

論文内容の要旨

Autopsy study examining non-chronic kidney disease
versus chronic kidney disease caused by
hypertensive-nephrosclerosis in elderly subjects

高齢者における腎機能正常群と高血圧性腎硬化症による
慢性腎臓病(CKD)症例の比較：病理解剖例を用いた検討

日本医科大学 解析人体病理学

研究生 山口 靖子

Clinical and Experimental Nephrology (2022)26:530-539

【背景】

高血圧性腎硬化症は、高血圧症を認めるが他の腎疾患はなく、尿所見がないか軽微な蛋白尿を呈する慢性腎臓病(CKD)で診断され、高齢化社会において増加している。加齢による腎変化(加齢腎)と高血圧性腎硬化症の腎病理の特徴は明らかにされていない。本研究の目的は高齢者の腎機能正常(加齢腎)群と高血圧性腎硬化症によるCKD群の腎病理の特徴を明らかにする。

【方法】

東京都健康長寿医療センターで1996年～2020年に病理解剖された2825例のうち、65歳以上で、全身性疾患による腎障害がなく、血尿を認めない105例を対象にした。各症例の光学顕微鏡バーチャルスライド標本を用い、腎皮質の厚さ(mm)、糸球体評価は糸球体硬化(虚脱型、solidified type)、びまん性糸球体虚脱、分節性糸球体硬化、糸球体肥大(直径 $>200\mu\text{m}$)を総糸球体の%で、また、間質線維化・尿細管萎縮(grade 0-4)、小動脈の内膜肥厚(内膜/中膜比)と細動脈硝子化(grade 0-4)を評価した。腎動脈病変や腎病変の程度と冠動脈や大動脈の動脈硬化の程度との関連についても評価した。

【結果】

105の剖検例は68-104歳で平均86.2歳、男性53例であった。高血圧症例は76例で降圧薬を内服していた。その内の44例が高血圧性腎硬化症によるCKD(平均eGFR $45.4\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)を呈していた。高齢者全体では、全節性糸球体硬化(17.4%)を認め、そのほぼ全てが虚脱型(17.2%)であった(solidified type: 0.2%)。びまん性糸球体虚脱(4.9%)や分節性糸球体硬化(1.0%)をわずかに認めた。

高血圧性腎硬化症CKD群(44例)は腎機能正常群(non-CKD群)(61例)と比較し、腎皮質の菲薄化(平均値; CKD群 vs non-CKD群: 3.8 vs 4.4 mm)($p<0.05$)、小動脈内膜中膜比(3.8 vs 2.5)、全節性糸球体硬化(22.7 vs 13.6%)、間質線維化・尿細管萎縮(grade 2.5 vs 1.7)が高度であった($p<0.01$)。これらの各病変は、病変同士が相関し($p<0.01$)、また腎機能の低下とも相関($p<0.01$)しており、動脈硬化、全節性糸球体硬化、間質線維化・尿細管萎縮が互いに関連し合いながら、CKDの腎機能の低下に関連していた。多変量解析では尿細管萎縮・間質線維化が独立して腎機能低下と関連していた($p<0.01$)。細動脈硝子化については腎機能正常症例においても高度であり、CKD症例と比較して有意差は認めなかった(grade 3.6 vs 3.5)。

冠動脈・大動脈の動脈硬化の程度は腎臓の動脈硬化の程度を含め腎病変との相関は認めなかった。腎機能正常群で高血圧のない29例とある32例を比較すると、高血圧のある症例で腎機能の低下を認め(eGFR: 109.5 vs 81.8, $p<0.05$)、全節性糸球体硬化(12.7 vs 14.5%)や内膜中膜比(2.4 vs 2.5)に有意差を認めず、間質線維化・尿細管萎縮(grade 1.5 vs 1.8)に有意差を認めた($p<0.01$)。

【考察】

本研究では加齢腎でも動脈硬化性腎硬化症でも、細動脈硝子化、小動脈内膜肥厚、虚脱型全節性糸球体硬化や間質線維化・尿細管萎縮の共通した腎病変が認められた。腎機能正常群では、細動脈硝子化や小動脈内膜肥厚を認めるものの、全節性糸球体硬化の程度が低く、正常尿細管・間質が保たれていた。しかし腎機能の低下した CKD 症例においては、小動脈内膜肥厚が高度になり、虚脱型糸球体硬化の増加や間質線維化・尿細管萎縮が高度になり、腎機能の低下が認められた。

腎臓内の動脈の動脈硬化と全身性の大動脈や冠動脈の動脈硬化の程度に相関がみられず、腎臓内の動脈に特有の動脈硬化病変の進展機序が存在することが示唆された。

高血圧症が間質線維化・尿細管萎縮の進行のリスクであることが報告されている。低酸素症が間質線維化・尿細管萎縮による腎機能低下の主要な原因であるという慢性低酸素仮説 chronic hypoxia hypothesis が考えられている。加齢腎と動脈硬化性腎硬化症では、共通した腎病変を認めるが、動脈硬化性腎硬化症では動脈硬化による慢性低酸素症が関連して、最終的には間質線維化・尿細管萎縮が増悪して腎機能が低下することが明らかになった。

【結語】

高齢者において腎機能の正常な加齢腎から高血圧性腎硬化症による腎機能低下（CKD）への進行は、小動脈の内膜肥厚からの慢性低酸素症による虚脱型全節性糸球体硬化、間質線維化・尿細管萎縮の増悪が関連している。尿細管萎縮・間質線維化は加齢腎から慢性腎臓病への進行における最も重要な下流因子である。