

尿細管間質性病変を呈した腎生検例の検討 —1990年から2002年までの53例について

江原孝史^{1)*} 小口智雅²⁾ 下条久志¹⁾ 重松秀一¹⁾

1) 信州大学医学部病理組織学教室

2) 相澤病院内科

Investigation of Tubulointerstitial Cases in Renal Biopsies —Study of 53 Cases from 1990 to 2002

Takashi EHARA¹⁾, Tomomasa OGUCHI²⁾, Hisashi SHIMOJO¹⁾
and Hidekazu SHIGEMATSU¹⁾

1) *Department of Histopathology, Shinshu University School of Medicine*

2) *Department of Internal Medicine, Aizawa Hospital*

Between 1990 and 2002, 1998 renal biopsies were performed of which 53 cases (55 renal biopsies, male 34, female 19, age 0-75 years old) had primary tubulointerstitial lesions. Clinically, 39 cases with primary tubulointerstitial lesions had acute renal failure (39/53=73%) and such lesions were the second most frequent cause of acute renal failure among all the renal biopsies.

Histopathologically, the tubulointerstitial lesions included tubulointerstitial nephritis (32 cases), tubular necrosis (9), interstitial fibrosis (6), and other lesions (6). The causes of tubulointerstitial nephritis were infectious (6 cases), drug induced (3), collagen disease (4), contrast media (1), tumor (1) and unknown (17). It is not possible to determine the cause of tubulointerstitial nephritis histopathologically as none of the histopathological changes are pathognomonic. Tubular necrosis was induced by dehydration, mushroom poisoning, boric acid ingestion and alcohol consumption. The fibrosis cases included progressive systemic sclerosis, Chinese herb nephropathy and Fanconi syndrome. Chinese herb nephropathy was found in 2 cases with marked interstitial fibrosis. In conclusion, tubulointerstitial nephritis and other tubulointerstitial lesions accounted for a rather high percentage of cases of acute renal failure. Renal biopsy is a useful tool for the differential diagnosis of acute renal failure such as tubulointerstitial nephritis. *Shinshu Med J 51: 411-418, 2003*

(Received for publication August 4, 2003; accepted in revised form September 12, 2003)

Key words: renal biopsy, tubulointerstitial lesion, tubulointerstitial nephritis, acute tubular necrosis

腎生検, 尿細管間質性病変, 尿細管間質性腎炎, 急性尿細管壊死

I はじめに

腎疾患において線維化をはじめとする間質性病変の重要性が従来から指摘されている。間質性病変は糸球体疾患に続発するものと尿細管間質に病変の主座があるものに分かれる。後者は尿細管間質性腎炎と尿細管壊死が主である。

尿細管間質性腎炎の定義は尿細管間質に炎症細胞浸潤を認めるもので、急激な発症と急速な腎機能低下(急性腎不全)を呈する場合(急性尿細管間質性腎炎)と、慢性の場合(慢性間質性腎炎)がある。その原因としては、感染性、薬剤性、尿路の閉塞ないし逆流、免疫に関連したもの、代謝性の5つに分かれる¹⁾。

感染性の尿細管間質性腎炎は、さらに全身の感染の影響によって腎に病変が起きる反応性のものと、腎に直接病原菌感染が起きて炎症性変化がもたらされる感

* 別刷請求先: 江原 孝史 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部病理組織学

染性の2つに分かれる。前者には、溶連菌²⁾、レジオネラ³⁾、キャンピロバクター⁴⁾、レプトスピラ⁵⁾⁶⁾、やサルモネラ⁷⁾などの細菌によるものの他に、Rubeola⁸⁾、EBウイルス⁹⁾、HIVウイルス¹⁰⁾、肝炎ウイルス¹¹⁾などのウイルスによるものなどが含まれる。感染性の間質腎炎は一般に腎盂腎炎を起こし、腎生検の対象とはならない。

薬剤性の腎障害は、主に抗生物質や消炎鎮痛剤(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID等)によって引き起こされ、尿細管間質性腎炎や微小変化群などの糸球体病変を起こすことが多い¹²⁾が、尿細管壊死が見られることもある。新しく開発された薬剤性腎障害の例としては、悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症の治療に用いられる薬剤による巣状糸球体硬化¹³⁾や尿細管壊死¹⁴⁾が報告されている。今後も、新しく開発されるさまざまな新しい薬剤による腎障害の発生が予測される。さらにまた、感染症についても新興、再興感染症の問題もある。

当教室では1990年代から、多数の腎生検を診断してきたが、まとめる必要もでてきた。以上の点を考慮して、過去の腎生検の尿細管間質病変についてまとめてみた。

II 材 料

今回1990年から2002年までの間に病理組織学教室(旧第1病理)で診断された腎生検1,998例中、尿細管間質病変に分類された症例すべてにつき検討した。糸球体病変が先行して2次的に尿細管間質性病変が起きた例は今回の検討には含まれない。

検討した生検数は55で、そのうち2例は2回生検されているため症例数としては53例だった(全体の2.7%)。年齢は0歳から75歳までにわたり、平均45.25歳、性別は、男性34例、女性19例だった。1990年から2002年までの各年によって、1例から7例まで出現している。一部の症例では、炎症細胞(リンパ球、マクロファージ、肥満細胞)を免疫染色で同定した。

III 結 果

A 臨床診断について

生検依頼書に記載された臨床診断名についてみると、急性腎不全ないし急速進行性糸球体腎炎と診断された例が23例あった。また急性腎不全とともに他の疾患ないし病態が記載されている例が18あり、その内訳は、表1に示した。

表1 急性腎不全に伴った疾患、病態(18例)

腎関係	
慢性腎炎	1例
尿細管アシドーシス	1例
ネフローゼ症候群	1例
代謝異常	
糖尿病	1例
ホウ酸誤飲, DIC, 横紋筋融解の合併	1例
飲酒	1例
感染症関係	
ウイルス病	2例
サルモネラ感染	2例
肝膿瘍	1例
急性肝炎	2例
B型肝炎ウイルスキャリアー	1例
急性胃腸炎	1例
腫瘍	
腓頭部腫瘍	1例
右副腎腫瘍, 発作性高血圧, 横紋筋融解と急性尿細管壊死を合併	1例
マラソン中に意識消失して肝不全, DIC, 横紋筋融解を合併	1例

また疾患別にみると、膠原病関連7例(CREST syndromeとPBCの合併1例、掌蹠囊胞症と慢性甲状腺炎と慢性関節リウマチ疑い1例、強皮症1例、慢性関節リウマチ1例、Weber-Christian病1例、シェーグレン2例)、感染症9例(ウイルス病3例、サルモネラ2例、肝膿瘍1例、急性肝炎2例、急性腓炎1例)、腫瘍2例(腓腫瘍、褐色細胞腫)、悪性高血圧1例、珍しい疾患として、キノコ中毒が1例、ホウ酸誤飲1例、マラソン中に意識消失して急性腎不全と肝不全を合併した1例がある。

B 検査データ、症状

腎機能データとしては、血清尿素窒素は 71.96 ± 39.45 mg/dl (average \pm SD以下同じ)、血清クレアチニン値は 6.24 ± 4.76 mg/dl、46例が血清クレアチニン値が1.3以上で、1.2が3例、1.0以下が3例、不明1例だった。尿潜血は18例で、尿蛋白は29例で陽性だった。ネフローゼ症候群は3例だった。また腎生検全体で見ると、急性腎不全を発症して腎生検が行われた例は127例(127/1998=6.3%)あり、そのなかで最も多かった疾患が、半月体形成性腎炎で43例(43/127=33%)、次が尿細管間質性腎炎で、28例(28/127=22%)、尿細管間質性病変全体では53例中の39例(39/53=73%、39/127=30.7%)で急性腎不全を発

症していた。5例で尿中の β_2 ミクログロブリンが高値を示し、間質性腎炎が疑われている。症状としては、発熱が18例と一番多く、その他では、悪心嘔吐(13例)、腰背部痛(10例)、腹痛(6例)、下痢(7例)、全身倦怠感(5例)などが、主な症状である。皮膚の発疹は1例のみに認められた。

C 組織像別の検討

組織病変別の症例数は尿細管間質性腎炎が32例、尿細管壊死9例、間質線維化6例、その他6例だった。

1 尿細管間質性腎炎(32例)

a 臨床データ

潜血は12例に、尿蛋白は17例で陽性だった。ネフローゼ症候群は2例あり、慢性のネフローゼで急性腎不全を合併した例(高度の尿細管間質性腎炎)と薬剤性間質性腎炎とIgA腎症を合併した例で、両者とも1日6g以上の蛋白尿を認めた。12例のBUN、クレアチニンの値はそれぞれ 67.01 ± 40.41 mg/dl、 7.03 ± 5.31 mg/dlであった。

b 原因

尿細管間質性腎炎の推定される原因は表2に示すごとくである。薬剤性の尿細管間質性腎炎は3例で、風邪薬がDLST陽性だった例、慢性関節リウマチでシオゾール使用後に腎機能が悪化した例、抗生物質の服用で腎機能が悪化して、ネフローゼを合併した例(生検でさらにIgA腎症の合併も認められた)がある。原因不明の例においても入院前に薬剤の使用が2例あるが、決定的な根拠がなく不明とした。

全身感染症に伴う反応性と考えられる例が6例あった。溶連菌による尿細管間質性腎炎が疑われた例があり、この症例では、咽頭痛とともにASK、ASLO値の上昇が見られているが、確定できなかった。膠原病に伴うものは、CREST syndromeとPBCの合併例、掌蹠囊胞症と慢性甲状腺炎と慢性関節リウマチ疑い例、シェーグレン症候群2例だった。

表2 尿細管間質性腎炎の原因(32例)

薬剤性	3例
反応性(サルモネラ2, ワイル病2, 肝膿瘍1, 溶連菌疑い1)	6例
膠原病関連	4例
冠動脈造影後	1例
腫瘍(褐色細胞腫)に合併	1例
不明	17例

c 組織像

尿細管間質炎では間質の炎症細胞浸潤、間質浮腫、尿細管炎および尿細管内腔の円柱(壊死物を含む)などが主な所見だった。原因によって組織像に明瞭な違いはみられなかった。炎症細胞の分布からみると、びまん性のパターン(図1)と巣状パターン(図2)に分かれ、びまん性は12例、巣状14例、不明6例で、びまん性では、間質の浮腫を伴う例が多くかつ大部分の例は中等度から高度の尿細管間質炎像を呈した。巣状の例では、浮腫は認められない例が多く炎症細胞浸潤も尿細管周囲をとりまく形の像が多かった。好中球浸潤が、びまん性で高度な尿細管間質性腎炎の像を呈した3例に観察された。また肉眼的血尿のみの例で、光顕はほとんど正常の組織像でありながら、電顕で間質

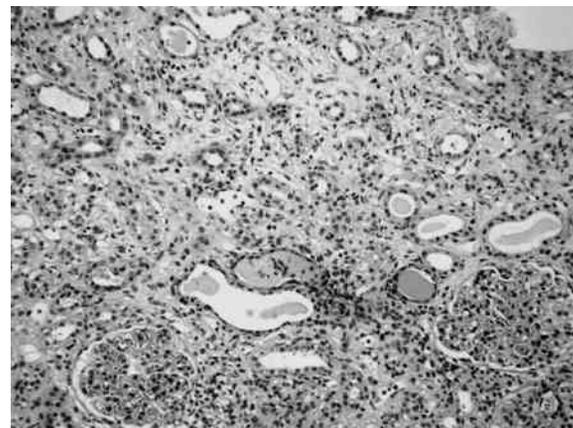


図1 尿細管間質性腎炎(びまん型), 55歳 女性
掌蹠囊胞症と慢性関節リウマチ, 慢性甲状腺炎の症例に見られた尿細管間質性腎炎

間質は浮腫状で、尿細管の構造が不明瞭になっている。びまん性に炎症細胞浸潤を認める。
ヘマトキシリンエオジン染色, 180倍

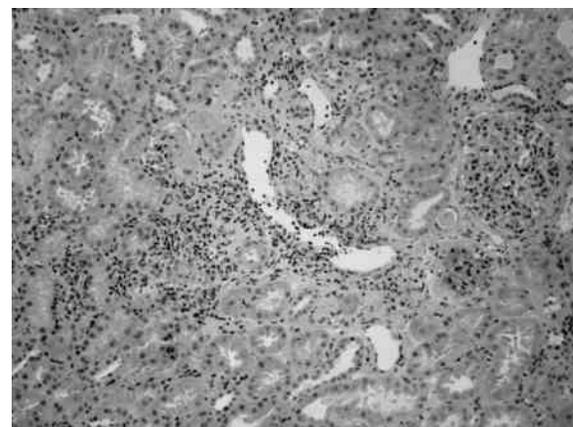


図2 尿細管間質性腎炎(巣状型), 69歳 女性
ワイル病に伴った尿細管間質性腎炎
間質に浮腫はなく、巣状に炎症細胞浸潤を認める。
ヘマトキシリンエオジン染色, 180倍

への炎症細胞浸潤を認め尿細管間質炎と診断した例もある。再生検が2例（ともに薬剤が関与）に施行され、ステロイド治療が行われたのち、初回生検のそれぞれ1カ月2カ月後に生検された。2例とも尿細管間質病変は改善傾向にあったが、間質の炎症細胞は残っていた。

d 免疫染色所見

炎症細胞を免疫染色により検討した例では、間質に浸潤する細胞はリンパ球、マクロファージが主だった。びまん性の型で肥満細胞の間質への浸潤が目立った。小児の例では、リンパ球よりもマクロファージの浸潤が目立つ例があった。

e 電顕所見

電顕所見は組織所見とほぼ同様で、間質の炎症細胞浸潤や線維化を認め、尿細管炎や尿細管内への上皮の剝離などが認められた。ネフローゼ症候群を合併した2例では、いずれも電顕的に足突起の著明な扁平化を認めた。

2 尿細管壊死（9例）

a 臨床データ

血尿は2例、蛋白尿は5例でそれぞれ陽性だった。BUN、クレアチニンの値はそれぞれ72.74 \pm 33.3 mg/dl, 7.12 \pm 3.48mg/dlだった。

b 原因

急性胃腸炎による脱水ないし薬剤性が原因と考えられた例、急性膵炎とアルコール性肝障害の合併例、キノコ中毒例、ホウ酸誤飲例、抗生物質疑い例、下痢や嘔吐による脱水と考えられる例、両側腎動脈が閉塞した例などがある。

c 組織像

尿細管上皮の変性壊死、剝離像、尿細管内壊死物など尿細管内の変化が主体であるが（図3）、3例では間質への巣状炎症細胞浸潤を認めた。光顕的にはほぼ正常の例も1例あった。

d 免疫染色所見

炎症細胞は尿細管壊死では少数だった。

e 電顕像

間質の炎症細胞はいずれも少数で、尿細管上皮の変性や脱落像が主体だった。光顕で所見のなかった例では、尿細管上皮の脱落や尿細管基底膜の蛇行所見、間質の浮腫や炎症細胞浸潤が確認できた。

3 間質の線維化

a 臨床データ

潜血は1例で陽性、尿蛋白は4例で陽性だった。

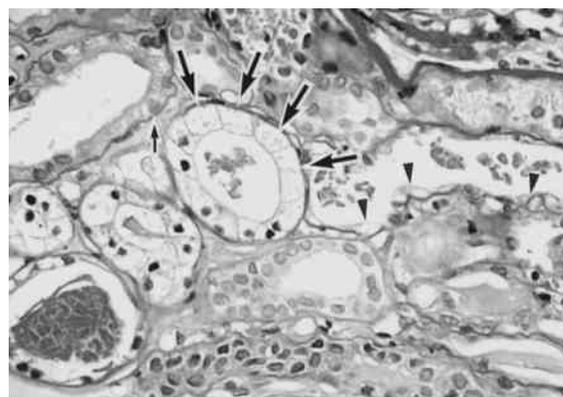


図3 尿細管壊死, 50歳 男性

原因不明の急性腎不全で尿細管壊死を認めた。

尿細管上皮の核の消失（矢印, 大）、淡明化（矢印, 小）、扁平化（矢頭）が尿細管の一部に認められる。Periodic acid Schiff 染色, 180倍

BUN、クレアチニンの値は、28.38 \pm 14.21, 2.23 \pm 1.18だった。

b 原因

不明（1例）—尿中 β_2 ミクログロブリンが高値で間質性腎炎ないし腎不全が疑われた低身長、低体重女児例。ファンコニー症候群を合併した例。強皮症例。進行性の腎障害で逆流性腎症が疑われた例。漢方薬腎症（2例）—胃癌術後に漢方薬を服用し、ネフローゼ症候群（蛋白6.7g/day）を発症した例と、アトピー性皮膚炎でアリストロキア酸を含む漢方薬を服用した例がある。

c 組織像

原因不明の女児の生検では光顕像は間質の巣状の線維化があり、間質の炎症細胞は少なくまた糸球体にも目立った変化はなかったので、線維化とした。ファンコニー症候群を合併した例では間質に軽度の線維化を見た。逆流性腎症が疑われた例では、光顕で間質の線維化とTamm-Horsfall proteinの沈着があり逆流の影響が考えられた。漢方薬腎症では、光顕で尿細管の変性萎縮が著明で、間質の高度な線維化を認めた。漢方薬腎症のうちの1例では、IgA腎症も合併していた。

d 免疫染色所見

線維化の症例では、免疫染色が可能な程度に生検組織が残っていなかったため検討できなかった。

e 電顕所見

漢方薬腎症では間質の線維化が見られるとともに尿細管基底膜の蛇行所見が目立った。IgA腎症を合併していた漢方薬腎症例の間質では、脱顆粒した肥満細胞を間質中に多く認めた。この例は線維化と肥満細胞と

の関係についてさらに検索中である。今回、研究のためにファンコニー症候群を認めた症例（31歳、女性）の電顕標本を再観察したところ、尿細管上皮細胞のミトコンドリアに巨大化を含む超微形態的な異常がみつかった。現在、その異常についても検索中である。強皮症例では、電顕的に間質に膠原線維が密に集まっている所見を認めた（図4）。しかし間質には炎症細胞は肥満細胞を含めほとんど出現していなかった。

4 その他（6例）

a 原因

悪性高血圧。Weber-Christian病と慢性腎不全の合併例。十二指腸潰瘍による嘔吐を繰り返して、偽バーター症候群を発症した例。ウイルス病とB型肝炎の合併例。マラソン中意識消失し、肝不全にDIC、横紋筋融解を合併した例。肉眼的血尿の見られた例。

b 組織像

悪性高血圧—光顕で糸球体の巣状分節性硬化と間質炎を認めた。Weber-Christian病と慢性腎不全の合併例は光顕ではいわゆる甲状腺様変化を呈する慢性腎盂腎炎だった。偽バーター症候群を発症した例では尿細管に著明な石灰化を見た。ウイルス病とB型肝炎の合併例は微少変化だった。マラソン中意識消失し、肝不全にDIC、横紋筋融解を合併した例では光顕所見は尿細管内の円柱とoxalosisのみで糸球体は微少変化だった。血尿例は荒廃化した糸球体が少数見られたのみで、間質には目立った変化はなかった。

c 電顕所見

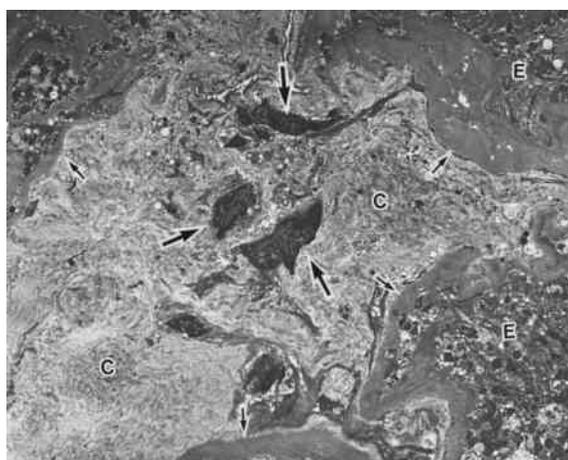


図4 強皮症に伴った間質の線維化，50歳 女性
尿細管の間が拡大し，膠原線維の密な集積を認める。間質の細胞は増加した線維のために，細胞質が圧迫されたようになっている。（矢印大—間質細胞，矢印小—尿細管基底膜，C—間質の膠原線維，E—尿細管上皮細胞），2,400倍

マラソン例で間質の軽い浮腫と軽度の炎症細胞浸潤，尿細管の軽度萎縮などを認めたが，変化は軽微で，脱水によるものかあるいはミオグロブリンによるものか正確な腎不全の原因が不明だった。これは腎不全を脱して，症状が落ち着いたころ（透析離脱後1カ月半）に生検されたためと考えられる。血尿例は尿細管上皮の変性と間質にわずかなリンパ球浸潤を認めた。

D 蛍光抗体所見

すべての例で，尿細管，間質に優位な蛍光所見を認めなかった。

E 炎症細胞の特徴，小児例等について

1 好酸球の出現した例の検討

薬剤性の尿細管間質性腎炎では，好酸球の腎間質ならびに尿中への出現が特徴とされているので，好酸球について検討した。好酸球は14例の間質に出現し，急性膀胱炎とアルコール性肝障害の尿細管壊死とキノコ中毒の2例以外は尿細管間質性腎炎例で出現した。尿細管間質性腎炎の2例で，比較的多数の好酸球の出現をみたが，他は少数の出現だった。

2 形質細胞の出現した例の検討

間質に形質細胞が出現したのは7例あり，尿細管間質性腎炎4例，マラソン中に倒れた例，尿細管障害例，シェーグレン例にそれぞれ認められた。

3 小児例15歳以下

7例（尿細管間質性腎炎4例，線維化1例，尿細管壊死1例，その他1例）

薬剤性間質性腎炎1例，低身長と低体重の女児例（間質線維化），嘔吐による脱水による尿細管壊死，顎下部リンパ節の腫脹を伴った尿細管間質腎炎例，肉眼的血尿を認め，光顕は正常だったが，電顕で間質炎を認めた例，急性腎不全だったが，生検時はほとんど変化の乏しかった例（尿細管間質性腎炎回復期疑い），副腎に腫瘍を認めた0歳の尿細管間質性腎炎例などがある。

4 糸球体病変の合併例（4例）

副腎腫瘍を合併した0歳児（前出）で，糸球体に溶血性尿毒症性のメサンギウム融解性変化を認めた。薬剤性の尿細管間質性腎炎例で，糸球体にメサンギウム増殖とIgA沈着を認めてIgA腎症の合併した例（前出ネフローゼ症候群），漢方薬腎症とIgA腎症の合併例，悪性高血圧で，尿細管炎と糸球体硬化が合併した例などがある。

IV 考 察

今回過去13年間の尿細管間質性病変を調べたが、多くの疾患が尿細管間質性変化に関係していることがわかった。この研究では腎生検症例が複数の病院にわたっているためと過去の症例をすべて網羅したため、さらに腎生検時のデータがそろっていないなど症例ごとに得られたデータがばらばらしている。データが十分でないのはひとつには、急性腎不全で発症する例が多く、診断を早急につける必要があるために、生検が行われるためとも考えられる。将来の検討のためにコンパクトで、かつ十分な、経過および臨床データの記載が生検依頼書に望まれるとともに、治療後ないし経過のデータベース化も必要であろう。

薬剤性の尿細管間質性腎炎では紅斑や関節痛、pyrexiaが特徴とされるが、生検依頼書その他のデータを見る限り、これらの徴候がそろった症例はないように思われる。報告でも、これらの3徴候がそろったのは4/27例程度だったといわれている¹⁵⁾。血中の好酸球増加は尿細管間質性腎炎で出現すると従来からいわれているが、Buysenら¹⁵⁾の報告では、27例中の半分以上は好酸球増加がなかった。好酸球は脱顆粒しているものもあるため、染色の評価がむずかしい点もある。尿中の好酸球は尿細管間質性腎炎の診断に役立つといわれているが、5%以下では、あまりよい指標にはならず、5%以上で、価値があると報告されている¹⁶⁾。今回の検討例では、尿中の好酸球のデータは不明だった。腰背部痛が急性間質性腎炎の症状である場合が報告されているが¹⁷⁾、今回の検討では7例に腰背部痛の訴えがあった。

今回の検討では、尿細管間質性病変全体の39例(73%)に急性腎不全を発症していた。同じ期間で急性腎不全で発症した半月体形成性腎炎は43例とやや多く、両者を合わせると83例で、急性腎不全腎生検例の65.3%を占めることになる。尿細管間質性病変の腎生検全体に占める割合はわずか2.7%にすぎないが、急性腎不全の例においては、半月体形成腎炎とともに尿細管間質性腎炎を含めた尿細管間質性病変を鑑別診断の上位に入れるべきと考えられる。

感染症に伴う反応性間質性腎炎は古くから知られている。溶連菌をはじめとしてウイルスにいたるまで種々の全身感染症で、間質性腎炎が起きる。今回の検討でも溶連菌による尿細管間質性腎炎が疑われた例があり、この症例では、咽頭痛とともにASK, ASLO

値の上昇が見られているが、確定できなかった。溶連菌感染は抗生物質の使用により、一時は減少したが、最近では、また再興しているという報告もある¹⁸⁾。小児の場合の腎不全は溶連菌感染によるものが多いといわれる¹⁹⁾。

そのほか今回の検討では、サルモネラ、ウイルス、肝膿瘍に伴う間質性腎炎例が見られた。冠状動脈の造影後に腎不全を発症し、造影剤による尿細管間質性腎炎と診断した1例が今回の症例にある。しかし、造影剤による腎障害は尿細管壊死の報告はあるものの²⁰⁾、尿細管間質性腎炎が見られたというものはなく、さらに検討中である。腎生検は、半月体形成性腎炎と尿細管間質性腎炎の鑑別には有効だったが、これらの尿細管間質性腎炎の原因を組織像から決定するのは困難だった。それには詳細な病歴の聴取、薬剤の服用歴と薬剤の中止による影響を見る必要があるが、多剤が併用される状況においては、原因を特定するのはなかなか容易なことではない。

尿細管間質性腎炎例の組織像は、間質に浮腫を伴いびまん性の変化を呈する例と巣状の変化を呈する例に分かれたが、これが、生検の採取時期によるのかあるいは、病変自体の違いなのかは不明であるが、LaberkeとBohllé²¹⁾によると巣状変化を呈するほうが予後がよいという。今後の検討課題である。シェーグレン症候群ではアシドーシスを伴うとともに²²⁾、間質性腎炎が起きることが知られ、ときにはリンパ腫が疑われるほどのリンパ球浸潤がみられるが、今回の例では間質炎は2例とも炎症細胞浸潤は軽度で、もう1例は線維化のみだった。またシェーグレン症候群で尿細管アシドーシスを伴う例では、遠位尿細管周囲に炎症細胞浸潤を認めると報告されている²³⁾。今回の例では、アシドーシスを伴った例では間質の線維化のみだった。

線維化の例ではファンコニー症候群を呈した例で電顕的にミトコンドリアの異常が尿細管上皮細胞に見つかった点は意義があった。これは、この10年ほどでミトコンドリア異常に対する研究と電顕的な変化への理解がすすんだことが一因である。

外国の報告では漢方薬腎症は女性に多いが²⁴⁾、今回検討した例では、2例とも男性だった。日本人の他の報告では、男性例が多くファンコニー症候群を伴うことが多いと報告されている²⁵⁾。2例のうち1例では、電顕の再観察で、間質に脱顆粒した肥満細胞を多数認めた。肥満細胞については、腎の間質線維化との関係について、最近問題となっているので、さらに他の症

例も含めて調べている。腎の肥満細胞についても、この10年ほどの間にその存在が注目されるようになったが²⁶⁾²⁷⁾、その役割についてはまだ不明の点が多い²⁸⁾。強皮症では、皮膚の線維化に肥満細胞が関与していることが、既に知られている²⁹⁾。腎間質の線維化について今回の強皮症例で電顕的に観察しても、今のところ肥満細胞の関与は見出されなかった。しかし、強皮症の腎間質線維化については、これまで報告がなく¹⁾、興味もたれる。

尿細管間質性病変の腎生検に占める割合は腎生検全体の2.7%と低いが、数が少なくても症例報告に値する貴重な例が多いので、53例をまとめるのは困難が伴った。この13年間に腎生検の症例で見える限り尿細管間質性病変自体には、大きな変化はなく数も特に増減はない。しかし、最近でも高カルシウム血症の治療薬に伴う腎障害が報告されたように¹³⁾¹⁴⁾、新しい治療薬の出現に

伴う副作用としての尿細管間質障害は、腎臓の生理的役割を考えると将来も出現してくるのは確実である。さらに、尿細管間質性病変は臨床的に急性腎不全を伴うことが多く、今回の検討では急性腎不全を合併した腎生検のうち30%が尿細管間質性病変だった。急性腎不全の診断は正確かつ迅速である必要があり、腎生検はその鑑別に有用な手段である。これからさらに検討をすすめて、尿細管間質性病変の理解を深める必要がある。

(謝辞 光顕標本作成には渡辺松子技師、電顕試料作成には西沢朋子技師、機器分析センター・亀谷清和および鈴木佳代技師にお世話になりました。また、長野赤十字病院小児科・鷺沢一彦先生、長野中央病院内科・近藤照貴先生には患者の資料を提供していただきました。この場を借りてお礼申し上げます。)

文 献

- 1) Cavallo T: Tubulointerstitial nephritis Heptinstall's Pathology of the kidney. pp 667-723, Lippincott-Raven, Philadelphia, New York, 1998
- 2) Brody H, Smith LW: Visceral pathology in scarlet fever and related streptococcal infections. Am J Pathol 12: 373-394, 1936
- 3) Relman AS, McClusky RT: Case records of the Massachusetts General Hospital. N Engl J Med 298: 1014-1021, 1978
- 4) Rautelin HI, Outinen AV, Kosunen TU: Tubulointerstitial nephritis as a complication of Campylobacter jejuni enteritis: a case report. Scand J Urol Nephrol 21: 151-152, 1987
- 5) Areal VM: The pathologic anatomy and pathogenesis of fatal human leptospirosis (Weil's disease). Am J Pathol 40: 393-423, 1962
- 6) Lecour H, Miranda M, Magro C, Rocha A, Gonçalves V: Human leptospirosis: a review of 50 cases. Infection 17: 8-12, 1989
- 7) Gulati PD, Saxena SN, Gupta PS, Chuttani HK: Changing pattern of typhoid fever. Am J Med 45: 544-548, 1968
- 8) Wilson DM, Turner DR, Cameron JS, Ogg CS, Brown CB, Chantler C: Value of renal biopsy in acute intrinsic renal failure. BMJ 2: 459-461, 1976
- 9) Woodroffe AJ, Row PG, Meadows R, Lawrence JR: Nephritis in infectious mononucleosis. Q J Med 43: 451-460, 1974
- 10) Seney FD Jr, Burns DK, Silva FG: Acquired immunodeficiency syndrome and the kidney. Am J Kidney Dis 16: 1-13, 1990
- 11) Ramirez G, Stinson JB, Zawada ET, Moatamed F: Acute interstitial nephritis associated with chronic active hepatitis. South Med J 76: 391-394, 1983
- 12) Kleinknecht D: Interstitial nephritis, the nephrotic syndrome, and chronic renal failure secondary to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Semin Nephrol 15: 228-235, 1995
- 13) Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, Fenves AZ, Loon NR, Jagannath S, Joseph A, Kuhn JA, Dratch A, D'Agati VD: Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. J Am Soc Nephrol 12: 1164-1172, 2001

- 14) Markowitz GS, Fine PL, Stack JI, Kunis CL, Radhakrishnan J, Palecki W, Park J, Nasr SH, Hoh S, Siegel DS, D'Agati VD : Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int* 64 : 281-289, 2003
- 15) Buysen JG, Houthoff HJ, Krediet RT, Arisz L : Acute interstitial nephritis : a clinical and morphologic study in 27 patients. *Nephrol Dial Transplant* 5 : 94-99, 1990
- 16) Corwin HL, Korbet SM, Schwartz MM : Clinical correlation of eosinophiluria. *Arch Intern Med* 145 : 1097-1099, 1985
- 17) Karras DJ : Severe low back pain secondary to acute interstitial nephritis following administration of rantidine. *Am J Emerg Med* 12 : 67-68, 1994
- 18) Bisno A, Stevens DL : Streptococcal infections of skin and soft tissues. *N Engl J Med* 334 : 240-246, 1996
- 19) Ellis D, Fried WA, Yunis EJ, Blau EB : Acute interstitial nephritis in children : a report of 13 cases and review of the literature. *Pediatrics* 67 : 862-870, 1981
- 20) Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Lubrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, Hill JA, Winniford M, Cohen MB, Van Vossen DB : Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1996 patients : a randomized study. *Kidney Int* 47 : 254-261, 1995
- 21) Laberke HG, Bohle A : Acute interstitial nephritis : correlations between clinical and morphological findings. *Clin Nephrol* 14 : 263-273, 1980
- 22) Moutsopoulos HM : Sjögren's syndrome : autoimmune epithelitis. *Clin Immunol Immunopathol* 72 : 162-165, 1994
- 23) Pasternack A, Linder E : Renal tubular acidosis : an immunopathological study on four patients. *Clin Exp Immunol* 7 : 115-123, 1970
- 24) Vanherweghem JL : Une nouvelle forme de néphropathie secondaire á l'absorption d'herbes chinoises. *Bull Mem Acad R Med Belg* 149 : 128-140, 1994
- 25) Tanaka A, Nishida R, Yoshida T, Koshikawa M, Goto M, Kuwahara T : Outbreaks of Chinese herb nephropathy in Japan : Are there any differences from Belgium ? *Intern Med* 40 : 267-268, 2001
- 26) Ehara T, Shigematsu H : Contribution of mast cell to the tubulointerstitial lesions in IgA nephritis. *Kidney Int* 54 : 1675-1683, 1998
- 27) 江原孝史, 上條祐司, 金子洋子, 中沢 功, 重松秀一 : 腎生検で診断し得たコレステロール塞栓症の2例—腎組織に出現した炎症細胞についての検討—. *信州医誌* 50 : 361-369, 2002
- 28) Ehara T, Shigematsu H : Mast cells in the kidney. *Nephrology* 8 : 130-138, 2003
- 29) Hawkins RA, Claman HN, Clark RAF, Steigerwald JC : Increased dermal mast cell populations in progressive systemic sclerosis : a link in chronic fibrosis ? *Ann Intern Med* 102 : 182-186, 1985

(H 15. 8. 4 受稿 ; H 15. 9. 12 受理)