

令和 6 年 5 月 23 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K16238

研究課題名（和文）部位別腎病理スコアと機能学的メタボローム解析を融合した新規腎病理評価系の確立

研究課題名（英文）Establishment of a novel renal pathology evaluation system combining site-specific renal pathology score and functional metabolomic analysis

研究代表者

今泉 貴広（Imaizumi, Takahiro）

名古屋大学・医学部附属病院・特任助教

研究者番号：40867769

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：腎生検情報を部位別に評価し、臨床情報と合わせて包括的な腎病理評価の基盤構築に取り組んだ。ネフローゼ症候群とANCA関連血管炎を対象に臨床的検討を実施し、特に微小変化型ネフローゼ症候群の診断に有用なSelectivity indexの診断精度が腎機能障害時に低下することを見出した。また、ANCA関連血管炎の疾患頻度の変化を記述した。腎生検レジストリー用の臨床情報収集フォームを作成し、安全なデータ収集システムを構築した。今回の評価方法を基に、様々な疾患の代謝物測定を行い、診断予測と治療反応性予測の精度向上を目指す。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果により、腎疾患の診断精度の向上、疾患理解の深化、安全なデータ収集が得られた。腎生検情報を部位別に評価し、臨床情報と組み合わせることで診断精度が向上した。特に微小変化型ネフローゼ症候群の診断におけるSelectivity indexの役割を明確にし、腎機能障害時の診断精度低下に注意を促した。疾患頻度の変化を記述し、病理学的変化を分析することで、流行状況やリスク要因の理解が深まった。新たな知見は得られなかったが、今後の予防や治療法の開発に資すると期待される。安全なデータ収集法の開発により、臨床研究の質と安全性が向上し、今後の研究や診療で重要な役割を果たすことが期待される。

研究成果の概要（英文）：We evaluated kidney biopsy information by histological site and worked on building a comprehensive kidney pathological evaluation system by integrating clinical information. Specifically, we conducted clinical studies focusing on diseases such as nephrotic syndrome and ANCA-associated vasculitis. In particular, we found that the diagnostic accuracy of the selectivity index of proteinuria, which is useful for diagnosing minimal change nephrotic syndrome, decreases when renal function is impaired. Additionally, we described changes in the disease frequency of ANCA-associated vasculitis. We created a form for collecting clinical information for the kidney biopsy registry and established a system for safely collecting data. Based on the kidney pathology evaluation method we systematized this time, we aim to measure metabolites in various diseases to improve the accuracy of diagnostic prediction and treatment responsiveness prediction.

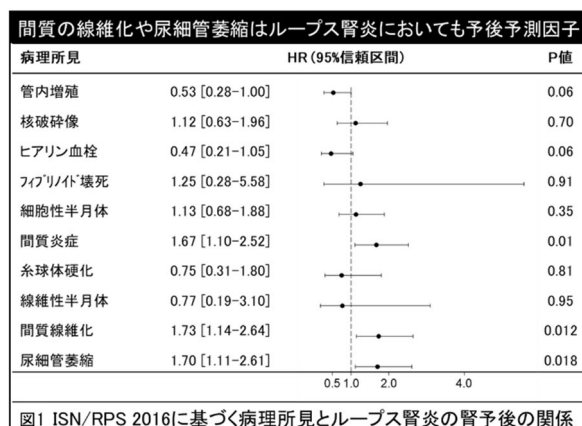
研究分野：腎臓病学

キーワード：腎病理 糸球体腎炎 ネフローゼ症候群

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

患者の高齢化や疾病構造の複雑化により、これまでの腎病理、バイオマーカー探索のアプローチでは散発的かつ多様な病態を包括的に理解することが困難であった。近年ループス腎炎をはじめとする、腎病理の構造的な変化を多面的に評価する考え方が広まりつつあった。すなわち、腎病理組織を、糸球体、血管、間質等に部位別に詳細に評価する方法である。申請者らはループス腎炎の新規治療患者のコホート研究を行い、予後推定に役立つ腎病理所見を同定した。(図 1. Hachiya. Sci Rep. 2021, 共著)。他の疾患においても部位別に病理学的評価を組み合わせることで診断や予後予測を改善することが以前から知られていたが、体系立てて整理されてはいなかった。申請者が所属する名古屋大学腎臓内科では、関連病院から腎生検組織並びに血液尿検体を収集した名古屋腎臓病総合レジストリー (N-KDR) を構築しており、そのデータを活用するための基盤が整備されていた。



### 2. 研究の目的

本研究では、腎病理標本を、間質、尿細管、糸球体、血管に分けて評価し、部位別にスコア化することを目指し、メタボロームを始めとするバイオマーカーと組み合わせ、幅広い腎疾患の予後推定を行うことを目的とした。また、特にネフローゼ症候群、血管炎症候群に着目し、名古屋大学腎臓内科及びその関連病院で収集した腎生検検体を用いて、糸球体、尿細管・間質、血管といった病変部位別の評価を行う。また、腎生検後の予後情報を電子的に収集するシステムの構築を目標とした。

### 3. 研究の方法

本研究では、次の3つの項目に沿って研究を実施した。

腎病理所見のライブラリ化：腎生検所見を間質、尿細管、糸球体、血管に分けて評価した。

N-KDR を用いた疾患別の臨床的検討：微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) の蛋白尿の Selectivity index に関する検討ならびに Pandemic 前後の ANCA 関連血管炎の傾向について検討した。

腎生検情報収集システムの構築：予後収集フォームの構築と実運用のための運用規約作成

### 4. 研究成果

腎病理所見のライブラリ化

腎生検所見を間質、尿細管、糸球体、血管に分けて数値化して評価した。間質線維化、間質炎症細胞浸潤、尿細管萎縮については標本の断面積に占める割合を <5%、5 - 25%、25 - 50%、≥50% に分け、血管病変は小動脈と細動脈に分けてそれぞれ硝子化、内膜肥厚の有無を評価した。糸球体は全硬化、分節性硬化、半月体、癒着病変の有無をそれぞれ評価した。我々は成人ネフローゼ患者 930 名に限定して腎生検登録時のデータとして eGFR の値をそれぞれの部位別の変化別に比較した (図 2)。尿細管の萎縮や間質線維化といった慢性変化は腎生検時の eGFR に強い相関を示しており、既報と矛盾しない結果であった。また、比較的新しい変化も含むと思われる、間質炎症細胞浸潤も腎生検時の eGFR と強く相関しており、これらの縦断的な経過を比較することが今後

の課題である。また、細小動脈の硝子化、内膜肥厚も慢性変化を反映していると思われ、わずかな差が認められた。これらは年齢が高いことや高血圧症・糖尿病などの併存疾患の存在とも関連が認められており、このような併存疾患の質的な評価を客観的に実施できる点で、予後予測に対しての有用性をうかがわせるものであった。半月体や癒着といった所見はネフローゼ症候群を来す一部の疾患に認められていたが、特に半月体は eGFR と関連が認められた。原発性ネフローゼ症候群では半月体形成を認めるものはなく、疾患別にこれらの所見の重みづけを変更することが重要であることが示唆された。さらに、病理所見ごとの相関を考慮に入れる必要があることが明らかとなり(表1)、今後予後予測モデルの構築に際して重要な知見を得た。

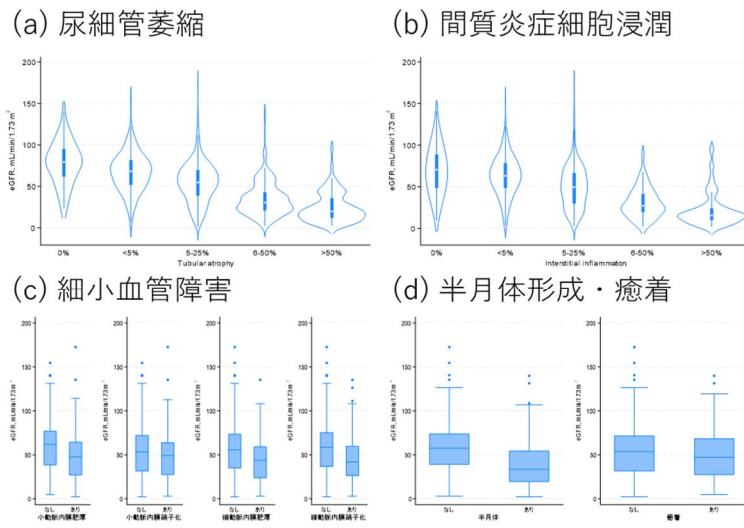


図2. 成人ネフローゼ症候群患者における部位別変化とeGFRの関係

#### N-KDR を用いた疾患別の臨床的検討

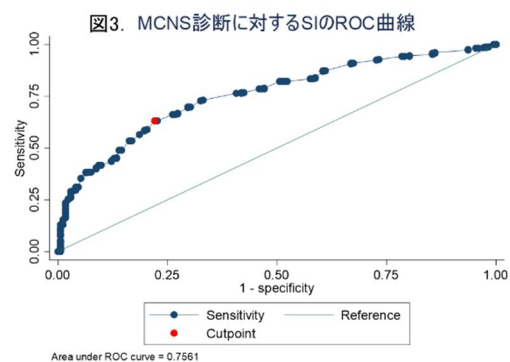
MCNS と ANCA 関連血管炎に関して、N-KDR のデータを用いた臨床的検討を実施した。

#### 1) MCNS と蛋白尿選択性を修飾する因子の検討

表1. 病理所見同士の相関関係

	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧
① 尿細管萎縮	-							
② 間質炎症	0.734	-						
③ 全硬化	0.472	0.414	-					
④ 小動脈内膜肥厚	0.204	0.170	0.178	-				
⑤ 小動脈硝子化	0.196	0.187	0.108	0.225	-			
⑥ 細動脈内膜肥厚	0.232	0.201	0.212	0.253	0.253	-		
⑦ 細動脈硝子化	0.234	0.177	0.257	0.230	0.229	0.576	-	
⑧ 半月体形成	0.327	0.312	0.235	0.061	0.024	-0.023	-0.008	-

トランスフェリン-IgG クリアランスによる蛋白尿選択性指標である Selectivity index (SI) (Lancet 1966) は、ネフローゼ症候群の中でも特に MCNS において、治療反応を予測するのに用いられてきた。とくに腎生検困難例において参考所見として有用である。しかし、年齢、体格、腎機能などによってその有用性が変化するかどうかについて、あまり知られていなかった。そこで、腎生検



で MCNS、膜性腎症 (MN)、巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) 糖尿病性腎症 (DMN) の4疾患の初回腎生検で SI データが得られた 503 例を対象として、MCNS の診断を目的変数とした SI の判別能および感度特異度を評価した。SI の MCNS 診断に対する判別能を Receiver-operating characteristic 曲線下面積 (AUC) で評価したところ、0.756 と中等度の有用性を示唆し、カットポイントは Youden index にて 0.193 と算出され、感度 0.61、特異度 0.78 という結果であった。

各疾患における SI は MCNS で低値であったが、血圧や腎機能によって感度特異度の違いがみられることが明らかとなった。eGFR $\geq$ 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> では SI=0.2 をカットオフとしたときに感度が 85%、特異度が 41%であったのに対し、<60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> では感度は 67%まで低下することが明らかとなった。今後は寛解などのアウトカム情報との関連を調査する予定である。

## 2) ANCA 関連腎炎の経年的変化について

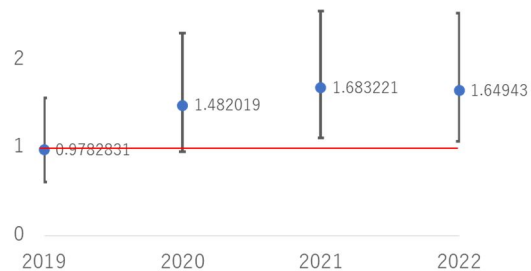
多数の死者・超過死亡者を出すことになった COVID-19 のパンデミックの影響を腎生検ベースで評価した。腎生検数は 2020 年のみ若干の減少が見られたものの、それ以外に大きな

表2. パンデミック前後の腎疾患割合の推移

診断名	Year (n, %)											
	2018		2019		2020		2021		2022		Total	
IgA腎症	195	28.0	213	30.1	157	23.8	240	29.4	184	25.8	989	27.5
膜性腎症	74	10.6	80	11.3	64	9.7	83	10.2	87	12.2	388	10.8
MCNS	63	9.1	64	9.1	69	10.5	66	8.1	74	10.4	336	9.4
ANCA関連血管炎	37	5.3	38	5.4	54	8.2	71	8.7	61	8.6	261	7.3
FSGS	26	3.7	41	5.8	32	4.9	37	4.5	37	5.2	173	4.8
DMN	30	4.3	24	3.4	34	5.2	33	4.0	29	4.1	150	4.2
Total	696	100	707	100	659	100	816	100	713	100	3,591	100

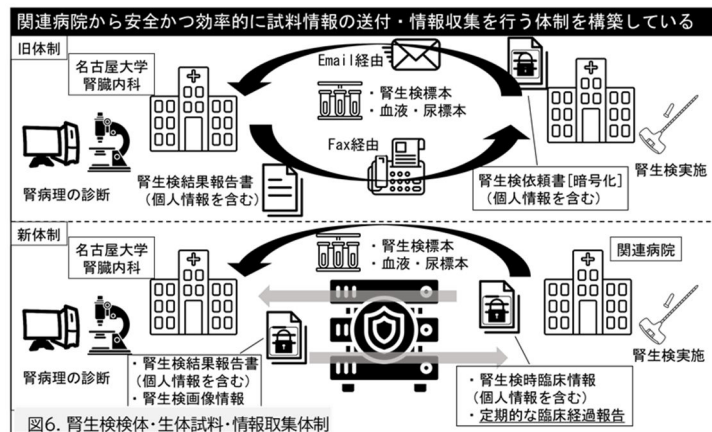
変化は見られなかった。腎生検を受けた患者の年齢構成も大きな変化はなかった(表2)。しかし 2020 年から ANCA 関連血管炎の割合だけが若干高くなっているように見えたため、詳細に検討することとした。年齢、性別で調整したあとも 2020 年を境に有意な増加を認めた(図5)。ただし、ワクチン接種状況などの情報は収集しておらず、不明であった。COVID-19 罹患による免疫反応の賦活など様々な病態が考えられたが、一方で腎病理においては大きな変化は認めず、COVID-19 に特有の明らかな変化は見られなかった。

図5. ANCA関連血管炎2018年と比較したオッズ比



## 腎生検情報収集システムの構築

初年度に構築を予定していた腎生検情報収集体制であったが、セキュリティ等の問題から本格運用前に幾度かの見直しを余儀なくされ、進捗が遅れが生じた。旧来の情報収集システムから新システムへの移行が完了しつつあり、予後収集フォームは完成した。これから予後に関する情報を収集していくことができるよう



になった。関連病院から大学内のセキュアなサーバにアクセスして情報の入力と結果の閲覧をタイムリーに実施することができるようになった。その反面、セキュリティに関するリスクに留意する必要性が生じた。運用規定を整備し、利用者には情報管理の徹底と情報セキュリティに関する定期講習の受講を義務付け、安全な運用体制を構築した。

メタボローム測定の対象者は、測定する検体数を厳選するために、原疾患のバランスを考慮してアウトカムを生じた患者と生じなかった患者という Case-control または Case-cohort デザインで選択した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------