

特集：腎硬化症

## 動脈硬化の病理

Pathology of renal arteriosclerosis

上杉 憲子

Noriko UESUGI

### はじめに

動脈硬化(arteriosclerosis)とは、“肥厚，硬化，改築”を特徴とする動脈壁病変で，古典的には3つの代表的な病変，粥状動脈硬化症(atherosclerosis)，メンケベルグ型中膜硬化症(Mönckeberg's medial sclerosis)，細小動脈硬化症(arteriolosclerosis)に分けられる<sup>1)</sup>。うちメンケベルグ型中膜硬化症は筋型動脈に出現するが頻度は少なく，通常，動脈硬化は粥状動脈硬化症と細小動脈硬化症に分けられる<sup>1,2)</sup>。この2つは内膜病変を主体とした分類であるが，一方で中膜の変化に着目した血管病変として remodeling がある<sup>3~5)</sup>。本稿では，腎内の動脈硬化として重要な細小動脈硬化症の組織所見と remodeling につき，その組織を提示して解説し，動脈硬化と腎硬化についての関連について言及する。

### 動脈の正常組織

一般に，動脈は内膜，中膜，外膜から成り<sup>6)</sup>(図1)，その大きさと中膜の状態から，①弾性動脈，②筋型動脈，③小動脈(small arteries)/細(小)動脈(arteriole)に分類される<sup>6)</sup>。筋型動脈や小動脈/細動脈は，中膜に平滑筋が発達し，後者では中膜での平滑筋の配列が密となり，弾性線維の介在がほとんどなくなる(図1a~d)。筋型動脈と小動脈の機能は収縮と拡張で，臓器や組織への血流量を調節する<sup>5)</sup>。小/細動脈は抵抗血管と呼ばれ，血流や血圧への抵抗となり，臓器内で血圧の減少に寄与する<sup>1)</sup>。小動脈と細小動脈は中膜平滑筋の厚さや径の大ききで区別され，小動脈は平滑筋層が最大8層程度，外径100~300(350)um，細小動脈は平滑筋層は1~2層，外径100um以下とされる<sup>3,4)</sup>，連続性で

あり，明確な定義はない。腎内動脈では，葉間動脈が筋型動脈，それより末梢が小/細動脈となる。細動脈は細い小葉間動脈と輸入/輸出動脈に相当する<sup>6)</sup>。

### 動脈硬化の病因論

一般に，動脈硬化は内皮細胞と中膜平滑筋細胞の障害によって起こる<sup>1)</sup>。内皮細胞障害による普遍的な変化は内膜平滑筋(筋線維芽細胞)の増殖と細胞外基質の産生による内膜肥厚(intimal thickening)である。内膜の平滑筋の由来は，中膜平滑筋と骨髄由来前駆細胞だが，いずれも中膜の平滑筋(contractile phenotype)とは異なり収縮力はない(synthetic phenotype)<sup>1,7)</sup>。

### 内膜病変による分類：細小動脈硬化症

細小動脈硬化症は内膜の変化により分類される。中膜の変化は，内膜病変が起こす二次的なものとされる。細小動脈硬化は高血圧だけではなく，多くの原因で起こることが判明している。組織像としては1. hyaline arteriosclerosis, 2. intimal thickening, 3. hyperplastic arteriosclerosis, 4. 急性で重症な組織像 accelerated hypertension (malignant hypertension)で出現する，に分けられる<sup>1)</sup>。

#### 1. Hyaline arteriosclerosis/arteriolar hyalinosis(硝子化)(図2)<sup>6)</sup>

HE染色で好酸性均一な物質が内皮下から中膜にかけて存在する。進行すると全層性に中膜を置換する(図2a,b)。ときに脂質が混在する(図2a,c,d)。PAS染色では強陽性となる。輸入動脈から細い小葉間動脈に出現，進行すると内腔を狭窄する。輸出動脈にも出現する。糖尿病では硝子化した細小動脈が糸球体門部に多数見られることがある

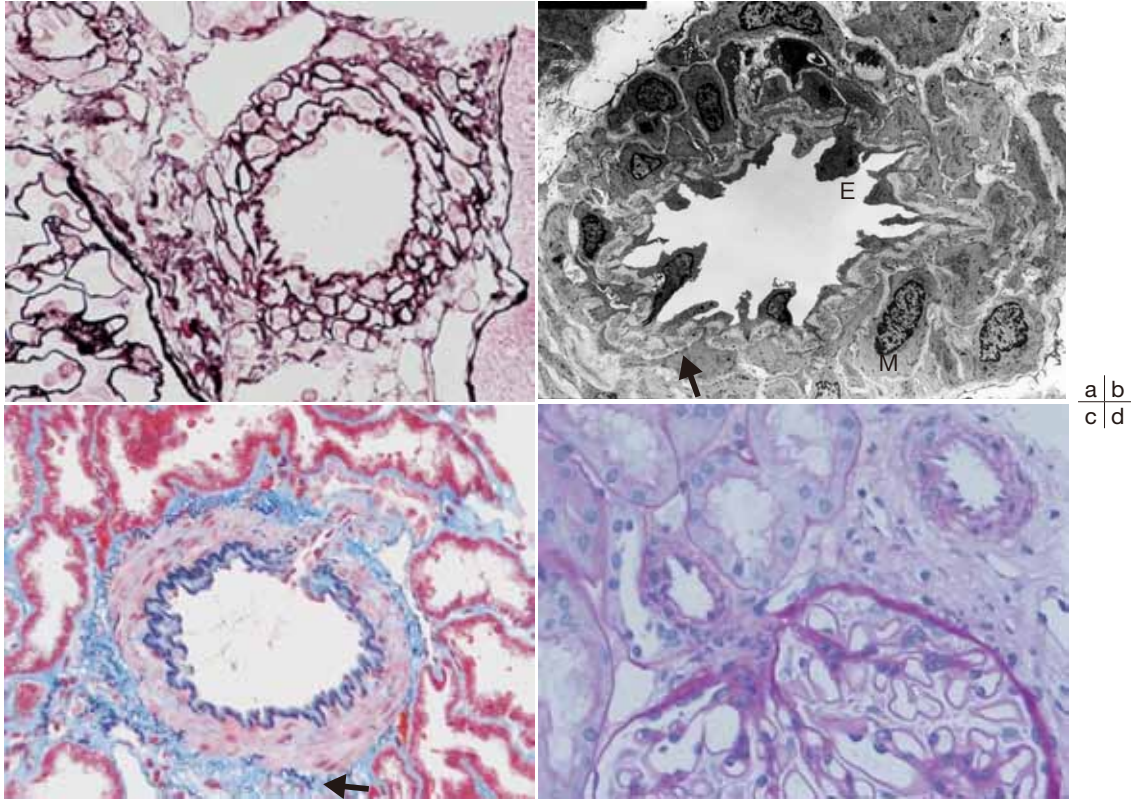


図1 小動脈(a～c)と輸入動脈(d)

- a: 小動脈は内膜(1層の内皮細胞と内皮細胞の基底膜)と中膜から成る。中膜平滑筋は基底膜様物質で覆われ、敷石状に見える。外膜(結合組織)はこのレベルの血管には見えないことが多い。(PAM染色)
- b: 内皮とその下の内弾性板(矢印)。弾性板は通常の電顕では染色されないので、densityのごく薄い膜様物として認識される。弾性板には基底膜や細線維が混じり合うことが多い。この図では、弾性板のなかに細線維が混在している。中膜平滑筋は基底膜様物質(やや白い線状のもの)で周囲を囲まれ、平滑筋同士は密に方向性を持ち配列する。(電顕像)
- c: 小動脈では内弾性板がはっきりしているが、そこから分岐する動脈には内弾性板はない。外弾性板は不連続である(矢印)。(Elastica Masson: Elastica-MT染色)
- d: 輸入動脈は1～2層の中膜から成る。内弾性板はないこともあり、また不連続なことも多い。(PAS染色)

(vasculosis)。硝子化は、内皮細胞障害により内皮の透過性が高まり、その結果内皮下の貯留した血清の滲出物と思われる。硝子化は、内皮の高度障害による滲出性変化や高度な線維性内膜肥厚(図2d)との鑑別は難しい。糖尿病、高血圧<sup>8)</sup>、加齢<sup>9,10)</sup>、肥満、高尿酸血症<sup>10)</sup>、Calurine 障害などでも出現する。免疫蛍光法では、C3, C1q, IgMなどが病変部位へ沈着することもある。

## 2. Intimal thickening

Fibroelastic intimal thickening に代表される平滑筋の増殖、線維化、内弾性板(弾性線維束)の重複による病変である(図2d,f～i)。内弾性板はEVG染色でないと同定できないが、弾性線維の周囲にはPAM陽性の物質が出現することがあり、内弾性板が推測できる(図2g,h)。弾性板間には

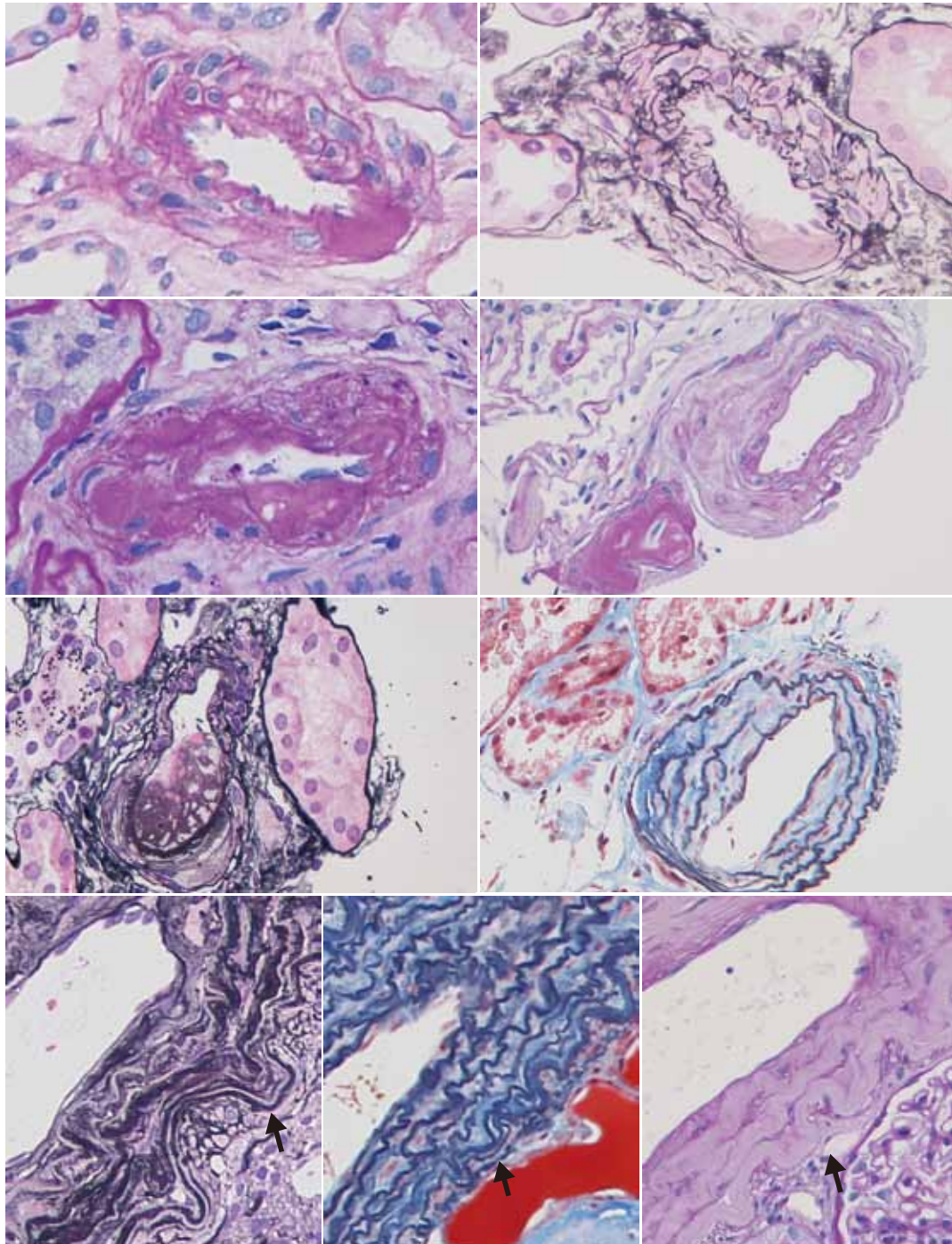
平滑筋や線維がある。加齢とともに、腎内の比較的大型の動脈(>300um)(大型の小葉間動脈から弓状/葉間動脈)での重症度が増加する<sup>9)</sup>。内弾性板の重複は長く続く高血圧状態を反映し、急性の高血圧には出現しない。

## 3. Hyperplastic arteriosclerosis

典型的には、“onion skin lesion(図3d)”平滑筋とその周囲の基底膜様物質が層状に増殖することにより、内腔が狭窄する病変である。いわゆる accelerated hypertension(悪性高血圧)で見られる。フィブリノイドの沈着や壊死を伴うことがある。既往に高血圧がある例が多いとされる<sup>12)</sup>。

## 4. 高度な障害像(accelerated hypertension)で出現する組織像/内皮細胞障害による所見(図3)

内膜の粘液腫状の変化(滲出性変化)、内皮下浮腫、内皮



a	b
c	d
e	f
g	h
	i

図2 Hyaline arteriosclerosis/accelerated hypertension

a～c: 最小動脈の硝子化

a; PAS 染色, b; PAM 染色。PAS 染色強陽性の均一な物質が内皮下にある。PAM 染色では染色されない均一な物質である。c; PAS 染色。高度な硝子化。脂質滴が散見される。

d～f: accelerated hypertension。PAS 染色陽性の物質が沈着して硝子化様ではあるが(d), 連続切片では(e), 硝子化というより滲出性の変化が混在していることがわかる。Elastica-MT 染色(f)では, dの右側の血管の内膜肥厚は層状に内弾性板が増殖している。

g～i: 弓状動脈の内膜の弾性板の層状増殖。PAM 染色(g)と Elastica-MT 染色(h)では染色されている部位が違うことに注意する。弾性線維は PAM 染色陰性(g), PAS 染色陰性(i), Elastica-MT(h)で陽性である。

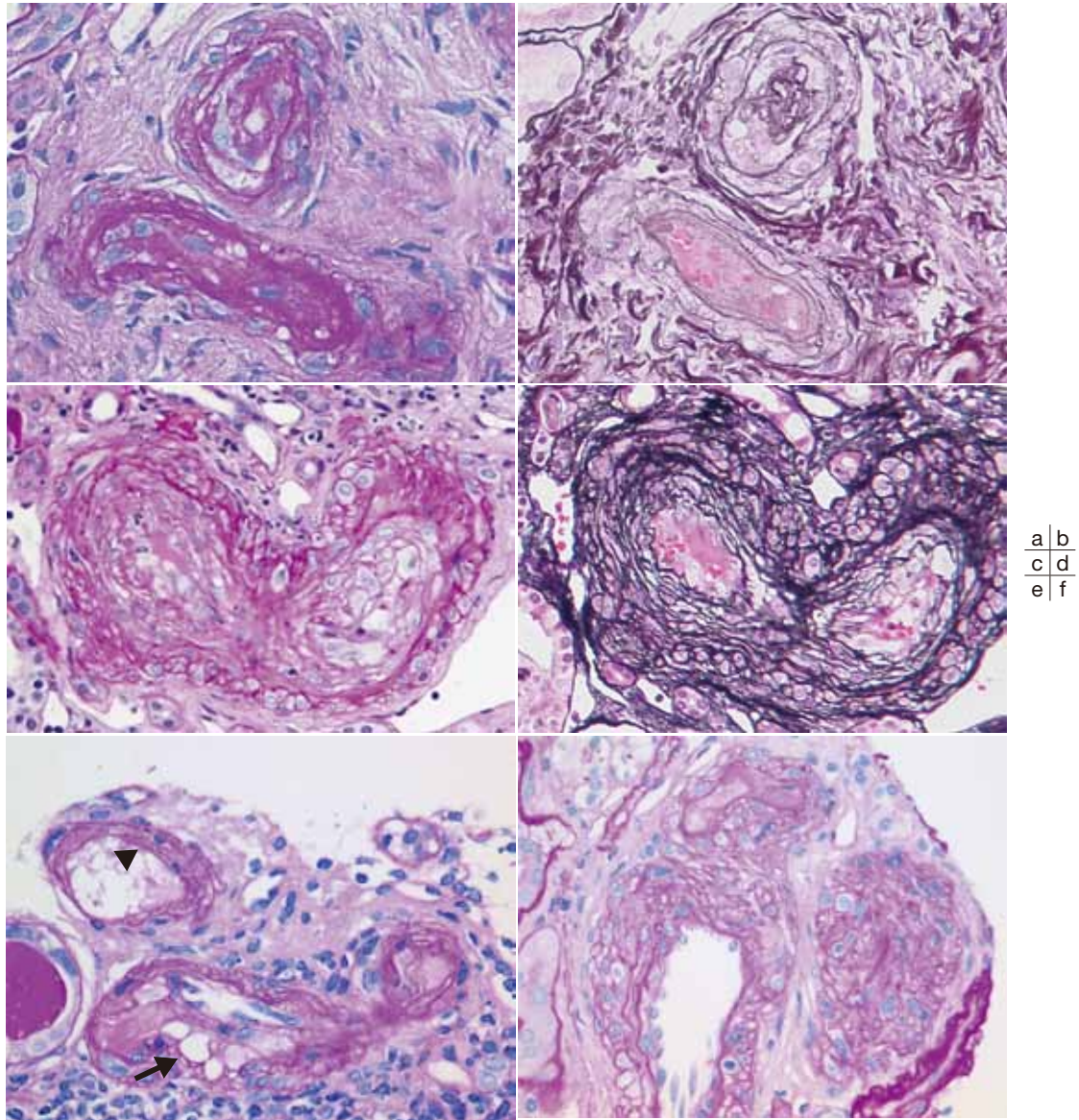


図3 Accelerated hypertension (悪性高血圧)で見られる組織像

- a, b: 動脈には、内皮下には高度な浮腫性の変化がある。下の動脈では、内皮下は腫大し、PAM 染色では断片化した赤血球が観察される。
- c, d: 小葉間動脈では、高度な内皮細胞の増殖により血管腔が閉塞されている。PAM 染色では、内膜に筋線維芽細胞の増殖があり、onion skin lesion を呈している。中膜は萎縮し、平滑筋の配列が乱れている。
- e: 上の血管では、内皮が消失している(矢頭)。下の血管では、内皮下の高度の浮腫性の変化があり、脂質滴(矢印)が見られる。
- f: d と同じ症例。右の血管では、内膜の肥厚があり、内腔が閉塞し、中膜は高度に肥厚している。左の血管では内腔は保たれ、内膜肥厚はないが、中膜では平滑筋が配列異常と大小不同を認め、線維化が観察される。

細胞の脱落や腫大(図 3a ~ c,f), 壊死(図 3f), フィブリンや破碎赤血球の出現(図 3b,c,f), 血栓性微小血管症(TMA)などが観察される。TMA は高度な内皮細胞障害による血栓や破碎赤血球が出現する病変だが、前記の高度な障害像

や hyperplastic arteriosclerosis の形態像をとることもあり、内皮の高度な障害は広義の TMA 病変としても捉えられる。

## 5. その他

蛇行: 動脈壁の変化, 血流, 腎実質萎縮などにより生じる。

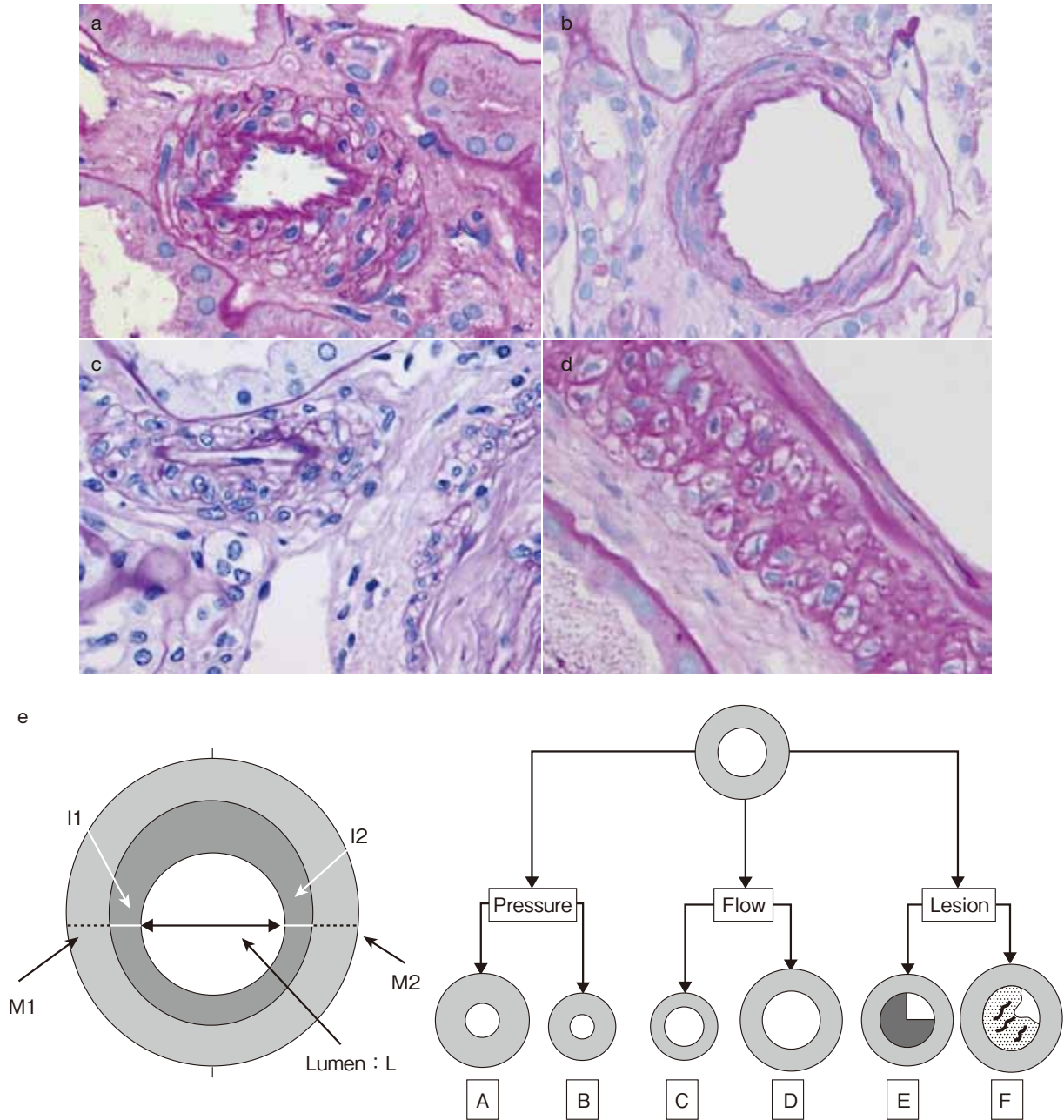


図4 Vascular remodeling

a～d: PAS染色。いずれも高血圧例

a: 中膜の肥厚 (hypertrophic remodeling) (e の A に相当)。中膜平滑筋が腫大し、中膜が肥厚しているが、平滑筋の配列は保たれている。内腔に比して中膜が厚い。

b: hypotrophic remodeling, outward growth (e の C に相当)。a と同じ拡大率。a と比べ内腔が拡大し、中膜の厚さは薄い。内腔に比して中膜が薄い。

c: Hypertrophic remodeling, inward growth (e の B に相当)。中膜平滑筋が高度に肥厚し、内腔が狭窄している。中膜平滑筋の配列も乱れている。

d: 中膜平滑筋の線維化: 中膜平滑筋の間が開いている。平滑筋が消失し、線維化が見られる。(文献3より引用, 改変)

顆粒状の腎表面(肉眼所見): 病理学的に最も説得力のある変化で、腎被膜直下の巣状の糸球体硬化と間質の線維化のため、限局性に陥凹し、顆粒状に見える。分節性の血管

障害による腎実質障害を現わしている。

## Vascular remodeling

中膜の平滑筋は、血管の収縮、拡張、血管抵抗を形成し、その変化は血管径や血管面積、内径の変化をもたらす。remodeling は、血管の外径や内径、壁の厚さの変化、内腔の面積の変化に注目した概念で<sup>3~5)</sup>、言い換えれば中膜の変化を表わしている。rarefaction を除く狭義の remodeling は 2 つの方向に分けられる。

①壁面積や壁の厚さの変化：eutrophic (面積の変化なし)、hypotrophic (萎縮)、hypertrophic (肥厚) (図 4e)

②壁の変化が内側(inward)、あるいは外側に向かう(outward)<sup>5)</sup>。

病理学的に以下の所見がある。

- 1) 中膜平滑筋の肥大、数の増減(増殖や迷入による増加や壊死、アポトーシスによる消失<sup>13)</sup>と平滑筋配列の再構成
- 2) 中膜細胞外基質の変化：質的な増減<sup>14)</sup>、構成成分の変化
- 3) intimal thickening：細動脈硬化症
- 4) 外膜線維性肥厚

さらに血流や血圧、それに影響を与える多くの因子により規定される。

## Rarefaction (微小循環の減少)

細動脈や毛細血管の数の減少や機能的な血流障害や消失であり<sup>15)</sup>、腎では傍尿管毛細血管の減少が報告されている<sup>16)</sup>。糸球体硬化や間質の障害に関連し、高血圧、糖尿病、肥満、粥状動脈硬化がその一因とされ、RAAS 系、endothelin などの関与が報告されている。

## Vascular remodeling の意義

### 1. Adaptation

Remodeling は血流増加や血圧上昇による血管の adaptation であり、eutrophic remodeling は本態性高血圧の早期血管の変化とされる。

### 2. 組織保護

組織への過剰血流の抑制や低還流の解消という生体防除の働きをしている。

### 3. 組織障害

Hypertrophic remodeling, inward growth では組織への血流減少を引き起こし、hypotrophic remodeling, outward growth により過剰な血流を組織にもたらすこともある。

### 4. 薬物による修飾

RAAS 系は内皮細胞や中膜平滑筋に作用し remodeling に深く関与する。アンジオテンシン II 受容体拮抗薬は remodeling を抑制するが、 $\beta$  受容体抑制薬では抑制しないことがヒトで報告された<sup>10,11)</sup>。一方、RAAS 系阻害薬の長期の使用により若年の動物モデル<sup>11)</sup>やヒト小児では輸入動脈平滑筋の増殖をきたすこと<sup>12)</sup>が報告されているが、それが腎実質障害に関与するかどうかの検討はない。

## 腎内小動脈硬化の診断の問題点

### 1. 加齢

加齢は葉間動脈、弓状動脈や大型の小葉間動脈の内膜肥厚や小動脈の硝子化を惹起する<sup>8~10)</sup>。年齢とともに動脈病変の頻度や重症度は増加するが、動脈硬化病変に比して、糸球体変化や間質変化への影響は比較的少ないのが加齢の特徴である<sup>9,10)</sup>。40 歳以下では通常は動脈の変化はないので、この年齢で動脈硬化が出現するのは病的で、高度な障害が血管に起こっている可能性がある。

### 2. 腎硬化との関係

腎硬化は、小動脈硬化による腎実質障害と定義される。動脈硬化だけで実質障害がない場合は、腎硬化とは呼ばない。動脈の変化は組織保護の側面があり、動脈の形態だけから腎硬化の診断をするときは慎重を期す必要がある。

### 3. 糸球体疾患による二次的な動脈硬化

組織所見は一次性的動脈硬化と同じだが、二次的な動脈硬化は、前記の hypertrophic inward remodeling となることが多く<sup>15)</sup>、内腔が狭窄し、血圧が悪性高血圧レベルでなくても、細小血管に障害が生じる。長期の高血圧症でみられる内膜病変がはっきりしないこともあるが、細小動脈の病変に気をつける必要がある。

### 4. 動脈硬化の重症度

組織障害を引き起こす病変か否かの判定は難しい。前記「内膜病変による分類：細小動脈硬化症」の 4 の“高度な障害像”があれば重症と判定できるが、血管病変は巣状分節性であり、標本上では観察されない可能性がある。血管病変の出現頻度と実質障害度を考慮して慎重に判定する必要がある。病理学的には高度でない変化でも、血流の増減や他の因子の介在により組織障害を引き起こしうる。

### 5. 降圧薬の関与

RAAS 系阻害薬を含む降圧薬は<sup>17)</sup>、弓状/小葉間動脈の内膜や中膜への組織学的変化をもたらすことがモデル動物やヒトでも証明されている<sup>17)</sup>。小児期での RAAS 系阻害薬の

長期投与では、細小動脈に形態学的な変化を引き起こすとのモデル動物を用いた報告もあり<sup>18)</sup>、今後は長期投与での利点、欠点を検討していく必要がある。

## おわりに

最後に、加齢、メタボリック症候群などの影響もあり、動脈硬化は多くの症例にみられようになった。降圧薬の使用により従来の線維性内膜肥厚は減少し、逆に細小動脈の内膜変化や小型動脈中膜の変化も目立つように思う。血管病変が腎実質障害を引き起こす変化であるかは、血管のみの病理所見だけでは難しく、周囲の病理組織や臨床症状を加味しながら検討していく必要がある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文献

- Jennette JC, D'Agati VD, Olson JL, Silva FG. Renal disease caused by hypertension. *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. Wolters Kluwer, 2014 : 849-896.
- 和田隆志, 湯澤由紀夫(監). 細小動脈硬化. 2 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 : 54-60.
- Renna NF, de Las Heras N, Miatello RM. Pathophysiology of vascular remodeling in hypertension. *Int J Hypertens* 2013. doi : 10.1155/2013/808353
- Laurent S, Boutouyrie P. The structural factor of hypertension : large and small artery alterations. *Circ Res* 2015 ; 116 : 1007-1102.
- Schiffirin EL. Vascular remodeling in hypertension mechanisms and treatment. *Hypertension* 2012 ; 59 : 367-374.
- 上杉憲子, 長田道夫. 血管炎の病理. *日腎会誌* 2014 ; 56 : 87-97.
- Lacolley P, Regnault V, Nicoletti A, Li Z, Michel JB. The vascular smooth muscle cell in arterial pathology : a cell that can take on multiple roles. *Cardiovasc Res* 2012 ; 95 : 194-204.
- 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.
- Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, Tanizaki Y, Katafuchi R, Hirakata H, Okuda S, Tsuneyoshi M, Sueishi K, Fujishima M, Iida M. Risk factors for renal glomerular and vascular changes in an autopsy-based population survey : the Hisayama study. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 1508-1515.
- 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.
- 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.
- Bohle A, Helmchen U, Grund KE, Gärtner HV, Meyer D, Bock KD, Bulla M, Bünger P, Diekmann L, Frotscher U, Hayduk K, Kösters W, Strauch M, Scheler F, Christ H. Malignant nephrosclerosis in patients with hemolytic uremic syndrome (primary malignant nephrosclerosis). *Curr Top Pathol* 1977 ; 65 : 81-113.
- Intengan HD, Schiffirin EL. Vascular remodeling in hypertension : roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis. *Hypertension* 2001 ; 38 : 581-587.
- Uesugi N, Sakata N, Nangaku M, Abe M, Horiuchi S, Hisano S, Iwasaki H. Possible mechanism for medial smooth muscle cell injury in diabetic nephropathy : glycoxidation-mediated local complement activation. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 224-238.
- Feihl F, Liaudet L, Waeber B, Levy BI. Hypertension : a disease of the microcirculation? *Hypertension* 2006 ; 48 : 1012-1017.
- Chade AR. Renal vascular structure and rarefaction. *Chade AR Compr Physiol* 2013 ; 3 : 817-831.
- Remuzzi A, Sangalli F, Macconi D, Tomasoni S, Cattaneo I, Rizzo P, Bonandrini B, Bresciani E, Longaretti L, Gagliardini E, Conti S, Benigni A, Remuzzi G. Regression of renal disease by angiotensin II antagonism is caused by regeneration of kidney vasculature. *J Am Soc Nephrol* 2015. Epub ahead of print.
- Nagai Y, Nakanishi K, Akimoto T, Yamanaka N. Proliferative changes of renal arteriolar walls induced by administration of angiotensin II receptor blocker are frequent in juvenile rats. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2014 ; 15 : 440-449.