



正常腎組織と加齢変化

a. 正常腎組織標本の確保

正常の腎組織を観察できる機会はそれほどない。本当に正常腎組織を観察したい場合は、健康人の腎生検標本を観察するしかないが、これは通常不可能なことである。しかし、腎疾患の腎生検診断をするうえで、“正常腎組織に近い標本”を是非手元に用意する必要がある。これを何回も眺めることで、異常所見がおのずからみえてくる。正常腎組織の特徴を表1に示す。

生体腎移植のドナー組織を観察すればよいのではないかという意見もあるが、これも決して正常腎組織ではない。なぜなら、腎動脈遮断による腎虚血や保存液還流による影響、虚血再還流などの影響があり、いわゆる急性尿細管壊死像が少なからずみられるからである。

最も正常に近いのは、比較的若年者を対象として、軽度の血尿または蛋白尿の状態で行った腎生検を行い、糸球体病変は微小（糸球体）変化と診断される例である。

b. 正常腎組織の特徴

1) 間質所見 (図1)

i) 腎皮質

腎皮質、皮髄境界部、そして髄質ではまったく異なった組織像である。腎皮質では、近位尿細管の比率が高く、糸球体が散在して認められる。膠原線維が豊富な腎被膜が付いている場合は、容易に皮質側が確認できる。

腎皮質は、低倍率で観察すると、尿細管に萎縮・変性ではなく、尿細管が back to back formation といわれる美しい隣接した配列像を示している。隣の尿細管の基底膜同士がタイトに背中合わせにくっついている所見である。この back to back formation は、間質の浮腫、線維化、細胞浸潤などがあると観察されなくなる。尿細管と尿細管の間には、傍尿細管毛細血管 (peritubular capillary : PTC) が存在する。通常は3〜4個程度の尿細管の間に挟まれるような形で存在する。毛細血

表1 正常の腎組織

1. 尿細管間質	<ul style="list-style-type: none">・ back to back formation・ 尿細管変性・萎縮なし・ 間質細胞浸潤・線維化なし・ 動脈硬化所見なし
2. 糸球体	
光顕所見	微小（糸球体）変化 <ul style="list-style-type: none">・ メサギウム細胞・基質増加なし・ 糸球体基底膜異常なし（二重化、膜性変化、肥厚なし）、管内増多所見なし・ 癒着・半月体なし
蛍光抗体法所見	・ 特異蛍光なし（免疫グロブリン、補体沈着なし）
電顕所見	微小（糸球体）変化（光顕所見と同じ） <ul style="list-style-type: none">・ 糸球体足細胞足突起癒合・消失なし・ 高電子密度沈着物なし

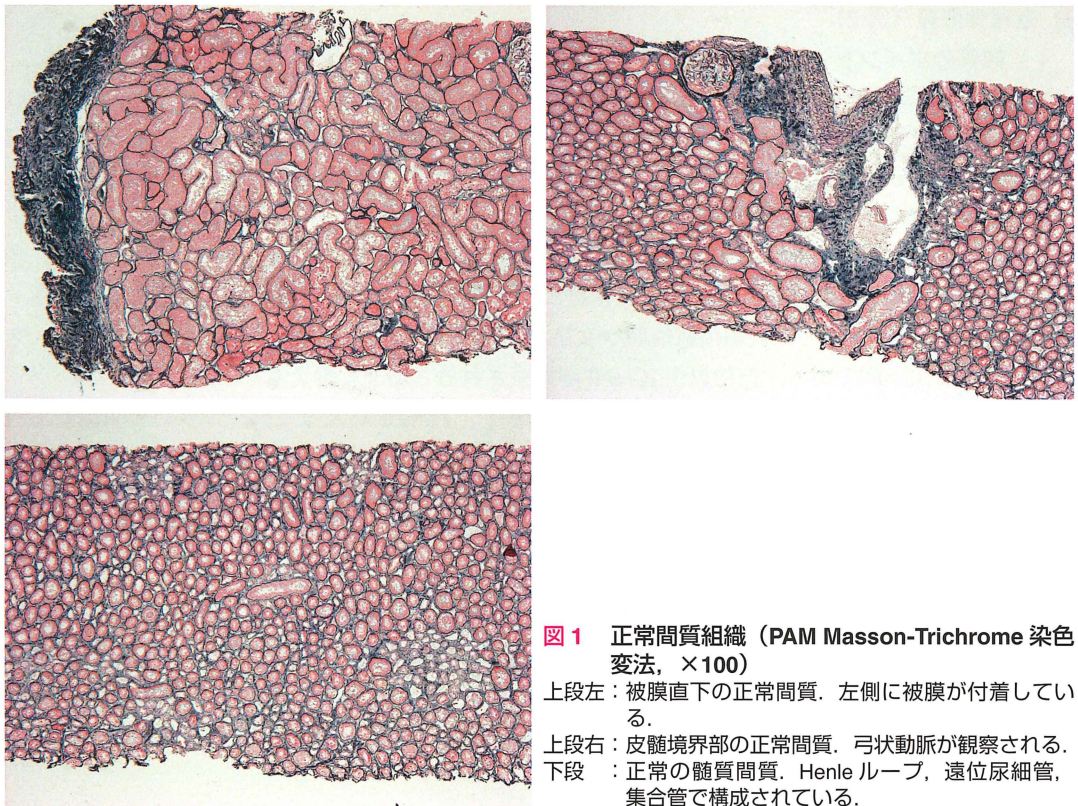


図1 正常間質組織（PAM Masson-Trichrome 染色変法，×100）

上段左：被膜直下の正常間質。左側に被膜が付着している。

上段右：皮髄境界部の正常間質。弓状動脈が観察される。

下段：正常の髄質間質。Henle ループ，遠位尿細管，集合管で構成されている。

管であるが、円形の管腔を呈しているというより、複数の尿細管の間に挟まれ、やや扁平化していることが多い。むしろ、この傍尿細管毛細血管が円形状に大きく拡大している所見が認められる場合は、PTCが拡張気味であると捉えたほうが妥当である。正常では、PTCの周囲、あるいは尿細管基底膜同士の間隙に、リンパ球などの間質細胞がときどき存在する程度の分布を示している。近位尿細管上皮細胞には刷子縁（brush border）があり、他の尿細管上皮細胞より背丈の高い細胞である。刷子縁が欠損している場合、背丈が扁平化している場合、基底膜から尿細管上皮細胞が剥離している場合は、尿細管の虚血性変化（高度であれば尿細管壊死）を示す。

ii) 皮髄境界部

皮髄境界部では、尿細管の管腔サイズがやや小さくなり、遠位尿細管の比率が高まってくる。皮髄境界部には、糸球体サイズを超えるほどの長径の大きい弓状動脈がみえることもある。この場合は、その周囲に弓状静脈も隣接して観察される。弓状静脈は、一層の内皮細胞のみで囲まれており容易に区別がつく。動脈と静脈が並行して走っている周囲には、正常でも軽度の線維化とリンパ球系細胞の浸潤を認める。リンパ管組織もあるといわれているが、光顕では通常静脈系あるいは毛細血管系と区別がつかない。

iii) 髄質

髄質に入ると、近位尿細管はみられず、Henle ループ、遠位尿細管、集合管が主体となる。髄質では、尿細管と尿細管の間にある程度線維化があり、皮質よりは間質にリンパ球が多く存在する。加齢とともにこの変化が顕著となる。

2) 糸球体所見 (図2)

i) 観察のポイント

成人の正常糸球体の長径は、 $200\mu\text{m}$ 前後といわれる。Bowman 嚢を含む腎小体であると、これよりやや長径は大きくなる。血管極に輸入細動脈と輸出細動脈が出入りしている。輸入細動脈のほうが血管平滑筋が2層以上ありやや太く、輸出細動脈は1層の平滑筋層でやや細い。輸出入細動脈の間に傍糸球体装置 (juxtaglomerular apparatus: JGA) がある。JGA を構成する細胞は、①遠位尿細管の緻密斑 (macula densa) 細胞、②輸入細動脈の平滑筋細胞、③輸入細動脈の顆粒細胞、④輸出細動脈の平滑筋細胞、⑤両細動脈と緻密斑に挟まれた糸球体外メサンギウム細胞などである。

PAM 染色で観察すると輸入細動脈周囲や JGA 内には、黒色顆粒を有する細胞が認められる。これはレニン産生細胞である。何個以上 JG cell が観察されると増加と捉えるか明確な定義はないが、過去の論文からして、筆者は10個を超えるとやや多く、15個を超えると確実に多いと判断している。血管極に続くメサンギウム領域は正常でもやや基質が増加しているようにみえる。また、間質型の膠原線維が Masson-Trichrome 染色で確認されることもある。したがって、血管極周囲 1/3 は、メサンギウム基質増加の所見はとらないルールとなっている。

ii) 糸球体構成細胞

糸球体構成細胞は、糸球体内皮細胞、メサンギウム細胞、糸球体足細胞、そして便宜上入れる Bowman 嚢上皮細胞である。これらの区別がまずできることが必要である。PAS 染色で区別をまずできるようにする。

糸球体内皮細胞は、細胞核が毛細血管腔に飛び出ている。1毛細血管腔に1個、あるいはせいぜ

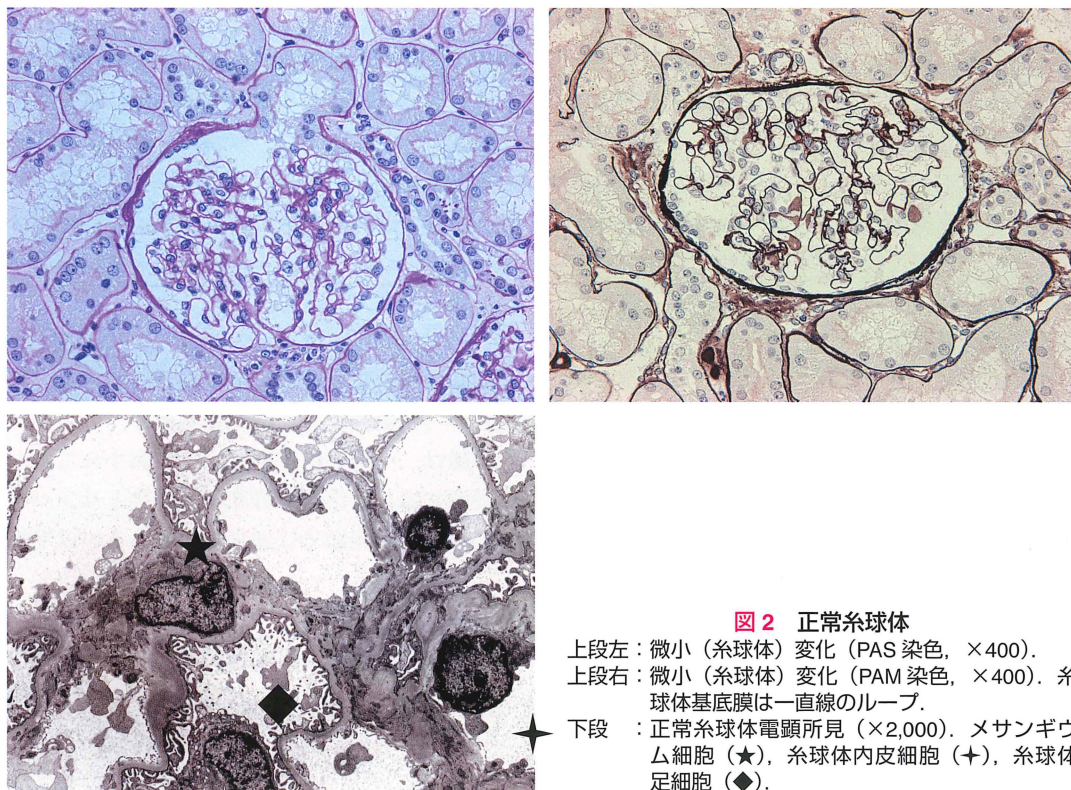


図2 正常糸球体

上段左：微小（糸球体）変化（PAS 染色， $\times 400$ ）。

上段右：微小（糸球体）変化（PAM 染色， $\times 400$ ）。糸球体基底膜は一直線のループ。

下段：正常糸球体電顕所見（ $\times 2,000$ ）。メサンギウム細胞（★），糸球体内皮細胞（+），糸球体足細胞（◆）。

い2個程度の細胞核しか認められないのが普通である。

メサンギウム細胞は、PAS 陽性（赤ピンク色）のメサンギウム基質内に細胞核が認められる細胞である。通常は1メサンギウム領域に1あるいは2個程度しか存在しない。WHO 分類では、1メサンギウム領域に4個以上ある場合をメサンギウム細胞の増加と捉えているが、日本では3個以上ある場合を増加と捉える施設もある。標本切片が薄く作製されている場合は、3個以上を増加と捉えてよいのではないかと筆者らは判断している。

糸球体足細胞は、糸球体毛細血管の外側に細胞核が存在する。一つの糸球体内に多くとも10数個認められる程度の分布である。上皮細胞とはいえ隣接して並ぶことはなく、もし隣接し、集合するように存在するときはキャッピング（capping）と呼ばれ、分節性硬化領域に反応してみられる所見である。

Bowman 嚢上皮細胞は、1層の扁平化した細胞で Bowman 嚢の内側を覆っている。尿細管極近くでは、刷子縁がある細胞となっている場合もある。ラットやマウスなどでは常時認められる所見であるが、ヒトでも一部の組織で観察される。2層以上にこの Bowman 嚢上皮細胞が増加している場合は、半月体形成の可能性がある。

iii) 浸潤細胞増加の判断

1つの糸球体内あるいは、1つの毛細血管腔内に浸潤細胞がいくつ以上観察されれば、増加していると捉えるのか実は明確な定義はない。WHO 分類では、1つの糸球体に5個以上の好中球が観察される場合は exudative glomerulonephritis と表現する定義が記載されている。リンパ球あるいは単球が何個一つの糸球体に観察されると異常であるか定義はないが、やはり5個以上観察される場合は、やや多いと捉えてもよいと思われる。

そして、管内増殖性変化（endocapillary proliferation）あるいは管内細胞増多所見（endocapillary hypercellularity）と呼ばれる所見は、一つの糸球体毛細血管腔が浸潤系細胞と内皮細胞で完全に埋め尽くされている所見を一般的には指している。これに加えて、メサンギウム領域にも浸潤系細胞が入っている場合も管内増殖性変化、あるいは管内細胞増多所見と呼ぶ。

3) 血管の特徴（図3）

腎臓の動脈は、皮質と髄質の境界に達して弓状動脈となり、そこから皮質表面に向かって放射状に伸び小葉間動脈を分枝し、それがさらに糸球体に向かう輸入細動脈となる。腎皮質に観察される血管は、細動脈、小動脈（小葉間動脈）、（中）動脈（弓状動脈）とサイズで呼び分けられるが、連

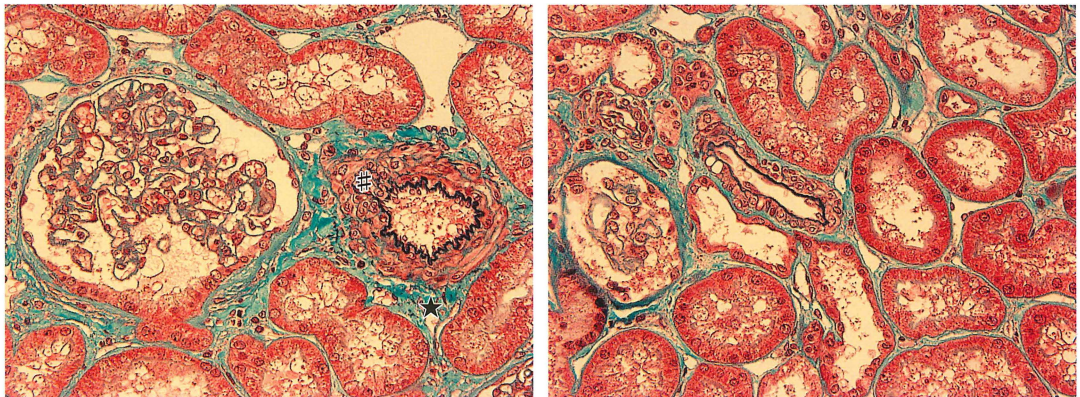


図3 正常動脈系組織（左：小動脈，右：細動脈）

Elastica Masson-Trichrome 染色変法，×400。紫色に染色されるのは内弾性板。中膜平滑筋層（#），外膜（★）。

続性があるので、これらを分類する明確な定義はない。輸入輸出細動脈レベルに近いサイズは間違いなく細動脈である。筆者は小動脈は少なくとも糸球体サイズ以内で、糸球体サイズを超えるような血管は(中)動脈(弓状動脈)と呼んでいる。

Elastica 染色でみると、正常動脈には、内弾性板が一層みえるだけである。小動脈(小葉間動脈)、動脈(弓状動脈)レベルとなると、内弾性板の他に不完全であるが平滑筋層の外側に外弾性板もみえる。血管内皮細胞は扁平化しており内弾性板までの距離はほとんどなく、その細胞丈のみしかみえない(内膜)。内弾性板は通常一層である。内弾性板の外側に平滑筋層(中膜)があり、さらにその外側に膠原線維主体の外膜があり、これが基本的構造となっている。

c. 加齢変化 (図4)

糸球体に関しては、幼少期であると糸球体サイズも尿細管管腔サイズも成人と比較すると小さい。思春期以降であると、成人とあまりこれらのサイズに差はみられなくなる。

加齢に伴う最も顕著な変化は動脈系に現れる(表2)。通常、細動脈あるいは小動脈といわれるレベルの腎内動脈に、加齢性の動脈硬化所見が出現してくる。細動脈では輸入細動脈の硝子化が加齢性変化でみられる。動脈系の変化としては、腎皮質にみられる小葉間動脈と小葉間静脈が並走している小葉間動静脈周囲領域、あるいは皮髄境界部にみられる弓状動脈と弓状静脈の弓状動静脈周囲領域の間質に、細胞の増加(リンパ球系細胞主体)と線維化が広がってくる。若年者の場合には、この動静脈が並走している動静脈周囲領域はわずかな線維化とリンパ球浸潤しか認めない。小動脈より太い動脈では、加齢とともに、内膜下組織の線維化肥厚(subintimal fibrosis)、Elastica 染色で確認される弾性線維の多層化と断裂、そしてその間の線維化、つまり内膜の弾性線維症(elastofibrosis)がみられるようになる。個々人で加齢の進行は異なるが、大雑把にいうと、40~50歳以上

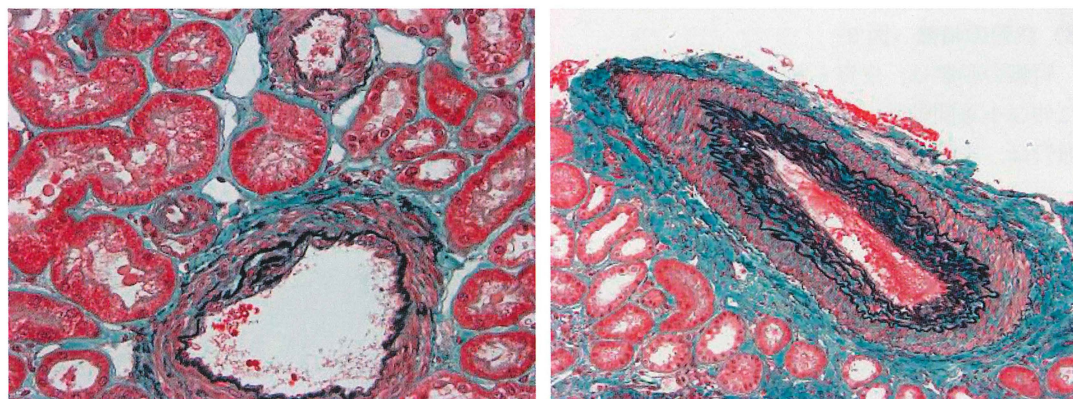


図4 加齢性動脈硬化 (Elastica Masson-Trichrome 染色変法)

弾性版が二重化し断裂している(内膜弾性線維症 (elastofibrosis), 左: ×400, 右: ×200)。

表2 加齢性変化の組織所見

細動脈	・硝子化 (hyalinosis)
小中動脈	・内膜下組織の線維化肥厚 (subintimal fibrosis)
	・弾性線維症 (elastofibrosis)
	・動静脈周囲領域の細胞浸潤と間質線維化
糸球体	・メサングウム基質の増加

となると、このような動脈の加齢性変化が認められるようになる。男性のほうがやや早くこのような動脈の加齢性変化が出てくる。

難しいのは、これらの所見は、高血圧による変化としても観察されるため、どこまでが加齢であり、どこまでが高血圧の影響なのか明確に鑑別できない点である。

糸球体には、加齢とともに軽度のメサンギウム基質の増加が認められる。血管極周囲のメサンギウム領域でこの傾向がやや顕著にみられ、ときに間質型の膠原線維の増加が目立つこともある。尿細管間質では、尿細管基底膜の肥厚と間質の線維化が軽度であるが進行してくる。特に、近位尿細管基底膜は加齢とともに肥厚してくる傾向がある。