

腎硬化症とは—佐々廉平先生から学ぶ

小林修三*

弊誌『腎と透析』第84巻5号(2018年5月号)の特集「腎硬化症—今日の視点から」について、本稿で振り返ってみたい。

その特集企画は、たいへん楽しかったとともに、たいへん困難であったことも思い出す。病理と臨床の両方から企画を目論んだが、そもそも腎硬化症とは何であるかの基本的な解説から始めていただいた。

回診で、慢性腎臓病(CKD)ステージのかなり進行した患者を診た場合、若手医師に対してその原因は何ですかと問うと「腎生検はなされていませんが高血圧があり、おそらく腎硬化症と考えます」と答えが返ってくることが多い。これを聞く度に、たいへん大胆な推察ではないか、といつも考えていた。そもそも、CKDのステージが進んでくると高血圧がないことは少ない。おまけにGFRが低下してくると、蛋白尿などの尿所見も軽微になることも多い。そもそも、腎硬化症とは何かと考え抜き、その組織像や臨床像をどのように想定してその答えを出したのか、怪しい限りである。しかし筆者自身も、未だに明確な説明をできないでいる。

わが国の腎臓病学の祖、佐々廉平先生 著による『腎臓疾患と病理及療法』を読むと、見事に著された記述に出くわす。これを以下に引用して考えてみたい。

腎臓硬化症は全身動脈硬化症の一部分現象であ

る。(中略)この全身動脈硬化症が純粹の老人病として比較的太き動脈に起こり、腎動脈も比較的太き部分のみ侵されるときは、之を「老人性動脈硬化性萎縮腎」、あるいは著者は寧ろ「老人性腎硬化症」と言い、之を吾人は重要視せず。之に対し、動脈硬化症が特殊の形に顕はる場合、即ち比較的早年に、比較的急速に、汎発性に、主として細小動脈及び毛細管、従って腎臓に於いて小葉間動脈・輸入管、糸球体毛細管に起こることがある。之を一般動脈硬化症よりは、臨床上全く異なる病型を呈するものにして、吾人は之のみを眞の腎硬化症と云う。即ち腎硬化症は唯腎臓だけの病でなく全身細小動脈の病である。換言すれば腎硬化症は全身細小動脈の系統的疾患である。この関係はガルとサットン、Gull und Sutton 両氏の提唱した所である。(中略)当時両氏は此の血管病を特殊の病にて、血管壁、殊に筋肉層の繊維化するものとして、動脈毛細血管壁繊維化症と命名した。

(佐々廉平：腎臓疾患と病理及療法 訂正第七版、pp494-495、昭和13年7月、南江堂)。

なんと、初版は大正11年1月20日とあり、細小動脈硬化症罹患頻度の表まで記載されている。四肢は0%、心臓3%、脳が19%に対して、脾臓49%、脾臓66%であり、腎臓は100%であるというA. M. Fishbergの見解を引用しているし、腎硬化症をVorhard und Fahrの「Die Bright'sche Nierenkrankheit」(1914)でいう3期に分けた記述もある。実に貴重な記録である。

Heptinstallの教科書にみる記述では、1836年のBrightの論文(Guys Hosp. Rep. 1: 380, 1836)を

*湘南鎌倉総合病院 腎臓病総合医療センター
〔〒247-0072 鎌倉市岡本1370-1〕

引用して、剖検でみる萎縮腎では心肥大がしばしば認められるという観察は、まさに高血圧と腎との関係を鋭く指摘している。

こうした中で、1925年のFahrは、decompensated benign nephrosclerosisをcompensated benign nephrosclerosis（良性腎硬化症）やmalignant nephrosclerosis（悪性腎硬化症）と区別し、さらにBohleやRatschekらは1986年に、糸球体内loop collapseと硝子化糸球体の頻度、ならびに輸入細動脈の口径と線維化の程度や分布などについて詳細に区別している。こうした観察は、現在の尿細管周囲毛細血管における虚血やoxygenation、さらには線維化への様々な病態研究につながることになる。

病理学的な定義が何を意味するのかについては、どのステージをみているのか、また、その主たる病因となる高血圧以外の要因がどう関わっているのかにより、難しい点もあろう。ちょうど、膜性増殖性糸球体腎炎（MPGN）のdouble-contour（DC）のごとく、DCそれ自体に疾患特異性はないものの特徴的な所見であるとされているが、その量的分布の程度となると、はたして「ほとんどすべての糸球体のほとんどすべての毛細血管壁にdouble-contourを認めるもの」がMPGNとされるという定義に際して、その腎生検時点の病期の問題を含めて、どこまでをMPGNのentityとしていいかは難しい限りである。

こうした、腎硬化症であるが、最後に筆者の経験を少しお話しして筆を置きたい。

毎週の腎生検カンファランスで検鏡しつつ、主治医に「高血圧がどれくらい前からあるのですか？」と問うと「いいえ、ありません」と返事が返ってくる。そんなはずはないが？と思いつつ、

こうした経験が何度かあって、一度医局の先生に「細動脈中膜の肥厚や内弾性版の断裂など」があるのに高血圧がない症例を取り出して調べてもらった。そして、代謝性の因子として食後過血糖やインスリン抵抗性との関係に目をつけ、75g OGTTを腎生検時にやってもらい、その後、見事にこれらが一定の組織所見と関連することを突き止めた（Nephron 2008, Hypertension Res 2010）。その時の特集では、多くの高血圧以外の代謝性因子、肥満や生活習慣病などが腎硬化症とどう関連するのか、について解説していただいているが、腎硬化症が現代にあってますます増加するのは、納得がいくように思う。驚かされるのは、先の、佐々廉平先生の本にも、肥満との関係の記載がすでに出ていることである。

また、悪性腎硬化症についても病因・病理所見から治療や予後までを含めて執筆されている。しかし、高血圧管理が徹底される現代にあって、なおみられる悪性腎硬化症とは、はたしてどのような病態・病因であろうか？単にコンプライアンスの悪い患者さんだけにみられる、いわゆる古典的悪性腎硬化症だけであろうか？新しい病像が加味されているのか？

尽きない興味であるが、これらを明らかにするためには今後、生理学的な詳細な検討と組織像を合わせた研究が必須であろうと筆者は考えている。PAHクリアランスとの関係は？さらに、腎エコーでの血流やresistive indexの検討から、我々のものも含めて（AJKD 2005）すでに多くの結果が出ているが、今後は新しい手法で、腎の線維化の進展と高血圧や代謝性因子との関係を丁寧に検討することで、腎硬化症の本体がみえてくることを期待したい。

* * *