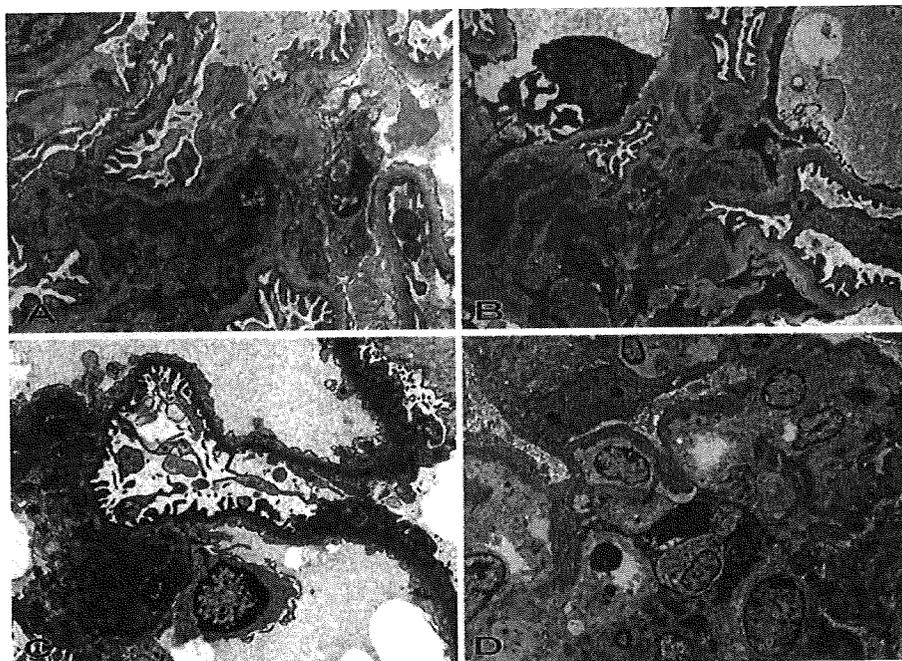


**Fig. 5** Electron dense deposits in C1q nephropathy in our cases. (a) Mesangial dense deposits were detected in the group with light microscopy findings indicating minimal-change disease ( $\times 3,000$ ). (b) Electron dense deposits were noted in mesangial areas in the group with light microscopy findings indicating mesangial proliferative glomerulonephritis ( $\times 3,000$ ). (c) Mesangial and segmental subepithelial deposits were evident in the group with light microscopy findings indicating focal segmental membranous glomerulonephritis ( $\times 2,000$ ). (d) Mesangial and subendothelial deposits were seen in the group with light microscopy findings indicating membranoproliferative glomerulonephritis-like glomerulonephritis ( $\times 1,200$ )



order to avoid diagnostic confusion with lupus nephritis and other established immune complex-mediated GN. It may be meaningful to clarify whether these two variants and five subgroups are separate diseases with similar mesangial C1q deposition, or represent a spectrum of one disease with the same etiology and pathogenesis. At this point, it is very important to determine whether the classical pathway is really activated or not in each subgroup. Indeed, more than 70% cases lacked the deposition of C4 in our cases. In addition, the deposition of C3 could not be detected in five cases (11.6%) in immunofluorescence study. Recently, immunostaining for C4d has been known as the sensitive and reliable technique to detect activation of classical pathway in tissue specimens. C5b-9 is the final component of complement pathway, and immunostaining for C5b-9 is useful to detect the attainment to the final step of complement cascade in tissue sections. In addition to routine examination of IgG, IgM, IgA, C1q, C3 and C4 in immunofluorescence study, staining for C4d and C5b-9 may be helpful to clarify the involvement of the classical pathway of complement in the pathogenesis of C1q nephropathy. Moreover, our C1q nephropathy cases included MCD, FSGS, proliferative GN, MN and MPGN subgroups. Interestingly, 7.2% of MCD, 6.1% of FSGS, 11.9% of non-IgA and non-lupus proliferative GN, 17.2% of MN and 22.6% of MPGN showed non-predominant C1q deposition, respectively. The comparison among the cases with C1q (-), non-predominant C1q (+) and predominant C1q (+) is important in each subgroup to clarify the role of

predominant C1q deposition in clinicopathologic characteristics in C1q nephropathy.

#### Problems of establishing a disease entity for C1q nephropathy

The considerable current problems concerning C1q nephropathy are as follows:

- (1) The etiology and pathogenesis of intraglomerular deposition of C1q has not been elucidated. C1q deposition in the glomeruli may be associated with the activation of classical pathway, mediated by the immune complexes, C1q affinity protein or through C1q receptors. However, the evidence of activation of the classical pathway is still uncertain, particular in MCD/FSGS variant. There is the other possibility that C1q deposition is nonspecific and related to glomerular proteinuria. To examine the activation of classical complement pathway, immunostaining for C4d and C5b-9 may be important in addition to routine immunofluorescence for IgG, IgM, IgA, C1q, C3 and C4. Furthermore, we thought that accumulating evidence of a secondary form of C1q nephropathy, such as virus infection-associated C1q nephropathy, might be helpful for clarification of etiology and pathogenesis of C1q nephropathy.
- (2) At present, the clinical usefulness of diagnosing C1q nephropathy has not been established, although

**Table 1** Clinical and Pathological characterization of C1q Nephropathy in published cases

References	n	Pathology	IF findings % of positive cases (mean intensity)						EDD % of positive cases			
			IgG	IgM	IgA	C1q	C3	C4	mes.	subend.	subepi.	
<b>Original articles</b>												
Jennette et al [2]	15	MCD (2)										
	1.86%	M hypercellularity (3)	100%(2.2)	100%(1.5)	60%(1.1)	100%(3.6)	100%(2.0)	trace	100%	20%	13%	
		Focal or diffuse PGN (8)										
Jones et al [11]	5	M hypercellularity (5)	100%(2.67)	100%(2.0)	100%(2.17)	100%(1.67)	100%(2.5)	100%(1.17)	100%	66.7%	16.7%	
Iskander et al [13]	15	MCD (8)	100%(1.88)	100%(1.44)	100%(0.94)	100%(3.0)	100%(1.38)	ND	100%	0%	0%	
	16.5%	FGS (4)	100%(1.75)	100%(1.38)	100%(1.50)	100%(2.75)	75%(2.67)	ND	100%	25%	0%	
		PGN+FGS (3)	100%(2.33)	100%(1.0)	100%(1.83)	100%(2.0)	100%(1.0)	ND	100%	0%	0%	
Davenport et al [10]	4	MPGN (1)	100%(2.0)	100%(2.0)	0%	100%(4.0)	100%(2.0)	ND	0%	100%	100%	
		PGN (2)	50%(2.0)	100%(2.0)	50%(2.0)	100%(4.0)	50%(2.0)	ND	50%	100%	0%	
		MN (1)	0%(0)	100%(1.0)	0%	100%(4.0)	0%	ND	ND	ND	ND	
Markowitz et al [14]	19	MCD (2)										
	0.21%	FSGS (17)	100%(1.39)	84.2%(1.06)	31.6%(0.83)	100%(2.05)	52.6%(1.2)	ND	100%	10.5%	0%	
Sharman et al [12]	9	Crescentic GN (1)	100%(ND)	100%(ND)	0%	100%(ND)	100%(ND)	ND	100%	100%	100%	
		Focal or diffuse PGN (5)	100%(ND)	100%(ND)	100%(ND)	100%(ND)	80%(ND)	ND	100%	100%	20%	
		MN + PGN (3)	100%(ND)	66.7%(ND)	100%(ND)	100%(ND)	100%(ND)	ND	100%	100%	66.7%	
Lau et al [15]	20	MCD (6)	100%(1.92)	66.7%(1.5)	66.7%(1.5)	100%(2.5)	50%(1.67)	ND	83.3%	0%	0%	
	6.27%	FSGS (8)	87.5%(2.14)	100%(2.0)	62.5%(1.4)	100%(2.75)	87.5%(2.57)	ND	100%	0%	0%	
		Global sclerosis (3)	100%(2.33)	66.7%(4.0)	100%(2.0)	100%(2.67)	100%(3.33)	ND	66.7%	33.3%	0%	
		PGN (3)	100%(2.0)	66.7%(2.0)	100%(1.67)	100%(2.67)	100%(2.67)	ND	100%	0%	0%	
Levart et al [16]	12	MCD (4)	75%(1.67)	100%(1.5)	50%(1.0)	100%(3.25)	100%(2.0)	50%(1.0)	75%	0%	0%	
	9.16%	FSGS (6)	83.3%(2.4)	100%(2.33)	66.7%(1.5)	100%(2.67)	83.3%(1.6)	50%(1.67)	83.3%	50%	33.3%	
		Focal PGN (2)	50%(3.0)	100%(2.0)	50%(2.0)	100%(3.5)	100%(2.0)	50%(2.0)	50%	50%		
Nishida et al [17]	4	MPGN (3)	66.7%(ND)	33.3%(ND)	0%	100%(ND)	ND	ND	100%	100%	0%	
	2.07%	Focal PGN (1)	100%(ND)	0%	0%	100%(ND)	ND	ND	100%	0%	0%	
Fukuma et al [18]	30	MCD (22)	68.2%(1.13)	13.6%(1.0)	ND	100%(1.9)	50%(1.0)	ND	100%(1.24)	4.5%(1.0)	4.5%(1.0)	
	1.40%	FSGS (2)	0%(0)	100%(1.0)	ND	100%(2.0)	50%(1.0)	ND	100%(1.0)	50%(1.0)	50%(1.0)	
		PGN (6)	83.3%(1.4)	0%(0)	ND	100%(2.17)	50%(1.33)	ND	100%(1.67)	33.3%(1.0)	33.3%(1.0)	
Hisano et al [19]	61	MCD(46)	60.9%(2.04)	13%(1.17)	0%	100%(2.87)	52.2%(2.0)	ND	100%(1.22)	4.3%(1.0)	4.3%(1.0)	
		FSGS(8)	50%(2.0)	50%(1.0)	0%	100%(2.88)	62.5%(2.0)	ND	100%(1.5)	0%	12.5%(1.0)	
		PGN(7)	85.7%(2.33)	0%	0%	100%(3.0)	57.1%(2.25)	ND	100%(1.57)	42.9%(1.0)	28.6%(1.0)	
Kari et al [20]	2	M hypercellularity	100%(ND)	100%(ND)	100%(ND)	100%(ND)	100%(ND)	100%(ND)	100%	100%	0%	
<b>Case reports</b>												
Kuwano et al [21]	1	M hypercellularity	2	1	0.5	3	0	1	+			
Imai et al [22]	1	PGN+ cell infiltration	2	1	1	3	2	ND				
Shappell et al [23]	1	FSGS	2-3	1	2	2-3	1	0	+			
Sato et al [24]	1	Diffuse PGN	0	0	0	+		0	+			
Srivastava et al [25]	1	Crescentic GN	1	2	0	3	3	1	+		+	
Isaac et al [26]	1	M hypercellularity	0	0	0	2	0	ND	+			
			0	0	0	1	0	ND				
Sardani et al [27]	1	M hypercellularity	1-2	0	0	1-2	0	0	+			
Hashimoto et al [28]	1	M hypercellularity	0.5-1	0.5-1	0	3	0.5-1	0.5-1	+			
Krinsky et al [29]	1	FSGS	0	0	0	2	0	ND	+			
Roberti et al [30]	1	FSGS with deposits	3	1	1	4	2	ND	+	+	+	
Hanevold et al [31]	1	FSGS	1-2	0	0	2	0	ND	+			
			ND	ND	ND	2	ND	ND				
Lim et al [32]	1	MCD	1	ND	ND	2	ND	ND	+			
Bitzan et al [33]	1	FSGS	0	1	0	1	0	ND	+			

Table 1 continued

References	Clinical findings							
	Age (mean)	Proteinuria	NS	Hematuria	Steroid	Remission	Outcome	Other features
<b>Original articles</b>								
Jennette et al [2]	14-27 (17.8)	15 (100%)	10 (67%)	6 (40%)	9	0	Decline RF (1)	
Jones et al [11]	19-38 (27.2)	4 (80%)	2 (40%)	4 (80%)	2	0	Decline RF (1)	
Iskander et al [13]	2-16 (9.1)	15 (100%)	10 (67%)	5 (33%)	9	3	ESRD (2)	
Davenport et al [10]		4 (100%)	4 (100%)	2 (50%)	1	4		
Markowitz et al [14]	3-42 (24.2)	15 (79%)*	9 (50%)	4 (22.2%)	11	C (1) P (6)	Decline RF (2) ESRD (2)	
Sharman et al [12]	15-65 (30)	9 (100%)	3 (33%)	8 (89%)	4		Died (1) ESRD (1)	Seronegative lupus GN
Lau et al [15]	2-16 (11.2)	14 (70%)*	8 (40%)	4 (20%) <sup>b</sup>	7		ESRD (4)	
Levart et al [16]	4-16 (10.2)	12 (100%)	8 (67%)	3 (25%)	8	C (4) P (1)	ESRD (2)	
Nishida et al [17]	7-17 (12.5)	4 (100%)	0		0		Good course	
Fukuma et al [18]	3-15 (10.5)	30 (100%)	6 (20%)	17 (57%)	16		ESRD (2) Frequent relapse (8) Normal (11)	
Hisano et al [19]	1-67 (19.6)	60 (98.4%)	25 (41%)	26 (42.6%)	34		ESRD (3) Frequent relapse NS (13/25)	
Kari et al [20]	14-22M (18M)	2 (100%)	2 (100%)		2	P (2)		Sibling
<b>Case reports</b>								
Kuwano et al [21]	1M	1	1	0	1			Congenital NS
Imai et al [22]	35	1	1	1	1	C		
Shappell et al [23]	16	1	1	1	1		Frequent relapse	
Sato et al [24]	42	1	0	1	0		ESRD	
Srivastava et al [25]	3	1		1	1		Decline RF	BK virus infection
Isaac et al [26]	42	0	0					
	2 month later							
Sardani et al [27]	4	1	0	0	0			Barter syndrome
Hashimoto et al [28]	21	1	1	1	1	C		
Krinsky et al [29]	18	1					Impaired RF	
Roberti et al [30]	6	1	1	1	1	C		Chromosome 13 deletion, Retinoblastom
Hanevold et al [31]	9	1			0		Decline RF	Gitelman syndrome
	2 years later							
Lim et al [32]	3	1	1	0				Dent's disease, EB virus infection
Bitzan et al [33]	13	1	1	0	1			

*IF* Immunofluorescence, *EDD* electron dense deposit, *mes.* mesangial, *subend.* subendothelial, *subepi.* subepithelial, *NS* nephrotic syndrome, *MCD* minimal change disease, *M* hypercellularity, mesangial hypercellularity, *PGN* proliferative glomerulonephritis, *FGS* focal glomerular sclerosis, *MPGN* membranoproliferative glomerulonephritis, *MN* membranous nephropathy, *FSGS* focal segmental glomerular sclerosis, *Remission C* complete remission, *Remission P* partial remission, *RF* renal function, *ESRD* end-stage renal disease

MCD/FSGS variants of C1q nephropathy commonly exhibit a poor response to treatment, frequent recurrence, and poor prognosis. Especially the comparison between the cases with C1q (-), non-predominant C1q (+) and predominant C1q (+) is important in each subgroup to clarify the role of predominant C1q deposition in clinicopathologic characteristics in C1q nephropathy.

- (3) Diagnosis of C1q nephropathy is defined morphologically by the presence of dominant or co-predominant C1q deposition in the glomerular mesangium. The histopathological definition may encompass a broad range of diseases or disease groups, and cannot exclude cases where C1q nephropathy overlaps with other glomerular diseases. C1q deposition is evident in the glomeruli in many types of GN. Thus, C1q nephropathy should be diagnosed after exclusion of various types of immune complex-mediated GN. Atypical cases of immune complex-mediated GN are present and cannot be excluded completely from C1q nephropathy. All the above-mentioned problems are included in the definition criteria by histopathology. In addition to the pathological findings, clinical and laboratory findings associated with C1q nephropathy should be defined as a support to make a diagnosis of C1q nephropathy.
- (4) Some laboratories do not perform C1q staining as a part of their routine work of immunopathologic analysis for renal biopsies. C1q nephropathy is a rare disease and is not widely recognized as an independent disease. Accumulation of the cases was limited, and analysis of their clinicopathological findings is insufficient. Large series of studies in multiple centers need to be performed using the same protocol for immunopathologic technique and assessment of clinical parameters. Large numbers of cases should be accumulated and the clinicopathological characterizations should be analyzed in not only cohort, but also prospective studies.

### Conclusion

Jennette and Hipp first proposed the concept of C1q nephropathy in 1985. Following that, additional cases of C1q nephropathy have accumulated. However, no reports have been published focusing on crucial questions concerning C1q nephropathy, and it remains a confused and a controversial disease. Many uncertain points remain to be solved before the establishment of C1q nephropathy as an independent disease entity. On the other hand, IgA nephropathy, which is defined by similar histopathologic

criteria to C1q nephropathy, has attained widespread recognition as an independent disease entity, suggesting the same may be possible for C1q nephropathy. It is hoped that in the future, the examination of more cases will elucidate the etiology and pathogenesis of C1q deposition, clinicopathological characteristics, immunological evidence, and management and prognosis, and that C1q nephropathy will be established as an independent, widely recognized disease entity.

### References

1. Jennette JC, Hipp CG. Immunohistopathologic evaluation of C1q in 800 renal biopsy specimens. *Am J Clin Pathol.* 1985;83:415–20.
2. Jennette JC, Hipp CG. C1q nephropathy: a distinct pathologic entity usually causing nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis.* 1985;6:103–10.
3. Proding WM, Würzner R, Stoiber H, Dierich MP. Complement. In: Paul WE, editor. *Fundamental immunology.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2003. p. 1077–103.
4. Walport MJ, Lachmann PJ. Complement. In: Lachmann PJ, Peters SK, Rosen FS, Walport MJ, editors. *Clinical aspects of immunology.* 5th ed. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1993. p. 347–70.
5. Berger SP, Roos A, Daha MR. Complement and the kidney: what the nephrologists needs to know in 2006? *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:2613–9.
6. Brown KM, Sachs SH, Sheerin NS. Mechanisms of disease: the complement system in renal injury—New ways of looking at an old foe. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007;3:277–86.
7. Kishore U, Gaboriaud C, Waters P, Shrive AK, Greenhough TJ, Reid KBM, et al. C1q and tumor necrosis factor superfamily: modularity and versatility. *Trends Immunol.* 2004;25:551–61.
8. Eggleton P, Tenner AJ, Reid KB. C1q receptors. *Clin Exp Immunol.* 2000;120:406–12.
9. van den Dobbelen ME, van der Woude FJ, Schroeijers WE, Klar-Mohamad N, van Es LA, Daha MR. Both IgG- and C1q-receptors play a role in the enhanced binding of IgG complexes to human mesangial cells. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:573–81.
10. Davenport A, Maciver AG, Mackenzie JC. C1q nephropathy: do C1q deposits have any prognostic significance in the nephrotic syndrome? *Nephrol Dial Transplant.* 1992;7:391–6.
11. Jones E, Magil A. Nonsystemic mesangiopathic glomerulonephritis with “full house” immunofluorescence. Pathological and clinical observation in five patients. *Am J Clin Pathol.* 1982;78:29–34.
12. Sharman A, Furness P, Feehally J. Distinguishing C1q nephropathy from lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:1420–6.
13. Iskandar SS, Browning MC, Lorentz WB. C1q Nephropathy: a pediatric clinicopathologic study. *Am J Kidney Dis.* 1991;18:459–65.
14. Markowitz GS, Shwimmer JA, Stokes MB, Nasr S, Seigle RL, Valeri AM, et al. C1q nephropathy: a variant of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2003;64:1232–40.
15. Lau KK, Gaber LW, Santos NMD, Wyatt RJ. C1q nephropathy: features at presentation and outcome. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:744–9.
16. Levart TK, Kenda RB, Cavic MA, Ferluga D, Hvala A, Vizjak A. C1q nephropathy in children. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:1756–61.

17. Nishida M, Kawakatsu H, Okumura Y, Hamaoka K. C1q nephropathy with asymptomatic urine abnormalities. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:1669–70.
18. Fukuma Y, Hisano S, Segawa Y, Niimi K, Tsuru N, Kaku Y, et al. Clinicopathologic correlation of C1q nephropathy in children. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:412–8.
19. Hisano S, Fukuma Y, Segawa Y, Niimi K, Kaku Y, Hatae K, Saitoh T, Takeshita M, Iwasaki H. Clinicopathologic Correlation and Outcome of C1q Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1637–43.
20. Kari JA, Jalalah SM. C1q nephropathy in two young sisters. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:487–90.
21. Kuwano M, Ito Y, Amamoto Y, Aida K. A case of congenital nephrotic syndrome associated with positive C1q immunofluorescence. *Pediatr Nephrol.* 1993;7:452–4.
22. Imai H, Yasuda T, Satoh K, Miura AB, Sugawara T, Nakamoto Y. Pan-nephritis (glomerulonephritis, arteriolitis, and tubulointerstitial nephritis) associated with predominant mesangial C1q deposition and hypocomplementemia: a variant type of C1q nephropathy? *Am J Kidney Dis.* 1996;27:583–7.
23. Shappell SB, Myrthil G, Fogo A. An adolescent with relapsing nephrotic syndrome: minimal-change disease versus focal-segmental glomerulosclerosis versus C1q nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 1997;29:966–70.
24. Sato K, Kudo K, Sakurada T, Yuda F, Sato H, Saito T. Case of glomerular nephritis with C1q uniquely deposited in the mesangial region. *Nippon Naika Gakkai Zasshi.* 1999;88:1518–20.
25. Srivastava T, Chadha V, Taboada EM, Alon US. C1q nephropathy presenting as rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2000;14:976–9.
26. Isaac J, Shihab FS. De novo C1q nephropathy in the renal allograft of a kidney pancreas transplant recipient: BK virus-induced nephropathy? *Nephron.* 2002;92:431–6.
27. Sardani Y, Qin K, Haas M, Aronson AJ, Rosenfield RL. Bartter syndrome complicated by immune complex nephropathy. Case report and literature review. *Pediatr Nephrol.* 2003;18:913–8.
28. Hashimoto S, Ogawa Y, Ishida T, Mochizuki T, Koike T, Sato H, et al. Steroid-sensitive nephrotic syndrome associated with positive C1q immunofluorescence. *Clin Exp Nephrol.* 2004;8:266–9.
29. Krinsky CS, Harris A. An 18-year-old woman with proteinuria and renal insufficiency. C1q nephropathy. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130:e53–5.
30. Roberti I, Sachdev S, Aronsky A, Kim DU. C1q nephropathy in a child with a chromosome 13 deletion. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:737–9.
31. Hanevold C, Mian A, Dalton R. C1q nephropathy in association with Gitelman syndrome: a case report. *Pediatr Nephrol.* 2006;21:1904–8.
32. Lim IS, Yun KW, Moon KC, Cheong HI. Proteinuria in a boy with infectious mononucleosis, C1q nephropathy, and Dent's disease. *J Korean Med Sci.* 2007;22:928–31.
33. Bitzan M, Ouahed JD, Krishnamoorthy P, Bernard C. Rituximab treatment of collapsing C1q glomerulopathy: clinical and histopathological evolution. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:1355–61.
34. Hisano S, Matsushita M, Fujita T, Uesugi N, Iwasaki H. Activation of the lectin complement pathway in C1q nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:256A. (Abstract).
35. Lu JH, Teh BK, Wang L, Wang YN, Tan YS, Lai MC, et al. The classical and regulatory functions of C1q in immunity and autoimmunity. *Cell Mol Immunol.* 2008;5:9–21.
36. Trendelenburg M. Antibodies against C1q in patients with systemic lupus erythematosus. *Springer Semin Immunopathol.* 2005;27:276–85.
37. Fliernan R, Daha MR. Pathogenic role of anti-C1q autoantibodies in the development of lupus nephritis—a hypothesis. *Mol Immunol.* 2007;44:133–8.
38. Churg J, Bernstein J, Glassock RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. In: Churg J, Bernstein J, Glassock RJ, editors. *Renal disease: classification and atlas of glomerular disease.* New York: Igaku-Shoin Medical Publishers Inc; 1995. p. 45–65.
39. Andresdottir MB, Assmann KJ, Hilbrands LB, Wetzels JF. Type I Membranoproliferative glomerulonephritis in a renal allograft: a recurrence induced by a cytomegalovirus infection? *Am J Kidney Dis.* 2000;35:E6.
40. Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: clinical, immunopathogenic and therapeutic considerations. *Kidney Int.* 1990;37:663–76.
41. Bhimma R, Coovadia HM. Hepatitis B virus-associated nephropathy. *Am J Nephrol.* 2004;24:198–211.
42. Lai AS, Lai KN. Viral nephropathy. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006;2:254–62.
43. Alpers CE, Kowalewska J. Emerging paradigms in the renal pathology of viral diseases. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(Suppl 1):S6–12.
44. Yamabe H. Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. *Nippon Rinsho.* 2004;62(Suppl 7):550–3.
45. Johnson RJ, Willson R, Yamabe H, Couser W, Alpers CE, Wener MH, et al. Renal manifestations of hepatitis C virus infection. *Kidney Int.* 1994;46:1255–63.
46. Haas M, Kaul S, Eustace JA. HIV-associated immune complex glomerulonephritis with “lupus-like” features: a clinicopathologic study of 14 cases. *Kidney Int.* 2005;67:1381–90.
47. Obana M, Nakanishi K, Sako M, Yata N, Nozu K, Tanaka R, et al. Segmental membranous glomerulonephritis in children: comparison with global membranous glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:723–9.

特集：腎病理の進歩

## 腎病理診断標準化への取り組み

城 謙輔\*<sup>1</sup> 田口 尚\*<sup>2</sup>

### はじめに

慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) が新しい国民病として注目されている。CKD は“自覚なしの静かな病気”のため、ときに末期腎不全として発見されることもある。さらに、その経過において心血管系疾患、脳卒中など致命的な疾病を準備しているため、その対策は、CKD の早期発見、早期の適正治療と言える。そして、腎生検病理は、腎疾患の診断のみならず、その治療方針、予後の予測、治療効果について重要な情報を提供し、腎疾患治療の標準化に寄与する使命が求められている。しかしこれまで、腎病理診断法が十分に統一されているとは言い難く、腎病理診断のデータベースの蓄積法も一定した基準ができていなかった。さらに診療の現場においては、腎生検から得る情報の価値や評価が必ずしも十分認識されているとは言えず、腎生検病理を考慮した腎疾患治療の普及が望まれている<sup>1)</sup>。

一方、わが国では腎病理医が不足しており、ルーチンの腎病理診断は、腎生検診断の経験の少ない一般病理医あるいは腎生検を行っている臨床医が自ら診断している施設が稀ではない。アンケート調査では、腎病理診断の結果について、臨床経過や臨床診断と合わないという意見や、分類不能や境界領域のものについては曖昧なまま放置されてしまうことがしばしばあるという意見が少なくなかった<sup>2)</sup>。

これらの問題を解決する第一歩は、腎病理診断の手法を標準化し、その診断基準や組織診断名の定義を明らかにすることである。2002 年に日本腎臓学会に腎病理診断標準化委員会が設立されて以来、腎疾患治療に役立つ腎病理診断法の開発を目指して、「腎生検病理診断標準化への指針」<sup>2)</sup> が 2005 年に発刊され、用語の定義や腎生検病理診断法が

紹介されている。また、2007 年の日本腎臓学会設立 50 周年を記念して、「腎臓学用語集 (第 2 版)」<sup>3)</sup> が刊行され、腎病理診断における用語の統一が図られ、腎病理診断の標準化に寄与している。さらに、わが国の腎生検病理診断に関する統計白書の作成を目指して、日本腎臓学会は日本腎生検レジストリー (Japan Renal Biopsy Registry: J-RBR) を企画し、活動を開始した。これにより、全国縦断的に多くの腎生検病理診断が登録され、臨床病理所見が収集されている。このデータベースを基盤として、腎生検病理診断からみた腎疾患の疫学調査が行われ、社会的見地からの取り組みが可能となった。今後、腎疾患に関する組織分類の国際化に伴い、その視点でわが国の腎病理診断の標準化を進めていく必要がある。

本稿では、国内、国外におけるこれらの腎病理診断標準化に関連した取り組みを紹介する。

### 腎病理診断標準化がなぜ必要か

腎病理診断も形態学の分野の一つである。人間の目に映るさまざまな形態から主要な情報を引き出し、それを言葉で表現することにより種々の病変を記載し、それらを根拠に最終的な病理診断を導き出す。これらの過程がすべて、個々の診断医の認識や判断に依存する点で、生化学的・生理的検査のデータが客観的に検査機器から排出される場合とは異なる。また、病理診断においては、主診断のみならず、腎生検時の患者の病態を説明する形態的根拠も求められている。病理診断の標準化は、病理診断に至る過程に客観性と再現性を持たせるために必要な作業である。その標準化が実現すれば、標準化された病理情報から、種々の病変の臨床的意味に関して臨床情報と病理情報との相関に関するエビデンスを出すことを可能とし、それらの成果からエビデンスに基づいた各種疾患別組織分類も作り出すことができる。そしてこの組織分類は、腎疾患の適正治療の標

#### Efforts for standardized pathological diagnosis of renal biopsy

\*<sup>1</sup> 国立病院機構千葉東病院 臨床研究センター腎病理研究部

\*<sup>2</sup> 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 病態病理学

表 1 日本腎臓学会腎病理診断標準化委員会による腎病理診断分類(2007)

臨床診断	病理組織診断 1(病因分類)	病理組織診断 2(病型分類)
急性腎炎症候群	原発性糸球体疾患	微小糸球体変化
急速進行性腎炎症候群	IgA 腎症	巣状分節性糸球体硬化症
反復性または持続性血尿	紫斑病性腎炎	膜性腎症
慢性腎炎症候群	ループス腎炎	メサンギウム増殖性糸球体腎炎
ネフローゼ症候群	MPO-ANCA 陽性腎炎	管内増殖性糸球体腎炎
代謝性疾患に伴う腎障害	PR3-ANCA 陽性腎炎	膜性増殖性糸球体腎炎(I型, III型)
膠原病・血管炎に伴う腎障害	抗 GBM 抗体型腎炎	Dense Deposit Disease
高血圧に伴う腎障害	高血圧性腎硬化症	半月体形成性壊死性糸球体腎炎
遺伝性腎疾患	血栓性微小血管症	硬化性糸球体腎炎(糸球体疾患関連)
急性腎不全	糖尿病性腎症	腎硬化症(動脈硬化関連)
腎移植	アミロイド腎症	急性間質性腎疾患
薬剤性腎障害	アルポート症候群	慢性間質性腎疾患
その他(備考入力)	菲薄基底膜病	移植腎
	感染症関連腎症	急性尿細管壊死
	移植腎	その他(備考入力)
	その他(備考入力)	

準化に重要な役割を果たすものと思われる。一方、腎生検の主診断の標準化は、不透明な記述の病理診断を回避し、腎生検にて証明された各種腎疾患について、年齢別頻度分布や、国内での地域別あるいは国際間での頻度の比較を可能とする<sup>4)</sup>。そして、腎疾患に関する疫学的調査に資料を提供する。

## 腎病理診断標準化の実際

### 1. 主診断の標準化

日本腎臓学会腎生検診断標準化委員会では、J-RBRを行うにあたり、主診断の分類法を考案した。1症例につき、臨床診断、そして、腎病理診断を病因分類と病型分類に分け、この3つの基準により分類することを提唱している(表1)<sup>5)</sup>。

臨床診断はWHOの臨床症候群の5型(急性腎炎症候群、急速進行性腎炎症候群、反復性または持続性血尿、慢性腎炎症候群、ネフローゼ症候群)を必須の基本型とし、それに追加項目を8項目(代謝性疾患に伴う腎障害、膠原病・血管炎に伴う腎障害、高血圧に伴う腎障害、遺伝性腎疾患、急性腎不全、腎移植、薬剤性腎障害、その他(備考入力))を加え、重複選択を可能としている。

病理診断では、病因分類として、原発性糸球体疾患、IgA腎症、紫斑病性腎炎、ループス腎炎、MPO-ANCA陽性腎炎、PR3-ANCA陽性腎炎、抗GBM抗体型腎炎、高血圧性腎硬化症、血栓性微小血管症、糖尿病性腎症、アミロイド

腎症、アルポート症候群、菲薄基底膜病、感染症関連腎症、移植腎、その他、の16項目とした。

病型分類では、微小糸球体変化、巣状分節性糸球体硬化症、膜性腎症、メサンギウム増殖性糸球体腎炎、管内増殖性糸球体腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎(I型, III型)、Dense Deposit Disease、半月体形成性壊死性糸球体腎炎、硬化性糸球体腎炎、腎硬化症、急性間質性腎疾患、慢性間質性腎疾患、移植腎、急性尿細管壊死、その他、の15項目とした。

病因分類は、2次性(続発性)糸球体疾患を機軸としているが、病型分類に関しては、1次性(原発性)糸球体疾患に厳密には対応していない。すなわち、病因分類のなかの一項目に原発性糸球体疾患が入り、そのなかで病型分類により1次性糸球体疾患を分類する。一方、本来の2次性疾患であるループス腎炎やIgA腎症は、1次性糸球体疾患のあらゆる病型を示すため、その対応を重視して、病型分類によりさらに分類できるようにした。その結果、これまでの統計分類のように、IgA腎症とメサンギウム増殖性糸球体腎炎が並列して分類されることがない。

以上、それぞれの症例は、臨床診断、病因分類、病型分類の3分類の組み合わせにより集積される。これにより、大半の症例は登録され、頻度の多い疾患群については、罹患年齢層、CKD病期の頻度、層別化蛋白尿頻度などが集計される<sup>6,7)</sup>。溶血性尿毒症症候群(HUS)、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、播種性血管内凝固症候群(DIC)は血栓性微小血管症に、多発性骨髄腫、マクログロブリン血症、クリ

オグロブリン血症, Crow-Fukase 症候群などの造血管異常関連腎症や遺伝性腎炎, 妊娠高血圧性腎症などの特殊な症例は, その他の項目に登録される。腎移植症例は自己腎の疾患群とは区別されているが, その分類については今後の課題である。

## 2. 腎病理診断記載の標準化

腎生検病理診断では, 主要診断を書き, その根拠となる病変の記載がそれに続く。しかし, 詳細な病変の記載が前景に出て, 大枠からの病理診断がどの範囲に収まるかわかりづらい診断にも遭遇し, 臨床との接点を失う場合もある。腎生検病理診断では, 上記の主診断のみならず, その根拠となる個々の病変に関する定量的評価が求められている。これらから腎生検時の患者の病態を説明する形態的根拠を説明することになる。すなわち, 主診断の判定に至った根拠となる種々の病変の相対的頻度を示す必要がある。それらが1つの主診断で説明されない場合は, 病因の異なる副診断を掲げる。また, 腎生検時の患者の病態を説明する形態的根拠も求められる場合には, 臨床病病情報の相関に関するエビデンスを根拠に患者の病態を説明することが可能である。

腎病理診断の記載法に関しては, 各疾患に共通した総論的な定量的病理診断法が基本となるが, 各疾患に特有の病変もあり, この各論的病理診断を総論的病理診断法とどのように融合させるかが重要な課題である。また, 定量評価のできない定性評価も病理診断に加える必要がある。

共通の専門用語 terminology を用い, 陰性所見を含めて決まった順序で定量的に記載する診断が望ましい。そして, 各病変の定量的評価は, 国際分類ならびにわが国の組織分類(後述)を考慮すると, 疾患活動性や障害度の程度を示す指標としての活動性病変(active lesions)と, 疾患の進展度, すなわち病期(stage)を示す指標としての慢性病変(chronic lesions)に大まかに分けられ, それらがどのようなバランスで存在するかを捉えることが治療方針の選択に重要である。

### 1) 糸球体病変

#### A. 定量的評価

WHO の基準では, 10 個以上の糸球体が採取された場合に確定診断が可能であるとされる。各病変の定量的評価に関しては, その病変を認める糸球体の数を算出し, 全体の糸球体数に対する割合を%で記載するのが一般的である。活動性病変のパラメータとしては, メサングウム細胞増殖, 糸球体毛細血管係蹄内細胞増殖(管内性病変), 細胞性(線維細胞性)半月体(活動性管外病変)があげられる。慢性病変の

パラメータとしては, 球状糸球体硬化, 分節状糸球体硬化・硝子化, 線維性半月体形成, 癒着, 虚脱があげられる(表 2)。上記の総論的病変では記載できない各種疾患に固有の病変, 例えば, 糖尿病性腎症の Kimmelstiel Wilson 結節と滲出病変(フィブリンキャップ), 巣状分節性糸球体硬化症の虚脱糸球体と管外性細胞増殖病変(非半月体), メサングウム融解, フィブリン血栓, ループス腎炎のワイヤーループ病変, ANCA 関連腎炎の巣状分節性壊死性病変などがあげられるが, これらは総論診断に続いて付記することが望ましい。

#### B. 定性的評価

糸球体基底膜病変として, 点刻像(bubbling, stipple), 棘(spike)形成と糸球体基底膜二重化(GBM duplication)がある。その他, 糸球体の腫大, 傍メサングウム沈着物, 傍糸球体装置の腫大, 血栓形成があげられる。

### 2) 尿細管間質病変

急性活動性病変として, 間質の炎症, 尿細管炎(tubulitis), 肉芽腫, 泡沫細胞浸潤, そして慢性病変として, 尿細管萎縮(tubular atrophy)/間質線維化(interstitial fibrosis)があげられる。定量的には, 腎皮質において, 糸球体と大血管領域を除いた尿細管間質領域を 10%単位でスコア化するのが一般的である。

### 3) 血管病変

①動脈病変(小葉間動脈, 弓状動脈)は, 内膜肥厚を全層と比較することにより段階的(<25%, 26~50%, >50%)に評価される。

②細動脈病変は, 内膜の硝子化の有無で評価される。

上記の病変以外の病変, 例えば, 細動脈硬化, 動脈炎, 肉芽腫形成があれば付記する。

## 腎病理診断標準化はどこまで進んでいるか

### 1. 総論

#### 1) 定量評価: split(分割) system と lumped(塊状) system

前述した各病変パラメータの定量的評価は, split(分割) system と呼ばれる。糸球体病変と間質病変, さらに, 急性活動性病変と慢性病変が分割して扱われ, それぞれの病変の頻度や拡がり定量化される。そのため, 治療方針の決定と予後の予測の双方に応用できるという長所がある。しかし短所としては, 判断操作が煩雑であり, 再現性の検証が必要となる点があげられる。これまでに IgA 腎症(重松分類, 厚生労働省分類, 腎ネット分類)<sup>8~10)</sup>に用いられてい

表 2 光顕診断における必須病変

主病理診断：

皮質髄質比

1. 糸球体：総数( 個)
  - a. 急性活動性病変定量評価  
メサンギウム細胞増殖( 個), 糸球体毛細血管係蹄内細胞増殖(管内性病変)( 個), 細胞性(線維細胞性)半月体(活動性管外病変)( 個)
  - b. 慢性病変定量評価  
球状糸球体硬化( 個), 分節状糸球体硬化・硝子化( 個), 線維性半月体形成( 個), 癒着( 個), 虚脱( 個)
  - c. 定性的評価  
糸球体基底膜病変(点刻像, 棘形成, 糸球体基底膜二重化)  
糸球体の腫大, 傍メサンギウム沈着物, 傍糸球体装置の腫大, 血栓形成
  - d. 特殊病変(付記)  
Kimmelstiel Wilson 結節と滲出病変(フィブリンキャップ), 巣状分節性糸球体硬化症の虚脱糸球体と管外性細胞増殖病変(非半月体), メサンギウム融解, フィブリン血栓, ワイヤーループ病変, 巣状分節性壊死性病変など
2. 尿細管間質：
  - a. 急性活動性病変  
間質の炎症, 尿細管炎, 肉芽腫の有無, 泡沫細胞の有無
  - b. 慢性病変  
尿細管萎縮/間質線維化  
腎皮質において, 糸球体と大血管領域を除いた尿細管間質領域を 10 %単位で定量評価
3. 血管病変
  - a. 動脈病変(小葉間動脈, 弓状動脈)：内膜の肥厚を全層と比較することにより段階的(<25 %, 26~50 %, >50 %)に評価
  - b. 細動脈病変：内膜の硝子化の有無で評価  
上記の病変以外の病変(細動脈硬化, 動脈炎, 肉芽腫)があれば付記される。

る。

一方, lumped(塊状) system は, 急性活動性病変と慢性病変, そして, 糸球体病変と間質病変が混ざって, 1つの群(group ないしは grade)として段階的に扱われている。IgA 腎症では Haas 分類<sup>11)</sup>や Lee 分類<sup>12)</sup>, アレルギー性紫斑病性腎炎の ISKDC 分類<sup>13)</sup>, ループス腎炎の ISN/RPS 分類<sup>14)</sup>などがあげられる。そして, それらの group ないしは grade が臨床予後を予測するという結果が出ている。一方, 新しい試みとして, 病変パラメータの再現性や臨床予後への影響を統計学的に解析してそのエビデンスを出し, それらに基づいた分類が, IgA 腎症に関する Oxford 国際組織分類<sup>15,16)</sup>やわが国の組織学的重症度分類<sup>17)</sup>として提唱されている。

## 2) 定性評価：病変のアルゴリズム

巣状分節性糸球体硬化症に関する Columbia 分類では, 特徴的な病変に優先順位をつけ, そのアルゴリズムから定性的に分類している<sup>18)</sup>。

## 3) 複合型分類

移植拒絶腎の Banff 分類は, 発症機序(抗体関連型, T細胞介入型, 非特異的)と活動性・慢性病変を組み合わせ, さ

らに半定量的評価を加えた複合型分類で, 腎移植拒絶の治療選択に大いに役立っている<sup>19)</sup>。

## 2. 各論：組織分類のある腎疾患

### 1) ループス腎炎

ループス腎炎(lupus nephritis)の組織所見は多彩であるため, WHO により組織分類が提唱され, 病理診断もそれに従ってなされる。1982年にループス腎炎に関する最初の WHO 組織分類が提唱され, 1995年に改訂<sup>20)</sup>, そして2004年には再改訂がなされた<sup>21)</sup>。2004年の再改訂においては, class I, class IIのそれぞれの subtype a, bを撤廃したこと, 活動性・壊死性病変("active"necrotizing)と従来の管内増殖性病変の双方を活動性病変としたため, 1995年分類の class IVa(diffuse glomerulonephritis without segmental lesion)を撤廃したこと, そして, class Vの膜性腎症に class IIIあるいは class IVを合併するものを, class V + IIIあるいは class V + IVという形で膜性腎症の合併型を位置づけたことがあげられる。class IVのびまん性糸球体腎炎型(diffuse glomerulonephritis)は, 活動性病変を分節型(segmental)と全節型(global)に亜分類している<sup>21)</sup>。

表 3 ループス腎炎の組織分類

Class I	微小変化型	光顕では正常だが、蛍光または電顕でメサンギウム領域に免疫複合体の沈着あり
Class II	メサンギウム増殖型	メサンギウム領域の拡大とメサンギウム細胞増殖
Class III	巣状糸球体腎炎型 < 50 %	a. 活動性病変(A) b. 活動性病変と慢性病変(A/C) c. 慢性病変(C) (軽度または中等度のメサンギウム病変を伴う。)
Class IV	びまん性糸球体腎炎型 ≥ 50 % 全節型(G) 分節型(S)	a. 活動性病変(A) b. 活動性と慢性病変(A/C) c. 慢性病変(C) (メサンギウム増殖性、管内性、またはメサンギウム・毛細血管性の高度増殖および(または)活動性・慢性病変がびまん性にみられる。)
Class V	膜性腎炎型 ≥ 50 %	純粋な膜性糸球体腎炎と Class II を伴うものとは区別しない。
Class VI	糸球体硬化型	90 %以上の糸球体硬化

表 4 IgA 腎症の組織学的重症度分類

組織学的重症度	球状硬化+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
Grade I	0 < < 25 %	A	A/C	C
Grade II	25 % ≤ < 50 %	A	A/C	C
Grade III	50 % ≤ < 75 %	A	A/C	C
Grade IV	75 % ≤	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(全節性糸球体硬化, 分節性糸球体硬化, 線維性半月体)

## 2) IgA 腎症

厚生労働省難治性疾患克服事業進行性腎障害に関する調査研究班 IgA 腎症分科会が主体となり、エビデンスに基づいた IgA 腎症の予後分類を基準として、組織学的重症度分類 H-Grade I ~ IV) が完成した(表 4)<sup>17)</sup>。さらに、臨床的重症度を加味することにより、透析導入リスクの層別化が提唱されている<sup>22)</sup>。国際的にもエビデンスに基づいた同様の分類が Oxford 分類として誌上発表された<sup>15,16)</sup>。この両者の分類は、それぞれのエビデンスに基づいて作成されたにもかかわらず隔たりがあり、その追試研究が進行中である。

## 3) アレルギ一性紫斑病性腎炎(Henoch-Schönlein purpura nephritis)

国際小児腎臓病研究班(ISKDC)による 6 つの型分類(表 5)が受け入れられている<sup>23)</sup>。この分類は、活動性病変を中心に半月体と分節性病変を伴う糸球体の全糸球体数に対する割合(%)で決定され、臨床予後と関連する<sup>23)</sup>。

## 4) 巣状分節性糸球体硬化症(focal segmental glomerulosclerosis : FSGS)

Columbia 分類が国際的に受け入れられている<sup>18)</sup>。巣状分節性糸球体硬化症は、特発性のほかに、ウイルス感染症、薬物毒性、ネフロン減少性あるいはネフロン非減少性適応反応など種々の病因が混在しているが、これらの病因を考慮せず、純形態学的に、分節性病変の場所とその性質によって 5 つの亜系に分類された。発現する特徴的病変に診断のための優先順位をつけ、そのアルゴリズムから分類している(表 6)。そのため、診断の再現性は高いと思われる。しかし、日本人を対象として、この亜分類による予後や治療反応性の予測などの有用性に関する調査がなされていない。

## 5) 移植拒絶腎 Banff 分類

1990 年以前には、臓器移植後の拒絶反応の病理診断に統一された診断基準は存在しなかった。1991 年に開催された

表 5 紫斑病性腎炎の組織分類 (ISKDC 分類), 臨床像と予後

ISKDC 分類	臨床像	予後 20 年後 末期腎不全
I. 微小変化	血尿のみ	0 %
II. メサンギウム細胞増殖のみ	血尿・蛋白尿	16 %
III. 半月体・分節性病変を示す 糸球体が 50 %未満	血尿・蛋白尿, 急性腎炎症候群, ネフローゼ症候群	24 %
IV. 半月体・分節性病変を示す 糸球体が 50 % ≤ < 70 %	血尿・蛋白尿, 急性腎炎症候群, ネフローゼ症候群	55 %
V. 半月体・分節性病変を示す 糸球体が 70 %以上	急速進行性腎炎症候群 血尿・蛋白尿, 急性腎炎症候群, ネフローゼ症候群, 急速進行性 腎炎症候群	67 %
VI. 膜性増殖性腎炎様		

表 6 巣状分節性糸球体硬化症の組織分類

亜型	該当項目	除外項目
非特異型亜型 FSGS (NOS) variant	メサンギウム基質が増加し糸球体毛細血管係蹄を分節状に閉塞している糸球体が少なくとも 1 つある。 分節状に糸球体毛細血管係蹄が虚脱しているが、足細胞の増殖を合併していない。	門部周囲型, 細胞型, 糸球体尖型, 虚脱型の亜型を除外
門部周囲型亜型 Perihilar variant	門部周囲に硝子化を伴う糸球体が少なくとも 1 つある (分節状硬化を伴う場合と伴わない場合)。 分節状病変を伴う糸球体の 50 % 以上が門部周囲の硝子化・硬化を伴っている。	細胞型, 糸球体尖型, 虚脱型の亜型を除外
細胞型亜型 Cellular variant	分節状の管内型細胞増殖があり, 糸球体毛細血管係蹄を閉塞している糸球体が少なくとも 1 つある。泡沫細胞や核破壊を伴うことがある。	糸球体尖型, 虚脱型の亜型を除外
糸球体尖部亜型 Tip variant	糸球体尖部 (近位尿細管に接する糸球体毛細血管係蹄の外側 25 %) に分節状病変を伴う糸球体が少なくとも 1 つある。 上記の病変を判定するときには尿管極の確認が必要であり, その病変は, 尿管腔か尿管極の部位で, 足細胞がボウマン嚢上皮か尿細管上皮と癒着しているか合流している。糸球体尖部病変は細胞性か硬化性である。	虚脱型の亜型を除外
虚脱型亜型 Collapsing variant	分節状あるいは球状に虚脱し, 足細胞の肥大と増殖を伴っている糸球体が少なくとも 1 つある。	なし

第 1 回バンフ会議にて移植腎拒絶反応の病理組織学的診断基準が提案され, 臨床的に有用な分類として国際的に広く使用されるようになった。1997 年の第 4 回会議で討議され 1999 年に発表された Banff 分類 (1997) が現在の大きな骨組みとなっている<sup>24)</sup>。2003 年には, 抗ドナー抗体による抗体介在型拒絶反応 (antibody-mediated rejection: AMR) の概念が追加された。続いて 2005 年の第 9 回会議において Banff 05 が発表され, Banff 97 以来, 慢性拒絶反応 (chronic/sclerosing allograft nephropathy: CAN) とされていた呼称を

廃止し, 免疫学的機序によらない間質線維化・尿管萎縮 (interstitial fibrosis and tubular atrophy: IF/TA) と, 免疫学的機序によらないが, 病因が形態学的に推定できるその他の急性・慢性病変が独立し, さらに, 免疫学的機序による慢性病変を, 慢性活動性抗体介在型拒絶と慢性活動性 T 細胞介在型拒絶に分類して新しい改訂がなされた<sup>25)</sup>。さらに, 2007 年の第 10 回会議において, 抗体介在型拒絶の形態学的証拠となる C4d の沈着と傍尿管毛細血管炎に対する客観的評価基準が提示された (表 7)。

表 7 移植拒絶腎における Banff 分類(2007)

<p>カテゴリー 1: 正常 Normal</p> <p>カテゴリー 2: 抗体介入型拒絶</p> <p>1) ptc に C4d 陽性であるが、急性拒絶の形態的証拠がない。</p> <p>2) 急性抗体介入型拒絶</p> <p>ptc に C4d が陽性で、循環する抗ドナー抗体が陽性、そして、以下の急性組織障害を伴う。</p> <p>タイプ type(重症度 grade)</p> <p>I. 急性尿細管壊死様、軽微な炎症所見</p> <p>II. 毛細血管内への炎症細胞(好中球、単核球)集積または血栓</p> <p>III. v3 相当の動脈病変</p> <p>3) 慢性活動性抗体介入型拒絶</p> <p>ptc に C4d が陽性で、循環する抗ドナー抗体陽性、そして、以下の慢性組織障害を伴う。</p> <p>糸球体基底膜二重化、傍尿細管毛細血管基底膜の多層化、間質線維化/尿細管萎縮、動脈内膜の線維性肥厚の1つあるいは複数を認める。</p>
<p>カテゴリー 3: 境界型病変</p> <p>T リンパ球関連型急性拒絶反応が“疑わしい”状態</p>
<p>カテゴリー 4: T 細胞介入型拒絶</p> <p>1) 急性 T 細胞介入型拒絶</p> <p>タイプ type(重症度 grade)</p> <p>I A: 腎実質の 25 % 以上を占める間質への炎症細胞浸潤(i2, i3)と中等度の尿細管炎(t2)</p> <p>I B: 腎実質の 25 % 以上を占める間質への炎症細胞浸潤(i2, i3)と高度な尿細管炎(t3)</p> <p>II A: 間質細胞浸潤と、軽度から中等度の動脈内膜炎(v1)</p> <p>II B: 血管腔の 25 % 以上を占める中等度から高度な動脈内膜炎(v2)</p> <p>III: 全層性の動脈炎あるいは中膜平滑筋細胞のフィブリノイド壊死や変性を認め、リンパ球浸潤を伴う(v3)。</p> <p>2) 慢性活動性 T 細胞介入型拒絶</p> <p>慢性移植血管症(単核球の炎症細胞浸潤を伴う動脈内膜の線維性肥厚と新生内膜の形成)</p>
<p>カテゴリー 5: 間質線維化と尿細管萎縮(特別の病因を持たない)</p> <p>非特異的な血管や糸球体硬化を伴うが、傷害度は尿細管間質の程度で判断される。</p> <p>程度 Grade</p> <p>I: 皮質間質の 25 % 以下を占める軽度の間質線維化と尿細管萎縮</p> <p>II: 皮質間質の 26~50 % を占める中等度の間質線維化と尿細管萎縮</p> <p>III: 皮質間質の 50 % 以上を占める高度の間質線維化と尿細管萎縮</p> <p>(急性あるいは慢性病変で、g あるいは cg あるいは cv を含むが、どのタイプの拒絶反応と混在してもよい。)</p>

## 6) 急速進行性糸球体腎炎(ANCA 関連腎症)

この疾患群は、小血管炎群に位置し、免疫複合体沈着が少量かあるいは沈着のない pauci-immune 型糸球体腎炎といわれ、Wegener 肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、Churg-Strauss 症候群が含まれる。フィブリノイド壊死性動脈炎、びまん性壊死性半月体形成性糸球体腎炎、尿細管周囲毛細血管炎を特徴とする。腎機能に関する重症度分類には、腎生検による病理組織学的所見が有用である。急速進行性腎炎症候群診療指針(2002年)においては、半月体形成率、半月体病期、腎間質病変の程度をそれぞれスコア化し、そのスコアの総和から病理組織学的病期分類に従い、急速進行性糸球体腎炎を3群の病期に分類して腎生存率を比較している(表8)<sup>26)</sup>。しかし、この分類は予後を予測する病期分類であり、これに基づいて治療方針が選択できる分

表 8 ANCA 関連腎炎の病理組織所見スコアと病理組織学的病期

A) 病理組織所見スコア			
病理組織所見スコア	半月体形成率*	半月体病期	尿細管・間質病変
0			
1	<30 %	細胞性	なし
2	30~50	線維細胞性	軽度
3	50~80	線維性	中等度
4	>80 %		高度

\*係蹄壊死・フィブリノイド壊死を含む。

B) 病理組織学的病期分類					
病理組織学的病期	総スコア	症例数	腎生存率(%)		
			1年	2年	3年
Stage I	2~6	207	83.5	81.7	77.8
Stage II	7~8	214	67	63.3	58
Stage III	9~10	73	54.3	54.3	50.7

類ではなかった。これまでに EUVAS 分類<sup>27)</sup>と重松分類<sup>28)</sup>が発表され、それらを改良して病変の定量的把握のためのスコア・シートが提唱されている。これまでに治療方針の適正に関して明確なエビデンスに基づく組織分類がなく、今後の課題である<sup>29)</sup>。

### 7) 糖尿病性腎症

糖尿病性腎症の病理分類は古くから、結節性硬化型亜型 (nodular sclerosis variant) とびまん性硬化型亜型 (diffuse sclerosis variant) に分けられ、前者は、メサンギウム基質の結節状拡大、いわゆる Kimmelstiel-Wilson nodule (KW 結節) を特徴とし、後者は、メサンギウム基質のびまん性拡大とメサンギウム細胞の増生を特徴とする。滲出性病変はその両者に出現するが、結節性硬化型亜型のほうにその出現頻度が高い。近年、糖尿病性腎症に関する腎生検が増え、その糸球体病変の初期像から進行像までのスペクトラムが追跡できるようになった。さらに、小・細動脈病変の動脈硬化病変も予後や治療内容に大きく影響するといわれている。治療方針に役立つ腎組織分類の提唱が今後望まれる。

## おわりに

腎病理診断標準化への取り組みについて、その必要性と標準化の実際、そして、組織分類に至る過程を概説し、組織分類がなされている腎疾患についての up date な紹介をした。標準化への重要な点は、再現性、互換性、実証性の出発点となることである。腎生検病理診断の標準化の実現により、治療の標準化と腎不全への進展の阻止に腎生検病理が役立つことを望む。

### 文 献

1. 重松秀一. はじめに. 腎病理診断標準化, その現状と招来への展望. 医学のあゆみ 2006; 219: 553.
2. 松尾清一. 腎病理標準化の結果: 腎生検標本の病理診断の現状と今後の課題. 日本腎臓学会・腎病理診断標準化委員会(編)腎生検病理診断標準化への指針, 東京: 東京医学社, 2005: 15-18.
3. 腎臓学用語集改訂委員会: 腎臓学用語集, 第2版, 日本腎臓学会編, 東京: 南江堂, 2007: 1-214.
4. Schena FP, Gesualdo L. Introduction. Satellite symposium: renal biopsy registries. *Kidney Int* 2004; 66: 889.
5. 横山 仁. 患者登録システム(J-RBR/J-KDR)について. 平成20年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「進行性腎障害に関する調査研究」(班長 松尾清一). 研究成果発表会. 記録集. 2009: 99-124.
6. 城 謙輔. J-RBR をデータベースとした IgA 腎症関連疾患, RPGN 関連疾患, NS 関連疾患, 腎硬化症に関する腎生検病理診断白書. 平成20年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「進行性腎障害に関する調査研究」(班長 松尾清一). 研究成果発表会. 記録集病理ワーキンググループ報告. 2009: 21-32.
7. 城 謙輔, 北村博司, 倉持 茂, 成瀬桂史, 上杉憲子, 松岡健太郎, 山鳥一郎. 国立病院機構政策医療腎ネットワークによる全国縦断的腎生検病理診断統計白書. *日病理会誌* 2009; 98: 225A.
8. Shigematsu H. Histological grading and staging of IgA nephropathy. *Pathol Int* 1997; 47: 194-202.
9. 富野康日己. IgA 腎症診療指針—第2版—. 厚生労働省特定疾患進行性腎障害研究班 IgA 腎症分科会, 日本腎臓学会合同委員会. *日腎会誌* 2002; 44: 487-493.
10. Tomino Y, Sakai H, Special Study Group (IgA Nephropathy) on Progressive Glomerular Disease. Clinical guidelines for immunoglobulin A (IgA) nephropathy in Japan, second version. *Clin Exp Nephrol* 2003; 7: 93-97.
11. Suzuki S, Joh K. Applicability of steroid therapy in 275 adult patients with IgA nephropathy determined using a histological scoring system and degree of proteinuria. *Clin Exp Nephrol* 2004; 8: 109-116.
12. Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 829-842.
13. Lee HS, Lee MS, Lee SM, Lee SY, Lee ES, Lee EY, Park SY, Han JS, Kim S, Lee JS. Histological grading of IgA nephropathy predicting renal outcome: revisiting HS Lee's glomerular grading system. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 342-348.
14. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi LM, Makino H, Moura LA, Nagata M. The classification of glomerulonephritis in systemic erythematosis revisited. *Kidney Int* 2004; 65: 521-530.
15. Roberts I, Cook T, Troyanov S, Charles E. Alpers CE, Amore A, Barratt J, Berthoux F, Bonsib S, Bruijn JA, Daniel C, Cattran DC, Coppo R, D'Agati V, D'Amico G, Emancipator S, Emma F, Feehally J, Ferrario F, Fervenza FC1, Florquin S, Fogo A, Geddes CC, Groene HJ, Haas M, Herzenberg AM, Hill P, Hogg RJ, Hsu S, Jennette JC, Joh K, Julian BA, Kawamura T, Lai F, Li LS, Li PKT, Liu ZH, Mackinnon B, Mezzano S, Schena FP, Tomino Y, Walker P, Wang H, Weening JJ, Yoshikawa N, Zhang H. The Oxford classification of IgA nephropathy: pathology definitions, correlations, and reproducibility. (A Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology Society). *Kidney Int* 2009, in press.
16. Cattran D, Coppo R, Cook T, Feehally J, Roberts I, Troyanov S, Alpers C, Barratt J, Berthoux F, Bonsib S, Bruijn J, Camilla R, D'Agati V, D'Amico G, Emancipator S, Emma F, Ferrario F, Fervenza F, Florquin S, Fogo A, Geddes C, Groene HJ,

- Haas M, Hertzberg A, Hill P, Hogg R, Hsu S, Jennette C, Joh K, Julian B, Kawamura T, Lai F, Li P, Liu ZH, Mezzano S, Schena P, Tomino Y, Walker P, Wang H, Weening J, Yoshikawa N, Zhang H. An international evidence-based clinicopathological consensus classification of IgA nephropathy: The Oxford Classification. *Kidney Int* 2009, in press.
17. 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). *日腎会誌* 2008 ; 50 : 448-455.
  18. D'Agati, VD, Fogo, AB, Bruijn, JA, Jennette, JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis : a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 : 368.
  19. 城 謙輔. 移植腎病理 Banff 分類の新展開(Banff 07). *今日の移植* 2008 ; 21 : 555-562.
  20. World Health Organization : Renal Disease, Classification and Atlas of Glomerular Diseases. Churg J, Bernstein J, Glasscock, RJ eds. Second ed, New York, Tokyo : Igaku-shoin, 1995.
  21. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi LM, Makino H, Moura LA, Nagata M. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 521-530.
  22. 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.
  23. Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schönlein nephritis. *Lancet* 1992 ; 339 : 280-282.
  24. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, Croker BP, Demetris AJ, Drachenberg CB, Fogo AB, Furness P, Gaber LW, Gibson IW, Glotz D, Goldberg JC, Grande J, Halloran PF, Hansen HE, Hartley B, Hayry PJ, Hill CM, Hoffman EO, Hunsicker LG, Lindblad AS, Yamaguchi Y. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999 ; 55 : 713-723.
  25. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, Halloran PF, Baldwin W, Banfi G, Collins AB, Cosio F, David DS, Drachenberg C, Einecke G, Fogo AB, Gibson IW, Glotz D, Iskandar SS, Kraus E, Lerut E, Mannon RB, Mihatsch M, Nankivell BJ, Nickenleit V, Papadimitriou JC, Randhawa P, Regele H, Renaudin K, Roberts I, Seron D, Smith RN, Valente M. Banff 07 classification of renal allograft pathology : updates and future directions. *Am J Transplant* 2008 ; 8 : 753-760.
  26. 堺 秀人, 黒川 清, 小山哲夫, 有村義広, 木田 寛, 重松秀一, 鈴木理志, 二瓶 宏, 槇野博史, 上田尚彦, 川村哲也, 下条文武, 斉藤喬雄, 原田孝司, 比企能之, 吉田雅治. 急速進行性腎炎症候群の診療指針. *日腎会誌* 2002 ; 44 : 55-82.
  27. Bajema IM, Hagen EC, Hansen BE, Hermans J, Noël LH, Waldherr R, Ferrario F, van der Woude FJ, Bruijn JA. The renal histopathology in systemic vasculitis : an international survey study of inter- and intra-observer agreement. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 : 1989-1995.
  28. Shigematsu H, Yamaguchi N, Koyama A. Glomerulointerstitial events in rapidly progressive nephritic syndrome, with special reference to histologic grade and stage on the renal lesions. *Clin Exp Nephrol* 1998 ; 2 : 330-338.
  29. 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, Hashimoto H, Ozaki S, Tomino Y, Yamagata K. Renal pathology of ANCA-related vasculitis : proposal for standardization of pathological diagnosis in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2008 ; 12 : 277-291.

特集：腎病理の進歩

## バーチャル顕微鏡の腎病理への応用

清水 章

### はじめに

バーチャル顕微鏡は近年急速に普及し、利用方法や有用性が報告されている。教育や講習会での導入が始まり、遠隔地間でのコンサルテーション、共有した情報が必要なカンファランスや症例検討会でも用いられるようになり、今後も各方面での利用の拡大が予想される。バーチャル顕微鏡は、病理標本の顕微鏡画像の全面をデジタル撮影して電子化することによりコンピュータ(PC)上で観察を可能にしたデジタル化標本システムである。顕微鏡を使用しないこのシステムをバーチャル顕微鏡(virtual microscope)と呼び、取り込まれた画像はバーチャルスライド(virtual slide)といわれている。本稿では、組織標本のデジタル画像ということでバーチャルスライドという用語を使用する。

バーチャルスライドは早くから注目されていた技術ではあるが、取り扱うデータは膨大なメモリが必要な高解像度画像であり、精度や速度で実用に耐えられる装置の開発がきわめて難しかった。近年、デジタル CCD カメラの普及と PC 技術の発展で、ようやく大容量の画像データを PC 上で取り扱えるようになり実現に至っている。今後、PC 技術の発展に加え、情報処理や周辺機器の改良も加わり、さらに普及するものと考えられる。バーチャルスライドは、多くの人が同一の画像情報を同時に共有することが可能で、情報がデジタル化されていることから PC での管理ができ、ネットワークに接続することで多数の PC からのアクセスが可能で、また、各種の記憶媒体へのコピーも容易であることなどから、広い用途への応用が期待されている。腎臓病理の分野でも、バーチャルスライドは講習会、症例検討会や各種研究会で使用が始まっている。今後は、さらに腎病理の情報の整理、交換や蓄積、共有化、コンサルテ-

ーションに威力を発揮し、腎病理組織診断の標準化の推進に大きく貢献するものと期待される。これらの観点から、腎臓病学領域へのバーチャル顕微鏡の応用について考察してみた。

### バーチャル顕微鏡とバーチャルスライド

バーチャル(virtual)という用語は、“実物とは異なるが、本質、効果や役割は実物と同等であり、実世界を指向するもの”である。バーチャルリアリティが PC 技術によって仮想の世界を創り出すこととすると、バーチャル顕微鏡やバーチャルスライドは、PC 技術によって顕微鏡を使わずに顕微鏡がそこにあるかのように組織を観察できる仮想顕微鏡、もしくはその組織画像である仮想スライドということになる。このシステムは、顕微鏡組織標本の精細な画像を高性能の CCD カメラで撮影し、デジタル情報として PC に取り込み、モニタ上にこの組織標本の画像を描出し、専用のソフトウェアによってこの画像を自由に移動させたり拡大、縮小させたりして観察することが可能である。顕微鏡を使用せずに PC のモニタ上で顕微鏡に匹敵する組織像を観察できるため、このシステムをバーチャル顕微鏡、取り込まれたデジタル画像をバーチャルスライドと呼んでいる。顕微鏡の接眼レンズをのぞく代わりにモニタを用い、モニタに映し出される領域が視野となり、視野の移動を画面のスクロールで、対物レンズの切り替えをズーム機能を用いて行うことにより、バーチャルスライドは PC のモニタ上で、顕微鏡で実際にスライドグラス標本を観察するのと同様に組織像を見ることができるといえる。

#### 1. バーチャルスライドのシステム

バーチャルスライドは、1枚の大きな顕微鏡画像であるが、そのシステム構成は画像取り込みユニットと観察ユニットから成る。画像取り込みユニットは光学顕微鏡(光頭)、試料スキャン装置、高性能 CCD カメラ、制御 PC お

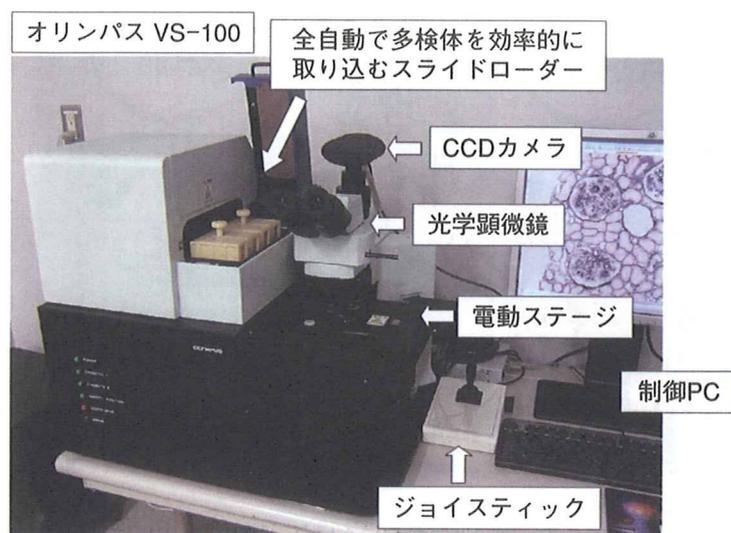


図 1 バーチャルスライドシステム

左側は自動焦点カメラ，電動ステージ，従来の顕微鏡を用いたバーチャルスライド撮影装置(オリンパス VS-100)で，モニタには撮影済みのデジタル画像の中拡大像が写っている。全自動で多くの検体を効率的に取り込むことが可能なスライドローダーの組み合わせも可能である。ジョイスティックは主に撮影時に用いる。

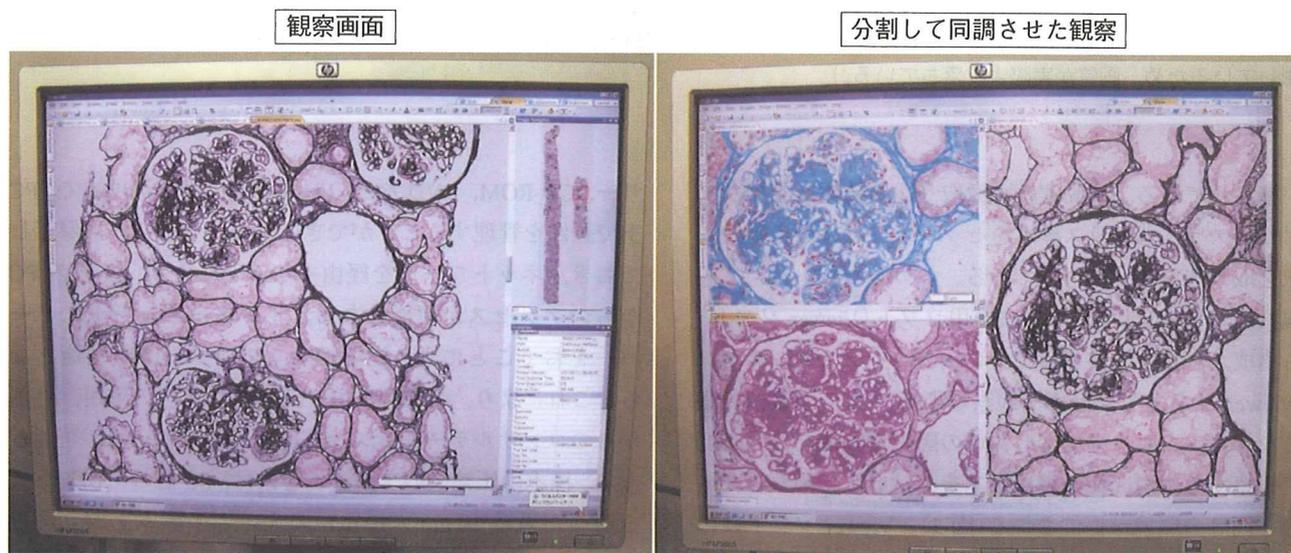


図 2 バーチャルスライドの観察画面と複数画像の同調観察

左側の観察時のモニタ画面では，画面右にルーベ像が呈示され，図ではわかりにくい，その組織内に小さな赤色の四角が見られる。この四角で囲まれた領域がモニタ上に描出されている病理像の部位で，全体像の中での位置を知ることができる。この四角をドラッグして画像を移動させることも可能である。このときの倍率は右中央部に示されている。この倍率も自由に変更が可能である。右下には画像の取り込み条件などが表示される。(図はモニタを直接デジタルカメラで撮影しているため，画質が実際より落ちている)

また，バーチャルスライドには，複数画像ファイルを同一画面で同調させて観察することができる(右側)。例えば，HE 染色と PAS 染色，Masson 染色，PAM 染色や，HE 染色と各種免疫染色標本を並べて一画面にしておけば，それらの観察部位や倍率を同調させて観察が可能である。同一切片ではないため同一場所とは言えないが，ほぼ近似した部位での比較観察が効率良く簡単に行える。このためにも薄切時に組織切片はスライドガラスの同一部位に同一方向に並べておくことが重要である。

よび画像取り込みソフトから構成され，腎生検の場合は主に 40 倍の対物レンズを使用して，試料をスキャンしながら，スライドガラス上の標本領域のすべてをデジタル画像として取り込み，PC 上に一つのスライドガラスの画像を作製する(図 1)。

画像取得の方法には，スライドガラスをフィルムスキャナなどでスキャンする方法，電動ステージで 1 コマずつ撮ってつなげるタイリング手法，電動ステージで 1 列ずつスキャンして撮ってつなげるストライピング手法があるが，いずれも，取り込む速さやピントを合わせるための工

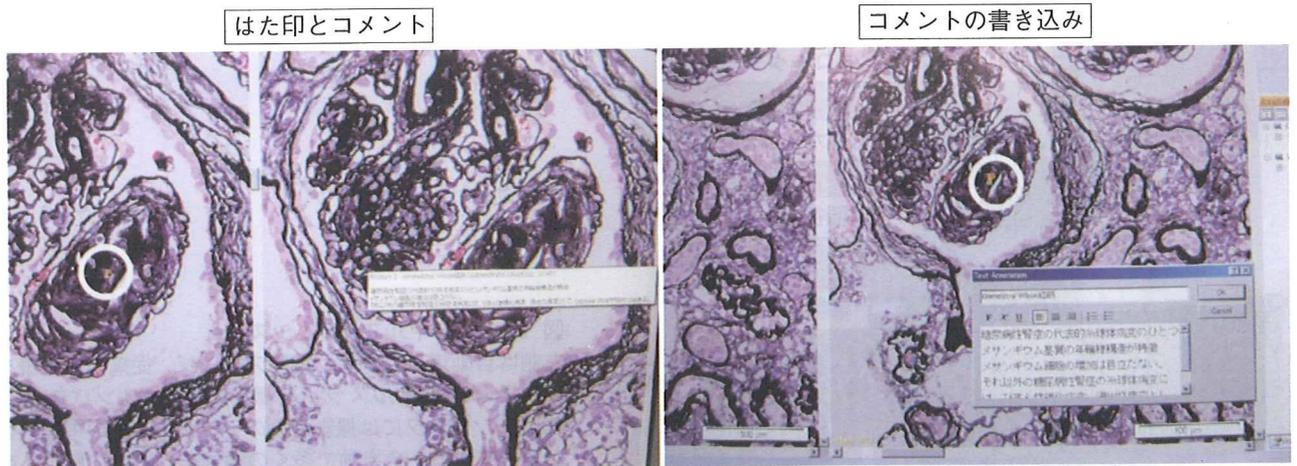


図3 コメントの挿入

バーチャルスライドは、画像上にマークやコメントを残すことが可能である。図ではわかりにくいですが、図の白丸内にはた印が見られる。その部にカーソルを移動することによりコメントを確認したり(左側)、コメントの書き込みを行うことができる(右側)。この機能により、バーチャルスライド作成者の目的やねらい、教育であれば病理像のポイントをあらかじめ記載しておくことが可能であり、効率的にバーチャルスライドを使用することができる。また、バーチャルスライドから任意の拡大で画像を切り出し、静止画像を作成することも可能で、まとめや知識の整理にも有効である。(図はモニタを直接デジタルカメラで撮影しているため、画質が実際より落ちている。)

夫が施されている。自動連続画像取り込み装置も開発されており、スライドグラス標本をセットしておけば自動的に画像を取り込むことも可能である。

観察ユニットは、PCと観察専用ソフト(Viewerソフト)から構成される。観察者は自分のPCにインストールされたViewerソフトで、倍率や観察場所をマウスの操作で選択しながら、モニタ上で関心領域の顕微鏡画像を倍率を変えて観察するので、顕微鏡に標本をセットして観察しているのと同等の環境が提供される(図2)。Viewerソフトには便利な機能がついている。モニタ上でルーペ像を見ながら組織を自由な倍率で素早く観察ができ、同一検体で異なる染色や免疫染色など複数の染色標本を同一画面で同調させて観察も可能である。バーチャルスライド上にマークやコメントを付けることもでき、静止画像として簡単に任意の拡大で切り出すことも可能である。また、コンピュータ画像解析ソフトを用いた定量的解析への移行も簡単で、顕微鏡とは異なった方法での観察や解析を行うことが可能である(図2, 3)。Viewerソフトも今後ますます便利な機能を付加してくると思われる。

## 2. バーチャルスライドの有用性

バーチャルスライドの大きな有用性の一つは画像管理の容易さにある。バーチャルスライドは、アナログ情報である顕微鏡画像をデジタル情報に変換しているため、PC内蔵のハードディスク、外付けハードディスク、USBメモ

リー、CD-ROM、DVDなどの記録媒体に収納が可能で、PC上で画像を管理することができる。またサーバーに保存しておき、ネットワークを経由することにより、多数のPCからのアクセスが可能となる。インターネット上にサーバーをおくことにより遠隔地からのアクセスも可能となる。これにより、学生の教育や講習会などへの応用、外部からのコンサルテーションなど広い用途への応用が可能となる。標本の圧縮後のファイル容量は、40倍の対物レンズを用いた場合10mm×10mmの大きさの標本を取り込むと約1,080MBほどの大きさになる。腎生検組織は標本が小さいため、1本の組織片は300MB以内に収まることが多い。

## 3. バーチャルスライドと染色標本

現在、光顕で観察される各種染色標本や免疫染色標本がバーチャルスライドとして取り込まれる標本の主なものであるが、蛍光染色標本にも対応可能なバーチャルスライドシステムも実用化されている。蛍光標本は劣化しやすく保存もできないが、バーチャルスライドに取り込むことにより、取り込む手間はかかるものの、鮮明な画像として保存が可能となる。また、厚みのある標本に関しては、上下方向に焦点をずらして断層画像の取り込みが可能な機種もあり、三次元的な解析も可能となってきた。現在、組織標本の画像を取り込むためのバーチャルスライドシステムとして、オリンパス、浜松フォトニクス、クラーク、カー

表 バーチャルライドの医学・医療への応用

1. 病理診断とその精度管理
日常の病理診断の報告, 病理診断の標準化・精度管理, 電子カルテへの組み入れ, データベース管理, コンサルテーション, 遠隔術中迅速病理診断, インフォームド・コンセント
2. カンファランス・講習会での活用
事前のデータの配布, グループカンファランス, 臨場感あふれる症例検討, 繰り返し学習, テレパソロジー, 遠隔カンファランス
3. 研究
病理像の蓄積とその活用, 画像解析による定量的解析, データベース管理, 共同研究者との検討, 遠隔カンファランス
4. 教育
病理学実習, 卒前・卒後教育, 繰り返し学習, 試験など
5. 出版物
実際の組織病理学アトラスの作成, 医学雑誌や病理教科書などの充実した画像集や付録

ルツアイス, Aperio Technologies などの各社からそれぞれ独自の特徴をもった機種が発売されており, その特徴はインターネットでも知ることができる。

### バーチャルライドの医学・医療への応用

標本をデジタル化することの利点は想像を超えたものがある。バーチャルライドの医学・医療への応用として, 1) 病理診断とその精度管理, 2) カンファランス・講習会への活用, 3) 研究, 4) 教育, 5) 実際の組織病理学アトラスの作成などの出版物, などがあげられる(表)。

病理組織診断の電子化情報, テレパソロジーの応用分野の一つである遠隔迅速診断やコンサルテーションが可能なことに加え, 病理標本のような褪色もなく, 標本管理がPC上ででき, 保管場所も縮小が可能で省スペース化が図られる。デジタル情報は簡単に複製でき, データベース管理や電子カルテとリンクさせることにより検索が短時間で可能となるなど数多くのメリットがある。

病理標本は顕微鏡を用いないと観察ができないが, バーチャルライドはPCがあればいつでもどこでも見ることが可能で, 同一標本を多くの人が同時に観察できるという優れた特徴をもっている。現在, 多くの大学で病理組織学の実習に利用している。このシステムでは1枚の標本があれば実習が可能となるため, これまで実習への導入が困難であった腎生検組織標本などの小さい検体も実習を行うことが可能となった。良好なネットワーク環境が整っていればすぐにでも実施可能で, インターネットの環境下であ

ば繰り返し学習ができる。ライドカンファランスや症例検討会でも, バーチャルライドをあらかじめ配布することで討論の質も得られ, 結論もはるかにレベルアップすることが期待される。また, 液晶プロジェクタを用いて投影されたバーチャルライド画像は, あたかも顕微鏡観察を行っているような実感を会場全体で共有できる。

研究面においても, 顕微鏡, 蛍光組織や FISH などの蛍光標本の蓄積, データベース管理やテレパソロジーを用いた遠隔カンファランスも可能となる。従来の学術雑誌や病理学教科書の付録よりもはるかに豊かな内容の提供が可能であり, より充実した学術情報の提供, 組織病理学アトラスの作成, より学習効果の高い教材作成が期待できる。PC技術, 画像処理技術, 高速通信回線の普及など情報技術は急速に発展を続けている。今後, 更なる技術向上が望まれ, より使いやすく, 高速, 高精能, 多機能で安価なバーチャルライドが開発されていくものと期待される。

### バーチャルライドの腎病理への応用と今後の展望

#### 1. 腎病理診断標準化への活用

腎疾患の診断や病態の把握, 病期や予後の推定, 治療方針の決定には病理組織学的検討が不可欠である。腎組織診断は, 国際的に統一された組織診断となるように WHO 組織分類に従った診断法が普及しているが, 最近, ループス腎炎の改訂に向けて行われた Consensus 会議(2002, New York), IgA 腎症の臨床病理分類に関する Working study(2005, Oxford)や腎移植病理の Banff 会議(1991年より隔年で開催)など国際的な Global standard の見直しが行われている。わが国でも 2005 年に“腎生検病理診断標準化への指針”が発刊され, 用語の統一や組織診断手順の画一化が進められている<sup>1)</sup>。今後も組織型ごとに Evidence Based Medicine に基づいた治療方針が決定される傾向にあり, 腎生検による組織診断の重要性はますます高まるものと思われる。

腎生検の診断では, 腎生検組織の標本のなかからできるだけ多くの情報を的確に抽出することが必要であり, 抽出した情報を系統立てて組み立てながら診断につなげる。病理診断の標準化のためには, 病理用語に対する共通認識, 共通した定義の使用と正確な理解はもちろんであるが, 各病理医により抽出された情報やその表現も共通している必要がある。各病理医がもつ情報の質, 量, 経験などからくる差が情報の系統的組み立ての過程に作用し, 結果として

診断に微妙なずれをもたらすこともある<sup>2)</sup>。この差をできる限り縮めることが診断の統一には重要な課題である。腎生検から得られた病理学的な情報は、診療に大きな影響を与えるため、標準化された共通判断による組織評価や診断が必須である。

このような理由により、腎生検病理診断の標準化が推進されている。同一の病変を同一のものとした共通認識を普遍的なものとし、腎病理診断の標準化をいっそう実用性の高いものとしていくことが重要で、この過程で多数の腎臓専門医の関与によるコンセンサスの確立が望まれる。この作業を効率的に進めるためにはバーチャルスライドが必要である<sup>3)</sup>。病理診断の標準化・精度管理にも有用で、同一の組織画像を多くの診断医に提供が可能なので、全国規模さらに国際的規模の精度管理が可能となる。診断医の講習会でのバーチャルスライドの利用のほかに、web 上でのコンセンサスカンファランスといった新しい講習会形式も可能となる<sup>4)</sup>。バーチャルスライドによる意見交換やコンセンサスを積み重ねていくことにより腎病理診断の標準化が進むことが期待される。

腎病理診断の標準化には、用語の統一や組織分類の統一、病変所見に対する基本的解釈の統一のほかに、標本の質の統一を図ることも重要である。情報源である標本の質が低ければ、そこから得られる情報も信頼度も限られたものとなり、最終的な診断に大きく影響する。バーチャルスライドを通じて他の施設の標本をみる機会が多くなれば、それぞれの施設で自己評価がなされ、標本の質についての標準化にもつながるはずである。

2008 年から、腎生検病理診断の標準化の普及のために行われている日本腎臓学会と日本腎病理協会の共催による夏の学校でもバーチャルスライドによる講習が行われるようになり効果を上げ始めている。また、毎年 1 月に行われている日本腎病理協会研究会でも共通病変に関する検討の際にはバーチャルスライドを用いている。腎病理を取り扱う各種カンファランスや研究会では、バーチャルスライドが配布され、またバーチャルスライドを用いた発表も多く、討論の際には会場でバーチャルスライドによる病変の確認も可能で、重要な情報が得られることも多い。

## 2. 腎臓分野への応用

バーチャルスライドは腎病理診断の標準化への活用ばかりではなく、腎臓分野における診断・教育・研究での活躍も期待される。腎生検診断に関しては、腎生検の臨床医への報告書も電子媒体による報告となり、加えてバーチャルスライドと閲覧 Viewer ソフトを一緒にメディアに保存し

て報告する方法が一般化しそうである。臨床医が PC 内で腎生検像を確認することが可能で、病態の理解と治療選択の助けとなり、インフォームド・コンセントにも役立つ。複数回の腎生検が行われ、前回の生検の問い合わせの際に標本の褪色が激しく使用に耐えられないという状況もなくなる。電子カルテへのリンクや、データベース化など PC による管理が可能となる。専門医へのコンサルテーションやセカンドオピニオンの取得も容易となる。実際、日本腎臓学会や日本病理学会が行っているコンサルテーションもバーチャルスライドによるコンサルテーションに変わりつつある。

腎生検は一般に光顕、免疫染色、電子顕微鏡(電顕)により診断される。光顕に加え、蛍光抗体法による免疫的機序の検索も診断に活用されている。抗糸球体基底膜腎炎や IgA 腎症など免疫的機序の関与する腎疾患では、確定診断のための重要な情報を提供している。また、疾患の病因に関わる免疫機序の推定にも用いられている。従来は蛍光抗体法の標本は長期の保存ができず、その観察は写真を撮影した条件によって蛍光高度が異なり、限られた範囲の画像から評価されることが多かった。現在では蛍光抗体法に対応したバーチャルスライドも実用化され、これらの問題が解決されつつある。また従来、電顕の電子画像はフィルムに照射し、現像と印画を行う必要があった。現在ではデジタル CCD カメラの進歩により、フィルムを用いずに電子画像をそのままデジタル画像として得ることが可能となり、時間的、経済的にも節約され、保管管理も容易になっている。電顕の観察も CCD カメラによる画像撮影が行われていることを考えると、バーチャルスライドの応用も可能と思われる。

研究においては、バーチャルスライドはアナログ情報からデジタル情報へ変換しているため、画像解析ソフトを用いて標本全体の定量的解析を一度に行うことが可能である。また、腎生検組織の観察は二次元情報に基づいて行われているが、腎組織像は三次元立体構築像で解析することでより詳細が明らかになることも多い<sup>5,6)</sup>。バーチャルスライドはデジタル化された情報であり、一つの画面で画像を並べ比較することも可能で、連続切片による三次元的構築の検討を行う場合には非常に有用である。さらに重要なことは、各施設の腎生検標本をバーチャルスライド化し、全国規模でデータベースを構築することが可能になることである。ある腎疾患について個々の施設の腎生検組織標本を持ち寄って検討する場合には困難を伴うことも多いが、スライドグラス標本ではなくバーチャルスライドを集めて検

討することで解決できることも多いと思われる。スライドガラスの破損の危険も回避される。日本腎臓学会でも腎臓病総合レジストリー (Japanese renal biopsy registry : J-RBR/ Japan kidney disease registry : J-KDR) が構築されており、腎生検施行症例は腎生検症例登録 (J-RBR) に登録することになっている<sup>7)</sup>。すでに症例の登録が始まっているが、仮に、これらの情報に加えてバーチャルスライドの情報が蓄積されるようになると、莫大な情報がここから発信されていくと考えられる。厚生労働省研究費補助金、難治性疾患克服研究事業の進行性腎障害調査研究班 (主任研究者 松尾清一) 内に組織された腎病理分科会 (分担研究者 城謙輔) でも、IgA 腎症の病理像のバーチャルスライドを用いた診断や病変の抽出の標準化が進められている。腎病理の教育においても、バーチャルスライドは「医学・医療への応用」の項で述べたように、卒前教育、卒後教育、診断の精度管理や向上に応用が可能である。

### 3. バーチャルスライドの問題点

しかし、バーチャルスライドは長所ばかりではない。時間をかけてバーチャルスライドを作成する必要がある。腎生検組織は手術材料に比較して小さな組織であるが、40 倍の対物レンズを用いる場合には 1 個の組織を取り込むのに 10~20 分の時間が必要である。HE 染色、PAS 染色、Masson 染色、PAM 染色の 4 つの染色では約 1 時間必要で、1 枚のスライドガラスに載っている 3~4 個の組織をすべて取り込む場合には、さらに 3~4 倍の時間が必要になる。また、取り込まれた画像は情報量が大きく、1 症例でも CD-ROM では保存が不可能なことが多く、最低 DVD 程度の容量が必要になる。数多くの腎生検を行っている施設では、全例の腎生検の取り込みと、そのデータベース化には、更なるバーチャルスライド技術の向上が必要である。

また、情報の共有化を推進する際には、今後、慎重な配慮のもとにコンセンサスを確立していくべき大きな課題がある。バーチャルスライドシステムの普及と定着には、患者各位の個人情報の取り扱いと、情報提供施設のプライバシーを保護するためのバーチャルスライドの取り扱いについてのガイドラインの作成が必須である。デジタル情報が基本的にもっている情報の開放性が医療行為としての情報秘匿 (セキュリティ) とは相反していることが問題で、デジタル情報の利用方法、保存方法といった面や、病理情報と臨床情報との接続や使用方法に関してのガイドラインの作成とその厳守が必要である。情報提供施設のプライバシーの保護はバーチャルスライドシステムの普及と定着には欠かすことができない情報化における最低限のルール

であり慎重な対応が必要である。

前述の表に呈示したバーチャルスライドの医学・医療への応用のすべての項目が、腎臓分野においても応用が可能であり、バーチャルスライドの更なる機能向上と多施設への普及が、腎病理診断の標準化と腎臓病学の発展につながることは間違いない。

## おわりに

腎組織診断には顕微鏡、蛍光抗体法、電顕がセットになって活用されており、それぞれの特異性を理解して、限られた検体から最大限の情報を引き出し、正確に診断し、疾患の活動性や病期を正確に把握し、治療方針の決定や予後の推定に反映させることが重要である。現在では、顕微鏡、蛍光抗体法に対してバーチャルスライドが活用されている。電顕による観察も CCD カメラによる画像の撮影が行われていることを考えると、バーチャルスライド化が可能と思われる。腎生検情報のすべてがバーチャルスライドにより効率的に管理される日も近いと思われる。今後、バーチャルスライドは機能も精度も、格段に進歩することは疑いのないことである。バーチャルスライドがますます日常的となり、組織のスライドガラスを保存しなくても顕微鏡画像ファイルで保管し、画像の検索も短時間で行うことが可能となり、精度管理やデータベース化も進むと思われる。バーチャルスライドを用いた腎病理組織像の共有が腎病理診断のレベルの更なる向上につながり、ひいては診療の最適化と標準化に大きく寄与するものと期待している。

## 文 献

1. 日本腎臓学会・腎病理診断標準化委員会 (編). 腎生検病理診断標準化への指針. 東京: 東京医学社, 2005.
2. 杉崎祐一, 清水 章. 日本の腎病理医に内在する問題点: 腎病理診断向上のために. 医学のあゆみ 2006; 219: 555-559.
3. 山中宣昭. バーチャル顕微鏡に期待するもの. 医学のあゆみ 2006; 219: 593-596.
4. 佐々木功典, 小賀厚徳, 河内茂人, 古屋智子, 帖地康代. web site 上での virtual slide. 病理と臨床 2006; 24: 379-386.
5. 山中宣昭. 糖尿病性糸球体硬化症とその進展. 腎と透析 2001; 51 臨時増刊号: 209-216.
6. 北村博司, 三瀬直文, 温 敏, 山中宣昭. 糸球体門部小血管増生. 腎と透析 2001; 臨時増刊号 51: 228-232.
7. 日本腎臓学会ホームページ: 腎臓研究登録, 腎臓病総合レジストリー. <http://www.jsn.or.jp/member/registry/registry.php>