

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腎症における組織所見の解析：増殖性病変と半月体・硬化病変の関係及び急性変化と慢性変化について-IgA腎症予後判定基準の改定に向けての私案-」

研究協力者 片渕 律子

国立病院機構福岡東医療センター

研究要旨

現行の IgA 腎症予後判定基準の問題点を明らかにする目的で採取糸球体 10 ケ以上の IgA 腎症 702 例を対象に組織解析を行った。メザンギウム増殖の程度と硬化・癒着・半月体の%は必ずしも対応していなかった。急性病変と慢性病変は混在している症例が多かった。個々の病変が腎死に及ぼす影響をみると多くの病変が一定の域値をもって予後に影響を及ぼす、すなわちメザンギウム増殖を示す糸球体は 75%以上、半月体、係蹄壁壊死、癒着、硬化病変を示す糸球体は 25%以上、全節性硬化を示す糸球体は 10%以上で予後不良因子になることがわかった。このことから IgA 腎症の組織重症度は硬化・癒着・半月体の%により分類することが望ましいと思われた。しかし現行の予後判定基準では硬化・半月体・癒着を示す糸球体の%が 30%以上の予後不良群が約半数をしめ、症例が予後不良群に偏りすぎる可能性がある。硬化・半月体・癒着を示す糸球体の%が 25%未満を軽症群、25%以上 50%未満を中等症群、50%以上 75%未満を重症群、75%以上最重症群とし、累積腎生存率を比較すると 4 群の間に有意差を認めた。また Cox の比例ハザードモデルを用いて多変量調整した腎死のハザード比は 25%未満の症例を 1 とすると、25%以上 50%未満 13.67、50%以上 75%未満 23.66、75%以上 63.07 と段階的に有意にハザード比が上昇し、この分類が予後予測に有用であることが分かった。間質線維化は 2+以上（皮質面積の 25%以上）で、有意な予後不良因子となることがわかった。

硬化・半月体・癒着を示す糸球体の%が 25%未満を軽症群、25%以上 50%未満を中等症群、50%以上 75%未満を重症群、75%以上最重症群とする分類が予後予測に有用である。また、急性病変のみ、慢性病変のみ、あるいは混在していること、さらに 2+以上（皮質面積の 25%以上）の間質線維化の有無も組織分類に付記することが望ましい。

A. 研究目的

現行の IgA 腎症予後判定基準はメザンギウム増殖の程度と糸球体硬化・半月体・癒着などの病変の%を対応させて分類されているが両病変の程度は必ずしも一致してい

ない。また、急性病変、慢性病変の評価の必要性も指摘されている。

メザンギウム増殖の程度と硬化・半月体・癒着病変との関係を明らかにすること、個々の病変が予後に及ぼす影響を明らかに

すること、急性病変と慢性病変の混在の実態を明らかにすること、糸球体病変を中心に予後分類をした場合、間質の影響を加味する必要があるか否かを明らかにすることを目的に IgA 腎症の組織の解析を行った。

B. 研究方法

対象：福岡赤十字病院で腎生検され、1年以上経過観察し、採取糸球体 10 ケ以上の IgA 腎症 702 例。

方法：

1. メサングウム増殖と硬化・半月体・癒着の%との関係を分析した。
2. 糸球体の各病変を急性病変と慢性病変に分けその混在の実態を分析した。
管内型増殖、係蹄壁の壊死、細胞性半月体、線維細胞性半月体を急性病変とし、線維性半月体、分節性硬化、全節性硬化を慢性病変とした。
3. 個々の病変が予後に及ぼす影響を Cox の比例ハザードモデルを用いて検討した。
4. 間質病変が糸球体病変と独立した予後不良因子になりうるか否かを Cox の比例ハザードモデルを用いて検討した。間質細胞浸潤、間質線維化、尿細管萎縮、細小血管壁肥厚、細小血管硝子様変化についてはそれぞれの病変を-~3+まで半定量的に分類した。間質・尿細管病変については病変が腎皮質に占める割合により病変なし-、25%未満を軽度 1 +、25~50%を中等度 2 +、50%以上を高度 3 +とした。
5. 硬化・半月体・癒着を示す糸球体の%による分類について 25%、50%、75%で分ける私案を作成し現行法と比較した。

(研究の倫理面への配慮)

個人情報特定できないように配慮した。

C. 結果

1. メサングウム増殖と硬化・癒着・半月体の関係

硬化・半月体・癒着を示す糸球体の%を現行の予後判定基準にあわせ、0%、10%未満、10%以上 30%未満、30%以上にわけ、メサングウム増殖の程度との関係をみた(図 1)。メサングウムが高度の症例は 32 例中 26 例(81%)が硬化・半月体・癒着の%は 30%以上であった。一方、メサングウム増殖が 388 例で硬化・半月体・癒着の%は 0%33 例(8.5%) 10%未満 105 例(27%)、10 から 30%未満 137 例(35%)、30%以上 113 例(29%)と、メサングウム増殖が軽度の症例のなかに硬化・半月体・癒着の%が多い症例も相当数含まれていた。

2. 硬化・半月体・癒着病変の程度と急性、慢性病変の関係(図 2)

硬化・半月体・癒着病変が 10%を超えると、急性病変と慢性病変が混在している症例が圧倒的に多くなっていた。

3. 個々の病変が腎死に及ぼす影響

Cox の比例ハザードモデルを用い、個々の病変が腎死に及ぼすハザード比を解析した。糸球体病変については図 3 に、間質・尿細管・血管病変については図 4 に示す。腎死のハザード比は年齢、性、Steroid 治療の有無、ACE-I または ARB 使用の有無、扁桃摘出の有無で調整した。メサングウム増殖は 75%をこえてはじめて、腎死のハザード比を有意に上昇させた。係蹄壁壊死、細胞性・線維細胞性などの急性分節性病変は 10%以上で腎死のハザード比が有意に上昇したが、50%以上では有意差が消失した。慢性分節性病変は 10%を超えると段階的に

予後不良となった。50%以上の症例はいなかった。分節性病変を合計すると0%の腎死のハザード比を1とすると25%以上50%未満10.54、50%以上19.43と有意に腎死のリスクが上昇した。全節性硬化は10%をこえたところから段階的に腎死のハザード比が上昇していた。管内型増殖と腎死の関係はみられなかった。

間質の線維化、尿細管萎縮はその面積が25%をこえると段階的に有意に腎死のリスクが増大した。細胞浸潤は病変を有することで腎死のリスクが段階的に増大した。小動脈壁肥厚は病変の程度が強くなるほど腎死のハザード比が増大した。硝子様変化と腎死のリスクは関係がみられなかった。

4. 間質線維化の予後への影響：予後判定基準別

現行の予後判定基準にあわせ、硬化・半月体・癒着を示す糸球体の%により、0%を予後良好群、10%未満を予後比較的良好群、10%以上30%未満を予後比較的不良群、30%以上を予後不良群とした。群別に2+以上(皮質面積の25%以上)の間質の線維化の有無で腎生存率を比較した(図5)。予後不良群では間質線維化2+以上の症例は1+以下の症例に比べ、有意に腎生存率が低かった。

5. 現行の硬化・半月体・癒着病変の%を基準とした予後判定分類別累積腎生存率

現行の予後判定基準どおりに硬化・半月体・癒着を示す糸球体の%により0%を予後良好群、10%未満を予後比較的良好群、10%以上30%未満を予後比較的不良群、30%以上を予後不良群とし、腎生存率を比較した(図6)。予後良好群に腎死例がないため統計学的比較はできなかった。予後不良群が

702例中324例と46%をしめ、この分類では症例が予後不良群に偏りすぎる可能性があると思われた。

6. 硬化・半月体・癒着病変を25%、50%、75%で区切った分類(私案)別累積腎生存率

硬化・半月体・癒着を示す糸球体の%を25%未満を軽症群、25%以上50%未満を中等症群、50%以上75%未満を重症群、75%以上最重症群とし、累積腎生存率を比較すると4群の間に有意差を認めた(図7)。75%以上の症例は51例(7.2%)と少ないが、腎生検後、早期に腎死に至る症例を見分けることができると思われた。

7. 私案分類別腎死のハザード比：Coxの比例ハザードモデル、多変量調整

硬化・半月体・癒着を示す糸球体の%により、25%未満、25%以上50%未満、50%以上75%未満、75%以上に分け、Coxの比例ハザードモデルを用いて多変量調整した腎死のハザード比を図8に示す。腎死のハザード比は25%未満の症例を1とすると、25%以上50%未満13.67、50%以上75%未満23.66、75%以上63.07と段階的に有意にハザード比が上昇した。調整変数としては年齢、性、UP/UCR、SCr、SBP、Steroid治療の有無、ACE-IまたはARB使用の有無、扁桃の有無を用いた。また、このモデルに間質線維化を加えると、2+以上の症例ではそれ未満の症例に比べ、腎死のハザード比が2.72倍に有意に増加した。

D. 考察

メザンギウム増殖の程度と硬化・癒着・半月体の%は必ずしも対応しておらず、特にメザンギウム増殖が軽度の症例では硬

化・半月体・癒着の%は幅広く分布していた。したがって現行の IgA 腎症予後判定基準のようにメザンギウム増殖の程度と硬化・癒着・半月体の%を対応させると分類困難な症例が存在する可能性が示唆された。IgA 腎症の組織重症度分類は、ひとつの指標で分けることが必要であると思われた。

また硬化・半月体・癒着病変が 10%を超えると急性病変と慢性病変が混在している症例が圧倒的に多くなっており、IgA 腎症では炎症が繰り返されていることを強く示唆する結果であった。治療法の選択に関して急性病変のみ、慢性病変のみ、あるいは混在していることを分類に付記する必要があると考えられた。

個々の病変が腎死に及ぼす影響をみると多くの病変が一定の域値をもって予後に影響を及ぼすことが分かった。大まかに言えばメザンギウム増殖を示す糸球体は 75%以上、半月体、係蹄壁壊死、癒着、硬化病変を示す糸球体は 25%以上、全節性硬化を示す糸球体は 10%以上で予後不良因子になることがわかった。このことから IgA 腎症の組織重症度は硬化・癒着・半月体の%により分類することが望ましいと思われた。

現行の予後判定基準では硬化・半月体・癒着を示す糸球体の%により 0%を予後良好群、10%未満を予後比較的良好群、10%以上 30%未満を予後比較的不良群、30%以上を予後不良群とされている。現行どおりに分類すると予後不良群が 702 例中 324 例と 46%をしめ、症例が予後不良群に偏りすぎる可能性がある。そこで硬化・半月体・癒着を示す糸球体の%が 25%未満を軽症群、25%以上 50%未満を中等症群、50%以上 75%未満を重症群、75%以上最重症群とし、累

積腎生存率を比較すると 4 群の間に有意差を認めた。またこの分類で腎死のリスクを Cox の比例ハザードモデルを用いて多変量調整した腎死のハザード比は 25%未満の症例を 1 とすると、25%以上 50%未満 13.67、50%以上 75%未満 23.66、75%以上 63.07 と段階的に有意にハザード比が上昇し、この分類が予後予測に有用であることが分かった。

また間質線維化も 2+以上（皮質面積の 25%以上）で、有意な予後不良因子となることがわかった。したがって皮質面積の 25%以上を占める間質線維化の有無は糸球体病変を中心とする組織分類に付記する必要があると思われた。

E. 結論

メザンギウム増殖の程度と硬化・癒着・半月体の%は必ずしも対応しておらず、IgA 腎症の組織重症度分類は、ひとつの指標、すなわち硬化・半月体・癒着病変を有する糸球体の%で分けることが望ましい。この際、硬化・半月体・癒着を示す糸球体の%が 25%未満を軽症群、25%以上 50%未満を中等症群、50%以上 75%未満を重症群、75%以上最重症群とする分類が予後予測に有用である。また、急性病変のみ、慢性病変のみ、あるいは混在していることを分類に付記する必要がある。さらに 2+以上（皮質面積の 25%以上）の間質線維化の有無も組織分類に付記することが望ましい。

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

Bo Zhang, Ritsuko Katafuchi, Hiroaki Arishima, Akira Matsunaga, Kerry-Anne Rye, Keijiro Saku

Effects of atrovastatin and apo-A-I/phosphatidylcholine discs on triglyceride-rich lipoprotein subfractions as characterized by capillary isotachopheresis
Clinical Chimica Acta 373:55-61, 2006

Katafuchi R, Kumagai H, Hirakata H
Relationships between mesangial proliferation and ominous lesions such as sclerosis, tuft adhesion or crescent, and between active and chronic lesions: Proposal for revision of classification by committee of IgA nephropathy in Japan.
Nephrology 11:A59-60,2006

Hirakawa M, Tsuruya K, Yotsueda H, Tokumoto M, Ikeda H, Katafuchi R, Fujimi S, Hirakata H, Iida M

Expression of synaptopodin and GLEPP1 as markers of steroid responsiveness in primary focal segmental glomerulosclerosis.
Life Sci 79:757-763, 2006

Nakayama M, Nagata M, Hirano T, Sugai K, Katafuchi R, Imayama S, Uesugi N, Tsuchihashi T, Kumagai H

Low-dose prednisolone ameliorates acute renal failure caused by cholesterol crystal embolism.
Clin Nephrol 66: 232-239, 2006

片渕律子、土本晃裕、池田 潔、筒 信隆、平方秀樹

「糖尿病に合併した半月体-腎生検所見か

らステロイド治療の是非を問う-」腎と透析
61：307-314, 2006

片渕律子

腎病理診断の臨床への応用：IgA 腎症における病理所見の有用性-福岡赤十字病院での臨床経験より-

腎と透析 62：312-319, 2006

2. 学会発表

片渕律子、熊谷晴光、平方秀樹

「IgA 腎症における組織所見の解析:増殖性病変と半月体・硬化病変の関係及び急性変化と慢性変化について」

第 29 回 IgA 腎症研究会

2006

片渕 律子、土本 晃裕、熊谷 晴光、長田 道夫

腎生検病理診断コンサルテーション病理 C-2

半月体様病変と IgA 沈着を伴う糖尿病性腎症の一例：半月体と半月体様病変の区別はつくのか？

第 49 回日本腎臓学会学術集会 2006

永田 雅治、片渕 律子、二宮 利治、熊谷 晴光、平方 秀樹

IgA 腎症における腎生検時尿蛋白と末期腎不全発症との関係

第 49 回日本腎臓学会学術集会 2006

土本 晃裕、篠崎 倫哉、片渕 律子、水政透、辰元 為仁、福長 直也、黒木 裕介、池田 潔、熊谷 晴光

IgA 腎症の組織変化の進行における Steroid の効果：反復腎生検を用いて

第 49 回日本腎臓学会学術集会 2006

Ritsuko Katafuchi, Toshiharu Ninomiya, Tohru Mizumasa, Kiyoshi Ikeda, Harumitsu Kumagai, Hideki Hirakata

The efficacy of steroid pulse therapy in IgA nephropathy: A multivariate analysis using Cox' s proportional hazard model

11th International Symposium on IgA nephropathy

片渕律子、土本晃裕、四枝英樹、池田潔、平方秀樹

「IgA 腎症の組織分類の解析：AND 分類と OR 分類」

第 30 回 IgA 腎症研究会 2007

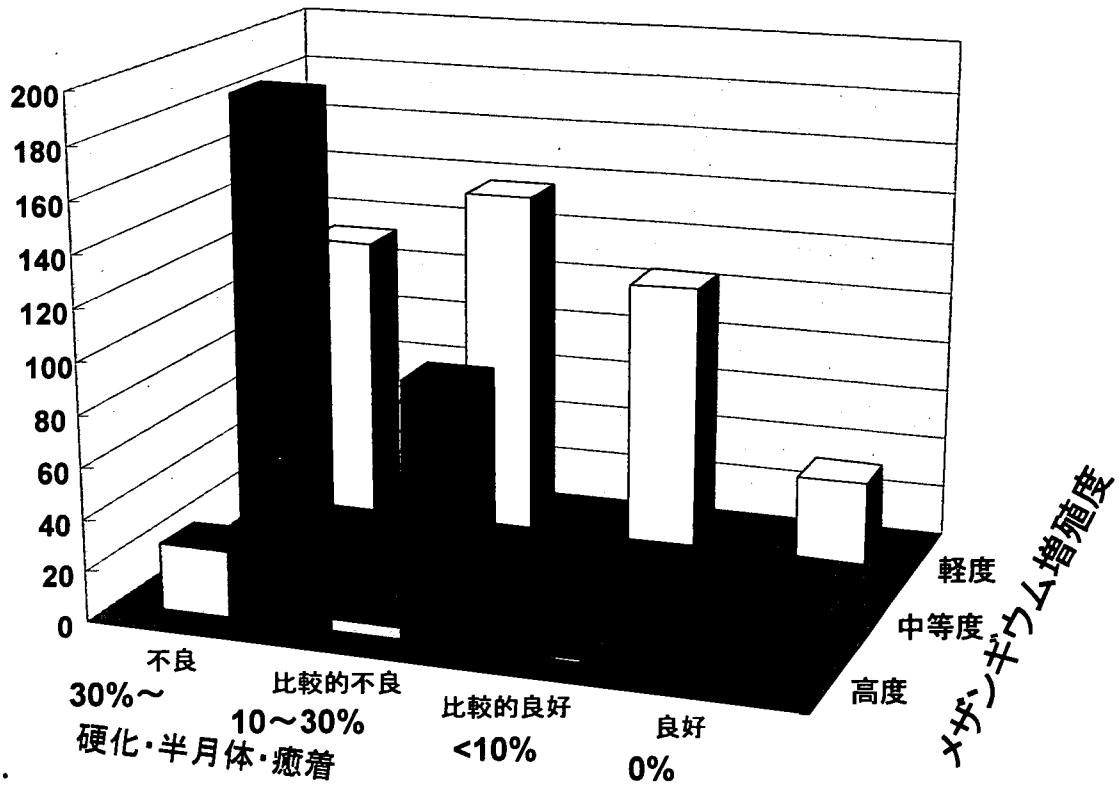


図1.

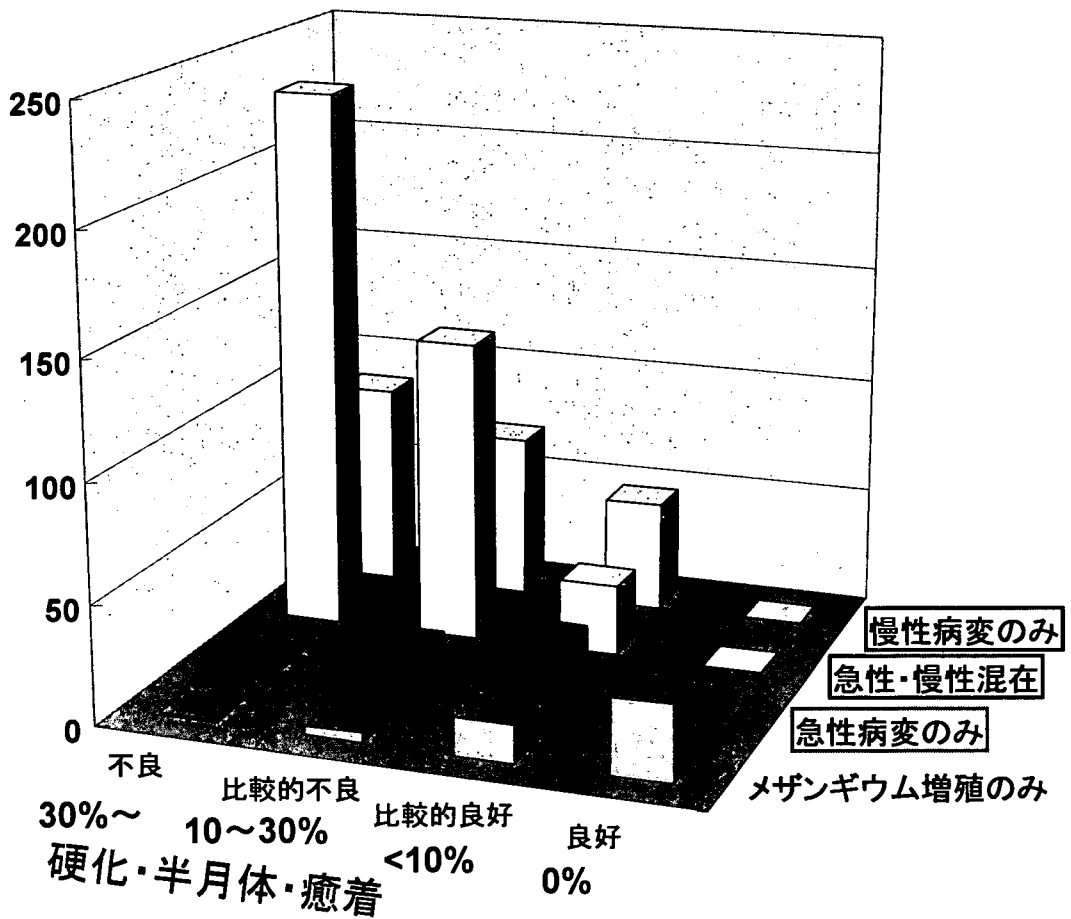


図2.

病変の占める面積(%)	0	~ 10	~ 25	~ 50	~ 75	~
メソギウム増殖率(%)			1		1.41	4.75*
管内型増殖(%)			ns			
急性分節性病変(%) (係蹄壁の壊死、 細胞性・線維細胞性 半月体)	1	0.97	2.31*	9.52**	5.75	
慢性分節性病変(%) (線維性半月体、 分節性硬化)	1	1.92	3.63***	8.92****		
分節性病変(%) (急性+慢性+癒着)	1	0.71	4.27	10.54**	19.43***	
全節性硬化(%)	1	1.18	5.96**	17.37****	45.63****	

図3.

	-	±	25%			50%	
			1+	1-2+	2+	2-3+	3+
間質線維化	1	0.42	0.77	5.28*	5.98*	25.96****	86.84****
間質細胞浸潤	1	2.77	4.13*	12.12***	26.36****	35.29****	93.90****
尿細管萎縮	1	1.48	0.65	8.498**	11.72***	26.11****	141.61****
			1+		2+		3+
小動脈壁肥厚	1		3.80***		7.17****		12.04****
硝子様変化				ns			

図4.

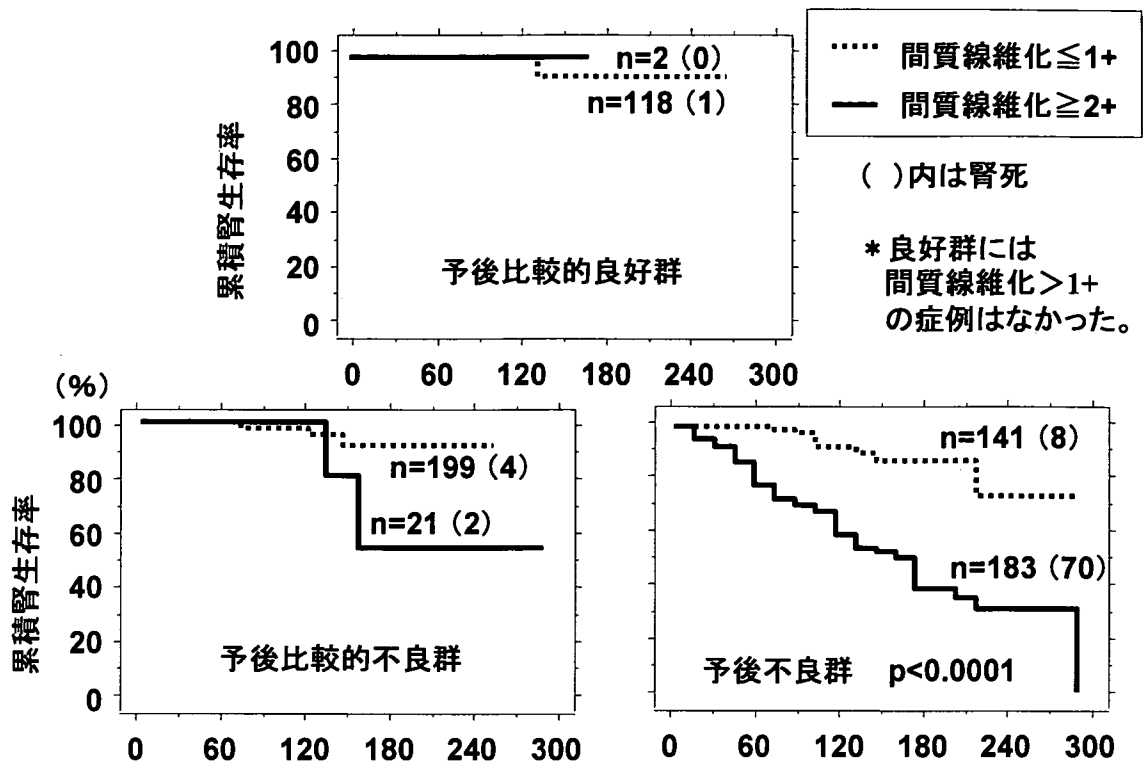


図5.

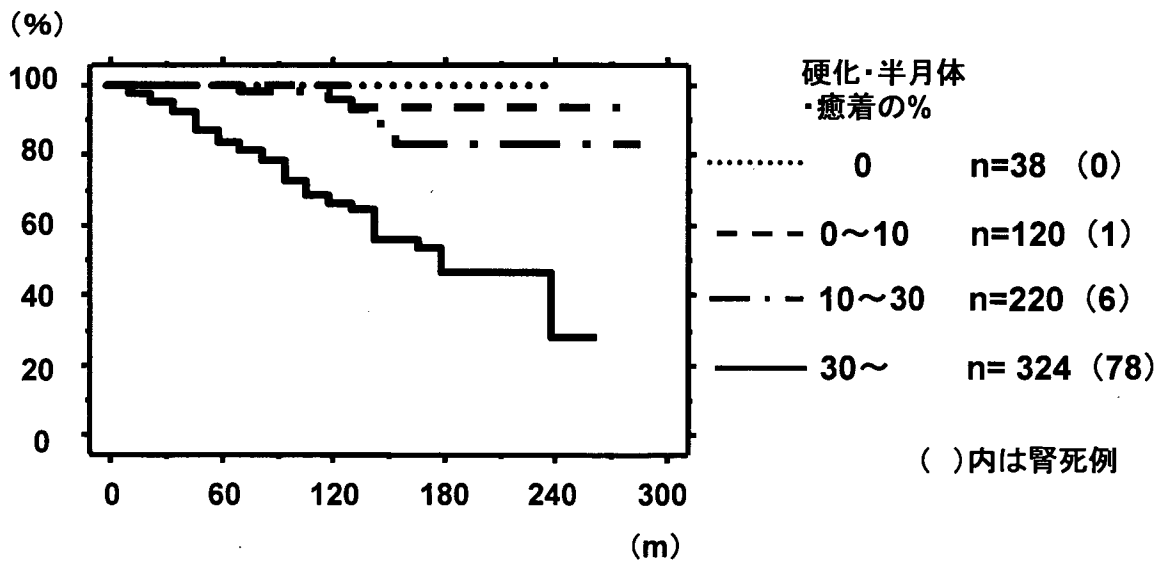


図6.

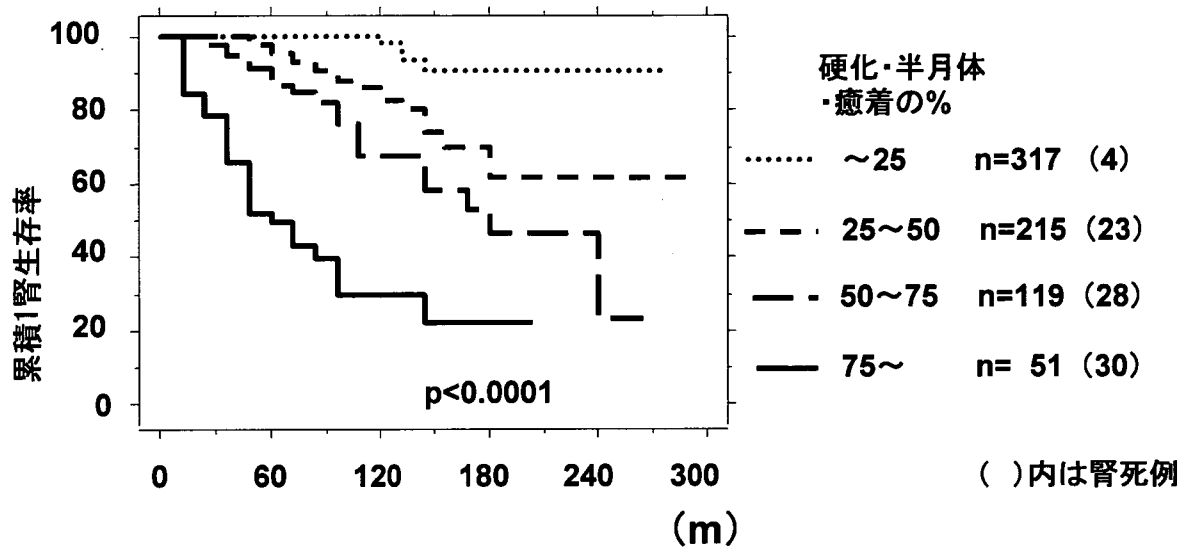
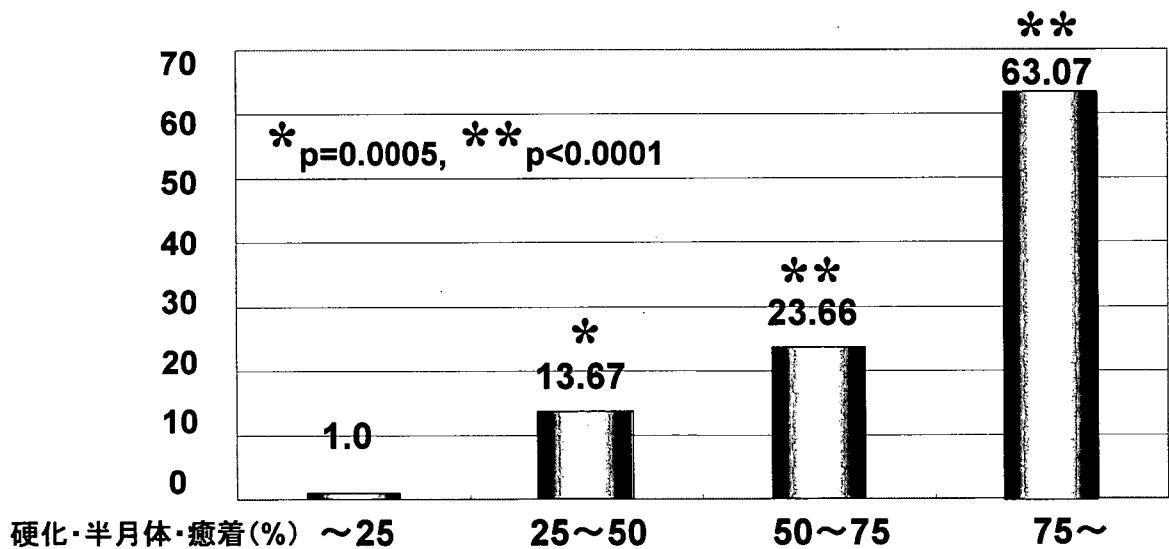


図7.



調整変数: 年齢、性、UP/UCR、SCr、SBP、Steroid治療の有無、ACE-IまたはARB使用の有無、扁桃の有無

§ このモデルに間質線維化を加えると、2+以上の症例ではそれ未満の症例に比べ、腎死のハザード比が2.72倍に有意に増加した。

図8.

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 腎症の組織分類の解析
: AND 分類と OR 分類

研究協力者 片渕 律子
国立病院機構福岡東医療センター

研究要旨

硬化・半月体・癒着の%について、AND 分類と OR 分類のいずれが予後の予測により適しているかを明らかにすることを目的に今回の検討を行った。AND 分類とは硬化または半月体または癒着を示す糸球体の%（すなわち硬化を示す糸球体と半月体を示す糸球体と癒着を示す糸球体を足し合わせたもの）により分類する方法とした。分類の区切りは<25%、25～50%、50～75%、75%≤とした。OR 分類とは、硬化を示す糸球体または半月体を示す糸球体、または癒着を示す糸球体のいずれかのうち最も多い%による分類法である。いずれの病変もないもの、予後良好群、いずれかの病変を有する糸球体が 10%未満の症例を予後比較的良好群、10%以上 30%未満の症例を予後比較的不良群、30%以上を予後不良群とした。対象は福岡赤十字病院で腎生検を受け、1年以上経過観察でき、採取糸球体が 10 個以上の IgA 腎症 702 例。OR 分類においても腎生存率に差はみられた。OR 分類において硬化 30%≤または半月体 30%≤または癒着≤30%、すなわち予後不良群の 161 例を AND 分類にあてはめると、AND 分類 25～50%31 例と 50～75%83 例、及び 75%以上 47 例の腎生存率に有意差を認め、75%以上で有意に腎生存率が低かった。すなわち OR 分類予後不良群には予後の異なる集団が混在していた。したがって IgA 腎症の組織障害度分類として OR 分類より AND 分類が適していると思われた。AND 分類のうち 25%未満,25%以上 50%未満,50%以上 75%未満、75%以上の 4 群に分けた分類が最も予後を反映しており、IgA 腎症組織重症度分類として有用であると思われる。

A. 研究目的

我々は硬化・半月体・癒着病変を 10%と 30%で区切ると症例数が予後不良群に偏りすぎること、硬化・半月体・癒着病変を 25, 50, 75%で区切ると予後をより明確に分けることができることを報告した。その際、硬化・半月体・癒着病変を有する糸球体の%による分類に AND 分類と OR 分類があり、

OR 分類だと 10%、30%で区切っても予後が明確に分けられるとの指摘を受けた。

IgA 腎症の組織分類に際し、硬化・半月体・癒着の%について、AND 分類と OR 分類のいずれが予後の予測により適しているかを明らかにすることを目的に今回の研究を行った。

B. 研究方法

対象：福岡赤十字病院で腎生検された IgA 腎症のうち 1 年以上経過観察でき、採取糸球体が 10 個以上の 702 例。

方法：AND 分類と OR 分類の概要を図 1. に示す。

AND 分類とは硬化または半月体または癒着を示す糸球体の%（すなわち硬化を示す糸球体と半月体を示す糸球体と癒着を示す糸球体を足し合わせたもの）により分類する方法で、分類の区切りは<25%、25~50%、50~75%、75%≤とし、それぞれ、軽症群、中等症群、重症群、最重症群とした。

OR 分類とは硬化を示す糸球体または半月体を示す糸球体、または癒着を示す糸球体のいずれかのうち最も多い%による分類である。いずれの病変もないもの、予後良好群、いずれかの病変を有する糸球体が 10%未満の症例を予後比較的良好群、10%以上 30%未満の症例を予後比較的不良群、30%以上を予後不良群とした。

両分類で累積腎生存率を解析し、また、OR 分類の群ごとに AND 分類を適用し、予後の異なるグループが混在していないか検証した。

（研究の倫理面への配慮）

対象症例の個人情報の保護について配慮した。

C. 結果

1. 各分類法の症例数

OR 分類では 0% 38 例 (5.4%)、10%未満 186 例 (26%)、10~30% 317 例 (45%)、30%以上 161 例 (23%) であった。

AND 分類では 25%未満 317 例 (45%)、25~50% 215 例 (31%)、50~75% 119 例

(17%)、75%以上 51 例 (7.3%) であった。

2. OR 分類と AND 分類の関係

それぞれの分類法による症例数の関係を図 2 に示す。

OR 分類 10%未満の症例は 186 例で、このうち AND 分類で 181 例 (97%) が 25%未満であった。OR 分類で 10~30%の症例は 317 例で、これらの症例を AND 分類に当てはめると 25%未満 98 例 (31%)、25~50%179 例 (56%)、50~75%36 例 (11%)、75%以上 4 例 (1.3%) であった。OR 分類で 30%以上の症例は 161 例で、これらの症例を AND 分類に当てはめると 25~50%31 例 (19%)、50~75%83 例 (52%)、75%以上 47 例 (29%) と、幅広く分布していた。

3. OR 分類（区切り：10, 30%）による累積腎生存率

OR 分類による 4 群の累積腎生存率を示す（図 3）。OR 分類 0%では腎死例がないため統計学的には有意差検定はできなかったが、OR 分類によって各群の腎生存率は異なり、この分類でも予後の予測は可能であることが推測された。

4. OR 分類の各群における AND 分類別腎生存率

OR 分類 10%未満の 186 症例のうち AND 分類で 25%未満の 181 例と 25~50%の 5 例の間には腎生存率に差はなかった。また、OR 分類 10~30%の 317 例のうち、AND 分類で 25%未満 98 例と、25~50%の 179 例、50~75%の 36 例の 3 群の間では腎生存率に有意差はみられなかった。しかし、OR 分類 30%以上の 161 例中、AND 分類 25~50%31 例と 50~75%83 例、及び 75%以上 47 例の腎生存率に有意差を認め、明らかに AND 分類 75%以上で有意に腎生存率が低かった

(図 4)。

5. AND分類とOR分類による累積腎生存率の比較

10%、30%に区切った AND 分類と 25%、50%、75%で区切った AND 分類、および 10%と 30%で区切った OR 分類による累積腎生存率を図 5 に示す。AND 分類 25,50,75%区切りの分類は各群の腎生存率に開きがあり、予後の予測に最も適していることが示唆された。

D. 考察

今回、OR 分類でも腎生存率に差がみられ、予後の予測は可能であることがあきらかになった。以前の我々の Cox ハザードモデルを用いた多変量解析において、多彩な IgA 腎症の組織変化のうち、独立して予後を左右する因子として上げられた糸球体病変は半月体を中心とする分節性病変、すなわち係蹄壁の壊死、半月体、分節性硬化、癒着などであった。しかもこれらの病変は混在することが多く、半月体形成を中心とする一連の炎症の過程を表すものであらうと思われる。とすれば、これらの病変のうちのいずれかの病変を有する糸球体の%で分類する AND 分類のほうが分類としては理にかなっているのではないかと思われる。

E. 結論

IgA 腎症の組織障害度分類として OR 分類より AND 分類が適している。

糸球体硬化 (分節性、全節性)、半月体、癒着、係蹄壁壊死のいずれかの病変を有する糸球体の% (これらの病変を有する糸球体を足し合わせたもの) を 25%未満,25%以上 50%未満,50%以上 75%未満、75%以上の 4

群に分けた分類が最も予後を反映しており、IgA 腎症組織重症度分類として有用であると思われる。

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

Bo Zhang, Ritsuko Katafuchi, Hiroaki Arishima, Akira Matsunaga, Kerry-Anne Rye, Keijiro Saku

Effects of atrovastatin and apo-A-I/phosphatidylcholine discs on triglyceride-rich lipoprotein subfractions as characterized by capillary isotachopheresis
Clinical Chimica Acta 373:55-61, 2006

Katafuchi R, Kumagai H, Hirakata H
Relationships between mesangial proliferation and ominous lesions such as sclerosis, tuft adhesion or crescent, and between active and chronic lesions: Proposal for revision of classification by committee of IgA nephropathy in Japan.
Nephrology 11:A59-60,2006

Hirakawa M, Tsuruya K, Yotsueda H, Tokumoto M, Ikeda H, Katafuchi R, Fujimi S, Hirakata H, Iida M

Expression of synaptopodin and GLEPP1 as markers of steroid responsiveness in primary focal segmental glomerulosclerosis. Life Sci 79:757-763, 2006

Nakayama M, Nagata M, Hirano T, Sugai K,

Katafuchi R, Imayama S, Uesugi N,
Tsuchihashi T, Kumagai H

Low-dose prednisolone ameliorates acute renal
failure caused by cholesterol crystal embolism.
Clin Nephrol 66: 232-239, 2006

片渕律子、土本晃裕、池田 潔、筒 信隆、
平方秀樹

「糖尿病に合併した半月体-腎生検所見か
らステロイド治療の是非を問う-」

腎と透析 61 : 307-314, 2006

片渕律子

腎病理診断の臨床への応用：IgA 腎症にお
ける病理所見の有用性-福岡赤十字病院で
の臨床経験より-

腎と透析 62 : 312-319, 2006

2. 学会発表

片渕律子、熊谷晴光、平方秀樹

「IgA 腎症における組織所見の解析:増殖性
病変と半月体・硬化病変の関係及び急性変
化と慢性変化について」

第 29 回 IgA 腎症研究会 2006

片渕 律子、土本 晃裕、熊谷 晴光、長田 道
夫

腎生検病理診断コンサルテーション病理
C-2

半月体様病変と IgA 沈着を伴う糖尿病性腎
症の一例：半月体と半月体様病変の区別は
つくのか？

第 49 回日本腎臓学会学術集会 2006

永田 雅治、片渕 律子、二宮 利治、熊谷 晴
光、平方 秀樹

IgA 腎症における腎生検時尿蛋白と末期腎
不全発症との関係

第 49 回日本腎臓学会学術集会 2006

土本 晃裕、篠崎 倫哉、片渕 律子、水政
透、辰元 為仁、福長 直也、黒木 裕介、池

田 潔、熊谷 晴光

IgA 腎症の組織変化の進行における Steroid
の効果：反復腎生検を用いて

第 49 回日本腎臓学会学術集会 2006

Ritsuko Katafuchi, Toshiharu Ninomiya, Tohru
Mizumasa, Kiyoshi Ikeda, Harumitsu Kumagai,
Hideki Hirakata

The efficacy of steroid pulse therapy in IgA
nephropathy: A multivariate analysis using
Cox' s proportional hazard model

11th International Symposium on IgA
nephropathy

片渕律子、土本晃裕、四枝英樹、池田潔、
平方秀樹

「IgA 腎症の組織分類の解析：AND 分類と
OR 分類」

第 30 回 IgA 腎症研究会 2007

AND分類

糸球体 with (硬化 or 半月体 or 癒着)
 =(糸球体 with 硬化)+(糸球体 with 半月体)+(糸球体 with 癒着)

→

- <25% → 軽症群
- 25~50% → 中等症群
- 50~75% → 重症群
- 75% ≤ → 最重症群

OR分類

糸球体 with 硬化	糸球体 with 半月体	糸球体 with 癒着		
0%	0%	0%		
<10%	or	<10%	or	<10% (AND分類に直すと9~27%の範囲をとりうる)
10~30%	or	10~30%	or	10~30% (AND分類に直すと10~87%の範囲をとりうる%)
30% ≤	or	30% ≤	or	30% ≤ (AND分類に直すと30~100%の範囲をとりうる%)

図1.

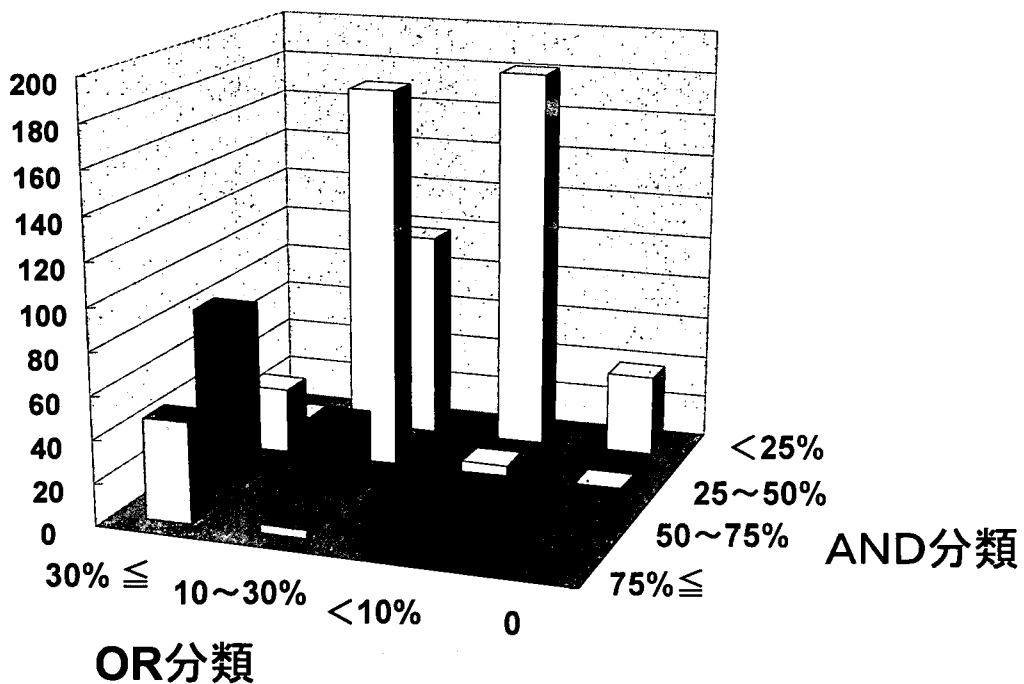


図2.

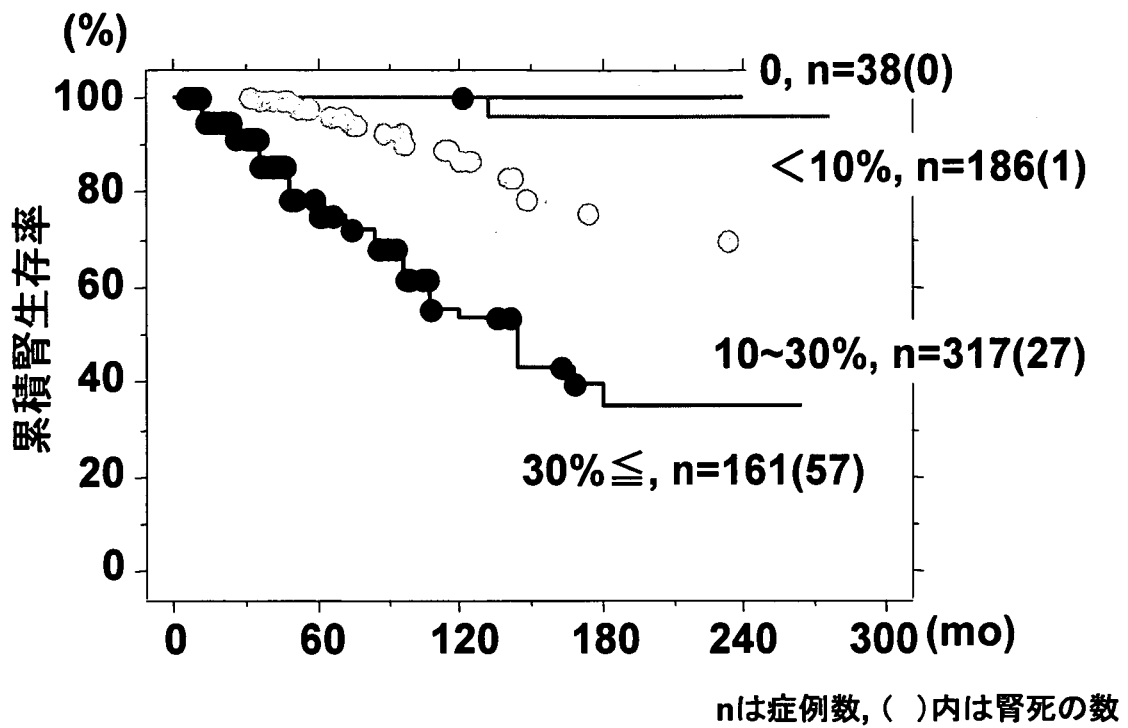


図3.

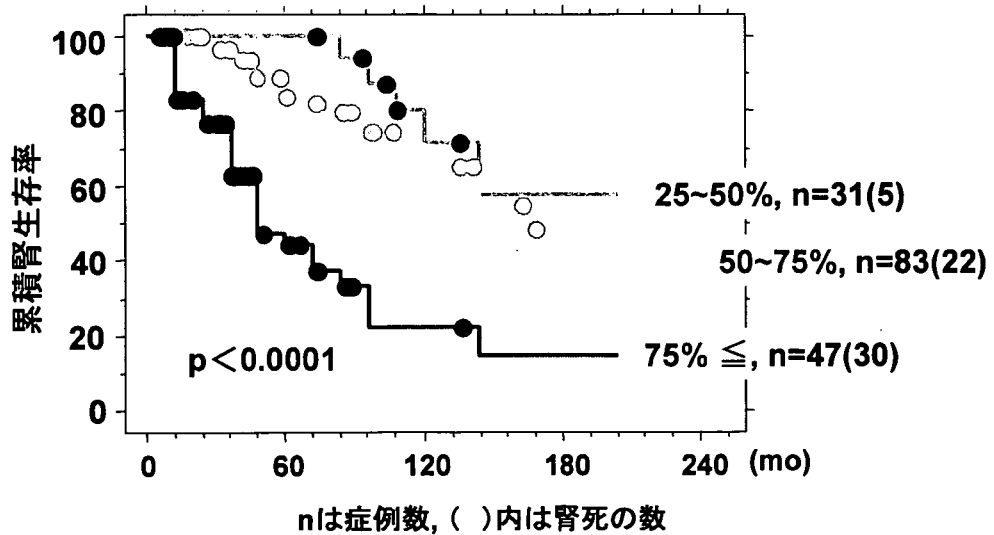
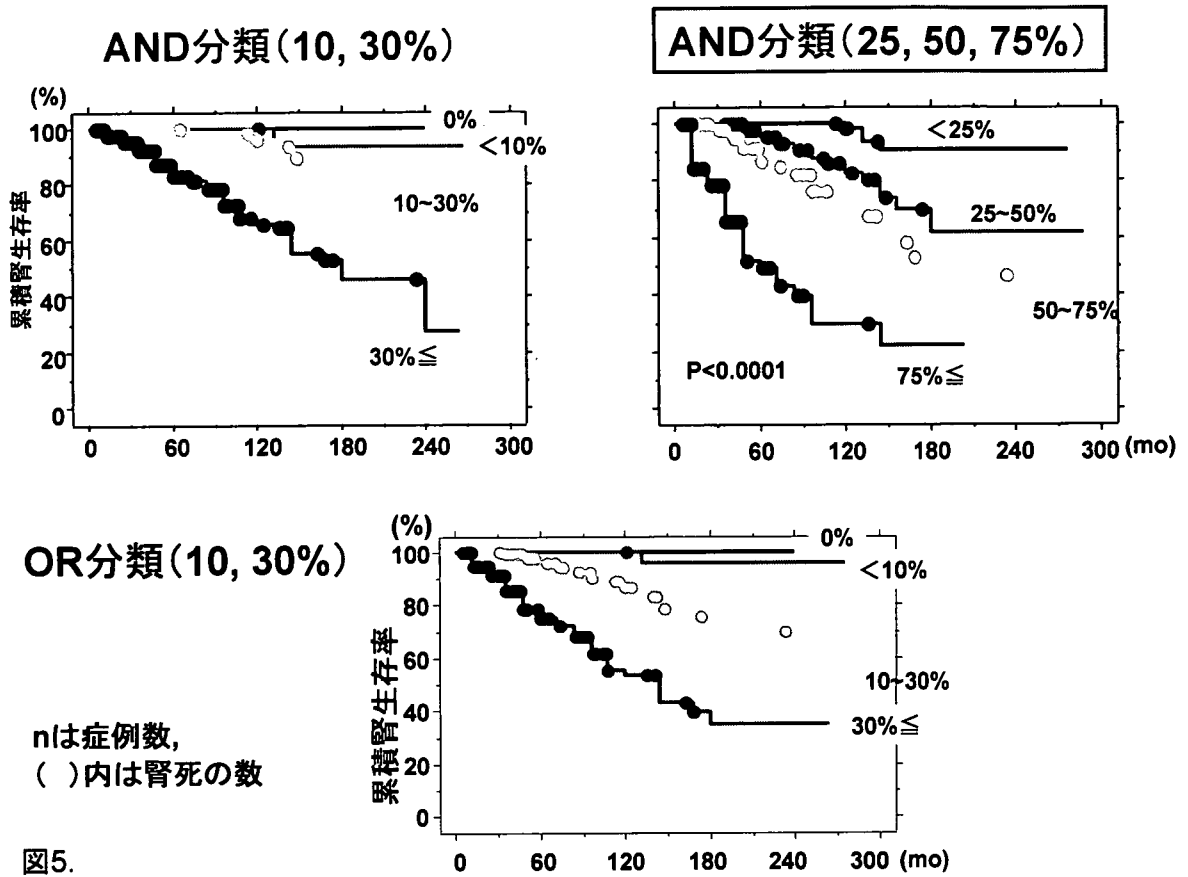


図4.



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。係蹄壁の壊死、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（係蹄壁の壊死、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、分節性病変の読み的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。係蹄壁の壊死、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（係蹄壁の壊死、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、慢性病変ともにあり、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入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