

進行性腎障害に関する調査研究班

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	松尾 清一	名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科	教授
研究分担者	横山 仁	金沢医科大学 医学部 腎臓内科	教授
	田口 尚	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 病態病理学	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
	湯澤 由紀夫	藤田保健衛生大学医学部腎内科学	教授
	丸山 彰一	名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科	講師
	富野 康日己	順天堂大学医学部腎臓内科	教授
	川村 哲也	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科	准教授
	城 謙輔	仙台社会保険病院・病理部	部長
	山縣 邦弘	筑波大学大学院人間総合科学研究科腎臓病態医学	教授
	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
	今井 圓裕	名古屋大学大学院医学系研究科腎臓内科	特任准教授
	斉藤 喬雄	福岡大学医学部腎臓・膠原病内科	教授
	堀江 重郎	帝京大学医学部泌尿器科学教室	教授
	奴田原 紀久雄	杏林大学医学部泌尿器科学教室	教授
	成田 一衛	新潟大学 医歯学系 腎・膠原病内科	教授
研究協力者	佐藤 博	東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野	教授
	杉山 斉	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 慢性腎臓病対策腎不全治療学	教授
	清原 裕	九州大学大学院医学研究院環境医学分野	教授
	西 慎一	神戸大学医学部 腎臓内科学部門	教授
	飯田 博行	富山県立中央病院	病院長
	両角 國男	名古屋第二赤十字病院	副院長
	深津 敦司	京都大学医学部附属病院 腎臓内科	講師
	佐々木 環	川崎医科大学医学部 腎臓・高血圧内科学	教授
	鶴屋 和彦	九州大学大学院包括的腎不全治療学	客員准教授
	江田 幸政	熊本大学医学部附属病院 腎臓内科	准教授
	樋口 誠	信州大学医学部附属院 血液浄化療法部	准教授
	清元 秀泰	東北大学医学部 腎・高血圧・内分泌	講師
	服部 元史	東京女子医科大学 腎臓小児科	教授
	香美 祥二	徳島大学医学部 小児科	教授
	幡谷 浩史	東京都立小児総合医療センター 腎臓内科	医長
	吉川 徳茂	和歌山県立医科大学 小児科	教授
	長田 道夫	筑波大学大学院人間総合科学研究科 分子病理学	教授
	深澤 雄一郎	KKR札幌医療センター 病理診断科	部長
	岡 一雅	兵庫県立西宮病院 病理診断科	医長
	上田 善彦	獨協医科大学越谷病院 病理部	教授
	坂爪 実	新潟大学 医歯学系 腎・膠原病内科	准教授
	中川 直樹	旭川医科大学・内科学講座 循環・呼吸・神経病態内科学分野	特任助教
	内田 俊也	帝京大学医学部・内科	教授
	古市 賢吾	金沢大学附属病院・腎臓内科（血液浄化療法部）	准教授
	吉田 治義	福井大学医学部・腎臓病態内科学	教授
	中屋 来哉	岩手県立中央病院・腎臓内科	医長
	廣村 桂樹	群馬大学大学院医学系研究科・生体統御内科学	准教授

区分	氏名	所属等	職名
研究協力者	吉村 光弘	金沢医療センター 腎・高血圧・膠原病内	部長
	重松 隆	和歌山県立医科大学 腎臓内科・血液浄化センター	教授
	深川 雅史	東海大学医学部 腎内分泌代謝内科	教授
	梅村 敏	横浜市立大学大学院医学研究科・病態制御内科学	教授
	平松 信	岡山済生会総合病院	医師
	上村 治	あいち小児保健医療総合センター・腎臓科	副センター長
	野々口 博史	兵庫医科大学内科学腎・透析科	准教授
	河田 哲也	国立病院機構 北海道医療センター腎臓内科・総合診療科	副院長
	松永 明	山形大学医学部小児科学教室	助教
	黒木 亜紀	昭和大学医学部・内科学講座腎臓内科学部門	専任講師
	森 泰清	京都府立医科大学 循環器・腎臓内科	講師
	満生 浩司	福岡赤十字病院・腎臓内科	副部長
	寺田 典生	高知大学医学部 内分泌代謝・腎臓内科学	教授
	堀越 哲	順天堂大学医学部腎臓内科	准教授
	古巣 朗	長崎大学医学部第二内科	講師
	木村 健二郎	聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科	教授
	柴田 孝則	昭和大学医学部腎臓内科	准教授
	宇都宮 保典	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科	講師
	遠藤 正之	東海大学腎代謝内科	准教授
	坂本 なほ子	国立成育医療センター研究所成育社会医学研究所成育疫学研究所	室長
	鈴木 祐介	順天堂大学医学部腎臓内科	准教授
	松島 雅人	東京慈恵会医科大学室	室長
	宮崎 陽一	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科	講師
	安田 宜成	名古屋大学大学院医学系研究科CKD地域連携システム寄附講座	准教授
	清水 章	日本医科大学 解析人体病理学	准教授
	片渕 律子	福岡東医療センター内科	部長
	久野 敏	福岡大学医学部 病理学	准教授
	橋口 明典	慶應義塾大学医学部病理学教室	助教
	有村 義宏	杏林大学第一内科教授	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	金沢大学大学院医学系研究科循環医科学専攻血液情報学講座血液情報学	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
	細谷 龍男	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科	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
	湯村 和子	自治医科大学腎臓内科	教授
	佐田 憲映	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	助教
	伊藤 孝史	島根大学腎臓内科	講師
岩野 正之	奈良県立医科大学第一内科	講師	
御手洗 哲也	埼玉医科大学総合医療センター腎高血圧内科	教授	
頼岡 徳在	広島大学大学院医歯薬学総合研究科腎臓病制御学講座	教授	
吉村 吾志夫	昭和大学藤が丘病院腎臓内科	准教授	

区分	氏名	所属等	職名
研究協力者	松本 紘一	日本大学医学部内科学講座腎臓内分泌内科部門	教授
	椿原 美治	大阪府立急性期・総合医療センター	部長
	佐藤 壽伸	仙台社会保険病院	部長
	猪阪 善隆	大阪大学大学院腎臓内科学	准教授
	山本 陵平	大阪大学大学院腎臓内科	医員
	鎌田 貢壽	北里大学腎臓内科	教授
	藤垣 嘉秀	浜松医科大学第一内科	准教授
	奥田 誠也	久留米大学腎臓内科	教授
	草野 英二	自治医科大学腎臓内科	教授
	佐々木 成	医歯大腎臓内科	教授
	柏原 直樹	川崎医大腎臓内科	教授
	土井 俊夫	徳島大学医学部病態情報医学講座	教授
	冨田 公夫	熊本大腎臓内科	教授
	石村 栄治	大阪市立大学腎臓内科	助教授
	今田 恒夫	山形大学医学部 内科学第一講座	准教授
	片岡 泰文	福岡大学薬学部薬学疾患管理学	教授
	山口 裕	東京慈恵会医科大学附属柏病院病理	教授
	笹富 佳江	福岡大学医学部腎臓・膠原病内科	講師
	花岡 一成	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科	講師
	土谷 健	東京女子医科大学腎臓内科	准教授
	望月 俊雄	東京女子医科大学腎臓内科	講師
	香村 衡一	千葉東病院泌尿器科	医長
	高市 憲明	虎の門病院腎センター	部長
	中西 浩一	和歌山県立医科大学小児科	講師
	乳原 善文	虎ノ門病院分院腎センター	部長
	北村 健一郎	熊本大学医学部附属病院 腎臓内科	講師
	堅村 信介	三重大学医学部附属病院 血液浄化療法部	部長・准教授
	西尾 妙織	北海道大学第二内科	助教
	武藤 智	帝京大学医学部泌尿器科学教室	准教授
	今井 裕一	愛知医科大学腎臓・膠原病内科	教授
	若井 建志	名古屋大学医学推計・判断学	准教授
	臼井 丈一	筑波大学大学院人間総合科学研究科腎臓病態医学	講師
	井関 邦敏	琉球大学血液浄化部	准教授
旭 浩一	福島県立医科大学医学部内科学第三講座	講師	

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

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

腎臓病総合レジストリーの構築とその解析に関する研究

研究分担者

横山 仁 金沢医科大学医学部 腎機能治療学・教授
田口 尚 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 病態病理学・教授

研究協力者

佐藤 博 東北大学大学院薬学研究科臨床薬学分野・教授
杉山 斉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科慢性腎臓病対策腎不全治療学・教授
清原 裕 九州大学大学院医学研究院 環境医学分野・教授
西 慎一 神戸大学大学院 腎臓内科学部門・教授
飯田博行 富山県立中央病院・病院長
両角國男 名古屋第二赤十字病院・副院長
深津敦司 京都大学医学部附属病院 腎臓内科・講師
佐々木環 川崎医科大学医学部腎臓内科・教授
鶴屋和彦 九州大学大学院包括的腎不全治療学・准教授
江田幸政 仁誠会クリニック 光の森・院長
樋口 誠 信州大学医学部附属院血液浄化療法部・准教授
清元秀泰 香川大学医学部附属病院 循環器・腎臓・脳卒中内科・血液浄化療法室・講師
服部元史 東京女子医科大学 腎臓小児科・教授
香美祥二 徳島大学医学部 小児科・教授
吉川徳茂 和歌山県立医科大学 小児科・教授
幡谷浩史 東京都立小児総合医療センター 腎臓内科・医長
長田道夫 筑波大学大学院人間総合科学研究科 分子病理学・教授
深澤雄一郎 KKR 札幌医療センター 病理診断科・部長
岡 一雅 兵庫県立西宮病院 病理診断科・医長
上田善彦 獨協医科大学越谷病院病理部・教授
中川直樹 旭川医科大学内科学講座 循環・呼吸・神経病態内科学分野・特任助教
伊藤孝史 島根大学医学部附属病院 腎臓内科・講師
内田俊也 帝京大学医学部 内科・教授
古市賢吾 金沢大学附属病院 血液浄化療法部・准教授
吉田治義 福井大学医学部 腎臓病体内科学・教授
中屋来哉 岩手県立中央病院 腎臓内科・医長
廣村桂樹 群馬大学大学院医学系研究科 生体統御内科学・准教授
吉村光弘 金沢医療センター 腎膠原病内科・内科系診療部長
平和伸仁 横浜市立大学附属市民総合医療センター・准教授
重松 隆 和歌山県立医科大学 腎臓内科・血液浄化センター・教授
深川雅史 東海大学医学部 腎代謝内科・教授
梅村 敏 横浜市立大学医学研究科・病態制御内科・教授
平松 信 岡山済生会総合病院 副院長・腎臓病センター長
上村 治 あいち小児保健医療総合センター 腎臓科・副センター長
野々口博史 兵庫医科大学 内科学 腎・透析科・准教授
河田哲也 国立病院機構 西札幌病院（腎臓内科）・副院長
松永 明 山形大学医学部 小児科学・助教
黒木亜紀 昭和大学医学部 内科学講座腎臓内科学部門・専任講師
森 泰清 京都府立医科大学 循環器腎臓内科・講師
満生浩司 福岡赤十字病院 腎臓内科・副部長

研究要旨

わが国における腎臓病関連統計および臨床的・疫学的・病理学的研究への応用目的で腎臓病総合レジストリーをインターネット上に構築した。2010年12月までに10,878例が登録され、このうち組織学的診断が登録されたJ-RBR8,670例を中心に解析した。臨床診断は、慢性腎炎症候群47.0%、ネフローゼ症候群20.3%、急速進行性腎炎症候群5.6%であった。病因分類では、IgA腎症が2,515例(34.4%)と最も多く、ついで一次性糸球体疾患が29.1%を占めた。糸球体疾患の病型分類では、メサンギウム増殖性52.1%、微小糸球体変化(MCG)13.3%、膜性腎症(MN)12.8%、半月体形成性壊死性7.5%、巣状分節性硬化症6.4%、膜性増殖性(I型, III型)3.4%であった。ネフローゼ症候群2,366例における病因分類では、一次性糸球体疾患が1,203例58.2%(この内MCG40.7%、MN36.8%)と最も多く、糖尿病性腎症9.9%、ループス腎炎6.1%、IgA腎症5.0%、アミロイド腎4.2%であった。急速進行性腎炎症候群558例において、MPO-ANCA陽性腎炎が242例(43.4%)およびANCA陽性血管炎99例(19.2%)が主であり、病型分類では314例(56.3%)が半月体形成性壊死性腎炎に登録された。60歳以上が423例(75.8%)を占め、約70%がCKDステージ4以上の進行例であった。IgA腎症2,515例では、臨床診断分類は慢性腎炎症候群2,253例(89.6%)、病型分類ではメサンギウム増殖性2,374例(94.4%)が主体であり、CKD新分類ステージが進むにつれて尿蛋白陽性率と1日定量の増加を認めた。以上、わが国における進行性腎障害を生じる疾患構造が示された。

A 研究目的

これまで、わが国の公的機関による腎臓病登録は行われていなかった。今回、腎臓病の臨床疫学的調査研究システムを作成し、わが国における腎臓病関連の医療統計の基礎とするとともに臨床的・疫学的・病理学的研究に活用するとともに臨床的・疫学的・病理学的研究に活用する。その内容は、1)システム構築(総合腎臓病レジストリー構築と運用)と2)システム応用(進行性腎障害調査研究班の重点疾患を中心とする臨床・疫学・病理研究への応用)である。

B 研究方法

日本腎臓学会会員施設から協力研究員を公募し、インターネットを用いて第三者機関である大学病院医療情報ネットワーク研究センター(UMIN)上に構築した腎臓病総合レジストリーへ症例とデータシートをオンライン登録する。

1. システム構築: 症例毎に実施施設名, 病理診断施設名, 臨床診断, 病理組織診断, 年齢, 性別, 身長, 体重, 尿検査所見(蛋白尿, 血尿), 血液検査・腎機能検査所見(血清クレアチニン, 総蛋白, アルブミン, コレステロール), 臨床指標(血圧, 降圧薬の有無, 糖尿病合併)を登録する。これを一次資料として疫学解析を行う。
2. システム応用: 各分科会と共同して本システムの応用を促進する研究仕様(二次資料)を策定する。

なお、本レジストリー登録に際して、説明と書面による同意を取得した。

C 研究結果

1. 症例登録と解析:

1) レジストリー全体の解析: 症例毎に実施施設名, 病理診断施設名, 臨床診断, 病理組織診断, 年齢, 性別, 身長, 体重, 尿検査所見, 血液検査・腎機能検査所見(血清クレアチニン, 総蛋白, アルブミン, コレステロール)をWeb上で登録し、2010年12月6日現在で10,878例の登録が行われた。解析を実施した10,000例(男性5,356例, 女性4,484例, 性別不明160例; 年齢1~99歳, 平均47.5歳)の内訳は、腎生検実施例(J-RBR登録)8,670例, 腎生検未実施重点疾患(J-KDR登録)948例, CRF/CKD登録252例, DM登録130例であり、臨床診断の内訳は、慢性腎炎症候群47.0%、ネフローゼ症候群20.3%、急速進行性腎炎症候群5.6%、代謝性疾患4.3%、膠原病もしくは血管炎症候群3.8%、持続性血尿症候群2.6%、急性腎炎症候群1.4%であった(図1)。

2) 腎生検登録例の解析: J-RBR登録7,321例(備考入力を除く)における移植腎生検605例(8.3%)を含む病因分類(図2)では、IgA腎症が2,515例(34.4%)と最も多く、ついで原発性(一次性)糸球体疾患が29.1%を占めた。糸球体疾患における病型分類(図3)では、メサンギウム増殖性52.1%、微小糸球体変化13.3%、膜性腎症12.8%、 μ 増殖性52.1%、微小糸球体変化13.3%、膜性腎症12.8%、半月体形成性壊死性7.5%、巣状分節性硬化症6.4%、膜性増殖性(I型, III型)3.3%であった。

3) ネフローゼ症候群の解析: 臨床分類登録の

ネフローゼ症候群およびその他の臨床診断において尿蛋白定量が 3.5g/日以上かつ血清アルブミン値 3.0g/dL 以下もしくは血清総蛋白 6.0g/dL 以下を示した 2,322 例（うち J-RBR 登録 2,066 例, J-KDR 登録 216 例; 男 1,142 例, 女 858 例; 年齢 1~94 歳, 平均 51.5 歳）を抽出した。J-KDR 登録例はステロイド感受性ネフローゼ症候群もしくは高齢者ネフローゼ症候群であった。さらに J-RBR 登録一次性糸球体疾患が 1,203 例 58.2%（この内 MCG 40.7%, MN 36.8%）と最も多く, 糖尿病性腎症 9.9%, ループス腎炎 6.1%, IgA 腎症 5.0%, アミロイド腎 4.2%であった。病型分類(図 4)では, 微小糸球体変化 31%, 膜性腎症が 30%, メサンギウム増殖性 11%, 巣状分節性硬化症 9%, 膜性増殖性 (I 型, III 型) 6%, 半月体形成性壊死性 2.3%であった。さらに原発性 (一次性) 糸球体疾患 732 例に基づくネフローゼ症候群の病型分類(図 6)では, 微小糸球体変化が 38.7%, 膜性腎症 37.8%, 巣状分節性糸球体硬化症 9%, 膜性増殖性 (I 型, III 型) 6%, メサンギウム増殖性 2.9%, 半月体形成性壊死性 4%であった。また, 年齢層別として 10 歳毎に区別して登録された病因分類と病型分類(図 5)を比較するといずれの年齢層別でも一次性糸球体疾患が主体であったが, 20 歳より 65 歳未満で二次性糸球体疾患の比率が増加した。特に 15 歳~65 歳未満でループス腎炎 (5~12%), 40 歳以後に糖尿病性腎症 (10~16%) とアミロイド腎症 (4~7%) の占める割合が増加していた。さらに, 病型分類では, 39 歳未満では微小糸球体変化が 70% 以上を占めており, 40 歳以後でも 20%前後の頻度で登録されていた。次いで 40 歳未満では巣状分節性糸球体硬化症が 9~13%を占めていた。

一方, 膜性腎症は主に 20 歳以後に登録され, 40 歳以後では 27~62%の頻度であった。膜性増殖性 (I 型, III 型) はどの年代でも登録されているが, 主に 15 歳以後で 4~9%であった。また, メサンギウム増殖性が各年齢層で登録されていた。この病型は, 臨床的にはステロイド感受性ネフローゼ症候群の範疇に入るものと推測されるが, 二次研究でこの点を明らかにする必要がある。さらに膜性腎症 813 例 (男 420 例, 女 393 例; 年齢 2~88 歳, 平均 60.3 歳) では, 基礎疾患は 1 次性 633 例 (77.9%), ループス腎炎 93 例 (9.1%) であり, 529 例 (65.1%) がネフローゼ状態であった。さらに 1 次性 633 例 (男 358 例, 女 275 例; 年齢 2~88 歳, 平均 62.2 歳) では, 40 歳以後に登録例が増加し, 年齢層が高くなるほどネフローゼの比率が高

くなった。

この 1 次性膜性腎症の中でいわゆるハイリスク群と考えられる 1 日尿蛋白 8g 以上の症例は 10.6%であった。

4) 急速進行性腎炎症候群の解析: 臨床診断分類で急速進行性腎炎症候群として登録された 558 例 (うち J-RBR 515 例, J-KDR 42 例; 男 307 例, 女 251 例; 年齢 4~88 歳, 平均 64.7 歳) において, 病因分類では MPO-ANCA 陽性腎炎が 242 例 (43.4%), 原発性糸球体疾患 (IgA 腎症を除く) 44 例 (7.9%), IgA 腎症 37 例 (6.6%), 抗 GBM 抗体型腎炎 22 例 (3.9%), PR3-ANCA 陽性腎炎 13 例 (2.3%) であり, 病型分類では 314 例 (56.3%) が半月体形成性壊死性腎炎に登録された。10 歳毎の年齢層別にその登録数をみると登録例の 423 例 (75.8%) が 60 歳以上であった (図 6)。男女比では 40 歳未満および 80 歳以上で女性が優位であったが, その間は男性が優位であった。病因別にみると MPO-ANCA 陽性腎炎が 13~52%を占め, 50 歳以後にその頻度が増加し, 特に 70 歳以後では全身性血管とも合わせて 60%以上を占めていた。また, 紫斑病性腎症は 9 症例と少ないながら, いずれも 30 歳以後であった。さらに登録時の CKD 新分類においてステージ 1 (2.2%), 2 (5.5%), 3a (6.2%), 3b (15.0%), 4 (35.8%), 5 (35.3%) と 70%以上が進行した状態で発見されており, とくに抗 GBM 抗体型腎炎が血清クレアチニン値平均 7.45mg/dL と他の病型の 2.34~3.84mg/dL に比して有意に高値であり, より進行した状態で診断されていることが推測された。

5) IgA 腎症: 病因分類で IgA 腎症として登録された 2,515 例 (すべて J-RBR; 男 1,263 例, 女 1,252 例; 年齢 3~85 歳, 平均 38.1 歳) における臨床診断分類は, 慢性腎炎症候群 2,253 例 (89.6%), 反復性または持続性血尿 114 例 (4.5%), ネフローゼ症候群 66 例 (2.6%), 急速進行性腎炎症候群 37 例 (1.5%), 急性腎炎症候群 20 例 (0.8%) であり, 病型分類ではメサンギウム増殖性 2,374 例 (94.4%), 微小糸球体変化 34 例 (1.4%), 半月体形成性壊死性 21 例 (0.8%) とその他であった。年齢層別として 10 歳毎にその登録数をみると 10 歳~60 歳未満の各年齢層で 252~500 例と一定しており, 男女比も一致していた (図 7)。CKD の新分類での尿蛋白はステージが進むにつれて陽性率と 1 日定量の増加を認めた (図 8)。

2. 臨床・疫学・病理研究への応用:

1) 難治性ネフローゼ症候群分科会 (今井圓裕・分科研究者) と前向き臨床研究 (JNSCS 研究)

を作成した。

2) 急速進行性腎炎症候群分科会 (山縣邦弘・分担研究者) と前向き臨床研究 (J-RPGNCS 研究) を作成した。

3) IgA 腎症分科会 (川村哲也・研究分担者) と IgA 腎症登録例の前向き研究 (J-IGACS 研究) を作成した。

4) 多発性嚢胞腎 (堀江重郎分科会長) とシステムを応用した J-PKD 研究を作成した。

E 結論

このシステムで生検実施・非実施症例の背景と病理組織診断分類、臨床所見に関する経年的な統計調査を実施することが可能になり、将来の地域コホート作成による地域別・疾患別発症頻度の推定が可能と考えられる。さらに、本研究班の各種研究の解析より、わが国における小児期から成人期にいたる総ての年齢階層における腎臓病発症の実態が明らかになるとともに個々の症例の追跡による診療実態調査が今後可能になると考えられる。

G 研究発表

1 論文発表

1. 横山仁, 田口尚, 杉山斉: 腎臓病総合レジストリーの構築と応用. 日透医雑誌. 25 (3) : 1467-1472. 2010
2. Minoru Satoh, Yoshisuke Haruna, Sohachi Fujimoto, Tamaki Sasaki, Naoki Kashihara. : Telmisartan improves endothelial dysfunction and renal autoregulation in Dahl salt-sensitive rats. Hypertens Res. 33 (2) : 135-142, 2010
3. Minoru Satoh, Shinya Kobayashi, Atsunori Kuwabara, Naruya Tomita, Tamaki Sasaki, Naoki Kashihara. : In vivo visualization of glomerular microcirculation and hyperfiltration in streptozotocin-induced diabetic rats. Microcirculation : 17 (2) : 103-112, 2010
4. Seichi Mochizuki, Aya Takayama, Tamaki Sasaki, Toyotaka Yada, Kousuke Endo, Hideyuki Horike, Naoki Kashihara, Yasuo Ogasawara, Fumihiko Kajiya. : Clear correlation of tetrahydrobiopterin with nitric oxide bioavailability in continuous ambulatory peritoneal dialysis. Blood Purif. 30 (2) : 96-97, 2010
5. Atsunori Kuwabara, Minoru Satoh, Naruya Tomita, Tamaki Sasaki, Naoki Kashihara. : Deterioration of glomerular endothelial surface layer induced by oxidative stress is implicated in altered permeability of macromolecules in Zucker fatty rats. Diabetologia. 53 (9) : 2056-65, 2010
6. Yuko Nishi, Tamehachi Namikoshi, Tamaki Sasaki, Takehiko Tokura, Hajime Nagasu, Hidekazu Nakanishi, Yuji Kozuka, Naoki Kashihara. : Histopathological manifestations of membranoproliferative glomerulonephritis and glomerular expression of plasmalemmal vesicle-associated protein-1 in a patient with polycythemia vera. Clinical Nephrology. 74 (5) : 393-398, 2010
7. Iwata, Y, Furuichi, K, Kitagawa, K, Hara, A, Okumura, T, Kokubo, S, Shimizu, K, Sakai, N, Sagara, A, Kurokawa, Y, Ueha, S, Matsushima, K, Kaneko, S, Wada, T : Involvement of CD11b+ GR-1 low cells in autoimmune disorder in MRL-Fas lpr mouse. Clin Exp Nephrol. 14 : 411-7, 2010
8. Shimizu, M, Kitagawa, K, Nishio, S, Yokoyama, T, Furuichi, K, Ohta, K, Wada, T, Yachie, A : Successful treatment of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after renal transplantation by lymphocytapheresis and rituximab. Transpl Int, 23 : e53-5, 2010
9. Kitajima, S, Sakai, N, Furuichi, K, Tomokage, M, Hara, A, Kitagawa, K, Sawada Kitamura, S, Zen, Y, Nakada, M, Kaneko, S, Wada, T : A case of neurosarcoidosis with necrotizing granuloma expressing angiotensin-converting enzyme. Mod Rheumatol, 20 : 506-10, 2010.
10. Sakai, N, Furuichi, K, Shinozaki, Y, Yamauchi, H, Toyama, T, Kitajima, S, Okumura, T, Kokubo, S, Kobayashi, M, Takasawa, K, Takeda, S, Yoshimura, M, Kaneko, S, Wada, T : Fibrocytes are involved in the pathogenesis of human chronic kidney disease. Hum Pathol, 41 : 672-8, 2010
11. Saeki T, Nishi S, Imai N, et al : Clinicopathological characteristics

- of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int.* 78 : 1016-1023, 2010
12. Ito Y, Nishi S, Imai N, et al : Two distinct FSGS lesions caused by distinct etiology confirmed in a single patient in pre- and post-transplantation. *Clin Transplant.* 24 Suppl 22 : 54-59, 2010
 13. Kawamura R, Doi Y, Osawa H, Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K, Tanizaki Y, Iida M, Makino H, Kiyohara Y : Circulating resistin is increased with decreasing renal function in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Nephrol Dial Transplant.* 25 : 3236-3240, 2010
 14. Nagata M, Ninomiya T, Doi Y, Yonemoto K, Kubo M, Hata J, Tsuruya K, Iida M, Kiyohara Y : Trends in the prevalence of chronic kidney disease and its risk factors in a general Japanese population: The Hisayama Study. *Nephrol Dial Transplant.* 25 : 2557-2564, 2010
 15. Hata J, Doi Y, Ninomiya T, Tanizaki Y, Yonemoto K, Fukuhara M, Kubo M, Kitazono T, Iida M, Kiyohara Y : The effect of metabolic syndrome defined by various criteria on the development of ischemic stroke subtypes in a general Japanese population. *Atherosclerosis.* 210 : 249-255, 2010
 16. Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Fukuhara M, Yonemoto K, Iwase M, Iida M, Kiyohara Y : Impact of glucose tolerance status on development of ischemic stroke and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Stroke.* 41 : 203-209, 2010
 17. Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, Fujii H, Doi Y, Hirakata H, Tsuruya K, Iida M, Kiyohara Y, Sueishi K : Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsy samples from Japanese elders: the Hisayama Study. *Am J Kidney Dis.* 51 : 21-30, 2010
 18. A. Saito, Y. Matsumoto, H. Okuyama, M. Asaka, H. Yokoyama : Effectiveness of weekly percutaneous maxacalcitol injection therapy in patients with secondary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial.* 14 : 98-103, 2010
 19. I. Ishikawa, S. Hayama, K. Morita, T. Nakazawa, H. Yokoyama, R. Honda, K. Satoh, T. Kakuma : Long-term natural history of acquired cystic disease of the kidney. *Ther Apher Dial.* 14 : 409-416, 2010
 20. H. Atsumi, M. Asaka, S. Kimura, J. Imura, K. Fujimoto, Y. Chikazawa, M. Nakagawa, H. Okuyama, H. Yamaya, M. Moriyama, T. Tanaka, K. Suzuki, H. Yokoyama : A case of second renal transplantation with acute antibody-mediated rejection complicated with BK virus nephropathy. *Clin. Transplant.* 24 : 35-38, 2010
 21. Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, Fujii H, Doi Y, Hirakata H, Tsuruya K, Iida M, Kiyohara Y, Sueishi K : Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsy samples from Japanese elders: the Hisayama Study. *Am J Kidney Dis.* 51(1) : 21-30, 2010
 22. Nakashima H, Miyake K, Moriyama M, Tanaka A, Watanabe M, Abe Y, Sato H, Nakamura S, Saito T : An amplification of IL-10 and TGF-beta in patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Clin Nephrol.* 73 : 385-391, 2010
 23. Fujii H, Kono K, Nakai K, Goto S, Komaba H, Hamada Y, Shinohara M, Kotazawa R, Kitazawa S, Fukagawa M : Oxidative and nitrosative stress and progression of diabetic nephropathy. *Am J Nephrol.* 31 : 342-352, 2010
 24. Goto S, Fukagawa M : Contrast-induced ultrasonography with Levovist in a case of excise-induced acute kidney injury without rhabdomyolysis (letter). *Clinical Nephrol.* 73 : 170-171, 2010
 25. Kono K, Komaba H, Kadoguchi H, Umezu M, Fukagawa M : Glomeruloid hemangiomas associated with generalized edema in a patient with atypical POEMS syndrome. *NDT Plus.* 3 : 492-493, 2010
 26. Ishida K, Kaneda H, Uemura O, Ushijima K, Ohta K, Goto Y, Satomura K, Shimizu M, Fujieda M, Morooka M, Yamada T, Yamada M, Wada N, Takaai M, Hashimoto

- Y : Evaluation of Limited Sampling Designs to Estimate Maximal Concentration and Area under the Curve of Mizoribine in Pediatric Patients with Renal Disease. *Drug Metab Pharmacokinet.* Oct 22. [Epub ahead of print], 2010
27. Uemura O, Ushijima K, Nagai T, Yamada T, Hayakawa H, Nabeta Y, Shinkai Y, Koike K, Kuwabara M : Reference serum cystatin C levels in Japanese children. *Clin Exp Nephrol.* 14 : 453-6, 2010
 28. Uemura O, Nagai T, Yamakawa S, Ushijima K, Yamada T, Hibi Y, Mimatsu H, Yamasaki Y : Unmeasured nitrogen losses in pediatric patients treated with peritoneal dialysis. *Dial Transplant.* 25 : 432-6, 2010
 29. Hajime Nagasu, Minoru Satoh, Atsunori Kuwabara, Daisuke Yorimitsu, Takeo Sakuta, Naruya Tomita, Naoki Kashihara : Renal denervation reduces glomerular injury by suppressing NAD(P)H oxidase activity in Dahl salt-sensitive rats. *Nephrol Dial Transplant.* 25 (9) : 2889-98, 2010
 30. Takeuchi S, Hiromura K, Tomioka M, Takahashi S, Sakairi T, Maeshima A, Kaneko Y, Kuroiwa T, Nojima, Y. : The immunosuppressive drug mizoribine directly prevents podocyte injury in puromycin aminonucleoside nephrosis. *Nephron Exp Nephrol.* 116(1) : e3-10, 2010
 31. Tomioka M, Hiromura K, Sakairi T, Takeuchi S, Maeshima A, Kaneko Y, Kuroiwa T, Takeuchi T, Nojima Y. : Nestin is a novel marker for renal tubulointerstitial injury in immunoglobulin A nephropathy. *Nephrology.* 15(5) : 568-574, 2010
 32. Hamatani H, Hiromura K, Kobatake K, Yoshida H, Kobayashi S, Yoneda N, Kayakabe K, Matsumoto T, Kuroiwa T, Ueki K, Nojima Y. : Successful treatment of lipoprotein glomerulopathy in a daughter and a mother using nickeritol. *Clin Exp Nephrol.* 14(6) : 619-624, 2010
 33. Taniguchi Y, Kumon Y, Nakayama S, Arie K, Ohnishi T, Ogawa Y, Kobayashi S, Terada Y. : F-18 FDG PET/CT Provides the Earliest Findings of Enthesitis in Reactive Arthritis. *Clin Nucl Med.* 36(2) : 121-3, 2011
 34. Takao T, Horino T, Kagawa T, Matsumoto R, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Taguchi T, Morita T, Terada Y. : Possible involvement of intracellular angiotensin II receptor in high-glucose-induced damage in renal proximal tubular cells. *J Nephrol.* 15 : 309-315, 2010
 35. Noguchi T, Makino S, Matsumoto R, Nakayama S, Nishiyama M, Terada Y, Hashimoto K. : Regulation of glucocorticoid receptor transcription and nuclear translocation during single and repeated immobilization stress. *Endocrinology.* 151(9) : 4344-55, 2010
 36. Ishibashi A, Ikeda Y, Ohguro T, Kumon Y, Yamanaka S, Takata H, Inoue M, Suehiro T, Terada Y : Serum fetuin-A is an independent marker of insulin resistance in Japanese men. *J Atheroscler Thromb.* 17(9) : 925-33, 2010
 37. Taniguchi Y, Iwasaki Y, Tsugita M, Nishiyama M, Taguchi T, Okazaki M, Nakayama S, Kambayashi M, Hashimoto K, Terada Y : Glucocorticoid receptor-beta and receptor-gamma exert dominant negative effect on gene repression but not on gene induction. *Endocrinology.* 151(7) : 3204-13, 2010
 38. Taguchi T, Mizobuchi M, Terada Y. : Coincidental double erythema caused by *Vibrio vulnificus*. *J Infect.* 61(1) : 95-6, 2010
 39. Taguchi T, Takao T, Iwasaki Y, Pooh K, Okazaki M, Hashimoto K, Terada Y : Rapid recurrence of craniopharyngioma following recombinant human growth hormone replacement. *J Neurooncol.* 100(2) : 321-2, 2010
 40. Taguchi T, Mizobuchi M, Terada Y : Hypoglycemic encephalopathy as a result of an attempted suicide. *Clin Neurol Neurosurg.* 112(5) : 455-6, 2010
 41. Okazaki M, Iwasaki Y, Nishiyama M, Taguchi T, Tsugita M, Nakayama S, Kambayashi M, Hashimoto K, Terada Y. :

- PPARbeta/delta regulates the human SIRT1 gene transcription via Spl. *Endocr J.* 57(5) : 403-13, 2010
43. Zhao LF, Iwasaki Y, Zhe W, Nishiyama M, Taguchi T, Tsugita M, Kambayashi M, Hashimoto K, Terada Y. : Hormonal regulation of acetyl-CoA carboxylase isoenzyme gene transcription. *Endocr J.* 57(4) : 317-24, 2010
44. Taniguchi Y, Horino T, Terada Y, Jinnouchi Y: The activity of carotidynia syndrome is correlated with the soluble intracellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) level. *South Med J.* 103(3) : 277-8, 2010
45. Horino T, Takao T, Terada Y : IgA nephropathy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 19(5) : 650-4, 2010
46. Taniguchi Y, Kumon Y, Arii K, Tsugita M, Fukumoto M, Ohnishi T, Kobayashi S, Terada Y. : Clinical implication of 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT in monitoring disease activity in spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 49(4) : 829, 2010
47. Taniguchi Y, Horino T, Kato T, Terada Y : Acute pulmonary arterial hypertension associated with anti-synthetase syndrome. *Scand J Rheumatol.* 39(2) : 179-80, 2010
48. Arii K, Suehiro T, Ikeda Y, Kumon Y, Inoue M, Inada S, Takata H, Ishibashi A, Hashimoto K, Terada Y. : Role of protein kinase C in pitavastatin-induced human paraoxonase I expression in Huh7 cells. *Metabolism.* 59(9) : 1287-93, 2010
49. Horino T, Takao T, Terada Y : A case of post-streptococcal reactive arthritis in which lesions were detected with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-CT imaging and magnetic resonance imaging. *Mod Rheumatol.* 20(3) : 287-90, 2010
50. Inoue K, Kuwana H, Shimamura Y, Ogata K, Taniguchi Y, Kagawa T, Horino T, Takao T, Morita T, Sasaki S, Mizushima N, Terada Y : Cisplatin-induced macroautophagy occurs prior to apoptosis in proximal tubules in vivo. *Clin Exp Nephrol.* 14(2) : 112-22, 2010
51. Taniguchi Y, Arii K, Kumon Y, Fukumoto M, Ohnishi T, Horino T, Kagawa T, Kobayashi S, Ogawa Y, Terada Y. : Positron emission tomography/computed tomography: a clinical tool for evaluation of enthesitis in patients with spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 49(2) : 348-54, 2010
52. Horino T, Nakayama S, Takao T, Terada Y : HLA-B51-related seronegative spondyloarthropathy associated with membranous nephropathy. *Rheumatology (Oxford).* 49(2) : 394-6, 2010
53. Taguchi T, Takao T, Iwasaki Y, Oyama K, Yamada S, Inoue M, Terada Y : Diagnostic value of 18F-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography for growth hormone-producing pituitary adenoma. *Pituitary.* 13(1) : 78-9, 2010

2. 学会発表

- 1) 杉山斉, 横山仁, 田口尚 : 日本腎臓学会によるJ-RBR/J-KDR構築とその解析. *日本腎臓学会誌* 52 (3) : 260, 2010. (学会報告抄録)
- 2) 杉山斉 : 腎臓病総合レジストリーにおけるネフローゼ症候群の疫学, 第40回日本腎臓学会西部学術大会, (広島, 2010.10), *日本腎臓学会雑誌*, 52 : 796, 2010. (学会報告抄録)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

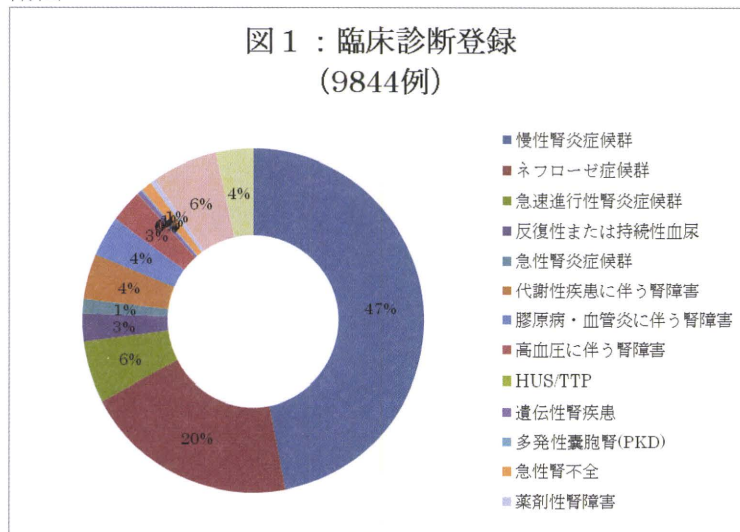


図1：臨床診断登録 (9,844 例)

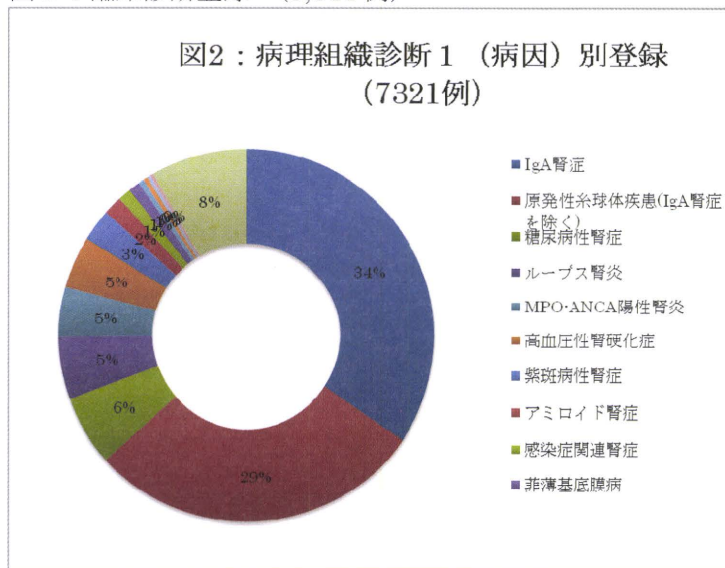


図2：J-RBR 病理病因分類(7,321 例)

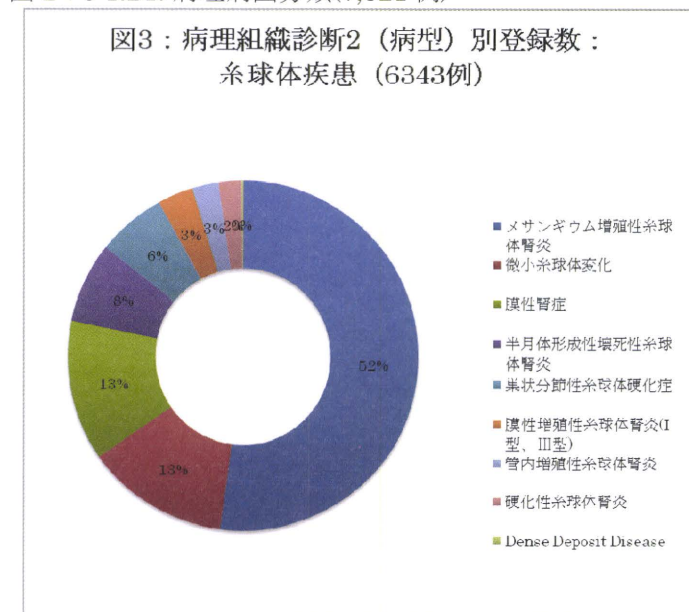


図3：J-RBR 病理病型分類(6,343 例)

1次性ネフローゼ症候群の組織分類

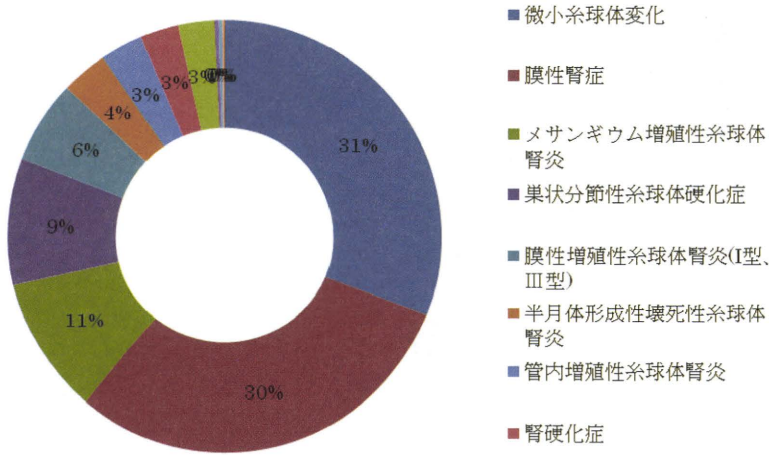


図 4：ネフローゼ症候群・一次性糸球体疾患（1,203 例）における病理組織型

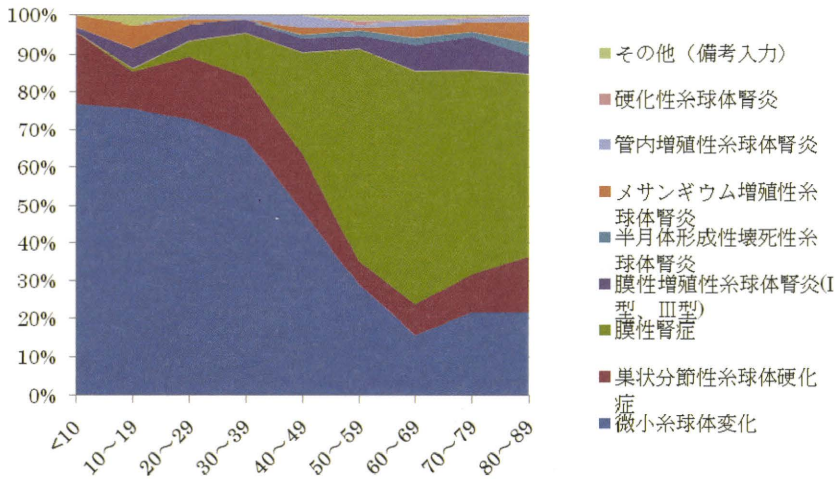


図 5：ネフローゼ症候群・一次性糸球体疾患（1,203 例）における年齢層別組織型分布

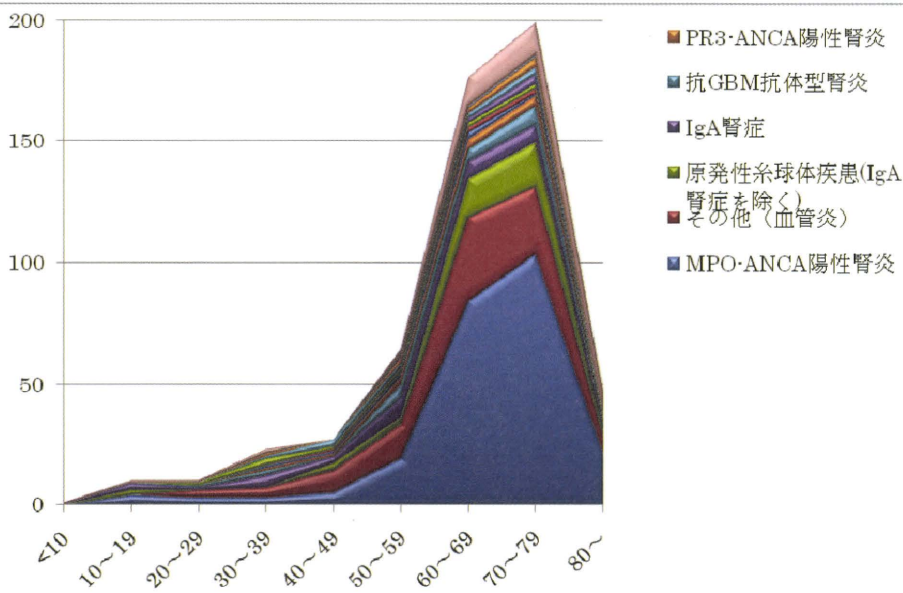


図 6：急速進行性腎炎症候群（588 例）の年齢層別登録数

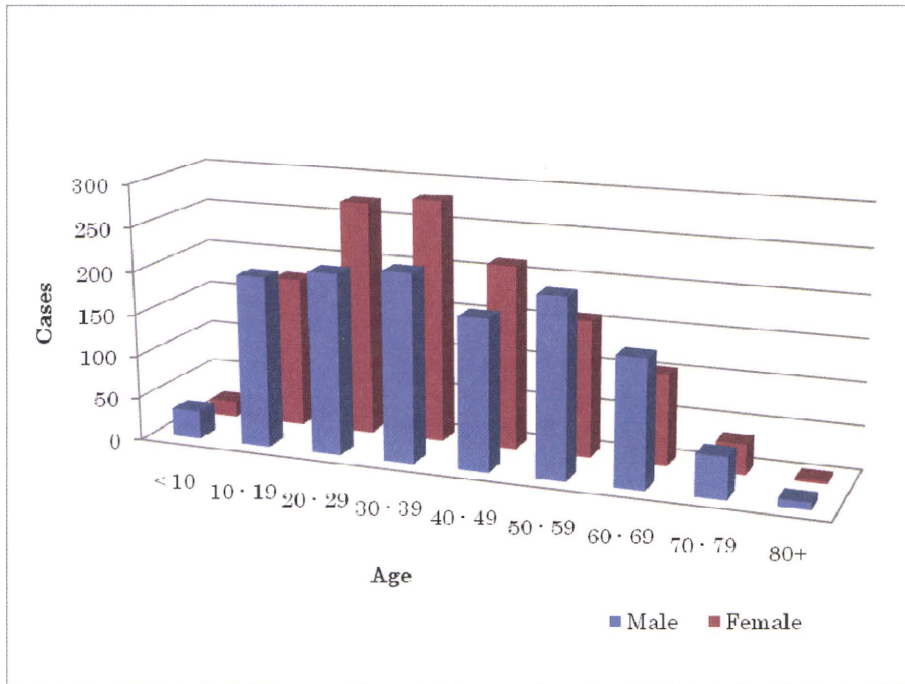


図7: IgA腎症 2,515例(男 1,263例, 女 1,252例)における年齢・性別分布

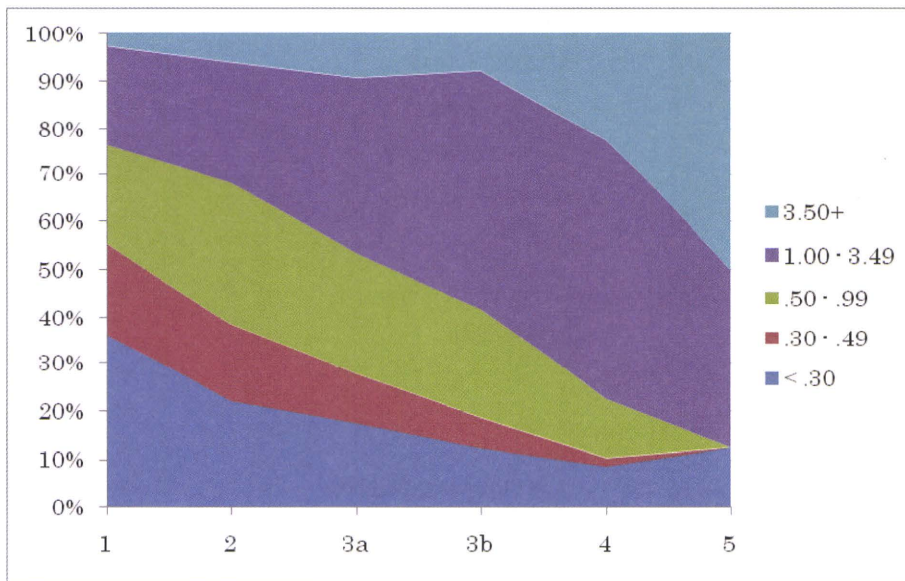


図8: IgA腎症におけるCKDステージ別の1日尿蛋白量(1,414例:ステージ1, 524例;ステージ2, 481例;ステージ3a, 206例;ステージ3b, 129例;ステージ4, 58例;ステージ5, 16例)

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

腎臓病総合レジストリーの構築とその解析に関する研究

研究協力者

黒木亜紀 昭和大学医学部 内科学講座腎臓内科学部門・専任講師

研究要旨

特発性膜性腎症(IMN)の末梢血リンパ球を分析し、臨床所見との関連を検討することにより、IMNの病態を明らかにする。

A. 研究目的

IMNの発症機序を抗原、抗体産生メカニズムの視点から明らかにする。
本研究は昭和大学医学部医の倫理委員会の規定に従って行う。また、すでに昭和大学医学部医の倫理委員会の承認を得ている。

B. 研究方法

IMN患者の末梢血リンパ球をフローサイトメトリーにより解析、得られた結果とIMNの疾患活動性、治療反応性との関連を、分析した。

C. 研究結果

IMNではCD8 effector-memory (EM) T細胞が増加、尿中蛋白排出量とCD8 EM T細胞との間に相関を認めた。また、診断時CD8 EM T細胞が高い症例では寛解までに要する時間が長い傾向を示した。

D. 考察

CD8 EM T細胞の増加とIMNの病態とが関連する理由として次のことが考えられる。

- 1) CD8 EM T細胞が抗原刺激を反映している
今後 in vitro で IMN の責任抗原とされる phospholipase A2 receptor (PLA2R) に対する CD8 EM T 細胞の反応を検討する。
- 2) CD8 EM T細胞が組織障害、特に糸球体足突起細胞の障害に関与している。
腎生検組織に浸潤しているCD8 T細胞数と臨床症状との関連は認めなかった。最近、糸球体足突起細胞のCD80発現が足突起細胞障害に関与する可能性が報告されている。今後IMN足突起細胞のCD80発現、そのリガンドであるCD28のCD8 EM T細胞における発現を検討する。

E. 結論

IMNにおいてCD8 EM T細胞は蛋白尿、

治療反応性などの臨床病態に関連している。今後このCD8 EM T細胞を解析がIMNの病態の解明に結びつくと考えられる。

F. 研究発表

1. Peripheral effector-memory CD8+ T cells increased and correlate with the disease activity in idiopathic membranous nephropathy (2008 アメリカ腎臓学会)
2. Peripheral CD8+ effector memory T cells: a marker of disease activity in idiopathic membranous nephropathy (2009 ヨーロッパ腎臓学会)
3. 特発性膜性腎症の活動性とCD8+ effector-memory T細胞 (2009 日本腎臓学会学術総会)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

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

腎臓病総合レジストリーの構築とその解析に関する研究

研究協力者

西 慎一 神戸大学大学院医学研究科腎臓内科腎・血液浄化センター ・特命教授

研究要旨

新しい腎疾患概念である IgG4 関連腎症は、電子顕微鏡で観察すると軽度であるが半数以上の症例に高電子密度沈着物の糸球体内沈着を認める。この所見から、糸球体性疾患の性格も考えられる。

A. 研究目的

IgG4関連腎症関連腎症の糸球体病変の電子顕微鏡所見の評価を行う。また背景にある免疫学的異常との関連を評価する。最終的にこの疾患の分類について考察した。

B. 研究方法

IgG4関連腎症と診断された7例の糸球体病変、特に高電子密度沈着物(EDD)の分布を観察した。EDD見と低補体血症、抗核抗体陽性所見、好酸球増多などの免疫学的背景との関連を評価した。

(倫理面への配慮)

対象患者にはインフォームドコンセントをとり研究を実施、匿名化にも配慮し研究を実施した。

C. 研究結果

EDDの存在は、7例中5例にメサンギウム領域(71.4%)、7例中4例に上皮細胞下腔(57.1%)、7例中1例に内皮細胞下腔、7例中3例(42.9%)にポウマン嚢、7例中6例(87.5%)に尿細管基底膜上で確認された。

一方、低補体血症、抗核抗体陽性所見、好酸球増多がそれぞれ5例(71.4%)に認められた。しかし、EDDの存在とこれらの免疫学的異常には有意な関連はなかった。

D. 考察

IgG4関連腎症は尿細管間質性腎炎が主体の病変と言われてきた。しかし、今回の電子顕微鏡での評価では、半数以上の症例の糸球体にEDDが観察された。また、その分布も多彩であることが判明した。

しかし、膜性腎症と診断した1例の症例以外は、EDDの沈着量は少なかった。また、

蛍光抗体法で確認する限り、1例の膜性腎症の症例以外には、IgG4を含め、有意な免疫グロブリン、補体の沈着を認めなかった。IgG4関連腎症の糸球体病変は頻度が高いが、免疫学的背景との関連は認められない。

E. 結論

新しい腎疾患概念であるIgG4関連腎症は、軽度であるが糸球体病変も有する疾患と考えるべきである。一部には典型的な膜性腎症を合併する。

F. 研究発表

1. 論文発表

Saeki T, Nishi S, Imai N, et al:
Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubule-interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2010 78:1016-1023.

2. 学会発表

西慎一、他: IgG4関連腎疾患の電顕所見
第53回日本学術集会 日本腎臓学会誌52
巻3号 本研究は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」の支援を受けた。

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

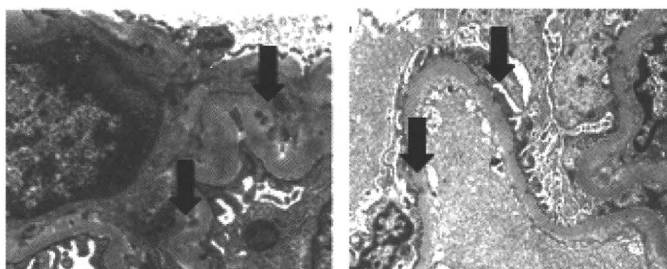
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

付図（西報告書）



メサンギウム領域のEDD

上皮細胞下腔のEDD

EDD	mes-D	subepi-D	subend-D	Bowm-D	TBM-D
case 1	0	0	0	0	0
case 2	0	0	0	0	1
case 3	1	1	0	1	1
case 4	1	1	1	1	1
case 5	1	0	0	1	1
case 6	1	1	0	0	1
case 7	1	1	0	0	1
total	5	4	1	3	6

陽性率 70.1% 37.1% 14.2% 42.6% 85.7%

mes: メサンギウム領域, subepi: 上皮細胞下腔, subend: 内皮細胞下腔
Bowm: ボウマン嚢, TBM: 尿細管基底膜

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

腎生検レジストリー (JRBR) の構築と病理学的解析

分担研究者 田口 尚 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 病態病理学・教授
横山 仁 金沢医科大学医学部 腎機能治療学・教授

研究協力者 杉山 斉 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 慢性腎臓病対策腎不全
治療学・教授
長田道夫 筑波大学大学院人間総合科学研究科分子病理学・教授
深澤雄一郎 市立札幌病院病理部・部長
岡 一雅 兵庫県立西宮病院病理科・科長
上田善彦 獨協医科大学越谷病院病理部・教授

共同研究者 (腎病理診断標準化委員会腎生検ベータデータベース構築ワーキング)

立野正敏 旭川医科大学病理学講座免疫病理部門
北村博司 国立病院機構千葉東病院臨床研究センター一部
金綱友木子 東京慈恵会医科大学附属柏病院病理部
大橋健一 国家公務員共済組合連合会虎の門病院病理部
橋口明典 慶應義塾大学医学部病理学教室
本田一穂 東京女子医科大学第2病理学
松岡健太郎 国立成育医療センター臨床検査部病理診断科
小池淳樹 聖マリアンナ医科大学病理学
清水 章 日本医科大学解析人体病理学
江原孝史 信州大学医学部病理組織学
原 重雄 神戸大学病院病理診断科
串田吉生 香川大学医学部附属病院病理部
久野 敏 福岡大学医学部病理学

研究要旨

腎生検症例の登録レジストリー (JRBR) における病理学的診断内容を検証するために、2009年1月1日から2010年9月30日の間に登録された症例について、腎病理標準化委員会病理WGの集計と比較検討したIgA腎症の頻度はJRBR 29.9%で、病理WG 31.3%であった。以下、原発性糸球体腎炎 (26.6% vs 35.9%)、ループス腎炎 (5.5% vs 5.4%)、糖尿病性腎症 (5.3% vs 4.7%)、腎硬化症 (4.1% vs 4.9%) であった。病型分類の頻度 (JRBR vs 病理WG) は、メサンギウム増殖性腎炎 (37.9% vs 32%)、微小変化 (11.3% vs 22%)、膜性腎症 (10.5% vs 10%)、半月体形成性腎炎 (6.1% vs 4%)、FSGS (5.2% vs 3%) であった。JRBRの病理登録については、IgA腎症などの多くの疾患の頻度に病理WGのデータと大きな差は認めず、概ね実態を反映していると思われた。しかし、微小変化やFSGSなどいくつかの疾患の頻度には解離があり、診断基準や検索の質の違いを反映していると思われ、今後の検討が必要と考える。

FSGSに関する病理学的検討を病理WGで行った。一次性FSGS、二次性FSGSという区分では基本的に多くが一致していたが、一次性FSGSのコロンビア分類での診断では病理医間でかなりの不一致が生じた (29%)。個々の病変の評価の標準化を進め、コロンビア分類に捉われない、本邦の実態に即したFSGS診断のガイドライン作りを目指す必要があると思われる。

A. 研究目的

「背景・目的」腎生検症例の登録レジストリー (JRBR) における病理学的診断内容を検証し、統一性や質を高める方策を検討する。また、難

治性ネフローゼ症候群の代表的疾患である巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) の病理診断上の問題点を探る。

B. 研究方法

1. JRBR 登録症例の病理解析：JRBR に登録された病理診断項目を解析し、腎病理標準化委員会に設置された病理ワーキンググループ（病理WG）の18施設において病理医が診断した症例の解析結果と比較し、その相違について分析を行う。

2. FSGS の病理学的検討：病理WGのメンバーから提供された72例のFSGS症例をバーチャルスライドに取り込み、18名のメンバーに臨床データとともに配布し、以下の点について検討した。1) FSGS の診断でよいか？ 2) 1次性か、二次性か？ 3) 1次性であれば、コロンビア分類でのタイプは？ 4) 二次性であれば基礎疾患は？ 5) FSGS でないとすれば診断は。各症例毎に6～8名のメンバーが個別に診断を行い、その結果を集計した。

C. 研究結果

1. JRBR の登録症例に関する病理学的検討

JRBR の病理診断項目を解析し、病理WGの施設の同時期の集計結果と比較検討を行った。病因分類では、JRBR の上位5位の頻度はIgA腎症(28.3%)、原発性糸球体腎炎(25.1%)、その他(16.2%)、移植腎(5.3%)、ループス腎炎(5.2%)であった。病理WGでは、原発性糸球体腎炎(30.8%)、IgA腎症(26.9%)、移植腎(14.0%)、「その他」(5.2%)、ループス腎炎(4.6%)であった(表1)。移植腎の頻度の差が大きいため、移植腎症例を除いて頻度を比較した(図1)。IgA腎症の頻度はJRBR 29.9%、病理WG 31.3%であった。以下、原発性糸球体腎炎(26.6% vs 35.9%)、「その他」(17.1% vs 6.1%)、ループス腎炎(5.5% vs 5.4%)、糖尿病性腎症(5.3% vs 4.7%)、MPO-ANCA 陽性腎炎(4.4% vs 3.5%)、高血圧性腎硬化症(4.1% vs 4.9%)であった。IgA腎症を含む多くの疾患の頻度は、JRBR と病理WGで大きな差は見られなかったが、「その他」の頻度差が目立ち、原発性糸球体腎炎についても9%近い頻度差を見た。

病型分類については、JRBR ではメサンギウム増殖性腎炎(35.9%)、その他(13.2%)、微小変化(10.8%)、膜性腎症(9.9%)、半月体性腎炎(5.8%)であった。病理WGでは、メサンギウム増殖性腎炎(27.5%)、微小変化(18.0%)、移植腎(14.0%)、その他(12.0%)、膜性腎症(8.9%)であった(表2)。移植腎を除いた頻度を比較すると(JRBR vs 病理WG)、メサンギウム増殖性腎炎(37.9% vs 32%)、微小糸球体変化(11.3% vs 22%)、「その他」(13.8% vs 15%)、膜性腎症(10.5% vs 10%)、半月体形成性腎炎(6.1% vs 4%)、腎

硬化症(5.5% vs 6%)、巣状分節性糸球体硬化症(5.2% vs 3%)であった(図2)。膜性腎症や腎硬化症などの多くに疾患で大きな頻度差は見られなかったが、微小糸球体変化、メサンギウム増殖性腎炎およびFSGSの差が目立った。

JRBR に登録されたFSGS症例の病因診断は約3分の2が原発性糸球体腎炎であるが、それ以外に、IgA腎症、糖尿病、ループス腎炎などが含まれており、診断基準の混乱を表していると思われる(表3)。また、FSGS症例の臨床診断をJRBR と病理WGで比較すると、病理WGでは7割がネフローゼ症候群を示すのに対し、JRBR ではネフローゼ症候群が4割以下であり、慢性腎炎症例が約5割を占めている。このことはJRBR に登録されたFSGSは疾患としてではなく、単なる病理所見として扱われている場合が多いことが示唆される。

2. FSGS 病理学的検討：

72例の臨床診断の内訳はネフローゼ症候群51例、慢性腎炎症候群13例、高血圧4例、その他4例であった。また、うち肥満を有する例は6例含まれていた。病理診断に関しては、一致する症例も多かったが、かなりのばらつきが見られた。半数以上の観察者の意見が一致したものを、その症例の診断としたが、それに達しなかったものは不一致とした。1次性、二次性を含めFSGSと診断されたものは59例(82%)であり、1次性FSGSは49例(FSGSの83%)、二次性FSGSは10例(17%)であった。1次性FSGSをコロンビア分類でタイプ分けすると、collapsing variant 2例、tip variant 2例、cellular variant 11例、perihilar variant 2例、NOS 18例であったが、不一致症例が14例もあった(表5)。不一致症例について、症例毎に腎病理医の投票数を表6に示した。Collapsing lesion や tip lesion の捉え方に困難さを示す症例も含まれることが示された。二次性FSGSのうち最も多いものは肥満関連腎症の5例であり、次いで高血圧腎硬化症によるものが4例含まれていた。FSGS以外の診断とされたものは13例で、多種の診断が含まれるが最も多いのはMCNSの5例であった。

D. 考察

JRBR の病理学的登録内容については、IgA腎症をはじめとして多くの疾患の頻度に病理WGのデータと大きな差は認めず、概ね実態を反映していると思われた。しかし、微小糸球体変化やFSGSなどいくつかの疾患の頻度には解離があり、診断基準や検索の質について検討す

る必要があると思われた。また、移植腎の頻度は少なくないが、施設によるばらつきが大きく、登録内容の充実については今後の課題である。

FSGS の病理診断の検討では、同一スライドを1例につき6～8名の腎病理医の組織診断を集計し解析した。一次性 FSGS、二次性 FSGS、FSGS 以外の疾患という区分では基本的に多くが一致していた。一次性 FSGS の中でのコロンビア分類での診断では、かなりの不一致が生じた (29%)。このことは個々の所見の捉え方に対する標準化がなされていないことや、連続薄切切片での病変の評価がまだ一定していないことなどが考えられる。次の段階として、個々の病変毎に検討を加え、FSGS 病理診断の標準化を目指していく必要がある。この過程で、コロンビア分類自体の問題点を浮き彫りにしていき、改良を加え、コロンビア分類に捉われない、本邦の実態に即した FSGS 診断のガイドライン作りを目指す必要があると思われた。

F. 結論

- 1) JRBR の病理学的登録内容については、IgA 腎症をはじめとして多くの疾患の頻度に病理 WG のデータと大きな差は認めず、実態をおおむね反映していると思われる。
- 2) JRBR の病理診断 (病因診断) 項目のうち、「その他」の頻度差が大きく、その取り扱いについては検討が望まれる。また、病理診断 (病型) 項目の「微小糸球体変化」の頻度差については、検索の質の違いを反映していると思われる。
- 3) 「FSGS」の JRBR 登録に関しては、診断基準や疾患としての捉え方に若干の混乱があることが示唆された。
- 4) コロンビア分類を用いた FSGS の病理診断では、腎病理医間においても不一致が少なくない。個々の病変の評価の標準化を進め、本邦の実態に即した FSGS 診断のガイドライン作りを目指す必要があると思われた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 清水章、田口尚：巣状分節性糸球体硬化症のコロンビア分類の再評価：腎病理標準化としての FSGS 分類をめざして。医学のあゆみ。233:1062-1067, 2010
- 2) 田口尚：糸球体硬化、硝子化。病理と臨床、臨時増刊号 28:190-191, 2010

2. 学会発表

- 1) 杉山斉、横山仁、田口尚：日本腎臓学会に

よる JRBR/JKDR 構築とその解析。日本腎臓学会誌 52(3):260, 2010

- 2) 杉山斉：腎臓病総合レジストリー (JRBR/JKDR) の 2009 年次報告と経過報告。日本腎臓学会誌 52(3):250, 2010

- 3) 長田道夫：腎病理診断標準化への取り組み 2010。日本腎臓学会誌 52(3):250, 2010

健康危険情報

なし

知的財産の出願・登録情報

なし