

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Autopsy study examining non-chronic kidney disease versus chronic kidney disease caused by hypertensive-nephrosclerosis in elderly subjects

高齢者における腎機能正常群と高血圧性腎硬化症による慢性腎臓病(CKD)症例の比較：病理解剖例を用いた検討

日本医科大学大学院医学研究科 解析人体病理学分野
研究生 山口 靖子

Clinical and Experimental Nephrology, volume 26, issue 6, 2022 掲載
10.1007/s10157-022-02189-x

本論文において申請者は、腎機能正常高齢者と高血圧性腎硬化症による腎機能低下例 [慢性腎臓病(CKD)症例]を比較し、加齢による腎組織の変化と高血圧性腎硬化症の腎病理の特徴を、高齢者の病理解剖症例を用いて明らかにすることを目的に研究を計画した。

東京都健康長寿医療センターで1996年～2020年に病理解剖された2825例のうち、65歳以上で、全身性疾患による腎障害がない105例を対象にした。各症例の光学顕微鏡バーチャルスライド腎臓標本を作成し、腎皮質の厚さ(mm)、糸球体硬化(虚脱型、solidified type)、びまん性糸球体虚脱、糸球体肥大(直径 $>200\mu\text{m}$)や分節性糸球体硬化の程度(総糸球体に占める%)、間質線維化・尿細管萎縮(grade 0-4)、小動脈の内膜肥厚(内膜/中膜比)、細動脈硝子化(grade 0-4)を評価した。また冠動脈や大動脈の動脈硬化の程度についても評価した。

105の剖検例は68-104歳で平均86.2歳、男性53例、80歳以上は83例であった。高血圧症例は76例で降圧薬を内服していた。その内の44例が高血圧性腎硬化症によるCKD(平均eGFR 45.4mL/min/1.73m²)を呈していた。高齢者全体では、全節性糸球体硬化(17.4%)を認め、そのほぼ全てが虚脱型(17.2%)であった(solidified type: 0.2%)。びまん性糸球体虚脱(4.9%)や分節性糸球体硬化(1.0%)をわずかに認めた。

高血圧性腎硬化症CKD群(44例)は腎機能正常(non-CKD)群(61例)と比較し、腎皮質の菲薄化(平均値; CKD群 vs non-CKD群: 3.8 vs 4.4 mm)($p<0.05$)、小動脈内膜中膜比(3.8 vs 2.5)、全節性糸球体硬化(22.7 vs 13.6%)、間質線維化・尿細管萎縮(grade 2.5 vs 1.7)が高度であった($p<0.01$)。これらの各病変は、病変同士が相関し($p<0.01$)、また腎機能の低下とも相関し($p<0.01$)、動脈硬化、全節性糸球体硬化や間質線維化・尿細管萎縮が互いに関連し合いながら、CKDの腎機能の低下に関連していた。多変量解析では尿細管萎縮・間質線維化が独立して腎機能低下と関連していた($p<0.01$)。細動脈硝子化についてはnon-CKD群においても高度であり、CKD症例と比較して有意差は認めなかった(grade 3.6 vs 3.5)。

冠動脈・大動脈の動脈硬化の程度は腎臓の動脈硬化の程度を含め腎病変との相関は認め

なかった。non-CKD 群で高血圧のない 29 例と高血圧のある 32 例を比較すると、高血圧のある症例で全節性糸球体硬化 (12.7 vs 14.5%)や内膜中膜比(2.4 vs 2.5)に有意差を認めないものの、間質線維化・尿細管萎縮 (grade 1.5 vs 1.8) に有意差を認め(p<0.01)、腎機能低下を認めた(eGFR: 109.5 vs 81.8, p<0.05)。

本研究では加齢腎でも動脈硬化性腎硬化症でも、細動脈硝子化、小動脈内膜肥厚、虚脱型全節性糸球体硬化や間質線維化・尿細管萎縮の共通した腎病変が認められた。腎機能正常群では、細動脈硝子化や小動脈内膜肥厚を認めるものの、全節性糸球体硬化の程度が低く、正常尿細管・間質が保たれていた。しかし腎機能の低下した CKD 症例においては、小動脈内膜肥厚が高度になり、虚脱型糸球体硬化の増加や間質線維化・尿細管萎縮が高度になり、腎機能の低下が認められた。腎臓内の動脈の動脈硬化と全身性の大動脈や冠動脈の動脈硬化の程度に相関がみられず、腎臓内の動脈に特有の動脈硬化病変の進展様式が存在することが示唆された。高血圧症が間質線維化・尿細管萎縮の進行のリスクであることが報告されている。低酸素症が間質線維化・尿細管萎縮による腎機能低下の主要な原因であるという慢性低酸素仮説 *chronic hypoxia hypothesis* が考えられている。加齢腎と動脈硬化性腎硬化症では、共通した腎病変を認めるが、動脈硬化性腎硬化症では動脈硬化による慢性低酸素症が関連して、最終的には間質線維化・尿細管萎縮が増悪し腎機能が低下することが示唆された。

高齢者において腎機能の正常な加齢腎から高血圧性腎硬化症による CKD への進行は、小動脈の内膜肥厚からの慢性低酸素症による虚脱型全節性糸球体硬化、間質線維化・尿細管萎縮の増悪が関連しており、尿細管萎縮・間質線維化は加齢腎から慢性腎臓病への進行における重要な所見であると結論した。

第二次審査では、若年者と加齢腎の比較、尿細管萎縮・間質線維化と腎機能の低下の関連、死因や死戦期の変化が腎組織に及ぼす影響、高血圧の治療と腎硬化症の関連、高尿酸血症と腎硬化症の関連、冠動脈・大動脈と腎の動脈硬化が相関しなかった理由、今後の展望について質疑が行われ、いずれも的確な回答が得られた。本研究は、糖尿病や血尿など二次性疾患を除外していること、多くの 80 歳以上の症例が含まれていることが特徴的で、病理解剖から加齢腎と高血圧性腎硬化症の病理学的相違を示した意義ある論文である。高齢者の慢性腎臓病の病態の理解や進展の予防につながる、今後の展開が期待しうる重要な研究という結論がなされた。よって、本論文は学位論文として十分に価値のあるものと認定した。