

神奈川県学校・腎疾患管理研究会 医師部会・第31回研究会

日 時：平成13年12月8日(土) 15時～17時
場 所：神奈川県予防医学協会

講 演

「21世紀における腎疾患について」

講 師 東海大学病院小児科学教授

市 川 家 國

座 長 大和市立病院副院長

飯 高 喜久雄

21世紀における腎疾患について

東海大学病院小児科学教授

市 川 家 國

小児腎疾患を取り扱う我々にとって、今日なお心を痛めるのは腎不全への道を歩む子供たちの姿であろう。腎不全児が近年減少傾向を見ない状況を考えると、やはり、腎臓学における新世紀の一つの大きな課題はこの腎不全の発症を阻止する道を探すことと思われる。最近注目されている未分化細胞を用いた臓器再生技術は臓器不全の治療を目標に向けられたものであるが、腎臓不全患者が臓器再生技術の恩恵を受けるのは当分先と思われる。そこで、腎疾患が腎不全に至る過程の阻止の方法論の探究に大いに期待が寄せられるのである。

乳幼児期における腎不全の最大原因は先天性腎尿路奇形である。超音波検査が普及した結果、診断が進み、従来気付かずにおかれていた軽度なものまでを含めると、新生児20人に1人の高頻度に認められる。この先天性腎尿路奇形が不幸に転帰をとる一つの原因は血液透析・腎移植を始めとする、成人において可能な治療対策がとりがたいことであろう。

先天性腎尿路奇形の症例がしばしば直面する問題は形態的異常そのものではなく、内科的あるいは外科的な治療に抵抗して進行する腎不全である。腎機能の低下は単に「体躯の成長にあって腎が成長を停止した」といった消極的な問題でなく、「進行性に機能が萎縮する」という病的な問題である。形態的に逆流現象が疑われる像が認められた際、これを外科手術的に或いは抗生物質を用いて内科的に治療を試みるのが通例であるが、プロスペクティブスタディを本格的に行ってみるとその治療効果が見出されないことが多い。従って、内科的・外科的治療に関わり無く進行する背景には腎機能の進行性低下・腎組織の進行性廃絶という悲劇的

結末が出生の当初より設定されているかのように思われるのである。膀胱から尿管への尿の逆流現象を示す症例の中には、「無菌的逆流」といわれるものがある。逆流の中でも尿路感染を経験しない症例で、この類は従来腎機能の低下を来さない良性的ものと理解されてきた。しかし実際は、超音波ないし核医学的検索を行ってみると、こういった症例でも癒痕ないし萎縮の像が見出されることが多い。従って、腎組織の傷害はやはり感染というよりももともと腎形成の段階から組み込まれた異常によって起きるものと考えられるのである。

腎の進行性破壊が起こる症例には、もともと腎組織自体の中に異常なメカニズムが存在するとの仮説を支えるもう一つの傍証がある。生後直後の動物に一侧の尿管を閉塞すると、糸球体・尿管ともに萎縮するが、ひとたび閉塞を開放すると例外なく、萎縮は停止する。現象は明らかに我々が臨床で直面する外科的手術に抵抗する閉塞性の腎病変とは異なるのである。動物実験において或る一定以上の腎組織を破壊すると、当初は健全であった残存組織が進行性に自然破壊されて行くことが広く知られている。この現象をほぼそのまま再現していると思われる疾患がヒトに存在する。Oligomeganephroniaと言われるもので、肥大した極度に少数なネフロン組織像で特徴づけられる稀な疾患である。これは進行性に糸球体硬化の転帰をとる事で知られる。

数多くの先天性・後天性腎疾患における進行性悪化の現象に加え、既に述べた素朴な動物実験における不全への進行という腎の反応性の特徴に基づいて、今日では腎組織の進行性憎悪の原因として多くの原疾患に共通した病理メカニズムの存在

が広く認識されるようになった。この病理メカニズムに関する実際の解明については未だその緒についたばかりで、諸説入り乱れているというのが現状であるが、諸説の根底には共通した概念がある。それは先天性にせよ後天性にせよ、原病変によって一部のネフロンが失われ、その結果本来排泄されるべき老廃物が血中に残り、それ自体が何らかの毒性生物学的活性を持っているために初期に比較的浸襲を逃れ得たネフロンもやがて傷害を受け、結果的に悪循環が成立して病変が加速し、腎不全へと結果するという概念である。血中に蓄積される活性老廃物が如何なるものかについては同定されておらず、複数の物質の存在が想定されている現状である。ラットの実験で腎垂全摘後に残存腎組織に進行性糸球体硬化が誘発されてゆくが、その際腹膜透析を励行してゆくと、その進行が顕著に抑制されるという実験結果は、血中の活性物質の存在を裏付けるものである。この血中に徐々に蓄積される物質がいかにして腎組織を破壊するかについては諸説分かれるところで、糸球体毛細血管内圧亢進が仲介するもの、各種成長因子またはサイトカインの関与を提唱するものが代表的なところである。

逆流現象を含む先天性腎尿路疾患に関して、殊に注目される所見は尿路奇形が腎組織のOligonephronia(少数ネフロン症)を伴うことが顕微鏡的に捉えられることで、それらのネフロンには代償性の肥大も見つけられる。この代償性肥大ゆえに超音波上あるいはX線上ではOligonephroniaは腎全体の形態異常として捉えにくい。このOligonephroniaの事実を見ると、先天性腎尿路疾患における進行性腎不全の原因として、他の多くの腎疾患と同様な上記の病理的メカニズムが作動しているとするのが妥当のようである。

乳幼児期を終えると腎不全の原因として最も多くなるのがFocal Segmental Glomerulosclerosis(FSGS、巣状性糸球体硬化症)である。糸球体硬化症は糸球体においてメサンジウム細胞のマトリックスの異常増加により、糸球体毛細血管腔が押し潰された像を呈する病変である。小児におけるネフローゼ症候群の大半は微小変化群といわれるステロイド治療反応性の良性疾患であるが、小児科

医がステロイド治療を試みるに当たって、「なかれかし」と念頭に置くのがこの糸球体硬化症である。微小変化群に比し少数とは言え、ステロイド治療に抵抗するものが大半で腎不全の転帰をとるものが多い。

FSGSは原発性に発症するものの他に、糖原病、HIV、糖尿病などに併発してくる殊に治療抵抗性の強い二次性のものがある。いずれにせよ近年その細部での病理学的所見の違いから糸球体硬化症は数種に分類されるに至っている(13)。原発性に発症するFSGSの中でも成人に多く殊に悪質な毛細血管基根部に初発するものと、小児に多く比較的良性な毛細血管抹消部に始まるものに区別することができる(14)。これらの組織所見上の違いは、FSGS発症のきっかけとなる機構が必ずしも単でないものであることの傍証なのであろう。最近米国では小児を対象として、詳細な病理所見上の分類に基づいてステロイドを含む治療効果について検討する機運が生まれている。

HIV、糖尿病に限らず膀胱尿管逆流現象を含む先天性腎尿路奇形症でも特徴的な間質の病変に伴って、糸球体硬化が見られる事は先に述べた。糸球体の中でも膨満腔壁に沿った肥厚と線維化が殊に強い。これも既に述べたがFSGSはまたOligomeganephroniaが二次的にとる転帰でもある。先天的に片側腎のみを有する者にFSGSが発症する確率が異常に高い事も統計上で明らかにされている(15)。更に片側腎以上に腎組織を失った場合は更にこの傾向がエスカレートされる(16)。FSGSは増殖性腎炎、免疫複合体の沈着に特徴づけられる腎疾患の慢性期にも出現する。ループス腎炎、膜性腎炎ではFSGSが併発すると予後が悪いことが知られている。

いかに原発性FSGSが発症するかは現在のところ不明であるが、研究は進められてきている。FSGS患者から白血球由来の物質を抽出する努力が過去10年ほど続けられている(17)。またFSGS患者の単球に特徴的に表現されるメッセンジャーRNAを検索する努力もある(18)。近年、先天性糸球体硬化症を有する家系から、原因遺伝子が同定される(19)。一方遺伝子組換え技術を用いてマウスに先天性のネフローゼを発症させることにも成功して

いる(20)。但し、糸球体硬化症の大多数の症例には遺伝的傾向が見られないことや、現在までに特殊な免疫学的原因を見出せない事に鑑みると、いわゆる発症の発火点となる機構を捉えるのには時間がかかりそうである。

原発性のFSGSの発症原因とは別にFSGSの進行原因の追求は更に重要である。まず成人を含めば続発性の症例が圧倒的に多い、また原発性であれ続発性であれ進行が阻止できれば腎疾患問題の大半が解決するのである。それ故に、近年この方面の基礎医学研究および臨床研究に沢山の資金と人材が投入されてきている。進行の因子として近年最も注目されているのが各種の成長因子である。小児のFSGSでは微小変化群に比し糸球体が初期において有意に肥大していることが明らかになっている。更に臨床的に糸球体肥大を促す刺激(低酸素状態での生活、チアノーゼ性心疾患、肥満を伴う睡眠無呼吸症、片側ないしそれ以上の腎摘出)に共通してFSGSが多発することが知られている。原発性FSGS、糖尿病に続発するFSGSも糸球体肥大が認められているがその起因となるものは不明である。このような傍証を背景として成長因子の検索が進められてきたが、中でもTGF とangiotensinが注目されてきた。それは特異的な阻害剤を使用する事によって明らかに進行阻止が見とめられる事が多くの研究者によって確認されたからである。Angiotensin阻害薬は経口投与が可能であり、しかも安全性が高いため臨床治験が1990年代に各国で行われ、糖尿病、IgA腎症を始めとする腎疾患において、腎機能保全に有効な効果が確認されている。但し、原発性FSGSにおける効果については結論が出ていない。症例数が比較的少なく、しかも他の腎病変に較べ、進行の経過が遅いこと、更にステロイドなど併用投与する傾向が強く阻害剤の効果を判定し難い背景があるようである。Angiotensin阻害剤の使用に関して、続発性FSGSの中でも殊に注目されるのが先天性腎尿路奇形症であるが、現在ヨーロッパにおいて、各国医療センターが協力し合って、この疾患を対象にangiotensin変換酵素阻害剤の腎病変進行抑止力を治験していることを特筆したい。

尿路感染症、殊に腎盂腎炎が腎疾患の中でも死

亡原因として最も注目を集めていた時代が1990年代中頃まで続き、これが抗生物質の波及と共に終焉して、その後腎疾患治療の主な対象となった溶連菌感染後の急性糸球体腎炎も衛生環境の改善とともに近年では激減した。そこで注目の対象として台頭してきたのが慢性腎疾患である。利尿剤・降圧剤・透析療法という急性期治療の技術および手法上の進歩がもたらした当然の結果とも言えるが、これがこの半世紀に飛躍的に伸長したヒトの寿命とも平行しているのは明らかだ。急性期を克服して罹患後の余命が延長すると、慢性の経過に関わる病因が問題となるが、長い経過で営まれる生物学的プロセスを解明するのは基礎研究上でも臨床研究上でも難題である。また、長い経過の中では数多くの環境因子が関与することであろうし、遺伝子の影響に至っては生後時期とは隔てて緩徐に作用するものであり、しかもメンデルの法則に見られる一遺伝子一疾患のような遺伝形式が見られないことから、多数の比較的軽微な遺伝子異常の原因が可能性として想定される。このような環境因子・遺伝因子を検索することも、腎組織内での成長因子・サイトカインの関与を伴う生物学的機構の解明と共に今後の研究課題である。

さて、それらの因子が、疾患毎あるいは病期毎に異なったkey factorとして捉えられてゆくのか、あるいはこれらに共通項としてのメカニズムが解明されて安全な特効薬が開発されるのか、今後に期待をかけたい。