

トピックス

II. 原因別の病態・診断・治療

9. 放射性腎炎

原田 孝司 河野 茂

要 旨

腎臓は放射線に感受性が高く、大量の暴露にて放射性腎炎または放射性腎症とよばれる腎障害を容易にきたす。通常20Gy以上で発症するが、臨床的には急性放射線腎炎と慢性放射性腎炎の経過があり、ともに腎機能低下を来し末期腎不全に至る。発症したら治療困難であり、予防的な放射線からの腎保護が大切である。

〔日内会誌 88:1463~1466, 1999〕

Key words : 急性放射性腎炎, 慢性放射性腎炎, 悪性高血圧, 萎縮腎

はじめに

大量の放射線に暴露されることにより、腎臓と尿路に放射線障害が惹起されるが、特に腎臓は他の臓器より放射線に感受性が高く、回復が困難であるとされている。放射線による腎障害は腎臓の炎症および変性であり、放射性腎炎または放射性腎症と呼ばれている。通常成人では腎臓の50%以上に5週間前後の期間に20から30 Gy (2000~3000Rad) の直接照射が加わった時に発症するが、放射線に対する感受性には個体差があり、年齢に逆比例し、小児ではさらに少ない暴露にて発症する。臨床的には悪性腫瘍 (wilms腫瘍, 精巣癌, 卵巣腫瘍, 後腹膜リンパ腫, 腰椎に生じた骨肉腫, 神経腫, 腹腔内癌転移など) に対する放射線療法の照射野に腎が含まれていることにより起こる。また、最近では骨髄移植のための化学療法に放射線の全身照射を併用する事による発症も報告されている。

はらだ たかし:長崎大学腎疾患治療部
こうの しげる:同 第二内科

放射線照射に続けて行う化学療法が腎毒性を増強すると考えられている。最近では腎臓に対して鉛のブロックや照射線量を軽減することにより重篤な放射線腎炎の発症は極めて少なくなった。放射線による腎障害についてその病因、病理所見、臨床症状および治療について概説する。

1 病因

動物実験における腎臓への直接照射において、2週目には上皮細胞の足突起やメサングウム細胞の融解を伴う糸球体の上皮細胞および内皮細胞の変性や尿管上皮細胞の変性および間質の浮腫と細胞浸潤がみられる。4カ月で細動脈のフィブリノイド壊死と血栓形成がみられ、糸球体硬化と間質の線維化による腎萎縮が起こる。

放射線による障害は最初は血管内皮細胞が障害を受けやすく、DNA合成や細胞分裂が抑制され、細胞膜輸送が抑制される。また、内皮細胞障害は活性酸素により惹起されると考えられており、プラスミノゲンアクチベーター抑制

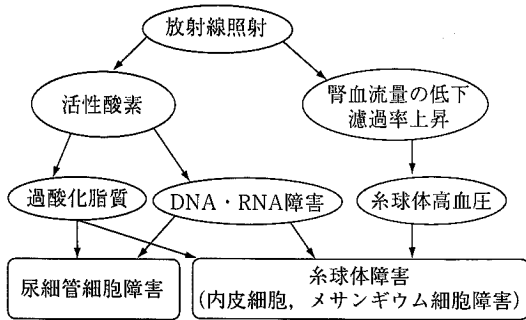


図. 放射線腎炎の成因 (文献²⁾より)

表 1. 放射線腎症の組織学的所見

糸球体基底膜の二重化
糸球体係蹄の壊死
メサンギウム基質の増加
糸球体内皮下腔の拡大
尿管の変性
動脈のフィブリノイド壊死
動脈の内膜増殖
動脈の泡沫細胞
間質の線維化

(文献²⁾より)

因子の分泌により血管内血液凝固を促進すると考えられている。内皮細胞の感受性は抗癌剤にて増強するが、放射線と抗癌剤が活性酸素を促進し、核酸代謝を変化させ内皮細胞のDNAを障害すると考えられている¹⁾。500rad位の低い放射線暴露では7日から10日以内に血管拡張作用のプロスタサイクリンの増加により糸球体濾過値と腎血流量は増加するが、その後糸球体内圧の亢進による糸球体障害のために腎機能は低下する。1000radの大量の放射線の暴露では腎機能は低下するが、糸球体ろ過値より腎血漿流量が著明に低下するために濾過率filtration fractionは上昇する。蛋白制限と血管拡張薬の投与が放射線による腎障害を減少させることから成因に血行動態の異常の関与も示唆されている。また血管および糸球体にみられる泡沫細胞は活性酸素による脂質代謝の異常が示唆される(図)。

2 病理

腎臓の放射線による病理学的変化は放射線の照射量と照射からの経過時間、年齢、片腎照射か両腎照射か、化学療法併用の有無などによりその病変は多彩である。表1に病理学的所見を示す²⁾。

1) 光学顕微鏡的所見

尿管は少量の放射線暴露では尿管上皮細胞の変性、腫大、空胞形成、硝子様小滴の沈着、

核異常などがみられるが、大量の暴露で尿管基底膜の肥厚や尿管の萎縮などがみられ、しばしば尿管上皮細胞は剥離消失する。近位尿管上皮細胞の方が遠位尿管上皮細胞より感受性が強く尿管の変化は照射6日以内に糸球体の変化に先行して起こる。

糸球体の変化は糸球体毛細血管の肥厚、内皮細胞の腫大、メサンギウム基質の増加、mesangiolysis、ボーマン嚢との癒着、半月体形成などがみられ、しばしば糸球体基底膜は屈曲蛇行し、分裂し二重化している。ときには糸球体係蹄壁の分節性壊死がみられ、管腔内に血栓を伴う。慢性放射線障害では多くの糸球体は硝子化に陥っている。

血管では細動脈および小葉間動脈にフィブリノイド壊死がみられる。弓状動脈やさらに大きい動脈には内膜肥厚がみられ、放射線障害の特徴として泡沫細胞により管腔が狭小化している。この泡沫細胞は過酸化脂質や血管内凝固が関連していると考えられている。慢性放射線障害では大きい血管の中膜肥厚がみられる。

間質の変化としては照射直後に浮腫がおり、その後に線維化が起こってくる。線維化は慢性放射線障害の特徴である。

2) 蛍光抗体法所見

蛍光抗体法では糸球体毛細血管係蹄壁とメサンギウム領域にIgG, C3, C1qが、細動脈にC3が陽性を示した報告があるが通常陰性である。しばしばIgMは分節状に陽性を示すがその意義

は不明である。

3) 電子顕微鏡所見

電子顕微鏡では糸球体基底膜は屈曲蛇行し、上皮細胞の足突起は融合し、空胞化し基底膜から剥離したり、内皮細胞は腫大し、基底膜から剥離して内皮下腔は拡大し、散在性に電子密度が低い物質の沈着を伴う。内皮細胞に接して新しい基底膜の形成がみられる。メサングウム領域は浮腫状で細胞と基質が増加し拡大している³⁾。近位尿細管は刷子縁が萎縮しライソゾームの凝集がみられる。尿細管基底膜は肥厚し、尿細管は萎縮する。

3 臨床症状

放射線による腎障害の臨床症状は、放射線の暴露量と暴露からの時間的経過により異なり多彩である⁴⁾。

1) 急性放射線腎炎

急性放射線腎炎は2000rad以上（少なくとも2300rad）の高容量の放射線暴露を受けたのち6から12カ月後に発症する。高血圧が最初の徴候で、しばしば悪性高血圧となり、心不全を呈することがある。浮腫、頭痛、体動時呼吸困難などの症状が現れる。軽度から中等度の蛋白尿と円柱尿が見られ、一過性の血尿と白血球尿が見られることがある。エリスロポエチン欠乏による貧血を来し、一部は蛋白尿が持続し、続発性慢性放射線腎炎と考えられる状態になり、高窒素血症が進展し腎不全に至る。（表2）。溶血性貧血、血小板減少および尿毒症などの溶血性尿毒症性症候群に類似した病状を呈する事もある。急性放射線腎炎の予後は死亡率50%とされていたが、高血圧と高窒素血症の重症度に依存し、最近では新しい降圧薬と透析療法の発達により、その予後は改善している。中には軽度の蛋白尿の持続例（無症候性蛋白尿）や高血圧の持続例（良性高血圧）がある。

2) 慢性放射線腎炎

表2. 急性放射線腎炎の臨床症状

浮腫
高血圧(しばしば悪性高血圧)
頭痛
体動時吸収困難
貧血
円柱尿
蛋白尿
顕微鏡的血尿
高窒素血症

(文献⁴⁾より)

表3. 慢性放射線腎炎の臨床症状

倦怠感
夜間尿
高血圧
高尿酸尿
高窒素血症
貧血
蛋白尿
円柱尿
低張尿
Na喪失
尿流障害

(文献⁴⁾より)

慢性放射線腎炎は急性放射性腎炎に引き続き起こるか、または十年以上経過して潜行性に起こる事がある。倦怠感があり、尿は低張尿で夜間尿を呈し、高尿酸尿、尿中Na喪失があり、除々に腎機能は低下し高窒素血症を呈するようになる。時に悪性高血圧を呈する事がある。放射線尿管炎、後腹膜線維症および放射線による神経因性膀胱の合併は尿流障害をきたし腎不全を促進する。また放射線の小腸障害による下痢のための脱水も増悪の原因となることがある（表3）。

4 診断および鑑別診断

放射線腎炎の診断は放射線の照射前に腎障害が無く、放射線の照射一定期間後に出現する蛋白尿や血尿、浮腫、高血圧、腎機能低下などに

より診断されるが、暴露放射線総量と照射野に関係する。発症初期の腎生検所見が参考になる。鑑別診断には種々の糸球体腎炎や本態性高血圧などとの鑑別や、悪性腫瘍の転移や尿流障害による腎機能障害との鑑別が必要になる。画像診断により放射線腎炎の経過を追う事ができるが、照射部に一致して腎実質の萎縮が起こり造影効果もなくなる⁵⁾。

5 治療

放射線腎炎は多くが不可逆性なので、放射線照射時の腎臓の遮蔽による予防的処置が大切である。照射量も極力20Gy以下に抑えて、出来たら腎の1/3は照射外に置くべきである。発症したばあいは保存的療法および対症的治療が中心となる。実験的には放射線暴露と同時の超音波による高体温は腎臓を保護するが、暴露後の高体温はかえって増悪させる。adriamycinのような薬剤は放射線障害を増強するので、そのような化学療法ときは極力容量の減量に心掛けるべきである。放射線暴露後の過剰蛋白摂取は腎障害を増悪させるので蛋白制限が望ましいと考えられる。利尿薬や降圧薬による血圧のコントロールが大切である。特に動物実験ではACE阻害薬の効果が認められている。腎不全へ進展したときは保存的療法により透析療法までの延

長をはかる。

おわりに

悪性腫瘍や骨髄移植のための放射線照射時に腎臓が放射線に暴露される事より発症する放射線腎炎は、放射線量や併用する化学療法により多彩な臨床症状および腎病理所見を呈する。また悪性高血圧や溶血性尿毒症性症候群を呈したりする事もありその予後も不良である。発症の予防にするは放射線照射時の腎保護および照射総量および併用薬剤の投与量に留意するべきである。

文 献

- 1) Bergstein J: Radiation nephritis. Oxford textbook of clinical nephrology. JS Cameron et al ed. Oxford medical publication, 1992, Oxford, p849-852.
- 2) Crosson JT, et al: Radiation nephritis. Renal pathology: with clinical and functional correlations, CC Tisher et al ed. Lippincott Company, Philadelphia, p 937-947, 1995.
- 3) Radiation nephritis. Renal Disease Classification and atlas of glomerular diseases. J Churg et al. Igaku-shoin, Tokyo, p482-491, 1995.
- 4) Maher JF: Textbook of nephrology. SG Massey et al ed. Williams & Wilkins, p860-863, 1989.
- 5) 平田秀紀: 放射線腎炎. 日本臨床領域別症候群 17: 691-693, 1997.