

特集 : IgA 腎症の基礎と臨床

## 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)

城 謙 輔

### はじめに

IgA 腎症は、病理形態学的に糸球体メサンギウム基質の拡大、ときに半球状沈着物が観察され、種々の程度のメサンギウム細胞増殖を伴い、蛍光抗体法でメサンギウム領域に IgA 優勢の沈着を認める疾患をいう。IgA 腎症は腎生検によって初めて診断される疾患で、そのため腎生検の組織所見が IgA 腎症の治療の出発点となる<sup>1)</sup>。

IgA 腎症の組織学的分類は、わが国では厚生労働省・日本腎臓学会合同による組織学的予後分類(2002 年)を基準としてきた<sup>2,3)</sup>。この組織学的予後判定基準は、病変の多彩な IgA 腎症を組織学的に分類し、それを臨床予後と関連づけ、治療の選択の参考にする観点からこれまでに重要な役割を果たしてきた。しかし、この分類は、あくまで臨床予後を予測するための組織分類であり、治療方針を立てるための組織分類でなかったと言える。その理由は、治療により改善が見込まれる活動性病変と、主に病期を決定する慢性病変とが分けられておらず、したがって、この分類において予後不良を予測する組織学的分類群に対して強力な治療を推奨することには結びつかないからである。治療方針を立てるにあたり、IgA 腎症の活動性病変と慢性病変に関する定量的把握が必要であり、それを考慮した新しい組織分類が望まれてきた。

2005~2007 年厚生労働省難治性疾患克服対策研究事業進行性腎障害に関する調査研究班(主任研究者 富野康日己)の IgA 腎症分科会(分担研究者 川村哲也)において、IgA 腎症の腎病理所見と予後の関連に関する後ろ向き・前向き多施設共同研究が始まり、組織病変と臨床予後との関連を再検証し、科学的根拠に基づいた組織分類を作成する

プロジェクトが組まれた。時を同じくして、国際 IgA 腎症ネットワーク(International IgA Nephropathy Network)と世界腎病理協会(Renal Pathology Society)の共同により、IgA 腎症の国際臨床病理分類に関する研究プロジェクトが生まれ、2005 年 9 月にオックスフォード・Magdalen カレッジにて第 1 回合同会議が持たれた。

本稿では、わが国において旧分類から新分類(案)に至ったこれまでの経緯ならびに国際 IgA 腎症臨床病理組織分類委員会の経過を報告し、IgA 腎症の病理組織分類に関する問題点と今後の見通しを解説する。

### IgA 腎症診療指針「第 2 版」(旧分類)における予後判定基準

IgA 腎症の組織学的予後分類については、これまでに幾多の提案がなされている<sup>4~9)</sup>。大まかに lumped(塊状)system と split(分割)system に大別できる。前者の例として、Haas 分類<sup>4)</sup>、Lee 分類<sup>5)</sup>、片淵分類<sup>6)</sup>があげられ、それらは臨床予後を予測するためには再現性のある分類法であるが、個々の症例での特徴が出にくく、治療指針の判断につながりにくい<sup>7)</sup>。一方、後者の例として、重松分類<sup>8)</sup>、国立病院機構腎ネットワーク分類<sup>9)</sup>にみられるように、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個別に扱われ、それぞれの病変の程度がスコア化されている。しかし、この分類法は操作が煩雑であり診断者間での再現性の検証が必要となる。

わが国では、厚生労働省特定疾患・進行性腎障害研究班 IgA 腎症分科会において、IgA 腎症患者の腎生検施行の時点での組織学的予後判定基準が設定され、以下のごとく定義されている<sup>2,3)</sup>。

まず、臨床的予後を以下の 4 群に分けた。

①予後良好群：透析療法に至る可能性がほとんどないものの

*Proposal for a new histological classification of IgA nephropathy in Japan and a preliminary report of the international clinico-pathological classification of IgA nephropathy*

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

②予後比較的良好群：透析療法に至る可能性が低いもの

③予後比較的不良群：5年以上・20年以内に透析療法に移行する可能性があるもの

④予後不良群：5年以内に透析療法に移行する可能性があるもの

そして、上記の臨床的予後が以下の腎生検光顕標本による組織学的予後判定基準に基づいて分類されている。

①予後良好群：軽度のメサンギウム細胞増殖と基質増加のみ。糸球体硬化、半月体の形成、ボウマン嚢との癒着は認めない。尿細管、間質、血管に著変を認めない。

②予後比較的良好群：軽度のメサンギウム細胞増殖と基質増加を認める。糸球体の硬化、半月体の形成、ボウマン嚢との癒着を認める糸球体が全生検糸球体の10%未満である。尿細管、間質、血管に著変を認めない。

③予後比較的不良群：中等度のびまん性メサンギウム細胞増殖と基質増加を認める。糸球体の硬化、半月体の形成、ボウマン嚢との癒着を認める糸球体は全生検糸球体の10%以上30%未満である。尿細管の萎縮は軽度で、間質では一部の硬化糸球体周囲以外には炎症細胞浸潤は軽度である。血管には軽度の硬化性変化を認める。

④予後不良群：高度のびまん性メサンギウム細胞増殖と基質増加を認める。糸球体の硬化、半月体の形成、ボウマン嚢との癒着を認める糸球体は全生検糸球体の30%以上である。さらに硬化部位を加算し全節性硬化に換算すると、その硬化率は全糸球体の50%以上である。また、代償性肥大を示す糸球体をみることがある。尿細管萎縮および間質細胞浸潤は高度で、線維化も高度である。一部の腎内小動脈壁に肥厚あるいは変性を認めることがある。

なお、腎生検の組織所見に加えて、血圧、血清クレアチニン、クレアチンクリアランス、尿蛋白量などの値に悪化傾向が認められた場合は、予後判定の重要な補助手段になる。また、経過中に他の群に移行することがあることを付記している。

上記の記述からわかることは、第一に、臨床予後が透析導入で判断されているが、この組織学的予後分類の臨床予後が実証されているわけではない。第二に、組織の病変パラメータでは、糸球体硬化、半月体形成、ボウマン嚢との癒着の3つの病変パラメータだけが、10%と30%を区切りに定量的な評価を受けているが、メサンギウム細胞増殖、尿細管・間質障害の程度と血管硬化の程度に関しては定量的評価を受けていない。また、半月体病変が急性活動性半月体(細胞性+線維細胞性)と慢性半月体(線維性半月体)が区別されていないこと、ときに蛋白尿の増加の裏付けとな

る糸球体毛細血管係蹄の管内活動性病変が評価されていないこと、そして、ボウマン嚢との癒着が狭義の癒着病変なのか線維性半月体を含む癒着なのか明らかになっていないことなどである。このように、治療により病変の改善が望まれる急性活動性病変と治療による介入が望まれない慢性病変とに区別されていないため、治療選択の指針としてはこの予後分類が不十分であることがわかる。また、メサンギウム細胞増殖、糸球体硬化率、半月体形成率、間質・血管病変が並列的に扱われているが、必ずしもこれらの病変が並行して進展していくとは限らず、その際、何を判定基準に定量的分類をしてよいのかが明確ではない。そのため、この判定基準の解釈には各施設や個人の間で相違があり、「糸球体硬化」「半月体形成」「ボウマン嚢との癒着」のうち、最も出現頻度の高い病変の総糸球体数に対する割合(%)を判定基準として採用するという考え方(以下、OR分類, split system)と、3つの病変のいずれかを呈する糸球体を加算し、総糸球体数に対する割合(%)を判定基準として採用するという考え方(以下、AND分類, lumped system)の2つの異なる解釈が可能であり、それによる病変の定量的診断の手法が統一されていなかった。

### 国際的基準に沿った IgA 腎症の病変パラメータの選択

時を同じくして、国際 IgA 腎症ネットワーク(International IgA Nephropathy Network)と世界腎病理協会(Renal Pathology Society)の共同により、IgA 腎症の臨床病理分類に関する研究プロジェクトが計画され、2005年9月にオックスフォード・Magdalen カレッジにて第1回合同会議が持たれた。その会議では、IgA 腎症の病理組織評価に必要な病変パラメータを選択し、その病変の定義、さらにスコア・シートの作成により定量的評価法が決められた(表1)<sup>10,11)</sup>。これまでに、世界から収集された300症例あまりのIgA 腎症症例がこの共通の評価基準に従って診断され、収集された臨床病理データにより、2008年4月の第2回合同会議にて組織学的分類の原案が作成される予定である。わが国のIgA 腎症の組織学的評価も、この基準から逸脱しないように、以下の病変パラメータを選択して、後ろ向き多施設共同研究による組織学的評価にあたった。その病変パラメータとして、球状硬化、半月体(細胞性、線維細胞性、線維性)、癒着、虚脱、分節状硬化・硝子化、メサンギウム細胞増殖、管内性炎症細胞浸潤、糸球体毛細管係蹄壊死を選択し、その病変を認める糸球体の数を算出し全糸球

表 1 IgA 腎症の臨床病理分類に関する第 1 回オックスフォード会議により定められた定量的組織評価基準(スコア・シート)

Column A		IgA nephropathy Working Group score sheet	
Mesangial cell hypercellularity	Total	Mesangial score	Case Number
no hypercellularity (0)			Scorer
mild (1) (4~5 cells)			Date
moderate (2) (6~7 cells)			
severe (3) (≥8 cells)			
Total number of scorable glomeruli	A	B >>	Mean mesangial score (B divided by A)
Indeterminate		>>>>>>>>	Indeterminate mesangial cellularity due to : Total
Total number of glomeruli			Global sclerosis
	Column B		Advanced segmental sclerosis
Normal glomerulus			Ischemic/collapsed
Segmental sclerosis			Incomplete mesangial area
Adhesion			Crescent only (type in col. B)
Ischaemia/collapse			
Endocapillary hypercellularity			Column C
Segmental			Tubular atrophy (%) (score to nearest 10 %)
Global			Interstitial fibrosis (%) (score to nearest 10 %)
GBM duplication			Interstitial inflammation (%) (score to nearest 10 %)
Necrosis			check in scarred areas only
Extracapillary lesions-cellular			in scarred and non-scarred
Tiny focus (< 10 %)			Arteriosclerosis interlobular arteries None present
Small focus (10~25 %)			No intimal thickening
Crescent (26~50 %)			intimal thickened and <25 % media
Crescent (> 50 %)			intimal thickened and 25~50 % media
Extracapillary lesions-fibrocellular			intimal thickened and >50 % media
Tiny focus (< 10 %)			arcuate arteries & larger None present
Small focus (10~25 %)			No intimal thickening
Crescent (26~50 %)			intimal thickened and <25 % media
Crescent (> 50 %)			intimal thickened and 25~50 % media
Extracapillary lesions-fibrous			intimal thickened and >50 % media
Small focus (10~25 %)			Arteriolar hyalinosis present
Crescent (26~50 %)			absent
Crescent (> 50 %)			Other

体数に対する割合を % で記載した。また、間質病変は、腎皮質における炎症細胞浸潤の拡がりと同質幅(間質領域/糸球体と大血管を除く腎皮質面積)を 10 % ごとの % で記載し、血管病変では、小動脈(多くは小葉間動脈)内膜の線維性肥厚の程度(内膜の厚さ/全層の厚さ×100 : <25 %, 25~50 %, 50 % <)と細動脈内膜の硝子化の有無を記載した。

**IgA 腎症の腎病理所見と臨床予後との関連に関する後ろ向き多施設共同研究の成果**

全国 16 の腎専門施設から 287 症例の臨床データと腎生検標本が収集された(謝辞に参加施設を掲載)。症例登録基準は、腎生検にて IgA 腎症と診断された症例、本研究への登録に文書による同意が得られた症例、透析導入例あるいは腎生検後 5 年以上経過を観察し得た症例、そして、腎生

検後の治療内容(ステロイド薬、レニン・アンジオテンシン系阻害薬の使用など)が明らかな症例のうち、腎生検にて総糸球体数が 10 個以上の症例であった。

上述の病変パラメータを定量的に評価し、臨床予後として透析導入率への影響をロジスティック解析で行ったところ、5 年以内の透析導入率と 5 年から 10 年以内でのどちらの透析導入率に対しても、メサンギウム細胞増殖の程度と癒着は有意な影響をもたず、全半月体形成率と球状硬化率において有意な影響を認めた<sup>12)</sup>。さらに、糸球体硬化を全節性(球状)硬化と分節性硬化に分け、全半月体を活動性半月体(細胞性+線維細胞性)と慢性(線維性)半月体に分け、ロジスティック解析を行ったところ、生検後 5 年以内の透析導入率では、活動性半月体に有意な影響力はなく、分節性硬化率ならびに線維性半月体形成率と球状糸球体硬化率に有意な影響を認めた。一方、5 年から 10 年以内での透析導入率では、球状糸球体硬化率とともに活動性半月体形成



率による影響を認めたが、分節性硬化率ならびに線維性半月体形成率には影響を受けなかった<sup>12)</sup>。このように、5年以内の透析導入率には、全節性硬化、分節性硬化、線維性半月体などの慢性病変の評価が主体であるが、5年以後の透析導入率を考慮すると、急性活動性半月体形成の評価が必要であることがわかった。

以上のことから、活動性糸球体病変として、細胞性半月体、線維細胞性半月体、毛細血管係蹄壊死(図 1a, b)が、慢性糸球体病変として、全節性(球状)糸球体硬化、分節性糸球体硬化、線維性半月体(図 2a, b)が、評価の対象となる病変パラメータとして選ばれた。上記の国際会議で決められた定義を抜粋して掲載する(表 2)。一方、国際分類に従った狭義の癒着病変は予後に有意な影響力を持たないという理由で除外された(図 3a)。しかし、癒着病変はボウマン嚢周囲の1/4以下の局所で、慢性管外性病変である線維性小半月体との鑑別が困難な場合があり(図 3b)、慢性病変にカウントされるか否かについて現在検討中である。

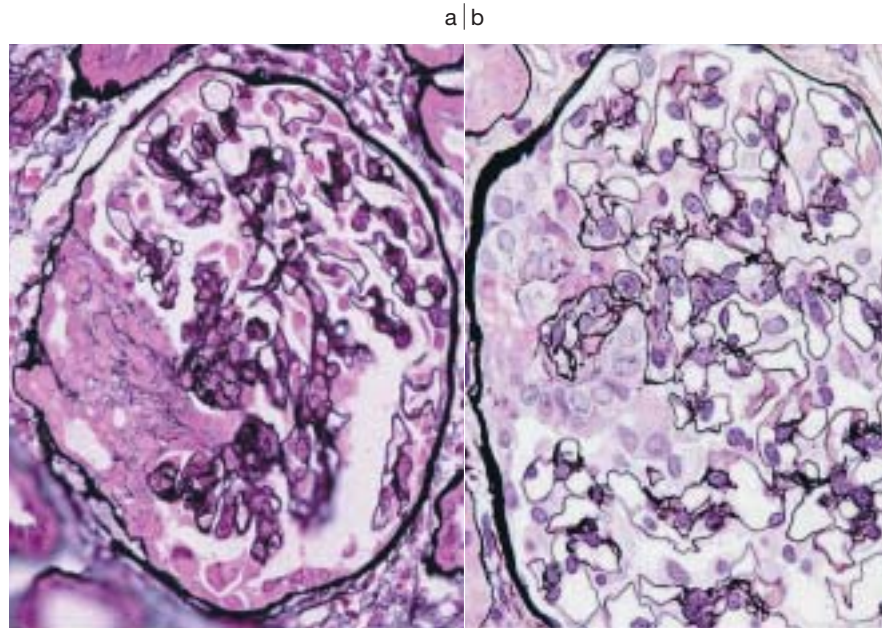


図 1 IgA 腎症の活動性病変としての細胞性半月体(a)と糸球体毛細血管係蹄壊死(b)(PAM 染色)

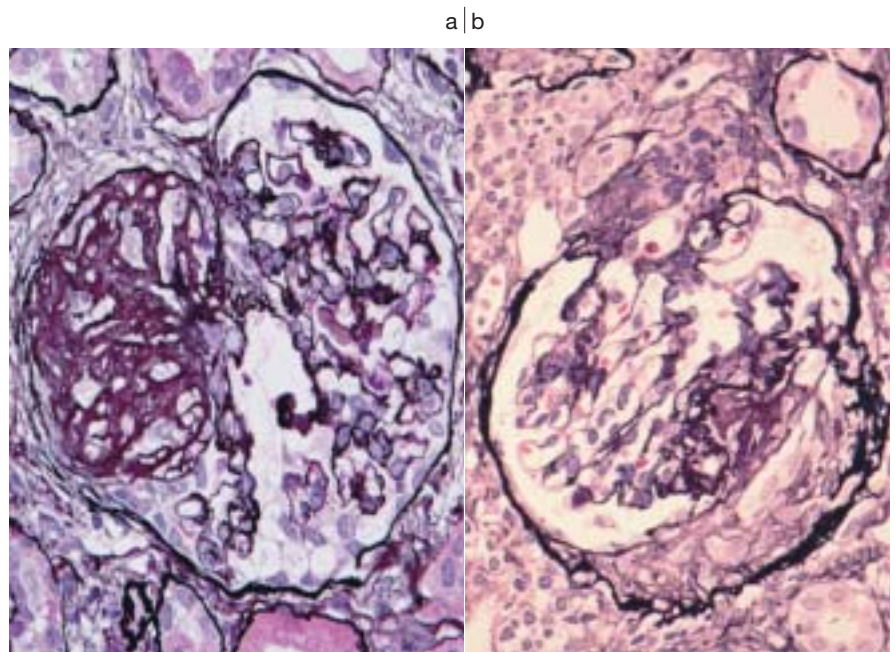


図 2 IgA 腎症の慢性病変としての分節性硬化糸球体(a)と線維性半月体(b)(PAM 染色)

### 新分類への提案

後ろ向き研究に用いた 287 例において、「糸球体硬化」「半月体形成」「ボウマン嚢との癒着」の 3 つの病変パラメータを用いて、10%と 30%を区切りとした旧分類での OR 分類(split system)をすると、1/Cr の経年的変化率において、I 群(予後良好群)、II 群(予後比較的良好群)、III 群

(予後比較的不良群)の区別がつかないことが判明した<sup>12)</sup>。さらに、病変パラメータを定量的に診断するという実践的現場においては、それぞれの病変パラメータをもつ糸球体数の全糸球体数に対する割合をいちいち計算するという作業は一般に受け入れられにくい。このような理由から、新分類においては、活動性糸球体病変として細胞性半月体、線維細胞性半月体、毛細血管係蹄壊死が、そして慢性糸球

表 2 組織学的重症度分類(案)に用いられた活動性, 慢性病変の定義

## A. 糸球体における病変の定義

**びまん性 (diffuse)** : 50 %以上の糸球体に病変の分布を示す。

**巣状 (focal)** : 50 %未満の糸球体に病変の分布を示す。

**球状 (global)** : 糸球体毛細血管係蹄の 50 %以上を巻き込む病変(分節状と球状硬化の定義に対して下記参照)

**分節状 (segmental)** : 糸球体毛細血管係蹄の 50 %未満を巻き込む病変(少なくとも糸球体毛細血管係蹄の半分が保存されている。)(分節状と球状硬化の定義に対して下記参照)

**管内性細胞増殖 (endocapillary hypercellularity)** : 糸球体毛細血管係蹄の管腔内の細胞数が増加し, 管腔の狭小化を引き起こしている細胞増殖

**核破碎 (karyorrhexis)** : アポトーシスや濃縮/断片化した核の存在

**壊死 (necrosis)** : フィブリンの滲出や核破碎を伴って糸球体基底膜が崩壊すること

**糸球体基底膜 2 重化 (GBM duplication)** : 糸球体基底膜が 2 重の輪郭を示し, 管内性増殖を伴っていてもいなくてもよい。

**メサンギウム基質増生 (increased mesangial matrix)** : メサンギウムの細胞外基質の増加で, その毛細血管管腔間の幅が少なくとも 2 つの分節においてメサンギウム細胞核 2 個以上を超える。

**硬化 (sclerosis)** : 細胞外基質の増加により毛細血管腔が閉塞した病変を指し, 硝子化を伴っていてもいなくてもよい。また, 泡沫細胞があってもよい。

**癒着 (adhesion)** : 糸球体毛細血管係蹄とボウマン嚢の間の連続した領域を指し, 管外性病変や分節状硬化病変の領域から隔離している(原文)。その後, 以下の定義に変化しているが最終案には至っていない。“ボウマン嚢円周の 20 %以下で, 糸球体毛細血管係蹄とボウマン嚢間の連続した細胞外基質の領域を指す。”

**管外病変 (extracapillary lesions)** は以下の亜型に分かれる。

**管外性細胞増殖または細胞性半月体 (Extracapillary cellular proliferation or cellular crescent)** : 3 層以上の管外性細胞増殖があり, その成分として細胞が 50 %以上ある病巣をいう。さらに, この病巣による糸球体円周の%により分類される (<10 %, 10~25 %, 26~50 %, >50 %)

**管外性線維細胞増殖または線維細胞性半月体 (Extracapillary fibrocellular proliferation or fibrocellular crescent)** : 細胞と細胞外基質の組み合わせ(細胞が 50 %以下で基質が 90 %以下)により覆われたボウマン嚢円周の 25 %より大きい病巣をさす。この病巣はしばしばボウマン嚢の破壊を伴う。虚血性廃退性糸球体は除く。

**管外性線維増殖または線維性半月体 (Extracapillary fibrous proliferation or fibrous crescent)** : ボウマン嚢円周の 10 %以上が 90 %以上の細胞外基質の成分によって覆われている病巣。さらに, この病巣による糸球体円周の%により分類される (<10 %, 10~25 %, 26~50 %, >50 %)(原文)。

**小半月体 (small crescent)** : 糸球体円周の 25 %以下を巻き込む管外性病巣 1 つをさす(原文)。

**メサンギウム細胞増殖** は以下の亜型に分類される。

正常 (normal) : メサンギウム基質に 3 個以下のメサンギウム細胞が見られる。

軽度 (mild) : メサンギウム基質に 4~5 個のメサンギウム細胞が見られる。

中等度 (moderate) : メサンギウム基質に 6~7 個のメサンギウム細胞が見られる。

高度 (severe) : メサンギウム基質に 8 個以上のメサンギウム細胞が見られる。

注意 : 最も細胞に富む分節を評価することにより個々の糸球体が評価される。

**分節状硬化 (segmental sclerosis)** : 糸球体毛細血管係蹄の一部(すべての係蹄を侵さない)に硬化が認められる。

**球状硬化 (global sclerosis)** : 糸球体毛細血管係蹄の全体が硬化した病巣

**虚脱/虚血糸球体 (collapsed/ischemic glomerulus)** : 糸球体毛細血管は虚脱し, ボウマン嚢の肥厚やボウマン腔の線維化を伴う場合がある。

## B. 尿管管間質病変の定義

**尿管管萎縮 (tubular atrophy)** : 尿管管基底膜が不規則に肥厚し, 尿管管周径が減少する病巣。腎皮質において, 被膜下の領域を除いた尿管管領域の%でスコア化される。スコア化においては 10 %単位で四捨五入して評価される(例えば <5 % = 0 %)。

**間質線維化 (interstitial fibrosis)** : 被膜下領域を除く腎皮質の領域で, 尿管管領域を除いた細胞外基質の増加病変を指す。スコア化においては 10 %単位で四捨五入して評価される(例えば <5 % = 0 %)。

**間質の炎症 (interstitial inflammation)** : 腎皮質の間質領域の炎症細胞浸潤を指す。スコア化においては 10 %単位で四捨五入して評価される(例えば <5 % = 0 %)。炎症が萎縮尿管管に限局しているかどうかを付記する。

**その他の尿管管病変 (additional tubular lesions)** : 以下の病変があれば付記する。20 %以上の尿管管において尿管管腔が完全に赤血球によって充満することによる多量の赤血球の存在があれば付記する。その際, 円柱を伴う場合がある。

**急性尿管管傷害 (acute tubular injury)** : 尿管管基底膜の肥厚を伴うことなしに尿管管上皮が単純化することによって定義される近位尿管管上皮の病変を指す。

## C. 血管病変の定義

**動脈病変 (arterial lesions)** : 最も顕著な病変によってスコア化される。小葉間動脈かそれより大きな動脈は別個にスコア化される。内膜肥厚は中膜の肥厚と比較することにより以下に段階的に分類される (<25 %, 25~50 %, >50 %)。

**細動脈病変 (arteriolar lesions)** : 硝子化病変以外の細動脈硬化があれば付記する。

**細動脈硝子化 (arteriolar hyaline)** : 有るか無しかを記載する。

注意書き : 他の血管病変があればその他の枠に記載する。



a|b

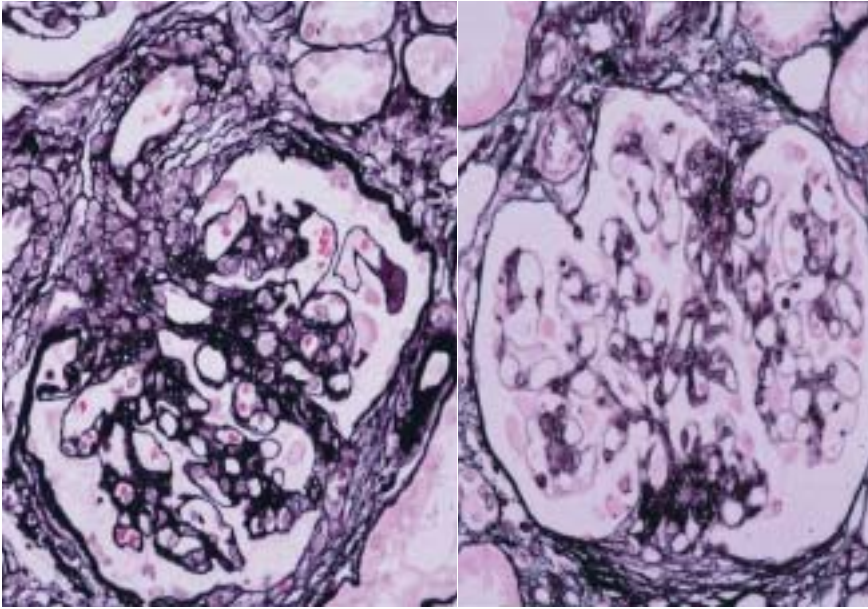


図 3 狭義の意味での癒着病変で、慢性管外性病変を伴っていない(a)。線維性半月体で慢性管外性病変を伴っているが、ボウマン嚢周囲 1/4 以下であるため、国際基準では小半月体として定義される(b)。

表 3 組織学的重症度分類(案)

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(A)：細胞性半月体，線維細胞性半月体，係蹄壊死  
慢性病変(C)：全節性糸球体硬化，分節性糸球体硬化，線維性半月体

表 4 組織学的重症度(grade I～IV)からみた症例数の度数分布と臨床予後

組織学的重症度	球状硬化と分節性病変*を有する糸球体/総糸球体数	なし (%)	急性病変のみ (%)	急性病変+慢性病変 (%)	慢性病変のみ (%)	合計	透析導入 (%)
I	0 %	33	—	—	—	33	1(3)
	0 % << 25 %	—	4	33	81	118	10(8)
II	25 % ≤ < 50 %	—	0	30	45	75	12(16)
III	50 % ≤ < 75 %	—	0	21	21	42	13(31)
IV	75 % ≤	—	0	10	9	19	13(68)
合計		33(11)	4(1)	94(33)	156(54)	287	49(17)

\*分節性病変：細胞性半月体，線維細胞性半月体，係蹄壊死，線維性半月体，分節性硬化

体病変として、全節性糸球体硬化、分節性糸球体硬化、線維性半月体のいずれかの病変がある糸球体が、全糸球体数の何%あるかを基準として評価する方法をとった。それは、最近の Lee の分類法にも類似している<sup>13)</sup>。評価の対象となる上記の病変をもつ糸球体の全糸球体に対する割合を 25%、50%、75%で区切り、組織学的重症度 grade I, II, III, IV(新分類案)とした(表 3)。メサンギウム細胞増殖の程度は、前述の後ろ向き研究において透析導入率に影響しないという理由から grade 分類には考慮されていない。一方、上記の急性(活動性)病変と慢性病変の区別は新分類に盛り込まれている。287 症例中、それぞれの頻度分布をみると、grade I から grade IV を通じて、病変なし、急性病変のみ、急性病変と慢性病変、慢性病変のみが、それぞれ、11%、1%、33%、54%となり、急性病変、急性病変と慢性病変、そして、慢性病変に区別して分類する根拠を示している。そのなかで grade I が 287 症例中の 151 例(53%)を占め、早期の適正治療の重要性を示唆している(表 4)<sup>12)</sup>。また、grade I, II, III, IV のそれぞれにおける透析導入率は 7%、16%、31%、68%で、grade I に対する grade II, III, IV の odds 比は、2.4、5.7、27.0 で有意性をもって上昇している(表 5)<sup>12)</sup>。

表 5 組織学的重症度(grade I～IV)からみた透析導入の予測度(オッズ比で評価)

重症度(Grade)	症例数	透析導入例(%)	Odds ratio(OR) vs. Grade I	p-value
I	151	11(7)	1	
II	75	12(16)	2.4	<0.05
III	42	13(31)	5.7	<0.05
IV	19	13(68)	27.0	<0.001

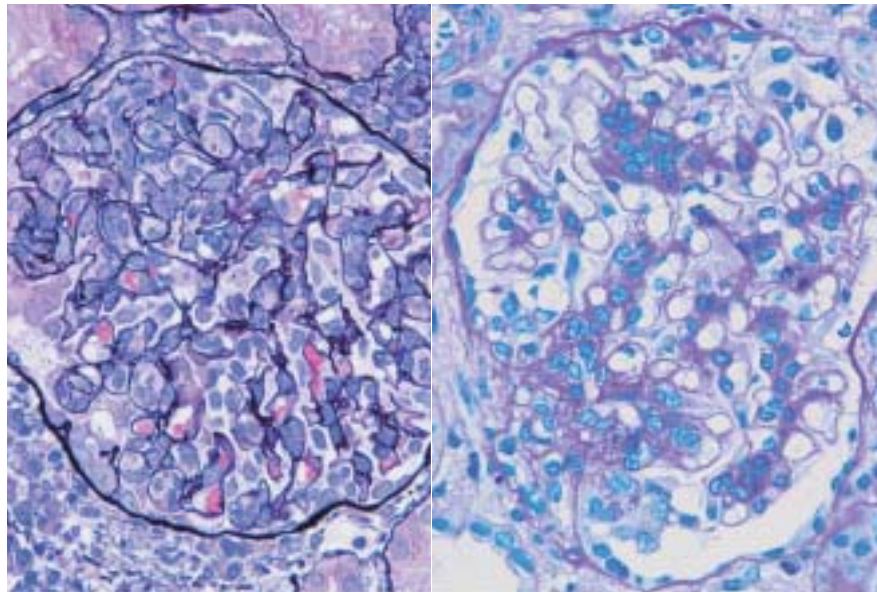


図 4 IgA 腎症の管内活動性病変(a)とメサンギウム細胞増殖(b)  
両病変とも新分類を決定する病変には選択されていない。

### 今後の課題

間質病変と血管病変への評価が置き去りにされているが、再現性のある定量的評価法が定まらない現時点では、新分類の病変パラメータから除外されている。今後の検討課題であるが、糸球体の慢性病変の形成率に比較してアンバランスに間質病変あるいは血管病変が目立つ場合は備考に付記することにした。この新分類(案)が、小児のIgA腎症に適応されるかどうかも問題となる。小児においては、管内活動性病変(図4a)やメサンギウム細胞増殖(図4b)がそれぞれ前景となって臨床症状に影響し、それに応じた治療が選択される。しかし、新分類においては上記の2つの病変は、臨床予後(透析導入率)に影響しないという理由で分類を決定する病変パラメータには入れられていない。その点、オックスフォード会議で採用されたIgA腎症の病変パラメータそれぞれについて定量的評価をする分類(OR分

類あるいは split system)が、小児、成人を問わず治療方針の決定にはより詳細な情報を与えてくれる<sup>10,11)</sup>。一方、新分類のように病変を合わせて評価する分類法(AND分類あるいは lumped system)は、再現性があり臨床予後(透析導入)を予測できる観点から今回採用されたが、上述のように個々の症例での特徴が出にくく、治療方針に寄与する観点からは問題が残る。予後予測と治療指針の2つの目的を満足する組織学的分類の難しさを痛感する。

組織学的評価は、あくまで組織学的重症度分類(grade I～IV)として提示し、旧分類のように組織学的予後判定基準とはしていない。その理由の一つとして、両側の腎臓で糸球体数が約200万個あるなかから腎生検での糸球体数10～20個で個体全体の臨床データ(蛋白尿、腎機能)を推し量るには限界があることがあげられる。また、生検時の蛋白尿、腎機能、血圧の程度やそれらの持続期間、そして、治療による臨床データの改善の有無など、病理所見のほかに臨床

情報を加えた総合的評価が最終的に臨床予後に影響することは疑いもない。治療の選択は、病理所見だけにとどまらず、臨床データを含めた総合的な臨床予後リスクの層別化を実現することで決定されるべきであり、その最終案を現在検討中である。

## おわりに

IgA 腎症の診療において、腎生検は IgA 腎症を診断するのみならず、治療方針の決定、予後の予測、そして、治療反応性の検証に重要な情報をもたらす検査法である。IgA 腎症の適正な治療法に対して科学的根拠を持つ証拠を得るために、国際的な治療法の比較、症例ごとの追跡調査、そして、多施設共同の大規模臨床研究が行われているが、その母集団は、共通の病理組織学的基盤のもとに進められるべきであろう。すなわち、共通の病変パラメータのもとにその定量性が表現され、それにより、腎生検の病理診断情報に互換性が生まれ、その結果、病理診断の標準化が可能となったとき、標準的な IgA 腎症治療指針作成のための EBM(科学的根拠に基づく医療 evidence based medicine)づくりが可能となる。今回の IgA 腎症に関する組織学的重症度分類(案)が旧分類に代わり全国的に用いられることを期待する。

## 謝 辞

厚生労働省難治性疾患克服対策研究事業進行性腎障害に関する調査研究班(班長 富野康日己)IgA 腎症分科会(分担研究者 川村哲也)による IgA 腎症の腎病理所見と予後の関連に関する後ろ向き多施設共同研究に対して、以下の先生に多大なご協力をいただいたことに深甚なる感謝の意を表します。

東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科 小池健太郎先生、小此木英男先生、宇都宮保典先生、川村哲也先生、国立病院機構福岡東病院腎臓内科 片淵律子先生、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 北村博司先生

また、臨床データとともに腎生検病理標本のご提供をいただいた下記の施設に深甚なる感謝の意を表します。

東京慈恵会医科大学附属病院、東京慈恵会医科大学附属第三病院、東京慈恵会医科大学附属柏病院、東京慈恵会医科大学附属青戸病院、金沢医療センター内科、長崎大学医学部第二内科、東海大学医学部腎・内分泌・代謝内科、東京女子医科大学小児科、聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科、埼玉医科大学総合医療センター腎高血圧内科、順天堂大学医学部腎臓内科、福岡赤十字病院腎臓内科、昭和大学医学部腎臓内科、慶應義塾大学医学部腎臓内科、福岡大学医学部第四内科、東京女子医科大学第四内科

## 文 献

1. 城 謙輔. 最新医学別冊. 新しい診断と治療の ABC 23. 腎 2 IgA 腎症 病理. 東京: 最新医学社, 2004: 26-32.
2. 厚生労働省特定疾患進行性腎障害研究班 IgA 腎症分科会. IgA 腎症治療指針(第 2 版), 社団法人日本腎臓学会合同委員会, 2002.
3. Tomino Y, Sakai H, Special Study Group (IgA Nephropathy) on Progressive Glomerular Disease. Clinical guideline for immunoglobulin A (IgA) nephropathy in Japan, 2nd version. Clin Exp Nephrol 2003; 7: 93-97.
4. Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinico pathologic study of 244 cases. Am J Kidney Dis 1997; 29: 829-842.
5. Lee KSM. Prognostic indicators of progressive renal disease in IgA nephropathy: Emergence of a new histologic grading system. Am J Kidney Dis 1997; 29: 953-958.
6. Katafuchi R, Kumagai H, Hirakata H. Relationships between mesangial proliferation and omnifarious lesions such as sclerosis, tuft adhesion or crescent, and between active and chronic lesions: Proposal for revision of classification by committee of IgA nephropathy in Japan. Nephrology 2006; 11: A59-60.
7. Manno C, Strippoli GF, D'Altri C, Torres D, Rossini M, Schena FP. A novel simpler histological classification for renal survival in IgA nephropathy: a retrospective study. Am J Kidney Dis 2007; 49: 763-775.
8. Shigematsu H. Histological grading and staging of IgA nephropathy. Pathol Int 47; 1997: 194-202.
9. 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.
10. Feehally J, Barratt J, Coppo R, Cook T, Roberts I on behalf of the International IgA nephropathy network. Clinico-pathological classification of IgA nephropathy. Contrib Nephrol 2007; 157: 13-18.
11. 城 謙輔. IgA 腎症の組織活動性評価と国際分類化への視点. 医学のあゆみ 2006; 219: 561-570.
12. 城 謙輔, 小池健太郎, 北村博司, 小此木英男, 宇都宮保典, 川村哲也. IgA 腎症の病理診断の標準化. 腎と透析 2008; 64: 43-50.
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 H. S. Lee's glomerular grading system. Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 342-348.