

療法、などを経時的に把握し、病態の解析と患者のするために多発性嚢胞腎の臨床データベースを作成する。既に日本腎臓学会が運用を開始している慢性腎臓病総合レジストリーでのJ-KDR上で前向き登録を行うべく準備をしている。

倫理面での配慮: 分担研究者・研究協力者での施設倫理委員会での申請を行う。

2. 高血圧の治療戦略を確立するための介入試験

高血圧を伴う多発性嚢胞腎患者の降圧治療薬として、ARBであるcandesartanにより降圧目標(120/80mmHg)が得られない場合にカルシウムチャネルブロッカーであるcilnidipineを追加する群(A)、およびACE阻害薬であるimidaprilを追加する群(B)に無作為割付し、A群をExperimental armとし、B群をReference armとして、腎機能、腎臓容積、透析・中枢神経血管障害発症率を比較評価する。

cilnidipine は5~10mgから開始し、診察室血圧120/80 mmHg以下を目標に20mgまで増量可とする。imidapril は2.5~5mgから開始し、診察室血圧120/80 mmHg以下を目標に10mgまで増量可とする。両群とも4~8週間で用量は固定する。目標血圧130/80 mmHgに8週後に到達しない場合は脱落とする。

倫理面での配慮: 分担研究者・研究協力者での施設倫理委員会での申請を行った。

3. ADPKD診療ガイドラインの改訂

多発性嚢胞腎は頻度が最も高い遺伝性腎疾患であり、疾患についての知識と適切な初療計画を家庭医、総合医、研修医が得られる診療ガイドラインが必要とされている。これまでの本研究班で診療ガイドライン第1版、第2版が

作成されていることから、Clinical Question に対する文献の構造化抄録を作成し、掲載することを目的とした。

C. 研究結果

1. 多発性嚢胞腎研究データベースの構築
多発性嚢胞腎の臨床データベースを作成した。

2. 高血圧の治療戦略を確立するための介入試験

臨床試験プロトコルを作成し、倫理委員会で承認され、試験を開始した。試験内容を臨床試験データベースであるclinical trial.gov.に登録した。

3. ADPKD診療ガイドラインの改訂
臨床重要性の高い Clinical Question を選定し、対応する文献の収集を行った。

D. 考察

多発性嚢胞腎患者では、高血圧が進行性腎障害のリスクファクターとして重要であることが知られている。先行研究として、本研究班において無作為割付による臨床試験を行い、ARB(candesartan)はCCB (amlodipine)と比較し、高血圧を有するADPKD患者の腎機能悪化を緩和する腎保護作用が優れているとするエビデンスを創出した。ADPKD患者では脳血管障害による死亡危険率が高いが、臨床的にARB単独では十分な降圧効果が得られないことがあり、CCBを追加使用しないことによる脳血管障害などの危険性増大が指摘されている。しかしADPKDの疾患遺伝子産物であるPC1&2はカルシウム・チャネルとして機能しており、その機能低下が病態に関与することが推測されていることから、CCBの投与がADPKDの病態が悪化する可能性があるが、N+L型のCCBでは

糸球体輸入細動脈の拡張作用に加えて、輸出細動脈に対する拡張作用もあり、カルシウム・チャンネル阻害自体による病態悪化の危惧と十分な降圧効果を得ることによる血管障害軽減の利益の得失を検討することが可能となる。一方ARBにアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)を併用した場合でのACEIの効果は定まっていない。以上の点からARBで十分な降圧ができない患者のセカンドラインとしての降圧剤の選択について、臨床試験による検討が必要であり、本研究は世界的な意義が高い。

E. 結論

本年度は診療データベースの作成、臨床試験プロトコルの作成を行い、ADPKDの診療ガイドライン改訂に着手した。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Morel N, Vandenberg G, Ahrabi AK, Caron N, Desjardins F, Balligand JL, Horie S, Devuyst O. PKD1 haploinsufficiency is associated with altered vascular reactivity and abnormal calcium signaling in the mouse aorta. *Pflugers Arch*. 457(4):845-856, 2009
- 2) Higashihara E, Nutahara K, Horie S, Muto S, Hosoya T, Hanaoka K, Tuchiya K, Kamura K, Takaichi K, Ubara Y, Itomura M, Hamazaki T. The effect of eicosapentaenoic acid on renal function and volume in patients with ADPKD. *Nephrol Dial Transplant*. 23(9): 2847-2852, 2008
- 3) Ahrabi AK, Terryn S, Valenti G, Caron N, Serradeil-Le Gal C, Raufaste D, Nielsen S, Horie S, Verbavatz JM, Devuyst O. PKD1 haploinsufficiency causes a syndrome of inappropriate antidiuresis in mice. *Journal of American Society of Nephrology* 18:1740-1753, 2007
- 4) Shirakawa T, Terao S, Hinata N, Tanaka K, Takenaka A, Hara I, Sugimura K, Matsuo M, Hamada K, Fuji K, Okegawa T, Higashihara E, Gardner TA, Kao C, Chung LW, Kamidono S, Fujisawa M, Gotoh A: Long-Term Outcome of Phase I/II Clinical Trial of Ad-OC-TK/VAL Gene Therapy for Hormone-Refractory Metastatic Prostate Cancer. *Hum Gene Ther* 53:401-404, 2007
- 5) 武藤 智、堀江重郎:多発性嚢胞腎の治療の新展開 医学のあゆみ 228: 252-253, 2009
- 6) 武藤 智、堀江重郎:一般医のための慢性腎不全の知識 泌尿器科的疾患—特に尿路感染症、尿路結石症、多発性嚢胞腎 診断と治療 196: 1483-1491, 2008
- 7) 望月俊雄:多発性嚢胞腎 *Medical Practice* 25: 331-334, 2008
- 8) 西尾 妙織、望月 俊雄:嚢胞腎の腎腫大 腎と透析 632-635, 2008
- 9) 花岡一成:多発性嚢胞腎の治療 日本内科学会雑誌 97: 1021-1027, 2008
- 10) 小林克樹、香村衡一. 多発性嚢胞腎と遺伝子異常. *Urology View* 16: 61-65, 2008
- 11) 乳原善文、大野弘毅、星野純一、高市憲

- 明. 腎嚢胞を認めない多発性嚢胞肝の一例. 臨床透析 24: 113-120, 2008
- 12) 乳原善文、山内真之、長谷川詠子、高市憲明、山口太美雄. 慢性腎臓病: CKD, 最新の治療、多発性嚢胞腎. モダンフィジション 28: 1221-1223, 2008
- 13) 乳原善文、諏訪部達也、中西昌平、星野純一、高市憲明. 像診断—imaging revolution—. 南江堂 101: 1208-1212, 2008
- 14) 乳原善文、諏訪部達也、星野純一、比嘉康志、中西昌平、高市憲明. 透析患者のための診断基準、重症度スコア PKD(polycystic kidney disease). 臨床透析 6月増刊号 176-178, 2008
- 15) 東原英二: 多発性嚢胞腎 日本腎臓学会誌 50; 83-90, 2007
2. 学会発表
- 1) 武藤 智、知名俊幸、増田弘満、熊本友香、小関達郎、清水浩一、常盤紫野、西尾浩二郎、吉井 隆、斉藤恵介、磯谷周治、上山 裕、安田弥子、井手久満、堀江重郎. 多発性嚢胞腎におけるアポリポ蛋白の関与. 第38回日本腎臓学会東部学術大会 東京 平成20年10月11日
- 2) 知名俊幸、武藤 智、常盤紫野、西尾浩二郎、吉井 隆、斉藤恵介、磯谷周治、上山 裕、安田弥子、井手久満、堀江重郎. 多発性嚢胞腎におけるアポリポ蛋白の関与. 第73回日本泌尿器科学会東部総会 東京 平成20年9月19日
- 3) 武藤 智、堀江重郎. ADPKDにおけるアポリポ蛋白の関与. 第51回日本腎臓学会学術総会 福岡市 平成20年5月30日
- 4) 望月俊雄 「嚢胞性腎疾患の細胞内メカニズム」(シンポジウム「尿細管を巡る諸問題」) 第51回日本腎臓学会学術総会 福岡市 平成20年5月30日
- 5) 江端 真一、西尾 妙織、柴崎 跡也、石川 康暢、望月 俊雄、小池 隆夫: 「薬剤誘導性Pkd1コンディショナルノックアウトマウスの作成と解析」、第51回日本腎臓学会総会、福岡市、平成20年5月31日
- 6) 宮本 兼玄、望月 俊雄、橋本 整司、小池 隆夫、橋本 寿史、若松 佑子: 「メダカにおいて常染色体優性多発性嚢胞腎の原因遺伝子pkd2の欠失変異体は腎嚢胞を形成しうる」、第51回日本腎臓学会総会、福岡市、平成20年6月1日
- 7) Shinichi Ebata, Saori Nishio, Yasunobu Ishikawa, Sekiya Shibazaki, Stefan Somolo, Toshio Mochizuki, Takao Koike; Generation of Pkd1 conditional knockout mice and treatment with everolimus. 41th American Society of Nephrology annual meeting, Philadelphia, USA (2008) November 4-November 9
- 8) Togawa H, Nakanishi K, Obana M, Shima Y, Miyajima M, Nozu K, Iijima K, Nishi K, Nagao S, Takahashi H, Yoshikawa N. Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Cyst-Lining Epithelial Cells in PCK Rat. 41th American Society of Nephrology annual meeting, Philadelphia, USA (2008) November 4-November 9
- 9) 田村高志、伊藤みどり、八巻明子、東原英二、清水淑子. 常染色体優性多発性嚢胞腎遺伝子PKD2の変異解析. 第16回嚢胞性腎疾患研究会 東京 平成20年9月6日

- 10) 早見典子、乳原善文、諏訪部達也、長谷川詠子、中西昌平、山内真之、鶴沼智、星野純一、澤直樹、竹本文美、高市憲明、丸井祐二、中村道郎、富川伸二. 多発性嚢胞腎(ADPKD)患者において腎移植後、残存固有腎は小さくなるのか? 第16回嚢胞性腎疾患研究会 東京 平成20年9月6日
- 11) 森英理、乳原善文、諏訪部達也、比嘉康志、大野弘毅、星野純一、澤直樹、香取秀幸、竹本文美、丸井祐二、中村道郎、富川伸二、高市憲明. 類似した臨床経過をとったADPKDの一卵性双生児からの考察. 第16回嚢胞性腎疾患研究会 東京 平成20年9月6日
- 12) 武藤智、知名俊幸、増田弘満、熊本友香、小関達郎、清水浩一、常盤紫野、西尾浩二郎、吉井隆、斉藤恵介、磯谷周治、上山裕、安田弥子、井手久満、堀江重郎. 多発性嚢胞腎におけるアポリポ蛋白の関与. 第16回嚢胞性腎疾患研究会 東京 平成20年9月6日
- 13) 倉重眞大、花岡一成、宇田川崇、内野麻美子、杉浦健太郎、大浦訓章、田中忠夫、細谷龍男. 妊娠を契機に多発性嚢胞腎と診断された1例. 第16回嚢胞性腎疾患研究会 東京 平成20年9月6日
- 14) 三戸部倫大、芳田工、潮平俊治、杉浦秀和、芳田さつき、土谷健、新田孝作. Autosomal dominant polycystic kidney disease(ADPKD)に対するCa拮抗薬(CCB)の影響の臨床的検討. 第16回嚢胞性腎疾患研究会 東京 平成20年9月6日
- 15) 奴田原紀久雄、東原英二、桶川隆嗣、穴戸俊英. 常染色体優性多発性嚢胞腎におけるイコササント酸の腎機能と腎容積への影響. 第16回嚢胞性腎疾患研究会 東京 平成20年9月6日
- 16) 香村衡一、濱野聡、小島広成. 慢性疼痛に対し嚢胞開窓術を行った多発性嚢胞腎の1例. 第16回嚢胞性腎疾患研究会 東京 平成20年9月6日
- 17) 江端真一、西尾妙織、望月俊雄、小池隆夫. 薬剤誘導型*Pkd1* コンディショナルノックアウトマウスの解析とmTOR阻害薬の効果. 第8回PKD研究会 東京 平成20年12月21日
- 18) 望月俊雄. 多発性嚢胞腎の基礎と臨床. 第18回三重腎疾患研究会 津市 平成21年2月7日

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

研究成果の刊行物・別刷

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

病理WG

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
川村 哲也、城 謙輔	IgA腎症の新たな重症度分類の試案	御手洗 哲也、東原英二、秋澤忠男、五十嵐隆、金井好克	Annual Review 腎臓	中外医学社	東京	2008	87-94
城 謙輔	足細胞陥入糸球体症は新たな糸球体疾患か？	御手洗 哲也、東原英二、秋澤忠男、五十嵐隆、金井好克	Annual Review 腎臓	中外医学社	東京	2008	76-86
久野 敏	Clq nephropathy.	御手洗 哲也、東原英二、秋澤忠男、五十嵐隆、金井好克	Annual Review 腎臓	中外医学社	東京	2008	65-69

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Joh K. (他19人)	Renal Pathology of ANCA-related Vasculitis: Proposal for Standardization of Pathological Diagnosis in Japan.	Clin Exp Nephrol	12	277-291	2008
Hisano S. (他8人)	Clinicopathologic correlation and outcome of Clq nephropathy.	Clin J Am Soc Nephrol	3	1637-1643	2008
Katafuchi R. (他7名)	The improvement of renal survival with steroid pulse therapy in IgA nephropathy.	Nephrol Dial Transplant.	23	3915-3920	2008

Joh K (他1 2人)	Proposal of podocytic infolding glomerulopathy as a new disease entity: a review of 25 cases from nationwide research in Japan.	Clin Exp Nephrol	12	421-431	2008
城 謙輔	IgA腎症の病理学的分類 (国際分類の基本的考え方も含めて)	日本腎臓学会誌	50	448-455	2008
城 謙輔	デンスデポジット病と膜性増殖性糸球体腎炎Ⅱ型	Nephrology Frontier	7(2)	158-161	2008
城 謙輔	一次性膜性増殖性糸球体腎炎Ⅰ型、Ⅲ型	Nephrology Frontier	7(3)	265-271	2008
城 謙輔	二次性膜性増殖性糸球体腎炎の鑑別診断	Nephrology Frontier	7(4)	383-391	2008

研究成果の刊行に関する一覧表 (雑誌)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Joh K, Muso E, Shigematsu H, Nose M, Nagata M, Arimura Y, Yumura W, Wada T, Nitta K, Makino H, Taguma Y, Kaneoka H, Suzuki Y, Kobayashi T, Nitta K, Makino K, Ozaki S, Tomino Y, Hashimoto H, Yamagata K	Joh K, Muso E, Shigematsu H, Nose M, Nagata M, Arimura Y, Yumura W, Wada T, Nitta K, Makino H, Taguma Y, Kaneoka H, Suzuki Y, Kobayashi M, Koyama A, Usui J, Ozaki S, Tomino Y, Hashimoto H, Yamagata K	Clin Exp Nephrol	12	277-291	2008
Hirayama K, Yamagata K, Kobayashi M, Koyama A	Anti-glomerular basement membrane antibody disease in Japan: part of the nationwide rapidly progressive glomerulonephritis survey in Japan	Clin Exp Nephrol	12	339-347	2008
山縣邦弘, 白井丈一	難治性 Wegener におけるリツキシマブの効果	リウマチ科	40	53-57	2008
山縣邦弘, 白井丈一	急速進行性腎炎	総合臨床増刊号	57	1257-1259	2008

研究成果の刊行に関する一覧表（和文書籍）

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山縣邦弘	4 急速進行性糸球体腎炎： 管外性増殖性糸球体腎炎		専門医のための腎臓病学第2版	医学書院		2009	In press
山縣邦弘, 白井丈一	4 急速進行性糸球体腎炎： 抗糸球体基底膜抗体型急速進行性糸球体腎炎とGoodpasture 症候群		専門医のための腎臓病学第2版	医学書院		2009	In press
山縣邦弘, 白井丈一	2 急速進行性糸球体腎炎： 1)Goodpasture 症候群	富野康日己	エキスパートのための腎臓内科学	中外医学社		2009	In press
山縣邦弘, 白井丈一	2 急速進行性糸球体腎炎： 2)ANCA 関連腎炎	富野康日己	エキスパートのための腎臓内科学	中外医学社		2009	In press
山縣邦弘, 白井丈一	2 急速進行性糸球体腎炎： 3)MRSA 関連腎炎	富野康日己	エキスパートのための腎臓内科学	中外医学社		2009	In press
山縣邦弘, 白井丈一	急速進行性糸球体腎炎は、 どういう疾患ですか？	富野康日己	かかりつけ医と腎臓専門医のためのCKD診療ガイド	中外医学社		2009	In press
山縣邦弘, 白井丈一	急速進行性糸球体腎炎の食事療法と薬物療法は、 どうするのですか？	富野康日己	かかりつけ医と腎臓専門医のためのCKD診療ガイド	中外医学社		2009	In press

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
渡辺真穂 中島 衡 斉藤番雄 ほか	Amelioration of Diabetic Nephropathy in OLETF Rats by Prostaglandin I ₂ Analog, Beraprost Sodium.	American Journal of Nephrology	30(1)	1-11	2009
武曾恵理 斉藤番雄	難治性ネフローゼ症候群に対するLDLアフェレシスの前向きコホート研究(POLARIS調査)の概要。	Therapeutic Research	29(11)	1895-1899	2008

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト(参考)

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
中西浩一 吉川徳茂	多発性嚢胞腎	『小児内科』 『小児外科』 編集委員会 共編	小児疾患診療 のための病態 生理1 改定第4版	東京医学 社	東京	2008 年11 月30 日	887-891
江端真一 望月俊雄	多発性嚢胞腎	飯野靖彦、 横野博史、 秋澤忠男	腎疾患・透析 最新の治療 2008-2010	南江堂	東京	2008	237-240
望月俊雄	多発性嚢胞腎(常 染色体優性多発性 嚢胞腎)	山口徹、 北原光夫、 福井次矢	今日の治療指 針2008	医学書院	東京	2008	467-468
乳原善文 大野弘毅 高市憲明	腎臓病の治療、 多発性嚢胞腎患 者の食事療法は どのように行う のでしょうか、	富野康日己 柏原直樹 南学正臣	EBM腎臓病の 治療、 2008-2009	中外医学 社	東京	2008	379-381
乳原善文 諏訪部達也	多発性嚢胞腎患 者の治療	西澤良記	最新透析医学	医薬ジャー ナル	大阪	2008	498-501
乳原善文 田上哲夫	多発性嚢胞腎	今井裕一 安田隆 力石辰也	腎尿路系 コアカリキュ ラム	文光堂	東京	2008	261-263
嶋村 剛	ADPKDの肝病変 に対する外科治療 —とくに肝移植適 応について—	東原英二 花岡一成	第16回嚢胞 性腎疾患研究 会研究発表会 抄録集	嚢胞性腎 疾患研究 会	東京	2008	4
長尾枝澄香 森田美和 吉原大輔 釘田雅則 西井一宏 山口太美雄 倉橋浩樹	嚢胞性腎疾患モデ ル動物である Han:SPRD Cyラッ トにおける SamCystinの分布	東原英二 花岡一成	第16回嚢胞 性腎疾患研究 会研究発表会 抄録集	嚢胞性腎 疾患研究 会	東京	2008	5

杉山紀之 奥村保子 横山尚彦	<i>Inv</i> マウス(<i>NPHP2</i> モデルマウス)の嚢胞腎における canonical Wnt pathwayの活性化	東原英二 花岡一成	第16回嚢胞性腎疾患研究会研究発表会抄録集	嚢胞性腎疾患研究会	東京	2008	6
田村高志 伊藤みどり 八巻明子 東原英二 清水淑子	常染色体優性多発性嚢胞腎遺伝子 <i>PKD2</i> の変異解析	東原英二 花岡一成	第16回嚢胞性腎疾患研究会研究発表会抄録集	嚢胞性腎疾患研究会	東京	2008	7
早見典子 乳原善文 諏訪部達也 長谷川詠子 中西昌平 山内真之 鶴沼智 星野純一 澤直樹 竹本文美 高市憲明 丸井祐二 中村道郎 富川伸二	多発性嚢胞腎(<i>ADPKD</i>)患者において腎移植後、残存固有腎は小さくなるのか?	東原英二 花岡一成	第16回嚢胞性腎疾患研究会研究発表会抄録集	嚢胞性腎疾患研究会	東京	2008	8

森 英理 乳原善文 諏訪部達也 比嘉康志 大野弘毅 星野純一 澤 直樹 香取秀幸 竹本文美 丸井祐二 中村道郎 富川伸二 高市憲明	類似した臨床経過をとったADPKDの一卵性双生児からの考察	東原英二 花岡一成	第16回囊胞性腎疾患研究会研究発表会抄録集	囊胞性腎疾患研究会	東京	2008	9
武藤 智 知名俊幸 増田弘満 熊本友香 小関達郎 清水浩一 常盤紫野 西尾浩二郎 吉井隆 斉藤恵介 磯谷周治、上山裕、安田弥子、井手久満、堀江重郎	多発性囊胞腎におけるアポリポ蛋白の関与	東原英二 花岡一成	第16回囊胞性腎疾患研究会研究発表会抄録集	囊胞性腎疾患研究会	東京	2008	10
倉重眞大、 花岡一成、宇田川崇、内野麻美子、杉浦健太郎、大浦訓章、田中忠夫、細谷龍男	妊娠を契機に多発性囊胞腎と診断された1例	東原英二 花岡一成	第16回囊胞性腎疾患研究会研究発表会抄録集	囊胞性腎疾患研究会	東京	2008	11

三戸部倫大、芳田工、潮平俊治、杉浦秀和、芳田さつき、土谷健、新田孝作	Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) に対するCa拮抗薬 (CCB)の影響の臨床的検討	東原英二 花岡一成	第16回囊胞性腎疾患研究会研究発表会抄録集	囊胞性腎疾患研究会	東京	2008	12
奴田原紀久雄、東原英二、桶川隆嗣、六戸俊英	常染色体優性多発性囊胞腎におけるイコサペント酸の腎機能と腎容積への影響	東原英二 花岡一成	第16回囊胞性腎疾患研究会研究発表会抄録集	囊胞性腎疾患研究会	東京	2008	13
香村衡一、濱野 聡、小島広成	慢性疼痛に対し囊胞開窓術を行った多発性囊胞腎の1例	東原英二 花岡一成	第16回囊胞性腎疾患研究会研究発表会抄録集	囊胞性腎疾患研究会	東京	2008	14
花岡一成	ADPKD TRP	御手洗哲也 東原英二 秋澤忠男 五十嵐隆 金井克好	Annual Review腎臓2009	中外医学社	東京	2009	27~34

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
東原英二	多発性囊胞腎	日本腎臓学会誌	50	83-90	2007
Ahrabi AK, Terryn S, Valenti G, Caron N, Serradeil-Le Gal C, Raufaste D, Nielsen S, Horie S, Verbavatz JM, Devuyst O.	PKD1 haploinsufficiency causes a syndrome of inappropriate antidiuresis in mice	Journal of American Society of Nephrology	18	1740-1753	2007

Shirakawa T, Terao S, Hinata N, Tanaka K, Takenaka A, Hara I, Sugimura K, Matsuo M, Hamada K, Fuji K, Okegawa T, <u>Higashihara E</u> , Gardner TA, Kao C, Chung LW, Kamidono S, Fujisawa M, Gotoh A	Long-Term Outcome of Phase I/II Clinical Trial of Ad-OC-TK/VAL Gene Therapy for Hormone-Refractory Metastatic Prostate Cancer	Hum Gene Ther	53	401-404	2007
乳原善文 大野弘毅 星野純一 高市憲明	腎嚢胞を認めない多発 性嚢胞肝の一例	臨床透析	vol 24, No1	113-120	2008
乳原善文、山内 真之、長谷川詠 子、高市憲明、 山口太美雄	慢性腎臓病:CKD, 最 新の治療、多発性嚢胞 腎	モダンフィジシ ョン	Vol 28, No8	P1221-122 3	2008
乳原善文、諏訪 部達也、中西昌 平、星野純一、 高市憲明	多発性嚢胞腎、内科必 携画像診断—imaging revolution-	南江堂	vol 101, No6	1208-1212	2008
乳原善文、諏訪部 達也、星野純一、 比嘉康志、中西昌 平、高市憲明	透析患者のための診断 基準、重症度スコア PKD(polycystic kidney disease)	臨床透析 6 月 増刊号		176-178	2008
小林克樹、香村衡 一	多発性嚢胞腎と遺伝子 異常	Urology View	16(5)	61-65	2008
望月俊雄	多発性嚢胞腎	Medical Practice	25	331-334	2008

西尾 妙織、 望月 俊雄	嚢胞腎の腎腫大	腎と透析		632-635	2008
花岡一成	多発性嚢胞腎の治療	日本内科学会 雑誌	97	1021~27	2008
武藤 智 堀江重郎	特集 一般医のための 慢性腎不全の知識 泌 尿器科的疾患—特に尿 路感染症、尿路結石症、 多発性嚢胞腎	診断と治療	196	1483-91	2008
Togawa H, Nak anishi K, Obana M, Shima Y, Miyajima M, No zu K, Iijima K, Nishi K, Nagao S, Takahashi H, Yoshikawa N	Epithelial-to-Mesench ymal Transition in Cyst-Lining Epithelial Cells in PCK Rat	J Am Soc Nephrol	19	362A	2008
<u>Higashihara E,</u> <u>Nutahara K,</u> <u>Horie S,</u> Muto S, <u>Hosoya T,</u> <u>Hanaoka K,</u> <u>Tuchiya K,</u> <u>Kamura K,</u> <u>Takaichi K,</u> <u>Ubara Y,</u> Itomura M, Hamazaki T	The effect of eicosapentaenoic acid on renal function and volume in patients with ADPKD	Nephrol Dial Transplant	23	2847-2852	2008

Morel N, Vandenberg G, Ahrabi AK, Caron N, Desjardins F, Balligand JL, <u>Horie S</u> , Devuyst O	PKD1 haploinsufficiency is associated with altered vascular reactivity and abnormal calcium signaling in the mouse aorta	Pflugers Arch	457	845-856	2009
武藤 智 堀江重郎	TOPICS多発性嚢胞腎 の治療の新展開	医学のあゆみ	228	252-3	2009

Renal pathology of ANCA-related vasculitis: proposal for standardization of pathological diagnosis in Japan

Kensuke Joh · Eri Muso · Hidekazu Shigematsu · Masato Nose · Michio Nagata · Yoshihiro Arimura · Wako Yumura · Takashi Wada · Kousaku Nitta · Hirofumi Makino · Yoshio Taguma · Hidetoshi Kaneoka · Yuhsuke Suzuki · Masaki Kobayashi · Akio Koyama · Joichi Usui · Hiroshi Hashimoto · Shoichi Ozaki · Yasuhiko Tomino · Kunihiro Yamagata

Received: 25 October 2007 / Accepted: 29 February 2008 / Published online: 22 April 2008
© Japanese Society of Nephrology 2008

Abstract

Background In Japan, systematic evaluation of the histologic parameters of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA)-related vasculitis has been performed according to the Japanese classification by Shigematsu et al. However, this classification is quite different from

that of the European Vasculitis Study Group (EUVAS) classification. Therefore, a histological common basis is needed to compare Japanese histological data with the international database.

Method Histological parameters concerning glomerular, tubulointerstitial, and vascular lesions of ANCA-related

K. Joh (✉)
Division of Renal Pathology, Clinical Research Center,
Chiba-East National Hospital, Chiba, Japan
e-mail: johken@cehprinet.com

E. Muso
Division of Nephrology, The Tazuke Kofukai Medical Research
Institute, Kitano Hospital, Osaka, Japan

H. Shigematsu
Department of Pathology, Shinshu University School
of Medicine, Matsumoto, Japan

M. Nose
Department of Pathogenomics, Ehime University Graduate
School of Medicine, Ehime, Japan

M. Nagata
Department of Molecular Pathology, Institute of Basic Medical
Sciences, Graduate School of Comprehensive Human Sciences,
University of Tsukuba, Ibaraki, Japan

Y. Arimura
First Department of Internal Medicine,
Kyorin University School of Medicine, Tokyo, Japan

W. Yumura
Department of Nephrology and Kidney Center, Department
of Medicine, Jichi Medical University, Tochigi, Japan

T. Wada
Department of Laboratory Medicine, Graduate School
of Medical Science, Kanazawa University, Kanazawa, Japan

K. Nitta
Department of Medicine, Kidney Center,
Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

H. Makino
Department of Medicine and Clinical Science,
Okayama University Graduate School of Medicine,
Dentistry and Pharmaceutical Sciences,
Okayama, Japan

Y. Taguma
Department of Nephrology, Sendai Shakaihoen Hospital,
Miyagi, Japan

H. Kaneoka
Department of Medical Nursing, Fukuoka University School
of Nursing, Fukuoka, Japan

Y. Suzuki · Y. Tomino
Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,
Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

M. Kobayashi
Department of Internal Medicine, Tokyo Medical University,
Kasumigaura Hospital, Ibaraki, Japan

A. Koyama
Ibaraki Prefectural University of Health Science, Ibaraki, Japan

J. Usui · K. Yamagata
Graduate School of Comprehensive Human Sciences,
University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, Japan

vasculitis, which are indispensable for clinical management, were elucidated and defined by reviewing, utilizing the merits of, and amending the two scoring systems.

Results and conclusion A new comprehensive and standardized scoring system, by which histological quantitative assessment can provide evidence for therapy planning, has been developed for renal biopsy of Japanese ANCA-related vasculitis.

Keywords Renal biopsy · Glomerulonephritis · Microscopic polyangiitis · Wegener's granulomatosis · Renal limited vasculitis · ANCA-related vasculitis · Histopathological evaluation

Introduction

Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-related systemic vasculitis is an important disease of the elderly, and it is increasingly recognized as a life-threatening disease [1]. Since the kidney is highly vascularized, vasculitis frequently occurs in the kidney. The histopathological findings of ANCA-related vasculitis in the kidney are considered to show a variety of lesions, of which crescentic and/or focal necrotizing glomerulonephritis as well as small vessel arteritis are the most prominent [2]. Early recognition of the disease facilitates prompt treatment and results in better prognosis; however, the use of basic laboratory indicators, such as hematuria, proteinuria, or the serum creatinine level, is considerably limited in facilitating the prediction of the affected site of vasculitis [1, 3]. From this point of view, histologic examination of renal tissue may be clearly diagnostic and provide information, if inflammation and necrosis can be seen in various sites of vessels, including arteries, arterioles, and glomerular capillaries. In particular, distinguishing the acute phases of vasculitis from the chronic phase is a critical step in the characterization of the disease, and an appropriate evaluation is required to characterize the chronicity of the disease in order to guide treatment decisions and to evaluate the response to treatment. Indeed, in the setting of chronic disease, immunosuppressive therapy is less effective and may actually worsen the outcome by predisposing patients to opportunistic infections [4]. Renal biopsy can help distinguish treatment-responsive active

disease states from treatment-unresponsive chronic disease states.

Currently in Japan, the choice of therapy, which may influence the outcome of this disease, varies among physicians. This may be because reproducible histologic parameters have not been established to identify the morphological conditions as in the forthcoming multi-center study to establish standardized therapy. This first requires evidence, from which standardized qualitative and quantitative histologic assessment can provide the clinical basis for treatment decisions. Treatment response as well as treatment populations among several clinical studies can then be compared on the basis of histological evaluation. The information obtained in the follow-up biopsy may also form the basis of an individual patient's evaluation for long-term care and may additionally be helpful in determining the prognosis or outcome. Treatment regimens used for induction and maintenance should therefore be based on clinical as well as pathological features [4–6].

The recent European multi-center controlled trials, coordinated by the European Vasculitis Study Group (EUVAS), have provided definitive evidence for the treatment of patients with ANCA-related vasculitis, on which common quantitative pathological parameters are based [7–14]. In Japan, few proposals for evaluating histology have been reported from the aspect of the above clinical use. Shigematsu et al., as members of the group working on "Progressive Renal Diseases from the Specially Selected Diseases of the Ministry of Health and Welfare Research Project" (1996–1998), developed a histological scoring system in an effort to produce guidelines for the effective treatment of rapidly progressive nephritic syndrome (WHO) [15, 16]. However, this classification is quite different from the EUVAS classification, and it is problematic to compare Japanese histological data with the international database. Therefore, there is a clear need for the comprehensive and standardized assessment of the histology of this disease for the Japanese population with ANCA-related vasculitis.

In this review, in reference to the EUVAS histological scoring system and Shigematsu's histological grading and staging system, histological parameters, which are indispensable for clinical management, are elucidated, and a standardized scoring system for renal biopsy is proposed for Japanese ANCA-related vasculitis.

Histological parameters

Glomeruli

Wegener granulomatosis (WG), microscopic polyangiitis (MPA), and Churg-Strauss syndrome (CSS) share

H. Hashimoto
Department of Internal Medicine, Juntendo University School
of Medicine, Tokyo, Japan

S. Ozaki
Division of Rheumatology and Allergy, Department of Internal
Medicine, St. Marianna University School
of Medicine, Kanagawa, Japan

pathologically identical glomerular lesions such as pauci-immune necrotizing and/or crescentic glomerulonephritis; however, varied morphology is involved according to chronological development from the early to late stage of glomerular lesions. For example, endocapillary lesions, glomerular tuft necrosis, and cellular and fibrocellular crescents represent acute and active lesions, whereas fibrous crescent, adhesion/synechia, and global or segmental glomerulosclerosis are chronic lesions. Because the clinical profiles of these vasculitic syndromes overlap, the diagnosis may sometimes be uncertain.

Endocapillary lesions

At a very early stage of ANCA-related glomerulonephritis, neutrophilic infiltration into the glomerular capillary lumen can be seen, which is followed by a microthrombosis before disruption of the glomerular capillary wall (Fig. 1a, b). In electron microscopy, neutrophils show degranulation together with marked subendothelial edema due to endothelial injury. This electron-microscopic finding is a characteristic feature of ANCA-related glomerulonephritis (Fig. 2).

Glomerular tuft necrosis

Destruction of the glomerular basement membrane (GBM) and/or mesangial matrix is designated as glomerular tuft necrosis, which reflects focal segmental necrotizing glomerulonephritis. Fibrin or fibrinoid material is also often present inside as well as outside of the GBM (Fig. 3). This lesion can be seen with or without crescent formation and is often present when a patient presents with microhematuria without apparent severe proteinuria and without elevation of the serum creatinine level.

Crescent (cellular, fibrocellular, fibrous)

Crescent is defined as the extracapillary cellular proliferation of more than two cell layers occupying one-fourth or more of the glomerular capsular circumference, excluding podocytic hyperplasia [17]. Localized extracapillary hypercellularity (so-called small crescent) is defined as a lesion of less than 25% of the glomerular capsular circumference with extracapillary hypercellularity of more than two cell layers thick [7]. By a combination of cells and extracellular matrix, the crescent is divided into cellular, fibrocellular, and fibrous crescent. Cellular crescent is defined when more than 50% of the crescent is occupied by the cells (Fig. 4a). Fibrous crescent is defined when more than 90% of the crescent is occupied by extracellular matrix (Fig. 4b); therefore, fibrocellular crescent is defined when less than 50% of the crescent is occupied by cells and less than 90% of the crescent is occupied by extracellular

matrix (Fig. 4c) [7, referred from a Consensus Meeting on the Clinico-pathological Classification of IgA nephropathy in Oxford, 2005]. Circumferential and segmental crescents are defined as crescentic lesions occupying more than 50% and within 50% of Bowman's space, respectively [7]. Cellular crescent may progress to fibrocellular crescents, which are composed of epithelial cells and fibrous materials, and are often seen together with disruption of the Bowman's capsular basement membrane.

Mesangial cell proliferation

Mesangial cell proliferation is defined as a glomerulus with more than three nuclei per peripheral mesangial area that is not affected by sclerosis or extracapillary proliferation [7, 18]. This parameter is an uncommon lesion caused by pauci-immune necrotizing and/or crescentic glomerulonephritis.

Destruction of the basement membrane of Bowman's capsule

Together with marked crescent formation, destruction of the basement membrane of Bowman's capsule is typically present in the context of ANCA-related vasculitis. The lesion is often surrounded by infiltrating macrophages, lymphocytic cells, and plasma cells (Fig. 5).

Periglomerular dense inflammatory infiltrates (with or without the destruction of Bowman's capsule) is similar to that seen with global glomerulosclerosis (Fig. 6). A granulomatous reaction is defined as an accumulation of epithelioid cells with or without giant cells around the disrupted Bowman's capsule (Fig. 7). Fibrotic lesions with fibroblast and fibrous materials, filling Bowman's space, are often present in the context of rupture and splitting of the Bowman's capsular basement membrane. Inflammatory cell types may include macrophages, lymphocytes, plasma cells, and neutrophils.

Adhesion/synechia

An adhesion/synechia is defined as a lesion with a local (less than 25% of the circumference of Bowman's capsule) area of fibrous continuity between the glomerular tuft and Bowman's capsule (Fig. 8) [7, 18]. Further, a small adhesion of the flocculus with Bowman's capsule does not show extracapillary proliferation, thereby differentiating it from a fibrous crescent.

Global or segmental glomerulosclerosis

Global sclerosis is defined as a sclerotic area with scarring involving more than 50% of the glomerular tuft. This