

特集 : TTP/HUS/aHUS

TMA (HUS/TTP を含む) の病理組織

Renal pathology of thrombotic microangiopathy

三井亜希子*¹ 清水 章*²

Akiko MII and Akira SHIMIZU

はじめに

血栓性微小血管障害(thrombotic microangiopathy : TMA)は、臨床的に血小板減少、微小血管症性溶血性貧血、臓器障害の3徴候を呈する疾患群である。典型的なTMAは、ADAMTS13活性が著減する血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP)と志賀毒素による溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome : HUS)である。しかし、TMAを呈する疾患には多種多様な疾患が含まれ、正確な臨床診断や病態の把握が困難な場合も多い。本邦では、2013年にADAMTS13活性が著減するTTPと志賀毒素によるHUS、それ以外のTMAのうち原因の明らかなTMAを除外したものをatypical HUS(非典型HUS)と定義し、診断基準が作成された¹⁾。TMAは多くの疾患により構成されているが、TMAに共通する病態は、微小血管の内皮細胞障害である。何らかの原因により血管内皮細胞が障害されることで血小板血栓が形成され、消費性に血小板は減少する。血栓による血管の狭小化など物理的的刺激により赤血球は破碎し溶血性貧血をきたす。そして内皮細胞障害自体、または血栓による血管閉塞により臓器障害は進展する。

TMAの病理所見は微小血管の内皮細胞障害像と血小板血栓形成に特徴づけられるが、実際には血栓を伴わない場合も多く、また血栓も血小板血栓ばかりではなくフィブリン血栓の場合もある。臨床的にTMA症候を伴わない場合でも、病理所見で微小血管内皮細胞障害が主体の形態像を呈する場合には、pathological TMA(病理学的TMA)としてTMAに入れて扱うことが多い。

本稿では、これらのTMAに共通した病理所見を整理し、TMAに含まれる各疾患の特徴について述べる。

表 TMA の分類

1. 病態が確立しているもの
 - 1) 感染症
 - a) 志賀毒素関連^{注)}
 - b) 肺炎球菌感染
 - 2) 補体制御系の異常
 - a) 先天性
 - b) 後天性
 - 3) ADAMTS13 活性低下^{注)}
 - a) 先天性
 - b) 後天性 : 自己抗体産生, 薬剤誘発性(ticlopidine など)
 - c) Cobalamin (Vitamin B₁₂)代謝異常
 - d) Quinine
2. 疾患に関連したもの
 - 1) HIV 関連
 - 2) 悪性腫瘍, 化学療法, 放射線療法に伴うもの
 - 3) 移植関連
 - a) 同種造血幹細胞移植
 - b) 固形臓器移植
 - c) カルシニューリン阻害薬
 - 4) 妊娠関連
 - a) HELLP 症候群
 - b) 経口避妊薬
 - 5) 膠原病関連
 - a) 全身性エリテマトーデス(SLE)
 - b) 抗リン脂質抗体症候群(APS)
 - c) 全身性強皮症^{注)}
 - 6) 腎炎に伴うもの
 - 7) 悪性高血圧^{注)}
 - 8) VEGF 阻害薬
 - 9) 上記にない家族性のもの
 - 10) 分類不能のもの

注) 本邦では2013年に志賀毒素によるHUS、ADAMTS13活性著減のTTP以外で、強皮症腎や悪性高血圧などの原因の明らかな疾患を除外したTMAを非典型HUSと定義し、診断基準が作成されている。

(文献1, 7より引用)

*¹ 日本医科大学腎臓内科学 *² 同 解析人体病理学

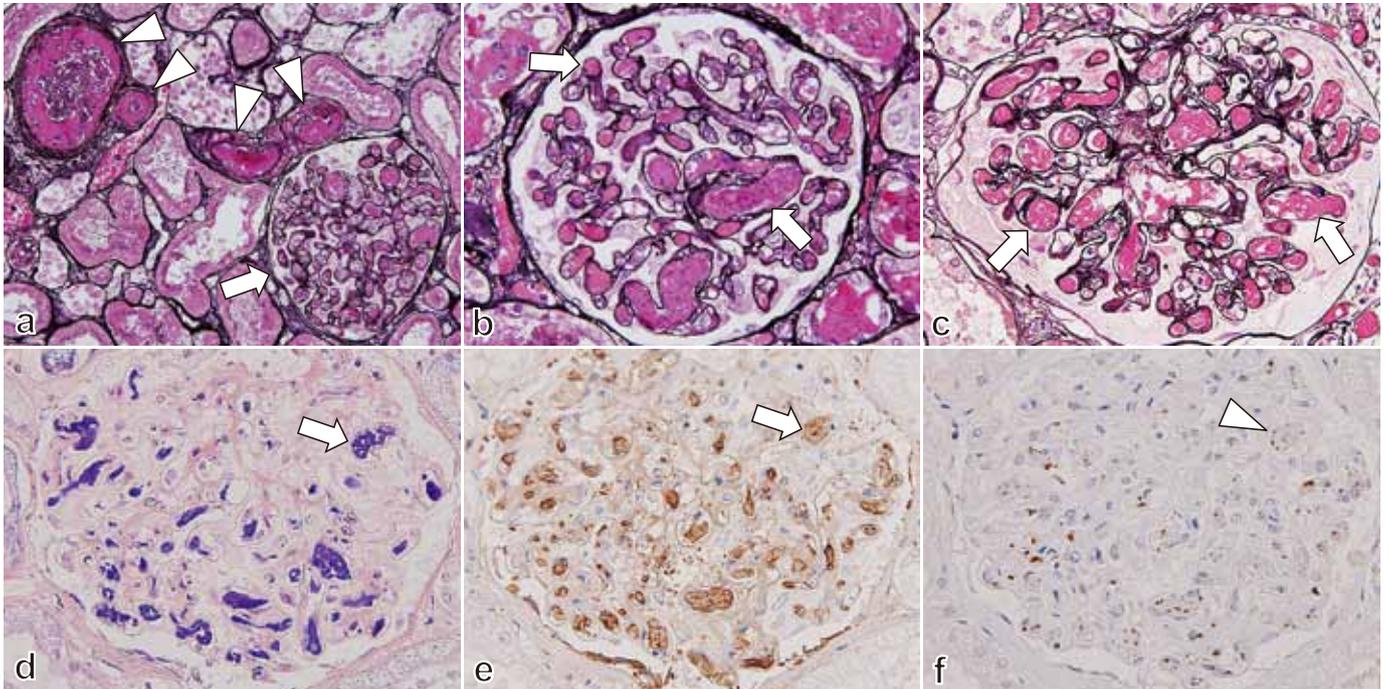


図 1 播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation : DIC) の病理所見

a~c : PAM 染色, d : TPAH 染色, e : fibrinogen の免疫染色, f : CD41 の免疫染色

TMA と鑑別すべき病態の一つに DIC がある。DIC は血管内で血液凝固連鎖反応が全身性かつ持続性に活性化される病態で、腎糸球体毛細血管内にフィブリン血栓 (a の矢印) を認める。障害が強い場合には血栓の形成は細小動脈 (a の矢尻) にまで及ぶ。糸球体の係蹄腔内には微小血栓の形成 (b と c の矢印) が見られ、それらの微小血栓はフィブリンを同定する TPAH 染色陽性 (d の矢印) で fibrinogen の免疫染色が陽性 (e の矢印)、血小板を同定する CD41 の免疫染色の陽性像はわずか (f の矢尻) で、フィブリン血栓が主体であることがわかる

TMA に包括される疾患群

1924 年に発熱、貧血、精神神経症状を呈して死亡した 16 歳女児の症例を Moschcowitz が TTP として初めて報告した²⁾。剖検により心臓、肝臓、腎臓の細小血管にヒアリン血栓が認められ、後にこの血栓が血小板主体であることが示されている³⁾。1952 年には Symmers が、TTP の血管病変に対して TMA という用語を用いることを提唱している⁴⁾。一方、1955 年には Gasser らが、溶血性貧血、血小板減少、急性腎不全を呈して死亡した小児 5 例の病理解剖所見を HUS として報告した。すでに報告されている TTP と異なる点として、小児に好発していること、全例急性腎不全を呈していること、腎皮質壊死の病理像がみられていることをあげている⁵⁾。しかし、1958 年に Habib らの検討により、HUS は成人にも発症すること、腎血管病変の拡がりにより腎障害の程度はさまざまであることから、組織学的に微小血管障害を呈する大きな枠組みとして、TTP と HUS を TMA と呼ぶことを提唱した⁶⁾。現在では TMA は、ADMTS13 活性の著減した TTP や志賀毒素による HUS に加え、補体制御系の異常による非典型 HUS を含む原因の明らかではな

い非典型 HUS、原因の明らかな薬剤性、妊娠関連、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) などの膠原病関連、臓器移植関連などさまざまな疾患群を包括している (表)^{1,7)}。

TMA と播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation : DIC)

TMA と鑑別すべき重要な病態に DIC がある (図 1)。DIC は急性白血病、悪性腫瘍、敗血症、産科疾患などさまざまな重症基礎疾患により血管内で血液凝固連鎖反応が全身性かつ持続性に活性化される病態である。凝固活性の亢進とともに線溶系活性も亢進する。全身の微小血管内でフィブリン血栓が形成され臓器障害をきたす。なかでも腎臓が標的臓器となることが多く、凝固因子や血小板が消費され消費性凝固障害も出現する。組織学的には微小血管内のフィブリン血栓を特徴とし、腎臓では糸球体を主体にフィブリン血栓が形成される。一方、TMA の血栓は基本的には血小板血栓であり、病期が進行するに従って血小板血栓にフィブリン血栓を伴うが、フィブリン血栓を主体とする DIC と

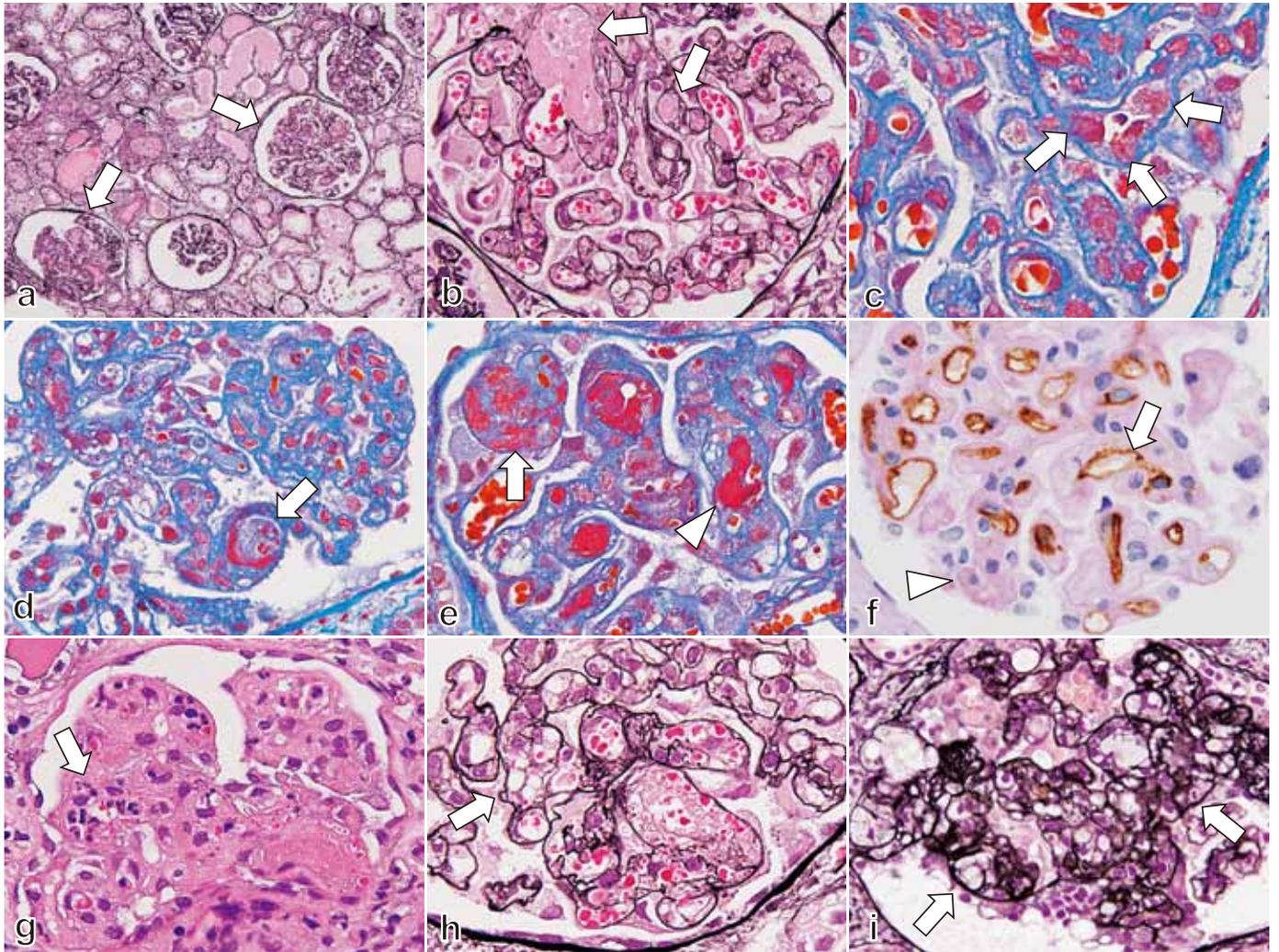


図2 TMAの糸球体の急性障害期の病理所見

a, b, h, i: PAM 染色, c~e: Masson 染色, f: CD34 の免疫染色, g: HE 染色

TMAの腎微小血管障害は腎糸球体障害(aの矢印)が主体で、傍尿管細毛細血管障害は軽微なことが多い。虚血性的変化として尿管障害もみられる。障害により、早期には内皮細胞は係蹄基底膜から解離し係蹄基底膜の二重化を認める。血栓の形成(bの矢印)も認める。内皮細胞の腫大(cの矢印)が見られ、早期には Masson 染色で青色の血小板血栓(dの矢印)の周囲にわずかな赤色のフィブリン析出を認める。TMAの血栓は血小板が主体であるがフィブリンも混在し(eの矢印)、むしろ Masson 染色で赤色のフィブリン血栓(eの矢印)を認めることも多い。CD34の免疫染色で内皮細胞を同定すると、糸球体毛細血管の形態が確認しやすい。TMAの糸球体毛細血管は管腔が狭小化し係蹄基底膜からの解離(fの矢印)や、係蹄腔が消失している部位(fの矢印)も存在している。好中球の集簇(gの矢印)も見られる。内皮細胞障害からの二次性メサンギウム融解性病変(hの矢印)も認める。内皮細胞障害に起因して、糸球体上皮細胞障害も起こり、FSGS様の上皮細胞の増加を伴う分節性病変(iの矢印)の形成も見られる。

は病態が異なる。しかしながら、両者は類似した病理像を呈しうるため、病理所見のみからの鑑別は困難な場合が多く、臨床所見を十分考慮する必要がある。教科書的には、TMA and coagulopathiesの一連の疾患群として扱われる場合もある⁸⁾。DICの微小血栓は、フィブリンを染色するTPAH染色やfibrinogenの免疫染色が陽性で、血小板を同定するCD41や第Ⅷ因子(von Willebrand factor: vWF)の免疫染色の陽性像はわずかである。

TMA (HUS/TTP)の病理所見

原因は何であれ、TMAの病態の基本は微小血管の内皮細胞障害である。腎組織を観察する際には、糸球体毛細血管や細小動脈を中心に血管病変の程度と拡がり、それらに対する局所の生体反応から、障害の程度や持続時間、病変の活動性や慢性化の程度を判断し病態を把握する。TMAの病理像は、微小血管内皮細胞の急性障害期と、その後の進展もしくは慢性修復期に分けて考えると理解しやすい。

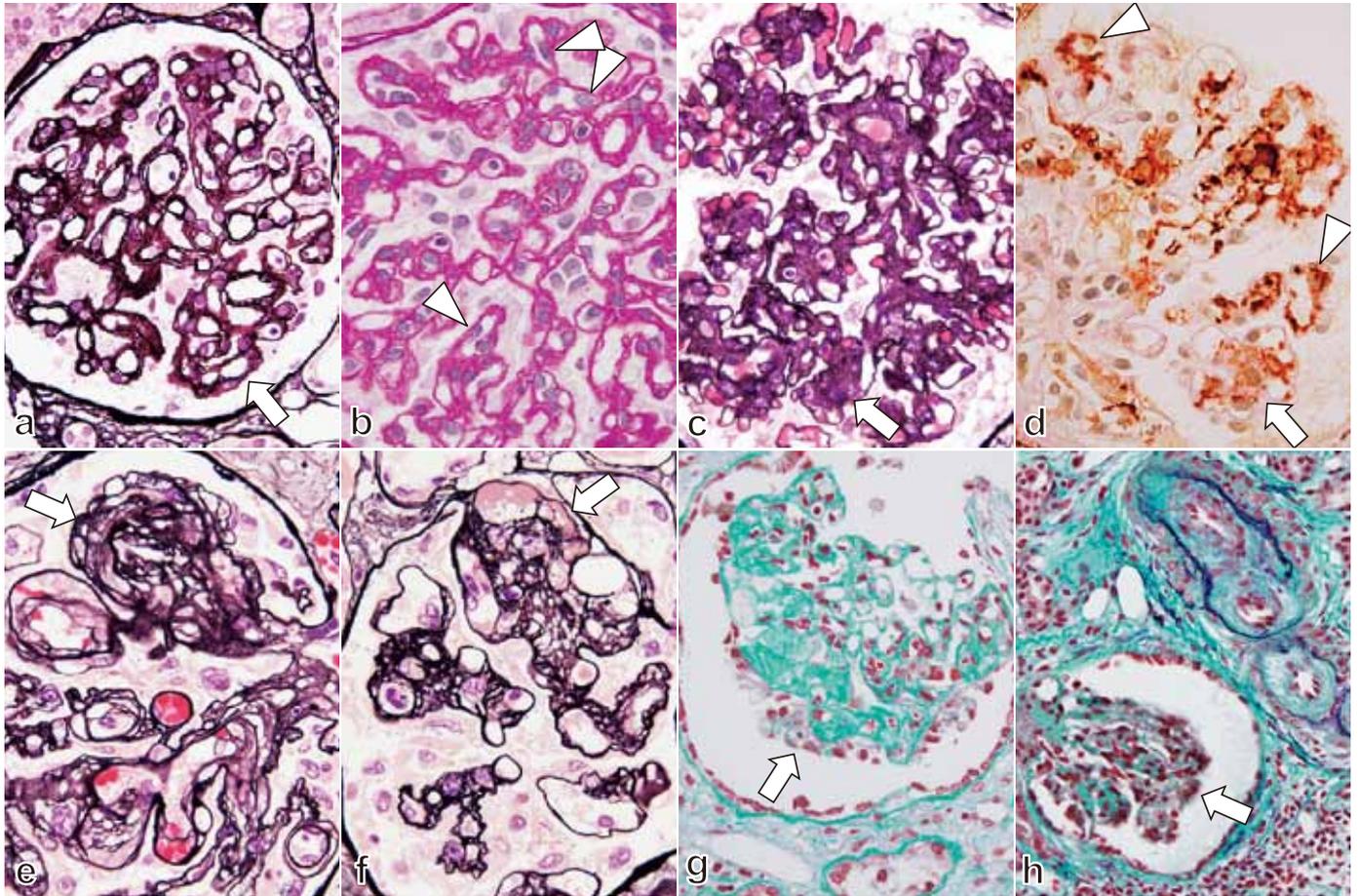


図 3 TMA の糸球体の慢性修復期の病理所見

a, c, e, f : PAM 染色, b : PAS 染色, d : α -smooth muscle actin の免疫染色, g, h : EMG 染色

障害により係蹄基底膜から解離した内皮細胞下に新生基底膜が形成され、係蹄基底膜の二重化(aの矢印)を認める。係蹄内皮細胞は急性障害期よりは軽減しているものの、腫大(bの矢尻)を認める。内皮細胞障害から続くメサンギウム障害の反応としてメサンギウム増殖性病変(cの矢印)を認める。活性化メサンギウム細胞を同定する α -smooth muscle actinの免疫染色では、増生メサンギウム細胞(dの矢印)と、係蹄壁のメサンギウム間入のメサンギウム細胞(dの矢尻)に活性化を認める。メサンギウム融解後に毛細血管の再生が悪い場合は、結節性の硬化病変(eの矢印)が形成される。分節性硬化病変(fの矢印)を形成し、滲出性病変も伴い、ポウマン囊との癒着も形成される。FSGSに類似したポウマン囊腔内に上皮細胞の増生を伴う分節性硬化病変(gの矢印)も見られる。動脈病変が高度な場合はポウマン囊周囲に pericapsular fibrosis を伴い糸球体の虚脱傾向(hの矢印)を認める。

1. 糸球体の病理所見

1) 急性障害期(図2, 4)

糸球体内皮細胞は、障害により急性期には、内皮細胞の腫大、係蹄基底膜からの解離、浮腫性変化とともに内皮下腔の開大を認める。毛細血管の内腔は狭小化し、病変が高度の場合には bloodless appearance を呈する。この際、PAS染色やPAM染色でも判別可能であるが、血管内皮のマーカーであるCD34やCD31の免疫染色を行うとわかりやすい。強い内皮細胞障害により、しばしば糸球体門部や糸球体毛細血管内に血栓形成をきたす。血栓の観察には、通常の顕像ではMasson染色により赤色に染色されるため判別しやすい。しかし、生検症例においては、採取される検

体の量に限りがあることや、臨床的に全身状態が不良の場合には生検が施行されないことから、実際に血栓が観察される頻度はあまり高くない。TMAの血栓は血小板が主体であるが、フィブリンも混在するため、血小板血栓であるのかフィブリン血栓であるのかの区別は実際には困難なことが多い。TPAH染色やfibrinogenの免疫染色によるフィブリンの同定や、CD41やvWF染色による血小板の同定によりフィブリン血栓と血小板血栓を鑑別する必要がある。内皮細胞障害による血管透過性亢進によりフィブリンを含む血漿成分が滲出することにより糸球体門部や係蹄壁にフィブリンの析出を認めることがあるが、血管炎でみられるような周囲の強い炎症性変化はみられない。また、病態を反

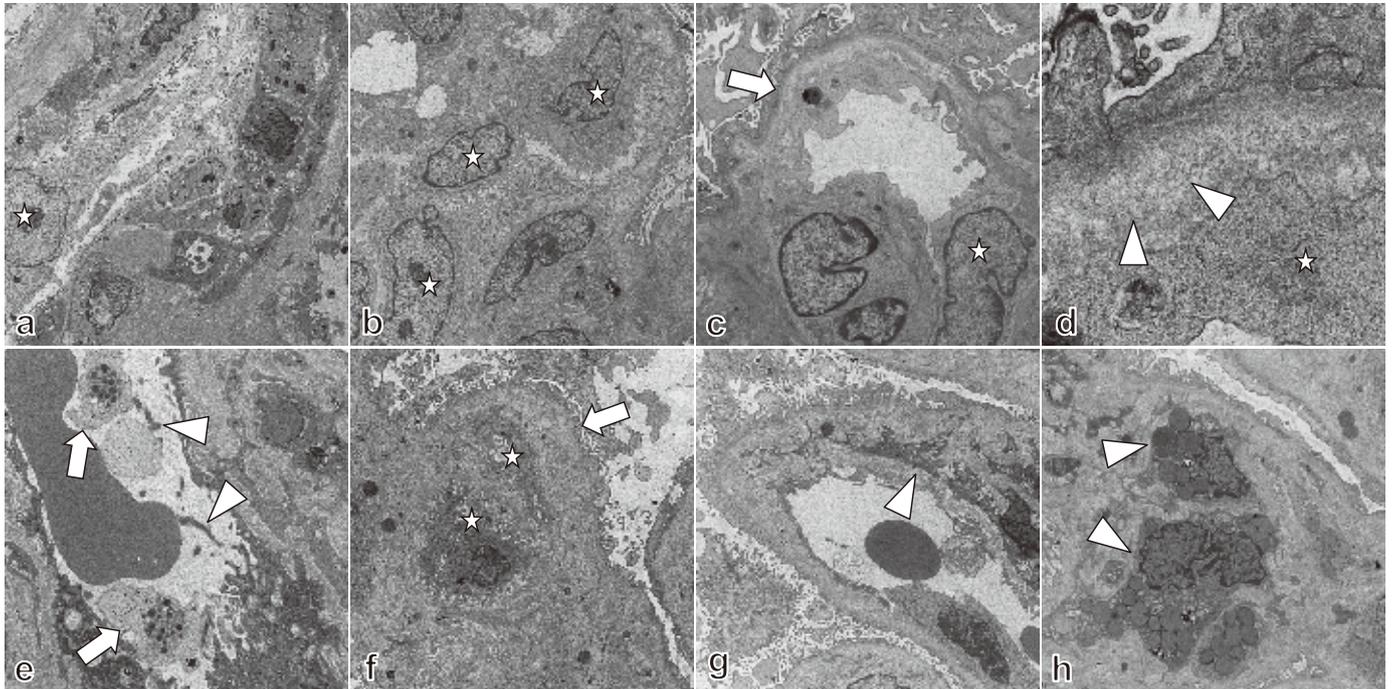


図 4 TMA の電顕所見

a, b, f, g: $\times 6,000$, c: $\times 8,000$, d: $\times 4,0000$, e: $\times 12,000$, h: $\times 7,000$

細小動脈では、障害された内皮細胞の著しい腫大(aの☆印)が見られる。糸球体では、腫大した内皮細胞(bの☆印)の増加が見られる。係蹄壁では内皮細胞(cとdの☆印)は腫大し、内皮下腔は開大している(cの矢印)。上皮細胞の foot process の effacement も見られる。開大した内皮下には微細線維構造(dの矢印)が見られることがある。障害された内皮細胞を有する毛細血管腔内には血小板(eの矢印)やフィブリンの析出(eの矢印)が見られる。TMAの慢性期には係蹄腔は著しく狭小化(fの☆印)し、細胞外基質の増加を伴い係蹄壁の肥厚(fの矢印)を認める。メサンギウム間入(gの矢印)や細胞外基質の増加を伴い係蹄壁は肥厚している。障害の強い部位では係蹄腔の消失を認め、メサンギウム細胞(hの矢印)の増加を伴うメサンギウム増殖性病変を形成している。

映して糸球体内に赤血球の破碎像を認めることもある。

一方、内皮細胞障害に起因してメサンギウム領域も障害される。メサンギウム基質の浮腫状変化や網状化が観察される。内皮細胞障害により内皮下腔が高度に開大すると、連続してメサンギウム融解(mesangiolysis)を呈することがある。これは、実験腎炎モデルであるラット Thy-1 腎炎にみられるような、メサンギウム細胞の直接的障害により引き起こされる一次性的メサンギウム融解とは異なった変化であり、内皮細胞障害に誘導される二次性的メサンギウム融解として区別して用いる。

また、内皮細胞障害に起因して、糸球体上皮細胞障害も種々の程度で認められる。上皮細胞障害が高度になると巣状分節性糸球体硬化(FSGS)様の分節性病変を形成し、臨床的にネフローゼレベルの高度蛋白尿を伴うこともある⁹⁾。細小動脈の血栓により糸球体の血流が著しく低下した場合には係蹄の虚脱病変が主体となり、糸球体係蹄の肥厚や wrinkling が観察される。

電子顕微鏡による観察では、内皮細胞は腫大し有窓性は

消失する。内皮細胞と糸球体基底膜の間は浮腫状になり、内皮下腔が開大し、赤血球や血小板などの流入、フィブリンの析出やメサンギウム間入が観察される。また、足突起の癒合などの上皮細胞障害もみられる。

2) 慢性修復期(図 3, 4)

組織障害が起こると、生体反応として修復機転が働く。障害が早期に解除され修復が良好であれば、障害組織はほぼ正常な状態に回復する。しかし、内皮細胞障害が高度で障害の持続時間が長い場合は、不完全なかたちで組織は修復する。それに加え、高齢者の場合、動脈硬化疾患がベースにある場合などが修復を妨げる因子となる。

障害により係蹄基底膜から解離した内皮細胞下には、早期には不明瞭であった基底膜構造が形成され、係蹄基底膜の二重化(double contour)として観察される。開大した内皮下腔にも細胞外基質が蓄積し係蹄基底膜の肥厚を呈する。メサンギウム領域には修復反応としてのメサンギウム増殖性病変がみられる。これら係蹄壁の変化とメサンギウム増殖性病変から、いわゆる膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)病

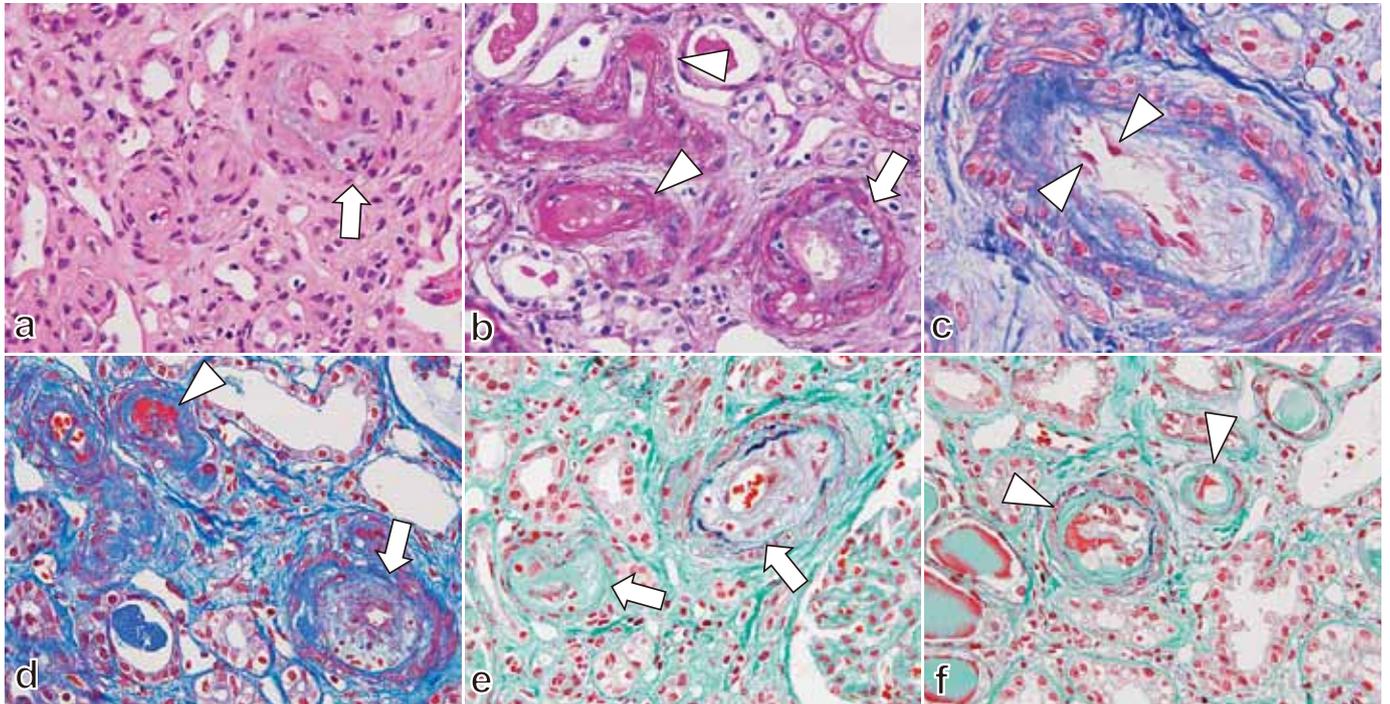


図 5 TMA の細小動脈の急性障害期の病理所見

a : HE 染色, b : Alcian blue-PAS 染色, c, d : Masson 染色, e, f : EMG 染色

動脈の肥厚した内膜にムコイド様物質が貯留し (a の矢印), mucoid intimal hyperplasia と呼ばれる変化を呈している。Alcian blue PAS 染色ではムコイド様物質 (b の矢印) はより鮮明になる。b の矢印は、滲出性変化による血漿蛋白質が貯留した硝子化を伴う肥厚した動脈内膜。浮腫性変化を伴い、肥厚する動脈内膜の内側は腫大した内皮細胞 (c の矢印) が覆っている。血管腔が狭小化した細小動脈には、浮腫性に肥厚した動脈内膜 (d の矢印) や硝子化もしくはフィブリンの析出した肥厚した動脈内膜 (d の矢印) を認める。肥厚した動脈内膜には、動脈硬化性病変とは異なり、elastofibrosis を認めていない (e の矢印)。肥厚した動脈内膜にフィブリンの析出 (f の矢印) を認める動脈もある。

変を形成する。このような病変では、障害が強く再生が乏しい場合、修復は不完全となり、器質化の進展、係蹄の消失からメサンギウム基質の増加、または硬化性病変として癒痕を残す。虚血性の変化が強い症例は、血流の回復が遅延すると、虚脱した糸球体のボウマン嚢周囲やボウマン嚢腔内に線維化が起こり、糸球体も全節性硬化に陥り、虚脱型糸球体荒廃化が進展する。

2. 血管の病理所見

1) 急性障害期 (図 5)

小葉間動脈や細小動脈レベルの障害を主体として、糸球体と同様に血管内皮細胞の腫大と内皮下腔の開大、それによる血管腔の狭小化が観察される。障害が高度の場合、内皮下腔の著しい開大と浮腫状変化に伴って内腔は著明に狭小化し、細胞成分の少ない明るいムコイド様物質が貯留し、mucoid intimal hyperplasia と呼ばれる変化を呈する。さらに病変が高度になると、血管内皮の透過性の亢進により内膜への血漿蛋白質の滲出、フィブリンの析出、フィブリノイド壊死を伴い血栓形成を認めるようになる。血管の内腔

は閉塞し、細小動脈レベルでは糸球体虚脱や広範な尿細管萎縮に、小葉間動脈の太いレベルの広範な障害では腎皮質壊死に至る。TMA における血管病変の主座が、なぜ小葉間動脈レベル以下に強い障害が起きるのかは、はっきりわかっていない。

2) 慢性修復期 (図 6)

小葉間動脈の内膜の浮腫性変化は、時間経過とともに肥厚した内膜に筋線維芽細胞が増加し、膠原線維を伴って同心円状の肥厚を呈するようになる。これを onion-skin lesion という。急激な細小動脈の内皮細胞障害により、大きく内皮が基底膜より開大した場合は、その後に弾性線維の増加を伴うことなく器質化が起こり、いわゆる elastofibrosis を伴わない動脈内膜の線維性肥厚を形成する。この所見により、動脈内膜に elastofibrosis を伴う肥厚性動脈硬化病変と鑑別する。

3. 尿細管・間質の変化

腎微小血管には皮質の傍尿細管毛細血管や髄質の直血管系も含まれるが、TMA の場合にはこれらの微小血管系の障

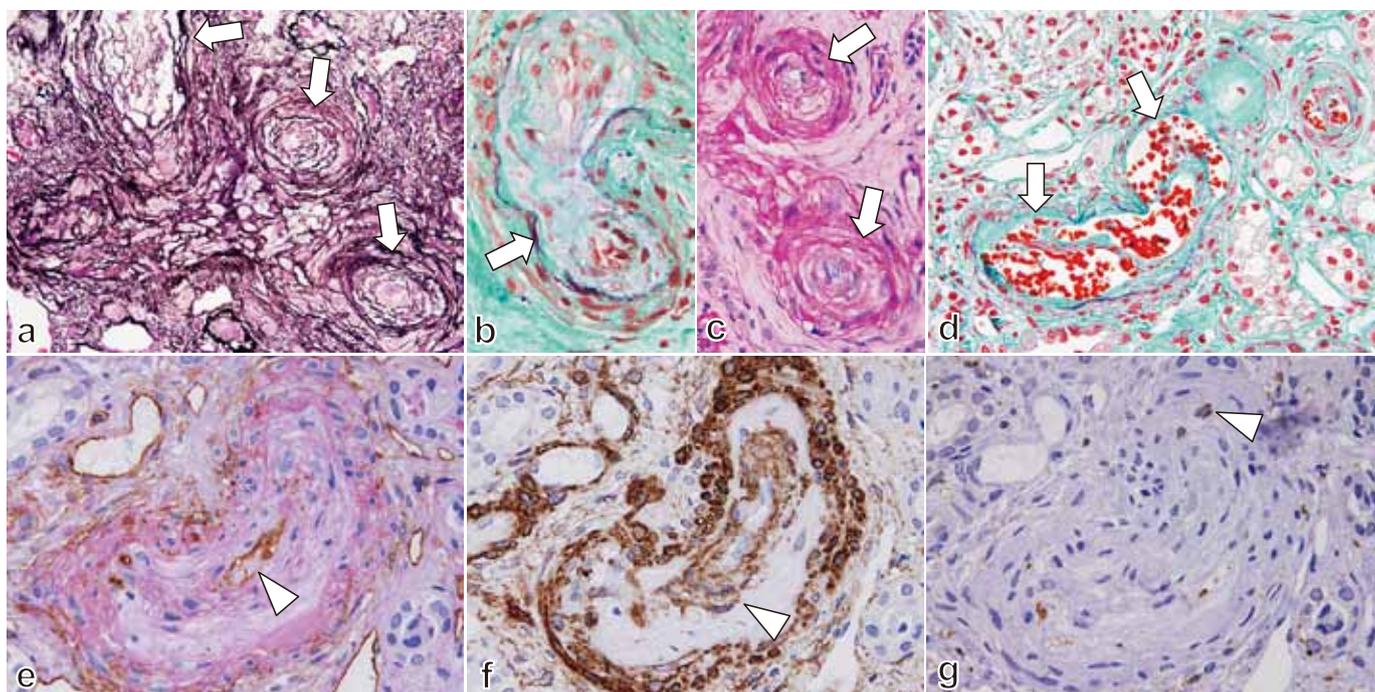


図 6 TMA の細小動脈の慢性修復期の病理所見

a : PAM 染色, b, d : EMG 染色, c : PAS 染色, e : CD34 の免疫染色, f : α -smooth muscle actin の免疫染色, g : CD68 の免疫染色
 小葉間動脈の内膜の浮腫性変化は、時間経過とともに膠原線維を伴って同心円状の構造(aの矢印)を呈し、onion-skin lesionを形成する。onion-skin lesionを形成する肥厚した動脈内膜には、弾性線維の増加を伴うことなく器質化が進み、いわゆる elastofibrosisを伴わない動脈内膜の線維性肥厚(bの矢印)を形成する。PAS染色でも onion-skin lesion(cの矢印)を確認できる。器質化し肥厚した動脈内膜には再疎通像による不規則な管腔(dの矢印)が見られるようになり、血流も有し破碎赤血球像が見られることもある。TMAの細小動脈の慢性修復期には、内膜の肥厚を伴い、CD34陽性の内皮細胞(eの矢印)に覆われた血管腔は狭小化し、その周囲をあたかも動脈の中膜平滑筋のように、血管腔周囲に α -smooth muscle actin陽性細胞が囲む像(fの矢印)も見られる。肥厚した動脈内膜にはCD68陽性のマクロファージ(gの矢印)の浸潤も認める。

害は軽微なことが多い。虚血性の変化として、尿細管障害がみられる。急性尿細管障害像は、その程度により、また経時的に病理所見が変化するので、それらの特徴を基に、尿細管間質障害の程度と病期を推測する¹⁰⁾。TMAの場合は、一般的に広範囲に尿細管障害を呈することが多い。慢性虚血性変化を反映して髓放線領域を主体にした尿細管の萎縮や間質の線維化を認めることもある。

4. 特殊染色や酵素抗体法

TMAの診断や病態の把握のために用いられる特殊染色や免疫染色は、障害毛細血管内皮細胞の同定、形成された血栓の特徴と、内皮細胞障害の機序の推定のために行われることが多い。障害毛細血管内皮細胞の同定には、内皮細胞の同定のためのCD34やCD31の免疫染色、障害により発現が増加する内皮細胞のvWF、tissue factor、PAI-1(plasminogen activator inhibitor-1)の免疫染色、障害後の細胞死を確認するTUNEL染色、障害後の細胞増生を同定するKi67やPCNA染色などが病態把握のために行われる。血栓の特徴の把握のためにTPAH染色や、fibrinogen、CD41、

vWFの免疫染色が用いられる。内皮細胞障害の機序に関連した病態として、腎臓移植後TMAや補体制御因子の異常による非定型HUSの場合は、抗体や補体の活性化による内皮細胞障害の確認のために、免疫グロブリンや補体の染色を、C4dやC3dを含めて行う。

atypical HUS(非典型HUS)

血小板減少、溶血性貧血、急性腎障害を呈し、志賀毒素に関連したHUSとADAMTS13活性の著減によるTTP以外のもの原因が明らかでない症例は非典型HUSと診断される¹⁾。非典型HUSの原因にはさまざまな疾患が含まれるが、補体制御異常による補体副経路の異常活性化によるものがその半数以上を占めるとされている。補体制御異常という点で同様に近年注目されているのが、MPGNである。MPGNのうち、C3腎症やdense deposit diseaseの発症には、補体制御異常が強く関与していることがわかってきているが、これらの疾患では、糸球体への補体(C3)の沈着所見が

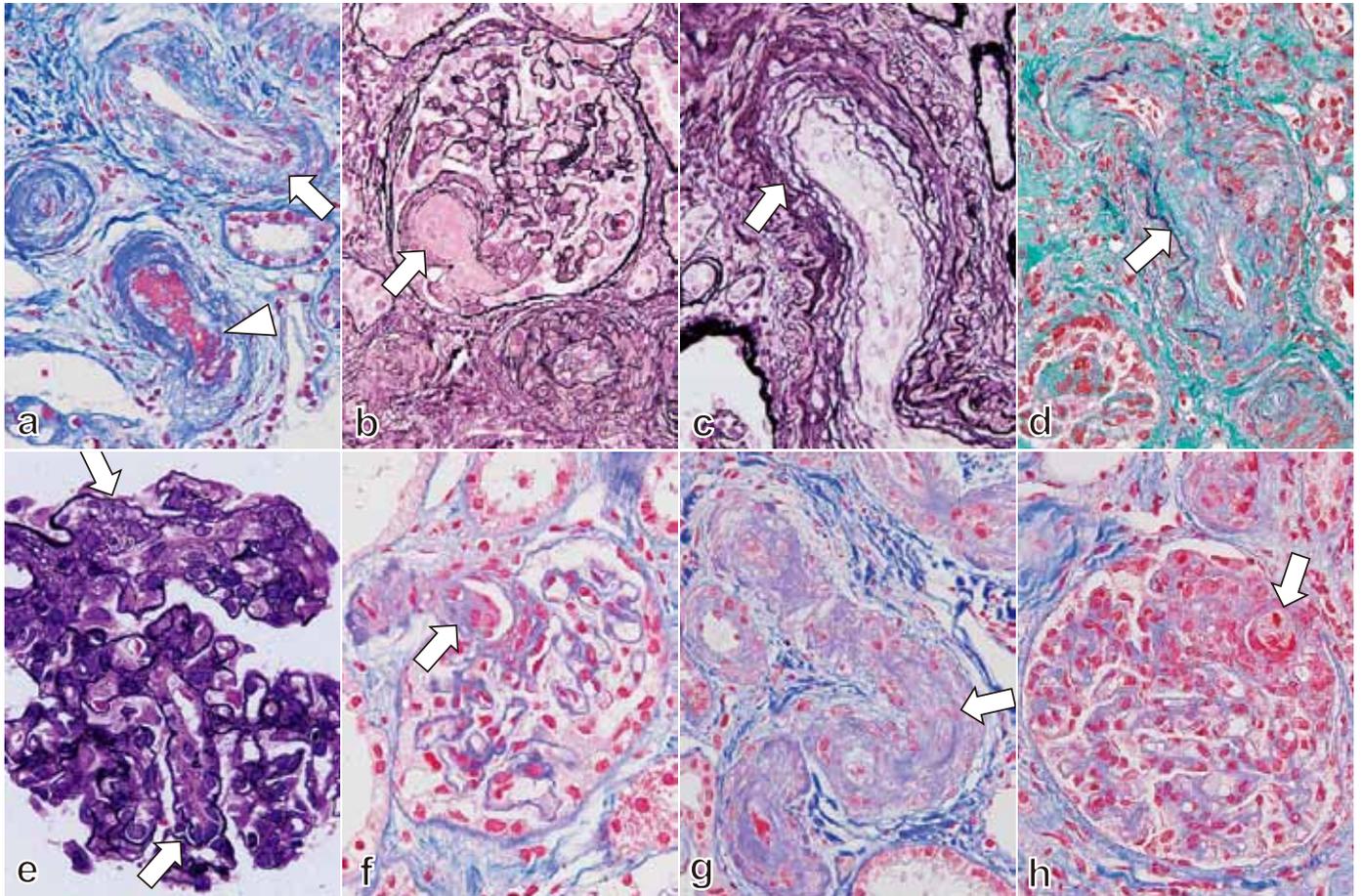


図 7 悪性高血圧性腎症 (malignant hypertensive nephropathy) と膠原病関連 TMA の病理所見

a, f~h: Masson 染色, b, c, e: PAM 染色, d: EMG 染色

悪性高血圧性腎症の病変は細小動脈を主体に見られる。早期には浮腫(aの矢印), 硝子化やフィブリンの析出(aの矢尻)を伴う動脈内膜の肥厚を認める。障害が糸球体に及ぶ場合には, 糸球体の血管極部の輸入細動脈からの移行部を主体に血栓形成(bの矢印)を伴う壊死性糸球体病変を形成する。細小動脈の病変は慢性期に移行すると onion-skin lesion(cの矢印)を形成する。肥厚した線維性内膜には elastofibrosis を欠いている。dの矢印は動脈の内弾性板を示し, 内弾性板の断裂も見られている。抗リン脂質抗体症候群による TMA では, 内皮細胞の増加を伴う管内増殖性病変(eの矢印)や血栓形成を認める。慢性化すると血栓に器質化が進行し, 器質化血栓(fの矢印)の形成を認めるようになる。全身性硬化症の高血圧性腎クリーゼの病理所見は, 悪性高血圧性腎症と見分けがつかず, 細小動脈の内膜の線維性肥厚(gの矢印)や, 糸球体の血管局所の血栓形成(hの矢印)を認める。

診断上重要になる。一方, 補体制御異常による非典型 HUS の場合には, 腎臓に強い内皮細胞障害の像がみられるものの, 一般的に補体の沈着は陰性で, 電顕像でも明らかな沈着物は観察されないとされている¹¹⁾。しかし, 非典型 HUS の原因はさまざまで, 基礎疾患によって腎組織への補体沈着の有無は異なる可能性もあり, 今後の更なる検討が必要と思われる¹²⁾。

悪性高血圧

血圧の高度の上昇(多くは 180/120 mmHg 以上)によって脳, 心, 腎, 大血管などの標的臓器に急性の障害が生じ進

行する病態を高血圧緊急症と定義し, 迅速な診断と早急な降圧治療が要求される。悪性高血圧(図 7)はこの病態に含まれ, 本稿では便宜上, 悪性高血圧性腎症 (malignant hypertensive nephropathy) として扱う。悪性高血圧は TMA の疾患群に含まれている。病理像は TMA と同じであるが, 細小動脈に, 早期には浮腫, 硝子化やフィブリンの析出を伴う内膜の肥厚が認められ, 慢性期に移行すると onion-skin lesion を形成する。肥厚した線維性内膜は elastofibrosis を欠いている。障害が糸球体に及ぶ場合には, 糸球体の血管極部の輸入細動脈からの移行部を主体とした壊死性糸球体病変を形成する。動脈病変が高度の場合, 慢性虚血による虚脱糸球体や尿管のびまん性の萎縮を形成する。

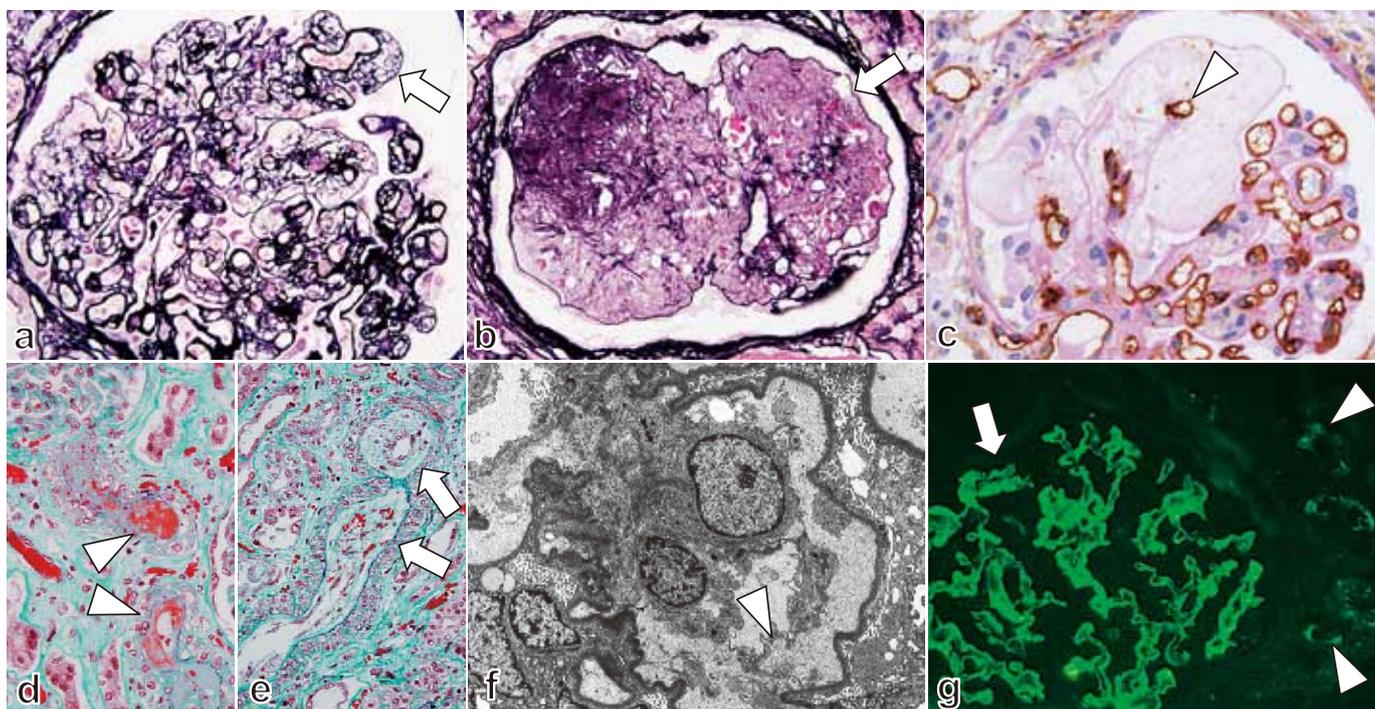


図8 造血幹細胞移植後 TMA の病理所見

a, b: PAM 染色, c: CD34 の免疫染色, d, e: EMG 染色, f: 電顕所見, $\times 6,000$, g: C4d の蛍光抗体法所見

造血幹細胞移植後の TMA は、他の原因の TMA と同様に、糸球体と細小動脈に内皮細胞障害を認め、糸球体の係蹄基底膜の二重化(aの矢印)や二次性メサンギウム融解性病変を認める。慢性化するとメサンギウム融解後の器質化(bの矢印)がそのまま残存する糸球体も見られる。CD34 の免疫染色では、障害により係蹄基底膜から解離した毛細血管(cの矢印)を認める。細小動脈では、滲出性変化やフィブリンの析出を伴う動脈内膜の肥厚(dの矢印)や浮腫性の肥厚(eの矢印)を認める。電顕では、障害糸球体内皮細胞が係蹄基底膜から解離し、腫大し fenestra の消失を認める。内皮下腔は浮腫性に開大し、内皮細胞下には薄い新生基底膜の形成(fの矢印)を認める。C4d の陽性像を糸球体係蹄(gの矢印)や傍尿管毛細血管の一部(gの矢印)に認める。造血幹細胞移植後の TMA の一部の症例で補体の活性化が示唆され、chronic humoral GVHD の関与した TMA の存在も考慮する必要がある。

膠原病関連 TMA

膠原病に関連した TMA(図7)で最も頻度が高いのは、全身性エリテマトーデス(SLE)、次いで全身性強皮症である¹³⁾。膠原病関連 TMA の約2割が ADAMTS13 に対する自己抗体産生により ADAMTS13 活性が著減する TTP とされているが、それ以外の多くの場合では、ADAMTS13 活性が軽度から中等度の低下にとどまり、抗体も陰性の非典型 HUS とされている。

1. 全身性エリテマトーデス(SLE)

SLE では、炎症細胞浸潤を伴わない強い血管病変として lupus vasculopathy があげられる。noninflammatory necrotizing vasculopathy ともいわれ、TMA との鑑別が重要になる。輸入細動脈や小葉間動脈に免疫グロブリンや補体の massive な沈着がみられ、血管内腔は著しい狭小化を認める。内皮細胞はしばしば腫大し、フィブリンの析出も認めるため、TMA との鑑別には蛍光抗体法で免疫グロブリンや補体

の沈着、電子顕微鏡で electron dense deposit の沈着を確認することが重要である。また、わが国では SLE の約1割に抗リン脂質抗体症候群(anti-phospholipid antibody syndrome: APS)が合併するとされているが、APS による TMA や、全身性硬化症や Sjögren 症候群とのオーバーラップによる TMA を発症することがある。APS では、糸球体毛細血管内の微小血栓から腎動静脈の血栓まで種々の血管レベルでの血栓形成を認めるのが特徴である。

2. 全身性強皮症

全身性強皮症では急激な腎機能の低下をきたすことがあり、強皮症腎クリーゼと呼ばれている。ANCA 関連の半月体形成性腎炎を呈する非高血圧性腎クリーゼも報告されているが、多くは高血圧性腎クリーゼで、血管内皮細胞障害に起因した TMA による急性腎障害を発症する。急激な血管病変の形成によりレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系は systemic に亢進し、著明な高血圧を呈する。この高血圧がさらに血管内皮障害を助長し悪循環を導く。病

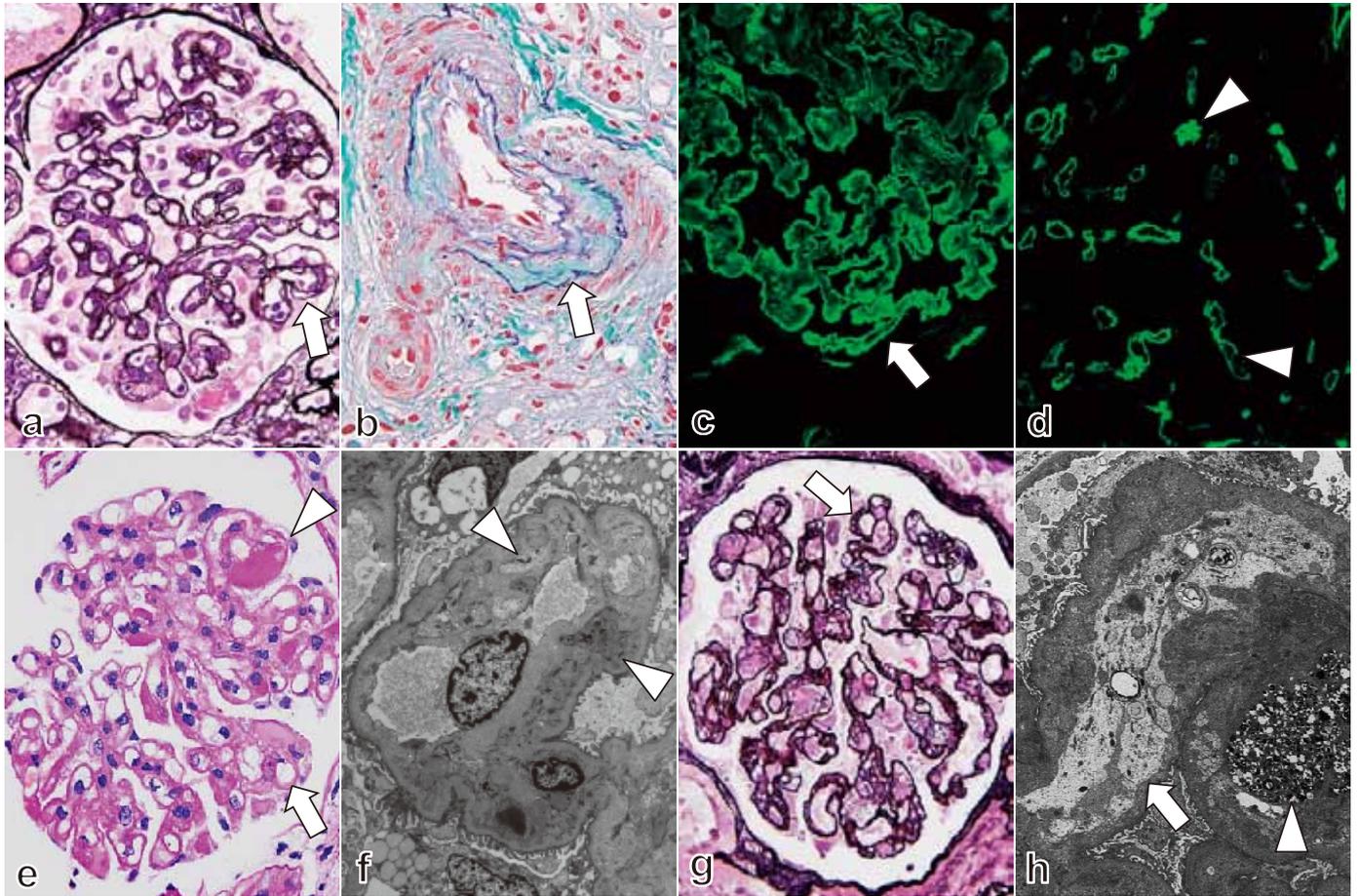


図9 腎移植後 TMA と薬剤性 TMA の病理所見

a, g: PAM 染色, b: EMG 染色, c, d: C4d の蛍光抗体法所見, e: PAS 染色, f, h: 電顕所見, ×7,000

腎移植後の慢性抗体関連型拒絶反応にみられる慢性移植糸球体症(chronic transplant glomerulopathy)は、組織学的には慢性期の TMA 像を呈し、糸球体基底膜のびまん性の二重化(aの矢印)を認める。慢性移植血管症(chronic transplant vasculopathy)は、elastofibrosis を認めない線維性の動脈内膜の肥厚(bの矢印)を認める。C4d はびまん性に糸球体糸球壁(cの矢印)と傍尿細管毛細血管(dの矢印)に陽性像を認めている。抗 VEGF 抗体を用いた生物製剤の副作用の一つに組織学的 TMA がある。滲出性病変(eの矢印)を伴い、糸球体基底膜の二重化(eの矢印)を認める。電顕像では内皮下腔の開大とメサンギウム間入(fの矢印)を認めている。抗癌薬のゲムシタピンにより TMA が発症することがある。糸球体には糸球体基底膜のびまん性の二重化(gの矢印)が見られる。電顕では糸球腔が見られないほどの糸球体内皮細胞の増加や腫大を認めている(hの矢印)。メサンギウム領域に泡沫細胞(hの矢印)も見られる。

理的には悪性高血圧腎症と鑑別することは困難である。

造血幹細胞移植後 TMA

造血幹細胞移植後 TMA(図8)の原因として、移植前の放射線照射、移植片対宿主病(GVHD)予防のためのカルシニューリン阻害薬、移植後の GVHD があげられる。放射線照射によるものは、照射後、数カ月～1年後に発症するものを acute、それ以降を chronic radiation nephropathy とすることが多い。多くは高血圧、蛋白尿、腎機能低下を呈し、進行は比較的緩徐で、臨床的な TMA 症候(血小板減少や溶血性貧血など)を伴わないが、組織学的には TMA の像を呈する¹⁴⁾。GVHD 予防に使用されるカルシニューリン阻害薬

による腎障害や、強い免疫抑制状態によって引き起こされるウイルス感染症による TMA も発症する。腎臓自体が GVHD の標的臓器となり、組織学的に TMA を呈することもある。カルシニューリン阻害薬による TMA は、薬剤の減量または中止をするが、GVHD の場合は免疫抑制薬の再開や増量を検討する。C4d の免疫染色により chronic humoral GVHD が関与したと考えられる TMA も存在し、原因を考慮した病態の把握が必要である¹⁵⁾。

移植腎の TMA

腎移植後にも、拒絶反応を制御するためのカルシニューリン阻害薬による TMA、慢性腎不全に陥った原因疾患の

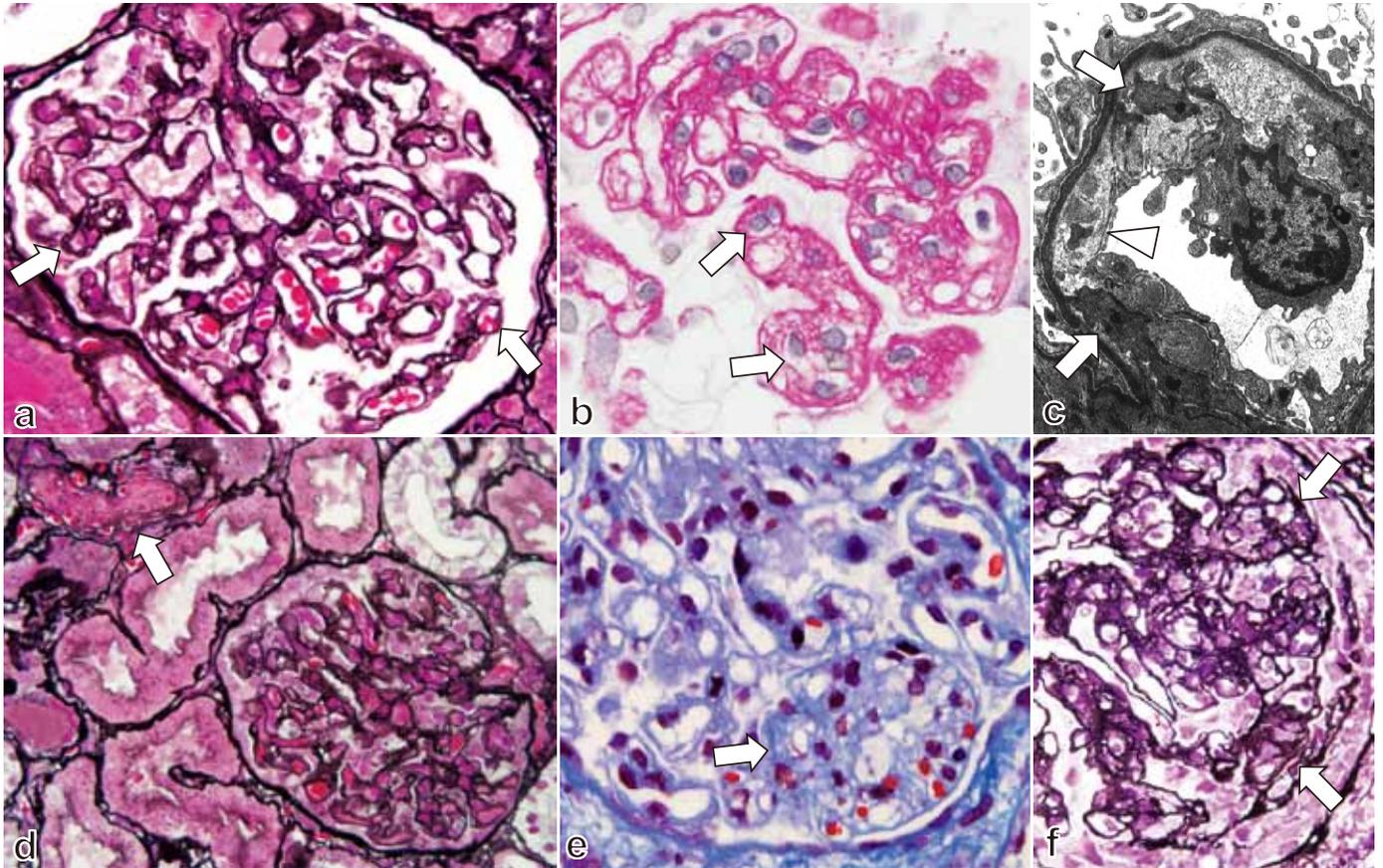


図 10 妊娠関連 TMA の病理所見

a, d, f: PAM 染色, b: PAS 染色, c: 電顕所見, $\times 8,000$, e: Masson 染色

糸球体障害は glomerular endotheliosis (糸球体内皮症) といわれ、係蹄基底膜の二重化 (a の矢印)、内皮細胞の腫大と増加 (b の矢印) を認める。電顕では内皮下腔の浮腫性変化を伴う拡大、糸球体内皮細胞の腫大や fenestra の消失、メサンギウム間入 (c の矢印)、係蹄基底膜の二重化 (c の矢印) を認める。細小動脈に血栓 (d の矢印) を認めることもある。糸球体内皮細胞障害からの二次性メサンギウム融解によるメサンギウム領域の浮腫性開大 (e の矢印) や、時間が経過すると分節性硬化病変 (f の矢印) も形成する。

再燃による TMA、急性や慢性拒絶反応による TMA など、種々の原因による TMA がみられる (図 9)。カルシニューリン阻害薬による場合は、血管攣縮作用や内皮細胞障害作用が原因で、高い薬剤血中濃度が関連している。急性および慢性拒絶反応の場合には、主に抗 MHC 抗体による抗体関連型拒絶反応による内皮細胞障害の場合が多い。免疫抑制薬による TMA であるのか拒絶反応による TMA であるのかで治療が異なるため、病態の評価には注意が必要である。

薬剤性 TMA

前述したカルシニューリン阻害薬以外に抗血小板薬やインターフェロン製剤などによる TMA (図 9) の報告がある。また近年症例数が増加しているものとして、悪性腫瘍の治療に使用される VEGF 阻害薬による TMA があげられる。

ベバシズマブなどの VEGF 阻害薬により、20~64% に尿蛋白、3~36% に高血圧の副作用が出現する¹⁶⁾。血液データは TMA を示唆する所見に乏しいが、病理所見は TMA を呈している。糸球体内の VEGF は糸球体上皮細胞で産生され、基底膜を挟んで裏打ちする内皮細胞の形態や機能の恒常性を維持している。VEGF を阻害することにより、内皮細胞障害が惹起され TMA を発症すると考えられている。悪性腫瘍に対する化学療法による TMA の報告も増加している。

妊娠関連 TMA

妊娠高血圧症 (図 10) では、VEGF 受容体である soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) や TGF- β の受容体の soluble endoglin が胎盤で大量に産生されることで腎臓での

VEGF や TGF- β_1 が減少し、糸球体内皮細胞障害が惹起される。AT1 受容体の自己抗体も形成され胎盤の成熟抑制や高血圧に関連するなど、妊娠高血圧の機序も明らかにされつつある。病理所見は、glomerular endotheliosis (糸球体内皮症) といわれる特徴的な糸球体内皮細胞の腫大、増生、内皮下腔の開大や係蹄基底膜の二重化を認める。

まとめ

微小血管は全身に存在し、微小血管の内皮障害に起因する TMA は全身症状を呈する。特に腎臓は、TMA の主要な標的臓器であり、なかでも解剖学的な構造から生じる圧負荷、大量の血液濾過面であるという特性から、輸入細動脈やその末梢に位置する糸球体毛細血管の内皮細胞障害を呈することが多い。一方で、輸出細動脈や傍尿細管毛細血管、髄質の直血管系など、糸球体や輸入細動脈以外の微小血管には障害がみられないことが多い。糸球体や輸入細動脈の内皮細胞が障害される場合には、原因にかかわらず類似した形態像を呈し、病理学的には TMA としての病態を把握することが可能になる。障害の活動性や程度、急性障害期や慢性修復期の病期を読み取り、予後を推測する。TMA には TTP や HUS、非典型 HUS や原因の明らかな TMA など多くの疾患が含まれている。原因により治療方針や予後が異なるため、正確な原因の把握が診療には必須である。しかし、病理所見からは原因の解明は困難なことが多く、臨床病理学的な詳細な検討が必要になる。TMA の原因や病態の詳細についても依然として不明確な疾患も多い。今後は疾患特異的な所見や、組織学的バイオマーカーの開発などにより、疾患の発症原因をも含む病理診断が可能になるよう、TMA の更なる解明が必要である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文献

1. 非典型溶血性尿毒症症候群診断基準作成委員会. 非典型溶血性尿毒症症候群診断基準. 日腎会誌 2013 ; 55 (2) : 91-93.
2. Moschowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries : a hitherto undescribed disease. Proc NY Pathol Soc 1924 ; 24 : 21-24.
3. Baehr G, Klemperer P, Schifrin A. An acute febrile anemia and thrombocytopenic purpura with diffuse platelet thrombosis of capillaries and arterioles. Trans Assoc Am Physicians 1936 ; 65 : 43.
4. Symmers WS. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia (thrombotic microangiopathy). Br Med J 1952 ; 2 : 897-903.
5. Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, Oechslin R. Hemolytic-uremic syndrome : bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia. Schweiz Med Wochenschr 1955 ; 85 : 905-909.
6. Habib R, Mathieu H, Royer P. Arteriole-capillary thrombotic disease of the kidney in children. Rev Fr Etud Clin Biol 1958 ; 3 : 891-894.
7. Barbour T, Johnson S, Cohny S, Hughes P. Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders. Nephrol Dial Transplant 2012 ; 27 : 2673-2685.
8. D'Agati VD, Jennette JC, Silva FG (eds), American Registry of Pathology. Thrombotic microangiopathies and coagulopathies. Non-neoplastic Kidney Diseases (AFIP : Atlas of Nontumor Pathology). Washington DC, 2005 : 481-516.
9. Fukuda K, Shimizu A, Kaneko T, Masuda Y, Yasuda F, Fukui M, Higo S, Hiramata A, Mii A, Tsuruoka S, Ohashi R, Iino Y, Fukuda Y, Katayama Y. A case of secondary focal segmental glomerulosclerosis associated with malignant hypertension. CEN Case Rep 2013 ; 2 : 68-75.
10. 三井亜希子, 清水 章. Part 1 臨床総論 5 腎病理. 和田隆志, 古市賢吾 (編) : AKI (急性腎障害) のすべて 基礎から臨床までの最新知見, 東京 : 南江堂, 2012 : 38-53.
11. Bomback AS, Appel GB. Pathogenesis of the C3 glomerulopathies and reclassification of MPGN. Nat Rev Nephrol 2012 ; 8 : 634-642.
12. Manenti L, Gnappi E, Vaglio A, Allegri L, Noris M, Bresin E, Pilato FP, Valoti E, Pasquali S, Buzio C. Atypical haemolytic uraemic syndrome with underlying glomerulopathies. A case series and a review of the literature. Nephrol Dial Transplant 2013 ; 28 : 2246-2259.
13. Fujimura Y, Matsumoto M. Registry of 919 patients with thrombotic microangiopathies across Japan : database of Nara Medical University during 1998-2008. Intern Med 2010 ; 49 : 7-15.
14. Laszik ZG, Silva FG. Hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, and other thrombotic microangiopathies. Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (eds) Heptinstall's Pathology of The Kidney. 6th ed, Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2006 : 740-753.
15. Mii A, Shimizu A, Masuda Y, Fujino T, Kaneko T, Utsumi K, Arai T, Ishikawa A, Wakamatsu K, Tajika K, Iino Y, Katayama Y, Fukuda Y. Renal thrombotic microangiopathy associated with chronic humoral graft versus host disease after hematopoietic stem cell transplantation. Pathol Int 2011 ; 61 : 34-41.
16. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, Richardson C, Kopp JB, Kabir MG, Backx PH, Gerber HP, Ferrara N, Barisoni L, Alpers CE, Quaggin SE. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. N Engl J Med 2008 ; 358 : 1129-1136.