

## 病理総論：腎尿細管間質病変をどう見るか

山口 裕

本稿では、最近経験した症例を主として自己問答風に、今後の問題提起を兼ねて記載する。文献はほとんどなく、筆者の経験による記述であるため、質問のある方はメールをして下さい。

### 近位尿細管と遠位尿細管は区別できるか

- 1) 腎皮質(図 1, 2, 3)は動静脈を含む糸球体周囲に拡がる皮質迷路 cortical labyrinth と集合管を含む髓放線部 medullary rays に分けられる。皮質迷路部には近位尿細管迂曲部と遠位尿細管が約 7 対 3 の比で存在している。腎皮質を縦走する髓放線部の幅は被膜直下で最も狭く、皮髄境界部で最も広く、そのまま髓質に至る。集合管にはいくつかのネフロンが合流し、その詳細は不明瞭であるが、最終的に乳頭部で開口する。P-33 ; Chapter 1, Renal Anatomy, Silva's Diagnostic Renal Pathology, 2009 の模式図が参考になる。
- 2) 具体的な例を PAS 染色像で見よう(図 4)。近位尿細管は内腔側に PAS 陽性の刷子縁が一定の幅で見られ、これにより遠位尿細管と区別できる。尿細管が萎縮すると近位系では肥厚した尿細管基底膜を認めるが、遠位系では尿細管が萎縮しても基底膜肥厚は目立たない。髓質部(図 5, 6)で集合管の萎縮を認めることは少ないが、その基底膜はやはり肥厚する。ヘンレループ上行太脚から遠位尿細管迂曲部では硝子円柱がよく見られる。

### 尿細管炎の部位で病態を区別できるか

#### 1. 近位尿細管炎

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、上皮細胞間にリンパ球が浸潤し、ときに尿細管壁断裂をみる破壊性尿細管炎を示す。尿細管炎は尿細管間質性腎炎や T 細胞性急性拒絶反応の特徴的所見であり、図 7, 8, 9のごとく主として近位尿細管に見られる。その他、非感染性の免疫的機序によるぶどう膜炎を伴う尿細管間質性腎炎(TINU)、抗結核薬による間質性腎炎でも同様の所見がみられる(図 10, 11)。さらに図 11 と同じ例で図 12 のような肉芽腫性間質性腎炎では、肉芽腫も近位尿細管近くに形成されている。興味あることに、ANCA 関連腎炎で見られる尿細管炎(図 13)も主病変部は近位尿細管である。サイトメガロウイルス腎症における viral cytopathy (図 14, 15)での尿細管上皮の多核化や封入体形成なども主に近位尿細管上皮に見られ、尿細管炎が随伴する。

#### 2. 遠位尿細管炎

遠位尿細管炎はポリオーマウイルスやアデノウイルスなどの感染性腎症で見られる。ポリオーマウイルスは尿路上皮に常在するウイルスで、移植患者などの immunocompromised host に回帰再燃としての腎症を起こす。腎症の際(図 16, 17)、ウイルスは集合管から遠位系尿細管に拡がる。重症例(図 17)ではさらに近位尿細管からボウマン囊上皮まで及ぶ。アデノウイルス腎症(図 18)は尿細管上皮の壊死傾向が目立ち、壊死性肉芽腫性尿細管間質性腎炎を呈し、髓質外帯から皮髄境界部に病巣を認める。

急性腎盂腎炎(図 19, 20)では遠位系尿細管に沿って拡がる好中球浸潤が、好中球性尿細管炎、好中球の集積および膿瘍形成、尿細管壁の破壊、cell debris による尿細管内腔閉塞をきたす。病巣は腎盂側から被膜へと髓放線部に沿って上行性かつ楔状に拡がる。原因菌の多くは P や I 型線毛(pili)を有する尿路病原性大腸菌で、そのレセプターは遠位

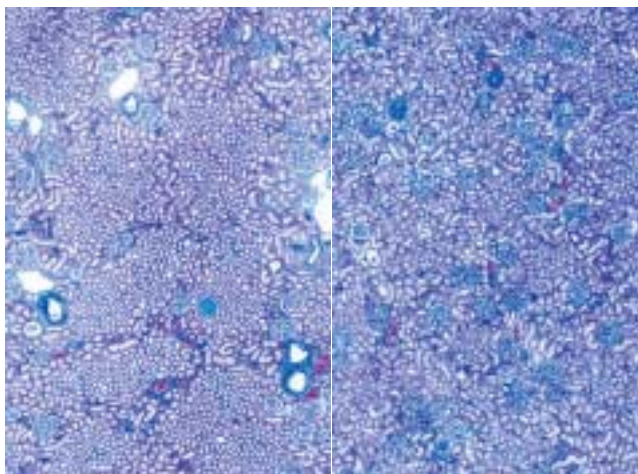


図 1 腎の水平断の部位による髓放線部と皮質迷路占拠面積の違い：皮髓境界部(左)と被膜下(右)

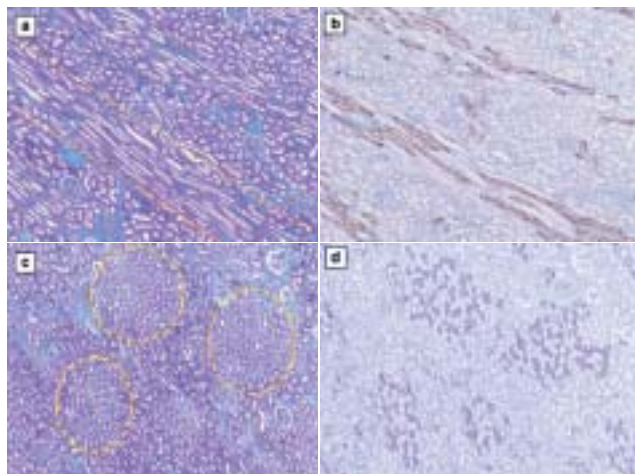


図 2 腎の垂直断(上)と水平断(下)の部位による髓放線部と皮質迷路の違いと THP 陽性部位

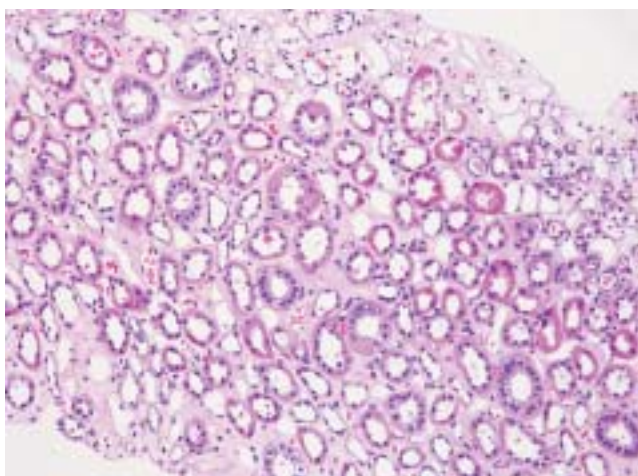


図 3 髓質内帯部に見える集合管，ヘンレループ太脚ならびに細脚

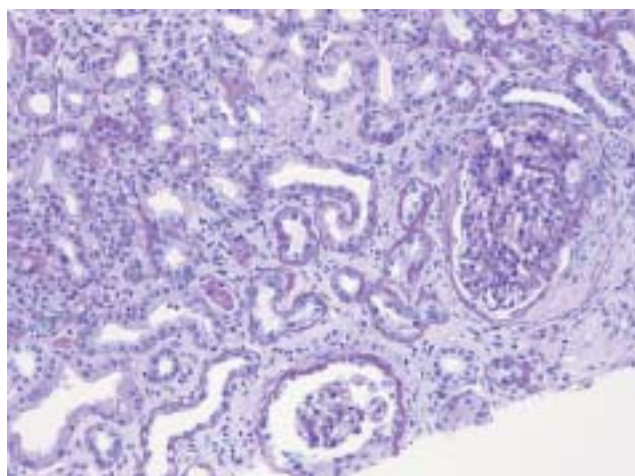


図 4 半月体形成を伴う糸球体腎炎例。糸球体周囲に見られる萎縮傾向を示す近位尿細管と遠位糸尿細管

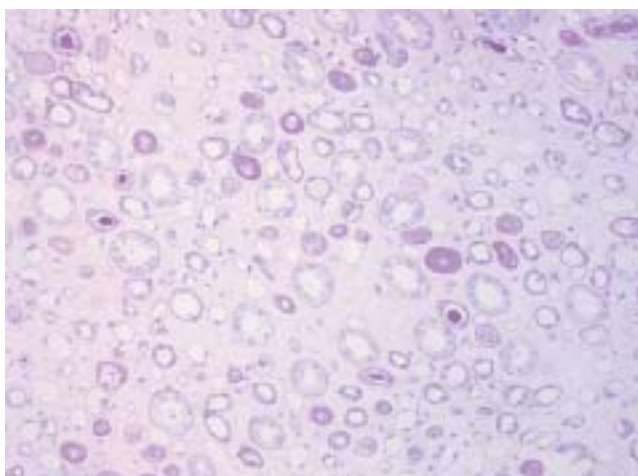


図 5 髓質部に見る基底膜肥厚の目立つネフロン萎縮の散在と著変ない集合管とヘンレループ脚

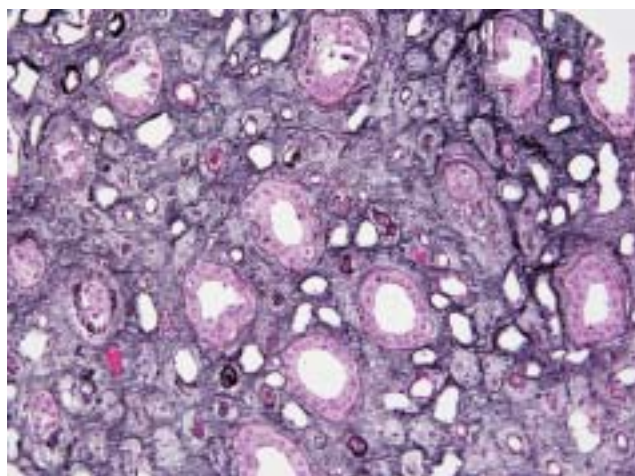


図 6 図 5 と同一部の PAM 染色像

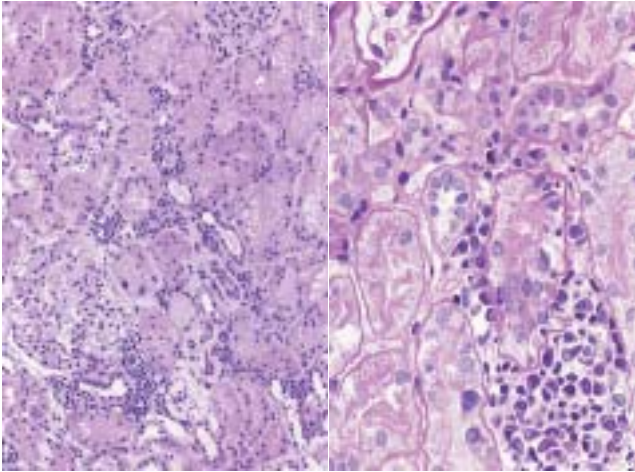


図 7 薬剤性尿管間質性腎炎の間質炎(左)と軽度の近位尿管炎(右)

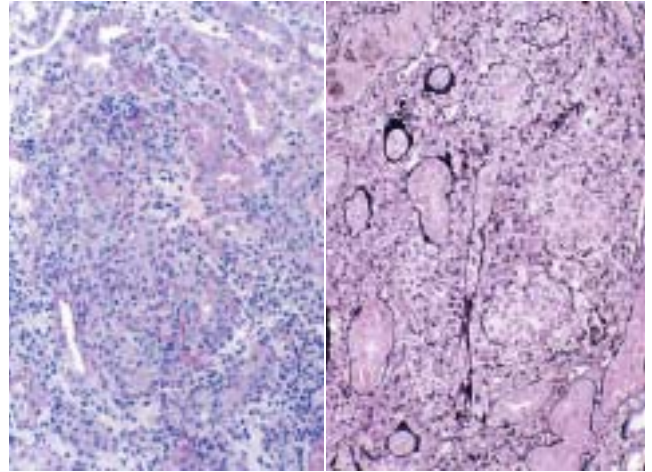


図 8 移植腎。T細胞性急性拒絶反応に見る高度の近位尿管病変および尿管基底膜の破壊

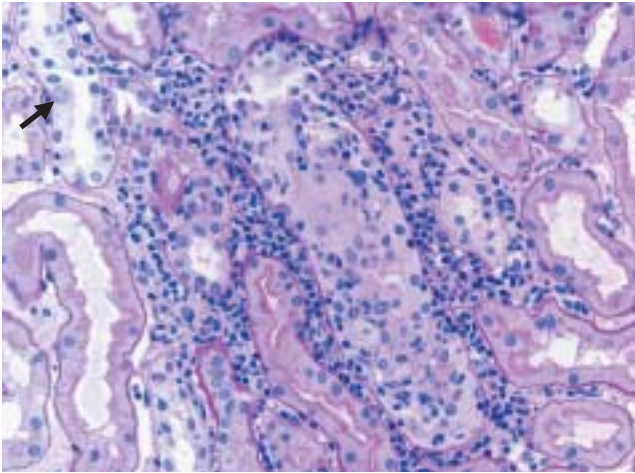


図 9 遠位上皮核内封入体を示すポリオマウイルス腎症(矢印)と近位尿管炎を呈する急性拒絶反応の合併

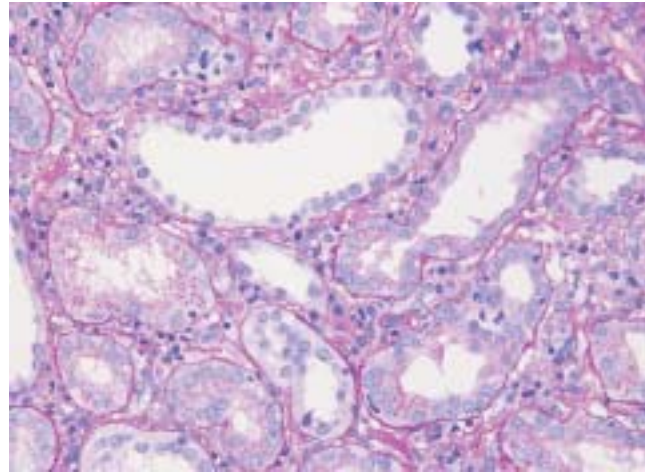


図 10 ぶどう膜炎を伴う尿管間質性腎炎に見る主たる近位尿管炎

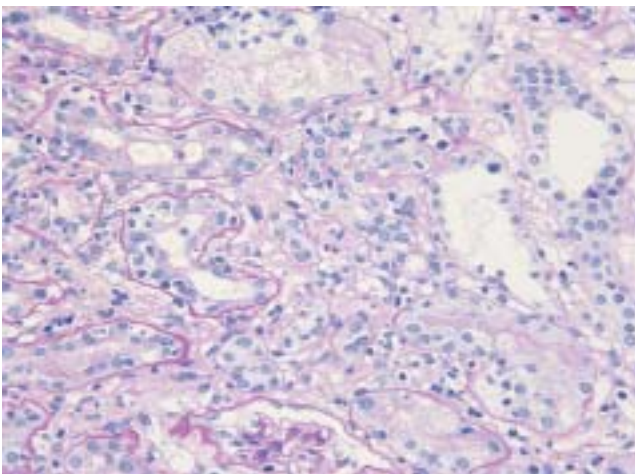


図 11 薬剤性肉芽腫性間質性腎炎に見る主たる近位尿管炎

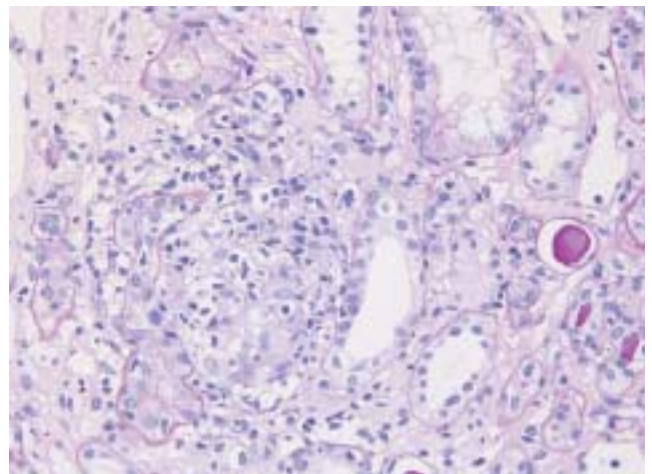


図 12 図 11 と同一例の近位尿管周囲に形成される肉芽腫

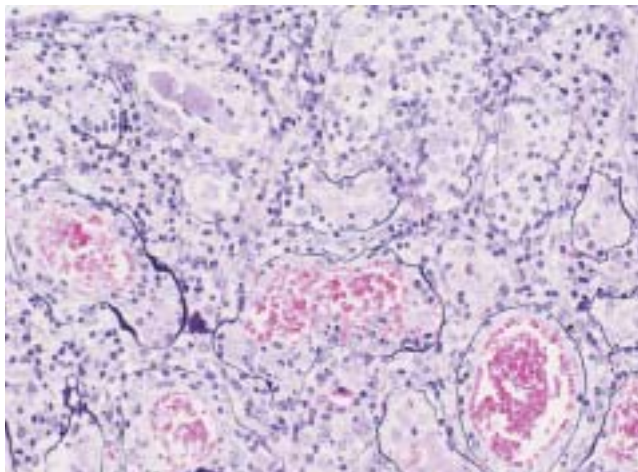


図 13 ANCA 関連腎炎に見られる高度の近位尿細管炎および随伴する軽度の遠位尿細管炎

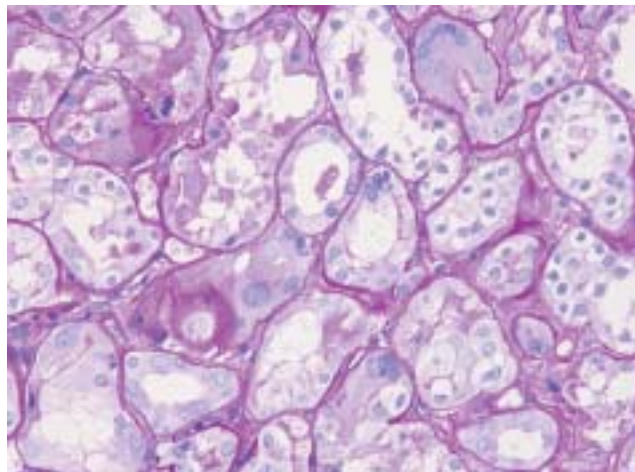


図 14 サイトメガロウイルス腎症に見られる多核や腫大核を呈する近位尿細管上皮

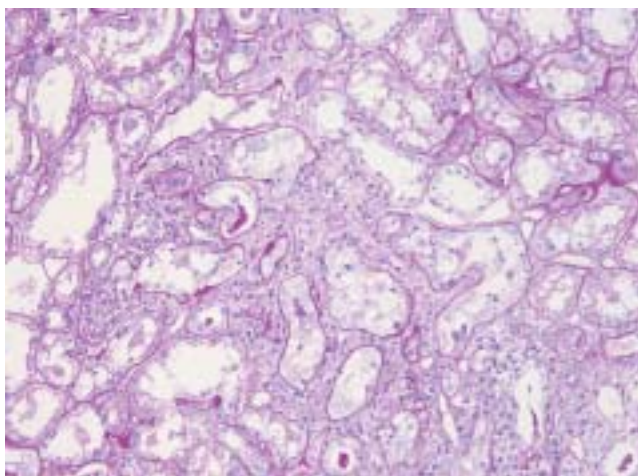


図 15 図 14 と同一例の近位尿細管炎と間質炎

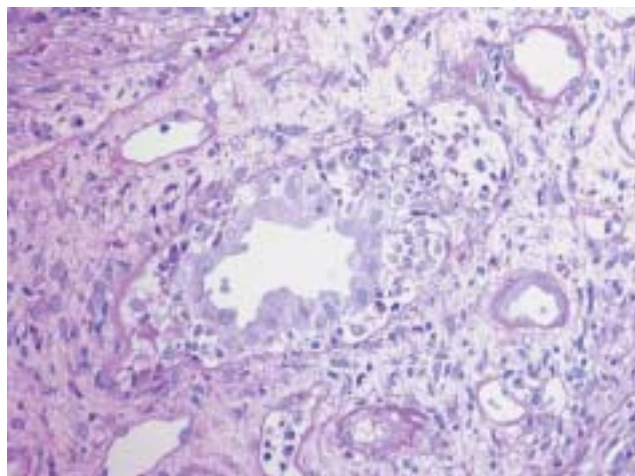


図 16 ポリオーマウイルス腎症における好中球を混じた髄質部集合管炎および間質炎

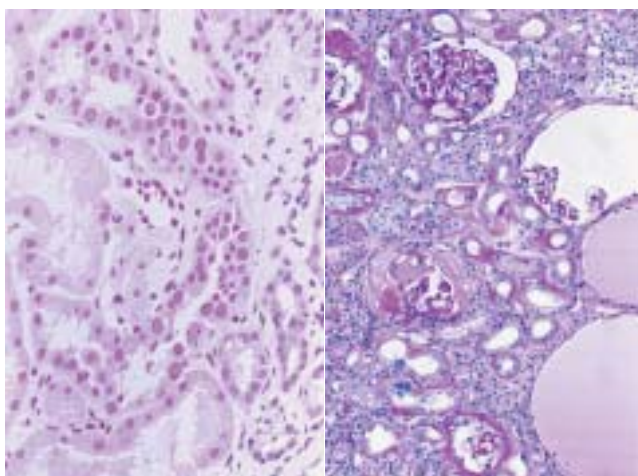


図 17 ポリオーマウイルス腎症。封入体核を見る皮質集合管(左)と近位尿細管(右)および進展したポリオーマウイルス腎症に見られる糸球体硬化、嚢胞化(右)

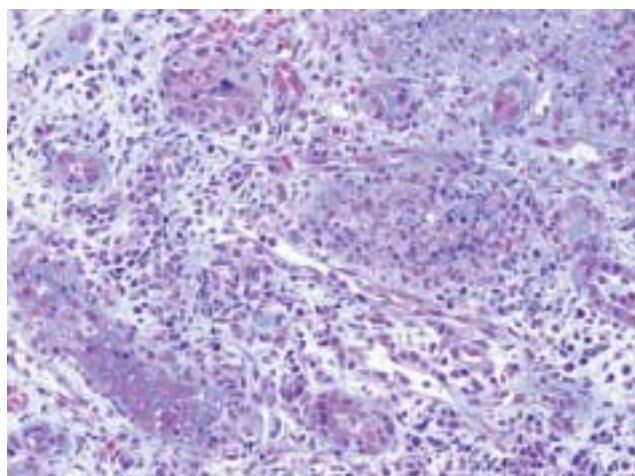


図 18 アデノウイルス腎症の皮髄境界部における壊死性尿細管炎と間質炎

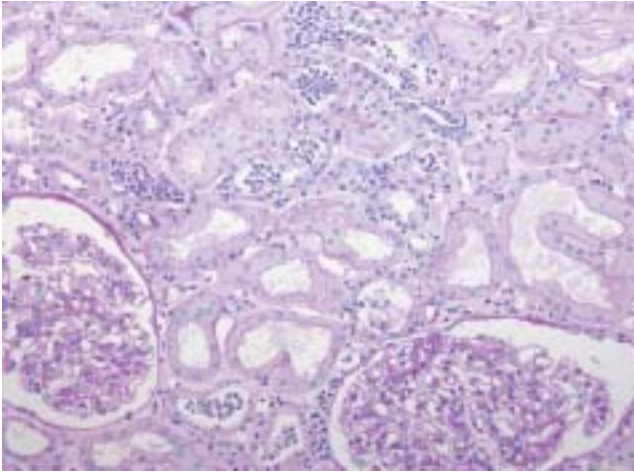


図 19 急性腎盂腎炎の皮質迷路での遠位系尿管に沿った好中球浸潤と cell debris

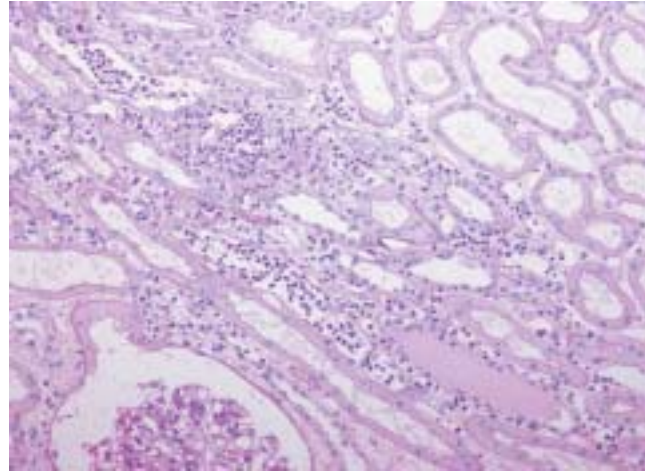


図 20 図 19 と同一例。髓放線部で急性腎盂腎炎における遠位系尿管に沿った好中球浸潤と cell debris

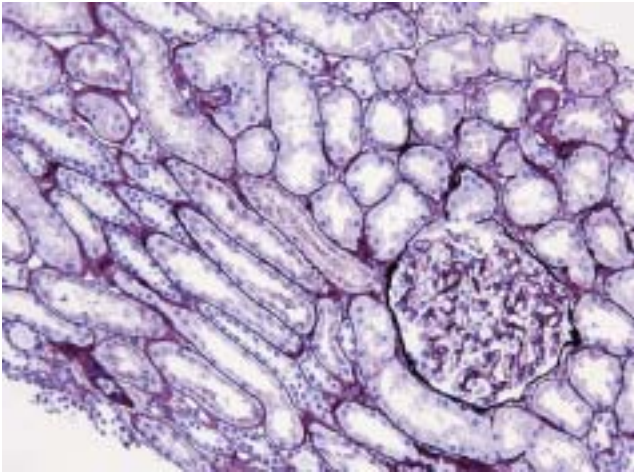


図 21 微小変化型ネフローゼ症候群症例の近位尿管に出現した二次リソソーム(硝子滴変性)

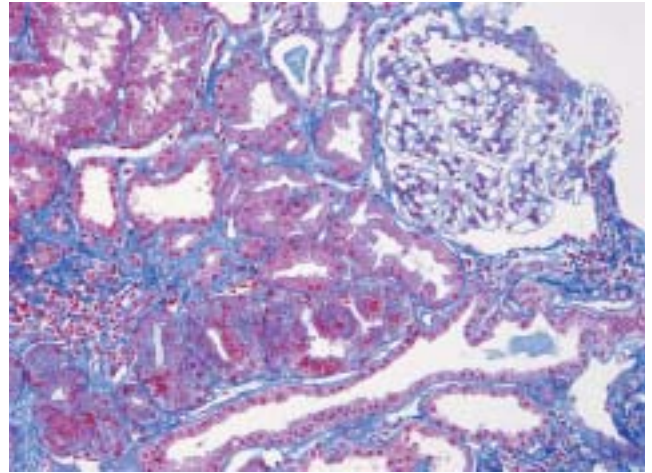


図 22 過剰濾過の巣状糸球体硬化によると思われる近位尿管の部分的に高度となる硝子滴変性

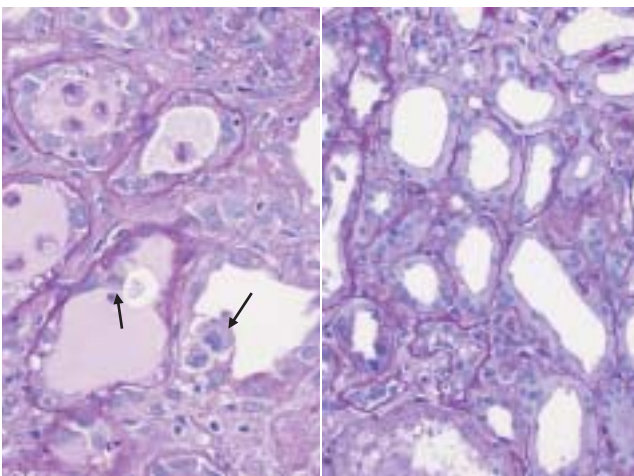


図 23 悪性高血圧性腎硬化症。近位尿管上皮の剥脱と核分裂像(左, 矢印)と核密度の増加や不揃いを呈する再生性変化(右)

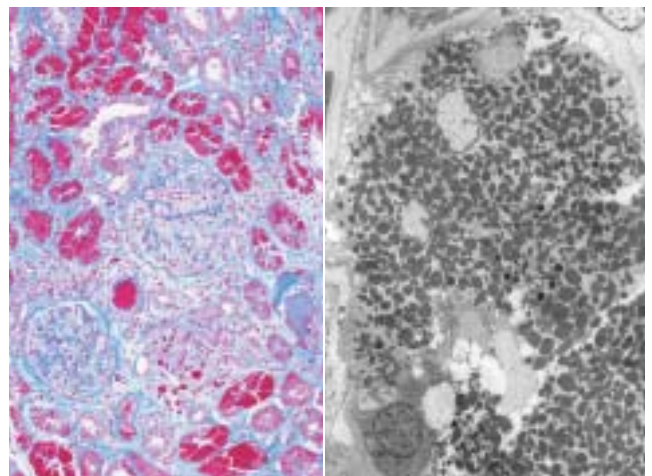


図 24 軽鎖沈着症に見る荒い硝子滴様変化を呈する近位尿管症(左)。その電顕像に見られる上皮内に密集する菱形の小結晶物沈着(右)

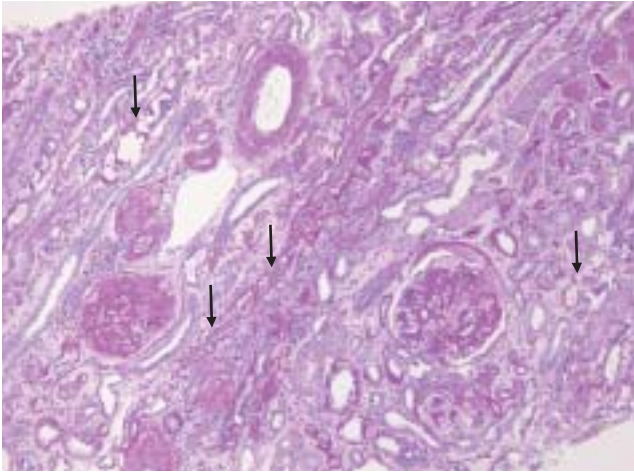


図 25 糖尿病性腎症。迷路部および髓放線部近位尿細管の上皮と基底膜の浮腫状拡大(矢印)

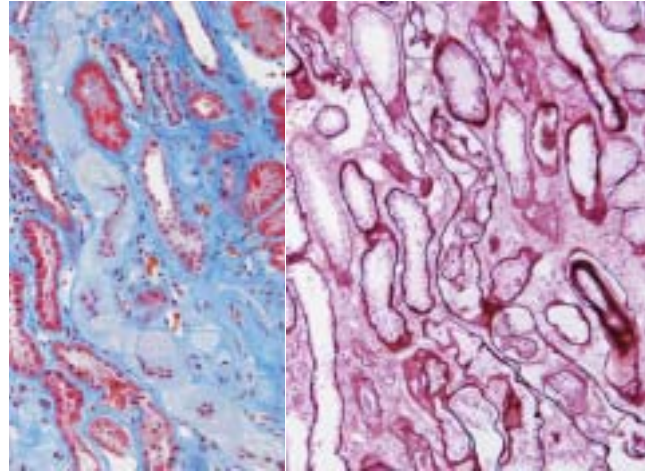


図 26 図 25 と同一例。糖尿病性腎症による髓放線部近位尿細管上皮下への染み込みによる新生と既存基底膜との拡大

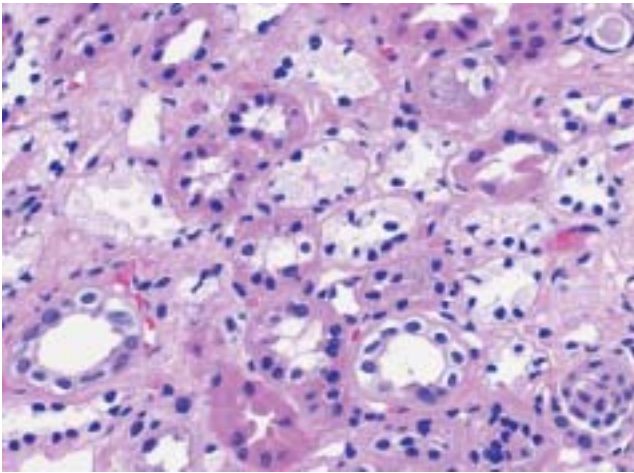


図 27 Fabry 病。髓質部近位尿細管直部上皮の泡沫状空胞淡明化

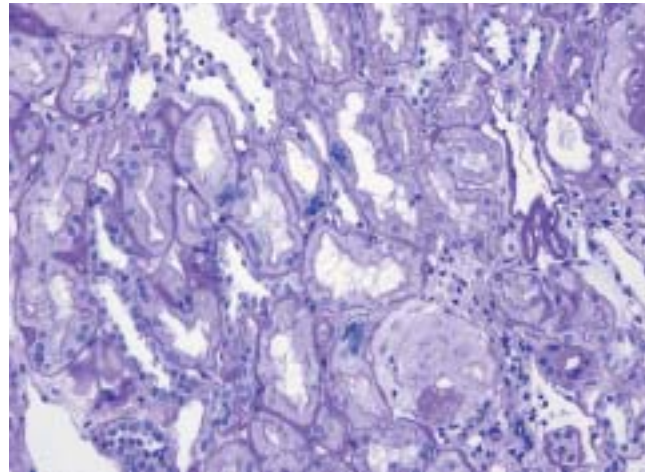


図 28 移植後 2 年目プロトコール生検の近位尿細管に散在する上皮細胞多核化

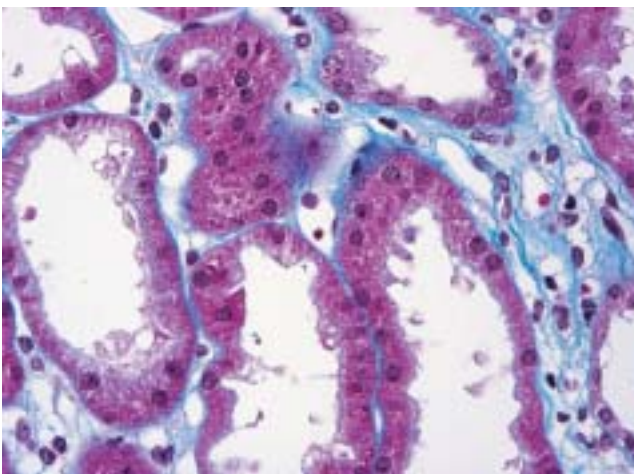


図 29 慢性腎臓病に見る非特異的な近位尿細管上皮に散在する巨大ミトコンドリア

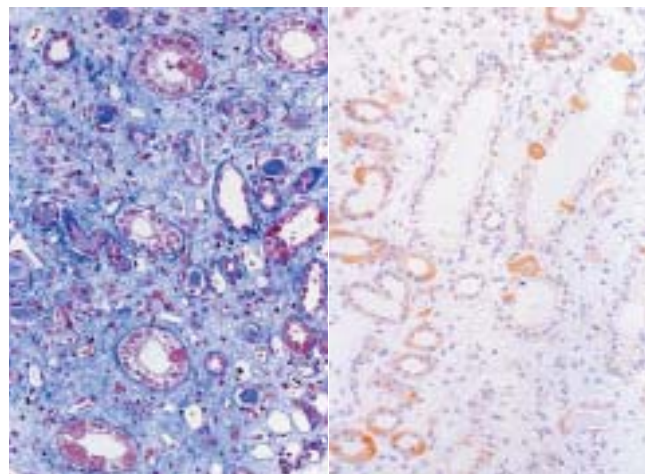


図 30 ミトコンドリア異常症で見える髓質集合管上皮の個々の異常ミトコンドリア集積を示唆する顆粒状腫大(左)とミトコンドリア抗体で強染する上皮(右)

尿細管, 近位尿細管およびボウマン嚢上皮に分布している。原因菌はこれらのレセプターと結合して病変を形成する。

## 尿細管上皮変化は何を意味するのか

### 1. 近位尿細管上皮変化

近位尿細管上皮の硝子滴変性(図 21)は蛋白尿, ネフローゼ症候群例で見られ, 迂曲部から直部にかけて拡がる。巣状分節状糸球体硝子化, 硬化など(図 22)では病変部に一致したネフロン近位尿細管上皮に顕著に認められる。

急性尿細管壊死といわれる近位尿細管障害(図 23)は, 通常, 糸球体周囲の迂曲部近位上皮に見られる。顕微鏡的には上皮の剥脱や扁平化と核消失, 裸核などの細胞傷害, あるいは核の分裂像や不均一で大小の核密在などの再生変化であり, 変化の乏しい例から明らかな壊死までの各段階が見られる。ときに断裂尿細管壁周囲には間質に逸脱した Tamm-Horsfall protein (THP) を認める。

図 24 左は, 軽鎖沈着症のなかで proximal or acute tubulopathy (crystal-storing histiocytosis) といわれる例である。近位尿細管上皮内にモノクロナールな小結晶が密在する大滴状硝子滴変性様変化が見られ, 壊死性変化を伴う。この変性は PAS 陰性で不思議な感じを受ける。電顕(図 24 右)では近位上皮内への endocytosis による種々の菱形や細線維状などの多量の小結晶物を認める<sup>1)</sup>。Fanconi 症候群をときに呈する<sup>2)</sup>。

糖尿病性腎症では糸球体の腫大に伴う tip lesion の尿細管極部癒着部から, 上皮下と基底膜間に染み込み病変が及び, 迂曲部から直部まで至る(図 25, 26)。さらに tip lesion は尿細管を閉塞して失尿細管性糸球体 atubular glomerulus (AG) を形成する。失尿細管性糸球体とは, 尿細管極部でボウマン嚢壁と尿細管系との結合がなくなった状態で, 係蹄毛細血管樹を保つ糸球体をいう。尿細管極部が萎縮尿細管と連絡し, その下流が盲端を示す糸球体も広義の AG を意味する。いずれもネフロン単位機能を失う不可逆的障害である。

Fabry 病(図 27)では糸球体上皮に泡沫化, 空胞化が見られるが, 近位上皮にも同様の空胞化が拡がる。

移植腎では移植数年後から, 近位尿細管上皮の多核化が散在性に見られる(図 28)。拒絶反応などをみない例にも多く, 再生性異型と言えるが, その病理学意義は不明である。

### 2. 遠位尿細管上皮変化

図 29 では近位尿細管上皮内に巨大ミトコンドリア giant mitochondria が散在して見られる。巨大ミトコンドリア

は種々の慢性腎臓病に出現し, 特異性に乏しい。最近の報告で抗レトロウイルス剤(tenofovir)での腎毒性で, 近位上皮に巨大ミトコンドリアを認める<sup>3)</sup>。ミトコンドリア病, 異常症(図 30)では集合管上皮に顆粒状に種大した個々の上皮が散在し, ミトコンドリア抗体で陽性所見を呈する。巣状糸球体硬化症を認め, 年齢のわりに細動脈硬化が目立つ。巣状糸球体硬化症の病因が不明瞭なときにはミトコンドリア病を念頭に置いて, 集合管やポドサイトあるいは遠位尿細管上皮を詳細に観察すべきである<sup>4)</sup>。ヘンレループ細脚, 太脚上皮にリポフスチン lipofuscin 顆粒が目立つことがあり(図 31), oxidant stress を示唆するが, その意義は不明である。

## 腎の局在からの見方で何がわかるか

### 1. 髓放線部

髓放線部とは, 集合管と近位尿細管直部や遠位系尿細管から構成される組織学的部位で, 尿路閉塞や感染による上行性病変や, 太い腎血管異常による虚血病変が現われる所である。カルシニューリン阻害薬による腎障害の帯状あるいは縞状線維化(図 32)は髓放線部に散在して認められる<sup>5)</sup>。同様の変化は腎動脈狭窄による早期腎障害や妊娠高血圧症などにも見られる。

腎内逆流ではヘンレループ上行脚上皮で産生される THP を主成分とする硝子円柱が, 主に髓放線内の遠位尿細管や集合管内に見られる。腎内逆流の明らかな組織所見は尿細管外とボウマン嚢腔内の THP 沈着である。尿路閉塞による腎内逆流現象のためか, 皮髓境界部や被膜内外で破綻した尿細管壁から THP が流出し, 間質や静脈枝内, リンパ管に沈着巣を形成する(図 33, 34)。THP はさらに近位尿細管から糸球体ボウマン嚢腔内にも見られる(図 34)が, これらに対する炎症反応は弱い。

単クローン性腎症の軽鎖円柱症(図 35)では遠位系尿細管内に軽鎖を混じる結晶様円柱による内腔閉塞と, 異物巨細胞の出現があり, ときに尿細管基底膜の断裂を伴う間質への THP を伴う内容物排泄(exotubulosis)像を認める。

### 2. 皮質迷路

糸球体硬化では近位尿細管萎縮を伴う線維化が腎迷路部に散在する。高血圧性腎硬化症でも急性尿細管壊死から萎縮が同様の程度で散在する(図 23)。

糸球体炎からは蛋白のほかに血球, ミオグロブリンなどが流出し, 血球が大量に出ると集積, 閉塞して尿細管上皮障害を起こす(図 36)。尿細管上皮障害がときに多発し広範

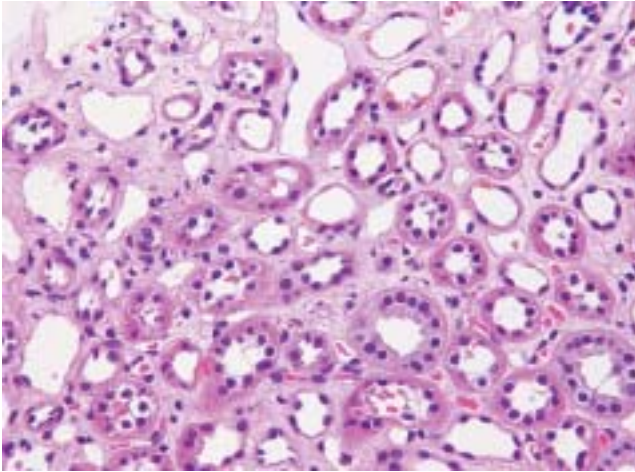


図 31 ヘンレループ脚上皮に散在するリポフスチン顆粒

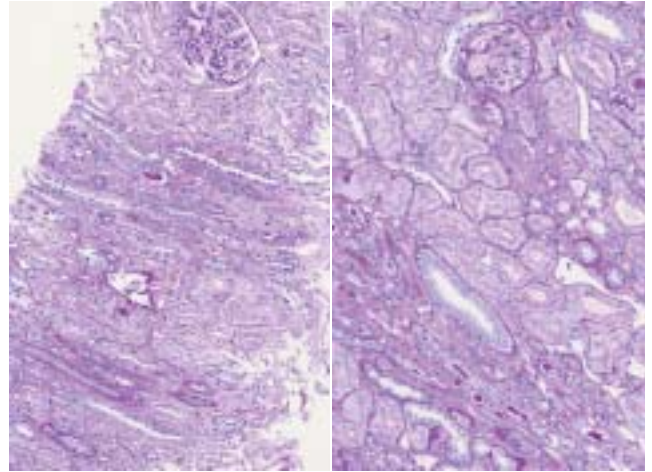


図 32 カルシニューリン阻害薬による皮質部(左)と髄質部髄放線部(右)に散在する帯状線維化

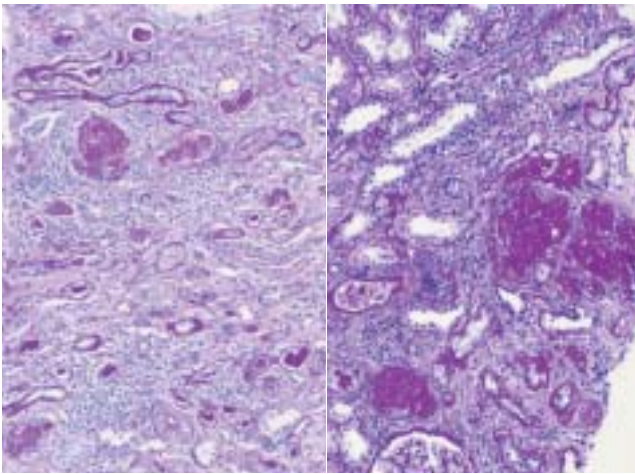


図 33 尿路閉塞症の腎内逆流現象。髄質部(左)と皮質髄放線部(右)における THP の間質への逸脱と間質炎

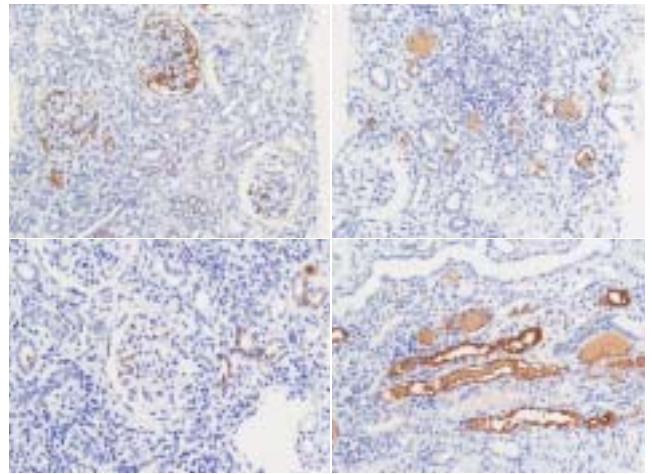


図 34 尿路閉塞症で腎内逆流現象による糸球体ボウマン嚢腔内 THP (左)と皮質部と髄質髄放線部(右)に見る THP うっ滞と間質への逸脱

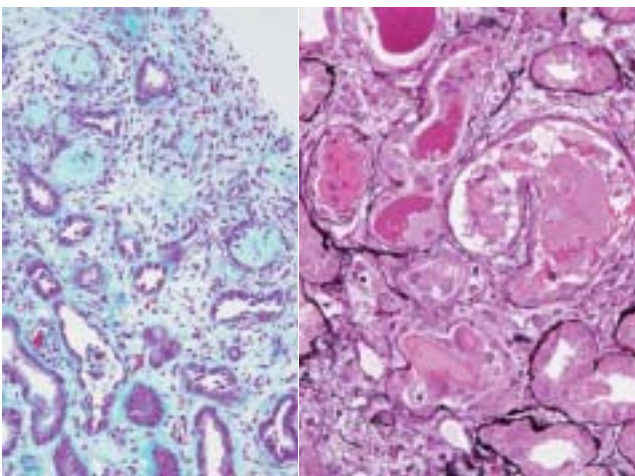


図 35 軽鎖円柱症に見る THP の間質への逸脱(左)と、遠位尿管腔を閉塞する結晶様軽鎖円柱、およびその周囲の多核巨細胞(右)

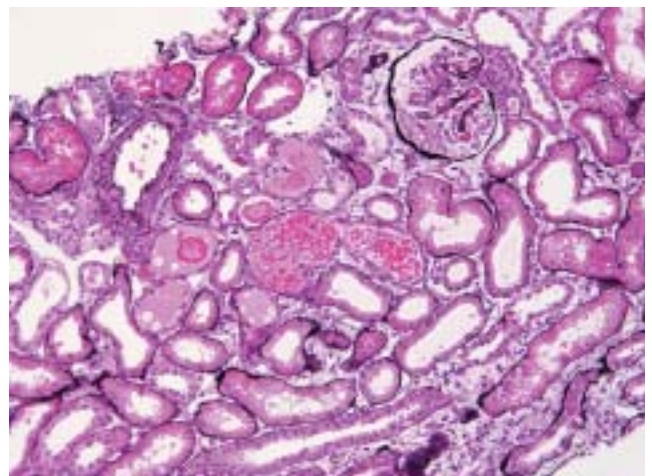


図 36 半月体形成糸球体周囲の近位尿管腔内を充填する赤血球円柱および尿管上皮菲薄化



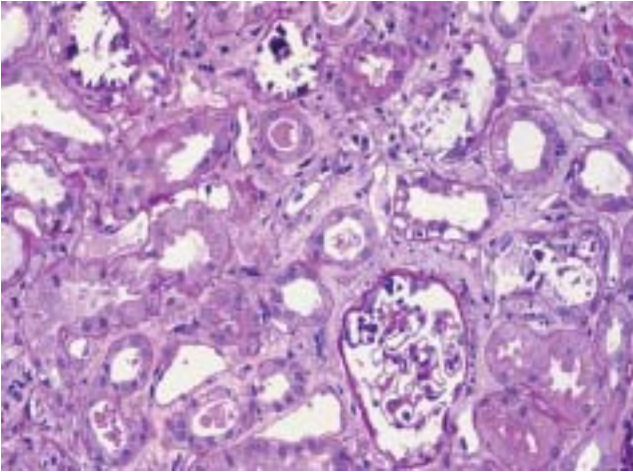


図 37 原発性オキサロシス腎移植例。移植腎近位尿細管内に見るオキサレート結晶の沈着，尿細管閉塞およびボウマン嚢上皮下沈着

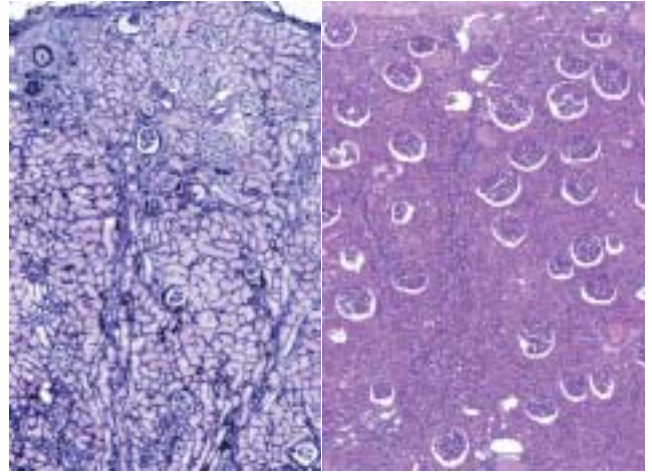


図 38 腎血管性高血圧症を呈する腎動脈狭窄の患側部腎に見る腎被膜下および髓放線部線維化(左)と進展した皮質全層線維化(右)

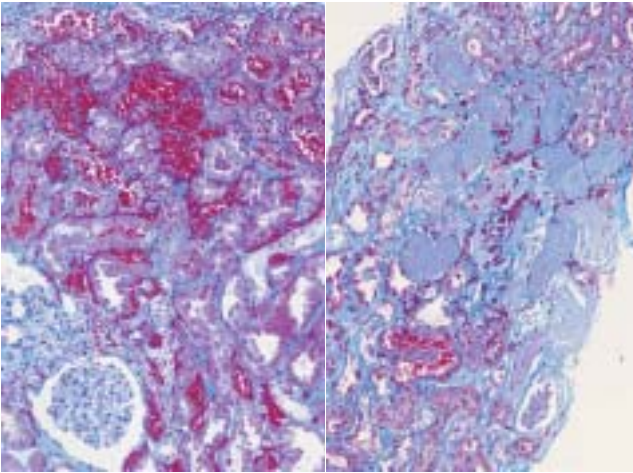


図 39 移植腎の被膜下傷害。腹腔鏡下ドナー腎摘後の 0 時間(左)と 14 日後(右)における被膜下の尿細管壊死と周囲出血

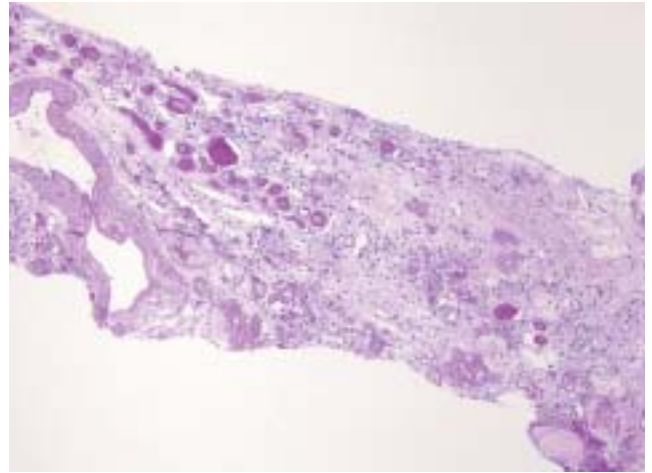


図 40 糸球体硬化と甲状腺様変化を見るおそらく腎梗塞後の状態

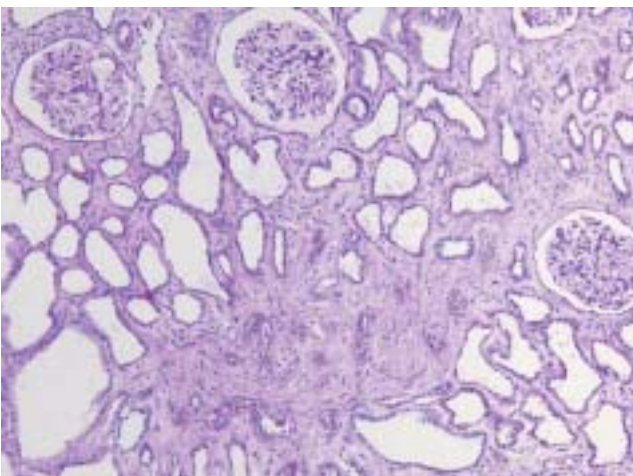


図 41 髓質嚢胞性疾患。主として遠位系尿細管の不均等な拡張あるいは小嚢胞化および間質線維化

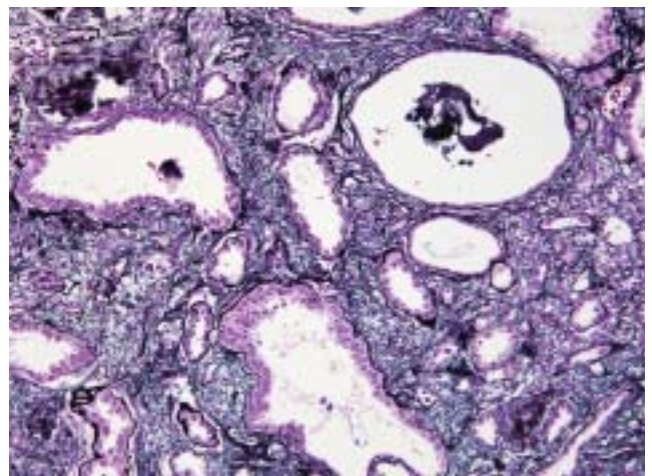


図 42 図 41 と同一例。上皮の増生を伴って不均等に拡張する遠位系尿細管と不規則な染色性を示す尿細管基底膜および密な間質線維化

であれば急性腎不全を呈する。

原発性のオキサローシスでは肝移植が必須であるが、早期では肝機能が十分でなく、腎移植例で早期に再発像が出現する(図 37)。すなわち近位尿細管内腔を主体とし、ときにボウマン嚢上皮下に及ぶオキサレート酸結晶の散在を認める。

### 3. 腎被膜下

被膜下線維化は尿路系異常や動脈硬化などさまざまな成因で起こり、その成因を示唆する変化を生検標本内で見出すのは容易ではない。

腎動脈狭窄は、腎動脈本幹からその分枝領域の粥腫状硬化や線維筋異形成による狭窄で、患側腎(図 38 左)には被膜直下から髓放線部にかけての萎縮尿細管を伴う線維化と、虚脱糸球体を認める。高度例(図 38 右)は皮質全層に及ぶびまん性間質線維化と皮質幅の減少を示し、糸球体の多くは失尿細管性となる。

腹腔鏡下ドナー腎摘による腎被膜下傷害(図 39)では、0 時間生検で腎被膜直下の尿細管壊死と間質出血および糸球体血栓が、移植 14 日目には被膜下尿細管壊死と再生が見られる。

## 以上に述べた所見で病変の解釈がわからないのは

### 1. 甲状腺様変化(図 40)

集合管の障害や閉塞により、そこに流入するネフロンが萎縮、荒廃して起こる変化である。腎結石などの尿路閉塞のみでなく<sup>6)</sup>、腎虚血などでも見られる。

### 2. 髄質嚢胞性腎疾患(medullary cystic kidney disease : MCKD)(図 41, 42)

47 歳、女性。5 カ月前から高血圧症加療中。尿蛋白、尿潜血、尿糖の出現を伴った急性腎不全のため生検。その後透析導入。常染色体優性遺伝性の MCKD1 と考えられる例である。MCKD1 は平均 62 歳で腎不全になり、本症例のように急に発症することもある。この病変の特徴は、繊毛異常を示唆する不均等な嚢胞傾向のある遠位系尿細管基底膜の不明瞭化、あるいは肥厚で、一部では密在する上皮の被覆や基底膜が割れているように見える。これを知らないと組織学的診断は困難である。

MCKD2 は平均 32 歳で腎不全になり、家族性若年性高尿酸腎症(familial juvenile hyperuricemic nephropathy : FJHN)と同じく、THP/uromodulin の遺伝子異常である。筆者らは経験がないが、THP の部分的な密在が不規則に見られると

いう<sup>7)</sup>。

### 3. 尿細管異常

近位尿細管異常には Fanconi 症候群、Dent 病、アミノ酸尿、腎性糖尿、リン酸尿症などがあり、原因にミトコンドリア異常症などの先天性疾患、アミロイドーシスなどの後天性疾患、およびカドミウムなどの毒物や薬剤などによるものがあげられる。組織学的に特徴的な所見に乏しく、組織病変からのみでその診断や鑑別ができないのが現状である。

遠位尿細管異常には Bartter 症候群(ヘンレ太脚)、Liddle 症候群(集合管)、腎性尿崩症などがある。Bartter 症候群は多尿、循環血流量減少からレニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RAA)系が亢進し、傍糸球体装置細胞増生を認める。利尿薬フロセミドでは偽性 Bartter 症候群を呈し、髄質間質細胞増生が見られるが、組織学的な診断は容易でない。

以上、特に尿細管上皮に注目し考えてきた現状をまとめたが、さらに今後も皆様とともに追求していきたい。個々の図は、種々の施設での腎生検カンファレンスなどから提供されたものである。名前を挙げませんが深謝します。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

1. Taneda S, et al. Proximal tubule cytoplasmic fibrillary inclusions following kidney transplantation in a patient with paraproteinemia. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 53 : 715-718.
2. Messiaen T, et al. Adult Fanconi syndrome to light chain gammopathy : Clinicopathologic heretogeneity and unusual features in 11 patients. *Medicine* 2000 ; 79 : 135-154.
3. Herlitz LC, et al. Tenofovir nephrotoxicity : acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities. *Kidney Int* 2010 ; 78 : 1171-1177.
4. Kobayashi A, et al. Granular swollen epithelial cells : A histologic and diagnostic marker for mitochondrial nephropathy. *Am J Surg Pathol* 2010 ; 34 : 262-270.
5. Kobayashi A, et al. Medullary ray injury in renal allografts. *Pathol Int* 2010 ; 60 : 744-749.
6. Ito S, et al. Thyroidization in renal allografts. *Clin Transplant* 2009 ; 23 (Suppl 20) : 6-9.
7. Dahan K, et al. A cluster of mutations in the UMOD gene causes familial juvenile hyperuricemic nephropathy with abnormal expression of uromodulin. *J Am Soc Nephrol* 2003 ; 14 : 2883-2893.