

5

尿細管間質疾患の組織像

— 1 尿細管間質の炎症性変化 —

判読のポイント

ここを見逃すな！

線維化・瘢痕化していない実質部で、尿細管炎を伴う間質の炎症細胞浸潤があれば、急性尿細管間質性腎炎を疑う。

a. 光顕所見（図1）

1) 低倍像での観察

i) PAS染色, HE染色

a) 急性尿細管間質性腎炎（図1）

間質のびまん性の炎症細胞浸潤に加えて、急性尿細管傷害と類似の変化（局所的な尿細管上皮細胞の変性・扁平化、尿細管腔内の壞死物質、間質の浮腫状変化、尿細管上皮細胞の基底膜からの剥離）を見る。炎症性細胞浸潤の分布は、急性間質性腎炎の場合には、皮質にびまん性にみられる場合が多い。被膜直下、荒廃糸球体周囲、萎縮尿細管周囲、静脈周囲などで局所的な密な炎症細胞浸潤は、非特異的な変化の可能性が高い。

b) 慢性尿細管間質性腎炎

間質の線維化、萎縮尿細管が主たる変化である。糸球体は虚血性変化を示すものの、総じて荒廃

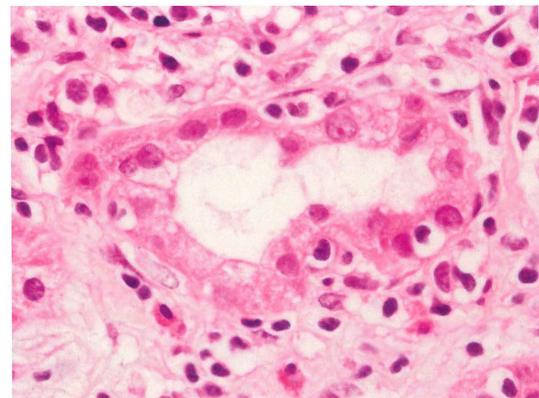
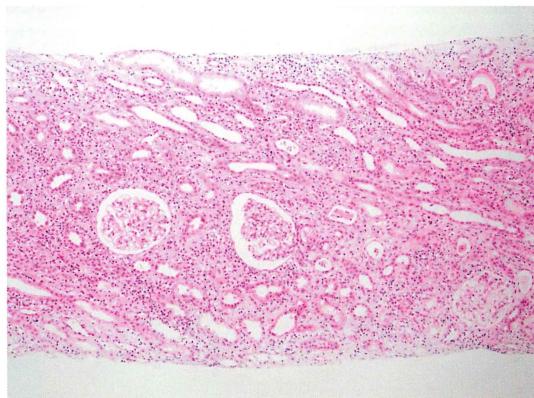


図1 尿細管上皮壊死、尿細管炎（HE染色）

左：間質のびまん性の炎症細胞浸潤と尿細管上皮の壊死をみる（ $\times 100$ ）。

右：尿細管基底膜側に周囲に明庭（halo）を伴った尿細管上皮より、小型で濃染する核を持つ炎症細胞の浸潤からなる尿細管炎（tubulitis）の所見を見る。周囲には、リンパ球の他に好酸球浸潤もみる（ $\times 1,000$ ）。

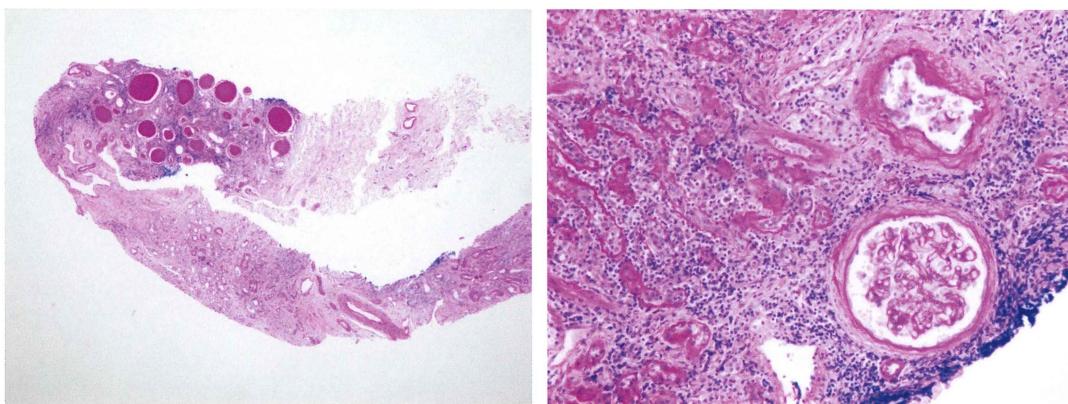


図2 逆流性腎症 (PAS染色)

左：尿細管に硝子円柱の充満像を集簇性に多数認める（甲状腺様観 thyroid-like appearance）（ $\times 40$ ）。
 右：糸球体周囲 Bowman 囊層状線維化 (periglomerular fibrosis) を認める（ $\times 200$ ）。

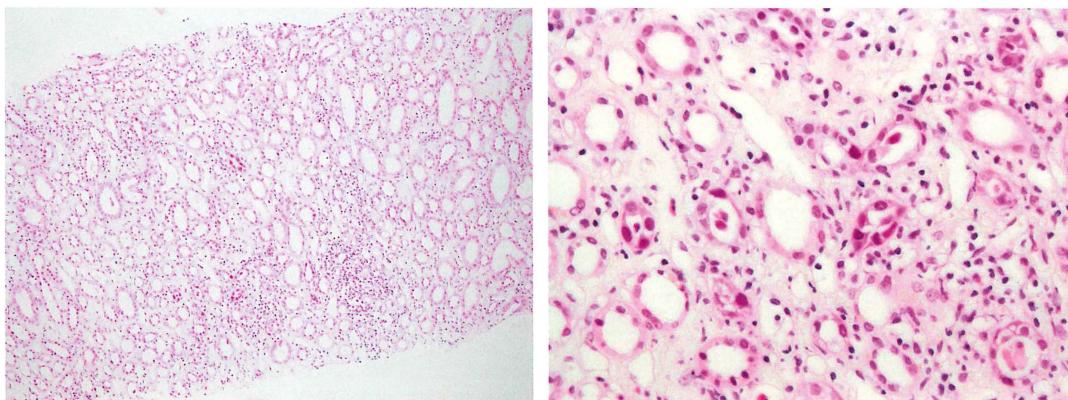


図3 BKウイルス腎症 (HE染色)

左：髓質に炎症細胞浸潤を見る（ $\times 100$ ）。
 右：同部位では、ラベンダー色のスリガラス状の核を尿細管上皮にみる（ $\times 400$ ）。

糸球体数の比率は少ない。糸球体腎炎の終末像（硬化性糸球体腎炎）、半月体形成性糸球体腎炎の進行所見ではないか確認する。これらの場合は荒廃糸球体数が多い。間質に密な炎症細胞浸潤を見るが、尿細管に硝子円柱の充満像を集簇性に多数認め（甲状腺様観 thyroid-like appearance）、糸球体周囲 Bowman 囊層状線維化 (periglomerular fibrosis) を認める場合には、高血圧による変化や逆流性腎症を含めた慢性腎孟腎炎などを考える（図2）。

c) 肉芽腫性尿細管間質性腎炎

炎症細胞浸潤とともに、間質に小肉芽腫の形成を見る。糸球体周囲、血管周囲の小肉芽腫の場合には ANCA 関連腎炎/血管炎を考える。

d) その他/特殊型

腎移植でみられる BK ウィルス感染症では、髓質および髓放線に沿って炎症細胞浸潤を見る（図3）。IgG4 関連腎臓病では、変化のある部位とない部位の境界明瞭な局在のはっきりした強い線維化、高度の形質細胞浸潤からなる炎症所見を見る。IgG4 関連腎臓病では、髓質に変化をみると多い。髓質の vasa recta (直血管) 周囲の炎症細胞浸潤、出血は、ANCA 関連腎炎を疑う。

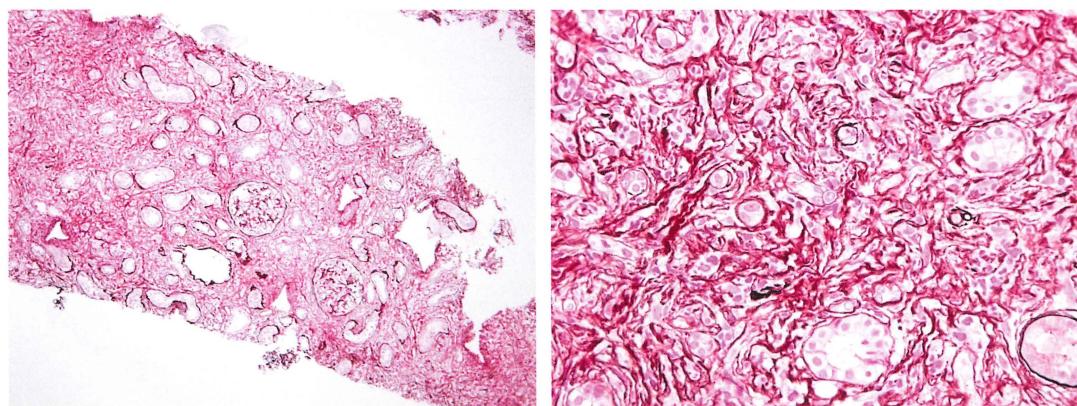


図4 IgG4関連腎臓病（PAM染色）
尿細管を取り囲むような太い線維増生をみる（左：×40, 右：×400）。

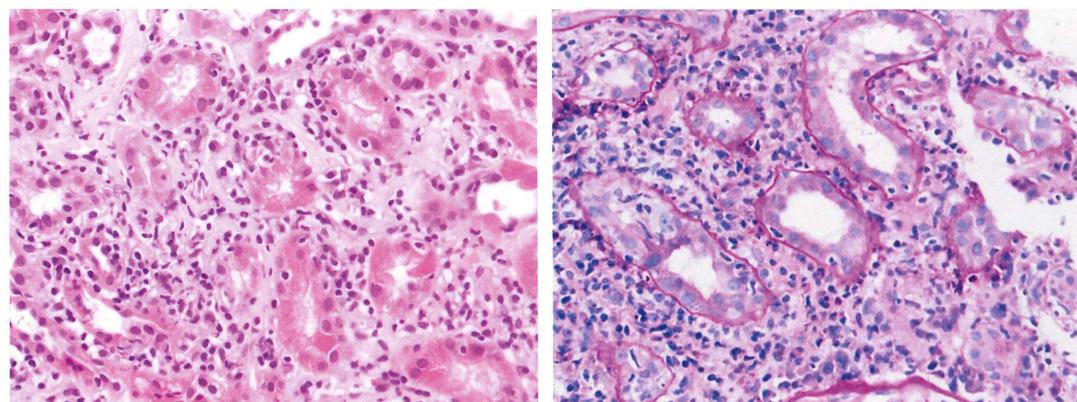


図5 Sjögren症候群（左）と薬剤性尿細管間質性腎炎（右）
間質のびまん性の炎症細胞浸潤と尿細管炎の像をみる。
左：HE染色。形質細胞が目立つ（×400）。
右：PAS染色。好酸球浸潤をみる（×400）。

間質に Tamm-Horsfall 蛋白（THP）の逸脱した部位に炎症細胞浸潤を認めるときは、尿路結石を含めた尿路通過障害を考える。

ii) PAM染色

IgG4関連腎臓病では、尿細管の消失と太い特徴的な線維増生がみられる（図4）。

iii) Masson-Trichrome染色

ANCA関連腎炎や抗体関連型拒絶反応では、間質の出血、フィブリノイド壊死（Masson陽性沈着物）がみられる。慢性尿細管間質性腎炎では、線維化を認める。

iv) Elastica染色

血管の変化（小動脈の内膜肥厚、弾性板多層化（弾性線維症、elastofibrosis）の程度を確認する。血管炎の有無を内弹性板断裂/消失等で確認する。

2) 高倍像での観察

i) PAS染色（図5：右）

萎縮していない尿細管での基底膜側に周囲に明庭（halo）を伴った尿細管上皮より小型で濃染す

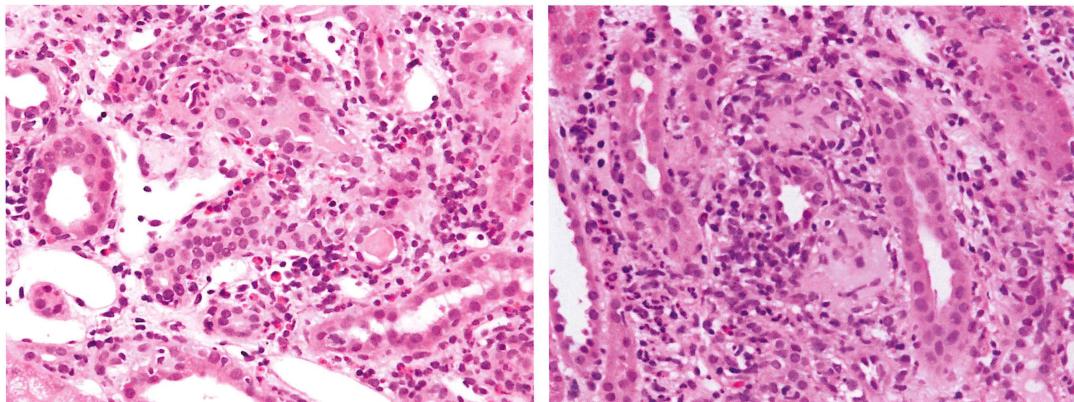


図 6 薬剤性尿細管間質性腎炎 (HE 染色)

左：好酸球の局所的な強い集簇からなる eosinophilic microabcess をみる ($\times 400$).
右：小肉芽腫形成をみる ($\times 400$).

る核を持つ炎症細胞の浸潤からなる尿細管炎 (tubulitis) の所見が診断に重要である。尿細管管腔側にみられる場合には、半月体形成性腎炎などの強い糸球体内での炎症に随伴する変化の場合も考えられる。

ii) HE 染色

前述の尿細管炎の確認 (図 5 : 左) とともに、好酸球、好中球、形質細胞などの浸潤細胞の血球系の同定に適する。好酸性細胞質に顆粒を持ち、2 分葉核で認識できる好酸球が目立つ場合には薬剤性間質性腎炎の可能性をまず考える。好酸球の局所的な強い集簇からなる eosinophilic microabcess を形成することもある (図 6)。薬剤性の場合には、小肉芽腫形成を伴い (図 6)，炎症細胞浸潤は皮髓境界部に強い。TINU 症候群 (tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome) や Churg-Strauss 症候群でも好酸球が優位である。多分葉核を持つ好中球浸潤が目立ち、好中球での尿細管炎 (neutrophilic tubulitis) や、尿細管内、尿細管周囲に集簇するような場合には、急性腎盂腎炎などの尿路感染症の可能性が挙がる。ただし、尿細管腔内での好中球の集塊は、myeloma cast nephropathy でもみられる。好中球浸潤は、少量なら非特異的な変化でみられる。車軸状の偏在核を持つ形質細胞の浸潤やリンパ濾胞形成は、Sjögren 症候群などの慢性間質性腎炎でみられるが、ANCA 関連腎炎でもみられる。IgG4 関連腎臓病でも形質細胞の浸潤が多いが、リンパ濾胞形成は認められない。細胞質が淡明で大型の細胞の泡沫細胞を認める場合には、蛋白尿の多いネフローゼ症候群、Fabry 病などの代謝性疾患、Alport 症候群などの遺伝疾患、マラコプラキア、黄色肉芽腫性腎盂腎炎などの感染症が鑑別に挙がる。

尿細管上皮の核に、核内封入体を認める場合には、ウイルス感染や鉛中毒を考える。BK ウィルスではラベンダー色のスリガラス状の核もみる (図 3)。

iii) PAM 染色

尿細管炎が強い部位では、尿細管基底膜の破壊 (tubulorrhexis) を示す。IgG4 関連腎臓病では、腫大した形質細胞周囲を取り囲むように PAM 陽性基質がみられ、暗がりで鳥の目が並んだような birds' eye pattern (storiform pattern) を呈する (図 4)。

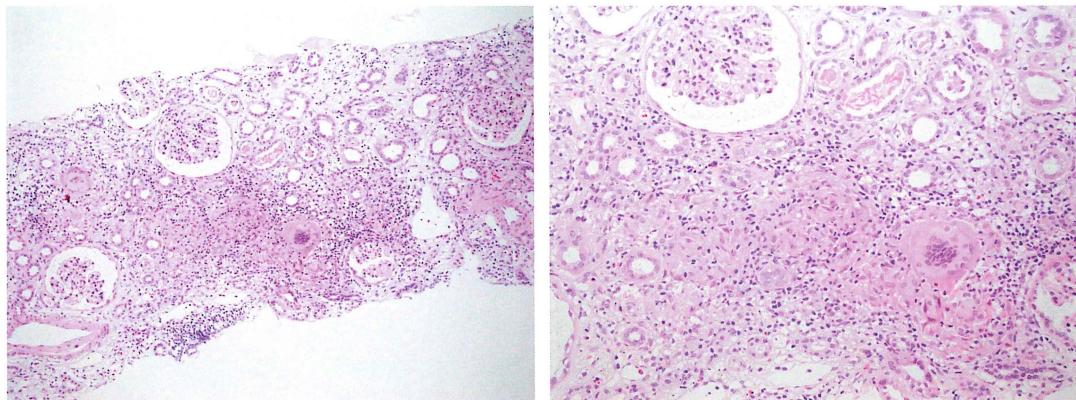


図7 サルコイドーシス (HE染色)

左：間質細胞浸潤とともに非乾酪性肉芽腫形成をみる。境界は比較的明瞭である ($\times 100$)。
右：多核巨細胞浸潤を伴う ($\times 200$)。

b. 蛍光抗体法所見

特異像はなく一般的には陰性である。非特異的に、C3 が尿細管基底膜 (TBM) に陽性をみるともある。免疫疾患 (Sjögren 症候群, SLE, anti-TBM disease, idiopathic hypocomplementemic interstitial nephritis (HIN)) による尿細管間質性腎炎の場合には、IgG の陽性像を TBM に沿ってみると、IgG の TBM に線状の陽性がメチシリソルによる TIN での報告もある。IgG4 関連腎臓病でも TBM に陽性像をみると、局所的である。

ピットフォール　肉芽腫性間質性腎炎

肉芽腫は、肉芽組織の限局性病巣であり、類上皮化した Mφ の集簇からなる。大きさは糸球体より小さい。薬剤性が最も多く、小型で境界不明瞭で判断しづらい肉芽腫をみる (図6)。サルコイドの肉芽腫は、境界明瞭である (図7)。ANCA 関連腎炎の肉芽腫の場合には、Wegener 肉芽腫症では糸球体周囲に、Churg-Strauss 症候群では血管周囲に形成されることが多い。糸球体の半月体、血管のフィブリノイド壊死の有無などが鑑別に役立つ。乾酪性肉芽腫の場合には、結核感染とともに、膀胱癌の BCG 治療の逆流の可能性も考える。真菌、トキソプラズマなど感染症も原因となる。

c. 電顕所見

特異像はないが、前述の免疫性疾患の場合には、免疫複合体を TBM にみる。

鑑別のポイント

尿細管炎は、局所的、少量なら、炎症の強い糸球体腎炎の際でも認める。血管炎に分類される紫斑病性腎炎や ANCA 関連腎炎がその代表である浸潤細胞による尿細管間質性腎炎の鑑別を表1に示す。

表1 浸潤細胞からの尿細管間質性腎炎の鑑別

1. 好中球主体
急性腎盂腎炎
myeloma cast nephropathy
2. 好酸球主体
薬剤性
TINU 症候群
Churg-Strauss 症候群
3. 形質細胞主体
慢性尿細管間質性腎炎
Sjögren 症候群, IgG4 関連腎臓病, ANCA 関連腎炎
4. 泡沫細胞
ネフローゼ症候群
Fabry 病
Alport 症候群
感染症

重症度判定

組織学的な正確な判断基準はない。腎生検標本中の萎縮尿細管、間質の線維化の占める割合は、腎機能の低下と相関し、非可逆的である。炎症細胞浸潤や萎縮尿細管がびまん性にみられる場合には、腎機能の改善に乏しい。

治療方針の立て方

尿細管間質性腎炎の原因は多岐に及ぶので、原疾患に準じた治療方針を立てる。薬剤性などでは原因を取り除くと、炎症細胞は消退し、腎機能は回復する。基本的には副腎皮質ステロイド療法をまず行う。血管炎に伴う尿細管間質性腎炎の場合は、免疫抑制薬の併用も必要となる。