

I-1

I. 病態と機序を理解する

腎臓の生理と病的変化

柏原直樹¹⁾，桑原篤憲²⁾，藤本壮八³⁾

1) 川崎医科大学 腎臓・高血圧内科 主任教授

2) 川崎医科大学 腎臓・高血圧内科 臨床助教

3) 川崎医科大学 腎臓・高血圧内科 講師

腎臓病の最も忌避すべき臨床的な帰結は、血液透析を要する末期腎不全 (end-stage renal disease ; ESRD) への移行であると長く考えられてきた。ところが、近年になりアルブミン尿や軽度の腎機能障害を有する患者が、ESRD への移行以前の早い段階から脳卒中、虚血性心疾患などの心血管疾患 (cardiovascular disease ; CVD) を高率に発症し、生命予後を悪化させていることが判明した¹⁾。

この変化の背景には、腎障害の成因そのものの大きな変化が存在している。ESRD の主要原因疾患は、糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎、腎硬化症の3つである。糖尿病性腎症と腎硬化症が増加の一途をたどっていることは事実であるが、腎不全の原因疾患がこの3つであることは、過去25年以上にわたって不変である。しかし、軽度のアルブミン尿や腎機能障害を呈しながら、さらに早い段階で高率にCVDを発症するより大きな一群が存在し、腎不全が急速に増加していることが判明したのである。慢性腎臓病 (chronic kidney disease ; CKD) という疾患概念を新たに設定した理由がここにある。CKDの成因は、耐糖能障害・糖尿病、高血圧、メタボリックシンドローム、肥満、脂質代謝異常、喫煙など、生活習慣の異常と加齢であることが明らかになった。CKDは生活習慣病と加齢に起因する血管障害であると把握することも可能である。

アルブミン尿は生活習慣病を基盤としたCKDにおいて共通した初期所見であり、現在の「微量アルブミン尿」の正常下限値以下の超微量域から、CVD出現のリスク因子である。アルブミン尿の出現機序を理解することが、CVD合併症を防止するうえで必須である²⁾。

また、心不全と腎機能障害・腎不全との間に密接な関連があることも認識され、心腎連関と呼称される。その要点は、①心不全と腎機能障害とが高率に共存する、②両者は病因的に双方向性の関係を有している、③両者は相互に病態・予後を悪化させる関係にある、ということにある。両者の連関関係の基盤には、交感神経系、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系、酸化ストレスが関係している。

アルブミン尿の出現機序、心腎連関のメカニズムを理解するためには、血管臓器としての腎臓の血行動態を理解する必要がある。

が豊富であり、心拍出量の約25%が2つの腎臓に流入する。腎動脈から複数の葉間動脈が分岐し、皮質部と髄質外層の境界を走行する弓状動脈を経て、小葉間動脈、輸入細動脈を経て糸球体へと至る (図1)。その後、輸出細動脈から複数の傍尿細管毛細血管 (peritubular

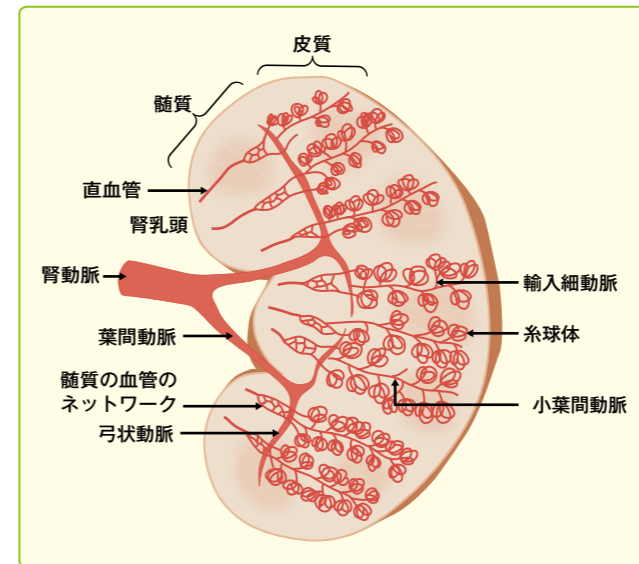


図1 腎臓の血管系

腎動脈から複数の葉間動脈が分岐し、皮質部と髄質外層の境界を走行する弓状動脈を経て、小葉間動脈、輸入細動脈を経て糸球体へと至る。

capillary ; PTC) へと至る。この間に、高い体血圧は次第に減衰しながら糸球体へ至る。最も大きな圧較差が生じるのが輸入細動脈である。

脳、腎、冠動脈には臓器血流量を一定に保持するための自動調節能が付与されている。自動調節能の下限値以下になると、臓器血流量は血圧に直線的に依拠するようになる。

糸球体輸入細動脈には、腎灌流圧に依存せず糸球体血流量と糸球体濾過量 (glomerular filtration rate ; GFR) を一定に保持する自動調節能が付与されている (図2)。筋原反応、尿管系系球体フィードバック (tubuloglomerular feedback ; TGF)、交感神経系活動、レニン・アンジオテンシン系 (RAS) がこの調節を担っている。

腎臓には心拍出量の25%にあたる血流が流入するが、血流分布は均等ではなく、皮質部に比べて髄質部の血流量は少ない。皮質部腎組織の酸素分圧 (PO₂) は6.65 ~ 13.3 kPa (50 ~ 100 mmHg) であるが、深部に至るにしたがって低下し、髄質部は1.3 ~ 2.9 kPa (9.8 ~ 21.8 mmHg) と低い。とくに、髄質外層部は動脈が対向交流系を形成し、動脈から静脈系へ酸素のescapeが生じやすい。さらに近位尿細管S3セグメント、太いヘンレのループ (medullary thick ascending limbs ; mTAL)

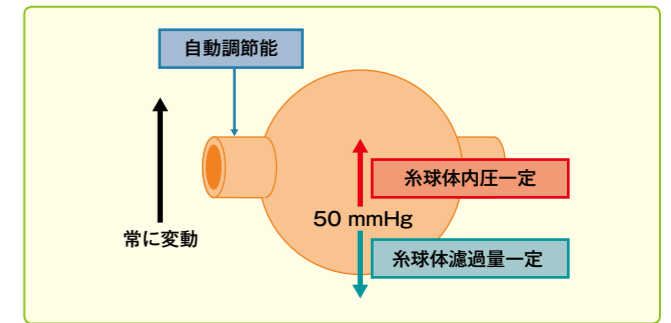


図2 腎糸球体の自動調節能

輸入細動脈には自動調節能が付与されており、糸球体内圧はほぼ50 mmHgに維持されている。この一定の内圧を利用して糸球体濾過量を生み出している。

ではNa⁺/K⁺-ATPアーゼ活動が旺盛であり、酸素消費量が多い。したがって、虚血性腎障害の最早期の病変は髄質外層に出現する (図3)。

心不全治療でしばしば使用されるループ利尿薬を投与すると、全般に腎血流量は低下するが、なかでも髄質血流の低下が著しい。しかし、ループ利尿薬はmTALの塩化ナトリウム (NaCl) の再吸収を抑制するため、酸素消費量は低下し、局所酸素はむしろ上昇する。利尿効果が消失すると、リバウンドによりmTALにおけるNaCl再吸収が亢進する。また、利尿薬投与によりRASが活性化されており、この作用が加わって髄質外層は再び虚血にさらされる。

濾過障壁としての糸球体係蹄壁の構造

糸球体係蹄壁は、内皮細胞層、基底膜、上皮細胞層の3要素から構成されている (図4)。他の毛細血管と比較すると以下の構造上の特徴を有している。

- ①内皮細胞には多数の小孔 (fenestrae) が存在する。この小孔径は500 ~ 1000 Åと、他臓器の有窓性内皮細胞 (内分泌臓器や腸管など) と比較して大きい。
- ②厚い基底膜を有する。
- ③毛細血管外層に外膜構造を有していない。代わりに、高度に分化した上皮細胞 (足細胞) が外側から血管壁を被覆している。
- ④通常の毛細血管に存在するpericyteに該当する細胞

腎臓の血行動態の特徴

腎臓は約150 gの重量の臓器であるが、非常に血流