



萩 花言葉 (清楚)

# 日本腎病理協会

## 会報

2022年 10月7日

Vol. 3

### CONTENTS

- 1 はじめに
- 2 腎尿細管間質の病理
- 3 注目の論文
- 4 おすすめ・執筆論文紹介
- 5 学会報告
- 6 腎病理夏の学校 2022
- 7 これからの研究会情報

### はじめに

第17回腎病理夏の学校が、9月3日にオンラインで開催されました。講義のみ参加の受講生が101名、講義と実習に参加した受講生が99名で、別項で校長の清水章先生からのご報告にありまうように盛況の中、終えることができました。夏の学校では腎尿細管間質の病理について山口 裕先生に特別講演して頂きました。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です。夏の学校では受講生のみならず、講師やチューターからも大変参考になったと多数の反響があったため、ご講演の要旨を本レターのトピックとしてご執筆頂きました。(vol.3 トピック担当 辻 隆裕)

### 腎尿細管間質の病理

山口組織病理研究所 山口 裕

2022年9月3日 第17回腎病理夏の学校特別講演の要旨



山口裕先生

腎尿細管系はネフロンを支える機能単位で、種々の尿細管機能があり、周囲には間質が血管系と共にその機能や空間的な支えになっている。尿細管機能と病態との対応で考えると、第1に多量の再吸収液の処理とその破綻、次に免疫的な相互作用として炎症の場或いは空間の形成であり、各々が関係し合い、更に尿細管間質を含む支持空間の破壊と修復と思われる。最近話題を含めて尿細管間質病変の種々相と尿細管上皮の部分的な病変を議論したい。

#### I. 尿細管間質の形態学的構築

腎の尿生成を血流の側面から言えば、動脈系から糸球体までを導入系で、尿細管系とその周囲に発達する間質、傍尿細管毛細血管及び静脈リンパ系は導出系である。導入系で生成される原尿の多くは間質、傍尿細管毛細血管に引き渡されるが、そのため、尿細管上皮に微絨毛と細胞間陥入が高度に発達し、吸収した多量内容の間質への通路となり、内腔面と間質側が相互に対構造になっている。皮質部の静脈系は動脈樹に並走し、小葉間静脈は周皮細胞のみで内腔が大きく、その周囲に糸球体と近位曲尿細管が見られる。髓放線部はこれらの血管系から遠く位置し、尿細管周囲に発達する毛細血管網は他臓器と異なり、糸球体内皮細胞と同様に有窓性を示し、これらの毛細血管は一度糸球体を通過した血流である点(postglomerular flow)が特徴である。

リンパ系は被膜下や皮髓界で動脈壁周囲に発達し、腎リンパ系からの流量は多く、病態で変動するが胸管内容の約20%を占め、毛細血管を含む静脈リンパ系は尿細管で大量に再吸収された内容が間質を通じて drainage し易い構造になっている。

間質は特異な固有間質細胞と機能的な血管構造との関わり方を示す機能単位であり、皮髓質部で異なる。皮質部で尿細管間に介在する毛細血管のみの狭い間質に小胞体や細胞突起の発達した星状の支持間質細胞が相互に関連し合っって網状のネットワークを形成し、毛細血管を結ぶ尿細管間隙を支える。髓質部では内外帯に分かれ、リンパ系はなく間質容量が多い。

高浸透圧環境に存在する間質細胞は細胞内に浸透圧物質(osmolytes)の蓄積があり、内帯で脂肪滴を有する支持間質細胞が直血管相互やヘンレループ間を結ぶ様に梯子状配列を示し、垂直方向への溶質の浸透を防ぐと言う。動脈性直血管に大きな脂肪滴を含む周皮細胞が見られ、静脈性血管内皮で有窓性を示す。

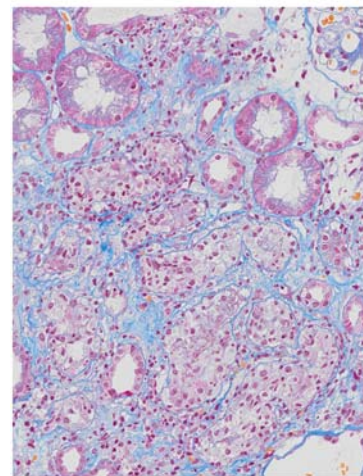
## II. 尿細管間質炎

尿細管炎とは尿細管壁内（電顕的には上皮間）に浸潤細胞が留まった状態で見られる病変を言い、基底膜外や尿細管内腔内にある場合は通常云わない。

腎疾患の中で尿細管炎が主たる病変を示すのは尿細管間質性腎炎やT細胞性拒絶反応などである。尿細管上皮間に主にリンパ球が散在して浸潤し、それに伴い上皮の変性、壊死（アポトーシス）や再生上皮或いは上皮増生が見られ、時に尿細管基底膜に断裂を認め、破壊性尿細管炎を示す。

最近の抗がん薬で分子標的治療薬が使用され、種々の腎障害が報告、注目されているが、免疫チェックポイント阻害剤による腎障害について病理学的に紹介したい。

症例は腎癌等7例で、PD-1阻害薬やPD-L1阻害薬1例、CTLA4とPD-1との併用例で、いずれも好中球も動員され、多彩な尿細管間質性腎炎（TIN）を示し、高度の尿細管炎を認めた。その他に抗GBM抗体陽性例で巣状半月体性糸球体腎炎を合併し、併用例では肉芽腫性動脈炎が見られた。免疫チェックポイント阻害剤で、腎内に元々ある間質の樹状細胞やマクロファージが賦活化し、T細胞の活性化でTINを呈したと思われ、高度の尿細管炎が見られ、通常の薬剤性TINとも異なる。更にPD-L1発現との関連する血管炎を示唆する。



肺癌に対し pembrolizumab で治療後の腎機能障害  
：高度の尿細管炎

## III. 尿細管閉塞並びに尿細管上皮病変

糸球体から出た血球、ミオグロブリンなどが集積、閉塞して尿細管上皮障害を起こし、時に多発性で広範であれば急性腎不全を呈する。痛風腎、高カルシウム血症、オキサロシスなどではその有機塩が結晶化或いは類結晶物や結石を形成して尿細管閉塞を起こす。尿細管の閉塞に伴う間質変化は種々の実験で確かめられ、円柱で閉塞した尿細管は上行性に萎縮を示し、尿路の閉塞では尿細管の拡張や萎縮と共に Tam-horsfall 蛋白の小塊が破綻した尿細管壁から間質に及び、間質の浮腫状の拡大と間質細胞増生が見られる。

単クローン性腎症では尿細管上皮内に軽鎖から成る小結晶物沈着（大きな硝子滴様変性でPAS陰性）や類結晶円柱による内腔閉塞が見られ、異物巨細胞の反応を伴い、時に尿細管基底膜の断裂を伴う間質への排泄(exotubulosis)像を認める。

軽鎖近位尿細管症に近位尿細管上皮内に高度の軽鎖沈着が見られ、近位尿細管上皮に硝子滴様変性による肥大を示し、電顕では上皮内にミトコンドリアと異なる菱形や長四角などを示す電子密度のやや高い物質沈着を認める。

以前から長らく使われてきたワファリンや novel oral anticoagulants(NOAC)などの抗凝固薬で急性腎障害(acute kidney injury(AKI))を呈するが、その病理学的特徴を紹介したい。

AKIで抗凝固薬関連腎症例と類似した病態を呈した抗血小板薬例で、鉄染色を追加した。いずれも糸球体ボウマン嚢腔内への出血と多発する近位、遠位尿細管内新鮮血球円柱が見られ、それらの充填による尿細管上皮障害及び再生性変化を認め、尿細管上皮の血鉄症を伴っていた。更に細血管炎を示唆する巣状半月体性腎炎と傍尿細管毛細血管炎を合併し、間質の出血とヘモジリン沈着が見られた。半月体性腎炎やIgA腎症などでGBMの破壊で一度に多量の出血で近位尿細管を閉塞しAKIを生じ、遠位尿細管内では浸透圧などの影響等でTHPと共に変形血球円柱を形成する。それらに対し抗凝固薬腎症ではTHPを伴わない新鮮血球円柱が近位、遠位尿細管内に見られ、糸球体から少量から大量の出血が即時的に起ったと思われ、AKIの原因は近位、遠位尿細管内の新鮮血球充填による閉塞が示唆される。

#### IV. 髄質部尿細管間質病変

最近の腎生検では髄質部が採取されることが多く、髄質部の病変で病理診断に有用な点が幾つか紹介したい。

集合管上皮に好酸性顆粒状に腫大するのを時に見るが、ミトコンドリア異常症や低体重出生児に出現し、granular swollen epithelial cell(GSEC)と命名し、先のミトコンドリア腎症 57 例中 13 例 (23%) に認めている (1) (2)。

ヘンレープの上行太脚(medullary thick ascending limb(mTAL))の上皮に淡明な泡沫変性が見られ、ファブリー病で認める (3)。同部に類似した変性像が SGLT2(Sodium-glucose-cotransporter2)阻害薬で見られ、この時は PAS 強陽性を呈し、以前高血糖状態で糖質の蓄積により近位尿細管直部上皮の淡明化を認めるグリコーゲン性空胞化(Armani-Ebstein 変化)に類似する。

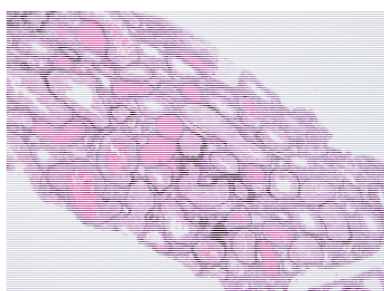
髄放線部近位尿細管直部で最初に気付かされた傍尿細管基底膜浸み込み現象(paratubular basement membrane insudation)で、糖尿病性腎症で糸球体係蹄とポウマン囊壁との癒着でポウマン囊上皮下の浸み込みから始まり、尿細管極部から近位尿細管壁に及ぶ現象が直部から遠位尿細管まで見られ、失尿細管性糸球体に至らずに類似した閉塞性病態を示唆し、蛋白尿や腎予後に関係する (4)。

髄質部好中球などによる直血管炎や同部の間質出血は血管炎症候群を示唆し、medullary angiitis と言われ、注意すべき病変である (5)。

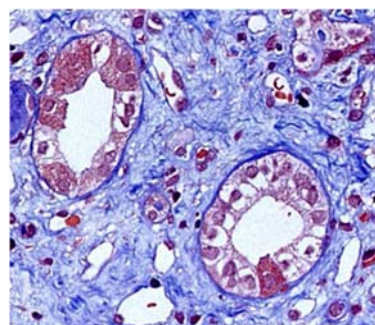
#### V. 腎機能と尿細管間質病変

腎機能と間質変化の拡がり或いは傍尿細管毛細血管量が相関し、糸球体硬化とは必ずしも相関しないと以前に報告している。これは再吸収を行う尿細管の周囲間質と毛細血管網の状態が腎機能への直接的な影響が大きいことを意味し、生検時での腎機能を推し量る指標になりうると思われる。但し、ネフロンの萎縮消失が間質病変として残る時と腎全体の萎縮として全く消失してしまう場合があり、ネフロンの消失程度がこれらの間質病変にどう表現されるのかは明確でないと考えられる。

非糸球体性腎疾患で腎不全に至る症例は腎盂腎炎、間質性腎炎、痛風腎、高血圧性腎硬化症、嚢胞腎など多種多様である。これらの疾患での共通の成因である糸球体病変が尿細管性糸球体 Atubular Glomerulus (AG) であり、これは単位ネフロンの機能廃絶を意味し、硝子化糸球体と同等の変化を意味する。AG とは尿細管極部でポウマン囊壁と尿細管系との結合がなく係蹄毛細血管樹を保つ糸球体を言う。尿細管極部で萎縮尿細管と連絡し、その下流で盲端を示す場合も広義の AG を意味し、いずれもネフロン単位機能を失う不可逆的障害である。



抗凝固薬関連  
腎症: 尿細管  
内に多発する  
新鮮血球円柱



ミトコンドリア病で集合  
管上皮に散在する顆粒  
状腫大 (granular  
swollen epithelial  
cell (GSEC))

#### 文献

- (1). Imasawa T, et al. Clinicopathologic features of mitochondrial nephropathy. *Kidney Int Rep* 2022;7:580-590.
- (2) Imasawa T, et al. Pathological similarities between low weight-related nephropathy and nephropathy associated with mitochondrial cytopathy. *Dagnostic Pathology* 2014 ; 9:181.
- (3). Maruyama H, et al. Medullary thick ascending limb impairment in the  $Gla^{tm}Tg(CAG-A4GALT)$  Fabry model mice. *FASEB J.* 2018; 32:4544-4559.
- (4). Mise K, et al. Paratubular basement membrane insudative lesions predict renal prognosis in patients with type2 diabetes and biopsy-proven diabetic nephropathy. *PLoS ONE* 2017;12: e0183190. 1-16.
- (5). Klein J, et al. Medullary angiitis and pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2017; 30: 351-352.

## 注目の論文：感染関連腎炎のコホート研究

担当 寿泉堂総合病院 病理診断科 田中瑞子

論文①：Latency, anti-bacterial resistance pattern, and bacterial infection-related glomerulonephritis. 出典：John EE, Thomas A, Eapen JJ et al. CJASN. 2021; 16: 1210-1220. PMID: 34099500 (推薦者：小川弥生)

論文②：IgA-dominant infection-associated glomerulonephritis in the pediatric population. 出典：Grosser DS, Persad P, Talento RV, et al. Pediatr Nephrol. 2022;37(3):593-600. PMID: 34453602 (推薦者：名和田彩)

日本腎病理協会学術委員会では、会員の皆様からおすすめ文献をご紹介いただき、学術委員会で集約しています。今回は、ご推薦論文の中から感染関連腎炎 (infection related glomerulonephritis: IRGN) のコホート研究を2点取り上げてご紹介いたします。

一つ目の論文は、小川弥生先生よりご紹介いただいた John らの研究です。501 例という IRGN としては過去最大のコホートで、症例を感染の治癒から腎炎発症までの潜伏期間によって Parainfectious GN (0 日: 感染治癒前の腎炎発症)、Peri-infectious GN (1-7 日)、Postinfectious GN (7 日以上) に分けて解析を行なっています。

症例は Christian Medical College Vellore で生検され IRGN と診断された 501 例です。66%(330 例)が男性で 19%(93 例)の糖尿病を含む 28%(143 例)に免疫不全がありました。70%(353 例)は感染部位が特定されており、Parainfectious GN が 33%(115 例)、Peri-infectious GN が 27%(97 例)、Postinfectious GN が 40%(141 例)でした。病型によって感染巣の部位と原因菌が異なり、peri-および postinfectious GN では皮膚と上気道の感染が多く原因菌は連鎖球菌、parainfectious GN の感染巣は尿路、肺の順に多く原因菌は非連鎖球菌が多いという結果になりました。また薬剤耐性菌が検出された 21 例のうち 90%(20 例)は parainfectious GN でした。

腎生検組織では 81%でびまん性滲出性管内細胞増多が認められ、18%に半月体が見られました。parainfectious GN では他の型に比べて有意に慢性病変が多く観察されました。IF のパターンは Garland (67%), starry sky(28%), mesangial(5%)の順に多く、Garland パターンでは生検時尿蛋白が有意に高く、mesangial パターンでは isolated C3 deposition が有意に多く観察されました。

生検後の経過を追跡できた 321 例中、76%(244 例)の腎炎が寛解した一方で 15%(48 例)が腎不全に進行し 4%(14 例)が死亡しました。Cox 比例ハザードモデルでは Parainfectious GN, eGFR 30 未満、中等度-高度の IFTA, レニン-アンジオテンシン阻害薬非投与が腎不全進行の危険因子であることが示されました。以上の結果から著者は、parainfectious GN は peri-および postinfectious GN と感染経路や起炎菌が異なり、不良な腎予後と関連していると結論づけています。論文内ではこのほか臨床症候や治療などについても詳細に検討されています。

二つ目の論文は名和田 彩先生よりご紹介いただいた、小児の IgA-dominant infection-associated glomerulonephritis(IgA-dominant IAGN) のコホート研究です。

本疾患は成人ではよく知られており、糖尿病などを背景としたブドウ球菌感染等、重篤な感染症に併発し、予後不良であることが複数の研究から明らかになっていますが、小児例の発生頻度や予後などについては分かっていません。Grosser らは Vanderbilt University Medical Center で腎生検が行われた 18 歳以下の症例 1117 例から、病理組織学的に本疾患と診断可能な症例を検索しました。その結果、9 例 (0.8%)が IgA-dominant IAGN として同定されました。

これらの症例全員に血尿と蛋白尿が見られ、8 例で臨床的な感染の証拠がありました。感染巣はブドウ球菌による中心静脈カテーテル感染、staphylococcal scalded skin syndrome、ウイルス性胃腸炎が各 1 例、溶連菌による咽頭炎が 2 例、溶連菌感染の血清学的証拠のみがあった症例が 3 例でした。3 例が短腸症候群などの基礎疾患を有していましたが、成人と異なり糖尿病や高血圧などの基礎疾患を持つ症例はありませんでした。

病理組織学的特徴はメサングウム細胞増多と管内細胞増多で、IF では C3 が Ig A と同等かそれ以上に強く、多くはメサングウムおよび係蹄壁の両方に沈着していました。電顕で 6 例に上皮下/基底膜内沈着物、8 例に内皮下沈着物が見られました。6 人が抗菌薬

## 注目の論文 続き

and/or 副腎皮質ステロイドで治療され 3 人は無治療でした。予後は概ね良好で 1 人を除いて短期間で Cre が正常化しました。以上より、著者らは小児にも稀ながら IgA-dominant IRGN が存在することから、IgA 沈着を示す腎炎の鑑別に含めるべきであると述べています。一方で、成人例とは異なり、本疾患の小児例は予後良好であることが示されました。

引き続き、会員の皆様からのおすすめ論文をお待ちしています。興味深い論文、シェアしたい論文がありましたら以下のフォームからご入力ください。よろしくお願いたします。

<https://forms.gle/CXb5sv9JRBq8iaKT8>

## おすすめ論文

**Decoding myofibroblast origins in human kidney fibrosis.**

Kuppe C, Ibrahim MM, Kranz J, et al.

Nature.2021;589(7841):281-286.

PMID:33176333. : 腎臓の線維化と CKD の進行には密接な関係があります。本論文では、シングルセル RNA シーケンスという手法を用いて、ヒトの腎線維化において主要な役割を果たす myofibroblast の起源は fibroblast と pericyte であることが示されています。(推薦者：遠藤知美)

**Clinicopathologic features of non-lupus membranous nephropathy in a pediatric population.**

Miller P, Lei L, Charu V, et al. *Pediatr Nephrol.* 2022 Mar 25.

PMID: 35333973. : 小児では膜性腎症は稀であり、SLE などの二次性膜性腎症が多い。小児の一次性膜性腎症では、PLA2R や Sema-3B の陽性の報告があるが、小児の非 SLE の膜性腎症において多数の抗原を調べた検討はほとんどないため推薦した。本論文の概要については、半年以内に SLE を発症していない膜性腎症 12 歳未満の小児 16 例、13-20 歳 25 例に対して、PLA2R, NELL-1, THSD7A, SEMA3B, EXT2, IgG subclass を染色した。結果、自己抗原陽性例は 12 歳未満 4/16 例(25%)、その内訳は PLA2R 2 例、SEMA-3B&PLA2R 1 例、13-20 歳 15/25 例(60%陽性)、PLA2R 11 例、SEMA-3B&PLA2R 1 例、SEMA-3B 1 例、EXT2 2 例であった。EXT2 陽性の 2 例は、それぞれ 4 年後と 9 年後に SLE を発症した。また、自己抗原陽性例では IgG subclass は IgG4 優位が多かった。予後には有意差は無かった。(推薦者：名和田 彩)

## 会員の執筆論文

**Current Trends in Anti-Cancer Molecular Targeted Therapies: Renal Complications and Their Histological Features.**

Tonooka A, Ohashi R, J *Nippon Med Sch.* 2022;89(2):128-138. PMID: 34840210 : 会員の外岡先生、大橋隆治先生による分子標的薬による腎障害のレビューです。(推薦者：柳内 充)

## 会員の執筆論文 (つづき)

**Three-dimensional electron microscopy for endothelial glycocalyx observation using Alcian blue with silver enhancement.**

Shumpei Mukai, Takashi Takaki, Tasuku Nagumo, Mariko Sano, Dedong Kang, Masafumi Takimoto, Kazuho Honda.

*Med Mol Morphol.* 2021;54(2):95-107. PMID:

33025157 : FFPE 標本を用いた LVSEM にて内皮細胞障害の評価に関して、通常施行されている TIブルー染色や PAM 染色を用いても詳細な評価はなかなか困難と思われませんが、内皮細胞のグリコカリックスを三次元的に可視化することにより、評価が可能となる点が興味深いと思いました。(推薦者：名和田 彩)

**Central fibrous area in the glomerular vascular pole consists of fibrous collagens and is associated with advanced age: a cross-sectional study.**

Hara S, Yamaguchi Y, Zoshima T, et al. *BMC Nephrol.* 2022;23:204. PMID: 35690711

: Central fibrous area という糸球体血管極に局在する線維性病変について記述したもので、昨年に金綱先生が最初に報告されました。病的意義はまだわかりませんが、さまざまな腎疾患において観察され、加齢と関連がみられることから、aging kidney の組織学的なマーカーになるのではないかと考えております。

**Evaluating tubulointerstitial compartments in renal biopsy specimens using a deep learning-based approach for classifying normal and abnormal tubules.**


Hara S, Haneda E, Kawakami M, et al. *PLoS One.* 2022;17: e0271161.

PMID: 35816495 : 尿細管間質病変を U-Net という deep learning によって自動的に分類してもらうという試みです。当初は尿細管炎や萎縮尿細管、変性尿細管など細かい種類まで自動的に分類できればと考えておりましたが、そこまでは難しく、正常・異常尿細管のざっくりした分類までであれば高精度で自動的に実施可能でした。また、本論文では、正常・異常尿細管を AI で自動分類した画像を補助的に利用することで腎病理医による読影がより迅速に、より正確になることが示唆されました。

## 2022 年日本病理学会総会報告


## 臓器系統別ワークショップ 2

## 「変貌する糸球体疾患の概念：近年のトピックス」




「膜性腎症の特異抗原を整理する」  
市立札幌病院病理診断科  
辻 隆裕先生

膜性腎症 (MN) 特異抗原をレビューした。PLA2R, THSD7A, NELL1, HTRA1, Sema3B は主に 1 次性 MN と考えられている。NELL1 は悪性腫瘍やサプリメント (リポ酸) との関連も知られている。Sema3B は小児に多い。EXT1/EXT2, NCAM1, TGFBR3 は膜性ループスに関連し、EXT1/EXT2 は予後良好、NCAM1 では神経精神症状を伴う SLE の合併が知られる。EXT1/EXT2, TGFBR3 では抗原に対応する血中抗体が証明されていない。他に、造血幹細胞移植に関連する FAT1、慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) に合併する Contactin1 が知られる。特異抗原を軸にさらに MN の病態解明が進むと思われる。



「Alport 症候群と菲薄基底膜病」  
神戸大学医学部附属病院小児科  
野津 寛大 先生

Alport 症候群の遺伝子診断の比率は、X 染色体連鎖型の COL4A5 異常が 74%、常染色体顕性 (優性) 遺伝型の COL4A3 または COL4A 異常が 17%、常染色体潜性 (劣性) 遺伝型の COL4A3 または COL4A4 異常のうち、アリル変異が両方にある重症型 (Homo 接合体) が 9% となっている。適切な腎病理診断が浸透したことにより、病理診断から遺伝子解析に到る症例が増加し、特に顕性遺伝の診断率が伸びている。近年、良性家族性血尿あるいは菲薄基底膜病として捉えられてきた患者の中にも、早期に腎不全となる症例が存在すること、レニン・アンジオテンシン系阻害薬などの治療介入が有効であることが示された。このため、遺伝子診断で常染色体潜性 (劣性) 遺伝の Hetero 接合体であっても、尿所見異常がある場合は Alport 症候群と診断して積極的な治療介入をすべきである (Position Paper : Kidney Int 93:1045-1051, 2018)。




「Fibrillary 腎炎と DNAJB9」  
筑波大学実験病理学  
川西邦夫先生

近年、Fibrillary glomerulonephritis (FGN) 症例の質量解析結果より、DnaJ heat shock protein family member B9 (DNAJB9) の糸球体特異的な蓄積と、その免疫染色が FGN 診断に有用であることが報告された。しかし、DNAJB9 が細線維形成過程にどの様に関与するかは不明である。希少腎研究 2 班の取り組みとして、FGN 症例での DNAJB9 染色法の確立、DNAJB9 の局在を検討する低真空 SEM 解析、イムノタクトイド糸球体症 (Immunotactoid glomerulopathy, ITG) や腎アミロイドーシスとの質量解析比較などを提示した。DNAJB9 はその立体構造が未解析でかつ AlphaFold を用いた構造予測においても再現値が低いことから、TrRosetta 法による構造予測と特異的な結合分子の in silico docking を行った。Recombinant DNAJB9 とターゲット分子の Affinity を ELISA 系で確認すると、対照分子と比較して有意に Affinity が高く、in silico 解析との整合性を確認できた。




2022 年 4 月 14 日～16 日に第 111 回日本病理学会総会が神戸国際会議場で、神戸大学大学院医学研究科病理学講座病理学分野教授 横崎 宏会長の主催で開催されました。腎病理に関しては、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、兵庫県立西宮病院病理診断科 岡一雅先生の座長の元、5 名の先生が近年のトピックスについて講演されました。

(担当 名和田彩 川西邦夫)



「膜性腎症の自己抗体と病態」  
名古屋大学医学部附属病院腎臓内科  
秋山真一先生

近年、膜性腎症 (MN) の自己抗体を指標にした疾患分類の再定義、分子病態の解明、新規診断法の開発が進んでいる。MN の自己抗体の測定法・予後予測に関して検討を行った。Euroimmun 社製 anti-PLA2R IgG ELISA kit を採用し、当科では <5RU/ml を陰性として評価した。PLA2R 関連 MN での PLA2R 抗体濃度は蛋白尿に先行して変動し、MN の病理診断前に抗 PLA2R 抗体が検出された患者の 44% は診断の 1 年以上前から抗体を有し、自己抗体測定は発症及び予後予測に有用であることが明らかになった (Akiyama S, et al. F1000Res. 2019, Burbelo PD, et al. J Am Soc Nephrol. 2020)。KDIGO2021 ガイドラインでは MN のリスク評価に新たに PLA2R 抗体濃度を採用した。一方、日本人では PLA2R 陰性 MN も多く、今後、PLA2R 陽性 MN での抗体価と予後予測・陰性 MN での抗原解明に関して更なる臨床データの蓄積が必要である。



「Lupus 腎炎：内皮細胞障害と足細胞障害の意義」  
産業医科大学医学部第 1 病理学  
名和田 彩先生

高度の蛋白尿を呈した III/IV 型 LN・V 型 LN 症例に対し、IHC、real-time RT-PCR を用いた mRNA 発現、EM で糸球体における足細胞・内皮細胞障害について検討した。結果、III/IV 型 LN では、IHC にて内皮細胞マーカー (CD31) 発現の低下、EM にて内皮細胞障害所見が認められ、障害部を被覆する上皮細胞の足突起のみが消失、内皮細胞障害による二次的な足細胞障害の可能性を示した。V 型 LN では内皮細胞障害は乏しく、足細胞マーカーの IHC・mRNA 発現の低下、EM 所見より、足細胞障害が高度の蛋白尿を惹起することを報告した (Nawata, et al. Histopathology. 2018)。当科の III/IV 型 LN 157 例の検討でも TMA 所見を伴う LN が 52 週の予後不良因子であり、III/IV 型の LN では、その病態の進展に内皮細胞障害が重要な役割を示していると推察された。

## 腎生検病理診断コンサルテーション・アンド・レビュー

於 第 65 回日本腎臓学会総会

## 第 65 回日本腎臓学会総会ワークショップ 7

## 「腎生検病理診断コンサルテーション・アンド・レビュー」報告

聖マリアナ医科大学 小池淳樹

2022年6月10日～12日の日程で、神戸市で開催された第65回日本腎臓学会総会において、恒例の「腎生検病理診断コンサルテーション・アンド・レビュー（腎生検コンサル）」がワークショップ7として企画されました。腎生検コンサルは、2004年に宇都宮市で開催された第47回日本腎臓学会総会で第1回目が行われ、以後、毎回企画され、今回で19回目を数えます。

腎生検コンサルはレビュー講演としての教育講演と症例検討からなり、今年を含め、最近の3回は、教育講演の内容として腎生検に用いられる検査技術に関する話題を取り上げています。一昨年は「パラフィン切片を用いた蛍光抗体法検査」、昨年は「質量分析法」でした。症例検討は、2021年12月から2022年1月にかけて、日本腎臓学会会員から症例を募集し、応募症例の中から適切な症例を選定し、症例検討を行っています。最近の応募症例数は4～10例前後で推移しており、その中から2～3例について、腎生検コンサルで発表しています。症例検討では、応募症例の臨床経過のプレゼンテーションの後、病理コメンテータによる腎生検病理診断の解説を行います。病理コメンテータは新進気鋭の腎病理学者に依頼しており、毎回、詳細な病理所見の抽出とその解釈が披露されます。

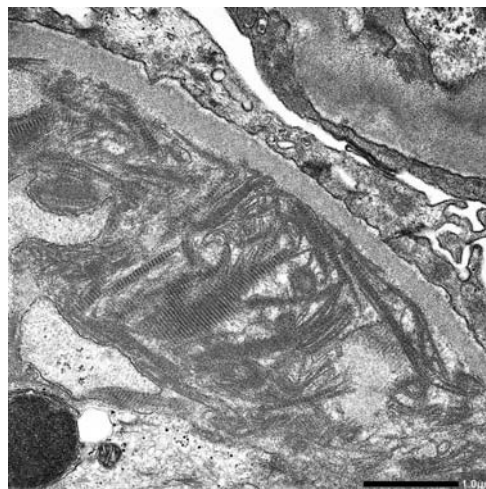
今回はレビュー講演として昭和大学電子顕微鏡室高木孝士先生による「腎生検における電子顕微鏡検査の役割：臨床所見と病理像の関係を理解する」と題して、腎生検の際の電子顕微鏡検体の取り扱い方法から観察のポイントに関する解説がありました。高木先生が示された多くの電顕写真は、これまで私たちが見たこともないような美しい電子顕微鏡写真を見せて頂き、検体のプロセスの重要性を認識することができました。症例検討では3例の症例が検討されました。学会抄録集に掲載された順（発表順と同じ）に症例1：京都大学石田万菜先生、症例2：紀南病院楠部万莉先生、症例3：大阪府済生会茨木病院小野谷爽音先生に症例をご提示頂き、病理コメンテータとして、症例1：東京山手メディカルセンター遠藤陽子先生、症例2：京都府立医科大学渡邊仁先生、症例3：産業医科大学第2病理学教室片渕瑛介先生に解説をお願いしました。

今回の症例検討では、レビュー講演の内容を踏まえ、電顕的に特異な沈着所見が認められた症例が選定されました。症例1では質量分析による沈着物の性質についての追加検索がなされ、その内容を含めた解説、症例2では尿細管基底膜に見られた沈着物の解釈についての解説、症例3ではアルコール症の沈着型糸球体病変についての詳細な解説が示され、日本腎臓学会会員、特に若手腎臓病理医にはとても有意義な企画であったと思います。

### 症例 1 横紋様線維性構造の高電子密度物質沈着による膜性増殖性糸球体腎炎の一例

東京山手メディカルセンター 遠藤陽子

【症例】心房細動でリクシアナ内服中の77歳男性。1ヶ月前より両下肢浮腫が出現、尿蛋白2+、潜血3+あり、腎生検が行われた。既往に前立腺癌（手術のみ）、家族歴に腎疾患無し。クレアチニン正常、免疫グロブリンや補体、自己抗体、クリオグロブリン、クリオフィブリノゲン、BJ蛋白陰性。FLCは $\kappa/\lambda$ 比2.06。CTで腎臓の大きさは正常。骨髄穿刺はMild MDS。【腎生検と追加した検査】光顕：糸球体26個のうち、全節性硬化1-2個。ほとんどの糸球体でメサンギウム基質と細胞の増多、基底膜の二重化を認め、MPGNの所見であった。ただし、これらの所見は分節性であった。分節性硬化や半月体形成、癒着なし。尿細管間質や動脈の変化も特記することなし。IF：凍結検体では、Fibrinogenは不規則な分布でsubendothelial (+)、IgG (±)、他は陰性。電顕：内皮下腔に周期30nm、幅12nmの縞模様を持つ沈着物を認める（下図）。



また、内皮細胞の腫大とメサンギウム間入を伴う内皮下腔の開大を認める。メサンギウム領域には沈着無し。

糸球体の質量分析では、Fibrinogen の沈着を多く認め、IgG1 のスペクトラが比較的多かった。凍結検体 IF に IgG サブクラスを追加したが、有意な沈着は無かった。パラフィン検体の IF は、IgG はサブクラスも含め陰性であり、Masked IgG 含め IgG 陰性と判断した。IHC で Fibrinogen を染色したところ、内皮下に陽性であった。光顕からの戻し検体で Fibrinogen の免疫電顕を行ったところ、同様の部位に陽性であった。

これらの追加検査より、沈着物は Fibrinogen が陽性、免疫グロブリンや補体は陰性であることを証明できたが、沈着の機序の解明には至らなかった。

【考察】本症例と同様の縞模様の沈着物を内皮下に認める過去の文献を検索したところ、多くは日本からで、7 例の報告を認めた。沈着物に Fibrinogen を僅かでも含む報告を 2 例に認めたが、いずれも IgGk のモノクローナルな沈着を伴っており、本症例とは病態が異なることが示唆される。本症例は免疫グロブリンや補体が陰性であり immune complex 型腎炎は考えにくい。内皮下腔の開大や内皮細胞腫大など、内皮障害を示唆する所見もあり、内皮細胞障害に関連した fibrinogen の沈着する病態を考えている。

今回、非常に稀な沈着物の解析に関わる機会を与您にいただき、小池先生や清水先生、腎病理協会の先生方に変な感謝しております。発表の後に、複数の先生方から貴重なご意見やご質問を頂きました。引き続きご指導いただけましたら、幸いに存じます。

## 症例 2 高度な間質性腎炎と高電子密度沈着物を認めた低補体血症の高齢男性の一例

京都府立医科大学病理診断科 渡邊 仁

【臨床経過】症例は 80 代男性。既往歴は、胆のう摘出術、緑内障（悪性腫瘍の既往なし）。近医にて高血圧で加療中に腎機能悪化、ネフローゼ症候群を呈した。自覚症状は口渇と軽い浮腫のみ。血液検査で ANA, ss-DNA いずれも高値、IgG 2412 mg/dL, IgG4 184 mg/dL, 補体低下を認めた。尿蛋白は定性で 3+, TP/Cre は 4.4g/gCre、顆粒円柱も認めた。またβ2 マイクログロブリン、N-GAL 高値を認めた。入院第二病日に腎生検を施行した。

【病理所見】皮質 19mm, 髓質 7mm。糸球体は 15 個観察され、うち全硬化糸球体は 7 個。Focal, segmental に係蹄の虚脱を認め、diffuse, global に bubble, spike を認める。内皮の腫大による管内細胞増多を認める。メサンギウム増殖を一部に認める。

間質では、皮質を主体にびまん性の炎症細胞浸潤を認める。炎症細胞は形質細胞・リンパ球が主体で、好酸球もみられる。尿細管炎、血管炎は乏しい。間質はびまん性に線維化を示し、一部で花筵状ともとれる線維化がみられる。MT 染色で尿細管上皮下に線状の沈着を認める。免疫組織化学的に、IgG 陽性細胞に占める IgG4 陽性細胞の割合は 39% である。

Frozen IF では、硬化糸球体のため糸球体の免疫形質は明らかでないが、IgG, C1q が TBM に陽性を示す。一方 paraffin IF では IgG, C1q の TBM や GBM への沈着ははっきりしない。

電顕では、高電子密度沈着物を係蹄上皮下、内皮下、メサンギウム領域、尿細管上皮下および尿細管基底膜内に認める。Hump はみられない。

【鑑別】膜性変化を伴う管内増殖性糸球体腎炎と間質炎とを一元的に説明できるものとして、Lupus 腎炎、感染関連腎炎、シェーグレン症候群、IgG4 関連疾患が鑑別にあがる。このほか間質性腎炎と補体低下を示すものとして idiopathic hypocomplementemic TIN が考慮される。

シェーグレン症候群や IgG4 関連疾患で TBM への IgG, C3 の沈着の報告はあるが、本症例では C1q の沈着がしっかりあり、合致しない。Idiopathic hypocomplementemic TIN は症例数が少なく、糸球体病変の報告は確認できない。本症例では hump がみられず、感染関連腎炎にも合致しない。

【考察】以上から、ループス腎炎が最も考えられるが、IF でフルハウスパターンは得られておらず、臨床的にも SLE とは言えない。ただし、臨床的に SLE とは言えないが病理組織学的に“lupus-like features” (注)を呈するものが知られており、Lupus like nephritis, Renal-limited lupus nephropathy, Non-lupus full-house nephropathy などと呼ばれ、本症例もこれに合致すると考えられる。

フロアからは、臨床的に SLE と診断できない状況で腎組織に“lupus-like features”が見られたとして、治療はどのように行ったのか、必ずしも診断名をつける必要はないのではないかと、といった意見や、paraffin IF の感度に関する質問などをいただき、活発な議論が行われた。

最後に、今回の発表に当たりご指導賜りました小池淳樹先生、益澤尚子先生、症例を提供して下さった辻隆裕先生、橋本整司先生、楠部万莉先生に厚く御礼申し上げます。

(注) “full house positive”, “糸球体外に IgG and/or C1q が沈着する”など。



**症例 3 糸球体および尿細管基底膜に細顆粒状沈着物を認めたアルコール依存症、ネフローゼ症候群の一例**  
 産業医科大学第2病理学教室 片瀧瑛介

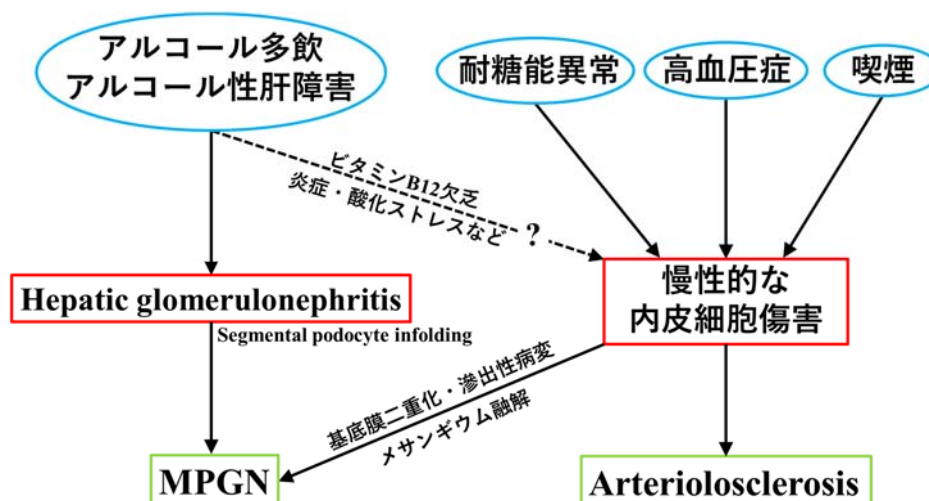
【病歴】医療機関への受診歴のないアルコール依存症の52歳男性。ネフローゼ症候群を呈し、腎生検がなされ、Podocytic infolding glomerulopathy (PIG)が疑われた。

【腎生検所見および考察】

全節性的メサンギウム細胞増多・基質の増加、基底膜の二重化、メサンギウム間入に加えて、滲出性病変、メサンギウム融解、内皮下腔の開大や細小動脈の内皮の腫大、内皮下浮腫、泡沫状の硝子様変化が見られ、MPGN型糸球体腎炎と内皮細胞傷害の像を認めた。蛍光抗体法ではIgAが糸球体係蹄に沿って顆粒状に沈着し、電顕では基底膜が不規則に肥厚し、膜内にはElectron dense deposits (EDD)があり、上皮の陥入像を部分的に認めた。メサンギウム領域では基質増加とcell debrisが見られた。アルコール依存症・肝障害があり、IgA優位の糸球体沈着がある事から、Hepatic glomerulonephritis (肝疾患による二次性IgA腎症)と診断した。

Hepatic glomerulonephritisは肝疾患を有する患者の9.1%で起こり、肝硬変で多いが、慢性肝炎でも起こりうる。多くは無症候性だが、血尿・蛋白尿(1%)やネフローゼ症候群(0.3 - 1.6%)も来しうる。組織型は主にメサンギウム増殖型、MPGN型で、IgAの沈着は初期にはメサンギウムに見られるが、慢性期には減少し、電顕で基底膜内に少量のEDDを認めるのみとなる。基底膜の不整/肥厚、上皮細胞の陥入像、メサンギウムのcell debrisなどの糸球体の変性所見も観察される。Hepatic glomerulonephritisの発症機序はアルコール摂取に伴う酸化ストレスやエンドトキシンによる炎症及び肝障害に伴うIgAクリアランスの低下とされている。動物実験では、アルコール多飲が内皮細胞傷害をきたすことが示唆されている。本例の内皮細胞傷害は、未治療の高血圧症、喫煙(プリンクマン指数600-900)、耐糖能異常とともに、アルコール多飲が関与し、慢性的な傷害を来したと推察された。

以上、Hepatic glomerulonephritisおよび慢性的な内皮細胞傷害によってMPGN型糸球体腎炎を呈したと考えた。本例の足細胞陥入は部分的で、Hepatic glomerulonephritisの一所見であると思われる。



今回 Hepatic glomerulonephritis の症例を初めて経験させて頂きました。本症例を通して、今後腎生検を診ていく上で糧となる様々なことを学ぶことが出来ました。

このような機会を与えて下さった小池先生、そしてご指導いただいた上杉先生にこの場をお借りして、御礼申し上げます。本当にありがとうございました。

## 2022 年日本腎臓学会学術総会報告

## 学術委員が聴講してきました！

## シンポジウム 9

## 系統的腎病理教育シリーズ 3:

## 「糸球体メサンギウム障害を考える」



## 総会長特別企画

## IgG4 関連疾患(RD)・IgG4 関連腎臓病(RKD)

## 最新の理解

司会:川野 充弘 先生(金沢大学リウマチ・膠原病内科)

司会:林 宏樹 先生(藤田医科大学腎臓内科学)

## AM2-1 IgG4 関連疾患における特異な T 細胞について

演者:前原 隆 先生

(九州大学大学院歯学研究院 口腔顎顔面病態学講座  
顎顔面腫瘍制御学分野)

## AM2-2 IgG4 関連腎臓病の病理組織像

演者:原 重雄 先生(神戸市立医療センター中央市民病院)

## AM2-3 実臨床からみた IgG4 関連腎臓病の治療

演者:佐伯 敬子 先生(長岡赤十字病院内科)

## AM2-4 IgG4 関連腎臓病の診断困難例とその鑑別疾患

演者:原 怜史 先生

(金沢大学医薬保健研究域医学系医学教育研究センター)

腎病理 CME 系統的腎病理教育シリーズとして、糸球体を構成する 3 種類の細胞に対し、「内皮細胞障害を考える」(2020 年)→「係蹄上皮細胞障害を考える」(2021 年)からの今回、3 部作の総仕上げとなった企画です。

## 「メサンギウム障害の機序と臨床所見、臨床背景」

慶應義塾大学保健管理センター 畔上彦彦先生

メサンギウム障害によって生じる 3 つの病態、(1)融解「なくなる」、(2)蓄積・沈着「たまる」、(3)炎症・増殖「ふえる」について、それぞれの機序や特徴を概説。(1)融解は、内皮細胞障害からくる間接障害が主である。(2)蓄積・沈着ではアミロイド沈着についての最新の話題、(3)炎症・増殖では、IgA 沈着症と IgA 腎症の違いより別の分子が炎症の引き金になっている可能性について考察された。

## 「メサンギウム障害の基本的な捉え方・典型的所見と考え方」

福島県立医科大学基礎病理学講座 田中瑞子先生

メサンギウム増殖(メサンギウム細胞増多、メサンギウム基質増加)、メサンギウム融解、陥入、結節形成など、その定義と評価の仕方を再確認。たくさんきれいな画像提示と慎重な観察方法の解説が印象的でした。

## 「メサンギウム障害の組織学的鑑別と鑑別疾患」

兵庫県立西宮病院病理診断科 岡一雅先生

メサンギウム細胞の障害ではなく、内皮細胞障害/過剰濾過により生じるメサンギウム障害について、組織像が提示された。糸球体に認められる滲出性病変/Segmental hyalinosis は、脂肪滴を有して不均一なことも多く、長期間残存する。腎機能低下、高血圧、肥満、耐糖能異常、妊娠高血圧症などが成因となる。巣状糸球体硬化症(NOS)との鑑別が困難である。岡先生らしいシャープな講演でした。

## 「メサンギウムの細胞間相互関連や最近の知見、トピックス」

札幌医科大学医学部病理診断学 藤田裕美先生

メサンギウム細胞「mesos」+「angium」(1933 年)の歴史から始まり、2020 年にメサンギウム細胞が間葉系ストローマ細胞由来であることが明らかとなった。メサンギウム細胞の発生・発達には周囲の細胞とのクロストークが必要であり、メサンギウム細胞と内皮細胞、メサンギウム細胞と足細胞のクロストークの知見をレビュー。さらに、シングルセル RNA seq 解析により、メサンギウム特異的マーカーの発見など新規知見が紹介された。

遠藤 知美 先生 執筆

IgG4RD は本邦で 2001 年に発見された疾患で、2011 年に世界に先駆けて IgG4RD 包括診断基準が作成され、近年、同診断基準が改訂された。新しい IgG4RKD の診断基準(2020)及び IgG4RD ACR/EULAR criteria(2019)は日本腎臓学会 IgG4-RKD WG の検討ではいずれも感度、特異度とも 90%以上と良好であった。IgG4-RKD の mimicker としては、ANCA 関連血管炎や多中心性 Castleman 病等の多疾患が挙げられ、Exclusion criteria 等を用いた十分な鑑別診断が必要である。また、血清 IgG4 値正常の IgG4-RD も報告されている(原怜史先生)。IgG4-RKD の腎病理所見の特徴として、病変の境界が非常に明瞭、被膜外への炎症細胞浸潤、間質の硬化性線維化、多数の形質細胞浸潤と好酸球の混在が挙げられた。他の間質性腎炎と異なる特徴として、PAM では好銀線維のパターンが一定方向に流れるような配列であること、IgG subclass の免疫染色では他疾患は IgG1 優位に対し、IgG4RKD では IgG4 優位と IgG1 優位の症例があることが挙げられた。IgG4-RKD には膜性腎症の合併が時に見られるが、PLA2R が基本的に陰性であることが鑑別点である。(原 重雄先生) 病因に関しては、IgG4-RD の顎下腺組織でのシングルセル解析で、Cytotoxic T cell と CD19 陽性 B 細胞が接触し、またリンパ節において IL-10 を強く発現する濾胞ヘルパー T 細胞も認められ、T-B 連関が示唆された(前原 隆先生)。IgG4-RD の標準治療は現在では副腎皮質ステロイド薬であるが、CD20、CD19 などの分子標的療法の治験が行われており、今後の発展が期待される(佐伯 敬子先生)。

名和田 彩 先生 執筆



第 65 回日本腎臓学会学術総会は、神戸大学西慎一教授の御指導の下、神戸コンベンションセンターで、ハイブリッド方式で開催されました。様々な興味深い発表があり、腎病理の分野も御多分に漏れず、非常に興味深い内容が目白押しでした。その中でも選りすぐりの発表を学術委員会の 4 人の先生方が要旨をまとめてくださり、僭越ながら私が編集させて頂きました。

とても興味深く、読み応えのある報告だと思えます。御一読頂ければ幸甚に存じます。

大橋 温

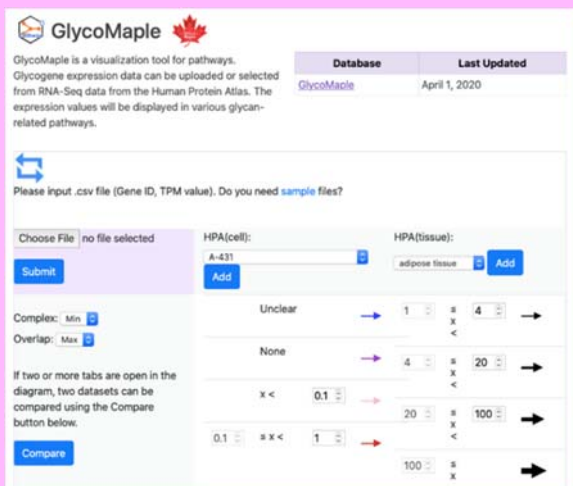
シンポジウム7「糖鎖生物学と腎臓」

- 司会：向山 政志 先生（熊本大学腎臓内科学）  
 岡田 浩一 先生（埼玉医科大学腎臓内科）
1. 新規バイオマーカーの確立を目指した透析腎癌の包括的糖鎖解析  
 川西 邦夫（筑波大学医学医療系実験病理学）
  2. 糖鎖バイオマーカーの開発  
 門松 健治 先生（名古屋大学大学院医学系研究科/糖鎖生命コア研究所）
  3. 糖鎖代謝経路の可視化と糖鎖構造推定を可能にする GlycoMaple の開発とその利用  
 藤田 盛久 先生（東海国立大学機構・岐阜大学・糖鎖生命コア研究所）
  4. 腎機能に関連した非硫酸化 HNK-1 糖鎖の発現解析および腎機能障害マーカーへの展開  
 森瀬 譲二 先生（京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻）
  5. 尿レクチンアレイの臨床応用  
 和田 淳 先生（岡山大学腎・免疫・内分泌代謝内科学）

糖鎖は核酸・タンパク質と並ぶ生命鎖であるが、その全構造解析はこれまで果たされておらず、糖鎖生物学を牽引してきた我が国がリーダシップを取れる領域でもある。先のロードマップ 2020 において、「ヒューマングライコムプロジェクト」が採択された。今後、腎臓分野においても糖鎖をキーワードとした多分野融合での研究を促進したい（門松先生）。透析患者で増加する腎細胞癌は画像検査が難しく、バイオマーカーが診断に有用である。産総研との共同研究により、糖タンパク質を重酸素でマーキングする (isotope-coded glycosylation site-specific tagging (IGOT) 法による解析と、糖タンパク質を糖鎖ごと質量解析する技術 (Glycan heterogeneity-based Relational Identification of Glycopeptide signals on Elution profile, Glyco-RIDGE) により、マーカー候補となりうる糖タンパク質を複数発見した (川西)。

糖鎖構造解析には、専門技術が必要となるため、糖鎖修飾に関わる酵素の遺伝子発現情報から糖鎖構造を予測できれば大変有益である。約 950 の糖鎖関連遺伝子の発現情報から糖鎖構造予測を行うと、質量分析やレクチンによるグライコムクス解析の結果とよく相関することがわかった。公開している「GlycoMaple」では、Human Protein Atlas のヒト由来 64 細胞株および 37 組織の遺伝子発現情報から糖鎖合成経路の推定が可能である (藤田先生)。

会場で最も質問が多かった、GlycoMaple (<https://glycosmos.org/glycomaple/index>) のトップページ (藤田先生より許可をいただき転載) :



糖尿病患者の予後予測法や腎臓病の診断法の確立を目的とする「U-CARE 研究」では、レクチンアレイを用いて尿中糖鎖を定量化することにより、2 型糖尿病患者の腎イベントや心血管イベントで特異的に上昇する糖鎖を見出した。また IgA 腎症患者においても診断能のあるレクチンを発見している (和田先生)。神経系特異的に発現し脳高次機能形成に関与する糖鎖 HNK-1 (human natural killer-1) は、マウス腎臓においてはグルクロン酸に硫酸基を転移する硫酸基転移酵素 HNK-1ST が発現しないため、非硫酸化 HNK-1 糖鎖 (non-sulfated HNK-1; nsHNK-1) が発現する。腎機能障害モデルの検討では、近位尿細管障害との関連が示され、尿中 nsHNK-1 には新規腎機能評価マーカーとしての可能性がある (森瀬先生)。

川西 邦夫 先生 執筆

ワークショップ 2

「病理形態から展望する

COVID-19 感染症に関連する腎障害」

司会：小池 淳樹先生 (聖マリアンナ医科大学病理学 (診断病理分野))

司会：清水 章先生 (日本医科大学解析人体病理学)

WS2-1 形態から迫るオーバービュー

演者：原 重雄 先生 (神戸市立医療センター中央市民病院)

WS2-2 コロナ関連腎障害の病理像-アンケート調査より

演者：北村 博司 先生 (日本腎病理協会企画委員会)

WS2-3 COVID-19 感染により死亡した 15 例の postmortem kidney pathology

演者：上杉 憲子 先生 (福岡大学 医 病理)

WS2-4: SARS-CoV-2 ワクチン関連 IgA 腎症

演者：岩崎 沙理 先生 (市立札幌病院病理診断科)

WS2-5: COVID-19 ワクチンと ANCA 関連腎炎

演者：難波 倫子 先生 (大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科)

新規感染症にともなう腎障害は急性期、慢性期、そしてワクチン接種後に大別される。急性期腎障害は急性尿細管障害に加えて collapsing FSGS などのポドサイト障害、(腎限局性、全身性)TMA、感染関連腎炎などを示す。このうち collapsing FSGS は APOL1 high risk variant をもつ African descent に多くみられる。慢性期腎障害 (long COVID) は感染にともなう併存疾患による腎障害の顕在化とウイルスによる直接的/間接的な障害が推定されている。一方で SARS-CoV-2 の腎組織へ感染には相反する報告があり、かつウイルス粒子は電顕では multivesicular body などと類似するため、その存在の証明は容易ではない (原 重雄 先生)。日本腎病理協会企画委員会の主導したアンケート調査では感染例 (5 例)、剖検例 (7 例) に尿細管間質障害を認めた (北村 博司 先生)。これらを含む死後 needle biopsy 15 例では、全例に急性尿細管壊死を認め、高度の循環障害などによると推測された。また、myoglobin cast nephropathy をしばしば認めた (上杉 憲子 先生)。また、ワクチン接種後の腎障害は 45 例報告され、IgA 腎症が最多 (18 例) で、以下 ANCA 関連血管炎、微小変化型ネフローゼ症候群、および膜性腎症であった。海外では微小変化型ネフローゼ症候群が多いことやや乖離を認めた。IgA 腎症では 2 日以内に肉眼的血尿を認めるのに対し、ANCA 関連血管炎では 2 週間以上の経過で発症/再発した (北村 博司 先生)。IgA 腎症では、速やかに肉眼的血尿を示すことから免疫記憶および mRNA の担体である lipid nanoparticle による免疫賦活化の関与が推定された (岩崎 沙理 先生)。ワクチン接種後の ANCA 関連血管炎の腎予後は Berden らの組織分類、Brix らの ANCA 腎リスクスコアに矛盾しないものであった (難波 倫子 先生)。

眞部 俊 先生 執筆

## 第 17 回腎病理夏の学校の御報告

令和 4 年 9 月 3 日 (土曜日) に「第 17 回腎病理夏の学校」を開校させて頂き、とても活発な夏の学校になったことをご報告させていただきます。

第 17 回腎病理夏の学校は、講義のみ 101 名、講義と実習 99 名の先生方が受講され、協会世話人や顧問の先生方を中心とした 22 名の講師、チューター、監督チューターで講習を行いました。皆様、大変お疲れ様でした。

腎病理夏の学校は、「腎生検病理診断の標準化と質の向上」を目的に、2005 年に第 1 回 (信州大学 重松秀一校長) が開催され、2020 年はコロナ禍で休校になりましたが、それ以外には毎年開校され今年で 17 回目を迎えました。日本腎病理協会の重要な活動の一つとして、日本腎臓学会との共催で開校させて頂いています。例年是对面で受講生は 100 名ほどでしたが、昨年度と今回は完全 web 開催の利点を活かし、多くの受講生に参加して頂きました。

第 17 回腎病理夏の学校は、zoom meeting を用いて完全 web で開校致しました。昨年度の中山敏幸校長 (産業医科大学第二病理学) 開校の第 16 回に引き続き完全 web 開催の 2 回目での講義および実習になりました。朝の 8:55 の開校の挨拶に始まり、講義のみの受講生は 13:00 まで、講義と実習の受講生は 18:00 までの過密スケジュールとなりましたが、とても盛り多い夏の学校になったこと皆様に感謝申し上げますとともに、ご報告させていただきます。

午前中の講義は 1 時限が 35 分間で、休みなしの 4 時限まで行われました。講義①は市立大津市民病院 病理診断科 益澤尚子先生の「腎生検標本の取り扱い方」で、「お行儀よく」検体は並べて包埋することや、「は・ひ・ふ・へ・ほ～」を合言葉に腎生検検体の処理は注意して行うなど楽しく勉強致しました。講義②は神戸市立医療センター中央市民病院 病理診断科 原重雄先生の「腎生検光顕診断の見方・考え方、-引き出しを増やすために-」としまして、日常腎生検病理診断でのまぎらわしい糸球体病変 23 個、尿細管間質・血管病変 9 個の、“あるある”質問に答える形式の実践的な内容の講義で、腎病理の引き出しをとても増して頂きました。講義③は順天堂大学医学部附属浦安病院 病理診断科 富田茂樹先生の「診断につながる免疫染色 (蛍光抗体法を含む) の見方・考え方」で、腎臓の構造の把握、日常腎生検に役立つ蛍光染色に加え、鑑別診断に役立つ蛍光染色や“確定診断の決め手になる蛍光染色”などを学習しました。講義④は聖マリアンナ医科大学 病理学 小池淳樹先生の「電顕の見方・考え方」で、糸球体から尿細管間質の正常から異常の電顕所見に加え、電顕で定義されている MCNS, MN, DDD, Fibrillary GN, Immunotactoid GP, Lipoprotein GP などは電顕報告書に診断名を記載できるが、それ以外は電顕組織形態診断名をつけることなどを学習しました。なぜ小池先生は係蹄上皮細胞の“脚突起”にこだわりのあるのかをお聞きしたかったです。

続いて、山口病理組織研究所 山口裕先生から「尿細管間質病変 - 最近の話題を含めて -」と題する講演 40 分、質疑応答 10 分の特別講演を頂きました。山口先生から提唱されましたミトコンドリア腎症の GSEC や糖尿病の PTBMIL のお話しを直接拝聴でき、髓放線部、皮質迷路、腎被膜下、髓質での腎病変の特徴、尿細管間質炎、軽鎖円柱腎症、軽鎖近位尿細管症、抗凝固薬関連腎症、髓質部の尿細管間質病変や、腎機能と尿細管間質病変など広く深く尿細管間質病変について勉強することが出来ました。

講義のみの受講生はここまででしたが、講義と実習の受講生には 35 分ほどのお昼休みの後に 6 テーマの実習が行われました。

実習前に実習で使用する症例のバーチャルスライドが配布され、当日は実習内容の講義はなく、事前のオンデマンドで実習内容を勉強し、バーチャルスライドを予習し、グループ担当者 (チューター) への事前の質問も受けられ、受講者と実習のチューターとの良好なコミュニケーションが構築される工夫がなされていました。

実習講義のオンデマンドとバーチャルスライド症例の準備は 実習テーマ① ネフローゼ症候群 (FSGS) は日本医科大学 解析人体病理学 清水章が、実習テーマ② 急性腎炎症候群 (感染関連腎炎) は NPO 法人北海道腎病理センター 小川弥生先生が、実習テーマ③ 慢性腎炎症候群 (IgA 腎症) は慶応義塾大学医学部 電子顕微鏡研究室 橋口明典先生が、実習テーマ④ 膜性増殖性糸球体腎炎・C3 腎症・血栓性微小血管症は日本医科大学 統御機構診断病理学 大橋隆治先生が、実習テーマ⑤ 膠原病関連腎疾患 (ループス腎炎) は札幌徳洲会病院 病理診断科 柳内充先生が、実習テーマ⑥ M 蛋白関連腎疾患 (amyloidosis, LCPT, 骨髄腫腎) は福岡大学医学部 病理学 上杉憲子先生が担当されました。実習症例は、テーマ 1 は 6 症例、テーマ 2 は 2 症例、テーマ 3 は 2 症例、テーマ 4 は 2 症例、テーマ 5 は 2 症例、テーマ 6 は 4 症例がバーチャルスライドとして準備され、事前に観察のもと実習が行われました。1 グループ 5-6 人の小グループで 18 グループに分かれ、1 時限 40 分で 6 つのテーマの実習が行われました。チューターは 18 人で、1 人のチューターが 1 つのグループを受け持ち、4 人の監督チューターが各グループを回って監督する体制での実習で、実際の症例を用いて熱いディスカッションが繰り広げられました。

とても過密なスケジュールで、当日多少の変動はありましたが、皆様のおかげ様を以って、講義と実習はほぼスケジュール通りに終了することができました。誠にありがとうございました。

本学校では、まず事前に全参加者にハンドアウトが送付され、実習の参加者には 8 月 10 日から 9 月 2 日まで視聴可能な 6 つの実習テーマの講義が事前オンデマンドとして配信されました。また、当日のグループ学習の準備として、実習症例のバーチャルスライド (USB) が送付され、事前の予習のもと、当日はチューターの腎病理医と受講生で、

初歩的なものから実践専門的な質問も飛び交いながら、活発なディスカッションが行われました。当日配信された特別講義含む5つの講義は、講義と実習の受講生には事後オンデマンドとして、9月30日まで視聴が可能で、質問も受け付けられ、実習チューターに対応して頂きました。

受講生からのアンケートでは、回答くださった受講生の皆さんからは、午前中の講義はとても満足と少し満足とで >80%を超えています。また、午後の実習につきましては、少し物足りない 11.1%, 普通 11.1%, 少し満足 55.6%, とても満足 22.2%の結果で、webでの実習の難しさを実感しました。実習に関しての自由記載には、実習のグループは初心者、中級者やエキスパートのレベル別のグループに分ける、臨床医と病理医のグループに分ける、小児科医と内科医で扱う疾患を変える、時間が短く2日間での講習が望ましい、症例数にばらつきがあり症例数が多すぎるテーマもあった、受講者が希望するチューターを選択するなどの意見があり、次回の夏の学校への課題も見えてきました。実習受講者へのオンデマンド実習講義の事前配信はとても満足と少し満足とで >80%を超えており、真剣に夏の学校に取り組んで頂いている結果と嬉しく思いました。Web開催については、子育て中、急なお子様の発熱、地方在住、お子様連れの先生などからは、とても良かったとのご意見を頂きました。対面が復活した後にも、対面だけで良いとのご意見はごく少数で、>90%の先生は講義はオンラインもしくは対面とオンラインのハイブリッドが良く、驚くことに33.3%の先生は対面が可能になった後も実習もオンライン参加が良いとのご意見を頂いています。今後の夏の学校の講習方法についての検討を続ける必要性を実感しました。

第17回腎病理夏の学校で、少しでも多くの方が腎病理に興味を持ち、腎病理への知識がより深まり、日常の診療に役立つことを願っております。次年度の第18回腎病理夏の学校の校長先生は慶応義塾大学医学部電子顕微鏡研究室 橋口明典先生です。今からとても楽しみです。

最後になりましたが、「第17回腎病理夏の学校」開催に御協力を頂きました日本腎病理協会、日本腎臓学会の関係者の皆様に心より感謝申し上げます。腎病理領域の発展と皆様のご健康、更なるご活躍を祈念し、結びの言葉とさせていただきます。誠にありがとうございました。

2022年9月  
第17回腎病理夏の学校 校長  
清水章

## 研究会情報

**第20回腎病理カンファレンス:**腎疾患診療に関わる臨床医・病理医を中心とした症例検討および勉強会です。【内容、演者】特別講演 小児IgA腎症の臨床病理学的特徴について 講師：和歌山県立医科大学小児科 島友子先生, その他 症例検討・2題予定しています。

【日時/会場】2022年12月3日(土)午後 / TKP 札幌駅カンファレンスセンター Zoomを用いた hybrid 開催

【詳細】NPO 法人北海道腎病理センター カンファレンスページ  
<https://hrpc20c.peatix.com/>

**重松腎病理カンファレンス:**東海地区を中心に全国から参加いただいている腎病理検討会。4人の腎病理医がコメンテーターを務めてくださいます。【内容】5演題(予定)【日時/会場】2022年12月4日(日) 10:00-16:00/増子記念病院(現地まおよびwebとのハイブリッド開催)

【連絡先】武田朝美 [asamit@nagoya2.jrc.or.jp](mailto:asamit@nagoya2.jrc.or.jp)

**血管炎セミナー(血管炎をもっと知ろう ver.8) -専門でなくても血管炎を診断するために-**【内容/演者】講演1:皮膚からわかる血管炎/川上民裕, 講演2:難聴・中耳炎は血管炎の始まりか?/吉田尚弘, 司会/湯村和子

【日時/会場】2022年11月29日(火)19:00-20:30/ Web開催。

【連絡先】一般社団法人 腎臓血管加齢医療研究機構

[https://www.rokiva.jp/seminars#h.508405c51b509dd2\\_3](https://www.rokiva.jp/seminars#h.508405c51b509dd2_3)

表紙上・萩のお写真は、協会顧問の浜口欣一先生からご提供いただきました。

世話人代表 清水章

学術委員会

小川弥生、田中瑞子、辻隆裕、大橋温、

名和田彩、遠藤知美、川西邦夫、眞部俊、伊吹英美



<http://plaza.umin.ac.jp/~arps/index.html>