

悪性腎硬化症の臨床病理学的検討

星 佐弥子*¹ 山口 裕*² 佐中 孜*¹ 細谷 龍男*³

Clinicopathological analysis of malignant nephrosclerosis

Sayako HOSHI*¹, Yutaka YAMAGUCHI*², Tsutomu SANAKA*¹, and Tatsuo HOSOYA*³

*¹Tokyo Women's Medical University Medical Center East, Tokyo,

*²The Jikei University Kashiwa Hospital, Chiba, *³The Jikei University Hospital, Tokyo, Japan

要 旨

悪性高血圧症の腎病理組織学的検討についてはこれまで血管病変についての定量解析を行った報告があるが、より腎機能予後を反映する間質障害度についての定量解析による検討はほとんどなされてこなかった。今回われわれは、悪性腎硬化症と診断された腎生検症例にて、糸球体、血管、尿細管・間質のそれぞれについて組織学的病変の定量的解析を行い、尿細管・間質病変と腎血管病変との関連について解析し、腎機能を含む臨床所見と腎組織病変との相関の有無について検討を行った。

悪性高血圧症と診断された 25 症例について、年齢、1 日尿蛋白量、SUN、1/Cre、収縮期血圧、拡張期血圧、腎生検組織での細動脈開存率、小葉間動脈(小動脈)開存率、間質障害度、糸球体障害率、急性尿細管障害のそれぞれの項目について定量的あるいは半定量的に解析し、相関関係の有無を検討した。

間質線維化と 1/Cre との間に逆相関が認められ($p=0.0114$)、小動脈開存率および全血管開存率とも有意な逆相関関係が認められた(それぞれ $p=0.0139$, 0.0499)。障害糸球体率は 1 日尿蛋白量と統計的に有意ではないものの正の相関傾向にあった($p=0.0666$)が、間質障害度ははじめ血管開存率とも相関はなかった。急性尿細管障害は拡張期血圧とだけでなく、収縮期血圧とも高い相関を示した($p=0.0086$, 0.0075)。

今回の結果から、小動脈狭窄が強い症例ほど間質障害度が高度であり、1/Cre に表わされる腎機能は間質障害度の高度な症例でより低下傾向が認められた。急性尿細管障害は収縮期血圧と拡張期血圧の双方と強い相関関係にあり、慢性的な間質障害への進展が腎機能低下につながることを考え併せると、血圧のコントロールが間接的に腎機能の予後に影響を与える可能性があることを示すと考えられた。

Background : Although pathological changes in the vascular lesions of malignant nephrosclerosis have been quantified, little is understood about interstitial changes. We quantified pathological changes such as glomerular damage (glomerular sclerosis and collapse), vascular patency and interstitial fibrosis to determine statistical correlations with clinical data.

Methods : We examined 25 patients who were diagnosed with malignant hypertension and investigated correlations among age, urinary protein, SUN, 1/Cre, systolic BP and diastolic BP (from medical charts), interstitial fibrosis, glomerular damage, acute tubular damage (semiquantified by scoring) and arterial and arteriolar patency (from renal biopsies).

Results : Interstitial fibrosis inversely correlated with 1/Cre ($p=0.0114$), interlobular arterial patency ($p=0.0139$) and total vascular patency ($p=0.0499$). Glomerular damage tended to correlate with urinary protein, but the values did not reach the level of statistical significance ($p=0.0666$). On the other hand, glomerular damage correlated with neither interstitial fibrosis nor vascular patency. Acute tubular damage closely correlated with both diastolic ($p=0.0086$) and systolic ($p=0.0075$) BP.

Conclusions : Interstitial damage increases with decreasing interlobular arterial patency and renal function decreases with increasing interstitial damage. Since acute tubular damage that can progress to chronic interstitial damage closely correlates with BP, the control of BP might indirectly influence the prognosis of renal function.

Jpn J Nephrol 2008 ; 50 : 488-498.

Key words : malignant nephrosclerosis, malignant hypertension, interstitial fibrosis, acute tubular damage

緒 言

悪性高血圧症による腎障害は、高血圧下での急激な腎血流変動により動脈系・糸球体および尿細管・間質が障害されることによって生じると考えられる。Bohle らはすでに腎機能の予後との関連において尿細管・間質病変がより重要であると指摘し¹⁾、その後この病変への認識が深まった。悪性腎硬化症においても尿細管・間質病変が高度である症例で糸球体、血管病変の程度もより強いことが容易に推察されるが、これまで尿細管・間質病変の程度と血管病変との相関について病理学的および定量的に解析した報告に乏しかった。

今回われわれは、悪性腎硬化症と診断された腎生検症例にて、糸球体、血管、尿細管・間質のそれぞれについて組織学的病変の定量的解析を行い、尿細管・間質病変と腎血管病変との関連について解析し、腎機能を含む臨床所見と腎組織病変との相関の有無について検討を行った。

対 象

東京慈恵会医科大学附属病院、東京慈恵会医科大学附属柏病院および東京女子医科大学東医療センターにおいて平成 2 年から平成 17 年にかけて腎生検を施行され、悪性腎硬化症と診断された 46 症例すべてを病理診断録データベースより抽出した。これら 46 症例について光顕腎組織標本(HE 染色, PAS 染色, PAM 染色, Masson-trichrome 染色標本)および酵素抗体法を再検索し、腎組織内の小葉間動脈以下の血管について、内膜の求心性肥厚による著明な内腔の狭窄もしくはフィブリノイド壊死を認めるものを悪性腎硬化症として選定した(Fig. 1. a~c)。

さらに除外項目として、1)生検前の経過において悪性高血圧の診断基準を充足していないか、あるいは糖尿病、高脂血症など高血圧症以外の既往基礎疾患の合併を認めるもの、2)光顕組織標本および酵素抗体法もしくは蛍光抗体法の所見から一次性糸球体腎炎および膠原病などによる二次性の糸球体病変の合併が否定できないものとし、最終的に

これらの条件を満たした 25 症例を対象とした。

患者の背景

症例は男性 16 例、女性 9 例であり、年齢は 22~56 歳(平均 37.52±8.42)であった。1 日尿蛋白量は 0.16~6.40 g(平均 1.982±2.161 g)、SUN 13.0~192.0 mg/dL(平均 41.5±36.2 mg/dL)、血清クレアチニン(Cre)1.20~17.70 mg/dL(平均 4.24±3.92 mg/dL)、腎生検実施時の収縮期/拡張期血圧は 130~243/80~180 mmHg(平均 178±34/112±24 mmHg)であった。症例ごとの臨床所見を Table 1 に示す。

方 法

1. 対象ならびに検討項目

対象症例について年齢、1 日尿蛋白量、SUN、1/Cre、収縮期血圧、拡張期血圧、腎生検組織での細動脈開存率、小動脈開存率、間質線維化度、糸球体障害率、急性尿細管障害のそれぞれの項目について定量的あるいは半定量的に解析し、相関関係の有無を検討した。

2. 腎組織標本における定量解析方法

腎血管および間質線維化の定量解析には Masson-trichrome 染色標本を用いた。腎組織の皮質について画像解析システム Lumina Vision Ver. 2.04(三谷商事株式会社)を用いて各検体ごとに以下の項目について定量的に解析を行い、それぞれのデータについて相関関係の有無を求めた。

1) 間質線維化度

Masson-trichrome 染色標本の 100 倍の光顕画像を画像取り込みソフト DP controller(Olympus optical co., ltd.)を用いてコンピュータ上に取り込み、画像解析ソフトを用いて標本上のアニリンブルーに染色された皮質部分を間質線維化部として色抽出法にて抽出し、その部分の面積を「線維化面積」とした。さらにそれを皮質全体の面積で除したものを「間質線維化度」とした。また、間質には症例により炎症細胞浸潤が部分的に認められた。この部位は「線維化」ではないが、本来あるべき尿細管が破壊され間質としての機能を喪失している状態であるため、障害部位として別に面積を計測して線維化面積に加算して評価した。

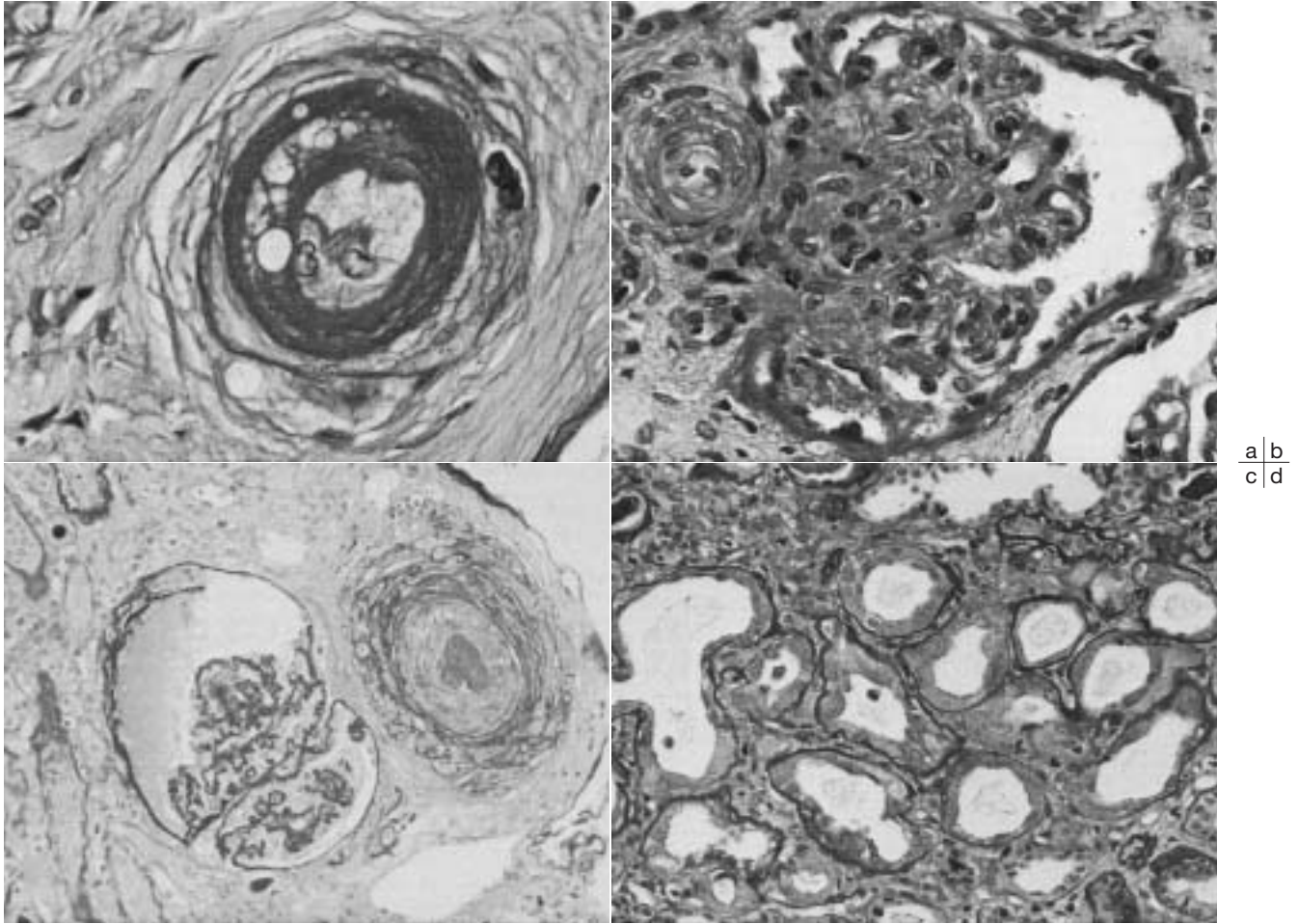


Fig. 1. Sample pictures from renal biopsy tissue

- a : Small artery with fibrinoid necrosis
- b : Afferent arteriole with onion-skin appearance
- c : Collapsed glomerulus and small artery with mucoid intimal thickening.
The arterial lumen is obstructed by a thrombus.
- d : Acute tubular damage

2) 動脈開存率

悪性腎硬化症では急激な腎循環系の障害により細動脈のフィブリノイド壊死、内膜硝子化、血管内血栓形成、動脈内膜炎などの所見を呈するが、今回の検討では、これらの病変により惹起される動脈の内腔狭窄の程度を測定することで、腎循環系の障害を総合的に定量解析した。腎生検組織標本上に認められた小葉間動脈以下の太さの動脈について画像解析ソフトにて形態計測を行い、動脈の内腔開存率を求めた。細動脈と小動脈とに分けてそれぞれの動脈について細動脈開存率(細動脈内腔面積/細動脈外径面積)、小動脈開存率(小動脈内腔面積/小動脈外径面積)を求め、統計にはそれぞれの標本上に認められたすべての細動脈、小動脈についてそれぞれの平均値を用いた。切断面が走行方向に

沿っているものは内腔幅を二乗した値を外径幅を二乗した値で除した値を用い、斜めに切断された動脈は解析に適しないものとして測定対象からは除外した。ゆえに、対象症例 25 症例中 8 症例については解析に適した小動脈が標本上に観察されなかったため、小動脈開存率についての解析からは除外し、17 症例での検討となった。また、細動脈、小動脈をすべて合わせて平均開存率を計算し、これを全血管開存率とした。正常血圧群のコントロールデータとして高血圧を合併していない 3 症例(収縮期血圧 109~114 mmHg, 拡張期血圧 62~80 mmHg, 年齢 19~27 歳, 男性 2 例, 女性 1 例, 腎生検での病理学的診断は IgA 腎症 2 例, 紫斑病性腎炎 1 例)の腎生検組織での測定値の平均を Table 2 に併記した。

Table 1. Clinical data at the time of renal biopsy in 25 patients with malignant nephrosclerosis

No.	Age	Female(F)/ male(M)	Systolic BP* ¹ /Diastolic BP (mmHg)	SUN* ² /Scre* ³ (mg/dL)	Urinary protein (g/day)
1	25	M	142/ 86	24.0/1.90	nd* ⁴
2	27	M	194/132	50.0/10.90	nd
3	29	M	168/114	30.0/1.90	nd
4	31	M	182/110	24.0/1.90	0.59
5	32	M	200/115	192.0/17.70	0.49
6	36	M	138/ 90	13.0/1.90	0.02
7	36	M	220/180	31.6/3.32	0.16
8	36	M	220/150	25.7/1.38	6.40
9	37	M	130/ 80	46.0/6.40	1.10
10	38	M	210/110	74.0/7.90	6.00
11	39	M	165/103	22.0/1.20	3.90
12	40	M	140/ 80	23.0/2.60	0.68
13	41	M	220/120	24.0/1.60	0.39
14	44	M	160/ 90	64.0/7.90	1.20
15	52	M	220/112	33.9/2.18	0.58
16	56	M	168/ 90	28.4/1.82	nd
17	22	F	168/118	88.0/5.50	1.20
18	28	F	140/ 95	45.0/4.50	3.20
19	30	F	160/110	18.0/1.70	3.00
20	38	F	243/162	48.0/8.60	0.90
21	39	F	156/108	25.0/1.40	0.19
22	43	F	150/ 80	31.0/3.98	nd
23	44	F	140/ 96	15.0/1.00	0.24
24	46	F	230/148	32.0/4.70	6.30
25	49	F	194/121	31.0/2.00	3.10
37.52±8.42			178±34/112±24	41.5±36.2/4.24±3.92	1.982±2.161

*¹BP : blood pressure, *²SUN : serum urine nitrogen, *³Scre : serum creatinine, *⁴nd : no data available

3) 糸球体障害度(糸球体硬化および虚脱)

腎生検組織標本上に観察された全糸球体(組織標本の端にあり半切されているものは評価不能として除外した)において、悪性腎硬化症における腎循環系の自動調節能の破綻から糸球体機能の低下もしくは廃絶に至ったと考えられる所見として球状硬化、分節状硬化、係蹄虚脱(Fig. 1c)を「糸球体障害」と定義し、これら所見のいずれかを認めたすべての糸球体を計数して「障害糸球体数」とし、糸球体障害率(障害糸球体数/全糸球体数)を求めた。糸球体肥大、メサンギウム融解、糸球体内血栓、糸球体基底膜の二重化などの所見は症例により観察されたが、今回の検討においては障害糸球体として計数は行わなかった。

4) 急性尿管障害

悪性高血圧症で観察される尿管病変として急性尿管障害がある(Fig. 1d)。これを腎生検組織標本の皮質近位尿管上皮の菲薄化と脱落、brush borderの消失を示す変性、壊死部あるいは核密度の高く、核配列の乱れを示す再生性

部分で判定し、その断面尿管の集簇が100倍光顕像1視野に見られる数で重症度をスコア化して半定量解析とした。すなわち、上記所見が全く認められないものを0、4カ所以下のものを1(軽度)、5~9カ所のものを2(中等度)、10カ所以上認めるものを3(重度)とした。また、間質の障害が高度で評価の対象である近位尿管が十分量認められないものが1例あり、これは判定不能として解析対象から除外した。

対象症例の腎病理組織病変の所見をTable 2, 3に示す。

3. 臨床検査データの抽出

腎生検施行時の入院診療録より情報を抽出した。年齢は腎生検施行時年齢とし、悪性腎硬化症のなかでも治療に対する反応性の有無により組織学的所見上の有意差が認められるかという観点から、1日尿蛋白定量、SUN、Cre、収縮期血圧および拡張期血圧については腎生検施行前のデータを使用した。1日尿蛋白定量検査が施行されていなかった5症例については尿蛋白定量に関する解析からは除外し、

Table 2. Histological data in 25 patients with malignant nephrosclerosis (1)

No.	Arteriolar patency (%)	Arterial patency (%)	Total vascular patency (%)
1	20.60	5.42	13.01
2	9.46	0.63	8.30
3	8.28	21.80	9.78
4	1.23	0.49	0.98
5	0.00	2.47	0.82
6	5.28	nd*	5.28
7	5.47	12.93	9.20
8	6.91	nd	6.91
9	13.58	nd	13.58
10	0.67	5.00	4.45
11	6.47	8.57	6.94
12	4.68	2.71	5.25
13	7.54	nd	7.54
14	5.67	4.75	8.88
15	7.11	3.92	6.05
16	16.13	nd	16.13
17	3.60	nd	3.60
18	7.82	8.39	7.97
19	7.44	nd	7.44
20	5.65	2.39	4.91
21	10.19	15.11	10.96
22	1.78	nd	1.78
23	4.86	8.01	5.49
24	10.40	1.11	4.42
25	4.97	2.82	4.19
	7.03±4.68	6.27±5.77	6.95±3.79
Control (3 cases)	25.7±4.79	28.9±7.08	26.5±5.40

*nd : no data available

20 症例での解析とした。

4. 統計学的解析

統計学的解析は上記の解析項目の各々について 2 項目ごとに相関分析 (Fisher の r の z 変換による検定) にて解析を行った。 $p < 0.05$ を有意相関ありとした。

成 績

今回の検討では、悪性高血圧症における間質線維化や急性尿管障害などの尿管間質障害が他の病理学的所見や臨床所見とどのような関連が認められるかが焦点となったが、解析にて以下のような結果が得られた (Table 2, 3)。

組織学的所見では、間質線維化は皮質部の約 23.33 % から 68.56 % で、平均 46.78 % といずれもかなり広範な間質線維化がみられ、帯状あるいは被膜直下から拡がり、そのな

Table 3. Histological data in 25 patients with malignant nephrosclerosis (2)

No.	Glomerular damage (%)	(Total glomeruli/ Glomeruli inadequate for analysis)	Interstitial fibrosis (%)	Acute tubular damage (score)
1	90.91	11/4	55.03	0
2	37.04	27/6	55.59	3
3	29.17	24/5	37.78	1
4	42.86	7/2	50.21	0
5	64.29	14/0	68.56	2
6	54.55	11/1	46.80	0
7	66.67	9/1	32.36	1
8	75.00	24/2	29.41	2
9	61.54	13/1	38.89	0
10	60.00	30/3	43.43	3
11	80.00	20/3	23.33	1
12	41.38	29/4	48.75	0
13	33.33	6/0	66.78	0
14	62.16	37/13	46.15	0
15	81.25	16/2	27.07	2
16	70.00	10/0	36.71	not appreciable
17	100.00	7/0	52.20	2
18	100.00	19/0	44.13	2
19	100.00	11/0	54.72	0
20	84.62	26/1	67.03	3
21	50.00	18/2	33.87	2
22	90.00	10/0	59.13	0
23	37.50	32/1	37.83	2
24	100.00	11/0	67.12	2
25	36.67	60/12	46.53	2
	65.96±23.48	—	46.78±13.01	1.25±1.11

かに取り残されたように虚脱した糸球体を認めた。間質線維化と腎機能低下とは正の相関関係があり、 $1/\text{Cre}$ との間に逆相関が認められ (間質線維化度- $1/\text{Cre}$; $p=0.0114$, Fig. 4a), SUN との間には統計上の有意差はないが、正の相関傾向があった (間質線維化度-SUN ; $p=0.0690$, Fig. 4b)。

小動脈、細動脈開存率はそれぞれ 0~20.60 % , 0.49~21.80 % と低く、その平均は 7.03 % , 6.27 % であった。間質線維化度とは逆相関関係にあり、小動脈開存率および全血管開存率は間質線維化度と有意な逆相関関係が認められた (間質線維化度-小動脈開存率 ; $p=0.0139$, 間質線維化度-全血管開存率 ; $p=0.0499$, Fig. 2a, b)。細動脈開存率のみと間質線維化度との間には相関はみられなかった (間質線維化度-細動脈開存率 ; $p=0.5338$, Fig. 2c)。また、細動脈開存率および全血管開存率と SUN とは逆相関傾向を認めた (細動脈開存率-SUN ; $p=0.0644$, 全血管開存率-SUN ;

$p=0.0987$)。

虚脱、分節状あるいは球状硬化を含む糸球体障害率は 29.17~100%と幅が広く、平均で 65.96%に及んでいた (Table 3)。1 日尿蛋白量と統計的に有意ではないものの正の相関傾向にあったが(糸球体障害率-1 日尿蛋白量; $p=0.0666$, Fig. 3a), 腎機能や血圧とは相関はなかった (Fig. 3b~d)。

急性尿細管障害は平均で 1.25 であり、組織病変とはいずれも相関しなかった。収縮期と拡張期血圧は平均で 178/112 mmHg で急性尿細管障害とに相関関係があり、拡張期血圧とだけではなく、収縮期血圧とも高い相関を示した(収縮期血圧-急性尿細管障害; $p=0.0075$, Fig. 5a, 拡張期血圧-急性尿細管障害; $p=0.0086$, Fig. 5b)。

考 察

腎血管内の血行動態は尿生成の限外濾過を行うため、他の臓器との比較において特殊である。腎動脈本幹は数本に分岐して弓状動脈から被膜に向かって垂直に小葉間動脈となった後、輸入細動脈を経て糸球体に流入するが、糸球体係蹄の内圧は正常の状態では平均 60 mmHg に保たれ、一般の毛細血管内圧 (13 mmHg 以下) と比べるとかなり高くなっている。この糸球体内圧は全身血圧の変動(収縮期血圧 80~180 mmHg の範囲)に対してもほぼ一定に維持されるが、輸出細動脈が輸入細動脈に比べて内径・外径とも狭く、調節機構の維持に役立っている。これらのことから、腎動脈系は末梢まで高圧状態を維持するため、他の臓器と異なり特に高圧である場合腎障害をきたしやすい²⁾。

生理的な高圧環境下にあり、かつ優れた血管内圧の自動調節能を持つ腎循環系であるが、悪性高血圧症で著明な全身血圧の上昇によって自動調節能の限界を超え、この機能が破綻する³⁾。これにより特に小動脈以下の動脈壁全層と血管内皮に圧負荷や shear stress がかかり、内皮細胞障害により血管透過性の亢進からフィブリンや血漿成分が血管壁内に滲出する^{3,4)}。この結果、細動脈から糸球体に及ぶフィブリノイド壊死、小動脈から輸入細胞脈において内膜の求心性肥厚による onion-skin appearance や動脈内膜炎と呼ばれる組織所見を呈し、血管内腔は著明に狭窄する。それらにより輸入動脈に連なる糸球体の虚血性変化(萎縮・硬化)や、尿細管障害、間質の線維化が出現し、悪性腎硬化症に至ることが知られている。

Akikusa ら⁵⁾は拡張期血圧 120 mmHg 以上を呈した重症高血圧患者の剖検症例 25 例(悪性高血圧症 9 症例を含む)

について血管病変の定量解析を行い、小葉間動脈内膜の浮腫性肥厚が結果として糸球体虚脱を生じることと関連があるとしている。一方で Bohle らにより、進行性腎疾患において間質病変が腎生検時の腎機能とその後の予後に最も相関するといわれているが^{1,6,7)}、悪性高血圧症例においてもこうした相関を認めるのかについて詳細な検討は十分にはなされてこなかった。しかも、これまでに悪性腎硬化症において尿細管間質の定量解析を行った報告はない。

今回われわれは、悪性腎硬化症と診断された腎生検材料の血管・糸球体・間質病変の程度を定量的あるいは半定量的に解析することにより、それぞれの組織病変での相関の有無を解析し、さらには高血圧や腎機能低下、尿蛋白量の程度などの臨床所見との相関についても検討を行った。

1. 細動脈開存率、小動脈開存率について (Fig. 2)

輸入細動脈を主とした細動脈障害と小動脈障害は糸球体障害の程度との相関が予想されたが、今回の検討では細動脈開存率、小動脈開存率と糸球体障害率との間に統計的な有意差は認めなかった(細動脈開存率-糸球体障害率; $p=0.4272$, Fig. 2d, 小動脈開存率-糸球体障害率; $p=0.4412$)。両者を含む全血管開存率と糸球体障害率についても同様であった(全血管開存率-糸球体障害率; $p=0.9087$)。高血圧症例では慢性変化としての血管壁肥厚が存在し、それが毛細血管への圧負荷を軽減して腎障害の進展に対する防衛機構になるといわれている⁴⁾。しかし、悪性高血圧症ではその防御機構が破綻しており、糸球体障害率は平均で約 65%以上に及ぶなどかなり進展しているため、それとともに血管病変がさらに進展すると思われ、狭窄の程度とは必ずしも相関しないものと推察される。

悪性高血圧症では小動脈内膜の浮腫性肥厚は細動脈のフィブリノイド壊死よりは少し遅れて出現するとの報告があり⁵⁾、今回の解析では悪性腎硬化症のなかでも血管病変がほぼ細動脈レベルのみにとどまったものと小動脈にまで及ぶ症例とでは、糸球体、尿細管間質といった他の病理組織所見や臨床所見との間にどのような差異が認められるかにも注目した。結果は小動脈開存率および全血管開存率と間質線維化度の間に負の相関関係が認められた(小動脈開存率-間質線維化度; $p=0.0139$, Fig. 2a, 全血管開存率-間質線維化度; $p=0.0499$, Fig. 2a, b)。これは相関関係が認められなかった細動脈開存率と間質線維化度との解析結果とは異なっており(細動脈開存率-間質線維化度; $p=0.5338$, Fig. 2c), 尿細管間質も含めたより広範な腎組織を栄養する小動脈に高度狭窄を生じたことによって、良性腎硬化症や細動脈狭窄のみで認められる細かな尿細管間質障

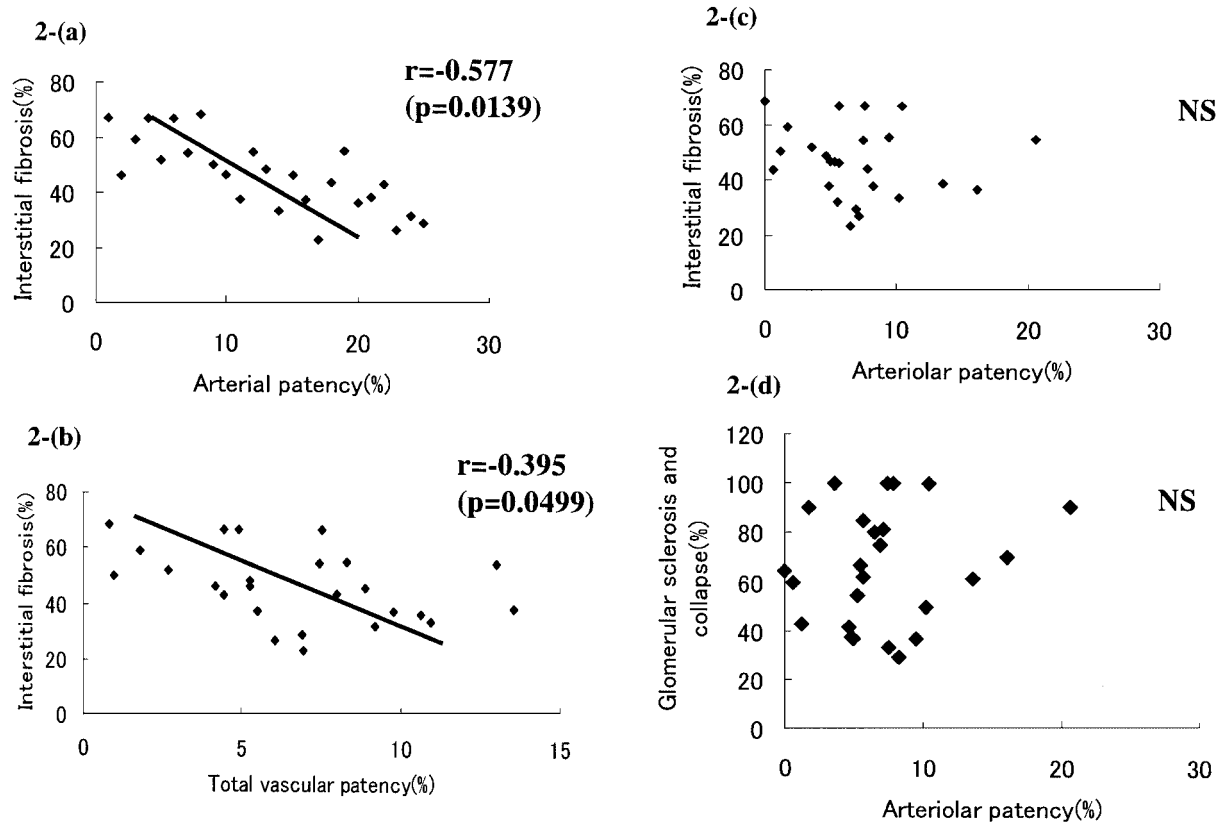


Fig. 2. Vascular patency

Arterial patency and total vascular patency show a correlation with interstitial fibrosis (a, b), while arteriolar patency does not (c). No statistical correlation between arteriolar patency and glomerular damage is found (d).

害⁸⁾よりは広範囲の尿細管間質に虚血性障害を生じたことが推察された。

高血圧に伴う腎間質線維化の進展には腎血流低下による傍糸球体装置からのレニン産生の亢進とともにアンジオテンシンIIの誘導が生じ、さらにアンジオテンシンIIから誘導されるET-1, TGF- β , PDGF-Bがその役割を担っている⁹⁾。また、間質線維化障害の主体をなすのが線維芽細胞由来のmyofibroblast(筋線維芽細胞)であるが、これが尿細管上皮細胞の形質転換にて誘導されている可能性もあることが示唆されており¹⁰⁾、さらには線維化腎組織由来の線維芽細胞はアンジオテンシンIIに対する反応性が亢進しているという報告もある¹¹⁾。このように、悪性高血圧症に伴う腎の間質線維化には複雑な要因が促進的に作用しているが、その最初の引き金になる虚血が小動脈レベルの狭窄度により影響される可能性を示す結果と考えられる。

一方で、これら動脈開存率と腎生検時の血圧との間に有意な相関関係を認めなかったことは、悪性高血圧症の治療により血圧が是正されても形態学的に動脈病変の改善やremodelingはすぐには認められないと思われた。

2. 糸球体障害率について (Fig. 3)

糸球体の所見を解析にするにあたり、悪性高血圧症による虚血性変化で認められる所見(硬化, 虚脱)¹²⁾を「糸球体障害」の定義としたが、障害糸球体の全糸球体に占める割合と統計学的に有意な相関を認めた項目はなく、1日尿蛋白量だけが弱い相関傾向にあるのみであった(糸球体障害率-1日尿蛋白量; $p = 0.0666$, Fig. 3a)。腎生検時の血圧との間にも相関関係はなく(糸球体障害率-収縮期血圧; $p = 0.8369$, Fig. 3c, 糸球体障害率-拡張期血圧; $p = 0.7171$, Fig. 3d)、動脈病変と同様に血圧の是正による速やかな改善は期待できず非可逆的病変と考えられた。また、腎機能についてもSUN, 1/Creの双方ともに相関はなく(糸球体障害率-SUN; $p = 0.6242$, 糸球体障害率-1/Cre; $p = 0.2267$, Fig. 3b)、糸球体の虚血性障害は悪性高血圧症における腎機能低下を直接的に現わすものではないと考えられた。

3. 間質線維化度について (Fig. 4)

間質線維化度と小動脈開存率との間に負の相関関係がみられたことは前述した通りであるが、間質線維化度はさらに1/Creとの間に統計学上有意な負の相関関係が認めら

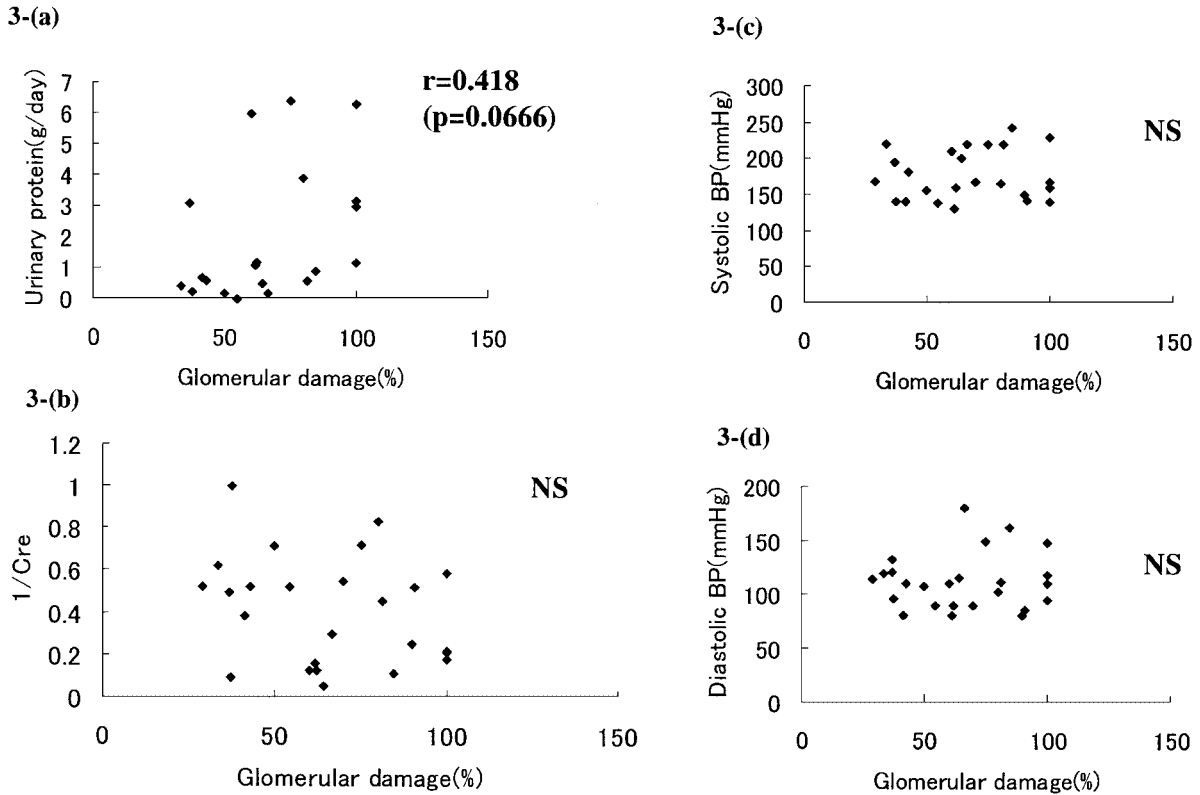


Fig. 3. Glomerular damage (glomerular sclerosis and collapse)

Glomerular damage tends to correlate only with urinary protein, but the values do not reach statistical significance ($p=0.0666$) (a). It correlates with neither $1/Cre$ (b) nor blood pressure (c, d).

れ(間質線維化度- $1/Cre$; $p=0.0112$, Fig. 4a), SUN との間にも統計学上の有意差はないものの正の相関傾向がみられるなど(間質線維化度-SUN; $p=0.0690$, Fig. 4b), 腎機能障害と正の相関関係が認められた。これは、これまでも提唱されている腎間質病変と腎機能とが有意な相関関係にあるということをサポートする所見であり、悪性高血圧症でみられる腎機能低下も尿細管内容を再吸収する毛細血管の減少を示す間質病変が主であることを示す結果となった。

Bohle ら¹³⁾は糸球体腎炎での報告ではあるが、間質の線維化と傍尿細管血管床の面積との間には負の相関関係があり、間質線維化により傍尿細管血管の減少と血流低下が促進されるとしている。これは、前述の腎虚血から間質線維化が促進されるメカニズムとともに悪性サイクルを形成して、さらに高血圧性の腎病変を促進させるものと考えられる。

4. 年齢について

今回の解析では年齢はどの要因とも明らかな相関関係は認められなかった。解析した 25 症例中最高齢は 56 歳で平均が 37.5 歳であったが、これは、悪性高血圧症が 30~40 歳代の男性に多いという疫学によくあてはまっている。通

常、慢性高血圧症において動脈硬化の進展とともに糸球体硬化が 60 歳代以降で目立ち²⁾、この年齢層では血管の内腔狭窄度と糸球体硝子化の程度に相関がみられるとされている¹⁴⁾。今回の解析では平均年齢も若く、動脈病変は硬化ではなく壁全層に及ぶ滲出性障害を示し、動脈開存率と糸球体障害率との間に相関を認めなかったと考えられた。

5. 蛋白尿について

良性腎硬化症ではネフローゼ症候群を呈することは稀であるが、悪性腎硬化症では多量の蛋白尿を呈することが珍しくない¹⁵⁾。今回対象となった 25 症例中にもネフローゼレベル (3.5 g/day 以上) の尿蛋白を呈したものが 4 症例 (16%) みられた。

また、蛋白尿は腎障害の独立した危険因子であり¹⁶⁾、間質障害を引き起こし、腎障害を促進させるといわれている。アンジオテンシン II が腎機能障害を進展させる機序に関してはいくつかの仮説があるが、その一つにアンジオテンシン II が糸球体基底膜の高分子物質に対する濾過性を亢進させ、その結果、糸球体基底膜で濾過される血漿蛋白が増大するというものがある。濾過蛋白は近位尿細管で再吸収されて細胞内で処理されるが、蛋白の負荷量が増大すると細

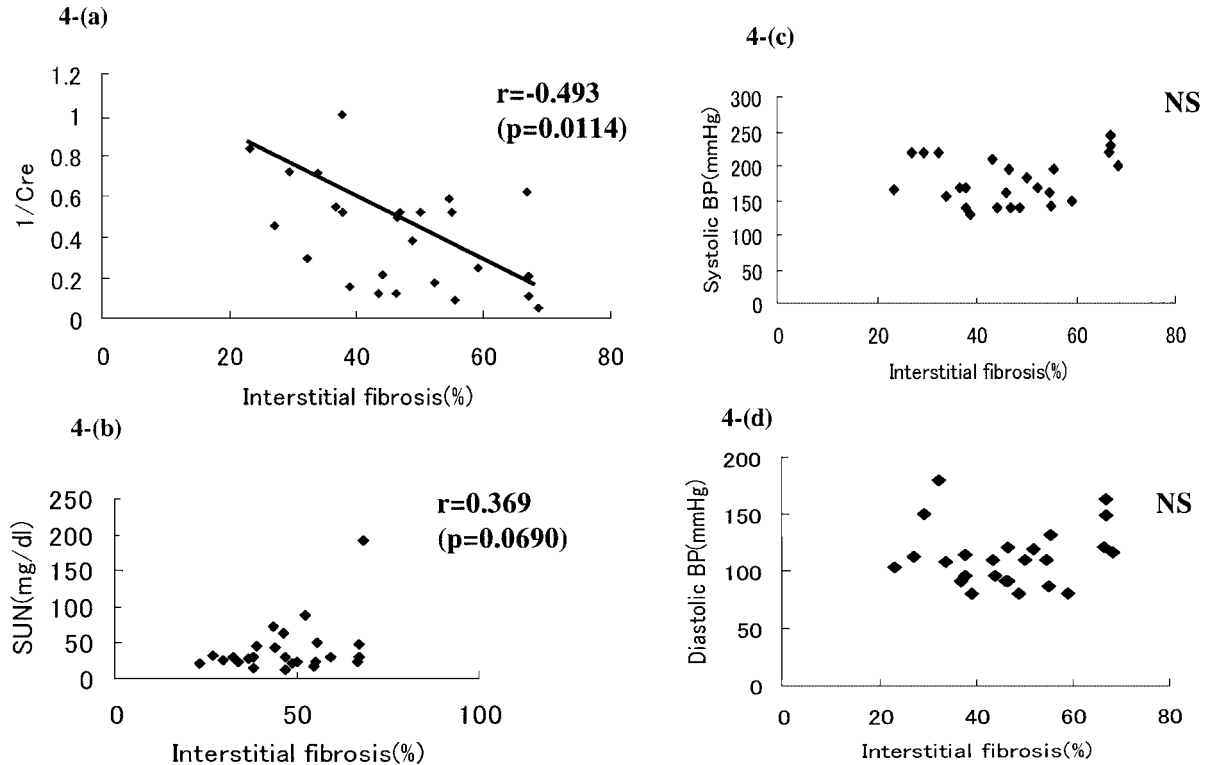


Fig. 4. Interstitial fibrosis

Interstitial fibrosis correlates with renal function (a, b), while it shows no correlation with blood pressure (c, d).

胞内に蛋白が蓄積し、それによってエンドセリンやケモカイン、サイトカインの活性化が生じる。こうした炎症性物質の産生により腎間質への線維芽細胞や炎症細胞の浸潤が生じ、間質の線維化が促進されるという^{17,18)}。これは蛋白尿により局所のレニン・アンジオテンシン系が活性化される¹⁹⁾ことと併せて、腎障害の悪性サイクルを形成している可能性も示唆されている²⁰⁾。

加えて、尿蛋白量と血清クレアチニン値が正相関するという報告があるが²¹⁾、今回の解析では1日尿蛋白量と間質障害度もしくは1/Creとの間に有意な相関関係は認めなかった(1日尿蛋白量-間質線維化度; $p = 0.7660$, 1日尿蛋白量-1/Cre; $p = 0.8818$)。今回、1日尿蛋白量のデータはネフローゼレベルの蛋白尿を呈した症例であっても持続的な大量蛋白尿であったかは定かではなく、急性一過性の蛋白尿であったかかもしれず、さらに、すでに虚血による障害が前景に出ているためと考えられた。

6. 腎機能(SUN, 1/Cre)について

先に間質線維化度と1/Creとの間に統計学的に相関関係があることを示したが、そのほかの因子との間には明確な相関を認めなかった。腎機能障害が間質障害度に最も左右される要素であることを示すとともに、動脈開存率

や糸球体の障害度とは直接相関しないという結果を示したことになるが、小動脈開存率(および全血管開存率)については間質線維化度との相関があるため、間質障害を介して間接的に動脈病変による虚血が腎機能障害に繋がる可能性は否定できない。

SUNについては統計学上有意な相関のある項目はなく、細動脈開存率、全血管開存率、間質線維化度との間にそれぞれ弱い相関傾向を示すにとどまったが、糸球体障害率との相関がみられなかった(SUN-糸球体障害度; $p = 0.6242$)という点では1/Creと同様であり、腎機能予後を決定する因子としては糸球体の障害よりも間質障害のほうがより重要性が高いと考えられた。

7. 血圧・急性尿細管障害について (Fig. 4c, d, Fig. 5)

今回解析対象とした25症例はいずれも悪性高血圧症の診断基準を充足しているものとしたため、腎生検前の少なくとも一時点において拡張期血圧130 mmHg以上の著明な高血圧状態であったが、今回の解析では腎生検前の血圧を採用した。したがって、腎生検時の血圧コントロールが十分であった症例と不十分であった症例とが認められたが、その結果として、今回の解析上有意差を認めたのは収縮期血圧、拡張期血圧ともに急性尿細管障害との間に相関

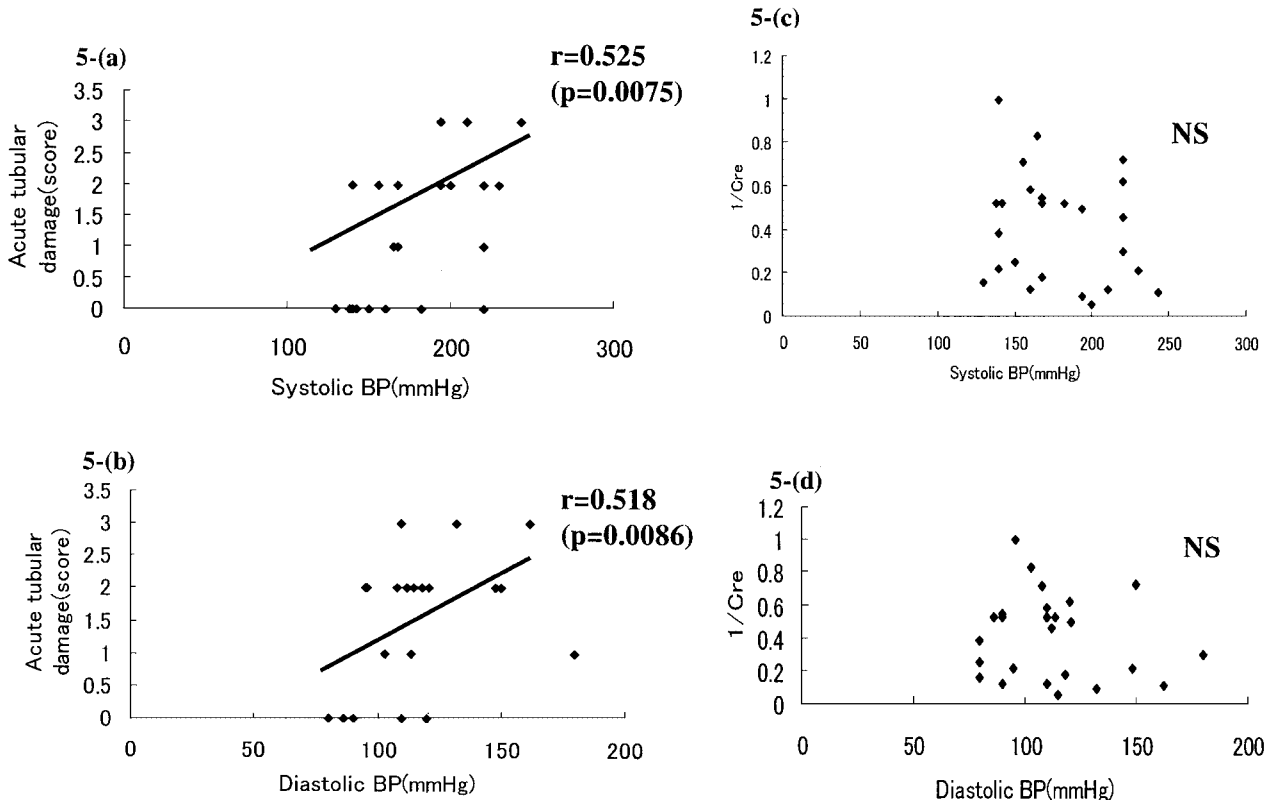


Fig. 5. Blood pressure

Systolic and diastolic blood pressures show strong correlation with acute tubular damage (a, b). On the other hand, blood pressure does not correlate with renal function (c, d).

があるということだった(収縮期血圧-急性尿細管障害; $p=0.0075$, Fig. 5a), 拡張期血圧-急性尿細管障害; $p=0.0086$, Fig. 5b)。一方で血圧と間質線維化度との間には有意な相関は認められておらず(収縮期血圧-間質線維化度; $p=0.3104$, Fig. 4c), 拡張期血圧-間質線維化度; $p=0.6573$, Fig. 4d), 尿細管の急性障害は血圧により影響を受けやすい因子であると考えられた。血圧と腎機能($1/Cre$)との間には直接的な相関関係は認めなかったが(収縮期血圧- $1/Cre$; $p=0.2889$, Fig. 5c, 拡張期血圧- $1/Cre$; $p=0.5001$, Fig. 5d), 先にあげたように, 間質線維化度が $1/Cre$ と有意に相関することと考え併せると, 臨床において徹底した血圧コントロールで急性尿細管障害を軽減し, 慢性変化である間質障害を最小限に抑えることで腎機能の悪化を抑制しうる可能性も示唆された。

結 語

悪性高血圧症による悪性腎硬化症 25 症例を対象に腎生検組織, 臨床所見について検討した。小動脈狭窄が強い症例ほど間質障害度が高度であり, $1/Cre$ に表わされる腎機

能は間質線維化度の高度な症例でより低下傾向が認められた。急性尿細管障害は収縮期血圧と拡張期血圧の双方と強い相関関係にあり, 慢性的な間質障害への進展が腎機能低下につながることを考え併せると, 血圧のコントロールが間接的に腎機能の予後に影響を与える可能性があることを示すと考えられた。悪性高血圧症においては速やかな降圧療法が腎保護に重要であることは自明であるが, 今回の検討はそれを組織学的に裏付けるものと考えられた。

文 献

- Bohle A, Mackensen-Haen S, von Gise H, et al. The consequences of tubulo-interstitial changes for renal function in glomerulopathies. A morphometric and cytological analysis. *Pathol Res Pract* 1990; 186: 135-144.
- 竹林茂夫. 腎血管の特殊性. *循環器科* 2000; 47: 1-7.
- 金子修三. 悪性高血圧の治療と腎予後. *臨床透析* 2005; 21(8): 1119-1126.
- Kitiyakara C, Guzman NJ. Malignant hypertension and hypertensive emergencies. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(1): 133-142.
- Akikusa B, Kondo Y, Irabu N, Shigematsu H. Renal vascular lesions in severe hypertension. *Acta Pathol Jpn* 1983; 33(2):

- 323-331.
6. Okada H, Strutz F, Danoff TM, et al. Possible mechanisms of renal fibrosis. *Contrib Nephrol* 1996 ; 118 : 147-154.
 7. Schainuck LI, Striker GE, Cutler RE, Benditt EP. Structural functional correlations in renal disease. II. The correlations. *Hum Pathol* 1970 ; 1 : 631-641.
 8. Marin R, Gorostidi M, Fernandez-Vega F, et al. Systemic and glomerular hypertension and progression of chronic renal disease : The dilemma of nephrosclerosis. *Kidney Int* 2005 ; 68 (Suppl 99) : S52-S56.
 9. Eddy AA. Molecular insights into renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 2495-2508.
 10. Okada H, Danoff TM, Kalluri R, et al. Early roll of FSP1 in epithelial-mesenchymal transformation. *Am J Physiol* 1997 ; 273 : 563-574.
 11. Schuttert JB, Liu MH, Gliem N, et al. Human renal fibroblasts derived from normal and fibrotic kidneys show differences in increase of extracellular matrix synthesis and cell proliferation upon angiotensin II exposure. *Pflugers Arch* 2003 ; 446 : 387-393.
 12. Truong LD, Farhood A, et al. Experimental chronic renal ischemia : morphologic and immunologic studies. *Kidney Int* 1992 ; 41 : 1676-1689.
 13. Bohle A, Muller GA, Wehrmann M, et al. Pathogenesis of chronic renal failure in the primary glomerulopathies, renal vasculopathies, and chronic interstitial nephritides. *Kidney Int* 1997 ; 49(Suppl 54) : S2-S9.
 14. 金田幸司, 柳瀬久美子, 木村祐三, 他. IgA 腎症における加齢的, 高血圧的血管障害の意義. *日腎会誌* 1990 ; 32(6) : 651-657.
 15. Noran CR. Malignant hypertension and other hypertensive crisis. In : Schrier RW (ed) *Disease of the kidney and urinary tract*, 7th ed. Philadelphia : Lippencott Williams and Wilkins, 2001 : 1513-1592.
 16. Keane WF. Proteinuria : Its clinical importance and role in progressive renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35(Suppl 1) : S97-S105.
 17. Remuzzi G, Bertani T, et al. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 1448-1456.
 18. Abbate M, Zoja C, Coma D, et al. In progressive nephropathies, overload of tubular cells with filtered proteins translates glomerular permeability dysfunction into cellular signals of interstitial inflammation. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 9 : 1213-1224.
 19. Largo R, Gomez-Garre D, Soto K, et al. Angiotensin-converting enzyme is upregulated in the proximal tubules of rat with intense proteinuria. *Hypertension* 1999 ; 33 : 732-739.
 20. 山崎康司, 槇野博史. Induction and inhibition of tubular epithelial cell activation. *腎と透析* 2001 ; 50 : 219-224.
 21. Lip GY, Beevers M, Beevers G. The failure of malignant hypertension decline : A survey of 24 years' experience in a multiracial population in England. *J Hypertens* 1994 ; 12 : 1297-1305.