

鏈球菌感染後腎絲腎炎

作者·李江渭

指導老師·王正怡

1. 前言

過去許多對腎絲球腎炎的研究，不論是由臨床觀察、動物實驗、病理學或免疫學等各方面著手的研究報告都是爲了要確定腎絲球腎炎的致病因。由過去的報告，目前我們可以說腎絲球腎炎的病程於本質上主要爲免疫的變化。然而，就目前所知，所參與的抗原和致病機轉仍十分模糊，尤其是與鏈球菌感染有關的腎絲球腎炎。本篇文章即是對鏈球菌感染於腎絲球腎炎所扮演的角色提出綜合性的探討。

2. 動物實驗探討的回顧

1964年，Sharp⁽¹⁾以A族鏈球菌株作小白鼠之皮下接種，誘導產生腎臟的疾病，通常於第三天發生白蛋白尿（albuminuria）至於較嚴重的動物，往往於感染後5~10天出現水腫（edema）；於更嚴重的動物，則發生腎小管壞死和腎絲球硬化等構造上的異常。

Schmidt⁽²⁾將A族鏈球菌的多醣體以靜脈注射到小白鼠的身上。注射後30分鐘，於腎小管的上皮細胞即可檢測出這種抗原；注射15分鐘後，有時可於腎絲球毛細血管發現含有鏈球菌產物的細胞；60小時後，有時可於網狀內皮系統的細胞（reticuloendothelial cell）內發現含有鏈球菌的蛋白質。

Kaplan⁽³⁾由靜脈注射M-蛋白質（M-protein）到小白鼠身上，發現M-蛋白質主要存在於腎絲球的內皮細胞內，可持續8天。雖然可用特定的抗血清和尿產生沈澱作用而檢測出M-蛋白質的存在，但於腎絲球、腎小管的細胞核，腎小管的上皮細胞和管腔則測不出它的存在。而且實驗發現各種不同型鏈球菌的M-蛋白質於組織中的存在位置和消失速率並無不同。

Miller⁽⁴⁾則將Kaplan所使用的酸萃取的M-蛋白質再用噬菌溶素（Phage lysin）加以分離，然後注入小白鼠作實驗。結果發現其於腎臟內的分布情形與Kaplan所提出者相同，但可持續16天。另於一小部份動物可看到不明確的腎絲球異常。但因所注射的劑量均小於1mg，所以Miller認爲若使用較大的劑量來注射

可能會造成腎臟構造上的病變。

Reed 和 Matheson⁽⁵⁾ 分別將鏈球菌型 12 皮下注射到兔子體內，10 天後再以肌肉注射青黴素來終止感染；和將鏈球菌型 12 的培養濾液以靜脈注射到兔子體內。比較兩者的結果，雖然後者的實驗潛伏期較短，但兩者所誘導出的臨床症狀皆類似於人類的腎絲球腎炎，然而高血壓總比血尿和白蛋白尿先出現，而且腎臟組織學上的變化主要為腎小管的異常，其腎絲球的變化主要為毛細血管的擴張和鬱血。構造上的變化與臨床的高血壓和尿異常程度不太平行。

其後好些研究者為了使研究環境更類似於人類的狀況，於是設計將活的 A 族鏈球菌封入一個擴散容器內，然後植入動物的腹腔內，以此種方法誘導產生的腎臟病變主為腎小管的病變，有時併有輕度的腎絲球炎；有時只是腎小管壞死，腎絲球並沒有受到波及。

Tan 和 Kaplan⁽⁶⁾ 認為以前實驗所誘導的腎小管病變乃為 Streptolysin S 所引起。無論是具有生腎炎性的，或不具有生腎炎性的鏈球菌皆可引起腎臟病變。於腎小管病變時，鏈球菌的抗原無法檢測出，但以高度純化的 Streptolysin S 作腹膜下注射則可得到和以前實驗相同的腎小管病變。

Ko⁽⁷⁾ 直接將溶血性鏈球菌打入狗的腮扁桃腺內，2~3 天後發生扁桃腺炎，25 隻實驗狗中只有一隻發生扁桃腺腫，於第四天時，25 隻

狗中有 17 隻發生蛋白尿。

Wilson⁽⁸⁾ 等人的實驗將流行性感冒病毒和 C 族溶血性鏈球菌接種於猴子的鼻腔內，誘導出急性腎病症候群，而觀察腎臟的病變主為腎小管上皮細胞的壞死性變化和凝血的碎屑 (debris) 充塞於腎小管腔內。而腎絲球則表現某些鮑氏囊上皮增厚、毛細血管叢變厚、鬱血和多形性白血球的浸潤。

Glaser⁽⁹⁾ 等人實驗將 A 族鏈球菌接種到兔子的扁桃腺內，但沒有誘導出腎臟疾病。

Miyamoto⁽¹⁰⁾ 等人為了模擬人類上呼吸道疾病，而將 A 族溶血性鏈球菌型 6 和型 12 接種到兔子的副鼻竇內，於 33 隻兔子中只有 3 隻發生血尿和腎臟病變，其中一隻兔子的腎絲球表現腫脹和細胞增殖，而且可看到腎絲球內皮細胞的類纖維素栓塞和壞死。

由以上的實驗看來。其實驗的模式並沒有很類似人類的狀況，而 Zollinger⁽¹¹⁾ 又提出於實驗動物中腎絲球的炎症變化有些為自發性的。所以在沒有高度類似人類的狀況來作為實驗的環境前，對於鏈球菌與腎病變的關係，動物實驗所得到的數據可能提供不出很有意義的線索。

3. 病理變化

大部份病人的腎臟活體組織切片往往可看到某些程度的腎絲球變化。

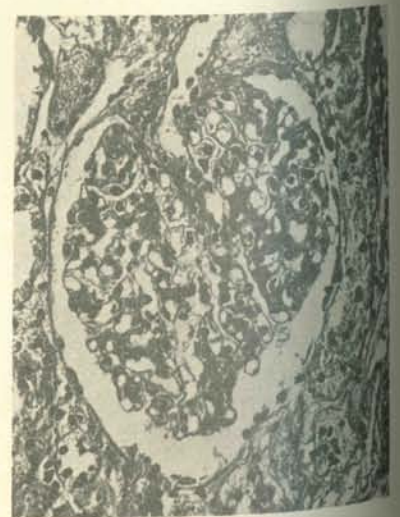
但有三點須提出來加以注意的：

(1) 無決定性的證據來證實所觀察到的變化與先前的鏈球菌上呼吸道的感染有直接的關係。

(2) 一部份的腎臟只表現臨界的 (border-line) 或無意義的腎絲球變化。

(3) 於某些病例，可看到血管的變化，這種變化可能與腎絲球病變有關，亦可能無關。

大部份病例的病理變化主要是內皮細胞的增殖和某些微血管閉塞 (如圖一)，有些病例則表現典型的增殖性腎絲球腎炎 (附圖二)。大部份研

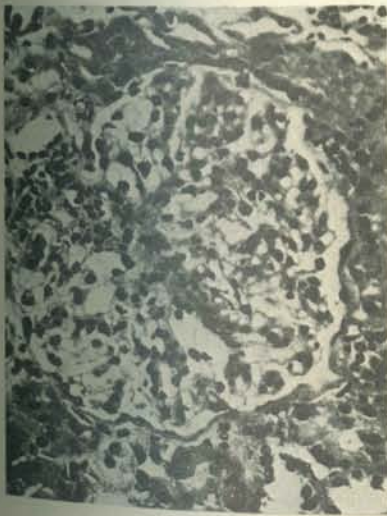


附圖一：腎絲球變化“++”，局部細胞增殖 (內皮細胞數目增加)，微血管腔完整。

究指出腎絲球的變化是有意義的，但是並沒有很明顯而且具有特性的腎絲球和間質 (mesangium) 變化⁽¹²⁾。

間質的改變包括間質細胞的增殖和由於纖維素蛋白的沈積而造成間質變寬。這種沈積物又具有膠質的某些組織化學特性。日人馬杉 (Masugi) 曾作誘導性過敏性腎絲球腎炎的實驗⁽¹³⁾發現其腎絲球病變亦具有間質變化的特性。所以有可能腎臟對於鏈球菌產生較低程度的腎絲球病變，因不足以引起內皮細胞的改變而只是引起間質反應。

某些研究者認為間質為腎絲球受



附圖二：腎絲球變化“+++”，局部細胞增殖，微血管完整。

損的原發位置⁽¹⁴⁾。另外有人認為是毛細血管內皮細胞首先發生反應而表現出腫脹和增殖的變化，而間質的變化則被認為是纖維性結締組織基質的續發性炎症反應⁽¹⁵⁾。又有人認為間質變化為先前腎絲球腎炎不完全痊癒而留下的變化⁽¹⁶⁾。於 Freedom⁽¹⁷⁾的研究報告：有一個病人第一個活體組織切片看到輕度的間質變化，第二個活體組織切片却表現瀰漫性增殖性腎絲球腎炎；又有一個病人於第一個活體切片表現瀰漫性增殖性的變化，其後的追蹤檢查則看到局部的間質變化。也有人認為早期的病理特徵為局部的腎絲球硬化，且此種病變不規則的分佈於腎絲球內。綜合過去的研究，可以說其病理變化雖有意義但並無明顯的特色。

4. 免疫學的研究

由過去的研究我們知道某些鏈球菌株和急性腎絲球腎炎的發生有關，但其確實的致病機轉仍不十分清楚。不過一般都認為免疫複合物於致病因上可能扮演重要的角色。

某些研究者於患者的腎絲球可發現鏈球菌抗原沈積於間質細胞，而有些研究者却無法觀察到鏈球菌抗原的存在，其間的差異有兩種可能的原因：

(1) 鏈球菌抗原的發現可能與時間有關：

於 Michael⁽¹⁸⁾ 等人的研究指出臨

床症狀發生後，一星期內所檢取的活體組織，其陽性率較高；若隔兩星期以上則往往較難發現抗原。Seegal⁽¹⁹⁾ 等人研究亦指出即使是病情嚴重的病人，於第二次活體組織也不能得到陽性結果，有人認為可能是抗原被抗體所隱蔽或破壞。

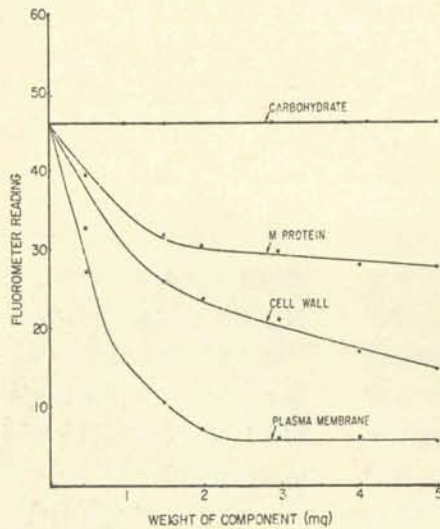
Koffler⁽²⁰⁾ 等人對於紅斑性腎炎的病人加以研究，將活體組織切片以塩液洗去抗-DNA 的抗體後，才能於腎絲球上看到 DNA 抗原的結節狀沈積。Edgington, Glasscock 和 Dixon⁽²¹⁾ 研究以實驗方法誘導自體免疫腎炎時，先將腎絲球上的抗體洗去後，才發現抗原的存在。所以由紅斑性腎炎和誘導引發性腎炎研究指出，用抗體隱蔽抗原的理論來解釋因時差而使鏈球菌抗原由腎絲球上「消失」和結節性沈積的「消失」，是有其可能性的。就目前所知，這種洗脫抗體的方法尚未用於急性腎絲球腎炎的研究。

(2) 可能與所使用的抗血清本質有關：

Feldman, Maidiney 和 Shuler⁽²²⁾ 的研究並沒發現鏈球菌抗原，他們所使用的抗血清，並沒有先測定其與專一的鏈球菌抗原結合的能力。

於人類腎臟活體組織上所看到的鏈球菌抗原，其確實本質仍有爭論。

1970 年，Treser⁽²³⁾ 等人收集 19 個急性鏈球菌感染後腎絲球腎炎的病人血清，以 immunoelectrophoresis 將 IgG 的部份分離出，然後用螢光加以標示 (FIgG AGN)。又



附圖三：X-光量計讀數 醣類、M蛋白質、細胞壁、細胞膜各成份之重量(mg)。

於疾病早期，拿取病人的腎臟活體組織切片，與FIgG AGN作用，於腎絲球基底膜和腎間質皆可見螢光染色。但由正常人和其它腎臟疾病所得活體組織切片，却看不見螢光染色。

又用1ml的FIgG AGN和5mg的正常腎絲球作培養，FIgG AGN的染色能力並不減低。若用由急性鏈球菌感染後腎絲球腎炎的病人分離出來鏈球菌(5mg)，與FIgG AGN作培養，則FIgG AGN的染色能力會降低。但若用其它的菌種來作培養，則FIgG AGN的染色能力並無降低。

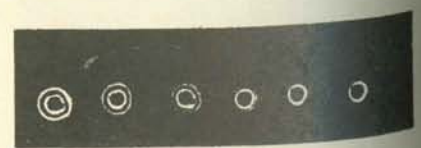
將A族鏈球菌型12的成份加以純化分離，再個別以細胞壁，M-蛋白質，細胞膜，A族專一的醣類，和FIgG AGN作吸附培養，以Fluorometry(X-光量計)來作計測，發現細胞膜對於FIgG AGN的染色能力有顯著的抑制作用，而細胞壁，M-蛋白質對於FIgG AGN之染色能力亦稍微有抑制作用，但這可能為純化的過程被細胞膜的成分污染所致，亦可能其內含有與細胞膜無關的抗原物質

亦說不定。(見附圖三)

很多物質，諸如8M urea, 0.6% desoxycolate, 4M guanidine, detergents, trypsin, papain, 0.05NHCl和0.05NNaOH可以溶解細胞膜而破壞其抗原性。但PBS(Phosphate-buffered Saline)可以部分溶解細胞膜而保留其抗原性，所以用PBS處理過的細胞膜可用來作Sucrose density-Gradient Study，細胞膜經過17,000g的超速離心器來分離，有二種可能為抗原的成分被分離出來，一個可溶於PBS，另一則否。可溶性的抗原部分，其分子量約120,000，化學分析顯示其含有13.6% Nitrogen, 85% Protein, 1.5% hexose, 和10.95% lipid, 為一種脂蛋白。

相反的，Zabriskie⁽²⁴⁾等人純化四種不同的鏈球菌型的細胞膜，利用其抗血清作實驗，於腎組織切片上却不能定出鏈球菌細胞膜抗原的位置。另外，又用細胞膜和細胞壁分別與FIgGAGN作吸附培養，顯示只有與

細胞壁作培養後，螢光染色的能力會降低。若加入trypsin和Hot HCl來處理細胞壁，則吸附螢光染色的能力會被破壞。推論可能其中的M-蛋白質被破壞掉，而認為M-蛋白質可能即為所參與的抗原成份。其它實驗上的證據亦指出可能M-蛋白質或M-associated protein為抗原，這可以說明前述鏈球菌抗原沈積於間質細胞的現象，同時它亦可說明具有生腎炎性的某些鏈球菌株似乎與它的M-型有關。Kantor⁽²⁵⁾發現用酸萃取的型1M-蛋白質可與纖維蛋白原形成複合物，而沈積於腎絲球的毛細血管和毛細血管叢的上皮細胞間。Humair, Briggs, 等人⁽²⁶⁾只用酸萃取的M-蛋白質反覆注射到小白鼠體內，或用這種M-蛋白質和它的抗體形成的可溶性複合物來注射，誘導產生輕度的，自限的腎絲球腎炎，且M-蛋白質和纖維蛋白原皆可於間質細胞發現。Urokinase和Plasminogen activator可以將動物體內纖維蛋白原的儲存量耗盡，所以可以防止動物體內細胞的增殖和腎炎的產生，因此得以防止纖維蛋白原-M-蛋白質複合物的形成。Zabriskie⁽²⁷⁾等人的研究發現M-蛋白質或M-associated Protein與纖維蛋白原(Fibrinogen)形成複合物的親和力隨鏈球菌的M-type而不同。若利用單向免疫擴散(radial immunodiffusion)的方



附圖四：單向擴散盤，在瓊脂中加入10mg/ml之人類纖維蛋白原(fibrinogen)，在各井(wells)中依序減少所放入之第12M-蛋白質的量。沈澱環之直徑隨M-蛋白質之濃度降低而減少。

法(見附圖四),纖維蛋白原和M-蛋白質之間的沈澱區隨著不同的M-蛋白質和濃度而有所不同,這種親和力的不同與菌株的生腎炎性能力有關。

由過去的活體組織檢視,大部份的病人可見 γ -球蛋白(γ -globulin)和 C_3 沈積於腎絲球。 C_3 往往於間質細胞發現,而 γ -球蛋白(γ -globulin)則很少發現沈積於間質細胞。於腎絲球又可看到纖維蛋白增加,且大部分存於增殖細胞內或於細胞間,但並不靠近 γ -球蛋白(γ -globulin)和 C_3 沿著基底膜所形成的結節狀沈積。

Fish⁽²⁷⁾等人曾報告有一小部分M-type 49感染的病人,其活體組織所看到的只是 C_3 沿著基底膜作斷線狀的沈積,而沒有看到任何 γ -球蛋白,因此認為這些發現可能反映出感染時有某些因子會直接對基底膜發生毒性作用。

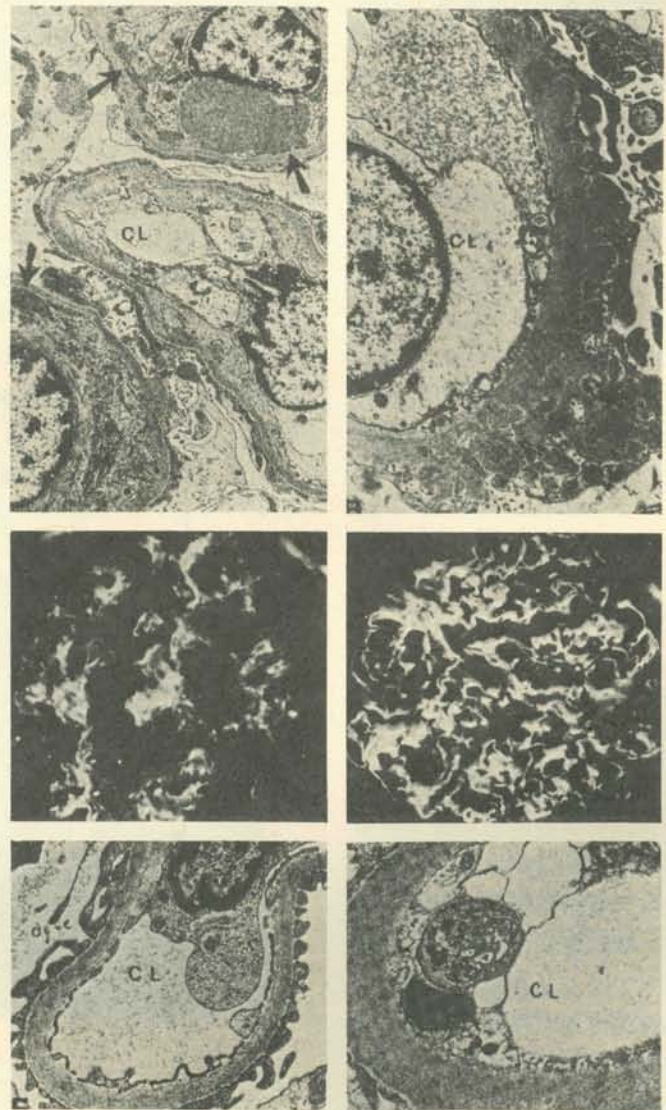
Baldwin⁽²⁸⁾等人的研究又指出:一般於病發後頭一年,活體切片可看到IgG和 C_3 的結節狀沈積,於電子顯微鏡下亦可看到鏈球菌抗原集中成緻密沈積物;於其後數年,IgG和 C_3 結節狀的沈積和緻密沈積物則不再看到。相反的,IgG的線狀沈積很少於頭一年內看到。但若早期即發現線狀沈積,則於電子顯微鏡往往亦可發現分散的沈積物。至於血清中補體的數值,大部份的病例於病發時均會下降,且於數月內即回復正常,但若快速進行到尿毒症的患者則例外。

至於疾病晚期所出現的線狀螢光,其意義仍不太清楚。但這個發現也許是腎絲球受損的自體免疫機轉已取代了疾病早期的免疫複合物的機轉。於疾病晚期,由於免疫球蛋白已不再存在於腎絲球,所以進行性腎絲球受損的機轉可能有其異規的途徑(al-

ternative pathway),一般認為可能疾病的慢性進行與細胞性免疫機轉有關。(見附圖五)

罹患系統性紅斑性狼瘡的病人,IgG和 C_3 可於真皮-表皮交壤區域形成狼瘡帶(Lupus band),此種現象

的出現往往表示其腎臟已被侵犯⁽²⁹⁾。於全身性血管炎的病人,IgG和 C_3 的沈積物亦被發現於未被侵犯的皮膚上,尤其於曾皮下注射組織胺(histamine)的患者更易見到⁽³⁰⁾。於Anaphylactoid purpura和反復性血



附圖五:鏈球菌感染後腎絲球腎炎之長期病程中部份超微構造之螢光免疫發現。CL=微血管腔;M=間質。A.發病後4年的電子顯微鏡照相,內含三個capillary loop之部份,在間質區域內有大小不一的緻密沈積物(electron-dense deposits,右上方箭頭),左下角可見基底膜有明顯的裂開,是因為沈積物和細胞質之塞入而造成。(箭頭)(倍數1200×3.7)。B.發病後五年之電子顯微照相,在peripheral capillary loop可見緻密沈積物沿著基底膜外圍廣泛分布,尤其在斜切面更是明顯(箭頭)(倍數3300×5.7)。C.與A圖同一specimen,以螢光免疫處理腎絲球,fluoresceinated Anti-IgG成廣泛而多少有點不規則之分佈,但大致呈現平滑的顆粒型(倍數200×3.1)。D.與F同一specimen,以螢光免疫處理腎絲球,fluoresceinated Anti-IgG呈連續且平滑之分佈,由染色可看出基底之輪廓(倍數200×3.1)。E.發病後九年之電子顯微照相,peripheral capillary loop無構造上的異常,(倍數3300×3.7)。F.另一發病後九年之電子顯微照相,取自另一病人,peripheral capillary loop之lamina densa有顯著增厚,且密度亦增加(與E之正常基底膜比較)(倍數3300×3.7)。

尿、腎間質IgA沈積的病人，其皮膚內小動脈同時發現有IgA的沈積⁽³¹⁾。最近Rodriguey-Iturbe⁽³²⁾等人曾將急性鏈球菌感染後腎絲球腎炎病人的皮膚活體組織切片作免疫螢光檢查，發現於疾病急性期時，有二種沈積存在於皮膚：

(1)局部沈積發生於血管壁，包括IgG, C₃和少許的纖維蛋白原。

(2) IgG的血管外沈積，且似乎廣泛分布於真皮乳頭層的結締組織。約有85%的病人有此現象。至於慢性腎絲球腎炎和其它腎臟病的病人則缺乏此種現象。若加入抗IgG血清，則因吸附作用使這些螢光染色消失，所以這些發現是具有其專一性的。而且對照組的活體切片並無沈積的發現，因此認為IgG的血管外沈積可能為急性腎絲球腎炎的特性，也許是一種很有價值的診斷方法。(見附圖六)

5. 致病因的探討

雖然鏈球菌與腎絲球腎炎的因果關係已經建立，但其確實的致病因却仍不清楚。早期的研究注意到猩紅熱的病發期與腎絲球腎炎的發生，其間有一段潛伏期，又於急性期時，於血液和尿中皆沒有發現細菌，因此認為腎病變乃因為對鏈球菌或其產物發生過敏所致。

於免疫學上，利用免疫螢光抗體技術，可發現免疫球蛋白存在於腎絲球的基底膜和血管。另外持續性的低血清補體值、對抗人腎組織的抗體皆可於鏈球菌感染後腎絲球腎炎的急性期出現，但直到現在，腎病變的確實免疫變化結果仍不一致。

過去很多假說都會被提出，但却沒有一個假說能全盤的被大家接受：

(1)鏈球菌產物集中於腎組織，可能具有抗原的本質，使局部產生抗體，進而引起免疫反應造成腎臟受損⁽³³⁾。

(2)鏈球菌產物集中於腎組織，造成局部組織改變，由於表現自體抗原性(Auto-antigenicity)而造成其後一系列的局部抗原-抗體反應而導致腎臟病變。但也可能為鏈球菌某些因子對腎臟產生直接毒性作用⁽³⁴⁾。

(3)鏈球菌產物和身體產生的抗體形成可溶性的抗原-抗體複合物而集中於腎組織造成腎臟受損⁽³⁵⁾。

(4)生腎炎性的鏈球菌和某些人類的腎絲球擁有共同的抗原成分，以致於這些人一經鏈球菌感染後，即會產生抗體，這種抗體不但可以與入侵的微生物反應，而且可與腎絲球的成分作用而導致腎病變⁽³⁶⁾。

(5)由於M-蛋白質和纖維蛋白原

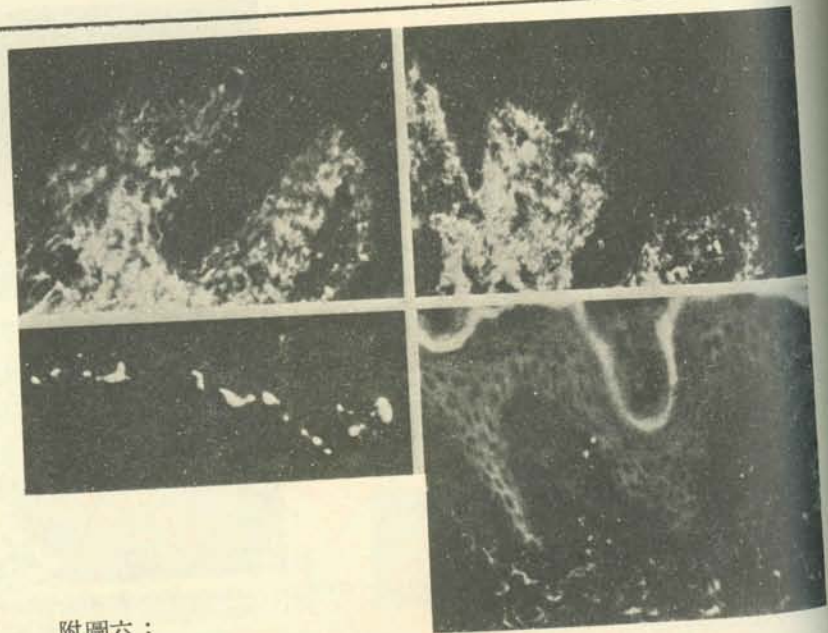
的交互作用形成macromolecule, 被腎絲球的內皮細胞吃進去，造成內皮層的腫脹和血管的閉塞而導致腎臟受損。

(6)病毒和鏈球菌共生而入侵人體造成腎病變。最近已有研究報告論及這種可能性⁽³⁷⁾。

直到現在，病理學上和免疫學上的結果都沒有排除以上任一種假說的可能性。

綜合各項證據，Zabriske等人提出急性腎絲球腎炎的可能途徑：⁽³⁸⁾

於鏈球菌感染後，病人可能對鏈球菌產物發生毒性反應，或形成抗原-抗體複合物、纖維蛋白原-M-蛋白質複合物沈積於腎臟，或兩種反應皆會發生。於纖維蛋白原存在時，會發生間質細胞增殖。但因鏈球菌產物 and 自體抗原之間無共同確認的抗原，所以最後宿主會清除這些複合物，所



附圖六：

左上圖：於真皮的乳頭層可見IgG的血管外沈積(500x)。
右上圖：於真皮的乳頭(papilla)可見IgG的血管外沈積(320x)。
左下圖：為真皮層的縱剖切片，可見C₃的陽性染色(500x)。
右下圖：為IgG的陽性染色(500x)。

新
白
R
m
細
顯
白
稍
過
能

以急性腎絲球腎炎為自限性的 (self-limited)。(圖七)

6. 鏈球菌和 ASO 力價的意義

早期由臨床上的觀察指出猩紅熱為腎臟疾病的原因之一。Seegal 和 Earle⁽³⁸⁾ 曾就腎絲球腎炎和風濕熱自然病程的某些觀點加以比較，發現兩者不但地理分布、性別差異、感染特性和潛伏期不同外，而且急性腎絲球腎炎不似風濕熱具有復發的傾向，它會維持於痊癒狀態。因此而假定這兩種疾病可能由二種不同的微生物所引起的。其後的研究者則指出只有 A 族溶血性鏈球菌的某些菌型能夠誘導產生急性腎絲球腎炎。最常見的生腎炎性菌型為型 12，又其它型 1，4，6，25，49 和 3 的某些菌株亦曾被認為與腎炎有關。Rammelkamp⁽³⁹⁾ 曾

指出干擾研究者研究鏈球菌導致腎炎的困難：剛開始由病人分離出的鏈球菌型 12 可能於羊血液瓊脂皿上無法產生 β -溶血現象，而且急性腎絲球腎炎的病人往往同時潛藏有多種鏈球菌株。另外有些研究者指出不同的菌株導致腎絲球腎炎的能力差異很大，而認為個人罹患率的差別並不完全是宿主反應性的不同。

體內為了抵抗溶血性鏈球菌抗原，會產生各種不同的抗體，這些抗體包括 Antistreptolysin (ASO)，Antistreptokinase (ASK)，Antihyaluronidase (AH) 和 Antidesoxyribonuclease。其中以 ASO 力價 (titer) 為最易被測定和被接受的。大約 80% 被鏈球菌感染的病人，ASO 力價會升高；而大約 60% 的病人，ASK 或 AH 力價會上升。ASO 力價往往於感染後 1~3 個星期內開始上升，而於 3~5

個星期時達最高峯，然後以各種不同的速率下降。ASO 力價升高可以表示先前有鏈球菌感染，但若力價正常亦不能排除感染的可能性。大約 50% 的病人，於六個月內力價會回復正常，75% 的病人，一年內回復正常，少部份病人則持續二年之久。ASO 力價升高的程度和期間與鏈球菌感染的嚴重度有關，但與發生急性腎絲球腎炎的機會和腎臟被侵犯的嚴重程度和其預後皆無關。

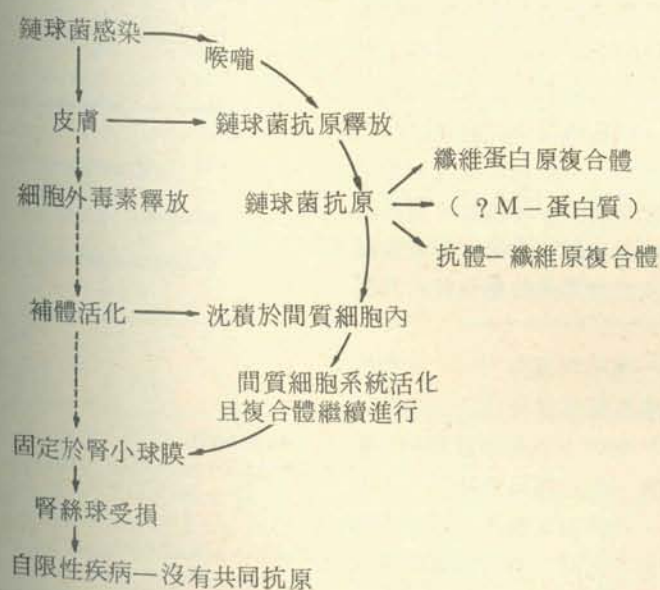
若於感染早期，給予大量的青黴素，只有 10—15% 的病人，ASO 力價會升高，很多急性腎絲球腎炎的病人，其 ASO 力價並無升高。

7. 腎臟受侵的可能性

一般診斷腎絲球腎炎的臨床表徵為⁽²⁸⁾：

- (1) 突然出現蛋白尿或血尿。
- (2) 往往併有高血壓，水腫和腎機能失全。
- (3) 有 A 族溶血性鏈球菌先前感染的證據。

但如果判定腎臟有否被侵犯的標準完全建立於臨床表現的症狀或徵候，則於鏈球菌感染後腎臟被侵犯的機會會因研究者而有很大的差異。但也有人認為此種差異可能由於感染的微生物具有不同程度的生腎炎性。又有人追蹤研究發現某些病人，雖然沒有急性腎炎的症狀，但却表現各種尿異常。最近腎臟活體組織檢查發現急性腎絲球腎炎與尿異常有關，而與臨床症狀或徵候無關。相反的，又有些研究認為臨床上的急性腎絲球腎炎可能不會發現蛋白尿或只有極輕微的尿異常。然而，Berman 和 Vogelsant⁽⁴⁰⁾ 重複的將尿作分析，却得到有意義的尿異常。所以我們可以認為：單獨的



附圖七：急性鏈球菌感染後腎絲球腎炎之病理變化圖，點線表示可能發生的異規途徑 (alternate pathway)。

依賴急性腎絲球腎炎的臨床症狀和徵候，或鏈球菌感染後間歇性的尿分析所得到的結果，而來判定腎臟被侵的機會，皆會失之偏頗。因為蛋白尿，上皮細胞、血球細胞或圓柱等的排泄常為間歇性的，若是尿分析的次數增加，則診斷的正確性會增加。而最好的觀察即是對病人所有排泄尿皆作分析，但往往限於環境因素而難以達理想。

8. 青黴素治療效果之評估

有些病人，當臨床上表現出鏈球菌感染的症狀或徵候時，於 24 小時內給予適當的青黴素治療，但却無法制止急性腎絲球腎炎的發生。

一旦腎臟病變已經發生，則抗生素治療對於疾病的病程和預後已無影響。然而就流行病學觀點而言，青黴素的治療，仍可以減少生腎炎性菌株的廣泛分佈和長期存在，如此可以減少腎炎發生的可能性。但若早期大量而持久的給予青黴素，則由於會抑制型專一的抗體 (Type-specific Antibody) 產生，以後如再受到同一種鏈球菌型的感染，則其復發的機會增加。

青黴素的治療有許多不同的途徑和施藥表，但由治療的合適性和方便的角度來看，則以單劑肌肉注射 benzathine penicillin 為最好。

9. 慢性進行性腎絲球腎炎

我們已知道 A 族鏈球菌感染和急性腎絲球腎炎有關，但是慢性進行性腎絲球腎炎的致病因是否與這種微生物有關呢？

於一九四〇年代的研究報告指出

：急性腎絲球腎炎患者大部份會完全痊癒，而一小部份病例於病發後頭幾個月內的急性期死亡，約 10—40% 會變成慢性疾病，而有時過渡期狀態會持續好幾十年，於發生慢性腎衰竭或高血壓前，其臨床症狀可能只有極微的尿異常或根本完全正常。但此時期的研究並不局限於鏈球菌感染後的腎絲球腎炎，尚包括其它原因引起的腎炎。此時期又因缺乏精確的細菌學和血清學的數據來證實先前曾有過鏈球菌的感染，所以此時期的研究皆缺乏組織學上的數據，而臨床上判斷復原的標準也只限於臨床異常的消失和尿分析的正常。

於一九五〇年代，由於腎臟活體檢視法的應用，使得以前於死體方能看到的病理變化，現在於活體組織切片即能觀察到，而且可隨著病程的進行檢取活體來觀察其病理的變化。又由於細菌學以及血清學的進步，而證實鏈球菌和急性腎絲球腎炎的關係。

Earle 和 Jennings⁽⁴¹⁾ 研究於臨床上和活體檢視皆表現慢性進行性腎絲球腎炎的 35 個病人，其中三分之二的病例過去有急性腎炎的病史，而三分之一的病例具有抗鏈球菌型 12 的抗體，相反的，於對照組卻只有 10~12% 於血清中存有抗體。這些型專一的抗體為持續存在的，而且對同一型生腎炎性鏈球菌的感染具有抵抗力。

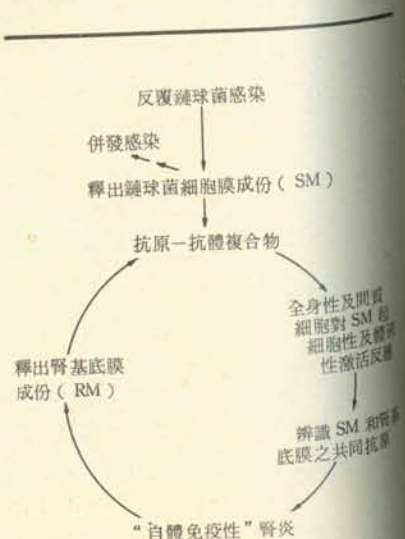
於另一個研究報告⁽⁴²⁾ 又指出於 28 個慢性腎絲球腎炎惡化的病人，其中 20 個與 A 族鏈球菌感染有關。如果型專一的抗體為持續的，具有防禦性的，我們即可假設這些病人的反復感染為不同 M - 型的鏈球菌所致。所以如果我們將鏈球菌抗原視為惡化的致病因，則體內必須對所有的 M - 型鏈球菌存在有相同的抗原，方不會被宿主清除掉。而最有可能的即

為鏈球菌細胞膜抗原。

某些研究者指出慢性進行性腎絲球腎炎的病人對鏈球菌細胞膜具有細胞感受性 (cellular sensitivity)。而且臨床和活體檢視上又顯示慢性進行性腎絲球腎炎的病人，其淋巴球對於鏈球菌細胞膜的細胞反應性 (cellular reactivity) 比正常人或其它腎臟病的人來得高。為了要試驗是否慢性進行性腎絲球腎炎的病人對鏈球菌細胞膜具有特別的細胞反應性，或是細胞本身反應性 (cellular responsiveness) 的內在異常？因此用實驗來比較病人和對照組對於 PHA (phytohemagglutinin) 和 BCG 的反應性 (reactivity) 發現兩組的結果相同。

Macanovic Evans 和 Peters⁽⁴³⁾ 等的研究亦認為細胞的感受性可能為引發慢性腎絲球腎炎的重要因子。對鏈球菌細胞膜產生細胞性反應的病人，其體內對這些抗原並不引發體液免疫 (humoral immunity)，即不存在有抗體。

Heymann 等人⁽⁴⁴⁾, Hess,



附圖八：進行性腎絲球腎炎之病理傷害途徑。

Ashworth, 和 Ziff 的研究顯示只須淋巴細胞本身即能移轉 (transfer) Heymann-type 自體免疫腎炎, 所以認為可能只是淋巴細胞本身牽連到慢性進行性腎絲球腎炎的致病因。

Zabriskie 等人⁽²⁴⁾將過去的研究歸結而假設其可能的致病途徑為:

於一個具有感受性的個體, 經由反復的鏈球菌感染以後, 鏈球菌細胞膜的成分對個體發生致敏性, 導致於個體對腎絲球基底膜的成分亦發生自體敏感 (auto-sensitization)。於血清學上, 鏈球菌細胞膜抗原與腎絲球基底膜成分可有交叉反應。慢性進行性腎絲球腎炎病人對鏈球菌抗原

顯示細胞性免疫反應, 亦表示對腎絲球基底膜發生細胞性反應。一旦對自己的產物 (autologous products) 發生敏感性, 則造成腎功能的進行性惡化。併發的鏈球菌感染又會加強疾病的進行。(圖八)

另一方面, 由臨床症狀來看, 一般都以蛋白尿的消失作為復原的評估標準, 因為蛋白尿被認為是腎絲球疾病的標記。至於 Trace proteinuria 對於腎臟疾病的意義仍在爭論中。又有人認為於病程中, 高血壓的再現即表示慢性、進行性的腎絲球疾病。因為於其它腎臟疾病的過程中, 這種症候一般會續發腎衰竭。而且有些高血

壓的病人並無蛋白尿異常, 所以某些被認為是本態性高血壓的病人, 可能是處於鏈球菌感染後腎絲球腎炎的慢性階段亦說不定。

10. 後語

鏈球菌與腎絲球腎炎的關係似乎是非常密切, 但其間的確實本質仍為人爭論。本篇文章僅就過去研究者之論點提出探討, 某些不明確的機轉和病理、免疫現象仍有待進一步的研究。本篇文章的完成, 還得感謝微生物學科主任王正怡教授的指導、校閱。

譯述資料

1. Freedman P. H.: The renal response to streptococcal infection. *Medicine*, Vol. 49, No. 6, 1970.
2. Eabriskie J. B. et al.: Streptococcus-related glomerulonephritis kidney. *International*, Vol. 3 (1973), P100-104.
3. Baldwin D. S. et al.: The Long-term course of post-streptococcal glomerulonephritis. *Annals of Internal Medicine*. 80:342-358, 1974.
4. Rodriguez - Iturbe. et al.: Immunopathology of the skin in acute post-streptococcal glomerulonephritis. *Arch pathol. Lab Med*. 102:522-520, 1978.
5. I. I. Onyewotu & Jenny Mee.: Circulating immune complexes & complement levels in relation to the clinical presentation of Nigerian children with acute post-streptococcal glomerulonephritis. *J. Clin. Pathol.* 31(91:817-22): Sep. 1978.
6. Camussi G. et al.: Evidence for the involvement of the IgE-basophil-mastocyte system in human acute post-streptococcal glomerulonephritis. *Ric. Clin. Lab.* 8(1-2):56-64, Jan-Jun 1978.
7. Bisno Al. et al.: Antigen in urine of patient with glomerulonephritis & in normal human serum which cross-react with Group A Streptococci identification & partial characterization. *J. Lab. Clin. Med.* 91(3):500-13, 1978.
8. Taranta A. et al.: post-streptococcal disease: Pathogenetic aspects of rheumatic fever & acute post-streptococcal glomerulonephritis. *Pathobiol. Annu.* 8:333-57, 1978.
9. Ludwigsen E. et al.: Post-streptococcal glomerulonephritis: A quantitative glomerular investigation. *Acta pathol. Microbiol-scand.* [A], 86(4):319-24, Jul. 1978.
10. Goodyer P. R. et al.: Acute post-streptococcal glomerulonephritis mimicking Henoch-schönlein purpura. *J. pediatr.* 93(3):412-5, Sep. 1978.

參考資料

1. Sharp, J. T.: Experimental streptococcal infection, I. production of renal disease in the white mouse. *J. Lab. Clin. Med.* 63:232, 1964.
2. Schmidt, W. C.: Group A streptococcus polysaccharide: Studies on its preparation, chemical composition, & cellular localization effect of venous injection into mice. *J. Exp. Med.* 95:105, 1952.
3. Kaplan, M. H.: Localization of streptococcal antigens in tissues. I. Histologic distribution & persistence of M-protein, Types 1, 5, 12, & 19 in tissues of mouse. *J. Exp. Med.* 107:341, 1958.
4. Miller, F.: Renal localization & persistence of type 12 streptococcal M-protein. *Proc., Soc. Exp. Biol. Med.* 108:539, 1961.
5. Reed, R. W. & Matheson, B. H.: Experimental nephritis due to type specific streptococci.
 - I. The effect of a single exposure of type 12 streptococci. *J. Infect. Dis.* 95:191, 1954.
 - II. The effect of repeated exposure to type 12 streptococci. *J. Infect. Dis.* 95:202, 1954.
6. Tan, E. M. & Kaplan, M. H.: Renal tubular lesions in mice produced by streptococci in intra-peritoneal diffusion chambers. Role of streptolysins. *J. Infect. Dis.* 110:55, 1962.
7. Ko, S.: Experimentelle studien ueber die streptokokkentransmissierte Nephritis. *Jap. J. Med. Sci.* 1:125, 1931.

8. Wilson, H. E. et al.: Reactions of monkeys to experimental mixed influenza & streptococcus infections. An analysis of the relative roles of humoral & cellular immunity, & a description of an intercurrent nephritic Sx. *J. Exp. Med.* 85:199, 1947.
9. Glaser, R. J. et al.: The incidence & pathogenesis of myocarditis in rabbits after Gr.A. streptococcal pharyngeal infections. *J. Exp. Med.* 103:173, 1956.
10. Miyamoto, Y. et al.: Experimental nephritis produced in rabbits my inoculation of Gr.A hemolytic streptococci isolated from epidemic nephritis patients. A focal infection experiment in the paranasal sinuses. *Jap. J. Microbiol.* 4:105, 1960.
11. Zollinger, H. U.: Die spontane und experimentelle Glomerulonephrose. *Helo. Med. Acta*, 12:23, 1945.
12. Freedman P. et al.: The renal response to streptococcal infection. *Medicine*, Vol. 49, No.6, 433-463, 1970.
13. Masugi, M: Ueber allergische Vorgaenge bei Allgemeininfektion im stand purke der experimentellen Forschung. *Beitr. path. Anat.* 96:391, 1935-36.
14. Jones, D.: Glomerulonephritis. *Amer. J. Paht.* 24:33, 1953.
15. Bell, E. T.: *Renal diseases*, 2nd Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1950.
16. Neustein, H. B. & David, W.: Acute glomerulonephritis, A light & electron microscopy study of eight serial biopsies, *Amer. J. Clin. Path.* 44:613, 1965.
17. Freedman P. et al.: The subclinical renal response to streptococcal infection. *New Engl. J. Med.* 275:795, 1966.
18. Michael A. J. et al.: Acute post-streptococcal glomerulonephritis, immune deposit dz. *J. Clin. Invest.* 45:237, 1966.
19. Seegal B. C. et al.: Studies on the pathogenesis of acute & progressive glomerulonephritis in man by immunofluorescein & immunoferritin techniques. (abstract), *Fed. Proc.* 24(pt 1):100, 1965.
20. Koffler D. et al.: Immunological studies concerning the nephritis of systemic lupus erythematosus. *J. Exp. Med.* 126:607, 1967.
21. Edgington TS, Glassock R. J. Dixon F. J. Autologous immune complex pathogenesis of experimental allergic glomerulonephritis. *Science*, 155:1432, 1967.
22. Feldman JO, Mardiney MR, Shuler SE: Immunology and morphology of acute post-streptococcal glomerulonephritis. *Lab. Invest.* 15:283, 1966.
23. Treser G. et al.: Partial characterization of antigenic streptococcal plasma membrane components in acute glomerulonephritis. *J. Clin. invest.* 49:762, 1970.
24. Zabriskie J. B. et al.: Streptococcus - related glomerulonephritis. *Kidney internaitonal.* Vol. 3(1973), P100-104.
25. Kantor FS: Fibrinogen precipitation by streptococcal M-protein
I. Identity of reactants and stoichiometry of the reaction. *J. Exp. Med.* 121:849, 1965.
II. Renal lesions induced by intravenous injection of M-protein into mice and rats. *J. Exp. Med.* 121:861, 1965.
26. Humair, L. Briggs, JD. et al.: The role of fibrinogen in renal dizease I. II. III. *J. Lab. Clin. Med.* 74:60, 74:72, 74:715, 1969.
27. Fish AJ. et al.: Epidemic acute glomerulonephritis associated c̄ type 49 streptococcal pyoderma II: Correlative study of light, immunofluorescent & electron microscopic findings. *Am. J. Med.* 48:28, 1970.
28. Baldwin D.S. et al.: The Long-term course of post-streptococcal glomerulonephritis. *Annals of internal medicine.* 80:342-358, 1974.
29. Gilliam J. M. et al.: Immunoglobulin in clinically uninvolved skin in systemic lupus erythematosus: Association c̄ renal disease. *J. Clin. Invest.* 53:1434-1440, 1974.
30. Sams WM Jr. et al.: Leucocytoclastic Vasculitis. *Arch Dermatal.* 112:219-226, 1976.
31. Baart de la Faille-Kuyper EH, Kater L. Kuijten RH. et al.: Occurrence of vascular IgA deposits in clinically normal skin of patients c̄ renal disease. *Kidney International.* 9:424-429, 1976.
32. Bernardo Rodriguez-Iturbe, et al.: Immunopathology of the skin in acute post-streptococcal glomerulonephritis. *Arch pathol. Lab. Med.* 102:522-526, 1978.
33. Lipman, R. W.: A theory concerning the mechanism of allergic diseases. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 41:418, 1955.
34. Germuth, F. G. Jr.: Comparative histologic and immunologic study in rabbits of induced hypersensitivity of serum sickness type J. *Exp. Med.* 97:257, 1953.
35. Dixon F.J. Feldman J.D et al.: Experimental glomerulonephritis. The pathogenesis of a laboratory model resembling the spectrum of human glomerulonephritis, *J. Exp. Med.* 113:899, 1961.
36. Markowitz A. et al.: Streptococcus related glomerulonephritis. *J. Lab. Clin. Med.* 60:1901, 1962.
37. Yureoglu, A. M. et al.: Acute glomerulonephritis associated c̄ Echo virus type 9 infection. *J. Pediat.* 69:603, 1966.
38. Seegal, D. & Earle, D. P. Jr.: A consideration of certain biological differences between glomerulonephritis. & rheumatic fever. *Amer. J. Med. Sci.* 201:528, 1941.
39. Rammelkamp, C. H.: Concepts of pathogenesis of glomerulonephritis derived from the studies in man in the streptococcus, rheumatic fever & glomerulonephritis. Ed. by Uhr. J. W. Williams & Wilkins. Co. Baltimore. 1964, P.289.
40. Berman, L. B. & Vogelsang, P: Post-streptococcal glomerulonephritis without proteinuria. *New Engl. J. Med.* 268:1275, 1963.
41. Earle D. P. Jennings R. B.: Post-streptococcal glomerulonephritis in Ciba symposium on renal biopsy, edited by wolstenholme GEW & cameron MP. London, Churchill, 1961, P156.
42. Seegal, D. et al.: On the exacerbation in chronic glomerulonephritis. *J. Clin. Invest.* 19:569, 1940.
43. Macanovic M. et al.: Allergic response to glomerular basement membrane in patients c̄ glomerulonephritis. *Lancet* 2:207, 1972.
44. Heymann W. et al.: Transfer of auto-immune nephrosis in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 3:568, 1962.
45. Hess Ev. ZIFF M: Transfer of an autoimmune nephrosis in the rat by means of lymph node cells. *J. Exp. Med.* 115:421, 1961.