

私の歩んだ研究の道とそこからの教訓^⑩

臨床の裏付けのためのリサーチ

—IgA 腎症の発症・進展に関与するウイルスの役割—

鈴木 仁*

はじめに

小児科医としての道を歩み始めてから、もうすぐ 50 年になる。そのほとんどを福島県立医科大学で過ごした。振り返ればあつという間の半世紀であり、それぞれの時々に数々の思い出がある。

1982 年に小児科学講座担当を拝命したが、その祝賀会での祝辞で、当時の学長 松川明教授が「県内の小児科の先生方の有力な拠りどころになるような、臨床に強い教室を作ってほしい。臨床に強いということは、その裏付けが自分のもつリサーチワークにならなければならない」と述べられた。在任中、私はこの教えに応えるべく努力し、2006 年に大学での生活を終えたが、そのときの最終講義を基に、私の歩んできた研究の道とそこから学んだことなどを概説してみたい。

I. 臨床ウイルス学と腎臓病研究、その動機

1960 年代の日常診療内容は、そのほとんどが感染症であった。附属病院は実質上、福島市立病院を兼ねていたので、1~3 次救急、そして高度先進医療に至るまですべての診療を担当しており、さながら野戦病院の様相を呈していた。伝染病・結核病棟の管理は小児科が担当し、下痢患児が来院すれば、まずは膿・粘・血便を確認し、常備の SS 寒天培地を用いて赤痢菌の検出に力を注いだ。赤痢の劇症型である疫痢と診断されたときは、けいれん、そしてショック症状対応のため夜を徹した治療が待っていた。

その他、百日咳、破傷風、細菌性髄膜炎、粟粒

結核など、今ではほとんどみられなくなった細菌感染症が日常的な疾患であったし、猩紅熱罹患に際しては、続発症としての溶連菌感染後糸球体腎炎とリウマチ熱発症に注意を払った。ウイルス感染症としては、麻疹、水痘、風疹が巷にあふれ、突発性発疹や伝染性紅斑などの病因は恐らくウイルスであろうとされていた。

また、いわゆる“かぜ症候群”は“感冒”の名称でまとめられ、教科書には“臨床は簡単であるが病因学的には複雑な疾患である”と記載されており、既知未知のウイルスによる急性気道疾患という表現が用いられた、そのような時代であった¹⁾。

大学院生として入局した私は、当時、教室の研究テーマであった水・電解質代謝に関する研究を命じられたが、どうにも肌に合わなかった。

その頃のウイルス分離・同定の技術といえば、試験管を用いた組織培養法が主であって、かぜ患児の咽頭拭い液や糞便を採取し、HEp-2, Vero, 自家製のヒト胎児肺継代 Diploid, ヒト胎児初代腎細胞などを用いてウイルス分離を試み、ペア血清を用いて血清学的診断を行っていた。

細菌学教室スタッフの指導を受け、RS, アデノ, ヘルペス, エンテロウイルスなどが次々と分離・同定されたので「小児気道感染症の臨床ウイルス学的ならびに血清学的研究」と題して学位論文にまとめた²⁾。そもそも副論文作成のためのかぜ症候群病原検索であったが、これがその後の研究の大きな柱の一つになったという次第である。

一方、大学院卒業と同時期に、腎疾患診療グルー

* 福島県立医科大学名誉教授

ブ担当の先輩が開業のため退局したので、急遽、この分野を担当することになった。しかし、腎臓に関する臨床経験は全くなく、指導してくれる先輩もいなかったの、教科書片手に検尿に明け暮れる日々を過ごした。腎生検手技や腎組織の病理学的診断も独学であり、小児腎臓病学の講義まで担当せねばならなかった。今考えると恐ろしい話である。ちょうどその頃、激しい血尿と膿尿を主訴とし、頸部リンパ腺腫大をきたした急性糸球体腎炎の小流行例に遭遇した。腎生検所見は明らかに急性糸球体腎炎の病理組織像であったのに、病因としての溶連菌感染を証明し得なかった。

同じ頃、かぜ症状や各種ウイルス感染症罹患を契機に、慢性に経過していた腎疾患患児が一過性の尿所見増悪をきたし、ネフローゼ症候群患児も再燃・再発したが、麻疹罹患時には一時寛解するというような事実を体験した。

これに関しては、1967年から始めていたウイルス流行疫学調査成績と腎疾患患児の臨床経過の関連性をまとめ、第18回日本腎臓学会（1975年、大阪）で発表した。この発表後、早速、日本医事新報社から「ネフローゼ症候群とウイルス感染」と題する原稿依頼を受け、張り切って総説を投稿した³⁾。

以後、「ウイルス性腎炎の研究」と題して同学会に演題を毎年出し続けたが、2012年現在、第55回の開催を迎えるという歴史ある学会になっている。

当時、これらウイルス感染と腎障害との関連については、肝炎ウイルスを中心とした慢性感染症という立場からの病因究明への試みがほとんどであった。しかし、私たち小児科医が日常遭遇することが多い疾患は、いわゆるかぜ症候群、下痢などの急性感染症である。そこで小児科実地臨床に即した急性ウイルス感染という立場に立って、ウイルスが腎に与える影響を研究しようと考えた。以上が私の歩んだ研究の道の始まりである。

本稿ではその成果のなかから、ウイルスが病因として考えられた自験例の呈示と糸球体障害にしばって、ウイルスと腎との因果関係についての基礎的研究を紹介し、いまだ病因が不明のままにあり、急性気道感染症罹患とほぼ同時に尿所見の増

悪をきたすことが多いIgA腎症の動物実験モデル作製への試みについて述べる。

II. ヒトのウイルス感染と腎障害

ヒトは生涯を通じて顕性または不顕性感染という形でウイルス感染を受けており、これら感染を契機として、蛋白尿や血尿が一過性に出現し、慢性に経過している腎疾患が軽快したり、増悪したりすることはよく経験するところである。そこでまず、ウイルス感染が腎に障害を与えたと考えられた自験例を以下に呈示する。

1. 水痘・帯状疱疹ウイルスによる急性腎炎

発熱に引き続き赤ブドウ酒色の激しい肉眼的血尿、膿尿、乏尿、浮腫、高血圧などの症状が出現し、その1週間後に水痘疹をみた7歳女児例は、ウイルス血症が起こったと思われる時期に発症した腎障害例であろうと考えられた⁴⁾。

また、水痘罹患を契機に肉眼的血尿をみた8歳男児例では、やはりウイルス血症の時期に相当する発疹出現の2週間ほど前より顕微鏡的血尿があり、腎生検所見で糸球体基底膜に水痘・帯状疱疹ウイルス様粒子が認められた⁵⁾。

2. エンテロウイルス71型感染時に一過性腎障害をきたした姉弟例

5歳姉が手足口病と診断され、ちょうど同時期に、発熱、不定型発疹、一過性腎機能障害をきたした3歳男児例を経験し、生じた尿細管・間質障害は、本ウイルス感染に起因したものと考えられた⁶⁾。

3. パルボウイルスB19に起因したと考えられた急性腎炎の13歳男児例

血小板減少、低補体、異常尿所見を呈した健康男児の腎炎発症機序として、本ウイルスが血管内皮細胞を障害し、点状出血を生じさせ、自己免疫反応をも誘導したことがうかがわれた⁷⁾。

4. ミオグロビン尿症をきたした4歳男児例

激しい膿尿と耳下腺炎を伴い、発熱、筋痛、筋麻痺があり、赤ブドウ酒様色調で潜血反応陽性尿と蛋白尿が認められた症例の病因として、エコーウイルス3型およびコクサッキーウイルスA16型の感染を示唆する所見が得られた⁸⁾。

5. 溶連菌が病因とは考えにくい急性糸球体腎炎の小流行例

主として2~6歳の幼児期に発症し、粟粒大紅色皮疹が先行して、耳下腺部腫脹または頸部リンパ節腫脹を初発症状とし、浮腫、高血圧、非細菌性の激しい膿尿とコーヒー様肉眼的血尿をきたした急性腎炎の小流行例では、その病因としてウイルスの関与が最も考えられた⁹⁾。その後、散発例を含めた13症例の検討から、インフルエンザ、パラインフルエンザウイルスなど気道感染症の病因ウイルスの関与が示唆された¹⁰⁾。

ウイルスが発症に関与したと考えられたこれら腎障害の臨床像の特徴をまとめると、①種々の感染症罹患を前駆する、②潜伏期が短い、③急性腎炎としての病状は肉眼的血尿、無菌性膿尿が多く、浮腫、高血圧、腎機能障害は少ない、④病理組織学的には急性増殖性腎炎、尿管管・間質性病変が多い、⑤予後良好などがあげられた¹¹⁾。

これら症例に遭遇したことは、私たちにウイルス感染と腎障害への興味をなお深く抱かせた。

6. ネフローゼ症候群とBKウイルス

蛋白尿や血尿は腎尿路疾患の病態を鋭敏に反応するが、尿沈渣成分も、その診断や経過観察上、重要な情報を与えてくれる。

ネフローゼ症候群でステロイド療法中の7歳男児の尿沈渣細胞核中に、電顕でウイルス様粒子を見出したが、それはパポバウイルス属のBKウイルス様粒子であった。BKウイルスは骨髄移植後の血尿症例や、出血性膀胱炎をきたした免疫状態正常の男児例から分離された報告もあるので、免疫抑制状況に限らず、何らかの形で腎尿路障害を引き起こす一因を担っていると考えられた^{12,13)}。

さらに尿中封入体保有細胞も各種ウイルス感染時に出現することが多いので、その検索はウイルスが与える腎尿路障害の病態解明を進めるうえで、何らかの手がかりを与えてくれるに違いない¹⁴⁾。

III. ウイルスを用いた実験腎炎の作製

これら腎疾患診療での体験を通し、ウイルスと腎との関連性を実験的に確かめたくなり、爾来、

ウイルスが腎に与える影響や病態を解明し、臨床で経験した症例の裏付けとしての実験的研究が私のライフワークになった。

ウイルス分離の際に用いる組織培養細胞として腎細胞が多用される。これも腎がウイルス増殖を受けやすい臓器の一つであることを示している。

また、インフルエンザウイルスが有する赤血球凝集作用やパラインフルエンザウイルスの赤血球吸着現象なども、腎に及ぼすと考えられるウイルスの影響をうかがわせる。

さらにヒトは生涯を通じて頻回に多くのウイルス感染を受けていることを考えると、ヒト腎疾患の病因としてウイルスが果たしている役割は、思いのほか大きいと思われる。

このように腎は、いろいろな形でウイルスの影響を受けていると考えられるが、その因果関係を実証するためには、①腎へのウイルス局在の証明、②血中ウイルス抗体価の有意上昇、③免疫複合体物質(IC)の存在、④疫学調査、⑤病理組織学的検討、⑥実験モデルの作製などの裏付けを要する。

一方、ウイルスが腎を障害する機序としては、直接的侵襲とICを介しての障害が考えられる。前者には①腎細胞でのウイルスの増殖、②メサングウム機能の障害、③産生または活性化された化学物質による障害、④血管内皮細胞の障害、⑤ウイルスの赤血球凝集、吸着作用などがあげられ、後者の抗原としては、①ウイルス粒子そのもの、②障害された組織片などが考えられる。

私たちはこれら裏付けのための課題を一つ一つ解明していくことにした。

腎障害をきたすウイルスとしては、尿管管・間質障害により腎不全をきたすA型肝炎ウイルス、IC型腎炎としての膜性腎症を引き起こすB型肝炎ウイルス、膜性増殖性糸球体腎炎の像を呈することが多いC型肝炎ウイルスなどがあげられている。しかし、私たち小児科医にとって興味あるのは、これら慢性疾患の病原ではなく、日常最も接することが多い、いわゆるかぜウイルスによる腎障害である¹⁵⁾。

実験動物としては、ウイルス感染の宿主になりやすい動物としてマウスを用いた。抗原としては、

特殊なウイルスではなく、かぜウイルスの主要病原のなかから、疫学的にみて因果関係がありそうだと考えていたパラインフルエンザウイルスを用いたかった。しかし、実験室内感染の危険性を理由に許可されなかった。そこで自然界に広く分布し、マウスを宿主とするウイルスのなかから、臨床、小児感染症の病因になることが多く、文献的に腎親和性を有すると考えられているコクサッキーウイルス B4 型 (Cox.B4) を用いた。

1. ウイルスはメサンギウム異物処理能に影響を与えるか

マウスの尾静脈より、異物としてのカーボン注入すると、それはメサンギウムに取り込まれ、5 日目には血管極にまで達する。しかし、生 Cox.B4 を同時に注入した場合は、血管腔からメサンギウムへの異物の取り込みが低下し、異物輸送能の抑制がみられた。この作用は不活化ウイルス投与の際にはみられなかったことから、異物処理能の障害にはウイルス自体の生物学的活性が重要な役割を果たしていることを確認した¹⁶⁾。

2. ウイルスはラット単離糸球体の活性酸素産生能に影響を及ぼすか

腎固有細胞から発生する活性酸素が、組織での消去能力を超えると腎障害が生じることは知られている。そこで Cox.B4 がこれら活性酸素産生能に影響を及ぼすか否かを知る目的で、Cox.B4 を生と不活化に分けてラット単離糸球体に接種した。すると不活化 Cox.B4 での影響はなかったが、生 Cox.B4 では活性酸素産生が 3 時間目をピークとして促進された。これはウイルス感染により産生された活性酸素が、腎障害を惹起する可能性を示唆する所見であると思われた¹⁷⁾。

3. ウイルスはメサンギウム細胞でのプロスタグランジン (PG) 産生能に影響を及ぼすか

メサンギウム細胞は種々の PG を産生し、腎血流の保持、血圧調整など、腎機能に重要な役割を演じている。一般に PGE₂ の代謝産物である 6KPGF_{1α} は血小板凝集抑制作用と平滑筋弛緩作用を有するが、TXA₂ の代謝産物である TXB₂ は逆の作用を有している。実験で得られた結果では、ラット培養メサンギウム細胞はアラキドン酸を取り込んで PG を産生するが、さらに Cox.B4 を接

種すると、感染初期、すなわち、ウイルス接種 30 分後の細胞は収縮し、腎機能の恒常性保持に作用すると考えられる PGE₂ と 6KPGF_{1α} の産生が亢進した。そして 60 分後には細胞変性効果が生じ、その後ウイルスによる細胞障害が進むに従って、腎機能を低下させる作用を有する TXB₂ 産生が亢進していた^{18,19)}。これはウイルスと腎障害との因果関係を推察させる一つの証拠となり得るものであると考えられた。

4. 宿主細胞の相違により病原性に差異が生ずるか

ウイルスが増殖する際には、生きた細胞が必要であり、その宿主細胞の違いにより病原性に差異が生ずる可能性が考えられる。そこで、Cox.B4 を増殖させる際に用いる細胞の種類を変え、それぞれから得られた Cox.B4 の腎に与える影響を検討した。その結果、Cox.B4 は宿主細胞を変えることにより、腎組織に異なった影響を与え、病原性に差異が生じることがわかった²⁰⁾。

5. Cox.B4 による実験腎炎作製の試み

これら一連の実験で得られた所見は、すべてメサンギウム中心の腎障害であり、ヒトの紫斑病性腎炎、あるいは IgA 腎症にみられる腎変化と類似した所見であった。一方、IgA 腎症ではウイルス感染を契機に異常尿所見を呈することが多いことから、私たちのウイルス性実験腎炎は IgA 腎症の実験動物モデルになり得るのではないかと考え、以後の実験目標を IgA 腎症のモデル作製にしばった²¹⁾。

1) ウイルスの直接的影響による一過性腎変化
マウスの尾静脈より Cox.B4 を静注すると 24~36 時間後にピークを有し、2 日の経過で軽快する一過性の糸球体増殖性変化と尿細管の空胞化が生じた。これは実地臨床上、ウイルス感染時にみられる一過性の尿所見異常や増悪機序を類推させるものではないかと考えた²²⁾。

2) ウイルス核酸の局在と病理組織学的所見
ウイルス接種後、腎糸球体内のウイルス核酸の局在を *in situ* hybridization 法で経時的に検索すると、6 時間後にはメサンギウムにウイルスのシグナルが強陽性に認められ、28 日後にも血管極と JG 領域に弱いながら観察されており、ウイル

ス表面蛋白も同部に染色された。

これは増殖したメサンギウム細胞中に、ある一定期間、ウイルス核酸が存在することを示すものであり、メサンギウム増殖の一因として、ウイルスの直接侵襲があり得ることを示唆していた²³⁾。

3) 急性ウイルス性増殖性腎炎の作製

Cox.B4 をマウスの腹腔内に 1 回接種することにより、2 回のウイルス血症を経て 6 週をピークとし、一部進行性の増殖性腎炎ができた。この病変は、免疫原性だけを有する巨大分子量異種蛋白である不活化ウイルスを接種しても起こらなかった。この結果は、腎炎を惹起するにはウイルスの生きた生物学的活性が重要であることを示していると考えた^{24,25)}。

4) Cox.B4 の腎炎惹起性について

2 回のウイルス血症を想定して、マウス尾静脈から生の Cox.B4 を 2 週間隔で 2 回接種すると 2 回目を接種して 36 時間後に、メサンギウム領域中心に半球状、球状の PAS 陽性沈着物が生じた。これは正しく IgA 腎症や紫斑病性腎症類似的の所見であった²⁶⁾。

5) ウイルスの遷延感作によりヒト IgA 腎症類似の病変は得られるか

自然界でヒトは絶えず、種々のウイルス感染に曝されている。そこで自然界と同様のウイルス感染環境を想定し、マウス尾静脈より 1 カ月間隔で 5 カ月間 Cox.B4 を接種し、その後、1 カ月ごとに腎病変を観察した。最初の接種後 6 カ月を経た時点で、尿蛋白と潜血反応の陽性化、軽度の分節状メサンギウム細胞増殖が出現し、同領域に PAS 陽性物質の沈着を認めた。8 カ月時には増殖性変化が強くみられ、一部に基底膜の二重化まで出現していたが、10 カ月に至ると、これら増殖性変化はみられなくなった。増殖性腎病変が出現している時期に施行した *in situ* hybridization 法によると、病変部にウイルス核酸の局在が認められ、免疫グロブリンも染色されたが IgG が優位であって、IgA 腎症のモデルとして必要な IgA 優位の染色態度にはならなかった^{27~29)}。

自然界では、宿主がこれら同じウイルスの感染を毎月継続して受けることは不自然である。そこで次は自然界でみられると同様に、種類の異なっ

たさまざまなウイルス感染症に罹患することを想定して、Cox.B1, 2, 3, 4, 5 の各ウイルスを毎月順次接種し、その後の経時的腎病変を観察した。その結果、初回接種から 6~7 カ月目にピークを有するメサンギウム増殖性病変が得られ、増殖部に一致して PAS 陽性物質の沈着物、さらにはウイルス核酸の局在も認められ、蛋白尿、血尿の出現をみたが、免疫グロブリンの染色態度はやはり典型的な IgA 腎症の所見ではなかった³⁰⁾。

6) 腎におけるコクサッキー・アデノウイルスレセプター (CAR) の役割

宿主にウイルスによる感染が成立するためには、細胞表面にそのウイルスに対応するレセプターの存在が必要であり、いかなる細胞にでもウイルスの感染が成立するわけではない。すなわち、宿主細胞がどのようなレセプターを有しているかにより、ウイルスの宿主への親和性が決まってくる。そのレセプターの一つと考えられている CAR は肝、結腸、肺組織で発現が著明であり、それは腎、心臓、中枢神経にも認められることがわかった。特に腎内にある CAR は、糸球体を中心とした皮質部においてその発現が著明であり、細胞間接着を介して糸球体上皮細胞障害に関与している可能性を示唆する所見が得られた³¹⁾。

7) HIGA マウスを用いたウイルスによる腎障害

高 IgA 血症を呈する純系マウスであり、IgA 腎症の動物モデルとされている HIGA マウスを用いて、慢性腎炎におけるウイルス罹患時の増悪機序解明を試みた。その結果、Cox.B4 の反復投与は、腎病変を早期、かつ高度に発現させ、それら発症には、IFN- γ による Th1 サイトカイン優位の病態が関与していることが明らかにされた³²⁾。

これら一連の実験腎炎結果は、IgA 腎症の発症・進展とウイルス感染との間にかかなり深い関連性があることを示していると考えられるが、大学在任中、IgA 腎症のモデル完成にまでは至らなかった。

6. ヒト IgA 腎症にウイルスの存在を確認できるか

IgA 腎症患児と非 IgA 腎症患児の腎組織標本を用いて、PCR 法によるウイルス検出を試みた。そ

の結果, IgA 腎症患児 10 例中 3 例の腎組織にエンテロウイルスの存在を確認した. これはヒト IgA 腎症成因の一部に, エンテロウイルスが何らかの形で関与していることを示唆する重要な所見であると思われた³³⁾.

以上, ウイルスがヒトや動物の腎に対してさまざまな形で影響を与えていることを述べ, その問題点について自験例を中心に概説した. まだまだ未解決の部分が多いが, マウスに Cox.B4 を遷延感作させることによりヒト IgA 腎症類似の病変が得られたことなどが, いまだ不明のままにある小児腎疾患病態究明の一助になれば望外の喜びである³⁴⁾.

IV. 臨床家が実験的研究を進めるにあたって

これらは臨床家の片手間の実験であり, 当初は眉唾物などと揶揄もされたが, 地道な研究継続により, ある程度の成果は出せたと思っている. また, 私たちの仕事は, これまで多くの腎臓病理・腎臓内科の諸先輩にいろいろな形で支持していただき, 温かな励ましの言葉もかけていただいた.

私たち臨床家がヒトの病気に関係した研究やそれを裏付ける実験的研究を行う最終目的は, 治療法の発見という問題につきる. その際, いかなる理由があっても, 臨床的事実を最優先させるといふ鉄則を守らねばならないという教えに基づいて, 私たちは研究を続けてきた.

これは, 馬杉腎炎研究の過程で生まれ, 慢性増殖性腎炎の実験モデルとして有名な柴田腎炎の作製者, 故 柴田整一先生の言葉に従ったものである. 先生はさらに, 1 例報告の重視を説き, 素晴らしい洞察力を加味した症例報告をいく編か報告できた人は, その後, 大きく飛躍しているようだと言っておられる. このような態度は, 臨床家として常に心せねばならないことである³⁵⁾.

V. 小児科治療の概要

病気を治すのは自然の力であり, 医師はその手助けをするにすぎない. ゆえに, せめて自然の治療力を妨げないように心がけねばならないというのは, 福島県立医科大学初代学長であり, 初代の小児科学講座教授であった池田龍一先生の教えで

ある. これは小児科治療に限らず, 臨床家のすべてに対する教えであり, 看護の原則が安静, 保温, 栄養, そして感染防止にあることにも通ずる. 薬剤に頼りがちな近年の治療医学を考えるに, ともすれば忘れられがちなこれら治療の原点は, 臨床家にとって最も大切な事柄であり, このことを常に念頭に置いて診療にあたらねばならないと考えている.

おわりに

子どもたちが心身ともに健康な状態で育成され, その子どもたちが人生を楽しみ, 生き生きと生きる幸せな生活を送れるようにすること, そのことが私たちの目標ではなかるうか.

子どもの可能性を育てる, 信じて育てる, いかにかに育てるかは私たちの責任であろう. およそ 50 年間, 一小児科医として, これら子どもたちの健全育成に携わってることができたことに感謝し, 小児科学の教育, 臨床, 研究を支え続けてくれた現 看護学部長 鈴木順造教授はじめ多くの小児科の仲間たちに, そして教室の主研究テーマであった臨床ウイルス学を医学部 細矢光亮教授が, 腎臓病学分野の研究を川崎幸彦准教授が継続して行ってくれていることにお礼を申し述べ, 稿を終えたい.

文 献

- 1) 栗山重信: 小児科学. 医学書院, 東京, 1960, 806-813
- 2) 鈴木 仁: 小児気道感染症の臨床ウイルス学的ならびに血清学的研究. 日小児会誌 73: 1982-1996, 1969
- 3) 鈴木 仁, 他: ネフローゼ症候群とウイルス感染. 日本医事新報 2737: 12-16, 1976
- 4) 細貝益男, 他: 水痘の潜伏期中に発症した急性腎炎の 1 例. 小児臨 36: 2211-2215, 1983
- 5) 佐藤康次, 他: 腎基底膜内にウイルス様粒子を認めた水痘による腎障害の 1 例. 小児臨 32: 2159-2163, 1979
- 6) 鈴木順造, 他: Enterovirus 71 型感染に起因したと考えられる一過性の腎障害の姉弟例. 小児臨 45: 1261-1265, 1992
- 7) 鈴木順造, 他: ヒトパルボウイルス B19 感染によ

- り血小板減少性紫斑病, 低補体血症及び蛋白尿・血尿を呈した健康男児例. 小児臨 51:101-104, 1998
- 8) 大原信春, 他: 激しい膿尿と耳下腺炎を伴った acute myoglobinuria の 1 例. 小児臨 33:1685-1689, 1980
 - 9) 鈴木 仁, 他: 耳下腺部腫脹を初発症状とし, 血尿および膿尿を来した 9 症例—特にウイルス学的検討について—. 小児臨 27:1522-1529, 1974
 - 10) 鈴木 仁, 他: 耳下腺炎, 頸部リンパ腺炎をともない, 血・膿尿をきたした急性腎炎の小流行例—特に Parainfluenza type 3 の関与について—. 最新医学 35:1430-1436, 1980
 - 11) 鈴木 仁, 他: ウイルス性腎炎. 日本臨牀 46:93-98, 1988
 - 12) Nagao S, et al: BK virus-like particles in the urine of a patient with nephrotic syndrome—an electron microscopic observation. Fukushima J Med Sci 29:45-49, 1982
 - 13) 長尾貞紀, 他: Nephrotic syndrome の尿沈渣にみられた BK ウイルス様の papovavirus. 臨床とウイルス 9:193-199, 1981
 - 14) 鈴木 仁, 他: ウイルス性腎炎. 日本臨牀 42:1328-1333, 1984
 - 15) 鈴木 仁, 他: ウイルス感染と肉眼的血尿. 小児科 30:237-244, 1989
 - 16) 久米一成: メサングウム異物処理能に対するウイルスの影響. 日腎会誌 32:777-789, 1990
 - 17) 熊田和夫, 他: ラット単離糸球体の O_2^- 産生能に及ぼす coxsackie virus B4 の影響. 炎症 13:255-258, 1993
 - 18) 片寄雅彦: ラット培養メサングウム細胞の Prostaglandins 産生能に対する Coxsackie B4 virus の影響について. 福島医誌 41:89-96, 1991
 - 19) 鈴木順造, 他: ラット培養メサングウム細胞におけるプロスタグランディン産生能に対するウイルスの関与. 医のあゆみ 159:243-244, 1991
 - 20) 佐藤康次: Coxsackie B4 virus による実験腎炎—増殖に用いた細胞の相違によるウイルスの病原性の差について—. 福島医誌 30:53-69, 1980
 - 21) 鈴木 仁: ウイルス感染と腎障害. 日本医事新報 2989:9-15, 1981
 - 22) 大原信春: Coxsackie B4 virus による実験的腎炎—ウイルス血症に伴う一過性の糸球体増殖性変化—. 日腎会誌 28:351-364, 1986
 - 23) Mutoh S, et al: Detection of Coxsackie B4 virus RNA in infected mouse kidneys by in situ hybridization. Nephron 67:340-345, 1994
 - 24) 加藤一夫: Coxsackie B4 virus による実験的腎炎. 日腎会誌 22:233-247, 1980
 - 25) 弓削田英知: Coxsackie B4 virus による実験腎炎—不活化ウイルスが腎に与える影響について. 福島医誌 30:71-85, 1980
 - 26) 鈴木 仁, 他: Coxsackie B4 virus による実験腎炎—IgA 腎症のモデルとして—. 厚生省心身障害研究, 小児慢性疾患の予防・管理・治療に関する研究, 昭和 61 年度研究業績報告書, 1987, 157-160
 - 27) 神山 論: Coxsackie B4 virus による実験—ウイルスの頻回接種による腎糸球体変化—. 日腎会誌 32:939-948, 1990
 - 28) Yoshida K, et al: Experimental IgA nephropathy induced by Coxsackie B4 virus in mice. Am J Nephrol 17:81-88, 1997
 - 29) 鈴木 仁, 他: 腎疾患作成モデル ウイルス (糸球体腎炎). 腎と透析 31 (臨時増刊号):255-259, 1991
 - 30) Isome M, et al: Experimental glomerulonephritis following successive inoculation of five different serotypes of group B Coxsackie viruses in mice. Nephron 77:93-99, 1997
 - 31) Nagai M, et al: Coxsackie virus and adeno viruses receptor, a tight junction membrane protein, is expressed in glomerular podocytes in the kidney. Lab Invest 83:901-911, 2003
 - 32) Kawasaki Y, et al: Renal effects of Coxsackie B4 virus in hyper-IgA mice. J Am Soc Nephrol 17:2760-2769, 2006
 - 33) Takahashi A, et al: Detection of enteroviruses in renal biopsies from patients with immunoglobulin A nephropathy. Pediatr Nephrol 20:1578-1582, 2005
 - 34) 鈴木 仁: ウイルス感染症と腎疾患. 小児臨 39:721-730, 1986
 - 35) 柴田整一: 実験モデルを臨床へ導入するに際して必要な前提. 腎臓内科学. 分光堂, 東京, 1988, 173-175