

特集：腎硬化症

良性腎硬化症と悪性腎硬化症

Benign nephrosclerosis and malignant nephrosclerosis

古波蔵健太郎*^{1,2} 大屋 祐輔*^{2,1}

Kentaro KOHAGURA and Yusuke OHYA

はじめに

従来、腎予後の観点から腎硬化症は良性腎硬化症と悪性腎硬化症に分けられてきた。しかし、“良性”腎硬化症であっても末期腎不全に至るリスクが皆無とはいえない。多くの本態性高血圧患者で腎予後が良好である背景には、輸入細動脈の血管抵抗上昇が血圧上昇の病因としてかかわっている一方で、糸球体にとってはむしろ保護的に働くという二面性があると考えられている。一部の腎障害が進行する患者においては、腎内小細動脈硬化に関連した虚血と糸球体高血圧が腎障害の進展機序として重要であり、本来は前者が主要な役割を果たしていると考えられるが、肥満や代謝異常の合併から後者の割合が高い患者も増えつつある。そのため、糸球体血行動態異常の多様性を考慮した降圧目標や使用薬剤を考える必要がある。悪性高血圧症は特異な単一疾患ではなく、細動脈傷害とそれに関連したレニンの上昇が、血圧上昇と腎障害進展の間に悪循環を生み出す特殊な病態にフェーズが移行したものと捉えることができる。高齢化が急速に進行するわが国においては、腎不全予防の観点から腎硬化症の重要性がより増すと考えられる。

本稿では、腎内小細動脈硬化の特性と糸球体血行動態異常に焦点を当て、良性腎硬化症と悪性腎硬化症の病態と治療を考えてみたい。

良性腎硬化症は“良性”なのか

ベースラインでさまざまな腎疾患や腎障害を有する患者において、高血圧が腎障害進展の危険因子であることはよ

く知られている。一方で、高血圧自体が末期腎不全の原因になりうるのかという点に関しては十分明らかになっていなかった。しかし、ベースラインで腎機能低下や尿検査異常を認めない約30万人の一般住民を対象とした疫学研究において、収縮期血圧130mmHgという正常高値のレベルから、血圧レベルの上昇に従って末期腎不全に至るリスクが高くなることが明らかにされた¹⁾。一方で、降圧治療中の高血圧患者が末期腎不全に至るリスクに関しては、降圧薬内服中であつた本態性高血圧患者約600例を20年間フォローしたが、末期腎不全に至った症例は1例もみられなかったという報告²⁾があるなど、高血圧自体による腎障害発症や末期腎不全に関しては懐疑的に捉えられ、“良性腎硬化症”という呼び方の背景になったものと考えられる。

腎硬化症と腎障害発症の関連を示唆する報告に関しても、未診断の潜在する腎実質性疾患の可能性が指摘されていたが、腎生検で腎硬化症が確認された症例の検討から、高血圧性腎硬化症が確かに腎不全の原因になりうるということが示されている³⁾。また、実際に末期腎不全から透析導入に至った原疾患として(高血圧性)腎硬化症が現在第3位となっている。すなわち、腎硬化症は末期腎不全の原因になりうるという点で予後良好とはいえない疾患である。従来から腎予後良好という意味で“良性”とされてきた点と一見矛盾するような事実であるが、この乖離の原因はどこにあるのであろうか。

沖縄県の一般住民を対象とした大規模疫学研究でTozawaらは、男女ともに血圧レベルの上昇が末期腎不全発症リスクの上昇に関連していることを報告した⁴⁾。この報告によると、高血圧患者の0.009%/年が透析導入に至ったことになるが、日本人の高血圧患者を4,000万人と仮定した場合、高血圧による透析導入患者数は3,600人/年と試算される。実際に観察期間の最終年の腎硬化症による透析導

*¹ 琉球大学医学部附属病院血液浄化療法部

*² 同 大学院医学研究科循環器・腎臓・神経内科

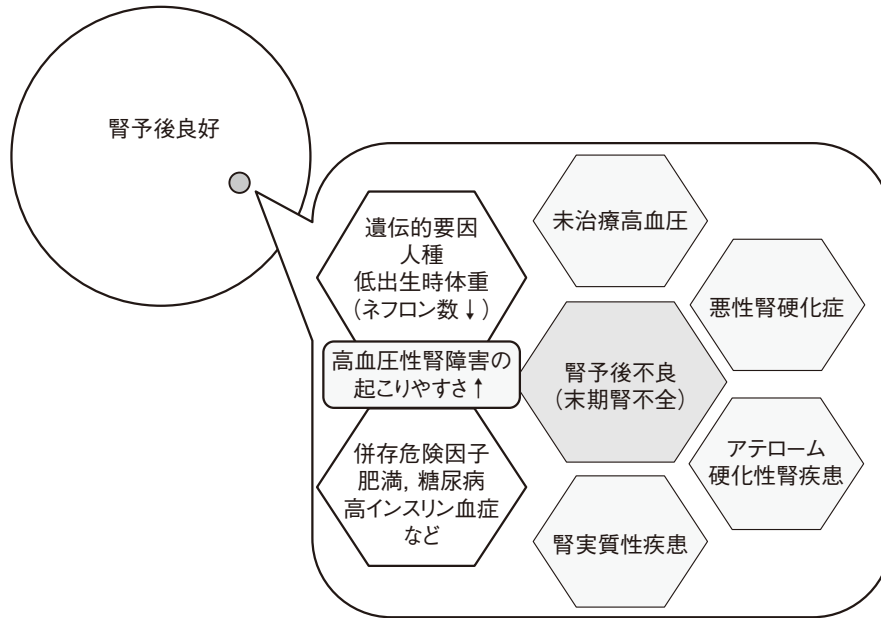


図1 高血圧性腎硬化症の腎予後悪化に関連する病態
(文献14より引用, 改変)

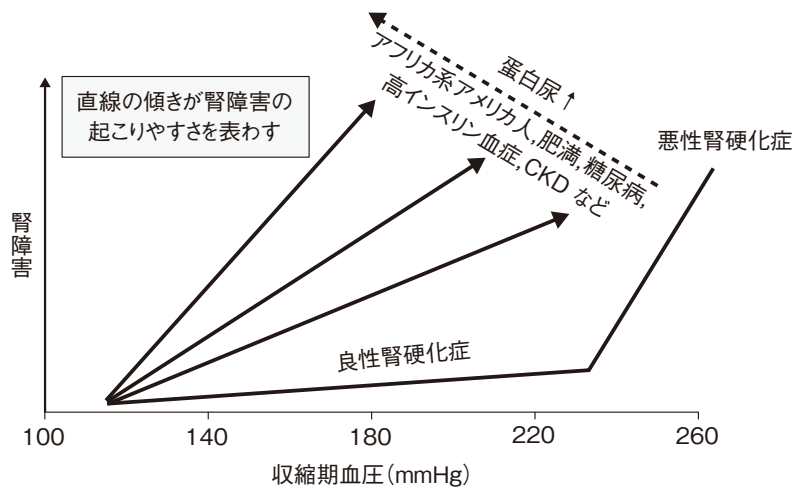


図2 血圧レベルと腎障害の起こりやすさ (susceptibility)
(文献6より引用, 改変)

入患者数は約2,700人で⁵⁾, 試算がある程度妥当であったことがわかる。すなわち, 高血圧自体による末期腎不全の発症率はきわめて低いものの, 高血圧患者数が圧倒的に多いため末期腎不全の原因疾患としては3番目に重要な疾患になっていると考えられる(図1)。では, 悪性高血圧を除いた本態性高血圧患者においてなぜ末期腎不全の発症リスクがきわめて低いのであろうか。

高血圧による腎障害の起こりやすさは病態によって異なる

血圧レベルと腎障害の起こりやすさ (susceptibility) は病態によって異なることが知られている。例えば図2に示したように, 良性腎硬化症では血圧レベルが悪性高血圧症のようによほど上昇しない限り腎障害は起こらない⁶⁾。その背景には本態性高血圧の高血圧発症機序が密接にかかわっ

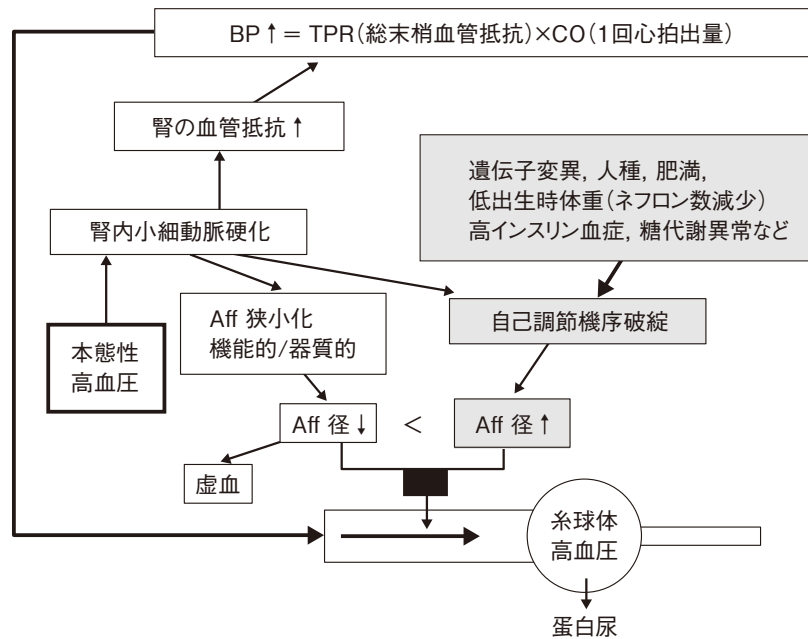


図3 本態性高血圧にみられる糸球体血行動態異常
BP：血圧, Aff：輸入細動脈

ている。本態性高血圧患者では輸入細動脈の血管抵抗の上昇に関連した末梢血管抵抗の上昇が高血圧の発症に関与すると考えられている。一方で糸球体からみると、輸入細動脈の血管抵抗上昇は全身の高い血圧が糸球体に直接伝わらないように保護的に働く。すなわち、輸入細動脈症が高血圧発症の病因としての側面と腎保護因子としての側面の二面性を持っていることが、血圧レベルが上昇しても腎障害の進行が緩やかという現象の背景にあると考えられる(図3)。本態性高血圧患者で緩徐に進行する腎障害には前述の虚血主体の病態の関与が考えられる。これに対して糖尿病性腎症などその他の慢性腎臓病(CKD)の患者では、わずかな血圧レベルの上昇が腎障害の進行に容易につながることが知られている。このような血圧による腎障害の susceptibility の亢進に糸球体血圧の自己調節機序の破綻、特に筋原反応の障害が関与していることが示唆されている⁶⁾。このように本態性高血圧患者では、基本的に血圧レベルの上昇が腎障害進展とは結びつかないと考えられるが、さまざまな条件下では非悪性高血圧症患者でも高血圧による腎障害が起りやすくなることが示唆されている。

(良性)腎硬化症にみられる輸入細動脈症に関連する因子

腎硬化症の病変の首座は腎内の小細動脈であり、小細動脈硬化症から糸球体硬化、尿管間質の線維化を引き起こすと考えられている⁷⁾。しかし、このような腎内小細動脈硬化症は腎硬化症のみにみられる特異的な変化ではない。腎移植のドナーの組織学的な検討によると、加齢に従い腎内小細動脈硬化症を有する頻度が直線的に増加することが示されている⁸⁾。临床上、腎内小細動脈硬化症の原因として高血圧が最も重要であるため、“腎硬化症”という用語は高血圧性腎硬化症と広義に解釈されて用いられることも多い。血圧に関しては、久山町研究の剖検腎を用いた大変詳細な検討から収縮期血圧 130mmHg といういわゆる正常高値血圧のレベルから腎内小細動脈硬化症の頻度が増加することが示されている⁹⁾。前述の末期腎不全発症リスクの上昇レベルと同様な血圧レベルであることは大変興味深く、降圧治療を考えるうえで重要な知見である。さらに、実臨床の場合においては加齢や血圧に加えて糖脂質代謝異常、喫煙などが複合的に関与していると考えられる(図3)。われわれは、これら以外に尿酸高値が関連していることを報告した¹⁰⁾。また、慢性下痢症の患者などでは高レニン血症がみられ、高血圧の合併がないにもかかわらず腎

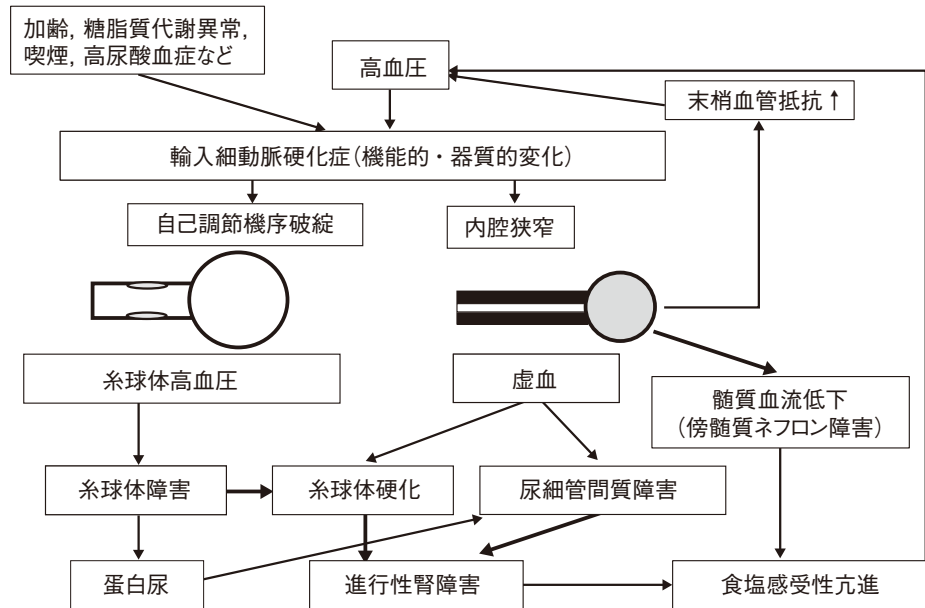


図4 輸入細動脈硬化症に関連した腎障害進展機序
(文献11の内容に基づき作図, 改変)

硬化症にみられる腎内の小細動脈病変が起きてくることが知られており、レニンの重要性が示唆されている。

(良性) 腎硬化症にみられる2つの異なる糸球体血行動態異常

腎内小細動脈硬化症は最終的に自身が灌流する糸球体に硬化病変を引き起こすが、糸球体硬化病変には虚血に関連した硬化病変と糸球体高血圧に関連した硬化病変の2種類が存在することが示唆されている。フランスの病理学者 Hill らは形態的な検討から、輸入細動脈にみられる硝子化病変が高度で内腔の狭小化を伴う場合は虚血性傷害を、一方軽度である場合は自己調節機序の破綻に関連して糸球体高血圧をもたらしている可能性があることを報告している¹¹⁾。すなわち、輸入細動脈硬化症は2種類の全く逆の糸球体血行動態異常をもたらすことで腎障害の進展に関与している可能性がある(図4)。一般的には虚血に関連した機序が腎障害の主たる病態機序だと考えられているが、より腎障害が進行しやすいアフリカ系アメリカ人の本態性高血圧患者では糸球体高血圧に関連した硬化病変の割合がコーカシアンに比べて高いことが知られており、病態によって腎障害進展に関与する2つの糸球体微小循環障害機序の寄与する割合が異なっている可能性がある。

(良性) 腎硬化症における高血圧性腎障害の susceptibility 亢進に関連する因子

前述のように、アフリカ系アメリカ人は腎障害進展リスクが高いことが示されており、人種による違いが明確に存在することが示されている。そして、このようなアフリカ系アメリカ人にみられる高血圧性腎障害の susceptibility の亢進に *APOL-1* という遺伝子変異に関連した輸入細動脈病変の関与が示唆されている。また前述の African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) では、肥満合併例では血圧レベルの上昇に伴い尿蛋白の増加がみられ、より腎障害の進展リスクが高かったことが示されている¹²⁾。一方で糖尿病患者では非糖尿病患者に比し、血圧レベルの上昇に伴うアルブミン尿の増加が比較的正常なレベルの血圧時からみられ、130mmHg 以上で急峻に上昇することが大規模な疫学研究の結果から示されている¹³⁾。糖尿病患者では細動脈症に関連して糸球体血行動態調節機序の破綻から糸球体高血圧を招くことがよく知られており、血圧依存性腎障害の susceptibility 亢進に寄与すると考えられる。これまでのところ、遺伝子変異、人種、低出生時体重(ネフロン数減少)、糖代謝異常や高インスリン血症の合併が本態性高血圧患者の腎障害進展を加速させている重要な因子であると考えられる(図3)¹³⁾。

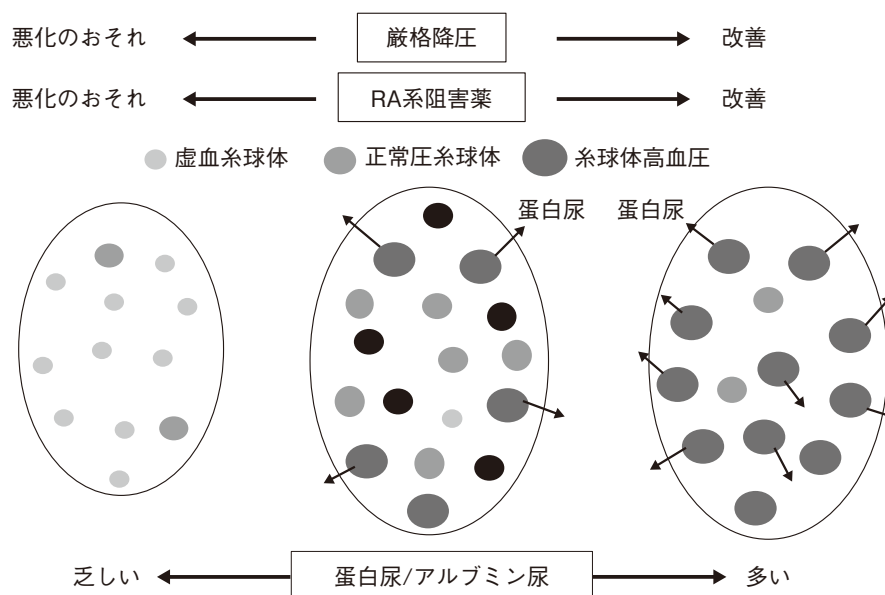


図5 (良性)腎硬化症の糸球体血行動態異常の多様性と治療

(良性)腎硬化症の病態に応じた個別化治療

言うまでもなく降圧薬による治療が中心である。高血圧学会のガイドライン JSH2014 では腎硬化症に特化した記載はないが、CKD 合併高血圧で糖尿病の合併がない場合の降圧療法について蛋白尿の程度で2つに分けて記載されている。具体的には、蛋白尿がない場合(尿蛋白 0.15g/gCr 未満)の降圧目標を 140/90mmHg 未満、使用薬剤は Ca 拮抗薬、RA 系阻害薬、利尿薬を、一方で尿蛋白が 0.15g/gCr 以上では降圧目標 130/80mmHg 未満、第一選択薬として RA 系阻害薬の使用が推奨されており糖尿病合併例と同様な内容になっている。前述のごとく、腎硬化症による腎障害の進展機序は虚血と糸球体高血圧の2つの糸球体血行動態異常であり、その背景には2つの異なる輸入細動脈硬化症の存在があることから、全身血圧と輸入細動脈病変の特性の2つの因子によって糸球体障害が規定される。そして治療上重要なことは、これらの2種の糸球体血行動態異常が1個の腎臓にさまざまな割合で巣状に分布し、病態や患者ごとにその割合が異なる点である。すなわち、図5の右側に示すように、糸球体高血圧主体の病態においてはより厳格な降圧が求められ、輸出細動脈を拡張し糸球体血圧低下により有効と考えられる RA 系阻害薬が第一選択薬として合理的な選択だと考えられる。一方で図5の左側に示すように、蛋白尿に乏しい虚血主体の病態においては過度な降圧や RA 系阻害薬の使用は腎障害の進展を促進させてしまう恐

れがあると考えられる。概念的なこのような病態の違いをどのように臨床の現場で“見える化”すればよいのであろうか。臨床的には尿蛋白の程度が糸球体高血圧に寄与する割合を反映していると考えられるため、尿蛋白が多い場合は糸球体高血圧主体の病態を、一方で尿蛋白が陰性である場合は虚血の病態を念頭に置く必要がある。特に高齢化が急速に進行しつつあるわが国においては、潜在的な高度腎内小動脈病変を有する高齢者が少なくない。特に尿蛋白が陰性で血圧コントロールが悪くないにもかかわらず進行性に eGFR の低下がみられるような症例では、虚血の病態を念頭に降圧目標を上方に設定したり、RA 系阻害薬の減量や中止、Ca 拮抗薬への変更などを考慮する必要がある。現実的にはそれぞれの病態を想定して薬剤調整を行い、その後の Cr 値の変化や尿蛋白の変化をみて、実際にどのような病態が存在するのか PDCA サイクル(plan-do-check-act cycle)の思考過程にのっとして適宜修正する必要がある。

加速型—悪性腎硬化症

拡張期血圧が 120～130mmHg 以上で持続し、腎機能障害の急速な進行を伴った病態で未治療のまま放置すると、高血圧の標的臓器に心不全、高血圧性脳症、脳出血などが発症する予後不良の病態となる¹⁵⁾。従来は、眼底に乳頭浮腫がみられる悪性高血圧症と出血や軟性白斑などの滲出性病変がみられる加速型高血圧を区別していたが、臓器障害

の進行や予後に差がないため、まとめて加速型—悪性高血圧と呼ばれるようになった。背景疾患として IgA 腎症などの腎実質性疾患が存在し発症することもあり、本態性高血圧のみにみられる特異な一疾患ではない。むしろ、輸入細動脈病変に関連したレニンの上昇が介在因子となって細動脈傷害の進行と進行性の血圧上昇が、互いに悪循環を形成する特殊な病態と捉えられる。また、安定した時期から連続的に病態が移り変わっていく点からすると特殊なフェーズに移行したと捉えることもできるため、ヨーロッパの高血圧ガイドラインにおいては、悪性相高血圧症(malignant phase hypertension)という用語が用いられている。このフェーズの移行に伴い、血圧レベルの上昇と腎障害進展の間の関係を表わす直線の傾きがより急峻になる。動物実験では良性腎硬化症の病態が 5/6 腎摘後に糸球体血圧の自己調節機序の破綻に関連して悪性腎硬化症様の病態に変化したことが報告されており¹⁶⁾、悪性相への移行に自己調節機序の破綻が重要な役割を果たしている可能性を示唆している。

1. 悪性高血圧症の病態機序

どのような異常が primary event として生じ悪性相に入っていくのかについて詳細はわかっていないが、急激な血圧上昇により輸入細動脈が傷害され自動調節機序が破綻すると、所属糸球体に直接的に高い血圧が伝播されることにより糸球体傷害をきたす。この場合、糸球体高血圧に関連して管腔内にヒアリン様物質の充満を伴い solidification タイプの糸球体硬化をもたらす。一方で、一部の輸入細動脈では内皮傷害に伴い内皮下の浮腫や増殖性内膜炎、フィブリノイド壊死がみられる。さらに時間が経過すると、同心円状の線維性内膜増殖(onion-skin lesion)を伴う像を呈すると考えられている。後者では内皮傷害に起因すると思われる血栓性最小血管症(thrombotic microangiopathy: TMA)が合併し、内腔狭窄を助長して灌流糸球体の虚血性傷害と尿細管間質の虚血性傷害をもたらす。臨床的に TMA を認めた症例のほうがより腎障害が高度であったことが報告されており¹⁷⁾、腎障害の進展過程における TMA の寄与度が少ないことを示唆している。

2. 悪性腎硬化症の治療

進行性に腎機能障害がみられていても、著明な血圧上昇による圧利尿のため体液量はむしろ減少していることが少なくない。また、本態性高血圧症や強皮症腎クリーゼに関連して悪性高血圧症を呈している場合は、RA 系の亢進が悪循環に陥った病態において重要な役割を果たしているため、RA 系阻害薬による治療効果が期待される。さらに体

液貯留の状態に合わせて適宜、利尿薬を併用する。悪性高血圧発症前に長期にわたって高血圧が持続していたと考えられる症例が多く、すでに細動脈のリモデリングが進行しているため、急速かつ大幅な降圧は重要臓器の虚血をむしろ悪化させる恐れがある。したがって、24 時間以内の降圧目標は拡張期血圧 100 ~ 110mmHg までにとどめることが推奨されている。実際、悪性高血圧のモデル動物では収縮期血圧 160 ~ 180mmHg 程度まで降圧できれば細動脈傷害とともに糸球体障害も大幅に抑制されたことが示されている¹⁸⁾。このことは、著しい血圧上昇に関連した細動脈傷害が自己調節機序の破綻を招いて血圧依存性に腎障害を加速させるという悪循環に陥ることが悪性高血圧の病態でみられるものの、いったん血圧依存性に腎障害をきたす血圧レベルの閾値以下に下げることができれば悪循環を遮断することができることを示唆していると考えられる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Hsu CY, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS, Iribarren C. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch Intern Med* 2005 ; 165 : 923-928.
- Siewert-Delle A, Ljungman S, Andersson OK, Wilhelmsen L. Does treated primary hypertension lead to end-stage renal disease? A 20-year follow-up of the primary prevention study in Göteborg, Sweden. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 3084-3090.
- Caetano ER, Zatz R, Saldanha LB, Praxedes JN. Hypertensive nephrosclerosis as a relevant cause of chronic renal failure. *Hypertension* 2001 ; 38 : 171-176.
- Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Kinjo K, Ikemiya Y, Takishita S. Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women. *Hypertension* 2003 ; 41 : 1341-1345.
- 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況(2014 年 12 月 31 日現在). *日透析医学会誌* 2015 ; 49 : 1-34.
- Bidani AK, Griffin KA. Pathophysiology of hypertensive renal damage : Implications for therapy. *Hypertension* 2004 ; 44 : 595-601.
- Freedman BI, Iskandar SS, Appel RG. The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1995 ; 25 : 207-221.
- Rule AD, Amer H, Cornell LD, Taler SJ, Cosio FG, Kremers WK, Textor SC, Stegall MD. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Ann Intern Med* 2010 ; 152 : 561-567.

9. Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, Yonemoto K, Tanizaki Y, Tsuruya K, Sueishi K, Tsuneyoshi M, Iida M, Kiyohara Y. Prehypertension increases the risk for renal arteriosclerosis in autopsies : The Hisayama study. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2135-2142.
10. Kohagura K, Kochi M, Miyagi T, Kinjyo T, Maehara Y, Nagahama K, Sakima A, Iseki K, Ohya Y. An association between uric acid levels and renal arteriopathy in chronic kidney disease : A biopsy-based study. *Hypertens Res* 2013 ; 36 : 43-49.
11. Hill GS, Heudes D, Jacquot C, Gauthier E, Bariéty J. Morphometric evidence for impairment of renal autoregulation in advanced essential hypertension. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 823-831.
12. Toto RD, Greene T, Hebert LA, Hiremath L, Lea JP, Lewis JB, Pogue V, Sika M, Wang X, AASK Collaborative Research Group. Relationship between body mass index and proteinuria in hypertensive nephrosclerosis : results from the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) cohort. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56 : 896-906.
13. Fotheringham J, Odudu A, McKane W, Ellam T. Modification of the relationship between blood pressure and renal albumin permeability by impaired excretory function and diabetes. *Hypertension* 2015 ; 65 : 510-516.
14. Marín R, Gorostidi M, Fernández-Vega F, Alvarez-Navascués R. Systemic and glomerular hypertension and progression of chronic renal disease : The dilemma of nephrosclerosis. *Kidney Int Suppl* 2005 ; (99) : S52-56.
15. 日本高血圧治療ガイドライン作成委員会. 特殊条件下高血圧. 高血圧治療ガイドライン 2014. 東京 : ライフサイエンス出版, 2014 : 108-114.
16. Bidani AK, Griffin KA, Plott W, Schwartz MM. Renal ablation acutely transforms 'benign' hypertension to 'malignant' nephrosclerosis in hypertensive rats. *Hypertension* 1994 ; 24 : 309-316.
17. van den Born BJ, Honnebier UP, Koopmans RP, van Montfrans GA. Microangiopathic hemolysis and renal failure in malignant hypertension. *Hypertension* 2005 ; 45 : 246-251.
18. Griffin KA, Polichnowski A, Litbarg N, Picken M, Venkatachalam MA, Bidani AK. Critical blood pressure threshold dependence of hypertensive injury and repair in a malignant nephrosclerosis model. *Hypertension* 2014 ; 64 : 801-807.