

I. 腎疾患の分類

1. 腎疾患の主要病型

1) 糸球体疾患の臨床症候分類

糸球体疾患の組織病型は多彩だが、その臨床像は末期腎不全を除き、5つの臨床症候群に分類される¹⁾。

(1) 急性腎炎症候群 (Acute Nephritic Syndrome)

先行感染後比較的急な経過で発症し、血尿・蛋白尿とともに、浮腫、乏尿、高血圧、糸球体濾過値の減少を認める。本症候群を呈する疾患には、溶連菌感染後急性糸球体腎炎や溶連菌感染以外の急性糸球体腎炎などの管内増殖性糸球体腎炎のほか、IgA腎症、半月体形成性腎炎、膜性増殖性腎炎、ループス腎炎、紫斑病性腎炎、Dense deposit disease、結節性多発動脈炎、Wegener肉芽腫症、遺伝性腎炎 (Alport症候群) などがある。

(2) 持続性蛋白尿・血尿症候群 (反復性/持続性血尿症候群: Recurrent or Persistent Hematuria)

WHO分類では肉眼的血尿や顕微鏡的血尿で発症し、蛋白尿は認めないか軽度で腎炎の臨床症状を伴わない場合、反復性/持続性血尿症候群と呼ぶ。わが国では蛋白尿、血尿、あるいはその両者が持続して認められ、浮腫や高血圧などの臨床症状や腎機能低下が認められない場合に持続性蛋白尿・血尿症候群と呼ぶ。本症候群を呈する疾患には、IgA腎症、巣状/びまん性のメサンギウム増殖性腎炎、膜性増殖性腎炎、巣状糸球体硬化症、紫斑病性腎炎、ループス腎炎、菲薄基底膜症候群などがある。

(3) 慢性腎炎症候群 (Chronic Nephritic Syndrome)

蛋白尿や血尿が持続的に認められ、発見時、あるいは経過とともに浮腫、高血圧などの臨床症状や腎機能低下が認められる。本症候群を呈する疾患には、巣状/びまん性メサンギウム増殖性腎炎 (IgA腎症、またはIgA腎症以外のメサンギウム増殖性腎炎)、膜性腎症、膜性増殖性腎炎、巣状糸球体硬化症、ループス腎炎、遺伝性腎炎など多数の疾患がある。

(4) ネフローゼ症候群 (Nephrotic Syndrome)

大量の蛋白尿と低蛋白血症 (低アルブミン血症) を認める場合にネフローゼ症候群と呼び、浮腫や高脂血症を伴う。厚生省特定疾患調査研究班の診断基準では、成人の場合は1日3.5g以上の蛋白尿が持続し、血清総蛋白濃度が6g/dl以下、あるいは血清アルブミン濃度が3g/dl以下という条件を満足した場合、ネフローゼ症候群と診断される。本症候群を呈する疾患には、微小変化型ネフローゼ症候群、巣状糸球体硬化症、膜性腎症、びまん性メサンギウム増殖性腎炎、膜性増殖性腎炎、Dense deposit disease、IgA腎症、ループス腎炎、紫斑病性腎炎、糖尿病性腎症、遺伝性腎炎、先天性ネフローゼ症候群、クリオグロブリン腎症、アミロイド腎症、L鎖沈着症、妊娠中毒症などがある。

(5) 急速進行性腎炎症候群 (Rapidly Progressive Nephritic Syndrome)

急激に、あるいは潜在的に発症し、比較的短期間 (数週間から数カ月) の間に腎機能障害が進行する。蛋白尿や血尿のほか、尿沈渣でtelescoped sedimentを認め、倦怠感とともに高血圧、貧血、高窒素血症などを認める。本症候群を呈する疾患には、半月体形成性糸球体腎炎、顕微鏡的多発動脈炎やWegener肉芽腫症などのANCA関連腎症、抗GBM抗体陽性腎炎/Goodpasture症候群のほか、半月体を伴うびまん性膜性増殖性腎炎や膜性腎症、IgA腎症、紫斑病性腎炎、ループス腎炎などがある。

2) 糖尿病性腎症

(1) 概念

広義には糖尿病患者に認められる腎障害の総称で、腎盂腎炎や高血圧性腎疾患などを包括して“糖尿病における腎症”という意味で用いられる。狭義には糖尿病状態に直接関連する糸球体障害をさす。

(2) 臨床像

インスリン依存性糖尿病 (IDDM) 患者では、発症初期に糸球体過剰濾過がみられ、発症後10~15年経つと微量アルブミン尿 (30~300mg/day) が約40%の患者に認められ、これらの患者は顕性腎症に進展し、20~30年後には末期腎不全に至ることが多い。インスリン非依存性糖尿病 (NIDDM) 患者の場合には長期間発症に気付かないことも多いため、糖尿病性腎症の経過はIDDMほど明確にされていないが、IDDMに類似すると考えられる。厚生省の糖尿病調査研究班から、微量アルブミン尿を指標とした糖尿病性腎症の早期診断基準²⁾、および糖尿病性腎症の病期分類³⁾が公表されている(表1)。

表1 糖尿病性腎症病期分類

病期	臨床的特徴		病理学的特徴 (参考所見)	備考 (提唱されている治療法)
	尿蛋白 (アルブミン)	GFR (Ccr)		
第1期 (腎症前期)	正常	正常 ときに高値	びまん性病変 なし~軽度	血糖コントロール
第2期 ^① (早期腎症)	微量アルブミン尿	正常 ときに高値	びまん性病変 軽度~中等度 結節性病変 ときに存在	厳格な血糖コントロール 降圧治療 ^②
第3期-A (顕性腎症前期)	持続性蛋白尿	ほぼ正常	びまん性病変 中等度 結節性病変 多くは存在	厳格な血糖コントロール・降圧治療 蛋白制限食
第3期-B (顕性腎症後期)	持続性蛋白尿 ^③	低下 ^③	びまん性病変 高度 結節性病変 多くは存在	降圧治療・低蛋白食
第4期 (腎不全期)	持続性蛋白尿	著明低下 (血清クレアチニン上昇)	末期腎症	降圧治療・低蛋白食 透析療法導入 ^④
第5期 (透析療法期)	透析療法中			透析療法・腎移植

注) ① 診療にあたっては、糖尿病性腎症早期診断基準を参照。

② 第2期では正常血圧者でも時に血圧上昇を認めることがあり、また微量アルブミン尿に対し一部の降圧薬の有効性が報告されている。

③ 持続性蛋白尿約1g/day以上、GFR (Ccr) 約60ml/min以下を目安とする。

④ 透析療法導入に関しては、長期透析療法の適応基準 (厚生省平成2年度糖尿病調査研究報告書, 252~256頁) を参照。

(3) 組織所見

発症早期から糸球体基底膜の肥厚と糸球体サイズの軽度増加を認め、発症後数年でびまん性にメサンギウム基質の拡大が認められる。結節性病変はメサンギウム領域の拡大が著しい部位に起こるが、発症後15年以上経過してから出現することが多い。通常、細動脈 (輸入動脈と輸出動脈) にhyalinosisを伴う細動脈硬化を認め、capsular dropやfibrin capなどの浸出性病変も認められる。capsular dropは糖尿病性腎症にかなり特徴的な病変と考えられている。

3) ループス腎炎

(1) 概念

全身性エリテマトーデス (SLE) は、自己抗体の産生と免疫複合体の全身組織への沈着を特徴とする自己免疫疾患である。腎臓は標的臓器の一つで、SLEに認められる糸球体病変をループス腎炎と呼ぶ。

(2) 臨床像

SLEは思春期以後の若い女性に多い疾患で、臨床症状では皮疹、日光過敏症、関節痛、関節炎、胸膜や心膜などの漿膜炎の炎症、心筋炎、心内膜炎、貧血、白血球減少、血小板減少などがみられる。臨床的に腎病変を合併する頻度は50~70%だが、組織学的に検討するとほぼ100%の症例で何らかの腎病変を伴う。

(3) 組織所見

ループス腎炎の組織所見は多彩だが、一般的にはWHOの組織分類⁴⁾が使用される。著しい内皮下沈着物を反映するワイヤーループ病変のほか、基底膜上皮側、内皮側、メサンギウム領域のいずれにも様々な程度に沈着物が認められること、内皮細胞胞体内に微小管状構造物が高頻度に認められることなどが特徴とされている (表2)。

表2 ループス腎炎の組織分類

Class I	正常糸球体 A) 光顕、蛍光抗体法、電顕で所見なし B) 光顕は正常、蛍光抗体法もしくは電顕で所見あり
Class II	メサンギウムのみの変 (Mesangiopathy) A) メサンギウムの拡張および (あるいは) 軽度細胞増加 B) 中等度細胞増加
Class III ^①	巣状分節状糸球体腎炎 ^② A) 活動性壊死性病変 B) 活動性および硬化性病変 C) 硬化性病変
Class IV ^①	びまん性糸球体腎炎 ^③ A) 分節状病変なし B) 活動性壊死性病変あり C) 活動性および硬化性病変あり D) 硬化性病変あり
Class V	びまん性膜性糸球体腎炎 A) 純粋な膜性糸球体腎炎 B) Class II の病変を伴う
Class VI	進行した硬化性糸球体腎炎

注) ① 障害をうけている糸球体が50%以内をClass III、50%以上をClass IVと分類していたが、このような明確な区分は不可能で、Class IIIとIVは特に細分することはなくなってきている。

② 軽度から中等度のメサンギウム病変を伴う。

③ 高度のメサンギウム増殖性、管内性、膜性増殖性の変化、および (あるいは) 大量の内皮下沈着物を認める。メサンギウムにも上皮下にも沈着物が存在する。

4) 腎硬化症・高血圧性腎障害

(1) 概念

腎硬化症は良性腎硬化症、および悪性腎硬化症に分類される。前者は軽度ないし中等度の本態性高血圧に起因する病変であり、後者は悪性、または加速性高血圧の結果生じる病変である。腎硬化症は病理組織に基づく診断名であるが、臨床的な高血圧性腎障害と同義的に扱われることがある⁹⁾。

(2) 臨床像

良性腎硬化症は1g/day以下の軽度の蛋白尿を示し、腎機能低下を認める場合もある。顕微鏡的血尿が認められたり、蛋白尿の多い例では原発性糸球体疾患との鑑別が難しい。悪性腎硬化症では高度の血尿や蛋白尿がみられ、急速に腎機能が低下し、眼底所見の悪化や、全身的にはうっ血性心不全や中枢神経症状などを呈する。

(3) 組織所見⁹⁾

良性腎硬化症は硝子様物質による細動脈 (とくに輸入細動脈) の狭窄、糸球体毛細管壁の蛇行、メサンギウムの肥厚、Bowman囊の線維性肥厚などが観察され、高血圧の進行に伴って糸球体の分節状硬化を認めることもある。悪性腎硬化症は細小動脈内膜の浮腫状、あるいはタマネギの皮状 (onion skin) の肥厚とフィブリノイド壊死を特徴とし、動脈内腔の著しい狭窄が観察される。このような組織所見は血栓性微小血管症でも認められることから、悪性腎硬化症の結果なのか、微小血管症の原因が他にあるかを鑑別することは難しい。

5) 多発性嚢胞腎

(1) 概念

多発性嚢胞腎 (polycystic kidney disease: PKD) は比較的頻度の高い遺伝性腎疾患で、常染色体優性遺伝形式をとるADPKD (autosomal dominant PKD) と、常染色体劣性遺伝形式をとるARPKD (autosomal recessive PKD) の2つに大別さ

れる。ARPKDの約75%は生後早期に死亡し、残る25%も20歳頃までに腎不全に至る。ADPKDの発症頻度はわが国では人口10万人に15~25例と推定されている⁷⁾。PKDの遺伝子解析からADPKD1とADPKD2の2種類の遺伝子異常が見い出され、ADPKD1は第16染色体の短腕に、ADPKD2は第4染色体長腕に存在する。1994年にはADPKD1の遺伝子が同定され、1995年にはADPKD1のDNA配列とそのアミノ酸組成が明らかにされ、polycystinと呼ばれる蛋白が同定された⁸⁾。さらに、1996年にはADPKD2の遺伝子も同定されている⁹⁾。ADPKDの約70%がADPKD1家系で、ADPKD2に比べて発症が早く腎機能の予後が悪い。

(2) 臨床像

腹部・背部の疼痛・鈍痛、腹部腫瘤、高血圧、血尿、尿路感染症などが契機で発見される。最近では、検診などの腹部超音波検査で発見される。ADPKDの約60~70%は肝臓に、7%は脾臓にも嚢胞を伴う。脳動脈瘤は4~5%に、高血圧は60~70%に合併する¹⁰⁾。死亡原因の大半は尿毒症であるが⁸⁾、脳動脈瘤や高血圧による頭蓋内出血もある。

(3) 腎所見

ADPKDでは腎は嚢胞のため著しく腫大し、嚢胞上皮はネフロンの中のいずれの部位からも由来する。

2. 腎機能障害の区分

慢性腎不全に至る経過は、Seldinらの考え方を基本にして4期に分類されている。第1期は腎予備能低下 (diminished renal reserve) で、この時期は適応現象により尿素窒素などの蓄積はなく、無症状である。第2期は腎機能障害期 (renal insufficiency) で、軽度ながら高窒素血症が出現する。第3期は腎不全期 (renal failure) で、狭義の慢性腎不全に相当する。第4期は尿毒症期 (uremia) で臨床症状が著しく、透析を必要とする時期である¹¹⁾。

臨床的に腎機能はクレアチニンクリアランス (Ccr) や血清クレアチニン値から推定されている。Ccrを基準に腎機能障害の程度で上記分類を考えると、第4期はCcrで10ml/min以下、第3期は血清クレアチニン2mg/dl以上でCcrが11~30ml/min程度とされており、これには異論が少ない。第2期に関してはGFRの30~50%とされ、Ccr 31~60ml/minとする意見と、31~50ml/min程度とする意見があるが、明確な見解はない。実際の臨床では軽度の腎機能低下が意味するところは大きいので、第1期、第2期をさらに細かく分類し、腎機能軽度低下、中等度低下、高度低下とし、各々腎機能低下の程度をCcr 71~90ml/min, Ccr 51~70ml/min, およびCcr 31~50ml/min程度とする考え方もある。今回のガイドラインでは、以下のように分類した (表3)。

表3 腎機能分類

腎機能正常	Ccr 91ml/min以上
腎機能軽度低下	Ccr 71~90ml/min
腎機能中等度低下	Ccr 51~70ml/min
腎機能高度低下	Ccr 31~50ml/min
腎不全期	Ccr 11~30ml/min
尿毒症期	Ccr 10ml/min—透析前

なお、血清クレアチニン値からCcrを予測する計算式がいくつか提唱されている。

ここでは、折田らの計算式を示す¹²⁾。

$$\text{男性: Ccr (ml/min)} = (33 - 0.065 \text{ age} - 0.493 \text{ BMI}) \text{ BW/Scr}/14.4$$

$$\text{女性: Ccr (ml/min)} = (21 - 0.030 \text{ age} - 0.216 \text{ BMI}) \text{ BW/Scr}/14.4$$

BMI: Body mass index [体重 (kg) /身長 (m)²]

age: 年齢

Scr: 血清クレアチニン (mg/dl)

BW: 体重 (kg)