

4

特集 糖尿病性腎症治療と腎症治療薬の新しい展望

糖尿病性腎症の病理

守屋達美

北里大学医学部 内分泌代謝内科学 准教授

糖尿病性腎症(腎症)の典型的な組織所見は、糸球体基底膜(glomerular basement membrane ; GBM)肥厚、メサンギウム拡大、尿管基底膜肥厚、間質拡大、細小血管浸出性病変である。また、GBMやメサンギウムの微細構造破綻、糸球体上皮および内皮細胞の変化、傍糸球体装置の拡大やT細胞浸潤、血管極の小血管増生などが新しい組織変化として注目されている。以上の組織変化の多くは正常アルブミン尿期にすでに認められることが、欧米人1型糖尿病では確認されており、腎組織と機能との関連も少なからず検討されている。しかし、日本人糖尿病の大多数を占める2型糖尿病における腎組織と機能の関連や、腎組織変化の予後/寛解の有無および他の合併症(とくに網膜症)との関連は十分に解明されたとはいいがたい。腎症の成因や臨床経過の解明のためには、まず腎組織病変がすでに存在する正常アルブミン尿期の組織・機能連関の把握と入念な経過観察が必要と考える。

はじめに

糖尿病性腎症(以下、腎症)の病理形態学的所見に関しては、Kimmelstiel¹⁾が70年以上前に結節性病変を光学顕微鏡レベルで示したことが有名である。その後、Østerbyらにより電子顕微鏡を主体とした検討²⁻⁷⁾が数多くなされ、メサンギウム拡大や糸球体基底膜(glomerular basement membrane ; GBM)の肥厚が腎症の典型的な糸球体所見として確立している(図1-A~C)。これらに関しては多数の原著、総説が書かれており、教科書的な事項はそれらを参照されたい。しかし、上記の病変の成立機序や臨床的所見との関連については充分解明されたとはいいがたい。さらに、近年では上記の典型的病変に加えて新しい病変の指摘がなされ、それらの成り立ちや腎組織・機能連関の解明も重要である。

腎症の病期分類と慢性腎臓病(chronic kidney disease ; CKD)のステージ分類の整合性が取沙汰されている。腎症病期分類における正常アルブミン尿期(第1期、腎症前期)の糸球体の病理学的特徴は、「びまん性病変：ない~軽度」と記載されているものの、「正常アルブミン尿期」は臨床的には腎症が存在しない時期と定義されている。しかし、正常アルブミン尿期に推定GFR(estimated glomerular filtration rate ; eGFR)が60 mL/分/1.73 m²未満(CKDステージ3以降)を示す糖尿病患者も実際に存在する。その患者の腎組織が、腎症としての所見を示すかどうかはまったく明らかではない。

一方、病理所見の(半)定量化およびそれに基づく重症度分類は臨床所見との比較検討をするのに必須と考えられる。2010年に米国Renal Pathology Societyから腎症の病理組織分類が提唱された⁸⁾。腎症の典型的所見であるメサンギウム拡大を主要所見として、4つのClassに分類する。病理医間の再現性が良好で、比較的簡単に分類

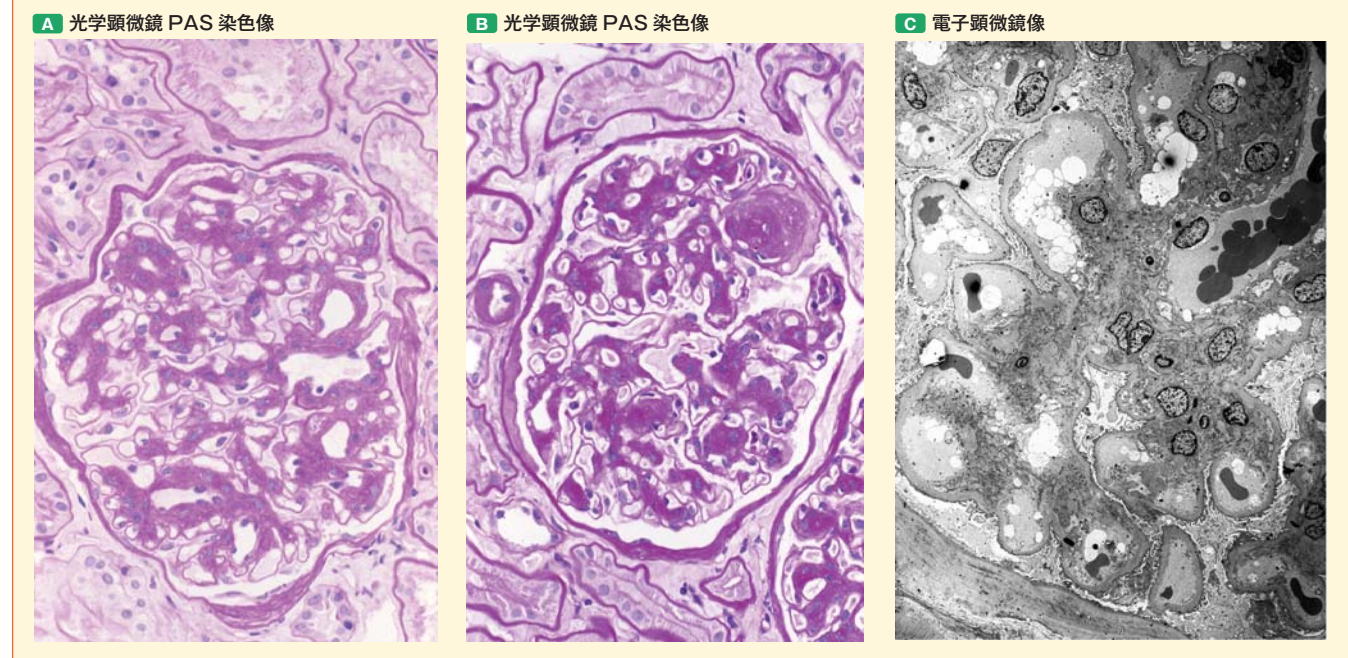


図1 顕性蛋白尿期の腎生検所見

A. びまん性病変がみられる。
B. 結節性病変がみられる。
C. メサンギウム拡大と糸球体基底膜の肥厚を認める。

表1 糖尿病性腎症の腎組織変化

| |
|----------------------------|
| 1) 糸球体変化 |
| ○ 糸球体基底膜肥厚* |
| ○ メサンギウム拡大(びまん性病変, 結節性病変)* |
| ○ 上皮細胞の脱落と足突起幅の増加 |
| ○ 内皮細胞窓の減少* |
| 2) 尿管・間質変化 |
| ○ 尿管基底膜肥厚* |
| ○ 間質の拡大・線維化* |
| 3) 動脈変化 |
| ○ 細動脈浸出性病変* |
| ○ 動脈硬化症 |
| ○ 血管極の細血管新生 |
| 4) 傍糸球体装置の変化 |
| ○ 傍糸球体装置の拡大* |
| ○ 傍糸球体装置領域へのT細胞浸潤* |
| 5) その他 |

* : 正常アルブミン尿期に確認されている変化

できるのが特徴であるといわれるが、臨床所見との関連は検討されていない。

以上のような問題点が存在するのは、腎症の組織所見そのものや、組織・機能連関が初期においても進行期においても十分に検討されていないことによる。

腎症は、CKDの最大の原疾患であり、国内外を問わず、人工透析新規導入原疾患の第1位を独走している。すな

わち、患者QOL、医療経済、その他すべての面にわたって、大きな問題を私たちに投げかけている。したがって、腎症の成立機序、早期診断/治療などに関する研究およびその臨床応用が急務である。この点からの病理組織における重要事項は、腎症の初期、とくに正常アルブミン尿期でCKDの有無による組織病変の差異、腎症組織は寛解(remission)するか、組織から機能変化の推察(逆もある)、どのような組織の患者が将来悪化するのか、他の血管合併症との関連は、など腎症早期の腎組織・機能連関であり、それを常に認識、注目することである。以上の点を、臨床家の立場から組織をみる重要性をふまえて概説する。

腎症の組織変化は正常アルブミン尿期ですでに存在する—早期病変を認識する必要性

現在までに報告されている腎症の組織所見を表1に示した。教科書の所見以外にさまざまな病変が存在することに気づいていただきたい。強調すべき点は、正常アルブミン尿期に、多くの腎組織病変が存在することである(表1の*印)。実際に、正常アルブミン尿期の腎生検光学顕微鏡標本において、メサンギウム領域の拡大(びまん性病変)や、少数例ではあるが結節性病変を観察することができる