

腎硬化症が透析導入の原疾患として急増

日本の透析患者数は2016年末で約33万人に上る¹⁾。これらの慢性血液透析患者の原疾患のうち、腎硬化症は、糖尿病性腎症(38.8%)、慢性糸球体腎炎(28.8%)に次いで第3位(9.9%)の比率を占める。慢性糸球体腎炎による透析導入患者数が経年的に減少しつつあるのに対し、糖尿病性腎症や腎硬化症による導入患者数は増加し続けており、特に腎硬化症の占める割合は、2006年の9.4%に対して2016年では14.2%と、直近10年間で著しく増加している(図1)。

腎硬化症の病態進展に対して加齢や生活習慣病の関与は大きく、約4,300万人とも推定される高血圧患者が存在し、今後さらに高齢化が進むわが国において、その対策の確立は急務である。本項では、高血圧性腎硬化症の現況について疫学的なエビデンスを中心に概説する。

概念・診断

高血圧性腎硬化症は一定期間の高血圧曝露によって引き起こされる動脈硬化性血管病変を基盤病態とした腎機能障害の総称であり、発症形式より悪性腎硬化症と良性腎硬化症に大別される。悪性腎硬化症においては、急激な血圧上昇によって刺激されたレニン・アンジオテンシン系(RAS)によってもたらされるさらなる血圧上昇と

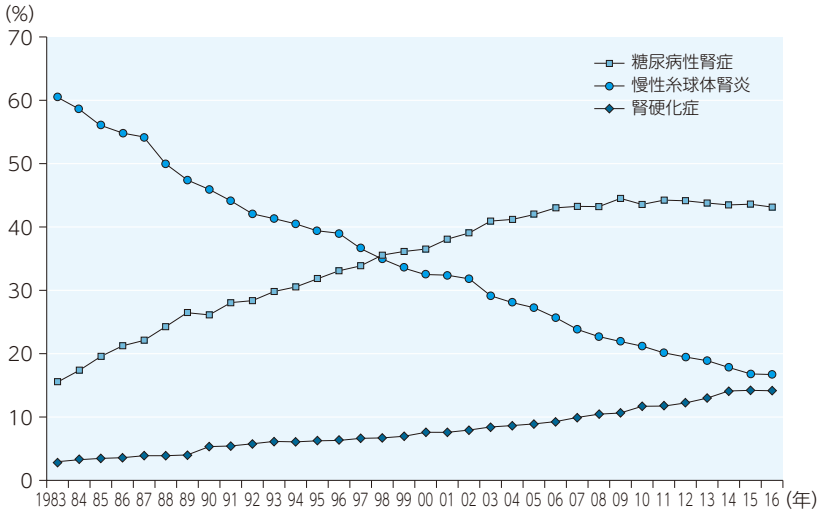


図1 ● 新規透析導入患者の主要原疾患の推移 (文献1より引用改変)

いう悪循環が形成され、急速に進行する腎機能障害や乳頭浮腫、脳血管障害、心不全などの重篤な臨床症候を呈する。一方、良性腎硬化症は加齢や長期間の高血圧曝露によって、比較的緩徐に進行する腎機能障害を主徴とする軽度な臨床経過を呈し、本項において概説する「腎硬化症」は、主に良性腎硬化症を指す。

腎硬化症の診断が腎生検によって確定される機会は少なく、長期にわたる高血圧曝露期間を伴い、かつ上記のような典型的な臨床症候を伴う症例において、他の腎疾患の合併が除外される場合に「腎硬化症」との診断がなされることが多い。アフリカ系アメリカ人の腎硬化症患者を対象とした大規模臨床試験である African American Study of Kidney Disease (AASK) では、このような臨床的な診断基準の妥当性が腎生検による組織所見との対比によって検証された²⁾。本試験における腎硬化症の臨床診断は「長期間の高血圧を伴う中等度腎機能障害 [GFR (糸球体濾過量) 25 ~ 70 mL/min/1.73m²] を有し、かつ高度の蛋白尿 (2g/day以上) や

糖尿病，免疫複合体病などのほかの腎疾患合併がない患者」という基準に基づいて決定された。腎生検を施行された39症例のうち38症例(97%)に動脈硬化所見を認め，糸球体全節性硬化，細動脈硬化，間質線維化の程度が血清クレアチニン(sCr)値と有意に相関していることが明らかとなった。

一方，「良性腎硬化症」の臨床診断を受けた136名の患者に対して，腎生検を含めた徹底的な診断調査を行った研究では，コレステロール塞栓症症例が29.4%，腎血管性高血圧症例が26.5%を占め，腎硬化症は44.1%にすぎなかったことも報告されている³⁾。

これらの疫学調査成績より，長期の高血圧歴を有し，高度蛋白尿を伴わない腎機能障害における「高血圧性腎硬化症」の臨床診断に関しては，組織学的にも一定の妥当性が裏づけられるものの，他疾患の除外は容易ではなく，慎重な除外診断が必要であることが示唆される。

疫学

日本の高血圧患者数は約4,300万人と推計されており，そのうち70歳以上の高齢者が35.4%を占める⁴⁾。降圧薬服用率は50歳以上の各年代，いずれにおいても時代とともに向上しているものの，適切な血圧コントロールの管理達成率は男性で約3割，女性で約4割程度にとどまり，いまだ改善の余地がある⁴⁾。腎硬化症に関する系統的な疫学調査は行われておらず，正確な有病率や発症率は不明である。

腎機能障害以外に特異的な診断手段に乏しいことから，軽症例が見逃されていることも想定され，高血圧集団において相当の頻度で本症が潜在している可能性がある。腎・高血圧専門施設で加療を受けている保存期慢性腎臓病(chronic kidney disease; CKD)患

者集団に占める腎硬化症の割合については、ドイツの大規模コホートである German Chronic Kidney Disease (GCKD) コホート⁵⁾ や日本の宮城長陵CKD研究⁶⁾において、それぞれ23.0%、17.0%と報告されており、慢性糸球体腎炎や糖尿病と並んで大きな割合を占めている。

著者らが北部九州医療圏12施設において実施している保存期CKD患者の縦断的追跡研究[福岡腎臓病データベース研究 (Fukuoka Kidney disease Registry; FKR)]⁷⁾では、692/3,396名(20.4%)が原疾患として腎硬化症の臨床診断を受け、そのうち腎生検による組織診断は24/700名(3.4%)にとどまった(図2)。生検による組織診断率はGCKDコホートにおいて7.8%、長陵研究で21.4%と研究グループ間の差異が大きく、生検実施の適応判断など診療プラクティスの違いに大きく依存している可能性が示唆された。

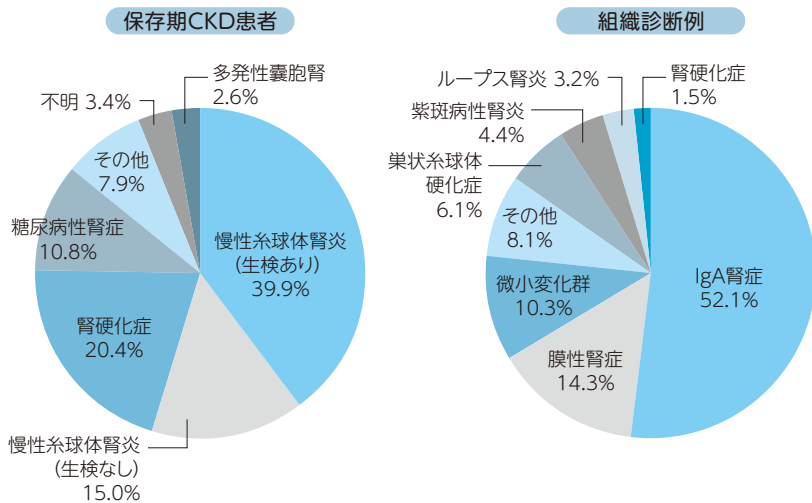


図2 ● 腎臓専門施設通院中のCKD患者に占める腎硬化症の割合 [FKR研究(未発表の内容)]

腎硬化症とは

腎硬化症とは、高血圧の持続によって起こる腎臓の血管病変、およびそれに伴う腎実質の硬化・線維化を包含する病態の総称であり、従来、比較的緩徐な経過をたどる良性腎硬化症と、急速な腎機能低下を呈する悪性腎硬化症に分類されている。我々が日常的に高頻度で遭遇するのは前者の良性腎硬化症であり、本項では主として良性腎硬化症を念頭にその診断の要点を述べていくが、臨床的に重要度の高い悪性高血圧についても解説を加える。

腎硬化症の臨床的診断フローチャート

腎硬化症の診断にあたっては、腎生検により病理組織学的に確定診断を得ることが理想的であるが、多くの症例では蛋白尿、血尿などの尿異常が軽微であり、なおかつ長期間にわたる高血圧病歴などから、実際には腎生検を施行されないまま「腎硬化症の可能性が高い」という臨床的な判断のもとに診療されていることが多い。また、それ以外でも様々な医学的理由や社会的背景により腎生検の実施が困難な場合があり、最終的には除外診断的な位置づけになっていることも少なくない。このような状況は日本のみにとどまるものではなく、欧米においても、尿所見が正常ないしは軽微な異常にとどまる腎機能障害例で、なおかつほかの腎疾患の可能性が否定できる場合には、それをもって「腎硬化症」という臨床的診断を下している

のが一般的な対応になっている¹⁾。

ただし、その臨床的診断に関する基準は明文化されておらず、症例ごとに各担当医が自らの基準で判断しているケースも少なくないと思われる。そのような状況をふまえて、2012年から2014年にかけて厚生労働科学研究費補助金事業により進められた「糖尿病性腎症ならびに腎硬化症の診断水準向上と重症化防止にむけた調査・研究」において、高血圧性腎硬化症の臨床的診断フローチャート(図1)、および病理学的定義(表1)が作成された^{2)~4)}。このフローチャートと定義を用いることにより、高血圧の罹病歴や高血圧性眼底所見に加えて、腎萎縮の有無・程度や腎輪郭などの形態像を含む

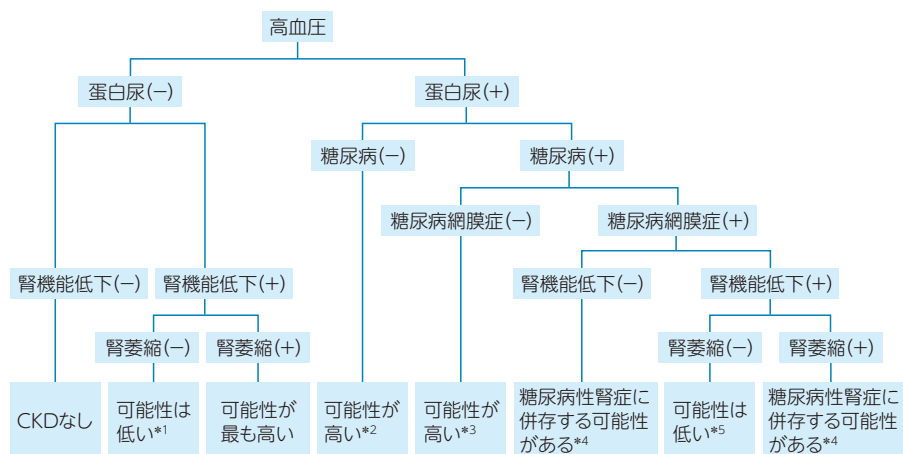


図1 ● 高血圧性腎硬化症の臨床的診断フローチャート

補足1：高血圧罹病期間や高血圧性眼底所見も参考にする。

補足2：高血圧性腎硬化症では検尿異常を認めることが少ないが、高度蛋白尿を呈することもある。

補足3：腎機能低下は、eGFR(推算糸球体濾過量)60mL/min/1.73m²未満を目安とする。

補足4：腎萎縮は、エコー検査やCT検査などの画像診断により、皮質の菲薄化、表面凹凸、エコー輝度の上昇などを参考に判断する。

*1 他の腎疾患の可能性が高いが、高血圧性腎硬化症も否定できない。

*2 他の非糖尿病性腎疾患が併存する可能性がある。

*3 他の非糖尿病性腎疾患が併存する可能性があり、糖尿病性腎症も否定できない。

*4 糖尿病性腎症の可能性が高いが、高血圧性腎硬化症を含む非糖尿病性腎疾患が併存する可能性がある。

*5 糖尿病性腎症の可能性が最も高いが、高血圧性腎硬化症を含む非糖尿病性腎疾患も否定できない。

(文献4より引用)

表1 ● 腎生検時の臨床的背景

高血圧性腎硬化症は、高血圧を主体とする病理学的所見を呈し、臨床的ならびに病理学的に他の疾患を除外できるものをいう。

注1：高血圧基準値は診察室血圧値が140/90mmHg以上とする。

注2：腎病理所見では、特徴的な光学顕微鏡的所見として、全節性硬化、細動脈硝子化、動脈硬化（小動脈以上（小葉間動脈、弓状動脈）の血管内膜肥厚）、間質線維化・尿細管萎縮を認める。

注3：病理学的所見が得られない場合は、高血圧性腎硬化症の臨床的診断フローチャートを参考にする。

注4：高血圧罹病期間や高血圧性眼底所見も参考にする。

注5：診断に苦慮する場合は、専門医に相談することを推奨する。

注6：高血圧を伴わない場合でも、加齢や虚血により腎硬化症を呈することがある。
(文献4をもとに作成)

各種臨床所見を確認しながら、高血圧性腎硬化症の臨床的な診断が可能になる。

以下、臨床的・病理学的な特徴を中心に、良性腎硬化症と悪性腎硬化症にわけて診断の要点を述べていく。

良性腎硬化症の診断

良性腎硬化症の臨床的特徴として、①高齢者に多い、②病歴上、尿異常や腎機能障害が指摘される以前から高血圧を指摘されている、③心電図異常、頸動脈硬化、脈波伝播速度 (pulse wave velocity) や足関節/上腕血圧比 (ankle brachial index) など各種心血管系検査の異常が認められることが多い、④眼底に高血圧性変化が認められる、⑤尿蛋白は陰性であるか認めても軽度（通常は1g/day未満）であり、血尿も認めないことが多い、⑥尿沈渣所見も軽い、⑦腎超音波検査やCT検査で両腎表面の凹凸不整が認められることが多い、⑧進行すると両腎サイズの萎縮や、超音波検査で腎実質エコー輝度の上昇が認められる、⑨腎機能障害の進行は緩徐、⑩原発性糸球体疾患や、腎硬化症以外の二次性腎疾患を示

唆する臨床所見に乏しい、等々が挙げられる。

ただし、良性腎硬化症であっても、1日1g以上の蛋白尿、あるいはネフローゼ領域の高度蛋白尿を示す症例が報告されている⁵⁾⁶⁾。そのような例では、ある程度以上の糸球体硬化に伴って、その代償機序として残存糸球体が形態的に肥大するとともに機能的にも糸球体高血圧・過剰濾過を呈していることが想定され、その結果、悪循環が亢進して腎機能障害がさらに進行していくことが懸念される⁷⁾。

なお、このように尿蛋白が多い例、あるいは血尿を伴う症例では、腎硬化症以外の糸球体疾患の可能性についても考慮する必要がある。また、尿所見が軽い例においても、尿細管間質性腎炎や薬剤性・中毒性尿細管疾患などの鑑別が紛らわしい場合があり、そのような際には腎生検による腎組織所見の確認が有用になる。

良性腎硬化症の光学顕微鏡的所見としては、長期間にわたる高血圧の持続によって小葉間動脈から細動脈レベルの血管に生じる内膜肥厚・硝子様変化が特徴的であり(図2)、経過とともに血管内腔の狭窄・狭小化が生じる。輸入細動脈の内腔狭窄が進行すると糸球体は虚血によって虚脱し(図3)、やがては完全糸球体硬化に至る。その過程の中で、虚血に伴って糸球体基底膜の蛇行性変化(wrinkling)や係蹄の萎縮が認められるほか、拡張したボウマン腔内に線維成分の増生がみられるようになる(図4)。また、一部の糸球体は、糸球体内圧の上昇と関連して糸球体径がしばしば拡大し、毛細管腔の肥大と硝子様物質の貯留を伴いながら、やがて巢状分節性硬化、さらには全節性糸球体硬化へと移行していく(図5)。尿細管・間質系も、虚血により尿細管上皮の萎縮・消失と間質の線維化をきたす。

なお、糸球体の免疫染色は基本的に陰性であり、電子顕微鏡検査でも糸球体基底膜の蛇行性肥厚以外には特徴的な所見が認められない。