

詳細は平成17年度報告書を参照。

3. 目標症例数および予定期間

目標症例総数 A群: 40例

B群: 40例

(各実施施設 4~5例)

観察期間: 1年間

登録期間: 2005年4月1日~2009年3月31日

(研究の倫理面への配慮)

1. 患者の同意

担当医師は研究の開始に先立ち、患者に下記の内容について説明文書を示して十分な説明をした後、研究に参加する場合は自由意志により患者本人(18才未満の場合は本人と保護者)から文書による同意を得る。なお、同意取得の年月日を同意書の所定欄に記入する。

2. 患者のプライバシー保護

研究の実施にあたっては症例研究番号により連結可能な匿名化を行い、臨床データなどの取り扱い等においては、患者の情報の機密保持について十分考慮する。

C. 結果および考案

平成20年2月28日現在、所属の倫理委員会または治験審査委員会(IRB)によって本研究のプロトコールが承認された施設は22施設、登録患者数は30例である。このうち、現在解析可能な17症例(扁摘・ステロイドパルス療法群患者今後13例、ステロイドパルス療法単独群14例)の治療開始前の臨床病理学的背景を表11に示

す。治療前の性別、年齢、eGFR、尿蛋白排泄量、平均血圧に、両群間で有意な差は認められていない。尿蛋白排泄量の推移、1日尿蛋白排泄量の基礎値からの変化率の推移、および症例ごとにみた尿蛋白排泄量の推移をそれぞれ図11、12、13に示す。尿蛋白排泄量および1日尿蛋白排泄量の基礎値からの変化率は、両群においていずれも治療前に比し有意な減少を示し、両群間に有意差は認められていない。尿蛋白排泄量の推移を症例ごとに検討すると、扁摘・ステロイドパルス療法群では全症例が治療後6ヶ月以内に尿蛋白は1.0g/日以下に減少したが、ステロイドパルス療法単独群では尿蛋白減少に時間を要する症例がみられた。しかし、12ヶ月の時点では両群とも大半の症例が0.5g/日以下の蛋白尿を呈していた。図14は、尿蛋白の陰性化(0.2g/日未満)および顕微鏡的血尿の消失(尿沈渣赤血球5/hpf未満)を、図15は臨床的寛解(両者を満たすもの)を呈した症例の割合を、それぞれ経時的に示したものである。扁摘・ステロイドパルス療法群およびステロイドパルス療法単独群における尿蛋白陰性化例、顕微鏡的血尿の消失例、および臨床的寛解例の割合は、それぞれ4例中2例(50%)と5例中3例(60%)、3例中3例と6例中6例(いずれも100%)、および2例中2例(100%)と4例中3例(75%)と高率であり、両群間に有意差は認められていない。

以上の成績はあくまで中間報告であり、現段階では症例数が余りにも少

なく明確な結論を得るためには更なる症例の蓄積が必須である。今後は、登録患者数の増加のために、本研究班の分担研究者および研究協力者の各施設をはじめ、全国の多数の施設に参加を呼びかけていきたい。

表1. 患者背景 (1)

	バルサルタン群 (n=36)		エナラプリル群 (n=35)		P値
年齢[歳]	48.9	(2.3)	46.2	(2.3)	n.s
性[男性/女性]	21/15		21/14		
収縮期血圧[mmHg]	136.1	(2.1)	135.7	(1.7)	n.s
拡張期血圧[mmHg]	86.7	(1.5)	85.8	(1.4)	n.s
前降圧薬投与患者	19	(52.8%)	17	(48.6%)	n.s
Ca拮抗薬	18	(50.0%)	15	(42.9%)	n.s
利尿薬	2	(5.6%)	0	(0%)	
α遮断薬	2	(5.6%)	2	(5.7%)	n.s
β遮断薬	2	(5.6%)	4	(11.4%)	
αメチルドーパ	1	(2.8%)	0	(0%)	

表2. 患者背景 (2)

	バルサルタン群 (n=36)		エナラプリル群 (n=35)		P値
観察期正常血圧患者	11	(30.6%)	8	(22.9%)	n.s
合併症・危険因子					
高脂血症	19	(52.8%)	13	(37.1%)	n.s
高尿酸血症	19	(36.1%)	13	(37.1%)	n.s
糖尿病	2	(5.6%)	0	(0%)	
喫煙	10	(27.8%)	10	(28.6%)	n.s
BMI	23.2	(0.7)	23.7	(0.5)	n.s
前投与薬					
ループ利尿薬	1	(2.8%)	0	(0%)	
高脂血症薬	6	(16.7%)	5	(14.3%)	n.s
尿酸降下薬	7	(19.4%)	5	(14.3%)	n.s
抗血小板薬	11	(30.6%)	14	(40.0%)	n.s
EPA	1	(2.8%)	3	(8.6%)	n.s

表3. 患者背景 (3)

	バルサルタン群 (n=36)		エナラプリル群 (n=35)		P値
血清クレアチニン値[mg/dl]	1.0	(0.1)	1.1	(0.1)	n.s
クレアチンクリアランス[ml/min]	84.4	(5.8)	82.8	(6.2)	n.s
尿酸[ml/min]	6.6	(0.3)	6.8	(0.2)	n.s
尿蛋白排泄量[g/day]	1.1	(0.2)	1.4	(0.2)	n.s
0.5 ≤ < 1.0	16	(44.4%)	16	(45.7%)	n.s
1.0 ≤ < 2.0	13	(36.1%)	14	(40.0%)	n.s
2.0 ≤	7	(19.4%)	5	(14.3%)	n.s
1日蛋白摂取量[g/day]	59.7	(3.8)	57.6	(3.7)	n.s
尿中Na排泄量[mEq/day]	160.9	(15.5)	139.8	(12.2)	n.s
血清LDLコレステロール[mg/dl]	118.5	(6.1)	111.4	(4.8)	n.s
血清トリグリセリド[mg/dl]	145.4	(11.8)	159.3	(17.4)	n.s
血清カリウム値[mEq/L]	4.2	(0.1)	4.3	(0.1)	n.s

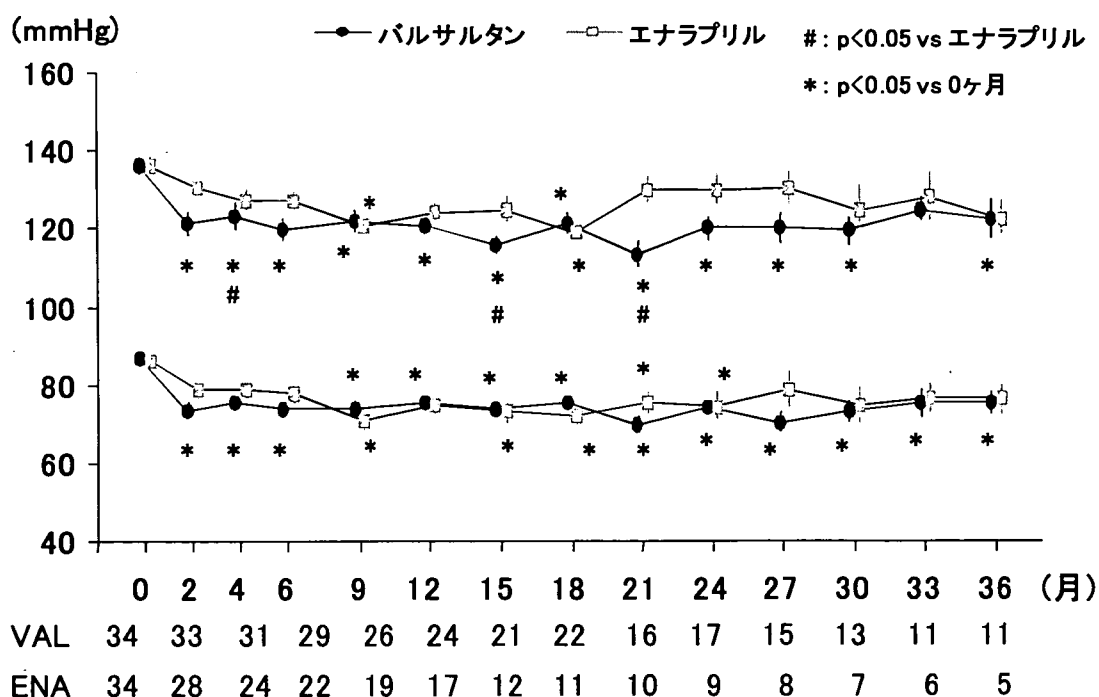


図1. 血圧の推移

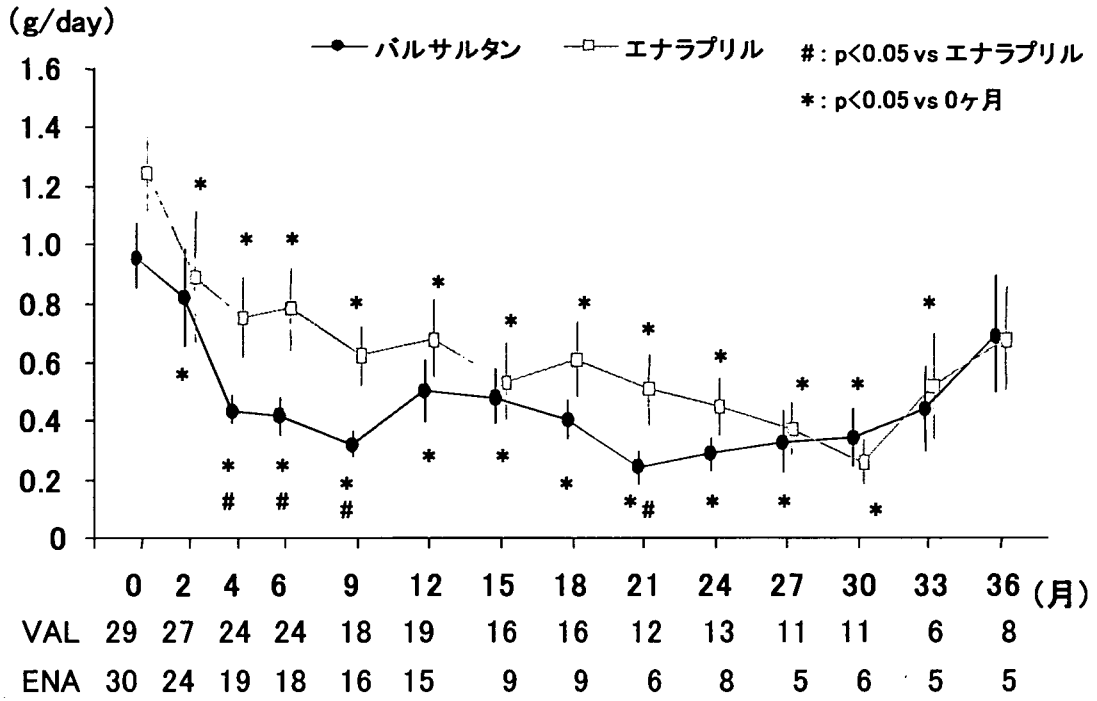


図2. 1日尿蛋白排泄量の推移

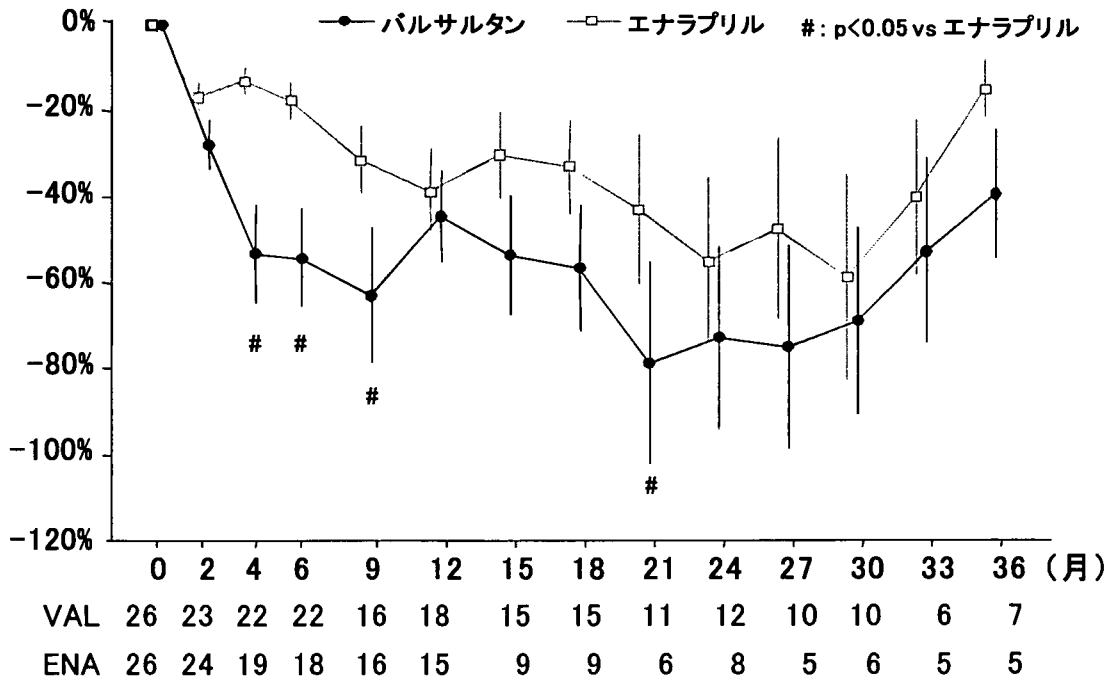


図3. 尿蛋白変化率の推移

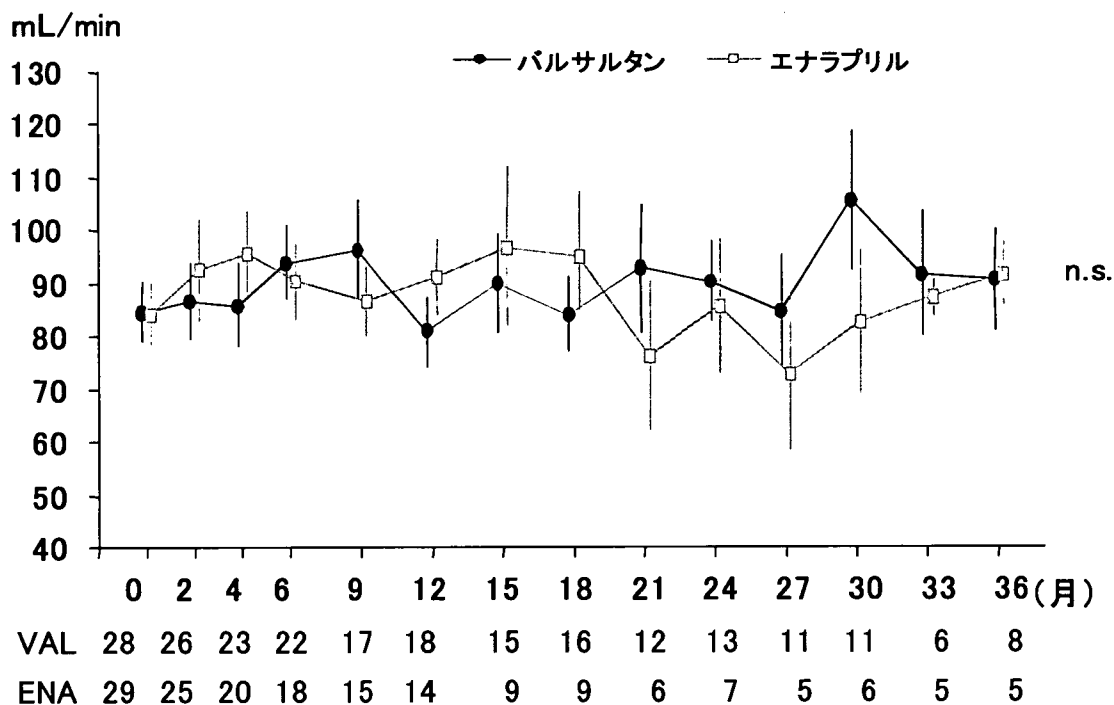


図4. クレアチニンクリアランスの推移

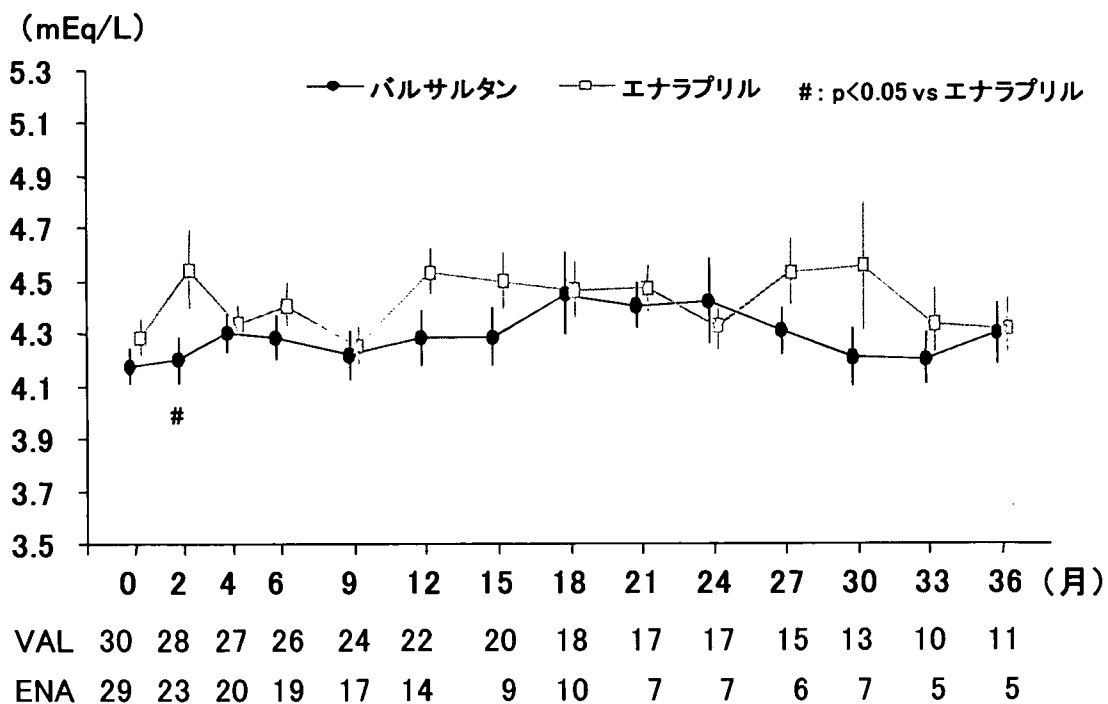


図5. 血清カリウム値の推移

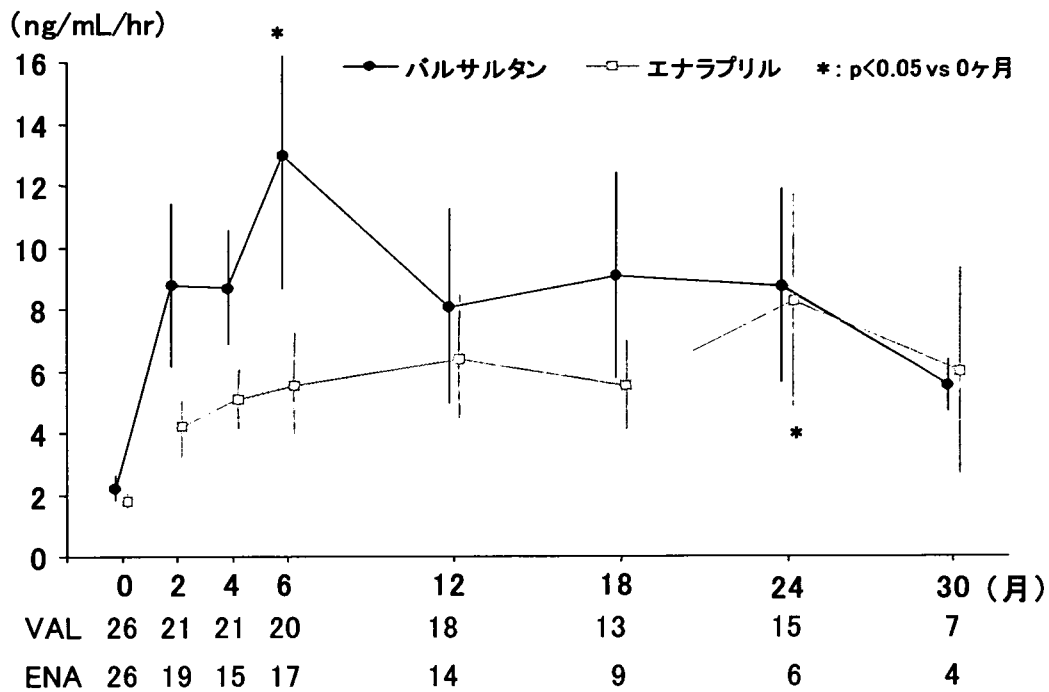


図6. 血漿レニン活性の推移

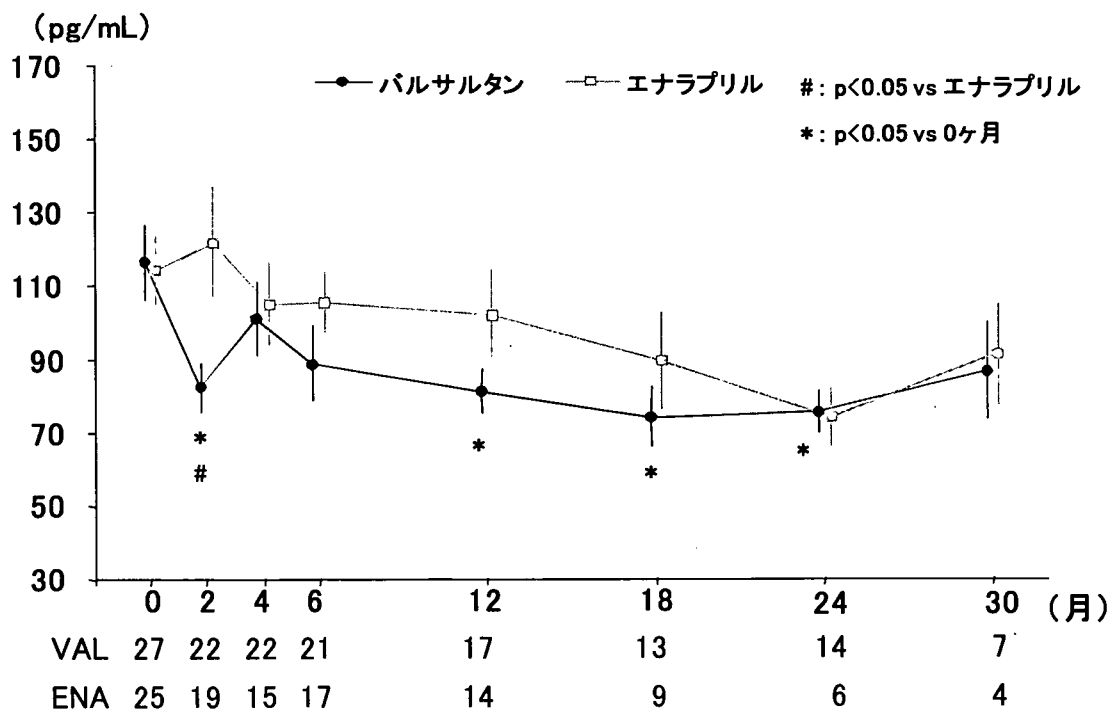


図7. 血漿アルドステロン濃度の推移

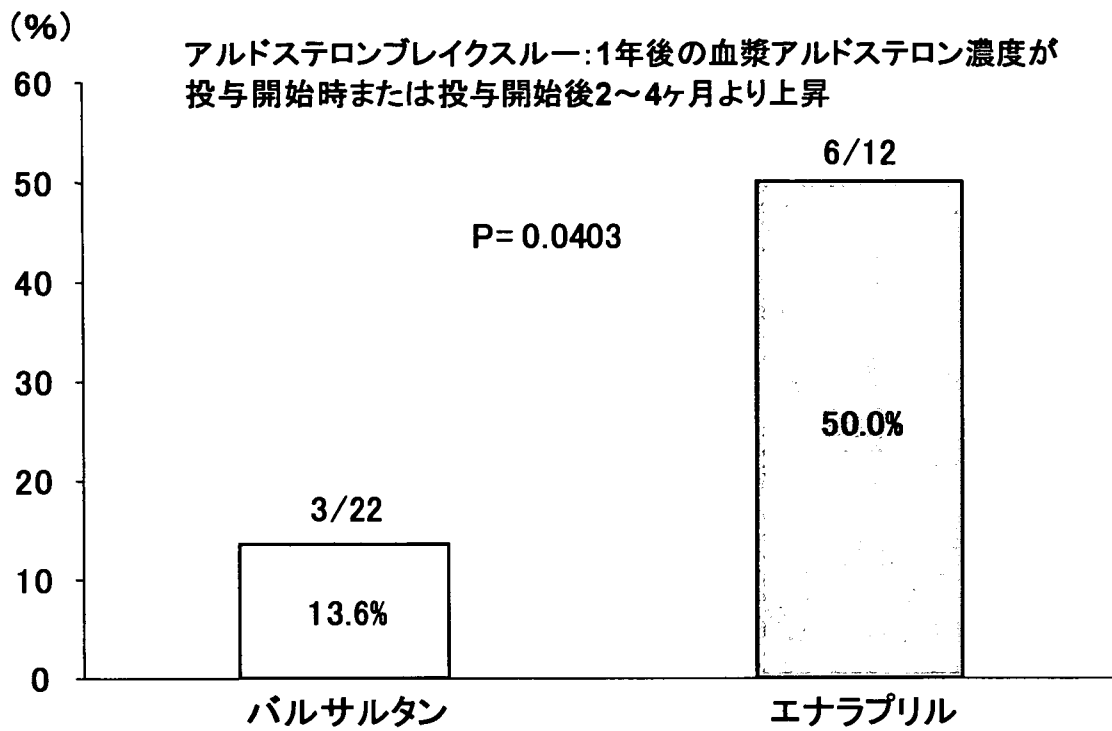


図8. アルドステロンブレイクスルー発現率

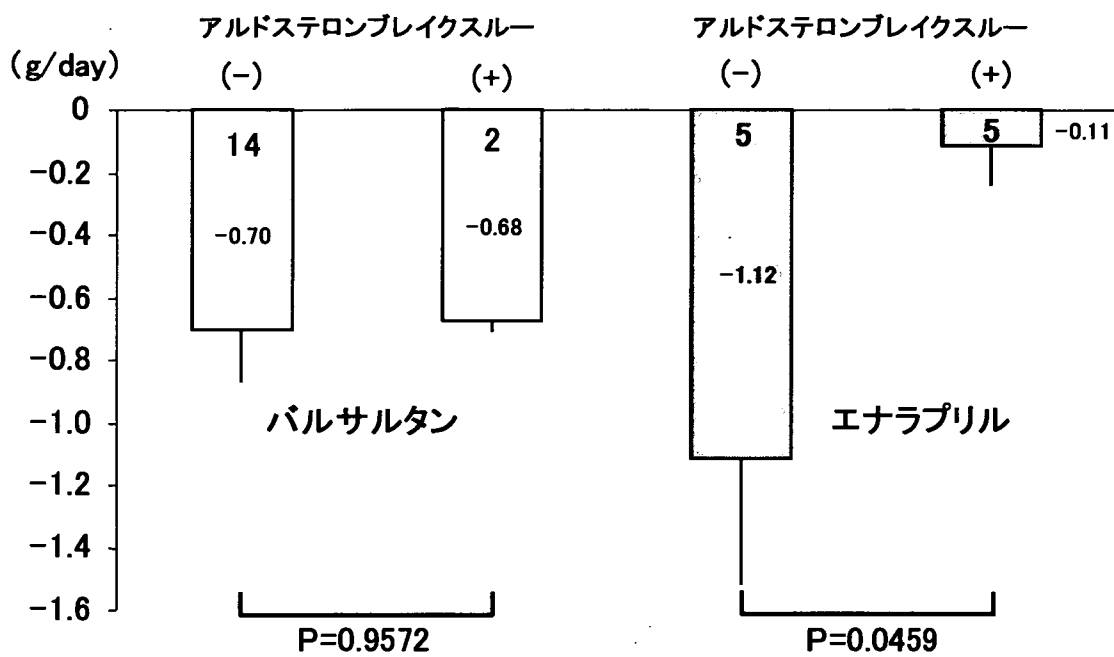


図9. アルドステロンブレイクスルーの有無と尿蛋白排泄量の変化

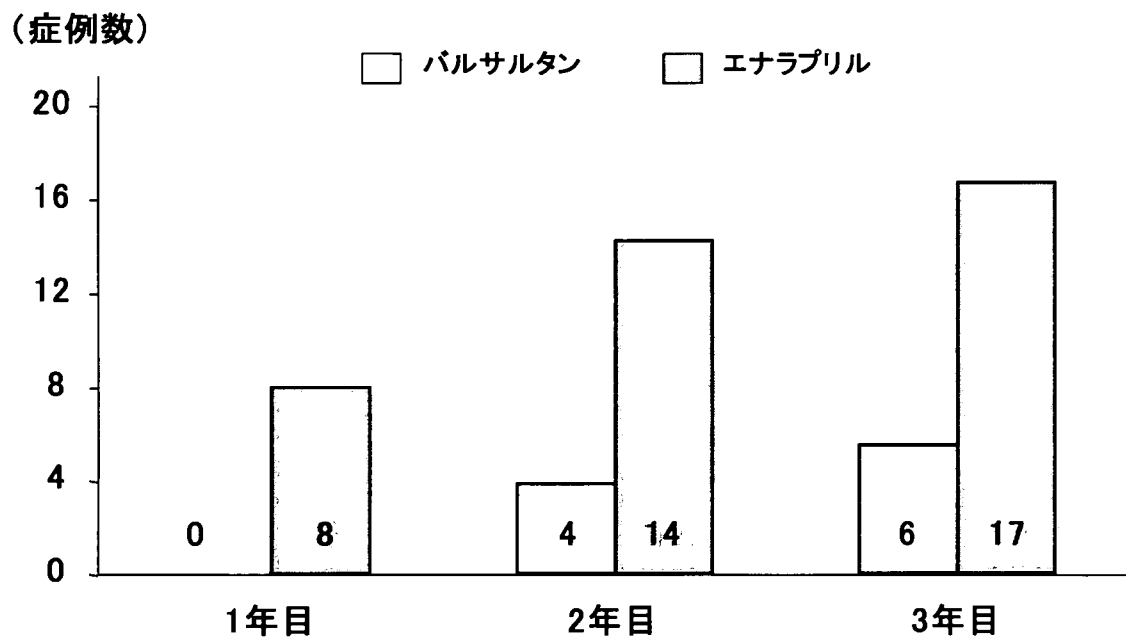


図10. 各群における中止・脱落症例(累積数)

表4. 組織学的重症度分類(案)

組織学的重症度	全節性硬化＋分節性病変*を有する糸球体／総糸球体数	急性病変のみ	急性病変＋慢性病変	慢性病変のみ
H-Grade I	0～24.9%	A	A/C	C
H-Grade II	25～49.9%	A	A/C	C
H-Grade III	50～74.9%	A	A/C	C
H-Grade IV	75%以上	A	A/C	C

* 急性病変(細胞性半月体、線維細胞性半月体、係蹄壊死)
慢性病変(分節性硬化、線維性半月体)

表5. 組織学的重症度からみた透析導入リスク

組織学的重症度	症例数	透析導入例 (%)	オッズ比 (vs H-Grade I)	P-value
H-Grade I	141	10 (7)	1	—
H-Grade II	72	12 (17)	2.6	<0.05
H-Grade III	39	13 (33)	6.5	<0.05
H-Grade IV	18	13 (72)	34.1	<0.001

表6. 臨床的重症度の構成因子(案)と透析導入との関連

		尿蛋白 (g/日)	
		<0.5	0.5 ≤
eGFR (ml/min/ 1.73m ²)	60 ≤	2 / 80 (3)	16 / 123 (13) *
	<60	0 / 7 (0)	30 / 60 (50) [⊗] [§]

数字: 透析患者数 / 患者総数 (%)

* p<0.005 vs 尿蛋白0.5 g/日未満かつeGFR 60 ml/min/1.73m²以上

[⊗] p<0.05 vs 尿蛋白0.5 g/日未満かつeGFR 60 ml/min/1.73m²未満

[§] p<0.005 vs 尿蛋白0.5 g/日以上かつeGFR 60 ml/min/1.73m²以上

表7. 臨床的重症度分類(案)

臨床的 重症度	尿蛋白 (g/日)	eGFR (ml/min/1.73m ²)
C-Grade I	<0.5	—
C-Grade II	0.5 ≤	60 ≤
C-Grade III		<60

表8. 臨床的重症度からみた透析導入リスク
(ロジスティック回帰分析)

臨床的 重症度	症例数	透析導入例 (%)	オッズ比 (vs C-Grade I)	P-value
C-Grade I	87	2 (2)	1	—
C-Grade II	123	16 (13)	6.4	<0.01
C-Grade III	60	30 (50)	42.5	<0.001

表9. 組織学的重症度に臨床的重症度を加味した場合の透析導入リスク

	H-Grade I	H-Grade II	H-Grade III	H-Grade IV
C-Grade I	1/72 (1.4%) (OR:1)	0/10 (0%) (OR:0)	1/4 (25%) (OR:23.7)	0/1 (0%) (OR:0)
C-Grade II	7/64 (10.9%) (OR:8.7)	6/41 (14.6%) (OR:12.2)	1/15 (5.1%) (OR:6.5)	2/3 (66.7%) (OR:142)
C-Grade III	2/5 (40%) (OR:47.3)	6/21 (28.6%) (OR:28.4)	11/20 (55%) (OR:86.8)	11/14 (78.6%) (OR:260)

OR:オッズ比

表10. IgA 腎症患者の透析導入リスクの層別化(案)

	H-Grade I	H-Grade II	H-Grade III+IV
C-Grade I	低リスク (OR:1)	中等リスク (OR<15)	高リスク (OR≥15)
C-Grade II	中等リスク (OR<15)	中等リスク (OR<15)	高リスク (OR≥15)
C-Grade III	高リスク (OR≥15)	高リスク (OR≥15)	超高リスク (OR≥50)

OR:オッズ比

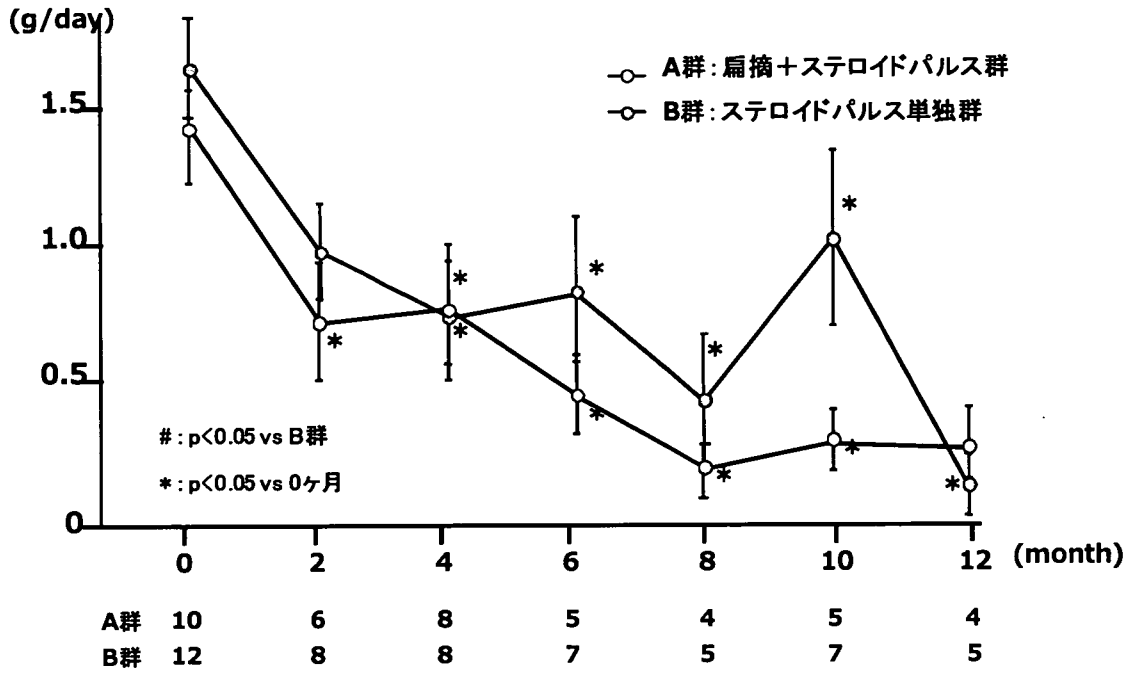


図11. 尿蛋白排泄量の推移

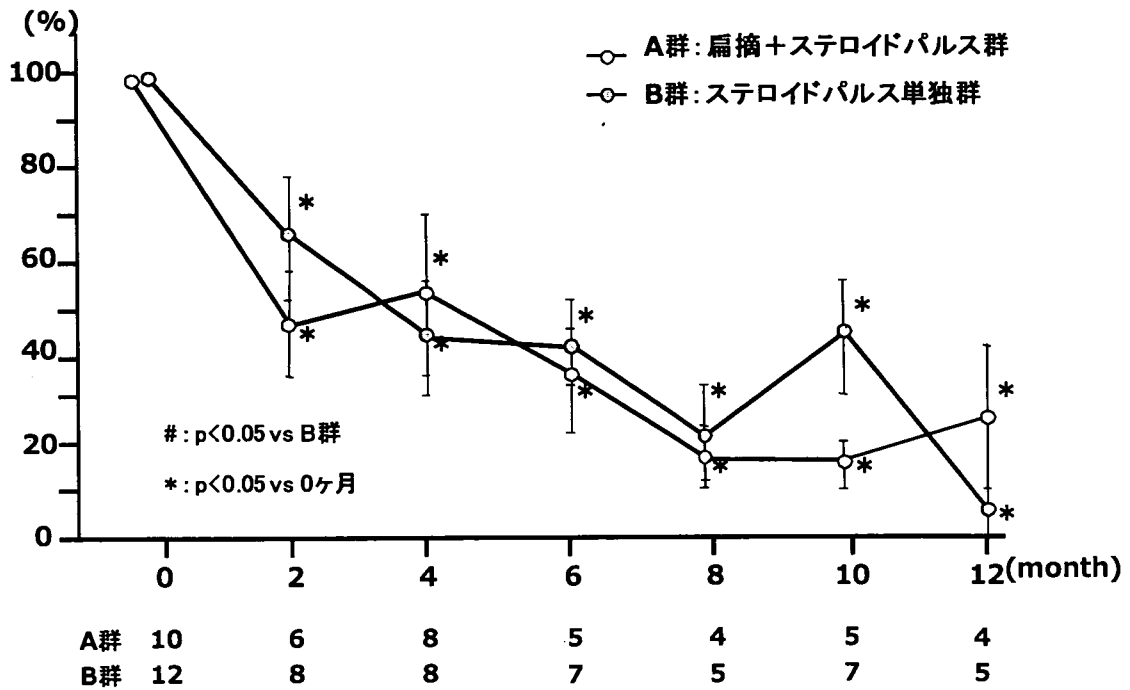


図12. 1日尿蛋白排泄量の変化率

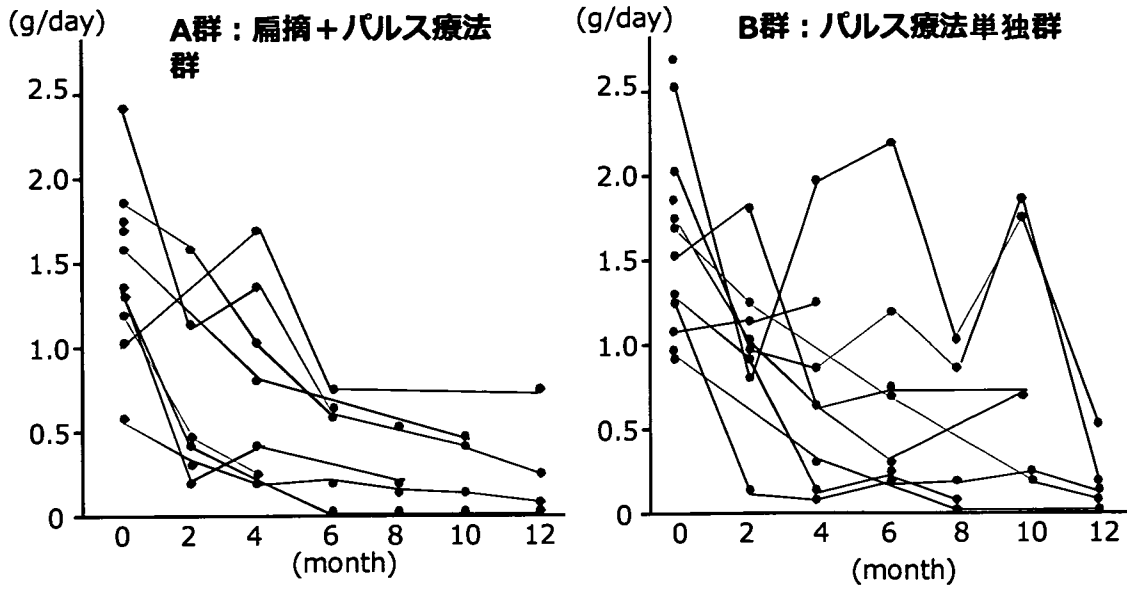


図13. 症例ごとにみた尿蛋白排泄量の推移

□ A:扁摘+ステロイドパルス群

▣ B:ステロイドパルス単独群

尿蛋白陰性化:0.2g/日未満

血尿消失:RBC 5/hpf 未満

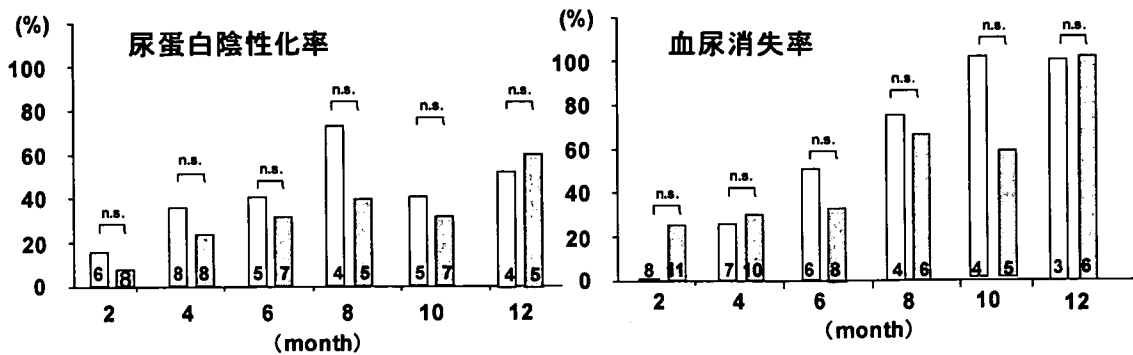


図14. 2群間での尿蛋白陰性化率と血尿消失率の比較

□ A:扁桃+ステロイドパルス群

□ B:ステロイドパルス単独群

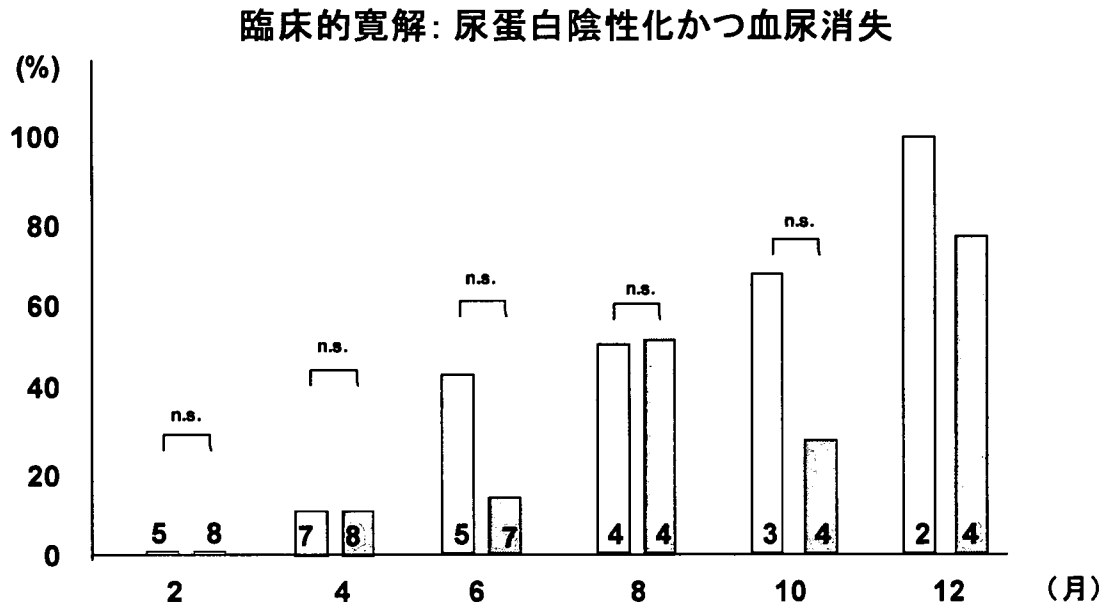


図15. 2群間での臨床的寛解率の比較

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
各個研究報告書

「IgA 腎症組織重症度分類（改定案）の再現性の検討」

研究協力者 片渕 律子

国立病院機構福岡東医療センター 内科部長

研究要旨

【背景】IgA腎症分科会では組織重症度分類を作成中である。組織分類においては診断の再現性が常に問題となる。【目的】IgA腎症分科会組織重症度分類改定案において観察者間の再現性があるか否かを明らかにすること。また、主要病変から癒着をはずすことの是非を明らかにすること。【対象と方法】無作為に抽出されたIgA腎症32例を用いた。7名の病理医の観察者間の分類再現性を κ statisticsを用いて検討した。 κ 値は0.75以上で再現性はexcellent,0.4以上0.75未満でfairly good、0.4未満でpoorと評価される。新組織分類は次の通り。糸球体の壊死、半月体、硬化（分節性、全節性）などの病変を有する糸球体の%により、Grade I；25%未満、Grade II；25%以上50%未満、Grade III；50%以上75%未満、Grade IV；75%以上と分類。急性病変（糸球体の壊死、細胞性半月体、細胞線維性半月体）、慢性病変（線維性半月体、硬化）、混在を付記。癒着を考慮した場合と無視した場合の2通りで再現性を検討した。病変は国際IgA腎症ネットワークOxford meetingの定義に従い評価した。さらに30糸球体（32分節性病変）の画像を7名の病理医に配布し、分節性病変の読みの一致率についても検討した。【結果】新分類の κ 値0.4以上は癒着を考慮した場合、21組中12組（57%）、癒着を考慮しないと13組（62%）であった。活動性は、 κ 値0.4以上は13組で癒着の考慮の有無で差はなかった。また、病変の読みの検討では32分節性病変中19病変（59%）は4人以上が同じ回答であったが13病変は癒着、分節性硬化、半月体の判定に関して観察者間のばらつきが目立った。【結論】IgA腎症新分類案の再現性は許容範囲内であった。癒着の有無で組織重症度の再現性に差はなかったが、個々の糸球体では癒着と分節性硬化、半月体との区別が困難な場合もあり、癒着も加味することが望ましい。

A. 研究目的

IgA 腎症分科会組織重症度分類改定において観察者間の再現性があるか否かを明らかにすること。また、主要病変から癒着をはずすことの是非を明らかにすること。

B. 研究方法

IgA 腎症分科会の腎病理と予後の関連に関する後ろ向き多施設共同研究に使用した標本のうち、無作為に抽出された IgA 腎症 32 標本を用い、7 名の病理医 (A~G) の観察者間の分類再現性を κ statistics を用いて検討した。

κ 値の算出法は図 1 に示すとおりで、 κ 値は 0.75 以上で再現性は excellent, 0.4 以上 0.75 未満で fairly good, 0.4 未満で再現性 poor と評価される。

新組織分類を表 1 に示す。糸球体の壊死、半月体、硬化 (分節性、全節性) などの病変 (以下主要病変) を有する糸球体の%により、Grade I; 25%未満、Grade II; 25%以上 50%未満、Grade III; 50%以上 75%未満、Grade IV; 75%以上と分類。急性病変 (糸球体の壊死、細胞性半月体、細胞線維性半月体)、慢性病変 (線維性半月体、硬化)、混在を付記。主要病変に癒着を含んだ場合と含まない場合の 2 通りで再現性を検討した。病変は国際 IgA 腎症ネットワーク Oxford meeting の定義に従い評価した。さらに分類の再現性の検討に用いた 32 例、総糸球体数 922 個のうち、分節性病変などの評価に迷う糸球体 100 個を撮影し、このうち、30 糸球体 (32 病変) の画像を選択。30 糸球

体の画像を 7 人の病理医 (A~G) に配布し、その病変の読みの一致率についても検討した。

(研究の倫理面への配慮)

標本の個人情報は一切開示されないように配慮した。

C. 結果

1. 分類の再現性

Grade I から IV の 4 カテゴリーについて A から G のすべての組み合わせの κ 値を Fig.2 に示す。 κ 値が Fairly good agreement であった組み合わせは癒着を主要病変に入れた場合、21 組中 12 組 (57%)、癒着を主要病変に入れない場合、21 組中 13 組 (62%) であった。

2. 活動性の再現性

急性病変、慢性病変ともになし、急性病変のみ、慢性病変のみ、急性病変、慢性病変ともがあり、の活動性についての 4 つのカテゴリーについて A から G のすべての組み合わせにおける κ 値を Fig.3 に示す。 κ 値が Fairly good agreement であった組み合わせは癒着を慢性病変とみなした場合も、癒着を考慮しない場合のいずれにおいても 21 組中 13 組 (62%) であった。

3. 主要病変の% (癒着を含む) の診断者によるばらつき

全 32 症例の癒着を含む主要病変の%を診断者別に Plot したものを Fig.4 に示す。診断者による%の差が 25%以上で Grade が 3 段階ばらついた症例は 9 例であった。

4. 癒着の%

全 32 症例の癒着の%を診断者別に Plot したものを Fig.5 に示す。診断者による%の差が 20%以上の症例は 6 例であった。

5. 病変の読みの診断者別にみた内訳

病変の読みの診断者別うちわけを症例 20 を例にとってグラフにしたものが Fig. 6 である。A、B、E、G で癒着優位。C、D は癒着のみ。F は分節性硬化のみ。癒着を無視すると 4 名で 1 段階、A では 2 段階 Grade がさがる。以上のように診断者によって癒着の読みに非常にばらつきがあった。

6. 配布画像の病変の読み、とくに癒着について

30 画像、32 分節性病変のうち、少なくとも一人が癒着と診断していたのは 20 病変 (59%) であった。その読みのばらつきの内訳を Fig.7 に示す。全員が癒着と診断していたのはわずか 3 病変であった。

D. 考察

IgA 腎症組織重症度分類改定案の診断者による再現性は κ 値が 0.4 より大の組み合わせが約 60%と許容範囲ではあった。再現性が完璧でなかった理由のひとつに今回病変の定義に使用した国際 IgA 腎症 Network の Proposed definitions に問題があると思われた。定義の問題点の一番目は、細胞 3 層以上の管外増殖でボウマン嚢周径の 25%以上を占める場合を半月体とし、25%に満たない場合は限局性管外増殖として区別している点である。両者を厳密に区別した診断者としていな

い診断者が混在した可能性があると思われたため、事後に共同研究者にアンケートをとった。回答のあった 6 名中、限局性管外増殖を半月体と区別して主要病変にいれなかった病理医 3 名、半月体と区別せずに主要病変に入れた病理医が 3 名であった。Oxford meeting の定義に関する第 2 の問題点は全節性硬化である。腎炎以外の原因で硬化したと思われる糸球体硬化ははずすという注意書きがある。しかし腎炎で硬化したものとそうでないものと厳密に区別できるのだろうか？全節性硬化の%のばらつきはこの注意書きの解釈の違いによるものではないかと思われたため、この点についても事後にアンケート調査をした。腎炎以外が原因であろうと思われる全節性硬化を主要病変からはずした病理医が 3 名。このうち区別が難しかった、区別の難易度はふつうだった、時に容易、時に困難と答えた病理医はそれぞれ一名ずつであった。一方、腎炎による硬化とそれ以外の原因による硬化を区別しなかった病理医は 3 名であった。以上より、再現性が完璧でなかった理由として標本回覧前の定義に関するルールの周知徹底が不十分であったことがあげられる。今後、病変の定義を十分に議論することにより再現性の向上が望まれる。

次に主要病変から癒着をはずすことの是非について考えてみたい。今回の分類の再現性に関しては癒着を主要病変に入れた場合とはずした場合とで再現性に差はなかった。癒着を主

要病変からはずす理由として、単独では予後に影響しないこと、癒着と半月体では病変の重みが違うのではないかということがあげられる。一方、癒着は半月体に連続して見られる事が多く、互いに関連している病変ではないだろうか？また、癒着は分節性硬化や線維性半月体との区別が困難な場合が多いので主要病変にいれるべきだという考え方もある。また、癒着については Oxford meeting でも意見が分かれているようである。2005年の会議では、癒着は糸球体係蹄とボウマン嚢との連続性の病変であるが、管外病変や分節性硬化とは区別する、と定義されている。しかし現在国際 IgA 腎症ネットワークのホームページに掲載されている癒着は細胞外基質を伴って糸球体係蹄とボウマン嚢が連続している病変と定義されている。今回の32例の分類診断においても、配布画像の読みの検討においても、診断者により癒着の解釈が非常に異なっている事が明らかになった。したがって、半月体や分節性硬化と関連した癒着病変とそうでない癒着を厳密に区別する必要があると思われる。

E. 結論

IgA 腎症組織重症度分類改訂案の再現性は許容範囲であったが、病変をより明確に定義することにより、さらに改善できるものと思われる。癒着を主要病変に加味しない場合、“半月体、分節性硬化と関連しないと思われるもののみを癒着とする”と、厳密に定

義すべきである。すなわち、糸球体係蹄とボウマン嚢の連続性が観察された場合、可及的に連続切片を観察し、半月体や分節性硬化と診断できる病変か否かを吟味すべきである。

F. 健康危険情報

なし

G. 知的所有権の出現登録状況

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

片渕律子

腎盂腎炎（急性、慢性）pyelonephritis
今日の治療指針-私はこう治療している-2008年版 p 463-464

片渕律子

IgA 腎症：成人 b.ステロイド療法の適応と実際

腎疾患・透析最新の治療 2008-2010：
122-127

片渕律子

IgA 腎症における組織傷害の評価と予後の予測-組織評価の問題点

腎臓 29：188-195、2007

Sanai T, Okuda S, Yoshimitsu T, Oochi N, Kumagai H, Katafuchi R, Harada A, Chihara J, Abe T, Nakamoto M, Hirakata H, Onoyama K, Iida M.

Nodular glomerulosclerosis in patients without any manifestation of diabetes mellitus.