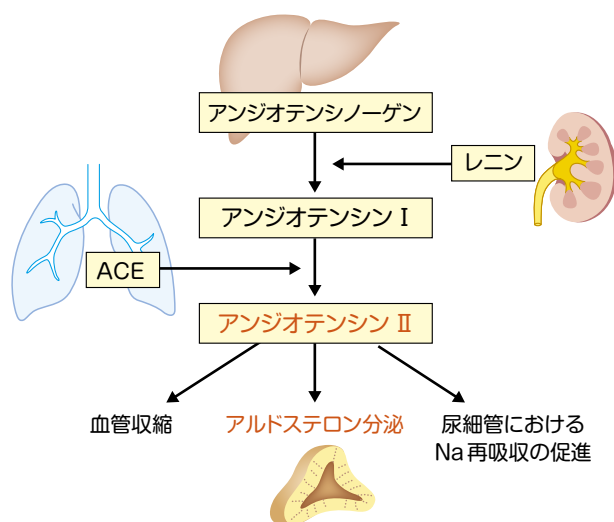


レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系

各臓器が協調して連鎖的に反応が進行する

- レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系は、生理学や腎臓病学だけでなく、循環器内科学、内分泌学など、各科の教科書に繰り返し登場してきます。全身血圧を規定するシステムの1つであり、臨床の現場で非常に重要だからです。
- この系は、下図のように複数の臓器が連携して進行するカスケード反応です。



- 腎臓の傍糸球体細胞で産生されたレニンは、肝臓由来の血中アンジオテンシノーゲンを分解してアンジオテンシン I に変換します。
- アンジオテンシン I は、さらにアンジオテンシン変換酵素 (ACE) によってアンジオテンシン II に変換されます。ACE は肺血管に豊富に存在します。
- アンジオテンシン II は、全身の血管平滑筋に存在する AT 受容体に作用して血管を収縮させ、血圧を上げる働きがあります。
- さらにアンジオテンシン II は、副腎皮質に作用してアルドステロン分泌を促進します。アルドステロンは尿細管に作用して Na 再吸収を促進し、その結果、有効循環血液量が増加して血圧が上昇します。

全身血圧が低下しても GFR は一定に保たれる

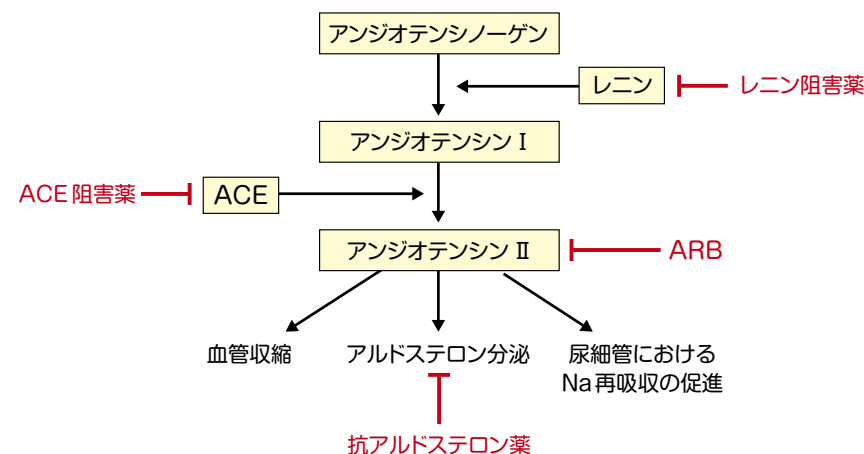
- 以上のシステムをレニン・アンジオテンシン系 (RAS) といいます。肝臓、肺、副腎、腎臓、血管平滑筋が協調して、体内の Na 量を維持し、血圧を正常に保つ働きがあるわけです。
- 腎臓において特徴的なことは、アンジオテンシン II は糸球体の輸入細動脈・輸出細動脈の両方を収縮させますが、輸出細動脈を収縮させる作用がより強いため、糸球体血圧は低下せず、GFR を維持することが可能です。つまり、レニン・アンジオテンシン系は、全身血圧が低下しても GFR を維持するためのシステムといえます。

レニン・アンジオテンシン系に作用する薬剤

- ということは、このシステムを抑制する薬剤が開発できれば、非常に強力な降圧薬となるわけです。最初に ACE 阻害薬が開発されました。その後アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)、アルドステロン阻害薬が登場し、最近ではレニン阻害薬も登場しています。

RAS 阻害薬の種類

- アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬
- アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)
- 抗アルドステロン薬
- 直接的レニン阻害薬

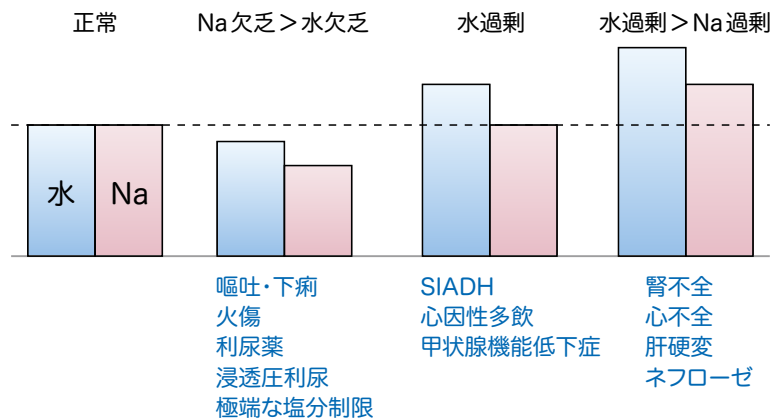


入院患者で最も多い電解質異常は？

- 入院患者さんに最も多くみられる電解質異常は**低 Na 血症**とされています。低 Na 血症にはいろいろな原因がありますが、腎不全やネフローゼ症候群もその1つです。
- 低 Na 血症の患者さんを診たとき、「Na 不足だから、塩分を負荷しよう」と安易に考えてはいけません。低 Na 血症は、単に体内の Na が不足している状態ではなく、体液量に対する体内 Na 量の相対的な割合が低いために起こっているからです。体内 Na 量が多くても、それ以上に体液量が多ければ低 Na 血症になります。

低ナトリウム血症の分類

- 低 Na 血症は、下図のように3つのタイプに分類できます。教科書には疾患の頻度が記されていないため、どれも同様に起こりうると思われがちですが、臨床的に多いのは、右端の**[水過剰 > Na 過剰]**のタイプです。



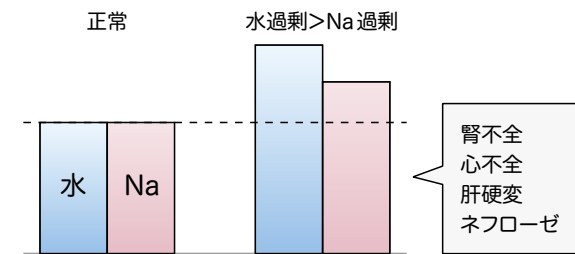
- 低 Na 血症をみたら、まずは右端のタイプをチェックして、該当しなければ他の原因を精査していくという順番でよいと思います。

低ナトリウム血症は、頻度の高い原因疾患からチェックしよう

- 低 Na 血症の原因を教科書で調べるとたくさんの疾患や病態が出てきます。でも、臨床的に経験するのは限られています。

[水過剰 > Na 過剰] タイプ

- おそらく、臨床ではこのタイプの低 Na 血症が最も多いでしょう。原因としては**腎不全、心不全、肝硬変、ネフローゼ**などです。

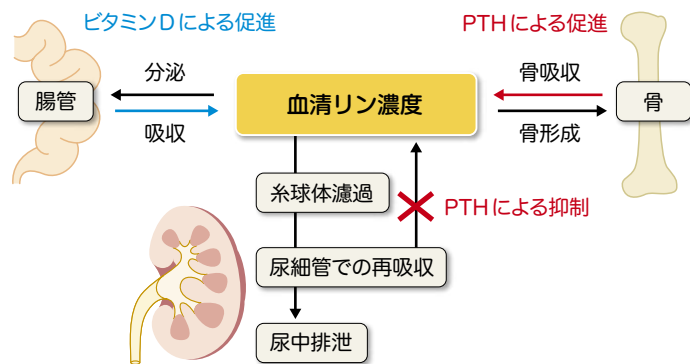


- 心不全では、心拍出量の低下により有効循環血液量が減少します。肝硬変では、腹腔内静脈うっ滞のため有効循環血液量が減少します。有効循環血液量の減少は、レニン・アンジオテンシン系を活性化して腎での Na 再吸収を引き起こします。その結果、**Na 貯留**による浮腫を生じます。
- このとき、ADH 分泌も増加して水再吸収が増えるため、水貯留による低 Na 血症を生じます。
- さらに、口渴によって水分摂取も増えるため、水貯留による低 Na 血症が遷延しやすいと考えられています。
- このように体内の Na 量が多くても、それ以上に体液量が多いために低 Na 血症になっているわけです。肝臓、腎臓、心臓に異常がなければ、他のタイプを精査します。

腎機能が低下すると高リン血症をきたす

血清リン濃度の調節機構

- 血清リン濃度は、カルシウムの場合と同様に、腸管（経口摂取）、腎臓（尿中排泄）、骨（貯蔵）のバランスによって規定されています。体内のリンの約80%はリン酸カルシウムとして骨に貯蔵されています。
- 血清リン濃度の調節においても、活性型ビタミンDとPTHが重要な役割を果たしています。



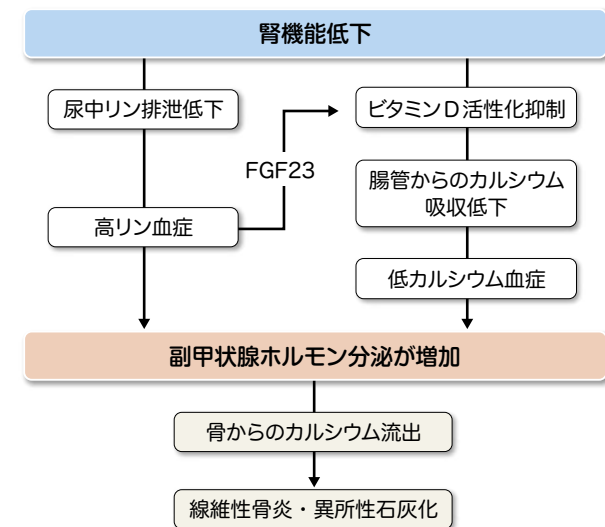
PTH、ビタミンDの作用

- PTHは骨吸収を促進し、カルシウムとリン酸を骨から遊離します。また、腎尿細管でのリン再吸収を抑制して、尿中リン排泄を増加させます。腎臓からの排泄が骨吸収を上回るため、血清リンは減少します。
- 活性型ビタミンDはカルシウムだけでなく、リンについても腸管からの吸収を促進します。また、PTHの骨吸収作用を増強します。
- まとめると、こうなります。

	血清Ca濃度	血清リン濃度
PTH	↑	↓
活性型ビタミンD	↑	↑

慢性腎不全で高リン血症をきたす機序

- 腎機能の低下とともに、糸球体で濾過されるリンの量は減少し、リンが血中に蓄積します。GFRが30mL/min以下になると血清リン濃度が上昇するとされています。
- 血清リン濃度の上昇は、骨芽細胞におけるFGF23 (fibroblast growth factor 23) の分泌を増加させます。FGF23は、近位尿細管に存在する1 α 水酸化酵素の活性を阻害します。活性型ビタミンDの産生を抑制し、腸管からのリン吸収を減らすことで高リン血症を是正しようとするのです。これは同時に低カルシウム血症を引き起こします。
- 低カルシウム血症に反応して、副甲状腺ではPTHの分泌が亢進します。しかし、腎臓からのリン排泄が十分でないのに、骨吸収が増大するため、結果的に血中に供給されるリンの量が増えてしまいます。



- こうして慢性腎不全では高リン・低カルシウム血症が持続するために、副甲状腺が刺激され続け、二次性副甲状腺機能亢進症をきたします。

二次性副甲状腺機能亢進症の症状

- 線維性骨炎、骨軟化症（病的骨折、骨変形）→ 266 ページ
- 異所性石灰化（動脈硬化、心臓弁膜症、関節炎）
- 筋力低下、かゆみ、イライラなど

腎臓による酸塩基バランスの調節

- まずは酸塩基バランスについて復習しましょう。

pH の正常値 = 7.40 ± 0.05

- 血液の pH を下げる方向に働く病態 …………… アシドーシス
- 血液の pH を上げる方向に働く病態 …………… アルカローシス
- 血液の pH が 7.35 以下になっている状態 …… アシデミア (酸血症)
- 血液の pH が 7.45 以上になっている状態 …… アルカレミア (アルカリ血症)

ヘンダーソン・ハッセルバルヒの式

- pH を求める計算式です。

$$pH = 6.1 + \log \frac{HCO_3^-}{0.03 \times PaCO_2}$$

→ 主として代謝因子
→ 主として呼吸因子

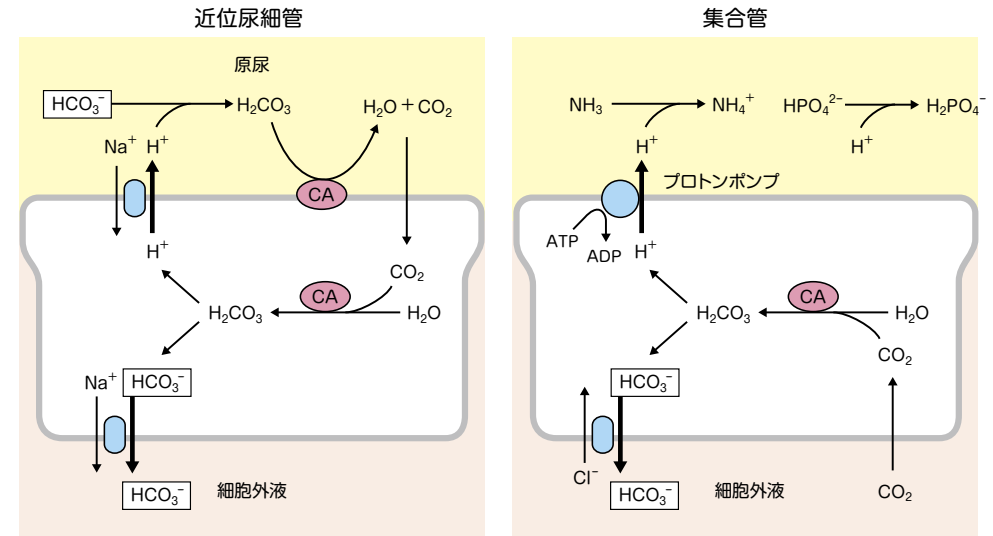
- HCO₃⁻ (重炭酸イオン) は、腎臓で作られます。CO₂ (二酸化炭素) は、呼吸により調整されます。この式を見ると、pH は腎臓と肺によって調整されていることがよくわかります。
- 代謝性の異常では HCO₃⁻ が変化し、呼吸性の異常では PaCO₂ がまず変化します。

pH < 7.35	HCO ₃ ⁻ 減少	代謝性アシドーシス
	PaCO ₂ 上昇	呼吸性アシドーシス
pH > 7.45	HCO ₃ ⁻ 増加	代謝性アルカローシス
	PaCO ₂ 低下	呼吸性アルカローシス

腎臓は尿を酸性化することで体液の pH を調節している

- 腎臓における体液の pH 調節は、近位尿細管と集合管で行われています。

- 近位尿細管 → 糸球体で濾過された HCO₃⁻ の再吸収
- 集合管 → H⁺ の排泄とそれに伴う HCO₃⁻ の新生



- いずれの反応も、炭酸脱水酵素 (carbonic anhydrase : CA) の働きにより H⁺ を生成し、尿中に分泌します。結果として尿の pH は下がり、血液の pH は上がります。

腎機能が低下すると尿中に酸を排泄できなくなる

- 腎不全になると尿の酸性化が障害され、代謝性アシドーシスをきたします。
- 代謝性アシドーシスは、有機酸が蓄積するタイプと、H⁺ が負荷されたタイプの 2 種類に分けられますが、慢性腎不全は前者に該当します。

代謝性アシドーシスの種類

- 有機酸が蓄積 …………… 慢性腎不全
- H⁺ が負荷 …………… 下痢、尿細管アシドーシス

IgA 腎症の発症パターン

- ◆ IgA 腎症は日本人で最も多い慢性糸球体腎炎です。
- ◆ 若年者に多く、症状としては血尿が主体となりますが、その発症パターンは様々です。自験例の中から、いくつか症例を紹介しましょう。

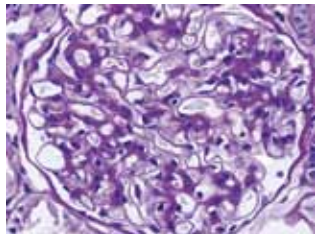
健診で血尿と蛋白尿を指摘

Case study

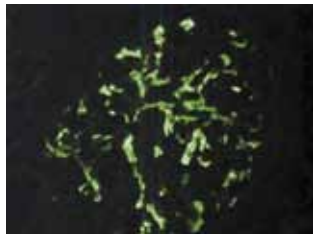
【症例】 30代女性。自覚症状は特になし。数年前から健康診断で尿蛋白と尿潜血を指摘されている。血圧 106/70mmHg
尿検査：蛋白(2+)、尿潜血(2+)、尿蛋白/尿Cr比 2.1
血液生化学検査：TP 7.2g/dL、Alb 3.9g/dL、T-chol 202mg/dL、
BUN 15mg/dL、血清Cr 0.70mg/dL

- ◆ 成人女性で、尿潜血・尿蛋白ともに陽性ですが、自覚症状はなく、血圧は正常、血清クレアチニン値も正常範囲です。臨床症候分類は**無症候性血尿・蛋白尿**になります。
- ◆ 蛋白尿が出ていると将来妊娠・出産のときに**妊娠高血圧**のリスクになります。挙児希望のある方でしたので、腎生検による組織診断をしておいた方がよい旨を説明しました。
- ◆ 入院して腎生検を行ったところ、組織診断はIgA腎症でした。ステロイド治療を開始し、特に副作用を認めずに経過して、2ヵ月後に尿蛋白は陰性化しました。

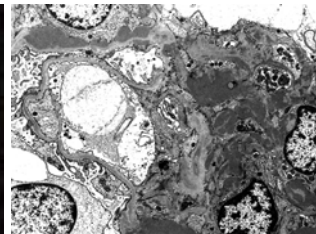
PAS 染色



IgA 蛍光染色



電顕写真



上気道炎後、突然の肉眼的血尿

Case study

【症例】 30代女性。2日前から38.6°Cの発熱と感冒様症状あり。今朝、コーヒー色の尿が出たため、心配になり来院した。血圧 112/80mmHg
尿検査：尿蛋白(2+)、尿潜血(4+)、定量：未測定
血液生化学検査：TP 7.8g/dL、Alb 4.2g/dL、T-chol 226mg/dL、
BUN 23mg/dL、血清Cr 1.12mg/dL

- ◆ 成人女性で突然の肉眼的血尿を認めた症例です。血清クレアチニン値が1.12mg/dLと女性にしてはやや高いので、おそらく糸球体濾過量(GFR)が低下しています。
- ◆ 臨床症候分類は**急性腎炎症候群**に相当します。上気道炎に合併する肉眼的血尿は、IgA腎症によくみられる症状です。
- ◆ 入院して腎生検を行ったところ、組織診断はIgA腎症(予後良好群)でした。ステロイド治療を開始し、外来フォローとなりました。その後、尿蛋白は陰性化しましたが、尿潜血のみ陽性が持続しています。
- ◆ 肉眼的血尿をみるとびっくりしますが、IgA腎症の長期予後に影響することはないようです。

年月をかけて腎機能が低下

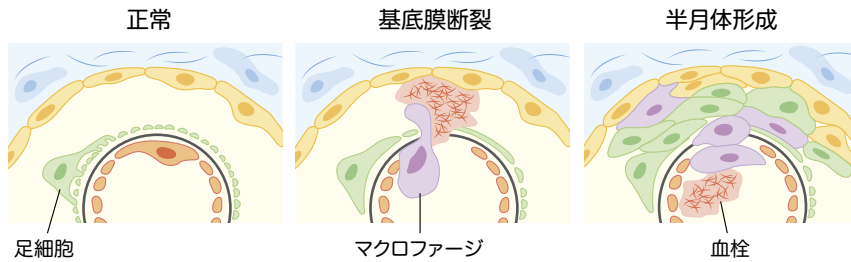
Case study

【症例】 40代女性。10年前に職場健診で蛋白尿と血尿を指摘された。その後、前医に通院するようになったが、特に症状もなく「腎機能は正常だから大丈夫」と言われて経過観察されていた。昨年の健診で血清クレアチニン 1.32mg/dLと悪化を認めたため「そろそろ腎臓専門医に診てもらおう」ということになり当科紹介となった。血圧 145/76mmHg
尿検査：尿蛋白(2+)、尿潜血(1+)
血液生化学検査：BUN 34mg/dL、Cr 1.72mg/dL

- ◆ 検尿異常は以前から指摘されていましたが、精査することなく経過観察されていた症例です。臨床症候分類は**慢性腎炎症候群**に相当します。
- ◆ 入院して腎生検を施行したところ、IgA腎症(予後不良群)との診断になりました。

半月体形成性糸球体腎炎

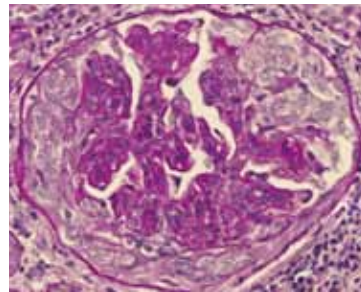
- 半月体形成性糸球体腎炎は、臨床症候分類で**急速進行性糸球体腎炎**を呈する症例で最も多く認められる病理所見です。糸球体が徐々に壊され、腎不全に陥ってしまう病気です。
- 基底膜の断裂をきっかけに、ポウマン囊上皮細胞、糸球体上皮細胞、マクロファージが増殖して**半月体**を形成し、尿の通路を閉塞させることによって糸球体濾過の機能不全を引き起こします。



(Comprehensive Clinical Nephrology, Saunders, 2014, p190 より改変)

- 半月体を有する糸球体は、どうみても濾過機能はなさそうです。

PAS 染色 (半月体)



大きく 3 種類に分けられる

- 半月体形成性糸球体腎炎は、腎生検で半月体を認めるという病理診断名です。その原因はいろいろあって、発症メカニズムも様々です。

半月体形成性糸球体腎炎の種類と発症機序

- 抗 GBM 抗体型腎炎**
抗 GBM 抗体が糸球体基底膜を破壊 → 炎症を惹起 → 半月体形成
- 免疫複合体型腎炎**
免疫複合体が糸球体に沈着 → 炎症を惹起 → 半月体形成
- ANCA 関連腎炎**
ANCA を介した腎臓の血管炎 (糸球体の炎症) → 半月体形成

- 上記のうち、**免疫複合体型腎炎**というのは、「免疫複合体の沈着によって発症する腎炎」の総称です。活動性の亢進した IgA 腎症、膜性増殖性糸球体腎炎、膜性腎症、紫斑病性腎炎、ループス腎炎、溶連菌感染後糸球体腎炎、クリオグロブリン血症などが含まれます。

免疫グロブリンの沈着パターンで 3 種類を区別できる

- 蛍光抗体法による免疫グロブリンの沈着様式 (74 ページ) により、上記の 3 種類を区別することができます。

免疫グロブリンの沈着パターン

- 線状 (linear)** 抗 GBM 抗体型腎炎
- 顆粒状 (granular)** 免疫複合体型腎炎
- 沈着がほとんどない (pauci-immune)** ANCA 関連腎炎

- Pauci* はラテン語です。英語では little、few を意味します。
- 線状パターンも顆粒状パターンも **IgG** の基底膜への沈着を意味し、その染まり方の違いを表現していますが、沈着に至る機序は全く違います。
- 線状**パターンは抗 GBM 抗体型腎炎で認められます。糸球体基底膜を構成する IV 型コラーゲンに対する自己抗体 (**抗 GBM 抗体**) が産生され、これが直接基底膜を抗原として認識し、結合して破壊します。ですから線状に染まるわけです。
- 抗 GBM 抗体型腎炎には、単独で急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) を呈する場合と、RPGN に加えて肺泡出血を認める場合があります。後者は **Goodpasture 症候群** と呼ばれます。

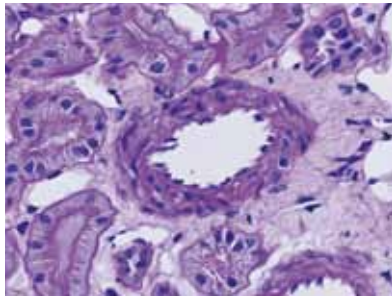
RPGN + 抗 GBM 抗体陽性 + 肺泡出血 = **Goodpasture 症候群**

- 顆粒状**パターンは、血中に**免疫複合体** (circulating immune complex) が形成される腎炎で認められます。免疫複合体が基底膜に沈着して炎症を惹起します。この場合は、個々の免疫複合体が顆粒状に認められます。
- Pauci-immune** パターンが最も高頻度です。大部分は抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody : ANCA) が陽性の ANCA 関連腎炎です。ANCA 関連血管炎の腎症状として現れることが多いです。

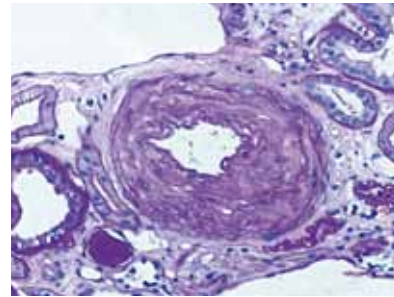
腎硬化症（腎臓の動脈硬化の終末像）

- ◆ **腎硬化症**は**高血圧性腎硬化症**とも呼ばれ、持続する高血圧のために腎臓の小・細動脈の硬化性病変を生じ、糸球体に障害をきたす病態です。
- ◆ 血管病変としては、輸入細動脈の硝子様変化や小葉間動脈の中膜平滑筋障害を伴う**内膜肥厚**がみられ、いずれも血管腔の狭小化を生じます。腎生検像（PAS染色）で血管の断面を見てみると、微小変化型ネフローゼ症候群と比べ、腎硬化症では明らかに内膜が肥厚しています。

微小変化型ネフローゼ



腎硬化症



- ◆ 典型例では**長期の高血圧歴**、**高血圧性網膜症**、**左室肥大**を認めます。主に病歴と臨床症候から診断され、腎機能障害の進行速度は比較的緩やかです。

腎硬化症の特徴

- 蛋白尿は軽度（通常、1g/日以下）
 - 血尿は伴わないことが多い
 - 浮腫は認めないことが多い
 - 高尿酸血症を伴うことが多い
 - 典型例では両側の腎萎縮を認める
-
- ◆ 病理所見上、小葉間動脈から輸入細動脈に動脈硬化性変化を認めます。また、虚血性障害による全節性糸球体硬化を巣状に認め、周囲の間質には炎症性細胞浸潤や線維化を伴います。糸球体の病変は、血管狭窄による虚血性変化と糸球体高血圧により生じると考えられています。
 - ◆ 治療の中心は**血圧管理**です。降圧目標はCKDと同様（130/80mmHg未満）です。蛋白尿を伴う場合には、ACE阻害薬やARBを用いることが多いです。

悪性高血圧症

- ◆ 高血圧症は**サイレントキラー**と言われるように、通常は自覚症状がなく、10年から20年経過した後に様々な合併症がみられるようになります。
- ◆ ところが、腎臓専門外来で診療していると、ときどき次のような患者さんが紹介されてきます。

Case study 視力障害をきっかけに判明した高血圧と腎障害

【症例】 30代女性。最近、物がぼやけるのを自覚して眼科を受診した。眼底出血と乳頭浮腫あり。血圧200/110mmHg
血清Cr 1.87mg/dL、蛋白尿（2+）、血尿（-）

- ◆ この症例のように**著明な血圧上昇**により、脳、心臓、腎臓などの臓器障害をきたし、網膜出血、乳頭浮腫など眼底に高度の病変を示す病態を**悪性高血圧**といいます。放っておくと1年以内に命に関わるほど重症化するケースもあります。

高血圧患者を診たら、必ず眼底を調べる

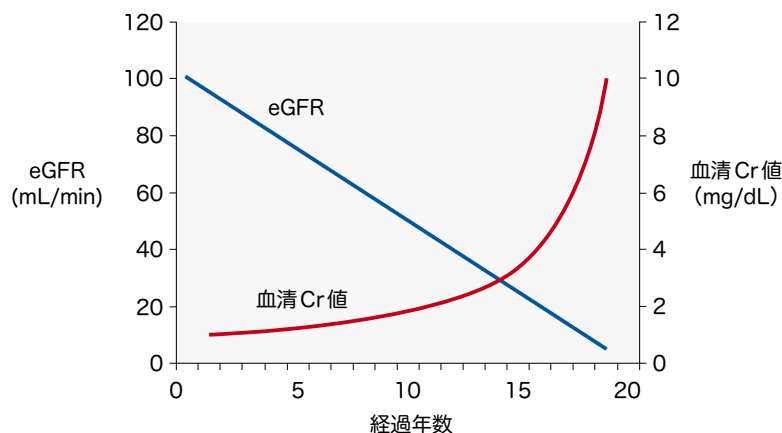
- ◆ 高血圧患者さんを診たら、必ず眼科受診を勧めます。なぜなら、眼底所見が非常に重要だからです。
- ◆ 眼底の血管は唯一、**動脈硬化の程度を直接観察できる場所**です。眼底の血管を観察することによって全身、特に脳血管の動脈硬化の程度を推測することができます。
- ◆ 眼底所見は**Keith-Wagener分類**で評価されます。

Keith-Wagener (KW) 分類

- **I度**：細動脈の狭細と効果が軽度 → **高血圧**の存在を示唆
- **II度**：細動脈の狭細と効果が強い → **動脈硬化**の存在を示唆
- **III度**：出血、白斑 → **心疾患**や**腎疾患**のリスクが高いことを示唆
- **IV度**：乳頭浮腫 → **脳血管障害**のリスクが高いことを示唆

腎不全に伴う血清 Cr 値の推移

- 慢性腎不全は徐々に進行する病態ですが、血清クレアチニン (Cr) 値や eGFR は腎機能の低下とともにどのような変化を示すのでしょうか。
- 下のグラフは、腎不全における血清 Cr 値と eGFR の推移を示しています。縦軸は腎機能、横軸は経過年数を表しています。



- 何らかの腎炎を発症し、治療が奏効せず蛋白尿が持続すると、徐々に腎障害が進行していきます。このとき、血清 Cr 値はグラフのようなパターンをたどります。つまり、2.00mg/dL くらいまではほとんど変わらず、2.00mg/dL を超えると急に上昇してくるということです。急に悪くなっているように見えますが、これが腎不全のときの通常のパターンです。

グラフから読み取れる腎臓病の特性は？

- 第1に、腎臓病は慢性疾患であるということです。横軸の単位は「日」でもなく「月」でもなく、「年」です。つまり、腎障害はものすごく時間をかけて、ゆっくりゆっくり進行するということです。
- 腎臓病治療の難しい点はここにあります。つまり、何らかの治療を開始しても「腎機能が良くなっているのか」「腎機能の低下を抑制できているのか」が血清 Cr 値の変化だけではなかなか判断が難しいということです。
- 第2に、腎機能はいったん悪くなると悪化の一途をたどるということです。グラフの eGFR の値は、いったん悪化傾向を示すとそのまま右肩下がりの直

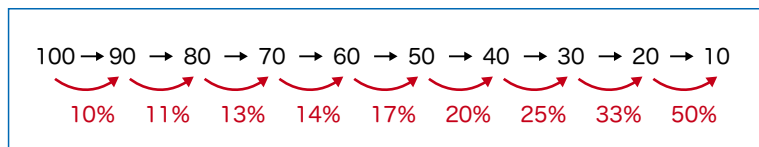
線を描きます。この傾きをゆるやかにするために腎不全の治療を行います。

- 第3に、腎機能が相当悪くならないと血清 Cr 値は上昇しないということです。言い方を換えれば、慢性腎不全の末期になって初めて血清 Cr 値は上昇するともいえます。

eGFR 変化率

- 腎障害が進むと徐々に eGFR は低下します。グラフを見ても、ほぼ直線的に低下していることがわかります。ところが、腎障害が進行しても血清 Cr 値はそれほど変化しません。eGFR が 30mL/min 以下になって初めて上昇傾向を示します。
- 血清 Cr 値が正常値を超えてきた時点で、すでに腎機能は相当悪くなっていると判断した方がよさそうです。血清 Cr 値は簡便かつ有用ですが、非常に感度が鈍い指標ということです。
- eGFR は一定の割合で低下しているように見えますが、実は残存腎機能に対する腎機能低下の割合は、腎障害の進行とともに大きくなっています。

eGFR の推移と変化率



- この **eGFR 変化率** をグラフにすると下のようになります。血清 Cr 値とほぼ同じ推移を示しています。慢性腎不全の末期に急激に血清 Cr 値が上昇するのに見えるのは、このためです。

