

腎病理診断標準化への取り組み

城 謙輔*¹ 田口 尚*²

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、脳卒中など致命的疾患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¹⁾。

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²⁾。

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」²⁾ 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)」³⁾ 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、臨床病理情報が収集されている。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

*1 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 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、不透明な記述的病理診断を回避し、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⁴⁾。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)⁵⁾。

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 1 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^{6,7)}。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 症候群などの造血器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背景に出て, 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, 臨床病理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, メサンギウム細胞増殖, 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), メサンギウム融解, 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, 傍メサンギウム沈着物, 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)^{8~10)}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¹¹⁾や Lee 分類¹²⁾, アレルギー性紫斑病性腎炎の ISKDC 分類¹³⁾, ループス腎炎の ISN/RPS 分類¹⁴⁾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^{15,16)}やわが国の組織学的重症度分類¹⁷⁾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¹⁸⁾。

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¹⁹⁾。

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²⁰⁾, そして2004年には再改訂がなされた²¹⁾。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²¹⁾。

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)¹⁷⁾。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²²⁾。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^{15,16)}。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) アレルギー性紫斑病性腎炎(Hennoch-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²³⁾。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、臨床予後と相関する²³⁾。

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¹⁸⁾。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
糸球体尖型亜型 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²⁴⁾。2003 年には, 抗ドナー抗体による抗体介入型拒絶反応 (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・尿細管萎縮 (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, 慢性活動性抗体介入型拒絶と慢性活動性 T 細胞介入型拒絶に分類して新しい改訂がなされた²⁵⁾。さらに, 2007 年の第 10 回会議において, 抗体介入型拒絶の形態学的証拠となる C4d の沈着と傍尿細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、傍尿管毛細血管基底膜の多層化、間質線維化/尿管萎縮、動脈内膜の線維性肥厚の 1 つあるいは複数認める。</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)²⁶⁾。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²⁷⁾と重松分類²⁸⁾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²⁹⁾。

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

- 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.
- 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況と今後の課題. 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.
- 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.
- Schena FP, Gesualdo L. Introduction. Satellite symposium : renal biopsy registries. *Kidney Int* 2004 ; 66 : 889.
- 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.
- 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.
- 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.
- Shigematsu H. Histological grading and staging of IgA nephropathy. *Pathol Int* 1997 ; 47 : 194-202.
- 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.
- 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.
- 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.
- Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy : a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* 1997 ; 29 : 829-842.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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, Nickleit 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.