

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 29 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590326

研究課題名（和文） 国内外の IgA 腎症病理組織分類の検証に関する臨床病理学的後ろ向き研究

研究課題名（英文） Validation study on the international and domestic histological classifications of IgA nephropathy

研究代表者

城 謙輔 (JOH KENSUKE)

東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：10057086

研究成果の概要（和文）：

IgA 腎症の組織分類に関して、Oxford 国際分類と我が国の厚労省・日本腎臓学会共同による組織学的重症度分類が異なる分類となった。これらの2つの基準による混乱をさけるため、異なったコホートで検証し改良することを目的とした。我が国のコホート233症例の成人IgA腎症患者を対象とし、Oxford 国際分類の手法を用いて追試した結果、エヴィデンスに基づく組織分類作成の手法はコホートの相同性を要求し普遍化出来なかった。組織分類はすべての病変をスコア化し公平な病態把握のもとに使用されるべきである。

研究成果の概要（英文）：

In Japan, the Special IgAN Study Group of the Progressive Renal Diseases Study Committee was organized by the Minister of Health, Labor and Welfare and has recently developed an evidence-based clinicopathological classification of IgAN (J Nephrol 2013). On the other hand, the international histological classification of IgA nephropathy has been developed, which enables comparison of histological characteristics among ethnicities and generations (Kidney Int. 2009). These 2 classifications were not identical. Therefore, the international Oxford classification may require further refinement to become an international standard. The purpose of this study was to validate the Oxford classification following the method used by the study producing Oxford classification and to compare the results of Japanese subjects with those of the Oxford study in a retrospective analysis. Sequential clinical data as well as renal biopsies were obtained from 233 Japanese adults with IgAN were followed for a median of 110 months.

Our study suggested that the reason why the 2 classifications, the Oxford and Japanese classification, were not identical, depends on that the selected histological parameters, which were associated with renal function decline, were strongly influenced by different followed-up period, different generations, and different inclusion criteria. From this point of view, a worldwide standard of histological classification should be more flexible for application to different specific cohorts. Therefore, the histological classification should be a split system, which composed of all pathological parameters.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：人体病理学、泌尿生殖器・内分泌

キーワード：IgA腎症、組織分類、多国籍、予後予測因子、腎生検、Oxford分類、組織学的重症度分類

1. 研究開始当初の背景

2007年の国際IgA腎症病理組織分類委員会(Oxford)にて、IgA腎症の病理パラメータの定量的記載法とそれに基づく組織分類が開発された(Oxford国際分類)。申請者も、国際腎臓学会から選出された13人の腎臓病理医の一人として組織分類の作製に参加した。一方、我が国においては、厚生労働省・日本腎臓学会合同によるIgA腎症の組織学的予後分類の改訂版として、2008年に組織学的重症度分類(日本分類)が完成し、申請者もその作製に関与した(文献3)。

しかし、この国際分類と日本分類の2つの分類は、いずれも証拠(エヴィデンス)に基づいた成果であるにもかかわらず、異なったコホートのもとに、そして、異なった統計的手法に基づいているため、大きく異なった組織分類となっている。その2重の基準による混乱を避けるため、我が国での統一した組織分類をめざして、この2つの分類の有効性を検証し、改良することが急務となった。

2. 研究の目的

IgA腎症の組織分類に関して、Oxford国際分類と我が国の厚労省・日本腎臓学会合同による組織学的重症度分類が異なる分類とな

った。これらの2つの基準による混乱をさけるため、それぞれの分類を異なったコホートで検証し、改良することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 症例の収集

全国大学病院(厚生労働科学研究費進行性腎障害に関する調査研究2004年～2007年IgA腎症分科会13施設からの233症例)を研究材料とした。さらにIgA腎症分科会前向き研究(2008年～2013)の118症例を追加した。

(2) 臨床予後の指標と統計的手法：

a. 腎機能予後：エンドポイントとして、腎機能悪化速度(eGFRの傾き)に対しては線形回帰、50%腎機能低下ないしは透析導入にいたる月数を考慮したCox生存率解析、そして、5年後と10年後の透析導入率を予測するLogistic解析の3つの統計的手法を用いる。

b. 病理診断者間の組織分類診断の再現性については級内相関係数(Intraclasscorrelation:ICC)(多者間)を用いた。

(3) 腎組織病変のスコア化：

Oxford国際分類により、IgA腎症に関する

必須の病理パラメータとして、メサンギウム細胞増多 (M)、管内性細胞増多 (En)、管外性細胞増殖 (活動性半月体) (Ex)、全節性硬化 (G)、分節性硬化・硝子化+癒着 (S+AD)、間質内炎症 (TI)、尿細管萎縮・線維化 (TF)、小動脈硬化 (AS)、細動脈硝子化 (AH) が選択した。これらの病変を認める糸球体の数を算出し全糸球体数に対する割合を%で記載した。また、間質病変と血管病変も定量化した。腎機能予後に関与する病理因子を基準に、Oxford 国際分類では M、En、S、TF が選択され split system により、そして、日本分類では、G, S, Ex が選択され lumped system により成立している。以上の臨床病理データを用いて、各腎病変の臨床予後予測性を解析して組織分類を検証した。

4. 研究成果

(1) Oxford 国際分類ならびに日本分類を構成する病理パラメータに関する追試研究

233 症例成人 IgA 腎症患者 (男 51%、女 49%)、年齢の中間値 36 歳 (18-70 歳)、追跡期間 127 ヶ月 (17-602 ヶ月)、腎生検時の CKD stage 1, 2, 3 はそれぞれ 27%, 50%, 23% であった。一日蛋白尿の中間値 0.8 g/day (0.0-7.6 g/24h) であった。eGFR と蛋白尿の程度は、管外性病変 (Ex) の有無、分節状硬化 (S) の有無、間質線維化 (TF) と動脈硬化 (AS) の程度に相関していた。平均血圧は間質線維化 (IF) に相関していた。蛋白尿の程度は、管外性病変 (Ex) の有無、分節状硬化 (S) の有無、間質線維化 (IF) の程度に相関していた。34% がステロイド投与を受け、分節状硬化 (S)、管外性病変 (Ex)、間質線維化 (IF) がステロイド治療と関連していた。77% が RAS 阻害薬を投与され、分節状硬化 (S) のみが関連した。eGFR の傾きは $-2.9+3.8 \text{ ml/min/1.73m}^2$ であった。単回帰分析では、管外性病変 (Ex)、分節状硬化 (S)+癒着 (Ad)、間質線維化 (IF) が eGFR の低

下と関連していた。重回帰分析では、腎生検時の eGFR、腎生検時ならびに追跡期間中の平均血圧と蛋白尿で補正した結果、管外病変と間質の線維化が腎機能低下に関連していた。腎機能の 50% 低下が 25% に見られ、末期腎不全への進展は 17% に見られた。Cox 単回帰ならびに Cox 重回帰分析では、管外性病変 (Ex) の有無と間質線維化 (TF) の程度が腎予後に関する独立した予測因子であった。腎生検時と追跡期間中の上記の臨床因子で補正しても同様な結果であった。Oxford 国際研究では、メサンギウム細胞増多 (M) と管内細胞増多 (En) が予後不良因子であったが、我々の今回の研究では選ばれなかった。この違いは、追跡期間が長いこと (110 ヶ月 (17-602 ヶ月) vs 69 ヶ月 (12-268 ヶ月)、対象年齢では成人に限ったこと (国際研究では 22% 小児症例。36 歳 (18-70 歳) vs 30 歳 (4-73 歳)、初期蛋白尿に関して制限を加えなかったこと (0.8g/24h (0.0-7.6g/24h) vs 1.7g/24h (0.5-18.5g/24h)、そして、病変間の相関性の違いがみられたことによる (我が国のコホートでは、メサンギウム細胞増殖と管内病変に相関があり (0.497)、国際コホートでは管内病変 (En) と管外病変 (Ex) に相関があった (0.500)。

次に、厚労省科研 IgA 腎症分科会前向き研究に登録された成人 IgA 腎症の 118 症例について、日本分類の組織学的重症度分類 grade I-IV (急性病変 A, 慢性病変 C, A/C)、そして、国際分類における M E S T (M; メサンギウム細胞増多, En; 管内性細胞増多, S; 分節状硬化・癒着, TF; 間質線維化・尿細管萎縮) スコアにて各症例を分類し、それぞれの分類の各群間での臨床データの識別能力について統計的に検証した。臨床データとして、腎生検時の eGFR、eGFR の傾き (6~48 ヶ月間)、1 日蛋白尿を用いた。その結果、日本分類の grade は eGFR

と1日蛋白尿で群間に有意差を認めたが、eGFRの傾きでは有意差がなかった。また、日本分類の急性病変はeGFRの傾きと1日蛋白尿で有意差を認めた。一方、Oxford国際分類のMESTでは、1日蛋白尿においてすべての病変で有意差を認めたが、eGFRにおいてはMとTFのみしか有意差がなかった。eGFRの傾きは、すべての病変の群間で有意差を認めなかった。以上、日本分類のgradeとOxford分類のメサンギウム細胞増多(M)と間質線維化・尿細管萎縮(TF)は、腎生検時腎機能と蛋白尿の指標となったが、6~48ヶ月間のeGFRの傾きでは群間の有意差を認めなかった。日本分類の管外病変(Ex)に限るとeGFRの傾きで有意差が認められた。この結果から、日本分類にはメサンギウム細胞増多(M)、管内性細胞増多(En)、間質内炎症(TF)の評価がないため、腎機能ならびに蛋白尿予後の臨床的観点から、lumped systemの日本分類とsplit systemの国際分類の両者を併記する必要が示唆された。

以上、今回の追試研究による評価では、Oxford組織分類の改良には管外病変(Ex)の追加が必須であった。全節性硬化(G)と尿細管萎縮・線維化(TF)は相関性が高く、どちらを採用してもよい。管内性細胞増多(En)は単変量では有意であっても多変量ではその交絡性から独立した因子にならなかった。エヴィデンスに基づく組織分類作成の手法は、コホートの相同性を要求し、普遍化出来ないという限界を持つことがわかった。そのため、組織分類はG,S+AD,M,En,Ex,TF,AS,AHのすべてをスコア一化し公平な病態把握に使用されるべきであった。さらに、MとSの組み合わせや動脈病変(AS,AH)が腎機能予後不良を加速させたため、各病変の組み合わせによるlumped systemに進展させる余地があった。

(2) Oxford国際分類ならびに日本分類の病

理診断者間での再現性に関する研究

15施設90症例のIgA腎症を用いて、4人の観察者がオックスフォード基準にそってスコア一化し、級内相関係数(intraclass correlation coefficient : ICC)を用いて多者間の再現性を評価した。組織学的重症度分類とOxford分類の診断についての再現性はICC=0.78で高度良好であった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計24件)

英文

1. Chiba N, Joh K (8人中7番目): Severe post-streptococcal acute glomerulonephritis and periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *Pediatrics Int*, 5:259-261, 2013((10.1111/ped.12077) 査読有り
2. Oe Y, Joh K (7人中2番目): Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgM- κ deposits in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia: case report and review of the literature. *Clin Exp Nephrol, Case Rep*, 2013, in press(10.1007/s13730-013-0068-z) 査読有り
3. Kawamura T, Joh K (23人中2番目): Special IgA Nephropathy Study Group. A histologic classification of IgA nephropathy for predicting long-term prognosis: emphasis on end-stage renal disease. *J Nephrol* 26:350-357, 2013 (DOI:10.5301/jn.5000151) 査読有り
4. Muso E, Joh K (12人中11番目): Evaluation of the newly proposed

simplified histological classification in Japanese cohort of MPO-ANCA-associated glomerulonephritis in comparison with other Asian and European cohorts. Clin Exp Nephrol, 2013, in press (PMID:23263238) 査読有り

5. Komatsuda A, Joh K (5人中4番目) : Proliferative glomerulonephritis with discrete deposition of monoclonal immunoglobulin γ 1 CH2 heavy chain and κ light chain: a new variant of monoclonal immunoglobulin deposition disease.

Pathol Int 63: 63-67, 2012 (10.1111/pin.12024) 査読有り

6. Muroya Y, Joh K (8人中7番目) : Disorder of fatty acid metabolism in the kidney of PAN-induced nephrotic rats. Am J Physiol - Renal Physiol 303: 1070-1079, 2012 (10.1152/ajprenal.00365) 査読有り

7. Nakamura T, Joh K (6人中5番目) : Persistent immature glomeruli in a girl with refractory nephrotic syndrome. Nephrology (Carlton); 17: 77-77, 2012 (10.1111/j.1440-1797.2012.01617.x.) 査読有り

8. Otsuka Y, Joh K (10人中9番目) : A recurrent fibronectin glomerulopathy in a renal transplant patient: A case report. Clin Transplant; 26 (Suppl. 24) 58-63, 2012. 査読有り

9. Sekine M, Joh K (13人中7番目) : Selective depletion of mouse kidney proximal straight tubule cells causes acute kidney injury. Transgenic Res; 21: 51-62, 2012 (10.1007/s11248-011-9504-z.) 査読有り

10. Kurosu A, Joh K (5人中5番目) :

A case of an infantile immunoglobulin A nephropathy showing type 1 membranoproliferative glomerulonephritis. Tohoku J Exp Med; 2228, 253-258, 2012.

012 (10.1620/tjem.228.253) 査読有り

11. Tsuboi N, Joh K (11人中9番目) : Factors related to the glomerular size in renal biopsies of chronic kidney disease patients. Clinical nephrol; 1: 1-8, 2012 (10.5414/CN107817.) 査読有り

12. 城謙輔, 中村保宏 (2人中1番目) オックスフォード分類が与えたインパクトとそのピットフォール。腎と透析 72(1) : 72-80, 2012。査読無

13. Sugiyama H, Joh K (27人中25番目) : Japan Renal Biopsy Registry: the first nationwide, web-based, and prospective registry system of renal biopsies in Japan. ClinExpNephrol 15: 493-503, 2011 (10.1007/s10157-011-0430-4) 。 査読有り

14. 城謙輔 : IgA腎症のスペクトラム Nephrology Frontier 9(1) : 21-28, 2011。 査読無

15. 松尾清一, 城謙輔 (28人中3番目) 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報告 IgA腎症分科会 IgA腎症診療指針-第3版-。日腎会誌; 53: 123-135, 2011。 査読無

16. 城謙輔, 片渕律子 (5人中1番目) 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報告 IgA腎症分科会 IgA腎症診療指針-第3版-補追 IgA腎症組織アトラス。日腎会誌; 53: 655-666, 2011。 査読無

17. 城謙輔. 腎生検診断の標準化と新分類 IgA腎症のOxford分類と我が国の新分類. 病理と臨床 29 : 1203-1208, 2011。 査読無

18. 城 謙輔 : IgA 腎症のスペクトラム
Nephrology Frontier 9(1):21-28, 2011.
査読無

19. Coppo R, Joh K(44人中30番目) :
The Oxford IgA nephropathy
clinicopathological classification is
valid for children as well as adults.
Kidney Int 77: 921-927 ,
2010(10.1038/ki.2010.43.) 査読有り

20. Tervaert TW, Joh K (15人中11番目) :
Pathologic Classification of Diabetic
Nephropathy. J Am SocNephrol21 : 556-563,
2010. (10.1681/ASN.2010010010.) 査読有り

21. TsuboiN, Joh K (11人中9番目) :
Glomerular density in renal biopsy
specimens predicts the long-term
prognosis of IgA nephropathy.
Clin J Am Soc Nephrol 5:39-44, 2010
(10.2215/CJN.04680709.) 査読有り

22. Yoshida K, Joh K (13人中3番目) :
Fasciitis as a common lesion of
dermatomyositis demonstrated early after
disease onset by en bloc biopsy combined
with magnetic resonance imaging.
Arthritis Rheum 62:3751-3759, 2010
10.1002/art.27704. 査読有り

23. Berden AE, Joh K(12人中6番目) :
Histopathologic Classification of
ANCA-Associated Glomerulonephritis.
J Am SocNephrol21:1628-1636. 2010
(10.1681/ASN.2010050477.) 査読有り

24. TsuboiN, Joh K (6人中4番目) :
Rapidly progressive cryoglobulinemic
glomerulonephritis. Clin Exp Nephrol
14 : 492-495,
2010. (10.1007/s10157-010-0301-4.) 査読
有り

[学会発表] (計3件)

1. Joh K (5人中1番目) :
Expansion of T cell nodule and reduced
lymphoepithelial reticulation is
characteristic features of IgA
nephropathy-associated tonsillitis and
correlates with formation of crescent and
segmental sclerosis in the kidney. Renal
week 2012 (American Society of Nephrology)
2012/10/30-11/4. San Diego, CA, USA

2. 城 謙輔、橋口明典 (10人中1番目) :
IgA 腎症国際組織分類 (Oxford分類) に対す
る我が国の追試研究。第53回日本腎臓学会
学術総会。2010年6月16日-18日。神戸。

3. 城 謙輔、中里毅 (6人中1番目) :
級内相関係数によるIgA腎症組織学的重症度
分類の再現性に関する前向き多施設共同研
究90症例の検討。第53回日本腎臓学会学術
総会。2010年6月16日-18日。神戸。

[図書] (計2件)

1. 松尾清一、城 謙輔 (28人中4番目) :
IgA 腎症診療指診。第3版。ダイジェスト版。
東京医学社 1-7、2011

2. 田口尚、城 謙輔 (2人中1番目) 長田道夫
(編集) : 腎生検病理アトラス ; 腎生検病理
診断標準化への指針、病理改訂版・ : 東京医
学社 1-296、2010

6. 研究組織
(1)研究代表者
城 謙輔 (JOH KENSUKE)
東北大学・大学院医学系研究科・非常勤講師
研究者番号 : 10057086