

最終講義



我が思い出の腎炎たち
My memorable glomerulonephritis
I have ever experienced in Nephrology

小林 正 貴
Masaki KOBAYASHI

東京医科大学茨城医療センター腎臓内科
Department of Nephrology, Tokyo Medical University Ibaraki Medical Center

I. はじめに

私は1980年に筑波大学医学専門学群を卒業し、筑波大学附属病院で6年間の内科研修医生活（ジュニアレジデント2年、シニアレジデント2年、チーフレジデント2年）を行いました。このシニアレジデント時代の1982年に腎臓内科に入局しました。腎臓内科では腎の免疫病理に興味を湧き、研修医終了の6年後に当時の腎臓内科教授であられた故東條静夫先生の命により、当時助教の小山哲夫先生（現筑波大学名誉教授、元茨城県立医療大学学長）の指導の下、免疫病理学的研究に従事させて頂きました。以来、腎炎に関わる実験的、臨床的研究を行ってきました。本日は、思い出の腎炎についての研究成果の一端を発表し、最終講義としたいと思います。

II. 実験的膜性腎症

小山先生の指導の下で最初にやらせて頂いたのが、膜性腎症（membranous nephropathy, MN）の発症機序の解明についての研究です。膜性腎症（または膜性糸球体腎炎）は臨床的に高壮年期に好発するネフローゼ症候群を呈する代表的な疾患で、腎組織所見（図1）は、光学顕微鏡で増殖性所見は認めず、

糸球体糸球壁の肥厚のみを認める疾患です。蛍光抗体法ではIgG、C3の糸球体糸球壁への沈着が見られ、電子顕微鏡では糸球体基底膜上皮下に高電子密度沈着物（electron dense deposits, EDDs）が観察されます。

1. 膜性糸球体腎炎における基底膜上皮沈着物の発症機序

膜性腎症における糸球体基底膜沈着物は免疫複合体と考えられ、その沈着機序には2つの説が提唱されています¹⁾。一つは、循環免疫複合体沈着説（circulating immune complex deposition theory）で、循環血液中に存在する免疫複合体（immune complex, IC）が糸球体基底膜を通過し、上皮下に沈着するとの説です。もう一つは *in situ* 免疫複合体形成説（*in situ* IC formation theory）で、糸球体基底膜上皮下に抗原が先に存在し、後から抗体が反応して、上皮下局所でICが形成されるとの説です。*in situ* IC沈着には二つの機序が想定され、一つはもともと抗原が糸球体基底膜上皮下に存在し、その後抗体がICを形成する場合、二つ目は循環血液中で、まず抗原が上皮下に沈着し、その後抗体が上皮下に移動して、上皮下局所でICを形成する場合です。図2に膜性腎症の上皮下沈着機序を示します。

*本論文は平成31年1月18日に行われた最終講義の要旨である。

キーワード：膜性腎症、循環免疫複合体、糸球体基底膜上皮下沈着、MRSA感染後腎炎、スーパー抗原
（別冊請求先：〒300-0395 茨城県稲敷郡阿見町中央3-20-1 東京医科大学茨城医療センター腎臓内科 小林正貴）

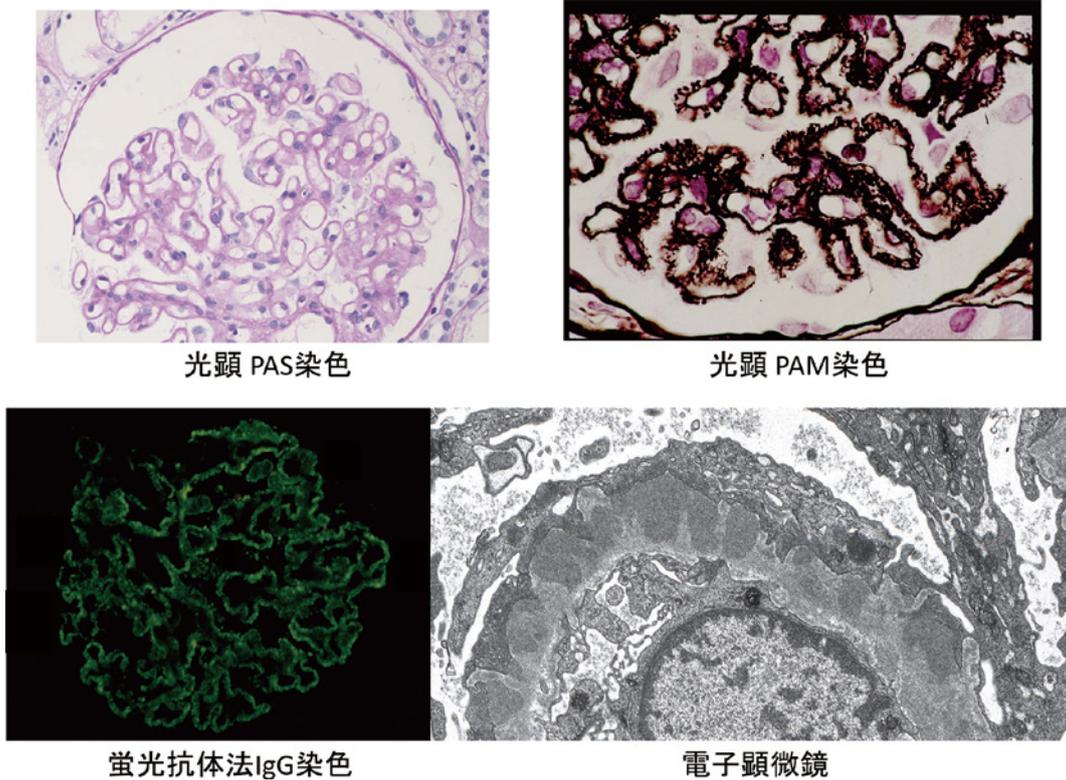


図1 ヒト膜性腎症の病理組織所見

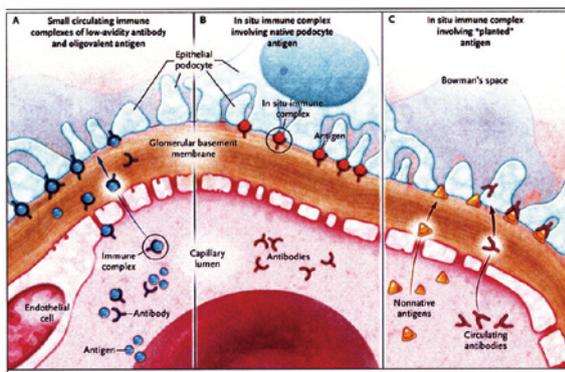


図2 膜性腎症（上皮下沈着物）の発症機序¹⁾

2. 上皮下沈着を規定する因子

膜性腎症における IC の上皮下沈着に関する規定因子は大きく分けて二つの因子が指摘されています。一つは IC のサイズが小さいことで、もう一つは抗原の荷電が陽性であることです。まず、一番目の規定因子としての IC が小さいサイズとなる点ですが、このためには、① 抗原決定基が少ないこと (1 価であること)、② 抗体のクラスが IgG であること、③ 抗原抗体結合力 (親和性) が低いこと、④ 抗原抗体比としては抗原過剰状態であること、

などが指摘されています。次に二番目の規定因子、すなわち抗原が陽性荷電である点の説明です。糸球体基底膜は上皮下、緻密層、内皮下の3層構造からなり、上皮下を構成する上皮細胞足突起はシアル酸により、緻密層はヘパラン硫酸プロテオグリカンにより、内皮下を構成する内皮細胞はグライコカリックスの存在により、糸球体基底膜は全体として陰性に帯電しています。このため、抗原は陽性荷電している方が電気的に結合しやすいと考えられています。

3. 陽性荷電化抗原により膜性糸球体腎炎発症の検討

そこで我々は抗原として陽性荷電化抗原を用いて、実験的に膜性腎症の発症機序を検討しました。抗原として牛血清アルブミン (bovine serum albumin, BSA) を用い、Border らの方法²⁾に準拠し、陽性荷電化 BSA (cationized BSA, C-BSA) を作成しました。コントロールとして、非修飾 BSA (native BSA, N-BSA)、さらに陰性荷電化 BSA を投与する群を用いました。実験動物は家兎、ラット、マウスを用い、急性および慢性血清病腎炎のモデルで検討しました³⁻⁹⁾。C-BSA 投与により、3つの動物種す

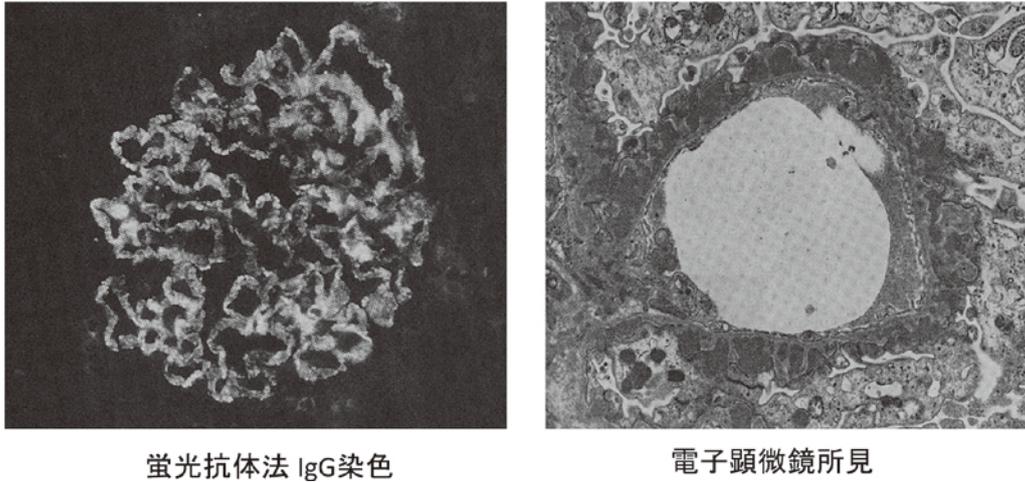


図3 陽性荷電化抗原投与家兎の腎組織所見

べてで、急性血清病腎炎の系では糸球体基底膜上皮
下沈着物が見られ、慢性血清病腎炎の系では膜性腎
症に類似した組織像を作成することが確認されまし
た。

特に家兎を用いた慢性血清病腎炎モデルではヒト
膜性腎症と酷似する組織所見および検査所見が作成
できました⁵⁾⁶⁾⁹⁾。組織学的に典型的な膜性腎症を認
め(図3)、抗体性状の検討でも、C-BSA投与では
N-BSA投与群に比して、抗体は低親和性で、沈降
抗体量が少ないことが判明しました(図4)。また、
蔗糖密度勾配超遠心法により、ICのサイズが7S周
辺の小さいサイズであることも確認されました。こ
の実験系では、抗原投与が容易(家兎耳静脈への静
注)で、腎生検が経時的に可能(少なくとも3回生
検可能)で、抗体の性状の検討にも多くの血清が採
取可能といったメリットがありました。もちろん、
デメリットもありました。動物の種を問わず、急性
血清病腎炎系の実験は数日で終了しますが、慢性血
清病腎炎、特に家兎では土日もなく毎日家兎の耳静
脈に抗原を注射し、実験期間が数ヶ月を要すること、
今のように動物実験センターは確立していませんで
したから、餌や給水もある程度は自分の仕事で、飼
育室掃除も実験者がしました。おまけに私は家兎の
体毛のアレルギーも発症し、この実験を最後に家兎
は使用できなくなりました。しかし、腎組織は見事
なくらいのヒト膜性腎症の組織像そのものでした。
蛍光染色スライドを顕微鏡で見て、糸球体係蹄壁へ
のIgG陽性を確認したときには、「やった」と心の中
でひそかに絶叫したのは深夜(たしか午前2時)
でした。そして、その時に撮影した蛍光抗体法写真

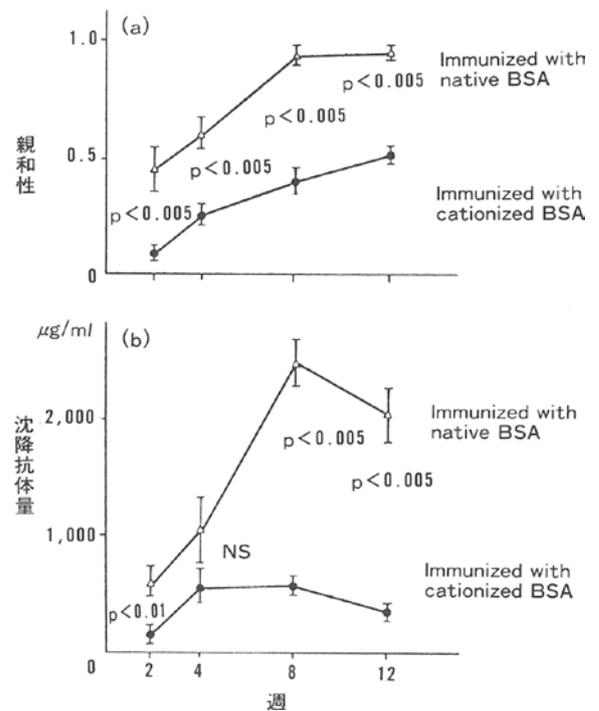


図4 陽性荷電化抗原投与家兎の抗体の性状

が英国免疫学会機関誌である *Immunology* の表紙⁶⁾
を飾ったのも大きな喜びでした。当初我々はそのこ
とを知らなかったのですが、当時この分野で競ってい
たライバルの新潟大学腎研の先生から教えてもらい
ました。この実験により陽性荷電化抗原を用いた膜
性腎症モデルが確立でき、その後はこの実験系を用
いてネフローゼ症候群ラットモデルに対する各種薬
剤、特に免疫抑制薬の効果を検討し、いくつかの知
見を得ることが出来ました¹⁰⁾。

このように、陽性荷電化抗原として C-BSA を用

いて、ICの糸球体内局在およびその沈着機序を検討した一連の実験系では、膜性糸球体腎炎における糸球体上皮下への免疫複合体沈着は small size の CIC 沈着によるものが考えられました。また、陽性荷電化抗原は化学的修飾を受けることにより、非修飾抗原とはその抗体の反応性が変化し、低親和性、低沈降性の抗体が生ずる特殊な抗原であると考えられました。しかし、非修飾の抗原によっても膜性糸球体腎炎は作成されるのであり、ヒト膜性糸球体腎炎を考える場合、このような特殊な抗原よりは、非修飾抗原により host の免疫反応の差により、低親和性、低沈降性の抗体が産生された場合に small size の CIC 沈着により膜性糸球体腎炎が生ずるものと推測されました。

その後、陽性荷電化抗原による膜性腎症発症機序研究を継続するため、1990年にアメリカ合衆国シアトルのワシントン大学 (University of Washington, UW) のリウマチ学講座を主宰する Mart Mannik 教授のもとに1年間留学しました。UWでは、抗原として陽性荷電化ヒト血清アルブミン (cationized human serum albumin, C-HSA) を使用していました。こちらの研究室では、抗原のみならず抗体まで陽性荷電化した陽性荷電化抗体を用いた実験もしていました。私が Mannik 教授に指示された実験はマウスを用い、アイソトープラベルした C-HSA を先行投与し、その後抗 HSA 抗体を投与する、血清病腎炎系での検討でした。この系で、糸球体基底膜上皮下および内皮下に沈着した免疫複合体がどの程度持続沈着するかを、経時的にアイソトープ測定、組織所見により検討するものでした。実験結果ですが、上皮下沈着は 9.32~231日、内皮下沈着は 0.6~1.9日と圧倒的に上皮下沈着物が持続して沈着することを報告しました¹⁰⁾。

III. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA) 感染後腎炎

留学から帰り、取り組んだのが MRSA 感染後に腎障害を発症する、これまでに報告のないユニークな腎炎でした。この腎炎を研究する契機となった症例は、21歳の男性で、交通外傷を契機に MRSA 感染による腹部膿瘍と敗血症を起し、その経過中ネフローゼレベルの高度蛋白尿を呈し、急速進行性に腎機能が低下し、血中 IgG、IgA も高度となった症

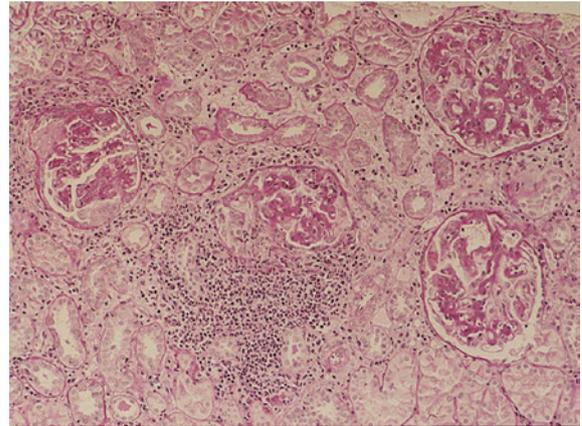


図5 光学顕微鏡所見 (PAS 染色)

例でした。腎組織所見では、光学顕微鏡ではメサンジウム増殖に加え、半月体形成 (管外性増殖) および管内性増殖、さらに間質尿細管障害も認め (図5)、蛍光抗体法では IgA、IgG、C3 のメサンジウム領域および一部系蹄壁への沈着を認める IgA 型糸球体腎炎でした (図6)。この当時、MRSA 感染後に同様の腎症状を呈する症例が、関連施設でも何例か経験していることが判明しました。このため、我々は MRSA 感染後に腎炎を発症した症例 26 例を集積し、コントロールとし MRSA 感染後も腎炎を発症しなかった非腎症発症群 10 例、および MRSA 感染していない健常者群 20 例とで対比検討しました¹²⁻¹⁵⁾。

1. 臨床検査所見

臨床症状・経過: MRSA 腎炎群 26 例中全例が敗血症を発症しており、腹腔内膿瘍が 9 例 (34.6%)、胸腔内膿瘍が 4 例 (15.4%)、肺炎が 4 例 (15.4%) に見られました。MRSA が検出されてから腎炎発症までに期間は 5.4 ± 3.4 週で、多くは 8 週間以内に発症していました。発症形式は多くの場合、急速進行性腎炎症候群ならびにネフローゼ症候群を呈していました。血小板増多症は 20 例 (77.0%)、経過中紫斑が出現したものの 7 例 (26.9%) で、これらのうち皮膚生検し得た例はすべて leukocytoclastic vasculitis の所見を得ました。

検査所見: 表1のごとく、ネフローゼレベルの尿蛋白および種々の程度の血尿を伴い、血清クレアチニン高値例が多く、血清 IgA、IgG が高値を示しました。血清補体価は正常範囲でしたが、MRSA 腎炎群では非発症群に比較すると有意に低値を示していました。感染症ではしばしば血清補体価は高値をとるため、MRSA 腎炎群で補体の消費がある可能

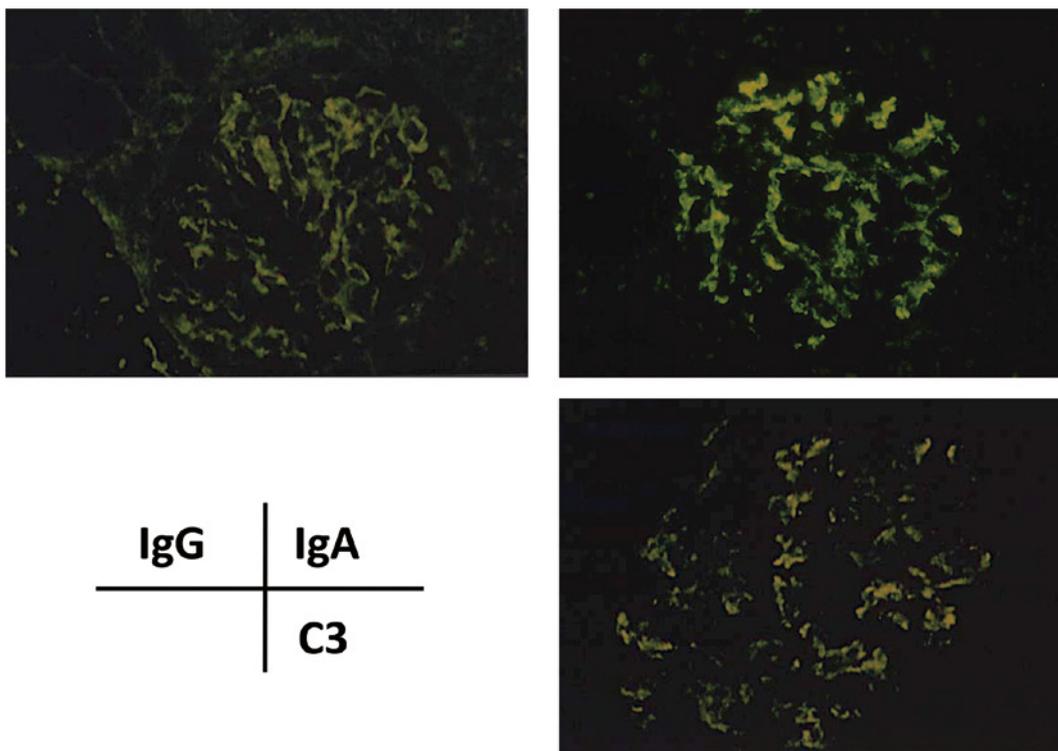


図6 蛍光抗体法所見

表1 臨床検査所見

	MRSA-GN	MRSA without GN	P value
N (male/female)	26 (23/3)	10 (7/3)	NS
Age (yrs)	61.3±15.1	59.7±14.6	NS
Proteinuria (≥+)	26/26	0/10	P<0.0001
Hematuria (≥2+)	20/26	5/10	NS
S-creatinine (mg/dl)	2.9±2.4	0.9±0.6	NS
IgG (mg/dl)	2,399±939	1,878±839	NS
IgA (mg/dl)	713±238	298±166	P<0.001
IgM (mg/dl)	187±130	193±81	NS
C3 (mg/dl)	82±22	111±23	P<0.05
C4 (mg/dl)	37±12	47±10	P<0.05
Autoantibodies	0/26	0/8	NS

性が高いと考えられました。自己抗体は全例で認めませんでした。

MRSAの種類：本腎炎におけるMRSAのcoagulase typeはすべてtype IIで、産生されたブドウ球菌外毒素(staphylococcus enterotoxins, SEs)は主としてSE-C、SE-A、toxic shock syndrome toxin-1(TSST-1)でした。腎炎発症群と腎炎非発症群に菌種差はなく、MRSA感染後に腎炎を発症する際のMRSA菌種に差はないものと考えられました。

予後：経過中、透析療法を必要とした症例が

19%に認められました。最終観察時点での予後は、尿所見陰性ながら腎機能低下を伴っている例が19%、尿所見改善を認めた腎機能正常例が4%、腎機能低下例が35%、維持透析療法を受けている症例が12%に認められました。多くの症例では感染症の治癒と共に腎炎の完全寛解・不完全寛解に至りますが、重篤な基礎疾患を有する症例が多いため、31%の症例では基礎疾患による死亡が認められました。

Pathological diagnosis	N	(with crescents)
Diffuse mesangial PGN	1	(1)
Diffuse mesangiocapillary PGN	1	(1)
Diffuse endocapillary and mesangial PGN	3	(3)
Diffuse crescentic with mesangial PGN	1	(1)
Focal segmental necrotizing GN	1	(0)
Focal mesangial PGN	6	(5)
Endocapillary and mesangial PGN	1	(1)
Endocapillary PGN	1	(0)
Segmental lesions	1	(1)
Amyloid kidney	1	(0)
	17	(13)

Additional findings	N	(%)
Glomerular lesion		
necrotizing lesion	3	(17.6)
capillary thrombosis	5	(29.4)
Tubulointerstitial injury (>= 2+)	11	(64.7)
Vasculitis	0	(0)

図7 光学顕微鏡所見

IF Findings (n=17)			EM Findings (n=9)	
	PCW	Mes		
IgG	14 (82.4%)	11 (64.7%)	Electron dense deposits	8 (88.9%)
IgA	12 (70.6%)	17 (100%)	mesangial	8
C3	12 (70.6%)	17 (100%)	subendothelial	7
			subepithelial	5
			Capillary wall abnormalities	8 (88.9%)
			Mesangiolysis	2 (22.2%)
			Capillary thrombosis	1 (11.1%)

PCW, peripheral capillary walls;
Mes, mesangial area

図8 蛍光抗体法および電子顕微鏡所見

2. 腎組織所見 (図7、図8)

腎組織所見を検索し得たのは15症例で、光学顕微鏡所見は種々の程度の半月体形成を伴うメサンジウムまたは管内増殖性糸球体腎炎の像で、高率に尿細管間質性腎炎を伴っていました。蛍光抗体法所見では、IgA、IgG、C3のメサンジウム領域のみならず、末梢係蹄壁への強い沈着が認められ、電子顕微鏡所見では、メサンジウム領域主体に、基底膜内皮下、基底膜上皮下への高電子密度沈着物が観察されました。また、種々の程度の糸球体基底膜障害(菲薄化、融解、断裂)も伴っていました。本腎炎の組織変化はIgA腎症や紫斑病性腎炎などのIgA関連腎炎と急性糸球体腎炎の双方の正確を持ち合わせた組織所見と考えられました。

3. 各種ブドウ球菌感染による腎障害との対比 (図9)

これまで報告されているブドウ球菌感染関連の腎障害では、表皮ブドウ球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) に起因する、① 小児に多い ventriculo-jugular shunt によるシャント腎炎と ② 成人に多い黄色ブドウ球菌による心内膜炎に伴う腎炎の2つのタイプの腎炎の報告に加え、③ 黄色ブドウ球菌による深部膿瘍に伴う急性糸球体腎炎などが報告されています。一方MRSA腎炎では、これらの腎炎と比較して、臨床的に血清補体価が保たれており、ポリクローナルな高IgAおよびIgG血症を有しており、組織学的には種々の程度の半月体を有し、蛍光抗体法でIgGやC3のみならず、それらに比較して強い

	シャント腎炎	心内膜炎に伴う腎炎	MRSA腎炎
臨床像	水頭症による脳室心房シャント術後、発熱(84%)	心内膜炎による心血管および全身症状	各種手術後(悪性腫瘍、外傷など)のMRSA感染
腎症候	蛋白尿・血尿、ネフローゼ症候群(30%)	蛋白尿・血尿、ネフローゼ症候群、急速進行性糸球体腎炎	急速進行性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群
細菌の種類	表皮ブドウ球菌(75%)	黄色ブドウ球菌、グラム陰性桿菌、A群溶血性連鎖球菌	MRSA(コアグララーゼII型)
糸球体における菌体成分	陽性	陽性	陰性
循環免疫複合体	陽性	陽性	陽性
血中グロブリン	正常	正常	IgA, IgGの増加
血清補体価	低値	低値	正常
自己抗体	リウマチ因子陽性、クリオグロブリン陽性	リウマチ因子陽性、クリオグロブリン陽性	陰性
末梢TCRVβ陽性細胞	不明	不明	増加
腎組織像			
光顕所見	半月体形成を伴う or 伴わない糸球体腎炎(メサンジウム増殖性、膜性増殖性)	半月体形成を伴う or 伴わない糸球体腎炎(巣状増殖性、管内増殖性)	高率に半月体形成を伴う糸球体腎炎(メサンジウム増殖性、管内増殖性、膜性増殖性)
蛍光所見	IgG, IgM, C3が陽性	IgG, IgM, C3が陽性	IgA, IgG, C3が陽性

図9 黄色ブドウ球菌感染に伴う腎炎としての類似点と相違点

	IgA腎症	紫斑病性腎炎	MRSA腎炎
臨床像	感染後の血尿	感染や薬剤内服後に発症	各種手術後(悪性腫瘍、外傷など)のMRSA感染
腎症候	蛋白尿・血尿、慢性腎炎症候群、時にネフローゼ症候群	蛋白尿・血尿、時にネフローゼ症候群	急速進行性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群
細菌または抗原	?	ブドウ球菌?	MRSA(コアグララーゼII型)
検査所見			
免疫グロブリン増加	IgA高値(50%)	IgA高値	陽性
血清補体価	正常	正常	IgA, IgGの増加
自己抗体	陰性	低値	正常
末梢TCRVβ陽性細胞	不明	?	特定の領域で増加
腎組織像			
光顕所見	メサンジウム増殖性	半月体形成を伴う or 伴わないメサンジウム増殖性糸球体腎炎	高率に半月体形成を伴う糸球体腎炎(メサンジウム増殖性、管内増殖性、膜性増殖性)
蛍光所見	IgA, C3のメサンジウム沈着	IgA, IgG, C3のメサンジウム沈着	IgA, IgG, C3が陽性

図10 IgA 関連腎炎としての類似点と相違点

IgA の糸球体内沈着が認められる点などから、明らかにこれまでのブドウ球菌による腎障害とはその発症機序が異なるものと考えられました。従来のシャント腎炎や心内膜炎に伴う腎炎は免疫グロブリンの沈着態度からはIgG優位型であり、MRSA腎炎はIgA腎症や紫斑病性腎炎などと同様のIgA優位型と考えられました。

4. IgA型関連腎炎との比較(図10)

前述のように、組織学的にMRSA腎炎は、IgA腎症や紫斑病と類似した組織所見をとります。臨床

所見の相違点としては、敗血症を起こすような重篤なMRSA感染の有無以外、大きな相違点は見当たりません。このことは、IgA型関連腎炎の抗原の一つに、黄色ブドウ球菌の菌体成分の関与が示唆されます。これを証明するかのようになり、本腎炎を報告した9年後に、我々はブドウ球菌の細胞膜上に存在する35kDaの糖タンパク質に対するモノクローナル抗体(S1D6)を作成し、腎組織標本でIgA腎症患者の68.1%にブドウ球菌細胞膜抗原の存在を確認しました。そして上記糖タンパク質を含む黄色ブドウ

球菌抗原を Balb/c マウスに免疫することで IgA 腎症様の腎組織を呈する腎炎モデルを作成し得ることを報告しました¹⁶⁾。これらの知見は IgA 優位沈着型感染性糸球体腎炎の発症機序の解明のカギの一つと考えられました。

MRSA 腎炎における免疫学的検索

1) 末梢リンパ球サブセット

MRSA 腎炎症例の末梢リンパ球サブセットを、MRSA 感染後腎炎非発症群、IgA 腎症群、正常コントロール群で比較しました。MRSA 腎炎群では活性化され、MHC class II を表出している CD4 陽性、CD8 陽性 T リンパ球 (DR⁺CD4⁺、DR⁺CD8⁺ T cell) が他のいずれの群より有意に増加していました (図 11)。どのような機序でこのような活性化 T 細胞の著明な増加が生じているかを検討するために、スーパー抗原関与のマーカーの一つと考えられている T 細胞受容体 Vβ 領域 (TCR Vβ region) 使用を 3 color flow cytometry で検討しました。その結果、本疾患では TCRVβ5.1、(5.2+5.3)、6.7、8 family の使用が他群に比較して有意に高率で、また活性化 T 細胞数の増減が疾患活動性の推移とよく相関することが判明しました (図 12)。

2) 血清サイトカインレベル

いくつかのサイトカインは糸球体腎炎の組織障害に深い関係があることが報告されています。本疾患は重篤な感染症を有しており、また MRSA 由来の SEs がスーパー抗原として作用していることが推測

され、種々のサイトカインの高値が予想されました。本疾患で血清中サイトカインを測定したところ、図 13 のように IL-2 をはじめ、細胞性免疫に関与する Th1 タイプのサイトカイン、IL-6、IL-8 などの液性免疫に関与した Th2 タイプのサイトカイン、炎症などに関与するモノカインの異常高値が確認されました。

3) 免疫複合体の検討

MRSA 腎炎群では、IgA、IgG の免疫複合体量が腎炎非発症群や健常対照群に比べて高値を呈しましたが、IgA 型免疫複合体のみで有意差が認められました (図 14)。

スーパー抗原関連腎炎としての MRSA 腎炎の発症機序 (図 15)

以上のように、本腎炎では T 細胞の強い活性化、特定の TCRVβ 細胞の増加、IL-2 をはじめとした高サイトカイン血症を認め、その発症に MRSA の SEs が強く関与しているものと推測されました。すなわち、MRSA の SEs がスーパー抗原¹⁷⁾として特定の TCRVβ 陽性細胞を介しての T 細胞活性化を生じ、サイトカインの過剰放出や B 細胞活性化により IgA、IgG のポリクローナルな過剰産生を起し、免疫複合体形成を来し、本腎炎は発症するものと考えられました。

T 細胞による抗原認識機構 (図 16)

通常の T 細胞活性化では、抗原は抗原提示細胞

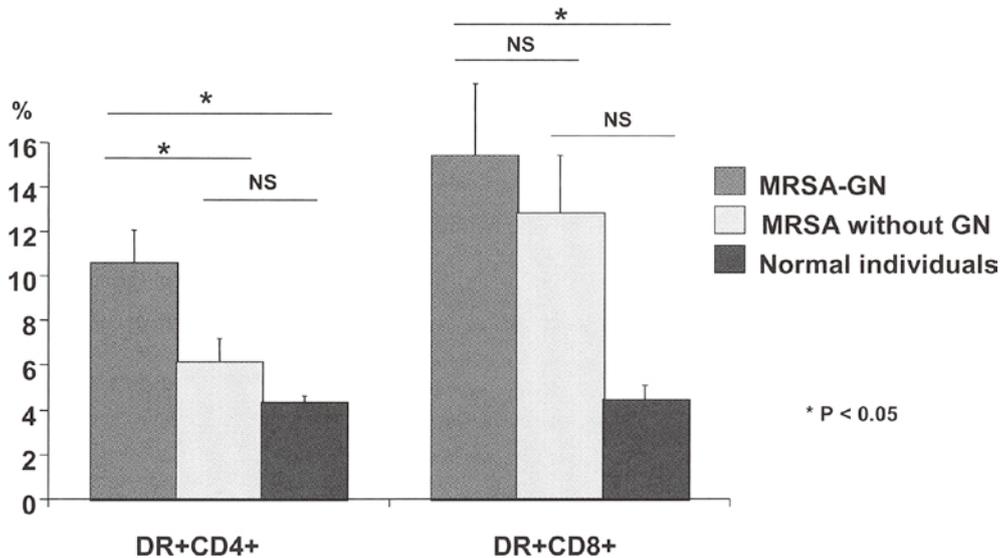


図 11 末梢リンパ球サブセット (CD4/CD8 陽性細胞)

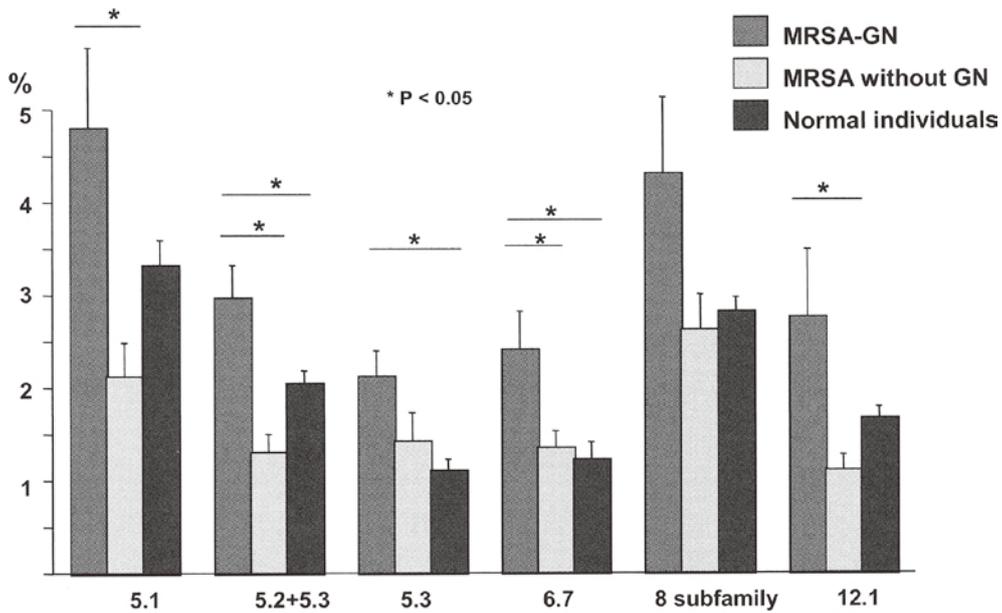


図 12 末梢リンパ球サブセット (TCRVβ 陽性細胞)

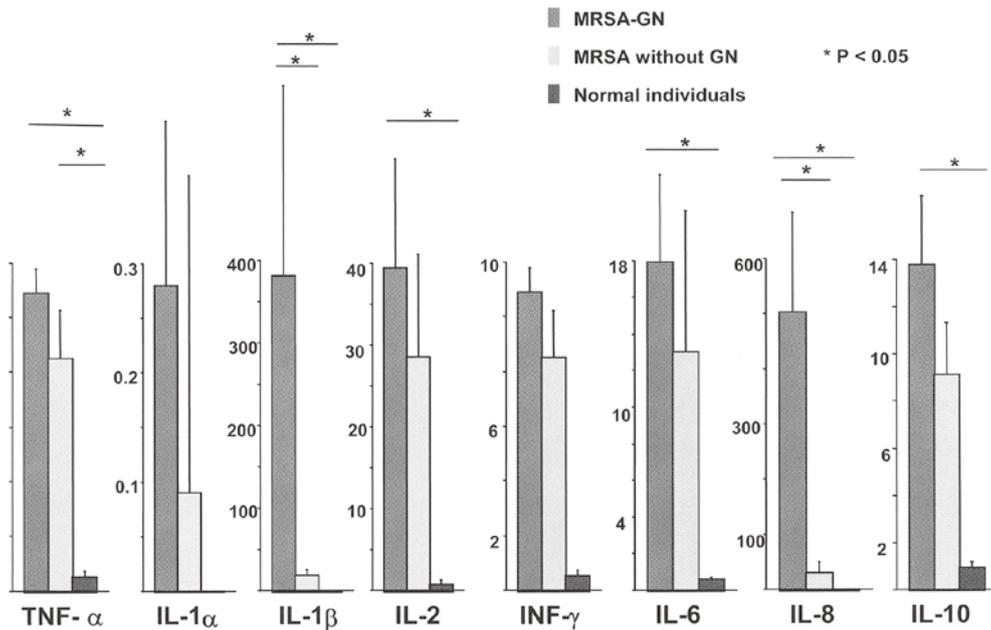


図 13 サイトカインプロフィール

に取り込まれてアミノ酸 10~15 個のペプチドに細断され、クラス II 分子の α 鎖と β 鎖で構成される抗原結合小溝に結合します。一方、スーパー抗原では細胞内に取り込まれることなく、クラス II 分子の抗原結合小溝の外側に抗原分子のまま結合し、CD4+T 細胞はこれを認識し活性化します。したがって、スーパー抗原による T 細胞の活性化は通常の抗原のそれよりはるかに大となり、全 T 細胞の 5~

10% 以上が活性化されることとなります。

1995 年論文発表以後の本腎炎の報告

本腎炎は 1995 年の報告以来、当初は我々のグループ以外の日本の施設を中心に、その後海外からも多くの報告がなされるに至り、2012 年の段階で 20 論文以上が報告され、本腎炎は感染後腎炎の一つの disease entity として認知されるに至りました。1990

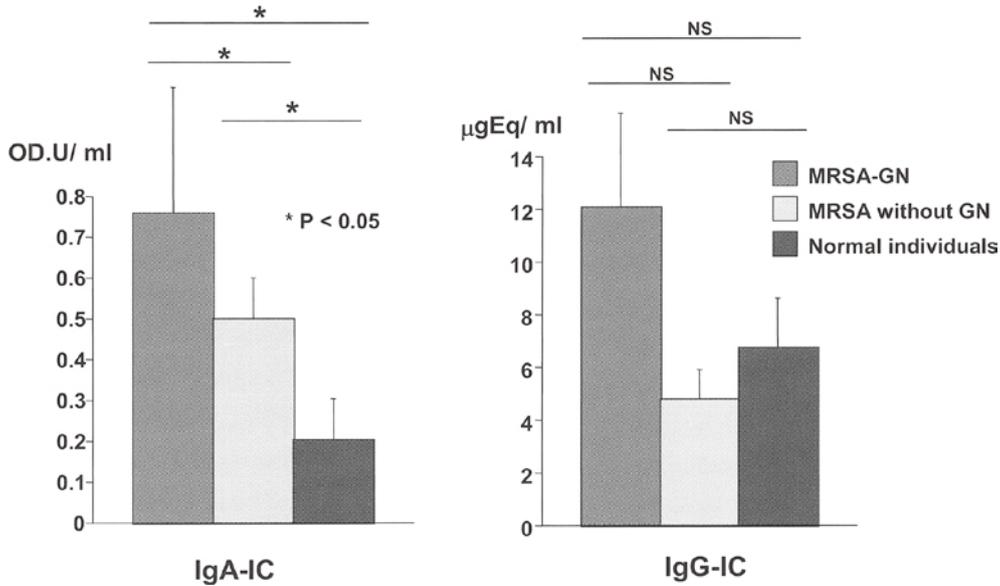


図 14 免疫複合体 (IC) 量

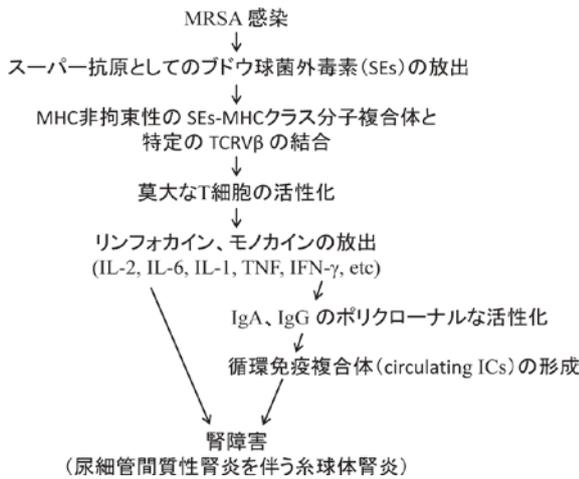


図 15 MRSA 腎炎の発症機序

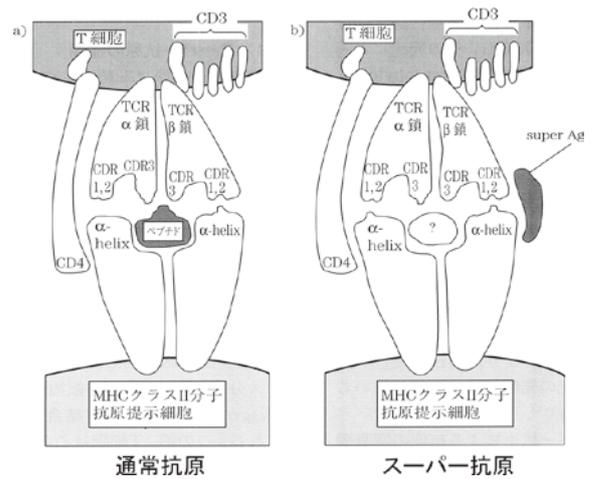


図 16 T 細胞による抗原認識機構 — 通常抗原とスーパー抗原 — (文献 17 を一部改変)

年代に、本腎炎の存在を海外で発表した際に、MRSA 感染および腎炎発症には施設の衛生状態が不良であるからではとの非見識なコメントも聞かされた記憶があります。本腎炎は腰を据えて臨床をしていないと見逃され、発見出来ない疾患であり、我々はこの腎炎の発見に誇りを持つものであります。2006 年には New England Journal of Medicine 誌の Case Record で、本腎炎類似の症例が提示され、鑑別疾患の一つとして Staphylococcal superantigen-associated glomerulonephritis という診断名で本腎炎が挙げられたのも記憶に残る思い出であります¹⁸⁾。

2003 年、Nasr らは成人において黄色ブドウ球菌感染中に発症した IgA 優位の糸球体沈着を特徴と

する増殖性腎炎の報告を行い、新規の感染関連腎炎として IgA-dominant acute postinfectious glomerulonephritis と命名しています¹⁹⁾。その後、同様の報告が数多くなされ、発症様式が感染治癒後に腎炎を発症する Poststreptococcal Glomerulonephritis と異なり、感染持続中に発症する腎炎であることから、現在では IgA-dominant infection-related glomerulonephritis と呼ばれており、MRSA 腎炎もこのカテゴリーの腎炎の一つと考えられます。

IV. 現在進行している腎炎に関する研究

現在、茨城医療センター腎臓内科では腎炎研究が

精力的に行われています。

平山浩一准教授はANCA関連腎炎の発症機序、診断、治療法を中心に精力的に研究しており、厚生労働省の「難治性腎疾患に関する調査研究」の研究班にも深く関与し、多くの業績をあげています²⁰⁻²³⁾。下畑 誉准教授は県内一の症例数のFabry病患者を診療しており、その診断法、治療法を中心とした知見を着実に積み上げ、論文化しています²⁴⁻²⁷⁾。

また、私が1997年9月に東京医科大学茨城医療センターに入職以来、腎生検は495例（退官講義日である2019年1月16日現在）行われています。件数自体は少ないですが、一例一例が思い出深い症例であり、様々な腎組織所見が走馬灯のように浮かびます。患者さんの顔は覚えていなくても、腎生検所見は忘れることが出来ない症例が少なくありません。

V. おわりに

これまでお世話になってすべての方々に感謝申し上げます。特に私を腎臓内科に導いていただいた故東條静夫先生、臨床・研究の直接指導をして頂いた小山哲夫先生、どんなつまらない病理標本でも興味を持たせるように誠実に見てくださった故重松秀一先生に深謝いたします。そして、私の東京医科大学での生活21年間を支えてくれた茨城医療センター腎臓内科の諸先生、透析室のスタッフにも感謝いたします。最後に私のささやかな研究心を継続させてくれた病理部の皆さん、特に国府田務技師に御礼申し上げます。

文 献

- 1) Glasscock RJ: Human idiopathic membranous nephropathy—a mystery solved? *N Engl J Med* **361**: 81-83, 2009
- 2) Border WA, Wars HJ, Kamil ES, Cohen AH: Induction of membranous nephropathy in rabbits by administration of an exogenous cationic antigen: Demonstration of a pathogenic role for electrical charge. *J Clin Invest* **69**: 451-461, 1982
- 3) 小林正貴、小山哲夫、稲毛博美、成田光陽、東條静夫：家兔急性血清病腎炎における抗原の荷電の役割について。日腎誌 **27**: 473-480, 1985
- 4) 小林正貴、小山哲夫、稲毛博美、成田光陽、東條静夫：マウス急性血清病腎炎における陽性荷電抗原の意義について—抗原の化学的修飾の役割—。日腎誌 **27**: 1515-1521, 1985
- 5) 小林正貴、小山哲夫、稲毛博美、中村日出子、菊池 博、成田光陽、東條静夫：陽性荷電化抗原による家兔膜性糸球体腎炎の作成。日腎誌 **28**: 699-705, 1986
- 6) Koyama A, Inage H, Kobayashi M, Narita M, Tojo S: Effect of chemical cationization of antigen on glomerular localization of immune complexes in active models of serum sickness nephritis in rabbits. *Immunology* **58**: 529-534, 1986
- 7) Koyama A, Inage H, Kobayashi M, Nakamura H, Narita M, Tojo S: Effect of chemical modification of antigen on characteristics of immune complexes and their glomerular localization in the murine renal tissues. *Immunology* **58**: 535-540, 1986
- 8) Koyama A, Inage H, Kobayashi M, Ohta Y, Narita M, Tojo S: Role of antigenic charge and antibody avidity on the glomerular immune complex localization in serum sickness of mice. *Clin Exp Immunol* **64**: 606-614, 1986
- 9) 小林正貴、小山哲夫：免疫複合体沈着のメカニズム—膜性糸球体腎炎における上皮下沈着を中心に。実験医学 **5**: 1237-1242, 1987
- 10) Kobayashi M, Muro K, Yoh K, Kondoh M, Iwabuchi S, Hirayama K, Ishizu T, Kikuchi S, Yamaguchi N, Koyama A: Effects of FK506 on experimental membranous glomerulonephritis induced by cationized bovine serum albumin in rats. *Nephrol Dial Transplant* **13**: 2501-2508, 1998
- 11) Mannik M, Kobayashi M, Alpers CE, Gauthier VJ: Antigens of varying size persist longer in subepithelial than in subendothelial immune deposits in murine glomeruli. *J Immunol* **150**: 2062-2071, 1993
- 12) Koyama A, Kobayashi M, Yamaguchi N, Yamagata K, Takano K, Nakajima M, Irie F, Goto M, Igarashi M, Iitsuka T, et al: Glomerulonephritis associated with MRSA infection: a possible role of bacterial superantigen. *Kidney Int* **47**: 207-216, 1995
- 13) Kobayashi M, Koyama A: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection in glomerulonephritis—a novel hazard emerging on the horizon. *Nephrol Dial Transplant* **133**: 2999-3001, 1998
- 14) Yoh K, Kobayashi M, Yamaguchi N, Hirayama K, Ishizu T, Kikuchi S, Iwabuchi S, Muro K, Nagase S, Aoyagi K, Kondoh M, Takemura K, Yamagata K, Koyama A: Cytokines and T-cell responses in superantigen-related glomerulonephritis following methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Nephrol Dial Transplant* **15**: 1170-1174, 2000
- 15) Kobayashi M, Hirayama K, Koyama A: Glomerulonephritis associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection. Cutting-edge of research on the infection and nephritis. (Eds) Gejyo F, KOKO-DO, Niigata, Japan, 45-59, 2007
- 16) Koyama A, Sharmin S, Sakurai H, Shimizu Y, Hirayama K, Usui J, Nagata M, Yoh K, Yamagata K, Muro K, Kobayashi M, Ohtani K, Shimizu T, Shi-

- mizu T: Staphylococcus aureus cell envelope antigen is a new candidate for the induction of IgA nephropathy. *Kidney Int* **66**: 121-132, 2004
- 17) 吉開泰信: スーパー抗原の感染における免疫学的な役割。Annual Rev 免疫 1992. 菊池浩吉、矢田純一、奥村 康編、中外医学社、42-50, 1992
 - 18) Denton MD, Digumarthy SR, Chua S, Colvin RB: Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 20-2006. An 84-year-old man with staphylococcal bacteremia and renal failure. *N Engl J Med* **354**: 2803-2813, 2006
 - 19) Nasr SH, D'Agati VD: IgA-dominant postinfectious glomerulonephritis: A new twist on an old disease. *Nephron Clin Pract* **119**: c18-c26, 2011
 - 20) Hirayama K, Kobayashi M, Usui J, Arimura Y, Sugiyama H, Nitta K, Muso E, Wada T, Matsuo S, Yamagata K: Japanese RPGN Study Group of Progressive Renal Disease: Pulmonary involvements of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated renal vasculitis in Japan. *Nephrol Dial Transplant* **30**(Suppl 1): 83-93, 2015
 - 21) Nagai M, Hirayama K, Ebihara I, Kobayashi M: Serum soluble levels of the transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin-ligand interactor in MPO-ANCA-associated renal vasculitis. *Clin Exp Nephrol* **19**: 759-760, 2015
 - 22) Nagai M, Hirayama K, Ebihara I, Higuchi T, Shimohata H, Kobayashi M: Serum levels of the soluble haemoglobin scavenger receptor CD163 in MPO-ANCA-associated renal vasculitis. *Scand J Rheumatol* **45**: 397-403, 2016
 - 23) Maruyama H, Hirayama K, Nagai M, Ebihara I, Shimohata H, Kobayashi M: Serum decoy receptor 3 levels are associated with the disease activity of MPO-ANCA-associated renal vasculitis. *Clin Rheumatol* **35**: 2469-2476, 2016
 - 24) Shimohata H, Yoh K, Takada K, Tanaka H, Usui J, Hirayama K, Kobayashi M, Yamagata K: Hemizygous Fabry disease associated with IgA nephropathy: a case report. *J Nephrol* **22**: 682-684, 2009
 - 25) Kakita T, Shimohata H, Fujita S, Ogawa Y, Nagai M, Hirayama K, Nakamura H, Kobayashi M: A case of focal segmental glomerulosclerosis with myeloid bodies. *Ren Fail* **34**: 801-803, 2012
 - 26) Shimohata H, Ogawa Y, Maruyama H, Hirayama K, Kobayashi M: A Renal Variant of Fabry Disease Diagnosed by the Presence of Urinary Mulberry Cells. *Intern Med* **55**: 3475-3478, 2016
 - 27) Shimohata H, Maruyama H, Miyamoto Y, Takayasu M, Hirayama K, Kobayashi M: Urinary mulberry cells and mulberry bodies are useful tool to detect late-onset Fabry disease. *CEN Case Rep* **6**: 148-151, 2017