

総 説

感染関連糸球体腎炎に関する最近の知見

Up-to-date findings on infection-related glomerulonephritis

尾 田 高 志

Takashi ODA

東京医科大学八王子医療センター腎臓内科

Department of Nephrology, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

はじめに

感染症を契機に発症する糸球体腎炎としては、溶連菌感染後急性糸球体腎炎 (acute post-streptococcal glomerulonephritis: APSGN) が最も古くから知られた代表疾患である。APSGN は一定の潜伏期 (平均 10 日間) を経て急性に発症し、腎炎発症時すでに溶連菌感染は治癒していることが多い。小児期に好発し、予後良好な疾患として知られてきた¹⁾²⁾。

過去 30 年間で感染症に伴う腎炎の疫学に大きな変化がみられ、最近では小児期の単純で予後良好な APSGN 例が減少し³⁾、合併症を伴う高齢者の感染後腎炎が増加してきた。このような症例では予後は必ずしも良好ではなく、腎炎発症時に感染症が終息することなく進行中であることが多いため、感染関連糸球体腎炎 (infection related glomerulonephritis: IRGN) と呼称されるようになってきた⁴⁾⁵⁾。中でも注目されているのが、糖尿病などの背景疾患を有する高齢者においてブドウ球菌感染症に伴ってみられる IgA の沈着を伴う急性糸球体腎炎で、IgA 優位沈着性感感染関連糸球体腎炎 (IgA dominant-infection related glomerulonephritis: IgA-IRGN) と呼ばれる⁵⁻⁸⁾。

IRGN をどのように定義してどのような病態までを含めるかは議論のあるところであるが、Nasr らの基準⁵⁾ (表 1) に従えば、各種感染症後の急性糸球体腎炎以外に膜性増殖性糸球体腎炎 (membranoproliferative glomerulonephritis: MPGN) の一部、特に病理組織学的な新しい疾患概念である C3 腎症⁹⁾や、紫斑病性腎炎 (Henoch-Schönlein purpura nephritis: HSPN) の一部も含まれるものと思われる。

代表疾患である APSGN は一般に予後良好であるため治る疾患として軽視されがちであったが、先に触れた IgA-IRGN などは慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) として進行することが多く、予後不良のことが多い⁸⁾。さらに、長年の研究にもかかわらず未だ不明な点が多いヒト糸球体腎炎の発症機序を解析する上で疾病の起始・経過・転帰が最もはっきりした糸球体腎炎である APSGN は極めて興味深い研究対象でもある。すなわち APSGN の発症機序の解明は、感染症と関連した多くの糸球体疾患の発症機序解明の突破口になりうる可能性がある。

本稿では我々が深く関与してきた APSGN の発症機序に関する知見を詳しくまとめた上で、我々が最近提唱している溶連菌感染関連腎炎 (streptococcal-

平成 27 年 3 月 23 日受付、平成 27 年 4 月 28 日受理

キーワード：溶連菌感染後急性糸球体腎炎 (acute post-streptococcal glomerulonephritis: APSGN)、感染関連糸球体腎炎 (infection related glomerulonephritis: IRGN)、nephritis-associated plasmin receptor (NAP1r)、IgA 優位沈着性感感染関連糸球体腎炎 (IgA dominant-infection related glomerulonephritis: IgA-IRGN)、C3 腎症
(別冊請求先：〒193-0998 東京都八王子市館町 1163)

TEL : 042-665-5611 (内線 : 7747) FAX : 042-665-1796

表1 感染関連糸球体腎炎の診断基準

1. 腎炎発症前あるいは発症時における感染症の存在
(臨床・検査成績)
2. 血清補体価の低下
3. 光顕上の管内増殖性・滲出性糸球体腎炎像
4. 蛍光抗体上の C3 dominant もしくは co-dominant 所見
5. 電顕上の hump 様の上皮下 deposit の存在

上記5項目中3項目以上を満たす症例

(文献5.より改変、引用)

infection related nephritis: SIRN) という疾患概念や、IgA-IRGN、C3 腎症など最近提唱されてきた新しい疾患概念に関して、感染菌種や宿主の背景の違いによる腎炎の病像の相違という観点から概説する。

I. APSGN の臨床経過

APSGN は、溶連菌の先行感染、潜伏期ののちに、突然の乏尿、血尿、浮腫、高血圧など、急性腎炎症候群を呈して発症する。尿所見異常として血尿は必発の所見であり、蛋白尿もほぼ全例にみられるが、一般に軽度でネフローゼ症候群を呈するのは10%以下である。血液検査に関して診断する上で最も重要な所見は、APSGN のほぼ全例でみられる血清補体価 (CH50) の一過性低下である。補体成分として C3 の減少が著しく C4 は通常正常であることから、主として副経路の関与が考えられている。また、補体制御蛋白の遺伝的な変異や C3 nephritic 因子の存在により副経路の制御異常がある症例では、低補体価及び腎炎性の尿所見異常が遷延し、APSGN 様に発症しながら C3 腎症としての臨床経過、組織所見を呈する可能性が報告され注目されている¹⁰⁾¹¹⁾。その他の血液検査所見として、先行する溶連菌感染に伴い抗ストレプトリジン O (ASO) や抗ストレプトキナーゼ (ASK) などの血清学的な指標が有意に上昇する。免疫グロブリンは初期に IgG、IgM が高値となることがあるが、通常 IgA は正常である。血清クレアチニンが異常高値となることは比較的まれであるが、BUN の上昇はしばしば認められ GFR は低下している。

小児例の大半は、尿所見、腎機能ともに比較的短期間で完全に正常化する。しかしながら先に触れたように、尿所見や腎機能障害が遷延する非典型例が稀に存在し、このような症例においてしばしば補体副経路の制御異常を認めることが報告されてい

る¹²⁾。また、アボリジニにおける疫学検討では CKD の発症に関与している可能性が報告され¹³⁾、長期間における予後は必ずしも明らかとは言えない。但し少なくとも中期的には予後が良好であることから、腎症に対する治療は対症的に行う。すなわち急性期に食塩、水分、蛋白の制限、高カロリーを基本とする食事療法を実施するとともに安静臥床とし、回復期、治癒期にかけて徐々に活動レベルをアップする¹⁴⁾。浮腫、高血圧の程度に合わせ、ループ利尿剤、Ca 拮抗薬などを適宜使用する。本症に対するステロイドや免疫抑制薬の有効性は確認されていないが、半月体形成を伴う急速進行例などにおいては一般に使用される。

II. APSGN の腎炎惹起性因子と発症機序

APSGN が溶連菌由来の何らかの物質により糸球体が障害されて発症することは間違いなく、溶連菌中に含まれ腎炎惹起の主因となる物質：腎炎惹起性因子を同定することは、最も本質的で重要な課題である。長年にわたりこの課題に関する多くの研究が報告されてきたが、近年、患者血清への反応性や糸球体への沈着性などから有力候補が2つ上がってきた。1 つは streptococcal pyrogenic exotoxin B (SPEB)³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾ である。SPEB は溶連菌の菌体外蛋白で、APSGN 患者血清中の抗 SPEB 抗体価が著しく高値であることや、蛍光抗体法で APSGN 患者の糸球体に SPEB が高率に陽性であることなどが報告されている¹⁵⁾。SPEB の糸球体内での局在は報告により異なるものの一般に上皮下の deposit 内に局在するとされ、*in situ*、あるいは循環血中で免疫複合体を形成し補体の活性化などを介して糸球体障害を惹起すると考えられている¹⁶⁾。

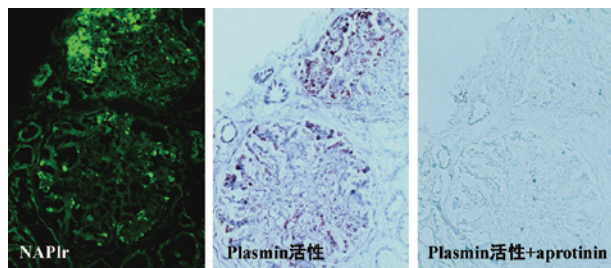
一方、吉澤らは SPEB と異なる新しい腎炎惹起性蛋白を溶連菌菌体内成分から抽出し、それが既に報告されていた溶連菌の plasmin receptor (Plr) と同一物質であることが判明したため nephritis-associated plasmin receptor (NAPlr) と名付けて報告した¹⁷⁾¹⁸⁾。Plr は溶連菌の GAPDH と同一物質であることが知られており、NAPlr は溶連菌中に普遍的に存在する GAPDH と同一物質と考えられる。患者血清中の抗 NAPlr 抗体価を Western blotting で解析したところ発症1ヶ月以内の APSGN 患者では92%に陽性であり、その抗体価も単なる溶連菌上気道感染患者や正常コントロールよりもはるかに高い値であった。さらに、

表 2 APSGN、Non-APSGN、正常コントロールにおける NAPlr の糸球体への陽性頻度

Biopsy specimens	Onset to biopsy	Glomerular NAPlr (+)	
APSGN	1-14 days	25/25	(100%)
	15-30 days	11/18	(61%)
	31-90 days	0/7	(0%)
	Total	36/50	(72%)
Non-APSGN		4/100	(4%)
Normal kidneys		0/10	(0%)

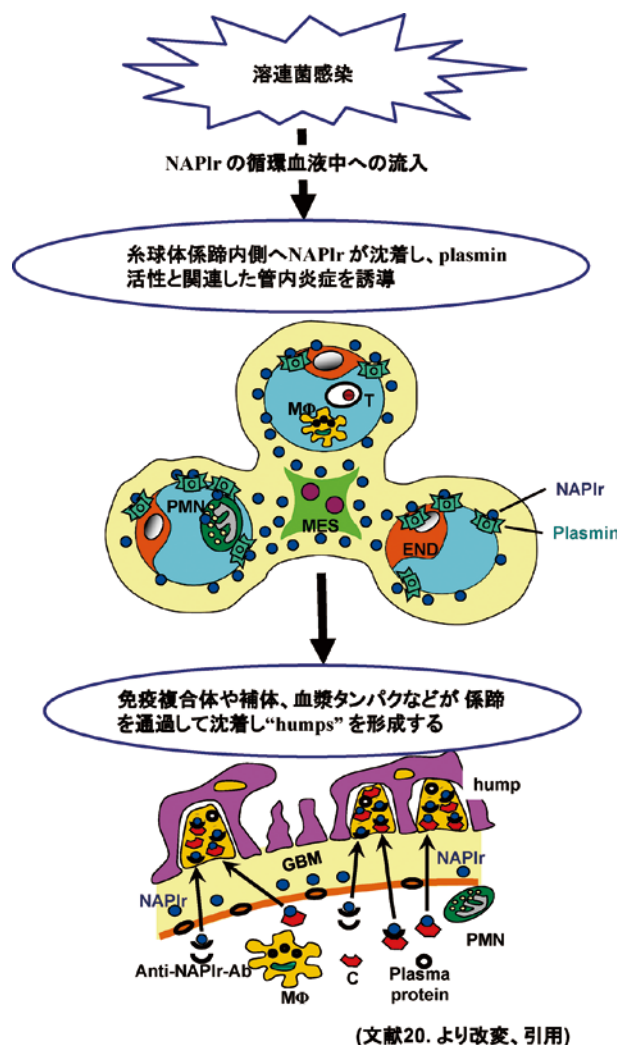
(文献 17. より改変、引用)

ウサギ抗 NAPlr 抗体を作成し APSGN 患者糸球体における NAPlr 抗原の局在を調べたところ発症後 1～30 日の患者の 84%、発症後 2 週以内の患者では 100% において糸球体への沈着が証明された (表 2)¹⁷⁾。また、plasmin 感受性合成基質を用いて組織内の plasmin 活性を *in situ* で検出する zymography の系を確立し、APSGN 患者の腎生検組織を解析したところ、糸球体内の NAPlr 沈着部位は zymography で同定される plasmin 活性陽性部位とほぼ一致していることが判明した (図 1)¹⁹⁾。これらから、図 2 のような発症機序を想定している。溶連菌感染により血中に出現した NAPlr は糸球体に沈着し、まずは Plr として plasmin 活性の保持に働き plasmin による糸球体障害を誘導する。plasmin は直接・間接に広範な細胞外基質を分解しうるため糸球体内で基底膜やメサンギウムを障害し、それらの透過性を亢進させる。さらに plasmin には単球、好中球を集積し炎症を誘導する作用も知られており APSGN で



(文献 19. より改変、引用)

図 1 溶連菌感染後急性糸球体腎炎 (acute post-streptococcal glomerulonephritis: APSGN) 患者腎生検組織連続切片における nephritis-associated plasmin receptor (NAPlr) (FITC: 緑) 及び plasmin 活性 (*in situ* zymography: 赤褐色) 染色像。NAPlr の沈着パターンに一致して強い plasmin 活性がみられ、この陽性像は plasmin 抑制剤である aprotinin を加えることにより消失する。



(文献 20. より改変、引用)

図 2 NAPlr を介した APSGN の糸球体障害機序 (尾田らによる仮説)

みられる著しい炎症細胞集積の初期病変形成に関与する。ついで潜伏期をもって形成される抗体が循環血中もしくは局所で免疫複合体を形成し、障害され透過性の亢進した糸球体基底膜を通過して上皮下に沈着し hump となる²⁰⁾。NAPlr には補体の副経路を直接活性化する能力が知られ¹⁸⁾、血中で補体を活性化するものと考えられるが、糸球体局所では免疫複合体の形成にも伴い補体が活性化され細胞浸潤がさらに加速する。急性期の糸球体内には好中球以外に Mφ や CD4+ T 細胞の浸潤とともに、増殖細胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen: PCNA) 陽性の内皮細胞やメサンギウム細胞など在住細胞の増殖もみられ (図 3A)²¹⁾、NAPlr に対する細胞性免疫機序も関与して著しい糸球体内細胞増多が完成するものと考えられる。一方、著明な細胞増多からの修復には病初期から糸球体内でみられるアポトーシスの関

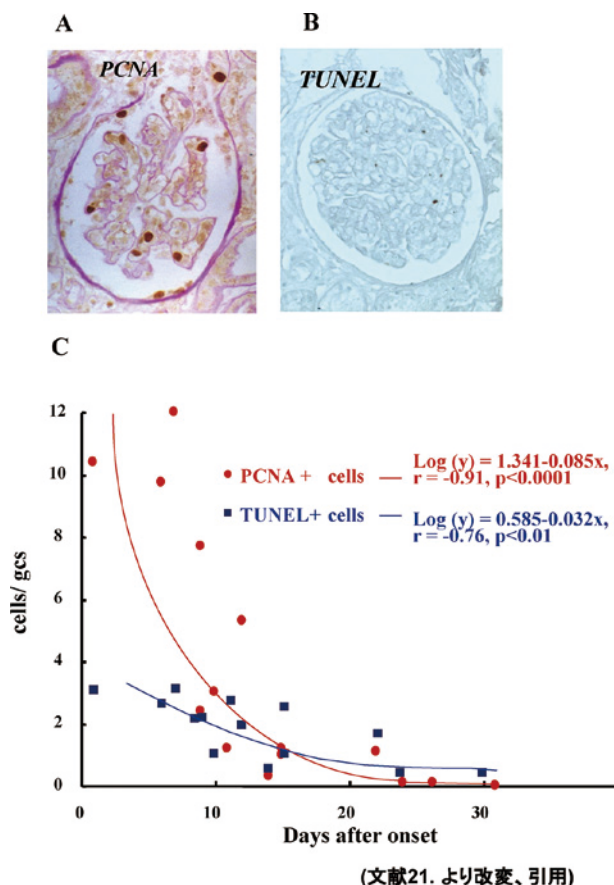


図3 A: 発症早期のAPSGN症例のPCNA染色像(背景をPASで染色)。糸球体内には、管内を主体に増殖細胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen: PCNA) 陽性の増殖細胞が多数みられる。
 B: 同一症例のTUNEL染色像(メチルグリーン核染)。糸球体内にTUNEL陽性のアポトーシス細胞も多数みられる。
 C: PCNA陽性増殖細胞とTUNEL陽性アポトーシス細胞の経時変化。両者ともに発症早期に多く次第に減少するが、減少速度が、増殖細胞に比べてアポトーシス細胞が遅く、発症後期においてはアポトーシスが優位になり、管内増殖の修復に関与する。

与が考えられる(図3B,C)²²⁾。plasmin活性は微量ながらAPSGN患者の尿中で検出され診断に役立つ可能性もある(図4A,B)²³⁾。

APSGNの腎炎惹起性物質に関して、これら二つの全く異なる報告がされたため論争となった²⁴⁾²⁵⁾。この点に関してRodriguez-Iturbeらは、図5のようにNAPlrは糸球体係蹄の内側からplasmin活性を介して直接的に、SPEBは陽性荷電を有するため糸球体係蹄の外側、上皮下で免疫複合体を形成することにより補体活性化を介して、別の部位から糸球体障害に協調して関与するという折衷的な機序を総説に報告した¹⁶⁾。しかしながらSPEB説を提唱するBatsford先生から抗SPEB抗体を分与いただき、同

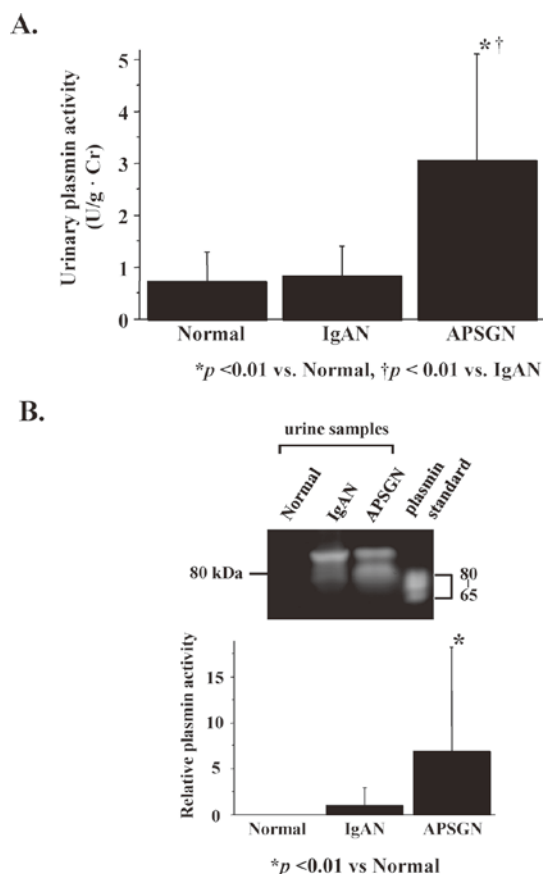
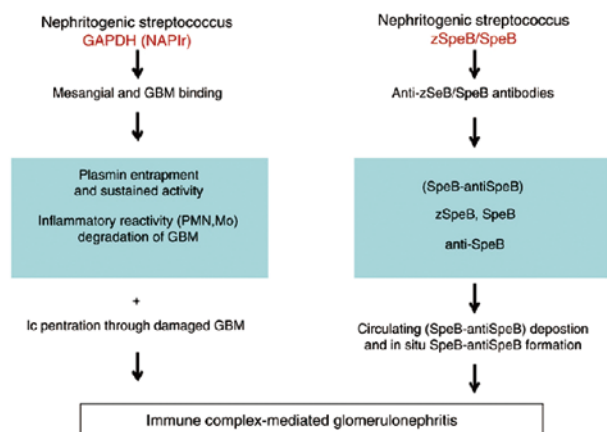


図4 A: 健常者(Normal)、IgA腎症(IgAN)患者及びAPSGN患者尿中のplasmin活性(尿中クレアチニン濃度で補正)。
 $*p < 0.01$ vs. Normal, $\dagger p < 0.01$ vs. IgAN
 B: 健常者(Normal)、IgA腎症(IgAN)患者及びAPSGN患者尿のcasein gel zymography解析。80 kDのbandがplasmin活性を示す。
 $*p < 0.01$ vs. Normal

一の抗体・方法を用いてAPSGN患者腎組織の二重染色を実施したところ、予想外にNAPlrとSPEBはほぼ同様のdistributionで糸球体に沈着していることが判明した(図6)²⁶⁾。このことから、我々はSPEBとNAPlrは別の部位から作用するわけではなく、SPEB-NAPlr-plasminの3者はcomplexを形成し共同して腎炎惹起に関与しているものと考えている。

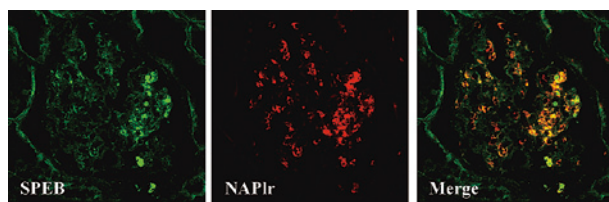
III. 溶連菌感染関連腎炎 (SIRN)

NAPlrの糸球体への沈着は他の糸球体疾患と明らかに異なり、早期APSGNで非常に高率である¹⁷⁾ことから、NAPlrの組織染色はAPSGNの診断に有用である。しかしながら多数の症例を検討する中で、



(文献16. より改変、引用)

図5 streptococcal pyrogenic exotoxin B (SPEB) と NAPlr を介した APSGN の糸球体障害機序 (Rodriguez-Iturbe らによる仮説)



(文献26. より改変、引用)

図6 APSGN 患者腎生検組織における SPEB (FITC: 緑) と NAPlr (Alexa Fluor 594: 赤) の二重染色像。Merge 像で非常に類似した局在がわかる。

NAPlr 沈着・plasmin 活性が APSGN 以外にも Dense deposit 病 (DDD)²⁷⁾²⁸⁾ や C3 糸球体腎炎 (C3 glomerulonephritis: C3-GN)²⁹⁾ すなわち C3 腎症や、HSPN³⁰⁾ など、他の糸球体疾患でもみられることが判明してきた。これら症例においても NAPlr 沈着部位と plasmin 活性の陽性部位はほぼ一致しており、その染色パターンからは APSGN との鑑別は不可能であった。さらにこれら症例の大半は血液検査で ASO、ASK の上昇を伴い、糸球体には管内増殖性変化がみられ、電顕では上皮下沈着物を認めるなど共通の特徴があることが判明してきた。これらのことから、我々は C3 腎症、HSPN などの症例の一部に溶連菌感染により NAPlr が糸球体に沈着し plasmin 活性を介して糸球体病変が形成され発症する一群が存在するものと考え、このような病態を APSGN も含めて SIRN と総称することを提唱している²⁰⁾。この疾患概念に関連して今後解明すべき重

要な点は、NAPlr がはたして溶連菌だけに特異的なものなのかという疑問である。NAPlr は先に述べたとおり溶連菌の GAPDH と同一物質であり、種を超えて普遍的に発現し各種細菌間で高いホモロジーを有する可能性が考えられる。従って、抗 NAPlr 抗体は溶連菌以外の菌種の GAPDH にも交叉反応を示す可能性が高い。また機能の面での共通性も十分考えられ、実際、他の菌種の GAPDH においても plasmin (ogen) 結合活性が報告されている³¹⁾³²⁾。これらのことから、他の菌種による IRGN においても糸球体に GAPDH の沈着と plasmin 活性がみられる可能性が考えられる。この推察が正しければ SIRN という名称は正しくなく、むしろより広く NAPlr 陽性糸球体腎炎、もしくは plasmin 活性関連糸球体腎炎と呼ぶべきで、IRGN の重要な一角をなすものと考えられる。

IV. 感染菌の違いによる IRGN の病像：

IgA-IRGN など

IRGN の先行感染として、連鎖球菌・ブドウ球菌・肺炎球菌・肺炎桿菌などの細菌、パルボ・サイトメガロ・EB・風疹・麻疹などのウイルス、その他マイコプラズマなど多彩な原因菌が報告されているが、先行感染の違いによって IRGN の病像が微妙に異なることが知られている。

ヒトパルボウイルス B19 (HPV-B19) は伝染性紅斑の原因ウイルスとして知られるが、近年 IRGN の原因としても注目されている³³⁾³⁴⁾。HPV-B19-IRGN は、女性に多く、しばしば紅斑・抗核抗体がみられ、血清補体価は APSGN と異なり C3 のみでなく C4 も低値のことが多い。腎症は APSGN に比較し全般に軽症である。組織所見の特徴は蛍光抗体法で C3 以外に IgM や IgG などもしばしば陽性であること、電顕にて高電子密度沈着物が内皮下主体にみられる点である。最近我々は、HPV-B19 感染が 4 年以上の長期にわたって継続し、低補体血症、尿所見異常が持続した症例に関して腎生検組織像を発症時と 4 年後の 2 回にわたって観察しえた。組織所見は、初回腎生検では管内への強い細胞浸潤を伴う急性糸球体腎炎様の組織像を呈していたが、二回目の生検組織ではメサンギウム増殖・係蹄の二重膜化など MPGN 様の組織像へと移行がみられた。すなわち単一のウイルス感染であっても、感染期間の長短により呈する組織所見は急性糸球体腎炎様の像から

MPGN 様の所見へと変わりうることを示す症例であった³⁵⁾。

一方、先に触れたが、ブドウ球菌感染に伴って急性腎炎症候群で発症し血清補体価の低下を伴い組織学的に IgA 沈着を伴う管内増殖性糸球体腎炎は、IgA-IRGN とよばれ急性糸球体腎炎の亜型として最近話題になっている。IgA-IRGN は高齢者に多く、発症時しばしば急性腎不全をきたしており重症である⁸⁾。光顕・電顕所見は APSGN に類似しており、著明な好中球浸潤を伴う管内増殖像を呈し、上皮下に hump もみられる。しかし蛍光抗体法では C3 の他に IgA の強い沈着を伴う。本疾患は最近提唱されてきた新しい概念であり、Koyama らによって報告された MRSA 感染後糸球体腎炎³⁶⁾ との異同や IgA 腎症との鑑別が問題となると同時に IgA 腎症の発症機序に関して示唆に富む興味深い疾患といえる。

V. 宿主の免疫学的背景による病像の違い：

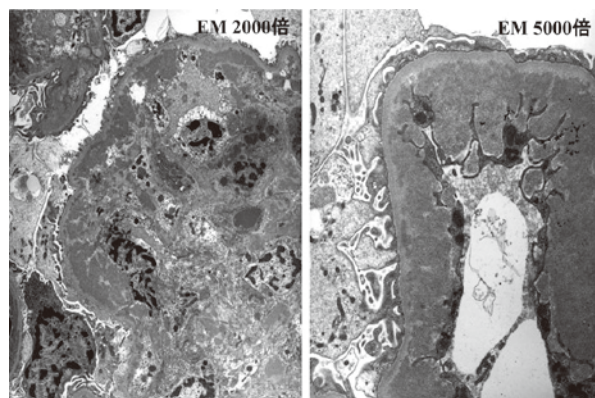
C3 腎症

宿主の遺伝的・環境的な要因による免疫学的な背景の違いは感染する菌種に影響を与えるとともに腎症の病像にも影響するものと考えられる。先に触れたが、宿主が補体制御蛋白の遺伝的な変異などにより副経路の制御異常をもつ症例では、溶連菌感染に伴って発症した急性糸球体腎炎が治癒することなく遷延し C3 腎症へと進展する可能性が報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。C3 腎症とは、従来 MPGN として一括されていた疾患群から、蛍光抗体法で糸球体への免疫グロブリンの沈着をほとんど認めず C3 のみの優位な沈着を示すという基準で病理組織学的に切り出された新しい疾患概念であり、DDD と C3-GN を含む⁹⁾。III 項で触れたように、一部の C3 腎症においては糸球体内への NAP1r 沈着、plasmin 活性が APSGN 症例と同様のパターンでみられ²⁷⁻²⁹⁾、C3 腎症のなかに溶連菌感染が原因となって発症する一群が存在することが強く示唆される。

C3 腎症の疾患概念がまだ十分に確立していないこともあり、先に述べたような感染症を契機に発症し宿主の特性のために遷延する尿所見異常をどのように解釈するかは異論のあるところである。すなわち溶連菌などの感染症が発症に関与した C3 腎症としてとらえる報告³⁷⁾ と、非典型的な経過を示す急性糸球体腎炎の亜型としてとらえる報告¹²⁾ とがあ

る。また、これまで記載してきたのは発症のトリガーになる感染症自体は終息しているにもかかわらず、宿主の特異な背景（補体制御因子の異常）により宿主内での糸球体障害機序（異常な補体活性化）が持続するために腎炎が感染とは無関係に遷延してしまう状況であるが、一方で腎炎発症に関係する感染症自体が完全に治癒せず遷延持続するために腎炎も遷延してしまう場合もある。前項で紹介した HPV-B19-IRGN 例はまさにそのような症例で、本来短期間で完治するはずの HPV-B19 がなんらかの患者さんの背景のため完治せず、腎臓内で感染が継続し、血清中 IgM 型抗体価の持続、低補体血症、腎炎性尿所見の遷延などが観察された³⁵⁾。

さらに宿主の背景の違いにより同一疾患であっても形成される糸球体病変に大きな差異が生じる可能性を示唆する興味深い症例報告を紹介する。一例は我々が経験した 16 歳男児例である。溶連菌感染の後、2 週間の潜伏期を経て高度の蛋白尿を伴う急性腎不全で発症。C3 主体の血清補体価の低下や尿異常所見などが保存的な治療のみで正常化した経過や、腎生検の光顕像（管内増殖性腎炎）・蛍光抗体像（C3 のみ顆粒状陽性）などからは APSGN が考えられたが、電顕では図 7 のごとく MPGN (C3-GN) を思わせる著しい内皮下の deposit のみを認め上皮下の沈着物は全く認めなかった。すなわち溶連菌感染でも宿主の背景によっては病期に関係なく上皮下沈着を伴わない MPGN (C3-GN) に類似した著明な内皮下 deposit をきたしうることを示唆する症例



(文献38. より改変、引用)

図 7 特異な電顕像を示した APSGN 患者腎生検組織。APSGN に特徴的な上皮下の deposit はみられず、内皮下に膜性増殖性糸球体腎炎類似の著明な deposit がみられる。

であった³⁸⁾。本例は保存的な治療のみで完全に治癒した臨床経過から APSGN と最終的に診断したが、当初の病理所見と検査成績のみからは APSGN と C3-GN (MPGN) との鑑別は極めて困難である。Heptinstall の腎病理学書にも同様の記載があり、臨床経過を詳細にフォローしない限り組織像だけでは病理医であっても APSGN と MPGN の鑑別が不可能な症例があることが記載されている (Heptinstall's Pathology of the Kidney, 6th Ed. Vol 1, p 357)。さらに補体制御に明らかな異常のない APSGN 例であっても血清補体価の正常化に 10 ヶ月以上という長期間を要した症例が報告されており³⁹⁾、APSGN と C3-GN (MPGN) の鑑別は実は臨床所見をあわせても難しいことがある。一方 Long らは、66 歳のブドウ球菌感染症患者にみられた IgA-IRGN において、本例と類似した上皮下の沈着物を伴わない MPGN 様の著しい内皮下 deposit を認めた症例を報告している⁴⁰⁾。

おわりに

IRGN は、感染症という外因が腎臓に対して臨床的・組織学的にどのような影響を与えるのか、その影響が、外因の違い、宿主の背景の違い、病期の違いなどによって、どのように変わるのか、といった点に関して重要な情報を提供してくれる貴重な疾患といえる。我々は APSGN の腎炎惹起性因子とその発症機序を追求してきたが、その解析は APSGN の発症機序ばかりではなく IRGN 全般に関係する新しい展開を生みつつある。しかしながら今後解明すべきテーマは数多く残されており、これらの課題を解決し APSGN の発症機序の全容を明らかにすることから、IRGN さらには慢性糸球体腎炎全般の発症機序解明の突破口となることを期待したい。

文 献

- 1) 吉澤信行、尾田高志：急性糸球体腎炎症候群。最新内科学大系 56 (荒川正昭、長澤俊彦 専門編集) 3-30, 中山書店 (東京) 1995
- 2) 尾田高志、山本浩仁郎、武智華子、吉澤信行、熊谷裕生：溶連菌感染後急性糸球体腎炎。別冊 日本臨床 感染症症候群 (第 2 版) 下 臓器別感染症編。395-399, 日本臨床社 (大阪) 2013
- 3) Rodriguez-Iturbe B, Musser JM : The current state of poststreptococcal glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* **19** : 1855-1864, 2008
- 4) Nasr SH, Fidler ME, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Zoller A, Stokes MB, Markowitz GS, D'Agati VD : Postinfectious glomerulonephritis in the elderly. *J Am Soc Nephrol* **22** (1) : 187-195, 2011
- 5) Nasr SH, Radhakrishnan J, D'Agati VD : Bacterial infection-related glomerulonephritis in adults. *Kidney Int* **83** : 792-803, 2013
- 6) Satoskar AA, Nadasdy G, Plaza JA, Sedmak D, Shidham G, Hebert L, Nadasdy T : Staphylococcus infection-associated glomerulonephritis mimicking IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* **1** : 1179-1186, 2006
- 7) Worawichawong S, Girard L, Trpkov K, Gough JC, Gregson DB, Benediktsson H : Immunoglobulin A-dominant postinfectious glomerulonephritis : frequent occurrence in nondiabetic patients with Staphylococcus aureus infection. *Hum Pathol* **42** : 279-284, 2011
- 8) Nasr SH, D'Agati VD : IgA-Dominant Postinfectious Glomerulonephritis : A New Twist on an Old Disease. *Nephron Clin Pract* **119** : c18-c26, 2011
- 9) Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, Smith RJ, Haas M, Appel GB, Alpers CE, Bajema IM, Bedrosian C, Braun M, Doyle M, Fakhouri F, Fervenza FC, Fogo AB, Frémeaux-Bacchi V, Gale DP, Goicoechea de Jorge E, Griffin G, Harris CL, Holers VM, Johnson S, Lavin PJ, Medjeral-Thomas N, Paul Morgan B, Nast CC, Noel LH, Peters DK, Rodríguez de Córdoba S, Servais A, Sethi S, Song WC, Tamburini P, Thurman JM, Zavros M, Cook HT : C3 glomerulopathy : consensus report. *Kidney Int* **84** : 1079-1089, 2013
- 10) Vernon KA, Goicoechea de Jorge E, Hall AE, Frémeaux-Bacchi V, Aitman TJ, Cook HT, Hangartner R, Koziell A, Pickering MC : Acute presentation and persistent glomerulonephritis following streptococcal infection in a patient with heterozygous complement factor H-related protein 5 deficiency. *Am J Kidney Dis* **60** : 121-125, 2012
- 11) Prasto JI, Kaplan BS, Russo P, Chan E, Smith RJ, Meyers KE : Streptococcal infection as possible trigger for dense deposit disease (C3 glomerulopathy). *Eur J Pediatr* **173** : 767-772, 2014
- 12) Sethi S, Fervenza FC, Zhang Y, Zand L, Meyer NC, Borsa N, Nasr SH, Smith RJ : Atypical postinfectious glomerulonephritis is associated with abnormalities in the alternative pathway of complement. *Kidney Int* **83** : 293-299, 2013
- 13) Hoy WE, White AV, Dowling A, Sharma SK, Bloomfield H, Tipiloura BT, Swanson CE, Mathews JD, McCredie DA : Post-streptococcal glomerulonephritis is a strong risk factor for chronic kidney disease in later life. *Kidney Int* **81** : 1026-1032, 2012
- 14) 尾田高志、山本浩仁郎、熊谷裕生：溶連菌感染後急性糸球体腎炎：EBM 腎臓病の治療 (富野康日己、柏原直樹、南学正臣編) 33-38、中外

- 医学社（東京）2011
- 15) Cu GA, Mezzano S, Bannan JD, Zabriskie JB : Immunohistochemical and serological evidence for the role of streptococcal proteinase in acute post-streptococcal glomerulonephritis. *Kidney Int* **54** : 819-826, 1998
 - 16) Rodriguez-Iturbe B, Batsford S : Pathogenesis of poststreptococcal glomerulonephritis a century after Clemens von Pirquet. *Kidney Int* **71** : 1094-1104, 2007
 - 17) Yamakami K, Yoshizawa N, Wakabayashi K, Takeuchi A, Tadakuma T, Boyle MD : The potential role for nephritis-associated plasmin receptor in acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Methods* **21** : 185-197, 2000
 - 18) Yoshizawa N, Yamakami K, Fujino M, Oda T, Tamura K, Matsumoto K, Sugisaki T, Boyle MD : Nephritis-associated plasmin receptor and acute poststreptococcal glomerulonephritis : characterization of the antigen and associated immune response. *J Am Soc Nephrol* **15** : 1785-1793, 2004
 - 19) Oda T, Yamakami K, Omasu F, Suzuki S, Miura S, Sugisaki T, Yoshizawa N : Glomerular plasmin-like activity in relation to nephritis-associated plasmin receptor in acute poststreptococcal glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* **16** : 247-254, 2005
 - 20) Oda T, Yoshizawa N, Yamakami K, Sakurai Y, Takeuchi H, Yamamoto K, Oshima N, Kumagai H : The role of nephritis-associated plasmin receptor (NAPlr) in glomerulonephritis associated with streptococcal infection. *J Biomed Biotechnol* **2012** : 1-9, 2012
 - 21) Oda T, Yoshizawa N, Takeuchi A, Nakabayashi I, Nishiyama J, Ishida A, Tazawa K, Murayama M, Hotta O, Taguma Y : Glomerular proliferating cell kinetics in acute post-streptococcal glomerulonephritis (APSGN). *J Pathol* **183** : 359-368, 1997
 - 22) Oda T, Yoshizawa N, Yamakami K, Ishida A, Hotta O, Suzuki S, Miura S : Significance of glomerular cell apoptosis in the resolution of acute post-streptococcal glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* **22** : 740-748, 2007
 - 23) Oda T, Tamura K, Yoshizawa N, Sugisaki T, Matsumoto K, Hattori M, Sawai T, Namikoshi T, Yamada M, Kikuchi Y, Suzuki S, Miura S : Elevated urinary plasmin activity resistant to alpha2-antiplasmin in acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* **23** : 2254-2259, 2008
 - 24) Batsford SR, Mezzano S, Mihatsch M, Schiltz E, Rodriguez-Iturbe B : Is the nephritogenic antigen in post-streptococcal glomerulonephritis pyrogenic exotoxin B (SPE B) or GAPDH ? *Kidney Int* **68** : 1120-1129, 2005
 - 25) Yoshizawa N, Yamakami K, Oda T : Nephritogenic antigen for acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Kidney Int* **69** : 942-943, 2006
 - 26) Oda T, Yoshizawa N, Yamakami K, Tamura K, Kuroki A, Sugisaki T, Sawanobori E, Higashida K, Ohtomo Y, Hotta O, Kumagai H, Miura S : Localization of nephritis-associated plasmin receptor in acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Human Pathol* **41** : 1276-1285, 2010
 - 27) Sawanobori E, Umino A, Kanai H, Matsushita K, Iwasa S, Kitamura H, Oda T, Yoshizawa N, Sugita K, Higashida K : A prolonged course of Group A streptococcus-associated nephritis : a mild case of dense deposit disease (DDD) ? *Clin Nephrol* **71** : 703-707, 2009
 - 28) Suga K, Kondo S, Matsuura S, Kinoshita Y, Kitano E, Hatanaka M, Kitamura H, Hidaka Y, Oda T, Kagami S : A case of dense deposit disease associated with a group A streptococcal infection without the involvement of C3NeF or complement factor H deficiency. *Pediatr Nephrol* **25** : 1547-1550, 2010
 - 29) Okabe M, Tsuboi N, Yokoo T, Miyazaki Y, Utsunomiya Y, Hosoya T : A case of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis with a transient glomerular deposition of nephritis-associated plasmin receptor antigen. *Clin Exp Nephrol* **16** : 337-341, 2012
 - 30) Kikuchi Y, Yoshizawa N, Oda T, Imakiire T, Suzuki S, Miura S : Streptococcal origin of a case of Henoch-Schoenlein purpura nephritis. *Clin Nephrol* **65** : 124-128, 2006
 - 31) Bergmann S, Rohde M, Hammerschmidt S : Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase of *Streptococcus pneumoniae* is a surface-displayed plasminogen-binding protein. *Infect Immun* **72** : 2416-2419, 2004
 - 32) Modun B, Williams P : The staphylococcal transferrin-binding protein is a cell wall glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. *Infect Immun* **67** : 1086-1092, 1999
 - 33) Ieiri N, Hotta O, Taguma Y : Characteristics of acute glomerulonephritis associated with human parvovirus B19 infection. *Clin Nephrol* **64** : 249-257, 2005
 - 34) Waldman M, Kopp JB : Parvovirus B19 and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol* **2** : 47-56, 2007
 - 35) Uchida T, Oda T, Watanabe A, Yamamoto K, Katsurada Y, Shimazaki H, Tamai S, Kumagai H : Transition from endocapillary proliferative glomerulonephritis to membranoproliferative glomerulonephritis in a patient with a prolonged human parvovirus B19 infection. *Clin Nephrol* **82** : 62-67, 2014
 - 36) Koyama A, Kobayashi M, Yamaguchi N, Yamagata K, Takano K, Nakajima M, Irie F, Goto M, Igarashi M, Iitsuka T, Aoki Y, Sakurai H, Sakurayama N, Fukao K : Glomerulonephritis associated with MRSA infection : a possible role of bacterial superantigen. *Kidney Int* **47** : 207-216, 1995
 - 37) Sandhu G, Bansal A, Ranade A, Jones J, Cortell S,

- Markowitz GS : C3 glomerulopathy masquerading as acute postinfectious glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* **60** : 1039-1043, 2012
- 38) Uchida T, Oda T, Watanabe A, Izumi T, Higashi K, Kushiyama T, Miura S, Kumagai H : Clinical and histologic resolution of poststreptococcal glomerulonephritis with large subendothelial deposits and kidney failure. *Am J Kidney Dis* **58** : 113-117, 2011
- 39) Payne D, Houtman P, Browning M : Acute post-streptococcal glomerulonephritis associated with prolonged hypocomplementaemia. *J Clin Pathol* **61** : 1133-1135, 2008
- 40) Long JA, Cook WJ : IgA deposits and acute glomerulonephritis in a patient with staphylococcal infection. *Am J Kidney Dis* **48** : 851-855, 2006