略を述べた。

索引用語：腎生検, IgA 腎症, 膜性腎症, 膜性増殖性腎炎, 巣状糸球体硬化症, 慢性腎不全

Key words : renal biopsy, IgA nephropathy, membranous nephropathy, membranoproliferative glomerulonephritis, focal glomerular sclerosis, chronic renal failure

はじめに

近代腎臓病学は1836年 Richard Bright が尿毒症死亡症例の詳細な臨床像とその病理所見を記載した時点その黎明期とし、1916年 Volhard & Fahr により学問的体系が確立され、以後1942年 Ellis の分類等を経てその理解は一層深まったが、その時点では詳細な臨床観察とその剖検時の肉眼的並びに光顕的所見の検討が中心であり、ある病態をその時点での組織病変と対比して検討することは及びもつかないことであった。然るに1951年 Iversen & Brun により腎生検法が導入され、本法が広く臨床に用いられるに至り腎疾患の臨床病理学的理解は急速な進歩を示した。さらに同じ頃より電子顕微鏡が次第に医学の分野に応用

されはじめ、また1960年代後半から免疫蛍光抗体法を用いての腎組織の観察が可能となり、従来の光顕所見に加えて、電顕的観察と蛍光抗体法による観察が腎生検標本についてルーチンに行われるに至り、この方面での学問の進歩は誠にめざましいものがあつた。今日では更に免疫電顕法やモノクローナル抗体を用いた一層綿密な蛍光抗体法観察が可能になるとともに、一般免疫学の急速な進歩の恩恵に浴して、腎疾患の体液性免疫・細胞性免疫に関する知見の進歩も誠にめざましいものがある。

一方慢性腎不全の治療に長期血液透析療法が導入されて既に20年を経過し、本邦にてもほぼ15年の歴史を有するが、全国で既に5,000名の透析10年経過症例を見る現状である。さらに腎移植も欧米にては数万を超える症例が経験され、更に新たな前進が見られ現在に至っている。著者は昭和31年(1956年) 本学第二内科教室に講師として着任してより今日まで、まさにこの滔々たる腎臓病学の進歩を自ら体験しつゝ、誠に貴重な経験を重ねる幸

* 順天堂大学名誉教授・腎臓内科

*Emeritus professor of Juntendo University.
Dept. Nephrology, School of Medicine*

** 第232回順天堂医学会学術集会 [Mar. 27, 1985]
(June 27, 1985 受付)

運に恵まれた。

以下に29年に渉る著者の腎疾患診療と研究のあとを顧みてその印象を記したい。

原発性腎疾患の臨床病理学的研究

著者が順天堂大学へ着任した1956年は Iversen & Brun による腎生検法の導入に5年遅れるが、本邦にても1952年頃より新大木下教授らが中心となり、腎生検法を用いて広く腎糸球体疾患の臨床研究が行われた。順大にても既に当時の第一内科で津田らは1955年頃より腎生検を導入している。著者らは1958年より腎生検による臨床病理学的研究に着手し、現在迄1,411例、1,614生検を行い得られた多くの知見を報告して来たが、その年次推移は図1に示すごとくである。即ち昭和35年(1960年)には電顕的検討を、また昭和47年(1972年)からは蛍光抗体法的検討を併せ行い、昭和48年学校保健法で検尿が実施され、また昭和49年労働安全衛生規則の施行に伴い一般社会人の会社健診でも検尿が取上げられてから、無自覚性蛋白尿および血尿の発見率の上昇に伴い、腎生検件数も飛躍的増加を見ている。1,411症例の内訳は表1および表2にますごとくで、原発性糸球体疾患1,070例、二次性糸球体疾患高血圧症等341例であり、原発性糸球体疾患の約88%は慢性糸球体腎炎、7%がリポイド・ネフローゼ、5%が急性糸球体腎炎

表1. 原発性糸球体疾患1,070例

	症例数	%
急性糸球体腎炎	54	5.0
慢性糸球体腎炎	938	87.7
微小変化～増殖性腎炎	801	74.9
膜性腎症	91	8.5
膜性増殖性腎炎	32	3.0
巣状糸球体硬化症	14	1.3
リポイド ネフローシス	78	7.3
合 計	1,070例	100.0%

表2. 二次性糸球体疾患

二次性糸球体疾患	224例
SLE	125例
妊娠腎	23
糖尿病	22
肝疾患に合併した腎炎	10
ウェジナー肉芽腫	8
アミロイドーシス	5
紫斑病性腎炎	5
その他	26
高血圧症	61例
そ の 他	56例
(急性腎不全、間質性腎炎、腎盂腎炎等)	
合 計	341例

表3. 蛍光抗体法施行の原発性糸球体疾患

	症 例 数	%
急性糸球体腎炎	16	2.7
慢性糸球体腎炎	547	91.6
蛍光所見陰性例	123	20.6
IgA 腎症	272	45.6
膜性腎症	61	10.2
膜性増殖性腎炎	12	2.0
巣状糸球体硬化症	13	2.2
分類不能	66	11.0
リポイドネフローシス	34	5.7
合 計	597例	100.0%

図1. 腎生検数の推移

で占められ、急性糸球体腎炎の頻度が低いのは都市中枢部にある本学の性格を反映するものと考えられる。

蛍光抗体法施行の原発性糸球体疾患は表3に示したごとく計597例であり、その内訳では同じく慢性糸球体腎炎が92%、リポイド・ネフローゼが6%、急性糸球体腎炎が3%となる。慢性糸球体腎炎の中でのIgA腎症の占める比率は約50%となり、本症が慢性糸球体腎炎の中軸をなすことが理解される。著者らが行った厚生省特定疾患「腎糸球体障害」調査研究班でのチャンス蛋白尿および血尿症例いわゆる“chance proteinuria”の集計成績でも、IgA腎症は小児例でその33%成人例で63%を占め、腎炎の進展防止を考慮するとき本症の管理および治療の重要性が認識される。写真1, 2, 3にその代表的顕微鏡・電顕・蛍光像を示した。慢性糸球体腎炎の範疇で次に頻度の高いのは蛍光所見陰性例で、尿に蛋白尿・血尿等の持続的異常所見を呈し、且つ腎以外の尿路系に異常の見出しにくい症例で、多くは顕微鏡的にも所見に乏しく、いわゆる良性反復性血尿を呈する thin basement membrane disease 等もこの範疇に属する。

次に高頻度に遭遇するものは膜性腎症であるが、本症は成人では血尿の頻度は低く著明な蛋白尿を主徴とし、多くはその経過中にネフローゼ症候群

写真1. IgA腎症光顕像 (PAS×100)
メサンギウム・マトリックスの増生・メサンギウム細胞の軽度増殖並びに所々に均質性のメサンギアル・デポジットが観察される。

写真2. IgA腎症電顕像 (×1,500)
パラメサンギウムの高電子密度のデポジットが特徴的である。

写真3. IgA腎症 IgA 蛍光抗体像
糸球体メサンギウム領域に一致してIgAの沈着が特徴的である。

写真4. 膜性腎症光顕像 (PAS×200)
増殖性病変を認めず主病変は著明な糸球体毛細血管係蹄の肥厚である。

写真5. 膜性腎症光顕像 (PAM×500)

糸球基底膜のみを濃染し、糸球上皮側に沈着している免疫複合体は染色されないので歯状ないし桿棒状の基底膜肥厚病変が明かに描き出されている。

写真6. 膜性腎症電顕像 (×1,500)

糸球体毛細血管糸球の肥厚とその上皮側に多数の高電子密度のデポジットの沈着が見られる。

を呈する。本症の定典的光顕像・電顕像並びに蛍光像を写真4, 5, 6, 7に示した。膜性増殖性腎炎 (MPGN) が小児例に多発する傾向を有するのと対照的に本症は青壮年層に多く見られる。

リポイドネフローゼは小児ネフローゼの大部分を占めるが、成人ではネフローゼ症候群の約30%を占め、続いてIgA腎症を中心とする慢性メサンギウム増殖性腎炎ネフローゼ型および膜性腎症が高頻度に観察される。リポイド・ネフローゼの腎生検像は光顕的には全く正常のパターンであるが、

写真7. 膜性腎症蛍光像 (IgG×100)

糸球壁に沿ってIgGの顆粒状沈着がつかってリボン状に見える。

写真8. リポイド・ネフローゼ電顕像 (×1,500)

上皮細胞足突起の著明な癒合を見る。

電顕像で写真8に見るとき糸球壁上皮足突起の癒合を見る。蛍光像は大部分の症例で全く陰性である。膜性増殖性腎炎 (MPGN) は治療に最も抵抗性で予後の悪い疾患として注目を浴びているが、その組織像も誠に興味深く、その光顕・電顕および蛍光像は写真9, 10, 11に示すごとくである。MPGN 2型は本邦においては欧米と異り極めて低頻度に見られ、著者らはこれを経験する機会を持ち得なかった。

巣状糸球体硬化症は頻度的には極めて低いが、進行性且つ難治のネフローゼ症候群を呈する点で注目される。光顕的には写真12に示すごとく増殖性病変は認めず、巣状分節状のメサンギウム硬化

写真9. 膜性増殖性腎炎光顕像 (PAM×100)
糸球体は膨化腫大し、メサンギウム細胞の増殖と分葉形成を示し、所々に二重膜形成が観察される。

写真10. 膜性増殖性腎炎電顕像 (×1,500)
糸球壁に著明なCMI (circumferential mesangial interposition) が見られ、内皮下に多数の高電子密度のデポジットの沈着を見る。

像を特徴として、局所にリポイド顆粒・泡沫細胞等を散見する。蛍光像ではIgMおよびC₃が硬化病巣に一致して陽性所見を呈する (写真13)。

これ等の疾患の治療にはまずその一般理学的所見を検するとともに腎機能障害度を測定し、病理組織学的にも糸球体の増殖性病変・半月体形成・癒着・硬化像の有無並びにその程度および尿細管・間質病変、更には血管病変の有無等を斟酌して管理並びに治療方針を決定する。一般に腎機能正常で組織病変も軽微、尿所見も蛋白1 g/日以下

写真11. 膜性増殖性腎炎蛍光像 (IgG×100)
IgGが縁飾り状 (fringe type) に沈着している。

写真12. 巣状糸球体硬化症 (FGS) 光顕像 (PAS×100)

写真13. 巣状糸球体硬化症 (FGS) 蛍光像 (IgM)

の慢性糸球体腎炎は概して進行性に乏しく、適正な生活管理のみで悪化を見ることは極めて稀である。腎機能良好、組織所見軽微でも蛋白尿が1 g/日を超えるものは将来悪化の可能性をはらむので、

カクテル療法

一般的治療法

非ステロイド性消炎剤：インドメサシン、フルフェナム酸 等

抗凝固療法：ジビリダモール、タイクロピジン

降圧剤

食事療法

図2. 急速進行性糸球体腎炎の治療

持続漸減法

間歇漸減法 (I)

間歇漸減法 (II)

蛋白尿減少効果不十分のとき

図3. ネフローゼ症候群のステロイド療法の模式図と難治例に対する治療法

図4. 糸球体病変別の生存率

適正な生活管理と抗血小板性抗凝固剤あるいは非ステロイド系消炎剤の継続投与等が必要となる。また更に進行悪化の可能性が組織像から強く読み取れる急速進行性糸球体腎炎(RPGN)のごとき場合は図2に掲げたカクテル療法等あるいは図3の下段に示したステロイドパルス療法・血漿交換療法等を行う必要がある。教室症例の糸球体病変別の生存率を見ると図4のごとくで、リポイド・ネフローゼの予後が最も良好である。次いで膜性腎症、IgA腎症の順となるが、膜性増殖性腎炎の予後は10年で約70%の生存率と予想外に良好であり、一方巣状糸球体硬化症のそれは逆に極めて悪い結果を得た。但し死亡には透析移行例をも含めて生存率を算出した。

本学人工腎臓室について

本学に於て人工腎臓を用いて血液透析が行われたのは、昭和38年頃当時の第一外科が東大第二外科の協力の下に行ったrotating drum方式のものであったと記憶するが、手術室に機械を持込んで可成り大がかりな操作であった。その後全国各地の大学で人工腎臓室が設置され、順大にてもや、遅れて昭和44年7月に初めて人工腎臓室が本病棟1階に設けられ、1人用人工腎臓1台を搬入し血液透析を開始した。当時は多数の尿毒症患者をか、えながら機械は唯の1台で、一患者週1回kiil型ダイアサイザーを用いて8時間の透析を行い、辛うじて尿毒症病態の軽減を得るに止まり社会復帰などは到底考えにくい状況にあった。

翌45年10月人工腎臓室の中央管理機構移行と

もに3床可動となり、更に約10年を経て昭和55年同時5床運転可動となり、ポータブルの装置をも購入して救急にも備える体制をとった。昭和56年9月には逆浸透式水処理装置が導入され透析液側の不安も一掃され、やっと極めて安定した透析が可能となり、透析導入機関としての使命は概ね果し得る様になった。

なお昭和58年3月からは重炭酸透析機器も導入され現在は約8割の症例で重炭酸透析が行われている。著者らも人工腎臓室開設の早期に単に透析導入のみならず、長期慢性透析治療センターの創設を考慮し希望したが、果し得なかったのは誠に残念である。昭和44年以降59年度迄の血液透析療法導入症例は計466例であり、その年次推移は図5に示すごとく最近では大体1年間に40~50症例であり、その原疾患の疾患構成は表4に示すごとくである。またその間の急性腎不全透析導入症例は計86例でその年次推移は図6のごとくである。

急性腎不全症例中手術例は癌摘出術後あるいは急性腹症等が多く原疾患の悪化による死亡が過半を占め、透析離脱可能症例は22%と低い。また内科的症例も高齢者心・腎不全・DICの合併例等重篤の症例が多く、透析離脱例は43%に止まった(表

図5. 慢性腎不全の血液透析療法への導入症例

表4. 透析に移行した慢性腎不全の原疾患

	症例数	%
慢性糸球体腎炎	329	70.6
糖尿病性腎症	60	12.8
嚢胞腎	13	2.8
慢性腎盂腎炎	11	2.4
SLE腎炎	11	2.4
悪性高血圧	6	1.3
腎結核	6	1.3
その他	30	6.4
計	466	100

図6. 急性腎不全の血液透析療法

表5. 急性腎不全の治療成績

原因	手術後		死亡		離脱	
手術後	37例	43%	29例	78%	8例	22%
内科的	49	57	28	57	21	43
計	86例	100%	57例	66%	29例	34%

5). 慢性腎不全症例の腎移植に関しては本学で透析導入患者のうちまだ数名に止まり、いずれも国立佐倉病院その他の外部腎移植施設に依頼して今日に至ったが、本学にても免疫学研究室並びに有能な技術陣を容する泌尿器科教室との協力の下に今後積極的に学内での腎移植を推進すべきものと考ええる。

おわりに

以上著者の在任中の腎臓内科の臨床的アクティビティーのうち腎生検による原発性腎疾患の臨床病理学的研究と人工透析施設の発展を回顧しその概要を記述した。教室に於ける基礎的並びに臨床的研究面では腎糸球体基底膜の生化学、尿細管刷子縁膜での物質吸収機序、カルシウムおよびマグネシウム代謝、ビタミンD代謝等々数多くの分野に涉り教室員の努力により優れた業績を挙げ得たことは誠に喜びに堪えない。

長い年月の間、著者と労苦を共にし診療・教育・研究に励まれた教室員諸君に心から感謝するとともに、今後教室の一層の発展を祈って筆を擱く。