

特集：腎硬化症

腎硬化症の定義，臨床と病理

Clinical and pathological features of nephrosclerosis

古市賢吾 和田隆志

Kengo FURUICHI and Takashi WADA

はじめに

腎硬化症は、本邦における2014年の新規透析導入36,377例のうち14.2% (5,151例)を占める疾患である。これは、糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎に次ぐ3番目の原疾患である。また、この腎硬化症は経年的に増加傾向にあり、すでに減少傾向にある慢性糸球体腎炎や、増加が頭打ち傾向になってきている糖尿病性腎症と比べて対照的である¹⁾。腎硬化症は、高血圧や高齢化を背景として進展する。実際、新規透析導入症例の平均年齢は、糖尿病性腎症67.16歳、慢性糸球体腎炎68.66歳に比し、腎硬化症は75.01歳と高齢である。このような背景から、腎硬化症は、今後の腎疾患治療において重要な標的疾患であり、その克服は医学的、社会的に重要な課題である。そこで、平成24~26年度に厚生労働科学研究費補助金(腎疾患対策研究事業)において、「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」が行われた。その取り組みのなかで、腎硬化症の臨床および病理の定義について検討され、それらをまとめたかたちで「糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症の病理診断の手引き」が発刊された²⁾。本稿では、その内容を中心に概説する。

腎硬化症の基本病態

高血圧を背景とした腎病変の主体は、血管病変である。標的血管は、いわゆる抵抗血管といわれる主に弓状動脈および小葉間動脈を含む小動脈や輸入細動脈である。血圧上昇に伴う圧負荷、容量負荷により、血管内腔の拡大、中膜平滑筋の肥大や増殖、内膜の肥厚といった血管の構築の変

化が起こる。この変化は、病理学的には主に小動脈にみられる内膜肥厚と細動脈(輸入細動脈)にみられる硝子化に集約される。また、これら小葉間動脈から輸入細動脈における硬化性変化は、腎血流の低下を惹起し、腎間質の線維化、糸球体の硬化に進展する。

この病態の進展過程においては、高血圧に伴う内皮細胞障害が重要である。血圧による内皮細胞障害では、内皮の透過性が亢進し、血漿成分が内皮下に浸み込み、硝子化を起こす。同時に弓状動脈から小葉間動脈といった小動脈では、弾性線維、膠原線維、筋線維芽細胞の増加や増殖により内膜が肥厚する。内膜病変がさらに進行すると、中膜平滑筋は萎縮または消失し、線維性結合組織に置換され、中膜はむしろ萎縮する。したがって、著明な内膜肥厚とともに、中膜の萎縮が認められた場合は、高度の動脈硬化変化と考えられる。また、内膜肥厚により内腔が狭小化あるいは閉塞した末梢側は、間質の線維化とともに炎症性単核球細胞の浸潤、尿細管の萎縮などを認める。また、糸球体においては、圧負荷に伴い早期には糸球体肥大を認め、メサンゲリウム基質の増加や係蹄の二重化を認めることもある。糸球体内の内皮障害の現われとして内皮細胞の腫大を認めることもある。しかし、血管病変の進行に伴う虚血性の病態は、最終的に分節性あるいは全節性の硬化として現われる。

腎硬化症の臨床

1. 腎生検レジストリー(J-RBR)の解析

腎硬化症は、長期の高血圧の罹病を有する高齢者でみられる、検尿所見に乏しい腎機能低下として経験することが多い。近年の高血圧を含む動脈硬化性疾患の増加や高齢化に伴い、増加が予想される重要な疾患である。多くの症例

では、腎機能障害の進行は比較的緩やかである。しかし、多量の蛋白尿を伴う場合には、腎機能障害が進行する場合もある。日本腎臓学会腎生検レジストリー(Japan Renal Biopsy Registry: J-RBR)に登録された移植腎を除く成人の初回腎生検で、血圧高値(診察室血圧値 140/90mmHg 以上)または内服薬(降圧薬あり)から高血圧合併例と判断された8,150例(男性4,808例, 女性3,342例; 年齢 57.8 ± 15.2 歳)のうち、「病因分類: 高血圧性腎硬化症」かつ「病型分類: 腎硬化症」が選択された538例の解析では、ネフローゼ症候群レベルの蛋白尿を76例(14.1%)に認めている(2014年3月末の解析)³⁾。

2. 臨床的特徴

高血圧による腎病変は、高血圧症に罹患してから数年以上経過して発症する。性別としては男性に多く、低出生体重の症例も頻度が高いとされ、ネフロン数の低下の関与が推測されている。腎硬化症は、高血圧のほか糖尿病、アルコール飲酒、喫煙、肥満、高脂血症、高尿酸血症といった動脈硬化促進因子によっても引き起こされる。また、血栓性微小血管障害(thrombotic microangiopathy: TMA)や血管炎の進行した症例でも同様の病変を認めることがある。このように、腎硬化症はほかの病態に重複してみられることもある。腎硬化症の併存が示唆される糖尿病性腎症においては、正常アルブミン尿の段階においても8例中6例に細動脈硝子化を、7例に動脈硬化の高度な血管病変が認められたことが報告されている⁴⁾。このうち3例は、腎硬化症を主体とした腎病変を示しており、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と考えられる。これら種々の臨床的因子に加え、*Myosin heavy chain IIA (MYH9)* や *Apolipoprotein LI (APOLI)* といった遺伝子が腎硬化症の発症・進展に重要な役割を果たしていることも報告されている^{5~7)}。

3. APOLI との関連

特に、*APOLI* に関する検討は近年多く報告されている。アフリカ系アメリカ人は高血圧に起因する末期腎不全および巣状分節性糸球体硬化症を発症するリスクが高いとされている。その原因遺伝子の一つとして、*APOLI* の変異が示唆されている。*APOLI* は、22番染色体上に存在する遺伝子であり、分子量約40kDaでHDLの主要なアポ蛋白質である。血漿中のほとんどのコレステロールエステルの形成に関係し、細胞からのコレステロール流出を促進する。さらに、*APOLI* の機能の一つに、アフリカ睡眠病の病原体である *Trypanosoma brucei rhodesiense* の感染を抑制することがあげられる。一方で感染リスクを回避する因子が、他方で

腎硬化症進展との関連が示唆されており、大変興味深い所見と考えられる。

4. 高血圧性腎硬化症の臨床的診断フローチャート

臨床的に腎硬化症が推測された場合、腎生検にて病理学的に腎硬化症の確定診断を得ることが理想的ではあるが、医学的あるいは社会的背景により腎生検が困難な場合も少なからずある。そこで、厚生労働科学研究費補助金において進められた「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」においては、高血圧性腎硬化症の臨床的診断フローチャート(図)を作成した³⁾。このフローチャートでは、高血圧の罹病や高血圧性眼底所見に加えて、その他の臨床所見から高血圧性腎硬化症の診断を予測するとしている。正常蛋白尿で腎機能低下(推算GFR 60mL/分/1.73m²未満を目安とする)を示す高血圧例では、腎硬化症を疑い、腎萎縮の有無を確認することが必要である。高血圧性腎硬化症では、腎萎縮を伴うことが多い⁸⁾。また、高血圧性腎硬化症では検尿異常を認めることが少ないが、高度蛋白尿を呈することもするため注意を要する⁹⁾。特に、糖尿病を認めるが糖尿病網膜症を合併していない高血圧症例の場合は、高血圧性腎硬化症が腎病変の主体である可能性もある。病初期には腎萎縮を呈しにくい糖尿病性腎症と腎萎縮を認めることが多い腎硬化症の鑑別には、腎形態の確認が有用である。また、弓状動脈などの太い動脈での虚血性変化は、腎表面に向かう楔型の癥痕としてエコー検査やCTでの腎形態変化として観察されることもある。

高血圧性腎硬化症の病理所見

1. 高血圧性腎硬化症の評価基準

高血圧性腎硬化症の病理評価においては、糸球体、血管および糸球体間質の全体にわたった系統的な評価基準はない。今後増加することが推測される腎硬化症の診療水準向上や重症化予防のためには、病理評価の基準が必要と考え、厚生労働科学研究費補助金において進められた「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」において、「糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症の病理診断の手引き」(以下、「病理診断の手引き」)を作成し、高血圧性腎硬化症の評価基準を示した。「病理診断の手引き」で取り上げられた病理項目は、糸球体病変として、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、糸球体肥大であり、間質および血管病変としては、間質線維化・尿細管萎縮、間質の細胞浸潤、細動脈

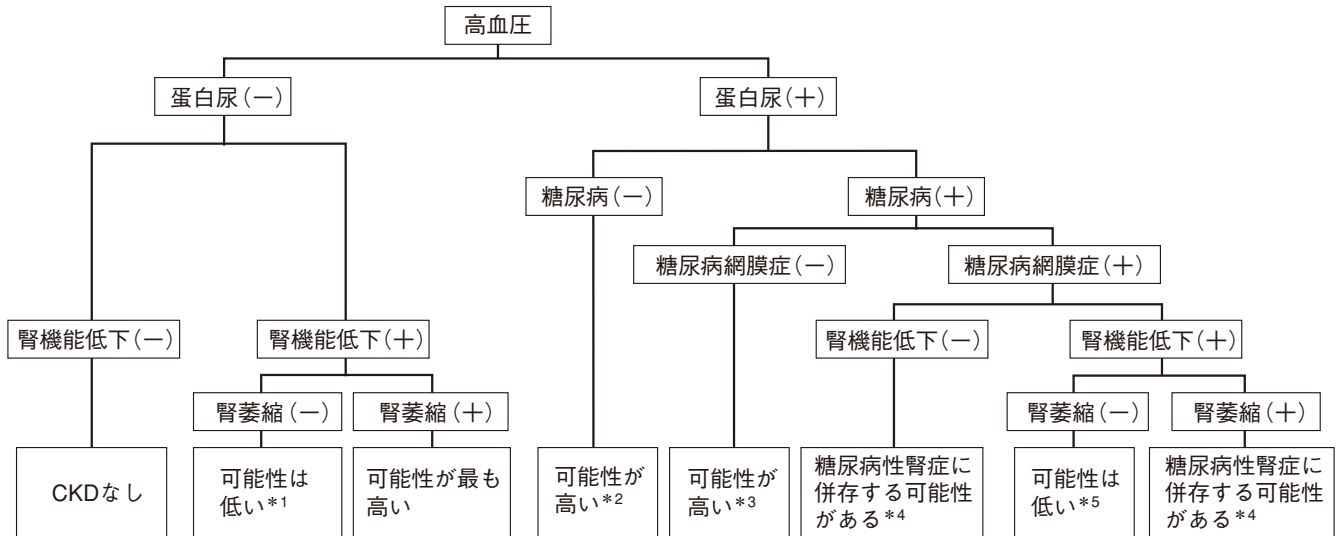


図 高血圧性腎硬化症の臨床的診断フローチャート

補足 1：高血圧罹病期間や高血圧性眼底所見も参考にする。

補足 2：高血圧性腎硬化症では、検尿異常を認めることが少ないが、高度蛋白尿を呈することもある。

補足 3：腎機能低下は、推算 GFR 60mL/分/1.73m² 未満を目安とする。

補足 4：腎萎縮は、エコー検査や CT 検査などの画像診断により、皮質の菲薄化、表面凹凸、エコー輝度の上昇などを参考に判断する。

*1 他の腎疾患の可能性が高いが、高血圧性腎硬化症も否定できない。

*2 他の非糖尿病性腎疾患が併存する可能性がある。

*3 他の非糖尿病性腎疾患が併存する可能性があり、糖尿病性腎症も否定できない。

*4 糖尿病性腎症の可能性が高いが、高血圧性腎硬化症を含む非糖尿病性腎疾患が併存する可能性がある。

*5 糖尿病性腎症の可能性が最も高いが、高血圧性腎硬化症を含む非糖尿病性腎疾患も否定できない。

硝子化、動脈硬化である。これら病理項目に関して、これまでの報告を参考に研究班独自の評価基準を作成し、それぞれ表 1 に示すごとくスコアを設定した。「病理診断の手引き」においては、それら各項目のスコア基準を簡潔な文および典型的な写真で示し、それぞれに詳細な解説を加えた。

2. 全節性硬化

血管病変の基本は、本稿の「腎硬化症の基本病態」で述べた。ここでは腎硬化症の中心的病理所見である全節性硬化について示す。今回の「病理診断の手引き」においては、糸球体内の毛細管腔が残っている虚脱・虚血性糸球体も全節性硬化としてカウントすることとした。狭義の糸球体硬化である糸球体係蹄自体の硬化(glomerular solidification)は、メサンギウム基質の増加と、糸球体基底膜の虚脱や凝縮によって生じるものである。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。一方、虚脱・虚血性糸球体硬化(ischemic glomerular collapse/obsolescence)は血流が途絶えた糸球体と考えられ、機能的には廃

絶しているものと考えられる。そこで、今回の「病理診断の手引き」では、虚脱・虚血性糸球体硬化も全節性硬化に加えて評価することとした。病理学的には、糸球体は荒廃しており、係蹄基底膜の肥厚や皺状化(wrinkling)を認め、係蹄全体が血管極側に退縮する。また、ボウマン囊被膜周囲の線維化を認めることが多い。この線維性物質は PAS 染色で陰性、Masson trichrome 染色で青く染まり、膠原線維が主体と考えられる。今回の評価基準では、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(+ボウマン囊基底膜の肥厚)のみの場合でも全節性硬化として判定することとした。

3. 病理学的定義

最後に、「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」において高血圧性腎硬化症の病理学的定義を表 2 に示すごとく定めた²⁾。基本的に、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とした。なお、高血圧の基準値は、診察室血圧値 140/90mmHg 以上とした。また、高血圧性腎硬化症に特徴

表1 高血圧性腎硬化症の病理評価表 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 の定義 |
|---------|----------------------|-------|--|
| 糸球体病変 | 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 μ m 以上の糸球体 0：なし 1：あり |
| 尿細管間質病変 | 間質線維化・尿細管萎縮 (IFTA) | 0~3 | 0：no IFTA 1：<25% 2：25 ~ 50% 3： \geq 50% |
| | 間質の細胞浸潤 | 0~3 | 0：no cell infiltration 1：<25% 2：25 ~ 50% 3： \geq 50% |
| 血管病変 | 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 \geq 1 動脈硬化の評価には EVG 染色を加えることが望ましい |

表2 高血圧性腎硬化症の定義

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140/90mmHg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：病理学的所見が得られない場合は、高血圧性腎硬化症の臨床的診断フローチャートを参考にする。

注4：高血圧罹病期間や高血圧性眼底所見も参考にする。

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。

注6：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。

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・尿細管萎縮をあげた。腎硬化症は糸球体腎炎の進行した病態や糖尿病などの血管病変を主体とした病態でも類似の病理所見を呈することが多く、病理学的にもその異同を判断することが困難な場合も多い。今後、高血圧性腎硬化症に特異的な病理所見や臨床マーカーが開発されることが期待される。

まとめ

腎硬化症は、高齢化を背景として本邦の腎障害の原因として重要な疾患である。高血圧を背景に進行することが多いが、糖尿病など、それ以外の病態との関連、異同が明らかではない。今回示された病理学的評価基準を一つの礎に、予後や病態の解明が進められることが期待される。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. 一般社団法人日本透析医学会統計調査委員会. 2014 年末の慢性透析患者に関する基礎集計. わが国の慢性透析療法の現況. 日本透析医学会, 2015.
2. 和田隆志, 湯澤由紀夫 監修. 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. 東京: 東京医学社, 2015.
3. 厚生労働省科学研究費補助金 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 24-26 年度総括・分担研究報告書, 2015.
4. Ekinci EI, Jerums G, Skene A, et al. Renal structure in normo-albuminuric and albuminuric patients with type 2 diabetes and impaired renal function. *Diabetes Care* 2013 ; 36 : 3620-3616.
5. Kopp JB, Smith MW, Nelson GW, et al. MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2008 ; 40(10) : 1175-1184.
6. Lipkowitz MS, Freedman BI, Langefeld CD, et al. Apolipoprotein L1 gene variants associate with hypertension-attributed nephropathy and the rate of kidney function decline in African Americans. *Kidney Int* 2013 ; 83(1) : 114-120.
7. Freedman BI, Cohen AH. Hypertension-attributed nephropathy : what's in a name? *Nat Rev Nephrol* 2016 ; 12 : 27-36.
8. O'Neill WC. Sonographic evaluation of renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35 : 1021-1038.
9. Innes A, Johnston PA, Morgan AG, Davison AM, Burden RP. Clinical features of benign hypertensive nephrosclerosis at time of renal biopsy. *Q J Med* 1993 ; 86 : 271-275.