

#### D. 考察

血清の短いペプチドのプロファイルにより IgA 腎症症例と健常者とを有意に分離することが可能であった。今回得られた 5 つのペプチドは IgA 腎症の血清マーカーとなる可能性が示唆された。同定された 3 種類のペプチドはいずれも炎症に関与するため、これらのペプチドは IgA 腎症の病因に関与していることが示唆された。

#### E. 結論

5 種類の血清の短いペプチドのピークにより IgA 腎症症例と健常者とを有意に分離することが可能であった。5 つのピークの中でフィブリノーゲン  $\alpha$  鎖のフラグメント、補体 C3f およびキニノーゲン-1 軽鎖のフラグメントが同定された。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 知的所有権の出現登録状況

特になし

#### H. 研究発表

##### 1. 論文発表

Kaneshiro N, Xiang Y, Nagai K, Kurokawa MS, Okamoto K, Arito M, Masuko K, Yudoh K, Yasuda T, Suematsu N, Kimura K, Kato T. Comprehensive analysis of short peptides in sera from patients with IgA nephropathy. Rapid Commun Mass Spectrom. 23(23): 3720-8; 2009.

##### 2. 学会発表

金城 永幸、向 陽、黒川 真奈絵、岡本 一起、安田 隆、木村 健二郎、加藤 智啓。ペプチドミクスを用いた IgA 腎症患者の血清ペプチドの網羅的解析。第 52 回日本腎臓学会学術総会。2009 年。

## 「五島地区の健診者における血清シスタチン C と動脈硬化の関連」

研究協力者 古巣 朗

長崎大学医歯薬学総合研究科感染免疫学講座 准教授

### 研究要旨

血清シスタチン C(SCys-C)は血清クレアチニンと比較し鋭敏に糸球体濾過量(GFR)を反映し、心血管イベントリスクと相関すると報告されている。今回我々は、五島地区健診受診者 630 名(年齢  $69 \pm 9.8$  歳、男女比 41.4%:58.6%)を対象に SCys-C 並びに動脈硬化の指標である cardio ankle vascular index (CAVI)と intimal plus medial complex thickness (IMT)を測定し、その関連について検討した。これまでの報告と同様、SCys-C は GFR と強い負の相関を示し( $r = -0.691$ ,  $p < 0.0001$ )、心血管イベントの危険因子である尿中アルブミン( $r = 0.185$ ,  $p < 0.0001$ )、および尿酸( $r = 0.409$ ,  $p < 0.0001$ )とは正の相関を、HDL コレステロール( $r = -0.259$ ,  $p < 0.0001$ )とは負の相関を認めた。更に、CAVI( $r = 0.25$ ,  $p < 0.0001$ )および IMT( $r = 0.205$ ,  $p < 0.0001$ )とは正の相関を認めた。五島地区健診受診者において、SCys-C は GFR 及び心血管イベントの危険因子のみならず CAVI 並びに IMT とも関連を認め、動脈硬化の指標となりうる可能性が示唆された。

### A. 研究目的

近年、慢性腎臓病(Chronic Kidney Disease: CKD) が、末期腎不全のみならず心血管疾患の大きな危険因子であることが明らかとなってきており、慢性腎臓病ならびに心血管疾患に対する早期発見、早期治療の重要性が増してきている。

シスタチン C は、非糖鎖性のアミノ酸 120 残基からなる分子量 13359 ダルトンの一本鎖ポリペプチドで、システインプロテアーゼインヒビターの一つであり、その産生源は全身の有核

細胞である。血中のシスタチン C は、腎糸球体基底膜を自由に通過し、その 99%以上が近位尿細管から再吸収されるので、尿中にはごくわずかの量しか排泄されない特徴を有する。このような特徴から、近年血清シスタチン C(SCys-C)は血清クレアチニンと比較し鋭敏に糸球体濾過量(GFR)を反映し、心血管イベントリスクと相関すると報告されているが、健常人を対象とし、SCys-C と心血管イベントリスクとの関連を検討した研究はこれまで報告されていない。

そこで、今回、五島市島嶼地区における住民健診受診者を対象とし、SCys-C 並びに動脈硬化の指標である cardio ankle vascular index (CAVI)と intimal plus medial complex thickness (IMT)を測定し、その関連について検討した。

## B. 研究方法

五島地区健診受診者を対象に SCys-C 並びに動脈硬化の指標である cardio ankle vascular index (CAVI)と intimal plus medial complex thickness (IMT)を測定した。また、五島市島嶼地区の住民健診で得られた血液並びに尿の一部を用い、血液は血球と血漿に分離後、尿と共にマイナス 80°Cに保存して分析に備える。健診対象者の年齢、性別、検査項目として血圧、体重、検血、生化学（尿素窒素、クレアチニン、電解質、総コレステロール、LDL 及び HDL コレステロール、中性脂肪、空腹時血糖）、尿検査では尿中タンパク、潜血、微量アルブミンを測定した。

### (研究の倫理面への配慮)

健診者の承諾を取得後、健診者は認識番号で登録され、以後健診者認識番号のみにて診療情報は識別登録される。登録番号と健診者名の連結は、情報管理者のみが可能とし、漏洩がないよう保護される。本研究に同意が得られた症例はコード番号を情報管理者が割り当て、以後はその番号にて扱っており、患者同意書は、カルテと同じセキュリティレベルとして長崎大学第二内科に保管している。コード番号と

患者名との連結は、情報管理者のみが可能とすることとした。

## C. 結果

SCys-C は GFR と強い負の相関を示し( $r = -0.691$ ,  $p < 0.0001$ )、心血管イベントの危険因子である尿中アルブミン( $r = 0.185$ ,  $p < 0.0001$ )、および尿酸( $r = 0.409$ ,  $p < 0.0001$ )とは正の相関を、HDL コレステロール( $r = -0.259$ ,  $p < 0.0001$ )とは負の相関を認めた。更に、年齢補正した SCys-C は CAVI( $r = 0.25$ ,  $p < 0.0001$ )および IMT( $r = 0.205$ ,  $p < 0.0001$ )とは正の相関を認めた。

## D. 考察

五島地区健診受診者において、SCys-C は GFR 及び心血管イベントの危険因子のみならず CAVI 並びに IMT とも関連を認め、動脈硬化の指標となりうる可能性が示唆された。

## E. 結論

五島地区健診受診者において、SCys-C は GFR 及び心血管イベントの危険因子のみならず CAVI 並びに IMT とも関連を認めた。

## F. 健康危険情報

特になし

## 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

1. Kurashige T, Abe K, Furusu A, Miyazaki M, Obata Y, Xia Z, Nakazawa M, Nakazawa Y, Funakoshi S, Harada T, Koji T, Kohno S: Renoprotective effect of azelnidipine in rats. *Biol Pharm Bull.* 31: 2237-44, 2008
2. Shinzato T, Abe K, Furusu A, Harada T, Shinzato K, Miyazaki M, Kohno S: Serum pro-hepcidin level and iron homeostasis in Japanese dialysis patients with erythropoietin (EPO)-resistant anemia. *Med Sci Monit.* 14: CR431-7, 2008
3. Abe-Yoshio Y, Abe K, Miyazaki M, Furusu A, Nishino T, Harada T, Koji T, Kohno S: Involvement of bone marrow-derived endothelial progenitor cells in glomerular capillary repair in habu snake venom-induced glomerulonephritis. *Virchows Arch.* 453: 97- 106, 2008
4. Shinzato T, Furusu A, Nishino T, Abe K, Kanda T, Maeda T, Kohno S: Cowfish (*Umisuzume*, *Lactoria diaphana*) poisoning with rhabdomyolysis. *Intern. Med.* 47: 853-6, 2008
5. Nishioka Y, Miyazaki M, Abe K, Furusu A, Harada T, Ozono Y, Taguchi T, Koji T, Kohno S: Regeneration of peritoneal

mesothelium in a rat model of peritoneal fibrosis. *Ren Fail.* 30: 97- 105, 2008

6. Xia Z, Abe K, Furusu A, Miyazaki M, Obata Y, Tabata Y, Koji T, Kohno S: Suppression of renal tubulointerstitial fibrosis by small interfering RNA targeting heat shock protein 47. *Am J Nephrol.* 28: 34- 46, 2008

### 2. 学会発表

1. 山下 裕、古巢 朗、西野 友哉、小畑 陽子、中里 未央、高村 昇、前田 隆浩、大園 恵幸、河野 茂  
五島地区の健診者における血清シスタチンCと動脈硬化の関連 第52回日本腎臓学会総会、2009年  
Yamashita H, Furusu A, Nishino T, Obata Y, Nakazato M, Takamura N, Maeda T, Ozono Y, Kohno S. Cystatin C and the risk of atherosclerosis among asymptomatic adults. World Congress of Nephrology, 2009

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

級内相関係数による IgA 腎症組織学的重症度分類の再現性について

—前向き多施設共同研究 90 症例の検討—

分担研究者	城 謙輔（仙台社会保険病院病理部）
研究協力者	
久野 敏	福岡大学医学部病理
清水 章	日本医科大学 病理学第 1
片渕律子	国立病院機構福岡東医療センター腎臓内科
橋口明典	慶應義塾大学医学部病理学教室

研究要旨：

我が国の組織学的重症度分類が完成したが、その価値は良好な再現性にある。そこで組織学的重症度分類を構成する病理パラメータの再現性から、組織学的重症度分類の再現性を高めるための課題を浮き彫りにすることを目的とした。厚生労働省科学研究費難治性腎疾患 IgA 腎症分科会 IgA 腎症の腎病理所見と予後に関する前向き多施設共同研究に登録された 15 施設 90 症例の IgA 腎症を用いて、4 人の観察者がオックスフォード基準にそってスコア化し、級内相関係数（intraclass correlation coefficient : ICC）を用いて多者間の再現性を評価した。組織学的重症度分類（活動性と慢性）ならびに動脈硬化、間質の線維化や炎症の拡がりについての再現性は良好であった。個々の病変については、細胞性半月体、全節性硬化、分節性硬化の再現性は良好であったが、線維細胞性半月体、線維性半月体、癒着の再現性は低いため、細胞性又は線維細胞性、癒着または線維性半月体の病変での取りかたが実践的であると思われた。

A. 研究目的

我が国の組織学的重症度分類が完成したが、その価値は良好な再現性にある。そこで組織学的重症度分類を構成する病理パラメータの再現性から、組織学的重症度分類の再現性を高めるための課題を浮き彫りにすることを目的とした。

B. 研究方法

厚生労働省科学研究費難治性腎疾患 IgA 腎症分科会 IgA 腎症の腎病理所見と予後に関する前向き多施設共同研究に登録された 15 施設 90 症例の IgA 腎症を用いた。4 人の観察

者がオックスフォード基準にそってスコア化し、その後、組織学的重症度分類に従って分類した。再現性の評価に関しては、多者間の再現性を評価する級内相関係数（intraclass correlation coefficient: ICC）を用いた。

（倫理面への配慮）

個人情報の取り扱いについては、疫学的方法を用いた研究等に関する倫理指針（平成 16 年 12 月 28 日作成、平成 17 年 6 月 29 日一部改正）ならびに臨床研究に関する倫理指針の改定案（平成 20 年 5 月 30 日）に本研究は準拠する。データの管理責任者は、当該

施設においてのみ各患者に連結可能な匿名化患者識別番号を割り当て管理した。このため収集される情報から個人は特定されない。すべての症例は、“IgA 腎症の腎病理所見と予後の関連に関する後ろ向き多施設共同研究”に関する倫理委員会の承認のもとに腎生検に際して同意書を取った症例である。

### C. 研究結果

ICC による解析では、0.6 以上を良好、0.4-0.6 を中等度良好、0.4 以下を不良としている。組織学的重症度分類の再現性は 0.78 で高度良好であった。これを構成する活動性病変の再現性として、細胞性半月体 (0.57)、線維細胞性半月体 (0.30)、細胞性または線維細胞性半月体 (0.45)、慢性病変として、糸球体全節性硬化 (0.89)、分節性硬化 (0.59)、線維性半月体 (0.34)、癒着 (0.26)、癒着又は分節性硬化 (0.52) 癒着又は線維性半月体又は分節状硬化 (0.66) で、糸球体総数 (0.90) あった。その他、間質線維化・尿管萎縮 (0.80)、小葉間動脈硬化の有無 (0.48)、輸入細動脈硝子化の有無 (0.40)、メサンギウム細胞増殖 50% 以上、未満 (0.49)、管内性増殖 (0.70) であった。以上の所見から、組織学的重症度分類ならびにそれを構成する病理パラメータ (活動性スコア-慢性スコア) の再現性は良好であった。さらに、メサンギウム細胞増殖、管内細胞増殖、そして、動脈硬化、間質の線維化や炎症の拡がりの評価の再現性も良好であった。しかし、線維細胞性半月体、線維性半月体、癒着の再現性は不良であった。

そのため、浮き彫りにされた課題として、組織学的重症度分類の評価において、急性活

動性病変では、細胞性又は線維細胞性の捉え方により、そして、慢性病変では、球状硬化又は分節状硬化又は線維性半月体の評価により良好な再現性を獲得できる。しかし、癒着の病変をどの様に扱うかが問題となる。その理由は、癒着は評価の再現性が悪いが、蛋白尿との相関があり、評価の対象から外せない。従って、慢性病変は、全節性硬化、分節性硬化、線維性半月体の他に、癒着をいれて、それらのどれか (or) で評価することが望ましく、また、癒着を加えることで、慢性病変評価の再現性が著しく低下することはなかった。

オックスフォード分類を構成する各病変の観察者間での再現性が発表されているため、今回の日本での観察者間での再現性と比較した。その結果、オックスフォード研究においても、線維性細胞性半月体 (0.32)、線維性半月体 (0.32)、癒着 (0.20) と再現性不良の項目は一致していた。その他の病変においては、オックスフォード研究での細動脈内膜硝子化 (0.27) を除き、日本での観察者評価とオックスフォード研究評価とは、ICC の値が近似していた。

### D. まとめ

組織学的重症度分類は、再現性の高い分類であることがわかった。それを構成する活動性スコア-慢性スコアならびに動脈硬化、間質の線維化や炎症の拡がりについての再現性は良好であった。個々の病変については、細胞性半月体、全節性硬化、分節性硬化の再現性は良好であった。さらに、メサンギウム細胞増殖や管内細胞増殖の評価の再現性も良好であった。しかし、線維細胞性半月体、線維性半月体、癒着のそれぞれの評価の再現性は低かった。そのため、活動性スコアの評価では、細胞性半月体又は線維細胞性半

月体で評価し、慢性スコアでは、球状硬化又は分節状硬化又は線維性半月体の評価で再現性良好であった。癒着は、線維性半月体や全節・分節状硬化とともに蛋白尿1 g/dayの有意な予測病変であったため、さらに慢性病変の評価の対象に入れることが望ましい。現在、前向き研究にて稼働している日本の病理班のチームの実力は世界水準に達していた。そのため、我が国において、組織学的重症度分類を使用するにあたって規範をしめすことができた。

(添付 図1～2 3参照)。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 英文原著

1. Roberts I, Joh K (42人中29番目)。Development of the Oxford Classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations and reproducibility. *Kidney Int* 76:546-556, 2009.
2. Cattran D, Joh K (42人中29番目)。The Oxford Classification of IgA Nephropathy. Part 1: Rationale, clinicopathological correlations, and proposal for classification. *Kidney Int* 76: 534-542, 2009.
3. Shimizu M, Joh K, (15人中11番目)。Expression of Galectin-1 as a New Component of Slit Diaphragm is Altered in Minimal Change Nephrotic Syndrome. *Lab Invest* 89: 178-195, 2009.
4. Tsuboi N, Joh K, (11人中9番目)。Glomerular density in renal biopsy specimens predicts the long-term prognosis of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*

5:39-44, 2010.

5. Mii A, Shimizu A, (7人中2人目)。Current status and issues of C1q nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 13:263-274, 2009

6. Morimoto M, Hisano S (7人中5番目) Membranoproliferative glomerulonephritis-like glomerular disease and concurrent tubulointerstitial nephritis complicating IgG4-related autoimmune pancreatitis. *Intern Med* 48: 157-162, 2009

7. Sanai T, Katafuchi R, (10人中8番目) Successful steroid treatment in a patient with membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus. *Int Urol Nephrol*. 41:179-83, 2009

#### 和文原著

1. 金本勝義、城謙輔 (9人中8番目) 小児IgA腎症、紫斑病性腎炎におけるIgA-IgG共沈着の意義の多角的検討。日本小児腎臓学会誌。22巻116-121, 2009.
2. 竹田陽子、城謙輔 (8人中7番目)。関節リウマチに合併したGoodpasture症候群の1例。日本腎臓学会誌、51巻897-903, 2009

#### 和文総説

1. 城謙輔。IgA腎症国際組織分類(オックスフォード分類)の問題点。御手洗哲也, 東原英二, 秋澤忠男, 五十嵐隆, 金井好克 編。Annual Review 腎臓 2010。東京: 中外医学社, 2009 東京: 中外医学社, 2009:90-98.
2. 城謙輔、田口尚。腎病理診断標準化

への取り組み。日本腎臓学会誌 51: 506-514, 2009。

3. 城謙輔。4. 薬剤性腎・泌尿器障害。

b) 病理。特集。薬剤性障害の病理—その1—。病理と臨床: 27: 748-758、2009。

4. 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 編。Annual Review 腎臓 2009。東京: 中外医学社, 2009:87-94。

5. 城謙輔。足細胞陥入糸球体症—新しい疾患概念の提唱—。医学のあゆみ 228巻、8号、: 859-860, 2009。

6. 清水章。バーチャル顕微鏡の腎病理への応用。日腎会誌 51: 544-549, 2009。

7. 益田幸成, 石川吾利美, 清水章。電子顕微鏡による腎生検組織の観察: 特殊電子染色の有用性とその方法。Nephrology Frontier 80: 176-184, 2009。

8. 益田幸成, 石川吾利美, 清水章。電子顕微鏡による腎生検組織の観察: 正常構造。Nephrology Frontier 80: 302-309, 2009。

9. 新井孝司, 片岡光枝, 桑原尚美, 益田幸成, 清水章。腎生検の光顕観察: 光学顕微鏡標本の作製。Nephrology Frontier 80: 375-380, 2009。

10. 片渕律子。腎生検による診断的意義。CKDのすべて。腎と透析 Vol.67 増刊号 東京医学社。202-206, 2009。

11. 片渕律子。腎生検診断のABC。今月の主題: 腎臓病診療のエッセンス medicina。医学書院。46: 1953-1955, 2009。

## 2. 学会発表

### 国際学会

1. Joh K, Hashiguchi A, Okonogi H, Miyazaki

Y, Utsunomiya Y, Kawamura T. Histological evaluation on IgA nephropathy in 233 Japanese adult patients: retrospective analysis. WCN 2009 Satellite Symposium on IgA nephropathy May26-28, 2009, Stresa (Lago Maggiore), Italy. ABSTRACT SYLLABUS 12A: 2009。

2. Katafuchi R, Uesugi N, Kitamura H, Kuramochi S, Naruse K, Matsuoka K, Joh K. The reproducibility of new histological classification of IgA nephropathy in Japan WCN 2009 Satellite Symposium on IgA nephropathy May26-28, 2009 Stresa (Lago Maggiore), Italy. ABSTRACT SYLLABUS 57A: 2009。

3. Tuboi N, Kawamura T, Okonogi H, Koike K, Ishii T, Hirano K, Miyazaki Y, Ogura M, Kitamura H, Joh K, Utsunomiya Y, Hosoya T. Glomerular density in renal biopsy predicts long-term prognosis in IgA nephropathy. WCN 2009 Satellite Symposium on IgA nephropathy May26-28, 2009 Stresa (Lago Maggiore), Italy. ABSTRACT SYLLABUS 59A: 2009。

4. Kawamura T, Joh K, Okonogi H, Koike K, Utsunomiya Y, Miyazaki Y, Yosimura M, Horikoshi S, Furusu A, Yasuda T, Shibata T, Endoh M, Hattori M, Katafuchi R, Kitamura H, Kimura K, Tomino Y. A novel glomerular grading system capable of predicting renal outcome of IgA nephropathy in Japan. WCN 2009 Satellite Symposium on IgA nephropathy May26-28, 2009 Stresa (Lago Maggiore), Italy. ABSTRACT SYLLABUS 66A: 2009。



国内学会

1. 城 謙輔。腎生検レジストリー (JRBR)

病理診断分類の経緯。第 52 回日本腎臓学会学

術総会 2009 年 6 月 3-5 日 横浜。日腎会誌

51(3) : 233A, 2009

腎臓病の診断と治療の進歩  
腎臓病の診断と治療の進歩

腎臓病の診断と治療の進歩  
腎臓病の診断と治療の進歩

腎臓病の診断と治療の進歩  
腎臓病の診断と治療の進歩

腎臓病の診断と治療の進歩  
腎臓病の診断と治療の進歩

腎臓病

腎臓病の診断と治療の進歩  
腎臓病の診断と治療の進歩

腎臓病

腎臓病の診断と治療の進歩  
腎臓病の診断と治療の進歩

腎臓病の診断と治療の進歩  
腎臓病の診断と治療の進歩

腎臓病の診断と治療の進歩  
腎臓病の診断と治療の進歩

平成21年度進行性腎障害に関する調査研究  
IgA腎症分科会病理班の報告

## 級内相関係数によるIgA腎症組織学的 重症度分類の再現性について —前向き多施設共同研究90症例の検討—

進行性腎障害に関する調査研究 IgA腎症分科会病理班  
城 謙輔<sup>1)</sup>、片淵律子<sup>2)</sup>、久野 敏<sup>3)</sup>、清水 章<sup>4)</sup>、橋口明典<sup>5)</sup>

- 1) 仙台社会保険病院病理部
- 2) 国立病院機構福岡東医療センター腎臓内科
- 3) 福岡大学医学部病理
- 4) 日本医科大学病理学第1
- 5) 慶應義塾大学医学部病理学教室

平成21年度厚生労働省科難治性疾患進行性腎障害報告会 於一橋記念講堂 100131

1

### 目的

我が国の組織学的重症度分類が完成したが、その価値は良好な再現性を有することにある。

### 再現性の検証

1. 組織学的重症度分類
2. それを構成する病理パラメータ（国際基準との比較）

組織学的重症度分類の再現性を高めるための課題を浮き彫りにすることを目的とする。

2

### 材料と方法

厚生労働省科学研究費難治性腎疾患IgA腎症分科会  
IgA腎症の腎病理所見と予後に関する前向き多施設共同研究  
に登録された15施設90症例のIgA腎症を用いた。

4人の観察者がオックスフォード基準にそってスコア化し、その後、組織学的重症度分類に従って分類した。  
再現性の評価に関しては、多者間の再現性を評価する級内相関係数（intraclass correlation coefficient :ICC）を用いた。

3

腎病理所見と予後の関連に関する前向き研究 病理登録症例数  
(2009年8月1日現在)

施設名	症例数
慈恵 第三病院	5
聖マリアンナ	9
九州医療センター	2
長崎大学	6
慈恵 本院	9
慈恵 柏病院	10
福岡東医療センター	2
順天堂大学	4
福岡東医療センター	8
昭和大学	6
順天堂大学	1
金沢医療センター	3
東京女子医科大学	5
慈恵 青戸病院	5
東海大学	7
聖マリアンナ	8
15施設	90

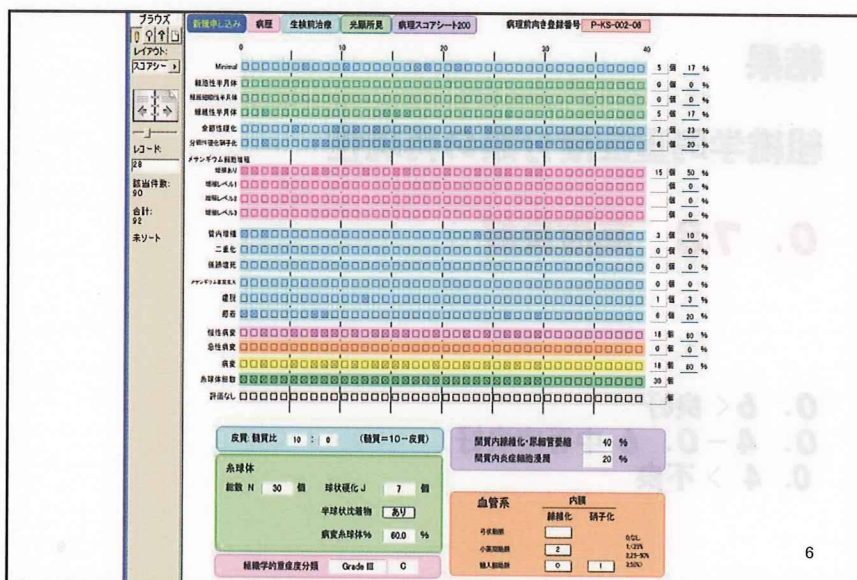
4

組織学的重症度分類(案)

組織学的重症度	急性・慢性病変 <sup>*</sup> 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)  
慢性病変(全節性硬化+分節状硬化+線維性半月体)

5



6

## 級内相関係数

(intraclass correlation coefficient :ICC)

組織学的grade(I-IV)あるいは、ある病変 (球状硬化糸球体) に関して 90症例を 4人の検査者(observer)が査定すると一定数個の変数の組(級)を

Case 1 (X11,X12,X13, X14)

Case 2 (X21,X22, X23, X24)

Case 3 (X31,X32, X32,X34)

Case 90 (XN1,XN2,XN3,XN4)

N (90) 組の級データにより、外分散 $\sigma_b^2$ 、内分散 $\sigma_w^2$ 、全分散 $\sigma^2$ が計算され、以下の式から級内相関係数 $\rho$ を出す。

$$\rho = \{\sigma_b^2 - \sigma_w^2 / (k - 1)\} / \sigma^2 \quad (K=4)$$

7

## 級内相関係数ICCによる基準による評価

(Oxford study: Kidney Int 76: 534-542, 2009)

0.6 < 良好

0.4 - 0.6 中等度良好

0.4 > 不良

8

## 結果

組織学的重症度分類の再現性

**0.78 高度良好**

0.6 < 良好

0.4 - 0.6 中等度良好

0.4 > 不良

9



## IgA腎症病変診断の再現性に関する国際・日本の比較

記号	definition	日本病理	Oxford病理
活動性病変			
EXTRA 2	% of total glomeruli showing cellular crescent	0.57	0.62
EXTRA 3	% of total glomeruli showing fibrocellular crescent	0.3	0.32
EXTRA 4	% of total glomeruli showing cellular or fibrocellular crescent	0.45	0.64
慢性病変			
Global GS	% of total glomeruli showing global sclerosis or retracted glomerular tuft	0.89	0.9
Segmental GS	% of total glomeruli showing segmental sclerosis	0.59	0.46
EXTRA 5	% of total glomeruli showing fibrous crescent	0.34	0.32
Adhesion	% of total glomeruli showing adhesion	0.26	0.2
SGS or Ad	% of total glomeruli showing segmental GS or adhesion	0.6	0.49
GS or S GS or FibCr	% of total glomeruli showing segmental GS or adhesion or fibrous crescent	0.86	
FibCr or Ad	% of total glomeruli showing adhesion or fibrous crescent	0.41	
GS or SGS or Ad or FibCr	% of total glomeruli showing segmental GS or SGS or adhesion or fibrous crescent	0.84	
その他			
Total glom	Total number of glomeruli	0.94	
Mesangial 2	% of scorable glomeruli showing mesangial hypercellularity	0.49	0.56
ENDO 2	% of total glomeruli showing global and segmental endocapillary hypercellularity	0.7	0.49
TA/IF	% of tubular atrophy or interstitial fibrosis (rounded to closest 10%)	0.8	0.76
TIN	% of interstitial inflammation (rounded to closest 10%)	0.67	0.61
Arterial	median artery score	0.48	0.69
Arteriole	medial arteriole score	0.43	0.27

10

## 組織学的重症度分類を構成する病理パラメータの再現性

### 活動性病変の再現性

細胞性半月体 (0.57)、

線維細胞性半月体 (0.30)

細胞性 or 線維細胞性半月体 (0.45)

### 慢性病変として、

糸球体球状硬化 (0.89)、

分節状硬化 (0.59)、

線維性半月体 (0.34)

球状硬化 or 分節性硬化 or 線維性半月体 (0.86)

## その他の病変

糸球体総数 (0.90)

メサングウム細胞増殖 (0.49)

管内性増殖 (0.70)

癒着 (0.26)

癒着 or 分節性硬化 (0.60)

間質線維化/尿細管萎縮 (0.80)

間質炎症 (0.67)

小葉間動脈硬化 (0.48)

輸入細動脈硬化 (0.43)

12

## これまでの結論

1. 組織学的重症度分類ならびにそれを構成する病理パラメータ(活動性スコア 慢性スコア)の再現性は良好であった。
2. メサングウム細胞増殖、管内細胞増殖も良好。
3. 動脈硬化、間質の線維化や炎症の拡がりも良好。
4. **線維細胞性半月体、線維性半月体、癒着の再現性不良**

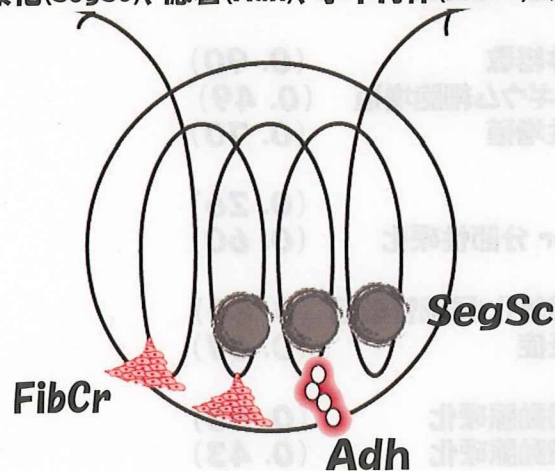
13

## 浮き彫りにされた課題

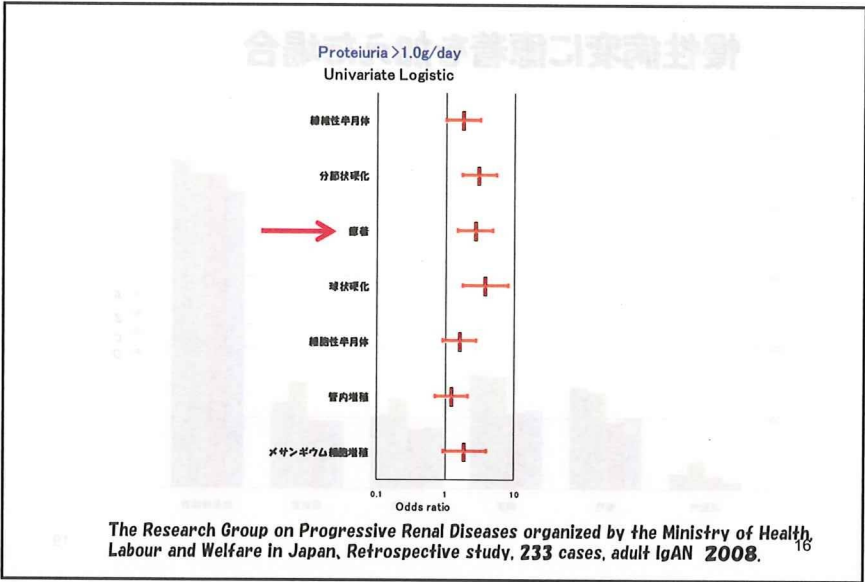
1. 急性活動性病変では細胞性又は線維細胞性の捉え方で再現性良好
2. 慢性病変の球状硬化又は分節状硬化又は線維性半月体の再現性良好
3. **癒着、線維性半月体病変、分節状硬化の3つのそれぞれの病変をどの様に扱うか?**

14

## 分節性硬化(SegSc)、癒着(Adh)、小半月体(FibCr)の関係



15



線維性半月体と癒着は再現性が悪いが、  
蛋白尿との相関があり、無視できない。

問題提起

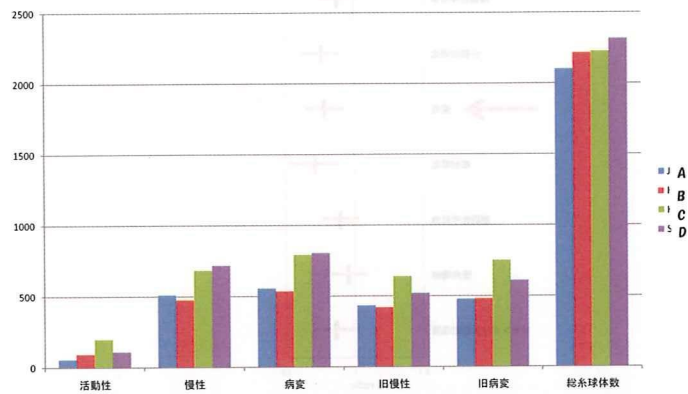
1. 再現性から改善の余地があるか？
2. 分類にどの様にといいれるか？

慢性病変	Global GS	% of total glomeruli showing global sclerosis or retracted glomerular tuft	0.89
	Segmental GS	% of total glomeruli showing segmental sclerosis	0.59
	EXTRA 5	% of total glomeruli showing fibrous crescent	0.34
	Adhesion	% of total glomeruli showing adhesion	0.26
	SGS or Ad	% of total glomeruli showing segmental GS or adhesion	0.6
	SGS or Ad or FibCr	% of total glomeruli showing segmental GS or adhesion or fibrous crescent	0.57
	FibCr or Ad	% of total glomeruli showing adhesion or fibrous crescent	0.41
	GS or SGS or Ad or FibCr	% of total glomeruli showing segmental GS or adhesion or fibrous crescent	0.84
	GS or SGS or FibCr	% of total glomeruli showing global sclerosis or segmental GS or adhesion or fibrous crescent	0.86

18

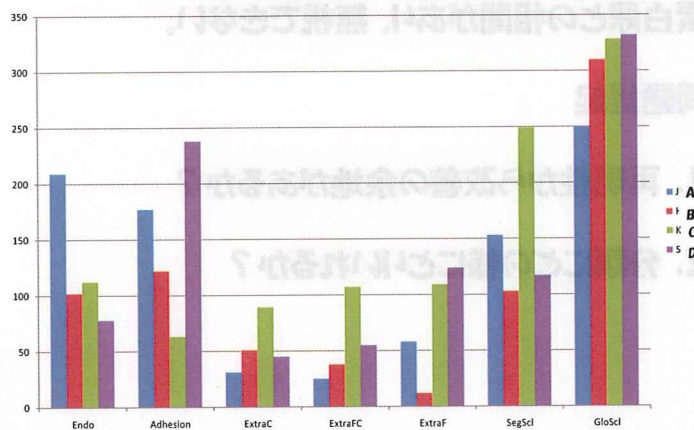


## 慢性病変に癒着を加えた場合



19

## 慢性病変に癒着を加えない場合



20

## IgA腎症の進行と関連する糸球体病変

### 【急性病変】

- ・ 細胞性半月体 *cellular crescent*
- ・ 線維細胞性半月体 *fibrocellular crescent*

### 【慢性病変】

- ・ 全節性硬化(球状硬化) *global sclerosis*
- ・ 線維性半月体 *fibrous crescent*
- ・ 分節性硬化・硝子化 *segmental sclerosis and hyalinosis*  
(+癒着)

21



## 課題に対する解決策(案)

組織学的重症度分類において慢性病変は、全節性硬化、分節性硬化、線維性半月体の他に、癒着をいれて、それらのどれか (or) で評価することが望ましい。

22

## 結論

1. 日本の病理班のチームの實力は世界水準である(規範ができた)。
2. 組織学的重症度分類は、再現性の高い分類である。
3. 癒着病変を取り入れる方向に改訂したい。

23

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

急速進行性腎炎分科会分担研究報告書

分担責任者

山縣 邦弘 筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御医学専攻腎臓病態  
医学 教授

分担研究者

榎野 博史 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科  
学 教授

研究協力者

有村 義宏 杏林大学第一内科 教授  
武曾 恵理 財) 田附興風会医学研究所北野病院腎臓内科 部長  
新田 孝作 東京女子医科大学第四内科 教授  
和田 隆志 金沢大学医薬保健研究域医学系血液情報統御学 教授  
田熊 淑男 仙台社会保険病院 院長  
小林 正貴 東京医科大学茨城医療センター腎臓内科 教授  
堀越 哲 順天堂大学大学院医学研究科腎臓内科学 准教授  
細谷 龍男 東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 教授  
川村 哲也 東京慈恵会医科大学附属第三病院腎臓・高血圧内科 准教授  
湯澤 由紀夫 名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科 特命教授  
渡辺 毅 福島県立医科大学医学部内科学第三講座 教授  
斉藤 喬雄 福岡大学医学部腎臓・膠原病内科 教授  
藤元 昭一 宮崎大学第一内科 准教授  
平和 伸仁 横浜市立大学附属市民総合医療センター血液浄化療法部・腎臓  
内科 准教授  
木村 健二郎 聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科 教授  
湯村 和子 自治医科大学腎臓内科 教授  
伊藤 孝史 島根大学腎臓内科 講師

共同研究者

筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系腎臓内科：臼井丈一、打田健介、佐藤ちひろ、永井恵、野口和之、甲斐平康、森戸直記、斎藤知栄、楊景堯、鶴岡秀一  
同社会医学系疫学：高橋秀人  
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学：佐田憲映、松本佳則、杉山晃一

## 研究要旨

厚生労働省「進行性腎障害研究班」急速進行性腎炎分科会では、急速進行性糸球体腎炎（以下 RPGN）の実態把握、診療指針作成を目的として、平成 8 年度より RPGN 症例の全国多施設アンケート調査を実施してきた。平成 12 年度時点でのアンケート調査の結果（登録症例 715 例）を踏まえ RPGN の診療指針を作成した（平成 13 年度公表）。平成 18 年度調査時点での登録症例は 1773 例に達し、RPGN 発症数・原因疾患内訳、RPGN 診療内容、腎予後・生命予後等の経時的変化を把握することが可能であり、この診療指針公表前後の比較検討から診療指針の効果の検証を試みる。同時に、前向き観察研究を用いた RPGN の診療指針の検証にも取り組んでいる。また、慢性期の維持療法の確立を目指し、RPGN の代表疾患であり、近年再発率の増加が確認されている MPO-ANCA 関連血管炎の再発抑制への免疫抑制薬ミゾリビンの有効性検討の前向き試験を実施している。

### A. 研究目的

平成 18 年度調査時点での全国アンケート登録症例は 1773 例に達し、RPGN 発症数・原因疾患内訳、RPGN 診療内容、腎予後・生命予後等の経時的変化を把握することが可能であり、①この診療指針公表前後の比較検討から診療指針の効果の検証を試みる。その変遷を確認することで RPGN の診療指針改訂版の作成を行う。同時に、②前向き観察研究を用いた RPGN の診療指針の検証にも取り組んでいる。また、RPGN の代表疾患である MPO-ANCA 関連血管炎の維持療法の確立を目標として、③ミゾリビンの前向き研究を実施する。

### B. 研究方法

①全国の主要腎疾患診療施設へのアンケート調査により平成元年以降の RPGN 症例の実態調査を行い、データベース化し、我が国の RPGN 症例の病型、臨床症状、検査所見、治療内容、

予後を検討した。現在までに集積された我が国の RPGN 症例 1772 例について、1989 年から 1997 年までの RPGN の診療ガイド公表前を A 群、1999 年～2001 年までの RPGN の全国症例調査を開始し、実態調査から診療ガイドの原案を公表するまでを B 群、2002 年の診療ガイド公表後を C 群として検討した。

②二つの前向き観察研究による検証を行う。一つは、厚生労働省他研究班（尾崎承一班長）で実施され、すでに観察が終了している MPO-ANCA 関連血管炎診療の前向き観察研究「ANCA 関連血管炎のわが国における治療法の確立のための多施設共同前向き臨床研究（JMAAV）」の解析を合同で実施している。このプロトコールでは RPGN 型には RPGN の診療指針に基づく治療が採用されており、前向きデータによる診療指針の検証が可能である。もう一つは、日本腎臓病レジストリー（JKDR）を用いた前向き観察研究「急速進行性糸球体腎炎レ

ジストリーの作成、発症率および予後に関する観察研究（前向きコホートスタディー：JRPGN-CS）」を開始した。

③本分科会研究協力者の所属施設を中心に全国 19 施設にて多施設前向き研究を行い、ミゾリビンの MPO-ANCA 関連血管炎の寛解維持療法への有効性、安全性および血中濃度の関連性の群間比較（投与群、非投与群）により検証を実施している（UMIN000000708）。目標症例数は 126 例（投与群 63 例、非投与群 63 例）で設定している。登録期間は平成 19 年 1 月～平成 22 年 10 月である。

（研究の倫理面への配慮）

尚、本全国アンケート調査に当たっては、「疫学研究に関する倫理指針」に則り、筑波大学医の倫理委員会（平成 15 年 9 月 29 日付け通知番号 6 号）により承認を受けた。

「急速進行性糸球体腎炎レジストリーの作成、発症率および予後に関する観察研究（前向きコホートスタディー：JRPGN-CS）」に関しては、筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会（平成 21 年 8 月 28 日付け）により承認を受けた。

ミゾリビン前向き研究に当たっては、各研究協力施設において臨床研究に関する倫理委員会の承認を受けた。

## C. 結果

①解析結果は、A nationwide survey of RPGN in Japan: etiology, prognosis and treatment diversity.

*Clin Exp Nephrol* 2009; 13; 633-650 として公表した。診療指針公表前後での治療法と予後の変化は明らかであり、解析の要旨として、RPGN 全体の生命予後・腎予後は近年改善傾向にあること、一方で再発・再燃症例は増加していることが挙げられた。以下、本結果を基にした診療指針の改訂版を記す。

## RPGN の診断指針平成 21 年度改訂版 (案)

RPGN の予後改善のためには腎機能障害の軽度な早期に RPGN を疑い、腎生検を含めた病型診断および治療が可能な腎疾患専門医療機関にすみやかに紹介することが重要である。このような趣旨から、「早期発見のための RPGN 診断指針」および「RPGN 確定診断指針」を作成した。

・RPGN の診療のためには、炎症所見を伴い、血タンパク尿と、わずかな腎機能の低下があれば、即座に腎疾患専門医療機関へ紹介すべきである。

・RPGN の自覚症状としては、倦怠感(73.6%)。食欲不振(60.2%)、発熱(51.2%)などで、特異的な症状はない。高齢者など全く自覚症状を欠く症例も散見される。

・ごく早期の RPGN を発見するには腎機能が正常範囲であっても、あらたな腎炎性検尿異常が出現し、明らかに感染症とは異なる炎症所見を伴う場合、あるいは炎症所見が陰性であっても慢性糸球体腎炎による腎機能低下に比べ、腎機能悪化速度が明らかに速い場合や高度の貧血を伴う場合な