

特集：尿細管間質性腎障害

各論：尿細管間質性腎障害の最近の話題

# ANCA 関連血管炎に伴う尿細管間質性腎炎

有村 義宏

## はじめに

抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody : ANCA) 関連血管炎 (ANCA-associated vasculitis) は、多臓器の血管を障害する全身性血管炎である。ANCA 関連血管炎は表 1 に示すように、腎内に分布するすべての血管に炎症をきたしうる<sup>1)</sup>。腎内に生じた糸球体毛細血管炎などの血管炎は三次元的に拡大し、直接的・間接的に尿細管間質にさまざまな障害をきたす。

本稿では、ANCA 関連血管炎に認められる尿細管間質性腎炎 (tubulo-interstitial nephritis : TIN) を血管炎の視点から概説する。

## ANCA 関連血管炎の種類

ANCA 関連血管炎には、顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis : MPA), Wegener 肉芽腫症, Churg-Strauss 症候群 (Churg-Strauss syndrome : CSS) の 3 疾患がある。これらの ANCA 関連血管炎は、結節性多発動脈炎から分離独立した疾患で、腎、肺、消化管、神経、眼、皮膚など多臓器の、特に小血管に炎症をきたし small vessel vasculitis に分類されている (表 1)<sup>1)</sup>。

ANCA 関連血管炎は、腎では特に糸球体毛細血管炎 (壊死性糸球体腎炎) を生じ、診断・治療が遅れれば急速進行性腎炎症候群を呈し、高頻度に末期腎不全に進行する<sup>2)</sup>。以下に各 ANCA 関連血管炎の特徴を記す。3 疾患の診断手順としては、まず CSS, 次に Wegener 肉芽腫症, 最後に MPA の順で鑑別診断を行う<sup>3)</sup>。

### 1) CSS

喘息ないし副鼻腔炎の後に、末梢血好酸球の著増とともに

表 1 血管の名称と定義

1. 大型動脈 : large artery	大動脈と、主要な体の部位 (四肢, 頭, 首) に向かう最も大きな枝
2. 中型動脈 : medium-sized artery	主要な臓器血管 (肝動脈, 冠状動脈など) 腎では腎動脈
3. 小型動脈 : small-sized artery	主要な臓器血管の分岐で細動脈よりも太い血管 腎では葉間動脈, 弓状動脈, 小葉間動脈
4. 小血管 : small vessel	細動脈 : arteriol, 毛細血管 : capillary, 細静脈 : venule 腎では、輸出入細動脈, 直血管, 糸球体毛細血管, 傍尿細管毛細血管など

注 : 本分類では血管炎症候群を主な罹患血管部位より 3 群に分けている。

- 1) Large vessel vasculitis (高安動脈炎, 側頭動脈炎)
- 2) Medium sized vessel vasculitis (結節性多発動脈炎, 川崎病)
- 3) Small vessel vasculitis (ANCA 関連血管炎, Henoch-Schönlein 紫斑病など)

(文献 1 より引用, 改変)

に好酸球浸潤を伴う壊死性血管炎と肉芽腫形成性の炎症を呈する。半数に MPO-ANCA が陽性で、MPO-ANCA 陽性 CSS は、MPO-ANCA 陰性 CSS に比べ腎障害をきたしやす<sup>4)</sup>。

### 2) Wegener 肉芽腫症

上・下気道、腎臓を主な障害部位として壊死性血管炎と肉芽腫病変を認める。PR3-ANCA 陽性例が多いが、わが国の Wegener 肉芽腫症のうち半数は MPO-ANCA 陽性と報告されている<sup>5)</sup>。

### 3) MPA

毛細血管を主体とした全身性壊死性血管炎で、高頻度に壊死性糸球体腎炎を認める。ほとんどで MPO-ANCA 陽性である。なお、特発性壊死性半月体形成性腎炎は腎 (糸球体)

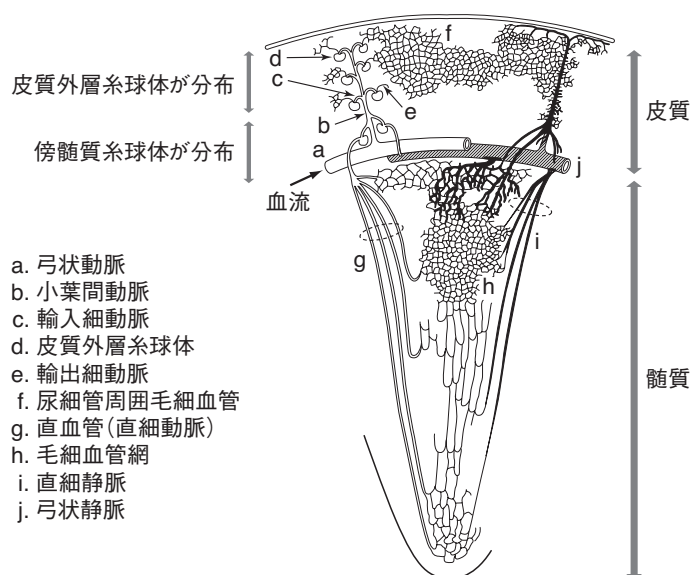


図 1 腎臓の血管系(文献 6 より引用, 改変)

に局限した MPA と考えられている。

### 腎臓に分布する血管系

腎動脈から分岐した葉間動脈は、図 1 に示すように弓状動脈、小葉間動脈、輸入細動脈を経て糸球体毛細血管となる<sup>6)</sup>。糸球体毛細血管は、糸球体軸部で血管周皮細胞から分化したと考えられているメサンギウム細胞とその基質に支えられて毛玉のように丸まっている。皮質外層の糸球体毛細血管は輸出細動脈を経て再び毛細血管となり、皮質に分布する尿細管を取り囲む傍尿細管毛細血管(peritubular capillary: PTC)となる。一方、傍髄質の糸球体を出た輸出細動脈は、髄質の尿細管周囲に毛細血管網(髄質 PTC)を張り巡らしながら、直線的に髄質を下行する直血管(直細動脈)となる。

### 間質と腎血管系・尿細管の関連

腎臓の間質は、糸球体を含む血管系と尿細管および集合管の隙間に分布し、結合組織としての支持作用とともに、特に尿細管と PTC の間の物質交換に重要な役割を果たしている。通常、間質には細胞成分として線維芽細胞、樹状細胞、リンパ球、マクロファージが存在し、これらの細胞間を細胞外基質と間質液が満たしている。血管系の障害は、血管周囲の間質に浮腫、種々の炎症細胞の浸潤、線維化など多彩な変化をもたらす、さらに尿細管細胞をも障害する。

表 2 ANCA 関連腎炎にみられる TIN の発症機序

1. 糸球体毛細血管と関連
  - 1) 糸球体毛細血管炎の直接波及(ボウマン囊の破綻)
  - 2) 糸球体毛細血管虚血による下流域(傍尿細管毛細血管)の虚血
  - 3) 糸球体から尿腔に濾過された血漿成分(蛋白, サイトカインなど)による障害
  - 4) 糸球体から尿腔に流出した細胞成分(好中球, 単球など)による障害
2. 傍尿細管毛細血管(PTC)炎
3. 細動脈以上の太さの血管に生じた血管炎の直接波及
4. 血管外肉芽腫形成
5. 残存尿細管のオーバーワーク

PTC: peritubular capillary, TIN: tubulo-interstitial nephritis

注: 1) PTC 血管床の破壊は、輸出細動脈の圧上昇、糸球体毛細血管内圧上昇を招く。2) 尿細管・間質の障害は尿流途絶を招きボウマン腔内圧を上昇させる。これらの結果、糸球体硬化が生じ、さらに尿細管・間質は障害される(悪循環)。

### ANCA 関連腎炎に認められる TIN の発症機序・病理所見

ANCA 関連腎炎でみられる尿細管間質障害の発症には表 2 に示すような機序が考えられる。以下に代表的な発症機序(仮説)について述べる

#### 1. 糸球体毛細血管炎の直接波及

ANCA 関連血管腎炎では、図 2a に示すように、発症早期には糸球体毛細血管内に好中球を認め、また、毛細血管壁には壊死性病変(フィブリノイド壊死)がある。血管壁が壊死・融解し断裂すると、ボウマン腔への出血、それに引き続くボウマン腔内の炎症細胞浸潤、上皮細胞の増加を認める。病変が軽度であれば巣状・分節性壊死性糸球体腎炎を、病変が高度であれば多数箇所では糸球体壁が断裂し壊死性半月体形成性腎炎となる。さらに炎症が拡大しボウマン囊が破綻すると、図 2b, c に示すように腎小体は崩壊へと進展し、炎症細胞は糸球体周囲の間質に浸潤し、TIN をきたす。

#### 2. PTC 炎

一方、ANCA 関連腎炎では、糸球体毛細血管だけでなく尿細管周囲に分布する PTC にも炎症をきたしている<sup>7,8)</sup>。PTC の障害・破綻は進行性腎炎の尿細管間質障害の成因に深く関与している<sup>9)</sup>。図 3 に示すように、ANCA 関連腎炎では拡張した PTC 内に好中球などの炎症細胞の増加や PTC の断裂が認められ、傍尿細管毛細血管炎(PTC 炎)の所



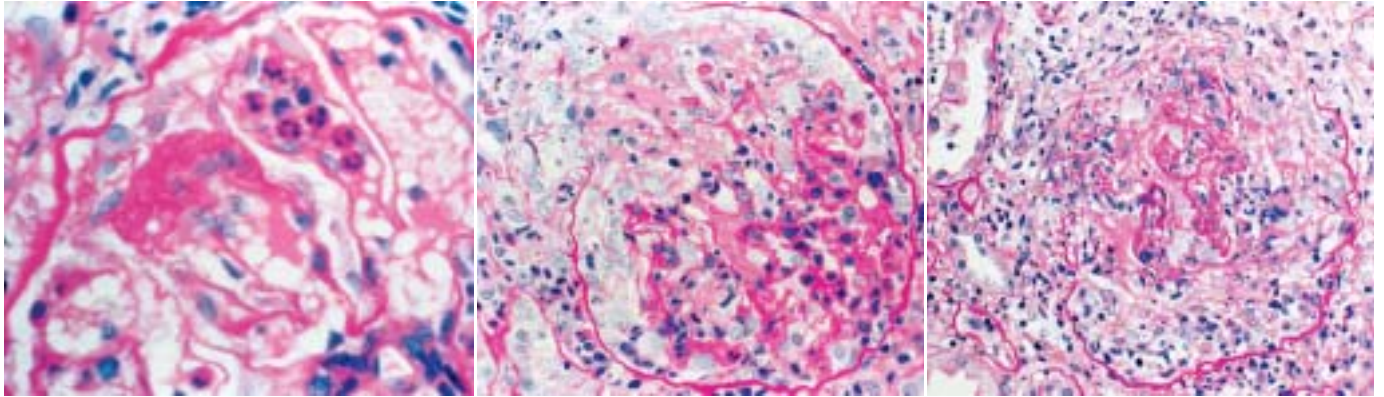


図 2 ANCA 関連腎炎の糸球体病変と TIN

- a : 巣状・分節性壊死性糸球体腎炎 (glomerular capillaritis) : 糸球体毛細血管内に好中球を認め、また、毛細血管壁には壊死性病変 (フィブリノイド壊死) を認める。  
 b, c : ボウマン嚢の破綻と間質性腎炎 : ボウマン嚢が破綻し、炎症細胞や血漿成分が糸球体周囲の間質に浸潤し、TIN をきたす。

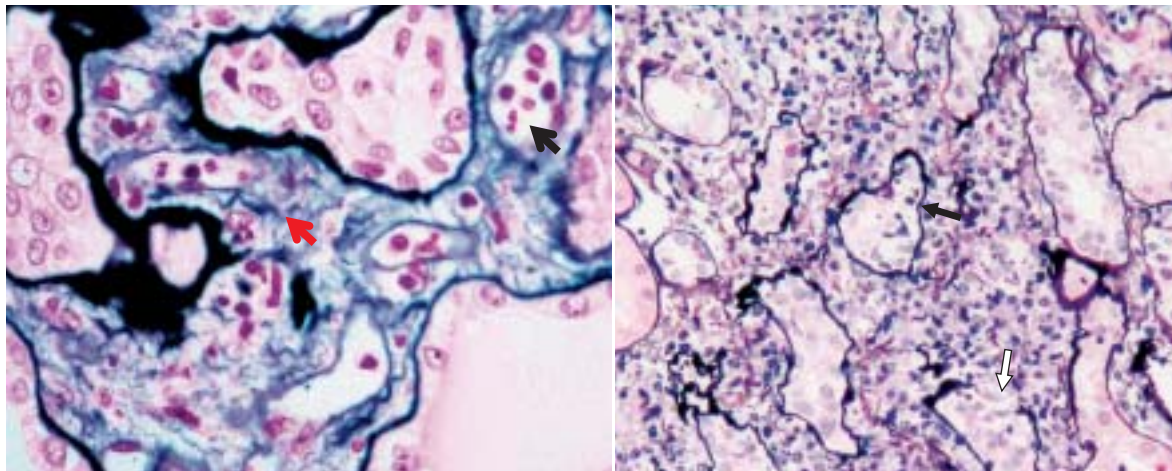


図 3 ANCA 関連血管炎の TIN (急性活動期)

- a : PTC (黒の矢印) は拡張し炎症細胞 (好中球・単球など) のうっ滞を認める。  
 PTC (赤の矢印) は一部で破綻し、間質に炎症細胞の浸潤を認める (PASM-HE 染色)。  
 b : 間質性腎炎 : 間質に多数の炎症細胞 (好中球, 単球など) を認め、さらに白血球破砕性血管炎の所見を呈している。尿細管炎・尿細管細胞間に炎症細胞を認める (図の中央にある尿細管◀)。一部の尿細管の基底膜は破壊されている (図の右下部にある尿細管↔) (PASM-HE 染色)。

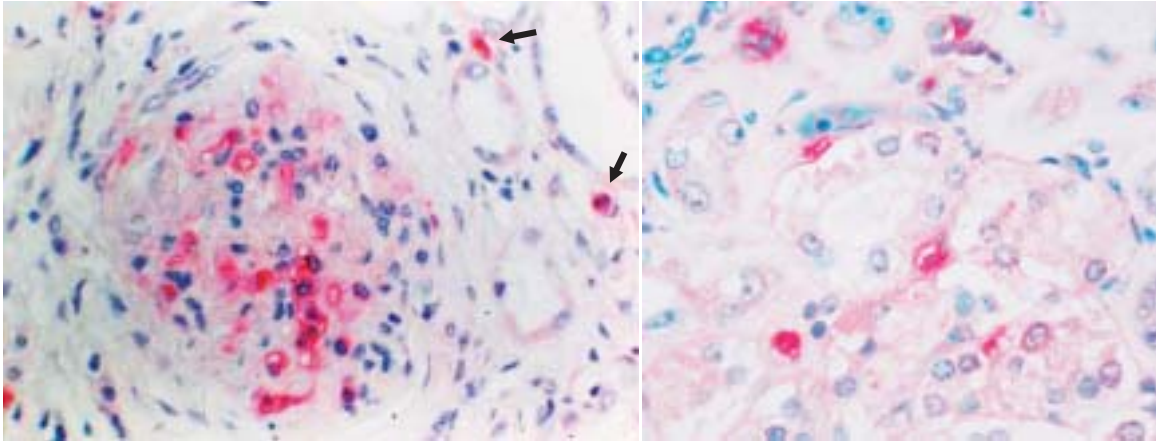
見を呈している。同時に PTC 周囲の間質に著明な炎症細胞浸潤が認められる。さらに、炎症細胞は尿細管細胞の間にも侵入し破壊性尿細管炎や尿細管壊死・消失をきたす。間質の炎症細胞はリンパ球、組織球などの単核球が主体で、リンパ濾胞様の集積所見を認めることもある。尿細管間質障害は、壊死性病変をきたした糸球体の周囲に認めることが多いが、糸球体病変のほとんどない生検組織でも尿細管間質障害を認めることもある<sup>8)</sup>。これは、PTC 炎が糸球体病変とは独立して発症する場合があることを示唆している。

### 3. PTC 炎と TIN の発症機序—糸球体毛細血管炎の発症機序との類似性

#### 1) 糸球体毛細血管炎

ANCA 関連の糸球体毛細血管炎ではサイトカイン (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-17 など) や ANCA により活性化された好中球が血管内皮に接着し MPO などの細胞障害性酵素などを放出し、血管の壊死・破綻を生ずると推測されている<sup>12~15)</sup>。

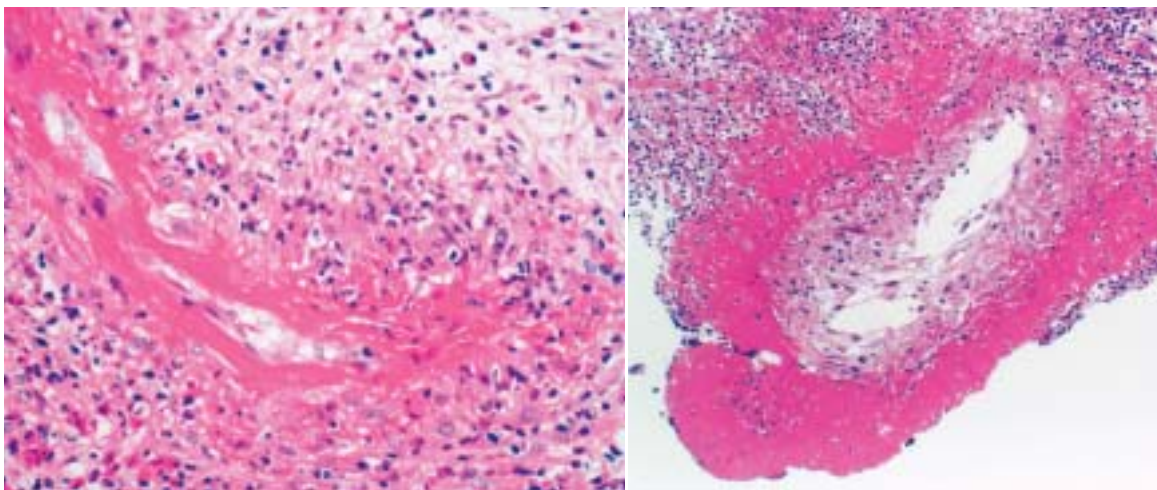
図 4 a に ANCA 関連腎炎症例の糸球体 MPO 染色を示す。糸球体毛細血管内に MPO 陽性細胞が認められ、かつ



a|b

図 4 ANCA 関連腎炎における MPO 陽性細胞と毛細血管壁の MPO の局在(MPO 染色)

- a : MPO 陽性細胞は、糸球体毛細血管内だけでなく、PTC 内(矢印)にもみられる。また、糸球体毛細血管壁、PTC 血管壁に MPO 陽性所見を認める。  
 b : PTC 血管壁に MPO 陽性所見を認める。  
 PTC : peritubular capillary



a|b

図 5 ANCA 関連腎炎の小動脈炎と TIN

- a : 小葉間動脈の壊死性血管炎。血管壁全層に及ぶフィブリノイド壊死を認める。炎症細胞は周囲の間質に浸潤している。  
 b : 弓状動脈の壊死性血管炎。血管壁全層に及ぶフィブリノイド壊死を認める。内膜は肥厚し内腔狭窄を認める。炎症細胞は周囲の間質に浸潤している。

MPO 陽性細胞の近くの毛細血管壁に MPO 陽性所見を認める。ANCA の標的抗原である MPO は、1) 陽性荷電を有し、陰性荷電である糸球体内皮などの血管内皮細胞に結合し、さらに 2) MPO-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Halide 系を介し、ハイドロオキシシラジカル(OCl<sup>-</sup>)などを産生し強力な組織障害性を有している。一方、2004 年 Brinkmann ら<sup>16)</sup>は好中球による新たな殺菌機序を発見した。好中球は細菌を貪食し殺菌するほかに MPO や蛋白分解酵素などを含むクロマチンファイバーの網(好中球細胞外捕捉 neutrophil extracellular traps :

NETs)を、細菌に向けて発射し、この NETs の中に細菌を包み込み殺菌するというものである。さらに 2009 年 Kessenbrock ら<sup>15)</sup>は、ANCA 陽性血清は好中球を刺激して NETs の発射を増強させること、ANCA 関連腎炎の糸球体に NETs や MPO が局在していることを報告した。

これらの結果は、ANCA 関連腎炎の糸球体内皮障害に、ANCA による好中球活性化や MPO が深くかかわっていることを示唆している。



## 2) PTC 炎

ANCA 関連腎炎にみられる TIN においても初期に、図 4b に示すように、PTC 内に好中球など MPO-ANCA 陽性細胞が認められ、かつ血管壁は MPO 陽性所見を呈している。ANCA 関連腎炎の TIN でも、糸球体毛細血管と同様に、PTC を場として ANCA、好中球活性化、MPO を介した機序による障害が生じていることが推測される<sup>7,8,17)</sup>。PTC 炎による血管壁の断裂は、間質への炎症の波及を招き TIN を引き起こすと考えられる。一方で PTC 血管床の障害は、上流である輸出細動脈の圧上昇、糸球体毛細血管内圧上昇を招く。これは、障害糸球体をさらに悪化させ糸球体硬化に導き、さらに尿細管間質障害を引き起こすという悪循環を形成する。

## 4. 葉間動脈から細動脈の太さの血管炎と TIN

細動脈以上の太さの血管では、図 5 に示すようなフィブリノイド壊死を伴う血管炎をきたす。

小型動脈のフィブリノイド壊死を伴う血管炎の発症・進展機序として以下の機序が考えられる。1) まず活性化好中球が内皮に接着し、糸球体毛細血管内皮障害と同様に NETs を介した内皮障害が生ずる<sup>18)</sup>。2) 内皮障害の結果、流血中の血漿成分(変性したフィブリン、免疫グロブリン、アルブミン、補体)が血管壁に浸透して変性し蓄積する。3) 同時に、炎症性細胞も血管壁に浸潤し血管壁を場として炎症を生ずる。炎症は内弾性板を破壊し中膜、外膜に拡大し中膜の壊死を引き起こし、全層性血管炎を呈する。炎症性変化により脆弱になった血管は動脈瘤形成や血管壁の破綻により間質に出血する。4) 炎症はさらに血管周囲の間質に波及し、マクロファージや線維芽細胞の浸潤を伴い尿細管の破壊や萎縮、間質域の拡大をきたす。5) 一方で内膜は肥厚し、血栓形成も加わり血流うっ滞、血管狭窄・閉塞を生ずる。6) 血流障害は、障害血管の支配領域の糸球体や尿細管間質に種々の程度の虚血性変化をもたらす。

## 5. その他

腎生検組織で確認されることは少ないが、Wegener 肉芽腫症や CSS では、血管壁や血管周囲の間質に肉芽腫形成を認める。なお、CSS の初期には好酸球浸潤を伴った肉芽腫形成を認める。

ANCA 関連腎炎にみられる急性の TIN 病変は、活性化好中球や単球などにより高度な急性 TIN を呈する。しかし、再生検による検討で、この急性 TIN は免疫抑制療法により急性の糸球体病変よりも可逆的であり、腎機能改善に寄与していると報告されている<sup>10,11)</sup>

## 結 語

ANCA 関連血管炎では、腎内の糸球体毛細血管や PTC を主体として炎症を生じ、間質や尿細管障害を引き起こす。ANCA 関連血管炎の腎障害では、糸球体障害だけではなく、尿細管間質障害にも留意する必要がある。

本研究は厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「進行性腎障害に関する調査研究」および「難治性血管炎に関する調査研究」の支援を受けた。

## 文 献

- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CG, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 187-192.
- Koyama A, Yamagata K, Makino H, Arimura Y, Wada T, Nitta K, Nihei H, Muso E, Taguma Y, Shigematsu H, Sakai H, Tomino Y, Matsuo S ; Japan RPGN Registry Group. A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan : etiology, prognosis and treatment diversity. *Clin Exp Nephrol* 2009 ; 13 : 633-650.
- Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 : 222-227.
- 吉原 堅, 有村義宏, 小林 治, 簗島 忍, 小林万寿夫, 蓬田 茂, 副島昭典, 中林公正, 北本 清, 長澤俊彦. ミエロペルオキシダーゼに対する抗好中球細胞質抗体(MPO-ANCA)陽性 Churg-Strauss 症候群 5 症例の臨床的検討. *リウマチ* 1998 ; 38 : 696-704.
- 山村昌弘, 佐田憲映, 針谷正祥, 藤井隆夫, 有村義宏. 抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究(RemiT-JAV)中間報告. 厚労省難治性血管炎に関する調査研究平成 22 年総括・分担研究報告書(研究代表者: 槇野博史). 2011 : 127-130.
- Fourman J, Moffat DB. *The blood vessels of the kidney*. Oxford and Edinburg : Blackwell Scientific Publications, 1971 : 58.
- Joh K, Muso E, Shigematsu H, Nose M, Nagata M, Arimura Y, Yumura W, Wada T, Nitta K, Makino H, Taguma Y, Kaneoka H, Suzuki Y, Kobayashi M, Koyama A, Usui J, Hashimoto H, Ozaki S, Tomino Y, Yamagata K. Renal pathology of ANCA-related vasculitis : proposal for standardization of pathological diagnosis in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2008 ; 12 : 277-291.
- Nakabayashi K, Sumiishi A, Sano K, Fujioka Y, Yamada A, Karube M, Koji H, Arimura Y, Nagasawa T. Tubulointerstitial nephritis without glomerular lesions in three patients with myeloperoxidase-ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Neph-*

- rol 2009 ; 13 : 605-613.
9. Ohashi R, Kitamura H, Yamanaka N. Peritubular capillary injury during the progression of experimental glomerulonephritis in rats. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 : 47-56.
  10. 川本進也, 川村哲也, 宇都宮保典, 川口良人, 細谷龍男. MPO-ANCA 関連腎炎の予後関連因子に関する検討. *日腎会誌* 1999 ; 41 : 719-725.
  11. 米田雅美, 山口 裕, 山本 泉, 小倉 誠, 宇都宮保典, 佐中 孜, 細谷龍男. 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.
  12. Falk RJ, Tveetill RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 4115-4119.
  13. Arimura Y, Minoshima S, Tanaka U, Kamiya Y, Nakabayashi K, Kitamoto K, Nagasawa T, Sasaki T, Suzuki K. Serum myeloperoxidase and serum cytokines in anti-myeloperoxidase antibody-associated glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1993 ; 40 : 256-264.
  14. 川嶋聡子, 有村義宏, 中林公正, 山田 明. MPO-ANCA 関連腎炎における糸球体内 MPO 陽性細胞及び細胞外 MPO についての腎病理組織学的検討. *日腎会誌* 2009 ; 51 : 56-67.
  15. Kessenbrock K, Krumbholz M, Schönemarker U, Back W, Gross WL, Werb Z, Gröne HJ, Brinkmann V, Jenne DE. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med* 2009 ; 15 : 623-625.
  16. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004 ; 303 (5663) : 1532-1535.
  17. Arimura Y, Minoshima S, Kamiya Y, Nakabayashi K, Kitamoto K, Nagasawa T. Localization of myeloperoxidase (MPO) in the glomeruli of patients with anti-MPO antibodies associated with crescentic glomerulonephritis. *J Kyorin Med Soc* 1992 ; 23 : 69-73.
  18. 山口 裕. フィブリノイド壊死とは何か? *腎と透析* 2010 ; 68 : 108-110.