

総説

日本の腎臓学の歩み

長澤俊彦

はじめに

日本における腎臓学の歩みは日本腎臓学会(Japanese Society of Nephrology, 以下 JSN)の設立と発展を時間軸として1959年(昭和34年)にJSNが設立されるまで、1960年から1990年(平成2年)にJSNが第11回国際腎臓学会議を主催するまで、1991年から2007年(平成19年)にJSNが第50回学術総会という節目を迎えるまでの三つの時期に分けて振り返ることができる。

戦前から1959年のJSN設立まで(第1期)

戦前の日本の腎臓学の進歩に最も貢献した研究者として、基礎では馬杉復三、臨床では佐々廉平の両名があげられる。第二次世界大戦中(1941~1945年)欧米では腎臓学の進歩は中断されることなく続いたが、日本では当然のこととは言え停止、戦後日本の腎臓学が本格的に軌道に乗り始めたのは1950年以降と言える。その先鞭をつけたのは臨床腎臓学の大島研三と木下康民の両名である。

1. 馬杉復三と佐々廉平

馬杉復三(1896~1947)はドイツ留学(Freiburg 大学)中に学んだアレルギー学を基礎に、帰国後免疫機序による実験的腎炎の作製に没頭し、後世馬杉腎炎(Masugi Nephritis)の名前で呼ばれる独創的な腎炎モデルを完成した。1934年(昭和9年)にドイツの病理学会誌に発表したもので、いち早く世界に認知されることになった¹⁾。DixonのBSA腎炎モデルの作製(1968年)に遡ることおよそ30年の快挙であり、免疫機序による腎炎モデルのプロトタイプとして今日に至るまで不動の地位を保っている。1934年は奇しくもGoldblattが高血圧モデルを作った年である。馬杉は

「腎炎その他の研究」の名著を残して52歳の若さで亡くなったが²⁾、馬杉腎炎の研究は同門の岡林 篤、藤本輝夫、重松秀一、その他多くの研究者によって継承された。

佐々廉平(1882~1979)はVorhardt & Fahrが内科的腎臓病を腎炎、ネフローゼ、腎硬化症に分類した1914年に欧州留学(München 大学, Wien 大学)から帰国し、1922年(大正11年)に「腎臓疾患之病理及療法」の著書で広く日本にドイツ学派の腎臓病学を紹介した³⁾。1935年(昭和10年)には「腎臓病と糖尿病の新治療法」という本を書き⁴⁾、その序文に“腎臓病と糖尿病は文明病である。病人の年齢、体質、習慣などを考慮に入れて、その人に最も適した治療方針を立てることが大切である”と記し、今日の生活習慣病対策の必要性を看破していた。1959年(昭和34年)にはJSNの第1回総会会長を務め、その終生を腎臓病の臨床に捧げ、96歳の長寿を全うした。

2. 大島研三と木下康民

大島研三はVan Slyke(1928年)、Homer Smith(1938年)らによって確立されたクリアランス法の臨床的測定法の研究に戦中から取り組み、1951年(昭和26年)に金子好宏と共著でその詳細を発表した⁵⁾。木下康民らはIversen & Brun(1951年)が開発した経皮的腎生検法を1955年(昭和30年)日本で初めて実施した⁶⁾。腎クリアランス法と腎生検法は今日でも腎疾患の診断と病態追求に欠くことのできない検査法であり、これらを日本の臨床腎臓学に最初に導入した二人の功績は大きい。大島らは高血圧の病態解明の手段としてクリアランス法を導入し、木下らの報告例4例のうち3例の臨床診断は悪性高血圧である。大島と木下をこのような検査法導入に駆り立てた背後には、当時、コントロール不能ですべて不幸な転帰をとっていた重症(悪性)高血圧の病態を腎臓学の立場から解決しようとの共通点があったように思われる。

3. JSNの誕生

1959年に日本腎臓学会はすでによく知られているよう

に、大島研三、吉利 和、浅野誠一、上田 泰の4人の腎臓内科医が発起人となって設立された。糖尿病学会、肝臓病学会、リウマチ学会など臓器ないし疾患単位の学会が次々と設立されたのと同じ時期である。JSNの創立はそれまで学会単位で分散していた基礎と臨床の腎臓研究者が一堂に会し情報を交換して議論し合う場を提供し、国内の腎臓学発展にとって大きな刺激となった。

1960年から1990年国際腎臓学会議の開催まで(第II期)

戦後の復興が進み、腎臓学の研究と臨床をサポートする諸環境が徐々に整備された1960年代は、欧米の留学から帰国した若手研究者を中心に腎臓学の研究が活発に行われた時代である。1970～1980年代には基礎的・臨床的研究がいつそう充実した。臨床では降圧利尿薬、ステロイド薬をはじめとする種々の薬物治療が展開され、慢性腎不全の治療に透析療法が広く普及した。

1. 腎臓学研究の進歩

1) 基礎腎臓学

腎生理と水・電解質代謝の研究が目覚ましい進歩を遂げた。腎生理学はマイクロパンクチャー法やストップフロー法などを用いて酒井文徳⁷⁾、星 猛⁸⁾の生理学者によって進められ、水・電解質代謝の研究は最初にナトリウム、カリウム、水、次いでカルシウム、リンの代謝へと吉利 和⁹⁾、加藤瑛一¹⁰⁾らの臨床腎臓学者によって進められた。当時の研究者たちは炎光光度計、浸透圧計などの測定器具が輸入されて初めて研究が可能になったことを回顧している。病理の領域ではPAS、PAM染色、電顕、蛍光抗体法が導入されて組織診断の精度が上がった。また、培養細胞による観察で糸球体メサンギウム細胞、内皮細胞、上皮細胞の機能の解明へと研究が進められた。実験腎炎の分野では、馬杉腎炎に続いて柴田整一らのネフリティジェノサイド腎炎¹¹⁾、清水不二雄らのmAb5-1-6腎症¹²⁾などわが国独自のモデルが作られた。

2) 臨床腎臓学

血液透析は稲生政綱らにより1954年、腹膜透析は上田泰、三村信英らにより1966年に開始された。その後、日本における血液透析の普及には目を見張るものがある。それに伴って尿毒症性物質など慢性腎不全の病態生理の研究、下条文武ら(1985年)による透析アミロイドーシスのアミロイド蛋白の同定¹³⁾など透析合併症の研究が活発に行われた。人工透析研究会により始められた透析患者の年

次調査が積み重ねられて貴重なデータとなった。

腎機能検査も阿部 裕らをはじめとする臨床腎臓学者によってクリアランス法は特殊検査からルーチンの検査となり、そのほかの画像診断を含む機能検査が次々と導入された。腎生検も生検針の改良とエコーガイド下で行われるようになり、安全に実施されるようになった。わが国におけるIgA腎症(酒井 紀¹⁴⁾、1973年)、ANCA関連腎炎(長澤俊彦¹⁵⁾、1990年)、リポプロテイン腎症(斉藤喬雄、坂口 弘¹⁶⁾、1989年)の報告なども腎生検普及に負うところが大きい。

小児腎臓病学の領域では北川照夫、村上睦美らにより認められた学校検尿が1974年(昭和49年)から法制化されて全国規模で実施されるようになり、近々60歳代を迎える団塊世代が30～40歳頃の新規透析導入数の減少に貢献したと評価されている。

一方、腎疾患に対する薬物療法が進歩し、かつ普及したのもこの第2期である。作用機序の異なる種々の降圧剤と利尿剤が用いられるようになり、いわゆる悪性高血圧はほとんどみられなくなった。成人検診とアロプリノールの普及で通風腎による透析導入は激減した。抗生剤の普及とステロイド治療の普及はネフローゼ症候群の予後を大きく変えた。上田 泰を代表とする成人ネフローゼ症候群治療研究会(1968年)によるネフローゼ症候群の診断基準の設定と成人の一次性ネフローゼ症候群のステロイド治療成績はその後の成人のネフローゼ症候群に対するステロイド治療の指針となった¹⁷⁾。田熊ら(1985年)の糖尿病性腎症の大量蛋白尿はACE阻害薬で減少するとの報告¹⁸⁾は今日のACEIとARBの腎保護薬としての地位を確立するきっかけとなった。今日、リコンビナントエリスロポエチンは腎性貧血の救世主となっているが、その背景には基礎医学者の宮家大輔(1977年)が大量の再生不良性貧血患者の尿を船でアメリカに輸送してエポの構造決定に寄与したという逸話がある¹⁹⁾。また、活性型ビタミンD₃は1980年代に須田立雄、福島正夫らによりわが国独自に開発され²⁰⁾、透析の骨障害をはじめとする腎性骨異常栄養症の治療に貢献した²¹⁾。

2. 腎臓学研究の基盤整備

1) 腎臓学に関連する諸学会の設立

1959年に設立されたJSNは1971年に東部・西部部会を発足させた。1965年に小児腎臓病学会、1968年には人工透析研究会が設立された。後者はその後透析療法学会(1986年)、さらに透析医学会(2000年)と発展的に名称を変更した。高血圧学会、移植学会、人工臓器学会などの関

連諸学会も次々と発足した。

2) 国による腎臓病調査研究組織の発足

1973年に国(厚生省)により各種難病の調査研究班が設置された。腎臓病領域ではネフローゼ症候群と慢性腎炎の2疾患の調査研究班が作られた。慢性腎炎の研究班はネフローゼ症候群の研究班にすぐ吸収されたが、ネフローゼ症候群研究班はその後糸球体障害、さらに進行性腎障害研究班と名称を変えて今日まで継続され、日本の腎臓病の疫学調査・臨床的研究に大きな成果をあげてきた。

3) 腎臓学研究と腎臓病専門施設の開設

1973年新潟大学に初めて国による腎研究施設が作られた。1979年には東京女子医科大学に腎センターが開設されたことを皮切りに、全国の諸大学や大病院に次々と腎臓内科や透析センターが開設された。

3. 第13回国際腎臓学会議の開催

1990年8月、東京で大島研三を会長として第13回国際腎臓学会議が開催された。各国から多くの腎臓研究者が集まり、学会は成功裏に終了し、日本の腎臓学のエネルギーを示す絶好の機会となった。

1991年から2007年の第50回JSNの開催まで(第3期)

基礎・臨床腎臓学ともに国際的に大きく飛躍しつつある時代となり、日本でも数多くの国際学会、国際研究会が開催されるようになった。

1. 基礎腎臓学

分子生物学や遺伝子工学の手法が腎臓学の研究に導入されて、佐々木 成らの尿細管水チャンネルのクローニング²¹⁾、清水不二雄らの糸球体上皮細胞スリット膜関連分子の同定²²⁾などに代表される遺伝子改変動物を用いた研究、腎疾患における遺伝子・蛋白質解析が基礎腎臓学研究の主流となってきた。これらの基礎研究から得られる情報を基に宮田敏男らのメグシン蛋白阻害薬など新たな腎疾患に対する創薬の研究も始められた²³⁾。さらに最近では、遺伝子治療のみならず腎臓再生を視野に入れた研究も開始されている。

2. 臨床腎臓学

わが国に ANCA 関連腎炎を主とする急速進行性腎炎が多いこと、膜性腎症などステロイド治療に抵抗するネフローゼ(いわゆる難治性ネフローゼ)症候群が多いことなどが厚生労働省の進行性腎障害研究班により疫学的に明らかになり、その治療のガイドラインが作成された。また、透

析医学会の維持透析症例の年次調査成績や伊関邦敏らの沖縄スタディに代表される慢性腎臓病の実態調査が全国各地から発表されるようになった^{24,25)}。日本は1990年代に世界に誇る透析医療を確立し、その成績は透析医学会から世界に報告された。しかし、その一方で近年、特に糖尿病と腎硬化症を原因とする高齢者の透析者数が増加し、移植医療の伸び悩みとも関連して医療経済的に社会問題となってきた。慢性腎臓病による透析者の増加は米国をはじめとする世界的な傾向であり、このため米国腎臓財団は、CKD(慢性腎臓病)という腎臓専門医のみならず広く医療関係者に理解されやすい概念を提唱して、その撲滅運動を開始した。これを受けて日本でもCKD対策がJSNを中心にここ1~2年活発に行われるようになった。

3. JSNの活動

第III期のJSNの主な活動として、1)腎臓専門医認定制度の確立(1992年)、2)法人格の取得(1994年)、それに伴う腎疾患の生活指導・食事療法のガイドラインの発刊など種々の社会的事業の開始、3)英文誌Clinical and Experimental Nephrology(通称CEN)の刊行(1997年)、4)CKD対策小委員会の発足(2005年)、などがあげられる。

おわりに

わが国の今日までの腎臓学の歩みを世界の歩みと対比しながら俯瞰することは、日本における今後の腎臓学研究の独創性と方向性を見極めるうえできわめて重要と思われる。(本論文中の敬称は省略した。)

文 献

1. Masugi M. Über die experimentelle Glomerulonephritis durch das spezifische Antinierenserum. Ein Beitrag zur Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis. Beitr Pat Anat 1934; 92: 429-466.
2. 馬杉復三. 腎炎その他の研究. 東京: 寧楽書房, 1948.
3. 佐々廉平. 腎臓疾患之病理及療法. 東京: 南江堂, 1922.
4. 佐々廉平, 森 健吉. 腎臓病と糖尿病の新治療法. 東京: 実業之日本社, 1935.
5. 大島研三, 金子好宏. クリアランス法による腎機能検査の実際(その1). 日本臨牀 1951; 9: 575-583.
6. 木下康民, 勝田和夫, 荒井興弘, 青池 卓, 亀山久雄, 堀 猛. 腎検査法としてのNeedle Biopsyに就いて. 臨床内科小児科 1955; 10: 86-93.
7. Sakai F. A method for exposing the rat renal medulla *in vivo*: micropuncture of the collecting duct. Am J Physiol

- 1968 ; 214 : 574-581.
8. Hoshi T, Sakai F. A comparison of the electrical resistance of the surface cell membrane and cellular wall in the proximal tubule of the new kidney. *Jpn J Physiol* 1967 ; 17 : 627-637.
 9. 吉利 和. 腎を中心とした電解質代謝. *日内会誌* 1968 ; 57 : 1058-1074.
 10. 加藤瑛一. 血清電解質. *日内会誌* 1970 ; 59 : 1173-1177.
 11. Shibata S, Natori Y. Nephritogenic glycoprotein X. Correlation between the purity of nephritogenic glycopeptide, nephritogenoside and morphologic manifestation. *Nephron* 1984 ; 37 : 85-97.
 12. Orisaka M, Matsui K, Oite T, Shimizu F. Massive proteinuria induced in rats by a single injection of a monoclonal antibody. *J Immunol* 1988 ; 141 : 807-814.
 13. Gejyo F, Homma N, Suzuki Y, Arakawa M. Serum level of β_2 -microglobulin in patients undergoing long-term hemodialysis. *N Engl J Med* 1986 ; 314 : 585-586.
 14. 山縣正夫, 酒井 紀. 慢性に経過する腎炎—蛍光抗体法からみた腎炎の型. *日腎会誌* 1973 ; 15 : 470-476.
 15. 有村義弘, 長澤俊彦. 半月体形成を伴う腎炎における抗ミエロペルオキシダーゼ抗体の臨床的意義. *日腎会誌* 1990 ; 32 : 1087-1093.
 16. Saito T, Sato H, Kudo K, Oikawa S, Shibata T, Yoshinaga K, Sakaguchi H. Lipoprotein glomerulopathy : Glomerular lipoprotein thrombi in a patient with hyperlipoproteinemia. *Am J Kidney Dis* 1989 ; 13 : 148-153.
 17. 成人ネフローゼ症候群治療研究会. 我が国における成人ネフローゼ症候群に対する副腎皮質ステロイド療法の治療成績. *最新医学* 1971 ; 28 : 748-764.
 18. Taguma Y, Kitamoto Y, Futaki G, Ueda H, Monma H, Ishizaki M, Takahashi M, Sekino H, Sasaki Y. Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics. *N Engl J Med* 1985 ; 313 : 1617-1619.
 19. Miyake T, Kung CKH, Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem* 1977 ; 252 : 5558-5564.
 20. Fukushima M, Niki R, Ohkawa H, Shimizu T, Matsunaga I, Nakano H, Takagi Y, Nishii Y, Okano K, Suda T. Comparative therapeutic effects of vitamin D₃ and its derivatives on experimental renal osteodystrophy. *Endocrinology* 1980 ; 107 : 328-333.
 21. Fushimi K, Uchida S, Hara Y, Hirata Y, Marumo F, Sasaki S. Cloning and expression of apical membrane water channel of rat kidney collecting tubule. *Nature* 1993 ; 361 : 549-552.
 22. Kawachi H, Shimizu F. Molecular composition and function of the slit diaphragm : nephrin responsible for proteinuria. *Clin Exp Nephrol* 2000 ; 4 : 161-172.
 23. Miyata T, Nangaku M, Suzuki D, Inagi R, Uragami K, Sakai H, Ohkubo K. A mesangium-predominant gene, megin, is a new serpin up-regulated in IgA nephropathy. *J Clin Invest* 1998 ; 102 : 828-836.
 24. Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takeshita S. Proteinuria and developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1468-1474.
 25. Shinzato T, Nakai S, Akiba T, Yamagami S, Yamazaki C, Kitaoka T, Kubo K, Maeda K, Morii H. Report on the annual statistical survey of the Japanese society for dialysis therapy in 1996. *Kidney Int* 1999 ; 55 : 700-712.
- なお、本論文の執筆にあたり次の書物を参考にした。
1. 日腎会誌. 岡林 篤. 日本における腎臓研究のあゆみ—病理から. 1959 ; 1 : 7-27.
 2. 腎と透析. 腎臓学の進歩. 1984 ; 17 巻 6 号.
 3. 腎と透析. 20 世紀から 21 世紀への腎臓病学. 2000 ; 49 巻 6 号.
 4. 腎臓. 日本の腎臓学黎明期. 2002 ; 25 巻 2 号.
 5. 日本内科学会誌. 内科—100 年のあゆみ(腎臓). 2002 ; 91 巻 5 号.
 6. 日腎会誌. 日本の腎臓研究を振り返る(座談会)
 1. 日本の腎生理の研究. 2002 ; 44 : 680-699.
 2. 臨床編—腎炎・腎生検の研究. 2002 ; 44 : 762-778.
 3. 基礎編—腎臓病理学の研究. 2003 ; 45 : 47-64.
 4. 臨床編—腎不全の研究. 2003 ; 45 : 405-429.
 7. 日本臨牀(増刊号). 分子腎臓病学. 2006 ; 64 巻増刊 2 号.
 8. 総合臨床. 慢性腎臓病対策. 2006 ; 55 巻 4 号.