

# 糖尿病性腎症と 高血圧性腎硬化症の

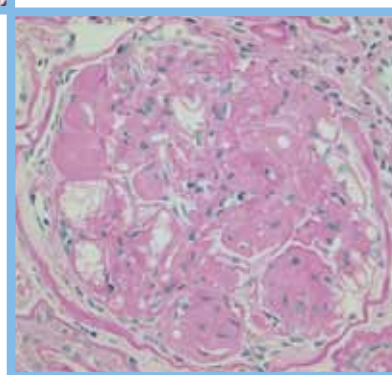
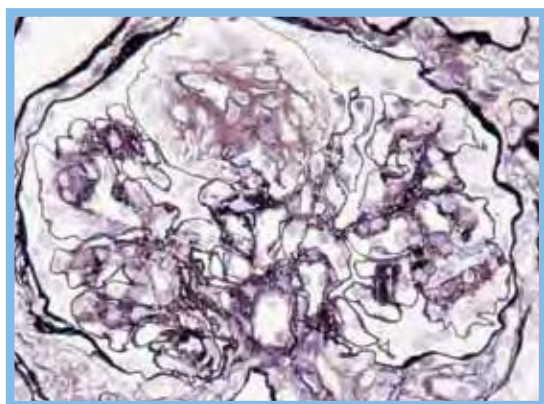
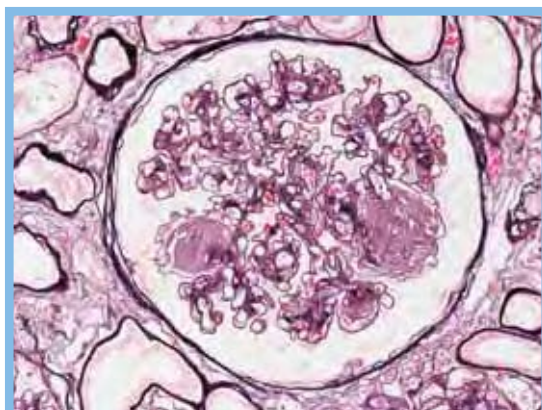
## 病理診断への手引き

監修 ● 和田隆志 湯澤由紀夫  
編集 ● 佐藤 博 鈴木芳樹 北村博司

厚生労働科学研究費補助金

(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業)))

糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診療水準向上と  
重症化防止にむけた調査・研究 研究班 編



# 序 文

透析や移植を必要とする末期腎不全患者は世界的に増加の一途をたどり、人類にとって大きな脅威となっている。そのなかで糖尿病性腎症は、わが国のみならず世界的にも末期腎不全の最大の原因疾患である。しかし、糖尿病性腎症は根本的な治療法が確立されておらず、治療困難な症例も多い。一方で糖尿病性腎症の臨床像は多彩であり、ほかの腎疾患との鑑別をはじめとして正確な診断をするための課題が多く存在する。特に、高齢化が進むなかで、腎硬化症との判別は困難を伴うことも多い。腎の病理所見は、より確実な診断情報をわれわれに与えてくれるという点ではきわめて重要なものである。また、診断だけではなく、将来のブレークスルーにつながる様々な研究にも活用できる点でも貴重である。現時点において、糖尿病性腎症における腎病理診断については、概ね以下のような課題があると考えられる。

第一は、糖尿病性腎症の病理所見に関する定義の統一と、予後との関連における意味づけである。糖尿病性腎症は多彩な病理像を呈することはよく知られているが、それらの定義を明確にすること、および予後や臨床病態と関連づけることが重要である。第二は、糖尿病性腎症の診断における腎病理の位置づけである。すなわち、どのような場合に腎病理診断を必要とするのか、診断のフロー全体の中で位置づけを明確にする必要がある。第三に、将来的な課題として腎病理を補完し、あるいは腎病理に替わりうる診断法の開発、特に新しいバイオマーカーの開発を行うことである。

今回刊行された「手引き」は、これらの課題に対して「厚生労働省糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診療水準向上と重症化防止にむけた調査・研究班（和田隆志班長）」で検討された内容のうち、糖尿病性腎症および腎硬化症の腎病理診断の標準化に関するものの現時点におけるまとめであり、診療に関係する医療者にとって大変有意義なものになると確信している。この「手引き」が大いに活用されんことを心から期待するものである。

2014年11月

一般社団法人日本腎臓学会 理事長  
松尾 清一

# 序 文

糖尿病性腎症は、糖尿病三大合併症の1つであるとともに、腎臓病の領域では二次性糸球体疾患の代表でもある。近年、糖尿病性腎症が注目されるに至った理由は明白である。1998年からわが国の慢性透析療法導入症例原疾患の第1位となり、その後も第1位であり続けていること、また2011年からは慢性透析療法を受けている年末患者数の原疾患の第1位にもなったことがその理由である。

糖尿病性腎症は現在「微量アルブミン尿」の出現で診断され、尿アルブミン値（尿蛋白値）とGFRがその評価項目である。種々のバイオマーカーが開発され、一部は保険適用となっているが、残念ながら尿アルブミン値を超える評価項目となった検査は今のところ存在しない。しかし、「微量アルブミン尿」には問題点も存在することは事実である。特に、症例数がきわめて多い高血圧症でも微量アルブミン尿を呈する症例が少なからず存在することは、糖尿病と高血圧症の合併例での糖尿病性腎症の臨床的診断を困難にしている。

一方、糖尿病性腎症の病理組織像に関しては、1936年のKimmelstiel-Wilsonの報告に遡ることになる。その後、1959年、Gellmanらの分類が発表され、最近では2010年に米国のRenal Pathology Societyから新たな分類が提唱されている。今回、わが国の症例に基づいて、「糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症の病理診断への手引き」が発行されることは、両者の鑑別診断上、画期的なことであると考えられるとともに、糖尿病性腎症の確定診断に広く用いられることが期待される。同時に、今後、糖尿病性腎症の大多数を占める微量アルブミン尿症例の鑑別診断に役立つ「手引き」の作成も期待される。糖尿病では、正常アルブミン尿症例においても病理学的には典型的な糖尿病性腎症の所見を呈する症例が存在することも考慮すると、困難ではあるが、いわゆるResearch Biopsyと病理学的所見を反映するバイオマーカーの開発が必要であると考えられる。その際にも、本「手引き」を活用することが重要であり、将来、「微量アルブミン尿」を超える糖尿病性腎症の臨床的診断法が開発されることを期待している。

2014年11月

一般社団法人日本糖尿病学会 常務理事  
日本糖尿病合併症学会 幹事長  
羽田 勝計

# 序 文

わが国での高血圧有病患者数は、2010年で4,300万人と試算されており、人口の高齢化に伴いさらに増加することが予想されています。一方、このなかで降圧目標に到達している割合は約1/4とも推定されています。したがって、高血圧に伴う重要な臓器障害である「腎硬化症」からCKD→透析へといたる患者数も増加しています。

腎硬化症の透析導入患者数は、糖尿病性腎症、腎炎につき第3位であるのは周知のとおりです。また、糖尿病患者における高血圧の頻度は非糖尿病患者に比べ約2倍であり、高血圧患者においても糖尿病の頻度も2~3倍高く、両者の成因上の関連も指摘されています。したがって、臨床診断上も、腎機能障害がある場合、糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症の合併も多く、他の疾患との鑑別も必ずしも容易でないことがあります。特に高齢者では両者が関与していることも多いと考えられます。しかし、腎生検にまでいたる症例は多くはありません。

このようななか、厚生労働省科学研究費事業の一環としてなされた「糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症の病理診断への手引き」は時宜を得た刊行と考えます。腎硬化症の定義やその発症メカニズムも必ずしも十分には確立しきったものではありませんが、「腎硬化症の病理」の標準化がなされるうえでも、今回の「手引き」は意義のあるものと考えます。さらに、「予後を反映する病理・臨床評価項目によるスコアリング」や「臨床診断フローチャート」等、日常診断上にも利用しやすいと考えます。

本「手引き」が活用され、糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症の予後改善・克服が進むことを祈念するものです。最後に、本研究やレジストリー、さらに「手引き」作成に関与された先生方に敬意を表します。

2014年11月

NPO 法人日本高血圧学会 理事長  
梅村 敏

# 序 文

腎生検病理診断は、腎臓病の病態理解に不可欠な検査である。特に治療介入が必要でその方法が提案できる急性腎疾患や、基礎疾患の判然としない腎機能低下例などでは、臨床的有用性は高い。一方で、不可逆性病変が潜行する慢性腎臓病（CKD）において、腎生検病理診断がもつ意味については、CKD の概念自体がその議論を妨げてきた。

糖尿病性腎症と腎硬化症はCKD の代表であり、その克服は腎臓学において大変重要であることは間違いないが、これらは同じ臨床診断を基盤とするループス腎炎などとは異なり、生検所見に基づいた治療法の提案が明確でなく、臨床情報だけで診断されることも多い。糖尿病性腎症にはいくつかの特徴的な組織所見があり組織分類がなされているが、腎硬化症にはそれがない。現時点において、腎硬化症の病理診断とその臨床的意義についてはいくつかの課題がある。

まず、腎硬化症は、血管障害による腎実質の喪失、と定義されるように、生検標本にはサンプリングエラーが生じやすい。加えて、発症と進行が潜在性で病変が不可逆性であることから、早期に診断できる組織上の分子マーカーの確立が必要である。次に、病理診断クライテリアが明確でないため、組織所見と病態とを連結する研究が十分にはなされていない。特に治療介入を企図する場合、この手続きを踏む必要がある。さらに、腎硬化症が長期の腎内循環動態変動の堆積であることから、腎組織所見からその多様な循環動態を時相も含めてどのように理解すべきであるのかを議論する必要がある。これが、おそらく組織クライテリアの確立や早期診断につながり、ひいては治療介入の確立に反映されると考える。

本書は、糖尿病性腎症と腎硬化症の現状を病理所見からわかりやすく整理したという意味では役に立つであろう。一方で、その克服を目指すならば、腎臓が硬化した現状をドキュメントすることから、新たな方策を考えて研究を進める必要性を痛感し、本書がその契機となることを期待する。

2014年11月

日本腎病理協会 代表世話人  
日本腎臓学会 理事  
長田 道夫



# 目次

要約	1
略語一覧表	5
執筆者	6
研究班	7
<b>第1章 総論</b>	9
1 糖尿病性腎症：臨床的総括	10
2 病理評価表	15
<b>第2章 病理評価各論—定義と解説</b>	19
1 糸球体病変	20
1) 糖尿病性腎症の特異的評価項目	20
1 びまん性病変	20
2 結節性病変	23
3 糸球体基底膜二重化・内皮下腔開大	29
4 滲出性病変	32
5 メサンギウム融解	35
6 糸球体門部小血管増生	37
2) 糖尿病性腎症・高血圧性腎硬化症の共通評価項目	40
1 全節性硬化	40
2 分節性硬化	43
3 糸球体肥大	46
2 尿細管間質病変	48
糖尿病性腎症・高血圧性腎硬化症の共通評価項目	48
1 間質線維化・尿細管萎縮	48
2 間質の細胞浸潤	51
3 細動脈硝子化	54
4 動脈硬化	56
<b>第3章 診断への手引き</b>	61

## 要 約

---

## 要約

このたび、「糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症の病理診断への手引き」を刊行させていただくことになった。

わが国では2013年末の新規透析導入患者のうち、糖尿病性腎症が43.8%、高血圧、高齢化を背景とした腎硬化症が13.0%を占めている。したがって、両疾患の克服は国民の強い願いであり、医学的、社会的に喫緊の課題である。これらを背景に、平成21~23年度に厚生労働科学研究費補助金（腎疾患対策研究事業）「糖尿病性腎症の病態解明と新規治療法確立のための評価法の開発に関する研究」が行われた。日本腎臓学会と密接に関連し、腎臓病総合レジストリーの二次研究として、糖尿病性腎症レジストリーの構築と運用が開始された。加えて、糖尿病性腎症合同委員会により改訂され、平成26年1月に発表された糖尿病性腎症病期分類2014にも寄与した。さらに、平成24年度から、厚生労働科学研究費補助金〔難治性疾患等克服研究事業〔難治性疾患等実用化研究事業（腎疾患実用化研究事業）〕〕「糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診療水準向上と重症化防止にむけた調査・研究」が開始された。本研究は、①糖尿病性腎症レジストリーの拡充と解析、②糖尿病性腎症、高血圧性腎硬化症の重症度を反映する病理診断指針の作成、③バイオマーカーの臨床研究、基盤研究の推進を行い、診療水準向上、重症化予防を行うことを目的にしている。最終的に糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症の予後改善、克服につながることを目指している。

本「糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症の病理診断への手引き」は、これらの成果を盛り込み、日常診療、講義などにおける一助として活用していただけるようにまとめたものである。序文、要約に引き続き、総論として最新の糖尿病性腎症の臨床的総括をしていただく。加えて、今回新たに検討した糖尿病性腎症（表1, 2）、高血圧性腎硬化症（表3）の病理診断にむけた病理学的定義とその病理評価表（表4）を記載し、解説していただく。各論として、病理診断の標準化にむけた各病理評価項目の定義とその病理像のわかりやすいアトラス、予後を反映する病理ならびに臨床評価項目によるスコアリング（図1）を示し、それぞれ解説していただく。この要約では、本手引きのエッセンスを表にて下記に示す。

本手引きが糖尿病性腎症、高血圧性腎硬化症の診断、診療に携わる医師はじめ学生、スタッフにとり日常診療でお役に立ち、糖尿病性腎症、高血圧性腎硬化症の早期診断・治療、予後改善など両疾患の克服につながることを期待している。

末筆ではあるが、研究班、レジストリー等でご指導を賜った関係の皆様に深甚なる謝意を表す。

「糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診療水準向上と重症化防止にむけた調査・研究」研究代表者  
金沢大学大学院医薬保健学系総合研究科血液情報統御学教授

和田 隆志



**表 1** 糖尿病性腎症の病理学的定義

糖尿病性腎症は、糖尿病を有し、その特徴的な病理学的所見を呈し、臨床的ならびに病理学的に他の疾患を除外できるものをいう。

注 1：腎病理所見では、特徴的な光学顕微鏡所見として、びまん性病変、結節性病変、糸球体基底膜二重化・内皮下腔開大、滲出性病変、メサンギウム融解、輸出入細動脈の硝子化を認める。

注 2：電子顕微鏡所見における、糸球体基底膜および尿細管基底膜の肥厚は参考となる。

注 3：血管病変を主体とする腎硬化症ならびに他の腎疾患を合併してもよい。

注 4：糖尿病罹病期間や糖尿病網膜症も参考にする。

注 5：診断に苦慮する場合には、専門医に相談することを推奨する。

**表 2** 糖尿病性腎症の病理学的診断

#### 腎生検の適応

尿蛋白陽性を主体とする検尿異常の患者で、長年の糖尿病歴や糖尿病網膜症を有している場合など、その原因として糖尿病性腎症が強く疑われる場合は、臨床診断の感度が 95% と高く、腎生検による組織診断の意義は乏しい。

ただし、以下の場合は糖尿病性腎症以外の腎疾患の可能性があるため、腎生検の適応がある。

- 1) 糖尿病網膜症を認めない場合。
- 2) 沈渣で多数の変形赤血球や顆粒円柱などの活動性糸球体疾患を示唆する所見を認める場合。
- 3) 腎症の時期に合致しない病態（尿蛋白の出現が糖尿病発症に先行する、急激な尿蛋白の増加、急激な GFR の低下など）を認める場合。



#### 腎生検施行例

①腎病変の評価により診断する。

＜糖尿病性腎症特異的評価項目＞

びまん性病変、結節性病変、糸球体基底膜二重化・内皮下腔開大、滲出性病変、メサンギウム融解、糸球体門部小血管増生。

＜糖尿病性腎症・高血圧性腎硬化症共通評価項目＞

全節性糸球体硬化/虚脱・虚血性糸球体硬化、分節性糸球体硬化、糸球体肥大、間質線維化・尿管萎縮、間質の細胞浸潤、細動脈硝子化、動脈硬化。

②糖尿病性腎症の予後（腎イベント発症、心血管イベント発症、総死亡）に、腎病変が関連する。

⇒臨床評価項目と病理評価項目を組み合わせた予後予測スコアリングにて判断する。

③腎生検の適応の変化（例：腎病変の評価により、早期の治療介入の必要性を判断する）。

**表 3** 高血圧性腎硬化症の病理学的定義

高血圧性腎硬化症は、高血圧を主体とする病理学的所見を呈し、臨床的ならびに病理学的に他の疾患を除外できるものをいう。

注 1：高血圧基準値は、診察室血圧値が 140/90 mmHg 以上とする。

注 2：腎病理所見では、特徴的な光学顕微鏡所見として、全節性硬化、細動脈硝子化、動脈硬化〔小動脈以上（小葉間動脈、弓状動脈）の血管内膜肥厚〕、間質線維化・尿管萎縮を認める。

注 3：高血圧罹病期間や高血圧性眼底所見も参考にする。

注 4：高血圧を伴わない場合でも、加齢や虚血により腎硬化症を呈することがある。

注 5：診断に苦慮する場合には、専門医に相談することを推奨する。

表4 糖尿病性腎症（黄，緑），高血圧性腎硬化症（緑）の病理評価表

	病変部位	病理学的所見の評価項目	Score	Score
糖尿病性腎症に特徴的な所見	糸球体病変	びまん性病変（メサンギウム拡大，基質増加）		0-3
		結節性病変（結節性硬化）		0, 1
		糸球体基底膜二重化・内皮下腔開大		0-3
		滲出性病変		0, 1
		メサンギウム融解		0, 1
		糸球体門部小血管増生		0, 1
糖尿病性腎症，高血圧性腎硬化症の共通所見	糸球体病変	全節性糸球体硬化/虚脱・虚血性糸球体硬化		%
		分節性糸球体硬化		%
		糸球体肥大		0, 1
	尿細管間質病変	間質線維化・尿細管萎縮（IFTA）		0-3
		間質の細胞浸潤		0-3
	血管病変	細動脈硝子化		0-3
		動脈硬化		0-2

<b>病理スコア</b> 1. 基底膜二重化 $\geq$ 25% and/or結節性病変あり 2. 間質細胞浸潤 $\geq$ 25%	<b>臨床スコア</b> 3. eGFR $<$ 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 4. 尿蛋白 $\geq$ 1.0 g/g・Cr 上記項目につき各点1， 3点以上は一律3点とする。
---	---

スコア	発症頻度 (100人年)	95% 信頼区間		観察期間 (人月)	イベント数
0	1.75	0.73	4.21	3420.90	5
1	5.69	3.30	9.80	2741.86	13
2	9.00	5.98	13.54	3066.80	23
3	15.60	11.03	22.05	2462.06	32

図1 糖尿病性腎症における病理スコアリングと腎予後について

# 略語一覧表

略語	欧文	和文
AGE	advanced glycation end product	終末糖化産物
BMI	body mass index	体格指数
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
CVD	cardiovascular disease	心血管疾患
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EMG	Elastica Masson Goldner	エラスチカ・マッソンゴールドナー
EVG	Elastica van Gieson	エラスチカ・ワンギーソン
FSGS	focal segmental glomerulosclerosis	巣状分節性糸球体硬化症
L-FABP	liver-type fatty acid binding protein	肝臓型脂肪酸結合蛋白
GBM	glomerular basement membrane	糸球体基底膜
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
HbA1c	hemoglobin A1c	ヘモグロビンA1c
HE	hematoxylin eosin	ヘマトキシリン・エオジン
HUS	hemolytic uremic syndrome	溶血性尿毒症症候群
IFTA	interstitial fibrosis/tubular atrophy	間質線維化・尿細管萎縮
IL	interleukin	インターロイキン
JNK	c-jun amino-terminal kinase	c-ジュンアミノ末端キナーゼ
NF- $\kappa$ B	nuclear factor-kappa B	核内因子 $\kappa$ B
PAS	periodic acid Schiff	過ヨウ素酸シッフ
PKC	protein kinase C	プロテインキナーゼC
PAM	periodic acid methenamine	過ヨウ素酸メテナミン
RAS	renin-angiotensin system	レニン-アンジオテンシン系
TGF	transforming growth factor	形質変換成長（増殖）因子
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞増殖因子
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮細胞増殖因子受容体

# 執筆者

## 序文

松尾 清一  
羽田 勝計  
梅村 敏  
長田 道夫

## 要約

和田 隆志

## 第1章 総論

糖尿病性腎症：臨床的総括  
病理評価表

槇野 博史  
湯澤由紀夫

## 第2章 病理評価各論, 第3章 診断への手引き

上杉 憲子	上田 善彦	乳原 善文
北村 博司	佐藤 博	清水 美保
鈴木 芳樹	西 慎一	久野 敏
古市 賢吾	三瀬 広記	横山 仁 (五十音順)

## 糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診療水準向上と重症化防止にむけた調査・研究 研究班

### 研究代表者

和田 隆志 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科血液情報統御学 教授

### 研究分担者 (五十音順)

安部 秀斉 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部病態情報医学講座腎臓内科学分野 准教授

北村 博司 国立病院機構千葉東病院臨床研究センター腎病理研究部 部長

佐藤 博 東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野 教授

柴垣 有吾 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 准教授

鈴木 芳樹 新潟大学保健管理センター 教授

羽田 勝計 旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野 教授

槇野 博史 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学 特命教授

松尾 清一 名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学講座 腎臓内科学 教授

丸山 彰一 名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学講座 腎臓内科学 准教授

湯澤由紀夫 藤田保健衛生大学医学部腎内科学 教授

### 研究協力者 (五十音順)

荒木 信一 滋賀医科大学内科学講座糖尿病・腎臓・神経内科 講師（学内）

井関 邦敏 琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部 部長（診療教授）

岩野 正之 福井大学医学部病態制御医学講座腎臓病態内科学領域 教授

上杉 憲子 筑波大学医学医療科腎血管病理 准教授

上田 善彦 獨協医科大学越谷病院病理診断科 教授

乳原 善文 虎の門病院分院腎センター内科・リウマチ膠原病科 部長

木村健二郎 東京高輪病院 病院長

古波蔵健太郎 琉球大学医学部附属病院第三内科 講師

古家 大祐 金沢医科大学糖尿病・内分泌内科学 教授

四方 賢一 岡山大学病院新医療研究開発センター 教授

中村 裕之 金沢大学医薬保健研究域医学系環境生態医学・公衆衛生学 教授

中山 昌明 福島県立医科大学医学部腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座 教授

西 慎一 神戸大学大学院医学研究科腎臓・免疫内科学分野腎臓内科学部門 教授



- 西野 友哉 長崎大学病院腎臓内科 教授  
馬場園哲也 東京女子医科大学糖尿病センター 准教授  
原 茂子 原プレスセンタークリニック 院長  
久野 敏 福岡大学医学部病理学教室 准教授  
古市 賢吾 金沢大学附属病院血液浄化療法部 准教授  
森 潔 京都大学大学院医学研究科メディカルイノベーションセンター特定准教授  
守屋 達美 北里大学健康管理センター 教授  
山縣 邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 教授  
山本 格 新潟大学大学院医歯学総合研究科附属腎研究施設構造病理学分野 教授  
横山 仁 金沢医科大学医学部腎臓内科学 教授  
横山 宏樹 自由が丘横山内科クリニック 院長

# I 総論

---

# 1 糖尿病性腎症：臨床的総括

## はじめに

糖尿病性腎症は糖尿病の三大合併症の1つで、その中でも最も予後を左右するので特に重要な疾患である。日本透析医学会の2013年の統計では、糖尿病性腎症による透析導入患者数は年間15,837名と増加傾向は頭打ちになっているとはいえ、透析導入患者数の43.8%を占めており、われわれが克服すべき疾患である<sup>1)</sup>。

また、徐々に増加しているのが腎硬化症であり、透析導入患者の13%を占めている。腎硬化症は高血圧などによる動脈硬化により惹起されるが、糖尿病性腎症患者の多くは高血圧も合併しており、糖尿病性腎症とオーバーラップしていることが多い。したがって糖尿病性腎症と腎硬化症の鑑別は常に必要である。

## 1. 糖尿病性腎症の診断と腎生検の適応

糖尿病性腎症の診断には、糖尿病の罹病期間が少なくとも5年以上あり、アルブミン尿・蛋白尿を認めることが必要である。軽度の血尿を認めることはあるが、高度の血尿は認めない。糖尿病の合併症は通常は神経障害と網膜症の後に腎症が発症するので、糖尿病性腎症の診断に糖尿病網膜症の存在は参考になる。腎硬化症では腎臓は萎縮しているが糖尿病性腎症では腎腫大を超音波検査などで認める。特に重要なのは検尿によりアルブミン尿を検出する早期診断である<sup>2)</sup>。糖尿病性腎症の診断には臨床経過も重要である。糖尿病発症から持続性蛋白尿出現までの期間が短い、急速に蛋白尿が増加する、持続性の蛋白尿があるにもかかわらず網膜症が認められない、高度の血尿を認める、腎肥大が認められない、など非典型的な場合は腎生検の適応となる。

## 2. 糖尿病性腎症の臨床経過と新たな病期分類

糖尿病性腎症の最初の臨床徴候は糸球体過剰濾過であるが、高齢発症者ではすでに腎機能がある程度低下しており、臨床的に気づかれることは少ない。典型的な経過では糖尿病発症後、次第にアルブミン尿を認め、変動しながら徐々に増加し、30 mg/gCrを超えれば早期腎症である。近年、早期腎症のうちにしっかり治療すれば寛解することが知られてきた。進行すると顕性腎症期に入り典型例ではネフローゼ症候群を呈する。この頃から目に見えて腎機能が低下し、腎不全期へと進行する(図1)<sup>3)</sup>。

このような典型的な症例以外にも、微量アルブミン尿や蛋白尿を呈さずに腎機能が低下する症例も知られていた。また、2012年に新たにCKD重症度分類が策定されたことを受け、糖尿病性腎症合同委員会では、糖尿病性腎症病期分類を改訂した(表1)<sup>4)</sup>。この分類は、本厚生労働省研究班の成績<sup>5)</sup>に基づき予後(腎、心血管、総死亡)を勘案した分類である。

## 3. Progressive renal decliner

糖尿病性腎症の患者には急速に進行する群が存在することは臨床的に気づかれていたが、Krolewskiら<sup>6)</sup>は1型糖尿病に対してその臨床経過に着目しprogressive renal declinerと名づけた。正常アルブミン尿と微量アルブミン尿群において彼らの定義では、血清クレアチニンとシスタチンCを用いて推算したeGFRが1年に3.3%以上の持続的な低下をきたすもので、彼らの検討によると正常アルブミン尿患者の10%、微量アルブミン尿患者の35%に認められたと報告している。蛋白尿群における検討では、約50%の患者が将来透析への移行のリスクがあるとした(late pro-

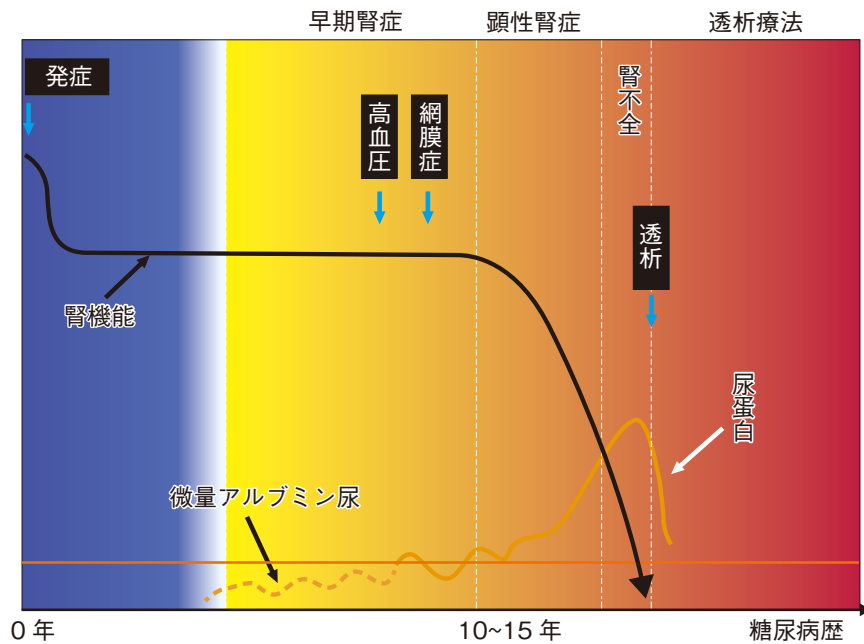


図1 2型糖尿病性腎症の臨床経過<sup>3)</sup>

表1 糖尿病性腎症の病期分類 (改訂)<sup>注1</sup>

病期	尿アルブミン値 (mg/gCr) あるいは 尿蛋白値 (g/gCr)	GFR (eGFR) (mL/分/1.73 m <sup>2</sup> )
第1期 (腎症前期)	正常アルブミン尿 (30未満)	30以上 <sup>注2</sup>
第2期 (早期腎症期)	微量アルブミン尿 (30~299) <sup>注3</sup>	30以上
第3期 (顕性腎症期)	顕性アルブミン尿 (300以上) あるいは 持続性蛋白尿 (0.5以上)	30以上 <sup>注4</sup>
第4期 (腎不全期)	問わない <sup>注5</sup>	30未満
第5期 (透析療法期)	透析療法中	

注1：糖尿病性腎症は必ずしも第1期から順次第5期まで進行するものではない。本分類は、厚生労働省研究班の成績に基づき予後（腎、心血管、総死亡）を勘案した分類である（URL：<http://mhlw-grants.niph.go.jp/>。Wada T, Haneda M, Furuichi K, Babazono T, Yokoyama H, Iseki K, Araki SI, Ninomiya T, Hara S, Suzuki Y, Iwano M, Kusano E, Moriya T, Satoh H, Nakamura H, Shimizu M, Toyama T, Hara A, Makino H：The Research Group of Diabetic Nephropathy. Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Clinical impact of albuminuria and glomerular filtration rate on renal and cardiovascular events, and all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes. Clin Exp Nephrol. 2013 Oct 17. [Epub ahead of print]）

注2：GFR 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満の症例はCKDに該当し、糖尿病性腎症以外の原因が存在し得るため、他の腎臓病との鑑別診断が必要である。

注3：微量アルブミン尿を認めた症例では、糖尿病性腎症早期診断基準に従って鑑別診断を行った上で、早期腎症と判断する。

注4：顕性アルブミン尿の症例では、GFR 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満からGFRの低下に伴い腎イベント（eGFRの半減、透析導入）が増加するため注意が必要である。

注5：GFR 30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満の症例は、尿アルブミン値あるいは尿蛋白値にかかわらず、腎不全期に分類される。

しかし、特に正常アルブミン尿・微量アルブミン尿の場合は、糖尿病性腎症以外の腎臓病との鑑別診断が必要である。

【重要な注意事項】本表は糖尿病性腎症の病期分類であり、薬剤使用の目安を示した表ではない。糖尿病治療薬を含む薬剤特に腎排泄性薬剤の使用に当たっては、GFRなどを勘案し、各薬剤の添付文書に従った使用が必要である。

(2013年12月 糖尿病性腎症合同委員会)

表 2 糖尿病性腎症の早期診断基準 2005 年糖尿病性腎症合同委員会報告

測定対象	尿蛋白陰性か、陽性 (+1 程度) の糖尿病患者		
必須事項	尿中アルブミン	随時尿	30~299 mg/gCr (3 回測定中 2 回以上)
	●採尿条件：なるべく午前中の随時尿を用いる 通院条件によっては、来院後一定の安静時間を経て採尿する、もしくは早朝尿を用いる ●測定方法：アルブミンを免疫測定法で測定し、同時に尿中クレアチニン (Cr) 値も測定する		
参考事項	尿中アルブミン排泄率	24 時間尿	30~299 mg/24 hr
	尿中Ⅳ型コラーゲン値 腎サイズ	時間尿	20~199 $\mu$ g/min 7~8 $\mu$ g/gCr 以上 腎肥大

## &lt;注意事項&gt;

1. 高血圧 (良性腎硬化症)、高度肥満、メタボリックシンドローム、尿路系異常・尿路感染症、うっ血性心不全などでも微量アルブミン尿を認めることがある。
2. 高度の希釈尿、妊娠中・月経時の女性、過度な運動後・過労・感冒などの条件下では検査を控える。
3. 定性法で微量アルブミン尿を判定するのはスクリーニングの場合に限り、後日必ず上記定量法で確認する。
4. 血糖や血圧コントロールが不良な場合、微量アルブミン尿の判定は避ける。

(糖尿病, 48 (10): 757-759, 2005. 日腎会誌, 47 (7): 767-769, 2005. より作表)

gressive renal function decline)。残念ながら腎生検がなされていないので、組織学的な面からの進行の因子は検討されていない。当班の検討課題といえる。

#### 4. 腎症の remission

われわれは INNOVATION において、アルブミン尿が 100~300 mg/gCr の早期糖尿病性腎症患者においてテルミサルタンを用いることにより、80 mg の高用量群では 21.2%、40 mg の低用量群では 12.8% の症例でアルブミン尿の消失を認めている<sup>7)</sup>。

レニン-アンジオテンシン系 (RAS) 阻害薬に加えて集約的治療により糖尿病性腎症が remission したり、心血管病変を抑制することはステノグループによって明らかにされている。Araki らは 2 型糖尿病を 6 年間観察したところ、アルブミン尿期であれば約 50% が remission したと報告している。しかし、3 割の症例が顕性腎症に進行した。寛解した症例の多変量解析の結果、早期治療の開始、RAS 阻害薬の使用、血糖コントロールが良好、収縮期血圧が低い、の 4 項目が明らかとなり、ガイドラインに基づく標準的な治療の実行が重要であることが示された<sup>8)</sup>。

#### 5. アルブミン尿出現前にみられる病理所見と糖尿病性腎症に含まれる腎硬化症所見の重要性

Ekinci ら<sup>9)</sup> は 2 型糖尿病患者 8 例の正常アルブミン尿患者に試験的な腎生検を行い興味深い結果を得ている。8 例のうち 3 例に糖尿病性腎症に特徴的なメサンギウム領域の拡大である糸球体病変を認めた。そのうち 2 例は軽度であったが、1 例は高度であった。したがって、正常アルブミン尿の病期においても症例によってはすでに糖尿病性腎症の糸球体変化は惹起されている。また彼らは 8 例中 6 例に arteriolar hyalinosis を、7 例に arteriosclerosis の高度な血管病変を認めている。この 8 例中 3 例は糖尿病性腎症に特徴的な糸球体病変は有さず、腎硬化症に認められる腎臓内の血管病変と尿細管・間質病変を認めた。加齢と高血圧がこの 3 例の病理所見の要因と考えられる。すなわち、糖尿病性腎症に含まれる腎硬化症所見の重要性を示唆するものである。

#### 6. アルブミン尿の限界と新たなバイオマーカーの開発

アルブミン尿は現在、糖尿病性腎症の早期診断



表3 糖尿病性腎症のバイオマーカー<sup>16)</sup>

糸球体障害の バイオマーカー	Albumin Transferrin TypeIV collagen	尿* 尿* 尿*
尿細管障害の バイオマーカー	$\alpha_1$ -microglobulin $\beta_2$ -microglobulin N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG) Liver-type fatty acid binding protein (L-FABP) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) Kidney injury molecule-1 (KIM-1)	尿* 尿* 尿* 尿* 尿
酸化ストレス バイオマーカー	8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) Pentosidine	尿 血液
炎症バイオマーカー	Orosomucoid Tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) Interleukin-6 (IL-6) Interleukin-18 (IL-18) Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) Soluble CD40 ligand (sCD40L) Nitric oxide (NO) Fetuin-A	尿 血液・尿 血液・尿 血液・尿 血液・尿 血液・尿 血液・尿 血液・尿

\*糖尿病性腎症, 尿細管機能障害, 慢性腎臓病で保険収載されているもの

とその進行, CVD のリスクのマーカーとしても確立されており, 糖尿病性腎症の発症の gold standard である (表2)。しかし, アルブミン尿は高血圧, メタボリックシンドローム, 尿路感染症など, ほかの病態でも認められる。また前述のように, アルブミン尿が出現した時期には糖尿病性腎症に特徴的な病理変化がすでに腎臓に惹起されている症例もある。そこで, より早期の腎症の診断につながったり, 予後をよりよく予知するようなアルブミン尿に代わるさまざまなバイオマーカーの検索が進められている (表3)。

以前, われわれの検討を基に保険適用が取得された尿中IV型コラーゲンの高値例が, GFR の低下速度が速いこと<sup>10)</sup>や, L-FABP 高値例では腎と心血管エンドポイントに達する症例が多いこと<sup>11)</sup>も報告されている。

われわれは糖尿病性腎症の成因として炎症の関与を解明してきた。その一環として, 2型糖尿病患者における尿中・血中の IL-18 の有用性を報告している<sup>12)</sup>。

Krolewski らは1型・2型糖尿病において血中の TNF のレセプターが将来の糖尿病性腎症の病期の進行や透析移行へのよい予知マーカーになると

報告した<sup>13,14)</sup>。

Fetuin-A は肝で分泌される糖蛋白であり, 脂肪細胞やマクロファージからの炎症性サイトカインの分泌を刺激することから, 慢性炎症性疾患のバイオマーカーとしても用いられている。われわれは2型糖尿病性腎症患者の尿サンプルを用いたレクチンマイクロアレイを行い, 尿中 Fetuin-A が腎症の進行とともに上昇することを報告している<sup>15)</sup>。

#### ■■■ 文献 ■■■

- 1) わが国の慢性透析療法の現況 (2013年12月31日現在). 日本透析医学会ホームページ, 2.
- 2) 猪股茂樹, 羽田勝計, 守屋達美, 片山茂裕, 岩本安彦, 塚秀人, 他: 日本糖尿病学会・日本腎臓学会糖尿病性腎症合同委員会: 糖尿病性腎症の新しい早期診断基準. 糖尿病 48: 757-759, 2005
- 3) 榎野博史: 糖尿病性腎症—発症・進展機序と治療. 診断と治療社, 東京, 1999
- 4) 羽田勝計, 宇都宮一典, 古家大祐, 馬場園哲也, 守屋達美, 榎野博史, 他: 糖尿病性腎症病期分類 2014 の策定 (糖尿病性腎症病期分類改訂) について. 日腎会誌 56: 547-552, 2014
- 5) Wada T, Haneda M, Furuichi K, Babazono T, Yokoyama H, Iseki K et al; The Research Group of

- Diabetic Nephropathy, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan : Clinical impact of albuminuria and glomerular filtration rate on renal and cardiovascular events, and all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Nephrol* 18 : 613-620, 2014
- 6) Krolewski AS, Gohda T, Niewczas MA : Progressive renal decline as the major feature of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Clin Exp Nephrol* 18 : 571-583, 2014
  - 7) Makino H, Haneda M, Babazono T, Moriya T, Ito S, Iwamoto Y et al : INNOVATION Study Group : Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30 : 1577-1578, 2007
  - 8) Araki S, Haneda M, Sugimoto T, Isono M, Isshiki K, Kashiwagi A et al : Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 54 : 2983-2987, 2005
  - 9) Ekinci EI, Jerums G, Skene A, Crammer P, Power D, Cheong KY et al : Renal structure in normoalbuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function. *Diabetes Care* 36 : 3620-3626, 2013
  - 10) Araki S, Haneda M, Koya D, Isshiki K, Kume S, Sugimoto T et al : Association between urinary type IV collagen level and deterioration of renal function in type 2 diabetic patients without overt proteinuria. *Diabetes Care* 33 : 1805-1810, 2010
  - 11) Araki S, Haneda M, Koya D, Sugaya T, Isshiki K, Kume S et al : Predictive effects of urinary liver-type fatty acid-binding protein for deteriorating renal function and incidence of cardiovascular disease in type 2 diabetic patients without advanced nephropathy. *Diabetes Care* 36 : 1248-1253, 2013
  - 12) Nakamura A, Shikata K, Hiramatsu M, Nakatou T, Kitamura T, Wada J et al : Serum interleukin-18 levels are associated with nephropathy and atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28 : 2890-2895, 2005
  - 13) Gohda T, Niewczas MA, Ficociello LH, Walker WH, Skupien J, Rosetti F et al : Circulating TNF receptors 1 and 2 predict stage 3 CKD in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 23 : 516-524, 2012
  - 14) Niewczas MA, Gohda T, Skupien J, Smiles AM, Walker WH, Rosetti F et al : Circulating TNF receptors 1 and 2 predict ESRD in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 23 : 507-515, 2012
  - 15) Inoue K, Wada J, Eguchi J, Nakatsuka A, Teshigawara S, Murakami K et al : Urinary fetuin-A is a novel marker for diabetic nephropathy in type 2 diabetes identified by lectin microarray. *PLoS One* 8 : e77118, 2013
  - 16) Moresco RN, Sangoi MB, De Carvalho JA, Tatsch E, Bochi GV : Diabetic nephropathy : traditional to proteomic markers. *Clin Chim Acta* 421 : 17-30, 2013

## 1. 病理評価表作成の経緯

日本透析医学会の2013年の統計では、末期腎不全に至り維持透析療法を導入される原疾患として最多は糖尿病性腎症（43.8%）であり、高血圧や高齢を背景にした高血圧性腎硬化症は13.0%と3番目で、近年増加傾向となっている<sup>1)</sup>。糖尿病性腎症が増加している背景として、全世界的に糖尿病患者が増加しており、その合併症である腎症が増加していることが予想される。また高血圧性腎硬化症が増加している背景には、高齢化に伴う動脈硬化症の増悪が関連していることが予想される。しかし、いずれの疾患も、慢性糸球体腎炎に比べて日常臨床腎生検が行われることがまれであり、病理学的な検討は十分に行われていないのが現状である。また、臨床的に糖尿病性腎症においても、高血圧性腎硬化症の病理像を主体とする症例も認められる。腎硬化症は高血圧等による動脈硬化により惹起されるが、糖尿病性腎症の多くは高血圧も合併しており、高血圧性腎硬化症の病理所見のオーバーラップをしばしば認める。したがって糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症の鑑別は臨床上重要である。

これらの背景を踏まえ、糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症の病理を共通の基準で評価するために、それぞれの病理評価項目および予後解析のための病理スコアを掲載した病理評価表（表）を作成した。

## 2. 評価項目の選定基準

病理評価表作成に関しては、従来の報告〔糖尿病性腎症<sup>2-10)</sup>、高血圧性腎硬化症<sup>11-16)</sup>〕を参考にして、研究班独自に糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症に特徴的な病理評価項目を選定した。広く臨床現場で利用していただくことを目的に、今回の病理評価表は光学的顕微鏡所見を中心に採用し、

電子顕微鏡的所見は参考所見にとどめることにした。糖尿病性腎症の特徴的な病理学的所見として、びまん性病変、結節性病変、糸球体基底膜二重化・内皮下腔開大、滲出性病変、メサンギウム融解、輸出入細動脈の硝子化を採用した。また、電子顕微鏡所見における糸球体基底膜および尿細管基底膜の肥厚は診断の参考となる。高血圧性腎硬化症に特徴的な病理学的所見として、全節性硬化、細動脈硝子化、動脈硬化〔小動脈以上（小葉間動脈、弓状動脈）の血管内膜肥厚〕、間質線維化・尿細管萎縮を採用したが、これらは糖尿病性腎症にも認められ両者に共通の病理所見である。

糸球体病変に関しては、糖尿病性腎症に特徴的な病理評価項目（びまん性病変、糸球体基底膜二重化・内皮下腔開大、滲出性病変、結節性病変、メサンギウム融解・微小血管瘤、および糸球体門部小血管増生）と、糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症共通の項目（全節性糸球体硬化/虚脱・虚血性糸球体硬化、分節性糸球体硬化、および糸球体肥大）に分けて記載した。間質、血管病変に関しては、糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症で共通の評価項目を用いた。間質病変の評価項目は、間質線維化・尿細管萎縮、および間質の細胞浸潤を採用し、血管病変の評価項目は、細動脈硝子化、および動脈硬化を採用した。

各病変の病理学的評価に関しては、それぞれの病理所見に対して、スコア化による半定量評価、病変の有無による定性評価、%表記による半定量評価の3種類のいずれかの方法を採用した。病理スコア化に関しては、それぞれの病理項目により4段階評価・2段階評価を行い、必要に応じて病変の広がりをも%評価とした。各病理項目に関しては、解説とともに特徴的な病理アトラスを呈示した。各病理スコア化についても代表的な画像を付け評価しやすいようにした。

**表** 病理評価表

黄色：糸球体病変；糖尿病性腎症のみ  
 灰色：糸球体病変；糖尿病性腎症と腎硬化症共通  
 緑色：尿細管間質病変；糖尿病性腎症と腎硬化症共通  
 桃色：血管病変；糖尿病性腎症と腎硬化症共通

**糖尿病性腎症評価項目**

病変部位	病理学的所見の評価項目	Score	Score	Score の定義
糸球体病変 (糖尿病性腎症のみ)	びまん性病変 (メサンギウム拡大, 基質増加)		0-3	0 メサンギウム拡大がほとんどない, 1 メサンギウム拡大 ≤ 毛細血管腔, 2 メサンギウム拡大 = 毛細血管腔, 3 メサンギウム拡大 ≥ 毛細血管腔
	糸球体基底膜二重化・内皮下腔開大		0-3	最も所見の強い糸球体における二重化の% (係蹄末梢部分で評価) : 0 (<10%), 1 (10-25%), 2 (25-50%), 3 (≥50%)
	滲出性病変		0, 1	0 (なし), 1 (あり)
	結節性病変 (結節性硬化)		0, 1	0 (なし), 1 (あり) 全標本中に 1 カ所でもあれば, ありとする。結節の大きさは問わない
	メサンギウム融解・微小血管瘤		0, 1	0 (なし), 1 (あり)
	糸球体門部小血管増生		0, 1	0 (なし), 1 (あり) 全標本中に 1 カ所でもあれば, ありとする
糸球体病変 (糖尿病性腎症, 腎硬化症共通)	全節性糸球体硬化/虚脱・虚血性糸球体硬化		%	全糸球体数に占める全節性糸球体硬化/虚脱・虚血性糸球体硬化を認める糸球体数の割合
	分節性糸球体硬化		%	全糸球体数に占める分節性糸球体硬化を認める糸球体数の割合
	糸球体肥大		0, 1	250 μm 以上の糸球体 0 (なし), 1 (あり)
尿細管間質病変 (糖尿病性腎症, 腎硬化症共通)	間質線維化・尿細管萎縮 (IFTA)		0-3	0 (no IFTA), 1 (<25%), 2 (25-50%), 3 (≥50%)
	間質の細胞浸潤		0-3	0 (no cell infiltration), 1 (<25%), 2 (25-50%), 3 (≥50%)
血管病変 (糖尿病性腎症, 腎硬化症共通)	細動脈硝子化		0-3	0 (硝子化なし), 1 (1 個以上の細動脈に部分的な硝子化), 2 (50%程度の硝子化), 3 (50%以上の硝子化または, 部分的でも全層性の硝子化)
	動脈硬化		0-2	0 (内膜肥厚なし), 1 (内膜肥厚があり内膜/中膜 < 1), 2 (内膜肥厚があり内膜/中膜 ≥ 1) 動脈硬化の評価には EVG 染色を加えることが望ましい

**腎硬化症評価項目**

病変部位	病理学的所見の評価項目	Score	Score	Score の定義
糸球体病変 (糖尿病性腎症, 腎硬化症共通)	全節性糸球体硬化/虚脱・虚血性糸球体硬化		%	全糸球体数に占める全節性糸球体硬化/虚脱・虚血性糸球体硬化を認める糸球体数の割合
	分節性糸球体硬化		%	全糸球体数に占める分節性糸球体硬化を認める糸球体数の割合
	糸球体肥大		0, 1	250 μm 以上の糸球体 0 (なし), 1 (あり)
尿細管間質病変 (糖尿病性腎症, 腎硬化症共通)	間質線維化・尿細管萎縮 (IFTA)		0-3	0 (no IFTA), 1 (<25%), 2 (25-50%), 3 (≥50%)
	間質の細胞浸潤		0-3	0 (no cell infiltration), 1 (<25%), 2 (25-50%), 3 (≥50%)
血管病変 (糖尿病性腎症, 腎硬化症共通)	細動脈硝子化		0-3	0 (硝子化なし), 1 (1 個以上の細動脈に部分的な硝子化), 2 (50%程度の硝子化), 3 (50%以上の硝子化または, 部分的でも全層性の硝子化)
	動脈硬化		0-2	0 (内膜肥厚なし), 1 (内膜肥厚があり内膜/中膜 ≥ 1), 2 (内膜肥厚があり内膜/中膜 ≥ 1) 動脈硬化の評価には EVG 染色を加えることが望ましい



- a) スコア化による半定量評価病理項目：びまん性病変，糸球体基底膜二重化・内皮下腔開大，間質線維化・尿管萎縮 (IFTA)，間質の細胞浸潤，細動脈硝子化，動脈硬化
- b) 病変の有無による定性評価病理項目：結節性病変，滲出性病変，メサンギウム融解・微小血管瘤，糸球体門部小血管増生，糸球体肥大
- c) %表記による半定量評価病理項目：全節性糸球体硬化，分節性糸球体硬化

病理分科会では，臨床データに基づいた糖尿病性腎症（240例），高血圧性腎硬化症（192例）計432例の腎生検標本を独自に登録し，これらの病理標本について上記の病理評価を行った。さらに，予後解析のために，それぞれの病変の進行度にスコア化した定量評価を加えた基準案を作成した。

今回の病理評価表が，実臨床の場で糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症の鑑別診断に貢献し，さらに病理スコア化により両疾患の予後解析に寄与することを期待する。

#### ■■■ 文献 ■■■

- 1) わが国の慢性透析療法の現況（2013年12月31日現在）. 日本透析医学会ホームページ, 2
- 2) Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, et al : Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 21 : 556-563, 2010
- 3) Gellman DD, Pirani CL, Soothill JF, Muehrcke RC, Kark RM : Diabetic nephropathy : a clinical and pathologic study based on renal biopsies. *Medicine (Baltimore)* 38 : 321-367, 1959
- 4) Okada T, Nagao T, Matsumoto H, Nagaoka Y, Wada T, Nakao T. Histological predictors for renal prognosis in diabetic nephropathy in diabetes mellitus type 2 patients with overt proteinuria. *Nephrology (Carlton)* 17 : 68-75, 2012
- 5) Suzuki D, Takano H, Toyoda M, Umezono T, Uehara G, Sakai T, et al : Evaluation of renal biopsy samples of patients with diabetic nephropathy. *Intern Med* 40 : 1077-1084, 2001
- 6) 岡田知也, 松本 博, 中尾俊之, 長岡由女, 山田親行, 篠 朱美, 他 : 顕性糖尿病性腎症における病理組織学的所見と蛋白尿との関連. *日腎会誌* 41 : 475-485, 1999
- 7) Suzuki Y, Ueno M, Hayashi H, Nishi S, Satou H, Karasawa R, et al : A light microscopic study of glomerulosclerosis in Japanese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus : the relationship between clinical and histological features. *Clin Nephrol* 42 : 155-162, 1994
- 8) Takazakura E, Nakamoto Y, Hayakawa H, Kawai K, Muramoto S : Onset and progression of diabetic glomerulosclerosis : a prospective study based on serial renal biopsies. *Diabetes* 24 : 1-9, 1975
- 9) Wada T, Furuichi K, Sakai N, Iwata Y, Yoshimoto K, Shimizu M, et al : Up-regulation of monocyte chemoattractant protein-1 in tubulointerstitial lesions of human diabetic nephropathy. *Kidney Int* 58 : 1492-1499, 2000
- 10) Saito Y, Kida H, Takeda S, Yoshimura M, Yokoyama H, Koshino Y, et al : Mesangiolytic lesions in diabetic glomeruli : its role in the formation of nodular lesions. *Kidney Int* 34 : 389-396, 1988
- 11) Erten S, Gungor O, Sen S, Ozbek SS, Kircelli F, Hoscoskun C, et al : Nephrosclerosis and carotid atherosclerosis : lessons from kidney donor histology. *Nephrology (Carlton)* 16 : 720-724, 2011
- 12) Rule AD, Amer H, Cornell LD, Taler SJ, Cosio FG, Kremers WK, et al : The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Ann Intern Med* 152 : 561-567, 2010
- 13) Marcantoni C, Ma LJ, Federspiel C, Fogo AB : Hypertensive nephrosclerosis in African Americans versus Caucasians. *Kidney Int* 62 : 172-180, 2002
- 14) Tracy RE, Ishii T : What is 'nephrosclerosis' ? lessons from the US, Japan, and Mexico. *Nephrol Dial Transplant* 15 : 1357-1366, 2000
- 15) Fogo A, Breyer JA, Smith MC, Cleveland WH, Ago-doa L, Kirk KA, et al : Accuracy of the diagnosis of hypertensive nephrosclerosis in African Americans : a report from the African American Study of Kidney Disease (AASK) Trial. *AASK Pilot Study Investigators. Kidney Int* 51 : 244-252, 1997
- 16) Takebayashi S, Kiyoshi Y, Hisano S, Uesugi N, Sasatomi Y, Meng J, et al : Benign nephrosclerosis : incidence, morphology and prognosis. *Clin Nephrol* 55 : 349-356, 2001



## Ⅱ 病理評価各論 一定義と解説

---

# 1 びまん性病変

## 定義

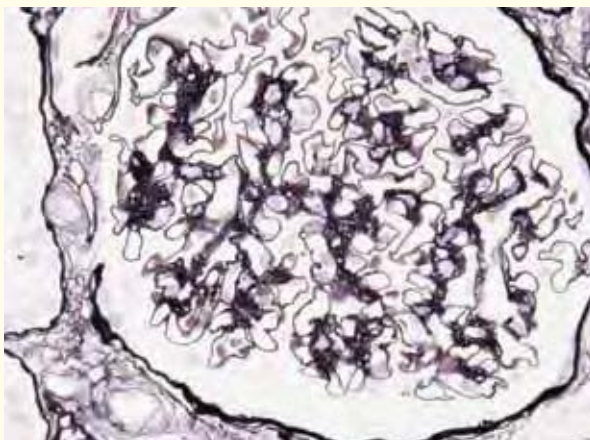
- メサンギウム領域が基質の増加により拡大している。
- 病変は標本内の大多数の糸球体に出現し、糸球体全体に広がる。

## 判定基準

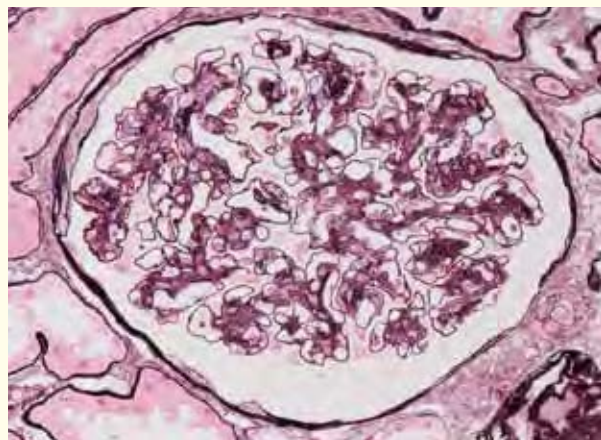
0～3 で判定する。

- 0：メサンギウム拡大がほとんどない
- 1：拡大したメサンギウム領域が毛細血管腔より小さい
- 2：拡大したメサンギウム領域が毛細血管腔とほぼ同じ
- 3：拡大したメサンギウム領域が毛細血管腔より大きい

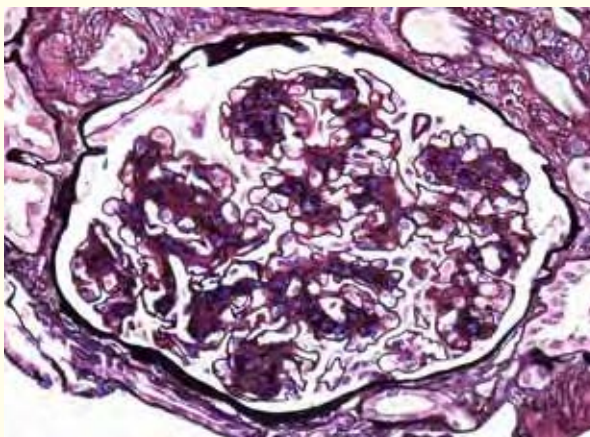
A



B



C



### Legend of figures

- A：メサンギウム拡大<毛細血管腔
- B：メサンギウム拡大=毛細血管腔
- C：メサンギウム拡大>毛細血管腔

## 1. 概念・定義

糖尿病性腎症を代表する糸球体病変の1つである硬化性病変は、びまん性病変と結節性病変に大別することができる。いずれの病変も細胞外基質の増加・蓄積によりもたらされる。

びまん性病変は糸球体基底膜 (GBM) の肥厚とメサンギウム拡大よりなっている。病変は標本内のほぼすべての糸球体にみられ、かつ糸球体全体に広がっている。すなわち、病変が diffuse かつ global な分布を示すことが特徴である。

GBM の肥厚は糖尿病の発症約2年後より出現し、罹病期間とともに次第に厚さを増す<sup>1)</sup>。病変が進行し肥厚が顕著となれば光顕にて認識できるようになるが、早期では光顕にて変化を認識することは困難であり、電顕による観察が診断にあつては必要となる。2010年に Renal Pathology Society (RPS) より提唱された糖尿病性腎症の分類では、GBM の肥厚は電顕を用いた形態計測において、「GBM の厚さが9歳以上の男性で430 nm、女性は395 nm を超える」場合と定義している<sup>2)</sup>。本手引きでは光顕所見を対象としているため、「GBM 肥厚」は項目の1つとして取り上げていない。しかし、電顕にてGBM の肥厚が確認できれば、糖尿病性腎症と診断する重要な手掛りの1つとなる。

メサンギウム拡大は基質の増加によりメサンギウム領域が広がったものであり、通常はさまざまな程度にGBM の肥厚を随伴している。メサンギウム拡大の定義は、上述のRPSにより提唱された分類<sup>2)</sup>ならびにIgA腎症のOxford分類<sup>3)</sup>に準じ、「メサンギウムにおける細胞外基質の増加により、糸球体の少なくとも2つの分葉においてメサンギウム基質の幅がメサンギウム細胞の核2個分を超える」ものとする。病変はメサンギウム拡大を認めないものから高度の拡大を認めるものまで、上述の判定基準に従い4段階に評価を加える。なお、判定は血管極領域ないしその近傍ではなく末梢のメサンギウム領域にて行う。

## 2. 病理所見

メサンギウム領域全体にPAS染色では赤紫色、PAM染色にて黒色に染色される細胞外基質が増加している病変であり、糖尿病に認める糸球体病変の1つとしてSpühlerとZollingerにより1943年にはじめて報告された。メサンギウム細胞増多は目立たないことが多い<sup>4)</sup>が、病変の初期ではときに細胞数の増加を認めることがある。ただし、増殖性変化が目立つ場合には、IgA腎症や感染性糸球体腎炎をはじめ、何らかの糸球体腎炎が存在している可能性を考慮すべきである。

病変の進行とともにGBMの肥厚を伴い基質の増加は次第に顕著となるが、糸球体係蹄の基本構築は保持されており構造の改築を伴うことはない。びまん性病変は結節性病変よりも頻度が高く、より早期から出現すること、巣状分節性の分布を示す結節性病変においてもその背景にはさまざまな程度のびまん性病変を伴っていることなどより、びまん性病変は結節性病変に先行して形成されたとの考え方が支持されている<sup>5~7)</sup>。

## 3. 臨床的事項

糖尿病性腎症に出現する糸球体病変のうち最も早期に現れる病変はGBMの肥厚であり、電顕にて把握することができる。一方、メサンギウム拡大は早期より光顕にて認識できる糸球体病変の1つである。腎移植を受けた糖尿病患者では移植後平均7年後に、メサンギウム拡大を認めると指摘されている<sup>7)</sup>。さらに、比較的血糖のコントロールの良好な症例 (HbA1c 7%以下) でも非糖尿病症例に比し有意にメサンギウム拡大を示すこと、メサンギウム拡大はHbA1cの値に正相関することが示されており、病変形成への高血糖の関与が示唆される。

1型糖尿病においてメサンギウム拡大は糖尿病発症後4~5年後より出現し、罹病期間とメサンギウム拡大の程度は相関する。さらに、1型糖尿病においてはメサンギウム拡大の程度はGFRと逆相関を示すほか、尿中アルブミン排泄率や高血圧

とも関連があると報告されている<sup>8)</sup>。しかし、2型糖尿病においては必ずしもこれらのパラメーターと強い関連は認められず、2型糖尿病は高血糖以外の多様な因子の影響を受けていることを反映しているものと考えられている<sup>9)</sup>。

■ ■ ■ 文献 ■ ■ ■

- 1) Perrin NE, Torbjörnsdotter TB, Jaremko GA, Berg UB : The course of diabetic glomerulopathy in patients with type I diabetes : A 6-year follow-up with serial biopsies. *Kidney Int* 69 : 699-705, 2006
- 2) Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB et al : Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 21 : 556-563, 2010
- 3) Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society, Roberts IS, Cook HT, Troyanov S, Alpers CE, Amore A, Barratt J et al : The Oxford classification of IgA nephropathy : pathology definitions, correlations, and reproducibility. *Kidney Int* 76 : 546-556, 2009
- 4) Steffes MW, Schmidt D, McCrery R, Basgen JM : Glomerular cell number in normal subjects and in type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 59 : 2104-2113, 2001
- 5) Mason RM, Wahab NA : Extracellular matrix metabolism in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 14 : 1358-1373, 2003
- 6) Hong D, Zheng T, Jia-qing S, Jian W, Zhi-hong L, Leishi L : Nodular glomerular lesion : a later stage of diabetic nephropathy?. *Diabetes Res Clin Pract* 78 : 189-195, 2007
- 7) Nyumura I, Honda K, Tanabe K, Teraoka S, Iwamoto Y : Early histologic lesions and risk factors for recurrence of diabetic kidney disease after kidney transplantation. *Transplantation* 94 : 612-619, 2012
- 8) Najafian B, Alpers CE, Fogo AB : Pathology of human diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol* 170 : 36-47, 2011
- 9) Fioretto P, Mauer M : Histopathology of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 27 : 195-207, 2007



## 2 結節性病変

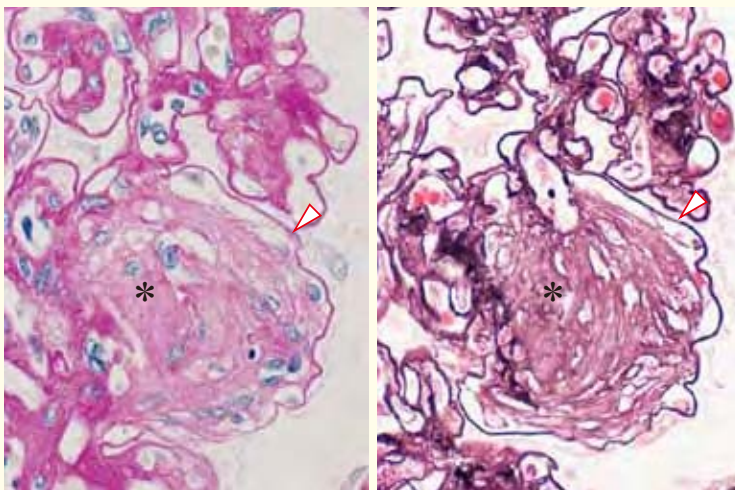
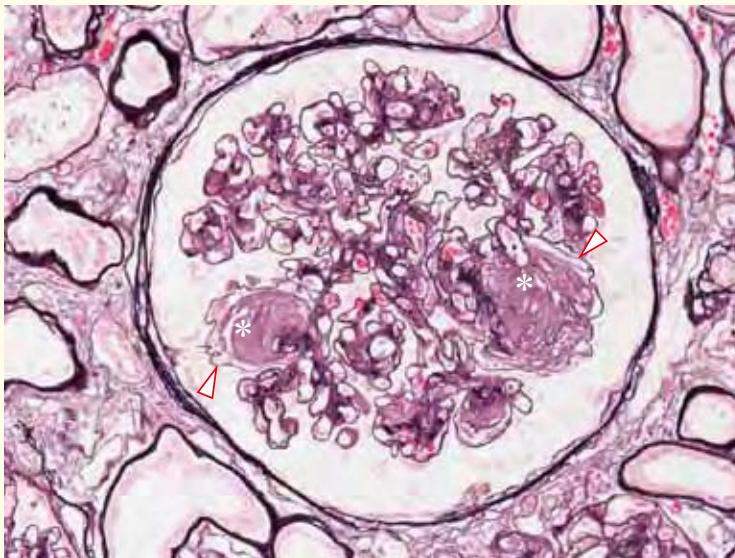
### 定義

- メサンギウム領域が基質の増加により類円形に拡大している。
- 病変の辺縁に糸球体毛細血管が保持されていない。

### 判定基準

全標本中に 1 カ所でもあれば、ありとする。

0 (なし), 1 (あり)



### Legend of figures

基質が増加しメサンギウム領域が類円形に拡大し、本来の糸球体係蹄構築が保持されていない(矢頭)。典型的な結節では、周囲のメサンギウム領域と比較するとPAS染色やPAM染色の染色性が低下していることが多い(\*)。

## 1. 概念・定義

結節性病変は細胞外基質の蓄積によりメサンギウム領域が類円形に拡大したもので、糖尿病性腎症に最も特徴的で診断的価値の高い病変の1つである。糖尿病腎におけるこの病変の存在は、1936年にPaul KimmelstielとClifford Wilsonにより8例の剖検例での検討を通じてはじめて報告された<sup>1)</sup>。当初はメサンギウムの概念が確立しておらず、Kimmelstielらは病変を毛細血管と毛細血管の間を埋める特異的な硬化性変化として「intercapillary glomerulosclerosis」と表現した。1950年代になりメサンギウムの概念の確立や電子顕微鏡の開発などにより、病変の主体はメサンギウムにおける基質の増加・蓄積であることが明らかとなっている。Kimmelstielらはこの類円形ないし卵円形の硬化巣を「intercapillary glomerulosclerosis」と記載したが、現在ではKimmelstiel-Wilson nodule (K-W 結節) ないし nodular lesion (結節性病変) と呼称している。

結節の組織像は形成過程の時期などにより若干異なっているが、硬化が進行した典型的な結節では基質の蓄積とともにメサンギウム細胞が乏しくなり、細胞成分は結節辺縁部のみにみられるか、ほとんど無細胞性となる。このような結節ではPAS染色では染色性が低下するほか、PAM染色においても黒色ではなく暗褐色に染色されることが多い<sup>2)</sup>。

びまん性病変も結節性病変も、メサンギウム領域に細胞外基質が蓄積・増加することにより形成された病変である。大型で細胞成分が乏しくなった典型的な結節では、結節かどうかの判断に迷うことは少ないが、比較的小型の病変では高度のびまん性病変との鑑別がしばしば問題となる。2010年に米国腎臓学会誌に発表された糖尿病性腎症の分類では、びまん性のメサンギウム拡大と結節性病変が分類項目として取り上げられているが、両者の鑑別点については詳細に触れられておらず、不明瞭なままである<sup>3)</sup>。本手引きにおいては、結節性病変を「基質が増加しメサンギウム領域が類

円形に拡大するとともに、本来の糸球体係蹄の構築が保持されていない（認められない）病変」と定義する。高度のびまん性病変との相違点については、「びまん性病変と結節性病変の鑑別」の項にて詳述する。

## 2. 病理所見

糸球体の硬化性病変はびまん性病変と結節性病変に大別するのが一般的であり、いずれもメサンギウム基質の増加・蓄積によりもたらされる。びまん性病変が糸球体全体に拡がり、かつ病変が標本内の大多数の糸球体にびまん性に認められるのに対し、結節性病変では巣状の分布を示すことが多く、結節の数は糸球体によりさまざまである。1個のこともあれば数個に及ぶものもあり、その大きさもいろいろである。正常糸球体ではメサンギウム基質はIV型コラーゲンを主体とし、ラミニン、フィブロネクチン、ヘパラン硫酸などより構成されている。一方、結節性病変ではIV型コラーゲン、ラミニン、フィブロネクチンに加え、V型コラーゲン、VI型コラーゲンも増加する。VI型コラーゲンは正常糸球体ではほとんど認めないが、糖尿病性腎症では硬化とともに蓄積する。硬化が進行した典型的な結節性病変ではIV型コラーゲンに代わってVI型コラーゲンの発現が強くなり、同部ではPAS染色、PAM染色の染色性が低下する<sup>2)</sup>。

結節性病変では類円形～卵円形にメサンギウム領域が拡大するが、結節の大小にかかわらず、ほとんどすべての結節の内部には長円形から裂隙状の管腔構造を認める<sup>4)</sup>。この管腔は内皮細胞マーカーであるCD34が陽性を示すほか、電顕では内腔面を覆う内皮細胞を確認することができる。すなわち、結節内部に濾過面のない特異な毛細血管が存在していることになる<sup>4)</sup>。一方、結節の辺縁では結節を花冠状に取り囲む狭小化した管状構造をしばしば認める。この管状構造にはCD34に対する免疫染色や、電顕検索においても内皮細胞の裏打ちは確認できない。すなわち、結節の辺縁に存在している管腔は毛細血管ではなく、開大した



内皮下腔である<sup>4)</sup>。

### 3. 臨床的事項

結節性病変は糖尿病の罹患歴と密接な関連をもつ。1型糖尿病では発症後15～20年で出現する。2型糖尿病においても罹患歴が長くなるに従い、結節性病変が出現する頻度が高くなり、20年以上の経過を有する場合にはほぼすべての糖尿病性腎症例に認めるとされている<sup>5)</sup>。同時に、結節性病変を有する症例では結節性病変のない症例に比較し、腎機能や蛋白尿などの指標が有意に悪化するとともに、糖尿病性網膜症の出現頻度も高くなりより重症化する<sup>5)</sup>。

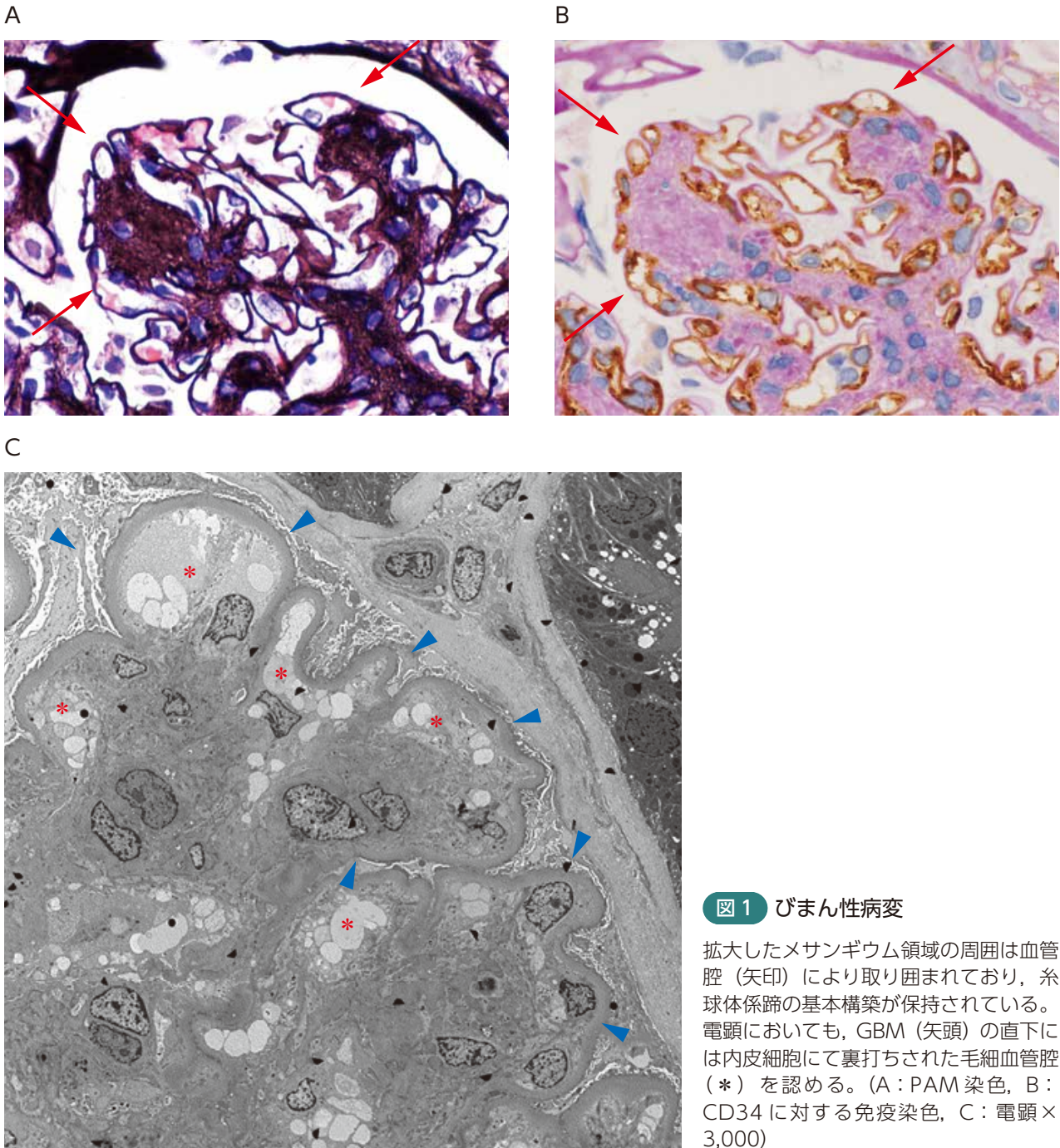
結節性病変はKimmelstiel-Wilson nodule (K-W 結節)とも呼ばれ、糖尿病性腎症を代表する病変の1つである。しかし、結節性病変を認めれば、ただちに糖尿病性腎症とはならない。糖尿病腎に認める結節性病変に類似した結節が出現する疾患は多岐にわたる。慢性期の膜性増殖性糸球体腎炎のほか、アミロイドーシスや軽鎖沈着症、fibrillary glomerulonephritis, immunotactoid glomerulopathy, fibronectin nephropathyなどの糸球体沈着症、チアノーゼ性先天性心疾患に伴う糸球体病変など多彩な疾患が鑑別にあがる<sup>6,7)</sup>。さらに、背景に上記の疾患を認めないにもかかわらず、K-W 結節に酷似する結節を示す idiopathic nodular sclerosis (ING) という疾患概念も提唱されている。INGは喫煙や長期間の高血圧と密接な関連があるとされており、持続的な内皮細胞障害が病変形成に関与しているのではないかと推測されている<sup>7)</sup>。結節性病変を認めるにもかかわらず、糖尿病歴が明らかでない場合や短い場合は、上記の疾患を念頭に置き臨床病理学的に鑑別を行うことが必要となる。

### 4. びまん性病変と結節性病変の鑑別

びまん性病変と結節性病変はいずれもメサンギウム基質の増加、蓄積によりもたらされた病変である。本手引きでは、びまん性病変(メサンギウム拡大)を0～3の4段階に評価している。

「メサンギウム領域が毛細血管腔よりも小さい」とするScore 1の場合や、細胞成分がほとんどなくなった大型の結節を認める場合には、びまん性病変か結節性病変かの判断に苦慮することはほとんどない。しかし、「メサンギウム領域が毛細血管腔よりも大きい」病変の場合、Score 3のびまん性病変とするのか結節性病変とするのかがときに問題となる。成書<sup>8,9)</sup>では、びまん性病変と結節性病変について各々の病変の特徴を詳細に記載しているものの、両者の異同についてはほとんど触られていない。2010年に提唱された糖尿病性腎症の分類においては、球状硬化糸球体が半数以下で、そのほかの糸球体に典型的な結節性病変を認めればClass III、メサンギウム拡大があればClass IIとしている。しかし、病変を分類するうえで鍵となるこれらの変化に対する鑑別点については、明確に言及されていない<sup>3)</sup>。

びまん性病変では拡大したメサンギウム領域が係蹄腔の大きさを超えても、その辺縁には糸球体毛細血管が存在しており、毛細血管とメサンギウムの基本的な構築は保持されたままである。結節性病変は、従来から2種類あることが指摘されており、simple noduleとcomplicated noduleなどと呼称されている<sup>10)</sup>。Simple noduleはI型結節ともいわれ、基質が蓄積し結節状を呈するに至ったものであり、びまん性病変の進展により形成されたものとされている。一方、II型結節とも呼ばれるcomplicated noduleは層状構造を有する結節で、細胞が少ない大型の結節がその典型像となる。Simple noduleでは、糸球体毛細血管は病変の周囲に保たれており、びまん性病変と同様である(図1)。しかし、complicated noduleでは拡大したメサンギウム領域の周囲には毛細血管腔は認められない。GBMの直下には管状構造を認めるものの、内皮細胞を認識するCD34などに対する免疫染色や電顕による検索にても、内皮細胞の裏打は確認できない。血管腔はスリット状の管状構造や長円形～楕円形の管腔構造を呈して結節の内部に位置している。大型の典型的な結節のみならず、びまん性病変と鑑別を要するような小型の結節にお



**図1** びまん性病変

拡大したメサンギウム領域の周囲は血管腔（矢印）により取り囲まれており，糸球体糸蹄の基本構築が保持されている。電顕においても，GBM（矢頭）の直下には内皮細胞にて裏打ちされた毛細血管腔（\*）を認める。（A：PAM染色，B：CD34に対する免疫染色，C：電顕×3,000）

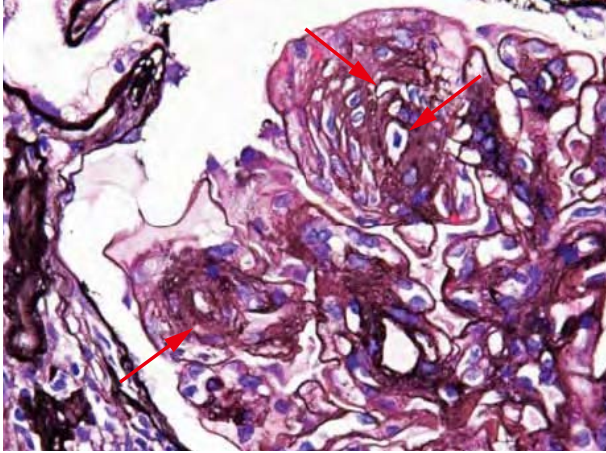
いても，毛細血管は結節内部にあり，辺縁には認められない（図2）。

Simple nodule ないし I 型結節とされる結節は糸球体糸蹄の基本構築が保持されており，びまん性病変の延長線上にある病変とみなすことができる。一方，complicated nodule ないし II 型結節は糸球体糸蹄の構築の改変を伴っており，simple nodule とは異なる病態が存在するものと考えられる。そこで，本手引きでは，病変の周囲の毛細

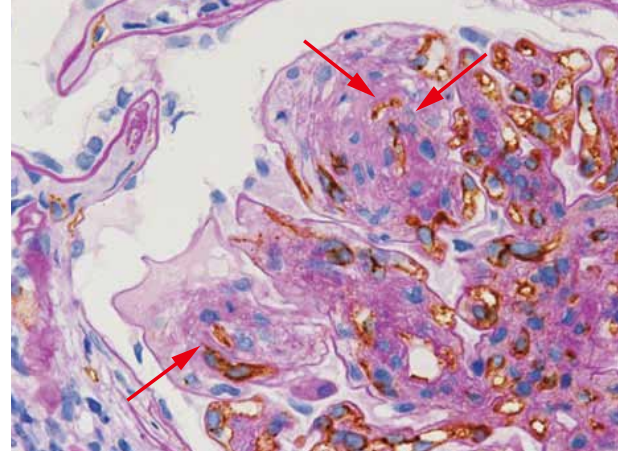
血管腔の位置に着目し糸球体糸蹄構築の改変を伴った後者を結節性病変とし，糸球体糸蹄の構築が保持されている前者をびまん性病変と分類する。なお，PAS 染色ならびに PAM 染色では，前者の病変は PAS ないし PAM 染色陽性を示すが，後者の病変では染色性が低下する。これは，病変内への VI 型コラーゲン蓄積の有無と関連した変化であるとされている<sup>2)</sup>。両者の鑑別にあたっては，病変の PAS 染色や PAM 染色の染色態度も参考と



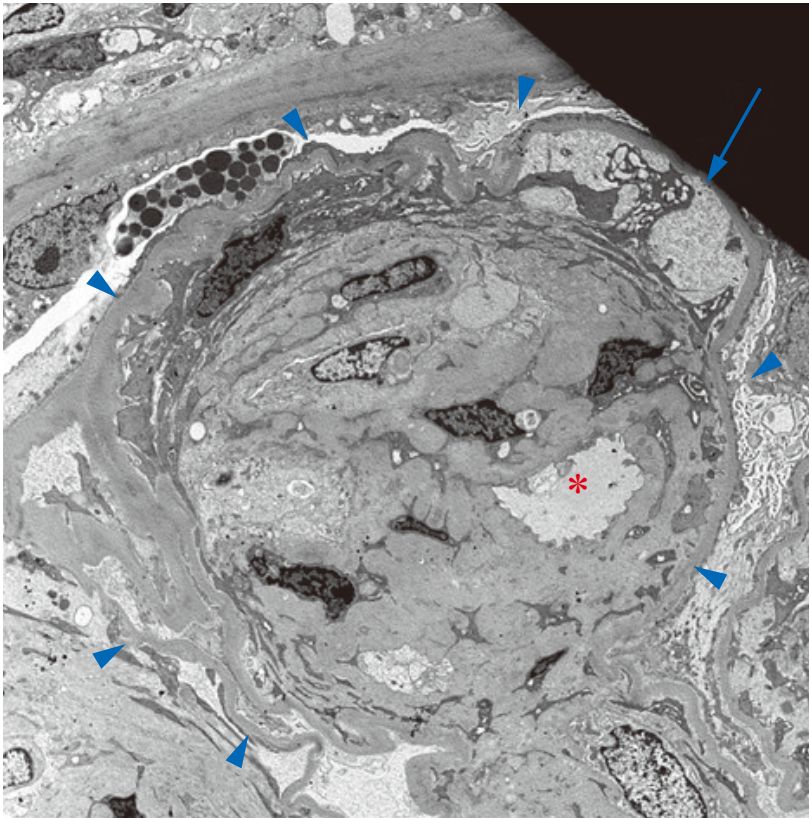
A



B



C



**図2** 結節性病変

結節性病変では本来の糸球体糸球体の構築が保たれていない。結節の内部には管腔構造(矢印)を認める。この管腔(矢印)は免疫染色にてCD34が陽性で、電顕では結節内に血管腔(\*)を確認できる。一方、結節の辺縁に管状構造を認めるが、CD34陽性の内皮細胞は認めない。電顕においても辺縁の管状構造(大矢印)には内皮細胞の裏打ちを確認できない。(A: PAM染色, B: CD34に対する免疫染色, C: 電顕×3,000, 矢頭: GBM)

なる。

■■■ 文献 ■■■

- 1) Kimmelstiel P, Wilson C : Intercapillary lesions in the glomeruli of the kidney. *Am J Pathol* 12 : 83-97, 1936
- 2) Wada T, Shimizu M, Yokoyama H, Iwata Y, Sakai Y, Kaneko S et al : Nodular lesions and mesangiolytic in diabetic nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 17 : 3-9, 2013
- 3) Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB et al : Pathologic classification

of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 21 : 556-563, 2010

- 4) 北村博司 : 糖尿病性腎症. 腎生検病理アトラス, 第2版, 東京医学社, 東京, 2010, pp149-154
- 5) Hong D, Zheng T, Jia-qing S, Jian W, Zhi-hong L, Lei-shi L : Nodular glomerular lesion : a later stage of diabetic nephropathy? *Diabetes Res Clin Pract* 78 : 189-195, 2007
- 6) Raparia K, Usman I, Kanwar YS : Renal morphologic lesions reminiscent of diabetic nephropathy. *Arch*

Pathol Lab Med 137 : 351-359, 2013

- 7) Nasr SH, D'Agati VD : Nodular glomerulosclerosis in the nondiabetic smoker. *J Am Soc Nephrol* 18 : 2032-2036, 2007
- 8) Olson JL, Laszik ZG : Diabetic nephropathy. In Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM et al (eds) : *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, 6th ed, vol. 1, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007, pp803-852
- 9) Laszik ZG, Haragsim L : Metabolic diseases of the kidney. In Zhou XJ, Laszik Z, Nadasdy T et al (eds) : *Silva's Diagnostic Renal Pathology*, Cambridge, 2009, pp277-287
- 10) Stout LC, Kumar S, Whorton EB : Focal mesangiolytic and the pathogenesis of the Kimmelstiel-Wilson nodule. *Hum Pathol* 24 : 77-89, 1993



### 3 糸球体基底膜二重化・内皮下腔開大

#### 定義

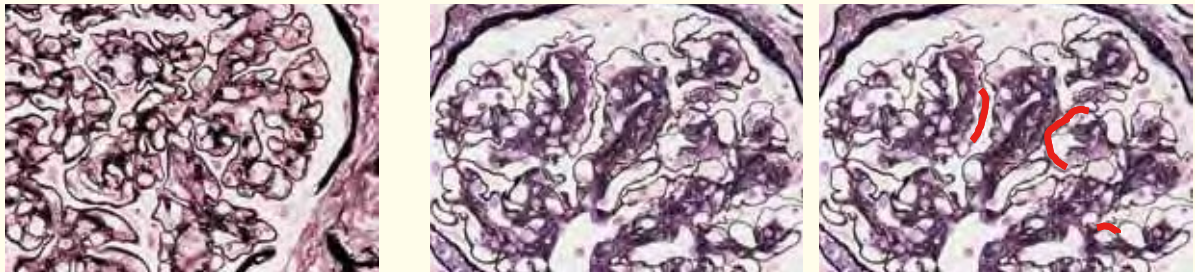
- ・内皮細胞障害に伴って、内皮下腔への血漿成分の滲み込みを基盤とする。
- ・糸球体基底膜二重化・内皮下腔開大は糖尿病性腎症の比較的早期より認める。

#### 判定基準

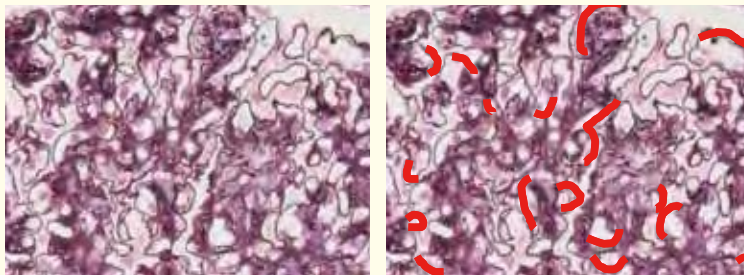
最も所見の強い糸球体における二重化の割合（%）（係蹄末梢部分で評価）を0～3で判定する。

- 0：糸球体基底膜の二重化の割合が10%未満
- 1：糸球体基底膜の二重化の割合が10%以上25%未満
- 2：糸球体基底膜の二重化の割合が25%以上50%未満
- 3：糸球体基底膜の二重化の割合が50%以上

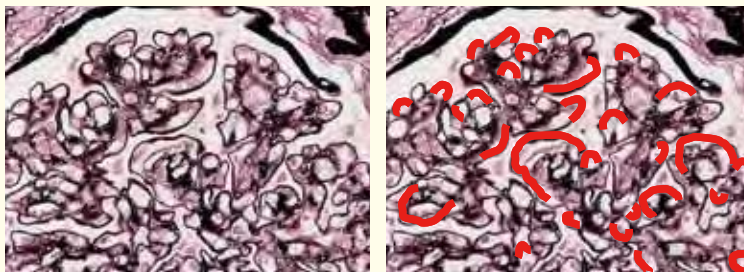
1 (10～25%)



2 (25～50%)



3 (≥50%)



#### Legend of figures

糸球体基底膜の二重化・内皮下腔の開大およびその程度を図に示す。図の赤い部分が糸球体基底膜の二重化・内皮下腔開大を示す。

## 1. 概念・定義

糸球体基底膜の二重化・内皮下腔開大の定義は、内皮下腔が浮腫状に拡大し、基底膜の新生を伴い、糸球体基底膜が二重の輪郭を示すことである<sup>1,2)</sup>。メサンギウム間入や赤血球の露出が随伴して観察されることがある。本病変は糖尿病性腎症あるいは高血圧性腎硬化症に特異的ではない。炎症を基盤とする糸球体腎炎でも認められる。膜性増殖性糸球体腎炎を代表として、ほかに感染後急性糸球体腎炎、IgA腎症、紫斑病性腎炎、ループス腎炎などにおいても観察される<sup>3,4)</sup>。これらの腎疾患では、主にメサンギウム間入に伴って生じる病変である。糖尿病性腎症、高血圧性腎硬化症、移植腎、血栓性微小血管症などに認める糸球体基底膜の二重化は内皮細胞障害を基盤とする<sup>1~4)</sup>。

糖尿病性腎症あるいは高血圧性腎硬化症では内皮細胞障害に伴って、血漿成分が内皮下腔に滲み込んで、内皮下の浮腫をきたし、内皮下腔の開大を示す<sup>1,2)</sup>。内皮細胞は糸球体基底膜緻密層から剝離し、経過とともに再生内皮細胞が内面を被覆すると、その内皮細胞から産生された細胞外基質が基底膜様物質（新生基底膜）となって、糸球体基底膜の二重化として確認することができる。糖尿病性腎症では結節型であれ、びまん性型であれ、糸球体係蹄の内皮下腔の開大を認める。糸球体係蹄の一部に認めることもあるが、糸球体係蹄の全体に及ぶこともある<sup>2)</sup>。この糸球体内皮下腔の開大は糖尿病性腎症の比較的早期より出現し、経過とともに次第にこの幅が拡大し、糸球体係蹄全体に進展する。

また、この病変は糖尿病性腎症にみられるメサンギウム融解やfibrin cap形成にも関連している。糖尿病性腎症の典型的な病理像である結節性病変の形成に関して、メサンギウム融解の関与が示唆されている<sup>5)</sup>。したがって糖尿病性腎症では内皮下腔開大および糸球体基底膜の二重化は、糖尿病性腎症の糸球体硬化症の初期病変として重要である。

## 2. 病理所見

内皮下腔が浮腫状に開大し、基底膜の新生を伴い糸球体基底膜が二重の輪郭を示す。

## 3. 臨床的事項

糸球体基底膜の二重化・内皮下腔開大は、高血糖による内皮細胞障害を基盤として生じる病変である。糸球体内皮細胞の血管腔側の表面はglycocalyxで覆われていて、glycocalyxはヘパラン硫酸グリコサミニノグリカン鎖を伴って陰性に荷電したプロテオグリカンから構成されている<sup>6)</sup>。糖尿病状態に曝されると、高血糖により糸球体内皮細胞は障害され、ヘパラン硫酸グリコサミニノグリカンの生合成が障害される<sup>7)</sup>。陰性荷電が減弱すると、内皮細胞の選択的透過性に障害をきたす<sup>8,9)</sup>。したがって、内皮下腔へ血漿成分の滲み込みが生じ、糸球体基底膜二重化・内皮下腔開大へとつながる。

糖尿病性腎症の蛋白尿は内皮細胞障害の直接的な影響あるいは内皮細胞一ポドサイト連関の障害が原因とされている<sup>10)</sup>。糖尿病性腎症の早期ではポドサイトに発現するVEGFと内皮細胞に発現するVEGFR-2の増加が糖尿病性腎症の進展に関与していることが示唆されている<sup>10)</sup>。糖尿病における蛋白尿の出現は糸球体病変のみならず、間質病変の重症化につながる。糸球体基底膜二重化・内皮下腔開大の拡がりの程度が増すことで、蛋白尿が増加することが推測される。糖尿病性腎症の早期病変であるこの病変は、糖尿病性腎症の進行病変を考えるうえで重要な病変である。

### ■■■ 文献 ■■■

- 1) 山中宣昭：糖尿病性糸球体硬化症とその進展. 腎と透析 51 巻増刊号（糖尿病性腎症のすべて）：209-216, 2001
- 2) 北村博司：糖尿病性腎症の組織分類. 日本腎臓学会・腎病理診断標準化委員会編集：腎生検病理診断標準化への指針, 東京医学社, 東京, 2005, pp167-174
- 3) Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG(eds): Heptinstall's Pathology of the Kidney, 6th ed, Lippin-



- cott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007
- 4) 日本腎臓学会・腎病理診断標準化委員会, 日本腎病理協会編集: 腎生検病理アトラス, 東京医学社, 東京, 2010
  - 5) Saito Y, Kida H, Takeda S, Yoshimura M, Yokoyama H, Koshino Y et al : Mesangiolysis in diabetic glomeruli : its role in the formation of nodular lesions. *Kidney Int* 34 : 389-396, 1988
  - 6) Camici M : Renal glomerular permselectivity and vascular endothelium. *Biomed Pharmacother* 59 : 30-37, 2005
  - 7) Singh A, Fridén V, Dasgupta I, Foster RR, Welsh GI, Tooke JE et al : High glucose causes dysfunction of the human glomerular endothelial glycocalyx. *Am J Physiol Renal Physiol* 300 : F40-F48, 2011
  - 8) Haraldsson B, Nyström J, Deen WM : Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. *Physiol Rev* 88 : 451-487, 2008
  - 9) Haraldsson B, Nyström J : The glomerular endothelium : new insights on function and structure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 21 : 258-263, 2012
  - 10) Advani A, Gilbert RE : The endothelium in diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 32 : 199-207, 2012

## 4 滲出性病変

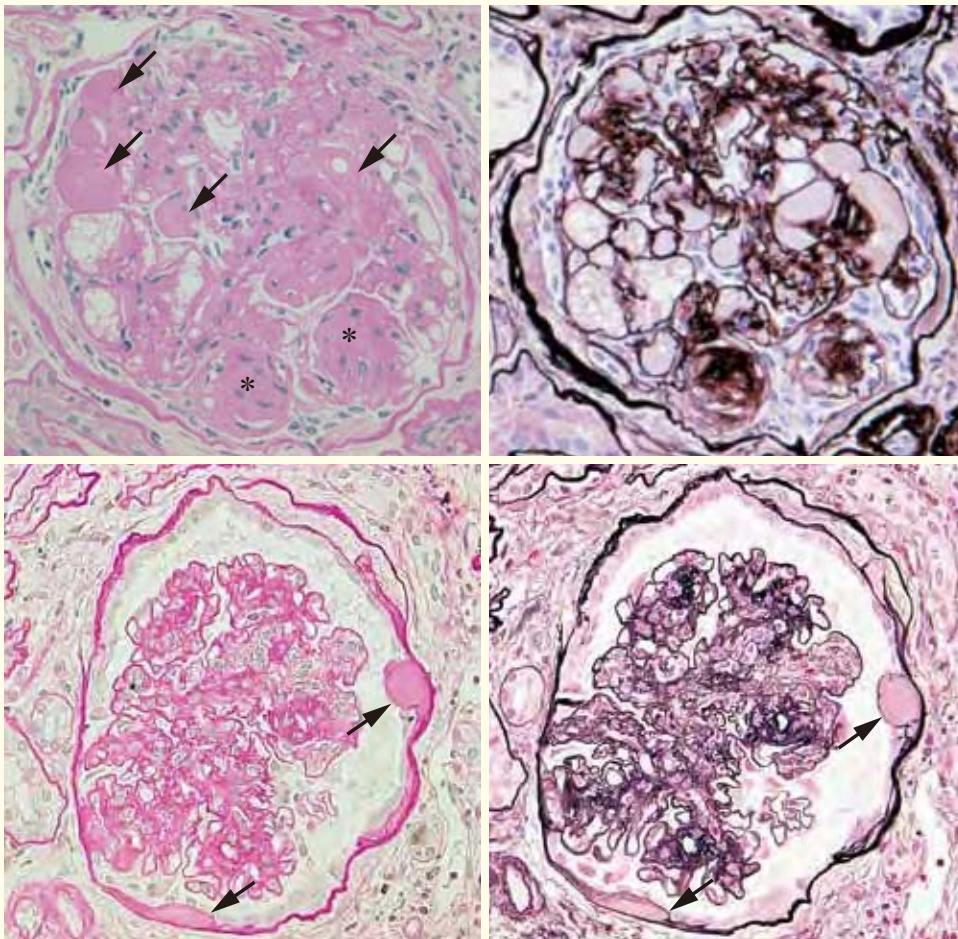
### 定義

- 血漿成分の滲み込みから成ると考えられている無構造物質が、糸球体の内皮下腔 (fibrin cap) やボウマン嚢上皮下腔 (capsular drop) に貯留している。

### 判定基準

全標本中に 1 カ所でもあれば、ありとする。

0 (なし), 1 (あり)



### Legend of figures

PAS 染色陽性, PAM 染色で陰性となる血漿成分が内皮下腔へ滲み出し貯留している。糸球体係蹄壁の内皮細胞と基底膜の間に半球状に貯留しているものが fibrin cap と呼ばれるものである (上図矢印)。

ボウマン嚢上皮とボウマン嚢基底膜の間に貯留しているものは capsular drop と呼ばれる (下図矢印)。PAM 染色を組み合わせることで陽性となる結節性病変 (\*) との鑑別は容易になる。

## 1. 概念・定義

滲出性病変とは主に血漿蛋白や脂肪で構成されたものが腎細動脈、係蹄、ボウマン嚢、または近位尿細管の内皮下腔へ滲み出し貯留したものを指す<sup>1)</sup>。古典的には“exudative lesion”といわれるが、厳密には壁内への滲出液のため、壁外への滲出を指す“exudative”でなく壁内への滲出を指す“insudative lesion”というべきである<sup>1,2)</sup>。ボウマン嚢上皮とボウマン嚢基底膜の間にみられる病変は capsular drop ともいわれ、一方で糸球体係蹄壁の内皮細胞と基底膜の間に半球状に貯留しているものは fibrin cap と呼ばれる。この後者の用語に関しても、厳密には fibrin 成分を含まないため糸球体係蹄腔への“hyalinosis”とすべきであるという意見もある<sup>1,2)</sup>。

## 2. 病理所見

Capsular drop, fibrin cap いずれも半球状の沈着物として認められることが多いが、その実体は均質でエオジン好性、無細胞性のヒアリンである。細動脈の hyalinosis と同様、PAS 染色で陽性、PAM 染色で陰性となる。PAS 染色では、糖尿病性腎症の特徴的所見とされる結節性病変と紛らわしいことがあるが、結節性病変では PAM 染色で陽性となることに加え、PAM 染色によってボウマン嚢や係蹄腔が明瞭になるため鑑別が容易になる<sup>3)</sup>。

## 3. 臨床的事項

滲出性病変は糖尿病性腎症の特徴的な腎病理所見の1つであるが、その特異性は必ずしも高くなく、高血圧性腎硬化症や巣状糸球体硬化症といったほかの腎疾患でも認められる<sup>1)</sup>。糖尿病のない腎疾患の5.3%で滲出性病変を認めたという報告もある<sup>4)</sup>。

この病変の正確な生成機序は不明であるが、内皮障害や循環動態の変動が関与している可能性が報告されている<sup>5)</sup>。また、より進行した糖尿病性腎症で認められやすく、糸球体や間質の線維化・

尿細管の萎縮の進展との相関も強い<sup>6)</sup>。古典的な報告では糖尿病性腎症の約60%で認められるとされているが、近年のわが国からの報告では2型糖尿病かつ微量および、顕性アルブミン尿を有する集団において37~60%の頻度で認められている<sup>6-8)</sup>。一方で同様の正常アルブミン尿を有する集団においては、2%でしか認められていない<sup>8)</sup>。

滲出性病変の腎予後に与える影響に関して、わが国からの報告では、糖尿病性腎症に特徴的な糸球体・間質・血管病変の有無やスコアで調整しても滲出性病変は独立した腎予後（透析導入またはeGFRの50%低下）因子であることが証明されている<sup>8)</sup>。一方で、腎生検時の主要臨床パラメーター（尿蛋白量やeGFRなど）で調整したときの、透析導入という腎予後に対するハザード比は1.5倍（滲出性病変なしに対して）であり、統計学的に有意ではなかった<sup>6)</sup>。このほか、心血管イベントや生命予後に対する影響も検討されているが、上記同様、腎病理所見のみの多変量解析の結果では、滲出性病変はこれらのイベントに対する独立した因子とはならなかった<sup>8)</sup>。

### ■■■ 文献 ■■■

- 1) Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB et al : Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 21 : 556-563, 2010
- 2) Najafian B, Alpers CE, Fogo AB : Pathology of human diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol* 170 : 36-47, 2011
- 3) Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (eds) : *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, 6th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007, pp816-817
- 4) Stout LC, Kumar S, Whorton EB : Insudative lesions—their pathogenesis and association with glomerular obsolescence in diabetes : a dynamic hypothesis based on single views of advancing human diabetic nephropathy. *Hum Pathol* 25 : 1213-1227, 1994
- 5) Olson JL, de Urdaneta AG, Heptinstall RH : Glomerular hyalinosis and its relation to hyperfiltration. *Lab Invest* 52 : 387-398, 1985
- 6) Mise K, Hoshino J, Ubara Y, Sumida K, Hiramatsu R,

- Hasegawa E et al : Renal prognosis a long time after renal biopsy on patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 29 : 109-118, 2014
- 7) Bloodworth JM, Jr. : A re-evaluation of diabetic glomerulosclerosis 50 years after the discovery of insulin. *Hum Pathol* 9 : 439-453, 1978
- 8) Shimizu M, Furuichi K, Toyama T, Kitajima S, Hara A, Kitagawa K et al : Long-term outcomes of Japanese type 2 diabetic patients with biopsy-proven diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 36 : 3655-3662, 2013



## 5 メサンギウム融解

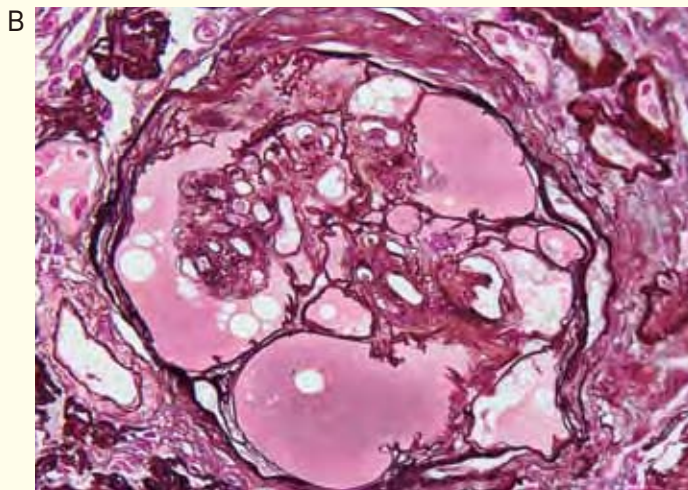
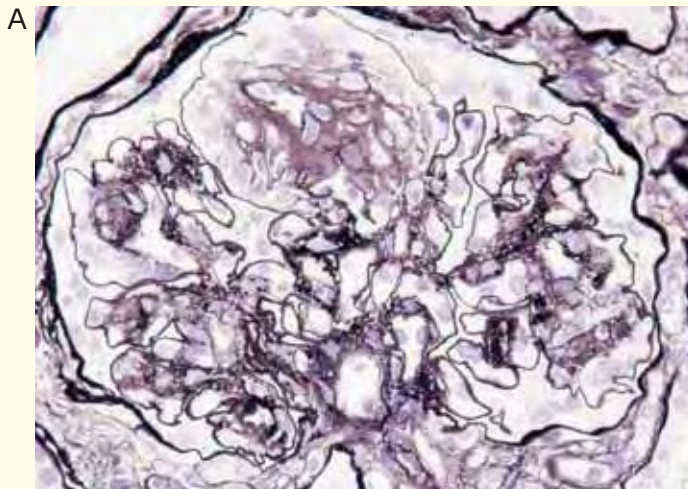
### 定義

- メサンギウム領域における基質の融解
- メサンギウムの嚢胞化
- 内皮下腔の著明な拡大
- 層状化ないし網状化を示す結節性病変がみられる。

### 判定基準

全標本中に 1 カ所でもあれば、ありとする。

0 (なし), 1 (あり)



### Legend of figures

メサンギウムの融解と係蹄の軽度拡張を認める (A)。また、内皮下腔の著明な拡大を認める (B) (PAM 染色)。



## 1. 概念・定義

メサンギウム融解は、1956年に矢島権八が提唱した概念であり、亜急性心内膜炎に伴う巣状糸球体病変（メサンギウムの組織融解性病変：mesangiolysis）に由来している<sup>1,2)</sup>。糖尿病性腎症にはしばしばメサンギウム融解を認める。メサンギウム融解には、次の3つの型がある<sup>3)</sup>。

- ①メサンギウムの直接障害による嚢胞性病変。
- ②内皮細胞障害による内皮下腔の著明な拡大。
- ③軽度持続的なメサンギウムや内皮細胞障害による層状化（網状化）メサンギウム結節。

メサンギウム融解の定義は、直接的ないし間接的な原因により惹起される糸球体係蹄の中心となるメサンギウムの崩壊（細胞変性・脱落、基質の融解・消失）である。

## 2. 病理所見

1) メサンギウムの組織融解などの直接障害はヒト材料で観察することは少なく、ハブ蛇毒腎炎やThy-1腎炎でみられる。メサンギウム細胞や基質の融解を示し、二次的に嚢胞化を示し、経過とともにメサンギウム細胞増殖性変化を示す<sup>4,5)</sup>。

2) 内皮細胞障害により内皮下腔の拡大を認め、流入した血漿成分がメサンギウム領域に流入し、メサンギウム領域も浮腫状となり、メサンギウム領域は嚢胞化を呈するようになる。この病変は高度になるとメサンギウムの直接障害と区別が困難になることも多い<sup>6)</sup>。

3) メサンギウムと糸球体基底膜（GBM）の間にanchoring pointを形成し、メサンギウム融解によりGBMとメサンギウムが乖離し、微小血管瘤が形成され、メサンギウム融解の治癒過程で層状化結節が形成される<sup>7)</sup>。VI型膠原線維の増加により、acid methenamine silver（PAM）染色では、黒色が淡明化を示す<sup>8)</sup>。

## 3. 臨床的事項

メサンギウム融解の原因としては、①中毒性腎症（ハブ蛇毒、シクロスポリンなど）、②循環障害（虚血、高血圧など）、③微小血管障害（HUS、妊娠中毒症など）、④腎炎（急性溶連菌感染後糸球体腎炎、IgA腎症など）、⑤巣状糸球体硬化症、⑥移植（拒絶反応、移植片対宿主反応など）、⑦放射線腎症、⑧糖尿病、⑨その他（アミロイドーシス、高安病など）で観察される。メサンギウム融解は急性病変と捉えられているが、刺激が頻回、高度であれば不可逆性病変となる。内皮細胞障害でも炎症性刺激が短期、軽度であれば改善するが、遷延化すれば層状化を呈し、硬化性病変に至る。メサンギウム融解は糖尿病性結節性硬化の初期病変と考えられる<sup>8)</sup>。

### ■■■ 文献 ■■■

- 1) 矢島権八：亜急性心内膜炎に於ける腎炎。総合医学 13：951-971, 1956
- 2) Yajima G：Pathological anatomical study on glomerulonephritis. Acta Pathol Jpn 11 (Supple)：317-343, 1961
- 3) Morita T, Yamamoto T, Churg J：Mesangiolysis：An Update. Am J Kidney Dis 31：559-573, 1998
- 4) Ishizaki M, Masuda Y, Fukuda Y, Sugisaki Y, Yamanaka N, Masugi Y：Experimental mesangioproliferative glomerulonephritis in rats induced by intravenous administration of anti-thymocyte serum. Acta Pathol Jpn 36：1191-1203, 1986
- 5) Kitamura H, Sugisaki Y, Yamanaka N：Endothelial regeneration during the repair process following Habu-snake venom induced glomerular injury. Virchows Arch 427：195-204, 1995
- 6) 北村博司：メサンギウム傷害とmesangiolysis。腎と透析 62：304-311, 2007
- 7) Stout LC, Kumar S, Whorton EB：Focal mesangiolysis and the pathogenesis of the Kimmelstiel-Wilson nodule. Hum Pathol 24：77-89, 1993
- 8) Wada T, Shimizu M, Yokoyama H, Iwata Y, Sakai Y, Kaneko S et al：Nodular lesions and mesangiolysis in diabetic nephropathy. Clin Exp Nephrol 17：3-9, 2013

## 6 糸球体門部小血管増生

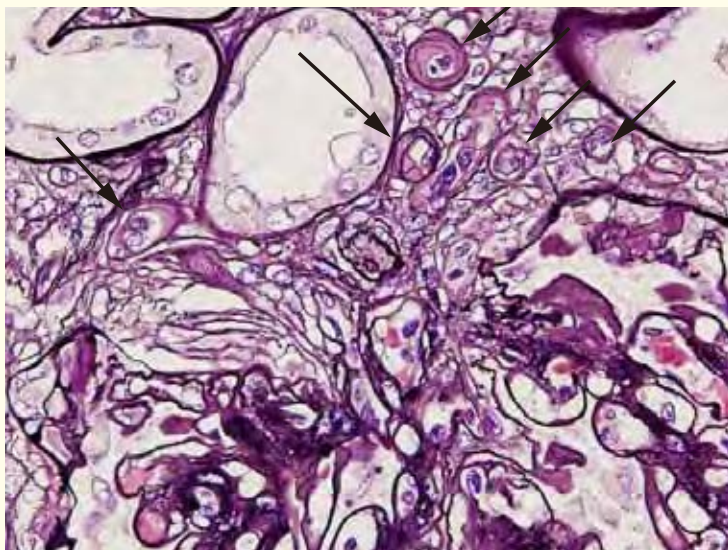
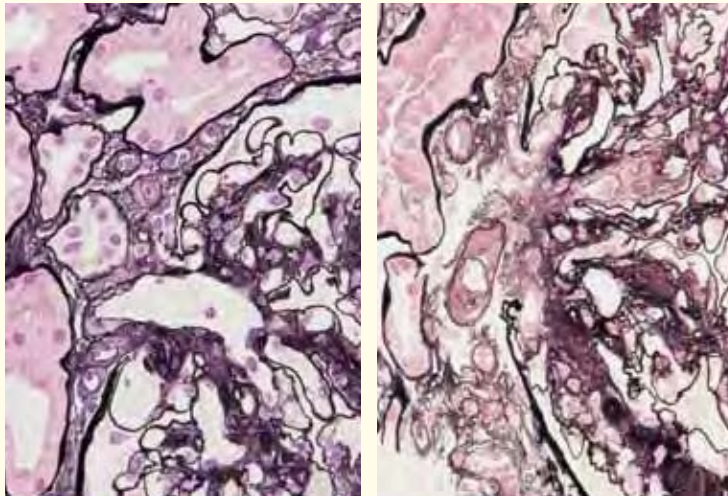
### 定義

- 糸球体の門部に輸出入細動脈以外の小血管が増生している。
- 血管壁にしばしば硝子化を伴う。

### 判定基準

全標本中に 1 カ所でもあれば、ありとする。

0 (なし), 1 (あり)



### Legend of figures

糸球体血管極には輸入細動脈，輸出細動脈とは異なる小血管の増加を認める。小血管には硝子化を伴う（矢印）。

## 1. 概念・定義

糖尿病性腎症の早期からみられる組織所見の1つとして新生血管の増生がある。新生血管の増生は、糸球体内、ボウマン嚢周囲、尿細管周囲などにも生じるが、光学顕微鏡レベルで新生血管と既存の血管を区別することは困難である。しかし、糸球体血管極は通常輸入細動脈、輸出細動脈以外の血管は認められないため、この部位にみられる小血管の増生は新生血管として認識可能である。新生血管は幼弱な形質をもち、血管壁には硝子化を伴うことが多い。

## 2. 病理所見

糸球体血管極にみられる輸入細動脈、輸出細動脈以外の小血管が増加して認められるものを指す。通常、糸球体血管極には輸入細動脈、輸出細動脈以外の血管は認められない。形態的には、細動脈、毛細血管の構造を有し、しばしば硝子化を呈しているのが特徴である。糸球体血管極にみられるこれら小血管は互いに吻合しあっており、輸入細動脈からはじまり尿細管周囲の毛細血管に終わっているとされている<sup>1)</sup>。腎における新生血管は、糸球体血管極のみならず糸球体内やボウマン嚢周囲にも認められると報告されている。これらの血管は、菲薄化した基底膜や肥大した内皮細胞などの特徴を有するが、その同定には、電子顕微鏡や免疫染色などを用いた鑑別が必要となる<sup>2,3)</sup>。

## 3. 臨床的事項

本病変は、糖尿病で高頻度にみられ、その出現頻度は、メサンギウム増加と強い正相関を示すとされている<sup>4-6)</sup>。くわえて、本病変は糖尿病歴の短い症例でも認めることが多い。平均観察期間7年の移植腎を用いた検討でも、本病変は糖尿病状態で早期にみられる病変と指摘されている。移植前あるいは、非糖尿病症例に移植された腎では糸球体門部小血管の増生はほとんど認められないが、糖尿病症例に移植された腎では、HbA1c 7%未満にコントロールされている症例群でも約

20%の糸球体に本病変を認めたとされている<sup>7)</sup>。

糖尿病における小血管の増生は、腎だけでなく、網膜などにもみられる病理変化で、糖尿病の合併症形成に重要な病理変化と考えられる。網膜における幼弱な新生血管は、眼底出血の原因であるとともに血管透過性も高く浮腫性病変の原因となり、網膜病変の進展に関連する主要な病理変化である。腎における新生血管も、透過性が高いことが示唆されており、臨床的にはアルブミン尿出現との関連、病理学的には、capsular dropやfibrin capの形成に関与していることが推測される<sup>8)</sup>。新生血管の増加には高血糖刺激により誘導されるVEGF-Aが関与していることが示唆されており、VEGF-A阻害による治療効果についても検討されている<sup>9)</sup>。そのほかにも、NOや糸球体内圧による刺激も血管新生に関与しているとの報告もある<sup>10)</sup>。腎における血管新生抑制は、糸球体基底膜の肥厚やメサンギウム領域の拡大を抑制するとされており、血管新生はこれら病変に先行する病理変化であることが推測されている<sup>10)</sup>。

### ■■■ 文献 ■■■

- 1) Min W, Yamanaka N : Three-dimensional analysis of increased vasculature around the glomerular vascular pole in diabetic nephropathy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 423 : 201-207, 1993
- 2) Osterby R, Nyberg G : New vessel formation in the renal corpuscles in advanced diabetic glomerulopathy. *J Diabet Complications* 1 : 122-127, 1987
- 3) Osterby R, Bangstad HJ, Nyberg G, Rudberg S : On glomerular structural alterations in type-1 diabetes. Companions of early diabetic glomerulopathy. *Virchows Arch* 438 : 129-135, 2001
- 4) Osterby R, Asplund J, Bangstad HJ, Nyberg G, Rudberg S, Viberti GC et al : Neovascularization at the vascular pole region in diabetic glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 14 : 348-352, 1999
- 5) Stout LC, Whorton EB : Pathogenesis of extra efferent vessel development in diabetic glomeruli. *Hum Pathol* 38 : 1167-1177, 2007
- 6) Osterby R, Asplund J, Bangstad HJ, Nyberg G, Rudberg S, Viberti G et al : Glomerular volume and the glomerular vascular pole area in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Virchows Arch*

- 431 : 351-357, 1997
- 7) Nyumura I, Honda K, Tanabe K, Teraoka S, Iwamoto Y : Early histologic lesions and risk factors for recurrence of diabetic kidney disease after kidney transplantation. *Transplantation* 94 : 612-619, 2012
  - 8) Stout LC, Kumar S, Whorton EB : Insudative lesions—their pathogenesis and association with glomerular obsolescence in diabetes : a dynamic hypothesis based on single views of advancing human diabetic nephropathy. *Hum Pathol* 25 : 1213-1227, 1994
  - 9) McGinn S, Saad S, Poronnik P, Pollock CA : High glucose-mediated effects on endothelial cell proliferation occur via p38 MAP kinase. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285 : E708-717, 2003
  - 10) Nakagawa T, Kosugi T, Haneda M, Rivard CJ, Long DA : Abnormal angiogenesis in diabetic nephropathy. *Diabetes* 58 : 1471-1478, 2009



# 1 全節性硬化

## 定義

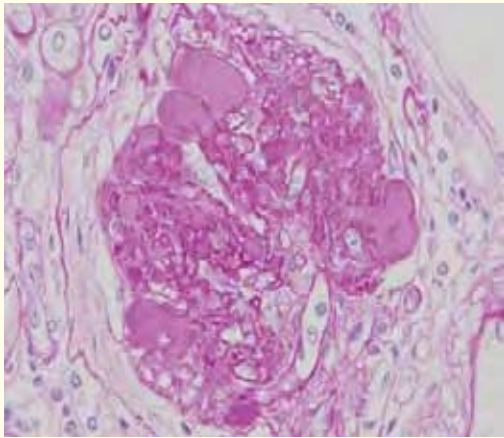
- 糸球体のほとんどすべての糸蹄が硬化している。
- 毛細管腔が見えないことが指標になる。

## 判定基準

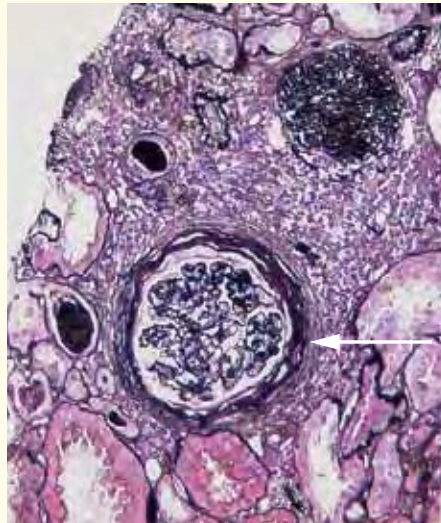
全糸球体数に占める全節性糸球体硬化/虚脱・虚血性糸球体硬化を認める糸球体の割合を百分率(%)でカウントする。

毛細管腔が残っている虚脱・虚血性糸球体は、本来は狭義の全節性硬化とは区別されるものであるが、糸球体としての機能をほとんど果たしていない状況と見做されるため、虚脱・虚血性糸球体硬化として全節性硬化と合わせてカウントする。

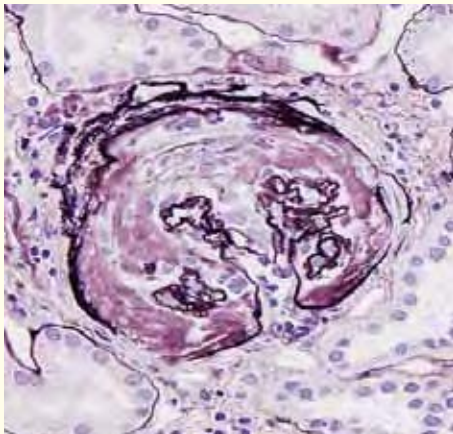
A



C



B



### Legend of figures

- A: glomerular solidification に相当する全節性硬化を示す (PAS 染色)。この糸球体では、硝子様物質の沈着 (hyalinosis) が認められる。
- B: ischemic glomerular collapse/obsolescence に相当する全節性硬化を示す (PAM 染色)。虚脱した糸球体糸蹄が血管極側に退縮し、ボウマン腔内が線維性物質で埋められている。
- C: ボウマン腔内の線維化が完成する前段階の虚脱糸球体を示す (PAM 染色)。毛細管腔が一部残っているが、基底膜の肥厚や皺状化 (wrinkling) とともに糸蹄全体が退縮・虚脱している。また、ボウマン囊基底膜が著明に肥厚している。

## 1. 概念・定義

糸球体一個の毛細血管係蹄のほとんどが「硬化」に陥った状態を全節性硬化 (global sclerosis) という。「硬化」とは細胞外基質の増加によって毛細血管腔が閉塞した病変を指し、硝子化 (hyalinosis) を伴う場合と伴わない場合がある<sup>1-10)</sup>。

## 2. 病理所見

糸球体硬化には大きく2つの種類の形態像がある。

1つは糸球体係蹄自体の硬化 (glomerular solidification) であり、メサングウム基質の増加と、糸球体基底膜の虚脱や凝縮によって生じる。硬化部分はHE染色でエオジン好性に染まるほか、PAS染色、PAM染色で陽性に染色され、Masson trichrome染色で青 (または緑) に染まる。また、硝子様物質の沈着 (hyalinosis) を伴うこともある。糸球体腎炎による硬化では線維性半月体形成を伴うものが多く、ボウマン嚢が破壊されている場合がある。

もう1つは、虚脱・虚血性糸球体硬化 (ischemic glomerular collapse/obsolescence) と呼ばれる糸球体の荒廃で、係蹄基底膜の肥厚や皺状化 (wrinkling) を示しながら係蹄全体が血管極側に退縮する。それに呼応してボウマン嚢被膜から細胞成分を含まない線維化が内腔に向かって進行し、最終的にはボウマン腔内の空間がすべて線維性物質で埋められる状態になる。この線維性物質はPAS染色で陰性、Masson trichrome染色で青く染まる膠原線維が主体と考えられる。

ボウマン腔内の線維化が完成する前の段階、すなわち糸球体係蹄の虚脱 (+ボウマン嚢基底膜の肥厚) のみの場合でも、糸球体としての機能をほとんど果たしていない状況と見做されるため、虚脱・虚血性糸球体硬化として扱う。

## 3. 臨床的事項

以前より腎生検組織上の全節性糸球体硬化と腎予後との関連性が示唆されており、最近まとめら

れたわが国におけるIgA腎症の予後検討でも、全節性硬化に陥った糸球体の比率が透析導入と有意に関連することが報告されている<sup>11,12)</sup>。

ただし、それ以外の疾患においては、全節性硬化が腎予後に及ぼす影響について必ずしも明確なデータが集積されておらず、今後に残された課題の1つである。

また、腎硬化症の腎生検組織標本を詳細に検討したMarcantoni, Fogoらの報告によれば、全節性硬化には、高血圧の重症度のみならず、人種や遺伝子学的背景、あるいは自動調節能を含む血行力学的因子や内分泌代謝機能、内在する免疫異常、さらには生下時体重やネフロン数の影響など、多くの原因が複雑に絡んでいる可能性が指摘されている<sup>6-8)</sup>。

### ■ ■ ■ 文献 ■ ■ ■

- 1) McManus JFA, Lupton CH Jr : Ischemic obsolescence of renal glomeruli. *Lab Invest* 9 : 413-434, 1960
- 2) Churg J, Heptinstall RH, Olsen S, Sobin LH (eds) : *Renal disease. Classification and atlas, Part I, Vascular disease.* Igaku-shoin, Tokyo-New York, 1985
- 3) Churg J, Bernstein J, Glasscock R (eds) : *Renal disease. Classification and atlas of glomerular diseases, 2nd ed.* Igaku-shoin, Tokyo-New York, 1995
- 4) Freedman BI, Iskandar SS, Appel RG : The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* 25 : 207-221, 1995
- 5) Fogo A, Breyer JA, Smith MC, Cleveland WH, Ago-doa L, Kirk KA et al : Accuracy of the diagnosis of hypertensive nephrosclerosis in African Americans : a report from the African American Study of Kidney Disease (AASK) Trial. *AASK Pilot Study Investigators. Kidney Int* 51 : 244-252, 1997
- 6) Fogo AB : Mechanisms in nephrosclerosis and hypertension-beyond hemodynamics. *J Nephrol* 14 (Suppl 4) : S63-69, 2001
- 7) Marcantoni C, Ma LJ, Federspiel C, Fogo AB : Hypertensive nephrosclerosis in African Americans versus Caucasians. *Kidney Int* 62 : 172-180, 2002
- 8) Marcantoni C, Fogo AB : A perspective on arterio-nephrosclerosis : from pathology to potential pathogenesis. *J Nephrol* 20 : 518-524, 2007
- 9) Hill GS : Hypertensive nephrosclerosis. *Curr Opin*

- Nephrol Hypertens 17 : 266-270, 2008
- 10) 日本腎臓学会・腎病理診断標準化委員会, 日本腎病理協会 (編): 腎生検病理アトラス. 東京医学社, 東京, 2010
  - 11) 松尾清一ほか: IgA 腎症診療指針, 第3版, 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班報告. 日本腎臓学会誌 53 : 123-135, 2011
  - 12) Kawamura T, Joh K, Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Miyazaki Y et al : Study Group Special IgA Nephropathy : A histologic classification of IgA nephropathy for predicting long-term prognosis : emphasis on end-stage renal disease. J Nephrol 26 : 350-357, 2013



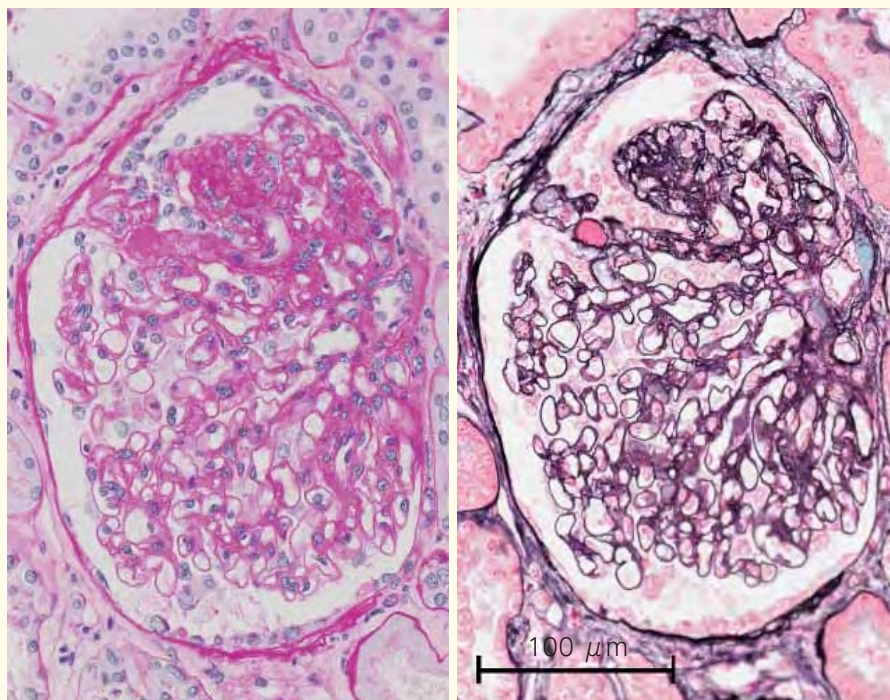
## 2 分節性硬化

### 定義

- 1つの糸球体の一部分に、PAS染色で細胞外基質の増加と細胞の減少を、およびPAM染色で糸球体係蹄の虚脱を認める。
- 糸球体係蹄の硬化が、すべての係蹄に及ばない。
- ボウマン嚢との癒着、および硝子様物質のしみ込み病変を認めることがある。
- 糸球体上皮細胞は腫大し、foam cellも観察されることがある。

### 判定基準

全糸球体数に占める分節性糸球体硬化を認める糸球体数の割合 (%)



### Legend of figures

糸球体内の一部分の、血管極ではない係蹄の一部に、PAS陽性のメサンギウム基質の増加を認める（左：PAS染色）。同部位はPAM陽性でもあり、糸球体係蹄に軽度の虚脱や凝集を認める（右：PAM and Masson trichrome染色）。PASおよびMasson trichromeが陽性の無構造な部分は硝子化病変で、そ

の近傍にfoam cellがみられる。

なお、本症例は67歳男性。腎生検の11年前に高血圧、10年前に蛋白尿、6年前に糖尿病を発症し、薬物療法などを継続していた。腎生検時の尿蛋白量は8.9 g/日、GFR 77.2 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>、HbA1c 6.5%、BMI 32.6であった。



## 1. 概念・定義

1925年にFahr<sup>1)</sup>が、lipoid nephrosis（現在のminimal change nephrotic syndrome）の症例でこの病変を記載したのが最初である。1957年にRich<sup>2)</sup>が、小児ネフローゼ症候群の20の剖検例で、髄質に近い皮質の糸球体にこの病変がみられることを報告した。

分節性硬化（segmental sclerosis）は1つの糸球体の一部分に硬化病変を認めるもの、すなわち、すべての糸球体に及ばない糸球体糸球体の硬化で、糸球体全体の硬化である全節性硬化（global sclerosis）と対比できる。ここで、硬化（sclerosis）のWHOによる定義は、「メサンギウム基質の増加による細線維性物質（fibrillary material）からなる病変、かつ/または基底膜の虚脱（collapse）あるいは凝固（condensation）からなる病変」である<sup>3)</sup>。なお、線維化（fibrosis）は、膠原線維の集積であり、PAS染色およびPAM染色がいずれも陰性であることから区別できる。

一方、臨床的に蛋白尿、通常はネフローゼ症候群を呈し、一部の糸球体の一部分にこの硬化病変を認め、蛍光抗体法で病変部にIgMとC3の沈着、電顕で広範な糸球体上皮細胞の足突起の消失（effacement）を認める巣状分節性糸球体硬化症（focal segmental glomerulosclerosis：FSGS）がある。これは臨床病理学的な診断であるが、1つの疾患として位置づけられている。また、病的には一次性と二次性に大きく分類され、形態学的にはいくつかの亜型分類（Columbia分類）がある。

分節性硬化は上記のFSGSのほかに、二次的な腎疾患でもみられる。正常の糸球体の初期病変と機能的なネフロン数の減少に大きく分類され、糖尿病性腎症は前者、腎硬化症は後者に該当する<sup>4)</sup>。分節性硬化病変は実にさまざまな腎疾患で観察される病変で、臨床および病理学的に総合的に診断することが重要である。

## 2. 病理所見

分節性硬化は上記のように、糸球体の一部分が

硬化したものであるが、PAS染色とPAM染色が必要である。PAS染色で、細胞外基質であるメサンギウム基質および基底膜の増加を認める。さらに、PAM染色により同様の細胞外基質の増加とともに、糸球体糸球体の虚脱、これによる血管内腔の狭小化あるいは閉塞、基底膜の皺状収縮（wrinkling）を認める。また、硬化病変周囲の上皮細胞の増生と糸球体基底膜のポウマン囊との癒着（synechia）を認めることがある。さらに、基底膜内皮下に血漿成分の滲み込みによる硝子化像（hyalinosis）や、胞体が淡明化して中心部に明瞭な核を認める泡沫細胞（foam cell）が出現することがある<sup>5~7)</sup>。

本病変が糖尿病性腎症で出現する機序としては、高血糖に基づく代謝異常によるメサンギウム細胞の機能異常により、細胞外基質の産生と分解処理との不均衡により硬化病変が生じ、上皮細胞の障害や糸球体内血行動態の異常なども病変形成に関与すると考えられる。一方、腎硬化症で出現する機序は、血管内腔の狭窄による虚血、糸球体内圧の上昇が関与すると考えられる。

なお、FSGSの病理学的な分類として、D'Agatiら<sup>8)</sup>による前述のColumbia分類がある。すなわち、非特異型亜型〔NOS (not otherwise specified) variant〕、門部周囲型亜型（perihilar variant）、細胞型亜型（cellular variant）、糸球体尖型亜型（tip variant）、虚脱型亜型（collapsing variant）の5亜型である。しかし、実際にはこれらのいずれにも分類が困難な亜型もある。

## 3. 臨床的事項

本病変は、メサンギウム増殖性腎炎をはじめ、糖尿病性腎症、高血圧性腎硬化症、肥満による腎障害などのさまざまな疾患や病態で観察される。各々の疾患において、本病変が観察される頻度は現在のところ明確ではない。その理由として、糖尿病・高血圧・肥満などを基礎疾患とする症例で腎生検が実施される頻度が相対的に高くないこと、必ずしもすべての症例で連続切片により腎病変を詳細に評価していないことなどがあげられ

る。また、本病変の有無による症例の臨床所見および腎予後も、基礎疾患の重症度や組織病変の程度および治療内容によって大きく異なることが想定され、必ずしも明確ではない。

以上より糖尿病性腎症や、腎硬化症における分節性硬化病変の正確な頻度および病変の変化は不明であるが、おそらくは糖尿病や高血圧の臨床経過とともに、分節性硬化病変は全節性硬化病変あるいはびまん性病変に進行するものと思われる。また、Columbia分類による病変の評価および頻度も不明であるが、1型糖尿病においては、病理学的に tip lesion<sup>9)</sup>が多いこと、臨床的にこの病変を有する症例は正常あるいは微量アルブミン尿よりも顕性アルブミン尿の頻度の高いことなどが報告されている<sup>10)</sup>。

なお、疾患概念としての FSGS は、ステロイド抵抗性のネフローゼ症候群を呈することが多い。一般に、腎予後は不良と考えられているが、早期発見と治療により寛解に至った症例の腎予後は良好との報告もある。

#### ■■■ 文献 ■■■

- 1) Fahr T : Pathologische Anatomie des morbus brightii. In : Henke F, Lubarsch O (eds) : Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Springer, Berlin, 1925, p156
- 2) Rich AR : A hitherto undescribed vulnerability of the juxtamedullary glomeruli in lipid nephrosis. Bull Johns Hopkins Hosp 100 : 173-186, 1957
- 3) Churg J, Bernstein J, Glasscock RJ (eds) : Renal Disease. Classification and Atlas of Glomerular Diseases. 2nd ed, Igaku-Shoin, Tokyo, 1995
- 4) Rennke HG, Klein PS : Pathogenesis and significance of nonprimary focal and segmental glomerulosclerosis. Am J Kidney Dis 13 : 443-456, 1989
- 5) Schwartz M : Focal segmental glomerulosclerosis. In : Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Siva FG (eds) : Heptinstall's Pathology of The Kidney, 6th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007, 155-204
- 6) Achnaper HW, Robson AM, Kopp JB : Nephrotic syndrome : minimal change nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis, and collapsing glomerulopathy. In : Schrier RW (ed) : Disease of the Kidney & Urinary Tract, 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2007, 1618-1672
- 7) Stokes MB, Markowitz GS, D'Agati : Glomerular disease associated with nephrotic syndrome and proteinuria. In : Zhou Xl, Laszik Z, Nadasdy T et al (eds) : Silva's Diagnostic Renal Pathology. Cambridge University Press, New York, 2009, 79-126
- 8) D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC : Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis : a working proposal. Am J Kidney Dis 43 : 368-382, 2004
- 9) Howie AJ, Brewer DB : The glomerular tip lesion : a previously undescribed type of segmental glomerular abnormality. J Pathol 142 : 205-220, 1984
- 10) Najafian B, Mauer M : Predilection of segmental glomerulosclerosis lesions for the glomerulotubular junction area in type 1 diabetic patients : a novel mapping method. PLoS ONE 8 : e69253, 2013

### 3 糸球体肥大

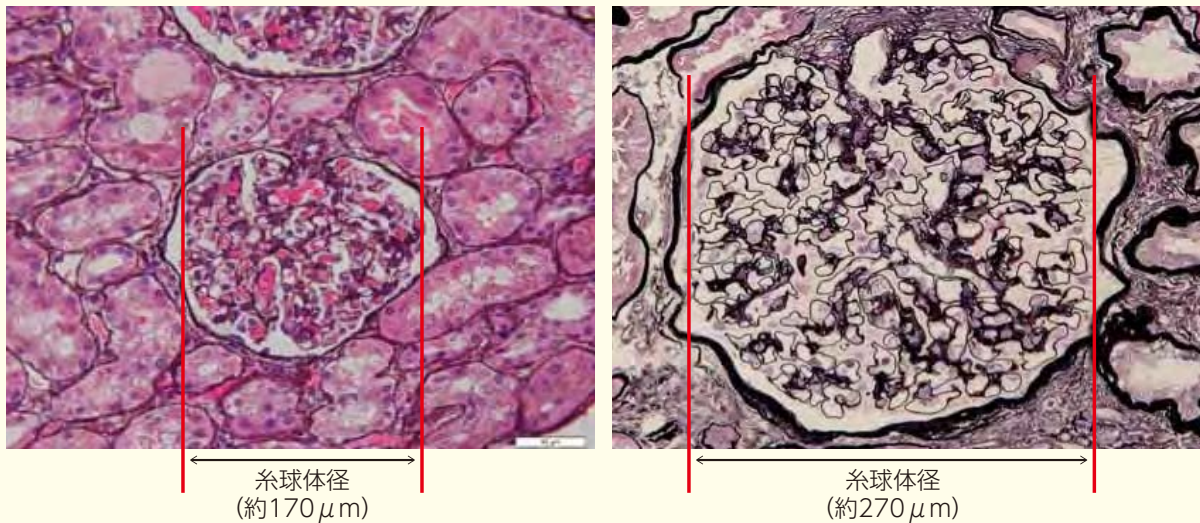
#### 定義

- 血管極を通る最大断面において、直径が  $250\ \mu\text{m}$  以上の糸球体である（通常、40倍視野の直径がほぼ  $500\ \mu\text{m}$ ）。

#### 判定基準

250  $\mu\text{m}$  以上の糸球体の有無

0 (なし), 1 (あり)



#### Legend of figures

正常な大きさを示す糸球体（左）と、直径が  $250\ \mu\text{m}$  以上の糸球体を認める（右）（PAM染色）。

## 1. 概念・定義

糸球体肥大は糖尿病性腎症の初期の特徴的な変化の1つとされているが、進行した慢性腎炎（多数の全節性硬化を有する）の残存糸球体には代償性に糸球体肥大を認め、また、肥満患者でも肥満腎症の特徴の1つとされている。近年では、出生時低体重や早産でのネフロン減少に伴う糸球体肥大も注目されている。

糸球体肥大の定義は、血管極を通る最大断面において、直径が250  $\mu\text{m}$  以上の糸球体を示すことである。

## 2. 病理所見

進行性慢性腎炎や硬化性腎炎では、広範な糸球体硬化と残存した糸球体の肥大を認め、糸球体には基質の増加、一部細胞増殖を認めることが多い。低出生体重児では、ネフロン数の減少を認め、糸球体には小さな係蹄が数多くみられ、巣状硬化に至るリスクが上昇する<sup>1)</sup>。また、肥満腎症では、糸球体肥大とともに巣状糸球体硬化を認めることもあり、近位尿細管の拡張を認めるという報告もある<sup>2)</sup>。糖尿病では、腎症の初期病変として糸球体肥大がみられ、一部にはGBMの肥厚、内皮下の軽度拡張などがみられる。

## 3. 臨床的事項

形態的な糸球体肥大からは原因の特定は困難であり、最終診断では臨床的な情報が重要である。

肥満腎症では病的な肥満、浮腫を認めない蛋白尿、正常血清アルブミン値で、腎硬化症と糖尿病を除外したものと定義されており、推測が可能となる。低出生体重児の際には、家族歴、周産期の様子などが最も重要である。また、糖尿病初期では、自覚していない例も多くみられ、検診の結果、高血圧や尿異常（アルブミン尿の有無）が最も重要な事項と考える。糖尿病の糸球体肥大の機序<sup>3,4)</sup>としては、輸入細動脈の拡張、糸球体過剰濾過<sup>3)</sup>、糸球体高血圧がみられ、一酸化窒素（NO）<sup>4)</sup>や成長因子<sup>3,4)</sup>が関与している。

### ■■■ 文献 ■■■

- 1) 山村なつみ：低出生体重児の腎障害. 日腎会誌 56 : 249, 2014 (会議録)
- 2) 徳山博文：肥満腎症. 組織学的変化の新たな知見. 日腎会誌 56 : 249, 2014 (会議録)
- 3) 榎野博史：糖尿病における糸球体肥大と硬化のメカニズム. 腎と透析 33 : 855-860, 1992
- 4) 榎野博史, 宮武伸行, 四方賢一：糖尿病性腎症の発症・進展機序. 糸球体肥大. 糖尿病 41 : 15-17, 1998
- 5) Nelson RG, Bennett PH, Beck GJ, Tan M, Knowler WC, Mitch WE et al : Diabetic Renal Disease Study Group : Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 335 : 1636-1642, 1996
- 6) Hiragushi K, Sugimoto H, Shikata K, Yamashita T, Miyatake N, Shikata Y et al : Nitric oxide system is involved in glomerular hyperfiltration in Japanese normo- and micro-albuminuric patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 53 : 149-159, 2001



# 1 間質線維化・尿細管萎縮

## 定義

- 腎間質に線維化と尿細管萎縮がみられる。
- 腎機能低下の予測因子である。

## 判定基準

間質線維化・尿細管萎縮 (IFTA)

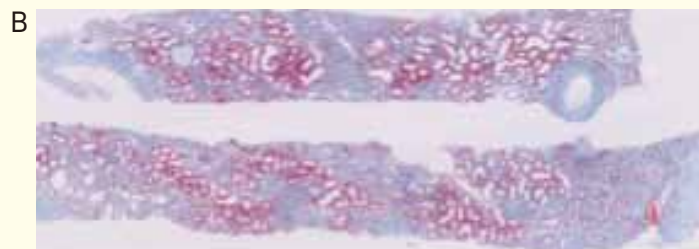
腎生検組織全体の0%	0	腎生検組織全体の25~50%	2
腎生検組織全体の<25%	1	腎生検組織全体の≥50%	3



正常

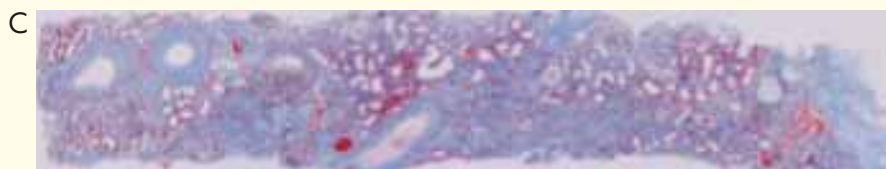
間質線維化・尿細管萎縮  
2 (25~50%)  
間質細胞浸潤  
2 (25~50%)

本例を計測すると間質線維化・尿細管萎縮 35%，間質細胞浸潤 36%であった。



間質線維化・尿細管萎縮  
3 (≥50%)  
間質細胞浸潤  
2 (25~50%)

本例を計測すると間質線維化・尿細管萎縮 50%，間質細胞浸潤 30%であった。



間質線維化・尿細管萎縮  
3 (≥50%)  
間質細胞浸潤  
2 (25~50%)

本例を計測すると間質線維化・尿細管萎縮 63%，間質細胞浸潤 36%であった。

## Legend of figures

Masson trichrome 染色。

A：間質線維化・尿細管萎縮 0，正常では血管周囲のみに青色の線維化部位が認められる。

B：間質線維化・尿細管萎縮 2，間質細胞浸潤 2 (25~50%)。標本全体に占める間質線維化・尿細管萎縮およ

び間質細胞浸潤の領域が 25~50%の領域に相当する。

C：間質線維化・尿細管萎縮 3 (≥50%)，間質細胞浸潤 2 (25~50%)。標本全体に占める間質線維化・尿細管萎縮の領域は ≥50%，間質細胞浸潤の領域は 25~50%に相当する。

## 1. 概念・定義

間質線維化・尿細管萎縮 (IFTA) は間質領域の慢性炎症所見である。IFTA は interstitial fibrosis/tubular atrophy の略である。もともと腎移植病理診断基準である Banff classification<sup>1)</sup> で用いられた病理用語で、慢性拒絶反応に関連せず、高血圧、薬剤性腎障害、感染症などから出現する間質線維化・尿細管萎縮所見を指す。糖尿病性腎症においても、さまざまな理由でこの腎間質の IFTA が出現する。出現要因としては、糸球体硬化、動脈硬化、尿細管障害、腎盂腎炎などが考えられる。

## 2. 病理所見

糖尿病性腎症の進行とともに、腎間質に膠原線維が増加してくる。初期には尿細管萎縮がなく腎間質の線維化のみがみられる。進行した間質線維化病変では、尿細管は萎縮・消失していき、最終的には間質線維化のみが残存する。IFTA の初期病変には細胞浸潤も共存する。IFTA の出現部位は、障害糸球体周囲、動脈硬化血管周囲、髓放線に沿って認められることが多い。傍尿細管毛細血管も IFTA が進行した領域では、減少していく。

## 3. 臨床的事項

IFTA は腎予後を予見する重要な予後規定因子といえる。この事実を証明する臨床病理学的論文が近年わが国からいくつか発表されている。

Okada ら<sup>2)</sup> は 2 型糖尿病性腎症例を対象とした解析で、メサンギウム領域の結節性病変やびまん性病変のタイプやその程度にかかわらず、腎間質の線維化、尿細管萎縮そして炎症性細胞浸潤所見が腎予後と独立した予後規定因子であるとしている。

Shimizu ら<sup>3)</sup> は 2 型糖尿病性腎症例を対象とした解析において、横断的解析では eGFR との関連が認められた所見は、年齢、びまん性病変、結節性病変、尿細管間質病変、そして血管病変であるとしている。縦断的解析では、腎機能低下イベン

トに対し糸球体病変と尿細管間質病変が有意な危険因子であり、心血管系イベントに対して血管病変が有意な危険因子であると報告している。また、正常アルブミン尿症例に限って解析した場合でも<sup>4)</sup>、腎機能が低下している症例 (eGFR < 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>) は、非低下例と比較して、びまん性病変、結節性病変、血管病変、間質線維化病変がより進行していたとしている。最近、腎機能低下はあるものの蛋白尿が出現しない糖尿病性腎症例もあることが指摘されているが、このような症例でも糸球体病変と腎間質病変が進行していることを示唆する貴重な論文である。

Mise ら<sup>5)</sup> は臨床的データを補正した多変量解析の結果として、糸球体病変では結節性と硬化病変、そして IFTA の進行病変が腎死と有意な関連があると結論づけている。その一方で、小動脈あるいは細動脈の硬化病変、あるいは滲出性病変は腎死との有意な関連はなかったとしている。

IFTA が出現する病因機序として多くの総説<sup>6-9)</sup> が発表されている。その中では、酸化ストレス、サイトカイン (TGF- $\beta$ , VEGF), AGE, 細胞内シグナル経路活性化 (PKC, Rho kinase, NF- $\kappa$ B, JNK), Toll-like レセプター活性化 (TR-4) などの関与が糖尿病モデル動物を用いた実験で報告されている。同時に、これらの因子の阻害薬が IFTA の進行抑制につながる可能性も指摘されている。

### ■■■ 文献 ■■■

- 1) Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Sis B, Halloran PF, Birk PE et al : Banff 2005 Meeting Report : differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). Am J Transplant 7 : 518-526, 2007
- 2) Okada T, Nagao T, Matsumoto H, Nagaoka Y, Wada T, Nakao T : Histological predictors for renal prognosis in diabetic nephropathy in diabetes mellitus type 2 patients with overt proteinuria. Nephrology (Carlton) 17 : 68-75, 2012
- 3) Shimizu M, Furuichi K, Toyama T, Kitajima S, Hara A, Kitagawa K et al : Kanazawa Study Group for Renal Diseases and Hypertension : Long-term out-

- comes of Japanese type 2 diabetic patients with biopsy-proven diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 36 : 3655-3662, 2013
- 4) Shimizu M, Furuichi K, Yokoyama H, Toyama T, Iwata Y, Sakai N et al : Kidney lesions in diabetic patients with normoalbuminuric renal insufficiency. *Clin Exp Nephrol* 18 : 305-312, 2014
  - 5) Mise K, Hoshino J, Ubara Y, Sumida K, Hiramatsu R, Hasegawa E et al : Renal prognosis a long time after renal biopsy on patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 29 : 109-118, 2014
  - 6) Sun YM, Su Y, Li J, Wang LF : Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic nephropathy. *Biochem Biophys Res Commun* 433 : 359-361, 2013
  - 7) Thomas MC : Advanced glycation end products. *Contrib Nephrol* 170 : 66-74, 2011
  - 8) Tesch GH, Lim AK : Recent insights into diabetic renal injury from the db/db mouse model of type 2 diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 300 : F301-310, 2011
  - 9) Lin M, Tang SC : Toll-like receptors : sensing and reacting to diabetic injury in the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 29 : 746-754, 2014

## 2 間質の細胞浸潤

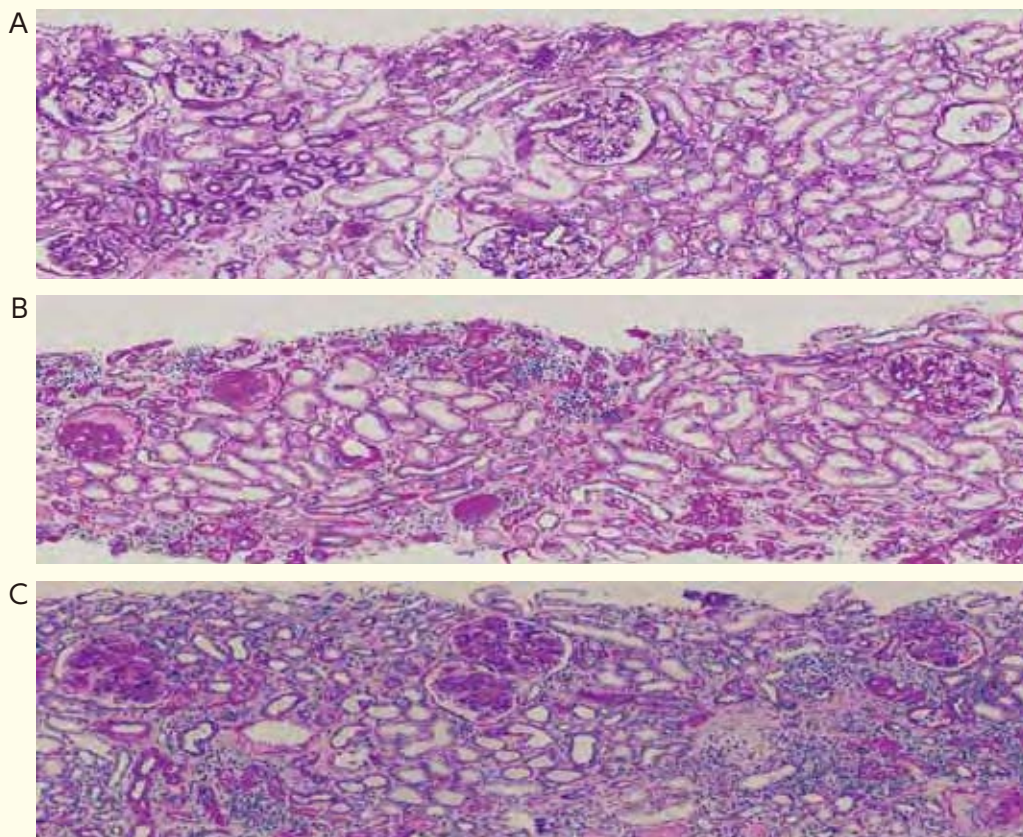
### 定義

- 間質線維化および腎機能と関連する。
- 必ずしも糸球体病変と相関しない。

### 判定基準

0～3 で判定する。

- 0：細胞浸潤を認めないもの
- 1：間質の 25%未満に浸潤を認める
- 2：25%以上 50%未満に浸潤を認める
- 3：50%以上に浸潤を認める



### Legend of figures

- A：間質細胞浸潤 1 (<25%)
- B：間質細胞浸潤 2 (25～50%)
- C：間質細胞浸潤 3 (≥50%)



## 1. 概念・定義

尿細管・間質病変は、糖尿病性腎症の早期からの組織所見である。リンパ球やマクロファージなどの慢性炎症細胞浸潤は、間質病変の最も重要な変化である線維化とともにしばしば随伴して観察される<sup>1-3)</sup>。また、腎硬化症でも巣状の尿細管萎縮に伴って細胞浸潤を認める<sup>4)</sup>。

糖尿病では、尿細管の萎縮、間質の線維化と慢性炎症細胞浸潤などの非特異的な変化のほかに、尿細管基底膜の肥厚ないし多層化、尿細管上皮におけるグリコーゲン性空胞化 (Armanni-Ebstein 変化)、尿細管上皮細胞の肥大・増殖などの変化がある。また、糖尿病性腎症ならびに腎硬化症のいずれにおいても、尿細管萎縮とともに尿細管基底膜の肥厚を認める。また、糖尿病性腎症では、萎縮を示さない尿細管においても尿細管基底膜の肥厚を認め、糸球体基底膜肥厚やメサンギウム領域の拡大とほぼ相関することが特徴である。さらに、2型糖尿病あるいは腎硬化症では、動脈硬化の影響を受け血管内腔の狭窄を示すものでは、より強い間質線維化とともに細胞浸潤を認める。腎機能予後を推測するうえでも、間質病変の程度を正しく判定することは重要である。

なお、間質病変の臨床病理学的意義については、WHOの腎疾患、尿細管・間質疾患の分類とアトラスが1985年に出版されており、尿細管・間質疾患では、原因別に分類がなされている<sup>5)</sup>。すなわち感染、腎内逆流、薬物、中毒、循環障害、代謝障害、尿細管・間質炎 (特発性、肉芽腫性、免疫異常に基づくなど)、先天異常、腫瘍関連、移植拒絶反応関連、放射線腎症関連などに分けられている。腎硬化症における血管病変のほうは、血管病 (高血圧性) として記載されたが、糖尿病性腎症および腎硬化症における間質細胞浸潤の意義については明確にされていない。

## 2. 病理所見

間質線維化部分の血管周囲を中心に、主に小円形細胞浸潤を認める。また、硬化性糸球体のボウ

マン嚢周囲にも認められる。これらの細胞はTリンパ球や単球・マクロファージが主体である<sup>2)</sup>。

## 3. 臨床的事項

本病変は、各種腎疾患で一般的にみられ、糖尿病あるいは腎硬化症に特異的ではないが、その程度は間質線維化とともに腎機能とよく相関し、予後の指標となる<sup>1)</sup>。さらに、1型糖尿病では、早期から間質の細胞核の増加と間質体積の増加が観察される<sup>3)</sup>。また、2型糖尿病では、間質線維化の程度は糖尿病性腎症の進行と関連するとともに、CD68陽性細胞 (単球・マクロファージ) の浸潤が予後不良の予測因子であることが報告されている<sup>6)</sup>。

この細胞浸潤の実験動物による基礎的検討として、自然発症糖尿病 KKAy マウスモデルでは血管からの炎症性細胞の遊走と関連する vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) の浸潤細胞、およびその近傍の細静脈内皮細胞における発現亢進が観察される<sup>7)</sup>。また streptozotocin 誘導糖尿病性腎症モデルにおいても、midkine が monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) 発現を誘導し、間質への単球・マクロファージ浸潤を促進することが明らかとなっている<sup>8)</sup>。さらに、ヒト糖尿病性腎症においても、糸球体のみならず尿細管・間質に midkine 発現が認められる<sup>8)</sup>。くわえて、間質への単球・マクロファージ浸潤と深くかわる MCP-1 は、ヒト糖尿病性腎症においても尿細管・間質病変に発現しており、その進展と相関することが示されている<sup>9)</sup>。

以上のように、間質の細胞浸潤は病理学的特異性は少ないものの、糖尿病および腎硬化症における腎機能の推移を推測するうえで参考になる所見と考えられる。

### ■■■ 文献 ■■■

- 1) Gilbert RE, Cooper ME : The tubulointerstitium in progressive diabetic kidney disease : More than an aftermath of glomerular injury? *Kidney Int* 56 : 1627-1637, 1999

- 2) Bohle A, Wehrmann M, Bogenschütz O, Batz C, Müller CA, Müller GA : The pathogenesis of chronic renal failure in diabetic nephropathy. Investigation of 488 cases of diabetic glomerulosclerosis. *Pathol Res Pract* 187 : 251-259, 1991
- 3) Katz A, Caramori MLA, Sisson-Ross S, Groppoli T, Basgen JM, Mauer M : An increase in the cell component of the cortical interstitium antedates interstitial fibrosis in type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 61 : 2058-2066, 2002
- 4) Churg J, Bernstein J, Glassock RJ (eds) : *Renal Disease : Classification and Atlas of Glomerular Diseases*, 2nd ed, Igaku-shoin, Tokyo-New York, 1995
- 5) Churg J et al (eds) : *Renal Disease : Classification and Atlas of Tubulo-interstitial Diseases*, Igaku-shoin, Tokyo-New York, 1985
- 6) Lewis A, Steadman R, Manley P, Craig K, de la Motte C, Hascall V et al : Diabetic nephropathy, inflammation, hyaluronan and interstitial fibrosis. *Histol Histo-pathol* 23 : 731-739, 2008
- 7) Ina K, Kitamura H, Okeda T, Nagai K, Liu ZY, Matsuda M et al : Vascular cell adhesion molecule-1 expression in the renal interstitium of diabetic KKAY mice. *Diabetes Res Clin Pract* 44 : 1-8, 1999
- 8) Kosugi T, Yuzawa Y, Sato W, Arata-Kawai H, Suzuki N, Kato N et al : Midkine is involved in tubulointerstitial inflammation associated with diabetic nephropathy. *Lab Invest* 87 : 903-913, 2007
- 9) Wada T, Furuichi K, Sakai N, Iwata Y, Yoshimoto K, Shimizu M et al : Up-regulation of monocyte chemoattractant protein-1 in tubulointerstitial lesions of human diabetic nephropathy. *Kidney Int* 58 : 1492-1499, 2000

### 3 細動脈硝子化

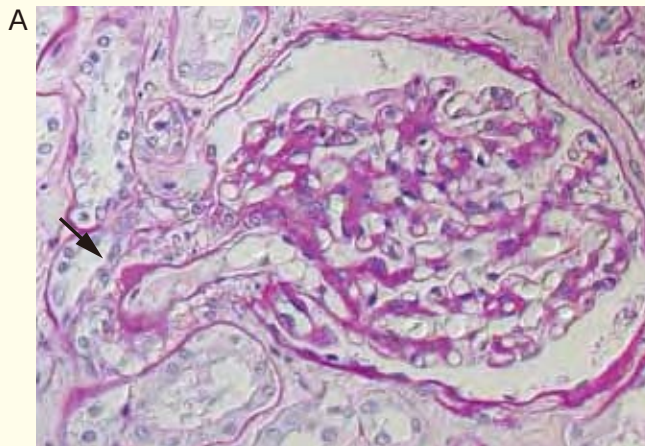
#### 定義

- 腎皮質の細動脈を評価する。
- 髓質や皮髓境界にある直血管は評価しない。
- 硝子化とは PAS 反応陽性、HE 染色でエオジン好性の均一な物質である。

#### 判定基準

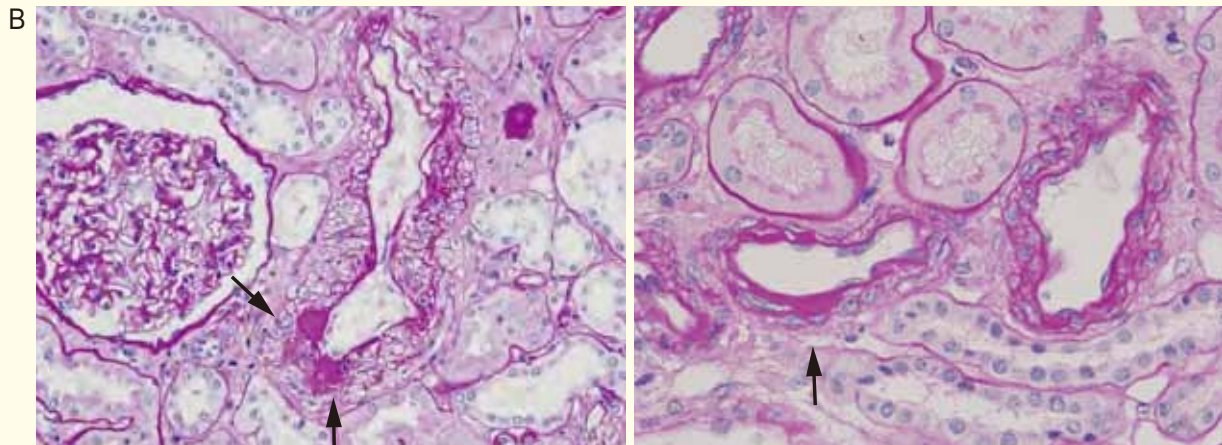
全標本中の最も高度な病変で判定する。血管壁の厚さに対する硝子化の割合で、検討する。

- 0 (なし), 1 (部分的な硝子化), 2 (壁の 50%程度を占める硝子化),  
3 (壁の 50%以上を占める硝子化, 全層性の硝子化, 部分的でも全層性の場合はこちらに含める。  
閉塞している血管を見たときにはすべてこのカテゴリーに入れる)

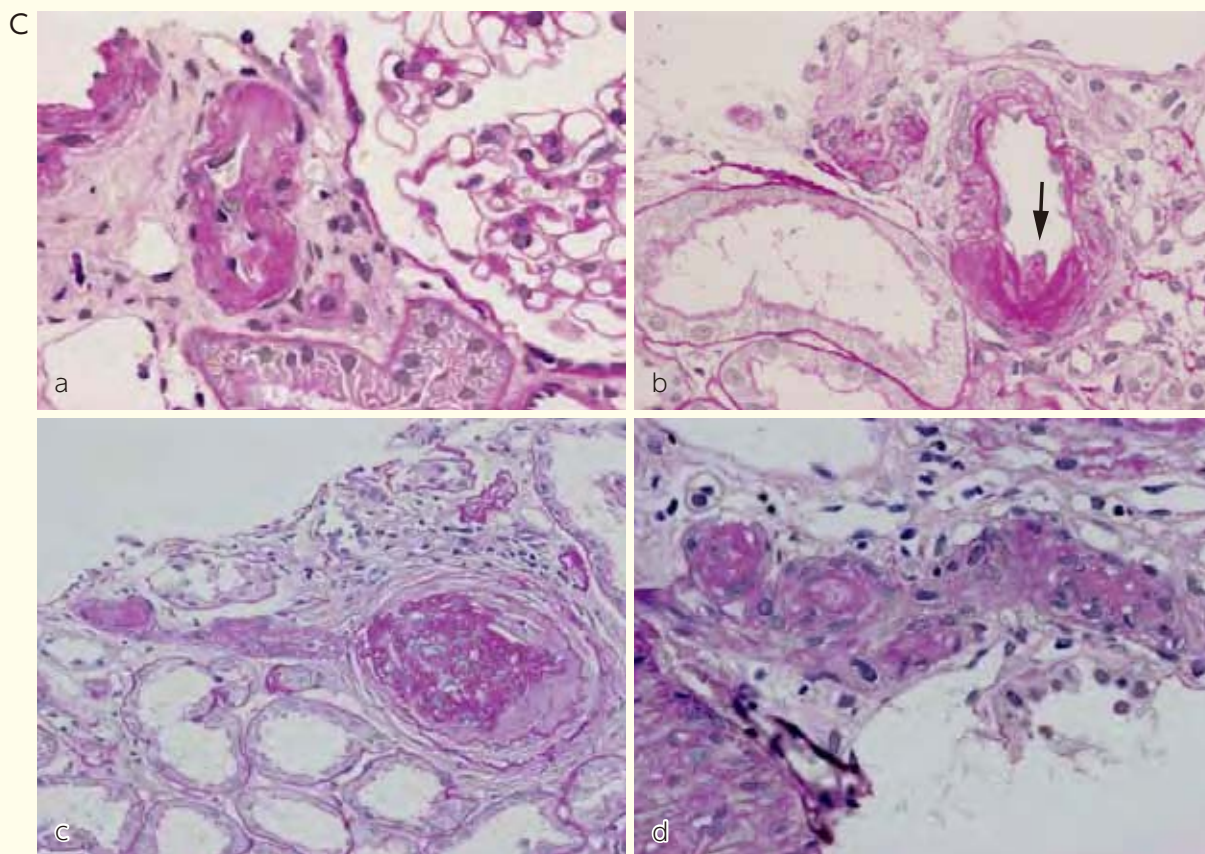


#### Legend of figures

- A : 細動脈硝子化 1。糸球体血管極の輸入細動脈に壁の 50%に満たない硝子化がみられる (矢印)。  
B : 細動脈硝子化 2。糸球体周囲あるいは皮質の細動脈に、壁の 50%程度の硝子化が認められる。複数箇所にある場合もある (矢印)。全体的に、中膜の平滑筋はよく保たれている。







#### Legend of figures

C：細動脈硝子化 3。細動脈には全層性、それに近い硝子化を認め、中膜平滑筋が消失・萎縮している (a, b)。c, d では、肥厚した内膜は、PAS 反応は低下し、均一ではないが、PAS 反応陽性の物質により血管内腔が閉塞している。これもカウントする (d)。

※「細動脈硝子化」の解説は、次項「動脈硬化」の本文を参照。



## 4 動脈硬化

### 定義

- 小動脈（小葉間動脈，弓状動脈）の内膜の肥厚と中膜平滑筋の萎縮からなる病変である。
- 内膜の肥厚は，弾性線維，膠原線維，筋線維芽細胞の増殖，増加からなり，どの成分が主体なのかは血管により異なるが，その質は問わない。
- 内膜病変は一側のみ，あるいは一側だけが高度なこともあるため，両側を含め評価する。

### 判定基準

全標本中の最も高度な部分を判定する。

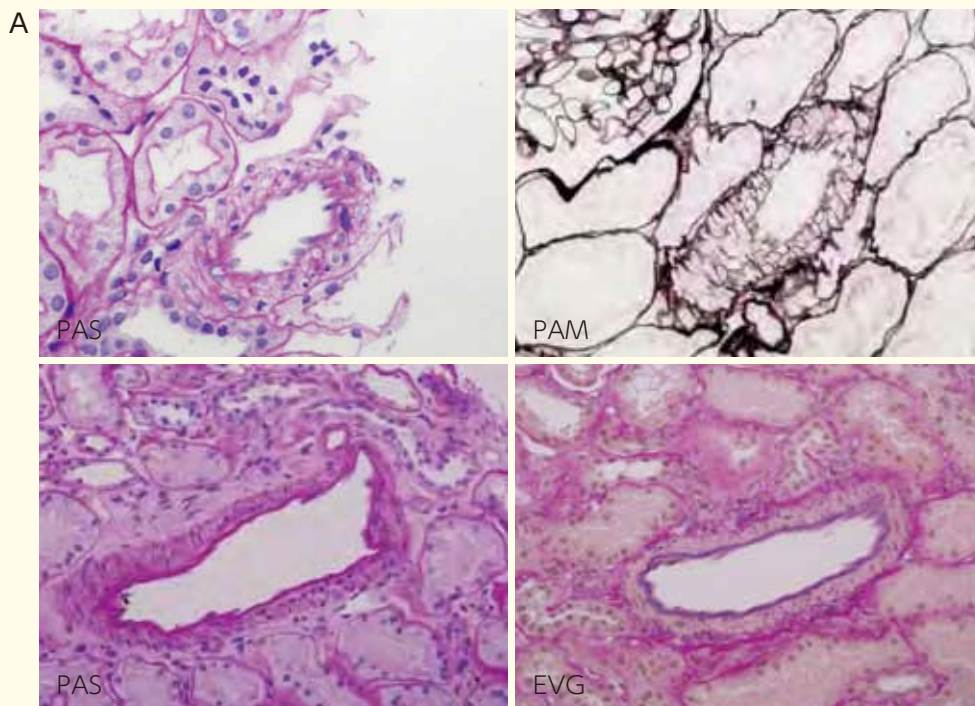
対側の動脈壁を併せて評価する（figures 参照）。

動脈の短軸の断面で検討する。

両側の内膜の厚さ/両側の中膜の厚さ の比で，検討する。

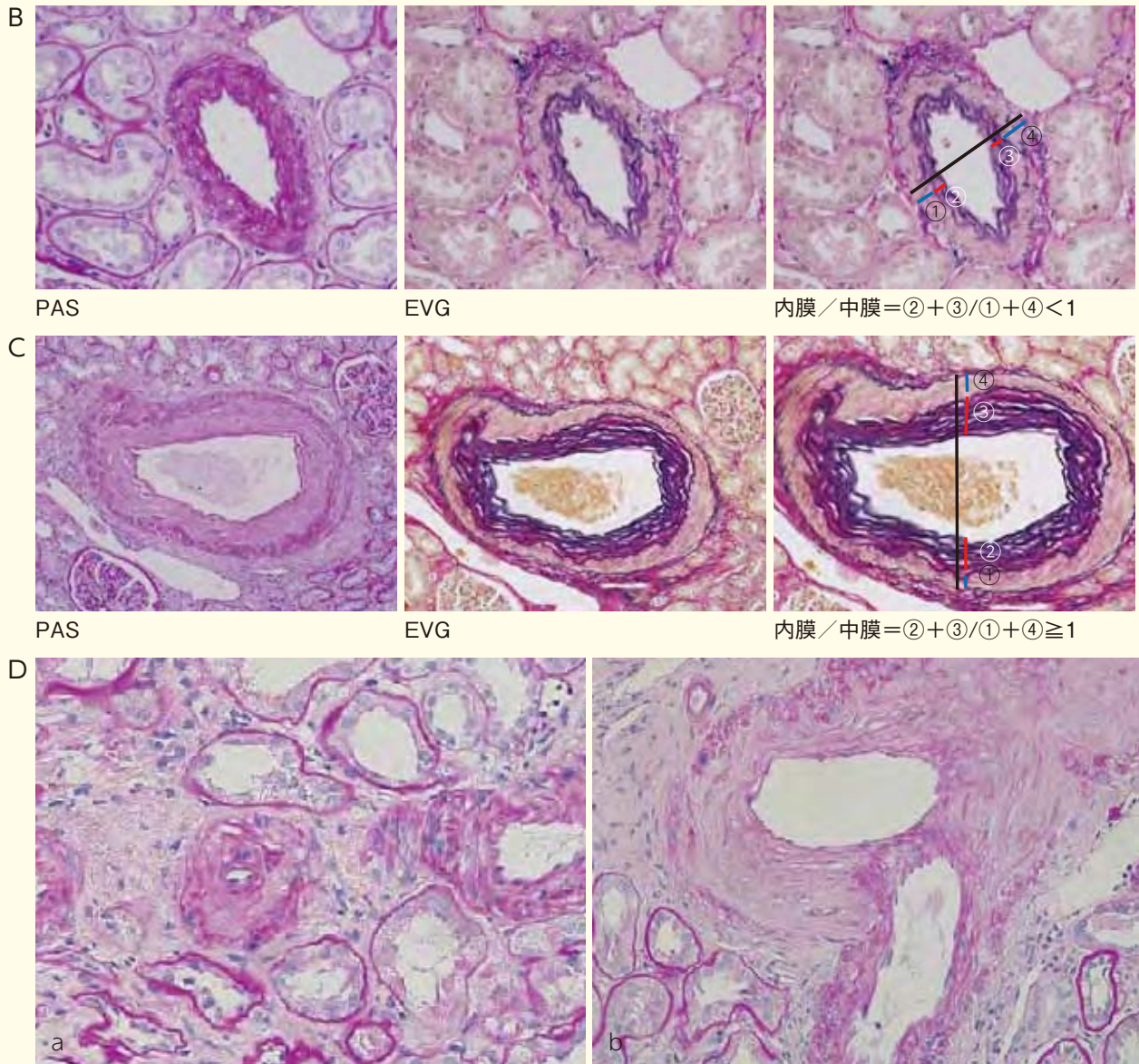
0（内膜肥厚なし），1（内膜/中膜比が1未満），2（内膜/中膜比が1以上）

できれば Elastica van Gieson（EVG）染色，あるいは Elastica Masson Goldner（EMG）染色にて，内弾性板を確認し，内膜を同定することが望ましい。



### Legend of figures

A：動脈硬化0。PAS 染色，PAM 染色，EVG 染色とも内膜の肥厚がまったくない。



#### Legend of figures

- B** : 動脈硬化 1 ; 内膜/中膜比の計測方法。両側の内膜の厚さ (②+③) と両側の中膜の厚さ (①+④) の比。内膜肥厚や中膜萎縮では、比は大きくなる。EVG 染色は、内弾性板が確認でき、内膜を同定しやすい。
- C** : 動脈硬化 2。大型の小葉間動脈の内膜肥厚。EVG 染色では、内膜は弾性線維が輪状に何層にも増加している (fibroelastosis)。中膜平滑筋の軽度の萎縮もみられる。
- D** : 動脈硬化測定時の注意点。進行した病変では、中膜平滑筋がほとんど消失し、内膜だけのように見える (a)。動脈分岐部は、生理的に内膜が肥厚 (intimal cushion) するため、分岐部では評価しない。



## 1. 高血圧性腎硬化症の概念・定義

**名称：**高血圧による腎症は、高血圧性腎硬化症 (hypertensive nephrosclerosis)、血管腎硬化症 (arterionephrosclerosis)、良性腎硬化症 (benign nephrosclerosis)、高血圧性腎血管病 (hypertensive renovascular disease) とも名称され、高血圧によって引き起こされた腎内の小動脈や細動脈壁の変化とそれに起因する腎の変化と定義される<sup>1)</sup>。

**機序：**高血圧では、抵抗血管といわれる小動脈や細動脈に圧負荷、容量負荷がかかり、血管の構築の変化が起こる<sup>2)</sup>。この変化は、病理学的には、血管内腔の拡大、中膜平滑筋の肥大や増殖、内膜の肥厚、血管の蛇行として表現される。この変化は、細動脈 stiffness (硬化) を引き起こし、脈圧が高まる。また、高血圧は直接に内皮細胞障害を引き起こす。壁が硬化した細動脈では、高い脈圧により内皮細胞障害が加速され、内皮の透過性が亢進、血漿成分が内皮下に滲み込み、硝子化を起こす。血圧の変化がさらに高度になると、フィブリンの析出を伴う壊死も起こる (悪性高血圧)。

**障害血管：**高血圧の標的血管は、小動脈や細動脈で、腎臓では、主に弓状動脈以下の動脈、小葉間動脈と輸入細動脈 (糖尿病では輸出細動脈) がそれにあたる。病理学的には、病変は、やや大きい血管に起こる内膜肥厚と細動脈 (輸入細動脈) における硝子化に大別される (後述)。

**動脈の定義：**細動脈 (arteriole) とは、中膜平滑筋が1~2層の動脈を指し、主に輸入細動脈レベルの動脈である。直径は、10~100  $\mu\text{m}$  (30~200  $\mu\text{m}$ )。小動脈とは中膜平滑筋が2層より多く、8~10層までの動脈と定義される。小葉間動脈、弓状動脈、ときに葉間動脈などを指す。弓状動脈は、皮質と髄質の間を走行する動脈で、皮質に向かってほぼ直角に小葉間動脈を分岐する。弓状動脈は走行につれ、次第にその径が細くなり、最後には、小葉間動脈となり、輸入動脈を分岐する。小葉間動脈は、直接あるいはもう一回分岐をしてから、輸入細動脈を分岐する。小葉動脈と弓状動脈は、その

走行により鑑別すべきであり、形態的には鑑別はつかない。

一般に動脈は内膜、中膜、外膜からなるが、血管の大きさによりその構成成分は異なる。腎内の小動脈や細動脈は、内膜は1層の内皮細胞と内皮下組織 (膠原線維、弾性線維、平滑筋、マクロファージ) からなり、中膜とは内弾性板 (弾性線維の集合体) により境界される。細小動脈の一部では、内弾性板が不連続である。一般に内膜の肥厚とは内皮下組織の増加を指す。中膜は、密に輪状に配置した平滑筋からなり、一本一本の筋周囲を基底膜に類似した膠原線維が取り巻く。弾性線維の介在はほとんどない。外弾性板や外膜 (結合組織、線維芽細胞、神経線維) は、弓状動脈や大型の小葉間動脈では存在するが、小型の動脈や細小動脈では外弾性板はなく、外膜は薄い線維性結合組織である。

**鑑別疾患：**高血圧による動脈の変化は、加齢<sup>3,4,5)</sup> や種々の状態、たとえば糖尿病、飲酒、喫煙、肥満、高脂血症、高尿酸血症、運動量の低下、アフリカ系黒人<sup>7)</sup>、でも観察される。また血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy) や血管炎の慢性期では、類似した形態像をとる<sup>8)</sup>。そのため動脈の病理形態からだけでは、高血圧に起因する腎症の診断は不可能である。診断のためには、臨床症状や既往歴の把握は必須で、CT や超音波検査などによる腎臓の形態も重要な参考所見となる。

## 2. 病理所見

高血圧による動脈の形態学的な変化は、やや大型の血管 (弓状動脈から小葉間動脈) に起こる内膜肥厚と、小型の小葉間動脈や細小動脈にみられる細動脈硝子化に大別される。今回の指針では、内膜肥厚を中心とした病変を“動脈硬化”として表現する。

**動脈硬化 (内膜肥厚)：**内膜が弾性線維、膠原線維、筋線維芽細胞の増加や増殖により肥厚すること。弾性線維が、何層にもわたり輪状に増殖し、線維間に膠原線維が増加しているものを弾性膠原

線維増殖症 (fibroelastosis) と称し (figure C), 高血圧性の動脈変化の典型像である。弾性線維は、通常の染色では観察できず、EVG 染色や EMG 染色で観察される。肥厚した内膜の弾性線維、膠原線維、筋線維芽細胞の割合は障害血管により異なる。中膜では、平滑筋の過形成や肥厚、平滑筋の配列の不整が生じ、結果として動脈が蛇行する。内膜病変が進行すると、中膜平滑筋は萎縮、消失し、線維性結合組織に置換され、中膜が萎縮する。中膜の萎縮を伴う動脈変化は高度の障害を示唆する。進行すると、内膜肥厚により内腔が狭小化、閉塞する。

**細動脈硝子化**：内皮細胞の障害による透過性亢進による血漿の滲出のため起こるとされるが、その成分は不明である。硝子化は、HE 染色ではエオジン好性、PAS 反応に陽性、Masson trichrome 染色では青色に染色される、均一な物質として認識される。通常、硝子化は内皮下からはじまり、中膜へ進展し、動脈壁全層を置換する。輸入細動脈と小型の小葉間動脈にみられる変化であるが、糖尿病では輸出動脈や糸球体門部の血管にも観察される。蛍光抗体法では、C3 や IgM の沈着をみることが多い。

**内膜肥厚と細動脈硝子化**：高血圧による腎症では、硝子化と内膜の肥厚は同時に起こるか、あるいは内膜肥厚が先行することが多い。糖尿病のみでは硝子化が目立つが、内膜変化がそれほどないこともある。

**血管以外の変化**：糸球体；全節性硬化 (solidified type と obsolescent type), 分節性硬化, メサンギウム基質の増加, 係蹄の二重化, 内皮細胞の腫大。糸球体肥大。

尿細管間質；線維化, 単核性炎症細胞の浸潤, 尿細管の萎縮やときに拡張。

Scarr (癥痕)；血管の変化は、その支配領域の糸球体硬化, 尿細管間質の線維化を引き起こし、腎表面に向かう楔形の癥痕として観察される。肉眼的に顆粒状の変化が生じる。

**肉眼的な変化**：腎表面の顆粒状 (細から粗の) 変化。Scar。嚢胞形成。進行すると、腎皮質の菲薄

化。腎重量低下、腎の縮小。

**鑑別診断**：加齢における変化との鑑別が困難であることは、以前より指摘され<sup>3,4,5)</sup>、種々の状態 (高脂血症, 高尿酸血症, 肥満) などと同様の形態変化がみられることが明らかになり<sup>6)</sup>、形態からのみの高血圧性腎硬化の診断は不可能である。Hisayama 研究では<sup>9)</sup>、葉間動脈や大型の弓状動脈レベルの血管では、加齢と高血圧による変化はないが、小型の動脈 (直径 150  $\mu\text{m}$  以下) の内膜肥厚や硝子化の程度やその頻度が、高血圧群で有意に多かったと報告している。小型動脈 (腎生検でみるレベル) の障害の重症度と頻度が大切である。

### 3. 臨床的事項

高血圧による腎症 (悪性高血圧は除く) は通常、高血圧症に罹患してから数年以上かかり発症する。通常、男性に多い。末期腎不全に占める割合は 9% であり、進行の危険因子として、男性、加齢、耐糖能障害、糖尿病での血糖コントロール不良、収縮期血圧、高尿酸血症、高脂血症、人種 (アフリカ系黒人) などがあげられる。家族歴も重要ではある。高血圧は、multiple gene と環境因子による障害であるが、最近では、アフリカ系黒人の解析を中心に myosin heavy chain IIA (*MYH9*) gene<sup>10)</sup>, apolipoprotein L1 (*APOLI1*)<sup>7)</sup> が責任遺伝子であることが報告されている。

臨床症状は、無症状、種々の程度の蛋白尿、腎機能障害などである。

高血圧による腎内の血管障害やそれに類似した血管障害は、すべての腎疾患の進行期に出現してくる。腎内の微小循環系の変化は、高血圧による直接の障害なのか、腎疾患によって引き起こされた変化なのか、決着はついていない。

#### ■■■ 文献 ■■■

- 1) Alpers CE, Fogo AB : Kidney and its collecting system. In : Kumar V, Abbas AK, Aster JC (eds) : Robbins Basic Pathology, Elsevier, Philadelphia, 2013, pp539-540.
- 2) van Varik BJ, Rennenberg RJ, Reutelingsperger CP, Kroon AA, de Leeuw PW, Schurgers LJ : Mecha-



- nisms of arterial remodeling : lessons from genetic diseases. *Front Genet* 3 : 290–311, 2012
- 3) Rule AD, Amer H, Cornell LD, Taler SJ, Cosio FG, Kremers WK, et al : The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Ann Intern Med* 152 : 561–567, 2010
  - 4) Ljungqvist A, Lagergren C : Normal intrarenal arterial pattern in adult and ageing human kidney. A microangiographical and histological study. *J Anat* 96 : 285–300, 1962
  - 5) Tracy RE, Ishii T : What is ‘nephrosclerosis’? lessons from the US, Japan, and Mexico. *Nephrol Dial Transplant* 15 : 1357–1366, 2000
  - 6) Kohagura K, Kochi M, Miyagi T, Kinjyo T, Maehara Y, Nagahama K, et al : An association between uric acid levels and renal arteriopathy in chronic kidney disease : a biopsy-based study. *Hypertens Res* 36 : 43–49, 2013
  - 7) Lipkowitz MS, Freedman BI, Langefeld CD, Comeau ME, Bowden DW, Kao WH, et al : Apolipoprotein L1 gene variants associate with hypertension-attributed nephropathy and the rate of kidney function decline in African Americans. *Kidney Int* 83 : 114–120, 2013
  - 8) Colvin RB (ed) : *Diagnostic Pathology : Kidney Diseases*, Amirsys, Canada, 2011, pp64–113
  - 9) Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, Yonemoto K, Tanizaki Y, Tsuruya K, et al : Prehypertension increases the risk for renal arteriosclerosis in autopsies : the Hisayama Study. *J Am Soc Nephrol* 18 : 2135–2142, 2007
  - 10) Kopp JB, Smith MW, Nelson GW, Johnson RC, Freedman BI, Bowden DW, et al : MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 40 : 1175–1184, 2008

## Ⅲ 診断への手引き

---

# 診断への手引き

## 1. 糖尿病性腎症の病理学的定義 (表 1)

糖尿病性腎症は、糖尿病を有し、その特徴的な病理学的所見を呈し、臨床的ならびに病理学的に他の疾患を除外できるものをいう。糖尿病性腎症に特徴的な光学顕微鏡所見として、びまん性病変、結節性病変、糸球体基底膜二重化・内皮下腔開大、滲出性病変、メサンギウム融解、輸出入細動脈の硝子化を認める。また、電子顕微鏡所見における糸球体基底膜および尿細管基底膜の肥厚は参考となる。血管病変を主体とする腎硬化症ならびに他の腎疾患を合併してもよい。

糖尿病性腎症の病理診断においては、糖尿病罹病期間や糖尿病網膜症などの臨床所見も参考にする。腎生検を施行された糖尿病620例の検討では、組織学的な糖尿病性腎症の診断に最も関連する臨床所見が、「12年以上の糖尿病罹病期間」であったことが示されている<sup>1)</sup>。また、糖尿病性腎症の合併を組織学的に診断された日本人2型糖尿病260例を対象とした検討では、糖尿病網膜症を正常アルブミン(蛋白)尿例の約46%、アルブミン(蛋白)尿陽性例の約85%に認めたことが示されている<sup>2)</sup>。

## 2. 糖尿病性腎症における腎生検の適応 (表 2)

糖尿病性腎症における腎生検の適応について、尿蛋白陽性を主体とする検尿異常の患者で、長年の糖尿病歴や糖尿病網膜症を有している場合など、その原因として糖尿病性腎症が強く疑われる場合は、臨床診断の感度が95%と高く、腎生検による組織診断の意義は乏しい。ただし、①糖尿病網膜症を認めない場合、②沈渣で多数の変形赤血球や顆粒円柱などの活動性糸球体疾患を示唆する所見を認める場合、③腎症の時期に合致しない病態〔尿蛋白の出現が糖尿病発症に先行する、急激な尿蛋白の増加、急激なGFRの低下など〕を認める場合は、糖尿病性腎症以外の腎疾患の可能性があるため、腎生検の適応がある<sup>3)</sup>。

なお、今後の研究結果により、糖尿病性腎症に対する腎生検の適応は、早期の治療介入などを目的として変化してくる可能性がある。2012年より開始された厚生労働科学研究費補助金〔難治性疾患等克服研究事業〔難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業)〕〕「糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診療水準向上と重症化防止にむけた調査・研究」では、腎生検を施行された2型糖尿病に伴う糖尿病性腎症236例のうち、eGFR 45 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>以上であった130例の腎複合イベント発症(透析療法導入またはeGFRの50%低下)

表 1 糖尿病性腎症の病理学的定義

糖尿病性腎症は、糖尿病を有し、その特徴的な病理学的所見を呈し、臨床的ならびに病理学的に他の疾患を除外できるものをいう。

注 1：腎病理所見では、特徴的な光学顕微鏡所見として、びまん性病変、結節性病変、糸球体基底膜二重化・内皮下腔開大、滲出性病変、メサンギウム融解、輸出入細動脈の硝子化を認める。

注 2：電子顕微鏡所見における、糸球体基底膜および尿細管基底膜の肥厚は参考となる。

注 3：血管病変を主体とする腎硬化症ならびに他の腎疾患を合併してもよい。

注 4：糖尿病罹病期間や糖尿病網膜症も参考にする。

注 5：診断に苦慮する場合には、専門医に相談することを推奨する。

**表 2** 糖尿病性腎症における腎生検の適応

尿蛋白陽性を主体とする検尿異常の患者で、長年の糖尿病歴や糖尿病網膜症を有している場合など、その原因として糖尿病性腎症が強く疑われる場合は、臨床診断の感度が95%と高く、腎生検による組織診断の意義は乏しい。

ただし、以下の場合は糖尿病性腎症以外の腎疾患の可能性があるため、腎生検の適応がある。

- 1) 糖尿病網膜症を認めない場合。
- 2) 沈渣で多数の変形赤血球や顆粒円柱などの活動性糸球体疾患を示唆する所見を認める場合。
- 3) 腎症の時期に合致しない病態（尿蛋白の出現が糖尿病発症に先行する、急激な尿蛋白の増加、急激なGFRの低下など）を認める場合。

**表 3** 高血圧性腎硬化症の病理学的定義

高血圧性腎硬化症は、高血圧を主体とする病理学的所見を呈し、臨床的ならびに病理学的に他の疾患を除外できるものをいう。

注1：高血圧基準値は、診察室血圧値が140/90 mmHg以上とする。

注2：腎病理所見では、特徴的な光学顕微鏡所見として、全節性硬化、細動脈硝子化、動脈硬化〔小動脈以上（小葉間動脈、弓状動脈）の血管内膜肥厚〕、間質線維化・尿細管萎縮を認める。

注3：高血圧罹病期間や高血圧性眼底所見も参考にする。

注4：高血圧を伴わない場合でも、加齢や虚血により腎硬化症を呈することがある。

注5：診断に苦慮する場合には、専門医に相談することを推奨する。

を予測する腎病変が、結節性病変、全節性硬化、分節性硬化であったことを報告している<sup>4)</sup>。

### 3. 糖尿病性腎症の予後予測モデル

近年、糖尿病性腎症の予後に対する危険因子を組み合わせた予後予測モデルが作成されている。厚生労働科学研究費補助金〔難治性疾患等克服研究事業（腎疾患対策研究事業）〕「糖尿病性腎症の病態解明と新規治療法確立のための評価法の開発に関する研究」（2009～2011年度）の取り組みでは、多施設共同の事前登録前向き研究として、わが国の2型糖尿病に伴う糖尿病性腎症4,328例（腎生検未施行例を含む）を対象としたデータベースが構築された。この解析では、多変量解析により抽出された5項目の臨床的指標（アルブミン尿、eGFR、年齢、収縮期血圧、HbA1c）をスコア化した合計点が、腎複合イベント発症（透析療法導入またはeGFRの50%低下）、心血管イベント発症（心血管死、非致死的心筋梗塞、冠血行再建術施行、脳血管障害）、総死亡の発生率と有意な関連を示したことが報告されている<sup>5)</sup>。

一方、予後に関連する病理学的指標としては、

糖尿病性腎症の合併を組織学的に診断された日本人2型糖尿病260例を対象とした検討で、腎複合イベント発症（透析療法導入またはeGFRの50%低下）について糖尿病性糸球体病変（びまん性病変、結節性病変、滲出性病変、メサングウム融解）、間質線維化・尿細管萎縮、動脈硬化、心血管イベント発症（心血管死、非致死的心筋梗塞、冠血行再建術施行、脳血管障害）について動脈硬化、総死亡について間質線維化・尿細管萎縮が抽出されたことが示されている<sup>2)</sup>。厚生労働科学研究費補助金〔難治性疾患等克服研究事業〔難治性疾患等実用化研究事業（腎疾患実用化研究事業）〕〕「糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診療水準向上と重症化防止にむけた調査・研究」では、このような病理学的指標と臨床的指標を組み合わせた予後予測モデルの作成が進められている<sup>6)</sup>。

### 4. 高血圧性腎硬化症の病理学的定義 (表 3)

高血圧性腎硬化症は、高血圧を主体とする病理学的所見を呈し、臨床的ならびに病理学的に他の疾患を除外できるものをいう。高血圧基準値は、



診察室血圧値が140/90 mmHg以上とする<sup>7)</sup>。高血圧性腎硬化症に特徴的な光学顕微鏡所見として、全節性硬化、細動脈硝子化、動脈硬化〔小動脈以上（小葉間動脈、弓状動脈）の血管内膜肥厚〕、間質線維化・尿細管萎縮を認める。高血圧性腎硬化症の病理診断において、高血圧罹病期間や高血圧性眼底所見などの臨床所見も参考にする。また、高血圧を伴わない場合でも、加齢や虚血により腎硬化症を呈することがある。

■■■ 文献 ■■■

- 1) Sharma SG, Bomback AS, Radhakrishnan J, Herlitz LC, Stokes MB, Markowitz GS et al : The modern spectrum of renal biopsy findings in patients with diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 8 : 1718-1724, 2013
- 2) Shimizu M, Furuichi K, Toyama T, Kitajima S, Hara A, Kitagawa K et al : Long-term outcomes of Japanese type 2 diabetic patients with biopsy-proven diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 36 : 3655-3662, 2013
- 3) 日本腎臓学会（編）：エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013. 東京医学社，東京，2013
- 4) 古市賢吾，和田隆志：本邦における糖尿病性腎症のレジストリーと臨床疫学. *日腎会誌* 56 : 269, 2014
- 5) Wada T, Haneda M, Furuichi K, Babazono T, Yokoyama H, Iseki K et al ; The Research Group of Diabetic Nephropathy, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan : Clinical impact of albuminuria and glomerular filtration rate on renal and cardiovascular events, and all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Nephrol* 18 : 613-620, 2014
- 6) 厚生労働科学研究費補助金〔難治性疾患等克服研究事業（腎疾患対策研究事業）〕糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診療水準向上と重症化防止にむけた調査・研究（研究代表者 和田隆志）. 平成25年度総括・分担研究報告書. 2013
- 7) 日本高血圧学会（編）：高血圧治療ガイドライン2014. ライフサイエンス出版，東京，2014

## 欧文

## A

AGE	49
anchoring point	36
apolipoprotein L1	59
Armanni-Ebstein 変化	52
arteriolar hyalinosis	12
arteriole	58
arterionephrosclerosis	58
arteriosclerosis	12

## B

Banff classification	49
benign nephrosclerosis	58

## C

C3	44, 59
capsular drop	32, 33, 38
CD34	25
CD68 陽性細胞	52
cellular variant	44
CKD 重症度分類	10
collapse	44
collapsing variant	44
Columbia 分類	44
complicated nodule	25
condensation	44
CT	58
CVD	13

## E

effacement	44
eGFR	33, 49, 63
Elastica Masson Goldner 染色	56
Elastica van Gieson 染色	56

## F

Fetuin-A	13
fibrillary glomerulonephritis	25
fibrillary material	44
fibrin cap	30, 32, 33, 38
fibroelastosis	57, 59
fibronectin nephropathy	25
fibrosis	44
foam cell	43, 44
focal segmental glomerulosclerosis	44

## G

GFR	62
global sclerosis	41, 44
glomerular solidification	40, 41
glycocalyx	30

## H

HbA1c	21, 38, 63
HE 染色	41, 54, 59
Hisayama 研究	59
HUS	36
hyalinosis	33, 40, 41, 44
hypertensive renovascular disease	58
hypertensive nephrosclerosis	58

## I

idiopathic nodular sclerosis	25
IFTA	48, 49
IgA 腎症	30, 36, 41
IgA 腎症の Oxford 分類	21
IgM	44, 59
IL-18	13
immunotactoid glomerulopathy	25

INNOVATION ..... 12  
 insudative lesion ..... 33  
 interstitial fibrosis/tubular atrophy ..... 49  
 intimal cushion ..... 57  
 ischemic glomerular collapse/obsolescence ..... 40, 41

**J**

JNK ..... 49

**K**

Kimmelstiel-Wilson nodule ..... 24, 25

**L**

L-FABP ..... 13  
 late progressive renal function decline ..... 10

**M**

Masson trichrome 染色 ..... 41, 48, 59  
 monocyte chemoattractant protein-1 ..... 52  
 myosin heavy chain IIA ..... 59

**N**

NF- $\kappa$ B ..... 49  
 nodular lesion ..... 24  
 NOS (not otherwise specified) variant ..... 44

**P**

PAM 染色 ..... 21, 23, 24, 26, 32, 35, 40, 41, 44, 56  
 PAS 染色 ..... 21, 23, 24, 26, 32, 40, 41, 43, 44, 56  
 perihilar variant ..... 44  
 PKC ..... 49

**和文****あ**

亜急性心内膜炎 ..... 36  
 悪性高血圧 ..... 58  
 アミロイドーシス ..... 25, 36  
 アルブミン尿 ..... 10, 38, 62, 63  
 移植腎 ..... 30, 38

progressive renal decliner ..... 10

**R**

RAS 阻害薬 ..... 12  
 Renal Pathology Society ..... 21  
 Rho kinase ..... 49

**S**

Scar ..... 59  
 sclerosis ..... 44  
 segmental sclerosis ..... 44  
 simple nodule ..... 25  
 stiffness ..... 58  
 synechia ..... 44

**T**

TGF- $\beta$  ..... 49  
 thrombotic microangiopathy ..... 58  
 Thy-1 腎炎 ..... 36  
 tip lesion ..... 45  
 tip variant ..... 44  
 TNF ..... 13  
 Toll-like レセプター活性化 ..... 49

**V**

vascular cell adhesion molecule-1 ..... 52  
 VEGF ..... 30, 49  
 VEGF-A ..... 38

**W**

wrinkling ..... 40, 41, 44

移植片対宿主反応 ..... 36  
 I 型結節 ..... 25  
 一酸化窒素 ..... 47  
 飲酒 ..... 58  
 エオジン好性 ..... 33, 41, 54, 59  
 炎症バイオマーカー ..... 13

## か

外弾性板	58
家族歴	59
顆粒円柱	62
間質線維化・尿管萎縮	15, 48, 49
間質の細胞浸潤	51
管状構造	24, 25
感染後急性糸球体腎炎	30
感染症	49
眼底出血	38
喫煙	58
弓状動脈	15, 58
急性溶連菌感染後糸球体腎炎	36
虚脱・虚血性糸球体	40
虚脱・虚血性糸球体硬化	41
筋線維芽細胞	56
グリコーゲン性空胞化	52
軽鎖沈着症	25
血管腎硬化症	58
血管の蛇行	58
結節性病変	15, 23, 27, 62
血栓性微小血管症	30, 58
血尿	10
顕性アルブミン尿	45
顕性腎症	12
硬化	44
高血圧基準値	63
高血圧性腎血管病	58
高血圧性腎硬化症の概念	58
高血圧性腎硬化症の病理学的定義	3, 63
高血圧罹病期間	64
膠原線維	49, 56, 58
高脂血症	58, 59
高尿酸血症	58, 59
V型コラーゲン	24

## さ

細線維性物質	44
細動脈	58
細動脈硝子化	15, 54, 58, 59

サイトカイン	49
細胞外基質の増加	21, 41, 43
細胞浸潤	49
細胞内シグナル経路活性化	49
細胞の減少	43
酸化ストレス	49
酸化ストレスバイオマーカー	13
糸球体過剰濾過	47
糸球体基底膜二重化・内皮下腔開大	15, 29, 62
糸球体基底膜の肥厚	21, 52
糸球体係蹄構築	23, 26
糸球体血管極	37, 38, 54
糸球体硬化	49
糸球体高血圧	47
糸球体障害のバイオマーカー	13
糸球体腎炎	21, 30
糸球体沈着症	25
糸球体肥大	46, 47, 59
糸球体門部小血管増生	15, 37
シクロスポリン	36
紫斑病性腎炎	30
循環障害	36
小円形細胞浸潤	52
硝子化	38, 41, 44, 54, 58, 59
小動脈	58
小児ネフローゼ症候群	44
小葉間動脈	15, 58
皺状化	41
腎移植	21
腎盂腎炎	49
心血管イベント	33, 63
腎重量低下	59
腎腫大	10
滲出性病変	15, 32, 62
新生血管	38
腎生検	10, 15, 41, 44, 62
腎生検施行例	3
腎生検の適応	3
腎皮質の菲薄化	59
腎複合イベント	62



腎予後	41, 45, 49
髓放線	49
赤血球の露出	30
線維化	44
線維芽細胞	58
線維性半月体形成	41
全節性硬化	15, 40, 41, 44, 59
早期腎症	10
層状化結節	36
巣状糸球体硬化症	33, 36
巣状分節性糸球体硬化症	44
足突起の消失	44

## た

耐糖能障害	59
高安病	36
単球	52
弾性膠原線維増殖症	58
弾性線維	56, 58
蛋白尿	10, 44, 47, 59
チアノーゼ性先天性心疾患	25
中毒性腎症	36
中膜平滑筋	54, 56, 58, 59
超音波検査	10, 58
低出生体重児	47
テルミサルタン	12
透析導入	41
糖尿病性腎症	10
糖尿病性腎症における腎生検の適応	62
糖尿病性腎症における病理スコアリングと腎予後	4
糖尿病性腎症の早期診断基準	12
糖尿病性腎症のバイオマーカー	13
糖尿病性腎症の病期分類	11
糖尿病性腎症の病理学的診断	3
糖尿病性腎症の病理学的定義	3, 62
糖尿病性腎症の予後予測モデル	63
糖尿病網膜症	10, 62
糖尿病罹病期間	62
動脈硬化	15, 49, 52, 56, 63

動脈の定義	58
-------	----

## な

内弾性板	56, 57, 58
内皮細胞	25, 59
内皮細胞—ポドサイト連関	30
内皮細胞障害	30, 36, 58
内膜/中膜比の計測方法	57
内膜の肥厚	56, 58
Ⅱ型結節	25
2型糖尿病性腎症の臨床経過	11
尿細管萎縮	52
尿細管基底膜肥厚	62
尿細管障害	49
尿細管障害のバイオマーカー	13
尿蛋白	62
尿中Ⅳ型コラーゲン	13
尿路感染症	13
妊娠中毒症	36
ネフローゼ症候群	44
ネフロン数の減少	44, 47
脳血管障害	63
嚢胞形成	59

## は

傍尿細管毛細血管	49
ハブ蛇毒腎炎	36
癍痕	59
ヒアリン	33
微小血管障害	36
微小血管瘤	36
皮髄境界	54
肥満	58, 59
肥満腎症	47
びまん性病変	15, 20, 26, 62
びまん性病変と結節性病変の鑑別	25
肥満による腎障害	44
病理評価表	4, 16
フィブリン	58
フィブロネクチン	24

浮腫	47
分節性硬化	43, 44, 59
ヘパラン硫酸	24
ヘパラン硫酸グリコサミニノグリカン	30
変形赤血球	62
放射線腎症	36
泡沫細胞	44
ボウマン嚢	32

## ま

膜性増殖性糸球体腎炎	25, 30
マクロファージ	52, 58
末期腎不全	59
メサンギウム拡大	20, 21
メサンギウム基質の増加	24, 41, 43, 44, 59
メサンギウム融解	15, 30, 35, 62
メタボリックシンドローム	13

## や

薬剤性腎障害	49
輸出細動脈	58
輸出入細動脈の硝子化	15, 62
輸入細動脈	58
輸入動脈	58
葉間動脈	58
IV型コラーゲン	24

## ら

ラミニン	24
良性腎硬化症	58
リンパ球	52
ループス腎炎	30
VI型コラーゲン	24, 26