

第21回日本腎病理協会研究会



第21回日本腎病理協会研究会 への参加登録をありがとうございました。

ご案内と抄録集を配信致します。接続情報URLは 参加登録いただいたメールアドレスへ、3日前と前日にメールでご案内いたします。

■ 研究会日時

2023年3月19日 9時20分から

■ ご参加にあたってのお願い

- ・ 午前の部は昨年に続き学術委員が企画した第2回教育プログラムで、今年度のテーマは“電顕の素朴な疑問に答える”です。2月末までに参加登録いただいた先生から教育プログラム講師の先生や会長講演への素朴な疑問・ご質問を受け付けております。下記のフォームに2月末までにご質問を入力下さい。

<https://forms.gle/aWStRQCK3jn8NuHf8>

可能な範囲で講師の先生方のご講演に反映いただく予定です。

また、“クイズ”セッションでは投票機能を用いて、参加者の先生方と活発なプログラムにしたいと思っています。どうぞよろしくお願い致します。

- ・ 当日のウェビナーは9時10分ごろから画面を開始します。安定したWEB接続環境下でご参加ください
- ・ お一人の参加登録で接続機器は一つです。
- ・ 入室の際は、わかりやすいようにフルネーム（カナ）をご入力ください。
- ・ 通信が中断などありましたら、プレゼンの順番を変更することなどがあります。
- ・ セッション3-4や5-6間で、休憩時間を予定しております。さしつかえなければ、その間もミュートでZOOMに接続してください。進行によっては休憩時間が短くなります、ご了承ください。
- ・ ご質問は、座長が促しましたらQ and A にご入力下さい。すべてのご質問にお答えいただくことは難しいかもしれませんが、ご了承ください。
- ・ チャットは 事務局・演者 間のみの連絡ツールとなっております。
- ・ 録画・録音・撮影はしないでください。

■ パネリスト（講師、演者、座長）の先生方へ

- ・ 別途ご案内メールを差し上げますので、そちらに沿って参加入室ください。
- ・ パネリストの先生方は、マイクおよびビデオはご自身で操作ください。
- ・ プレゼン・質疑応答あるいはご質問の際はマイク・ビデオともにonとしてください。
- ・ 他のセッションで、パネリスト側からご質問・コメントいただく場合は 挙手ーミュート解除でご発言よろしくお願い致します。
- ・ セッションの予定時間にご協力のほどよろしくお願い申し上げます。
- ・ ご担当のセッション終了後、パネリストから視聴参加へと適宜移動させていただきます。視聴参加からのご質問時はQ and Aをお使いください。

プログラム

1. 開 会 の ご 挨 拶 福岡大学医学部病理 上杉憲子先生
2. 教 育 プ ロ グ ラ ム 座長:田附興風会 医学研究所北野病院 腎臓内科 遠藤知美先生
市立札幌病院 病理診断科 辻 隆裕先生
 - ① 電顕標本の作製とみかた・ポイント, 撮影の仕方 昭和大学 電子顕微鏡室 高木孝士先生
 - ② 電顕診断の基礎 神戸市立医療センター中央市民病院 病理診断科 原 重雄先生
 - ③ 電顕クイズ 出題: 寿泉堂総合病院 病理診断科 田中瑞子先生
産業医科大学医学部 第1病理学教室 名和田 彩先生
東京労災病院 腎臓内科 眞部 俊先生
総評パネリスト: 慶応大学医学部 病理診断科 橋口明典先生
3. 腎病理診断研修報告フェローシップ第1期生活動報告 座長: 筑波大学 実験病理学 川西邦夫先生
浜松医科大学 卒後教育センター 大橋 温先生
 - ① フェローシップ活動報告 筑波大学医学医療系 実験病理学 川西邦夫先生
 - ② 研 修 報 告
 - 札幌医科大学 循環器・腎臓・代謝内分泌内科学講座 長南新太先生
(研修施設 北海道腎病理センター)
 - 順天堂大学医学部 腎臓内科 高木美幸先生
(研修施設 日本医科大学 解析人体病理)
 - 順天堂大学医学部 腎臓内科 本間 望先生
(研修施設 昭和大学 解剖学講座 顕微解剖学部門)
 - 田附興風会 医学研究所北野病院 腎臓内科 高柳俊亮先生
(研修施設 神戸大学付属病院 病理診断科)

昼休み (12:10-13:30)

午後の部 は13:30～

4. 特 別 講 演 座長：福岡大学医学部病理 上杉憲子先生

糸球体を理解するには、透過電顕と走査電顕が必要である 埼玉医科大学 名誉教授 穂田真澄先生

5. 症 例 検 討 座長：聖マリアンナ医科大学 病理学 小池淳樹先生

① 上皮陥入の目立つFSGS症例 湘南鎌倉総合病院 腎臓病総合医療センター 持田泰寛先生

病理解説 湘南鎌倉総合病院・札幌徳洲会病院 病理診断科 柳内 充先生

② 非結核性抗酸菌症を合併し、organized depositを認めた慢性糸球体腎炎の1例

新潟大学 腎・膠原病内科 須藤真則先生

病理解説 日本医科大学 解析人体病理 清水 章先生

③ クリオフィブリノーゲン血症性糸球体腎炎の1例 香川大学 病理診断科 伊吹英美先生

④ 内皮下の縞々 ～ripple marks～ 市立大津市民病院 病理診断科 益澤尚子先生

休憩 (16:00-16:20)

6. 希少腎6疾患研究 研究延長と進捗 座長：日本医科大学 解析人体病理 清水 章先生

北海道腎病理センター 小川弥生先生

① Castleman病、TAFRO症候群、POEMS症候群の腎病変に関する研究 進捗報告

市立大津市民病院 病理診断科 益澤尚子先生

② 細線維性糸球体腎炎とイムノタクトイド糸球体症の多施設共同研究報告

筑波大学医学医療系 実験病理学 川西邦夫先生

③ IgA沈着型膜性腎症 寿泉堂総合病院 病理診断科 田中瑞子先生

④ 抗リン脂質抗体症候群腎症の臨床病理学的検討 北海道大学医学部 分子病理 岩崎沙理先生

⑤ Light Chain Proximal Tubulopathy -病理所見と臨床像の関連について

大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学 難波倫子先生

7. 会 長 講 演 座長：国立病院機構千葉東病院 臨床病理診断部 北村博司先生

電顕でわかれば有用な所見と電顕でわからないこと 福岡大学医学部病理 上杉憲子先生

8. 次 年 度 会 長 ご 挨 拶 / 閉 会 の 辞

抄録

教育プログラム①

電顕標本の作製とみかた・ポイント，撮影の仕方などなど 昭和大学電子顕微鏡室 高木孝士

腎生検診断では、電子顕微鏡検査は重要な役割を果たしている。しかし、電顕試料作製の良否判断、その良否の原因となる要因の理解、観察している各細胞の同定など、基本的なことで、迷うことも多いと聞く。さらに、実際に観察撮影する際には、撮影ポイントなどに苦慮すること多いと聞く。

そこで今回は、電子顕微鏡試料作製や診断時の注意点を顕微鏡理論の解説をいれながら下記の4つの内容を主体として解説をしていく。

- 1) 組織採取からはじまる電子顕微鏡試料作製の流れと注意点
- 2) 腎臓観察時の各細胞同定について
- 3) 電子顕微鏡観察のポイントや注意点
- 4) 会員からの事前質問に対する回答

また、現在、電顕の自施設での維持が困難なことや、人件費の削減問題などで、コマーシャルラボへの外注化が進んでいるが、その問題点や現在行っている諸問題の解消への試みに関しても言及する。

この講演を聞く事で、電子顕微鏡試料作製、電顕腎臓診断、研究での超微細構造理解の一助となれば幸いである。

教育プログラム②

電顕診断の基礎

神戸市立医療センター中央市民病院 病理診断科
原 重雄

腎病理を学び始めたころ、腎生検の電顕診断で何を見ていいのか、わからない日々でした。電顕診断が決定的な役割を果たす疾患もありますが、光顕・蛍光検査でおおよその診断がついている場合、後からの電顕観察は診断の確認をするだけの作業となりがちな中で、自分なりに電顕での評価を行う意義を模索し、それは今も続いています。光顕、蛍光、電顕といった異なるアプローチを統合して腎病変を解き明かしていく過程ではそれぞれに役割・強みがあります。一方で、診断に割く時間は誰もが限られています。光顕・蛍光の所見や考えられる病態を元に、限られた時間の中で電顕観察に何を求めるのかを意識して観察し、拾い上げるべき病的所見とそうでない所見を把握するよう努めています。本発表では、電顕観察について頂いた質問に対する私なりの回答も交えながら、普段の電顕観察で自身が心掛けていることを提示したいと思います。腎生検病理を学び始めた、あるいはこれから学ぼうとする際に、電顕診断を理解する糸口や日々の電顕観察への参考にしていただければ幸甚です。

日本腎病理協会若手支援企画腎病理診断研修 フェローシップ第1期生活動報告

○川西邦夫 1、遠藤 知美 2、名和田 彩 3、眞部 俊 4、大橋 温 5

日本腎病理協会学術委員会 WG

1 筑波大学 医学医療系 実験病理学

2 田附興風会 医学研究所北野病院 腎臓内科

3 産業医科大学 医学部 第 1 病理学

4 東京労災病院 腎臓内科

5 浜松医科大学 卒後教育センター (第一内科・腎臓内科)

腎疾患の診断と治療に欠かせない腎生検診断では、病理医と臨床医の連携が鍵となる。この若手支援企画は、我が国のこれからの腎臓病学と診療を担う若手医師（病理医、内科医、小児科医）に、集中的に腎生検診断を学ぶ機会を提供する、「腎病理診断研修フェローシップ」として、学術委員会WGが企画し、日本腎病理協会世話人会の承認を受け、令和4年6月より始動した。

企画立案時の目標として、1. 若手医師にとって腎生検診断をより身近なものとするこ
と、2.フェローそれぞれに「臨床 ⇄ 病理」の連携の意義と面白さを体感してもらうこと、
3. 派遣元施設と受け入れ施設の間の連携強化の契機となること、の3点をかけた。
現在までに、日本腎病理協会会員が腎生検診断を行なっている施設の協力のもと、
第1期フェロー計4名が研修を行なっている。

今回は、第1期フェローと研修協力施設に依頼したアンケートの結果を供覧するとともに、
フェロー自身の研修体験をプレゼン形式で報告してもらい、フェローシップの現状を共有
するとともに、問題点や今後の課題について議論を深める機会としたい。

特別講演

糸球体を理解するには、透過電顕と走査電顕が必要である

埼玉医科大学名誉教授 穂田真澄

泌尿器系は腎・尿路系ともいうように、血液を濾過し、尿を生成する腎臓と尿の通路となる尿管・膀胱・尿道からなる。尿管・膀胱・尿道は中空性器官に属しており、粘膜、筋層、外膜という共通の構造でできている。はじめに、移行上皮からなる粘膜上皮と平滑筋からなる筋層について、それぞれの器官の特徴について少しお話しします。

一方、腎臓は実質性器官に属し、構造は極めて複雑です。働きの点から言っても、尿の生成だけでなく、血圧調節（レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系）、酸塩基の平衡、カルシウム代謝（活性型ビタミンD産生）、エリスロポエチン産生、尿細管からの再吸収機構による体内のマグネシウム濃度の調節、薬物などの排泄といった多彩な生理作用を持っています。構造的、機能的に複雑な腎臓を理解するには、透過電顕と走査電顕が必要です。

腎臓の皮質には、糸球体というボウマン嚢で包まれた毛細血管のかたまりがあります。血漿蛋白質を血中に保持したまま血液の成分を選択的に濾過することができる、きわめて精密な血液濾過装置です。糸球体に入る方を、輸入細動脈、出る方を輸出細動脈といい、大事な点に入る方も出る方も両方が動脈であるということです。これによって、一般的な毛細血管よりも血圧が高く、この高い血圧が血液をろ過する力になっています。一定の血圧を保つことが血液を濾過するために極めて重要です。濾過されてできた原尿が尿細管を通過する過程で、血液の恒常性が保たれており、個体が生きるために極めて重要な過程です。尿細管の働きは重要ですが、形態的に特徴のある糸球体の方が圧倒的に人々の興味を惹いてきました。17世紀に毛細血管を発見したマルピギーの名前を冠したマルピギー小体（腎小体）があるように、古くから解剖学的、病理学的研究が多数行われています。2022年10月の日本腎病理学会の会報でも、腎機能を司る尿細管間質病変を理解することは腎病理をみる上で極めて重要ですが、糸球体に比べると系統立てて勉強する機会が少ないと書かれています。本研究会でも、多くの方の興味は糸球体にあると思います。

糸球体とボウマン嚢との関係は非常に複雑で、電子顕微鏡的な知見が必須です。ボウマン嚢の内葉に包まれた糸球体の構造の理解には、走査電顕が威力を発揮します。走査電顕で見るとボウマン嚢内葉の足細胞の足突起と隣の細胞の足突起が交互に噛み合う様子がよくわかります。しかし、走査電顕は表面を観察しているだけです。足突起が覆っている毛細血管がよくわかりません。足突起と毛細血管の関係を理解するには、切断した像も必要です。切断した像によって、毛細血管の内皮細胞の周りに足突起が並んでいる様子だけでなく、内皮細胞が多数の小孔をもっていることもよくわかります。血液がろ過されて、原尿となるためには、内皮細胞の小孔を、さらに基底膜を通り、足突起間のスリットを通らなければなりません。これらの構造の理解には、透過電顕も必要です。透過電顕と走査電顕によって足細胞とその突起に覆われた毛細血管の関係がわかってきます。ここで、重要なのがメサングウムであります。メサングウムとは毛細血管と毛細血管の間、毛細血管をつなぐ、血管間膜のことです。ここにはメサングウム細胞と基質が存在しています。毛細血管の内皮細胞とメサングウムの間には基底膜がありませんので、血液中の炎症細胞、抗体、免疫複合体などはメサングウムへ移動しやすい構造になっております。いわゆる、organized depositsが沈着する場になっています。このように糸球体の構造は極めて複雑です。最近、集束イオンビーム走査型電子顕微鏡（FIB-SEM）による解析も行われ、新しい知見も得られております。糸球体を理解するには、透過電顕と走査電顕が必要であることをお話し、「電顕の理解がもっと深まる一日」になれば幸いです。

症例検討

非結核性抗酸菌症を合併しorganized depositを認めた慢性糸球体腎炎の1例

○須藤 真則1)、及川 千尋2)、酒巻 裕一2)、羽深 将人2)、小川 麻2)、
今井 直史1)、伊藤 由美1)、成田 一衛1)

1) 新潟大学腎・膠原病内科 2) 新潟県立新発田病院腎臓内科

【症例】64歳男性【既往歴】X-5年9月、胃癌【現病歴】X-1年10月、CTで右肺上葉に空洞結節を認め、非結核性抗酸菌症（NTM）と診断され抗結核薬（RFP、EB、CAM）を開始した。12月、下腿浮腫、尿蛋白（3+）、尿潜血（3+）を認めた。X年3月に第1回腎生検を施行した。蛋白尿2-3g/gCr、顕微鏡的血尿が持続し腎機能はeGFR 50まで低下し、X+1年4月、再生検を施行した。【腎病理所見】第1回目の経皮的腎生検では、光顕ではMPGN様の形態変化がみられた。IFではC3cとFbgがメサンギウム領域と係蹄壁に顆粒状に強く陽性であり、電顕ではパラメサンギウム領域、内皮下、上皮下に2本ずつ対になったlamellar構造のorganized depositが見られた。organized depositsを伴うMPGN Type1と病型診断したが、病因診断として感染関連腎炎、C3腎炎、immunotactoid 腎症、fibrillary腎炎が挙げられた。第2回目の経皮的腎生検でも概ね基本所見が同一であった。第一回目、二回目共にDFS染色は陰性、免疫染色でCollagen Type IIIは陰性であった。【考察】本症例はdepositが少なく、質量分析が困難と考えられ病因診断に苦慮している。既報（Case rep Nephrol Dial. 2021）ではNTMに伴うイムノタクトイド腎症が1例報告されているが、症例とはIF、電顕所見が異なる。既報とは何れも合致しないorganized depositsを認める糸球体腎炎の症例であり、診断にはdepositsの構成蛋白の質的解析を検討する必要があると考えられた。

上皮陥入の目立つFSGS症例

臨床 湘南鎌倉総合病院 腎臓病総合医療センター 持田 泰寛
病理 札幌徳洲会病院 病理診断科
湘南鎌倉総合病院 腎臓病総合医療センター・病理診断部 柳内 充

Podocyte infolding glomerulopathy (PIG) は、発症機序や臨床的特徴については不明な点が多い、日本腎臓学会ワーキンググループにより本邦での頻度・病態についてまとめられた前後の期間、本邦で比較的まとまった数の報告があり、その後報告は少なくなったが、ここ数年英文症例報告が増加している。今回、比較的良好な臨床経過をたどっているPIGを呈するFSGS症例を経験したので、電顕像を中心に供覧するとともに、本症例を通してPIGについてディスカッションできればと考えている。

[症例]

50代女性。3年前の2月に尿の泡立ちを自覚した。3月に近医を受診したところ、ネフローゼ症候群の診断となり、精査加療目的に紹介、腎生検となった。膠原病、糖尿病、高血圧合併、肥満は認めない。

[検査所見]

生検時尿蛋白 (4+)、Cr補正 9.34 g/g/Cr、潜血反応 は(±)、赤血球10-19/HPF、selective index 0.21

であった。血液・生化学所見では、WBC 60 $10^2/\mu\text{l}$ 、RBC 413 $10^4/\mu\text{l}$ 、Hb 12.3 g/dl、PLT 18.6 $10^4/\mu\text{l}$ 、TP 4.3 g/dl、ALB 1.5 g/dl、BUN 12.4 mg/dl、CRE 0.68 mg/dl、eGFR 70.3であった。補体価はC3 100 mg/dl、C4 32 mg/dl、CH50 40 U/ml。抗核抗体は80倍だが、RF定量 6.38 U/ml、抗dsDNA IgG 10 IU/ml、抗SS-A/Ro抗体 8 倍、抗Sm抗体/CLEIA 1.0未満 U/mLと有意な所見はなかった。感染症検査は陰性、経過中感染症を疑う所見もなかった。

[光顕所見]

光顕検体で21個の糸球体を観察し、全節性硬化は1個であった。2個に分節性硬化を認めた。半月体はみられない。残りの糸球体の形態は、係蹄壁がやや厚い印象であるほかは概ね保たれていた。

[蛍光所見]

有意な沈着を認めなかった。

[電顕所見]

係蹄壁は肥厚しており、低倍率で観察すると上皮下沈着物様の電子密度が比較的高い物質が係蹄壁にみられた。高倍率での観察では、electron-denseな部分のまわりにhalo様の明るい部分があり、podocyte infoldingと考えた。

クリオフィブリノーゲン血症性糸球体腎炎の1例

香川大学医学部附属病院 病理診断科 伊吹英美

クリオフィブリノーゲンは血漿より分離される寒冷沈殿性の異常蛋白で、クリオフィブリノーゲン血症は肝炎や悪性腫瘍などに続発し、下腿潰瘍や紫斑などを呈する。腎炎を来たすことも知られているが、病理組織像を詳細に検討したものは非常に少数である。

症例は70代男性。約7ヶ月前より肉眼的血尿を認め前医受診。Cr 2.5mg/dLまで腎機能の悪化がみられ、精査加療目的に紹介となった。入院後、尿中M蛋白の精査の結果、MGUSと診断された。血液検査では、低蛋白血症と腎機能の低下、貧血が認められた。免疫グロブリン、血清補体価は基準値内で、抗核抗体やANCA、クリオグロブリンは陰性であった。HBVとHCVは既感染パターンであった。尿検査では潜血3+、蛋白4+で、尿蛋白は蓄尿で4.5g/day、NAGやβ2MGの上昇がみられた。また、尿中、血清ともに微量ながらIgGκ型M蛋白が検出された。

腎生検の光顕像では、糸球体にはびまん性に好中球をまじえる管内増殖とメサンギウム基質の増加、基底膜の二重化と内皮下沈着物がみられ、細胞性半月体も認められた。蛍光抗体法では、C3cがメサンギウム領域と係蹄に陽性、IgMが係蹄に陽性であったが、その他の免疫グロブリンや補体は陰性であった。電顕では内皮下に幅200nm前後の特徴的なtubular structureを示す沈着物が認められた。FFPEよりLCMS/MSが行われ、フィブロネクチンやFilamin、フィブリノーゲンのα, β, γ鎖、C3などの上昇がみられた。その後、血漿よりクリオフィブリノーゲンが分離され、電顕で糸球体の沈着物と同様の構造物が認められたため、クリオフィブリノーゲン血症性糸球体腎炎と診断した。

今回、クリオフィブリノーゲン血症性糸球体腎炎の光顕像と電顕像の提示を中心に、疾患の概説を行う。

内皮下の縞々 ～ripple marks～

市立大津市民病院 病理診断科 益澤尚子

症例は50代女性。2ヶ月前にCOVID-19中等症となり治癒したが、その後も発熱が持続したため、COVID-19感染後の全身性炎症反応症候群疑いとして治療されていた。その後、全身浮腫、血小板減少(5.3万/ μ l)、腎機能障害の進行、臓器腫大、骨髓巨核球増多が出現し、TAFRO症候群の診断基準を満たした。腎生検の光顕では、糸球体では係蹄内腔は保たれているが内皮腫大を認め、メサングウム領域は軽度浮腫状であった。蛍光抗体法はいずれも陰性。電顕では内皮腫大と内皮下浮腫に加え、浮腫状の領域に、短い線維状構造が縞状に層を成す像が見られた。

内皮下の縞々（ripple marks(風紋)）は、希少腎研究G1で収集しているTAFRO症候群やPOEMS症候群でしばしば観察されている。TAFRO症候群やPOEMS症候群の既報でも論文に掲載されている電顕写真に含まれていることがあるものの、あまり議論の対象にはなっていない。当院腎生検症例の電顕をレビューしたところ、類似した像はまれに糖尿病の内皮下や、移植腎におけるPTCBMの多層化の際にも観察されていた。希少腎研究G1で行ったPAM電顕では、縞々はGBMと同じようにPAMに染まっているように見える。TAFRO症候群やPOEMS症候群で見られる内皮下の縞々（ripple marks(風紋)）は、高度の内皮下浮腫の後、新生基底膜形成のプロセス中に見える像の可能性が考えられる。

Castleman病、TAFRO症候群、POEMS症候群の腎病変に関する研究 進捗報告

グループ1 市立大津市民病院 病理診断科 益澤尚子

希少腎研究グループ1では、2021年末までに収集したCastleman病(5例)、TAFRO症候群(7例)、POEMS症候群(6例)の腎組織の特徴を検討している。臨床情報を伏せて腎組織を検討した病型分類では、Castleman病は内皮障害、糸球体腎炎や間質性腎炎などの様々な障害パターンを示す症例があるのに対して、TAFRO症候群とPOEMS症候群では全例が糸球体内皮障害を示していた。詳細に観察すると、両症候群では組織学的特徴が異なっており、TAFRO症候群の多くは内皮腫大と血管腔の不明瞭化、内皮下・メサンギウム領域の浮腫を特徴とする endotheliosisを呈し、POEMS症候群は、内皮腫大はあるものの血管腔は保たれ、メサンギウム領域の拡大を示すMPGN-likeな糸球体障害を示す傾向にあった。臨床情報との突合では、発症から生検までの期間がTAFRO症候群では短い傾向が見られた。免疫組織化学および蛍光抗体法ではTAFRO症候群では内皮のCD31が不明瞭化し、メサンギウム領域はαSMAに薄く染まっていた。POEMS症候群ではCD31は血管内皮に明瞭に観察され、αSMAは分節により染色性が異なっていた。電顕では、TAFRO症候群でもPOEMS症候群でも、内皮のfenestraに膜様構造が見られる症例が少数あった。また、内皮下やメサンギウムの浮腫の強い所に線維様の構造が層を成す特徴的な所見がしばしば観察された。

TAFRO症候群では発症から生検までが短く、内皮傷害や浮腫が主たる組織像で、組織修復が進む過程の早い時期を捉えていると思われる。一方、POEMS症候群では生検までの経過が長い症例が多いことを反映して、比較的修復の進んだ時期と推定された。両者はともにIL-6やVEGFによる内皮傷害が関与すると考えられており、組織像の違いは傷害～組織修復の一連の過程における時期の違いを反映している可能性が考えられた。

細線維性糸球体腎炎とイムノタクトイド糸球体症の 多施設共同研究報告

1川西 邦夫、2康 徳東、3鈴木 智、4遠藤 知美、5名和田 彩、6堂本 裕加子、
7小川 弥生、8清水 章 on behalf of 日本腎病理協会希少腎研究第2班

1筑波大学 医学医療系 実験病理学
2昭和大学 医学部 解剖学講座 顕微解剖学部門
3亀田総合病院 腎臓高血圧内科
4田附興風会 医学研究所北野病院 腎臓内科
5産業医科大学 医学部 第1病理学
6日本医科大学 付属病院 病理診断科
7北海道腎病理センター
8日本医科大学 解析人体病理学

細線維性糸球体腎炎（Fibrillary glomerulonephritis, FGN）とイムノタクトイド糸球体症（Immunotactoid glomerulopathy, ITG）は非アミロイド性の細線維が糸球体に沈着する希少腎疾患である。希少腎研究第2班では、病理医、臨床医、基礎研究者からなるコアメンバーチーム体制のもと、Congo Red染色、DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member B9 (DNAJB9)の免疫染色、質量解析を全例に施行し、疑い例を含む登録症例のより正確な診断と、腎アミロイドーシスとの比較を含めた包括的な臨床病理学的検討を遂行中である。また、FGNで特異的とされるDNAJB9の糸球体沈着のメカニズムを解明することを目的として、低真空SEM解析、in silico model解析、リコンビナントDNAJB9を用いたVitro実験などを展開している。研究会ではこれまでに得られたFGNとITGの臨床病理学的特徴と、FGNのメカニズム解析で得られた知見を紹介する

IgA沈着型膜性腎症

田中瑞子^{1,2}、大塚康洋³、辻隆裕⁴、大谷方子⁵、山口裕⁶

1寿泉堂総合病院 病理診断科、2 福島県立医科大学 基礎病理学講座、3 生寿会かわな病院、4.市立札幌病院 病理診断科、5.横浜市立大学附属市民総合医療センター 病理診断科、6.山口病理組織研究所

IgA沈着型膜性腎症は2015年に初めて報告され、これまでに3例の症例報告がある。その特徴としてはPAM染色でbubbling、電子顕微鏡で上皮下沈着物といった膜性腎症の特徴が観察され、蛍光免疫染色ではmonoclonalityのないIgAが沈着する点が挙げられている。

希少腎病理研究Group 3で集積したIg A沈着型膜性腎症14症例について臨床病理学的検討を行なった。患者の年齢は平均71.0(61-84) 歳、男性/女性は8例/6例、尿蛋白は平均7.27(0.6-22.2) g/gCr、生検時のeGFRは55.5 (13.9-88.8) mL/min/1.73m²であった。4例に糖尿病、4例に悪性腫瘍が合併していた。光顕では13例で基底膜にspikeまたはbubblingが認められた。電顕では10例で沈着物が少量、または殆ど認められず、基底膜に足突起が嵌入する所見を伴っていた。またこれらの症例では蛍光免疫染色(IF)でIgAが顆粒状ではなく「破線状」の沈着パターンを示す傾向があった。IgAサブクラスを検討した7例はすべてがIgA1(+)/IgA2(-)であった。またIFにてGd-IgAを検討した11例のうち2例がGd-IgA(+)を示した。

IgA沈着型膜性腎症はIgG沈着型とは異なるIF、電顕所見を呈する傾向がある。2023年末まで症例募集を継続し、今後は質量分析による抗原の検索等を計画している。

Group 4 抗リン脂質抗体症候群腎症の臨床病理学的検討

岩崎 沙理 1)2)3)、小川 弥生3)、須藤 真則4)、佐藤 英章5)、松岡 健太郎6)、清水 章7)、田中 希尚8)、市川 大介9)、辻 隆裕2)、難波 倫子10)、江原 孝史11)、城 謙輔12)、名和田 彩13)、大橋 温14)、小泉賢洋15)、今井 直史4)、立野 正敏16)

1)北海道大学 医学研究院 分子病理学教室 2)市立札幌病院 病理診断科 3)NPO法人北海道腎病理センター 4)新潟大学 腎膠原病内科 5)埼玉県済生会 川口総合病院 病理診断科 6)東京都立小児総合医療センター 検査科 7)日本医科大学 解析人体病理 8)札幌医科大学 循環器・腎臓・代謝内分泌内科 9)聖マリアンナ医科大学 腎臓・高血圧内科 10)大阪大学医学系研究科 腎臓内科学 11)信州大学医学部 病理組織 12)東京慈恵会医科大学 病理学講座 13)産業医科大学 病理診断科 14)浜松医科大学 卒後教育センター 15)東海大学医学部 腎内分泌代謝内科 16)釧路赤十字病院 病理診断科

【背景】抗リン脂質抗体症候群（Anti-phospholipid syndrome: APS）は、抗リン脂質抗体を有し、血栓症や妊娠合併症を呈する症候群である。APS腎症は、尿蛋白や腎機能障害を呈し、腎病理で動脈線維性内膜肥厚、器質化血栓や再疎通像、皮質萎縮を示すとされる。症例は少なく本邦でのまとまった報告はない。

【目的と方法】日本腎病理協会員よりAPS腎症が疑われた20例を集め多施設共同研究を行った。臨床指標、腎病理所見に加え、既報で関連が指摘されているmTOR経路分子(pAkt, pS6-RP)の免疫組織化学を検討した。

【結果】平均年齢は42.2歳で、ループスアンチコアグラント陽性例が15例と多かった。蛋白尿は平均2.47g/gCr, 血清Cr値は1.67mg/dlで、蛋白尿と腎機能障害を認めた。組織学的に、領域的な尿細管萎縮を19例、間質線維化を13例に認めた。血管病変として、動脈硬化19例、内膜線維性肥厚18例、中膜肥厚18例、内皮増生14例を認めた。器質化血栓を5例に認めた。糸球体には内皮細胞障害や係蹄二重化を認めた。pAKT, pS6RPの陽性像は部分的にとどまった。

【結語】本邦におけるAPS腎症は既報に類似した臨床病理像を示したが、mTOR関連分子の有意な発現上昇は認めなかった。

Light Chain Proximal Tubulopathy -病理所見と臨床像の関連について

大阪大学大学院医学系研究科 腎臓内科学
難波 倫子

単クローン性のB系列細胞増殖性疾患で増殖した細胞が産生するM蛋白は腎臓を主な標的臓器とし、多彩な疾患の原因となる。Light Chain Proximal Tubulopathy(LCPT)はM蛋白関連腎症に含まれる稀な病態である。

過剰産生された軽鎖が糸球体で濾過され、近位尿細管細胞に再吸収の後、細胞質に蓄積することで特徴的な病理像を形成する。軽鎖の再吸収はmegalinやcubilinを介して起こるため、病変の首座は近位尿細管細胞にある。Fanconi症候群は近位尿細管の再吸収・分泌が障害されることで、リン、糖、尿酸、アミノ酸、重曹などの再吸収が阻害され、尿中に漏出する病態であり、LCPTの主要な合併症として知られている。

LCPTの形態的特徴については、過去の報告などですでにまとめられているが、病理所見と臨床像の関連について検討を行ったものは症例報告などの少数例に限られる。希少疾患WGが立ち上がり、この3年間で25の症例が集まってきた。本グループでは、Fanconi症候群に着目して、近位尿細管に発現する輸送蛋白(SGLT2、URAT1、megalin)を病理学的に評価し、Fanconi症候群で見られる臨床的特徴との関連について検討を行った。いくつかの臨床的因子と輸送蛋白の免疫染色との間に統計学的に有意な関連を見出した。今後はさらに症例を集めると主により、電子顕微鏡所見や重鎖・軽鎖染色にも注目して、LCPTの形態像と臨床的な関係について探索を行いたい。

会長講演

電顕でわかれば有用な所見と電顕でわからないこと。

福岡大学病理 上杉 憲子

電顕所見は、腎生検診断のQualityを上げる。電顕は高額機器であり、標本作製に手間がかかり、写真撮影にも時間を要す、保険点数を凌駕する費用がかかる。電顕専任の技師も少なくなっている。私の施設でも、上記の理由で、電顕を全ての症例に施行することができなくなった。そこで、実際に電顕診断をすることで、腎生検の診断や治療の選択、経過観察にプラスであろう症例をピックアップする必要がでてきた。つまり、光顕診断を裏打ちする診断ではなく、光顕診断を超える所見がえられる症例を選ぶこと、そしてそのような電顕所見とはなにかを日々考えている。例えば、ANCA関連血管炎や半月体や壊死のあるIgA腎症では、臨床家も気を付けて経過観察をするため、電顕所見が治療に影響することはないと思うが、むしろ慢性化病変だけの症例などは電顕ではどうなのかなどである。電顕でなければわからない所見は多数存在はするが、臨床にそれほど役立たないものもあり、Costを考えたときに再考が必要かと考える。一方で電顕だけではわからず、電顕以外の検討-質量分析、遺伝子解析などにゆだねる必要がある例が多数出現しているのは事実である。現在のところ、診断に苦慮している所見についても提示したい。ただ、質量分析、遺伝子解析が進み、電顕の所見とどのようにリンクするかが、解明されれば、さらに電顕による診断の有用性がさらに期待できると考える。