

— 2 尿細管間質の変性像 —

判読のポイント

ここを見逃すな！

近位尿細管の管腔の不規則な拡張、上皮の扁平化や基底膜からの剥離脱落と、間質の開大をみた場合には急性尿細管壞死を疑う。

a. 光顕所見

1) 低倍像での観察 (図1～4)

i) PAS染色

急性尿細管壞死 (acute tubular necrosis : ATN) が起こると、近位尿細管の上皮は扁平化し、尿細管腔は拡張する。管腔内には上皮の剥離脱落所見も認める。隣り合う尿細管同士の間質には浮腫状変化を認める。そこに単核球浸潤も伴う。遠位尿細管には円柱形成も認める。

尿細管上皮の傷害が高度な場合には、上皮は凝固壊死の形をとる。凝固壊死の像は、核が消失しているが、細胞の外側が部分的に保持されることでその輪郭が認識できる (図3:右)。梗塞の際は尿細管壞死は顕著で、その場合、尿細管のみならず、糸球体・間質・血管のいずれもが壊死し、ピンク色の顆粒状の染色性を示す (図3:左)。

ii) HE染色 (図1)

PAS染色と類似の像を示す。尿細管の変性像は、細胞質が淡明化し認識しやすい。

iii) Masson-Trichrome染色

ATNなどでみられる浮腫状変化は、HE染色やTrichrome染色で薄く疎にみえ、濃く密にみえる線維化と鑑別できる。

iv) Elastica染色

虚血性のATNの原因として、全身性低血圧のみならず、腎内の血管病変の有無を検索する。結

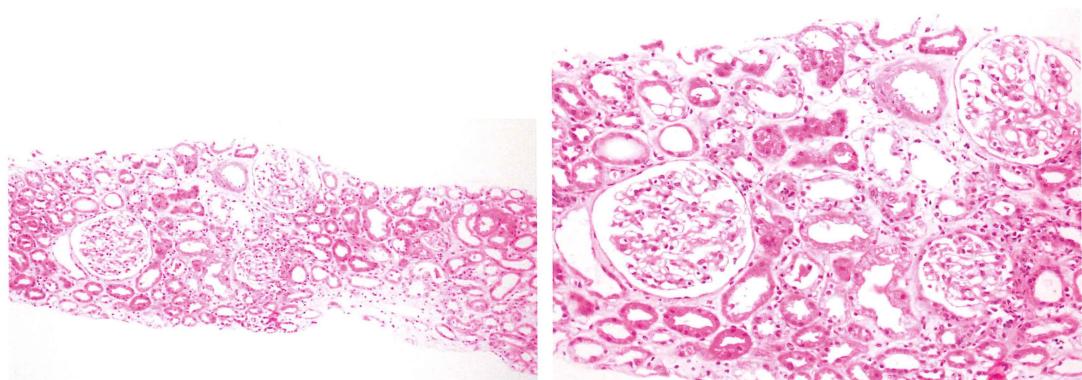


図1 虚血性の尿細管壞死 (HE染色)

左：尿細管の間に開きからなる間質の浮腫状変化を認める。近位尿細管の上皮は扁平化し、管腔は拡張する (×100)。

右：尿細管の細胞質の淡明化からなる変性像を見る (×200)。

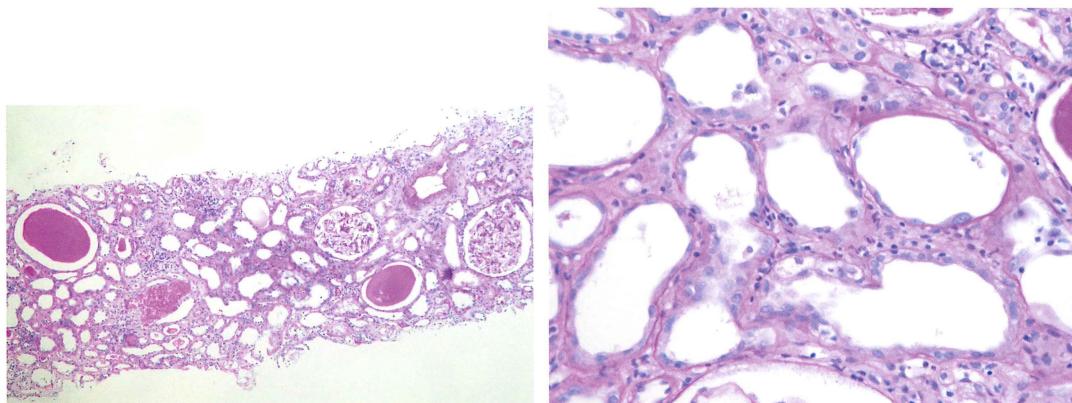


図2 中毒性尿細管壞死（PAS染色）

左：近位尿細管の上皮は扁平化し、間質の浮腫状変化を認める。円柱も認める（ $\times 100$ ）。

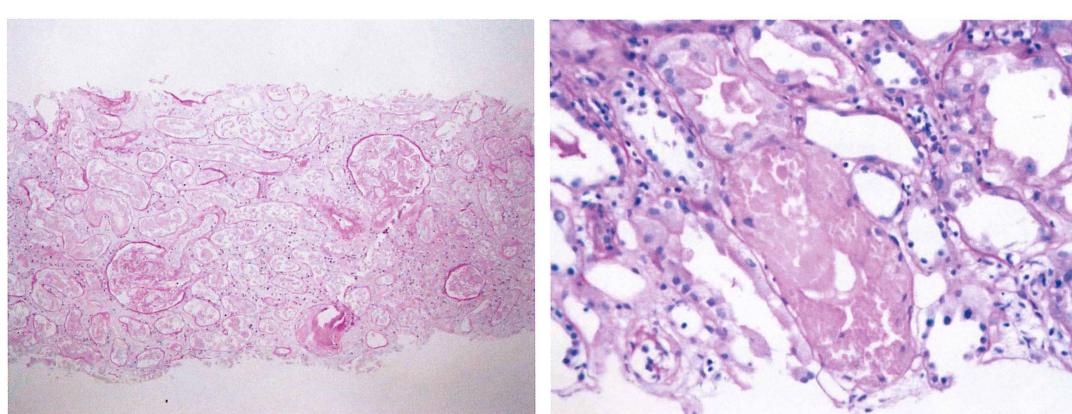


図3 凝固壞死像（PAS染色）

左：尿細管の間に開きからなる間質の浮腫状変化を認める。近位尿細管の上皮は扁平化し、管腔は拡張する（ $\times 100$ ）。

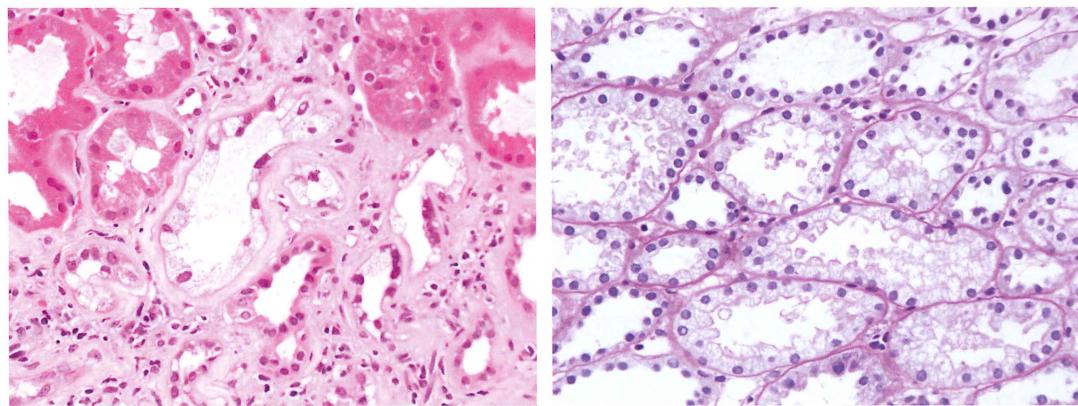
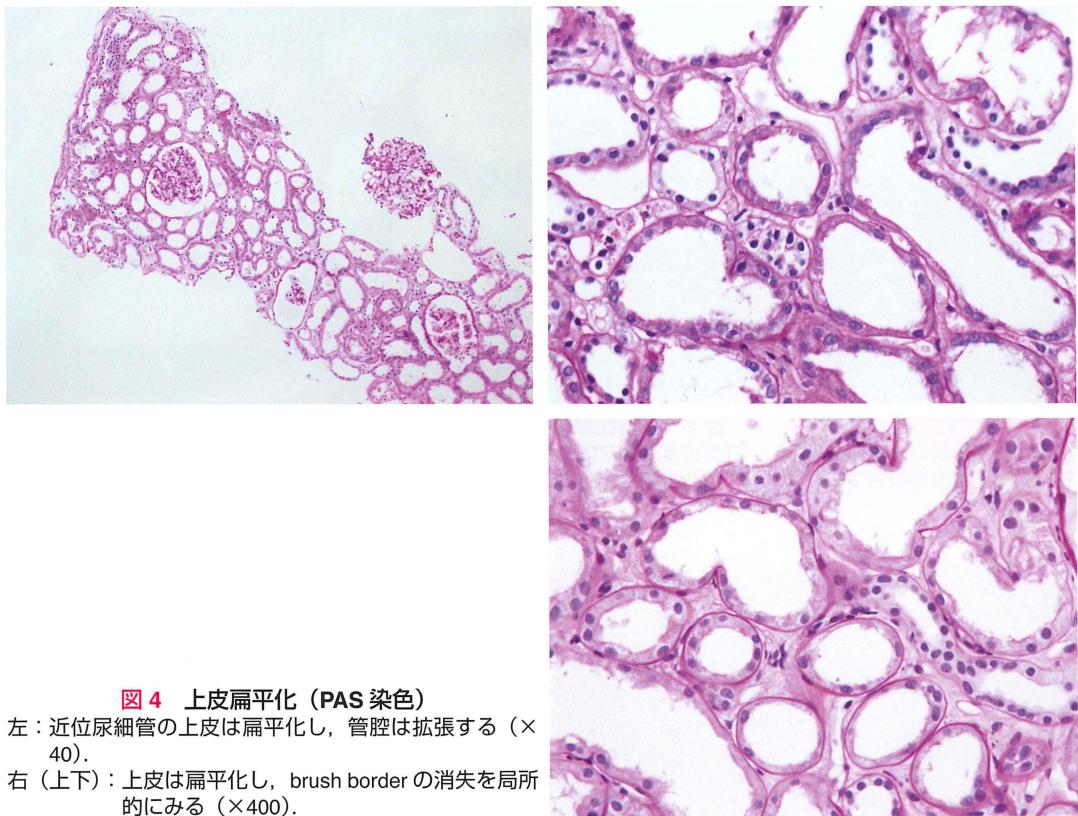
右：尿細管の細胞質の透明化からなる変性像を見る（ $\times 400$ ）。

節性多発性動脈炎を代表とする中～小血管炎、腎内梗塞・コレステロールなどの塞栓・血栓、悪性高血圧/強皮症腎などが挙がる。

2) 高倍像での観察

i) PAS染色

ATNの場合には、尿細管上皮細胞の形状の変化が主体で、尿細管上皮の菲薄化/扁平化（tubular simplification）を示し、近位尿細管の刷子縁（brush border）は完全、もしくは部分的な消失を示す（図2：右、図4：右）。この観察には、brush borderを赤色に染色するPAS染色が最も適している。尿細管管腔の拡張を見る。正常の近位尿細管では、上皮細胞質は全体として内腔に隆起しており、尿細管管腔も広くはない。管腔の開大、brush border消失などより近位尿細管が遠位尿細管のようにみえるのでdistalizationと表現することもある。傷害の軽微な場合の変化としては、局所的な上皮の泡状突起類似の部分的な剥離（bleb）の像を示す（図5：右）。



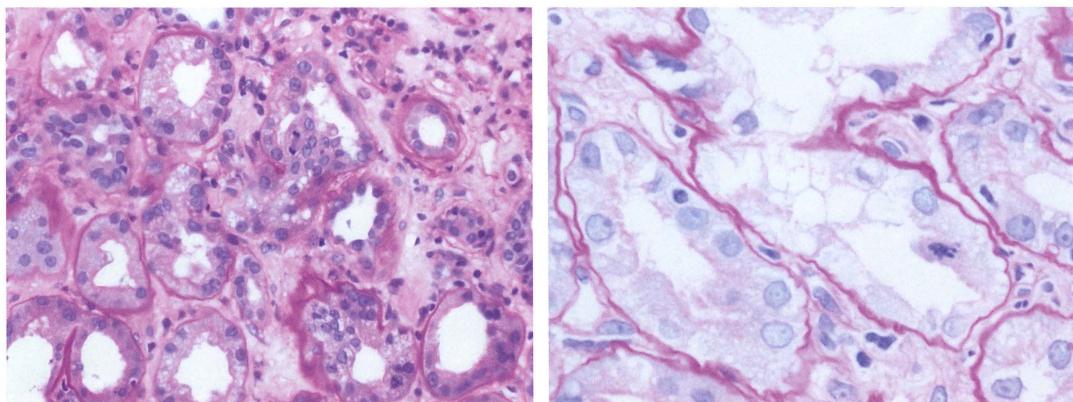


図 6 尿細管上皮の核の密在（左）と尿細管上皮細胞質の淡明化（右）

左：PAS 染色。尿細管上皮の核の密在、内腔への隆起を見る（ $\times 400$ ）。

右：PAS 染色。尿細管上皮細胞質の淡明化、核分裂像を見る（ $\times 1,000$ ）。

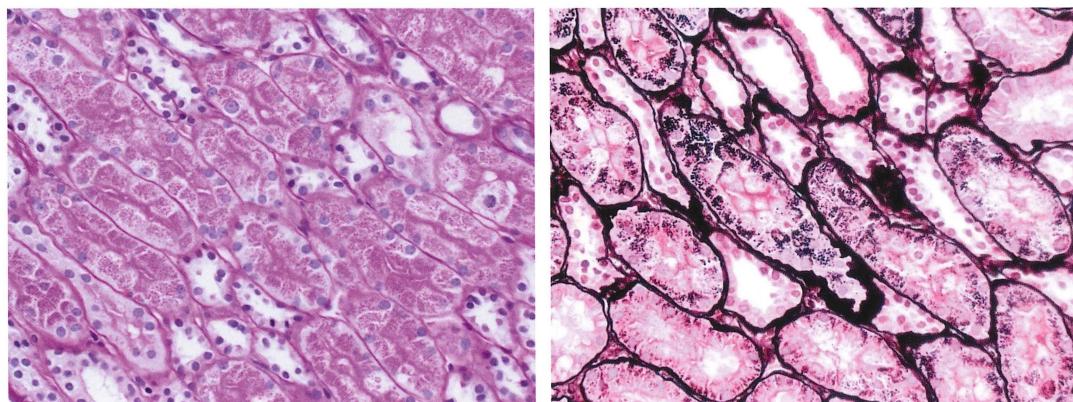


図 7 硝子滴変性

硝子滴は、PAS (+) 顆粒で、PAM で黒い顆粒としてみえる（左：PAS 染色 $\times 400$ 、右：PAM 染色 $\times 400$ ）。

尿細管腔の変化では、尿細管腔内に、壊死炎症性滲出物、剥離した上皮細胞の集塊、炎症細胞、円柱（cast）がみられる。

ATN では、尿細管の変性/壊死のみならず、再生変化も認める。急性傷害より 1 週間以上たって施行された腎生検症例にみられる。再生変化は、核変化が主体で、裸核、核腫大、核分裂像（mitosis）、クロマチンの増加した核、目立つ核小体、好塩基性の細胞質などを尿細管上皮で認識できる。核の疎な部位や密な部位など全体として不均一、不揃いな分布も示す（図 6）。

ATN の所見より細胞傷害の軽微な所見では、変性像がある。変性像は細胞質内の変化が主体である。

変性像として、よくみられるのは、硝子滴変性（hyaline droplet degeneration）と空胞変性/水腫状変性（hydropic degeneration）である。硝子滴変性は、近位尿細管上皮細胞内に PAS 陽性の赤く染まる蛋白吸収顆粒とも呼ばれる顆粒状物質（硝子滴）を見る。硝子滴は、HE 染色で好酸性、PAM 染色でも黒い顆粒としてみえる（図 7）。蛋白尿の再吸収が原因と考えられており、ネフローゼ症候群などの蛋白負荷が多い症例でよくみられる。

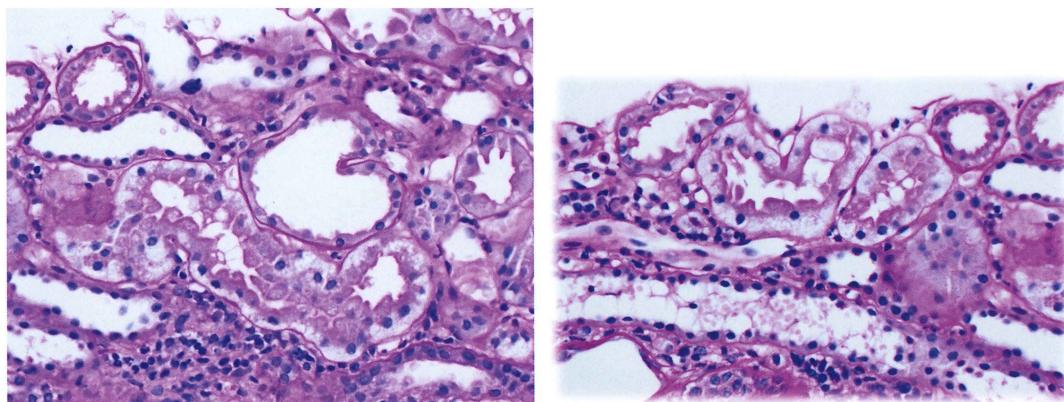


図 8 脂肪変性 (fatty change)

左右とも PAS 染色 ($\times 400$)。近位尿細管にみられる管腔側が PAS 陽性細胞質を示し、基底側が空胞状変化である。

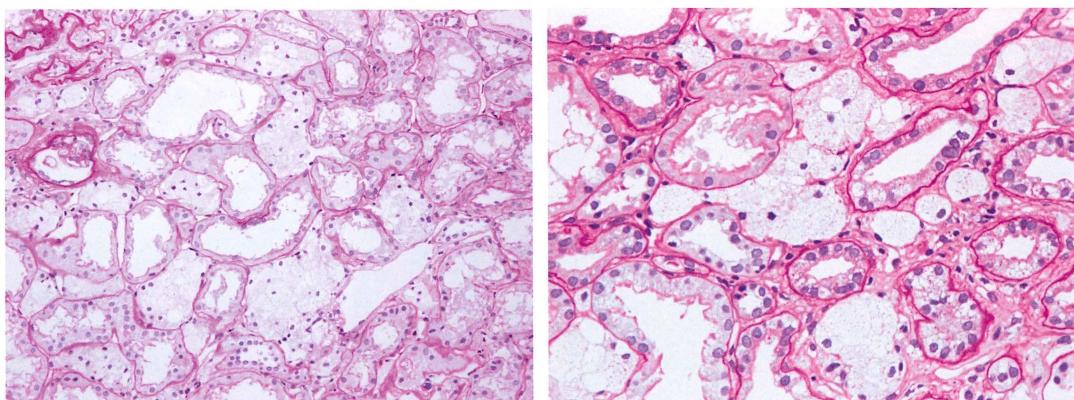


図 9 foam cell

左: PAS 染色 ($\times 200$)。細胞質が淡明化し、腫大すると foam cell (泡沫細胞) 様に変化する。
右: PAS 染色 ($\times 400$)。foam cell は間質に存在するようにもみえる。

脂肪変性 (fatty change) は、近位尿細管にみられる管腔側が好酸性細胞質、PAS 陽性細胞質を示し、基底側に空胞状変化が目立つ (図 8)。ネフローゼ症候群などの蛋白負荷が多い症例でよくみられるが、その他ではリン中毒、四塩化炭素 (駆虫薬)、ライ症候群でも観察できる。細胞質が淡明化し、腫大すると foam cell (泡沫細胞) 様に変化する。尿細管の変化のみならず、foam cell は間質に存在するようにもみえる (図 9)。膜性腎症などの長期に及ぶネフローゼ症候群が続く症例、Alport 症候群、Fabry 病などの脂質代謝異常でもみられる。

水腫状変性は、近位尿細管が水腫状に腫大し、細胞質が淡明な空胞のようにみえる像である。PAS 染色よりは、近位尿細管上皮細胞質が赤染している HE 染色や Masson-Trichrome 染色のほうが淡明化を認識しやすい (図 10)。空胞の大きさは原因で異なる。細胞質内の空胞が、微細な多数の均一である fine cytoplasmic vacuolation は、高浸透圧物質 (低分子デキストラン、マンニトールなど) の投与や造影剤、高用量ヒト免疫グロブリン静注療法を使用した場合の尿細管毒性としてみられる。

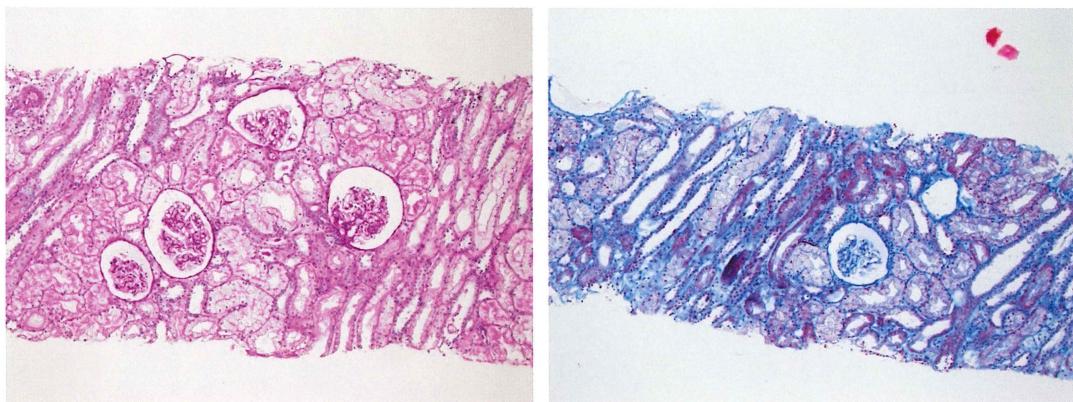


図 10 造影剤による変化

左: PAS 染色 ($\times 100$), 右: Masson-Trichrome 染色 ($\times 100$). 淡明化した細胞質を示す尿細管上皮をみる.

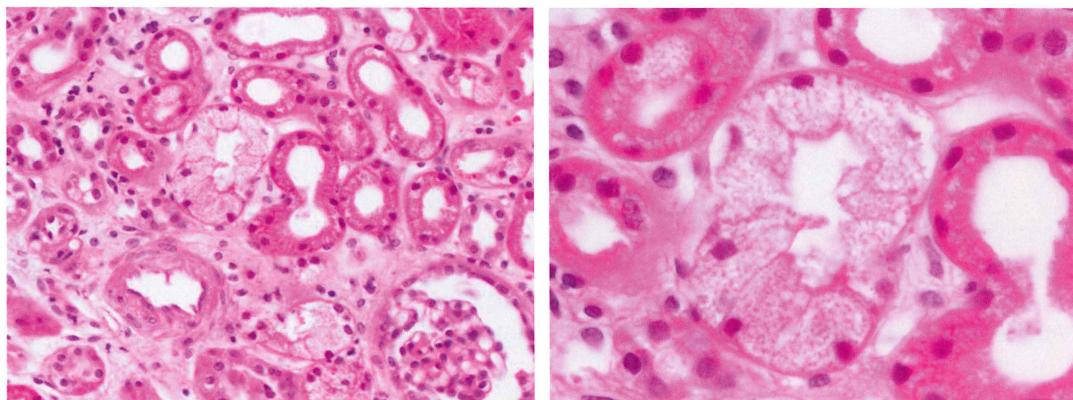


図 11 カルシニューリン阻害薬 (CNI) の毒性 (HE 染色)

左: 細胞質の淡明化した近位尿細管 ($\times 200$).

右: 細胞質は微細顆粒状で淡明化し, 核は濃縮して基底部に押しやられている ($\times 1,000$).

カルシニューリン阻害薬 (CNI) の毒性でも同様の像をみる. CNI の変化は, 近位尿細管直部に現れやすい. 尿細管腔は正常と同じか, やや狭く, 刷子縁 (brush border) は保たれている. 核は正常あるいは濃縮して基底部に押しやられている (図 11). 空胞が粗大な場合は, 低カリウム血症の際にみられる.

虚血性 ATN の場合には, 前記の他の変化と, 大小不同的空胞をみる (図 5: 左).

ii) PAM 染色

PAM 染色は基底膜の観察に適する. 尿細管基底膜の破壊 (tubulorrhexis) は通常みられないが, 細胞傷害の強い症例では観察でき, 最終的には間質の線維化による治癒へつながる.

iii) HE 染色

ATN では, 前記の空胞変性の確認に有用である. ATN 以外では, 色素円柱, 結晶成分が観察できる. 円柱は, Tamm-Horsfall 蛋白 (THP) と尿中血漿蛋白 (主にアルブミン) からなる構造物である. THP は, Henle の上行脚や遠位尿細管から分泌されるため, 円柱は遠位尿細管や集合管で形成 (髓質) に多くみられる. 尿細管腔を鋳型に, ゲル状凝固沈殿しているようにみえる.

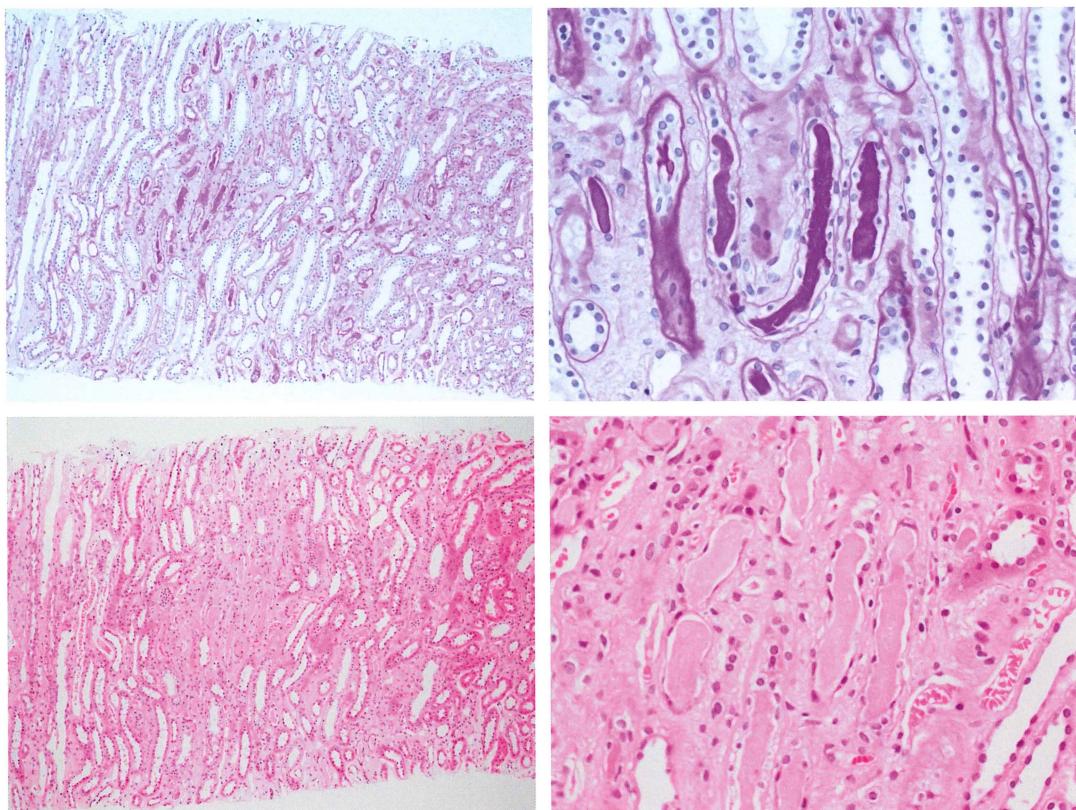


図 12 髓質の THP (上段: PAS 染色, 下段 HE 染色)
PAS 染色に陽性 (左: $\times 200$, 右: $\times 400$). HE 染色では薄いピンク色 (左: $\times 200$, 右: $\times 400$).

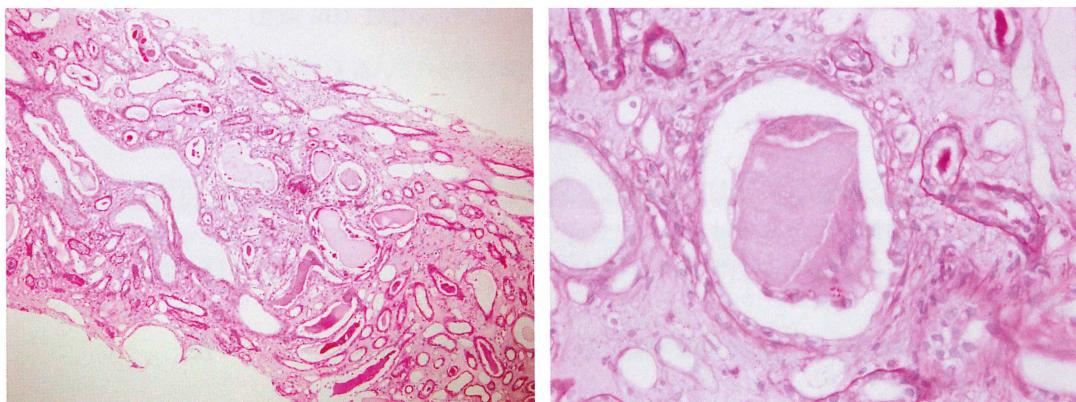


図 13 myeloma cast (PAS 染色)
左: 尿細管腔には、PAS 陽性の THP と PAS 陰性の myeloma cast をみる ($\times 100$).
右: 多核巨細胞に囲まれたひび割れた円柱からなる myeloma cast ($\times 400$).

硝子化円柱は、THP を含み、PAS 染色に陽性で HE 染色では薄いピンク色に染まる (図 12). myeloma cast は、多核巨細胞に囲まれている、一部に亀裂を伴う大きな格子状の円柱で、多発性骨髓腫にみられるが、PAS 染色陰性でうすいピンク色で、HE 染色では好酸性で赤く染まり、THP と逆の染色性を示す (図 13).

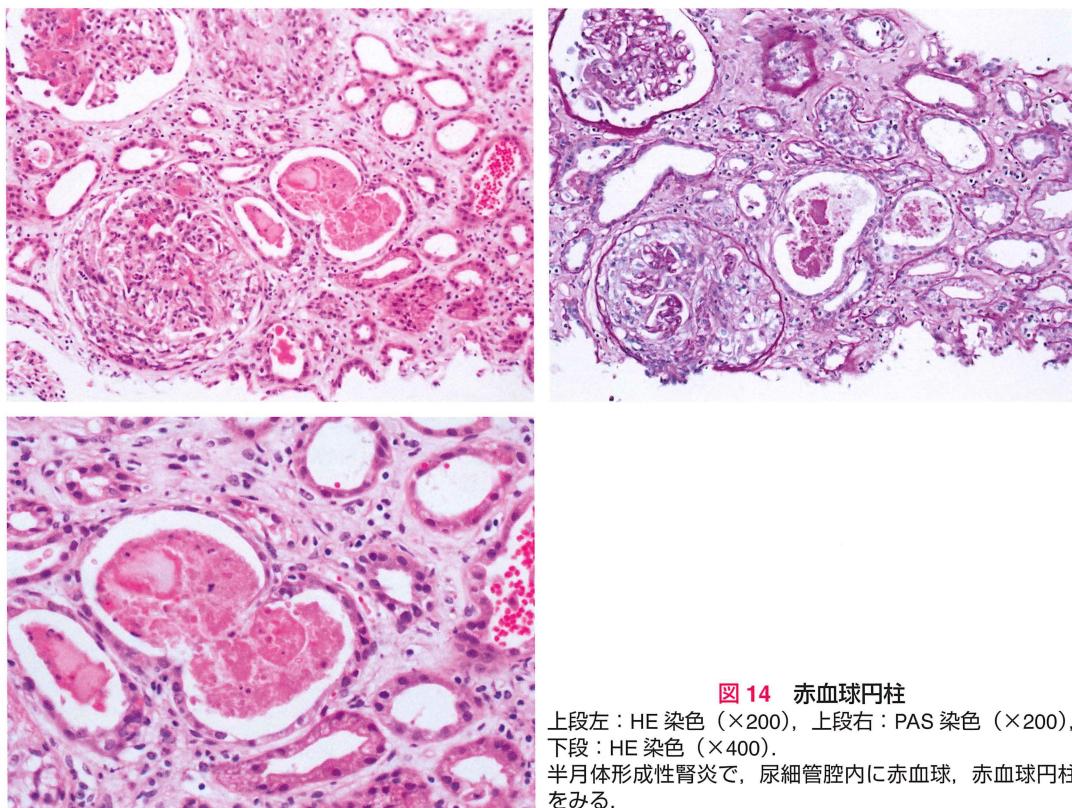


図 14 赤血球円柱

上段左：HE 染色 ($\times 200$)、上段右：PAS 染色 ($\times 200$)、
下段：HE 染色 ($\times 400$)。
半月体形成性腎炎で、尿細管腔内に赤血球、赤血球円柱をみる。

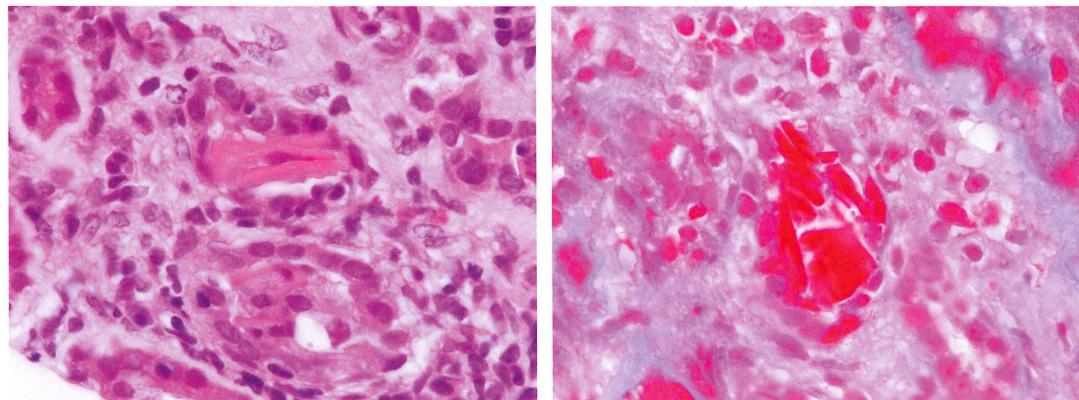


図 15 light chain Fanconi syndrome

左：HE 染色 ($\times 400$)、右：Masson-Trichrome 染色 ($\times 400$)。
尿細管腔内に赤色の針状の結晶をみる。

赤血球円柱は、半月体形成性糸球体腎炎などの炎症の強い症例でみられる（図 14）。骨髄増殖性疾患で生じる light chain Fanconi syndrome では、尿細管上皮内（light chain tubulopathy）、管腔内に Masson 染色や HE 染色で赤染する針状結晶もみられる（図 15）。PAS 染色では陰性である。色素円柱は、溶血や横紋筋融解症の際にみられる。大量輸血を受けた症例では、遠位尿細管上皮細

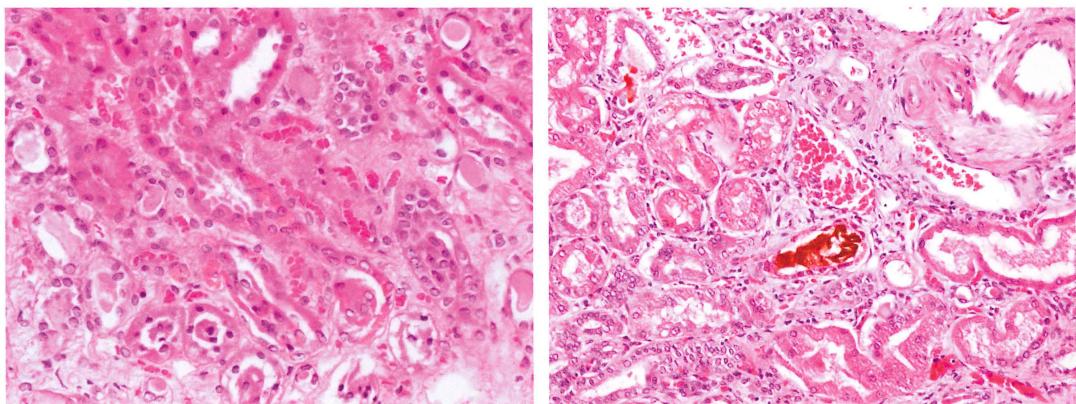


図 16 尿細管上皮内の色素（左）と黄疸を伴う疾患後にみられる円柱（右）

左：HE 染色。褐色の色素からなるヘモジデリン沈着を尿細管上皮内にみる（ $\times 400$ ）。

右：PAS 染色。管腔内に茶褐色のビリルビンをみる（ $\times 400$ ）。

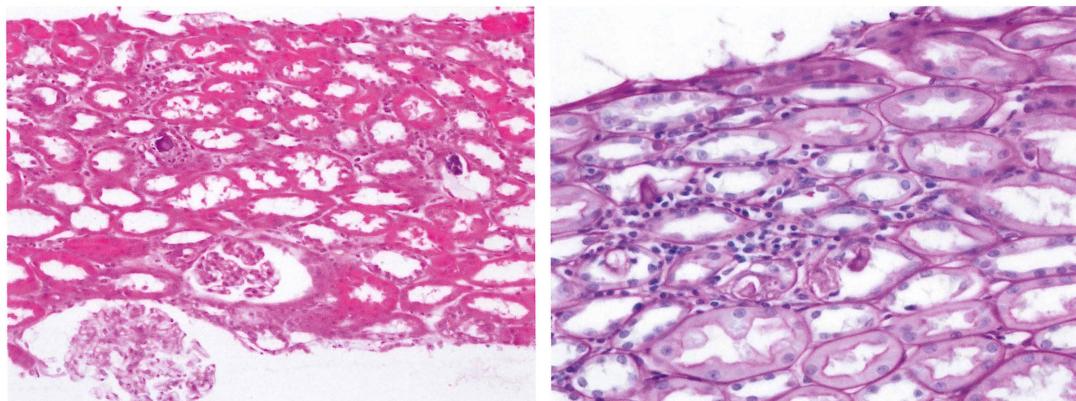


図 17 石灰化

左：HE 染色。好塩基性で紫色（ $\times 100$ ）。

右：PAS 染色。抜けてみえる（ $\times 400$ ）。

胞質にも、暗褐色の色素からなるヘモジデリン沈着をみる。横紋筋融解症でのミオグロビンは、HE 染色でオレンジか茶色の cast である。肝腎症候群など黄疸を伴う疾患後の急性腎傷害では、円柱は緑褐色調である（図 16：右）。

円柱以外に、尿細管上皮内に色素をみる。多くは血尿由来のヘモジデリンである（図 16：左）。黄金色にみえ、髄質に多い。鑑別は、リポフスチンである。

結晶物の認識では、石灰化やカルシウム沈着物は、HE 染色では好塩基性で紫色にみえ、Kossa 染色で黒く染まる。PAS 染色では、少し抜けたようにみえる（図 17）。石灰化は、無尿や乏尿などを呈する尿細管の急性傷害より数週～数ヵ月経た症例にみられる。nephrocalcinosis や高 Ca 尿症、サルコイドーシス、Sjögren 症候群でもみられる。尿酸塩は、Henle のループ、遠位尿細管、集合管など髄質にみられる。針状の細長い構造物であるが、ホルマリン固定液では、標本作製中に溶解するので、正確な認識には無水アルコール固定などが必要である。ホルマリン固定の通常の標本では、髄質で、尿細管腔内よりは間質に露出する形の、周囲に Mφ や多核巨細胞の浸潤を伴う抜けた領域として認識できる（図 18：左）。シュウ酸 Ca の結晶は、菱形やロゼット状、封筒状/平行

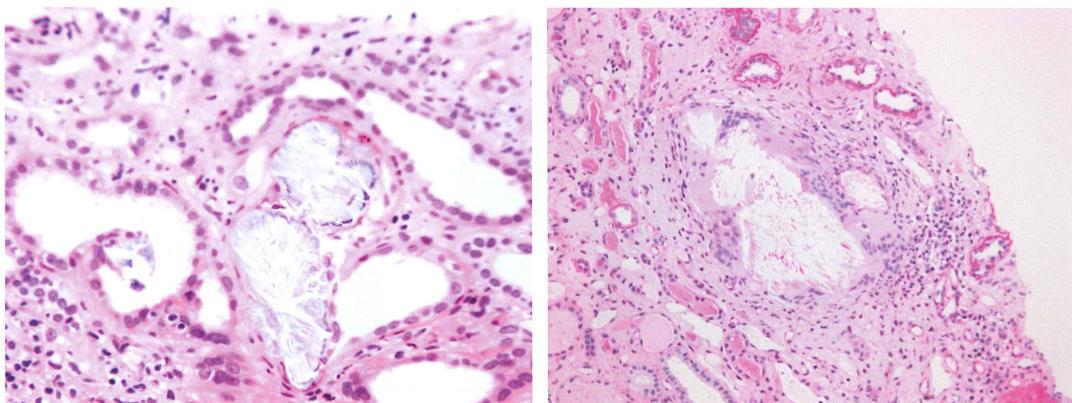


図 18 シュウ酸塩 (左) と尿酸塩 (右)

左: HE 染色. 菱形や封筒状/平行四辺形の構造物が, 同心円状の束を示す ($\times 400$).

右: PAS 染色. 髄質で, 尿細管腔内よりは間質に露出する形の, 周囲に Mφ や多核巨細胞の浸潤を伴う抜けた領域 ($\times 200$).

四辺形の構造物が, 同心円状の束となり, 放射状構造を示す (図 18: 右). 鑑別は, DHA 結石 (2,8-dihydroxyadenine) で, 形状はほぼ同様であるが, 色がシュウ酸 Ca では無色であるが, やや赤茶色を示す.

核所見では, 鉛中毒では核内封入体を, ウイルス感染症では特徴的な核の所見を認める.

iv) Masson-Trichrome 染色

前記の空胞変性や light chain Fanconi syndrome の確認に用いる.

b. 塩光抗体法所見

非特異的な変化のみで, 有意な所見には乏しい.

ピットフォール

従来の急性腎不全 (acute renal failure : ARF) に相当する急性腎傷害 (acute kidney injury : AKI) の原因は, 古典的には腎前性, 肾性, 肾後性に分類される. 腎生検は, AKI の原因が臨床的にはつきりしない場合に施行されることが多い. 組織学的に AKI の変化は, 尿細管間質の異常と関連している. 重篤な糸球体, 血管の疾患も AKI を呈するが, それらの大部分は腎血流や糸球体濾過率の低下により, 程度はさまざまあれ, 虚血に関連した尿細管間質の変化を引き起こす.

AKI の主たる病理学的特徴として以前は尿細管壊死 (acute tubular necrosis : ATN) と表現されていたが, 病理的には尿細管の変性しかみられないこともあり, 急性尿細管傷害 (acute tubular damage) が適当と考える.

c. 電顕所見

初期変化としては, 近位尿細管, 遠位尿細管の細胞質の腫大, ミトコンドリアの萎縮, 単純化, 増生, 細胞質内の空胞化, brush border の消失, 細胞膜の側方および基底側の陥入の消失がみられる.

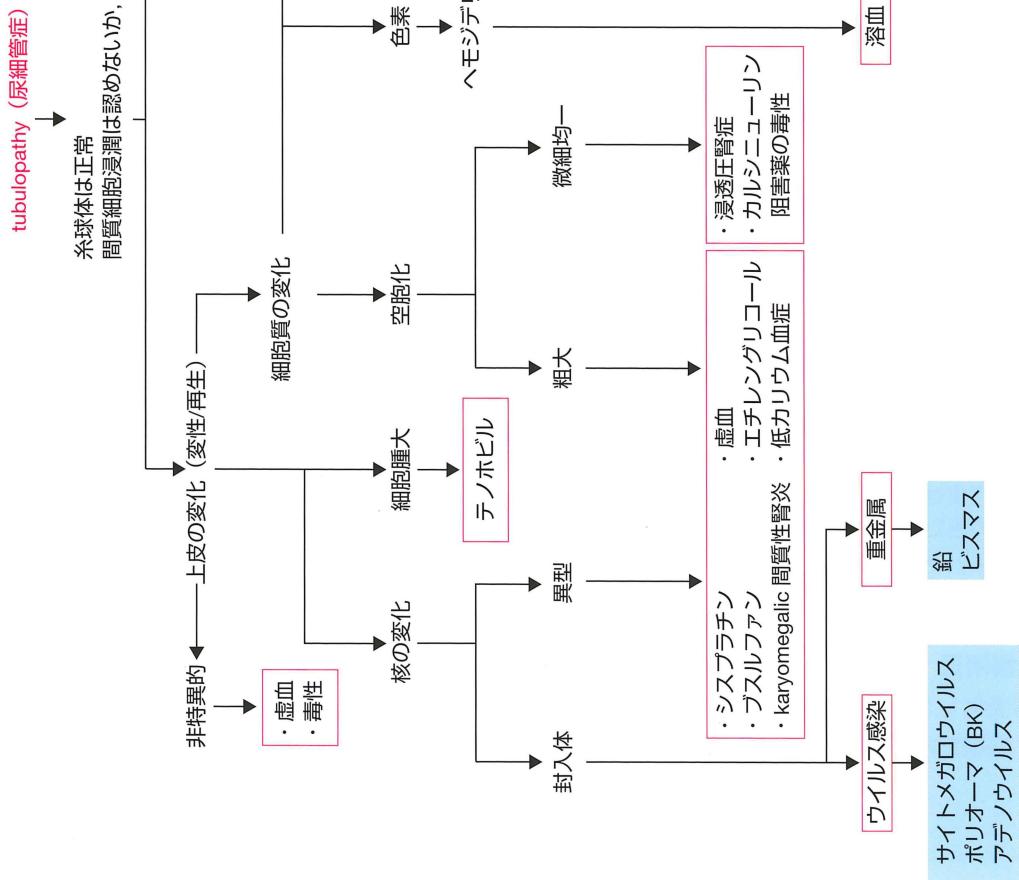


図 19 尿細管の所見の鑑別
(Xin J et al: Silva's Diagnostic Renal Pathology, Cambridge University Press, Cambridge, p410, 2009)

表1 虚血性/中毒性の鑑別

1. 虚血性

組織学的には、髓放線部にある近位尿細管の直部 S3 segment および Henle 係蹄の太い上行脚に傷害が強くみられる。集合管が腎内を上行する髓放線に沿った虚血性変化は、弓状から小葉間動脈レベルでの影響によることが多い。虚血性の場合では、糸球体は径が縮小し、基底膜は蛇行していることが多い。傷害がまだらで、程度は軽いので、病变を見逃すことが多い。

2. 中毒性

中毒性の場合には、原因として薬剤によることが多い。虚血性より局所的なネフロン部分に上皮の変性壞死像が目立つことが多い、特徴的な上皮の変化を有することもある。例として、急性鉛中毒では核内封入体、エチレングリコールの傷害ではシュウ酸結晶、ゲンタマイシンでは myeloid body をみる。

鑑別のポイント

尿細管の所見の鑑別を図19に記す。尿細管の変性/壞死の虚血性/中毒性の鑑別を表1に記す。

重症度判定

AKIの標準となる組織学的指標はない。AKIからの腎機能回復に関しては、組織学的にはAKIの予後を規定するのは原疾患の状態より尿細管間質の程度との臨床研究の報告もあり、まず標本全体のネフロンの数や不可逆的な変化である尿細管の萎縮の程度、間質の線維化の程度をみることが大切である。

年齢を加味しても著しくその程度が強い場合は、背景に慢性腎疾患が存在していた可能性を再考すべきである。

治療方針の立て方

尿細管の変性/壞死を生じた原因に対しての治療と、腎機能に応じた対症療法を行う。

文献

- 1) Xin J et al : Silva's Diagnostic Renal Pathology, Cambridge University Press, Cambridge, p410, 2009