

Primers of Nephrology -1

初心者のための腎臓の構造

坂井建雄

順天堂大学医学部解剖学第1

1. 腎臓の性格と容貌

腎臓は、責任感が強い。その性格は、内部の構造が複雑かつ精緻であることに対応する。これに匹敵するものといえば、中枢神経くらいのものか。肺とか肝臓とか、重要な臓器はほかにもいろいろあるが、構造の複雑・精緻なことでは、腎臓の足元にも及ばない。

腎臓の責任感というのは、体液の量と組成の制御を一手に担っている、ということである。消化器・呼吸器・皮膚などから出入りする水分と塩分の、帳尻を合わせる責任である。尿の量と成分を大幅かつ迅速に増減して、体液の調節を行う。しかもその仕事を、わずか数百グラムの腎臓という臓器の内部で行っている。腎臓の中に、糸球体や尿細管といったミクロの器官がぎっしりと詰まり、尿生成のための役割分担を行う。消化器系という機能システムには、口から肛門までに肉眼的な器官がいくつもあり、役割分担をして消化・吸収という機能を果たしている。それに匹敵する尿の生成という機能システムが、腎臓という臓器の中のミクロの器官たちの中で完結している。腎臓の構造が、複雑・精緻であるのも当然である。

腎臓の形は、いわばソラマメ形である。脊柱に向かう側が凹んで入口となり、そこから内部に入ると、腎洞renal sinusという洞穴がある。腎臓に出入りする腎動脈・腎静脈・尿管は、腎洞の内部で枝分かれをする。

腎臓を長軸に沿って切断すると、腎臓の実質の構造と腎洞の内容とが見える。腎の組織は、外表面に向かう皮質cortexと、腎洞に突き出す髄質medullaとに区別される。髄質は十数個の円錐状の塊に分かれており、その形から腎錐体と呼ばれ、腎洞に突き出すその先端部は腎乳頭renal papillaと呼ばれる。研究によく用いられるラットやマウスの腎臓も、外見上は人間の腎臓に似ているが、腎錐体は1個しかない。腎錐体とその周囲の皮質領域は、腎臓の肉眼的な構成単位であり、腎葉renal lobeと呼ばれる。

ラットやマウスのような小型哺乳類の腎臓は、腎葉が1個の単葉腎であり、人間のような大型哺乳類の腎臓は、複数の腎葉を持つ多葉腎である。おそらく糸球体の大きさや尿細管の長さに上限があり、腎葉を無制限に大きくすることができない、そのため身体のサイズに合わせて腎臓の排出能力を増強するには、腎葉の数を増やすという戦略を採らざるを得ないのであろう。人間の腎臓を外から見ても、腎葉の境界がときどき溝として見える。小児の時期には、この境界はもっとはっきりしている。成長とともに皮質の体積が増加し、境界が二次的に埋められたためである。腎葉の境界にあたる皮質領域は、腎柱と呼ばれる。

2. 皮質と髓質の構築 (図1)

1) 腎臓の実質構造

腎臓の実質は、まず皮質と髓質に分かれ、さらにそのなかにいくつかの領域が区別される。皮質は皮質迷路と髓放線とに分かれる。

・皮質迷路 cortical labyrinth :

皮質のなかの大半を占める皮質らしい部分で、糸球体や尿細管の迂曲する部分が集まる。

・髓放線 medullary rays :

皮質と髓質の境界から腎表面に向かって放射状に伸び出す領域で、髓質的な直走する尿細管が集まっている。

髓質は、外層の外帯と内帯、および内層に区分される。皮質の糸球体から始まった尿細管は、乳頭の先端で終わるまでの間に、髓質の中に進入し1往復半の直走をする。最初の1往復がヘンレループであり、最後の片道が集合管である。ヘンレループの下行脚・上行脚ともに、上部と下部で尿細管上皮の種類が異なるために、髓質が3部分に分かれる。

・髓質の外層 outer medulla の外帯 outer stripe :

ヘンレループの下行脚は近位尿細管、上行脚は遠位尿細管から成る。両脚ともに太い。

・髓質の外層の内帯 inner stripe :

下行脚は細い中間尿細管、上行脚は遠位尿細管から成る。下行脚は細く、上行脚は太い。

・髓質の内層 inner medulla :

下行脚、上行脚ともに細い中間尿細管から成る。

2) 腎臓の血管系

腎臓は、血管と密接なつながりを持つ臓器である。心拍出量の20%強の血液供給を受け、また腎臓の機能が循環動態に大いに影響を与える。腎臓は、構成細胞の生命維持のために大量の血液を受けているわけではない。尿生成という機能のために、大量の血液を必要としている。

腎臓では、糸球体濾過と尿細管再吸収という2段階方式で尿を生成する。糸球体濾過量は、毎分

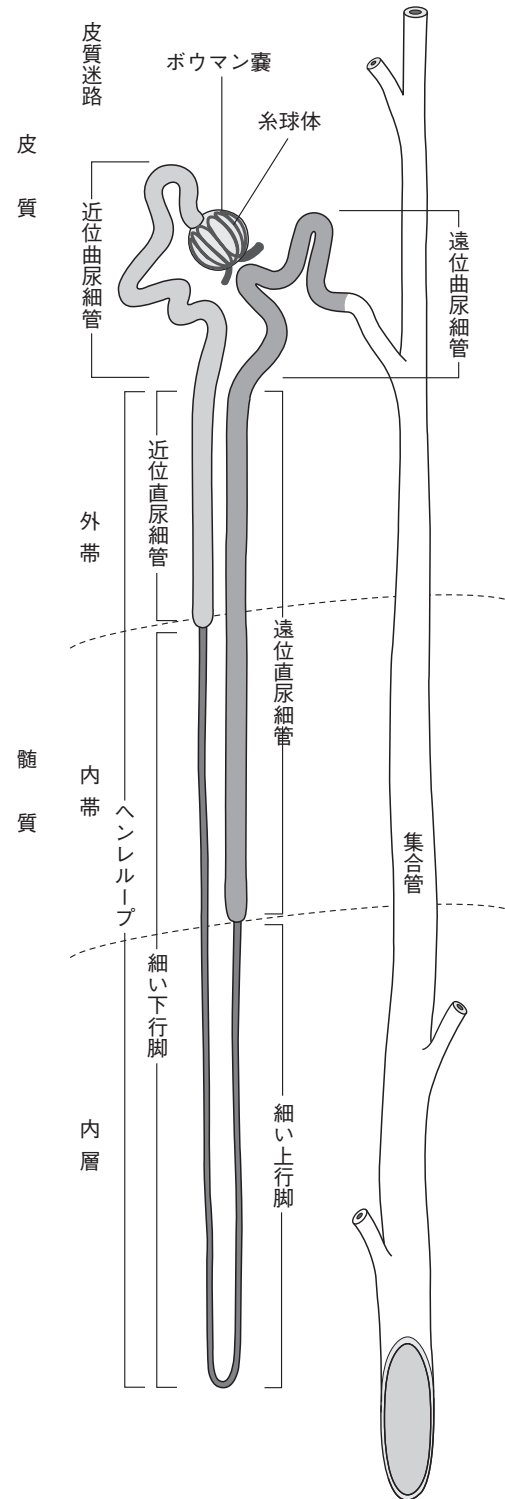


図1 腎臓の皮質と髓質の構成およびその尿細管分節との関係

(坂井建雄, 河原克雅: カラー図解人体の正常構造と機能 V腎・泌尿器, 日本医事新報社, 1999より転載)

100～150 ml, 1日当たりでは180 lにもなる。尿細管では濾過量の99%が再吸収されて、残りの1.5 l程度が最終的な尿になる。糸球体が大量の濾過をするのは、一見無駄に見えるが、尿の量と組成を大幅かつ迅速に増減するには最適である。尿細管の再吸収機能を、例えば99%から98%に変更すれば、尿量は一挙に2倍になる。

腎臓の血管系は、糸球体濾過に必要な大量の血液とその原動力となる高い血圧を糸球体に供給する。腎臓内部の血管系には際だった特徴がいくつかあるが、その第1点は糸球体濾過と関連づけて説明できる。すなわち、動脈を通して腎臓に入った血液は、静脈を通して出るまでの間に毛細血管網を2度通過する。糸球体毛細血管と尿細管周囲毛細血管である。両者の間には輸出細動脈が挟まっている。この輸出細動脈がある程度の血管抵抗をつくり、糸球体の血圧は通常の毛細血管よりもはるかに高い約50 mmHgに制御されている。

腎臓の血管系の特徴の第2点は、髄質の循環である。腎臓の動脈は、皮質と髄質の境界に達して弓状動脈となり、そこから皮質表面に向かって放射状に走る小葉間動脈を出し、それがさらに糸球体に向かう輸入細動脈を次々と送り出す。糸球体では、血液から尿を濾過し尿細管に流し込む一方、濾過の終わった血液を輸出細動脈を通して、尿細管周囲の毛細血管に送り出す。髄質に向かう血液は、糸球体のうちでも、皮髄境界近くの傍髄質糸球体のみから送られる。残りの表在・中皮質糸球体は、皮質の尿細管周囲に向かって血液を送り出す。

髄質の血管は、直走する尿細管と平行に直走する。傍髄質糸球体から出た輸出細動脈は、分かれて下行直血管になる。髄質から戻る上行直血管は、皮髄境界近くで静脈に注ぐ。下行・上行直血管の間は、髄質の尿細管周囲の毛細血管によりつながれている。髄質の外層では、複数の上行直血管と下行直血管が集団となり血管束を作っている。

腎臓の静脈は、おおむね動脈に並行して走る。ただし皮質のごく表層の血液は、皮質表面を走る星状静脈に集まってから小葉間静脈に注ぐ。髄質からの血液を運ぶ上行直血管は、弓状静脈やその近くの小葉間静脈に注ぐ。腎臓のリンパ管は動脈に沿って走る。

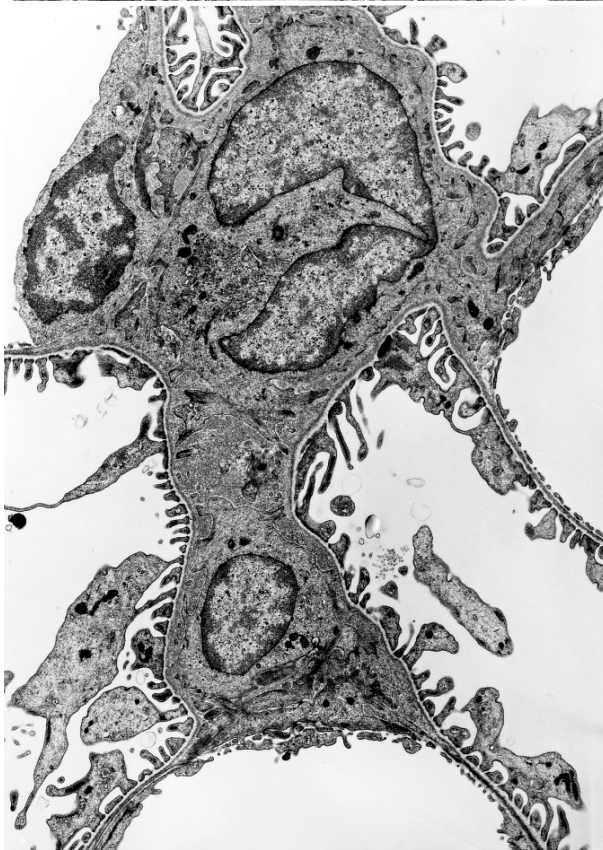
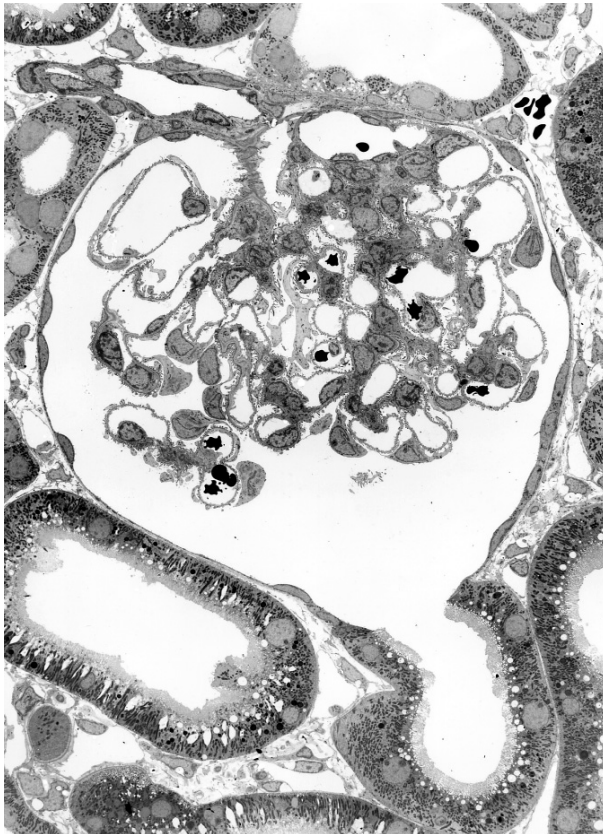
3. 糸球体

1) 糸球体の構成 (図2～4)

糸球体 glomerulus は、毛細血管の糸玉である。糸玉のまわりをボウマン囊 Bowman's capsule という袋が取り巻き、濾過された尿を受け止める。糸球体とボウマン囊を合わせて、腎小体 renal corpuscle (マルピギー小体) と呼ぶ。腎小体はいわば球状で、地球のように両極を区別する。血管が出入りするほうを血管極、近位尿細管につながるほうを尿細管極と呼ぶ。

糸球体毛細血管を作る内皮 endothelium は、きわめて壁の薄い管であり、その周の一方の側で、メサンギウム mesangium という糸球体を支える結合組織に接している。この毛細血管とメサンギウムの両者の外側を、糸球体基底膜 glomerular basement membrane と足細胞 podocyte の層が取り巻いて糸球体ができ上がっている。毛細血管の中の血液は、メサンギウムに接する部分を除いて、内皮細胞、糸球体基底膜、足細胞からできた濾過障壁を隔てて、ボウマン腔に面している。糸球体濾過は主にこの濾過障壁を通して行われる。

顕微鏡切片で観察すると、糸球体には3種類の細胞が区別される。その第1は、毛細血管の内腔に面する内皮細胞である。その第2は、糸球体係蹄の中軸部に認められるメサンギウム細胞である。



2	3
4	

図2 ラット糸球体の電子顕微鏡写真

上方の血管極には遠位尿細管が付着し、下方の尿細管ではボウマン囊壁側上皮が近位尿細管につながる。

図3 ラット糸球体表面の電子顕微鏡写真

足細胞から出る複数の一次突起と、そこからさらに分かれて糸球体表面を覆う細やかな足突起の様子が見える。

図4 ラット糸球体のメサンギウム領域の電子顕微鏡写真

メサンギウム細胞は毛細管に向かって突起を伸ばし、メサンギウム角およびメサンギウムの周縁領域で突起を伸ばし、糸球体基底膜を固定する。

両者は糸球体基底膜の内側の空間を占める。そして第3は、糸球体基底膜よりも外側にある足細胞である。電子顕微鏡で見ればもちろん、 1μ の光学顕微鏡切片でも、これら3種類の細胞は見分けることができる。

ボウマン囊の壁をつくる壁側上皮細胞parietal epithelial cellは、尿細管極では近位尿細管の上皮細胞に移行するが、血管極では糸球体表面を覆う足細胞に移行する。すなわち、ボウマン囊の壁側上皮は糸球体表面の上皮とひとつながりである。この事情は、発生過程を考えるとわかりやすい。尿細管になるべき管の先端は、やや膨らんで終わっていたが、この袋に握り拳を押しつけたようなもの、と考える。握り拳(糸球体の本体)にへばりつく袋の内壁が足細胞、その外側にある袋の中身がボウマン腔、外壁が壁側上皮である。

2) 濾過障壁

濾過障壁は3層から成る。その最内層は扁平な内皮細胞によって作られている。内皮細胞の細胞体はおおむねメサンギウムに近い側にあり、きわめて薄い細胞質突起を伸ばして、毛細血管の内腔を覆っている。内皮細胞の細胞質突起は孔が数多く開き、そこには他の毛細血管内皮の孔に見られるような隔膜は認められない。

濾過障壁の主役は糸球体基底膜である。糸球体基底膜の主成分はIV型コラーゲンであるが、プロテオグリカンの存在によって負の荷電をもち、陰性荷電に対する障壁となっている。

足細胞は、多数の突起を伸ばすタコのような形の細胞である。足突起をかみ合わせながら、糸球体の表面全体を覆っている。隣り合う足突起の間には幅40 nmほどの濾過スリットfiltration slitが開いている。この隙間を塞ぐように、足突起の底の近くをスリット膜slit diaphragmが結んでいる。

濾過障壁は、血漿中の成分のうち、タンパク質をほとんど通さないという特性を持っている。その機能特性の主役は基底膜であると長らく考えられていたが、スリット膜を構成するタンパク質の異常により先天性のネフローゼ症候群が起こることがわかり、そのタンパク質であるnephrinも同定されている。濾過障壁の構造全体が機能特性の維持にかかわると考えるべきである。

3) 基底膜とメサンギウム

糸球体濾過を行うために、糸球体の内部には約50 mmHgという高い圧力が封じ込められている。この圧力を封じ込めるための実質的な障壁は、糸球体全体を外から包む基底膜と足細胞であり、血圧による外向きの膨張力を受ける。これに抗して基底膜を内向きに牽引し、糸球体の複雑な形態を維持している主役がメサンギウム細胞である。特に、糸球体基底膜が内皮の表面からメサンギウムの表面に移行するメサンギウム角mesangial angleのところで、メサンギウム細胞から出た突起が糸球体基底膜と接触していること、メサンギウム細胞の突起の中に豊富なアクチン線維が含まれることが観察されている。

4. 尿細管

尿細管は、糸球体に続く近位尿細管から始まり、錐体の先端部である乳頭から腎杯に注ぐ。その間の走行により4部分に分かれる。まず、皮質迷路で迂曲し((a) 近位曲部)、髓放線から髓質の中を直線的に一往復し((b) ヘンレループ)、再び皮質迷路の中で迂曲し((c) 遠位曲部)、互いに合流しな

がら髄質を貫いて乳頭に向かう((d) 集合管)。

尿細管は、また、上皮の構造によってもいくつかの分節に区分される。光学顕微鏡的には、(1) 近位尿細管、(2) 中間尿細管、(3) 遠位尿細管、(4) 集合管系が区別されるが、電子顕微鏡による細かな観察や単離尿細管を用いた機能的研究によって、さらに細かい区分がなされている。走行による区分と上皮による区分の境界は一致しない。

1) 近位尿細管 (図5)

近位尿細管 proximal tubule は、内腔側に刷子縁 brush border を備えるのが特徴である。刷子縁は、長い微絨毛が密に集まった構造で、微絨毛の中心には10本ほどのマイクロフィラメントが束を作っている。また、近位尿細管細胞は基底側に多数の細胞突起を突き出し、隣り合う細胞同士でかみ合っており、細胞嵌合 cellular interdigitation を作る。嵌合する細胞突起は基底部に向かうほどよく発達し、おおむね尿細管の円周方向に伸びる。細胞嵌合とその中のミトコンドリアの配置は光学顕微鏡的にも認めることができる。

近位尿細管細胞の内腔側の細胞膜は刷子縁の微絨毛によって、基底側の細胞膜は嵌合する細胞突起によって、著しく面積を増している。近位尿細管では大量の再吸収(濾過量の50~75%)が行われるが、細胞膜の面積が広いのは、大量の再吸収をするための構造的な基盤である。

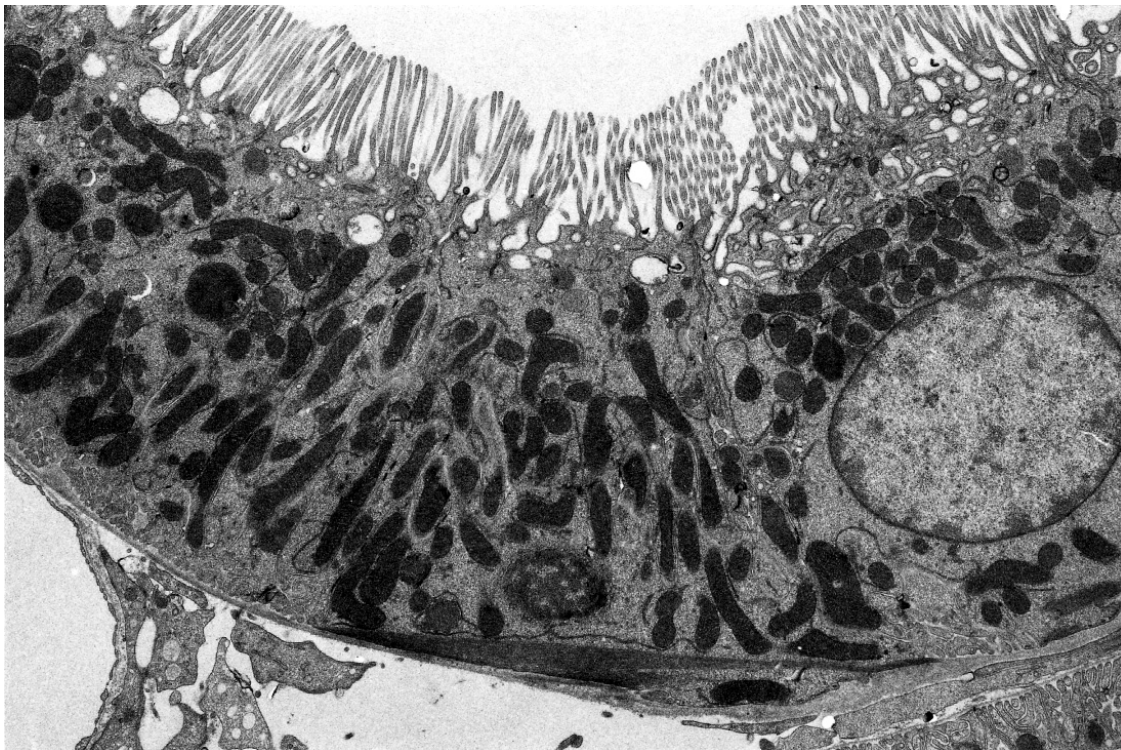


図5 ラット近位尿細管細胞の電子顕微鏡写真

内腔側には指状の微絨毛が生えそろい、刷子縁をなしている。細胞質にはミトコンドリアが多数あるが、嵌合する細胞突起の形に合わせて縦方向に配列している。

2) 中間尿細管

近位直尿細管は、髄質外帯と内帯の境界できわめて壁の薄い中間尿細管に移行する。中間尿細管はヘンレループの下部を占め、内層と外層の境界で遠位直尿細管に移行する。そのため、中間尿細管はヘンレループの細い下行脚や細い上行脚とも呼ばれる。

3) 遠位尿細管

遠位尿細管は、近位尿細管と同様の細胞嵌合を有する。嵌合する突起の中には大型のミトコンドリアが収まる。遠位尿細管の直部、すなわち遠位直尿細管DSTは、ヘンレループの上行脚の一部を構成するため太い上行脚TALとも呼ばれる。遠位直尿細管がもとの糸球体の血管極に接する部位では、接触部の上皮細胞が細胞嵌合を失って小型になり核が密集して見えるので、緻密斑MDと呼ばれる。これは傍糸球体装置の一部に含まれる(後述)。遠位直尿細管は、緻密斑を過ぎた直後に上皮細胞の丈が急に高くなり、遠位曲尿細管DCTに移行する。

4) 結合尿細管と集合管

結合尿細管CNTは、結合尿細管細胞と間在細胞から成る。結合尿細管細胞は、細胞質の下半部に、丈の高い基底陥入がみられる。間在細胞は、結合尿細管から髄質外層集合管にかけて散在性にみられる細胞種である。細胞嵌合や基底陥入はもたず、細胞質が暗調で炭酸脱水素酵素を豊富に含み、尿中に酸やアルカリを分泌する。

皮質集合管CCDは、皮質集合管細胞と間在細胞を含んでいる。皮質集合管細胞は、細胞の基底近くに丈の低い基底陥入を持っているのが特徴である。

髄質外層集合管OMCDまでは間在細胞が見られるが、髄質内層集合管IMCDでは集合管細胞だけになる。この領域の集合管細胞は基底陥入に乏しく、髄質深くに向かうにつれて細胞の丈が高くなっていき、乳頭の先端近くでは背の高い円柱状の上皮を持ち、乳頭管と呼ばれる。

5. 傍糸球体装置

糸球体から出た尿細管は、ヘンレループを経た後再び元の糸球体の血管極に戻り、糸球体に入出入りする細動脈に接触する。この同一ネフロン尿細管と糸球体の接触が、傍糸球体装置juxtaglomerular apparatus (JGA)の本質的な要素である。JGAにはおおむね次の細胞が含まれる。

- ①遠位尿細管の緻密斑macula densaの細胞
- ②輸入細動脈の平滑筋細胞
- ③輸入細動脈の顆粒細胞
- ④輸出細動脈の平滑筋細胞
- ⑤両細動脈と緻密斑に挟まれた糸球体外メサンギウム細胞

これに⑥糸球体内のメサンギウム細胞を加えることもある。ボウマン囊の上皮や内皮細胞はこの近傍にあるが、JGAには通常含めない。

これらの細胞群だけをあえて取り上げてJGAの仲間に入れているのかということ、これらが協力して共通の機能を営むシステムを作っているからである。JGAの機能には2種類ある。

JGAの機能の第1は、尿細管糸球体フィードバックである。遠位尿細管を通る尿の流量によって、糸球体濾過量を調節する。尿流量が増えると、濾過量を減らすという制御が行われ過剰な濾過を防ぐ。この仕組みの入力は尿中の塩素イオン濃度、出力は輸入・輸出細動脈の血管抵抗、ということはおわっている。遠位尿細管は尿を希釈する働きを持ち、尿の流量が大きいと希釈が十分に行われずに尿中の塩素イオン濃度が高くなる。それに対して、糸球体毛細血管の圧を下げるという制御が行われて糸球体濾過量が減る。

JGAの機能の第2は、レニンの分泌である。レニンは顆粒細胞から放出される蛋白分解酵素で、血漿中にあるアンジオテンシノーゲンというタンパク質を特異的に分解してアンジオテンシン I (AI) というアミノ酸10個のペプチドを生成する。AIは、血管内皮細胞(特に肺)が持つ転換酵素によって速やかに分解されて、アミノ酸8個から成るアンジオテンシン II (AII) を生成する。AIIは、きわめて生理活性の高い物質で、全身の血管平滑筋を収縮させて急速に血圧を上昇させる強力な働きがある。また、副腎皮質に作用して、電解質コルチコイドであるアルドステロンを放出させる。アルドステロンは集合管上皮細胞に作用して、ナトリウムの再吸収とカリウムの分泌を増強し、体液量を増す。これにより循環血液量が増えて中長期的に血圧が上昇する。

JGAからのレニンの放出は、短期的および中長期的に血圧を上昇させる。では、顆粒細胞は何をきっかけとしてレニンを放出するか。顆粒細胞は、平滑筋細胞と同等の位置にあり血圧によって伸展させられる。この血圧=伸展力が低下すると、レニンを放出する。しかも、顆粒細胞は糸球体の入口という位置にある。結局、糸球体の濾過に不可欠な糸球体の血圧が低下したときに、レニンの分泌によって全身の血圧を上昇させ、まわりまわって糸球体の血圧を確保しようというのが傍糸球体装置の魂胆である。

この魂胆は、おおむねうまく働いているが、ときにはトラブルも起こす。高血圧と動脈硬化は悪循環を起こす組合せであるが、これに腎臓からのレニンも一役買うことがある。腎性高血圧である。いくらレニンで全身の血圧を上げても、腎臓の動脈硬化で糸球体まで十分に血圧が伝わらないのだろう。