

腎生検病理診断学の最近の進歩

Recent progress in renal pathology

遠藤陽子 清水 章

Yoko ENDO and Akira SHIMIZU

はじめに

病理形態学の分野では、最近、病因に基づく疾患概念の整理や病態を表わす病理形態所見に重点が置かれている。病因からの新しい疾患が提唱され、疾患概念の見直しも進められている。次々と開発される新しい生物製剤による腎障害も報告されるようになり、その誘発機序の多様性も明らかになってきている。腎疾患の病理国際分類が提唱され、新しい知見の集積から、それに基づく改定も進められている。一方で、これまであまり着目されてこなかった組織所見にも重要な意義のあることが示唆されている。新しい形態研究のツールの発展も目覚ましく、腎疾患への応用から更なる発展も期待されている。また、疾患の whole slide images (digital slides) とも呼ばれるバーチャルスライドシステムが普及し、このシステムを用いた教育やカンファランスも行われ、また、このシステムを含めた国際的な腎疾患の登録システムも整備されてきている。本稿では、近年発表されたさまざまな報告のなかから、腎生検病理診断学において注目すべき進歩がみられる分野について概説する。

組織学的分類の見直しと改定

腎生検病理診断では、病理形態分類ではなく、疾患の病因 (etiology) や発症機序 (pathogenesis) に基づいた糸球体腎炎の分類、診断、報告書の作成を推奨したコンセンサスが発表された¹⁾。このなかで、糸球体腎炎は immune-complex glomerulonephritis, pauci-immune glomerulonephritis, anti-GBM glomerulonephritis, monoclonal Ig glomerulonephritis と

C3 glomerulopathy に分類され、immune-complex glomerulonephritis には IgA 腎症、IgA 血管炎、ループス腎炎、感染関連糸球体腎炎 (infection-related glomerulonephritis : IRGN), polyclonal Ig deposit を伴う fibrillary glomerulonephritis が含まれている。報告書では etiology/pathogenesis に基づいた診断を記載し、次に組織障害のパターン、国際組織形態分類、尿細管間質病変や血管病変を含めた補足病理所見を報告する。次に、主診断に合併している疾患は主診断とは分けて記載する。光学顕微鏡ばかりではなく、蛍光抗体法や電子顕微鏡の記載法のガイドラインも提唱されている。このコンセンサスは糸球体腎炎に対してのものであるが、他の糸球体疾患、尿細管間質性疾患や血管疾患に対するコンセンサスの報告も待たれる。

IgA 腎症の組織学的分類は 2009 年に Oxford 分類が提唱され、臨床パラメータと独立して予後に影響する病変として M (メサンギウム細胞増多)、E (管内細胞増多)、S (分節性糸球体硬化)、T (尿細管萎縮/間質線維化) が発表された。その後、細胞性/線維細胞性半月体の存在が予後不良因子であることが報告され^{2~5)}、Oxford 分類 2016 では、MEST に加えて C (半月体) が加えられた⁶⁾。C0 (no crescent), C1 (crescent in at least 1 glomerulus), C2 (crescents in at least 25% of glomeruli) にスコア化される。C0 と C1 は治療を行えば予後に差はないものの、C2 については治療を行っても予後不良と報告されている。また、S のうち巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) の tip lesion に相当する病変は、その程度が蛋白尿や腎機能低下と相関するが免疫抑制薬により予後が改善されることから⁷⁾、Oxford 分類への podocyte hypertrophy/tip lesions の追加についての検討も始まっている。

移植腎病理診断は、1993 年に Banff 国際分類として提唱されて以来、2 年ごとに開催されている Banff 会議で改定が続けられている。2015 年の Banff 会議では⁸⁾、T 細胞性拒

絶反応(TCMR)の特徴的な所見として考えられてきた動脈内膜炎は抗体関連型拒絶反応(ABMR)でも認めること⁹⁾、尿細管炎・間質の炎症が軽度であるにもかかわらず動脈内膜炎を呈する isolated v-lesion は拒絶反応として対応すべきこと¹⁰⁾、移植後期の *de novo* ドナー特異的抗体(donor specific antibody : DSA)に関連した ABMR では TCMR の要素も持ち合わせた mixed type rejection が多くみられ治療反応が悪いこと¹¹⁾、TCMR が将来の *de novo* DSA の出現のリスクであり TCMR から ABMR への移行などが取り上げられ検討されている^{12,13)}。また、尿細管萎縮/間質線維化領域の間質炎(i-IFTA)が慢性活動性 TCMR の潜在的病変としてグラフトの生着率を低下させることが報告され¹⁴⁾、i-IFTA が Banff 2015 から新たな病変スコアに加えられた。病理形態所見に加えて、より病態を反映した分類するために molecular pathology も積極的に導入されている⁸⁾。病態のより詳細な把握のための molecular pathology の今後の展開も楽しみである。

2003年に International Society of Nephrology (ISN) / Renal Pathology Society (RPS) によるループス腎炎の病理国際分類が発表され広く活用されているが、10年が経過して改定が進められている¹⁵⁾。ループス腎炎の ISN/RPS 分類には、mesangial proliferation もしくは endocapillary proliferation という用語が用いられている、ボウマン嚢の <25% を覆う管外増殖性病変は半月体に含まれていない、線維細胞性と線維性半月体の用語の定義が明らかではない、膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)病変は活動性病変なのか慢性病変か規定されていない、ループス腎炎に関連した糸球体硬化と関連していない糸球体硬化の鑑別が困難である、lupus podocytopathy のような合併病態の規定がない、などさまざまな問題点が抽出されている。また、この分類では取り上げられていない血管病変が腎予後とかかわっていること¹⁶⁾、尿細管間質病変が糸球体病変とは無関係に腎予後の予測因子となることも示され¹⁷⁾、糸球体以外の病変についての重要性も確認されている。今後、これらを是正した改定が進められると思われる。

糖尿病性腎症の病理組織分類は、2010年 RPS より提唱された¹⁸⁾。糸球体の評価基準は基底膜肥厚、メサギウム拡大、結節性病変の有無、硬化糸球体頻度の4項目で、間質病変に関しては間質線維化および尿細管萎縮、間質細胞浸潤、細動脈硝子化および動脈硬化を評価基準に定めている。この分類は簡便性と再現性に優れているものの、糸球体の滲出性病変が含まれておらず、係蹄基底膜の肥厚には電子顕微鏡の評価が必要なことなどの問題も指摘されている。

2014年には本邦の「糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症の病理診断への手引き」が刊行された¹⁹⁾。糸球体病変に関しては、メサングウム拡大、結節性病変、基底膜二重化、滲出性病変、メサングウム融解、糸球体門部小血管増生、糸球体肥大、全節性および分節性糸球体硬化の9つの病変を取り上げ、間質血管病変に関しては RPS 分類と同様の4つの病変を項目としてあげている(病変の定義は RPS の分類とは一部で異なっている)。これまで定義が曖昧であったびまん性病変と結節性病変を含め、それぞれの病変の定義が明確化された。糸球体の係蹄基底膜二重化やメサングウム融解が糖尿病性腎症早期において腎予後を示す重要な所見であることが示されている²⁰⁾。

新しい疾患概念・疾患概念の見直し

溶連菌感染後急性糸球体腎炎(APSGN)の腎炎誘起性蛋白として、溶連菌プラスミンレセプター(nephritis-associated plasmin receptor : NAPIr)が明らかになり、溶連菌の感染に関連した腎炎の病理診断に NAPIr に対する免疫染色が用いられている。NAPIr が陽性の溶連菌感染に関連した dense deposit disease (DDD), MPGN, IgA 血管炎の症例があり、近年、溶連菌感染関連腎炎として包括され、溶連菌感染が関与する糸球体疾患が APSGN を超えて広がっている^{21,22)}。補体副経路の制御異常を有する症例では溶連菌感染に伴って発症した APSGN が遷延し、C3 腎症へ進展する可能性も報告されている^{23,24)}。

感染に関連している糸球体腎炎は IRGN と呼ばれるようになり、Nasr らは、①臨床上または検査上の腎炎発症時か先行する感染所見、②血清補体価の低下、③光学顕微鏡での管内増殖性+滲出性糸球体腎炎、④蛍光免疫染色(IF)での糸球体の C3 dominant/co-dominant の沈着、⑤電子顕微鏡での hump 様の上皮皮下 deposit の5項目のうち、3項目を満たす症例を IRGN としている²⁵⁾。肺炎や化膿性皮膚炎などブドウ球菌感染に関連した IRGN には、糸球体に IgG ではなく IgA が優位に陽性となる IgA-dominant/co-dominant IRGN として独立した疾患群として取り扱っている^{26~28)}。この疾患群は、高齢者や糖尿病患者の増加からブドウ球菌感染症も増えていることを考えると、小児の APSGN が減少しているのとは対照的に、今後も増加することが予測される。

腎障害を誘起する良性リンパ球増殖性疾患として、Castleman 病や POEMS (Crow-Fukase) 症候群に加え、TAFRO 症候群が確立された。リンパ節で形質細胞が増生する plasma

cell type の多中心性 Castleman 病の 20～30% の症例に腎障害が認められ、AA アミロイドーシス、メサンギウム増殖性糸球体腎炎、MPGN の報告が多い²⁹⁾。血管内皮増殖因子 (vascular endothelial cell growth factor : VEGF) や IL-6 との関連性が注目されている³⁰⁾。POEMS 症候群も、リンパ節の形質細胞の異常増殖と血中 IL-6 と VEGF の高値を認め、50% 程度に腎障害をきたし MPGN や thrombotic microangiopathy (TMA) の報告が多い³¹⁾。TAFRO 症候群は、2010 年に報告された新しい疾患概念で thrombocytopenia (血小板減少症)、anasarca (全身浮腫、胸腹水)、fever (発熱、全身炎症)、reticulin fibrosis (骨髄の細網線維化、骨髄巨核球増多)、organomegaly (臓器腫大；肝脾腫、リンパ節腫大) を特徴としている³²⁾。リンパ節で形質細胞の増生がみられ、腎障害は 55% の症例に発症するとされ、糸球体内皮障害、メサンギウム融解を伴う増殖性糸球体腎炎、MPGN や TMA が報告されている^{33～35)}。Castleman 病や POEMS 症候群と同様、VEGF や IL-6 との関連性が注目されている

腎疾患の進展に腎生検標本内でのネフロン密度が関連していることが報告されているが^{36～38)}、日本人の腎臓のネフロン数が報告された³⁹⁾。解剖症例の腎臓のネフロン数を計測したところ、1 個の腎臓に欧米人では平均 90 万個ほどであるのに対し、日本人では 64 万個ほどであった。さらに、CKD、高血圧、加齢の群に分けて、単一糸球体濾過量 (eGFR/ネフロン数) や糸球体係蹄濾過能 (単一糸球体濾過量/糸球体容積) を比較すると、CKD では糸球体係蹄濾過能が減少し代償性の糸球体濾過機構の破綻が、高血圧では単一糸球体濾過量が増加し単一糸球体過剰濾過が示され、それぞれ病態が異なっていた³⁹⁾。種々の腎疾患における腎ネフロン数の影響がさらに明らかになることが期待される。

注目されている組織所見

Capsular drop, fibrin cap や輸出入動脈の硝子化の滲出性病変は、糖尿病性腎症の特徴的な病理学的所見として知られているが、近年、尿細管の滲み込み病変 (paratubular basement membrane insudation : PTBMI) が注目されている⁴⁰⁾。Mise らは、症例を PTBMI の拡がりにより軽度、中等度、重度に分類したところ、重度な群ほど腎生存率は有意に低下し、PTBMI は他の予後因子とは独立して腎予後と関連していることが報告された。

IgG4 関連腎臓病の組織では IgG4 陽性形質細胞の間質への浸潤と birds eye pattern (storiform pattern 花むしろ状とも呼ばれる) の特徴的な間質の硬化/線維化を認める。解剖例

を用いた検討で、間質の形質細胞浸潤や線維化/硬化の病期による推移など IgG4 関連腎臓病の病理学的特徴がまとめられた⁴¹⁾。

近年、ミトコンドリア異常症に比較的特徴的な組織所見として granular swollen epithelial cells (GSEC) が報告された。多くは髄質集合管に孤在性に出現する好酸性顆粒状の豊富な細胞質を有する大型化上皮細胞で、豊富な異常ミトコンドリアが集簇していることが証明されている⁴²⁾。しかし、GSEC は低出生体重に関連する腎症や加齢性変化としても出現することがあり注意が必要である。

オンコネフロロジー

2011 年 American Society of Nephrology の Kidney Week において、初めて onconeurology という領域が取り上げられ、以降この分野の進歩は目覚ましい。悪性腫瘍患者の腎障害は、腫瘍随伴症、薬剤や感染症による腎障害など多岐にわたるが、病状から腎生検を行う頻度は低く確定診断にまで至らないことが多い。ここでは近年進歩が著しい分子標的薬の腎障害について触れる。

腫瘍による血管新生を抑制する目的で VEGF を阻害する生物製剤が臨床で使用されている。抗 VEGF 抗体薬は、高血圧や高血圧性脳症・クリーゼ、蛋白尿を合併することがある⁴³⁾。糸球体における VEGF の主な産生細胞は糸球体上皮細胞で、内皮細胞に paracrine として作用し内皮細胞の恒常性を維持しており⁴⁴⁾、抗 VEGF 抗体薬による腎障害は VEGF の機能不全による内皮細胞障害が本態と考えられ、組織学的には TMA を呈する⁴³⁾。高血圧の原因としては、NO と PgI₂ の産生が阻害され血管拡張作用が抑制されるためと報告され⁴⁵⁾、VEGF と eNOS の遺伝子多型が高血圧発症に関連することも報告されている⁴⁶⁾。VEGF 受容体の活性化経路を阻害するマルチキナーゼ阻害薬では、内皮細胞障害や TMA がみられる一方、微小変化群や FSGS の報告もある。これは VEGF が autocrine 的に糸球体上皮細胞にも作用しており、この作用の阻害による糸球体上皮細胞の細胞骨格の障害による podocytopathy⁴⁷⁾ や、腎癌摘出後の片腎が影響していると考えられている⁴⁸⁾。

mTOR (mammalian target of rapamycin) は細胞増殖・生存シグナルである PI3k/Akt 経路の下流に位置し、蛋白質合成制御を介して細胞の生存や増殖に重要な役割を担っている。mTOR 阻害薬による腎障害の組織像としては FSGS や TMA の報告があり、糸球体上皮細胞の VEGF 産生阻害作用によると考えられている⁴⁹⁾。

一部の腫瘍は免疫チェックポイントを用いて免疫逃避している。これを阻害するのが免疫チェックポイント阻害薬である。腫瘍を認識すると抗原提示細胞(APC)やT細胞は活性化するが、negative feedback 機構を作動させ、活性化したT細胞のCTLA-4(cytotoxic T lymphocyte associated protein 4)がAPCの免疫を抑制し、また活性化T細胞のPD-1(programmed death 1)と腫瘍細胞のPD-L1(PD ligand 1)とが結合しT細胞の機能を抑制する⁵⁰⁾。免疫チェックポイント阻害薬は、このnegative feedback 機構を阻害して腫瘍に対する免疫機構を増強させている。副作用には免疫の賦活化に関連したものが多く、大腸炎、内分泌障害、肝炎、神経炎などがあり、13～29%の症例にはAKIも報告されている⁵¹⁾。抗PD-1抗体薬は投与後3～12カ月で腎障害をきたし、組織学像はacute interstitial nephritis(AIN)で^{52,53)}、ステロイド投与により回復する。抗CTLA-4抗体薬のイピリムマブでは投与後6～12週にAKIを発症し、組織学的には肉芽腫の形成を伴うAINの報告が多く、膜性腎症、微小変化群などのpodocytopathyやTMAの報告もある⁵¹⁾。抗PD-1抗体薬と抗CTLA-4抗体薬の併用療法では肉芽腫を伴いびまん性のAINが確認され、より重症で治療反応が悪いことが知られている⁵⁴⁾。今後も新しい分子生物製剤が開発され臨床応用されると考えられ、多彩な腎障害が出現してくることが予想される。

新しい技術の応用

腎生検組織の新たな観察方法としてLow-Vacuum Scanning Electron Microscope(LV-SEM)が使用されている。LV-SEMは暗室不要の卓上型低真空走査電子顕微鏡で、光学顕微鏡のPAM染色などの重金属染色光顕標本をそのまま利用することが可能で、高解像度で3～6万倍まで拡大を上げることができる。また、切片の厚さは三次元的に組織変化の観察が可能である。腎生検で日常的に行うPAM染色は鍍銀染色であるため、そのまま基底膜やメサンギウム基質などの細胞外基質成分の観察が可能である。一方、細胞などの銀染色陰性構造には白金による重金属染色法が考案されている⁵⁵⁾。LV-SEMによるIgA腎症の観察では、糸球体糸球基底膜に削り取り構造や小孔が確認され、血尿の原因として糸球基底膜障害の存在が推定されている⁵⁵⁾。糸球基底膜障害や尿細管基底膜障害、Masson染色による間質の線維化の評価など応用範囲も拡大され、新たに有用な情報が供給されることが期待される。

遺伝子解析技術の進歩は著しく、腎臓病診療においても

診断や予後予測のために利用が増している。次世代シーケンサー(next generation sequencer: NGS)は近年普及した遺伝子解析方法で、最初にDNA配列を断片化し、断片化された配列の両端にアダプター配列を付加することで、従来法より高速で安価にPCR(polymerase chain reaction)を行うことができる。ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群(steroid resistant nephrotic syndrome: SRNS)の患者に対してNGSで遺伝子解析を行ったところ、29.5%で遺伝子異常が見つかったと報告された⁵⁷⁾。Alport症候群は糸球体基底膜IV型コラーゲン $\alpha3/\alpha4/\alpha5$ 鎖をコードする遺伝子異常により発症する。電子顕微鏡やIV型コラーゲン $\alpha5$ の免疫染色で診断を行うが、年少時には形態変化が軽微な場合や、X染色体連鎖型の男性Alport症候群でも30%の症例ではIV型コラーゲン $\alpha5$ の免疫染色で欠損を認めないことから⁵⁸⁾、NGSと併せて評価することが望ましい。現在、神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野ではホームページ内の遺伝子解析研究に関するお問い合わせとして、また東京医科歯科大学腎臓内科ではホームページ内のNGSを用いた遺伝子診断研究として、遺伝性腎疾患診断パネルを作成し網羅的に遺伝子異常の診断がなされている。

アミロイドーシスの前駆蛋白は現在31種類が確認されており⁵⁹⁾、それらの同定には蛍光抗体法(IF)や酵素抗体法染色(IHC)による検索が一般的である。しかし、アミロイドーシスのIFやIHCでは非特異的な陽性所見や偽陰性所見もみられ、また新規アミロイド構成蛋白の検索の必要性から、Laser microdissection(LMD)と質量分析法(液体クロマトグラフィタンデム型質量分析[LCMS/MS]法)を組み合わせたアミロイド構成蛋白の解析が行われている。この方法を用いてアミロイド構成蛋白を同定し、軽鎖のみ沈着した症例と重鎖(軽鎖を含む)の沈着した症例とで予後が異なることが報告された⁶⁰⁾。この方法を用いることで新しいアミロイド構成蛋白として、LECT2(leukocyte cell-derived chemotaxin-2)、gelsolin、アポリポ蛋白やフィブリノゲンの変異体が報告されている。また、C3腎症やDDD、MPGNを質量分析したところ、検出される補体やその制御蛋白に差が認められたことから、それぞれの疾患の補体活性化経路の同定につながる可能性も期待されている⁶¹⁾。

国際的レジストリーの展開

日本腎臓学会では腎生検を行った症例についてJ-RBR(Japan Renal Biopsy Registry)への登録を2007年8月から、J-RBRに加え非腎生検例も含めた登録J-KDR(Japan Kidney

Disease Registry)を2009年1月から開始し、2016年6月までに累計31,409例の登録が行われている⁶²⁾。これらの登録は1症例を臨床診断、病理組織診断1(病因分類)、病理組織診断2(病型分類)の3つで規定しているが、最終的な解析を行ううえで複雑であることから、J-RBR開始後10年の見直しの一環として登録システムを1疾患、1診断名になるように改定を進めている。また、日本腎臓学会(JSN)と日本医療情報学会(JAMI)はSS-MIX2(Standardized Structured Medical Information Exchange)を活用した包括的慢性腎臓病(CKD)データベース(J-CKD-DB)の構築を進めている⁶³⁾。J-RBR/J-KDRは実質的には腎生検実施例を中心としたデータベースで、J-CKD-DBは広い範囲の症例をカバーし、これらのデータベースの統合がなされたならば相互補完的なCKDビッグデータとなり、本邦における腎疾患の疫学の把握や、二次研究に大きな威力を発揮するものと考えられる。また、国際的には米国のNEPTUNE(the Nephrotic Syndrome Study Network)はwhole slide imagesや血液や尿サンプルを含めた登録が行われており、ヨーロッパのEURenOmicsや中国のChina-DiKip(China-Digital Kidney Pathology)も参加する国際的な腎病理登録システムINTEGRATE(The International Digital Nephropathology Network)が構築されている。本邦の登録システムもこれらの国際的データベースへの参加や研究協力を可能とすることで、国際連携がより促進されると期待される。

おわりに

AlphaGo(アルファ碁)はGoogle DeepMindによって開発されたコンピュータ囲碁プログラムで、人間のプロ囲碁棋士を破って話題になった。その後もAI(artificial intelligence)は進化し続けている。ICT(international and communication technology)を活用した『次世代型保険医療システム』の姿とこれを構築するための方策として、2016年10月に厚生労働省の「保健医療分野におけるICT活用推進懇談会」は提言を公表した。このなかで、2019年度にはAIを用いた病理診断の技術を確認し、これまでより一層迅速かつ正確な診断に基づく適切な治療が受けられるようになるとしている。この実現のためにすでに病理画像などのビッグデータを収集し、これを基にAIが開発されている。AIを用いた病理診断は腫瘍の分野を中心に、日本病理学会をあげて取り組まれているが、腎病理診断への応用も日本腎臓学会と日本医療情報学会の共同で進められている。これまでの診断にAIによる診断が加わることにより、腎病理学

が一層発展することを楽しみにしている。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Sethi S, Haas M, Markowitz GS, D'Agati VD, Rennke HG, Jennette JC, Bajema IM, Alpers CE, Chang A, Cornell LD, Cosio FG, Fogo AB, Glasscock RJ, Hariharan S, Kambham N, Lager DJ, Leung N, Mengel M, Nath KA, Roberts IS, Rovin BH, Seshan SV, Smith RJ, Walker PD, Winearls CG, Appel GB, Alexander MP, Cattran DC, Casado CA, Cook HT, De Vriese AS, Radhakrishnan J, Racusen LC, Ronco P, Fervenza FC. Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus Report on Pathologic Classification, Diagnosis, and Reporting of GN. *J Am Soc Nephrol* 2016 ; 27 : 1278-1287.
2. Coppo R, Troyanov S, Camilla R, Hogg RJ, Cattran DC, Cook HT, Feehally J, Roberts IS, Amore A, Alpers CE, Barratt J, Berthouix F, Bonsib S, Bruijn JA, D'Agati V, D'Amico G, Emancipator SN, Emma F, Ferrario F, Fervenza FC, Florquin S, Fogo AB, Geddes CC, Groene HJ, Haas M, Herzenberg AM, Hill PA, Hsu SI, Jennette JC, Joh K, Julian BA, Kawamura T, Lai FM, Li LS, Li PK, Liu ZH, Mezzano S, Schena FP, Tomino Y, Walker PD, Wang H, Weening JJ, Yoshikawa N, Zhang H, Society Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology. The Oxford IgA nephropathy clinicopathological classification is valid for children as well as adults. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 921-927.
3. Coppo R, Troyanov S, Bellur S, Cattran D, Cook HT, Feehally J, Roberts IS, Morando L, Camilla R, Tesar V, Lunberg S, Gesualdo L, Emma F, Rollino C, Amore A, Praga M, Feriozzi S, Segoloni G, Pani A, Cancarini G, Durluk M, Moggia E, Mazzucco G, Giannakakis C, Honsova E, Sundelin BB, Di Palma AM, Ferrario F, Gutierrez E, Asunis AM, Barratt J, Tardanico R, Perkowska-Ptasinska A, Group VALIGA study of the ERA-EDTA Immunonephrology Working. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy in cohorts with different presentations and treatments. *Kidney Int* 2014 ; 86 : 828-836.
4. Zeng CH, Le W, Ni Z, Zhang M, Miao L, Luo P, Wang R, Lv Z, Chen J, Tian J, Chen N, Pan X, Fu P, Hu Z, Wang L, Fan Q, Zheng H, Zhang D, Wang Y, Huo Y, Lin H, Chen S, Sun S, Liu Z, Liu D, Ma L, Pan T, Zhang A, Jiang X, Xing C, Sun B, Zhou Q, Tang W, Liu F, Liu Y, Liang S, Xu F, Huang Q, Shen H, Wang J, Shyr Y, Phillips S, Troyanov S, Trojanov S, Fogo A, Liu ZH. A multicenter application and evaluation of the Oxford classification of IgA nephropathy in adult Chinese patients. *Am J Kidney Dis* 2012 ; 60 : 812-820.
5. Katafuchi R, Ninomiya T, Nagata M, Mitsui K, Hirakata H. Validation study of Oxford classification of IgA nephropathy : the significance of extracapillary proliferation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 2806-2813.

6. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, Cook HT, Coppo R, Haas M, Liu ZH, Roberts IS, Yuzawa Y, Zhang H, Feehally J, Society IgAN Classification Working Group of the International IgA Nephropathy Network and the Renal Pathology, Participants Conference. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016 : an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int* 2017 ; 91 : 1014–1021.
7. Bellur SS, Lepeyre F, Vorobyeva O, Troyanov S, Cook HT, Roberts IS, Group International IgA Nephropathy Working. Evidence from the Oxford Classification cohort supports the clinical value of subclassification of focal segmental glomerulosclerosis in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2017 ; 91 : 235–243.
8. Loupy A, Haas M, Solez K, Racusen L, Glotz D, Seron D, Nankivell BJ, Colvin RB, Afrouzian M, Akalin E, Alachkar N, Bagnasco S, Becker JU, Cornell L, Drachenberg C, Dragun D, de Kort H, Gibson IW, Kraus ES, Lefaucheur C, Legendre C, Liapis H, Muthukumar T, Nickenleit V, Orandi B, Park W, Rabant M, Randhawa P, Reed EF, Roufosse C, Seshan SV, Sis B, Singh HK, Schinstock C, Tambur A, Zeevi A, Mengel M. The Banff 2015 Kidney Meeting Report : Current Challenges in Rejection Classification and Prospects for Adopting Molecular Pathology. *Am J Transplant* 2017 ; 17 : 28–41.
9. Bröcker V, Hirzallah M, Gwinner W, Bockmeyer CL, Wittig J, Zell S, Agustian PA, Schwarz A, Ganzenmüller T, Zilian E, Immenschuh S, Becker JU. Histopathological and clinical findings in renal transplants with Banff type II and III acute cellular rejection without tubulointerstitial infiltrates. *Virchows Arch* 2014 ; 464 : 203–211.
10. Sis B, Bagnasco SM, Cornell LD, Randhawa P, Haas M, Lategan B, Magil AB, Herzenberg AM, Gibson IW, Kuperman M, Sasaki K, Kraus ES, Group Banff Working. Isolated endarteritis and kidney transplant survival : a multicenter collaborative study. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26 : 1216–1227.
11. Lefaucheur C, Loupy A, Vernerey D, Duong-Van-Huyen JP, Suberbielle C, Anglicheau D, Vérine J, Beuscart T, Nochy D, Bruneval P, Charron D, Delahousse M, Empana JP, Hill GS, Glotz D, Legendre C, Jouven X. Antibody-mediated vascular rejection of kidney allografts : a population-based study. *Lancet* 2013 ; 381 : 313–319.
12. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Pochinco D, Birk PE, Ho J, Karpinski M, Goldberg A, Storsley L, Rush DN, Nickerson PW. Rates and determinants of progression to graft failure in kidney allograft recipients with *de novo* donor-specific antibody. *Am J Transplant* 2015 ; 15 : 2921–2930.
13. Loupy A, Vernerey D, Tinel C, Aubert O, Duong van Huyen JP, Rabant M, Verine J, Nochy D, Empana JP, Martinez F, Glotz D, Jouven X, Legendre C, Lefaucheur C. Subclinical rejection phenotypes at 1 year post-transplant and outcome of kidney allografts. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26 : 1721–1731.
14. Mannon RB, Matas AJ, Grande J, Leduc R, Connett J, Kasiske B, Cecka JM, Gaston RS, Cosio F, Gourishankar S, Halloran PF, Hunsicker L, Rush D, Investigators DeKAF. Inflammation in areas of tubular atrophy in kidney allograft biopsies : a potent predictor of allograft failure. *Am J Transplant* 2010 ; 10 : 2066–2073.
15. Wilhelmus S, Alpers CE, Cook HT, Ferrario F, Fogo AB, Haas M, Joh K, Noël LH, Seshan SV, Bruijn JA, Bajema IM. The revisited classification of GN in SLE at 10 years : time to re-evaluate histopathologic Lesions. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26 : 2938–2946.
16. Wu LH, Yu F, Tan Y, Qu Z, Chen MH, Wang SX, Liu G, Zhao MH. Inclusion of renal vascular lesions in the 2003 ISN/RPS system for classifying lupus nephritis improves renal outcome predictions. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 715–723.
17. Yu F, Wu LH, Tan Y, Li LH, Wang CL, Wang WK, Qu Z, Chen MH, Gao JJ, Li ZY, Zheng X, Ao J, Zhu SN, Wang SX, Zhao MH, Zou WZ, Liu G. Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of Nephrology and Renal Pathology Society system. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 820–829.
18. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, Ferrario F, Fogo AB, Haas M, de Heer E, Joh K, Noël LH, Radhakrishnan J, Seshan SV, Bajema IM, Bruijn JA, Society Renal Pathology. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 556–563.
19. 和田隆志, 湯澤由紀夫(監修), 佐藤 博, 鈴木芳樹, 北村博司(編). 糖尿病性腎症と高血圧性腎硬化症の病理診断への手引き. 東京 : 東京医学社, 2015.
20. Furuichi K, Shimizu M, Yuzawa Y, Hara A, Toyama T, Kitamura H, Suzuki Y, Sato H, Uesugi N, Ubara Y, Hohino J, Hisano S, Ueda Y, Nishi S, Yokoyama H, Nishino T, Kohagura K, Ogawa D, Mise K, Shibagaki Y, Makino H, Matsuo S, Wada T, Research Group of Diabetic Nephropathy Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, and Japan Agency for Medical Research and Development. Clinicopathological analysis of biopsy-proven diabetic nephropathy based on the Japanese classification of diabetic nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2017.
21. Suga K, Kondo S, Matsuura S, Kinoshita Y, Kitano E, Hatanaka M, Kitamura H, Hidaka Y, Oda T, Kagami S. A case of dense deposit disease associated with a group A streptococcal infection without the involvement of C3NeF or complement factor H deficiency. *Pediatr Nephrol* 2010 ; 25 : 1547–1550.
22. Okabe M, Tsuboi N, Yokoo T, Miyazaki Y, Utsunomiya Y, Hosoya T. A case of idiopathic membranoproliferative glomerulonephritis with a transient glomerular deposition of nephritis-associated plasmin receptor antigen. *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16 : 337–341.
23. Vernon KA, Goicoechea de Jorge E, Hall AE, Fremeaux-Bacchi V, Aitman TJ, Cook HT, Hangartner R, Koziell A, Pickering MC. Acute presentation and persistent glomerulonephritis following streptococcal infection in a patient with heterozygous complement factor H-related protein 5 deficiency. *Am J Kidney Dis* 2012 ; 60 : 121–125.
24. Prasto J, Kaplan BS, Russo P, Chan E, Smith RJ, Meyers KE. Streptococcal infection as possible trigger for dense deposit dis-

- ease (C3 glomerulopathy). *Eur J Pediatr* 2014 ; 173 : 767–772.
25. Nasr SH, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Bacterial infection-related glomerulonephritis in adults. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 792–803.
 26. Satoskar AA, Nadasdy G, Plaza JA, Sedmak D, Shidham G, Hebert L, Nadasdy T. Staphylococcus infection-associated glomerulonephritis mimicking IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 ; 1 : 1179–1186.
 27. Worawichawong S, Girard L, Trpkov K, Gough JC, Gregson DB, Benediktsson H. Immunoglobulin A-dominant postinfectious glomerulonephritis : frequent occurrence in nondiabetic patients with *Staphylococcus aureus* infection. *Hum Pathol* 2011 ; 42 : 279–284.
 28. Nasr SH, D'Agati VD. IgA-dominant postinfectious glomerulonephritis : a new twist on an old disease. *Nephron Clin Pract* 2011 ; 119 : c18–25 ; discussion c26.
 29. Kurosawa S, Akiyama N, Ohwada A, Warabi M, Suenaga M, Kojima M, Tomiyama J. Idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hypergammaglobulinemia accompanied with cutaneous involvement and renal dysfunction. *Jpn J Clin Oncol* 2009 ; 39 : 682–685.
 30. Zhang H, Wang R, Wang H, Xu Y, Chen J. Membranoproliferative glomerulonephritis in Castleman's disease : a systematic review of the literature and 2 case reports. *Intern Med* 2012 ; 51 : 1537–1542.
 31. Nakamoto Y, Imai H, Yasuda T, Wakui H, Miura AB. A spectrum of clinicopathological features of nephropathy associated with POEMS syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 2370–2378.
 32. Masaki Y, Kawabata H, Takai K, Tsukamoto N, Fujimoto S, Ishigaki Y, Kurose N, Kojima M, Nakamura S, Kinoshita T, Aoki S, team Japanese TAFRO syndrome research. Proposed diagnostic criteria, disease severity classification, and treatment strategy for a novel disorder ; TAFRO syndrome. *Rinsho Ketsueki* 2016 ; 57 : 2029–2037.
 33. Tanaka M, Tsujimoto H, Yamamoto K, Shimoda S, Oka K, Takeoka H. Clinicopathological features of progressive renal involvement in TAFRO syndrome : A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2017 ; 96 : e8216.
 34. José FF, Kerbauy LN, Perini GF, Blumenschein DI, Pasqualin DD, Malheiros DM, Campos Neto GC, de Souza Santos FP, Piovesan R, Hamerschlak N. A life-threatening case of TAFRO syndrome with dramatic response to tocilizumab, rituximab, and pulse steroids : The first case report in Latin America. *Medicine (Baltimore)* 2017 ; 96 : e6271.
 35. Kawashima M, Usui T, Okada H, Mori I, Yamauchi M, Ikeda T, Kajita K, Kito Y, Miyazaki T, Fujioka K, Ishizuka T, Morita H. TAFRO syndrome : 2 cases and review of the literature. *Mod Rheumatol* 2017 ; 27 : 1093–1097.
 36. Koike K, Ikezumi Y, Tsuboi N, Kanzaki G, Haruhara K, Okabayashi Y, Sasaki T, Ogura M, Saitoh A, Yokoo T. Glomerular density and volume in renal biopsy specimens of children with proteinuria relative to preterm birth and gestational age. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017 ; 12 : 585–590.
 37. Tsuboi N, Kawamura T, Miyazaki Y, Utsunomiya Y, Hosoya T. Low glomerular density is a risk factor for progression in idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2011 ; 26 : 3555–3560.
 38. Tsuboi N, Kawamura T, Koike K, Okonogi H, Hirano K, Hamaguchi A, Miyazaki Y, Ogura M, Joh K, Utsunomiya Y, Hosoya T. Glomerular density in renal biopsy specimens predicts the long-term prognosis of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 39–44.
 39. Kanzaki G, Puelles VG, Cullen-McEwen LA, Hoy WE, Okabayashi Y, Tsuboi N, Shimizu A, Denton KM, Hughson MD, Yokoo T, Bertram JF. New insights on glomerular hyperfiltration : a Japanese autopsy study. *JCI Insight* 2017 ; 2.
 40. Mise K, Yamaguchi Y, Hoshino J, Ueno T, Sekine A, Sumida K, Yamanouchi M, Hayami N, Suwabe T, Hiramatsu R, Hasegawa E, Sawa N, Fujii T, Hara S, Sugiyama H, Makino H, Wada J, Ohashi K, Takaichi K, Ubara Y. Paratubular basement membrane insudative lesions predict renal prognosis in patients with type 2 diabetes and biopsy-proven diabetic nephropathy. *PLoS One* 2017 ; 12 : e0183190.
 41. Hara S, Kawano M, Mizushima I, Harada K, Takata T, Saeki T, Ubara Y, Sato Y, Nagata M. Distribution and components of interstitial inflammation and fibrosis in IgG4-related kidney disease : analysis of autopsy specimens. *Hum Pathol* 2016 ; 55 : 164–173.
 42. Kobayashi A, Goto Y, Nagata M, Yamaguchi Y. Granular swollen epithelial cells : a histologic and diagnostic marker for mitochondrial nephropathy. *Am J Surg Pathol* 2010 ; 34 : 262–270.
 43. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, Richardson C, Kopp JB, Kabir MG, Backx PH, Gerber HP, Ferrara N, Barisoni L, Alpers CE, Quaggin SE. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1129–1136.
 44. Jin J, Sison K, Li C, Tian R, Wnuk M, Sung HK, Jeansson M, Zhang C, Tucholska M, Jones N, Kerjaschki D, Shibuya M, Fantus IG, Nagy A, Gerber HP, Ferrara N, Pawson T, Quaggin SE. Soluble FLT1 binds lipid microdomains in podocytes to control cell morphology and glomerular barrier function. *Cell* 2012 ; 151 : 384–399.
 45. Kappers MH, van Esch JH, Sluiter W, Sleijfer S, Danser AH, van den Meiracker AH. Hypertension induced by the tyrosine kinase inhibitor sunitinib is associated with increased circulating endothelin-1 levels. *Hypertension* 2010 ; 56 : 675–681.
 46. Eechoute K, van der Veldt AA, Oosting S, Kappers MH, Wessels JA, Gelderblom H, Guchelaar HJ, Reyners AK, van Herpen CM, Haanen JB, Mathijssen RH, Boven E. Polymorphisms in endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and vascular endothelial growth factor (VEGF) predict sunitinib-induced hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2012 ; 92 : 503–510.
 47. Ollero M, Sahali D. Inhibition of the VEGF signalling pathway

- and glomerular disorders. *Nephrol Dial Transplant* 2015 ; 30 : 1449–1455.
48. Izzedine H, Escudier B, Lhomme C, Pautier P, Rouvier P, Gueutin V, Baumelou A, Derosa L, Bahleda R, Hollebecque A, Sahali D, Soria JC. Kidney diseases associated with anti-vascular endothelial growth factor(VEGF) : an 8-year observational study at a single center. *Medicine (Baltimore)* 2014 ; 93 : 333–339.
49. Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, Koehl G, Flegel S, Hornung M, Bruns CJ, Zuelke C, Farkas S, Anthuber M, Jauch KW, Geissler EK. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis : involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2002 ; 8 : 128–135.
50. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, Barta VS, Deray G, Devoe C, Launay-Vacher V, Jhaveri KD, Inhibitors Cancer and Kidney International Network Workgroup on Immune Checkpoint. Adverse renal effects of immune checkpoint inhibitors : a narrative review. *Am J Nephrol* 2017 ; 45 : 160–169.
51. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, Ralto KM, Hoening MP, Brahmer JR, Le DT, Lipson EJ, Glezerman IG, Wolchok J, Cornell LD, Feldman P, Stokes MB, Zapata SA, Hodi FS, Ott PA, Yamashita M, Leaf DE. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int* 2016 ; 90 : 638–647.
52. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudelet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 123–135.
53. Shirali AC, Perazella MA, Gettinger S. Association of acute interstitial nephritis with programmed cell death 1 inhibitor therapy in lung cancer patients. *Am J Kidney Dis* 2016 ; 68 : 287–291.
54. Murakami N, Borges TJ, Yamashita M, Riella LV. Severe acute interstitial nephritis after combination immune-checkpoint inhibitor therapy for metastatic melanoma. *Clin Kidney J* 2016 ; 9 : 411–417.
55. Inaga S, Hirashima S, Tanaka K, Katsumoto T, Kameie T, Nakane H, Naguro T. Low vacuum scanning electron microscopy for paraffin sections utilizing the differential stainability of cells and tissues with platinum blue. *Arch Histol Cytol* 2009 ; 72 : 101–106.
56. Masuda Y, Yamanaka N, Ishikawa A, Kataoka M, Arai T, Wakamatsu K, Kuwahara N, Nagahama K, Ichikawa K, Shimizu A. Glomerular basement membrane injuries in IgA nephropathy evaluated by double immunostaining for $\alpha 5(\text{IV})$ and $\alpha 2(\text{IV})$ chains of type IV collagen and low-vacuum scanning electron microscopy. *Clin Exp Nephrol* 2015 ; 19 : 427–435.
57. Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, Pabst WL, Gee HY, Kohl S, Engelmann S, Vega-Warner V, Fang H, Halbritter J, Somers MJ, Tan W, Shril S, Fessi I, Lifton RP, Bockenbauer D, El-Desoky S, Kari JA, Zenker M, Kemper MJ, Mueller D, Fathy HM, Soliman NA, Hildebrandt F, Group SRNS Study. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26 : 1279–1289.
58. Hashimura Y, Nozu K, Kaito H, Nakanishi K, Fu XJ, Ohtsubo H, Hashimoto F, Oka M, Ninchoji T, Ishimori S, Morisada N, Matsunoshita N, Kamiyoshi N, Yoshikawa N, Iijima K. Milder clinical aspects of X-linked Alport syndrome in men positive for the collagen IV $\alpha 5$ chain. *Kidney Int* 2014 ; 85 : 1208–1213.
59. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S, Merlini G, Saraiva MJ, Westermark P. Nomenclature 2014 : Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid* 2014 ; 21 : 221–224.
60. Nasr SH, Said SM, Valeri AM, Sethi S, Fidler ME, Cornell LD, Gertz MA, Dispenzieri A, Buadi FK, Vrana JA, Theis JD, Dogan A, Leung N. The diagnosis and characteristics of renal heavy-chain and heavy/light-chain amyloidosis and their comparison with renal light-chain amyloidosis. *Kidney Int* 2013 ; 83 : 463–470.
61. Sethi S, Gamez JD, Vrana JA, Theis JD, Bergen HR, Zipfel PF, Dogan A, Smith RJ. Glomeruli of dense deposit disease contain components of the alternative and terminal complement pathway. *Kidney Int* 2009 ; 75 : 952–960.
62. 横山 仁, 杉山 齊, 佐藤 博, 腎臓病総合レジストリー(J-RBR/J-KDR)の経緯と展望, 日腎会誌 2017 ; 59(7) : 1042–1048.
63. 柏原直樹, 桑原篤憲, 長州 一, 岡田美保子. 包括的慢性腎臓病データベース(J-CKD-DB). 日腎会誌 2017 ; 59(7) : 1034–1041.