

## 腎尿細管間質性病変，疾患の変遷

山口 裕

### はじめに

腎尿細管間質性疾患については、1985年度WHO分類では原因別に詳細な分類がなされているが、かなりの年月が経ち、その後に加わった疾患もあり、新たな分類が必要とされる現状である。また、尿細管間質と血管リンパ系の解析がその後かなり進展し、原因の検索のみならず、特に間質線維化の機序に強い関心が寄せられ研究が積み重ねられてきた。

尿細管間質性病変は種々の腎疾患の進展や腎機能にかかわり、腎生検では非特異的組織病変であるが、移植腎では世界的に適応されているバンフ分類が通常腎にも応用できると思われ、その紹介をしたい。尿細管萎縮と間質線維化を、従来、chronic allograft nephropathy (CAN) といって重宝に使用されてきたが、その要因を検討するとさまざまな原因が考えられ、そのなかで病変の分布から髓放線部変化が注目され、尿路異常や感染症と血行障害にみられる。

ネフロン萎縮・廃絶には糸球体硬化によるもののほかに、失尿細管糸球体(atubular glomerulus : AG)形成が主な尿細管間質性疾患にみられ、本稿ではその重要性を述べる。また尿細管と間質毛細血管とは表裏一体であり、主な間質毛細血管病変の見方を述べる。さらに主な尿細管間質性疾患を取り上げ、注目されているIgG4関連腎症との異同にも触れることとする。

### バンフ分類による尿細管間質性病変への応用

#### 1. 尿細管間質炎

バンフ分類では、尿細管炎(tubulitis : t)と間質の炎症性細胞浸潤(interstitial inflammation : i)の程度で標準化がな

され、さらに傍尿細管毛細血管炎(peritubular capillaritis : ptc)および傍尿細管毛細血管壁の基底膜肥厚(thickening of peritubular capillary basement membrane : pcbm)が新たに加わってきている。

尿細管炎とは、尿細管壁内(上皮間)に浸潤細胞がとどまった病変を言い、尿細管上皮間にリンパ球が浸潤し、尿細管壁断裂をときに示す。

われわれは、治療前後のANCA関連腎炎例においてバンフ分類と同様のスコアリングを行い、急性間質細胞浸潤(i)やptcとtスコアが腎機能(S-Cr)や予後と相関傾向がみられること、間質障害の数量化が腎機能や予後の予測を可能とすると思われることを報告した<sup>1)</sup>。

ただし、ptcに関してはリンパ管との区別の検討はこれまでほとんどなされてこなかった。リンパ管と傍尿細管毛細血管は光顕では区別できず、リンパ管は動静脈周囲によく発達しており、リンパ管内の炎症細胞集積をptcと区別できない<sup>2)</sup>。Podoplanin染色にて成熟したリンパ管の判別は可能であり、今後の応用が期待される。

pcbmlに関しては、慢性拒絶反応との関連を従来から電顕でいわれ、われわれは光顕的に可能であると指摘し(図1)<sup>3)</sup>、慢性拒絶反応の診断基準に加えるように提案しているところである。ANCA関連腎炎でもptcがみられ、糸球体炎に先行する一次的な毛細血管炎を示唆し、さらにpcbml程度の肥厚を認めている。

#### 2. 巣状尿細管壊死あるいは障害(patchy tubular injury or damage : td)

良性あるいは悪性腎硬化症では、糸球体周囲で尿細管上皮の虚血性、再生性変化が種々の程度にみられ、これらが繰り返して起こり、尿細管萎縮やAG形成を認める。悪性腎硬化症では血管壁障害が細動脈から小葉間動脈に及び、さらに幅の広い虚血性変化を認め、種々の梗塞巣が散在し、尿細管上皮の変性脱落、核消失、再生像から始まり(図2)、種々の線維化巣を伴う。われわれの検索で、動脈病変の程

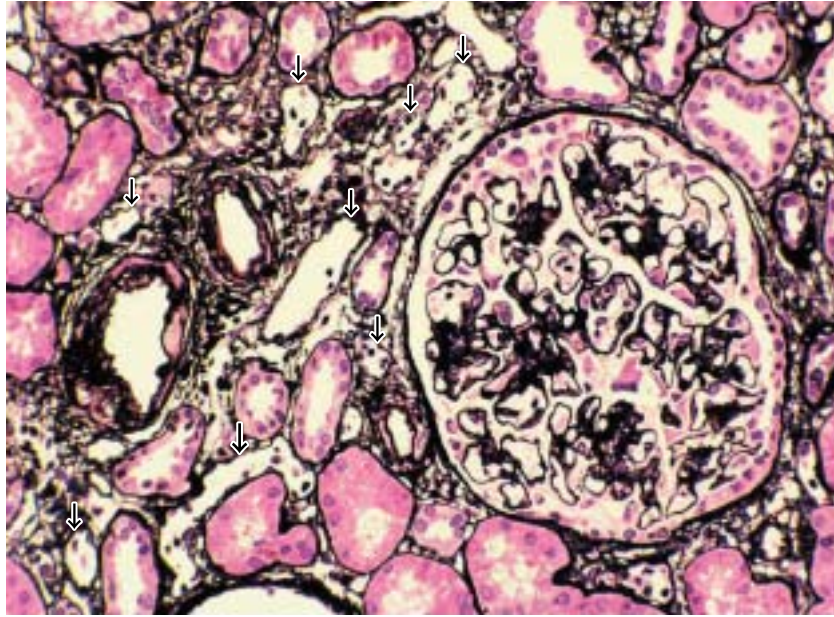


図 1 pcbm 2

慢性拒絶反応は糸球体係蹄壁の二重化が目立ち、その周囲にみる基底膜の肥厚が際立つ傍尿細管毛細血管壁(矢印)(PAM, ×100)

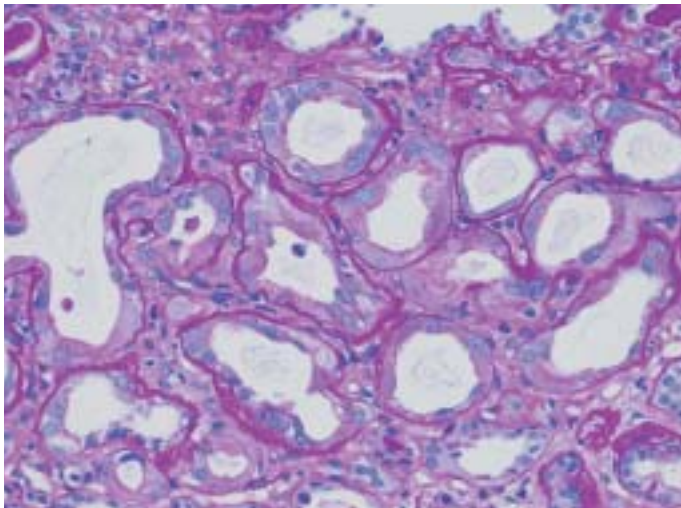


図 2 td 2

悪性高血圧腎症で、再生性変化を示唆する近位尿細管上皮にみる核分布の不揃いや増生、薄い刷子縁と内腔の拡張傾向(PAS, ×200)

度や生検時の血圧とこの尿細管障害との相関がみられた<sup>4)</sup>。移植腎でも急性拒絶反応の組織学的重症度に相関し、血管型拒絶反応は高度であった<sup>5)</sup>(表)。

### 3. 間質の線維化

間質線維化は尿細管萎縮とともに種々の要因が複雑に絡み合って成立する。尿細管萎縮は一次的と二次的に分けられ、一次的には、尿細管の直接的障害による上皮の容量や

表 尿細管上皮障害のスコアリング

td 0	尿細管上皮障害を認めない。
td 1	傷害尿細管横断面の集簇を 1~4 個に認める。
td 2	傷害尿細管の集簇を 5~10 個に認める。
td 3	傷害尿細管の集簇を 10 個以上に認める。

(私案)

細胞数の減少と捉えられる。二次的には、糸球体硬化や AG による原尿流量の減少・消失によるネフロン廃用性萎縮、傍尿細管毛細血管の消失・減少による postglomerular flow 減少、間質線維成分や細胞数増加などに伴う間質幅の相対的増大があげられる。萎縮尿細管が可逆性か不可逆性かの組織学的判断は必ずしも容易ではないが、尿細管の断裂や部分的な破壊がみられるときに萎縮に進展し、円柱などで閉塞した尿細管は上行性に萎縮を示す。

腎生検を見るときに尿細管萎縮の分布が重要で、糸球体あるいは硬化糸球体周囲、縞状、带状、楔状、びまん性に分けられる。硬化糸球体部ではそれに連続する尿細管系の萎縮とわかるが、虚脱を伴う糸球体周囲では高血圧性腎症や免疫抑制薬による腎障害でみられる。われわれの検索では、ANCA 関連腎炎や悪性高血圧症では間質の線維化と生検時の腎機能との相関がみられた<sup>1,4)</sup>。

以上、バンフ分類での尿細管間質性病変のスコアリングは通常の腎生検材料でも十分な応用が可能であると考えられる。

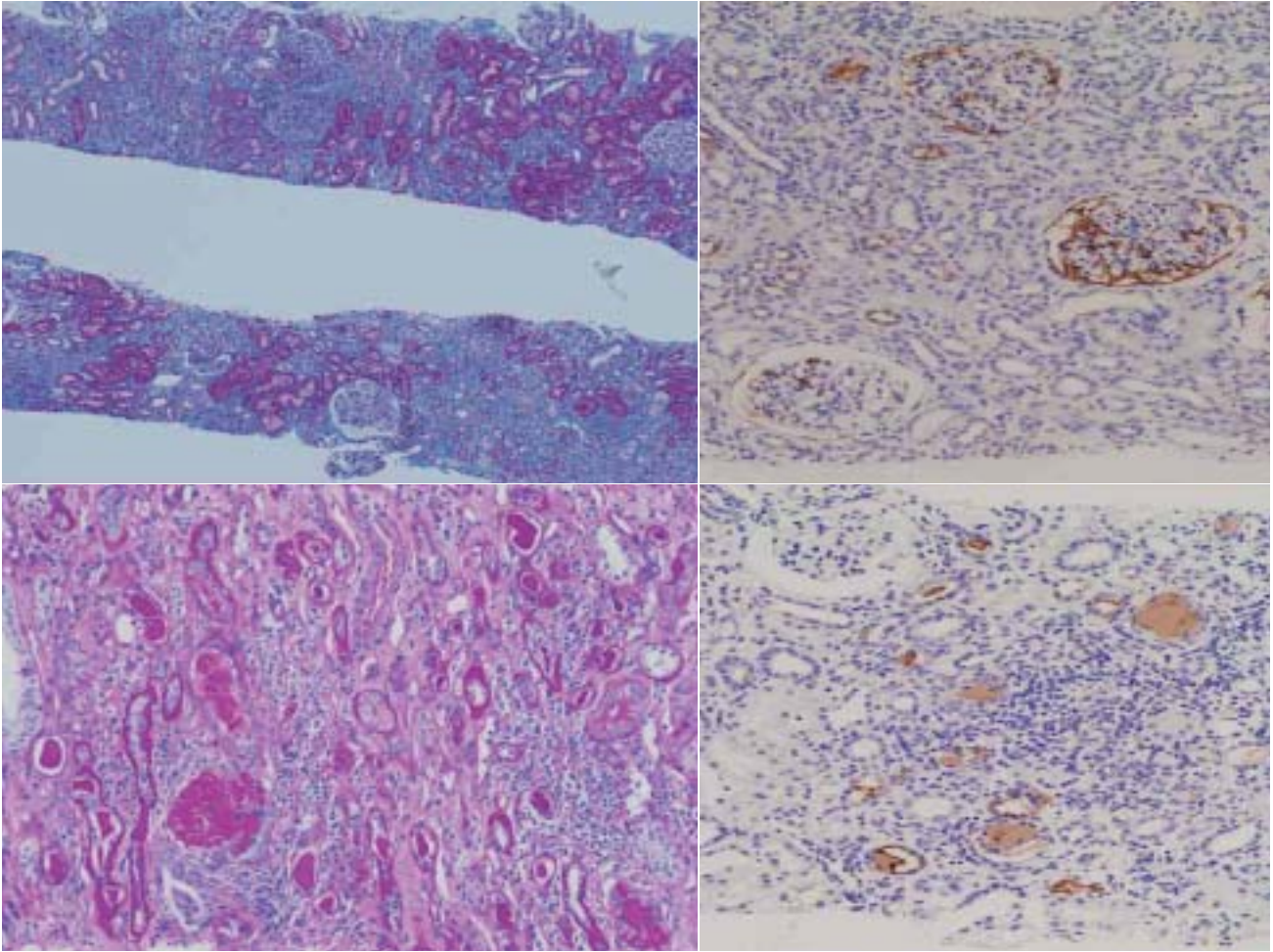
a | c  
b | d

図3 髓放線部変化

- a : 髓放線部に際立つ尿細管萎縮と線維化(Masson, ×40)
- b : 髓放線部にみる THP の間質への逸脱と炎症性細胞浸潤(PAS, ×100)
- c : 閉塞性腎症による腎内逆流:糸球体ポウマン嚢腔内にみる THP 陽性物
- d : 髓放線部にみる THP の間質への逸脱および炎症性細胞浸潤(anti-THP 抗体, ×40)

## 髓放線部変化の意義

### 1. 髓放線部

髓放線部とは、近位尿細管直部、ヘンレ係蹄、遠位尿細管および集合管から成り、髓質から皮質部に連続し被膜下に及ぶ尿細管束で、皮質深層にいくほど幅が広く、腎動静脈に平行してそれらから遠い位置に分布している。

縞状、帯状あるいは楔状に拡がる尿細管萎縮は領域的な動脈枝内腔の閉塞と尿路あるいは尿細管内の結晶や結石による閉塞に基づくことが多く、それ以外ではCXA, FKによる髓放線部に拡がる縞状線維化がみられる<sup>6)</sup>。びまん型では、皮質部全層に及ぶ型と尿細管周囲にびまん性に拡がる型とに分けられる。全層に及ぶ尿細管萎縮傾向はかなり太い腎動脈の閉塞やその持続、進展でみられ、腎動脈狭窄症

では髓放線部や被膜下から始まり皮質全層に拡がる(図3)。これらの分布と異なるのはアリストロキア酸腎症などの薬剤性の慢性腎障害があげられる。

### 2. 尿路のうっ滞、腎逆流と腎盂腎炎

腎盂腎炎では髓質部から髓放線部で被膜まで拡がる上行性の炎症性細胞浸潤と膿瘍形成が進展して髓放線部に局在しているため理解できる。急性腎盂腎炎では、好中球を主体とした炎症性細胞浸潤が尿細管内外に取り巻くように集簇し、尿細管腔内のcell debrisや微小膿瘍形成が特徴的である。

膀胱尿管逆流(VUR)や尿路閉塞例では、PAS陽性のTamm-Horsfall protein(THP)の円柱形成や管外沈着(間質、静脈あるいはリンパ管内)が目立ち、甲状腺様変化(thyroidization)をときに形成する。さらに近位尿細管内円柱やポウ

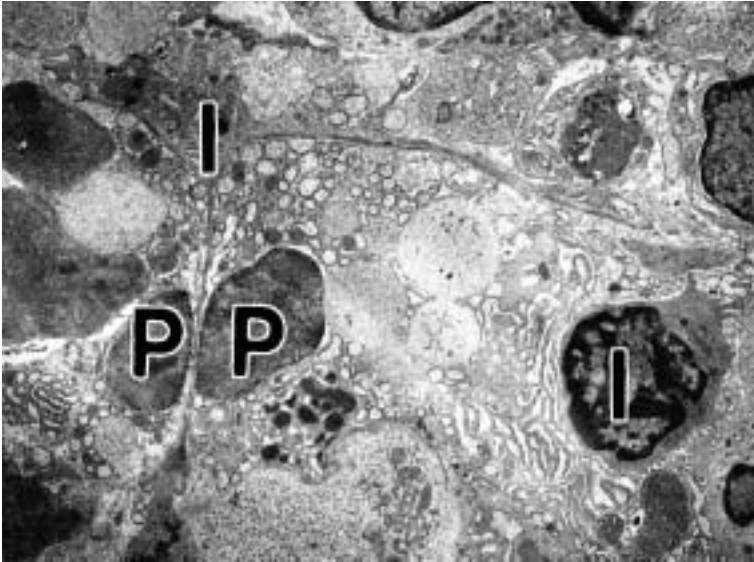


図4 急性尿細管間質性腎炎の電顕像  
間質への蜜な浸潤細胞増生(P: plasma cell)とともに間質細胞の介在(I)

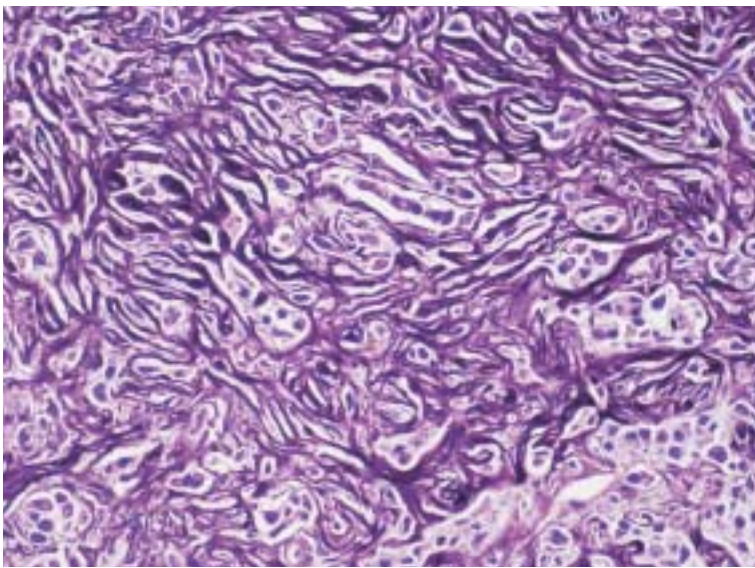


図5 IgG4関連腎症  
浸潤形質細胞周囲に発達するPAM陽性線維の高度増生(bird's eyes pattern)(PAM, ×200)

マン嚢腔内にTHPを認める(図3)。また感染症を合併すると、髓放線部を中心にTHPの間質への漏出およびその周囲への炎症性細胞浸潤を認め、これらが持続し慢性化することで間質線維化, 尿細管萎縮が拡がり, 腎実質の癒痕化, 萎縮につながる。

### 3. 血管性腎疾患

腎血管性高血圧症を呈する腎動脈狭窄では, 最近多い粥状硬化の進展で腎動脈狭窄を示し, 腎生検内にみられる動脈系の情報は重要ではなく, 細動脈硝子化も目立たない。

早期に髓放線部尿細管虚血から始まり, 被膜下から徐々に皮質全体に拡がり, 腎萎縮に至る。高血圧性腎症では特に糸球体周囲尿細管に虚血性変化がみられ, 尿細管萎縮やAGが拡がる。

妊娠高血圧腎症では, glomerular capillary endotheliosisは糸球体に内皮細胞の腫大・増生がみられ, 蛋白様物のうっ滞を伴い, 分節状硝子化やglomerular tip lesionをときに合併する。輸入細動脈壁にも内皮の腫大を認め, 蛋白様物の塞栓を稀に伴う。軽微な髓放線部尿細管間質障害がみられ, 通常の高血圧性腎硬化症とは異なる。

## 主な尿細管間質性疾患

### 1. 尿細管間質性腎炎

尿細管間質性腎炎は尿細管と間質に炎症性病変をきたす疾患の総称である。急性尿細管間質性腎炎はしばしば薬剤が原因となることが多く, 自己免疫性疾患, 種々の感染症(レジオネラ, 連鎖球菌など)に関連し, そのほかに特異性, TINU(tubulointerstitial nephritis and uveitis)症候群, シェーグレン症候群, サルコイドーシスなどがあげられる。

病理像は, 間質への炎症性細胞浸潤とそれに伴う尿細管炎を特徴とする。炎症性細胞浸潤はリンパ球, 形質細胞が中心で, アレルギー性で好酸球が出現する。電顕的には浸潤細胞間に間質細胞のネットワークが形成され(図4), 尿細管上皮間にリンパ球が局在し, 上皮の変性, 壊死および再生を認め, その後浸潤細胞を間質細胞が形成する脈管外通路でドレナージされる。

肉芽腫形成性間質性腎炎は細胞性免疫が関与して肉芽腫を形成し, 薬剤性腎症やサルコイドーシスが多い<sup>7)</sup>。組織像は類上皮様マクロファージの集簇による肉芽腫形成で, 多核巨細胞をときに伴い, その周囲にリンパ球が浸潤する。

### 2. IgG4関連腎症

IgG4関連全身性疾患として, 自己免疫性膵炎, 慢性唾液腺炎, 硬化性胆管炎, 自己免疫関連リンパ増殖性疾患が注目され, その臨床像は多種多様である。腎尿細管間質性腎炎例が報告され, その臨床像も, 急性腎不全を呈する劇症型から軽微な腎障害を示す例などさまざまである<sup>8~11)</sup>。

臨床的にはさまざまな腎機能障害に高ガンマグロブリン血症，血中 IgG，特に IgG 4 の上昇が必須で，自己抗体陽性や低補体血症もみられる。画像上，モザイク状の腎腫大や局所性腫瘍様病変を形成する。治療でステロイドが奏効する。

光顕所見では，間質を中心に形質細胞やリンパ球浸潤が主であり，好酸球が混在し，形質細胞は集簇して散在し，リンパ濾胞様構造を形成する。IgG 陽性細胞中 IgG 4 陽性細胞が半数以上で，治療で修飾される。疎な浸潤から腫瘤状に局在し，びまん性に広がる。Bird's eyes を伴う硬化性線維化が目立ち(図 5)，腎実質の萎縮，荒廃を認める。尿細管炎は目立たず，徐々に浸潤細胞周囲を中心に硬化性線維化が進行する。萎縮した尿細管壁やボウマン嚢壁に小結節状沈着物がみられる。間質炎の程度と特異的な線維化(bird's eyes)の程度により，stage A(形質細胞中心の間質炎が中心)，stage B(これに加え軽度の線維化が散見)，stage C(線維化が目立つ)，stage D(間質炎はほぼ消失し，線維硬化像が中心)に分けられる。被膜外浸潤や線維化，後腹膜線維症に伴う被膜周囲からの腎内への浸潤をときに認め，あるいは水腎症による間質の浮腫状拡大もみる。糸球体病変では膜性腎症との合併例もみられる。

IgG 4 関連腎症は，臨床病理学的診断基準がまだできていない現状である。ステロイドで著効するが，治療後に線維化は残存するため，早期診断，早期治療が必要である。

## 文 献

1. 米田雅美，山口 裕，山本 泉，他. MPO-ANCA 関連腎炎の重複腎生検による腎病理推移についての組織学的検

- 討. 日腎会誌 2007 ; 49 : 438-445.
2. Yamamoto I, Yamaguchi Y, Yamamoto H, et al. A pathological analysis of lymphatic vessels in early renal allograft. *Transplant Proc* 2006 ; 38 : 3300-3303.
3. Aita K, Yamaguchi Y, Horita S, et al. Thickening of the peritubular capillary basement membrane is a useful diagnostic marker of chronic rejection in renal allografts. *Am J Transplant* 2007 ; 7 : 923-929.
4. 星 佐弥子，山口 裕，佐中 孜，他. 悪性腎硬化症の臨床病理学的検討. 日腎会誌 2008 ; 50 : 488-498.
5. Kanetsuna Y, Horita S, Tanabe K, et al. Is patchy tubular injury a histopathological marker of acute rejection? *Clin Transplant* 2008 ; 22(Suppl) 19 : 13-18.
6. 小林賛光，秋岡祐子，山口 裕，他. 移植腎における髓放線障害(Medullary ray injury)の意義. 第 12 回移植腎病理研究会. 東京，2008 年 7 月.
7. Bijol V, Mendez GP, Nose V, et al. Granulomatous interstitial nephritis : a clinicopathologic study of 46 cases from a single institution. *Int J Surg Pathol* 2006 ; 14 : 57-63.
8. Yoneda K, Murata K, Katayama K, et al. Tubulointerstitial nephritis associated with IgG4-related autoimmune disease. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 50 : 455-462.
9. Watson SJ, Jenkins DA, Bellamy CO. Nephropathy in IgG4-related systemic disease. *Am J Surg Pathol* 2006 ; 30 : 1472-1477.
10. Saeki T, Saito A, Yamazaki H, et al. Tubulointerstitial nephritis associated with IgG4-related systemic disease. *Clin Exp Nephrol* 2007 ; 11 : 168-173.
11. Cornell LD, Chicano SL, Deshpande V, et al. Pseudotumors due to IgG4 immune-complex tubulointerstitial nephritis associated with autoimmune pancreatocentric disease. *Am J Surg Pathol* 2007 ; 31 : 1586-1597.