

シリーズ/座談会：日本の腎臓研究を振り返る



2. 臨床編－腎炎・腎生検の研究

下条文武 新潟大学大学院医歯学研究科教授(司会)

長澤俊彦 杏林大学学長

酒井 紀 東京慈恵会医科大学名誉教授

荒川正昭 新潟大学名誉教授

下条(司会) 今日は日本腎臓学会誌編集委員会の企画による「日本の腎臓の研究を振り返る」シリーズの臨床編ということで、長澤先生、酒井先生、荒川先生の3人の先生にご参集いただきました。3人の先生方は日本の腎臓病学の発展、特に臨床の立場からリーダーシップを取られて、わが国の腎臓専門医の育成に多大な指導力を発揮されてこられました。各先生から、これまでの苦労話を中心に、現在のわが国の若いnephrologistsへのメッセージなどをお聞きしたいと思います。私自身も先生方のお若い頃のご研究については知らない面も多いので楽しみです。

まず、各先生方から医師になられて最初に腎臓に興味を持って研究を始めた若い時の状況などのお話からそれぞれお願いしたいと思います。

それでは、最初に長澤先生よりお願いしたいと思います。

腎臓研究を志した頃

長澤 3人の中でいちばん卒業年度が早いということで、最初に話させていただきます。

腎臓病の臨床では1913年(大正2年)に佐々木隆興先生が、日本内科学会誌第1巻第1号に「腎臓炎」という宿題報告を書かれたのが、最初の研究報告ではないかと思えます。その中で先生は、腎炎には実質

性と間質性があること、腎臓病へのアプローチが形態と機能の両面からなされるべきであるといわれています。

戦前から戦後初期にまたがる腎臓病臨床家としては、佐々廉平先生の名前が挙げられるのではないかと思います。基礎ではもちろん馬杉腎炎で世界に知られる馬杉復三先生が戦前、戦後にまたがって活躍された病理学者です。

戦後の昭和20年代は文献も手に入れることができないし、研究費もままならずという時代でした。わが国で腎臓病の本格的な臨床と研究が始まったのは昭和30年代からだと思います。

●わが国の世代別腎炎研究者

長澤 今日の座談会の主要テーマが腎炎ということですので、その関係にしばって年代別にわが国を代表する臨床の研究者名を挙げさせていただきますと、

第1世代は昭和10年代のご卒業です。大島研三先生、浅野誠一先生、吉利和先生、上田泰先生、木下康民先生などの内科の先生方が活躍されて、1955年(昭和35年)に日本腎臓学会をつくるのに、多大な貢献をなさいました。

第2世代が阿部裕先生、柴田整一先生、東條静夫先生、牧淳先生、波多野道信先生、成田光陽先生、小出輝先生など、昭和20年代の卒業の方々だと思います。

ます。腎生検の病理では坂口 弘先生がおられます。

第3世代は、これは大変おこがましいのですが、昭和30年代の卒業で、酒井 紀先生、荒川正昭先生、大澤源吾先生、堺 秀人先生、私 長澤俊彦などの名前を挙げさせていただきます。

現在、腎臓学の臨床ならびに基礎的研究の中心は昭和40年代、50年代卒業の第4世代に入り、60年代、平成初期の卒業の方々若手として活躍されています。上記の名前は腎炎関係の、それも一部の方々を挙げたので、戦後の腎臓病の研究にはもっと大勢の方々が貢献されたことを誤解のないように申し添えておきます。

私は1956年(昭和31年)の卒業で、昭和32年に東大の沖中内科に入り、なぜ腎臓を専門にしたかと言いますと、高血圧、蛋白尿、浮腫という組合せの病態生理に興味をもったことと、入局して最初に受け持った患者さんが慢性腎炎からの尿毒症と強皮症腎の二人だったからです。

その沖中内科で柴田先生が臨床家でありながら、実験的な腎炎を研究しておられ、また、血管炎の臨床病理を同時に研究しておられましたので、柴田先生の研究室を希望しました。当時、三村信英先生が柴田先生の仕事を手伝っておられました。

当時は、沖中先生が初めて米国に行かれたときは、医局員全員がバスを仕立てて羽田空港まで行って、飛行機が飛び立つのを手を振って送った、大時代的なところがありました。

●ボス・柴田整一先生

長澤 当時は、師弟の関係は非常に緊密でした。沖中先生はもちろんですが、私の直接のボスの柴田先生の言うことは絶対でした。これは酒井先生と上田先生、荒川先生と木下先生の間でも同じだったと思うのです。

柴田先生が馬杉腎炎の研究を始められたときに、本郷の内科教室には、超遠心器がありませんでした。それで、昼からラットをたくさん屠殺して腎を取りだし、それらをトリプシンで消化する夕方になると柴田先生自身が目黒の予研まで行き超遠心して、夜の9時頃本郷に帰ってくる。それからみんなでおそばを1杯食べて、後始末して、柴田先生が先に帰って、それからわれわれが帰るということで、今は懐かしく思い出しますが、当時は非常に辛い思いをしまし

た。昭和30年代前半のことです。

●日本の腎炎研究の原点「馬杉腎炎」

長澤 馬杉腎炎は日本では1931年に千葉医学会誌に馬杉先生が発表されたのですが、1935年ドイツの病理学会誌に発表されたため、Masugi Nephritisの名前で、世界に知られるようになりました。

1974年に馬杉先生の後任の岡林篤先生が、千葉大学医学部の同窓会で「馬杉腎炎40年、尽きせぬ免疫病理学的含意」のテーマで特別講演されています。冒頭に「先達の悲しみの漂うこの糸球体腎炎、生体では実際に起こり得ない機序をあやつって作り出した架空のhorror autotoxicus (Ehrlich, 1901年)の教義に反する異端の腎炎。幻想の生んだその現実の、しかし何と確かで見事なことよ」と叙詩をもって、講演を始められているのです。そして、「しかし100%の出現率をもち、人の病を再現する異種ネフロトシキン腎炎。組織融解の病理の着想はここに見るように、腎炎の組織表現に新しい装いと、新しい意義とをみいだす。汲めども尽きぬ馬杉腎炎」と続きます(千葉医学 50:73, 1974)。

柴田先生は馬杉腎炎の抗原は腎粥の中にある、一体その中のどの構成成分が抗原か臨床の教室にいながら関心をもたれ、腎粥から糸球体、さらに基底膜へと抗原の純化を進められました。その成績を1956年に最初に発表されております。その仕事をずっと続けて英文で発表され、抗原はGBM中のglycoproteinであることをつきとめました。もっと純化していくと、グルコース3つとアミノ酸が21個からなるnephritogenosideと命名した物質になる、この物質はもはや抗体は作らず、ラットにそのものを注射すると末期腎にまで進行する腎炎が起こることを明らかにしました。現在の国立国際医療センター臨床研究部の研究室で68歳のとき心筋梗塞で突然死されるまで、生涯現役を貫かれました。

馬杉腎炎の研究を別の方法論で継がれたのが清水不二雄先生です。清水先生とは昭和40年代初めに東大医科研の免疫研究室で数年一緒に過ごしました。清水先生はモノクロナール抗体腎炎という方法を用いてネフリンを標的抗原とするモノクロナール抗体を見出されました。馬杉腎炎は、いろいろな意味で腎炎研究のルーツになっていると思いますし、日本に多くの研究者がおられることを誇りに思います。



下条文武 先生

下条 ありがとうございます。長澤先生のお話されたことは、若い先生は知らないことだと思います。私は昭和43年に卒業しまして、研修後に腎臓をやろうと考えていた頃にちょうど柴田先生が、僕らを引き付ける魅力的な研究をされておりましたが、その原点はやはり「馬杉腎炎」ですね。

長澤 柴田先生は既成概念を疑ってかかることから、学問の進歩は始まるという信念を最後まで持ち続けられました。馬杉先生はアレルギー説をおっしゃったのですが、そこに疑問をもって研究を始められました。

下条 柴田先生は、わが国の腎臓病研究に大きなインパクトを与えた先生だったわけで、良いお話を聞かせていただきました。

それでは、酒井先生が腎臓研究を始められた頃のお話をお願いしたいと思います。

●出会いは上田 泰先生

酒井 私は学生時代から学生班と称して、病理学教室に出入りしていたので、どっちかという病理学教室に入ろうと思っていたのですが、やはり臨床医にならないと生活も大変だろうと思いやめました。

当時東京慈恵会医科大学の内科には両上田先生がおられ、上田英雄教授とその助教授が上田泰先生だったのです。それで上田英雄先生は東大の第2内科の教授に代わられ、そのあと内科が二つに分かれて、東大から第1内科の高橋助教授が、慈恵の第1内科の

教授に、助教授だった上田泰先生が分家して新しく教室をつくられたのです。

上田泰先生は大変こわい人で、学生がなかなか寄りつかないのですが、新しい教室をつくられたので非常に魅力があったのです。負けん気の強い先生ですからね。それで、私はインターンまでは病理に入るつもりだったのですが、上田内科に行くことになりました。上田先生が独立して、一つの内科をつくったのがきっかけだったのです。

上田先生の教室に入れていただいたのですが、当時は腎臓だけやっているわけではなく、腎臓と感染症が主体ですが、血液の患者などもいました。私は病理学教室に出入りしていたのでヘモグラムなどをみるのは割り合い得意としていたものですから、血液の患者をやたらに持たされて、1日に3人白血病の患者が亡くなったことがあったりして、大変だった思いがあります。それで、最初は腎臓をやるつもりはなく、血液をやろうかなと思っていて、実はなるべく早い機会に広島のABCCに行きたいと思っていたのです。

●血液疾患から腎疾患そして腎生検へ

酒井 上田先生は腎臓を教室の中心の研究にしっかり築いていくために宮原先生が腎臓の研究班長となり、当時はクリアランスをやるグループと腎生検をやるグループをつくっていました。私の先輩で腎生検をやっていたものすごく器用な先生がいたのですが、お前はその助手をやれということで、バイオプシーをしたあとの押さえ役になりました。

先ほど長澤先生がおっしゃったように、当時の上下関係というのは非常に厳しくて、腎生検をやるためには、その準備を全部下がやらなければいけなかった。当時入局したばかりの私が患者への説明から同意までを全部やるわけです。当時は砂嚢を使いましたので砂嚢が非常に大事だったのです。固さを考えて砂嚢をつくって、バイオプシーの前後に患者さんに当ててもらい、針を刺したあとの処置としてしっかり押さえる。その後、尿や血圧のチェックなどをする。それに、腎生検をやったあとのマテリアルの管理、もちろん病理学教室にもって行って標本をつくっていただき、病理学教室のお世話になったのです。

そのようなことをやっているうちに結局、腎臓の

研究をやることになりました。標本を見ていると、血液もそうですが、腎臓のほうも面白い、プレバートで見た糸球体というのは、何と不思議な形だろうと、だんだんはまり込んで行ったわけです。ですから、私は腎生検から入って行ったのですが、標本をみていただくために病理学教室にしょっちゅう出入りしていました。当時慈恵医大には高木先生という当時の電頭第1人者がおられました。腎臓の尿細管、糸球体の電頭をずいぶんみていらっしやいました。また助教授が石川栄世先生で、腎臓と肝臓の微細構造を盛んにみていらっしやいました。そういう病理のお二人の先生がおられたりして、よく教えていただきました。病理学教室では私は研究生でも何でもなかったのですが、いろいろ教えていただきながら自分で腎臓の勉強をするようになりました。結局、腎臓の患者特に腎炎をはじめネフローゼの患者を一手に診ることになって、バイオプシーをやり、生検組織を見ながら機能と形態という面から腎臓の研究を始めていったわけです。

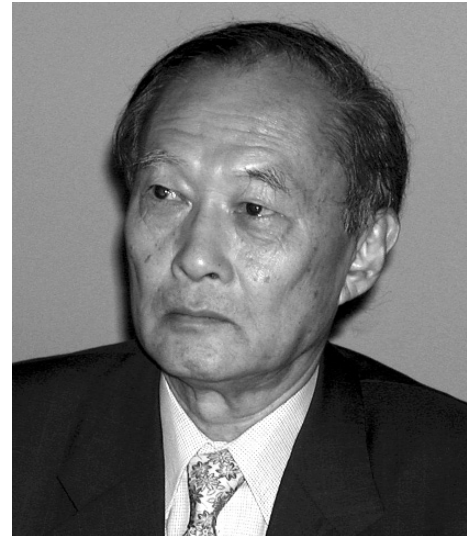
ただ、当時は何を言っても別に恥をかかないというか、先生方がいろんなことをおっしゃる時代で、私が入局して5、6年たった頃には、多くの先生がご自分の分類などをつくっておられました。

それで急性腎炎、慢性腎炎といった診断も、当時の腎臓の教科書は独自性の強いものでした。

その後、日本腎臓学会の活動が盛んになってきていろんな先生方を知る機会が多くなり、だんだん腎炎、ネフローゼ症候群にはまり込んでいくことになったと思います。

下条 私は荒川先生からいろいろご指導いただきました。荒川先生のごことは十分承知しているはずなのですが、実はまだよくうかがってないことに、荒川先生がどうして腎臓に興味をもって研究を始めたかという動機は何だったのでしょうか。

荒川 私は、学生時代はバレーボールクラブに所属しており、練習をする時は第2内科、当時の桂内科の病棟、研究室の前のコートを使っていたのです。それでいつもバレーボールの練習をしながら、桂内科の毎日を見ていたわけです。そのころ木下先生は助教授でおられましたが、1954年(昭和29年)に日本で初めて腎生検を導入されたこともあって、教室は非常に活気があり、先生方は意気盛んに燃えており



長澤俊彦 先生

ました。そのことは肌で感じていました。

●木下康民先生曰く「荒川君、腎臓を勉強しませんか」

荒川 もう一つ、私と木下先生はお互いのアパートが近く、どちらも風呂がないものですから、いつも同じ銭湯に行っていました。そういうことで学生のときから木下先生と親しくさせていただいておりました。

そういう中で、私が医学部を卒業して、インターンを始めた昭和35年に、桂先生が定年ご退官となり、木下先生が教授に昇任されたのです。翌36年、私は医師となりましたが、迷わず木下内科に入局させていただきました。先生とは学生のときからずーっとお付き合いさせていただいており、先生から「荒川君、腎臓を勉強しませんか。」とすすめられ、「はい、わかりました。」と申し上げたわけです。

当時は腎生検で得られた組織の病変と病態生理の関連について、教室の全員が頑張っておりましたが、私も研究班の一員となり、木下先生から「電子顕微鏡を用いて腎臓を観察しなさい」というお話をいただきました。当時は恩師の命令は絶対であると考えられておりましたから、迷わず研究を始めました。

そして、新潟大学に新設されました第3解剖学教室で勉強することになり、第3解剖で水平敏知教授から電子顕微鏡のイロハを教わったわけです。電子顕微鏡のイロハというのは、まず電子顕微鏡の部屋の



荒川正昭 先生

床掃除、そして電子顕微鏡のクリーニング、調整でした。

当時でも切片作成のためのダイヤモンドナイフがあったのですが、とても買えませんで、ガラスナイフを使っておりました。ところが、そのガラスを買う研究費もなく、リヤカーを引いて新潟市内のガラス屋をまわり、屑ガラスを無料でいただき、それを洗ってナイフをつくっておりました。当時の電子顕微鏡学はおそらく今のmolecular biologyに匹敵する研究領域であったと思いますが、リヤカーを引くのも楽しんでやっておりました。

当時、腎生検組織の研究は先輩の先生がやっておられましたので、私自身はaminonucleosidによるラット・ネフローゼを研究しました。実は、アメリカのレダリーからaminonucleosidが3g日本に入りまして、大島先生、吉利先生、木下先生のところにそれぞれ1gずつ分けられたと聞いています。その1gを使って、ラットの実験ネフローゼの研究が行われ私が電顕観察を担当して、馬杉腎炎と比較した研究が私の最初の研究でした。それ以来今日まで私は糸球体腎炎の形態学を中心に研究を続けてきました。

そして、昭和41年に木下先生のご推薦で米国の州立オクラホマ大学のKimmelstiel教授のところに留学しました。そこで腎病理学を3年間勉強して帰ってきました。

●荒川君、本を読みなさい。病態生理をきちんと勉強しなさい。特に尿毒症が大事ですよ。

荒川 木下先生は大変穏やかな方で、決して声をあげて怒ることはありませんでしたが、非常に厳しく指導されました。そして絶えずおっしゃいましたことは、「荒川君、本を読みなさい。」ということでした。その時読んだ本でいまでも覚えていますのは、私は形態学を専門としていましたが、「病態生理をきちんと勉強しなさい。特に尿毒症が大事ですよ。」と言われて、MerrillのThe Treatment of Renal Failure, Schreiner, MaherのUremia, Maxwell, KleemannのClinical Disorders of Fluid & Electrolyte Metabolismの3冊をすすめられました。

それから形態学では、Volhard, Fahrの書いたものということでBergmannの内科書のVolhardの書いたところ、Henke, Lnbarschの病理書のFahrの書いたところ、さらにBellのRenal Disease, AllenのThe Kidney, それからFishbergのNephritis and Hypertensionなどを読むようにおっしゃいました。その全ては読めませんでした、努力はしたように思います。

あるとき、おおせつかりました仕事が終わらなくて先生に「大変申し訳ありませんが、間に合いませんでした。」と申しましたら、「君は昨夜何時間寝ましたか。」と言われました。「2時間ほど寝ました。」とお答えしましたら「君、2時間でも寝る時間があるというのはいいことですよ。寝ないで勉強できませんでしたか。」と言われて困ったことを覚えています。

木下先生は診察・研究を厳しく指導されましたが、大変心温かい、やさしい先生でした。私はいまでも木下先生に教わって本当によかった、自分の人生は間違っていなかったと思っています。

酒井 木下先生のことではちょっと追加をさせていただきます。木下先生は戦前台湾におられて、台北帝大の桂内科の講師をしておられたのです。実は私の家の直ぐ近くに下宿屋があつて、そこにおられたのです。戦争がひどくなり、当時バターなどというのは、普通われわれなどは絶対に食べられなかったのですが、木下先生はそのバターを持っておられました。家族が疎開をしているときに、木下先生の下宿屋の小母さんのところに行って食事をしていま

したが、木下先生が、「君、これはバターと言うのだよ。栄養があるよ。」と言って、それを味噌汁に入れてくださったのです。そういう印象的な思い出があります。木下先生をその当時から存じ上げたということは、私の将来にすごく大きな影響があったと思います。

私が腎臓をはじめて学会で木下先生にお会いして、木下先生も「ああそうか」と当時のことを思い出してくださいました。私は先生に可愛いがっていただきましたし、大変お世話になりました。私のその後の研究に大きな影響があったことを追加させていただきました。

長澤 木下先生が新潟で日本腎臓学会総会を開催されたときに、若気のいたりで私は先生に質問しました。そのセッションが終わると同時に、汗をかきながら一番後ろの席にいた私に「君、これはこうこうなんですよ」と、懇切丁寧にいろいろ教えていただいたことが、非常に記憶に残っています。

それから上田先生は、私がネフローゼについての総説を雑誌に書いたのをお読みくださり、腎臓学会でネフローゼ症候群について発表した時わざわざお出でになり、「君、よく書けているね。うちの医局員もこう書かないと駄目だと言っておいたよ」と褒めて下さいました。第一世代の先生方は、若い腎臓学会の会員を鼓舞激励されるのが大変お上手でした。

酒井 吉利先生もそうでしたね。それから長澤先生の先生の柴田先生も。私は柴田先生には本当にお世話になりました。先生が治る腎炎、治らない腎炎ということをおっしゃったのです。私も生検を見たり、患者さんを診たりするなかでそのように思っていたので柴田先生によく質問をして、怒られたこともありましたが、目をかけていただきました。これも、あとになってずいぶん助かったというか、運がよかったと思っています。

初期研究の頃の尿検査

下条 3人の先生のお話を拝聴しまして、いずれも恩師との出会い、そしてその出会いを大事にされて今日があることに感激をいたしました。

それでは次に、腎臓疾患の診療にとっては検尿は重要ですが、現在では試験紙法でスクリーニング可



酒井 紀先生

能となりました。先生方が腎臓病の研究を始めたころの尿検査はどういう状態でしたか。

酒井 当時は外来で教授が診察をされる場合には、尿係というのがいて、尿を患者さんに採ってもらって、それを調べる役です。顕微鏡で沈渣所見を取って、それを教授の診察に間に合うようにする。それはどこの大学も同じようだったと思うのですが、フレッシュマンでは当然沈渣が十分読めませんから、必ずフレッシュマンにオーベンが付いた外来係というのがいたのです。

それはずいぶんあとまで役に立ちました。そのときは大変だったのですが、尿を集めて、間違えないように名前を書いて、その沈渣をみて、所見を書いて、それを診察に間に合うようにする。そういうことをやりましたね。

だから、あの当時臨床医で腎臓をやっていた人というのは、検尿についてはみんな強かったと思います。自分で顕微鏡で必ず沈渣を見ているからね。その沈渣所見を通して腎臓病を学ぶというか、これはどういう腎臓病かということを考えたり、また経過を見ていくのにそれが役に立ったと思います。

昭和30年代は検尿はみんなお医者さんが自分でみる。それがあとあとの検尿システムにつながっていたのではないのでしょうか。

下条 尿蛋白の検出法は煮沸法かスルホサルチル酸法だったですね。

酒井 そのどっちかか、両方やれというふうに習

っていました。全部が全部両方やったわけではありませんが、スルホはだいたいやりましたね。

長澤 小児腎臓病学と成人の腎臓病学を結びつけたのが、検尿システムの普及だと思うのです。小児腎臓病学の北川先生、酒井糾先生、それから村上先生、この先生達がパイオニアで、検尿システムをつくりあげられたと思います。検尿システムの普及は、腎生検が盛んになった後でしたね。

酒井 そうです。生検が盛んになりましたからそこに集団検尿がくっ付いた。

長澤 それから腎炎のcarry overなどが問題になってきましたね。日本だけですね、行政が検尿システムを導入して定着させたのは。

荒川 尿検査について私達が教わったのは、必ず尿蛋白を定量するということでした。したがって、入院患者全員に対して毎日尿蛋白の定量を行いました。さらに退院した患者さんにも、できる方には自分で蓄尿して尿蛋白の定量をしていただきました。

もう一つは腎クリアランス検査ですが、私達はいわゆる標準法を行いました。GFRをチオ硫酸ソーダ、イヌリン、RPFをパラアミノ馬尿酸ソーダを用いて、点滴静注で血中濃度を調整しながら、尿量は導尿をして測定し、時間はストップウォッチで測定するやり方でした。

これを木下内科時代にやったのですが、私も引き続いてやりました。いまでも第2内科では入院患者全員には点滴静注と導尿による標準クリアランス検査と、毎日の尿蛋白定量を行っております。

下条 現在点滴静注と導尿による標準法のクリアランスを実施しているのは新潟大学だけです。

荒川 標準法は、当時1週間おきとか、2日おきにやったこともあったのです。そうすると数ml/分しか値が変わらない。私はびっくりしました。現在、多く行われているクレアチニン・クリアランスは、1回毎にかなり値に差がでできます。いまでも第2内科で下条先生がやっております。

長澤 中央検査システムができたのが、昭和40年前後ですね。それまでは腎臓病患者の受持医は血液や尿の検査、クリアランスで苦労しました。

下条 血清クレアチニン測定もたしか当時から中央検査室で測れるようになりましたね。

長澤 昔はNPNの測定でしたものね。

腎生検の果たしてきた役割

下条 それでは、先ほどから話題になっております腎生検についてお伺いしたいと思います。腎臓病学の研究において腎生検の果たしてきた役割は極めて大きいと思いますが、腎生検が始まってそれに基づいての腎炎の診断、分類などの経緯について、荒川先生いかがでしょうか。

荒川 腎生検を誰が最初に行ったかということはいろいろ議論があるのですが、腎生検を内科的腎疾患に対してルーチンの検査として確立したのは、デンマークのCraus Brunであり、これは1951年であります。この論文を読まれた木下先生が、昭和29年(1954年)に日本ではじめて腎生検を臨床に導入されたのであります。その後、この腎生検はまたたく間に日本中に広がりましたが、これが日本の近代臨床腎臓病学の始まりであると思っております。

当時、光顕による腎生検診断が行われたのは当然ですが、いち早く電子顕微鏡による腎生検診断が導入され、新潟大学も含めて各大学で行われるようになりました。

そして、先ほどお話があったように、多くの方々がいろいろな分類を提唱したわけですが、最も大きな最初の研究成果は、木下先生が慢性糸球体腎炎(慢性腎炎)という広い概念のなかに、急速に進行して腎不全に陥る腎炎もあるが、それ以外に悪くならない、進行しない腎炎が存在すること、そしてその組織型を明らかにされたことであり、これを木下先生は亜慢性腎炎と呼んだわけです。

しかしながら亜慢性腎炎という呼称は、Volhard, Fahrがネフローゼ症候群を示して進行する腎炎のことを亜慢性腎炎と呼んでいる事から、外国の研究者にはなかなか理解されなかったのであります。そのため木下先生はこれを慢性腎炎のくすぶり型 smoldering type of chronic glomerulonephritis と呼び変えられたのであります。いずれにしても、慢性腎炎のなかに進行しない一群の腎炎があるということが明らかにされたことは一つの大きな進歩であったと思っております。

その後蛍光抗体法が導入されて、IgA腎症の存在も明らかになったわけですが、それ以来、光顕、電顕、蛍光抗体法の3者を用いて診断することが定着したと

思っております。

そのような状況の中で、当時はネフローゼ症候群は治療が非常に困難であったのですが、そこにステロイドが導入され、大きな研究テーマとなりました。そこで多くの研究者の方々が腎炎の分類からネフローゼを分離したのであります。つまり、ネフローゼ症候群の分類と腎炎の分類の2本立ての分類になったのでありますが、このことは当時の背景を考えれば当然であると思っております。それが後世に多少混乱をもたらしたともいえます。多くの研究者は、臨床診断と病理診断を一体として考え、一つの診断、疾患概念をつくろうと努力されました。それが腎炎の分類をわかりにくくしたともいえます。

●WHOの糸球体腎炎分類

荒川 ご存じのように、1982年にWHOが臨床症候分類と組織分類を分けた糸球体腎炎の分類をはじめて報告したわけです。それをうけた形で日本腎臓学会では、宮原先生が学会長であった1987年に腎臓学教育ガイドラインを出版しましたが、そのなかでWHO分類に準じて、糸球体腎炎の臨床分類と組織分類を分けて記載しています。私もこの作業に参加しましたが、これが現在の日本の糸球体腎炎の分類として定着しつつあるかと思っております。個人的には多少異論を持っており、反論も書いておりますが、方向としては基本的には正しいかと思えます。

このように組織分類に関しては、光顕、電顕、蛍光抗体法の三者をもって診断するようになったと思っておりますが、ただ残念なことに、現在でも日本の腎臓病を専門にする施設で、ルーチンにすべての症例をこの三つの方法で診断できる場所は少ないということ、またそれができない社会的背景があるということについては、若干寂しく思っております。このことは、是非皆で考えて改善して欲しいと思っております。いま一つ、糸球体腎炎の臨床と病理についての知識が増えてきたこと、腎生検に伴うトラブルを避けたいという考えが背景になって、腎生検をやらない傾向が今あるのではないかということ、若干心配しております。

さらに、病理学を専攻する先生方にももう少し頑張って欲しいと思っております。現段階では、残念ながら腎臓を専門とする内科医のほうが、組織についてはるかに詳しいのです。これには内科医が自ら組織

標本の作成から診断までをやって、詳しくならざるを得ないという背景もありますが、いずれ病理部門が迅速に三者による診断ができる、新しい次の段階が始まるだろうと思っております。

長澤 WHOの1982年の組織分類では、日本の貢献が二つあります。一つは故坂口先生が参加されていることです。坂口先生はNew YorkのMt.Sinai病院病理に留学された経験がおありで、その当時の病理部長のChurg先生とはfirst nameで呼び合う仲でした。その関係もあって、坂口先生は委員になられたのではないかと思います。第二は、坂口先生の肝いりもあって、医学書院からWHO組織分類の解説書が英文で出版されたことです。

腎生検について思い出すことがあります。木下先生の発表後すぐ、柴田先生と三村先生と私の3人で、東大でも腎生検を始めました。第1例が蛋白尿を伴う巨人症の患者さんでした。腎臓が大きく、かつGFRも増加していました。今で言うhyperfiltrationの状態になっていたと思いますが、FGS様の所見があったと記憶しています。

腎生検はヴィム・シルバーマンからツルーカットと生検針が発達し、またエコーガイド下で穿刺するようになり、昔のような危険性は非常に少なくなってきました。いま先生がおっしゃったように、いまだに残念ながら糸球体腎炎の確定診断は、腎生検をしないとわからない例が多いのが現状ですね。

荒川 長澤先生がおっしゃったように、エコーガイド下において、Biopsy Gunを用いて行う腎生検法が普及したことで、本当に合併症が少なくなりました。重篤な合併症はほとんどないと言ってよいくらい少なくなったわけですから、いまこそ腎臓専門医はきちんと腎生検をやるべきなのですが、現在のところまだためらっているところがあります。

繰り返しになるのですが、糸球体腎炎の臨床には是非腎生検による正しい診断を行って欲しいと思っております。いま新規に透析に導入される患者さんが毎年3万人おりますが、腎生検診断を受けているのはわずか10%にすぎません。ということは、いかに腎生検が行われていないかということです。

そうしますと、糖尿病性腎症が増えたとか、腎硬化症が多いということは、事実ではあっても数字は正しいのだろうか、私は率直に疑問を持っております。

す。腎臓専門医の方々は改めて臨床の在り方を考えてほしいと思っています。

●亜慢性腎炎という概念

酒井 腎生検についてはいろいろお話ししたいことがあります。いままでのお話に出たように、腎生検が導入されて昭和30年の後半には多くの施設ではじまったのですが、当時偉い先生がご自分の名前の付いた分類を出すのが、一つのはやりだったですね。木下先生の分類は非常に良くできていたと思いますが、亜慢性腎炎という概念をつくられたということはすばらしいなと思っています。

ただ、亜慢性腎炎という言葉は決していい言葉ではなく、当時亜急性腎炎(sub acute)、要するに急速に進行する腎炎を亜急性という言葉を使っていて、亜という字が誤解されることがありました。しかし、木下先生の分類は非常に臨床に即したすばらしい分類であったと思います。

そのほか大島先生の分類がありましたし、もちろんわれわれのところでも上田分類とは言わなかったのですが、われわれの分類も持っていました。そんな具合にほうぼうの有名教授が、ご自分のところで分類をしていました。そのため昭和40年に入ったころは分類が非常に混乱をしていました。

国際的にはフランスのDr.Hamburgerの分類が出たところで、まだこれという国際的に通用する分類はなかったと思います。それで1966、7年ごろから分類を統一しようという動きが起こり、ワシントンで会議が開かれています。それには日本から大島先生が参加されたのではないかと思います。大島先生がその会議から帰ってこられて膜性腎症(membranous nephropathy)というものがあると言われ、びまん性に基底膜が厚くなってくる典型的なネフローゼだと強調されました。

●膜性腎症の4型分類

酒井 1967年から68年にChung and Ehrenreichが膜性腎症の4型分類を出しています。それから、Dr.Heptinstallが1966年にPathology of the Kidneyの初巻をお出しになった。そこで彼ははじめてRPGNという言葉を使っています。病理学者がRPGNと言うのはおかしいのですが、この腎炎は半月体(crescent)を伴う腎炎であり、半月体ができる腎炎は急激に進むので、彼は rapidly progressive

glomerulonephritisと臨床的な名前を付けた。それからRPGNという言葉が出たのです。Heptinstall先生は当時5型に腎炎を分けていますが、はじめて腎臓のバイオプシーを腎臓病理学の教科書に記載したのです。

私はそれを買って、常に勉強するようにしていたのですが、幸いなことにJohns Hopkins大学のHeptinstall教授のところで1年間勉強する機会に恵まれました。それは1969年か70年です。

当時はバイオプシーの研究からmembranous nephropathyの概念などが提唱され、また英国ではDr.Cameronがバイオプシーをもとにしていろいろな論文を出していました。フランスではDr.Habibという小児科医がいましたが、これらの人達がバイオプシーから腎炎やネフローゼに関する多くの発表をして、非常に花盛りになってきたときだったですね。

アメリカに行つて偉いなと思ったのは、Johns Hopkinsはボルチモアにあつて、ワシントンDCまで車で1時間ですが、毎月ワシントンのジョージタウンでDr.Schreinerが主催してバイオプシー・カンファランスを開催していました。そこにDr.Heptinstallをはじめ、その分野の病理学者と腎臓専門の臨床医が集まってディスカッションをやっていました。必ずボスと称される人がみんな来ていました。ワシントンにはAFIPといって、空軍の病理学研究所があるのですが、世界中からいろいろな貴重な標本がファイルされている。その先生方も来ていました。

ですから、いまから思うと、もっと勉強すればよかつたなと思っているのですが、そのときは内容をフォローするだけで必死でした。

IgA腎症という概念は当時はまだ出てなかったのですが、focal glomerulonephritisという言葉は盛んに使われていました。私がちょうどJohns Hopkinsに行っているときに、フランスのDr.BergerがIgA腎症をはじめて発表したのです。

このように当時は、腎生検からいろいろな分類がどんどん出てきたものですから、日本でも早く腎炎の分類を統一しなければいけないということになったわけです。

先ほど荒川先生がおっしゃったのですが、私も非常に不思議だと思ったのは、何で腎炎とネフローゼを別々にするのだろうかということでした。それ

で、私はアメリカから帰って、上田先生に腎炎とネフローゼは同じ病気です。これは糸球体の病気なんですと言ったのですが、なかなか受け入れてもらえなかった。当時の多くの大先生も皆さんそうでした。

それが昭和40年代の後半、50年近くになって、当時日大病理の竹内教授が、腎炎・ネフローゼは糸球体の病気だということから、昭和50年阿部 裕教授が大阪で日本腎臓学会を開催されたときに、連合宿題報告としてわが国の原発性糸球体疾患の病型分類が提案されました。私もそのときに参加させていただいたのですが、はじめて分類の統一を図ったのです。

そのときの基本は木下先生の分類を叩き台にして、どういうふうに分類していくかが討議されました。その後、1982年のWHO分類につながっていったのです。

下条 現在では、糸球体腎炎も臨床的分類と形態的分類が明確にされ、学生もかなり理解しやすいのではないかと思いますね。

酒井 今のWHO分類は1995年のが最終案ですね。それまでに3回ぐらい変わっています。1982年に第1回の提案があったのですが、それまでに何回も集まって検討されています。1975年ぐらいから少しずつまとめていったようです。

●わが国が誇る腎生検組織検討成績

長澤 もう一つ追加させていただきます。腎生検の組織検討で日本人の貢献は、1960年代に森田先生のmesangiolysis、1970年代には中本先生の糖尿病のmicroaneurysm、いずれも英文で発表されています。それから、1980年代には齊藤先生、坂口先生のlipoprotein nephropathy、1990年に入ると荒川先生、山中先生のcollagenofibrotic glomerulopathyなどがあります。

もう一つは、木下先生が1954年に最初に腎生検をされた後、木下先生方がアンケート調査をしておられます。その結果をみると、腎生検が1956年には11施設で719例行われているのです。1966年になると67施設、9,695例と普及している。いまは1施設で1,000例以上あるのがざらでしょう。

酒井 それは木下先生のところで出しているのですか。

長澤 はい(木下康民、腎生検、臨床腎臓病学講座、金原出版、1980)。

荒川 おそらく腎生検を行う施設と、組織を診断する施設とが分かれているわけです。ある病院で生検を行っても、診断はよそにお願いするというパターンが、日本では多いと思います。その診断を受けている施設もまだまだ力不足のところがあるので、何とかその力を強くしたいというのが、私達の希望であります。実際には、いまだに医師の努力ですべてをやっているというのが現実であります。

●国立医療センターでの勉強会

酒井 日本では坂口先生がまとめ役で臨床と病理の関係の人が集まって勉強する機会が多かったですね。いまでも東京ではその流れが綿々と続いています。これは柴田先生が偉かったのですが、柴田先生が医療センターに行かれ、臨床研究部をつくられて、最初の部長になられました。柴田先生は柴田腎炎を集大成したいという目的がお有りになったのですが、それと同時に毎月症例を持ち寄ってバイオプシーのカンファランスをやろうということになって長澤先生や慈恵医大、女子医大など、いくつかの大学が集まって始めました。

そのとき国立医療センターには、千葉大学から岡田正明先生が病理室長として来られていました。若くして亡くなられたのですが、私は大学のプレメ時代千葉大学で先生と同級で親しかったものですから、先生はしょっちゅうわれわれの研究室に来られて、いっしょにバイオプシー標本を見て、IgA腎症などについても盛んにディスカッションをしました。

国立医療センターでは柴田先生と岡田先生が中心になって、われわれ都内の仲間呼びかけて、毎月症例を2例ずつ持ち寄り、事前にその臨床のサマリーを参加者に配っておいて、夜遅くまでディスカッションしたのです。6時か7時ぐらいから始まり、そして終わったあとはワインパーティをやるのですが、とても楽しかった思い出があります。

それは柴田先生が亡くなるまでずっと続いていました。そして岡田先生も亡くなってしまったのですが、これを絶やすのはもったいないということで、順天堂の小出先生、それに長澤先生と私とで、何とか残そうということで、幸いスポンサーが見つかり、東京腎カンファランスの名称で継続しました。大変熱心に若い人達が集まるものですから、それを腎生検カンファランスに改称して、いまは長澤先生も私

も顧問格なのですが、昭和大学の杉崎先生に世話人代表になってもらって、年に5回、1回2例ずつ症例を持ち寄って前と同じスタイルで続けています。夜の7時から9時までですが、1回に100人集まっています。

若い病理学者も少し増えてきて、必ず病理学者がコメンテーターになってディスカッションをやっています。これはすばらしい勉強会です。年寄りには私と長澤先生、それに60代の先生も何人かおられますが、多くは若い人です。病理の人に非常に厳しい質問をしたりしています。これは大変いい会なので何とか続けていってほしいと思っています。

アメリカの腎臓学会ではいまでもやっていますね、Pathology clubとか言って、バイオプシーのカンファランスをしていますね。ああいう会を日本の腎臓学会も若い人の教育のために、絶対企画・開催すべきだと思います。

長澤 いまの話に関連しますが、さつき荒川先生が触れられたように、日本はrenal pathologistが非常に少ない。山中宣昭先生もそう言っておられます。酒井先生がおっしゃったように、日本腎臓学会がサポートして、若い腎臓病理医をもっと増やしていただかないと、臨床家が組織所見を読むことにはリミットがあると思うのです。

厚生省班会議の果たした大きな役割

下条 そういう魅力を持たせて、多くの若い方が、renal pathologistsを目指すような雰囲気づくりが必要だと思いますね。

ところでわが国の臨床研究では、いま厚生労働省になりましたが、以前の厚生省の班会議の果たした役割りが大きかったのではないかと思うのです。「進行性腎障害研究班」という班会議が継続されて、IgA腎症のガイドラインなども出してきましたがその発足はいつごろからでしょうか。

酒井 昭和48年です。

長澤 厚生省の難治性疾患の特定疾患調査研究班が疾患別にできたのが1972年です。そのなかに、ネフローゼ症候群が入っています。

下条 ご尽力いただいたのは上田 泰先生ですね。

酒井 第1回の班長です。その事務局に私どもが

入っていました。最初はネフローゼ症候群調査研究班で始まったのです。昭和49年に、武内重五郎先生が班長になって、慢性腎炎調査研究班も始まり、2本立てすなわちネフローゼと慢性腎炎と両方の班会議となりました。その後合同して腎糸球体障害調査研究班になって、武内先生が統合して続けられ、それから大野丞二先生に引き継がれました。そして東條静夫先生に引き継がれてから名前が変わって進行性腎障害調査研究班になりました。平成に入って黒川清先生、堺 秀人先生に移っていくわけです。

荒川 非常に重要なことは、当時ネフローゼ症候群の研究班において、ネフローゼ症候群の定義を決めたことです。蛋白尿1日3.5g以上を含めて、4項目が挙げられています。それから竹内先生の中には、慢性腎炎の定義が決められました。長期間(1年以上)にわたって蛋白尿および血尿が続いている状態です。これらの定義がいまでも生きているのです。これは大変なことだと思います。

この慢性腎炎の定義とWHOの定義とが少し違うのです。私は、日本の定義のほうが合理的にできていると考えておりますので、先ほどその違いについて申し上げたのです。

長澤 わが国のネフローゼの研究會、研究班のできた歴史を成田先生が興味深く書いておられます(腎と透析, 37, 1994)。

酒井 いろいろな定義を決めて、診断・治療方針を決めています。あの時のがいまも使われているわけですから。

荒川 prospective randomized control studyがないと批判されますが、確かになかったのですが、それはやりにくい社会的背景もあったからです。しかし、学会を代表する専門家が集まって、治療方針を決めたということは、大変な貢献であったと思います。

長澤 そのころから臨床研究は、全国的な多施設共同研究という方向に変わっていった。個人や一つの施設では到底できないということですね。これには、厚生省研究班というお墨付きが大きかった。当然そのころ、腎臓病の分子生物学的な研究が始まりましたが、これに関しては個人、あるいは特定の施設の業績がどんどん出てきました。

酒井 ただそのはしりではあった。

長澤 ネフローゼ症候群研究班は、腎疾患につい

て多施設共同研究のはしりができたということで非常に画期的でした。

荒川 control studyでなかったという批判はありますが、多施設で頑張ったことは評価してよいと思います。

長澤 厚生省の難治性研究班の特徴は、わが国の難治性疾患の疫学調査、診断と治療の臨床的研究にあったのですが、最近ではむしろ基礎的研究に傾きつつあります。この点、もう一度原点に軌道修正したほうがよいかも知れません。

それとわが国に、腎研究専門施設ができてきたことが非常に大きいと思います。代表は新潟大学の腎研究施設ですね。国立ではあとどこか、ありますか。

荒川 唯一新潟大学ですね。

長澤 それから、民間では重井研究所がありますね。そういう腎研究施設の設立が、わが国の腎臓病の臨床と研究に貢献していますね。

荒川 それはいいご指摘ですね。

わが国におけるIgA腎症研究の流れ

下条 それでは次に、IgA腎症のわが国の研究の流れについて、少しお話をうかがいたいと思います。1968年フランスのBergerがIgA腎症が初めて報告された当初はあまり注目されなかったように思いますが、酒井 紀先生らのご努力で疾患概念としてわが国でも受け入れられるようになり、最近ではわが国でも研究が活発になっていますが、その足跡について酒井先生いかがでしょうか。

酒井 IgA腎症を最初に日本で発表したのは、私たちです。私たちは木下先生が亜慢性腎炎という概念をお出しになり、柴田先生が治る腎炎、治らない腎炎ということを提唱され、そのことが私の頭の中にあって、実際にバイオプシーをしてきた腎炎のなかに、これは何だろうという思いで見えていたのです。

当時ちょうど蛍光抗体法が始まっていたのですが、日本で腎生検標本の解析に蛍光抗体法が臨床の場に普及してきたのは、膜性腎症の概念が日本に入ってきてからです。そのころはガンマグロブリンの抗血清を使っていたので、今から考えるとずいぶんグロブリンでした。

ところがガンマAに非常に染まる腎炎と、ガンマMで染まる腎炎とがどうも違う感じがしていたのです。ガンマAに染まる腎炎で、Mがそれに加わるとどうも悪いという印象がありました。

ちょうど私が昭和45年にアメリカに行っていた時に、Heptinstall先生からfocal glomerulonephritisというのはどういうものなのかをいろいろ習って、バイオプシーを見せてもらっていました。ちょうどその時、Dr.BergerがTransplantation Proceedingsという当時出たばかりの雑誌に、腎疾患のなかにIgAが糸球体に沈着するグループ、いわゆるIgA腎症を提唱したペーパー、短いペーパーなのですが発表していたのです。たまたま私はJohns Hopkins大学の図書館で、新刊書のなかにそれを見つけ、さっそくHeptinstall先生に見せたのですが、彼はあまり興味を示さなくて「フランスだろう」というのです。あまり相手にしなかったのはアメリカとフランスは仲が悪いのですかね。その論文は短いものですから、彼らの言っているものが本当にあるのかなと思って、日本に帰ってから、当時蛍光抗体を専門にやっていた研究室の山縣君と二人で全部調べ直して、どうもこれらしいというので昭和47年の日本腎臓学会で木下先生が司会をおやりになった「蛍光所見から見た腎炎の型」というシンポジウムではじめて発表しました。

このなかでベルジェ腎炎を紹介し、こういうものがあることを報告して、これは治る腎炎、治らない腎炎といわれていたなかで、治る腎炎にもあるし、もちろん治らない腎炎にもあるだろうが、比較的軽いもののなかにこのタイプが多いということを話しました。

その時に先ほどの千葉大学から国際医療センターに変わったばかりの岡田先生も興味を持っておられ、お前の言ったのをちょっと見せろ、教えろというわけで、僕らの研究室に頻繁に出入りしていました。

それからIgA腎症というのがありそうだ、これは木下先生の亜慢性腎炎のなかに沢山含まれているのではないかということから、木下先生に恐る恐るお話いたしました。木下先生は非常に興味を示されていました。

われわれは慢性腎炎の一群のなかで、検尿で引っかけた臨床的には軽いもののなかにこのタイプの腎炎があるのではないかと主張してきたわけです。

しかし、最初は大先生方は首をひねって、そんな独特のものがあるはずがないと言って上田先生は「お前、そんなものが本当にあるのか」と私におっしゃっていました。私はバイオプシーを見ていて絶対ある、検尿で血尿とか蛋白尿だけで引かかる患者の中にこのタイプの腎炎があるということを自信を持って言ったことがありました。

それからだんだん仲間が増えてきて、当時札幌市立病院の病理にいた白井先生が病理学会で報告してくれたり、いろんなところから発表が増え、だんだん輪が広がっていきました。富野先生も白井先生のところにおいて、IgA腎症の研究を始めました。

日本は幸いなことに、集団検尿がその当時からだんだん普及してきましたので、蛋白尿や血尿の患者が症状はほかになくても、検査のためにバイオプシーをすると見つかる。それで日本にIgA腎症が多いということになって、問題となりました。何で日本だけにそんなに多いのか日本がそんなに頻度が高いのはおかしいと、国際的にも疑問視されました。

それは日本では比較的バイオプシーが手軽に行われていて、臨床的にほとんど症状がなくても、尿異常でバイオプシーをやるということが原因だということがだんだんわかってきたのですが、検尿システムが日本のIgA腎症の研究を進めたいということがいえますね。

WHO分類でも、1995年の分類では、びまん性糸球体腎炎と別にIgA腎症が独立して分類されています。

最初、フランスではこれはプライマリーではなく、セカンダリーではないかという考え方もあったようですが、現在はセカンダリーとかプライマリーという考え方ではなく、びまん性腎炎のほかにIgA腎症がWHO分類に明記されています。それでIgA腎症という疾患概念が確定したのだらうと思います。

このようにDr.Bergerが提唱して、いろいろな問題が提起されましたが、だんだんと位置付けられたのではないかと思います。

荒川 その後多くの研究が報告されましたが、特筆すべきことは、病因、病態生理、形態などについて日本人の仕事が多く出たことです。東海大学の堺先生、比企先生はじめ、大勢の方々が基礎的なことで貢献されたと思います。

それから、先に厚生省の研究班がIgA腎症症例を

全国的に集計して検討し、診断と治療の指針を示しましたが、個人の研究とともに国として、学会としてのグループ研究であったことは、大変よいことでした。

日本の腎臓専門医の人達が一つの大きな流れを決めたという意味で、このIgA腎症の研究班は大変よい貢献をしたと思います。

長澤 もう一つは、IgA腎症に対する臨床家の貢献としては、小林豊先生のステロイド治療を挙げているのではないかと思います。あれだけの数の症例を一つの施設でやられたことは、大変なことですね。プロスペクティブにやったのではないですか。

荒川 そうです。立派な仕事であると思います。

下条 IgA腎症は若い研究者も大いに関心を示しています。IgA腎症の発症原因は何か、その進行要因は何かについても遺伝子レベルからの研究が活発になってきていますね。

酒井 IgA腎症の場合抗原がわかっていませんからね。いろんな抗原が関与している可能性がありますけれども。これからいろんな遺伝子がわかってくると、IgA腎症を発症しやすいタイプとか、また発症から進展に結び付けていくようなものがわかってくるのではないかと思います。かなり周辺は埋められてきたようですが、まだ核心のところは埋まってないというのが現状でしょうね。

下条 腎臓学会の学術総会でもIgA腎症に関する演題が増えておりますし、酒井先生が世話人代表のIgA腎症研究会もますます活発になってきております。わが国の腎臓病学者が解決すべき疾患であるということは間違いのないと思います。

次の話題に移りたいと思います。ANCA関連腎炎は長澤先生のご尽力で臨床的にも深く研究されてきました。この疾患自体も増えているし、その診断と対策もかなり確立しつつあると思います。そこで、ANCA関連腎炎について長澤先生にお伺いしたいのですが。

ANCA関連腎炎研究の展開

長澤 最初に述べたように、私は東大医科研で習得した蛍光抗体法(IF)の技術を用いて馬杉腎炎の研究をしていました。腎生検の組織染色にIFを導入した

のは、私どもが最初でした(1965年)。膜性腎症やループス腎炎の糸球体蛍光染色像は、暗夜に星を眺めるように本当にきれいでした。たまたまSLEの腎生検組織を染めていたら、核が染まりました。それが抗核抗体の研究につながって行きました。

1988年にロンドンでCameronが国際腎臓学会をやったのですが、そのときに血管炎のシンポジウムがあり、そこで初めて腎臓の領域ではANCAと腎炎の関係が討議されました。ANCAの測定がIFのできるのなら、日本でもできるだろう、そしてANCA陽性の腎炎が日本にもあるだろうと想定して、帰国後、吉田先生と有村先生と一緒に臨床的な研究に着手したのがきっかけです。そして、ANCA関連腎炎のなかでMPO-ANCA陽性の腎炎が、とくにわが国の高齢者に多いことを発表しました。高齢者の急速進行腎炎が、そのころから増えてきているのです。これは、ANCA測定という新しい診断法の導入にもよりますが、わが国で高齢者が増えてきたこと、そして高齢者の感染症が増えてきたこととも関係もあるのではないかと思うのです。ANCAが直接的に病因と関係があるかどうかは、まだ議論のあるところですが、ANCA関連腎炎という疾患概念ができたことは、大きいことだったと思います。

ANCA関連腎炎でRPGNになる、そこに肺出血を伴ってくると、生命予後が非常に悪くなります。しかし、ANCA測定が1989年に保険適用になり、腎臓専門の病院のみでなく、一般病院でもどんどん測れるようになってきた。そうして早期にANCA関連腎炎が発見され、早期に治療が開始されるようになって、予後はきわめて良くなってきました。

もう少し時代が経つと、ANCA関連腎炎を早期に診断しないと医師の責任が問われる時代になるかもしれません。これに関して最近、厚生省の研究班でRPGN分科会ができて、小山先生が班長になられて全国調査をされた。そして、診断指針と治療指針を出されたことが、RPGN診断と治療の進歩に大きな貢献をしています。

荒川 そのなかでも高齢の患者さんが増えているということですが、現在の日本の腎臓病も変わってきましたね。腎生検を受けた患者の平均年齢が、腎生検が日本で行われ始めた昭和40年代には40歳代でしたが、いまは60歳を超えています。つまり糸球体

腎炎の患者さんの年齢が高くなってきています。その代表格がANCA関連腎炎であり、RPGNであるわけで、非常に象徴的であると思います。

なぜ増加してきたのか。長澤先生は高齢者の感染症のことに触れられましたが、もう一つ日本人の生活が欧米並みになってきたということがあると思います。欧米ではRPGNが多いのです。日本の腎炎が、RPGNが増えつつあり、一方IgA腎症は減っているということはちょっと面白いところなのです。

酒井 腎炎には変遷がありますね。この20～30年の流れを見ていますと、ANCA関連腎炎はたしかに増えています。

長澤 これは、環境とも関係があると思うのです。阪神大震災のあと、被災地区でANCA関連腎炎が増えているのです。粉塵による環境汚染が関係しています。それから抗甲状腺薬の服用中や珪肺症でもこのタイプの腎炎が増えています。

下条 最近では高齢者も腎生検で診断されるようになりましたね。

荒川 IgA腎症が減ったという背景には、一つは単なる血尿だけの症例には腎生検をやらなくなったということもあると思います。

酒井 透析導入患者の原因疾患を見てますと、この10年間で急速進行性腎炎が倍以上になっています。IgA腎症は減っているようですね。増えているのは腎硬化症とRPGNが倍になっていますね。

荒川 その腎硬化症が増えており、IgA腎症が減ったということは、腎生検をしない結果もあるのではないのでしょうか。

下条 ANCAが容易に測定できるようになりました。長澤先生のご尽力が大きかったと思いますが、測定系が確立し検査センターに容易に依頼できるようになったということが大きいと思います。

長澤 やはり一見すると特殊にみえる検査も、必要に応じて専門医に来る以前に検査されることも大切ですね。

酒井 呼吸器のグループと一緒にみていくともっと変わってくるでしょうね。

長澤 間質性肺炎が先にくる例が半数近くありますから、腎臓内科より呼吸器内科に先に受診することがままあります。腎臓内科と呼吸器内科の連携プレーが大切ですね。

糖尿病性腎症はなぜ増えているのか

下条 透析導入原因疾患では最近糖尿病性腎症が第一に増えてきました。腎臓専門医にとって糖尿病性腎症も大きな問題なのですが、糖尿病性腎症の幕開けともいえる疾患概念が出たころから、今日このように患者さんが増えてきているのをご覧になっての印象は、荒川先生いかがでしょうか。

荒川 たまたま Kimmelstiel 先生は私の恩師であり、私は最後の弟子の一人であったのですが、Kimmelstiel 先生がはじめて intercapillary glomerulosclerosis を発表したのは 1936 年、私の生まれた年であり、私としましては非常に象徴的なことでした。当時、Kimmelstiel 先生の報告した nodular lesion とともに diffuse lesion の存在もわかっていました。

今回、再び脚光を浴びてきたのは、早期腎症という概念が生まれたことによると思います。また、それと同時に、日本において糖尿病が急速に増えてきているという社会的な要因もあると思います。もちろん、現在糖尿病性腎症による透析患者が増えていることも問題になっております。

もう一つ大きな問題は、進行性で治らないと考えられていた糖尿病性腎症の進行を抑制できる可能性が出たことです。これについては、田熊先生の功績が大きい、先生が captopril が進行性の糖尿病性腎症に有効であると報告されたことがきっかけとなって、世界中の関心が大きく変わったわけです。

現在では、早期腎症あるいは顕性腎症の進展阻止に、ACE 阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬が有効であるということが明らかになっており、今後の糖尿病性腎症の予防ということに大きく影響すると思います。

さらに、それに関連して、この二つの薬剤が原発性糸球体腎炎の進行も止める可能性が出てきたという、evidence が増えていますね。ですから、糸球体腎炎の治療についても、これから大きく変わってくるだろうと思っています。まさに、新しい時代のはじまりであり、大いに期待しております。この結末について、もう少し現役で見届けたいなとも思っています。

下条 特に angiotensin II 受容体拮抗薬(ARB)による RENAAL Study の結果が出まして、今年あたりの

腎臓学会でも ACEI, ARB の腎保護作用というのがトピックスになっていました。

荒川 それで、糖尿病性腎症にとどまらず、糸球体腎炎にまで来ましたね。

酒井 7月にコペンハーゲンで EDTA が開催されました。私はほとんど学会に出てないのですが、Dr. Brenner が司会をして、Dr. Remuzzi が「renoprotection」という題で講演をしましたが、彼は ACEI または ARB を使っていけば、2010 年までに 30% 透析患者を削減できるという、推計のスライドを出し、このぐらい腎保護作用があるので、これを上手に糖尿病性腎症と腎炎由来の慢性腎不全患者に使っていけば、確実に世界中の透析患者を抑えられ、大変な費用を減らすことができると、その金額まで計算していました。

荒川 糖尿病において腎臓が障害されるという記載は、もちろん Kimmelstiel 先生が最初なのですが、日本でも同じ頃症例報告があります。最近出版されましたドナルド・キーン氏が書かれた「明治天皇」を読みますと、明治 37 年に糖尿病を指摘され、明治 39 年に慢性腎臓炎を併発されたと書いてあります。崩御されましたのは 6 年後の明治 45 年ですが、尿毒症であったとのこと。ですから、陛下のご病気は、新聞には糖尿病に慢性腎臓炎を併発したと書いてありますが、糖尿病性腎症であったのではないかと思います。わが国でも、この頃において、すでに糖尿病における腎障害が注目されていたと感じます。

長澤 日本人の貢献ということなのですが、先ほどの田熊先生が 1985 年に New Engl J Med に発表した論文の impact factor は 28、引用回数 408 と、ものすごいですね。

もう一つは吉川先生達のグループですが、1970 年代からメサングウム細胞培養をやって、ポリオール代謝の異常が腎症と関係の深いことをみつけて、外国の雑誌にどんどん発表している。この仕事も日本人としての貢献と思います。

酒井 いま日本では腎不全患者に ACEI あるいは ARB を使ったマスタディは行われているのですか。

下条 プロスペクティブなスタディはまだ本格的なものはないようです。わが国から世界に誇れるプロスペクティブなスタディの発表が望まれます。

酒井 先ほどの透析導入のデータが、本当に変わ

ってくるかです。糖尿病はたしかに何となく変わってきていますから。下がってきたのかなという感じがします。

糖尿病性腎症がこうなってきたのは、この2、3年ですね。それが本当に効いてきたのかどうか、楽しみにしているのですが、

長澤 それから、最近は糖尿病自体のコントロールがうまくなってきました。これは大きいですね。

下条 糖尿病の予防、あるいは糖尿病患者さんのコントロールという、国民的な運動もたしかに効果を出してきているのかもしれない。

酒井 しかし、軽い糖尿病患者はどんどん増えていますね。病院協会が新聞にデータを発表していましたが、高血糖者の増え方は、恐ろしいですね。

下条 わが国では腎疾患の治療で透析には多額の医療費が費やされているわけで、そういう意味でも今後糖尿病性腎症に対する対策は重要です。新しい未来的な治療として、再生医療の研究などを推進しなければならぬかと思えます。

最後に、3人の先生方からいま現役で頑張っている、あるいはこれから腎臓専門医になろうとする若い学会員に対しての期待、あるいはメッセージを一言ずつお願いしたいと思います。

これから腎臓専門医を志す人への期待、メッセージ

長澤 原発性ネフローゼ、SLEなどの続発性腎炎のステロイド治療に長年携わってきた者として、大量長期ステロイド治療の功罪を身にしみて感じています。若い先生方には、ぜひとも腎炎・ネフローゼの抜本的治療の基礎的・臨床的研究に全力投球していただきたい。それが達成できるまでは、臨床の現場ではステロイド剤と免疫抑制剤治療の適応、投与量と期間に細心の注意を払っていただきたいと思えます。

酒井 たしかに慢性腎障害、慢性腎炎かどうかかわからない慢性腎不全患者が多いですね。特に高齢社会になってきますと、果たして腎炎由来か、何の由来かはつきりしないものが沢山ある。そういう患者を進行させない、末期腎不全にしない努力を、若い人がもっとエネルギーにやっつけていかないといか

んと思います。

最近使用されている腎保護作用のある治療法をしっかりと一般の先生達に普及させていただきたいと思えますね。

腎炎の患者さんに説明をするときに、正しく診断を付けて、その後の治療計画をしっかりと患者さんに話をしていくことを、やらないといけないのではないかと思います。

先ほど来話が出ているような尿の検査とか、その他のルーティン検査を正しく行っていくことをさせなければいけないと思えます。

荒川 腎疾患の臨床というのは、まさに医療の基本であると思えます。病歴を正確に聴取して、尿検査、血液検査、腎機能検査を行い、生検による組織診断を行う、そして治療を行う、さらに腎不全になると透析を行い、移植もするという、この一連のプロセスを考えた場合に、非常に魅力のある臨床の場であると思えますね。加えて高血圧、糖尿病、リウマチ、膠原病、あるいは全身疾患の腎障害、さらに体液・電解質の異常など、いろいろなことを考えますと、腎疾患の臨床というのは、まさに内科の中核であると思えます。腎臓病というのは、小さい二つの腎臓だけの障害でない、全身の疾患であるということを理解して、若い人にぜひチャレンジして欲しいと思えます。

もう一つ、発症から腎不全に至るまで非常に長い経過をとるわけですから、それにたずさわる腎専門医は、医学的なアプローチだけでなく、患者さんの心身はもちろん、社会生活のすべてにかかわるのであり、これは患者さんの心を癒し、ともに祈るという医療であります。若い人達には、ぜひこの魅力を知ってほしいと思えます。

下条 特に長澤先生は日本腎臓学会の理事長を長年務められましたが、今後の日本腎臓学会に期待するお言葉をお願いしたいのですが。

長澤 日本腎臓学会の現在会員は約7,000名です。なかには第一線の病院で臨床に従事されている方がたくさんおられます。それから泌尿器科医の会員も多数おられます。そういう方々の役に立つ学会ということ絶えず念頭において、学会運営をしていただきたいと思えます。そういう意味で、最近の日本腎臓学会雑誌が毎号Primers of Nephrologyを掲載さ

れているのはすばらしいことです。

もう一つは、小児腎臓病学会と日本腎臓病学会が joint されるよう努力されることを希望します。腎臓病は小児も成人もなく、一つですから。

荒川 これは時代の要請でもあると思います。ヨーロッパの腎臓学会は、ヨーロッパ腎臓学会、ヨーロッパ透析移植学会、ヨーロッパ基礎腎臓学会の三学会が一緒になって行われているのです。ですから、日本においても腎臓学会、透析医学会、小児腎臓学会が一緒にできないということはないわけです。学会が一つにならなくても、一緒に勉強する機会も持つことができると私は思っています。

酒井 やはり nephrologists としての、教育システムをつくっていかねばいけません。いま日本では卒後教育の中で初期研修問題などが、議論されていますけれど、初期研修のあとの専門教育をちゃんとしたシステムとしてつくっていかねばいけません。

そのためには、さっき荒川先生がおっしゃったように、腎臓病というのは全身疾患にかかわってきますから、内科医ならば、内科の基盤の上に腎臓病学を知らなければいけません。今日はわれわれはみんな内科医ですが、内科医全体のレベルを上げるとともに、その上に腎臓の専門医など、いろんな専門医をつくっていかねばいけません。日本は専門医の底が浅いと思います。直ぐ細分科した専門に走って行く傾向がある。腎臓だけでなく、全体に言えると思います。

これから腎臓専門家を育てていくには、糖尿病にしてもそうですが、やはり基本となる内科をもう少ししっかり勉強させて、その上に専門家をつくっていかねばいけません。

日本腎臓学会としても、たとえば内科のトレーニングをしっかりやった上で、腎臓の専門家を目指すとか、あるいは小児科の人も、小児科の専門医の上に、腎臓のサブスペシャリティを立ち上げていくと

いうことを明確にしていかなければいけないと思います。

泌尿器科の人で透析だけをやってる人がずいぶんいますが、泌尿器科医としても将来透析をやるならば、腎臓病をしっかりと勉強して、臨床の裏付けがあって透析をやるようにしていかないと、少し透析だけをかじってネフロロジーを知らないような医師をつくってしまっただけではいけません。

長澤 日本腎臓学会ができた経緯を顧みると、昭和30年代の前半までは腎臓病の臨床的研究発表は、循環器学会の3日目の午後の片隅という時代でした。当時の若手 nephrologists であったわれわれは、肩身の狭い思いをしていました。それで、第一世代の先生方が腎臓学会をつくられたともいえます。それからのわが国の腎臓学の発展にも目をみはるものがあります。

今は globalization の世の中、新しい情報は瞬時にして世界を駆け巡ります。腎臓学会の先生方がよりすばらしい腎臓病の臨床を実践されること、また日本発のすばらしい基礎的・臨床的研究がたくさん出されることを心から期待します。

下条 今日はお忙しい中をお集まりいただきまして、3名の先生から有意義なお話をお聞かせいただきました。私自身は日本腎臓学会の学術総会を3年後の平成17年に日本透析医学会と合同で開催する企画を考えております。また私は日本腎臓学会の在り方委員会の委員長を仰せつかっておりますので、今日の先生方のご注文を少しでも生かして、先生方の期待に少しでも応えられる学会に発展するように、微力ながら努力したいと思っています。また今日のお話から、わが国の若い nephrologists が何をしなければならぬのかも明確になったのではないかという気がしました。今日お集まりいただきました3名の先生方に深謝しつつ、この座談会を終わらせていただきます。どうもありがとうございました。

(終わり)