

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

虚血性尿細管間質障害

古宮俊幸 武曾恵理

はじめに

虚血による腎尿細管間質障害は多くの原因で生じる(表)¹⁾。特に急性に進行する病態については、近年、虚血による acute kidney injury (AKI) の尿細管間質病変進展のメカニズムの解明が進んでいる。一方、虚血による AKI の修復が不十分であったり、虚血状態が持続する病態では、慢性腎臓病 (CKD) に進行するが、このとき最も広い範囲で障害されるのも尿細管間質領域である。

本稿では、急性虚血性尿細管間質障害の発症進展のメカニズムとその代表的な病変、および、慢性虚血性間質性疾患の病理学的特徴について解説する。

急性に進行する虚血性尿細管間質障害

1. 虚血性急性尿細管壊死 (ischemic acute tubular necrosis : ATN)

ショック、心不全などの急激な循環不全およびその回復過程において、腎臓は臨床的には乏尿期、利尿期を経て回復期の経過をたどるが、その過程で尿細管はダイナミックな変化をきたす。虚血によりネフロンすべての細胞が障害を受けうるが、Na/K-ATPase が賦活化している近位尿細管 S3 セグメントと太いヘンレのループでは、常に酸素消費量が多く、この部位に特に虚血性の変化をきたしやすい²⁾。腎血流の低下およびそれに伴う尿細管への血流の低下は、尿細管細胞内の ATP 産生を低下させ、brush border の消失、アクチンなど骨格蛋白の障害に伴う尿細管上皮細胞の極性の消失、tight junction の消失に伴う原尿の漏出や、インテグリンなどの接着分子の障害による尿細管細胞の基底膜からの剥離・脱落などをきたす(図 1)。それらの尿細

表 動脈内有効血液量の減少と腎低灌流の原因

1. 血管内循環血液量減少
 - ・出血(外傷, 外科的出血, 出産後など)
 - ・消化管からの水分流出(下痢, 嘔吐, 経鼻胃管)
 - ・腎からの漏出(利尿薬, 浸透圧利尿, 腎性尿放症)
 - ・皮膚, 粘膜からの漏出(火傷, 熱射病)
 - ・ネフローゼ症候群
 - ・肝硬変
 - ・毛細血管からの漏出
2. 心拍出量減少
 - ・心原性ショック
 - ・傍心性疾患(心タンポナーゼなど)
 - ・うっ血性心不全
 - ・弁膜症
 - ・肺疾患群(肺高血圧症, 肺塞栓)
 - ・敗血症性ショック
3. 全身性血管弛緩
 - ・肝硬変
 - ・アナフィラキシー
 - ・敗血症
4. 腎局所における脈管攣縮
 - ・敗血症初期
 - ・肝腎症候群
 - ・急性高カルシウム血症
 - ・薬物など(ノルエピネフリン, バソプレシン, NSAID, ACE 阻害薬, カルシニューリン阻害薬)
 - ・造影剤

(文献 1 より引用)

管細胞の残骸が、Tamm-Horsfall 蛋白とともに顆粒円柱や上皮円柱を形成する。さらに障害を受けた尿細管細胞は、サイトカインやケモカインを分泌することにより、炎症細胞の浸潤や傍尿細管毛細血管内皮細胞の障害をきたす。虚血性の障害が強い場合、尿細管細胞は壊死・アポトーシスに陥る。虚血の改善とともに尿細管基底膜の構造が保たれている場合、尿細管細胞は修復すると考えられている。この修復される尿細管細胞の由来については、骨髓幹細胞や間葉系幹細胞などの説があるが、Humphreys や柳田らによ

Ischemic tubulointerstitial injury

財)田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科

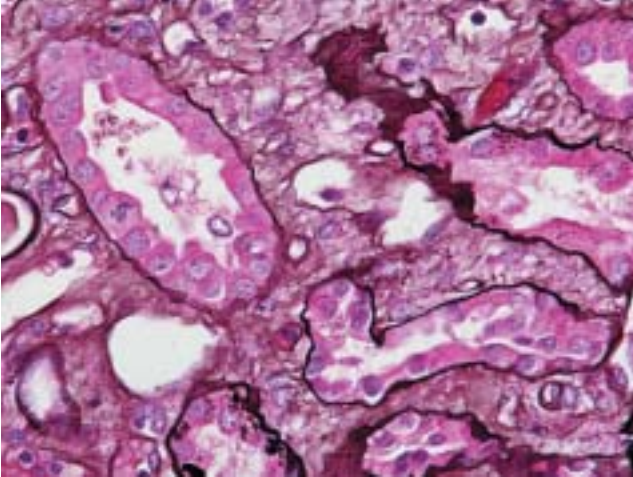


図 1 敗血症性ショック後の急性尿細管壊死の回復期の腎生検組織像

尿細管の変性・剥離・核分裂像を認める。

り、虚血から生き残った尿細管細胞そのものの増殖が修復にかかわっているとの興味深い報告がある^{3~5)}。これら一連の過程を図 2 に示す。

近年、腎障害の早期診断のためのバイオマーカーが注目されている。近位尿細管上皮細胞の細胞質に豊富に存在し、腎における虚血・酸化ストレスに反応して大量に尿中へ分泌される L-FABP や⁶⁾、活性化された好中球より産生・放出され、虚血性障害により遠位尿細管上皮細胞に発現が誘

導される NGAL⁷⁾、さらに参加ストレスに対する還元作用を有する thioredoxin (TRX)⁸⁾などは、今後 ischemic AKI での有用なマーカーとして期待される。

2. 血栓性急性尿細管間質障害

1) 腎動脈梗塞

血栓などによる急激な腎虚血は、腎血管の支配領域に比較的広範囲な尿細管間質障害をきたす。心房細動などに合併する腎梗塞では、閉塞血管の支配領域は楔状の壊死像を形成するが、血栓により虚血に陥った部位と血流が保たれている部位との境界が明瞭で、障害領域の糸球体・尿細管は凝固壊死となる。

2) 抗リン脂質抗体症候群腎症

急性の腎内の小動脈や細動脈(糸球体内毛細血管を含む)の血栓閉塞およびそれに伴う血管内皮障害の病態においては、臨床的に血小板の減少、多臓器の血栓症状などに加え、高血圧、腎機能低下などの腎症状を呈する。腎生検組織においては、急性病変としては、糸球体を含む血管の内皮細胞の膨化と内皮下腔の開大、および血栓形成による内腔の閉塞病変と、これらがもたらす血流障害による支配領域のネフロン虚血性の変化に加え、尿細管萎縮と尿細管細胞の膨化、間質浮腫と細胞浸潤を呈する。これらは長期化すると、虚血により尿細管の萎縮、間質線維化をきたすが、その変化は腎生検組織においては、支配血管の圧の低下し

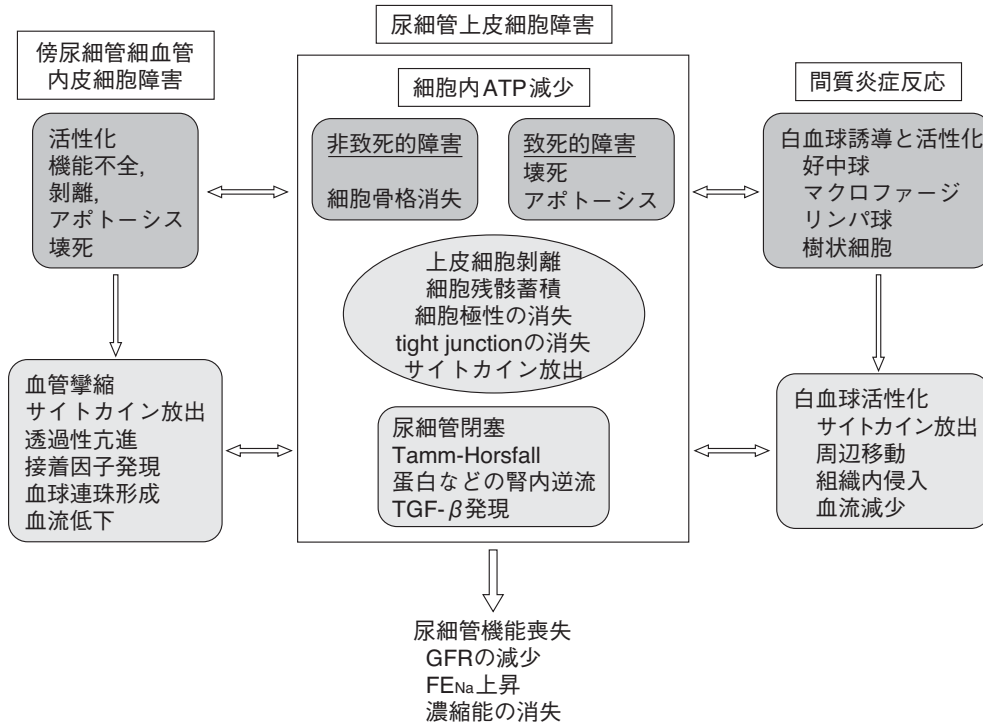


図 2 虚血性 AKI における尿細管間質障害にかかわる細胞障害の相互関係 (文献 1 より引用, 改変)

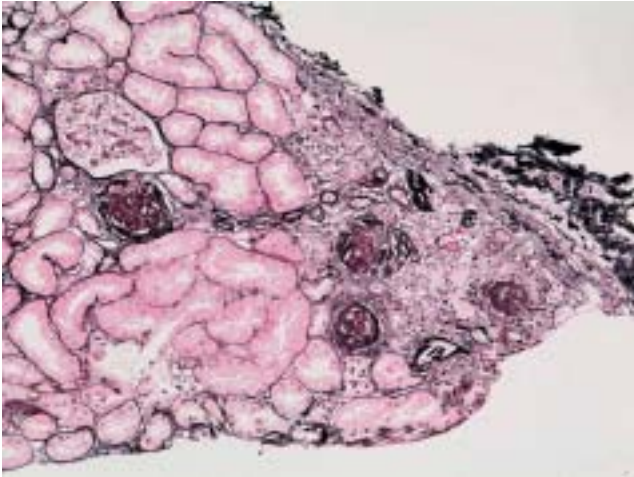


図3 抗リン脂質抗体症候群患者(32歳)の腎生検組織像
被膜下に虚脱した糸球体や尿細管間質障害を認める。

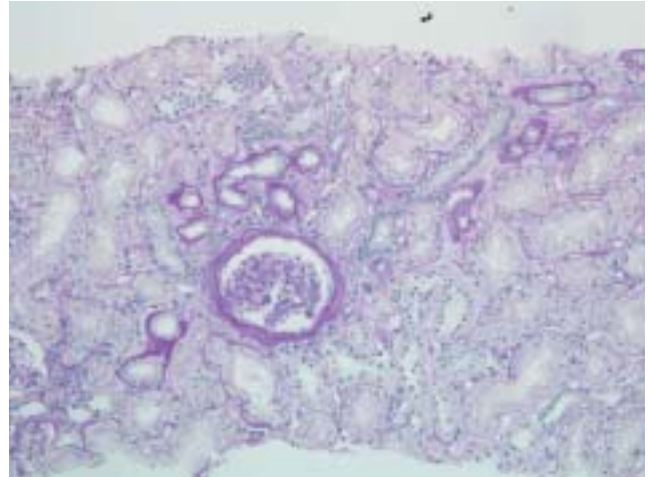


図4 良性腎硬化症の腎生検組織像
虚血に陥った糸球体と萎縮尿細管を認める。

やすい被膜下に認めることが多く、focal cortical atrophy と呼ばれている(図3)⁹⁾。

慢性に進行する虚血性尿細管間質性障害

1. 動脈硬化性腎病変

腎動脈狭窄による虚血性腎症や細動脈硬化に代表される腎硬化症があげられる。しばしば、持続する高血圧症がその背景にある。

腎硬化症においては、硝子変性をきたした輸入細動脈により、糸球体のみならず糸球体から出た輸出細動脈以降の傍尿細管毛細血管の血流の低下をきたし、尿細管基底膜の肥厚を伴う尿細管萎縮およびその周囲の間質の線維化をきたす(図4)。また、残存ネフロン減少とともに、代償性のネフロン肥大も生じ、尿細管上皮細胞の萎縮を伴わない尿細管腔の拡張をきたす。近年、動脈硬化性疾患の増加に伴い、粥状動脈硬化を背景とした腎動脈狭窄による虚血性腎症も増加しているものと考えられる。

虚血性腎症においては、腎内の虚血による微小循環障害に伴う尿細管の萎縮、間質の線維化に加え、高血圧症がもたらすレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の賦活によるマクロファージや、尿細管細胞からの TGF- β や PAI-1、の誘導、TIMP-2 の抑制などにより、間質の線維化が促進される¹⁰⁾。そのため、虚血性腎症においては間質の比較的広範囲な線維化をきたす(図5)。

2. 薬剤性虚血性尿細管間質障害

虚血性腎症をきたす要因でも、特に薬剤性病変は最近注目されている。

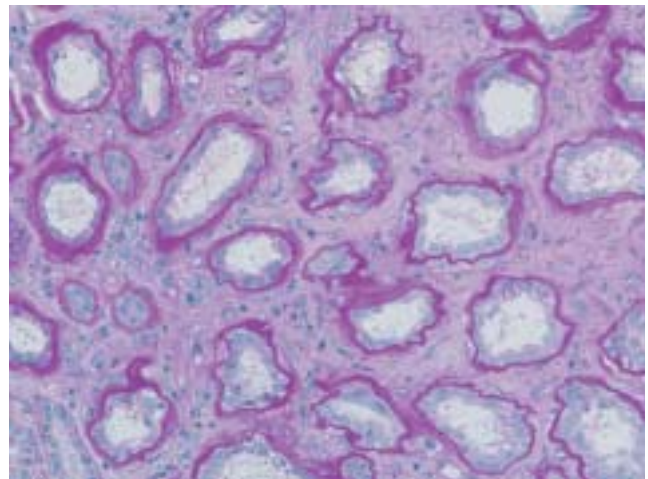


図5 腎動脈狭窄患者の腎生検組織像
尿細管の萎縮に加え、間質の線維化を認める。

原因となる薬剤として表に示したが、造影剤、NSAID、カルシニューリン阻害薬などがあげられる。

1) 造影剤腎症

ヨード造影剤は造影剤そのものの尿細管細胞への障害、尿細管腔の閉塞、フリーラジカルによる障害などに加え、アデノシン、エンドセリンなどの血管収縮物質の増加や、NO、プロスタグランジンなどの血管拡張物質の低下など各種の血行動態を司るメディエーターの変動による細動脈の収縮と、それに伴う腎の虚血が病態に強くかかわっている。特に高浸透圧性の造影剤では、浸透圧利尿で負荷されたNaを再吸収するため、これを担うヘンレの太い上行脚を有し、本来酸素分圧の低い傍髄質ネフロンでさらに酸素需要が高まり、虚血を進行させる¹¹⁾。

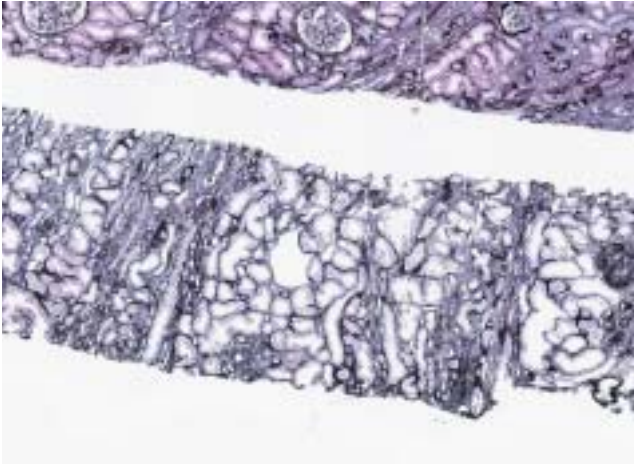


図 6 高血圧性脳症患者の腎生検組織像
カルシニューリン阻害薬の内服歴はないが、腎髄放線部の障害 (medullary ray injury) を認める。

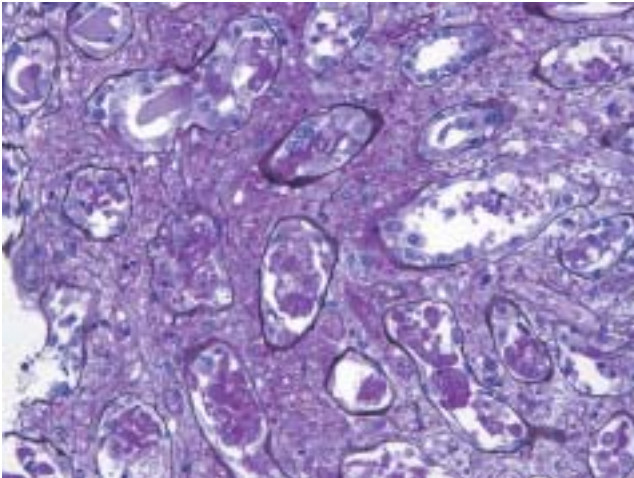


図 7 急性拒絶反応の移植腎組織像
高度の間質出血・尿細管壊死を呈している。

2) カルシニューリン阻害薬 (CNI) の腎病変

詳細は他稿に譲るが、本剤の長期内服は、尿細管間質障害をきたすことがよく知られている。その原因の一つに、輸入細動脈の収縮、CNI 血管症による血流障害が本病態にかかわっている可能性がある。CNI の特徴としてよく知られている腎髄放線部の障害 (medullary ray injury) は、CNI 腎症のほかにも虚血性の変化や尿路の異常でもみられる可能性が報告されており¹²⁾、虚血性尿細管間質障害の変化として考えていく必要がある (図 6)。

3. 腎を巻き込む全身疾患の虚血性間質性腎障害

虚血性尿細管間質障害は多くの病態に複合的に関与している。糖尿病性腎症においては糖尿病の特有の変化に加え、また、強皮症腎や ANCA 関連血管炎においてはその血管そ

のものの炎症に加え、血流障害としての虚血性の変化がその病態に大きく関与している。

移植腎においても血管内皮は拒絶反応のターゲットであり、拒絶反応に伴う血管内膜炎、血栓形成は血流障害を引き起こし、尿細管の障害・壊死を呈する (図 7)。

おわりに

虚血の影響を受けやすい尿細管間質が一つの重要な治療のターゲットとなっていくことが考えられ、今後病態のますますの解明が望まれる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Sharfuddin AA, Molitoris BA. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2011 ; 7 : 189-200. Epub 2011 Mar 1.
2. Kashgarian M. Acute tubular necrosis and ischemic renal injury. *Heptinstall's pathology of the kidney 6th ed.* Philadelphia, 2007 : 863-889.
3. Humphreys BD, Bonventre JV. Mesenchymal stem cells in acute kidney injury. *Annu Rev Med* 2008 ; 59 : 311-325.
4. Humphreys BD, Valerius MT, Kobayashi A, Mugford JW, et al. Intrinsic epithelial cells repair the kidney after injury. *Cell Stem Cell* 2008 ; 2 : 284-291.
5. 遠藤知美, 奥田智彦, 中村 仁, 東 淳子, 他. Genetic lineage tracing を用いて腎再生および線維化を担う細胞群を探る. *日腎会誌* 2010 ; 52 : 329.
6. Negishi K, Noiri E, Doi K, Maeda-Mamiya R, et al. Monitoring of urinary L-type fatty acid-binding protein predicts histological severity of acute kidney injury. *Am J Pathol* 2009 ; 174 : 1154-1159.
7. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005 ; 365 : 1231-1238.
8. Kasuno K, Muso E, Mikami D, Takahashi N, Kimura H, Kurose T, Nobukawa Y, Yoshida H. Urinary thioredoxin is a quick and predictive biomarker of acute kidney injury. *Am Soc Nephrol Renal Week* 2010 ; F-PO1036[abstract].
9. Nochy D, Daugas E, Droz D, Beaufils H, et al. The intrarenal vascular lesions associated with primary antiphospholipid syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 507-518.
10. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol* 2008 ; 214 : 199-210.
11. Thomson VS, Narayanan K, Singh JC. Contrast induced nephropathy in urology. *Indian J Urol* 2009 ; 25 : 437-445.
12. Kobayashi A, Yamamoto I, Ito S, Akioka Y, et al. Medullary ray injury in renal allografts. *Pathol Int* 60 : 744-749.