

ループス腎炎病理診断の新しい分類 —ISN/RPS 2003年改訂分類の要点と診断マニュアル—

日本腎臓学会 ISN・ループス腎炎 WHO 分類改訂委員会

長田道夫	筑波大学大学院人間総合科学研究科基礎医学系病理学
槇野博史	岡山大学大学院医歯学総合研究科腎・免疫・内分泌代謝内科学
秋草文四郎	松戸市立病院病理科
今井裕一	愛知医科大学腎臓・膠原病内科
北村博司	日本医科大学病理学第1
重松秀一	信州大学医学部第1病理学
杉崎徹三	昭和大学医学部腎臓内科
城 謙輔	国立病院機構千葉東病院臨床研究センター・免疫病理研究部
田口 尚	長崎大学大学院医学歯学総合研究科病態病理学
中野正明	新潟大学医学部保健学科
中林公正	杏林大学医学部第1内科
横山 仁	金沢大学医学部附属病院血液浄化療法部
山口 裕	東京慈恵会医科大学柏病院病理部

要約 ループス腎炎の病理分類としては WHO 分類が広く用いられている。この分類はこれまで数回改訂が行われてきたものの、その有用性と再現性が問題とされていた。今回、病変や分類の定義を明確にすることを目的に、International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS)により 2003 年の改訂分類が提出された。改訂分類では、これまで曖昧であった病変の定義を明記し、特に問題となっていた Class III と IV を定量的に分けることを明確にした。さらに、これまで整合性のなかった Class III と IV の細分類が統一された。これによって、Class III と IV の分類、さらに各々の細分類が容易になった。病変の評価について従来の分類と最も異なる部分は、増殖性の活動性病変を管内病変に絞り、メサンギウム単独の増殖性病変は活動性病変から外されたことである。また、Class V についても膜性病変の定義と取り扱いが明らかにされ、混在する膜性病変に再現性のある評価ができるように配慮された。今後、この改訂分類を用いて多施設相互の検討が可能になり、これまでの分類では明らかにできなかったループス腎炎の予後因子となる病変の質と量が明確にされるものと期待される。

はじめに

ループス腎炎の治療法の選択や予後の推定には、腎生検病理診断は大変重要な意味を持っている¹⁻³⁾。ループス腎炎の病理所見は 1960 年代に剖検症例を基盤にまとめられた。その後の腎生検病理診断の普及や治療法の変遷による新たな病理所見の付加などに対応して、WHO 分類は 1976 年にその原型を提案し、1982 年、1995 年など数回改訂されてきた^{4,5)}。ループス腎炎の WHO 分類は簡便な分類方法であるために広く使われ、本疾患の臨床病理学的研究の多くは本分類に基づいている。ループス腎炎の病理組織像は複雑であり、また用語や病変の定義が旧分類では明

確ではなく、再現性や観察者間での一致性に問題があったために、施設間の研究結果を比較することが困難であることが指摘されていた。それらを踏まえて、今回、ISN/RPS の後援による 2003 年改訂分類が提出されたが、主要目的は、病変の定義を標準化し、かつ臨床との関連性の強い病変を浮き彫りにして、施設間での報告の均一性と再現性を改善することにある。今後、世界の趨勢は新分類を用いた診断に基づく診療や研究が展開されると思われる。

日本腎臓学会では、この分類改訂にあたり委員会を組織し検討してきた。また、アンケートなどを通して多くの会員からご意見をいただいた。その結果として、日本腎臓学会からの改訂案を New York での国際委員会に先駆けて

表 1 WHO によるループス腎炎の形態学的分類 (1995 年改訂版)

I. 正常糸球体
a) 所見なし(いかなる手段によっても)
b) 光顕では正常であるが、電顕あるいは蛍光抗体法では沈着物が認められる。
II. メサンギウムのみの変化(メサンギオパチー)
a) メサンギウムの拡大および(または)軽度の細胞増殖(+)
b) 中等度の細胞増殖(++)
III. 巣状分節性糸球体腎炎(軽度ないし中等度のメサンギウム変化を伴う。)
a) 「活動性」壊死性病変を伴う。
b) 「活動性」および硬化性病変を伴う。
c) 硬化性病変を伴う。
IV. びまん性糸球体腎炎(メサンギウム、管内、もしくはメサンギウム・毛細血管の高度の増殖および(または)広汎な内皮下沈着物を伴う。)
a) 分節性病変を欠く。
b) 「活動性」壊死性病変を伴う。
c) 「活動性」および硬化性病変を伴う。
d) 硬化性病変を伴う。
V. びまん性膜性糸球体腎炎
a) 膜性糸球体腎炎以外の病変は認められない。
b) II 型(a または b)病変を伴う。
VI. 進行した硬化性糸球体腎炎

提出し、委員会での議論にそれを反映させることで新分類立案に寄与してきた。新分類は、これまでの分類に比べて病変や Class 分類の定義が明確になり、診断が容易になった。本稿では、これまでの分類の問題点と新分類についての要点を解説し、その病理診断マニュアルを提示する。さらに、新しい改訂分類が含む問題点にも触れた。

本分類の改訂に至る歴史的変遷や、過去の研究報告についての議論の詳細は、すでに *Kidney International* と *Journal of American Society of Nephrology* に掲載されているので参照されたい^{6,7)}。なお、本分類は光顕病理組織標本による糸球体腎炎の分類であり、間質障害や血管病変での分類はせず、これらは報告書に記載することになっている。

1995 年分類の問題点

ループス腎炎の病理像は、多様な質の病変が分節性に、しかもある一定のパターンを呈さずに均一性を欠いて、しばしば混在して糸球体係蹄に拡がるという特徴がある。腎炎の臨床的評価の中心である病理診断は病変の定性的・定量的評価をもって活動性とする⁸⁾が、ループス腎炎では他の糸球体腎炎に比べこれが困難である⁹⁾。1995 年 WHO 分類を表 1 に呈示するが、1982 年分類とほとんど変わっていないため、1995 年以降も 1982 年分類を使う施設も少

なくない。

このループス腎炎がもつ特殊な病変に対して、WHO 分類や NIH スコアなど従来の分類では再現性が十分でないことが指摘されていた。言い換えれば、従来の分類によりループス腎炎病理診断の持つ問題点が明らかになってきたということである。その根本的な問題は、病変の定義が十分ではなかったことにある。例えば、focal と diffuse, segmental と global についても、定量的定義は 1995 年分類までは明記されていなかった。これではループス腎炎の分類のなかで臨床的に最も重要である Class III と IV の分別に再現性を持たせることは難しい。さらに、活動性病変とされる管内性病変も、どの程度の管内増殖を有意とするのか、Class V の膜性病変についてもどのような方法で捉えられた、どの程度の拡がりを持つ上皮下沈着を有意な膜性変化とするのかについての明確な指針がなかった。加えて Class III と IV の細分類に整合性がなく、またその記載の意味する病変もわかりにくく、実際に分類不能な例も珍しくなかった。

ループス腎炎の病理分類をする目的は、確証に基づいた予後推定や治療法の選択にある。すなわち、全身性疾患の一部分像として腎臓に現れている組織活動性を正しく把握し、どのようなパターンの組織像がどのくらいの拡がりを持つかについて適切に評価することが必要である。そのため、どのような病変が臨床的意義のある活動性変化で

あるのかについて十分検討されねばならないはずであるが、いくつかの問題を含むこれまでの分類からは多施設間の研究結果を比較できないため、その先の議論があまり進んでいなかった。その意味でも、今回の新しい分類により、再現性のある病理組織診断に立脚した多施設間での検討が可能となり、ループス腎炎の臨床的な指針を考えるうえで十分な議論が期待される。

2003 年分類の改訂点

新しい分類の和訳を表 2 に、その簡略版を表 3 に示した。改訂の要点は、病変の定義を明確にしたことである。以下、各 Class 別に改訂点を解説する。

Class I：従来の分類ではループスと臨床診断された症例で光顕、蛍光抗体法、電顕的検索を行い、そのいずれにも異常所見を認めないものを nil として Class I に分類していた。

今回の改訂分類では、nil は腎炎としての所見がないこと、治療により nil になることは稀であることなどを理由に除外された。したがって、光顕では明らかな異常所見がなく、蛍光抗体法、または蛍光抗体法と電顕で免疫複合体が同定される場合を Class I、微小メサンギウムループス腎炎とする。実際、臨床的にループスと診断された場合には、尿所見が軽微で光顕では変化がなくても、蛍光抗体法や電顕では沈着を認めることが多い。

Class II：従来の分類では Class II はメサンギウムのみに限局する糸球体病変と定義され、その程度により a) メサンギウムの拡大および軽度の細胞増殖、b) 中等度の細胞増殖、の 2 つに細分類されていた。そして、高度のメサンギウム増殖は Class III または IV に含まれていた。個々の糸球体病変においても、細胞増殖と基質拡大が混在するメサンギウム病変の程度を定量的に正確に判定することにはしばしば問題がある。一般に個々の糸球体においても病変が散在し、糸球体間に病変の質と量のばらつきの多いループス腎炎の病変に関して、メサンギウム病変の程度を総合的に評価することはさらに困難を伴う。しかも、このメサンギウム病変の程度を分類することにどれだけの臨床的意義があるのかは、従来の分類を用いた検討からは明らかにされていない。

今回の改訂分類では、Class II は病変がメサンギウムに限局するものを、その程度に関わることなくメサンギウム

増殖性ループス腎炎とした。したがって、管内増殖や管外性病変(半月体、癒着、硬化などの分節性病変)などメサンギウム以外に病変が 1 つの糸球体にでも認められた場合にはこれに含めない。ここにおいてきわめて重要なことは、メサンギウム増殖としばしば混在してみられる管内増殖性病変や内皮下沈着などの活動性病変を見落とさないことである。そのためには適切な質の標本を Masson Trichrome 染色や PAM 染色などで注意深く観察する必要がある。メサンギウム病変と定義される Class II において、例えば蛍光抗体法や電顕でわずかな沈着物がメサンギウム以外の上皮下や内皮下に認められた場合に分類に苦慮していたが、今回の改訂分類では、メサンギウム以外の沈着が光顕的に明らかである場合には、Class II には入れないことが明記された。

Class III：Class III と IV の分類は最も難しい。その理由は、異なった質の病変が、量的にも分布としても混在するループス腎炎の特徴にある。臨床的に意義のある病変の本質が、病変の質(活動性)にあるのか量(拡がり)にあるのかが(おそらく両方であろうが)いまだ不明であることも理由の一つである。さらに、Class III の focal segmental lupus nephritis の segmental (分節性) という病変の重要性を強調した一連の報告は広く誤解を生み混乱を深めた。Schwarz らは、分節性病変のあるループス腎炎で予後不良となった症例を解析し、分節性病変のある症例は全節性病変を主体とする症例よりも予後不良と報告した¹⁰⁾。彼らの用いた分節性病変という用語は、本来の定義である病変の占拠部位に基づく(質は問わない)ものではなく、分節性壊死(質)を意図している。その対極には、ループス腎炎の最も典型的病理像である MPGN 様のびまん性増殖性ループス腎炎(DPLN)があり、壊死病変があるものは DPLN に匹敵するほど予後不良であることを示唆した。彼らは segmental necrosis の重要性と指摘したが、segmental という用語が強調されたあまり、後に Class III 病変についての混乱が起きたものと考えられる。彼らの一連の報告では、同時に、global (全節性) という単語は使われず、severe segmental (高度の分節性) という言葉に置き換わっている。これにより、Class III と IV は質的に異なる病変であり、連続する病変ではないというニュアンスを持たせることになった。

今回の改訂分類では、このような点を考慮して Class III と IV は病変の拡がり(50%)で分けることが決定された。観察された糸球体の個数を分母に分節性の管内増殖性病変および糸球体硬化病変を呈する糸球体の個数を分子とする。

表 2 International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS)によるループス腎炎の2003年分類

I 型：微小メサンギウムループス腎炎	光顕において糸球体は正常であるが、蛍光抗体法ではメサンギウムに免疫沈着物が認められる。
II 型：メサンギウム増殖性ループス腎炎	光顕でメサンギウム細胞増殖(程度は問わない)もしくはメサンギウムに限局した基質拡大が認められ、メサンギウムに免疫沈着物が認められる。蛍光抗体法あるいは電顕において孤立性の上皮下ないし内皮下沈着物がわずかに認められる場合もあるが、光顕では認められない。
III 型：巣状ループス腎炎	活動性もしくは非活動性、分節性ないし全節性、管内性ないし管外性の巣状糸球体腎炎で、全糸球体の50%未満に病変が認められる。典型例では巣状の内皮下免疫沈着物が認められ、メサンギウム変化は伴う場合と伴わない場合がある。
III (A)	活動性病変：巣状増殖性ループス腎炎
III (A/C)	活動性および慢性病変：巣状増殖性および硬化性ループス腎炎
III (C)	糸球体瘢痕を伴う慢性非活動性病変：巣状硬化性ループス腎炎
IV 型：びまん性ループス腎炎	活動性もしくは非活動性、分節性ないし全節性、管内性ないし管外性のびまん性糸球体腎炎で、全糸球体の50%以上に病変が認められる。典型例ではびまん性の内皮下免疫沈着物が認められ、メサンギウム変化は伴う場合と伴わない場合がある。この型は、病変を有する糸球体の50%以上が分節性病変を示すびまん性分節性(IV-S)ループス腎炎と、病変を有する糸球体の50%以上が全節性病変を示すびまん性全節性(IV-G)ループス腎炎に分けられる。分節性とは、病変部分が糸球体係蹄の半分未満の糸球体病変と定義される。びまん性のワイヤーループ状沈着物を有するが、糸球体増殖は軽度あるいは存在しない症例もこの型に含まれる。
IV-S(A)	活動性病変：びまん性分節性増殖性ループス腎炎
IV-G(A)	活動性病変：びまん性全節性増殖性ループス腎炎
IV-S(A/C)	活動性および持続性病変：びまん性分節性増殖性および硬化性ループス腎炎
IV-G(A/C)	活動性および持続性病変：びまん性全節性増殖性および硬化性ループス腎炎
IV-S(C)	瘢痕を伴う持続性非活動性病変：びまん性分節性増殖性ループス腎炎
IV-G(C)	瘢痕を伴う持続性非活動性病変：びまん性全節性増殖性ループス腎炎
V 型：膜性ループス腎炎	光顕により、あるいは蛍光抗体法ないし電顕により、全節性または分節性の上皮下免疫沈着物、もしくはそれらの形態学的遺残が認められる。メサンギウム変化は伴う場合と伴わない場合がある。V型ループス腎炎はIII型もしくはIV型と複合する場合があり、その場合には両者を診断名とする。V型ループス腎炎は進行した硬化性病変を示す場合がある。
VI 型：進行した硬化性ループス腎炎	糸球体の90%以上が全節性硬化を示し、残存腎機能は認められない。
a.	糸球体萎縮、間質の炎症と線維化、動脈硬化および他の血管病変の程度(軽度、中等度、高度)についても明記すること
b.	活動性病変および硬化性病変を有する糸球体の割合を明記すること
c.	フィブリノイド壊死および(または)細胞性半月体を有する糸球体の割合を明記すること
d.	糸球体萎縮、間質の炎症と線維化、動脈硬化および他の血管病変の程度についても明記(軽度、中等度、高度)すること
e.	V型はIII型もしくはIV型と複合する場合があるが、その場合には両者を診断名とする。

Class IIIはこれが50%未満のものである。例えば、観察されたすべての糸球体に中等度以上のメサンギウム増殖が見られても、そのうち半数以下にしか管内増殖や分節硬化を伴わない場合はClass IIIに分類される。Class IIの病変を呈する標本の1個の糸球体の一部係蹄にワイヤーループが見られたら、Class IIIとする。活動性に関しては、A(活動性)、A/C(活動性と慢性)、C(慢性)の3つに細分類され、

壊死、活動性といった同義語が並列に用いられ混乱した従来の細分類に比べ分類が容易である。

Class IV：採取された糸球体(個数)のうち50%以上に活動性あるいは硬化性病変が認められるものを、びまん性ループス腎炎としてClass IVに分類する。Class IVでは、個々の糸球体病変の拡がりを観察し、分節性(糸球体の半

表 3 International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS)によるループス腎炎分類(2003年)の簡略版

I型：微小メサンギウムループス腎炎
II型：メサンギウム増殖性ループス腎炎
III型：巣状ループス腎炎
IV型：びまん性分節性(IV-S)もしくはびまん性全節性(IV-G)ループス腎炎
V型：膜性ループス腎炎
VI型：進行した硬化性ループス腎炎

分未満)を優位とするのか、全節性(糸球体の半分以上)を呈する糸球体が全体の50%以上であるのかにより、前者をびまん性分節性ループス腎炎 Class IV-S(segmental)、後者をびまん性全節性ループス腎炎 Class IV-G(global)とする。例えば、壊死性病変は本来分節性であるので、Class IV-Gには入るはずがないように思われるが、実際には壊死の背景には管内増殖や、その結果としての半月体形成を伴うこともあるため、壊死は複合病変と包括すれば Class IV-Gにも分類されうる。事実、国際委員会で250例について検討した結果、管内増殖を背景としない壊死性病変はきわめて稀(1/250)であることが確認された。このことから、今回の改訂分類では、壊死性病変は管内増殖性病変から連続する重篤な病理像として考え、壊死は管内増殖とは独立した病変であるというこれまでの認識を修正した。また細胞増殖の見られない、しかし、びまん性に全節性にワイヤーループを呈する場合は Class IV-Gとなる。さらに Class IV-SとIV-Gとをそれぞれ、Class IIIと同様に(A)、(A/C)、(C)の3つに細分類する。ちなみに、国際委員会の250例の検討では、Class III-S(70/250)、III-G(4/250)、IV-S(93/250)、IV-G(37/250)であり、Class IIIでSとGを区別する必要は実際的ではないが、Class IVではSとGを区別することが推奨された。

Class V：膜性ループス腎炎であり、従来分類ではその分類に変遷が見られる。1982年の分類では、a)純粋に膜性病変であり、それ以外の変化が見られないもの、b)膜性病変にメサンギウム病変(Class II)を伴うもの、c)膜性病変に Class III病変を伴うもの、d)膜性病変に Class IV病変を伴うもの、の4つに細分類されたが、1995年の改訂ではA)膜性病変のみのもの、B)膜性病変に Class IIを伴うものとし(ちなみに1982年分類ではa、b、1995年分類ではA、Bが使われている)、1982年のc)、d)は除かれた。この理由は、Class III、IVの病変を伴うものを分類する場合、重要な病変は膜性病変ではなく Class III、

IVの病変であるため、そのような症例が Class Vに分類されると Class Vは多様な質の病変を含むことになり、膜性ループス自体の予後が本来より悪く評価されてしまうことと、ループス腎炎でしばしばみられる組織型の移行が主に膜性病変を伴うことで認識されるために、その本来の意義と重要性を誤って評価してしまう可能性があるためである。

今回の改訂分類では、細分類せず膜性ループス腎炎と一括された。今回初めて定義されことは、何をもち膜性病変とするか、である。これまでの分類ではその定義が明らかではなく、またループス腎炎では電顕的には程度の差こそあれ、上皮下沈着を認める症例が多いことなどから、観察者によっては Class Vとするか否かがしばしば一致しなかった。今回の改訂では、膜性病変は diffuse global(びまん性全節性)に限る、すなわち、50%以上の糸球体において個々の糸球体の50%以上の係蹄を優位として膜性病変が認められた場合に Class Vとする。ループス腎炎の糸球体病変の分類は基本的には光顕に基づく分類であることから、正しく膜性変化を捉えるためには PAM 染色により詳しく観察する必要がある。また、光顕では明らかでない早期の膜性病変は蛍光抗体法や電顕による補助診断が有用である。

Class VI：90%以上の糸球体に全節性硬化病変を認める場合で、活動性が消失したことを示す病変である。臨床的には積極的治療を止めることを意味する。

病変の定義

2003年改訂分類は、ループス糸球体腎炎の分類、すなわち対象を糸球体病変に限っている。間質・尿細管、血管病変は今回の分類には考慮されないが、診断としては併記することが強く推奨されている。

糸球体病変を活動性病変と慢性病変に分けて抽出するこ

表 4 病変の定義

びまん性	大半(≥50%)の糸球体(個数)を障害する病変
巢状	50%未満の糸球体(個数)を障害する病変
全節性	1個の糸球体糸球体の半分以上を障害する病変
分節性	1個の糸球体糸球体の半分未満を障害する病変(すなわち、糸球体糸球体の少なくとも半分は正常)
メサンギウム増殖	3ミクロン厚切片で、メサンギウム領域当たり少なくとも3つのメサンギウム細胞が認められる場合
管内増殖	メサンギウム細胞、内皮細胞および浸潤単球の各細胞数増加により生じ、糸球体毛細血管内腔の狭小化をもたらす管内細胞増殖
管外増殖あるいは細胞性半月体	糸球体囊全周の1/4以上を占め、2層を超える細胞層から成る管外細胞増殖
核崩壊	アポトーシス、濃縮および断片化を生じた核の存在
壊死	核の断片化あるいは糸球体基底膜の断裂を特徴とする病変で、しばしばフィブリンに富む物質を伴う。
ヒアリン血栓	均一な硬度を有する毛細血管内の好酸性物質で、免疫蛍光法により免疫沈着物から成ることが示されている。
病変を有する糸球体の割合	ループス腎炎に障害された糸球体の割合を示すためのもので、ループス腎炎により硬化を生じた糸球体を含むが、ループス腎炎とは別の血管性病態血管病変により灌流不良となった虚血糸球体は除外される。

表 5 活動性病変と慢性病変の定義

活動性病変
毛細血管内腔の狭小化を伴う管内細胞増殖性病変で、白血球病変を伴っても伴わなくてもよい。
核崩壊
フィブリノイド壊死
糸球体基底膜の断裂
半月体、細胞性もしくは線維細胞性
光顕で同定され得る内皮下沈着物(ワイヤーループ)
管腔内免疫沈着物(ヒアリン血栓)
慢性病変
糸球体硬化(分節性、全節性)
線維性癒着
線維性半月体

とは従来の分類と同様であるが、今回の分類では再現性を持たせるために定義が明らかにされた(表4)。巢状とびまん性、分節性と全節性の病変の拡がりをそれぞれ50%で分けること、管内増殖は内腔狭窄を伴う程度のものであり、管外増殖はボウマン腔の1/4以上を占めるものと規定された。そのほか、核崩壊や壊死などにもわかりやすい定義が記載されている。これまで問題となってきた糸球体病変の割合を算出するための硬化病変の取り扱いについても、ループス腎炎により硬化に至ったものは病変糸球体として勘定するが、血管病変や虚血性変化による硬化は除外することになった。しかし、両者の鑑別は必ずしも容易で

はなく、今後の課題として残された。

活動性病変、慢性病変についても改訂された(表5)。従来の分類では、活動性病変の一つとして細胞増殖とだけ記されていたが、今回、管内増殖が活動性増殖性病変であり、メサンギウム増殖それのみは活動性病変ではないことが明記された。核崩壊、フィブリノイド壊死、半月体などは連続する同様の病変であるが、切片によっては核崩壊のないフィブリノイド壊死やフィブリノイド壊死が消失した後の半月体を見ることがある。フィブリノイド壊死と半月体は、それぞれ単一で活動性病変として問題はないが、核崩壊のみの場合をいかに捉えるかについては明確ではな

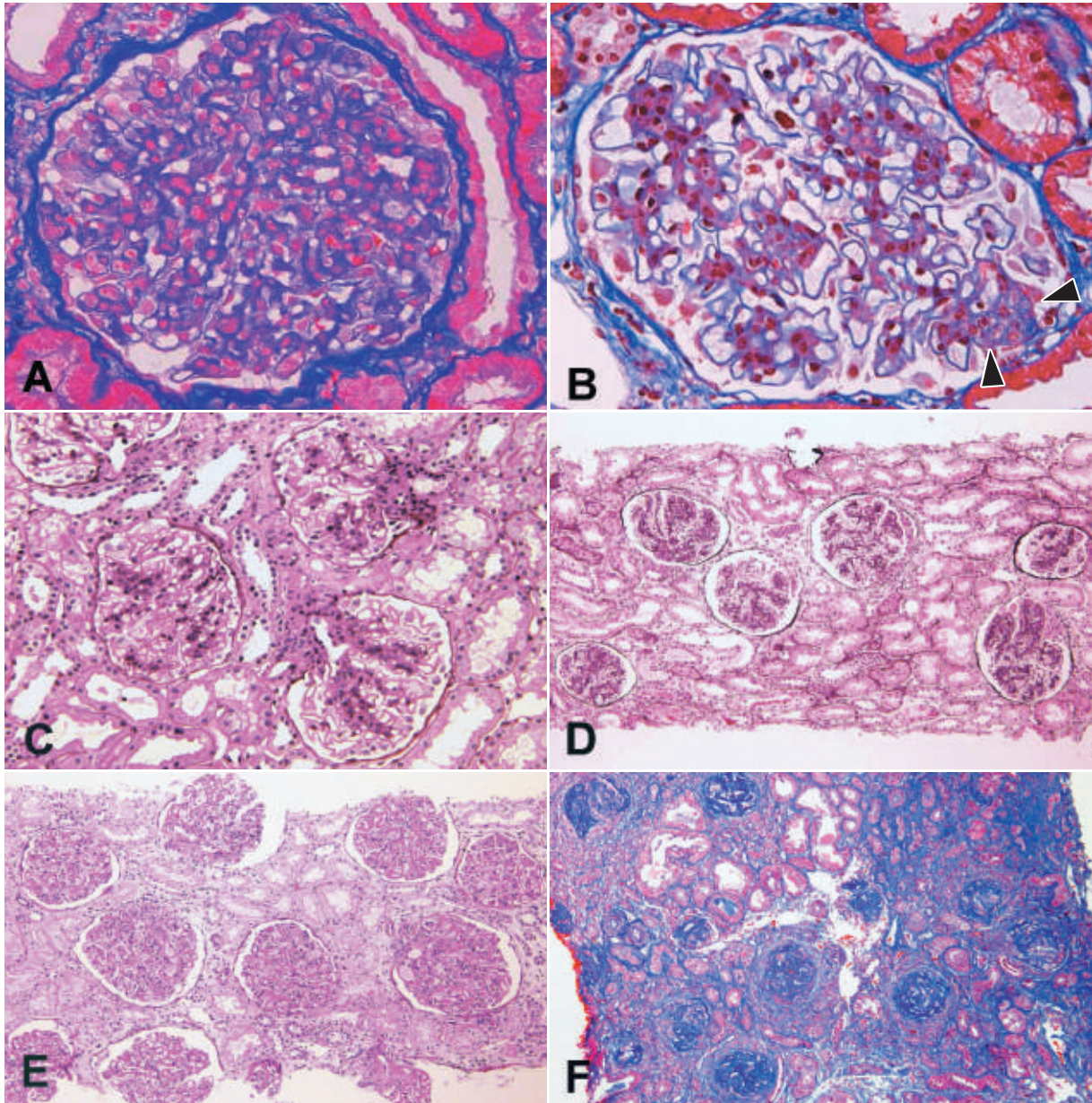


図 1 Class III or IV ?

A と B : いずれも Masson Trichrome 染色標本であるが、標本の質として A は核染色が不十分であり、また背景の染色性が強いために、増殖している細胞の種類や毛細血管係蹄が判別できない。このような場合には、たとえメサンギウム増殖性病変の背景にわずかな活動性変化があったとしても判定できない。B は本染色法の模範像である。細胞の種類や位置、毛細血管管腔が明らかである。また、分節性管内増殖性病変(矢頭)も明瞭である。

C : Class II の PAS 染色像。すべての糸球体に中等度のメサンギウム増殖性病変が見られる。

D : これまでの分類では、すべての糸球体に分節性病変があるこのような所見は Class III と分類されがちであったが、今回の改訂分類では Class IV-S となる。PAM 染色

E : Class IV のびまん性全節性病変, Class IV-G に相当。PAS 染色

F : Class IV。すべての糸球体が個々の糸球体の 50% 以上で全節性に硬化している。Masson Trichrome 染色

い。ループ腎炎では浸潤した炎症細胞がしばしばアポトーシスを起こし、核崩壊として見えることがよく知られているため、わずかな核崩壊のみで活動性病変とするには

十分ではないと考えるのが妥当であろう。各々の項目に対応するいくつかの代表的組織所見は図 1 に示した。

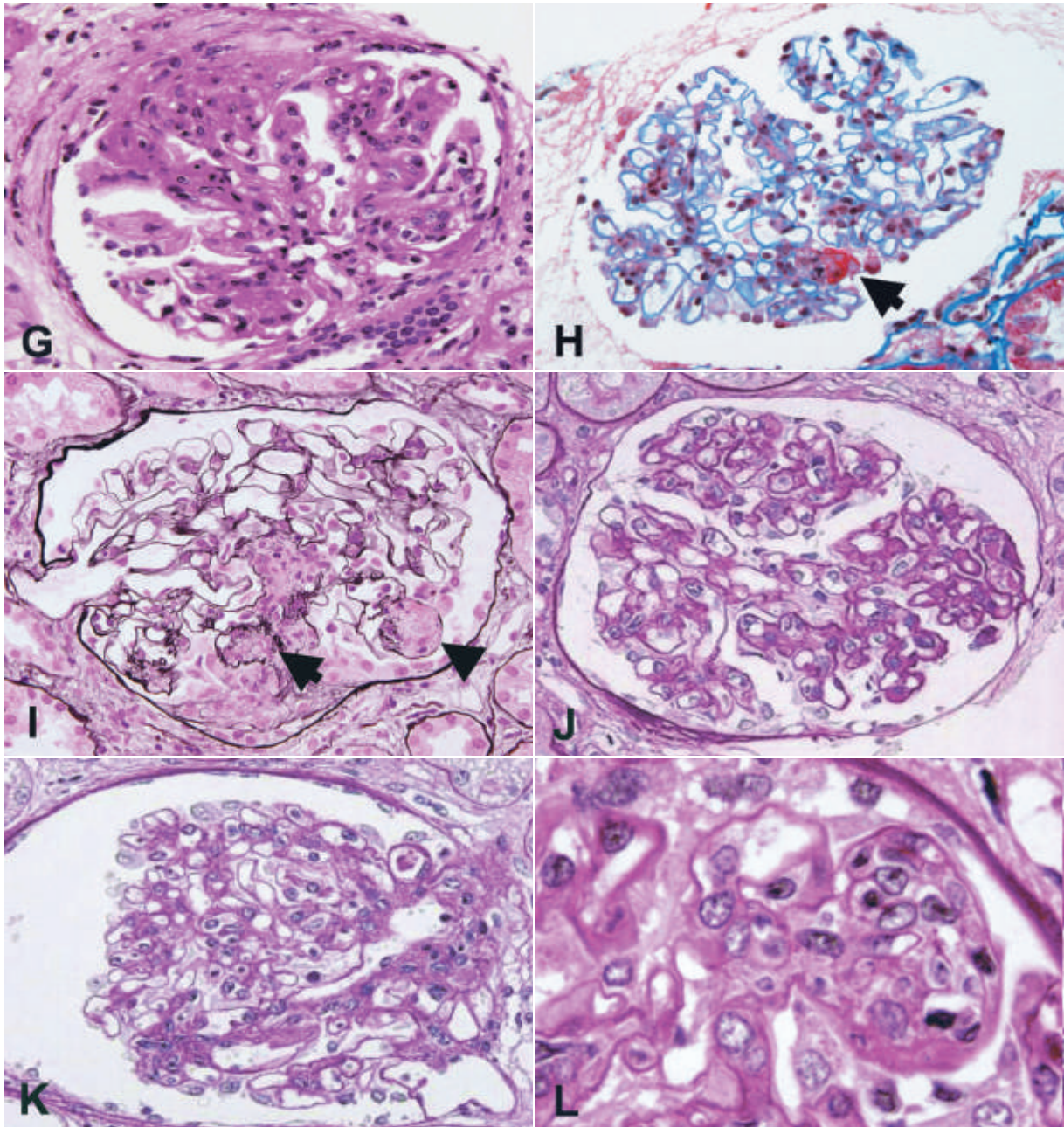


図 1 Class III or IV ?

- G : Class IIIに見られる分節性管外性硬化性病変。細胞増殖を伴っているが、基質の沈着と毛細血管の消失、癒着を認める。慢性病変に定義される。やや膜が厚い印象があり、PAM染色で膜性病変を確認する必要がある。
- H : メサンギウム増殖性腎炎、中等度。一見Class IIに見えるが、一部に活動性病変であるフィブリン沈着(矢印)を伴うためClass IIIに相当する病変と捉える。Masson Trichrome 染色
- I : 分節性壊死性病変。係蹄壊死に伴う基底膜の破綻(矢印)とそれに連続する細胞性半月体。半月体はボウマン嚢の約1/4を占めており、半月体として妥当である。4°の方向にもメサンギウム融解とフィブリン沈着(矢頭)による係蹄の膨満が見られる。PAM 染色
- J : 軽度の管内増殖を背景に分節性にワイヤーループ病変(2°~5°方向)が認められる。Class IIIに相当すると考えられる。PAS 染色
- K : 軽度の全節性メサンギウム増殖と分節性の管内増殖(7°~9°方向)が認められる。Class III相当である。PAS 染色
- L : 管内増殖性病変の拡大図。メサンギウム領域は消失し、毛細血管は瘤(balloon)のように拡張し、内部にフィブリン沈着、多様な細胞増殖による内腔閉塞を認める。PAS 染色

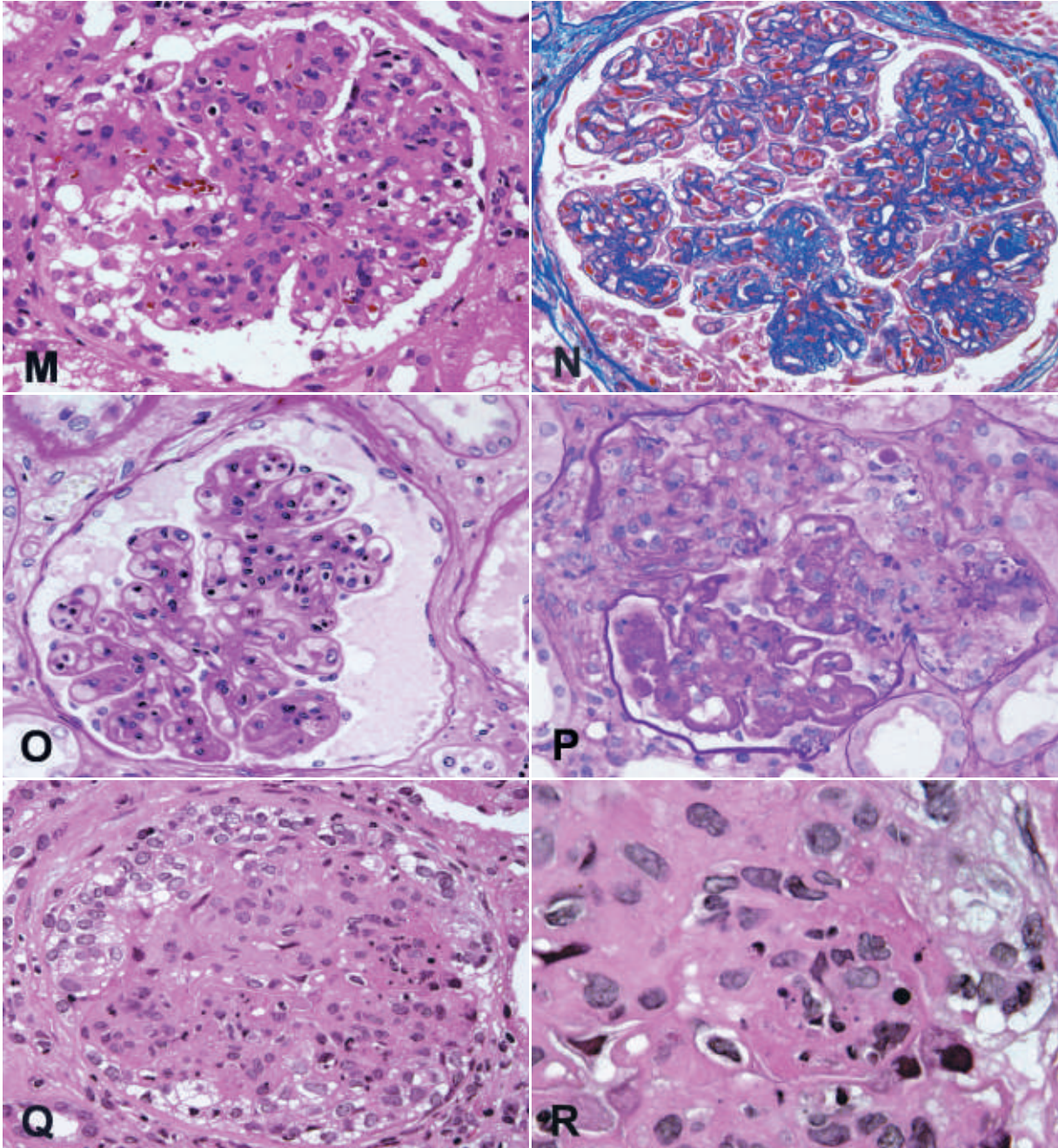


図 1 Class III or IV ?

- M : 分葉を伴う全節性管内増殖性病変。典型的な DPLN に認められる糸球体像であり、従来の分類では Class IV-a, without segmental lesion とみなされていた。このような病変が大部分の糸球体に見られた場合には Class IV-G (A) になる。PAS 染色
- N : 全節性管内性病変を呈する糸球体, Class IV-G 相当。管内増殖が本染色により、より明瞭に観察できる。Masson Trichrome 染色
- O : 全節性管内増殖像, Class IV-G 相当。係蹄内部に炎症細胞を中心とする細胞増殖が認められる。内腔狭窄が認められるために管内増殖としたが、内皮細胞の反応が少ないため活動性が M や N と同等に分類されることにやや違和感が残る。PAS 染色
- P : 全節性に異なった活動性病変, Class IV-G 相当。下部はワイヤーループ、上部は管内増殖を背景とした壊死性病変と細胞性半月体が見られる。PAS 染色
- Q : 全節性管内増殖性病変の一部に壊死性病変が認められ、全周性の半月体を伴う Class VI-G 相当。最も活動性の高い病変とみなされる。PAS 染色
- R : 壊死性病変の拡大像。細胞増殖、フィブリン沈着、核崩壊(散在性の小さな丸い黒点)が認められる。PAS 染色

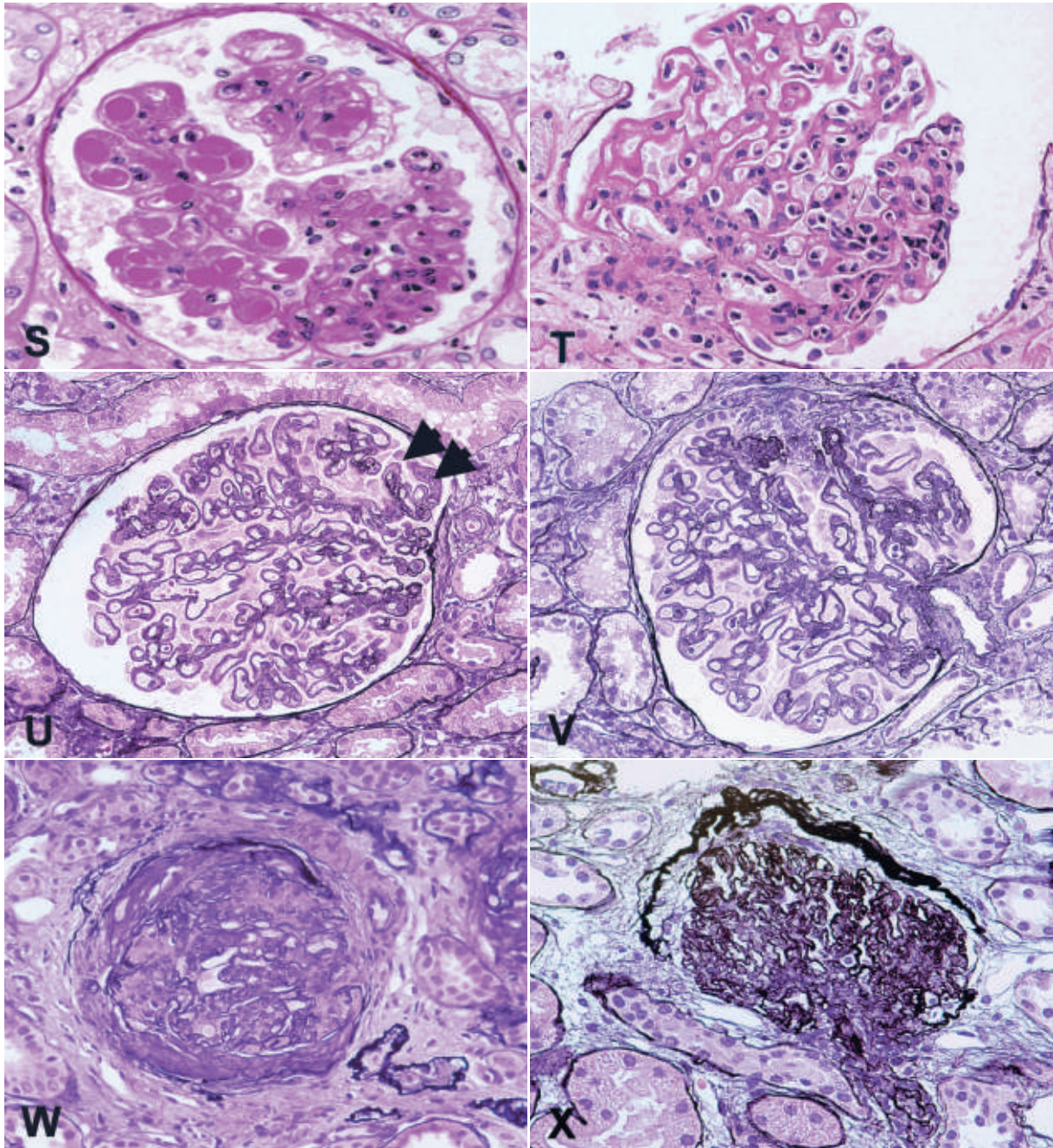


図 1 Class III or IV ?

- S : 活動性病変である管腔内免疫沈着物(ヒアリン血栓)が約 50 %以上の糸球体に見られる。背景に管内増殖も見られ、全節性活動性病変と考えられる。Class IV-G, PAS 染色
- T : 全節性の内皮下沈着および管内増殖。管内増殖のある部位では内皮下沈着が目立たない。Class IV-G, PAS 染色
- U : 全節性糸球体スパイク形成。膜性病変(Class V)とみなされるが、分節性に内皮下沈着(矢印)が見られるため Class III + V に相当する。PAM 染色
- V : 全節性糸球体スパイク形成。分節性に細胞性半月体(12°)がみられるため Class III + V に相当する。PAM 染色
- W : 全節性硬化性病変。虚脱した糸球体内に基質の沈着が目立っており、ポウマン嚢の破綻と糸球体周囲の線維化が明らかである。増殖性病変を基盤として全節性硬化に陥ったものと考えられる。PAM 染色
- X : 全節性硬化性病変が、糸球体虚脱によって構成される。輸入細動脈の萎縮と閉塞を伴って、糸球体基底膜がパイシートのように重なっている。ポウマン嚢は肥厚しながら保たれている。血管障害による虚脱性硬化性病変と推察される。PAM 染色

糸球体内での病変の拡がりには問わない。一方、Class IVでは個々の糸球体病変の拡がりを分節性(50%未満)と全節性(50%以上)とに分けて、その数が優位であるほうをもってClass IV-S(分節性)あるいはClass IV-G(全節性)と分類する。

5. 病変の質の評価

Class III, IVの細分類において考慮する必要がある。活動性病変のみが見られる場合は(A)とし、慢性病変のみの場合には(C)と細分類する。両者が混在する場合には(A/C)と表記する。たとえ1個の糸球体に分節性硬化が見られた場合にも(A/C)とする。病変の拡がりからClass IIIに分類された場合には、その(A), (A/C), (C)のいずれかに分類し、Class IVでは-S, -Gと分類した後に(A), (A/C), (C)に分類する。

6. 膜性病変の評価

PAM染色にて膜性病変の有無と拡がりについて観察する。光顕で明らかなスパイク病変や点刻像があり、すべての糸球体の50%以上、個々の糸球体の50%以上の係蹄にこれを認めるものが優位である場合にはClass Vの病変と判定する。それ以下の場合には分類には関わらないが、診断書にその旨を記載する。膜性病変の背景にClass IIIあるいはClass IV病変を伴うことがあるが、その場合には例えばClass III(A/C)+Vというように併記した診断とする。

7. 蛍光抗体法、電子顕微鏡所見の取り扱い

蛍光抗体法はループス腎炎の病理分類では補助的な役割が大きい。その一つはIgGやC3が検出されない場合であり、その場合にはループス腎炎以外の可能性も考慮する。さらに、光顕PAM染色では明らかではない膜性病変の検出にも有用であり、係蹄に沿って顆粒状に全節性にIgGやC3が検出される場合にはClass Vの病変がある(併存している)可能性を十分考えるが、最終的には電顕で確認する必要がある。

電顕は決して軽視されるべきではないが、病理分類には必須ではない。特に、ワイヤーループや内皮下沈着の程度や陳旧性の判定、膜性病変の確認、さらにループス腎炎自体の診断に迷いのある場合のウイルス様粒子などは、ときとして診断への参考所見となる。

8. 診断の記載

病理分類に至った過程がわかるように詳細な所見を記載する。これには、蛍光抗体法や電顕所見などの所見もすべて盛り込む必要がある。また、本病理分類は糸球体病変に限られるが、ループス腎炎には糸球体病変以外にも、腎臓の活動性病変または予後因子として重要な破壊性尿細管炎

や間質の線維化などの間質尿細管病変、あるいは傍尿細管毛細血管炎を含む血管炎や抗リン脂質抗体症候群などに見られる血栓などの血管病変がある。これらは、臨床的に重要な所見であるので病理分類とともに診断欄に記載することが望ましい。また、高度の活動性病変(フィブリノイド壊死、半月体)を呈する糸球体の割合も併せて記載する。

残された問題

最も重要でさらに検討を要することは、糸球体以外の病変についての評価をいかにするかであろう。上記のごとく、間質病変や血管病変(血管炎や抗リン脂質抗体症候群に伴う血栓)などは、糸球体病変とは独立した予後因子として重要視されている。しかし、前者は特異性の少ない病変であること、後者はsamplingの問題が糸球体以上に大きいことなどから、これらについての分類にはさらに議論を要する。少なくとも、今回の改訂分類は糸球体病変に対する分類であり、これがループス腎炎の唯一で最終的な評価ではないことを認識することが必要である。

糸球体分類に関する問題もいくつか考えられる。今回、病変の定義を明らかにしたことで、確かに全体的には分類が整理されて使いやすくなった感がある。事実、病理医間での検討では再現性は向上している。一方で、病変の再現性を求めたために、これまでの病理分類に含まれていた臨床的ニュアンスが見えにくくなっているという意見もある。治療により修飾を受けた病変の長期予後を確実に捉えられるかも今後の課題である。また、分類に困る場合も考えられる。実際にはきわめて稀だと思われるが、活動性病変のない高度のびまん性メサンギウム増殖性病変に係蹄の二重化(活動性病変ではない)をびまん性に認める場合には定義上Class IIとなるが、これまでの分類からすると多少の違和感が否めない。また、蛍光抗体法や電顕を施行しない施設での微小変化はClass Iとするのか腎炎としないのかなど、新分類の問題点を指摘するような場合も考えうる。このような症例は、学会や研究会などで公表され、できれば次回の改訂に向けての基礎データとして集積されることが望ましい。

今後の展開

2003年の分類は、現在のところWHO分類ではなくISN/RPSによる分類として公表されている。これまでの多くの基本的な問題点を改善した本分類のメリットは大き

い。事実、Yokoyamaらの新分類を用いた retrospective な検討では、旧分類よりも予後に相関すること、Class IVが最も腎死に関連する因子であり、なかでも Class IV-Sの生存曲線が最も悪いことが示されている¹¹⁾。今後この改訂分類により、再現性のある分類が広くできることにより、多施設間の研究結果を比較できるようになること、これまで実践が難しかったエントリーシステムも比較的容易になる可能性などが考えられる。さらに、今回の改訂分類をたたき台として、予後に最も関連する病変の質や量について evidence based な評価ができるものと考えられる。本改訂分類にも問題は残されているが、本分類を用いて検討することで、今後の改訂点が明らかになるであろう。本改訂分類で規定された用語や定義は、ループス腎炎のみならず、他の多くの糸球体疾患の活動性評価にも有用であると考えられ、今後、腎生検診断の標準化に対しても活用できるものと思われる。日本腎臓学会病理診断標準化委員会において本分類の定義の拡大使用について継続的に審議され、病理標準化の確立に寄与することを望む。

文 献

1. Appel GB, Silva FG, Pirani CL. Renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE) : a study of 56 patients emphasizing histologic classification. *Medicine* 1978 ; 75 : 371-410.
2. Hill GS, Hinglais N, Tron F, Bach JF. Systemic lupus erythematosus. Morphologic correlations with immunologic and clinical data at the time of biopsy. *Am J Med* 1978 ; 64 : 61-79.
3. Najafi CC, Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J. Significance of histologic patterns of glomerular injury upon long-term prognosis in severe lupus glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 2156-2163.
4. Churg J, Sobin LH. *Renal disease : classification and atlas of glomerular disease*. Tokyo : Igaku-Shoin, 1982.
5. Churg J, Bernstein J, Glasscock RJ. *Renal disease : classification and atlas of glomerular diseases*, 2 ed, New York, Tokyo : Igaku-Shoin, 1995.
6. 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. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 241-250.
7. 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.
8. Austin HA 3rd, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Balow JE. Diffuse proliferative lupus nephritis : identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int* 1984 ; 25 : 689-695.
9. Schwartz MM, Lan SP, Bernstein J, Hill GS, Holley K, Lewis EJ. Irreproducibility of the activity and chronicity indices limits their utility in the management of lupus nephritis. *Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Am J Kidney Dis* 1993 ; 21 : 374-377.
10. Schwartz MM, Kawala KS, Corwin HL, Lewis EJ. The prognosis of segmental glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus. *Kidney Int* 1987 ; 32 : 274-279.
11. Yokoyama H, Wada T, Hara A, Yamahana J, Nakaya I, Kobayashi M, Kitagawa K, Kokuba S, Iwata Y, Yoshimoto K, Sakai N, Shimizu M, Furuichi K, The Kanazawa Study Group for Renal Diseases and Hypertension. *Kidney Int* : in press